

Universidade Federal de Juiz de Fora

Pós-Graduação em Química

Doutorado em Química

Taís Arthur Corrêa

**Planejamento, Síntese e Avaliação Imunossupressora
e Anti-inflamatória de Derivados Antraquinônicos**

Juiz de Fora

2014

Universidade Federal de Juiz de Fora

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química



Planejamento, Síntese e Avaliação Imunossupressora e Anti-inflamatória de Derivados Antraquinônicos

Taís Arthur Corrêa

Orientador: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Química.

Juiz de Fora

2014

Corrêa, Taís Arthur.

Planejamento, Síntese e Avaliação Imunossupressora e Anti-inflamatória de Derivados Antraquinônicos / Taís Arthur Corrêa.
-- 2014.

236 f. : il.

Orientador: Mauro Vieira de Almeida

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2014.

1. derivados antraquinônicos. 2. mitoxantrona. 3. imunossupressor. 4. esclerose múltipla. I. Almeida, Mauro Vieira de, orient. II. Título.



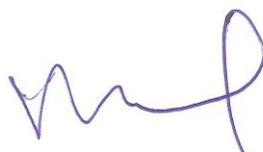
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

UFJF
Programa de
Pós-Graduação
em Química

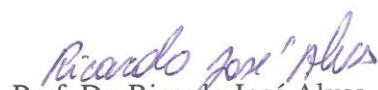
A presente tese, intitulada “**Planejamento, Síntese e Avaliação Imunossupressora e Anti-inflamatória de Derivados Antraquinônicos**”, de autoria de **Taís Arthur Corrêa**, submetida à Comissão Examinadora abaixo assinada, foi aprovada para obtenção do grau de **DOUTORA EM QUÍMICA** em 31 de janeiro de 2014.

Juiz de Fora, 31 de janeiro de 2014.


Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof. Dr. Richard Michael Grazul
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof. Dr. Marcelo Siqueira Valle
Universidade Federal de São João del-Rei


Prof. Dr. Ricardo José Alves
Universidade Federal de Minas Gerais


Prof. Dr. Adilson David da Silva
Universidade Federal de Juiz de Fora

*Dedico este trabalho à minha mãe Aparecida e meus avós
Terezinha e Jésus que sempre estiveram ao meu lado, me
dando força e suporte para seguir em frente.*

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos
de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que
parecia impossível.”*

Charles Chaplin

*"Sonhe com o que você quiser. Vá para onde você queira ir.
Seja o que você quer ser, porque você possui apenas uma vida
e nela só temos uma chance de fazer aquilo que queremos.
Tenha felicidade bastante para fazê-la doce. Dificuldades
para fazê-la forte. Tristeza para fazê-la humana. E
esperança suficiente para fazê-la feliz."*

Clarice Lispector

Agradecimentos

Primeiramente a Deus por ter me dado forças para alcançar essa vitória e realizar este grande sonho.

Agradeço ao professor Mauro Vieira de Almeida pelo seu apoio, incentivo e paciência. Por ter confiado no meu potencial e estar ao meu lado como professor e orientador. Muito obrigada pelos ensinamentos.

À secretária Simone pela sua amizade, por sempre estar disposta a ajudar e resolver os problemas. Aos demais funcionários do Departamento de Química por serem tão amigos e sempre estarem prontos a ajudar.

Aos professores Dr. Adilson David da Silva, Dr. Richard M. Grazul e Dr. Marcus V. Nora de Souza pelas contribuições feitas no exame de qualificação deste trabalho.

À professora Renata Diniz e sua aluna Gabriela, pela Difração de Raio-X.

Aos professores Dr. Aloísio Benício pelas importantes conversas, conselhos, pela boa vontade e contribuições em minha formação profissional e pessoal. A Prof. Dra. Mara Rúbia Costa Couri pela amizade conquistada durante todo esse tempo, pelos ensinamentos e por sempre estar disposta a ajudar, em todos os momentos. A todos os professores do Departamento de Química pela formação profissional e pessoal.

À Professora do Instituto de Ciências Biológicas da UFJF Dra. Ana Paula Ferreira e aos alunos de pós-doutorado Caio Alves e Sandra Bertelli pela realização dos testes biológicos e por permitirem acompanhar a realização dos mesmos, dando-me a oportunidade aprender parte do trabalho por eles desenvolvido. A Fernanda Newman pela realização dos espectros de massas no ICSN (França).

Aos meus queridos amigos e colegas de trabalho do Lab. 1, João Vítor de Assis e Maurício Frota Saraiva, obrigada pela amizade, pelos momentos de diversão, alegria e companheirismo de sempre. A amiga de todas as horas Elaine Reis pelo apoio, ajuda e amizade sincera. A Joana D'Arc e Gisele Barbosa pelos momentos de alegria e descontração por terem tornando os dias de trabalho bem mais divertidos e por sempre se mostrarem disponíveis em ajudar. Ao Lucas Silva Franco pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho, por sua amizade, e pelos bons momentos descontraídos que vivemos no laboratório.

A Arturene pela grande amizade conquistada, pelos momentos de diversão e confidências. Obrigada pelo companheirismo e amizade sincera. Aos amigos e colegas de trabalho: Luciano, Tatiane, Cristiane, Fernanda, Mariana, Tharcila, Lucas Vinicius, Camila, Balbino, Nelson, Juliana, William, Bianca, Patrícia, Adriane, Ligia, Angelina e a todos os amigos que fiz ao longo desses anos na UFJF, obrigada pela oportunidade de conviver e aprender com vocês.

Agradeço aos meus amigos e familiares pela força, compreensão e apoio. Agradeço em especial a minha mãe Aparecida por ter acreditado em mim e por ter sempre me ajudado sem medir esforços. As minhas irmãs Tamara e Tânia pelo companheirismo, amizade, paciência, compreensão e pelos incentivos.

A CAPES, CNPq e FAPEMIG pelo apoio financeiro.

A todos que, de alguma forma, compartilham dessa conquista.

RESUMO

As antraquinonas constituem uma importante classe de compostos orgânicos, devido a sua ocorrência na natureza e por serem versáteis na preparação de novos compostos bioativos. Tal fato pode ser confirmado pelo grande número de moléculas sintetizadas a cada ano pertencentes a essa classe, dando destaque aos compostos com atividade antitumoral, anti-inflamatória e imunossupressora. Neste trabalho são descritas as sínteses de aminas, amidas, éteres e amino-álcoois a partir das antraquinonas 1,4-diaminoantraquinona, 1,4-diidroxiantraquinona e 1,5-diamino-4,8-diidroxiantraquinona, usando a mitoxantrona como composto protótipo.

Duas séries foram obtidas por reação de *O*-alquilação da 1,4-diidroxiantraquinona com posterior substituição do grupo abandonador presente no grupo alquila ou mesmo dos grupos *O*-alquila ligados ao anel antraquinônico por diferentes aminas ou amino-álcoois. Uma terceira série de compostos foi obtida através da preparação de dois intermediários reativos “leucoquinizarim” e sua posterior condensação com diferentes amino-álcoois. As quarta e quinta séries tratam da síntese de diferentes compostos a partir da 1,4-diaminoantraquinona como monoamidas, diamidas e amino-álcoois, via condensação empregando reagentes de acoplamento, cloreto de acila e abertura de epóxido, respectivamente.

Após a purificação e caracterização dos compostos através de métodos espectroscópicos usuais (RMN de ^1H e de ^{13}C , infravermelho e massas) suas propriedades citotóxicas, anti-inflamatória e imunossupressora foram avaliadas *in vitro* e as substâncias mais ativas estão sendo avaliadas quanto a sua atividade frente à modulação da resposta imune *in vivo* no modelo de encefalomielite autoimune experimental (EAE). Em geral, as modificações estruturais propostas neste conjunto de moléculas apresentaram uma diminuição no processo inflamatório através da diminuição na produção de NO, que é uma melhoria quando comparado com a mitoxantrona, além de apresentarem inibição de mediadores inflamatórios (TNF- α e IL-1 β), sugerindo um caráter imunossupressor.

Palavras-chave: antraquinona, imunossupressor, óxido nítrico, esclerose múltipla, mitoxantrona.

ABSTRACT

Anthraquinone is an important class of organic compounds due to their common occurrence in nature, as well as being versatile in the preparation of novel bioactive compounds. This can be confirmed by the large number of molecules synthesized each year containing this group, emphasizing compounds with immunosuppressive, antitumor and anti-inflammatory activity. This work describes the synthesis of amines, amides, ethers and amino alcohols derived from anthraquinones such as 1,4-diaminoanthraquinone, 1,4-dihydroxianthraquinone and 1-5-dihydroxi-4,8-diaminoanthraquinone using mitoxantrone as a prototype compound.

Two series were obtained by *O*-alkylation reaction of 1,4-dihydroxianthraquinone with subsequent replacement of the leaving group or the same group attached to the alkyl-anthraquinone ring with different amino alcohols or amines. A third series of compounds was obtained by preparing two reactive intermediate "leucoquinizarin" and subsequent condensation to various amino-alcohols. The fourth and fifth series reports the synthesis of different compounds from the 1,4-diaminoanthraquinones as monoamides, diamides and amino alcohols, via condensation with coupling reagents, acyl chloride and epoxide opening, respectively.

After purification and characterization of the compounds through the usual spectroscopic methods (^1H and ^{13}C NMR, Infrared and mass spectra) their immunosuppressive, anti-inflammatory and cytotoxic properties were evaluated *in vitro* and the most active substances are being evaluated and check the action in the modulation of the *in vivo* immune response of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). In general, structural modifications proposed in this set of molecules showed a decrease in inflammation by reducing the production of NO, which is an improvement compared to the mitoxantrone, besides presenting inhibition of inflammatory mediators (TNF- α and IL-1 β), suggesting an immunosuppressive character.

Keywords: anthraquinone, immunosuppressive, nitric oxide, multiple sclerosis, mitoxantrone.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|-----------------|--|
| AcOEt | acetato de etila |
| alif | alifático |
| antraq | antraquinona |
| CCD | Cromatografia em Camadada Delgada |
| CCS | Cromatografia em Camadada de Sílica |
| DCC | dicicloexilcarbodiimida |
| DEA | dietilacetamida |
| dd | duplo duplete |
| ddd | duplo duplete duplo |
| DMA | dimetilacetamida |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsufóxido |
| DNA | “Deoxyribonucleic Acid” (ácido desoxirribonucléico) |
| EAE | Encefalomielite auto-imune experimental |
| EDC | <i>N</i> -etil- <i>N'</i> -(3dimetilaminopropil)carbodiimida |
| EM | Esclerose múltipla |
| EMAR | Espectroscopia de massas de alta resolução |
| EtOH | etanol |
| FDA | Food and Drug Administration (Administração de Alimentos e Medicamentos) |
| F.M. | fórmula molecular |
| F.F. | faixa de fusão |
| h | hora |
| Hz | Hertz |
| IV | infravermelho |
| <i>J</i> | constante de acoplamento |
| m | multipleto |
| MeOH | metanol |
| MHz | megahertz |
| M.M. | massa molar |
| mmol | milimol |

| | |
|------------------------------|--|
| MO | micro-ondas |
| MsCl | Cloreto de metanossulfonila |
| MTT | brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol |
| MTX | Mitoxantrona |
| NO | Óxido nítrico |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| Pi | piridina |
| ppm | partes por milhão |
| q | quarteto |
| qui | quinteto |
| RAW 264.7 | Macrófagos leucêmicos de camundongos da linhagem RAW 264.7 |
| Rdt | rendimento |
| Rf | Fator de retenção |
| RMN de ¹³C | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 |
| RMN de ¹H | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio |
| RNA | “Ribonucleic Acid” (Ácido ribonucleico) |
| s | simpleto |
| sl | sinal largo |
| S_N2 | Substituição Nucleofílica Bimolecular |
| SNC | Sistema nervoso central |
| t.a. | temperatura ambiente |
| t | triplete |
| td | triplete de dupletos |
| THF | tetraidrofurano |
| TMS | tetrametilsilano |
| δ | deslocamento químico |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------------|---|----|
| Figura 1 | Estruturas moleculares das diferentes quinonas | 29 |
| Figura 2 | Estruturas da alizarina, purpurina, rubiadina e munjistina | 30 |
| Figura 3 | À esquerda, desenho de uma palmatória-comprida (família <i>Cactaceae</i>), existente no Brasil. À direita cochonilha seca, processada e estrutura química do ácido carmínico | 30 |
| Figura 4 | À esquerda estrutura química de diferentes derivados antraquinônicos com ação laxativa. À direita figura das plantas com propriedade laxativa: sene, cáscara sagrada, ruibarbo e babosa | 31 |
| Figura 5 | Estruturas dos compostos doxorubicina, daunorrubicina e mitoxantrona . | 31 |
| Figura 6 | Eliminação da unidade açúcar das antraciclina | 36 |
| Figura 7 | Intercalação da MTX entre os pares de bases do DNA | 38 |
| Figura 8 | Modelo proposto da estrutura do aduto formado entre o DNA e a mitoxantrona | 38 |
| Figura 9 | Bainha de mielina sendo danificada por células T | 39 |
| Figura 10 | Imunossuppressores e imunomoduladores usados no tratamento da EM | 41 |
| Figura 11 | Estruturas de análogos lipofílicos da MTX | 43 |
| Figura 12 | Estruturas de diferentes derivados antraquinônicos preparados por Johnson e colaboradores | 44 |
| Figura 13 | Compostos com ação imunossupressora sintetizados previamente em nosso grupo de pesquisa | 44 |
| Figura 14 | Planejamento estrutural dos derivados antraquinônicos | 46 |
| Figura 15 | Espectro de RMN de ^1H do composto 9b (CDCl_3 , 300 MHz). | 50 |
| Figura 16 | Espectro de RMN de ^1H do composto 10 (CDCl_3 , 300 MHz). | 52 |
| Figura 17 | Espectro de RMN de ^{13}C do composto 10 (CDCl_3 , 75 MHz) | 52 |
| Figura 18 | Espectro de massas ES^+ de 10 | 53 |

| | | |
|------------------|---|----|
| Figura 19 | Diagrama representativo da diferença de energia dos orbitais ligantes e antiligantes para ligações C-X..... | 53 |
| Figura 20 | Unidade assimétrica da estrutura cristalina de 12a | 54 |
| Figura 21 | Espectro de RMN de ^1H do composto 13g (CDCl_3 , 300 MHz) | 57 |
| Figura 22 | Espectro de RMN de ^1H do composto 13g (CDCl_3 , 300 MHz) | 58 |
| Figura 23 | Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13g (CDCl_3 , 375 MHz) | 58 |
| Figura 24 | Espectro de massas ES+ de 13g | 59 |
| Figura 25 | Espectro no infravermelho (KBr) do composto 17a | 63 |
| Figura 26 | Espectro de RMN de ^1H do composto 17a (CDCl_3 , 300 MHz) | 64 |
| Figura 27 | Espectro de RMN de ^{13}C do composto 17a (CDCl_3 , 75 MHz) | 64 |
| Figura 28 | Espectro de RMN de ^1H do intermediário 18 (CDCl_3 , 300 MHz) | 66 |
| Figura 29 | Espectro de RMN de ^{13}C do composto 18 (CDCl_3 , 75 MHz) | 66 |
| Figura 30 | Espectro de RMN de ^1H do composto 19f (CDCl_3 , 300 MHz)..... | 68 |
| Figura 31 | Expansão da região dos hidrogênios aromáticos e alifáticos do espectro de RMN de ^1H do composto 19f (CDCl_3 , 300 MHz) | 68 |
| Figura 32 | Espectro de RMN de ^{13}C do composto 19f (CDCl_3 , 75 MHz). | 69 |
| Figura 33 | Espectro de massas ES+ de 19f | 69 |
| Figura 34 | Imagens dos resultados obtidos por cromatografia em CCD e CCS das reações representadas por 21a-b e 22a-b | 70 |
| Figura 35 | Unidade assimétrica do composto 20a obtida por difração de Raios-X | 71 |
| Figura 36 | Espectro no infravermelho (KBr) do composto 21a | 73 |
| Figura 37 | Espectro de RMN de ^1H do composto 21a (CDCl_3 , 300 MHz) | 74 |
| Figura 38 | Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21a (CDCl_3 , 75 MHz) | 74 |
| Figura 39 | Ordem de reatividade dos derivados de ácido carboxílico | 76 |
| Figura 40 | Estrutura de algumas carbodiimidas | 76 |

| | | |
|------------------|--|-----|
| Figura 41 | Espectro de RMN de ^1H do composto 24a (DMSO- d_6 , 300 MHz) | 79 |
| Figura 42 | Espectro de massas (ES+) do composto 24a | 79 |
| Figura 43 | Espectro no infravermelho (KBr) do composto 25d | 82 |
| Figura 44 | Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz) de 25d | 83 |
| Figura 45 | Expansão da região dos hidrogênios aromáticos e alifáticos do espectro de RMN de ^1H do composto 25d ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz) | 83 |
| Figura 46 | Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75 MHz) de 25d | 84 |
| Figura 47 | Espectro no infravermelho (KBr) do composto 26a | 84 |
| Figura 48 | Espectro de RMN de ^1H do composto 26a ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300MHz) .. | 85 |
| Figura 49 | Espectro de RMN de ^{13}C do composto 26a ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75MHz) .. | 86 |
| Figura 50 | Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de 28 | 89 |
| Figura 51 | Expansão da região dos hidrogênios aromáticos e alifáticos do espectro de RMN de ^1H do composto 28 (CD_3OD , 300 MHz) | 89 |
| Figura 52 | Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de 28 | 90 |
| Figura 53 | Espectro no infravermelho (KBr) do composto 29a | 91 |
| Figura 54 | Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de 29d | 92 |
| Figura 55 | Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de 29d | 93 |
| Figura 56 | Compostos avaliados biologicamente quanto às suas citotoxicidades e ação anti-inflamatória. | 94 |
| Figura 57 | Representação da reação de Griess, com os reagentes sulfanilamida e naftiletlenodiamina | 96 |
| Figura 58 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 9a | 158 |
| Figura 59 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 9a | 158 |
| Figura 60 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 9b | 159 |
| Figura 61 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 9b | 159 |

| | | |
|------------------|---|-----|
| Figura 62 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 10 | 160 |
| Figura 63 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 10 | 160 |
| Figura 64 | Espectro de massas ES+ de 10 | 161 |
| Figura 65 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 12a | 161 |
| Figura 66 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 12a | 162 |
| Figura 67 | Espectro de massas ES+ de 12a | 162 |
| Figura 68 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 12b | 163 |
| Figura 69 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 12b | 163 |
| Figura 70 | Espectro de massas ES+ de 12b | 164 |
| Figura 71 | Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de 13a | 164 |
| Figura 72 | Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de 13a | 165 |
| Figura 73 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 13b | 165 |
| Figura 74 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 13b | 166 |
| Figura 75 | Espectro de massas ES+ de 13b | 166 |
| Figura 76 | Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de 13c | 167 |
| Figura 77 | Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de 13c | 167 |
| Figura 78 | Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de 13d | 168 |
| Figura 79 | Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de 13d | 168 |
| Figura 80 | Espectro de massas ES+ de 13d | 169 |
| Figura 81 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 13e | 169 |
| Figura 82 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 13e | 170 |
| Figura 83 | Espectro de massas ES+ de 13e | 170 |
| Figura 84 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 13f | 171 |
| Figura 85 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 13f | 171 |
| Figura 86 | Espectro de massas ES+ de 13f | 172 |

| | | |
|-------------------|---|-----|
| Figura 87 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 13g | 172 |
| Figura 88 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 13g | 173 |
| Figura 89 | Espectro de massas ES+ de 13g | 173 |
| Figura 90 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 17a | 174 |
| Figura 91 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 17a | 174 |
| Figura 92 | Espectro de RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) de 17b | 175 |
| Figura 93 | Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 75 MHz) de 17b | 175 |
| Figura 94 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 17c | 176 |
| Figura 95 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 17c | 176 |
| Figura 96 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 17d | 177 |
| Figura 97 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 17d | 177 |
| Figura 98 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 17e | 178 |
| Figura 99 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 17e | 178 |
| Figura 100 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 17f | 179 |
| Figura 101 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 17f | 179 |
| Figura 102 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 17g | 180 |
| Figura 103 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 17g | 180 |
| Figura 104 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 18 | 181 |
| Figura 105 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 18 | 181 |
| Figura 106 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 19a | 182 |
| Figura 107 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 19a | 182 |
| Figura 108 | Espectro de massas ES+ de 19a | 183 |
| Figura 109 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 19b | 183 |
| Figura 110 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 19b | 184 |
| Figura 111 | Espectro de massas ES+ de 19b | 184 |

| | | |
|-------------------|---|-----|
| Figura 112 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 19c | 185 |
| Figura 113 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 19c | 185 |
| Figura 114 | Espectro de massas ES+ de 19c | 186 |
| Figura 115 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 19d | 186 |
| Figura 116 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 19d | 187 |
| Figura 117 | Espectro de massas ES+ de 19d | 187 |
| Figura 118 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 19e | 188 |
| Figura 119 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 19e | 188 |
| Figura 120 | Espectro de massas ES+ de 19e | 189 |
| Figura 121 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 19f | 189 |
| Figura 122 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 19f | 190 |
| Figura 123 | Espectro de massas ES+ de 19f | 190 |
| Figura 124 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 20a | 191 |
| Figura 125 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 20a | 191 |
| Figura 126 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 20b | 192 |
| Figura 127 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 20b | 192 |
| Figura 128 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 20c | 193 |
| Figura 129 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 20c | 193 |
| Figura 130 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 21a | 194 |
| Figura 131 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 21a | 194 |
| Figura 132 | Espectro de massas ES+ de 21a | 195 |
| Figura 133 | Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz) de 21b | 195 |
| Figura 134 | Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75 MHz) de 21b | 196 |
| Figura 135 | Espectro de massas ES+ de 21b | 196 |
| Figura 136 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 21c | 197 |

| | | |
|-------------------|--|-----|
| Figura 137 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 21c | 197 |
| Figura 138 | Espectro de massas ES+ de 21c | 198 |
| Figura 139 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 21d | 198 |
| Figura 140 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 21d | 199 |
| Figura 141 | Espectro de massas ES+ de 21d | 199 |
| Figura 142 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 22a | 200 |
| Figura 143 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 22a | 200 |
| Figura 144 | Espectro de massas ES+ de 22a | 201 |
| Figura 145 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 22b | 201 |
| Figura 146 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 22b | 202 |
| Figura 147 | Espectro de massas ES+ de 22b | 202 |
| Figura 148 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 22c | 203 |
| Figura 149 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 22c | 203 |
| Figura 150 | Espectro de massas ES+ de 22c | 204 |
| Figura 151 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 22d | 204 |
| Figura 152 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 22d | 205 |
| Figura 153 | Espectro de massas ES+ de 22d | 205 |
| Figura 154 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 22e | 206 |
| Figura 155 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 22e | 206 |
| Figura 156 | Espectro de massas ES+ de 22e | 207 |
| Figura 157 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 22f | 207 |
| Figura 158 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 22f | 208 |
| Figura 159 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 22g | 208 |
| Figura 160 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 22g | 209 |
| Figura 161 | Espectro de massas ES+ de 22g | 209 |

| | | |
|-------------------|---|-----|
| Figura 162 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 22h | 210 |
| Figura 163 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 22h | 210 |
| Figura 164 | Espectro de massas ES+ de 22 | 211 |
| Figura 165 | Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) de 24a | 211 |
| Figura 166 | Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) de 24a | 212 |
| Figura 167 | Espectro de massas (ES+) do composto 24a | 212 |
| Figura 168 | Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz) de 26a | 213 |
| Figura 169 | Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75 MHz) de 26a | 213 |
| Figura 170 | Espectro de massas (ES+) do composto 26^a | 214 |
| Figura 171 | Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz) de 26b | 214 |
| Figura 172 | Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75 MHz) de 26b | 215 |
| Figura 173 | Espectro de massas (ES+) do composto 26b | 215 |
| Figura 174 | Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300MHz) de 26c | 216 |
| Figura 175 | Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75 MHz) de 26c | 216 |
| Figura 176 | Espectro de massas (ES+) do composto 26c. | 217 |
| Figura 177 | Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz) de 26d | 217 |
| Figura 178 | Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75 MHz) de 26d | 218 |
| Figura 179 | Espectro de massas (ES+) do composto 26d | 218 |
| Figura 180 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz) de 26e | 219 |
| Figura 181 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 26e | 219 |
| Figura 182 | Espectro de massas (ES+) do composto 26e | 220 |
| Figura 183 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz) de 26f | 220 |
| Figura 184 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 26f | 221 |
| Figura 185 | Espectro de massas (ES+) do composto 26f | 221 |
| Figura 186 | Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) de 24b | 222 |

| | | |
|-------------------|---|-----|
| Figura 187 | Espectro no infravermelho (KBr) do composto 26e | 222 |
| Figura 188 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 25a | 223 |
| Figura 189 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 25a | 223 |
| Figura 190 | Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz) de 25b | 224 |
| Figura 191 | Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75 MHz) de 25b | 224 |
| Figura 192 | Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de 25c | 225 |
| Figura 193 | Espectro de RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) de 25c | 225 |
| Figura 194 | Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz) de 25d | 226 |
| Figura 195 | Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75 MHz) de 25d | 226 |
| Figura 196 | Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de 25e | 227 |
| Figura 197 | Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de 25e | 227 |
| Figura 198 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 25f | 228 |
| Figura 199 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 25f | 228 |
| Figura 200 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 25g | 229 |
| Figura 201 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 25g | 229 |
| Figura 202 | Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 , 300 MHz) de 27 | 230 |
| Figura 203 | Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- d_6 , 75 MHz) de 27 | 230 |
| Figura 204 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 28 | 231 |
| Figura 205 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 28 | 231 |
| Figura 206 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 29a | 232 |
| Figura 207 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 29a | 232 |
| Figura 208 | Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 29b | 233 |
| Figura 209 | Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 29b | 233 |
| Figura 210 | Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de 29c | 234 |
| Figura 211 | Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de 29c | 234 |

| | | |
|-------------------|---|-----|
| Figura 212 | Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de 29d | 235 |
| Figura 213 | Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de 29d | 235 |
| Figura 214 | Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de 29e | 236 |
| Figura 215 | Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de 29e | 236 |
| Figura 216 | Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de 29f | 237 |
| Figura 217 | Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de 29f | 237 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|-------------------|--|
| Esquema 1 | Esquema de síntese descrito por MURDOCK e colaboradores para a preparação do cloridrato de mitoxantrona32 |
| Esquema 2 | Preparação do intermediário leuco-tetraidroxi-antraquinona33 |
| Esquema 3 | Representação da formação de uma base de Schiff genérica33 |
| Esquema 4 | Mecanismo geral para formação de iminas em meio ácido34 |
| Esquema 5 | Esquema de síntese para a mitoxantrona descrita por Krapcho e colaboradores35 |
| Esquema 6 | Principal metabólito da MTX37 |
| Esquema 7 | Plano de síntese para a obtenção dos derivados <i>O</i> -alquilados 9a-b , 13a-e e 13g-h46 |
| Esquema 8 | Plano de síntese para a obtenção das antraquinonas 17a-g e 19a-f47 |
| Esquema 9 | Plano de síntese para a obtenção das antraquinonas dissubstituídas 21a-d .47 |
| Esquema 10 | Plano de síntese para a obtenção das amidoantraquinonas 24b e 25a-g48 |
| Esquema 11 | Plano de síntese para a obtenção dos derivados 28 e 29a-g48 |
| Esquema 12 | Esquema de síntese para obtenção dos derivados alquilados 9a e 9b49 |
| Esquema 13 | Esquema de síntese para obtenção do derivado 1051 |
| Esquema 14 | Esquema de síntese para a preparação dos iodetos 12a-b54 |
| Esquema 15 | Esquema de síntese para a preparação dos amino-álcoois 11e-f e dos derivados antraquinônicos 13a-i55 |
| Esquema 16 | Esquema de síntese para a preparação dos compostos 16 e 17a-g60 |
| Esquema 17 | Esquema de síntese para a preparação dos compostos 16 e 17a-g60 |
| Esquema 18 | Mecanismo proposto para a formação do intermediário reativo 1661 |
| Esquema 19 | Mecanismo proposto para a condensação dos amino-álcoois ao intermediário leuco via formação de bases de Schiff62 |

| | |
|-------------------|--|
| Esquema 20 | Esquema de síntese para a preparação dos compostos 18 e 19a-g65 |
| Esquema 21 | Esquema de síntese para a obtenção do intermediário alquilado 20a e dos derivados <i>N</i> -substituídos 21a-b e 22a-b70 |
| Esquema 22 | Esquema de síntese para a obtenção dos intermediários alquilados 20b-c e dos derivados <i>N</i> -substituídos 21a-d e 22c-h72 |
| Esquema 23 | Síntese de amida a partir de ácidos carboxílicos75 |
| Esquema 24 | Mecanismo proposto para a preparação de amidas com o uso de carbodiimidas77 |
| Esquema 25 | Esquema de síntese para a obtenção do derivado 24a78 |
| Esquema 26 | Esquema de síntese para a obtenção dos compostos 24b e 25a-g80 |
| Esquema 27 | Esquema de síntese para a obtenção dos derivados 26a-f81 |
| Esquema 28 | Esquema de síntese para a obtenção dos intermediários 27 e 2887 |
| Esquema 29 | Mecanismo proposto para abertura de epóxido catalisada por ácido 88 |
| Esquema 30 | Esquema de síntese para a obtenção dos amino-álcoois 29a-f90 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|------------------|---|
| Tabela 1 | Rendimentos dos derivados 21a , 21b , 22c-f utilizando os intermediários 20b ou 20c72 |
| Tabela 2 | Resultados de viabilidade celular e produção de NO dos derivados antraquinônicos análogos a MTX estimulados por LPS/IFN- γ em linhagem RAW 264.798 |
| Tabela 3 | Resultados de TNF- α estimulado por LPS/IFN- γ dos derivados antraquinônicos análogos a MTX em linhagem RAW 264.798 |
| Tabela 4 | Resultados de IL-1 β estimulado por LPS/IFN- γ dos derivados antraquinônicos análogos a MTX em linhagem RAW 264.799 |
| Tabela 5 | Dados físico-químicos e rendimentos dos compostos 21a-d e 22a-h125 |
| Tabela 6 | Dados físico-químicos e rendimentos dos compostos 21a-d e 22a-h125 |
| Tabela 7 | Dados do espectro de RMN de ^{13}C dos compostos 21a , 22a , 22c e 22e ..126 |
| Tabela 8 | Dados do espectro de RMN de ^1H dos compostos 21a , 22a , 22c e 22e ...127 |
| Tabela 9 | Dados do espectro de RMN de ^{13}C dos compostos 21b-d , 22b , 22d e 22f-h128 |
| Tabela 10 | Dados do espectro de RMN de ^1H dos compostos 21b , 22b , 22d e 22f ..129 |
| Tabela 11 | Dados do espectro de RMN de ^1H dos compostos 21c-d e 22g-h130 |
| Tabela 12 | Dados do espectro de massas de alta resolução compostos 21a-d , 22a-e e 22g-h131 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 29 |
| 1.1. ANTRAQUINONAS | 29 |
| 1.2. MITOXANTRONA | 32 |
| 1.2.1. Síntese da Mitoxantrona | 32 |
| 1.2.2. Propriedades biológicas da mitoxantrona..... | 35 |
| 1.2.3. Mecanismo de ação da mitoxantrona como antineoplásico | 37 |
| 1.2.4. Mitoxantrona no tratamento de esclerose múltipla..... | 39 |
| 1.3. NOVOS ANÁLOGOS DA MITOXANTRONA | 42 |
| 2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE | 45 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 49 |
| 3.1. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS 9a-b, 10, 12a-b E 13a-g | 49 |
| 3.2. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS 16, 17a-g, 18 E 19a-f | 59 |
| 3.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS 20a-c, 21a-d E 22a-h | 69 |
| 3.4. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS 20a-c, 21a-d E 22a-h | 75 |
| 3.5. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS 27, 28 E 29a-f | 86 |
| 4. ENSAIOS BIOLÓGICOS | 94 |
| 4.1. LINHAGEM CELULAR E CULTURA | 94 |
| 4.2. VIABILIDADE CELULAR | 95 |
| 4.3. DETERMINAÇÃO DA PRODUÇÃO DE NO | 95 |

| | |
|---|------------|
| 4.4. DOSAGEM DE CITOCINAS | 97 |
| 4.5. AVALIAÇÃO DO EFEITO DOS ANÁLOGOS DA MITOXANTRONA NA VIABILIDADE CELULAR E PRODUÇÃO DE NO EM MACRÓFAGOS ESTIMULADOS COM LPS E IFN- γ | 97 |
| 5. PARTE EXPERIMENTAL | 102 |
| 5.1. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS ANTRAQUINONAS ALQUILADAS 9a-b, 10, 12a-b E 13a-g | 103 |
| 5.1.1. Procedimento geral para a preparação das antraquinonas alquiladas 9a-b e 10a-b ... | 103 |
| 5.1.2. Caraterização das antraquinonas 9a-b e 12a-b | 104 |
| 5.1.3. Procedimento para a preparação e caracterização da antraquinona 10 | 106 |
| 5.1.4. Procedimento geral para a preparação das antraquinonas alquilados 13a-g | 107 |
| 5.1.5. Caraterização das antraquinonas 13a-g | 108 |
| 5.2. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 16, 17a-g, 18 E 19a-g | 112 |
| 5.2.1. Procedimento geral para a preparação das antraquinonas 16 e 17a-g | 112 |
| 5.2.2. Caracterização das antraquinonas 17a-g | 113 |
| 5.2.3. Procedimento geral para a preparação das antraquinonas 18 e 19a-f | 117 |
| 5.2.4. Caracterização das antraquinonas 18 e 19a-f | 118 |
| 5.3. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS ANTRAQUINONAS 20a-c, 21a-d E 22a-h | 122 |
| 5.3.1. Procedimento geral para a preparação das antraquinonas 20a-c | 122 |
| 5.3.2. Caracterização das antraquinonas 20a-c | 123 |
| 5.3.3. Procedimento geral para a preparação das antraquinonas 21a-d e 22a-h | 124 |
| 5.3.4. Caracterização das antraquinonas 21a-d e 22a-h | 131 |
| 5.4. PROCEDIMENTO PARA PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS | |

| | |
|--|-----|
| ANTRAQUINONAS 24a-b , 25a-g E 26a-f | 131 |
| 5.4.1. Procedimento geral para a preparação das antraquinonas 24a e 26a-f | 131 |
| 5.4.2. Caracterização das antraquinonas 24a e 26a-f | 132 |
| 5.4.3. Procedimento geral para a preparação das antraquinonas 24b e 25a-g | 136 |
| 5.4.4. Caracterização das antraquinonas 24b e 25a-f | 137 |
| 5.5. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS ANTRAQUINONAS 27 , 28 E 29a-f | 141 |
| 5.5.1. Procedimento para a preparação das antraquinonas 27 e 28 | 141 |
| 5.5.2. Caracterização das antraquinonas 27 e 28 | 142 |
| 5.5.3. Procedimento para a preparação das antraquinonas 29a-f | 143 |
| 5.5.3. Caracterização das antraquinonas 29a-f | 144 |
| 6. CONCLUSÃO | 147 |
| REFERÊNCIAS | 148 |
| ANEXOS | 157 |
| ANEXO 1: SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ¹ H E DE ¹³ C E MASSAS DOS COMPOSTOS 9a-b , 10 , 12a-b E 13a-g | 158 |
| ANEXO 2: SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ¹ H E DE ¹³ C DOS COMPOSTOS 17a-g | 174 |
| ANEXO 3: SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ¹ H E DE ¹³ C E MASSAS DOS COMPOSTOS 18 E 19a-f | 181 |
| ANEXO 4: SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ¹ H E DE ¹³ C E MASSAS DOS COMPOSTOS 20a-c , 21a-d E 22a-h | 191 |
| ANEXO 5: SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ¹ H E DE ¹³ C E MASSAS DOS COMPOSTOS 24a E 26a-f | 211 |
| ANEXO 6: SEÇÃO DE ESPECTROS DE IV E RMN DE ¹ H DO COMPOSTO 24b | 222 |

| | |
|---|-----|
| ANEXO 7: SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ^1H E DE ^{13}C DOS COMPOSTOS 25a- | |
| g | 223 |
| ANEXO 8: SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ^1H E DE ^{13}C DOS COMPOSTOS 27, | |
| 28 E 29a-f | 230 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. Antraquinonas

As quinonas representam uma variada família de metabólitos de distribuição natural de vital importância para vegetais superiores, artrópodes, fungos, líquens, bactérias e algas. Estudos farmacológicos apontam diferentes propriedades biológicas, destacando-se as microbicidas, viruscidas, antitumorais e inibidoras de sistemas celulares reparadores (SILVA *et al.*, 2003). Baseado nas estruturas moleculares, as quinonas são dicetonas que se caracterizam por esqueletos carbônicos contendo anéis aromáticos, formando os sistemas quinonoídicos. Estes, por sua vez, são classificados de acordo com o tipo de sistema aromático em: benzoquinonas – um anel benzênico, naftoquinonas - um anel naftalênico e antraquinonas - um anel antracênico linear ou angular. Em função das orientações das carbonilas no sistema quinonoídico são caracterizados os isômeros pelas posições 1,2 ou *orto*-quinonoídico, 1,4 ou *para*-quinonoídico, com separação entre as carbonilas por dois carbonos e o 2,6-quinonoídico (GLEICHER *et al.*, 1974; OLIVEIRA, 2012, SILVA *et al.*, 2003) como mostrado na **Figura 1**.

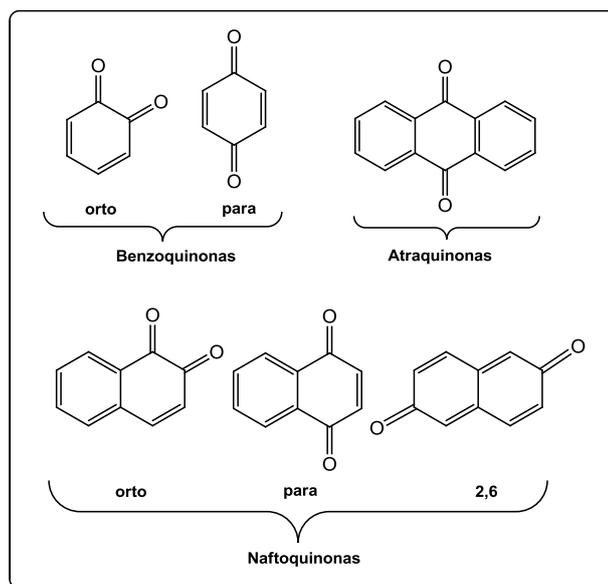


Figura 1. Estruturas moleculares das diferentes quinonas (OLIVEIRA, 2012).

As antraquinonas possuem em sua estrutura muitas conjugações que conferem a elas características de serem coloridas e por isso utilizadas como corantes. Entre as antraquinonas naturais usadas como corantes, destacam-se a alizarina, muito utilizada desde a antiguidade para a obtenção de corante vermelho (DE MELO *et al.*, 2006), a purpurina, a rubiadina e a munjistina (**Figura 2**) extraídas das raízes de plantas, como p.e., a *Rubia tinctoria*, também conhecida como garança.

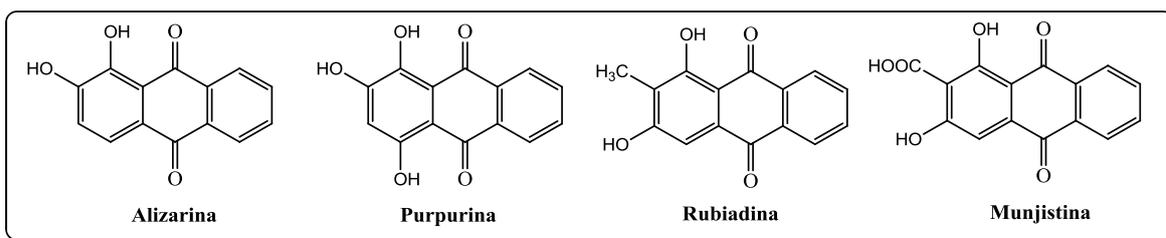


Figura 2. Estruturas da alizarina, purpurina, rubiadina e munjistina.

Outra fonte de corante vermelho é o ácido carmínico extraído da fêmea da cochonilha (*Dactylopius coccus*, antigamente conhecido por *Coccus cacti*), um parasita de certos tipos de cactos (palmatória comprida e palmatória-de-cochonilha). Esse inseto apresenta uma grande concentração do corante vermelho carmim, muito utilizado na indústria alimentícia (**Figura 3**).



Figura 3. À esquerda, desenho de uma palmatória-comprida (família *Cactaceae*), existente no Brasil. À direita cochonilha seca, processada e estrutura química do ácido carmínico (Adaptada de: SEIXAS *et al.*, 2006).

Além da utilização como corantes, extratos a base de antraquinonas são empregados como laxantes desde a antiguidade. A atividade laxativa é a principal responsável pela utilização terapêutica da maioria dos vegetais que contêm antraquinonas, entretanto sua utilização deve ser limitada pelos efeitos indesejados provocados como diarreia e cólicas intensas (FALKENBERG, 2002). Esta ação farmacológica é atribuída à presença de duas hidroxilas nas posições C-1 e C-8 e outro grupo substituinte em C-3 no anel antracênico (**Figura 4**).

Atualmente no Brasil a maioria das especialidades farmacêuticas contendo compostos antraquinônicos, com indicação de laxante, consiste de associações de vários extratos vegetais. Nesse contexto as plantas mais empregadas na terapêutica são: o ruibarbo (*Rheum*

palmatum, Polygonaceae), a cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*, Rhamnaceae), a sene (*Cassia angustifolia*, *Cassia senna*, *Senna alexandrina*, Cesalpinaceae) e a babosa (*Aloe vera*, *Aloe barbadensis* e várias outras espécies, Liliaceae) (**Figura 4**).

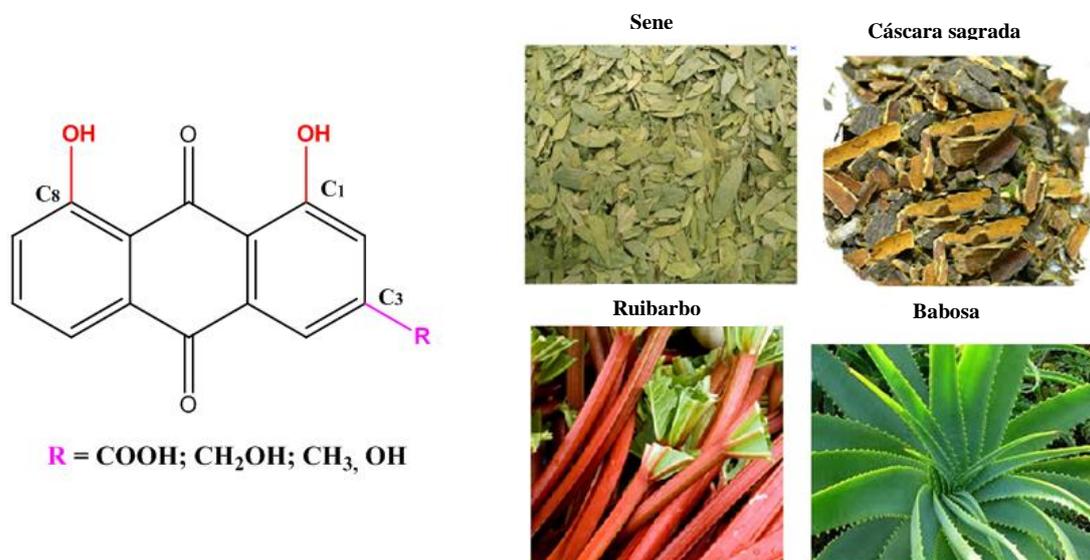


Figura 4. À esquerda estrutura química de diferentes derivados antraquinônicos com ação laxativa. À direita figura das plantas com propriedade laxativa: sene, cáscara sagrada, ruibarbo e babosa.

Outro grupo importante de antraquinonas são as antraciclina representantes de uma classe de quinonas antibióticas provenientes de cultura de fungos *Streptococcus peucetius*, de onde foram extraídas duas importantes representantes, doxorrubicina e daunorrubicina (**Figura 5**), que também apresentam grande atividade biológica contra carcinomas (GOODMAN & GILMAN, 2002). Essa classe de compostos é de grande importância, tal fato pode ser ilustrado devido ao grande número de substâncias que possuem aplicações práticas reconhecidas, sendo que algumas chegaram à produção industrial como a mitoxantrona (**Figura 5**).

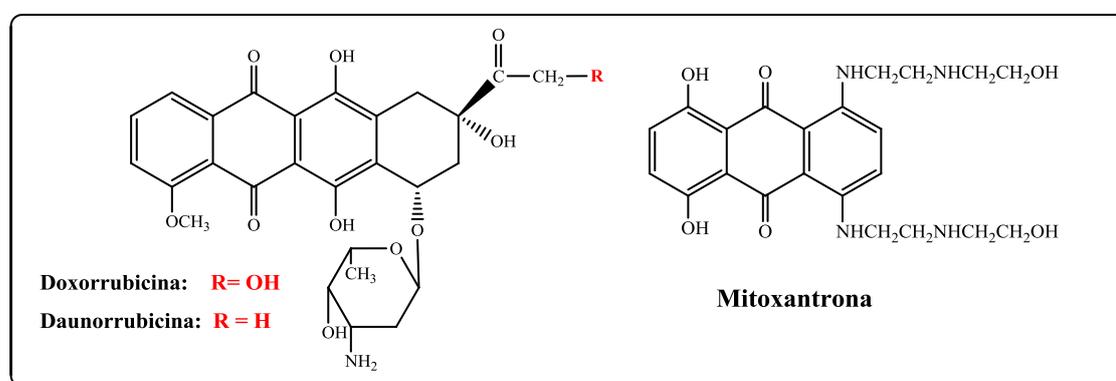


Figura 5. Estruturas dos compostos doxorrubicina, daunorrubicina e mitoxantrona.

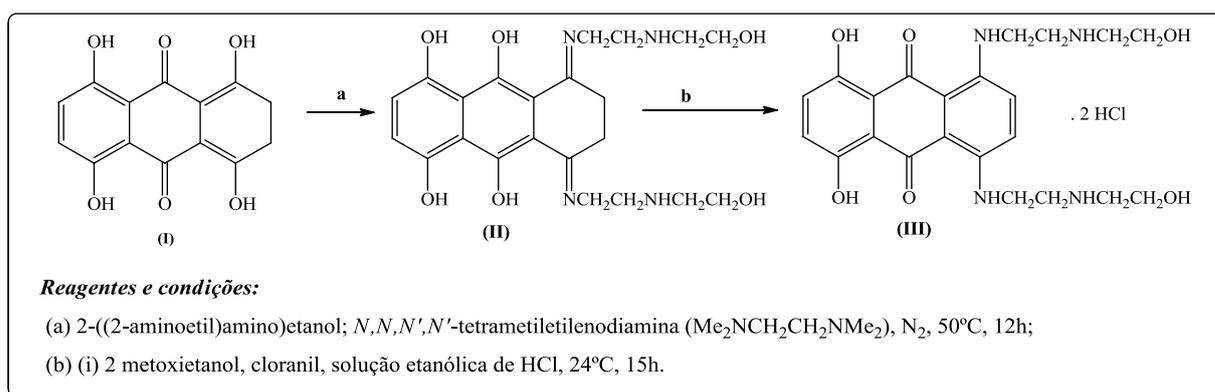
1.2. Mitoxantrona

A mitoxantrona (**Figura 5**) pertence à classe das antraquinonas e sua estrutura é vista como um análogo das antraciclinas daunorrubicina e doxorubicina, compostos utilizados para o tratamento de diversos tipos de neoplasias (GOODMAN & GILMAN, 2002). Possui estrutura simétrica, compreendendo um cromóforo planar tricíclico e duas cadeias laterais as quais contem grupos amino e hidroxila (amino-álcool).

É um composto sintético, desenvolvido na década de 70, por Murdock e colaboradores e possui valor clínico muito importante, oferecendo eficácia comparável, mas toxicidade inferior, aos agentes ativos utilizados atualmente nos tratamentos de algumas neoplasias (NEUHAUS *et al.*, 2004; VARADWAJ *et al.*, 2010).

1.2.1. Síntese da Mitoxantrona

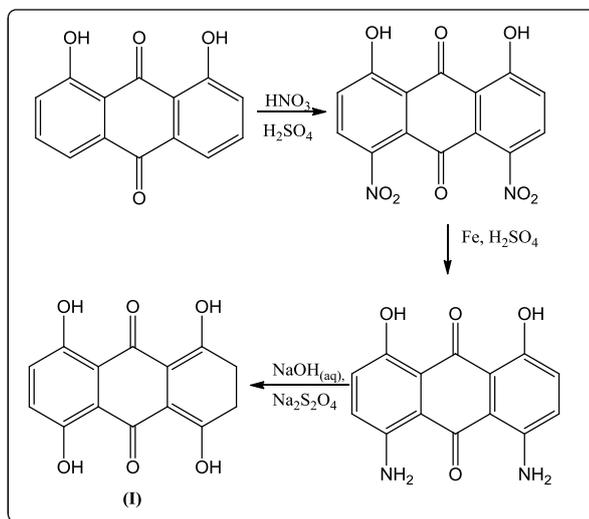
A síntese da mitoxantrona (**III**) foi descrita pela primeira vez por Murdock e Durr em 1979 (MURDOCK *et al.*, 1979) e a sua patente obtida em 1980 (MURDOCK *et al.*, 1980). Os autores relatam que a preparação da mitoxantrona envolve a condensação do intermediário reativo I (leuco-tetraidroxiantraquinona) com um amino-álcool (2-((2-aminoetil)amino)etanol) para formar uma base de Schiff, a qual é oxidada pelo uso de cloranil, para a obtenção do produto final mitoxantrona que pode ser convertido a cloridrato pelo tratamento com ácido clorídrico em etanol (**Esquema 1**).



Esquema 1. Esquema de síntese descrito por MURDOCK e colaboradores para a preparação do cloridrato de mitoxantrona (III).

A preparação do leuco-tetraidroxiantraquinona (I) é detalhada no artigo de Chang (1992), como mostrado no **Esquema 2**. De acordo com o autor, o intermediário chave (leuco I) pode ser obtido em três etapas. Primeiro a 1,8-diidroxiantraquinona é submetida a uma reação de nitração pelo tratamento com ácido nítrico na presença de ácido sulfúrico

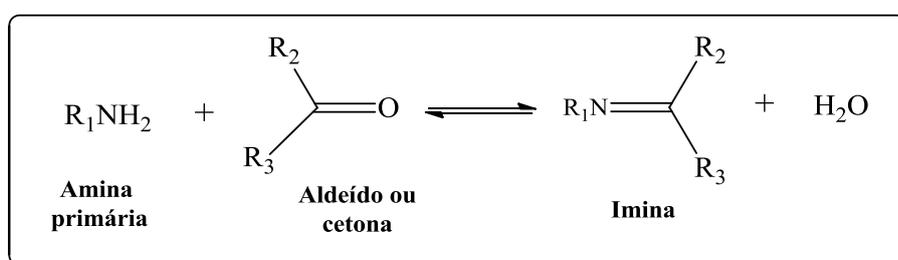
concentrado, sob resfriamento em banho de gelo, para a obtenção do 1,8-diidroxi-4,5-dinitroantraquinona, seguida da redução do grupo funcional nitro a amino, usando ferro em meio ácido. O terceiro passo envolve a conversão de 1,8-diidroxi-4,5-diaminoantraquinona a leucoquinizarim (I) usando uma solução aquosa de hidróxido de sódio, com posterior adição de ditonito de sódio (CHANG, 1992).



Esquema 2. Preparação do intermediário leuco-tetraidroxiantraquinona (Adaptado de: CHANG, 1992).

A condensação do leuco (I) com o amino-álcool leva à formação de uma base de Schiff (**Esquema 1**), que posteriormente é oxidada para a formação do produto final almejado.

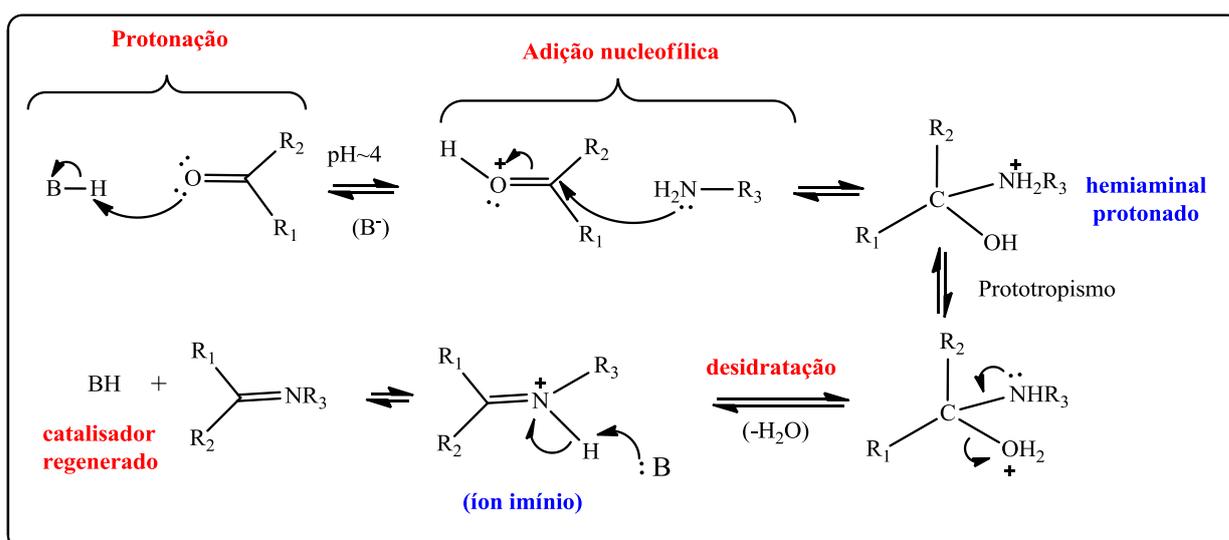
Bases de Schiff são compostos que contém um grupo funcional com uma ligação dupla carbono-nitrogênio (-C=N-), estando o nitrogênio ligado a um grupo arila ou alquila, grupo conhecido como azometina (IUPAC) (LIMA, 2011). O mecanismo de formação de base de Schiff envolve a adição do nitrogênio nucleofílico à carbonila de um aldeído ou cetona, sendo uma reação nucleofílica de adição-eliminação: adição nucleofílica de uma amina com a eliminação de água (BRUICE, 2006) (**Esquema 3**).



Esquema 3. Representação geral da formação de uma base de Schiff.

Em geral, as reações de formação de iminas ocorrem de maneira mais rápida entre pH 4 e 5 e são lentas em pH muito baixo e muito alto. O mecanismo catalisado por ácido (**Esquema 4**) baseia-se na protonação do oxigênio da carbonila, tornando-a mais eletrofílica. Dessa forma, deve haver ácido suficiente para promover a reação e formar as espécies ativas (íons oxônio e amina livre), no entanto se houver excesso de ácido no meio ele irá protonar todos os reagentes aminados fazendo com que estes percam a sua nucleofilicidade. Por outro lado, em pH alto a carbonila encontra-se progressivamente desprotonada e, portanto, não está ativada para o ataque nucleofílico (BRUICE, 2006; McMURRY, 2012).

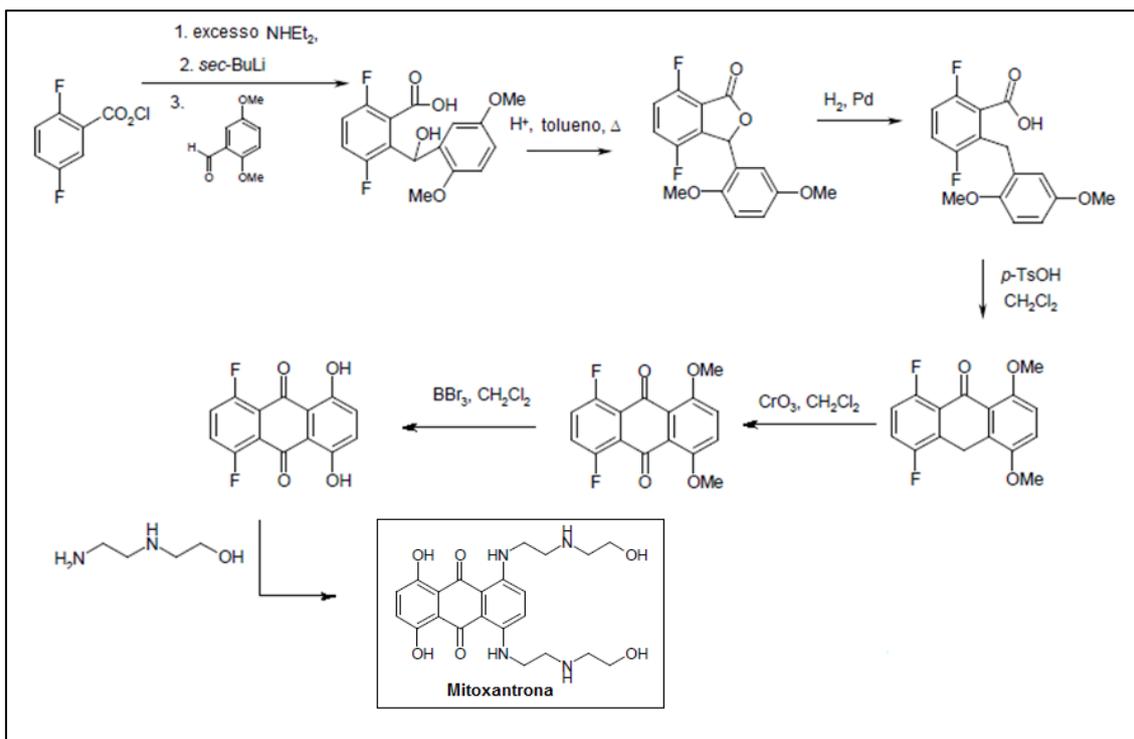
A etapa seguinte consiste no ataque nucleofílico da amina primária à carbonila ativada, gerando o intermediário hemiaminal *N*-protonado correspondente. Posteriormente ocorre a transferência rápida do próton do nitrogênio para o oxigênio (prototropismo) permitindo a eliminação subsequente de uma molécula de água. Por último ocorre a perda do hidrogênio ligado ao nitrogênio, formando a imina desejada (COSTA *et al.*, 2003).



Esquema 4. Mecanismo geral para formação de iminas em meio ácido (Adaptado de: COSTA *et al.*, 2003, p.69).

A Literatura apresenta diversas metodologias para a síntese da MTX, usando um conjunto de materiais de partida bastante diferentes. Krapcho e colaboradores (1991) descreveram a síntese da mitoxantrona através de reações que levam a formação do anel antraquinônico (**Esquema 5**).

Este método de síntese envolve técnicas mais avançadas, como a utilização de reagentes inflamáveis como *sec*-butillítio, em uma reação de ortometalação (metalação orto-dirigida), e o uso de tribrometo de boro, reagente extremamente reativo. A inclusão do amino-álcool é a etapa final da rota sintética, ocorrendo via reação de substituição nucleofílica aromática do átomo de flúor (KRAPCHO *et al.*, 1991; DE LEOZ *et al.*, 2006).



Esquema 5. Esquema de síntese para a Mitoxantrona descrita por Krapcho e colaboradores (Adaptado de: DE LEOZ *et al.*, 2006; KRAPCHO *et al.*, 1991)

1.2.2. Propriedades biológicas da Mitoxantrona

Na literatura é possível encontrar relatos sobre diversas propriedades biológicas importantes relacionadas à mitoxantrona, destacando-se a ação como agente antitumoral.

A Mitoxantrona (MTX) é utilizada como agente antineoplásico, podendo atuar sozinha ou em combinação com outros quimioterápicos para o tratamento eficaz de diversas neoplasias malignas. Na década de 1980 foi comprovadamente eficaz no modelo experimental de encefalomielite autoimune, modelo animal de esclerose múltipla (GOODMAN & GILMAN, 2002).

A mitoxantrona é usada na medicina na forma de cloridrato e pode ser obtida com diferentes nomes comerciais, como exemplo: Novantrone[®], Novantron[®], Mitostate[®], Mitoxantrona Pharmis[®] entre outros.

É indicada para a quimioterapia em pacientes com câncer de mama, ovário, próstata, gástrico e em doenças localmente avançadas ou metastáticas. Mostrou-se também eficaz em pacientes com leucemia não-linfocítica aguda e linfoma não-Hodgkin (VARADWAJ *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2005; VON HOFF *et al.*, 1981). É um potente agente imunossupressor visando à proliferação de células imunes, inibindo a proliferação de macrófagos, linfócitos B

e T (NEUHAUS, KIESEIER, HARTUNG, 2006). Em 2000 foi aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de esclerose múltipla secundária de estágio tardio (GOODMAN & GILMAN, 2002).

É um fármaco citotóxico e seu efeito tem ação contra células multirresistentes, entretanto provoca menos cardiotoxicidade do que as antraciclina devido à capacidade limitada de produzir radicais livres do tipo semiquinona e à não liberação de glicosídeos (**Figura 6**), que são responsáveis pela deterioração oxidativa das funções mitocondriais, que são alguns dos fatores responsáveis pela cardiomiopatia associada ao uso de antraciclina (AVENDANO E MENDENEZ, 2008).

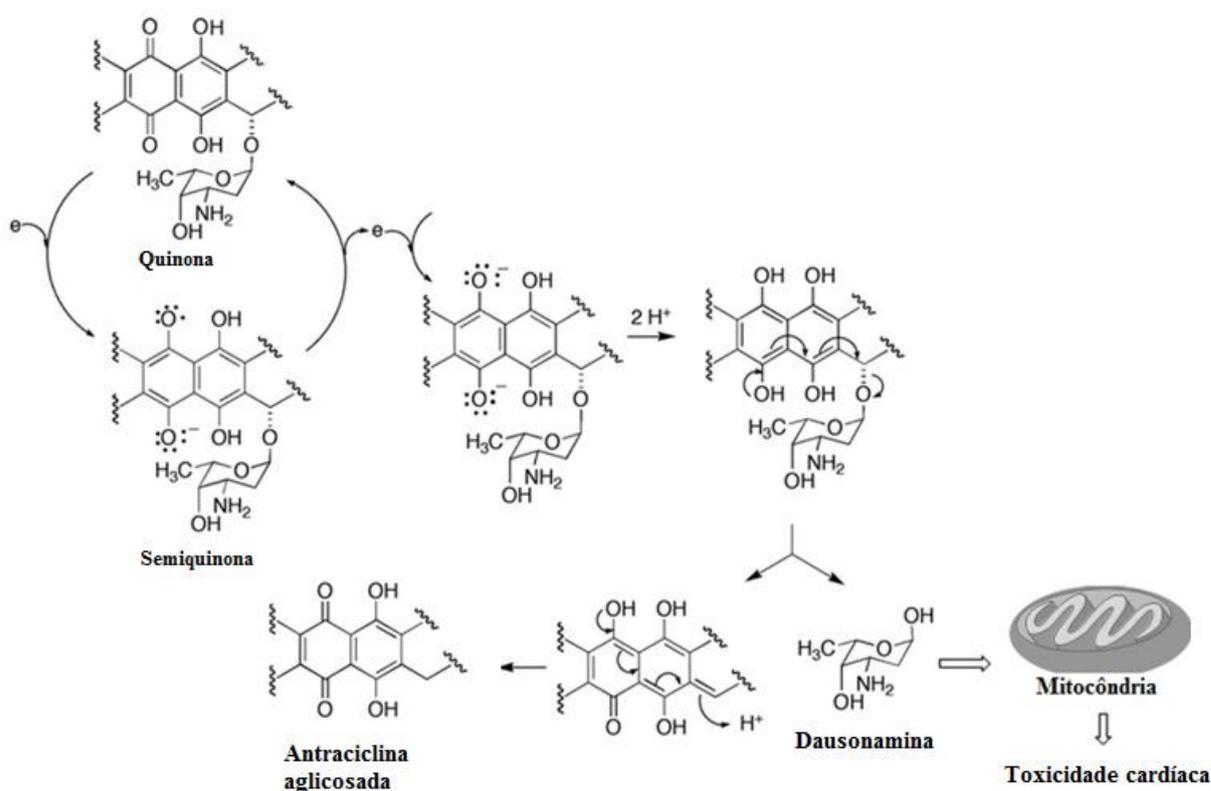
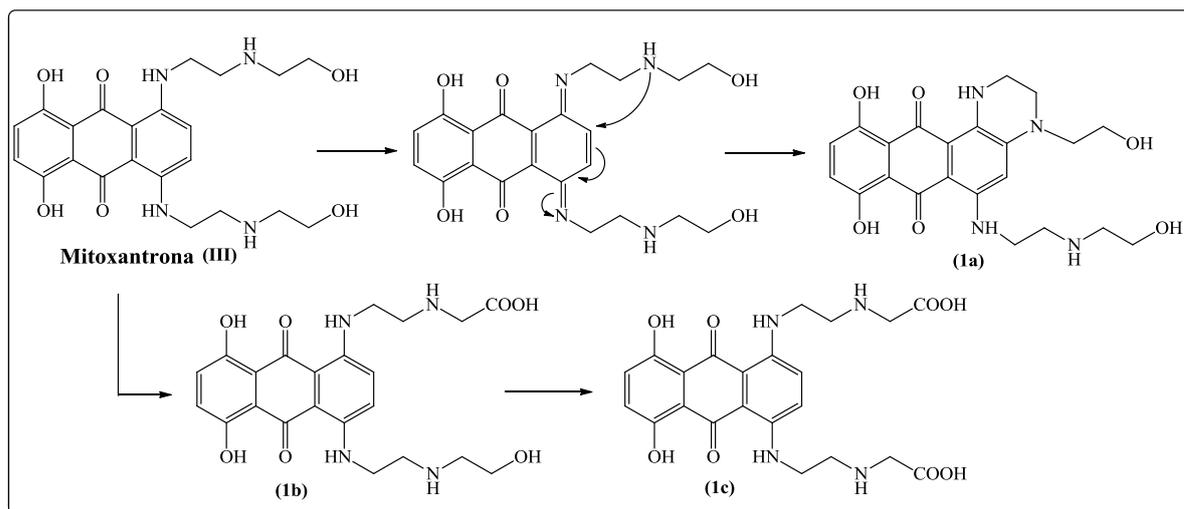


Figura 6. Eliminação da unidade açúcar das antraciclina (Adaptado de: AVENDANO E MENDENEZ, p.:105, 2008).

A principal forma de eliminação do fármaco é através da bile, entretanto cerca de 11% pode também ser recuperado na urina (Bula Mitostate[®], 2012). Devido à sua limitada excreção urinária, existe pouca informação disponível sobre o seu metabolismo. Três metabólitos foram identificados na urina. O principal metabólito da MTX é o derivado diidropiperazínico-cíclico **1a**, produto da reação de adição nucleofílica intramolecular do tipo 1,4 do átomo de nitrogênio da cadeia lateral sobre a espécie bis-iminoquinônica transitória (**Esquema 6**), formada por desidrogenação enzimática da MTX (BARREIRO *et al.*, 1996).



Esquema 6. Principal metabólito da MTX (Adaptado de: BARREIRO *et al.*, 1996; MEWES *et al.*, 1993)

Os outros dois metabólitos são resultantes da oxidação dos grupos hidroxilas das cadeias terminais **1b** e **1c** (**Esquema 6**). A consequência dessa via metabólica é benéfica. Foi observado que o produto **1a** reduz o efeito hepatotóxico de **III**, comum a muitos quimioterápicos desta classe de compostos, tornando este fármaco menos tóxico do que outros agentes antineoplásicos pertencentes ao grupo (MEWES *et al.*, 1993; BARREIRO *et al.*, 1996).

1.2.3. Mecanismo de ação da mitoxantrona como antineoplásico

O objetivo primário da quimioterapia é destruir as células neoplásicas, preservando as normais. Entretanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não específica, lesando quaisquer células que se reproduzem rapidamente, atuando como exemplo em células que constituem o cabelo, unha, pele, etc. Existem diferentes mecanismos de ação sugeridos para os fármacos antineoplásicos sendo que a maioria dos mecanismos está relacionada com o ciclo-celular e o DNA.

Um modo de ação sugerido a MTX seria a formação de ligações interfilamentares com o DNA, sendo assim classificada como agente intercalante. Este mecanismo sugere que o fármaco é inserido em uma cavidade criada no DNA, devido a uma mudança conformacional, que implica num aumento da separação entre os pares de bases (**Figura 7**), o que leva a inibição da síntese (replicação) do DNA e do RNA (transcrição) e diminuição da atividade da topoisomerase II, promovendo a ruptura dos filamentos da macromolécula (SILVA, FERREIRA e SOUZA, 2003; VARADAWAJ *et al.*, 2010; NEUHAUS, KIESEIER, HARTUNG, 2004).

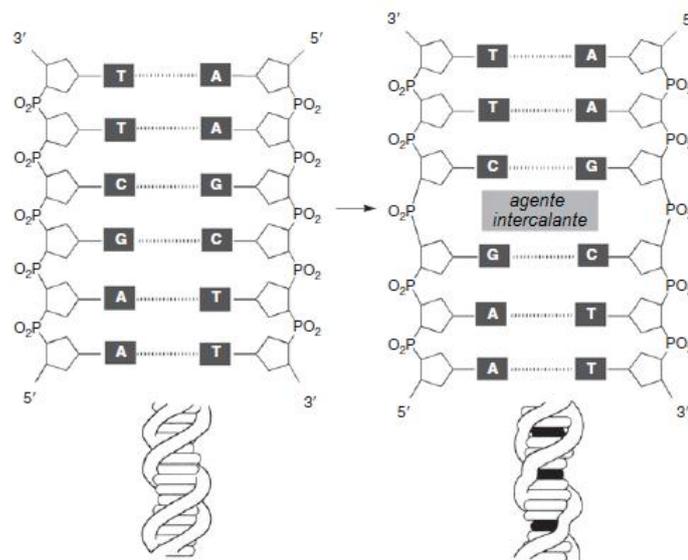


Figura 7. Intercalação da MTX entre os pares de bases do DNA (Adaptado de: AVENDANO E MENDENEZ, p.: 200, 2008).

Estudos mais recentes evidenciam que, além da intercalação, há a formação de adutos de estrutura complexa por ligações covalentes com o DNA. Tais estudos indicam que em células com maior nível de formaldeído, como as células mielóides, ocorrem a ativação da MTX. Presume-se que o formaldeído forneça um grupo metileno através do qual o fármaco liga-se ao DNA, como mostrado na **Figura 8** (VARADWAJ *et al.*, 2010).

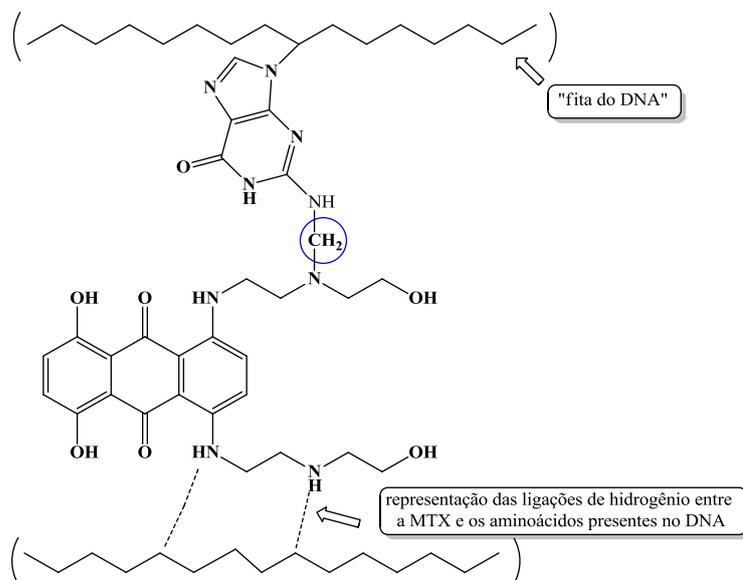


Figura 8. Modelo proposto da estrutura do aduto formado entre o DNA e a mitoxantrona (Adaptado de: VARADWAJ *et al.*, 2010).

A mitoxantrona também é um potente agente imunossupressor. Devido a sua ação sobre as células mielóides, a MTX teve seu uso estendido para o tratamento da esclerose múltipla (NEUHAUS, KIESEIER, HARTUNG, 2004).

1.2.4. Mitoxantrona no tratamento da esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença que pode apresentar-se de forma crônica e progressiva, mediada por um mecanismo imunológico que acomete o sistema nervoso central (SNC) com uma etiologia ainda desconhecida, caracterizada por processo inflamatório que leva a desmielinização (SILVA, DE PAULA E FERREIRA, 2008).

Atualmente ainda não foi determinada uma etiologia para EM, embora muitos teóricos versem seus estudos para confirmar a causa como de origem autoimune. Nesta origem a EM é considerada uma resposta autoimune mediada por células T contra antígenos da mielina, levando a um posterior processo neurodegenerativo, impedindo a transmissão do impulso nervoso (MURTA; FERRARI, 2013; FERNANDES, 2005).

De acordo com Fernandes (2005), a bainha de mielina assemelha-se à forma de isolamento de um fio elétrico, que permite que impulsos elétricos sejam conduzidos ao longo da fibra nervosa (**Figura 9**). Quando há uma lesão na mielina os nervos não conseguem conduzir os impulsos nervosos de modo adequado podendo acarretar defeitos neurológicos permanentes, por exemplo, acidente vascular cerebral e doenças autoimunes. O processo de destruição da bainha de mielina é denominado desmielinização, em situações onde este processo é extenso, o nervo geralmente morre, acarretando em uma lesão irreversível. (FERNANDES, 2005).

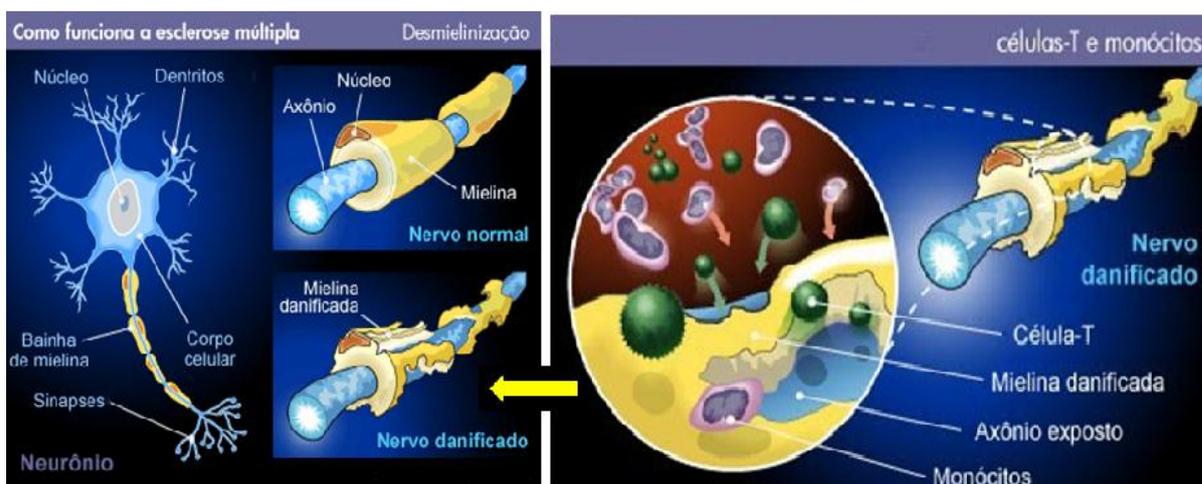


Figura 9. Bainha de mielina sendo danificada por células T (Figura adaptada de: ABEM, 2013)

Ninguém sabe o número exato de pessoas portadoras de EM. Acredita-se que atualmente a doença afeta aproximadamente 2,5 milhões de pessoas no mundo. No Brasil, as estatísticas mostram, em média, 15 casos para cada 100.000 habitantes, sendo mais frequente em mulheres (cerca de 70% dos portadores são do sexo feminino) (RIBEIRO *et al.*, 2011; SILVA e CASTRO 2011).

Os sintomas são variados e incluem: fraqueza muscular, fadiga debilitante, vertigem, comprometimento visual, falta de coordenação motora (ataxia), disfunção do intestino e da bexiga, parestesias (alterações da sensibilidade), além de problemas emocionais e sexuais, podendo levar ao óbito (DA COSTA, 2011). Contudo, de acordo com a Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM, 2013) não existe um padrão sintomático definido como o ideal para a EM. Cada paciente possui um tipo de manifestação da doença já que os sintomas estão relacionados com o comprometimento da mielina e/ou axônios, característica essa, que varia de um indivíduo para outro.

A dificuldade do acesso ao tecido lesado do SNC, a pequena realização de autopsias e a limitação de estudos em humanos são as principais causas da utilização de modelos animais para os estudos da EM. A encefalomielite autoimune experimental (EAE) é um modelo animal que apresenta semelhança clínica, morfológica e histopatológica com a EM. Dessa forma, a EAE passou a ser considerada como modelo amplamente aceito de estudos dos mecanismos imunopatológicos não só em EM, mas de doenças inflamatórias, desmielinizantes e de origem autoimune do SNC (FONTES, 2013).

Ainda não existe uma cura para EM, como para outras doenças autoimunes. Os tratamentos atualmente disponíveis objetivam retardar a progressão da doença. E por acreditar que o processo inflamatório é o responsável pela desmielinização e neurodegeneração, drogas anti-inflamatórias, imunossupressoras e imunomodulatórias são utilizadas (CORRÊA; AARESTRUP; AARESTRUP, 2010).

O tratamento para a doença está baseado em três princípios:

- i) Usando corticoides ou imunomoduladores;
- ii) Usando imunossupressores;
- iii) Sintomático.

O tratamento com corticóides é extremamente usado na EM para acelerar a recuperação pós-surto, sendo a metilprednisolona (**Figura 10**), por via intravenosa, o corticóide mais prescrito, obtendo bons resultados. Entretanto apresentam uma série de efeitos adversos quando usados em altas doses e por longos períodos de tratamento.

Algumas terapias visam reduzir a atividade inflamatória e a agressão à mielina, com diminuição dos surtos, em intensidade e frequência. Essas terapias, chamadas de imunomodulatórias surgiram promissoras para o tratamento, substituindo, quando possível, o uso dos corticóides. Os fármacos imunomoduladores como Interferon (IFN- β) e o Acetato glatirâmer (Nome comercial: *Copaxone*[®]), constituído por uma mistura de quatro aminoácidos: alanina, glutamina, lisina e tirosina, são os mais utilizados (**Figura 10**) (SILVA; DE PAULA; FERREIRA, 2008). No Brasil estes medicamentos são distribuídos gratuitamente pelo governo através de farmácias populares ou em centros públicos de referência do tratamento da EM mediante relatório médico que confirme a existência da doença (ABEM, 2013).

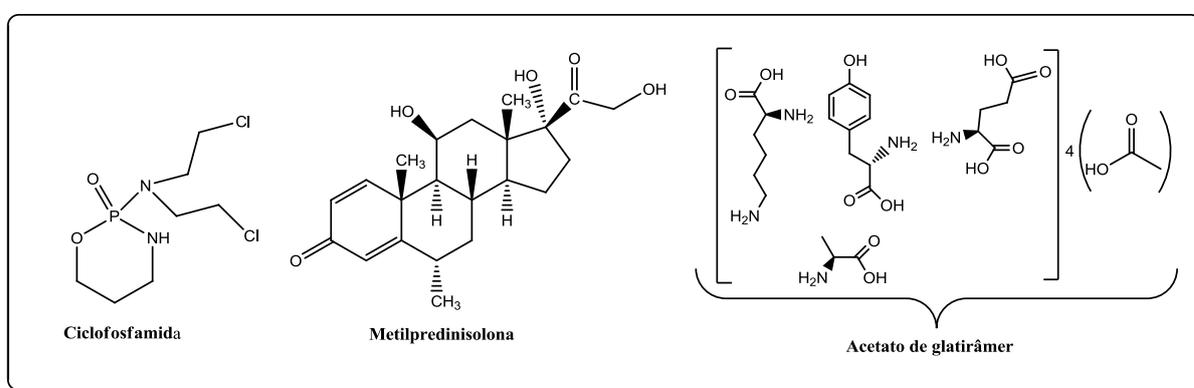


Figura 10. Imunossuppressores e imunomoduladores usados no tratamento da EM.

O emprego de imunossuppressores também tem ocupado lugar de relevo no tratamento da EM. Entre eles destacam-se a ciclofosfamida e a mitoxantrona. A ciclofosfamida (**Figura 10**) é um agente alquilante que interfere na síntese e função do DNA. Tem a capacidade de reverter o curso da EAE quando administrada antes ou logo após o início dos sintomas (SOUZA E OLIVEIRA, 1999). A mitoxantrona trata-se de um agente antineoplásico com potente efeito imunossupressor, suprimindo a unidade mediada pelas células T e B. Os imunossuppressores agem suprimindo a inflamação ativa gerada pelas células T, com o objetivo de prevenir os danos na bainha de mielina e conseqüentemente do axônio. Algumas células mielóides como o macrófago, microglia e linfócitos T e B, que são os responsáveis pela resposta inflamatória, são inativados pela MTX, impedindo o avanço da doença (NEUHAUS *et al.*, 2004; NEUHAUS *et al.*, 2006). Embora este fármaco apresente resultado promissor no tratamento da EM, sua cardiotoxicidade é alta podendo ser dose-dependente e cumulativo, o que limita o uso crônico da medicação (SOUZA E OLIVEIRA, 1999). Além disso, apresenta um problema fundamental que é sua atuação não seletiva nas células do

sistema imune, o que desencadeia efeitos colaterais graves como aumento de infecções, erupções cutâneas e úlceras (JONES *et al.*, 2010)

Muitas pesquisas vêm sendo realizadas buscando novas alternativas terapêuticas para o tratamento da EM, pois além do fato das terapias imunomoduladoras apresentarem vários efeitos adversos os custos são elevados. Em estudo publicado recentemente por Brandão e colaboradores (2011) para descrever os gastos do Ministério da Saúde do Brasil com os usuários do Programa de Medicamentos de Alto Custo, entre 2000-2004, onde a EM se insere, revela que o gasto mensal com as terapias imunomoduladoras por paciente é em média de R\$3.258,43.

Diante do exposto, como a cura da EM ainda não foi possível, torna-se relevante pesquisas que busquem alternativas terapêuticas mais eficazes tanto clinicamente como economicamente e que forneçam além de eficácia farmacológica menores efeitos adversos.

1.3. Novos análogos da mitoxantrona

O interesse pela obtenção de análogos sintéticos da mitoxantrona tem crescido bastante em virtude da importância da descoberta de novos fármacos para atuar no tratamento de neoplasias, doenças autoimunes e esclerose múltipla. Diversos grupos de pesquisas têm buscado sintetizar análogos da MTX que possam apresentar efeitos clínicos e imunológicos mais eficazes e com menor efeito cardiotóxico.

São descritos na literatura diferentes compostos antraquinônicos que apresentaram bons resultados biológicos. Kumar (KUMAR *et al.*, 2011) e Huang (HUANG *et al.*, 2004) sintetizaram análogos da MTX com cadeias carbônicas mais lipofílicas **2** e **3**, os quais apresentaram melhor atividade inibitória que a MTX contra as células antitumorais testadas (**Figura 11**). Acredita-se que esse bom resultado possa ser atribuído a lipofilicidade dos substituintes que teria aumentado a afinidade pela membrana celular, ou seja, facilitar a penetração através da célula (KUMAR *et al.*, 2011).

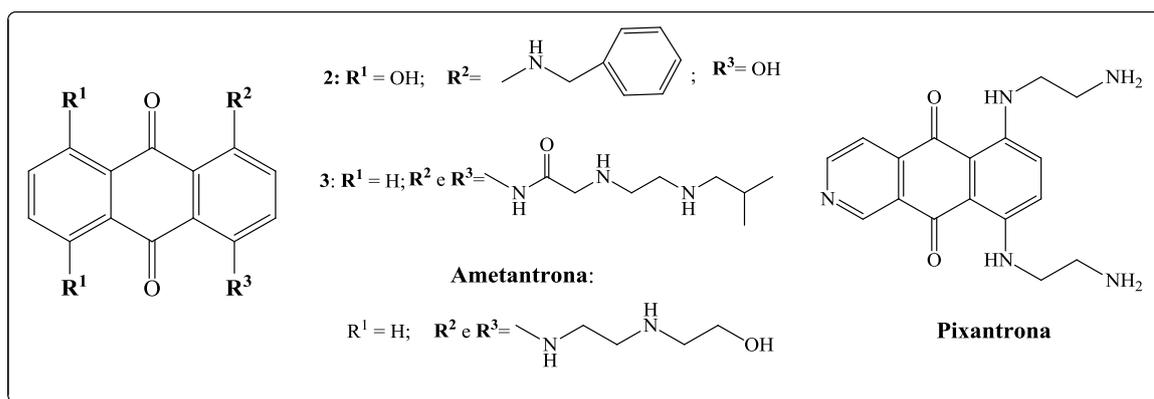


Figura 11. Estruturas de análogos lipofílicos da MTX.

Outro estudo importante foi o realizado por Krapcho e colaboradores onde foi observado que diferentes análogos da MTX, que não apresentavam os grupos hidroxila ligados ao anel antraquinônico, seriam menos cardiotoxícos que os correspondentes hidroxilados (KRAPCHO *et al.*, 1986). Tal estudo foi evidenciado, através da síntese de análogos da MTX, como a ametantrona e a pixantrona (**Figura 11**). Esses compostos apresentaram alta atividade antitumoral com baixa cardiotoxicidade (SHCEKOTIKHIN *et al.*, 2009).

Johnson *et al* também descrevem a preparação de derivados antraquinônicos contendo diferentes grupos ligados ao anel como epóxidos, haloidrinas, alcenos e amino-álcoois (**Figura 12**) contra diferentes tipos de linhagens de células tumorais, observando que os derivados contendo quatro ou mais carbonos na cadeia lateral foram menos citotóxicos que os análogos que continham três carbonos, sendo que e os derivados contendo o grupo epóxido (**4d-f**) ou haloidrina (**4a**) foram mais tóxicos que os demais nas linhagens de células de melanomas, câncer de ovário, leucemia entre outros. Estes compostos podem ser então considerados agentes citotóxicos bifuncionais, pois contém tanto um grupo planar (antraquinona) intercalante, pois podem intercalar-se a hélice do DNA, e grupos alquilantes como epóxido e haloidrina que reagem com macromoléculas nas proximidades. Em conjunto, as duas espécies ativas no composto podem perturbar os processos funcionais normais da célula tumoral. Entretanto esses resultados exigem ainda mais estudo sobre seus mecanismos de ação como agentes antineoplásicos em modelos *in vivo* (JOHNSON *et al.*, 1997).

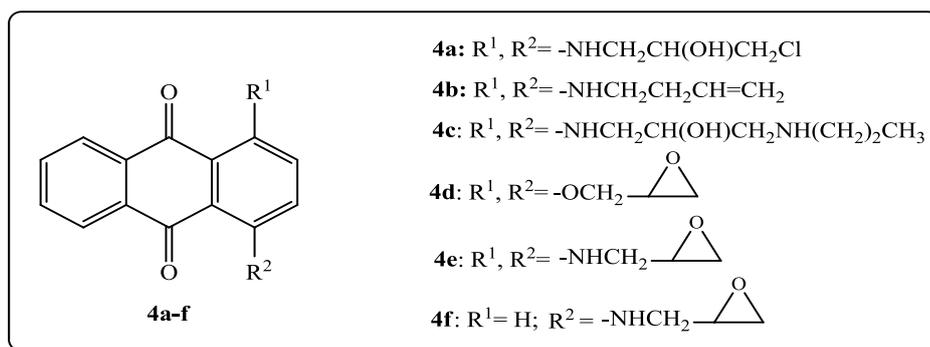


Figura 12. Estruturas de diferentes derivados antraquinônicos preparados por Johnson e colaboradores.

Baseado nos estudos apresentados, nosso grupo de pesquisa deu início a um programa de síntese e avaliação imunossupressora de derivados antraquinônicos com diferentes cadeias carbônicas e grupo funcionais ligados à cadeia lateral do anel aromático. Recentemente foram preparados compostos derivados da 1,4-diidroxiantraquinona **5a-c** ou da 1,4-diaminoantraquinona **6a-b** (**Figura 13**) que demonstraram possuir atividade imunossupressora, medidas *in vitro* (DA COSTA, 2011) e *in vivo* (ALVES *et al.*, 2012). Vale ressaltar que o composto **5a** mostrou ser efetivo na melhora da alergia pulmonar através da modulação das respostas imunes envolvidas, sugerindo um potencial terapêutico no tratamento da asma (ALVES, 2012; ALVES *et al.*; 2013).

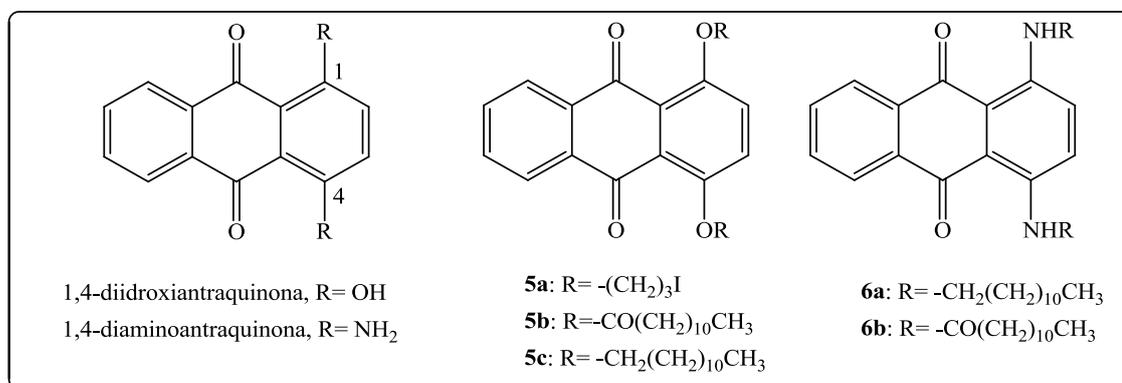


Figura 13. Compostos com ação imunossupressora sintetizados previamente em nosso grupo de pesquisa.

2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE

Existe um grande interesse na busca por novos compostos bioativos eficazes, menos tóxicos e com baixo custo que possam atuar em doenças relacionadas ao sistema imunológico, evitando as reações adversas inerentes ao tratamento. Compostos contendo o núcleo antraquinônico ligados a amino-álcoois, amidas e/ou a cadeias lipofílicas representam alvos atraentes na busca de novos fármacos antitumorais e imunossupressores, pois estudos relatam que esses compostos podem facilitar a ligação do fármaco ao DNA, aumentar a afinidade pela membrana celular e/ou atuar como fármacos para o tratamento de doenças autoimunes como esclerose múltipla (KUMAR *et al.*, 2011, HUANG *et al.*, 2004; HUANG *et al.*, 2012, SILVA *et al.*, 2003).

Nesse contexto, esse trabalho tem como proposta a síntese, purificação e caracterização de novos derivados antraquinônicos, contendo diferentes grupos funcionais, menos citotóxicos que a mitoxantrona capazes de inibir a produção de NO e/ou que apresentem resultados promissores para serem aplicados no modelo *in vivo* de encefalomielite autoimune experimental (EAE). O objetivo é estudar a relação estrutura-atividade destes diferentes compostos contra doenças que atingem o sistema imune e principalmente avaliar a influência do tamanho da cadeia carbônica e da presença de diferentes grupos funcionais: amino, amido ou amino-álcool ligados ao núcleo antraquinônico, na atividade biológica. Outro estudo seria investigar se a presença das hidroxilas livres nas posições 5 e 8 no anel (**Figura 14**) afetaria a citotoxicidade das moléculas sintetizadas, já que trabalhos descritos na literatura relatam que essas hidroxilas estariam relacionadas a cardiotoxicidade da mitoxantrona (KRAPCHO *et al.*, 1986; GONSETTE, 2004). Esses estudos serão comparados com aqueles anteriormente realizados por nosso grupo (ALVES *et al.*, 2012; DA COSTA, 2011), visando uma melhor compreensão da ação dessas moléculas contra doenças autoimunes.

Uma vez finalizada a etapa de síntese, as antraquinonas sintetizadas seriam submetidas a testes de avaliação “*in vitro*” quanto a suas possíveis propriedades anti-inflamatórias, citotóxicas e na inibição da produção de óxido nítrico. As moléculas mais ativas serão testadas “*in vivo*” em modelo de EAE. Os testes biológicos serão realizados no Laboratório de Imunologia (ICB-UFJF) sob a supervisão da Prof^a Dr^a Ana Paula Ferreira.

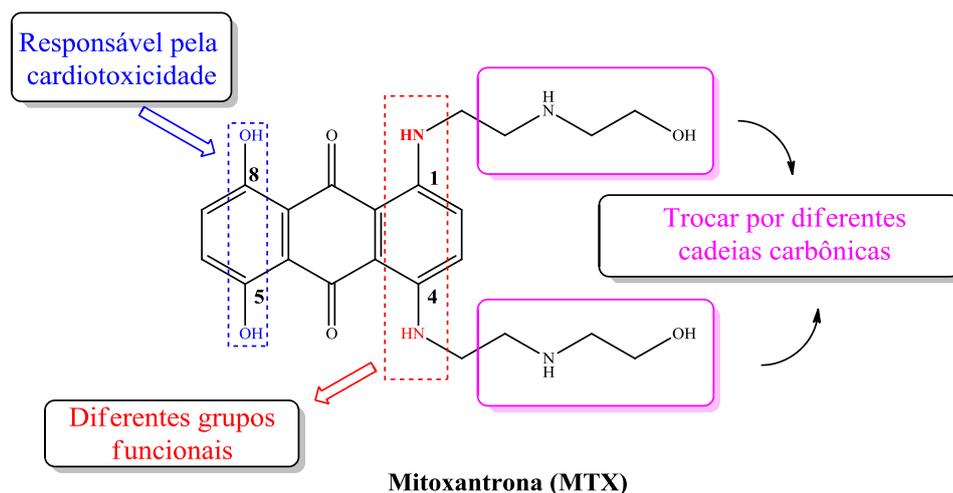
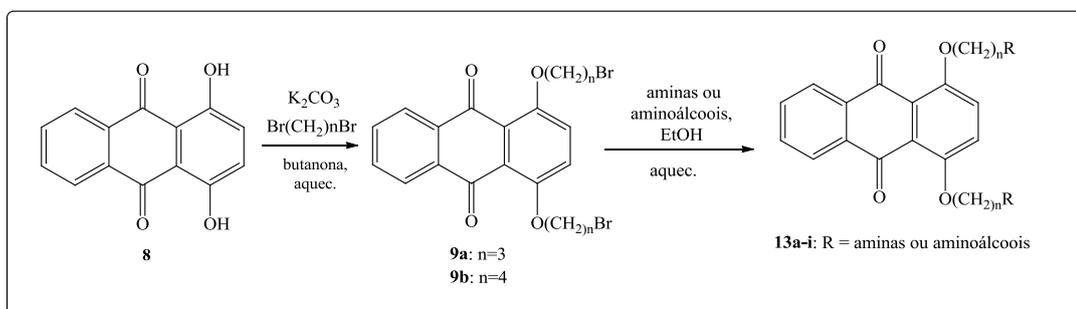


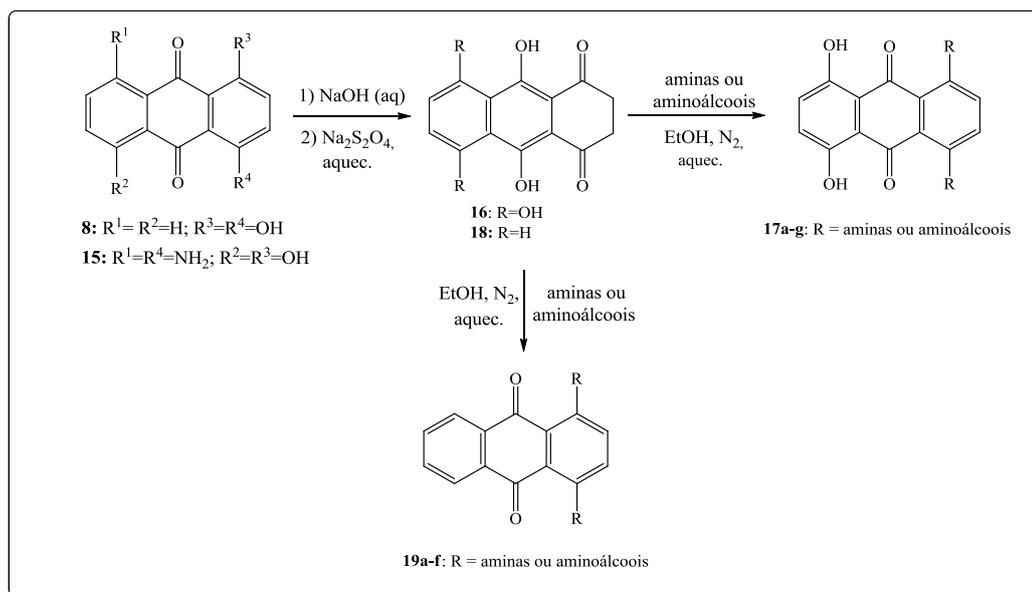
Figura 14. Planejamento estrutural dos derivados antraquinônicos.

Com o intuito de se obter as antraquinonas *O*-alquiladas halogenadas **9a-b** e seus derivados substituídos **13a-i**, a 1,4-diidroxiantraquinona **8** será inicialmente submetida à reação de alquilação com 1,3-dibromopropano ou 1,4-dibromobutano na presença de carbonato de potássio em butanona (DA COSTA, 2011; KAMAL *et al.*, 2007). Em seguida os derivados halogenados obtido serão submetidos à reação com diferentes aminas e aminoálcoois comerciais e/ou previamente preparados por nosso grupo de pesquisa (REIS, 2008; COIMBRA *et al.*, 2010) (**Esquema 7**).



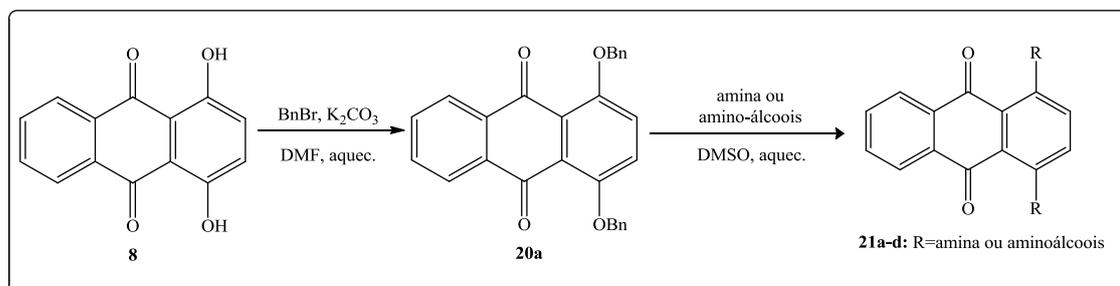
Esquema 7. Plano de síntese para a obtenção dos derivados *O*-alquilados **9a-b** e **13a-i**.

A fim de se obter os derivados *N*-alquilados **17a-g** e **19a-f**, as antraquinonas 1,4-diidroxiantraquinona **8** ou 1,5-diamino-4,8-diidroxiantraquinona **15** serão reduzidas com ditionito de sódio em meio alcalino, para a obtenção do intermediário reativo **16** ou **18**, os quais serão tratados com diferentes aminoálcoois previamente preparados (**Esquema 8**).



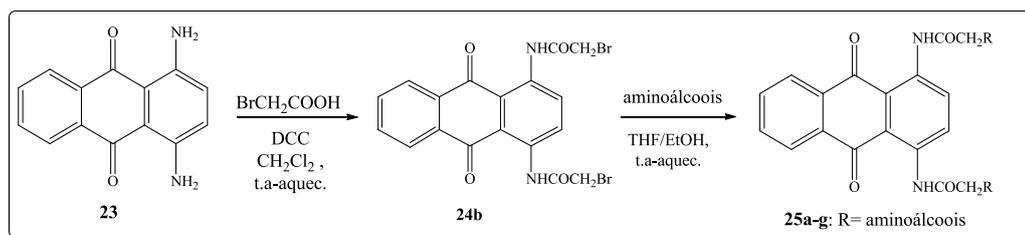
Esquema 8. Plano de síntese para a obtenção das antraquinonas **17a-g** e **19a-f**.

Para obter as antraquinonas simétricas **21a-d**, a 1,4-dihidroantraquinona (**8**) será inicialmente tratada com brometo de benzila na presença de carbonato de potássio, em DMF, para gerar o composto **20a**. Em seguida esse intermediário será submetido à reação com diferentes nucleófilos (dodecilamina e diferentes aminoálcoois) para a formação das antraquinonas almejadas **21a-d** (Esquema 9).



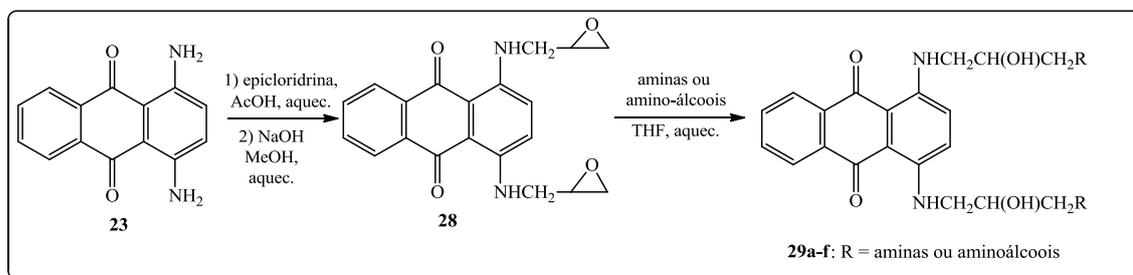
Esquema 9. Plano de síntese para a obtenção das antraquinonas dissustituídas **21a-d**.

Para preparar as amidoantraquinonas **24b** e **25a-g**, inicialmente a 1,2-diaminoantraquinona **23** será tratada com ácido bromoacético na presença de DCC em diclorometano para fornecer o intermediário **24b**. Em seguida o intermediário acilado será submetido a uma reação de substituição nucleofílica do tipo S_N2 , com diferentes aminoálcoois comerciais ou previamente preparados, para a síntese dos produtos inéditos **25a-g**, como mostrado no esquema 10.



Esquema 10. Plano de síntese para a obtenção das amidoantraquinonas **24b** e **25a-g**.

Para a síntese dos derivados **28** e **29a-f**, a 1,4-diaminoantraquinona **23** será submetida à reação de alquilação com a epícloridrina na presença de ácido acético e, em seguida, sob condição básica, convertida no epóxido **28**, que sofrerá abertura utilizando como nucleófilos decilamina ou octilamina e diferentes aminoálcoois comerciais (2-aminoetanol, 3-aminopropano, 2-amino-2-metilpropanol e dietanolamina) como mostrado no **esquema 11**.



Esquema 11. Plano de síntese para a obtenção dos derivados **28** e **29a-f**.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os produtos sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna, placa preparativa e/ou recristalização e as reações acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando diferentes eluentes. A determinação estrutural das substâncias sintetizadas foi feita com base na análise dos seus espectros no infravermelho, espectrometria de massas de alta resolução, nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C , nas propriedades físico-químicas (Ponto de Fusão), além de dados de difração de Raios-X de dois cristais obtidos.

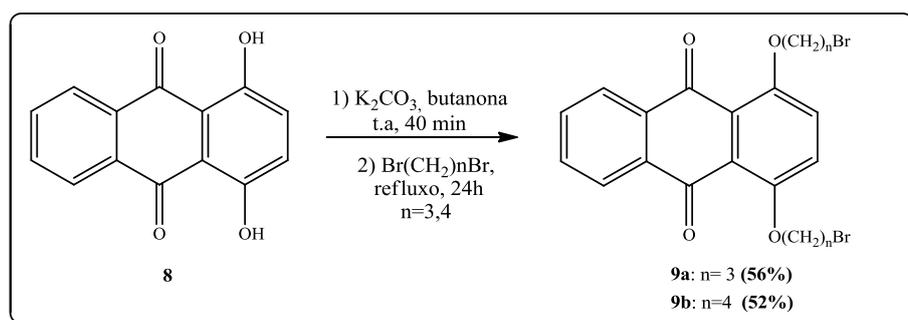
Por razões didáticas, para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , foram utilizadas, neste trabalho, numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono dos compostos sintetizados que podem não corresponder àquelas utilizadas na nomenclatura IUPAC.

3.1. Preparação e caracterização dos derivados antraquinônicos 9a-b, 10, 12a-b e 13a-g.

Iniciou-se o trabalho com a preparação de derivados antraquinônicos *O*-alquilados contendo halogênios e cadeias anfifílicas. Tais compostos foram escolhidos como alvos visando facilitar a penetração dos mesmos pela membrana celular e devido aos promissores resultados biológicos apresentados por substâncias similares, como pode ser observado em trabalhos descritos por nosso grupo de pesquisa (DA COSTA, 2011; ALVES *et al.*, 2012; ALVES *et al.*, 2013; ALVES *et al.*, 2013).

A primeira etapa sintética envolveu uma reação de substituição nucleofílica ($\text{S}_{\text{N}}2$), entre um íon alcóxido e um haleto de alquila primário (**Esquema 12**).

A reação ocorreu entre a 1,4-dihidroxiantraquinona **8** e K_2CO_3 em presença de um solvente polar e aprótico (butanona) sob temperatura ambiente, por 40 min, para a formação do íon fenóxido no meio reacional. Posteriormente, foram adicionados os respectivos haletos de alquila 1,3-dibromopropano ou 1,4-dibromobutano para a formação dos derivados alquilados almeçados (KAMAL *et al.*, 2007).



Esquema 12. Esquema de síntese para obtenção dos derivados alquilados **9a** e **9b**.

Os Intermediários **9a** e **9b** foram obtidos, como sólidos amarelos, após filtração para retirada do carbonato de potássio e purificação por coluna cromatográfica em rendimentos de 56 e 52%, respectivamente.

Devido à semelhança estrutural entre essas substâncias obtidas será discutido apenas o espectro de RMN de ^1H de **9b**.

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto **9b** (**Figura 15**) permitiu observar dois multipletos (8H) entre δ 2,07-2,28 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos H16 e H17, um tripleto centrado (4H) em δ 3,58 ppm ($J= 6,4$ Hz) correspondente aos hidrogênios metilênicos $-\text{CH}_2\text{Br}$, um tripleto centrado(4H) em δ 4,15 ppm ($J= 6,2$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos H15 ($-\text{OCH}_2-$), um simpleto em δ 7,30 ppm referente aos hidrogênios aromáticos H2 e H3, além de dois dupletos duplos (4H) entre δ 7,69-8,17 ppm ($J= 3,3$ Hz; $J= 5,7$ Hz) referentes aos hidrogênios H8, H9, H10 e H11 do anel aromático.

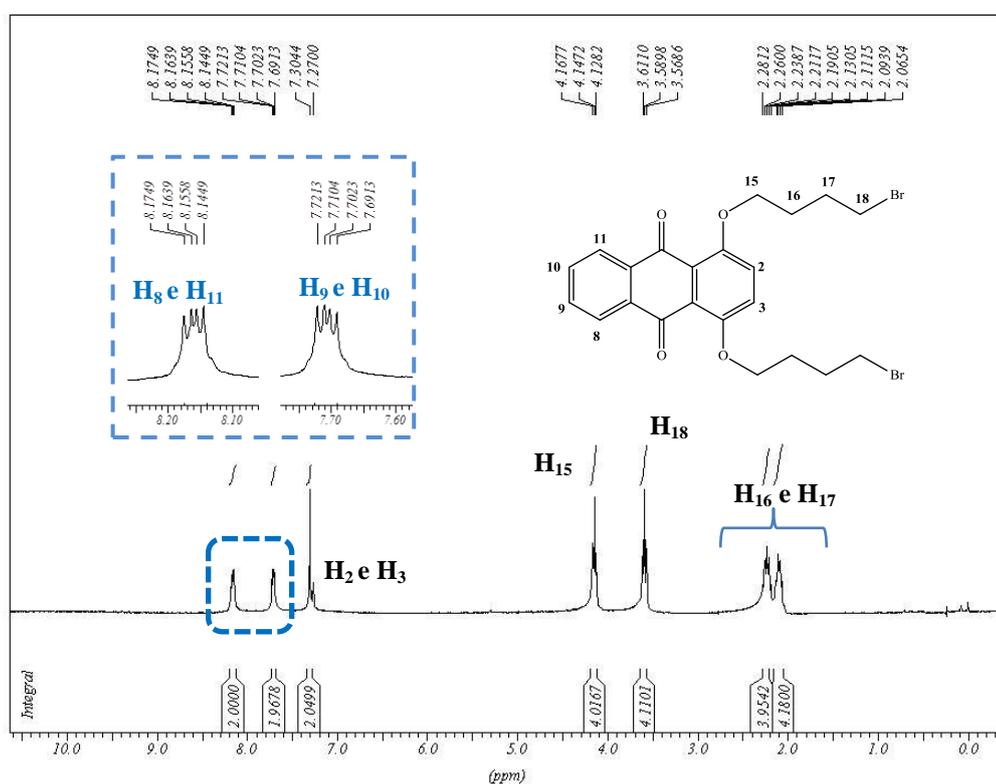
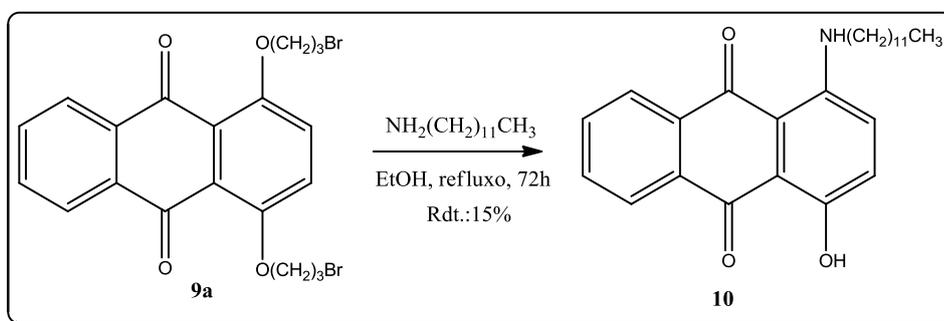


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto **9b** (CDCl_3 , 300 MHz).

De posse das antraquinonas alquiladas **9a** e **9b**, a próxima etapa envolveu a substituição do átomo de bromo pelos diferentes nucleófilos desejados (dodecilamina e amino-álcoois comerciais ou previamente preparados), como planejado (**Esquema 13**).

A primeira reação dessa segunda etapa foi entre o intermediário **9a** e a amina alifática dodecilamina, utilizando a metodologia descrita por Teng e colaboradores (2005). Na

metodologia, adiciona-se o intermediário **9a**, amina (dodecilamina) e o solvente (etanol) deixando-a em agitação e refluxo por 1 hora (TENG; WON; LIN; 2005). Entretanto após esse tempo não foi observado o consumo do material de partida (**9a**). Somente após 72h foi observado por CCD que todo material de partida havia sido consumido e que havia se formado, entre uma mistura de produtos com *R_f* próximos, um composto majoritário de cor violeta. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v) e através da análise dos espectros na região do infravermelho, RMN de ¹H e de ¹³C e massas de alta resolução (**Figuras 16 a 18**) observou-se que o mesmo se tratava de um composto “assimétrico” e que apresentava em sua estrutura um grupo nitrogenado e uma hidroxila ligados diretamente ao anel antraquinônico, ou seja, houve a substituição direta no anel aromático na posição 1 e clivagem da cadeia lateral na posição 4 (**Esquema 13**).



Esquema 13. Esquema de síntese para obtenção do derivado **10**.

A análise do espectro de RMN de ¹H do composto **10** (**Figura 16**) permitiu observar um tripleto centrado (3H) em δ 0,88 ppm ($J = 5,9$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos H₂₆, um sinal largo (20H) em δ 1,26 ppm correspondente aos hidrogênios metilênicos H₁₇ à H₂₅ da cadeia alifática, um multipletto (2H) entre δ 1,72-1,79 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H₁₆, um multipletto (2H) entre δ 3,31-3,38 ppm referente aos hidrogênios metilênicos -CH₂N-, sinais entre δ 7,19-8,32 ppm (6H) referentes aos hidrogênios aromáticos, além de um simpleto (1H) em δ 10,27 ppm referente ao hidrogênio do grupo amino ligado ao anel.

No espectro de RMN de ¹³C de **10** (**Figura 17**) observou-se a formação do produto assimétrico devido a presença de dois sinais referentes aos carbonos carbonílicos C₆ e C₁₃ em δ 182,1 ppm e 187,6 ppm, do sinal do carbono C₄ em δ 156,9 ppm, do sinal referente ao carbono aromático ligado ao nitrogênio em δ 147,9 ppm, além dos sinais “duplicados” na região de carbonos aromáticos δ 108,5-135,7 ppm e dos sinais dos carbonos provenientes da cadeia alifática C₁₅ a C₂₆.

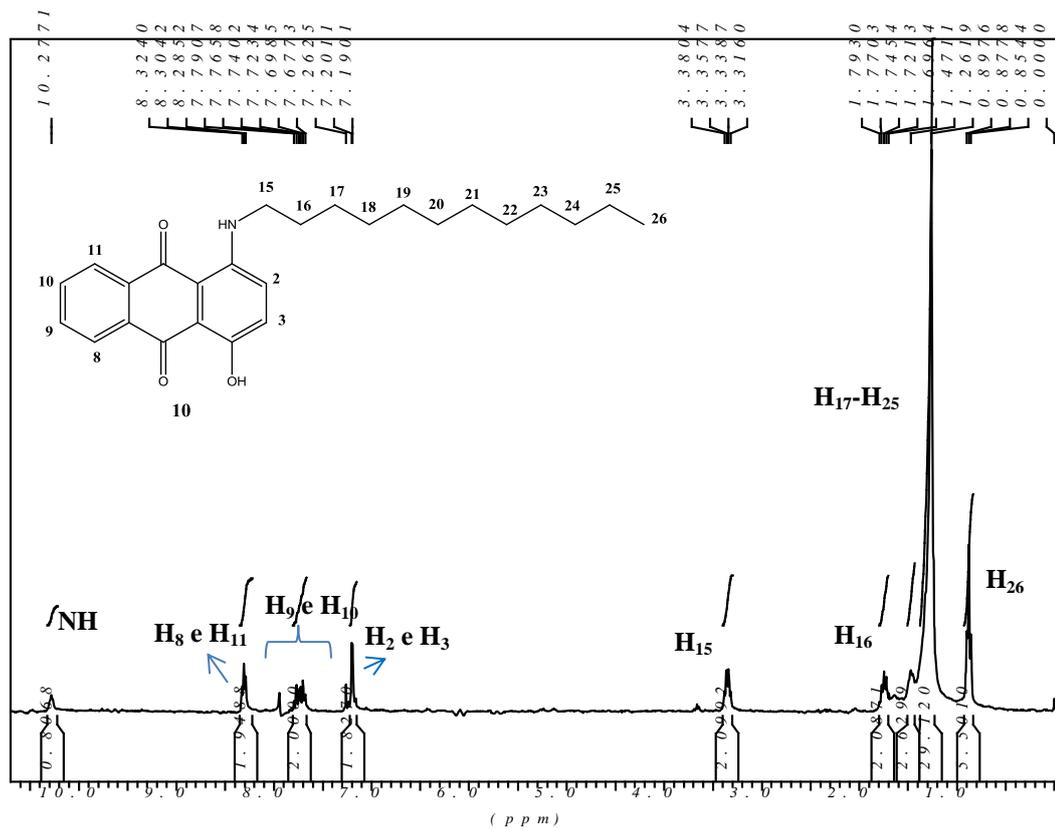


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H do composto **10** (CDCl₃, 300 MHz).

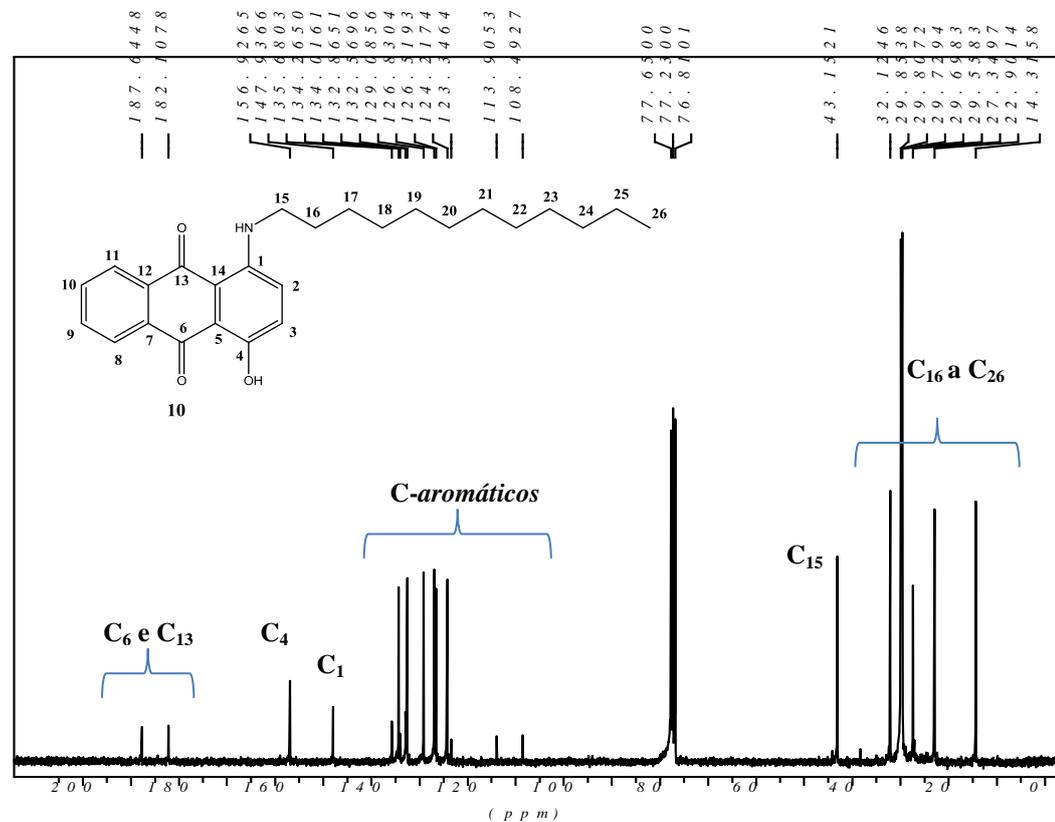


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **10** (CDCl₃, 75 MHz).

No intuito de se ter outras evidências da formação do composto *N*-substituído proposto, foi obtido o espectro de massas de alta resolução de **10** (**Figura 18**), que mostra a presença do pico base M+1 (m/z) em 408,2530 (massa calculada:408,2539).

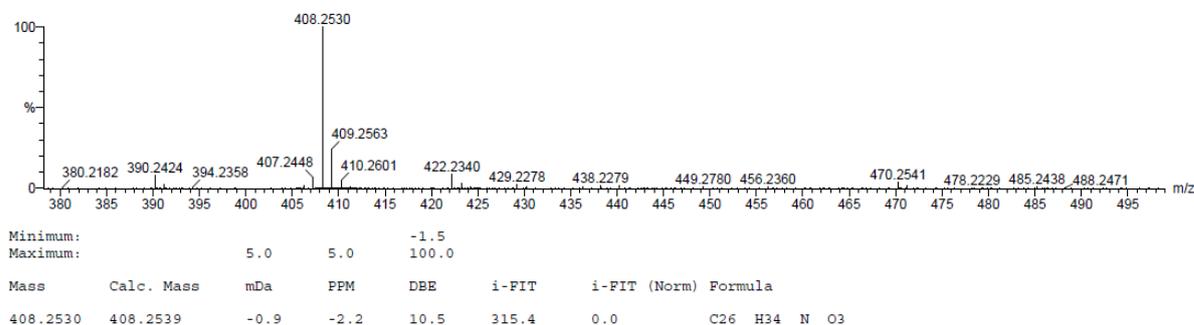


Figura 18. Espectro de massas ES+ de **10**.

Observando-se que esta tentativa de síntese não conduziu à formação das antraquinonas desejadas **13a-i**, optou-se por modificar a metodologia sintética, onde o bromo foi substituído por um melhor grupo abandonador (Iodo) e o solvente por um polar aprótico (THF), condições que favorecem a reação de substituição nucleofílica bimolecular.

Uma explicação para o íon iodeto ser um melhor grupo abandonador que o íon brometo deve-se a Teoria do Orbital Molecular. Comparando-se os elementos de uma mesma família da tabela periódica, observa-se uma diferença em energia das ligações σ/σ^* (**Figura 19**). Assim em uma reação de substituição nucleofílica do tipo S_N2 , temos que a ligação C-I é melhor aceptora de elétrons que C-Br, devido à diferença de energia para o primeiro ser menor, necessitando assim de uma menor energia para a quebra da ligação (SILVEIRA, 2013). Outra explicação para esse fato esta na basicidade do grupo de saída. O íon iodeto é uma base mais fraca que o íon brometo, pois não compartilha bem seus elétrons, não estando fortemente ligado ao carbono e a ligação por ser mais fraca é facilmente rompida. Quanto mais fraca a basicidade do grupo, melhor a sua habilidade de saída.

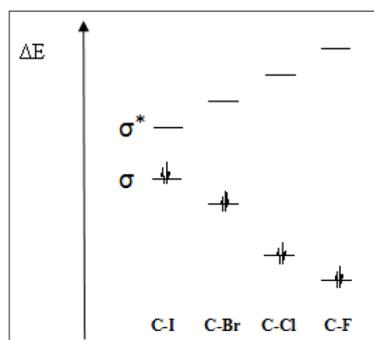
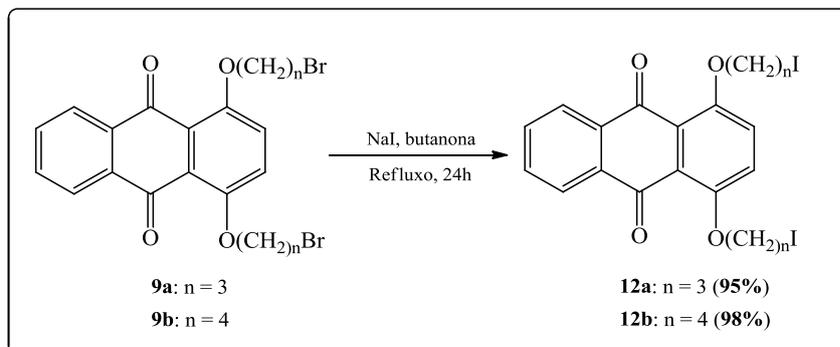


Figura 19. Diagrama representativo da diferença de energia dos orbitais ligante e antiligante para ligações C-X (SILVEIRA, 2013).

Dessa forma os intermediários **9a** e **9b** foram tratados com iodeto de sódio em refluxo de butanona por 24h e após extração com diclorometano/água foram obtidos os intermediários **12a** e **12b** em rendimentos de 95% e 98%, respectivamente (**Esquema 14**). Os iodetos foram recristalizados em diclorometano/hexano (7:3 v/v) e obtidos como cristais amarelos e devidamente caracterizados.



Esquema 14. Esquema de síntese para a preparação dos iodetos **12a-b**.

O cristal do iodeto **10a** cristalizou-se no sistema monoclinico e grupo espacial **P2₁/c**, onde **P** corresponde à célula primitiva, **2₁** significa eixo parafuso de ordem **2** e “**c**” corresponde ao plano especular. A estrutura cristalina esta disposta na **figura 20**. O composto é estabilizado por fracas interações do tipo ligação de hidrogênio não convencionais do tipo CH...O e CH...I, cujas distâncias são respectivamente 3,28 e 3,80 Å, e apresenta uma desordem posicional nos dois átomos de iodo cristalograficamente independentes (I1 e I2).

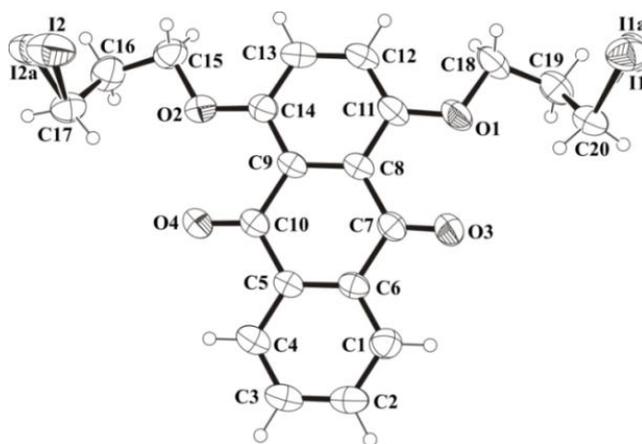
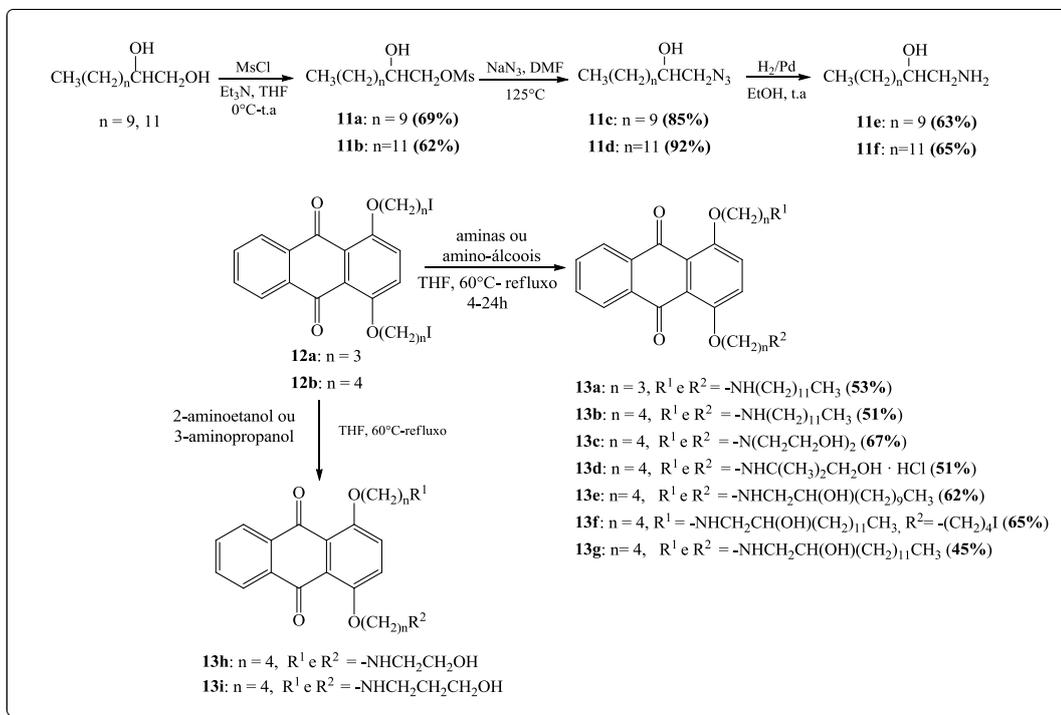


Figura 20. Unidade assimétrica da estrutura cristalina de **12a**.

A próxima etapa envolveu a reação entre os iodetos **12a** e **12b** e os diferentes nucleófilos. O intuito dessa síntese foi estudar a relação estrutura atividade destes diferentes compostos, no que tange à interferência do tamanho da cadeia carbônica e do grupo funcional na atividade citotóxica e/ou imunossupressora. Para isso foram utilizados como nucleófilos a

dodecilamina ou diferentes aminoálcoois comerciais (2-aminoetanol, 3-aminopropanol, 2-amino-2-metil propanol e dietanolamina) ou aminoálcoois lipofílicos previamente preparados **11e** e **11f** (REIS, 2008). As reações foram realizadas usando THF como solvente, temperatura entre 60°C e refluxo e tempo reacional entre 4-24 horas, como mostrado no **esquema 15**.



Esquema 15. Esquema de síntese para a preparação dos amino-álcoois **11e-f** e dos derivados antraquinônicos **13a-i**.

Os aminoálcoois lipofílicos **11e** e **11f** foram preparados utilizando metodologia empregada anteriormente em nosso grupo de pesquisa e descrita por Reis e/ou Tavares (REIS, 2008; TAVARES *et al.*, 2012), na qual envolveu uma reação de monomesilação dos dióis 1,2-dodecanodiol ou 1,2-tetradecanodiol com posterior substituição do grupo mesilato pelo grupo azido, seguida de uma hidrogenação catalítica (**Esquema 15**). Os amino-álcoois foram obtidos em rendimentos de 63 e 65%, respectivamente.

Em todas as reações foi observado o consumo total dos iodetos de partida. As amins e os amino-álcoois **13a**, **13b** e **13e-g** foram purificados por coluna cromatográfica usando como suporte sílica gel e eluente uma mistura de diclorometano/metanol 9:1 v/v. Os rendimentos variaram de 51 a 67%. O amino-álcool **13c** foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com florisil, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila, metanol e hidróxido de amônio (proporção de 5:5:1 v/v), sendo obtido com 67% de rendimento.

Vale ressaltar que quando foram utilizados como nucleófilos os amino-álcoois: 2-aminoetanol, 3-aminopropanol e 2-amino-2-metilpropanol não foi possível isolar os produtos

formados na forma pura. Os mesmos são muito polares e de difícil purificação. Várias metodologias de purificação foram empregadas com o objetivo de isolar os compostos representados por **13d**, **13h** e **13i**, dentre elas purificação por CCS utilizando sílica gel ou florisil e como eluentes diclorometano/metanol ou diclorometano/metanol/hidróxido de amônio e purificação por placa preparativa, não obtendo êxito em nenhuma das tentativas.

Também foi observado que quando se utilizou o intermediário **12a** para a síntese dos respectivos amino-álcoois, havia a formação de vários produtos polares com R_f muito próximos e que ocorria a decomposição do composto majoritário formado durante a purificação por cromatografia utilizando como suporte a sílica gel ou a florisil.

Na tentativa de se isolar os amino-álcoois **13d**, **13h** e **13i**, ao término das reações, foram feitas as acidificações com cloreto de hidrogênio, com o objetivo de se obter os respectivos cloridratos. Dessa forma, após o término das reações, o solvente foi evaporado e o resíduo solubilizado em metanol. Em seguida, foi borbulhado, à essas soluções, cloreto de hidrogênio, observando uma turvação em apenas na reação que continha o amino-álcool: 3-amino-2-metilpropanol. As reações foram mantidas por 72h, na geladeira, entretanto não foi observada nenhuma formação de sólido. Assim, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e adicionado acetona, onde se observou que a reação com 2-amino-2-metilpropanol havia formado um precipitado amarelo, que foi filtrado. A análise dos espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e massas de alta resolução desse sólido sugerem tratar-se do composto almejado **13d**.

Ainda com o objetivo de precipitar os produtos das reações representadas por **13h** e **13i** foram usados outros solventes como diclorometano, éter etílico e THF, sendo essas tentativas infrutíferas. Tentou-se também formar outros sais, para isso foram usados os diferentes ácidos: cítrico, metanossulfônico, ascórbico, tartárico e sulfúrico não obtendo, em nenhuma das tentativas, a formação dos sais almejados na forma sólida pura.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e massas de alta resolução. Devido à semelhança estrutural entre os derivados antraquinônicos obtidos serão discutidos apenas os espectros de infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C e massas de alta resolução do composto **13g** (**Figuras 21 a 24**).

No espectro no infravermelho (**Figura 21**) observam-se bandas de absorção em 3397 cm^{-1} referentes ao estiramento de OH, de grande intensidade possivelmente devido à formação de ligação de hidrogênio intermolecular; em 2916 cm^{-1} e 2851 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H; em 1668 cm^{-1} uma banda correspondente ao estiramento da ligação C=O de uma cetona conjugada com ligações duplas. Em geral estiramentos correspondentes ao grupo

carbonila aparecem em 1715 cm^{-1} , mas a conjugação com uma ligação $\text{C}=\text{C}$ enfraquece a ligação $\text{C}=\text{O}$ e reduz a frequência de absorção. Observou-se também em 1596 cm^{-1} , 1564 cm^{-1} e 1460 cm^{-1} estiramentos das ligações $\text{C}=\text{C}$ de aromático e em 1274 cm^{-1} e 1242 cm^{-1} duas bandas características de estiramento assimétrico da ligação $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ de éteres alquil-arílicos (PAVIA *et al.*, 2010).

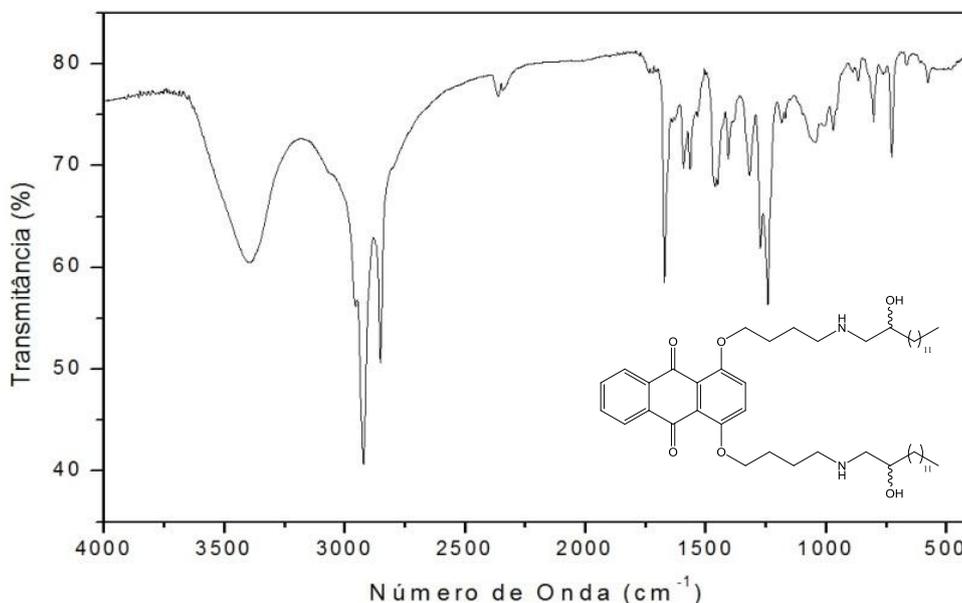


Figura 21. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **13g**.

O espectro de RMN de ^1H desse composto (**Figura 22**) evidencia a formação do aminoálcool almejado pela presença, além dos sinais dos hidrogênios da porção aromática e da cadeia alifática, de um simpleto (4H) em $\delta 4,03\text{ ppm}$ referente aos hidrogênios metilênicos H15, dois simpletos largos (8H) entre $\delta 3,21\text{-}3,39\text{ ppm}$ correspondentes aos hidrogênios metilênicos H18 e H19 ($-\text{CH}_2\text{N}-$) e de dois simpletos largos (8H) entre $\delta 2,01\text{-}2,24\text{ ppm}$ referentes aos hidrogênios metilênicos H16 e H17.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 23**) observam-se sinais na região entre $\delta 14,3\text{-}66,9\text{ ppm}$, referentes aos carbonos da cadeia alifática, sinais entre $\delta 122,0\text{ ppm}$ e $\delta 183,5\text{ ppm}$ referentes aos carbonos antraquinônicos (C1 a C14), dando destaque aos sinais dos carbonos C1 e C4 em $\delta 156,5\text{ ppm}$, e aos carbonos carbonílicos C6 e C13 em $\delta 183,5\text{ ppm}$.

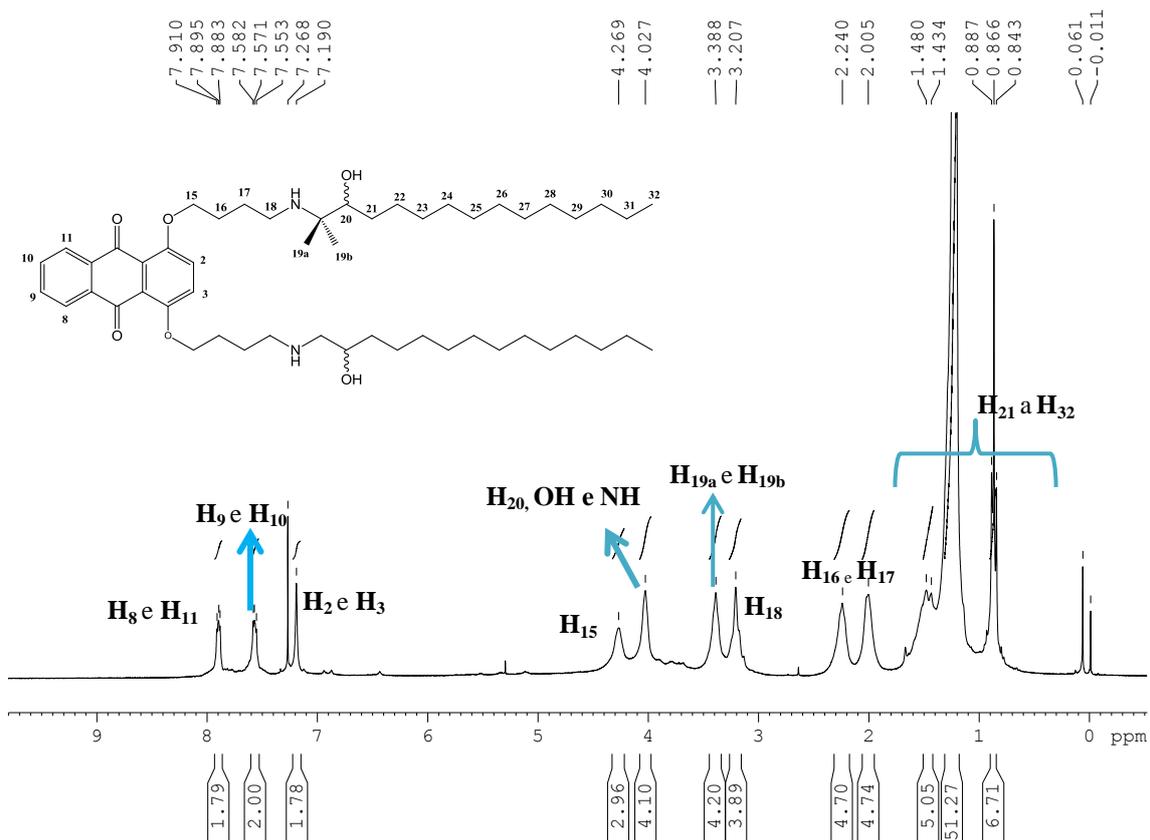


Figura 22. Espectro de RMN de ¹H do composto **13g** (CDCl₃, 300 MHz).

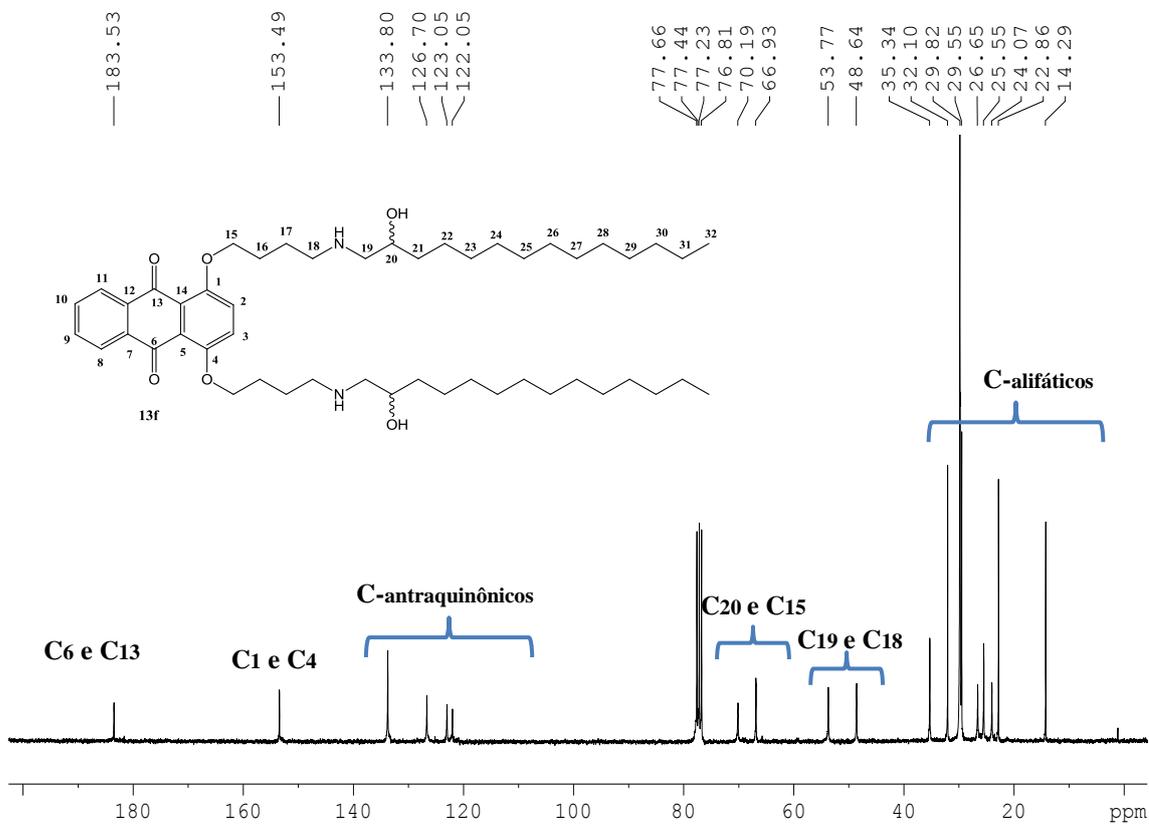


Figura 23. Espectro de RMN de ¹³C do composto **13g** (CDCl₃, 375 MHz).

Pelo espectro de massa de alta resolução do composto **13g** (**Figura 24**), evidenciou-se a formação do composto pela presença do pico em 807,6251 m/z, correspondente a $[M+H]^+$ (calculado 807,6251 m/z) que está de acordo com o valor teórico referente a estrutura proposta.

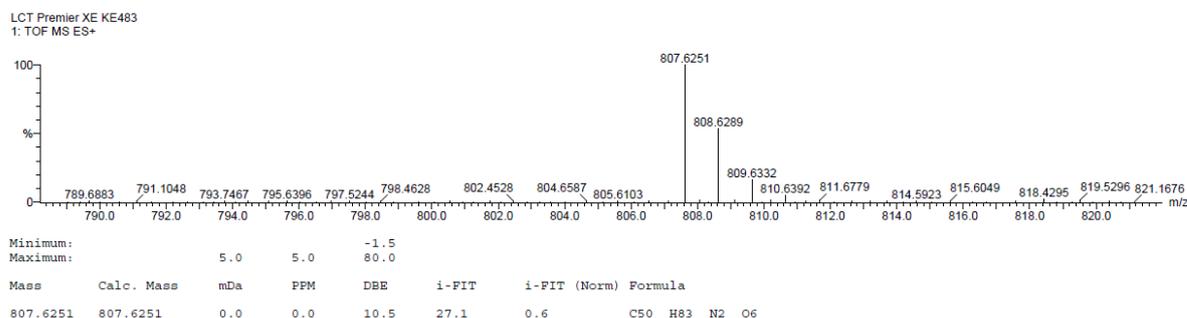


Figura 24. Espectro de massas ES+ de **13g**.

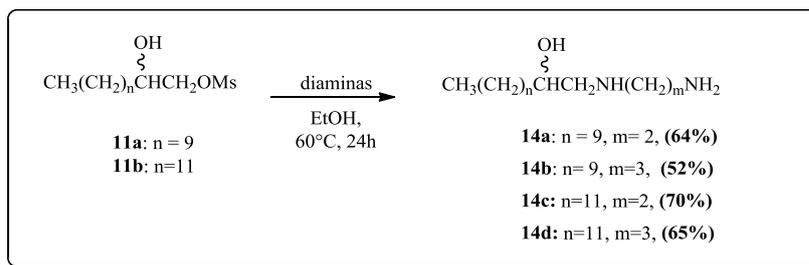
3.2. Preparação e caracterização dos derivados antraquinônicos **16**, **17a-g**, **18** e **19a-f**.

Nesta parte do trabalho optou-se por preparar aminas e amino-álcoois análogos a mitoxantrona com diferentes tamanhos de cadeias carbônicas, com presença ou não das hidroxilas nas posições 5 e 8 do anel antraquinônico. A introdução das cadeias lipofílicas visa facilitar a penetração dos compostos pelas membranas celulares, já as hidroxilas nestas posições do anel, como já mencionado em diferentes trabalhos na literatura (GONSETTE, 2004; KAPCHO *et al.*, 1986; SHCHEKOTIKHIN *et al.*, 2009) seriam as responsáveis pela cardiotoxicidade da mitoxantrona.

Outra justificativa para a escolha das cadeias lipofílicas esta baseada em trabalhos publicados por nosso grupo de pesquisa, onde amino-álcoois e diaminas contendo 12 e 14 carbonos apresentaram atividade leishmanicida (DA COSTA, 2007), antituberculose (DE ALMEIDA *et al.*, 2007; DE ALMEIDA *et al.*, 2009; TAVEIRA *et al.*, 2007); e imunossupressora (REIS *et al.*, 2008; COIMBRA *et al.*, 2010; TAVARES *et al.*, 2012). Diante dos dados apresentados, com o intuito de averiguar se quando acoplados a antraquinona a atividade imunossupressora sofreria alteração os compostos foram planejados e sintetizados.

As diaminas lipofílicas utilizados foram previamente preparadas através da metodologia descrita por Tavares e colaboradores (TAVARES *et al.*, 2012). A preparação das diaminas constituiu na reação de substituição nucleofílica do grupo abandonador dos compostos **11a** e **11b**, preparados anteriormente (ver **Esquema 15**, pág. 27), pelas respectivas diaminas 1,2-etilenodiamina e 1,3-propanodiamina em etanol a 60°C por 24h (TAVARES *et*

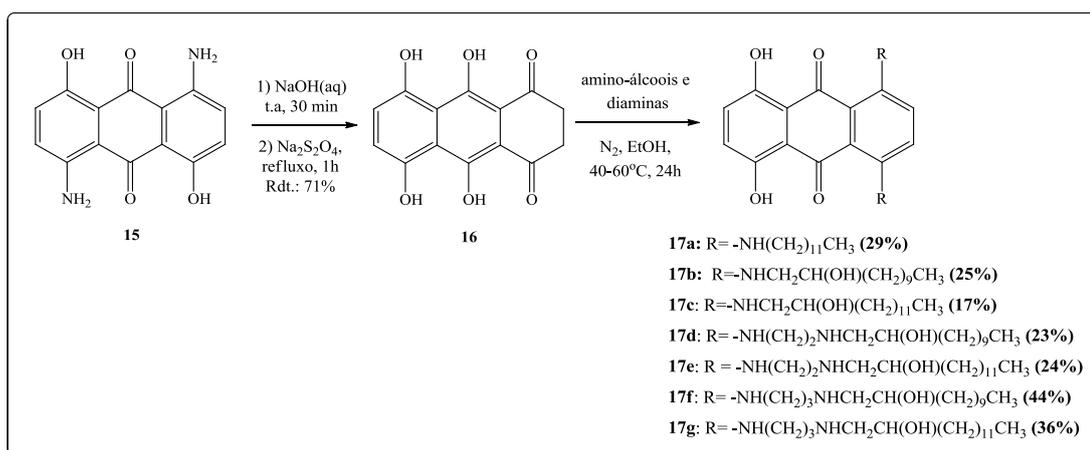
al., 2012). As diaminas foram purificadas por recristalização em diclorometano/hexano e obtidas em rendimentos de moderados a satisfatórios 52-70% (**Esquema 16**).



Esquema 16. Esquema de síntese para a preparação das diaminas **14a-d**.

As antraquinonas lipofílicas **17a-g**, por serem análogas a Mitoxantrona, foram preparadas por metodologia semelhante à descrita Murdock e Durr para a síntese dessa substância. De acordo com os autores a MTX pode ser obtida através da reação de condensação do composto leuco-tetraidroxiantraquinona com o aminoálcool: 2-(2-aminoetilamino)etanol para formar uma base de Schiff, com posterior oxidação para regeneração da aromaticidade (MURDOCK *et al*, 1979.; MURDOCK *et al.*, 1989) (Ver **Esquema 1**, pág. 4).

Dessa forma, a primeira etapa desta síntese envolveu a obtenção do intermediário reativo leuco-tetraidroxiantraquinona **16**. Este composto foi obtido através da metodologia descrita por Johnson *et al* (1997). Segundo os autores, o intermediário **16** pode ser preparado através da reação da 1,5-diamino-4,8-diidroxiantraquinona **15** com diotionito de sódio em meio alcalino (JOHNSON *et al.*, 1997).

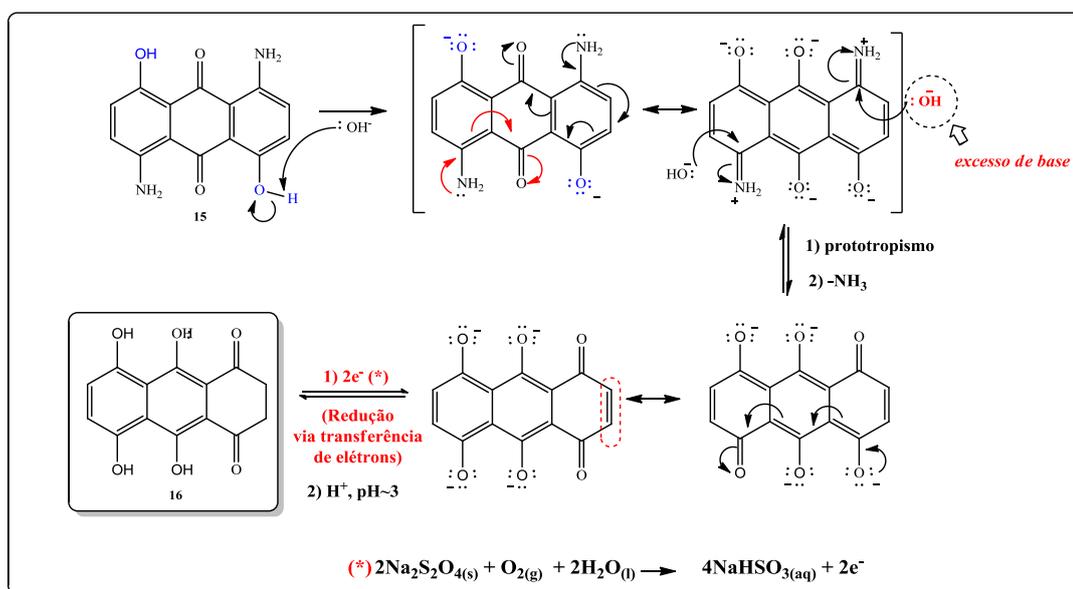


Esquema 17. Esquema de síntese para a preparação dos compostos **16** e **17a-g**.

Na metodologia descrita, adiciona-se primeiramente a 1,5-diamino-4,8-diidroxiantraquinona **15** a uma solução aquosa de hidróxido de sódio, deixando-a em agitação a temperatura ambiente até que se forme o íon alcóxido (cerca de 30 minutos)(JOHNSON *et al.*, 1997). Um excesso de base é adicionado de forma a garantir a formação do íon alcóxido,

obtido após a desprotonação da hidroxila fenólica. Em seguida a temperatura da reação foi elevada para 100°C e adicionado, lentamente, uma solução aquosa de ditionito de sódio (**Esquema 17**). A reação foi mantida sob agitação e refluxo por 1h e após esse tempo, resfriada sob banho de gelo e mantida na geladeira por 12h. Observou-se a formação de uma suspensão marrom que foi filtrada e o sólido escuro com reflexo verde metálico obtido foi solubilizado em 20 mL de água destilada e adicionado a solução 2 gotas de ácido clorídrico concentrado (JOHNSON *et al.*, 1997). Essa mudança de *pH* do meio reacional proporcionou uma mudança de coloração da reação que passou para um marrom bem escuro. O precipitado formado foi filtrado, lavado com uma solução de ácido acético a 20% e uma mistura de éter etílico/etanol (1:1, v/v), sendo posteriormente transferido para um balão e seco a vácuo, a 40°C. O leucoquinizarim **16** foi obtido como um sólido marrom escuro em 71% de rendimento.

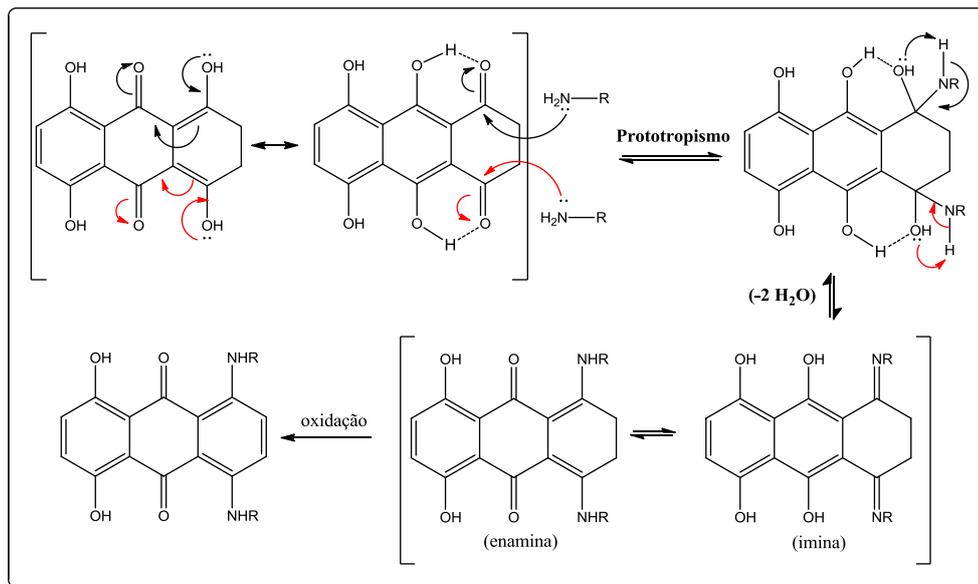
Acredita-se que o mecanismo da reação para a formação do composto leuco **16** seja iniciado pela desprotonação das hidroxilas fenólicas de **15**, gerando o íon alcóxido intermediário, estabilizado por ressonância, seguida de uma reação de adição/eliminação, adição do grupo -OH e eliminação do grupo -NH₂, na forma de amônia (NH₃). A última etapa consiste então em uma reação de redução via transferência de elétrons (semelhante à reação de redução de Birch), promovida pela decomposição do ditionito de sódio (Na₂S₂O₄) quando este entra em contato com oxigênio dissolvido na água, como mostra o **esquema 18**.



Esquema 18: Mecanismo proposto para a formação do intermediário reativo **16**.

Dando sequencia, a próxima etapa sintética consistiu na condensação da amina (dodecilamina) ou dos aminoálcoois lipofílicos previamente sintetizados **11e**, **11f** e **14a-d** com o intermediário **16** em etanol, aquecimento (40-60°C) e atmosfera de nitrogênio por 24h.

A condensação do aminoálcool com o composto leuco **16** (1,4,5,8-tetraidroxiantraquinona), leva a formação de uma imina (Base de Schiff) que em seguida é oxidada a amina devido a presença de oxigênio no meio reacional (**Esquema 19**). Como já discutido neste trabalho, a catálise ácida favorece a formação de base de Schiff, aumentando a velocidade da etapa lenta da reação (adição nucleofílica do grupo amina). Entretanto, se o intermediário carbonilado é reativo, a reação ocorre mesmo em meio neutro, fato este que foi observado na formação dos compostos **17a-g** obtidos.



Esquema 19: Mecanismo proposto para a condensação dos amino-álcoois ao intermediário leuco via formação de bases de Schiff.

Em todas as reações foi observada a formação de uma mistura de compostos coloridos, sendo o majoritário um produto azul bastante polar. Os compostos **17a-g** foram obtidos como sólidos ou semi-sólidos azuis, após purificação por coluna cromatográfica, em rendimentos que variaram entre 17 a 44%.

Os compostos **17a-g** foram devidamente caracterizados através de seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , espectroscopia na região do infravermelho e ponto de fusão para os compostos sólidos. Devido a semelhança estrutural serão apresentados e discutidos a seguir os espectros no Infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C do composto **17a**.

No espectro no infravermelho de **17a** (**Figura 25**) observam-se bandas de absorção em 3449 cm^{-1} referentes ao estiramento de OH, em 2916 cm^{-1} e 2845 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H alifático; em 1616 cm^{-1} uma banda correspondente ao estiramento da ligação C=O de uma cetona conjugada com ligações duplas. Observou-se também em 1568 cm^{-1} e 1460 cm^{-1} estiramentos das ligações C=C de aromático e duas bandas em 1350 cm^{-1} e 1200 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos das ligações C-N e C-O, respectivamente. A absorção C-N

ocorre entre 1350 e 1000 cm^{-1} como uma banda de intensidade média para forte e a absorção C-O ocorre entre 1260 a 1000 cm^{-1} , sendo que em aminas aromática e fenóis ocorre nos maiores valores de frequências devido à conjugação do nitrogênio ou do oxigênio com o anel, aumentando o caráter de ligação dupla entre o anel e os heteroátomos a ele ligado, movendo a banda para uma energia maior (PAVIA *et al.*, 2010).

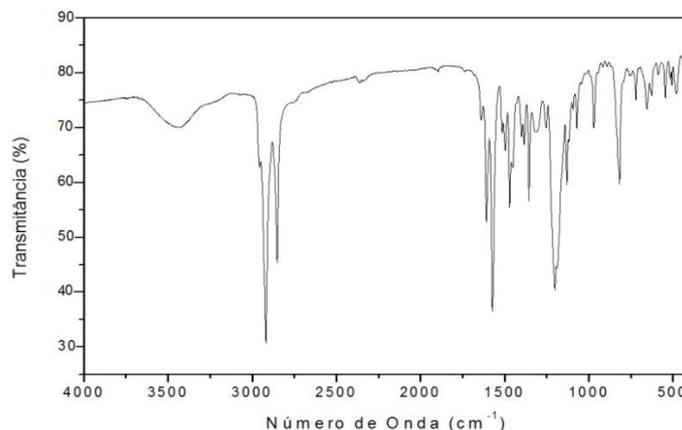


Figura 25. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **17a**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **17a** (**Figura 26**), com expansão, observou-se, dentre outros sinais, a presença de um simpleto (2H) em δ 13,49 ppm atribuído ao sinal do hidrogênio das hidroxilas ligadas diretamente ao anel antraquinônico, observa-se que esse sinal aparece bastante desblindado comparado ao sinal de um hidrogênio fenólico (δ 4-7 ppm), pois a conjugação com a carbonila do anel antraquinônico faz com que sua acidez seja semelhante a de um hidrogênio de ácido carboxílico, além de poder apresentar ligação de hidrogênio intramolecular. A mesma explicação pode ser dada para o sinal atribuído aos hidrogênios do grupo NH ligados ao anel antraquinônico, na forma de um tripleto (2H) centrado em δ 10,28 ppm, este assemelha-se a um próton de uma amida e devido a conjugação com a carbonila do anel antraquinônico também se torna mais desblindado que o sinal de um NH de amina aromática. Observou-se também a presença dos sinais dos hidrogênios H2/H3 e H9/H10 na forma de simpletos (4H) em δ 6,88 e 7,04 ppm, respectivamente, além dos demais sinais provenientes da cadeia alifática entre δ 3,28-0,87 ppm.

No espectro de RMN de ^{13}C de **17a** (**Figura 27**) observam-se os sinais referentes aos carbonos aromáticos C1 a C14, dando destaque aos sinais dos carbonos carbonílicos C6 e C13 em δ 184,8 ppm, dos carbonos C8 e C11 ligados as hidroxilas em δ 155,4 ppm e dos carbonos C1 e C4 em δ 146,7 ppm ligados ao nitrogênio, além dos sinais dos carbonos da cadeia alifática C15 a C26 entre δ 43,3-14,3 ppm.

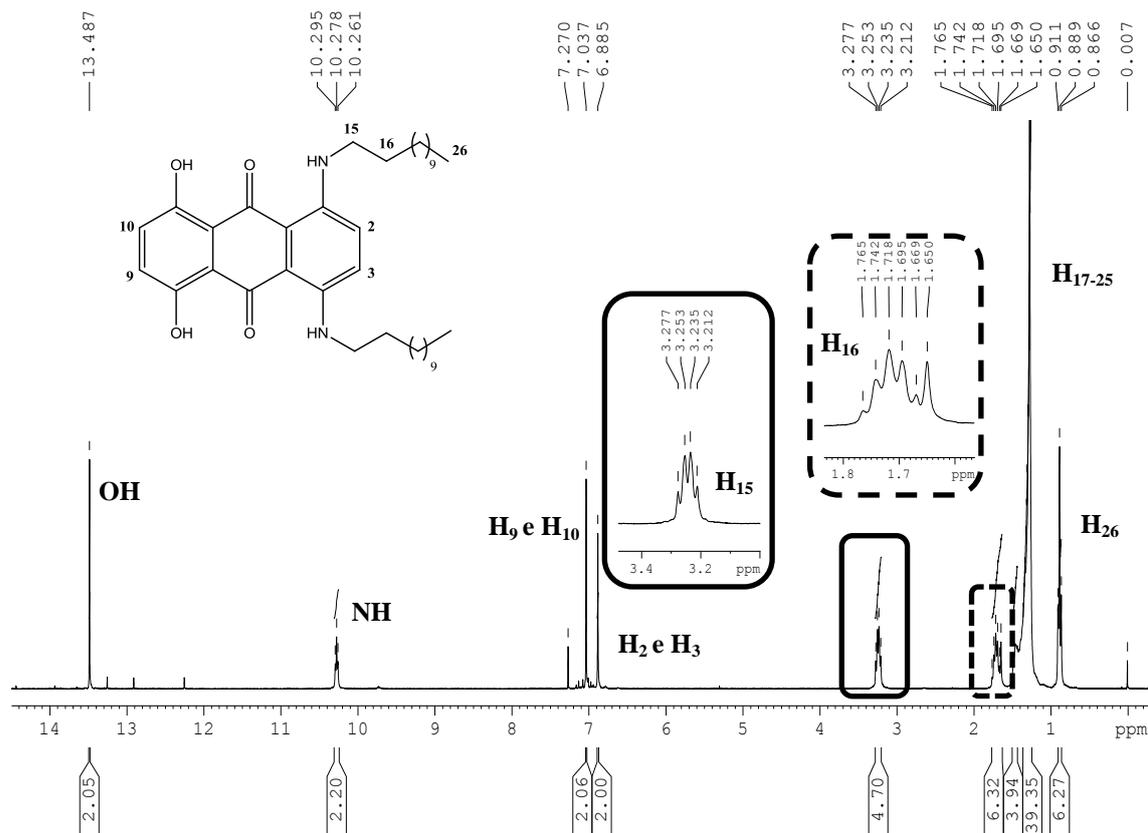


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto 17a (CDCl_3 , 300 MHz).

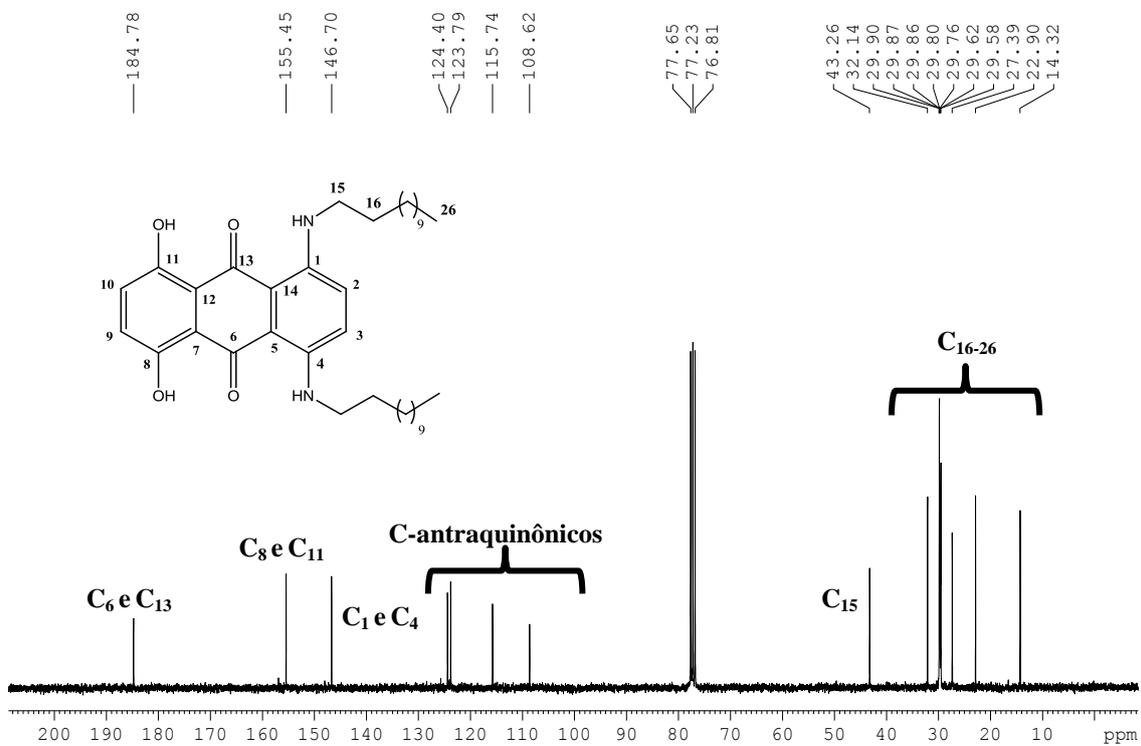
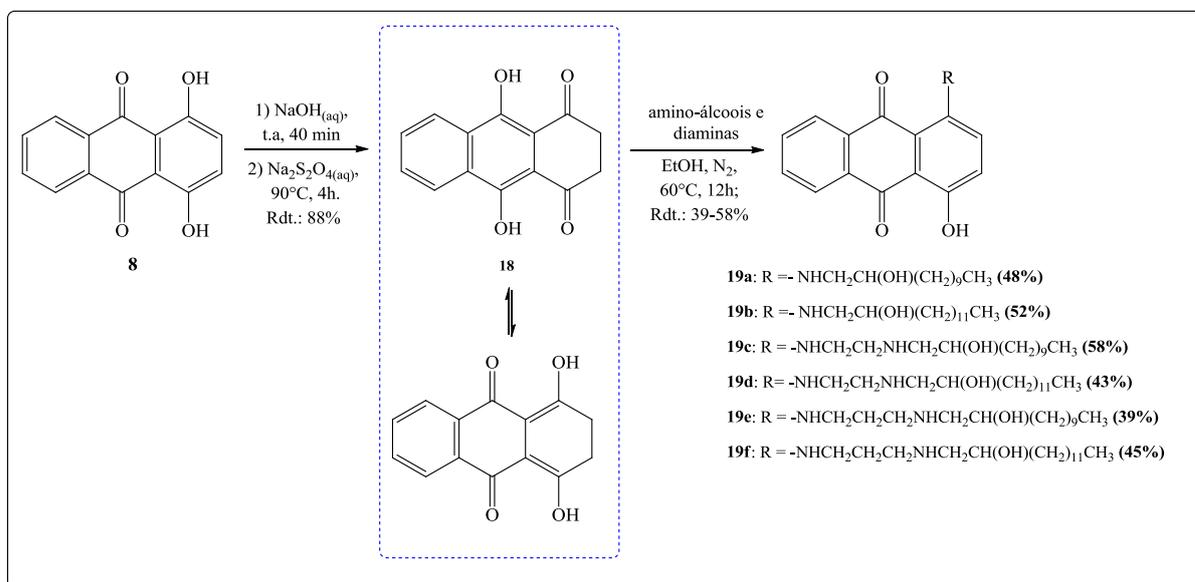


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 17a (CDCl_3 , 75 MHz).

A preparação dos compostos **19a-f** foi realizada de maneira similar aos compostos **17a-g**. Procedeu-se então a preparação do intermediário reativo **18** através do tratamento da 1,4-diidroxiantraquinona **8** com uma solução aquosa de hidróxido de sódio. A reação ficou sob agitação a temperatura ambiente por 40 min. Posteriormente, foi adicionada à mistura reacional uma solução aquosa de ditonito de sódio e a temperatura foi elevada para 90°C, permanecendo sob essas condições por 4 horas (**Esquema 20**) (ZAGOTTO *et al.*, 2000; MURDOCK *et al.*, 1980). Após esse tempo, a reação foi acidificada com uma solução aquosa de ácido clorídrico até pH≈3. A suspensão foi filtrada e o sólido lavado com uma solução de ácido acético a 20% e uma mistura de éter etílico/etanol (1:1, v/v), sendo posteriormente transferido para um balão e seco a vácuo a 40°C. O leucoquinizarim **18** foi obtido como um sólido amarelo escuro com rendimento de 88% e sua estrutura evidenciada através da análise do espectro de RMN de ¹H e de ¹³C.



Esquema 20. Esquema de síntese para a preparação dos compostos **18** e **19a-g**.

No espectro de RMN de ¹H do leuco **18** observam-se a presença de um simpleto (4H) em δ 2,06 ppm atribuído ao hidrogênios H2 e H3, e dois simpletos entre δ 6,73-7,32 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos H8/H11 e H9/H10 (**Figura 28**).

Através do espectro de RMN de ¹³C de **18** (**Figura 29**), podem-se observar a presença dos sinais dos carbonos metilênicos C2 e C3 em δ 36,0 ppm, os sinais dos carbonos aromáticos entre δ 107,5-130,6 ppm, além dos sinais dos carbonos ligados diretamente a hidroxila (C6/C13) e carbonos carbonílicos (C1/C4) em δ 155,2 ppm e δ 201,1 ppm, respectivamente, evidenciando a formação do intermediário proposto.

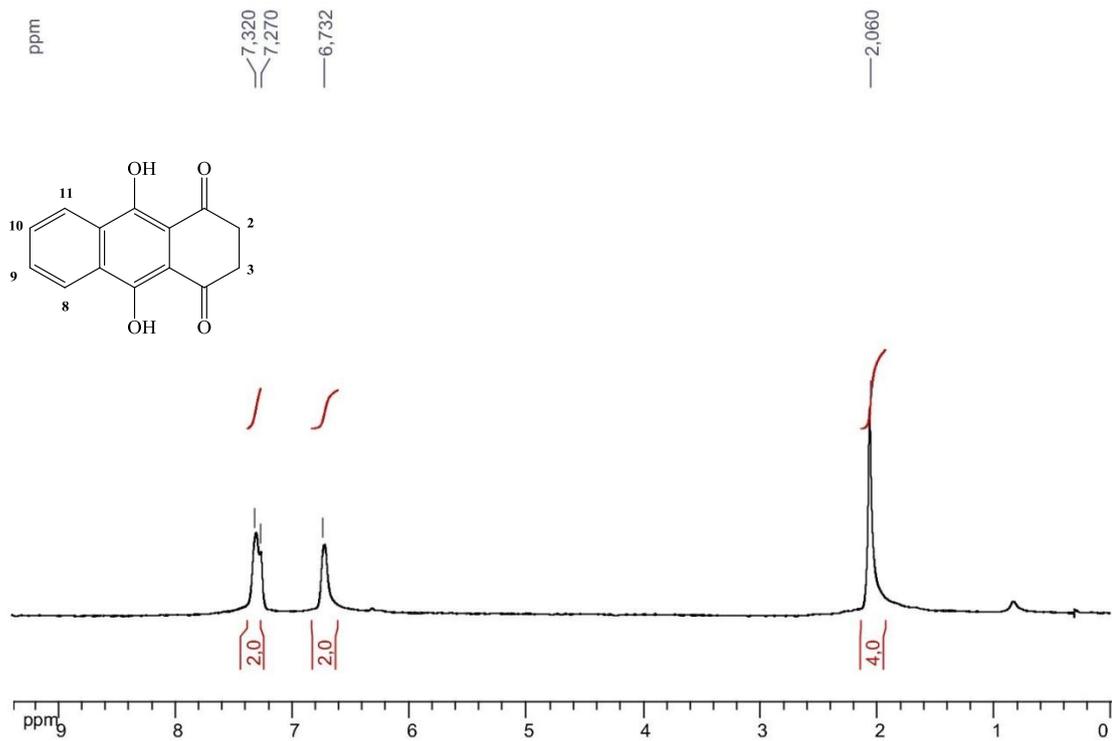


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do intermediário **18** (CDCl_3 , 300 MHz).

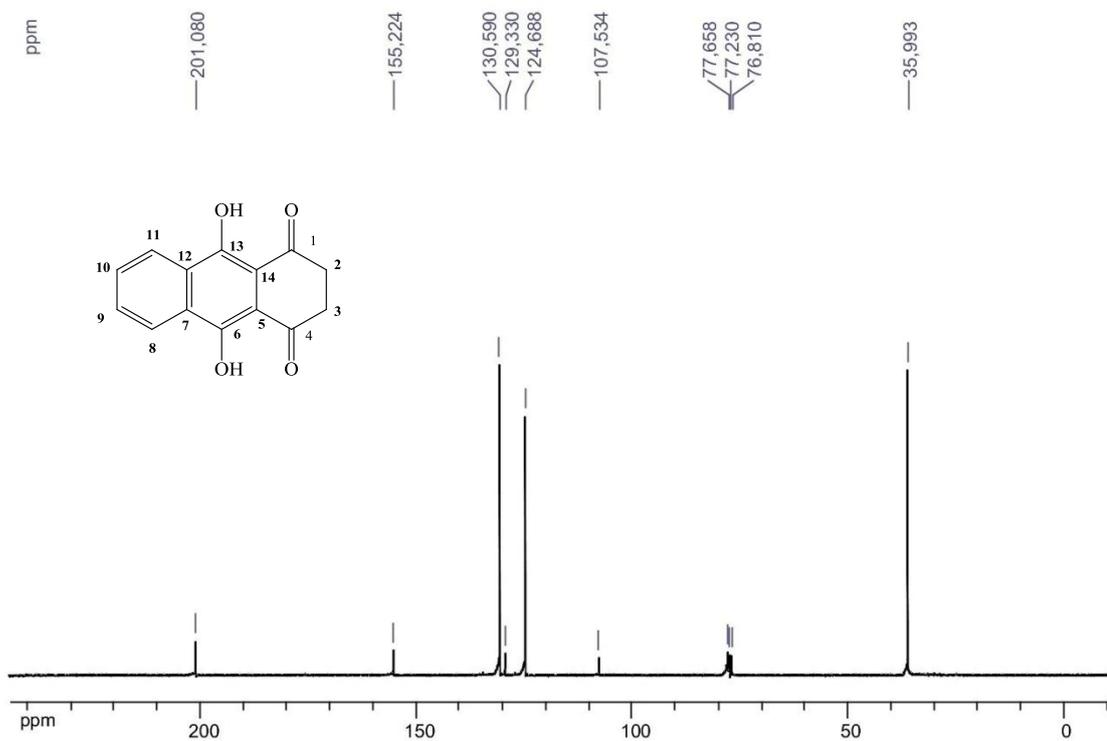


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **18** (CDCl_3 , 75 MHz).

A próxima etapa sintética consistiu na condensação dos amino-álcoois lipofílicos (**11e**, **11f** e **14a-d**) com o intermediário **18** em etanol, temperatura de 60°C e atmosfera de nitrogênio por 12h, como mostrado no **esquema 20** (BARASCH *et al.*, 1999). Os compostos foram obtidos como sólidos violetas, após purificação por coluna cromatográfica, em rendimentos que variaram entre 39 a 58%. Esperava-se a formação dos derivados antraquinônicos dissustituídos. Entretanto, em todas as reações deste processo sintético, observou-se a formação de um produto majoritário que através da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e massas de alta resolução se tratava do composto monossustituído. Tal fato pode ser justificado devido à presença de oxigênio durante o processo reacional, pois mesmo usando atmosfera de nitrogênio o meio não se encontrava totalmente inerte. Assim, a presença de oxigênio poderia interferir na síntese, pois o processo de oxidação é rápido, o que também justifica os rendimentos moderados apresentados. Outro fator importante está na presença de água na reação. A água é formada como um subproduto da reação na etapa de adição do grupo amino e formação da base de Schiff (Ver **Esquema 4**, pag. 6). Em geral, a preparação de derivados nitrogenados é realizada com remoção contínua de água para evitar a hidrólise da imina formada ou mesmo que a água se torne o nucleófilo da reação (COSTA *et al.*, 2003). Devido à semelhança estrutural serão discutidos aqui apenas os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e massas de alta resolução da antraquinona **19f**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **19f** (**Figura 30**), com sua devida expansão (**Figura 31**), observou-se, dentre outros sinais, a presença de dois tripletos de dupletos (2H) entre δ 7,69-7,80 ppm ($J=7,5$ Hz; $J= 1,5$ Hz) referentes aos hidrogênios aromáticos H9 e H10, dois dupletos duplos (2H) atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos H18a e H18b, um entre δ 2,76-2,81 ppm ($J= 12,0$ Hz; $J= 2,7$ Hz) e outro entre δ 2,53-2,60 ppm ($J= 12,0$ Hz; $J= 9,1$ Hz) e um quinteto (2H) centrado δ 1,97 ppm ($J= 6,3$ Hz) correspondente aos hidrogênios metilênicos H16.

No espectro de RMN de ^{13}C de **19f** (**Figura 32**) observam-se os sinais “duplicados” referentes aos carbonos aromáticos C1 a C14, dando destaque aos sinais dos carbonos C4 em δ 156,9 ppm e C1 em δ 147,7 ppm, além dos sinais dos carbonos da cadeia alifática ligados a hidroxila (C19) em δ 69,8 ppm e aos nitrogênios em δ 55,8; 47,7 e 41,4 ppm.

Através do espectro de massas de alta resolução (**Figura 33**) verificou-se a formação do composto monossustituído **19f** pela presença do sinal em 509,3373 (massa calculada: 509,3379) referente a presença do pico base M+1 (m/z).

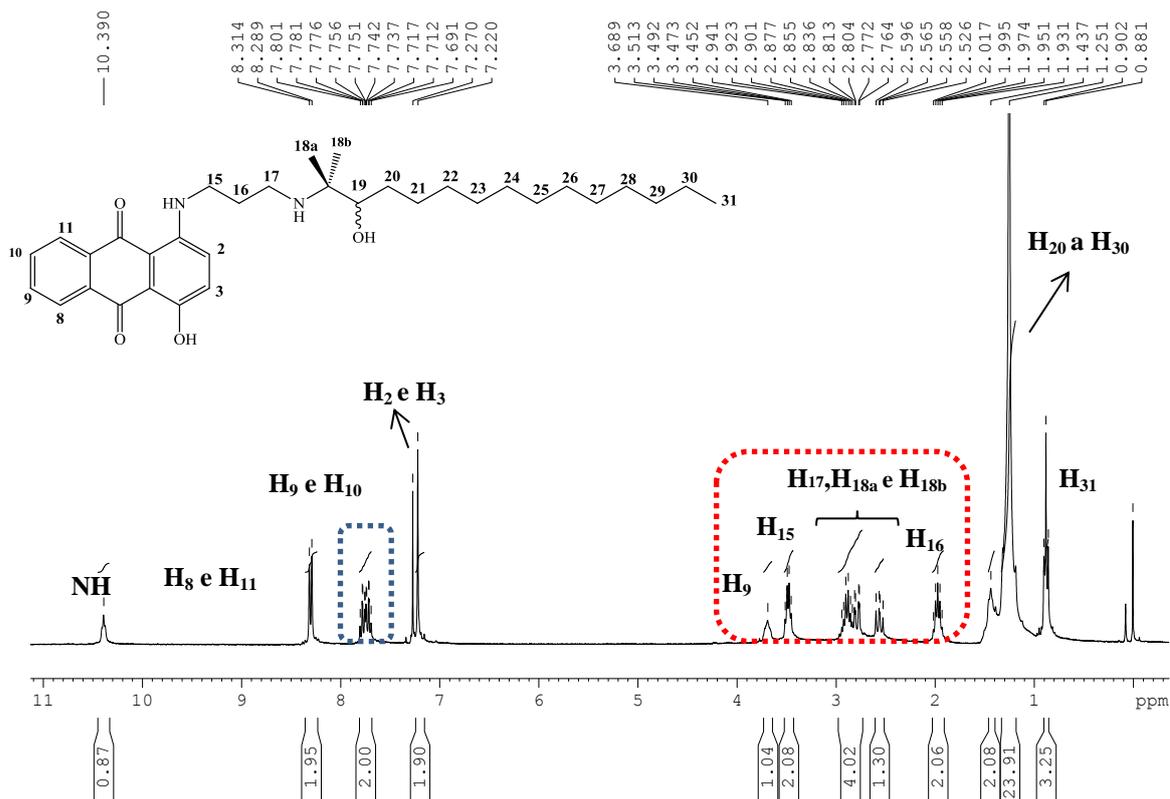


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do composto **19f** (CDCl₃, 300 MHz).

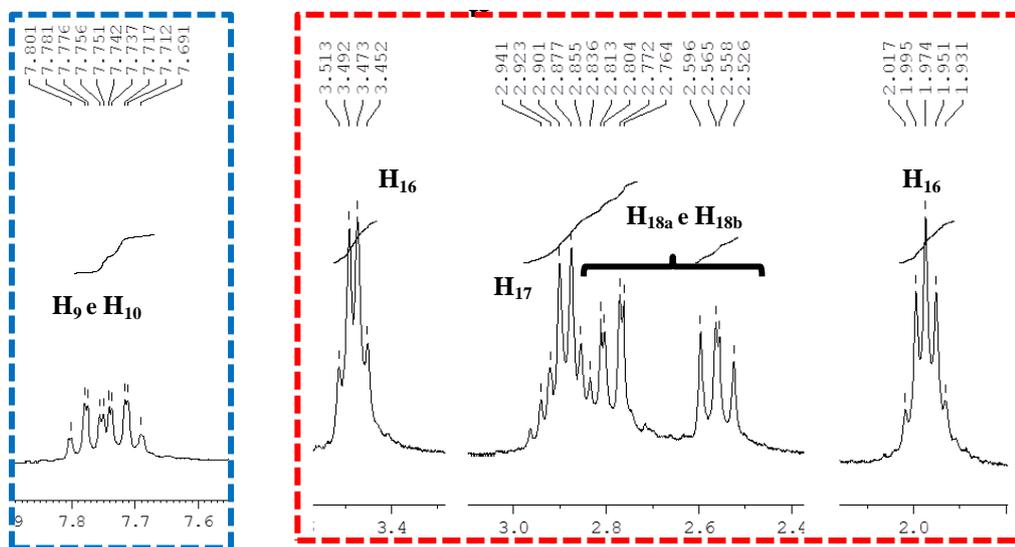


Figura 31. Expansão da região dos hidrogênios aromáticos e alifáticos do espectro de RMN de ^1H do composto **19f** (CDCl₃, 300 MHz).

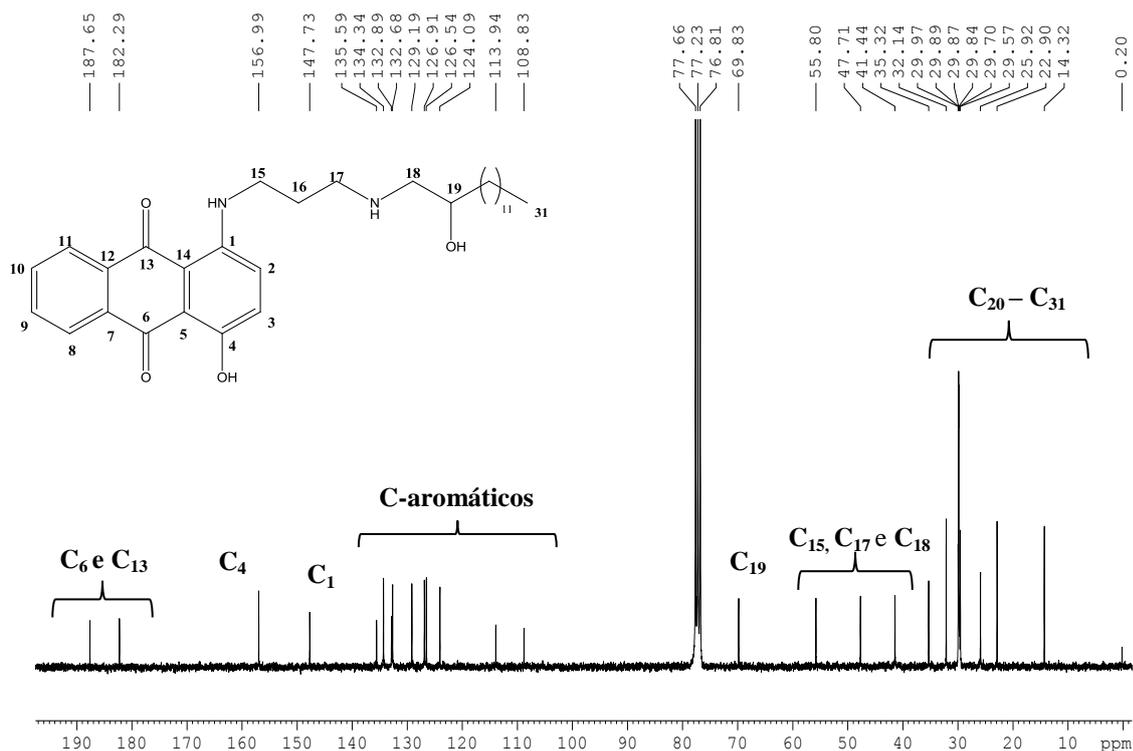


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **19f** (CDCl_3 , 75 MHz).

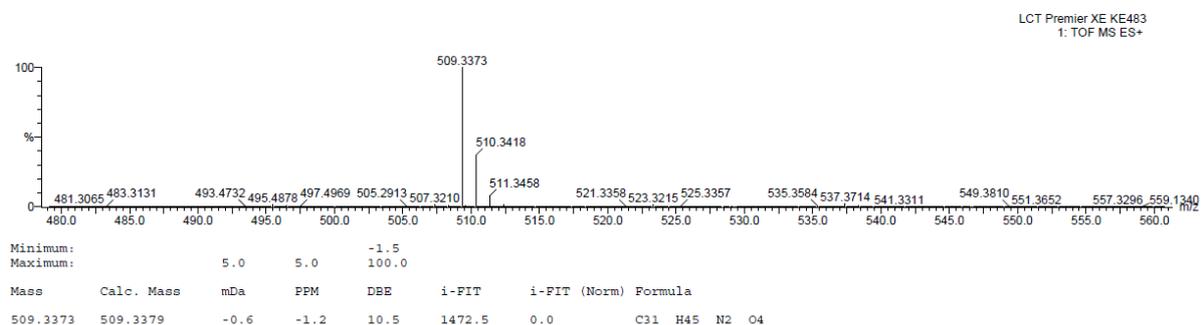
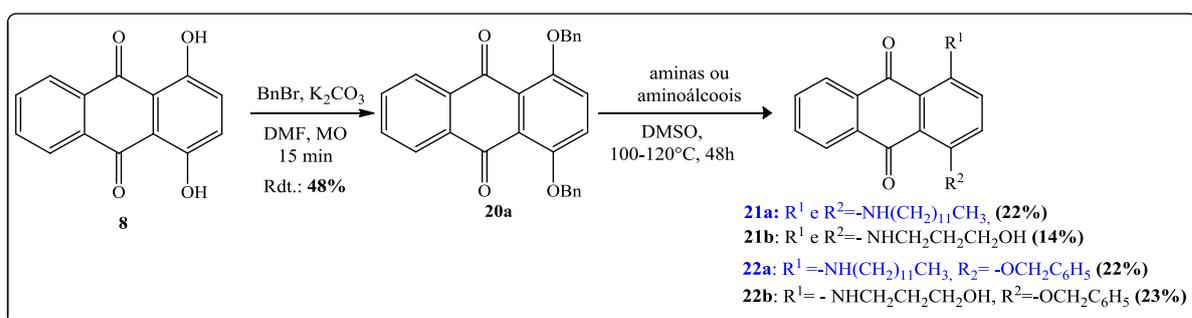


Figura 33. Espectro de massas ES+ de **19f**.

3.3. Síntese e caracterização dos derivados antraquinônicos **20a-c**, **21a-d** e **22a-h**.

Objetivando-se a síntese dos compostos contendo duas cadeias laterais, análogos aos compostos **17a-f**, entretanto sem as hidroxilas nas posições 5 e 8 do anel, optou-se em realizar uma reação de alquilação das hidroxilas da 1,4-diidroxiantraquinona **8**, e em seguida substituir o grupo *O*-alquil formado pelo grupo amino desejado, já que foi observado na reação de preparação do composto **12** que, dependendo das condições reacionais utilizadas, o grupo amino dos nucleófilos poderia ocasionar a substituição direta no anel aromático. Devido à disponibilidade em laboratório, foi feita inicialmente a benzilação pelo tratamento da 1,4-diidroxiantraquinona **8** com brometo de benzila na presença de carbonato de potássio

em dimetilformamida sob radiação de microondas utilizando a potência 150W e temperatura de 100°C (**Esquema 21**). Após 15 minutos observou-se a mudança na coloração da reação de vermelha para amarela. Por CCD verificou-se o consumo total do material de partida e a formação de um produto majoritário amarelo, que foi isolado após extração líquido-líquido, utilizando-se éter etílico e água, e coluna cromatográfica fornecendo o intermediário **20a** com rendimento de 48%.



Esquema 21. Esquema de síntese para a obtenção do intermediário alquilado **20a** e dos derivados *N*-substituídos **21a-b** e **22a-b**.

Em seguida foi feita a reação do intermediário **20a** com a dodecilamina (Reação 1) ou com o 3-aminopropanol (Reação 2), sob aquecimento (100-120°C) e dimetilsulfóxido por 48h (**Esquema 21**). Em ambas as reações foram observadas por CCD a formação de dois compostos majoritários de cores distintas, azul e violeta (**Figura 34**), que após purificação por coluna cromatográfica e análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C, se tratavam dos compostos dissustituídos (cor azul) **21a** e **21b** e monossustituídos (cor violeta) **22a** e **22b**, em rendimentos de 22, 14, 22 e 23%, respectivamente.

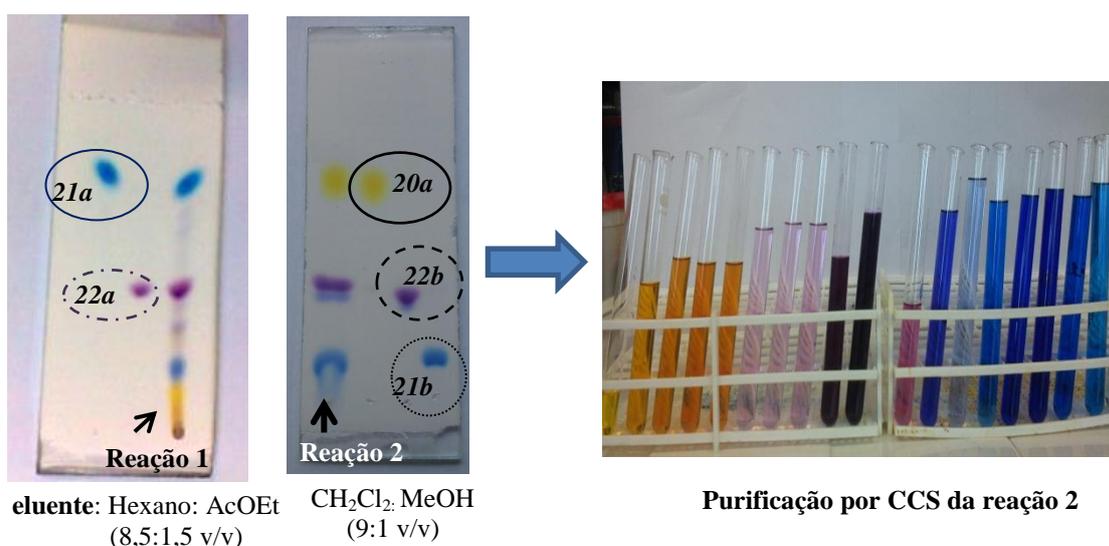


Figura 34. Imagens dos resultados obtidos por cromatografia em CCD e CCS das reações representadas por **21a-b** e **22a-b**.

Como não foi obtido um bom rendimento na formação dos produtos finais almejados, tendo como intermediário o derivado **20a**, optou-se pela tentativa de preparação dos compostos alquilados com menores cadeias carbônicas **20b** e **20c**. Estes compostos foram preparados pela adição de sulfato de dietila ou sulfato de dimetila a uma solução da 1,4-diidroxiantraquinona **8** e carbonato de potássio em butanona, como mostrado no **esquema 22** (SHARGHI e TAMADDON, 1996). A mistura foi mantida por 3 horas sob refluxo de butanona (**esquema 22**). Após o termino da reação o resíduo foi filtrado e lavado com butanona. O volume de solvente foi reduzido para 10 mL e mantido na geladeira por 24h. Tanto **20b** quanto **20c** foram obtidos como cristais amarelos com rendimentos de 53 e 55%, respectivamente.

O composto **20b** cristalizou-se no sistema monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$. A estrutura obtida por difração de Raios-X, apresenta na sua unidade assimétrica duas moléculas do composto cristalograficamente independentes. A diferença entre as duas moléculas está no ângulo de torção entre os anéis aromáticos da estrutura, sendo que em uma das moléculas, a média dos ângulos entre os planos dos anéis é igual a $1,67^\circ$ e na outra igual a $8,69^\circ$. Além disso, nas duas moléculas também foram observadas desordens posicionais nos átomos de oxigênio O3, O4, O7 e O8 (**Figura 35**).

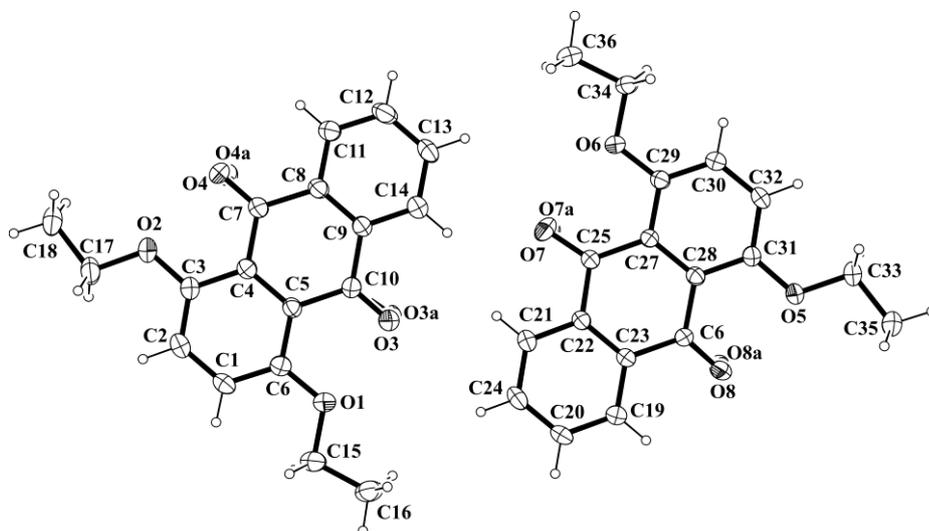
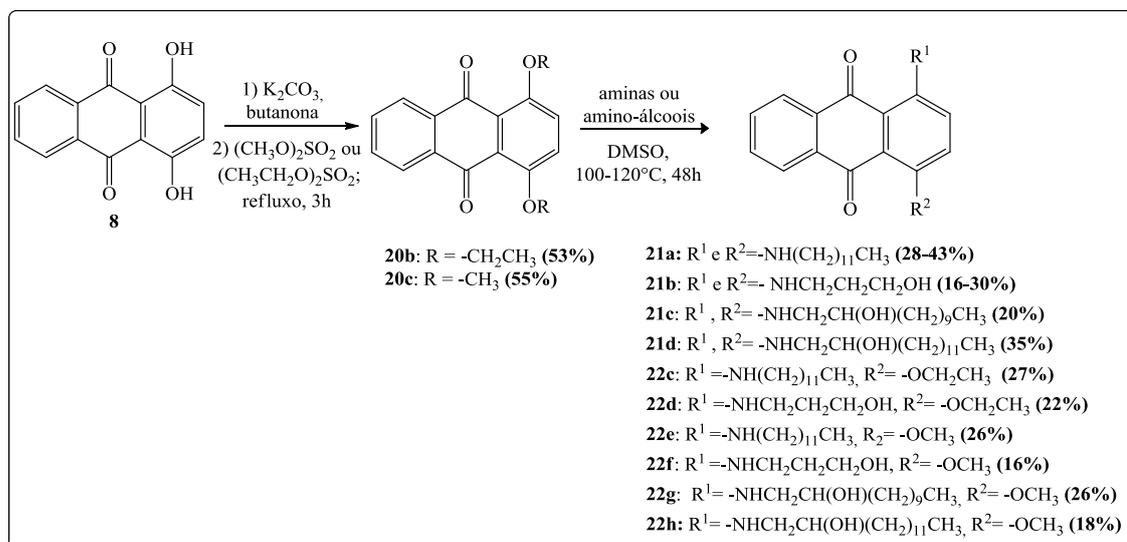


Figura 35. Unidade assimétrica do composto **20a** obtida por difração de Raios-X.

De maneira similar a preparação dos compostos **21a-b**, os intermediários **20b** ou **20c** foram solubilizados em DMSO e a essa solução foram adicionados dodecilamina ou 3-aminopropanol. A mistura reacional foi mantida sob agitação e temperatura entre $100-120^\circ\text{C}$ por 48h. Nas duas reações também foram observadas as formações dos compostos dissustituídos (**21a-b**) e monossustituídos (**22c-f**), porém os reagentes de partida não foram

totalmente consumidos. Os produtos finais foram purificados por coluna cromatográfica, sendo obtidos em rendimentos que variaram entre 16-43% (Tabela 1).



Esquema 22. Esquema de síntese para a obtenção dos intermediários alquilados **20b-c** e dos derivados *N*-substituídos **21a-d** e **22c-h**.

Tabela 1. Rendimentos dos compostos **21a-b** e **22c-f** utilizando os intermediários **20b** ou **20c**.

| Intermediário | Rendimentos (%) | | | | | |
|---------------|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Compostos formados | | | | | |
| | 21a | 21b | 22c | 22d | 22e | 22f |
| 20b | 28 | 16 | 27 | 22 | - | - |
| 20c | 43 | 30 | - | - | 26 | 16 |

Vale ressaltar que para a preparação dos compostos **21a-b** e **22c-f**, foi observado que quando utilizou-se o intermediário metilado **20c** aumentou-se a formação dos produtos almejados (**21a** e **21b**), comparados quando os materiais de partida foram os intermediários **20a** e **20b** (Tabela 1). Os resultados obtidos podem ser atribuídos ao maior impedimento espacial causado pelos grupos benzila ou etila desses intermediários, em comparação com os grupos metila do composto **20c**.

Diante dos resultados obtidos, para a obtenção das antraquinonas lipofílicas **21c-d** e **22g-h** (esquema 22) utilizou-se como intermediário o derivado metoxilado **20c**, e como nucleófilos os aminoálcoois lipofílicos previamente sintetizados **11e** e **11f**. Em todas as reações houve a formação da mistura de compostos dissustituídos **21c** e **21d** e monossustituídos **22e** e **22f** que foram isolados por coluna cromatográfica e obtidos em rendimentos que variaram de 18 a 35%.

Após a síntese e purificação, os compostos **21a-d** e **22a-f** tiveram suas estruturas evidenciadas através da análise de seus espectros no infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C e massas de alta resolução.

Com o intuito de exemplificar a formação dos compostos dissustituídos, discutiremos os espectros de infravermelho e RMN de ^1H e de ^{13}C referente ao composto **20a** (**Figuras 36 a 38**). Todos os sinais foram atribuídos por comparação com os dados descritos na literatura (DA COSTA, 2011).

No espectro no infravermelho (**Figura 36**) observam-se bandas de absorção em 3442 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos das ligações N-H, uma banda em 3052 cm^{-1} referente ao estiramento C-H aromático, duas bandas em 2922 cm^{-1} e 2851 cm^{-1} atribuídas ao estiramento de C-H alifático, uma banda em 1610 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C=O, uma banda em 1511 cm^{-1} atribuída a absorção de estiramento do anel C=C, além de uma banda em 1271 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação C-N aromático.

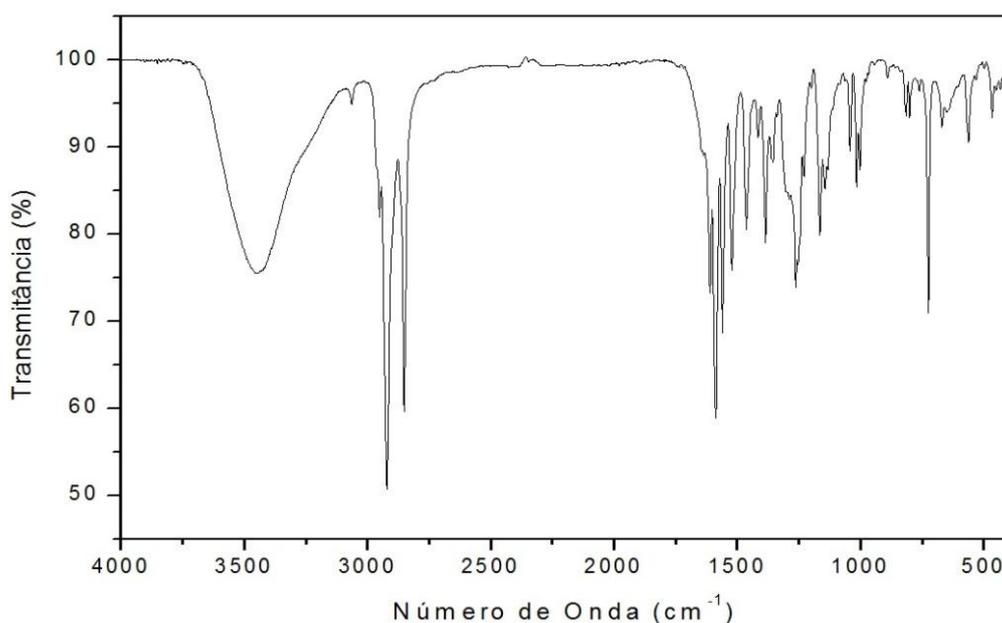


Figura 36. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **21a**.

A análise do RMN de ^1H do composto **21a** (**Figura 37**) sugere a formação do produto dissustituído pela presença de um tripleto (6H) centrado em δ 0,88 ppm ($J= 7,0$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos H26, um multipletto (4H) entre δ 3,32-3,38 ppm ($J= 6,6$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos H15 ligados aos nitrogênios, além dos demais sinais provenientes dos hidrogênios da cadeia alquílica δ 1,26-1,78 ppm e dos hidrogênios do anel antraquinônico entre δ 7,16-7,35 ppm.

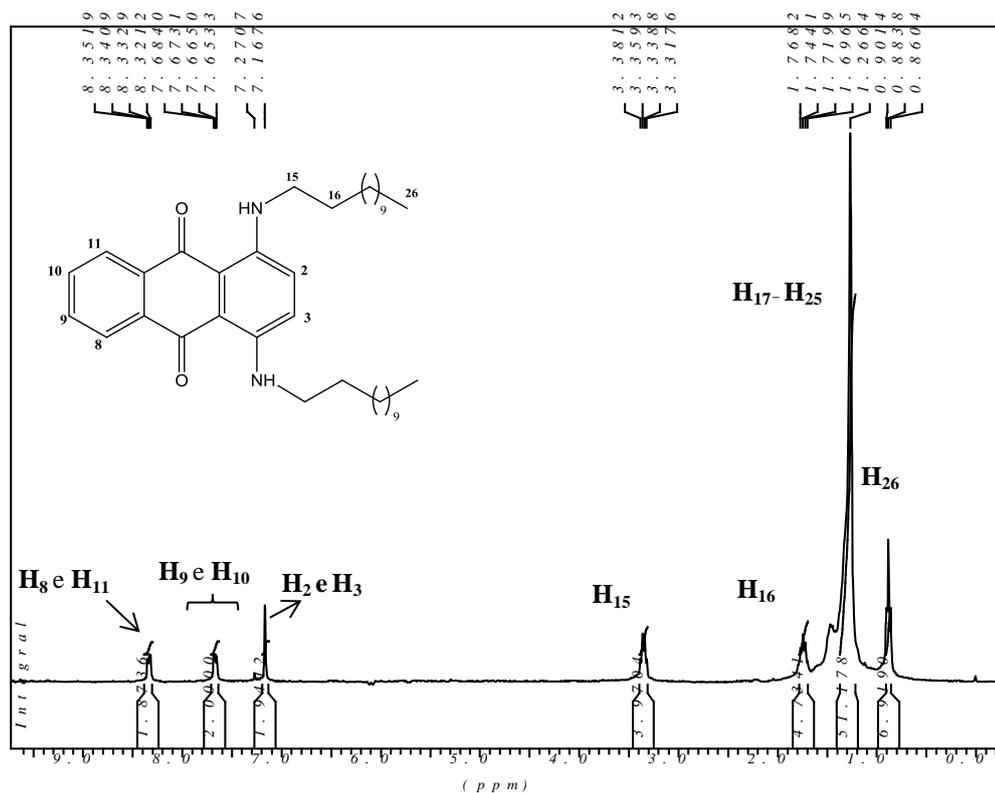


Figura 37. Espectro de RMN de ¹H do composto **21a** (CDCl₃, 300 MHz).

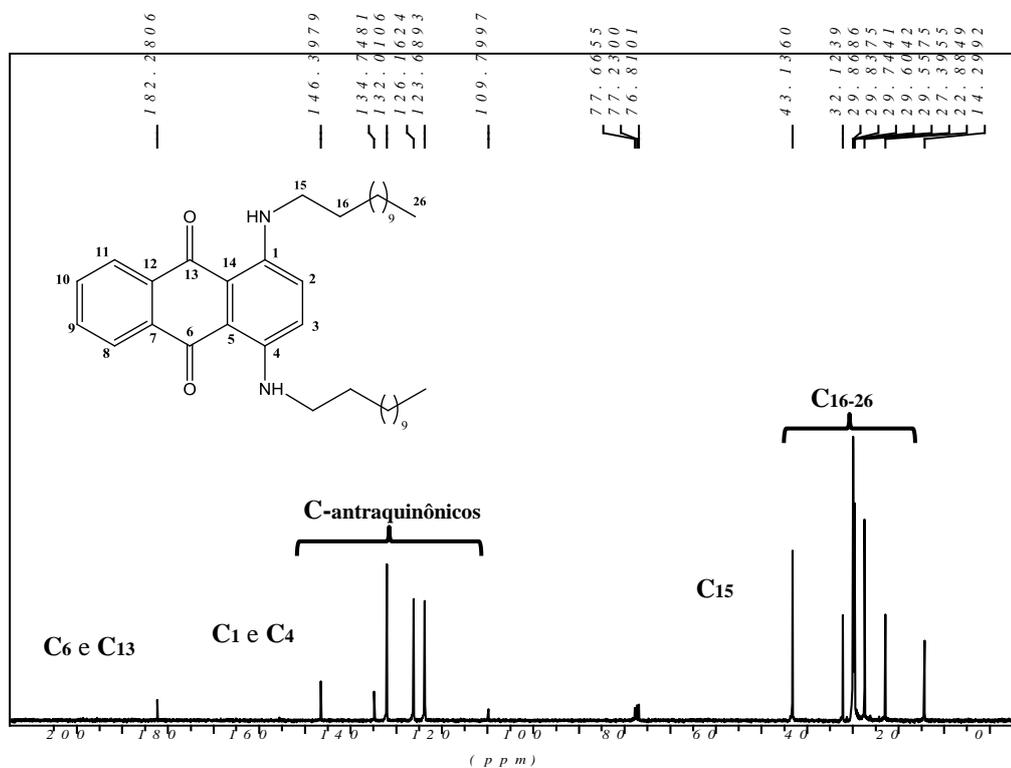


Figura 38. Espectro de RMN de ¹³C do composto **21a** (CDCl₃, 75 MHz).

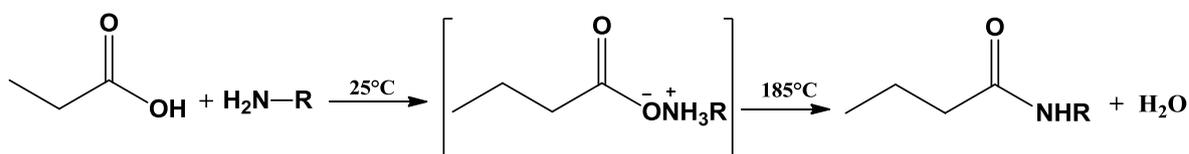
No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 38**) observam-se sinais na região entre δ 14,3 e 43,1 ppm referentes aos carbonos da cadeia alifática, sinais entre δ 109,8 e 146,4 referentes aos carbonos da porção antraquinônica, além de um sinal em δ 182,3 correspondente aos carbonos carbonílicos (C6 e C13).

3.4. Síntese e caracterização das amidas 24a-b, 25a-f e 26a-f.

Devido ao contínuo interesse e busca por novos compostos bioativos que contenham o núcleo antraquinônico, pois representa um alvo atraente na busca de novos agentes antitumorais, alguns trabalhos descritos na literatura relatam a síntese de diferentes amidoantraquinonas. Tais compostos foram avaliados *in vitro* quanto as suas ações antitumorais e apresentaram bons resultados (GATTO *et al.*, 1996; HUANGA *et al.*, 2004; HUANG *et al.*, 2012). Estudos realizados através de cálculos de energia por modelagem computacional mostraram que amidoantraquinonas podem se ligar e intercalar ao DNA (HUANG *et al.*, 2004). A intercalação interfere nas funções normais do DNA, interferindo na síntese de proteínas e diminuindo a atividade da topoisomerase II, ações que provocam o desencadeamento da apoptose celular (SILVA *et al.*, 2003).

Tendo também em vista a importância da lipofilicidade na atividade biológica de derivados antraquinônicos, optou-se por sintetizar amidas com diferentes tamanhos de cadeias carbônicas, para a avaliação biológica desses compostos.

As amidas são tipicamente sintetizadas a partir de ácidos carboxílicos e aminas. Contudo, a reação entre esses dois grupos funcionais não ocorre espontaneamente, pois de forma geral, ácidos carboxílicos reagem com aminas formando sais à temperatura ambiente. A transformação desses sais em amidas requer aquecimento vigoroso (pirólise) que pode ser incompatível com outros grupos funcionais (**Esquema 23**) (COSTA *et al.*, 2003, p.: 272).



Esquema 23. Síntese de amida a partir de ácidos carboxílicos (DA COSTA *et al.*, 2003)

Por esta razão, é necessária a conversão do ácido carboxílico em grupos funcionais mais reativos como haletos de acila, anidridos ou ésteres (**Figura 39**) sendo que esse procedimento pode ser realizado utilizando diferentes metodologias já descritas na literatura.

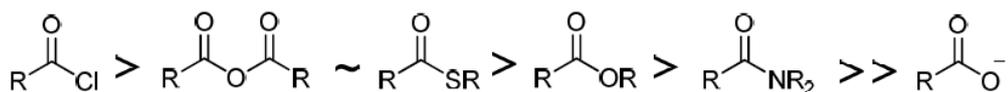


Figura 39. Ordem de reatividade dos derivados de ácido carboxílico (DA COSTA *et al.*, 2003)

Uma metodologia clássica para a formação de amida emprega reagentes de acoplamento. Este método consiste na ativação dos ácidos carboxílicos, de forma a gerar ésteres ou anidridos altamente reativos (VELEUR, BRADLEY, 2010). As carbodiimidas (**Figura 40**), por exemplo, são frequentemente utilizadas como reagentes de acoplamento para a síntese de amidas permitindo o uso de condições reacionais brandas e um protocolo experimental simples (D'OCA, 2010).

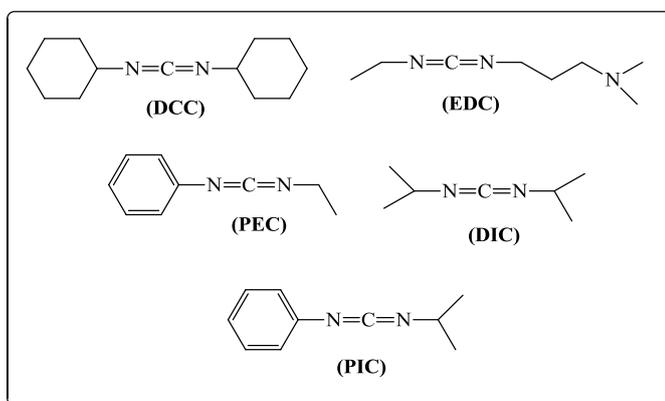
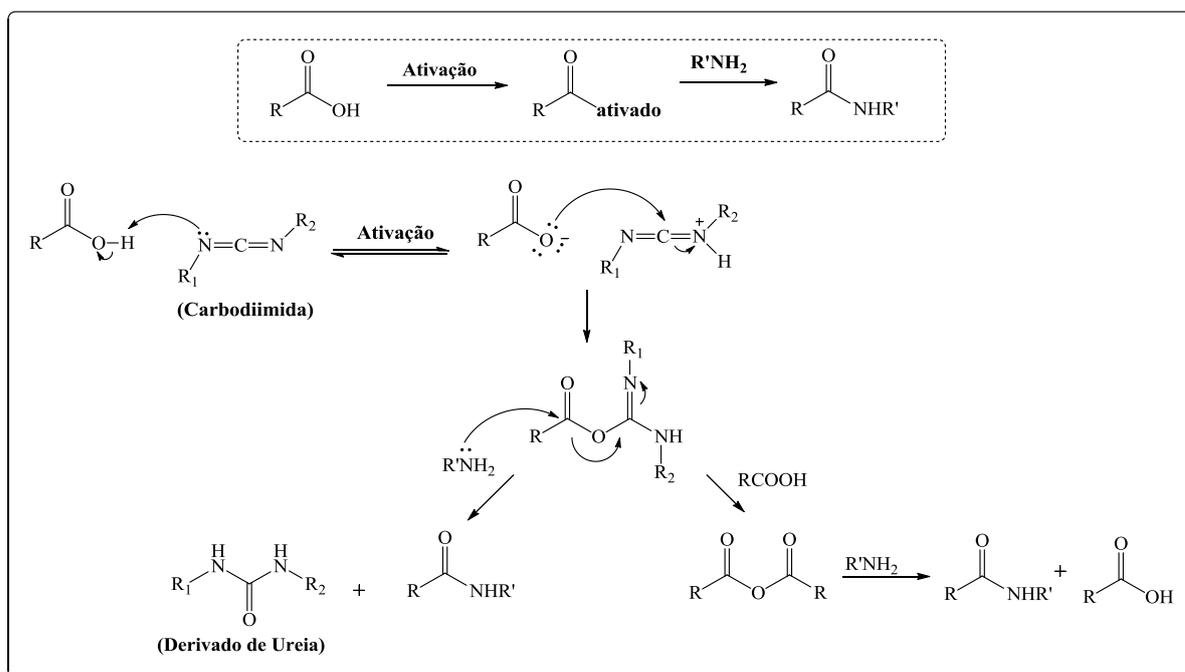


Figura 40. Estrutura de algumas carbodiimidas.

O mecanismo para o acoplamento de ácidos carboxílicos e aminas é apresentado no **Esquema 24**. Segundo proposto por Valeur e Bradley (2008), o primeiro passo envolve a reação do ácido carboxílico com a carbodiimida para formar o *O*-aciluréia. Este intermediário pode reagir imediatamente com a amina e formar a amida ou com outra molécula de ácido carboxílico e formar o anidrido eliminando como subproduto um derivado de uréia. Caso forme o anidrido, em uma segunda etapa este reage com a amina de interesse para a formação da amida desejada (**Esquema 24**).



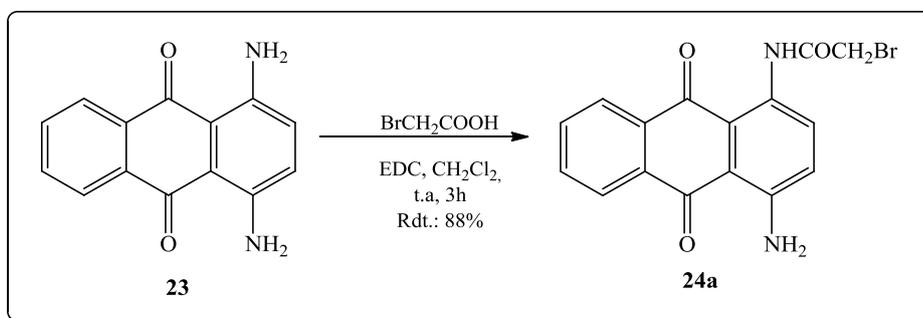
Esquema 24. Mecanismo proposto para a preparação de amidas com o uso de carbodiimidas (Adaptado de: VALEUR e BRADLEY, 2008).

De acordo com a literatura, Jeganathan e colaboradores utilizaram carbodiimida para a obtenção de amidas aromáticas. Em seu trabalho os autores descrevem a reação entre diferentes derivados da anilina e ácidos carboxílicos com o emprego de DCC (*N,N*-dicicloexilcarbodiimida) na síntese de amidas (JEGANATHAN *et al.*, 1986). Nas reações usando DCC há a formação de um subproduto DCU (dicicloexiluréia), insolúvel na maioria dos reagentes, que pode ser removido por filtração, facilitando a purificação do produto almejado (VALEUR e BRADLEY, 2008).

De acordo com a metodologia descrita, procedeu-se a tentativa de preparação da diamida **23b**. Adicionou-se primeiramente o ácido bromoacético e o DCC a 10 mL de diclorometano destilado, deixando a mistura reacional sob agitação, à temperatura ambiente, por aproximadamente 30 minutos. Nesta etapa ocorreu então a ativação do ácido carboxílico através da formação do intermediário reativo *O*-acilureia. Após essa etapa foi adicionado à reação a 1,4-diaminoantraquinona **23**, permanecendo sob as mesmas condições por 5h. Nesta etapa ocorreu o ataque nucleofílico do grupo amino ao carbono carbonílico gerando um produto colorido (Rosa) que precipitou no meio reacional. Como dito anteriormente um subproduto da reação é o DCU que, neste caso, foi de difícil remoção durante o processo de purificação, pois precipitou juntamente com o produto majoritário formado. Como o DCU não apresenta alta solubilidade em água, o procedimento de extração utilizando água, tornou-se ineficaz, assim como a utilização de qualquer outro solvente. Devido a dificuldade em

isolar o produto puro, optou-se por utilizar outro reagente de acoplamento, que fosse facilmente removido no processo de purificação, neste caso foi utilizado o EDC (*N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida).

Dessa forma, procedeu-se a reação entre a 1,4-diaminoantraquinona **23** e ácido bromoacético na presença de EDC em diclorometano (**Esquema 25**). Após 3h de reação, a temperatura ambiente foi adicionado água ao meio reacional, permanecendo sob agitação por mais 30 minutos. Fazendo-se esse procedimento todas as outras espécies como EDU, o EDC e o excesso de ácido bromoacético foram para a fase aquosa. Em seguida a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, evaporada e o sólido obtido lavado com acetato de etila e posteriormente filtrado. O produto de coloração rosa intenso **24a** foi obtido em 88% de rendimento.



Esquema 25. Esquema de síntese para a obtenção do derivado **24a**.

Analisando o espectro de RMN de ¹H de **24a** (**Figura 41**) observou-se que o produto formado se tratava do intermediário monoacilado, devido a presença de quatro sinais na região de aromáticos dando destaque a dois dupletos (2H), um em δ 8,60 ppm ($J = 9,6$ Hz) atribuído ao hidrogênio H3, e outro em δ 7,22 ppm ($J = 9,6$ Hz) referente ao hidrogênio H2 e de um simpleto (2H) em δ 4,45 ppm atribuído aos hidrogênios metilênicos H16, vizinhos a carbonila e ao átomo de bromo.

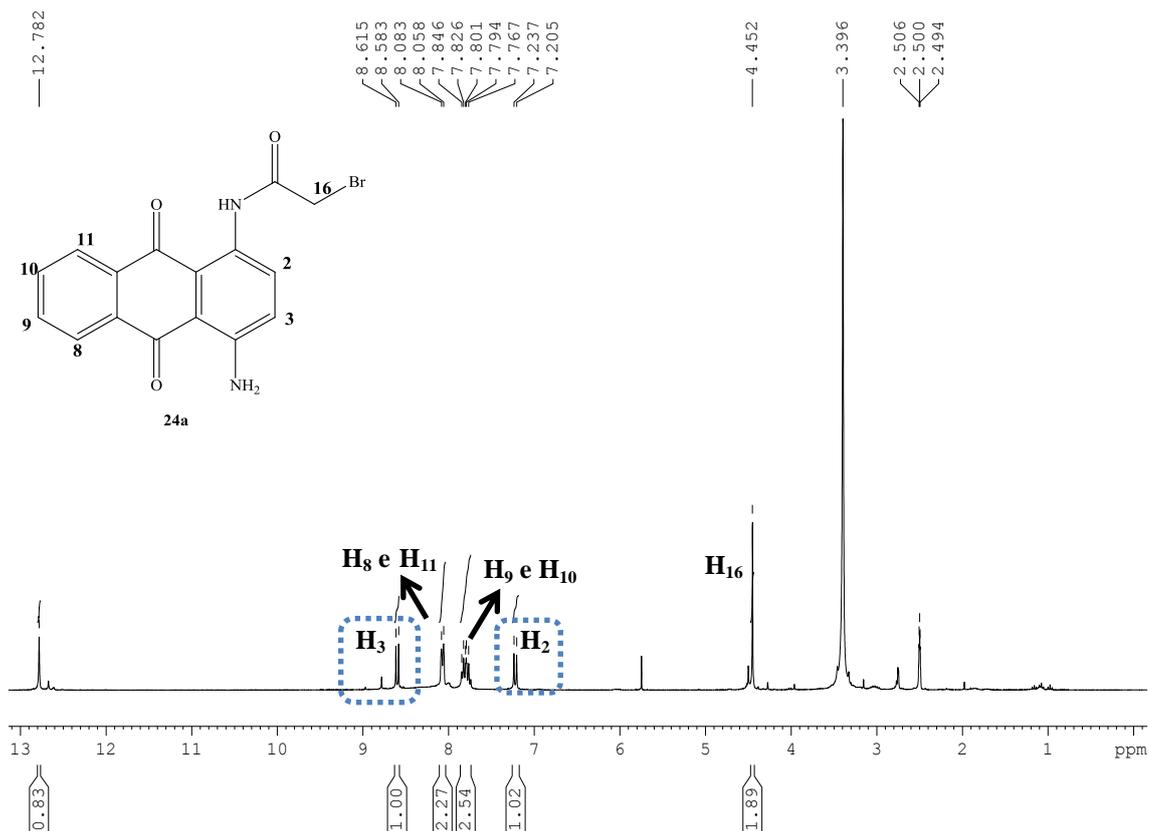


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H do composto **24a** ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).

Pelo espectro de massas de alta resolução (**Figura 42**), verificou-se a formação do composto pela presença do pico íon molecular mais um átomo de hidrogênio (MS (m/z) [M+1]) em 359,0048 (massa calculada: 359,0031) referente à estrutura proposta com o isótopo ^{79}Br . Observou-se também a presença do pico $[\text{M}+2]$ referente ao sinal da estrutura proposta com o isótopo ^{81}Br (massa: 360,9954), cuja a abundância relativa é de 49,5%, o que justifica a intensidade do sinal.

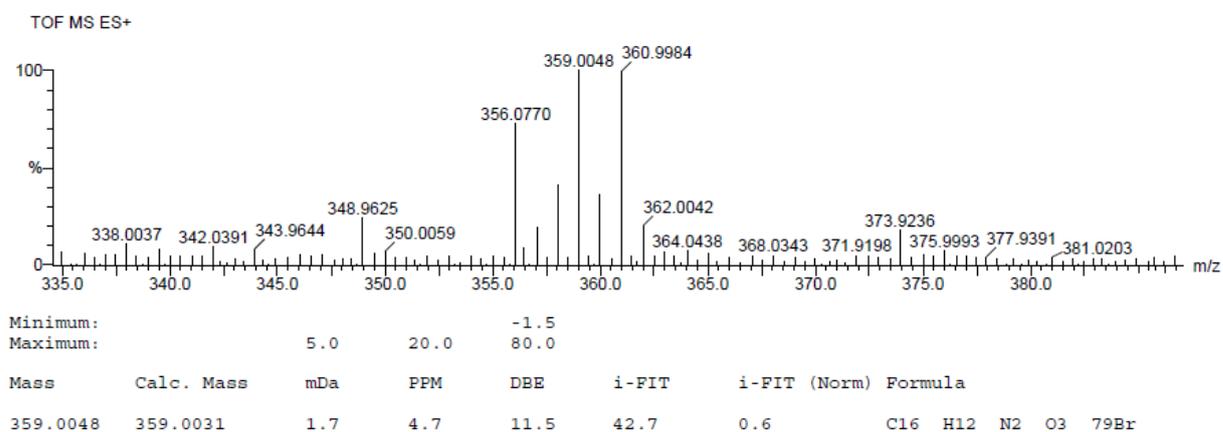
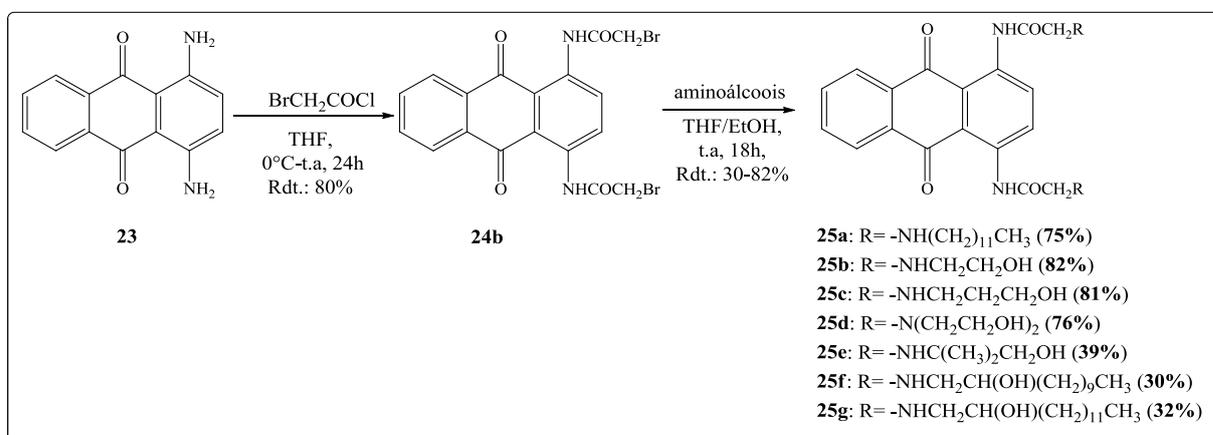


Figura 42. Espectro de massas (ES+) do composto **24a**.

Diferentes condições de reações foram empregadas na tentativa de se obter o composto diacilado, dentre elas, variou-se: o solvente da reação (diclorometano e THF anidro), a temperatura da reação entre 25°C e refluxo, o tempo de 3 à 48h e a adição de catalisador (DMAP), entretanto em todas as tentativas obtivemos apenas o produto **24a**.

Outra metodologia testada paralelamente à alternativa utilizando reagentes de acoplamento foi à reação de acilação do grupo amino com cloreto de ácido (**Esquema 26**). Dentre os processos de síntese de diamidoantraquinonas descritos na literatura, ganham destaque as reações de acilação entre 1,4-diaminoantraquinona **23** envolvendo cloretos de acila (HUANG *et al.*, 2004, GATTO *et al.*, 1996.; KAMAL *et al.*, 2007; HUANG *et al.*, 2012).



Esquema 26. Esquema de síntese para a obtenção dos compostos **24b** e **25a-g**.

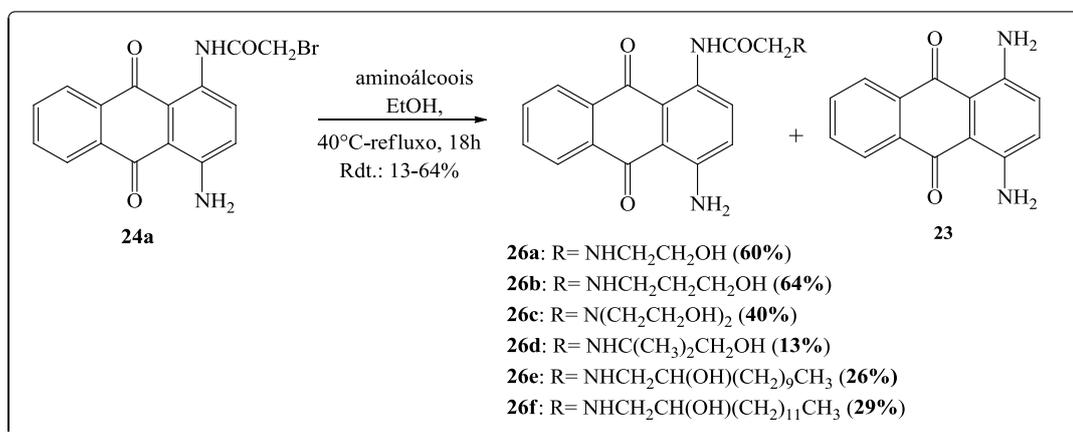
Huang e colaboradores descrevem a síntese de várias amidas a partir de **23** utilizando *N,N*-dietilacetamida como solvente, cloretos de cloroacila e piridina (HUANG *et al.*, 2004). Devido a disponibilidade em nosso laboratório da *N,N*-dimetilacetamida, empregou-se essa substância como solvente e o cloreto de 2-bromoacetila como agente alquilante, sendo realizada em presença de piridina. Assim, a piridina (0,5mL) e a 1,4-diaminoantraquinona **23** foram solubilizada em DMA. Sob banho de gelo foi adicionado o cloreto de acila e a reação foi mantida sob agitação e temperatura ambiente por 5 horas. Através de CCD observou-se a formação de uma mistura de compostos. Dois produtos majoritários foram isolados e através das análises dos espectros de RMN de ¹H, observou-se que os mesmos se tratavam de um sal derivado de piridina, obtido pelo ataque do nitrogênio da piridina ao bromo do ácido bromoacético, esse último formado após hidrólise do cloreto de acila no meio reacional, e o composto monossustituído **24a**. Ainda com o objetivo de se obter a diamidoantraquinona almejada, trocou-se o solvente para THF destilado. A reação foi então realizada, solubilizando a 1,4-diaminoantraquinona em THF e sob banho de gelo foi adicionado o cloreto de 2-bromoacetila (**Esquema 26**). Nesta reação não foi utilizada piridina como catalisador com o

intuito de evitar reações laterais. Após 1 hora de reação, observou-se a mudança da coloração do meio, que passou de violeta para vermelho escuro. A reação foi mantida em agitação magnética à temperatura ambiente por 24h (HUANG *et al.*, 2004; HUANG *et al.*, 2012).

Após o término da reação adicionou-se água gelada e o sólido formado foi filtrado, lavado com éter etílico e acetato de etila e seco à vácuo sob temperatura de 60°C (HUANG, 2012; GATTO *et al.*, 1996). O sólido obtido em 80% de rendimento possui coloração marrom-avermelhada e não apresenta solubilidade considerável, na maioria dos solventes testados.

Com o objetivo de verificar a formação da diamida desejada demos sequencia a rota sintética, na qual a próxima etapa consistiu na substituição dos átomos de bromo por diferentes aminoálcoois comerciais ou previamente sintetizados (**Esquema 26**). Deste modo, os amino-álcoois foram adicionados ao composto **24b** em uma mistura de etanol/THF (1:1 v/v) sob temperatura ambiente. Após 18h de reação as diamidas **25a-f** foram obtidas, após purificação, como sólidos marrons em rendimentos que variaram entre 30 a 82%.

A monoamida **24a** também foi submetida à reação de substituição do átomo de bromo pelos diferentes aminoálcoois comerciais (2-aminoetanol, 3-aminopropanol, 2-amino-2-metilpropanol e dietanolamina) ou amino-álcoois lipofílicos **11e** e **11f** (**Esquema 27**). Os compostos **26a-f** foram preparados de forma similar aos derivados **25a-f**, modificando a temperatura da reação, realizada entre 40°C e refluxo de etanol, e o tempo reacional (18-48h). Os produtos **26a-f** foram obtidos como sólidos avermelhados em rendimentos moderados a satisfatórios, conforme dispostos no **esquema 37**. Alguns baixos rendimentos obtidos se devem principalmente, à dificuldade de purificação destes compostos e à regeneração da 1,4-diaminoantraquinona **23** como resultado, possivelmente, de uma reação de transamidação ou solvólise. Os baixos rendimentos obtidos na preparação dos compostos **26d-f** podem ser atribuídos ao maior impedimento espacial sobre o nitrogênio nucleofílico.



Esquema 27. Esquema de síntese para a obtenção dos derivados **26a-f**.

Os compostos foram purificados por coluna cromatográfica ou recristalização e as estruturas evidenciadas através da análise de seus espectros no IV e RMN de ^1H e de ^{13}C e massas de alta resolução para os compostos **26a-f**.

Devido à semelhança estrutural entre os compostos **25a-f** e **26a-f**, serão apresentados e discutidos a seguir os espectros na região do infravermelho e RMN de ^1H e de ^{13}C dos derivados **25d** (**Figuras 43 a 46**) e **26a** (**Figuras 47 a 49**), com o intuito de exemplificar a formação das amidas anfifílicas obtidas.

No espectro no infravermelho (**Figura 43**) observam-se bandas de absorção em 3371 cm^{-1} e 3153 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos das ligações O-H e N-H, respectivamente, duas bandas em 2948 cm^{-1} e 2845 cm^{-1} referentes ao estiramento de C-H alifático, duas bandas em 1687 cm^{-1} e 1649 cm^{-1} correspondentes ao estiramento da ligação C=O das carbonilas do anel antraquinônico e da função amida, além de uma banda de forte intensidade em 1512 cm^{-1} atribuída a absorção de estiramento do anel C=C.

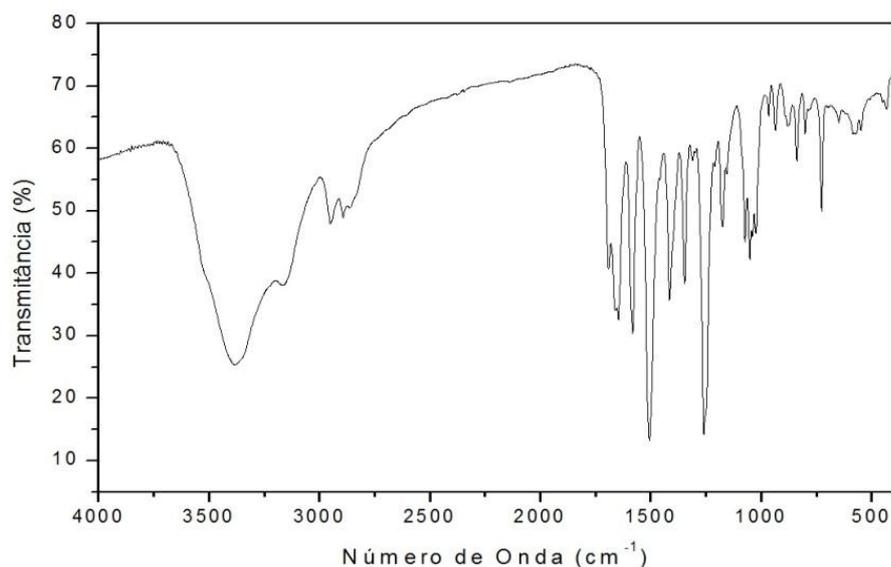


Figura 43. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **25d**.

A análise do espectro de RMN de ^1H (**Figura 44**), com expansão, (**Figura 45**) permitiu observar a formação do amino-álcool diacilado devido a presença de dois tripletos (16H) centrados em $\delta 2,91\text{ ppm}$ e $\delta 3,81\text{ ppm}$ ($J = 5,7\text{ Hz}$) atribuídos aos sinais dos hidrogênios metilênicos vizinhos aos átomos de nitrogênio e oxigênio H17- H17' e H18-H18', respectivamente e de um simpleto (4H) em $\delta 3,51\text{ ppm}$ atribuído ao sinal dos hidrogênios metilênicos H16 vizinhos a carbonila. Observam-se também os sinais atribuídos aos hidrogênios da porção antraquinônica entre $\delta 7,82$ a $9,11\text{ ppm}$. Já no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 46**) observam-se sinais na região entre $\delta 59,0\text{ ppm}$ e $\delta 62,5\text{ ppm}$ referentes aos

carbonos C17/C17'; C18/C18' e C16, sinais entre δ 119,7 e δ 138,3 ppm referentes aos carbonos aromáticos (antraquinônicos), além de dois sinais em δ 174,5 e δ 187,8 ppm correspondentes aos carbonos carbonílicos C15 e C6/C13.

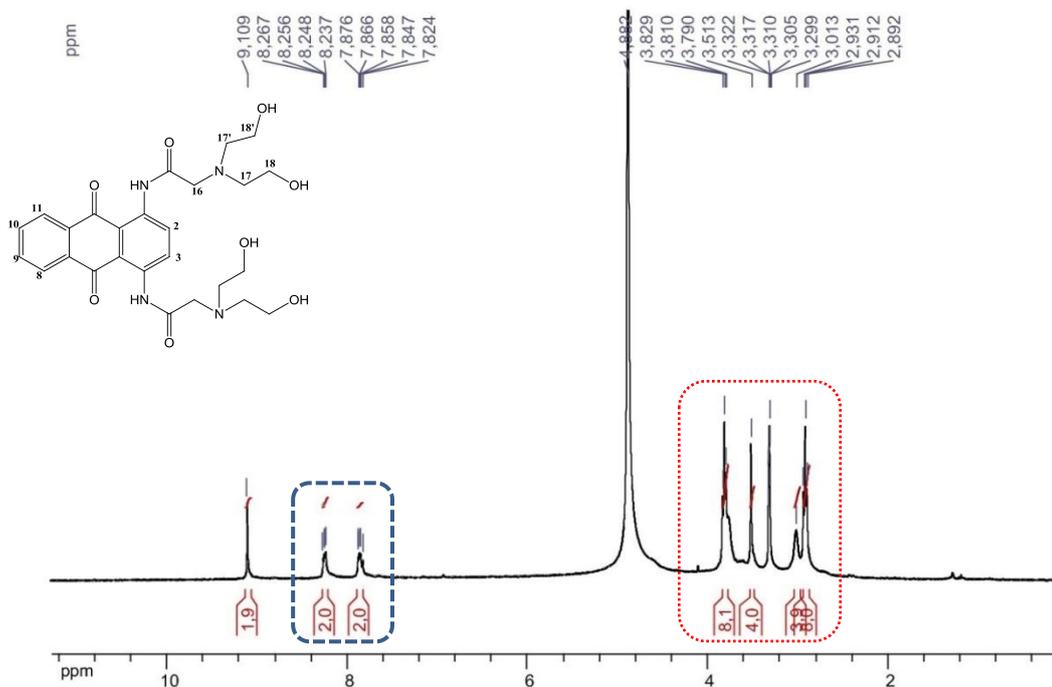


Figura44. Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz) de **25d**.

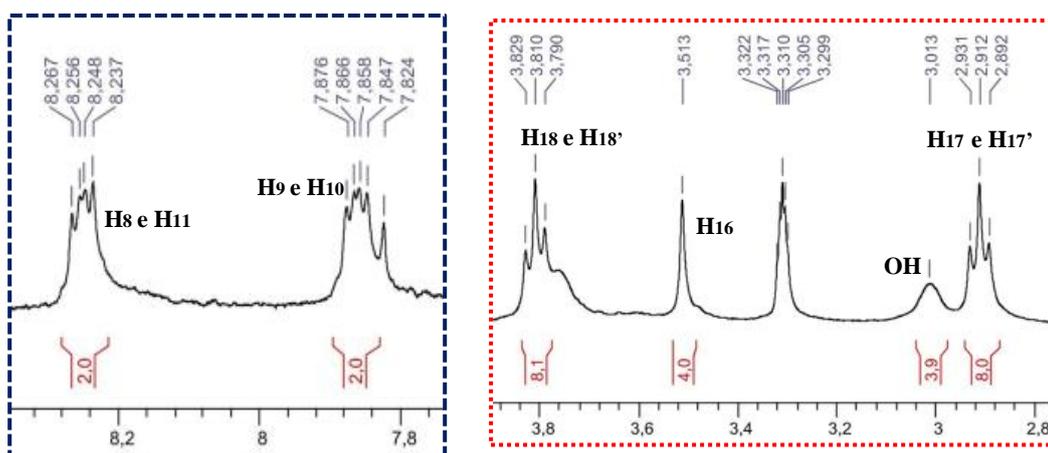


Figura 45. Expansão da região dos hidrogênios aromáticos e alifáticos do espectro de RMN de ^1H do composto **25d** ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz).

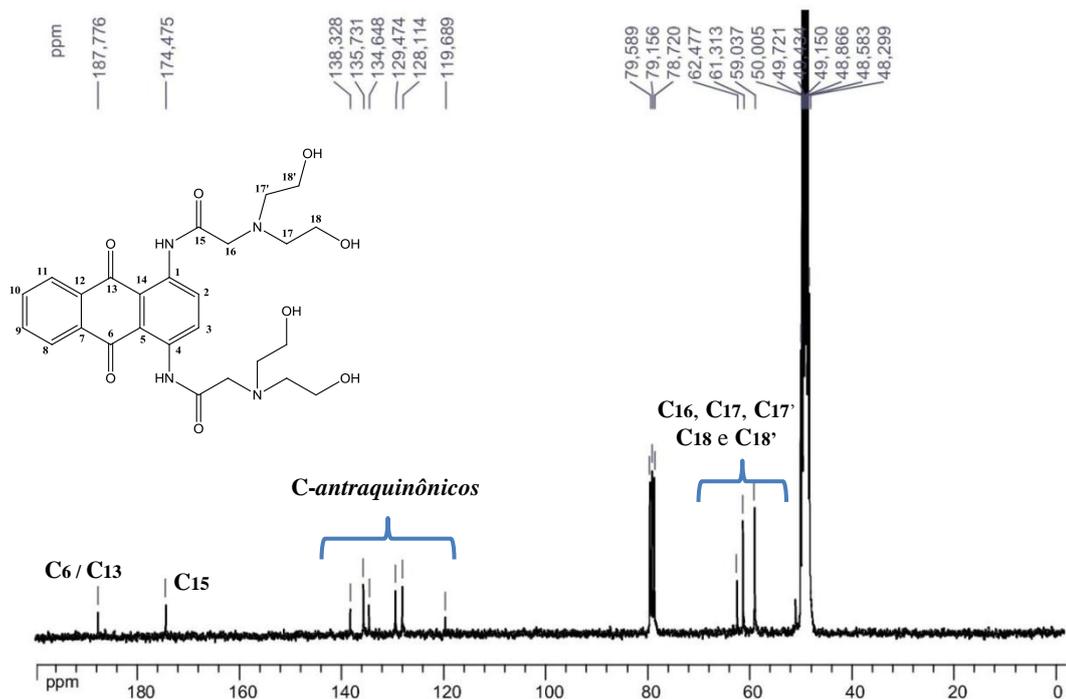


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75 MHz) de **25d**.

No espectro no infravermelho (**Figura 47**) observam-se bandas de absorção em 3404 cm^{-1} e 3280 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos das ligações N-H e O-H, duas bandas em 2925 cm^{-1} e 2874 cm^{-1} referentes ao estiramento de C-H, uma banda em 1635 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C=O, uma banda em 1512 cm^{-1} atribuída a absorção de estiramento do anel C=C, além de uma banda de forte intensidade em 1278 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação C-N aromático.

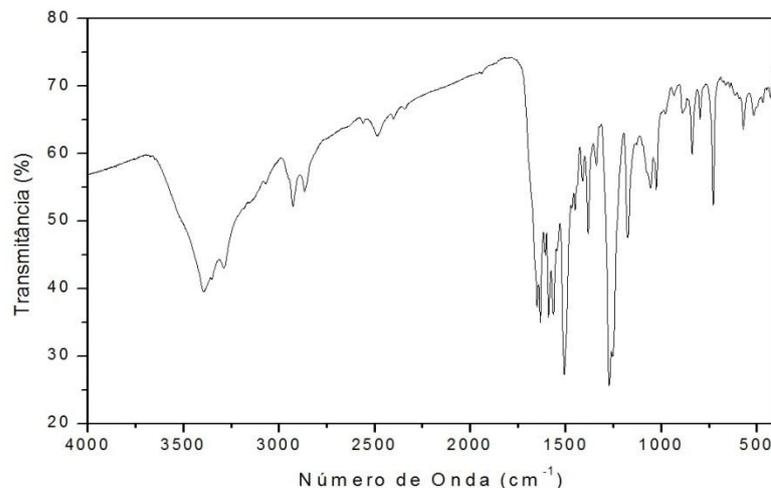


Figura 47. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **26a**.

O espectro de RMN de ^1H de **26a** (**Figura 48**) evidencia a formação do amino-álcool monoamídico devido a presença de um tripleto (2H) atribuído aos sinais dos hidrogênios metilênicos H17 em δ 2,84 ppm ($J = 4,8$ Hz) e de um simpleto (2H) em δ 3,44 ppm atribuído aos sinais dos hidrogênios H16, além da presença de dois dupletos (2H), um em δ 8,76 ppm e outro em δ 6,98 ppm ($J = 9,6$ Hz) referentes aos hidrogênios H2 e H3, respectivamente, dois tripletos de dupletos (2H) entre δ 7,59-7,70 ppm ($J = 9,9$ Hz; $J = 7,5$ Hz; $J = 1,5$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H9 e H10 e dois dupletos duplos entre δ 8,07-8,14 ppm ($J = 7,5$ Hz; $J = 1,5$ Hz) atribuídos aos hidrogênios aromáticos H8 e H11.

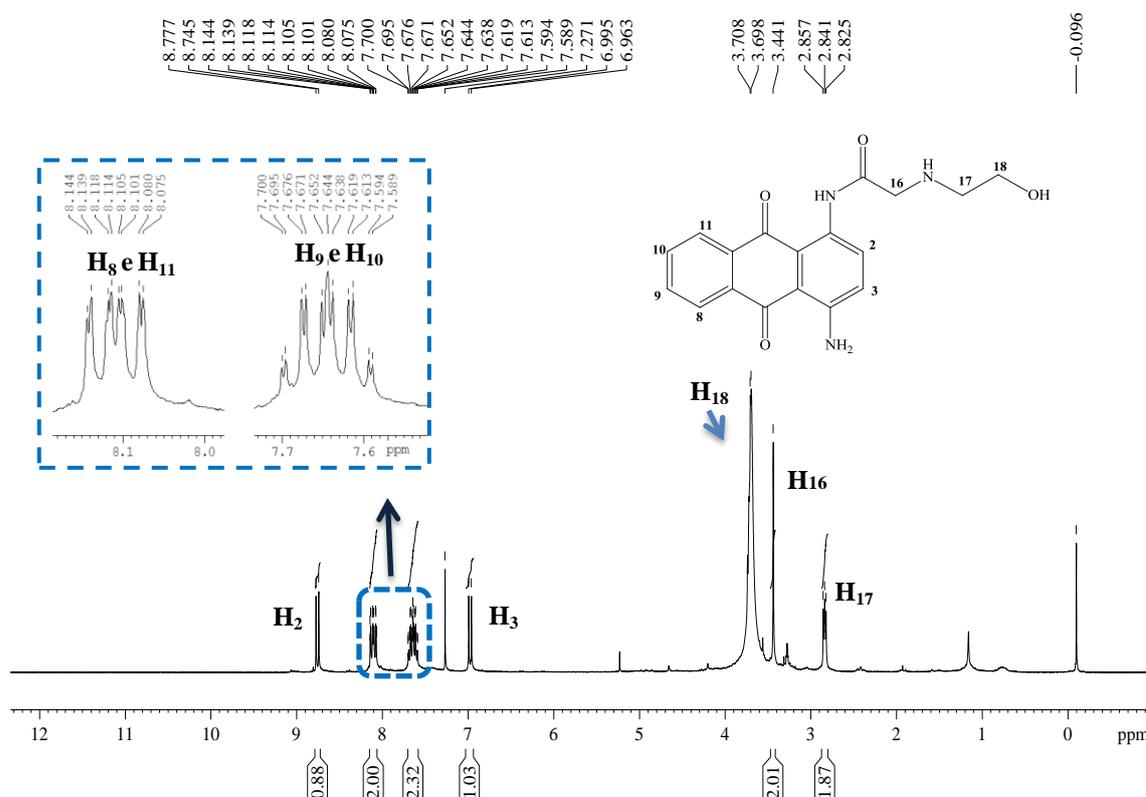


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H do composto **26a** ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300MHz).

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto **26a** (**Figura 49**), observaram-se sinais de ressonância referentes aos carbonos carbonílicos C6, C13 e C15 em δ 186,7, 184,1 e 172,4 ppm, respectivamente; sinais correspondentes aos carbonos nitrogenados C1 em δ 148,6 ppm e C4 δ 128,9 ppm, ligados diretamente ao anel aromático; além dos sinais referentes aos carbonos da unidade amino-álcool C16, C17 e C18 e C17 em δ 61,4; 53,5 e 51,9 ppm, respectivamente.

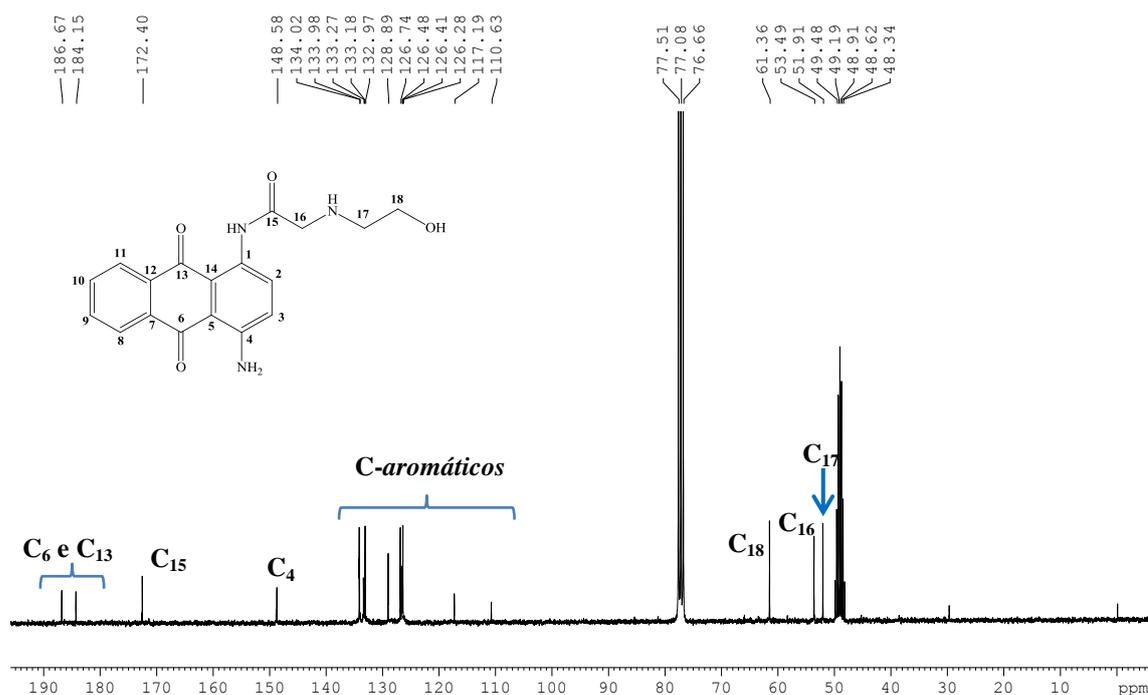


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **26a** ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75MHz).

3.5. Preparação e caracterização dos derivados **27**, **28** e **29a-f**.

De acordo com a literatura, derivados antraquinônicos contendo diferentes grupos ligados ao anel como epóxidos, haloidrinas, alcenos e amino-álcoois apresentam diferentes atividades biológicas como antitumorais (JOHNSON *et al.*, 1997), antifúngica e antibacteriana (LIDERT *et al.*, 1997).

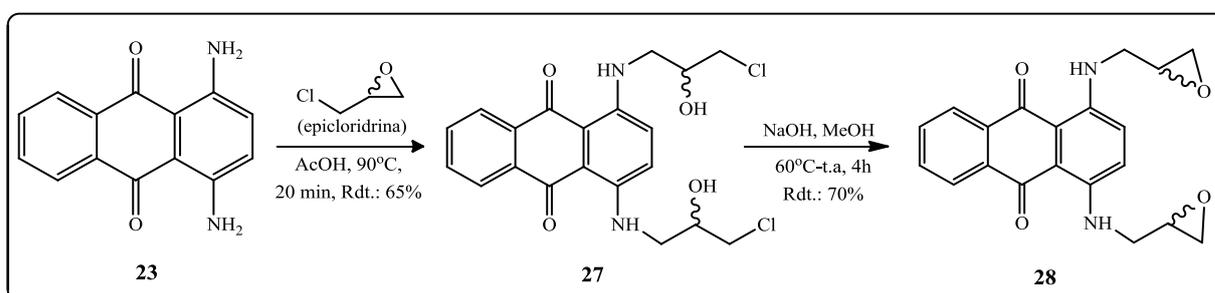
Dessa forma, tendo em vista a importância da lipofilicidade na atividade biológica de derivados antraquinônicos, o intuito de manter o mesmo tamanho do espaçador e a atividade biológica comprovada do derivado epóxido **28** (JOHNSON *et al.*, 1997) planejou-se a síntese dos compostos **29a-f**.

De acordo com a metodologia descrita por Johnson e colaboradores os derivados **28** e **29a-f** podem ser obtidos através da reação de alquilação da 1,4-diaminoantraquinona **23** com epicloridrina na presença de ácido acético e, em seguida, sob condição básica, convertido no epóxido **28** (JOHNSON *et al.*, 1997) que sofrerá abertura utilizando diferentes nucleófilos.

A epicloridrina é um composto que contém um anel epóxido bastante reativo. Os epóxidos ou oxiranos são éteres cíclicos, formados por um anel de três membros altamente tensionado. Apesar de um epóxido e um éter terem o mesmo grupo de partida, os epóxidos são muito mais reativos que os éteres diante de reações de substituição nucleofílica, pois a tensão do anel é aliviada quando se rompe, portanto, uma fonte de carbono eletrofílico (RIBEIRO, SANTIAGO, VIANNA JR., 2012). Os epóxidos podem sofrer cisão catalisada

por ácido ou base, portanto, o produto formado após abertura do anel depende do pH no qual a reação é realizada. Em catálise ácida, o epóxido transforma-se no intermediário protonado, que é mais suscetível ao ataque de reagentes nucleofílicos. A regioquímica de abertura do anel dependerá da estrutura do epóxido. Quando ambos os carbonos são primários ou secundários, o ataque nucleofílico ocorre principalmente no lado menos substituído, semelhantes as reações S_N2 . Entretanto, quando um dos carbonos do epóxido é terciário, o ataque acontece no lado mais substituído, um resultado semelhante a uma reação S_N1 . No caso da cisão catalisada por base, a abertura do epóxido é uma típica S_N2 , na qual o ataque nucleofílico ocorre no carbono menos impedido estericamente, formando um ânion intermediário (McMURRY, 2012.; RIBEIRO, SANTIAGO, VIANNA JR., 2012).

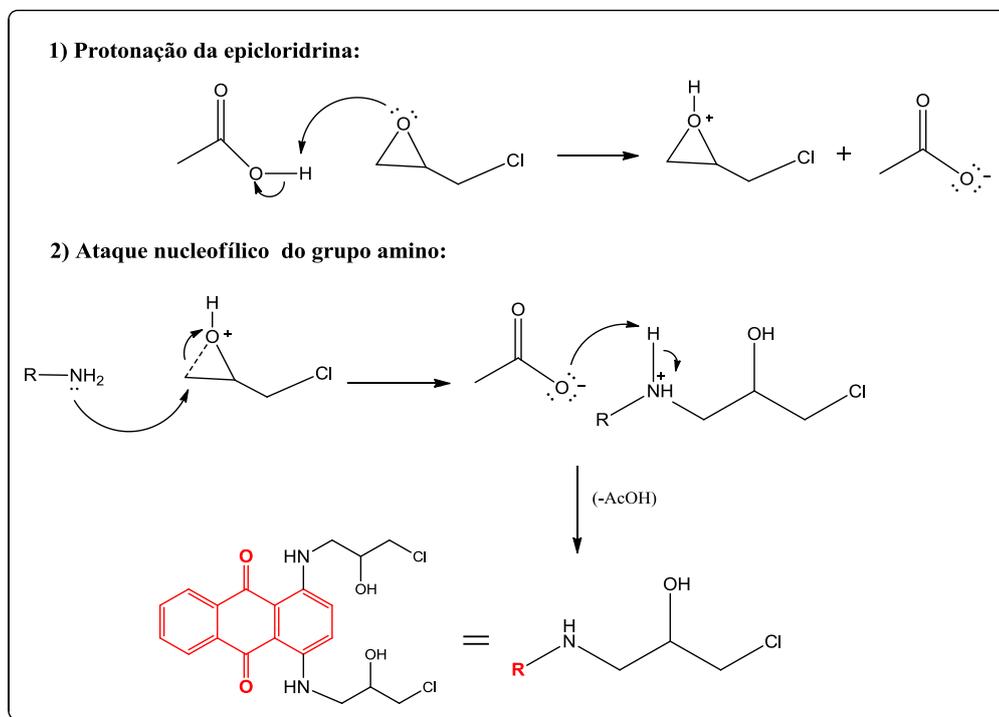
Diante disso realizou-se a reação de preparação do intermediário **28** via abertura do anel epóxido da epícloridrina em catálise ácida (**Esquema 28**). A reação foi realizada seguindo a metodologia descrita por Johnson e colaboradores na qual solubilizou-se inicialmente a 1,4-diaminoantraquona **23** em ácido acético glacial, sob agitação magnética, aquecendo à solução até a temperatura de 90°C , em seguida foi adicionado epícloridrina. Após 5 minutos de reação observou-se uma mudança na coloração da mesma que passou de violeta para azul e após 15 minutos foi observado por CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9,7:0,3 v/v) o total consumo do material de partida. Em seguida o solvente foi evaporado e o resíduo submetido à purificação por coluna cromatográfica, obtendo o composto **27** em 65% de rendimento. Como a epícloridrina é um epóxido assimétrico que apresenta em sua estrutura carbonos primários e secundários e a reação foi realizada em meio ácido o produto majoritário formado **27** foi aquele onde o ataque nucleofílico ocorreu no carbono menos substituído (**Esquema 29**).



Esquema 28. Esquema de síntese para a obtenção dos intermediários **27** e **28**.

O epóxido **28** foi obtido através do tratamento da haloidrina **27** com base forte (**Esquema 28**) via reação intramolecular de éter de Williamson, isto é o íon alcóxido e o haleto de alquila estão na mesma molécula. Assim o composto **27** foi solubilizado em metanol e a reação foi aquecida até a temperatura de 60°C , em seguida foi adicionado ao meio

reacional uma solução metanólica de hidróxido de sódio. Após a adição da base, a reação foi resfriada até atingir a temperatura ambiente permanecendo sob agitação por 4 horas (JOHNSON, *et al.*, 1997). Após o término o solvente foi evaporado e o resíduo submetido à purificação por CCS, obtendo o epóxido **28** em 70% de rendimento.



Esquema 29. Mecanismo proposto para abertura de epóxido catalisada por ácido.

Os deslocamentos químicos para os compostos **27** e **28** aqui preparados estão de acordo com dos deslocamentos químicos descritos na literatura (JOHNSON *et al.*, 1997) o que nos permitiu inferir que houve a formação dos intermediários supracitados sob as condições utilizadas.

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto **28** (**Figura 50**) com expansão (**Figura 51**) permitiu observar dois sinais, um na forma de multipletos e outro de triplo (4H) entre δ 2,71-2,87 referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos H17, um simpleto (2H) em δ 3,24 ppm correspondente aos hidrogênios H16, dois multipletos (4H) em δ 4,47-3,75 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H15 (-NCH₂-), um simpleto em δ 7,24 ppm referente aos hidrogênios aromáticos H2 e H3, de dois dupletos duplos (4H) entre δ 7,67-8,31 ppm ($J = 3,3$ Hz; $J = 5,4$ Hz) referentes aos hidrogênios H8, H9, H10 e H11 do anel aromático, além de um simpleto em δ 10,72 ppm atribuído aos hidrogênios dos grupos amino.

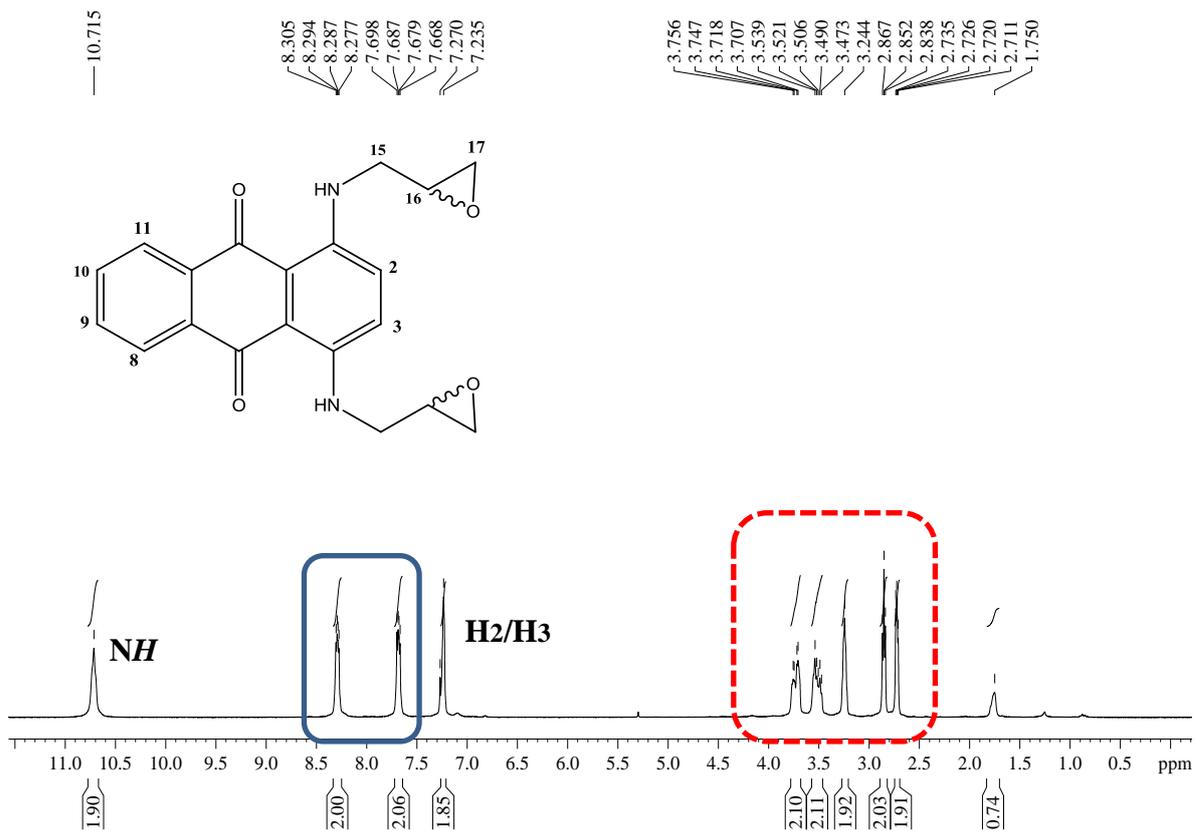


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (CD₃OD, 300 MHz) de **28**.

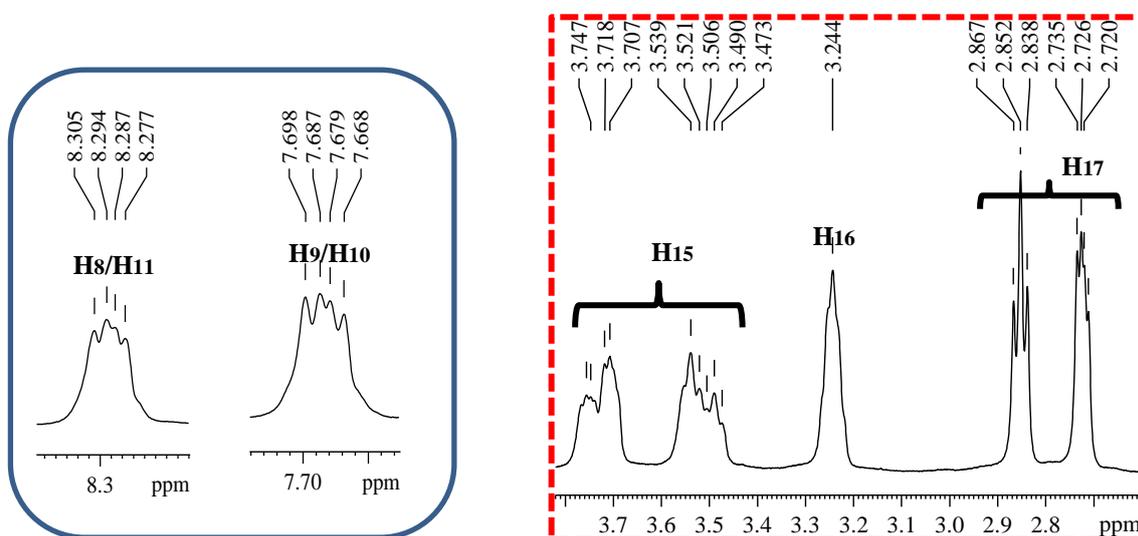


Figura 51. Expansão da região dos hidrogênios aromáticos e alifáticos do espectro de RMN de ^1H do composto **28** (CD₃OD, 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **28** (Figura 52) observam-se sinais na região entre δ 44,2-51,4 ppm referentes aos carbonos da cadeia lateral C16; C17 e C18, sinais entre δ 110,6-134,5 ppm referentes aos carbonos aromáticos (antraquinônicos), além de dois sinais em δ 146,2 ppm e 183,2 ppm correspondentes aos carbonos aromáticos ligados ao nitrogênio C1/C4 e aos carbonílicos C6/C13, respectivamente.

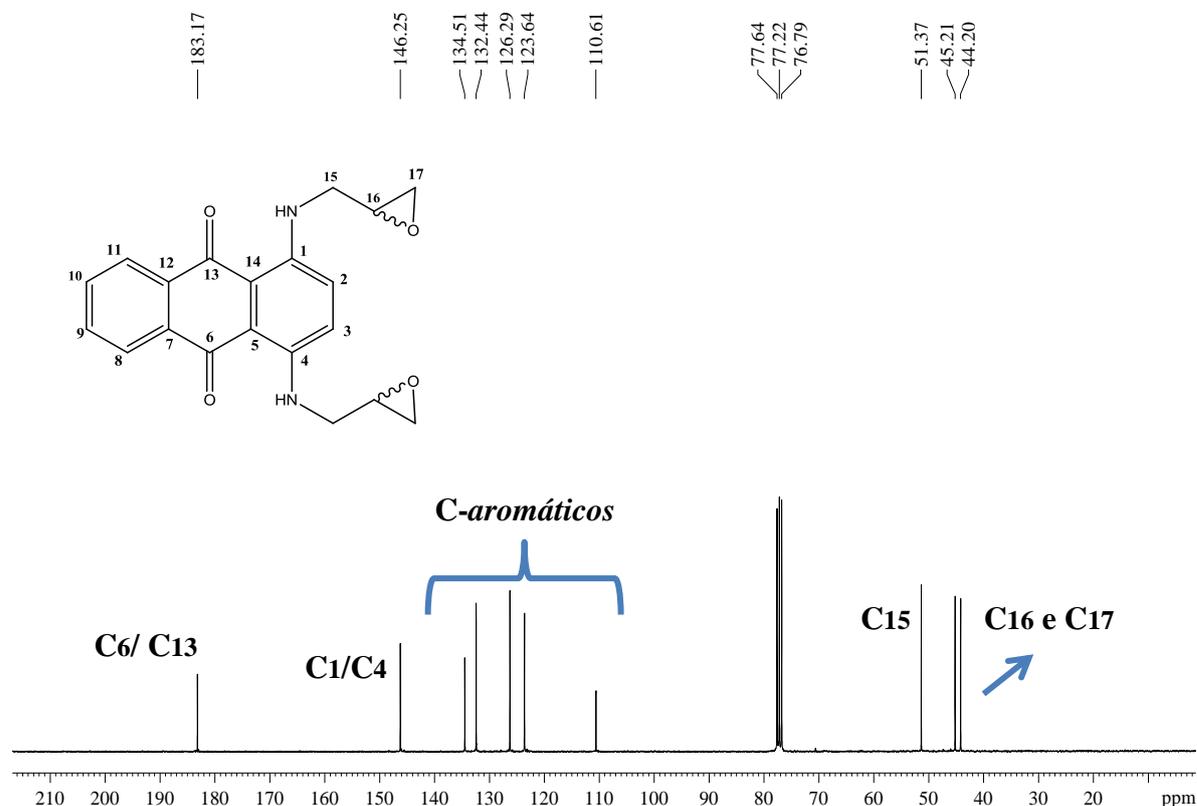
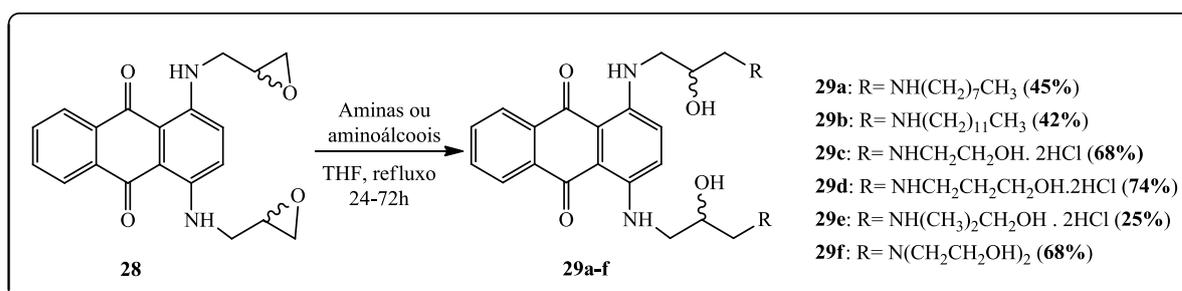


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de **28**.

De posse do intermediário **28**, a etapa seguinte consistiu na abertura do anel epóxido, utilizando como nucleófilos as aminas decilamina ou octilamina e os diferentes aminoálcoois comerciais (2-aminoetanol, 3-aminopropanol, 2-amino-2-metilpropanol e dietanolamina) como mostrado no esquema 30.



Esquema 30. Esquema de síntese para a obtenção dos amino-álcoois **29a-f**.

As reações foram realizadas solubilizando o composto **28**, as aminas ou os amino-álcoois comerciais em THF, e mantidas sob agitação magnética e refluxo por 24 à 72 horas. Após o término das mesmas as antraquinonas **29a** e **29b** foram obtidas após evaporação do solvente e purificação por coluna cromatográfica em rendimentos de 45 e 42%, respectivamente. Para a obtenção dos compostos **29c-e** foi adicionado ao meio reacional uma solução de HCl em éter, para a formação dos respectivos cloridratos, e a mistura foi levada a geladeira por 48h, onde foram obtidos sólidos ou semi-sólidos azuis em rendimentos que variaram entre 25-75%. O composto **29f** foi obtido após deixar a mistura reacional em geladeira por 48h, sem adição de ácido, em rendimento de 68%.

Por se tratar de uma série de compostos análogos e devido a semelhança estrutural entre eles (**29a-f**) serão apresentados aqui apenas os espectros na região do infravermelho e RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **29c** (Figuras 53 a 55).

No espectro vibracional na região do infravermelho de **29c** (Figura 53), observam-se bandas de absorção em 3413 cm^{-1} atribuída aos estiramentos das ligações N-H e O-H, duas bandas em 2935 cm^{-1} e 2832 cm^{-1} referentes ao estiramento de C-H, uma banda em 1648 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C=O e duas bandas em 1271 cm^{-1} e 1155 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos das ligações C-N e C-O, respectivamente

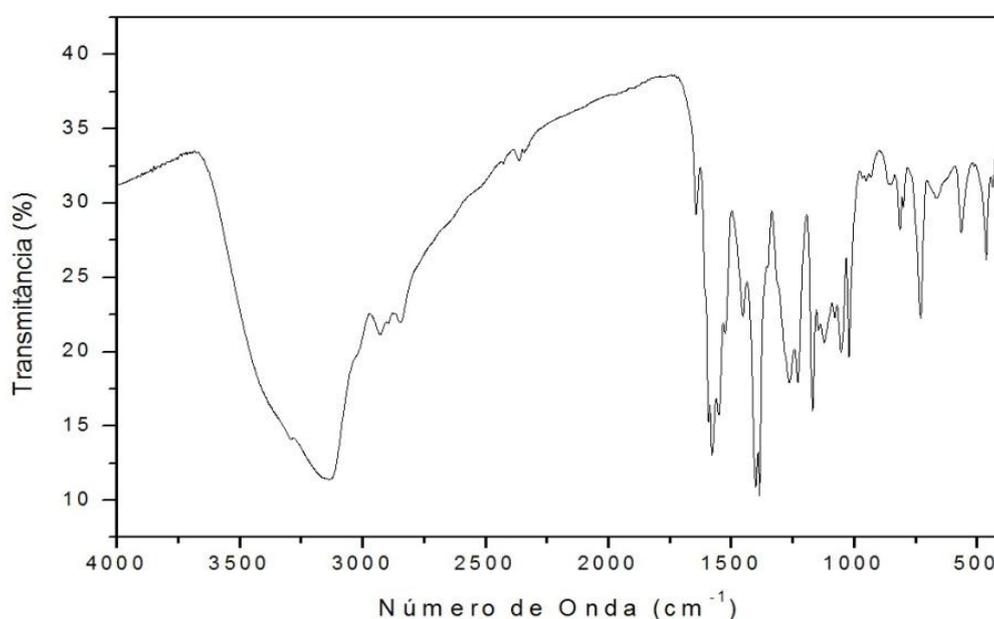


Figura 53. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **29c**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **29d** (Figura 54), observam-se, dentre outros sinais, a presença de um multipeto (6H) entre δ 2,85-2,94 ppm referentes aos hidrogênios

metilênicos H18 e NH alifáticos, um multipeto entre δ 3,26-3,43 ppm atribuído aos hidrogênios H15, um simpleto largo referente aos hidrogênios H16, dois dupletos duplos (4H) entre δ 7,53-8,04 ppm ($J= 5,7$ Hz; $J= 3,3$ Hz) atribuídos aos hidrogênios aromáticos H8/H9/H10/H11 e um sinal em δ 10,77 ppm correspondente aos hidrogênios NH aromáticos.

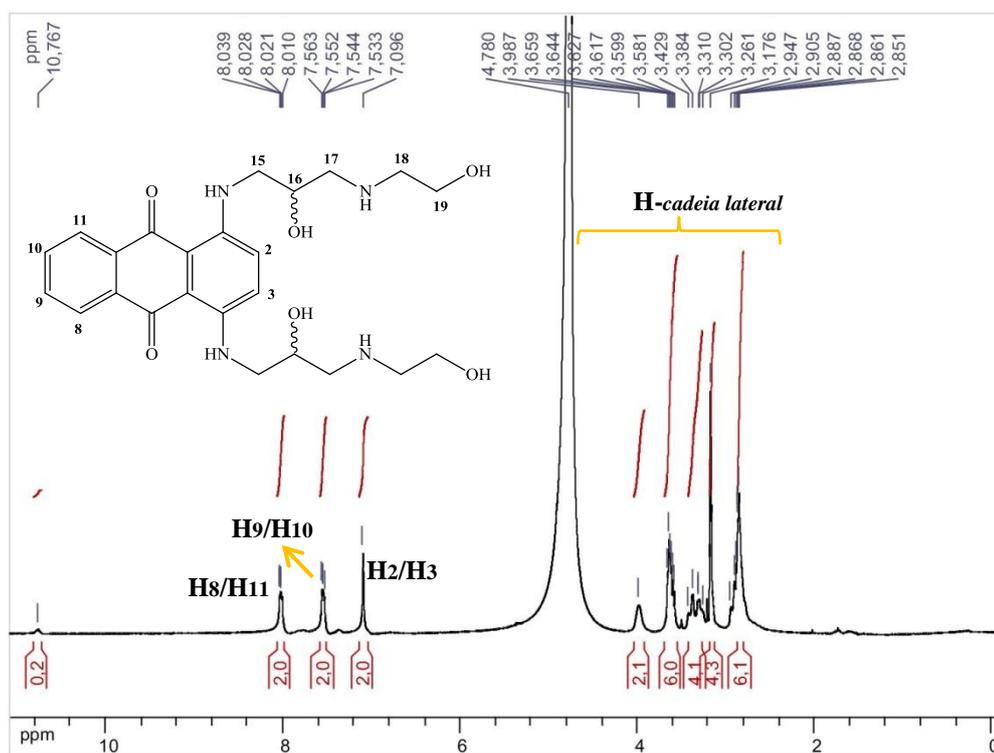


Figura 54. Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) de **29c**.

No espectro de RMN de ¹³C do composto **29c** (**Figura 55**), com expansão, observaram-se sinais de ressonância referentes aos carbonos da unidade amino-álcool C15, C16, C17, C18 e C19 entre δ 47,9-69,2 ppm; sinais correspondentes aos carbonos do anel antraquinônico entre δ 110,7-183,1 ppm, destacando os sinais referentes aos carbonos nitrogenados C1/C4 em δ 147,8 ppm, ligados diretamente ao anel aromático, e aos carbonos carbonílicos C6/C13 em δ 183,1 ppm

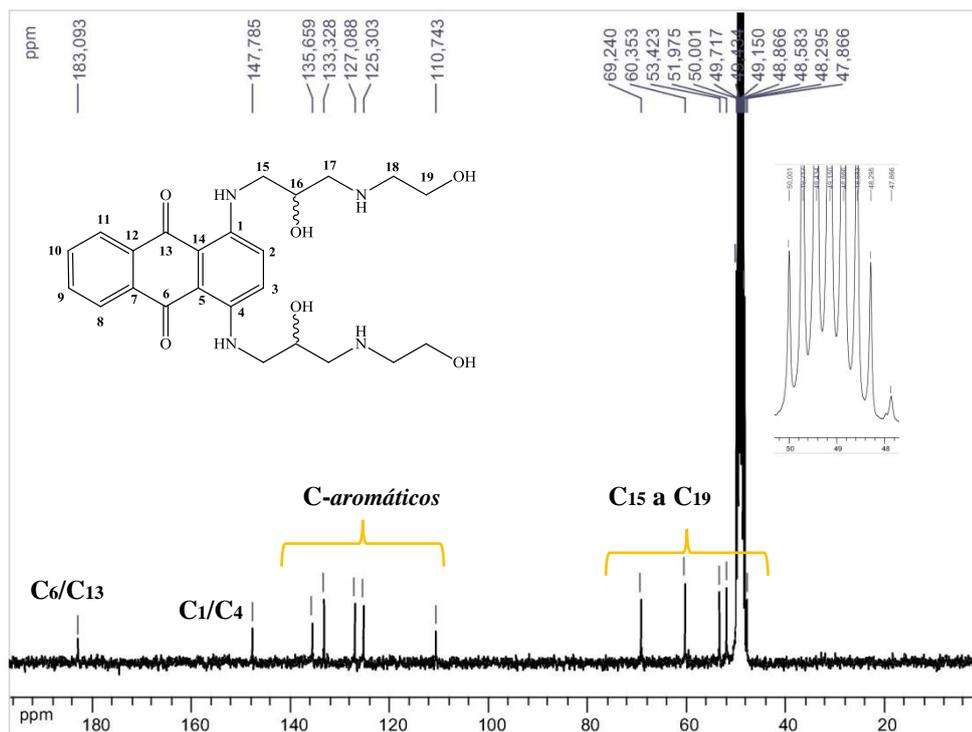


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de **29c**.

4. ENSAIOS BIOLÓGICOS

Conforme mencionado anteriormente, estudos têm demonstrado que derivados antraquinônicos apresentam diversas propriedades biológicas, sendo de grande interesse químico e farmacológico. Dessa forma, alguns compostos sintetizados neste trabalho foram submetidos à avaliação biológica de forma a verificar suas propriedades anti-inflamatória e imunossupressora.

Assim, as avaliações citotóxicas e anti-inflamatórias foram realizadas no ICB/UFJF (Laboratório de imunologia) pelos alunos de pós-doutorado Caio César de Souza Alves e Sandra Bertelli Ribeiro, sob a supervisão da Prof. Dra. Ana Paula Ferreira.

A mitoxantrona e os compostos **19a-f**; **21c-d** e **22g-h** (**Figura 56**) foram submetidos aos testes de viabilidade celular pelo ensaio com o MTT e produção de NO pelo método Griess.

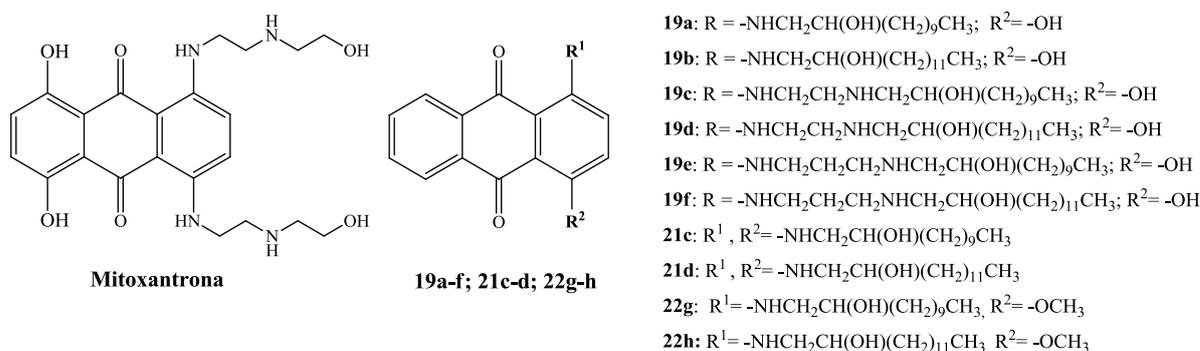


Figura 56. Compostos avaliados biologicamente quanto às suas citotoxicidades e ação anti-inflamatória.

4.1. Linhagem celular e cultura

Para os testes foram utilizadas células de macrófagos (RAW 264.7) previamente cultivadas. As células foram distribuídas (2×10^5 cell/mL) em placas de 96 poços em RPMI-1640 suplementado e mantidas a 37 °C em 5% de CO₂. Os macrófagos foram cultivados por 48 horas na presença da mitoxantrona ou dos derivados nas concentrações de 0,5; 1,0 e 5,0 µg/mL e estimulados com LPS (1 µg/mL) e IFN-γ (0,9 ng/mL) em triplicata. Em ensaios de MTT não é realizado estímulo com LPS e IFN-γ. Como controle foram utilizados células apenas estimuladas com LPS e IFN-γ e não tratadas com os análogos, células não estimuladas e células não estimuladas tratadas com DMSO 0,1% (dilúente utilizado na dissolução da mitoxantrona e dos análogos).

4.2. Ensaio de Viabilidade celular

O ensaio de viabilidade celular tem o objetivo de testar a atividade biológica de um determinado composto a respeito da sua citotoxicidade, ou seja, a sua capacidade em causar efeitos tóxicos (morte, alterações na permeabilidade da membrana celular, inibição enzimática, etc) a nível celular. Teste de viabilidade celular “*in vitro*” com cultura de células é utilizado, sobretudo, para verificar citotoxicidade aguda, em suma, determinar os efeitos que se produz dentro de um curto período de tempo e que resulta da administração de uma única dose ou várias doses de uma substância, sendo um procedimento importante na pesquisa de substâncias menos tóxicas e seletivas.

O ensaio de MTT é um método que envolve ensaio colorimétrico desenvolvido para avaliar a viabilidade celular verificando a atividade de uma enzima mitocondrial, a succinato desidrogenase. O teste é baseado no uso do brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2il]-2,5-difeniltetrazólio (MTT), de cor amarelada, onde este é reduzido apenas por células viáveis, a azul de formazan. Dessa maneira a quantidade de formazan, medida por espectrofotometria, é diretamente proporcional ao número de células viáveis (ALBERTS *et al.*, 2004).

Após o tempo de cultura de 48 horas os sobrenadantes foram descartados e a seguir foram adicionados nos poços contendo as células cultivadas 100 µL de RPMI e 10µL de MTT (5mg/mL). A placa foi incubada a 37°C em estufa com 5% de CO₂. Transcorrido o período de 4 horas a reação foi finalizada com o acréscimo de 100 µL de álcool isopropílico acidificado com 0,4% de HCl 1mol/L.

A quantidade de MTT-formazan obtida é diretamente proporcional ao número de células vivas (viáveis) e foi determinada pela medida da densidade ótica (OD) a 540 nm em leitor de microplacas (Spectramax 190-Molecular Devices – US).

4.3. Determinação da produção de NO

O óxido nítrico (NO) é um radical livre altamente reativo, citotóxico e tem o papel de mensageiro/modulador em diversos processos biológicos. Seu papel como mensageiro intercelular é de suma importância, pois desencadeia uma “cascata” de sinais que promovem modificações na célula fazendo parte do arsenal de primeira defesa do organismo. Quando a concentração de NO é elevada, sua função de mensageiro é interrompida, apresentado propriedade tóxica com ação contra diferentes microorganismos como bactérias, parasitas e fungos (FILHO e ZILBERSTEIN, 2000; REIS, 2008). No caso de doenças autoimunes, o NO encontra-se em concentrações tóxicas para as células do organismo (CERQUEIRA e YOSHIDA, 2002).

O NO é sintetizado por diferentes células de defesa do organismo, como macrófagos, linfócitos e neutrófilos, através de ações de uma família de coenzimas chamadas óxido nítrico sintases (NOS), promovendo a destruição de muitos tipos celulares envolvidos na inflamação e imunidade como, por exemplo, as células T, que são glóbulos brancos envolvidos com a resposta imune contra tumores e agentes infecciosos (CERQUEIRA e YOSHIDA, 2002). Estas células geralmente são estimuladas quando expostas à toxinas bacterianas ou citocinas inflamatórias como a interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF) e interferon gama (IFN γ) (REHER, 2005).

Sendo uma molécula altamente instável (vida média de 5 a 10 segundos), o NO reage rapidamente com o oxigênio formando dióxido de nitrogênio e logo em seguida, nitrito (NO $_2^-$) e nitrato (NO $_3^-$). Devido a sua rápida meia vida, sua mensuração é feita de forma indireta medindo o acúmulo de NO $_2^-$ em cultura de células, através do método colorimétrico de Griess (REHER, 2005).

A reação de Griess é utilizada como método oficial para quantificar a presença de nitrito por espectrofotometria, que é analisado pela formação de um azo-composto de coloração rosada quando este é tratado com o reagente de Griess (Solução de Sulfanilamida, H $_3$ PO $_4$ e dicloridrato de α -naftiletilendiamina). De acordo com o método (**Figura 57**) quando a sulfanamida é adicionada, o nitrito forma um sal de diazônio que, logo após a adição do naftiletilendiamina, gera um produto rosado (LUIZ *et al.*, 2013).

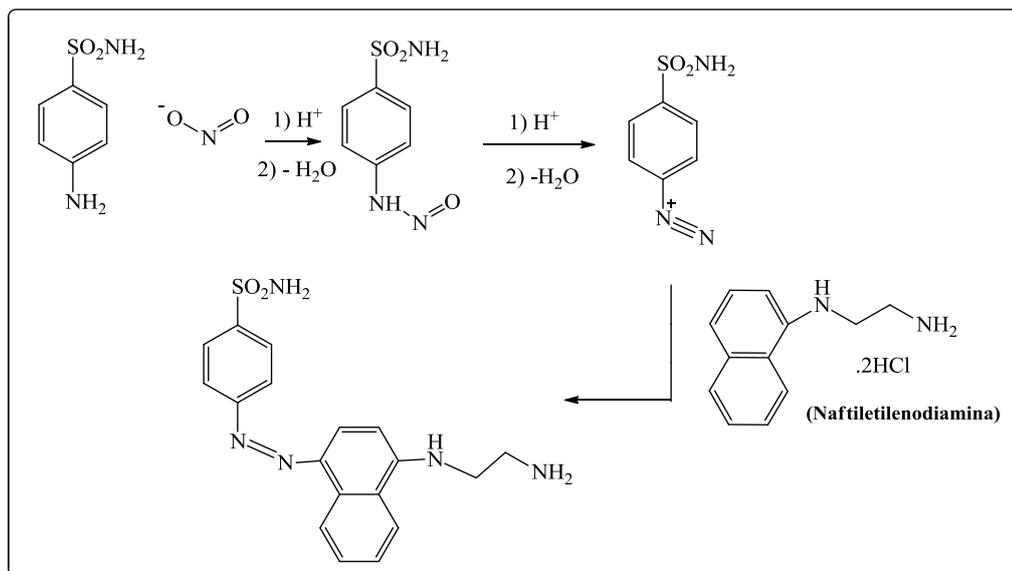


Figura 57. Representação da reação de Griess, com os reagentes sulfanilamida e naftiletilendiamina (Adaptado de: LUIZ *et al.*; 2013)

Dessa forma a concentração de NO foi medida através da dosagem de nitrito pelo método de Griess, no sobrenadante de 48 horas de cultura de células RAW 264.7 estimuladas com LPS e IFN- γ . Para realização do teste 100 μ L de sobrenadante de cada poço foram transferidos para placas de 96 poços, posteriormente foi acrescentado igual volume de reagente de Griess (1% de sulfanilamida, 0,1% de dicloridrato de α -naftiletilenodiamina, 5% H₃PO₄). A concentração de NO foi determinada por comparação com uma solução padrão de nitrito de sódio a 1mol/L. A leitura de absorbância foi realizada em um leitor de microplacas a 540 nm (Spectramax 190-Molecular Devices – US).

4.4. Dosagem de Citocinas

Os macrófagos desempenham um papel fundamental na iniciação da resposta imunológica através da sua capacidade de liberação de citocinas pró-inflamatória, tais como TNF- α e IL-1 β . Estas citocinas estão envolvidas no desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas como a esclerose múltipla. A estimulação *in vitro* dos macrófagos com LPS (lipopolissacarídeo) induz uma maior secreção de IL -1 β e TNF- α .

A mitoxantrona é uma substância imunossupressora capaz de inibir a imunidade humoral (onde a resposta imunológica é realizada por anticorpos, produzidos pelos linfócitos B), reduzir o número de células T e ativar *in vivo* células T supressoras. Sua atividade imunossupressora têm sido atribuída a sua capacidade de reduzir a secreção de interferon – gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1 β).

Assim, para a avaliação dos níveis de IL-1 β e TNF- α , após 48 horas de cultura, 100 μ L de sobrenadante de cada poço foram coletados e congelados a -80° C. As concentrações nos sobrenadantes foram determinadas pelo método ELISA (direto) utilizando anticorpos (anti IL-1 β e TNF- α) e concentrações comercialmente disponíveis de acordo com os procedimentos recomendados pelo fabricante para IL-1 β e TNF- α (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, EUA). A leitura de absorbância foi realizada em um leitor de microplacas a 450 nm (Spectramax 190-Molecular Devices – US).

4.5. Avaliação do efeito dos análogos da mitoxantrona na viabilidade celular e produção de NO em macrófagos estimulados com LPS e IFN- γ .

Para estudar a atividade anti-inflamatória e o efeito modulador, os novos análogos da MTX foram avaliados frente à citotoxicidade, à produção de NO e citocinas IL-1 β e TNF- α produzidos a partir da estimulação das cultura de células RAW264.7 com LPS/IFN- γ . Os resultados estão dispostos nas **Tabelas de 2 a 4**.

Tabela 2. Resultados de viabilidade celular e produção de NO dos derivados antraquinônicos análogos a MTX estimulados por LPS/IFN- γ em linhagem RAW 264.7.

| <i>Compostos</i> | Viabilidade Celular (%) | | | Inibição de NO ^a (%) | | |
|-----------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | 0,5 ^b | 1,0 | 5,0 | 0,5 | 1,0 | 5,0 |
| 19^a | 100 | 100 | 100 | 24,1 ± 3,1 | 9,4 ± 1,4 | 6,4 ± 1,4 |
| 19b | 100 | 100 | 100 | 34,9 ± 7,6 | 28,7 ± 7,1 | 15,3 ± 5,9 |
| 19c | 55 ^d | 7 ^d | 7 ^d | 6,7 ± 3,8 | 88,3 ± 5,6 ^c | 83,4 ± 1,1 ^c |
| 19d | 100 | 100 | 100 | 15,6 ± 1,7 | 14,6 ± 11,7 | 15,3 ± 20,2 |
| 19e | 48 ^d | 56 ^d | 13 ^d | 18,2 ± 2,3 ^c | 33,3 ± 9,3 ^c | 100,0 ± 0,8 ^c |
| 19f | 100 | 100 | 100 | 21,5 ± 1,5 | 12,7 ± 4,3 | 20,5 ± 5,8 |
| 21c | 77 | 80 | 76 | 55,3 ± 1,5 | 53,2 ± 1,9 | 100,0 ± 0,3 |
| 21d | 100 | 100 | 100 | 48,0 ± 1,8 | 48,5 ± 3,2 | 49,7 ± 3,1 |
| 22g | 100 | 100 | 100 | 21,8 ± 0,8 | 31,9 ± 1,4 | 40,2 ± 2,1 |
| 22h | 100 | 100 | 100 | 47,7 ± 1,0 | 52,9 ± 2,2 | 62,5 ± 2,1 |
| MTX | 63 ^d | 35 ^d | 37 ^d | 29,1 ± 1,4 ^c | 81,1 ± 5,6 ^c | 83,4 ± 0,3 ^c |

^aA porcentagem de inibição de NO foi calculada através da fórmula $100 - ((X_1 - A) / (X_2 - A)) * 100$, considerando-se X_1 e X_2 a média da concentração, em comparação com as células tratadas e não-tratadas. ^bConcentração dos compostos ($\mu\text{g/mL}$). ^cInibição relacionada a citotoxicidade. ^dCitotóxico.

Tabela 3. Resultados de TNF- α estimulado por LPS/IFN- γ dos derivados antraquinônicos análogos a MTX em linhagem RAW 264.7.

| <i>Compostos</i> | Inibição de TNF- α ^a (%) | | |
|------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| | 0,5 ^b | 1,0 | 5,0 |
| 19a | 62,9 ± 3,9 | 42,4 ± 9,2 | 62,4 ± 2,7 |
| 19b | 45,1 ± 5,9 | 45,2 ± 6,7 | 52,9 ± 1,3 |
| 19c | 27,6 ± 2,5 | 64,6 ± 21,1 ^c | 94,2 ± 3,2 ^c |
| 19d | 16,4 ± 3,9 | 0,0 ± 0,2 | 0,0 ± 0,7 |
| 19e | 5,9 ± 53,1 ^c | 53,1 ± 41,7 ^c | 81,1 ± 2,5 ^c |
| 19f | 29,2 ± 11,7 | 15,6 ± 17,7 | 0,0 ± 5,7 |
| 21c | 32,5 ± 8,7 | 41,6 ± 1,4 | 90,1 ± 11,6 |
| 21d | 12,2 ± 6,3 | 19,5 ± 2,3 | 27,3 ± 8,4 |
| 22g | 15,6 ± 6,9 | 19,5 ± 4,8 | 26,1 ± 1,6 |
| 22h | 31,2 ± 2,6 | 28,6 ± 1,2 | 33,1 ± 9,7 |
| MTX | 96,1 ± 0,2 ^c | 99,9 ± 0,2 ^c | 100,0 ± 0,1 ^c |

^aA porcentagem de inibição de TNF- α foi calculada, através da fórmula $100 - ((X_1 - A) / (X_2 - A)) * 100$, considerando-se X_1 e X_2 a média da concentração, em comparação com as células estimuladas e não-tratadas. ^bConcentração dos compostos ($\mu\text{g/mL}$). ^cInibição relacionada a citotoxicidade. ^dCitotóxico.

Tabela 4. Resultados de IL-1 β estimulado por LPS/IFN- γ dos derivados antraquinônicos análogos a MTX em linhagem RAW 264.7.

| <i>Compostos</i> | Inibição de IL-1 β ^a (%) | | |
|------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|
| | 0,5 | 1,0 | 5,0 |
| 19a | 16,6 \pm 21,6 | 26,1 \pm 13,6 | 63,4 \pm 8,7 |
| 19b | 45,7 \pm 5,5 | 41,5 \pm 5,2 | 51,2 \pm 7,2 |
| 19c | 59,2 \pm 2,5 | 79,1 \pm 2,4 ^c | 84,7 \pm 1,4 ^c |
| 19d | 0,6 \pm 3,2 | 10,9 \pm 5,5 | 34,1 \pm 15,4 |
| 19e | 19,3 \pm 1,5 ^c | 27,6 \pm 2,6 ^c | 46,6 \pm 5,3 ^c |
| 19f | 3,1 \pm 12,5 | 31,3 \pm 7,1 | 29,7 \pm 2,9 |
| 21c | 34,9 \pm 7,4 | 52,5 \pm 3,3 | 74,2 \pm 3,6 |
| 21d | 32,3 \pm 9,7 | 55,7 \pm 10,1 | 70,8 \pm 8,9 |
| 22g | 37,9 \pm 2,1 | 48,7 \pm 3,4 | 67,1 \pm 6,4 |
| 22h | 50,5 \pm 3,1 | 58,5 \pm 3,6 | 74,3 \pm 5,5 |
| MTX | 0,0 \pm 5,3 ^c | 0,0 \pm 17,5 ^c | 0,0 \pm 7,2 ^c |

^aA porcentagem de inibição de IL-1 β foi calculada através da fórmula $100 - ((\bar{X}_1 - A) / (\bar{X}_2 - A)) * 100$, considerando-se \bar{X}_1 e \bar{X}_2 a média da concentração, em comparação com as células estimuladas e não-tratadas. ^bConcentração dos compostos (μ g/mL). ^cInibição relacionada a citotoxicidade. ^dCitotóxico.

Pela análise da **tabela 2** observou-se que os compostos **19c**, **19e**, **21c** e **22h** foram os que apresentaram as mais altas taxas de inibição da produção de NO (83,4%, 100%, 100% e 62,5%, respectivamente) em 5,0 μ g/mL, sugerindo ação anti-inflamatória. Entretanto os compostos **19c**, **19e** e **21c** foram citotóxicos nas concentrações testadas, sendo que seus efeitos sobre a produção de NO, em células RAW 264.7, provavelmente estão relacionados às suas propriedades citotóxicas. Observou-se também que antraquinonas **21d** e **22g** exibiram moderada atividade de inibição na produção de NO e os compostos monosubstituídos **19a**, **19b**, **19d** e **19f** não afetaram consideravelmente a produção de NO. Com exceção de **19c**, **19e** e **21c** nenhum dos compostos sintetizados foi citotóxico, que é uma melhoria quando comparado com a MTX.

De acordo com as **tabelas 3** e **4**, os compostos **19c**, **19e** e **21c** apresentaram uma inibição significativa, pelas células estimuladas com LPS/IFN- γ , da produção o TNF- α e IL-1 β na concentração de 5,0 μ g/mL, sendo que os compostos **19c** e **19e**, cujas inibições foram de 94,2% e 81,1%, respectivamente, são citotóxicos, logo a inibição pode estar relacionada com sua toxicidade. Já as antraquinonas **21d**, **22g** e **22h** não conseguiram inibir a produção

de TNF- α , mas exibiram efeitos significativos sobre a produção de IL-1 β não sendo tóxicas nas concentrações testadas, sugerindo um caráter imunossupressor.

Devido à alta toxicidade dos compostos **19c** e **19e** para esta linhagem celular, comparados a mitoxantrona, estes compostos podem apresentar também uma possível ação tóxica para outras linhagens celulares (como cancerígenas), apresentando grande potencial para uma possível atividade antitumoral. Nesse sentido estes compostos seriam candidatos promissores, em futuros estudos, de avaliação da seletividade das substâncias por determinada célula (cancerígenas ou normais) e de modificações estruturais que poderiam aumentar a seletividade do mesmo para o alvo farmacológico.

Em contraste com estudos anteriores realizados por nosso grupo de pesquisa, na qual estabelecia uma relação entre lipofilicidade e inibição da produção NO, os resultados obtidos neste trabalho sugerem que não há uma relação entre estes quanto se trata de derivados antraquinônicos, principalmente sobre a atividade inibitória dos mediadores inflamatórios, pois o composto **21c**, contendo 12 carbonos na cadeia lateral, foi mais eficaz na inibição de produção de NO e IL-1 β que o análogo **21d**, com 14 carbonos na cadeia lipofílica.

Apesar da similaridade das vias de sinalização intracelulares e o papel sinérgico na resposta inflamatória, o mecanismo de síntese e regulação de NO, TNF- α e IL-1 β podem ser diferentes. Tal fato pode ser exemplificado através dos resultados obtidos da ação dos compostos **21d**, **22g** e **22h** na inibição da IL-1 β mas não de TNF- α , sugerindo uma inibição dos mesmos por vias independentes, nestes compostos.

As modificações estruturais propostas neste conjunto de moléculas em relação à MTX originaram, no geral, compostos com baixa citotoxicidade e que apresentaram inibição de mediadores inflamatórios (TNF- α e IL-1 β). Alguns compostos testados mantiveram as características citotóxicas da mitoxantrona sendo necessário mais estudos para mostrar as vantagens destas moléculas em relação a mesma.

Dentre todos os compostos avaliados, os derivados **21c** e **22h** foram os que apresentaram uma melhor capacidade inibidora dos mediadores inflamatórios analisados, com viabilidade celular confiável, entretanto mais estudos são necessários para investigar os mecanismos moleculares de ação desses compostos e sua possível aplicabilidade no tratamento de doenças inflamatórias. Dessa forma estes compostos serão submetidos a ensaios *in vivo* no modelo de EAE (Encefalomielite Auto Imune Experimental), com o intuito de avaliar a possível atividade em esclerose múltipla.

Os compostos **17a-g**, **24a**, **25a-g**, **26a-g**, **27**, **28** e **29a-f** sintetizados neste trabalho já foram enviados para os testes preliminares de imunossupressão, citotoxicidade e de atividade anti-inflamatória e estão na fase final do estudo.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Para a análise de pureza dos compostos e andamento das reações foi utilizada a cromatografia em camada delgada. Utilizou-se sílica gel 60G suportada em lâminas de vidro ou placas de alumínio de Kiesegel (cromatofolhas 60F₂₅₄). Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica gel 60G (0,063-0,200mm /70-230 mesh ASTM) ou florisil.

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos bem como os solventes P.A. ou purificação são das marcas: Merck, Vetec, Sigma Aldrich, Isifar e Nuclear.

Como reveladores foram utilizados lâmpada ultravioleta (UV), vapores de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico a 20%.

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM-FTIR MB-120 no Departamento de Química da UFJF.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13 foram obtidos a 300 MHz e 75 MHz, respectivamente, em um espectrômetro BRUKER AVANCE DRX/300 no Departamento de Química da UFJF usando como referência interna o tetrametilsilano (TMS) ou o hidrogênio residual do solvente deuterado. Os valores de deslocamento químico (δ) foram referidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica, e suas multiplicidades foram descritas da seguinte forma: s – simpleto; sl -sinal largo; d – duplete; dd - duplete duplo; t- triplete; td= triplete de dupletos, q – quarteto; qui – quinteto; m – multiplete.

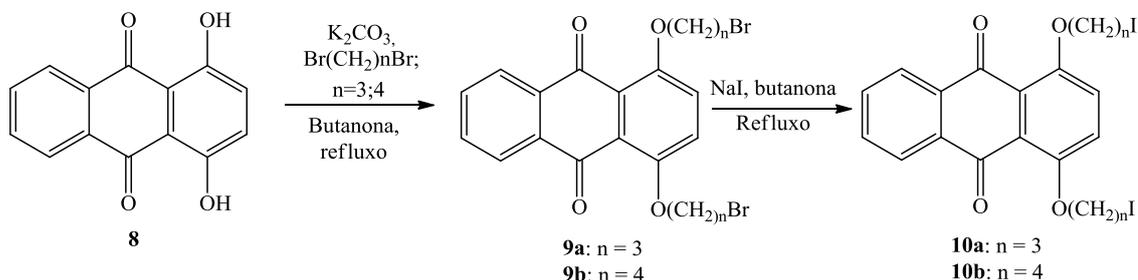
Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital de ponto de fusão da Microquímica, modelo MQAPF do Departamento de Química da UFJF.

Os espectros de massas de alta resolução (ESI-HRMS) foram obtidos no ICSN (França) com aparelho Kratos MS-80 *Spectrometer* por injeção direta das amostras.

Por razões didáticas, para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, foram utilizadas neste trabalho numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono dos compostos sintetizados, as quais podem não corresponder àquela utilizada na nomenclatura IUPAC.

5.1. Procedimento para a preparação e caracterização das antraquinonas alquiladas **9a-b**, **10**, **12a-b**, **13a-g**.

5.1.1. Procedimento geral para a preparação das antraquinonas alquiladas **9a-b** e **10a-b**.



Em um balão de fundo redondo, uma mistura de 1,4-diidroxiantraquinona **8** (1,94 g; 10 mmol) e carbonato de potássio (4,14 g; 30 mmol), em butanona (60 mL), foi mantida sob agitação magnética por 40 minutos a temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado o haleto de alquila desejado [$Br(CH_2)_nBr$; 60 mmol] e a mistura reacional foi mantida sob refluxo de butanona. Após 24 horas, por meio de CCD (eluente: diclorometano:hexano 9,0:1,0 v/v) verificou-se a formação de um produto majoritário de cor amarela e o consumo total de **8**. O carbonato de potássio foi removido por filtração, o solvente evaporado e o resíduo purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano:hexano 8,0:2,0 v/v), fornecendo os compostos **9a** e **9b** em rendimentos de 56 e 52%, respectivamente, que se apresentaram na forma de sólidos amarelos (KAMAL *et al.*, 2007).

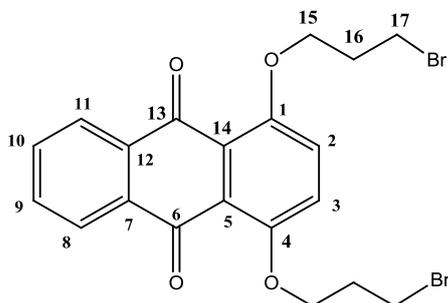
Obs: Nas duas reações realizadas houve também a formação de um produto mais apolar que, através das análises do RMN de 1H e de ^{13}C pode-se verificar que se tratava do composto monoalquilado.

Para a obtenção dos iodetos **12a** e **12b**, o composto **9a** ou **9b** (5 mmol) foi tratado com iodeto de sódio (25 mmol) em refluxo de butanona (30 mL) por 24h (DA COSTA, 2011). Por CCD (eluente: acetato de etila:hexano 7:3 v/v) observou-se o total consumo do material de partida. Em seguida, foram feitas extrações com acetato de etila e água, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo os compostos **12a** e **12b** em rendimentos de 95% e 98%, respectivamente. Os sólidos foram recristalizados em diclorometano:hexano, obtendo cristais amarelos.

Os compostos foram caracterizados e os dados obtidos estão de acordo com a literatura (KAMAL *et al.*, 2007; DA COSTA, 2011).

5.1.2. Caracterização das antraquinonas 9a-b e 12a-b.

1,4-Bis(3'-bromopropiloxi)antraceno-9,10-diona (9a).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 56%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 116-118°C

F.F. (lit.): 117-119°C (KAMAL *et al.*, 2007)

F.M.: C₂₀H₁₈Br₂O₄

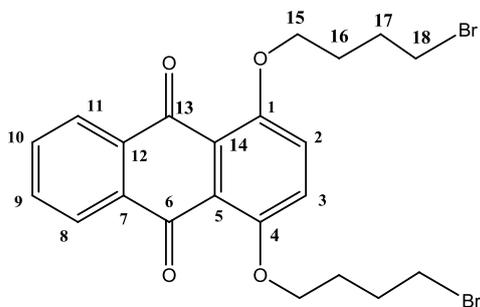
M.M.: 479,96 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 2931 (C-H); 1663 (C=O); 1563(C=C); 1236 (C-O e/ou C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,38-2,46 (m, 4H, H₁₆); 3,84 (t, 4H, *J*= 6,2 Hz, H₁₇); 4,23 (t, 4H, *J*= 5,7 Hz, H₁₈); 7,32 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,67-7,70 (dd, 2H, *J*= 5,7 Hz; *J*= 3,3 Hz, H₉ e H₁₀); 8,12-8,15 (dd, 2H, *J*= 5,7 Hz; *J*= 3,3 Hz, H₈ e H₁₁).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30,7 (C₁₆); 32,5 (C₁₇); 67,8 (C₁₅) 115,8-134,3 (C-antraq.); 157,8 (C₁ e C₄) ; 183,0 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis(4'-bromobutiloxi)antraceno-9,10-diona (9b).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 52%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 112-114°C

F.F. (lit.): 108-110°C (KAMAL *et al.*, 2007)

F.M.: C₂₂H₂₂Br₂O₄

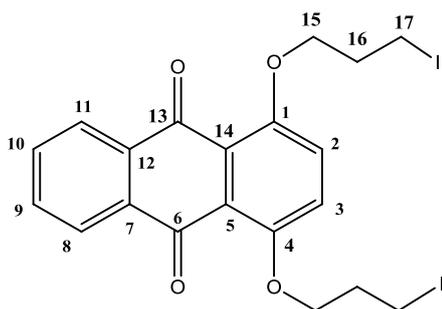
M.M.: 507,99 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 2923 e 2869 (C-H); 1663 (C=O); 1555 (C=C); 1259 (C-O e/ou C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,06-2,19 (m, 4H, H₁₇); 2,21-2,28 (m, 4H, H₁₆); 3,58 (t, 4H, *J*= 6,4 Hz, H₁₈); 4,15 (t, 4H, *J*= 5,7 Hz, H₁₅); 7,30 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,69-7,72 (dd, 2H, *J*= 5,7 Hz; *J*= 3,3 Hz, H₉ e H₁₀); 8,14-8,17 (dd, 2H, *J*= 5,7 Hz; *J*= 3,3 Hz, H₈ e H₁₁).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28,1 (C₁₇); 29,5 (C₁₆); 33,9 (C₁₈); 69,5 (C₁₅) 122,1-134,4 (C-antraq.); 153,8 (C₁ e C₄) ; 183,3 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis(3'-iodopropiloxi)antraceno-9,10-diona (12a)



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 95%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 117-118°C

F.F. (lit.): 110-112°C (DA COSTA, 2011)

M.M.: 575,92 g/mol

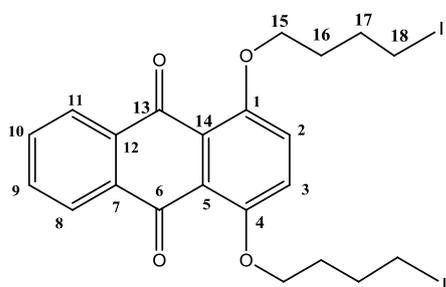
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 2939 e 2861 (C-H); 1643 (C=O); 1563(C=C); 1228 (C-O e/ou C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,34-2,38 (m, 4H, H₁₆); 3,61 (t, 4H, *J*= 6,4 Hz, H₁₇); 4,17 (t, 4H, *J*= 5,7 Hz, H₁₈); 7,34 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,68-7,71 (m, 2H, H₉ e H₁₀); 8,12-8,15 (m, 2H, H₈ e H₁₁).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,82 (C₁₇); 32,9 (C₁₆); 69,7 (C₁₅); 122,3-134,3 (C-antraq.); 153,8 (C₁ e C₄); 183,1 (C₆ e C₁₃).

EMAR: calcd para C₂₀H₁₉O₄I₂ (M+H)⁺ 576,9373; obtido 576,9369.

1,4-Bis(4'-iodobutiloxi)antraceno-9,10-diona (12b)



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 98%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 123-126°C

M.M.: 603,96 g/mol

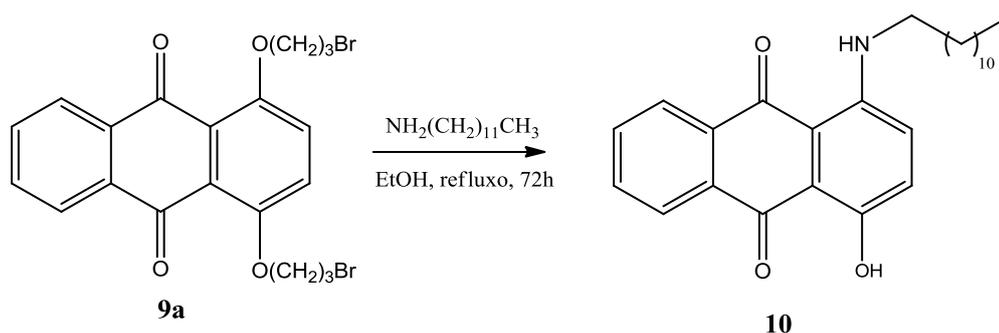
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 2916 e 2869 (C-H); 1653 (C=O); 1594 (C=C); 1228 (C-O e/ou C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,01-2,08 (m, 4H, H₁₇); 2,13-2,22 (m, 4H, H₁₆); 3,35 (t, 4H, *J*= 6,6 Hz, H₁₈); 4,13 (t, 4H, *J*= 6,4 Hz, H₁₅); 7,29 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,68-7,72 (dd, 2H, *J*= 5,7 Hz; *J*= 3,3 Hz, H₉ e H₁₀); 8,14-8,17 (dd, 2H, *J*= 5,7 Hz; *J*= 3,3 Hz, H₈ e H₁₁).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,15 (C₁₈); 30,2 (C₁₇); 30,3 (C₁₆); 69,3 (C₁₅); 122,1-134,4 (C-antraq.); 153,8 (C₁ e C₄); 183,3 (C₆ e C₁₃).

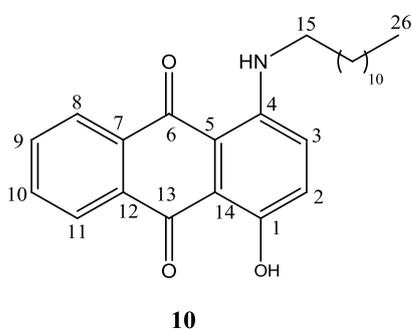
EMAR: calcd para C₂₂H₂₃O₄I₂ (M+H)⁺ 604,9686; obtido 604,9698.

5.1.3. Procedimento para a preparação da antraquinona 10.



Em um balão de fundo redondo foram solubilizados 0,6 mmol (0,288 g) de **9a** em 3 mL de etanol. Acrescentou-se 2 mmol (0,371 g) da dodecilamina e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, a temperatura da reação foi elevada para refluxo de etanol. Após 72h foi observado à mudança de cor da reação (de amarelo para violeta) e por CCD (eluente: Hexano:AcOEt 7:3 v/v) a formação de uma mistura de produtos com R_f próximos. Após a evaporação do solvente sob pressão reduzida, a antraquinona **10** foi purificada por CCS utilizando-se uma mistura de diclorometano e hexano. O produto foi obtido na forma de um sólido violeta em rendimento de 15%.

1-Hidroxi-(4-dodecilamino)antraceno-9,10-diona (**10**)



Aspecto físico: sólido violeta

F.F.: 79-81°C

F.M.: C₂₆H₃₃NO₃

M.M.: 407,25 g/mol

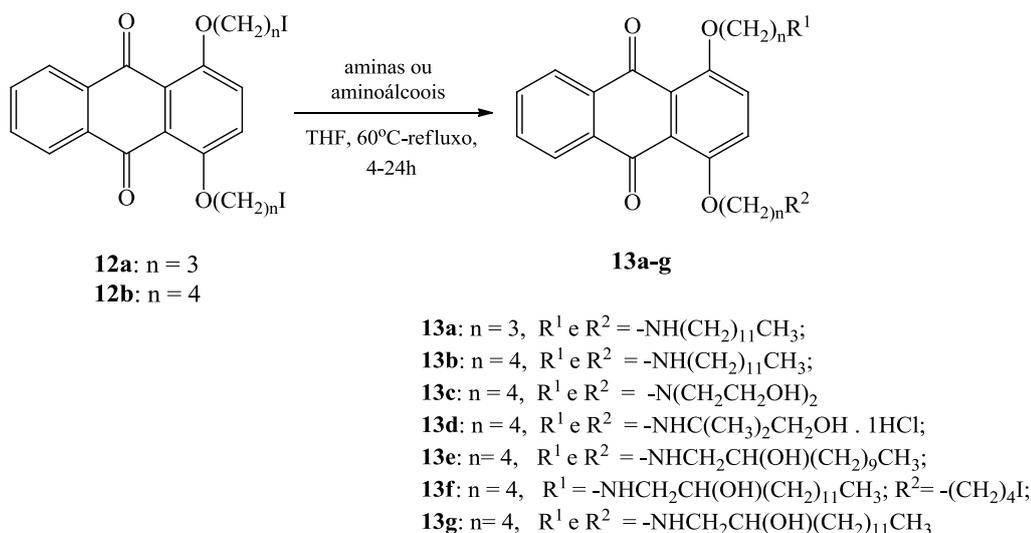
. **IV** (KBr) δ (cm⁻¹): 3451 (O-H ou N-H); 3070 (C-H Ar); 2923 e 2838 (C-H alif); 1625(C=O), 1220 (C-O).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (t, 3H, J = 5,9 Hz, H26); 1,26 (s, 20H, H17-25); 1,72-1,79 (m, 2H, H16); 3,31-3,38 (m, 2H, H15); 7,20 (s, 2H, H2 e H3); 7,68-7,77(m, 2H, H9 e H10); 8,28-8,32 (m, 2H, H8 e H11); 10,27 (s, 1H, NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3-32,1 (C- alifático); 43,2 (C15); 108,5-135,7 (C-antraq.); 147,9 (C4); 156,9 (C1); 182,1 (C6); 187,6 (C13).

EMAR: calcd para C₂₆H₃₄NO₃ (M+ H)⁺ 408,2539; obtido 408,2530.

5.1.4. Procedimento geral para a preparação das antraquinonas alquilados 13a-g

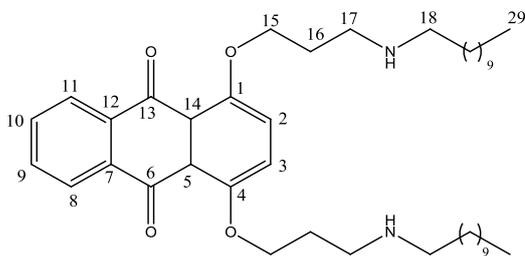


Em um balão de fundo redondo contendo 0,33 mmol do intermediário **12a** ou **12b**, solubilizado em THF (3 mL), foi adicionado, à temperatura ambiente, 1,32 mmol de dodecilamina ou dos diferentes aminoálcoois comerciais ou previamente preparados, em reações separadas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluentes: diclorometano:hexano 9:1 v/v e diclorometano:MeOH 8,5:1,5 v/v) e ao término, o solvente foi evaporado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo formado foi submetido a purificação por CCS, em sílica gel para os compostos **13a**, **13b**, **13a-g** (elute: diclorometano:MeOH 9,0:1,0 v/v) ou em florisil para **13c** (elute: AcOEt:MeOH:NH₄OH 5,0:5,0:1,0 v/v). Para a purificação do composto **13d**, o resíduo reacional foi solubilizado em metanol (10 mL) e à reação foi borbulhado cloreto de hidrogênio, para a obtenção do respectivo cloridrato. O solvente foi evaporado e ao balão foi adicionado acetona, onde foi observada a formação de um precipitado amarelo, que foi filtrado e obtido em 51% de rendimento.

Os dados físico-químicos e espectrométricos das antraquinonas **13a-g** estão descritos a seguir.

5.1.5. Caracterização das antraquinonas 13a-g.

1,4-Bis(3'-(dodecilamino)propiloxi)antraceno-9,10-diona (13a)



Tempo reacional: 4h

Rendimento: 53%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 220-222°C

F.M.: C₄₄H₇₂N₂O₄

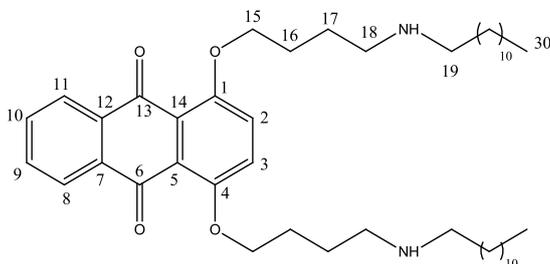
M.M.: 692,55 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3427 (N-H), 2938 (C-H), 1663 (C=O), 1563 (C=C), 1275 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0,76 (t, 6H, *J*= 6,0Hz, H₂₉); 1,11-1,40 (m, 36H, H₂₀₋₂₈); 1,80-1,87(m, 4H, H₁₉); 2,22-2,26 (m, 4H, H₁₆); 3,09 (t, 4H, *J*=9,0 Hz, H₁₈); 3,32 (t, 4H, *J*= 6,0 Hz, H₁₇); 4,30 (t, 4H, *J*= 6,0 Hz, H₁₅); 7,58 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,72-7,75 (dd, 2H, *J*= 6,0 Hz; *J*= 3,0 Hz, H₉ e H₁₀); 8,01-8,04 (dd, 2H, *J*= 6,0 Hz; *J*= 3,0 Hz, H₈ e H₁₁).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 14,9 (C₂₉); 24,1-31,1 (C₁₉₋₂₈); 33,4 (C₁₆); 48,9 (C₁₈); 50,4 (C₁₇); 70,9 (C₁₅); 122,7-135,8 (C-antraq.); 155,2 (C₁ e C₄); 185,7 (C₆ e C₁₃).

14-Bis(4'-(dodecilamino)butiloxi)antraceno-9,10-diona (13b)



Tempo reacional: 4h

Rendimento: 51%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 229-231°C

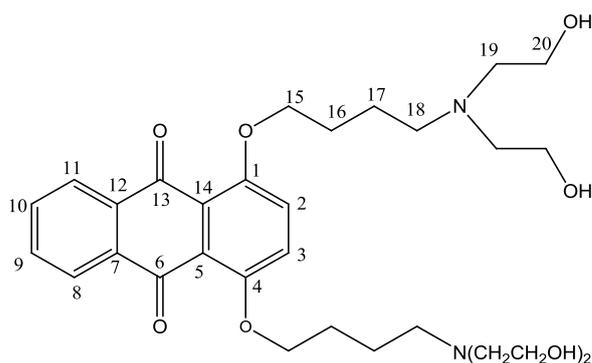
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3459 (N-H), 2916 (C-H), 1671 (C=O), 1578 (C=C), 1212 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,82 (t, 6H,*J*= 6,0 Hz, H₃₀); 1,15 (sl, 36H, H₂₁₋₂₉); 1,91-1,97 (m, 4H, H₂₀); 2,10 (sl, 4H, H₁₇); 2,30-2,36 (m, 4H, H₁₆); 3,08 (t, 4H, *J*= 9,0 Hz, H₁₉); 3,27 (t, 4H, *J*= 6,0 Hz, H₁₈); 4,19 (sl, 4H, H₁₅); 7,40 (s, 2H, H₁ e H₂); 7,63-7,66 (dd, 2H, *J*= 6,0 Hz; *J*= 3,0 Hz, H₉ e H₁₀); 7,97-8,00 (dd, 2H, *J*= 6,0 Hz; *J*= 3,0 Hz, H₈ e H₁₁).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₃₀); 22,9-29,8 (C₂₀₋₂₉); 32,1 (C₁₇); 40,6 (C₁₆); 48,2 (C₁₈); 48,9 (C₁₉); 70,8 (C₁₅); 121,9-134,1 (C-antraq.); 153,8 (C₁ e C₄); 184,4 (C₆ e C₁₃).

EMAR: calcd para C₄₆H₇₅N₂O₄ (M+H)⁺ 719,5727, obtido 719,5743.

1,4-Bis(4'-(bis(2''-hidroxietilamino)butiloxi)antracene-9,10-diona (13c)



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 67%

Aspecto físico: óleo amarelo

F.M.: C₃₀H₄₂N₂O₈

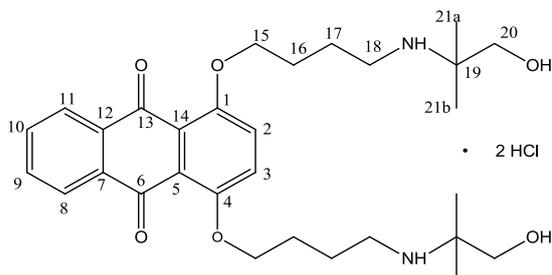
M.M.: 558,29 g/mol

IV (NaCl) δ (cm⁻¹): 3398 (O-H), 2954 (C-H), 1663 (C=O), 1547(C=C), 1228 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,90 (m, 8H, H17 e H16); 2,67-2,77 (m, 12H, H18 e H19); 3,62-3,69 (m, 8H, H20); 4,12 (t, 4H, *J*=5,7 Hz, H15); 7,45 (s, 2H, H2 e H3); 7,74-7,75 (m, 2H, H9 e H10); 8,06-8,08 (m, 2H, H8 e H11).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 24,5 (C17); 28,3 (C16); 55,9 (C18); 57,7 (C19); 60,9 (C20); 71,2 (C15); 123,9-135,6 (C-antraq.); 155,1 (C1 e C4); 184,5 (C6 e C13).

1,4-Bis(4'-(1''-metil-3''-hidroxi-propilamino)butiloxi)antraceno-9,10-diona (13d)



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 51 %

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 215-217°C

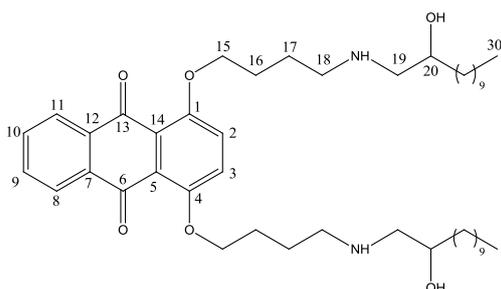
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3358 (O-H ou N-H), 2962 (C-H alif.), 1671 (C=O), 1571 (C=C), 1275 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,38 (s, 12H, H21a e H21b); 2,04 (sl, 8H, H16 e H17); 3,24-3,32 (m, 6H, H18 e OH); 3,60 (s, 4H, H20); 4,22 (sl, 4H, H15); 7,57 (s, 2H, H2 e H4); 7,79-7,82 (dd, 2H, *J*= 6,0 Hz; *J*= 3,0 Hz, H9 e H10); 8,08-8,11 (dd, 2H, *J*= 6,0 Hz; *J*= 3,0 Hz, H8 e H11).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 21,4 (C21a e C21b); 25,7 (C17); 27,7 (C16); 42,9 (C18); 61,4 (C19); 66,2 (C20); 71,2 (C15); 124,9-135,6 (C-antraq.); 155,2 (C1 e C4); 184,6 (C6 e C13).

EMAR: calcd. para C₃₀H₄₃N₂O₆ (M+H)⁺ 527,3121, obtido 527,3116.

1,4-Bis(4'-(2''-hidroxidodecilamino)butiloxi)antraceno-9,10-diona (13e)



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 62%

Aspecto físico: óleo amarelo

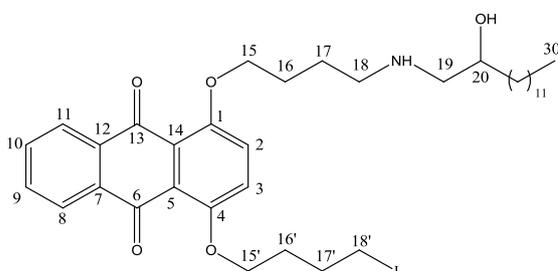
IV (NaCl) δ (cm⁻¹): 3387 (O-H ou N-H), 2933 (C-H alif.), 1663 (C=O), 1446 (C=C), 1244 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, 6H, *J* = 6,6 Hz, H₃₀); 1,22-1,49 (m, 36H, H₂₁₋₂₉); 2,20 (sl, 4H, H₁₇); 2,25 (sl, 4H, H₁₆); 3,21 (sl, 4H, H₁₉); 3,39 (sl, 4H, H₁₈); 4,04 (sl, 4H, H₂₀, OH e NH); 4,26 (m, 4H, H₁₅); 7,20 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,58 (sl, 2H, H₉ e H₁₀); 7,91 (sl, 2H, H₈ e H₁₁).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₃₀); 22,8-35,3 (C₂₁₋₂₉; C₁₆; C₁₇); 48,7 (C₁₈); 53,8 (C₁₉); 66,9 (C₂₀); 70,1 (C₁₅); 121,9-133,7 (C-antraq.); 153,4 (C₁ e C₄); 183,5 (C₆ e C₁₃).

EMAR: calcd. para C₄₆H₇₅N₂O₅ (M+H)⁺ 751,5624, obtido 751,5625.

1(4'-(2''-hidroxidodecilamino)butiloxi)-4-(4'''-iodobutiloxi)antraceno-9,10-diona (13f)



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 65%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 96-99°C

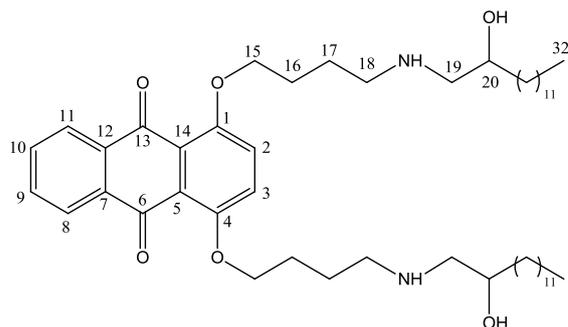
IV (NaCl) δ (cm⁻¹): 3351 (O-H ou N-H), 2916 (C-H alif.), 1663 (C=O), 1251 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, 3H, *J*=6,2 Hz, H₃₀); 1,16-1,45 (m, 20H, H₂₁₋₂₉); 2,03-2,06 (m, 4H, H₁₆ e H₁₇); 2,15-2,22 (m, 2H, H_{17'}); 2,29 (sl, 2H, H_{16'}); 3,21 (sl, 2H, H_{18'}); 3,33-3,61 (m, 4H, H₁₈ e H₁₉); 4,11-4,24 (m, 5H, H₁₅, H_{15'}, H₂₀); 7,31 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,67-7,69 (m, 2H, H₉ e H₁₀); 8,05-8,10 (m, 2H, H₈ e H₁₁).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,0 (C₁₈); 14,2 (C₃₀); 22,8-35,2 (C_{16,16'}; C_{17,17'}; C₂₁₋₂₉); 48,6 (C₁₈); 53,9 (C₁₉); 67,0-70,1 (C_{15,15'} e C₂₀), 122,1-134,3 (C-antraq.), 153,3 e 153,9 (C₁ e C₄); 182,6 e 184,2 (C₆ e C₁₃).

EMAR: calcd. para C₃₆H₅₃N₂O₅I (M+H)⁺ 706,2969, obtido 706,2982 .

1,4-Bis(4'-(2''-hidroxitetradecilamino)butiloxi)antraceno-9,10-diona (13g)



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 45%

Aspecto físico: sólido amarelo

FF.: 189-192°C

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3360 (O-H ou N-H), 2916 e 2853 (C-H alif.), 1663 (C=O), 1454 (C=C), 1236 (C-O-C).

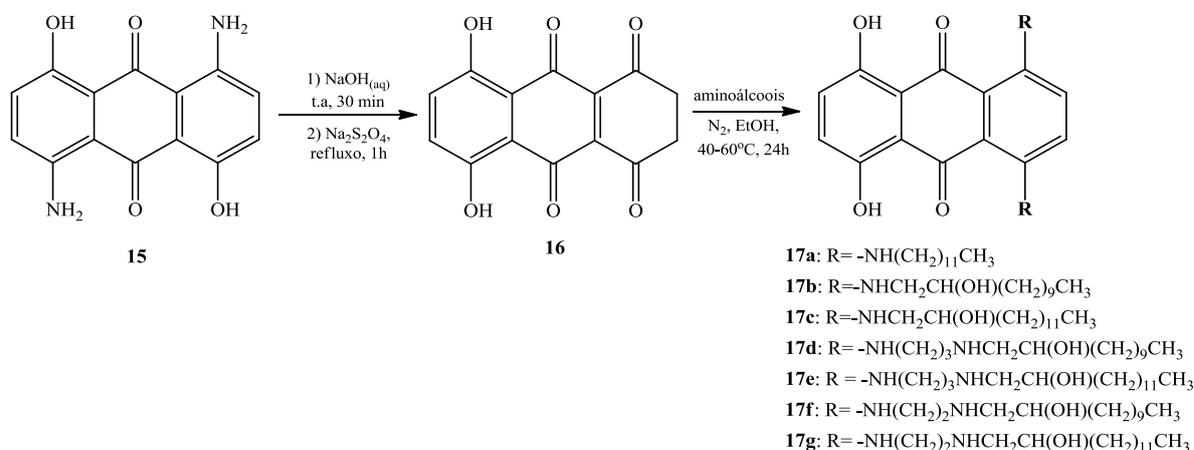
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, 6H, *J*= 6,3 Hz; H₃₂); 1,40-1,48 (m, 44H, H₂₂₋₂₉); 2,00 (sl, 4H, H₁₇); 2,24 (sl, 4H, H₁₆); 3,21 (sl, 4H, H₁₈); 3,39 (sl, 4H, H₁₉); 4,03 (sl, 4H, H₁₅); 4,27 (sl, 3H, H₂₀ e OH); 7,19 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,55-7,58 (m, 2H, H₉ e H₁₀); 7,88-7,91 (m, 2H, H₈ e H₁₁).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₃₀); 22,9-35,3 (C_{21-C29}); 48,6 (C₁₈); 53,8(C₁₉); 66,9 (C₁₅); 70,2 (C₂₀); 122,1-133,8 (C-antraq.); 153,5 (C₁ e C₄); 183,5 (C₆ e C₁₃).

EMAR: calcd. para C₅₀H₈₃N₂O₆ (M+H)⁺ 807,6251, obtido 807,6251.

5.2. Procedimento para a preparação e caracterização dos compostos 16, 17a-g, 18 e 19a-g

5.2.1. Procedimento geral para a das antraquinonas 16 e 17a-g



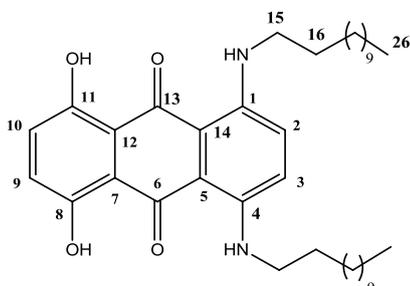
Em um balão de fundo redondo foram dissolvidos 25 mmol (1,00 g) de hidróxido de sódio em 30 mL de água destilada. Acrescentou-se 2,0 mmol (0,540 g) da 1,5-diamino-4,8-diidroxiantraquinona **15** e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida a temperatura da reação foi elevada para 100°C e foi adicionado, aos poucos, 6 mmol (1,045 g) de ditionito de sódio (Na₂S₂O₄) solubilizado em 5 mL de água destilada. A mistura reacional foi refluxada por 1 hora, resfriada em banho de gelo e mantida na geladeira por 12 horas. Após esse tempo, observou-se a formação de uma suspensão marrom que foi filtrada e o sólido escuro com reflexo verde metálico obtido foi solubilizado em 20 mL de água destilada e adicionado a solução 2 gotas de ácido clorídrico concentrado (JOHNSON *et al.*, 1997). Observou-se a mudança da coloração da solução para marrom escuro e o precipitado formado foi filtrado, lavado com uma solução de ácido acético a 20% e uma mistura de éter etílico/etanol (1:1, v/v), sendo posteriormente transferido para um balão e seco a vácuo a 40°C. O leucoquinizarim **16** foi obtido como um sólido marrom escuro em 71% de rendimento.

O intermediário **16** (0,120 g; 0,5 mmol) foi tratado com a dodecilamina ou com os aminoálcoois apropriados (1,5 mmol) em etanol anidro (2 mL) à temperatura entre 40-60°C e atmosfera de nitrogênio por 24 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: diclorometano:hexano 1:1 v/v, para o derivado **19a**; diclorometano ou diclorometano:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,5 v/v para os demais produtos) e após o término, a reação foi submetida a purificação por CCS (eluentes: diclorometano:hexano 7:3 v/v para o derivado **19a**; diclorometano:MeOH 9,0:1,0 v/v ou diclorometano:MeOH:NH₄OH, 9:1:0,5 v/v para os demais compostos) conduzindo aos compostos **19a-f** em rendimentos de 17-45%.

Os dados físico-químicos e espectrométricos das antraquinonas **17a-g** estão descritos a seguir.

5.2.2. Caracterização das antraquinonas 17a-g.

1,4-Diidroxi-5,8-bis(dodecilamino)antraceno-9,10-diona (17a)



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 29%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 80-83°C

F.M.: C₃₈H₅₈N₂O₄

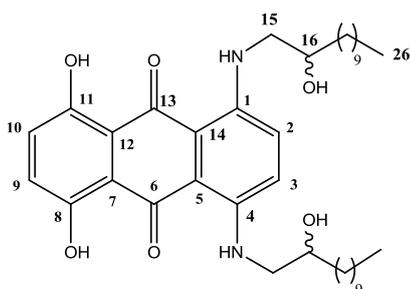
M.M.: 606,44 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3236 (OH e/ou NH); 2916 e 2853 (C-H); 1610 (C=O); 1563 (C=C); 1198 (C-O e/ou C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (t, 6H, *J* = 6,9 Hz, H₂₆); 1,24 (m, 32H, H₁₇₋₂₅); 1,66-1,77 (m, 4H, H₁₆); 3,21-3,28 (m, 4H, H₁₅); 6,89 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,04 (s, 2H, H₉ e H₁₀); 10,28 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz, Ar-NH); 13,49 (s, 2H, OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₂₆); 22,9-32,1 (C₁₆₋₂₅); 43,3 (C₁₅); 108,6-124,4 (C-antraq.); 146,7 (C₁ e C₄); 155,5 (C₈ e C₁₁); 184,8 (C₆ e C₁₃).

1,4-Diidroxi-5,8-bis(2'-hidroxidodecilamino)antraceno-9,10-diona (17b)



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 25%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 135-137°C

F.M.: C₃₈H₅₈N₂O₆

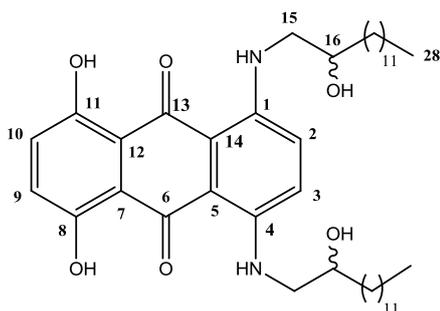
M.M.: 638,43 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3374 (OH e/ou NH); 2916 e 2845 (C-H); 1610 (C=O); 1555 (C=C); 1195 (C-O ou C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,81 (t, 6H, *J* = 5,4 Hz, H₂₆); 1,18-1,51 (m, 36H, H₁₇₋₂₅); 3,18-3,39 (m, 4H, H₁₅); 3,80 (sl, 2H, H₁₆); 6,88 (s, 2H, H₂ e H₃); 6,91 (s, 2H, H₉ e H₁₀); 10,44 (s, Ar-NH); 13,50 (s, Ar-OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,1 (C₂₆); 22,7-35,2 (C₁₇₋₂₅); 48,9 (C₁₅); 70,5 (C₁₆); 108,9-124,4 (C-antraq.); 146,7 (C₁ e C₄); 155,5 (C₈ e C₁₁); 184,8 (C₆ e C₁₃).

1,4-Diidroxi-5,8-bis(2'-hidroxitetradecilamino)antraceno-9,10-diona (17c).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 17%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 120-123°C

F.M.: C₄₂H₆₆N₂O₆

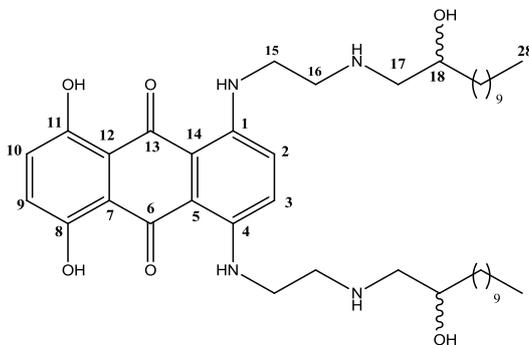
M.M.: 694,49 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3120 (OH e/ou NH); 2916 e 2845 (C-H); 1610 (C=O); 1402 (C=C); 1198 (C-O e/ou C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (t, 6H, *J*= 5,1 Hz, H₂₈); 1,27-1,58 (m, 40H, H₁₇₋₂₇); 3,13-3,34 (m, 4H, H₁₅); 3,91 (sl, 2H, H₁₆); 6,80 (s, 2H, H₂ e H₃); 6,91 (s, 2H, H₉ e H₁₀); 10,40 (s, Ar-NH); 13,43 (s, Ar-OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₂₈); 22,9-35,4 (C₁₇₋₂₇); 48,9 (C₁₅); 70,9 (C₁₆); 108,9-129,7 (C-antraq.); 147,0 (C₁ e C₄); 155,3 (C₈ e C₁₁); 184,7 (C₆ e C₁₃).

1,4-Diidroxi-5,8-bis(2'(2''-hidroxidodecilamino)etilamino)antraceno-9,10-diona (17d).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 23%

Aspecto físico: semi-sólido azul

F.M.: C₄₂H₆₈N₄O₆

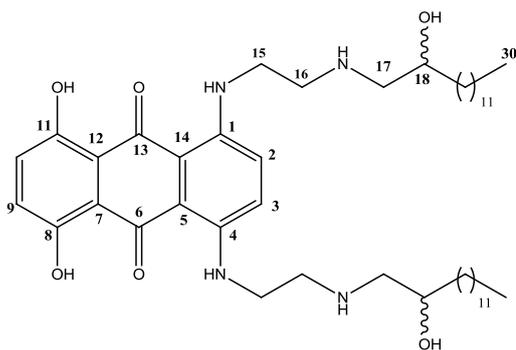
M.M.: 724,51 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3133 (OH e/ou NH); 2915 e 2835 (C-H); 1612 (C=O); 1400 (C=C); 1210 (C-O e/ou C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,86 (t, 6H, *J*= 6,3 Hz, H₂₈); 1,24-1,40 (m, 36H, H₁₉₋₂₇); 2,74-2,78 (m, 4H, H₁₇); 2,96 (sl, 4H, NH e OH alif); 3,26-3,29 (m, 8H, H₁₅ e H₁₆); 3,70 (sl, 2H, H₁₈); 6,50 (s, 2H, H₂ e H₃); 6,90 (s, 2H, H₉ e H₁₀); 10,28 (s, 2H, Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₂₈); 22,8-35,4 (C₁₉₋₂₇); 42,9 (C₁₅); 48,6 (C₁₆); 55,8 (C₁₇); 70,1 (C₁₈); 108,4-124,1 (C-antraq.); 146,5 (C₁ e C₄); 155,2 (C₈ e C₁₁); 184,2 (C₆ e C₁₃).

1,4-Diidroxi-5,8-bis(2'(2''-hidroxitetradecilamino)etilamino)antraceno-9,10-diona (17e).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 24%

Aspecto físico: semi-sólido azul

F.M.: C₄₆H₇₆N₄O₆

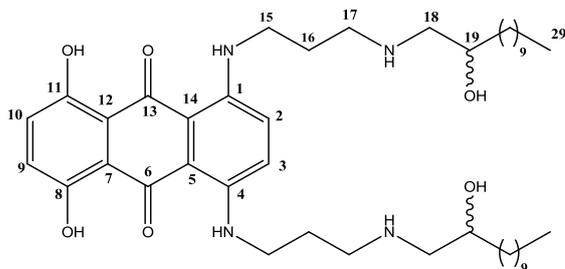
M.M.: 780,58 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3133 (OH e/ou NH); 2917 e 2838 (C-H); 1617 (C=O); 1399 (C=C); 1212 (C-O e/ou C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, 6H, *J*= 6,9 Hz, H₃₀); 1,28-1,44 (m, 40H, H₁₉₋₂₉); 2,60-2,66 (m, 4H, H₁₇); 2,80-2,82 (m, 2H, H_{17'}); 2,98 (sl, 4H, NH e OH alif.); 3,31-3,49 (m, 8H, H₁₅ e H₁₆); 3,74 (sl, 2H, H₁₈); 6,57 (s, 2H, H₂ e H₃); 6,92 (s, 2H, H₉ e H₁₀); 10,27 (s, 2H, Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₃₀); 22,9-35,4 (C₁₉₋₂₉); 42,7 (C₁₅); 48,5 (C₁₆); 55,7 (C₁₇); 69,9 (C₁₈); 108,5-124,2 (C-antraq.); 146,4 (C₁ e C₄); 155,2 (C₈ e C₁₁); 184,3 (C₆ e C₁₃).

1,4-Diidroxi-5,8-bis(3'(2''-hidroxidodecilamino)propilamino)antraceno-9,10-diona (17f).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 44%

Aspecto físico: semi-sólido azul

F.M.: C₄₄H₇₂N₄O₆

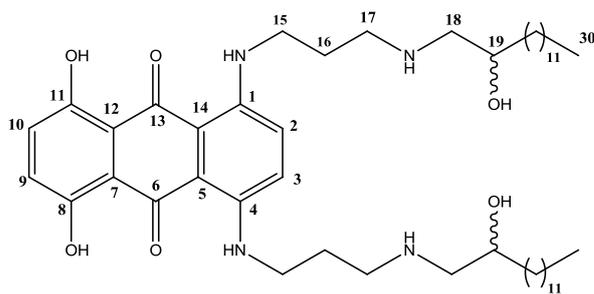
M.M.: 752,55 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3390 (OH e/ou NH); 2923 e 2843 (C-H); 1612 (C=O); 1563 (C=C); 1205 (C-O e/ou C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,86 (t, 6H, *J*= 6,9 Hz, H₂₉); 1,25-1,44 (m, 40H, H₂₀₋₂₈); 1,98 (sl, 4H, H₁₆); 2,70-3,09 (m, 12H, H₁₅, H₁₇ e H₁₈); 3,85 (sl, 2H, H₁₉); 5,73 (sl, 4H, NH e OH alif.); 6,23 (sl, 4H, H₂ e H₃); 6,79 (s, 2H, H₉ e H₁₀); 9,81 (s, 2H, Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,1 (C₂₉); 22,6-34,9 (C₂₀₋₂₈); 35,3 (C₁₆); 40,4 (C₁₅); 46,3 (C₁₇); 54,6 (C₁₈); 68,3 (C₁₉); 107,7-123,8 (C-antraq.); 145,8 (C₁ e C₄); 154,8 (C₈ e C₁₁); 183,7 (C₆ e C₁₃).

1,4-Diidroxi-5,8-bis(3'(2''-hidroxitetradecilamino)propilamino)antraceno-9,10-diona (17g).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 36%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 118,6-119,5°C

F.M.: C₄₈H₈₀N₄O₆

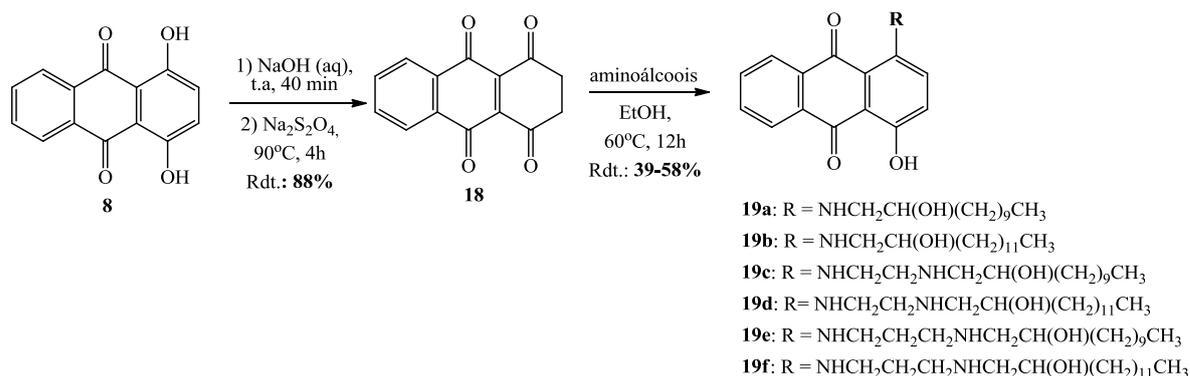
M.M.: 808,61 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3391 (OH e/ou NH); 2908 e 2829 (C-H); 1610 (C=O); 1523 (C=C); 1206 (C-O e/ou C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (t, 6H, *J*= 6,9 Hz, H₃₀); 1,27-1,48 (m, 44H, H₂₀₋₂₈); 2,02 (sl, 4H, H₁₆); 2,79-3,03 (m, 12H, H₁₅, H₁₇ e H₁₈); 3,89 (s, 2H, H₁₉); 5,30 (sl, 4H, NH e OH alif.); 6,22 (s, 4H, H₂ e H₃); 6,80 (s, 2H, H₉ e H₁₀); 9,82 (s, 2H, Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₃₀); 22,9-32,1 (C₂₀₋₂₉); 35,4 (C₁₆); 40,5 (C₁₅); 46,5 (C₁₇); 54,7 (C₁₈); 68,3 (C₁₉); 107,9-124,0 (C-antraq.); 145,9 (C₁ e C₄); 154,9 (C₈ e C₁₁); 183,8 (C₆ e C₁₃).

5.2.3. Procedimento geral para a preparação das antraquinonas **18** e **19a-f**.



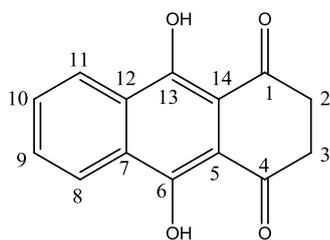
Em um balão de fundo redondo foram dissolvidos 7,5 mmol (0,300 g) de hidróxido de sódio em 120 mL de água destilada. Acrescentou-se 3,0 mmol (0,720 g) da 1,4-diidroxiantraquinona **8** e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 40 minutos. Em seguida, foram adicionados 22,4 mmol (3,90 g) de ditionito de sódio (Na₂S₂O₄) solubilizados em 15 mL de água destilada e a temperatura foi elevada para 90°C, permanecendo sob essas condições por 4h (ZAGOTTO *et al.*, 2000; MURDOCK *et al.*, 1989). Após esse tempo, a reação foi acidificada com uma solução aquosa de ácido clorídrico até $pH \approx 3$. A suspensão foi filtrada e o sólido lavado com uma solução de ácido acético a 20% e uma mistura de éter etílico/etanol (1:1, v/v), sendo posteriormente transferido para um balão e seco a vácuo a 40°C. O leucoquinizarim **18** foi obtido como um sólido amarelo escuro em 88%.

O intermediário **18** (0,120 g; 0,5 mmol) foi condensado aos amino-álcoois apropriados (3,0 mmol) em etanol anidro (2 mL) sob temperatura de 60°C e atmosfera de N₂ por 12h. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: diclorometano:metanol 9,5:0,5; v/v) e após o término, a reação foi submetida a purificação por CCS (eluente: diclorometano:metanol, 9,8:0,2; v/v) conduzindo aos compostos **19a-f** em rendimentos de 39-58%.

Os dados físico-químicos e espectrométricos das antraquinonas **18** e **19a-f** estão descritos a seguir.

5.2.4. Caracterização das antraquinonas 18 e 19a-f.

Leuco-diidroxi-antraquinona (18)



Tempo reacional: 4h

Rendimento: 88%

Aspecto físico: sólido amarelo escuro

FF.: 155-157°C

F.M.: C₁₄H₁₀O₄

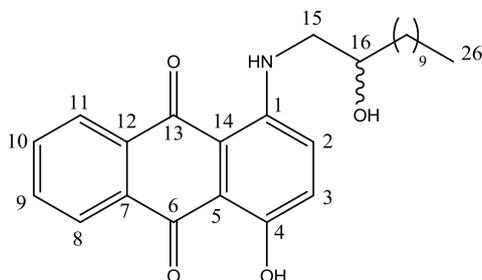
M.M.: 242,06 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3416 (O-H), 3104 e 2916 (C-H), 1642 (C=O), 1505 (C=C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,06 (s, 4H, H₂/H₃); 6,73 (sl, 2H, H₉/H₁₀); 7,32 (sl, 2H, H₈/H₁₁).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 36,0 (C₂/C₃); 107,5-130,6 (C-antraq.); 155,2 (C₆/C₁₃); 201,1 (C₁/C₄).

1-Hidroxi-4-((2'-hidroxidodecil)amino)antraceno-9,10-diona (19a)



Tempo reacional: 12h

Rendimento: 48%

Aspecto físico: sólido violeta

FF.: 83-86°C

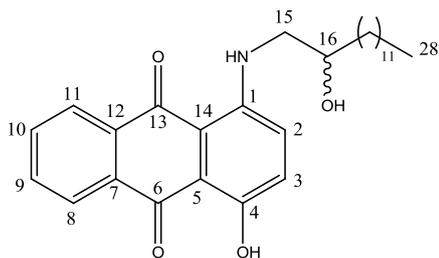
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3427 (O-H ou N-H), 2929 e 2843 (C-H alif.), 1614 (C=O), 1577 (C=C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (t, 3H, *J*= 6,9 Hz, H₂₆); 1,27 (sl, 14H, H₁₈₋₂₅); 1,59 (sl, 2H, H₁₇); 3,21-3,30 (m, 2H, H₁₅ e OH); 3,36-3,44 (m, 1H, H₁₅); 3,93 (sl, 1H, H₁₆); 6,93 (d, 1H, *J*= 9,6 Hz, H₂); 7,03 (d, 1H, *J*= 9,6 Hz, H₃); 7,60-7,63 (m, 2H, H₉ e H₁₀); 8,00-8,03 (m, 2H, H₁₁); 8,09-8,13 (m, 2H, H₈); 10,30 (t, 1H, *J*= 5,7 Hz, NH); 13,51 (s, 1H, OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₂₆); 22,9-35,3 (C₁₇₋₂₅); 49,1 (C₁₅); 70,9 (C₁₆); 108,7- 135,2 (C-antraq.); 147,8 (C₁); 156,9 (C₄); 181,8 (C₁₃); 187,0 (C₆).

EMAR: calcd. para C₂₆H₃₄NO₄ (M+H)⁺ 424,2488, obtido 424,2476.

1-Hidroxi-4-((2'-hidroxitetradecil)amino)antraceno-9,10-diona (19b)



Tempo reacional: 12h

Rendimento: 52%

Aspecto físico: sólido violeta

FF.: 89-91°C

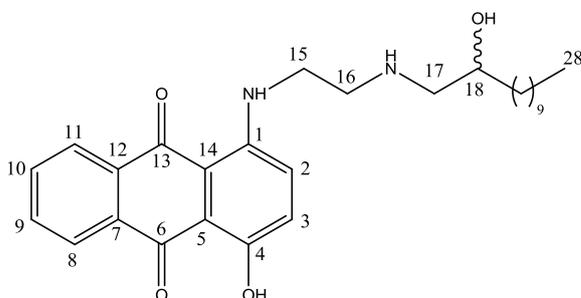
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3434 (O-H e/ou N-H), 2919 e 2851(C-H *alif*), 1615(C=O), 1585 (C=C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (t, 3H, *J*= 6,9 Hz, H₂₈); 1,27 (sl, 14H, H₁₈₋₂₇); 1,61 (sl, 2H, H₁₇); 3,06 (sl, 1H, OH); 3,24-3,33 (m, 1H, H₁₅); 3,39-3,45 (m, 1H, H₁₅); 3,94 (sl, 1H, H₁₆); 6,99 (d, 1H, *J*= 9,6 Hz, H₂); 7,08 (d, 1H, *J*= 9,6 Hz, H₃); 7,63-7,67 (m, 2H, H₉ e H₁₀); 8,07-8,17 (m, 2H, H₈ e H₁₁), 10,35 (sl, 1H, NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₂₈); 22,9-35,3 (C₁₇₋₂₇); 49,1 (C₁₅); 71,0 (C₁₆); 108,7 135,2 (C-antraq.); 147,9 (C₁); 156,9 (C₄); 181,9 (C₁₃); 187,1 (C₆).

EMAR: calcd para C₂₈H₃₇N₂O₄Na (M+Na)⁺ 474,2620, obtido 474,2633.

1-Hidroxi-4-(2'-(2''-hidroxidodecilamino)etilamino)antraceno-9,10-diona (19c)



Tempo reacional: 12h

Rendimento: 58%

Aspecto físico: sólido violeta

FF.: 105-107°C

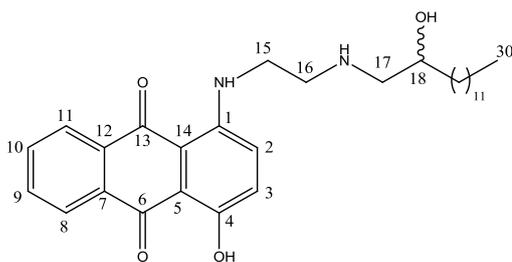
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3264 (O-H ou N-H), 2923 e 2854 (C-H *alif.*), 1617(C=O), 1582 (C=C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): ; 0,87 (t, 3H, *J*= 6,6 Hz, H₂₈); 1,25 (sl, 16H, H₂₀₋₂₇); 1,46 (sl, 2H, H₁₉); 3,54-2,61 (m, 1H, H₁₇); 2,83-2,87 (m, 1H, H₁₇); 3,03-3,05 (m, 2H, H₁₅); 3,48 (sl, 2H, H₁₆); 7,15 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,69-7,74 (m, 2H, H₉ e H₁₀); 8,07-8,27 (s, 2H, H₈ e H₁₁), 10,46 (sl, 1H, NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₂₈); 22,9-35,2 (C₁₉₋₂₇); 42,6 (C₁₅); 48,5 (C₁₆); 55,4 (C₁₇); 71,0 (C₁₈); 109,0-135,5 (C-antraq.); 147,6 (C₁); 156,9 (C₄); 182,3 (C₁₃); 187,6 (C₆).

EMAR: calcd. para C₂₈H₄₃N₂O₄ (M+H)⁺ 467,2910; obtido 467,2906.

1-Hidroxi-4-(2'-(2''-hidroxitetradecilamino)etilamino)antraceno-9,10-diona (19d)



Tempo reacional: 12h

Rendimento: 43%

Aspecto físico: sólido violeta

FF.: 110-112°C

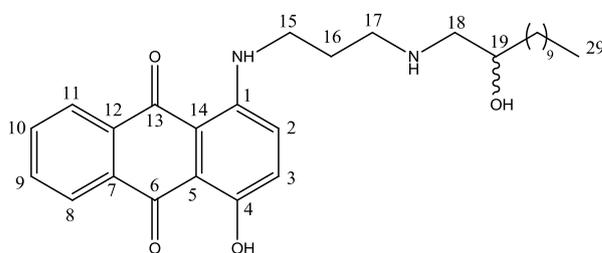
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3436 (O-H); 3267 (N-H), 2926 e 2850(C-H alif.), 1623 (C=O), 1590 (C=C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,85 (t, 3H, *J*= 6,4 Hz, H₃₀); 1,24 (sl, 20H, H₂₀₋₂₉); 1,46 (sl, 2H, H₁₉); 2,55-2,62 (m, 1H, H₁₇); 2,83-2,87 (m, 1H, H₁₇); 2,98-3,01 (m, 2H, H₁₅); 3,48-3,50 (m, 2H, H₁₆); 3,70 (sl, 1H, H₁₈); 7,16 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,67-7,71 (m, 2H, H₉ e H₁₀); 7,74-8,28 (m, 2H, H₈ e H₁₁), 10,45 (sl, 1H, NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₂₈); 22,9-35,2 (C₁₉₋₂₇); 42,5 (C₁₅); 48,4 (C₁₆); 55,3 (C₁₇); 70,0 (C₁₈); 108,9- 135,4 (C-antraq.); 147,5 (C₁); 156,9 (C₄) ; 182,2 (C₁₃); 187,6 (C₆).

EMAR: calcd. para C₃₀H₄₃N₂O₄ (M+H)⁺ 495,3223; obtido 495,3203.

1-Hidroxi-4-(3'-(2''-hidroxidodecilamino)propilamino)antraceno-9,10-diona (19e)



Tempo reacional: 12h

Rendimento: 39%

Aspecto físico: sólido violeta

FF.: 107-110°C

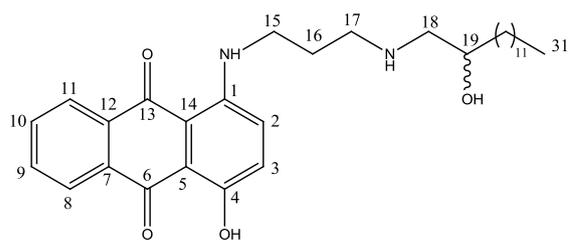
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3371 (O-H e/ou N-H), 2916 e 2851(C-H alif.), 1614 (C=O), 1589 (C=C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, 3H, *J*= 6,4 Hz, H₂₉); 1,24 (sl, 16H, H₂₁₋₂₈); 1,44 (sl, 2H, H₂₀); 1,94-2,03 (qui, 2H, *J*= 6,6 Hz, H₁₆); 2,57-2,64 (m, 1H, H₁₈); 2,79-2,85 (dd, 1H, *J*= 12,0; *J*= 2,7 Hz, H₁₈); 2,87-2,93 (m, 3H, H₁₇ e OH); 3,44-3,50 (q, 2H, *J*= 6,6 Hz, H₁₅); 7,19 (s, 2H, H₂ e H₃) ; 7,68-7,79 (m, 2H, H₉ e H₁₀), 8,27-8,29 (m, 2H, H₈ e H₁₁), 10,36 (sl, 1H, NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₂₉); 22,9-32,1 (C₂₀₋₂₈); 35,3 (C₁₆); 41,4 (C₁₅); 55,8 (C₁₇); 69,8 (C₁₈); 108,8-134,3 (C-antraq.); 147,7 (C₁); 156,9 (C₄) ; 182,3 (C₁₃); 187,6 (C₆).

EMAR: calcd para C₂₉H₄₁N₂O₄ (M+H)⁺ 481,3203; obtido 481,3048.

1-Hidroxi-4-(3'-(2''-hidroxitetradecilamino)propilamino)antraceno-9,10-diona (19f)



Tempo reacional: 12h

Rendimento: 45%

Aspecto físico: sólido violeta

FF.: 109-111°C

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3414 e 3286 (N-H e O-H), 2916 e 2845 (C-H), 1610 (C=O), 1583 (C=C).

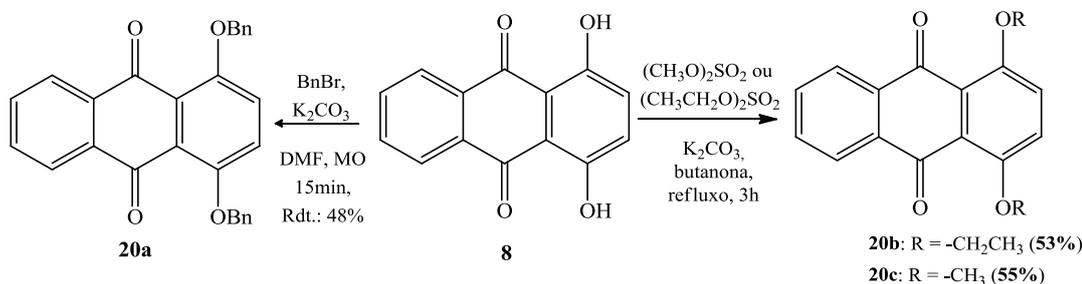
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (t, 3H, J = 6,3 Hz, H₃₁); 1,25 (sl, 20H, H₂₁₋₃₀); 1,44 (sl, 2H, H₂₀); 1,93-2,02 (qui, 2H, J = 6,3 Hz, H₁₆); 2,53-2,60 (m, 1H, H₁₈); 2,76-2,81 (dd, 1H, J = 12,0; J = 2,7 Hz, H₁₈); 2,84-2,94 (m, 2H, H₁₇); 3,45-3,51 (q, 2H, J = 6,3 Hz, H₁₅); 7,22 (s, 2H, H₂ e H₃) ; 7,69-7,80 (td, 2H, (J_1 = 7,5 Hz; J_2 = 1,5 Hz, H₉ e H₁₀), 8,29 (d, 2H, J = 7,5 Hz, H₈ e H₁₁), 10,39 (sl, 1H, NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₃₁); 22,9-32,1 (C₂₀₋₃₀); 35,3 (C₁₆); 41,4 (C₁₅); 55,8 (C₁₇); 69,8 (C₁₈); 108,8- 134,6 (C-antraq.); 147,7 (C₁); 157,0 (C₄) ; 182,3 (C₁₃); 187,6 (C₆).

EMAR: calcd. para C₃₁H₄₅N₂O₄ (M+H)⁺ 509,3379; obtido 509,3373.

5.3. Procedimento para a preparação e caracterização das antraquinonas 20a-c e 21a-d e 22a-h

5.3.1. Procedimento geral para a preparação dos intermediários 20a-c.



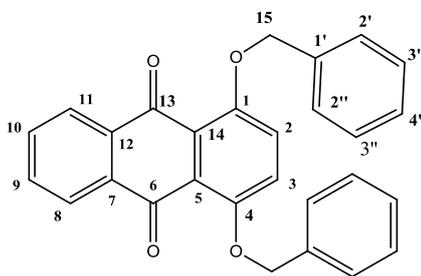
Em um balão de fundo redondo, a 1,4-diidroxiantraquinona **8** (1,45g; 6 mmol) foi tratada com brometo de benzila (2,40 ml; 24 mmol) na presença de carbonato de potássio (3,30 g; 24 mmol) e dimetilformamida (15 mL) sob radiação de microondas (potência 150W e temperatura de 100°C), por 15 minutos. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: diclorometano:hexano 8,5:1,5, v/v) e após 15 min submetida a extrações com éter etílico e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O composto **20a** foi purificado por CCS (eluente: diclorometano:hexano 7:3 v/v), sendo obtido como um sólido amarelo em 48% de rendimento.

Os compostos **20b** e **20c** foram preparados pela adição de sulfato de dietila ou sulfato de dimetila (24 mmol) a uma solução da 1,4-diidroxiantraquinona **8** (1,45g; 6 mmol) e carbonato de potássio (5,00 g; 36 mmol) em butanona (50 mL) (SHARGHI e TAMADDON, 1996). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 3 horas, acompanhada por CCD (eluente: diclorometano:hexano; 8,0:2,0 v/v) e, em seguida, filtrada e o sólido lavado com butanona (200 mL). O volume de solvente foi reduzido para 10 mL através de destilação sob pressão reduzida e mantido na geladeira por 24 horas. Os compostos **20b** e **20c** foram obtidos como cristais amarelos em 53 e 55% de rendimento, respectivamente.

Os dados físico-químicos e espectrofotométricos das antraquinonas **20a-c** estão descritos a seguir.

5.3.2. Caracterização das antraquinonas 20a-c.

1,4-Bis(benziloxi)antraceno-9,10-diona (20a).



Tempo reacional: 15 min

Rendimento: 48%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 187-189°C

F.M.: C₂₈H₂₀O₄

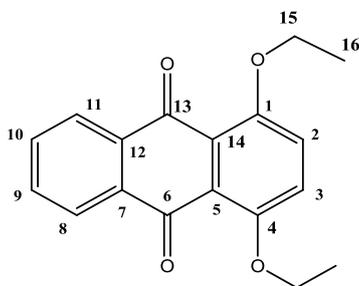
M.M.: 420,14 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3066 e 3020 (C-H Ar); 1662 (C=O); 1441 (C=C); 1239 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,10 (s, 4H, H₁₅); 7,12 (s, 2H, H₂ e H₃), 7,20-7,31 (m, 6H, H_{3'}, H_{3''} e H_{4'}); 7,46 (d, 4H, $J=9,0$ Hz, H_{2'} e H_{2''}); 7,57-7,59 (m, 2H, H₉ e H₁₀); 8,07-8,09 (m, 2H, H₈ e H₁₁).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 72,1 (C₁₅); 122,7-136,7 (C_{1'}, C_{2,2'}, C_{3,3'}, C_{4'} e C-antraq.); 153,5 (C₁ e C₄); 183,1 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis(etiloxi)antraceno-9,10-diona (20b).



Tempo reacional: 3 h

Rendimento: 53%

Aspecto físico: cristal amarelo

F.F.: 172-174°C

F.M.: C₁₈H₁₆O₄

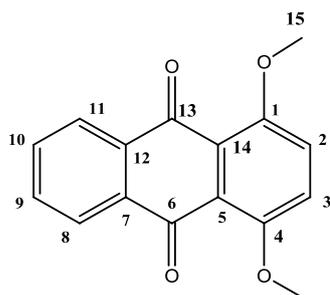
M.M.: 296,10 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3098 e 2981 (C-H), 1674 (C=O); 1466 (C=C); 1252 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54 (t, 6H, $J=7,0$ Hz, H₁₆); 4,14-4,20 (q, 4H, $J=7,0$ Hz, H₁₅), 7,28 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,67-7,70 (dd, 2H, $J=5,7$ Hz; $J=3,3$ Hz, H₉ e H₁₀); 8,14-8,17 (dd, 2H, $J=5,7$ Hz; $J=3,3$ Hz, H₈ e H₁₁).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15,0 (C₁₆); 66,1 (C₁₅); 122,3-134,3 (C-antraq.); 153,7 (C₁ e C₄); 183,2 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis(metiloxi)antraceno-9,10-diona (20c).



Tempo reacional: 3 h

Rendimento: 58%

Aspecto físico: cristal amarelo

F.F.: 171-172°C

F.F.(lit): 167-170°C (SHARGHI e TAMADDON, 1996)

F.M.: C₁₆H₁₂O₄

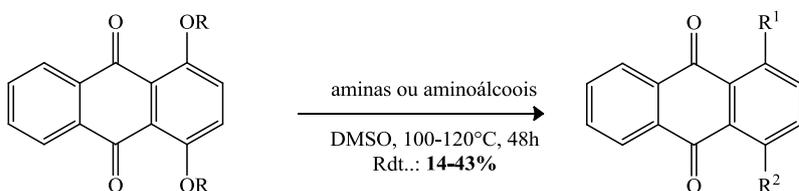
M.M.: 268,07 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3033 e 3000 (C-H), 1668 (C=O); 1571 (C=C); 1215 (C-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,86 (s, 6H, H₁₅); 7,19 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,57-7,60 (dd, 2H, *J*= 5,7 Hz; *J*= 3,3 Hz, H₉ e H₁₀); 8,01-8,04 (dd, 2H, *J*= 5,7 Hz; *J*= 3,3 Hz, H₈ e H₁₁).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 56,9 (C₁₅); 120,3-134,2 (C-antraquinônicos); 154,1 (C₁ e C₄); 183,3 (C₆ e C₁₃).

5.3.3. Procedimento geral para a preparação dos derivados 21a-d e 22a-h.



20a: R = -CH₂C₆H₅

20b: R = -CH₂CH₃

20c: R = -CH₃

21a: R¹ e R²=-NH(CH₂)₁₁CH₃ ;

21b: R¹ e R²= -NHCH₂CH₂CH₂OH;

21c: R¹ e R²= -NHCH₂CH(OH)(CH₂)₉CH₃

21d: R¹ e R²= -NHCH₂CH(OH)(CH₂)₁₁CH₃;

22a: R¹=-NH(CH₂)₁₁CH₃, R²= -OCH₂C₆H₅

22b: R¹= -NHCH₂CH₂CH₂OH, R²=-OCH₂C₆H₅;

22c: R¹=-NH(CH₂)₁₁CH₃, R²= -OCH₂CH₃;

22d: R¹=-NHCH₂CH₂CH₂OH, R²= -OCH₂CH₃

22e: R¹=-NH(CH₂)₁₁CH₃, R²= -OCH₃;

22f: R¹=-NHCH₂CH₂CH₂OH, R²= -OCH₃

22g: R¹= -NHCH₂CH(OH)(CH₂)₉CH₃, R²=-OCH₃

22h: R¹= -NHCH₂CH(OH)(CH₂)₁₁CH₃, R²=-OCH₃

Em um balão de fundo redondo foi realizada, separadamente, a reação dos intermediários **20a-c** (0,4 mmol) com a dodecilamina (0,297g; 1,6 mmol) ou com os aminoálcoois apropriados (1,6 mmol), sob temperatura de 100-120°C em dimetilsufóxido (3 mL). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluentes: Hexano:AcOEt 8,5:1,5 v/v para os compostos **21a**, **22a**, **22c** e **22d** e diclorometano: metanol 9,5:0,5 v/v para os demais produtos) e após 48h nessas condições, submetida a purificação por CCS (eluyente: hexano:AcOEt 9,0:1,0 v/v para os compostos **21a**, **22a**, **22c** e **22d**; diclorometano:MeOH 9,5:0,5 v/v para os demais compostos) conduzindo aos produtos **21a-d** e **22a-f** em rendimentos que variaram de 14-43%.

Os dados físico-químicos e espectrométricos das antraquinonas **21a-d** e **22a-f** estão descritos a seguir.

5.3.4. Caracterização dos derivados antraquinônicos 21a-l.

Tabela 5. Dados físico-químicos e rendimentos dos compostos **21a-d** e **22a-h**

| Compostos | Rdt (%) | Aspecto Físico | F.F. (°C) |
|--------------|---------|------------------|-----------|
| 21a* | 22-43 | Sólido azul | 82-84 |
| 21b** | 14-30 | Sólido azul | 156-158 |
| 21c | 20 | Sólido azul | 92-94 |
| 21d | 35 | Semi-sólido azul | --- |
| 22a | 22 | Sólido violeta | 99-101 |
| 22b | 23 | Sólido violeta | 149-151 |
| 22c | 27 | Sólido violeta | 74-76 |
| 22d | 22 | Sólido violeta | 127-129 |
| 22e | 26 | Sólido violeta | 82-84 |
| 22f | 16 | Sólido violeta | 125-127 |
| 22g | 26 | Sólido violeta | 89-91 |
| 22h | 18 | Sólido violeta | 100-102 |

F.F. (lit.): * 71-74°C (DA COSTA, 2011); **161-162°C (BARASCH *et al.*, 1999)

Tabela 6. Dados físico-químicos e rendimentos dos compostos **21a-d** e **22a-h**

| Compostos | Estiramento C-H | Deformação axial C=O | Deformação axial C=C do anel | Deformação axial C-O-C ou C-N |
|------------|-----------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 21a | 2909 e 2845 | 1629 | 1505 | 1265 |
| 21b | 2916 e 2851 | 1655 | 1519 | 1233 |
| 21c | 2929 e 2870 | 1610 | 1525 | 1271 |
| 21d | 2916 e 2858 | 1668 | 1505 | 1233 |
| 22a | 2923 e 2851 | 1629 | 1509 | 1245 |
| 22b | 3176 e 2923 | 1674 | 1519 | 1233 |
| 22c | 2961 e 2936 | 1623 | 1517 | 1233 |
| 22d | 2923 e 2851 | 1616 | 1512 | 1245 |
| 22e | 3066 e 2916 | 1642 | 1564 | 1258 |
| 22f | 2929 e 2851 | 1656 | 1501 | 1243 |
| 22g | 3043 e 2916 | 1637 | 1532 | 1258 |
| 22h | 2923 e 2848 | 1629 | 1512 | 1252 |

Tabela 7. Dados do espectro de RMN de ^{13}C dos compostos **21a**, **22a**, **22c** e **22e** (CDCl_3 , 75 MHz).

| | δ/ppm | δ/ppm | δ/ppm | δ/ppm |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| C1 e C4 | 146,4 | 148,2; 150,3 | 148,1; 150,9 | 147,7; 151,7 |
| C6 e C13 | 182,3 | 185,0; 183,4 | 185,0; 183,5 | 185,0; 183,6 |
| C2, C3, C5, C7-12 e C14 | 109,8-134,7 | 119,9-134,5 | 112,5-134,6 | 112,6-134,6 |
| C15 | 43,1 | 43,2 | 43,3 | 43,3 |
| C16-26 | 14,3-32,1 | 14,3-32,1 | 14,3-32,1 | 14,3-32,1 |
| C27 | --- | 73,1 | 67,1 | 57,7 |
| C28 | --- | --- | 15,4 | --- |
| C- Ar | --- | 119,9-134,5 | --- | --- |

Tabela 8. Dados do espectro d RMN de ¹H dos compostos **21a**, **22a**, **22c** e **22e** (CDCl₃, 300 MHz)

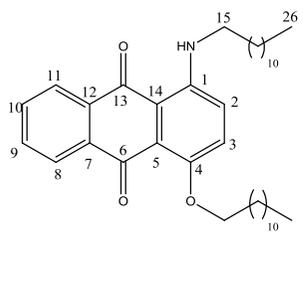
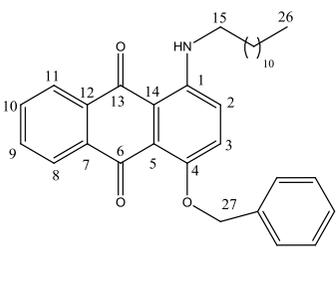
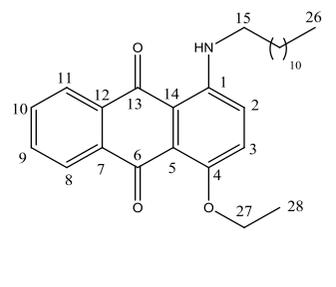
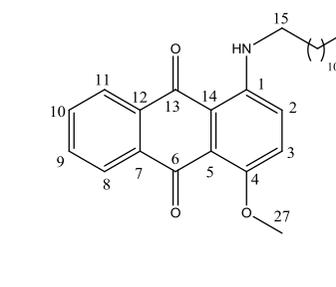
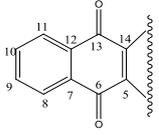
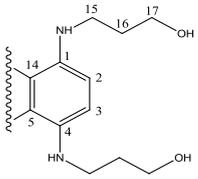
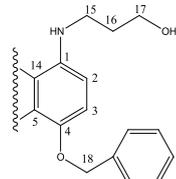
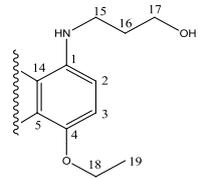
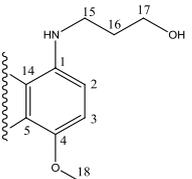
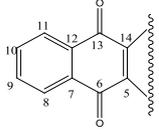
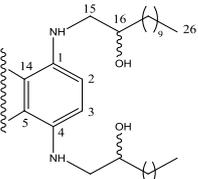
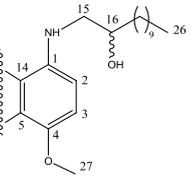
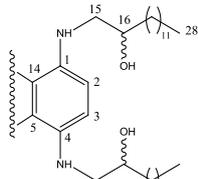
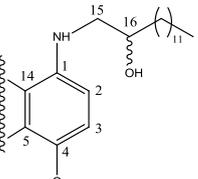
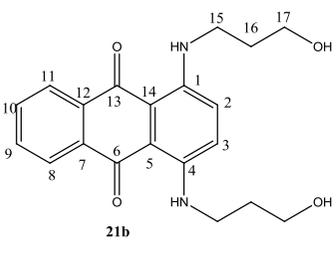
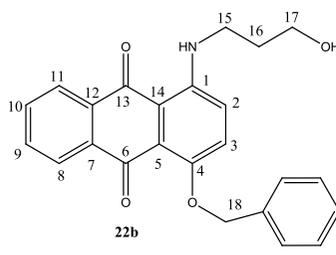
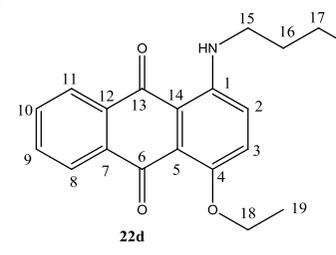
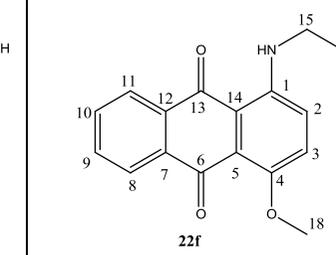
| |  | | |  | | |  | | |  | | |
|-----------------|---|---------------|-----|--|---------------|--------|---|---------------|-----|---|---------------|-----|
| | 21a | | | 22a | | | 22c | | | 22e | | |
| | δ /ppm | <i>J</i> (Hz) | M | δ /ppm | <i>J</i> (Hz) | M | δ /ppm | <i>J</i> (Hz) | M | δ /ppm | <i>J</i> (Hz) | M |
| NH | --- | --- | --- | 9,87 | --- | sl | 9,96 | --- | sl | 9,91 | --- | sl |
| H2 e H3 | 7,17 | --- | S | 6,93; 7,18-7,35 | 9,4 | d m | 7,08; 7,32 | 9,5 | d | 7,10; 7,33 | 9,5 | d |
| H9 e H10 | 7,65-7,68 | 5,7 ; 3,3 | dd | 7,59-7,62 | --- | m | 7,67-7,70 | --- | m | 7,67-7,72 | --- | m |
| H8 e H11 | 8,32-8,35 | 5,7; 3,3 | dd | 8,12 | --- | sl | 8,21-8,25 | --- | m | 8,21-8,24 | --- | m |
| H15 | 3,32-3,38 | 6,6 | q | 3,15-3,21 | --- | m | 3,28-3,44 | 6,8 | q | 3,27-3,33 | 7,0 | q |
| H16-H25 | 1,24-1,77 | --- | m | 1,18-1,67 | --- | m | 1,27 | --- | sl | 1,25-1,75 | --- | m |
| H26 | 0,88 | 7,0 | t | 0,80 | 6,8 | t | 0,88 | 6,8 | t | 0,88 | 6,8 | t |
| H27 | --- | --- | --- | 5,12 | --- | s | 4,13-4,20 | 7,0 | q | 3,97 | --- | s |
| H28 | --- | --- | -- | --- | --- | --- | 1,76 | 7,5 | t | --- | --- | --- |
| H - Ar | --- | --- | --- | 7,18-7,51 | --- | m | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

Tabela 9. Dados do espectro de RMN de ^{13}C dos compostos **21b-d**, **22b**, **22d** e **22f-h** (CDCl_3 , 75 MHz).

|  |  |  |  |  |
|---|---|---|--|---|
| | 21b | 22b | 22d | 22f |
| | δ/ppm^* | δ/ppm | δ/ppm | δ/ppm |
| C1 e C4 | 146,5 | 147,0; 151,1 | 145,2; 148,4 | 147,7; 151,9 |
| C6 e C13 | 181,6 | 185,2; 183,2 | 182,4; 180,7 | 183,6; 185,2 |
| C2, C3, C5, C7-12 e C14 | 109,1-134,3 | 120,7-137,2 | 110,0-131,8 | 112,9-134,7 |
| C17, C15 | 59,1; 39,2 | 60,4; 39,8 | 57,8; 37,2 | 57,7; 40,0 |
| C16 | 31,10 | 31,9 | 26,5 | 29,9 |
| C18 | --- | 72,9 | 64,2 | 60,6 |
| C19 | --- | --- | 12,7 | --- |
| C- Ar | --- | 126,3-137,2 | --- | --- |
|  |  |  |  |  |
| | 21c | 22g | 21d | 22h |
| | δ/ppm | δ/ppm | δ/ppm | δ/ppm |
| C1 e C4 | 146,6 | 147,5; 152,1 | 146,6 | 183,5; 185,2 |
| C6 e C13 | 181,6 | 185,2; 183,4 | 181,7 | 152,0; 147,7 |
| C2, C3, C5, C7-12 e C14 | 109,6-134,4 | 113,3-134,6 | 109,7-134,4 | 113,2-152,0 |
| C15 | 49,3 | 49,5 | 49,3 | 49,3 |
| C16 | 70,9 | 70,8 | 71,0 | 70,9 |
| C17-26 ou C17-28 | 14,3-35,2 | 14,3-35,4 | 14,3-35,2 | 22,9-35,4 |
| C27 ou C29 | --- | 57,6 | --- | 49,3 |

* Para a obtenção dos espectros de RMN de ^{13}C do composto **21b** foi usado uma mistura de solventes CD_3OD e CDCl_3 .

Tabela 10. Dados do espectro de RMN de ^1H dos compostos **21b**, **22b**, **22d** e **22f** (CDCl_3 , 300 MHz).

| |  21b | | |  22b | | |  22d | | |  22f | | |
|-----------------|--|----------------|-----|---|----------------|--------|--|----------------|-----|--|----------------|-----|
| | δ/ppm^* | $J(\text{Hz})$ | M | δ/ppm | $J(\text{Hz})$ | M | δ/ppm | $J(\text{Hz})$ | M | δ/ppm | $J(\text{Hz})$ | M |
| NH | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 9,93 | --- | sl | 9,96 | --- | sl |
| H2 e H3 | 7,01 | --- | S | 7,10 7,25-7,33 | 9,3 --- | d m | 7,04; 7,23 | 9,3 | d | 7,14; 7,33 | 9,6 | d |
| H9 e H10 | 7,54-7,57 | 5,9; 3,3 | dd | 7,67-7,69 | --- | m | 7,63 | --- | sl | 7,69-7,71 | --- | m |
| H8 e H11 | 8,10-8,13 | 5,9; 3,3 | dd | 8,17-8,24 | --- | m | 8,16 | --- | sl | 8,20-8,23 | --- | m |
| H15 | 3,36 | --- | sl | 3,43 | 6,6 | t | 3,41 | --- | sl | 3,45-3,51 | 6,3 | q |
| H16 | 1,84-1,88 | --- | m | 1,98-2,01 | --- | m | 1,95-1,99 | --- | m | 1,98-2,07 | 6,3 | qui |
| H17 | 3,67-3,71 | 5,9 | t | 3,86 | 5,7 | t | 3,84 | --- | sl | 3,89 | 6,0 | t |
| H18 | --- | --- | --- | 5,2 | --- | s | 4,08-4,15 | 6,7 | q | 3,98 | --- | s |
| H19 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 1,49 | 6,7 | t | --- | --- | --- |
| H - Ar | --- | --- | --- | 7,25-7,42 | --- | m | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

*Para a obtenção dos espectros de RMN de ^{13}C do composto **21b** foi usado uma mistura de solventes CD_3OD e CDCl_3 .

Tabela 11. Dados do espectro de RMN de ^1H dos compostos **21c-d** e **22g-h** (CDCl_3 , 300 MHz)

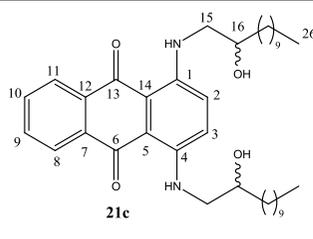
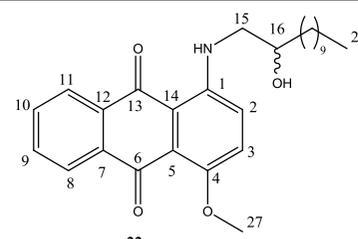
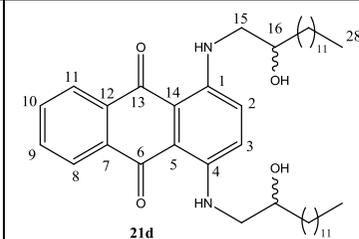
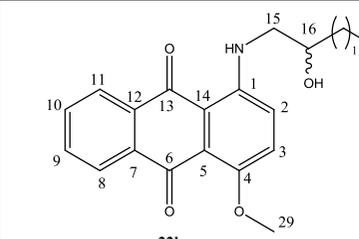
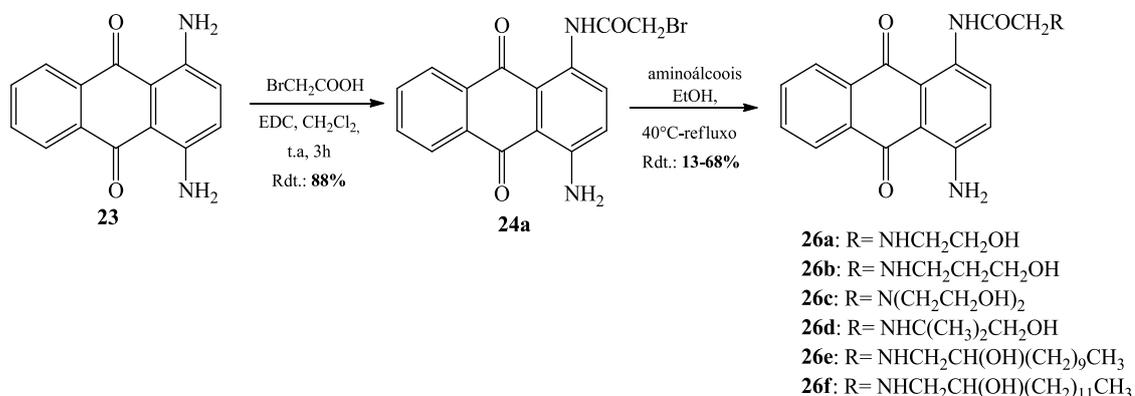
| |  21c | | |  22g | | |  21d | | |  22h | | |
|-----------------------------|--|----------------|-----|---|----------------|--------|--|----------------|-----|--|----------------|--------|
| | δ/ppm | $J(\text{Hz})$ | M | δ/ppm | $J(\text{Hz})$ | M | δ/ppm | $J(\text{Hz})$ | M | δ/ppm | $J(\text{Hz})$ | M |
| H2 e H3 | 7,03 | --- | sl | 7,17; 7,30 | 9,3 --- | d d | 6,81 | --- | s | 7,13; 7,29 | 9,0 | d d |
| H9 e H10 | 7,64 | --- | sl | 7,66-7,69 | --- | m | 7,59-7,62 | --- | m | 7,68 | --- | sl |
| H8 e H11 | 8,17 | --- | sl | 8,16-8,21 | --- | m | 8,17 | --- | sl | 8,18 | --- | sl |
| H15 | 3,27-3,44 | --- | m | 3,26-3,45 | --- | m | 3,20-3,27 | --- | m | 3,30-3,45 | --- | m |
| H16 | 4,01 | --- | sl | 3,96 | --- | sl | 3,36 | --- | sl | 3,96 | --- | sl |
| H17-25 ou H17-27 | 1,28-1,61 | --- | m | 1,25-1,64 | --- | m | 1,26-1,61 | --- | m | 1,26-1,62 | --- | m |
| H26 ou H28 | 0,89 | 6,8 | t | 0,88 | 6,8 | t | 0,88 | 6,0 | t | 0,88 | --- | sl |
| H27 ou H29 | --- | --- | --- | 5,2 | --- | s | --- | --- | --- | 3,96 | --- | sl |

Tabela 12. Dados do espectro de massas de alta resolução dos compostos **21a-d**, **22a-e** e **22g-h**.

| Compostos | $(M+H)^+$ ou $(M+Na)^+$ | | |
|------------|--|----------|----------|
| | F.M | Calcd | obtida |
| 21a | C ₃₈ H ₅₉ N ₂ O ₂ | 575,4577 | 575,4565 |
| 21b | C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₄ | 355,1658 | 355,1651 |
| 21c | C ₃₈ H ₅₉ N ₂ O ₄ | 607,4475 | 607,4457 |
| 21d | C ₄₂ H ₆₇ N ₂ O ₄ | 663,5101 | 663,5084 |
| 22a | C ₃₃ H ₄₀ NO ₃ | 498,3008 | 498,3003 |
| 22b | C ₂₄ H ₂₂ NO ₄ | 388,1549 | 388,1534 |
| 22c | C ₂₈ H ₃₈ NO ₃ | 436,2852 | 436,2855 |
| 22d | C ₁₉ H ₂₀ NO ₄ | 326,1392 | 326,1384 |
| 22e | C ₂₇ H ₃₆ NO ₃ | 422,2695 | 422,2694 |
| 22g | C ₂₇ H ₃₆ NO ₄ | 438,2644 | 438,2656 |
| 22h | C ₂₉ H ₃₉ N ₂ O ₄ Na | 488,2777 | 488,2790 |

5.4. Procedimento para preparação e caracterização das antraquinonas **24a-b**, **25a-f** e **26a-f**.

5.4.1. Procedimento geral para a preparação das antraquinonas **24a** e **26a-f**



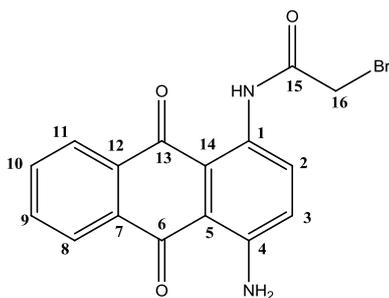
Em um balão de fundo redondo foram dissolvidos 6 mmol (0,827 g) de ácido bromoacético e 6 mmol (0,827g) de EDC em 10 mL de diclorometano. Após 30 minutos sob agitação foi adicionado 2 mmol (0,476g) da 1,4-diaminoantraquinona **23** e a reação foi mantida sob agitação e temperatura ambiente por 3 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano:AcOEt 7:3 v/v) e após o término adicionou-se à mistura reacional água destilada, permanecendo sob agitação por 30 minutos. Em seguida a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, evaporada por destilação sob pressão reduzida e o resíduo lavado à quente com acetato de etila e posteriormente filtrado. O composto **24a** foi obtido como um sólido vermelho em 88% de rendimento.

Para a síntese dos compostos **26a-f**, em um balão de fundo redondo foram solubilizados em 3 mL de etanol, o intermediário **24a** (0,072 g; 0,2 mmol) e os diferentes amino-álcoois (1,2 mmol), em reações separadas. O tempo reacional variou entre 18 à 48h e a temperatura entre 40°C e refluxo de etanol. Acompanhou-se o desenvolvimento das reações por CCD (eluentes: hexano:AcOEt 3:7 v/v e diclorometano:MeOH 9:1 v/v) e após o término o solvente foi evaporado por destilação sob pressão reduzida e o resíduo purificado por CCS (eluyente: diclorometano/MeOH, 9,8:0,2 v/v). Os compostos **26a-f** foram obtidos como sólidos vermelhos em rendimentos que variaram de 13 a 64%.

Os dados físico-químicos e espectrométricos das antraquinonas **24a** e **26a-f** estão descritas a seguir.

5.4.2. Caracterização das antraquinonas **24a** e **26a-f**.

1-(2'-bromoacetamido)-4-aminoantraceno-9,10-diona (**24a**)



Tempo reacional: 3 h

Rendimento: 88%

Aspecto físico: sólido rosa

F.F.: 261-264°C

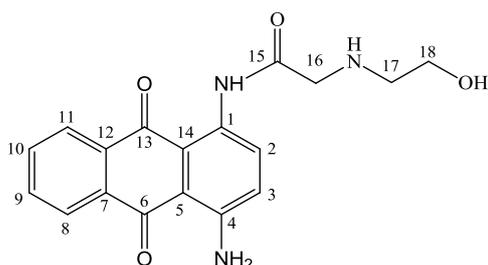
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3137 (NH); 1681(C=O); 1480 (C=C); 1258 (C-N), 726 (C-Br).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,45 (s, 4H, H₁₆); 7,21 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, H₃); 7,68-7,84 (m, 2H, H₉ e H₁₀); 8,05-8,08 (m, 2H, H₈ e H₁₁); 8,60 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, H₂). (s, 1H, Ar-NHCO).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 54,9 (C₁₆); 109,1-134,1 (C-antraq.); 149,4 (C₄); 165,8 (C₁₅); 182,9 (C₆); 186,1 (C₁₃).

EMAR: calcd. para C₁₆H₁₂N₂O₃Br (M+H)⁺ 359,0031; obtido 359,0048.

1-((2'-hidroxiethylamino)acetamido)-4-aminoantraceno-9,10-diona (26a).



Tempo reacional: 18h

Rendimento: 60 %

Aspecto físico: sólido vermelho

FF.: 176-177°C

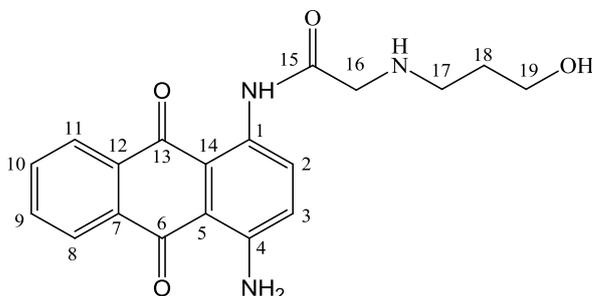
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3398 (O-H ou N-H), 2931 (C-H), 1631 (C=O), 1267 (C-N Ar).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 2,84 (t, 2H, *J* = 4,8 Hz, H17); 3,44 (s, 2H, H16); 3,36 (sl, 2H, H18); 6,98 (d, 1H, , *J*_{3,2} = 9,6 Hz, H3); 7,59-7,70 (dt, 2H, H9 e H10); 8,07-8,14 (dd, 2H, *J* = 11,4 Hz; *J* = 7,5 Hz; *J* = 1,5 Hz, H8 e H11); 8,76 (d, 1H, , *J* = 9,6 Hz, H2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 51,9 (C17); 53,5 (C16); 61,4 (C18); 110,6-134,0 (C-antraq); 128,9 (C1); 148,6 (C4); 172,4 (C15); 184,1 (C6); 186,7 (C13).

EMAR: calcd. para C₁₈H₁₈N₃O₄ (M+H)⁺ 340,1297, obtido 340,1297.

1-((3'-hidroxipropilamino)acetamido)-4-aminoantraceno-9,10-diona (26b).



Tempo reacional: 18h

Rendimento: 64%

Aspecto físico: sólido vermelho

FF.: 180-183°C

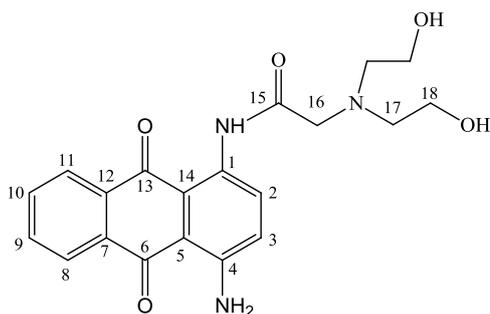
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3412 (O-H ou N-H), 2923 (C-H), 1648 (C=O), 1267 (C-N Ar).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 1,89-1,93 (qui, 2H, *J* = 6,0 Hz, H18); 2,88 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, H17); 3,50 (s, 2H, H16); 3,80-3,84 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, H19); 7,01 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, H3); 7,66-7,71 (m, 2H, H9 e H10); 8,08-8,14 (m, 2H, H8 e H11); 8,70 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, H2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 32,0 (C18); 53,6 (C17); 59,1 (C16); 60,5 (C19); 110,2-133,8 (C-antraq.); 128,8 (C1); 148,8 (C4); 172,0 (C15); 183,8 (C6); 186,2 (C13).

EMAR: calcd. para C₁₉H₂₀N₃O₄ (M+H)⁺ 354,1453, obtida 354,1454.

1- (2'-(bis-2''-hidroxietilamino)acetamido)-4-aminoantraceno-9,10-diona (26c)



Tempo reacional: 18h

Rendimento: 40%

Aspecto físico: sólido vermelho

FF.: 173,0-174,9°C

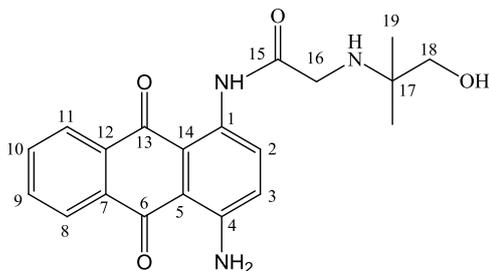
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3374 (O-H ou N-H), 2923 (C-H), 1633 (C=O), 1275 (C-N Ar).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 2,80 (sl, 4H, H17); 3,60 (s, 2H, H16); 3,70 (H18); 6,97 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz, H3); 7,59-7,69 (m, 2H, H9 e H10); 8,11 (d, 2H, *J* = 7,5Hz, H8 e H11); 8,74 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz, H2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 58,0 (C17); 59,9 (C16); 61,5 (C18); 110,3-134,3 (C-antraq.); 148,9 (C4); 172,1 (C15); 183,9 (C6); 187,3 (C13).

EMAR: calcd. para C₂₀H₂₂N₃O₅ (M+H)⁺ 384,1559; obtida 384,1558.

1-(2'-(1''-hidroxi-2''-metil-2''-pronanilamino)acetamido)-4-aminoantraceno-9,10-diona (26d)



Tempo reacional: 48h

Rendimento: 13%

Aspecto físico: sólido vermelho

FF.: 207-208°C

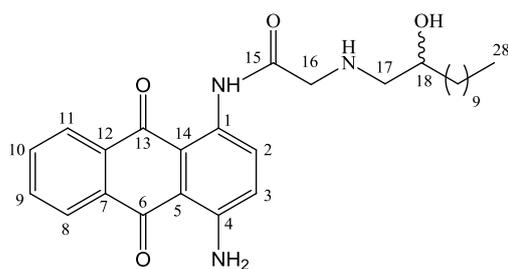
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3382 (O-H ou N-H), 2954 (C-H), 1633 (C=O), 1275 (C-N Ar).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 0,98 (s, 6H, H19); 3,15 (s, 1H, NH); 3,29-3,32 (m, 4H, H16 e H18); 6,92 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, H3); 7,50-7,61 (m, 2H, H9 e H10); 7,99-8,04 (m, 2H, H8 e H11); 8,63 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, H2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 22,5 (C19); 46,5 (C16); 54,0 (C17); 69,4 (C18); 110,2-133,9 (C-antraq.); 149,0 (C4); 173,9 (C15); 183,9 (C6); 186,1 (C13).

EMAR: calcd. para C₂₀H₂₂N₃O₄ (M+H)⁺ 368,1610; obtida 368,1619.

1-(2'-(2''-hidroxidodecilamino)acetamido)-4-aminoantraceno-9,10-diona (26e)



Tempo reacional: 48h

Rendimento: 26%

Aspecto físico: sólido vermelho

FF.: 110-113°C

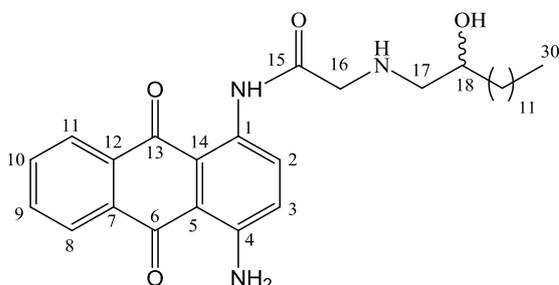
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3420 (O-H ou N-H), 2916 e 2853 (C-H), 1671 (C=O), 1275 (C-N Ar).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, 3H, *J*= 6,9 Hz, H28); 1,24-1,49 (m, 18H, H19-27); 2,63-2,69 (m, 1H, H17); 2,91-2,95 (m, 1H, H17); 3,45-3,62 (m, 2H, H16); 3,81 (sl, 1H, H18); 6,94 (d, 1H, *J*_{3,2}= 9,0 Hz, H3); 7,62-7,73 (m, 2H, H9 e H10); 8,13-8,17 (m, 2H, H8 e H11); 8,87 (d, 1H, *J*_{2,3}= 9,3 Hz, H2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C28); 22,9-35,1 (C19-27); 54,4 (C16); 56,7 (C17); 70,8 (C18); 111,2-134,1 (C-antraq.); 128,9 (C1); 148,3 (C4); 172,1 (C15); 184,3 (C6); 186,7 (C13).

EMAR: calcd. para C₂₈H₃₈N₃O₄ (M+H)⁺ 480,2862; obtida 480,2855.

1-(2'-(2''-hidroxitetradecilamino)acetamido)-4-aminoantraceno-9,10-diona (26f)



Tempo reacional: 48h

Rendimento: 29%

Aspecto físico: sólido vermelho

FF.: 109-112°C

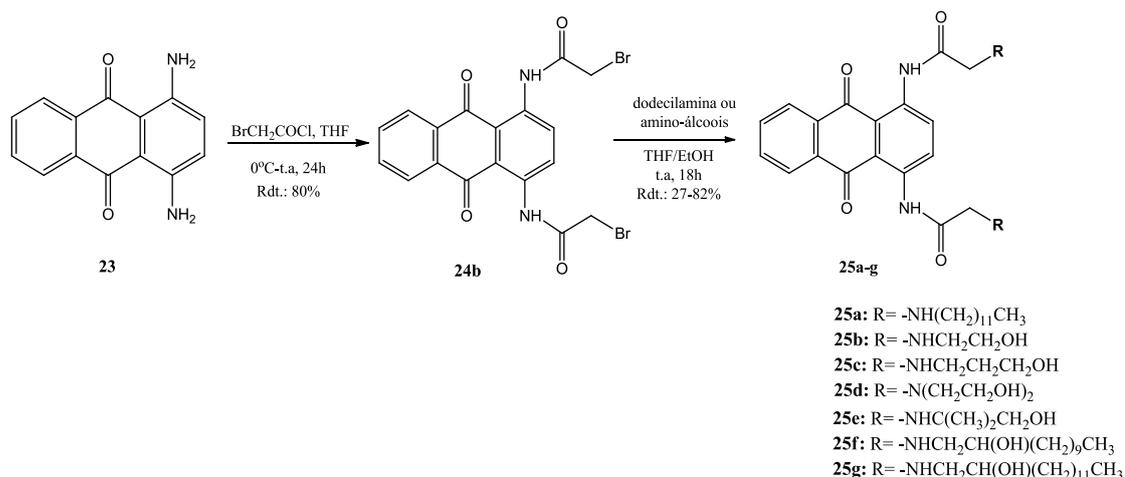
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3351 (O-H ou N-H), 2945 e 2845 (C-H), 1663 (C=O), 1277 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, 3H, *J*= 6,6 Hz, H30); 1,24 (m, 22H, H19-29); 2,62-2,95 (m, 4H, H17, NH e OH); 3,44-3,62 (m, 2H, H16); 3,80 (sl, 1H, H18); 6,95 (d, 1H, *J*= 9,3 Hz, H3); 7,65-7,71 (m, 2H, H9 e H10); 8,15 (sl, 2H, H8 e H11); 8,88 (d, 1H, *J*= 9,3 Hz, H2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C30); 22,8-35,0 (C19-29); 54,4 (C16); 56,7 (C4); 70,8 (C18); 111,2-134,2 (C-antraq.); 129,0 (C1); 148,3 (C4); 172,3 (C15); 184,4 (C6); 186,8 (C13).

EMAR: calcd. para C₃₀H₄₂N₃O₄ (M+H)⁺ 508,3175; obtida 508,3172.

5.4.3. Procedimento geral para a preparação das antraquinonas **24b** e **25a-g**



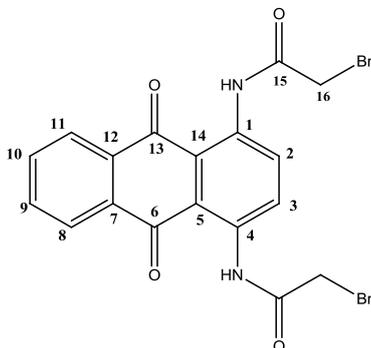
Em um balão de fundo redondo, a 1,4-diaminoantraquinona **23** (3 mmol) foi solubilizada em 10 mL de THF. Sob banho de gelo, foi adicionado ao meio reacional o cloreto de 2-bromoacetila (12 mmol). Observou-se a mudança da coloração do meio, que passou de violeta para vermelho escuro, após 1h de reação. A reação foi mantida em agitação magnética à temperatura ambiente por 24h (HUANG *et al.*, 2004; HUANG., 2012) quando foi adicionado 10 mL de água gelada e o sólido formado foi filtrado, lavado com éter etílico e acetato de etila e seco à vácuo sob temperatura de 40°C (HUANG, 2012; GATTO *et al.*, 1996). O composto **24b** foi obtido como um sólido marrom-avermelhado em 80% de rendimento.

Para a preparação dos compostos **25a-g**, em um balão de fundo redondo foram adicionados o intermediário **24b** (0,2 mmol), os diferentes amino-álcoois ou a dodecilamina (2,0 mmol), em reações separadas, e 5 mL de uma mistura de THF/EtOH 1:1 v/v. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 18 horas à temperatura ambiente. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluentes: diclorometano:MeOH 9:1 v/v para os compostos **25b** a **25e**; e diclorometano:MeOH 9,8:0,2 v/v para os demais produtos). Após o término da reação o solvente foi evaporado por destilação sob pressão reduzida e o resíduo recristalizado em uma mistura de MeOH:diclorometano:Hexano. Os compostos **25f** e **25g** após recristalização foram submetidos à purificação por placa preparativa (eluente: diclorometano:MeOH 9,8:0,2 v/v). Todos os compostos foram obtidos como sólidos marrons em rendimentos que variaram entre 27 a 82%.

Os dados físico-químicos e espectrométricos das antraquinonas **24b** e **25a-f** estão descritos a seguir.

5.4.4. Caracterização das antraquinonas 24b e 25a-f.

1,4-Bis (2'-bromoacetamido)antraceno-9,10-diona (24b)



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 80%

Aspecto físico: sólido marrom

F.F.: 215-218°C

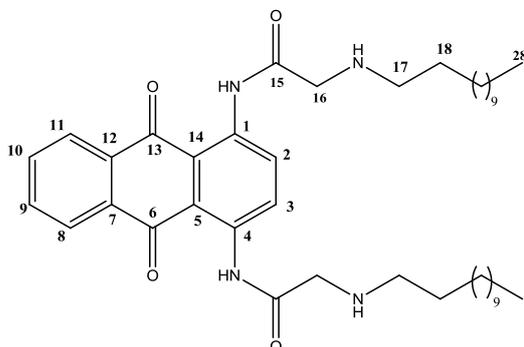
F.M.: C₁₈H₁₂Br₂N₂O₄

M.M.: 477,91g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3137 (NH); 3307 e 2948 (C-H); 1681(C=O); 1480 (C=C); 1258 (C-N), 726 (C-Br).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,38 (s, 4H, H₁₆); 7,96-7,98 (m, 2H, H₉ e H₁₀); 8,20-8,23 (m, 2H, H₈ e H₁₁); 8,87-8,96 (m, 2H, H₂ e H₃); 12,58 (s, 2H, Ar-NHCO).

1,4-Bis (2'-(dodecilamino)acetamido)antraceno-9,10-diona (25a)



Tempo reacional: 18h

Rendimento: 75%

Aspecto físico: sólido marrom

F.F.: 127-131°C

F.M.: C₄₂H₆₄N₄O₄

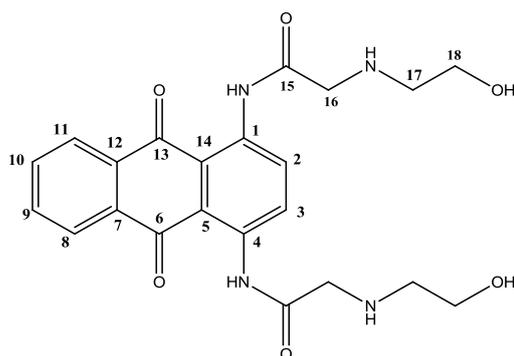
M.M.: 688,49g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3436 (NH); 2923 (C-H); 1695 (C=O); 1485 (C=C); 1236 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, 6H, *J*= 6,9 Hz, H₂₈); 1,28 (sl, 36H, H₁₉₋₂₇); 1,64-1,73 (qui, 4H, *J*= 6,9 Hz, H₁₈); 3,56 (s, 4H, H₁₆); 2,76 (t, 4H, *J*= 6,9 Hz, H₁₇); 7,78-7,80 (m, 2H, H₉ e H₁₀); 8,23-8,30 (m, 2H, H₈ e H₁₁); 9,24 (s, 2H, H₂ e H₃); 13,22 (s, 2H, Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₂₈); 22,9-32,1 (C₁₈₋₂₇); 50,6 (C₁₇); 54,3 (C₁₆); 118,1-134,3 (C-antraq.); 137,8 (C₁ e C₄); 172,7 (C₁₅); 186,5 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis (2'-(3''-hidroxietilamino)acetamido)antraceno-9,10-diona (25b)



Tempo reacional: 18h

Rendimento: 82%

Aspecto físico: sólido marrom

F.F.: 112-115°C

F.M.: C₂₂H₂₄N₄O₆

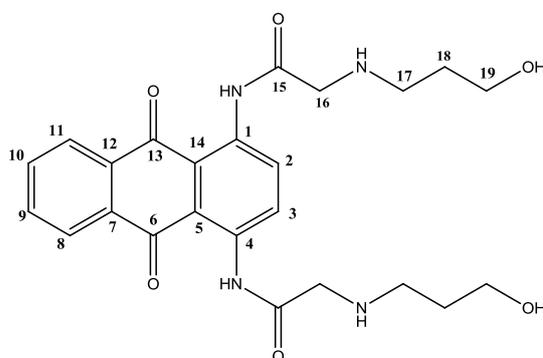
M.M.: 440,20 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3343 e 3141 (OH e/ou NH); 2931 (C-H); 1617 (C=O); 1501 (C=C); 1244 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD + CDCl₃) δ (ppm): 3,67 (sl, 4H, H₁₇); 3,67 (s, 4H, H₁₆); 3,86 (sl, 4H, H₁₈); 7,72-7,75 (m, 2H, H₉ e H₁₀); 7,89-7,93 (m, 2H, H₈ e H₁₁); 8,76 (s, 2H, H₂ e H₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD+ CDCl₃) δ (ppm): 50,0 (C₁₇); 53,8 (C₁₆); 61,5 (C₁₈); 119,1-135,8 (C-antraq.); 137,9 (C₁ e C₄); 173,5 (C₁₅); 187,0 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis (2'-(3''-hidroxipropilamino)acetamido)antraceno-9,10-diona (25c)



Tempo reacional: 18h

Rendimento: 81%

Aspecto físico: sólido marrom

F.F.: 156-159°C

F.M.: C₂₄H₂₈N₄O₆

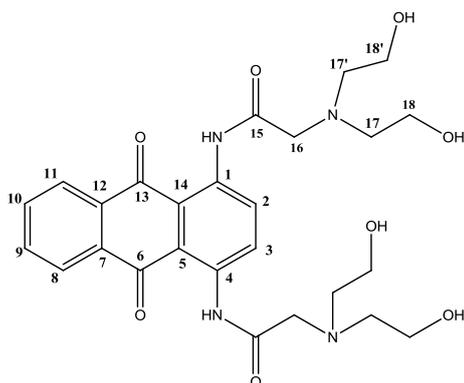
M.M.: 468,20 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3382 e 3102 (OH e/ou NH); 2947 (C-H); 1594 (C=O); 1578 (C=C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,84-1,92 (qui, 4H, *J* = 5,7 Hz, H₁₈); 3,32 (sl, 4H, OH e NH alif); 2,90 (t, 4H, *J* = 5,7 Hz, H₁₇); 3,52 (s, 4H, H₁₆); 3,87 (t, 4H, *J* = 5,7 Hz, H₁₉); 7,76-7,79 (dd, 2H, *J* = 5,7 Hz; *J* = 3,3 Hz, H₉ e H₁₀); 8,18-8,21 (dd, 2H, *J* = 5,7 Hz; *J* = 3,3 Hz, H₈ e H₁₁); 9,11 (s, 2H, H₂ e H₃); 13,05 (sl, Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 31,7 (C₁₆); 52,9 (C₁₇); 58,5 (C₁₆); 59,5 (C₁₈); 117,5-135,6 (C-antraq.); 136,2 (C₁ e C₄); 172,6 (C₁₅); 185,3 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis (2'-(bis-2''-hidroxietilamino)acetamido)antraceno-9,10-diona (25d)



Tempo reacional: 18h

Rendimento: 76%

Aspecto físico: sólido marrom

F.F.: 176-180°C

F.M.: C₂₆H₃₂N₄O₈

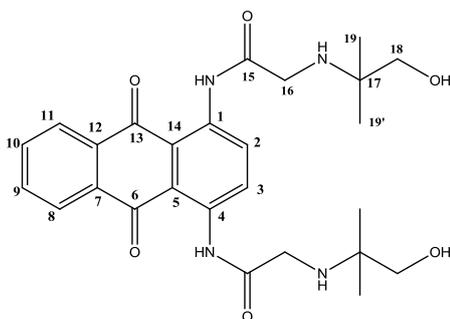
M.M.: 528,22 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3382 e 3164 (OH e/ou NH); 2954 (C-H); 1633 (C=O); 1501 (C=C); 1251 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD + CDCl₃) δ (ppm): 2,91 (t, 8H, *J* = 5,7 Hz, H₁₇ e H_{17'}); 3,01 (sl, 4H, OH alif); 3,51 (s, 4H, H₁₆); 3,82 (t, 8H, *J* = 5,7 Hz, H₁₈ e H_{18'}); 7,85-7,88 (dd, 2H, *J* = 5,7 Hz; *J* = 3,3 Hz, H₉ e H₁₀); 8,24-8,27 (dd, 2H, *J* = 5,7 Hz; *J* = 3,3 Hz, H₈ e H₁₁); 9,11 (s, 2H, H₂ e H₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 59,0 (C₁₇); 61,3 (C₁₈); 62,5 (C₁₆); 119,7-135,7 (C-antraq.); 138,3 (C₁ e C₄); 174,5 (C₁₅); 187,8 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis (2'-(1''-hidroxi-2''-metil-2''-propilamino)acetamido)antraceno-9,10-diona (25e)



Tempo reacional: 18h

Rendimento: 39%

Aspecto físico: sólido marrom

F.F.: 204-208°C

F.M.: C₂₆H₃₂N₄O₆

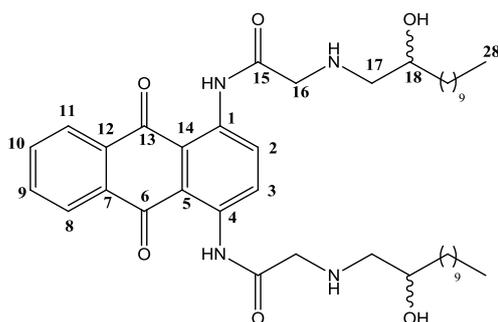
M.M.: 496,23 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3412 (N-H amida); 3148 (OH e/ou NH); 2969 (C-H); 1641 (C=O); 1485 (C=C); 1236 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,16 (s, 12H, H₁₉ e H_{19'}); 1,28-1,31 (m, 4H, NH e OH alif); 3,44 (s, 4H, H₁₆); 3,52 (t, 4H, H₁₈); 7,79-7,83 (dd, 2H, *J* = 5,4 Hz; *J* = 3,0 Hz, H₉ e H₁₀); 8,09-8,11 (m, 2H, H₈ e H₁₁); 8,97 (s, 2H, H₂ e H₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 23,7 (C₁₉ e C_{19'}); 47,9 (C₁₇); 55,9 (C₁₆); 70,5 (C₁₈); 119,5-135,7 (C-antraq.); 138,2 (C₁ e C₄); 176,2 (C₁₅); 187,2 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis(2'-(2''-hidroxidodecilamino)acetamido)antraceno-9,10-diona (25f)



Tempo reacional: 18h

Rendimento: 30%

Aspecto físico: sólido marrom

F.F.: 116-120°C

F.M.: C₄₂H₆₄N₄O₆

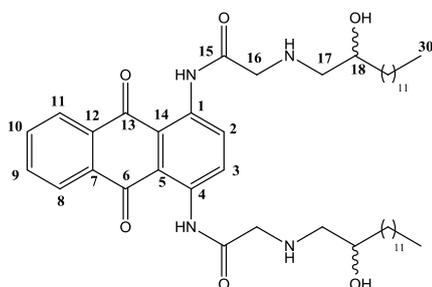
M.M.: 720,48 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3537 (N-H amida); 3374 (OH e/ou NH); 2916 (C-H); 1633 (C=O); 1497 (C=C); 1259 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, 6H, *J* = 6,9 Hz, H₂₈); 1,25 (sl, 28H, H₂₀₋₂₇); 1,51 (sl, 4H, H₁₉); 2,48-2,70 (m, 6H, H₁₇, OH e/ou NH alif); 2,91-2,96 (dd, 2H, *J* = 12,6 Hz; *J* = 1,8 Hz, H₁₇); 3,46-3,63 (m, 4H, H₁₆); 3,81 (sl, 2H, H₁₈); 7,73-7,76 (dd, 2H, *J* = 5,7 Hz; *J* = 3,3 Hz, H₉ e H₁₀); 8,14-8,16 (dd, 2H, *J* = 5,7 Hz; *J* = 3,3 Hz, H₈ e H₁₁); 9,14 (s, 2H, H₂ e H₃); 13,32 (s, 2H, NH Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₂₈); 22,9-35,1 (C₁₉₋₂₇); 54,5 (C₁₆); 56,8 (C₁₇); 70,9 (C₁₈); 117,4-134,7 (C-antraq.); 137,9 (C₁ e C₄); 172,4 (C₁₅); 186,7 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis(2'-(2''-hidroxitetradecilamino)acetamido)antraceno-9,10-diona (25g)



Tempo reacional: 18h

Rendimento: 30%

Aspecto físico: sólido marrom

F.F.: 116-120°C

F.M.: C₄₆H₇₂N₄O₆

M.M.: 776,55 g/mol

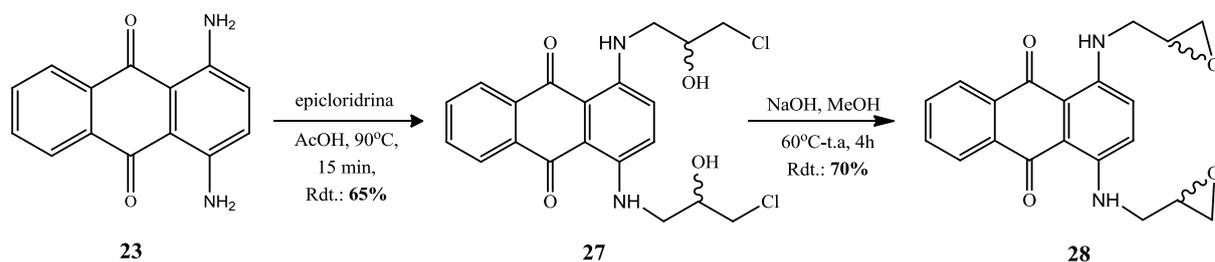
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3521 (N-H amida); 3405 (OH e/ou NH); 2916 (C-H); 1695 (C=O); 1508 (C=C); 1259 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, 6H, *J* = 6,6 Hz, H₃₀); 1,25 (sl, 32H, H₂₀₋₂₉); 1,51 (sl, 4H, H₁₉); 2,46-2,70 (m, 6H, H₁₇, OH e/ou NH alif); 2,91-2,95 (d, 2H, *J* = 11,7 Hz, H₁₇); 3,45-3,63 (m, 4H, H₁₆); 3,21 (sl, 2H, H₁₈); 7,73-7,76 (dd, 2H, *J* = 5,7 Hz; *J* = 3,3 Hz, H₉ e H₁₀); 8,14-8,16 (dd, 2H, *J* = 5,7 Hz; *J* = 3,3 Hz, H₈ e H₁₁); 9,14 (s, 2H, H₂ e H₃); 13,32 (s, 2H, NH Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₂₈); 22,9-35,1 (C₁₉₋₂₇); 54,5 (C₁₆); 56,8 (C₁₇); 70,9 (C₁₈); 117,4-134,6 (C-antraq.); 137,9 (C₁ e C₄); 172,4 (C₁₅); 186,7 (C₆ e C₁₃).

5.5. Procedimento para a preparação e caracterização das antraquinonas **27**, **28** e **29a-f**

5.5.1. Procedimento para a preparação das antraquinonas **27** e **28**.



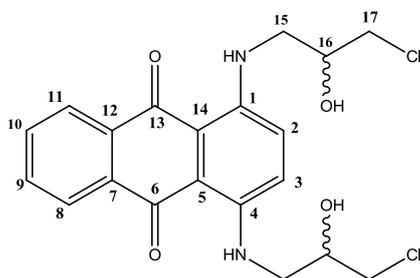
Em um balão de fundo redondo foram solubilizados 2,0 mmol (0,476g) de 1,4-diaminoantraquinona **23** em 10 mL de ácido acético glacial. A mistura reacional foi aquecida até atingir a temperatura de 90°C. Posteriormente foi adicionado ao meio 52,4 mmol (4,15 mL) de epicloridrina (JOHNSON *et al.*, 1997). Observou-se que após 5 min de reação houve a mudança da coloração da solução que passou de roxo para azul. A mesma foi acompanhada por CCD (eluente: diclorometano:MeOH 9,7:0,3 v/v) e após 15 min foi observado o consumo total do material de partida e a formação de um produto majoritário de cor azul mais polar. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à purificação por CCS (eluente: diclorometano:MeOH 25:0,5 v/v). O produto **27** foi obtido como um sólido azul em 65% de rendimento.

Após essa etapa o intermediário **27** foi convertido ao epóxido **28**. Para isso, 1,4 mmol (0,591 g) do composto **27** foi solubilizado em 40 mL de metanol e a mistura reacional foi aquecida até a temperatura de 60°C. Em seguida foi adicionado 6,2 mmol (0,250 g) de NaOH. A solução de cor azul foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 4 horas (JOHNSON *et al.*, 1997). A reação foi acompanhada por CCD (eluente: diclorometano:MeOH 9,7:0,3 v/v), verificando-se que todo material de partida havia sido totalmente consumido. Após o término da reação o solvente foi evaporado e o resíduo submetido à purificação por CCS (eluente: diclorometano:MeOH 25:0,5 v/v). O produto obtido foi recristalizado em uma mistura de diclorometano:hexano, obtendo-se um sólido azul (**28**) em 70% de rendimento.

Os dados físico-químicos e espectrométricos das antraquinonas **27** e **28** estão descritos a seguir.

5.5.2. Caracterização das antraquinonas 27 e 28.

1,4-Bis(3'-cloro-2'-hidroxipropilamino)antraceno-9,10-diona (27).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 65%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 167-169°C

F.F.(lit): 167-169°C (JOHNSON *et al.*, 1997)

F.M.: C₂₀H₂₀Cl₂N₂O₄

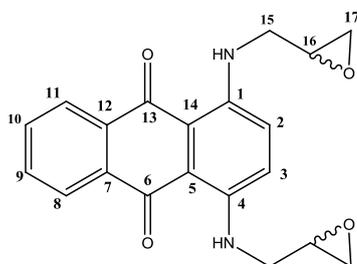
M.M.: 422,08 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3436 (OH e/ou NH); 2931 e 2845 (C-H); 1571 (C=C); 1267 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, Acetona-*d*₆) δ (ppm): 2,93 (s, 2H, OH); 3,52-3,58 (m, 2H, H15); 3,67-3,70 (m, 4H, H15'); 4,14-4,20 (m, 2H, H17); 4,91-4,94 (m, 2H, H16); 7,38 (s, 2H, H2 e H3); 7,71-7,74 (dd, 2H, *J* = 5,7 Hz; *J* = 3,3 Hz, H9 e H10); 8,23-8,26 (dd, 2H, *J* = 5,7 Hz; *J* = 3,3 Hz, H8 e H11); 10,92 (s, 2H, Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, Acetona-*d*₆) δ (ppm): 46,7 (C15); 47,9 (C17); 71,3 (C16); 110,7-135,4 (C-antraq.); 147,1 (C1 e C4); 182,7 (C6 e C13).

1,4-Bis(2',3'-epoxipropilamino)antraceno-9,10-diona (28).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 70%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 196-197°C

F.F.(lit): 189-190°C (JOHNSON *et al.*, 1997)

F.M.: C₂₀H₁₈N₂O₄

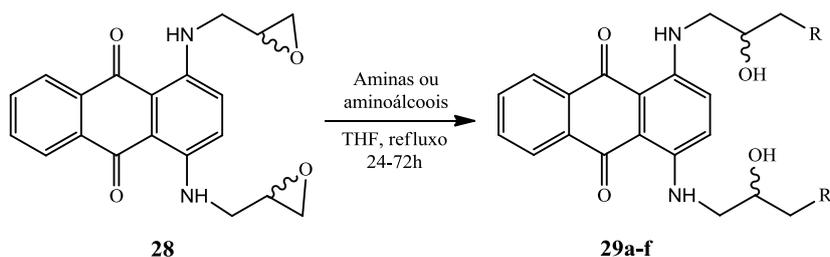
M.M.: 350,13 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3436 (OH e/ou NH); 3063 e 2908 (C-H); 1571 (C=C); 1641 (C=O); 1290 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,71-2,74 (m, 2H, H17); 2,85 (t, 2H, H17); 3,624 (sl, 2H, H16); 3,47-3,54 (m, 2H, H15); 3,71-3,75 (m, 2H, H15); 7,24 (s, 2H, H2 e H3); 7,67-7,69 (dd, 2H, *J* = 5,7 Hz; *J* = 3,3 Hz, H9 e H10); 8,28-8,31 (dd, 2H, *J* = 5,7 Hz; *J* = 3,3 Hz, H8 e H11); 10,72 (s, 2H, Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 44,2 (C17); 45,2 (C15); 51,4 (C16); 110,6-134,5 (C-antraq.); 146,3 (C1 e C4); 183,2 (C6 e C13).

5.5.3. Procedimento geral para preparação dos intermediários 29a-f.



29a: R= NH(CH₂)₇CH₃

29b: R= NH(CH₂)₁₁CH₃

29c: R= NHCH₂CH₂OH. 2HCl

29d: R= NHCH₂CH₂CH₂OH. 2HCl

29e: R= NH(CH₃)₂CH₂OH . 2HCl

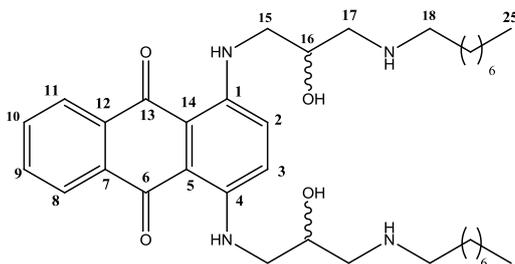
29f: R= N(CH₂CH₂OH)₂

Em um balão de fundo redondo foram adicionados o intermediário **28** (0,2 mmol), as aminas ou os amino-álcoois comerciais (1,5 mmol) em 3 mL de THF. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e refluxo de THF por tempo de reação que variou entre 24 e 72 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9,7:0,3 v/v ou CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 8:2:1 v/v). Após o término da reação as antraquinonas **29a** e **29b** foram obtidas após purificação por CCS (eluentes: CH₂Cl₂/MeOH 9:1 v/v e CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 8:2:1 v/v) em rendimento de 45 e 42%, respectivamente. Para a obtenção dos demais compostos (**29c-e**) foi adicionado ao meio reacional uma solução de HCl em éter e a mistura foi levada a geladeira por 48h, onde foram obtidos sólidos azuis em rendimentos que variaram entre 25-75% de rendimento. A antraquinona **29f** foi obtida após deixar a mistura reacional em geladeira por 48h em rendimento de 68%.

Os dados físico-químicos e espectrométricos das antraquinonas **29a-f** estão descritos a seguir.

5.5.4. Caracterização dos compostos 29a-f.

1,4-Bis (2'-hidroxi-3'-(octilamino)propilamino)antraceno-9,10-diona (29a).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 45%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 86-89°C

F.M.: C₃₆H₅₆N₄O⁴

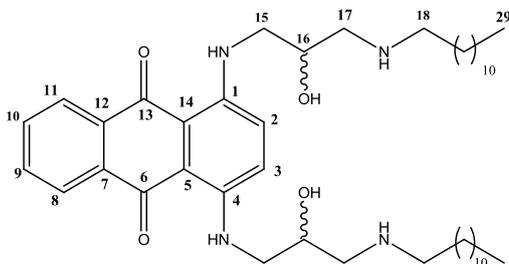
M.M.: 608,43 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3387 (OH e/ou NH); 2916 e 2853(C-H); 1641 (C=O); 1568 (C=C); 1251 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (t, 6H, *J*= 6,9 Hz, H₂₉); 1,27-1,54 (m, 24H, H₁₉₋₂₄); 2,65-2,77 (m, 8H, H₁₇ e H₁₈); 3,17-3,31 (m, 4H, H₁₅ e OH); 4,05-4,10 (m, 2H, H₁₆); 6,76 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,51-7,54 (dd, 2H, *J*= 5,7 Hz; *J*= 3,3 Hz, H₉ e H₁₀); 7,90-7,93 (dd, 2H, *J*= 5,7 Hz; *J*= 3,3 Hz, H₈ e H₁₁); 10,60 (sl, 2H, Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₂₅); 22,9-32,1 (C₁₉₋₂₈); 47,3 (C₁₅); 50,3 (C₁₈); 53,5 (C₁₇); 68,8 (C₁₆); 109,7-134,2 (C-antraq.); 146,2 (C₁ e C₄); 181,6 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis (2'-hidroxi-3'-(dodecilamino)propilamino)antraceno-9,10-diona (29b).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 42%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 91-93°C

F.M.: C₄₄H₇₂N₄O₄

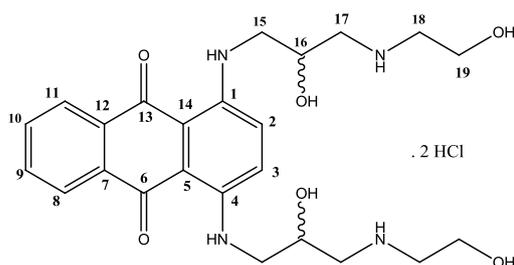
M.M.: 720,56 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3398 (OH e/ou NH); 2926 e 2853(C-H); 1648 (C=O); 1581 (C=C); 1267 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, 6H, *J*= 6,9 Hz, H₂₉); 1,25-1,54 (m, 40H, H₁₉₋₂₈); 2,65-2,77 (m, 8H, H₁₇ e H₁₈); 3,17-3,25 (m, 4H, H₁₅); 3,75 (sl, 2H, OH ou NH alif); 4,09 (sl, 2H, H₁₆); 6,78 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,49-7,52 (dd, 2H, *J*= 5,7 Hz; *J*= 3,3 Hz, H₉ e H₁₀); 7,87 (sl, 2H, H₈ e H₁₁); 10,57 (sl, 2H, Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (C₂₉); 22,9-32,1 (C₁₉₋₂₈); 47,5 (C₁₅); 50,28 (C₁₈); 53,6 (C₁₇); 68,8 (C₁₆); 109,6-134,1 (C-antraq.); 146,1 (C₁ e C₄); 181,4 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis (2'-hidroxi-3'-(2''-hidroxietilamino)propilamino)antraceno-9,10-diona (29c).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 68%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 146-152°C

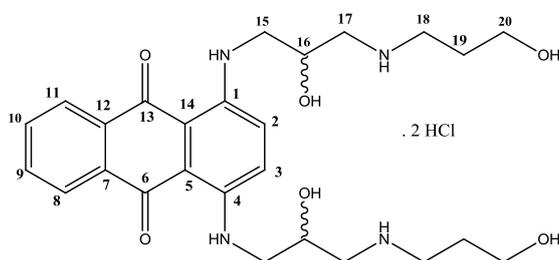
M.M.: 544,19 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3148 (OH e/ou NH); 2923 e 2822 (C-H); 1641 (C=O); 1578 (C=C); 1259 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,85-2,94 (m, 6H, H₁₈ e NH alif.); 3,18 (s, 4H, H₁₇); 3,26-3,43 (m, 4H, H₁₅); 3,58-3,99 (m, 6H, H₁₉ e OH alif); 4,78 (s, 2H, H₁₆); 7,09(s, 2H, H₂ e H₃); 7,53-7,56 (dd, 2H, $J = 5,7$ Hz; $J = 3,3$ Hz, H₉ e H₁₀); 8,01-8,04 (dd, 2H, $J = 5,7$ Hz; $J = 3,3$ Hz, H₈ e H₁₁); 10,77 (sl Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 47,9 (C₁₅); 51,9 (C₁₈); 53,4 (C₁₇); 60,4 (C₁₉); 69,2 (C₁₆); 110,7-135,7 (C-antraq.); 147,8 (C₁ e C₄); 183,1 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis (2'-hidroxi-3'-(3''-hidroxipropilamino)propilamino)antraceno-9,10-diona (29d).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 74%

Aspecto físico: semi-sólido azul

F.M.: C₂₆H₃₆N₄O₆ . 2HCl

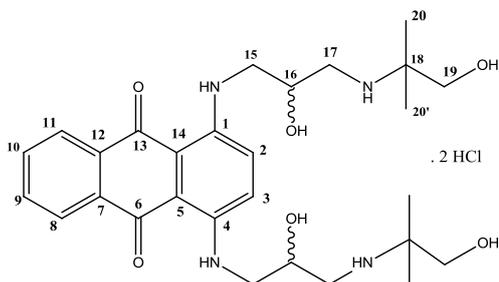
M.M.: 572,22 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3327 (OH e/ou NH); 2923 e 2838 (C-H); 1633 (C=O); 1578 (C=C); 1259 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,62-1,72 (m, 4H, H₁₉); 2,64 (t, 4H, $J = 5,4$ Hz, H₁₈); 2,72 (s, 4H, H₁₇); 3,01-3,16 (m, 4H, H₁₅); 3,53 (t, 8H, H₂₀ e NH e OH alif); 3,85 (s, 2H, H₁₆); 6,65 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,36-7,39 (dd, 2H, $J = 6,0$ Hz; $J = 3,6$ Hz, H₉ e H₁₀); 7,75-7,78 (dd, 2H, $J = 6,0$ Hz; $J = 3,6$ Hz, H₈ e H₁₁); 10,49 (sl Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 35,5 (C₁₉); 47,9 (C₁₅); 51,9 (C₁₈); 54,1 (C₁₇); 60,9 (C₂₀); 69,6 (C₁₆); 110,4-135,4 (C-antraq.); 147,5 (C₁ e C₄); 182,5 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis(2'-hidroxi-3'-(1''-hidroxi-2''-metil-2''-propilamino)propilamino)antraceno-9,10-diona (29e).



Tempo reacional: 72h

Rendimento: 25%

Aspecto físico: semi-sólido

F.M.: C₂₈H₄₀N₄O₆ · 2HCl

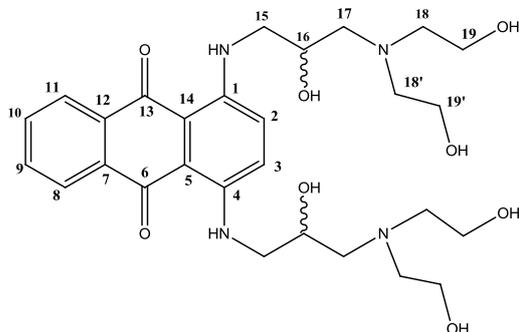
M.M.: 600,25 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3133 (OH e/ou NH); 1641 (C=O); 1571 (C=C); 1251 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,10 (s, 12H, H₂₀ e H_{20'}); 2,74-2,92 (m, 4H, H₁₅); 3,15-3,22 (m, 4H, H₁₇); 3,39-3,43 (m, 6H, H₁₉ e OH e/ou NH alif.); 3,91 (sl, 2H, H₁₆); 6,83 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,42-7,45 (dd, 2H, $J = 6,0$ Hz; $J = 3,6$ Hz, H₉ e H₁₀); 7,81-7,84 (dd, 2H, $J = 6,0$ Hz; $J = 3,6$ Hz, H₈ e H₁₁); 10,55 (sl Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 22,7 (C₂₀ e C_{20'}); 46,7 (C₁₈); 47,9 (C₁₅); 58,5 (C₁₇); 67,8 (C₁₉); 69,5 (C₁₆); 110,7-135,6 (C-antraq.); 147,6 (C₁ e C₄); 182,9 (C₆ e C₁₃).

1,4-Bis(2'-hidroxi-3'-(bis-2''-hidroxi-etilamino)propilamino)antraceno-9,10-diona (29f).



Tempo reacional: 24h

Rendimento: 68%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 128-131°C

F.M.: C₂₈H₄₀N₄O₈

M.M.: 560,29 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3141 (OH e/ou NH); 2931 e 2838 (C-H); 1641 (C=O); 1578 (C=C); 1259 (C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,71-2,78 (m, 12H, H₁₇ e H₁₈); 3,31- 3,37 (m, 4H, H₁₅); 3,64-3,71 (m, 14H, H₁₉ e OH alif); 4,03 (s, 2H, H₁₆); 7,34 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,71-7,75 (dd, 2H, $J = 5,7$ Hz; $J = 3,6$ Hz, H₉ e H₁₀); 8,25-8,28 (dd, 2H, $J = 5,7$ Hz; $J = 3,6$ Hz, H₈ e H₁₁); 11,08 (sl Ar-NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 52,3 (C₁₅); 58,9 (C₁₈ e C_{18'}); 61,0 (C₁₉ e C_{19'}); 61,6 (C₁₇); 69,7 (C₁₆); 110,6-135,9 (C-antraq.); 148,1 (C₁ e C₄); 182,9 (C₆ e C₁₃).

6. CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizados setenta e sete compostos, com diferentes cadeias carbônicas e grupos funcionais, sendo cinquenta e um inéditos, a saber: vinte e seis derivados da 1,4-diidroxiantraquinona (**10**, **12b**, **13a-g**, **19a-f**, **21a**, **21c-d** e **22a-h**), seis derivados da 1,5-diamino-4,8-diidroxiantraquinona (**17a-g**) e dezenove derivados da 1,4-diaminoantraquinona (**25a-g**, **26a-f** e **29a-f**).

Os derivados antraquinônicos foram preparados utilizando-se procedimentos simples e foram obtidos em uma ampla variedade de rendimentos entre 14-82%, sendo que os baixos rendimentos podem ser justificados devido à formação de vários subprodutos e pela dificuldade de purificação.

Para caracterização foram empregadas técnicas convencionais de análise como RMN de ^1H e de ^{13}C , espectroscopia na região do infravermelho, espectrometria de massas e Raio-X, conseguindo-se caracterizar todos os compostos sintetizados, com exceção do composto **24b** devido a sua baixa solubilidade em diferentes tipos de solventes utilizados.

Foram realizados ensaios de viabilidade celular das substâncias **19a-f**; **21c-d** e **22g-h** observando que apenas os derivados **19c** e **19e** demonstraram alta citotoxicidade para a linhagem celular RAW264.7, sendo que o composto **19c** apresentou toxicidade maior que a mitoxantrona em todas as concentrações testadas, tendo assim um grande potencial para uma possível atividade antitumoral. Em geral, as modificações estruturais propostas neste conjunto de moléculas conduziram uma diminuição na produção de NO, que é uma melhoria quando comparado com a MTX, além de apresentarem inibição de mediadores inflamatórios (TNF- α e IL-1 β), sugerindo um caráter imunossupressor.

Os demais compostos inéditos sintetizados neste trabalho já foram enviados para avaliação biológica a fim de se verificar suas propriedades anti-inflamatória e imunossupressora.

REFERÊNCIAS

ABEM – Associação Brasileira de Esclerose Múltipla. Disponível em: <<http://www.abem.org.br/>>. Acesso em: 29/10/2013.

ALBERTS, B., JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K., WALTER, P. *Biologia Molecular da Célula*. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p.: 235-331.

ALMEIDA, C. G. *Síntese de amino-álcoois e aminas derivados do furano e do tiofeno com potencial ação imunossupressora e antimicrobiana*. Dissertação de Mestrado, UFJF, Juiz de Fora, 2010.

ALVES, C. C. S. *Efeito de derivados antraquinônicos análogos da mitoxantrona na modulação da resposta imune: modelo de encefalomielite autoimune experimental e alergia pulmonar*. Tese de Doutorado, UFJF, Juiz de Fora, 2012.

ALVES, C. C. S.; COSTA, C. F.; CASTRO, S. B. R.; CORREA, T. A.; SANTIAGO, G. O.; DINIZ, R.; FERREIRA, A. P.; DE ALMEIDA, M. V. *Synthesis and evaluation of cytotoxicity and inhibitory effect on nitric oxide Production by J774A.1 macrophages of new anthraquinone derivatives*. **Medicinal Chemistry**, v. 9, p.: 812-818, 2013.

ALVES, C. C. S.; COLLISON, A.; COSTA, C. F.; DE ALMEIDA, M.V.; TEIXEIRA, H. C.; FERREIRA, A. P.; MATTES, J. *Inhibiting AKT phosphorylation employing on-cytotoxic anthraquinones ameliorates TH2-mediated allergic airways disease and rhinovirus exacerbation*. **Plos One**, v. 8, p.:e79565, 2013.

ALVES, C. C. S.; CASTRO, S. B. R.; COSTA, C. F.; DIAS, A. T. ; ALVES, C. J. ; RODRIGUES, M. F.; TEIXEIRA, H. C.; DE ALMEIDA, M. V.; FERREIRA, A. P. *Anthraquinone derivative O,O-bis-(3-iodopropyl)-1,4-dihidroxyanthraquinone modulates immune response and improves experimental autoimmune encephalomyelitis*. **International Immunopharmacology**, v.14, p.:127-132, 2012.

AVENDAÑO, C.; MENÉDEZ, J. C. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, First ed. Elsevier, p.: 93-215, 2008.

BARASCH, D.; ZIPORI, O.; RINGEL, I.; GINSBURG, I.; SAMUNI, A.; KATZHENDLER, J. *Novel anthraquinone derivatives with redox-active functional*

groups capable of producing free radicals by metabolism: are free radicals essential for cytotoxicity? **European of Journal Medicinal Chemistry**, v.34, p.: 597-615, 1999.

BRANDÃO, C. M. R.; GUERRA A. A.; CHERCHIGLIA, M.L.; ANDRADE, E. G.; ALMEIDA, A. M.; SILVA, G. D.; QUEIROZ, O. V.; FALEIROS, D. R. *Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com medicamentos de alto custo: uma análise centrada no paciente.* **Value In Health**, v.14, p.:71-77, 2011.

BUICE, P. Y. Química Orgânica. 4ª edição, volume 2, São Paulo: Editora Pearson Prentice Hall, 2006.

CERQUEIRA, N.F.; YOSHIDA, W.B. *Óxido nítrico: Revisão.* **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.17 (6), p.: 417- 423, 2002.

CHANG, P. *Synthesis and characterization of anticancer anthraquinones: Ametantrone and Mitoxantrone.* **Proceedings of the National Science Council** , 16(4), p.304-310, 1992.

COIMBRA, E. S.; DE ALMEIDA, M. V.; JUNIOR, C. O. R.; TAVEIRA, A. F.; DA COSTA, C. F.; DE AMEIDA, A. C.; REIS, E. F. C.; DA SILVA, A. D. *Synthesis and antileishmanial activity of lipidic amino alcohols.* **Chemical Biology & Drug Design**, v. 75, p.:233-235, 2010.

CORRÊA, J. O. A.; AARESTRUP, B. J. V. & AARESTRUP, F. M. *Effect of Thalidomide and Pentoxifylline on experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE).* **Experimental Neurology**, v. 226, p.:15–23, 2010.

COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. *Substâncias Carboniladas e derivados.* São Paulo: Editora ARTMED S.A, 2003.

D'OCA, C. R. M. *Síntese de novas amidas graxas: estudo da influência da variação estrutural na atividade antituberculose.* Dissertação de mestrado, UFRG, Rio Grande 2010.

DA COSTA, C. F. *Síntese de diaminas e amino-álcoois, potenciais agentes leishmanicidas.* Dissertação de mestrado, UFJF, Juiz de Fora, 2007.

DA COSTA, C. F. *Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de novas antraquinonas, tetraidropiridinas e N-acilidrazonas*. Tese de doutorado, UFJF, Juiz de Fora, 2011.

DE ALMEIDA, M. V.; LE HYARIC, M.; AMARANTE, G. W.; LOURENÇO, M. C. S.; BRANDÃO, M. L. L. *Synthese of amphiphilic galactopyranosyl diamines and amino alcohols as antitubercular agents*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p.:1076-1083, 2007.

DE ALMEIDA, M. V.; JUNIOR, C. O. R.; LE HYARIC, M.; DA COSTA, C. F.; CORRÊA, T. A.; TAVEIRA, A. F.; ARAUJO, D. P.; REIS, E. F. C.; LOURENÇO, M. C. S.; VICENTE, R. F. C. *Preparation and antitubercular activity of lipophilic diamines and amino alcohols*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104(5), p.:703-705, 2009.

DE LEOZ, M. A. A.; CHUA, M. T.; ENDOMA-ARIAS, M. A. A.; CONCEPCION, G. P.; CRUZ, L. J. *"A modified procedure for the preparation of Mitoxantrone."* **Philippine Journal of Science**, v. 135(2), p.: 83-92, 2006.

DE MELO, J. S.; MELO M. J.; CLARO, A. *As moléculas na cor, na arte e na natureza*. Disponível em: <www.spq.pt/boletim/docs/boletimSPQ_101_044_09.pdf>. Acessado em: 05/12/2013.

FERNANDES, I.R. *Avaliação do aprendizado da aplicação subcutânea executada pelo portador de esclerose múltipla*. Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2005.

FONTES, L. B. A. *Avaliação dos efeitos da Licochalcona A e do trans-cariofileno sobre a encefalomielite autoimune experimental (EAE)*. Dissertação de mestrado, UFJF, Juiz de Fora, 2013.

FILHO, R. F.; ZILBERSTEIN, B. *Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções*. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.46(3), p.: 265-271, 2000.

GATTO, B.; ZAGOTTO, G.; SISSI, C.; CERA, C.; URIARTE, E.; PALÙ, G.; CAPRANICO, G.; PALUMBO, M. *Peptidyl anthraquinones as potential antineoplastic*

drugs: synthesis, DNA binding, redox cycling, and biological activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.39 (16), p.:3114-3122, 1996.

GLEICHER, G. J.; CHURCH, D. F.; ARNOLD, J. C. *Calculations on quinonoid compounds. II. Grounds-state properties of quinones.* **Journal of the American Chemical Society**, v.96, p.: 2403-2409, 1974.

GONSETTE, R. E. *Pixantrone (BBR2778): a new immunosuppressant in multiple sclerosis with a low cardiotoxicity.* **Journal of Neurology Sciences**, v. 223, p.: 81–86, 2004.

GOODMAN & GILMAN. *As bases farmacológicas da terapêutica.* 10^a Edição, Editora Mc.Graw-Hill, Rio de Janeiro, p.:1671-1679, 2002.

HUANG, Hsu-Shan. *Antraquinone-Based compound the synthesis process and the application thereof.* **Patent Application Publication**, US 2012/0316234A1, 13 de dezembro de 2012.

HUANG, H. S.; CHIU, H. F.; LEE, A. L.; GUO, C. L.; YUAN, C. L. *Synthesis and structure–activity correlations of the cytotoxic bifunctional 1,4-diamidoanthraquinone derivatives*”. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v.12, p.6163–6170, 2004.

HUANG, F. C.; HUANG, K. F.; CHEN, R. H.; WU, J. E.; CHENS, T. C.; CHENS C. L.; LEES, C. C.; CHENS J. Y.; LIN, J. J.; HUANG. H. S. *Synthesis, Telomerase Evaluation and Anti-Proliferative Studies on Various Series of Diaminoanthraquinone-Linked Aminoacyl Residue Derivatives.* **Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences**, v.345, p.101–111, 2012.

JEGANATHAN, A.; RICHARDSON, S. K.; MANI, R. S.; HALEY, B. E.; WATT, D. S. *Selective reactions of azide-substituted α -diazo Amides with olefins and alcohols using rhodium(II) catalysts.* **American Chemical Society**, v.51 (26), p. 5362-5367, 1986.

JOHNSON. M. G.; KIYOKAWA, H.; TANI, S.; KOYAMA, J.; MORRIS-NATSCHKE, S. L.; MAUGER, A.; BOWERS-DAINES, M. M.; LANGE, B. C.; LEE, K. H. *Antitumor Agents-CLXVII. Synthesis and structure-activity correlations of the*

cytotoxic anthraquinone 1,4-bis-(2,3-epoxypropylamino)-9,10-anthracenedione, and of related compounds. Bioorganic & Medicinal Chemistry, v. 5(8), p.: 1469-1479, 1997.

JONES, J. L.; ANDERSON, J. M.; PHUAH, C. L.; FOX, E. J.; SELMAJ, K.; MARGOLIN, D.; LAKE, S. L.; PALMER, J.; THOMPSON, S. J.; WILKINS, A.; WEBBER, D. J. COMPSTON, D. A. COLES, A. J. *Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis is associated with neuroprotective autoimmunity. Brain*, v.133(8), p.: 2232-4227, 2010.

KAMAL, A.; RAMU, R.; TEKUMALLA, V.; KHANNA, G. B. R.; BARKUME, M. S.; JUVEKAR, A. S.; ZINGDE, S. M. *Synthesis, DNA binding, and cytotoxicity studies of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-anthraquinone conjugates. Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.15, p.:6868–6875, 2007.

KRAPCHO, A. P.; JANDI Jr, J. J.; SHAW, D. G.; PHINNEY, M. P. H.; McCOMARCK, J. J. *Synthesis and Antitumor activities of Unsymmetrically Substituted 1,4-Bis[(aminoalkyl)amino]anthracene-9,10-dione and Related Systems. Journal of Medicinal Chemistry*, v.29, p.:1370-1373, 1986.

KRAPCHO AP, Getahun Z, Avery KL, Vargas; KJ and Hacker MP. *Synthesis and antitumor evaluations of symmetrically and unsymmetrically substituted 1,4-bis[(aminoalkyl)amino]anthracene- 9,10-diones and 1,4-bis[(aminoalkyl)amino]-5,8-dihydroxyanthracene-9,10-diones. Journal of Medicine Chemistry*, v. 34(8), p.: 2373-2380, 1991.

KUMAR, P. H.; PRAKASH, S. S.; KUMAR, S. K . *Synthesis of Mitoxantrone Analogues and their in-vitro Cytotoxicity. International Journal of Chemical Technology Research*, v.3 (2), p.:690-694, 2011.

LIDERT, Z.; YOUNG, D. H.; BROWERS-DAM, M.; SHERBA, S. E.; MEHTA, R.; LANGE, B. C.; SWITENBANK, C.; KIYOKAWA, H.; JOHNSON M. G.; MORRIS-NATSCHKE, S. L.; LEE, K.H. *1,4-Bis-(2,3-epoxypropylamino)-9,10- anthracenedione and related compounds as potent antifungal and antimicrobial agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 7 (24), p.: 3153-3158, 1997.

LIMA, V. S. *Síntese e caracterização de complexos de Cádmio(II) e Mercúrio (II) com bases de Schiff derivadas de aminoácidos*. Dissertação de Mestrado, UNB, Brasília, 2011.

LUIZ, V. H. M.; MARTINS, A. P.; PEZZA, H. R.; PEZZA, L. *Desenvolvimento de método analítico para determinação de nitrito por espectroscopia de reflectância difusa*. Disponível em: http://prope.unesp.br/xxi_cic/27_36835778865.pdf. Acesso em: 25/11/2013.

McMURRY, J. *Química Orgânica*. Tradução da 7ª Edição Norte americana, São Paulo, Editora: Cengage Learning, volume único, p.:623-628, 2012.

MURDOCK, K. C.; CHILD, R. G.; FABIO, P. F.; AMGER, R. B.; WALLACE, R. E.; DURR, F. E.; CITARELLA, E. V. *Antitumor Agents. 1. 1,4-Bis[(aminoalkyl)amino]-9,10-anthracenediones*. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 22 (9), p.:1024-1030, 1979.

MURDOCK, K. C.; PEARL RIVER, N.Y.; DURR, F. E., RIDGEWOOD, N. J. *1,4-Bis(substituted-amino)-5,8-dihydroxyantraquinones and leucos bases thereof*. US 4,888,137; 1980.

MURTA, V.; FERRARI, C. C. *Influence of Peripheral inflammation on the progression of multiple sclerosis: evidence from the clinic and experimental animal models*. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v.53, p.:6-13, 2013.

NEUHAUS, O.; KIESEIER, B. C.; HARTUNG H. P. *Mechanisms of Mitoxantrone in multiple sclerosis—what is known?* **Journal of the Neurological Sciences**, v.223, p.:25-27, 2004.

NEUHAUS, O.; KIESEIER, B. C.; HARTUNG H. P. *Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis*. **Pharmacology & Therapeutics**, v.109, p.:198 -209, 2006.

OLIVEIRA, A. A. *Estudos visando à síntese de compostos contendo os núcleos Triazólicos, Chalcônico e Naftoquinônico*. Dissertação de Mestrado, UNB, Brasília, 2012.

PAVIA, D. L.; LAMPAM, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. *Introdução a Espectroscopia*. 4ª edição norte americana. São Paulo: Editora: Cengage Learning, 2010.

REHER, V. G. S. Análise da concentração de óxido nítrico na saliva de indivíduos portadores de doenças periodontal. Dissertação de Mestrado, PUCMinas, Belo Horizonte, 2005.

REIS, E. F. C. *Síntese, caracterização e avaliação da atividade imunossupressora de diaminas e amino álcoois lipofílicos*. Dissertação de Mestrado, UFJF, Juiz de Fora, 2008.

REIS, E. F. C.; JUNIOR, C. O. R.; ALVES, L. L.; FERREIRA, A. P.; DE ALMEIDA, M. V. *Synthesis and Immunosuppressive Activity of Lipophilic Amino Alcohols and Diamines*. **Chemical Biology and Drug Design**, v.72, p.: 596-568, 2008.

RIBEIRO, S.P.; SANTIAGO, D. G.; VIANNA JR, A. S. *Poli (Metil Azoteto de Glicidila) – GAP. II. Mecanismo de Reação*. **Polímeros**, v. 22, n. 5, p.: 414-421, 2012.

RIBEIRO, S. B. F.; MAIA, D. F., RIBEIRO, J. B., CARDOSO, FABRÍZIO, A. G.; SILVA, C. Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. **Arquivo de Neuro-Psiquiatria**, v.69, p.:184-87, 2011.

SILVA, E. G.; CASTRO, P. F. *Percepção do paciente portador de esclerose múltipla sobre o diagnóstico e tratamento*. **Mudanças – Psicologia da Saúde**, 19 (1-2), p.:79-88, 2011.

SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V. *Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados*. **Química Nova**, v. 26 (3), p.: 407-416, 2003.

SILVA, A. K.; DE PAULA, M. L.; FERREIRA, A. P. *Imunopatologia da encefalomielite auto-imune experimental murina mediada por linfócitos T*. **HU Revista**, 2008, v. 34, n. 3, p.: 205-212.

SILVEIRA, L. S. Síntese e avaliação da atividade esquistossomicida de chalconas e auronas frente a vermes adultos de *Schistosoma Mansone*. Dissertação de Mestrado, UFJF, Juiz de Fora, 2013.

FALKENBERG, M. de B. Quinonas. In: **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Organizado por Cláudia Maria Oliveira Simões *et al.* 4ª edição. Porto Alegre/Florianópolis: Editora Universitária / UFRGS / Ed. da UFSC, 2002.

SOUZA, N.A.; OLIVEIRA, E.M.L. *Considerações Sobre o tratamento da esclerose múltipla. Revista de Neurociências*, v. 7(3); p.: 98-103, 1999.

SHCEKOTIKHIN, A. E.; GLAZUNOVA, V. A.; DEZHENKOVA, L. G.; LUZIKOV, Y. N.; SINKEVICH, Y. B.; KOVALENKO, L. V.; BUYANOV, V. N., BALZARINI, J.; HUANG, F. C.; LIN, J. J.; HUANG, H. S.; SHTIL, A. A.; PREOBRAZHENSKEY, M. N. *Synthesis and cytotoxic properties of 4,11-bis[(aminoethyl)amino]anthra-[2,3-b]thiophene-5,10-diones, novel analogues of antitumor anthracene-9,10-diones. Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.17, p.:1861–1869, 2009.

SHRAGHI, H.; TAMADDON, F. *BeCl₂ as a new highly selective reagent for dealkylation of aryl-methyl ethers. Tetrahedron*, v.52 (43), p.:13623-13640, 1996.

TAVARES, T. T.; TEIXEIRA, G. F.; LOPES, C. M.; GRAZUL, R. M.; DOS SANTOS, H. F.; NOVATO, W. T. G.; SILVA, H.; LOPES, M. T. P.; DE ALMEIDA, M., V.; FONTES, A. P. *Platinum(II) complexes containing long-chain hydrophobic N-alkyl-diamine ligands: Synthesis, characterization, molecular modeling, and cytotoxic activity. Journal of Inorganic Biochemistry*, v.115, p.:13–19, 2012.

TAVEIRA, A. F.; LE HYARIC, M.; REIS, E. F. C.; ARAÚJO, D. P.; FERREIRA, A. P.; DE SOUZA, M. A.; ALVES, L. L.; LOURENÇO, M. C. S.; VICENTE, F. R. C.; DE ALMEIRA, M. V. *Preparation and antitubercular activities of alkylated amino alcohols and their glycosylated derivatives. Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.15, p.:7789-7794, 2007.

TENG, C. H.; WON, S. J.; LIN, C.N. *Design, synthesis and cytotoxic effect of hydroxy- and 3-alkylaminopropoxy-9,10-anthraquinone derivatives. Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.13, p. 3439–3445, 2005.

VARADWAJ, P.; MISRA, K.; SHARMA, A.; KUMA, R. *Mitoxantrone: an agent with promises for anticancer therapies. Electronic Journal of Biology*, v. 6 (2), p.: 36-42, 2010.

VON HOFF, D. D.; COLTMAN, C. A.; FORESTH, B. *Activity of Mitoxantrone in a Human Tumor Cloning System. Cancer Research*, v.41, p.: 1853-1855, 1981.

ZAGOTTO, G.; SUPINO, R.; FAVINI, E.; MORO, S.; PALUMBO, M. *New 1,4-anthracene-9,10-dione derivatives as potential anticâncer agentes.* **Il Farmaco**, v.55, p.:1-5, 2000.

ANEXO- SEÇÃO DE ESPECTROS

ANEXO 1: Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e massas dos compostos 9a-b, 10, 12a-b e 13a-g

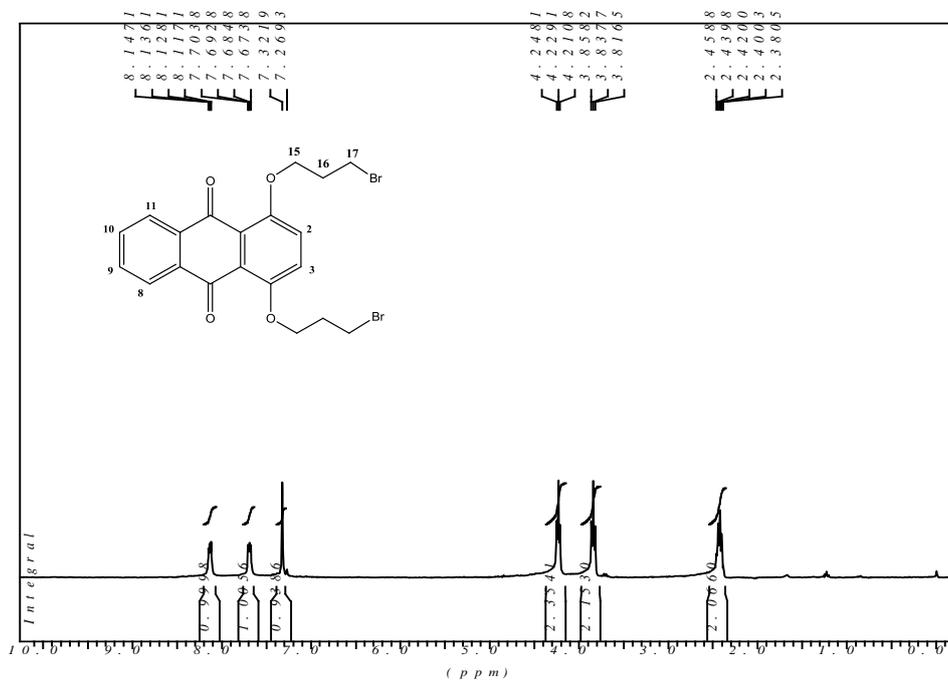


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 9a.

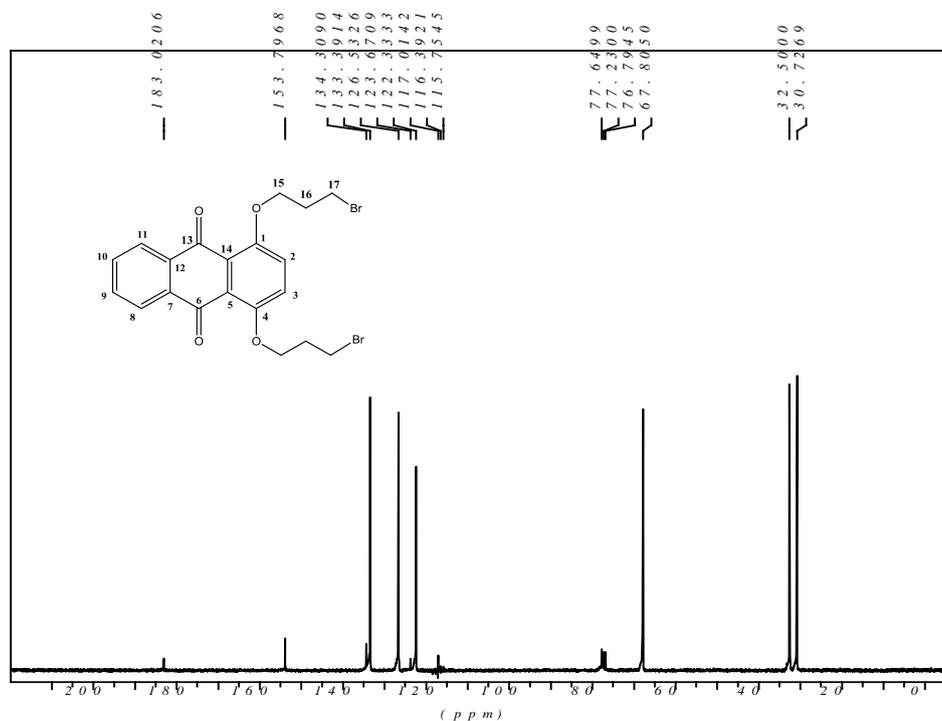


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 9a.

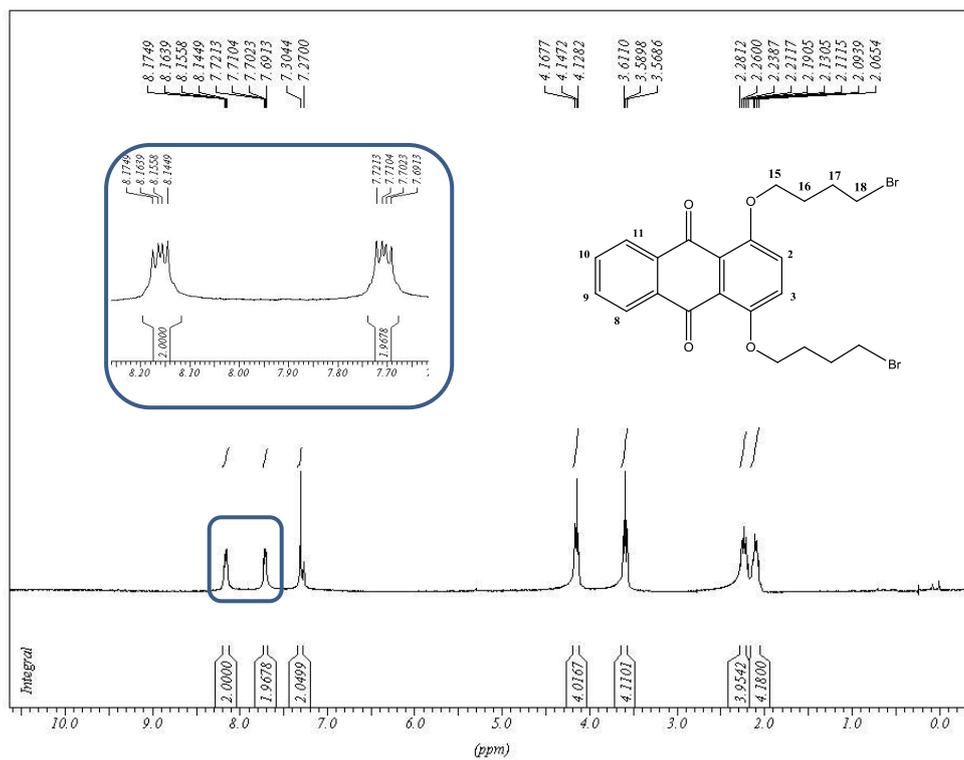


Figura 60. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **9b**.

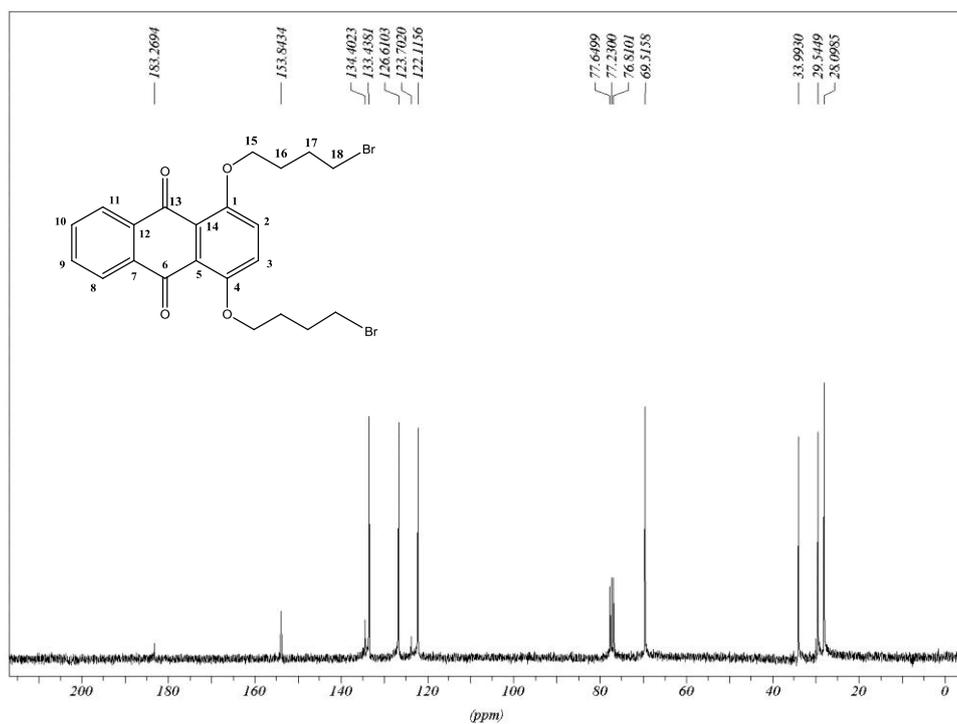


Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **9b**.

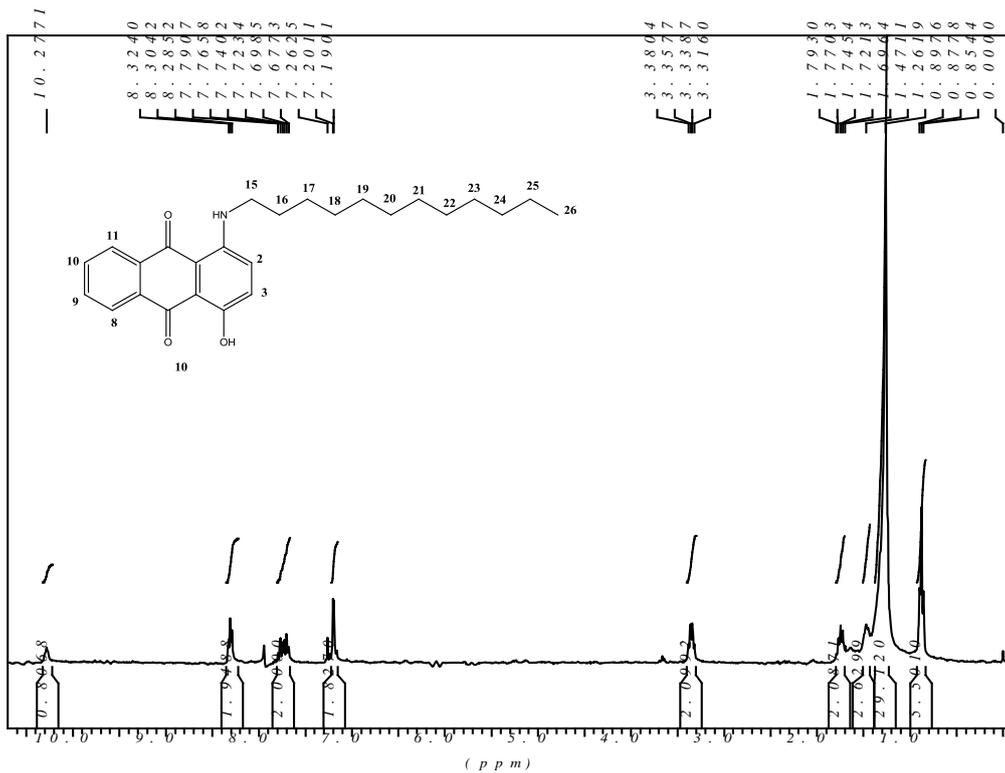


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **10**.

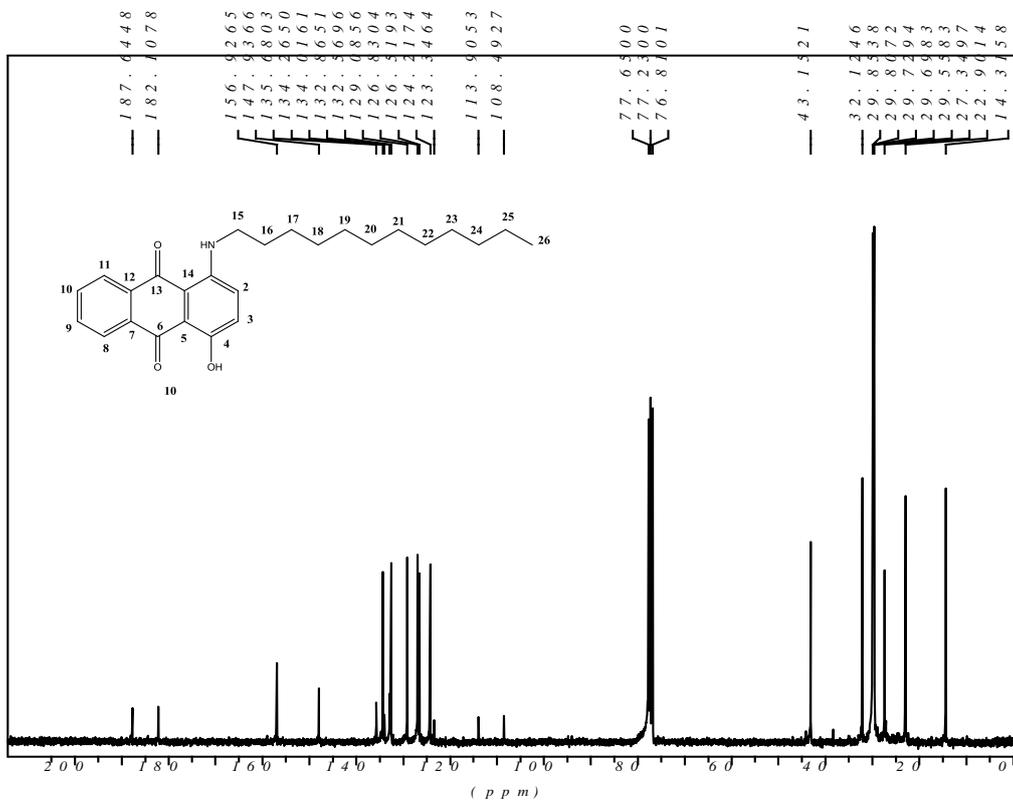


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **10**.

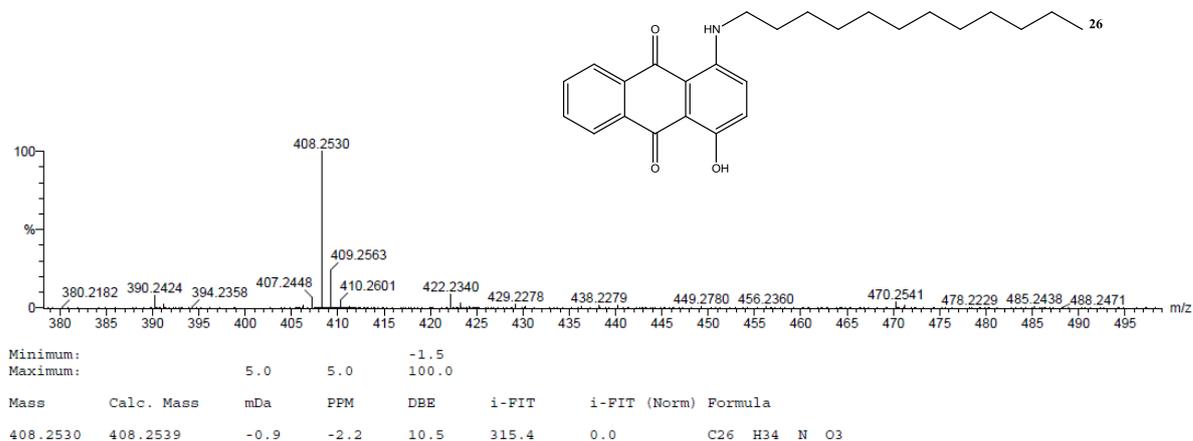


Figura 64. Espectro de massas ES+ de **10**.

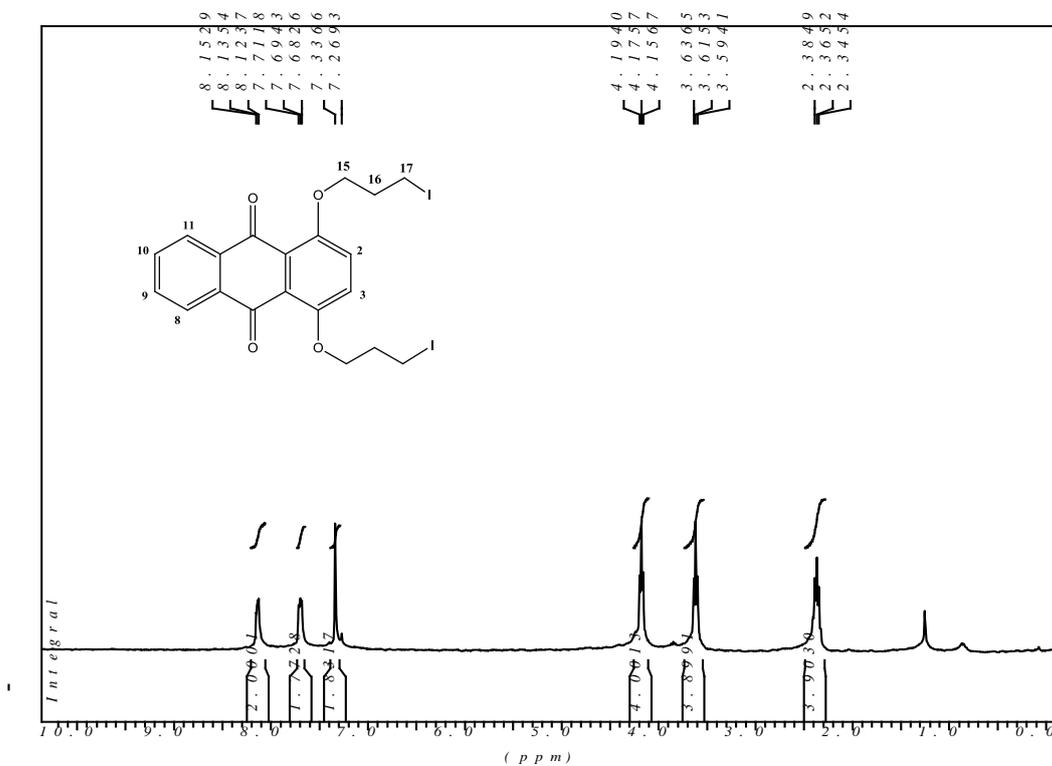


Figura 65. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **12a**.

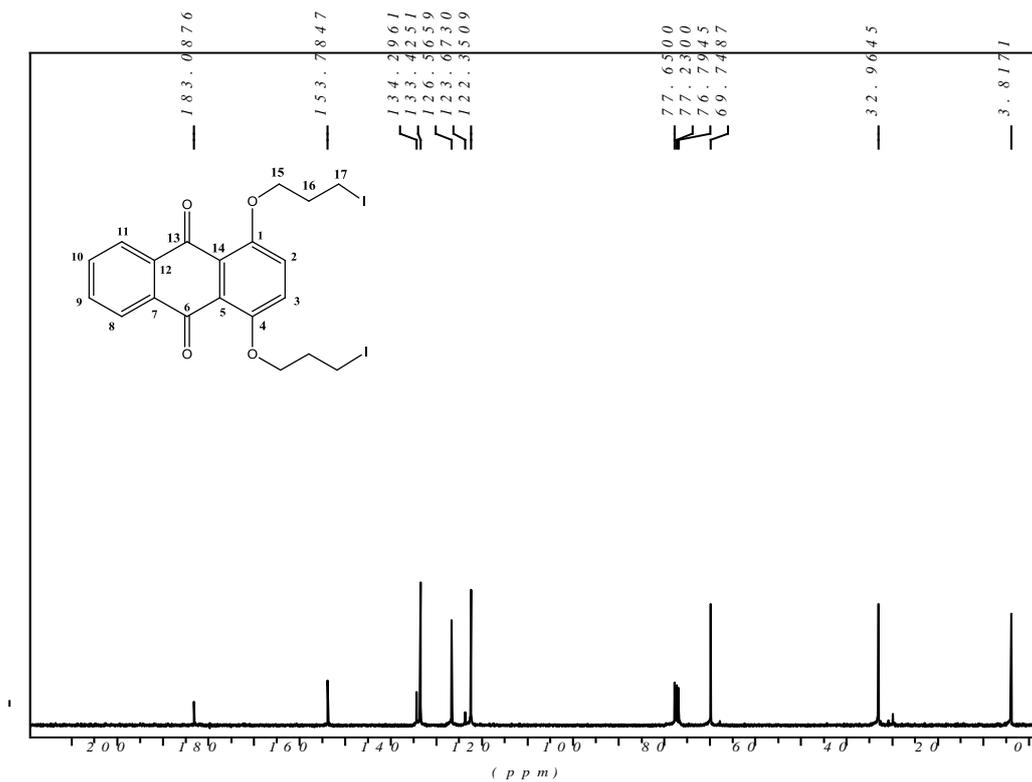


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 12a.

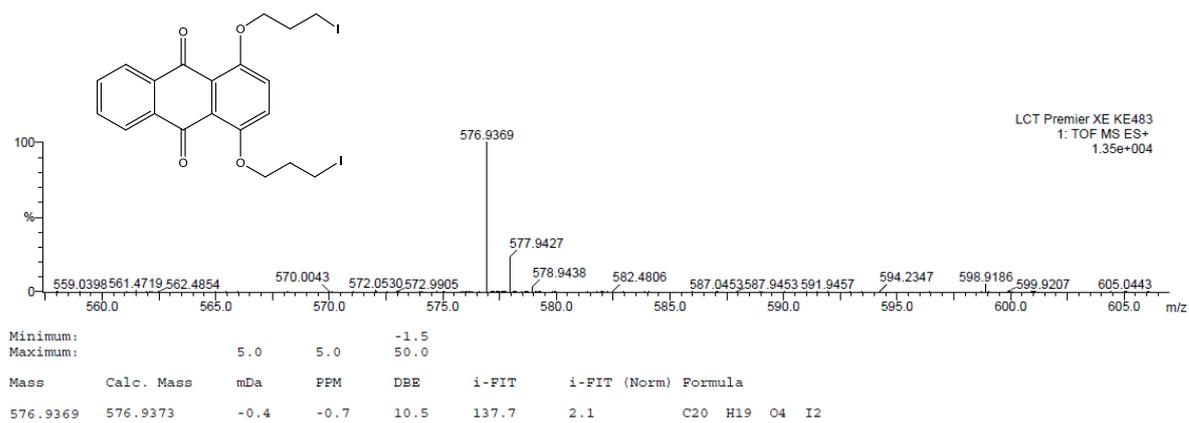


Figura 67. Espectro de massas ES+ de 12a.

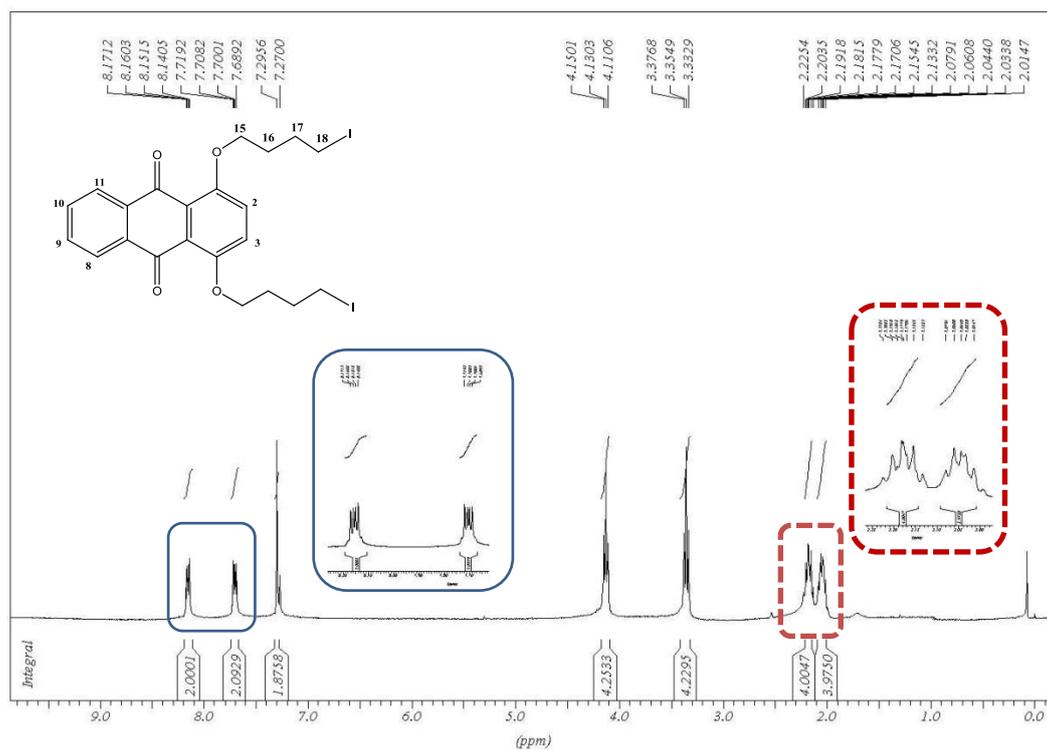


Figura 68. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de 12b.

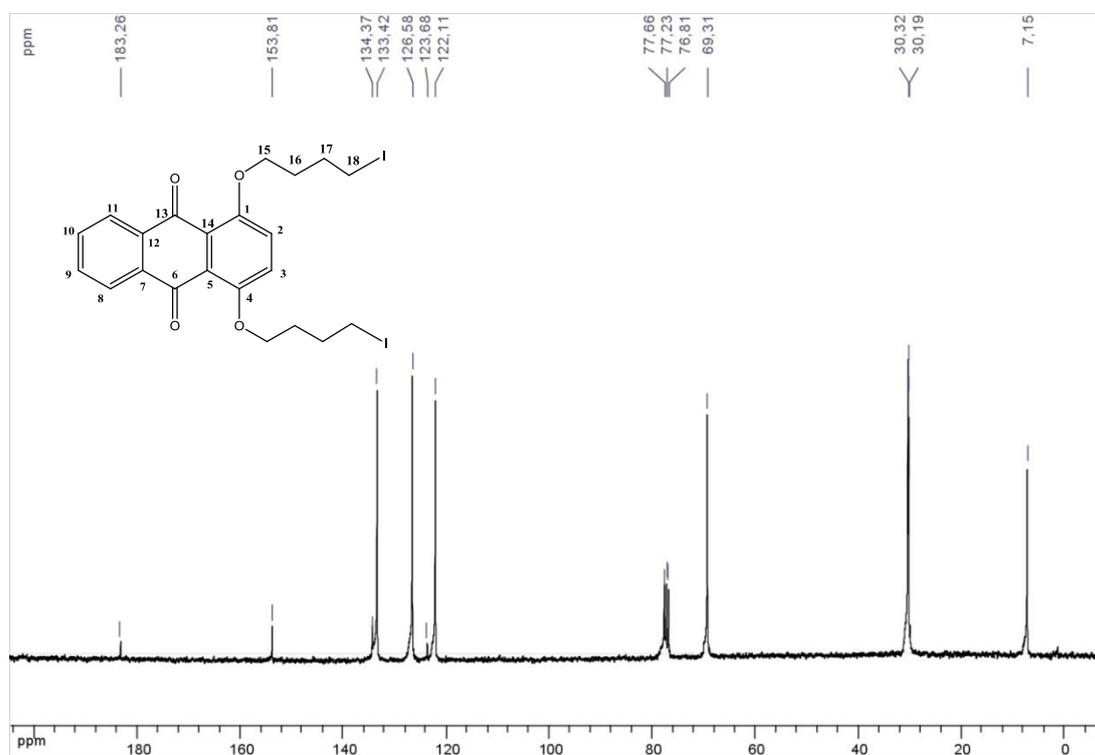


Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de 12b.

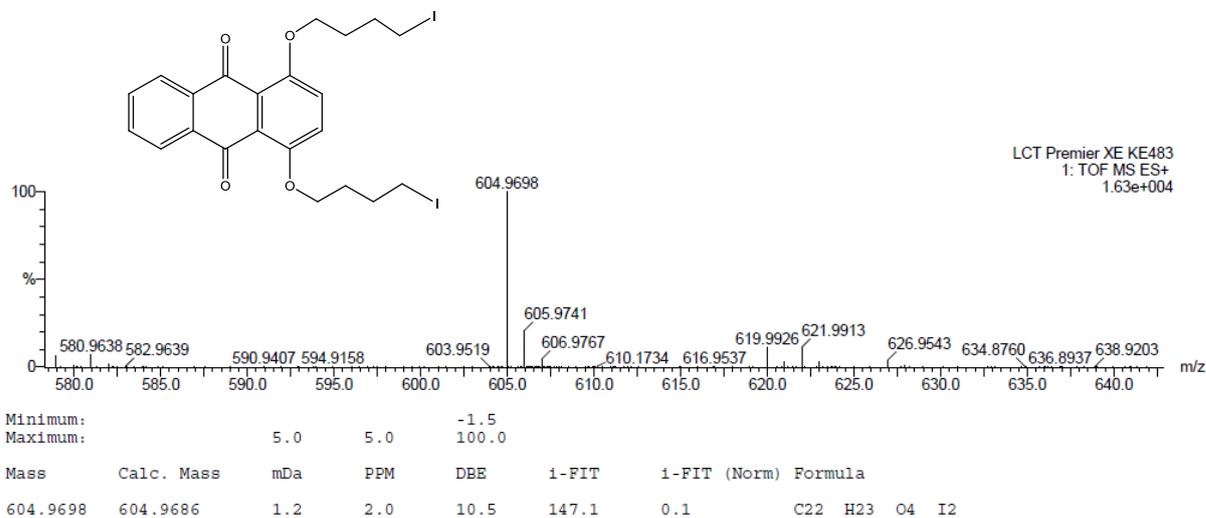


Figura 70. Espectro de massas ES+ de **12b**.

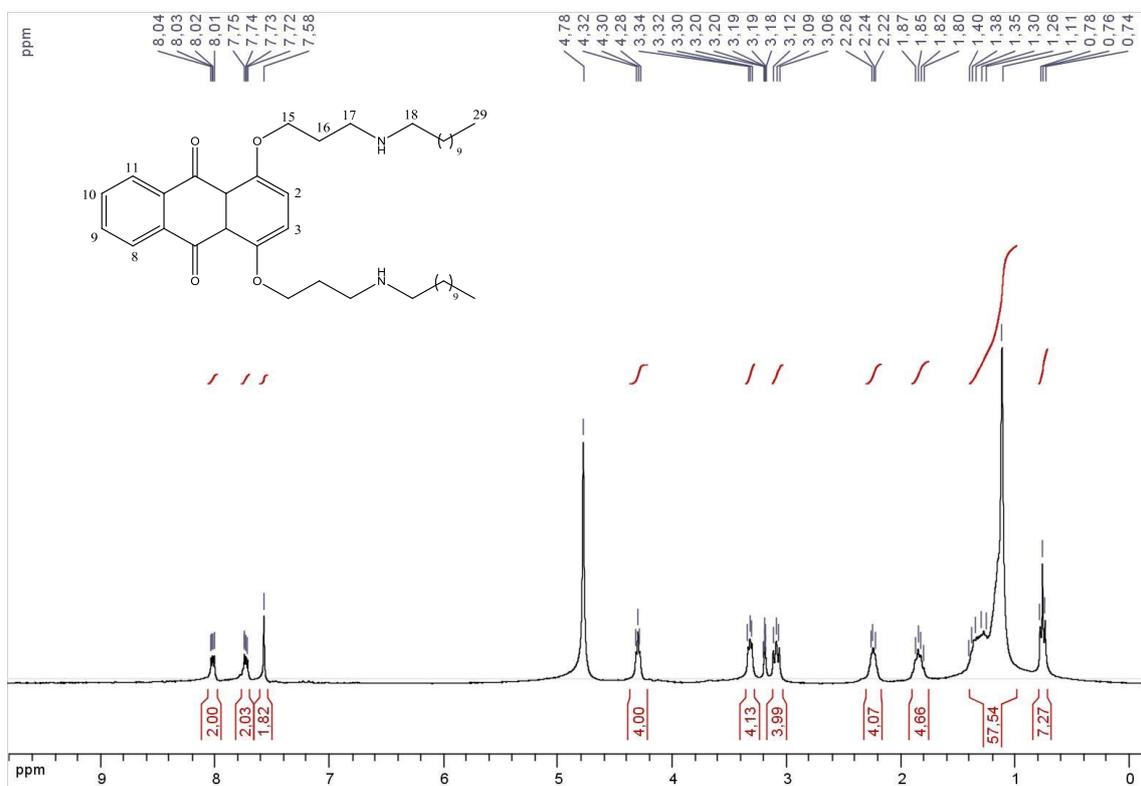


Figura 71. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de **13a**.

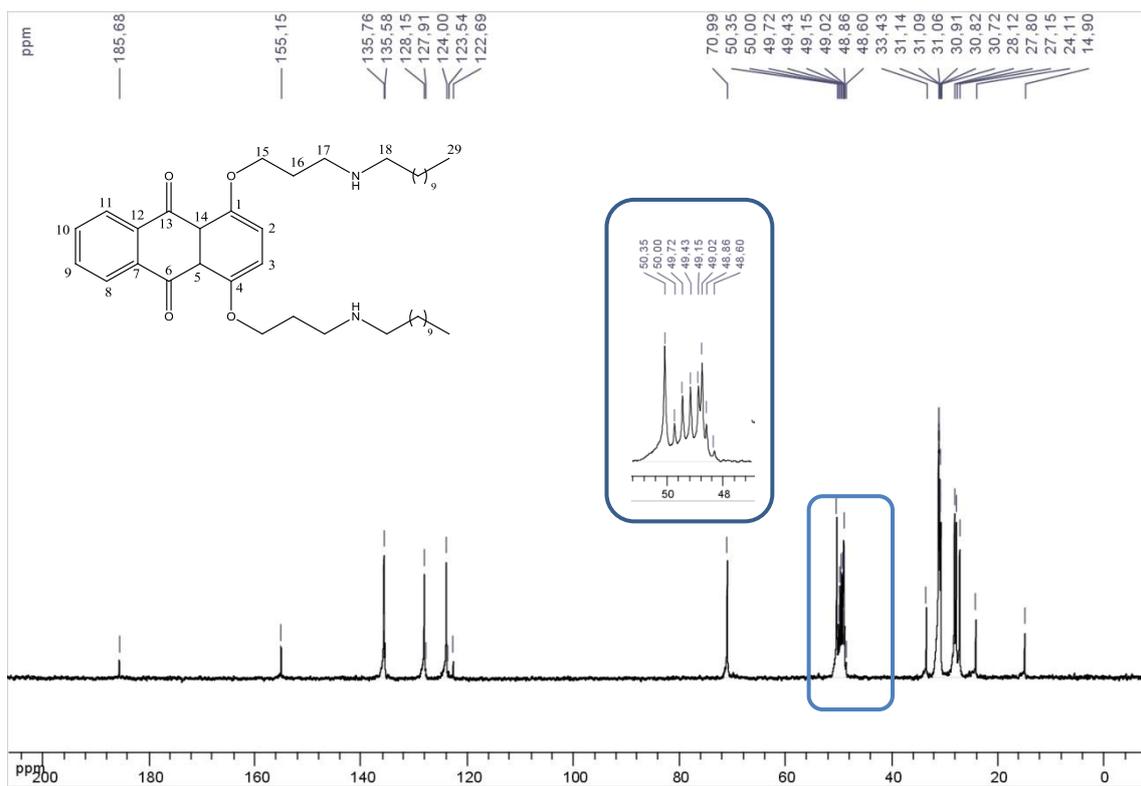


Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de 13a.

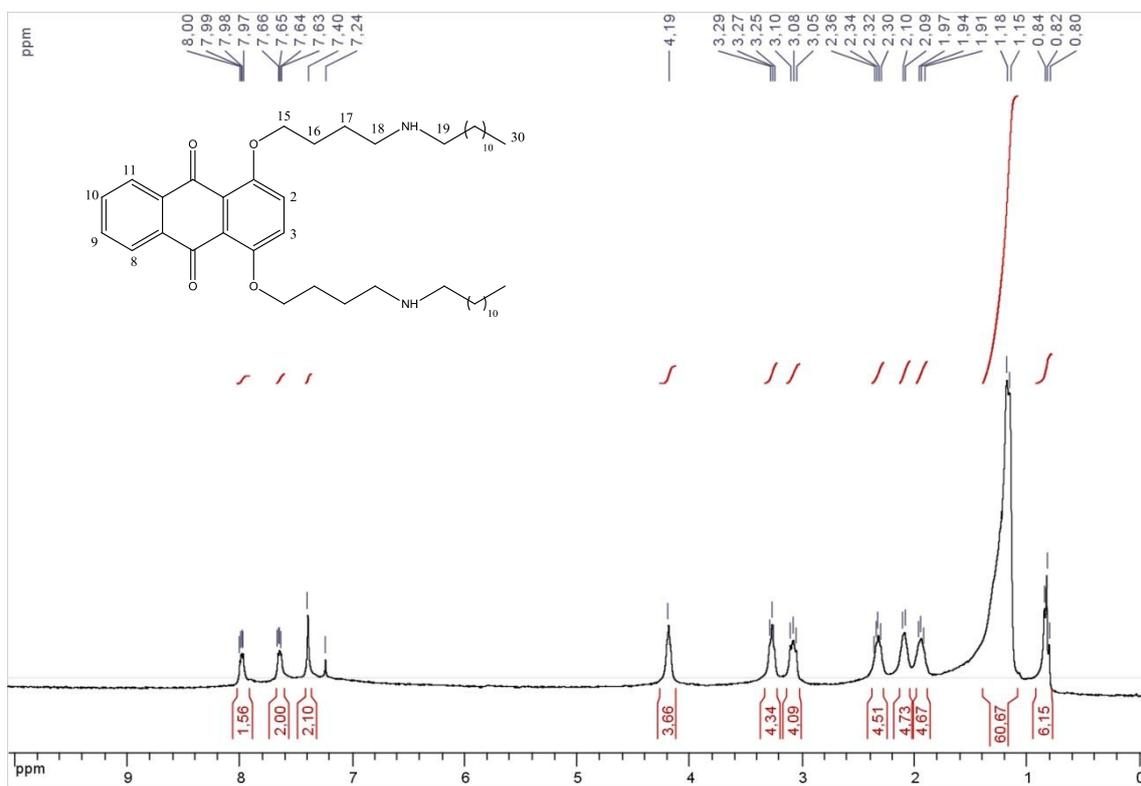


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 13b.

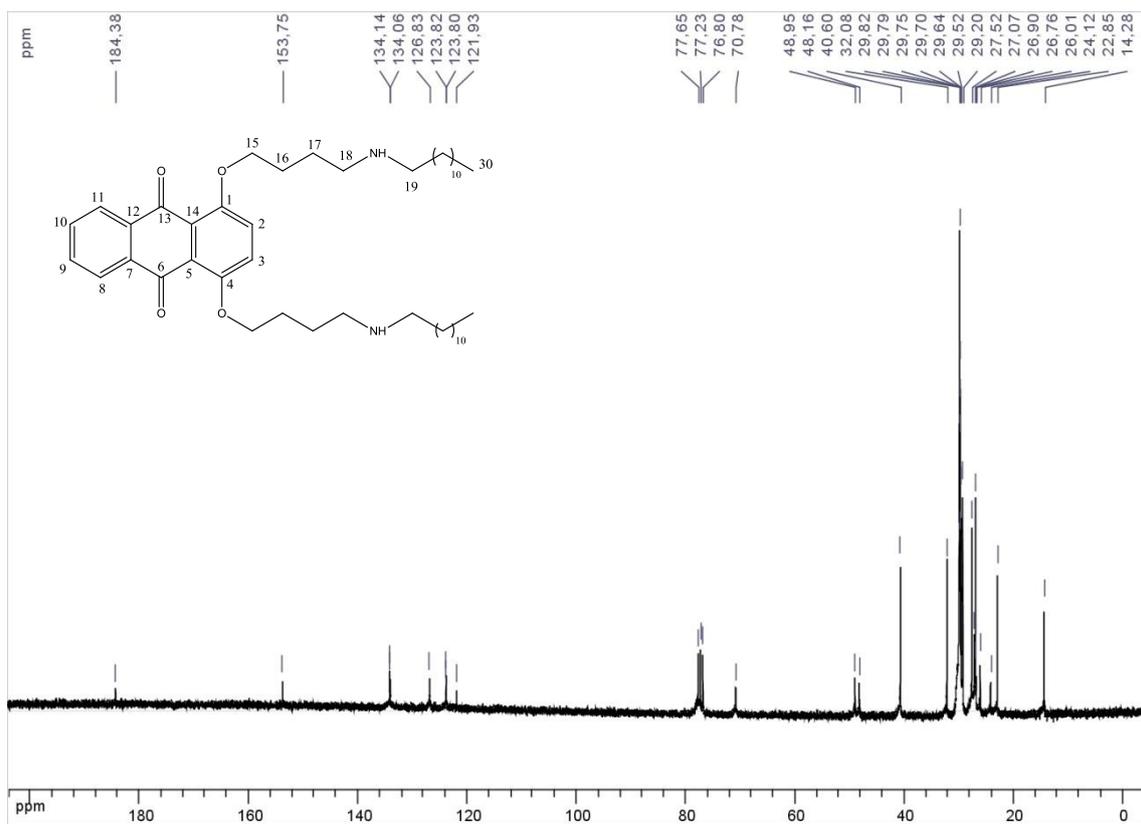


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **13b**.

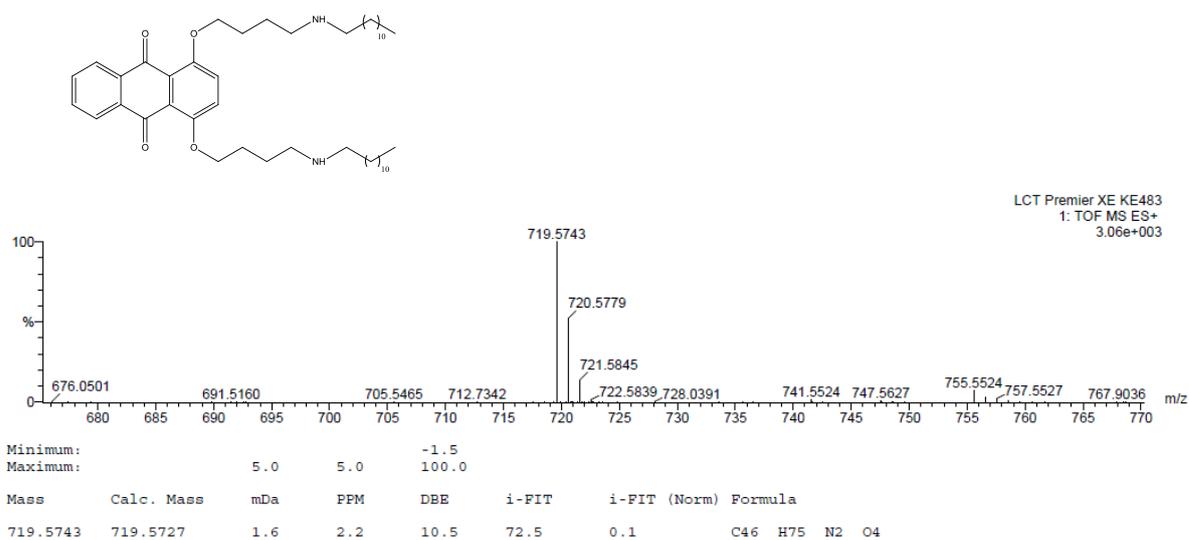


Figura 75. Espectro de massas ES+ de **13b**.

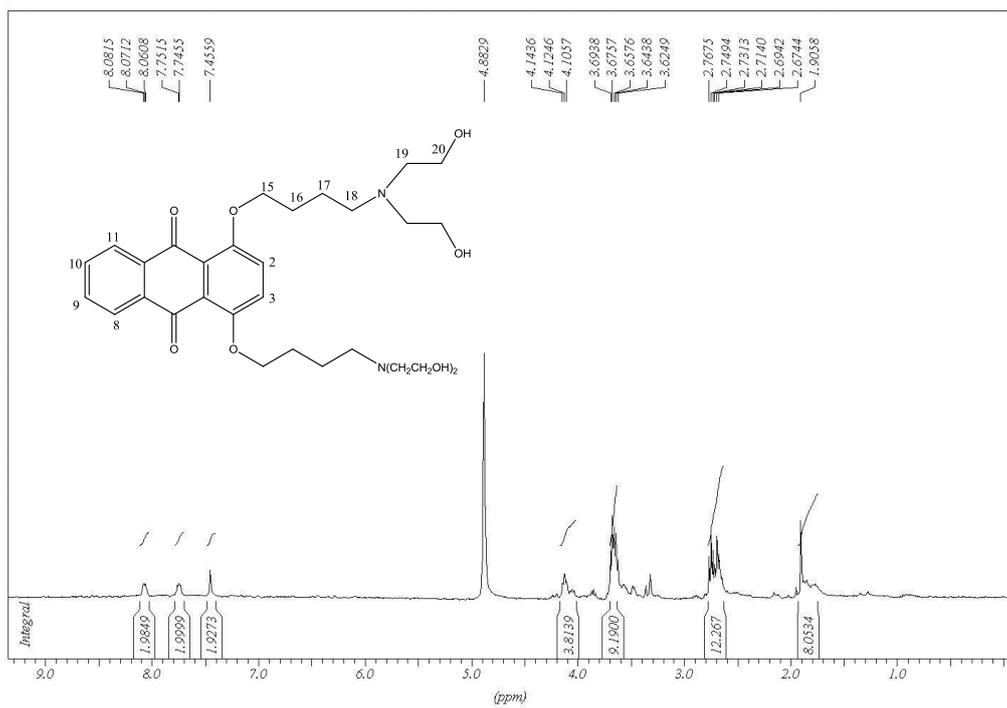


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de **13c**.

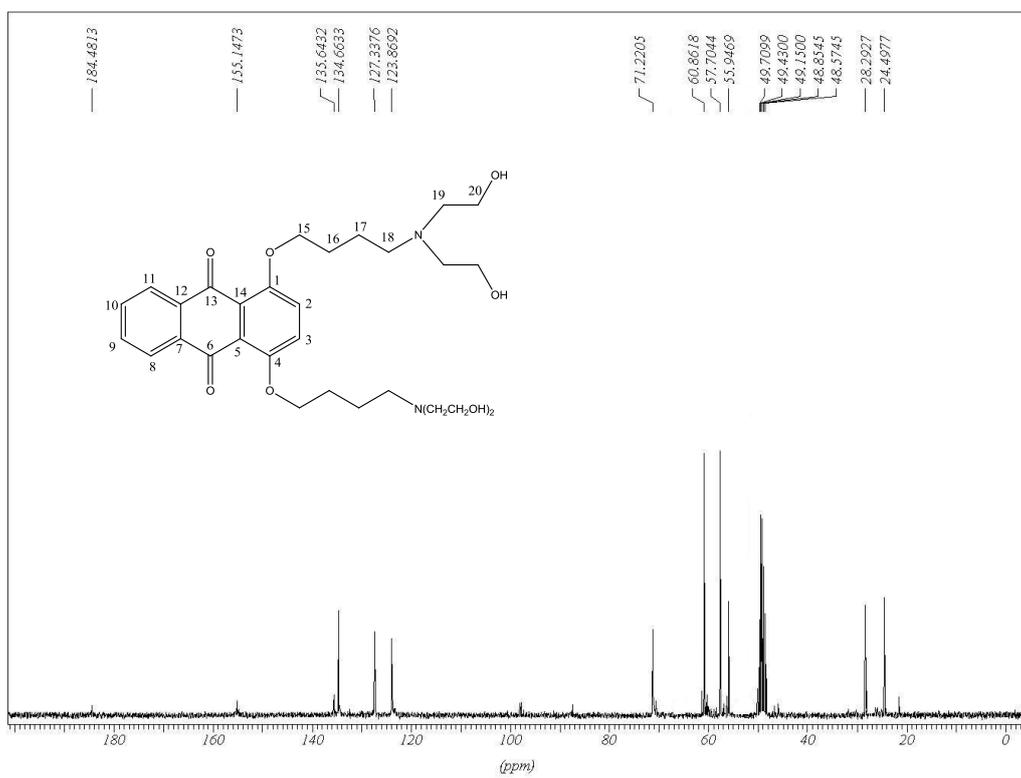


Figura 77. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de **13c**.

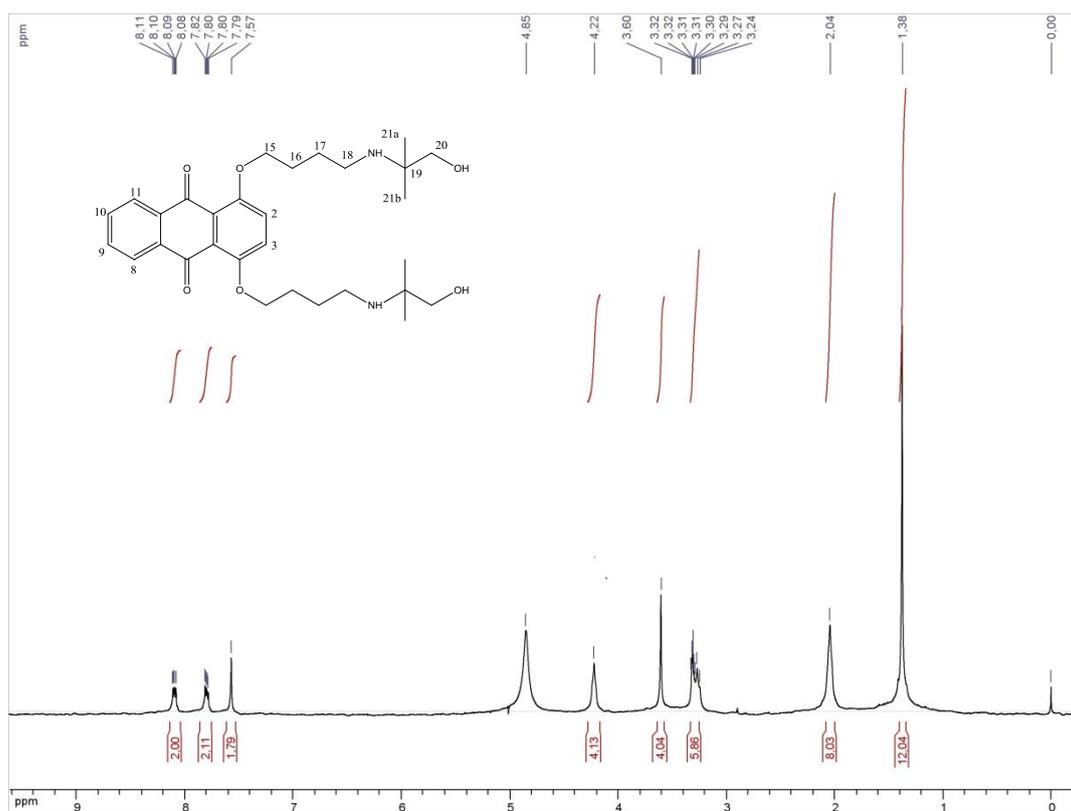


Figura 78. Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) de 13d.

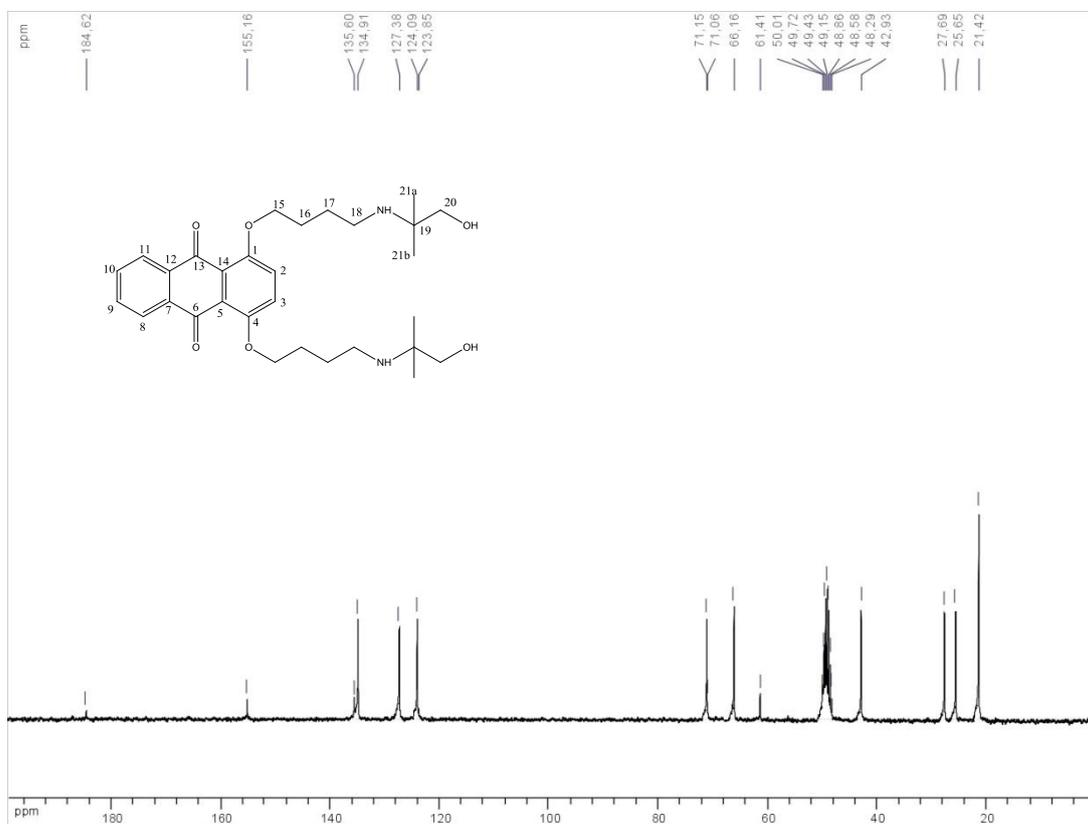


Figura 79. Espectro de RMN de ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) de 13d.

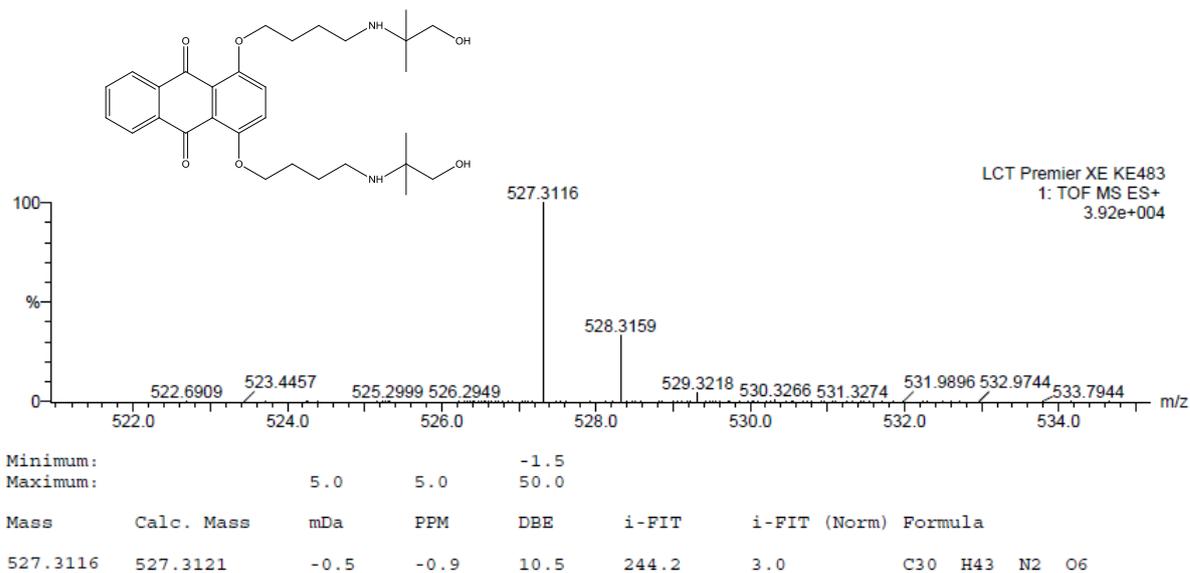


Figura 80. Espectro de massas ES+ de 13d.



Figura 81. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 13e.

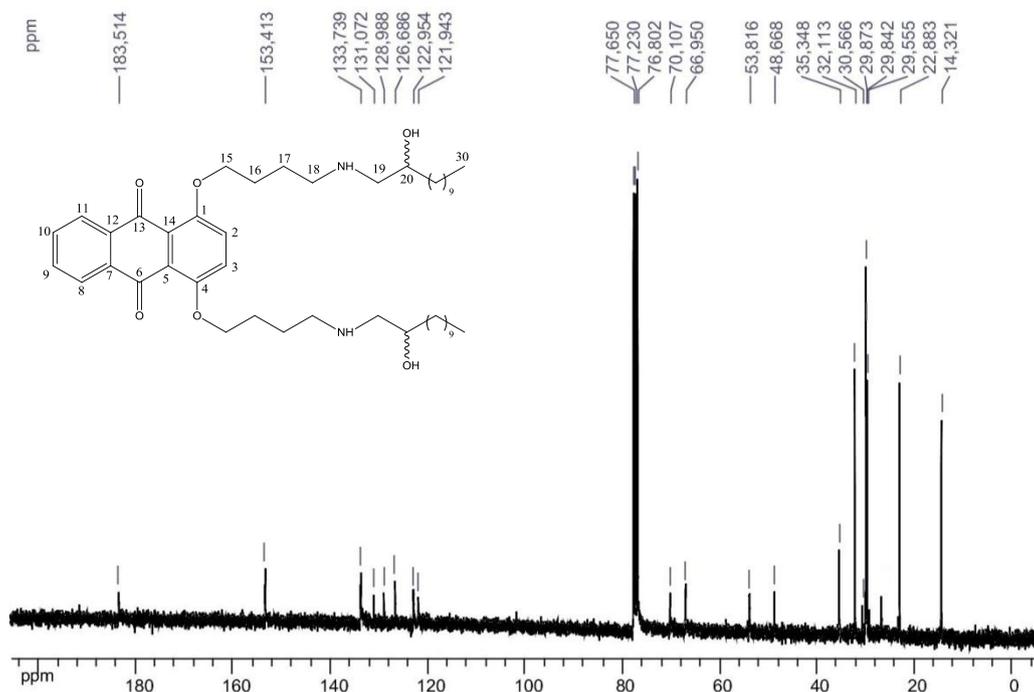


Figura 82. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **13e**.

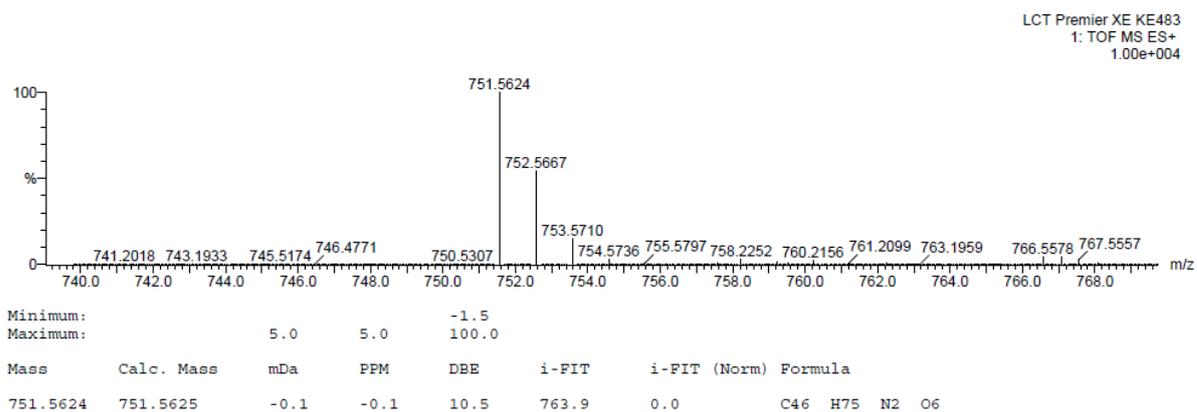


Figura 83. Espectro de massas ES+ de **13e**.

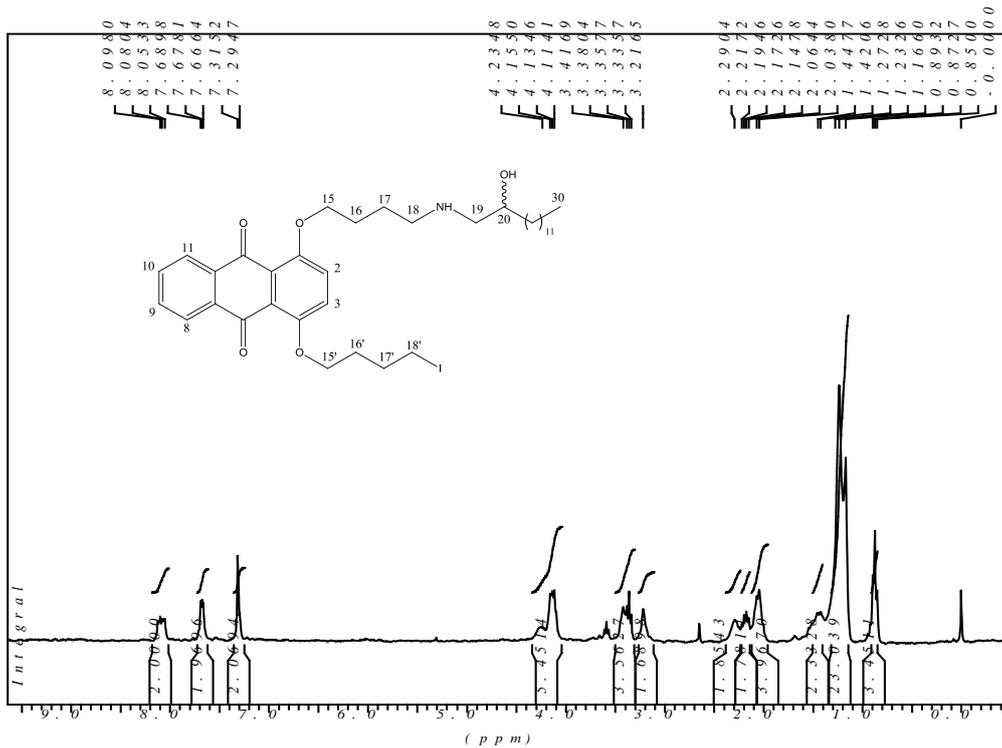


Figura 84. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de 13f.

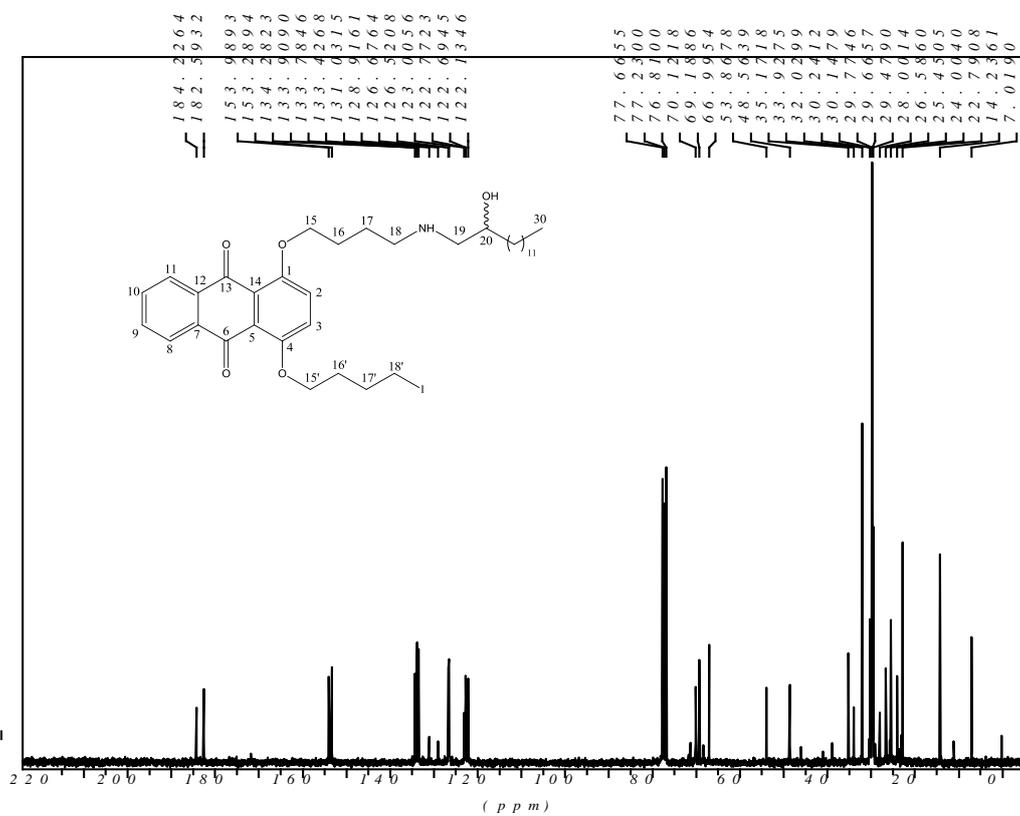


Figura 85. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de 13f.

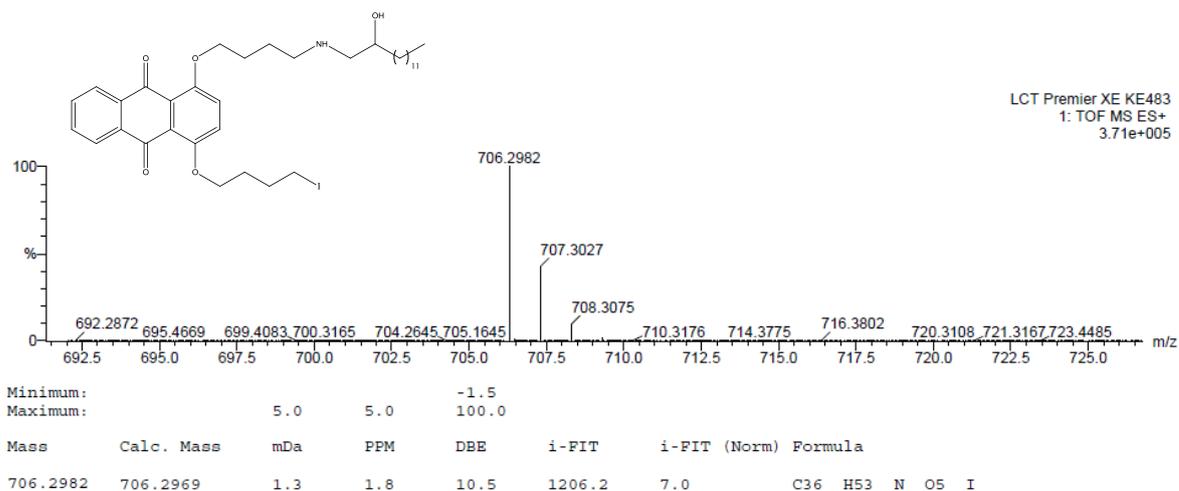


Figura 86. Espectro de massas ES+ de **13f**.

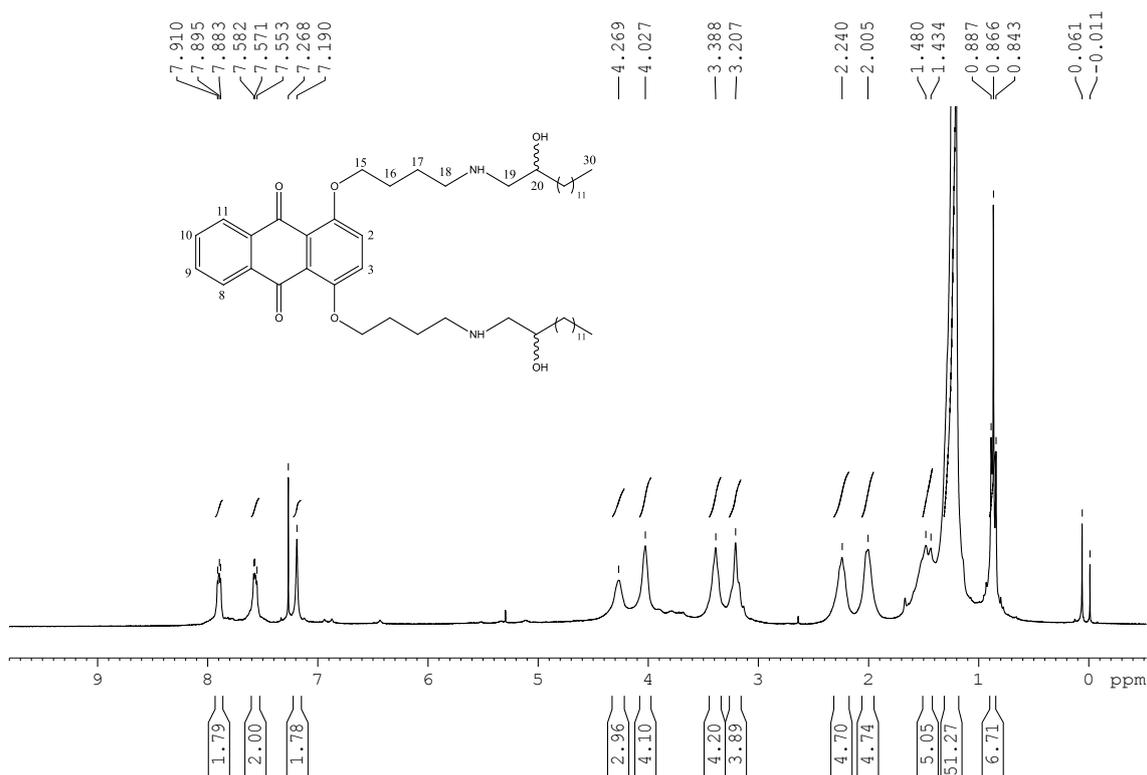


Figura 87. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **13g**.

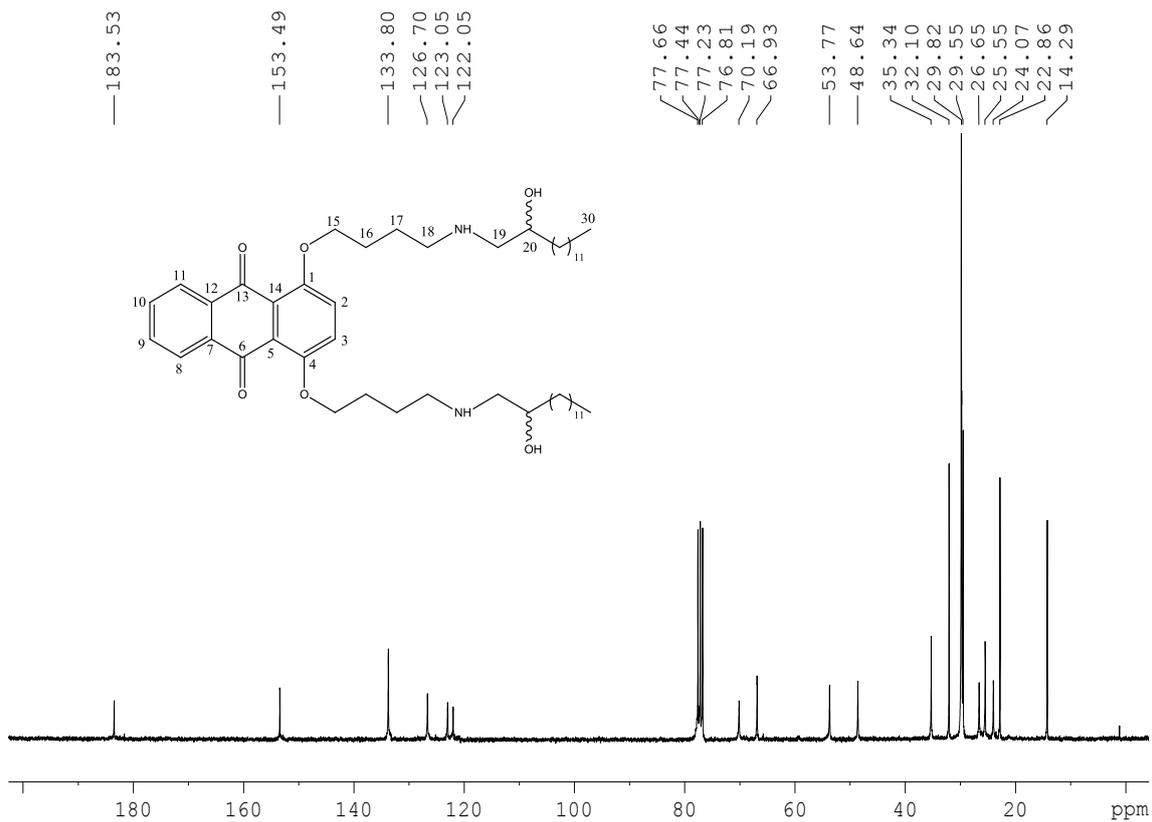


Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **13g**.

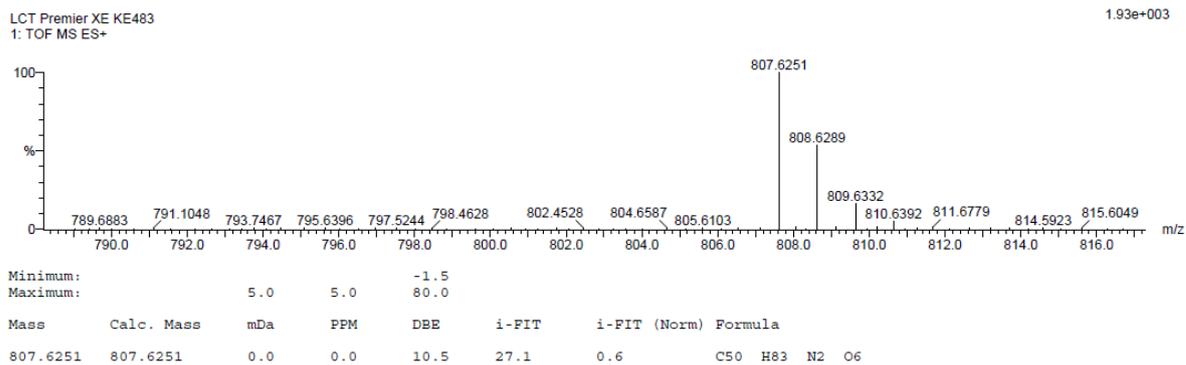


Figura 89. Espectro de massas ES+ de **13g**.

ANEXO 2: Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos 17a-g.



Figura 90. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **17a**.

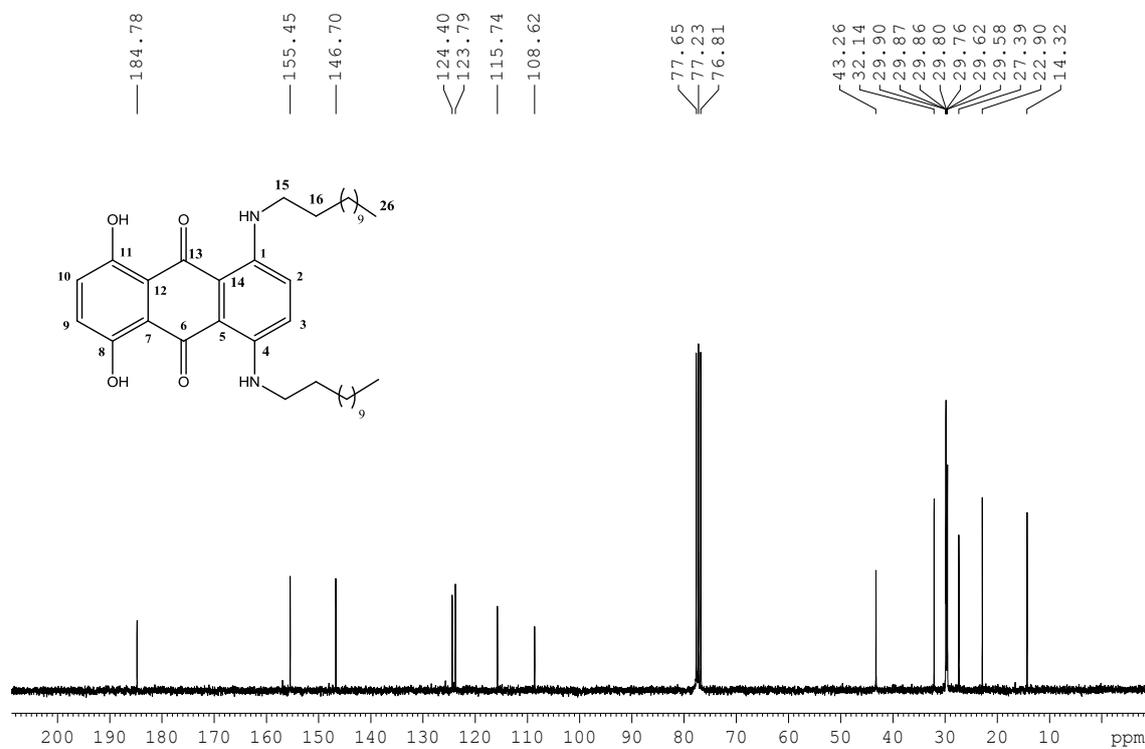


Figura 91. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **17a**.

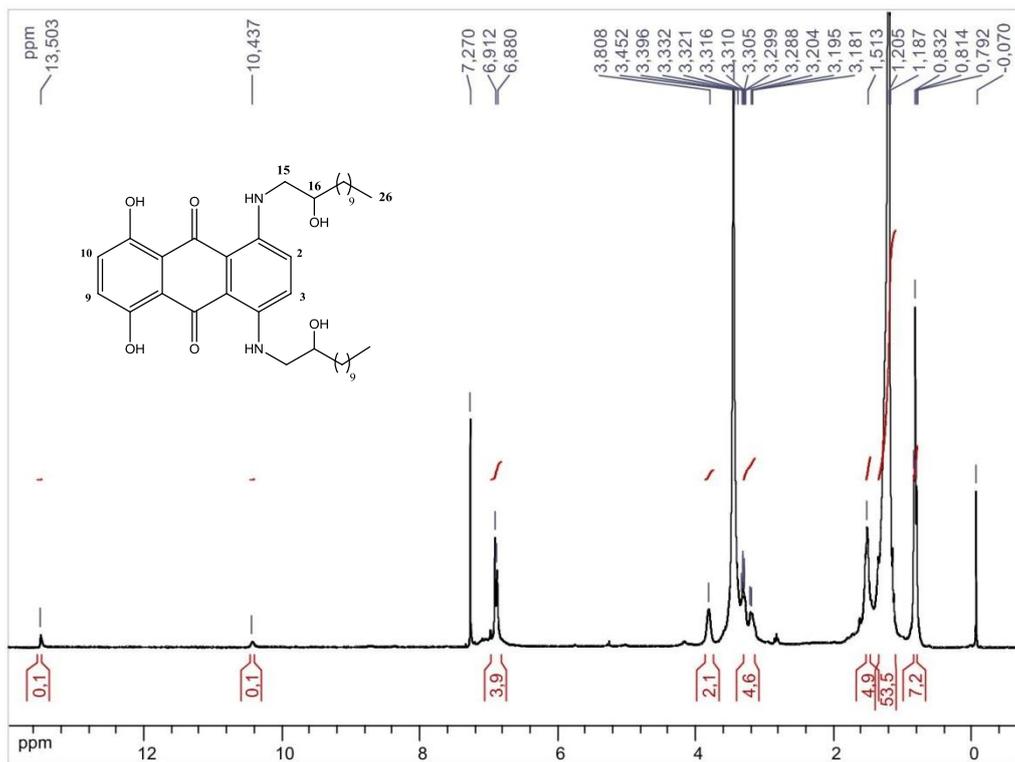


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) de **17b**.

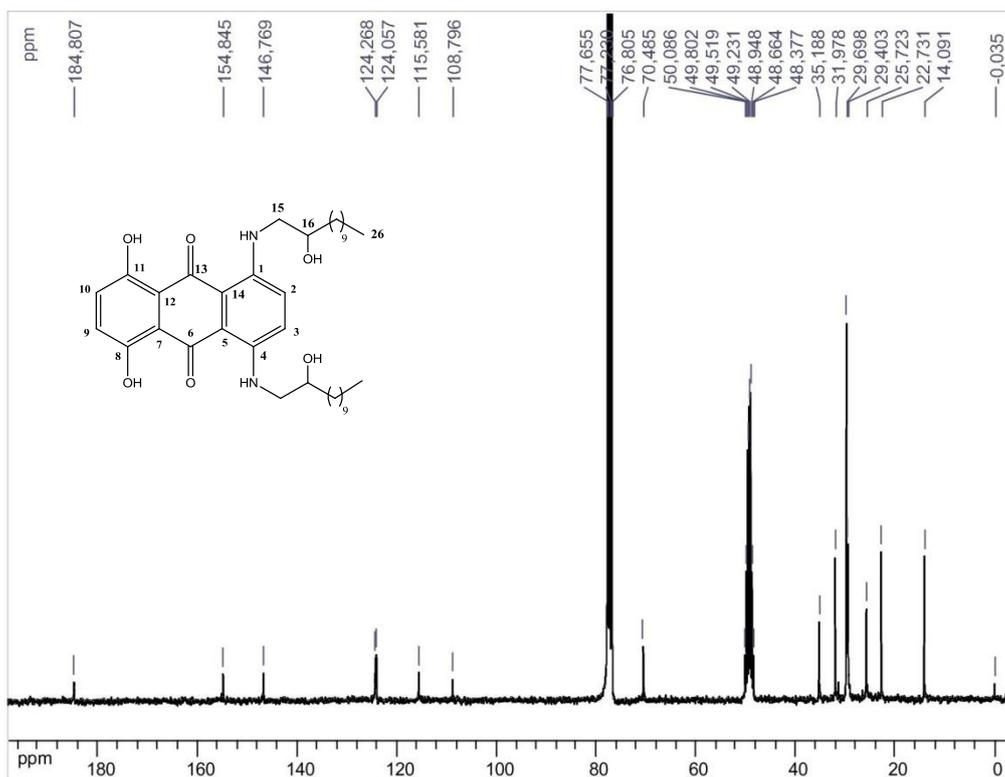


Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 75 MHz) de **17b**.

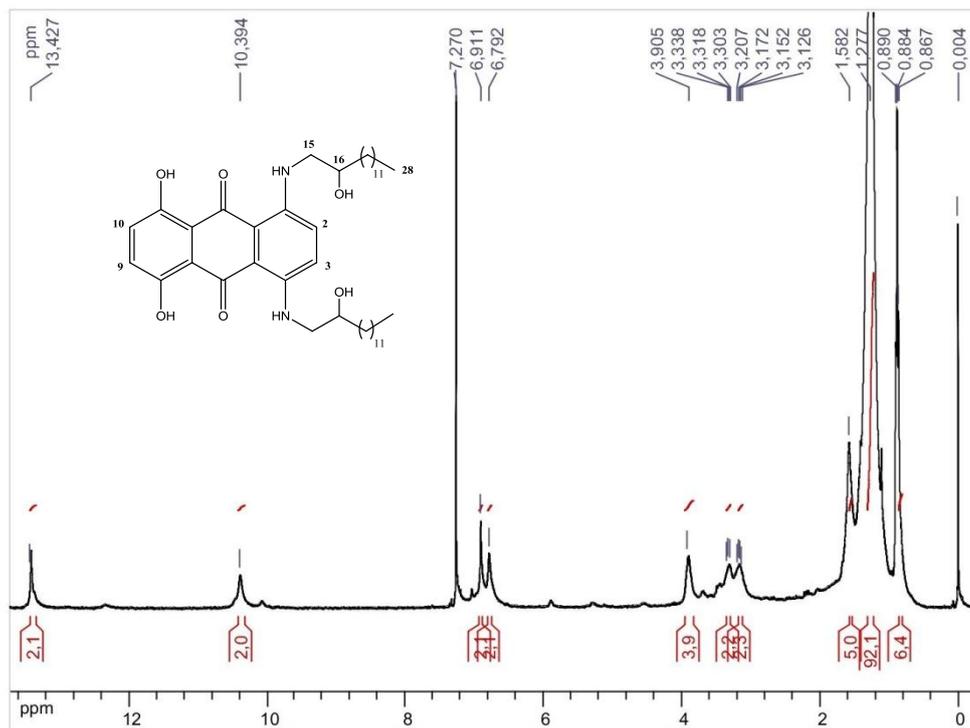


Figura 94. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **17c**.

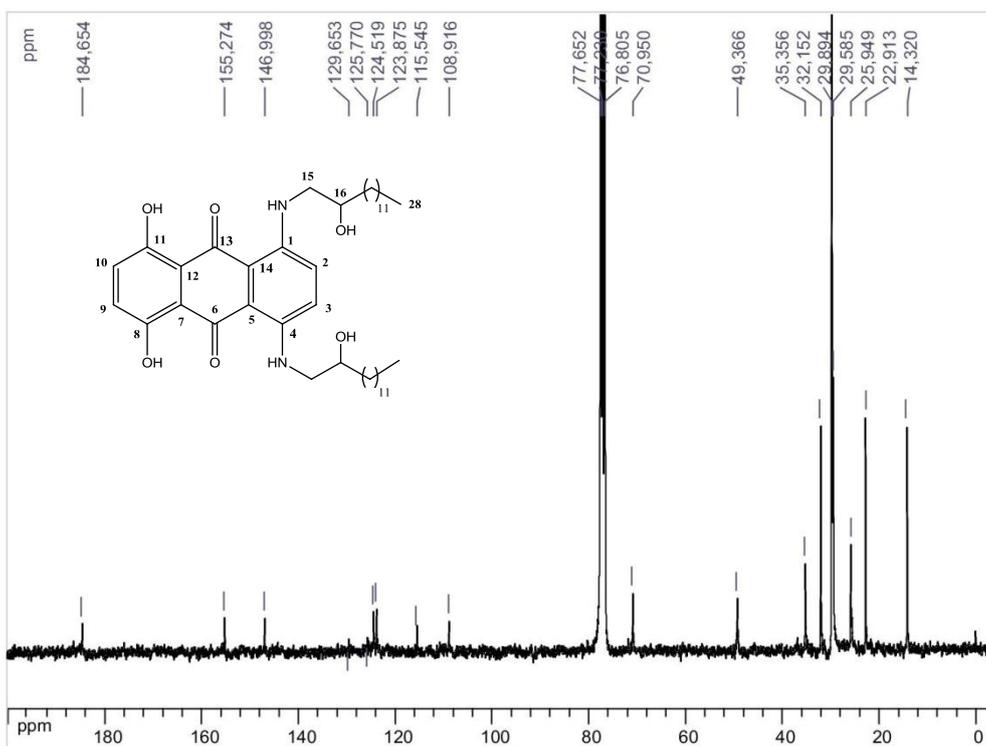


Figura 95. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **17c**.

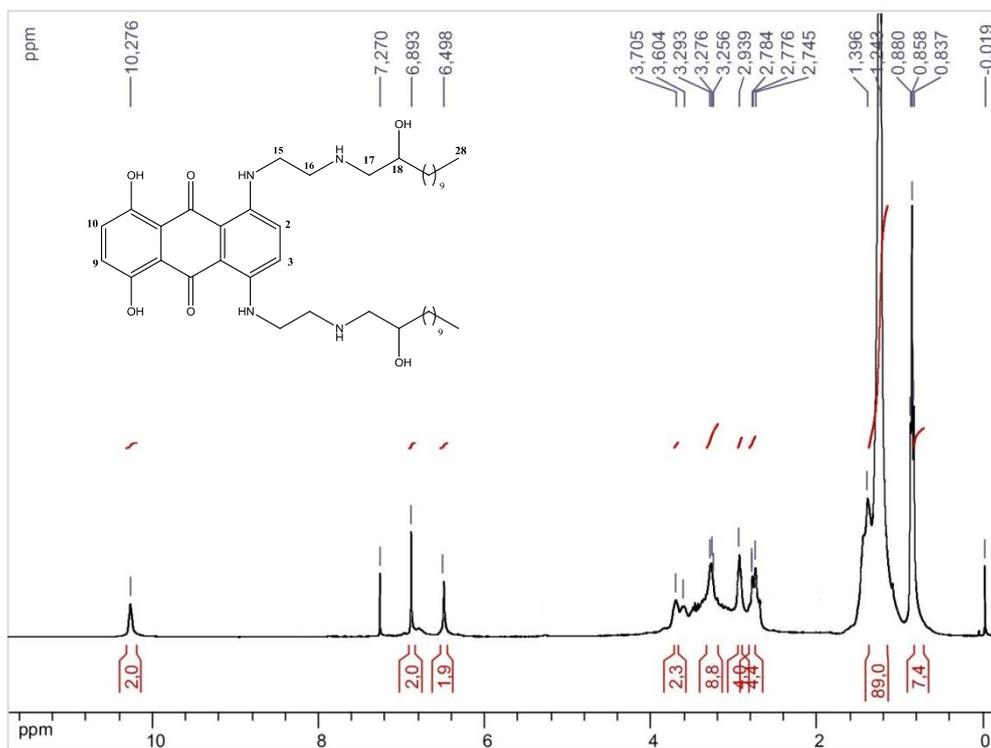


Figura 96. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **17d**.

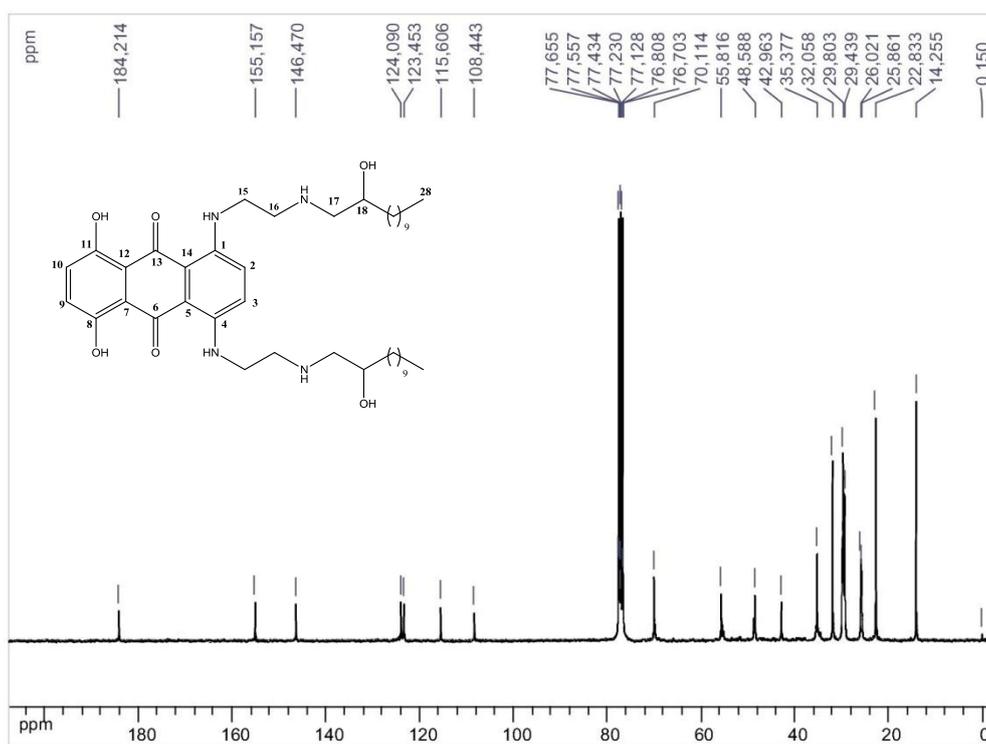


Figura 97. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **17d**.

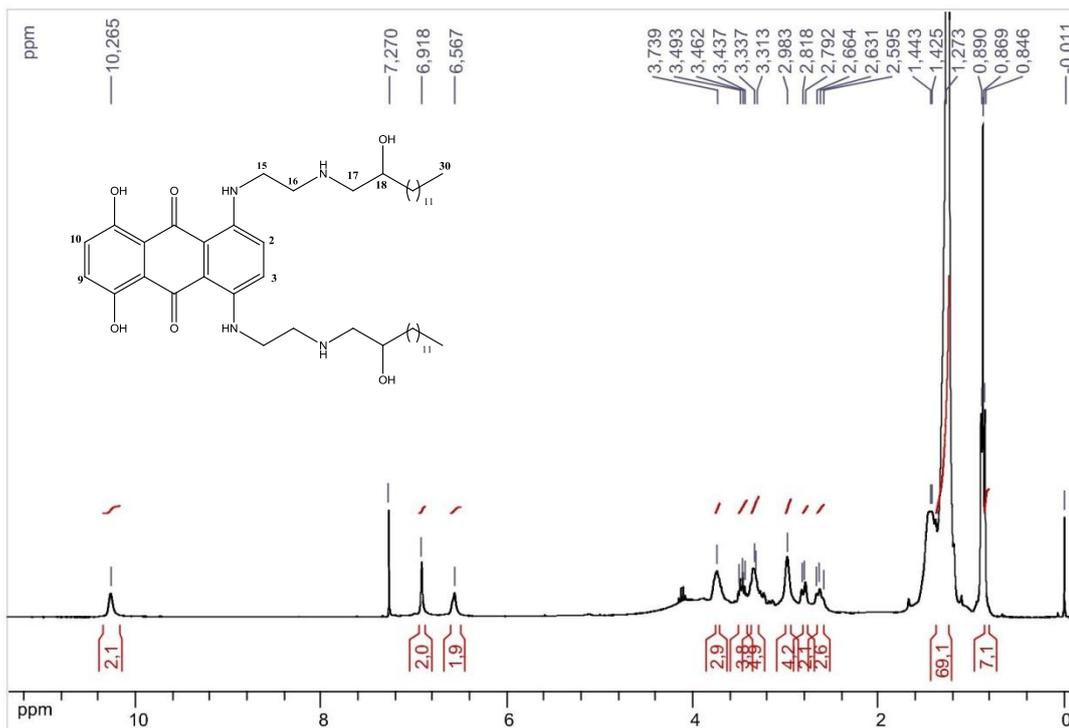


Figura 98. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de 17e.

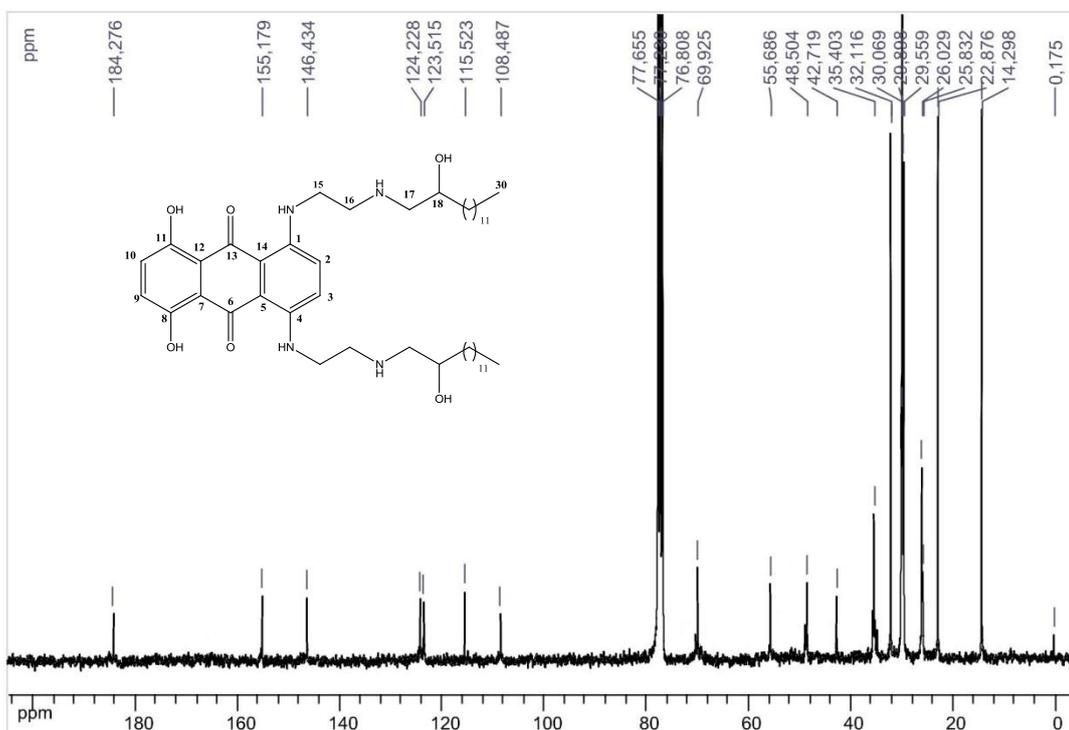


Figura 99. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de 17e.

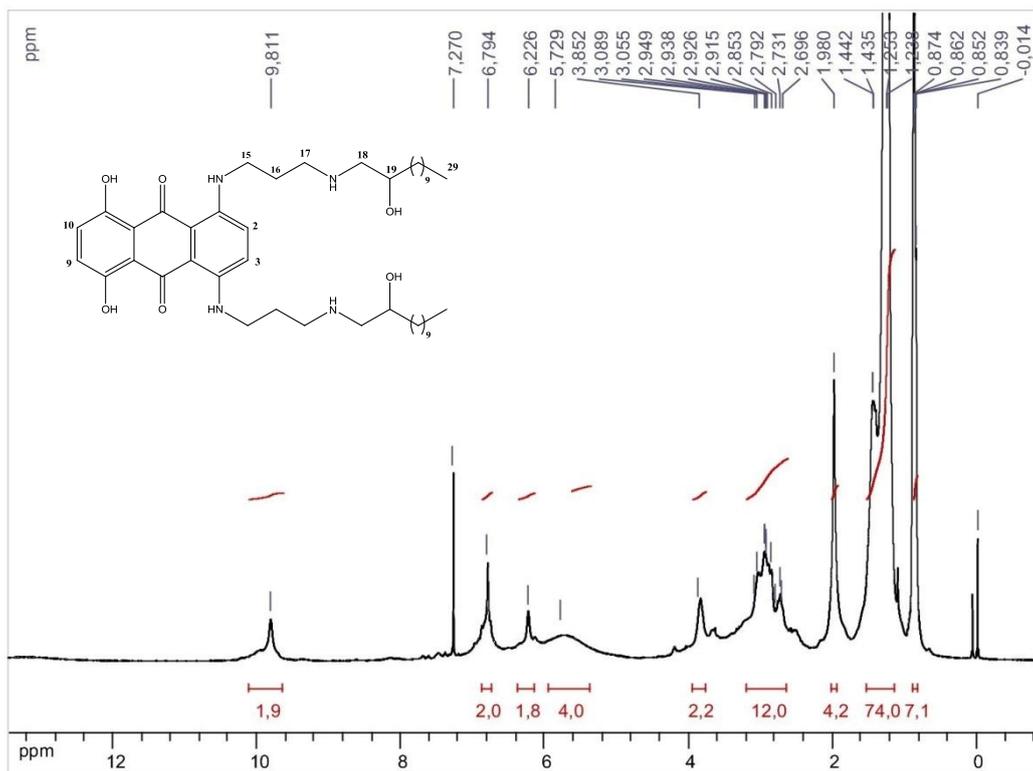


Figura 100. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **17f**.

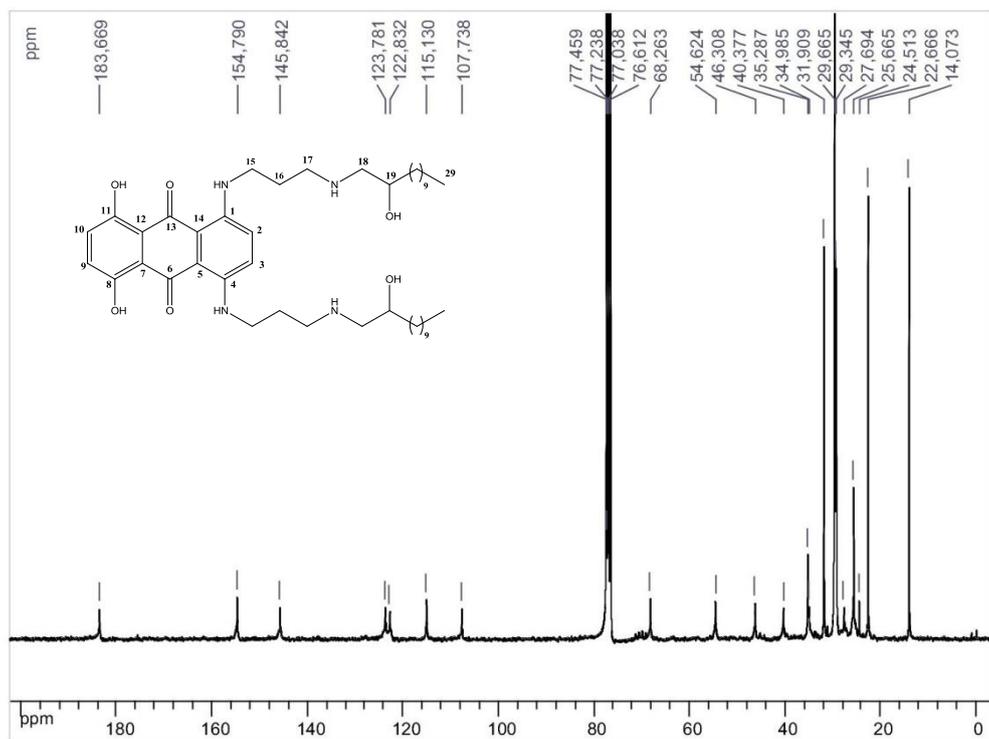


Figura 101. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **17f**.

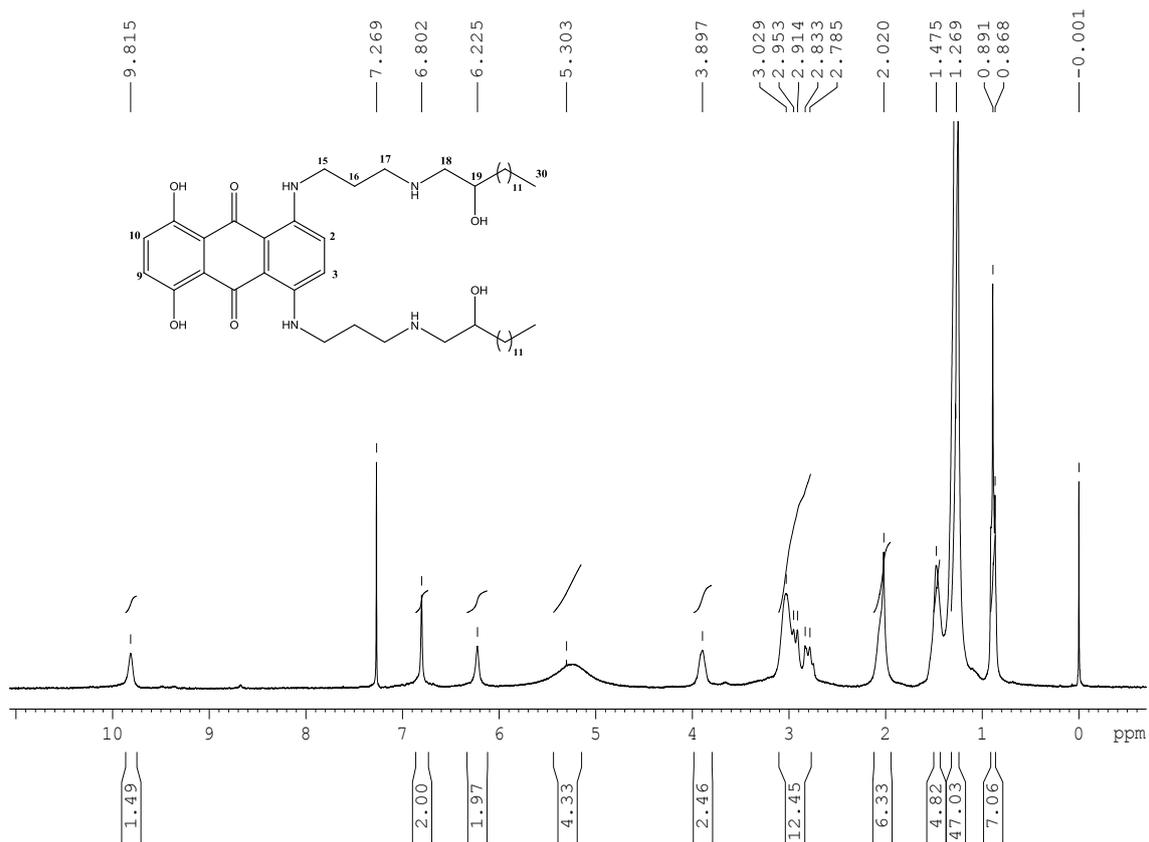


Figura 102. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **17g**.

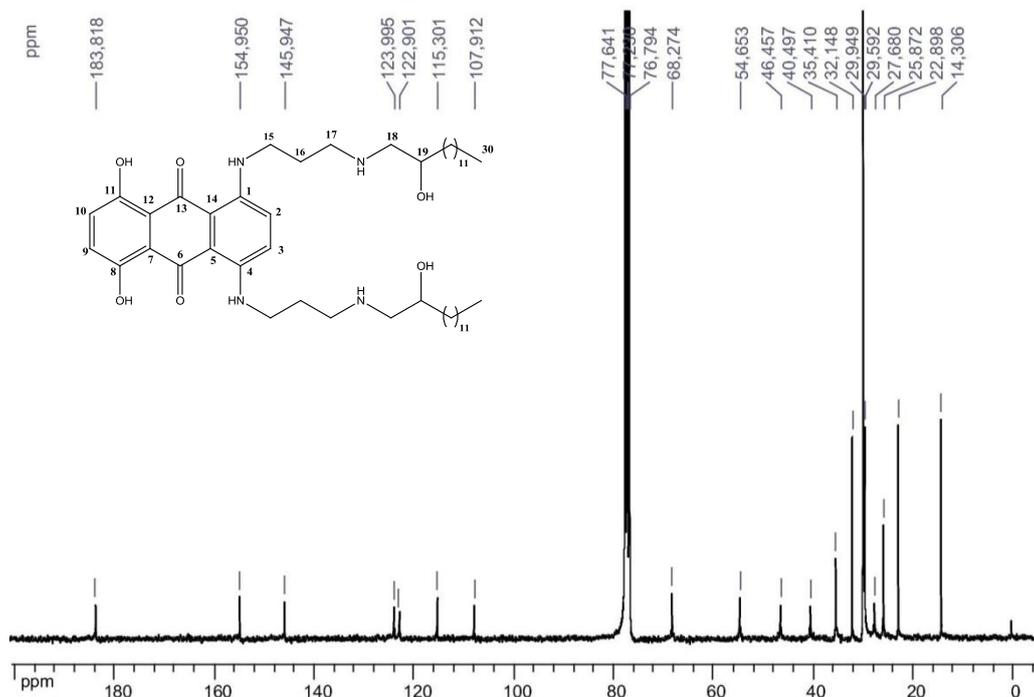


Figura 103. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **17g**.

ANEXO 3: Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e massas dos compostos 18 e 19a-f.

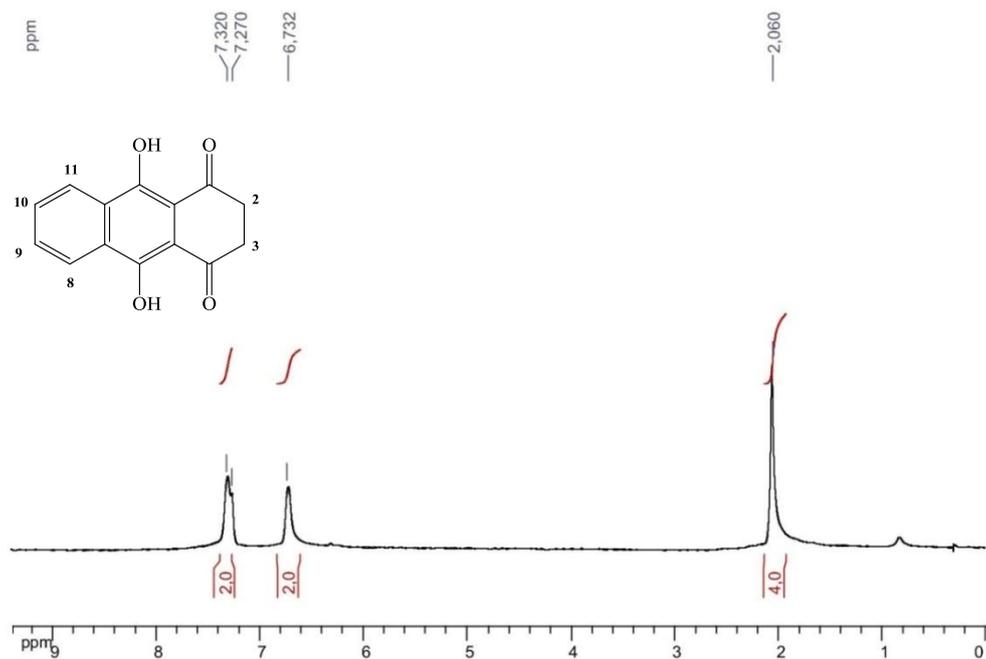


Figura 104. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **18**.

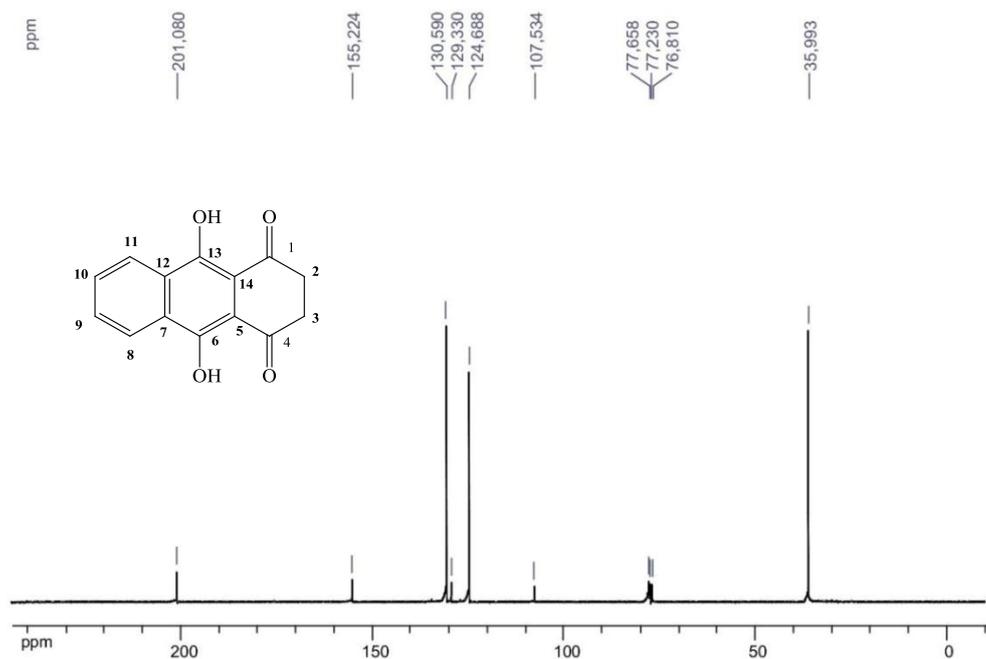


Figura 105. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **18**.

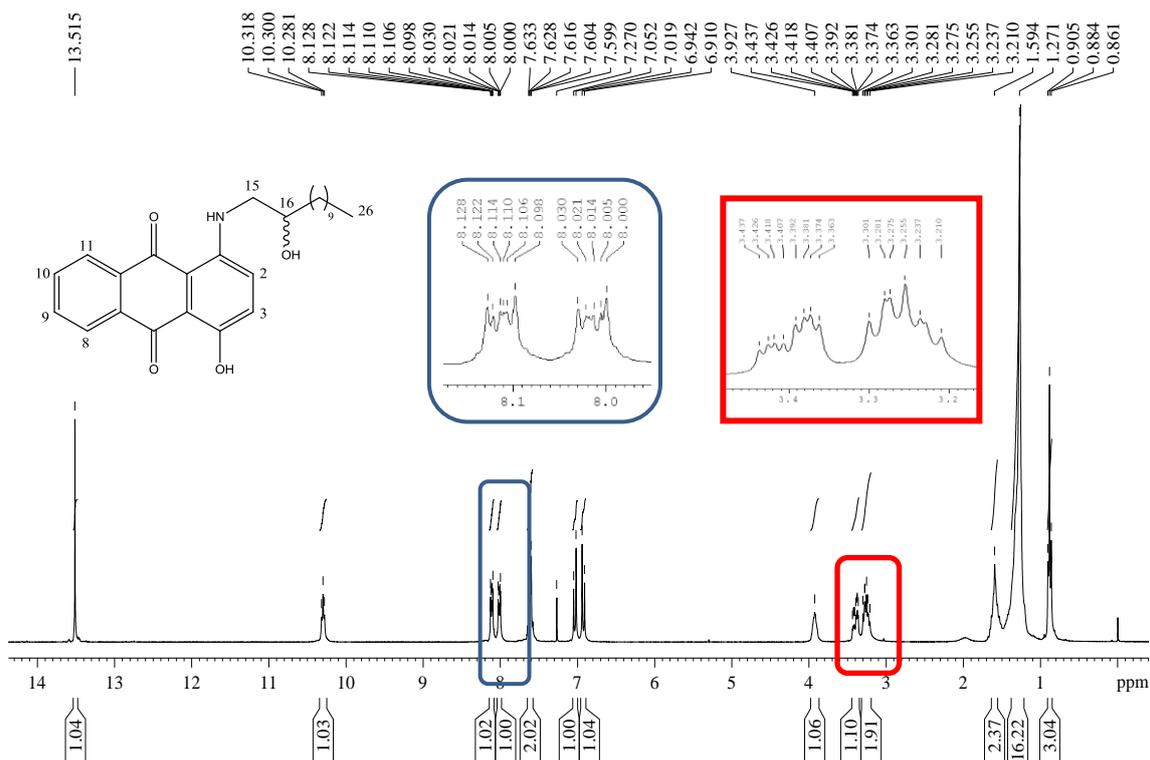


Figura 106. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **19a**.

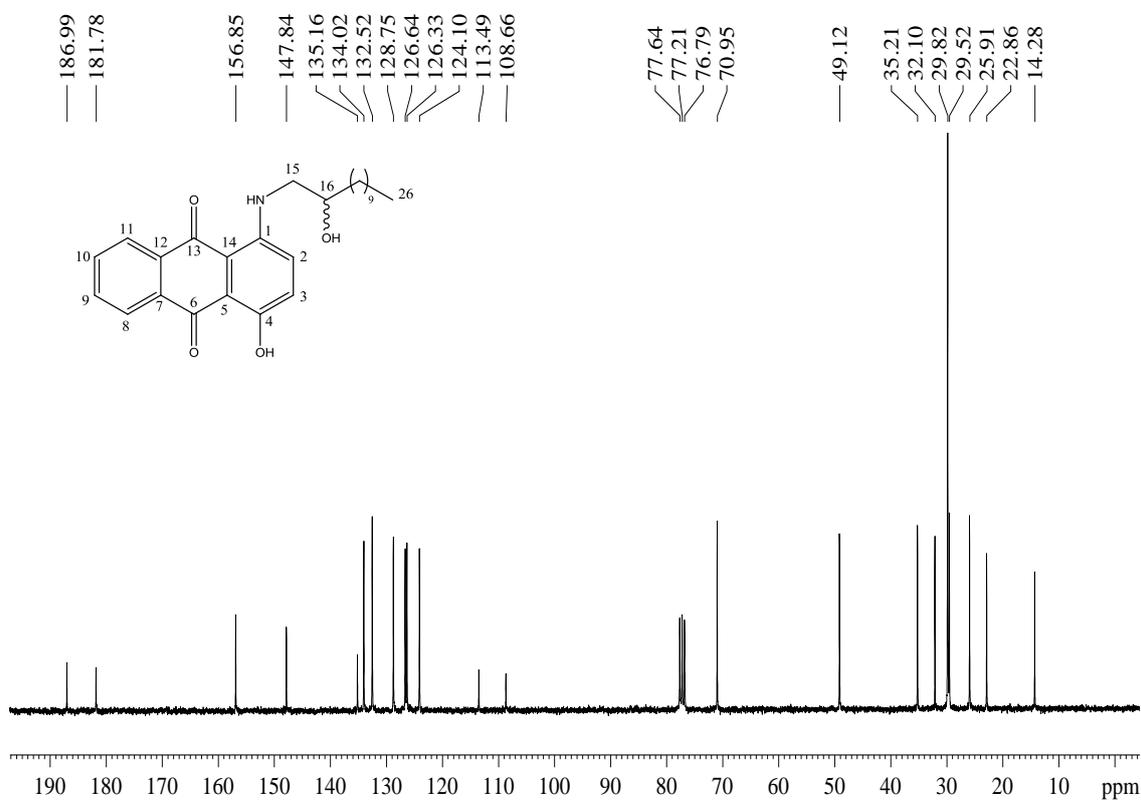


Figura 107. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **19a**.

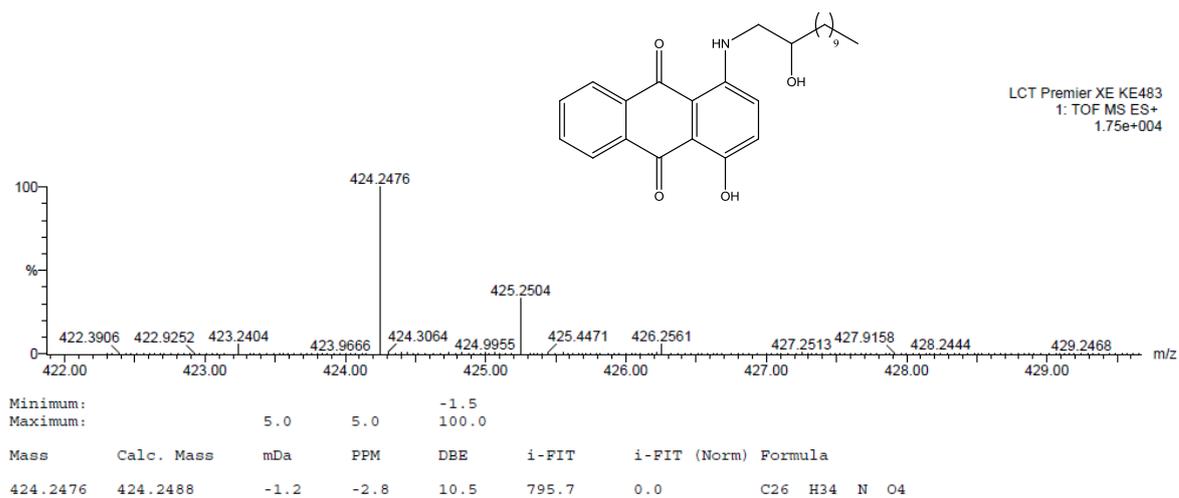


Figura 108. Espectro de massas ES+ de **19a**.

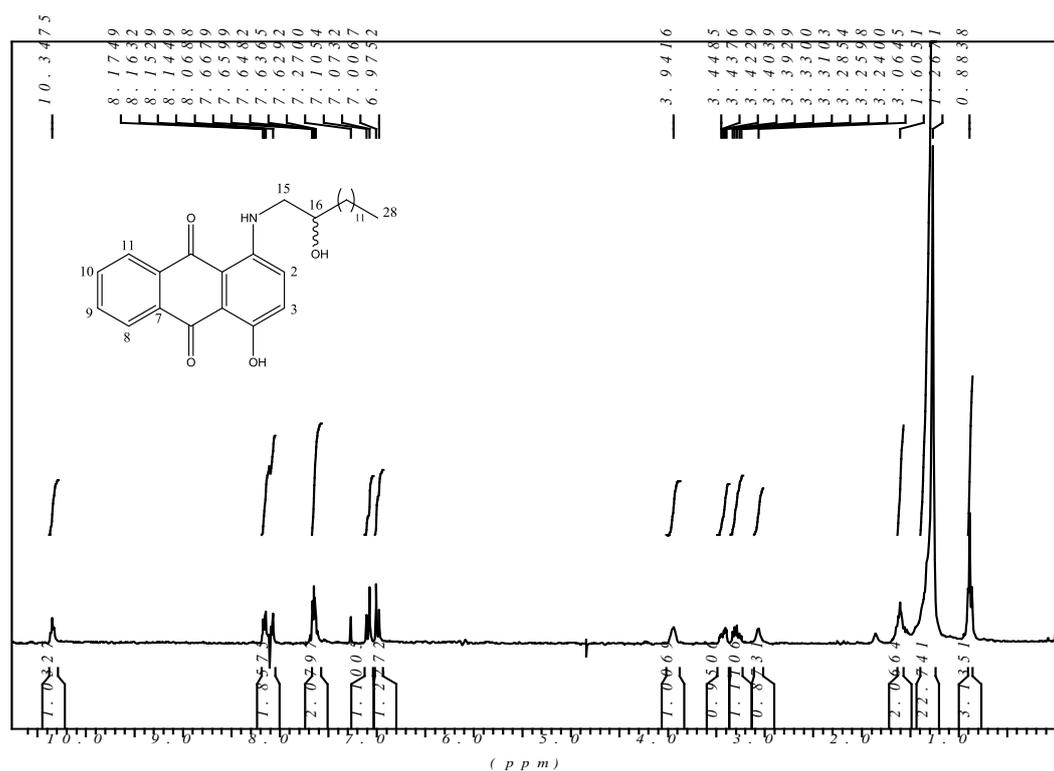


Figura 109. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **19b**.

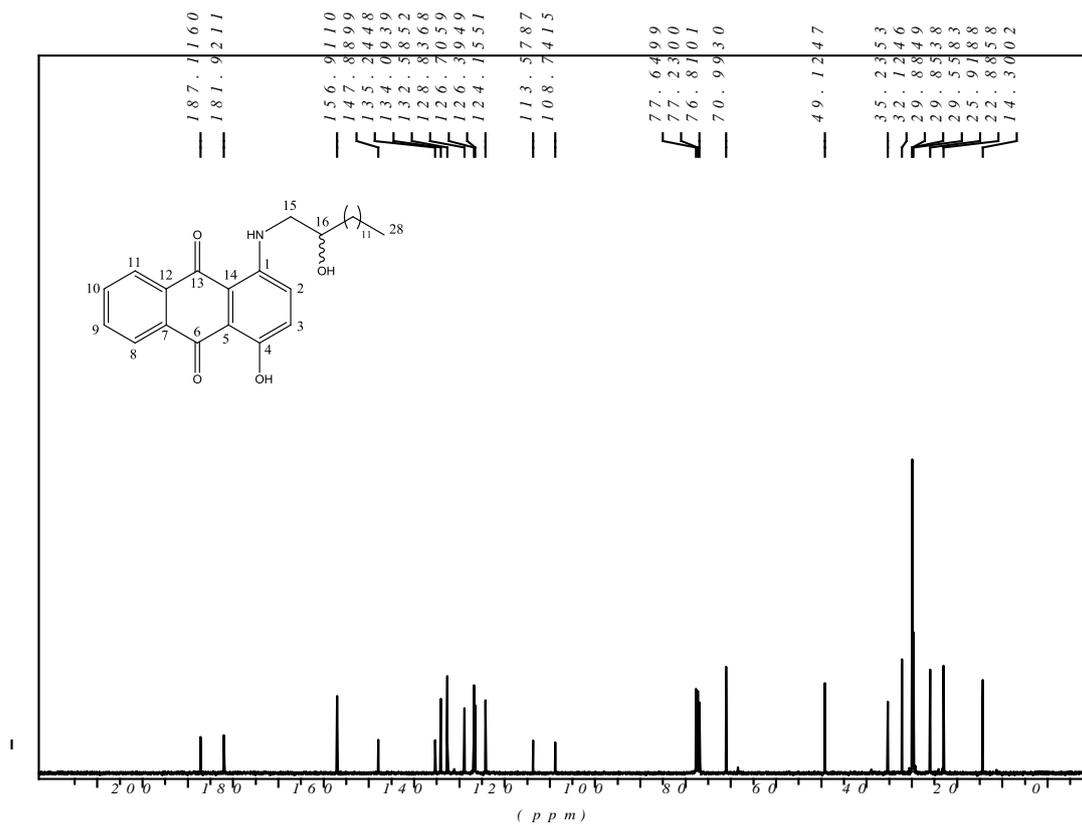


Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **19b**.

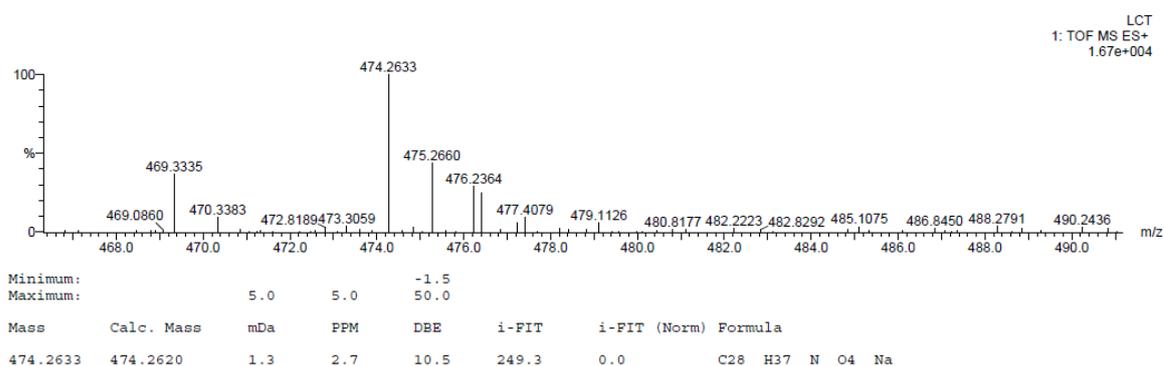


Figura 111. Espectro de massas ES+ de **19b**.

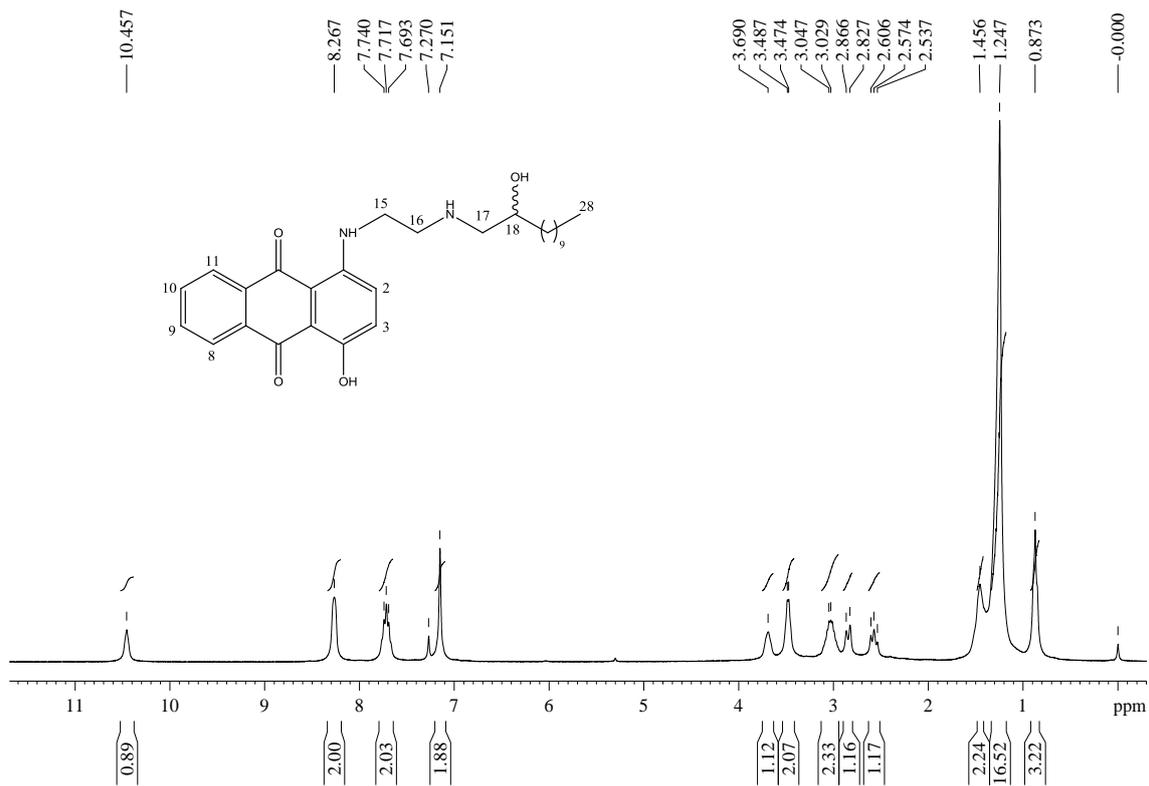


Figura 112. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **19c**.

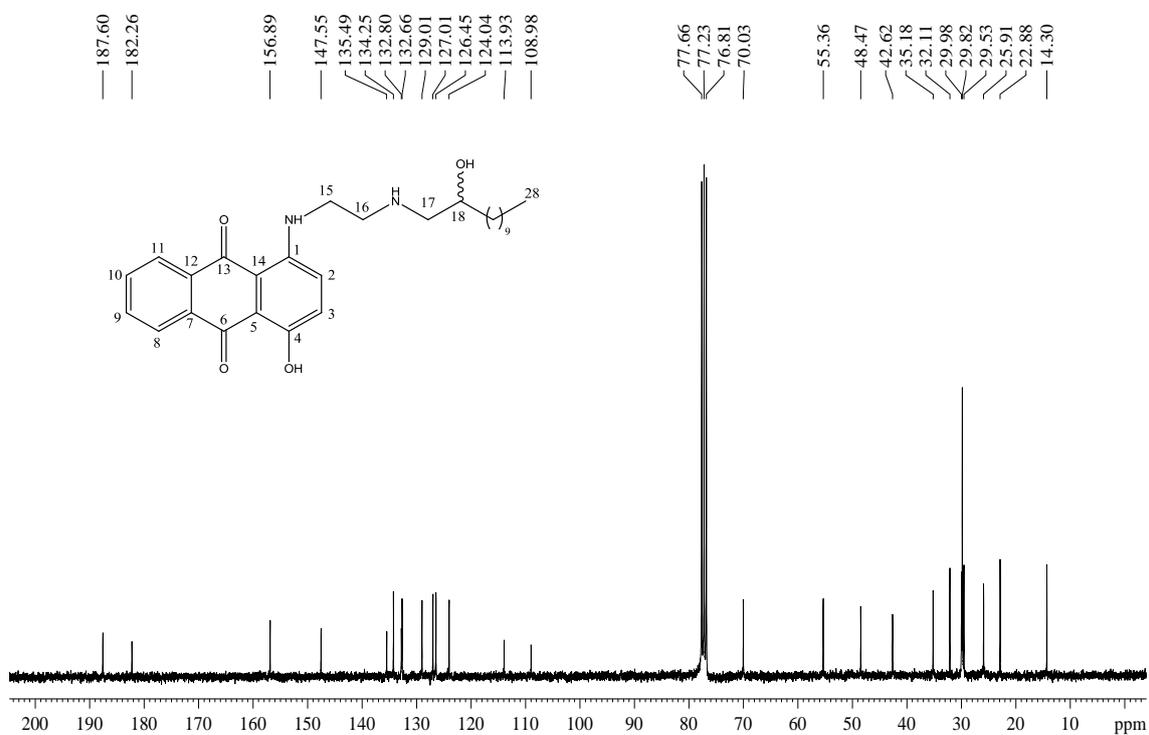


Figura 113. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **19c**.

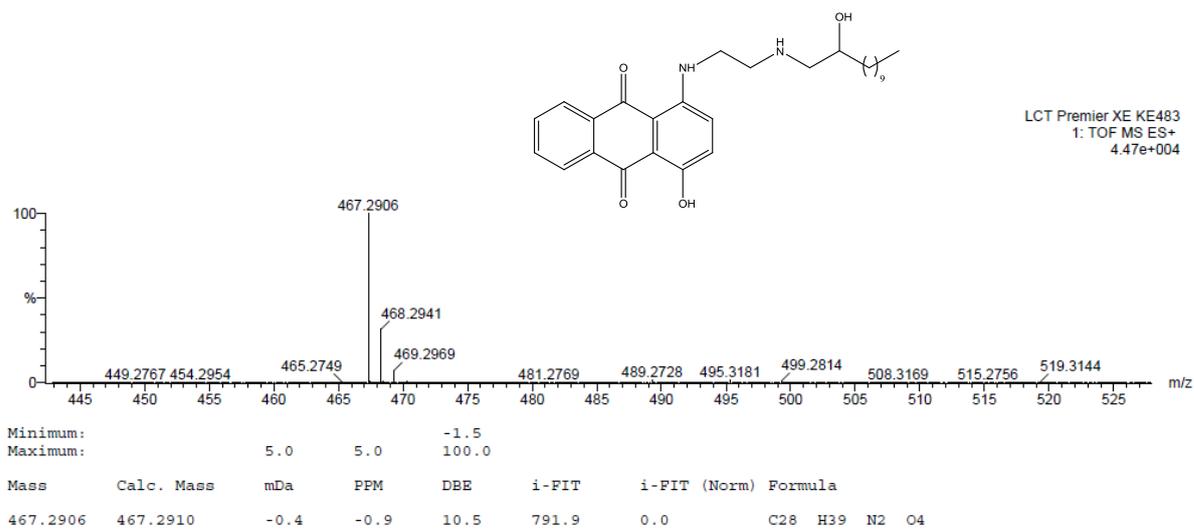


Figura 114. Espectro de massas ES+ de **19c**.

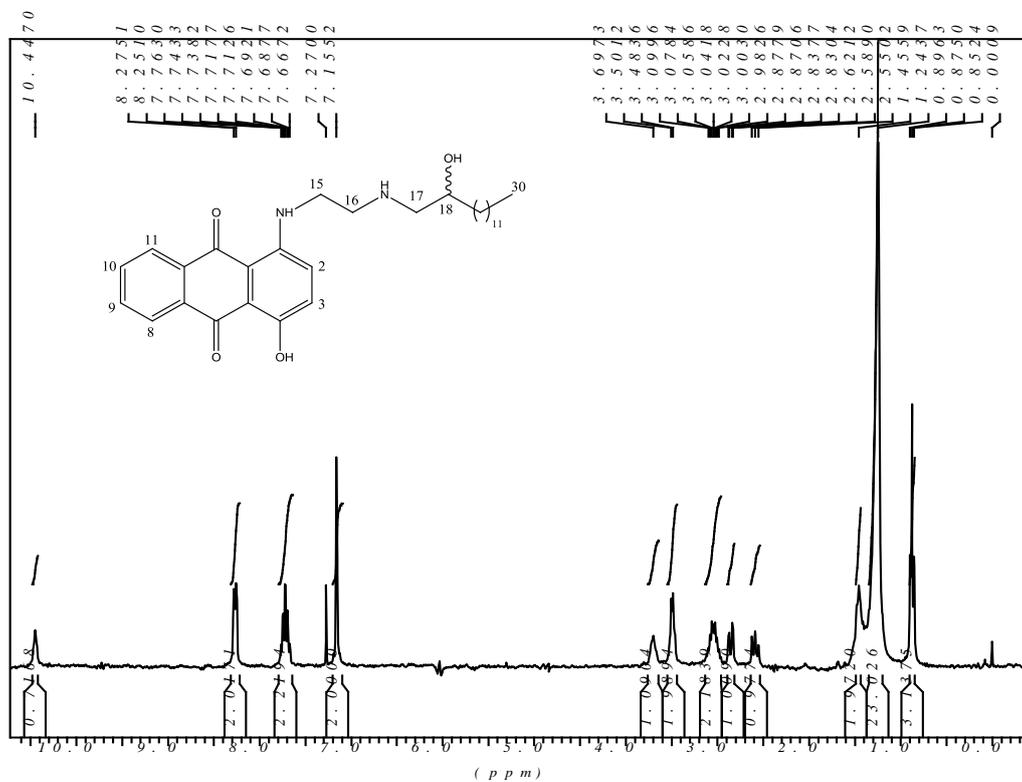


Figura 115. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **19d**.

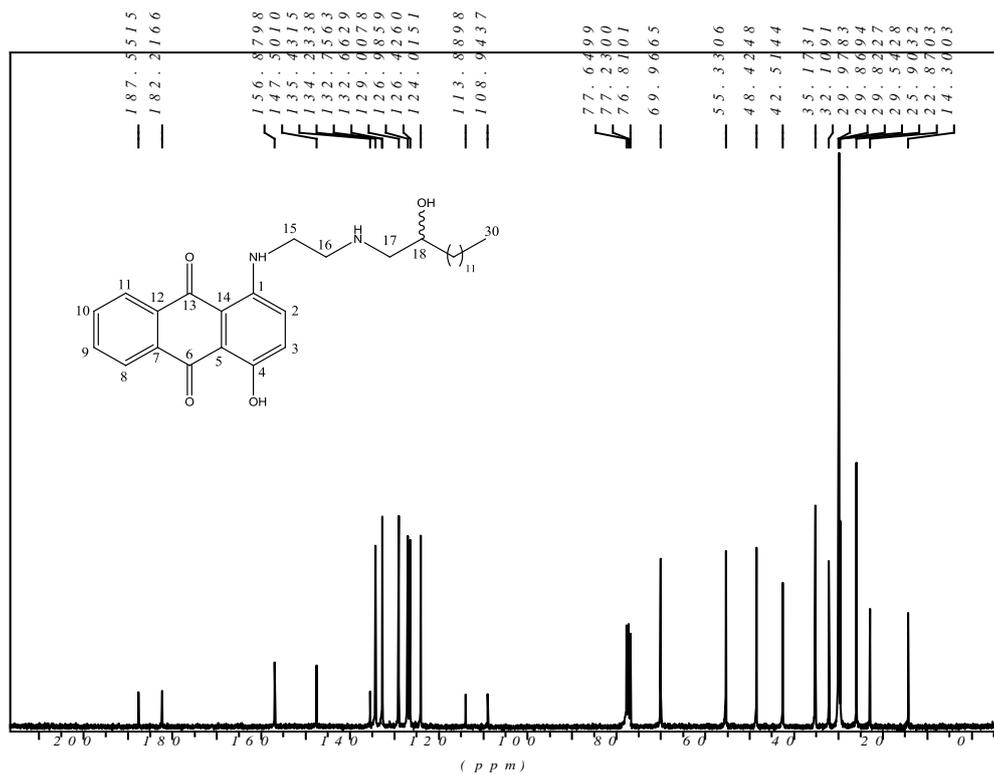


Figura 116. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **19d**.

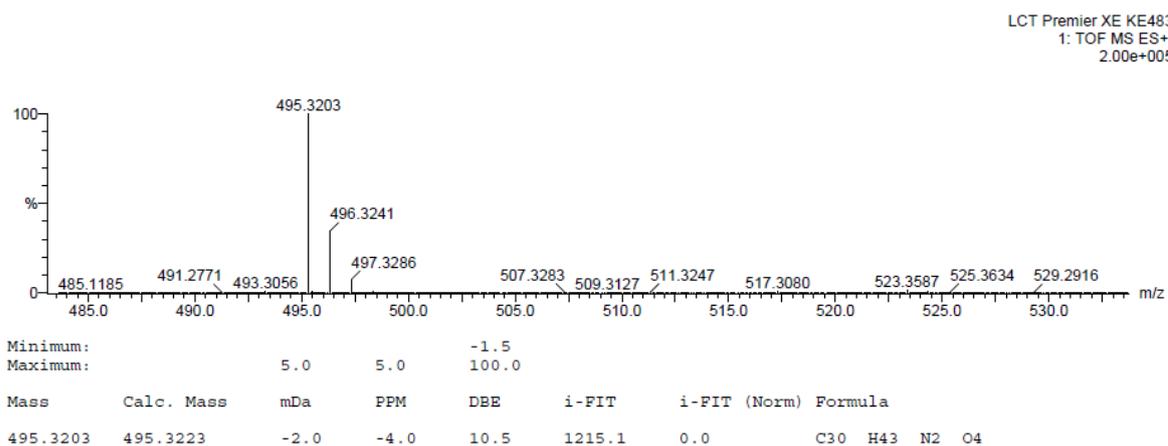


Figura 117. Espectro de masas ES+ de **19d**.

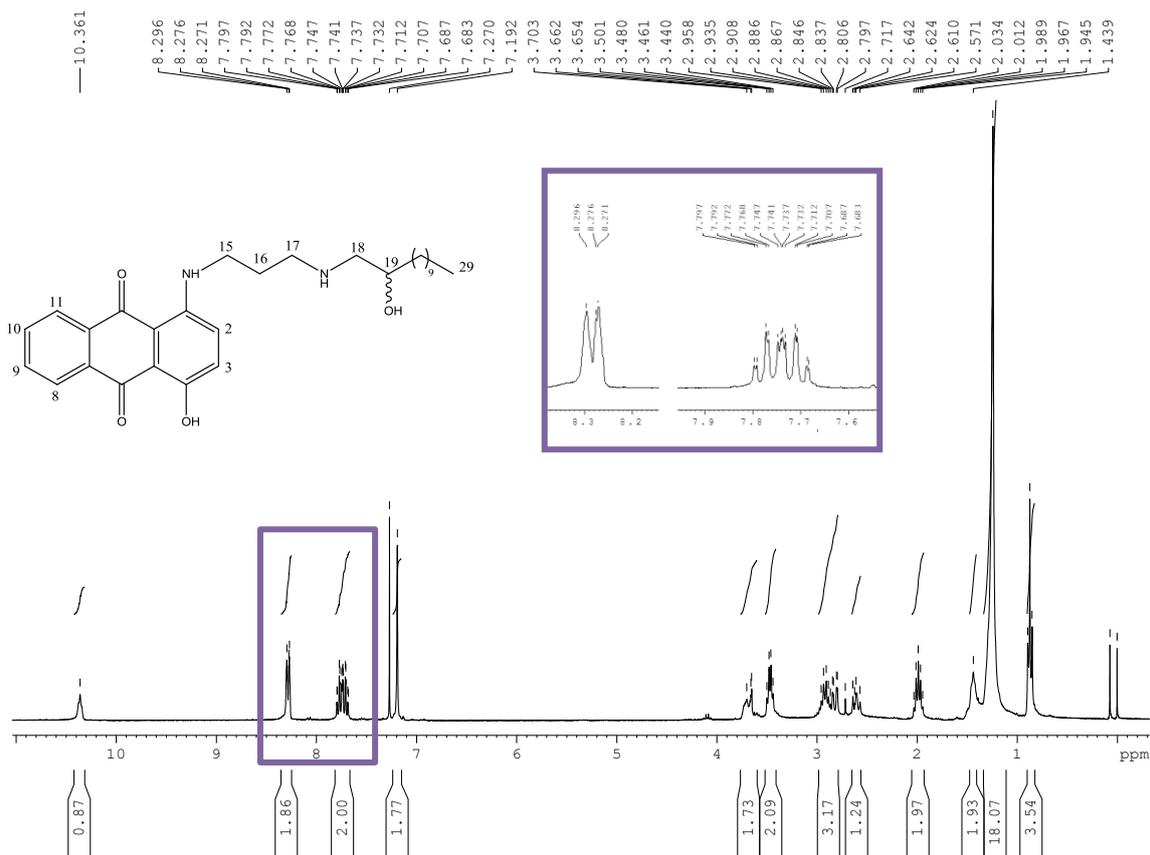


Figura 118. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **19e**.

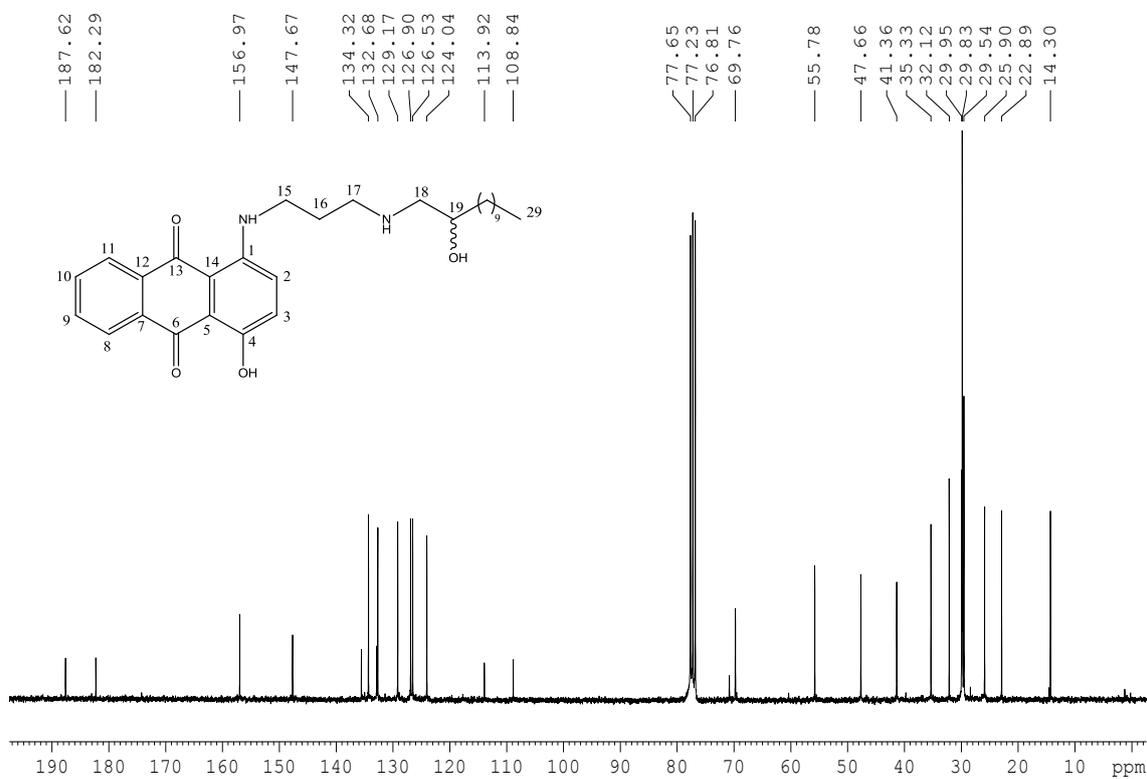


Figura 119. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **19e**.

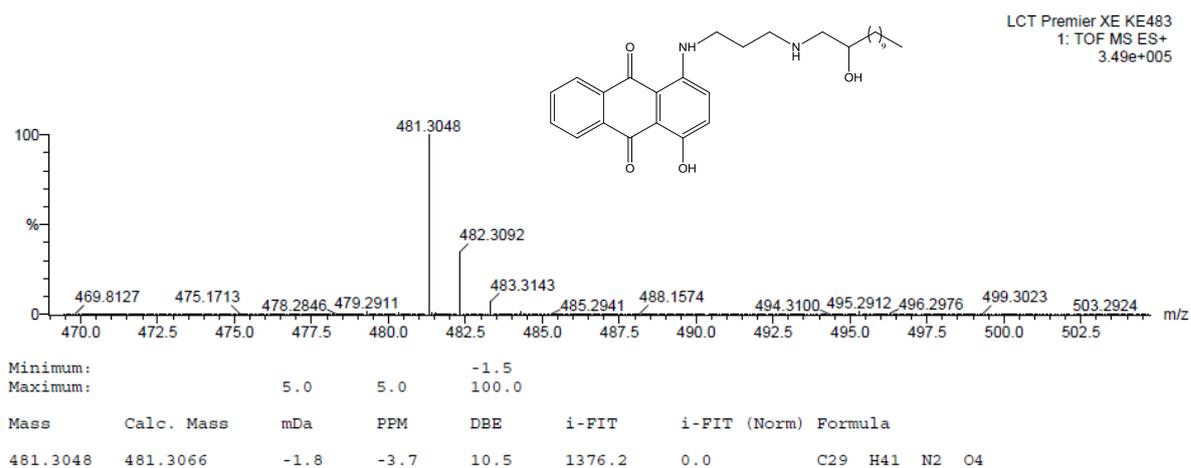


Figura 120. Espectro de massas ES+ de **19e**.

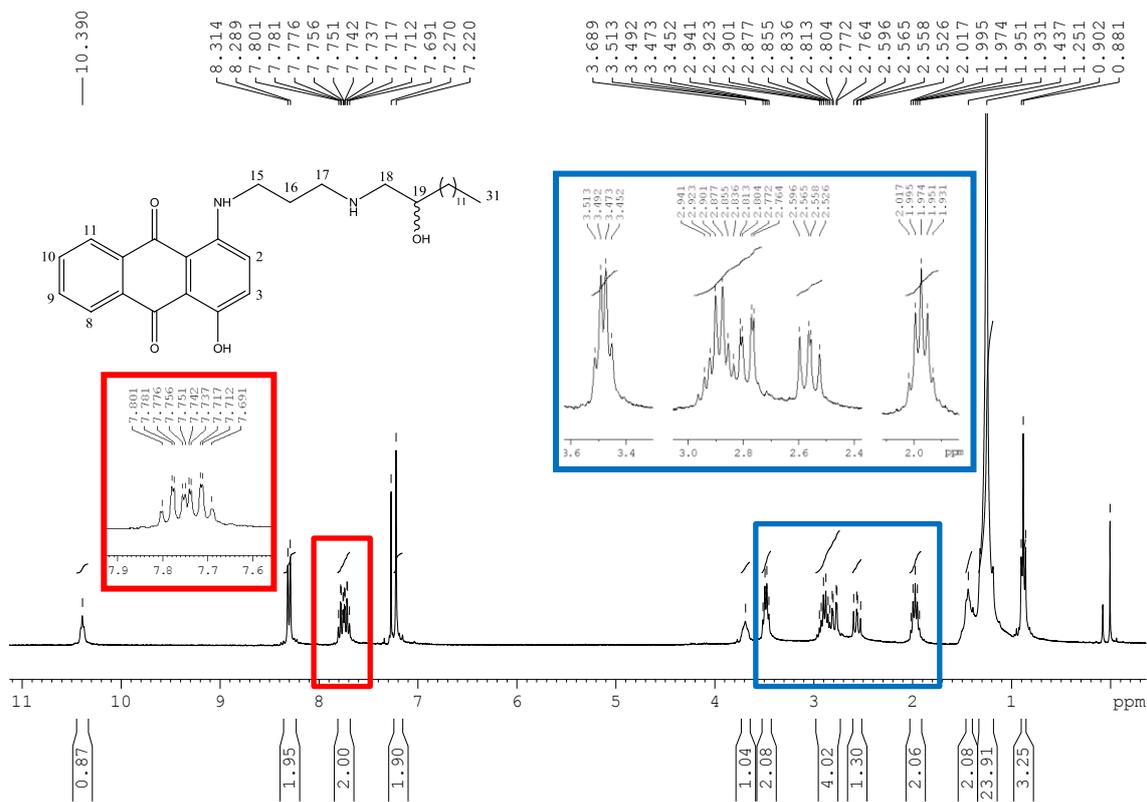


Figura 121. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **19f**.

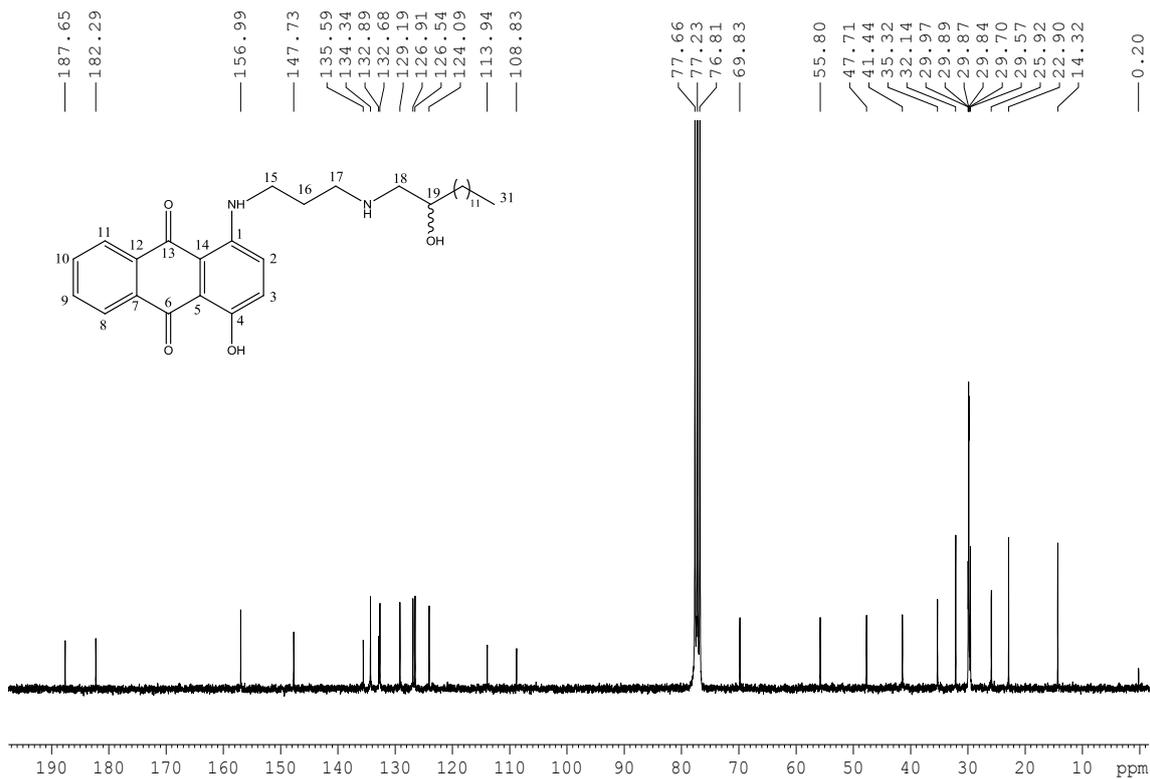


Figura 122. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de 19f.

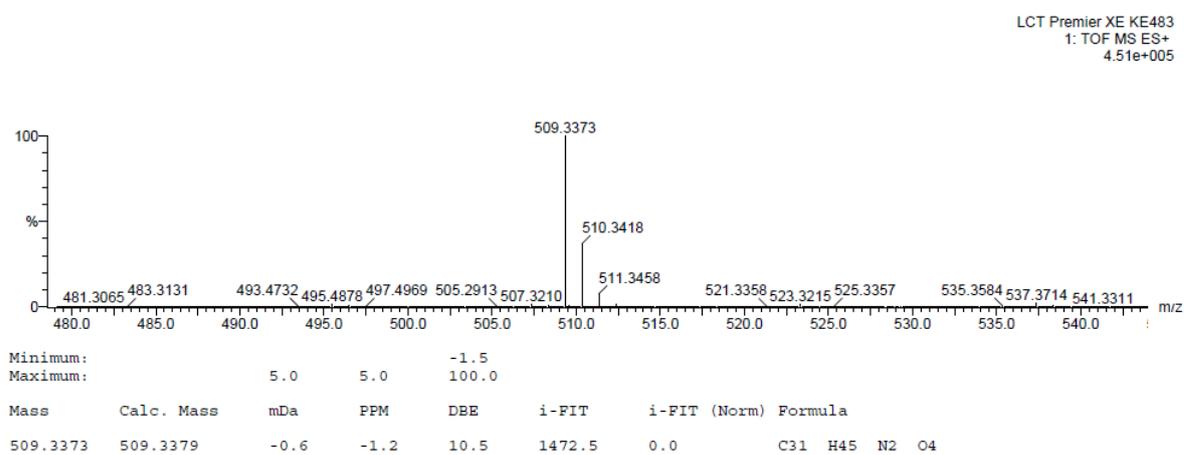


Figura 123. Espectro de masas ES+ de 19f.

ANEXO 4: Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e massas dos compostos 20a-c e 21a-d e 22a-h.

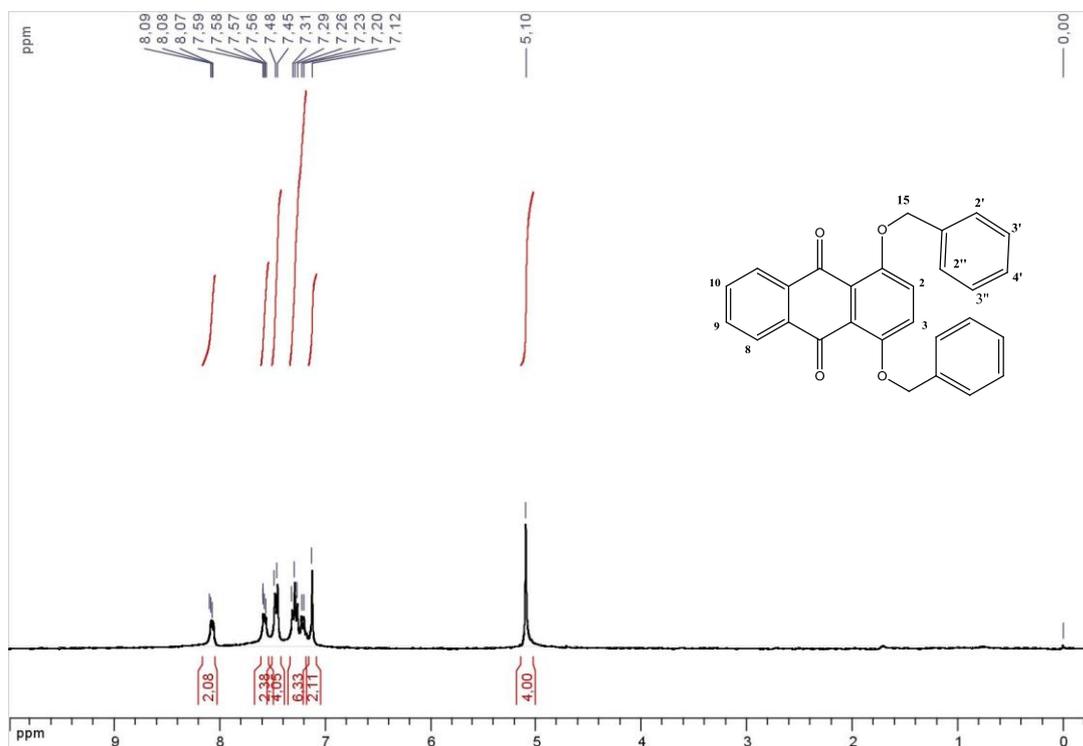


Figura 124. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 20a.

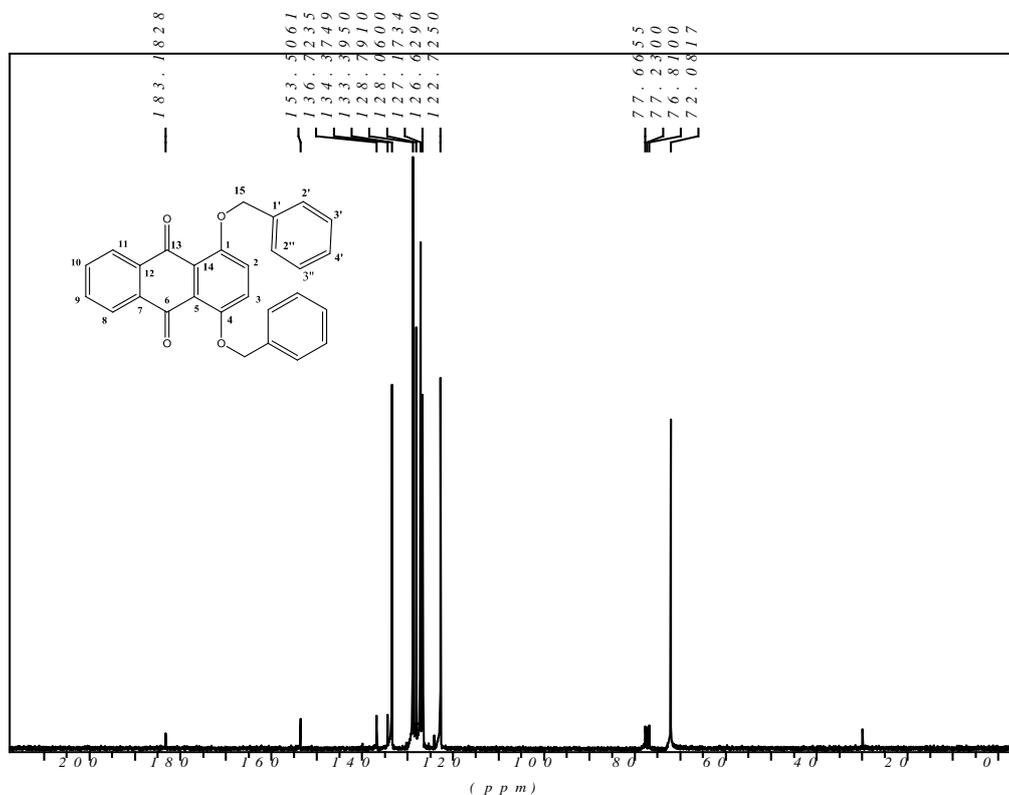


Figura 125. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 20a.

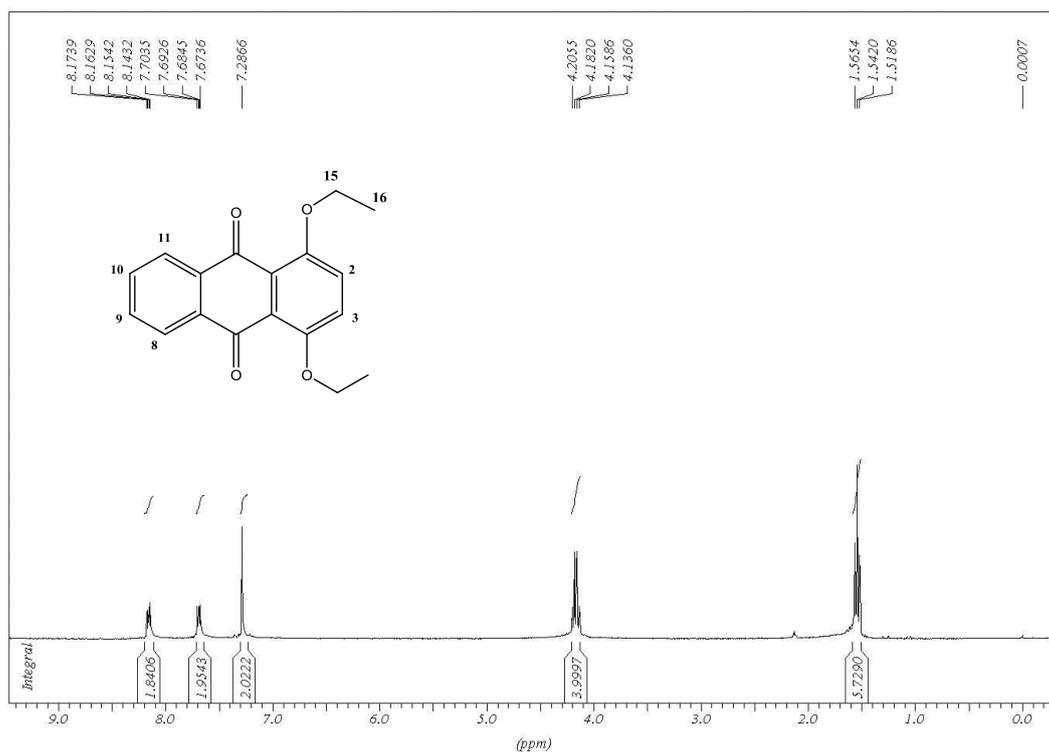


Figura 126. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **20b**.

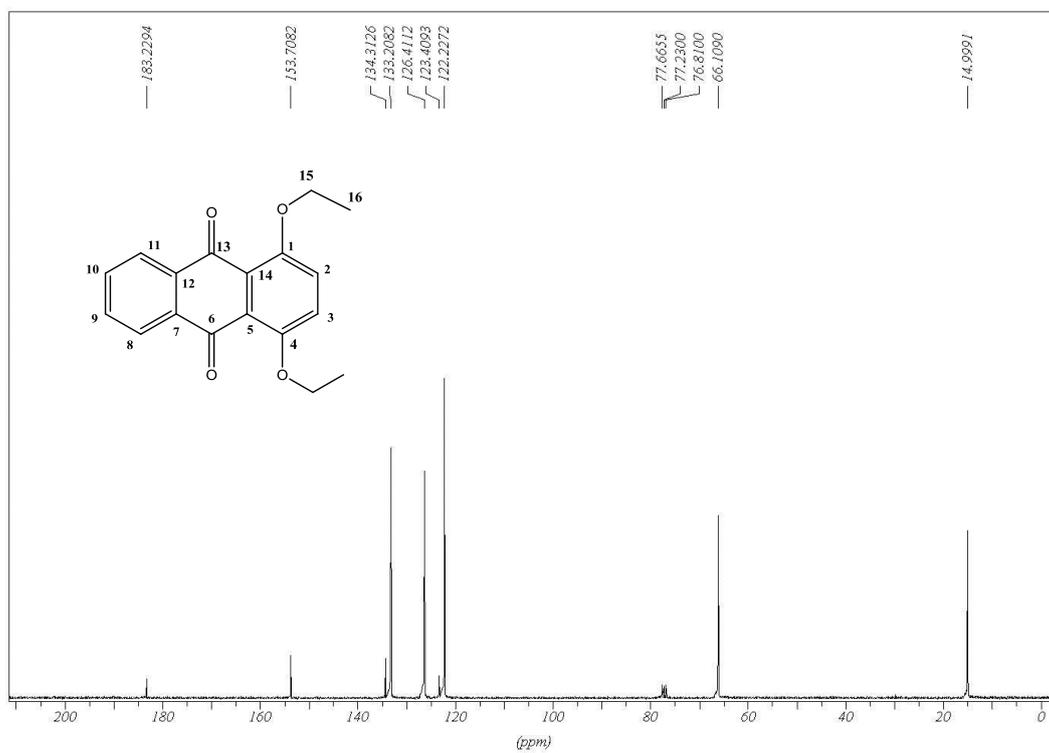


Figura 127. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **20b**.

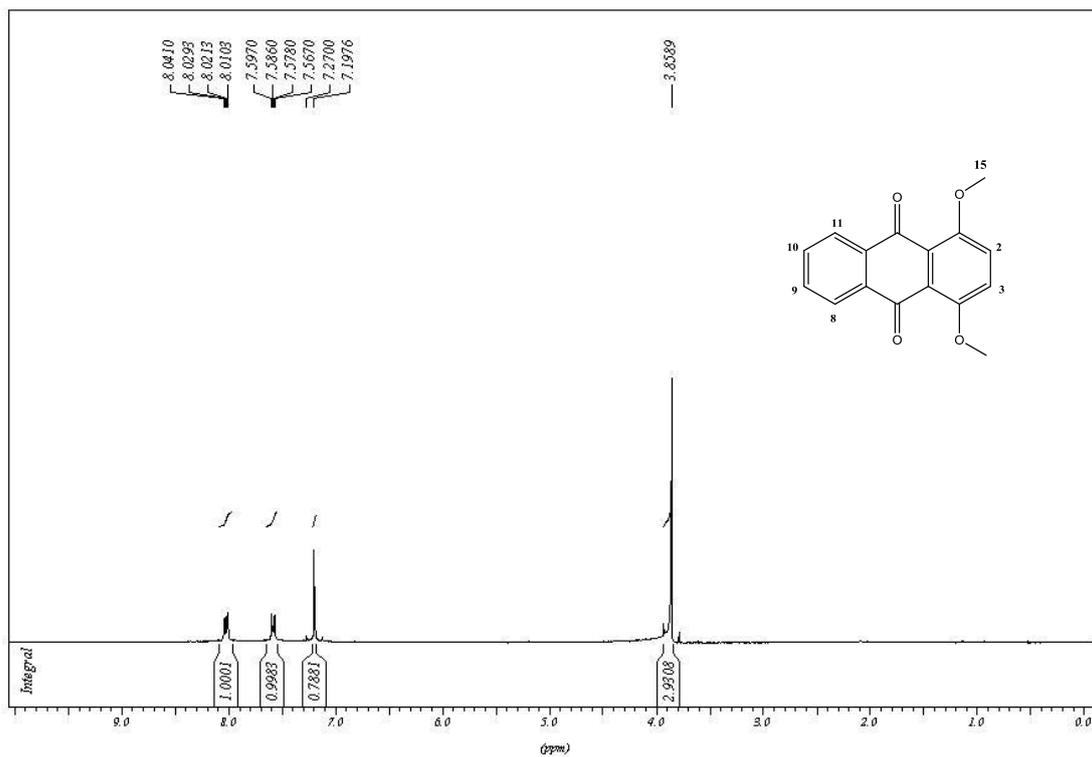


Figura 128. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **20c**.

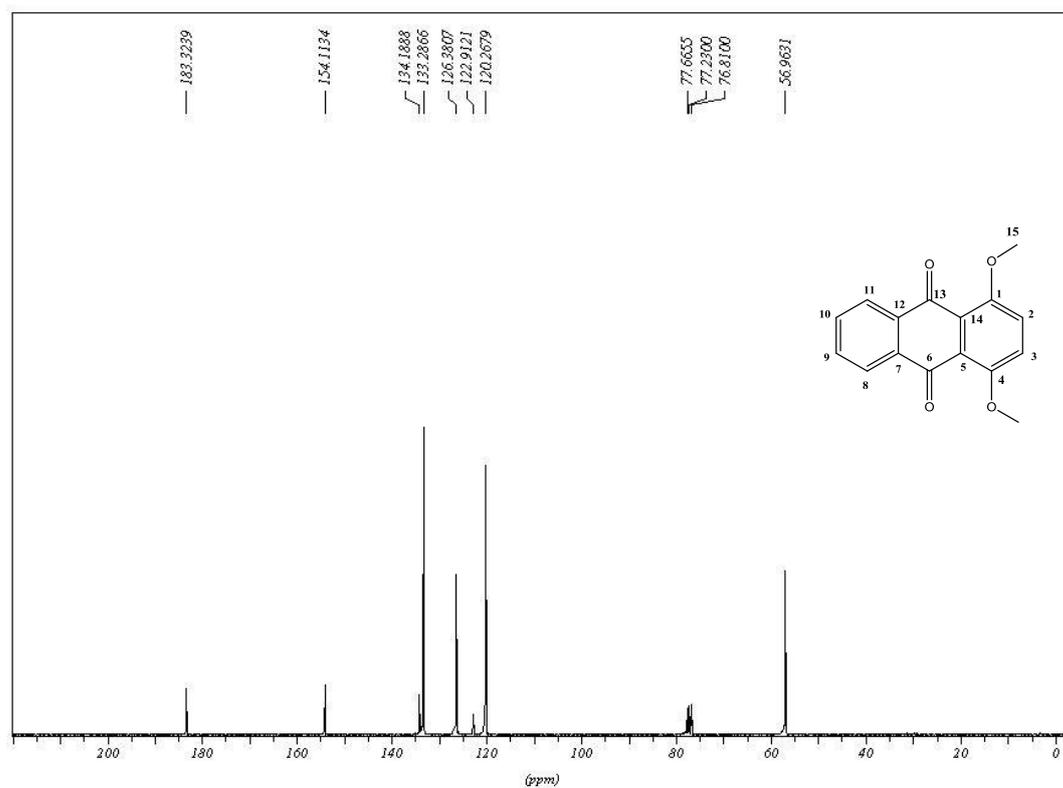


Figura 129. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **20c**.

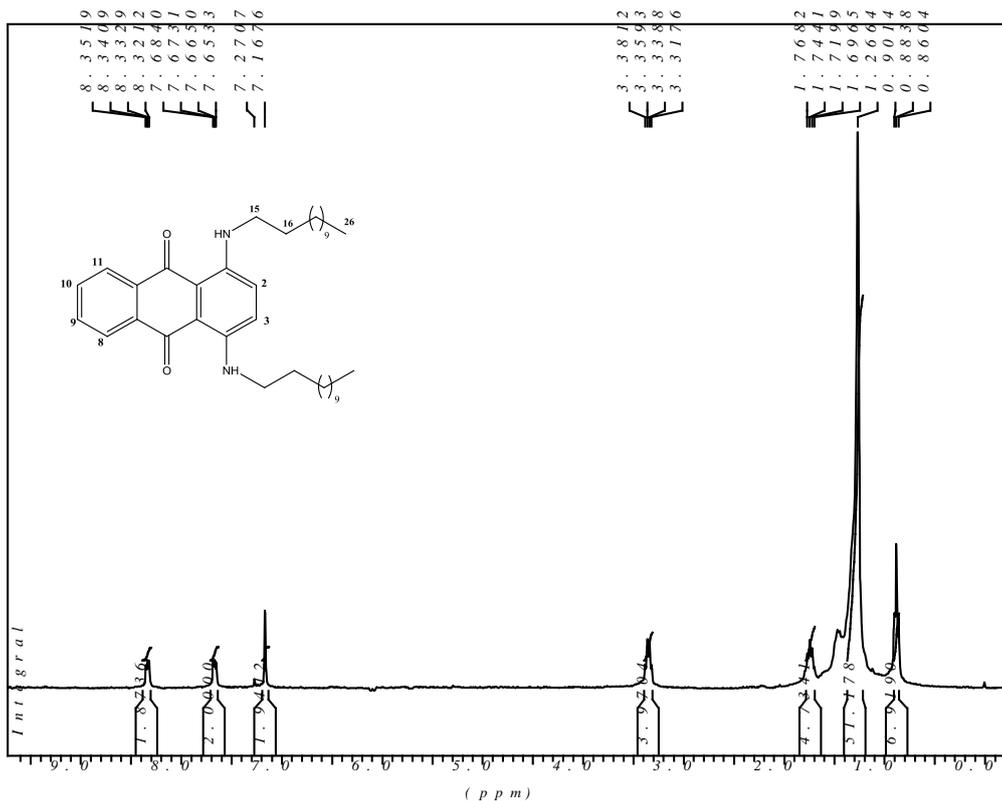


Figura 130. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **21a**.

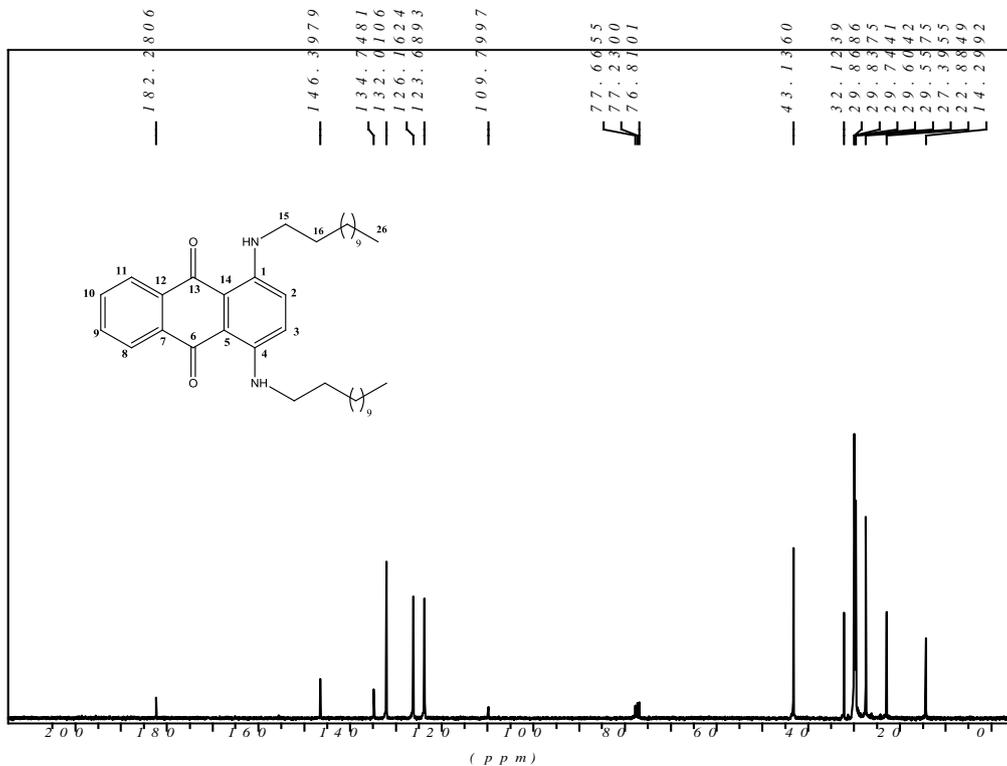


Figura 131. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **21a**.

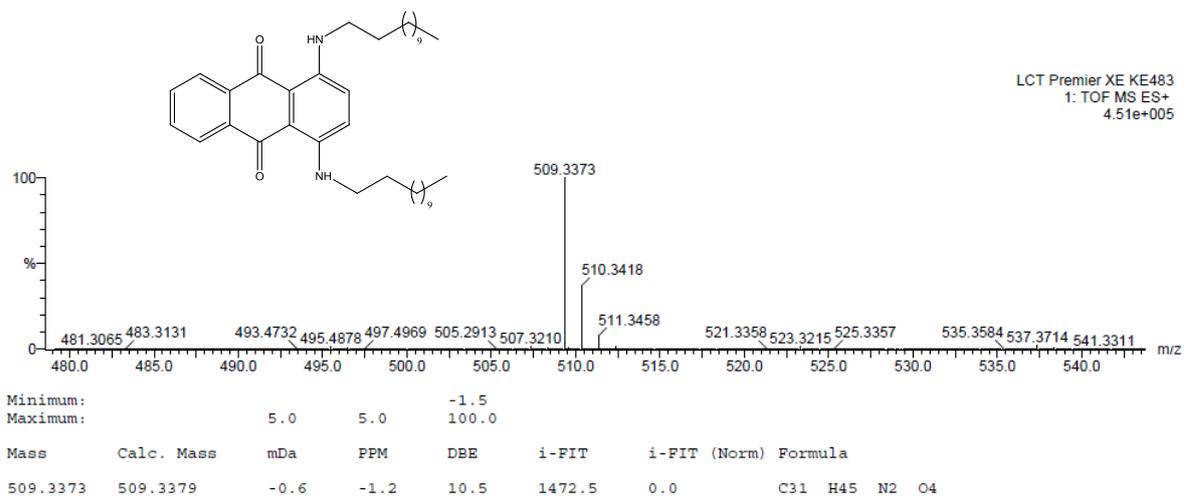


Figura 132. Espectro de massas ES+ de **21a**.

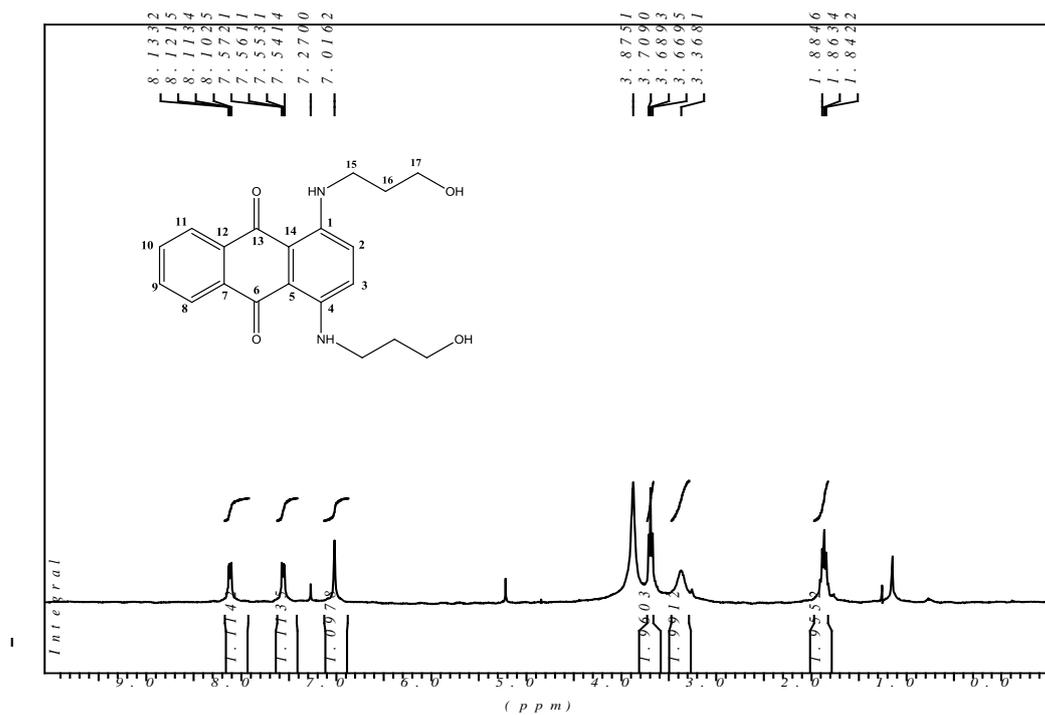


Figura 133. Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz) de **21b**.

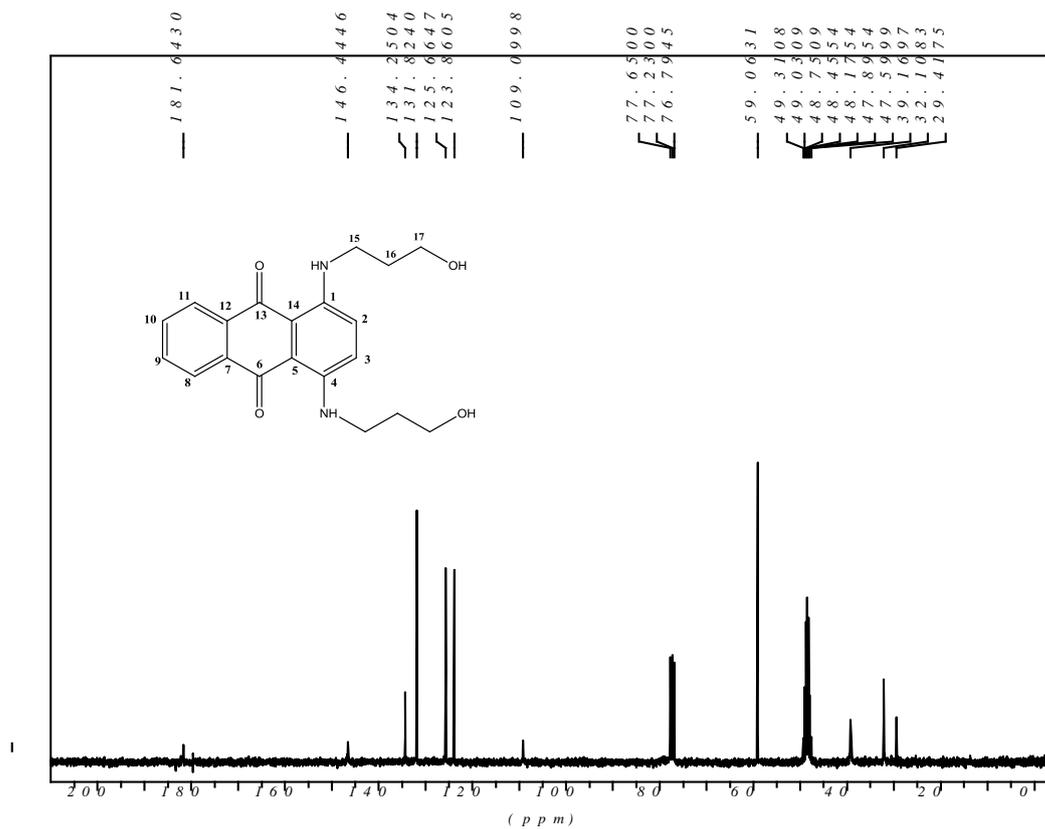


Figura 134. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75 MHz) de **21b**.

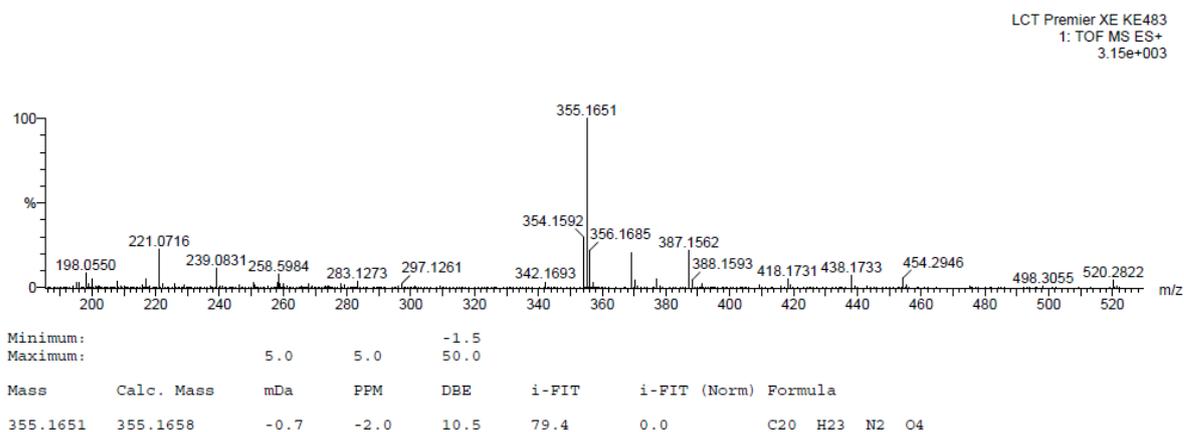


Figura 135. Espectro de massas ES+ de **21b**.

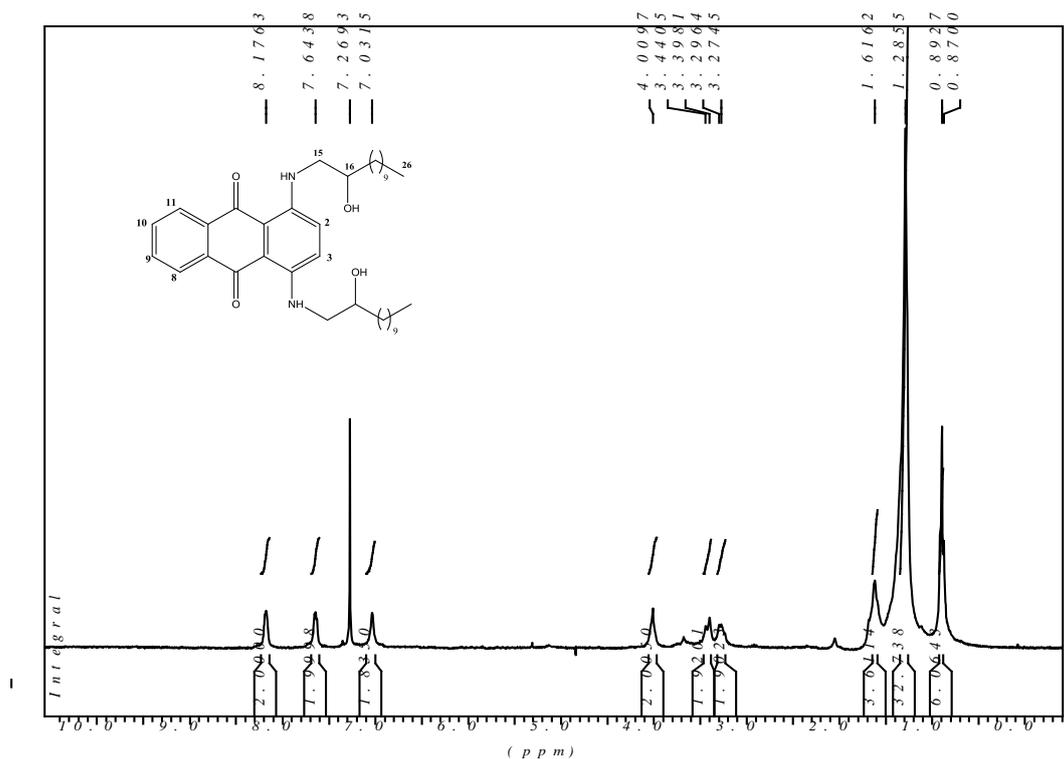


Figura 136. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de 21c.

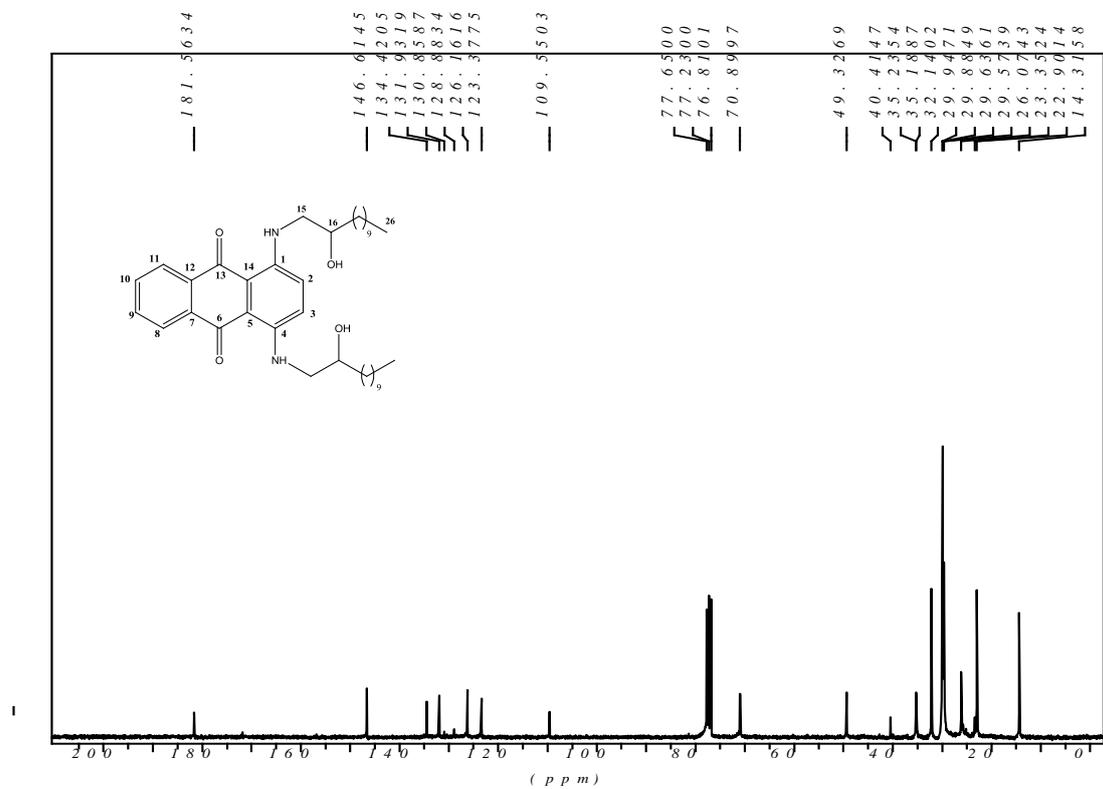


Figura 137. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de 21c.

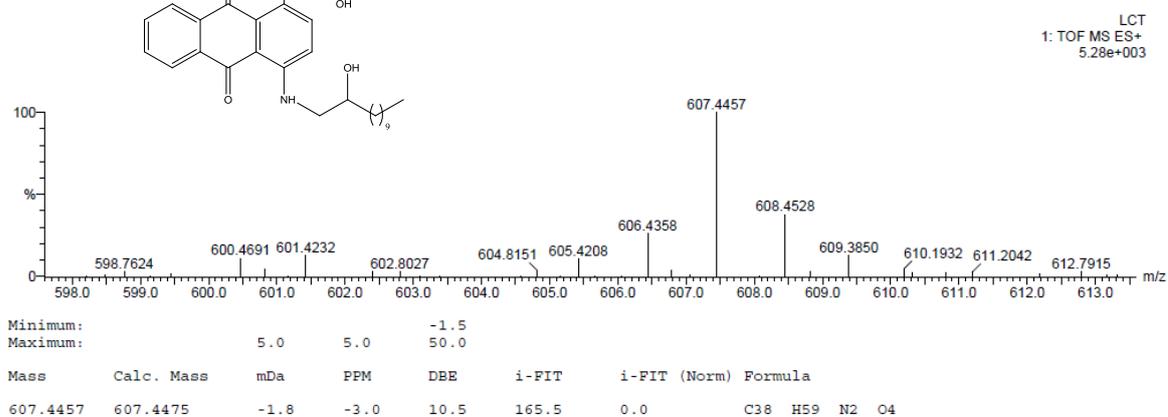


Figura 138. Espectro de massas ES+ de **21c**.



Figura 139. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **21d**.

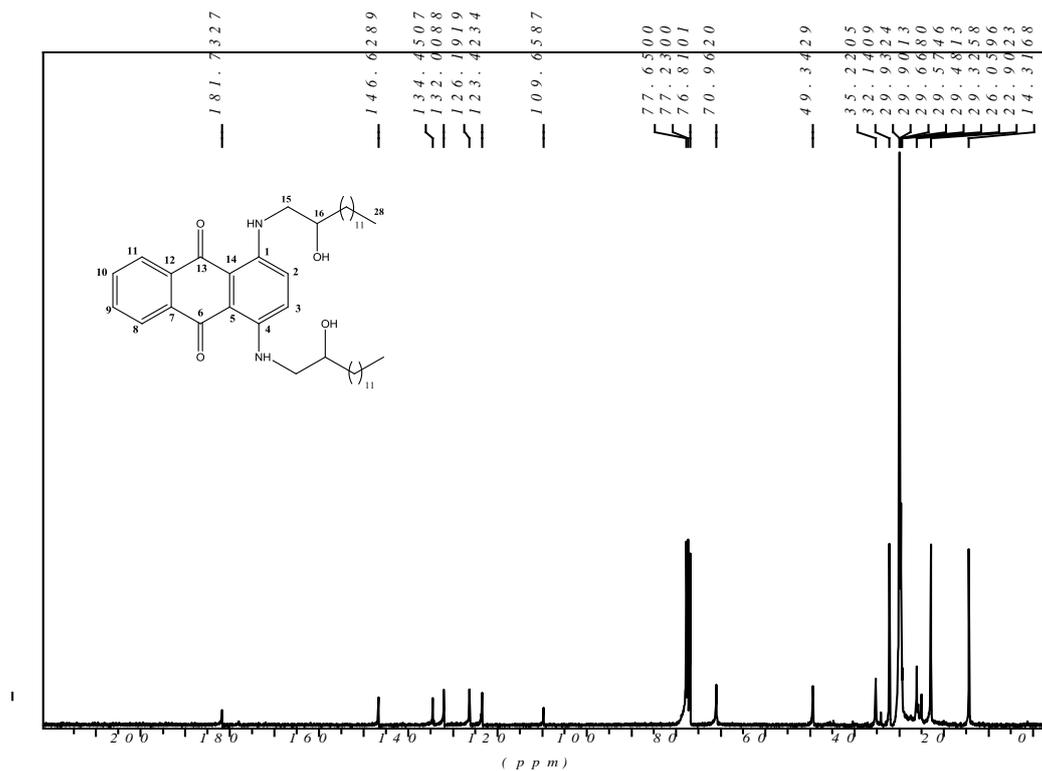


Figura 140. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **21d**.

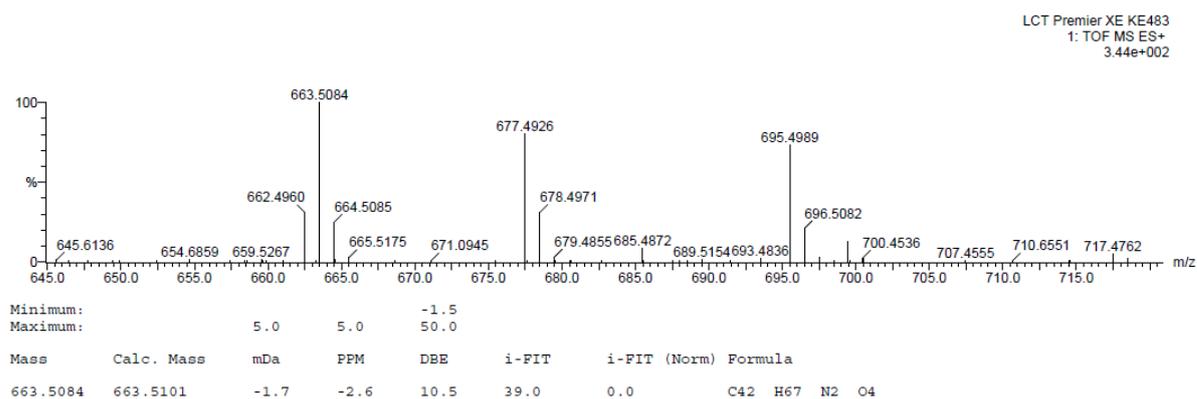
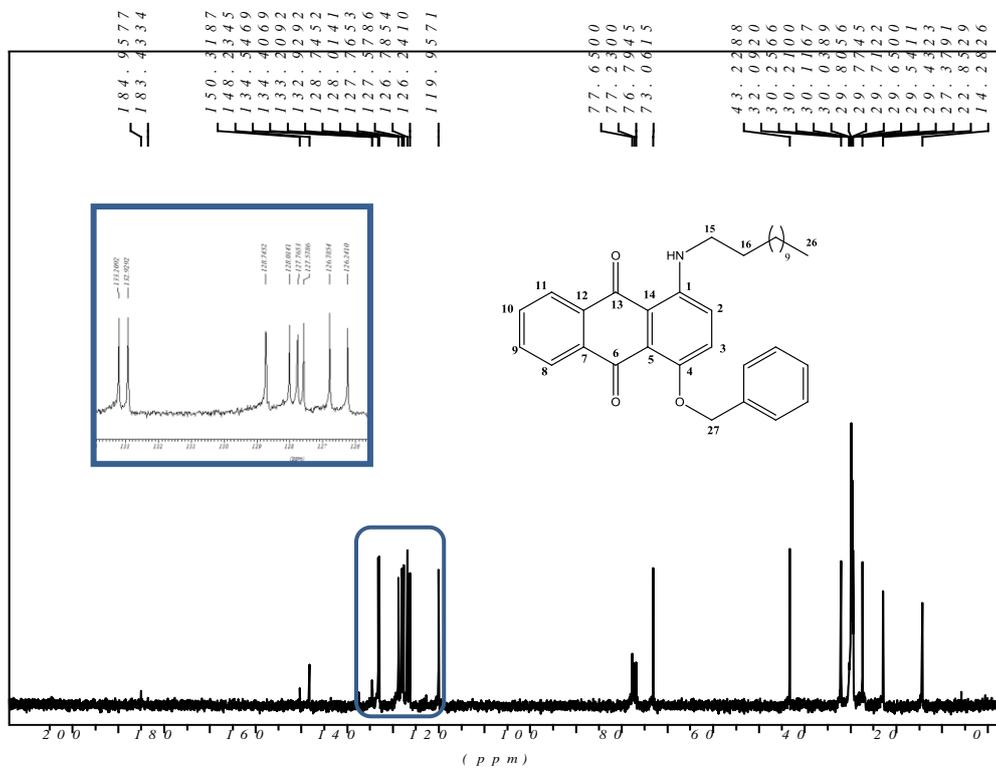
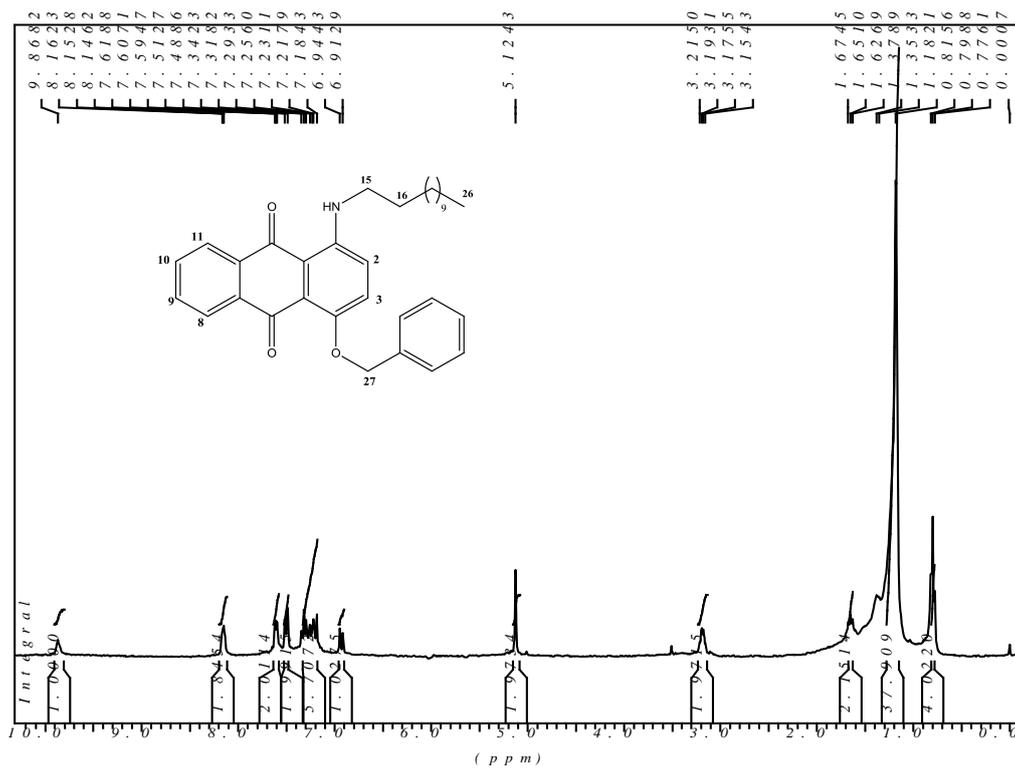


Figura 141. Espectro de masas ES+ de **21d**.



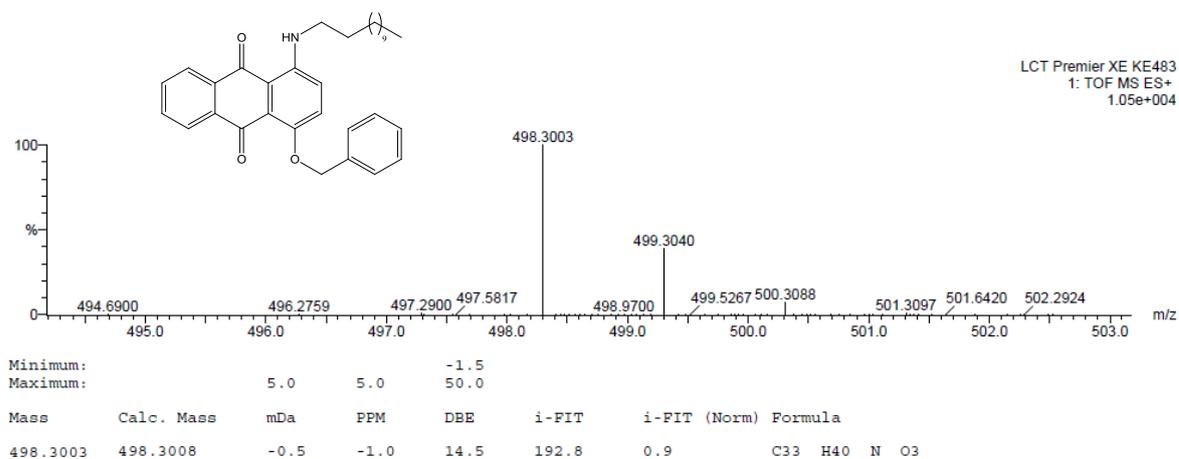


Figura 144. Espectro de massas ES+ de **22a**.

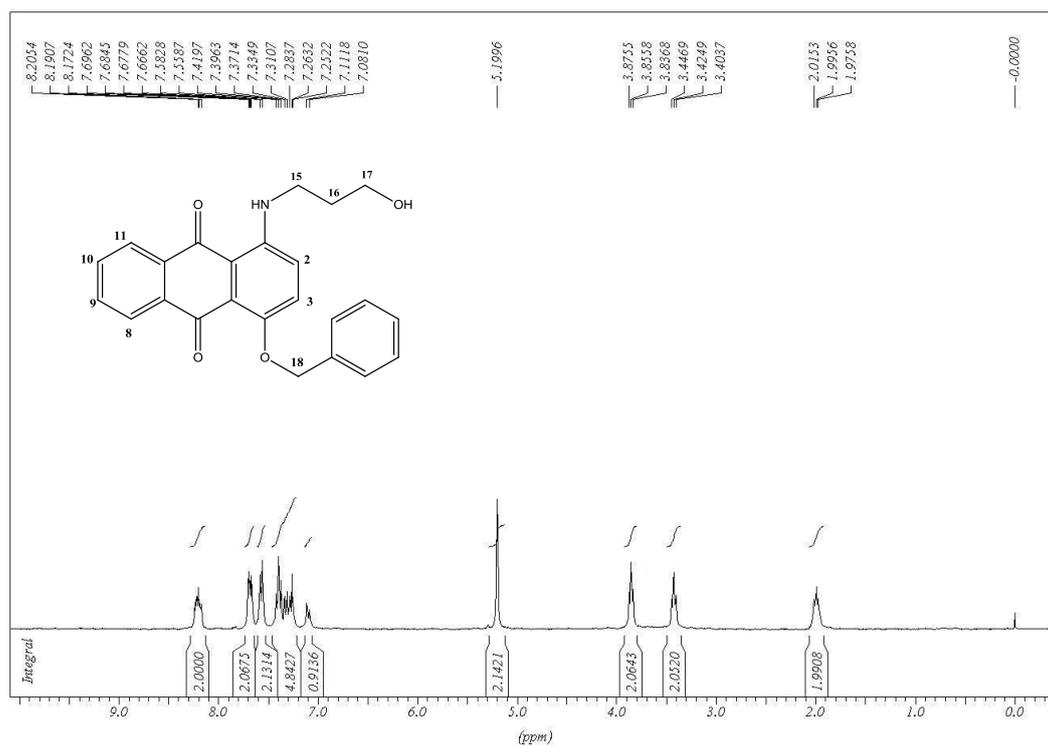


Figura 145. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **22b**.

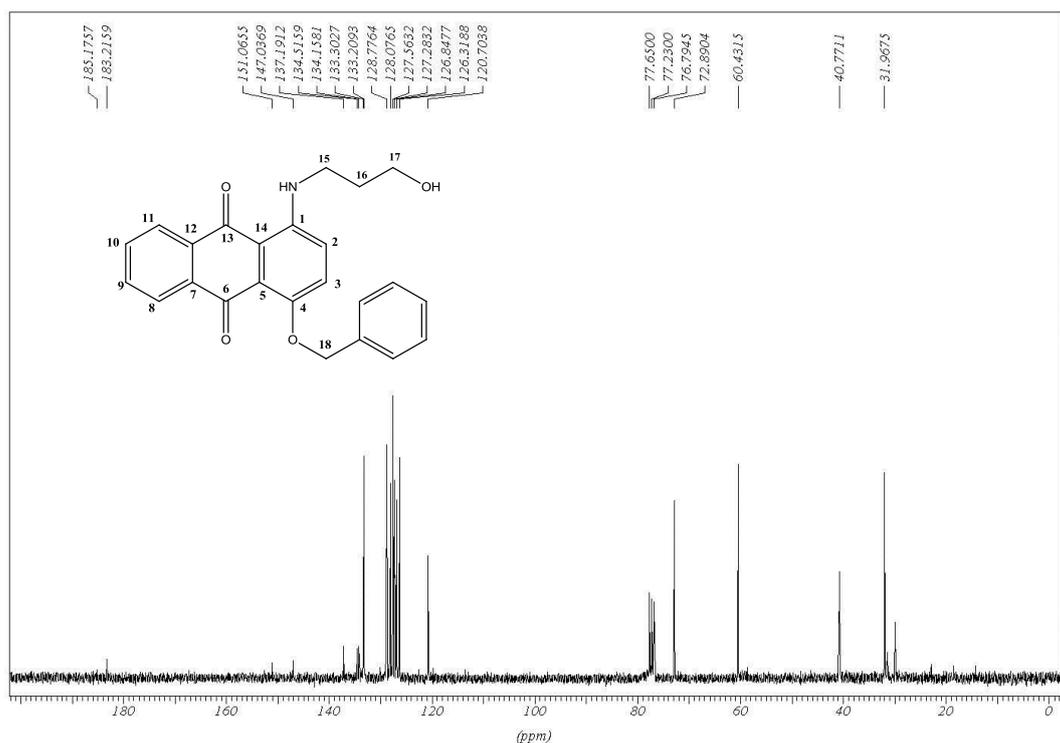


Figura 146. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 22b.

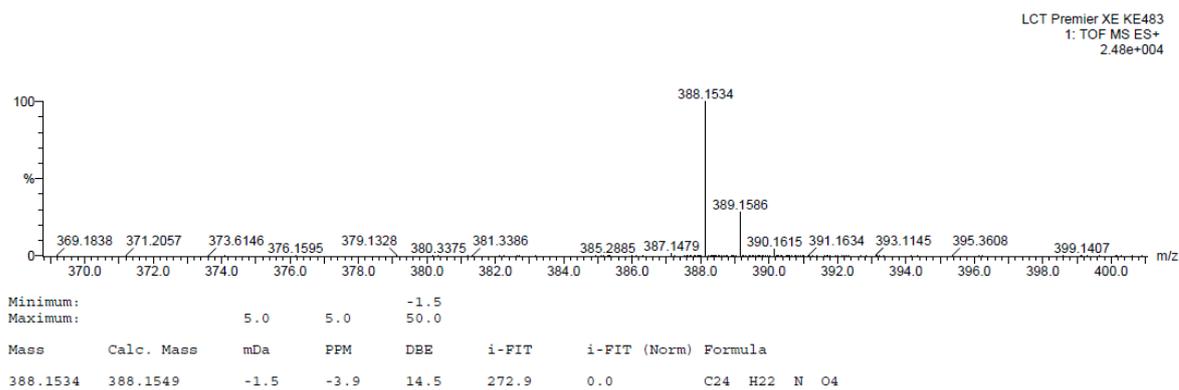


Figura 147. Espectro de masas ES+ de 22b.

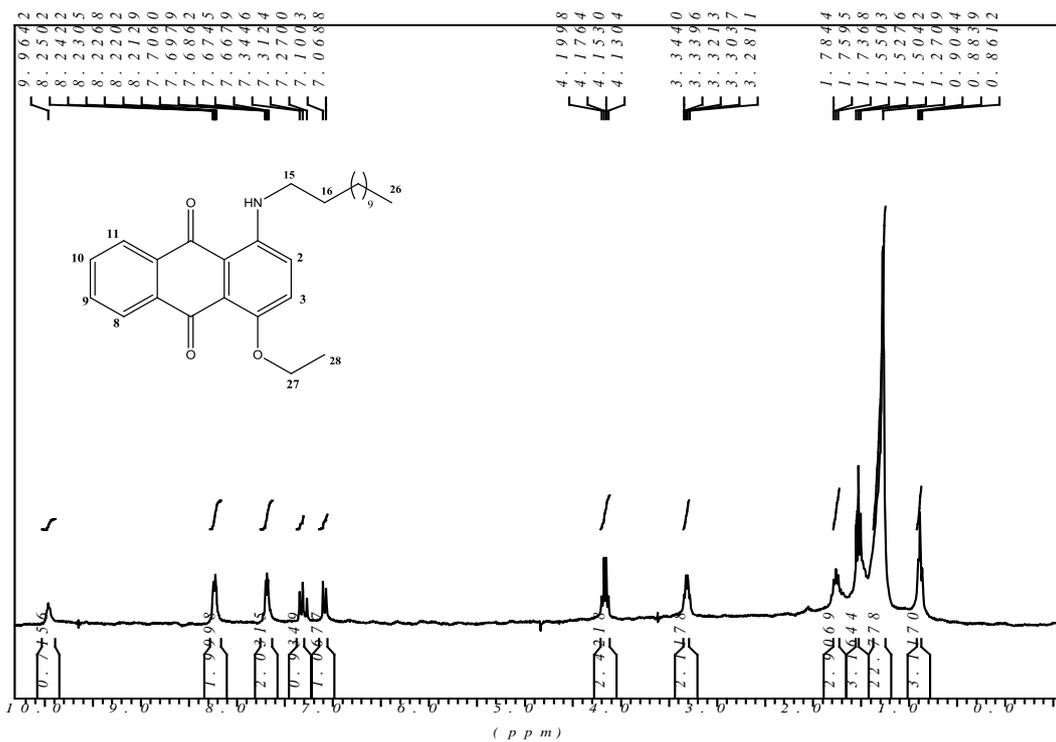


Figura 148. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de 22c.

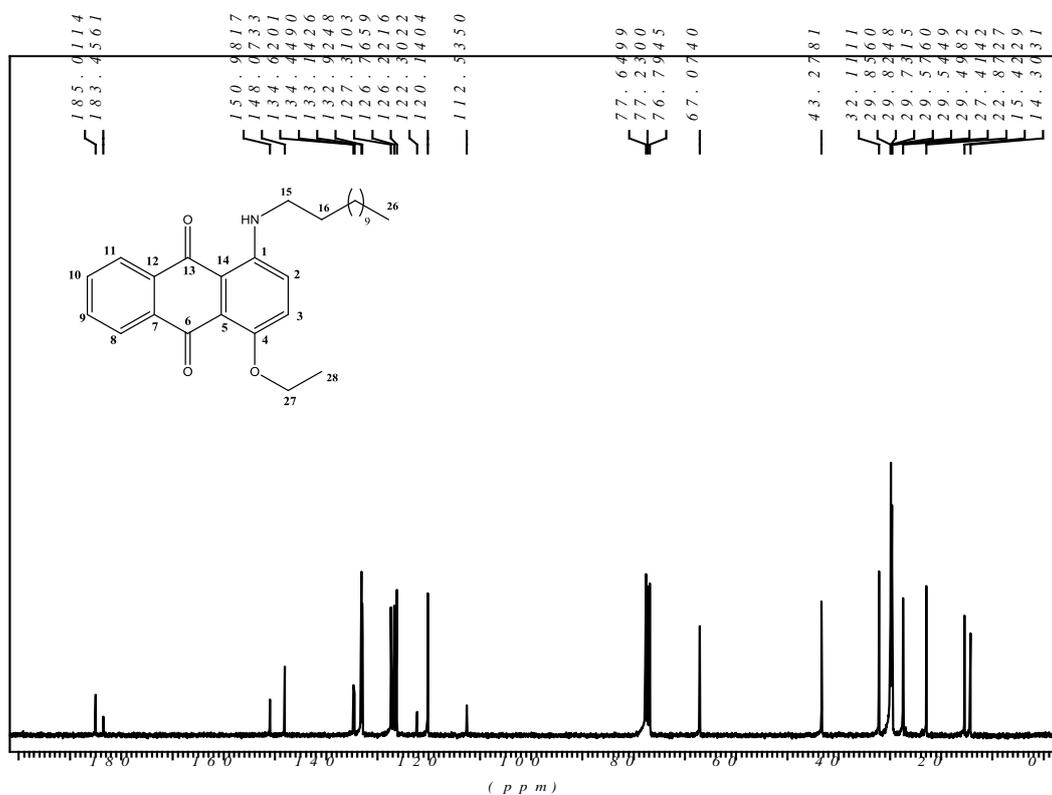


Figura 149. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de 22c.

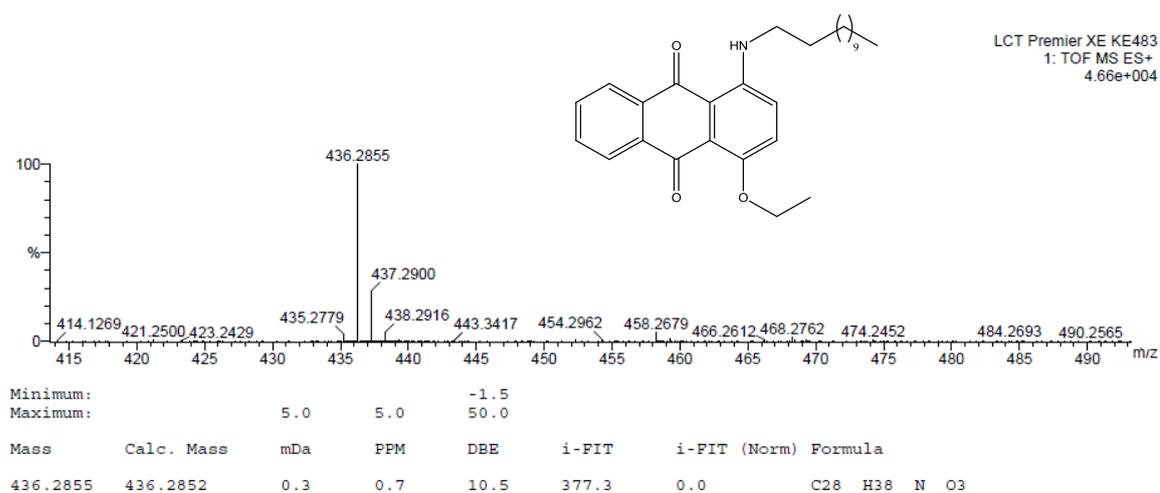


Figura 150. Espectro de massas ES+ de **22c**.

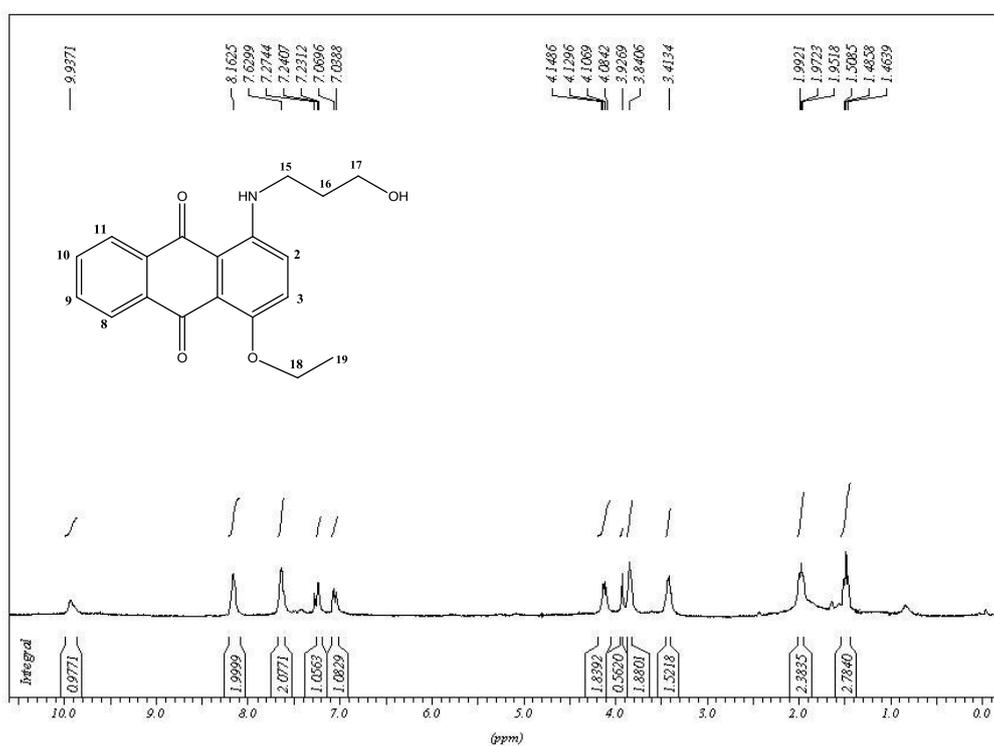


Figura 151. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **22d**.

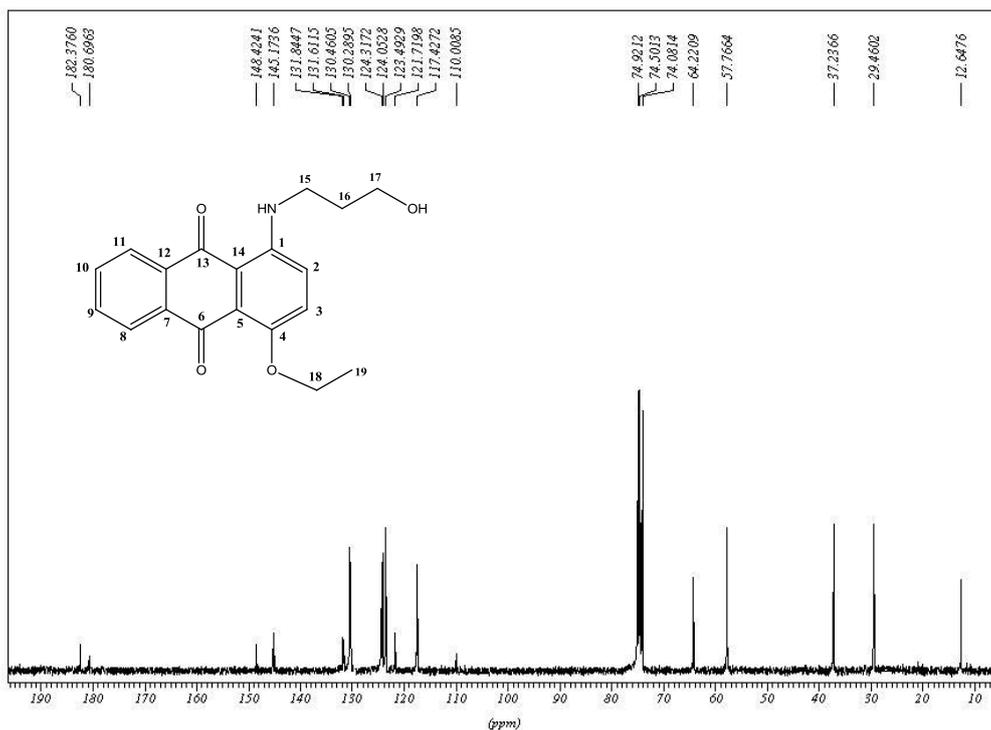


Figura 152. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **22d**.

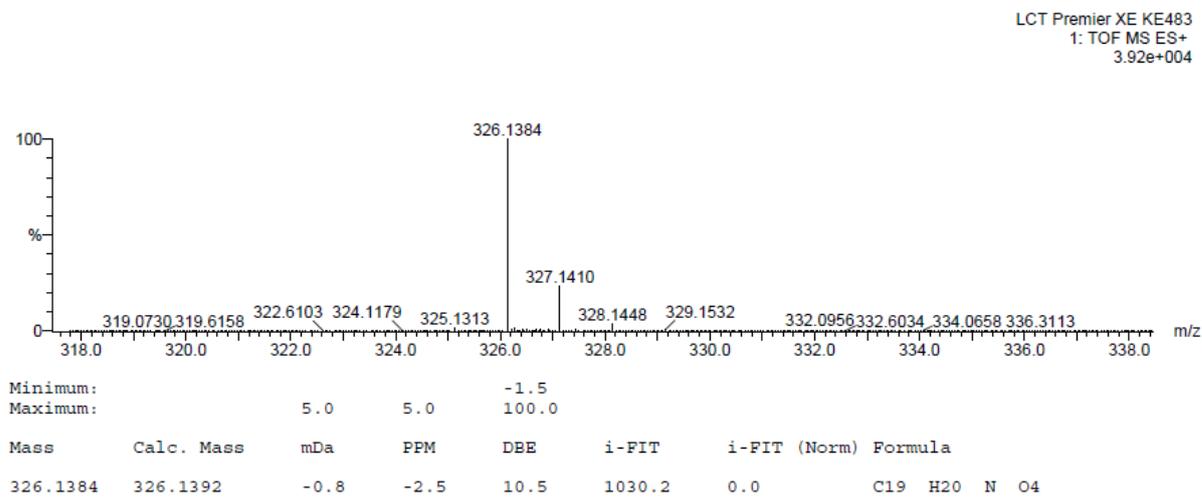


Figura 153. Espectro de massas ES+ de **22d**.

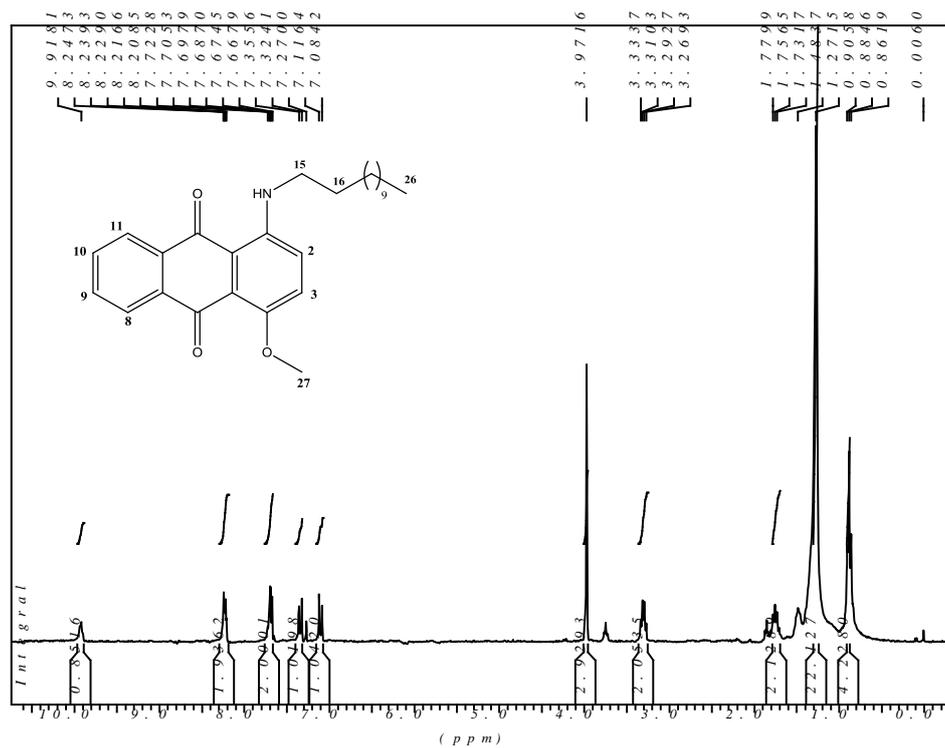


Figura 154. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de 22e.

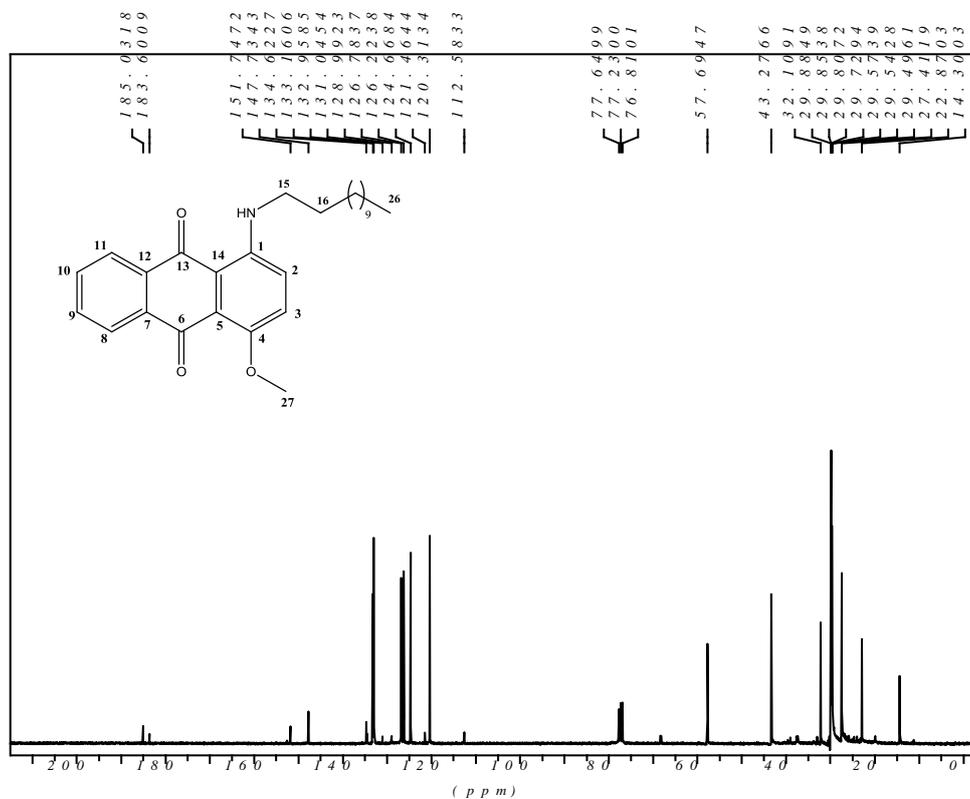


Figura 155. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de 22e.

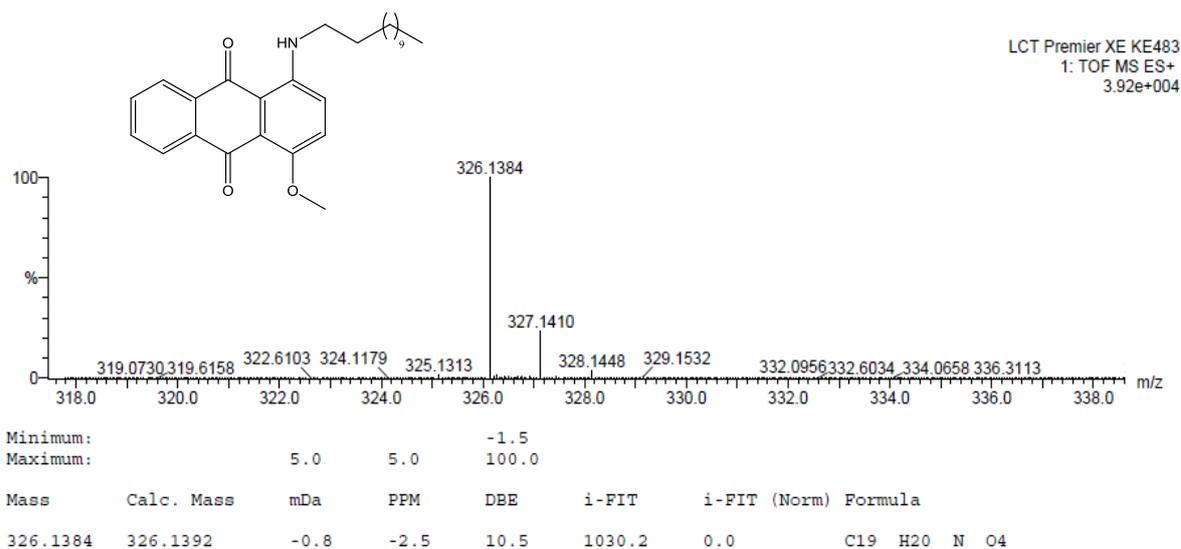


Figura 156. Espectro de massas ES+ de **22e**.

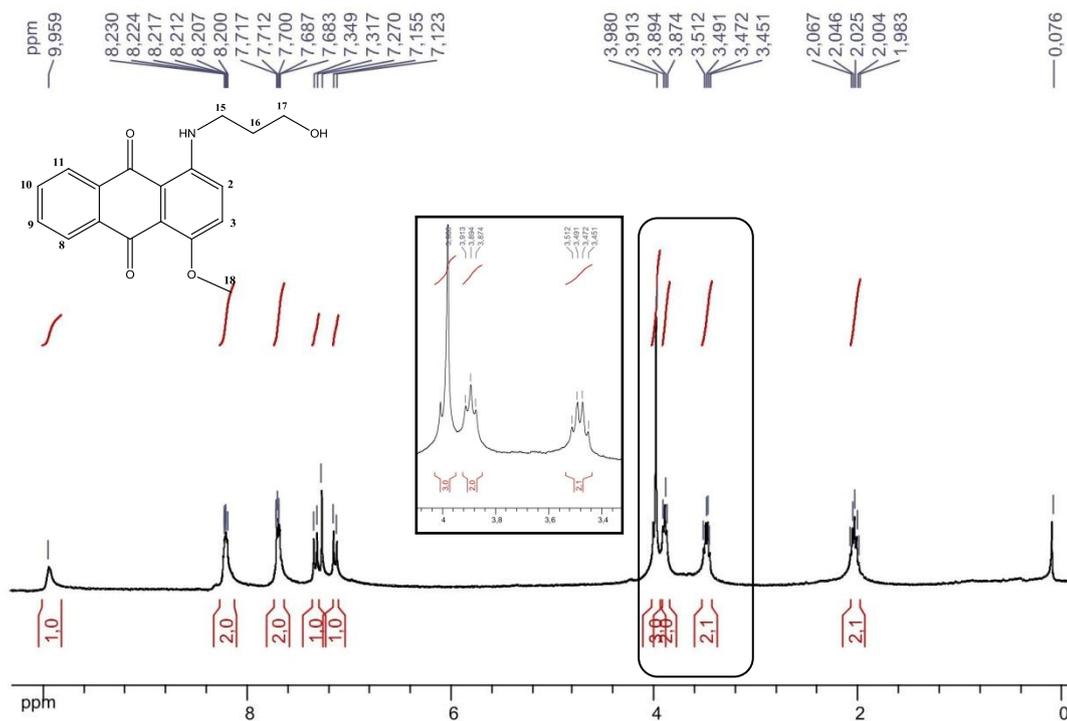


Figura 157. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **22f**.

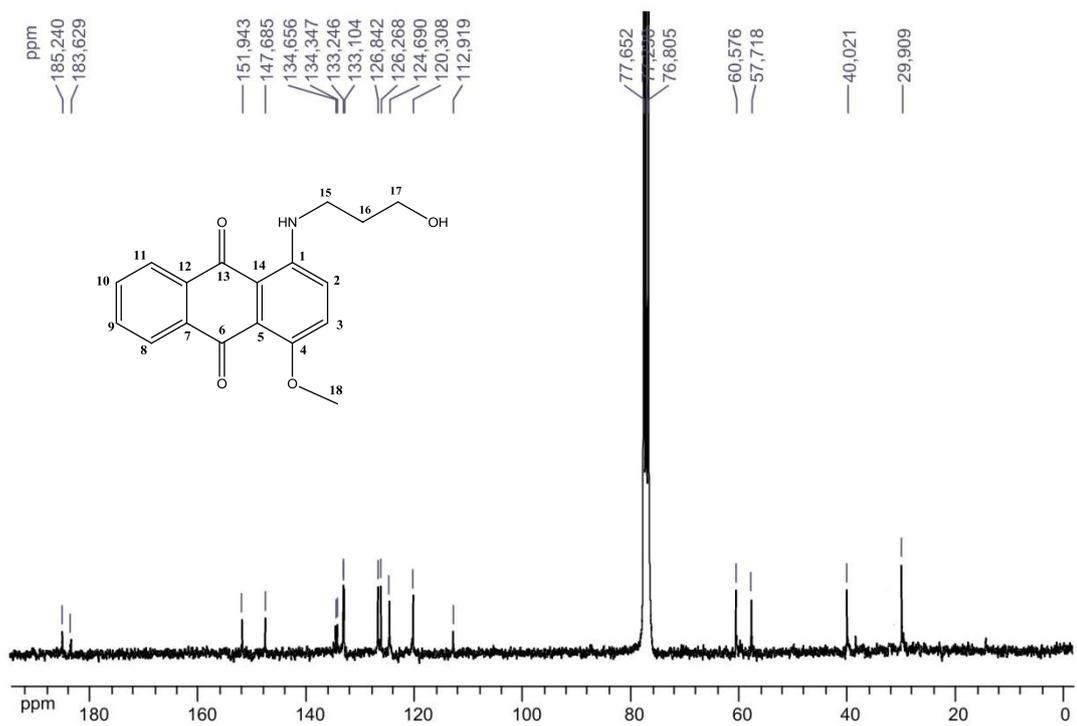


Figura 158. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de 22f.

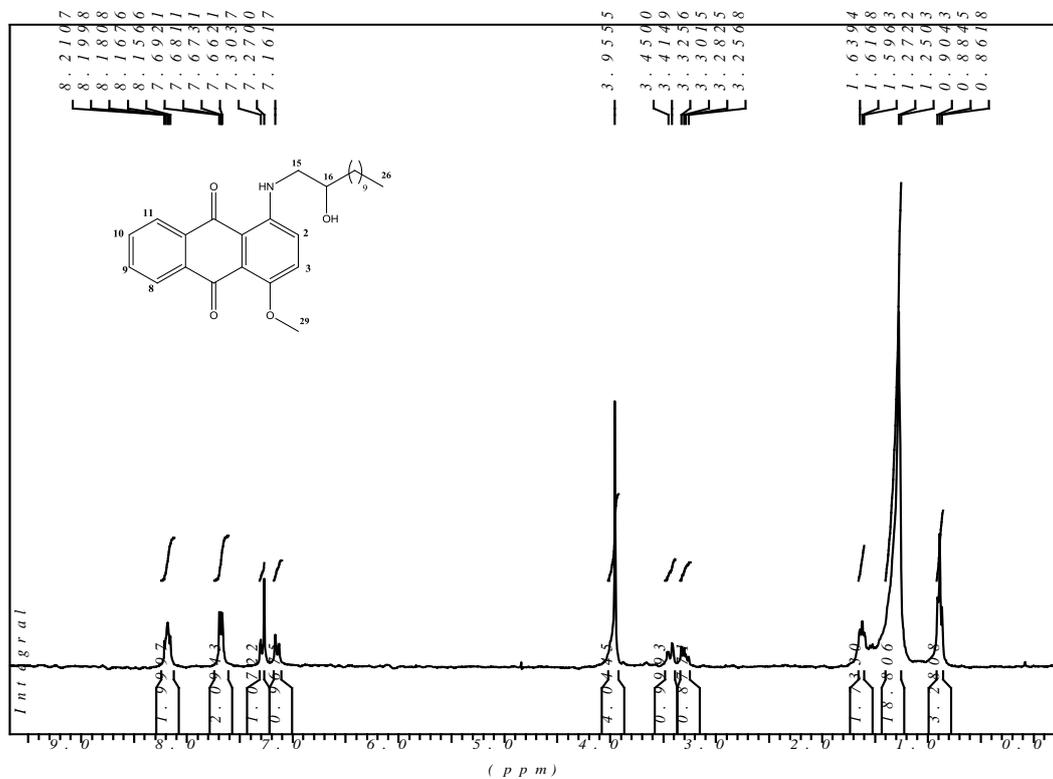


Figura 159. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de 22g.

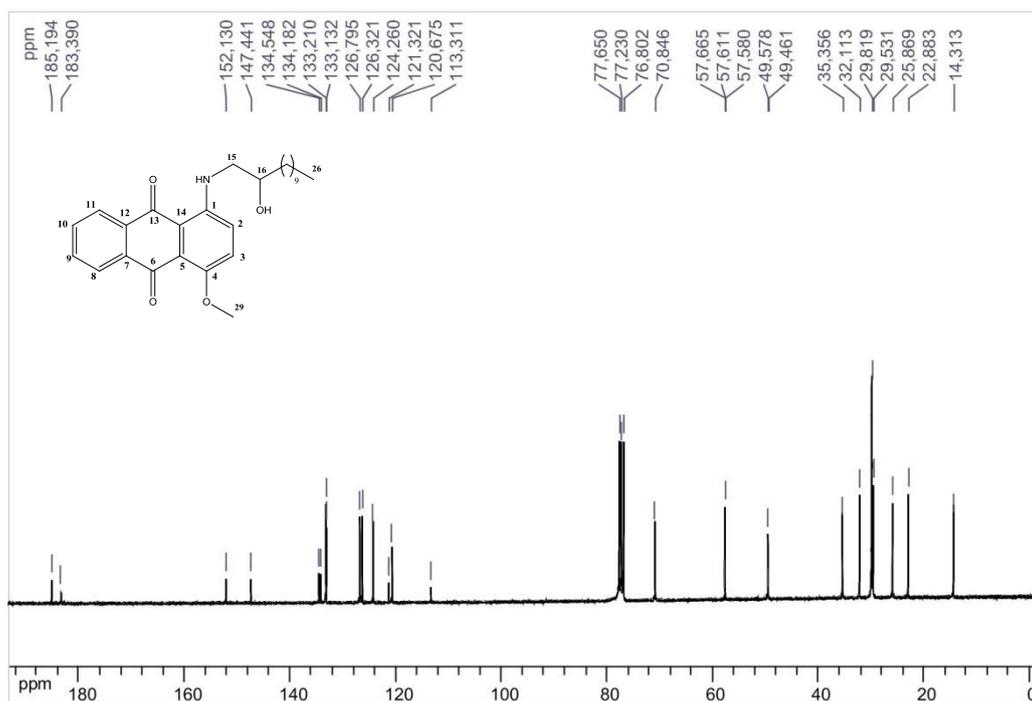


Figura 160. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **22g**.

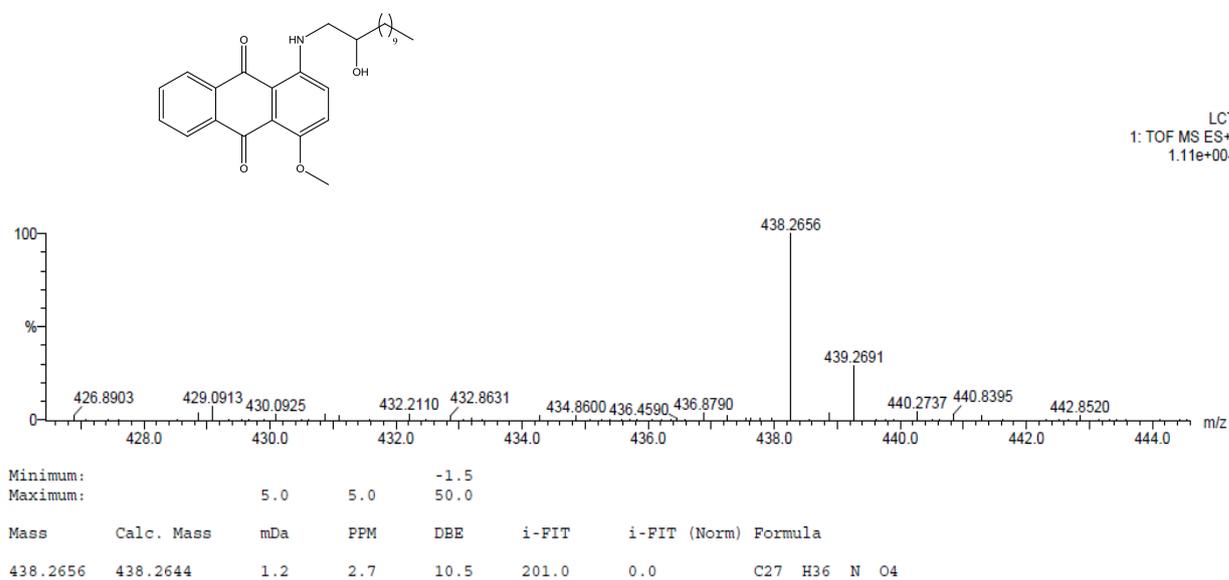


Figura 161. Espectro de massas ES+ de **22g**.

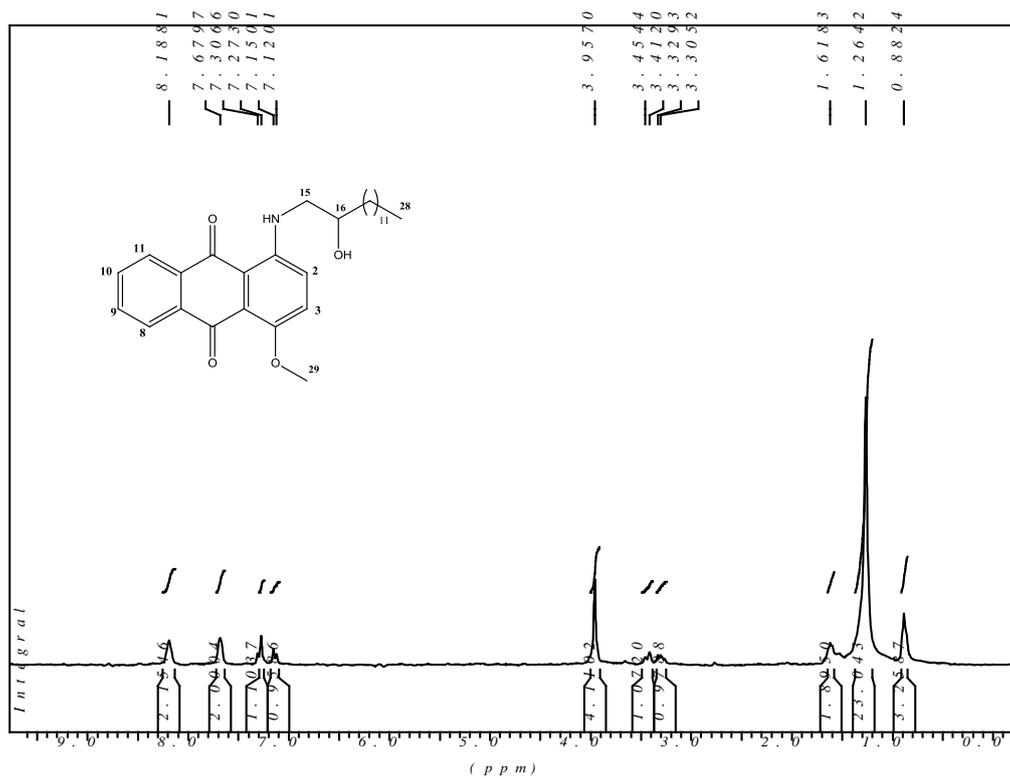


Figura 162. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de 22h.

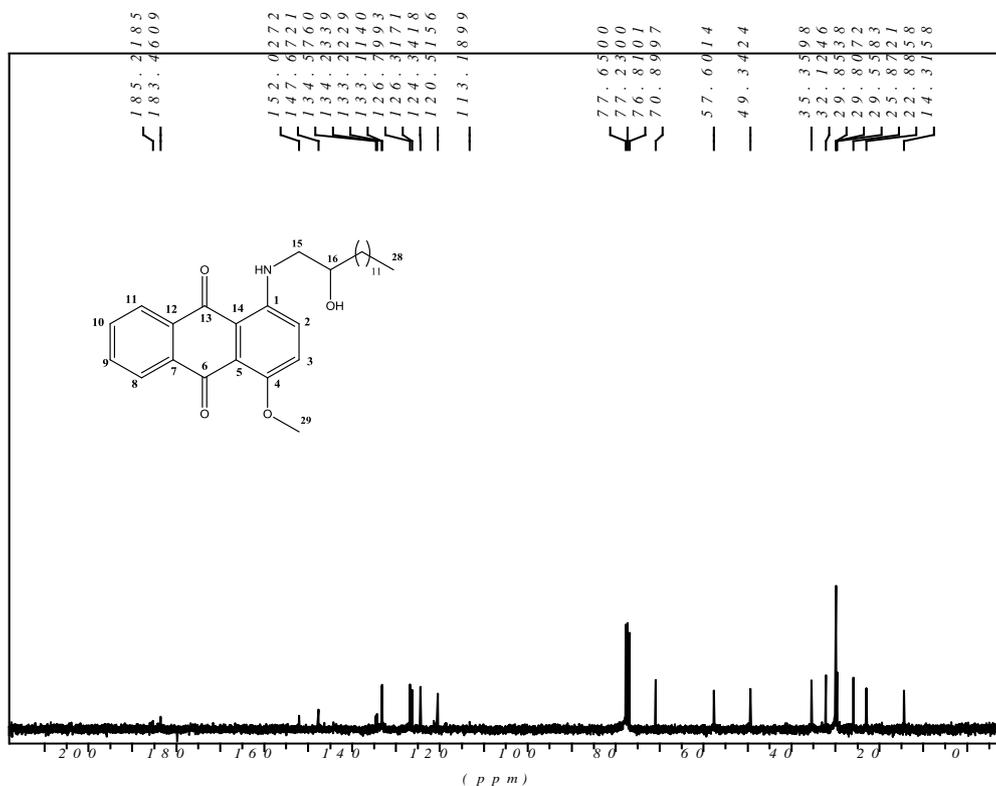
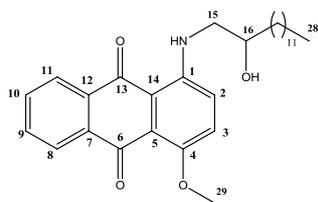


Figura 163. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de 22h.



LCT
1: TOF MS ES+
2.67e+004

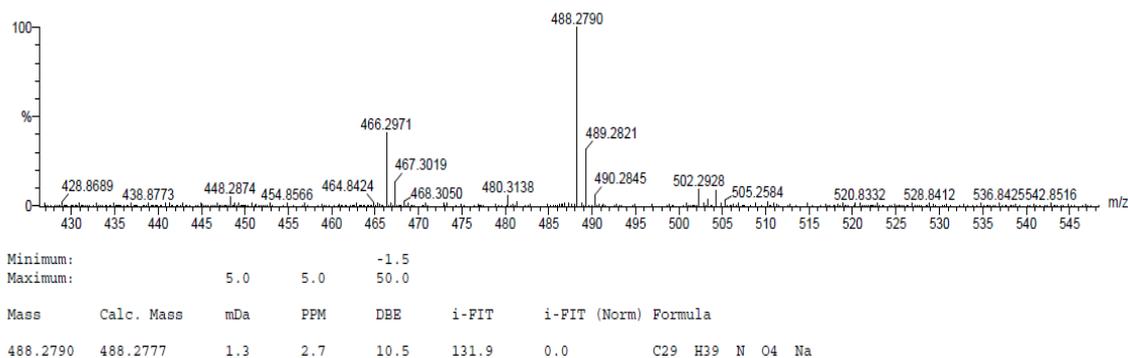


Figura 164. Espectro de massas ES+ de 22h.

ANEXO 5: Seção de espectros de RMN de ¹H e de ¹³C e massas dos compostos 24a e 26a-f.

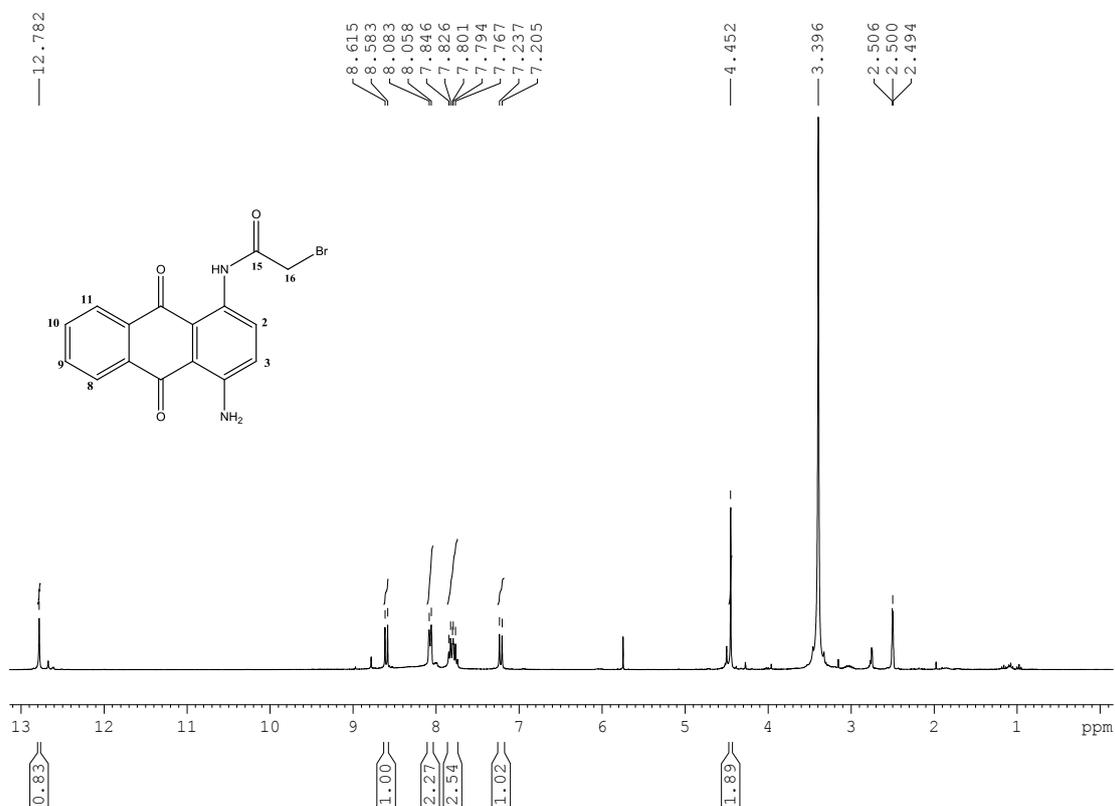


Figura 165. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) de 24a.

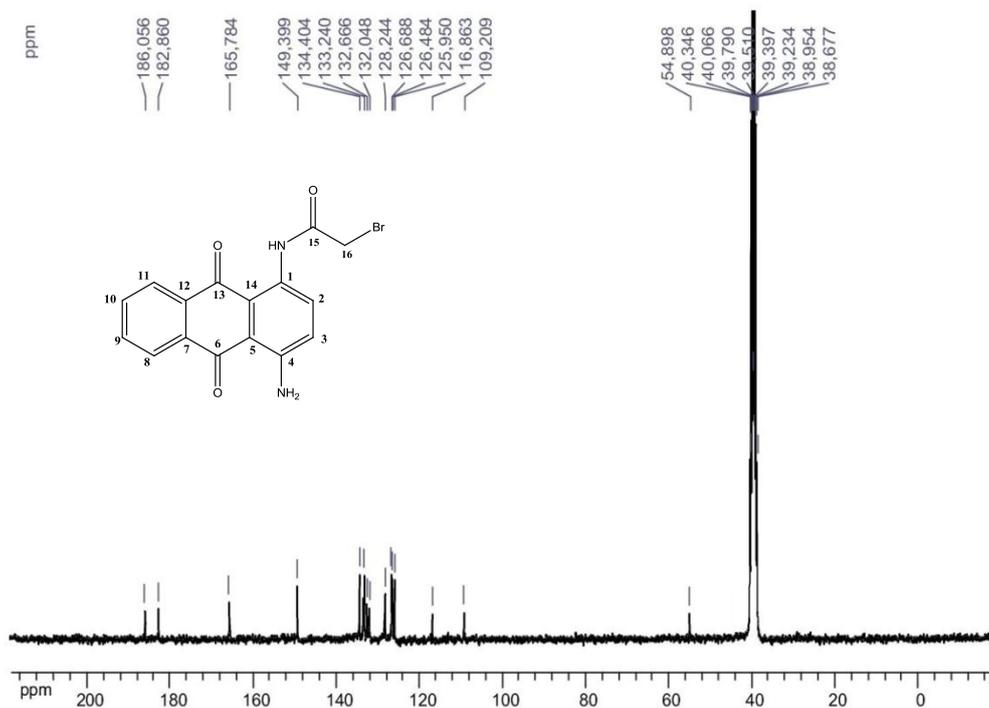


Figura 166. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) de **24a**.

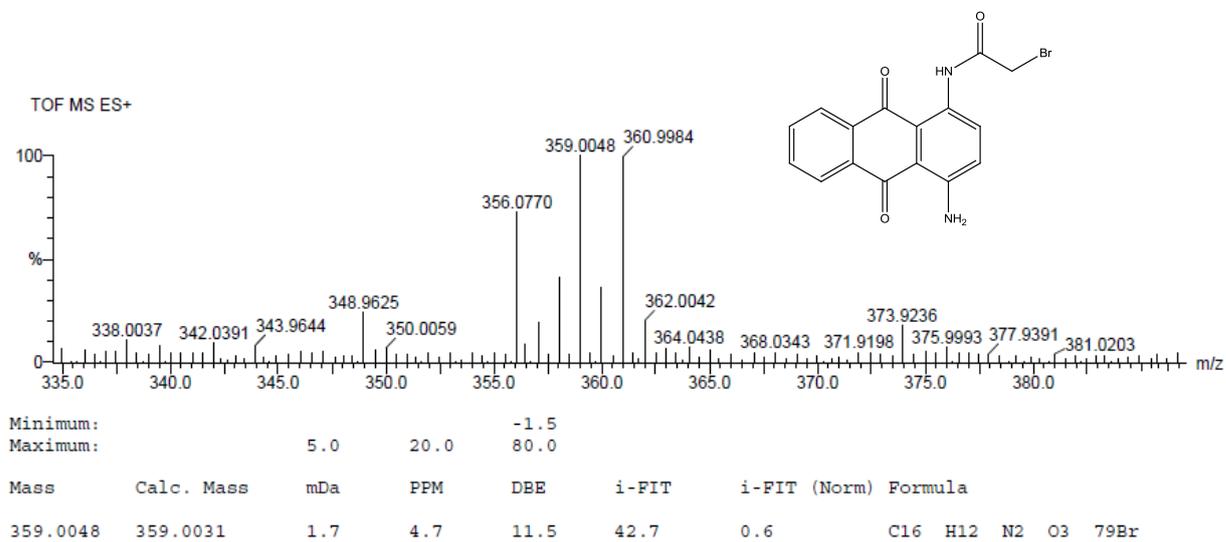


Figura 167. Espectro de massas (ES+) do composto **24a**.

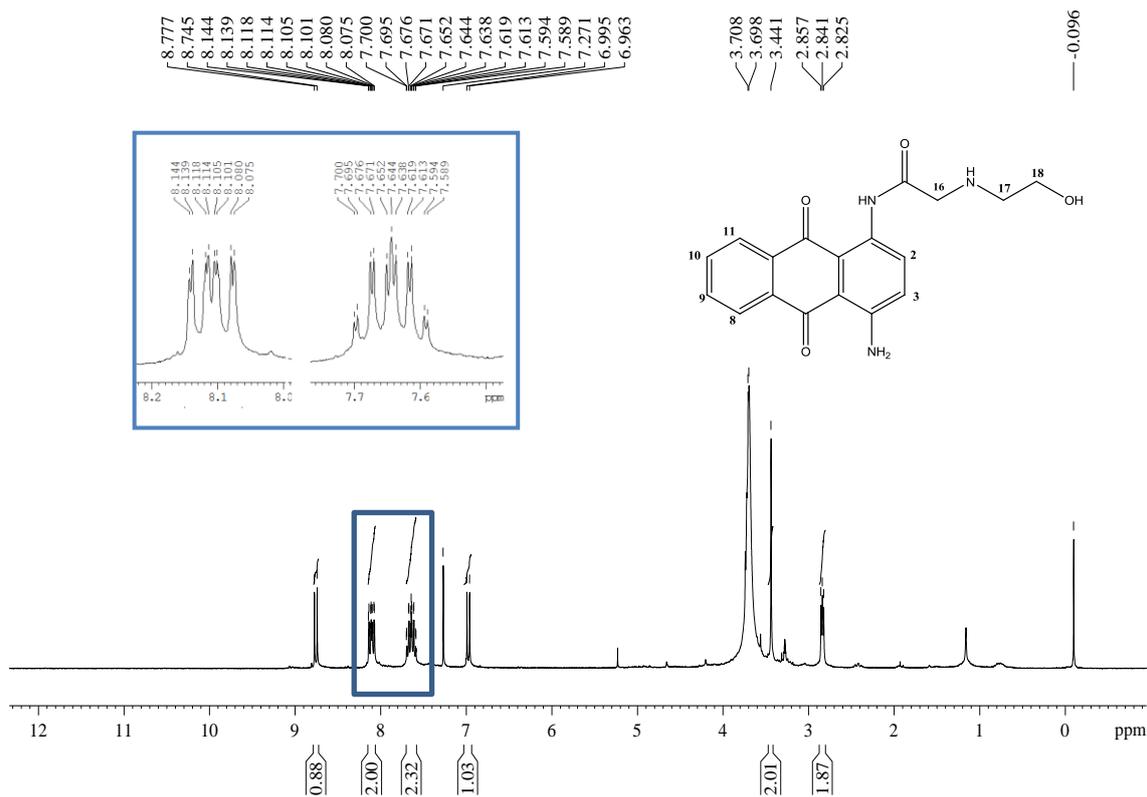


Figura 168. Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz) de 26a.

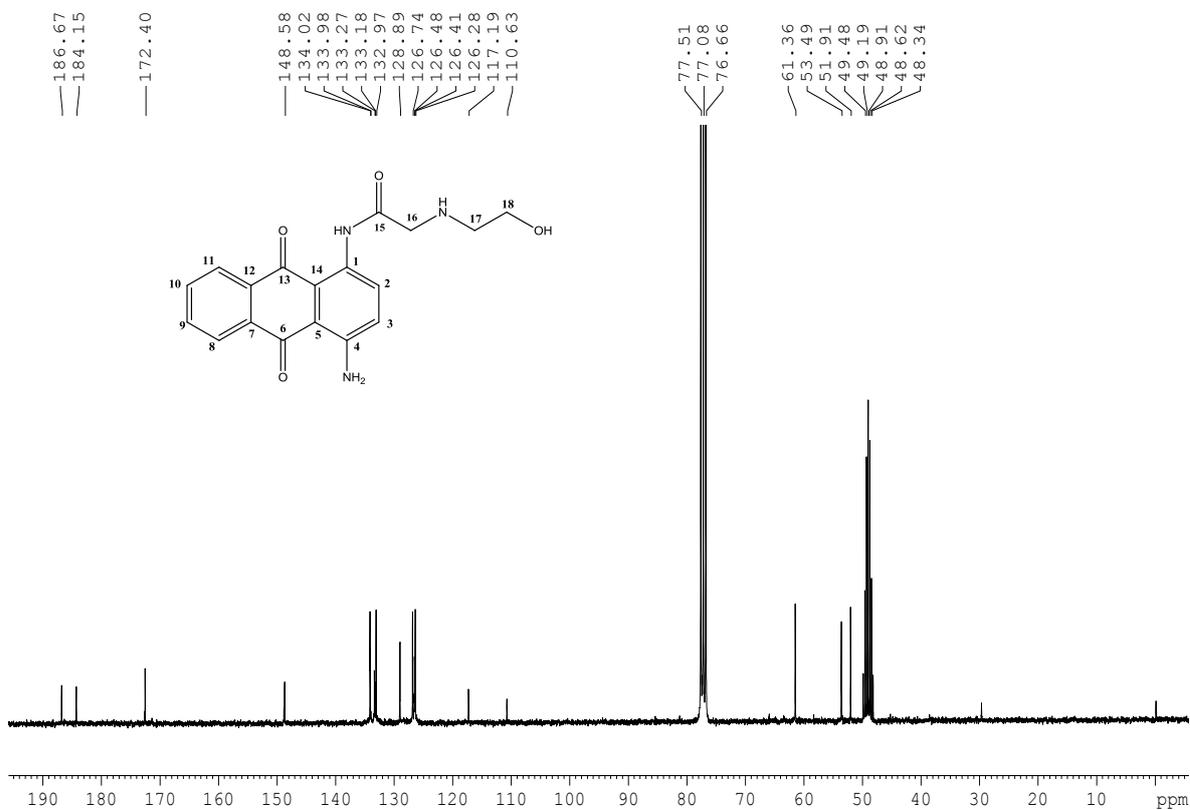


Figura 169. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75 MHz) de 26a.

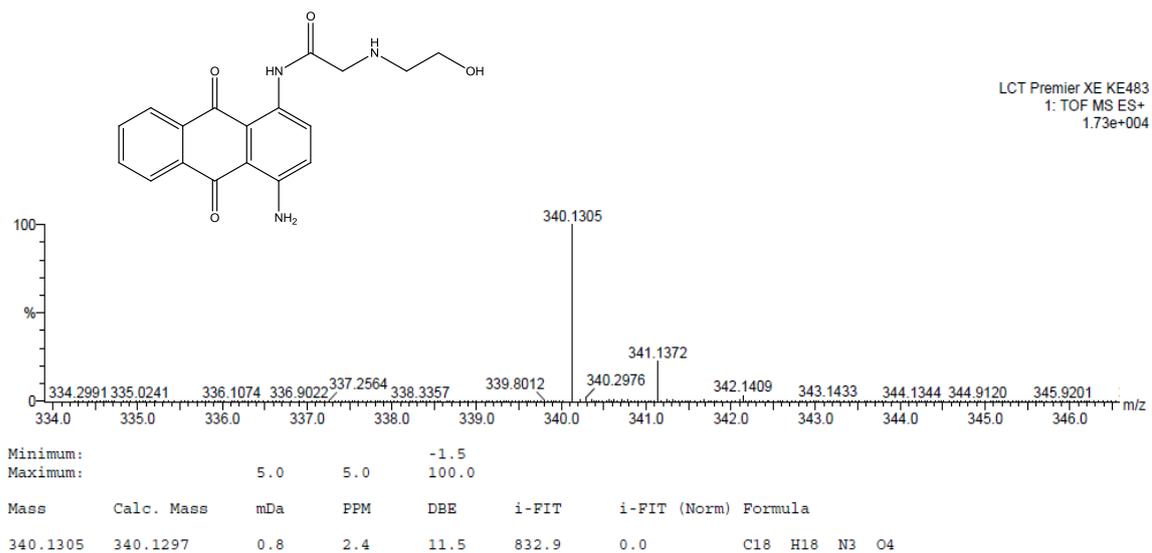


Figura 170. Espectro de massas (ES+) do composto **26a**.

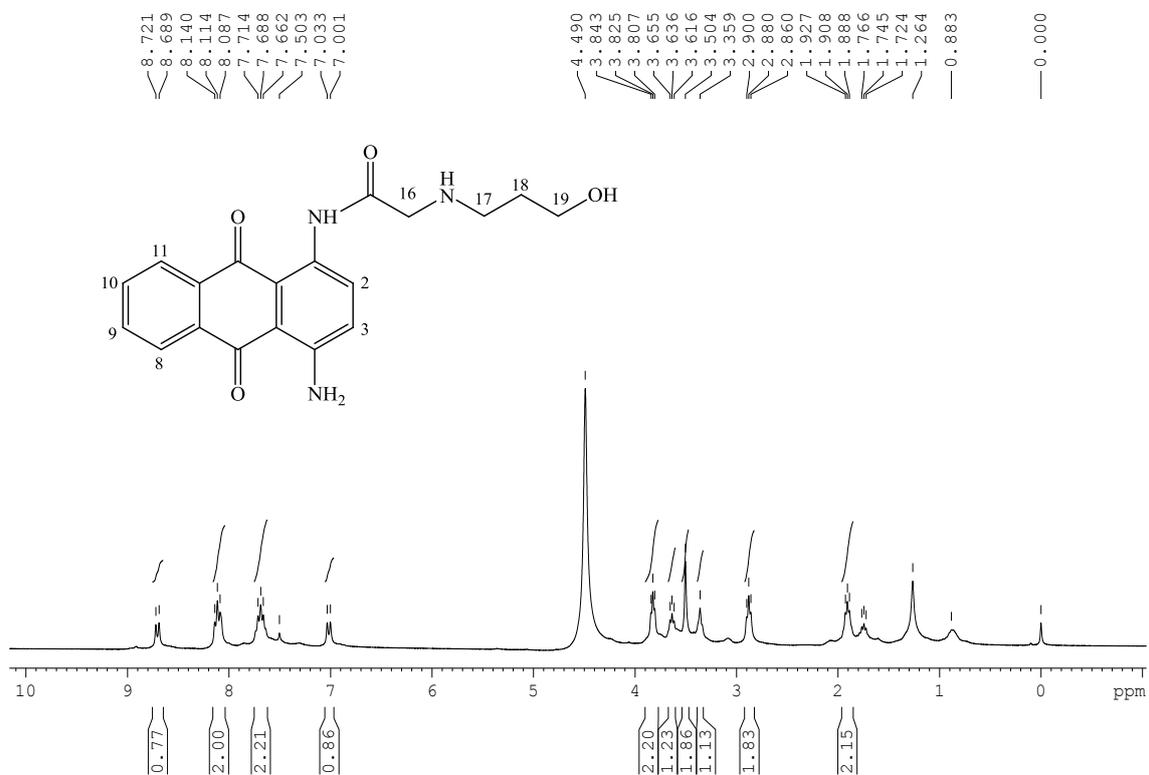


Figura 171. Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz) de **26b**.

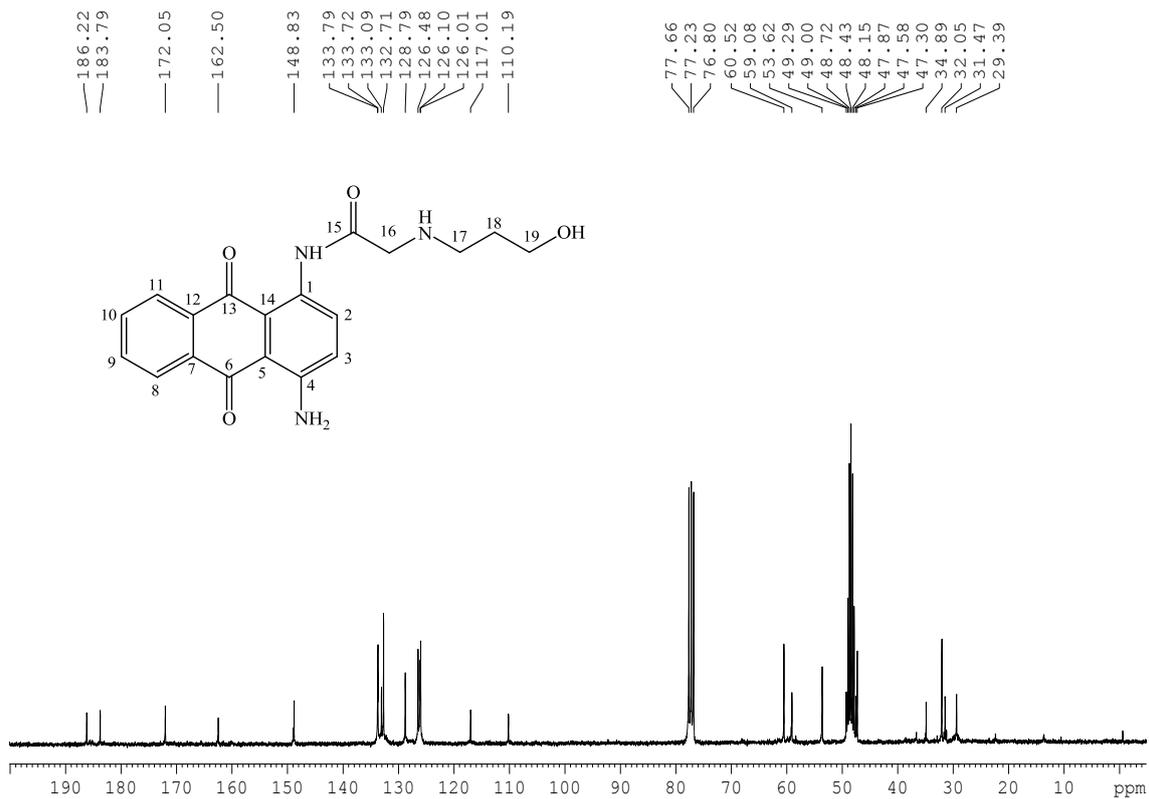


Figura 172. Espectro de RMN de ¹³C (CD₃OD + CDCl₃, 75 MHz) de **26b**.

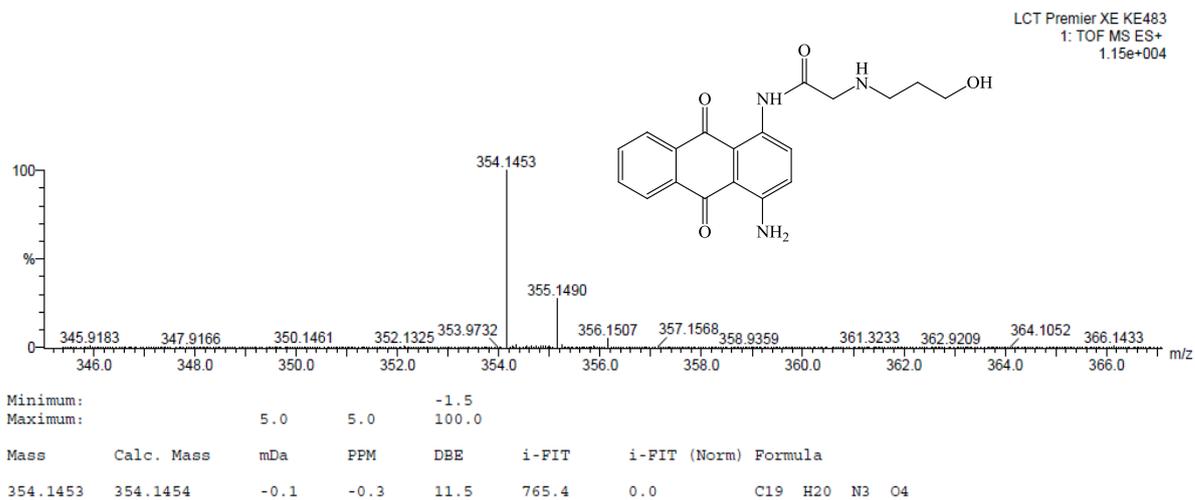


Figura 173. Espectro de massas (ES+) do composto **26b**.

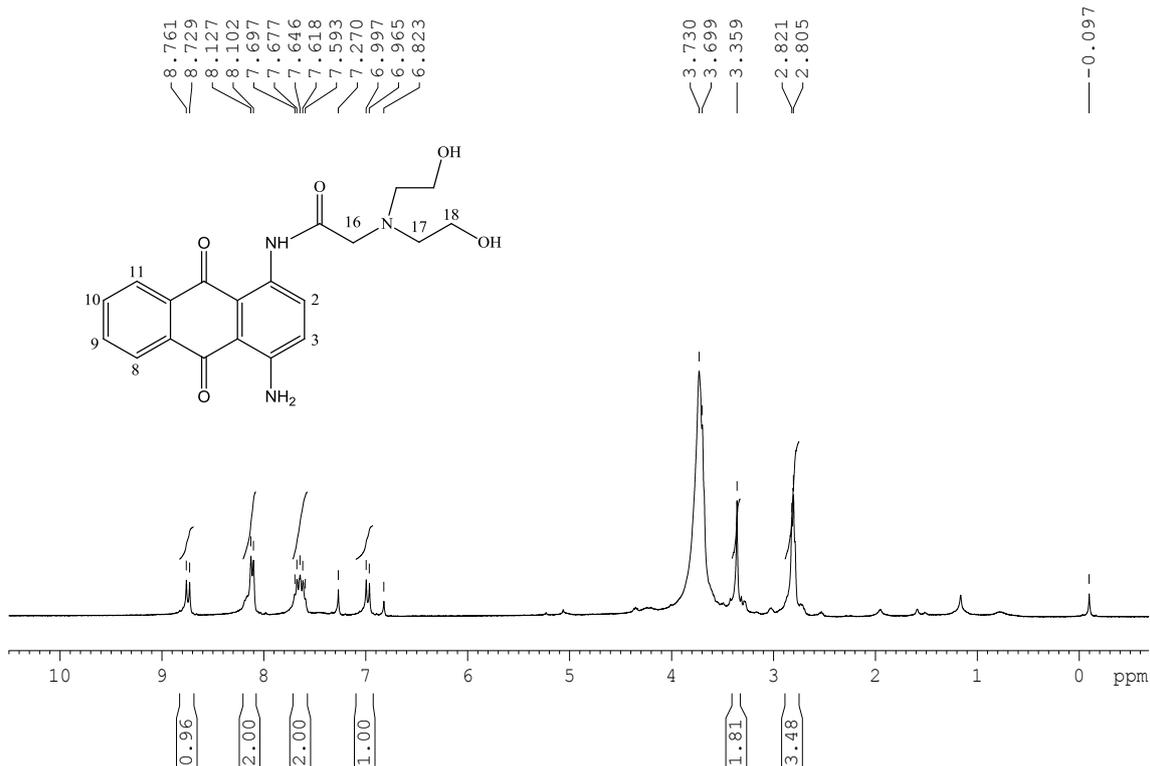


Figura 174. Espectro de RMN de ^1H (CD₃OD + CDCl₃, 300MHz) de **26c**.

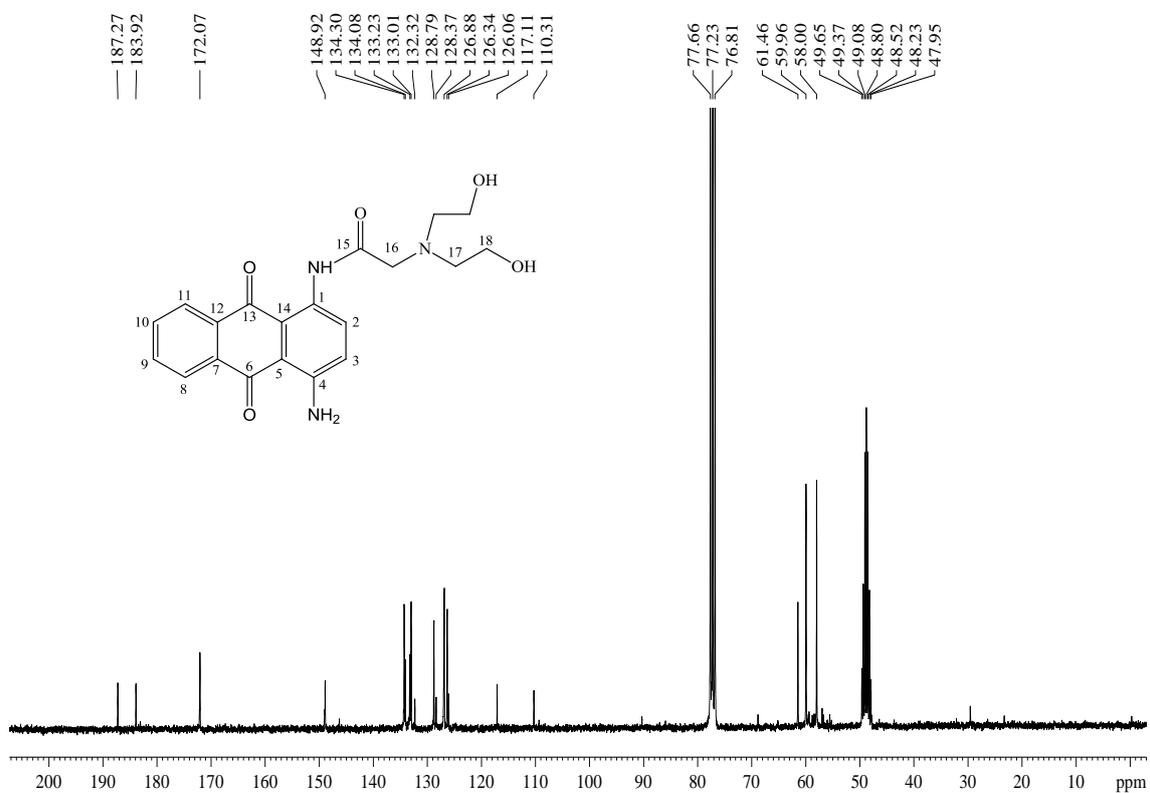


Figura 175. Espectro de RMN de ^{13}C (CD₃OD + CDCl₃, 75 MHz) de **26c**.

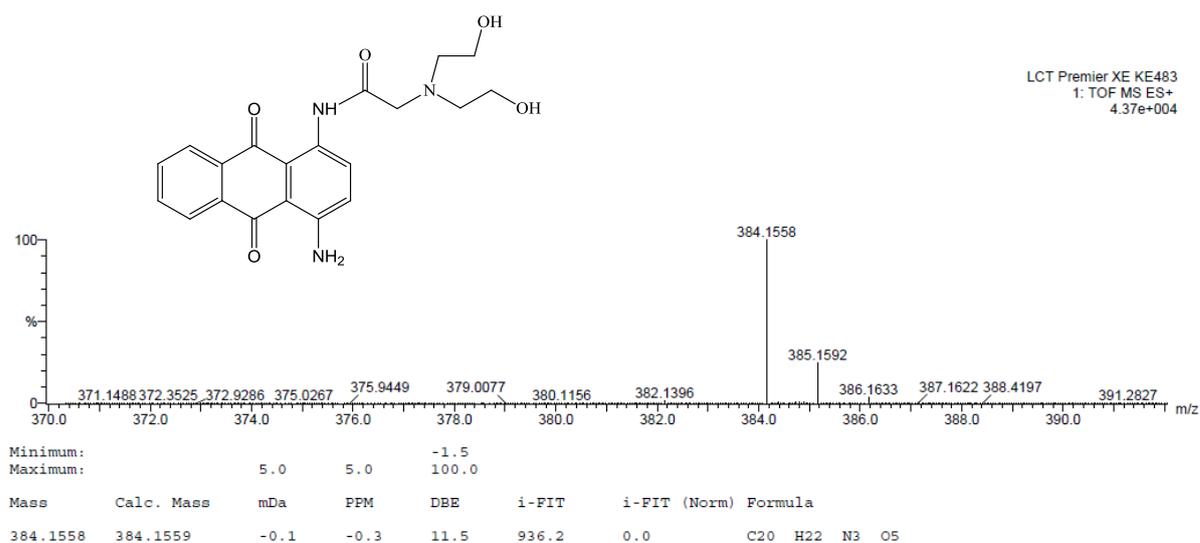


Figura 176. Espectro de massas (ES+) do composto **26c**.

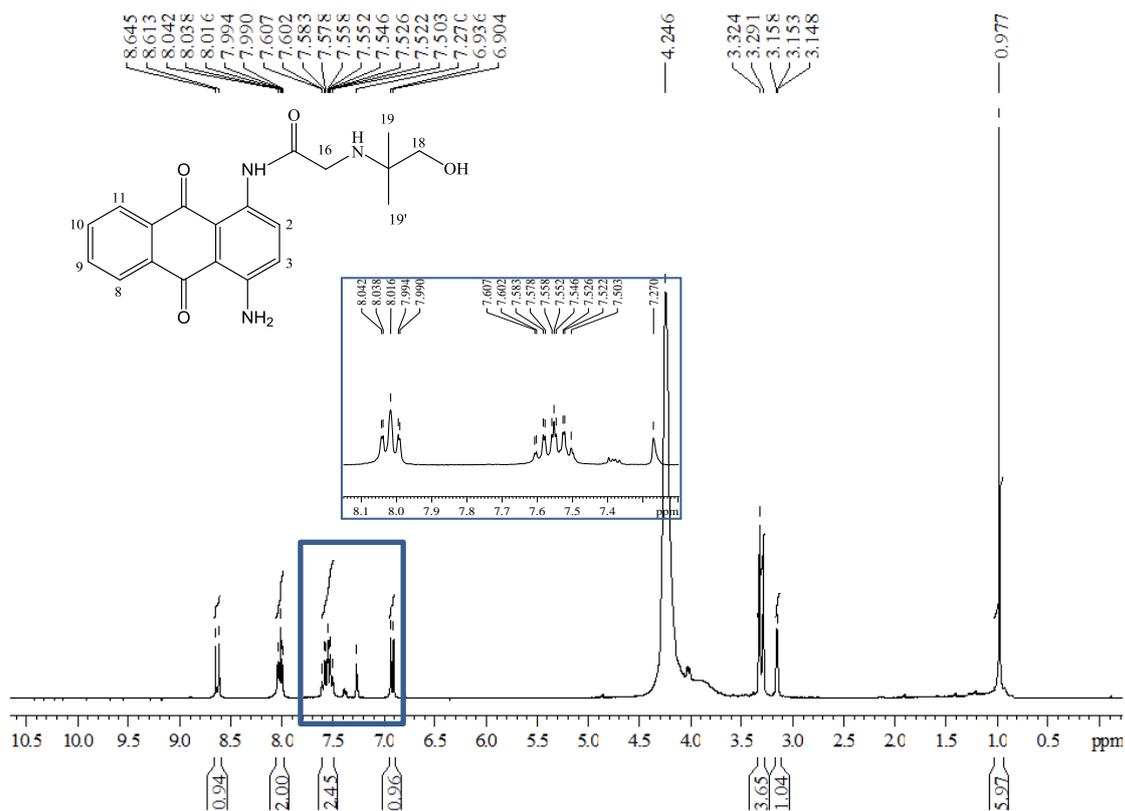


Figura 177. Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300MHz) de **26d**.

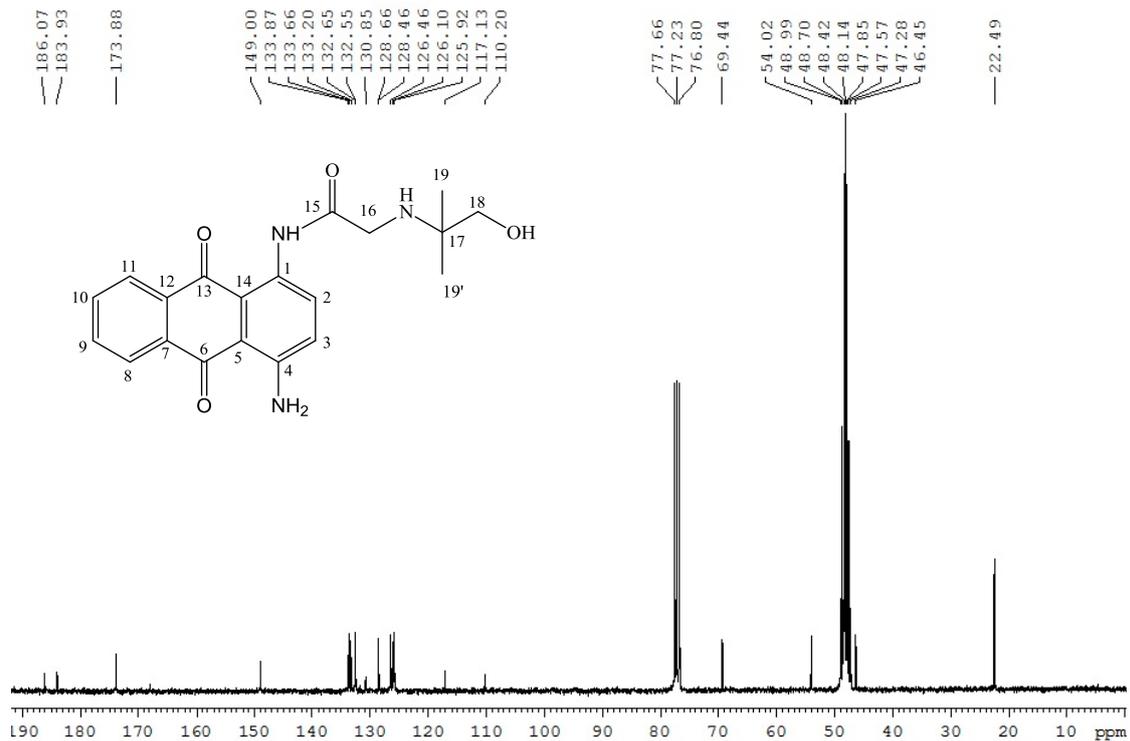


Figura 178. Espectro de RMN de ¹³C (CD₃OD + CDCl₃, 75 MHz) de 26d.

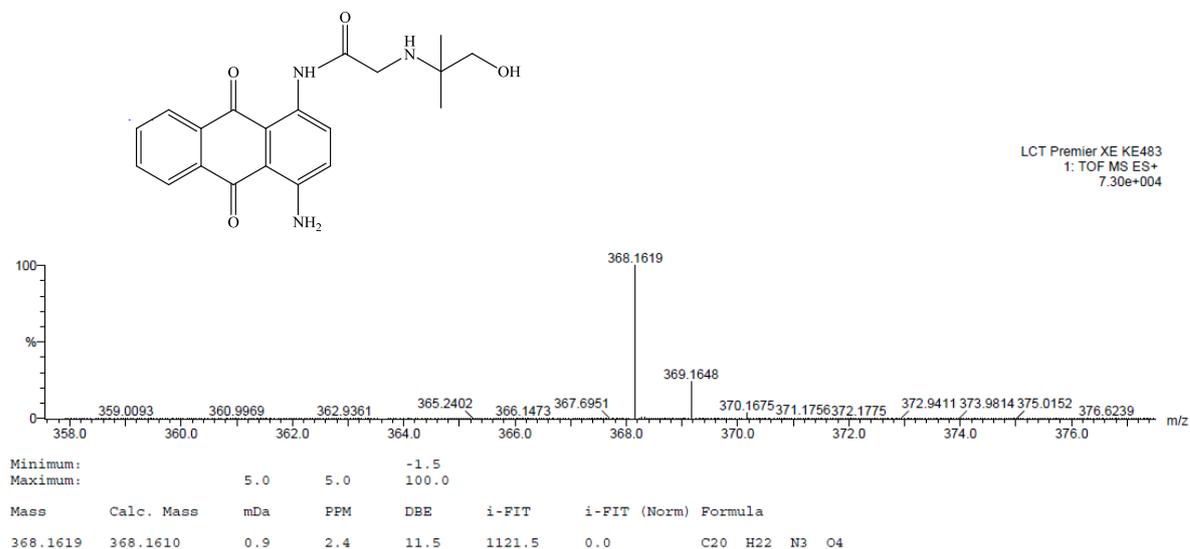


Figura 179. Espectro de massas (ES⁺) do composto 26d.

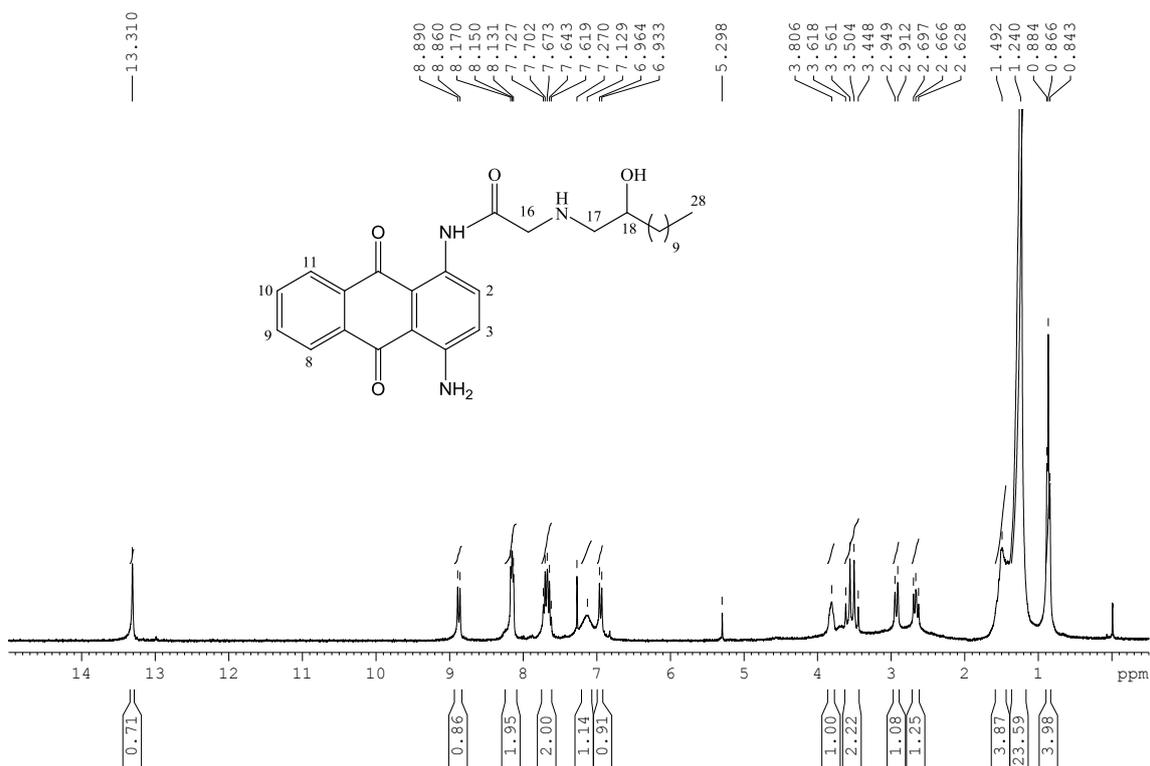


Figura 180. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz) de 26e.

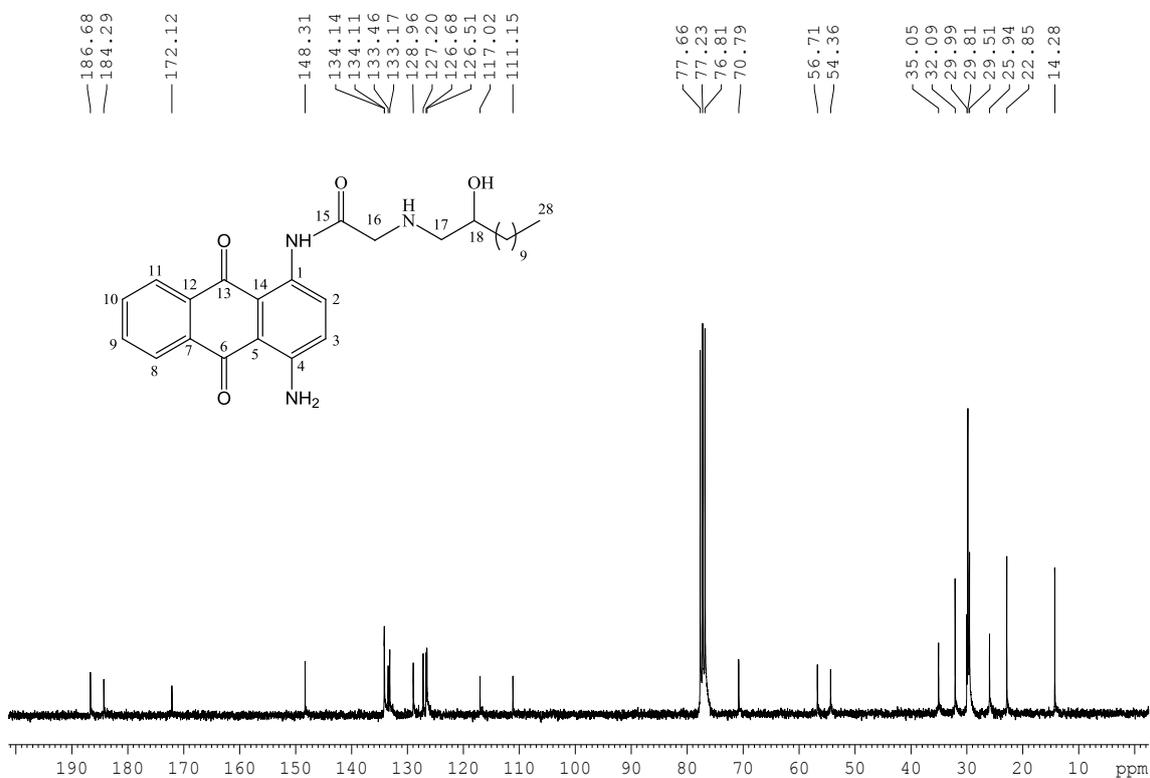


Figura 181. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de 26e.

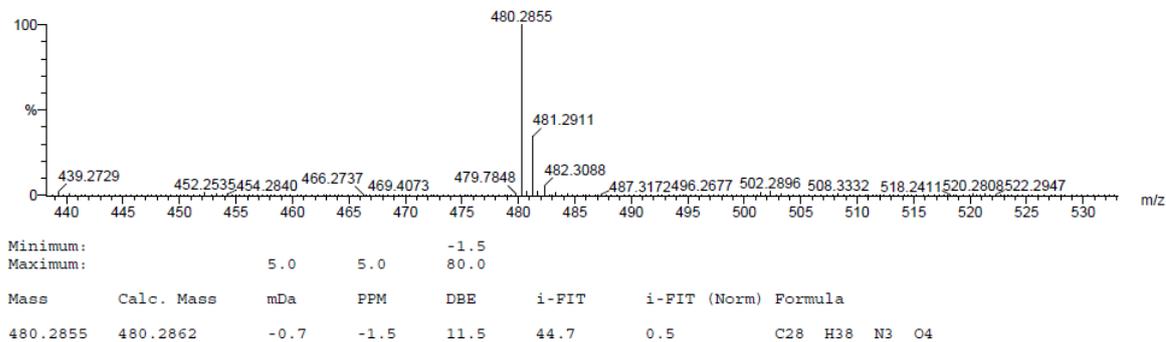


Figura 182. Espectro de massas (ES+) do composto 26e.

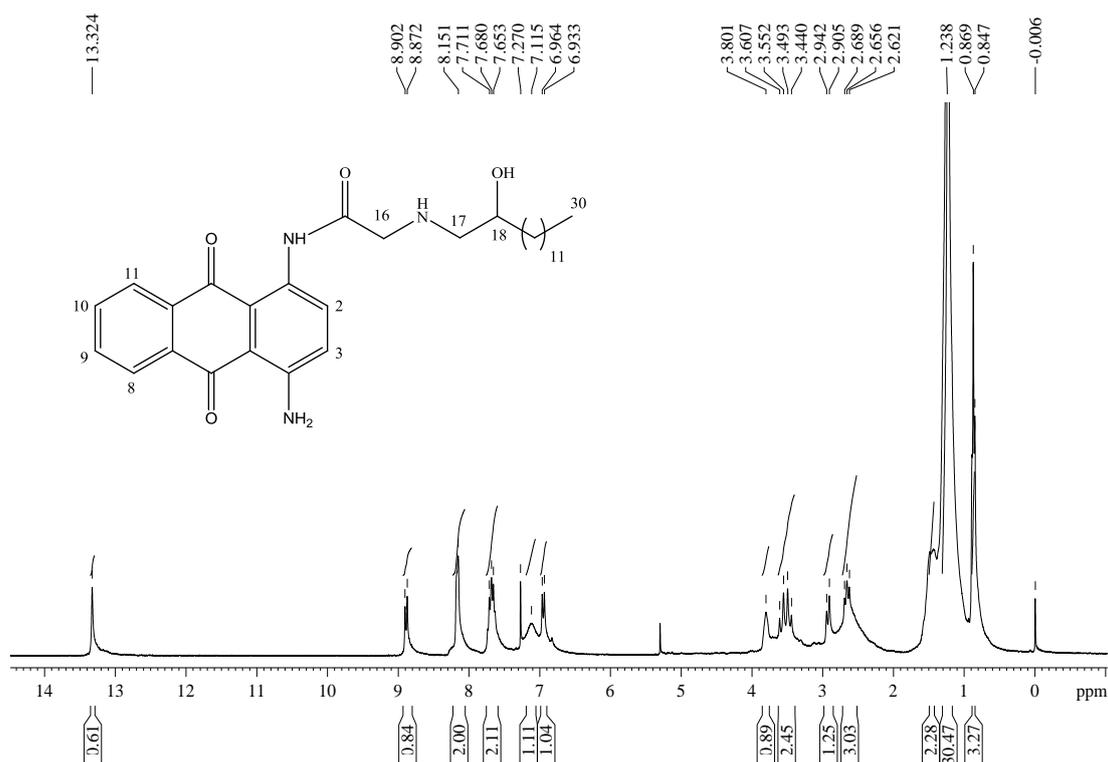


Figura 183. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz) de 26f.

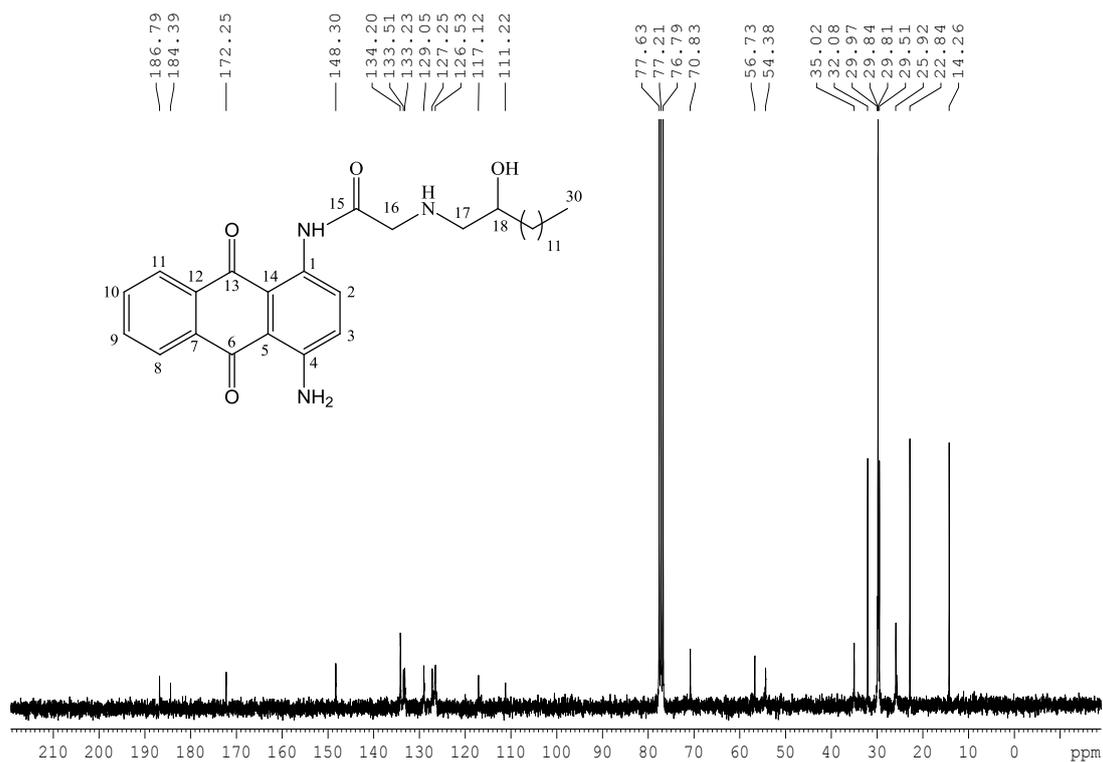


Figura 184. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **26f**.

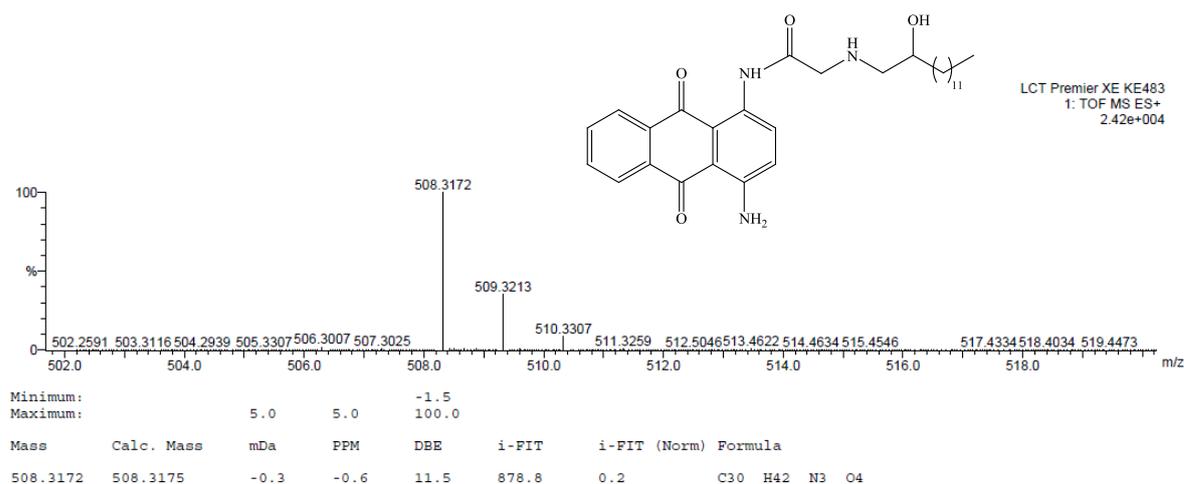


Figura 185. Espectro de massas (ES+) do composto **26f**.

ANEXO 6: Seção de espectros de IV e RMN de ¹H do composto 24b.

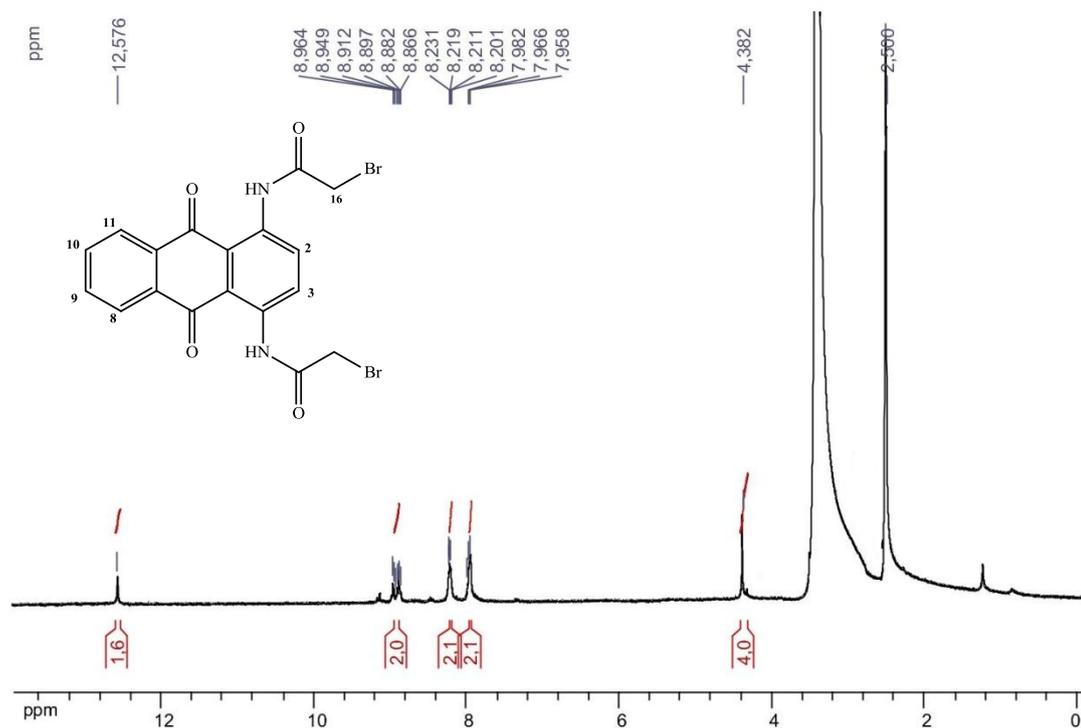


Figura 186. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) de **24b**.

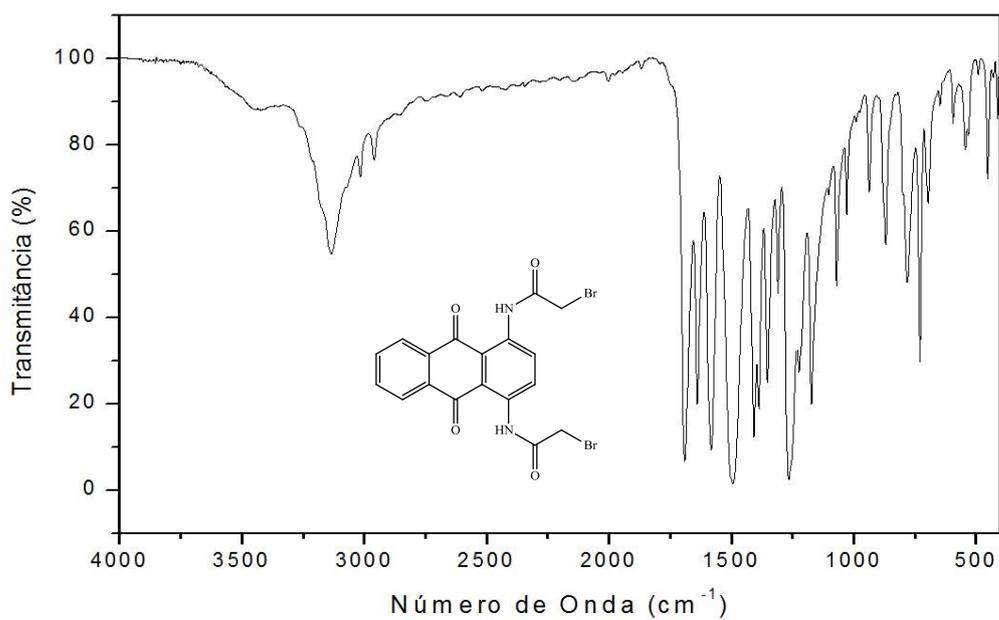


Figura 187. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **24b**.

ANEXO 7: Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos 25a-g.

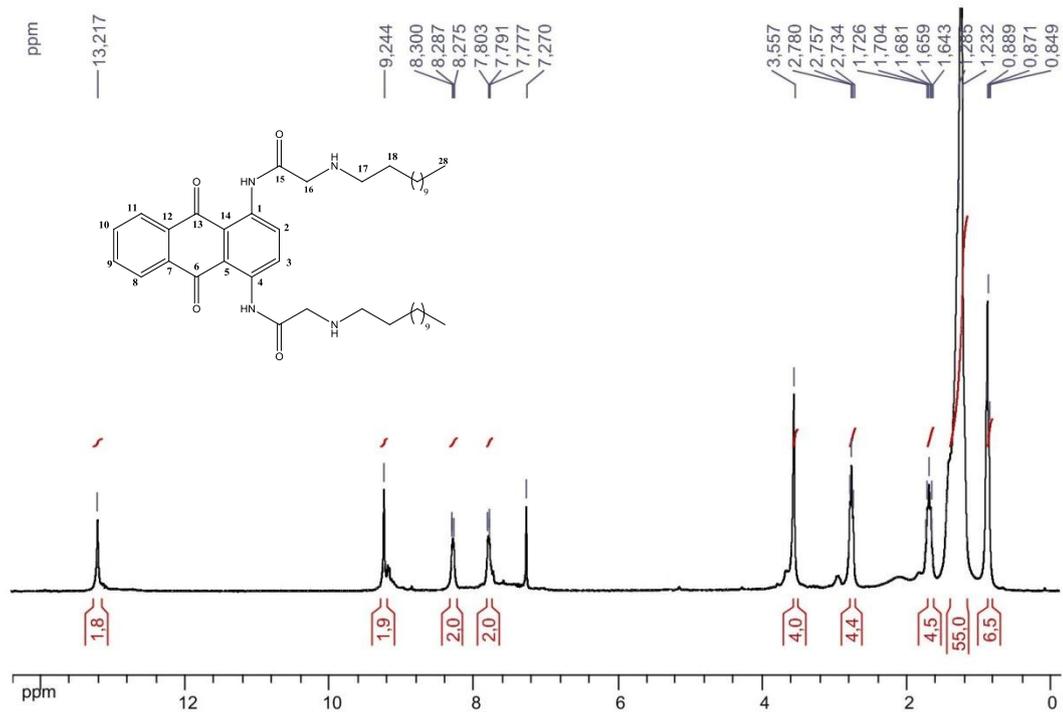


Figura 188. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **25a**.

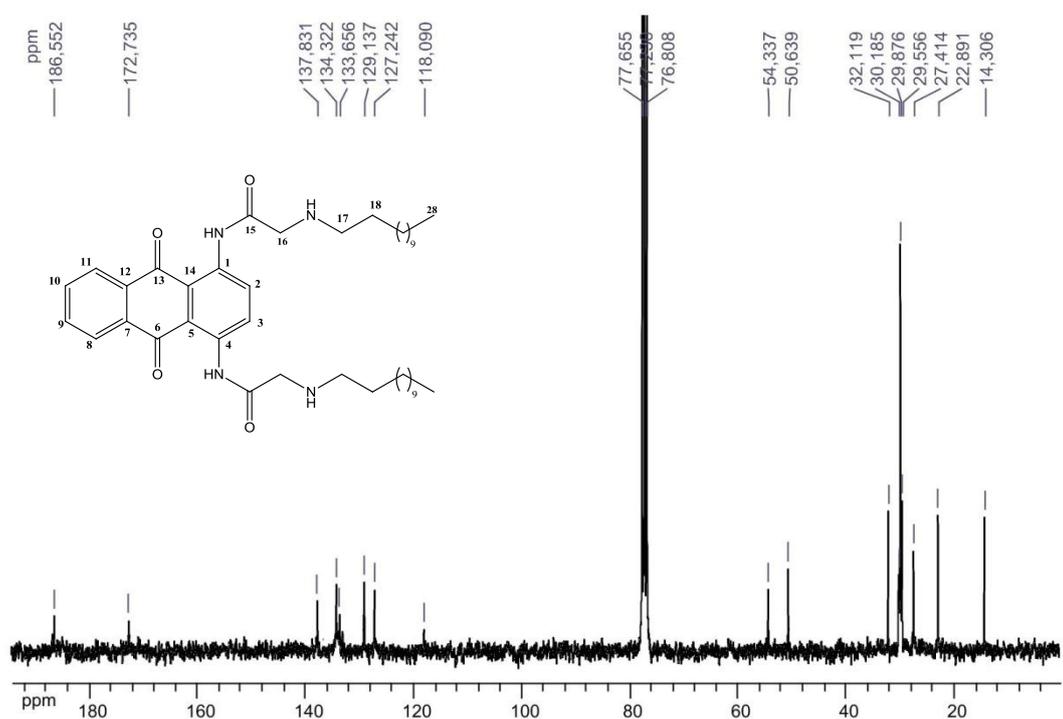


Figura 189. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **25a**.

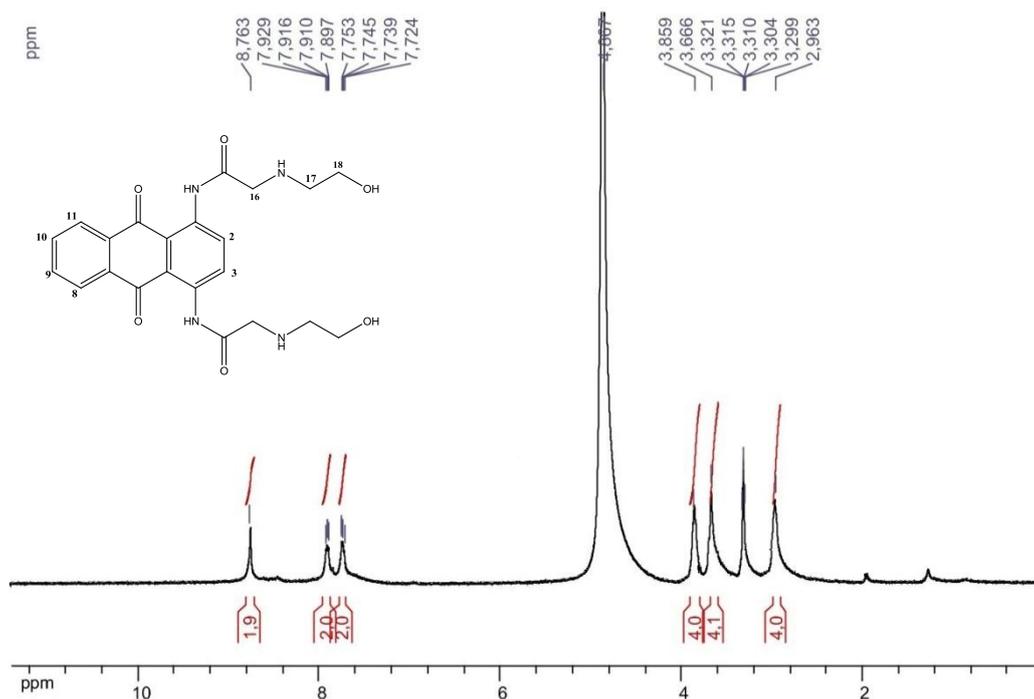


Figura 190. Espectro de RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 300 MHz) de **25b**.

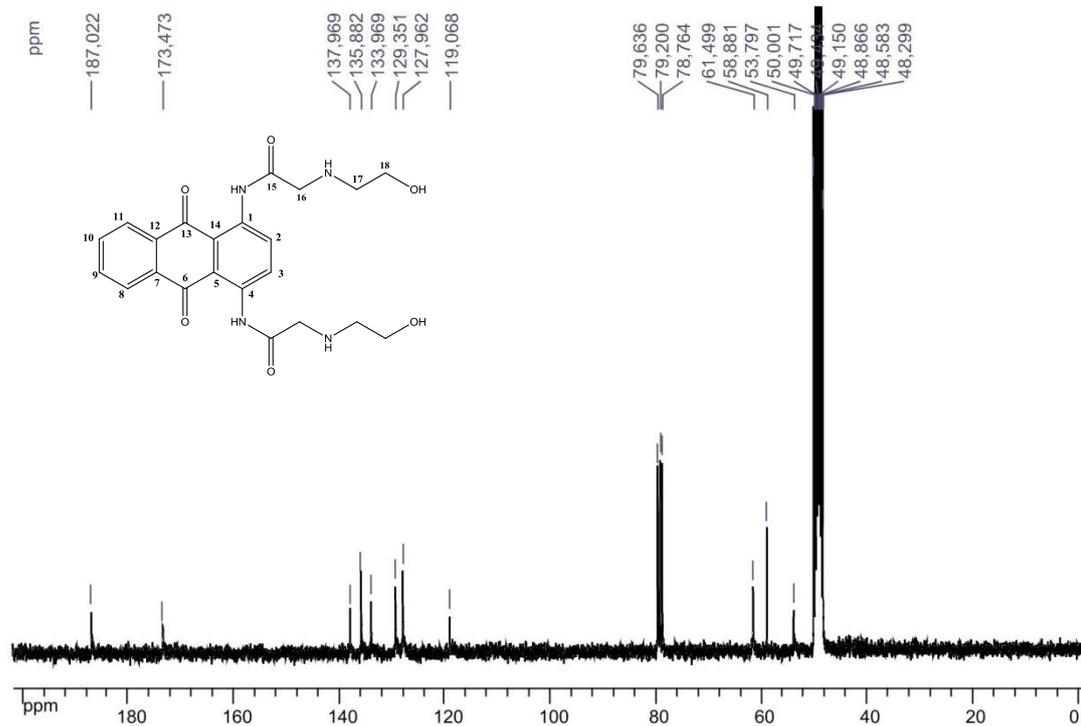


Figura 191. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, 75 MHz) de **25b**.

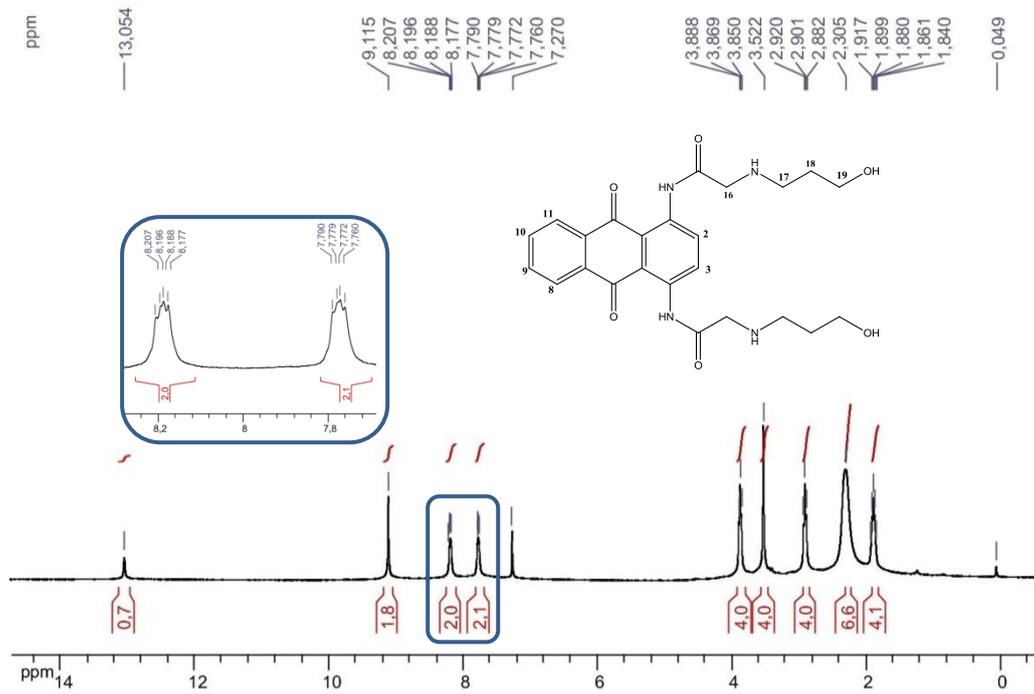


Figura 192. Espectro de RMN de ^1H (CD $_3$ OD, 300 MHz) de **25c**.

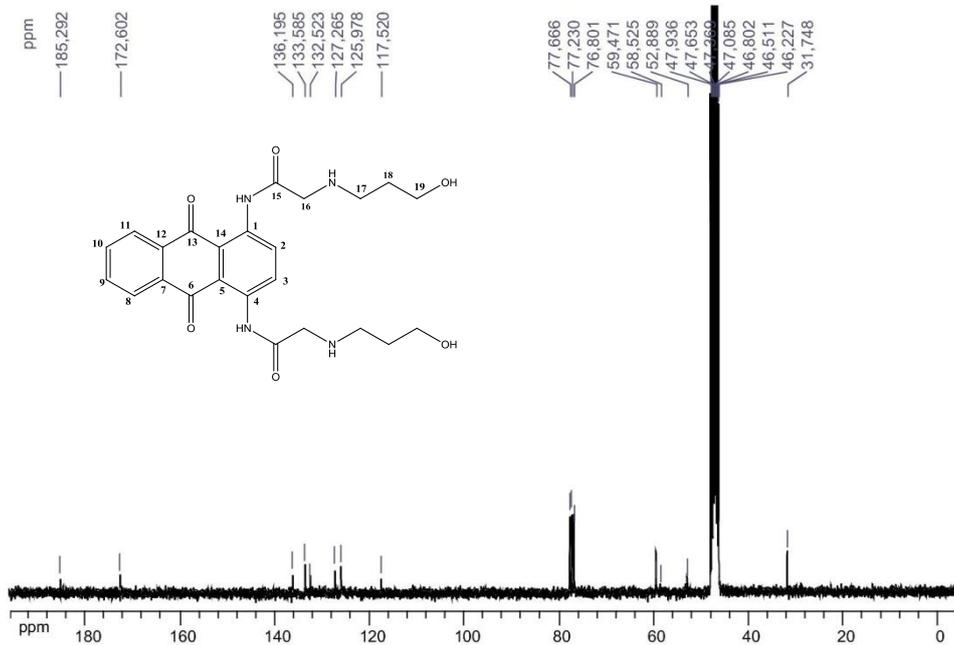


Figura 193. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl $_3$ + CD $_3$ OD, 300 MHz) de **25c**.

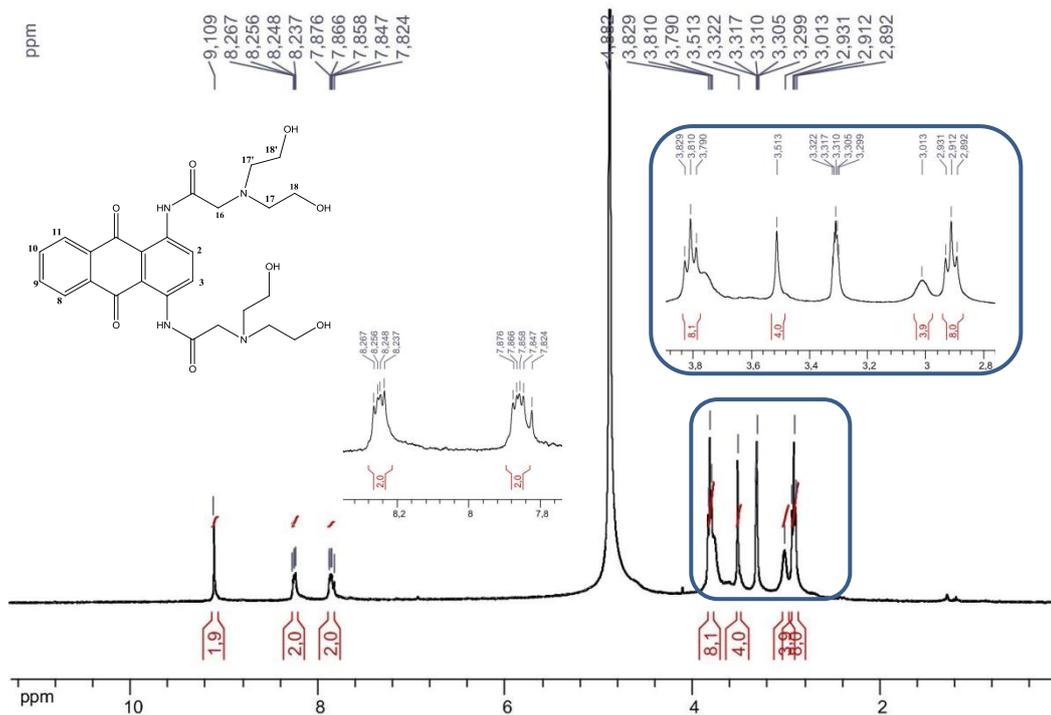


Figura 194. Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD + CDCl₃, 300 MHz) de 25d.

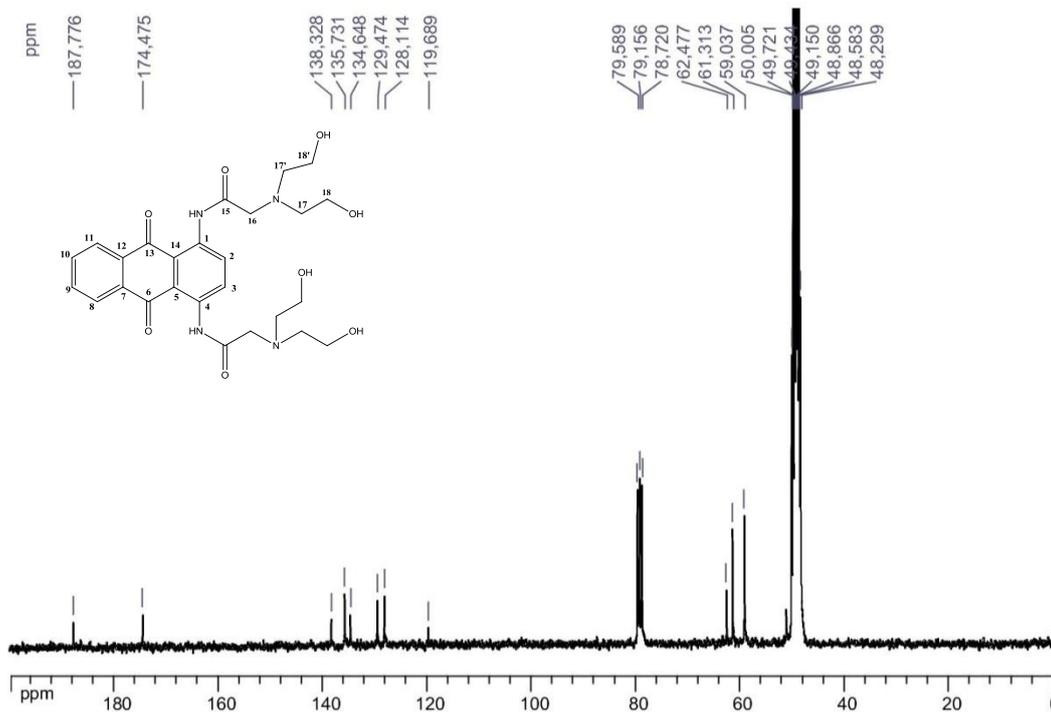


Figura 195. Espectro de RMN de ¹³C (CD₃OD + CDCl₃, 75 MHz) de 25d.

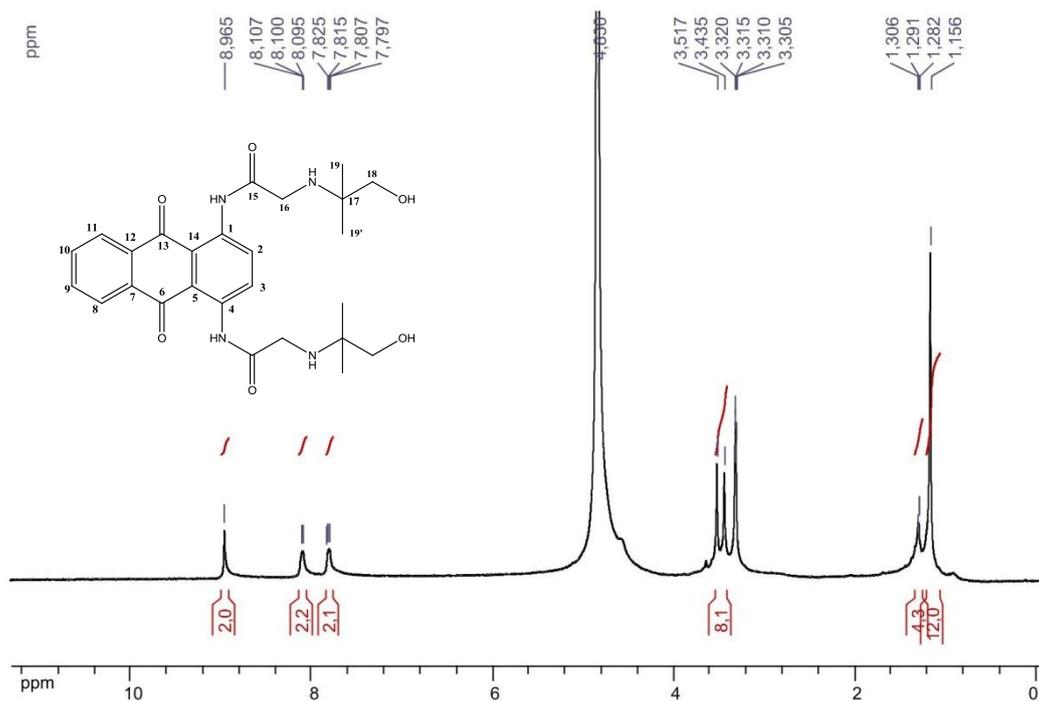


Figura 196. Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) de **25e**.

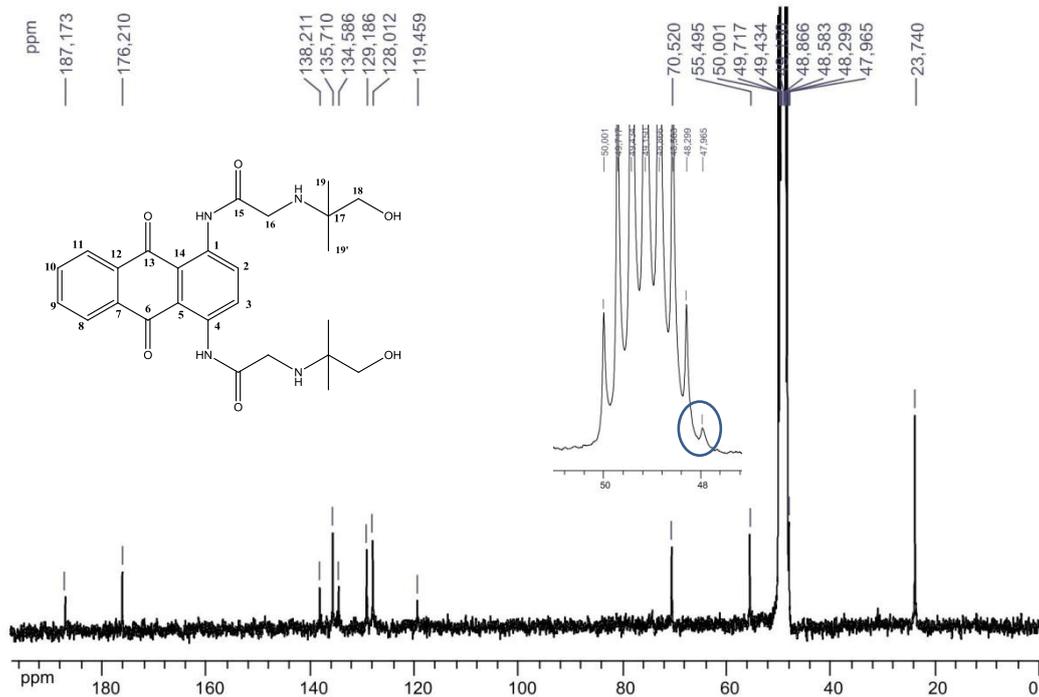


Figura 197. Espectro de RMN de ¹³C (CD₃OD, 75 MHz) de **25e**.

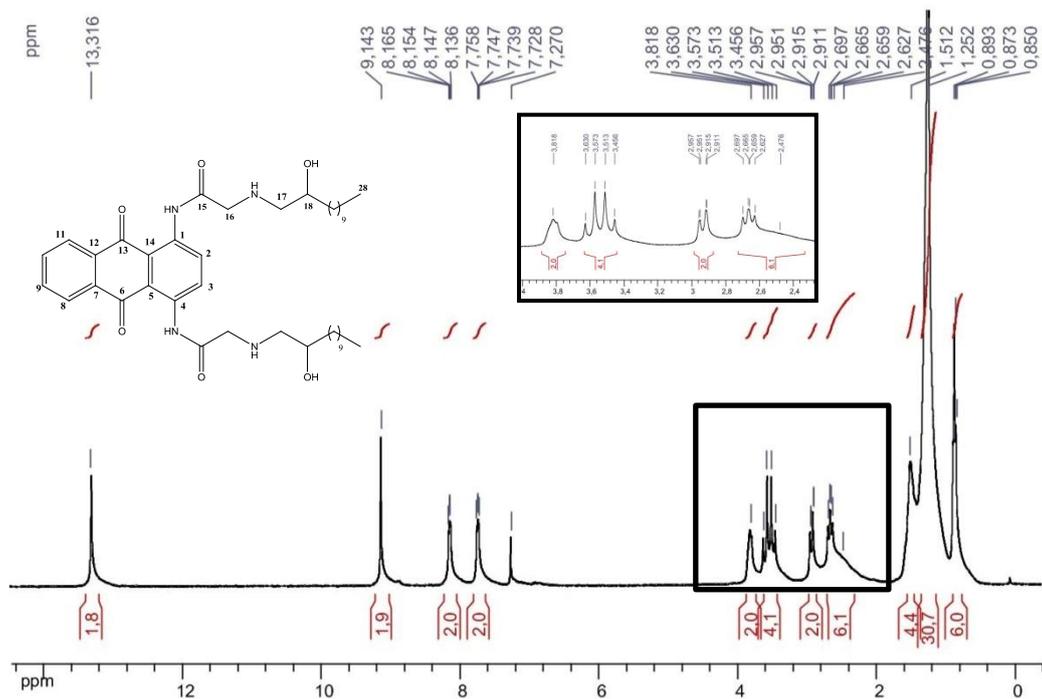


Figura 198. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **25f**.

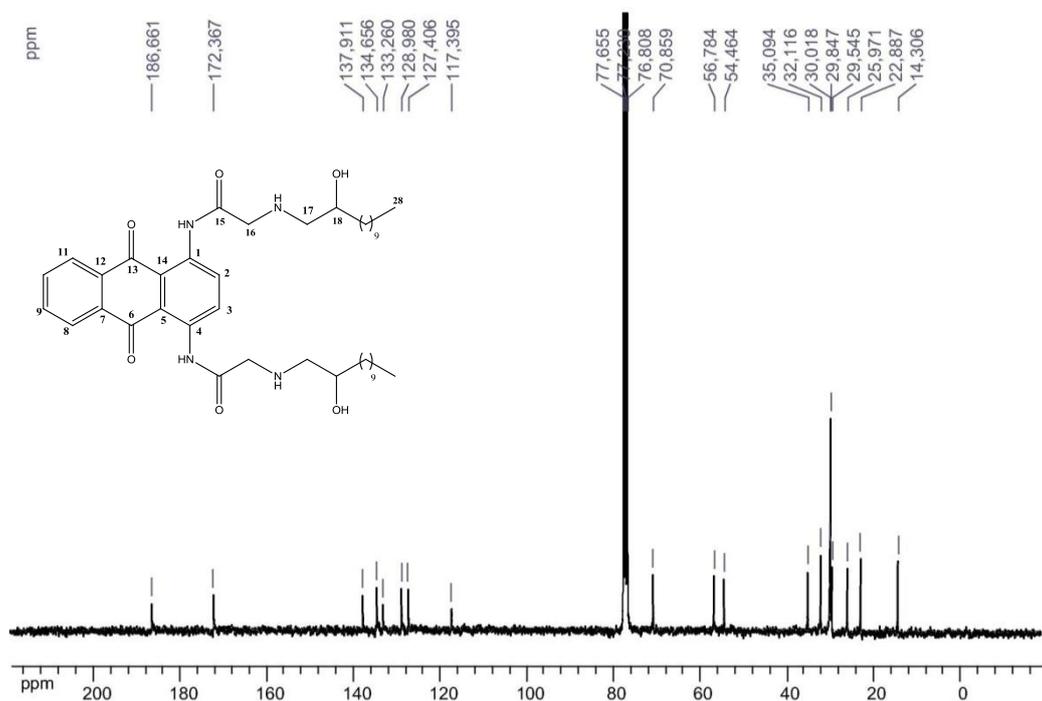


Figura 199. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **25f**.

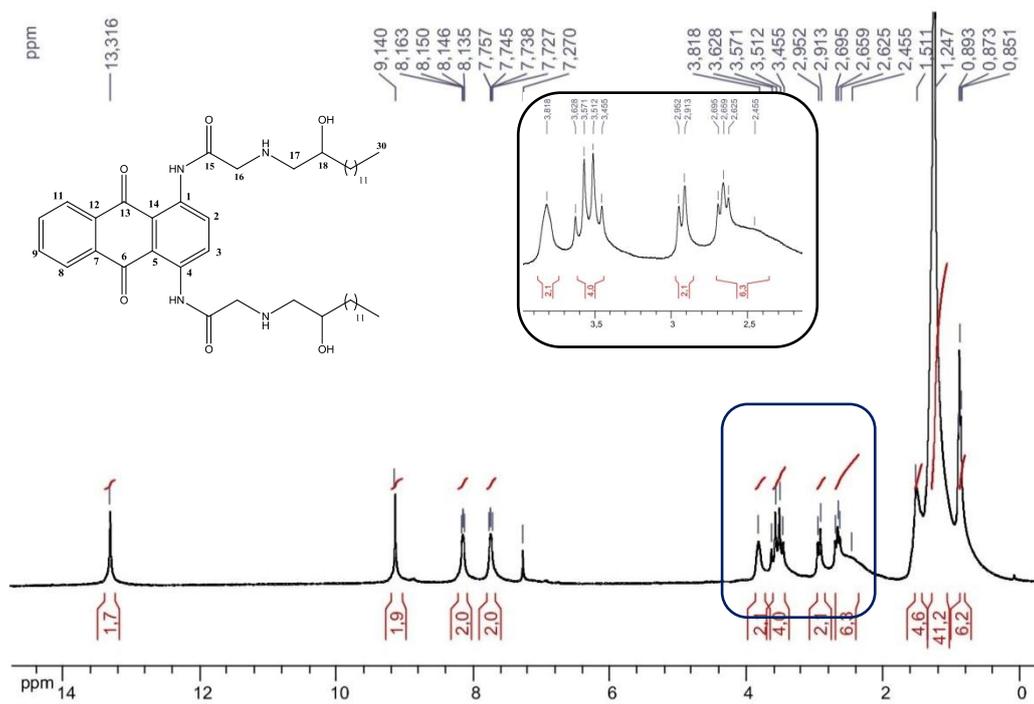


Figura 200. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **25g**.

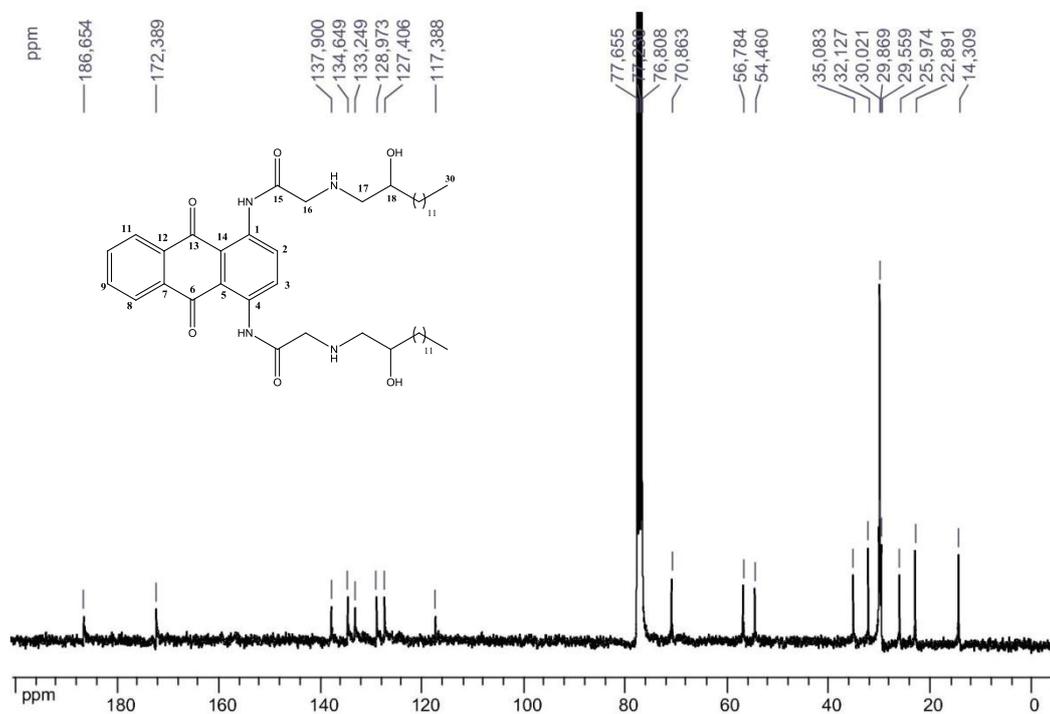


Figura 201. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **25g**.

ANEXO 8: Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos 27, 28 e 29a-f.

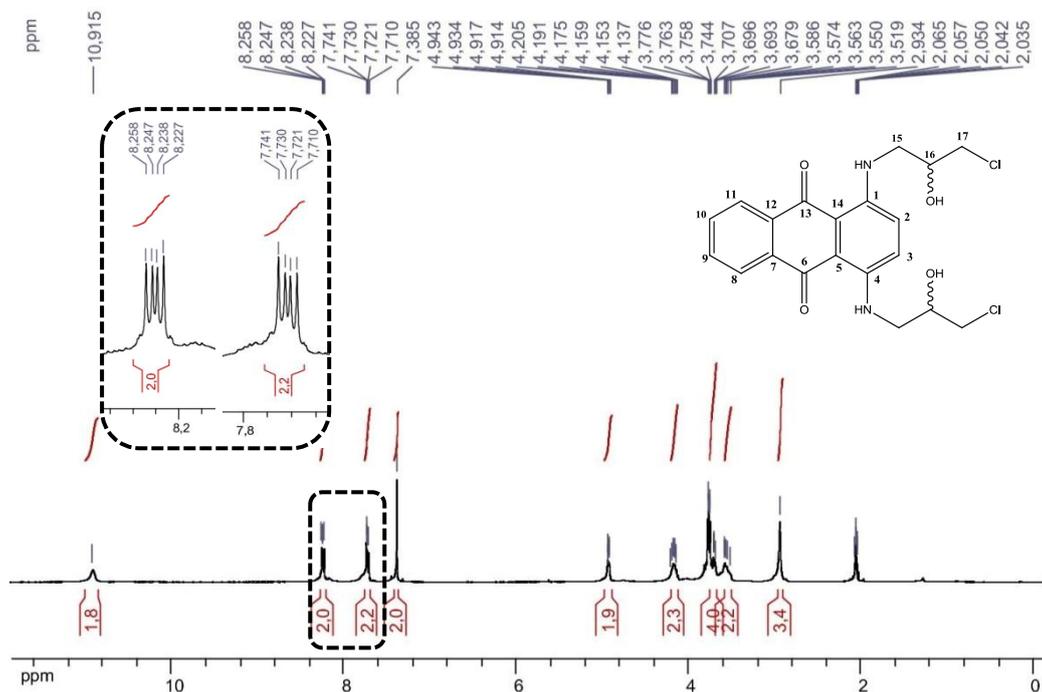


Figura 202. Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 , 300 MHz) de 27.

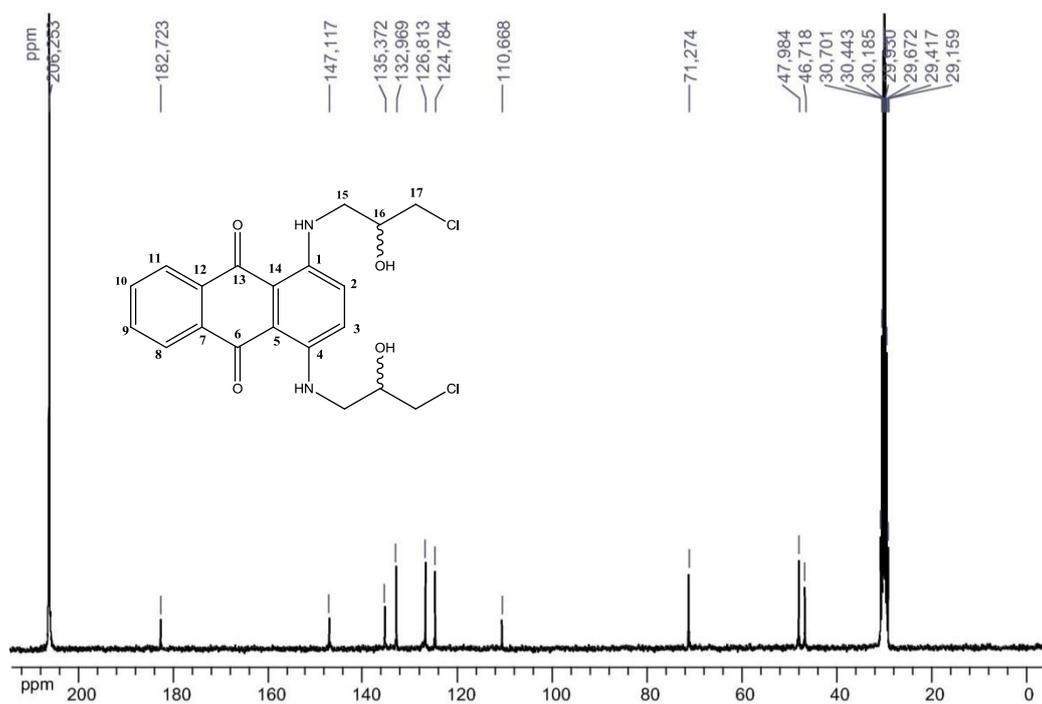


Figura 203. Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- d_6 , 75 MHz) de 27.

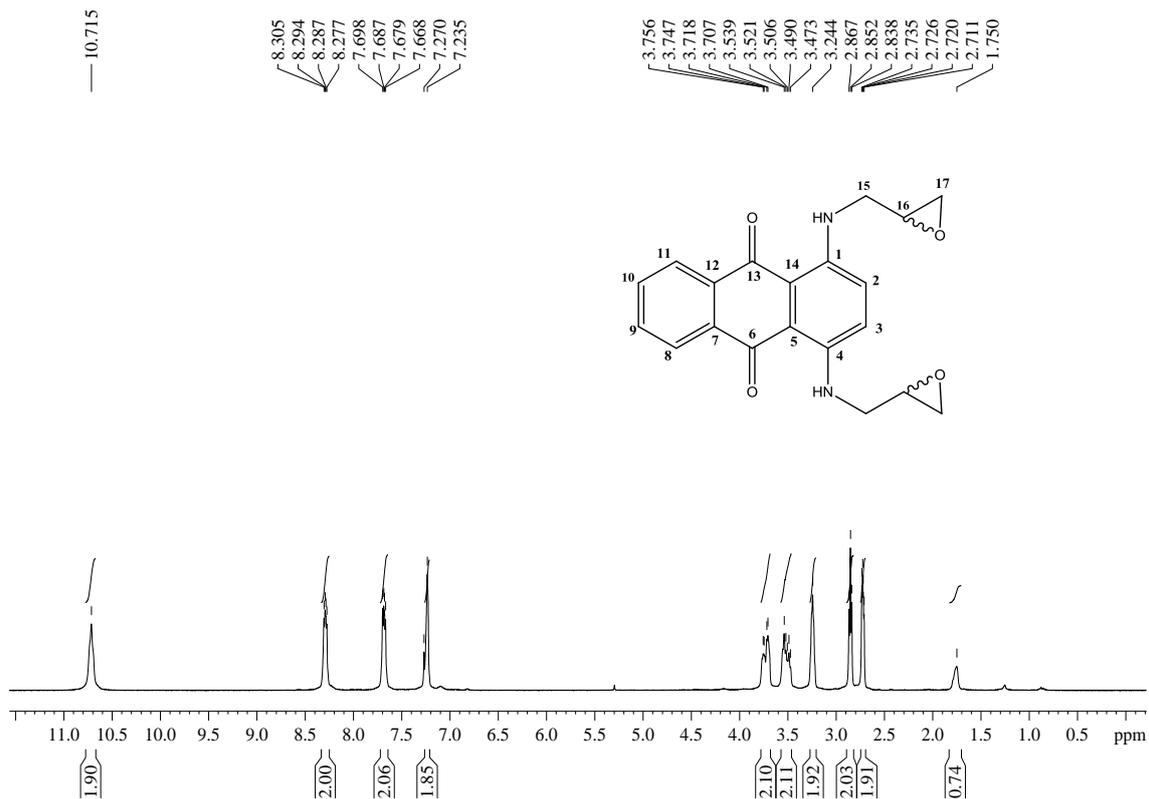


Figura 204. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **28**.

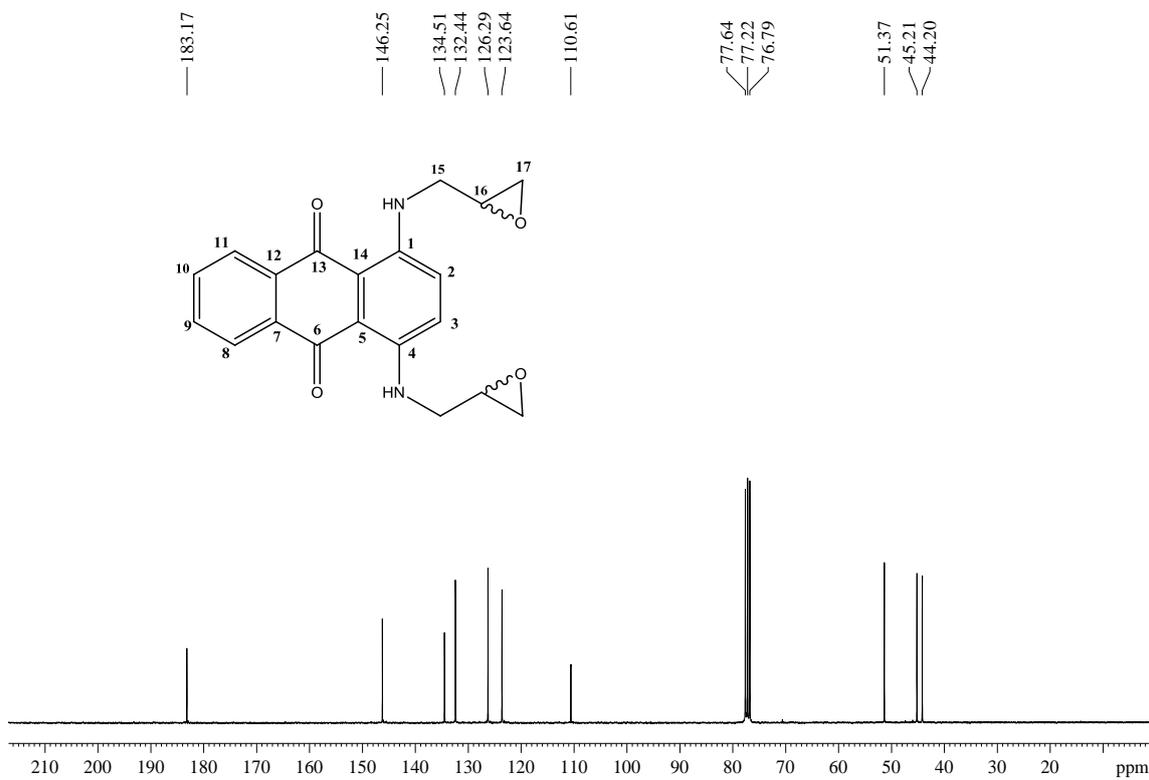


Figura 205. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **28**.

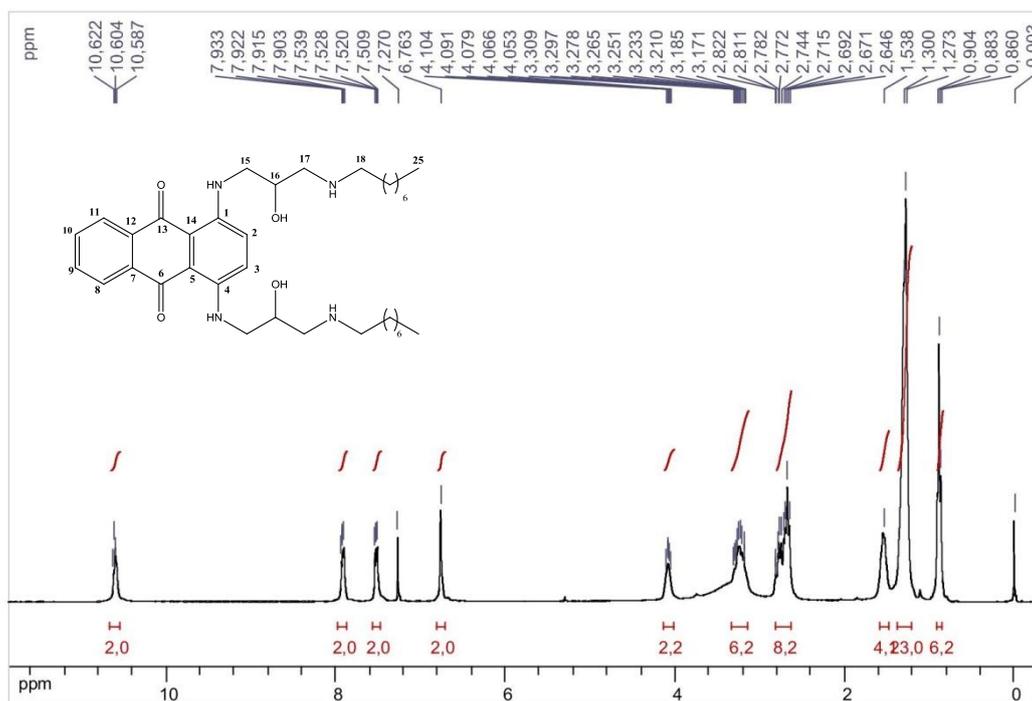


Figura 206. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **29a**.

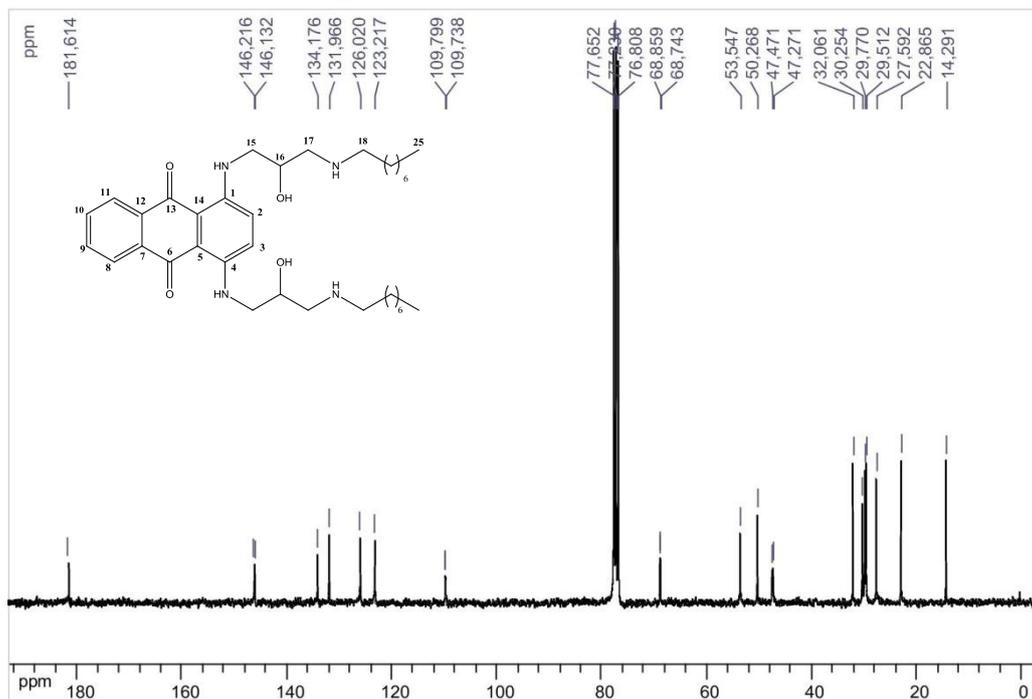


Figura 207. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **29a**.

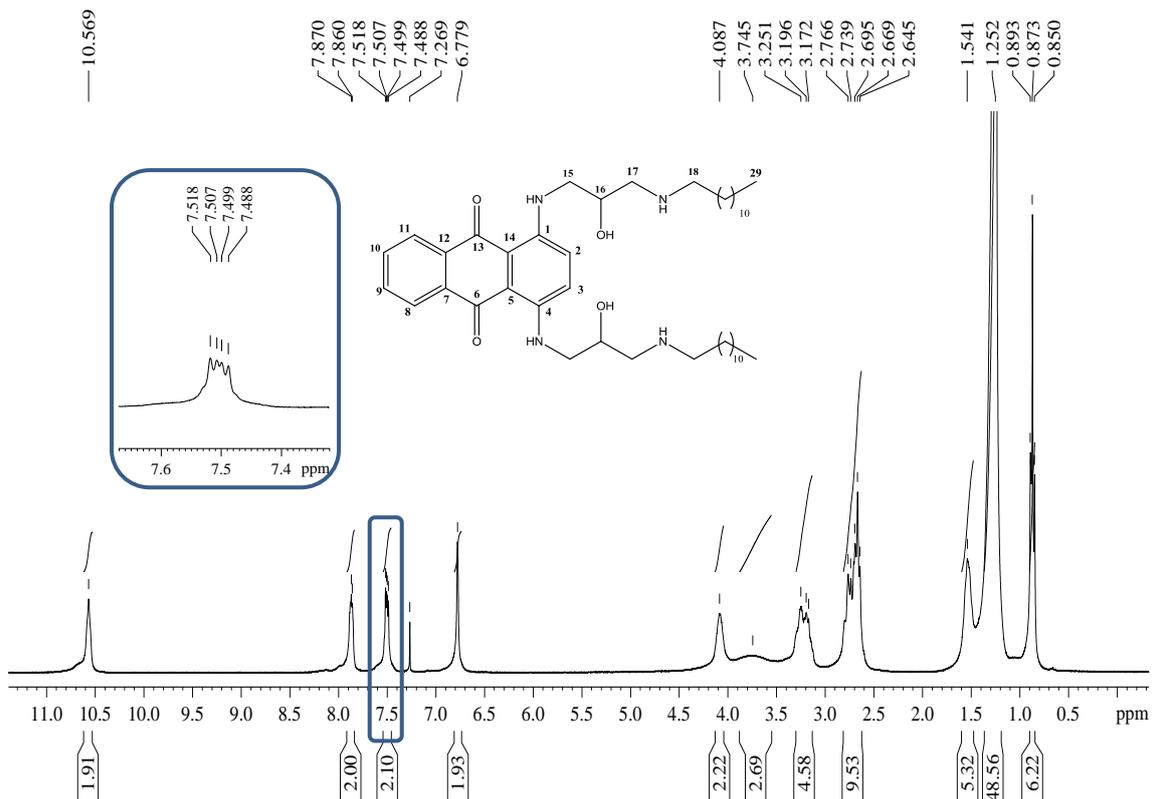


Figura 208. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **29b**.

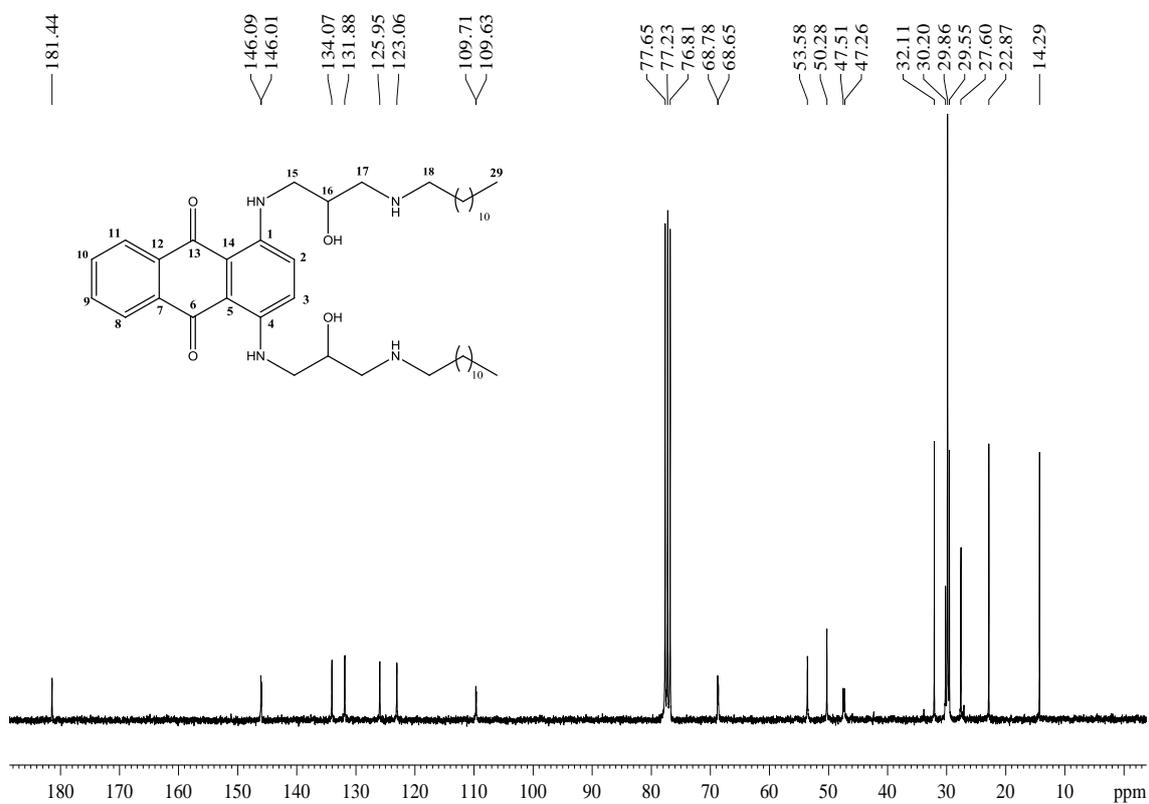


Figura 209. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **29b**.

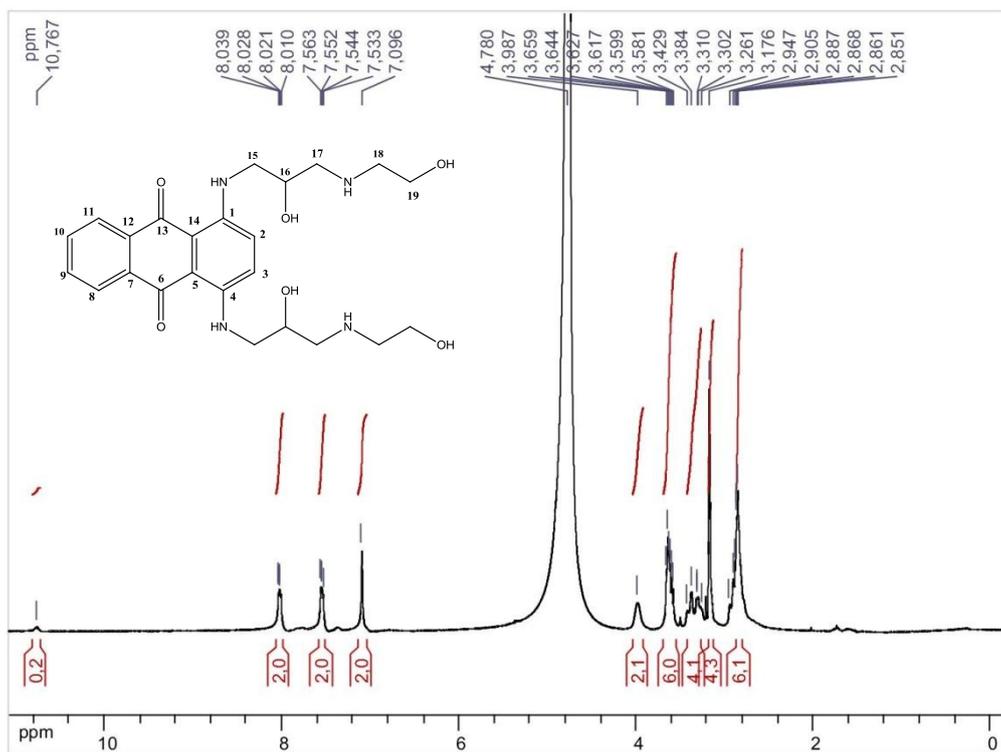


Figura 210. Espectro de RMN de ^1H (CD₃OD, 300 MHz) de **29c**.

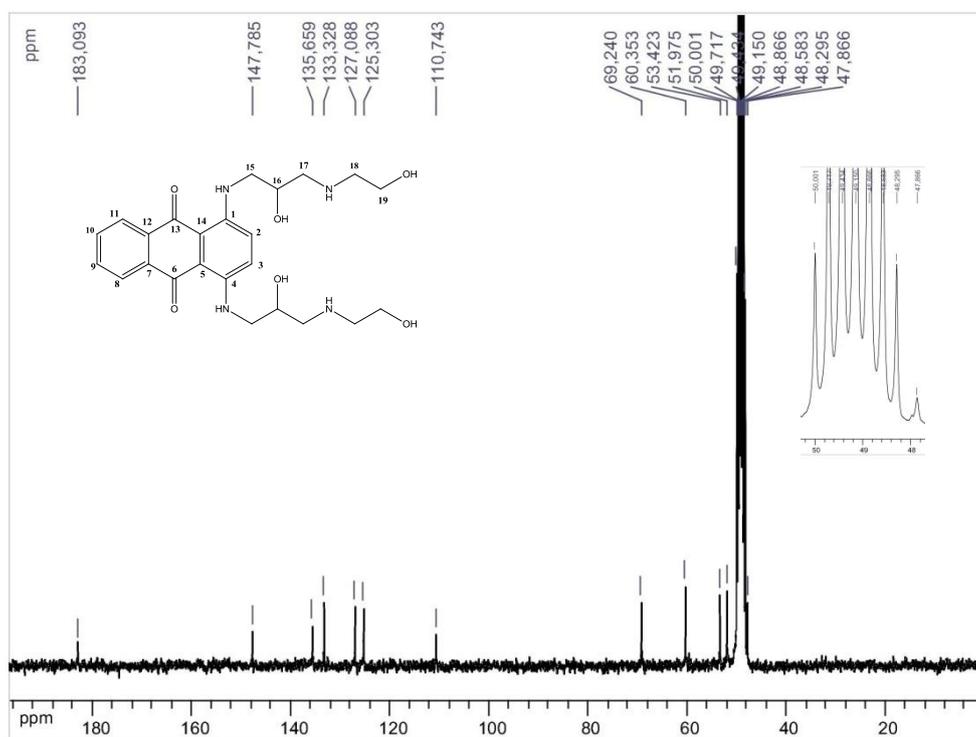


Figura 211. Espectro de RMN de ^{13}C (CD₃OD, 75 MHz) de **29c**.

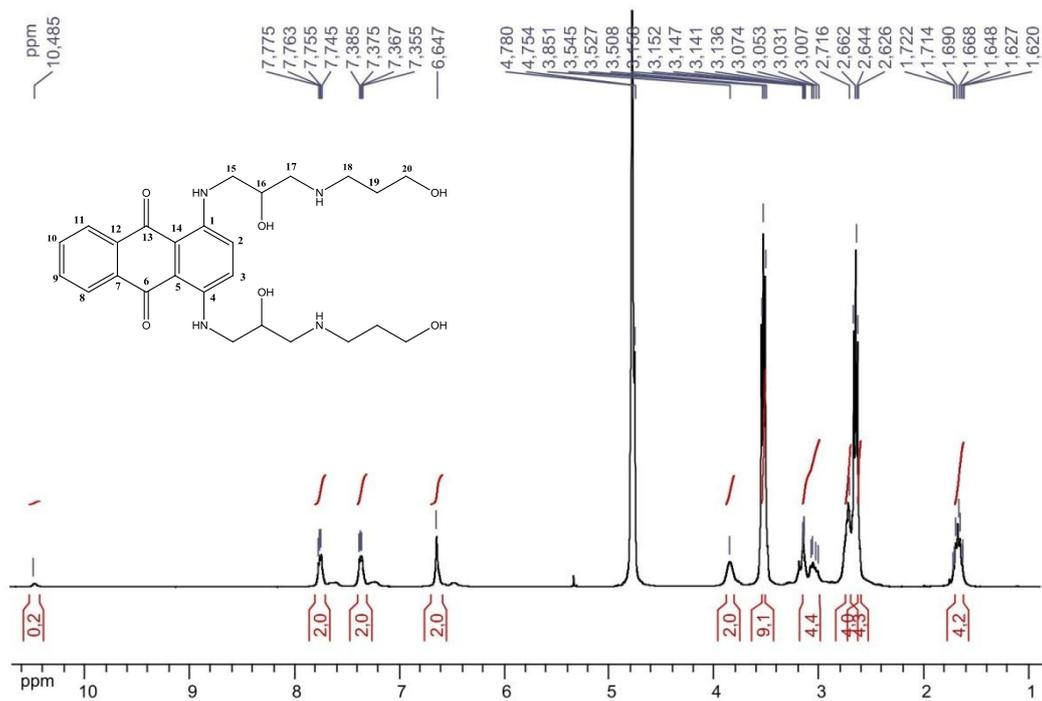


Figura 212. Espectro de RMN de ^1H (CD₃OD, 300 MHz) de **29d**.

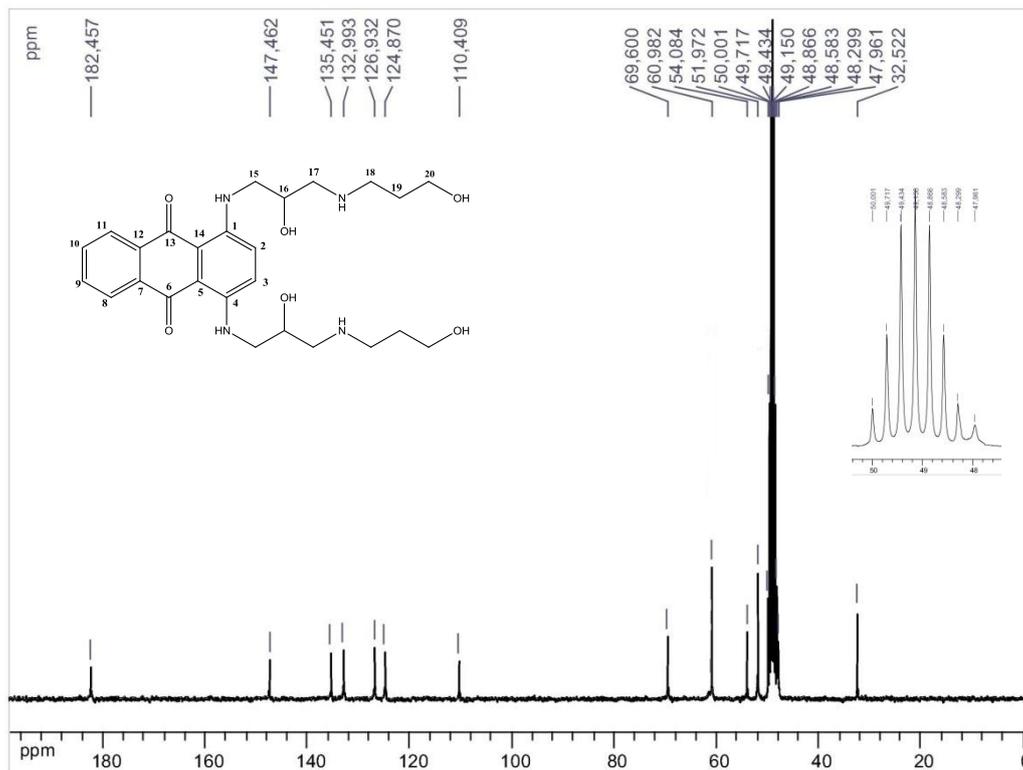


Figura 213. Espectro de RMN de ^{13}C (CD₃OD, 75 MHz) de **29d**.

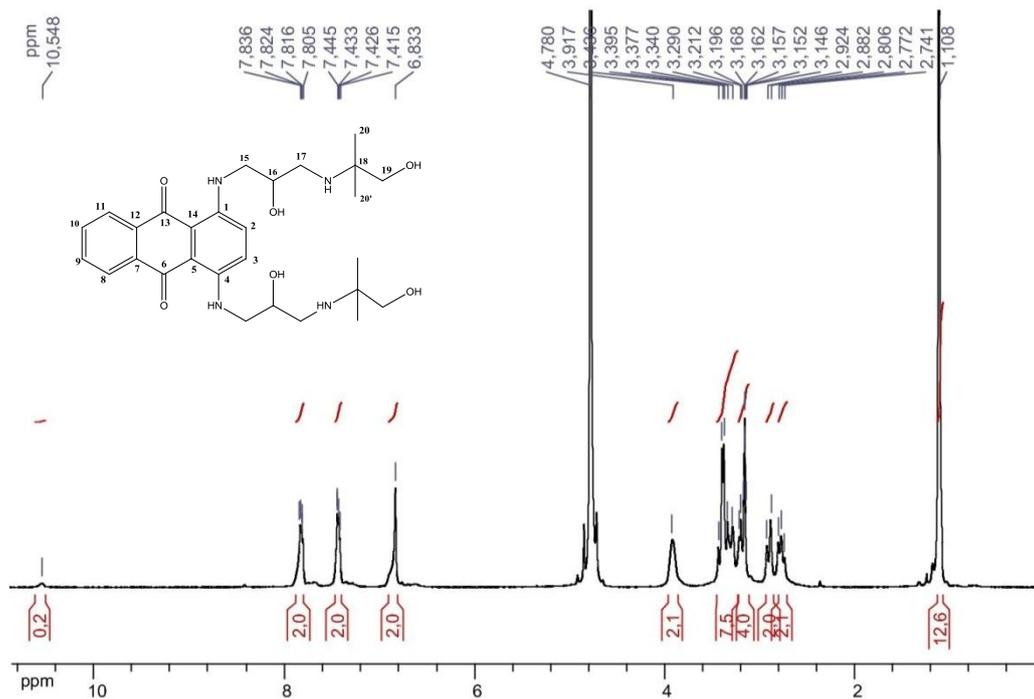
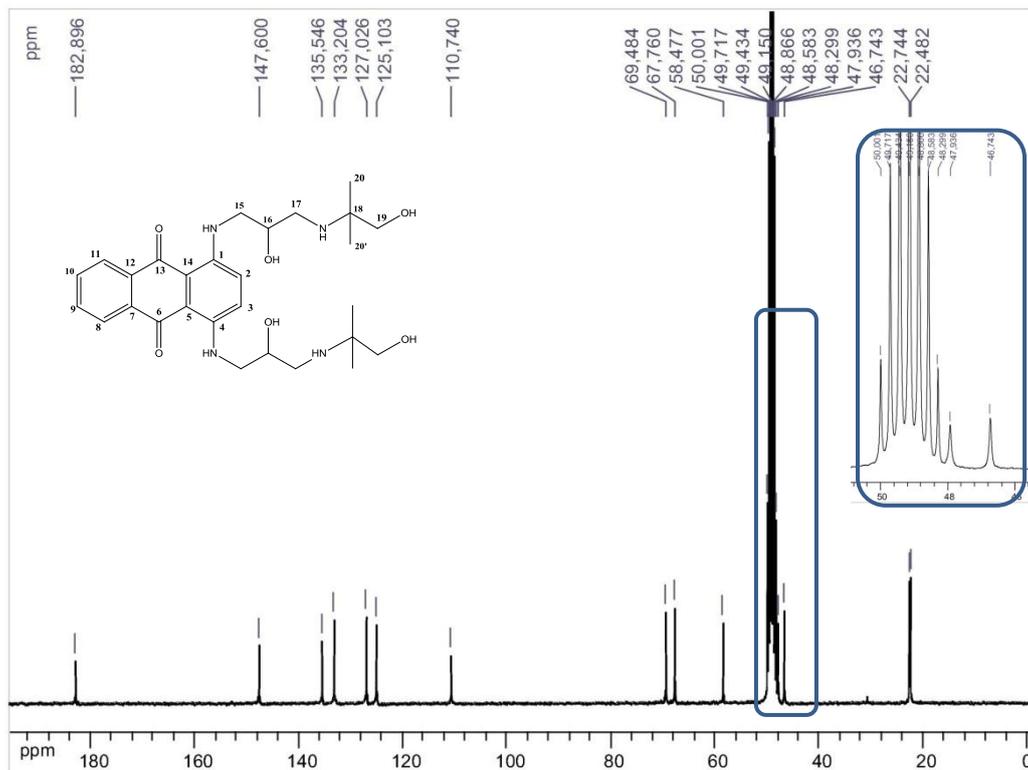


Figura 214. Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) de **29e**.



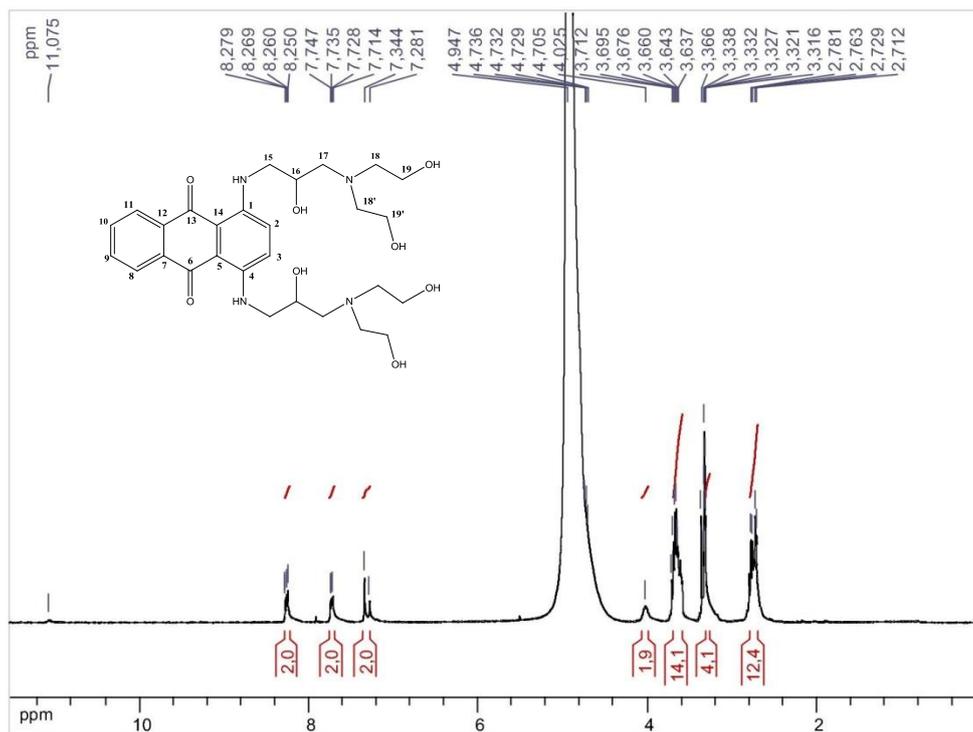


Figura 216. Espectro de RMN de ^1H (CD₃OD, 300 MHz) de **29f**.

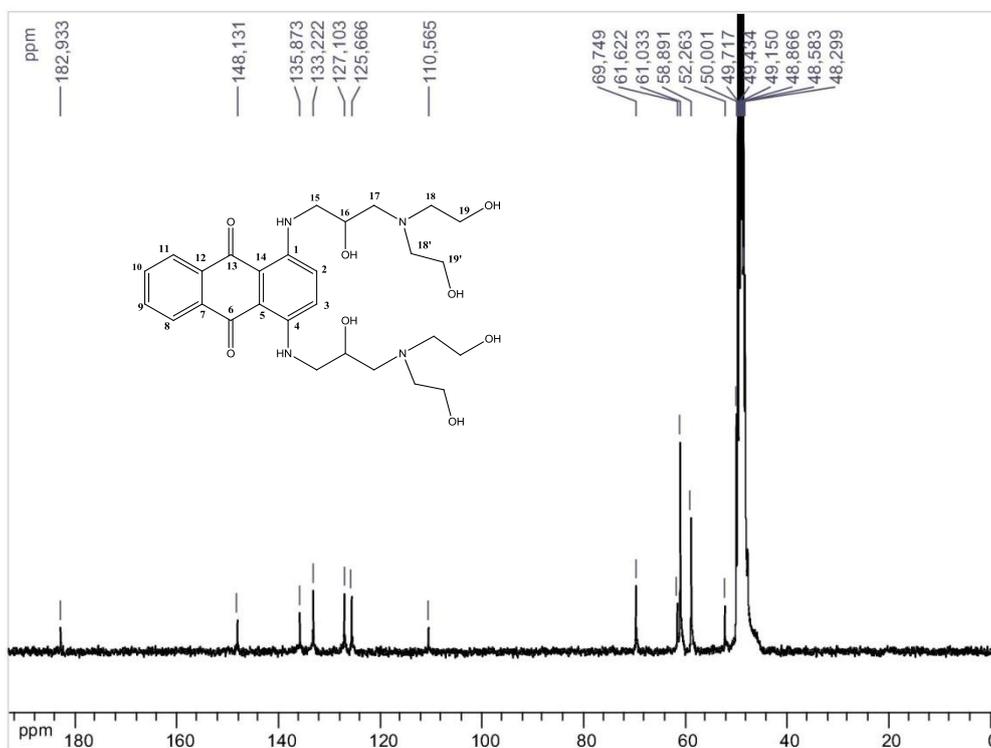


Figura 217. Espectro de RMN de ^{13}C (CD₃OD, 75 MHz) de **29f**.