

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ESTUDO SOBRE A REATIVIDADE DA 4-ACETILAMINO-9A-ACETOXI-1.9.10-
ANTRACENOTRIONA, PARA A OBTENÇÃO DE NAFTACENDIONAS

MARA LISE ZANINI

Licenciada em Química

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do
título de Mestre em Química.

O trabalho descrito na presente dissertação foi realizado entre março de 1986 e dezembro de 1992, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob a orientação do Prof. Dr. Valter Stefani.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Valter Stefani, pelos ensinamentos e orientação durante a realização deste trabalho;

À minha família, em especial à minha irmã Vera, pelo apoio em todas as situações;

Ao Luis, pela amizade, discussões e incentivo.

À Nara, pela amizade e pelo caminho mostrado.

Aos colegas do Curso de Mestrado pela amizade e apoio durante o curso.

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudo.

Ao Gilberto, Bruna e

Guilherme.

RESUMO

Este trabalho mostra uma série de reações para a síntese de naftacendionas, partindo da 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona e seu produto de oxidação, a 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antracenotriona, em presença de $Pb(OAc)_4$.

Estudou-se o comportamento da 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antracenotriona frente a reagentes nucleofílicos de diferente natureza. Estas reações permitem o isolamento e a preparação de uma série de novos derivados antracênicos, úteis como intermediários sintéticos para outros amino-hidroxi-antracenos.

ABSTRACT

In this master work have been shown a series of reactions concern on the synthesis of naphthacendiones, starting from the 1-acetylamine-4-hydroxy-9,10-anthraquinone and its oxydation product the 4-acetylamine-9a-acetoxy-1,9,10-anthracentrione, in presence of $Pb(OAc)_4$.

The behaviour of the 4-acetylamine-9a-acetoxy-1,9,10-anthracentrione against nucleophylic reagents of different nature have been studied. These reactions permit the isolation and preparation of a series of new anthracene derivatives useful as synthetic intermediates through other amine-hydroxyanthracenes and for analytical applications.

ÍNDICE

I. Introdução e Antecedentes Bibliográficos.....	001
I.1. Ocorrência e Usos.....	001
I.2. Conversão de antraquinonas em antraciclínonas.....	016
I.3. Objetivos.....	029
II. Obtenção de Sistemas Antraciclínônicos.....	030
II.1. Reação da 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10- antraceno-triona com nucleófilos carbonados.....	031
II.1.1. Reações de Friedel-Crafts.....	031
II.1.2. Reações com Compostos Metilênicos Ativos....	033
II.2. Obtenção de sistemas diquinônicos por reações de oxidação.....	039
II.3. Comportamento da 4-acetilamino-9a-acetoxi- 1,9,10-antraceno-triona. Reação de eliminação de ácido acético.....	045
II.3.1. Reação com piridina.....	045
II.3.2. Reação com anilina.....	062
II.3.3. Reação com fenol.....	071

III. Parte Experimental.....	078
III.1. Síntese dos produtos de partida.....	080
1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona(51).....	080
4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antraceno(46).....	081
III.2. Obtenção de sistemas diquinônicos.....	082
III.2.1. Reação com piridina.....	082
(2-(1-piridínio)-4-acetilamino-9,10-antraquinon-	
1-lato(71).....	082
Cloreto de 1-(4-acetilamino-1-hidroxi-9,10-antra-	
quinona)piridínio(72).....	082
Cloreto de 1-(4-amino-1-hidroxi-9,10-antraquino-	
na)piridínio(73).....	083
III.2.2. Reação com anilina.....	084
4-acetilamino-10-hidroxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)	
antraceno(77).....	084
4-acetilamino-10-acetoxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)	
antraceno(78).....	086
4-acetilamino-10-metoxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)	
antraceno(79).....	086
III.2.3. Reação com fenol.....	087
4-acetilamino-1-(p-hidroxi-fenoxi)9,10-antraquinona(84)..	087
4-acetilamino-1-(p-acetoxi-fenoxi)9,10-antraquinona(85)..	088
4-acetilamino-1-(p-metoxi-fenoxi)9,10-antraquinona(86)...	089
IV. Conclusões.....	099
V. Referências.....	102

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Antraciclínicas importantes.....	011
Figura 2 - Espectro de UV-VIS da (2-(1-piridínio)-4-acetil- amino-9,10-antraquinon-1-ato).....	048
Figura 3 - Efeito de solventes na energia de transição de uma molécula.....	051
Figura 4 - Espectro de ^1H -RMN (DMSO) de cloreto de 1-(4-acetilamino-1-hidroxi-9,10-antraquinona) piridínio (72).....	091
Figura 5 - Espectro de ^1H -RMN (DMSO) da cloreto de 1-(4-amino-1-hidroxi-9,10-antraquinona) piridínio (73).....	092
Figura 6 - Espectro de ^1H -RMN (DMSO) da 4-acetilamino-10- hidroxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)antraceno (77).....	093
Figura 7 - Espectro de ^1H -RMN (DMSO) da 4-acetilamino-10- acetoxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)antraceno (78).....	094
Figura 8 - Espectro de ^1H -RMN (DMSO) da 4-acetilmetil- amino-10-metoxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno) antraceno (79).....	095
Figura 9 - Espectro de ^1H -RMN (DMSO) da 4-acetilamino-1- (p-hidroxi-fenoxi)9,10-antraquinona (84).....	096
Figura 10 - Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3) da 4-acetilamino-1- (p-acetoxi-fenoxi)9,10-antraquinona (85).....	097
Figura 11 - Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3) da 4-acetilamino-1- (p-metoxi-fenoxi)9,10-antraquinona (86).....	098

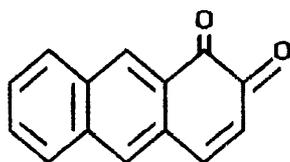
I. INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO e ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

I.1. OCORRÊNCIAS E USOS

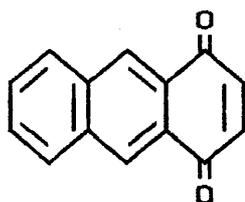
As antraquinonas são compostos derivados do antraceno, que existem na natureza somente sob a forma de seus derivados, sendo obtidos por extração de suas fontes naturais ou, sinteticamente, através de diferentes processos¹.

Estes compostos podem existir sob três diferentes formas isoméricas, a 1,2-antraquinona (1), 1,4-antraquinona (2) e a 9,10-antraquinona (3).



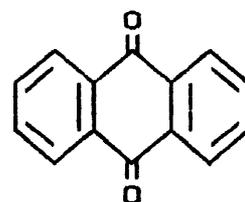
(1)

1,2-antraquinona



(2)

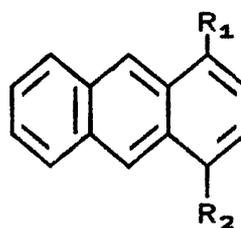
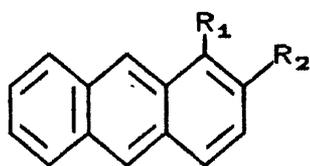
1,4-antraquinona



(3)

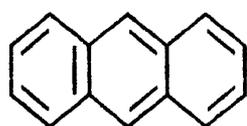
9,10-antraquinona

As 1,2- e 1,4-antraquinonas são compostos instáveis, não são isolados de fontes naturais e podem ser obtidos pela oxidação de aminohidroxiantracenos, como os exemplificados a seguir¹

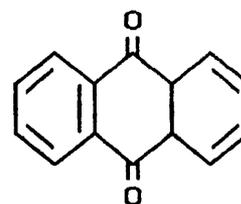
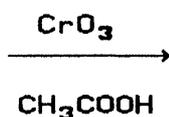


Devido à sua estabilidade, utilidade sintética e a ocorrência natural de seus derivados, as mais importantes são as 9,10-antraquinonas, que podem ser obtidas pela oxidação direta do antraceno², por reações de Friedel-Crafts² ou por reações de Diels-Alder³.

A oxidação do antraceno (4) com trióxido de cromo em ácido acético glacial, leva diretamente à formação da 9,10-antraquinona (5)



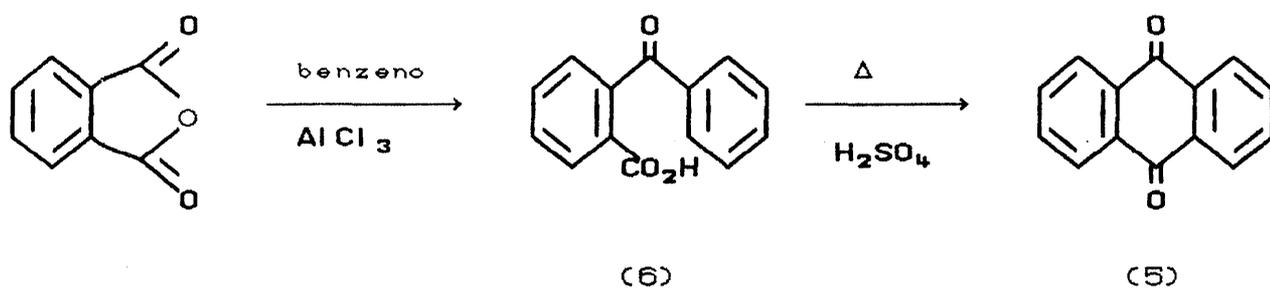
(4)



(5)

Em reações de Friedel-Crafts, o anidrido ftálico é aquecido com benzeno e um ácido de Lewis, como cloreto de alumínio, for-

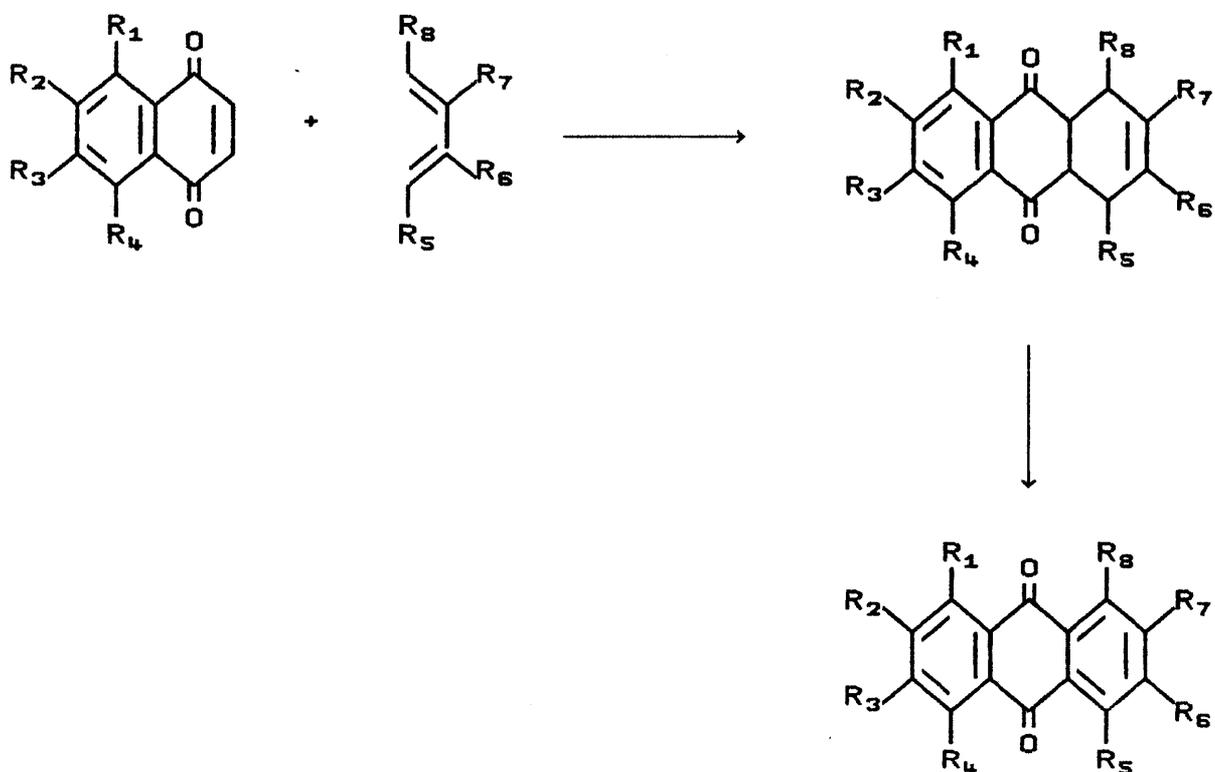
mando ácido orto-benzoil-benzóico (6), que sofre ciclização à antraquinona por aquecimento em ácido sulfúrico concentrado.



Através desta reação, podem ser preparadas antraquinonas funcionalizadas, empregando anidridos ftálicos e/ou benzenos diferentemente substituídos. Os rendimentos são, em geral, bons, sendo usada para fins industriais¹.

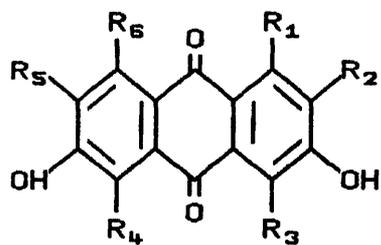
Empregando reações de tipo Diels-Alder, pode-se preparar 9,10-antraquinonas à partir de naftoquinonas e butadienos¹.

Esta técnica, elegante, versátil e geralmente com altos rendimentos, permite a obtenção de uma gama variada de 9,10-antraquinonas, com diferentes substituintes nas várias posições dos anéis aromáticos, variando convenientemente as naftoquinonas e/ou os dienos empregados.

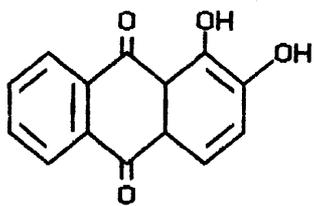


As 9,10-antraquinonas encontram-se amplamente difundidas no reino vegetal, como em árvores, raízes e líquens, embora algumas possam também ser encontradas em insetos e moluscos⁴.

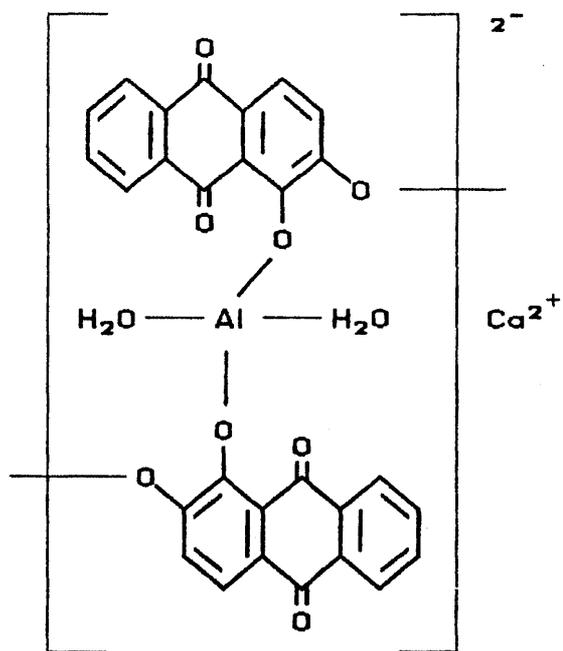
Os principais corantes naturais vermelhos, utilizados atualmente, como ácido kermésico (7), ácido carmínico (8), alizarina (9) e um complexo de cálcio-alumínio da alizarina (10)⁴, denominado vermelho da Turquia, são derivados 9,10-antraquinônicos. Os ácidos (7) e (8), são extraídos de insetos, enquanto que o composto (9) é extraído das raízes da *Rubia Tinctorum*¹.



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
(7)	OH	OH	OH	$COOH$	H	CH_3
(8)	CH_3	H	CO_2H	OH	$C_6H_{11}O_5$	OH



(9)



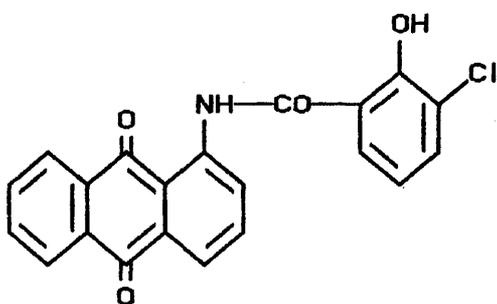
(10)

Os corantes antraquinônicos sintéticos, salientam-se por possuírem uma gama variada de cores, que vão do violeta (400 nm) até o púrpura (730 nm), e por serem muito estáveis, produzindo tintas com boa estabilidade química, fotoquímica e térmica⁵.

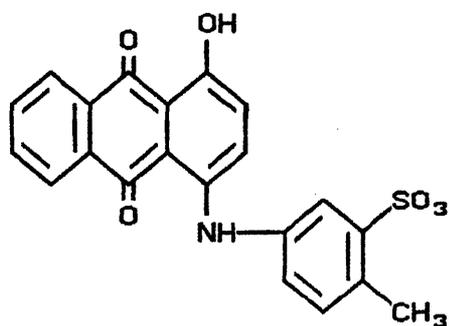
Esta estabilidade se deve ao fato que, nas 9,10-antraquinonas, o anel quinônico está mais protegido contra a ação da luz e da degradação química⁶⁻⁸.

Os compostos (9),(11) e (12), são muito utilizados como pigmentos, principalmente na indústria de tintas.

A 1,2-diidroxiantraquinona (9), conhecida como alizarina, foi o primeiro corante natural a ser sintetizado⁹, logo após a elucidação de sua estrutura, em 1868, por Graebe e Liebermann.



(11)



(12)

Segundo Gordon⁴, o trabalho de Graebe e Liebermann foi baseado no corante "vermelho da turquia"(Turkey Red) (10), um complexo de cálcio-alumínio da alizarina, e em experimentos envolvendo a destilação da alizarina natural com zinco em pó, formando o antraceno, um composto já conhecido.

O corante natural alizarina (9), extraído da raiz da *Rubia tinctorum*, foi um dos temas principais na pesquisa química no final do século passado¹.

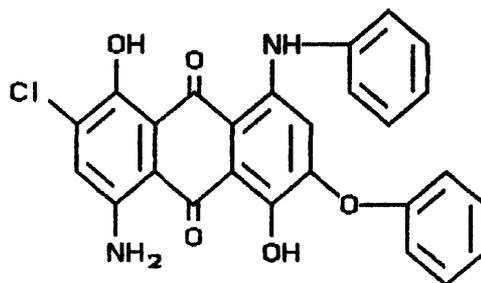
A coloração brilhante que este corante imprimia aos uniformes militares da época, se conseguia através de um pré-tratamento do algodão com um mordente, aplicando-se em seguida o extrato do corante, formando-se um sal complexo colorido do metal com o corante, muito fixo¹.

Foi, na realidade, esta tinturaria artesanal que iniciou a química dos corantes e, em consequência, a química da síntese orgânica⁵.

Além da importância do corante propriamente dito, a utilização de mordentes, juntamente com o corante, impulsionou inúmeras pesquisas na área dos corantes para tecido, destacando-se novamente a alizarina (9), em função de sua cor variar de acordo com o mordente utilizado, sendo vermelho vivo sobre mordente de alumínio, púrpura sobre hidróxido de cálcio, violeta em hidróxido ferroso e negro-violeta em hidróxido férrico¹.

Com o aprimoramento das técnicas de síntese e análise, a utilização das antraquinonas como corantes ganhou um novo espaço.

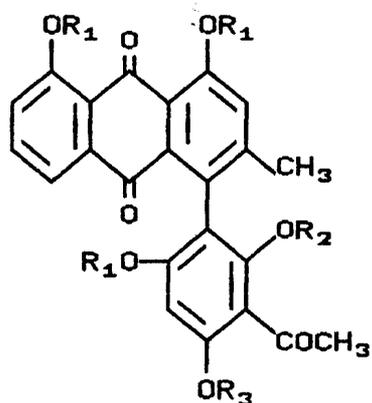
Recentemente, estes compostos cresceram muito em importância, principalmente por sua aplicação na área dos cristais líquidos. Sua utilização como corantes dicróicos para displays de cristal líquido é muito ampla¹⁰⁻¹³, podendo-se citar a estrutura (13) como um exemplo



(13)

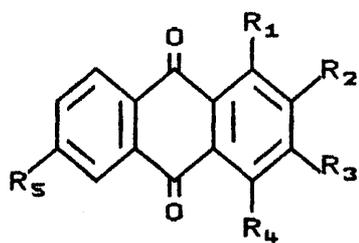
Além de sua utilização como corantes, a atividade biológica das antraquinonas abriu um campo muito vasto de pesquisas.

Das raízes da *Kniphofia foliosa*, planta utilizada na medicina tradicional da Etiópia¹⁴, foram extraídos alguns compostos 9,10-antraquinônicos (14-17), utilizados no tratamento de câimbras abdominais



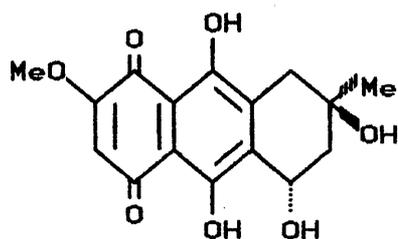
	R ₁	R ₂	R ₃
14	H	H	CH ₃
15	H	CH ₃	H
16	CH ₃	CH ₃	CH ₃
17	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃

No combate à leucemia também foi encontrada utilização para algumas antraquinonas como as de estruturas (18-20), que são extraídas das raízes da *Morinda parvifolia*, planta abundante no Monte Kuan-Ying, em Taiwan¹⁵

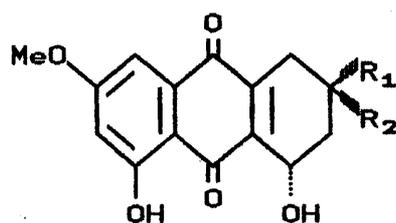


	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
18	OCH ₃	OH	H	H	H
19	OH	CH ₂ OH	H	H	OH
20	OH	CH ₂ OEt	OH	H	H

Antraquinonas parcialmente hidrogenadas, como os compostos (1S,3S)-(+)-Austrocortirubina (21), (1S,3S)-(+)-Austrocortiluteína (22) e (1S,3R)-(+)-Austrocortiluteína (23), foram as primeiras tetrahydroquinonas isoladas de basidiomicetos, e mostraram-se ativas, em baixa concentração, contra bactérias e fungos¹⁶.



(21)



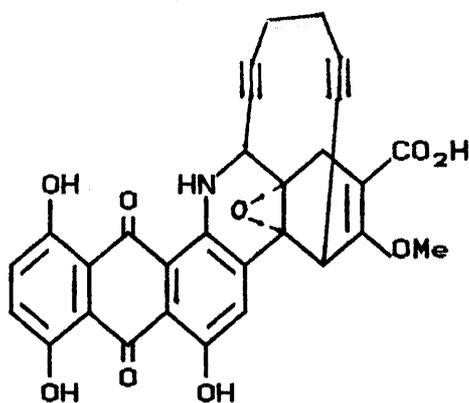
(22)

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{OH}$

(23)

$R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{CH}_3$

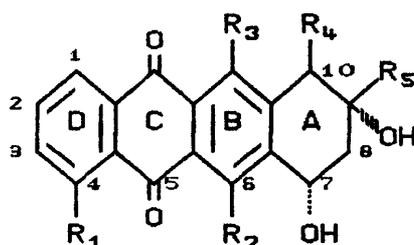
Também eficaz como agente antibacteriano, além de agente antitumoral, encontra-se o antibiótico dinemicina (24)¹⁷, uma antraquinona de estrutura complexa.



(24)

Além da utilidade farmacológica, exemplificada anteriormente, as 9,10-antraquinonas, assumiram nos últimos anos, grande importância sintética, como estruturas básicas para a obtenção de antraciclínicos¹⁸.

As antraciclínicos, também denominadas agliconas das antraciclínicos, são quinonas tetracíclicas lineares, polihidroxiladas, diferindo no padrão de hidroxilação da porção aromática da molécula, na presença e na natureza do substituinte em C-10. Na figura 1, estão representadas algumas das antraciclínicos mais importantes

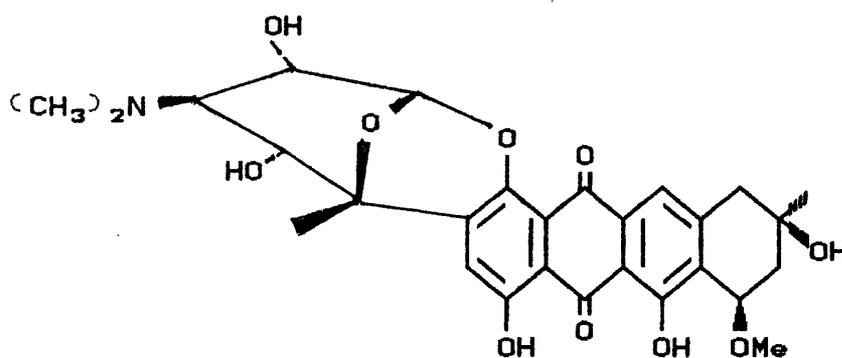


	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
4-demetóxi - daunomicinona	H	OH	OH	H	Ac
daunomicinona	OMe	OH	OH	H	Ac
aclavinona	OH	OH	H	CO ₂ Me	Et
citromicinona	OH	H	OH	OH	Et
adriamicinona	OMe	OH	OH	H	COCH ₂ OH

Figura 1. Antraciclínicos importantes

A hidroxila em C-9 está sempre presente, mas a hidroxila em C-7 está ausente em alguns casos.

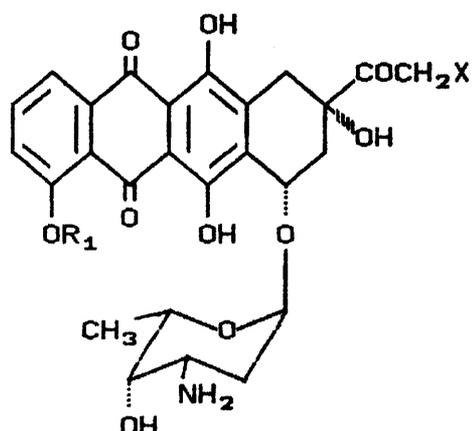
As antraciclínonas são precursoras das antraciclílinas. Estas últimas, constituem a família dos antibióticos antraciclínicos, sendo que estes, além de possuir o anel tetracíclico com uma quinona e hidroquinona em anéis adjacentes, que lhes permite funcionar como aceptores e doadores de elétrons¹⁸, possuem também uma cadeia de aminoaçúcar geralmente no carbono-7. Os antibióticos da família das antraciclílinas como menogaril (25)¹⁹,



(25)

daunorubicina (26), adriamicina (27) e carminomicina (28), são eficazes agentes antineoplásicos em certos tipos de cânceres humanos²⁰⁻²², como adenocarcinoma de mamas, sarcomas de ossos, adenocarcinomas de sangue, carcinoma testicular, tumores sólidos pediátricos, linfomas malignos e leucemia²³.

Dos compostos citados anteriormente, destaca-se a adriamicina (27), pois além de sua atividade em tumores sólidos, aumenta consideravelmente a sobrevivência quando usada sozinha ou em combinação com outras drogas²³.



(26) $R_1 = CH_3$, $X = H$

(27) $R_1 = CH_3$, $X = OH$

(28) $R_1 = H$, $X = H$

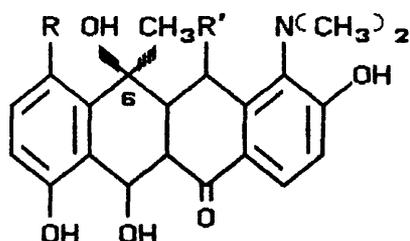
Estes fatores acarretaram um grande interesse no tratamento quimioterápico utilizando antibióticos da família das antraciclina e, conseqüentemente, em sua obtenção em larga escala.

Infelizmente, seu valor clínico é limitado por alguns fatores como estomatite, náusea, vômito, alopecia²³ e também uma incomum cardiomiopatia, que está relacionada à dose total da droga. Além disso, as antraciclina podem intercalar-se no DNA, afetando as sínteses de DNA e RNA, ocorrendo quebras ou até trocas entre cromátides irmãs podendo ser, portando, mutagênicas e carcinogênicas¹⁷. Estes últimos efeitos fomentaram a pesquisa de agentes que imitassem as propriedades desejáveis destes antibióticos, sua alta atividade antitumoral, e os efeitos indesejados identificados e eliminados, preparando-se centenas de derivados antraciclínicos e compostos correlatos, na tentativa de anular as propriedades mutagênicas e carcinogênicas.

Daunorubicina (26), adriamicina (27) e seus congêneros biossintéticos são todos derivados de microorganismos do gênero *Streptomyces* e são obtidos seguindo as técnicas de fermentação e recuperação geralmente usadas na tecnologia de antibióticos²³.

Estes compostos, derivados de microorganismos, às vezes podem perder sua atividade por alteração estrutural, durante o processo de isolamento, purificação e formulação²⁴.

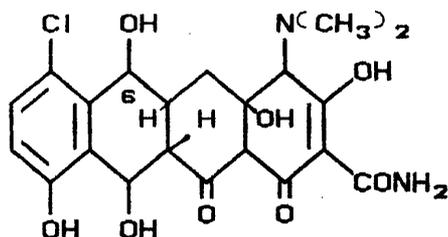
Como exemplo, pode-se citar a tetraciclina (29), que, apesar de não possuir estrutura antraquinônica, é também um antibiótico de grande alcance, obtido de microorganismos. Durante o processo de isolamento uma degradação por epimerização ou desidratação podem levar à sua inatividade.



(29)

A tetraciclina (29) apresenta facilidade de desidratação, perdendo a hidroxila em C-6, o que conduz a inatividade de suas propriedades farmacológicas.

Um novo derivado, de estrutura similar, 6-demetilcloro-tetraciclina (30), mostrou-se mais conveniente, pois ao possuir a hidroxila em carbono secundário ao invés de carbono terciário,



(30)

como no composto (29), sofre com mais dificuldade a desidratação em soluções ácidas aquosas do que seu antecessor²⁴.

Consideráveis esforços tem sido despendidos, na tentativa de prevenir ou minimizar estas reações de degradação, decorrentes dos processos de extração à partir de microorganismos.

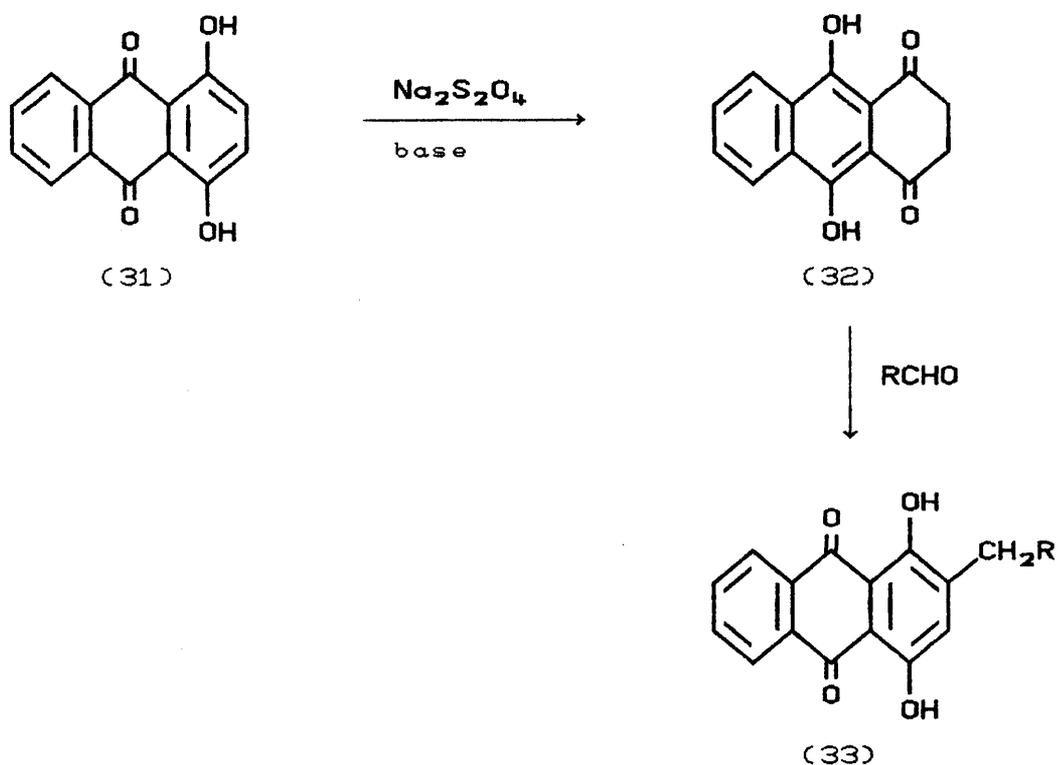
Considerou-se, então, linhas de pesquisa para a obtenção de novos derivados de alta atividade antitumoral com baixa toxicidade, e obtenção de produtos através de rotas sintéticas, quebrando a dependência de obtenção dos derivados através de microorganismos²⁴.

Assim, pesquisadores de variadas áreas de estudo, têm se preocupado com a síntese de novos derivados 9,10-antraquinônicos, passíveis de utilização como sinton BCD na elaboração de sistemas tetracíclicos.

I.2. CONVERSÃO de ANTRAQUINONAS em ANTRACICLINONAS

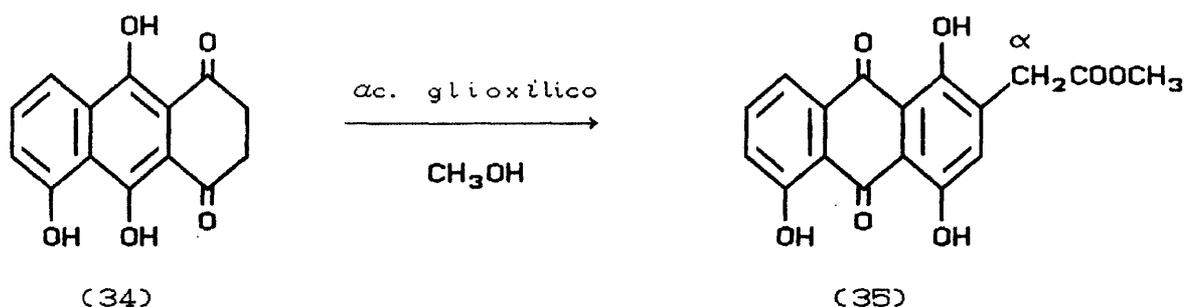
As principais rotas sintéticas, que envolvem a conversão de antraquinonas em compostos com estruturas mais complexas, como as antraciclinoas, utilizam 9,10-antraquinonas ou 1,4,9,10-antradiquinonas como compostos de partida para elaboração dos sistemas tetracíclicos.

Reações de alquilação descritas por Marschalk²⁵, foram utilizadas com sucesso na formação de antraquinonas substituídas no carbono-2. Neste trabalho, Marschalk encontrou que a leucoquinizarina (32), preparada *in situ* por redução da quinizarina (31) com ditionito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$), em meio alcalino, reage com aldeídos para formar 2-alkilquinizarinas (33).

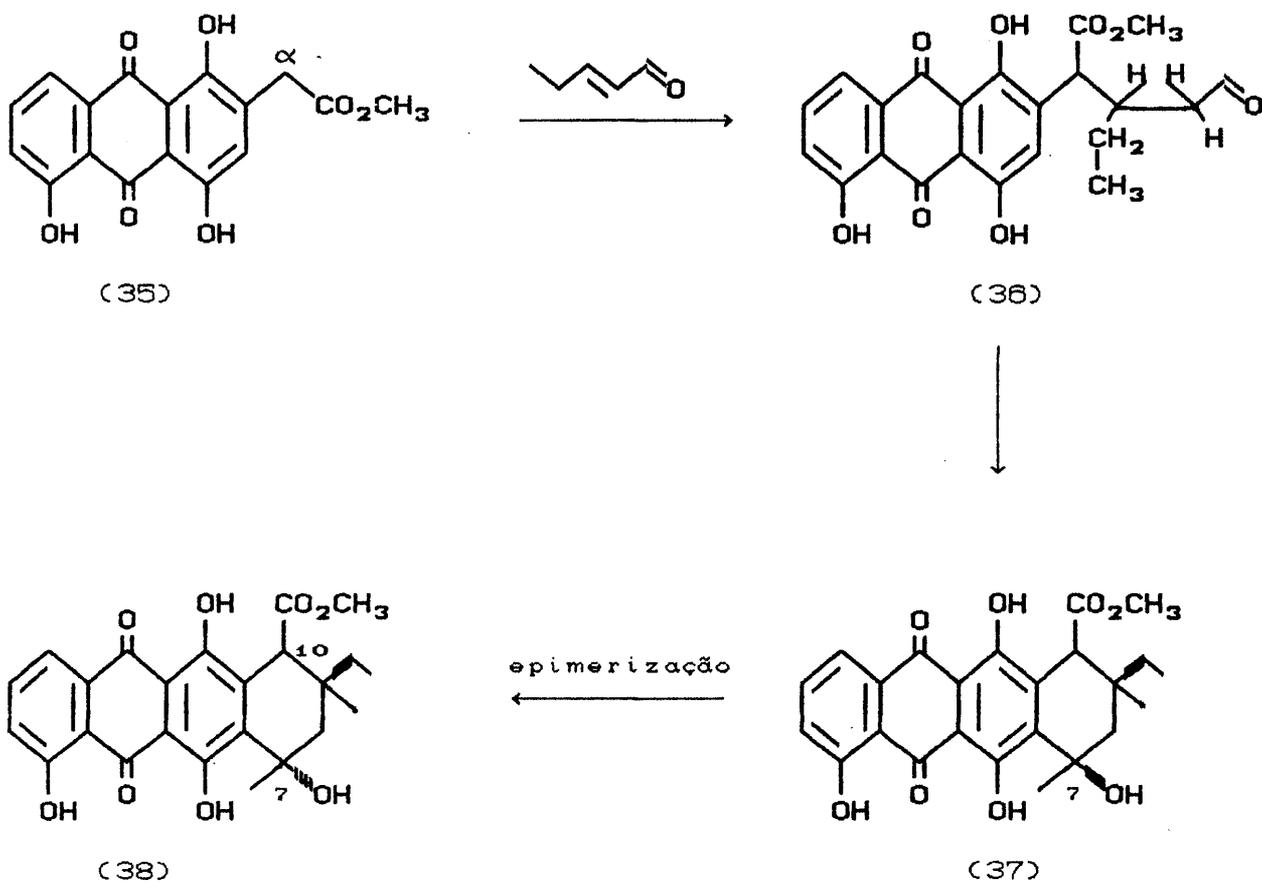


Com base no trabalho desenvolvido por Marschalk, Krohn²⁶, obteve o derivado (35), substituído em C-2, possuindo uma estrutura adequada para sua conversão em antraciclinoas.

A reação entre a leuco-5-hidroxi-quinizarina (34) e ácido glioxílico (OHC-COOH), fornece um α -hidroxiácido intermediário, que, após redução e esterificação, conduz ao derivado (35).



Este mesmo autor, em trabalho posterior²⁷, utiliza adição de Michael de aldeídos α,β -insaturados do tipo 2-butenal ou 2-pentenal sobre o carbono α do éster (35), conduzindo ao intermediário (36), que após sofrer uma ciclização intramolecular, permite a obtenção da 9-deoxiantraciclinoona (37) que, por epimerização do C-7, conduz a ϵ -rodomicinoona (38).



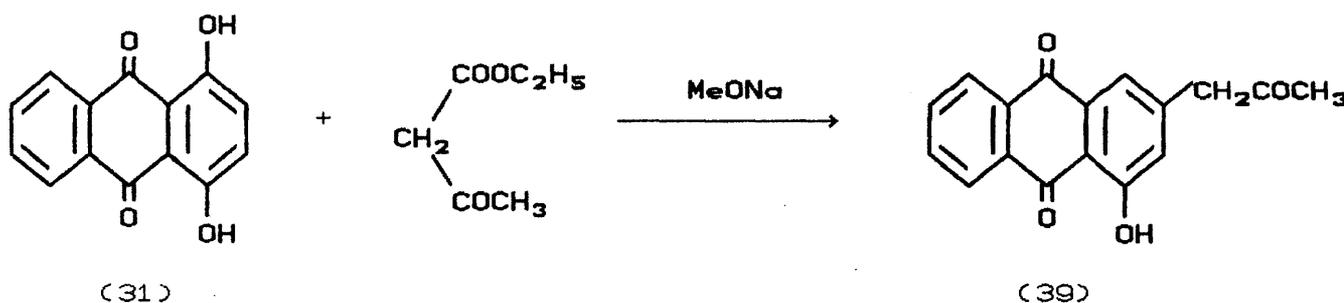
Este esquema sintético permitiu a introdução regioseletiva do grupo metóxi-carbonila em C-10, fornecendo uma solução para o problema da regioseletividade, comum na síntese de antraciclinonas.

Os melhores rendimentos, nestas reações, são obtidos quando são utilizados aldeídos mais simples, como metanal, o que não ocorre quando são usados compostos polifuncionalizados.

Utilizando metodologia similar, Sutherland e Towers ²⁸,

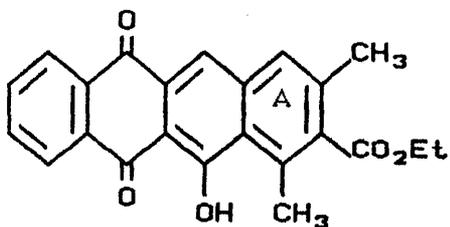
obtiveram derivados inesperados, quando reagiram a quinizarina (31) com carbânions estáveis, como o obtido da reação entre o acetato de etila e metóxido de sódio.

Ao contrário do esperado produto de adição do carbânion ao carbono 2 da antraquinona de partida (31), estes autores obtiveram derivados do tipo (39), onde observa-se a substituição no carbono-2 e a eliminação do grupo hidroxila do carbono-1.



O resultado surpreendente pode ser explicado, no entanto, baseando-se em resultados anteriormente obtidos pelos mesmos autores²⁸.

Com excesso de nucleófilo e sob as mesmas condições de reação, o composto (39) sofre uma nova adição nucleofílica e posterior ciclização, conduzindo ao composto (40) com razoável rendimento.



(40)

Apesar da reação haver conduzido à obtenção de uma naftacendiona com o anel A aromático, permitiu o desenvolvimento de rotas de síntese de estruturas tetracíclicas lineares, a partir da quinizarina (31), *via* adição de nucleófilos.

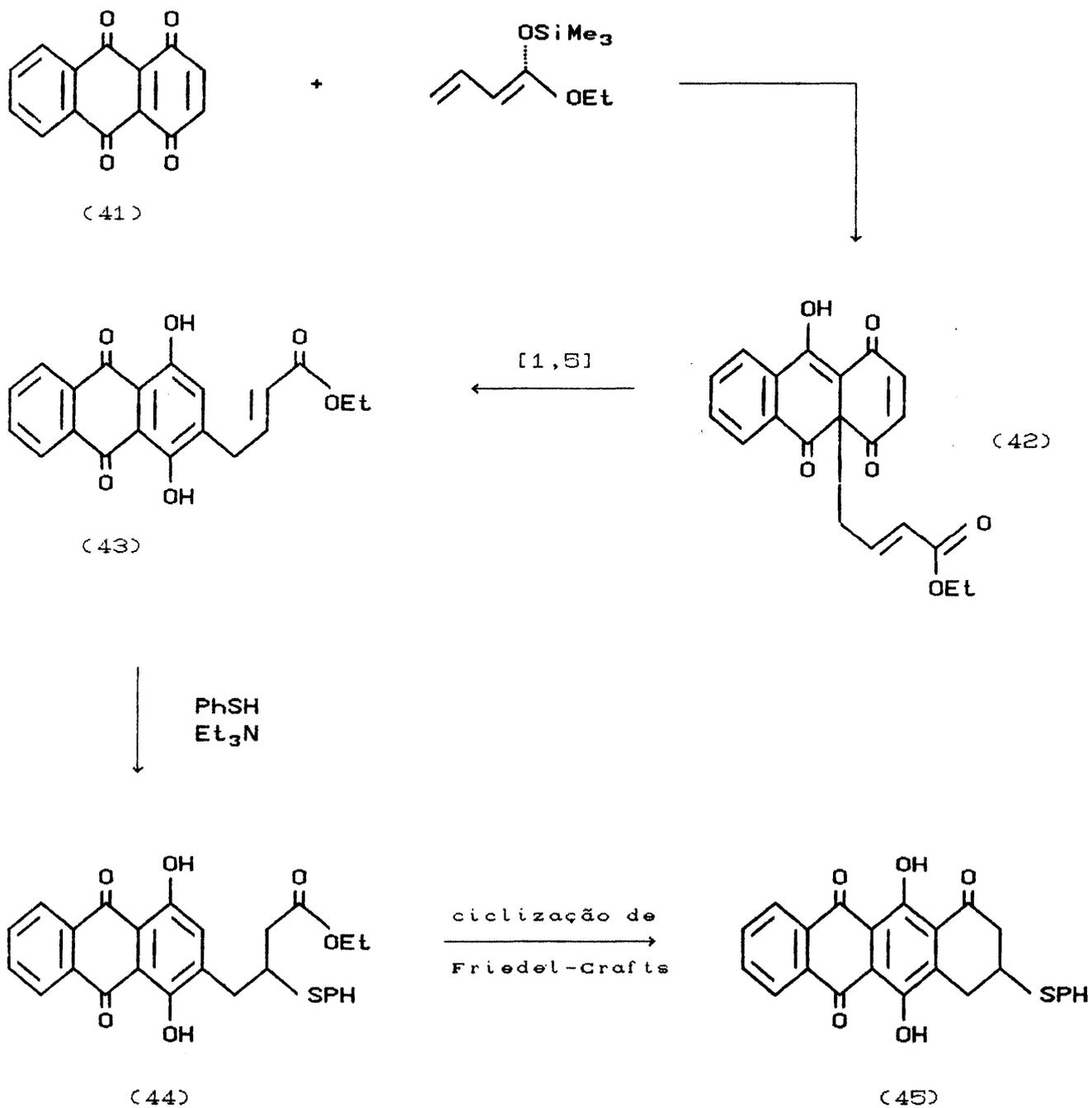
Recentemente, Kanematsu²⁹ e Fariña^{20,30} publicaram novos estudos para a obtenção de precursores de tetraciclinas lineares.

Enquanto Kanematsu²⁹ desenvolve uma nova rota empregando reações de adição de Michael sobre a quinizarinquinona (41) (esquema pág 21), Fariña^{20,30} emprega reações de Diels-Alder sobre derivados deste mesmo composto.

A rota desenvolvida por Kanematsu, utiliza acetais de cetonas O-sililados e quinizarinquinona (41) como acceptor de Michael.

O aducto (42), resulta da adição do nucleófilo à dupla ligação interna, mais reativa frente a espécies eletronicamente ricas. Este resultado é o esperado, considerando-se os trabalhos de Kende²¹ e Kelly³¹, que indicam a adição preferencial de dienos ricos e pobres em elétrons às ligações duplas interna e externa, respectivamente.

Os resultados de Kende e Kelly basearam-se em dados experimentais e cálculos das perturbações de OM-Hückel, sendo mais tarde confirmados por Houk³² ao aplicar a teoria dos orbitais de fronteira para explicar o efeito dos substituintes em cicloadições a quinonas.

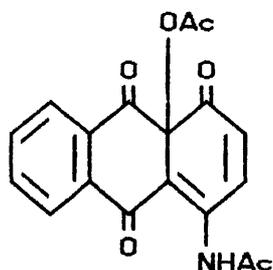


O composto (42) sofre então um rearranjo sigmatrópico do tipo [1,5], levando à 9,10-antraquinona (43). Cabe destacar que, de acordo com as condições experimentais, o composto (42) pode sofrer dois rearranjos sigmatrópicos de tipo [3,3], ao invés de um rearranjo de tipo [1,5], levando a um composto de estrutura similar.

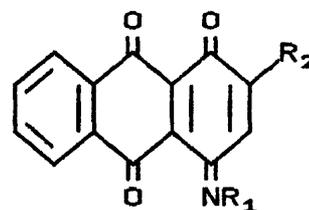
O sistema tetracíclico pode ser obtido, a continuação, por tratamento de (43) com $\text{PhSH-Et}_3\text{N}$, seguida de uma ciclização de tipo Friedel-Crafts, com rendimento quantitativo.

Fariña^{20,30}, por outro lado, estuda o emprego da reação de Diels-Alder na formação regioseletiva do anel hidroaromático das antracilinas (anel A, fig. 1, pág. 11)

Como dienófilo (anéis BCD, fig 1), Fariña^{20,30} utiliza a antracenotriona (46) e uma série de diquinonas de tipos (47-50)

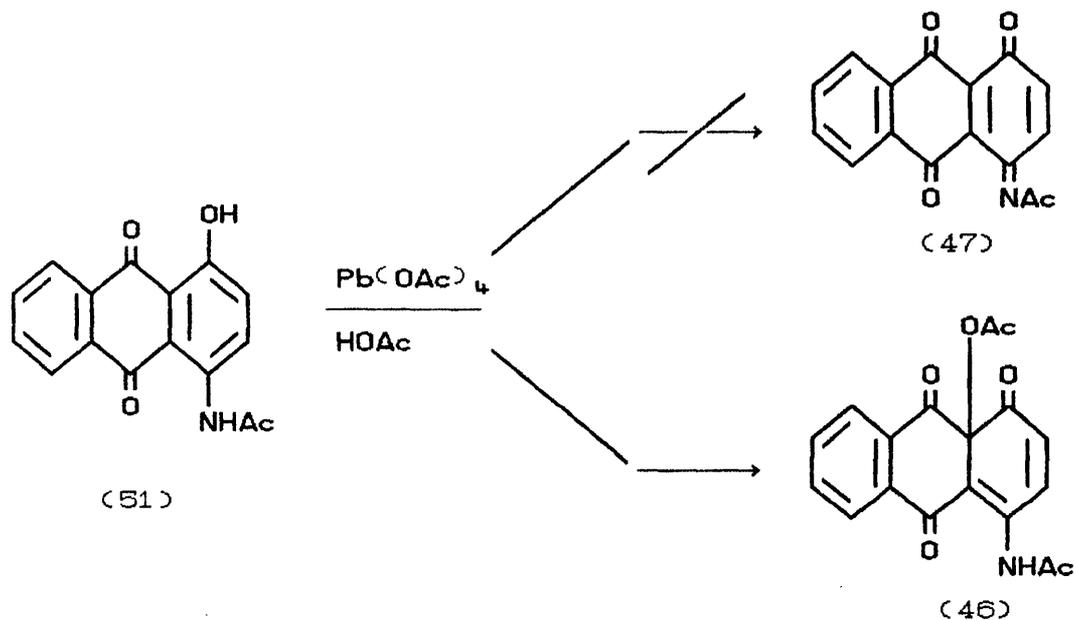


(46)

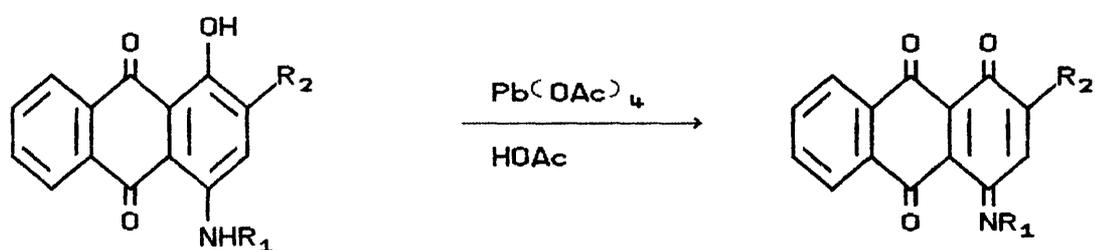


- (47) $R_1 = \text{Ac}$ $R_2 = \text{H}$
 (48) $R_1 = \text{Ts}$ $R_2 = \text{H}$
 (49) $R_1 = \text{Me}$ $R_2 = \text{H}$
 (50) $R_1 = \text{Ts}$ $R_2 = \text{Cl}$

O composto (46) foi obtido por Stefani³³, quando da tentativa de oxidação da 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona (51) com tetraacetato de chumbo, visando obter a N-acetil-antracenediquinonmonoimina (47).



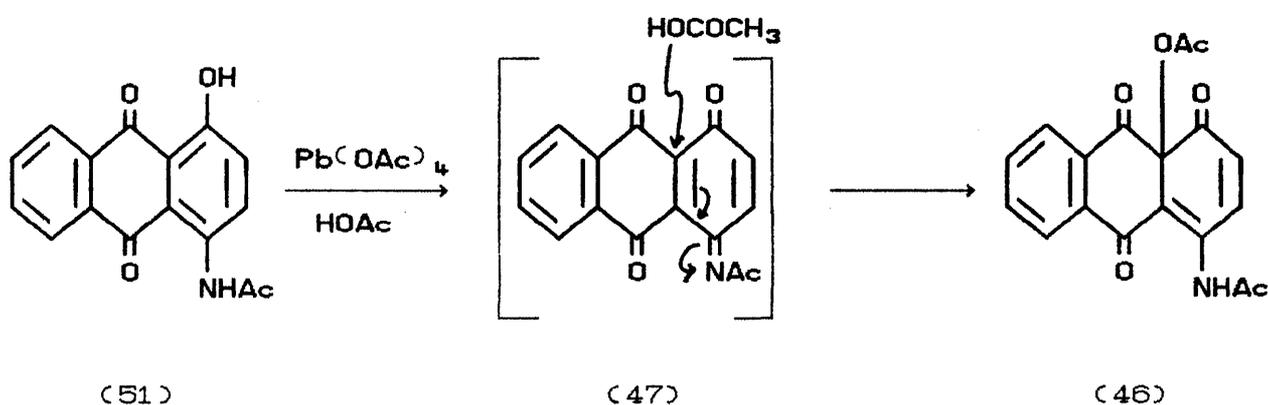
Utilizando substratos similares e operando nas mesmas condições de reação, foram obtidos, por outro lado, os compostos 47-50, com bons rendimentos.



- | | | |
|------|--------------------------|--------------------------|
| (47) | $\text{R}_1 = \text{Ac}$ | $\text{R}_2 = \text{H}$ |
| (48) | $\text{R}_1 = \text{Ts}$ | $\text{R}_2 = \text{H}$ |
| (49) | $\text{R}_1 = \text{Ms}$ | $\text{R}_2 = \text{H}$ |
| (50) | $\text{R}_1 = \text{Ts}$ | $\text{R}_2 = \text{Cl}$ |

Os compostos 47-50 , cujas estruturas guardam grande semelhança com a da antradiquinona (41), poderiam ser utilizados com vantagens sobre esta última na síntese de precursores de tetraciclina. Estes compostos, além de funcionarem como aceptores de Michael, mostram um bom comportamento em reações de Diels-Alder, comportando-se como dienófilos. Estes dienófilos, devido à sua assimetria molecular, quando em reações de Diels-Alder com dienos assimétricos, poderiam conduzir a aductos com alto controle na regioquímica da cicloadição.

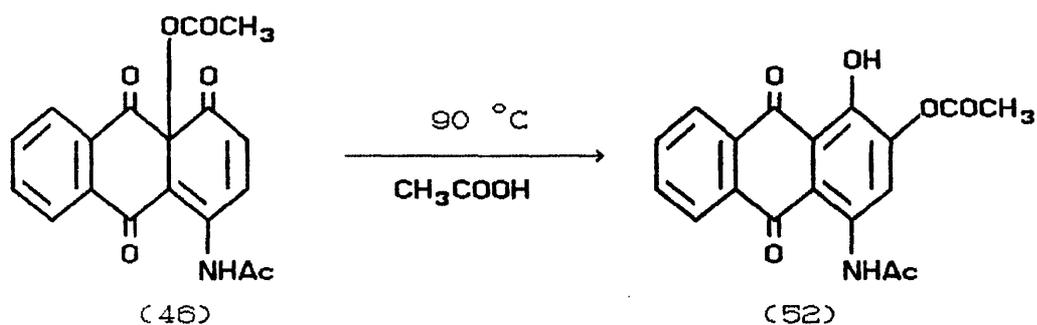
A antraceno-triona (46), por outro lado, possui grande interesse sintético devido à sua estrutura, assimetria molecular e à alta reatividade demonstrada²⁰. O composto (46) resulta, provavelmente, da adição formal de ácido acético, presente no meio reacional, à antradiquinonmonoimina (47), que não pode ser isolada, à semelhança dos resultados obtidos por Kanematsu²⁹, anteriormente citados.



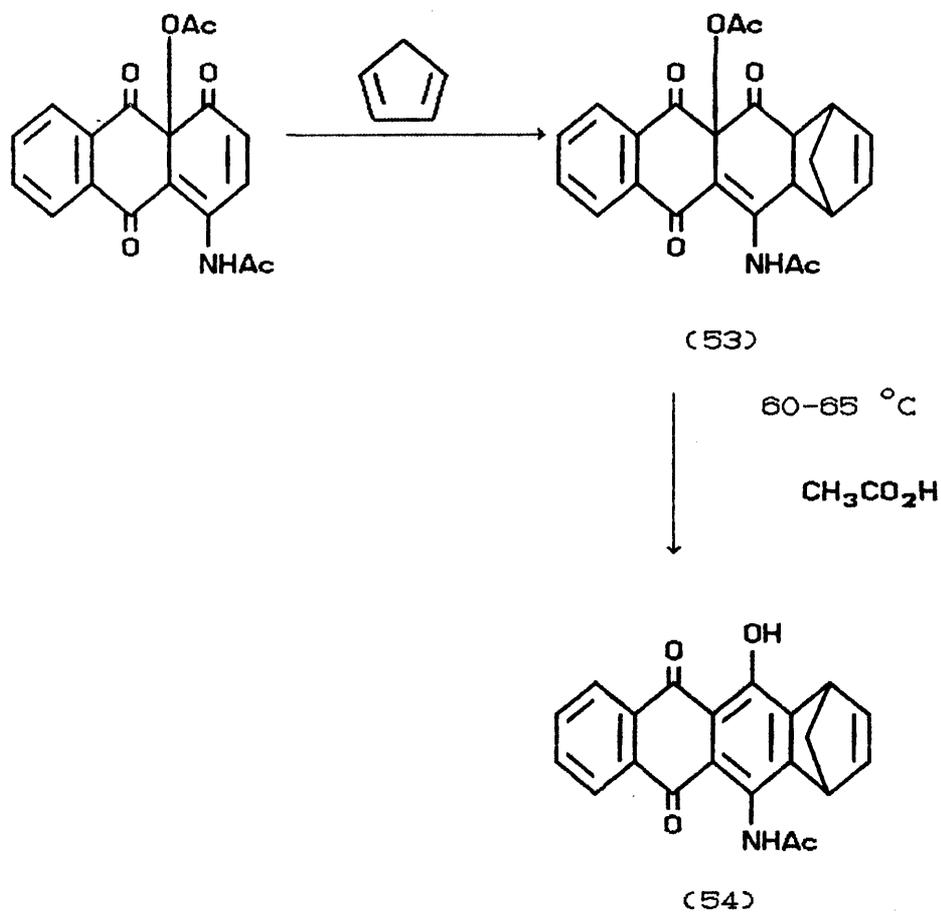
Este fato permite supor que, em condições adequadas, poder-se-ia eliminar ácido acético da antraceno-triona (46) para

resultar na antradiquinonmonoimina (47).

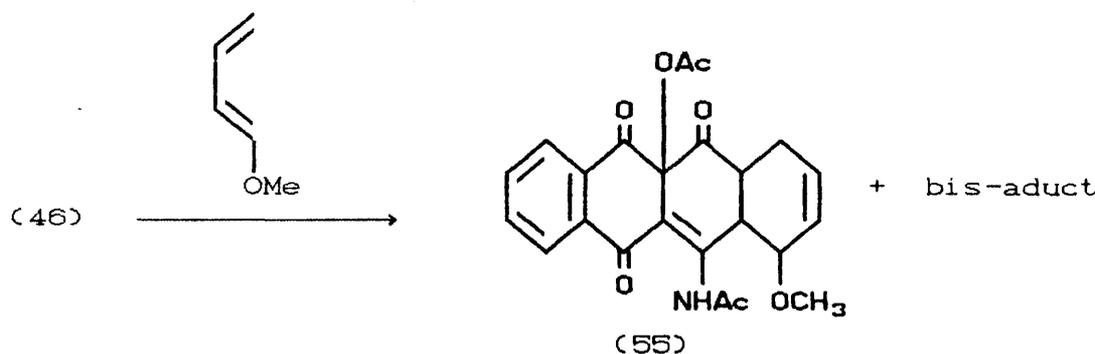
O comportamento químico de (46) também guarda semelhança ao observado por Kanematsu²⁹, em compostos de estrutura similar, já que por aquecimento de (46) em ácido acético glacial ocorre uma transposição sigmatrópica [1,5], para resultar na 4-acetilamino-2-acetoxi-1-hidroxi-9,10-antraquinona (52)



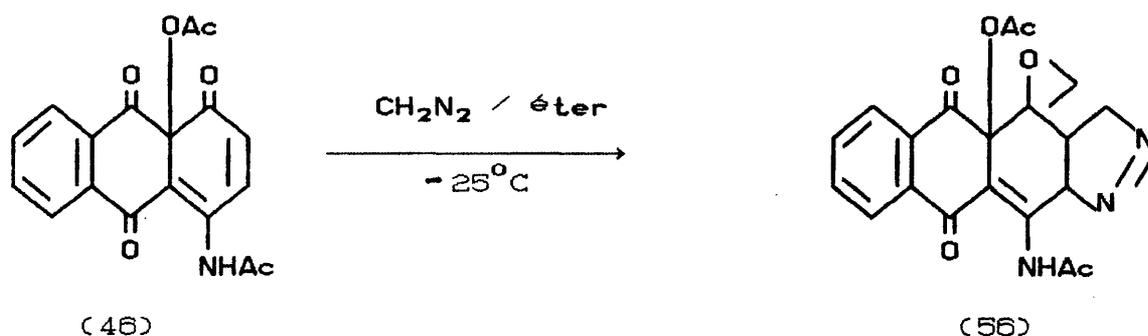
Em reação de Diels-Alder frente ao ciclopentadieno, (46) mostrou comportar-se como um dienófilo suave²⁰, conduzindo a estruturas tetracíclicas (53) e (54), como pode ser observado pelo esquema a continuação



Comportamento similar foi obtido frente ao 1-metóxi-butadieno³⁴, isolando-se o correspondente aducto linear (55) e, com excesso de dieno, um bis-aducto resultante da dupla adição à ligação dupla terminal e a dupla ligação interna. Esta última, formada por eliminação de ácido acético, possivelmente do aducto tetracíclico linear, formado em primeiro lugar.



A cicloadição 1,3-dipolar de excesso de diazometano ao composto 46³³, por outro lado, conduz ao derivado (56), cujos es-



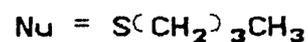
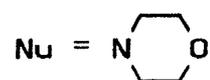
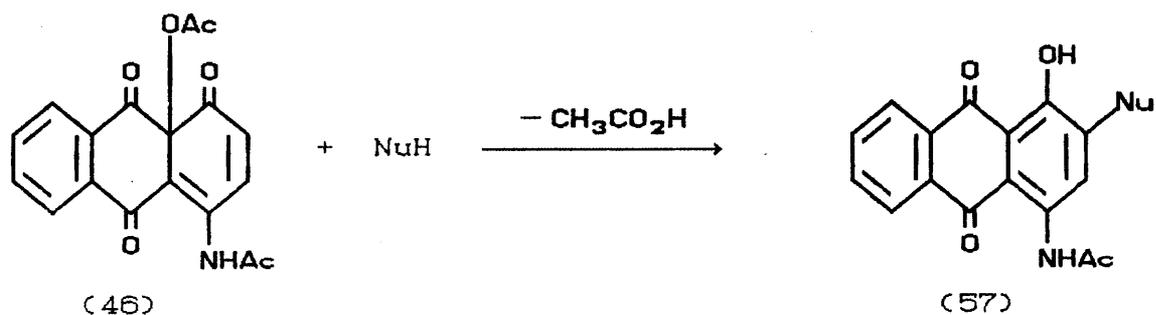
pectros de ¹H-RMN mostraram a adição simultânea à dupla ligação C-2, C-3, com formação de um anel de pirazolina, e à carbonila em C-1, que por exclusão de nitrogênio forma o epóxido.

Esta cicloadição, ao apresentar a regioquímica controlada, confirma a alta potencialidade do composto (46) frente a reações de adição e cicloadição regiosseletivas.

A ausência de substituinte nas posições 5 ou 8 do composto (46), torna-o um precursor muito conveniente, pois este fato pode acarretar um aumento substancial na potência *in vivo* do antibiótico

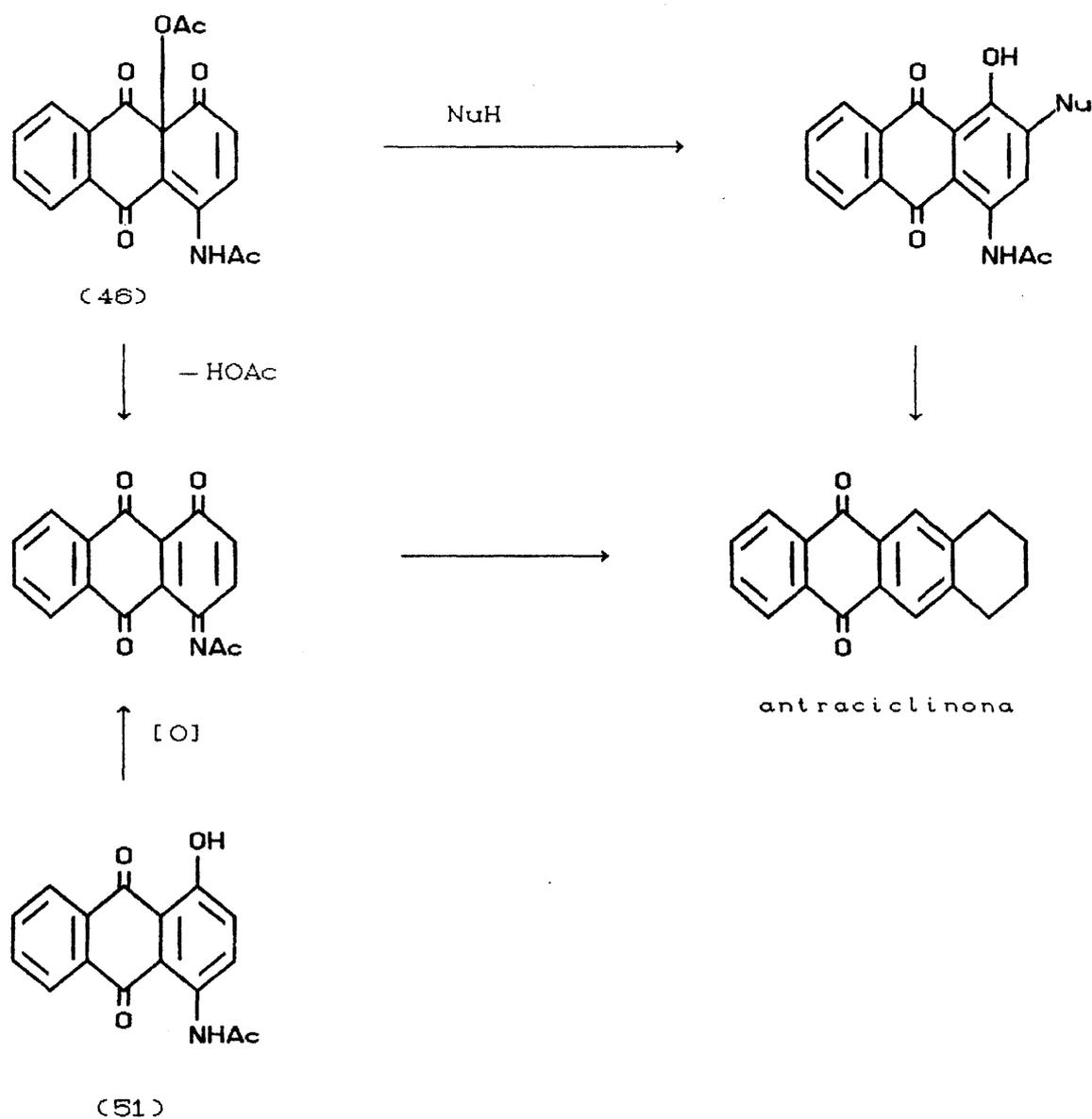
tetraciclínico a ser sintetizado³⁵.

A antraceno-1,4-diona (46) mostrou também, um comportamento interessante e promissor frente a alguns nucleófilos (ácido clorídrico, morfolina e butanotiol)²⁰, que se adicionam facilmente no carbono-2, conduzindo a derivados 3-substituídos da 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona (57), o que abre um caminho valioso para sua utilização na obtenção de naftacendionas, via adição de nucleófilos carbonados.



I.3. OBJETIVOS

Tendo em vista as possibilidades sintéticas do composto (46) e sua comprovada reatividade, mostrada anteriormente, neste trabalho decidimos ampliar o estudo da adição de nucleófilos, especialmente carbonados, bem como estudar a possibilidade de obtenção de N-acetil-antradiquinonmonoiminas, por eliminação de ácido acético de (46) ou por oxidação direta da 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona (51).



II. OBTENÇÃO DE SISTEMAS ANTRACICLINÔNICOS

II. OBTENÇÃO de SISTEMAS ANTRACICLINÔNICOS

A antracenotriona (46) pode sofrer cicloadições de tipo Diels-Alder³⁰ e 1,3-dipolar³³, sendo esta via uma rota adequada para obtenção de naftacendionas e que se encontra em desenvolvimento em nosso grupo³⁴. Assim, estudou-se a possibilidade de obtenção de naftacendionas através da reação da antracenotriona (46) com nucleófilos carbonados, à semelhança dos trabalhos desenvolvidos por Krohn²⁶, Sutherland e Towers²⁸ e de Kanematsu²⁹.

Por outro lado, a utilização de sistemas antradiquinônicos, pode conduzir a naftacendionas altamente funcionalizadas, através de processos que impliquem um grande controle da regioquímica dos cicloaductos formados, conforme os trabalhos de Kanematsu²⁹ e Fariña^{20,30}, que confirmaram as possibilidades sintéticas de sistemas antradiquinonmonoimínicos. Este fato nos levou a estudar a possibilidade de obtenção deste tipo de estrutura a partir da 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona (51) utilizando outros oxidantes, diferentes do tetraacetato de chumbo, de modo a evitar a adição de ácido acético sobre a diquinona obtida.

Portanto, considerou-se três caminhos distintos para obtenção de sistemas naftacendiônicos:

1. reação da antracenotriona (46) com nucleófilos carbonados
2. reação de oxidação da antraquinona (51)
3. reação de eliminação de ác. acético de (46)

II.1. REAÇÃO da 4-ACETILAMINO-9a-ACETOXI-1,9,10-ANTRACENOTRIONA COM NUCLEÓFILOS CARBONADOS

II.1.1. REAÇÕES de FRIEDEL-CRAFTS

Dentro da linha de procedimentos normais para a obtenção de derivados aromáticos, encontram-se as reações de substituição eletrofílica, como por exemplo, as reações de alquilação ou acilação de Friedel-Crafts. Encontram-se ainda, porém com uso mais restrito, as reações de substituição empregando nucleófilos carbonados estáveis^{28, 36}.

Nas reações de alquilação de Friedel-Crafts, o produto alquilado somente apresenta rendimento compensatório quando não houver possibilidade do íon alquila sofrer rearranjo. Por outro lado, quando se deseja o produto monossustituído, o rendimento pode ser prejudicado pela formação de produtos polissustituídos³⁶.

As reações de alquilação ou acilação de Friedel-Crafts se processam usualmente através da ação de um íon alquila ou acila, de acordo com o reagente utilizado, formados pela ação de um ácido de Lewis como AlCl_3 , BF_3 ou FeCl_3 , em temperaturas superiores a 80°C ³⁶.

Outro inconveniente das rotas sintéticas de sistemas tetracíclicos, que utilizam reações de Friedel-Crafts como etapa chave, tem geralmente permitido pouco controle da regiosseletividade, ou ainda, perda da regiosseletividade em alguma outra etapa³⁷.

Um grande número de hidroxiquinonas, especialmente aquelas em que o grupo hidroxila se encontra em orto ou em peri com respeito ao grupo carbonila, forma complexos insolúveis com os metais presentes no ácido de Lewis, sendo difícil obter-se a quinona livre.

Além disso, em estudos preliminares, a 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antraceno-triona (46) demonstrou baixa estabilidade térmica e química, decompondo-se com aquecimento, conduzindo ao composto 2-acetoxisubstituído²⁰, não sendo possível a utilização de condições de temperatura acima de 65 °C, inviabilizando, portanto, o uso de reações de tipo Friedel-Crafts sobre este substrato.

II.1.2. REAÇÕES com COMPOSTOS METILÊNICOS ATIVOS

As reações de substituição nucleofílica, que utilizam nucleófilos carbonados estáveis, consistem no ataque de uma espécie rica em elétrons sobre o substrato da reação. Geralmente, para a obtenção das espécies nucleofílicas empregam-se compostos contendo grupos metilênicos ativos, cuja acidez dos hidrogênios permite que sejam removidos por bases fortes, como NaOH, KNH_2 (em amônia líquida), MeONa, ou suaves do tipo Et_3N , ou piridina, em temperaturas variadas, dependendo do substrato e das necessidades da reação.

A reação com nucleófilos carbonados permite utilizar portanto, condições de reação mais brandas que as reações de Friedel-Crafts, permitindo supor que melhores resultados deveriam ser obtidos utilizando-se esta via. As reações que implicam a adição de nucleófilos carbonados podem conduzir também, a um maior controle da regioquímica da adição, fato altamente desejado.

Um inconveniente destas reações, no entanto, diz respeito as condições alcalinas empregadas. Em testes preliminares a que foi submetida, a antracenotriona (46) demonstrou uma elevada reatividade quando exposta a bases fortes, decompondo-se, com grande facilidade para regenerar o produto de partida (51).



A obtenção de derivados 2-substituídos de antraquinonas, via nucleófilos carbonados²⁸, permitiu a hipótese de obtenção dos derivados 2-substituídos do composto (46) empregando este tipo de reação em condições adequadas.

Para este trabalho foram ensaiados, primeiramente, nucleófilos carbonados clássicos, tais como, os obtidos a partir do malonato de dietila, acetoacetato de etila e acetoacetatomonometilamida, empregando metanol como solvente, metóxido de sódio como gerador da espécie nucleofílica e operando a temperatura ambiente. Os resultados obtidos mostraram que, em todos os casos ensaiados, ocorreu a decomposição da antraceno-triona (46) com formação da antraquinona (51), como produto principal da reação. A variação das condições empregadas na reação, tais como, o emprego de baixas temperaturas (0°C ou -78°C) ou modificação na ordem e/ou velocidade de adição dos reagentes não influenciou os resultados inicialmente obtidos.

Em todos os casos não obteve-se a formação de um novo

produto, mas obteve-se como produto exclusivo ou majoritário da reação, a antraquinona (51), precursora do composto de partida (46).

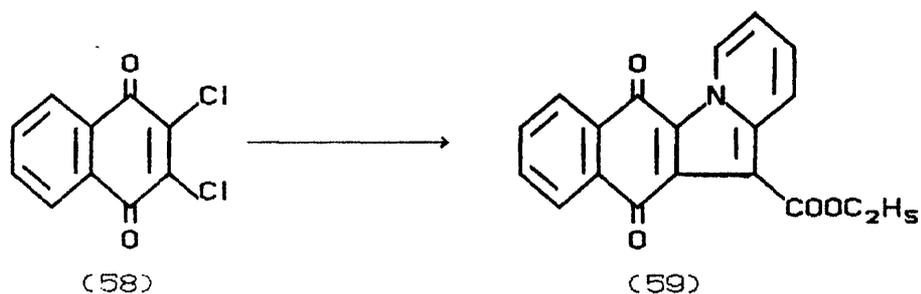
Como dado interessante cabe destacar, no entanto, a maior estabilidade da antracetriona (46) frente ao metóxido de sódio, quando efetuou-se a reação a temperatura de -78°C . Nestas condições, o composto (46) não se alterou, mesmo após transcorrida 1 hora de contato entre os reagentes. A elevação da temperatura, no entanto, levou novamente à decomposição da antracetriona (46) com formação da quinona (51).

As reações da antracetriona (46) com malonato de dietila também foram efetuadas na presença de outra base, a piridina, uma base mais fraca, ao invés de metóxido de sódio. A piridina foi utilizada como catalizador sobre a dissolução do composto (46) em tolueno, bem como sobre a dissolução de (46) em metanol, obtendo-se o composto (51), além de outros subprodutos minoritários, como resultado destes ensaios.

O emprego de piridina como catalizador, foi considerando tendo em vista o trabalho de Pratt³⁸, que utiliza reações de 1,4-naftoquinonas com éster malônico e seus análogos em presença de piridina ou quinolina, para a obtenção de derivados heterociclos.

Pratt³⁸, ao reagir a 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (58), com acetoacetato de etila, obtém como produto majoritário, o com-

posto 1-carbetoxi-2,3-ftaloilpirrocolina (59)



Este produto não apresenta a estrutura de anéis fundidos linearmente como o esperado, porém a rota sintética utilizada, fornece uma alternativa nas reações da antracetriona (46) com o nucleófilo utilizado.

Como as reações entre a antracetriona (46) com os nucleófilos citados, não levaram à formação dos derivados esperados, procurou-se ensaiar outros nucleófilos menos usuais.

Estes nucleófilos, mesmo apresentando características um pouco diferente dos nucleófilos clássicos, encontravam-se disponíveis em laboratório, e poderiam corroborar ou não, os resultados anteriormente obtidos.

Reações com N,N-dimetilformamida, ácido cianoacético, ácido monocloroacético, acetonitrila e nitrometano, foram realizadas, utilizando-se em todas as reações metanol como solvente e metóxido de sódio como base, exceto na reação com N,N-dimetilformamida, cuja base utilizada foi cianeto de sódio.

Oteve-se, em todas as reações, a antraquinona (51) como produto principal, além de sub-produtos com rendimentos muito baixos, impedindo seu isolamento.

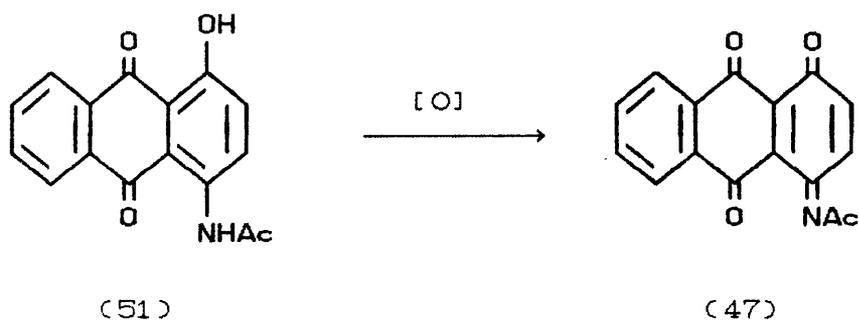
Na tabela 1, encontram-se os nucleófilos estudados e as condições sob as quais foram testados.

Nucleófilo	Temp.	Base	Solvente
$\text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$	27°C	CH_3OH	CH_3OH
	27°C	Piridina	Tolueno
	27°C	Piridina	CH_3OH
	-78°C	CH_3ONa	CH_3OH
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	27°C	CH_3ONa	CH_3OH
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOCH}_2\text{CONH}_2$	27°C	CH_3ONa	CH_3OH
$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	27°C	NaCN	CH_3OH
NCCH_2COOH	40°C	CH_3ONa	CH_3OH
	0°C	CH_3ONa	CH_3OH
ClCH_2COOH	27°C	CH_3ONa	CH_3OH
	0°C	CH_3ONa	CH_3OH
CH_3CN	27°C	CH_3ONa	CH_3OH
	0°C	CH_3ONa	CH_3OH
CH_3NO_2	27°C	CH_3ONa	CH_3OH

Tabela 1. Nucleófilos utilizados nas reações de substituição nucleofílica

Em função dos resultados adversos, obtidos nestas reações da antracetriona (46) com os nucleófilos carbonados, buscou-se então a formação de naftacendionas através de reações da antraquinona (51) com agentes oxidantes.

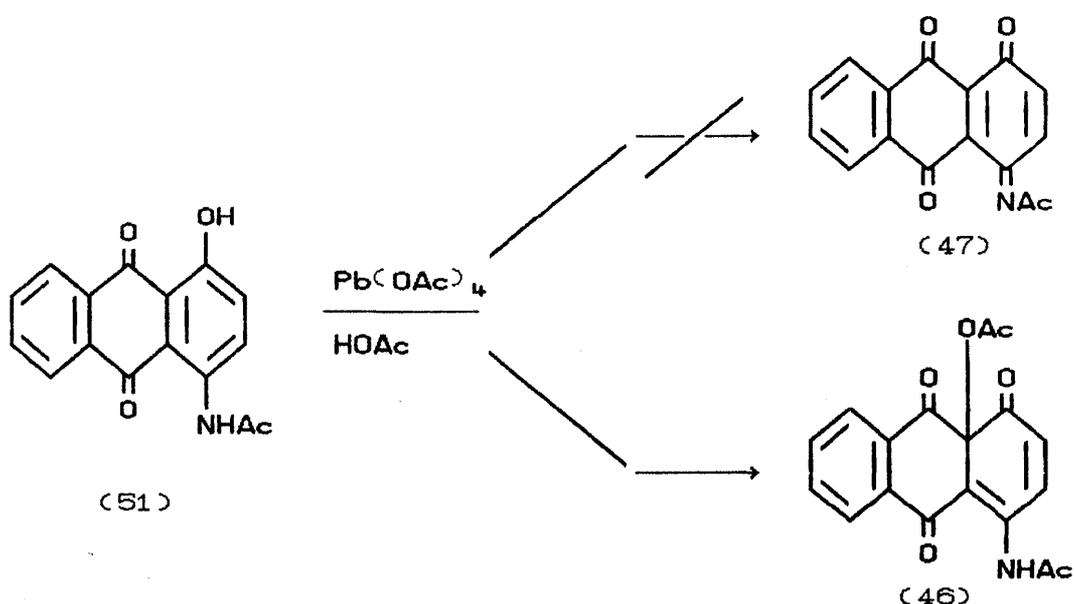
Estas reações de oxidação visam a formação da antradiquinonmonoimina (47), cuja estrutura permite atuar como dienófilo em reações de Diels-Alder, com conseqüente formação das naftacendionas



II.2. OBTENÇÃO de SISTEMAS DIQUINÔNICOS por REAÇÕES de OXIDAÇÃO

As (9,10)-antraquinonas são compostos bastante estáveis e com alto potencial de oxidação³⁹. Para sua oxidação a sistemas diquinônicos faz-se necessária a utilização de agentes oxidantes enérgicos, tal como o acetato de chumbo (IV)⁴⁰. Este oxidante é obtido e geralmente empregado em ácido acético glacial, além de liberar este ácido como sub-produto da reação de oxidação, quando passa de chumbo (IV) para chumbo (II).

O emprego do acetato de chumbo (IV) na tentativa de oxidar a antraquinona (51) a diquinona (47), por outro lado, conduz a antraceno-triona (46), como único produto da reação³³.

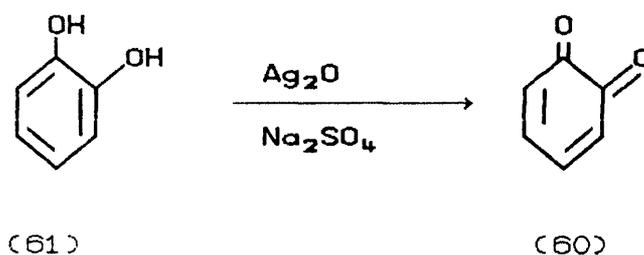


Apesar da formação do novo produto (46), interessante do ponto de vista estrutural e sintético, a obtenção de sistemas di-

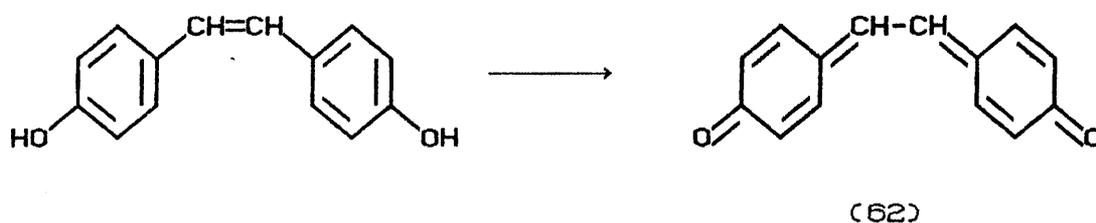
quinônicos a partir da quinona (51) possui grande importância sintética. Para tal, torna-se necessário utilizar oxidantes mais adequados para a obtenção da diquinonmonoimina, isto é, que não forneçam em solução um agente capaz de atuar como nucleófilo e que possam ser usados em solventes inertes..

Com este objetivo, testou-se, num primeiro momento, a reação com óxido de prata I. Segundo o trabalho de Willstätter e Pfannenstiel⁴¹, a ortobenzoquinona (60), um composto vermelho altamente reativo, sensível até mesmo à água, e de difícil obtenção a partir do catecol (61), pode ser obtida por oxidação com Ag_2O .

Uma solução do catecol (61) em éter absoluto, é tratada com sulfato de sódio anidro, para absorver a água formada, e o Ag_2O seco adicionado sob agitação, obtendo a ortobenzoquinona(60)



Este método é útil também para preparar outras quinonas de alto potencial de oxidação como a estilbenoquinona" (62)⁴²

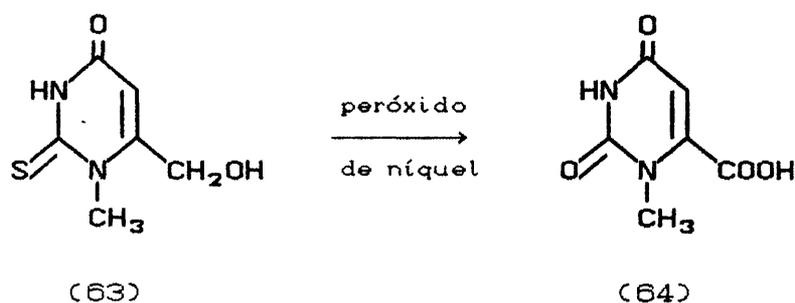


Assim, testou-se a reação da antraquinona (51) com o óxido de prata (I), onde a diquinona (47) esperada não foi obtida, permanecendo a antraquinona (51) inalterada.

Posteriormente, utilizou-se o peróxido de níquel, que é um sólido preto, composto de uma mistura de óxidos de níquel obtido por tratamento de sulfato de níquel em solução alcalina com hipoclorito de sódio⁴³.

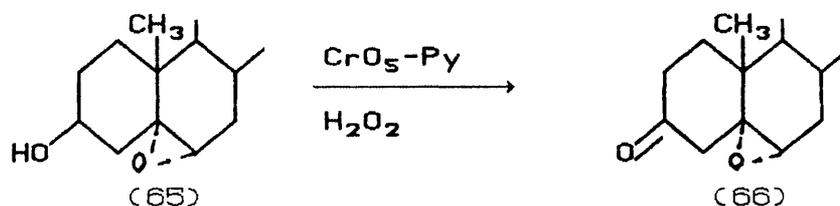
Ansell e Gosden⁴⁴, constataram que este oxidante foi eficiente até mesmo onde o óxido de prata não foi efetivo, como na oxidação do 4-ciano-catecol com a conseqüente formação da o-quinona.

Warrener e Cain⁴⁵, também utilizando peróxido de níquel, oxidaram a 6-hidroximetil-1-metil-2-tiouracil (63) para ácido 1-metilorótico (65). O reagente, além de substituir o enxofre da dupla ligação por oxigênio, oxida o grupo álcool a grupo carboxila.



A antraquinona (51), em contato com o peróxido de níquel nas mesmas condições utilizadas por Warrenner e Cain⁴⁵, permaneceu inalterada.

A seguir, utilizou-se o peróxido de cromo-piridina, $\text{CrO}_5(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})$ ⁴⁶, obtido pela reação do anidrido crômico com piridina. Ellis e Petrow⁴⁷, mostraram, com este reagente, a possibilidade de oxidar a função álcool do colesterol α -óxido (65), sem perturbar o grupo epóxido e obter um cetóxido (66)



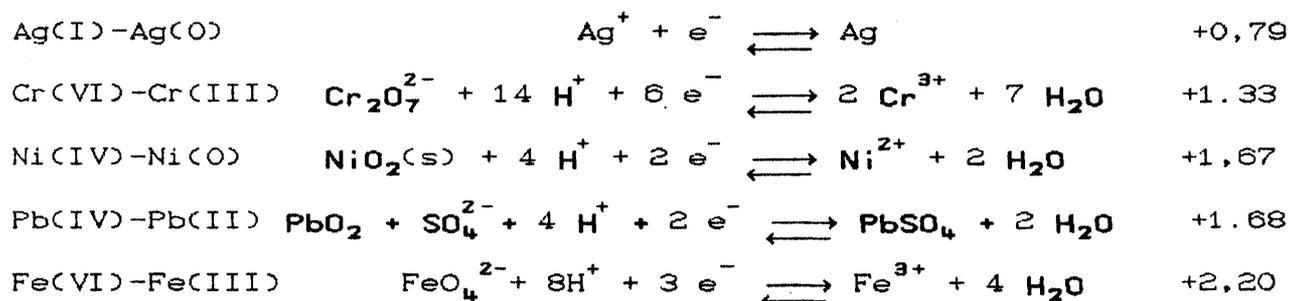
Novamente, a 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona (51), mostrou-se extremamente estável frente ao oxidante testado, permanecendo inalterada após 3 horas de contato com o oxidante.

Na tabela 2, estão relacionados os oxidantes utilizados e as condições sob as quais foram testados.

Oxidante	Solvente	Temperatura
Ag ₂ O	tolueno	t. a.
Ag ₂ O	tolueno	40°C
Ag ₂ O	CH ₂ Cl ₂ , Py	t. a.
Peróxido de Ni	tolueno	t. a.
Peróxido de Ni	acetona	t. a.
Peróxido de Ni	CH ₂ Cl ₂	t. a.
Peróxido de Cr-Py	tolueno	t. a.

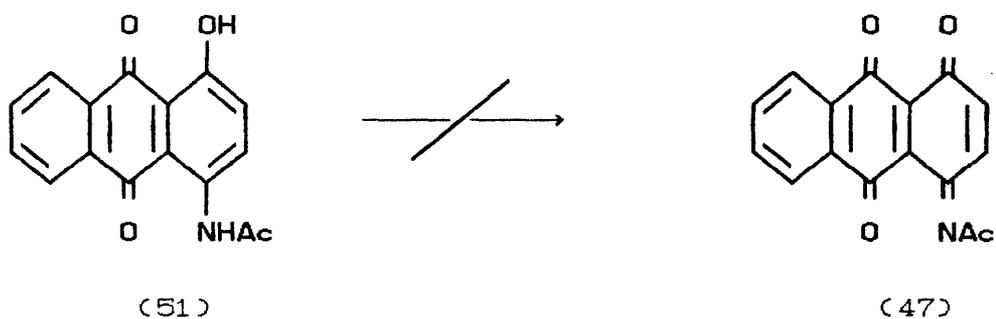
Tabela 2. Oxidantes testados nas reações de oxidação

Esta estabilidade foi posteriormente corroborada por trabalhos paralelos no laboratório, utilizando ferrato de bário monohidratado⁴⁸, BaFeO₄.H₂O, e ferrato de potássio^{48a}, K₂FeO₄, dois agentes oxidantes eficientes e seletivos, usados na oxidação de álcoois benzílicos e alílicos aos correspondentes compostos carbonilados. Nestes oxidantes, o ferro possui um dos maiores potenciais de redução (+2,20), superior inclusive aos oxidantes citados na tabela 2, e ao tetraacetato de chumbo(IV), que se mostrou eficaz em promover esta oxidação.



Ao se adicionar uma solução de ferrato de bário ou ferrato de potássio sobre uma solução da 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona (51) (laranja), em benzeno, não se observa qualquer reação. Ao se adicionar gotas de éter etílico⁴⁸ ao meio reacional, no entanto, ocorre total desaparecimento do produto de partida, pois a solução torna-se incolor, sem formação de precipitado mesmo após filtração da solução e evaporação do solvente.

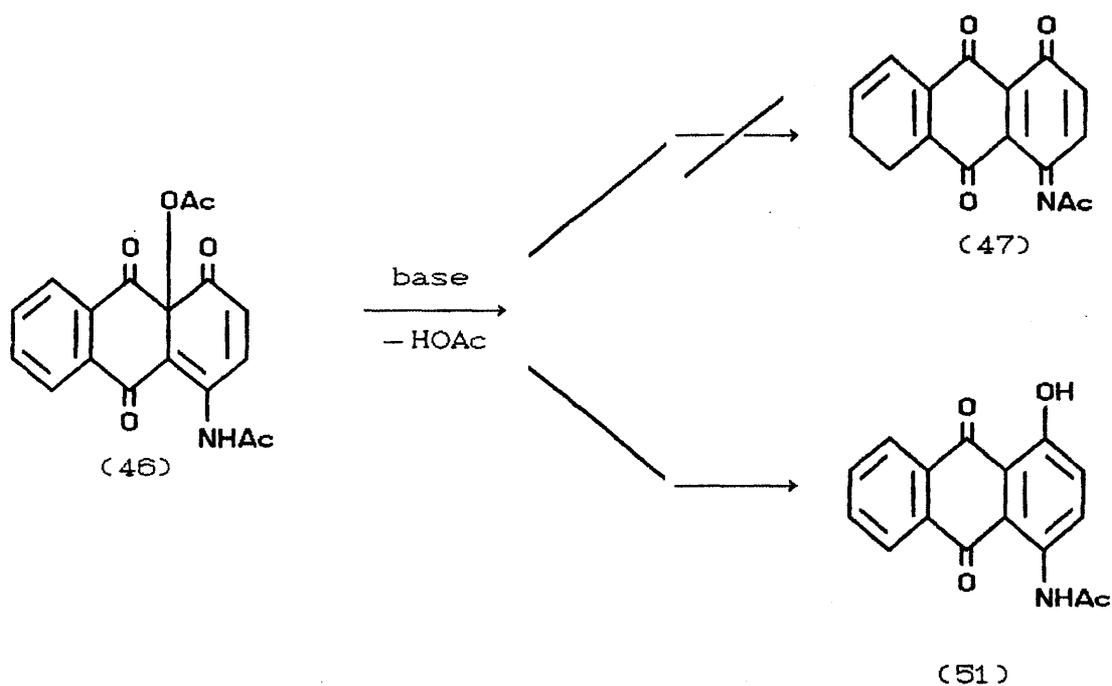
Este fato pode ser explicado por uma oxidação enérgica com abertura do anel e posterior adsorção dos produtos de reação aos óxidos de ferro derivados do oxidante.



II.3. COMPORTAMENTO da 4-ACETILAMINO-9A-ACETOXI-1,9,10-ANTRACENO-TRIONA. REAÇÕES de ELIMINAÇÃO de ÁCIDO ACÉTICO

II.3.1. REAÇÃO com PIRIDINA

Não sendo possível a obtenção da antradiquinonmonoimina (47) através da oxidação da antraquinona (51), fez-se reagir a antracentriona (46) com compostos de caráter básico com o intuito de eliminar ácido acético, e obter-se o sistema antradiquinonmonoimínico.



A tentativa de eliminação de ácido acético de (46) por reação com bases fortes, como por exemplo, hidróxido de sódio e trietilamina, resulta na decomposição do produto de partida, regenerando-se o precursor (51).

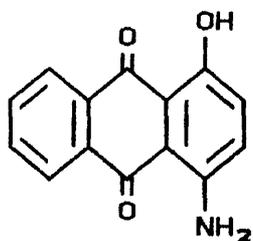
O emprego da morfolina, por outro lado, conduz ao isolamento de um novo composto, onde a morfolina atua como um agente nucleofílico, substituindo o próton no carbono-2 da antraquinona (46), conforme exposto à página 28.

Quando se emprega a piridina, no entanto, obtém-se um novo composto, de coloração azul escuro, com algumas características que o diferenciam dos compostos orgânicos habituais, como um alto ponto de fusão e uma insolubilidade quase total nos solventes orgânicos normalmente empregados, como CHCl_3 , DMSO , acetona e benzeno, sendo, no entanto, um pouco solúvel em água quente.

Devido à baixa solubilidade do novo produto, não foi possível a obtenção de espectros de ressonância nuclear magnética protônica e de carbono-13, tendo sido necessário trabalhar, num primeiro momento, sobre os dados dos espectros de ultravioleta-visível, infravermelho e de massas, para procurar esclarecer a estrutura formada.

Na espectrometria de massas, aparece um íon a m/z 358, cujo valor par indica que a nova estrutura deve possuir um número par de átomos de nitrogênio, e que foi atribuído ao íon-molecular (M^+). Observa-se fragmentos importantes a m/z 316 correspondente a perda de uma molécula de cetena do íon-molecular ($M^+ - 42$), e a m/z 239 (pico base), que pode ser atribuído a estrutura (67), indicando que a estrutura básica, tipo antraquinônica, deve estar pre-

sente.



(67)

Este novo composto, apresentou também, uma característica incomum aos compostos antraquinônicos em geral, a de variar sua coloração em função do solvente empregado para sua solubilização, sendo púrpura em clorofórmio e roxo em metanol.

Num primeiro momento, considerou-se a possibilidade de reação com o solvente ou a ocorrência de tautomeria devido a efeitos do solvente, como observado anteriormente⁴⁹. Esta última é uma propriedade que certos compostos mostram de permitir a migração espontânea de um determinado grupo a posições diferentes na sua estrutura, de modo a determinar um equilíbrio rápido entre dois isômeros, denominados tautômeros⁴⁹.

A existência de tautômeros pode ser estudada através da técnica de UV-Visível pela investigação de pontos isosbéticos^{49,50}, onde este ponto é um indicativo de que tautômeros podem estar em equilíbrio em determinada solução.

A técnica consiste em obter o espectro UV-Visível de soluções diferentes, onde o equilíbrio entre as duas espécies tenha sido deslocado pela modificação de uma variável qualquer. Se

os espectros da solução de cada uma das espécies isoladas se cruzam em um determinado ponto, qualquer solução de ambas, onde a concentração total seja igual às primeiras, passará por este ponto. A ele é dado o nome de ponto isosbético⁴⁹.

Com o intuito de estudar a existência de possíveis tautômeros, foram preparadas soluções deste novo derivado em diferentes proporções de metanol e clorofórmio, e obtidos os espectros de UV-Visível, na região entre 400 e 700 nm .

Na figura 2, encontram-se os espectros de UV-Visível do novo composto em metanol e clorofórmio.

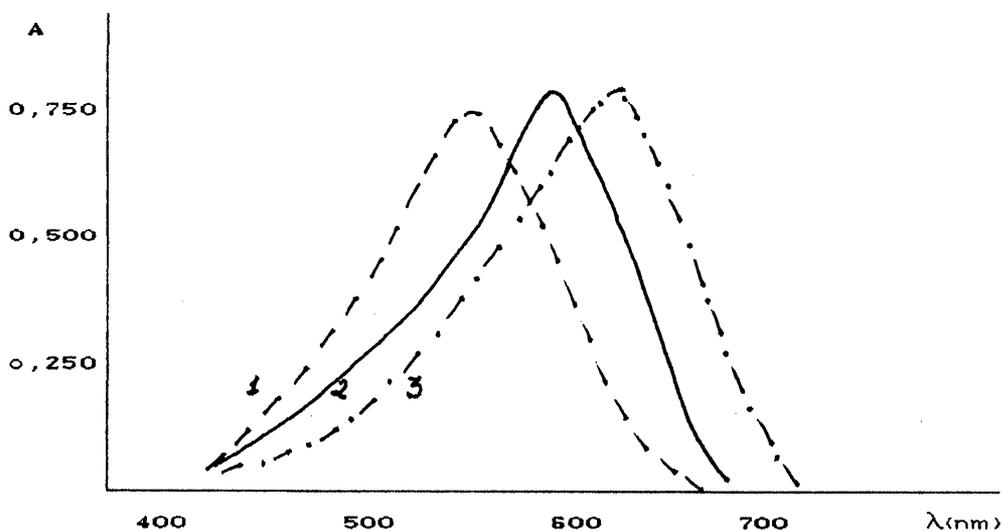


Figura 2. Espectro visível do novo composto.

Espectrofotômetro INTRALAB DMS 80; cubeta: quartzo, percurso ótico: 1 cm, temperatura: 25 °C.

Na tabela 3, encontram-se as características das soluções de metanol e clorofórmio, utilizadas nos experimentos

Concentração das Soluções: $4,50 \cdot 10^{-5}$ M		
Solução	Metanol (%)	Clorofórmio (%)
1	100	---
2	40	50
3	---	100

Tabela 3

Pela análise dos espectros de UV-VIS, constata-se a inexistência de um ponto isosbético, e conseqüentemente, de formas tautoméricas na proporção de 1:1 dos tautômeros. Por outro lado, os espectros mostram, para o mesmo composto, diferentes valores de comprimento de onda (nm) para o pico de máxima absorção (λ máx), nos diferentes solventes, o que permite concluir que o solvente afeta a estrutura do composto, pois diferenças de comprimento de onda podem ser observados ao variar de CHCl_3 para MeOH .

Estudos posteriores mostraram que esta característica apresentada pelo novo composto, obtido da reação da antraceno-triona (46) com piridina, é conseqüência da interação do composto com solventes de diferentes polaridades.

Esta característica é denominada solvatocromismo⁵¹, e é

o efeito de solventes com polaridades diferentes sobre a cor da solução do composto, sendo o fenômeno observado no espectro de UV-VIS quando o soluto, em solventes com diferentes polaridades, manifesta uma pronunciada mudança na posição, intensidade e forma de uma banda de absorção⁴⁰.

Quanto à posição⁵², a banda de absorção pode se deslocar para comprimentos de onda maior ou comprimentos de onda menor, denominados, respectivamente, deslocamento batocrômico e deslocamento hipsocrômico.

A interação de um solvente com uma molécula de soluto, é maior para solventes polares, isto é, que possuam um forte dipolo permanente. A interação é mais pronunciada se a molécula do soluto também possui um dipolo permanente, e, como consequência, as moléculas do solvente se dispõem em torno do soluto, abaixando a energia do sistema. Isto resulta em uma estabilização do estado fundamental da molécula do soluto⁵².

Quando o soluto absorve radiação, o estado excitado é produzido tão rapidamente que não há tempo para o solvente estabilizar o estado excitado eficientemente. Assim, o solvente abaixa a energia do estado fundamental mais do que o estado excitado, aumentando a diferença de energia entre o estado fundamental e o estado excitado. Com uma diferença de energia maior, o soluto absorverá em comprimento de onda menor, produzindo um deslocamento hipsocrômico⁵².

Em muitas moléculas, no entanto, o estado fundamental é menos polar do que o estado excitado e, assim, um solvente polar tenderá a estabilizar o estado excitado mais do que o estado fundamental, fazendo com que a energia de separação dos dois estados seja reduzida. Este processo faz com que o soluto absorva a comprimentos de onda maior, dando origem a deslocamentos batocrômicos⁵².

Estes deslocamentos são mostrados graficamente na figura 3⁵².

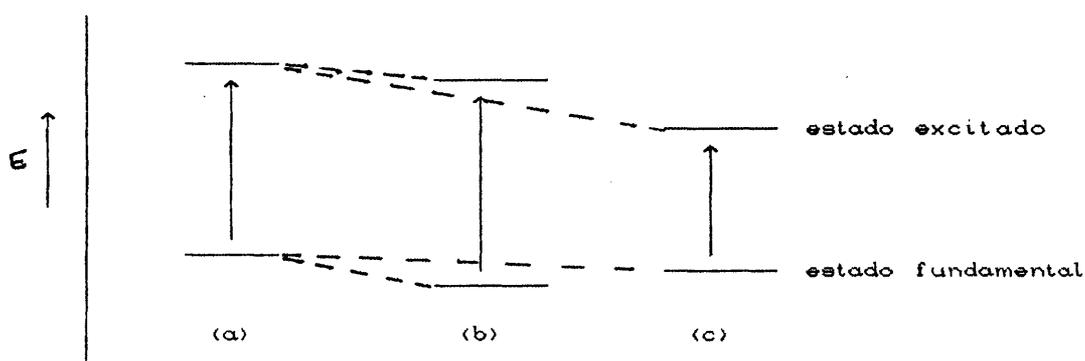
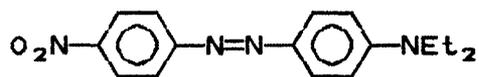


Figura 3. Efeito de um solvente polar, na energia de transição de uma molécula; (a) situação na fase vapor, ou em solventes não-polares; (b) estado fundamental mais polar que estado excitado; (c) estado fundamental menos polar que estado excitado.

Quando ocorre deslocamento batocrômico⁵¹, o efeito é também denominado solvatocromismo positivo, aparecendo a estrutura (68) como um exemplo de composto com solvatocromismo positivo.

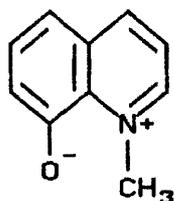
Este composto apresenta-se laranja-amarelado em ciclo-hexano, (λ máx = 470 nm), e vermelho em etanol (λ máx = 510 nm).



(68)

ciclohexano
 λ máx 470 nm
 etanol
 λ máx 510 nm

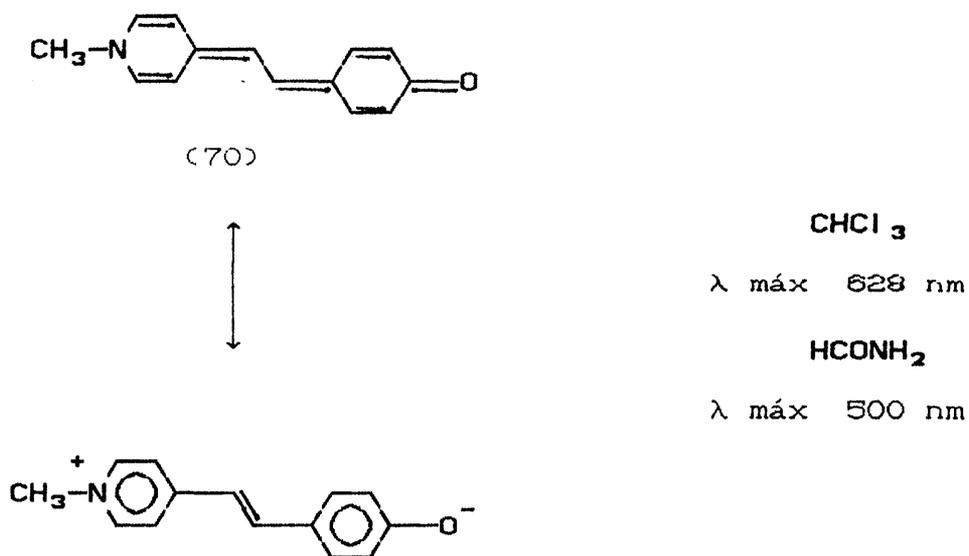
O deslocamento hipsocrômico, também chamado de solvato-cromismo negativo, é relativamente raro⁴ e é normalmente observado em compostos que contém uma carga localizada. São exemplos a estrutura (69)⁵²,



(69)

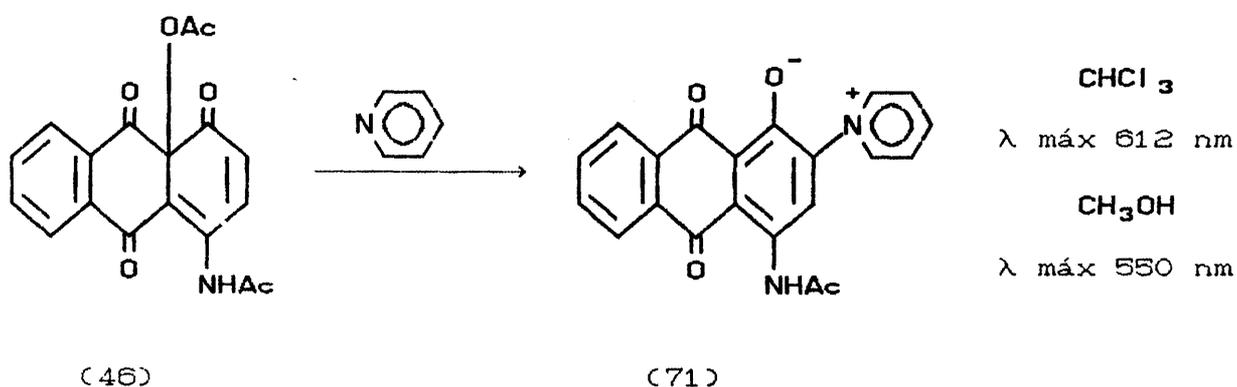
benzeno
 λ máx 568 nm
 água
 λ máx 443 nm

e alguns corantes do tipo merocianinas, tais como (70), em que o estado fundamental é polar devido a uma grande contribuição de sua forma canônica



Analogamente ao observado nos espectros de UV-VIS das estruturas expostas acima, os espectros de UV-VIS do derivado da reação entre a antraceno-triona (46) e piridina, demonstraram existir um deslocamento hipsocrômico com aumento da polaridade do solvente, indicando uma estrutura altamente polar no estado fundamental.

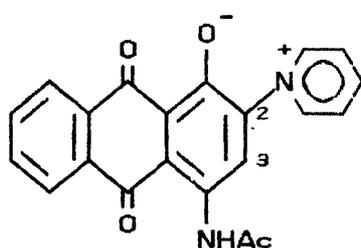
Levando-se em consideração os dados espectroscópicos disponíveis, a característica solvatocrômica exposta acima, e também o comportamento frente às reações de adição de nucleófilos expostas na pág. 28, que conduzem a derivados aminohidroxi-antraquinônicos 2-substituídos, propôs-se a estrutura (71), de tipo "zwitterion", que encontra similares na literatura⁵³⁻⁵⁵,



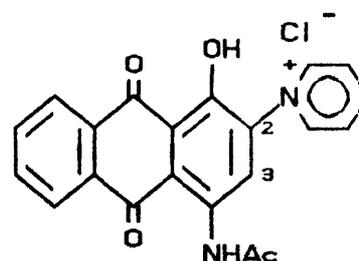
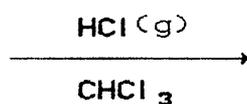
A confirmação da estrutura (71) pelas técnicas de ressonância magnética protônica e de carbono-13, somente pode ser levada a termo através da obtenção de derivados mais solúveis.

A adição de ácido clorídrico gasoso, obtido da reação de ácido sulfúrico concentrado sobre cloreto de sódio aquoso, a uma suspensão do produto (71) em clorofórmio, leva à sua solubilização total e ao isolamento de um novo produto de coloração amarela.

A reação com o ácido clorídrico pressupõe a adição deste ao composto (71), formando a estrutura (72), posteriormente confirmada pelos espectros de IR, ¹H-RMN e ¹³C-RMN.



(71)



(72)

O espectro de infravermelho mostra uma banda larga a 3200 cm^{-1} , característica da hidroxila. Na região entre 1700 e 1570 cm^{-1} , aparecem as três carbonilas esperadas para o composto, aparecendo a 1700 cm^{-1} a carbonila do grupo acetamida, a 1620 cm^{-1} a carbonila do anel quinônico em peri a acetamida e a 1570 cm^{-1} a carbonila em peri a oxidrila. As duas últimas aparecem a valores mais baixos que o normal devido às pontes de hidrogênio intramoleculares, sendo mais forte aquela formada com o grupo $-\text{OH}$, aparecendo no maior comprimento de onda⁵⁶.

No espectro de $^1\text{H-RMN(DMSO)}$, aparece a campo baixo, a $\delta = 11,93$ ppm, um pico fino integrando um próton, referente à oxidrila, e a $\delta = 9,39$ ppm um singleto, referente ao próton do carbono-3, indicando que a substituição ocorreu no carbono-2. A posição do próton do C-3, aparece a valores similares aos compostos 2-substituídos descritos por Fariña²⁰ e colaboradores.

Os prótons H-2', H-6', da piridina, aparecem a $\delta = 9,46$ ppm, como um dubleto integrando 2 prótons, a $\delta = 8,99$ ppm, um tri-

pleto integrando 1 próton atribuído ao H-4', e a $\delta = 8,50$ ppm, outro tripleto integrando 2 prótons referentes aos prótons H-3' e H-5'.

Os prótons metílicos da acetamida, aparecem a $\delta = 2,34$ ppm, como um singleto integrando três prótons.

O espectro de ^{13}C -RMN(DMSO) do novo composto, obtido segundo a técnica de APT, mostra as três carbonilas a campo baixo, a $\delta = 188,4$, $188,3$ e $170,3$ ppm, que correspondem, respectivamente, às carbonilas C-9, C-10 e à carbonila da acetamida.

O carbono-1, aromático e substituído com hidroxila aparece a $\delta = 136,3$ ppm, a campo mais baixo que o carbono-4 também aromático, e suportando o grupo acetamida, que aparece a $\delta = 134,7$ ppm. Este carbono-4 aparece a campo mais alto do que o C-1, pois suporta um grupo -NH, que faz uma ponte de hidrogênio intramolecular com a carbonila menos intensa do que -OH, presente no carbono-1.

O carbono-2, ligado diretamente ao nitrogênio da piridina aparece a $\delta = 151,4$ ppm. Os carbonos quaternários C-8a e C-10a aparecem a $\delta = 134,1$ e $\delta = 132,3$ ppm, enquanto os C-9a e C-4a, em campo mais alto, se encontram a $\delta = 117,2$ e $\delta = 119,3$ ppm, respectivamente.

O carbono-3, aromático não substituído, aparece a $\delta =$

127,3 ppm, enquanto o carbono metílico da acetamida, que se encontra a campo alto, aparece a $\delta = 25,73$ ppm.

O composto (71), quando permanece em solução de clorofórmio em contato com ácido clorídrico durante 12 h à temperatura ambiente, forma um precipitado escuro, apresentando em cromatografia em camada delgada (CHCl_3), uma cor azul arroxeada, com R_f elevado.

Este novo derivado (73), assim como o composto (72), é totalmente solúvel nos solventes orgânicos habituais, como clorofórmio, acetona, metanol e dimetilsulfóxido, permitindo a análise por ressonância magnética nuclear ($^1\text{H-RMN}$), além de IR e de massas.

No espectro de $^1\text{H-RMN}$, observa-se a ausência do grupo acetamida pelo desaparecimento, a campo alto, do singlete a $\delta = 2,34$ ppm, referente aos prótons da metila.

Em campo baixo, observa-se a 13,9 ppm um novo pico, integrando 2 prótons, inexistente no espectro de $^1\text{H-RMN}$ do composto (72) e que pode ser atribuído a um grupo amino, e a permanência do pico a $\delta = 11,9$ ppm, referente à oxidrila.

Em campo mais alto, aparece um dublete a $\delta = 9,40$ ppm, integrando os dois prótons, H-2' e H-6' da piridina, um tripleto a $\delta = 8,94$ ppm, integrando 2 prótons referente a H-3' e H-5' da pi-

ridina e a $\delta = 8,46$ ppm o tripleto do próton H-4' também do anel da piridina.

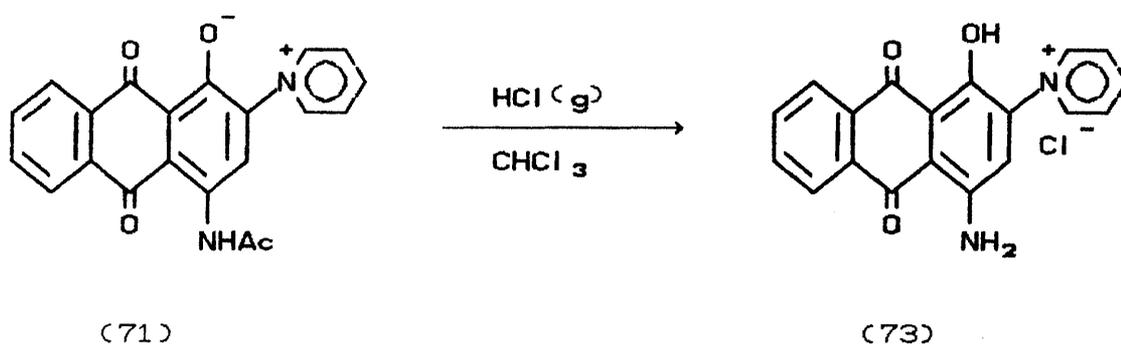
O singleto do próton H-3, que no espectro de $^1\text{H-RMN}$ do composto (72) encontra-se a $\delta = 9,34$ ppm, aparece no espectro do novo composto (73) a campo mais alto, em $\delta = 7,88$ ppm. A diferença de 1,48 ppm no deslocamento químico encontrado para os dois compostos, deve-se ao efeito anisotrópico⁵⁷ da carbonila do grupo $-\text{NHCOCH}_3$, presente no carbono-4 do composto (72) e ausente no novo composto.

Este grupo, ao desblindar o próton em orto à acetamida, no anel aromático, o desloca para campo mais baixo.

No espectro de IR, observa-se, além da banda larga a 3400 cm^{-1} , referente à oxidrila, dois sinais menos intensos a 3300 e 3320 cm^{-1} , atribuídos a um grupo NH_2 . Constata-se também, o desaparecimento da banda a 1700 cm^{-1} , existente no espectro de infravermelho do composto (71), e atribuída à carbonila da acetamida deste composto.

Permanecem no espectro, os picos a 1570 cm^{-1} , correspondente à carbonila do carbono-9, que possui forte associação por ponte de hidrogênio com a oxidrila, e em 1620 cm^{-1} a carbonila em C-10 em ponte de hidrogênio com o grupo $-\text{NH}_2$, detectado pelo IR e pela $^1\text{H-RMN}$.

Com os dados expostos anteriormente, a estrutura (73) foi proposta, onde o grupo acetamida sofre uma reação de hidrólise, ficando o carbono-4 ligado agora ao grupo amina



A estrutura (73) foi confirmada por espectroscopia de massa, onde o íon a m/z 352 corresponde a massa molecular necessária e o pico a m/z 316 mostra a perda de uma molécula de ácido clorídrico.

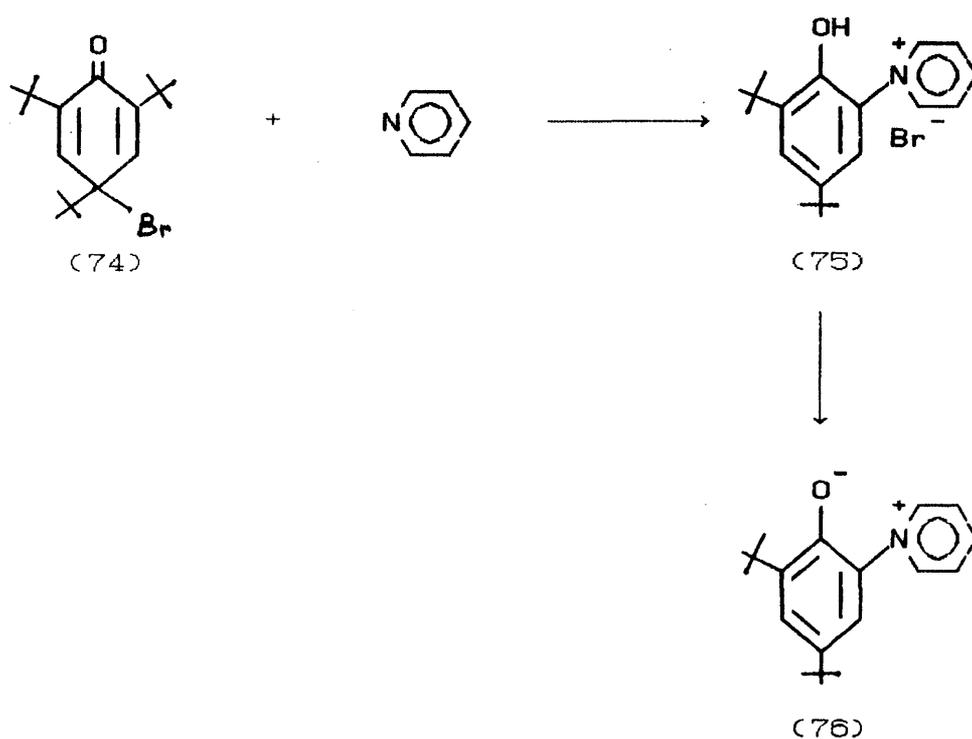
Observa-se também os picos a m/z 354 e m/z 318, correspondentes ao isótopo 37 do cloro. As massas pares do íon molecular confirma a presença de 2 átomos de nitrogênio.

A fragmentação da estrutura (73), liberando a piridina que aparece a m/z 79, origina o pico base a m/z 239, massa que corresponde a estrutura (67).

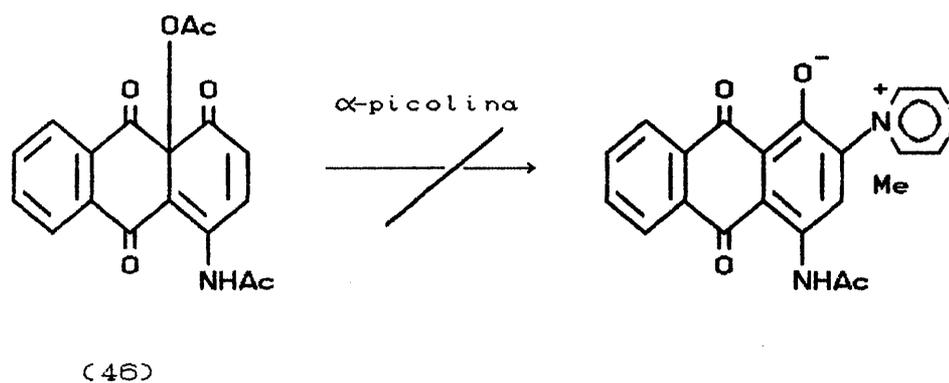
Tendo em vista o interessante resultado obtido frente à piridina, procurou-se fazer reagir a antraceno-1,4,9-triona (46) com α -picolina (o-metil-piridina), a semelhança do trabalho realizado

por Fukata⁵⁸. Este autor, ao fazer reagir a 4-bromo-2,4,6-tri-t-butil-2,5-ciclohexadien-1-ona (74), com piridina, obteve derivados do tipo (75), que, em presença de bases, conduz à estrutura (76), do tipo zwitterion.

Posteriormente, Fukata⁵⁸, ao reagir o composto (74) com α -picolina, na ausência de catalisadores, não obtém o produto esperado, recuperando o produto de partida inalterado.



A tentativa de reação entre a antraceno-triona (46) e a α -picolina não leva a formação de um novo composto, permanecendo o produto de partida (46), inalterado.



II.3.2. REAÇÃO com ANILINA

Em nova tentativa de se obter a N-acetil-antracenodiquinonmonoimina (47) através da ação de uma base, objetivo não atingido com a piridina, fez-se reagir a antraceno-triona (46) com outro composto de basicidade comparável à piridina, a anilina.

A reação do composto (46), suspenso em acetona e em temperatura próxima da ebulição do solvente, com anilina recentemente destilada, conduz a uma mistura de produtos da qual se isola, por simples filtração, um precipitado laranja, cujos dados espectroscópicos mostraram tratar-se do composto (51).

A adição de água ao filtrado leva à obtenção de um precipitado de cor rosa claro, quase branco.

Este produto, pouco solúvel em clorofórmio e acetona, mas bastante solúvel em dimetilsulfóxido, mostrou no espectro de ^1H -RMN, a presença de dois multipletos na região dos prótons aromáticos, o primeiro de $\delta = 7,90$ a $\delta = 7,54$ ppm e o segundo de $\delta = 7,48$ a $\delta = 7,04$ ppm, cujas integrações mostram a presença de 4 e 5 prótons, respectivamente, indicando a presença de 4 prótons aromáticos, atribuídos ao anel da antraquinona, e 5 prótons de um anel aromático monosubstituído, atribuídos à anilina.

O singlete atribuído ao próton do carbono-3, que aparece nos espectros dos compostos antraquinônicos 2-substituídos, não é

observado no espectro deste novo composto, mas sim um sistema AB, a $\delta = 6,73$ e $\delta = 6,42$ ppm, com $J=9,0$ Hz, indicando que não houve a formação do derivado antraquinônico substituído na posição 2, como visto anteriormente para os compostos (72) e (73).

O espectro de ^1H -RMN mostra ainda dois picos largos a $\delta = 9,40$ ppm e $\delta = 8,55$ ppm, integrando 1 próton cada um, e atribuídos, respectivamente, a um grupo amino e a uma oxidrila. Pelos deslocamentos químicos destes grupos, conclui-se que eles não devem estar associados por pontes de hidrogênio intramolecular com grupos carbonila, pois, neste caso, seus deslocamentos químicos deveriam aparecer a campo mais baixo.

A campo alto, observa-se que se mantém o singlete metílico, correspondente ao grupo acetamida, em $\delta = 2,05$ ppm, e o desaparecimento do singlete correspondente ao grupo acetoxila, a $\delta = 2,27$ ppm, existente no composto (46).

Os espectros de ^{13}C -RMN, totalmente desacoplado e segundo a técnica de APT, mostram um único pico acima de 160 ppm, indicando a presença de uma única carbonila, do grupo acetamida, confirmada pelo pico em campo alto, a 20,72 ppm, atribuído ao seu grupo metílico.

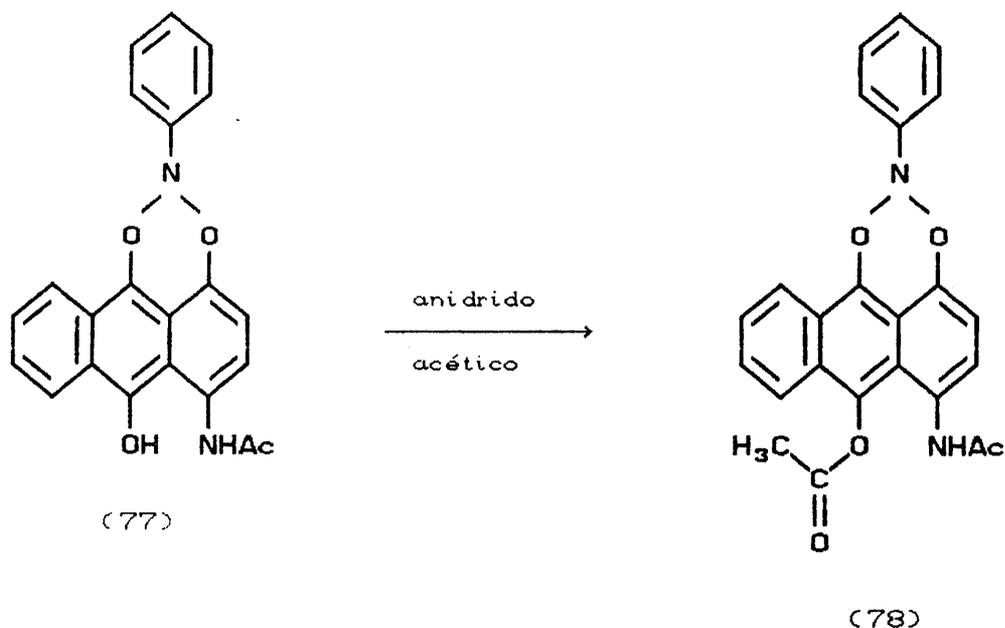
antracentriona (46) com outras aminas aromáticas, como a p-anisidina, difenilamina, dietilamina e p-fenilenodiamina, testadas seguindo o mesmo procedimento utilizado na reação com a anilina.

Ao contrário do comportamento observado frente a anilina, a reação entre a antracetriona (46) e as demais aminas testadas, não forma precipitado, mesmo após adição de água. As soluções tornam-se sempre turvas, sem formação de um produto majoritário em quantidade suficiente para ser isolado, seja na forma de um produto insolúvel no meio reacional ou através da extração por clorofórmio.

Com o intuito de confirmar a estrutura e verificar as possibilidades sintéticas do produto (77) foram obtidos derivados acetilados e metilados.

A formação do derivado acetilado pode ser levada a cabo sem necessidade de catálise ácida ou básica, normalmente empregada, devido à facilidade com que reagiu o grupo hidroxila, ao não estar fortemente associado por ponte de hidrogênio com a carbonila.

Com isso, foi suficiente abandonar a mistura de reação, formada pelo composto (77) com anidrido acético, por 12 h à temperatura ambiente, obtendo-se com um rendimento de 85 % um único derivado (78).



O espectro de infravermelho de (78) mostra claramente a presença de duas bandas carbonílicas, uma a 1770 cm^{-1} atribuída ao grupo acetoxila e outra mais baixa a 1685 cm^{-1} correspondente à carbonila da acetamida, presente no composto de partida.

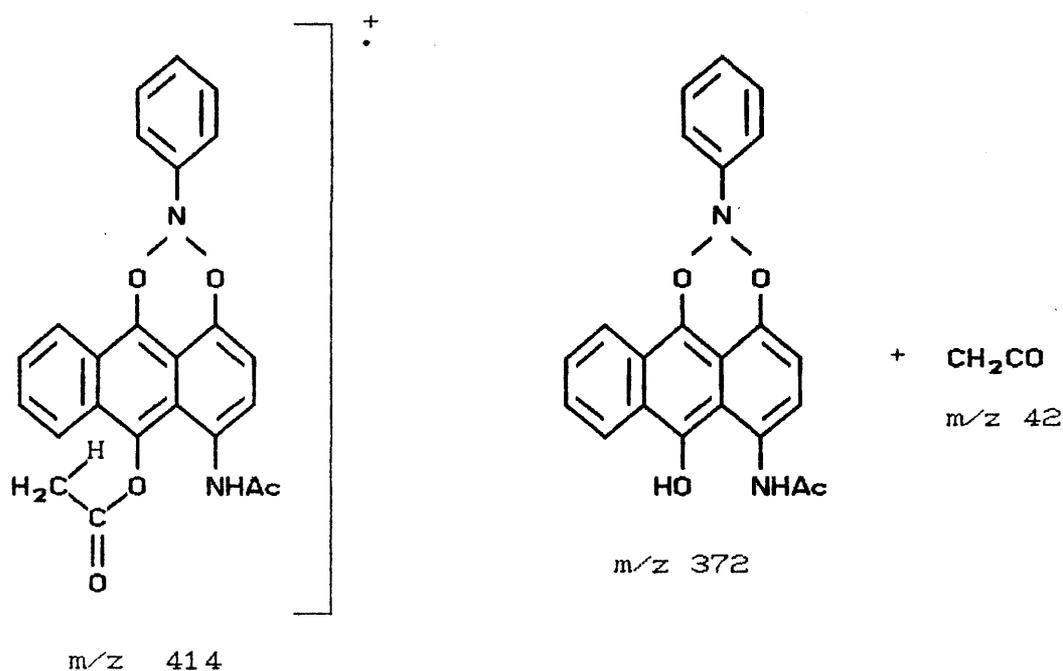
Permanecem no espectro as bandas de vibração de tensão assimétrica e simétrica do grupo ONO, agora um pouco deslocada a 1480 cm^{-1} e 1380 cm^{-1} , respectivamente.

Observa-se também um pico fino a 3200 cm^{-1} referente ao hidrogênio do grupo amida.

No espectro de $^1\text{H-RMN(DMSO)}$, observa-se a $\delta = 9,67\text{ ppm}$ um pico fino referente ao grupo NH, um sistema AB a $\delta = 6,91$ e $\delta =$

6,46 ppm, integrando 2H dos carbonos antracênicos 2 e 3, dois singletos metílicos a campo alto, em $\delta = 2,10$ e $\delta = 2,04$ ppm, atribuídos, respectivamente às metilas dos grupos acetoxila e acetamida.

A análise do EM mostra o íon molecular a m/z 414 e o pico base a m/z 372, que corresponde a uma transposição de hidrogênio da metila do grupo acetato ao oxigênio diretamente ligado ao anel aromático, com eliminação de ceteno.



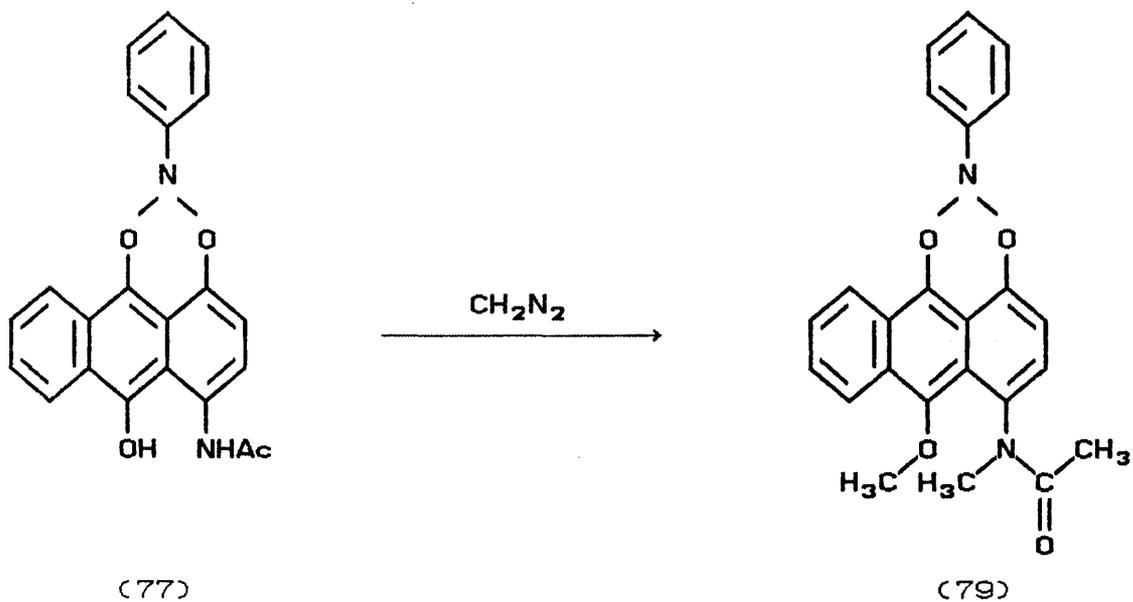
Também foram testadas reações de metilação usando condições da Síntese de Williamson clássica (iodeto de metila e hidróxido de sódio) e diazometano. No primeiro caso, o resultado foi a decomposição do produto de partida, levando à formação do precursor (51), enquanto que com o diazometano, obteve-se resulta-

do positivo.

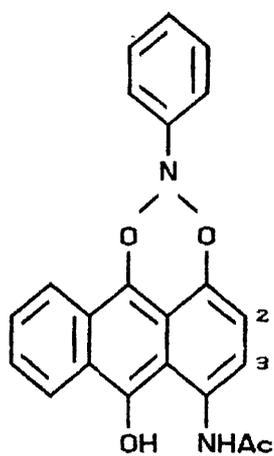
O diazometano, recentemente preparado pelo método da N-nitrosometiluréia⁵⁸, é adicionado a uma suspensão da 4-acetilamino-10-hidroxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)antraceno (77) em éter etílico, previamente resfriada a -15 °C.

Nesta reação, observa-se a formação do composto dimetilado (79), comprovado através do espectro de ¹H-RMN, que mostra três singletes a campo alto, a $\delta = 3,70$ ppm, $\delta = 2,89$ ppm e $\delta = 2,03$ ppm, atribuídos, respectivamente, às metilas dos grupos OCH_3 , $\text{NCH}_3\text{COCH}_3$ e $\text{NCH}_3\text{COCH}_3$.

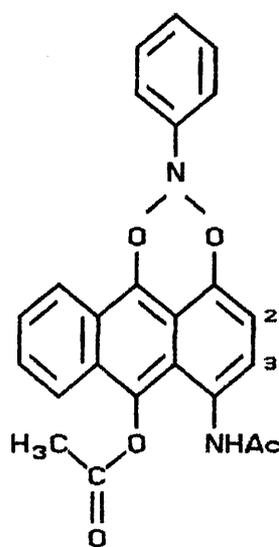
Observa-se também no espectro de infravermelho, em nujol, o desaparecimento da banda a 1650 cm^{-1} existente no infravermelho do composto (77), e atribuída à deformação N-H do grupo $-\text{NHCOCH}_3$, quando em ponte de hidrogênio.



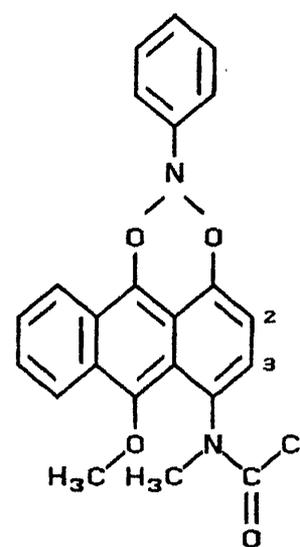
A tabela 4 reúne os dados de $^1\text{H-RMN(DMSO)}$ dos compostos (77) a (79), cujos espectros encontram-se nas figuras 6-8, páginas 93 a 95.



(77)



(78)



(79)

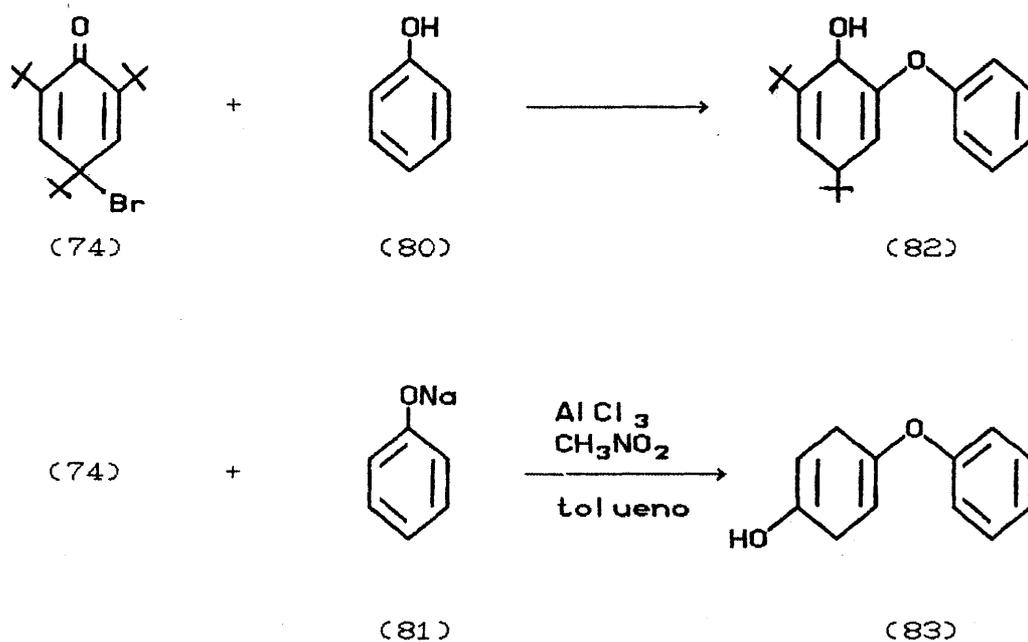
	77	78	79
NH	9,40(l)	9,67(s)	—
OH	8,55(l)	—	—
H-2 e H-3	6,73 e 6,42 (AB) J= 9,0 Hz	6,91 e 6,46 (AB) J= 8,5 Hz	7,67 e 6,91 (AB) J= 9,0 Hz
<u>H</u> NCOCH ₃	2,05(s)	2,04(s)	—
OCO <u>H</u> ₃	—	—	—
O <u>H</u> ₃	—	—	3,70(s)
<u>H</u> ₃ CNCOCH ₃	—	—	2,03(s)
<u>H</u> ₃ CNCO <u>H</u> ₃	—	—	2,89(s)

s-singlete l-banda larga AB-sistema AB J-constante de acoplamento, solvente: DMSO

Tabela 4. Dados de ¹H-RMN dos compostos 77,78 e 79.

II.3.3. REAÇÃO com FENOL

Dentro dos vários estudos da reatividade da antraceno-
triona (46), tentou-se verificar o comportamento deste composto
também frente ao fenol, à semelhança do estudado por Tashiro⁶⁰.
Este autor descreveu a reatividade de sistemas enônicos, como a
4-bromo-2,4,6-tri-t-butil-2,5-ciclohexadien-1-ona (74) frente ao
fenol (80) e fenolato (81), obtendo derivados do tipo 2-hidroxi
(82) e 4-hidroxifenilaril-éteres (83), por ataque nucleofílico do
oxigênio fenólico à posição 2.

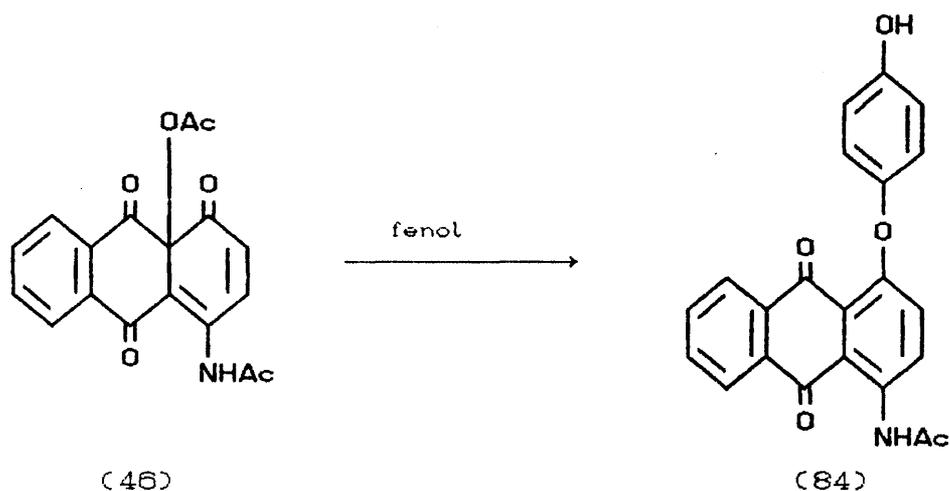


No nosso caso, esta reação levaria à introdução do
fenóxido na posição 2, com a conseqüente eliminação de ácido
acético da antraceno-
triona (46)

Devido aos antecedentes que mostram a decomposição da

antraceno-triona (46) em presença de bases fortes, decidimos não empregar o fenolato sódico, optando por estudar a reatividade deste composto somente frente ao fenol.

A reação do composto (46) com fenol foi efetuada em suspensão de tolueno, a temperatura ambiente. A reação é lenta (aproximadamente 72 h), obtendo-se, após filtração, 32% de um precipitado alaranjado, cujos dados espectroscópicos mostraram tratar-se do derivado (84).



A estrutura (84) proposta foi baseada nos dados analíticos discutidos a seguir.

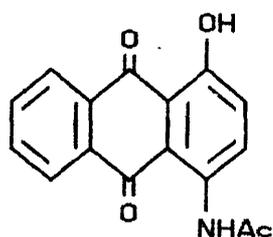
No espectro de IR, aparecem as bandas -OH e -NH a 3500 cm^{-1} e 3150 cm^{-1} , respectivamente, observando-se a carbonila da acetamida a 1760 cm^{-1} . A carbonila do anel quinônico não associa-

da, aparece a 1710 cm^{-1} , enquanto que a carbonila associada por ponte de hidrogênio encontra-se a 1650 cm^{-1} .

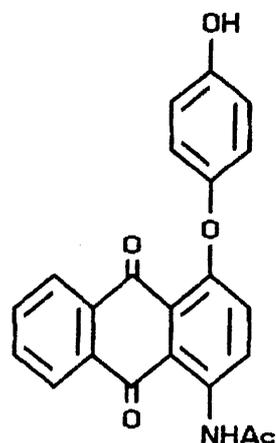
A presença de dois sistemas AB, esperados para o composto (84), é confirmada pelo espectro de $^1\text{H-RMN}$, aparecendo o sistema AB do anel antraquinônico a $\delta = 8,75$ e $\delta = 7,24$ ppm ($J=8,1$ Hz) e o sistema AB fenólico a campo mais alto, em $\delta = 6,92$ e $\delta = 6,68$ ppm ($J=9,0$ Hz).

A existência do sistema AB, correspondente aos prótons em C-2 e C-3 da antraquinona, indica que o ataque do fenol ocorreu em outra parte da molécula, diferentemente do observado nos compostos obtidos pelo ataque de outros nucleófilos sobre a mesma antracetriona (46).

Comparando-se o espectro de $^1\text{H-RMN(DMSO)}$ da estrutura (84) com o espectro da 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona (51), observa-se que a estrutura (51) possui o grupo -OH fortemente associado à carbonila, aparecendo a campo muito baixo, em $\delta = 13,3$ ppm, enquanto que no composto (84), encontra-se a campo mais alto, a $\delta = 9,27$ ppm. Este fato leva a concluir que a oxidrila existente não está associada intramolecularmente com um dos grupos carbonila.



(51)



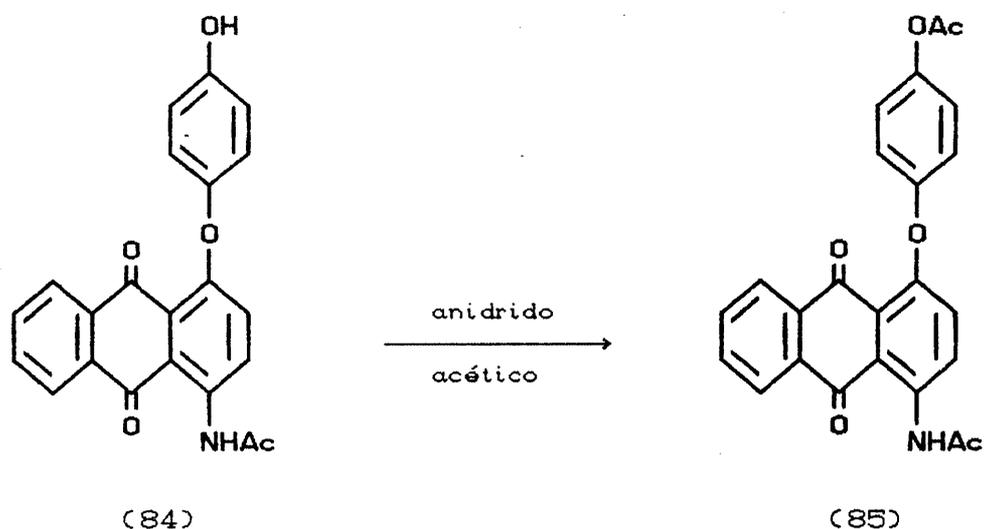
(84)

No espectro de massas aparece o íon molecular a m/z 373, correspondente a massa do composto proposto, onde uma primeira fragmentação, referente à perda de ceteno, origina o pico-base a m/z 331, que por sua vez perde fenol, originando o pico a m/z 238.

A partir do composto (84), foram obtidos também os derivados acetilado (85) e metilado (86), visando confirmar a estrutura do composto (84).

O derivado acetilado (85) foi obtido através da reação do composto (84) com anidrido acético sem qualquer tipo de catálise. A mistura reacional foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, por dois dias, sendo então vertida em água e gelo, formando um precipitado de cor amarelo alaranjado com rendimento de 36 %.

A análise dos dados espectroscópicos confirma a estrutura (85).



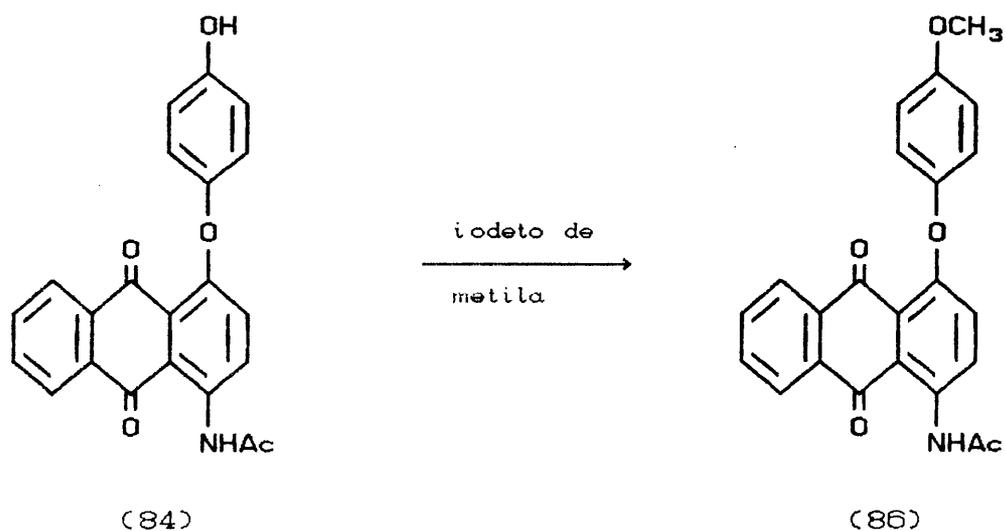
Através do espectro de IR observa-se o desaparecimento da banda larga da oxidrila a 3150 cm^{-1} , e o aparecimento de uma banda de carbonila de éster a 1760 cm^{-1} , observando-se da acetamida a 1740 cm^{-1} . As carbonilas quinônicas, encontram-se a 1700 cm^{-1} e 1650 cm^{-1} .

O espectro de $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ mostra a presença de dois singletos a $\delta = 2,33\text{ ppm}$ e $\delta = 2,30\text{ ppm}$ atribuídos às metilas do éster e da acetamida, respectivamente. O sistema AB correspondente aos hidrogênios em C-2 e C-3 do anel antraquinônico aparece a $\delta = 9,08$ e $\delta = 7,38\text{ ppm}$ ($J = 9,5\text{ Hz}$), enquanto que o sistema AB fenólico aparece a $\delta = 7,07$ e $\delta = 6,98\text{ ppm}$ ($J = 9,09\text{ Hz}$).

O espectro de massas confirma a massa molecular da estrutura proposta através do íon-molecular a $m/z\ 415$, cujas fragmentações consecutivas de duas moléculas de cetena, conduzem ao íon a $m/z\ 373$ e ao pico-base a $m/z\ 331$.

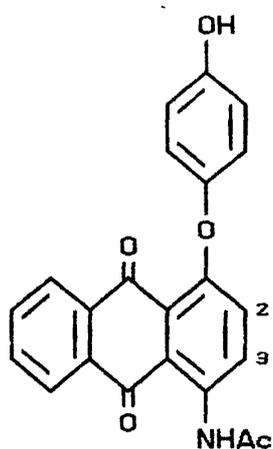
O derivado metilado (86), por outro lado, foi obtido por reação da antraquinona (84) com iodeto de metila, em presença de metóxido de sódio.

O espectro de $^1\text{H-RMN}$ mostra o desaparecimento do sinal a $\delta = 9,40$ ppm do próton da hidroxila e o aparecimento de um singleto a $\delta = 3,78$ ppm correspondente ao grupo metoxila ligado ao anel aromático, e a permanência do singleto a 2,29 ppm da metila do grupo acetamida.

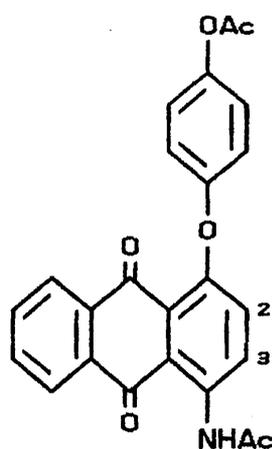


No espectro de massas, confirma-se a estrutura (86) através do íon-molecular a m/z 387, sendo este o próprio pico-base. A eliminação de uma molécula de ceteno ($M^+ - 42$) e posteriormente de uma metila, conduzem aos picos a m/z 345 e m/z 330, respectivamente.

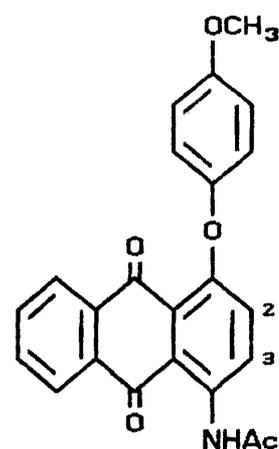
A tabela 5 reúne os dados de ^1H -RMN dos compostos (84-86), cujos espectros encontram-se nas figuras 9-11, pág. 96



(84)



(85)



(86)

	84	85	86
NH	11,93(l)	12,44(s)	12,34()
OH	9,27(l)	—	—
H-2 e H-3	8,75 e 7,24 (AB) J= 8,1 Hz	9,08 e 7,38 (AB) J= 9,5 Hz	8,97 e 7,24 (AB) J= 8,1 Hz
H-2' e H-3'	6,92 e 6,68 (AB) J= 9,0 Hz	7,07 e 6,98 (AB) J= 9,0 Hz	7,05 e 6,81 (AB) J= 8,1 Hz
HNCOCH_3	2,22(s)	2,30(s)	2,29()
OCOCH_3	—	2,33(s)	—
OCH_3	—	—	3,78(s)

s-singlete l-banda larga AB-sistema AB J-constante de acoplamento, solvente: composto 95, DMSO; 96 e 97, CDCl_3

Tabela 5. Dados de ^1H -RMN dos compostos 84, 85 e 86.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III. Parte Experimental

Os pontos de fusão não estão corrigidos.

Os espectros de UV-visível foram feitos em um espectrofotômetro Bausch-Lomb, modelo Spectronic 2000, ou em um espectrofotômetro Intralab, modelo DMS 80, no solvente indicado em cada caso. Os comprimentos de onda dos máximos de absorção são dados em nanômetros e os valores entre parênteses correspondem ao logaritmo do coeficiente de extinção ($\log E$). Em todas as análises foram utilizadas cubetas de 1 cm de percurso ótico.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu, modelo IR 408, em suspensão de nujol. Os valores de números de onda ($\bar{\nu}$) são dados em cm^{-1} .

Os espectros de massas foram feitos em um espectrômetro VG-12-250. Os valores entre parênteses correspondem a porcentagem do pico em relação ao pico máximo (100 %).

Os espectros de RMN foram feitos em um espectrômetro Varian, modelo VXR 200, ou em um Bruker AC 80, no solvente indicado em cada caso. Os valores de deslocamento químico (δ) são dados em unidades ppm utilizando TMS como referência interna.

Para cromatografia em coluna seca foi utilizada sílica-gel Merck 60 (70-230 mesh) em colunas de diferentes tamanhos, conforme a quantidade de produto a purificar. O solvente utilizado

como eluente é indicado em cada caso.

A coluna é preenchida com silicagel até aproximadamente 3/4 da sua capacidade, compactando-a bem. A amostra a ser cromatografada é misturada com uma pequena quantidade de sílica e dissolvida no eluente a ser utilizado. Em seguida o eluente é evaporado em rotavapor e a sílica, impregnada com a amostra, é adicionada na parte superior da coluna. Coloca-se, então, um pedaço de algodão em cima da amostra recém adicionada e começa-se a passar o eluente, recolhendo as diferentes frações cromatografadas na parte inferior da coluna.

III.1. SÍNTESE dos PRODUTOS de PARTIDA

A 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antraceno-triona (46) é preparada a partir da 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona (51), por um processo descrito por Stefani³³, que por sua vez é obtida a partir da 1-amino-4-hidroxi-9,10-antraquinona, produto comercial da empresa Aldrich (n^o de catálogo: A5,660-4), e utilizado tal como fornecido.

1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona (51)

Em erlenmeyer de 1000 ml são adicionados 30 g (0,12 mols) de 1-amino-4-hidroxi-9,10-antraquinona³³ em 300 ml de anidrido acético com 15 g de acetato de sódio. A solução é colocada sob agitação magnética com aquecimento de 40 °C até que se observe desaparecimento do produto de partida. A mistura de reação se verte sobre 1000 ml de H₂O, com agitação enérgica, que se mantém até a hidrólise total do anidrido acético. O precipitado é filtrado e lavado com várias porções de H₂O e seco em estufa. Se recristaliza de etanol, obtendo-se 20 g (56,7 %) de um produto marrom alaranjado.

Rendimento: 85 %

Ponto de Fusão: 150-152 °C

Infravermelho (nujol): $\bar{\nu}$ cm⁻¹, 1680(NHCOCH₃), 1610(CO),
1585 (CO).

¹H-RMN(CDCl₃): δ ppm(multiplicidade,integração,atribuição)

13,20(s,1H,NH), 12,40(pico largo,1H,OH), 7,22 e 8,99(AB, J = 8,5 Hz, C-2, C-3), 2,25(s,3H,NHCOCH₃)

4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antracetriona (46)²⁰

A uma suspensão de 5 g(17,8 mmóis) de 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10- antraquinona (51) em 80 ml de ácido acético glacial são adicionados 10 g de tetraacetato de chumbo. O erlenmeyer é fechado e a solução permanece sob agitação até que cesse a formação do precipitado (46). A 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antracetriona assim formada é filtrada e lavada com uma pequena porção de ácido acético glacial e com bastante éter de petróleo, até que não se observe a presença de ácido acético no produto. Obtém-se 4,2 g (69 %) de um produto amarelo, levemente alaranjado, que é guardado sob refrigeração(-15 °C), devido a sua baixa estabilidade.

Rendimento: 69 %

Ponto de Fusão: 148 °C

Infravermelho (nujol): $\bar{\nu}$ cm⁻¹, 3080(NH), 1740(OCOCH₃), 1720(NHCOCH₃), 1670(CO), 1630(CO)

¹H-RMN(DMSO): δ ppm(multiplicidade,integração,atribuição)
11,66(s,1H,NH), 6,59 e 8,67(AB,J = 9,9 Hz, C-2 e C-3),
2,27(s,3H,OCOCH₃), 1,93(s,3H,NHCOCH₃)

III.2. Obtenção de Sistemas Diquinônicos

III.2.1. Reação com piridina

(2-(1-piridínio)-4-acetilamino-9,10-antraquinon-1-lato (71))

Em uma suspensão de 700 mg (2,06 mmóis) de 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antraceno-triona (46) em 6 ml de tolueno são adicionados 0,6 ml de piridina, à temperatura ambiente, sob agitação magnética. Após 24 h de agitação contante, filtra-se o precipitado, lavando com tolueno até que este saia completamente incolor. Obtém-se 600 mg de um precipitado azul escuro, cuja estrutura corresponde a (2-(1-piridínio)-4-acetilamino-9,10-antraquinon-1-lato(71)).

Rendimento: 82 %

Ponto de Fusão: funde a 250 °C

UV-Visível(CH₃OH): λ máx nm(log ϵ), (271(4,7), 332(4,1)
563(4,1)

Infravermelho (nujol): $\bar{\nu}$ cm⁻¹, 3500(NH), 1680(NHCOCH₃),
1620(CO), 1590 (CO), 1575

Massas: massa(intensidade %) 358(20), 316(43), 281(28),
239(100), 154(10), 127(8), 104(16), 79(65), 52(68).

cloreto de 1-(4-acetilamino-1-hidroxi-9,10-antraquinona)piridínio(72)

Uma suspensão de 50 mg (0,14 mmóis) do composto (71) em 20 ml de clorofórmio é colocada sob agitação magnética à tempera-

tura ambiente, fazendo-se passar uma corrente de ácido clorídrico gasoso, gerado por reação de H_2SO_4 sobre uma solução saturada de NaCl em H_2O . O produto em suspensão dissolve-se completamente, mudando a cor para amarelo alaranjado. A solução límpida é então seca com sulfato de sódio e o solvente evaporado no rotavapor. O produto remanescente no balão após evaporado o solvente fica aderido nas paredes, sendo então adicionados 3 ml de clorofórmio e 1 ml de ciclohexano. O precipitado formado é filtrado e lavado com éter de petróleo, obtendo-se 32 mg de um precipitado marrom, correspondente à estrutura (72).

Rendimento: 58 %

Ponto de Fusão: decompõe em $80\text{ }^\circ\text{C}$

UV-Visível(CH_3OH): λ máx nm(log ϵ), 269(4,5), 222(4,4), 562(3,89)

Infravermelho (nujol): $\bar{\nu}$ cm^{-1} , 1700($NHCOCH_3$), 1620(CO), 1570 (CO).

1H -RMN(DMSO): δ ppm(multiplicidade, integração, atribuição)
11,93(s, 1H, OH), 9,46(d, 2H, H-2', H-6'), 9,39(s, 1H, H-3), 8,99(t, 1H, H-4'), 8,50(t, 2H, H-3', H-5'), 8,05-8,32(m, 4H, arom.), 2,34(s, 3H, $NHCOCH_3$).

^{13}C -RMN(APT)(DMSO): 188,42(CO, C-9, n), 188,3(CO, C-10, n), 170,3(CO, $NHCOCH_3$, n), 136,3(C-1, n), 148,9(C-4', i), 146,9(C-2', C-6', i), 134,7(C-4, n), 151,4(C-2, n), 134,2(C-8a, n), 132,3(C-10a, n), 129,0(C-3', C-5', i), 127,3(C-3, i), 119,3(C-4a, n), 117,2(C-9a, n) 25,7(CH_3CONH , i)

Cloreto de 1-(4-amino-1-hidroxi-9,10-antraquinona) piridinio(73)

Uma suspensão de 430 mg (1,2 mmóis) do composto(71) em 20 ml de clorofórmio é colocada sob agitação magnética à temperatura ambiente. Ácido clorídrico na forma de gás é introduzido nesta suspensão obtida por reação de H_2SO_4 sobre NaCl e H_2O , até que todo o precipitado fique totalmente dissolvido. A solução é então deixada em repouso por 24 h e o precipitado formado é filtrado. Obtém-se 415 mg de um precipitado marrom, correspondente ao composto (73).

Rendimento: 98%

Ponto de fusão: 238-240 °C

Infravermelho(nujol): $\bar{\nu}$ cm^{-1} , 3300 e 3320(NH_2), 1620(CO), 1570(CO)

RMN- 1H (DMSO): δ ppm(multiplicidade,integração,atribuição)
13,89(s,2H, NH_2),11,9(s,1H,OH),9,40(d,2H,H-2',H-6')

8,94(t,2H,H-3',H-5'), 8,50(t,1H,H-4'),8,46-8,09(m,4H,arom.),
7,88(s,1H,H-3)

Massas: massa(intensidade %) 352(0,42),316(19,24),254(46,85)
239(100), 154(13,35), 127(6,62), 79(27,70)

III.2.2. Reação com anilina

4-acetilamino-10-hidroxi-1,9-(0,0-nitrobenzeno)antraceno(77)

Em erlenmeyer coloca-se 1g (2,94 mmóis) da 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antraceno(76) e 30 ml de ace-

tona, aquecendo-se à ebulição sob agitação magnética. Quando a solução entra em ebulição, adiciona-se 0,6 ml de anilina, deixando-se a solução sob agitação e sem aquecimento por 2h. Observa-se a mudança da coloração da suspensão, que passa de amarelo a marrom claro, com formação de um precipitado laranja, em proporção considerável que, após filtração, constata-se ser o produto monoacetilado (51). A solução filtrada é vertida em água com agitação enérgica, formando uma suspensão oleosa que, com agitação e aquecimento produz um precipitado amarronzado. O precipitado é filtrado, lavado com éter etílico, clorofórmio e novamente com éter etílico. Obtém-se 540 mg de um precipitado claro, quase branco, correspondente ao derivado (77).

Rendimento: 51%

UV-Visível: λ máx nm(log ϵ), 340(3,2)

Ponto de Fusão: 328-330 °C

Infravermelho(NUJOL): $\bar{\nu}$ cm⁻¹, 3220(banda larga, OH), 1720 (NHCOCH₃), 1660(deformação NH c/ Pte H), 1490(O-N-O, tensão assimétrica), 1360(O-N-O, tensão simétrica)

¹H-RMN(DMSO): δ ppm(multiplicidade,integração,atribuição)
9,40(pico largo, 1H, NH), 8,55(pico largo,1H,OH), 6,73 e 6,42(AB, J=9,0 Hz, 2H arom. em C2 e C3), 2,05(s,3H,COCH₃)

¹³C-RMN(DMSO): 166,45(CO,NHCOCH₃),153,6(C-10),147,4(C-4), 143,4(C-9),141,4(C-1),135,2(C-1'),129,7(C-2),128,7(C-3' e C-5'), 127,6(C-3),127,2(C-2' e C-6'),20,7(CH₃CONH).

Massas: massa(intensidade %)372(100),329(30),280(53),118(25)

4-acetilamino-10-acetoxi-1,9-(0,0-nitrobenzeno) antraceno(78)

Uma suspensão de 250 mg (0,67 mmóis) do composto (77) e 2,5 ml de anidrido acético é deixada sob agitação magnética a temperatura ambiente. Após 12h de contato entre os reagentes, a suspensão (de cor mais clara) é filtrada, lavada com éter etílico e com CHCl_3 , até a obtenção de um filtrado incolor, obtendo-se 147 mg de um precipitado claro, quase branco. O precipitado obtido corresponde ao derivado (78).

Rendimento: 51 %

Ponto de Fusão: 270-272 °C

UV-Visível(CHCl_3): λ máx nm(log ϵ), 269(4,1), 310(3,8)

Infravermelho(nujol): $\bar{\nu}$ cm^{-1} , 3200(NH), 1770(OCOCH_3), 1685(NH COCH_3), 1655(def. NH), 1480(O-N-O, tensão as.), 1380 (O-N-O, tensão sim.)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO): δ ppm(multiplicidade,integração,atribuição)
9,67(pico fino,1H,NH),6,91 e 6,46(AB, J=8,5 Hz, 2H arom em C-2 e C-3),2,10(s,3H, OCOCH_3), 2,04(s,3H, NHCOCH_3)

Massas: massa(intensidade %) 414(13), 372(100), 329(15), 280(38), 43(62)

4-acetilmetilamino-10-metóxi-1,9-(0,0-nitrobenzeno) antraceno(79)

A uma suspensão de 100 mg (0,25 mmoles) da 4-acetilamino-10-hidroxi-1,9-(0,0-nitrobenzeno)antraceno (77) em 20 ml de éter etílico, esfriada a -15 °C (freezer) se adi-

cionou 10 ml de uma solução etérea de diazometano, recentemente preparada. A suspensão é abandonada a -15°C , com agitação manual ocasional, durante 48 h. Observa-se que o produto de partida dissolve-se lentamente e que se forma um precipitado de coloração marrom claro. O precipitado é filtrado e lavado com éter etílico obtendo-se 98 mg de um precipitado marrom claro, referente ao derivado (79).

Rendimento: 91 %

Ponto de fusão: $270-274^{\circ}\text{C}$

UV-Visível(acetona): λ máx nm(log ϵ), 343(4,77)

Infravermelho(nujol): $\bar{\nu}$ cm^{-1} , 1710(NHCOCH₃), 1490(O-N-O, tensão assimétrica), 1375(O-N-O, tensão simétrica)

¹H-RMN(DMSO): δ ppm(multiplicidade, integração, atribuição)

7,67 e 6,91(AB, J= 9 Hz, 2H, C-2 e C-3) 3,70(s, 3H, OCH₃), 2,89

(s, 3H, NCH₃COCH₃), 2,03(s, 3H, NCH₃COCH₃)

III.2.3. Reação com fenol

4-acetilamino-1-(p-hidroxi-fenoxi)9,10-antraquinona(84)

A uma suspensão de 200 mg (0,58 mmóis) de 1-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antraceno-triona(46) em 10 ml de tolueno, sob agitação magnética, adiciona-se 0,4 g de fenol, permanecendo sob agitação durante 24h, quando então, filtra-se a solução. O precipitado é lavado com tolueno e após com éter etílico. Obtém-se 69 mg de um precipitado amarelo claro, referente ao composto (84).

Rendimento: 32%

Ponto de Fusão: 252-255 °C

UV-Visível:(acetona) λ máx nm(log ϵ), 355(3,4)

Infravermelho(nujol): $\bar{\nu}$ cm⁻¹, 3500 (NH), 3150(OH), 1760(NHCO CH₃), 1710((CO s/ Pte H), 1650(CO c/ Pte H)

¹H-RMN(DMSO): δ ppm(multiplicidade,integração,atribuição)
11,93(pico largo, 1H, NH), 9,27(pico largo,1H,OH), 8,75 e 7,24(AB, J= 8,1 Hz,C2 e C3),6,92 e 6,68(AB, J= 9,0 Hz, anel aromático),2,22(s,3H, NHCOCH₃)

¹³C-RMN(DMSO): 186,12(CO,C-10), 180,58(CO,C-9), 168,97 (CH₃CONH), 153,65(C-1),152,84(C-1'),148,28(C-4'),136,95 (C-11),134,52(C-12),133,65(C-4),133,25(C-6),132,33(C-7),129,28(C-5),127,65(C-8),127,00(C-6'),126,27(C-2'),125,98(C-3') , 122,35(C-5'),119,77(C-2),117,95(C-13),116,19(C-3),115,17 (C-14),25,19(NHCOCH₃).

Massas: massa(intensidade %) 373(90), 331(100), 238(12), 210(14), 182(12), 139(11)

4-acetilamino-1-(p-acetoxi-fenoxi)-9,10-antraquinona(85)

Uma suspensão de 50 mg (0,134 mmóis) do composto (84) em 2 ml de anidrido acético é deixada sob agitação. Após 48 h, verte-se a solução em água/gelo, formando um precipitado, que após filtração, é abandonado por dois dias em dessecador. Obtém-se 20 mg do produto diacetilado (85).

Rendimento: 36 %

Ponto de fusão: 199-201 °C

UV-Visível(CHCl₃): λ máx nm(log ε), 268(4,1), 479(3,5)

Infravermelho(nujol): $\bar{\nu}$ cm⁻¹, 3300(NH), 1760(OCOCH₃), 1740
(NHCOCH₃), 1700(CO s/ Pte H), 1665(CO c/ Pte H), 1640(def. NH)

¹H-RMN(CDCl₃): δ ppm(multiplicidade, integração, atribuição)
12,44(pico fino, 1H, NH), 9,08 e 7,38(AB, J=9,5 Hz, C-2
e C-3), 7,07 e 6,98(AB, J=9,09 Hz, C 2', 6' e C 3', 5'),
2,33(s, 3H, OCOCH₃), 2,30(s, 3H, NHCOCH₃)

¹³C-RMN(APT)(CDCl₃): 187,28(CO, C10, n), 181,61(CO, C9, n), 169,
94(CO, CH₃COO, n), 169,55(CO, NHCOCH₃, n), 154,64(C1', n), 146,22(C4'
n) 138,94(C4, n), 134,61(C6, i), 133,91(C7, i), 133,79(C11, n), 133,13
(C12, n), 130,09(C5, i), 127,86(C8, i), 127,00(C3', 5', i), 126,88(C2'
C6', i), 124,26(C13, n), 122,89(C2, i), 118,52(C14, n), 118,47(C3, i),
25,76(CH₃CONH, i), 21,09(CH₃COO, i)

Massas: massa(intensidade %) 415(16), 373(65), 331(80),
237,7(6), 219,7(8), 138,8(11), 43(100)

4-acetilamino-1-(p-metoxi-fenoxi)9,10-antraquinona(86)

A uma suspensão de 50 mg (0,129 mmóis) do composto (86) em 10 ml de metanol, adicionase 1 mg de metóxido de sódio e 1ml de iodeto de metila. Deixa-se agitando à temperatura ambiente por dois dias e filtra-se, lavando o precipitado obtido com éter etílico, até que este saia incolor. Obtém-se 35 mg do produto monometilado(86).

Rendimento: 67 %

Ponto de fusão: 185-187 °C

Infravermelho(nujol): $\bar{\nu}$ cm⁻¹, 3180(NH), 1650(NHCOCH₃), 1640(def. NH)

¹H-RMN(CDCl₃): δ ppm(multiplicidade, integração, atribuição)

12,34(pico largo, 1H, NH), 8,97 e 7,24(AB, J= 8,1 Hz, C-2 e

C-3), 8,40-8,17(m, 4H, arom.), 7,87-7,64(m, 4H, arom), 7,05 e

6,81(AB, J= 8,1 Hz, H1'-H4' e H2'-H5'), 3,78(s, 3H, OCH₃),

2,29(s, 3H, NHCOCH₃)

Massas: massa(intensidade %) 387(100), 345(91), 330(24),

22(12), 139(12), 77(14)

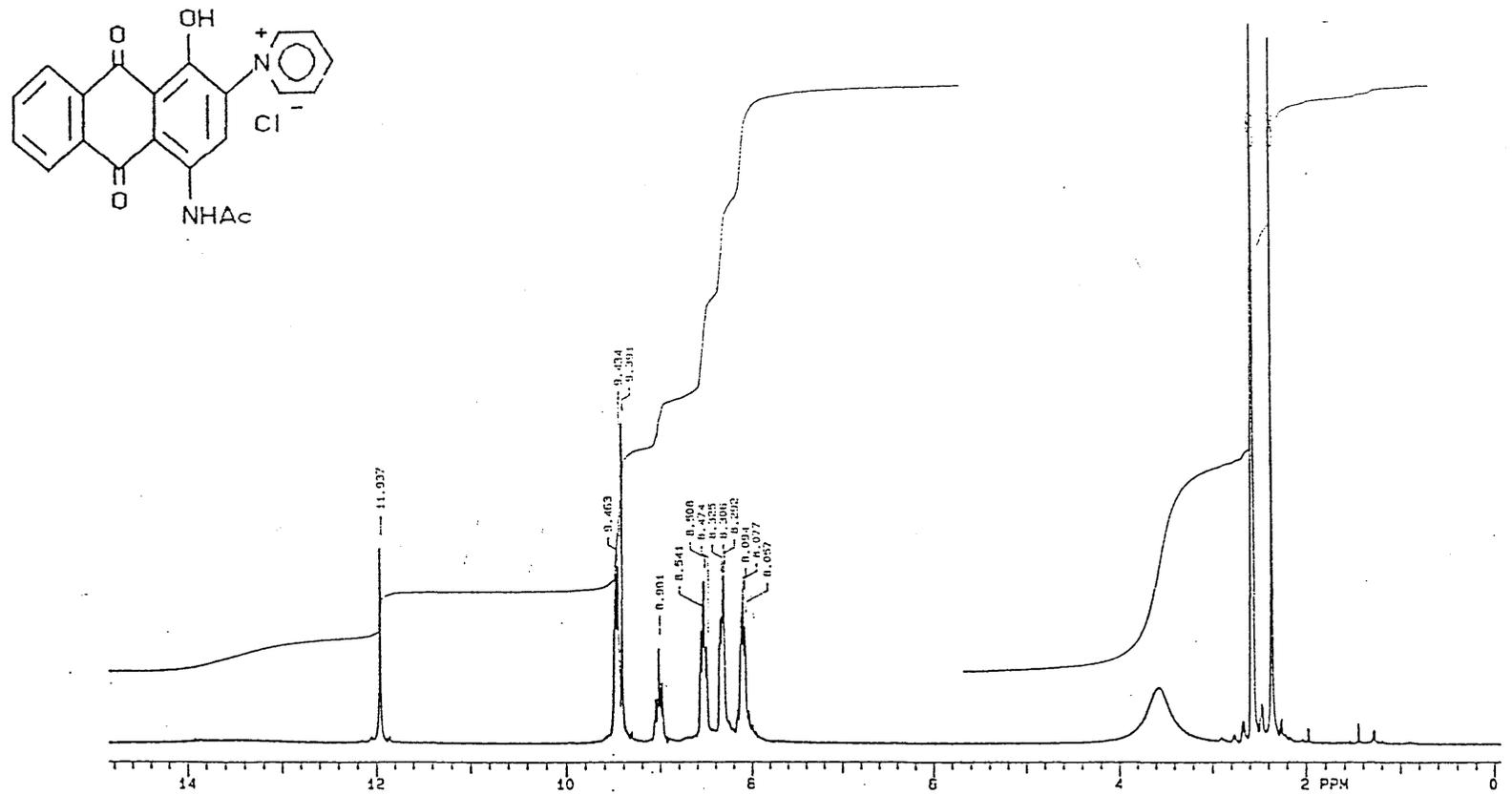


Figura 4 - Espectro de ¹H-RMN(DMSO) de cloreto de 1-(4-acetilamino-1-hidroxi-9,10-antraquinona)piridinic (72)

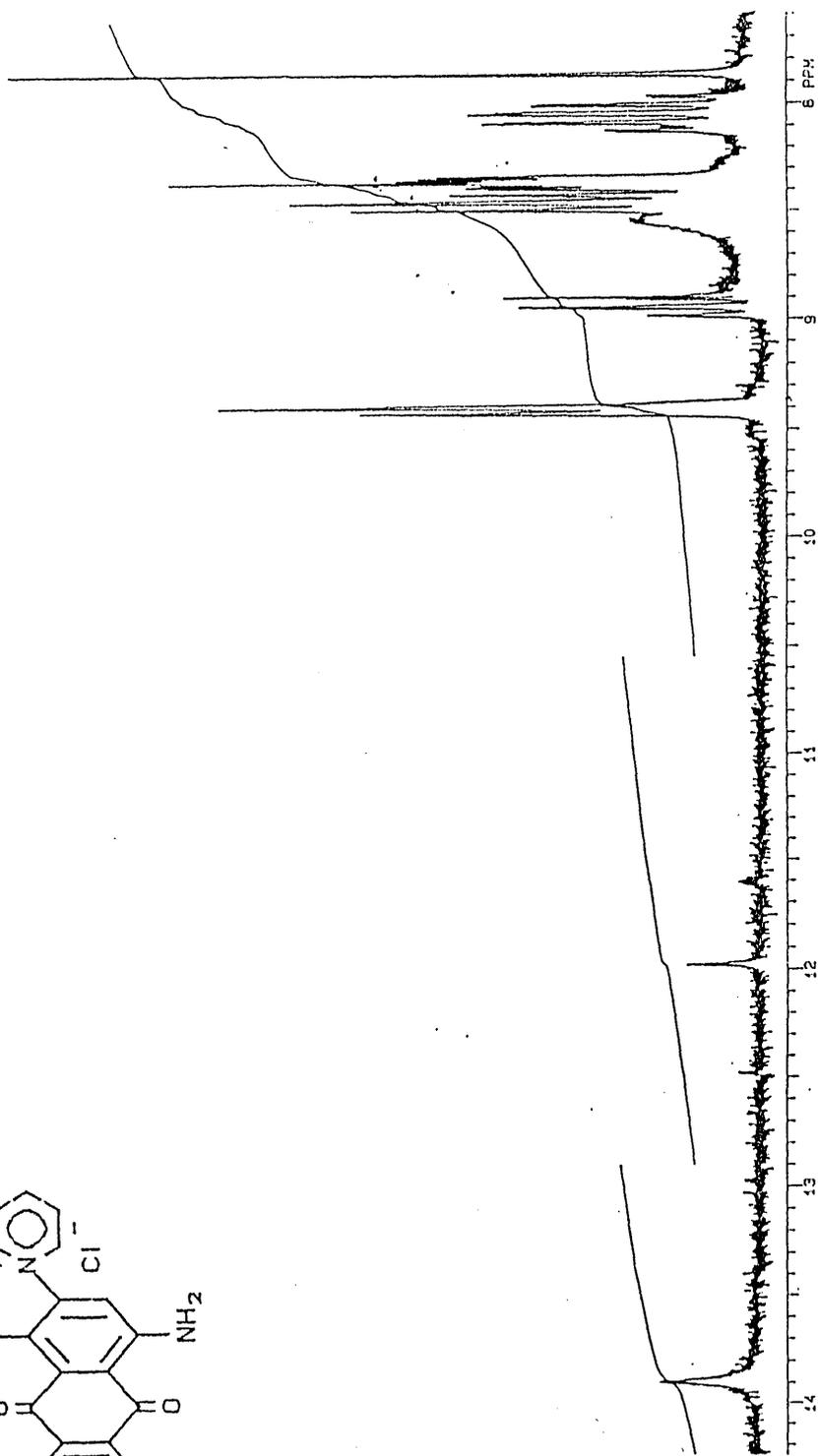
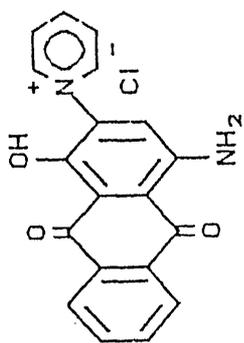


Figura 5 - Espectro de ¹H-RMN(DMSO) da cloreto de 1-(4-amino-9,10-dihidroxi-9,10-antraquinona)piridinio (73)

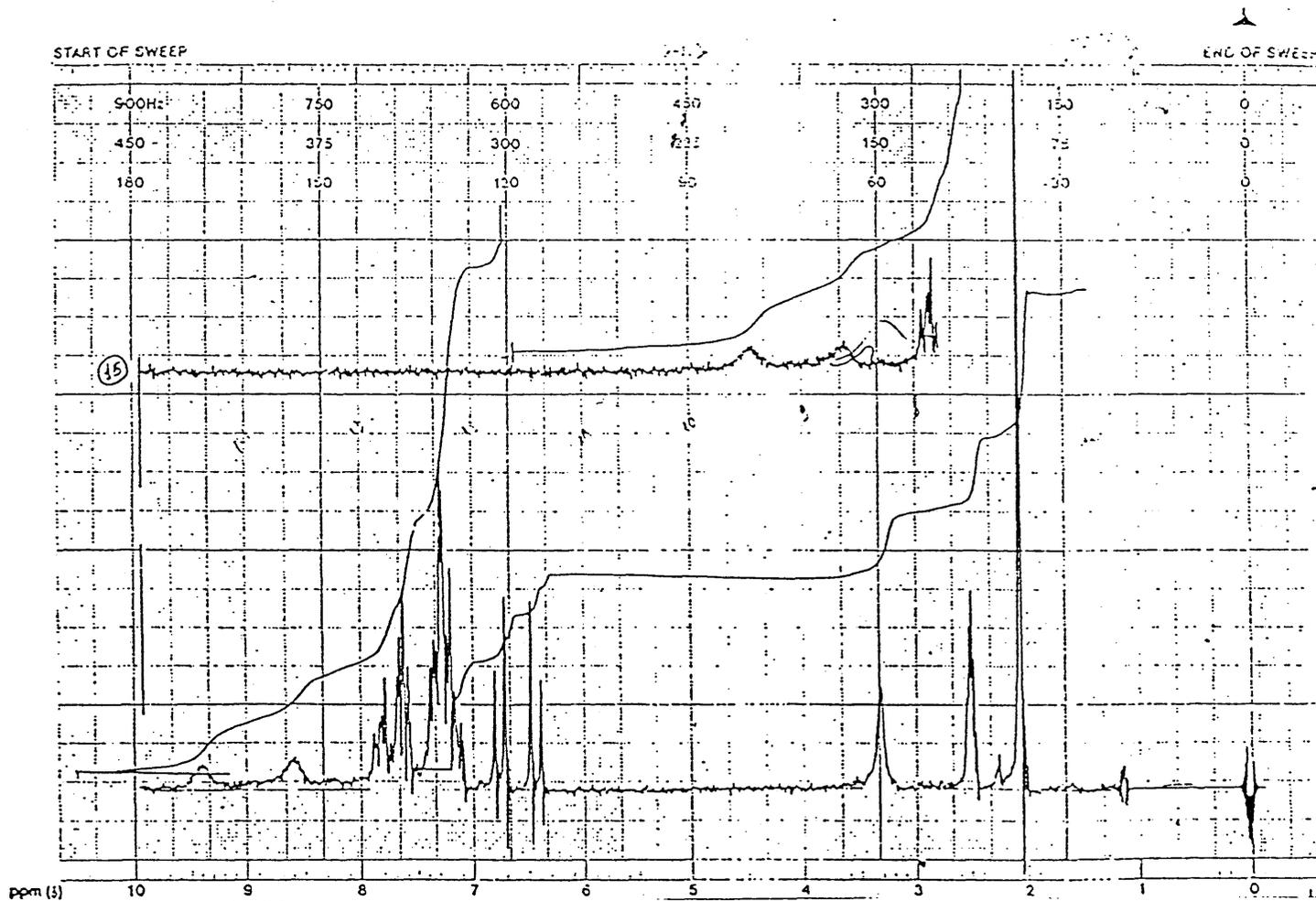
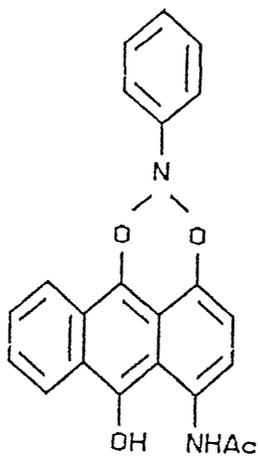


Figura 6 - Espectro de ¹H-RMN(DMSO) da 4-acetilamino-10-hidroxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)antraceno (77)

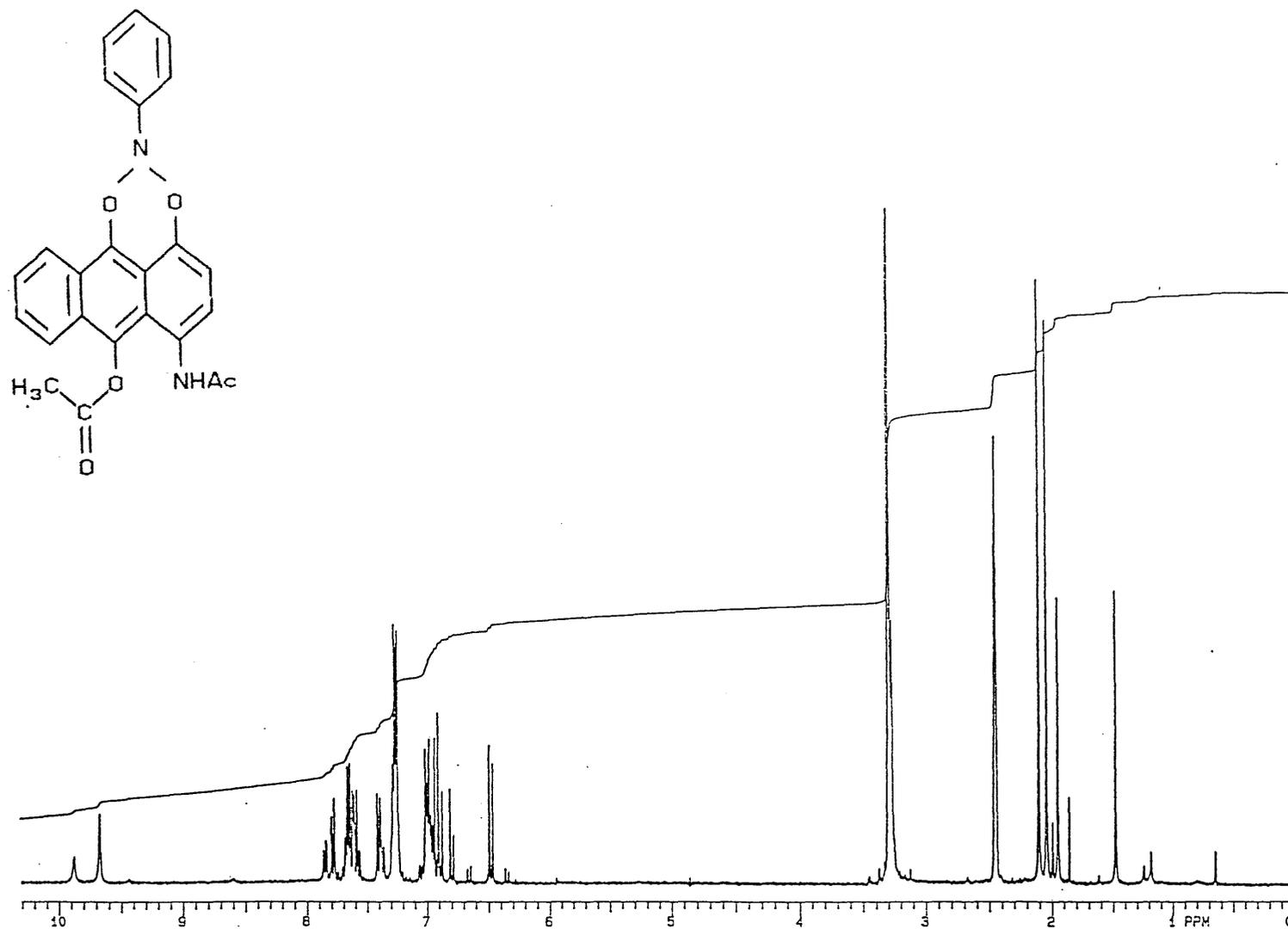


Figura 7 - Espectro de ¹H-RMN(DMSO) da 4-acetilamino-10-aceto-
xi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)antraceno (78)

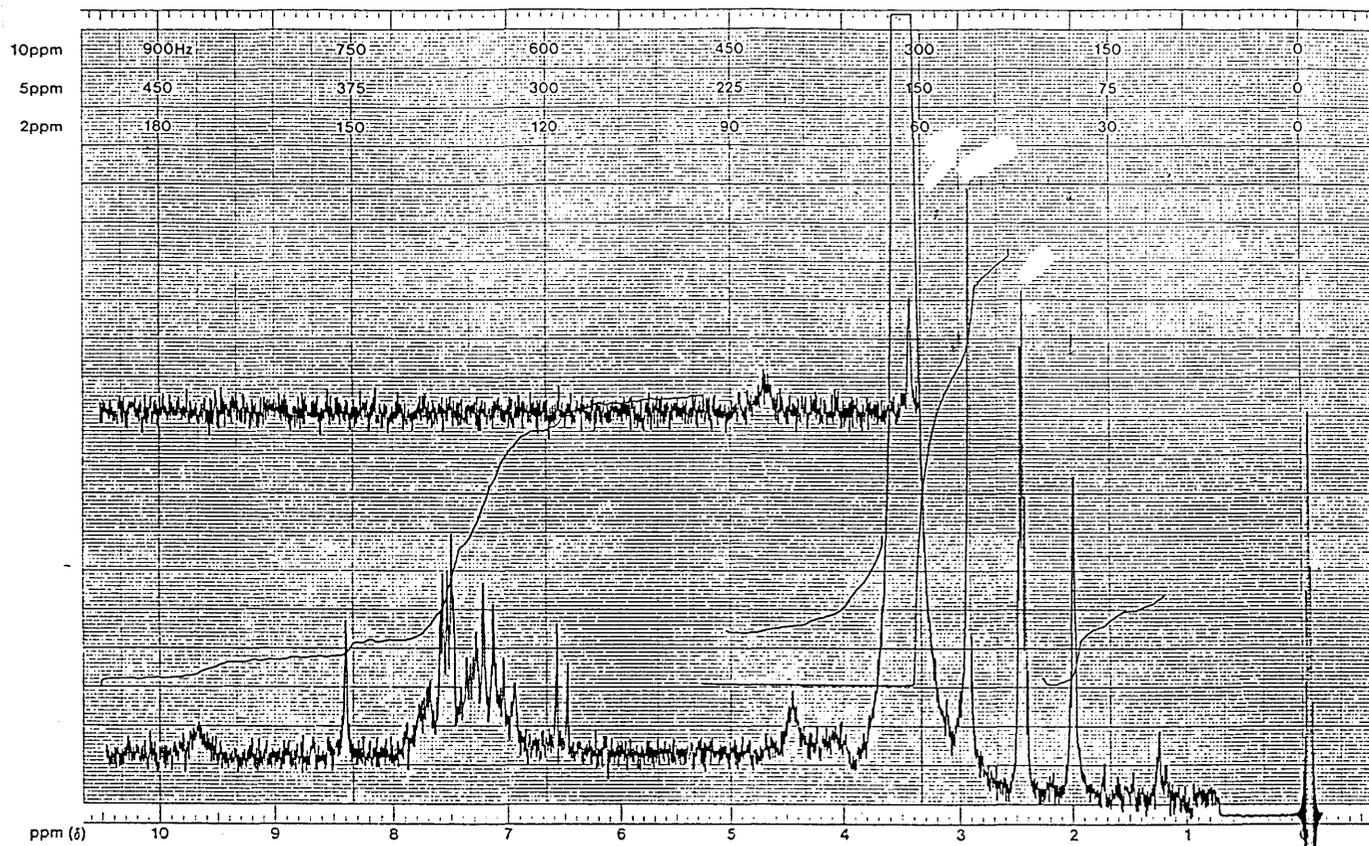
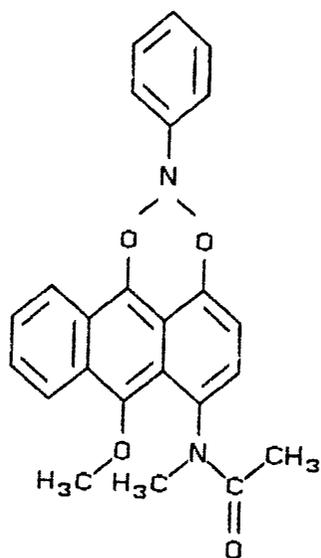


Figura 8 - Espectro de ^1H -RMN(DMSO) da 4-acetilmetilamino-10-metoxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)antraceno (79)

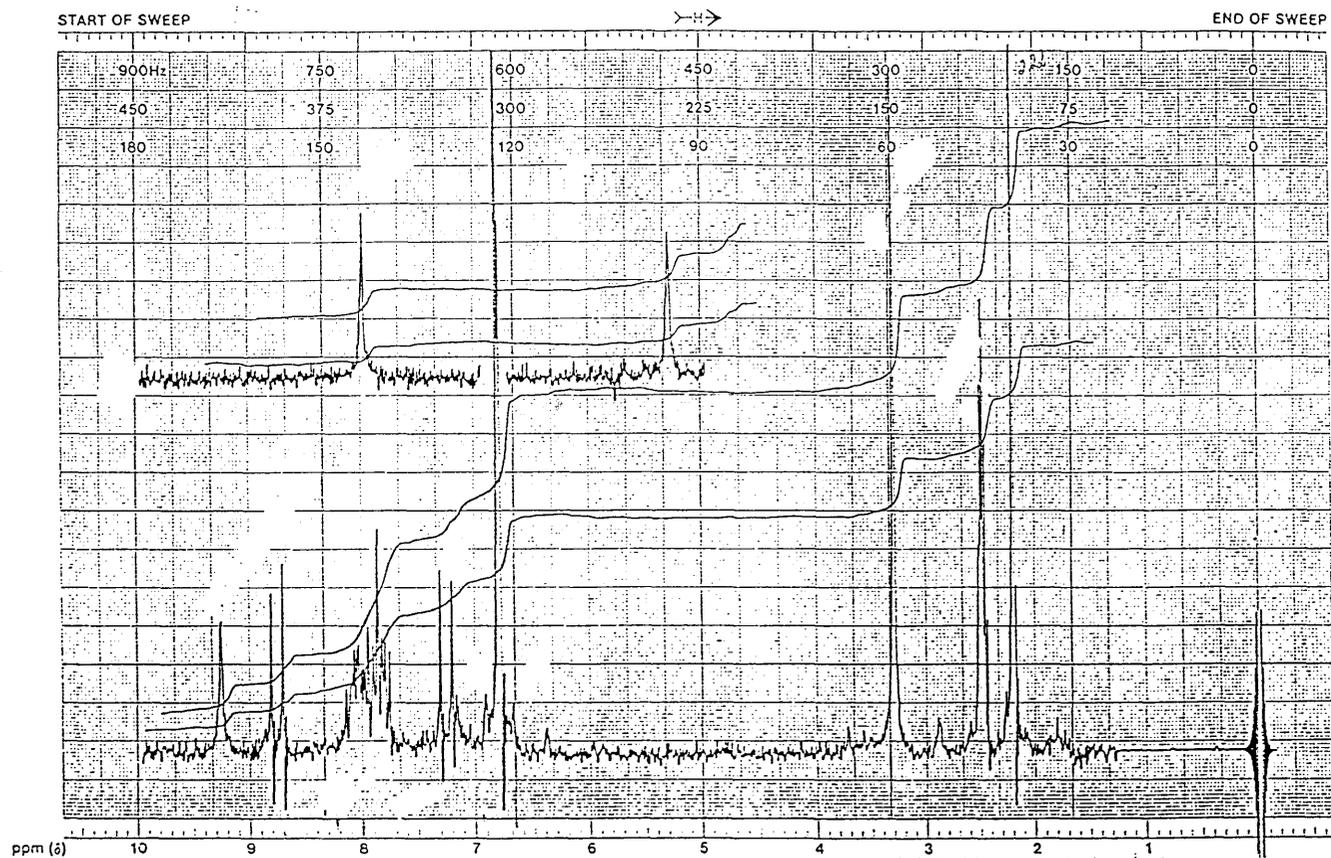
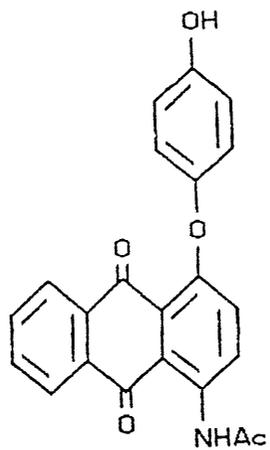


Figura 9 - Espectro de ^1H -RMN(DMSO) da 4-acetilamino-1-(p-hidroxi-fenoxy)9,10-antraquinona (84)

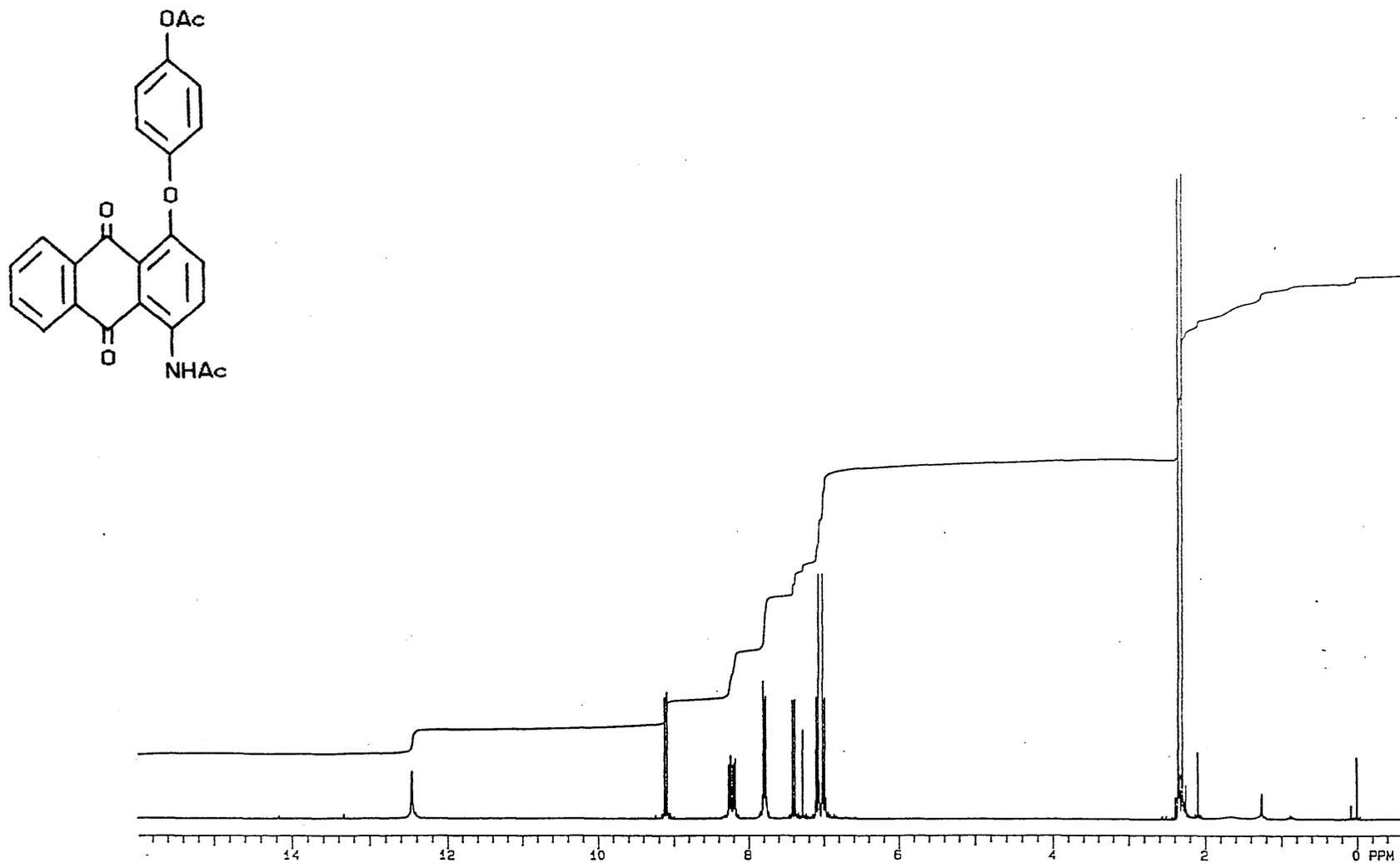


Figura 10 - Espectro de $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ da 4-acetilamino-1-(p-acetoxi-fenoxy)9,10-antraquinona (85)

IV. CONCLUSÕES

IV. Conclusões

01. A reação da 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antracenotriona com compostos metilênicos ativos, leva unicamente à sua decomposição, com formação da 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona.
02. A reação da 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona, com agentes oxidantes, tais como Ag_2O , peróxido de níquel e peróxido de cromo-piridina, leva à recuperação da antraquinona de partida.
03. A reação da 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antracenotriona com piridina, à temperatura ambiente, conduz à formação majoritária do composto de estrutura switteriônica 2-(1-piridínio)-4-acetilamino-9,10-antraquinon-1-lato.
04. A 2-(1-piridínio)-4-acetilamino-9,10-antraquinon-1-lato, em presença de $\text{HCl}(\text{g})$, se transforma imediatamente no cloreto de 1-(4-acetilamino-1-hidroxi-9,10-antraquinona)piridínio, o qual, após 24h à temperatura ambiente, se converte na 1-(4-amino-1-hidroxi-9,10-antraquinona-piridínio).
05. A reação da 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antracenotriona com α -picolina(o-metil-piridina), conduz majoritariamente à decomposição do produto de partida, com formação da 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona

06. A adição de anilina à 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antracetriona, em acetona, à temperatura de ebulição, conduz à formação da 4-acetilamino-10-hidroxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)antraceno.
07. A acetilação da 4-acetilamino-10-hidroxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)antraceno, com anidrido acético, conduz à formação da 4-acetilamino-10-acetoxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)antraceno.
08. A reação de metilação da 4-acetilamino-10-hidroxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)antraceno, com diazometano, a -15°C , forma majoritariamente a 4-acetilmetilamino-10-metoxi-1,9-(O,O-nitrobenzeno)antraceno.
09. A 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antracetriona em presença de aminas aromáticas, como p-anisidina, difenilamina, p-fenilenodiamina e da amina alifática dietilamina, decompõe-se, transformando-se na 1-acetilamino-4-hidroxi-9,10-antraquinona.
10. A reação da 4-acetilamino-9a-acetoxi-1,9,10-antracetriona à temperatura ambiente, com fenol em tolueno, conduz à formação da 4-acetilamino-1-(p-hidroxi-fenoxi)-9,10-antraquinona.
11. A reação de acetilação da 4-acetilamino-1-(p-hidroxi-fenoxi)-9,10-antraquinona com anidrido acético, à temperatura

ambiente, leva à formação da 4-acetilamino-1-(p-acetoxi-fenoxi)-9,10-antraquinona.

12. Da reação da 4-acetilamino-1-(p-hidroxi-fenoxi)-9,10-antraquinona com iodeto de metila, à temperatura ambiente, isolou-se a 4-acetilamino-1-(p-metoxi-fenoxi)-9,10-antraquinona.

V. REFERÊNCIAS

V. Referências

01. ZAPPI, E.V.; *Tratado de Química Orgânica*, 2. ed., Buenos Aires: "El Ateneo", 1952. V. 4.
02. VOGEL, A.I., *An. Org. Qualitativa*, Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico e Editora da USP, 1971. V. 2
03. FIESER, L.F.; Fieser, M., *Química Orgânica*, México: Atlante, 1948.
04. GORDON, P.F.; GREGORY, P., *Organic Chemistry in Colour*, Manchester: Springer-Verlag, 1983.
05. GREENHALGH, C.W. *Endeavour* (Ed. Espanhola) v.126, n.XXXV, 1976.
06. DONALDSON, N., *The Chemistry and Technology of Naphthalene Compounds*, London: E. Arnold, 1958.
07. CHU, K.Y.; GRIFFITHS, J., *J. Chem. Soc. Perkin I*, v.1083 1978.
08. MERIAN, E., *American Dyestuff Reporter*, v.48, n.20, p.31, 1959.
09. ZOLLINGER, H., *Color Chemistry. Syntheses, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments*. Weinheim: VCH, 1987.
10. MORISHITA, Y.; MATSUNAGA, D.; DISO, S., *Chem. Abstr.*, 106, 215497k(1987).
11. IVASHCHENKO, A.V.; LAZAREVA, V.T., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* v.129, p.267, 1985.
12. IVASHCHENKO, A.V., LAZAREVA, V.T.; PRUDNIKOVA, E.K., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* v.129, p.259, 1985.
13. MATSUMOTO, S., *et al.*, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* v.122, p.285, 1985

14. DAGNE, E. ; STEGLICH, W. , *Phytochemistry*, v.23, p.1731, 1984.
15. CHANG, P. ; LEE, K. , *Phytochemistry*, v.23, p.1733, 1984.
16. GILL, M. , SMRDEL, A.F. ; STRAUCH, R.J. , *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, n.6, p.1583, 1990.
17. SEMMELHACK, M.F. , GALLAGHER, J. ; COHEN, D. , *Tetrahedron Lett.*, v.31, n.11, p.1521, 1990.
18. GILMAN, A.G. , *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1989.
19. EGHOLM, M. ; KOCH, T.H. , *J. Am. Chem. Soc.* v.111, p.8291, 1989.
20. FARIÑA, F. , PAREDES, M.C. ; STEFANI, V. , *Tetrahedron Lett.*, v.28, n.35, p.4109, 1987.
21. KENDE, A.S. , TSAY, Y. ; MILLS, J.E. , *J. Am. Chem. Soc.* v.98, p.1967, 1976.
22. SMITH, T.H. , FUJIWARA, A.N. , HENRY, D.W. ; LEE, W.W. , *J. Am. Chem. Soc.* v.98, p.1969, 1976.
23. ARCAMONE, F. , *Daunomycin and Related Antibiotics*, Part C. *Farmitalia-Ricerca Chimica*.
24. LEDNICER, D. ; MITSCHER, L.A. , *Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Nova York: John Wiley , 1977.
25. FIESER, L.F. , *Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Nova York: John Wiley , 1969.
26. KROHN, K. , *Angew. Chem. Int.* v.8, p.621, 1979.
27. KROHN, K. , *J. Chem. Research*, 318(S), 1979.
28. SUTHERLAND, J.K. ; TOWERS, P. , *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* p.740, 1981.
29. HAYAKAWA, K. , ASO, M. ; Kanematsu, K. , *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* , p.102, 1987.

30. FARIÑA, F., PAREDES, M.C., PUEBLA, L. ; STEFANI, V., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, p.1597, 1989.
31. KELLY, T.R. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* n.3869, 1976.
32. ROZEBOM, M.D., TEGMO-LARSSON, I.M. e HOUK, K.N., *J. Org. Chem.*, v.46, p.2338, 1981.
33. STEFANI, V., *Tese de Doutorado*, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, 1983.
34. FARIÑA, F. PAREDES, M.C. ; STEFANI, V. *Trabalhos não publicados.*
35. BROW, J.R., *Adriamycin and Related Anthracycline Antibiotics*, G.P. Ellis & G.P. West, 1978.
36. ALLINGER, N.L., CAVA, M.P. DE JONGH, D.C., JOHNSON, C.R., LEBEL, N.A. ; STEVENS, C.L., *Química Orgânica*, 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1978.
37. KAMETANI, T. ; FUKOMOTO, K., *Medicinal Research Reviews*, v.1, n.1, p.23, 1981.
38. PRATT, E.F., RICE, R.G. ; LUCKENBAUGH, R.W., *J. Amer. Chem. Soc.* v.79, p.1212, 1956.
39. *Methoden der Organischen Chemie*, Houben-Weyl, Band VII/3d, Chinone, Teil I.
40. AYLWARD, J.B., *Quarterly Reviews* v.25, n.2, p.407, 1971.
41. WILLSTATTER, R. ; PFANNENSTIEL, A., *Ber.* v.37, p.4744, 1904.
42. KÖNIG, K.H., SCHULZE, W. ; MÖLLER, G., *Ber.* v.93, p.555, 1960.
43. FIESER, L.F. ; FIESER, M., *Reagents for Organic Synthesis*. Nova York: John Wiley, 1969.
44. ANSELL, M.F. ; GOSDEN, A.F., *Chem. Comm.*, 520(1965).
45. WARRENER, R.N. ; CAIN, E.N., *Tetrahedron Letters*, p.4953, 1967.

46. ADAMS, D.M. ; RAYNOR, J.B., *Química Inorgânica Prática Avanzada*, Barcelona, Editorial Reverté, 1966.
47. ELIIS, B ; PETROW, V., *J. Chem. Soc.*, p.4417, 1956.
48. FIROUZABADI, H., *Synthetic Communications*, v.16, n.6, p.723, 1986.
- 48a. KIM, K.S., CHANG, Y.K., BAE S.K. ; HANH C.S., *Synthesis Communications*, v.10, p.866, 1984.
49. FONTOURA, L.A.M., *Tese de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1989.
50. DRAGO, R., *Physical Methods in Chemistry*, Filadélfia: W.B. Saunders, 1977.
51. BUNCEL, E. ; RAJAGOPAL, S., *Acc. Chem, Res.* v.23, p.226, 1990.
52. GRIFFITHS, J. *Colour and Constitution of Organic Molecules*. London: Academic Press, 1976.
53. PRATT, E.F., LUCKENBAUGH, R.W. ; ERICKSON, R.L., *J. Org. Chem.* v.19, p.176, 1954.
54. EISTERT, B., *Chem. Ber.* v.80, n.1, p.47, 1947.
55. KROHNKE, F., *Chem. Ber.* v.68, p.1177, 1935.
56. FARIÑA, F. *et al.* *Synthesis Communications* v.8, p.781, 1985.
57. SILVERSTEIN, R.M., BASSLER, G.C. ; MORREL, T.C., *Identificação espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 3. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1979.
58. FUKATA, G., TAKASHI, I. ; TASHIRO, M., *J. Org. Chem.* v.46, p.4454, 1981.
59. VOGEL, A.I., *An. Org. Qualitativa*. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico e Editora da USP, 1971, V.3.
60. TASHIRO, M., ITOH, T. ; FUKATA, G., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, v.57, n.2, p.416, 1984.