

**Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química**

Almodevar Filipe Baldaia Silva

**Conversão Catalítica de Cetonas em 1,1-Diidroperóxidos
e Tentativas de Obtenção de
1,2,4,5-Tetraoxanos Potencialmente Herbicidas**

Belo Horizonte

2015

UFMG/ICEx/DQ. 1093

D. 595^a

Almodevar Filipe Baldaia Silva

**Conversão Catalítica de Cetonas em 1,1-Diidroperóxidos
e Tentativas de Obtenção de
1,2,4,5-Tetraoxanos Potencialmente Herbicidas**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química – Química Orgânica

Belo Horizonte

2015

S586c Silva, Almodevar Filipe Baldaia
2015 Conversão catalítica de cetonas em 1,1-
D diidroperóxidos e tentativas de obtenção de 1,2,4,5-
tetraoxanos potencialmente herbicidas [manuscrito] /
Almodevar Filipe Baldaia Silva. 2015.
[x], 90 f. : il.

Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses 2. Catálise - Teses 3.
Peróxidos - Teses 4. Herbicidas - Teses 5.
Catalisadores - Teses 6. Síntese orgânica - Teses 7.
Ácidos - Teses I. Barbosa, Luiz Cláudio de Almeida,
Orientador II. Título.

CDU 043



"Conversão Catalítica de Cetonas em 1,1-Diidroperóxidos e tentativas de obtenção de 1,2,4,5-Tetraoxanos Potencialmente Herbicidas"

Almodevar Filipe Baldaia Silva

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa - Orientador
UFMG

Prof. Rossimiriam Pereira de Freitas
UFMG

Prof. Adão Aparecido Sabino
UFMG

Belo Horizonte, 16 de julho de 2015.

Empty your mind; be formless, shapeless, like water.

You put water into a cup; it becomes a cup.

You put water into a bottle; it becomes the bottle.

You put water into a teapot; it becomes the teapot.

Now water can flow, or creep or drip or crash.

Be water, my friend.

Bruce Lee

Build pyramids,

Write your own hieroglyphics.

Kendrick Lamar

A vida rouba-te o tempo,

O tempo rouba-te a vida,

Mas o tempo não existe quando a mente é criativa.

Fusível (Dealema)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo amparo sempre que precisei!

A Universidade Federal de Minas Gerais e ao Departamento de Química, pela oportunidade de realização desta pesquisa.

Ao Professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa, pela orientação, discernimento, competência e segurança transmitidos durante este período que certamente servirão para o meu melhoramento como pessoa.

Ao Professor John Boukouvalas pelas ideias e sugestões oferecidas durante os seminários ministrados.

Ao professor Geraldo Magela pelo fornecimento alguns catalisadores.

Ao Professor Jorge Coledette pelo fornecimento de soluções de peróxido de hidrogênio.

Ao Professor Rochel e à sua mestranda Fabiane pelas análises no infravermelho.

A Dra. Vany Perpétua Ferraz pelas análises de cromatografia líquida.

Ao Dr. Thiago Silva, pela dedicação, atenção e conselhos.

À Dra Jodieh Varejão pela disponibilidade e conselhos.

Aos meus pais, Silva e Gema, sem vocês não seria o homem que hoje sou.

Aos meus irmãos Edson Faustino Dyovany e Mhilda, sangue é apenas um detalhe.

A toda a minha família, em especial aos tios, Afonsa, Azenaide, Pedrito, Isabel, Severiano, Teresa, Víctor, que educaram-me e sempre acreditaram em mim, não me esqueci de onde vim.

Aos amigos, Ahmed, Christina, Clara, Dolson, Edivandro, Eugênio, Gilson, Fábio, Isabel, Maiato, Mirien, Victorino, pela disponibilidade, suporte e compreensão em inúmeros momentos.

Aos amigos do Laboratório 220 e da UFMG, Isabel, Amalyn, Ana Maria, Bárbara, Bruna, Carlos, Carmindo, Diego, Filipe, Jaime, Milandip, Thaís, Simone, Stefanya e Wallace pelo companheirismo e partilha de conhecimentos.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE ESQUEMAS	xi
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
INTRODUÇÃO GERAL	1
Capítulo I- Conversão catalítica de cetonas em 1,1-diidroperóxidos e suas transformações em 1,2,4,5-tetraoxanos.....	3
I.1. Revisão de Literatura	4
I.1.1. Função endoperóxido	4
I.1.2. Síntese de 1,1-diidroperóxidos.....	8
I.1.3 Síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos	11
I.2. Material e Métodos	15
I.2.1. Equipamentos	15
I.2.2. Procedimentos cromatográficos.....	15
I.2.3. Análise quantitativa por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	16
I.2.4 Preparação e titulação das soluções.....	17
I.2.5. Procedimentos sintéticos	18
I.3. Resultados e Discussão	22
I.3.1. Síntese do composto 1,1-diidroperóxidocicloexano [21].....	22
I.3.3. Síntese de 7,8,15,16-tetraoxadispiro[5.2.5.2] hexadecano [18].....	38
I.4. Conclusões	50
Capítulo II - Síntese de derivados do	51
ácido 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acético	51
II.1.Revisão de literatura	52
II.1.1. Reguladores de crescimento de plantas	52
II.2. Material e Métodos	53
II.2.1. Purificação de solventes	53
II.2.2. Procedimentos sintéticos	54
II.3. Resultados e Discussão	58
II.3.1. Obtenção de derivados tetraoxânicos do ácido 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acético	58
II.3.2. Síntese do composto 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acetato de metila [28]	59
II.3.3. Síntese do composto <i>tert</i> -butil 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato [29].....	64
II.3.4. Síntese do composto 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etan-1-ol [34]	66
II.3.5. Síntese do composto 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acetaldeído [35]	71
II.3.6. Síntese do composto 2-(1,3-dioxan-2-il)etil-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acetato [39]	73
II.3.7. Síntese do composto 3-oxopropil-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acetato [40].....	78
II.3.7 Síntese do composto 4-formilfenil-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acetato [42]	78
II.4. Conclusões.....	80
CONCLUSÕES GERAIS.....	81
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82
5. ANEXOS	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS

ACN	Acetonitrila
BAIB	Bis(acetoxi)iodobenzeno
CCD	Cromatografia em camada delgada
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMP	Periodinona de Dess-Martin
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
dt	Tripleto duplo
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
m	Multiplete
MTO	Metil trióxido de rênio
R _f	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
PDC	Dicromato de piridinio
t	Tripleto
TEMPO	N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TFE	2,2,2-trifluoretanol
THF	Tetraidrofurano
δ	Deslocamento Químico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural do ácido 2,4-diclorofenoxiacético.....	1
Figura I.1. Exemplos de compostos cíclicos que apresentam a função endoperóxido.....	4
Figura I.2. Estrutura química da artemisinina e alguns dos seus derivados.....	5
Figura I.3. Estruturas de ozonídeos com atividade herbicida.....	7
Figura I.4. Estrutura de herbicidas comerciais glifosato [16] e imazetapir [17] e de alguns tetraoxanos que apresentaram atividade herbicida.....	7
Figura I.5. Efeito do tetraoxano [20], sobre o desenvolvimento de braquiária realizado em casa de vegetação depois de 40 dias de semeadura.....	8
Figura I.6. Síntese de 1,1-diidroperóxidos por meio da ozonólise de vinil éteres e por intermédio da oxidação de cetona em meio ácido.....	9
Figura I.7. Síntese de 1,1-diidroperóxidos utilizando metil trióxido de rênio como catalisador.....	9
Figura I.8. Síntese de 1,1-diidroperóxidos utilizando iodo molecular como catalisador.....	10
Figura I.9. Síntese de 1,1-diidroperóxidos empregando óxido de rênio (VII).....	10
Figura I.10. Síntese de 1,1-diidroperóxidos utilizando cloreto de estrôncio hexahidratado.....	10
Figura I.11. Síntese de 1,2,4,5-tetraoxano partindo de <i>O</i> -metiloximas.....	11
Figura I.12. Síntese de 1,2,4,5-tetraoxano utilizando ácido sulfúrico como catalisador.....	11
Figura I.13. Síntese de tetraoxanos utilizando 1,3-diiodopropano na presença de óxido de prata.....	12
Figura I.14. Síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos a partir de β -dicetonas utilizando ácido sulfúrico como catalisador.....	12
Figura I.15. Reação de formação de 1,2,4,5-tetraoxanos partindo de 1,1-diidroperóxidos em presença de ácido fosfomolibdico.....	13
Figura I.16. Síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos utilizando catalisadores de bismuto.....	13
Figura I.17. Reação de síntese do composto 1,1-diidroperóxidocicloexano [21].....	22
Figura I.18. Espectro no Infravermelho (IV) do composto [21].....	24
Figura I.19. Espectro no Infravermelho (IV) do composto [21].....	25
Figura I.20. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto [21].....	26

Figura I.21. Gráfico da avaliação da influência da concentração de peróxido de hidrogênio e da polaridade da solução no rendimento da reação de síntese de 1,1-diidroperóxidos.....	31
Figura I.22. Gráfico de média de rendimento versus tipo de catalisador usados para a síntese de 1,1-diidroperóxidos na presença de duas soluções de peróxido de hidrogênio a 56%, uma aquosa e outra em acetonitrila.....	33
Figura I.23. Reação de oxidação-redução do cloreto de estanho na presença de peróxido de hidrogênio e cálculo da energia livre de sua oxidação.....	34
Figura I.24. Gráfico de média de rendimento versus tipo e quantidade de catalisador para a síntese de 1,1-diidroperóxidos, na presença de uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio a 56%.....	36
Figura I.25. Gráfico de média de rendimento versus solvente para a síntese de 1,1-diidroperóxidos utilizando uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio (56%) e SnCl ₂ (20 mol %) como catalisador.....	38
Figura I.26. Síntese do 1,2,4,5-tetraoxano [18] derivado da cicloexanona.....	38
Figura I.27. Espectro no Infravermelho (IV) do composto [18].....	41
Figura I.28. Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) do composto [18].....	42
Figura I.29. Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do composto [18].....	43
Figura I.30. Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) desacoplado fora de ressonância (DEPT) composto [18].....	44
Figura I.31. Análise do RMN de ¹ H do tetraoxano [19] em três temperaturas (Cusati, 2015)....	45
Figura I.32. Análise do RMN de ¹³ C do tetraoxano [19] em três temperaturas (Cusati, 2015)...	46
Figura I.33. Gráfico da reta da curva de calibração do padrão do tetraoxano [18] em função da concentração, obtida por CLAE.....	47
Figura I.34. Gráfico de média de rendimento versus tipo de solvente para reação de síntese do tetraoxano [18], a partir de 1,1-diidroperóxidocicloexano e cicloexanona utilizando diferentes catalisadores.....	49
Figura II.1. Estruturas químicas de alguns reguladores de crescimento.....	52
Figura II.2. Síntese do composto 3-indolilacetato de metila.....	59
Figura II.3. Espectro na região do infravermelho do composto [28].....	61
Figura II.4. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto [28].....	62
Figura II.5. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto [28].....	63

Figura II.6. Síntese do composto (<i>N</i> -Boc-indol-3-il)acetato de metila [29].....	64
Figura II.7. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto [29].....	65
Figura II.8. Reação de síntese do composto [30] a partir do composto [29].....	66
Figura II.9. Reação de obtenção do composto [34].....	66
Figura II.10. Espectro na região do infravermelho do composto [34].....	68
Figura II.11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto [34].....	69
Figura II.12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto [34]	70
Figura II.13. Reação de síntese do composto [39], através da reação de substituição nucleofílica entre os compostos [24] e [38].....	73
Figura II.14. Espectro na região do infravermelho do composto [39].	75
Figura II.15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto [39].	76
Figura II.16. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto [39].....	77
Figura II.17. Reação de desproteção do composto [39] utilizando iodo molecular.	78
Figura II.18. Proposta para a reação de síntese do composto [42].....	79

LISTA DE TABELAS

Tabela I.1. Diferentes concentrações (mg/mL) do padrão do tetraoxano simétrico da cicloexanona e suas respectivas áreas relativas obtidas por cromatografia líquida de alta eficiência.....	16
Tabela I.2. Avaliação da influência de peróxido de hidrogênio e da polaridade da solução no rendimento da reação de síntese de 1,1-diidroperóxidos.....	30
Tabela I.3. Avaliação de catalisadores para a síntese de 1,1-diidroperóxidos na presença de duas soluções de peróxido de hidrogênio a 56%, uma aquosa e outra em acetonitrila, utilizando diferentes caralisadores.....	32
Tabela I.4. Análise da quantidade de catalisadores para a síntese de 1,1-diidroperóxidos na presença de uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio a 56%.....	35
Tabela I.5. Avaliação de solventes para a síntese de 1,1-diidroperóxidos utilizando uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio (56%) e SnCl ₂ (20 mol%) como catalisador.....	37
Tabela I.6. Rendimento da reação de síntese do tetraoxano [18] a partir de 1,1-diidroperóxidocicloexano e cicloexanona utilizando diferentes tipos de catalisadores.....	48
Tabela II.1. Resultados da tentativa de oxidação do composto [34]	71

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema I.1. Mecanismo de ativação de trioxaquinas pelo gupo heme.....	6
Esquema I.2. Mecanismo da reação de obtenção de 1,1-diidroperóxido catalisada por ácido.....	27
Esquema I.3. Mecanismo de formação do composto 1,2,4,5-tetraoxano [18] a partir de cicloexanona [16] e 1,1-diidroperóxidocicloexano [21].....	39
Esquema II.1. Rota de síntese de tetraoxanos derivados do ácido 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acético.....	58
Esquema II.2. Mecanismo de formação do aldeído α,β -insaturado [37] a partir da reação oxidação de Swern relatada por Chakravarty e colaboradores, 2006.....	72
Esquema II.3. Rota de síntese de tetraoxanos derivados do ácido [24] através da reação com o acetal 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxano.....	73

RESUMO

Peróxidos cíclicos têm despertado o interesse de muitos grupos de pesquisa devido às várias atividades biológicas que apresentam. Dentre estes compostos destacam-se os 1,2,4,5-tetraoxanos, que possuem atividade herbicida. Posto isso, neste trabalho pretendeu-se potencializar a atividade do herbicida ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético, mediante a introdução da função peróxido.

1,2,4,5-tetraoxanos têm sido sintetizados de vários modos, sendo o mais geral, a reação de condensação de 1,1-diidroperóxidos com cetonas ou aldeídos, catalisada por ácidos. Esses métodos de síntese geralmente apresentam vários problemas, como formação de subprodutos com baixo rendimento. Deste modo, este trabalho teve como primeiro objetivo desenvolver uma metodologia de síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos eficaz, reprodutível e que permita a obtenção de produtos em alto rendimento. Para isso, na síntese de 1,1-diidroperóxidos, foram avaliados a influência da água, tipo e concentração de catalisadores, bem como o tipo de solvente. A utilização de 10 mol% de trifluoreto de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) ou 20 mol% de cloreto de estanho (SnCl_2) resultou na obtenção de 1,1-diidroperóxidos em maior rendimento, 77% e 73% respectivamente, sendo que para essa reação o melhor solvente foi o tetraidrofurano.

A seguir foram feitas avaliações dos tipos e concentrações de catalisadores na síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos. O uso de 100 mol% de reagente de Lucas ($\text{ZnCl}_2\text{-HCl}$), que não está reportado na literatura, e de 50 mol% de trifluoreto de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) em diclorometano resultou na obtenção dos produtos em 30% e 26% de rendimento, respectivamente.

Otimizadas essas condições de síntese, buscou-se sintetizar um derivado do ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético, mediante a introdução da função 1,2,4,5-tetraoxano.

Palavras-chave : 1,1-diidroperóxidos; 1,2,4,5-tetraoxanos; ácido 2-(1*H*-indolacético); ácidos de Lewis

ABSTRACT

Cyclic peroxides have aroused the interest of many research groups due to their wide range of biological activities. Among these compounds 1,2,4,5-tetraoxanes have shown potent herbicidal activity. Therefore, we sought to enhance the activity of the known herbicide, 2-(1*H*-indol-3-yl) acetic acid, by introducing the endoperoxide function into its structure.

There are many methods to synthesize 1,2,4,5-tetraoxanes nevertheless, the most general is the condensation reaction between 1,1-dihydroperoxides with ketones and aldehydes catalyzed by acids. Furthermore these synthesis methods commonly show several problems, such as formation of byproducts and low product yields.

Thus, the first goal of this work was to develop an effective and reproducible methodology for the synthesis of 1,2,4,5-tetraoxanes, which could enable to obtain these products in a high yield. To achieve this, were evaluated in the 1,1-dihydroperoxides synthesis factors such as influence of water, type and concentration of catalysts and last, type of solvents.

The use of 10 mol% of boron trifluoride etherate ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) and 20 mol% of tin chloride (SnCl_2) resulted in obtaining 1,1-diidropoxydes in a higher yield, 77% and 73%, respectively. The best solvent for this reaction was found to be tetrahydrofuran. After optimization of the conditions for the preparation of 1,1-diidropoxydes, the work was focused on its conversion into assymetric 1,2,4,5 –tetraoxanes. For this step the effect of different catalysts and their concentration were evaluated. We found that best results were obtained by the use of 100 mol% of Lucas reagent ($\text{ZnCl}_2\text{-HCl}$ and 50mol% of boron trifluoride etherate ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) in dichloromethane. Under such conditions the products were obtained in yields of 30 % and 26%, respectively.

Finally an attempt to synthesize a derivative of 2-(1*H*-indol-3-yl)acetic acid, by introducing a 1,2,4,5-tetraoxane unit into this compound was made, but time precluded the completion of this part of the work.

Keywords: 1,1-dihydroperoxides; 1,2,4,5-tetraoxanes; 2-(1*H*-indol-3-yl)acetic acid; Lewis acid catalyst.

INTRODUÇÃO GERAL

A agricultura ocupa lugar de destaque no desenvolvimento mundial, visto que é a principal fonte de alimentos para a humanidade (Oerke *et al.*, 2004). Com o contínuo aumento da população, tem-se a necessidade de suprir uma demanda cada vez maior de alimentos, assim como enfrentar entraves ao avanço dos índices de produção (Silva e Silva, 2007).

Ao longo dos anos tem-se verificado um aumento na produtividade agrícola, relacionado à melhoria das técnicas e à disponibilidade de pesticidas para a proteção de culturas. Esses fatores têm desempenhado um papel fundamental, ajudando os agricultores a controlar uma infinidade de pragas e plantas daninhas, que competem com as culturas de interesse, por água, luz e nutrientes (Teixeira *et al.*, 2010).

Os agroquímicos são eficazes para o controle de pragas, prevenindo e/ou reduzindo perdas na lavoura, sendo muito utilizados em vários setores da produção agrícola de modo a melhorar os rendimentos e a qualidade dos produtos (Damalas *et al.*, 2011). Com a introdução do ácido 2,4-diclorofenoxiacético [1] (Figura 1), em 1946, os herbicidas tornaram-se o principal método de controle de plantas daninhas, superando as demais técnicas existentes. Contudo, a aplicação contínua de produtos com o mesmo modo de ação leva à geração de mecanismos de resistência por parte das plantas (Teixeira *et al.*, 2010).

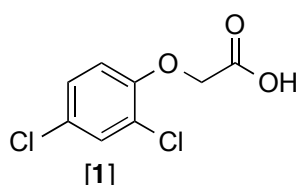


Figura 1. Fórmula estrutural do ácido 2,4-diclorofenoxiacético.

Mais de duzentos casos de resistência a herbicidas foram documentados desde 1960. Este fenômeno pode acontecer por meio de diferentes mecanismos, como a redução da sensibilidade do alvo e através do aprisionamento do herbicida por uma célula que não seja a de destino. A redução da sensibilidade do alvo pode ocorrer devido ao surgimento de

mutação, ao aumento do tamanho da célula alvo e devido ao aumento da taxa de desintoxicação. Neste contexto, a síntese de herbicidas com novos mecanismos de ação tem-se mostrado um recurso promissor para contornar o problema causado pelo aparecimento de resistência (Devine *et al.*, 2000; Dias *et al.*, 2009).

Na busca por substâncias com novos mecanismos de ação, a utilização de compostos naturais como modelo constitui uma importante estratégia de pesquisa (Duke *et al.*, 2002). Compostos naturais que apresentam em suas estruturas ligações endoperóxidos estão dentre os mais estudados nas últimas décadas, tanto em síntese quanto na medicina (Kumura *et al.*, 2009). Geralmente, estes estudos têm sido mais voltados à sua atividade na área médica, mas recentemente, Cusati e colaboradores (2015) provaram que alguns derivados de 1,2,4,5-tetraoxanos apresentam atividade herbicida comparável, e em alguns casos, superior a alguns herbicidas comerciais.

Na literatura podem ser encontrados muitos métodos de síntese destes tipos de compostos, mas com rendimentos muito variáveis. Tendo isso em consideração, este trabalho teve como primeiro objetivo, o desenvolvimento de uma metodologia de síntese para a obtenção de 1,2,4,5-tetraoxanos com bons rendimentos e que também fosse reprodutível. Feito isso, pretende-se sintetizar derivados do ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético, um herbicida utilizado há bastante tempo, contendo a função 1,2,4,5-tetraoxano com o intuito de avaliar a influência deste tipo de função na sua atividade. Deste modo, no primeiro capítulo deste trabalho é descrita uma avaliação de catalisadores e de solventes para a síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos. No segundo capítulo serão apresentadas as tentativas para a obtenção de derivados do ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético contendo a função tetraoxano.

**Capítulo I- Conversão catalítica de cetonas
em 1,1-diidroperóxidos e suas
transformações em 1,2,4,5-tetraoxanos**

I.1. Revisão de Literatura

I.1.1. Função endoperóxido

Os peróxidos cíclicos de cinco e seis membros (Figura I.1) são bastante estudados, pois apresentam uma gama de atividades biológicas. Nessa classe de compostos podemos destacar: 1,2-dioxolanos [2], 1,2,4-trioxolanos (ozonídeos) [3], 1,2-dioxanos [4], 1,2-dioxenos [5], 1,2,4-trioxanos [6] e 1,2,4,5-tetraoxanos [7] (Terent'ev *et al.*, 2014).

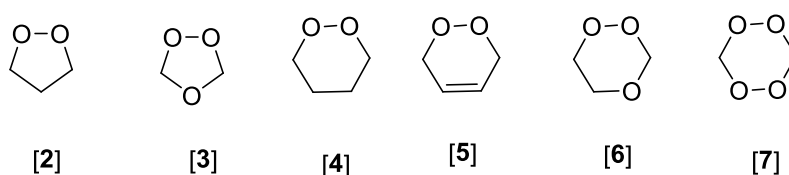


Figura I.1. Exemplos de compostos cíclicos que apresentam a função endoperóxido.

A artemisinina [8], por exemplo, uma lactona sesquiterpênica isolada da *Artemisia annua* (planta chinesa utilizada com fins medicinais) apresenta a ligação 1,2,4-trioxano. Nas últimas décadas, muitos grupos de pesquisa têm investigado as propriedades da artemisinina e, atualmente, os seus derivados sintéticos ácido artesúnicos [9], arteméter [10] e diidroartemisinina [11] estão entre os fármacos mais eficazes no tratamento da malária. Um indicativo da importância da ligação endoperóxido destes compostos é dado pelo fato da deoxiartemisinina [12] não apresentar atividade biológica (Figura I.2, p. 5) (Vennerstrom, *et al.*, 1992; Dayan *et al.*, 1999; Drew *et al.*, 2007; Ellis *et al.*, 2008; Kumar *et al.*, 2010).

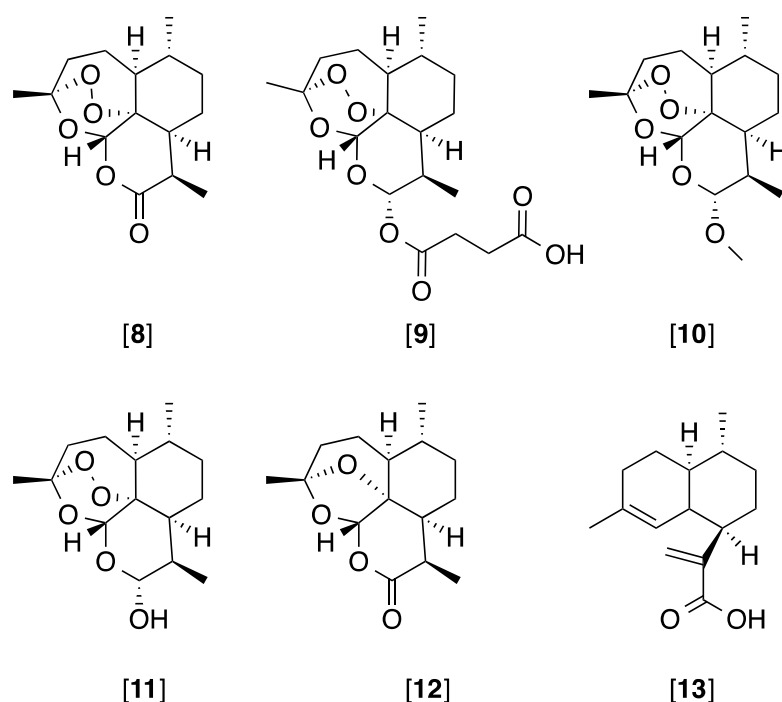
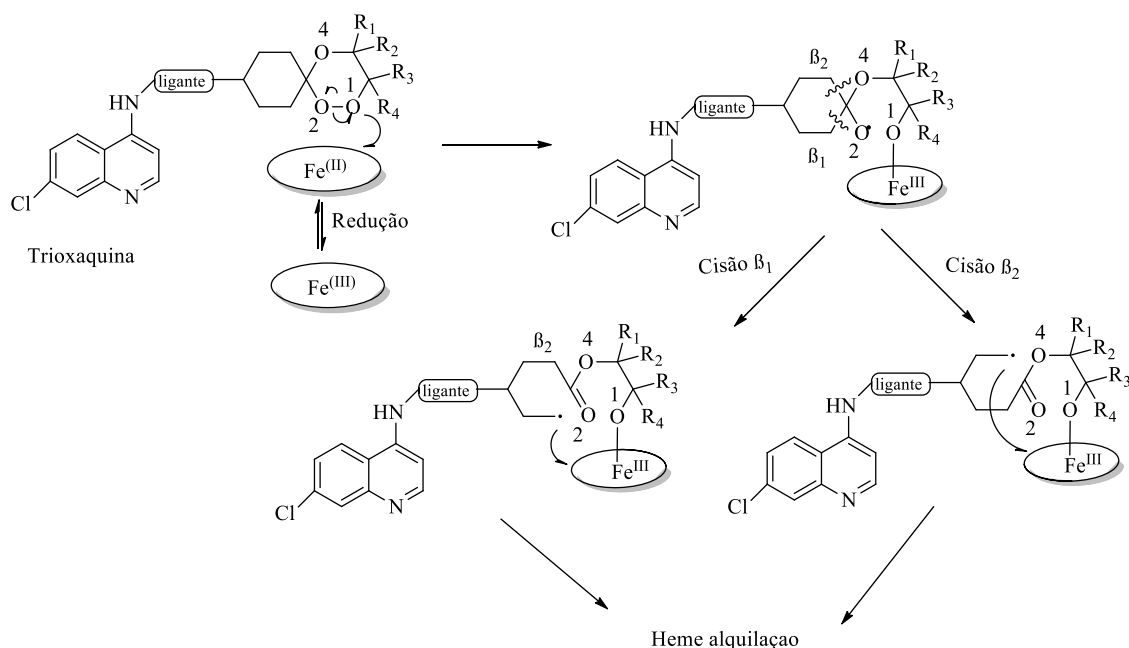


Figura I.2. Estruturas químicas da artemisinina e de alguns dos seus derivados.

Um dos mecanismos de ação propostos para a atividade antimalárica da artemisinina e seus derivados ocorre através da alquilação do grupo heme por um radical de carbono primário, gerado pela ativação redutiva da função endoperóxido. A homólise da ligação peróxido produz majoritariamente um radical alcóxido, que em seguida, sofre uma cisão beta, podendo gerar dois radicais de carbono primários. Esses radicais são controlados pela orientação desta cisão (Meunier e Robert, 2010; Garah *et al.*, 2011). Neste contexto, Coslédan e colaboradores (2008) propuseram um mecanismo de ativação de trioxaquininas, moléculas híbridas contendo os grupos farmacofóricos 1,2,4-trioxano e 4-aminoquinolina, pelo grupo heme (ESQUEMA I.1, p. 6).



Esquema I.1. Mecanismo de ativação de trioxaquinas pelo grupo heme.

Na literatura podem ser encontradas várias referências sobre a atividade antimalárica desses compostos, mas existem poucos relatos sobre as suas atividades herbicidas. Alguns estudos mostraram que a artemisinina [8] é uma fitotoxina seletiva e que, juntamente com o ácido arteanúico [13], possui a capacidade de alterar os teores de clorofila, a taxa de fotossíntese e a atividade respiratória em plantas aquáticas da espécie *Lemna minor* (Duke *et al.*, 1987; Stilles *et al.*, 1994).

Ainda na década de 1990, trabalhos pioneiros de Barbosa *et al* (1992, 1996) demonstraram que ozonídeos (compostos contendo unidade 1,2,4-trioxolanos) apresentam acentuada atividade contra *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina. Esses estudos resultaram no desenvolvimento por outros grupos de pesquisa do primeiro fármaco contendo uma unidade ozonídeo como grupo farmacofórico. Mais recentemente, outro estudo pioneiro realizado por nosso grupo de pesquisa demonstrou que ozonídeos (1,2,4-trioxolanos) com estrutura geral [14 e 15] (Figura I.3), apresentam acentuada atividade herbicida, inibindo consideravelmente o crescimento radicular e da parte aérea de sorgo (*Sorghum bicolor*), pepino (*Cucumis Sativus*), braquiária (*Brachiaria decumbens*), braquiarão (*Brachiaria brizantha*) e corda-de-viola (*Ipomoea grandifolia*). A avaliação do percentual de redução na produção de massa das plantas tratadas pelos ozonídeos, em testes realizados em casa de

vegetação, possibilitou a compreensão do potencial fitotóxico desses compostos nessas espécies de plantas (Barbosa *et al.*, 2008).

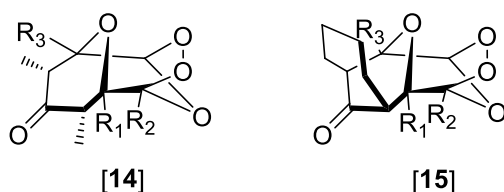


Figura I.3. Estruturas de ozonídeos com atividade herbicida.

Outro estudo também realizado pelo nosso grupo de pesquisa com 1,2,4,5-tetraoxanos (Figura I.4), mostrou que estes compostos causam inibição do crescimento radicular de plântulas de sorgo e pepino. Os efeitos resultantes da aplicação desses tetraoxanos são comparáveis aos causados pelos herbicidas comerciais glifosato [16] e imazetapir [17] (Figura 10) (Cusati *et al.*, 2015).

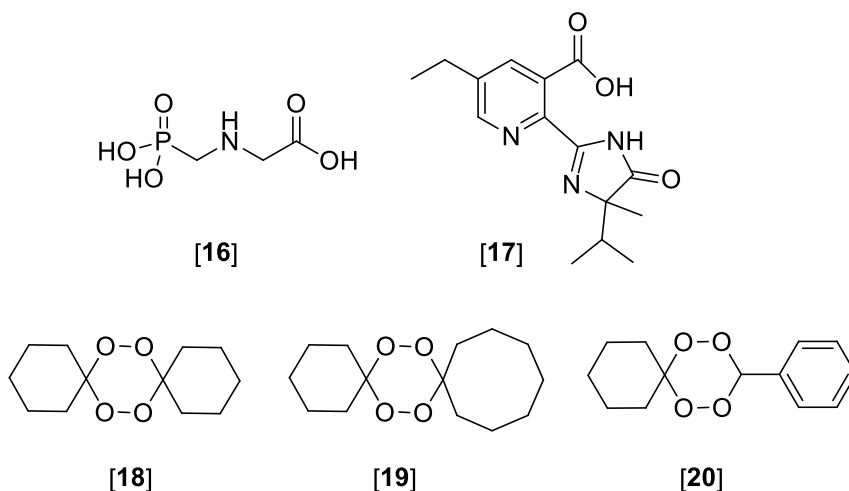


Figura I.4. Estrutura de herbicidas comerciais glifosato [16], imazetapir [17] e de alguns tetraoxanos que apresentaram atividade herbicida.

Na Figura I.5 (p. 8) está ilustrado o efeito da aplicação em pré-emergência do tetraoxano [20] e do glifosato em sementes da planta daninha braquiária, comparados ao controle negativo. Na imagem podemos perceber que a inibição do crescimento radicular e da parte aérea causados pelos tetraoxanos é comparada ao herbicida glifosato. Além disso, as folhas da planta em que foi aplicado o composto apresentaram amarelecimento.

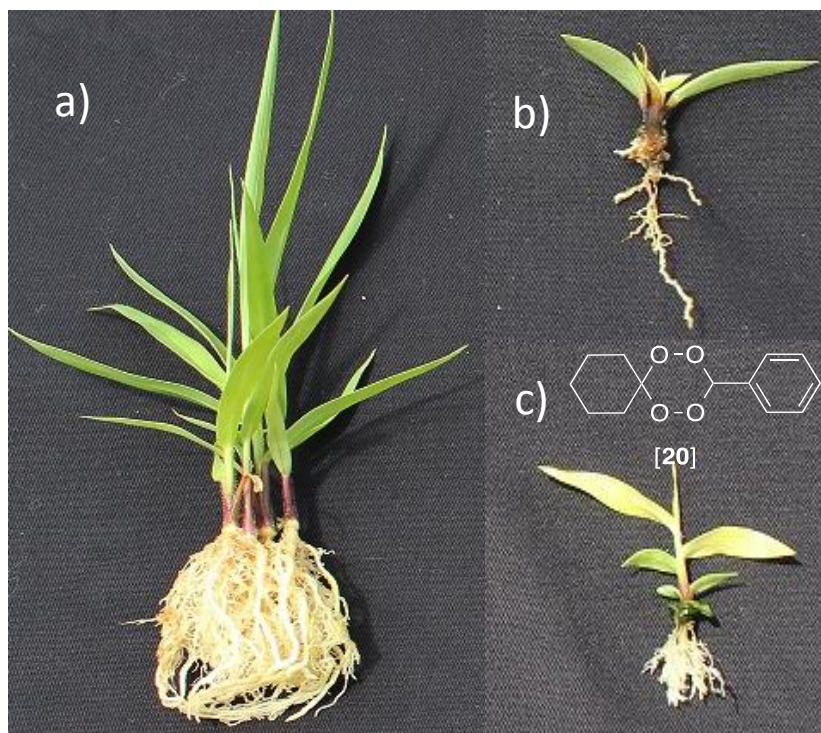


Figura I.5. Efeito do tetraoxano [20] sobre o desenvolvimento de braquiária realizado em casa de vegetação após 40 dias de semeadura: **a)** Controle negativo; **b)** Planta tratada com Glifosato; **c)** Planta tratada com o tetraoxano [20]. Concentração de teste 1,0 mM.

I.1.2. Síntese de 1,1-diidroperóxidos

A introdução do grupo peróxido em uma molécula é geralmente realizada por meio de três reagentes: oxigênio, ozônio e peróxido de hidrogênio. Esses reagentes e seus derivados têm sido utilizados de várias formas, como a reação de oxigênio singleto com alquenos, a cicloadição [4+2] de oxigênio singleto com dienos, a peroxisilação de Mukaiyama-Isayama, ou ainda a ciclização de Kobayashi (Terent'ev *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2001; Hang *et al.*, 2012 e Ghorai *et al.*, 2008).

Kim e colaboradores (2001) relataram a síntese de 1,1-diidroperóxidos a partir da ozonólise de vinil éteres, na presença de uma solução etérea de peróxido de hidrogênio (2 mol L^{-1}), obtendo 1,1-diidroperóxidos com rendimentos entre 33% a 43%. Esses autores também obtiveram o peróxido desejado, com 50% de rendimento, utilizando a ciclododecanona e uma solução de ácido fórmico (HCOOH) e peróxido de hidrogênio a 30% (Figura I.6).

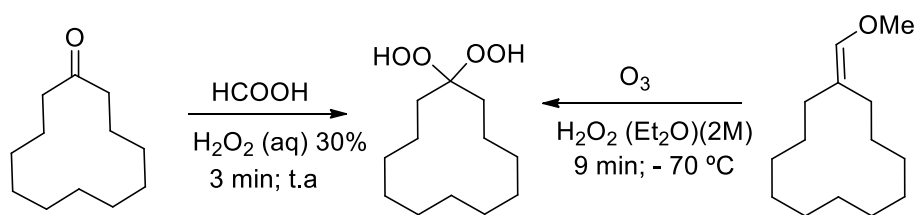


Figura I.6. Síntese de 1,1-diidroperóxidos por meio da ozonólise de vinil éteres, e por intermédio da oxidação de cetona em meio ácido.

Iskra e colaboradores (2003) sintetizaram 1,1-diidroperóxidos por meio de metiltrióxido de rênio (VII) (MTO) na presença de H_2O_2 (30%) e 2,2,2-trifluoretanol (TFE) como solvente. Após duas horas de reação, o produto foi obtido com 90 % de rendimento (Figura I.7).

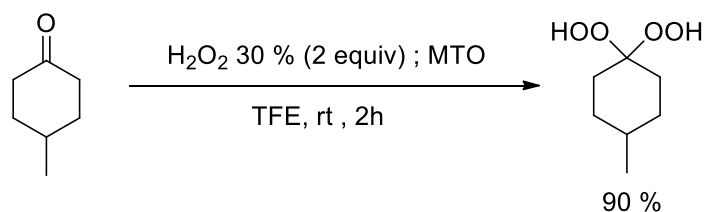


Figura I.7. Síntese de 1,1-diidroperóxidos utilizando metil trióxido de rênio como catalisador.

Zmitek e colaboradores (2006) fizeram uma análise do efeito do uso de catalisadores de iodo na síntese de 1,1-diidroperóxidos, partindo de várias cetonas e de aldeídos (mais difíceis de serem obtidos), utilizando iodo molecular na presença de peróxido de hidrogênio e acetonitrila como solvente (Figura I.8).

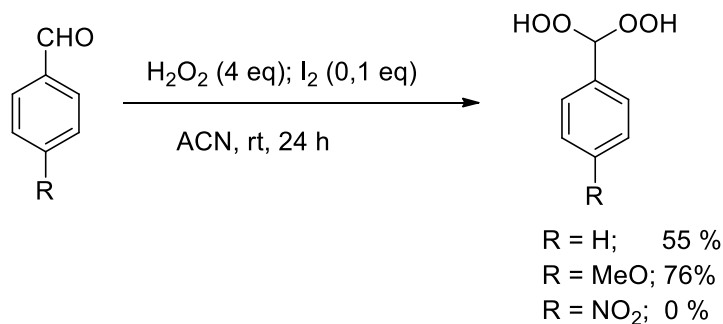


Figura I.8. Síntese de 1,1-diidroperóxidos utilizando iodo molecular como catalisador.

Ghorai e Dussault (2008) descreveram a síntese de vários 1,1-diidroperóxidos a partir de cetonas cíclicas utilizando óxido de rênio (VII) na presença de peróxido de hidrogênio, com rendimentos entre 61% a 95% (Figura I.9).

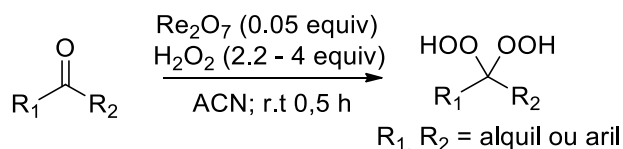


Figura I.9. Síntese de 1,1-diidroperóxidos empregando óxido de rênio (VII).

Mais recentemente, Azarifar e colaboradores (2010) reportaram a síntese de diversos 1,1-diidroperóxidos, com rendimentos entre 45% e 90%, por intermédio de cloreto de estrôncio (II) hexahidratado ($\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) na presença de H_2O_2 (Figura I.10).

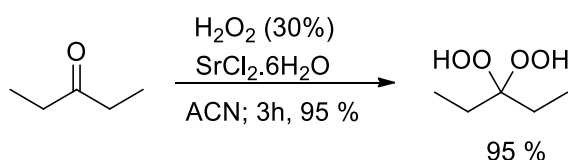


Figura I.10. Síntese de 1,1-diidroperóxidos utilizando cloreto de estrôncio hexa hidratado.

Apesar dos métodos reportados permitirem a obtenção dos produtos pretendidos em pouco tempo, apresentam problemas como: formação de subprodutos, obtenção do produto de reação com rendimentos moderados, utilização de catalisadores caros e, além disso, esses procedimentos não permitem a obtenção de produtos em bom rendimento com todos os tipos de aldeídos e cetonas.

I.1.3 Síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos

Existem relatos de diversas metodologias para a síntese de peróxidos cíclicos, sendo que as mais gerais são: a condensação de diidroperóxidos com cetonas ou aldeídos, catalisada por ácidos; ozonólise de alquenos, enol éteres ou de *O*-metiloximas e a ciclocondensação de bis(trimetilsilil)peróxidos com compostos carbonílicos catalisada por trifluormetanossulfonato de trimetil silila (TMSOTf). Entre estas, a metodologia mais utilizada tem sido a ciclização de compostos carbonílicos com cetonas ou aldeídos, apesar de funcionar apenas com certos substratos (Dong e Vennerstrom, 1998; Jakka *et al.*, 2007; Zmitek *et al.*, 2006; Kumar *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2010; Hamman *et al.*, 2011).

Dong e Vennerstrom (1998) reportaram a síntese de vários 1,2,4,5-tetraoxanos mediante a ozonólise de *O*-metiloximas em diclorometano, com rendimentos entre 2% a 49 %, (Figura I.11).

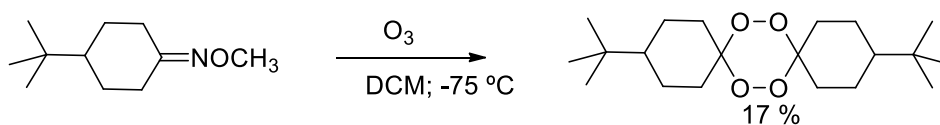


Figura I.11. Síntese de 1,2,4,5-tetraoxano partindo de *O*-metiloximas.

Opsenica e colaboradores (2008) reportaram a síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos, com rendimentos na faixa de 8-28%, a partir de 1,1-diidroperóxidos, utilizando como catalisador uma solução de ácido sulfúrico em acetonitrila e diclorometano como solvente à 0 °C (Figura I.12).

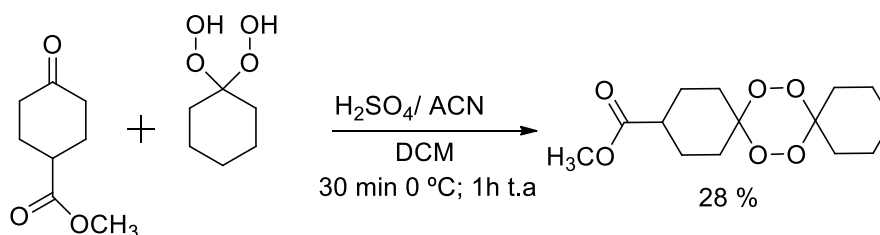


Figura I.12. Síntese de 1,2,4,5-tetraoxano utilizando ácido sulfúrico como catalisador

Ellis e colaboradores (2008) relataram a síntese de tetraoxocanos, partindo de 1,1-diidroperóxidos e utilizando 1,3-diiodopropano como grupo alquilante, na presença de óxido de prata. Esse procedimento resultou no produto desejado em rendimentos menores que 5 % (Figura I.13).

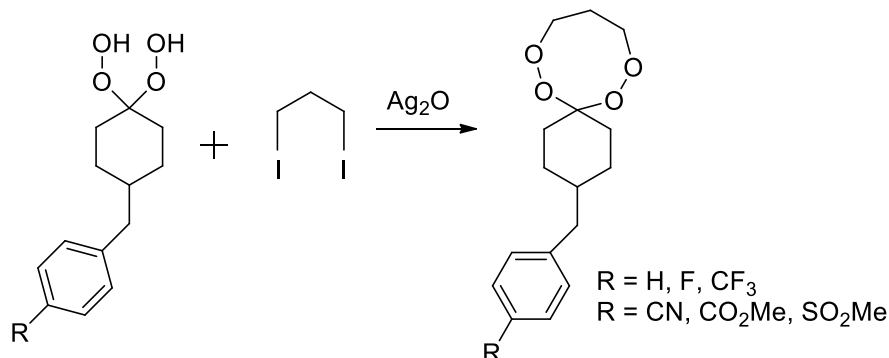


Figura I.13. Síntese de tetraoxocanos utilizando 1,3-diiodopropano na presença de óxido de prata.

Terent'ev e colaboradores (2009) efetuaram a otimização da reação de síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos partindo de β -dicetonas, utilizando peróxido de hidrogênio na presença de ácido sulfúrico (H₂SO₄), obtendo os produtos desejados em rendimentos na faixa de 5-73% (Figura I.14).

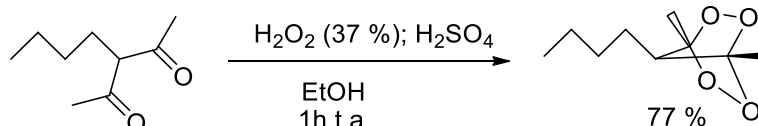


Figura I.14. Síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos a partir de β -dicetonas utilizando ácido sulfúrico como catalisador.

Yan e colaboradores (2011) reportaram a síntese de 1,2,4,5- tetraoxanos partindo de 1,1-diidroperóxidos, na presença de ácido fosfomolibdico (PMA) como catalisador e diclorometano como solvente, obtendo rendimentos entre 0% a 70% (Figura I.15).

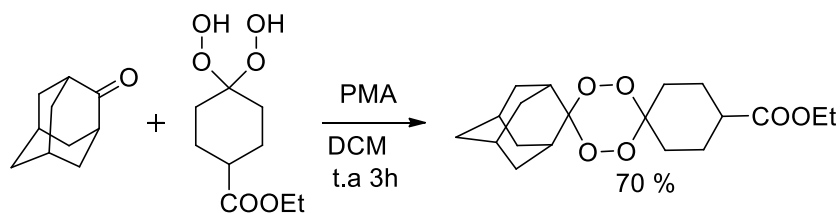


Figura I.15. Reação de formação de 1,2,4,5-tetraoxanos partindo de 1,1-diidroperóxidos em presença de ácido fosfomolibdico.

Sashidara e colaboradores (2012) reportaram a síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos, com rendimentos na faixa de 27-61%, a partir de 1,1-diidroperóxidos na presença de catalisadores de bismuto tais como $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; BiCl_3 e $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, usando acetonitrila e diclorometano (1:1 v/v) como solvente (Figura I.16).

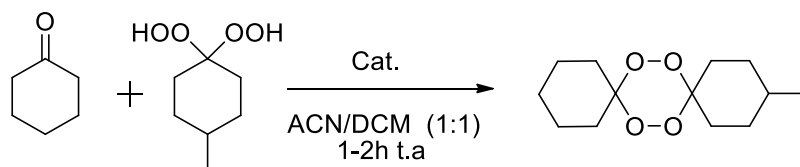


Figura I.16. Síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos utilizando catalisadores de bismuto.

De modo semelhante aos procedimentos para a síntese de 1,1-diidroperóxidos, os métodos de síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos não são completamente eficazes, sendo que comumente, há formação de subprodutos. De forma geral, o rendimento é dependente de vários fatores como a estrutura do composto carbonílico, temperatura, concentração, pH e o modo de adição, e é necessário cuidado especial ao manusear esses compostos, já que são explosivos (Jakka *et al.*, 2007; Iskra *et al.*, 2003).

Tendo isso em consideração, tem-se a necessidade de um método de obtenção destes compostos que seja simples, reprodutível, com altos rendimentos e que use catalisadores baratos.

Dessa forma, pretende-se nesse trabalho desenvolver um método que seja reprodutível e confiável para a síntese de 1,1-diidroperóxidos a partir cetonas com a finalidade de obter 1,2,4,5-tetraoxanos com bom rendimento.

Assim, objetivou-se como ponto de partida a otimização do processo de síntese de 1,1-diidroperóxidos, envolvendo catálise ácida e avaliando-se os seguintes fatores:

- Influência da água.
- Tipo e concentração de catalisadores.
- Tipo de solvente.

Para avaliar a influência da água foram efetuados experimentos com dois tipos de soluções de peróxido de hidrogênio, uma aquosa e outra em acetonitrila, ambas as soluções foram previamente tituladas com solução padronizada de permanganato de potássio.

Os ácidos usados como catalisadores foram escolhidos com base em experimentos relatados na literatura e com a disponibilidade imediata.

Feito isso, o segundo objetivo deste trabalho foi a síntese de derivados do ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético contendo a função 1,2,4,5-tetraoxano de modo a obter compostos com potencial atividade herbicida.

I.2. Material e Métodos

I.2.1. Equipamentos

As análises por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em escala analítica foram realizadas em cromatógrafo líquido SHIMADZU do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), constituído de uma bomba LC-10AV, detector UV/VIS SPD-10AV, software PCChrom⁺ e coluna Zorbax SIL (250 x 4,6 mm, 5 μ m) (AGILENT).

As análises por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizadas em espectrômetro Bruker DPX-200 e DRX-400 linha *ADVANCE* do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os deslocamentos químicos foram registrados em unidade δ e as constantes de acoplamento (J) em Hz. Tetrametilsilano (TMS) foi empregado como padrão de referência interna, tendo CDCl_3 como solvente.

As medidas de espectroscopia de absorção por reflectância difusa na região do infravermelho com transformada de Fourier foram realizadas em um equipamento Bruker modelo Alpha do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os espectros foram coletados na região de 400-4000 cm^{-1} , com 64 acumulações. As amostras foram preparadas com pastilha de KBr e colocadas em um cadinho para análise.

I.2.2. Procedimentos cromatográficos

Para a cromatografia em camada delgada (CCD), foram usadas placas Polygram-UV₂₅₄ 0,20 mm Macherey – Nagel (20 x 20 cm). Após a eluição as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 e 5mL de KOH 5% em 300 mL de água), solução de ácido fosfomolibdico (12 g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 2\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol) ou solução de vanilina (15 g de vanilina em etanol 250 mL e ácido sulfúrico concentrado 2,5 mL) (Morita e Assumpção, 1972).

Para a purificação dos compostos, as separações foram realizadas pela técnica de cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (Macherey-

Nagel) como fase estacionária e utilizou-se uma mistura de solvente com gradiente do menos polar para o solvente mais polar.

I.2.3. Análise quantitativa por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

Curva de calibração

Utilizando o sistema isocrático, foi preparado uma solução contendo dois solventes, (A) hexano e (B) isopropanol com uma concentração final de 99% v/v de A.

As amostras foram injetadas de forma manual com microseringa, sendo o volume de injeção de 20 μ L. O fluxo da fase móvel foi constante e igual a 1,5 mL/min. A detecção foi feita com comprimento de onda de 220 nm e os cromatogramas foram armazenados e analisados utilizando o software PCCrom⁺.

Para a construção da curva de calibração foram utilizadas cinco concentrações conhecidas do padrão do tetraoxano simétrico da cicloexanona, preparado conforme procedimento relatado na literatura (Cusati et al., 2015; Cusati 2015). Pela análise dos cromatogramas, obteve-se as áreas correspondentes às diferentes concentrações do padrão (Tabela I.1).

Tabela I.1. Diferentes concentrações (mg/mL) do padrão do tetraoxano simétrico da cicloexanona e suas respectivas áreas relativas obtidas por cromatografia líquida de alta eficiência

Experimento	Concentração (mg/mL)	Área relativa
1	6,45	4218,21
2	3,22	2113,13
3	1,29	853,03
4	0,97	501,73
5	0,65	313,50

Análise cromatográfica das amostras

Após a realização de todos os experimentos sintéticos, aproximadamente 10 mg de cada produto bruto (sem purificação) foi pesado e diluído com 1 mL de hexano. As concentrações em mg mL^{-1} foram exatamente obtidas e anotadas, para a realização dos cálculos. Em seguida, 20 μL dessa solução foi injetada manualmente no cromatógrafo líquido de alta eficiência.

O método utilizado foi o mesmo sistema isocrático discutido na seção anterior (curva de calibração). Assim, foi possível obter as áreas relativas da formação do tetraoxano utilizando os diferentes tipos de catalisadores.

I.2.4 Preparação e titulação das soluções

Preparação e padronização da solução de permanganato de potássio

Em um balão volumétrico de 100 mL dissolveu-se 1,62 g de permanganato de potássio em água destilada. Foram colocados 0,25 g de oxalato de sódio seco (previamente mantido por duas horas em estufa, 120 °C) em um erlenmeyer de 125 mL. O sal foi dissolvido em 60 mL de água, e em seguida foram adicionados 15 mL de uma solução aquosa de ácido sulfúrico (1:8 v/v). A solução resultante foi aquecida até 80 °C. A seguir, foi realizada a titulação com uma solução de permanganato de potássio, obtendo-se a concentração de 0,76 mol L^{-1} .

Padronização da solução aquosa de peróxido de hidrogênio

Adicionou-se 10 mL da solução aquosa de peróxido de hidrogênio a ser titulada (20%-60% v/v), em um balão volumétrico de 100 mL. Em seguida adicionou-se água destilada até completar o volume do balão. Tomou-se 5 mL desta solução em um erlenmeyer e adicionou-se 30 mL de água, 5 mL de uma solução aquosa de ácido sulfúrico (1:8 v/v) e efetuou-se a titulação com a solução de permanganato de potássio previamente padronizada (0,76 mol L^{-1}).

Padronização da solução de peróxido de hidrogênio em acetonitrila

Uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio (30% v/v, 10 mL) foi saturada com cloreto de sódio (NaCl) e extraída com éter dietílico (5x10 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de magnésio anidro. O sólido foi removido por filtração e o solvente removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório até aproximadamente 15 mL. A solução concentrada foi diluída em 50 mL de acetonitrila, e foi novamente concentrada sob pressão reduzida até aproximadamente 35 mL, para a remoção total do éter dietílico. A solução resultante foi titulada com solução de permanganato de potássio previamente padronizada ($0,76 \text{ mol L}^{-1}$) (Jefford *et al.*, 1990).

Preparação do catalisador, $\text{ZnCl}_2\text{-HCl}$ (reagente de Lucas)

Em um erlenmeyer de 50 mL foi adicionado cloreto de Zinco (ZnCl_2) anidro (13,6 g; 0,1 mol) e uma solução aquosa de ácido clorídrico (10,5 g; 0,1 mol de HCl a 36%). A solução resultante foi estocada em geladeira até o uso.

I.2.5. Procedimentos sintéticos

Procedimento geral para a síntese de 1,1-diidroperóxidos

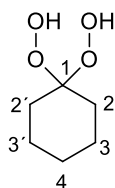
Esta etapa foi realizada seguindo o procedimento descrito na literatura (Opsenica *et al.*, 2008). Assim, em um balão de fundo redondo bitubulado de 50 mL foi adicionado a cicloexanona (500 mg; 5,1 mmol) seguido de 8 mL de uma solução de acetonitrila e diclorometano (3:1 v/v). A seguir, foi adicionada gota a gota, a solução de peróxido de hidrogênio 30% e ácido clorídrico concentrado (42 μL ; 36%, 1,73 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por aproximadamente 6 horas.

A reação foi interrompida e elaborada com a adição de 25 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e 25 mL de diclorometano. A fase orgânica foi separada em funil de separação, e a fase aquosa extraída com diclorometano (3x50 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secadas com

sulfato de magnésio anidro. Após a filtração o solvente foi evaporado em evaporador rotativo sob pressão reduzida à 40 °C. O hidroperóxido obtido foi recristalizado utilizando hexano e éter dietílico.

A formação dos 1,1-diidroperóxidos foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD). O composto [22] foi obtido nas mesmas condições com rendimento de 53 %.

Dados referentes ao composto 1,1-diidroperóxidocicloexano [21]



Característica: sólido branco

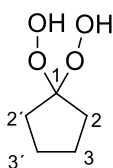
CCD: $R_f = 0,7$ (hexano: acetato de etila, 9,5:0,5 v/v).

IV (KBr cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 3422; 2940; 2862; 2676; 2362; 1710; 1449; 1353; 1051.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ_H : 1,4-1,8 (m, 10H, H-2, H-2, H-3, H-3, H-4); 9,5 (s, 2H, OH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ_C : 22,6 (C-3/C-3'); 25,5 (C-4); 29,9 (C-2/C-2), 111,3 (C-1).

Dados referentes ao composto 1,1-diidroperóxidociclopentano [22]



Característica: sólido branco

CCD: $R_f = 0,3$ (hexano: acetato de etila, 1:1 v/v).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ_H : 1,7-2,0 (m, 8H, H-2, H-2', H-3, H-3'); 9,93 (s, 2H, OH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ_C : 24,4 (C-3/C-3'); 33,1 (C-2/C-2'), 122,3 (C-1).

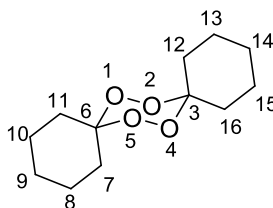
Procedimento geral para a síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos

Esta etapa foi realizada seguindo o procedimento descrito na literatura (Opsenica *et al.*, 2008). Dessa forma, em um balão bitubulado de fundo redondo de 50 mL adicionou-se o composto 1,1-diidroperóxidocicloexano (200 mg; 1,35 mmol) dissolvido em diclorometano (20 mL). A mistura foi resfriada em banho de gelo e mantida sob agitação. A seguir foi adicionada a cicloexanona (190 mg; 2,02 mmol) gota a gota, mantendo-se a mistura reacional sob agitação magnética e em banho de gelo por meia hora.

Após esse período foi adicionada gota a gota com o auxílio de um funil de adição, 0,17 mL de uma solução gelada de H₂SO₄/CH₃CN (1:10 v/v). A reação foi mantida sob banho de gelo e agitação magnética por quatro horas. Após este período, a reação foi interrompida e elaborada pela adição de uma solução saturada de NaHCO₃ (25 mL) e CH₂Cl₂ (3x50 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e o solvente foi evaporado em evaporador rotativo, sob pressão reduzida a 40 °C. O produto obtido foi quantificado por CLAE conforme metodologia descrita no item I.4.3.

O composto [20] foi obtido de forma similar, em 4 horas de reação, com rendimento de 20%.

Dados referentes ao composto 7,8,15,16-tetraoxadispiro[5.2.5.2]hexadecano [18]



Característica: sólido branco

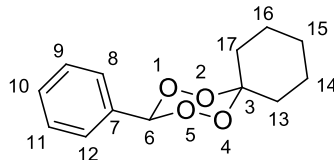
CCD: R_f = 0,8 (hexano: acetato de etila, 3:1 v/v).

IV (KBr cm⁻¹) $\bar{\nu}$ Max.: 3011; 2937; 2861; 2672; 1740; 1446; 1361; 1161; 1093; 951.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,3-2,3 (m, 20 H, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 22,0 (C-9/C-14); 25,4 (C-8/C-10/C-13/C15); 29,7 (C-11/C-16); 31,8 (C-7/C-12); 108,2 (C-3/C-16).

Dados referentes ao composto 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaespino[5.5] undecano [20]



Característica: sólido branco

CCD: R_f = 0,8 (hexano: acetato de etila, 2:1 v/v).

IV (KBr cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 3386; 2937; 2857; 1117; 1805; 1451; 1351.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,6-1,8 (m, 12H, H-13b, H-14, H-15, H-16, H-17b); 2,60-2,64 (t, 2H, H-13a e H- 17a); 6,68 (s, 1H, H-6; 7,38-7,54 (m, 5H, H-8, H-9, H-10, H- 11 e H-12).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 21,79 (C/15); 22,15 (C/16); 25,28 (C/14); 30,08 (C/17); 31,7 (C/13); 107,8 (C/3); 108,6 (C/6); 127,5 (C/9/C/11); 128,6 (C/8/C/12); 130,9 (C/10); 131,5 (C/7).

I.3. Resultados e Discussão

I.3.1. Síntese do composto 1,1-diidroperoxidocicloexano [21]

O primeiro passo do desenvolvimento deste trabalho foi a síntese do composto 1,1-diidroperoxidocicloexano [21] (Figura I.17).

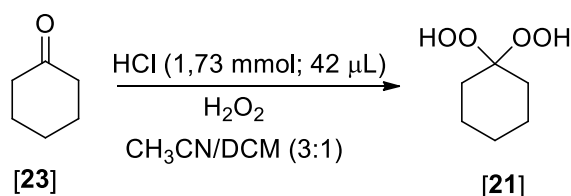


Figura I.17. Reação de síntese do composto 1,1-diidroperoxidocicloexano [21].

O composto [21] foi obtido pela oxidação da cicloexanona [23] por meio de uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio (30 % v/v), na presença de ácido clorídrico concentrado. Após seis horas, a reação foi elaborada obtendo-se um óleo incolor, que depois de recristalização com hexano e éter dietílico, tornou-se em um sólido branco, com rendimento de 63%.

A elucidação estrutural do composto [21] foi feita mediante a análise dos seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , bem como do seu espectro no infravermelho.

O espectro no infravermelho do composto [21] (Figura I.18, p.24) apresenta bandas referentes ao estiramento da ligação $-\text{OH}$ em 3420 cm^{-1} . e bandas referentes aos estiramentos C-H em $2940\text{-}2661\text{ cm}^{-1}$. A banda presente em 1710 cm^{-1} pode ser um indício de que a molécula está degradando, uma vez que é uma absorção característica de cetonas. As absorções na região entre $1344\text{-}1266\text{ cm}^{-1}$ são referentes à deformação angular de C-H. Observa-se ainda uma absorção em 1051 cm^{-1} referente à ligação peróxido C-O-O (Barbosa *et al.*, 2007).

O espectro de RMN de ^1H do composto [21] (Figura I.19, p. 25), apresentou um multipletto em $\delta_{\text{H}} = 1,4\text{-}1,8$ referente aos hidrogênios alifáticos H-2', H-2, H-3, H-3' e H-4. O simpleto em $\delta_{\text{H}} = 9,5$ é relativo aos hidrogênios das hidroxilas (Azarifar *et al.*, 2010).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 1.20, p. 26) observam-se quatro sinais. Os carbonos mais blindados apresentam sinais de carbono em $\delta_c = 22,65$, referente aos C-3 e C-3', e sinal de carbono em $\delta_c = 22,51$ referente ao carbono C-4. O sinal de carbono em $\delta_c = 29,99$ pode ser atribuído aos carbonos C-2 e C-2'. O carbono mais desblindado, C-1, apresenta o sinal de carbono em $\delta_c = 111,3$ (Azarifar *et al.*, 2010).

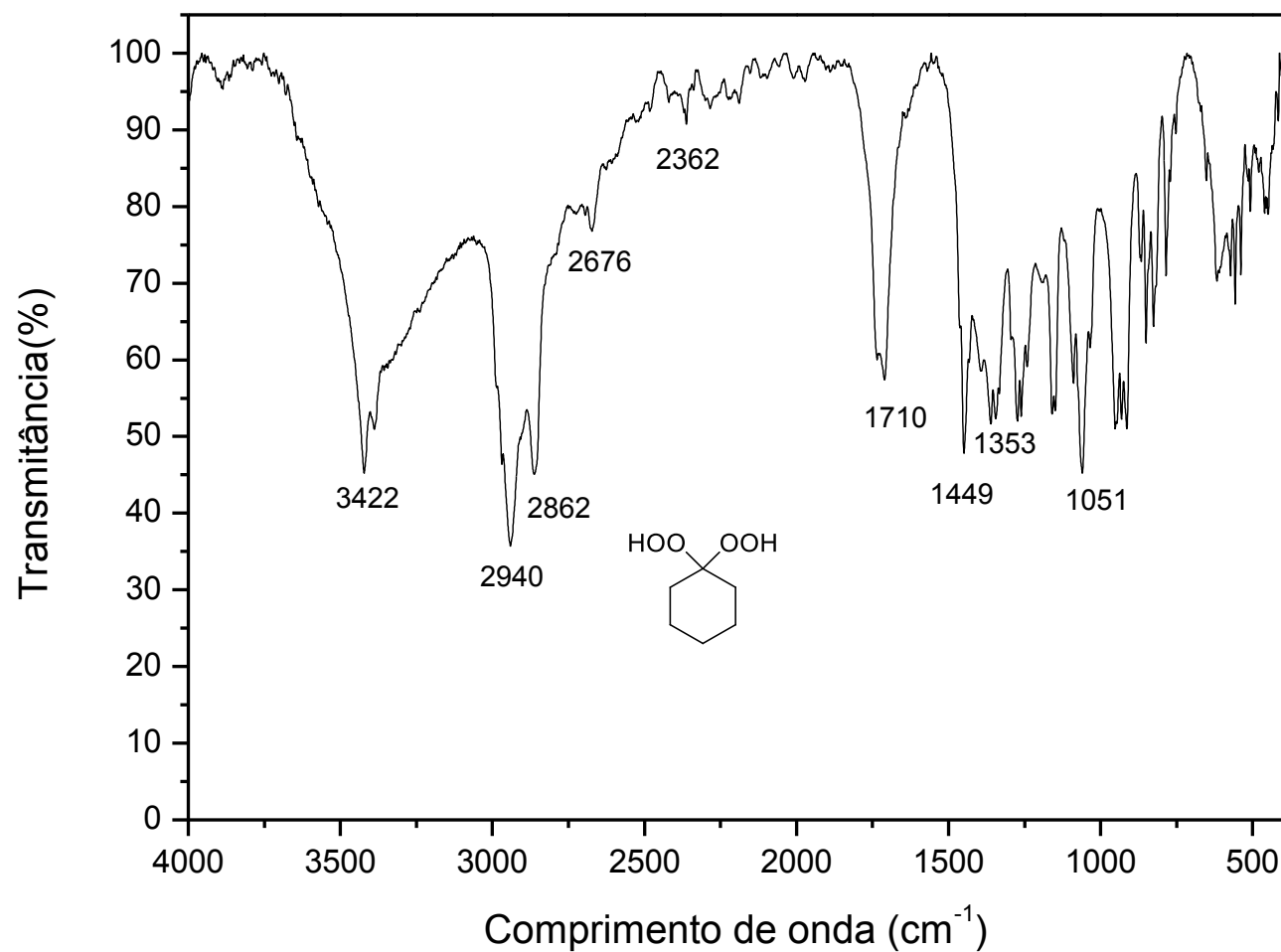


Figura I.18. Espectro no Infravermelho (IV) do composto [21], obtido como pastilha de KBr

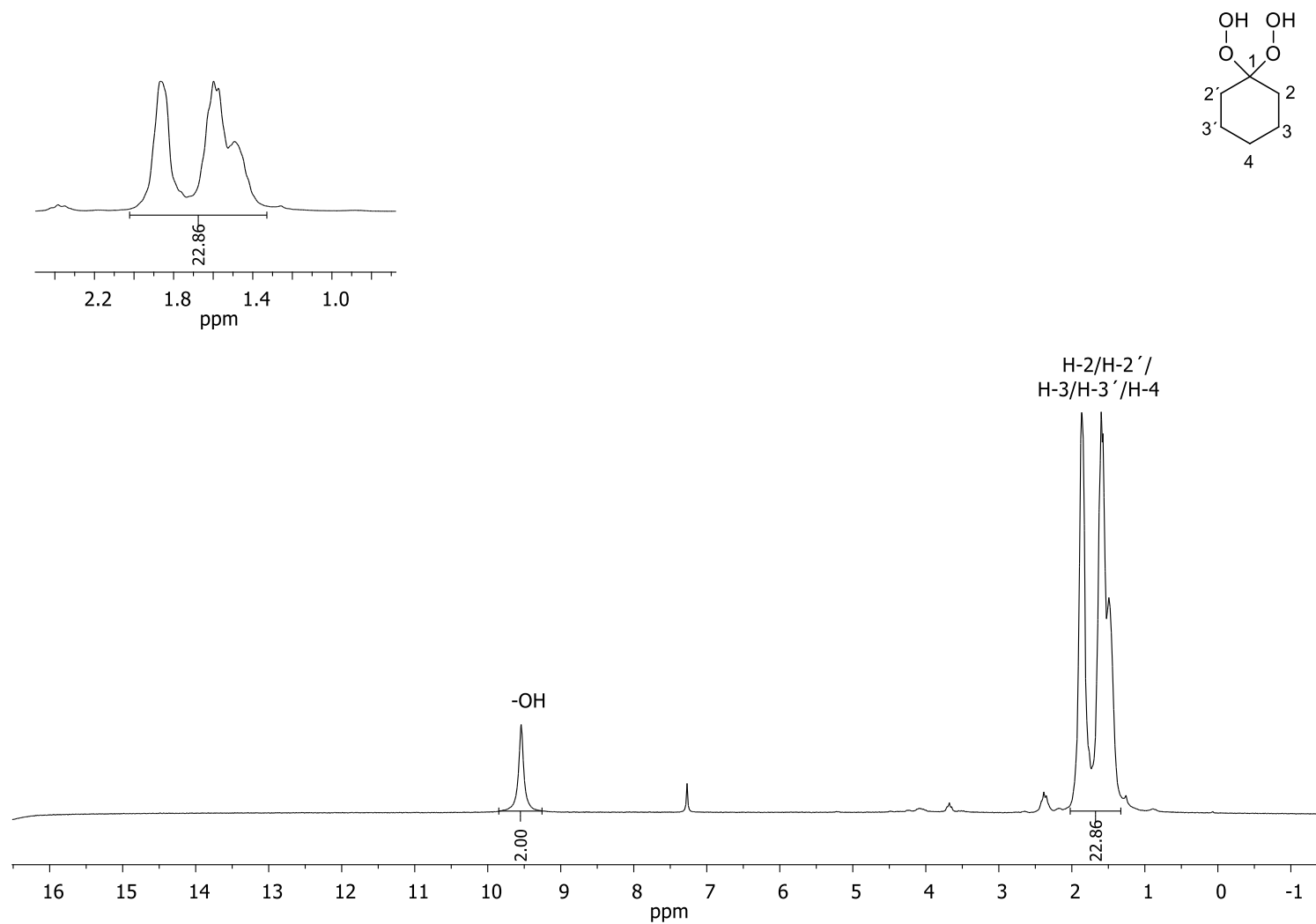


Figura I.19. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto [21].

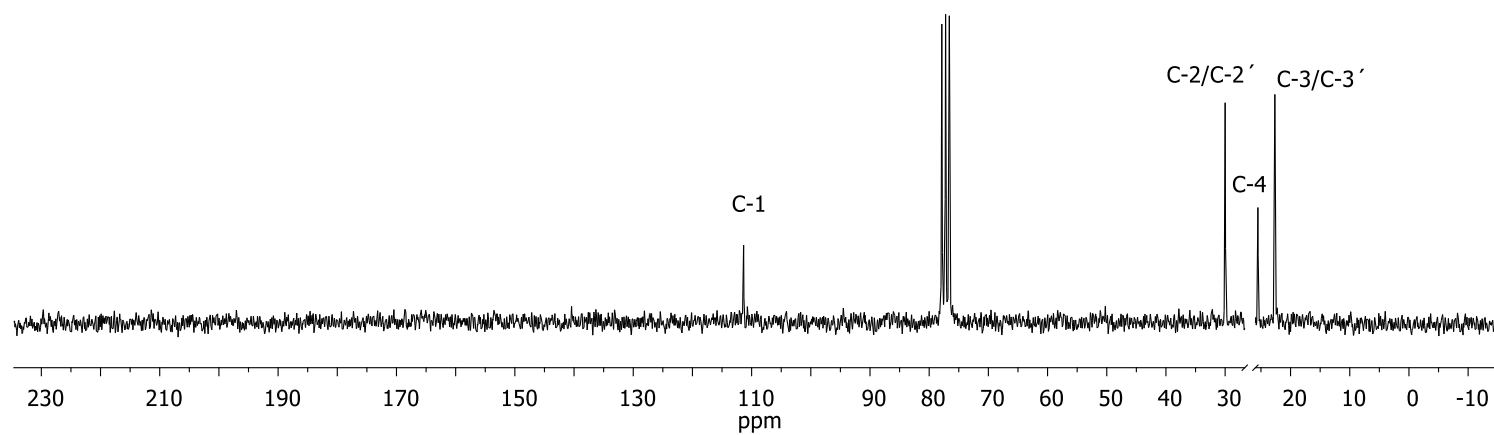
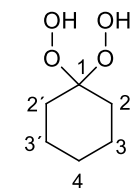
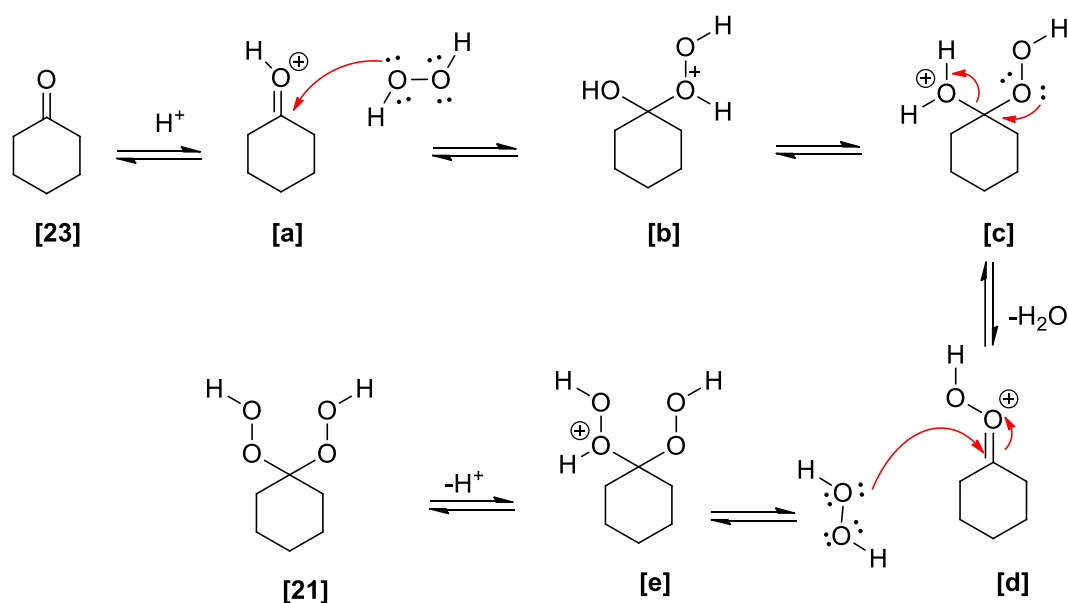


Figura I.20. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto [21].

Otimização da reação de síntese de 1,1-diidroperóxidos.

O mecanismo da reação de formação dos 1,1-diidroperóxidos catalisado por ácidos (Esquema I.2) envolve a protonação do grupo carbonílico pelo ácido clorídrico. Na etapa seguinte, ocorre a adição nucleofílica de uma molécula de peróxido de hidrogênio ao intermediário [a], levando à formação do intermediário [b], que sofre prototropismo, transformando-se no intermediário [c]. A perda de uma molécula de água deste intermediário leva à formação do íon oxônio [d], que sofre adição nucleofílica de outra molécula de peróxido de hidrogênio, levando à formação do intermediário [e], que após perder um próton, forma o diidroperóxido desejado.



Esquema I.2. Mecanismo da reação de obtenção de 1,1-diidroperóxido catalisada por ácido.

Este mecanismo, cuja proposta é baseada na formação de acetais (Barbosa, 2012), deve ser reversível em todas as suas etapas. Dessa forma, existe a possibilidade de que a presença de água desfavoreça a formação do produto, deslocando o equilíbrio para a esquerda (formação do composto carbonílico) conforme previsto pelo princípio de Le Chatelier.

Com a finalidade de avaliar a influência da água sobre o rendimento do 1,1-diidroperóxido, dois tipos de experimentos foram realizados: um utilizando solução aquosa de peróxido de hidrogênio (solução a 30% e 56% v/v) e outro utilizando uma solução de peróxido de hidrogênio em acetonitrila, solução esta obtida por meio da extração do peróxido de hidrogênio com éter dietílico conforme descrito na página 18.

Efeito da concentração de H_2O_2 na síntese de 1,1-diidroperóxidos

Com o objetivo de analisar a influência da concentração de peróxido de hidrogênio no rendimento da reação, foram efetuadas várias reações com quatro soluções de peróxido de hidrogênio previamente tituladas.

Duas dessas soluções foram constituídas por amostras comerciais de peróxido de hidrogênio aquosa (30% e 56% v/v), e outras duas soluções de peróxido de hidrogênio em acetonitrila (9,7% e 57% v/v), preparadas conforme descrito na página 17 .

Foram efetuadas reações em triplicatas e o rendimento médio foi calculado a partir da massa total do produto obtido (Tabela I.2, p. 30 e gráfico apresentado na Figura I.21, p. 31).

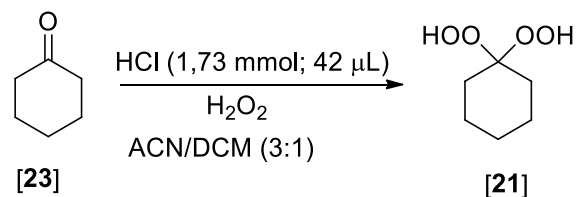
Observou-se que as soluções de H_2O_2 a 9,7% v/v em acetonitrila e a solução de H_2O_2 aquosa a 56% v/v (experimentos 1 e 4), resultaram nos melhores rendimentos. O emprego das duas outras soluções, solução aquosa de H_2O_2 30%, e solução de H_2O_2 57% em acetonitrila (experimentos 2 e 3) resultou em rendimentos inferiores para o produto desejado.

De modo a descobrir se os resultados experimentais diferem estatisticamente entre si, efetuou-se o teste de Tukey. Este teste compara contrastes entre médias de tratamentos, sendo exato e muito simples quando o número de repetições é o mesmo para todos os tratamentos.

Dessa forma, foi possível notar que todos os rendimentos obtidos são estatisticamente iguais, o que pode ser explicado pelo desvio padrão. Os experimentos 1 e 4 apresentaram desvios menores ($86,7 \pm 0,6$ e $88,0 \pm 6,7$) que 2 e 3 ($74,0 \pm 11,6$ e $72,0 \pm 12,1$), o que significa que são experimentos mais facilmente reproduzíveis.

Não foi possível efetuar uma correlação entre a quantidade de água presente na solução e o rendimento da reação, visto que os experimentos com e sem água apresentaram rendimentos similares. A concentração molar de peróxido de hidrogênio também não influenciou no rendimento da reação, uma vez que os experimentos com a solução de peróxido de hidrogênio mais concentradas apresentaram rendimentos muito próximos.

Tabela I.2. Avaliação da influência da concentração de peróxido de hidrogênio no rendimento da reação de síntese de 1,1-diidroperóxidos



Experimento	H ₂ O ₂ % v/v	^a Volume (mL)				^b C mol/L		^c Rendimento, %	
		Sol H ₂ O ₂	CH ₃ CN	H ₂ O	Vt	H ₂ O ₂	Ch	Média	DP
1	9,7 (ac)	16,2	20,6	-	24,2	2,1	0,2	87 a	± 0,6
2	57 (ac)	2,7	7,2	-	10,7	4,8	0,5	74 a	±11,6
3	30 (aq)	5,2	6	3,6	13,6	3,9	0,4	72 a	±12,1
4	56 (aq)	2,8	6	1,2	10,9	4,7	0,5	88 a	± 6,7

^a Volume de cada solução presente na reação.

^b Concentração molar de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e de cicloexanona (Ch).

^c Rendimento médio obtido para cada reação e respectivo desvio-padrão.

* Foram utilizados 8 mL de CH₃CN/DCM (3:1) como solvente.

* As médias na coluna, seguidas da mesma letra são estatisticamente iguais, pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

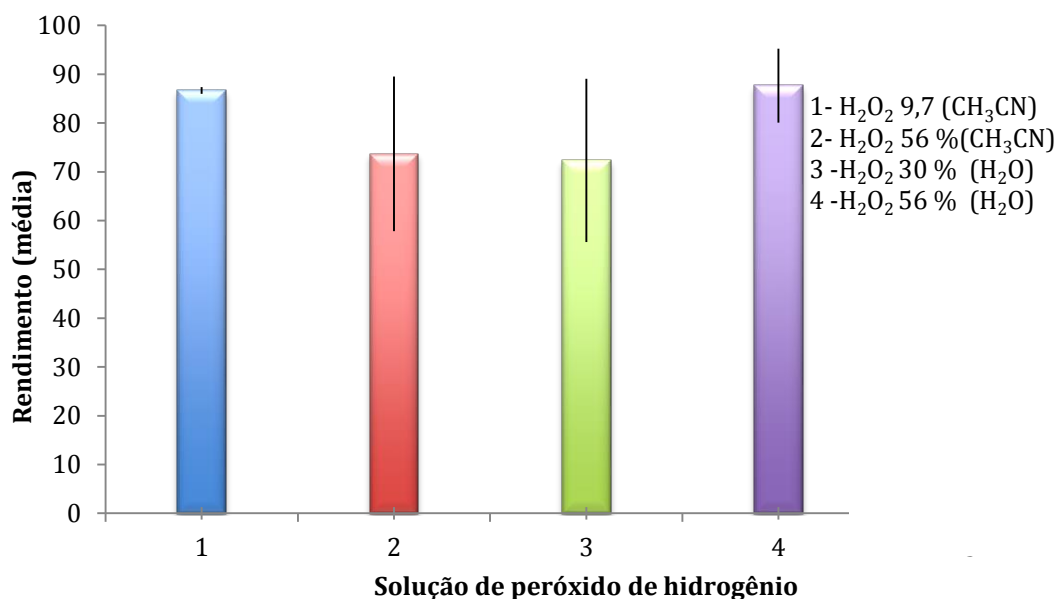


Figura I.21. Gráfico da avaliação da influência da concentração de peróxido de hidrogênio e da polaridade da solução, no rendimento da reação de síntese de 1,1-diidroperóxidos.

Avaliação de catalisadores para a síntese de 1,1-diidroperóxidos

Uma vez obtido o 1,1-diidroperóxido como padrão, utilizando procedimento descrito na literatura (Opsenica *et al.*, 2008), a etapa seguinte do trabalho consistiu na avaliação de vários catalisadores na presença de duas soluções de peróxido de hidrogênio a 56%, uma aquosa e outra em acetonitrila.

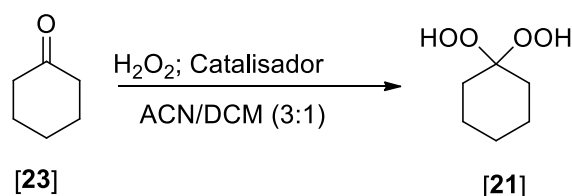
A concentração de cicloexanona foi mantida constante, e como solvente foi utilizada uma solução de acetonitrila:diclorometano (ACN:DCM, 3:1 v/v; 8 mL). Ao analisar os dados encontrados na literatura, foram escolhidos oito catalisadores. Esses catalisadores apresentavam bons rendimentos, porém a necessidade de encontrar o melhor e qual poderia catalisar de forma geral a reação com qualquer cetona foi a inspiração para esse trabalho (Terent'ev *et al.*, 2014).

O HCl foi utilizado na quantidade mais comumente descrita na literatura (63 mg; 34 mol%) e para os outros catalisadores foi empregada uma quantidade menor (5 mol %).

Pela análise da Tabela I.3 (p. 32) e do gráfico representado na Figura I.22 (p. 33) verifica-se que para os experimentos em solução aquosa, os catalisadores HCl, cloreto de estanho (SnCl₂), nitrato de bismuto penta

hidratado ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) e ácido fosfotungstíco ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) apresentaram os melhores rendimentos. A utilização do $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ resultou na formação do produto com maior rendimento, entretanto os experimentos não foram muito reprodutíveis, como evidenciado pelo alto desvio padrão apresentado ($\pm 9,5$). Já o uso de SnCl_2 resultou na formação do produto com alto rendimento (71%) e com baixo desvio padrão ($\pm 2,5$), indicando ser o experimento mais facilmente reprodutível.

Tabela I.3. Avaliação de catalisadores para a síntese de 1,1-diidroperóxidos [21] na presença de duas soluções de peróxido de hidrogênio a 56% uma aquosa e outra em acetonitrila, utilizando diferentes tipos de catalisadores



Catalisador	^a mol (%)	^b Rendimento (%)			
		H_2O_2		H_2O_2	
		(56 % CH_3CN)		(56% aq)	
		^c Média	^d DP	^c Média	^d DP
HCl	34	63 a	$\pm 12,1$	73 a	$\pm 3,2$
SnCl_2	5	78 a	$\pm 5,5$	71 a	$\pm 2,5$
BiCl_3	5	69 a	$\pm 17,4$	65 a	$\pm 7,6$
$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	5	67 a	$\pm 6,7$	76 a	$\pm 4,5$
$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	5	70 a	$\pm 3,5$	30 b	$\pm 20,5$
$\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$	5	71 a	$\pm 3,5$	77 a	$\pm 9,5$
I_2	5	61 a	$\pm 13,4$	61 a	$\pm 7,2$
H_3BO_3	5	67 a	$\pm 2,7$	67 a	$\pm 1,0$

^a Percentagem em mol em relação à cicloexanona (5,1 mol; 0,53 mL).

^b Rendimento médio de reações em triplicata.

^c As médias na coluna, seguidas da mesma letra são estatisticamente iguais, pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

^d Desvio padrão, calculado em função das médias.

* Foram utilizados 8 mL de solvente.

Com o uso da solução de H_2O_2 em acetonitrila os melhores catalisadores foram SnCl_2 , triflato de bismuto ($\text{Bi}(\text{OTf})_3$) e $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$. O emprego do SnCl_2 resultou em um maior rendimento (78%) com um desvio padrão pequeno ($\pm 5,5$), enquanto o uso do $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ e do $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ resultaram em experimentos com menor variabilidade de rendimento. Este fato pode ser confirmado pelo pequeno valor dos desvios padrão ($\pm 3,5$, nos dois casos).

O uso do $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ em solução aquosa resultou na formação do produto em rendimento significativamente inferior às outras reações (30%). A análise pelo teste de Tukey mostrou que este é o único experimento diferente, o que é plausível, uma vez que apresenta um desvio-padrão muito alto ($\pm 20,5$).

É importante destacar que apesar de ter utilizado uma quantidade maior de HCl (34 mol %), os resultados obtidos foram análogos aos observados nas reações com outros catalisadores. Vale ressaltar que o produto obtido pela reação com SnCl_2 demora em torno de 24 horas para cristalizar, enquanto que os outros demoravam aproximadamente uma semana, o que pode ser visto como um indício da pureza do produto obtido utilizando este catalisador.

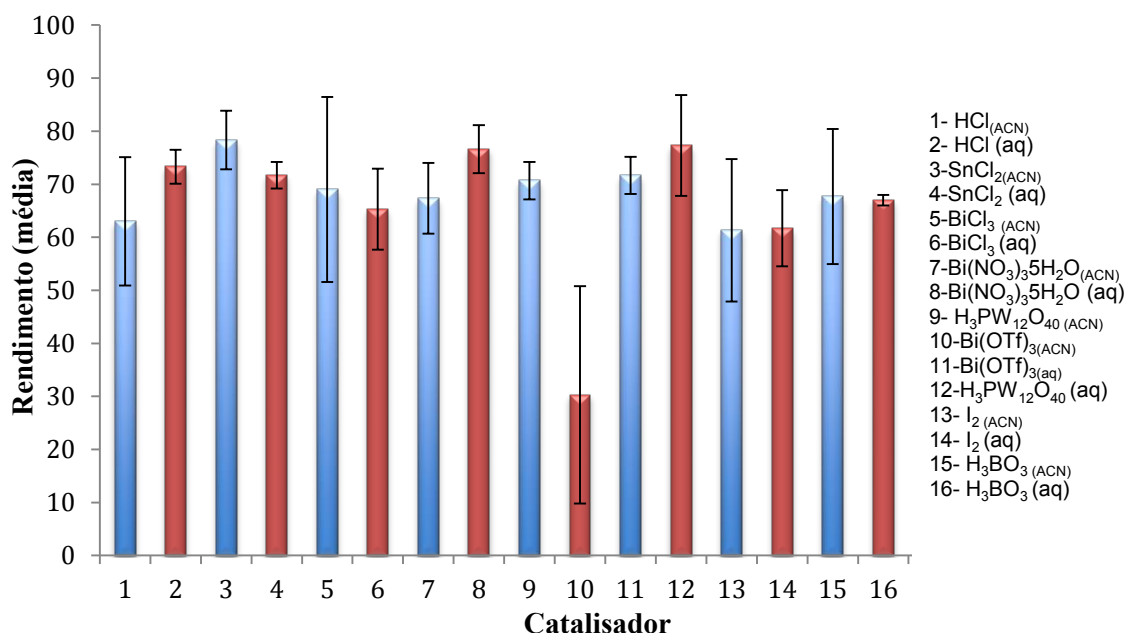


Figura I.22. Gráfico de média de rendimento versus tipo de catalisador usados para a síntese de 1,1-diidroperóxidos na presença de duas soluções de peróxido de hidrogênio a 56%, uma aquosa e outra em acetonitrila.

É importante ressaltar que para o elemento químico estanho, o estado de oxidação deste metal na solução depende da sua força de oxidação em relação ao peróxido de hidrogênio. Os dois potenciais de oxi-redução possíveis na espécie SnCl_2 ($E^\circ = -0,154 \text{ V}$ para a oxidação de +2 para +4; e $E^\circ = -0,136 \text{ V}$ para a redução de +2 para 0) são menores que o potencial de redução do H_2O_2 ($E^\circ = +1,776 \text{ V}$). Isto implica que, na presença de peróxido de hidrogênio, ele sofre oxidação e atinge o maior número de oxidação (Figura I.23).

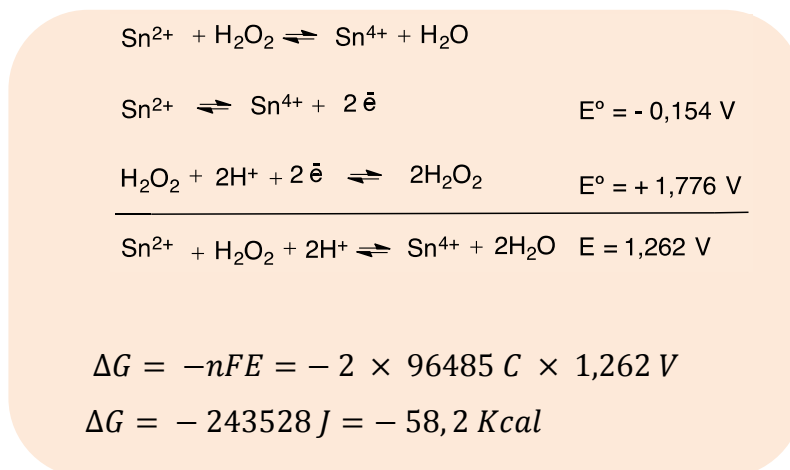


Figura I.23. Reação de oxi-redução do cloreto de estanho na presença de peróxido de hidrogênio e cálculo da energia livre de sua oxidação (Shriver e Atkins, 2010).

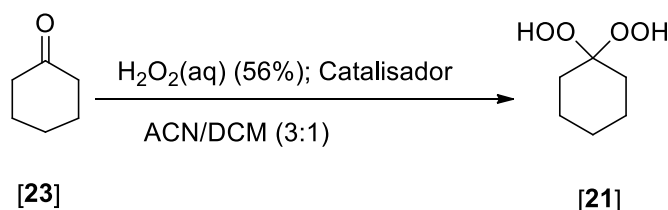
Verifica-se pelos dados da Figura I.23 que a oxidação de Sn^{+2} para Sn^{+4} ocorre com uma variação de energia livre negativa, sendo portanto, espontânea. Dessa forma, o verdadeiro catalisador nesse caso será o Sn^{+4} .

No caso do bismuto, embora este apresente os estados de oxidação +3 e +5, devido à alta energia necessária para retirar os elétrons $6s^2$ após a remoção dos elétrons $6p^3$, o estado de oxidação +5 raramente é alcançado, porque o subnível $6s$ fica completamente preenchido. Esse fenômeno é conhecido como efeito do par inerte. No caso do cloreto de bismuto, a espécie BiCl_5 não existe, isto implica que na solução, o catalisador deve ser o próprio BiCl_3 , o mesmo acontece para o $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (Shriver e Atkins, 2010). Os ácidos de Lewis coordenam-se ao composto carbonílico (cetona ou aldeído), ativando-o para o ataque nucleófilo. Os ácidos HCl , $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ e H_3BO_3 devem atuar por um mecanismo de doação de próton visto que são ácidos de Arrhenius e Brønsted, como sugerido no mecanismo para essa reação apresentado anteriormente (Esquema I.2, p. 28).

Análise da quantidade de catalisadores para a síntese de 1,1- diidroperóxidos

A seguir efetuou-se a variação da quantidade de catalisador. Foram escolhidos os catalisadores, HCl, SnCl₂, cloreto de zinco (ZnCl₂), trifluoreto de boro (BF₃•Et₂O) e reagente de Lucas (ZnCl₂-HCl). Foram efetuadas reações em triplicata para cada catalisador em três diferentes quantidades (10 mol%; 15 mol% e 20 mol%), (Tabela I.4; gráfico apresentado na Figura I.24).

Tabela I.4. Análise da quantidade de catalisador para a síntese de 1,1- diidroperóxidos, na presença de uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio a 56%



Experimento	Catalisador	^a mol (%)	^b Rendimento (%)	
			^c Média	^d DP
1	HCl	10	54 a	±28,3
2		15	75 a	±10,5
3		20	73 a	±8,2
4	SnCl ₂	10	60 a	±2,6
5		15	64 a	±7,6
6		20	73 a	±2,1
7	ZnCl ₂	10	72 a	±10,5
8		15	74 a	±4,7
9		20	62 a	±10,0
10	ZnCl ₂ -HCl	10	71 a	±17,0
11		15	77 a	±12,9
12		20	64 a	±6,0
13	BF ₃ •Et ₂ O	10	77 a	±2,6
14		15	64 a	±2,1
15		20	76 a	±8,6

^a Percentagem em mol em relação à cicloexanona (0,0051 mol; 0,53 mL).

^b Rendimento médio de reações em triplicata.

^c As médias na coluna, seguidas da mesma letra são estatisticamente iguais, pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

^d Desvio padrão, calculado em função das médias.

* Foram utilizados 8 mL de solvente.

Com a utilização de 10 mol%, o uso de BF₃•Et₂O resultou na formação do produto em maior rendimento (77%) e o menor desvio-padrão (± 2,6). Com

esta quantidade de catalisador o emprego de HCl e SnCl_2 resultou no produto em rendimento mais baixo (54% e 60%, respectivamente).

Com 15 mol%, o ZnCl_2 foi o melhor catalisador, possibilitando a obtenção do produto com maior rendimento (77%) e um desvio-padrão aceitável ($\pm 12,9$). O menor desvio ($\pm 2,1$) foi apresentado pelo uso do $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, embora este reagente tenha propiciado a formação do produto em menor rendimento (64%).

Com 20 mol%, o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ foi o catalisador que possibilitou a formação do produto em maior rendimento (76%), todavia o desvio padrão observado ($\pm 8,6$) foi maior do que o obtido com os experimentos com SnCl_2 (73%; $\pm 2,1$).

O teste de Tukey mostrou que as médias são estatisticamente iguais, mas a utilização de 20 mol% de SnCl_2 e de 15 mol% de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ apresentaram o menor desvio ($\pm 2,1$), o que pode ser visto como um indício da eficácia destes catalisadores.

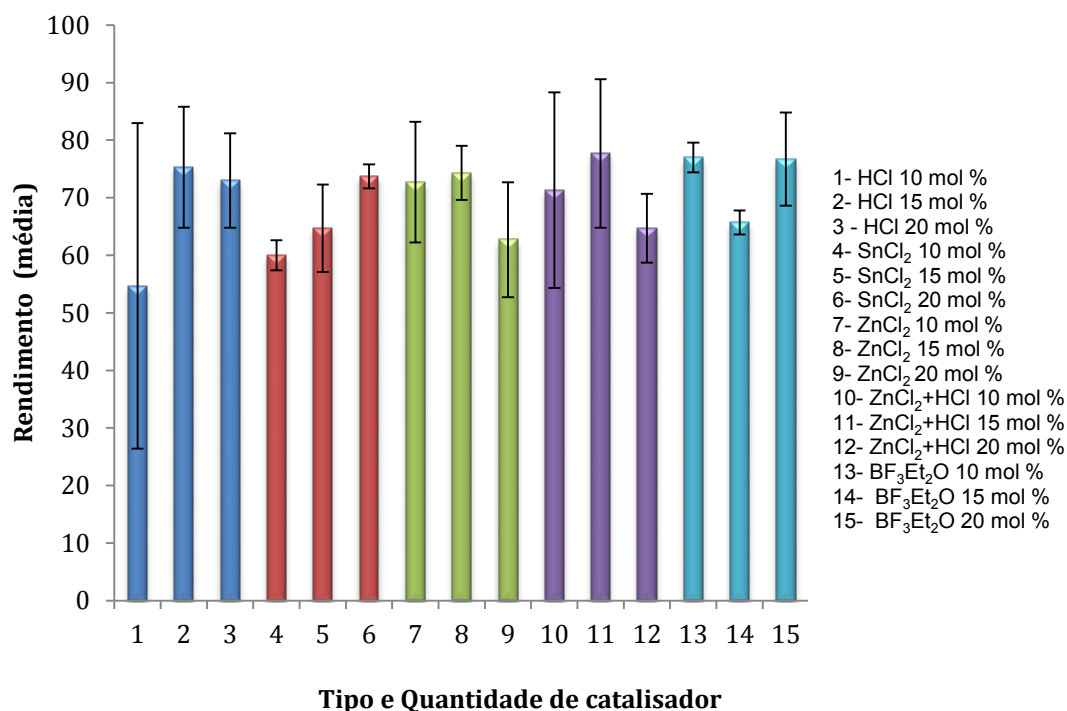


Figura I.24. Gráfico de média de rendimento versus tipo e quantidade de catalisador para a síntese de 1,1-diisopropóxidos, na presença de uma solução de peróxido de hidrogênio a 56%.

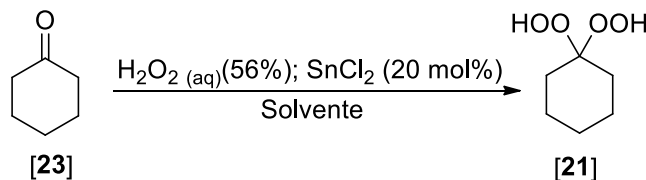
Avaliação do solvente para a síntese de 1,1-diidroperóxidos

Para a padronização do solvente, foi escolhido o SnCl_2 (20 mol%) como catalisador, uma vez que para a síntese de 1,1-diidroperóxidos, o seu uso resultou em bons rendimentos dos produtos e mais rápida cristalização. Foram escolhidos os seguintes solventes: ACN/DCM (3:1 v/v); THF, DCM e ACN.

Pelo teste de Tukey podemos notar que o THF, solvente de polaridade moderada, foi o melhor, o DCM é estatisticamente igual ao THF, mas também é igual à mistura ACN/THF (3:1 v/v).

Quando a reação foi efetuada somente em ACN, solvente mais polar, obteve-se o produto com menor rendimento (65%) e o experimento apresentou o maior desvio padrão ($\pm 11,7$). De uma forma geral, todos os experimentos foram reprodutíveis (Tabela I.5; e gráfico apresentado na Figura I.25).

Tabela I.5. Avaliação de solventes para a síntese de 1,1-diidroperóxidos, utilizando uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio (56%) e SnCl_2 (20 mol%) como catalisador



Experimento	Catalisador	mol(%)	Solvente	^a Rendimento, %	
				^b Média	^c DP
1	SnCl_2	20	ACN/DCM (3:1)	69 b	$\pm 2,6$
2		20	THF	88 a	$\pm 2,5$
3		20	DCM	79 ab	$\pm 4,5$
4		20	CH_3CN	65 b	$\pm 11,7$

* Quantidade de ciclohexanona (0,0051 mol; 0,53 mL).

* Foram utilizados 8 mL de solvente.

^a Rendimento médio de reações em triplicata.

^b As médias na coluna, seguidas da mesma letra são estatisticamente iguais, pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

^c Desvio padrão, calculado em função das médias.

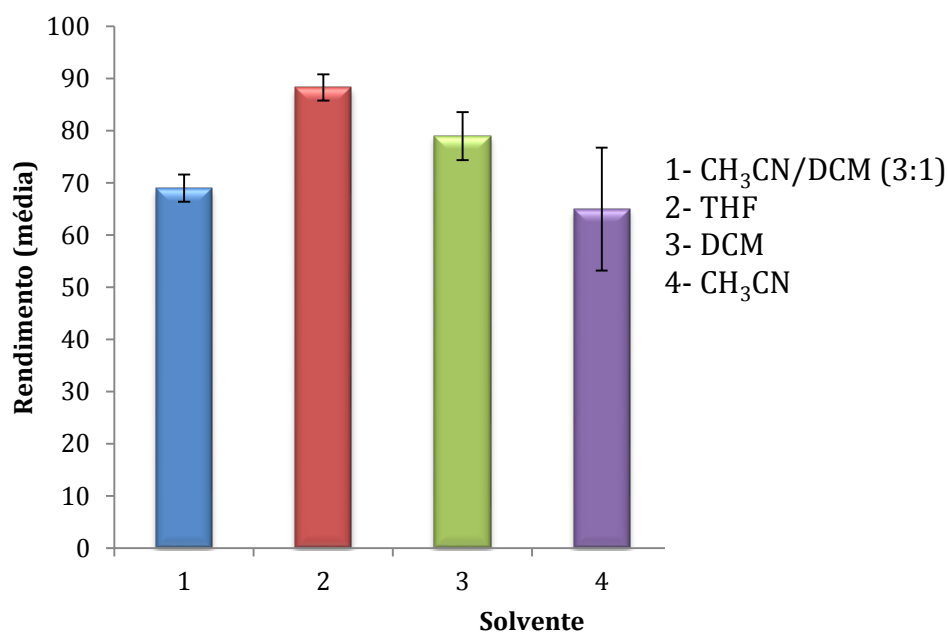


Figura I.25. Gráfico de média de rendimento versus solvente para a síntese de 1,1-di-hidroperóxidos, utilizando uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio (56%) e SnCl₂ (20 mol %) como catalisador.

I.3.3. Síntese de 7,8,15,16-tetraoxadispiro[5.2.5.2] hexadecano [18]

Para a otimização das condições reacionais do preparo de 1,2,4,5-tetroxanos, o diidroperóxido [21] foi inicialmente convertido no tetraoxano derivado da ciclohexanona [23] (Figura I.26), utilizando a metodologia descrita na literatura (Cusati *et al.*, 2015).

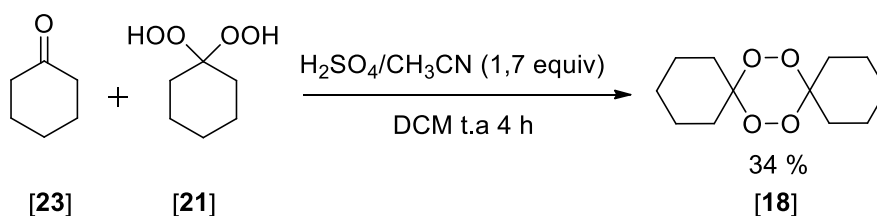
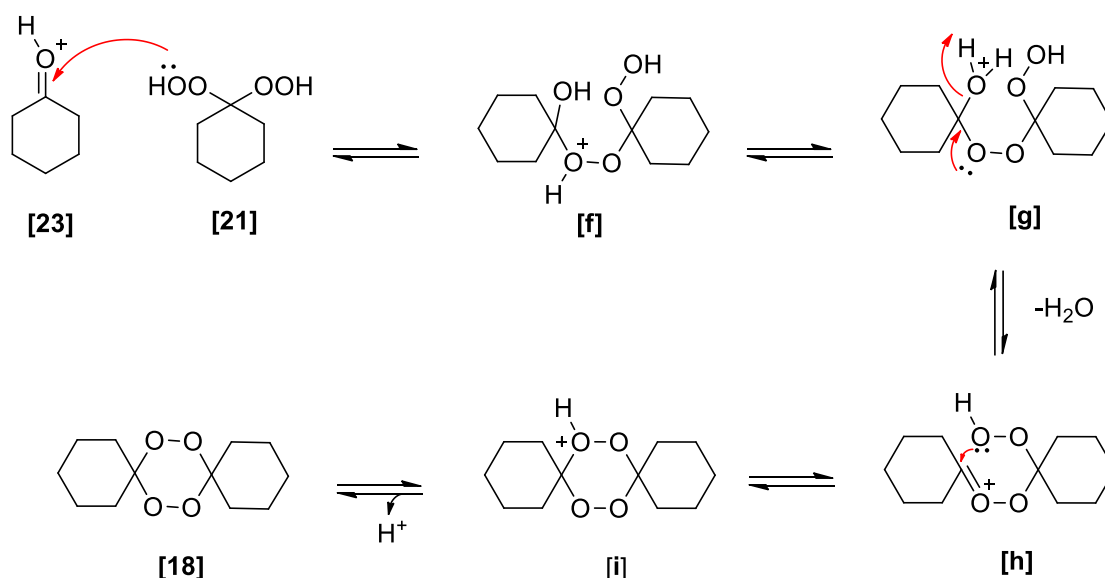


Figura I.26 Síntese do 1,2,4,5-tetraoxano [18] derivado da ciclohexanona.

O composto **[18]** foi obtido mediante a condensação entre a cicloexanona **[23]** e o 1,1-diidroperóxidocicloexano **[21]**, utilizando uma solução gelada de ácido sulfúrico em acetonitrila como catalisador, e diclorometano como solvente. Após elaboração da reação e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, o produto **[18]** foi isolado como um sólido branco em 34% de rendimento.

O mecanismo de catálise ácida proposto para esse composto (Esquema I.3), envolve o ataque do composto **[21]** ao composto carbonílico com a formação do intermediário **[f]**, que rearranja-se no intermediário **[g]**, cuja perda de um próton leva ao produto desejado **[18]**.



Esquema I.3. Mecanismo de formação do composto 1,2,4,5-tetraoxano **[18]** a partir de cicloexanona **[16]** e 1,1-diidroperóxidocicloexano **[21]**.

A confirmação estrutural do composto **[18]** foi feita inicialmente pela análise do seu espectro no Infravermelho (IV) (Figura I.27, p. 41), que apresenta bandas características de estiramentos C-H entre $3011-2881\text{ cm}^{-1}$. A presença das ligações C-O-O é evidenciada pelas bandas em torno de $1161-951\text{ cm}^{-1}$.

No espectro de RMN de 1H do composto **[18]** (Figura I.28, p. 42), o multipeto em $\delta_H = 1,3-2,3$ foi atribuído à todos os hidrogênios presentes em sua estrutura: H-7, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15 e H-16.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura I.29, p. 43) observa-se o sinal de carbono em $\delta_c = 22,0$ referente aos carbonos C-9 e C-14, em $\delta_c = 25,4$ relativo

aos carbonos C-8, C-10, C-13 e C-15 e em $\delta = 29,7$ referente aos carbonos C-11 e C-16. Em $\delta = 31,7$, observou-se o sinal relativo aos carbonos C-7 e C-12. Os átomos de carbono C-3 e C-16, mais desblindados, apresentam o sinal de carbono em $\delta = 108,2$. Todos esses dados são consistentes com a estrutura do composto [18], conforme previamente reportado (Cusati *et al.*, 2015). A confirmação das atribuições dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C foi realizada por meio da análise de espectro de DEPT (Figura I.30).

Deve-se destacar que o espectro de RMN de ^{13}C de [18] apresenta sinais alargados em função da flexibilidade da molécula, que existe em várias conformações. Cusati (2015) estudou a influência da temperatura sobre os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C desse composto (Figura I.31 e Figura I.32, p. 45 e 46, respectivamente) e verificou que, no espectro de ^1H , os sinais aproximam-se com o aumento da temperatura, isto porque o número de graus de liberdade da molécula vai aumentando, o que implica num maior número de conformeros, que apresentam deslocamentos químicos próximos, resultando na visualização de um sinal alargado. Com a diminuição da temperatura, os graus de liberdade diminuem, e também o número de conformeros, possibilitando uma melhor visualização dos sinais.

No espectro RMN de ^{13}C , observa-se o mesmo fenômeno, uma vez que a população dos diversos conformeros varia com a temperatura.

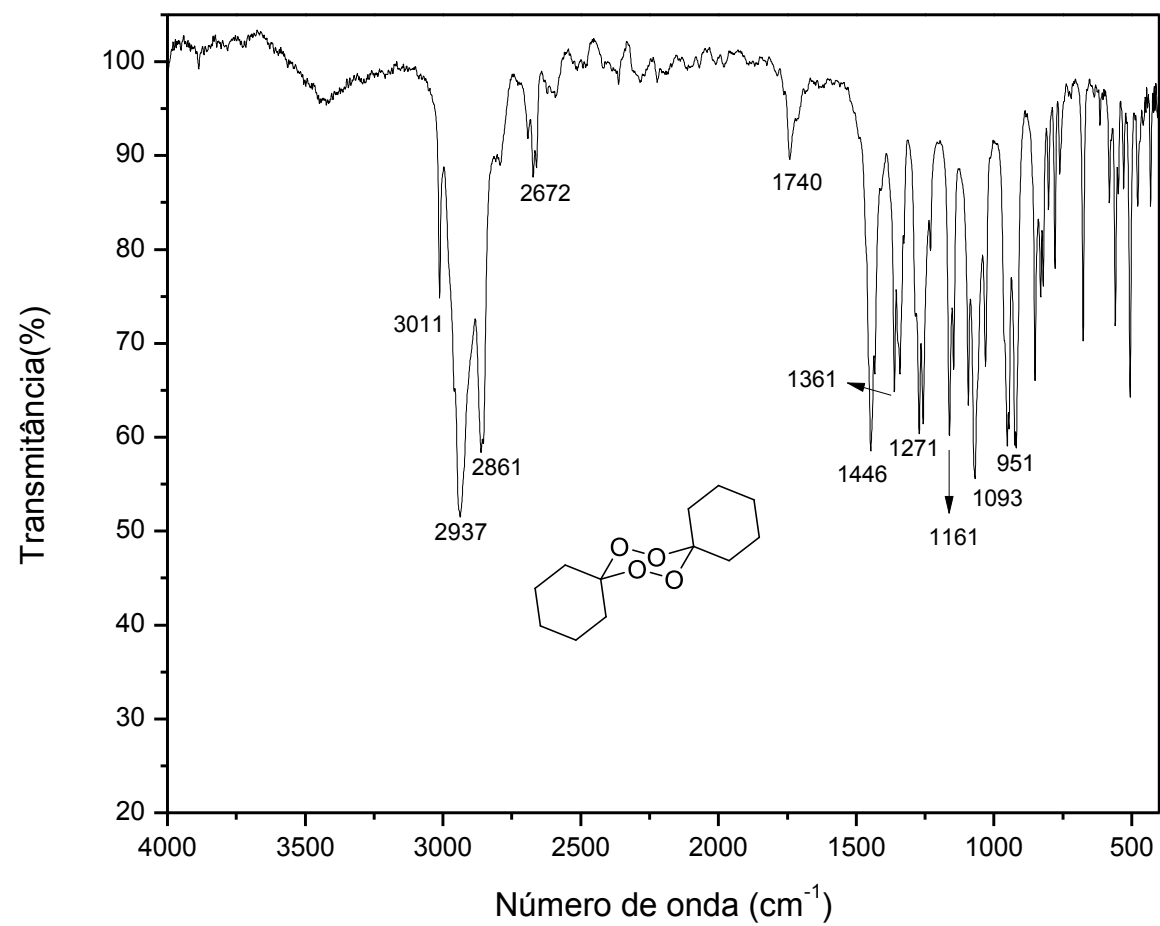


Figura I.27. Espectro no Infravermelho (IV) do composto [18], obtido como pastilha de KBr.

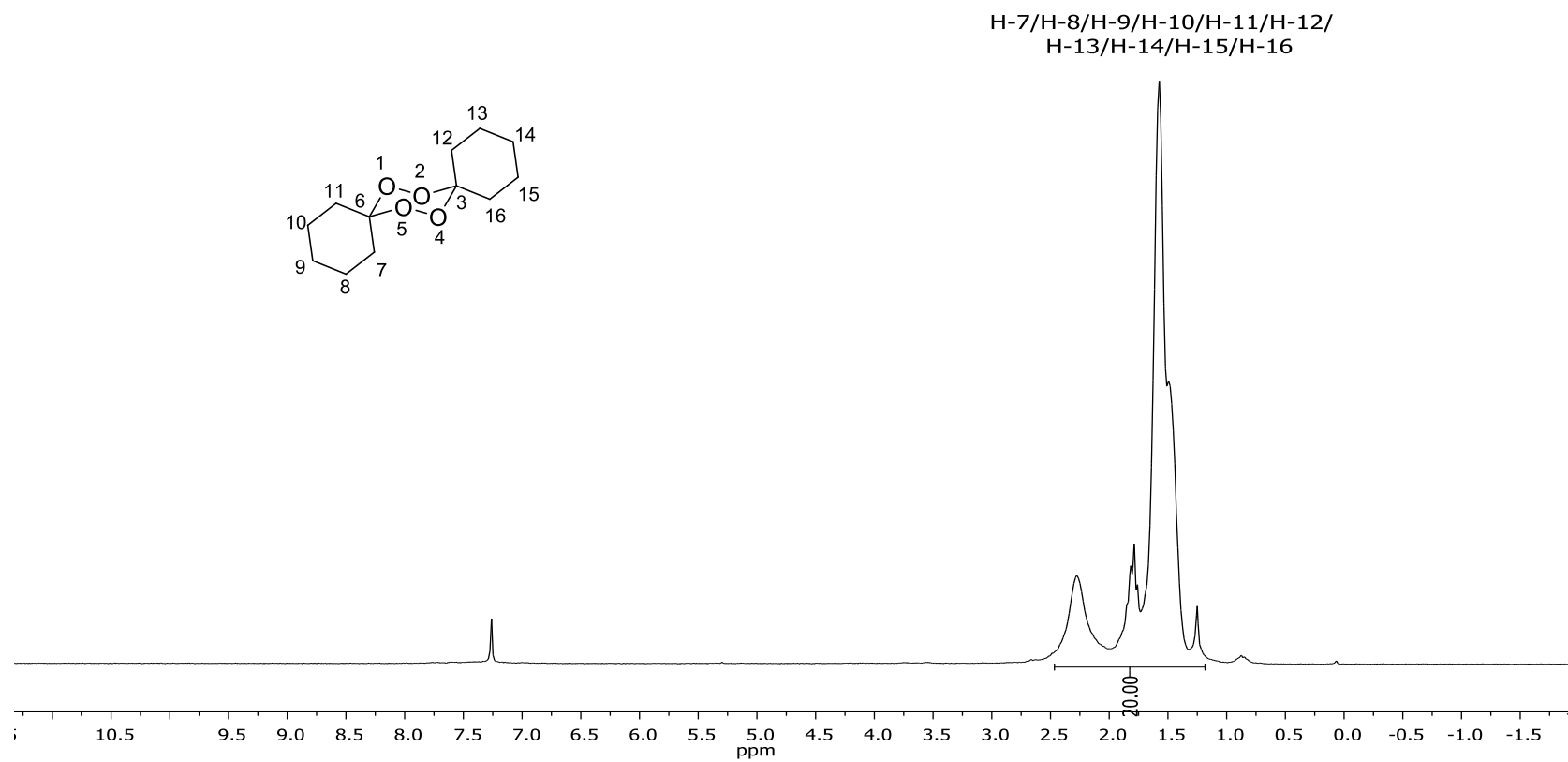


Figura I.28. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto [18].

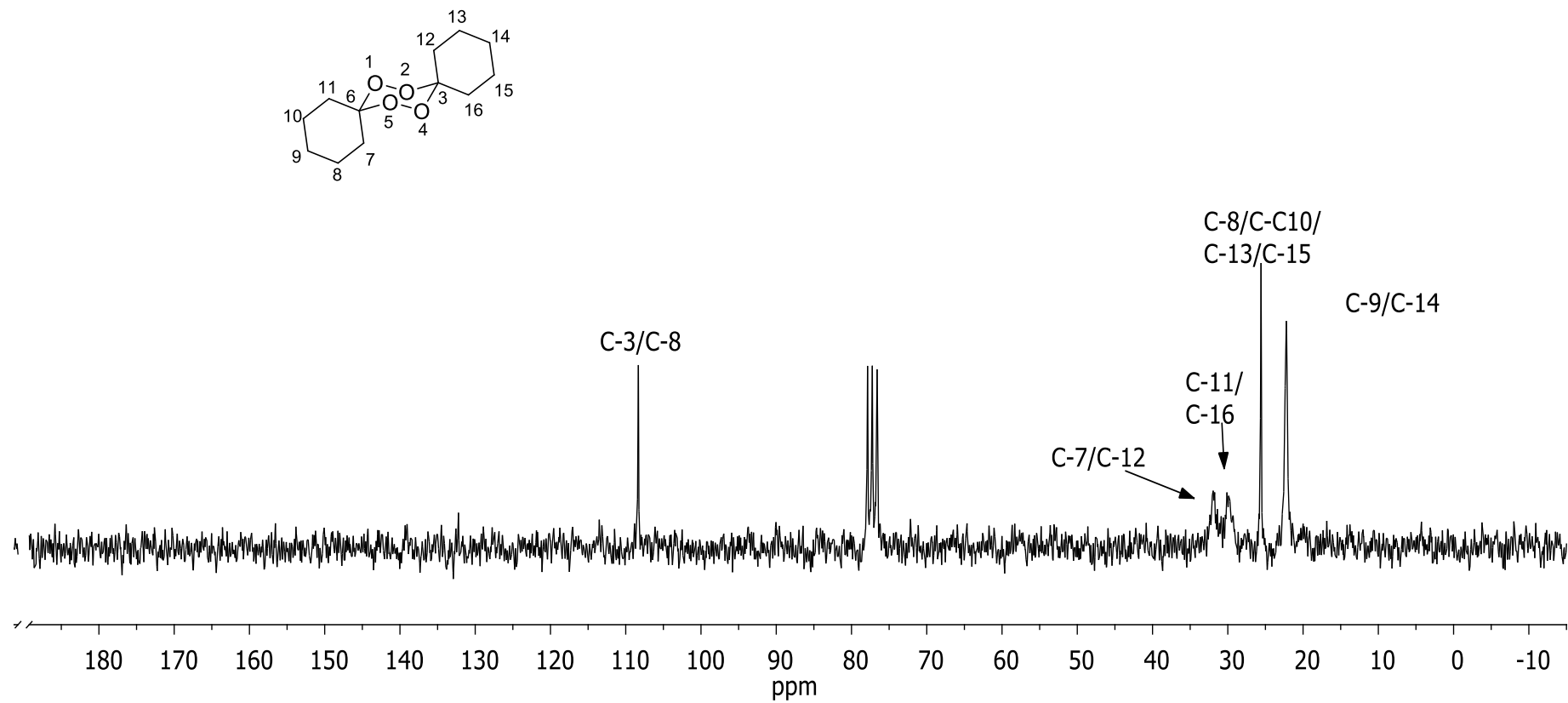


Figura I.29. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto [18].

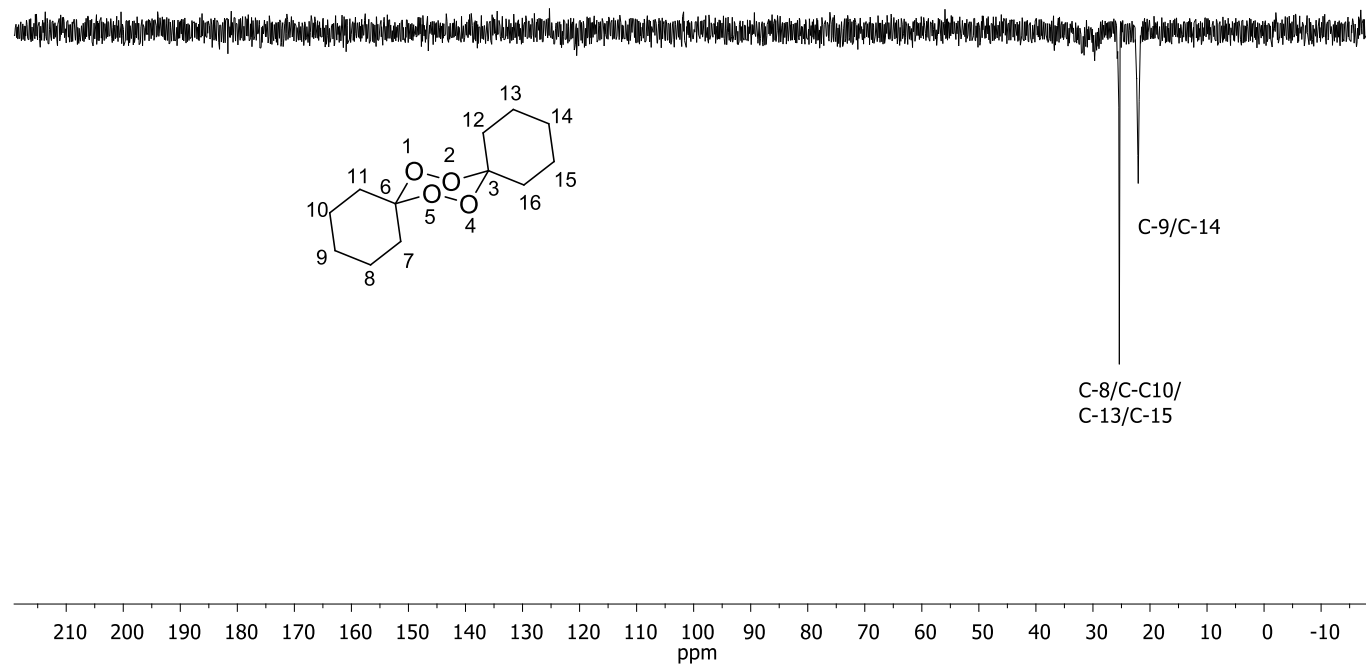


Figura I.30. Espectro de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) desacoplado fora de ressonância (DEPT) composto [18].

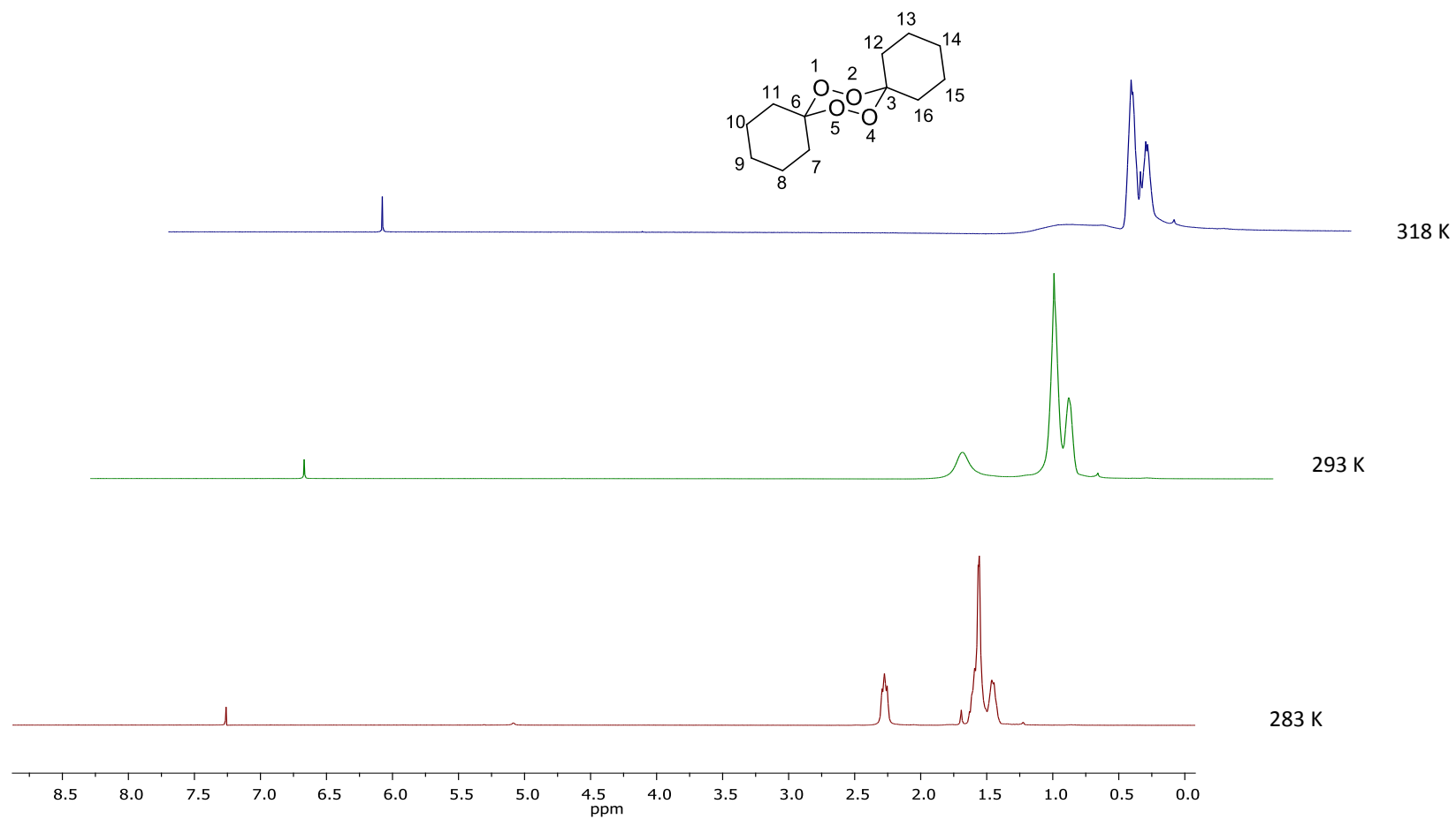


Figura I.31. Análise do RMN de ^1H do tetraoxano [18] em três temperaturas (Cusati, 2015).

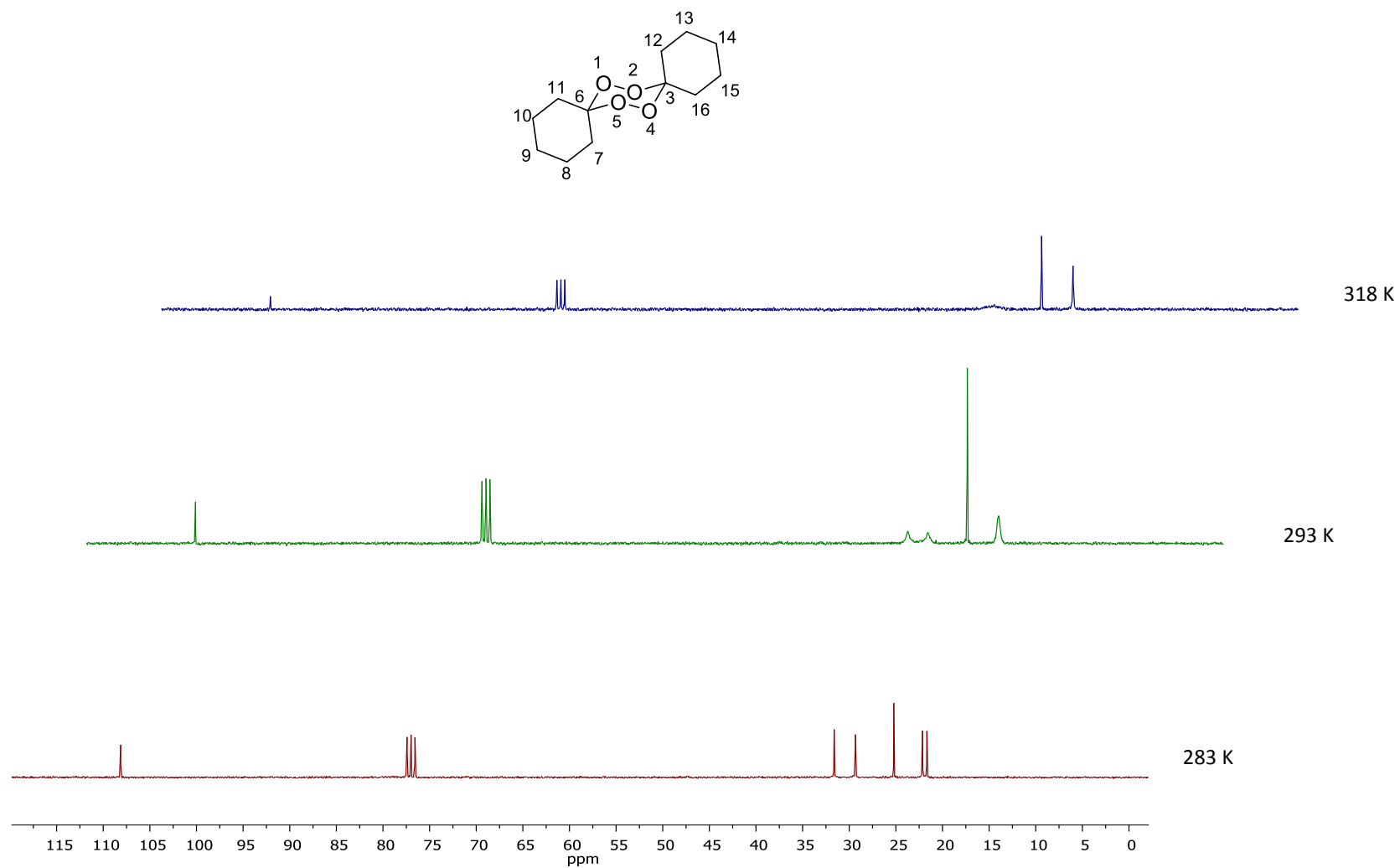


Figura I.32. Análise do RMN de ^{13}C do tetraoxano [18] em três temperaturas (Cusati, 2015).

Uma vez obtido o composto [18] na forma pura, este foi utilizado para o preparo de uma curva de calibração em um cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE) para fins de determinação dos rendimentos das reações nas etapas de otimização do processo de formação de tetraoxanos.

I.3.4. Avaliação de catalisadores para a síntese de tetraoxanos

Para a etapa da escolha do melhor catalisador para a conversão de 1,1-diidroperóxidos em tetraoxanos, foram escolhidos os catalisadores H_2SO_4 , reagente de Lucas ($\text{ZnCl}_2\text{-HCl}$), $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, ZnCl_2 , e SnCl_2 . Para cada um dos catalisadores avaliados, foram testadas três quantidades. Conforme mencionado anteriormente, os rendimentos das reações foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando o padrão preparado no item I.2.5. procedimentos sintéticos.

Para a construção da curva de calibração foi utilizado como padrão o composto [18] previamente purificado por coluna de sílica gel. Foram escolhidas cinco concentrações conhecidas para o preparo dessa curva. A partir destes dados, foi possível construir o gráfico que relaciona a concentração e a área relativa das amostras do padrão com uma boa correlação (Figura I.33).

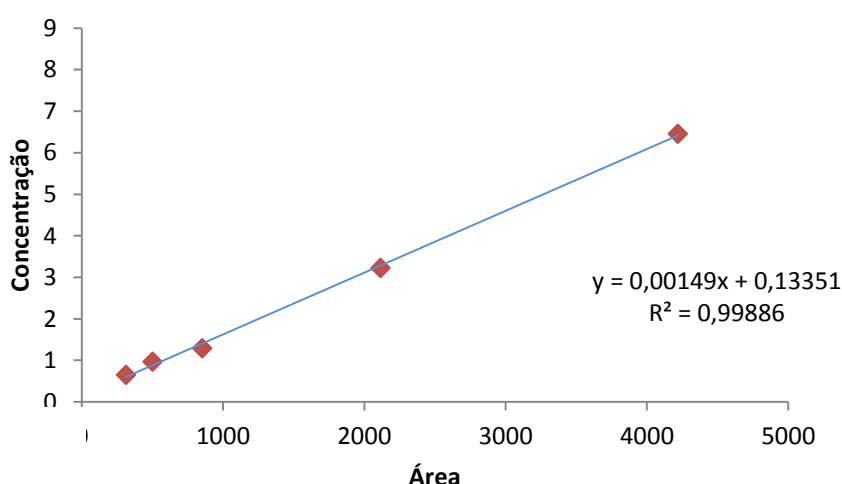
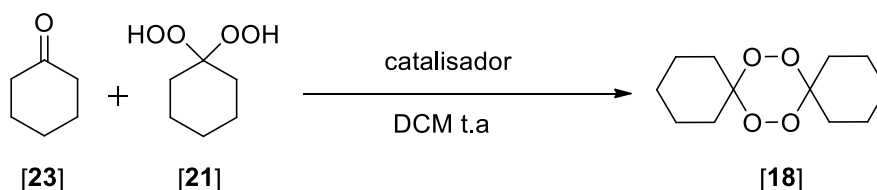


Figura I.33. Gráfico da reta da curva de calibração do padrão do tetraoxano [18] em função da concentração obtida por CLAE.

Ao todo foram realizados 10 experimentos, cada um com três repetições, conforme resultados apresentados na Tabela I.6 e no gráfico da Figura I.34. Os valores dos rendimentos são apresentados como a média das três repetições.

Tabela I.6. Rendimento da reação de síntese do tetraoxano [18] a partir de 1,1-diidroperóxidocicloexano e cicloexanona utilizando diferentes tipos de catalisadores



Experimento	Catalisador	^a mol (%)	^b Rendimento	
			^c Média	^d DP
1	ZnCl ₂ -HCl	50	18 bcd	±3,3
2		100	30 a	±10,3
3	BF ₃ •Et ₂ O	20	22 ab	±1,7
4		50	26 abc	±2,4
5	SnCl ₂	10	13 bc	±1,9
6		50	9 bcd	±3,4
7		100	5 cd	±5,1
8	H ₂ SO ₄	50	8 bcd	±1,1
9	ZnCl ₂	50	1 d	±0,1
10		100	2 d	±0,4

^a Percentagem em mol em relação ao 1,1-diidroperoxocicloexano (1,35 mol; 0,2 g).

^b Rendimento médio de reações em triplicata.

^c As médias na coluna, seguidas da mesma letra são estatisticamente iguais, pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

^d Desvio padrão, calculado em função das médias.

* Quantidade de cicloexanona (0,002 mol; 0,2 mL).

* Foram utilizados 8 mL de solvente.

De forma geral, a efetividade dos catalisadores foi proporcional à quantidade utilizada. A reação com 100 mol% de ZnCl₂-HCl apresentou o melhor rendimento (30%), seguido da reação com 50 mol% de BF₃•Et₂O (26%). No caso do cloreto de estanho, o melhor rendimento (13%) foi observado com a menor quantidade de catalisador 10 mol%. A utilização de ácido sulfúrico resultou na formação do produto desejado em baixo rendimento (8%). O cloreto de zinco mostrou ser totalmente ineficiente na catálise dessa reação, tendo o produto desejado sido formado com quantidades inferiores a 5%.

A análise estatística mostrou que a reação com 100 mol% de $\text{ZnCl}_2\text{-HCl}$ é igual às duas reações utilizando $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$. Por outro lado, a reação com 50 mol% de $\text{ZnCl}_2\text{-HCl}$ é igual à todas as outras, com exceção da reação com 100 mol% de $\text{ZnCl}_2\text{-HCl}$.

As reações com ZnCl_2 diferiram estatisticamente das demais, fornecendo os piores resultados.

Além disso, é interessante notar que o $\text{ZnCl}_2\text{-HCl}$ não está reportado na literatura como catalisador para esse tipo de reação.

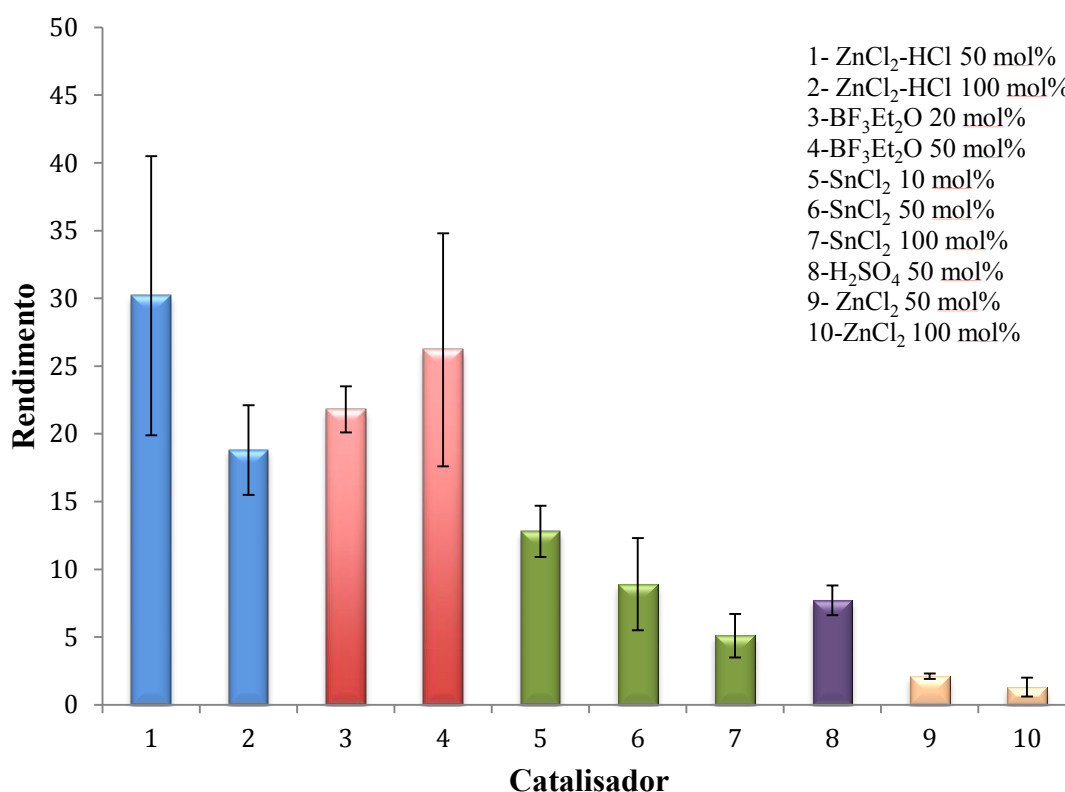


Figura I.34. Gráfico de média de rendimento versus tipo de solvente para reação de síntese do tetraoxano [18], a partir de 1,1-diidroperóxidocicloexano e cicloexanona utilizando diferentes catalisadores.

Além das reações realizadas com o solvente DCM, foram testadas reações ($\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 50 mol %) utilizando como solventes THF e acetato de etila. Essas reações apresentaram rendimentos inferiores (<5%) aos obtidos com as reações realizadas em DCM. Esses resultados diferem com alguns dados apresentados na literatura, que utilizaram esses solventes no meio reacional.

I.4. Conclusões

Na síntese de 1,1-diidroperóxidos, não foi possível fazer uma correlação entre o efeito da presença ou ausência de água e concentração das soluções de peróxido de hidrogênio no rendimento da reação.

O uso dos catalisadores trifluoreto de boro 10 mol%, ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) e cloreto de estanho 20 mol% (SnCl_2), resultou na obtenção de produtos com maiores rendimentos (77% e 73%, respectivamente). Essa reação apresentou melhores rendimentos utilizando tetraidrofurano como solvente.

Na reação de síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos os catalisadores reagente de Lucas ($\text{ZnCl}_2\text{-HCl}$) (100 mol%) e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (50mol%), possibilitaram a obtenção dos produtos desejados em maior rendimento, 30% e 26%, respectivamente. A substituição de diclorometano por acetato de etila ou tetraidrofurano resultou na obtenção do produto desejado em menores rendimentos.

Capítulo II - Síntese de derivados do ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético

II.1.Revisão de literatura

II.1.1. Reguladores de crescimento de plantas

Vários reguladores de crescimento de plantas (Figura II.1) vêm sendo estudados desde a década de 1930. Esses compostos têm sido utilizados para controlar ou modificar o processo de crescimento das plantas e podem ser classificados em: auxinas; giberilinas; citocininas; etileno e inibidores de crescimento.

As auxinas foram os primeiros fito-hormônios descobertos. Elas regulam o amadurecimento de frutos, fototropismo, enraizamento e a dominância apical. As giberilinas estão envolvidas em processos como o alongamento do internódio, florescência e morfologia de frutos. As citocininas atuam ao nível de regulação de ciclos celulares estimulando a divisão celular e a germinação, retardando a senescência e ainda, prevenindo o apodrecimento e a abscisão. O etileno é um hormônio vegetal que inibe a divisão celular e fortalece as paredes celulares. Esse hormônio também está envolvido na floração e no processo de amadurecimento. Por sua vez, os inibidores de crescimento dificultam o processo de crescimento, promovem a abscisão e induzem à dormência (Cremllyn, 2005).

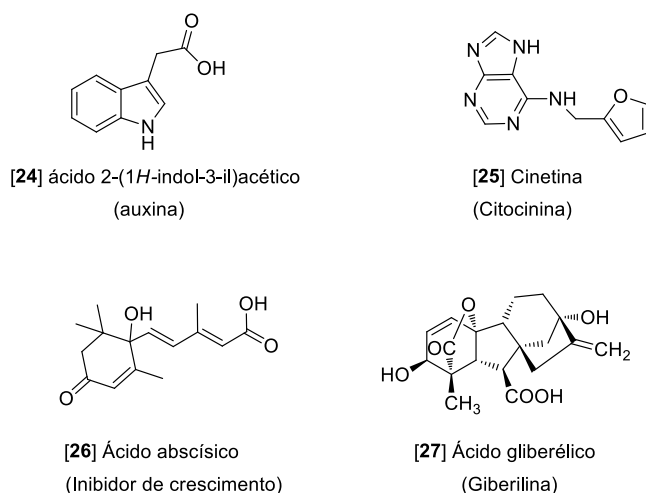


Figura II.1. Estruturas químicas de alguns reguladores de crescimento.

Recentemente, o nosso grupo de pesquisa demonstrou que compostos que apresentam a função tetraoxano em sua estrutura possuem atividade herbicida intensa (Cusati *et al.*, 2015). Portanto, este trabalho teve como objetivo a modificação estrutural de compostos que possuem atividade

herbicida, incorporando nessas moléculas a função tetraoxano com a finalidade de potencializar essa atividade. Nossa hipótese é que, após o tetraoxano ser degradado, o produto formado deve continuar a desempenhar essa atividade. Para testar essa hipótese, foi escolhido o ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético [24] (Figura II.1, p. 52). Este composto é a principal auxina de origem natural, sendo estudado desde 1931 e exerce grande influência em muitos aspectos da fisiologia vegetal. Devido a sua alta atividade, ele pode ser aplicado em pequenas doses, 50 mg por kg de tecido vegetal (Cobb *et al.*, 2010; Woodward *et al.*, 2005 e Akhtar *et al.*, 2012).

Desse modo, usando as metodologias previamente descritas, pretende-se neste capítulo, sintetizar derivados do ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético [24] que poderão atuar como herbicidas.

II.2. Material e Métodos

II.2.1. Purificação de solventes

Secagem do diclorometano

Em um balão bitubulado de 500 mL foram adicionados 300 mL de diclorometano (DCM) e 3 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema sob refluxo por três horas. Em seguida, destilou-se o diclorometano anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (Perrin e Armarego, 1994).

Purificação do THF

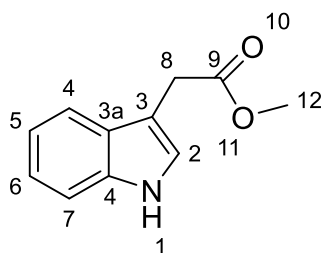
Em um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de tetraidrofurano (THF) e sódio metálico. Deixou-se a mistura sob refluxo por quatro horas, sob atmosfera de nitrogênio. A seguir adicionou-se benzofenona e deixou-se o sistema sob refluxo até o aparecimento de uma coloração azul intensa. Após a mudança de coloração, destilou-se o THF anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (Perrin e Armarego, 1994).

Secagem do Metanol

Em um balão de duas vias de 250 mL, adaptado a um condensador, foram adicionados 0,5 g de iodo, 5 g de magnésio e 75 mL de metanol. O sistema foi aquecido até o iodo ser totalmente consumido. Em seguida transferiu-se a solução para um balão de 500 mL contendo 300 mL de metanol e deixou-se o sistema sob refluxo durante 30 minutos. Após este período o metanol foi destilado e armazenado num frasco âmbar sobre peneira molecular (Perrin e Armarego, 1994).

II.2.2. Procedimentos sintéticos

Síntese do 2-(1H-indol-3-il)acetato de metila [28]



Em um balão bitubulado (100 mL), adaptado a um tubo de cloreto de cálcio, foi colocada uma solução do ácido 2-(1H-indol-3-il)acético [24] (400 mg; 2,28 mmol) dissolvidos em metanol anidro (10 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e então foi adicionado lentamente o cloreto de tionila (0,82 mL; 11,41 mmol). A mistura foi agitada até aquecer à temperatura ambiente por uma hora. A reação foi então interrompida e concentrada à pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (30 mL) e lavado com solução saturada de NH₄Cl (20 mL), NaHCO₃ (15 mL) e NaCl (15 mL).

A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotativo sob pressão reduzida. O composto [31] foi obtido sem purificação como um óleo índigo com 95% de rendimento (410 mg; 2,16 mmol).

Característica: óleo índigo

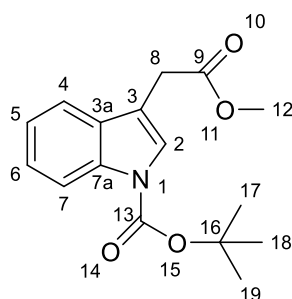
CCD: R_f = 0,4 (hexano:acetato de etila, 3:1 v/v).

IV (KBr cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 3269; 3404; 3057; 2950; 1728; 1619; 1435; 1338; 1161; 1010; 743.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} : 3,8 (s, 3 H, H-12); 3,9 (s, 2H, H-8); 6,9 (s, 1H, H-2); 7,2 - 7,3 (m, 2H, H-5/H-6); 7,7 (d, 1H, $J_{6,1}=5,5$, H-4); 8,3 (sl, 1H, H-7); 9,9 (s, 1H, -NH).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_{C} : 31,1 (C/8); 51,9 (C/12); 107,8 (C/3); 111,4 (C/7); 116,7 (C/4); 119,5 (C/5); 121,9 (C/6); 123,5 (C/2); 127,1 (C/3a); 136,2 (C/7a); 172,9 (C/9).

Síntese do 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-indol-1-carboxilato de tert-butila [29]



Em um balão bitubulado (100 mL) adicionou-se o composto [28] (410 mg; 2,16 mmol) em acetonitrila (10 mL), em seguida foi adicionado o dicarbonato de di-*tert*-butila (1,49 mL; 6,5 mmol) e 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (50mg; 0,43 mmol). A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas, sendo em seguida elaborada por meio de concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (30 mL) e lavado sequencialmente com soluções saturadas de NH₄Cl (15 mL), NaHCO₃ (15 mL) e NaCl (10 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotativo sob pressão reduzida.

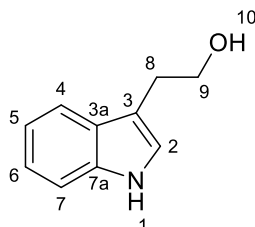
O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano:acetato de etila; 14:1 v/v), resultando no composto [29], como um sólido incolor com 39% de rendimento (190 mg; 0,66 mmol).

Característica: Sólido marrom

CCD: R_f = 0,6 (hexano:acetato de etila, 14:1 v/v).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 1,7 (s, 9H, H-17, H-18, H-19); 3,61 (s, 5H, H-8, H-12); 7,1-7,3 (m, 2H, H-5, H-6); 7,4 (d, 2H, $J_{6,1} = 7,6$, H-4); 7,5 (s, 1H, H-2); 8,0 (d, 1H, $J_{3,2} = 7,6$, H-7).

Síntese do 2-(1H-indol-3-il)etan-1-ol [34]



Em um balão bitubulado (100 mL) adicionou-se o composto [28] (430 mg; 2,28 mmol) e hidreto de lítio e alumínio (350 mg; 9,13 mmol) THF anidro (10 mL). A mistura foi refluxada por 5 horas, sendo em seguida elaborada pela adição de uma solução saturada de NH_4Cl (15 mL) e acetato de etila (25 mL) e filtrada em celite. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (30 mL), filtrado sobre celite e lavado com solução saturada de NaHCO_3 (15 mL) e NaCl (10 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotativo sob pressão reduzida. O composto [34] foi obtido após purificação em por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano:acetato de etila; 1:1 v/v) como um sólido amarelo com rendimento de 90% (0,32 mg; 1,98 mmol).

Característica: sólido amarelo

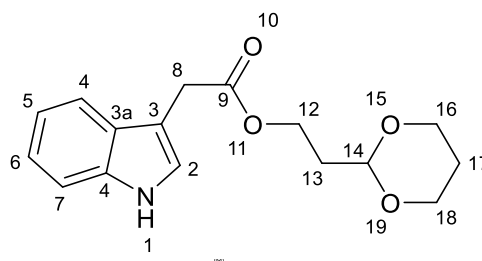
CCD: $R_f = 0,25$ (hexano:acetato de etila, 1:1 v/v).

IV (KBr cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 3896; 3390; 2933; 1918; 1882; 1618; 1456; 1424; 1050; 739; 510.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 3,3 (t, 2 H, $J_{10,11} = 6,4$, H-8); 4,2 (t, 2H, $J_{11,10} = 6,4$, H-9); 7, 3 (s, 1H, H-2); 7,5 (td, 1H, $J_1 = 2,27, J_2 = 0,76 J_3 = 0,95, J_4 = 7,62$ H-5); 7,6 (td, 1H, $J_1 = 1,15, J_2 = 0,85 J_3 = 1,05, J_4 = 8$ H-6); 7,7 (d, 1H, $J_{6,1} = 8$, H-4); 7,9 (d, 1H, $J_{3,2} = 8$, H-7); 8,6 (s, 1H, -NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 28,8 (C/8); 62,68 (C/9); 111,5 (C/3); 112,4 (C/7); 118,9 (C/4); 119,5 (C/5); 122,2 (C/6); 122,8 (C/2); 127,5 (C/3a); 136,6 (C/7a).

Síntese do 2-(1,3-dioxan-2-il)etil- 2-(1H-indol-3-il)acetato [39]



Em um balão bitubulado (50 mL) contendo o composto [24] (500 mg; 2,85 mmol) em dimetilformamida (5 mL) e K_2CO_3 (1,97 g; 4,27 mmol) foi adicionado lentamente 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxano [38] (550 mg; 2,85 mmol). A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 12 horas. Após este período, a reação foi interrompida e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (30 mL) e lavado com solução de ácido clorídrico 5% (2 × 30 mL), água destilada (2 × 30 mL) e NaCl (10 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotativo sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano:acetato de etila; 1:1 v/v), resultando no composto [39] como um sólido laranja com 45% de rendimento (67 mg; 0,26 mmol).

Característica: sólido laranja

CCD: R_f = 0,4 (hexano:acetato de etila, 1:1 v/v).

IV (KBr cm^{-1}) $\bar{\nu}_{Max}$: 3329; 3076; 2965; 2851; 2727; 1710; 1618; 1242; 1142; 1008; 749.

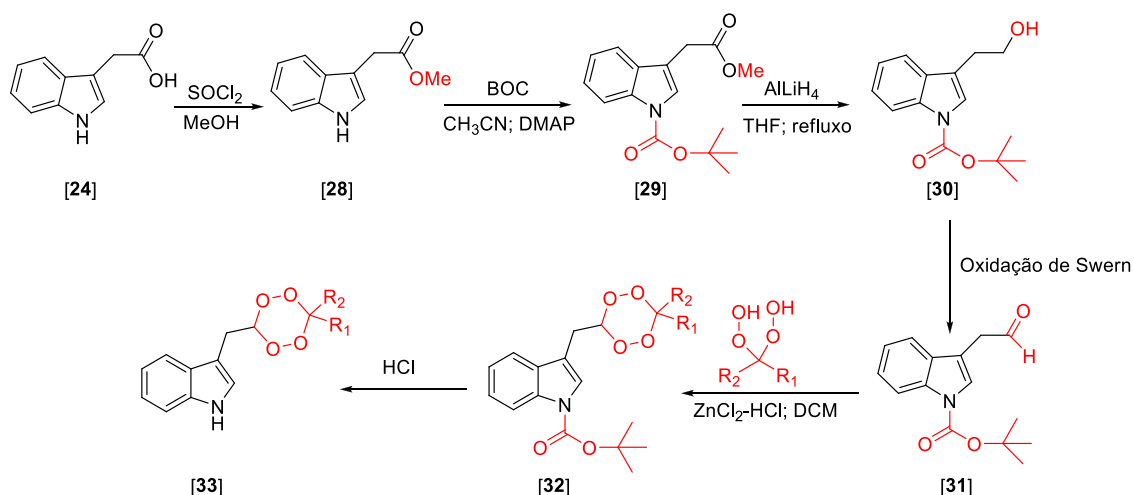
RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H : 1,2-1,3 (m, 2 H, H-17); 1,93 (ddl, 2H, $J_{13,12}$ = 6,4, H-13); 3,6 (td, 2H, $J_{ax,ax}$ = 12,3, $J_{eq,eq}$ = 2 H-16); 3,8 (s, 2H, H-8); 4,04 (ddd, 2H, $J_{ax,ax}$ = 10,7, $J_{ax,eq}$ = 5,0, $J_{eq,eq}$ = 2,5, H-18); 4,2 (t, 2H, $J_{12,13}$ = 6,4 H-12); 4,5 (t, 1H, $J_{14,13}$ = 5,3, H-14); 7,1-7,2 (m, 2H, H-5/H-6); 7,21 (td, 1H, $J_{2,8}$ = 1, $J_{2,NH}$ = 7,1, H-2); 7,3 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 8, H-4); 7,6 (d, 1H, $J_{7,6}$ = 7,8, H-7); 8,2 (sl, 1H, -NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C : 25,8 (C/17); 31,5 (C/8); 34,6 (C/13); 60,5 (C/12); 66,9 (C/16/C/18); 99,4 (C/14); 108,5 (C/3); 111,3 (C/7); 118,9 (C/4); 119,7 (C/5); 122,21 (C/6); 123,2 (C/2); 136,6 (C/7a); 172,1 (C/9).

II.3. Resultados e Discussão

II.3.1. Estudos para a obtenção de derivados tetraoxânicos do ácido 2-(1*H*-indol-3-il) acético

A segunda etapa deste trabalho teve como objetivo a obtenção de derivados do ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético [24], com potencial atividade herbicida. Para isso, pretendia-se converter o composto comercial [24] em derivados com estrutura geral [33], por meio de uma sequência de reações ilustradas no Esquema II.1, fazendo uso das condições previamente otimizadas de compostos carbonílicos em tetraoxanos.



Esquema II.1. Rota de síntese de tetraoxanos derivados do ácido 2-(1*H*-indol-3-il) acético [24].

Conforme ilustrado no Esquema II.1, o ácido 2-(1*H*-indol-3-il) acético [24] pode ser esterificado usando cloreto de tionila na presença de metanol. Na etapa seguinte o éster metílico, 2-(1*H*-indol-3-il)acetato de metila [28], será protegido com carbonato de *tert*-butila (BOC), formando o intermediário 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butila [29], que será então reduzido ao álcool correspondente [30] utilizando hidreto de alumínio e lítio. A oxidação do álcool [30] deve possibilitar a obtenção do aldeído [31], sendo este o substrato para a reação com 1,1-diidroperóxidos. A desproteção dos intermediários com estrutura geral [32] deve resultar na formação dos 1,2,4,5-tetraoxanos desejados.

A hipótese é de que uma vez obtido, o derivado tetraoxano, poderia potencializar a atividade do ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético [24] e após atuação

no solo, este composto poderá converter-se no próprio ácido, ou no seu aldeído que depois de oxidado, continuaria com o efeito herbicida.

II.3.2. Síntese do composto 2-(1*H*-indol-3-il)acetato de metila [28]

O éster 2-(1*H*-indol-3-il)acetato de metila [28] foi obtido mediante a reação entre o ácido [24] com cloreto de tionila em metanol (Knor *et al.*, 2007). O término da reação foi acompanhado por CCD, o que ocorreu após uma hora.

Após elaboração da reação obteve-se um óleo de cor índigo com 95% de rendimento (Figura II.2).

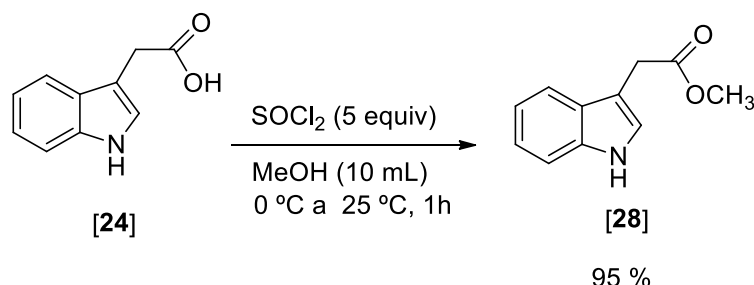


Figura II.2. Síntese do composto 3-indolilacetato de metila [28].

O espectro obtido na região do infravermelho do composto [28] (Figura II.3, p. 61) apresenta banda de absorção em 3409 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico da ligação N-H de aminas aromáticas. Em 3057 cm^{-1} e 2950 cm^{-1} foram observadas bandas de estiramento da ligação $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$ e $\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$ respectivamente e em 1728 cm^{-1} , observa-se a banda resultante do estiramento da ligação C=O de éster. A banda presente em 1619 cm^{-1} é relacionada ao estiramento da ligação C=C de carbonos aromáticos e em 1161 cm^{-1} , observam-se bandas decorrentes do estiramento da ligação C-O (Barbosa, 2007).

No espectro de RMN de ^1H do composto [28] (Figura II.4 p. 62), é observado um simpleto em $\delta_{\text{H}} = 3,8$ relativo ao hidrogênio H-12, um simpleto em $\delta_{\text{H}} = 3,9$ relativo ao H-8, e outro simpleto em $\delta_{\text{H}} = 6,9$ referente ao H-2. O multiplete presente em $\delta_{\text{H}} = 7,2\text{-}7,3$ foi atribuído aos hidrogênios H-5 e H-6. Observam-se também, um duplete em $\delta_{\text{H}} = 7,7$ ($J_{6-1} = 5,5$) referente ao H-4, um

singleto alargado em $\delta_H = 8,3$ relativo ao H-7 e um singleto em $\delta_H = 9,9$ referente ao átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio (Knor *et al.*, 2007).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **[28]** (Figura II.5 p. 63), observam-se os sinais dos carbonos alifáticos em $\delta_C = 31,1$ referente ao C-8 e em $\delta_C = 51,9$ relativo ao C-12. Os carbonos aromáticos apresentam sinais em $\delta_C = 107,8$ (C-3), 111,4 (C-7), 118,7 (C-4), 119,5 (C-5), 121,9 (C-6), 123,5 (C-2), 127,1 (C-3a) e 136,2 (C-7a). O carbono C-9, mais desblindado, apresenta sinal em $\delta_C = 172,9$. Todos os dados estão de acordo com os dados encontrados na literatura para 2-(1*H*-indol-3-il)acetato de metila (Knor *et al.*, 2007).

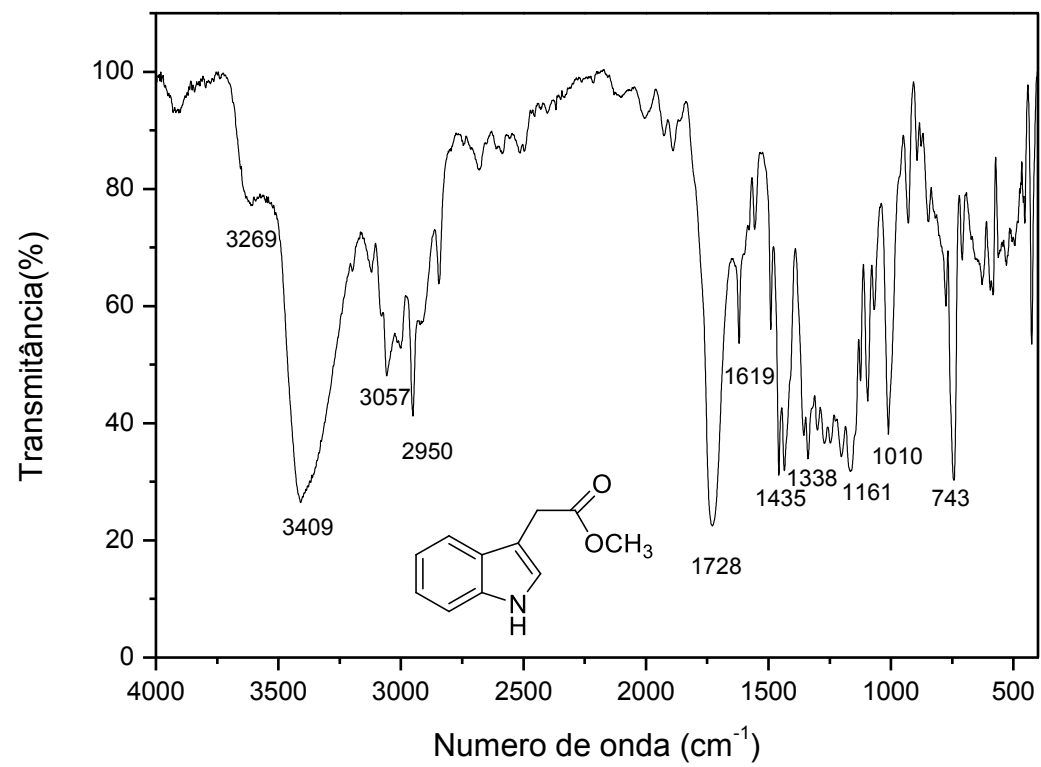


Figura II.3. Espectro na região do infravermelho do composto [28], obtido como pastilha de KBr.

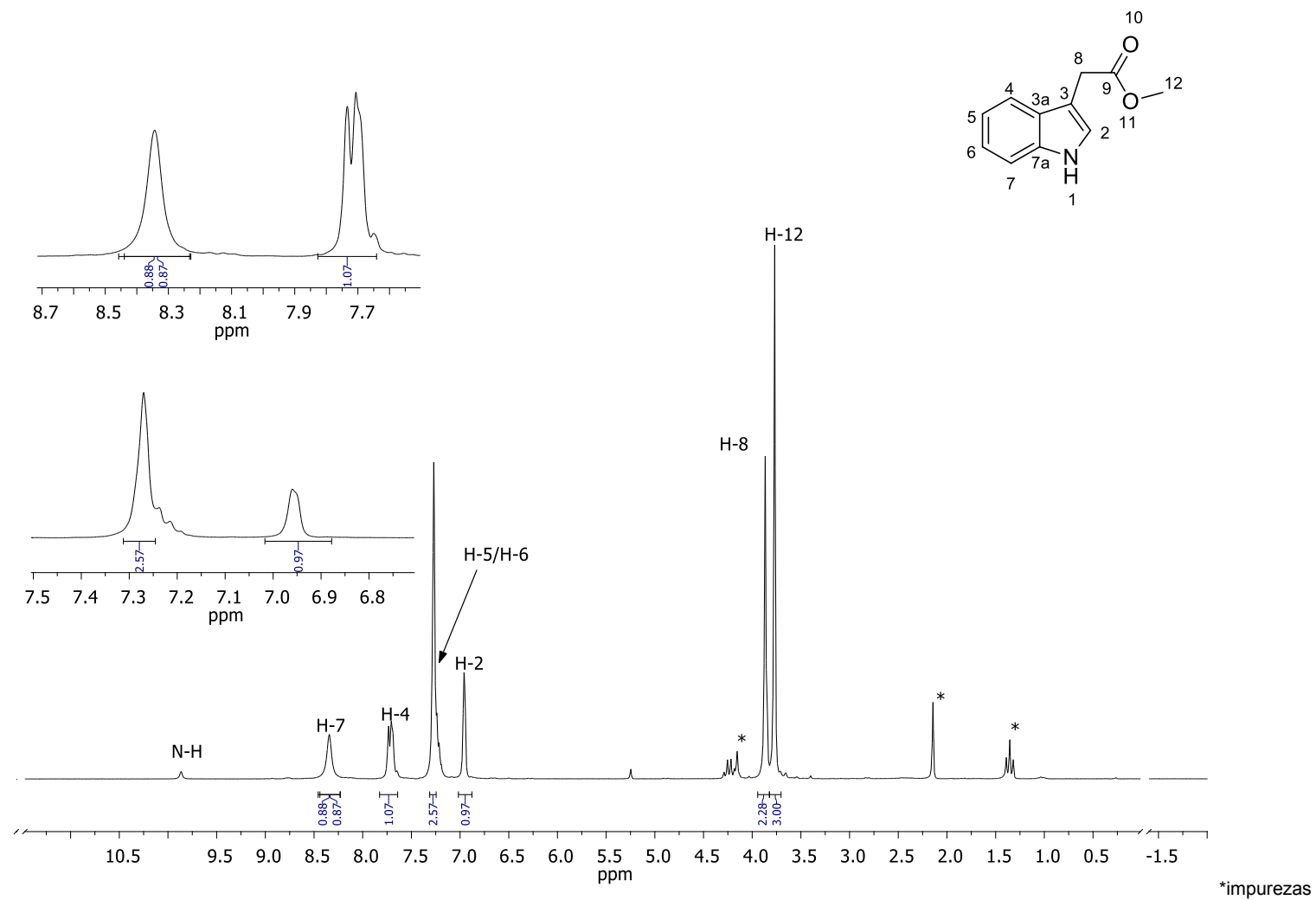


Figura II.4. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto [28].

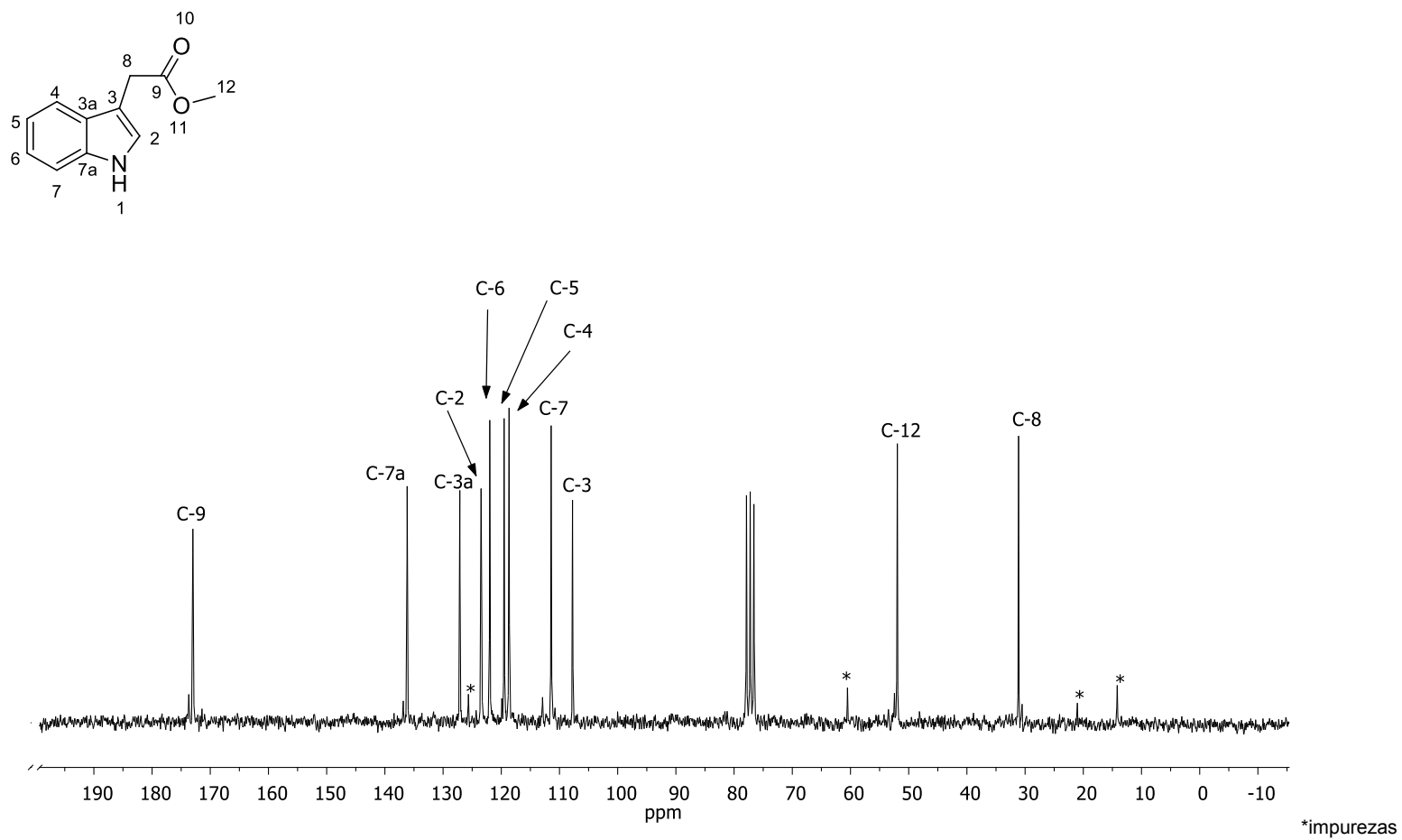


Figura II.5. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto [28].

II.3.3. Síntese do composto *tert*-butil 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1*H*-indol-1-carboxilato [29]

A etapa seguinte consistiu na proteção do éster [28] com dicarbonato de di-*tert*-butila (BOC₂O) utilizando 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP) em acetonitrila (Knor *et al.*, 2007). O composto (*N*-Boc-indol-3-il)-3-acetato de metila [29] foi obtido como um sólido incolor, com rendimento de 39% (Figura II.6).

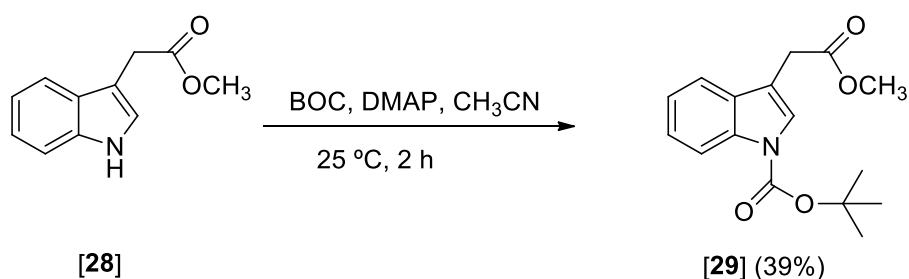


Figura II.6. Síntese do composto (*N*-Boc-indol-3-il)-3-acetato de metila [29].

A análise do seu espectro de RMN de ¹H (Figura II.7 p. 65) mostrou um simpleto em $\delta_H = 1,7$ relativo ao grupo *tert*-butilo e outro simpleto em $\delta_H = 3,5$ referente aos grupos OMe e CH₂ que apresentaram o mesmo deslocamento químico. Observou-se ainda um multiplete $\delta_H = 7,1-7,3$ referente aos hidrogênios H-5 e H-6; um duplete em $\delta_H = 7,4$ ($J_{6,1} = 7,6$) relativo ao H-4; um simpleto em $\delta_H = 7,5$ que foi atribuído ao H-2; e um duplete em $\delta_H = 8,1$ ($J_{3,2} = 7,6$) referente ao H-7 (Knor *et al.*, 2007).

II.3.4. Síntese do composto 2-(1*H*-indol-3-il)etan-1-ol [34]

No passo seguinte, procedeu-se à tentativa de redução do composto [29] para a obtenção do (*N*-Boc-indol-3-il)etan-1-ol [30] utilizando hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL) a 0 °C. Conforme relatado na literatura (Chandrasekhar et al., 1998) a redução de ésteres preparados com cloreto de trimetilsilila ocorre rapidamente (30 min) e com bons rendimentos (65-83%). No nosso caso, após 6 horas de reação, (DIBAL, 2 eq, 1,38 mmol) não foi possível obter o álcool. A reação foi então realizada alterando-se as condições (DIBAL, 3 eq, 2,07 mmol). Em nenhuma dessas tentativas obteve-se o composto desejado (Figura II.8.).

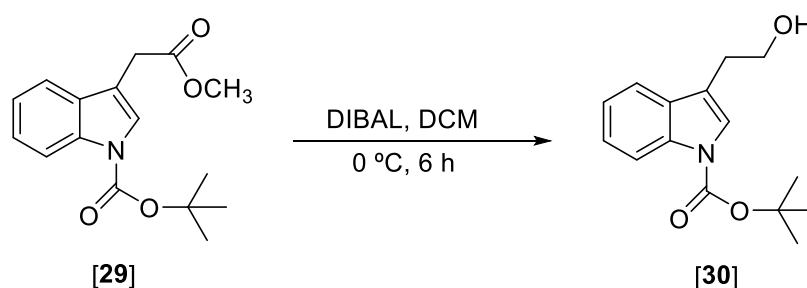


Figura II.8. Reação de síntese do composto [30] a partir do composto [29].

Como alternativa, tentou-se a síntese do álcool [34] a partir dos compostos [24] e [28] utilizando hidreto de lítio e alumínio (LiAlH₄) em tetraidrofurano sob refluxo (Dethe *et al.*, 2013). Após purificação por cromatografia em coluna, o composto [34] foi obtido com rendimento de 75% e 90%, respectivamente (Figura II.9).

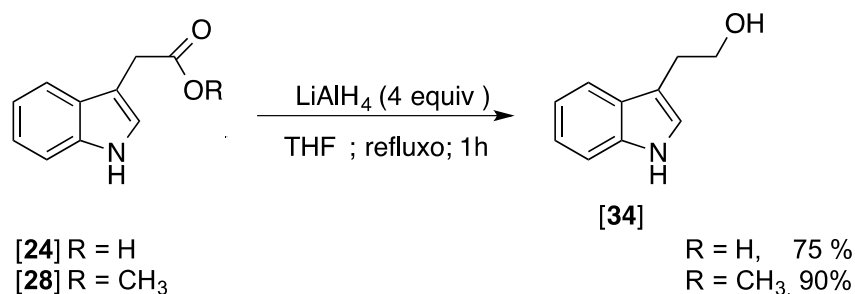


Figura II.9. Reação de obtenção do composto [34].

O espectro na região do infravermelho do composto [34] (Figura II.10 p. 68) apresenta a banda de absorção referente ao estiramento da ligação N-H em 3390 cm^{-1} . A banda referente à ligação O-H aparece como um ombro em 3390 cm^{-1} . Em 3080 cm^{-1} e 2933 cm^{-1} observam-se bandas respeitantes aos estiramentos das ligações $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ e $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$, respectivamente. A banda em 1618 cm^{-1} é relativa ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$ de composto aromático (Oliveira e Koike, 2003).

O espectro de RMN de ^1H do composto [34] (Figura II.11 p. 69) apresenta dois tripletos: um em $\delta_{\text{H}} = 3,3$ ($J_{10,11} = 6,4\text{ Hz}$) referente ao H-8 e o outro em $\delta_{\text{H}} = 4,2$ ($J_{11,10} = 6,4\text{ Hz}$) relativo ao H-9 e um simpleto em $\delta_{\text{H}} = 7,3$ referente ao H-2. O tripleto duplo presente em $\delta_{\text{H}} = 7,5$ ($J_1 = 2,27, J_2 = 0,76, J_3 = 0,95, J_4 = 7,62$) foi atribuído ao H-5 e em $\delta_{\text{H}} = 7,6$ ($J_1 = 1,15, J_2 = 0,85, J_3 = 1,05, J_4 = 8$), foi atribuído ao H-6. Observam-se ainda, dois dupletos em $\delta_{\text{H}} = 7,7$ ($J_{6,1} = 8,0\text{ Hz}$) referente ao H-4 e em $\delta_{\text{H}} = 7,9$ ($J_{6,1} = 8,0\text{ Hz}$) referente ao H-7 e um simpleto em $\delta_{\text{H}} = 8,6$ referente ao átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio. O átomo de hidrogênio ligado à hidroxila pode estar sendo trocado com o deutério do solvente, uma vez que não aparece no espectro (Oliveira e Koike, 2003).

No espectro de RMN ^{13}C do composto [34] (Figura II.12 p. 70), podem ser observados os sinais referentes aos carbonos alifáticos em $\delta_{\text{C}} = 28,8$ (C-8), e $\delta_{\text{C}} = 62,7$ (C-9). Os sinais referentes aos carbonos aromáticos aparecem em $\delta_{\text{C}} = 111,5$ (C-3), $112,4$ (C-7); $118,9$ (C-4), $119,5$ (C-5), $122,2$ (C-6), $122,8$ (C-2), $127,5$ (C-3a) e $136,6$ (C-7a) (Oliveira e Koike, 2003).

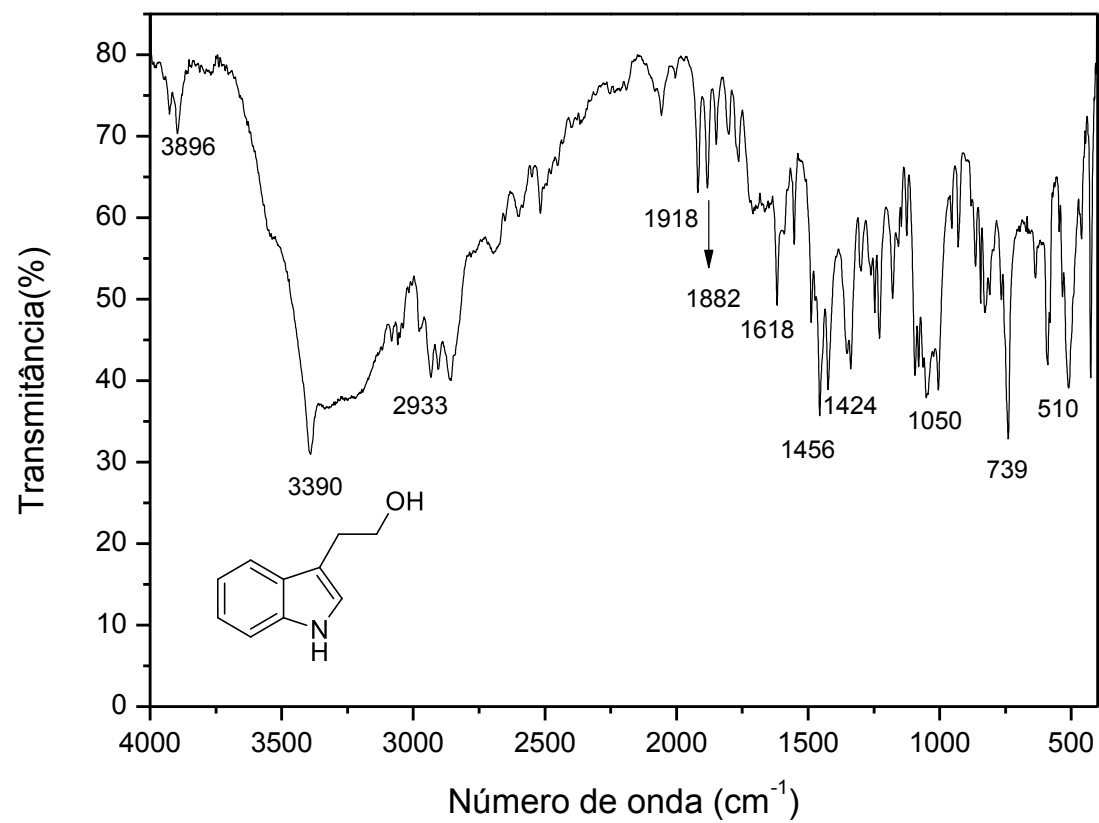


Figura II.10. Espectro na região infravermelho do composto [34], obtido como pastilha de KBr.

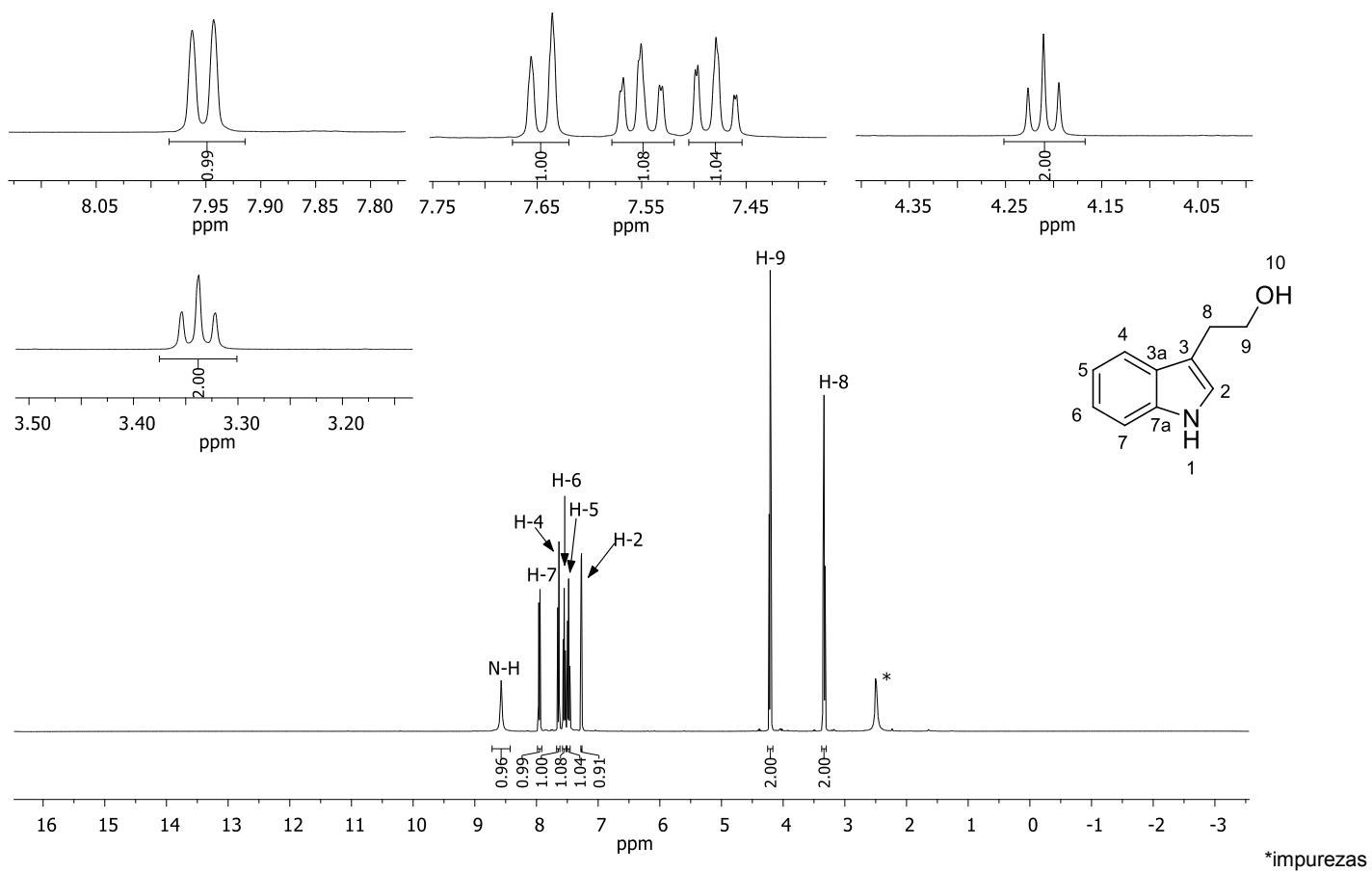


Figura II.11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto [34].

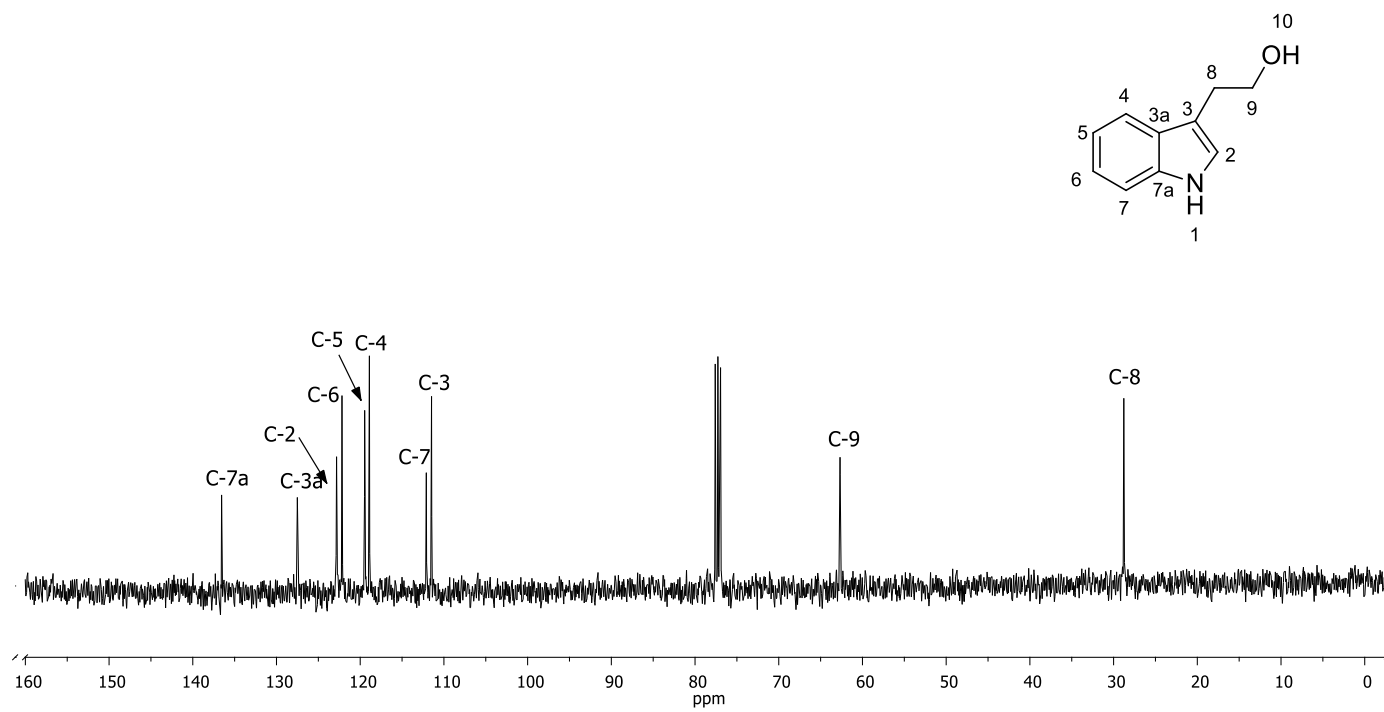
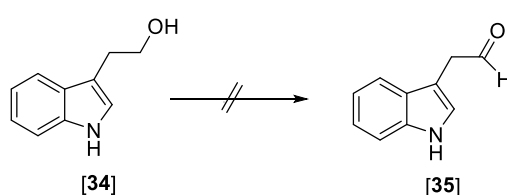


Figura II.12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto [34].

II.3.5. Síntese do composto 2-(1*H*-indol-3-il)acetaldeído [35]

O passo seguinte foi a tentativa de oxidação do composto [34] em 2-(1*H*-indol-3-il)acetaldeído [35] por meio da oxidação de Swern (Figura II.14). Essa oxidação é um método geralmente eficiente para a conversão de álcoois primários em aldeídos, tendo sido utilizada no preparo de diversos herbicidas com as mais diversas estruturas (Barbosa *et al.*, 2001; Lima *et al.*, 2003; Chaves *et al.*, 2006). Apesar de experiências positivas com o uso desse procedimento por nosso grupo de pesquisa, no presente caso a análise da mistura reacional por cromatografia em camada delgada mostrou a formação de muitos produtos que revelavam positivamente com 2,4-dinitrofenilhidrazina. Após sucessivas metodologias, não foi possível obter o composto desejado (Tabela II.1).

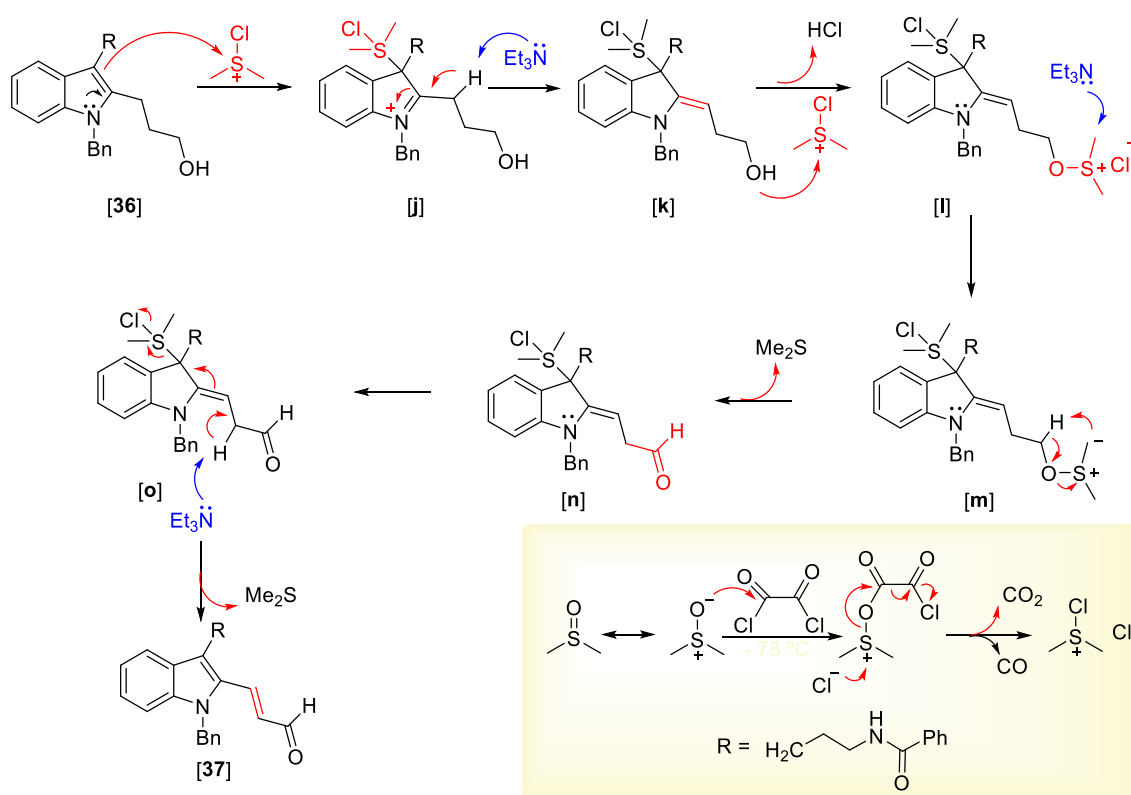
Tabela II.1. Resultados da tentativa de oxidar o composto [34]



	Condições de reação	Observação	Referência ^a
1	Cloreto de oxalila, DMSO, Et ₃ N, DCM, 78 °C - 25 °C, 5 h	Cinco pontos na CCD, todos positivos em 2,4-dinitrofenilhidrazina	Chakravarty <i>et al.</i> , 2006
2	BAIB, H ₂ O/MeOH, 25 °C, 24 h	Três pontos na CCD, nenhum positivo em 2,4-dinitrofenilhidrazina	Nawrath <i>et al.</i> , 2011.
3	TEMPO, BAIB, MeOH, 25 °C, 6 h	Vários pontos na CCD, todos negativos em 2,4-dinitrofenilhidrazina	De Mico <i>et al.</i> , 1997
4	TEMPO, BAIB, ACN/DCM, 25 °C, 3 dias. Reação Protegida da luz.	Vários pontos na CCD, todos negativos em 2,4-dinitrofenilhidrazina	Momán <i>et al.</i> , 2004
5	PDC, DCM, refluxo, 3h	Vários subprodutos, negativos em 2,4-dinitrofenilhidrazina	Corey e Suggs, 1975
6	DMP, DCM anidro, 0 °C - 25 °C, 72 h	Não houve reação	Bera <i>et al.</i> , 2015

^a Ver referências para detalhes sobre os procedimentos experimentais. Cada reação foi repetida pelo menos uma vez

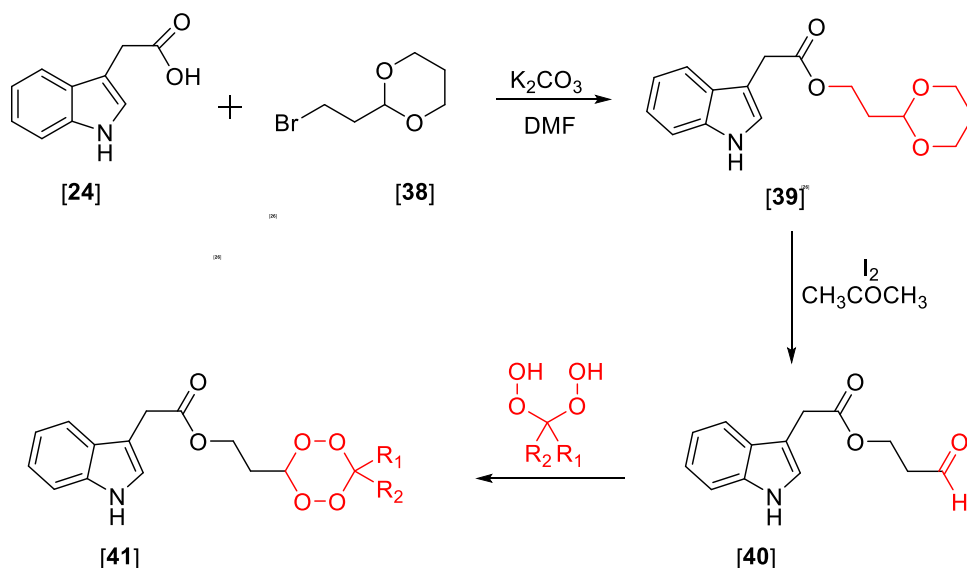
O insucesso no emprego da reação de Swern, pode em parte, ser explicado pela participação do anel indólico no ciclo reacional. Bailey e colaboradores (1999) relataram a obtenção de aldeídos α,β -insaturados na tentativa de oxidar álcoois derivados do indol. No Esquema II.2 é mostrado a proposta mecanística. Assim, o anel indólico atua como nucleófilo atacando o reagente sulfônico, levando a formação do intermediário [j]. O intermediário [j] é então oxidado via reação de Swern, com formação do intermediário [n], que perde um próton na presença de trietilamina conduzindo à formação do aldeído α,β -insaturado [37].



Esquema II.2. Proposta de mecanismo de formação do aldeído α,β -insaturado [37] a partir da reação de oxidação de Swern, relatada por Chakravarty e colaboradores, 2006.

Após esta série de tentativas ineficazes, idealizou-se uma rota de síntese alternativa para a obtenção de derivados do composto [24] contendo a unidade tetraoxano. A reação de substituição nucleofílica entre o composto [24] e o 2,2-bromoetil-1,3-dioxano [38] poderia formar o composto 2-(1,3-dioxan-2-il)etil-2-(1*H*-indol-3-il)acetato [39], que ao ser desprotegido com iodo molecular em acetona ou ácido clorídrico aquoso, levaria a formação do aldeído [40]. Esse

composto poderia então reagir com diversos 1,1-diidroperóxidos formando derivados do composto [41] (Esquema II.3).



Esquema II.3. Rota proposta para a síntese de tetraoxanos derivados do ácido [24] através da reação com o acetal 2,2-bromoetil-1,3-dioxano [38].

II.3.6. Síntese do composto 2-(1,3-dioxan-2-il)etil-2-(1*H*-indol-3-il)acetato [39]

O composto [39] foi sintetizado com base na metodologia descrita por Siewert e colaboradores (2013), através da reação de substituição nucleofílica bimolecular entre os compostos [24] e 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxano [38], utilizando carbonato de potássio e dimetilformamida como solvente. O composto [39] foi purificado em coluna cromatográfica, sendo obtido como um sólido de cor laranja, com rendimento de 45% (Figura II.13).

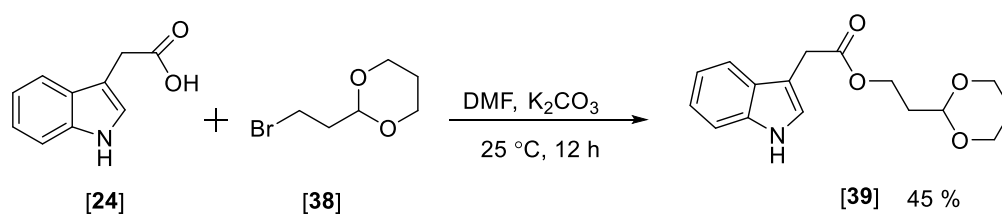


Figura II.13. Reação de síntese do composto [39], através da reação de substituição nucleofílica entre os compostos [24] e [38].

A análise estrutural do composto [39] foi feita primeiramente a partir do espectro na região do infravermelho (Figura II.14, p. 75), que apresenta bandas de absorção em 3329 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N-H e em 3076 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$. Observou-se bandas de absorção na região entre $2965\text{-}2851\text{ cm}^{-1}$ referentes aos estiramentos da ligação $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ e em 1710 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O de éster. A banda de absorção em 1618 cm^{-1} é referente ao estiramento das ligações C=C. Observam-se ainda bandas referentes às deformações angulares da ligação de $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ e $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ em torno de $1242\text{-}749\text{ cm}^{-1}$.

O espectro de RMN de ^1H do composto [39] (Figura II.16 p. 76), apresentou um multipeto em $\delta_{\text{H}} = 1,2\text{-}1,3$, referente aos hidrogênios, H-17; um duplo dupeto largo em $\delta_{\text{H}} = 1,9$ ($J_{13,12} = 6,4\text{ Hz}$) relativo ao hidrogênio H-13; um triplo dupeto em $\delta_{\text{H}} = 3,6$ ($J_{\text{ax,ax}} = 12,3\text{ Hz}$ e $J_{\text{eq,eq}} = 2\text{ Hz}$) atribuído aos hidrogênios H-16; um simpleto em $\delta_{\text{H}} = 3,8$ correspondente ao H-8; um duplo dupeto duplo em $\delta_{\text{H}} = 4,0$ ($J_{\text{ax,ax}} = 10,7\text{ Hz}$; $J_{\text{ax,eq}} = 5,0\text{ Hz}$, $J_{\text{eq,eq}} = 2,5\text{ Hz}$) referente aos hidrogênios H-18; um tripleto em $\delta_{\text{H}} = 4,2$ ($J_{12,13} = 6,4\text{ Hz}$) referente ao hidrogênio H-12; um tripleto em $\delta_{\text{H}} = 4,5$ ($J_{14,13} = 5,3\text{ Hz}$) relativo ao hidrogênio H-14. Observam-se ainda, um multipeto em $\delta_{\text{H}} = 7,1\text{-}7,2$ referente aos hidrogênios H-5 e H-6; um tripleto duplo em $\delta_{\text{H}} = 7,2$ ($J_{2-8} = 1\text{ Hz}$, $J_{2,\text{NH}} = 7,1\text{ Hz}$) referente ao hidrogênio H-2; um dupeto em $\delta_{\text{H}} = 7,4$ ($J_{4,5} = 8\text{ Hz}$) correspondente ao hidrogênio H-4; um dupeto em $\delta_{\text{H}} = 7,6$ ($J_{7,6} = 7,8\text{ Hz}$) relativo ao hidrogênio H-7; outro simpleto alargado em $\delta_{\text{H}} = 8,2$ referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio. No espectro de RMN de ^{13}C do composto [39] (Figura II.17. p. 77) observam-se os sinais de carbono em $\delta_{\text{C}} = 25,79$ referentes ao carbono C-8, em $\delta_{\text{C}} = 31,5$ relativo ao carbono C-8 e em $\delta_{\text{C}} = 60,5$ referente ao carbono C-12. Em $\delta_{\text{C}} = 66,9$ observa-se um sinal relativo aos carbonos C-16 e C-18. O átomo de carbono C-14 apresenta o sinal em $\delta_{\text{C}} = 118,9$. Os átomos de carbono aromáticos apresentaram sinais em $\delta_{\text{C}} = 108,5$ (C-3), $111,3$ (C-7), $118,9$ (C-4), $119,7$ (C-5), $122,1$ (C-6), $123,2$ (C-2), $136,6$ (C-7a) e o átomo de carbono C-9 exibiu o sinal em $\delta_{\text{C}} = 172,2$. A ausência do sinal do átomo de carbono (C-3a) pode ser devido ao fato deste átomo exigir um maior período de relaxação, por ser um núcleo quaternário (Pavia *et al.*, 2010).

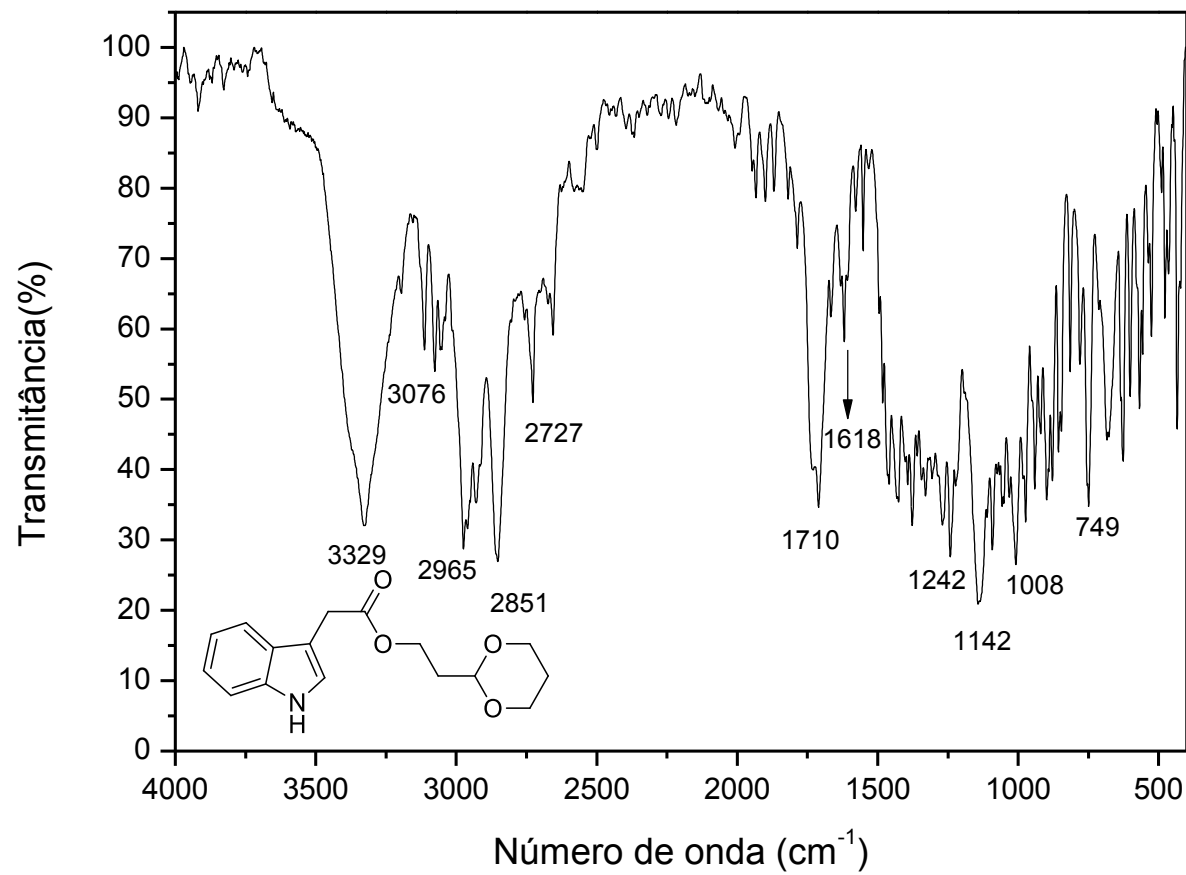


Figura II.14. Espectro na região do infravermelho do composto [39], obtido como pastilha de KBr.

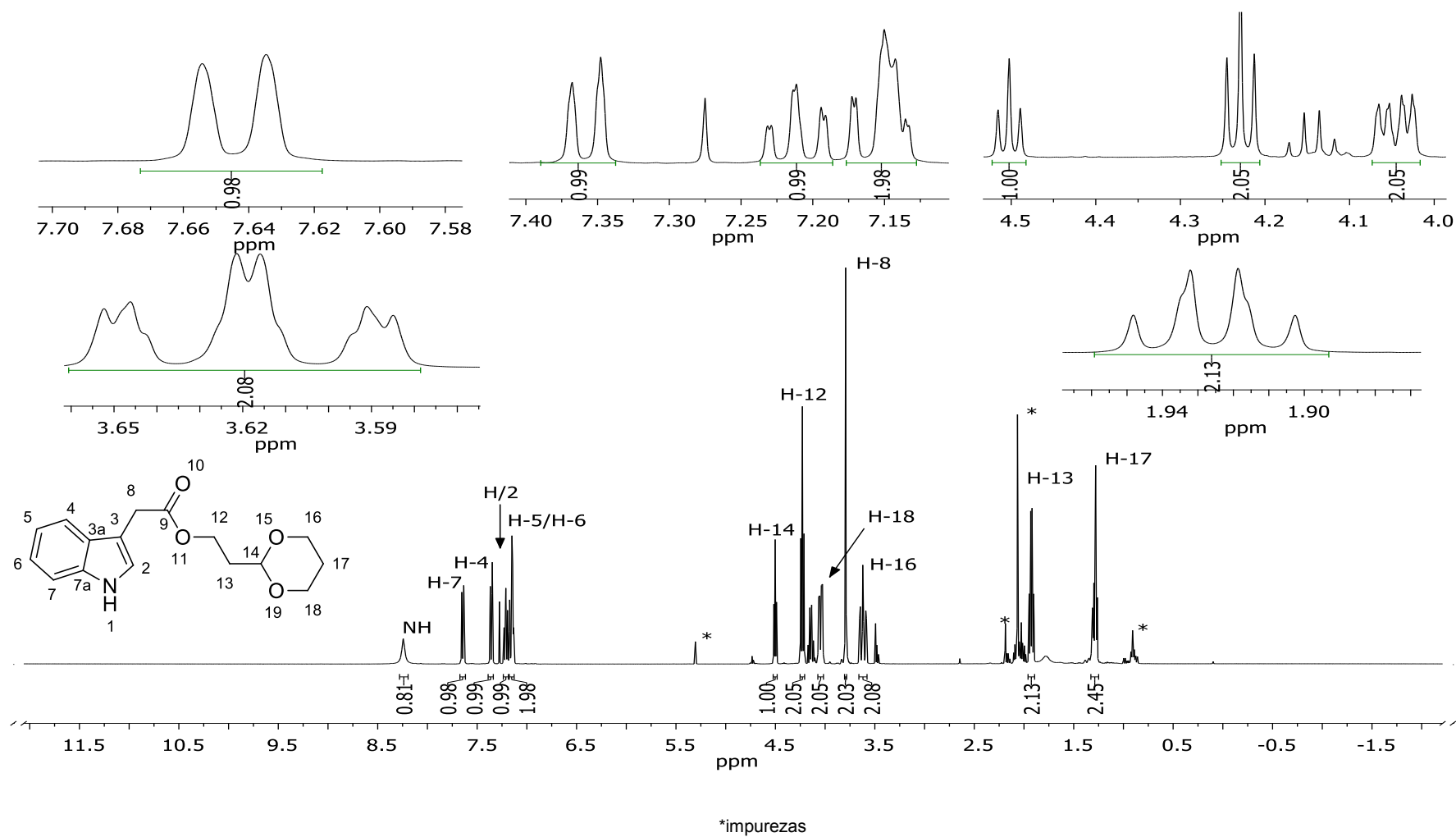


Figura II.15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto [39].

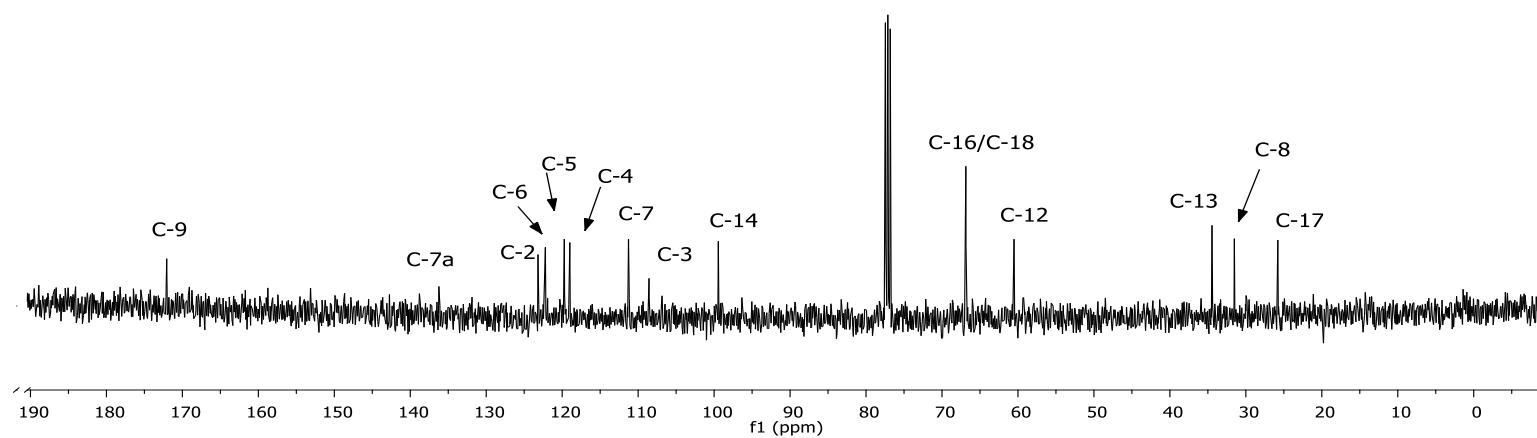
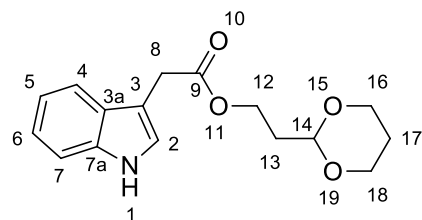


Figura II.16. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto [39].

II.3.7. Síntese do composto 3-oxopropil-2-(1*H*-indol-3-il)acetato [40]

A etapa seguinte constituiu-se na tentativa de reação de desproteção do composto [39], utilizando iodo molecular em acetona (Sun *et al.*, 2004). Após uma hora de reação em refluxo, não foi possível obter o composto [40], observavam-se na CCD para além do material de partida, outros três pontos que negativos em 2,4-dinitrofenilhidrazina (Figura II.17).

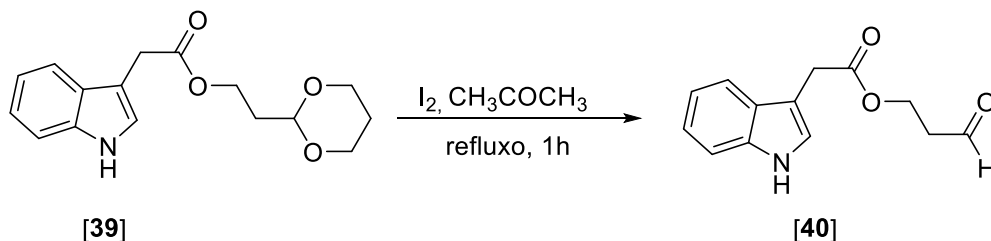


Figura II.17. Reação de desproteção do composto [39] utilizando iodo molecular.

Para a desproteção do composto [39] foram ainda testados os ácidos clorídrico 6 N e *p*-toluenossulfônico, em mistura de acetona e água (Dodd *et al.*, 1992a, Dodd *et al.*, 1992b). Em ambas as metodologias não foi possível sintetizar o composto [40].

II.3.7 Síntese do composto 4-formilfenil-2-(1*H*-indol-3-il)acetato [42]

A síntese do composto 4-formilfenil-2-(1*H*-indol-3-il)acetato [42], foi a última tentativa de obtenção de um aldeído derivado do ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético [24]. Tentou-se sintetizar este composto mediante a utilização de cloreto de tionila e *p*-hidroxibenzaldeído [41]. Após duas horas de reação todo o material de partida foi consumido e não foi possível notar a formação do aldeído, visto que nenhum composto revelava positivo em 2,4-dinitrofenilhidrazina. Entretanto, foi obtido um composto que revelava positivamente no UV ($\lambda = 254$ nm), apresentando uma coloração vermelha intensa semelhantemente a uma quinona. A tentativa de purificação deste composto por coluna cromatográfica resultou na sua degradação (Figura II.18).

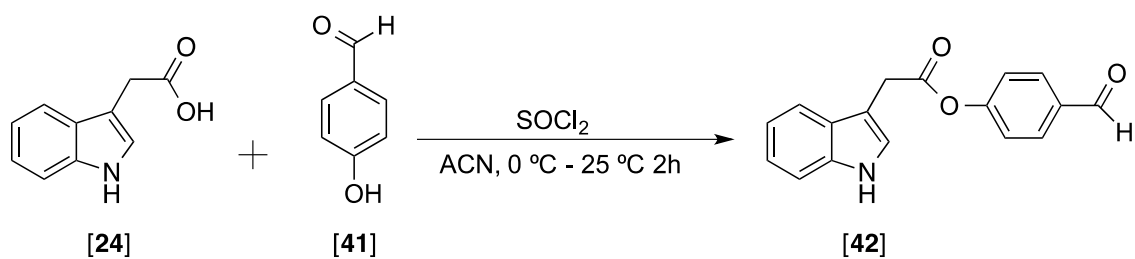


Figura II.18. Proposta para reação de síntese do composto [42].

II.4. Conclusões

O éster 2-(1*H*-indol-3-il)acetato de metila [28], foi obtido mediante a reação entre o ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético [24] em 95% rendimento. A seguir, foi convertido em (*N*-Boc-indol-3-il)-3-acetato de metila [29] em 39% de rendimento. A tentativa de redução do composto [29] em (*N*-Boc-indol-3-il)-3-etan-1-ol [30] foi ineficaz. Como alternativa, foi realizada a síntese do álcool 2-(1*H*-indol-3-il)etan-1-ol [34] a partir dos compostos [24] ou [28], sendo obtido em rendimentos de 73% e 90%. Uma vez que não foi possível oxidar o composto [34] em 2-(1*H*-indol-3-il)acetaldeído [35], buscou-se a síntese do composto [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-2-(1*H*-indol-3-il)acetato [39] sendo obtido em 45% de rendimento. A tentativa de desproteção do composto [39] para 3-oxopropil-2-(1*H*-indol-3-il)acetato [40], não foi bem sucedida. Visualizou-se então a síntese do composto 4-formilfenil-2-(1*H*-indol-3-il)acetato [42], uma tentativa que também mostrou-se ineficaz.

Apesar de as várias tentativas de obtenção de um derivado do ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético [24] com a função tetraoxano, não terem sido bem sucedidas esta parte do trabalho possibilitou a visualização de diferentes rotas de síntese para compostos dessa natureza.

Por conseguinte, é pertinente, trabalhar nesses métodos de modo a possibilitar, por exemplo, a oxidação do álcool [34], facilmente obtido a partir dos compostos [24] ou [28]; ou numa outra via, desproteger o acetal [39] para a obtenção do composto [42], visto que constituem alternativas bastante interessantes para a obtenção dos derivados desejados.

CONCLUSÕES GERAIS

Este trabalho contribuiu para o melhoramento da metodologia de síntese de 1,1-diidroperóxidos de cetonas e de 1,2,4,5- tetraoxanos, através da padronização de tipo e quantidade de catalisador.

Na síntese de 1,1-diidroperóxidos, as variações da concentração, e do tipo de solução de peróxido de hidrogênio, não resultaram em diferenças significativas no rendimento da reação. Para essa reação os catalisadores trifluoreto de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) 10 mol% e cloreto de estanho (SnCl_2) 20 mol%, em tetraidrofurano resultaram na obtenção do produto com maior rendimento (77% e 73% respectivamente), sendo este resultado similar a maioria dos reportados na literatura para esse tipo de reação.

Para o análise do processo de síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos, utilizou-se o método de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), e verificou-se que os catalisadores reagente de Lucas ($\text{ZnCl}_2\text{-HCl}$) 100 mol% e trifluoreto de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) 50 mol%, apresentaram os melhores rendimentos 30% e 26%, por nesta ordem.

As tentativas para a obtenção de derivados do ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético [24] com a função tetraoxânica, não foram bem sucedidas devido a dificuldades em obter alguns intermediários. Deste modo, põe-se necessário o melhoramento dessas metodologias ou a descoberta de alternativas àquelas não sucedidas, uma vez que a obtenção deste tipo de composto possibilitaria o descobrimento de novos herbicidas em potencial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATKINS, P. W.; OVERTON, T. L.; ROURKE, J. P.; WELLER, M. T.; ARMSTRONG, F. A. Shriver and Atkins Inorganic chemistry 5th edition. **Oxford University Press.**, 2010, 376p.
2. AZARIFAR, D.; KHOSRAVI, K.; SOLEIMANEI, F. Mild and efficient strontium chloride hexahydrate-Catalyzed conversion of ketones and aldehydes into corresponding gem-dihydroperoxides by aqueous H₂O₂. **Molecules.**, v.15, p.1433-1441, 2010.
3. BAILEY, P. D.; COCHRANE, P. J.; IRVINE, F.; MORGAN, K. M.; PEARSON, D. P. J.; VEAL, T. K. Swern oxidation of tryptamine derivatives. **Tetrahedron Letters.**, n. 40, p.4593-4596, 1999.
4. BARBOSA, L.C.A.; CUTLER, D.; MANN, J.; KIRBY, G. C.; WARHURST, D. C. Synthesis of some stable ozonides with antimalarial activity. **Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions.** v. 1, p.3251 - 3253, 1992.
5. BARBOSA, L. C. A.; CUTLER, D.; MANN, J.; CRABBE, M. J.; KIRBY, G. C.; WARHURST, D. C. The design, synthesis and biological evaluation of stable ozonides with antimalarial activity. **Journal of the Chemistry Society. Perkin Transactions.**, v.1, p. 1101-1105, 1996.
6. BARBOSA, L.C.A.; FERREIRA, M. L.; DEMUNER, J. A.; SILVA, A. A., PEREIRA, Rita de Cássia. Preparation and phytotoxicity of sorgoleone analogues. **Química Nova.**, v.24, p.751 - 755, 2001.
7. BARBOSA, L. C. A. Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos. Viçosa: **Editora UFV**, 2007.
8. BARBOSA, L. C. A.; PEREIRA, U. A.; TEIXEIRA, R. R.; MALTHA, C. R. A.; FERNANDES, S. A.; FORLANI, G. Synthesis and phytotoxic activity of ozonides. **Journal of Agricultural and Food Chemistry.**, v.56, p.9434-9440, 2008.
9. BARBOSA, L. C. A. Introdução à química orgânica. São Paulo: **Pearson Prentice Hall**, 2011.
10. BERA, S.; DAS K. S.; SAHA, T.; PANDA, G. Total synthesis of 3-*epi*-(+)-lycoricidine from Garner aldehyde via intramolecular aldol cyclization. **Tetrahedron Letters.**, n. 56, p.146-149, 2015.
11. CHAKRAVARTY, P. K.; COLLETTI, S. L.; INGENITO, R.; JONES, P.; MEINKE, P. T.; MURAGLIA, E.; PETROCCHI, A.; ROWLEY, M.; SCARPELLI, R.; STEINKUHLER, C. Assignee. **Instituto di Ricerche di Biologia Molecolare p Angeletti S.p.A., Italy; Merck & Co. Inc, US. Patent.** WO2006005941 , 19 Jan. 2006.

12. CHANDRASEKHAR, S.; KUMAR, M. S.; MURALIDHAR, B. One pot conversion of carboxylic acids to aldehydes with DIBAL-H . **Tetrahedron Letters.**, v.39, p.909-9010, 1998.
13. CHAVES, F. C.; BARBOSA, L.C.A.; DEMUNER, A. J.; SILVA, A. A. New helminthosporal analogues with plant-growth regulatory Properties synthesized via oxyallyl cation. **Zeitschrift für Naturforschung. B**, v.61, p.1287 - 1294, 2006.
14. COREY, E. J.; SUGGS, W. Pyridinium chlorochromate, and efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds. **Tetrahedron Letters.**, n. 31, p.2647-2650, 1975.
15. COSLÉDAN, F.; FRAISSE, L.; PELLET, A.; GUILLOU F.; MORDMULLER, B.; KREMSNER, P. G.; MORENO, A.; MAZIER, D.; MAFFRAND, J-P.; MEUNIER, B. Selection of a trioxaquine as an antimalarial drug candidate. **National Academy of Sciences of the USA.**, v.1005, n.45, p.17579-17584, 2008.
16. COSTA-LOTUFO, L. V.; WILKE, D. V.; JIMENEZ, P. C. Organismos marinhos como fonte de novos fármacos: histórico e perspectivas. **Química Nova.**, v.32, n.3, p.703-716, 2009.
17. CREMLYN, R. J. Agrochemicals; preparation and mode of action. Chichester: **John Wiley & Sons**, 1991, 271p.
18. CUSATI, R. C.; BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; DEMUNER, A. J.; OLIVEROS-BASTIDAS, A.; SILVA, A. A. Tetraoxanes as a new class of efficient herbicides comparabe with commercial products. **Pest Management Science.**, v.71, p.1037-1048, 2015.
19. CUSATI, R. C.; Síntese, atividade reguladora de plantas, estudos teóricos de novos 1,2,4,5-tetraoxanos e análise cristalográfica de ozónideos (1,2,4-trioxolanos). Tese (Doutorado em Ciências – Química) – **Universidade Federal de Viçosa.**, 2015.
20. DAMALAS, C. A.; ELEFTEROHOHORINOS, G. I. Pesticides exposure, safety issues, and risk assessment indicators. **International Journal of Environmental Research and Public Health.**, v.8, p.1402-1419, 2011.
21. DAYAN, F. E.; HERNÁNDEZ, A.; ALLEN, S. N.; MORAES, R. M.; VROMAN, J. A.; AVERY, M. A.; DUKE, S. O. Comparative phytotoxicity of artemisinin and several sesquiterpene analogues. **Phytochemistry.**, v.78, p.10106-10120, 2013.
22. DE MICO, A.; MARGARITA, R.; PARLANTI, L.; VESCOVI, A.; PIANCATELLI, G. A versatile and highly selective hypervalent iodine (III) 2,2,6,6,-tetramethyl-1-piperidinyloxyl-mediated oxidation of alcohols to carbonyl compounds. **Journal of Organic Chemistry.**, v.62, n,20, p.6974-6977, 1997.
23. DETHE, D. H.; ERAND, R. D.; RANJAN, A. Biomimetic total synthesis of borreverine and flinderole alkaloids. **Journal of Organic Chemistry.**, v.63, p.8582-8585, 1998.

24. DEVINE, M. D.; SHUKLA, A. Altered target sites as a mechanism of herbicides resistance. **Crop protection.**, v.19, p.881-889, 2000.
25. DODD, D.; OEHSCHLAGER, A. C. Synthesis of inhibitors of 2,3-Oxidosqualene-Lanosterol Cylase. 2. Cyclocondensation of γ,δ -unsaturated β -keto esters with imines. **Journal of Organic Chemistry.**, v.57, n.26, p.7226-7234, 1992a.
26. DODD, D.; OEHSCHLAGER, A. C. Synthesis of inhibitors of 2,3-Oxidosqualene-Lanosterol Cylase: Conjugate addition of organocuprates to *N*-(Carbobenzyloxy)-3-carbomethoxy-5,6-dihydro-4-pyridone. **Journal of Organic Chemistry.**, v.57, p.2794-2803, 1992b.
27. DIAS, L. C.; DEMUNER, A. J.; VALENTE, V. M. M.; BARBOSA, L. C. A.; MARTINS, F. T.; DORIGUETTO, A. C.; ELLENA, J. Preparation of achiral and chiral (*E*)-Enaminopyran-2,4-diones and their phytotoxic activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry.**, v.57, p.1339-1405, 2009.
28. DREW, M. G. B.; METCALFE, J.; DASCOMBE, M. J.; ISMAIL, F. M. D. De *novo* identification and stability of the artemisinin pharmacophore: Studies of the reductive decomposition of deoxyartemisinins and deoxyarteethers and the implications for the mode of antimalarial action. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM.**, v. 823, p. 34-36, 2007.
29. DONG, Y.; VANNERSTROM, P. Dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes via ozonolyses of cycloalkane O-methyl oximes: a comparison with the peroxidation of cycloalkanones in acetonitrile-sulfuric acid media. **Journal of Organic Chemistry.**, v.63, p.8582-8585, 1998.
30. DUKE, S. O.; VAUGHIN, K. C.; Jr E. M. C.; ELSOHLY, H. N. Artemisinin, a constituent of annual wormwood (*Artemisia annua*), is a selective phytotoxin **Weed Science.**, v.35, p.499-505, 1987.
31. ELLIS, G. L.; AMEWU, R.; HALL C.; RIMMER, K.; WARD, S. A. W.; O'NEILL P. M. An efficient route into synthetically challenging bridged achiral 1,2,4,5-tetraoxanes with antimalarial activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.**, v.18, p.1720-1724, 2008.
32. GARAH, F. B-E.; WONG, M. H-L.; AMEWU, R. K.; MUANGNOICHAROEN, S.; MAGGS, J. L.; STIGLIANI, J-L.; PARK, B. K.; CHADWICK, J.; STEPHEN, W. A.; O'NEILL, P. M. Comparison of the reactivity of antimalarial 1,2,4,5-tetraoxanes with 1,2,4-trioxolanes in the presence of ferrous iron salts, heme, and ferron iron salts/phosphatidylcholine. **Journal of Medicinal Chemistry.**, v.54, p.6643-6455, 2011.
33. GHORAI, P.; DUSSAULT, P. H. Mild and efficient Re (VII)-catalyzed synthesis of 1,1-dihydroperoxides. **Organic Letters.**, v.10, n.20, p.4577-4579, 2008.

34. HAMANN, H-J.; HECHT, M.; BUNGE, A.; GOGOL, M.; LIEBSHER, J. Synthesis and antimalarial activity of new 1,2,4,5-tetroxanes and novel alkoxy-substituted 1,2,4,5-tetraoxanes derived from primary gem-dihydroperoxides. **Tetrahedron Letters.**, v.52, p.107-111, 2011.
35. HANG, J.; GHORAI, P.; FINKENSTAEDT-QUINN, S. A.; FINDIK, I.; SLIZ, E.; KUWATA, K. T.; DUSSAULT, P. H. Generation of singlet oxygen from fragmentation of monoactivated 1,1-dihydroperoxides. **Journal of Organic Chemistry.**, v.77, p.1233-1243, 2012.
36. ISKRA, I.; DANIELE, B-D.; BEGUE, J-P. One-pot synthesis of non-symmetric tetraoxanes with the H₂O₂/MTO/fluoruous alcohol system. **Tetrahedron Letters.**, v.44, p.6309-6312, 2003.
37. JAKKA, K.; LIU, J.; ZHAO, C-G. Facile epoxidation of α,β -unsaturated ketones with cyclohexylenebishydroperoxide. **Tetrahedron Letters.**, v.48, p.1395-1398, 2007.
38. JEFFORD, C. W.; LI, Y.; JABER, A.; BOUKOUVALAS, J. A new method for the synthesis of gem-dihydroperoxides. **Synthetic communications.**, v.20, p.2589-2596, 1990.
39. KIM, H-S.; NAGAI, Y.; ONO, K.; BEGUM, K.; WATAYA, Y.; HAMADA, Y.; TSUCHIYA, K.; MASUYAMA, A.; NOJIMA, M.; McCULLOUGH, K. J. Synthesis and antimalarial activity of novel medium-sized 1,2,4,5-tetraoxanes. **Journal of Medicinal Chemistry.**, v.44, p.2357-2361, 2001.
40. KNOR, S.; KHRENOV, A. V.; LAUFER, B.; SAENKO, E. L.; CHARLOTTE, A. E. H.; KESSLER, H. Development of a peptidomimetic ligand for efficient isolation and purification of factor VIII via affinity chromatography. **Journal of Medicinal Chemistry.**, v.50, p.4329-4339, 2007.
41. KUMAR, N.; SINGH, R.; RAWAT, D. S. Tetraoxanes : synthetic and Medicinal chemistry perspective. **Medicinal research reviews.**, v.32, n.3, p.581-610, 2010.
42. KUMURA, N.; FURUKAWA, H.; KOOBAYASHI, M.; ONYANGO, A. N.; IZUMI, M.; NAKAJIMA, S.; KIM, H-S.; WATAYA, Y.; BABA, N. Synthesis of novel conjugates of tetraoxane endoperoxide with bis(quaternary ammonium salts). **Bioscience Biotechnology and Biochemistry.**, v.73, p.217-220, 2009.
43. LIMA, L. S., BARBOSA, L.C.A., Alvarenga, DEMUNER, Antonio Jacinto, SILVA, Antonio Alberto. Synthesis and phytotoxicity Evaluation of substituted para-benzoquinones. **Australian Journal of Chemistry.**, v.36, p.625 - 630, 2003.
44. MEUNIER, B.; ROBERT, A. Heme as trigger and target for trioxane containing antimalarial drugs. **Accounts of chemical research.**, v.43, n.11, 2010.

45. MOMAN, E.; NICOLETTI, D.; MOURIÑO, A. Synthesis of novel analogues of 1 α ,25-dihydroxyvitam D₃ with side chains at C-18. **Journal of Organic Chemistry**., v.69, p.4615-4625, 2004.
46. NAWRAT, C. C.; LEWIS, W. L.; MOODY, C. Synthesis of amino-1,4-benzoquinones and their use in Diels-Alder approaches to the aminoaphthoquinone antibiotics. **Journal of Medicinal Chemistry**., v.76, p.7872-7881, 2011.
47. OLIVEIRA, A. J. B.; KOIKE, L. Uma síntese alternativa para o (±)-1,2,3,4-tetraidro-{9*H*-pirido-[.3,4-*b*]}-indol. **Revista Brasileira de Ciências Farmacútcas**., v.39, n.3, 2003.
48. OPSENICA, I.; OPSENICA, D.; SMITH, K. S.; MILHOUS, W. K.; SOLAJA, B. A.; Chemical stability of the peroxide bond enables diversified synthesis of potent tetraoxane antimalarials. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.51, n.7, p. 2261-2266, 2008.
49. OERKE, E. C.; DEHNE, H. W. Safeguarding production-losses in major crops and the role of crop protection. **Crop Protection**., v.23, p.275-285, 2004.
50. PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W.L.F. Purification of laboratory chemicals. 3.ed. Londres: **Butterworth-Heinemann Ltd.**,1994.
51. SUN, J.; DONG, Y.; CAO, L.; WANG, X.; WANG, S.; HU, Y. Highly efficient chemoselective deprotection of *O,O*-acetals and *O,O*-ketals catalyzed by molecular iodine in acetone. **Journal of Organic Chemistry**, v.69, n, 25, p.8932-8934, 2004.
52. TEIXEIRA, R. R.; PINHEIRO, P. F.; BARBOSA, L. C. A.; CARNEIRO, de M. J. W.; FORLANI, G. QSAR modeling of photosynthesis-inhibiting nostoclode derivatives. **Pest Management Science**, v.66, p.196-202, 2009.
53. TARENT'EV, A. O.; BORISOV, A. D.; CHERNYSHEV, V. V.; NIKISHIN, G. I. Facile and selective procedure for the synthesis of bridged 1,2,4,5-tetraoxanes; strong acids as cosolvents and catalyst for addition of hydrogen peroxide to β -diketones. **Journal of Organic Chemistry**., n.74, p.3335-3340, 2009.
54. TARENT'EV, A. O.; BORISOV, D. A.; VIL, V. A.; DEMBITSKY, V. M. Synthesis of five – and six membered cyclic organic peroxides ring-retaining products. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v.10, p.34-114, 2014.
55. SASHIDARA, K. V.; AVULA, S. R.; SINGH, L. R.; PALNATI, R. G. A facile and efficient Bi(III) catalyzed synthesis of 1,1-dihydroperoxides and 1,2,4,5-tetraoxanes. **Tetrahedron Letters**, v.53, p.4880-4884, 2012.
56. SIEWERT, B.; PIANOWSKI, E.; CSUK, R. Ester and amide of maslinic acid trigger apoptosis in human tumor cells and alter their mode of action with respect to the

- substitution pattern at C-28. **European Journal of Medicinal Chemistry.**, v.70, p.259-272, 2013.
57. SILVA, A.; SILVA, J. F.; Tópicos em manejo de plantas daninhas. Viçosa, **Editora UFV.**, p.365, 2007.
58. WANG, X.; DONG, Y.; WITTLIN, S.; CHARMAN, S. A.; CHIU, F. C. K.; CHOLLET, J.; KATNENI, K.; MANNILA, J.; MORIZZI, J.; RYAN, E.; SCHEURER, C.; STEUTEN, J.; TOMAS, J. S.; SNYDER, C.; VENNERSTROM, J. L. Comparative antimalarial activities and ADME profiles of ozonides (1,2,4-trioxalanes) OZ439, and their 1,2-dioxolane, 1,2,4-trioxane, and 1,2,4,5-tetraoxane isosteres. **Journal of Medicinal Chemistry.**, v.56, p.2547-2555, 2013.
59. VENNERSTROM, J. L.; FU, H-N.; ELLIS, W. Y.; AGER, A. L.; Jr.; WOOD, J. K.; ANDERSEN, S. L.; GERENA, L.; MILHOUS, W. K. Dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes: A new class of antimalarial peroxides. **Journal of Medicinal Chemistry.**, v.35, n.16, 1992.
60. YAN, X.; CHEN, J.; ZHU, Y-T.; QIAO, C. Phosphomolybdc acid catalyzed synthesis of 1,2,4,5-tetraoxanes. **SYNLETT.**, n. 19, p. 2827-2830, 2011.
61. ZMITEK. K.; STAVBER, S.; ZUPAN, M.; DELPON-BONNET, D.; CHARNEAU, S.; GRELLIER, P.; ISKRA, J. Synthesis and antimalarial activities of novel 3,3,6,6-tetraalkyl-1,2,4,5-tetraoxanes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry.**, v. 14, p. 7790-7795, 2006.

5. ANEXOS

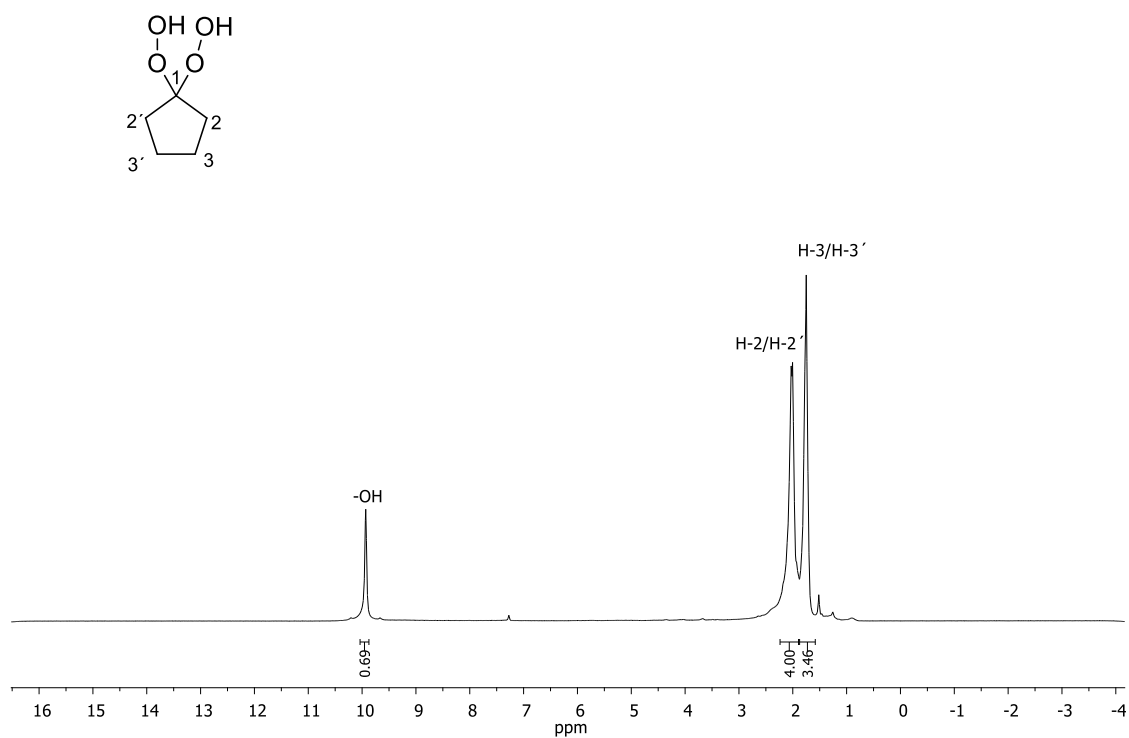


Figura A.1. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto [22].

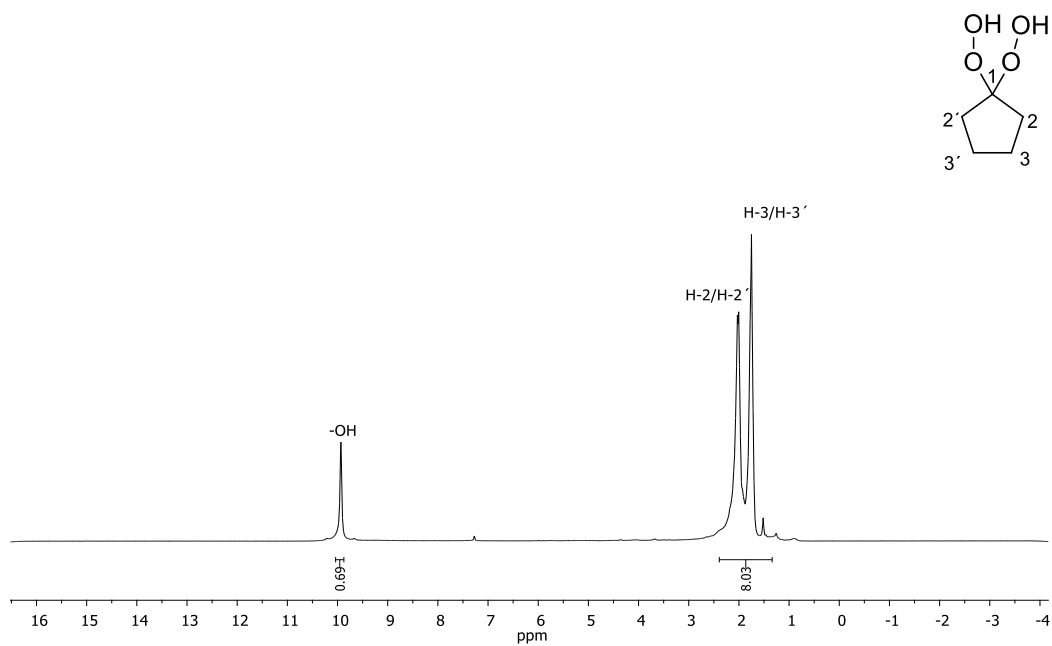


Figura A.2. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto [22].

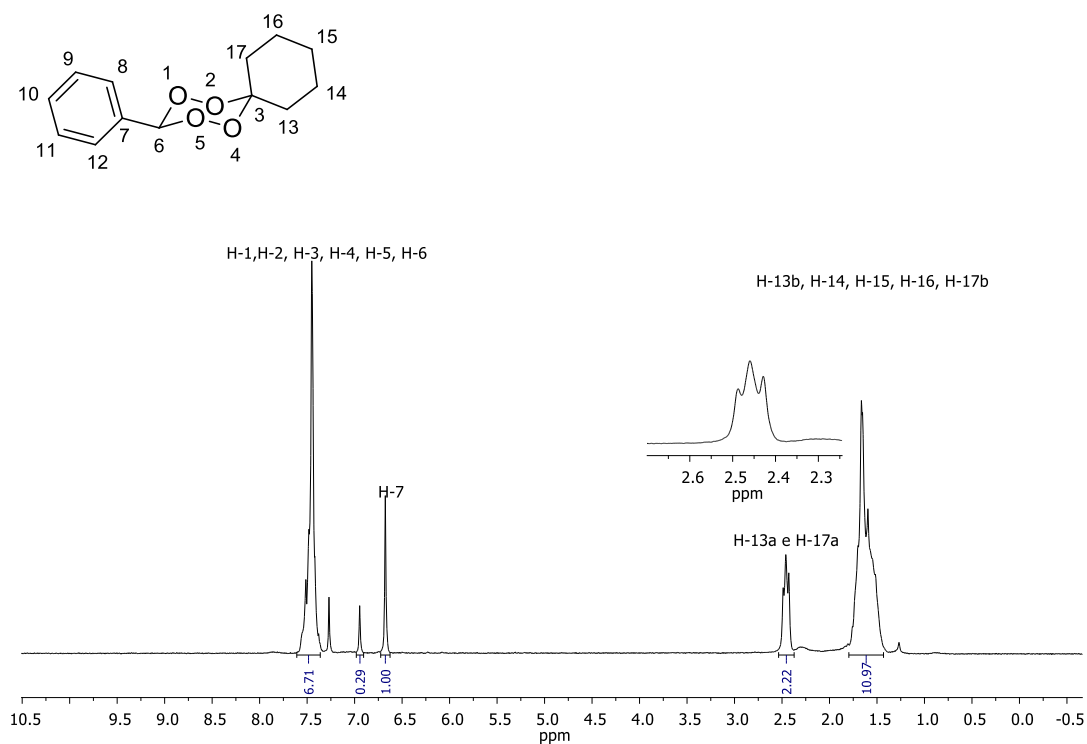


Figura A.3. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto [20].

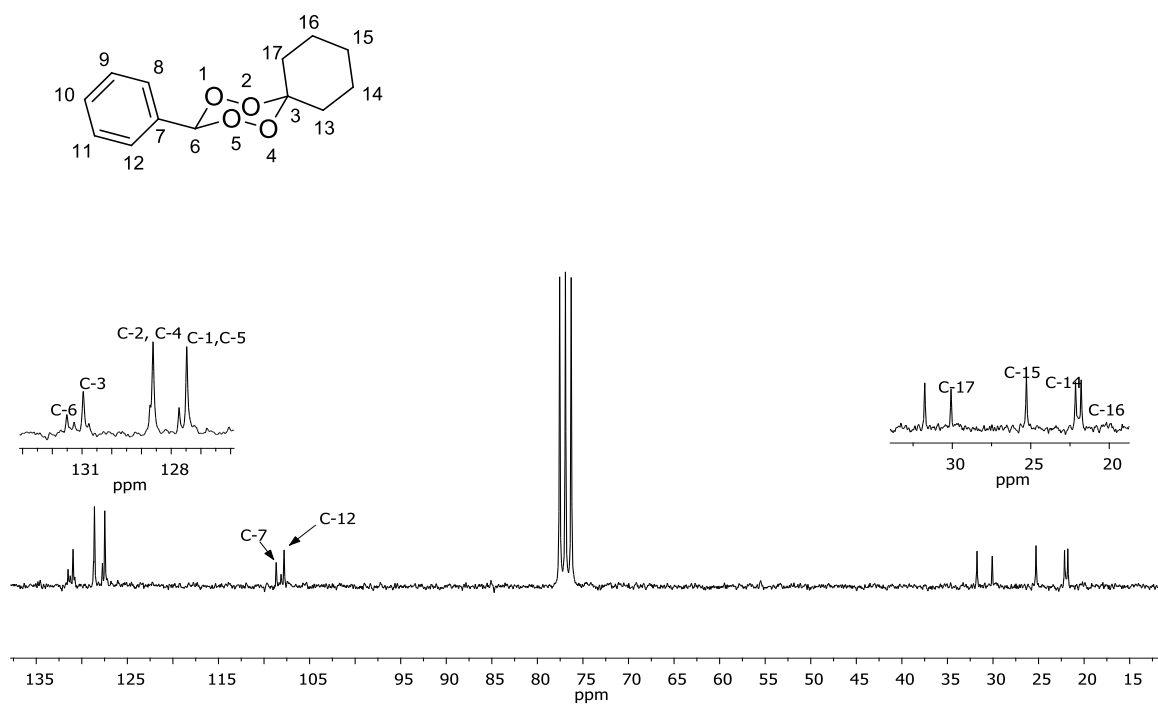


Figura A.4. Espectro de RMN de ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) do composto [20].

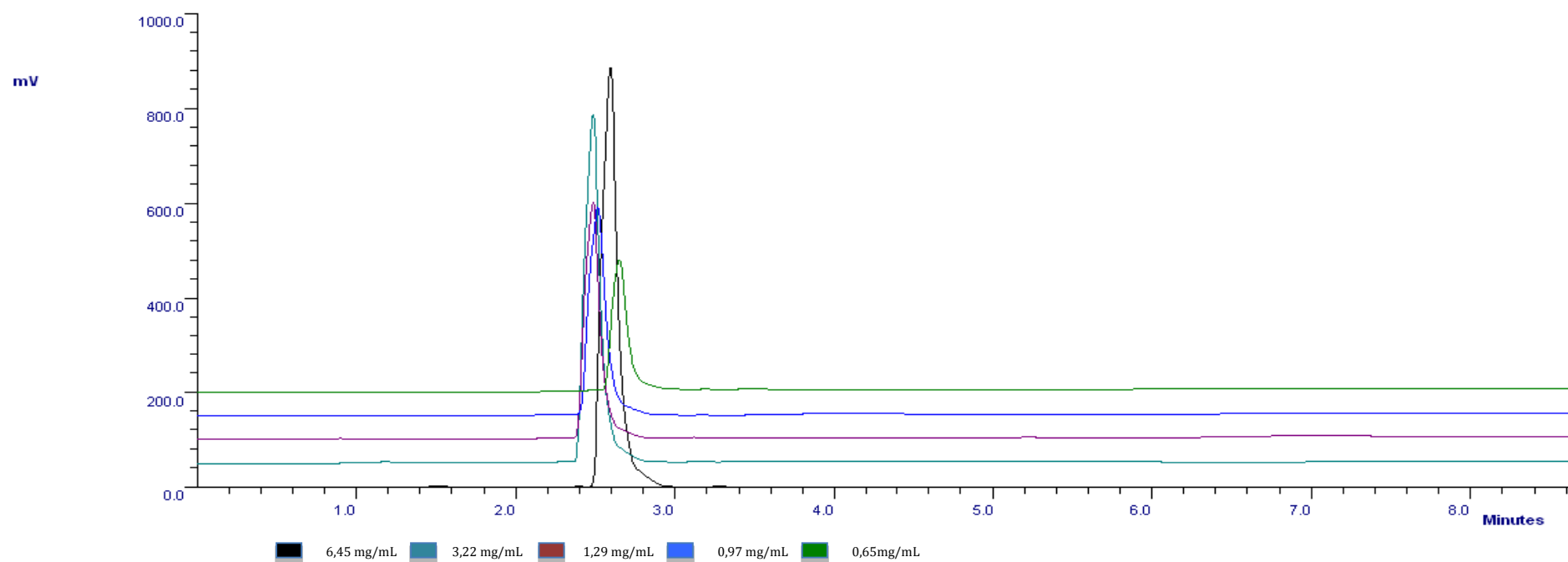


Figura A.5. Cromatograma de cromatografia líquida de alta eficiência obtido para as diferentes concentrações do padrão de tetraoxano [18].

))