

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
MESTRADO EM QUÍMICA

Larissa Albuquerque de Oliveira

PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE NOVOS
ANÁLOGOS DA MITOXANTRONA COM POTENCIAIS ATIVIDADES
BIOLÓGICAS

Juiz de fora
2017

Larissa Albuquerque de Oliveira

**PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE NOVOS
ANÁLOGOS DA MITOXANTRONA COM POTENCIAIS ATIVIDADES
BIOLÓGICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Química.
Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

Co-orientadora: Dra. Taís Arthur Corrêa

Juiz de Fora

2017

FOLHA
DAPROVAÇÃO

Dedico este trabalho aos meus pais, Neide e Reginaldo, meus avós, Neuza, Valdevino, Benizeth (In memoriam) e Renato (In memoriam), e minhas irmãs, Lídia, Letícia e Sara, por estarem sempre ao meu lado, dedicando amor, companheirismo e incentivo.

*“Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes,
mas não esqueço de que minha vida
é a maior empresa do mundo
e que posso evitar que ela vá à falência.
Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver
apesar de todos os desafios, incompreensões e períodos de crise.
Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e
se tornar um autor da própria história.
É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar
um oásis no recôndito da sua alma.
É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida.
Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos,
é saber falar de si mesmo,
é ter coragem para ouvir um “não”,
é ter segurança para receber uma crítica,
mesmo que injusta.*

*Pedras no caminho?
guardo todas, um dia vou construir um castelo...”*

Fernando Pessoa

Agradecimentos

Primeiramente a Deus, pelas bênçãos concedidas, pelo dom da vida.

Agradeço ao professor Dr. Mauro Vieira de Almeida pela oportunidade a mim concedida desde a iniciação científica até o mestrado, por todo ensinamento, orientação, apoio, incentivo, paciência e confiança. Muito obrigada!

À doutora Taís Arthur Corrêa por todo apoio, incentivo, orientação, compreensão, paciência, dedicação e por estar sempre disposta a me ajudar. Muito Obrigada!

À professora Dra. Denise Crispim Tavares da Universidade Federal de Franca-SP pela realização dos testes biológicos anticâncer.

Ao professor Dr. Cláudio Galuppo Diniz do Instituto de Ciências Biológicas da UFJF pela parceria nos testes biológicos antibacterianos e ao Dr. Wiliam Caneschi pela realização dos testes e ensinamentos.

Ao professor Dr. Marcelo Siqueira Valle e alunos pela realização de algumas amostras de Infravermelho.

Aos técnicos, Fernando, Sabrina, Bárbara, Gedair, por toda dedicação e disponibilidade em ajudar.

À secretária da pós-graduação, Mariana, sempre solícita.

Ao Dr. Celso de Oliveira Rezende Jr., em especial, que no período de seu doutorado disponibilizou e dedicou seu tempo em meu aprendizado como aluna de iniciação científica no laboratório de orgânica. Agradeço toda paciência, todo tempo dedicado, todo ensinamento e aprendizado, pois foram imprescindíveis na minha formação e no meu crescimento profissional. Muito Obrigada!

Aos amigos e colegas de laboratório, Bruno, Arthur, Pedro, Gustavo, Isinha, Gabriel, Fernandinha, Igor, Amandinha, Dani, Juliana, Karine, Wiliam, Camille, Mathias, Balbino, Camila, pelas risadas, alegrias, tristezas, conselhos, ensinamentos e pela presença de cada um, sem a qual não teria sido a mesma coisa. Em especial, agradeço aos amigos de laboratório que se tornaram mais que amigos, Eloah, Rafaela, Isabella, Angelina, Amanda, Adriane, Rodrigo, Andres, Camila Condé e Jorge, pelos ensinamentos, confidências, conselhos, risadas, paciência e principalmente pelo carinho dedicado a mim. Faltam palavras para agradecer a vocês e para expressar meu imenso carinho.

Aos grandes amigos e irmãos adquiridos durante a vida, Priscila, Talita, Vanessa, Laís, Regiane, Angelina Albuquerque, Lucas Magno, Rafael Mendes, Rodrigo, João M., Amanda Franco, Douglas e Juan, pela imensa amizade, pelo carinho, apoio e incentivo.

A todos os meus familiares e amigos, sem exceção. Em especial, agradeço aos meus tios, Solange, Júnior e Fernando, por todo incentivo, apoio e amizade.

Aos meus pais, Neide e Reginaldo, e minhas irmãs, Lídia, Letícia e Sara, pelo amor, companhia, compreensão, alegrias, apoio, incentivo e por existirem.

Aos meus avós paternos, Benizeth (In memoriam) e Renato (In memoriam), e maternos, Neuza e Valdevino, exemplos de vida e de amor, essenciais na minha formação como pessoa, essenciais na minha vida.

A CAPES, CNPq, FAPEMIG, Rede Mineira de Química, UFJF, pelo apoio financeiro.

A todos que, de alguma forma, contribuíram e compartilharam dessa conquista.

RESUMO

A síntese de derivados antraquinônicos tem sido alvo de vários grupos de pesquisas por apresentarem diversas propriedades biológicas como anticancerígenas, anti-inflamatórias, imunossupressoras, antifúngicas, etc. Neste trabalho são descritas as sínteses de derivados antraquinônicos *N*-alquilados e *O*-alquilados com estruturas análogas à da mitoxantrona que possuem diferentes cadeias carbônicas a partir dos precursores 1,4-diaminoantraquinona, 1,4-diidroxiantraquinona e 1,5-diamino-4,8-diidroxiantraquinona. Duas séries de compostos foram obtidas por reação de *N*-alquilação da 1,4-diaminoantraquinona e duas séries por reação de *O*-alquilação da 1,4-diidroxiantraquinona com epiclorigrina. As etapas seguintes consistiram na formação de epóxidos via reação intramolecular de éter de Williamson e abertura destes utilizando-se aminas alifáticas, cíclicas e aromáticas. Após a purificação e caracterização dos compostos através de métodos espectroscópicos disponíveis (RMN de ^1H , ^{13}C , COSY, HMQC e Infravermelho), a primeira série de derivados antraquinônicos *N*-alquilados foi avaliada quanto às suas propriedades antibacterianas e citotóxicas e, posteriormente, os demais compostos também foram avaliados quanto as suas atividades citotóxicas. De um modo geral, as modificações estruturais propostas neste conjunto de moléculas mostraram um aumento na atividade antibacteriana e citotóxica para derivados contendo menor cadeia carbônica lateral, resultado oposto ao esperado para estas moléculas. Além disso, os resultados para estes compostos mostraram atividade citotóxica superior à da mitoxantrona, entretanto apresentaram citotoxicidade para a célula normal testada.

Palavras-chave: Derivados antraquinônicos. Mitoxantrona. Citotoxicidade. Antibacteriano.

ABSTRACT

The synthesis of anthraquinone derivatives have been the target of several research groups because they have several biological properties as anticancer, anti-inflammatory, immunosuppressive, antifungal, etc. In this work is described the synthesis of *N*-alkylated and *O*-alkylated anthraquinone derivatives with structures analogous to mitoxantrone bearing different carbon chains from 1,4-diaminoanthraquinone, 1,4-dihydroxyanthraquinone and 1,5-diamino-4, 8-dihydroxyanthraquinone. Two series of compounds were obtained by *N*-alkylation reaction of 1,4-diaminoanthraquinone and two series by *O*-alkylation reaction of 1,4-dihydroxyanthraquinone with epichlorohydrin. The following steps consisted in the formation of epoxides via the intramolecular reaction of Williamson's ether and opening thereof using aliphatic, cyclic and aromatic amines. After purification and characterization of the compounds by available spectroscopic methods (^1H , ^{13}C NMR, COSY, HMQC and Infrared), the first series of *N*-alkylated anthraquinone derivatives was evaluated for their antibacterial and cytotoxic properties and, subsequently, the other compounds were also evaluated for their cytotoxic activities. In general, the structural modifications proposed in this set of molecules showed an increase in the antibacterial and cytotoxic activity for derivatives containing less lateral carbonic chain, an opposite result than expected for these molecules. In addition, the results for these compounds showed higher cytotoxic activity than mitoxantrone, however, they showed cytotoxicity for the normal cell tested.

Key words: Anthraquinone derivatives. Mitoxantrone. Cytotoxicity. Antibacterial.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AcOH	Ácido acético
ATR	Attenuated Total Reflectance
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Camada de Sílica
CIM	Concentração Inibitória Mínima
COSY	¹ H- ¹ H COrrrelation SpectroscopY
d	Dupleto
1,4-DAA	1,4-Diaminoantraquinona
1,4-DHA	1,4-Diidroxiantraquinona
dd	Dupleto duplo
ddd	Duplo dupleto duplo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsufóxido
EAE	Encefalomielite Autoimune Experimental
F.F.	Faixa de Fusão
F.M.	Fórmula Molecular
h	Hora
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
IC₅₀	Concentração Inibitória de 50% da viabilidade celular
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
M.M.	Massa Molar
MeOH	Metanol
MHz	Mega-Hertz
MO	Micro-ondas
mmol	Milimol
MTX	Mitoxantrona
OMS	Organização Mundial de Saúde
<i>p</i>-	<i>Para</i>
ppm	Partes por milhão

qui	Quinteto
Rdt.	Rendimento
Rf	Fator de retenção
RMN de ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Simpleto
sex	Sexteto
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
S_N2	Substituição Nucleofílica Bimolecular
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
td	Tripleto de dupletos
tt	Tripleto de tripletos
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
μM	Micromolar
δ	Deslocamento químico
UV-VIS	Ultravioleta – Visível

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura dos compostos doxorubicina, daunorrubicina e mitoxantrona.	21
Figura 2 - Estrutura química dos análogos da MTX com menor cardiotoxicidade.	21
Figura 3 - Estrutura de derivados antraquinônicos contendo diferentes grupos e análogos lipofílicos da MTX, com propriedades anticancerígenas.	22
Figura 4 - Estrutura de alguns dos compostos sintetizados por Shahabi e colaboradores com propriedades antitumorais.	23
Figura 5 - Estrutura de alguns dos compostos sintetizados por Cardia e colaboradores com propriedades antimicrobianas e antifúngicas.....	23
Figura 6 - Estrutura de alguns dos compostos sintetizados por nosso grupo de pesquisa.	24
Figura 7 - Imagem dos resultados obtidos por cromatografia em CCD para a obtenção do composto 6	32
Figura 8 - Imagem dos resultados obtidos por cromatografia em CCD para a obtenção do composto 6	33
Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 6	34
Figura 10 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), do composto 6	35
Figura 11 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 6	35
Figura 12 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 6	36
Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto 7c	38
Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto 7c	39
Figura 15 - Espectro de IV (KBr) do composto 7c	40
Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto 14b	43
Figura 17 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 14b	43
Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto 14b	44
Figura 19 - Espectro de IV (KBr) do composto 14b	45
Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H (Acetona- <i>d</i> 6; 500 MHz) do composto 14c	46
Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- <i>d</i> 6; 125 MHz) do composto 14c	46
Figura 22 - Espectro de IV (KBr) do composto 14c	47
Figura 23 - CCD: comparação entre o composto formado a partir da metodologia utilizada por nosso grupo de pesquisa (direita) e a metodologia descrita na literatura (esquerda).	50
Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto 9	51
Figura 25 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 9	52
Figura 26 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 9	52
Figura 27 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 9	53

Figura 28 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto 9	54
Figura 29 - Espectro de infravermelho (ATR) para o composto 9	55
Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto 10b	59
Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto 10b	59
Figura 32 - Espectro de IV (ATR) do composto 10b	60
Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto 15c	62
Figura 34 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto 15c	63
Figura 35 - Estrutura dos compostos testados.....	82
Figura 36 - Estrutura dos compostos <i>N</i> -alquilados testados quanto a atividade citotóxica.....	85
Figura 37 - Estrutura dos compostos <i>O</i> -alquilados testados quanto a atividade citotóxica. ...	88
Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 5a	99
Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- <i>d6</i> , 125 MHz) do composto 5a	99
Figura 40 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 5a	100
Figura 41 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 5a	100
Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 6	101
Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 6	101
Figura 44 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 6	102
Figura 45 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 6	102
Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 7a	103
Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 7a	103
Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 7b	104
Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 7b	104
Figura 50 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 7c	105
Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 7c	105
Figura 52 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 7c	106
Figura 53 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 7c	106
Figura 54 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 7d	107
Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 7d	107
Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 7e	108
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 7e	108
Figura 58 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 14a	109
Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 14a	109
Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 14b	110
Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 14b	110
Figura 62 - Espectro de RMN de ^1H (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 14c	111

Figura 63 - Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- <i>d6</i> , 125 MHz) do composto 14c	111
Figura 64 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 14c . ..	112
Figura 65 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 14c . ..	112
Figura 66 - Espectro de RMN de ^1H (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 14d	113
Figura 67 - Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- <i>d6</i> , 125 MHz) do composto 14d	113
Figura 68 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 14d . ..	114
Figura 69 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 14d . ..	114
Figura 70 - Espectro de RMN de ^1H (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 14e	115
Figura 71 - Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- <i>d6</i> , 125 MHz) do composto 14e	115
Figura 72 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 14e . ..	116
Figura 73 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 14e . ..	116
Figura 74 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 9	117
Figura 75 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 9	117
Figura 76 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 9	118
Figura 77 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 9	118
Figura 78 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 10a	119
Figura 79 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 10b	119
Figura 80 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 10b	120
Figura 81 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 10b . ..	120
Figura 82 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 10b . ..	121
Figura 83 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 10c	121
Figura 84 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 10c	122
Figura 85 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 10d	122
Figura 86 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 10d	123
Figura 87 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 10e	123
Figura 88 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 10e	124
Figura 89 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 15a	124
Figura 90 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 15a	125
Figura 91 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 15a . ..	125
Figura 92 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- <i>d6</i> , 500 MHz) do composto 15a . ..	126
Figura 93 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 15b	126
Figura 94 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 15b	127
Figura 95 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 15c	127
Figura 96 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 15c	128
Figura 97 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 15d	128

Figura 98 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 15d	129
Figura 99 - Espectro de RMN de ^1H (Acetona- <i>d</i> 6, 500 MHz) do composto 15e	129
Figura 100 - Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- <i>d</i> 6, 125 MHz) do composto 15e	130
Figura 101 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- <i>d</i> 6, 500 MHz) do composto 15e	130
Figura 102 - Espectro no IV (KBr) do composto 5a	131
Figura 103 - Espectro no IV (ATR) do composto 6	131
Figura 104 - Espectro no IV (ATR) do composto 7a	132
Figura 105 - Espectro no IV (KBr) do composto 7b	132
Figura 106 - Espectro no IV (KBr) do composto 7c	133
Figura 107 - Espectro no IV (ATR) do composto 7d	133
Figura 108 - Espectro no IV (KBr) do composto 7e	134
Figura 109 - Espectro no IV (KBr) do composto 14a	134
Figura 110 - Espectro no IV (KBr) do composto 14b	135
Figura 111 - Espectro no IV (KBr) do composto 14c	135
Figura 112 - Espectro no IV (KBr) do composto 14d	136
Figura 113 - Espectro no IV (KBr) do composto 14e	136
Figura 114 - Espectro no IV (KBr) do composto 9	137
Figura 115 - Espectro no IV (KBr) do composto 10a	137
Figura 116 - Espectro no IV (KBr) do composto 10b	138
Figura 117 - Espectro no IV (KBr) do composto 10c	138
Figura 118 - Espectro no IV (KBr) do composto 10d	139
Figura 119 - Espectro no IV (KBr) do composto 10e	139
Figura 120 - Espectro no IV (KBr) do composto 15a	140
Figura 121 - Espectro no IV (KBr) do composto 15b	140
Figura 122 - Espectro no IV (KBr) do composto 15c	141
Figura 123 - Espectro no IV (KBr) do composto 15d	141
Figura 124 - Espectro no IV (KBr) do composto 15e	142

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese dos derivados antraquinônicos <i>N</i> -alquilados 7a-e	26
Esquema 2 - Síntese dos derivados antraquinônicos <i>O</i> -alquilados 10a-e	27
Esquema 3 - Síntese dos derivados antraquinônicos <i>N</i> -alquilados 13a-e	27
Esquema 4 - Esquema de síntese dos derivados antraquinônicos 7a-e	29
Esquema 5 - Abertura de anéis epóxidos catalisada por ácido e base.....	30
Esquema 6 - Mecanismo proposto para abertura do anel epóxido da epícloridrina, catalisada por ácido.	31
Esquema 7 - Mecanismo para formação do intermediário epóxido 6 via reação intermolecular de éter de Williamson.....	32
Esquema 8 - Esquema de síntese para a obtenção dos intermediários 5a e 6	33
Esquema 9 - Esquema de síntese para a obtenção dos compostos 7a-e	37
Esquema 10 - Esquema de síntese para a obtenção dos compostos 14a-e	41
Esquema 11 - Esquema de síntese para tentativa de obtenção do intermediário 9	48
Esquema 12 - Novo esquema de síntese para obtenção do intermediário 9	49
Esquema 13 - Mecanismo proposto para a formação do intermediário epóxido 9	50
Esquema 14 - Esquema de síntese para obtenção dos compostos 10a-e	55
Esquema 15 - Esquema de síntese para obtenção dos compostos 15a-e	61
Esquema 16 - Esquema de síntese para a obtenção dos intermediários 11a e 12	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de CIM para os derivados antraquinônicos <i>N</i> -alquilados 7a-e	83
Tabela 2 - Índice de citotoxicidade de 50% (IC ₅₀) e índice de seletividade (IS) dos derivados antraquinônicos <i>N</i> -alquilados 5a, 6, 7a-e e 14a-e sobre as linhagens tumorais MCF-7, HeLa e M059J e sobre a linhagem normal GM07492A.	87
Tabela 3 - Índice de citotoxicidade de 50% (IC ₅₀) e índice de seletividade (IS) dos derivados antraquinônicos <i>O</i> -alquilados 9, 10a-e e 15a-e sobre as linhagens tumorais MCF-7, HeLa e M059J e sobre a linhagem normal GM07492A.	90

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	19
1.1- MITOXANTRONA (MTX) E DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS.....	20
2- OBJETIVOS	25
3- PLANO DE SÍNTESE	26
4- RESULTADOS E DISCUSSÕES	28
4.1- PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS 5a, 6, N-ALQUILADOS 7a-e E 14a-e	28
4.1.1- Preparação e caracterização dos intermediários 5a e 6	28
4.1.2- Preparação e caracterização dos derivados antraquinônicos N-alkilados 7a-e	36
4.1.3- Preparação e caracterização dos derivados antraquinônicos N-alkilados 14a-f de cadeia curta e com substituintes arila	41
4.2- PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO EPÓXIDO 9 E DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS <i>O</i> -ALQUILADOS 10a-e E 15a-e	47
4.2.1- Preparação e caracterização do intermediário epóxido 9	48
4.2.2- Preparação e caracterização dos derivados antraquinônicos O-alkilados 10a-e	55
4.2.3. Preparação e caracterização dos derivados antraquinônicos O-alkilados 15a-f	60
4.3- TENTATIVA DE PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS <i>N</i> -ALQUILADOS 13a-e	63
5- PARTE EXPERIMENTAL.....	65
5.1. PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 5a	65
5.1.1- Caracterização do composto 5a	66
5.2- PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 6	66
5.2.1- Caracterização do composto 6	67
5.3- PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DAS ANTRAQUINONAS 7a-e E 14a-e	67
5.3.1- Caracterização dos derivados antraquinônicos 7a-e e 14a-e	68
5.4- PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 9	73

5.4.1- Caracterização do composto 9	73
5.5- PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS 10a-e.....	74
5.5.1- Caracterização dos derivados antraquinônicos 10a-e	74
5.6- PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS 15a-e.....	77
5.6.1- Caracterização dos derivados antraquinônicos 15a-e	77
6- ENSAIOS BIOLÓGICOS	81
6.1- ATIVIDADE ANTIBACTERIANA	81
6.2- ATIVIDADE CITOTÓXICA	83
6.2.1- Atividade citotóxica dos derivados antraquinônicos <i>N</i> -alquilados 5a, 6, 7a-e e 14a-e.....	85
6.2.2- Atividade citotóxica dos derivados antraquinônicos <i>O</i> -alquilados 9, 10a-e e 15a-e.....	88
7- CONCLUSÃO	91
REFERÊNCIAS	93
APÊNDICE 1.	99
APÊNDICE 2	131

1- INTRODUÇÃO

Nos últimos 15 anos, a expectativa de vida da população aumentou em cinco anos, sendo considerado o mais rápido aumento desde a década de 60. De acordo com os dados do relatório anual sobre saúde global da Organização Mundial da Saúde (OMS), a expectativa de vida a nível mundial para crianças nascidas em 2015 é de 71,4 anos podendo ultrapassar os 80 anos se estas forem nascidas em países de maior rendimento econômico (WHO, 2016). Muito desse aumento se deve a fatores como a industrialização, avanços econômicos e sanitários bem como as condições urbanas provindas deles, gerando um decréscimo na mortalidade (BURATTINI, 2016). Entretanto, fatores que influenciam as condições de vida de uma população num ambiente em rápida transformação, podem alterar a incidência de danos à saúde, sejam eles, doenças não transmissíveis, doenças infecciosas e problemas relacionados à saúde ambiental (SEGURADO *et al.*, 2016). O envelhecimento da população, entretanto, não implica necessariamente em expectativa de vida saudável sendo, porém, influência no perfil das causas de morte (MARINHO *et al.*, 2016).

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) – Câncer, diabetes, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, entre outras enfermidades – foram responsáveis por 68% das mortes no mundo em 2013, estando entre as principais causas de falecimento. No Brasil, as mortes por DCNT totalizaram aproximadamente 73% dos casos relatados no mesmo ano (Portal da Saúde, 2014; Tavares *et al.*, 2015). Dentre as principais DCNT, o câncer é a doença que mais causa mortes em todo mundo, se tratando de um grave problema de saúde pública principalmente nos países em desenvolvimento, em que são esperados mais de 20 milhões de novos casos para 2025. No Brasil, somente para os anos de 2016 e 2017, foram estimados a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer (INCA, 2015).

O câncer é resultado de vários fatores comuns às DCNT como tabagismo, alimentação não saudável, sedentarismo, consumo excessivo de bebidas alcoólicas, além da predisposição genética sexo e idade (BERNAL *et al.*, 2016; PORTAL DA SAÚDE, 2014), e caracteriza-se pela desordem no crescimento das células que, podendo ser muito agressivas e incontroláveis, invadem os tecidos e órgãos do corpo originando tumores ou neoplasias malignas (PORTAL DA SAÚDE, 2014).

Existem diferentes tratamentos para o combate ao câncer e, embora novas estratégias terapêuticas estejam em estudo, a quimioterapia continua sendo a principal forma de tratamento dos pacientes acometidos pela doença. A quimioterapia consiste na administração de medicamentos específicos que têm por objetivo eliminar as células malignas que formam o tumor. Entretanto, esta terapia age indiscriminadamente nas células do paciente, ocasionando

danos às células normais e cancerosas, conduzindo a efeitos adversos como a imunossupressão, que auxilia na coexistência de doenças graves influenciando na qualidade de vida dos pacientes podendo, em último caso, levá-los à morte (DA CRUZ *et al.*, 2015; SALUSTIANO *et al.*, 2016).

Outra classe de enfermidades que afetam consideravelmente a taxa de mortalidade da população são as doenças infecciosas como Dengue, SIDA, Leptospirose, Hanseníase, entre outras. Essas doenças constituem um sério problema de saúde, recebendo destaque devido ao reaparecimento e expansão de algumas doenças como a tuberculose, doença infecciosa que mais causa óbitos em todo mundo (CAMPOS *et al.*, 2016; SEGURADO *et al.*, 2016), assim como o advento da resistência bacteriana, que constitui uma das maiores ameaças à saúde humana (WRIGHT *et al.*, 2014).

O uso de antibióticos eficazes no tratamento de doenças infecciosas proporcionou à medicina um grande avanço na redução das mortes, embora o uso crescente e indiscriminado destes venha potencializando o aumento da resistência bacteriana, sendo essa associação conhecida desde a introdução da penicilina (MENEZES *et al.*, 2016; BURATTINI, 2016; MORAES *et al.*, 2016).

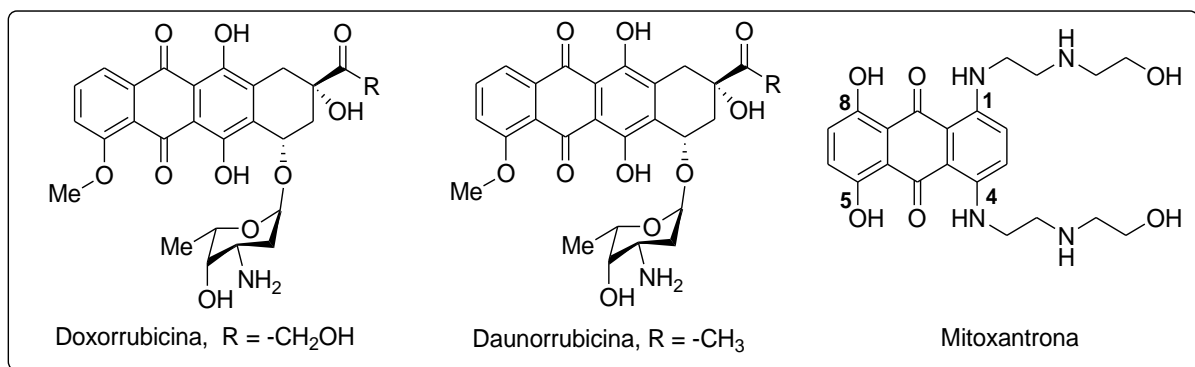
Vários antibióticos naturais, como as penicilinas, as tetraciclina e antraciclina são conhecidos na literatura por apresentarem propriedades biológicas relevantes, sendo utilizados comercialmente no tratamento de inúmeras doenças consistindo, cada vez mais, em alvos de pesquisas.

1.1- MITOXANTRONA (MTX) E DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS

As quinonas representam uma classe de compostos de extrema importância devido as suas diversas propriedades farmacológicas tais como antitumorais, microbicidas, viruscidas, tripanossomicidas, anti-inflamatórias, antifúngicas, entre outras (DA SILVA *et al.*, 2003; DOS SANTOS, 2012). Dentre as quinonas, destacam-se as antraciclina doxorubicina e daunorubicina (**Figura 1**), classe de quinonas antibióticas, por serem potentes agentes quimioterápicos utilizados no tratamento de diferentes neoplasias, porém, suas aplicações terapêuticas têm sido severamente limitadas devido às suas toxicidades (CANDIDO, 2013; MORDENTE, 2015; DAMIANI *et al.*, 2016). A Mitoxantrona (MTX, **Figura 1**) possui estrutura semelhante à das antraciclina mencionadas e apresenta grande importância por ser um agente anticancerígeno amplamente utilizado no tratamento de diferentes tipos de neoplasias (DAMIANI *et al.*, 2016; SHAHABI *et al.*, 2013; ALIABADI *et al.*, 2004; STUVE *et al.*, 2004). MTX também possui potente atividade imunossupressora, sendo também

utilizada no tratamento de leucemia aguda e diferentes formas de esclerose múltipla (NEUHAUS *et al.*, 2006; ALVES *et al.*, 2012).

Figura 1 - Estrutura dos compostos doxorubicina, daunorrubicina e mitoxantrona.

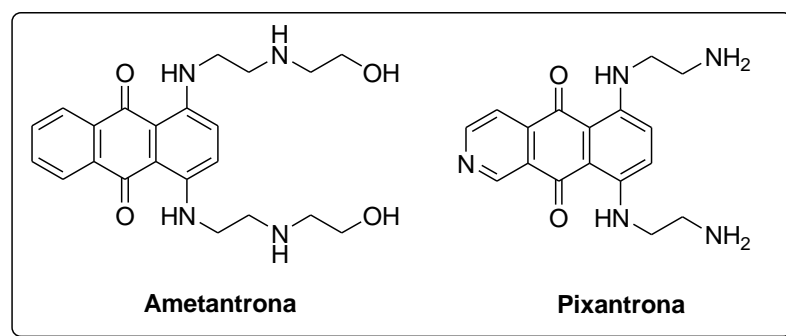


FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Embora apresente importantes propriedades biológicas, a aplicabilidade da MTX ainda é limitada devido à sua cardiotoxicidade (CHAUDHARI *et al.*, 2016; MORDENTE *et al.*, 2015), a qual, pode estar relacionada aos grupos hidroxilas livres nas posições 5,8 do núcleo antraquinônico (Figura 1, KUMAR *et al.*, 2011).

A síntese de derivados antraquinônicos que apresentem melhor eficácia no tratamento de várias anomalias e menor cardiotoxicidade, comparados à mitoxantrona e às antraciclina, tem sido alvo de vários grupos de pesquisas. Como exemplo, podemos citar o trabalho publicado por Krapcho e colaboradores, os quais descreveram a síntese de análogos da MTX como a ametantrona e pixantrona (Figura 2). Os autores observaram que os compostos que não possuíam grupos hidroxila ligados ao anel antraquinônico apresentaram elevada atividade antitumoral, comparados à MTX, com baixa cardiotoxicidade (KRAPCHO *et al.*, 1986; GONSETTE, 2004; CORRÊA, 2014).

Figura 2 - Estrutura química dos análogos da MTX com menor cardiotoxicidade.

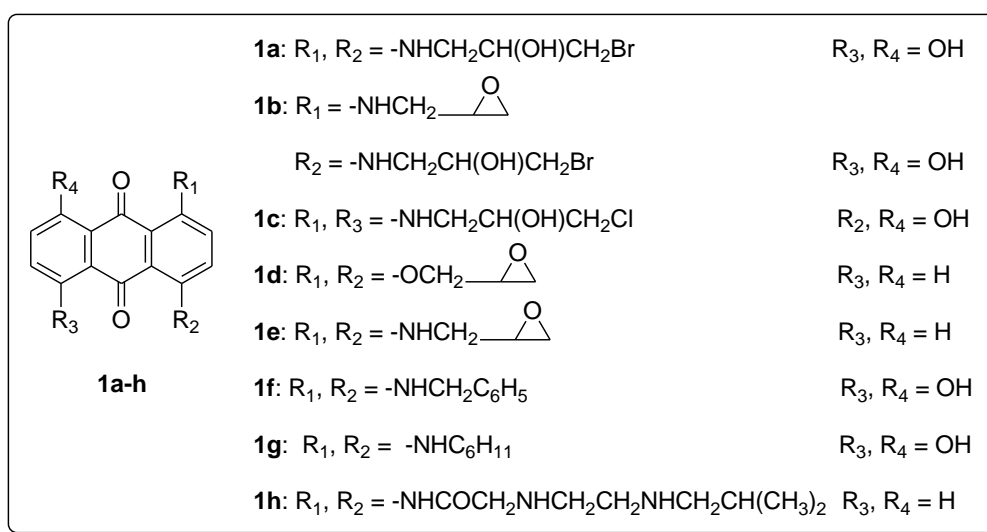


FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Podemos citar também o trabalho publicado por Johnson e colaboradores, os quais prepararam derivados antraquinônicos contendo diferentes grupos ligados ao anel antraquinônico (**Figura 3**) e os testaram contra diferentes tipos de células tumorais. Estas moléculas, **1a-e**, foram concebidas como agentes antitumorais bifuncionais com potencial para atuar como agentes intercalantes e alquilantes. Os autores observaram que análogos desprovidos de cadeias alquilas laterais, alcenos, amins secundárias, dióis ou cadeias laterais contendo quatro ao invés de três átomos de carbono foram menos citotóxicos. Entretanto, os compostos contendo grupos epóxidos ou haloidrinas exibiram maior atividade (JOHNSON *et al.*, 1997, CORREA, 2014).

As antraquinonas lipofílicas **1f-h** (**Figura 3**), sintetizadas por Huang (HUANG *et al.*, 2004) e Kumar (KUMAR *et al.*, 2011), apresentaram melhor atividade inibitória que a MTX contra as células tumorais testadas. Os autores acreditam que o bom resultado para esses compostos seja atribuído à lipofilicidade dos substituintes, a qual teria aumentado a afinidade pela membrana celular facilitando a absorção e penetração na célula (CORREA, 2014).

Figura 3 - Estrutura de derivados antraquinônicos contendo diferentes grupos e análogos lipofílicos da MTX, com propriedades anticancerígenas.



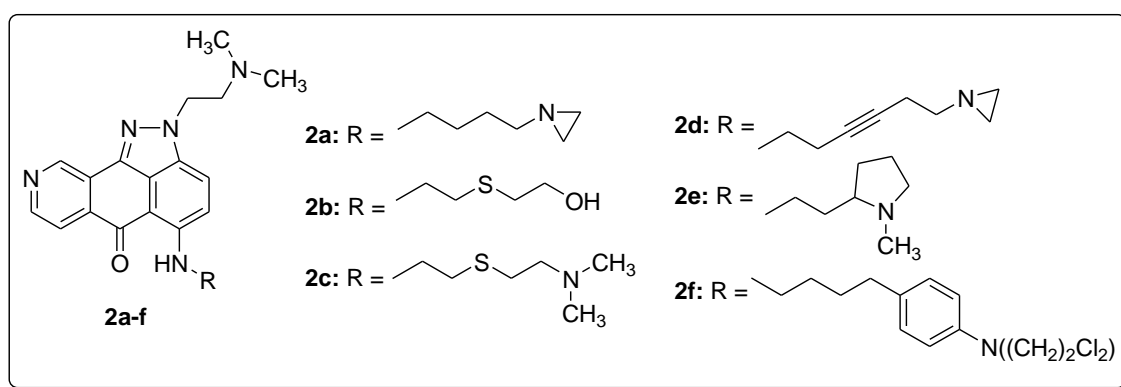
FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Shahabi e colaboradores descreveram a síntese de uma série de derivados antraquinônicos, **2a-f** (**Figura 4**), desprovidos de uma das carbonilas e contendo um átomo de nitrogênio no cromóforo antrapirazol. Os autores acreditam que tal modificação seja menos susceptível à redução biológica dos radicais aniônicos, o que seria responsável pela cardiotoxicidade dessas moléculas. Além disso, os autores relatam que a posição do átomo de nitrogênio em anéis é fundamental na atividade citotóxica. Os compostos sintetizados por

Shahabi e colaboradores foram testados frente a, no mínimo, quatro linhagens de células tumorais e apresentaram excelentes atividades antiproliferativas comparados à mitoxantrona (SHAHABI *et al.*, 2013).

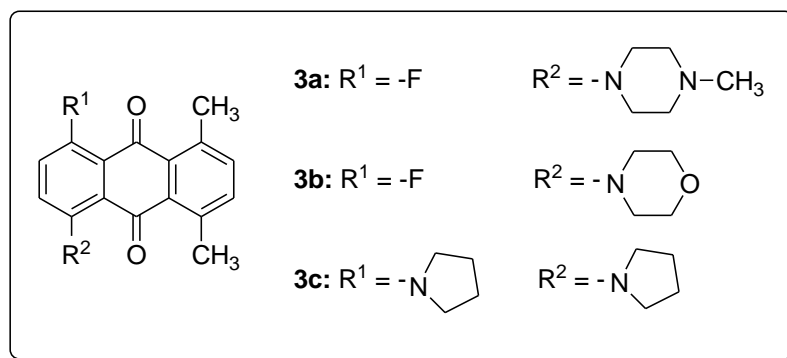
Cardia e colaboradores sintetizaram e avaliaram a atividade antibacteriana de antraquinonas fluoradas com diferentes substituintes **3a-c** (Figura 5). Os autores verificaram que o composto **3a** apresentou atividades promissoras frente a algumas linhagens de *Mycobacterium tuberculosis* e, com a introdução de duas moléculas de pirrolidina nas posições 5 e 8 do anel antraquinônico (composto **3c**) houve um aumento da atividade antimicobacteriana (CARDIA *et al.*, 2001).

Figura 4 - Estrutura de alguns dos compostos sintetizados por Shahabi e colaboradores com propriedades antitumorais.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

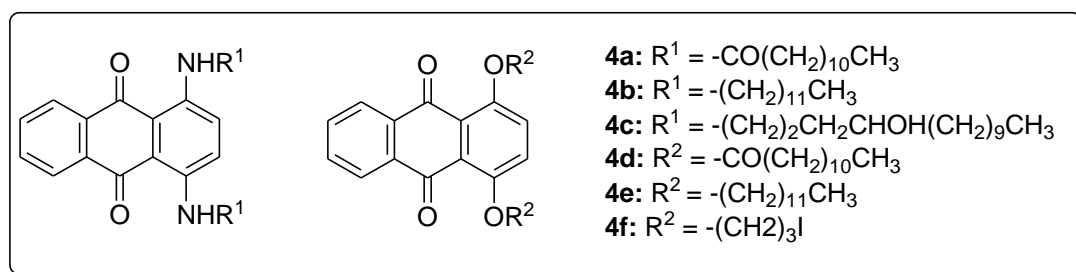
Figura 5 - Estrutura de alguns dos compostos sintetizados por Cardia e colaboradores com propriedades antimicrobianas e antifúngicas.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Nosso grupo de pesquisa também reportou a síntese e avaliação biológica de derivados antraquinônicos mono e dissustituídos contendo cadeias carbônicas curtas e lipofílicas (**Figura 6**). Os derivados contendo cadeias carbônicas lipofílicas apresentaram maior poder de inibição de NO, o qual pode desencadear reações tóxicas em tecidos do organismo (DA COSTA, 2011; CORRÊA *et al.*, 2013). Além disso, o composto **4f** se mostrou eficaz no tratamento da Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE) em camundongos, apresentando melhora significativa no quadro clínico da doença, diminuindo o percentual de células inflamatórias na medula espinhal, sugerindo um papel importante desse composto no tratamento de doenças autoimunes (ALVES *et al.*, 2012).

Figura 6 - Estrutura de alguns dos compostos sintetizados por nosso grupo de pesquisa.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Devido às inúmeras atividades biológicas constatadas e apresentadas pelas antraquinonas, verifica-se a importância dessa classe de compostos e seus derivados no estudo, pesquisa e desenvolvimento de novas substâncias mais eficazes que possam se tornar candidatos a protótipos de novos fármacos. Além disso, faz-se de grande importância a busca por novos fármacos que apresentem baixa toxicidade, diminuição de efeitos colaterais, resistência bacteriana nula e que sejam mais seguros para o tratamento de doenças.

2- OBJETIVOS

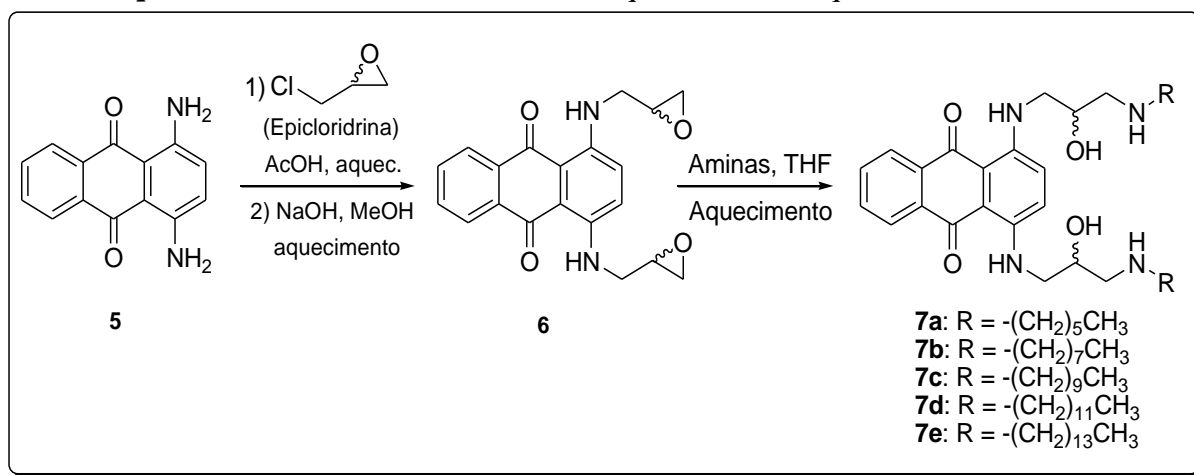
Dando continuidade às pesquisas realizadas previamente em nosso grupo de pesquisas, este trabalho tem como objetivo o planejamento, síntese, purificação e caracterização de diferentes derivados antraquinônicos com estruturas análogas à da mitoxantrona com diferentes cadeias carbônicas a partir dos precursores 1,4-diaminoantraquinona **5**, 1,4-diidroxiantraquinona **8** e 1,5-diamino-4,8-diidroxiantraquinona **11**, para posterior avaliação das possíveis atividades biológicas como imunossupressores, antitumorais e antimicrobianos. A modificação estrutural desses compostos tem como finalidade aumentar a atividade biológica e reduzir a toxicidade destes quando comparados à mitoxantrona. Além disso, pretende-se estudar a relação estrutura-atividade dos compostos sintetizados avaliando a importância do tamanho da cadeia carbônica, bem como verificar a influência dos grupos hidroxila livres nas posições 5 e 8 do anel antraquinônico na atividade biológica e citotoxicidade desses compostos.

3- PLANO DE SÍNTESE

A preparação dos compostos **7a-e** (**Esquema 1**) almejados neste trabalho foi planejada através da reação de *N*-alquilação da 1,4-diaminoantraquinona **5** com epicloridrina na presença de ácido acético e, em seguida, sob condição básica, convertida no epóxido **6** (JOHNSON *et al.*, 1997; CORRÊA, 2014). O epóxido **6** poderá ser aberto utilizando-se como nucleófilos aminas comerciais (hexilamina, octilamina, decilamina, dodecilamina e tetradecilamina).

Os compostos **6**, **7b** e **7d** não são inéditos. O composto **6** foi preparado por Johnson e colaboradores (JOHNSON *et al.*, 1997) e os compostos **7b** e **7d** sintetizados por Corrêa (CORRÊA, 2014).

Esquema 1 - Síntese dos derivados antraquinônicos *N*-alquilados **7a-e**.

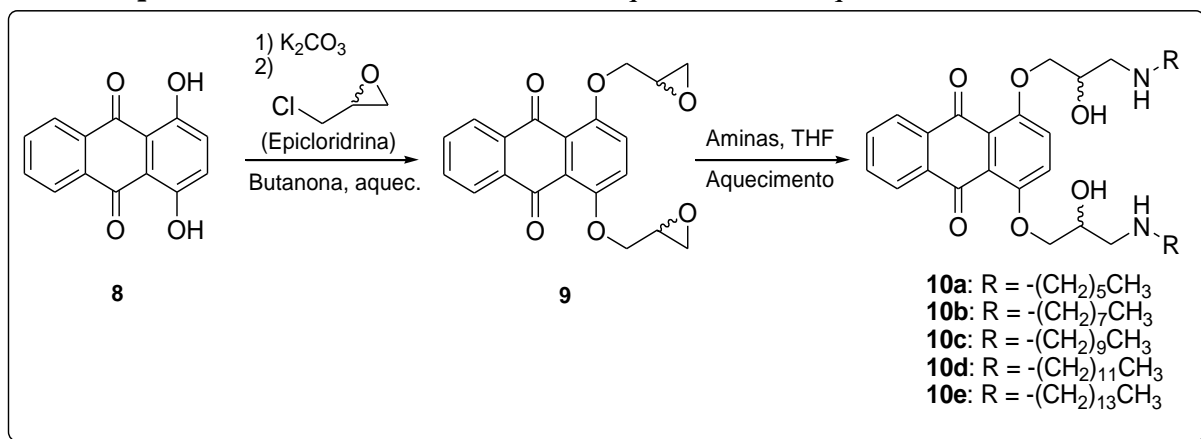


FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

A preparação dos derivados antraquinônicos *O*-alquilados **10a-e** (**Esquema 2**) foi planejada através da reação de *O*-alquilação entre a 1,4-diidroxiantraquinona **8** com epicloridrina na presença de carbonato de potássio em butanona, dando origem ao intermediário epóxido **9** (ULRICH *et al.*, 1988; JOHNSON *et al.*, 1997), o qual pode sofrer abertura utilizando-se como nucleófilos aminas comerciais (hexilamina, octilamina, decilamina, dodecilamina e tetradecilamina).

Vale ressaltar que o composto **9** não é inédito, tendo sido primeiramente preparado por ULRICH *et al.* e posteriormente por JOHNSON *et al.* (ULRICH *et al.*, 1988; JOHNSON *et al.*, 1997).

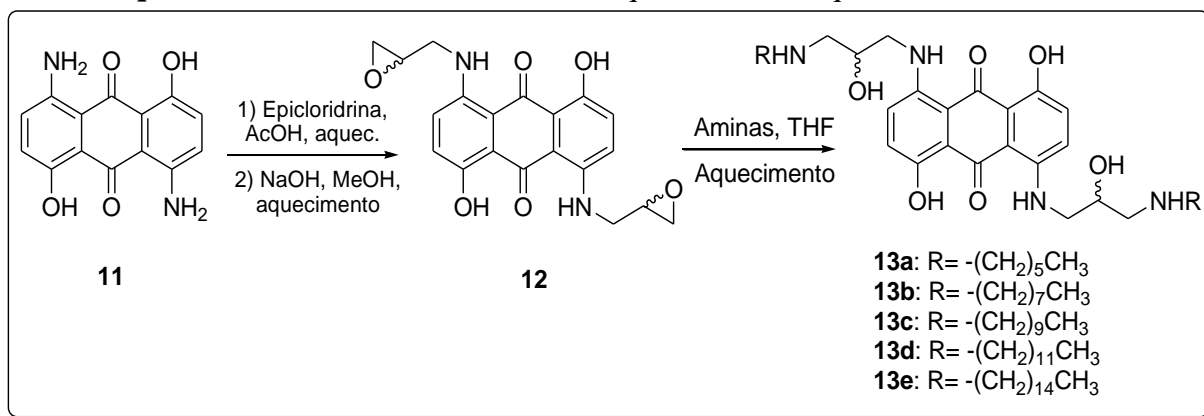
Esquema 2 - Síntese dos derivados antraquinônicos *O*-alquilados 10a-e.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Por fim, com o intuito de se obter os derivados antraquinônicos *N*-alquilados **13a-e** (Esquema 3), a 1,5-diamino-4,8-dihidroantraquinona **11** será submetida à reação de *N*-alquilação com epicloridrina na presença de ácido acético e, em seguida, sob condição básica, convertida no epóxido **12** (JOHNSON *et al.*, 1997), o qual sofrerá abertura utilizando-se as aminas comerciais descritas anteriormente. Vale ressaltar que o composto **12** não é inédito, tendo sido preparado por JOHNSON *et al.* (JOHNSON *et al.*, 1997).

Esquema 3 - Síntese dos derivados antraquinônicos *N*-alquilados 13a-e.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

4- RESULTADOS E DISCUSSÕES

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e os compostos sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna de sílica (CCS), placa preparativa, extração líquido-líquido, precipitação e, em alguns casos, recristalização.

Os compostos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , e, em alguns casos, por Espectroscopia de Correlação Homonuclear $1\text{H}-^1\text{H}$ (COSY) e Heteronuclear $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ (HMQC); Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) e faixa de fusão (FF).

Devido à semelhança estrutural entre os compostos, serão discutidos, em algumas etapas, apenas os espectros de um dos derivados sintetizados. Por razões didáticas, para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , utilizaram-se numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono que podem não corresponder àquela empregada na nomenclatura IUPAC.

4.1- PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS 5a, 6, N-ALQUILADOS 7a-e E 14a-e

4.1.1- Preparação e caracterização dos intermediários 5a e 6

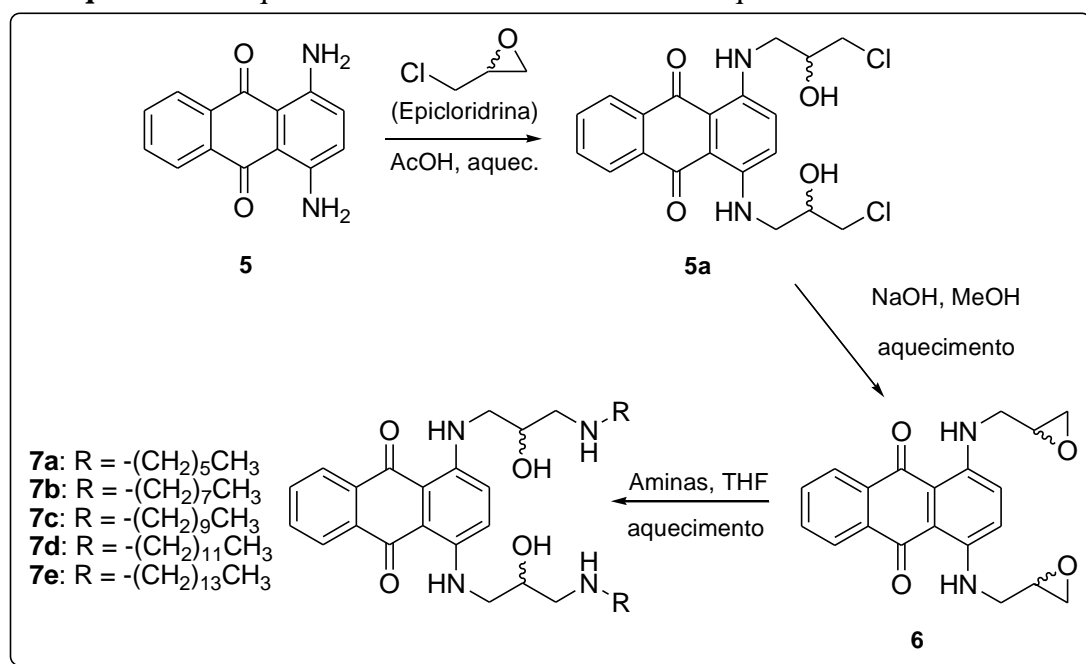
Derivados antraquinônicos contendo grupos epóxidos, haloidrinas, amino e aminoálcoois são descritos na literatura por apresentarem potentes propriedades biológicas, como antitumorais (JOHNSON *et al.*, 1997; ULRICH *et al.*, 1988; KRAPCHO *et al.*, 1986), antibacterianas (CARDIA *et al.*, 2001), imunossupressoras (ALVES *et al.*, 2012; CORREA, 2014), entre outras.

Além disso, trabalhos prévios do nosso grupo de pesquisa descrevem a síntese e avaliação biológica de aminas, diaminas, aminoálcoois e ligantes diaminados *N*-alquilados de cadeia longa, apresentando promissoras atividades biológicas como antibacterianos (DE ALMEIDA, 2010), antiparasitários (REZENDE JR. *et al.*, 2010), inibidores de NO, sugerindo atividade imunossupressora (REIS, 2008) e antitumoral (DE ALMEIDA, 2016).

Dessa forma, planejou-se a síntese dos derivados antraquinônicos 7a-e (**Esquema 4**) levando-se em consideração a importância da lipofilicidade na atividade biológica, atribuindo um aumento na absorção e penetração de compostos pela membrana celular (CORRÊA, 2014), o tamanho do espaçador entre os átomos de nitrogênio, a presença de grupos aminoálcoois e diaminas, e a atividade biológica comprovada do epóxido 6 (JOHNSON *et al.* 1997).

Iniciou-se então a síntese dos derivados antraquinônicos **7a-e** pela preparação do intermediário epóxido **6**, segundo metodologia descrita por Johnson e colaboradores (JOHNSON *et al.*, 1997), o qual pode ser obtido através da reação de *N*-alquilação entre a 1,4-diaminoantraquona **5** com epicloridrina em presença de ácido acético havendo formação do intermediário halodrina **5a** e, em seguida, sob condição básica, convertido no epóxido **6**, que sofrerá abertura utilizando-se as aminas comerciais, contendo 6 a 14 átomos de carbono, como nucleófilos como disposto no **esquema 4**.

Esquema 4 - Esquema de síntese dos derivados antraquinônicos **7a-e**.



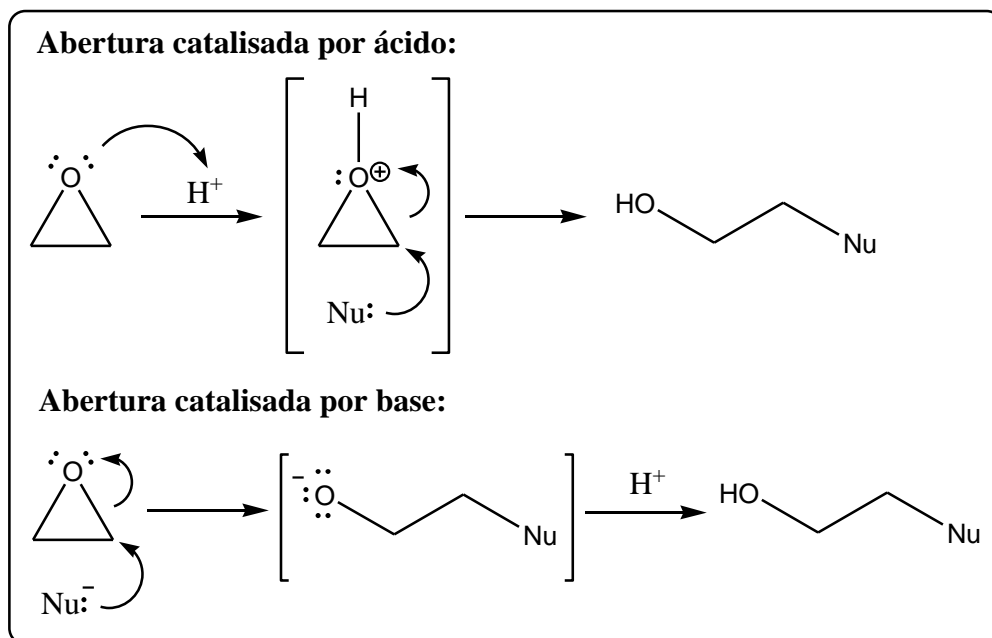
FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

A epicloridrina, utilizada no planejamento e síntese dos compostos **5a** e **6**, é um agente alquilante de grande importância em síntese orgânica, que contém em sua estrutura um anel epóxido, tensionado, altamente reativo devido à facilidade de abertura do mesmo (RIBEIRO *et al.*, 2012; CORREA, 2014). Os epóxidos são éteres cíclicos que contém um átomo de oxigênio ligado a dois átomos de carbono, extremamente reativos, sendo fonte de carbono eletrofílico, uma vez que, a tensão no anel é aliviada quando este se rompe (RIBEIRO *et al.*, 2012; CORREA, 2014; MCMURRY, 2012).

Os epóxidos têm, como característica, reações de abertura (cisão) do anel catalisadas por ácido ou base, sendo estas, reações do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ (RIBEIRO *et al.*, 2012; STEFANI, 2009). Na cisão catalisada por ácido, há a formação de um intermediário protonado, o qual é mais suscetível ao ataque nucleofílico e, na abertura catalisada por base, o oxigênio do epóxido funciona como um grupo de saída intramolecular, gerando um ânion intermediário (**Esquema**

5) (RIBEIRO *et al.*, 2012; CORREA, 2014; MCMURRY, 2012; VOLLHARDT & SCHORE, 2009).

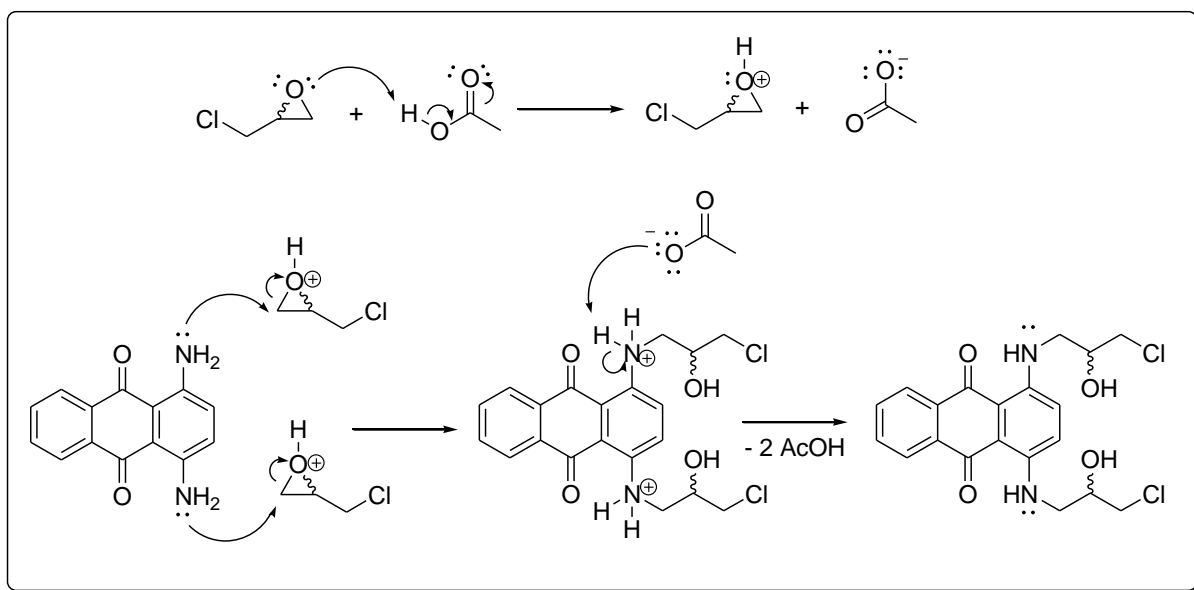
Esquema 5 - Abertura de anéis epóxidos catalisada por ácido e base.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA, BASEADO EM RIBEIRO *et al.*, 2012 e MCMURRY, 2012.

Outro fator importante na abertura de epóxidos catalisada por ácido é a regioseletividade das reações - entre duas regiões possíveis o nucleófilo ataca somente uma delas -, fator este que depende da estrutura do epóxido. Para epóxidos assimétricos, como a epícloridrina, que contém carbonos primário e secundário, o ataque do nucleófilo ocorre preferencialmente no carbono menos substituído, carbono primário, semelhantemente às reações do tipo S_N2 (**Esquema 6**). No caso de epóxidos assimétricos contendo carbono terciário, o ataque nucleofílico é sucedido no carbono mais impedido, carbono terciário, resultado semelhante às reações do tipo S_N1 (VOLLHARDT & SCHORE, 2009; MCMURRY, 2012; RIBEIRO *et al.*, 2012; CORREA, 2014).

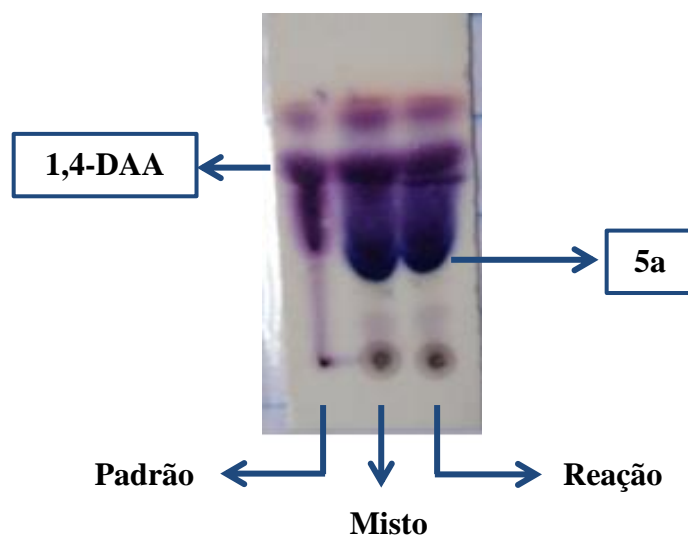
Esquema 6 - Mecanismo proposto para abertura do anel epóxido da epiclorigrina, catalisada por ácido.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA, BASEADA EM CORREA, 2014.

Solubilizou-se então, a 1,4-diaminoantraquinona (1,4-DAA) **5** em ácido acético glacial e, sob agitação magnética e aquecimento da solução à temperatura de 90°C, adicionou-se epiclorigrina. Em 5 minutos de reação, observou-se mudança na coloração da solução que passou de violeta a azul sendo observada, por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9,5:0,5 v/v), a formação do intermediário **5a** (**Figura 7**). Observou-se que um tempo de reação superior a 20 minutos, levava à decomposição do composto formado em vários subprodutos, verificado por CCD, diminuindo ainda mais o rendimento da reação. Sendo assim, após 20 minutos de reação retirou-se o aquecimento e, iniciou-se o processo de purificação do composto formado. Realizou-se extração líquido-líquido com água e diclorometano para remover o ácido acético presente. O solvente da fase orgânica foi evaporado e o resíduo submetido à purificação por CCS (eluente: diclorometano/metanol 25:0,5 v/v), obtendo-se o intermediário **5a** (halodrina) como um sólido azul em 55% de rendimento.

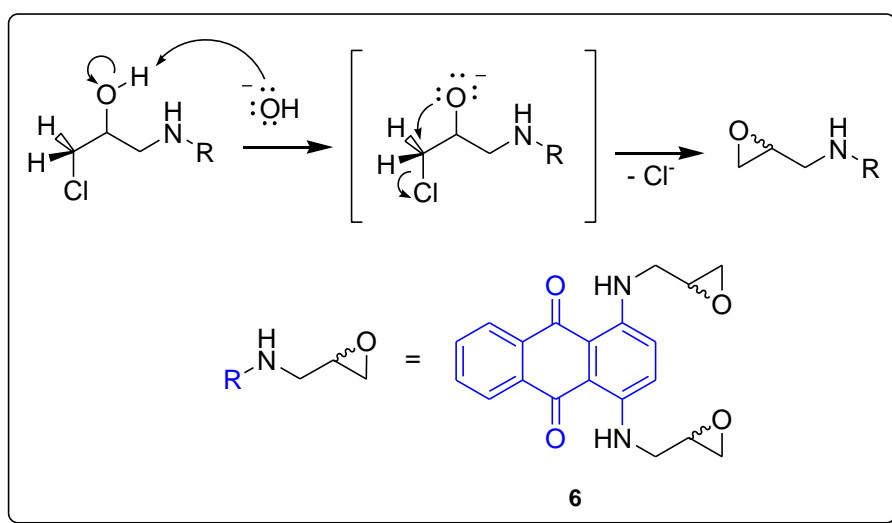
Figura 7 - Imagem dos resultados obtidos por cromatografia em CCD para a obtenção do composto **6**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

O epóxido **6** foi obtido através do tratamento da halodrina **5a** com NaOH, via reação intramolecular de éter de Williamson, ou seja, os dois centros reacionais estão presentes na mesma molécula. O mecanismo para a formação do epóxido consiste na remoção do hidrogênio da hidroxila em **5a** pela base forte com a formação do íon alcoóxido que, por sua vez, age como nucleófilo atacando o carbono ligado diretamente ao átomo de cloro, do lado oposto ao grupo de saída, conforme reações do tipo S_N2 (**Esquema 7**) (VOLLHARDT & SCHORE, 2009; MCMURRY, 2012; CORREA, 2014).

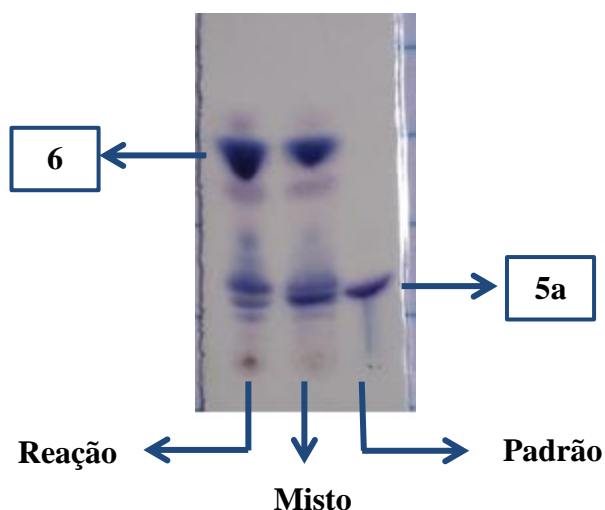
Esquema 7 - Mecanismo para formação do intermediário epóxido **6** via reação intermolecular de éter de Williamson.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

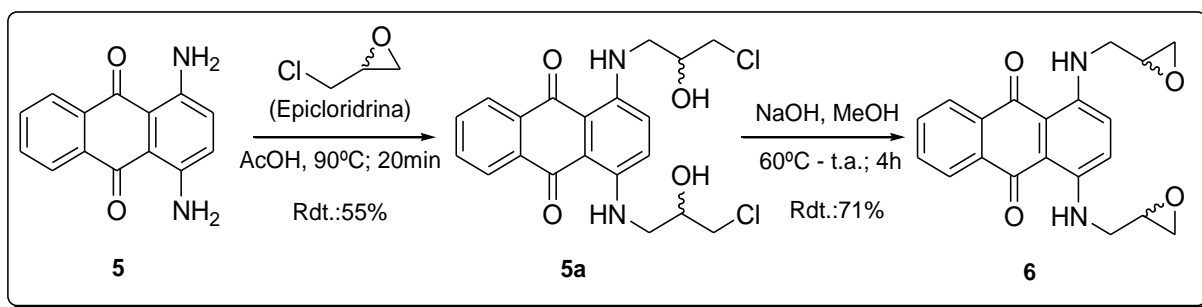
Dessa forma, a haloidrina **5a** foi solubilizada em metanol e a reação aquecida até a temperatura de 60°C e, em seguida, foi adicionada ao meio reacional uma solução metanólica de NaOH. Após a adição da base retirou-se o aquecimento e a solução permaneceu sob agitação. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9,5:0,5 v/v) sendo observada a formação de um composto majoritário apolar de coloração azulada (**Figura 8**), indicando a formação do intermediário epóxido **6**. Após 1 hora de reação observou-se por CCD o consumo total do material de partida. A solução foi submetida à extração líquido-líquido com água e diclorometano, o solvente da fase orgânica foi evaporado e o resíduo submetido à purificação por CCS, obtendo-se o epóxido **6** como um sólido azul em 71% de rendimento (**Esquema 8**).

Figura 8 - Imagem dos resultados obtidos por cromatografia em CCD para a obtenção do composto **6**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Esquema 8 - Esquema de síntese para a obtenção dos intermediários **5a** e **6**.

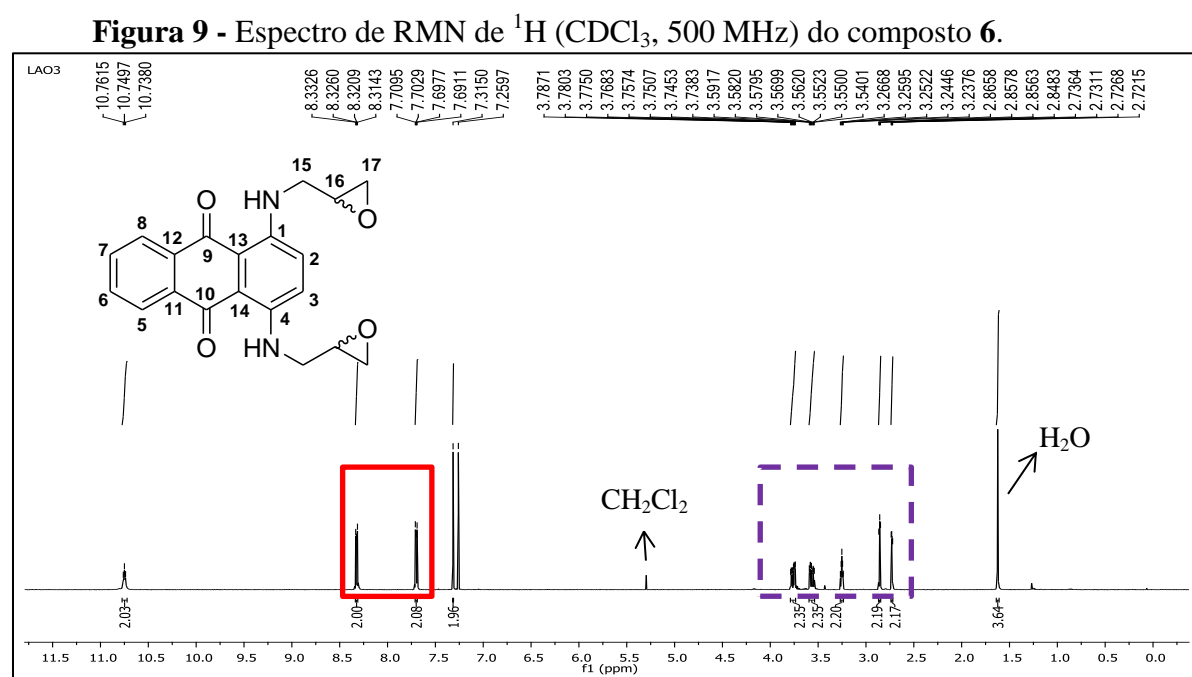


FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Para evidenciar a formação dos compostos **5a** e **6**, foram realizadas medidas espectroscópicas (RMN ^1H e ^{13}C , COSY, HMQC, Infravermelho) para elucidação dos mesmos. A seguir serão abordados os espectros referentes ao intermediário epóxido **6**.

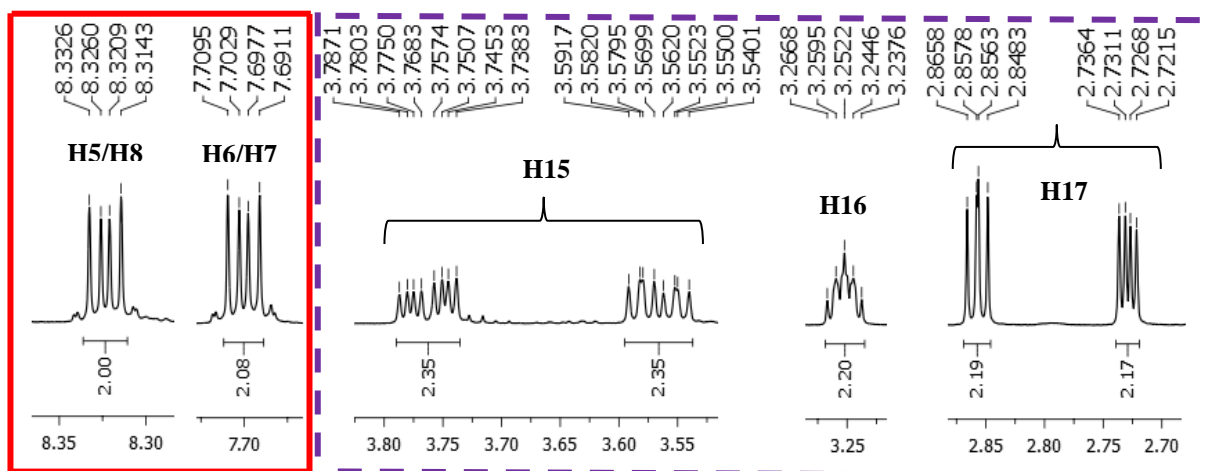
As figuras 9 e 10 mostram, respectivamente, o espectro de RMN de ^1H do composto **6** e sua expansão. Na expansão do espectro de RMN de ^1H (**Figura 10**), observou-se a presença de dois dupletos duplos, um centrado em δ 2,73 (dd, 2H, $J = 4,8$ Hz, geminal; $J = 2,7$ Hz, trans) e outro em δ 2,86 (dd, 2H, $J = 4,7$ Hz, geminal; $J = 4,0$ Hz, cis), referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos H17; um quinteto aparente (ou multipeto) centralizado em δ 3,25, referente aos hidrogênios H16; dois duplos dupletos duplos, um centralizado em δ 3,56 (ddd, 2H, $J = 15$ Hz; $J = 6,1$ Hz; $J = 4,9$ Hz) e outro em δ 3,76 (ddd, 2H, $J = 15$ Hz; $J = 6,0$ Hz; $J = 3,4$ Hz), referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos H15; um simpleto (s, 2H) em δ 7,31 correspondente aos hidrogênios aromáticos H2 e H3; dois dupletos duplos, um centrado em δ 7,70 (dd, 2H, $J = 5,9$ Hz; $J = 3,3$ Hz) e outro em δ 8,32 (dd, 2H, $J = 5,9$ Hz; $J = 3,3$ Hz), referentes aos hidrogênios aromáticos H6/H7 e H5/H8, respectivamente; e um triplo centrado em δ 10,75 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz) atribuído aos hidrogênios dos grupos amino.

Os dados obtidos para a molécula diferem dos dados descritos na literatura somente na multiplicidade dos sinais, uma vez que os espectros presentes neste trabalho foram obtidos através de um espectrômetro de RMN da marca Bruker 500 MHz e, na literatura os espectros foram obtidos através de um espectrômetro de RMN da Varian 400 MHz ou Bruker 300 MHz (JOHNSON, *et al.*, 1997; CORRÊA, 2014).



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

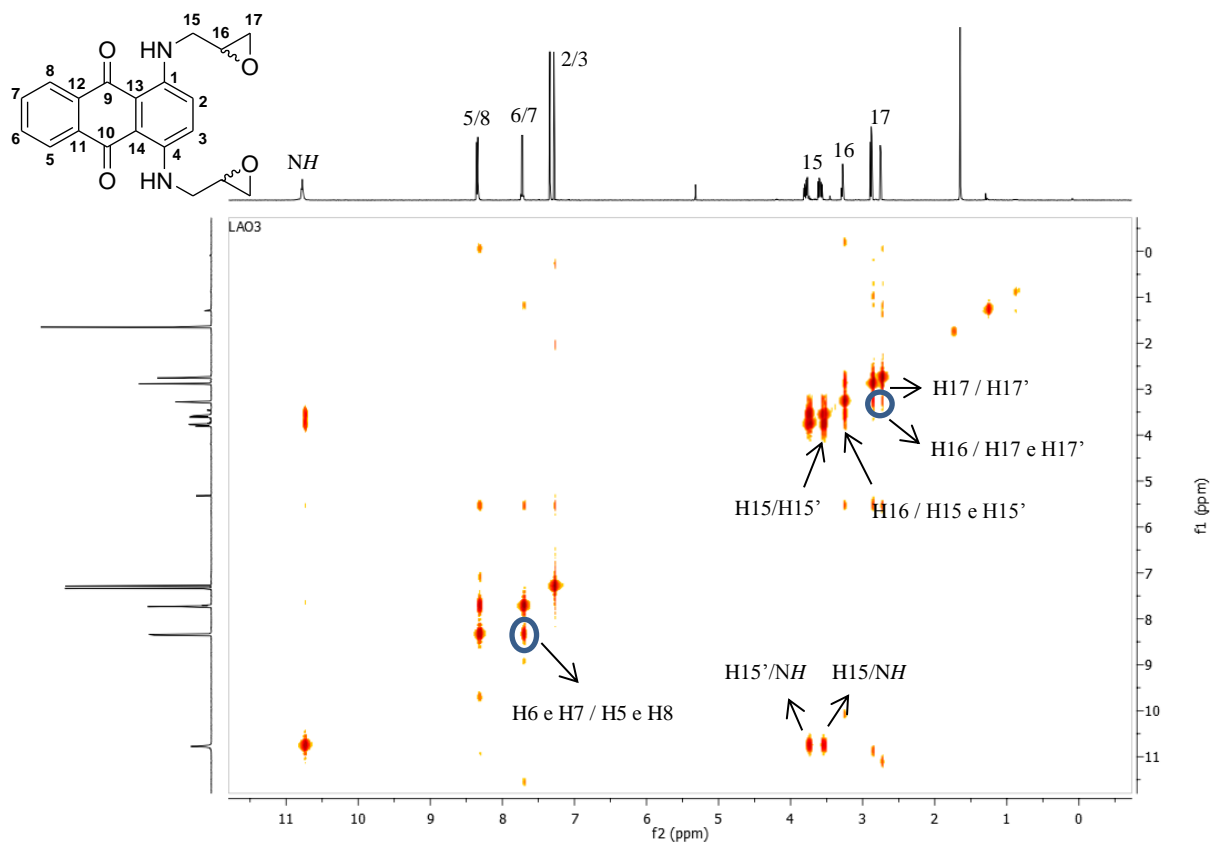
Figura 10 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), do composto **6**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

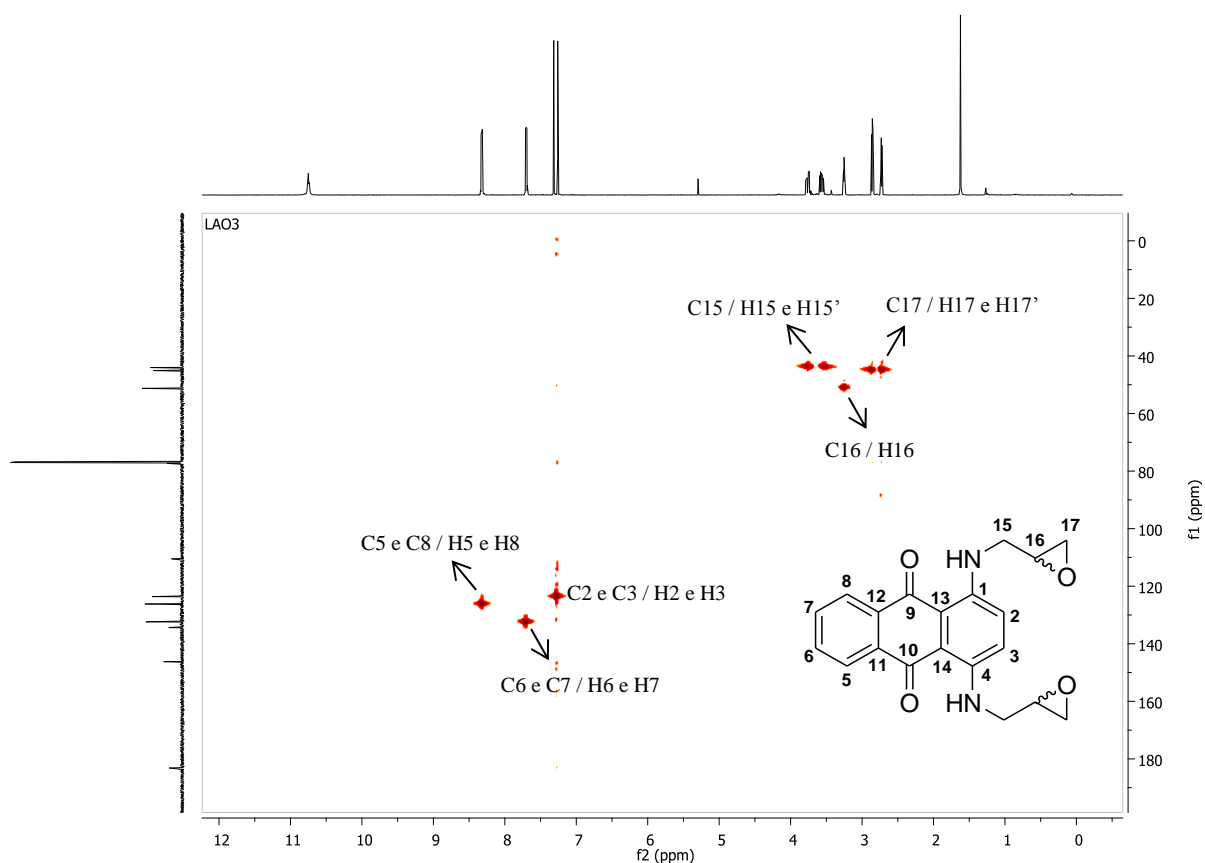
Por intermédio do mapa de contornos COSY (**Figura 11**) do composto **6**, pôde-se estabelecer a origem dos acoplamentos escalares observados no espectro de RMN de ^1H e, por intermédio do mapa de contornos HMQC (**Figura 12**) foi possível observar a correlação entre os núcleos dos prótons e os núcleos dos carbonos separados por uma ligação, sendo estabelecida uma melhor caracterização do epóxido **6**.

Figura 11 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **6**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 12 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **6**.

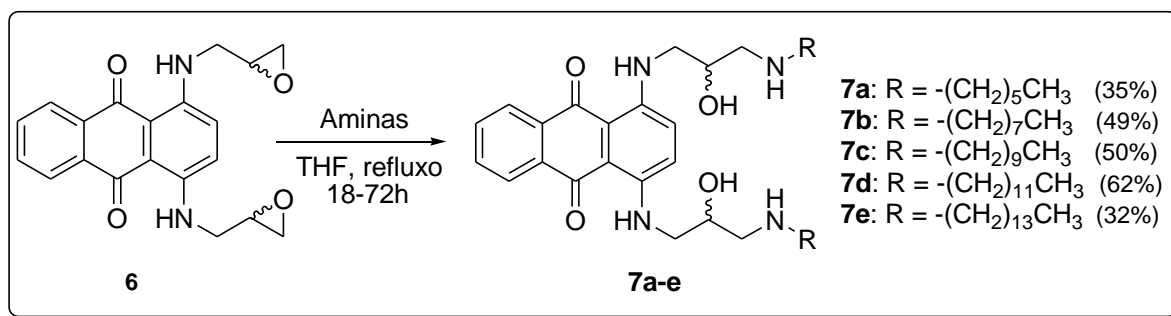


FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

4.1.2- Preparação e caracterização dos derivados antraquinônicos *N*-alquilados **7a-e**

Tendo em vista a importância de grupos amino, diaminas, aminoálcoois e cadeias carbônicas lipofílicas na atividade biológica dos compostos previamente sintetizados por nosso grupo de pesquisa e a importância de derivados antraquinônicos lipofílicos, planejou-se a abertura do anel epóxido do intermediário **6** utilizando-se as aminas comerciais com cadeia alquila variando de 6 a 14 átomos de carbono (hexilamina, octilamina, decilamina, dodecilamina e tetradecilamina) e mantendo-se o tamanho do espaçador entre os nitrogênios (**Esquema 9**) a fim de verificar suas possíveis propriedades biológicas como antibacterianas e anticancerígenas.

Esquema 9 - Esquema de síntese para a obtenção dos compostos **7a-e**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Sendo assim, o intermediário **6** foi solubilizado em tetraidrofurano (THF) e, sob agitação e aquecimento, adicionou-se as referidas aminas comerciais. As reações foram mantidas sob agitação magnética e refluxo por 18 a 72 horas e acompanhadas por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9,5:0,5 v/v). Após o término das reações, os compostos **7a-e** foram obtidos como sólidos através de precipitação, adicionando-se à solução, ainda quente, hexano destilado até o turvamento da mesma. Esta metodologia foi empregada devido à alta polaridade dos compostos finais obtidos, cuja purificação por CCS em sílica gel não foi viável devido à alta retenção na coluna cromatográfica.

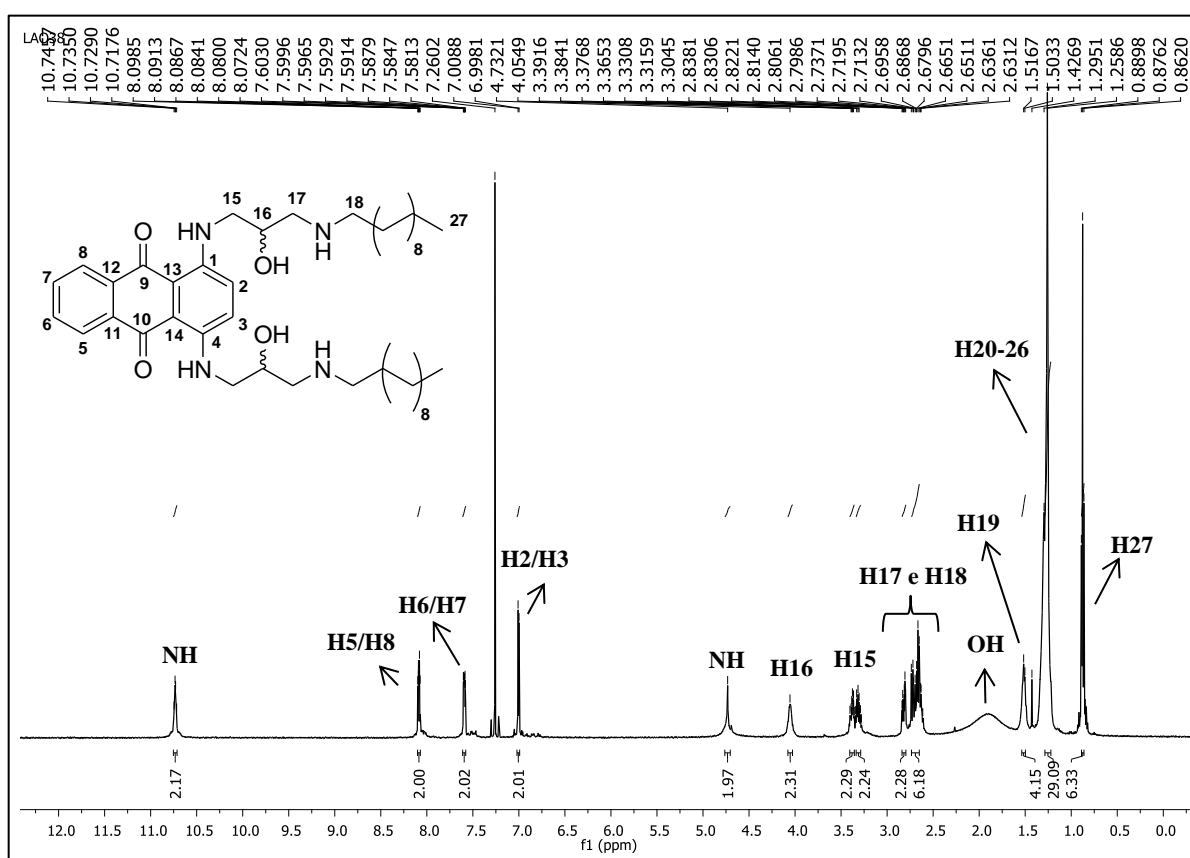
Os sólidos formados foram filtrados, lavados várias vezes a frio com hexano e recristalizados numa mistura de hexano e diclorometano para remover possíveis impurezas ainda presentes, como excesso das aminas utilizadas. Os compostos **7a-e** foram obtidos como sólidos azuis em rendimentos que variaram entre 32 a 62%.

Devido à semelhança estrutural dos compostos sintetizados e por se tratar de uma série de compostos análogos, serão apresentados a seguir somente os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e IV do composto **7c**. Os mapas de contornos COSY e HMQC (ANEXO) foram utilizados para elucidar a estrutura do composto e auxiliar na atribuição dos sinais referente aos hidrogênios e carbonos.

Através da análise do espectro de RMN de ^1H do composto **7c** (**Figura 13**), observou-se a presença de um tripleto centrado em δ 0,87 (t, 6H, $J = 6,9$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos H27; um multipletto entre δ 1,25-1,57 (m, 32H) referente aos hidrogênios metilênicos alifáticos H19-26 evidenciando a formação do composto; em aproximadamente δ 2,00 há a presença de um sinal largo (sl) referente às hidroxilas; dois multipletos entre δ 2,63-4,06 (m, 12H) correspondente aos hidrogênios metilênicos diasterotópicos H15, H17 e alifáticos H18; em δ 4,05 observa-se um sinal largo (sl, 2H) referente aos hidrogênios metínicos H16; um simpleto em δ 4,73 (s, 2H) referente aos hidrogênios do grupo amino (alifático); um dupletto centrado em δ 7,00 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz) referente aos hidrogênios

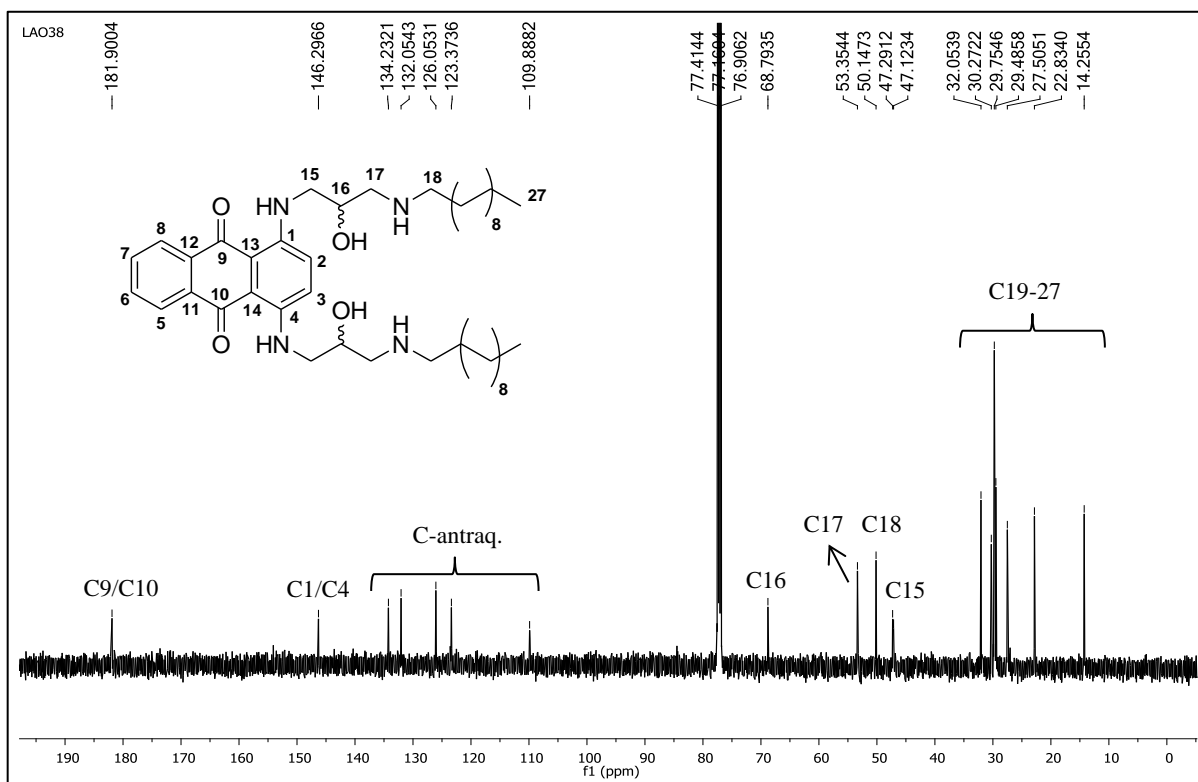
aromáticos H2 e H3; um duplo duplete duplo centrado em δ 7,58 (ddd, 2H, $J = 5,9$ Hz; $J = 3,3$ Hz; $J = 1,7$ Hz) referente aos hidrogênios H6 e H7, um multiplete entre δ 8,06-8,10 (m, 2H) referente aos hidrogênios H5 e H8 e um multiplete em δ 10,73 (m, 2H, NH) referente aos hidrogênios dos grupos amino. No espectro de RMN de ^{13}C do composto **7c** (Figura 14), observaram-se sinais entre δ 14,3-32,1 referentes aos carbonos da porção alifática C19-27 provindos da decilamina, quatro sinais entre δ 47,1-68,8 correspondentes aos carbonos C15, C16, C17 e C18; sinais entre δ 109,8-134,2 referentes aos carbonos aromáticos e sinais em δ 146,3 e δ 181,9 correspondentes aos carbonos aromáticos C1 e C4 ligados ao átomo de nitrogênio e aos carbonos C9 e C10, respectivamente.

Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **7c**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **7c**.

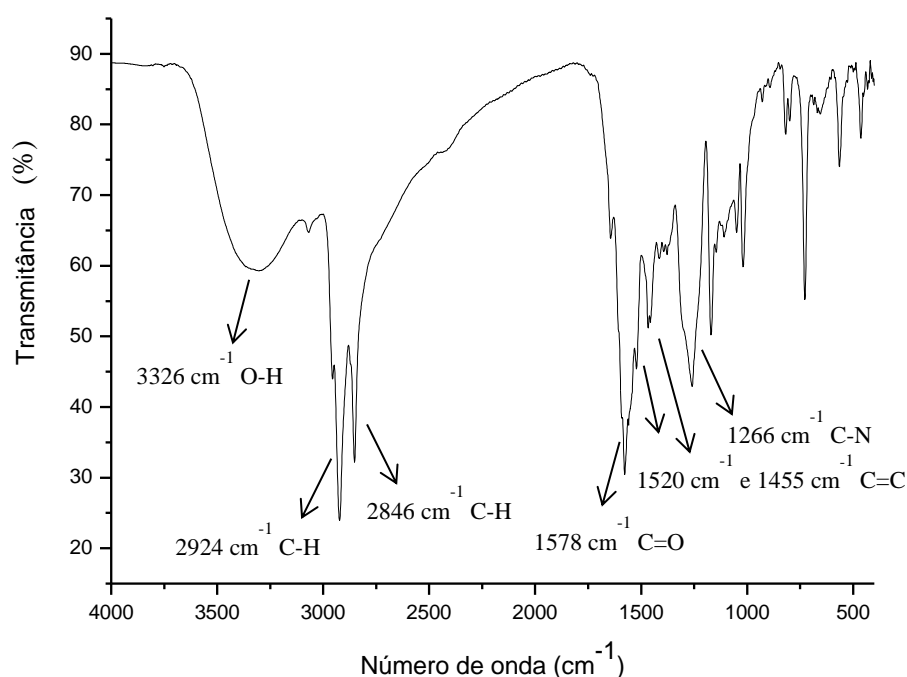


FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro obtido na região do infravermelho do composto **7c** (**Figura 15**), observou-se uma banda larga e intensa em 3326 cm^{-1} atribuída ao estiramento das ligações O-H, duas bandas em 2924 cm^{-1} e 2846 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H alifático, sendo um dos indícios da formação do composto. Observou-se na banda em 1578 cm^{-1} correspondente ao estiramento C=O das carbonilas do anel antraquinônico, uma banda em 1520 cm^{-1} e 1455 cm^{-1} referentes ao estiramento C=C no anel e uma banda em 1266 cm^{-1} atribuída ao estiramento C-N.

O deslocamento da banda referente ao estiramento C=O, geralmente observada entre $1750\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$, pode ser explicado pelo efeito de ressonância (deslocalização de elétrons π) que diminui o caráter de dupla ligação, causando a absorção em números de onda inferiores (comprimentos de onda maiores) (SILVERSTEIN *et al.*, 2014).

Figura 15 - Espectro de IV (KBr) do composto **7c**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Os derivados antraquinônicos *N*-alquilados **7a-e**, bem como os intermediários **5a** e **6**, foram enviados para testes biológicos (antibacteriano e antitumoral) – seção **6**, pág. 81.

Fármacos com coeficiente de partição maior, elevada afinidade pela fase orgânica, têm tendência em apresentar maior taxa de permeabilidade por biomembranas hidrofóbicas, melhor biodisponibilidade, resultando num acréscimo dos efeitos farmacológicos (BARRERO & FRAGA, 2008).

Os resultados obtidos através dos testes biológicos mostraram que os compostos contendo menor cadeia alquila lateral apresentaram atividade superior contra as bactérias e células tumorais testadas quando comparados com os derivados contendo cadeia alquila maior (mais lipofílicos). Esperava-se um aumento da atividade biológica desses compostos com o aumento da cadeia alquila lateral, ou seja, com o aumento da lipofilicidade, a qual facilitaria o processo de interação do composto com a membrana das células afetadas, uma vez que essas membranas possuem um caráter lipofílico.

Este resultado para essas moléculas são semelhantes aos resultados obtidos no trabalho de Cardia e colaboradores (CARDIA *et al.*, 2001) na síntese de derivados antraquinônicos. O aumento da atividade biológica observado para esses compostos pode ser explicado por uma modificação no coeficiente de partição e não através do tamanho da cadeia lipofílica. Além

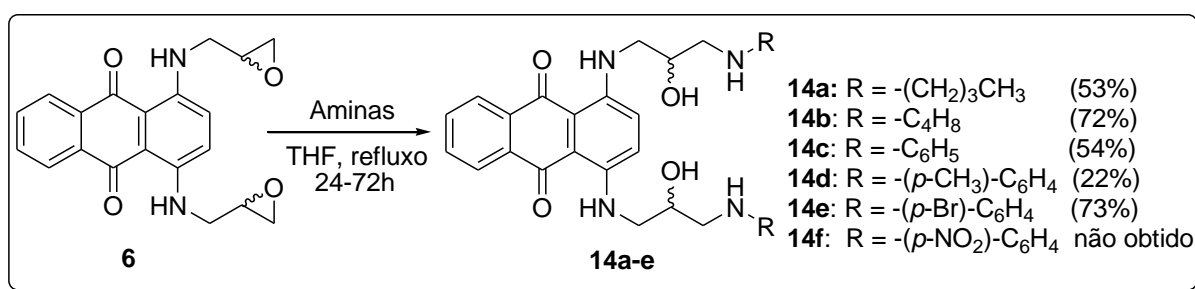
disso, o aumento da cadeia carbônica pode ter influenciado num maior impedimento estérico da molécula, afetando na atividade biológica e ocasionando sua diminuição (CARDIA *et al.*, 2001).

4.1.3- Preparação e caracterização dos derivados antraquinônicos *N*-alquilados **14a-f** de cadeia curta e com substituintes arila

De posse dos resultados biológicos promissores dos compostos **7a-e**, planejou-se a síntese de derivados antraquinônicos lipofílicos de cadeia curta **14a-b** bem como a síntese de derivados antraquinônicos com substituintes arila **14c-f** para um melhor estudo da relação estrutura-atividade desses compostos. Para a preparação dos compostos **14a-f** foram utilizadas como nucleófilos as aminas comerciais de cadeia curta (butilamina e pirrolidina) e aromáticas (anilina, *p*-metilanilina, *p*-bromoanilina e *p*-nitroanilina) disponíveis no laboratório.

Para a síntese dos compostos **14a-f**, utilizou-se metodologia análoga às dos compostos **7a-e**. O intermediário **6** foi solubilizado em THF e, sob agitação e aquecimento, adicionou-se as aminas comerciais butilamina, pirrolidina, anilina, *p*-metilanilina, *p*-bromoanilina e *p*-nitroanilina (**Esquema 10**). As reações foram mantidas sob agitação magnética e refluxo por 24 a 72 horas e acompanhadas por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9,5/0,5 v/v). Após o término das reações, os compostos **14a** e **14b** foram obtidos como sólidos azuis através de precipitação em rendimentos de 53% e 72%, respectivamente. Os compostos **14c**, **14d** e **14e** foram obtidos como sólidos azuis após purificação por cromatografia em camada de sílica, com rendimentos de 54%, 22% e 73%, respectivamente.

Esquema 10 - Esquema de síntese para a obtenção dos compostos **14a-e**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

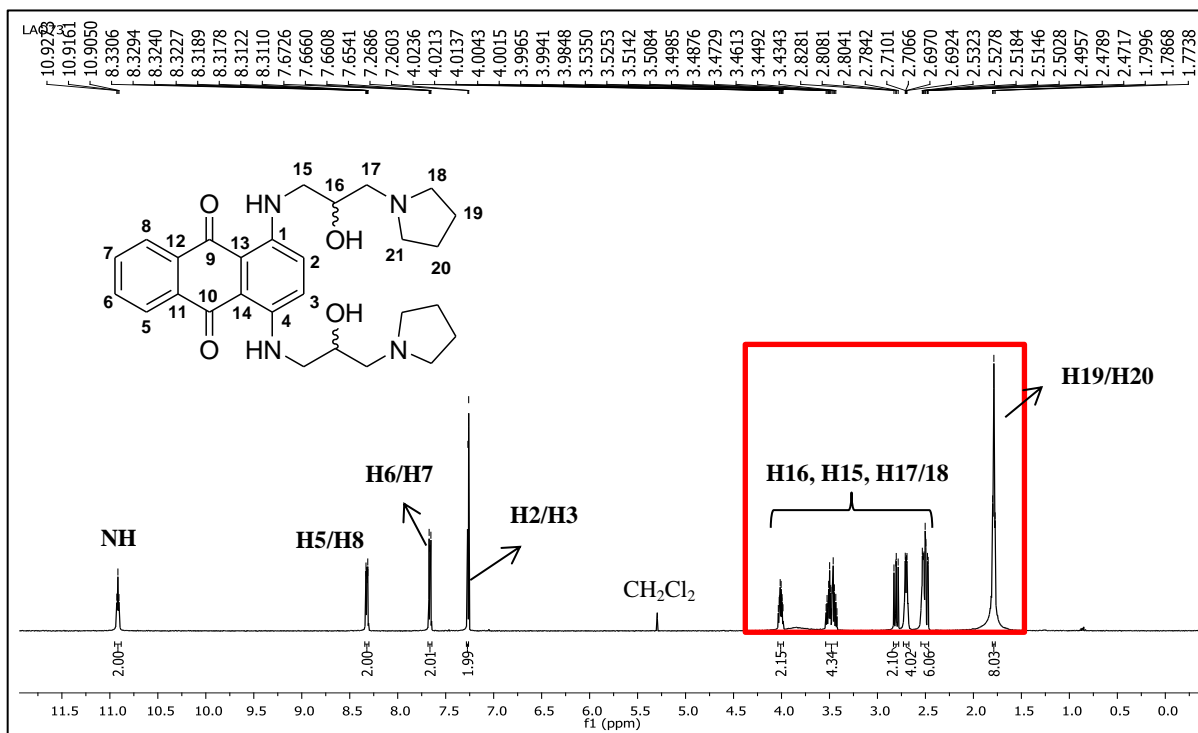
A presença de grupos ativadores (ou desativadores fracos) na molécula de anilina propiciou a formação dos compostos **14d** e **14e**, o que não foi verificado para o composto **14f** uma vez que a amina *p*-nitroanilina possui um grupo fortemente retirador de elétrons, influenciando na sua nucleofilicidade.

Após empregar a metodologia descrita e alterar as condições de reação, como adição de base (1ª tentativa: K_2CO_3 e 2ª tentativa: NaH), com objetivo de aumentar a nucleofilicidade do nitrogênio do grupo amino através da remoção do hidrogênio “ácido” da amina *p*-nitroanilina, o composto **14f** não foi obtido. Na 1ª tentativa adicionou-se a base à solução de *p*-nitroanilina em THF permanecendo sob agitação por 15 minutos, com posterior adição do epóxido **6**. Entretanto, após 120 horas de reação, sob agitação e aquecimento, não foi observado o consumo do intermediário epóxido **6** nem a formação de novos compostos. Na 2ª tentativa, modificando-se a base, houve consumo total do intermediário epóxido **6** e a formação de um composto majoritário de coloração violeta que, analisado por RMN de 1H e ^{13}C , indicou a regeneração do composto 1,4-diaminoantraquinona.

Devido à semelhança estrutural do composto **14a** com os compostos da seção anterior **7a-e**, serão discutidos, a seguir, somente os espectros de RMN de 1H e ^{13}C dos compostos **14b** e **14c**.

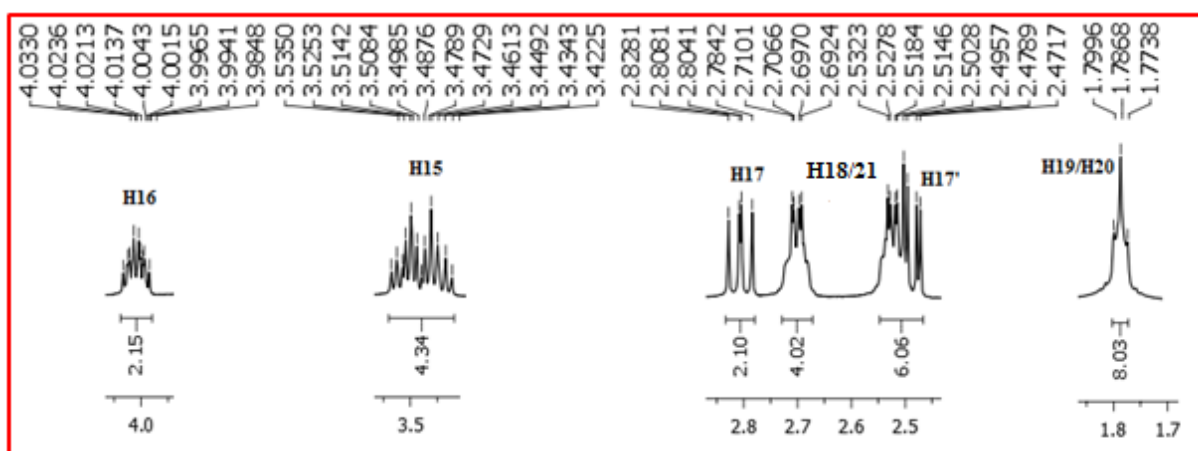
No espectro de RMN de 1H para o composto **14b** (Figura 16) e sua expansão (Figura 17), observou-se a presença de um tripleto aparente centrado em δ 1,78 (t, 8H, $J = 6,5$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos H19/H20 provindos da pirrolidina, quatro dupletos duplos entre δ 2,49-2,81 (4 dd, 12H, δ 2,49: $J = 12$ Hz e $J = 3,5$ Hz; δ 2,52: $J = 6,9$ Hz e $J = 2,3$ Hz; δ 2,70: $J = 6,5$ Hz e $J = 1,7$ Hz; δ 2,81: $J = 12$ Hz e $J = 10$ Hz) referentes aos hidrogênios H17 e H18/21 também pertencentes à unidade pirrolidínica evidenciando a formação do composto **14b**; um multiplete entre δ 3,42-3,53 (m, 4H) correspondente aos hidrogênios metilênicos diasterotópicos H15; um multiplete entre δ 3,98-4,03 (m, 2H) referente aos hidrogênios H16; um simpleto em δ 7,29 (s, 2H) referente aos hidrogênios H2 e H3; um duplete duplo centrado em δ 7,66 (dd, 2H, $J = 5,9$ Hz; $J = 3,3$ Hz) correspondente aos hidrogênios aromáticos H6/H7; um duplo duplete duplo centrado em δ 8,32 (ddd, 2H, $J = 5,8$ Hz; $J = 3,3$ Hz; $J = 0,6$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H5/H8 e um tripleto centrado em δ 10,92 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz, NH) atribuído aos hidrogênios dos grupos amino.

Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **14b**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

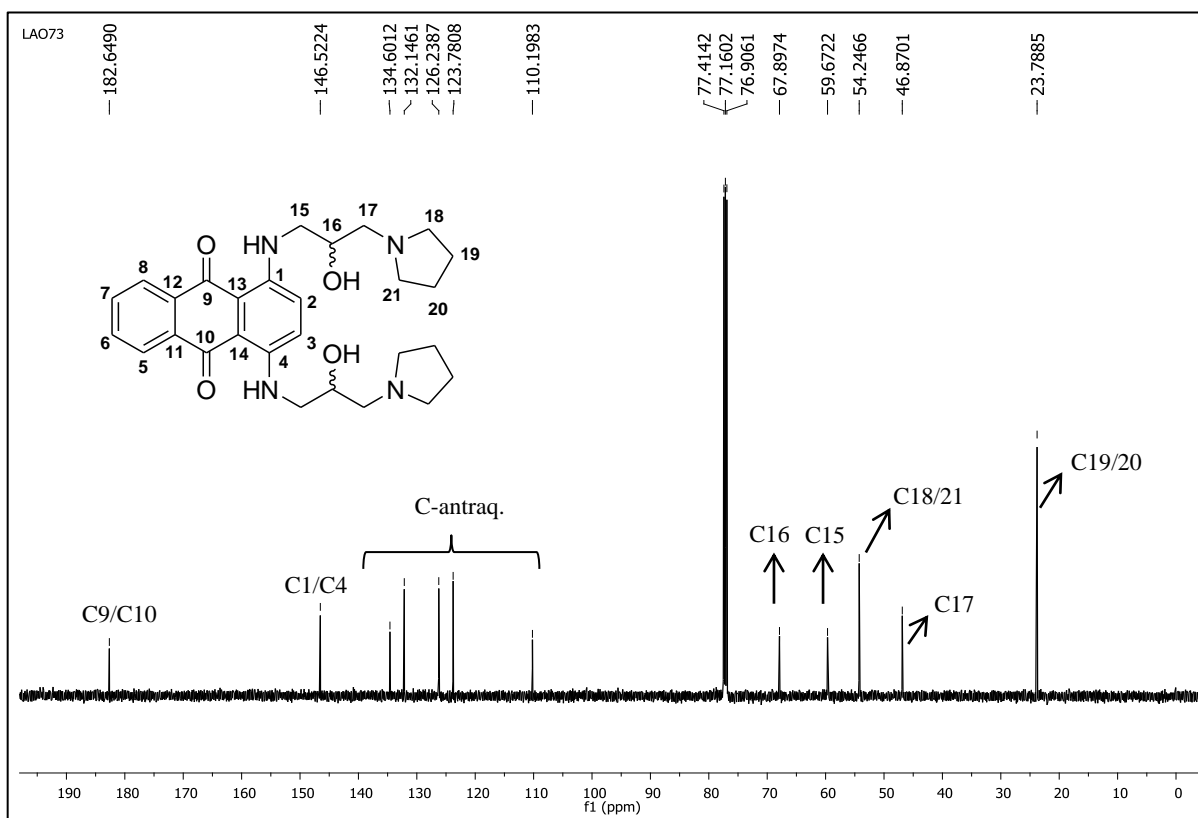
Figura 17 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **14b**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **14b** (**Figura 18**), observou-se a presença de dois sinais em $\delta 23,8$ e $\delta 54,8$ referentes aos carbonos pirrolidínicos C18 e C19, evidenciando a formação do composto **14b**, além de serem observados os sinais característicos do restante da molécula.

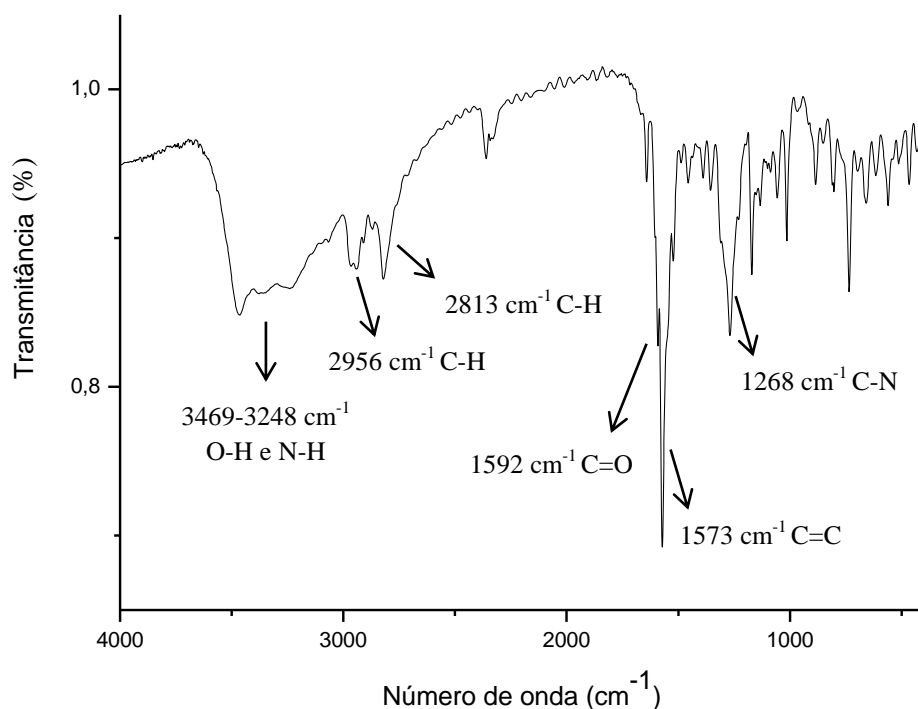
Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **14b**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro obtido na região do infravermelho do composto **14b** (**Figura 19**) foram observadas bandas em $3469\text{-}3248\text{ cm}^{-1}$ referentes aos estiramentos O-H e N-H, duas bandas em 2956 cm^{-1} e 2813 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H, uma banda em 1592 cm^{-1} referente ao estiramento C=O, uma banda em 1573 cm^{-1} referente ao estiramento C=C e uma banda em 1268 cm^{-1} atribuída ao estiramento C-N.

Figura 19 - Espectro de IV (KBr) do composto **14b**

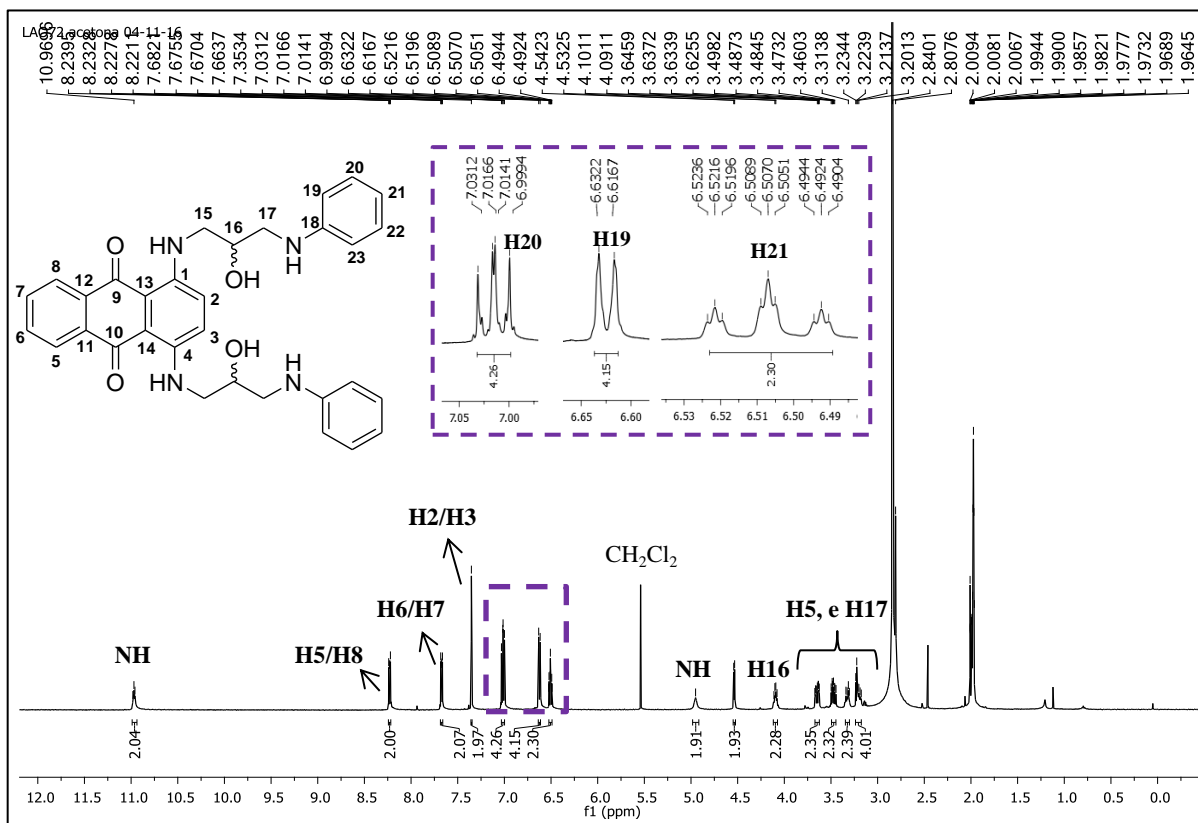


FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de ^1H do composto **14c** (**Figura 20**), observou-se um tripleto de tripletos centralizado em δ 6,50 (tt, 2H, $J = 7,3$ Hz; $J = 1,0$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H21 advindos do anel anilínico; um duplete em δ 6,62 (d, 4H, $J = 7,7$ Hz) correspondente aos hidrogênios H19/H23; um duplete duplo centralizado em δ 7,01 (dd, 4H, $J = 8,5$ Hz; $J = 7,3$ Hz) atribuído aos hidrogênios aromáticos H20/H22 ainda correspondentes à unidade anilina, fornecendo evidências da formação do composto.

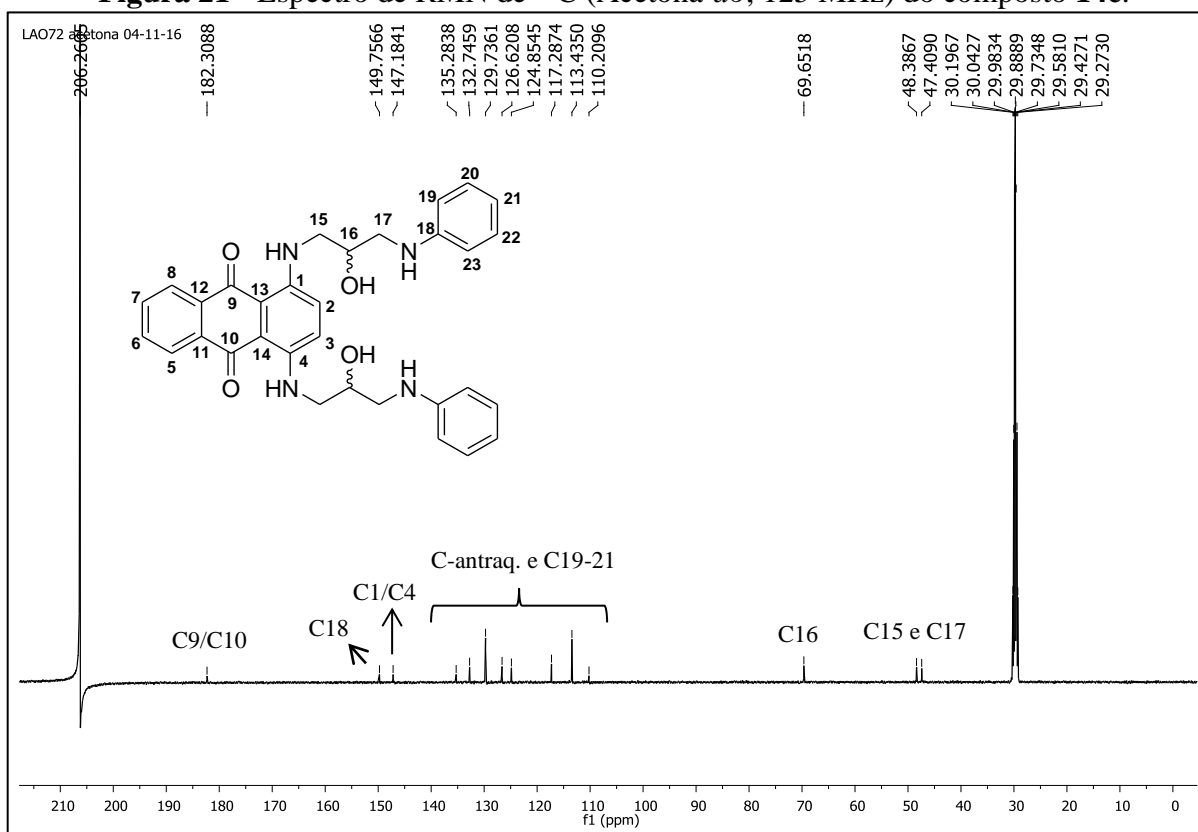
No espectro de RMN de ^{13}C do composto **14c** (**Figura 21**) observou-se, além dos sinais característicos da molécula, a presença de quatro novos sinais na região de aromáticos, referente aos carbonos aromáticos provenientes da anilina, sendo o sinal em δ 149,7 referente ao carbono C18.

Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 ; 500 MHz) do composto **14c**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

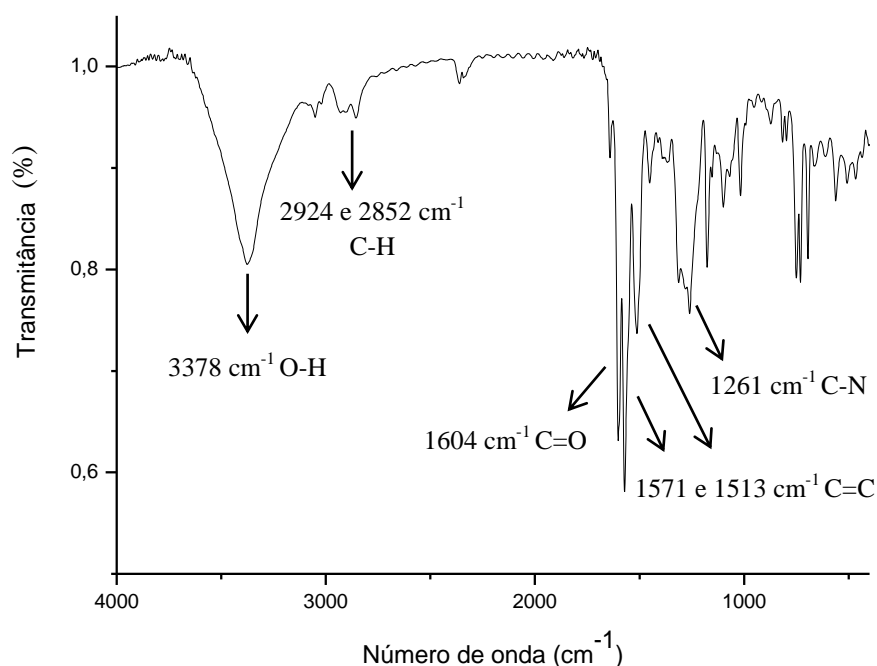
Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- d_6 ; 125 MHz) do composto **14c**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro obtido na região do infravermelho do composto **14c** (**Figura 22**), observou-se uma banda em 3378 cm^{-1} referente ao estiramento O-H, uma banda em 1604 cm^{-1} referente ao estiramento C=O; duas bandas em 1571 cm^{-1} e 1513 cm^{-1} , atribuídas ao estiramento C=C e uma banda em 1261 cm^{-1} referente ao estiramento C-N.

Figura 22- Espectro de IV (KBr) do composto **14c**



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

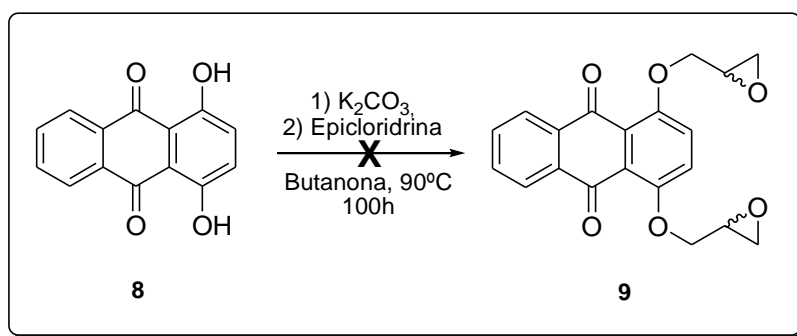
4.2- PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO EPÓXIDO **9** E DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS *O*-ALQUILADOS **10a-e** E **15a-e**

Com base nos resultados promissores para os compostos *O*-alquilados sintetizados previamente pelo nosso grupo de pesquisa como inibidores de NO e possíveis fármacos imunossuppressores (ALVES *et al.*, 2012), a atividade biológica antitumoral do intermediário epóxido preparado por Ulrich (ULRICH *et al.*, 1988) e os derivados antraquinônicos *N*-alquilados **7a-e** sintetizados neste trabalho, planejou-se a síntese dos derivados antraquinônicos *O*-alquilados **9**, **10a-e** e **15a-e**.

4.2.1- Preparação e caracterização do intermediário epóxido 9

Iniciou-se a síntese dos derivados antraquinônicos *O*-alquilados **10a-e** pela preparação do intermediário **9**, seguindo metodologia descrita por Ulrich e colaboradores, na qual solubilizou-se a 1,4-diidroxi-antraquinona (1,4-DHA) **8** em butanona e, sob agitação magnética, adicionou-se K_2CO_3 , sendo observado um escurecimento na coloração da solução devido à formação do íon fenóxido (CORRÊA, 2014). A mistura reacional permaneceu sob agitação e aquecimento até 90°C por 1 hora e, em seguida, adicionou-se epícloridrina (**Esquema 11**). A reação se processou por 100 horas (ULRICH *et al.*, 1988) sob refluxo de butanona (~80 °C) e agitação, e através do acompanhamento por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9,5:0,5 v/v) observou-se a formação de um composto majoritário de coloração alaranjada (**Figura 23**). O sólido escuro formado foi filtrado e o resíduo purificado por cromatografia em camada de sílica. O composto isolado foi analisado por RMN de 1H e ^{13}C , não sendo observado os sinais correspondentes ao intermediário epóxido **9**, nem a coloração desejada como descrito na literatura por Ulrich e colaboradores (ULRICH *et al.*, 1988).

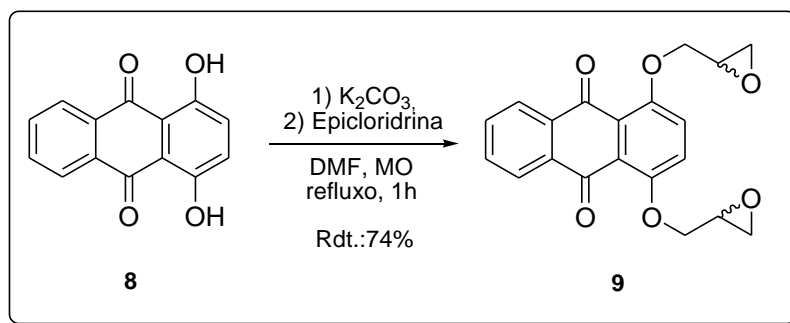
Esquema 11 - Esquema de síntese para tentativa de obtenção do intermediário **9**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Não havendo a formação do composto almejado, propôs-se então uma nova metodologia para obtenção do intermediário **9** (**Esquema 12**), a qual fora utilizada previamente em nosso grupo de pesquisa para compostos fenólicos (CORRÊA, 2014).

Esquema 12 - Novo esquema de síntese para obtenção do intermediário **9**.

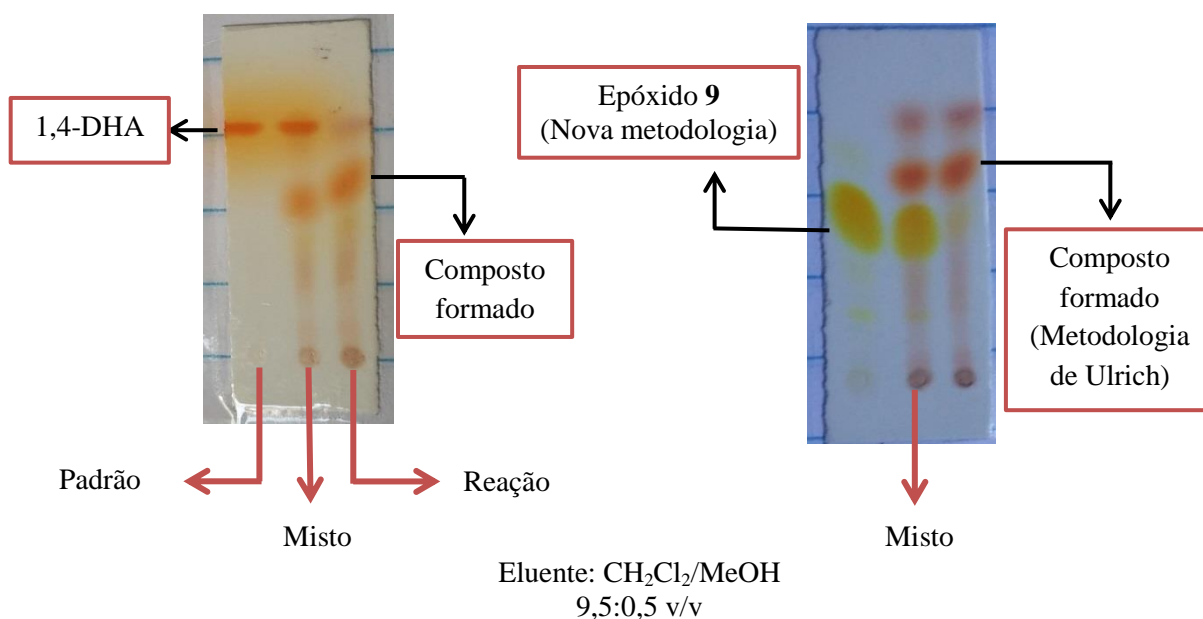


FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Dessa forma, solubilizou-se a 1,4-diidroxiantraquinona **8** em dimetilformamida (DMF) e adicionou-se K_2CO_3 anidro (seco em mufla a $400^\circ C$, por 3 horas) havendo formação do íon fenóxido, verificado pelo escurecimento da reação que de alaranjada passou a marrom escuro. Em seguida, adicionou-se epicloridrina e a mistura reacional foi levada ao microondas (Potência: 150 W) sob refluxo e agitação (CORREA, 2014) sendo a reação acompanhada por CCD (eluente: CH_2Cl_2 /hexano 7:3 v/v) de 20 em 20 minutos. Após 1 hora de reação, verificou-se por CCD o consumo total do material de partida e a formação de um composto majoritário de coloração amarela (**Figura 23**).

A **figura 23** mostra uma CCD (eluente: diclorometano/metanol 9,5:05 v/v) da comparação entre o composto formado pela metodologia utilizada por nosso grupo de pesquisa e o composto formado através da metodologia descrita na literatura para a síntese do intermediário epóxido **9**, evidenciando que através da metodologia descrita na literatura não houve a formação do composto desejado.

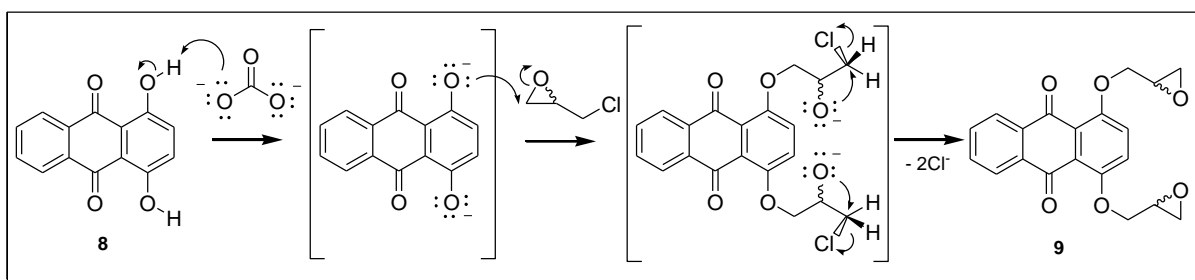
Figura 23 - CCD: comparação entre o composto formado a partir da metodologia utilizada por nosso grupo de pesquisa (direita) e a metodologia descrita na literatura (esquerda).



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

O mecanismo proposto para a formação do intermediário epóxico **9** consistiu na formação do íon fenóxido gerado através da remoção dos hidrogênios ácidos ($pK_a = \sim 10$) da 1,4-diidroxi-antraquinona **8** pelo carbonato de potássio, a fim de se obter um melhor nucleófilo. A abertura do anel epóxico da epícloridrina consistiu no ataque do íon fenóxido, gerado *in situ*, ao carbono menos substituído da epícloridrina, como visto anteriormente – seção 4.1.1, **Esquema 5**, pag. 12 - havendo a formação do íon alcoóxido. Em sequência, ocorre o ataque do íon alcoóxido ao carbono ligado diretamente ao átomo de cloro (reação do tipo S_N2) da epícloridrina, numa reação intramolecular de éter de Williamson como exemplificado no **Esquema 13**.

Esquema 13 - Mecanismo proposto para a formação do intermediário epóxico **9**.

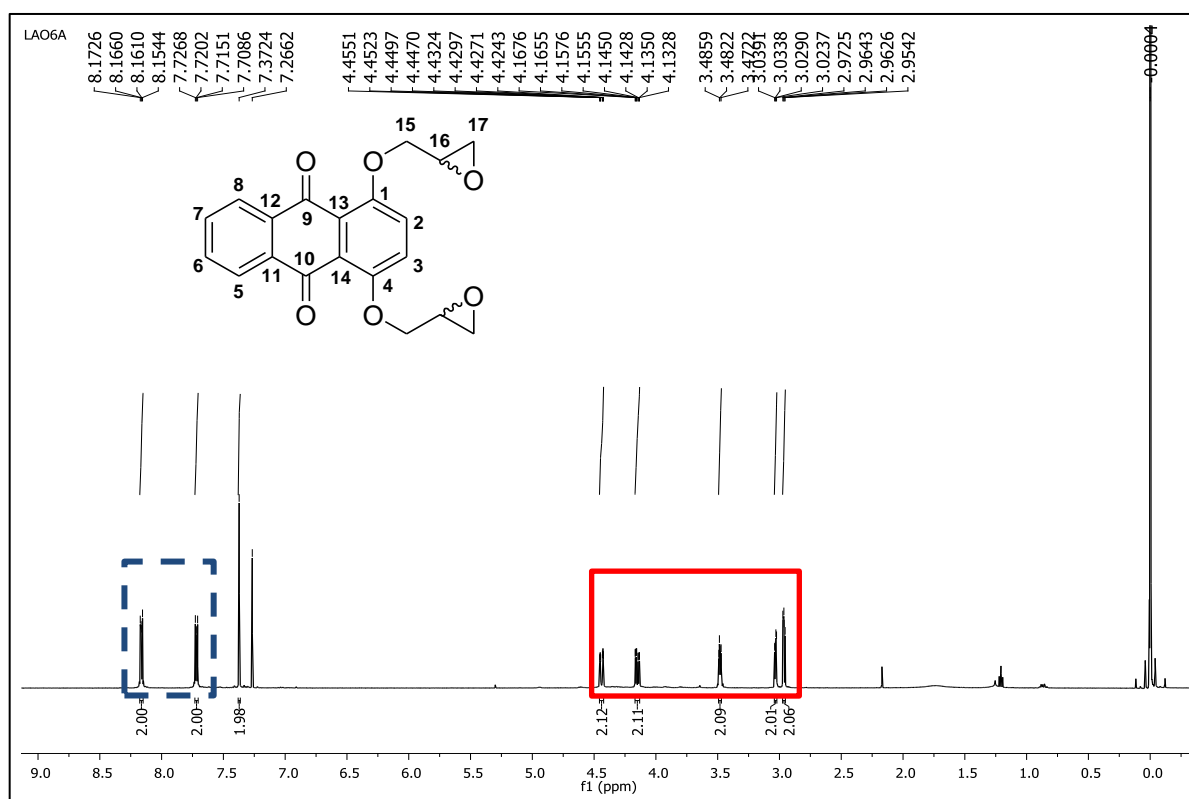


FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Após o término da reação, foi realizada extração líquido-líquido utilizando-se água e éter etílico a fim de remover o solvente DMF e o K_2CO_3 ainda presentes. Em seguida, o composto **9** foi isolado por cromatografia em camada de sílica e obtido como um sólido amarelo (ULRICH *et al.*, 1988) em 74% de rendimento.

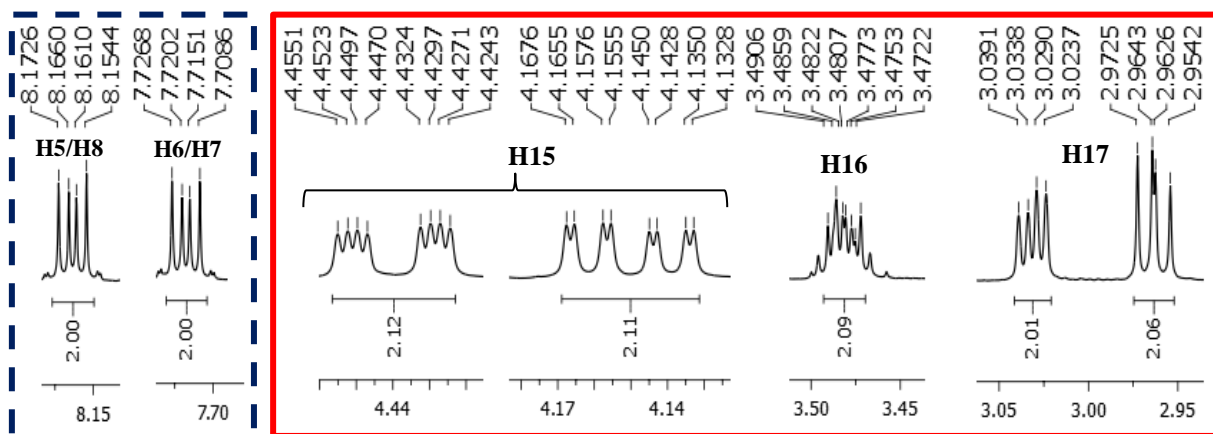
A análise do espectro de RMN 1H do composto **9** (Figura 24) e sua expansão (Figura 25) evidencia a formação do produto esperado pela presença de dois dupletos duplos, um centrado em δ 2,96 (dd, 2H, $J = 4,9$ Hz; $J = 4,1$ Hz) e outro centrado em δ 3,03 (dd, 2H, $J = 5,1$ Hz; $J = 2,7$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos diasterotópicos H17; um multipletto entre δ 3,47-3,49 (m, 2H) referente aos hidrogênios metínicos H16; dois duplos dupletos duplos, um centralizado em δ 4,15 (ddd, 2H, $J = 11$ Hz; $J = 5,0$ Hz; $J = 1,1$ Hz) e outro centrado em δ 4,44 (ddd, 2H, $J = 11$ Hz; $J = 2,7$ Hz; $J = 1,4$ Hz), correspondentes aos hidrogênios metilênicos diasterotópicos H15. Observou-se um simpleto em δ 7,37 (s, 2H) referente aos hidrogênios aromáticos H2/H3; dois dupletos duplos, um centrado em δ 7,71 (dd, 2H, $J = 5,9$ Hz; $J = 3,3$ Hz) e outro em δ 8,16 (dd, 2H, $J = 5,8$ Hz; $J = 3,3$ Hz) referentes aos hidrogênios do anel aromático H6/H7 e H5/H8, respectivamente.

Figura 24 - Espectro de RMN de 1H ($CDCl_3$; 500 MHz) do composto **9**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

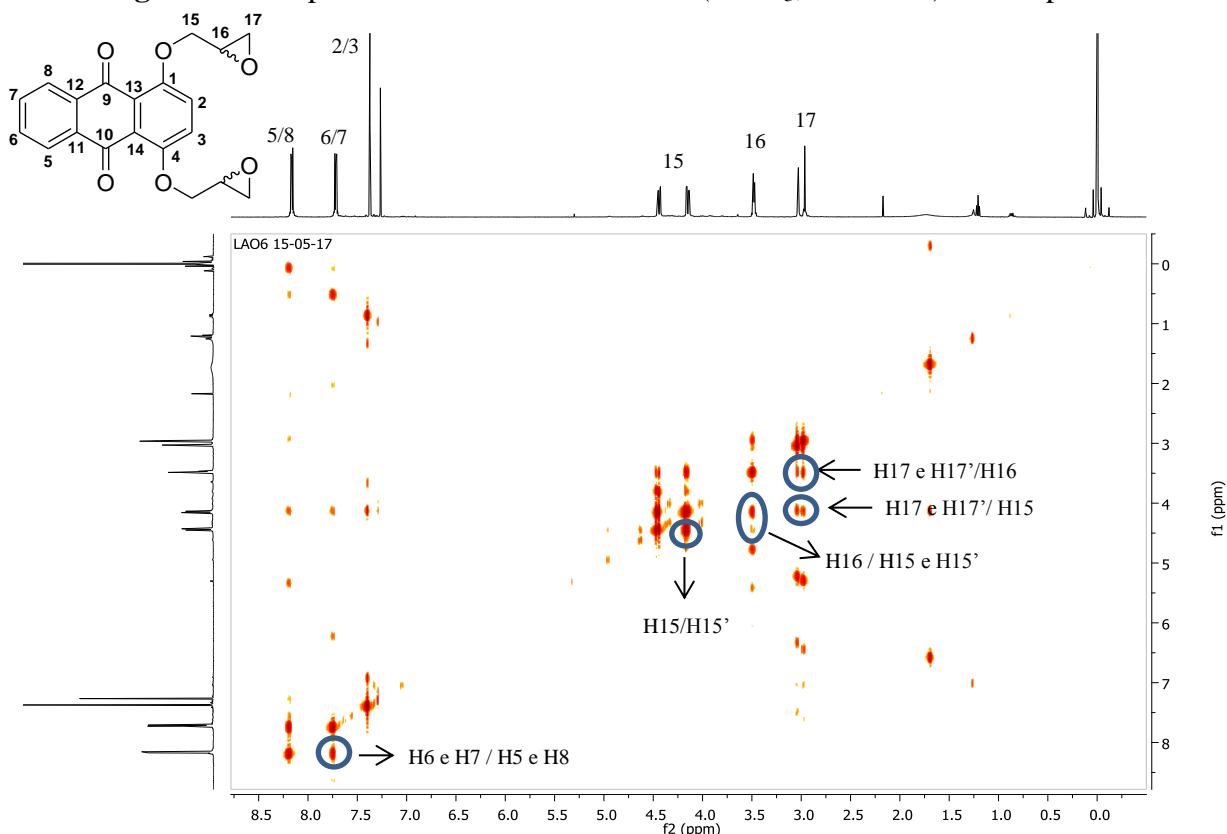
Figura 25 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **9**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

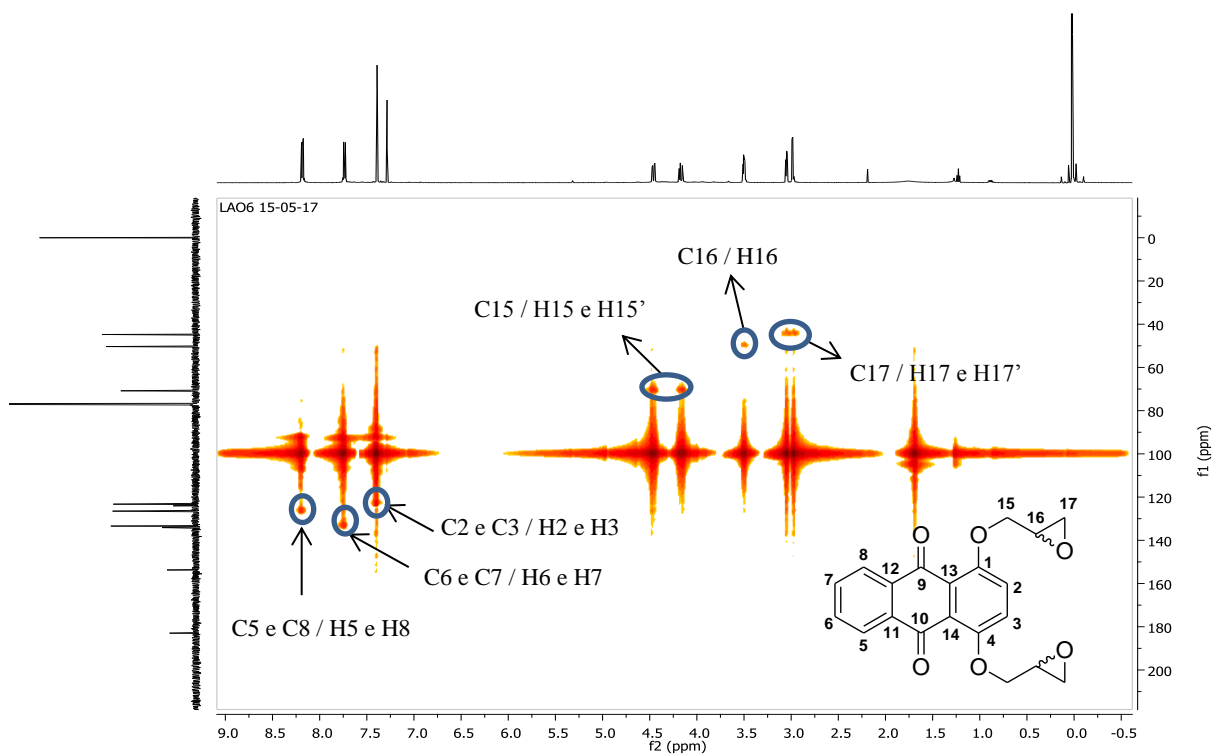
Por intermédio do mapa de contornos COSY (**Figura 26**) do composto **9**, pôde-se estabelecer a origem dos acoplamentos escalares observados no espectro de RMN de ^1H justificando a multiplicidade e atribuição dos sinais nos espectros e, por intermédio do mapa de contornos HMQC (**Figura 27**) foi possível observar a correlação entre os núcleos dos prótons e os núcleos dos carbonos separados por uma ligação, sendo estabelecida uma melhor caracterização do epóxido **9**.

Figura 26 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **9**.



FONTE: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTORA.

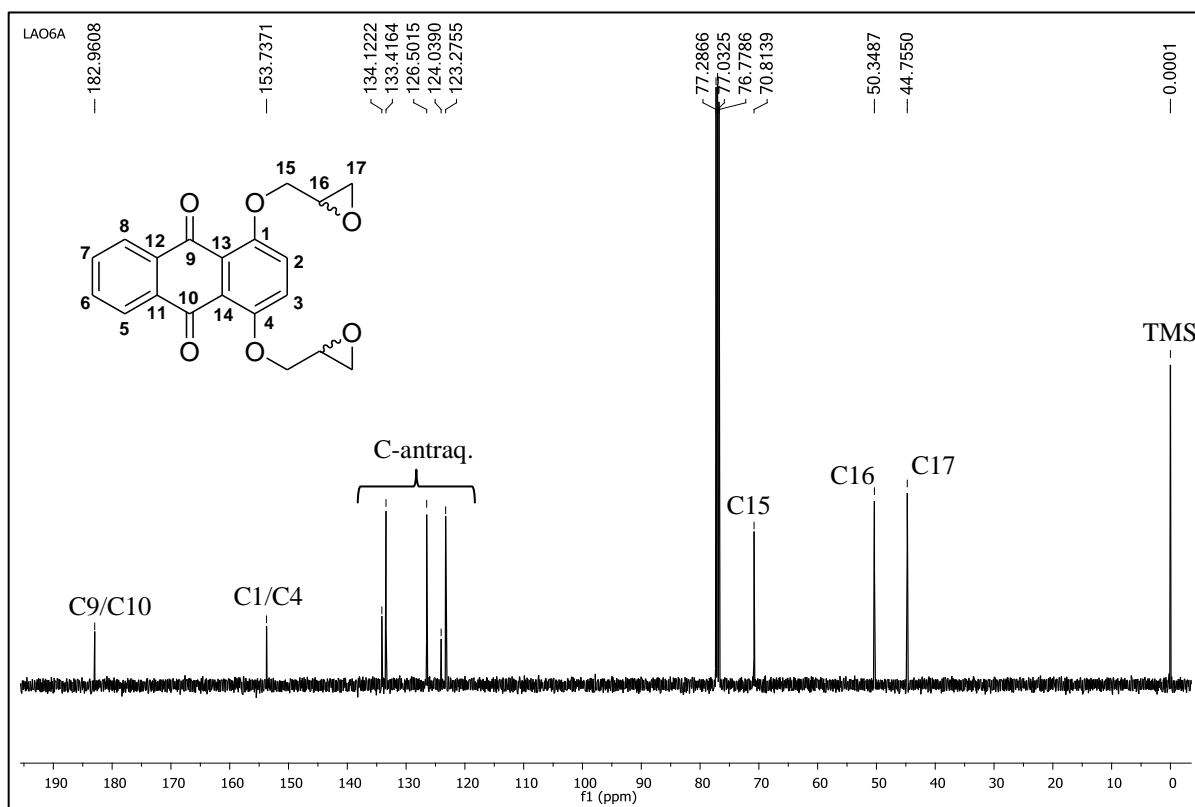
Figura 27 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **9**.



FONTE: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Através do espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 28**), observou-se os sinais característicos dos três carbonos alifáticos C15, C16 e C17 em δ 70,8, δ 50,3 e δ 44,7, respectivamente; os sinais correspondentes aos carbonos aromáticos entre δ 123,3-134,1 além dos sinais referentes aos carbonos C1/C4 ligados diretamente ao átomo de oxigênio no anel aromático em δ 153,7 e aos carbonos das carbonilas C9/C10 em δ 182,9.

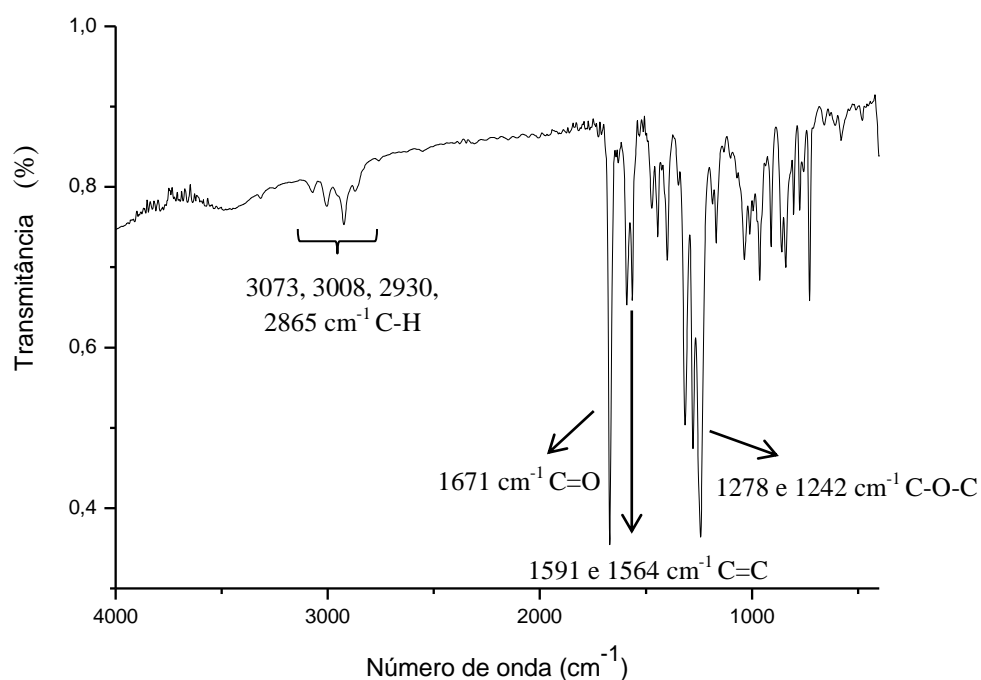
Figura 28 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **9**.



FONTE: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

No espectro obtido na região do infravermelho do composto **9** (**Figura 29**), observou-se bandas entre $3073\text{-}2865\text{ cm}^{-1}$ referentes ao estiramento C-H, uma banda em 1671 cm^{-1} referente ao estiramento C=O das carbonilas do anel antraquinônico, duas bandas em 1591 e 1564 cm^{-1} referentes ao estiramento C=C no anel e bandas em 1278 e 1242 cm^{-1} atribuídas ao estiramento C-O-C no anel epóxido.

Figura 29 - Espectro de infravermelho (ATR) para o composto **9**.

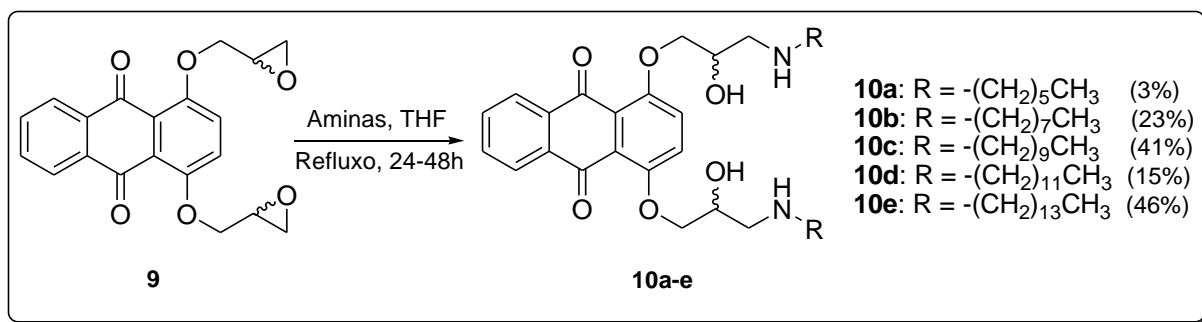


FONTE: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

4.2.2- Preparação e caracterização dos derivados antraquinônicos *O*-alquilados **10a-e**

De posse do intermediário **9** e tendo como base a importância de grupos amino, aminoálcoois e derivados antraquinônicos lipofílicos, a etapa seguinte consistiu na abertura do anel epóxido utilizando-se como nucleófilos as aminas comerciais hexilamina, octilamina, decilamina, dodecilamina e tetradecilamina, como mostrado no **esquema 14**.

Esquema 14 - Esquema de síntese para obtenção dos compostos **10a-e**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Para obtenção dos compostos **10a-e**, solubilizou-se o intermediário **9** em THF e, sob agitação e aquecimento, adicionou-se as referidas aminas comerciais. As reações foram mantidas sob agitação magnética e refluxo por 24 a 48 horas. Todas as reações foram realizadas com adição de excesso das aminas, porém, observou-se que para a síntese dos derivados *O*-alquilados **10a-e**, o excesso das aminas conduzia à decomposição do produto final em vários subprodutos (verificado por CCD e pela mudança na coloração da reação que de amarelo/avermelhada passou a azul). De acordo com os trabalhos realizados previamente em nosso grupo de pesquisa, essa mudança de coloração acontecia devido ao ataque das aminas diretamente no carbono do anel aromático (C1 e C4), gerando uma coloração azulada devido à formação de compostos dissustituídos e violeta devido a formação de compostos monossustituídos (CORRÊA, 2014).

Dessa forma, diminuiu-se o excesso (equivalência) das aminas utilizadas. Após o término das reações, foram feitas tentativas de purificação dos compostos **10a-e**, que se mostraram fotossensíveis e de difícil purificação. As tentativas de purificação consistiram em CCS utilizando-se sílica como suporte e mudança de eluente, CCS utilizando-se alumina (Al_2O_3) como suporte, placa preparativa, formação de cloridratos, precipitação e recristalização.

As tentativas de purificação dos compostos por cromatográfica em camada de sílica modificando-se o eluente foram realizadas devido ao fato de os compostos ficarem retidos na sílica por serem muito polares. Os eluentes utilizados estão descritos a seguir:

- 1-hexano/acetato de etila
- 2-diclorometano/metanol
- 3- água
- 4- metanol
- 5- diclorometano/metanol/ NH_4OH
- 6-acetona/ NH_4OH

Os eluentes 1, 2, 3 e 4 não foram eficientes para carrear os compostos pela coluna cromatográfica, ficando retidos na sílica devido à alta interação entre esses compostos e o suporte empregado. Os eluentes 5 e 6, onde houve adição de uma gota de NH_4OH , foram moderadamente mais eficazes, pois através deles houve remoção dos compostos da sílica. Entretanto, no decorrer do tempo de eluição dos compostos, devido a presença de luz e redução do solvente por rotaevaporação, observou-se a decomposição dos mesmos (compostos **10c**, **10d** e **10e**). Esse fenômeno foi observado através da mudança de coloração

da solução que de amarela passou a avermelhada, e por CCD, observando-se o escurecimento do composto e a formação de subprodutos com R_f s próximos.

Realizaram-se tentativas de purificação por placa preparativa (eluente: diclorometano/metanol 9,5:0,5 v/v) porém, não foi obtido sucesso, uma vez que os derivados **10d** e **10e** também ficaram retidos na sílica devido a elevada interação dos compostos formados com o suporte empregado, favorecido pela alta polaridade apresentada pelos mesmos.

Optou-se pela troca da sílica por alumina (Al_2O_3) a fim de diminuir as interações fortes dos compostos com a fase estacionária. Visualmente, após eluição, verificou-se um escurecimento na coloração do composto já na coluna cromatográfica. O composto **10a** foi eluído da coluna cromatográfica utilizando-se metanol como fase móvel. Entretanto, ao evaporar o solvente em rotaevaporador, observou-se o escurecimento da solução e, por CCD, a decomposição do composto.

Na tentativa de formação dos respectivos cloridratos, preparou-se uma solução de HCl em éter etílico a fim de diminuir a solubilidade desses compostos em solução orgânica e facilitar a purificação.

A solução de HCl em éter foi preparada através da reação entre NaCl sólido e ácido sulfúrico em banho de gelo. O cloreto de hidrogênio formado foi borbulhado em um frasco contendo éter etílico. Dessa forma, após o término da reação para formação dos compostos **10b** e **10d**, adicionou-se gota a gota a solução de HCl em éter até o turvamento da solução e a mesma foi levada à geladeira. Entretanto, não foi observada a formação de sólido, apenas a mudança na coloração da solução que, por CCD, indicou a decomposição do composto formado.

Na tentativa de precipitar os compostos, após o término das reações adicionou-se hexano à solução ainda quente até o turvamento da mesma e levou-se à geladeira. Houve formação de um sólido amarelo e a formação de uma solução gelatinosa, não sendo possível isolar o sólido ao filtrar (o sólido escureceu ao filtrar na presença de luz). Destilou-se, então, o hexano a fim de diminuir a interferência que poderia ser provinda de impurezas existentes nesse solvente.

Dessa forma, repetiu-se o processo para precipitar o composto com hexano destilado, observando-se significativa diminuição do aspecto gelatinoso da solução e a formação de um sólido amarelo. Ao invés de filtrar o sólido, o sobrenadante de coloração avermelhada foi removido e o sólido amarelo formado foi lavado várias vezes, a frio, com hexano destilado, retirando-se por vezes o sobrenadante. O sólido foi seco sob pressão reduzida, sem aquecimento, uma vez que o aquecimento poderia decompor o produto. Dessa forma, os

derivados antraquinônicos *O*-alquilados **10a-e** foram obtidos como sólidos amarelos através de precipitação, em rendimentos que variaram entre 3 a 46%.

Foram realizadas tentativas de recristalização de alguns dos compostos obtidos por precipitação (**10c**, **10d** e **10e**), como feito na seção **4.1**, a fim de remover possíveis impurezas ainda presentes. Entretanto, observou-se que cada vez que os sólidos eram solubilizados com aquecimento, a solução se tornava cada vez mais escura evidenciando a decomposição dos compostos, fato este observável por CCD.

Utilizou-se alguns solventes deuterados (clorofórmio, acetona, metanol, piridina) para a caracterização, por RMN, dos sólidos obtidos. Entretanto, os espectros de RMN de ^1H apresentaram sinais indesejáveis e resolução inadequada. Esse fato foi observado com a maioria dos solventes utilizados, além do escurecimento da solução com o passar do tempo.

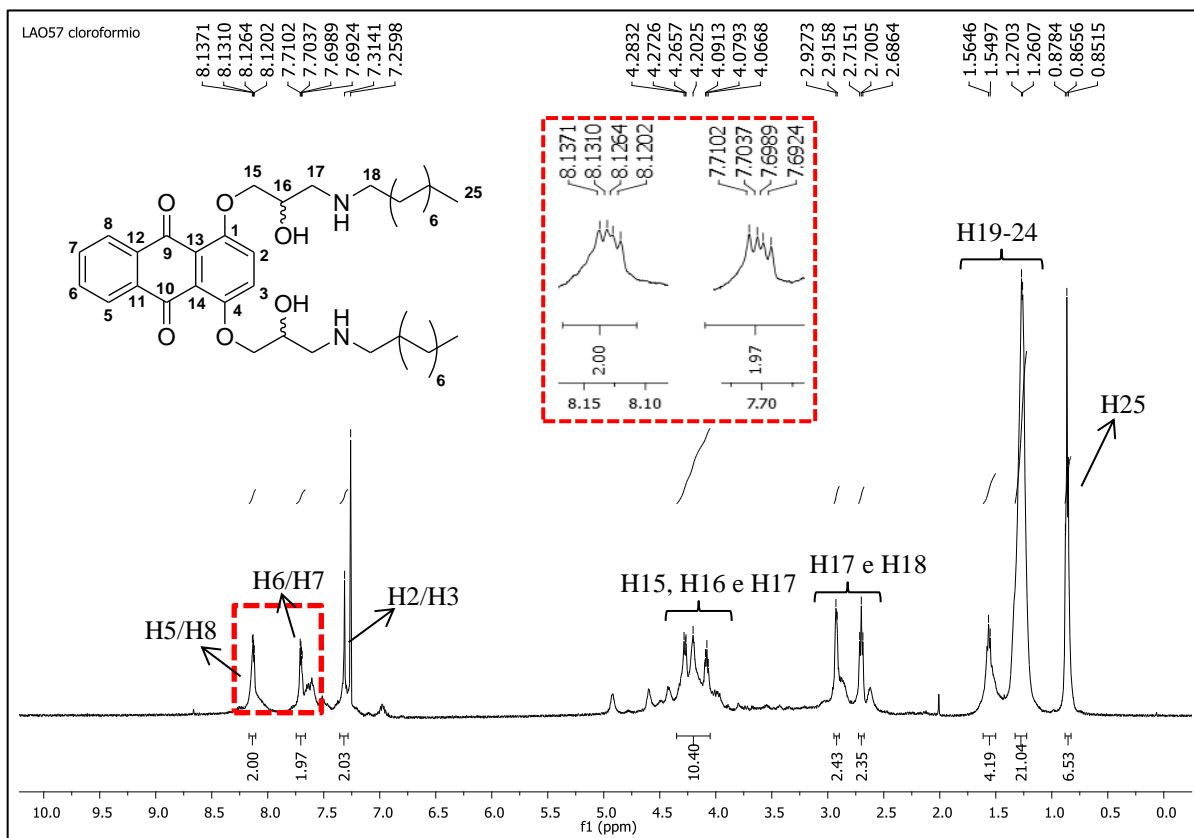
Como conclusão, as tentativas de purificação dos derivados *O*-alquilados **10a-e** consistiram em cromatografia em camada de sílica utilizando-se como fase estacionária, sílica ou alumina; mudanças de solvente na fase móvel da CCS; formação de cloridratos; recristalização e precipitação. Entretanto, os compostos foram obtidos somente por precipitação.

Devido à semelhança estrutural entre os compostos, serão discutidos a seguir, somente os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e IV do composto **10b**.

Através da análise do espectro de RMN de ^1H do composto **10b** (**Figura 30**), observou-se a presença de um tripleto centrado em δ 0,87 (t, 6H) referente aos hidrogênios metílicos H25; um multiplete entre δ 1,26-1,56 (m, 28H) referente aos hidrogênios metilênicos alifáticos H19-24; dois multipletos (m, 14H), um entre δ 2,68-2,93 e outro entre δ 4,06-4,28 correspondente aos hidrogênios metilênicos diasterotópicos H15, H16, H17 e alifáticos H18; um simpleto centrado em δ 7,31 (s, 2H) referente aos hidrogênios aromáticos H2 e H3; dois dupletos duplos, um centrado em δ 7,70 (dd, 2H, $J = 5,5$ Hz; $J = 3$ Hz) e outro em δ 8,13 (dd, 2H, $J = 5,5$ Hz; $J = 3$ Hz) referentes aos hidrogênios H6/H7 e H5/H8 do anel aromático, respectivamente.

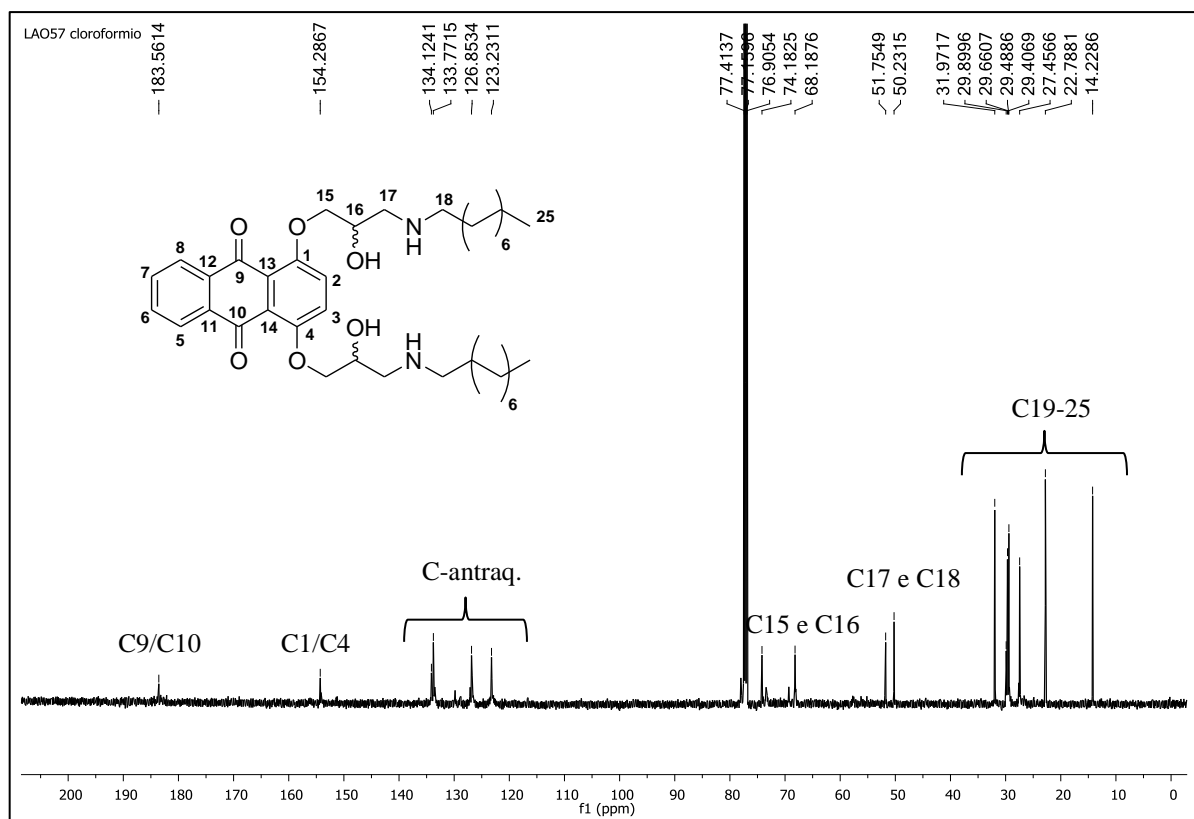
No espectro de RMN de ^{13}C do composto **10b** (**Figura 31**), observaram-se sinais entre δ 14,2-32,0 referentes aos carbonos da porção alifática C19-25; quatro sinais entre δ 50,2-74,2 correspondentes aos carbonos C15, C16, C17 e C18; sinais entre δ 123,2-134,1 referentes aos carbonos aromáticos e sinais em δ 154,3 e δ 183,6 correspondentes aos carbonos aromáticos ligados ao oxigênio C1/C4 e aos carbonos C9/C10, respectivamente.

Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **10b**.



FONTE: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

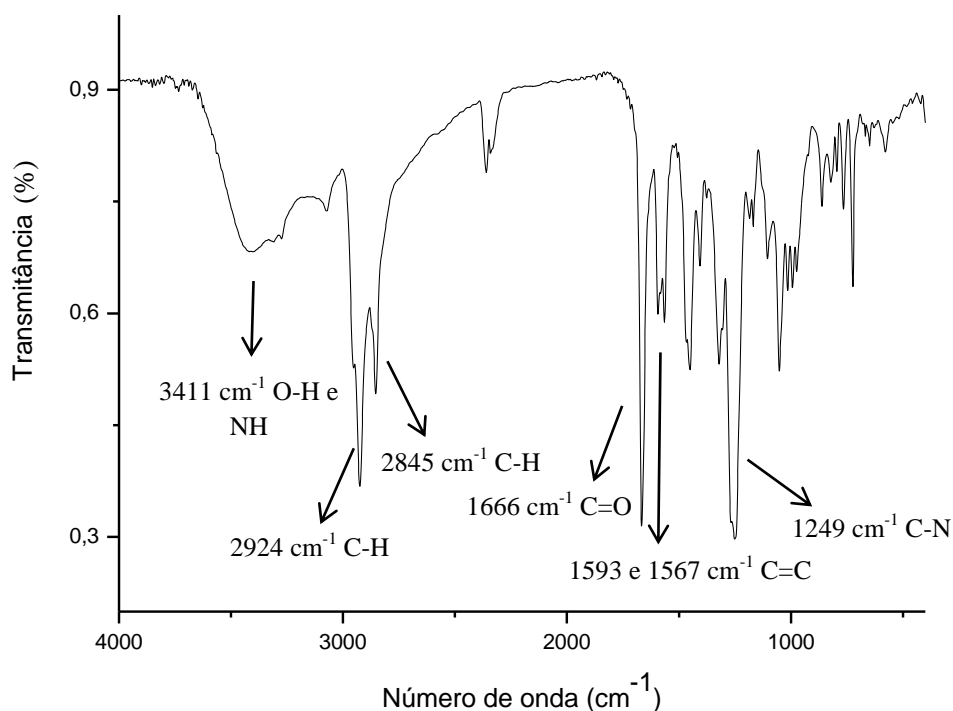
Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **10b**



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de infravermelho do composto **10b** (**Figura 32**), observou-se a uma banda fraca em torno de 3411 cm^{-1} atribuída ao estiramento das ligações O-H; duas bandas em 2924 cm^{-1} e 2845 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H alifático, sendo um dos indícios da formação do composto, uma banda em 1666 cm^{-1} referente ao estiramento C=O, bandas em 1593 e 1567 cm^{-1} referente ao estiramento C=C no anel e uma banda em 1249 cm^{-1} atribuída ao estiramento C-N.

Figura 32 - Espectro de IV (ATR) do composto **10b**.

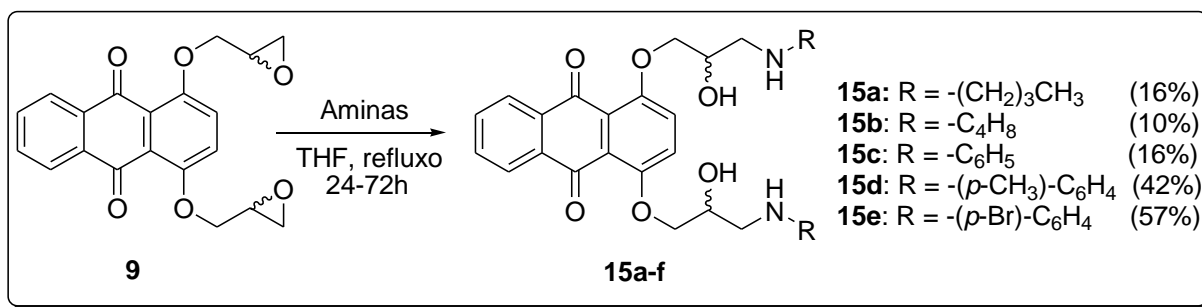


FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

4.2.3- Preparação e caracterização dos derivados antraquinônicos *O*-alquilados **15a-f**

Como feito na seção **4.1.3** (pág. 41), planejou-se também a síntese de derivados antraquinônicos *O*-alquilados de cadeia curta **15a-b** e com substituintes arila **15c-f**, estes últimos, com a finalidade de facilitar o processo de purificação dessa série de compostos, além de ter um melhor estudo da relação estrutura-atividade dessas substâncias (**Esquema 15**).

Esquema 15 - Esquema de síntese para obtenção dos compostos **15a-e**.



FONTE: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Iniciou-se a síntese dos derivados antraquinônicos *O*-alquilados **15a-e** pela preparação do composto **15b**, através da metodologia utilizada para obtenção dos compostos **10a-e**.

Sendo assim, solubilizou-se o epóxido **9** em THF e, sob agitação e aquecimento, adicionou-se a amina pirrolidina. Após o término da reação, verificou-se por CCD (eluente: 9,5:0,5 diclorometano/metanol) o consumo total do material de partida **9** e a formação de um composto majoritário de coloração amarela, menos polar que os derivados **10a-e**. Houve tentativa de purificação do composto **15b** por cromatografia em camada de sílica, não sendo obtido sucesso devido a grande interação do composto formado com a fase estacionária, ficando este retido no suporte mesmo após adição de hidróxido de amônio ao eluente. Devido então à alta polaridade do composto **15b**, este foi novamente sintetizado e obtido como um sólido amarelo em 10% de rendimento por precipitação, adicionando-se hexano destilado à solução até o turvamento da mesma. De forma análoga, por precipitação, o composto **15a** foi obtido como um sólido amarelo em 16% de rendimento.

Os compostos **15c-e** foram sintetizados de forma análoga à dos compostos **15a-b**. As reações foram acompanhadas por CCD, e após algumas horas, observou-se o consumo total do epóxido **9** e a formação de um composto majoritário de coloração alaranjada, menos polar que os compostos **10a-e** da seção 4.2. Sendo assim, os compostos **15c-e** foram isolados por cromatografia em camada de sílica e obtidos como sólidos alaranjados em 16%, 42% e 57% de rendimento, respectivamente.

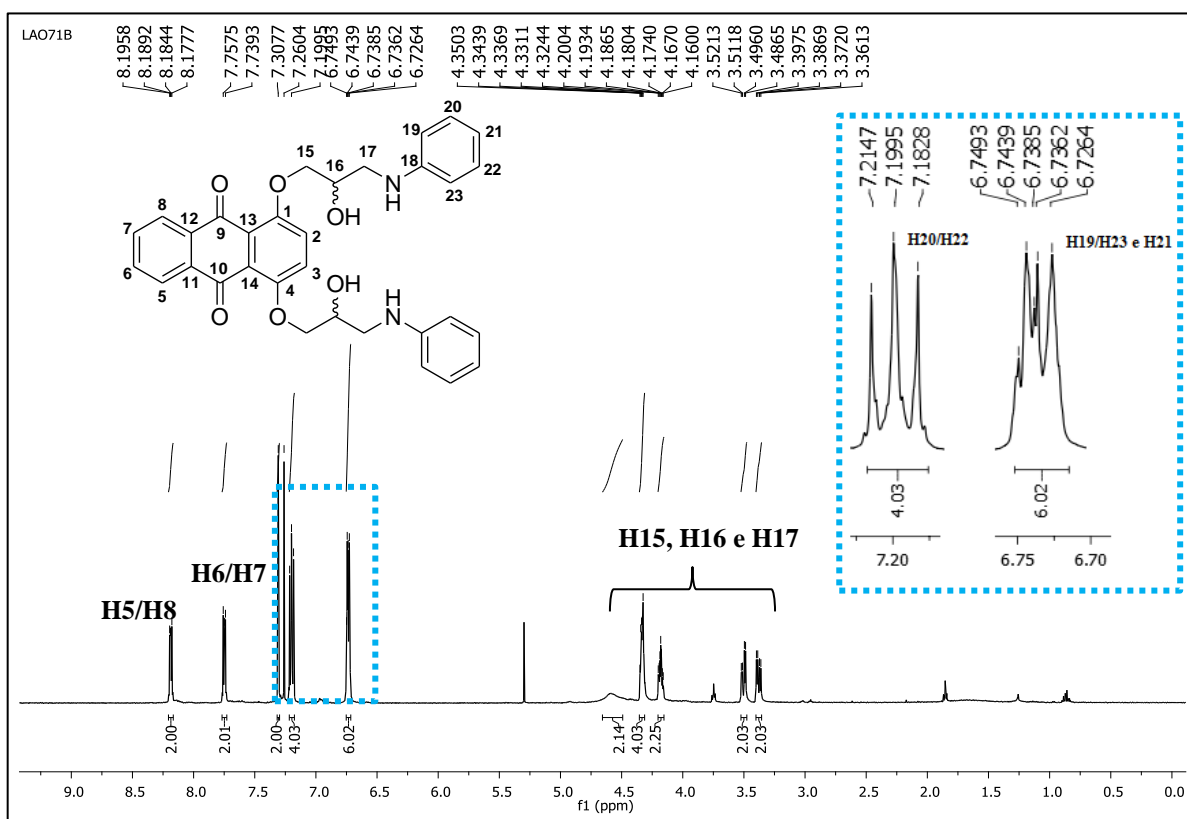
Devido à dificuldade descrita previamente na síntese do derivado com a amina *p*-nitroanilina, optou-se por não tentar a preparação do composto **15f**.

A título de ilustração da formação dos compostos de interesse **15a-e**, a seguir serão discutidos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **15c**.

Através da análise do espectro de RMN de ^1H para o composto **15c** (Figura 33), observou-se dois dupletos duplos, um centrado em δ 3,38 (dd, 2H, $J = 13$ Hz; $J = 5,3$ Hz) e outro centrado em δ 3,50 (dd, 2H, $J = 13$ Hz; $J = 4,7$ Hz) referentes aos hidrogênios

metilênicos diastereotópicos H17; dois multipletos entre δ 4,16-4,35 (m, 6H) referente aos hidrogênios H16 e aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos H15; um multipletos entre δ 6,72-6,75 (m, 6H) referente aos hidrogênios aromáticos H19 e H21/H23 e um multipletos centrado em δ 7,20 (t, 4H, $J = 7,9$ Hz) referentes aos hidrogênios aromáticos H20/H22 provindos da anilina, evidenciando a formação do composto **15c**; um sinpleto em δ 7,31 (s, 2H) correspondente aos hidrogênios H2 e H3; dois dupletos duplos, um centrado em δ 7,75 (dd, 2H, $J = 5,8$ Hz, $J = 3,3$ Hz) e outro centralizado em δ 8,19 (dd, 2H, $J = 5,7$ Hz, $J = 3,3$ Hz) correspondentes aos hidrogênios aromáticos H6/H7 e H5/H8, respectivamente.

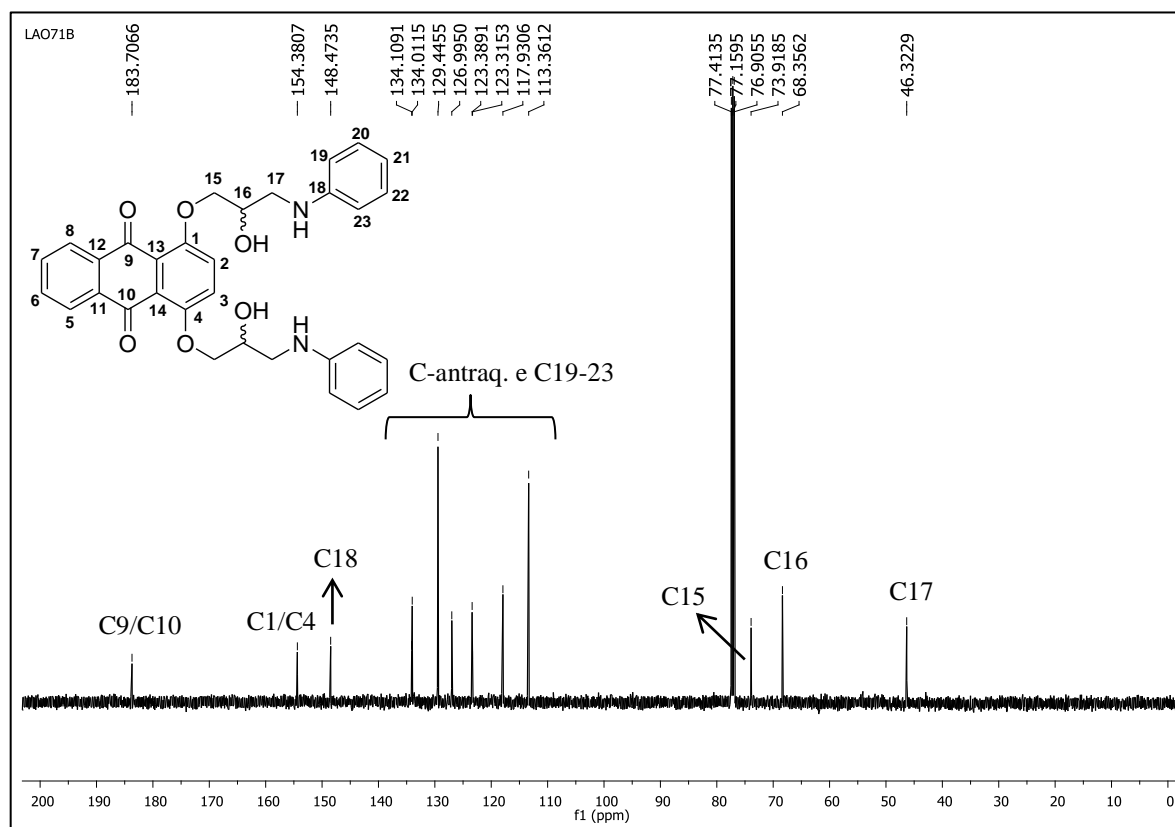
Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **15c**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **15c** (Figura 34), observaram-se sinais característicos dos carbonos alifáticos C15, C16 e C17 em δ 73,9, δ 68,3 e δ 46,3, respectivamente; sinais correspondentes aos carbonos aromáticos entre δ 113,4-134,1; em δ 154,4 um sinal referente aos carbonos C1/C4 ligados diretamente ao átomo de oxigênio no anel aromático; em δ 183,7 um sinal referente aos carbonos carbonílicos C9/C10, além da presença de um sinal em δ 148,5 referente ao carbono aromático C18 ligado diretamente ao átomo de nitrogênio, provindo da anilina, evidenciando também a formação do composto **15c**.

Figura 34 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **15c**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

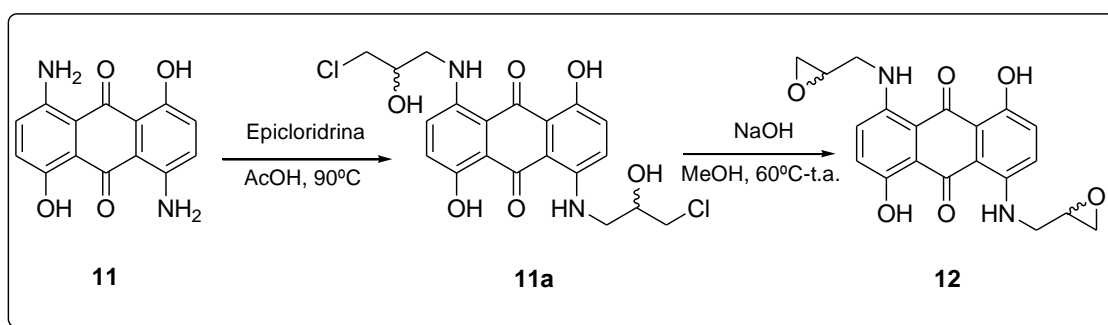
4.3- TENTATIVA DE PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS *N*-ALQUILADOS 13a-e

Iniciou-se a síntese pela preparação do intermediário epóxido **12** (**Esquema 16**), segundo metodologia descrita por Johnson e colaboradores (JOHNSON *et al.*, 1997). Tentou-se, inicialmente, solubilizar a 1,5-diamino-4,8-diidroxi-antraquinona **11** em ácido acético glacial, porém observou-se que nem todo sólido foi solúvel. Continuou-se a síntese, sob agitação magnética e aquecimento da solução até a temperatura de 90°C, na qual foi adicionada a epiclorigrina. Em poucos minutos observou-se a mudança na coloração da mistura reacional que passou de violeta a azul, sendo acompanhada por CCD. Após 1 hora de reação, o solvente foi evaporado em rotaevaporador e observou-se a formação de um sólido preto no resíduo, insolúvel nos solventes testados. O resíduo foi submetido à purificação por CCS, sendo isolado um composto de coloração azul clara em rendimento insatisfatório. O composto foi analisado por RMN de ^1H , tendo sido observado evidências da formação do composto **11a**.

Foram feitas tentativas de purificação do material de partida 1,5-diamino-4,8-diidroxi-antraquinona **11**, uma vez que esse reagente apresentava indícios de impureza e

decomposição e, por não ser totalmente solúvel em ácido acético glacial como descrito na literatura (JOHNSON *et al.*, 1997) limitando a síntese dos compostos almeçados. Foi realizada recristalização em solução de ácido sulfúrico e extração SOXHLET em ácido acético do material de partida **11**, porém não foi observada melhora significativa na síntese do intermediário **11a**. Devido Aos problemas encontrados para a preparação desses compostos e o tempo escasso, a tentativa de síntese dos intermediários **11a** e **12** não foi realizada com sucesso, assim como para os derivados atranquinônicos *N*-alquilados **13a-e**.

Esquema 16 - Esquema de síntese para a obtenção dos intermediários **11a** e **12**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

5- PARTE EXPERIMENTAL

As faixas de fusão foram obtidas em aparelho digital MQAPF-Microquímica no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros obtidos na região do infravermelho foram registrados em espectrômetro Bruker ALPHAFT-IR MB102, na região de 4000 – 400 cm^{-1} , utilizando-se pastilhador de KBr e algumas vezes utilizando a técnica de ATR ((Attenuated Total Reflectance). As análises foram feitas no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , mapa de contornos COSY e HMQC foram obtidos em espectrômetro BRUKER AVANCE III 500 MHz com frequência de 500MHz para ^1H e 125MHz para ^{13}C . Como referência interna foi utilizado o TMS (tetrametilsilano). As constantes de acoplamento (J) foram dadas em Hertz (Hz).

Para o acompanhamento das reações e análise de pureza dos compostos foram feitas cromatografias em camada delgada de sílica utilizando-se 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) e alumina. Para revelação dos compostos utilizou-se luz visível e ultravioleta.

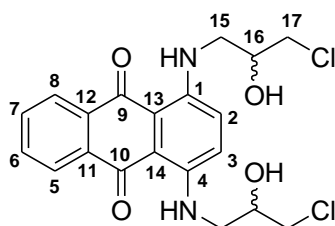
Os solventes utilizados para a síntese e purificação dos compostos são das marcas Alphatec, Neon, Synth, Êxodo, Vetec, Biotec. Foi feita purificação por destilação do solvente hexano da marca: Êxodo.

5.1- PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO **5a**

Em um balão de fundo redondo foram solubilizados 3,0 mmol (0,715 g) de 1,4-diaminoantraquinona **5** em 15,0 mL de ácido acético glacial. A mistura reacional foi aquecida até atingir a temperatura de 90°C. Posteriormente foi adicionado à solução 80,5 mmol (7,45 g; 26 eq.) de epícloridrina (JOHNSON *et al.*, 1997). Após 5 min de reação, houve mudança na coloração da solução de roxo para azul. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: diclorometano/MeOH 9,7:0,3 v/v) sendo observada a formação de um composto majoritário mais polar de coloração azulada. Após 20 minutos de reação, retirou-se o aquecimento e realizou-se extração líquido-líquido com solução de NaCl em água e diclorometano. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo submetido à purificação por CCS (eluente: diclorometano/MeOH 25:0,5 v/v). O composto **5a** foi obtido como um sólido azul (JOHNSON *et al.*, 1997) em 44% de rendimento.

5.1.1- Caracterização do composto 5a

1,4-bis(3'-cloro-2'-hidroxipropilamino)antraceno-9,10-diona (5a)



Tempo reacional: 20 minutos

Rendimento: 55%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 170,0-170,5 °C

F.F. (Lit): 167,0-169,0 °C (Johnson *et al.*, 1997)

F.M.: C₂₀H₂₀Cl₂N₂O₄

M.M.: 423,29 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3371 (OH), 2923 e 2864 (C-H), 1590 (C=O), 1564 (C=C), 1260 (C-OH).

RMN de ¹H (500 MHz, Acetona-*d*6) δ (ppm): 3,57 (ddd, 2H, H15); 3,69-3,77 (m, 6H, H15 e H17); 4,12-4,17 (m, 2H, H16); 4,84 (d, 2H, *J* = 5,2 Hz, NH); 7,49 (s, 2H, H2 e H3); 7,75 (dd, 2H, *J* = 5,9 Hz e *J* = 3,3 Hz, H6 e H7); 8,28 (dd, 2H, *J* = 5,9 Hz e *J* = 3,3 Hz, H5 e H8); 10,98 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, NH).

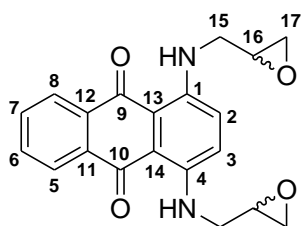
RMN de ¹³C (125 MHz, Acetona-*d*6) δ (ppm): 46,7 (C17); 47,9 (C15); 71,3 (C16); 110,7-135,4 (C-antraq.); 147,2 (C1 e C4); 182,9 (C9 e C10).

5.2- PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 6

Em um balão de fundo redondo, 1,02 mmol (0,433 g) da haloidrina **5a** foram solubilizados em 15,0 mL de metanol e a solução foi aquecida até a temperatura de 60°C. Em seguida foram adicionados 4,49 mmol de NaOH (0,179 g; 4,4 eq.), solubilizados em aproximadamente 2,0 mL de metanol, e retirou-se o aquecimento, permanecendo a solução de coloração azulada sob agitação à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9,7:0,3 v/v), verificando-se após 1 hora o consumo total do material de partida. Após o término da reação, realizou-se extração com diclorometano e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo submetido à purificação por CCS (eluente: diclorometano/metanol 25:0,5 v/v) e, em seguida, feita recristalização com uma mistura de diclorometano e hexano, obtendo-se um sólido azul (**6**) em 71% de rendimento.

5.2.1- Caracterização do composto 6

1,4-bis(2',3'-epoxipropilamino)antraceno-9,10-diona (6)



Tempo reacional: 1 hora

Rendimento: 71%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 189,0-190,0 °C

F.F. (Lit): 189,0-190,0 °C (Johnson *et al.*, 1997)

F.M.: C₂₀H₁₈N₂O₄

M.M.: 350,37 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3417 (OH); 3060, 2994, 2923 e 2858 (C-H); 1594 (C=O); 1572 e 1526 (C=C); 1285 (C-O-C).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,73 (dd, 2H, $J = 4,8$ Hz e $J = 2,7$ Hz, H17); 2,86 (dd, 2H, $J = 4,7$ Hz e $J = 4,0$ Hz, H17); 3,25 (qui, 2H, $J = 3,7$ Hz, H16); 3,56 (ddd, 2H, $J = 15$ Hz; $J = 6,1$ Hz; $J = 4,9$ Hz, H15); 3,76 (ddd, 2H, $J = 15$ Hz; $J = 6,1$ Hz; $J = 3,4$ Hz, H15); 7,31 (s, 2H, H2 e H3); 7,70 (dd, 2H, $J = 5,9$ Hz e $J = 3,3$ Hz, H6 e H7); 8,32 (dd, 2H, $J = 5,9$ Hz e $J = 3,3$ Hz, H5 e H8); 10,75 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz, NH).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 44,1 (C17); 45,2 (C15); 51,4 (C16); 110,6-134,5 (C-antraq.); 146,3 (C1 e C4); 183,3 (C9 e C10).

5.3- PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DAS ANTRAQUINONAS

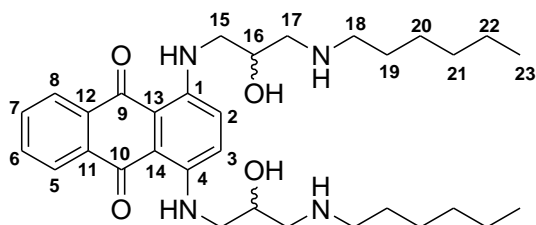
7a-e E 14a-e

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 0,30 mmol do intermediário **6** em 3,0 mL de THF e, em seguida, adicionou-se 8 equivalentes (2,4 mmol) das amins correspondentes. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e refluxo de THF de 18 a 72 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento das reações por CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9,5:0,5 v/v). Após o término das reações as antraquinonas **7a-e**, **14a** e **14b** foram obtidas através de precipitação, adicionando-se à solução ainda quente, hexano destilado até o turvamento da mesma. O sobrenadante foi removido e os sólidos filtrados foram lavados a frio com hexano destilado e recristalizados numa mistura de diclorometano e hexano. Os compostos **7a-e**, **14a** e **14b** foram obtidos como sólidos azuis com rendimentos que variaram de 32% a 72%.

Os compostos **14c**, **14d** e **14e** foram purificados por CCS (CH₂Cl₂/MeOH, 25:0,5 v/v) e obtidos como sólidos azuis em rendimentos de 54%, 22% e 73%, respectivamente.

5.3.1- Caracterização dos derivados antraquinônicos **7a-e** e **14a-e**

1,4-bis(3'-hexilamino-2'-hidroxipropilamino)antraceno-9,10-diona (**7a**)



Tempo reacional: 24 horas

Rendimento: 35%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 65,5-66,5 °C

F.M.: C₃₂H₄₈N₄O₄

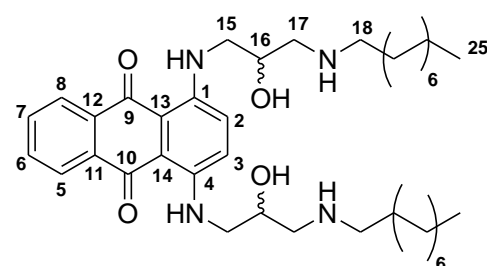
M.M.: 552,75 g/mol

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3396 e 3284 (O-H e N-H); 2928 e 2856 (C-H); 1578 (C=O); 1551 e 1525 (C=C); 1261 (C-N).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (t, 6H, *J* = 6,9 Hz, H23); 1,24-1,56 (m, 16H, H19-22); 2,61-2,82 (m, 8H, H17 e H18); 3,21-3,33 (m, 4H, H15); 4,06 (s, 2H, H16); 7,26 (s, 2H, H2 e H3); 7,55 (ddd, 2H, *J* = 5,9 Hz, *J* = 3,3 Hz, *J* = 0,7 Hz); 7,99 (dd, 2H, *J* = 5,9 Hz, *J* = 3,3 Hz); 10,66 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz, NH arom.).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,2 (C23); 22,7-31,9 (C19-22); 47,3-53,4 (C15, C18 e C17); 68,7 (C16); 109,7-134,1 (C-antraq.); 146,2 (C1 e C4); 181,5 (C9 e C10).

1,4-bis(2'-hidroxi-3'-(octilamino)propilamino)antraceno-9,10-diona (**7b**)



Tempo reacional: 18 horas

Rendimento: 49%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 78,7-81,6 °C

F.M.: C₃₆H₅₆N₄O₄

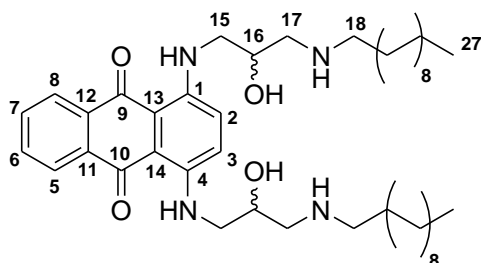
M.M.: 608,85 g/mol

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3314 (O-H); 2918 e 2848 (C-H); 1575 (C=O); 1521 e 1467 (C=C); 1260 (C-N).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,82 (t, 6H, *J* = 6,9 Hz, H25); 1,15-1,52 (m, 24H, H19-24); 2,56-2,77 (m, 8H, H17 e H18); 3,17-3,32 (m, 4H, H15); 4,01 (s, 2H, H16); 6,89 (d, 2H, *J* = 2,6 Hz, H2 e H3); 7,55 (m, 2H, H6 e H7); 7,99 (s, 2H, H5 e H8); 10,66 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz, NH).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2-31,9 (C19-25); 47,1-53,4 (C15, C18 e C17); 68,7 (C16); 109,8-134,1 (C-antraq.); 146,2 (C1 e C4); 181,2 (C9 e C10).

1,4-bis(3'-decilamino-2'-hidroxipropilamino)antraceno-9,10-diona (7c)



Tempo reacional: 72 horas

Rendimento: 50%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 79,7-82,3 °C

F.M.: $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_4$

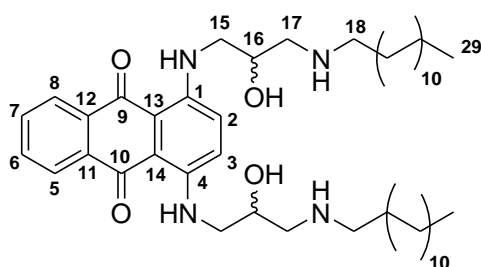
M.M.: 664,96 g/mol

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3326 (O-H); 2924 e 2846 (C-H); 1578 (C=O); 1520 (C=C); 1266 (C-N).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, 6H, $J = 6,9$ Hz, H27); 1,22-1,55 (m, 32H, H19-26); 1,90 (OH); 2,61-2,84 (m, 8H, H17 e H18); 3,27-3,42 (m, 4H, H15); 4,05 (s, 2H, H16); 4,73 (s, 2H, NH alif.); 7,00 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz, H2 e H3); 7,59 (ddd, 2H, $J = 5,9$ Hz, $J = 3,3$ Hz, $J = 1,7$; H6 e H7); 8,07-8,10 (m, 2H, H5 e H8); 10,72-10,74 (m, 2H, NH arom.).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3-32,1 (C19-27); 47,1-53,4 (C15, C18 e C17); 68,7 (C16); 109,9-134,2 (C-antraq.); 146,3 (C1 e C4); 181,9 (C9 e C10).

1,4-bis(3'-dodecilamino-2'-hidroxipropilamino)antraceno-9,10-diona (7d)



Tempo reacional: 24 horas

Rendimento: 62%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 63,2-64,3 °C

F.M.: $\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{O}_4$

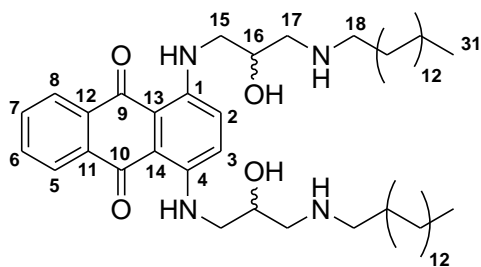
M.M.: 721,07 g/mol

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3314 (O-H); 2917 e 2846 (C-H); 1578 (C=O); 1520 (C=C); 1266 (C-N).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, 6H, $J = 6,9$ Hz, H29); 1,22-1,56 (m, 40H, H19-28); 2,62-2,84 (m, 8H, H17 e H18); 3,26-3,40 (m, 4H, H15); 4,06 (s, 2H, H16); 6,99 (d, 2H, $J = 4,9$ Hz, H2 e H3); 7,55-7,59 (m, 2H, H6 e H7); 8,02-8,06 (m, 2H, H5 e H8); 10,69 (s, 2H, NH).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2-42,4 (C19-29); 47,1-53,4 (C15, C18 e C17); 68,7 (C16); 109,8-134,2 (C-antraq.); 146,2 (C1 e C4); 181,8 (C9 e C10).

1,4-bis(2'-hidroxi-3'-(tetradecilamino)propilamino)antraceno-9,10-diona (7e)



Tempo reacional: 48 horas

Rendimento: 32%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 76,0-77,6 °C

F.M.: C₄₈H₈₀N₄O₄

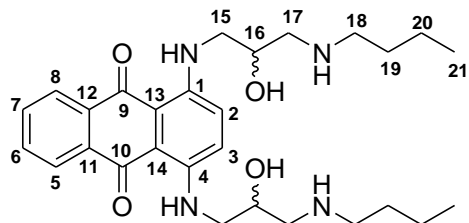
M.M.: 777,17 g/mol

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3384 e 3293 (O-H e N-H); 2923 e 2851 (C-H); 1577 (C=O); 1539 (C=C); 1259 (C-N).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, 6H, *J* = 6,9 Hz, H31); 1,18-1,58 (m, 48H, H19-30); 2,62-2,82 (m, 8H, H17 e H18); 3,15-3,331 (m, 4H, H15); 4,06 (s, 2H, H16); 6,77 (s, 2H, H2 e H3); 7,51-7,52 (m, 2H, H6 e H7); 7,93-7,94 (m, 2H, H5 e H8); 10,6 (s, 2H, NH arom.).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,2-30,1 (C19-31); 47,2-53,5 (C15, C18 e C17); 68,7 (C16); 109,6-134,0 (C-antraq.); 146,1 (C1 e C4); 181,3 (C9 e C10).

1,4-bis(3'-butilamino-2'-hidroxipropilamino)antraceno-9,10-diona (14a)



Tempo reacional: 48 horas

Rendimento: 53%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 109-112 °C

F.M.: C₂₈H₄₀N₄O₄

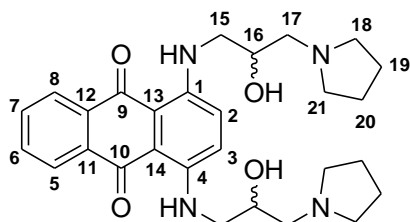
M.M.: 496,64 g/mol

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3391 (O-H); 2955, 2929 e 2851 (C-H); 1596 (C=O); 1572 e 1520 (C=C); 1263 (C-N).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,82-0,95 (m, 6H, H21); 1,23-1,55 (m, 8H, H19 e H20); 2,42-2,86 (m, 8H, H17 e H18); 3,02-3,52 (m, 4H, H15); 3,93-4,14 (sl, 2H, H16); 6,47-6,85 (sl, 2H, H2 e H3); 7,38-7,55 (m, 2H, H6 e H7); 7,93-8,01 (m, 2H, H5 e H8).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,1-32,4 (C19-21); 47,9 (C15); 49,8 (H18); 53,2 (C17); 68,8 (C16); 109,7-134,2 (C-antraq.); 146,3 (C1 e C4); 181,9 (C9 e C10).

1,4-bis(2'-hidroxi-3'-(pirrolidino)propilamino)antraceno-9,10-diona (14b)



Tempo reacional: 24 horas

Rendimento: 72%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 54,0-57,0 °C

F.M.: C₂₈H₃₆N₄O₄

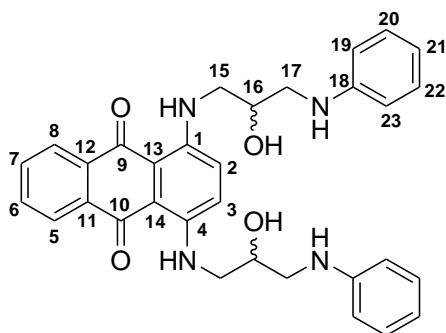
M.M.: 492,61 g/mol

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3469, 3366 e 3248 (O-H e N-H); 2956 e 2813 (C-H); 1591 (C=O); 1573 (C=C); 1268 (C-N).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,78 (t, 8H, *J* = 6,5 Hz, H19 e H20); 2,49 (dd, 2H, *J* = 12 Hz, *J* = 3,5 Hz, H17); 2,52 (dd, 4H, *J* = 6,9 Hz, *J* = 2,3 Hz, H18); 2,70 (dd, 4H, *J* = 6,5 Hz, *J* = 1,7 Hz, H18); 2,81 (dd, 2H, *J* = 12 Hz, *J* = 10 Hz, H17); 2,42-3,53 (m, 4H, H15); 3,98-4,03 (m, 2H, H16); 7,29 (s, 2H, H2 e H3); 7,66 (dd, 2H, *J* = 5,9 Hz, *J* = 3,3 Hz, H6 e H7); 8,32 (ddd, 2H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 3,3 Hz, *J* = 0,6 Hz, H5 e H8); 10,9 (t, 2H, *J* = 5,6 Hz, NH arom.).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23,8 (C19 e C20); 46,8 (C15); 54,2 (C18 e C21); 59,7 (C17); 67,8 (C16); 110,2-134,6 (C-antraq.); 146,5 (C1 e C4); 182,6 (C9 e C10).

1,4-bis(3'-fenilamino-2'-hidroxipropilamino)antraceno-9,10-diona (14c)



Tempo reacional: 24 horas

Rendimento: 54%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 184-186 °C

F.M.: C₃₂H₃₂N₄O₄

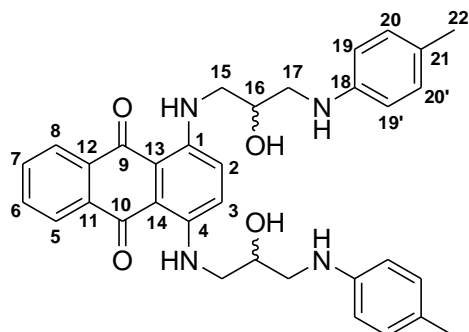
M.M.: 536,62 g/mol

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3378 (O-H); 2930 e 2852 (C-H); 1604 (C=O); 1571 e 1513 (C=C); 1261 (C-N).

RMN de ¹H (500 MHz, Acetona-*d*₆) δ (ppm): 3,17-3,22 (m, 2H, H17); 3,30-3,34 (m, 2H, H17); 3,44-3,49 (m, 2H, H15); 3,62-3,67 (m, 2H, H15); 4,06-4,12 (m, 2H, H16); 4,54 (d, 2H, *J* = 4,9 Hz, NH); 6,50 (tt, 2H, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,0 Hz, H21); 6,62 (d, 4H, *J* = 7,7 Hz, H19 e H23); 7,01 (dd, 4H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 7,3 Hz, H20 e H22); 7,35 (s, 2H, H2 e H3); 7,67 (dd, 2H, *J* = 5,9 Hz, *J* = 3,3 Hz, H6 e H7); 8,23 (dd, 2H, *J* = 5,9 Hz, *J* = 3,3 Hz, H5 e H8); 10,96 (t, 2H, *J* = 5,5 Hz, NH arom.)

RMN de ^{13}C (125 MHz, Acetona-*d*6) δ (ppm): 47,4 e 48,4 (C15 e C17); 69,6 (C16); 110,2-135,3 (C-antraq. e C19-21); 147,2 (C1 e C4); 149,7 (C18); 182,3 (C9 e C10).

1,4-bis(2'-hidroxi-3'-(4-metilfenilamino)propilamino)antraceno-9,10-diona (14d)



Tempo reacional: 48 horas

Rendimento: 22%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 171,0-173,3 °C

F.M.: $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$

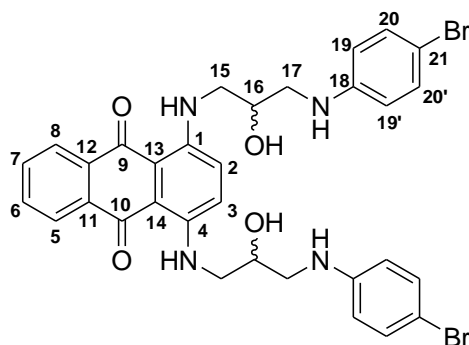
M.M.: 564,67 g/mol

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3377 (O-H); 2915 e 2856 (C-H); 1578 (C=O); 1525 (C=C); 1255 (C-N).

RMN de ^1H (500 MHz, Acetona-*d*6) δ (ppm): 3,22-3,27 (m, 2H, H17); 3,34-3,39 (m, 2H, H17'); 3,51-3,56 (m, 2H, H15); 3,69-3,74 (m, 2H, H15'); 4,13-4,18 (m, 2H, H16); 4,51 (d, 2H, NH); 6,61 (d, 4H, $J = 8,4$ Hz, H19 e H19'); 6,91 (d, 4H, $J = 7,9$ Hz, H20 e H20'); 7,43 (s, 2H, H2 e H3); 7,75 (dd, 2H, $J = 5,9$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H6 e H7); 8,30 (dd, 2H, $J = 5,9$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H5 e H8); 11,03 (t, 2H, $J = 5,8$ Hz, NH arom.)

RMN de ^{13}C (125 MHz, Acetona-*d*6) δ (ppm): 20,4 (C22); 47,5 e 48,8 (C15 e C17); 69,8 (C16); 110,3-135,4 (C-antraq. e C19-21); 147,2 (C18); 147,6 (C1 e C4); 182,4 (C9 e C10).

1,4-bis(3'-(4-bromofenilamino)-2'-hidroxipropilamino)antraceno-9,10-diona (14e)



Tempo reacional: 72 horas

Rendimento: 73%

Aspecto físico: sólido azul

F.F.: 189,0-192,0 °C

F.M.: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4$

M.M.: 694,41 g/mol

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3377 (O-H); 2923 e 2851 (C-H); 1597 (C=O); 1571 e 1500 (C=C); 1265 (C-N); 1025 (C-Br).

RMN de ^1H (500 MHz, Acetona-*d*6) δ (ppm): 3,25-3,31 (m, 2H, H17); 3,39-3,44 (m, 2H, H17'); 3,35-3,59 (m, 2H, H15); 3,71-3,76 (m, 2H, H15'); 4,18 (s, 2H, H16); 4,57 (d, 2H, $J = 3,9$ Hz, NH); 6,69 (d, 4H, $J = 8,5$ Hz, H19 e 19'); 7,22 (d, 4H, $J = 8,5$ Hz, H20 e H20'); 7,45 (s, 2H, H2 e H3); 7,77 (dd, 2H, $J = 5,7$ Hz, $J = 3,1$ Hz, H6 e H7); 8,33 (dd, 2H, $J = 5,5$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H5 e H8); 11,04 (s, 2H, NH arom.).

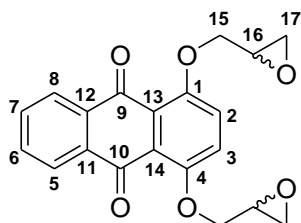
RMN de ^{13}C (125 MHz, Acetona-*d*6) δ (ppm): 47,4 (C15); 48,4 (C17); 69,5 (C16); 108,2-135,4 (C-antraq. e C19-21); 147,2 (C1 e C4); 149,2 (C18); 182,5 (C9 e C10).

5.4- PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 9

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 3,0 mmol (0,720 g) de 1,4-dihidroxi-antraquinona, 1,66 g (12 mmol; 4 eq.) de carbonato de potássio e 93 mmol (5,90 g; 31 eq.) de epícloridrina em 5 mL de DMF. A mistura reacional foi levada ao micro-ondas (potência de 150W e temperatura de $\sim 100^\circ\text{C}$) e acompanhada por CCD (eluente: diclorometano/hexano 7:3 v/v) de 20 em 20 minutos. Após 1 hora de reação, verificou-se o consumo total do material de partida. Deixou-se esfriar a reação e, em seguida, a mesma foi submetida a extrações líquido-líquido com água e éter etílico. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O intermediário **9** foi purificado por CCS (eluente: diclorometano/metanol 25:05 v/v), obtido como um sólido amarelo (ULRICH *et al.*, 1988) em 74% de rendimento.

5.4.1- Caracterização do composto 9

1,4-bis(2',3'-epoxi-metoxiantraceno-9,10-diona) (9)



Tempo reacional: 1 hora

Rendimento: 74%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 159,2-159,9 $^\circ\text{C}$

F.F. (Lit): 168 $^\circ\text{C}$ (ULRICH *et al.*, 1988)

F.M.: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

M.M.: 352,34 g/mol

IV (KBr) δ (cm^{-1}): 3073, 3008, 2930 e 2865 (C-H); 1670 (C=O); 1591 e 1564 (C=C); 1278 (C-O-C).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,96 (dd, 2H, $J = 4,9$ Hz e $J = 4,1$ Hz, H17); 3,03 (dd, 2H, $J = 5,1$ Hz e $J = 2,7$ Hz, H17); 3,47-3,49 (m, 2H, H16); 4,15 (ddd, 2H, $J = 11$ Hz; $J = 5,0$ Hz; $J = 1,1$ Hz, H15); 4,44 (ddd, 2H, $J = 11$ Hz; $J = 2,7$ Hz; $J = 1,4$ Hz, H15); 7,37 (s, 2H, H2 e H3); 7,71 (dd, 2H, $J = 5,9$ Hz e $J = 3,3$ Hz, H6 e H7); 8,16 (dd, 2H, $J = 5,8$ Hz e $J = 3,3$ Hz, H5 e H8).

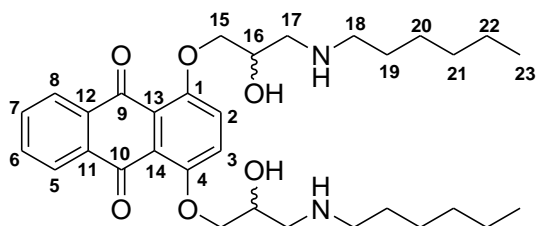
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 44,7 (C17); 50,3 (C16); 70,8 (C15); 123,3-134,1 (C-antraq.); 153,7 (C1 e C4); 182,9 (C9 e C10).

5.5- PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS **10a-e**

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,6 mmol (0,200 g) do intermediário **9** e 3 equivalentes (1,8 mmol) das aminas correspondentes em 3 mL de THF. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e refluxo de THF de 24 a 48 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento das reações por CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9,7:0,3 v/v). Após o término das reações, as antraquinonas **10a-d** foram obtidas através de precipitação, adicionando-se à solução ainda quente, hexano destilado até o turvamento da mesma, deixando-as sobre a bancada e posteriormente levando-as à geladeira. O sobrenadante foi retirado e os sólidos obtidos foram lavados a frio, várias vezes, com hexano destilado. Os sólidos foram secos sob pressão reduzida sem aquecimento. As antraquinonas **10a-e** foram obtidas como sólidos amarelos com rendimentos que variaram de 3 a 46%.

5.5.1- Caracterização dos derivados antraquinônicos **10a-e**

1,4-bis(3'-hexilamino-2'-hidroxipropoxi)antraceno-9,10-diona (**10a**)



Tempo reacional: 48 horas

Rendimento: 3%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 90,0-93,0 °C

F.M.: C₃₂H₄₆N₂O₆

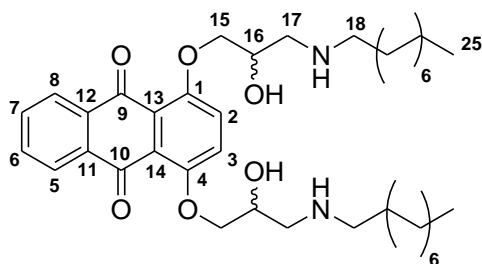
M.M.: 554,72 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3339 (O-H); 2929 e 2864 (C-H); 1665 (C=O); 1593 e 1567 (C=C); 1252 (C-N).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,82-0,89 (m, 6H, H23); 1,19-1,63 (m, 12H, H20-22); 2,56-2,97 (m, 8H); 3,96-4,32 (m, 8H); 7,33 (s, 2H, H2 e H3); 7,53-7,74 (m, 2H, H6 e H7); 8,00-8,16 (m, 2H, H5 e H8).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): Tempo de máquina (RMN) insuficiente para obtenção dos sinais.

1,4-bis[(2'-hidroxi-3'-octilamino)propoxi]antraceno-9,10-diona (10b)



Tempo reacional: 24 horas

Rendimento: 23%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 74,0-77,0 °C

F.M.: C₃₆H₅₄N₂O₆

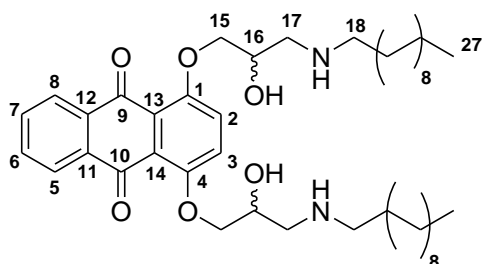
M.M.: 610,82 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3411 (O-H); 2923 e 2845 (C-H); 1669 (C=O); 1593 e 1561 (C=C); 1249 (C-N).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,85-0,87 (m, 6H, H₂₅); 1,19-1,62 (m, 24H, H₁₉₋₂₄); 2,67-2,95 (m, 4H, H₁₈); 4,01-4,35 (m, 10H, H₁₅₋₁₇); 7,31 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,70 (dd, 2H, $J = 5,7$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H₆ e H₇); 8,13 (dd, 2H, $J = 5,3$ Hz, $J = 3,1$ Hz, H₅ e H₈).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,2-31,9 (C₁₉₋₂₅); 50,2 (C₁₈); 51,7 (C₁₇); 68,2 (C₁₆); 74,2 (C₁₅); 123,2-134,1 (C-antraq.); 154,3 (C₁ e C₄); 183,6 (C₉ e C₁₀).

1,4-bis[(3'-decilamino-2'-hidroxi)propoxi]antraceno-9,10-diona (10c)



Tempo reacional: 24 horas

Rendimento: 41%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 76,0-78,3 °C

F.M.: C₄₀H₆₂N₂O₆

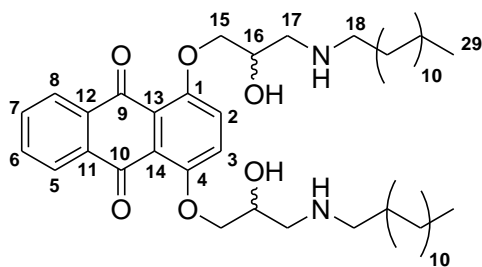
M.M.: 666,93 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3416 (O-H); 2923 e 2851 (C-H); 1665 (C=O); 1593 e 1564 (C=C); 1252 (C-N).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,86 (t, 6H, $J = 6,9$ Hz, H₂₇); 1,24-1,56 (m, 32H, H₁₉₋₂₆); 2,68-2,71 (m, 4H, H₁₈); 2,91-2,93 (m, 4H, H₁₇); 4,07-4,26 (m, 6H, H₁₅ e H₁₆); 7,30 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,68 (dd, 2H, $J = 5,7$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H₆ e H₇); 8,10 (dd, 2H, $J = 5,7$ Hz, $J = 3,4$ Hz, H₅ e H₈);

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,2-32,0 (C₁₉₋₂₇); 50,2 (C₁₈); 51,7 (C₁₇); 68,1 (C₁₆); 74,1 (C₁₅); 123,0-134,1 (C-antraq.); 154,2 (C₁ e C₄); 183,5 (C₉ e C₁₀).

1,4-bis[(3'-dodecilamino-2'-hidroxi)propoxi]antraceno-9,10-diona (10d)



Tempo reacional: 48 horas

Rendimento: 15%

Aspecto físico: Aspecto oleoso

F.F.: óleo

F.M.: C₄₄H₇₀N₂O₆

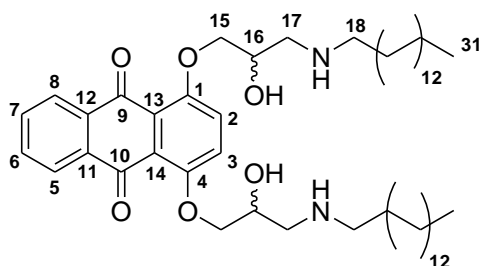
M.M.: 723,04 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3385 (O-H); 2924 e 2846 (C-H); 1666 (C=O); 1591 e 1562 (C=C); 1247 (C-N).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,85 (t, 6H, *J* = 6,9 Hz, H₂₉); 1,14-1,62 (m, 40H, H₁₉₋₂₈); 2,53-2,95 (m, 8H, H₁₇ e H₁₈); 3,99-4,26 (m, 6H, H₁₅ e H₁₆); 7,27 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,54-7,67 (m, 2H, H₆ e H₇); 7,97-8,09 (m, 2H, H₅ e H₈).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,2-32,0 (C₁₉₋₂₉); 50,2 (C₁₈); 51,8 (C₁₇); 68,2 (C₁₆); 74,1 (C₁₅); 122,9-134,0 (C-antraq.); 154,2 (C₁ e C₄); 183,4 (C₉ e C₁₀).

1,4-bis[2'-hidroxi-3'-(tetradecilamino)propoxi]antraceno-9,10-diona (10e)



Tempo reacional: 24 horas

Rendimento: 46%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 66,0-68,0 °C

F.M.: C₄₈H₇₈N₂O₆

M.M.: 779,14 g/mol

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3378 (O-H); 2924 e 2846 (C-H); 1666 (C=O); 1594 e 1562 (C=C); 1244 (C-N).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,86 (t, 6H, *J* = 6,9 Hz, H₃₁); 1,17-1,58 (m, 48H, H₁₉₋₃₀); 2,58-2,91 (m, 8H, H₁₇ e H₁₈); 3,98-4,28 (m, 6H, H₁₅ e H₁₆); 7,29 (s, 2H, H₂ e H₃); 7,56-7,69 (m, 2H, H₆ e H₇); 7,99-8,13 (m, 2H, H₅ e H₈).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,2-32,0 (C₁₉₋₃₁); 50,3 (C₁₈); 51,8 (C₁₇); 68,4 (C₁₆); 74,1 (C₁₅); 123,2-134,1 (C-antraq.); 154,3 (C₁ e C₄); 183,5 (C₉ e C₁₀).

5.6- PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS ANTRAQUINÔNICOS **15a-e**

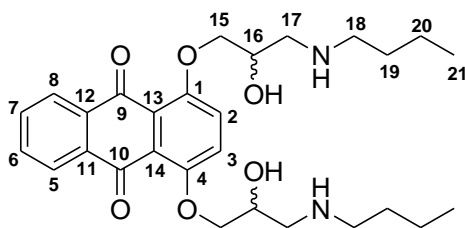
Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,6 mmol equivalente do intermediário **9** e 6 equivalentes (3,6 mmol) das aminas correspondentes em 3 mL de THF (para a síntese do composto **15a** foram utilizados 3 equivalentes da amina butilamina). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e refluxo de THF de 24 a 48 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento das reações por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9,5:0,5 v/v).

Após o término das reações as antraquinonas **15a** e **15b** foram obtidas através de precipitação, adicionando-se à solução ainda quente, hexano destilado até o turvamento da mesma, deixando-as sobre a bancada e posteriormente levando-as à geladeira. O sobrenadante foi retirado e os sólidos obtidos foram lavados a frio, várias vezes, com hexano destilado e secos sob pressão reduzida sem aquecimento. Os compostos **15a** e **15b** foram obtidos como sólidos amarelos em rendimentos de 16% e 10%, respectivamente.

As antraquinonas **15c-e** foram purificadas por cromatografia em camada de sílica (eluente: diclorometano/metanol 25:05 v/v), obtidas como sólidos alaranjados com rendimentos de 16%, 42% e 57%, respectivamente.

5.6.1- Caracterização dos derivados antraquinônicos **15a-e**

1,4-bis[(3'-butilamino-2'-hidroxi)propoxi]antraceno-9,10-diona (**15a**)



Tempo reacional: 24 horas

Rendimento: 16%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 85,0-87,2 °C

F.M.: C₂₈H₃₈N₂O₆

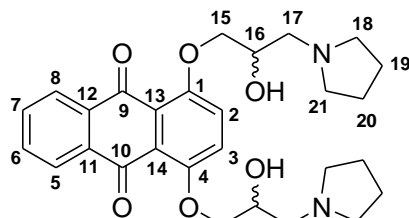
M.M.: 498,61 g/mol

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3372 (O-H); 2956, 2930 e 2872 (C-H); 1667 (C=O); 1591 e 1564 (C=C); 1244 (C-N).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,93 (t, 6H, *J* = 7,2 Hz, H21); 1,38 (sex, 4H, *J* = 7,5 Hz, H20); 1,49-1,55 (m, 4H, H19); 2,68 (td, 4H, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,2 Hz, H18) ; 2,88-2,89 (m, 4H, H17); 4,07-4,11 (m, 2H, H15); 4,16-4,21 (m, 2H, H16); 4,30 (ddd, 2H, *J* = 9,0 Hz, *J* = 4,3 Hz, *J* = 3,3 Hz, H15); 7,35 (s, 2H, H2 e H3); 7,73 (dd, 2H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 3,3 Hz, H6 e H7); 8,16 (ddd, 2H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 3,3 Hz, *J* = 1,1 Hz, H5 e H8).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2 (C21); 20,6 (C20); 32,4 (C19); 50,0 (C18); 51,8 (C17); 68,5 (C16); 74,3 (C15); 123,4 (C-antraq.); 154,4 (C1 e C4); 183,7 (C9 e C10).

1,4-bis[(2'-hidroxi-3'-pirrolidino)propoxi]antraceno-9,10-diona (15b)



Tempo reacional: 24 horas

Rendimento: 10%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 41,6-42,8 °C

F.M.: $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$

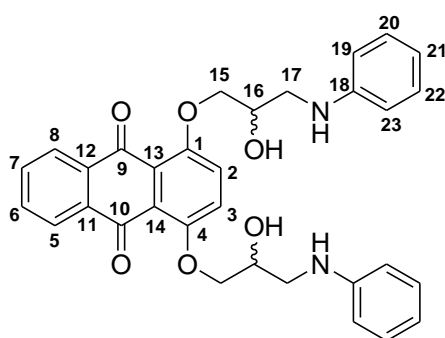
M.M.: 494,58 g/mol

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3404 (O-H); 2968, 2878 e 2806 (C-H); 1663 (C=O); 1590 e 1564 (C=C); 1240 (C-N).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,80 (qui, 8H, $J = 3,4$ Hz, H19 e H20); 2,61-2,67 (m, 8H, H18 e H21); 2,73 (ddd, 2H, $J = 12$ Hz, $J = 5,7$ Hz, $J = 1,0$ Hz, H17); 2,80 (ddd, 2H, $J = 12$ Hz, $J = 7,5$ Hz; $J = 1,1$ Hz, H17); 4,05-4,09 (m, 2H, H15); 4,19-4,24 (m, 2H, H16); 4,29 (dt, 2H, $J = 9,0$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H15); 7,36 (s, 2H, H2 e H3); 7,71 (dd, 2H, $J = 5,8$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H6 e H7); 8,16 (dd, 2H, $J = 5,8$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H5 e H8).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23,7 (C19 e C20); 54,7 (C18 e C21); 58,6 (C17); 68,2 (C16); 74,0 (C15); 123,3-134,2 (C-antraq.); 154,4 (C1 e C4); 183,6 (C9 e C10).

1,4-bis[(3'-fenilamino-2'-hidroxi)propoxi]antraceno-9,10-diona (15c)



Tempo reacional: 48 horas

Rendimento: 16%

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 91,0-94,0 °C

F.M.: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$

M.M.: 538,59 g/mol

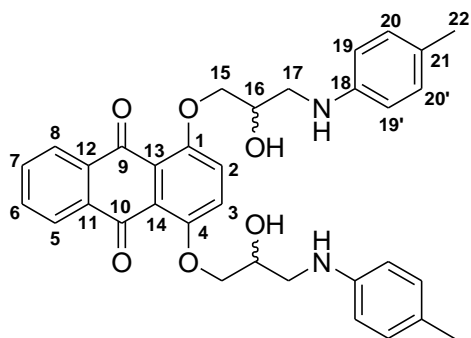
IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3365 (O-H); 2929 e 2871 (C-H); 1663 (C=O); 1600 e 1565 (C=C); 1250 (C-N).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,38 (dd, 2H, $J = 13$ Hz, $J = 5,3$ Hz, H17); 3,50 (dd, 2H, $J = 13$ Hz, $J = 4,7$ Hz, H17); 4,16-4,20 (m, 2H, H16); 4,31-4,35 (m, 4H, H15); 4,58 (m, 2H, NH); 6,72-6,75 (m, 6H, H19, H21 e H23); 7,20 (t, 4H, $J = 7,9$ Hz, H20 e H22); 7,31 (s,

2H, H2 e H3); 7,75 (dd, 2H, $J = 5,8$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H6 e H7); 8,19 (dd, 2H, $J = 5,7$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H5 e H8).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 46,3 (C17); 68,3 (C16); 73,9 (C15); 113,4-134,1 (C-antraq. e C19-21); 148,5 (C18); 154,4 (C1 e C4); 183,7 (C9 e C10).

1,4-bis[2'-hidroxi-3'-(4-metilfenilamino)]propoxi]antraceno-9,10-diona (15d)



Tempo reacional: 24 horas

Rendimento: 42%

Aspecto físico: sólido alaranjado

F.F.: 124-126 °C

F.M.: $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$

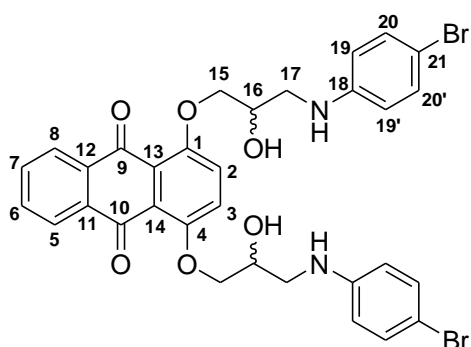
M.M.: 566,64 g/mol

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3351 (O-H); 2917 e 2868 (C-H); 1663 (C=O); 1619, 1590 e 1564 (C=C); 1243 (C-N).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,25 (s, 6H, H22); 3,32-3,38 (m, 2H, H17); 3,44-3,50 (m, 2H, H17); 4,17 (sl, 2H, H16); 4,32 (s, 4H, H15); 6,66 (d, 4H, $J = 7,4$ Hz,); 7,01 (d, 4H, $J = 7,3$ Hz,); 7,31 (s, 2H, H2 e H3); 7,75 (sl, 2H, H6 e H7); 8,19 (sl, 2H, H5 e H8).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20,5 (C22); 46,7 (C17); 68,4 (C16); 73,9 (C15); 113,6-134,1 (C-antraq. e C19-21); 146,2 (C18); 154,4 (C1 e C4); 183,7 (C9 e C10).

1,4-bis[3'-(4-bromofenilamino)-2'-hidroxi]propoxi]antraceno-9,10-diona (15e)



Tempo reacional: 29 horas

Rendimento: 57%

Aspecto físico: sólido alaranjado

F.F.: 128,7-130,7 °C

F.M.: $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_6$

M.M.: 696,38 g/mol

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3346 (O-H); 2929 e 2878 (C-H); 1661 (C=O); 1592 e 1561 (C=C); 1247 (C-N); 1051 (C-Br).

RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ (ppm): 3,34-3,42 (m, 2H, H17); 3,53-3,58 (m, 2H, H17); 4,25-4,31 (m, 6H, H15 e H16); 6,79 (d, 4H, $J = 8,9$ Hz, H19 e H19'); 7,24 (d, 4H, $J = 8,9$ Hz, H20 e H20'); 7,62 (s, 2H, H2 e H3); 7,89 (dd, 2H, $J = 5,8$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H6 e H7); 8,21 (dd, 2H, $J = 5,8$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H5 e H8).

RMN de ^{13}C (125 MHz, Acetona-*d*₆) δ (ppm): 47,7 (C17); 68,8 (C16); 73,9 (C15); 107,9-135,1 (C-antraq. e C19-21); 149,4 (C18); 154,2 (C1 e C4); 183,9 (C9 e C10).

6- ENSAIOS BIOLÓGICOS

De acordo com a literatura, derivados antraquinônicos podem apresentar diferentes atividades biológicas como antitumorais, antimicrobianos, anti-inflamatórias, antifúngicas, entre outras (DA SILVA et al., 2003; DOS SANTOS, 2012), sendo de grande importância farmacológica e química. Desse modo, alguns dos compostos sintetizados neste trabalho foram submetidos à avaliação biológica a fim de verificar suas propriedades antibacterianas (compostos **7a-e**, **Figura 35**) e antitumorais (compostos **5a**, **6**, **7a-e**, **9**, **10a-e** e **15a-e**; **Figura 36**).

6.1- ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

A atividade antibacteriana é determinada a partir de testes *in vitro* que avaliam a capacidade do composto testado de inibir o crescimento de determinada bactéria. A atividade antibacteriana dos compostos foi avaliada no Laboratório de Microbiologia no ICB/UFJF sob a supervisão do professor Dr. Cláudio Galuppo Diniz, sobre as cepas das bactérias Gram-positivas *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 e *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (ATCC – American Type Culture Collection e Gram-negativas *Escherichia coli* ATCC 11229 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM), foi realizado o ensaio de susceptibilidade em microdiluição em caldo, usando o método descrito pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2002), com modificações (FEUN *et al.*, 2002).

Os compostos foram dispostos em microplacas estéreis, em concentrações que variaram de 256 a 2 µg/mL em meio de cultura Müller-Hinton Broth, obtidas a partir de uma diluição seriada, com bactérias previamente inoculadas em placas de petri com ágar nutritivo. As microplacas foram incubadas por 24 horas a temperatura de 37°C.

Como controles, foram utilizados caldo Mueller-Hinton e bactéria; caldo Mueller-Hinton e amostra; e como controle positivo, Cloranfenicol, Levofloxacina e Penicilina nas concentrações de 256 a 2 µg/mL.

A concentração Inibitória Mínima (CIM) foi definida como a menor concentração que impediu o crescimento visível da cepa testada. Todos os testes foram realizados em duplicata (NCCLS, 2002). Para determinar as concentrações bactericidas/bacteriostáticas, foram transferidas, com o auxílio de um swab estéril para uma placa de Petri contendo meio ágar nutritivo, as alíquotas das diluições selecionadas após a determinação do CIM através do método de diluição em caldo.

Foram selecionadas diluições abaixo da CIM, a concentração relativa à CIM e diluições superiores à CIM. A placa de Petri foi demarcada de acordo com as posições das diluições das soluções desejadas e a mesma foi incubada em estufa, sob condições aeróbicas, a 37°C por 24 horas.

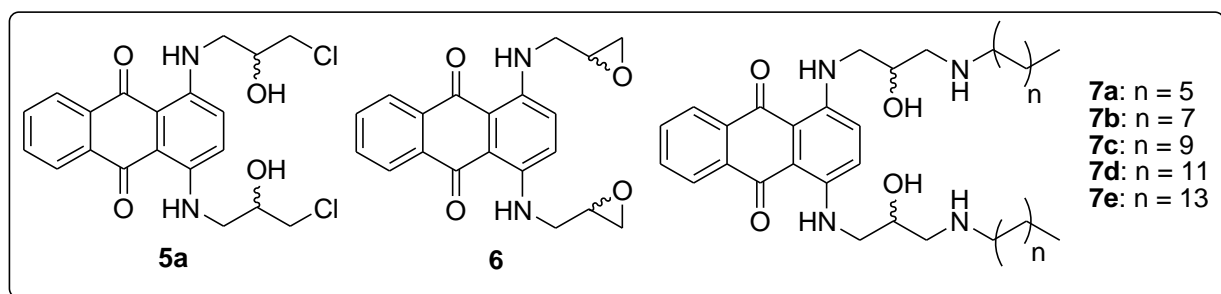
A classificação de concentração bactericida mínima foi feita a partir da menor concentração de solução do composto em análise que não permitiu o desenvolvimento dos micro-organismos. Os compostos classificados como bacteriostáticos foram aqueles cujo crescimento bacteriano foi observado em todas as concentrações.

Os compostos testados **7a-e** (**Figura 35**) apresentaram considerável atividade antibacteriana frente a todas as bactérias estudadas, como pode ser visto na **Tabela 1**. Em geral, os compostos se mostraram mais ativos que o padrão Cloranfenicol frente às bactérias Gram positivas *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* e, frente à bactéria Gram negativa *Escherichia coli*. Além disso, destacam-se os compostos **7a**, **7b** e **7d** os quais exibiram propriedades bactericidas frente a, no mínimo, duas das quatro linhagens de bactérias, apresentando atividade superior à dos padrões Cloranfenicol e Penicilina. O composto **7a** destaca-se ainda por apresentar atividade antibacteriana igual ou superior a todos os padrões frente à linhagem de bactéria *Staphylococcus aureus*.

Através do estudo da relação estrutura-atividade desses compostos, pôde-se inferir que compostos contendo cadeia carbônica lateral menor (6 e 8 carbonos) apresentaram melhor atividade antibacteriana quando comparados a compostos com cadeia carbônica lateral maior (10 a 14 carbonos).

Os derivados antraquinônicos *N*-alquilados **5a**, **6** e **14a-e** assim como os derivados *O*-alquilados **9**, **10a-e** e **15a-e** serão avaliados quanto às suas propriedades antibacterianas.

Figura 35 - Estrutura dos compostos testados.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Tabela 1 - Valores de CIM para os derivados antraquinônicos *N*-alquilados **7a-e**.

Composto	<i>Gram negativas</i>		<i>Gram positivas</i>	
	<i>E. coli</i> / µg/mL	<i>P. aeruginosa</i> / (µg/mL)	<i>S. aureus</i> / µg/mL	<i>S. epidermidis</i> / µg/mL
7a	128*	128	2*	32*
7b	64*	256	32*	128
7c	128	256	128	128
7d	256*	256	128*	128
7e	256	256	64	128
Cloranfenicol	256	32	256	256
Levofloxacina	2*	2	2	2*
Penicilina	8*	128	64	64*

*bactericida; compostos dispersos em DMSO.

FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

6.2- ATIVIDADE CITOTÓXICA

A atividade citotóxica é determinada a partir de testes *in vitro* que avaliam a biocompatibilidade do composto no organismo. A partir desse teste obtêm-se a viabilidade celular em diferentes concentrações do composto testado e, a partir desses dados, a concentração inibitória de 50% da viabilidade celular (CI₅₀) pode ser determinada.

Os testes de citotoxicidade foram realizados na Universidade de Franca-SP sob a supervisão da Profa. Dra. Denise Crispim Tavares.

As linhagens celulares foram utilizadas no presente estudo após a 4^a passagem. A linhagem celular humana normal (fibroblastos pulmonares, GM07492A) (cortesia do Laboratório de Mutagênese da Universidade de São Paulo) foi incluída para avaliar a possível citotoxicidade e atividade seletiva. As linhas celulares de câncer foram adenocarcinoma de mama humano (MCF-7) (Cortesia do Laboratório de Mutagênese, Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual Paulista), adenocarcinoma cervical humano (HeLa) e glioblastoma humano (M059J) obtidos do Banco Celular da Universidade Federal do Rio de Janeiro. As diferentes linhagens celulares foram mantidas como monocamadas em frascos de cultura plástica (25 cm²) contendo HAM-F10 mais DMEM (1:1; Sigma-Aldrich) suplementado com 10% de soro fetal bovino (Nutricell, Campinas, Brasil), 2,38 mg/mL Hepes (Sigma-Aldrich) e antibióticos (0,01 mg/mL de estreptomicina e 0,005 mg/mL de

penicilina, Sigma-Aldrich). As células foram incubadas a 37° C numa atmosfera umidificada a 5% de CO₂.

Os efeitos citotóxicos das amostras foram determinados monitorando o crescimento de células tratadas e não tratadas utilizando o Kit de Proliferação Celular (um ensaio colorimétrico baseado em XTT, Roche, Mannheim, Alemanha) após 24 h de incubação. As amostras foram dissolvidas em dimetilsulfóxido (0,02 µg/mL; Sigma Aldrich) e meio completo. Para as experiências, 10⁴ células foram plaqueadas em microplacas de 96 poços e incubadas durante 24 h. Após a incubação, o meio de cultura foi removido e as células foram lavadas com solução salina tamponada com fosfato e expostas a 100 µL de meio de cultura HAM-F10 sem vermelho de fenol. Em pontos de tempo designados, o sal de tetrazólio (hidrato de ácido 3'-[1-fenilaminocarbonil]-3,4- tetrazólio]-bis(4-metoxi-6-nitro)benzeno sulfônico (XTT, Roche Life Science, Indianapolis, IN, EUA) foi adicionado a cada poço (25 µL) e as microplacas foram incubadas durante 17 h a 37 ° C para permitir a formação de um produto corante laranja de formazan por células metabolicamente ativas. A absorvância foi lida espectrofotometricamente em um leitor ELISA (Asys UVM 340/Microwin 2000 (Biochrom, Holliston, MA, EUA)) a um comprimento de onda de 450 nm e a um comprimento de onda de referência de 620 nm. Os experimentos foram realizados em triplicado.

O índice de seletividade foi calculado dividindo-se o valor IC₅₀ do composto isolado obtido para células GM07492A pelo valor IC₅₀ obtido para a linha celular de câncer (Suffness e Pezzuto, 1990). Apenas valores maiores de 1 foram considerados seletivos.

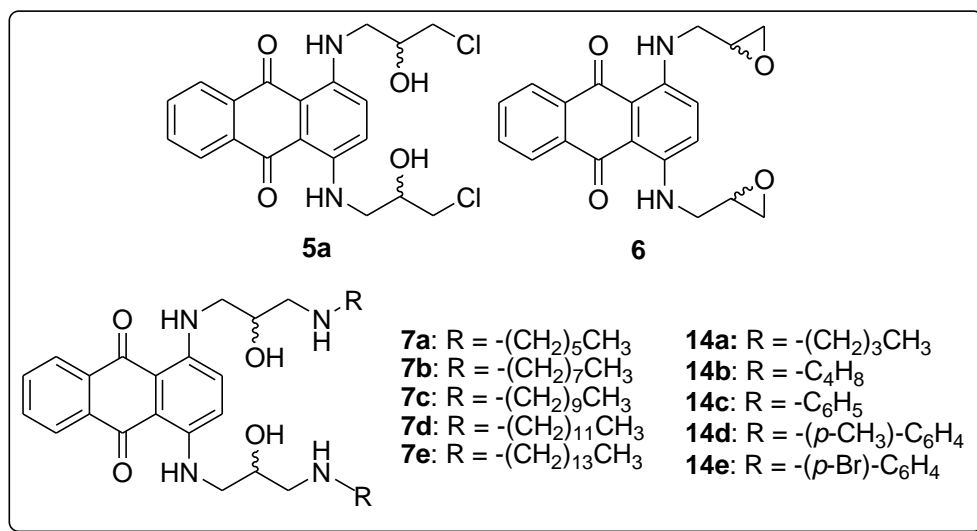
A citotoxicidade foi avaliada utilizando-se o valor IC₅₀ (50% de inibição do crescimento celular) como um parâmetro de resposta, que foi calculado com o programa GraphPad Prism, planejando a sobrevivência celular contra as respectivas concentrações das amostras testadas. O teste ANOVA mais um teste Tukey foi utilizado para a comparação de meios (P <0,05).

O índice de seletividade de 1, significa sem seletividade. Os índices menores que 1, representados por -, significam que as substâncias foram mais citotóxicas para a linhagem normal do que para a linhagem tumoral (não tem seletividade). Índice de 1,8 significa seletividade de 1,8 vezes.

O IS avalia o potencial uso dos compostos sintetizados em testes clínicos a partir da seletividade entre as diferentes linhagens celulares estudadas. Nos testes de citotoxicidade, é desejável que o IS seja superior a 5 (SUFFNESS & PEZZUTO, 1990).

6.2.1- Atividade citotóxica dos derivados antraquinônicos *N*-alquilados **5a**, **6**, **7a-e** e **14a-e**

Figura 36 - Estrutura dos compostos *N*-alquilados testados quanto a atividade citotóxica.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Os valores de Índice de Citotoxicidade de 50% (IC_{50}) e índice de seletividade (IS) para os compostos **5a**, **6**, **7a-e** e **14a-e** estão descritos na **Tabela 2**.

Para a primeira série de compostos (**7a-e**), o estudo da atividade citotóxica revelou atividades antitumorais promissoras. Os derivados antraquinônicos **6**, **7a** e **7b**, foram mais ativos que a MTX em todas as linhagens de células tumorais testadas, exibindo baixos valores de IC_{50} . Entretanto, os compostos apresentaram efeitos citotóxicos para a linhagem de célula normal avaliada, não apresentando seletividade ($\text{IS} < 1$).

Por meio do estudo da relação estrutura-atividade desses compostos, pôde-se inferir que compostos contendo cadeia alquila com 6 e 8 átomos de carbonos apresentaram atividade antitumoral superior quando comparados aos compostos contendo cadeia alquila com 10 a 14 carbonos.

O composto **5a** e **7e** exibiram seletividade em relação à duas células cancerosas (MCF-7 e M059J), sendo mais seletivo e menos citotóxico que a MTX para a célula normal, embora apresente IC_{50} superior.

Para a segunda série de derivados antraquinônicos *N*-alquilados **14a-e**, foram apresentados resultados promissores. Os derivados contendo cadeia lipofílica curta, **14a** e **14b**, apresentaram valores de IC_{50} comparáveis e inferiores aos valores apresentados pela MTX. Além disso, esses compostos mostraram-se mais seletivos em relação às células

cancerosas testadas e menos citotóxicos para a linhagem de célula normal comparados com a MTX e os derivados *N*-alquilados **7a-e**, sugerindo um papel importante desses compostos como antitumorais. O composto **14a** ($IC_{50} = 94,2 \pm 6,6 \mu\text{M}$) apresentou IC_{50} inferior ao da MTX ($IC_{50} = 146,3 \pm 3,5 \mu\text{M}$) frente à linhagem de célula tumoral Hela, além de maior seletividade ($IS = 1,76$) e menor citotoxicidade para a célula normal testada. O composto **14c** também apresentou promissora atividade antitumoral apresentando seletividade em relação a todas as células tumorais, sendo menos citotóxico que a MTX para a linhagem de célula normal.

Os compostos **14d** e **14e** apresentaram baixa atividade antitumoral em relação a MTX e não foram seletivos. A adição de grupos doadores e retiradores ao anel anilínico não mostrou eficácia na atividade biológica desses compostos comparados ao composto **14c**.

De um modo geral, os compostos *N*-alquilados sintetizados apresentaram atividades antitumorais promissoras, sendo destacados os compostos com cadeia alquila contendo entre 4 e 8 átomos de carbono, além do derivado **14c**, o qual possui substituinte arila em sua estrutura. Entretanto, todos os valores de IS obtidos para essa série de compostos foram inferiores a 5.

Tabela 2 - Índice de citotoxicidade de 50% (IC₅₀) e índice de seletividade (IS) dos derivados antraquinônicos *N*-alquilados **5a**, **6**, **7a-e** e **14a-e** sobre as linhagens tumorais MCF-7, HeLa e M059J e sobre a linhagem normal GM07492A.

Amostra	Composto	Tratamento (µM)							
		GM07492A		MCF-7		HeLa		M059J	
		IC ₅₀	IC ₅₀	IS	IC ₅₀	IS	IC ₅₀	IS	
0	MTX	141,1 ± 7,2	146,3 ± 3,5	-	146,3 ± 3,5	-	150,0 ± 8,3	-	
1	5a	807,6 ± 70,9	1.005,9 ± 117,5	-	1.423,1 ± 656,29	-	587,4 ± 37,6	1,4	
2	6	57,4 ± 5,2	107,6 ± 9,1	-	115,6 ± 3,4	-	120,8 ± 12,6	-	
3	7a	10,3 ± 0,6	13,6 ± 0,1	-	14,1 ± 0,4	-	14,8 ± 1,5	-	
4	7b	15,5 ± 0,3	38,0 ± 3,3	-	28,9 ± 1,5	-	29,7 ± 1,3	-	
5	7c	29,2 ± 0,2	47,2±7,8	-	56,2±0,0	-	40,3±0,4	-	
6	7d	394,3 ± 14,5	533,6 ± 15,0	-	566,1 ± 2,0	-	360,0 ± 16,9	-	
7	7e	236,5 ± 5,9	228,9±0,9	1,03	438,2±18,0	-	269,1±0,9	-	
8	14a	165,9±5,9	109,9±5,0*	1,51	94,2±6,6*	1,76	142,3±0,0*	1,16	
9	14b	362,6±17,5	153,9±9,4*	2,36	169,3±11,3*	2,14	298,5±12,3*	1,21	
10	14c	777,2±59,9	442,8±9,9*	1,75	545,7±28,2*	1,42	664,5±30,8*	1,17	
11	14d	81,8±3,3	298,5±11,2	-	578,6±84,1	-	459,8±8,4	-	
12	14e	410,6±28,5	908,4±113,8	-	640,8±24,2	-	680,3±6,1	-	

Os resultados em µM são expressos em média ± desvio padrão.

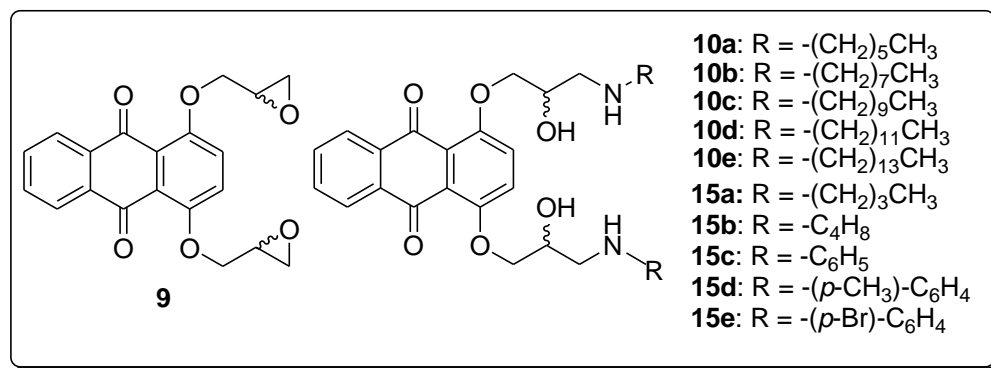
* Significativamente diferente de GM07492A em *0,05, **0,01 e ***0,001.

IC₅₀: Dose que inibe 50% do crescimento celular (µM); IS: índice de seletividade

FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA

6.2.2- Atividade citotóxica dos derivados antraquinônicos *O*-alquilados **9**, **10a-e** e **15a-e**

Figura 37 - Estrutura dos compostos *O*-alquilados testados quanto a atividade citotóxica.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Os derivados antraquinônicos *O*-alquilados **9**, **10a-e** e **15a-e** também foram avaliados quanto às suas atividades antitumorais. Os resultados obtidos para o Índice de Citotoxicidade de 50% (IC_{50}) para esses compostos estão dispostos na **tabela 3**.

Os derivados *O*-alquilados **9** e **10a-e** apresentaram alta atividade antitumoral, exibindo valor de IC_{50} inferior ao da MTX frente à todas as linhagens de células tumorais testadas, além de apresentar, na maioria dos casos, menor citotoxicidade para a linhagem de célula normal e seletividade às células cancerosas, sugerindo um papel importante desses compostos como antitumorais.

O estudo da relação estrutura-atividade desses compostos mostrou que os compostos contendo cadeia lipofílica com 6 a 10 átomos de carbonos foram mais citotóxicos quando comparados com os compostos contendo 12 e 14 átomos de carbono, pois apresentaram menor valor de IC_{50} . Entretanto, o composto **10e**, com 14 átomos de carbono na cadeia lateral, apresentou atividade antitumoral e seletividade maior que a MTX, indicando a importância da lipofilicidade na atividade desse compostos.

Dentre a primeira série de derivados antraquinônicos *O*-alquilados, destacam-se o epóxido **9** por apresentar IC_{50} inferior ao da MTX frente a todas as linhagens de células tumorais testadas, além de apresentar seletividade superior á da MTX em relação às linhagens de células tumorais; e o composto **10a**, o qual apresentou índice de citotoxicidade baixo e seletividade frente a duas das três linhagens de células tumorais.

A síntese de derivados *O*-alquilados contendo cadeia lipofílica curta (**15a-b**) e derivados *O*-alquilados contendo substituintes arila (**15c-d**), não influenciou no aumento da

atividade antitumoral desses compostos, sendo observado um decréscimo na atividade destes e um aumento da citotoxicidade para a célula normal.

Tabela 3- Índice de citotoxicidade de 50% (IC₅₀) e índice de seletividade (IS) dos derivados antraquinônicos *O*-alquilados **9**, **10a-e** e **15a-e** sobre as linhagens tumorais MCF-7, HeLa e M059J e sobre a linhagem normal GM07492A.

Amostra	Compostos	Tratamento (µM)							
		GM07492A		HeLa		MCF-7		M059J	
		IC ₅₀	IC ₅₀	IS	IC ₅₀	IS	IC ₅₀	IS	
0	MTX	141,1 ± 7,2	146,3 ± 3,5	-	146,3 ± 3,5	-	150,0 ± 8,3	-	
1	9	164,8±10,8	93,9±3,3*	1,75	64,0±0,9*	2,57	72,9±7,5*	2,26	
2	10a	53,6±6,2	32,3±1,7*	1,66	28,6±1,1*	1,87	53,4±0,3	-	
3	10b	27,9±5,0	27,8±1,1	-	24,5±2,3	1,14	27,3±2,9	1,02	
4	10c	24,5±0,2	23,4±1,7	1,05	33,3±1,5	-	26,1±2,6	-	
5	10d	77,0±5,0	126,4±3,0	-	108,5±17,7	-	124,3±8,1	-	
6	10e	118,9±10,7	90,4±2,9*	1,31	84,5±6,7*	1,41	104,1±6,6	1,14	
7	15a	72,2±2,3	98,9±0,2	-	94,4±0,6	-	92,4±5,1	-	
8	15b	157,3±5,5	324,9±18,7	-	224,2±2,9	-	209,3±7,0	-	
9	15c	294,8±24,4	>742,7	-	958,9±90,3	-	>742,7	-	
10	15d	228,8±7,2	672,5±0,4	-	312,6±4,5	-	306,1±3,2	-	
11	15e	30,6±0,2	36,9±3,1	-	30,6±0,1	-	37,5±2,9	-	

Os resultados em µM são expressos em média ± desvio padrão.

* Significativamente menor de GM07492A P<0.05.

IC₅₀: Dose que inibe 50% do crescimento celular (µM); IS: índice de seletividade

FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

7- CONCLUSÃO

Neste trabalho, foram sintetizados e caracterizados 23 compostos, dos quais, 18 são inéditos: derivados antraquinônicos *N*-alquilados **7a**, **7c**, **7e** e **14a-e** e os derivados antraquinônicos *O*-alquilados **10a-e** e **15a-e**.

Os derivados antraquinônicos foram obtidos com rendimentos de baixo a moderado devido, principalmente, à dificuldade de purificação desses compostos atribuída à alta polaridade apresentada por eles.

Os derivados *N*-alquilados **7a-e** foram avaliados quanto as suas atividades antibacterianas frente a 4 linhagens de bactérias (Gram-positivas: *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*. Gram-negativas: *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) no Laboratório de Microbiologia no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob supervisão do professor Dr. Cláudio Gallupo Diniz. Diante dos resultados obtidos, notou-se que os compostos contendo cadeias laterais com 6 a 8 átomos de carbono apresentaram melhor atividade antibacteriana frente a 75% das linhagens de bactérias avaliadas apresentando propriedades bactericidas e bacteriostáticas. Dentre os compostos testados, destaca-se o composto **7a** por apresentar propriedade bactericida frente a três das quatro linhagens de bactérias testadas.

Os demais compostos serão avaliados quanto às suas atividades antibacterianas para futuras comparações e estudos da relação estrutura-atividade entre os mesmos.

Os 23 compostos foram avaliados quanto às suas atividades citotóxicas frente a quatro linhagens de células, três tumorais (HeLa, MCF-7 e MO59J) e uma normal (GM07492A) sob supervisão da professora Dra Denise Crispim Tavares na Universidade de Franca, São Paulo.

Dentre os compostos intermediários **5a** e **6** e finais **7a-e** e **14a-e**, merecem destaque os derivados **6**, **7a** e **7b** os quais apresentaram atividade citotóxica superior à da Mitoxantrona frente a todas as células tumorais testadas. Entretanto, os compostos se mostraram também ativos frente à célula normal avaliada. Recebem destaque também, os derivados **14a**, **14b** e **14c**, os quais apresentaram valores de IC₅₀ inferiores e comparáveis ao da MTX com maior seletividade em relação a célula normal frente a todas as células tumorais avaliadas, sugerindo um papel importante desses compostos como antitumorais.

Os derivados antraquinônicos *O*-alquilados **9** e **10a-e** exibiram promissoras atividades antitumorais. De acordo com o estudo da relação estrutura atividade desses compostos, os derivados contendo entre 6 e 10 átomos de carbono na porção lipofílica foram mais ativos quando comparados aos derivados contendo 12 e 14 átomos de carbono pelo valor de IC₅₀ inferior apresentado. Entretanto, alguns dos compostos não foram seletivos, sendo

apresentada citotoxicidade para a célula normal avaliada. Dentre os compostos destacam-se os derivados epóxido **9** por apresentar IC_{50} inferior ao da MTX frente a todas as linhagens de células tumorais testadas, além de apresentar seletividade superior à da MTX em relação a linhagem de célula normal, e o composto **10a**, o qual apresentou índice de citotoxicidade baixo e seletividade em relação à linhagem de célula normal frente a duas das três linhagens de células tumorais.

Para os derivados *O*-alquilados, a presença de cadeias lipofílicas curtas (**15a-b**) e/ou substituintes arila (**15c-d**), proporcionou um decréscimo na atividade destes e um aumento da citotoxicidade para a célula normal.

Através da comparação entre os derivados *N*-alquilados e *O*-alquilados contendo cadeia alquila de 4 a 14 átomos de carbono, pode-se observar que os derivados *O*-alquilados apresentaram, em grande maioria, IC_{50} inferior que os respectivos *N*-alquilados em todas as células testadas, sendo mais ativos e seletivos. Além disso, os compostos *O*-alquilados apresentaram maior seletividade frente à célula normal testada para os compostos contendo cadeia alquila entre 6 a 14 átomos de carbono, enquanto que para os derivados *N*-alquilados houve seletividade para os compostos contendo cadeia alquila alifática e cíclica com 4 átomos de carbono e substituinte arila.

Através do estudo da relação estrutura-atividade dos derivados *N*-alquilados comparados aos derivados *O*-alquilados, pôde-se observar que a mudança de um átomo de nitrogênio por um átomo de oxigênio nessas moléculas, propiciou um aumento da atividade citotóxica, além de um aumento de seletividade.

REFERÊNCIAS

ACTON, E. M.; TONG, G. L.; MOSHER, C. W.; SMITH, T. H.; HENRY, D. W. (Aminoethyl) Ether and Thioether of Daunomycinone, **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 8, p. 922-926, 1979.

ALIABADI, H. S; TABARZADI, M.; ZARGUI, A. Synthesis and cytotoxic evaluation of two novel anthraquinone derivatives. **II Farmaco**, v. 59, n. 8, p. 645-649, 2004.

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, n. 2, p. 127-132, 2012.

BARRERO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 2ª. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BERNAL, R. T. I.; MALTA, D. C.; ISER, B. P. M.; MONTEIRO, R. A. Método de projeção de indicadores das metas do Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis no Brasil segundo capitais dos estados e Distrito Federal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 3, p. 455-466, 2016.

BURATTINI, M. N. Infectious diseases in the XXI century. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 29, n. 2, p. 3-5, 2016.

CAMPOS, D. L.; GAMBINO, D.; PAVAN, F. R. CB. Avaliação da cinética bacteriana de compostos com atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 37, n. 1, 2016.

CARDIA, M. C.; BEGALA, M.; DELOGU, A.; MACCIONI, E. Synthesis and biological evaluation of some differently substituted 9, 10-anthracenediones. **II Farmaco**, v. 56, n. 8, p. 549-554, 2001. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(01\)01082-5](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(01)01082-5)>.

CHAUDHARI, U., NEMADE, H., WAGH, V., GASPAR, J. A., ELLIS, J. K., SRINIVASAN, S. P., SPITKOVSKI, D.; NGUEMO, F.; LOUISSE, J.; BREMER, S.; HENGSTLER, J. G.; HESCHELER, J.; KEUN, H. C.; SACHINIDIS, A. Identification of genomic biomarkers for anthracycline-induced cardiotoxicity in human iPSC-derived

cardiomyocytes: an in vitro repeated exposure toxicity approach for safety assessment. **Archives of Toxicology**, v. 90, n. 11, p. 2763, 2016. DOI: 10.1007/s00204-015-1623-5.

CORRÊA, T. A.; ALVES, C. C. S.; CASTRO, S. B. R.; OLIVEIRA, E. E.; FRANCO, L. S.; FERREIRA, A. P.; ALMEIDA, M. V. Synthesis of 1,4-Anthracene-9,10-dione Derivatives and Their Regulation of Nitric Oxide, IL-1 β and TNF- α in Activated RAW264.7 Cells. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 82, p. 463-467, 2013.

CORRÊA, T. A. **Planejamento, Síntese e Avaliação Imunossupressora e Anti-inflamatória de Derivados Antraquinônicos**. 2014, 237p. Tese (Doutorado em Química), UFJF/Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014.

DA COSTA, C. F. **Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de novas antraquinonas, tetraidropiridinas e N-acilidrazonas**. 2011, 321p. Tese (Doutorado em Química), UFJF/Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2011.

DA CRUZ, F. S.; ROSSATO, L. G. Cuidados com o Paciente Oncológico em Tratamento Quimioterápico: o Conhecimento dos Enfermeiros da Estratégia Saúde da Família. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 61, n. 4, p. 335-341, 2015.

DA SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na Beta-Lapachona e derivados. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 407-416, 2003.

DAMIANI, R. M.; MOURA, D. J.; VIAU, C. M.; CACERES, R. A.; HENRIQUES, J. A. P.; SAFF, J. Pathways of cardiac toxicity: comparison between chemotherapeutic drugs doxorubicin and mitoxantrone. **Archives of Toxicology**, v. 90, n. 9, p. 2063-2076, 2016.

DE ALMEIDA, A. M. **Preparação e avaliação biológica de complexos lipofílicos de ouro(I) e síntese de ésteres ativos e acilcarbamatos via carbonilação catalisada por paládio**. 2016, 285p. Tese (Doutorado em Química), UFJF/Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2016.

DE ALMEIDA, C. G. **Síntese de aminoálcoois e aminas derivados do furano e do tiofeno com potencial ação imunossupressora e antimicrobiana**. 2010, 95p. Dissertação (Mestrado em Química), UFJF/Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2010.

DOS SANTOS, E. A., **Estudo da atividade citotóxica da alfa-lapachona e seu derivado tetrahidropirano**. 2012, 94p. Dissertação (Mestrado em Farmacologia), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

FEUN, L.; MODIANO, M.; LEE, K.; MAO, J.; MARINI, A.; SARAVAJ, N.; ALMASSIAM, P. P. B.; COLACINO, E.; FISCHER, J.; MACDONALD, S. Phase I and pharmacokinetic study of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP) using a single intravenous dose schedule. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 50, n. 3, p. 223-229, 2002.

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.

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, n. 23, p. 6163-6170, 2004.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/dados-apresentados.pdf. Acesso em 30 nov. 2016.

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

KRAPCHO, A. P.; LANDI 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, n. 8, p. 1370-1373, 1986.

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, n. 2, p. 690-694, 2011.

MCMURRY, J. **Organic Chemistry**. 8^a ed. Cengage Learning, 2012.

MARINHO, F.; PASSOS, V. M. A.; FRANÇA, E. B. Novo século, novos desafios: mudança no perfil da carga de doença no Brasil de 1990 a 2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 4, p. 713-724, 2016.

MENDES, E. V. As redes de atenção à saúde. **Organização Pan-Americana da Saúde**, Brasília, v. 549, 2011.

MENEZES, J. M. R.; PORTO, M. L. S.; PIMENTA, C. L. R. M. Perfil da infecção bacteriana em ambiente hospitalar. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 15, n. 2, p. 204-207, 2016.

MORAES, A. L.; ARAÚJO, N. G. P.; BRAGA, T. L. AUTOMEDICAÇÃO: REVISANDO A LITERATURA SOBRE A RESISTENCIA BACTERIANA AOS ANTIBIOTICOS. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, v. 5, n. 1, p. 122-132, 2016.

MORDENTE, A., SILVESTRINI, A., MARTORANA, G. E., TAVIAN, D., & MEUCCI, E. Inhibition of Anthracycline Alcohol Metabolite Formation in Human Heart Cytosol: A Potential Role for Several Promising Drugs. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 43, n. 11, p. 1691-1701, 2015.

NEUHAUS, O.; KIESEIER, B. C.; HARTUNG H. P. Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 109, n. 1, p. 198-209, 2006.

PORTAL DA SAÚDE – Ministério da Saúde. **Vigilância das Doenças Crônicas Não Transmissíveis**. 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/671-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/doencas-cronicas-nao-transmissiveis/14125-vigilancia-das-doencas-cronicas-nao-transmissiveis>. Acesso em 2 dez. 2016.

PORTAL DA SAÚDE – Ministério da Saúde. **Câncer**. 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/814-sas-raiz/daet-raiz/doencas-cronica/11-doencas-cronica/12341-destaques-doencas-cronicas>. Acesso em 30 nov. 2016.

REIS, E. F. C. **Síntese, caracterização e avaliação da atividade imunossupressora de diaminas e aminoálcoois lipofílicos**. 2008, 121p. Dissertação (Mestrado em Química), UFJF/Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2008.

REZENDE Jr., C. O.; ALVES, R. O.; REZENDE, C. A. M.; DA COSTA, C. F.; SILVA, H.; LE HYARIC, M.; FONTES, A. P. S.; ALVES, R. J.; ROMANHA, A. J.; DE ALMEIDA, M.

V. Trypanocidal activity of lipophilic diamines and amino alcohols. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 64, n. 9, p. 624-626, 2010. DOI: 10.1016/j.biopha.2010.06.002.

SALUSTIANO, E. J.; DUMAS, M. L.; SILVA-SANTOS, G. G.; NETTO, C. D.; COSTA, P. R. R.; RUMJANEK, V. M. In vitro and in vivo antineoplastic and immunological effects of pterocarpanquinone LQB-118. **Investigational New Drugs**, p. 1-11, 2016.

SEGURADO, A. C.; CASSENOTE, A. J.; LUNA, E. A. Saúde nas metrópoles-Doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 30, n. 86, p. 29-49, 2016.

SHAHABI, M.; SCHIRMER, E.; SHANAB, K.; LEEPASERT, T.; RUZICKA, J.; HOLZER, W.; SPREITZER, H.; AICHER, B.; SCHMIDT, P.; BLUMENSTEIN, L.; MÜLLER, G.; GÜNTHER, E. Synthesis and biological evaluation of new cytotoxic indazolo[4, 3-*gh*]isoquinolinone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 6, p. 1846-1852, 2013.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 7^a. ed. John Wiley & Sons. Inc., 2014.

STEFANI, H. A. **Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos**. Rio de Janeiro. Editora: Guanabara Koogan S.A., 2009.

STUVE, O.; KITA, M.; PELLETIER, D.; FOX, R. J.; STONE, J.; GOODKIN, D. E.; ZAMVIL, S. S. Mitoxantrone as a potencial therapy for primary progressive multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, v. 10, n. 3, p. 58-61, 2004.

SUFFNESS M.; PEZZUTO J. M. Assays related to cancer drug discovery. In: Hostettmann K (ed) *Methods in plant biochemistry: assay for bioactivity*. Academic Press, London, v. 6, p. 71-133, 1990.

TAVARES, N. U. L.; COSTA, K. S.; MENGUE, S. S.; VIEIRA, M. L. F. P.; MALTA, D. C.; JÚNIOR, J. B. S. Uso de medicamentos para tratamento de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 315-323, 2015.

ULRICH S., H. AM T.; HANS, P. K.; HANS-HARALD, S. Hoechst Aktiengesellschaft. Monofunctional and bisfunctional anthraquinone-(oxy-2,3-oxidopropanes), processes for their preparation, and their use as drugs. US Patent 4.762.648. Aug. 9, 1988. Disponível em: <

<https://docs.google.com/viewer?url=patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US4762648.pdf> >.

VOLLHARDT, P.; SCHORE, N. **Organic Chemistry: Structure and Function**. 6^a ed. New York. Editora: W. H. Freeman and Company, 2009.

WHO (World Health Organization). **Life expectancy increased by 5 years since 2000, but health inequalities persist**. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/health-inequalities-persist/en/>. Acesso em 2 dez. 2016.

WRIGHT, P. M.; SEIPLE, I. B.; MYERS, A. G. The evolving role of chemical synthesis in antibacterial drug discovery. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 34, p. 8840-8869, 2014.

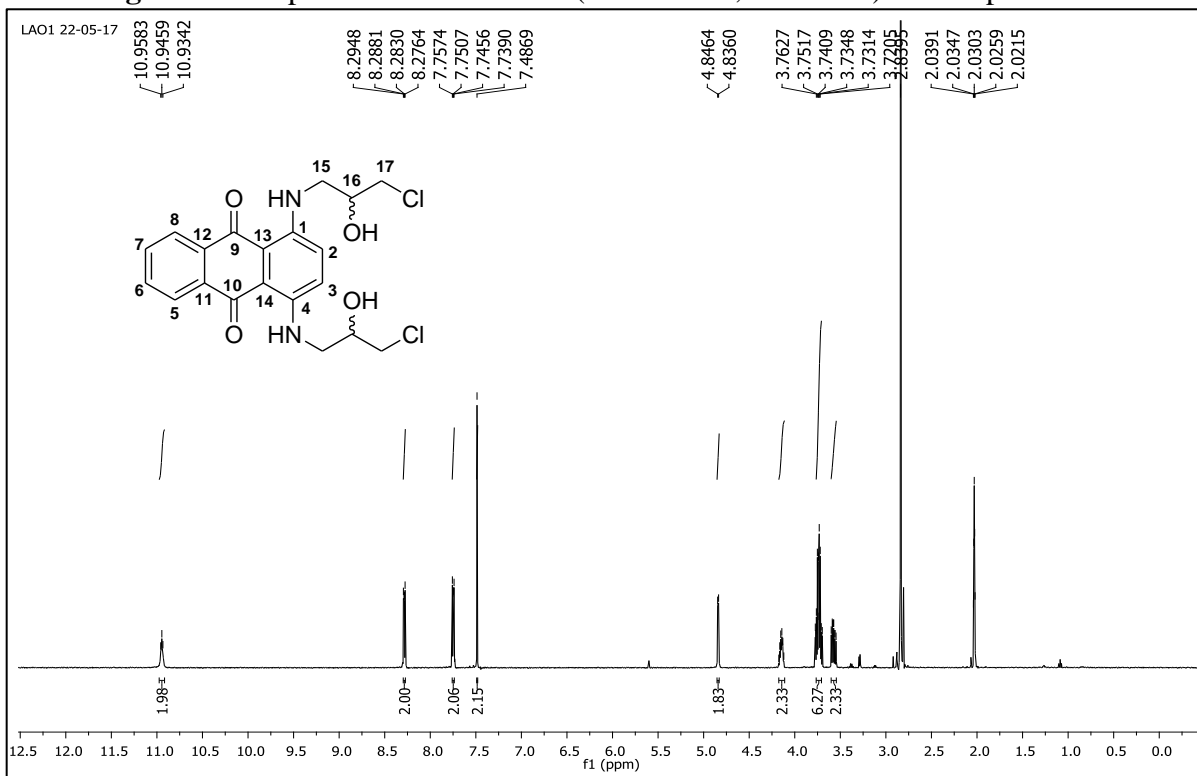
YANG, K.; WEI, M.; SHAO, C.; FU, X.; GUO, Z.; XU, R.; ZHENG, C.; SHE, Z.; LIN, Y.; WANG, C. Antibacterial anthraquinone derivatives from a sea anemone-derived fungus *Nigrospora* sp. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 5, p. 935-941, 2012.

ZHANG, J.; TAO, L.; LIANG, Y.; CHEN, L.; MI, Y.; ZHENG, L.; WANG, F.; SHE, Z.; LIN, Y.; TO, K.; FU, L. Anthracenedione derivatives as anticancer agents isolated from secondary metabolites of the mangrove endophytic fungi. **Marine Drugs**, v. 8, n. 4, p. 1469-1481, 2010.

Apostila de Infravermelho. Disponível em: <http://www3.fsa.br/materiais/Infravermelho.pdf>. Acesso em 10 jun. 2017.

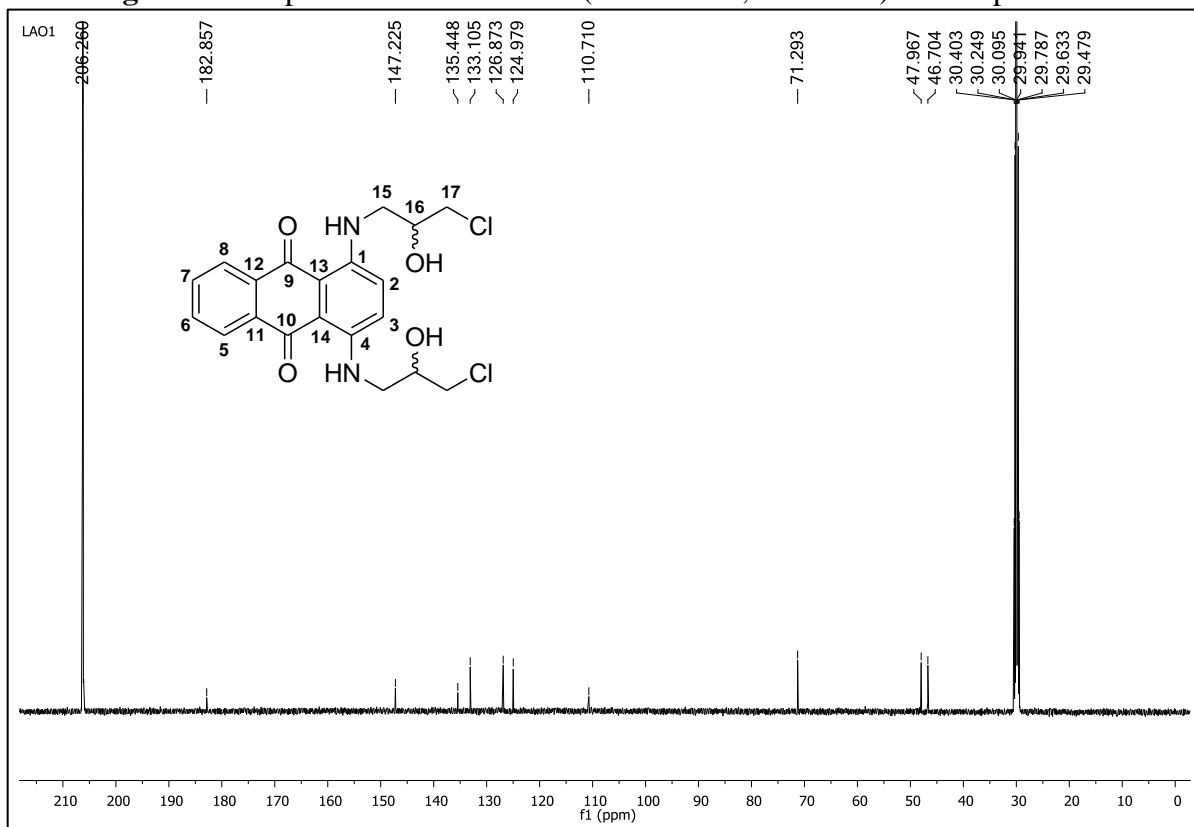
APÊNDICE 1: Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C , COSY e HMQC.

Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto 5a.



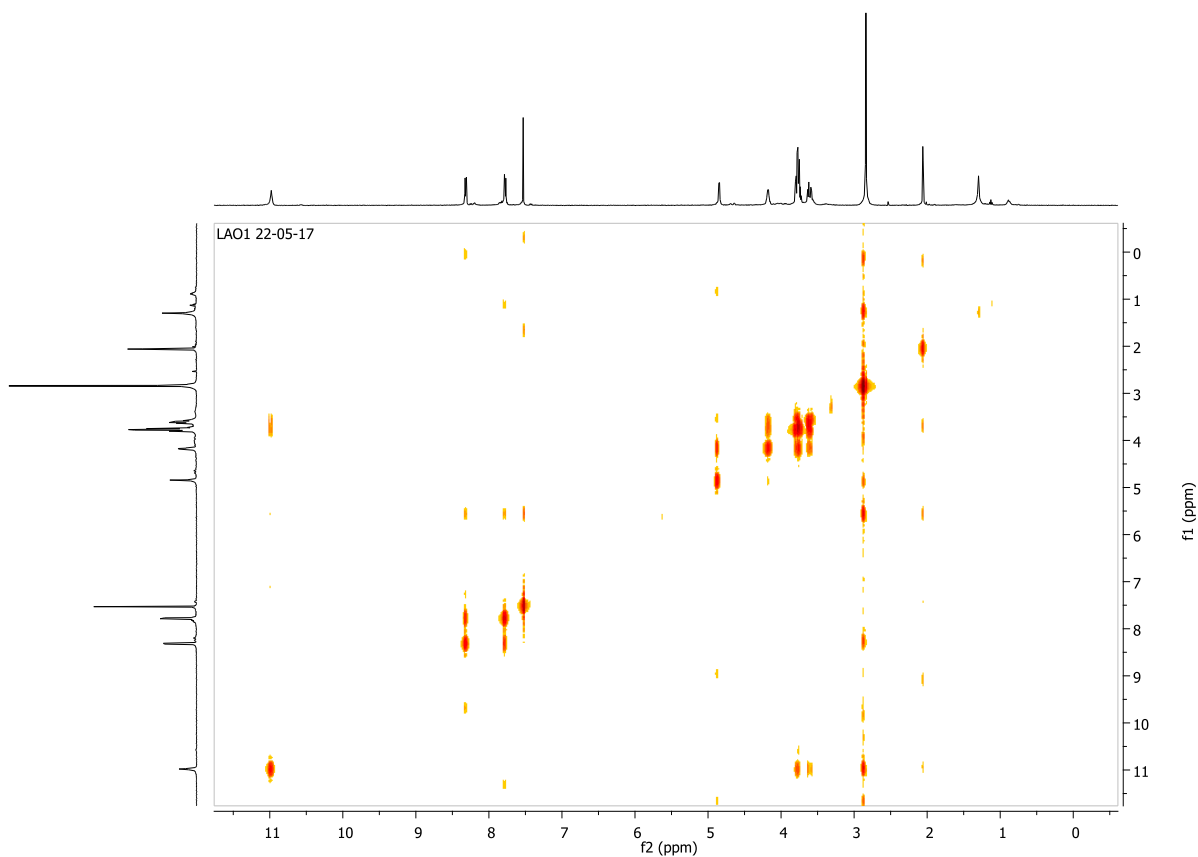
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- d_6 , 125 MHz) do composto 5a.



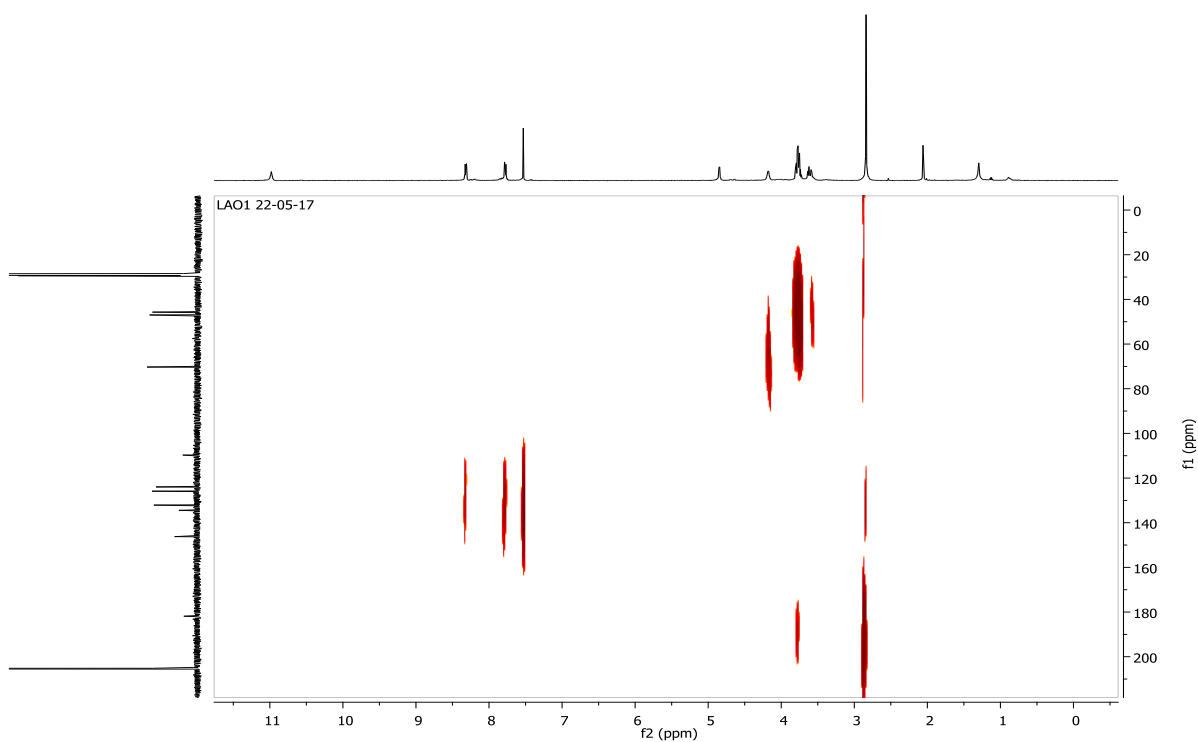
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 40 - Mapa de contorno COSY ^1H - ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **5a**.



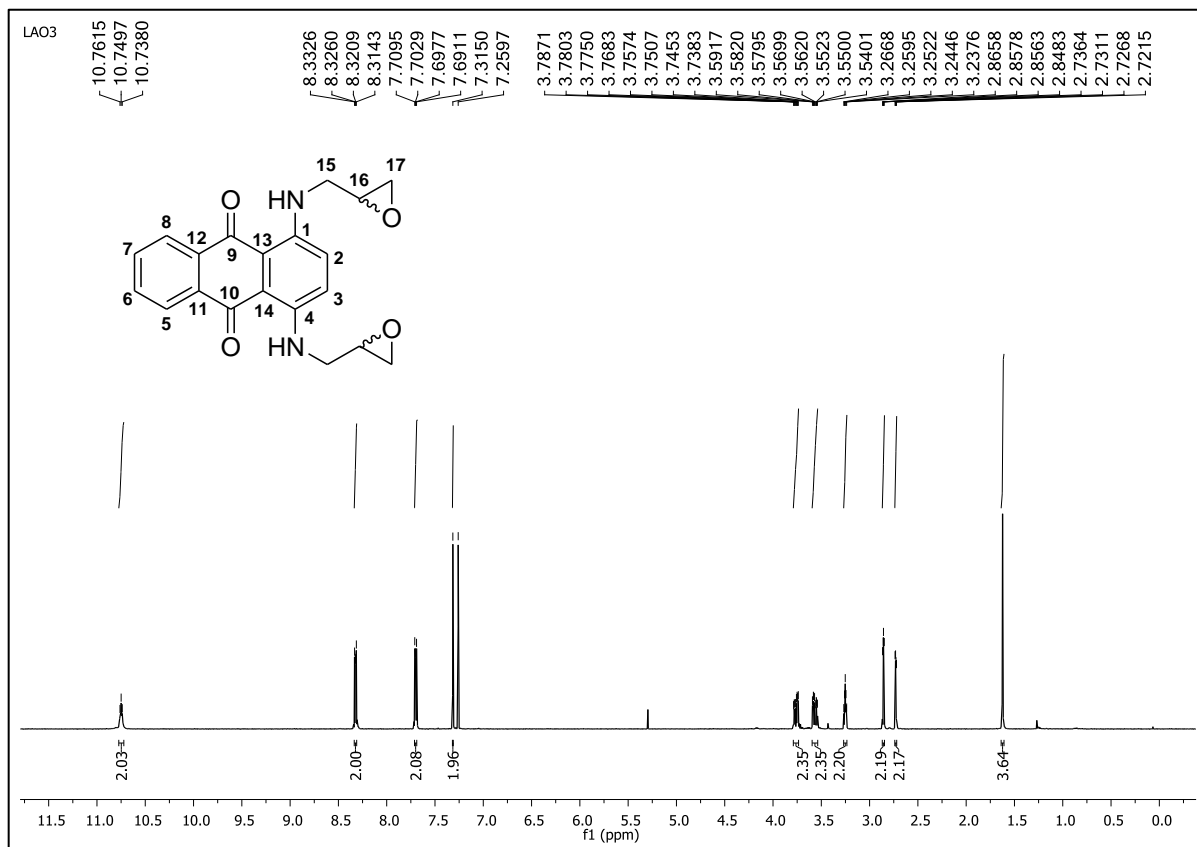
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 41 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **5a**.



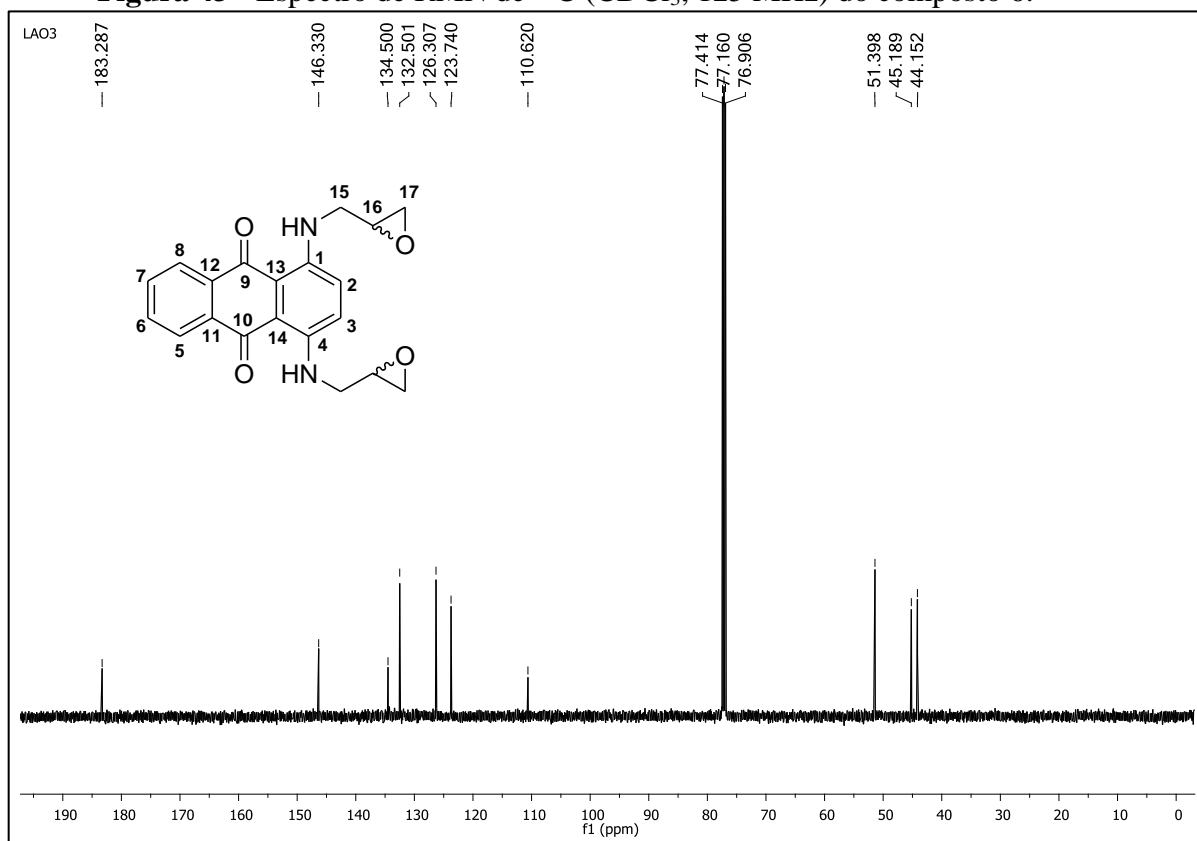
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **6**.



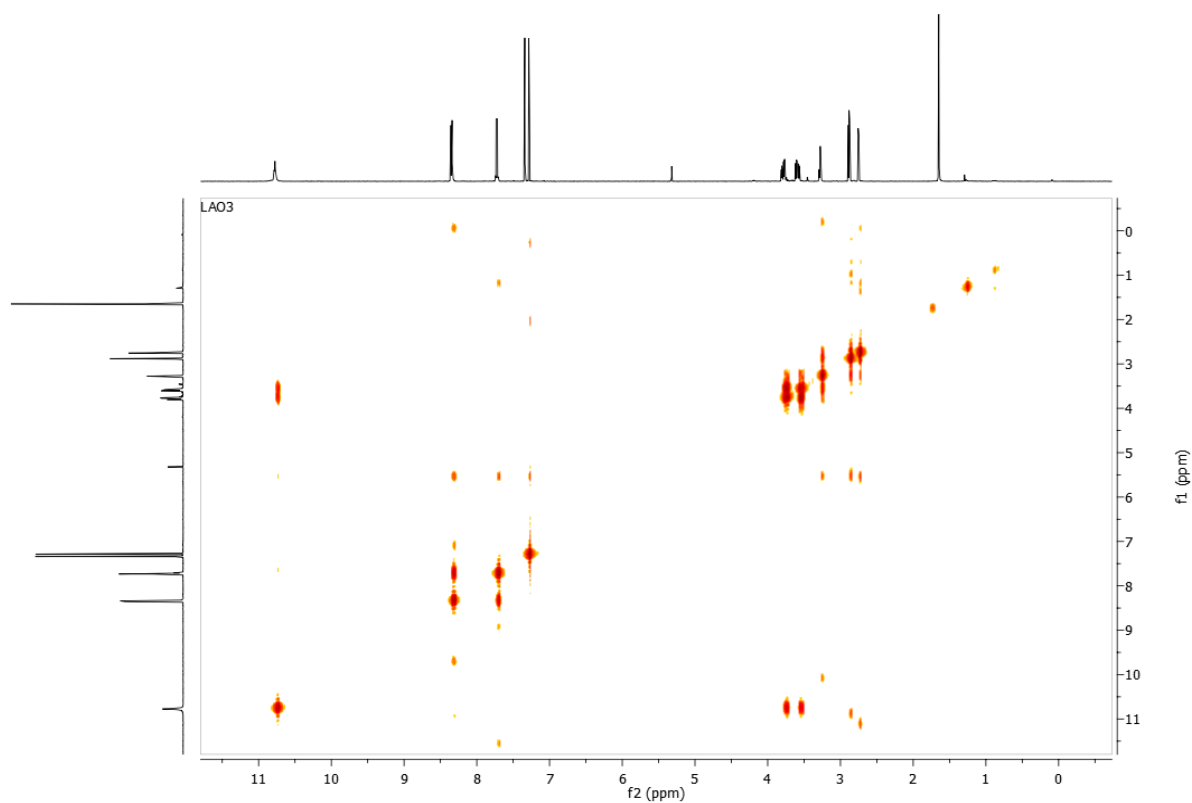
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **6**.



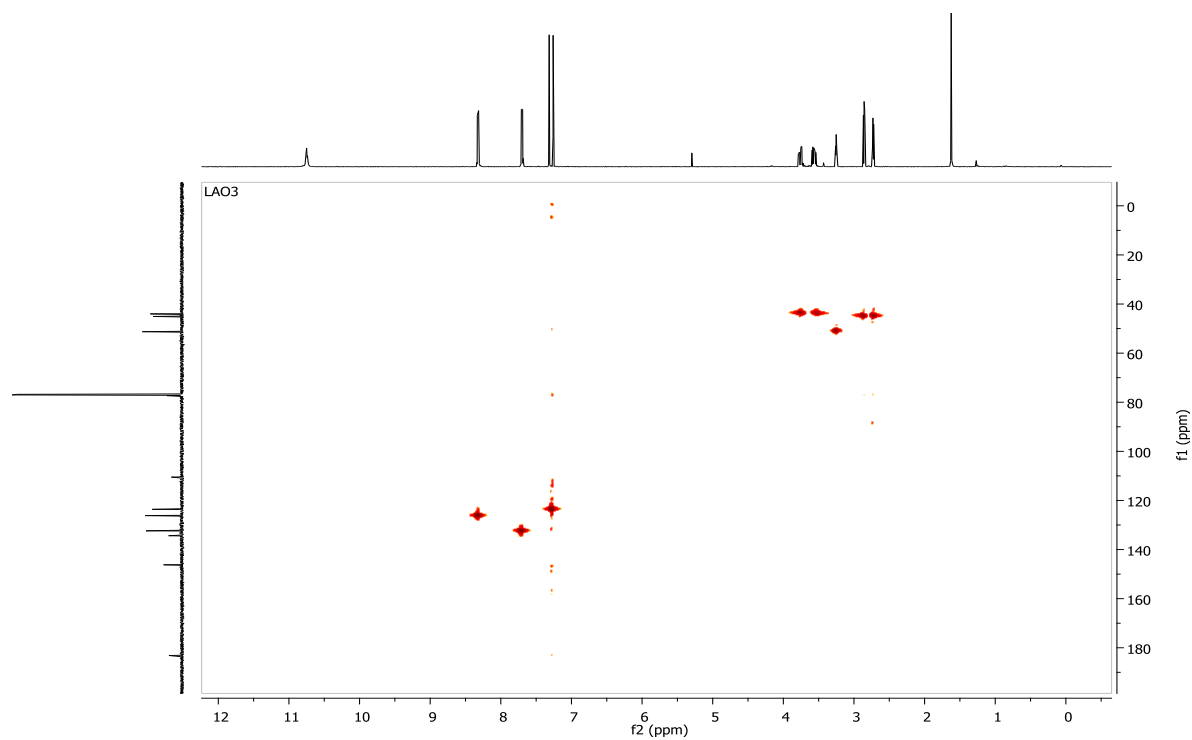
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 44 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **6**.



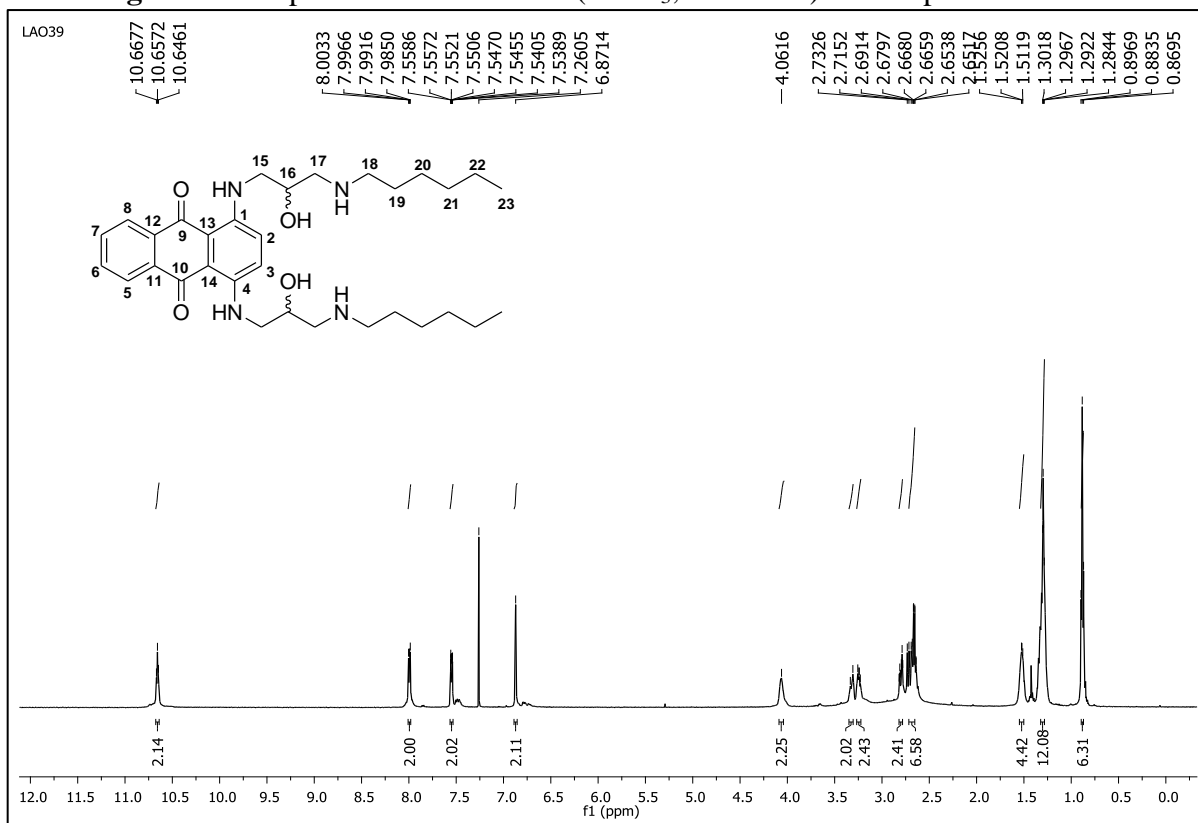
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 45 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **6**.



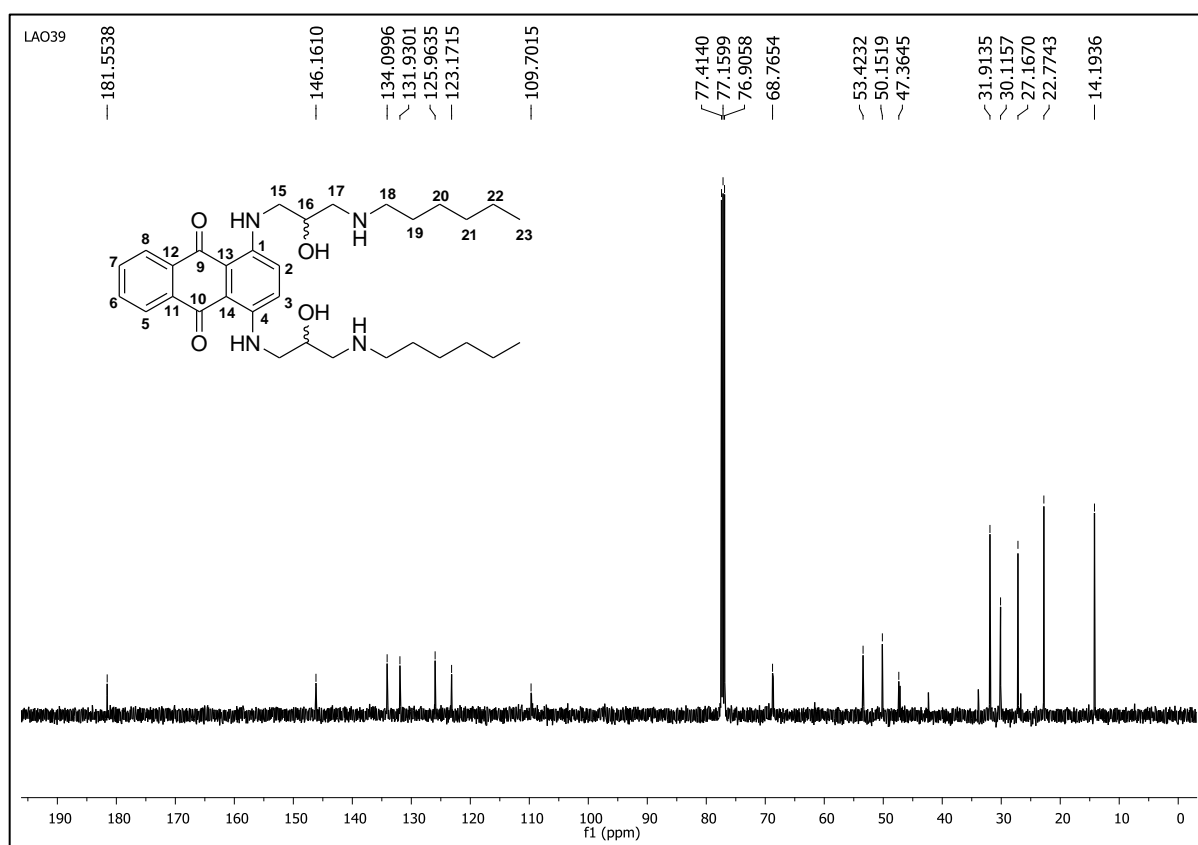
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **7a.**



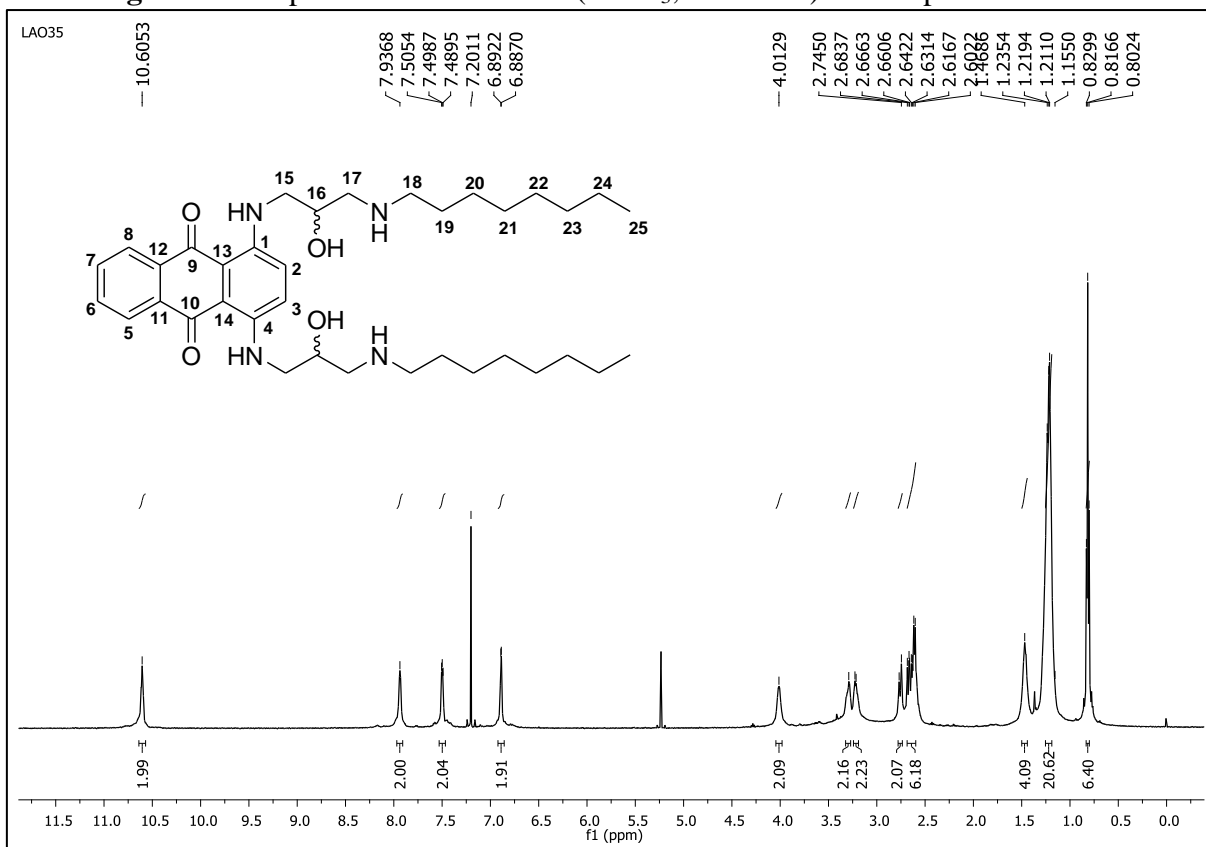
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **7a.**



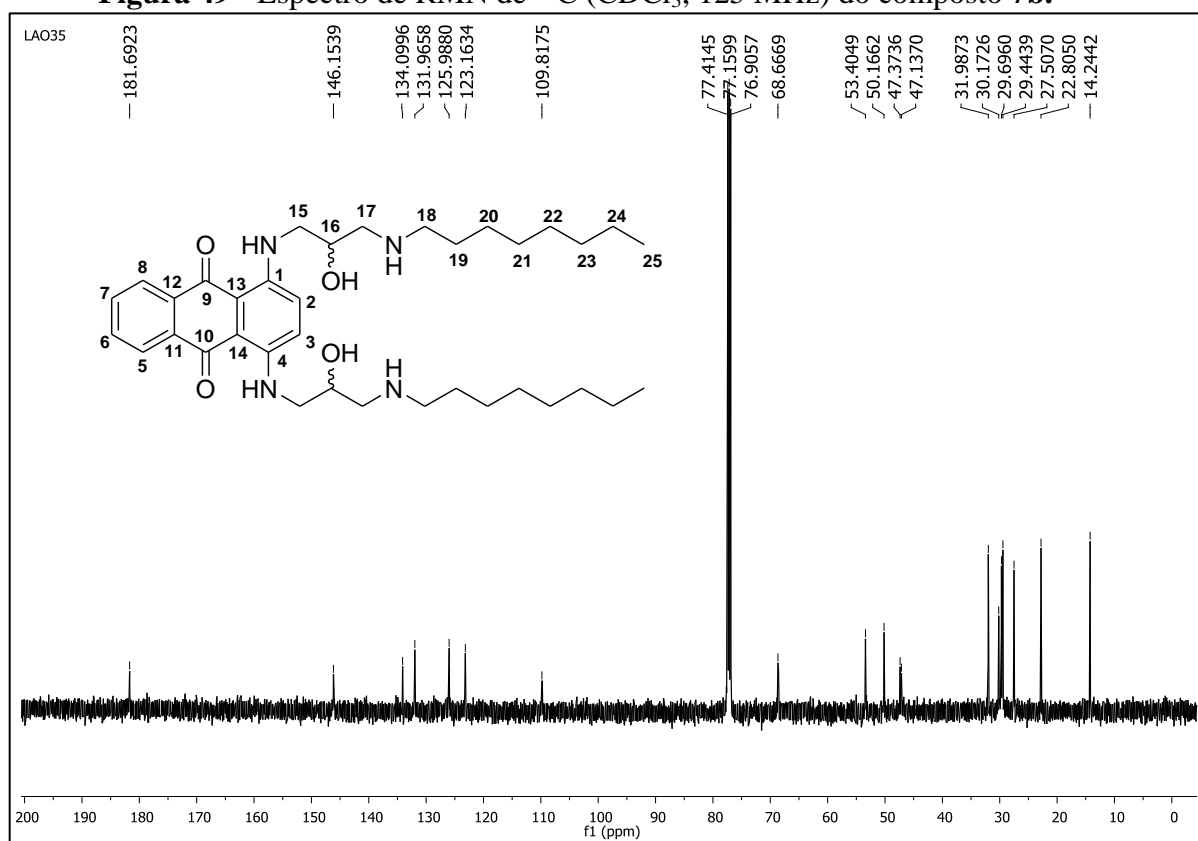
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **7b.**



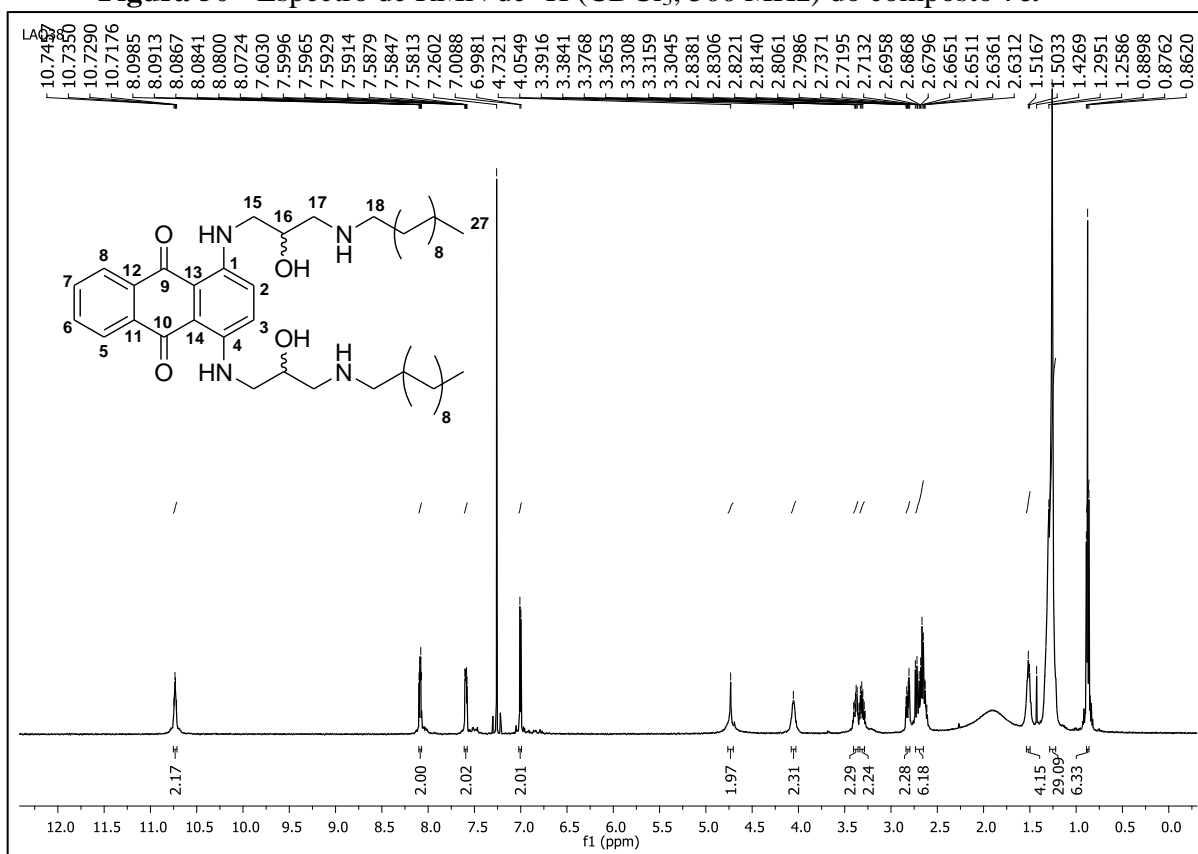
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **7b.**



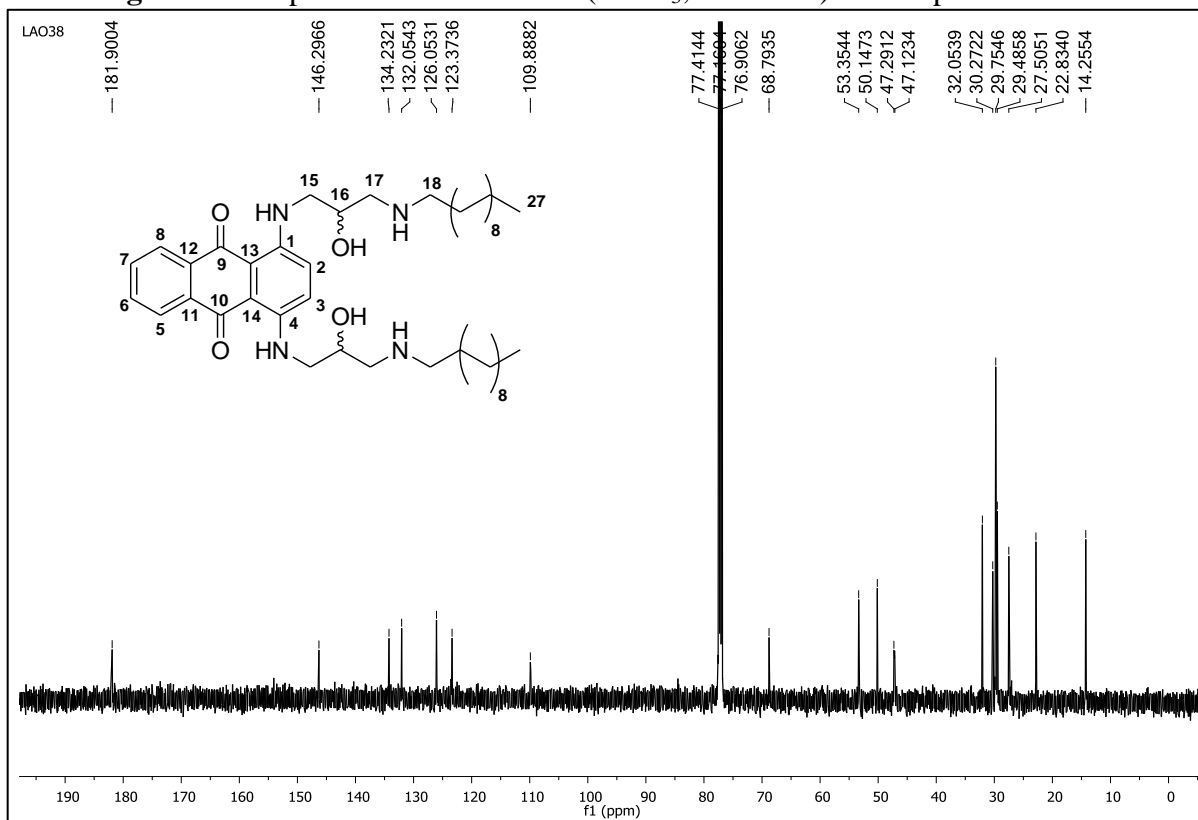
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 50 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **7c**.



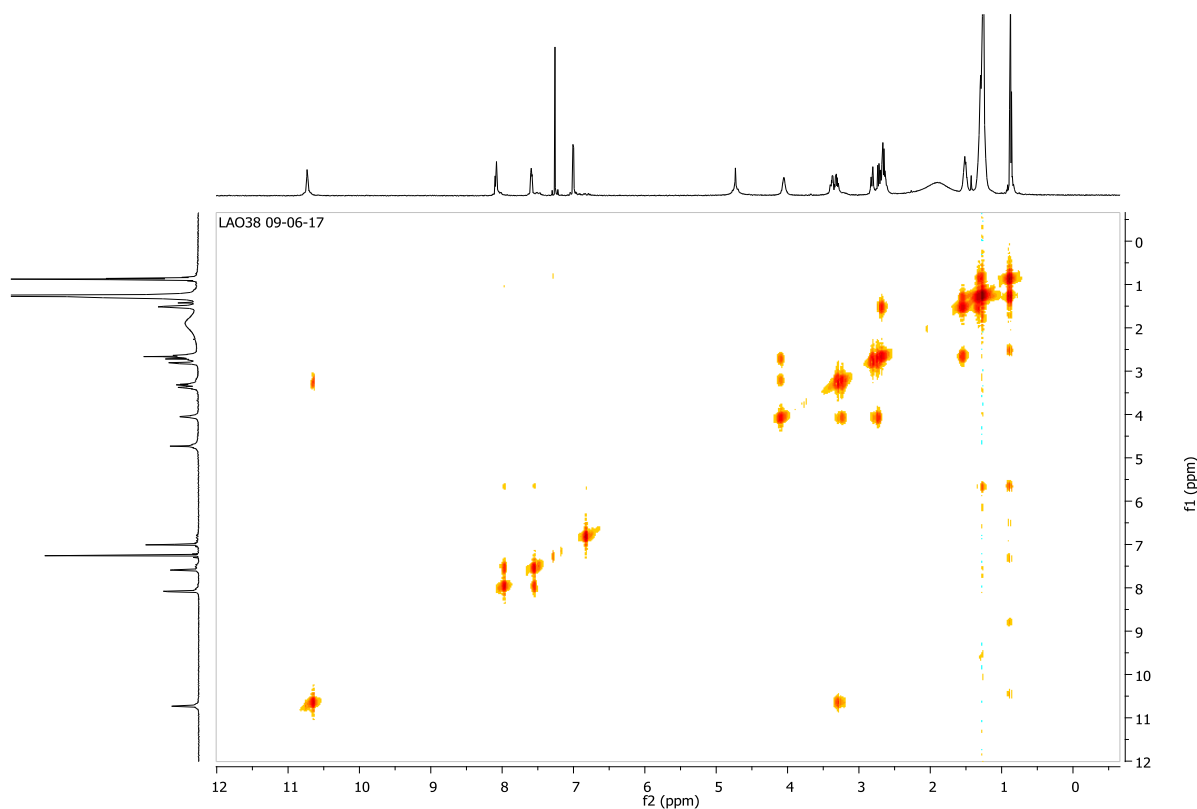
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **7c**.



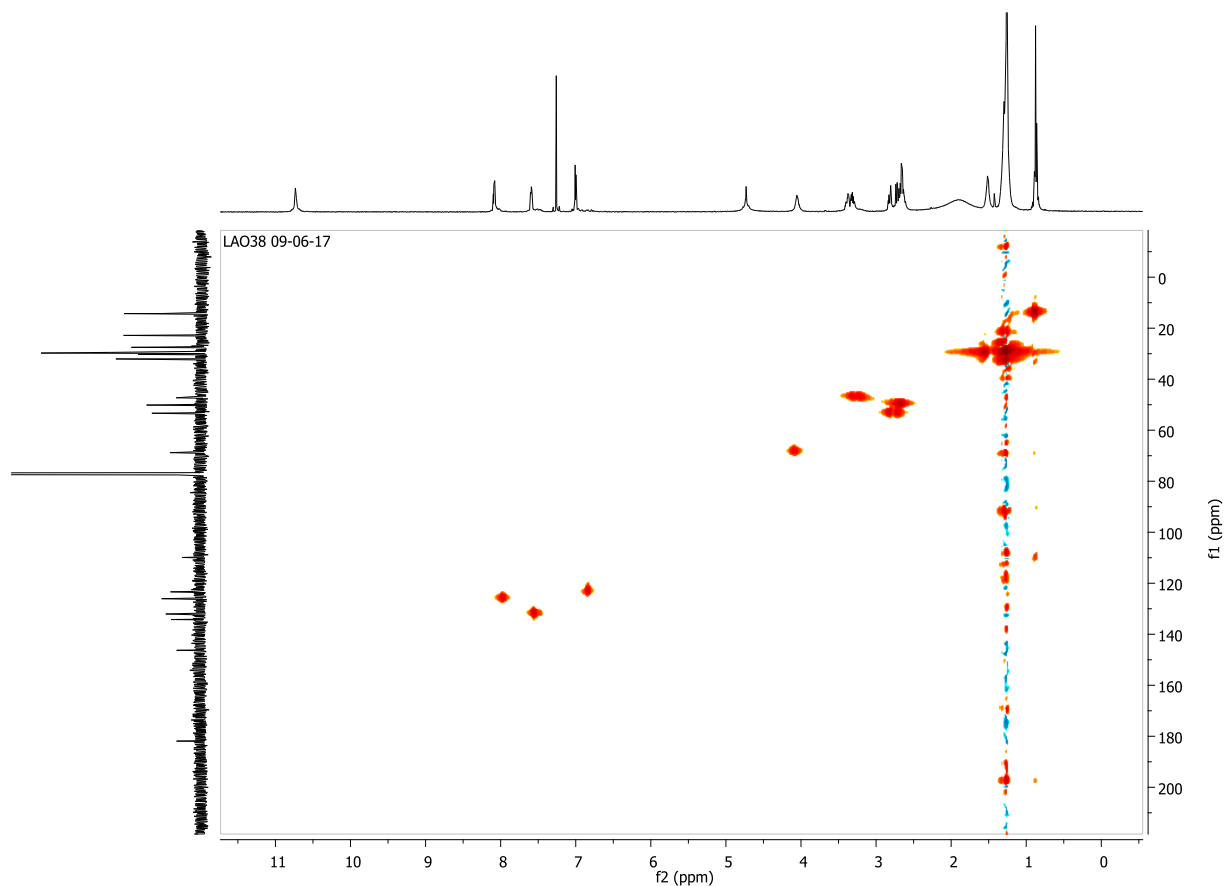
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 52 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **7c**.



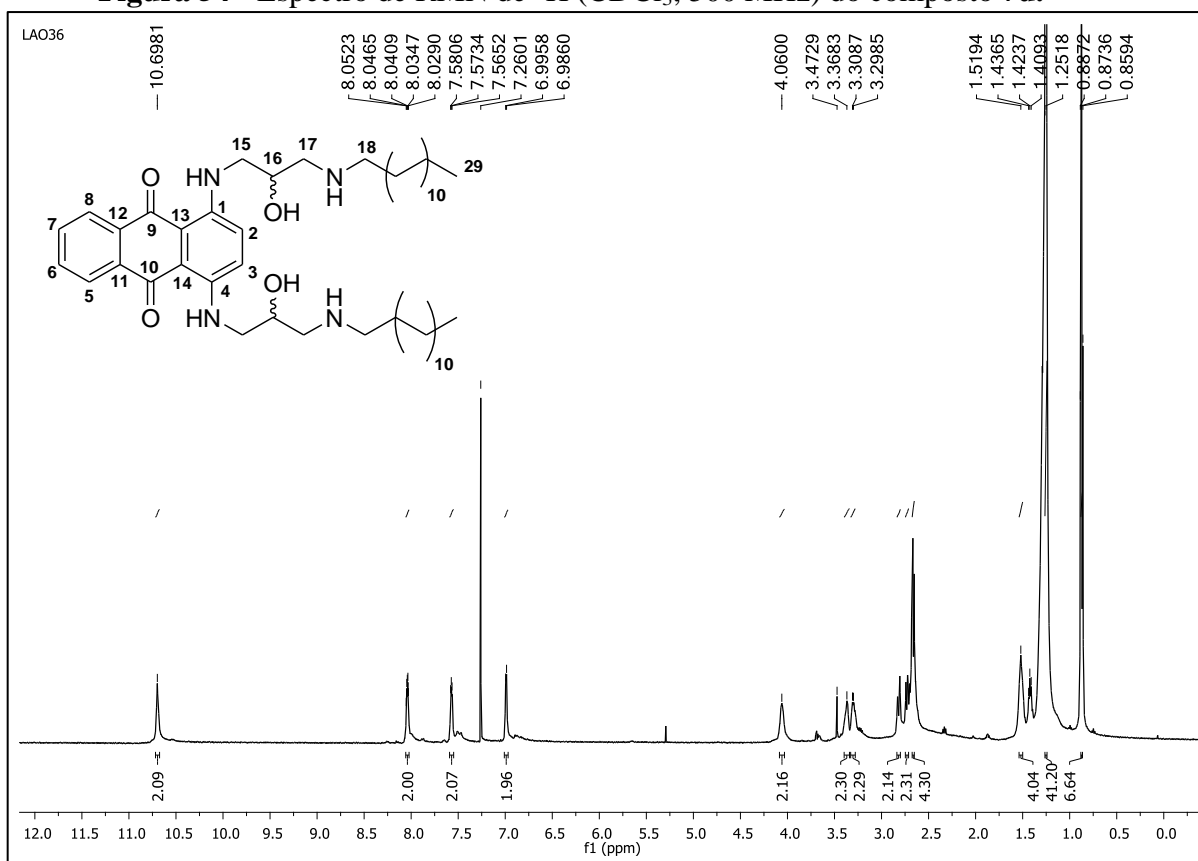
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 53- Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **7c**.



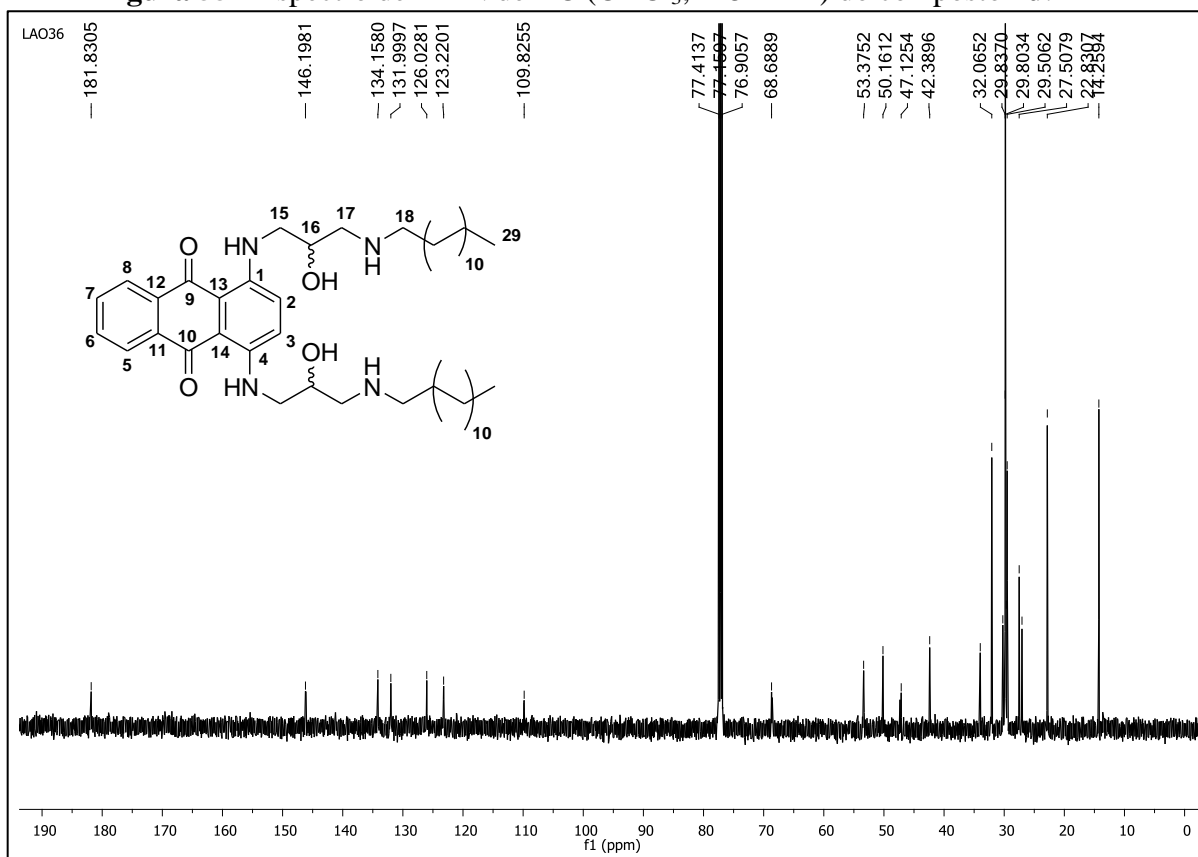
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 54 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **7d**.



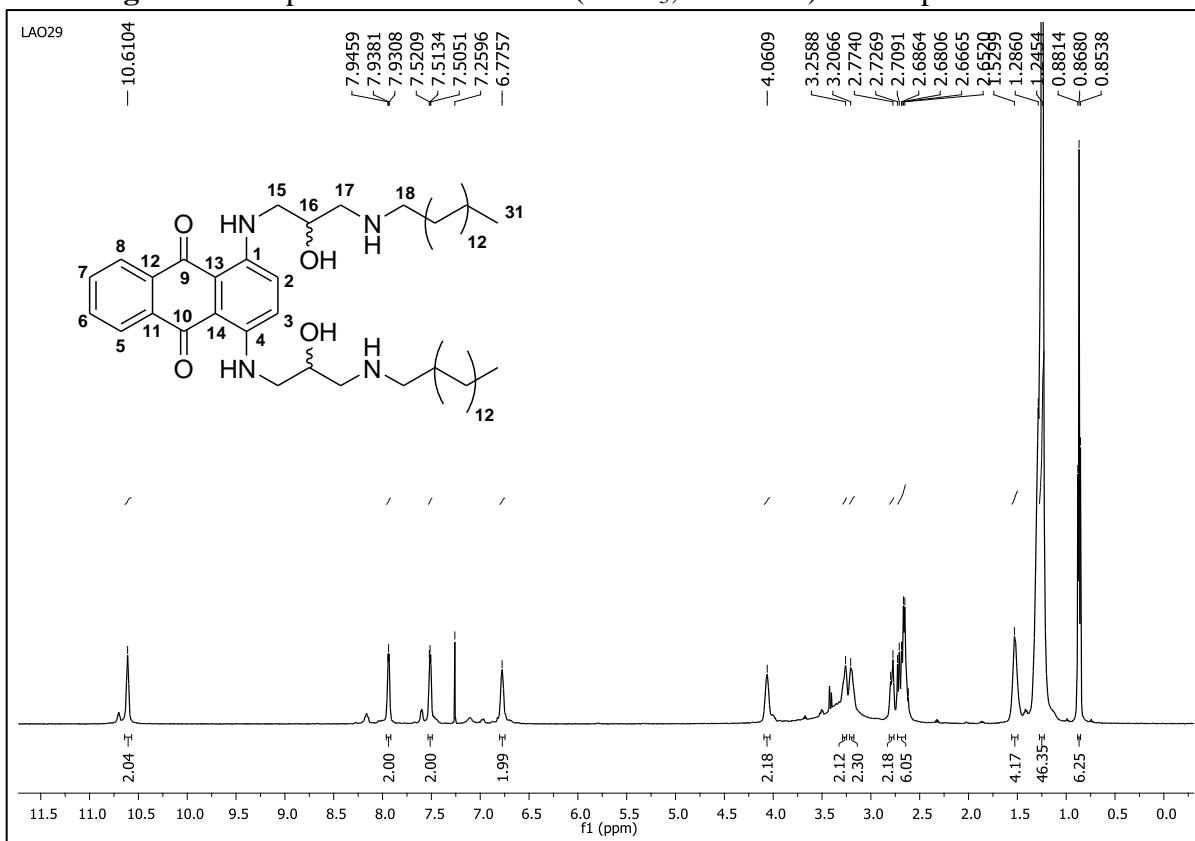
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **7d**.



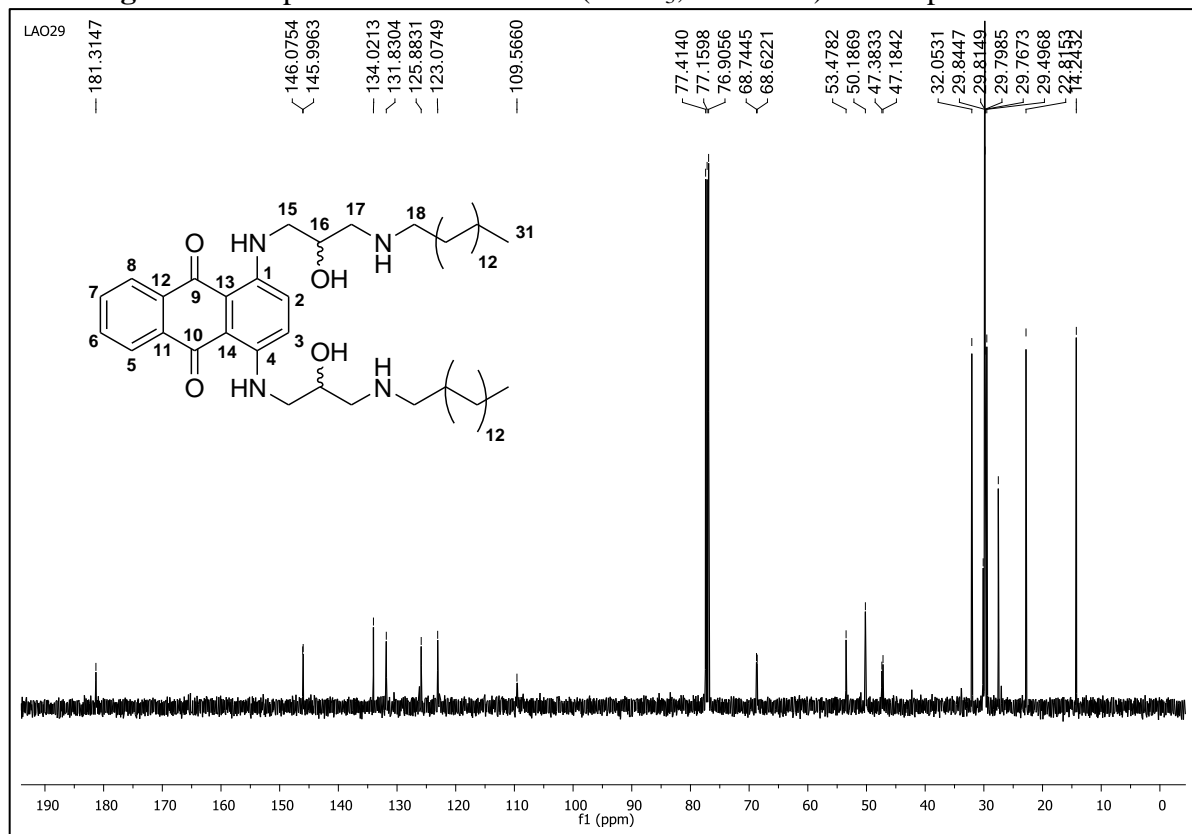
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **7e**.



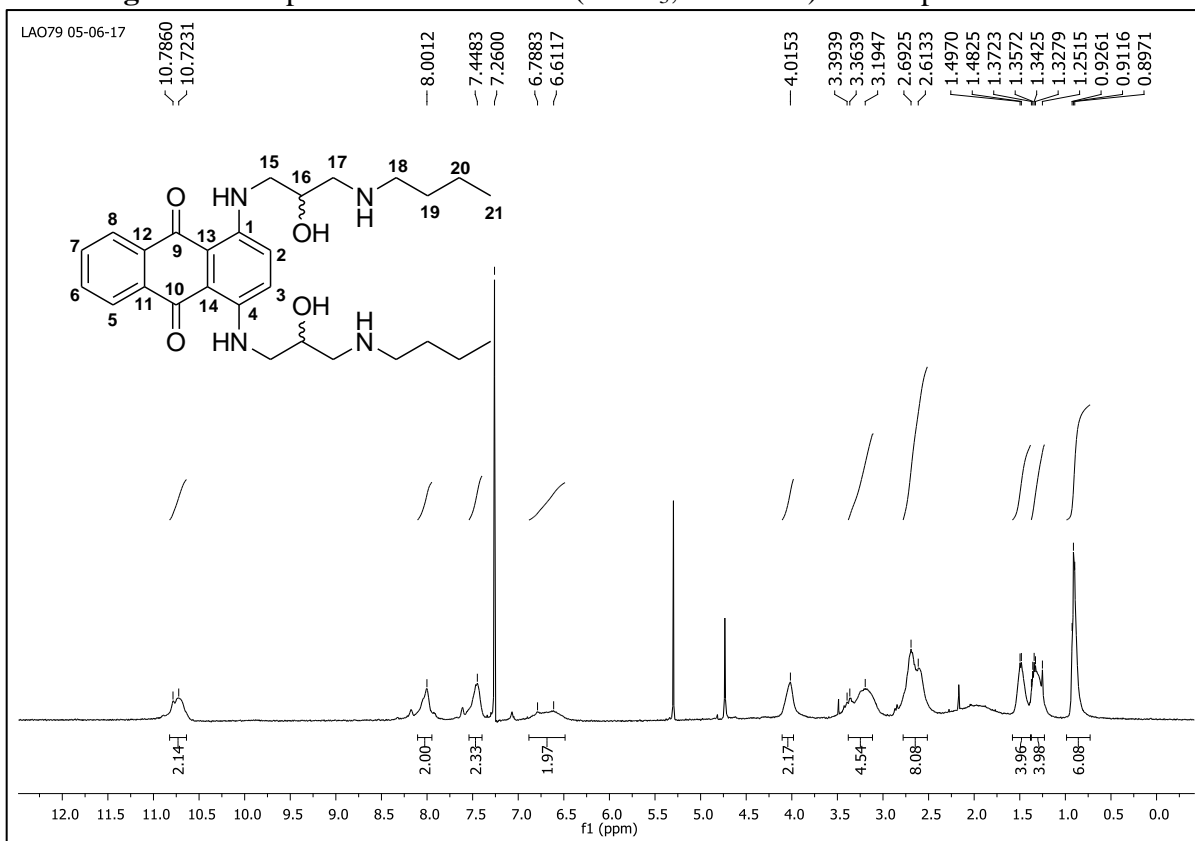
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **7e**.



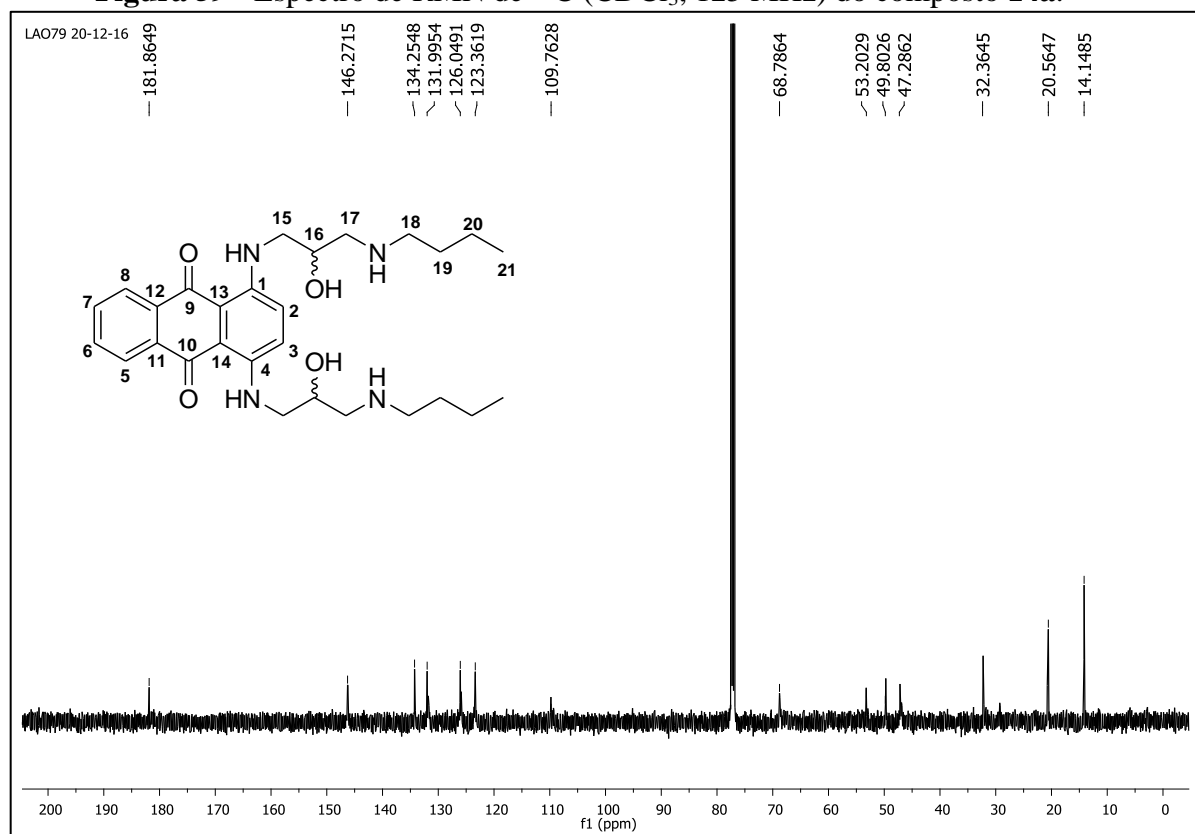
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 58 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **14a**.



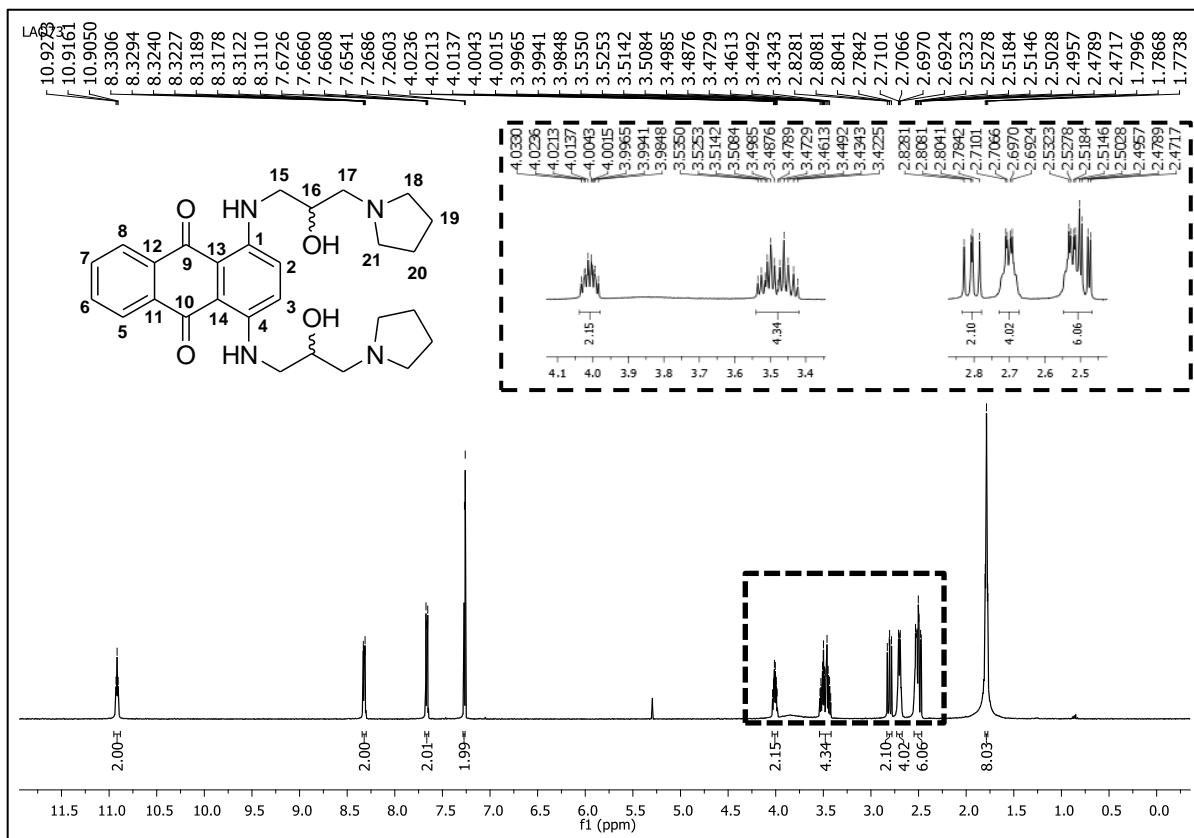
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **14a**.



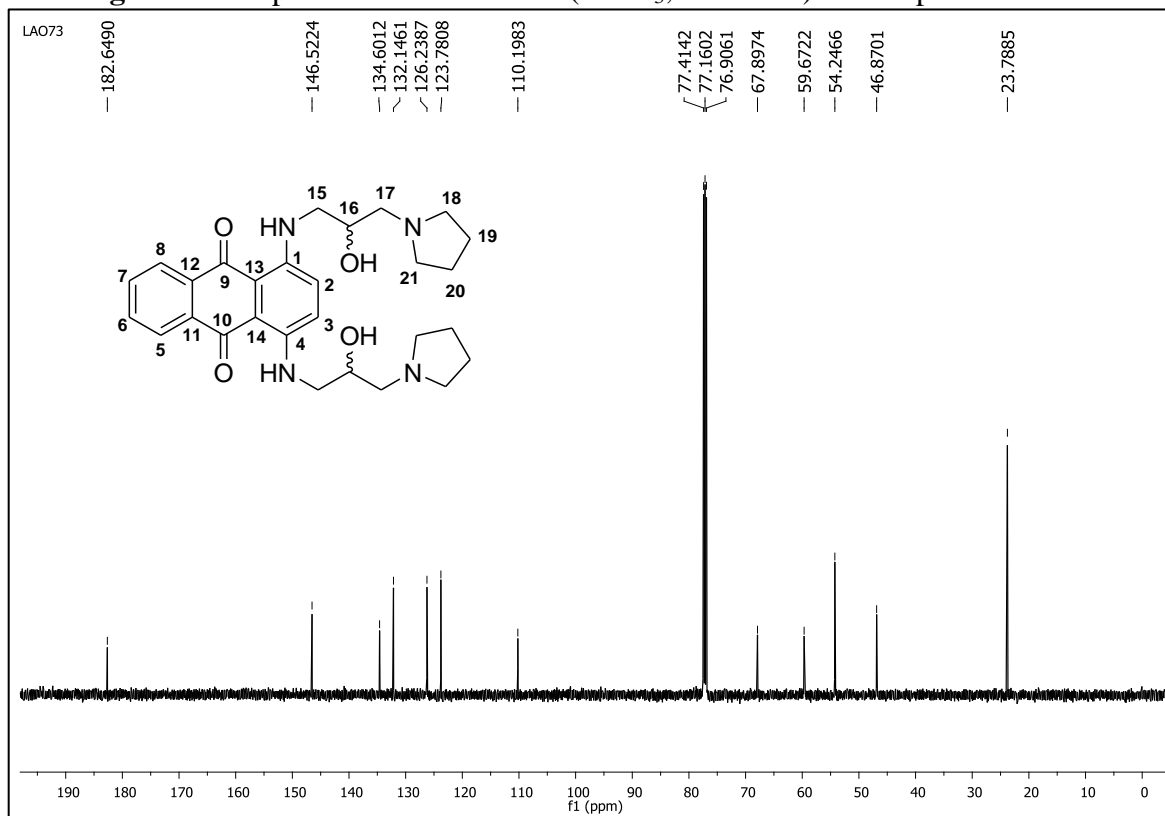
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **14b**.



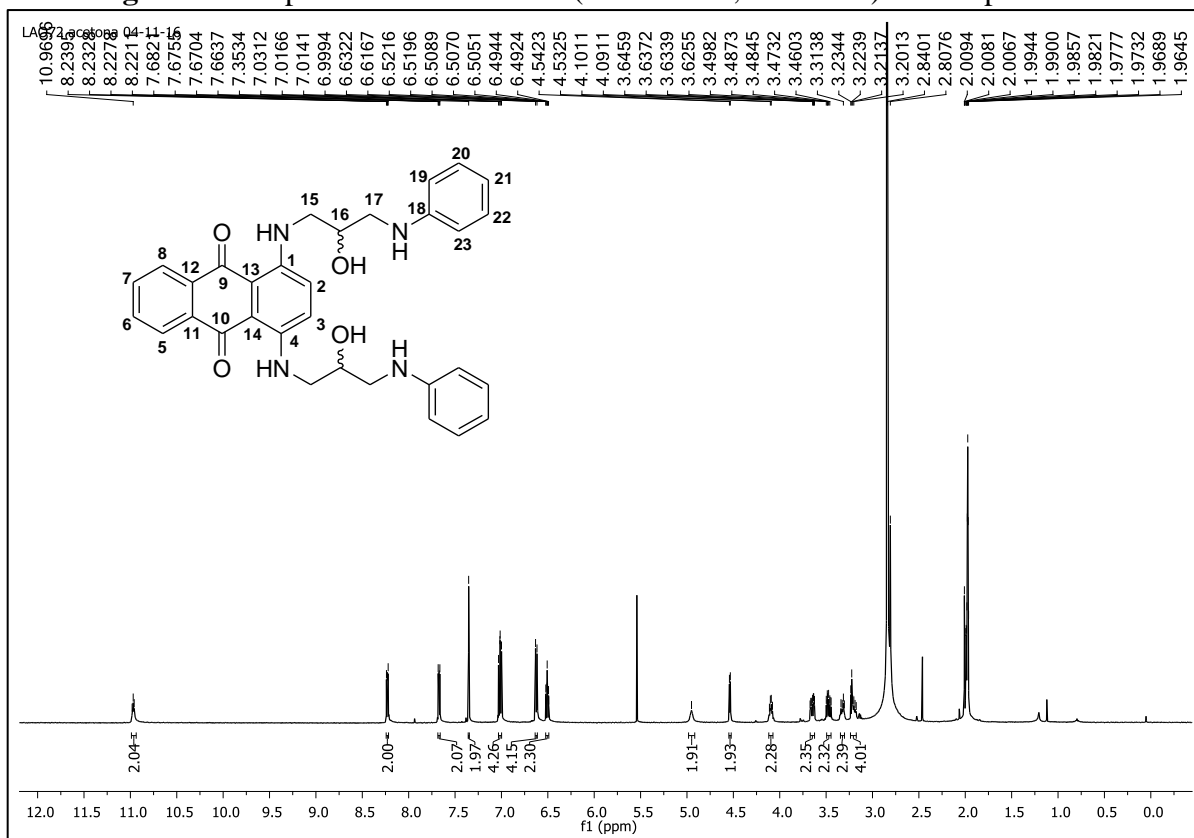
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **14b**.



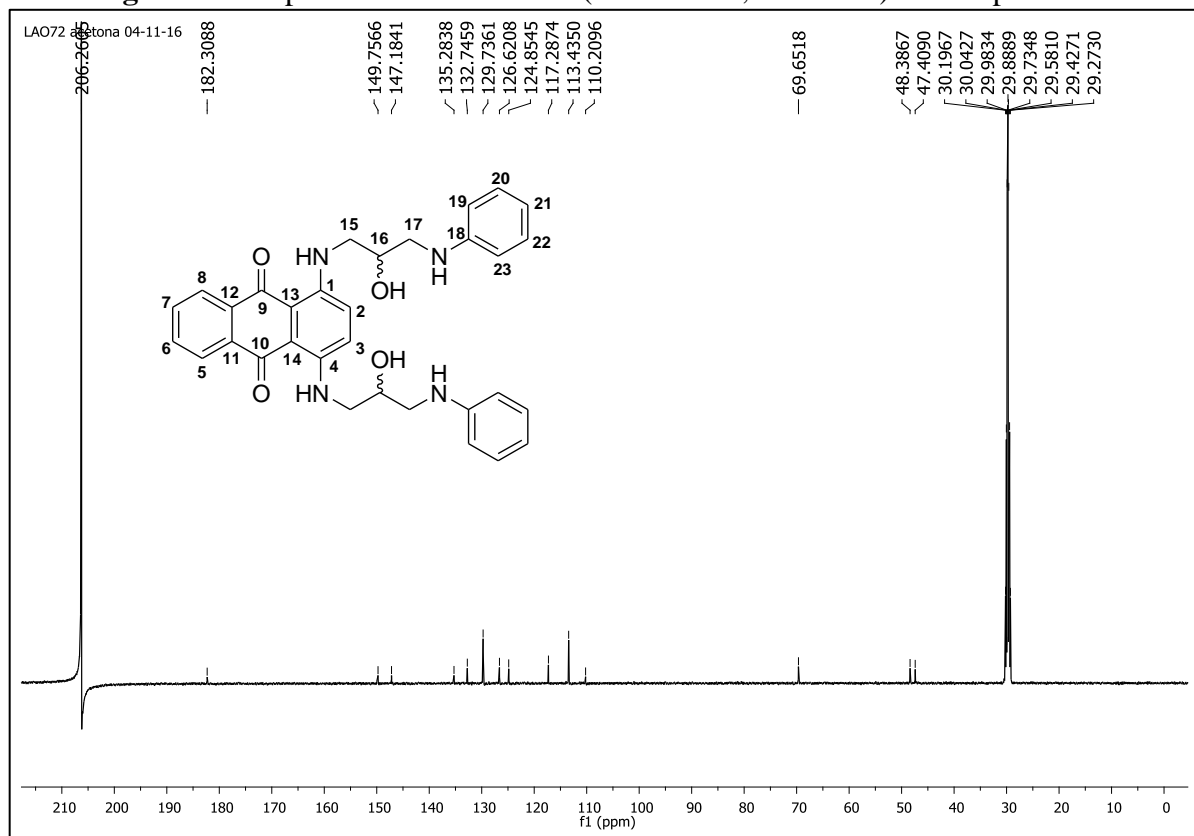
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 62 - Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **14c**.



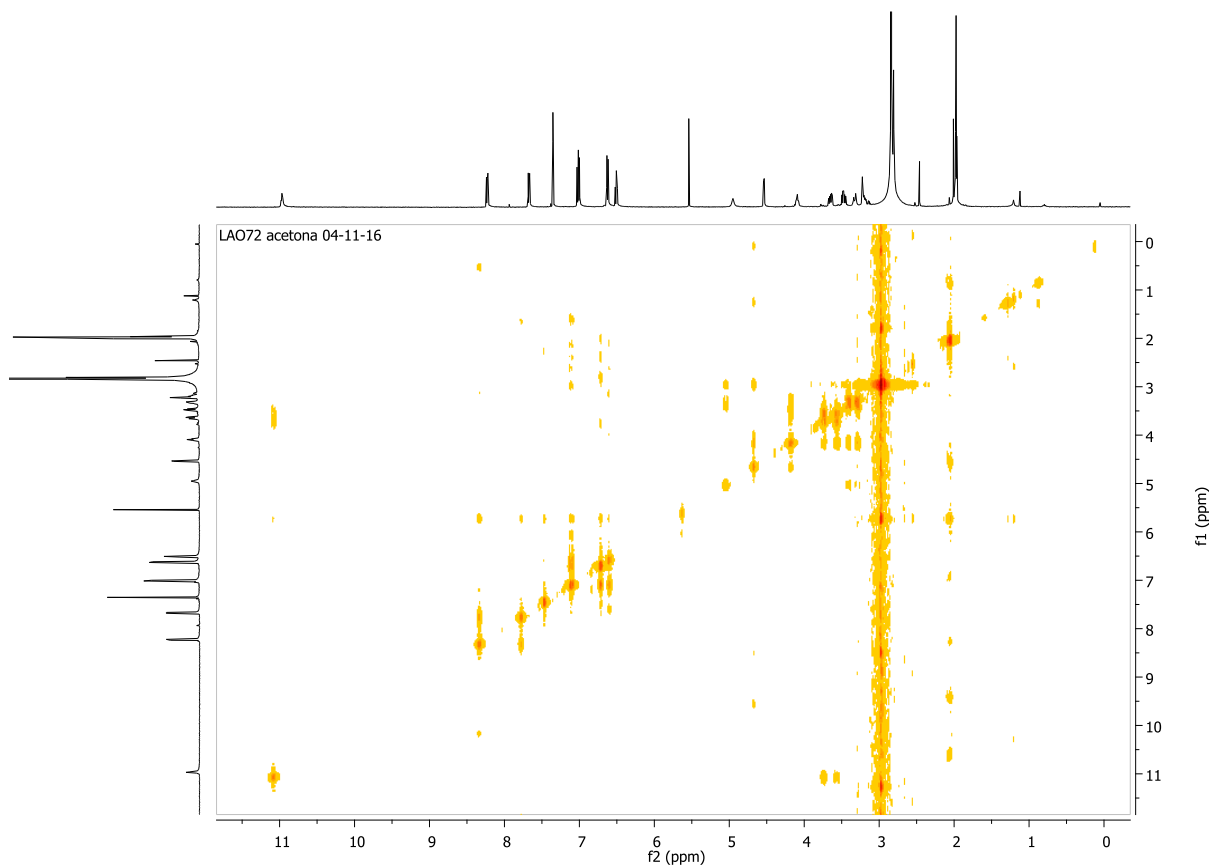
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 63 - Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- d_6 , 125 MHz) do composto **14c**.



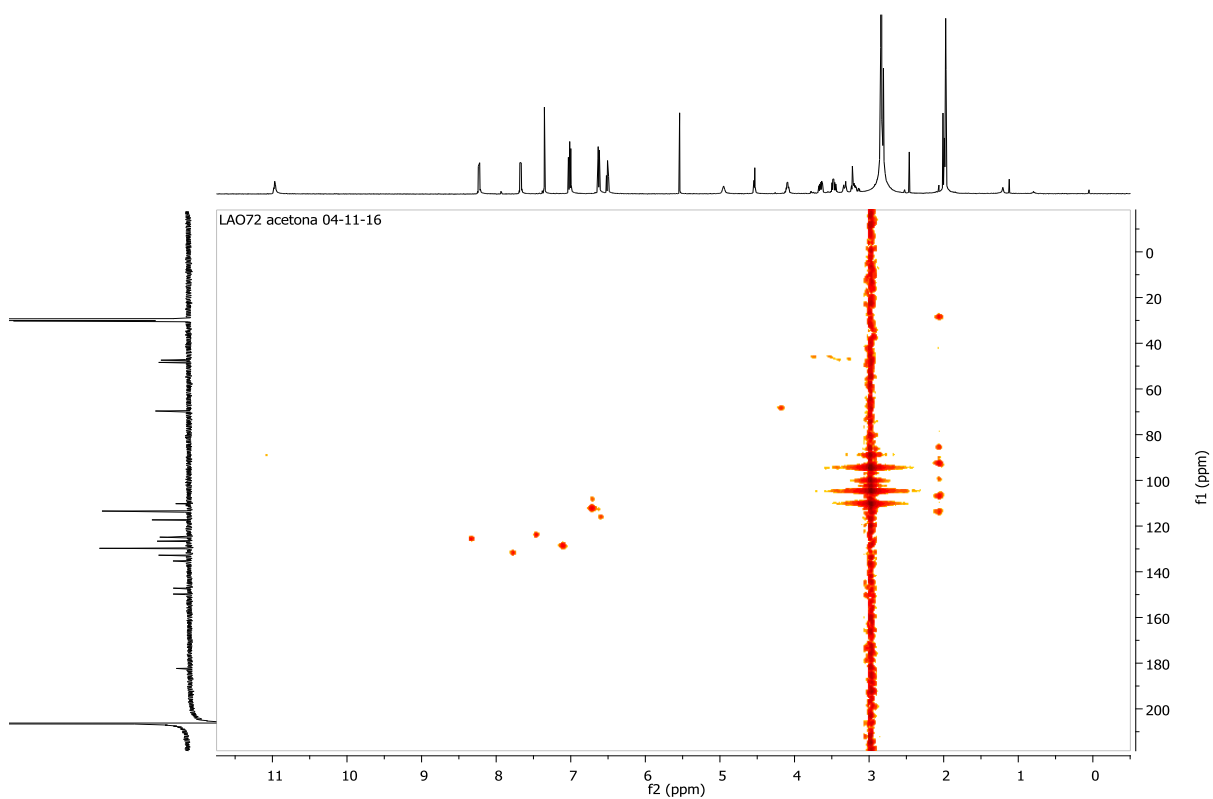
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 64 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **14c**.



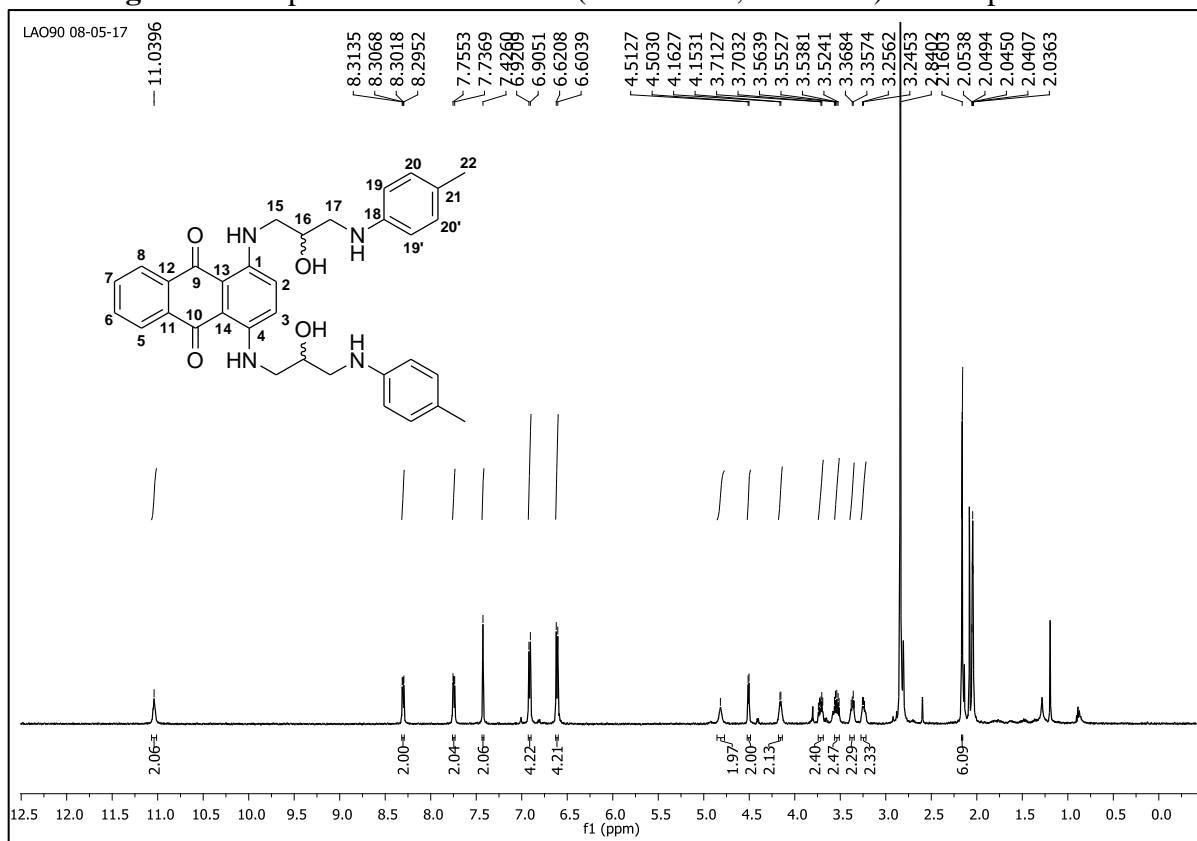
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 65 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **14c**.



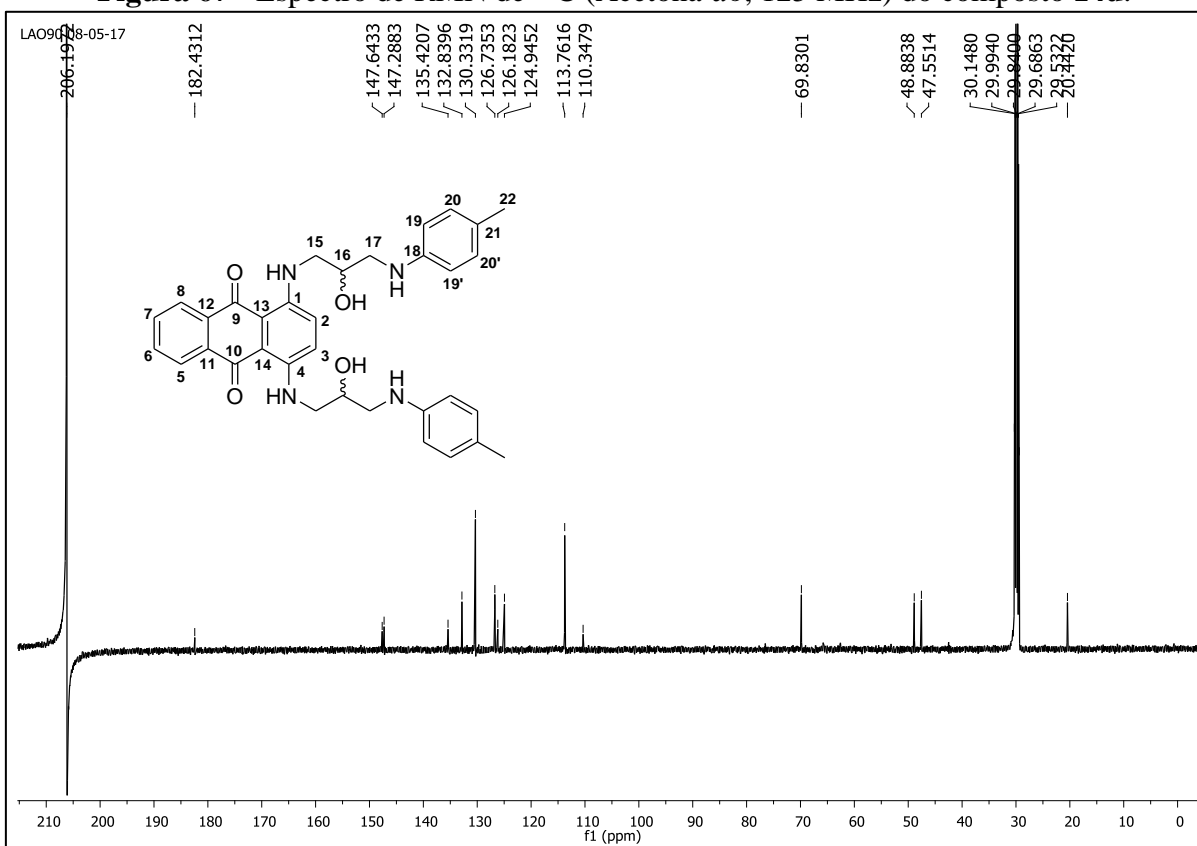
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 66 - Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **14d**.



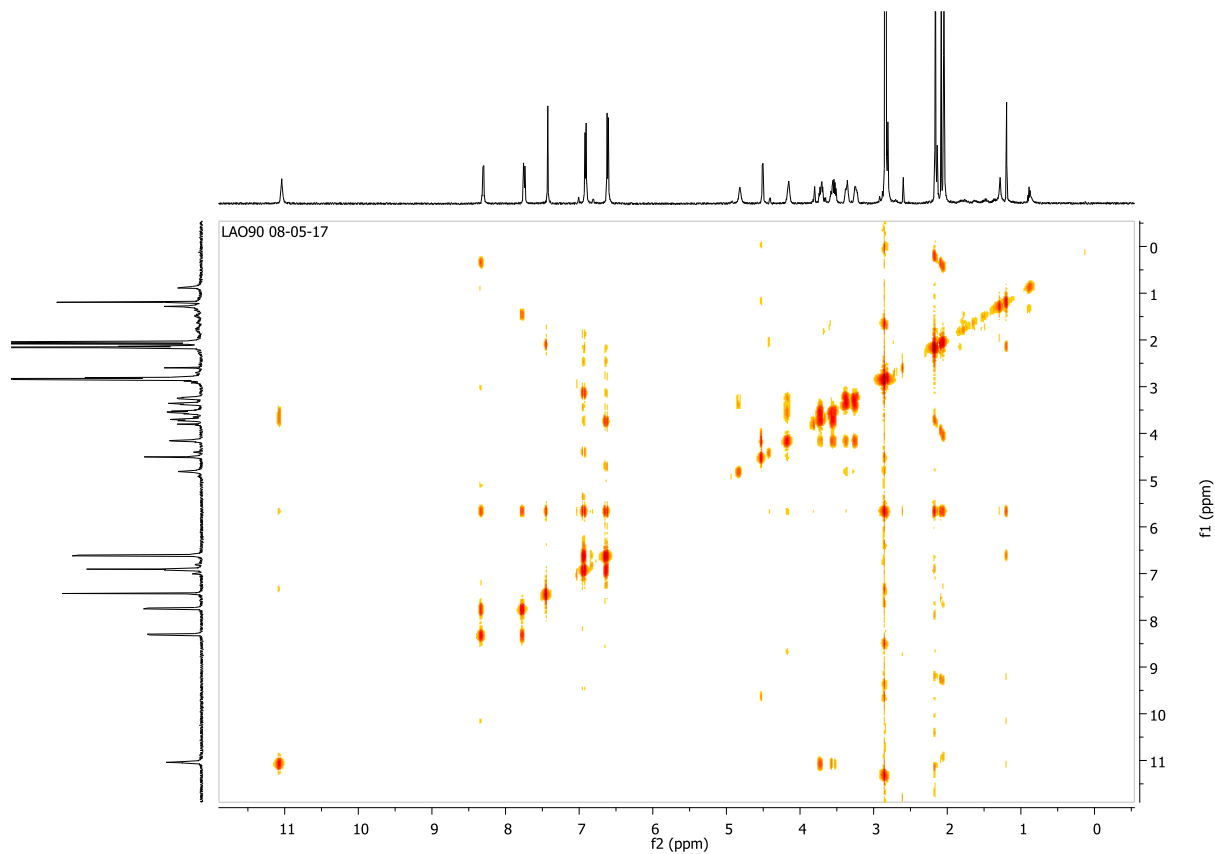
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 67 - Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- d_6 , 125 MHz) do composto **14d**.



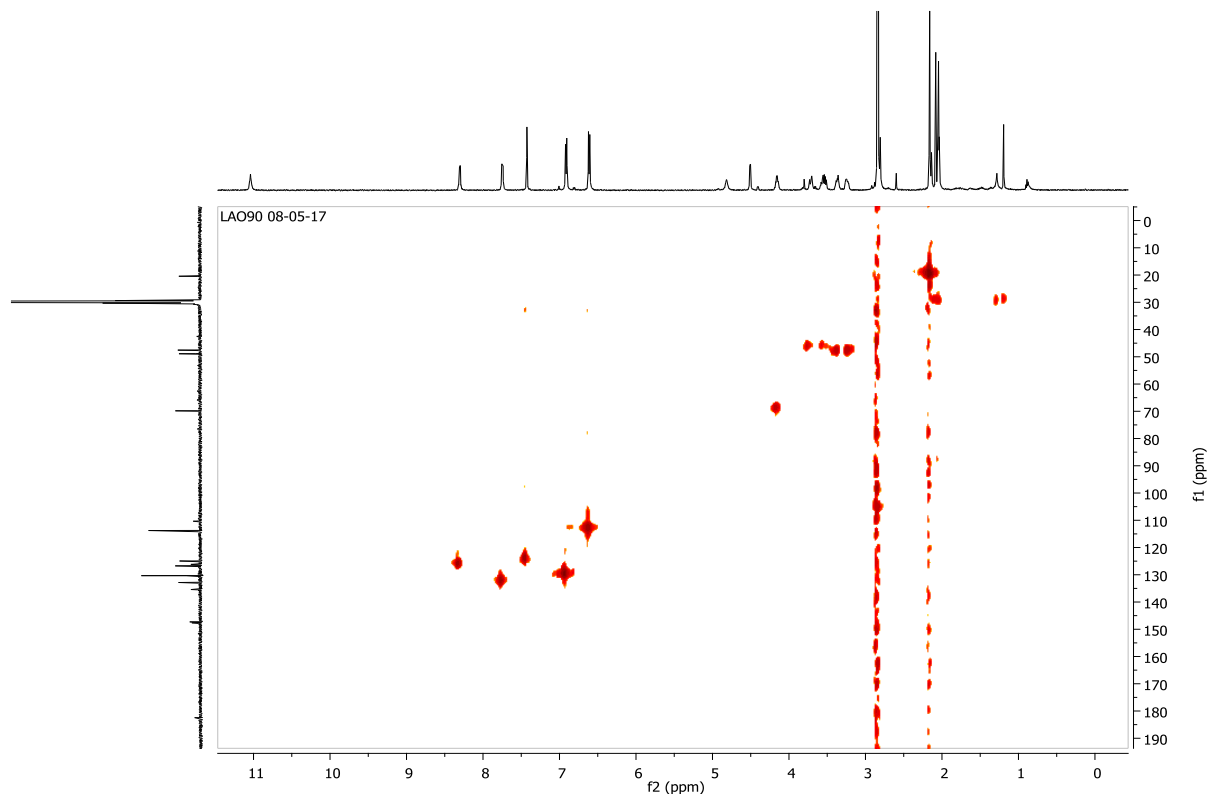
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 68 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **14d**.



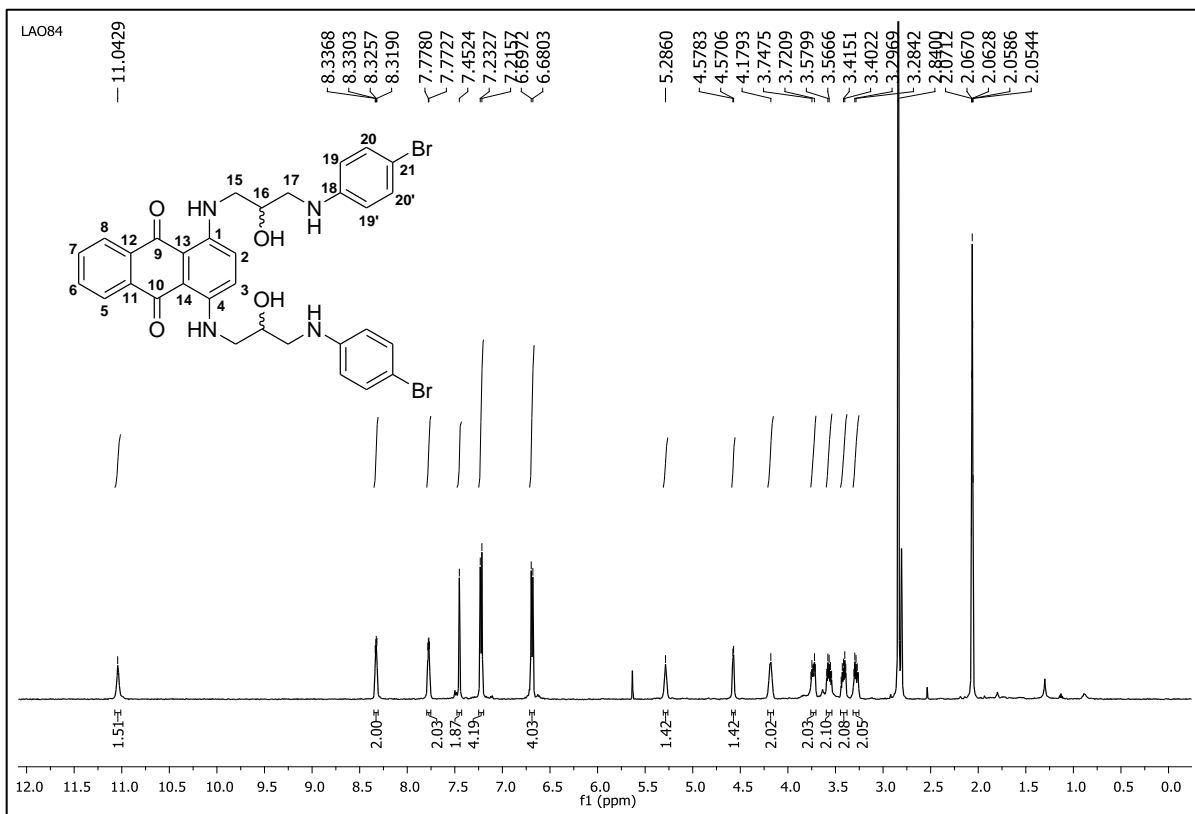
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 69 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **14d**.



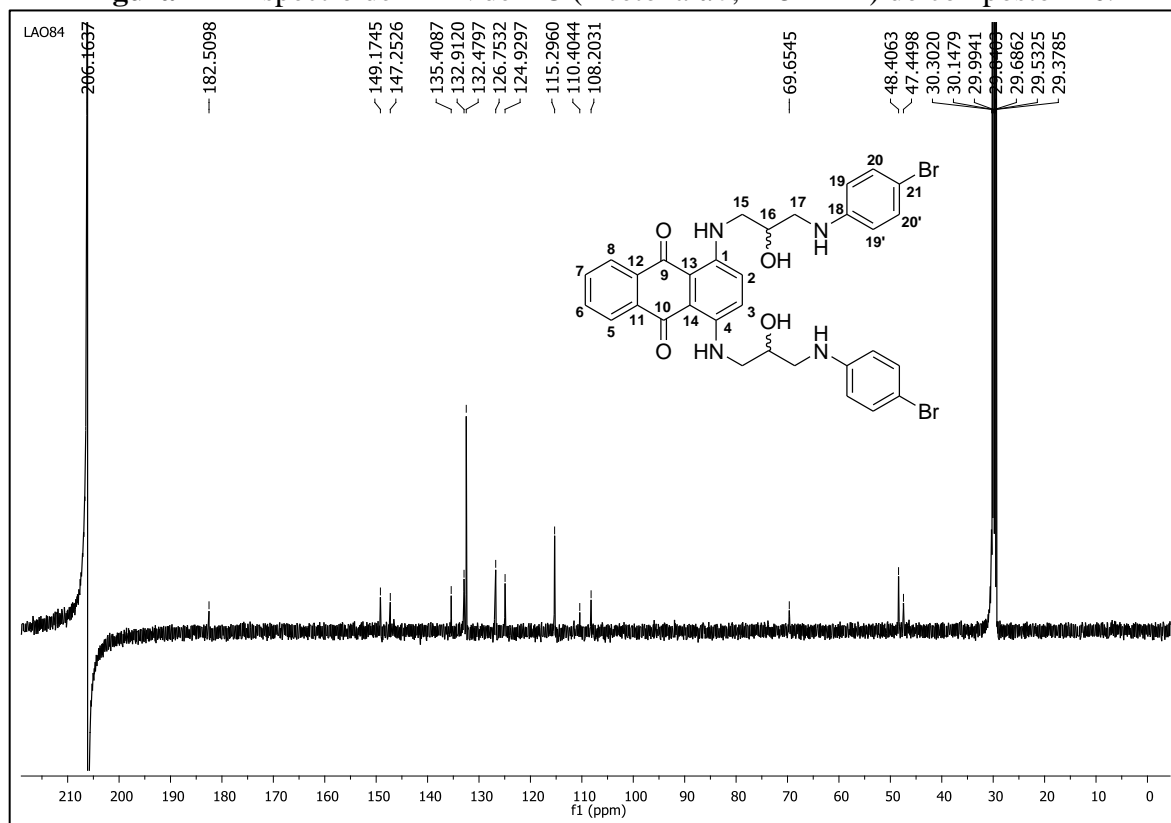
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 70 - Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **14e**.



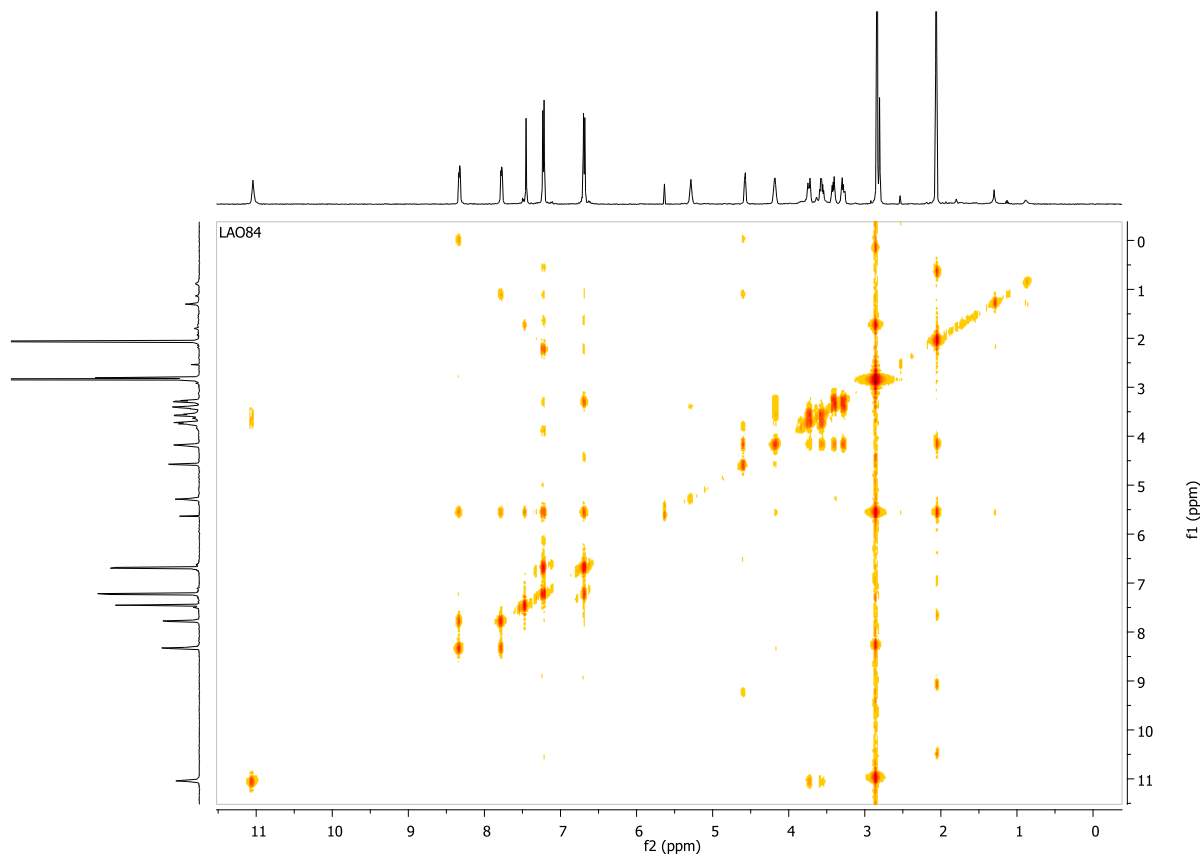
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 71 - Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- d_6 , 125 MHz) do composto **14e**.



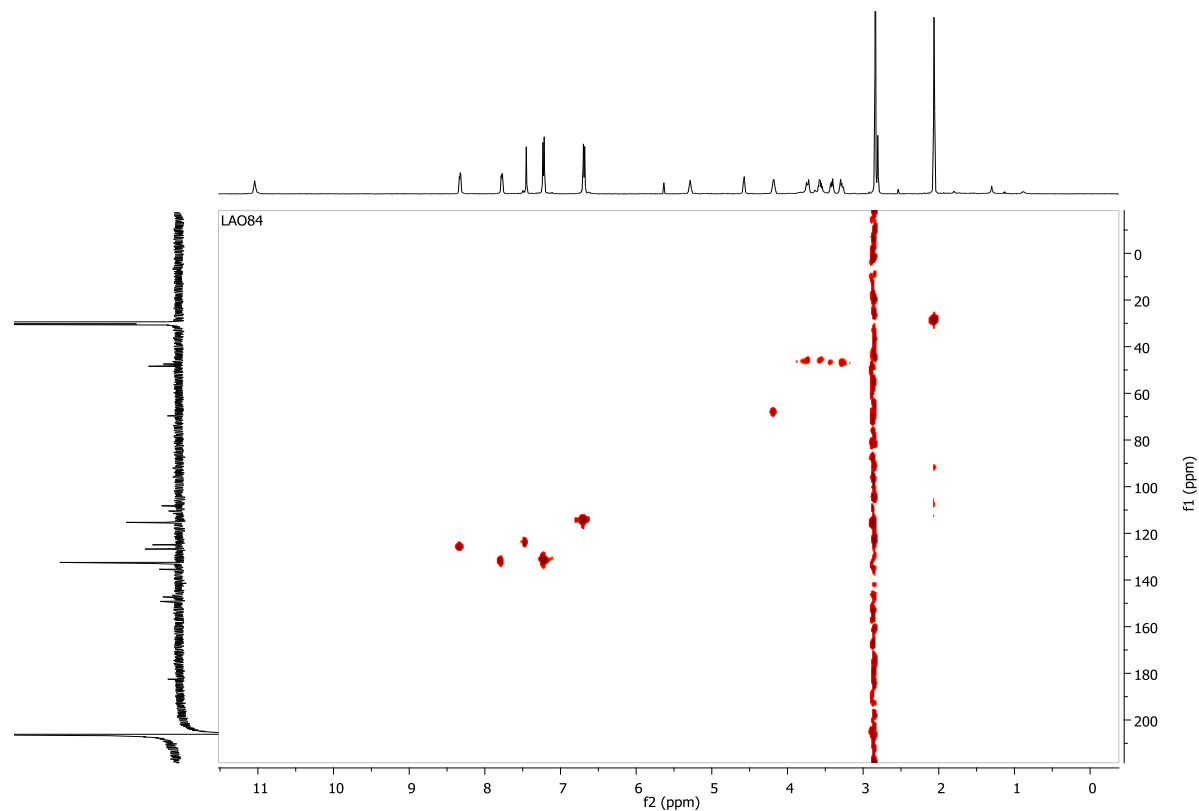
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 72 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **14e**.



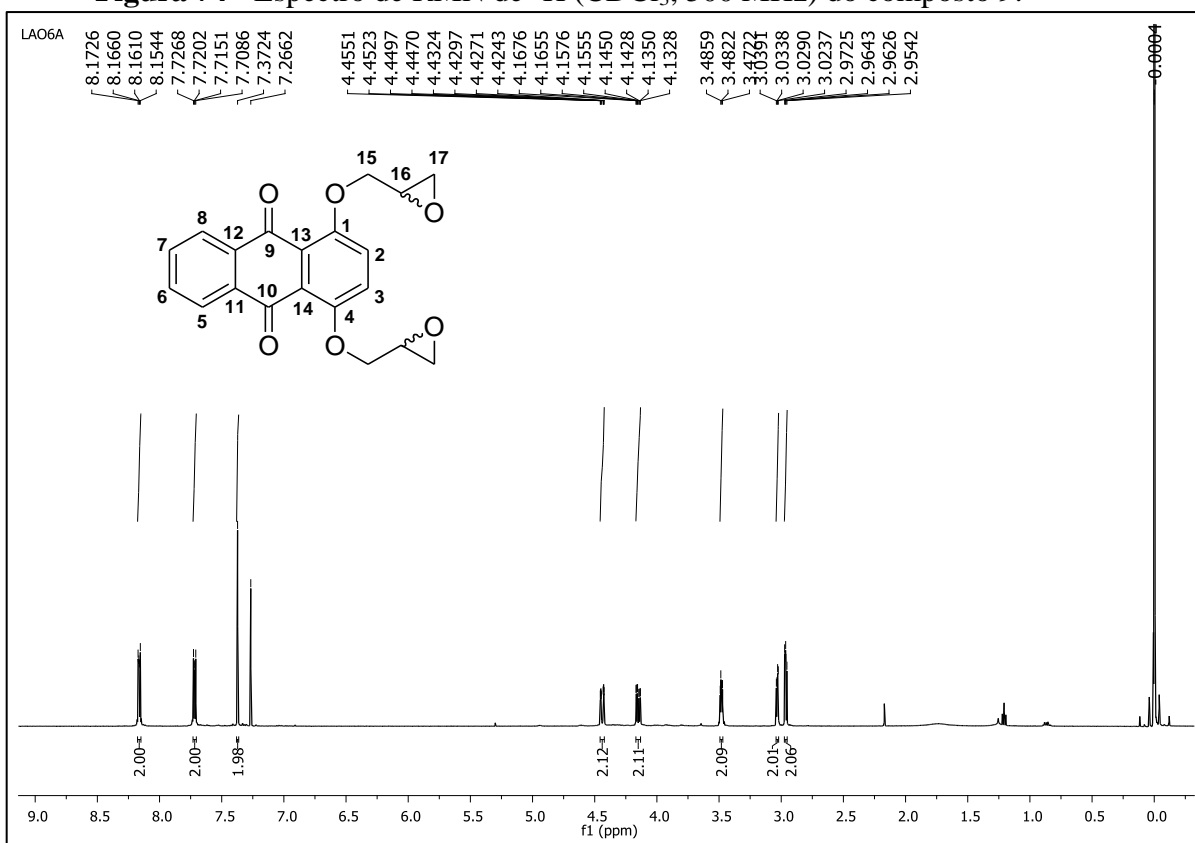
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 73 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **14e**.



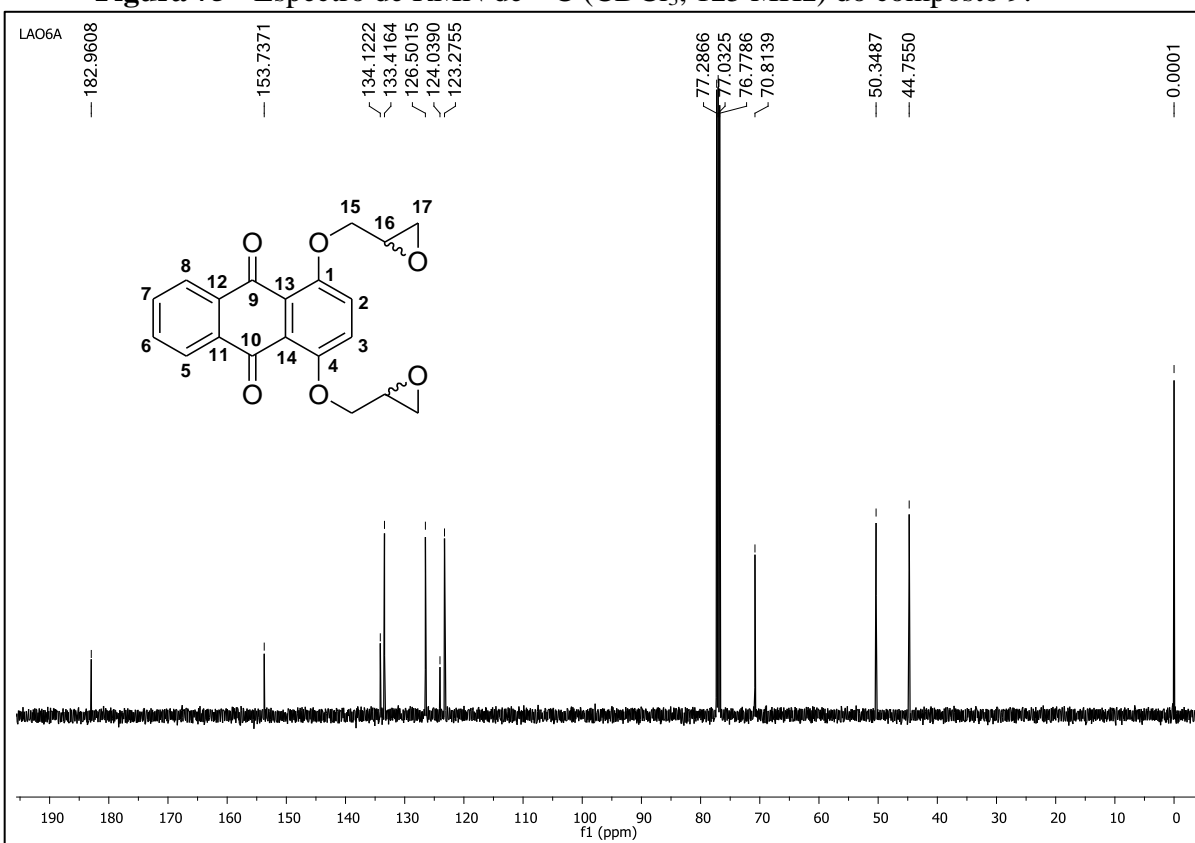
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 74 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **9**.



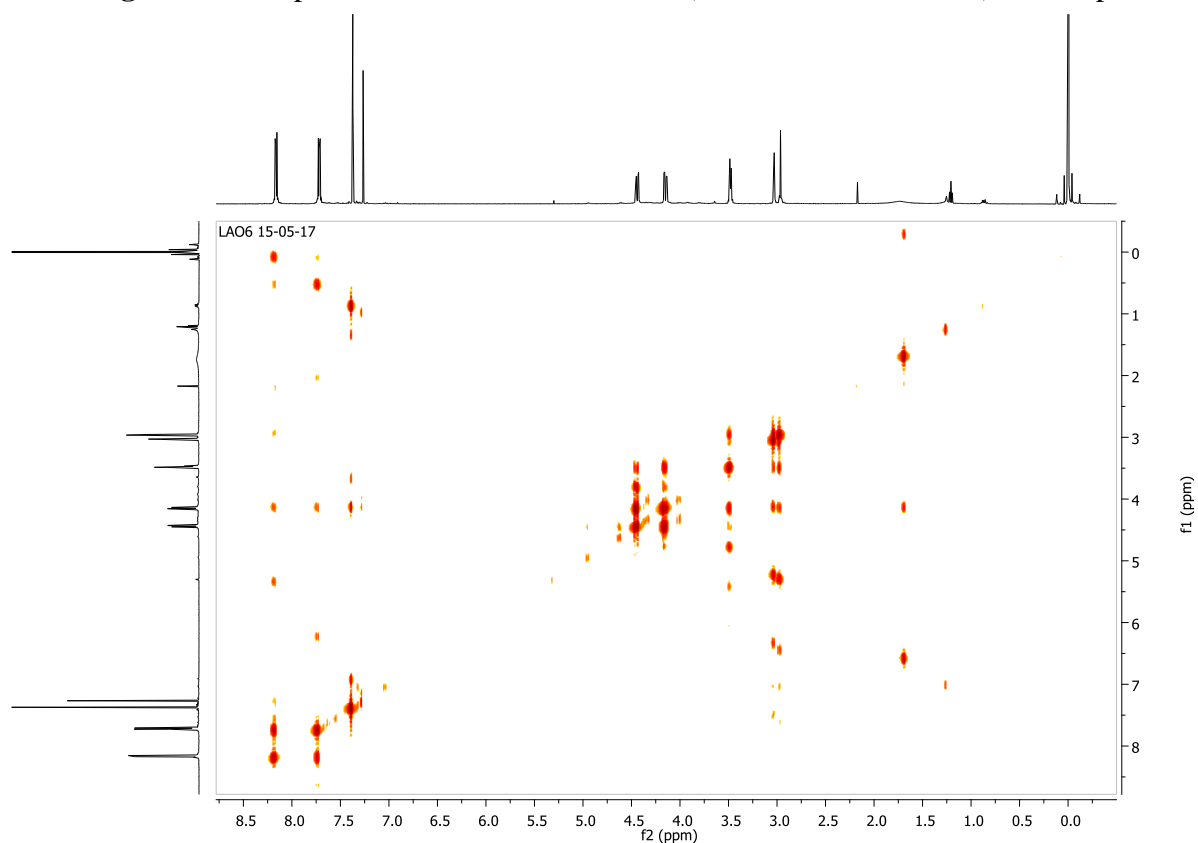
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 75 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **9**.



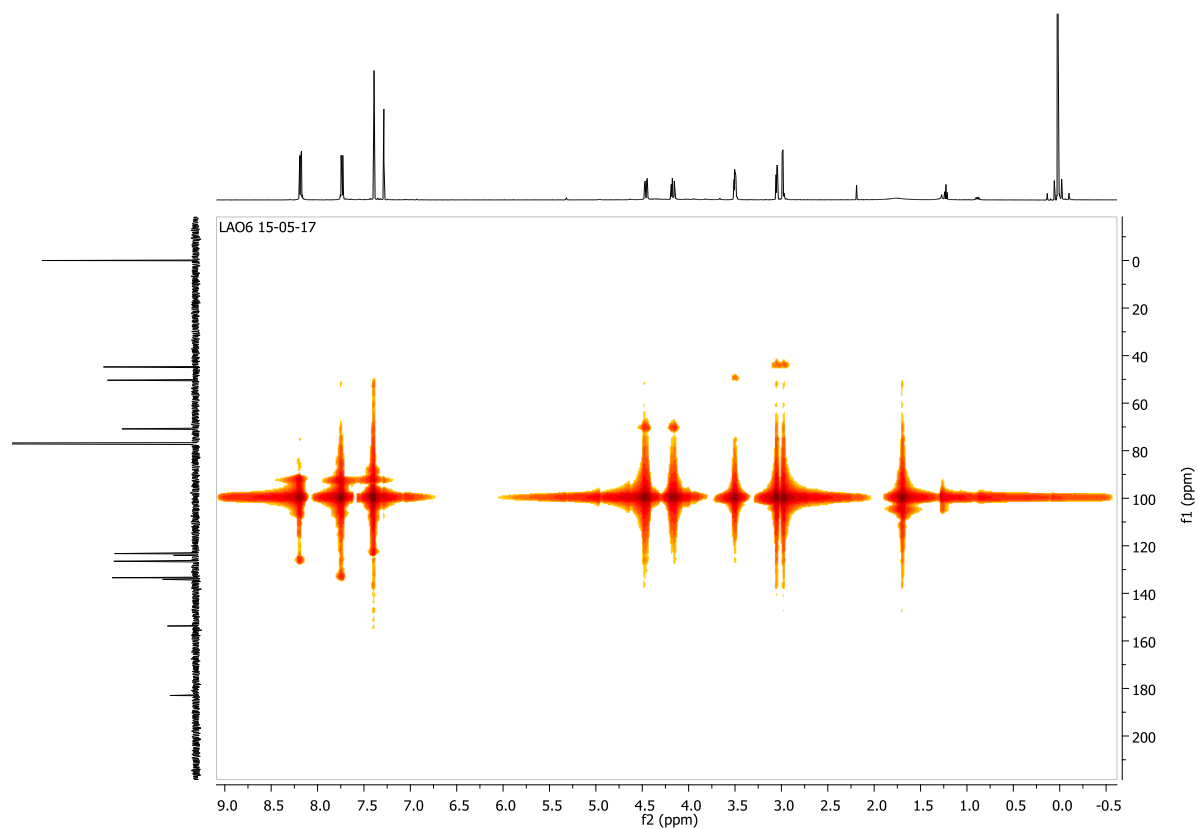
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 76 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **9**.



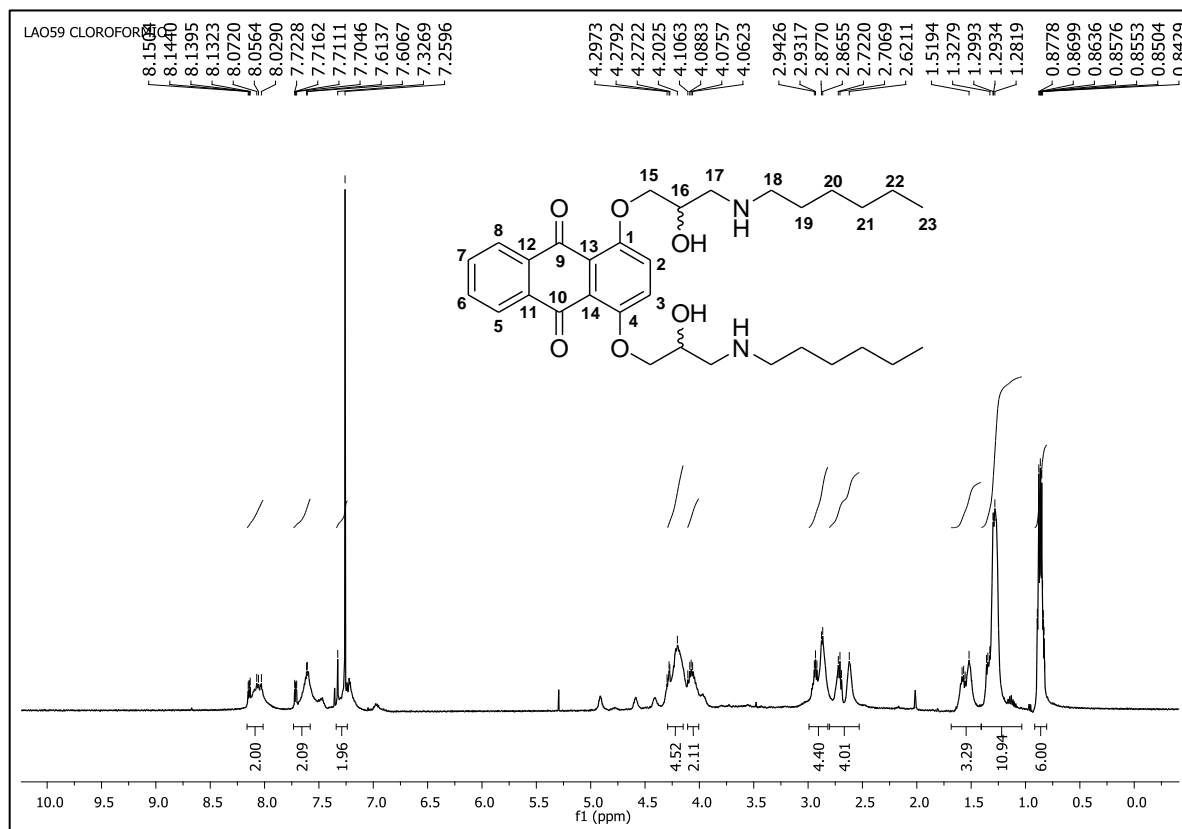
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 77 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **9**.



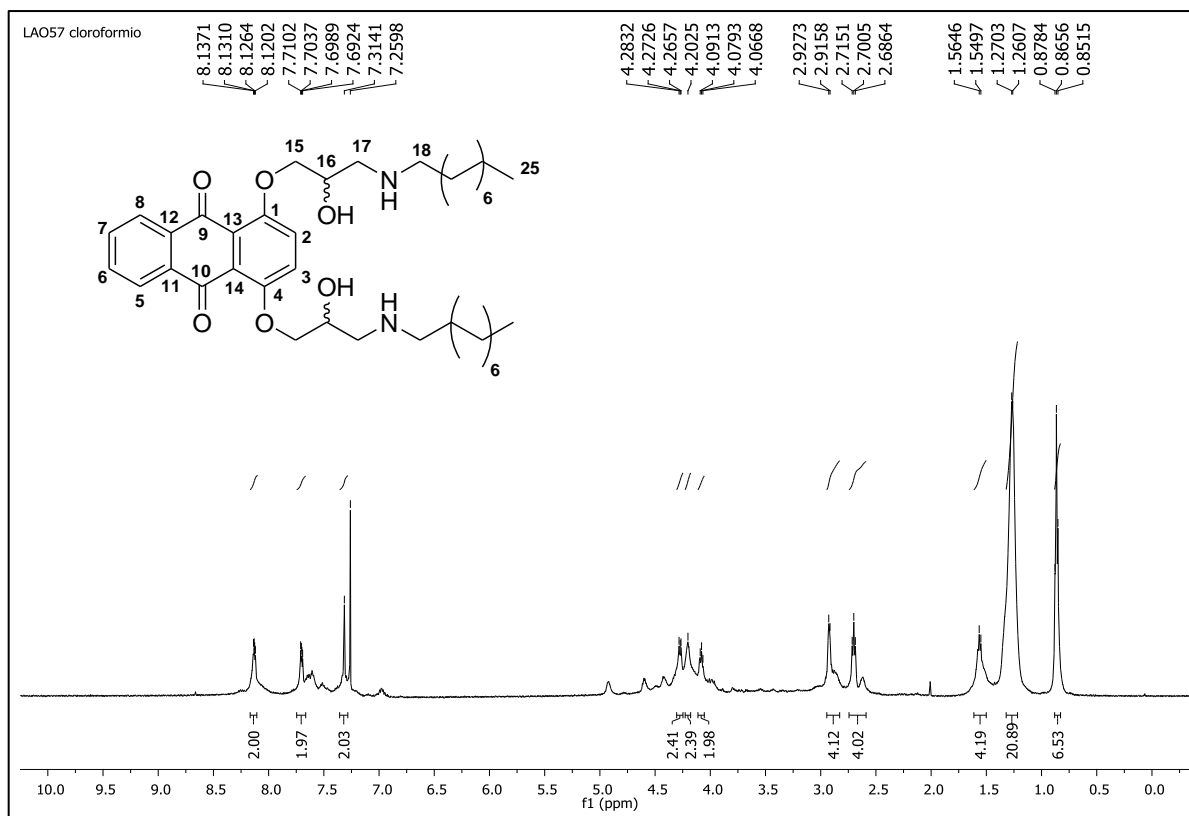
FONTE: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 78 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **10a**.



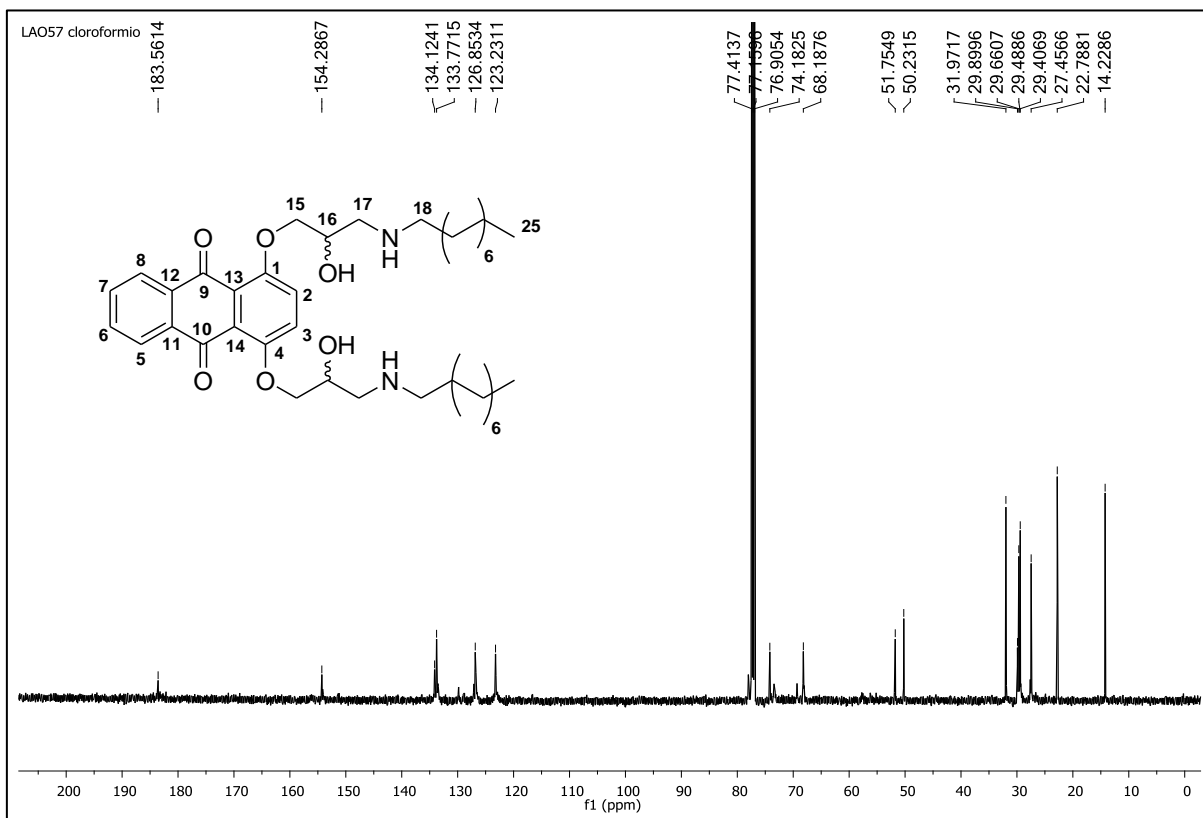
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 79 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **10b**.



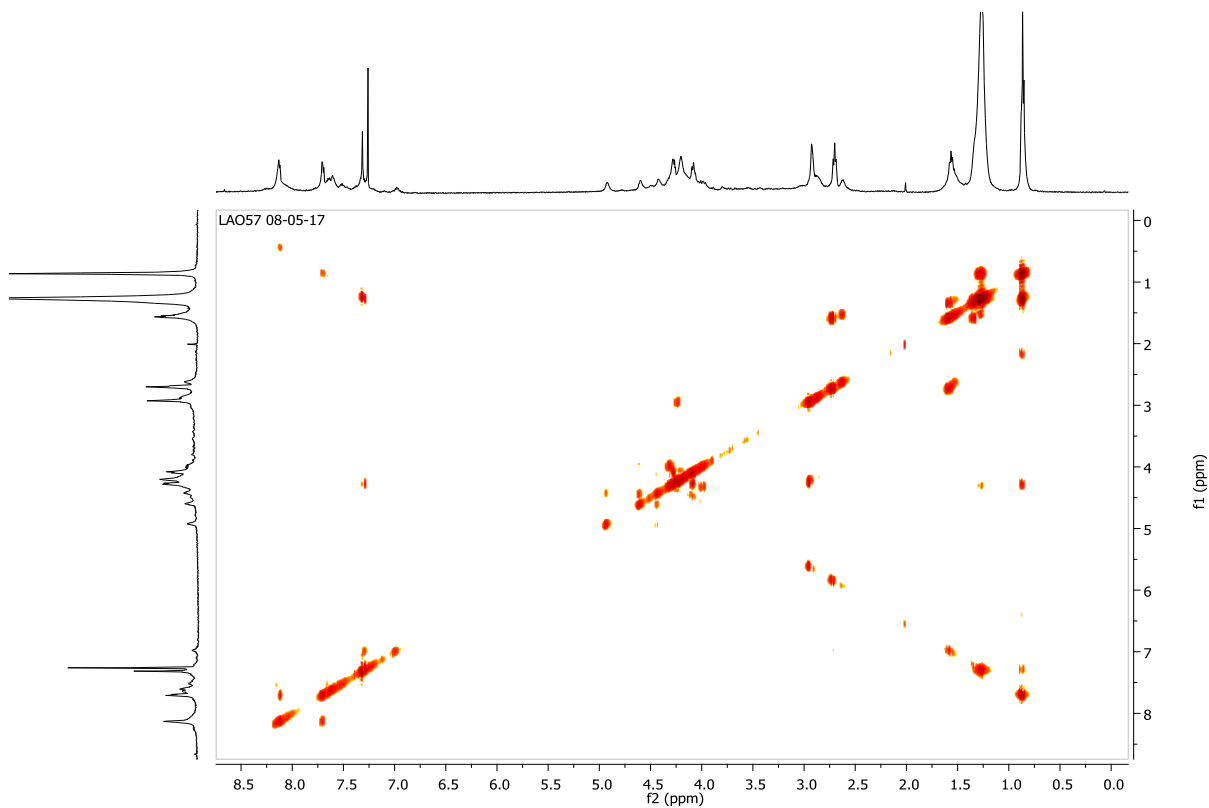
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 80 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **10b**.



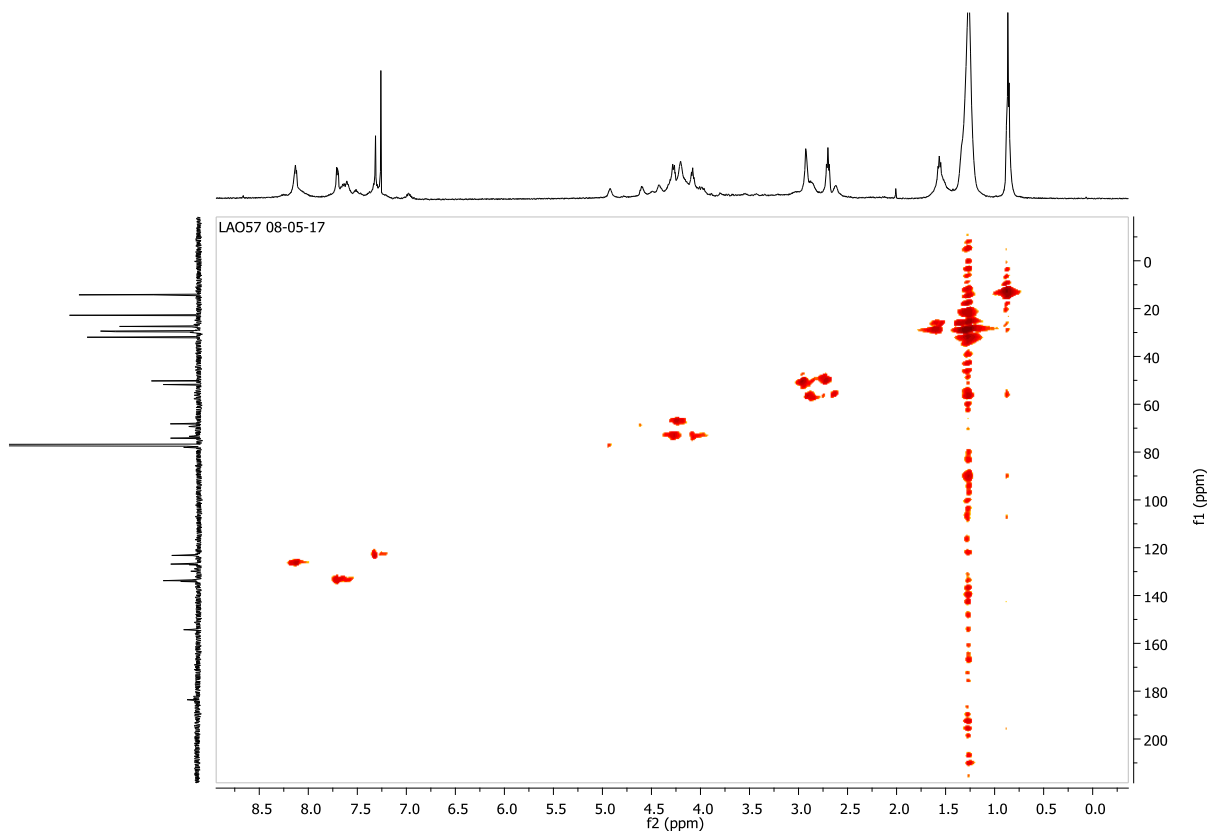
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 81- Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **10b**.



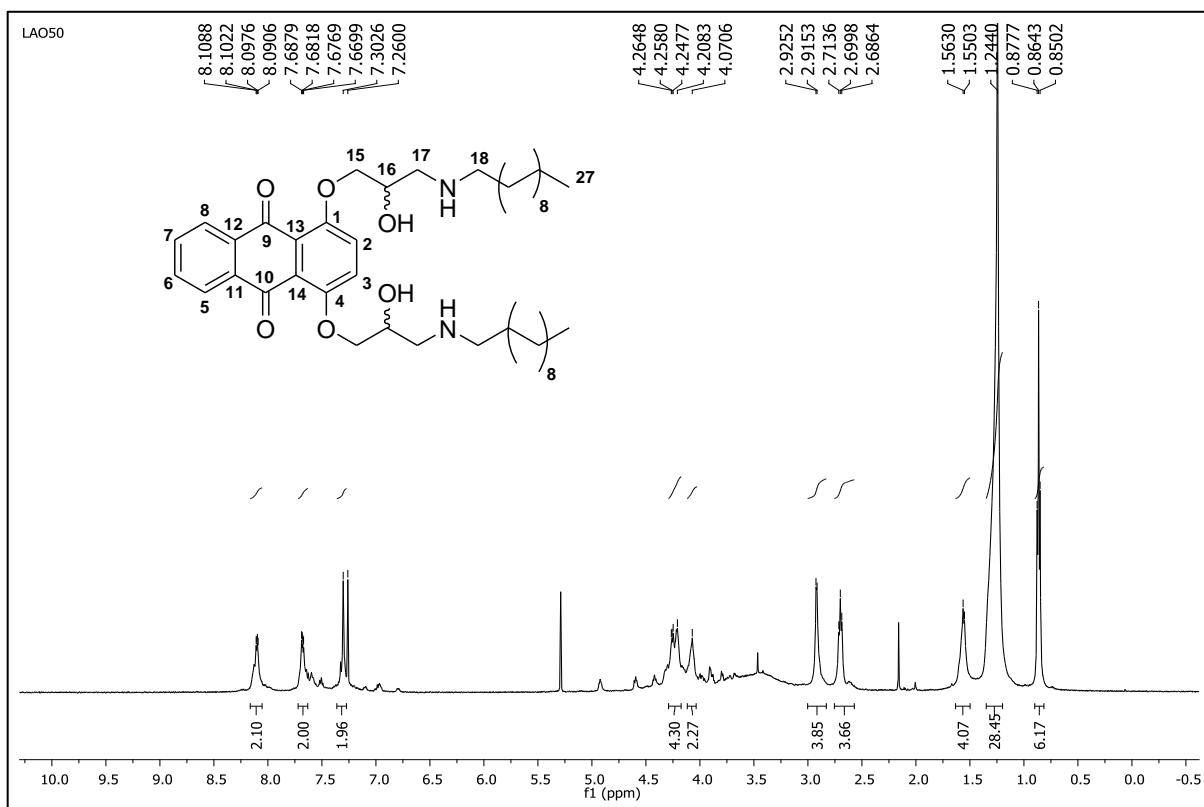
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 82- Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **10b**.



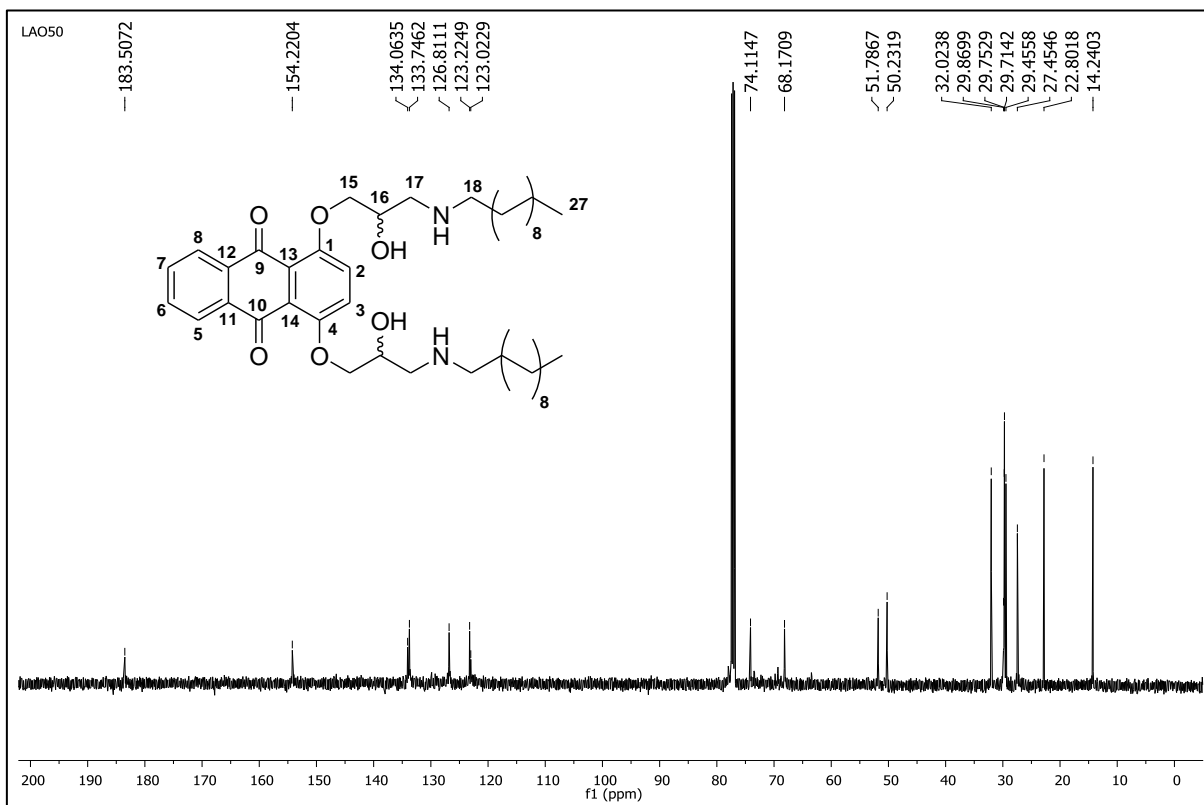
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 83 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **10c**.



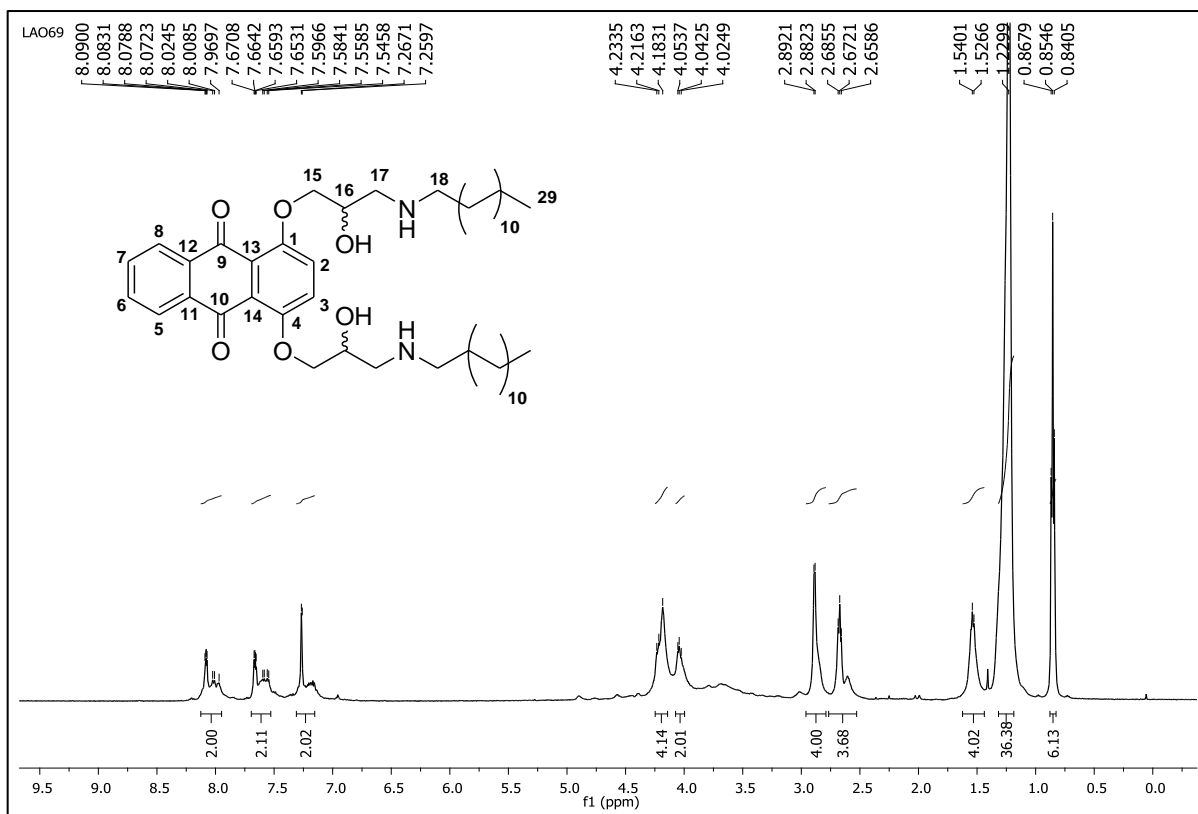
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 84 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **10c**.



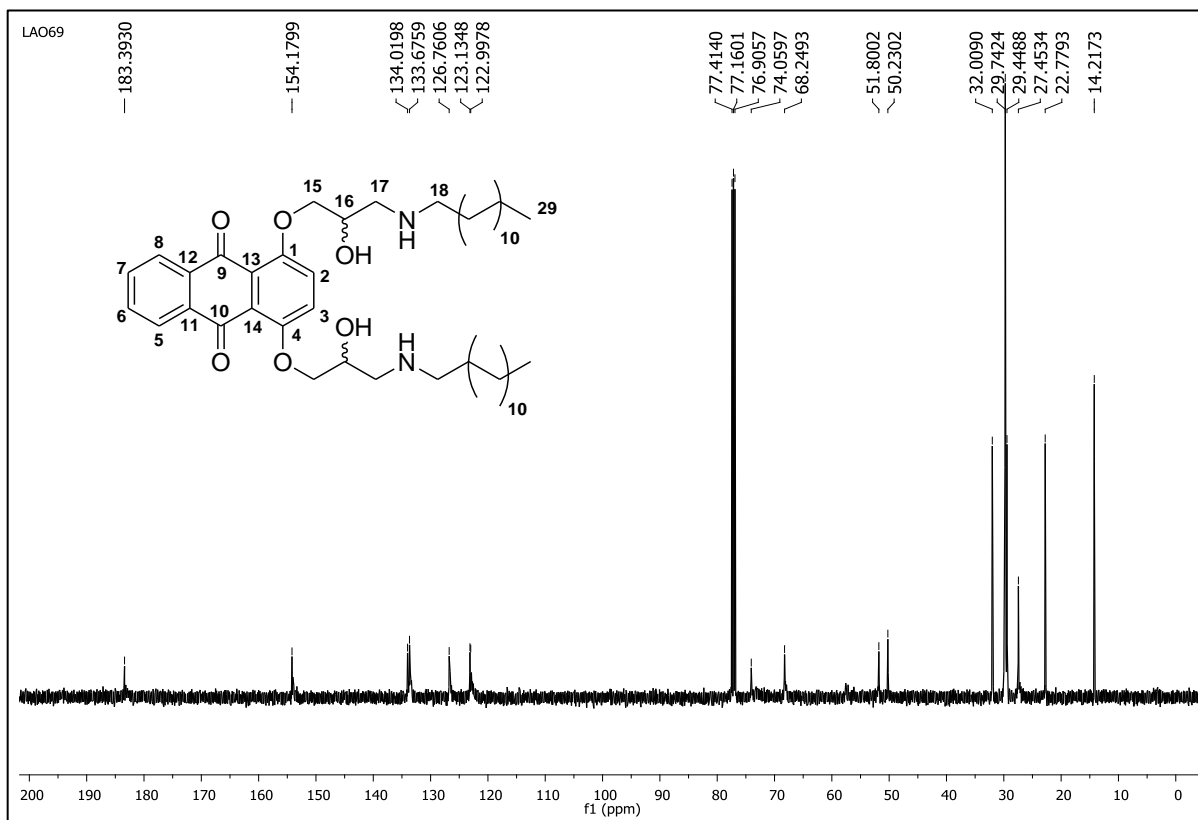
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 85 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **10d**.



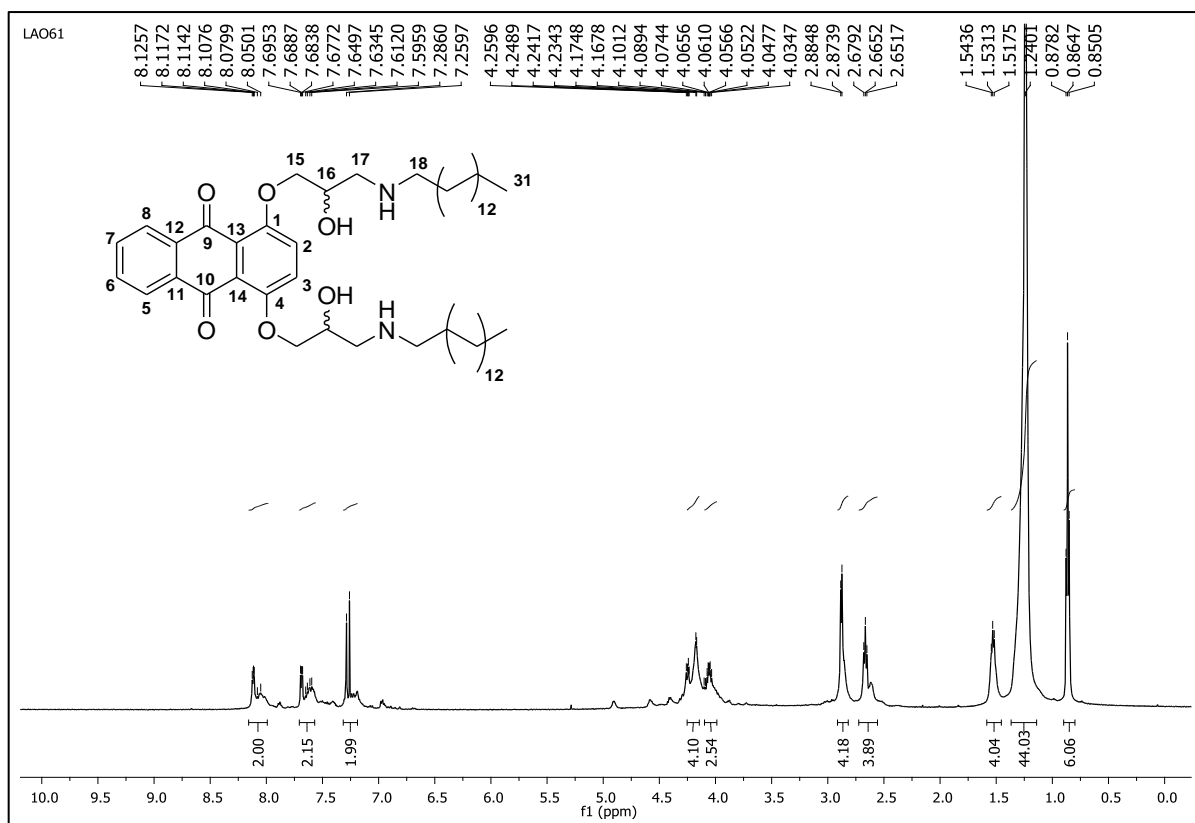
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 86 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **10d**.



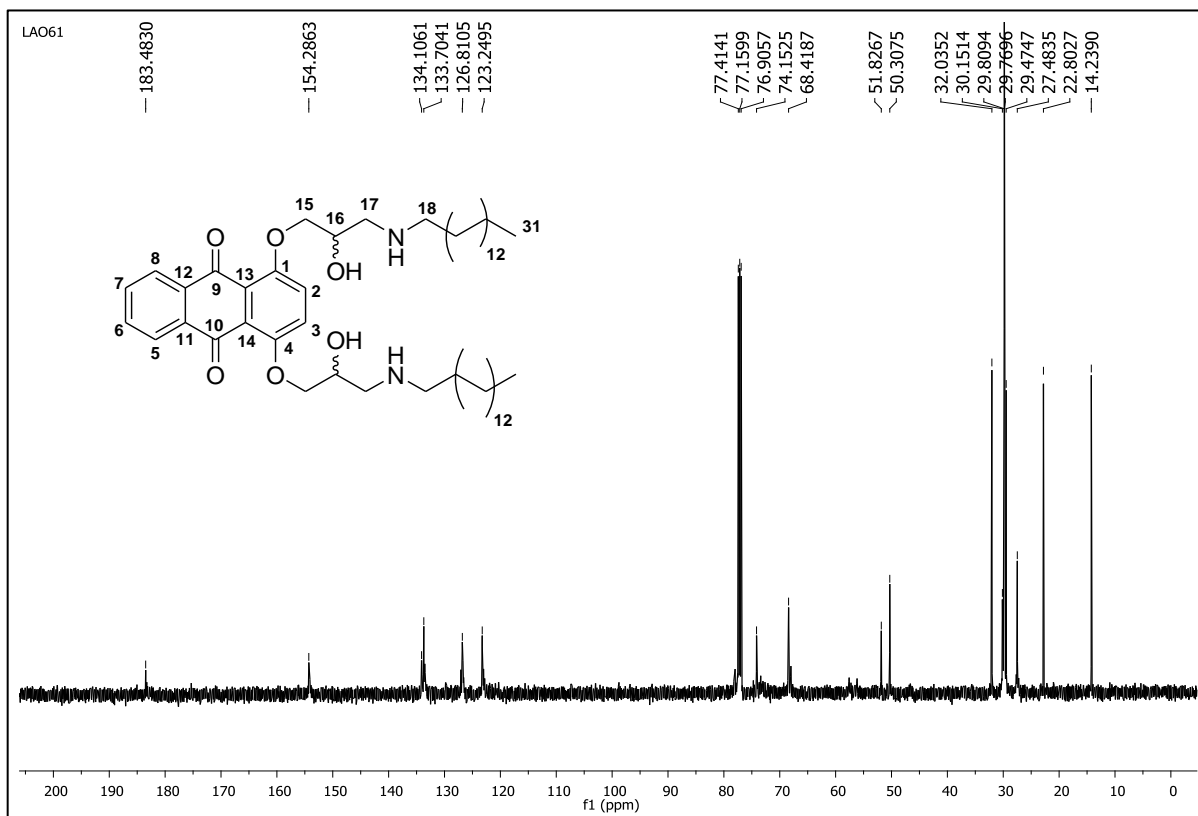
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 87 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **10e**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 88 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **10e**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 89 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **15a**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 90 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **15a**.

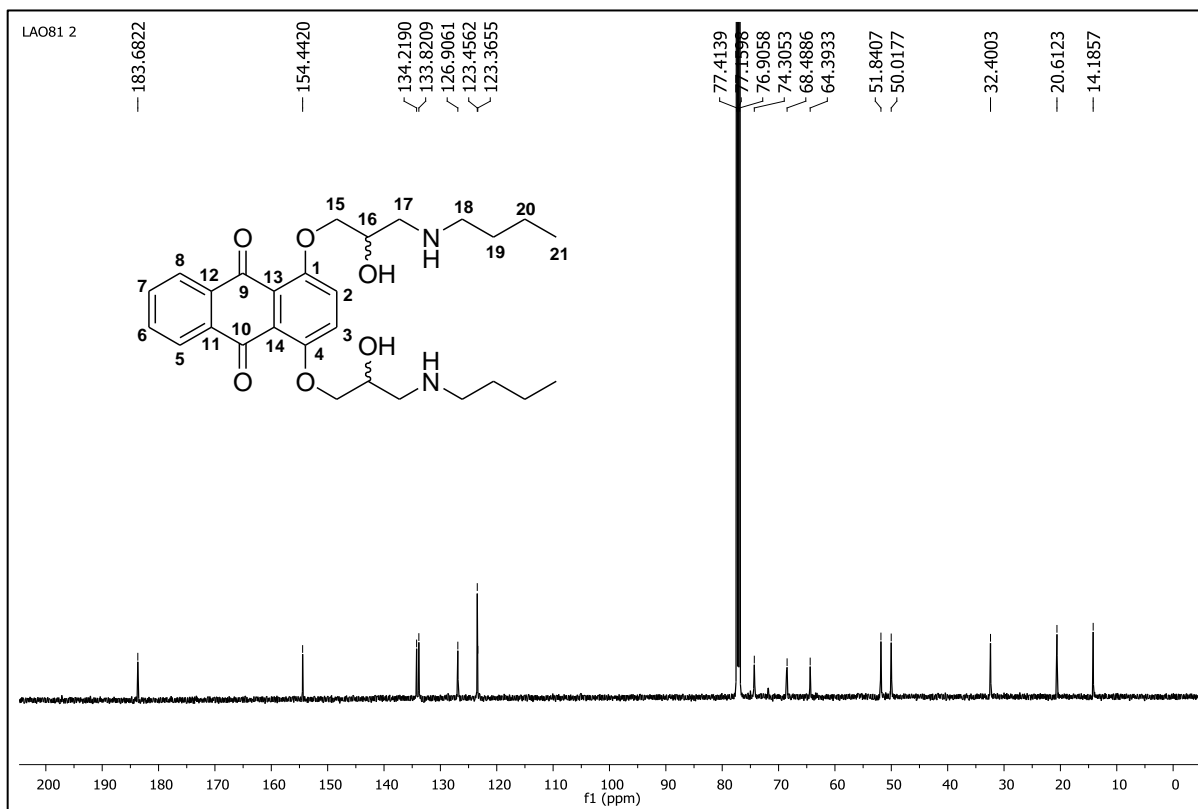


Figura 91 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **15a**.

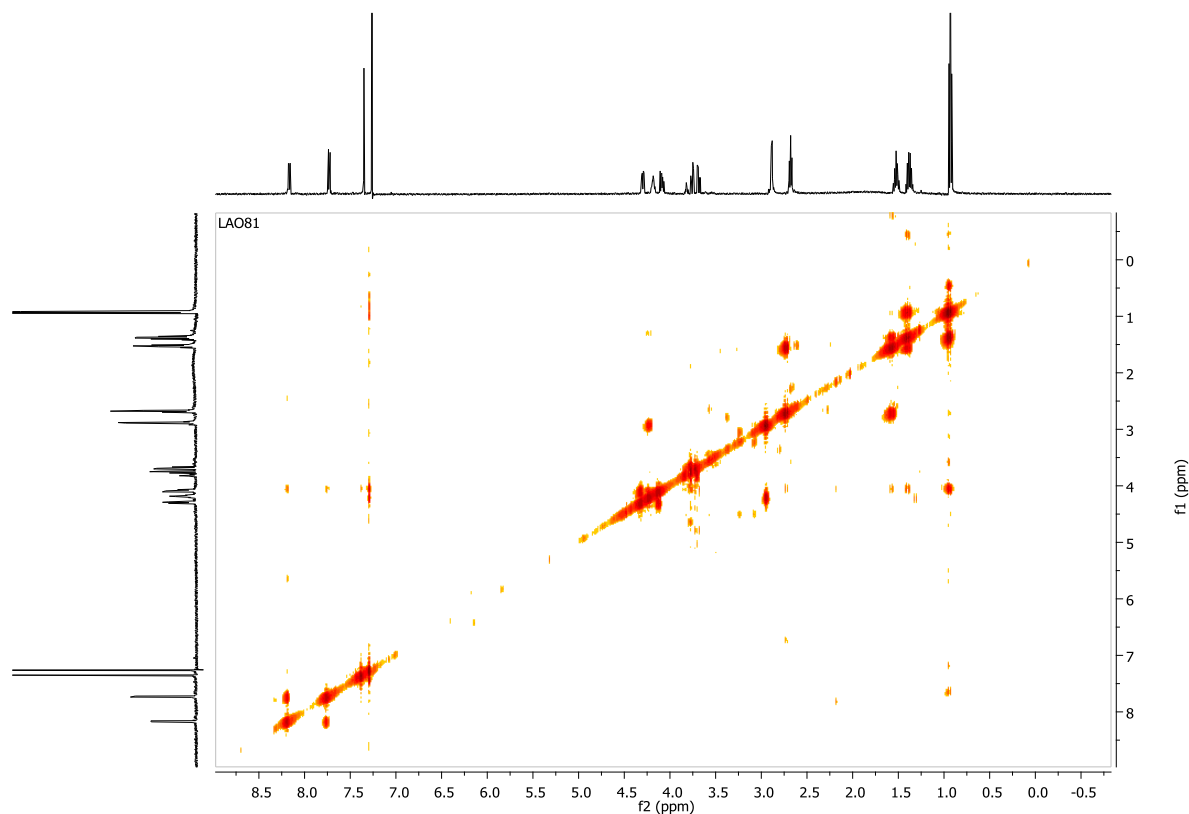
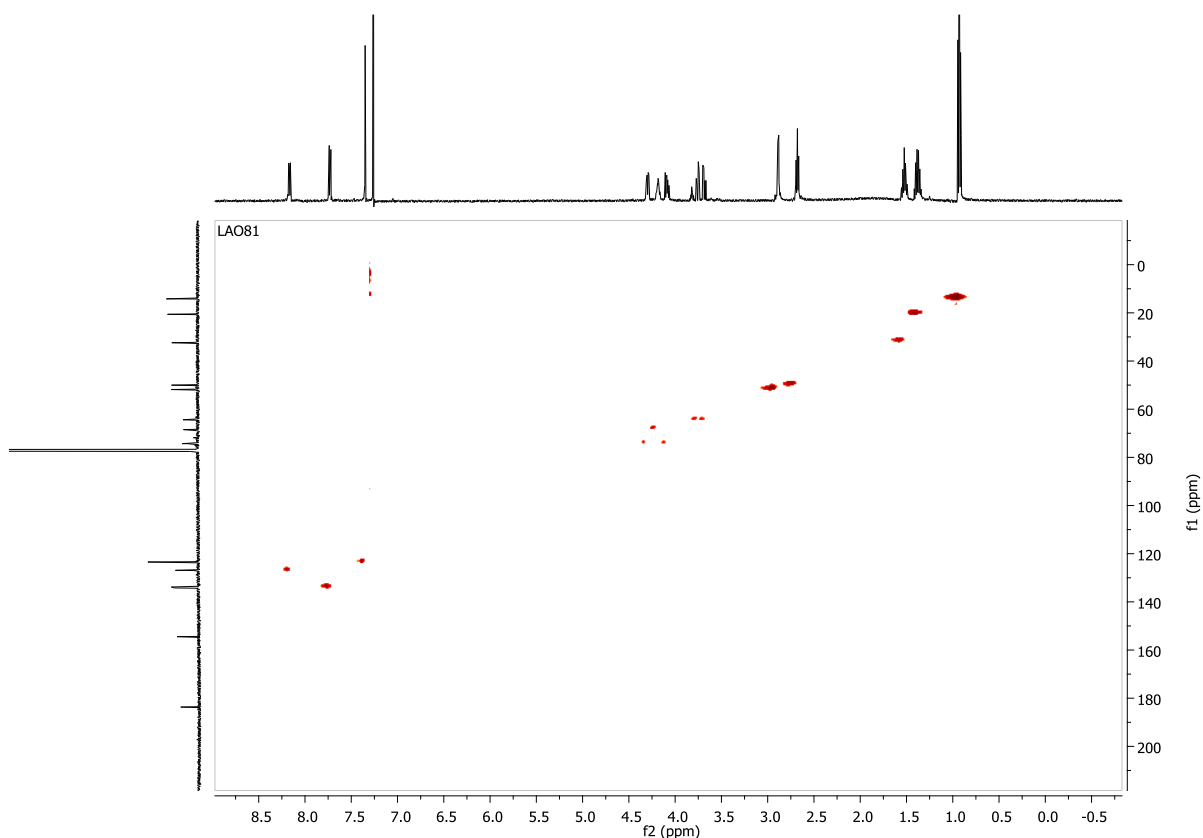
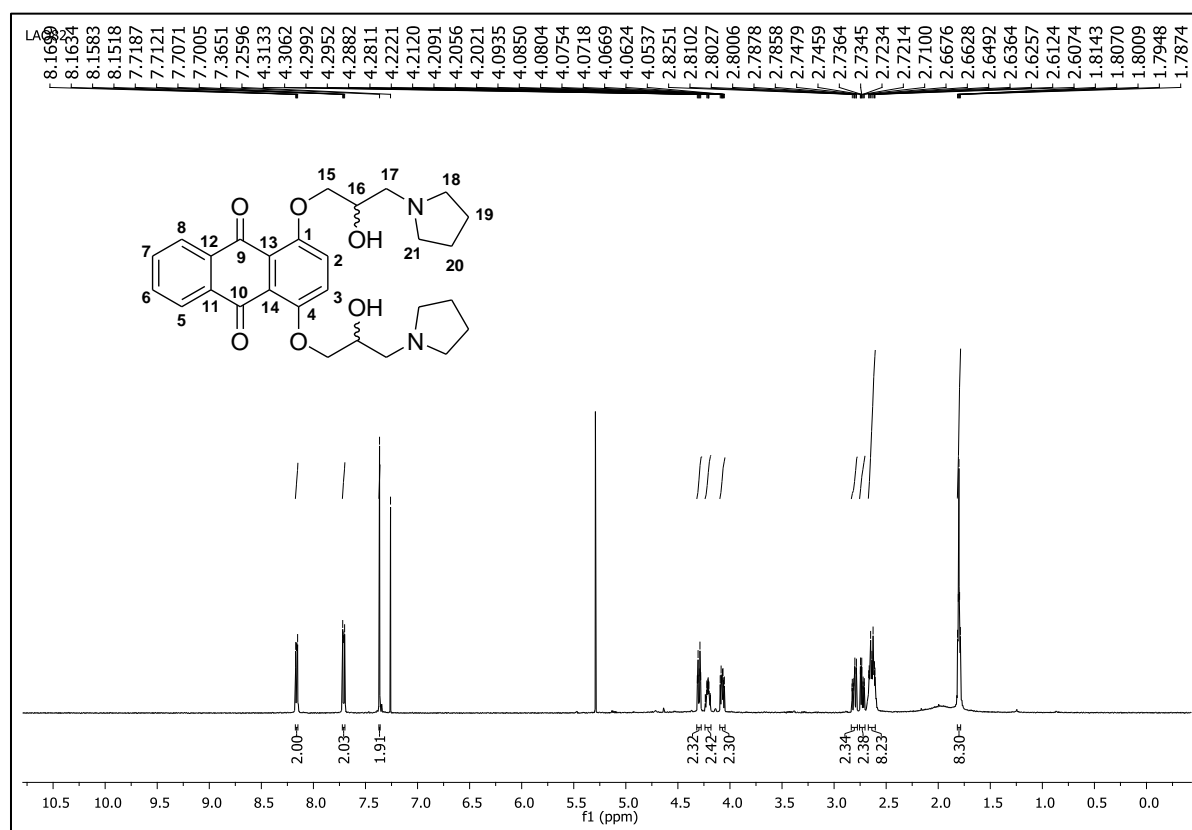


Figura 92 - Mapa de contornos HMQC ^1H - ^{13}C (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **15a**.



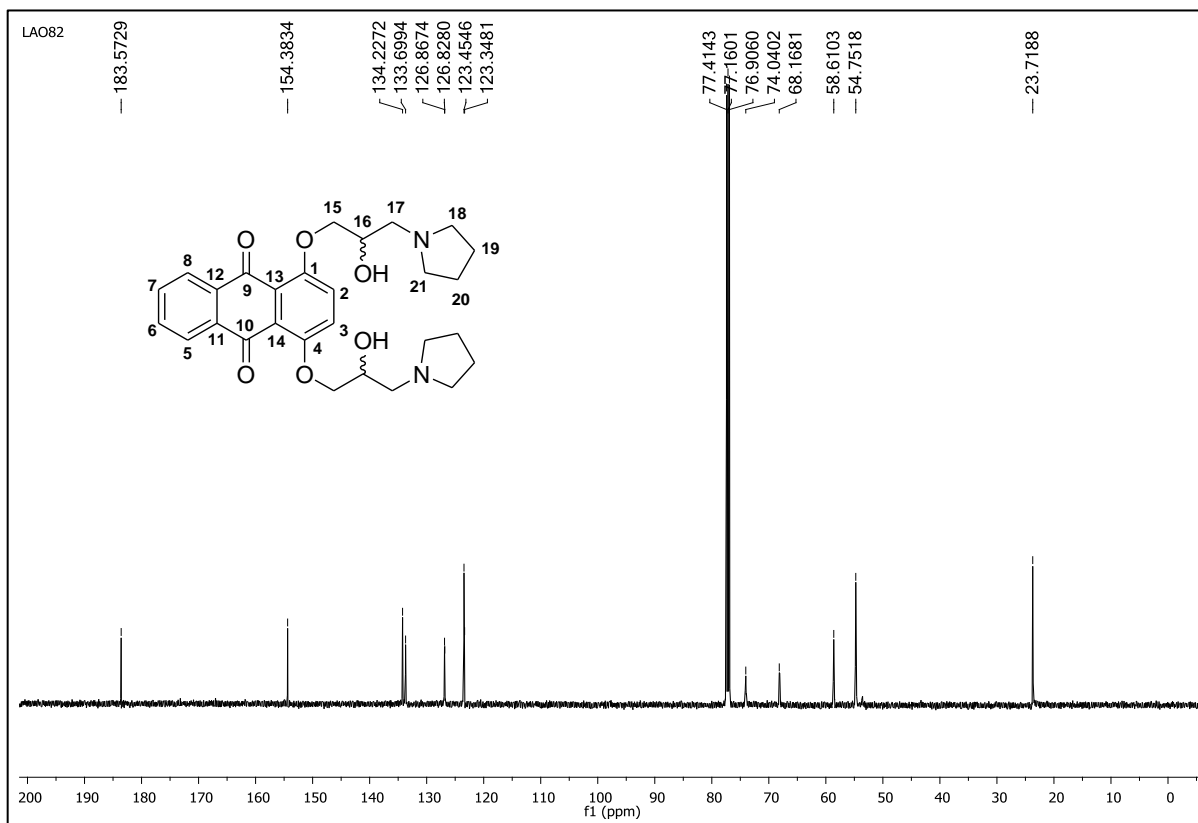
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 93 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **15b**.



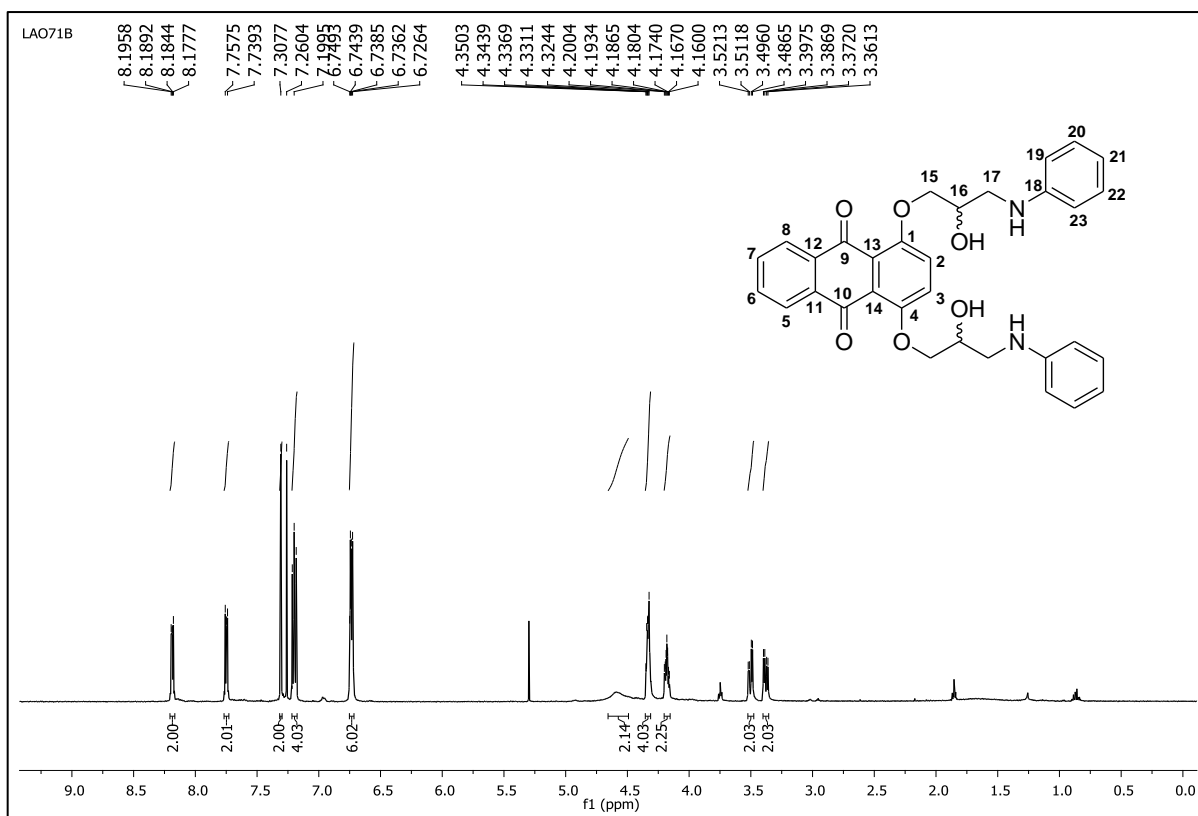
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 94 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **15b**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 95 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **15c**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 96 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **15c**.

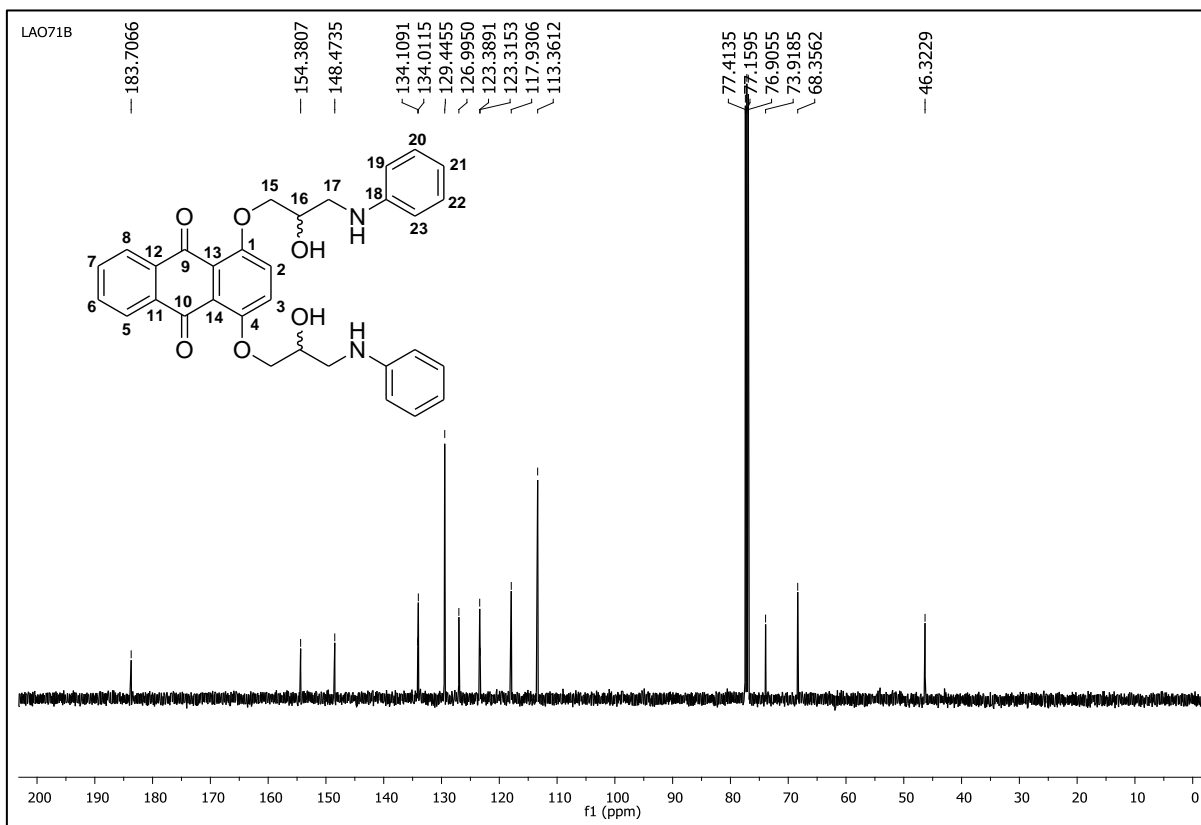


Figura 97 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **15d**.

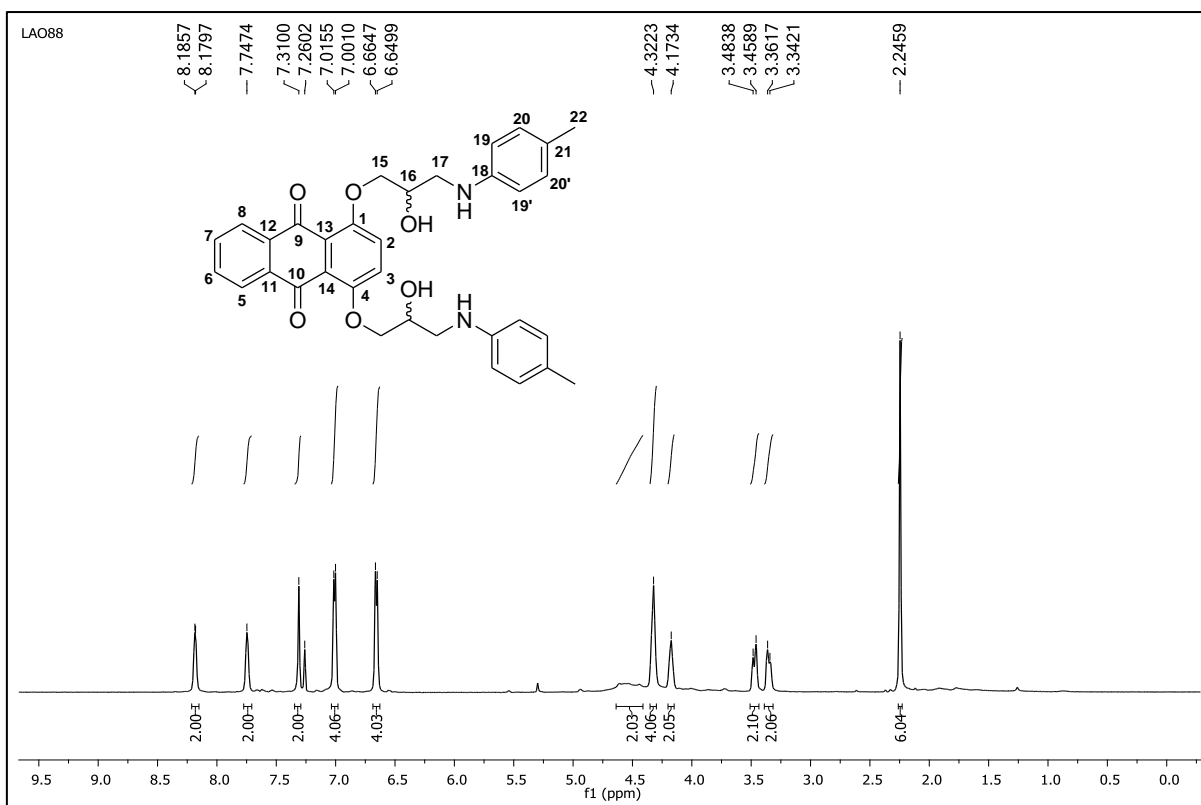
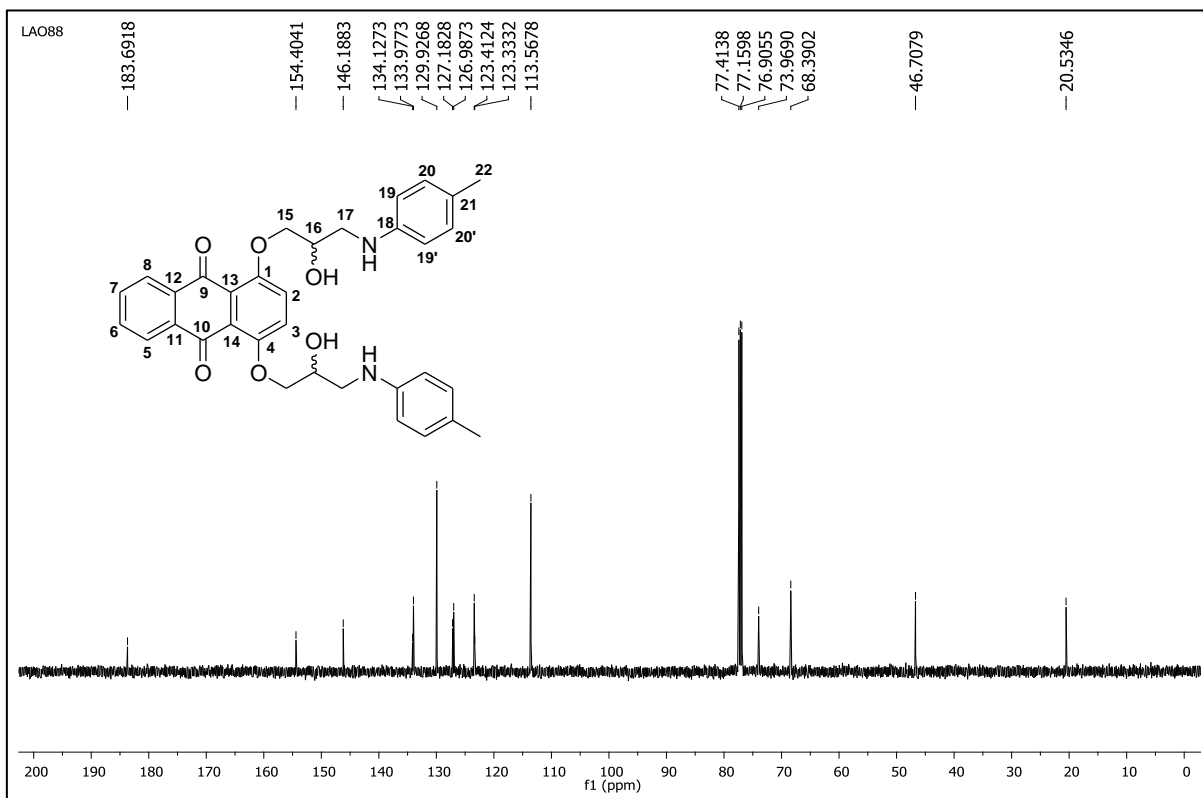
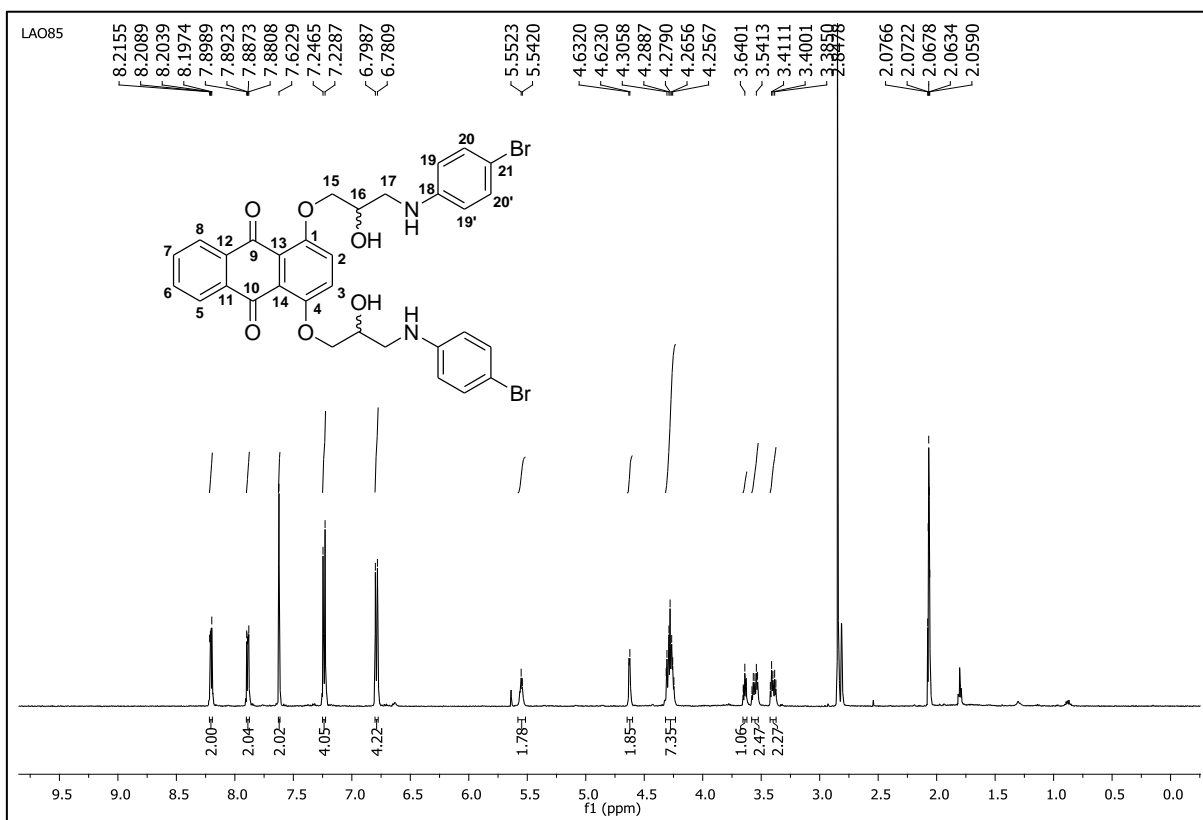


Figura 98 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **15d**.



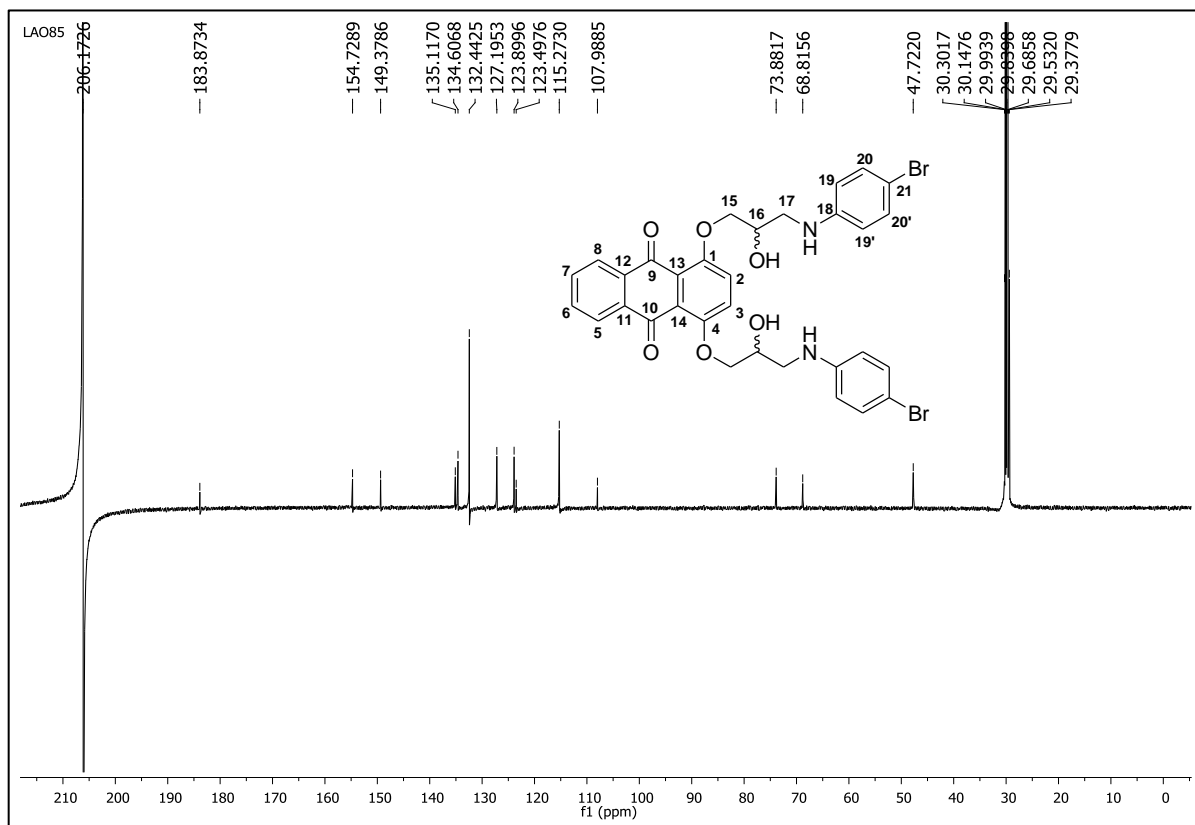
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 99 - Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **15e**.



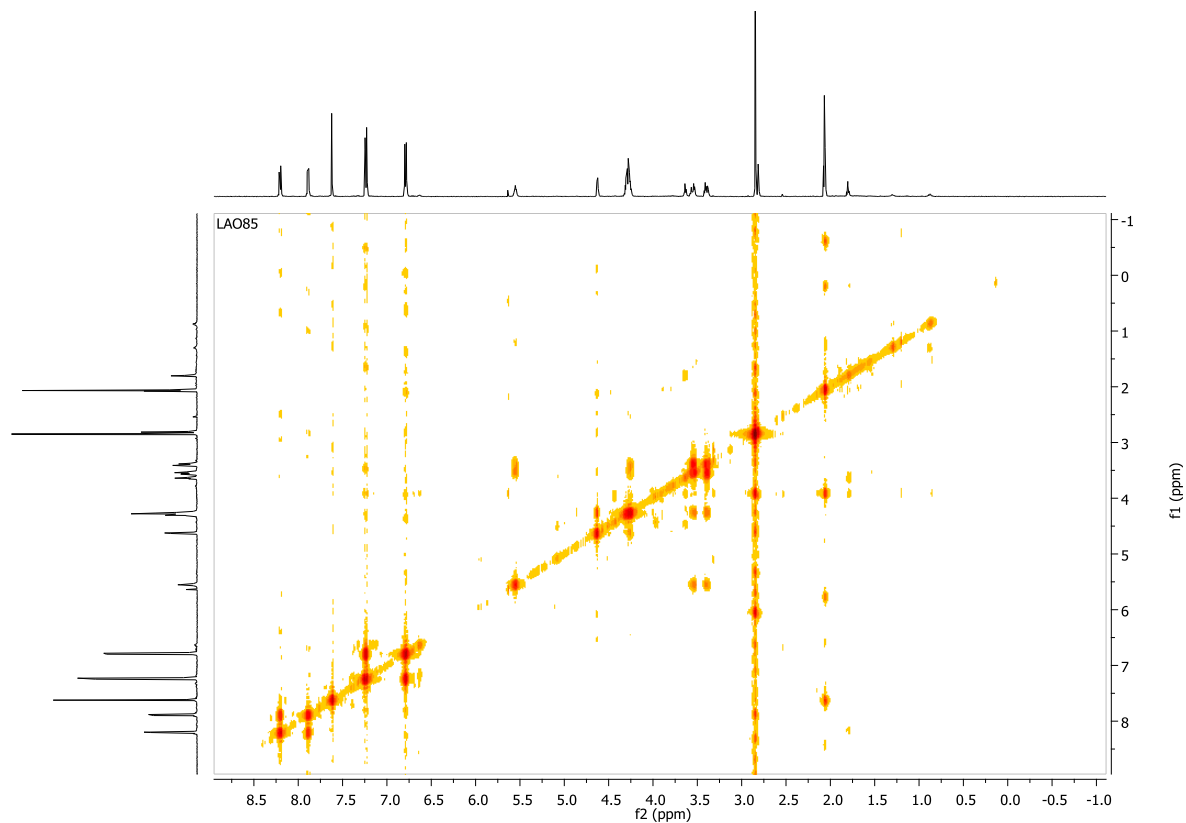
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 100 - Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- d_6 , 125 MHz) do composto **15e**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

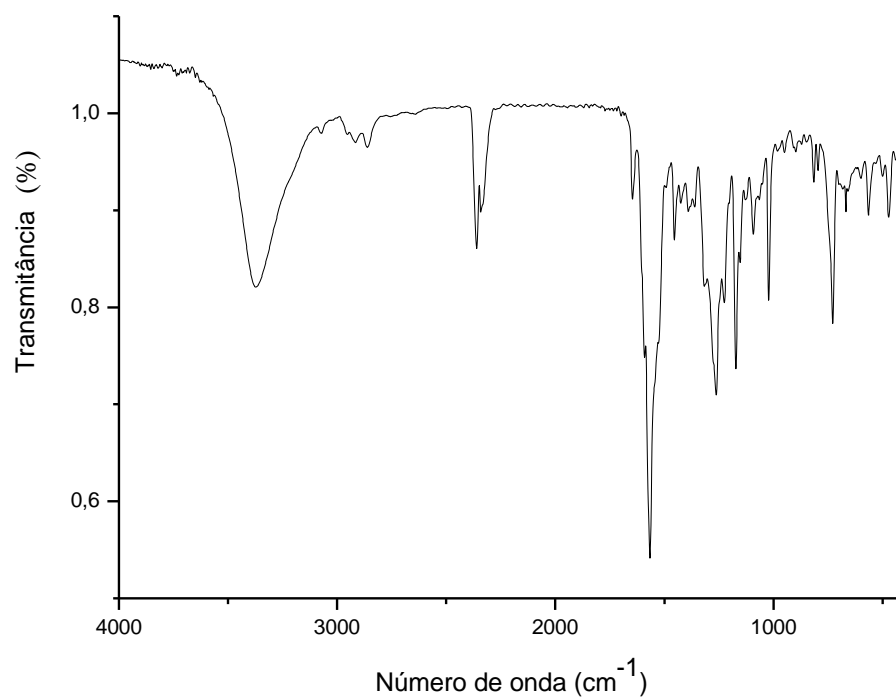
Figura 101 - Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **15e**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

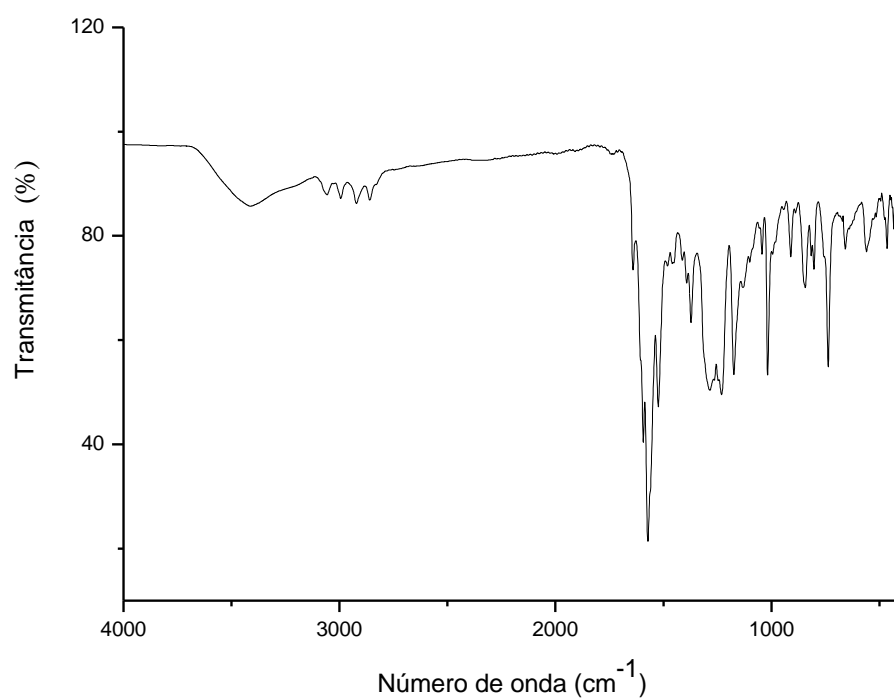
APÊNDICE 2: Espectros na região do Infravermelho

Figura 102 - Espectro no IV (KBr) do composto 5a.



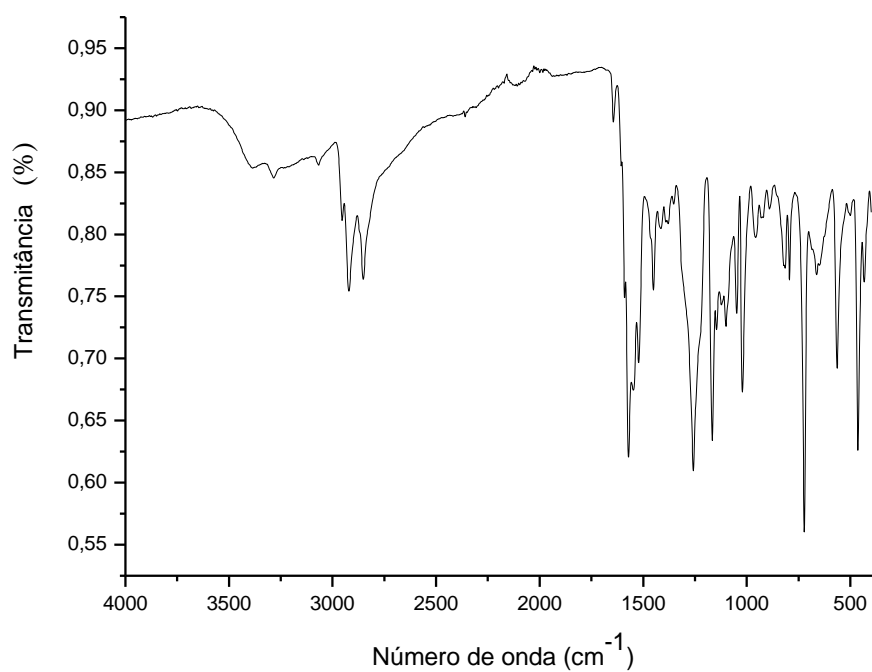
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 103 - Espectro no IV (ATR) do composto 6.



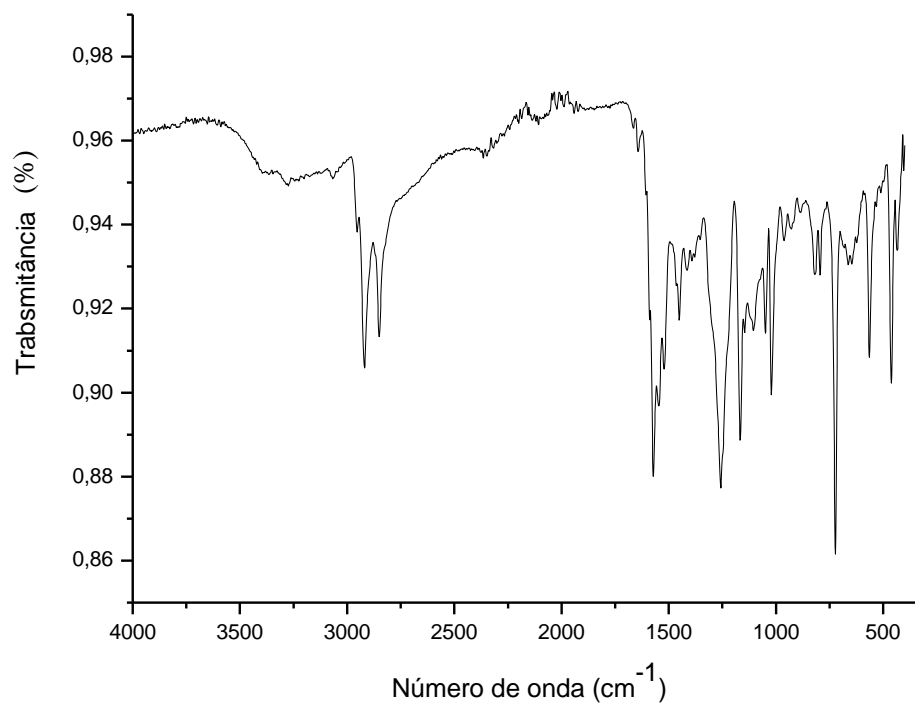
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 104 - Espectro no IV (ATR) do composto 7a.



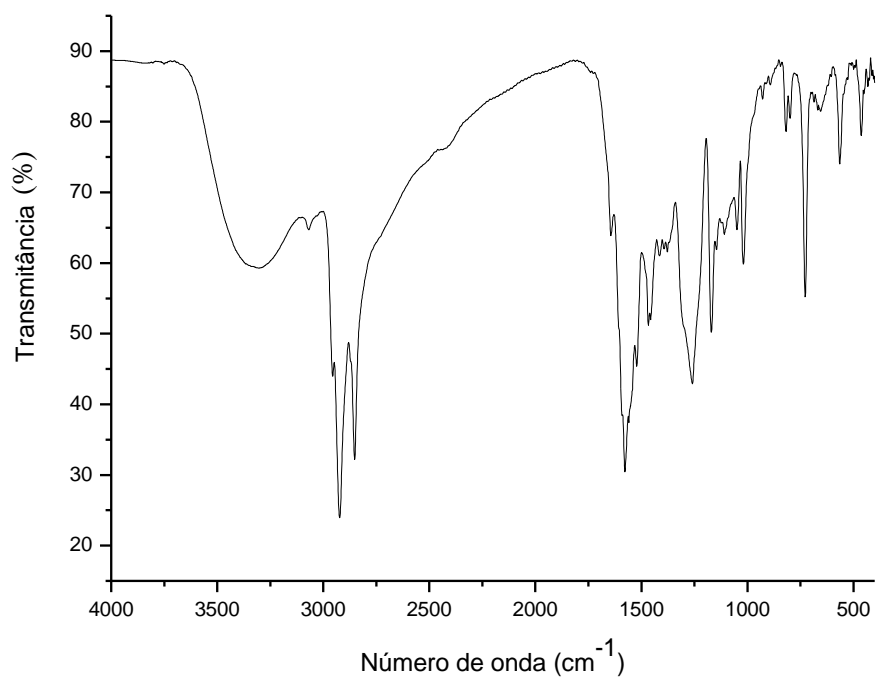
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 105 - Espectro no IV (KBr) do composto 7b.



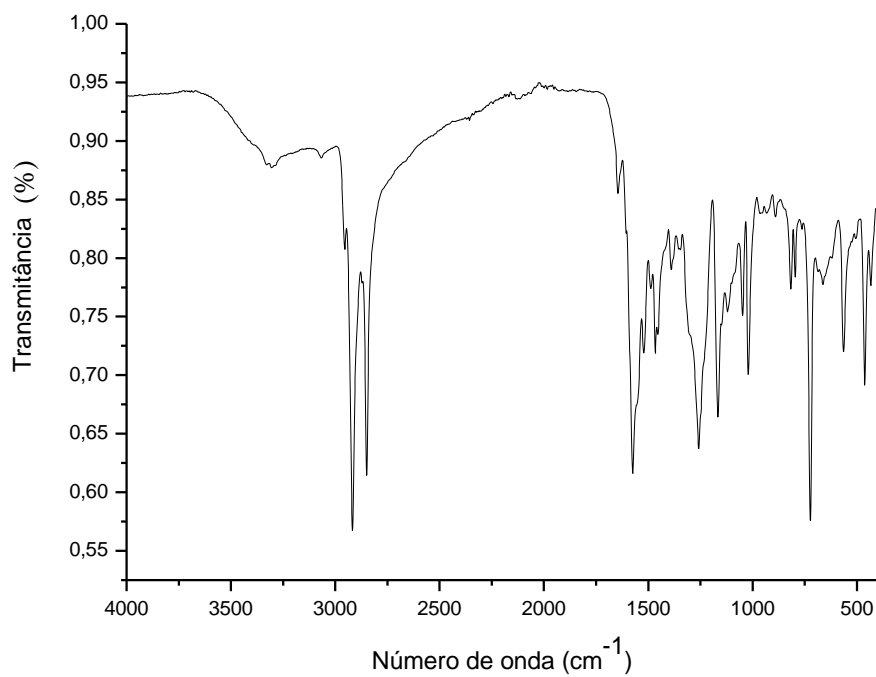
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 106 - Espectro no IV (KBr) do composto 7c.



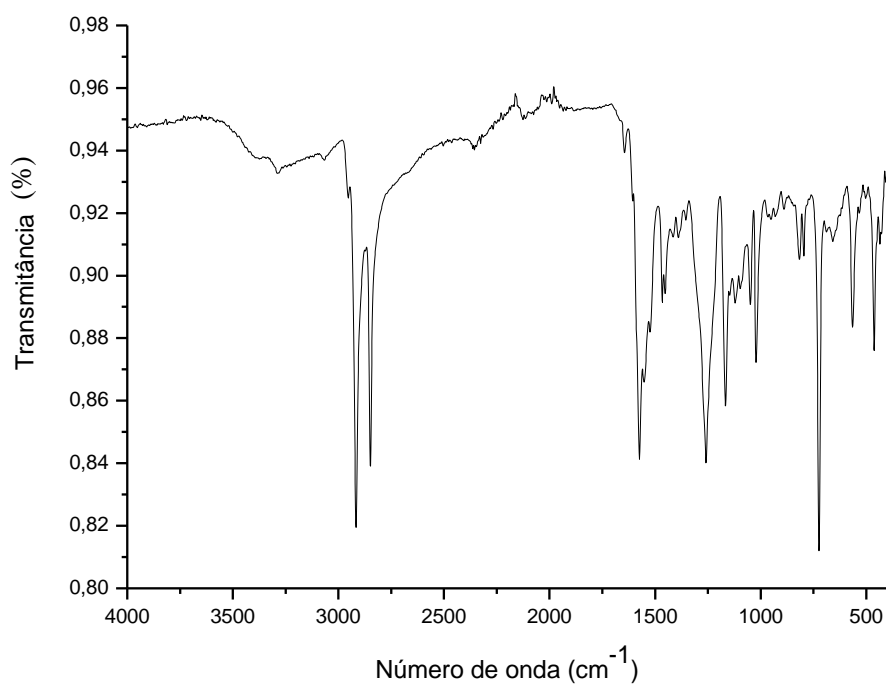
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 107 - Espectro no IV (ATR) do composto 7d.



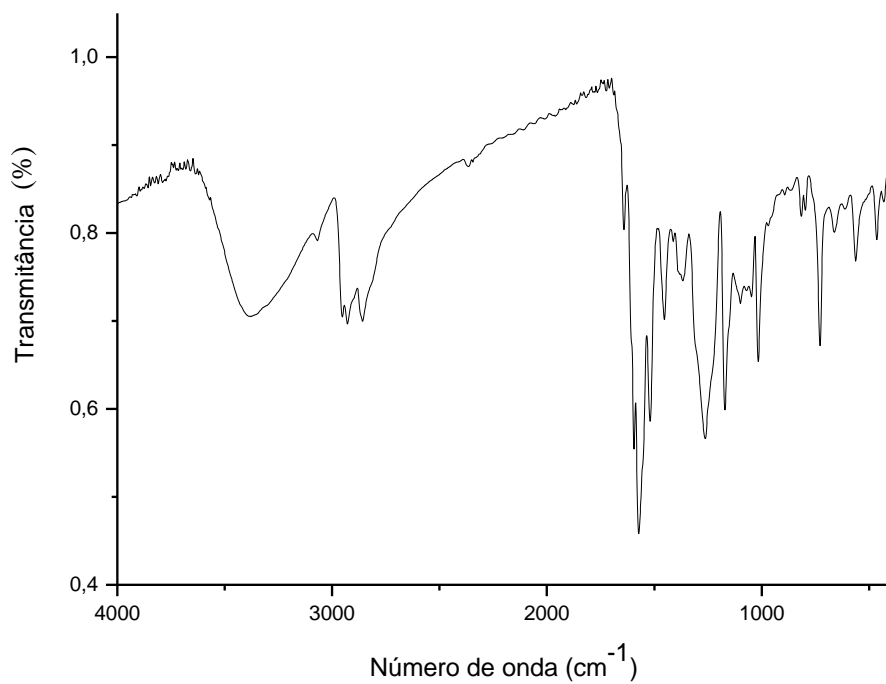
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 108 - Espectro no IV (KBr) do composto 7e.



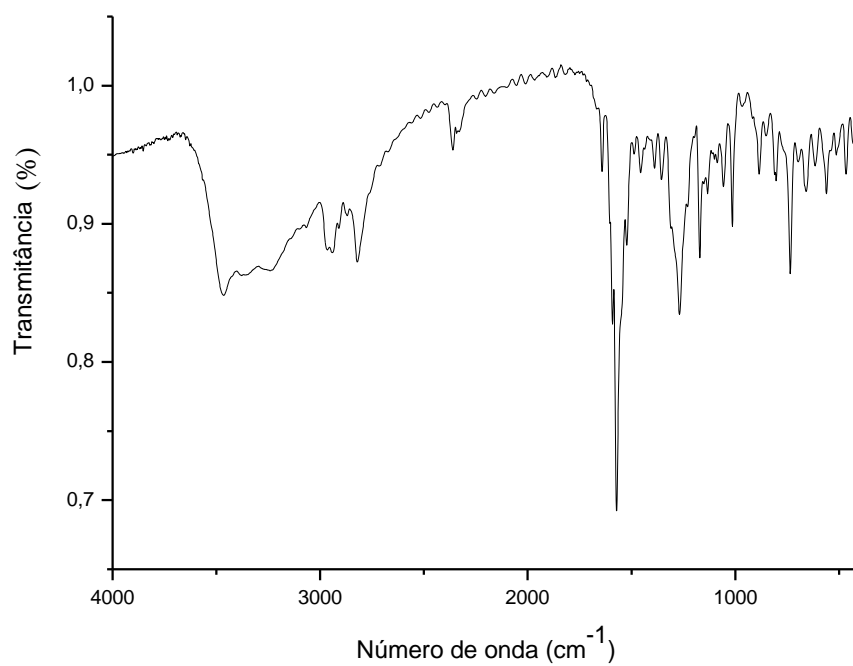
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 109 - Espectro no IV (KBr) do composto 14a.



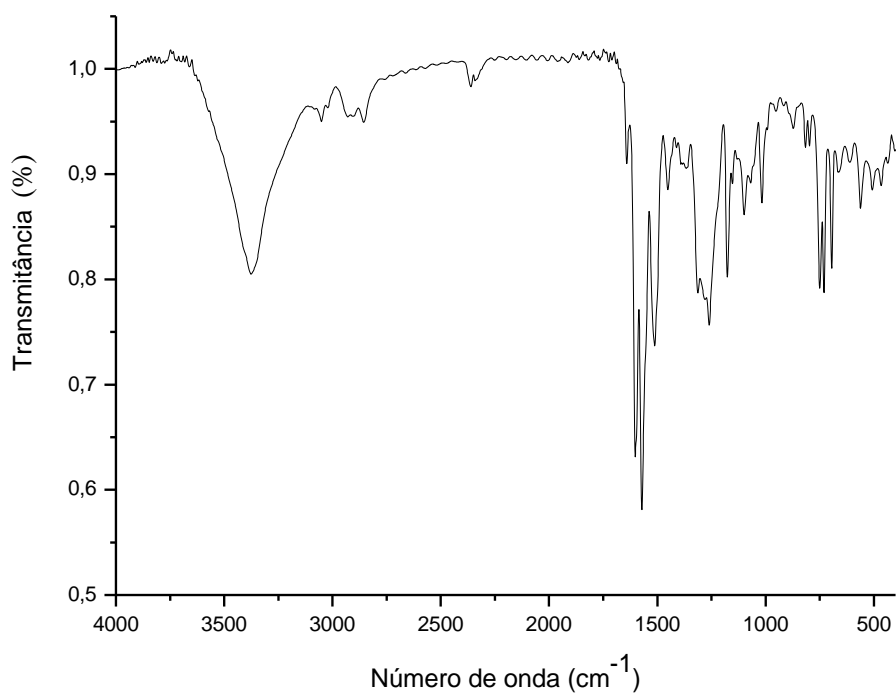
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 110 - Espectro no IV (KBr) do composto 14b.



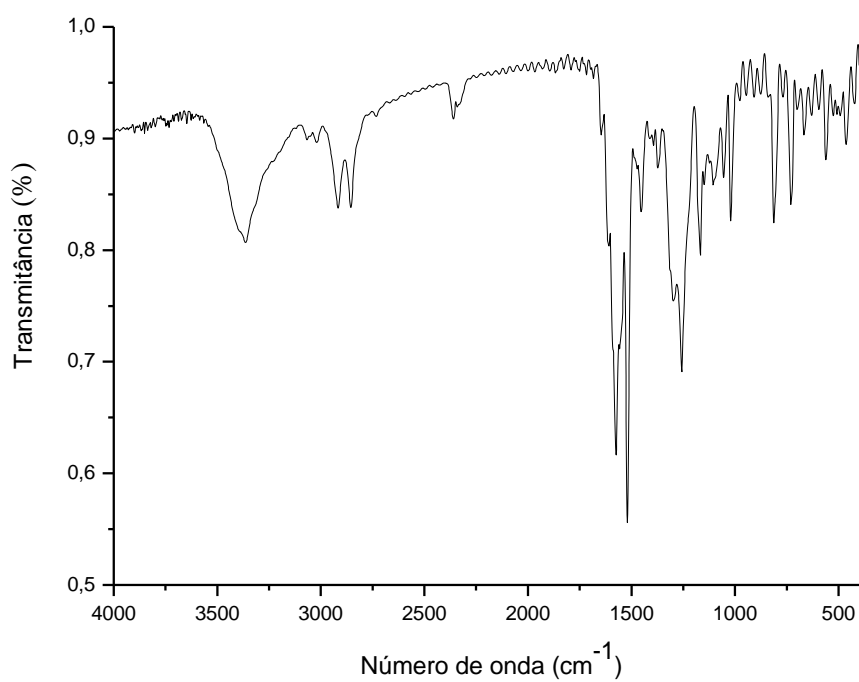
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 111 - Espectro no IV (KBr) do composto 14c.



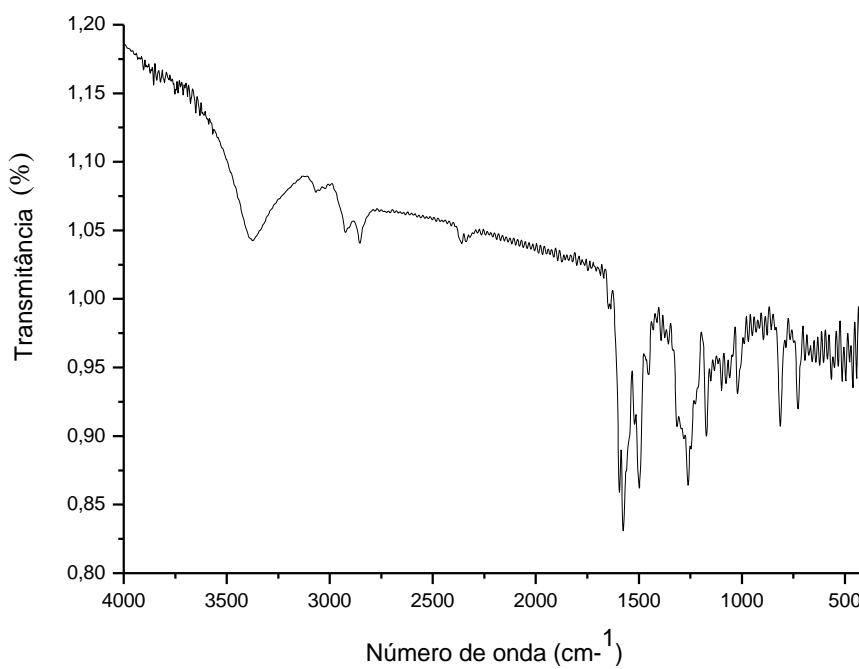
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 112 - Espectro no IV (KBr) do composto 14d.



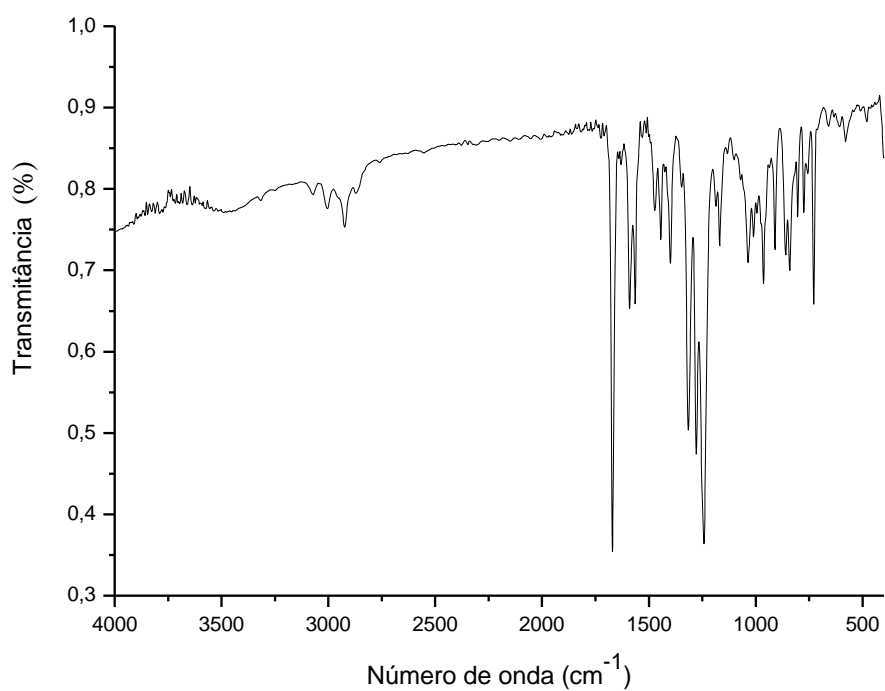
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 113 - Espectro no IV (KBr) do composto 14e.



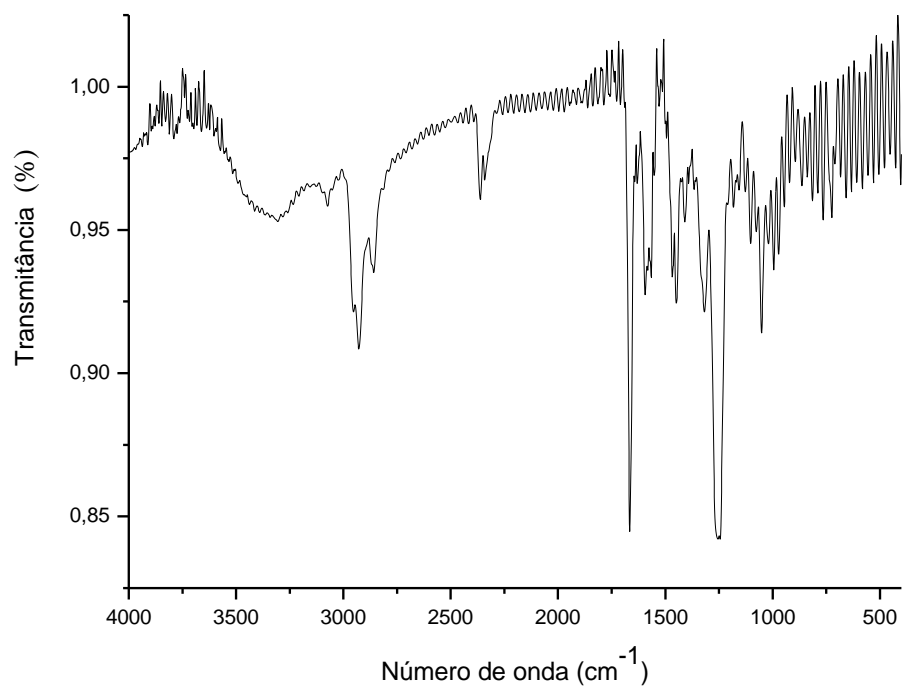
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 114 - Espectro no IV (KBr) do composto 9.



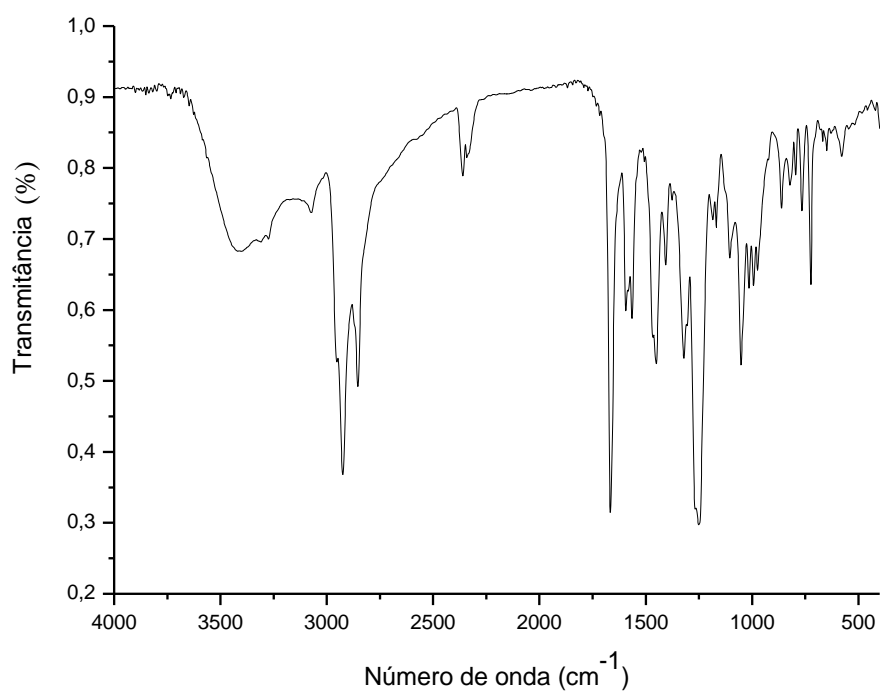
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 115 - Espectro no IV (KBr) do composto 10a.



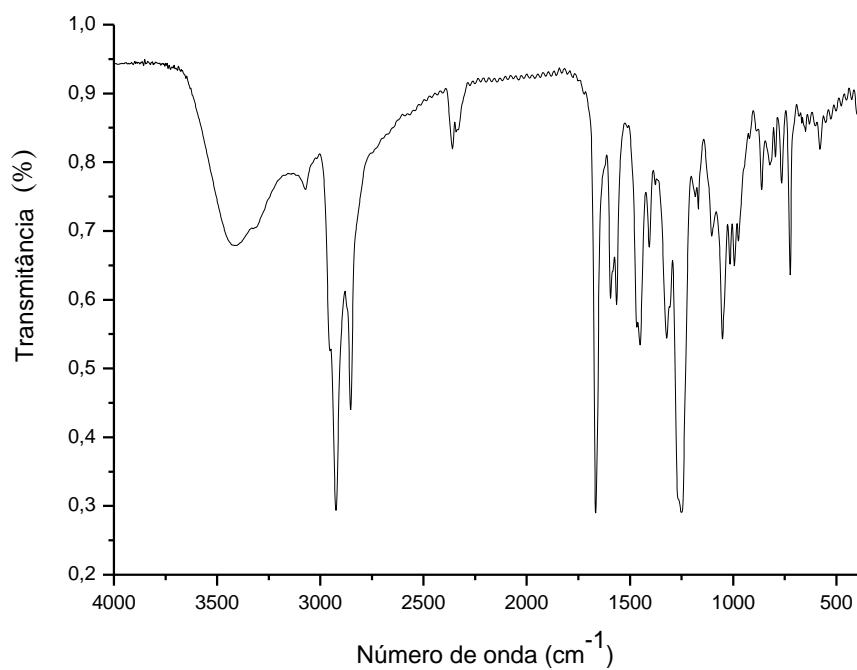
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 116 - Espectro no IV (KBr) do composto 10b.



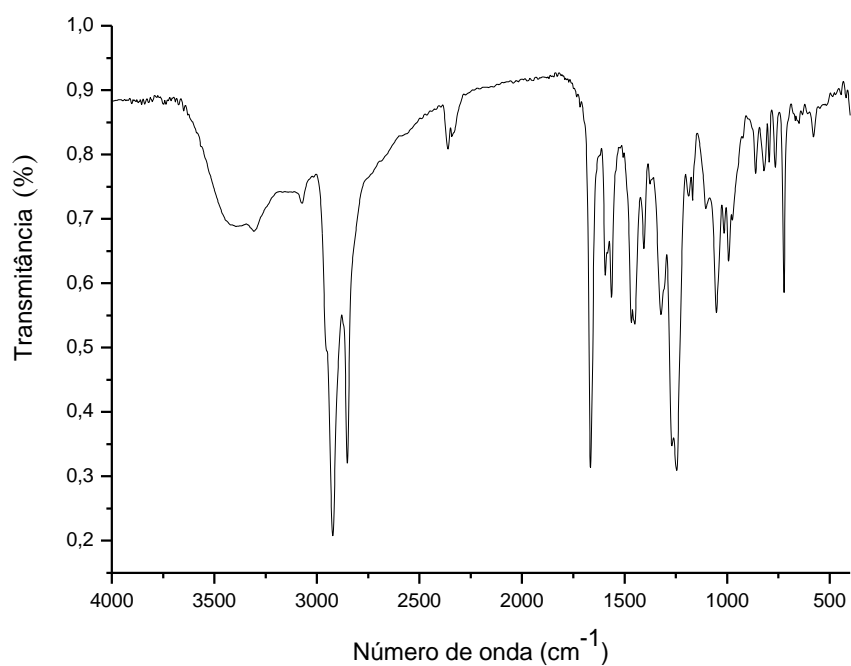
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 117 - Espectro no IV (KBr) do composto 10c.



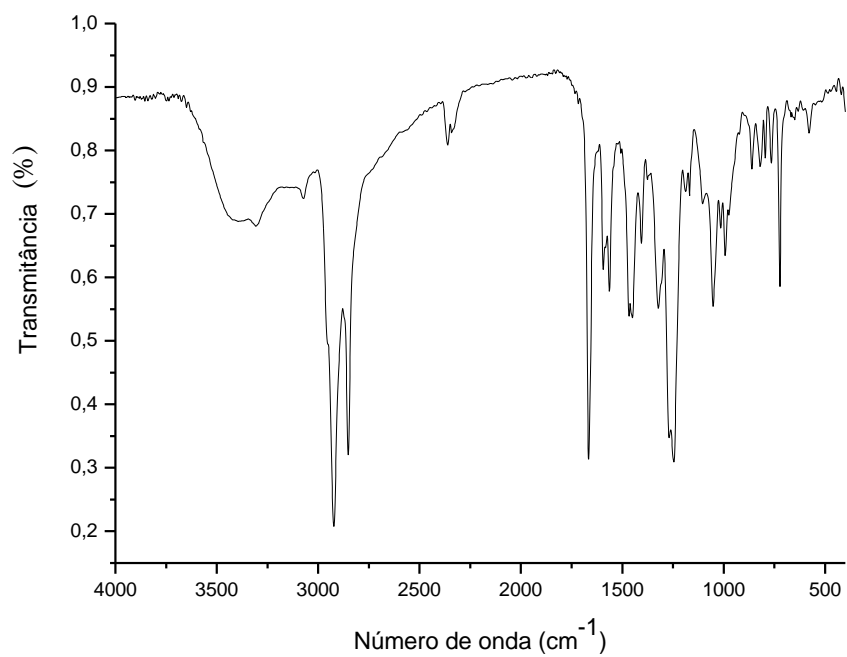
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 118 - Espectro no IV (KBr) do composto 10d.



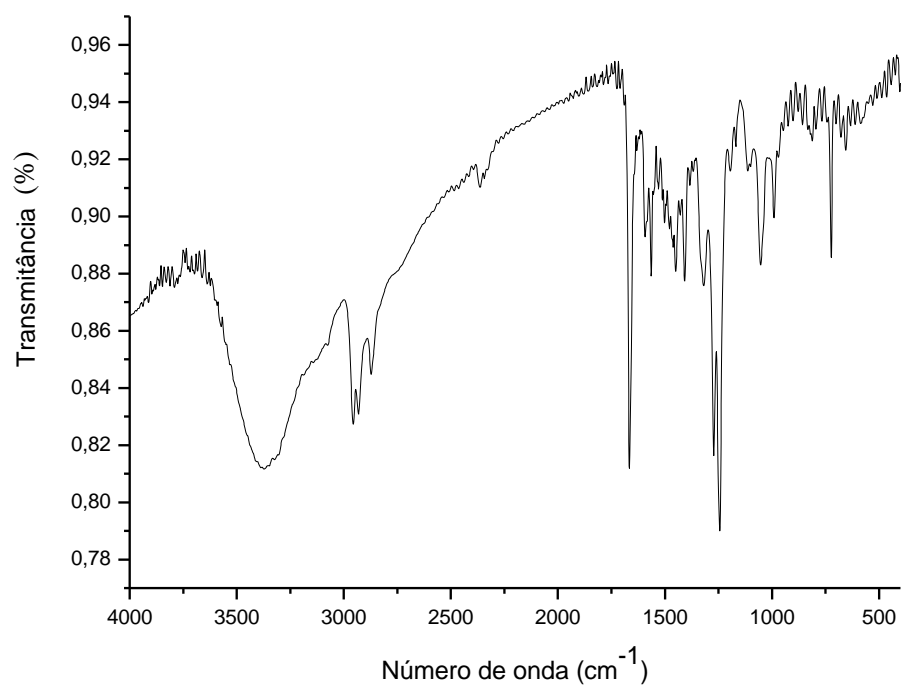
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 119 - Espectro no IV (KBr) do composto 10e.



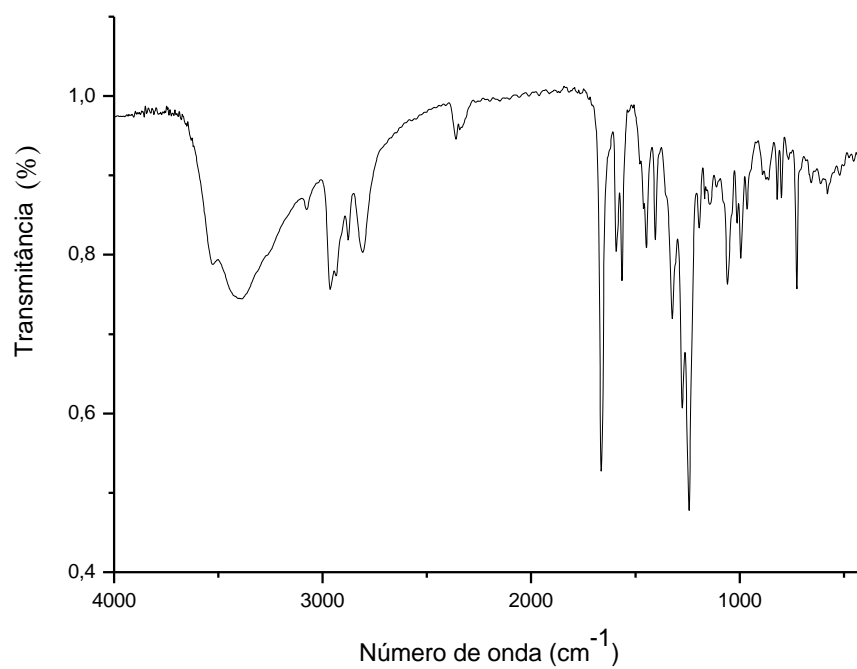
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 120 - Espectro no IV (KBr) do composto 15a.



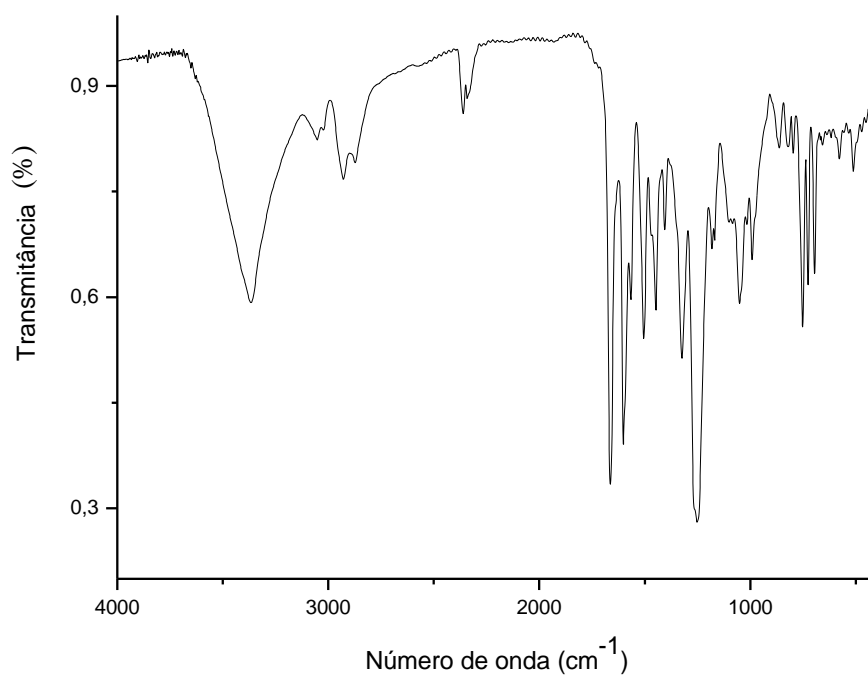
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 121 - Espectro no IV (KBr) do composto 15b.



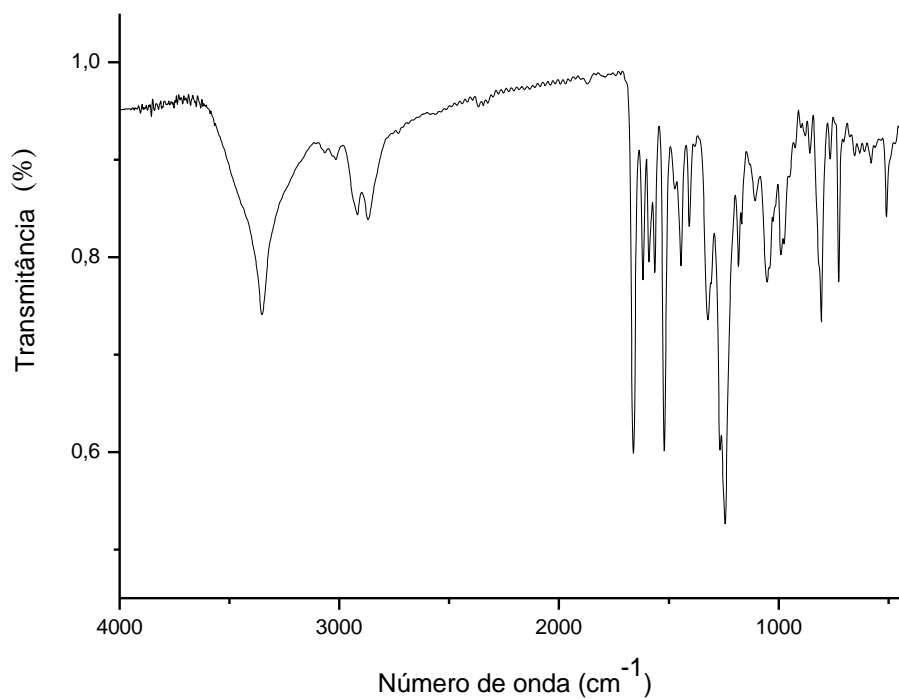
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 122 - Espectro no IV (KBr) do composto 15c.



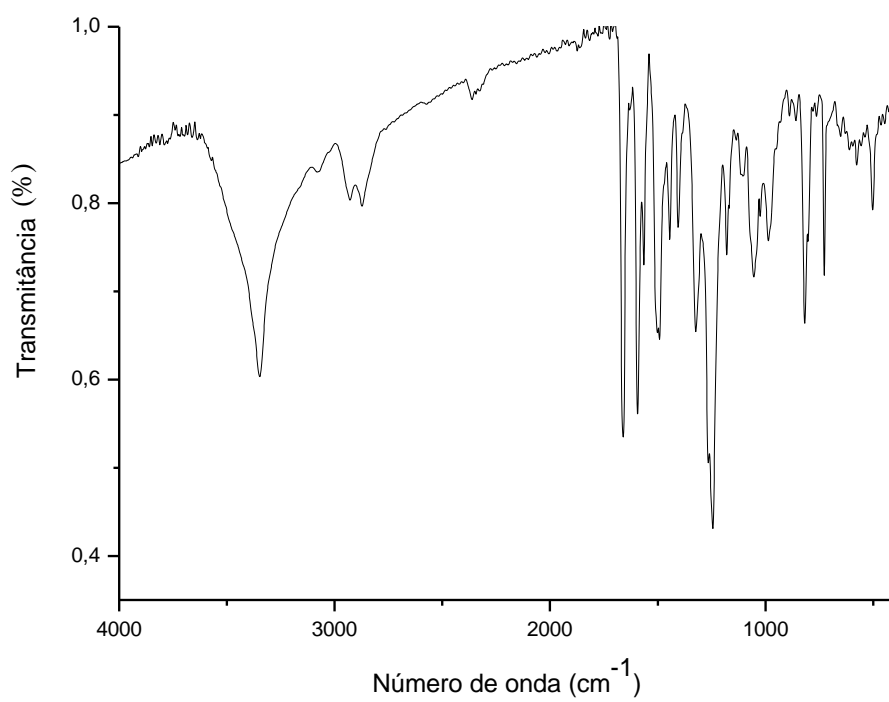
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 123 - Espectro no IV (KBr) do composto 15d.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 124 - Espectro no IV (KBr) do composto 15e.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.