

UFMG/ ICEx/ DQ. 1094

D.596

Isabel Alejandra Valero Antolínez

**Otimização da Síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos Assimétricos Visando à
Obtenção de Derivados do Ácido α -naftalenoacético**

**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

V165o Valero Antolínez, Isabel Alejandra
2015 Otimização da síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos
D assimétricos visando à obtenção de derivados do ácido
 α -naftalenoacético [manuscrito] / Isabel Alejandra
Valero Antolínez. 2015.
[xiii], 67 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. Peróxidos - Teses 3.
Herbicidas - Teses 4. Mecanismos de reações orgânicas
- Teses I. Barbosa, Luiz Cláudio de Almeida II.
Título.

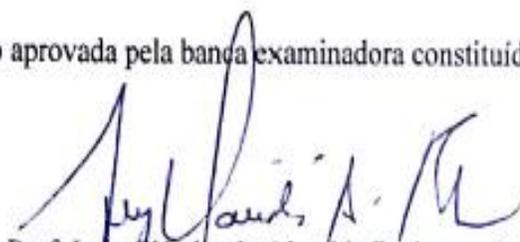
CDU 043



"Otimização da Síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos Assimétricos Visando à Obtenção de Derivados do Ácido α -naftalenoacético"

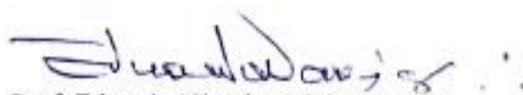
Isabel Alejandra Valero Antolinez

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa - Orientador
UFMG


Prof. Tiago Antônio da Silva Brandão
UFMG


Prof. John Boukouvalas
Laval University


Prof. Eduardo Vinicius Vieira Varejão
UFV

A Juan, que ahora está en todas partes, especialmente en mi corazón.

AGRADECIMENTO

À Universidade Federal de Minas Gerais pela oportunidade de realizar meus estudos de mestrado e desenvolver esse projeto.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento do projeto.

Ao professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa pela excelente orientação, a disposição, os conselhos e o valioso apoio nos momentos mais complicados.

Ao professor Tiago Brandão pela ajuda na minha chegada ao Brasil e o processo de adaptação a um novo país, o que sempre é complicado, especialmente pelo fato de não falar a língua deste novo país.

Ao professor John Boukovalas por todos os conselhos durante o desenvolvimento do projeto.

Aos Professores Geraldo Magela e Jorge Colodette, pelo fornecimento de reagentes importantes para nossa pesquisa.

Aos meus pais Mario e Neyra, minha coluna vertebral, minha fonte de força inesgotável, sem vocês nada disso teria sido possível.

A minha família, especialmente minhas avós Teresa e Isolina pelo suporte que sempre tem dado na minha carreira acadêmica.

À Stefanya, são 2 anos que parecem 10, e o que ainda falta!!!

Ao Arturo, por sempre ver a vida tão bonita.

A minha família colombo-venezuelana, Dani, Jose e Miguel a alegria sempre chega no final de semana!.

À Heveline, Gabriel, Gesi, Mozart, Wallace, Raquel, Miguel, Ana María, Dayse, Aura, Clisnacia, Bruna, Barbara, Eduardo, Carlos Henrique, Carlos Filipe, Samara, Alef, Chucho, Edna, Caro, Liss, Paulo e Luis, muito obrigada por me fazer sentir como se estivesse em casa.

Ao laboratório mais internacional da UFMG, o 220: Almodevar, Diego, Amalyn, Milandip, Thais, Thiago e Mohammad, não tem nada melhor do que trabalhar com esse povo alegre e generoso.

E aos de sempre Lismar, Gerami, Milagros e Simón, que mesmo a a distância, a amizade continua sempre a mesma.

RESUMO

1,2,4,5-tetraoxanos são compostos caracterizados pela presença de ligações peroxídicas em sua estrutura. A síntese desses compostos tem sido amplamente estudada devido ao seu grande potencial antimalárico. Recentemente, foi descoberto pelo nosso grupo de pesquisa que esses compostos também apresentam excelente atividade fitotóxica, uma vez que são capazes de inibir o crescimento de plantas daninhas em proporções iguais às dos herbicidas comerciais.

No entanto, os rendimentos das reações durante o processo de preparação são extremamente baixos. A formação desses compostos acontece em reações de equilíbrio, o que leva à formação de vários subprodutos. Dessa forma, a primeira parte deste trabalho teve como objetivo a otimização das condições de reação das duas etapas que envolvem a síntese dos tetraoxanos.

O 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano foi o composto escolhido para otimização da metodologia. A primeira etapa da síntese de tetraoxanos consiste na obtenção de gem-diidroperóxidos a partir de compostos carbonílicos e do peróxido de hidrogênio. O gem-diidroperóxido foi obtido a partir do benzaldéido, e os parâmetros estudados durante o processo de otimização dessa etapa foram: o catalisador, a concentração de peróxido de hidrogênio, a polaridade do meio e a temperatura. O cloreto de estanho II mostrou ser o catalisador mais adequado para essa reação, na medida em que forneceu o produto com rendimentos de 50%. Ao analisar a concentração de peróxido de hidrogênio, verificou-se que uma maior concentração favorece a formação do produto. Os experimentos realizados para estudar o efeito da temperatura revelaram que seu aumento impede a formação do produto.

A segunda etapa do trabalho consistiu na formação do tetraoxano a partir de uma condensação do diidroperóxido com um composto carbonílico. Nessa etapa, foi estudado o efeito de diferentes catalisadores, bem como sua quantidade e o tipo

de solvente. De todos os catalisadores testados, o ácido sulfúrico, em 50 mol %, foi o melhor, gerando o produto com rendimento de 46%. Em relação ao uso do solvente, o diclorometano apresentou-se como o melhor meio reacional.

O seguinte objetivo foi inserir o anel tetraoxânico na estrutura de um herbicida comercial, o ácido α -naftalenoacético, com a finalidade de aumentar sua atividade e o tempo de ação. Para isso, a função ácida do composto foi reduzida a aldeído e posteriormente condensada com o 1,1-diidroperoxicicloexano. O produto, 3-(naftalen-1-ilmetil)-1,2,4,5 tetraoxaspiro [5.5] undecano foi obtido com sucesso, mas em rendimento muito baixo (22 %), e necessita ser otimizado para obtenção de quantidades apropriadas para testes biológicos.

Palavras chave: Tetraoxanos, herbicidas auxínicos, otimização.

ABSTRACT

1,2,4,5 - tetraoxanes are compounds characterized by the presence of peroxidic bonds within its structure. The synthesis of these compounds has been widely studied because of its great antimalarial potential. Recently, our research group discovered that these compounds also exhibit phytotoxic activity with excellent results in the growth inhibition of weeds in equal proportions to commercial herbicides.

However, reaction yields during the preparation process are extremely low. The formation of these compounds occurs in an equilibrium reaction, which leads to formation of several byproducts. Thus, the first part of this study aimed to optimize the reaction conditions of the two steps involving the synthesis of tetraoxanes.

The 3 -phenyl- 1,2,4,5 – tetraoxospiro [5.5] undecane was the compound chosen for the optimization methodology. The first stage of tetraoxane synthesis is to obtain gem-dihydroperoxides from carbonyl compounds and hydrogen peroxide. The gem-dihydroperoxide was obtained from benzaldehyde, and the parameters studied during the optimization process in this step were, catalyst, concentration of hydrogen peroxide, polarity of the medium and temperature. The tin chloride II showed to be the most suitable catalyst for this reaction, providing the product in 50 % yield. By analyzing the hydrogen peroxide concentration, we found that a higher concentration favors the formation of product. The experiments carried out to study the effect of temperature, revealed that its increase prevents the formation of the product.

The second phase of the study consisted in forming the tetraoxane from a dihydroperoxide condensation with a carbonyl compound. In this step were studied the effect of different catalysts, their amount and type of solvent. Of all tested catalysts, sulfuric acid at 50 mol % was the best producing the product in 46% yield. Regarding the use of the solvent, dichloromethane was the best reaction medium.

The second part of the study aimed to enter the tetraoxanic ring in the structure of a commercial herbicide, such, α - naphthalenacetic acid, in order to increase their activity and the time for action. For this, the acid function of the compound was reduced to the aldehyde and then condensed with 1,1-dihydroperoxiciclohexane. The product 3-(naphthalen -1- ylmethyl)-1,2,4,5-tetraoxospiro [5.5] undecane was successfully obtained , but in very low yield (22%), because of that the reaction conditions for this molecule needs to be optimized to obtain appropriate quantities for the biological tests.

Key words: Tetraoxanes, auxinic herbicides, optimization methodology.

LISTA DE ABREVIATURA

BAIB bisacetoxiidobenzeno

CCD Cromatografia em camada delgada

d Duplete

dd Duplete duplo

δ Deslocamento químico

DCM Diclorometano

DMSO Dimetilsulfóxi

Hz Hertz

IAA Ácido indolacético

IV Infravermelho

J Constante de acoplamento escalar

m Multiplete

MHz Megahertz

NAA Ácido α nafatalenoacético

PDC Dicromato de piridinio

ppm Partes por mil

RMN de ^{13}C Ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN de ^1H Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

TEMPO 2,2,6,6 – tetrametilpiperidina

THF tetrahitrofurano

TMS Trimetilsilano

UV Ultravioleta

INDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Estrutura geral dos 1,2,4,5-tetraoxanos | 3 |
| Figura 2 - Síntese do tetraoxano ² a partir da acetona ¹ | 3 |
| Figura 3 - Ozonólise do alqueno derivado do adamantano ^[3] | 4 |
| Figura 4 - Mecanismo para a síntese de tetraoxanos a partir de alquenos tetrassubstituídos | 4 |
| Figura 5 - Síntese de tetraoxanos a partir de éter vinílico | 5 |
| Figura 6 - Rota sintética proposta para a formação dos tetraoxanos | 6 |
| Figura 7 - Síntese de tetraoxanos assimétricos, utilizando-se peróxido de hidrogênio, catalisador de rênio e álcool fluorado no meio reacional | 7 |
| Figura 8 - Síntese de tetraoxanos, usando-se Ag ₂ O como catalisador | 8 |
| Figura 9 - Mecanismos proposto para a reação de ciclocondensação para a formação de tetraoxanos e a reação do tipo Hock | 9 |
| Figura 10 - Estrutura química do produto natural artemisinina..... | 10 |
| Figura 11 - Mecanismo proposto para a reação dos tetraoxanos com ferro. | 11 |
| Figura 12 - Estrutura química de tetraoxanos com atividade herbicida. | 13 |
| Figura 13 - Espectro de RMN de ¹ H da mistura reacional com o padrão interno.brometo de 2-(nitrofenil) acetila | 22 |
| Figura 14 - Possíveis rotas para a síntese de 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaespиро[5,5]un- decano [50]..... | 23 |
| Figura 15 - Síntese do 1,1-diidroperoxifenilmetano [51] | 24 |
| Figura 16 - Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) do composto 1,1- diidroperoxiofenilmetano | 24 |
| Figura 17 - Espectro de RMN de ¹³ C(50 MHz, CDCl ₃) do composto 1,1 – diidroperoxifenilmetano | 25 |
| Figura 19 - Mecanismo proposto para o rearranjo do 1,1-diidroperoxifenilmetano [51] em ácido peroxibezóico..... | 27 |
| Figura 20 - Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, acetona- <i>d</i> ₆) da 1,4 diidroquinona | 32 |
| Figura 21 - Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, acetona- <i>d</i> ₆) da diidroquinona..... | 32 |
| Figura 22 - Mecanismo proposto para a obtenção de hidroquinona..... | 33 |

| | |
|---|----|
| Figura 23 - Proposta do mecanismo para a formação do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano [50] | 34 |
| Figura 24 - Síntese do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano[50] | 35 |
| Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano | 35 |
| Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5] | 36 |
| Figura 27 - Mecanismo proposto para a formação do 7,8,15,16-tetraoxadispiro[5.2.5.2]hexadecano | 36 |
| Figura 28 - Mecanismo proposto para a formação de ácido benzóico, quando é usado o $\text{SnCl}_2 \cdot \text{ZnCl}_2$ | 38 |
| Figura 29 - Herbicidas auxínicos | 43 |
| Figura 30 - Proposta para inserção do anel tetraoxânico na estrutura do ácido 2-(naftalen-1-il) acético[77] | 50 |
| Figura 31 - Rota sintética proposta para a síntese do tetraoxano[81] | 51 |
| Figura 32 - Espectro no IV do composto [82] | 51 |
| Figura 33 - Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , RMN 400 MHz) do composto [82] | 52 |
| Figura 34 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto[82] | 53 |
| Figura 35 - Espectro do IV do composto [83] | 54 |
| Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Mz) do composto [83] | 55 |
| Figura 37 - Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto [83] | 55 |
| Figura 38 - Espectro da mistura reacional da oxidação do composto [83] com PDC | 57 |
| Figura 39 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do aldeido desconhecido | 58 |
| Figura 40 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto[84] | 59 |
| Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto [84] | 59 |
| Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 400 MHz) do composto[81] | 60 |
| Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) do composto [81] | 61 |

INDICE DE TABELA

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Avaliação do efeito da concentração de H ₂ O ₂ e a polaridade no rendimento na síntese de [51] | 26 |
| Tabela 2 - Rendimento da síntese do 1,1-diidroperoxifenilmetano [58] a diferentes temperaturas | 28 |
| Tabela 3 - Avaliação de catalisadores para a síntese de [51] na presença de duas soluções de peróxido de hidrogênio a 56%, uma aquosa e outra em acetonitrila . | 29 |
| Tabela 4 - Comparação entre os rendimentos e tempos de reação do 1,1-diidroperoxicicloexano[16] e 1,1-diidroperoxifenilmetano[51] | 34 |
| Tabela 5 - Rendimento da síntese do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano com diferentes catalisadores | 37 |
| Tabela 6 - Avaliação do efeito do solvente na síntese do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano[50] | 39 |
| Tabela 7 - Rendimentos do composto [84] obtido a partir das diferentes metodologias utilizadas | 56 |

SUMARIO

| | |
|---|------|
| AGRADECIMENTO..... | III |
| RESUMO..... | IV |
| ABSTRACT | VI |
| LISTA DE ABREVIATURA | VIII |
| INDICE DE FIGURAS | IX |
| INDICE DE TABELA | XI |
| SUMMARIO..... | XII |
| INTRODUÇÃO GERAL | 1 |
| Capitulo1: | 2 |
| Otimização da síntese do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano..... | 2 |
| 1.1 INTRODUÇÃO..... | 3 |
| 1.1.1 Estudos sintéticos que envolvem a preparação de 1,2,4,5-tetraoxano 3 | |
| 1.1.2 Atividade biológica de 1,2,4,5-tetraoxano..... | 9 |
| 1.2. OBJETIVOS | 13 |
| 1.3. MATERIAIS E MÉTODOS..... | 15 |
| 1.3.1 Equipamentos | 15 |
| 1.3.2 Procedimentos cromatográficos..... | 15 |
| 1.3.3 Purificação de solventes | 15 |
| Secagem de diclorometano | 15 |
| Secagem de tetraidrofurano | 16 |
| 1.3.4 Preparação da solução de peróxido de hidrogênio em acetonitrila..... | 16 |
| 1.3.5 Padronização da solução de permanganato de potássio..... | 17 |
| 1.3.6 Padronização das soluções de peróxido de hidrogênio | 17 |
| 1.3.7 Procedimentos sintéticos | 17 |
| Otimização da síntese do 1,1-diidroperoxibenzaldeido | 17 |
| Otimização da síntese do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaespíro[5.5]undecano [50]... 20 | |
| Dados referentes ao composto 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaespíro[5.5]undecano..... | 21 |

| | |
|---|----|
| 1.3.9 <i>Análise quantitativa do rendimento da síntese 3-fenil-1,2,4,5 - tetraoxaspiro[5.5]undecano [50].</i> | 22 |
| 1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 23 |
| 1.4.1 <i>Otimização da síntese do 1,1-diidroperoxofenilmetano</i> | 23 |
| 1.4.2 <i>Otimização da síntese do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano</i> | 33 |
| 1.5 CONCLUSÃO..... | 40 |
| CAPITULO 2: Síntese do 3-(naftalen-1-ilmetil)-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano | 41 |
| 2.1. INTRODUÇÃO | 41 |
| 2.2 OBJETIVO..... | 45 |
| 2.3.1. <i>Síntese do 2-(naftil)acetato de metila [82].</i> | 45 |
| 2.3.2 <i>Síntese do 2-(naftalen-1-il)etan-1-ol [83].</i> | 46 |
| 2.3.3. <i>Síntese do 2-(naftalen-1-il)acetaldeído</i> | 47 |
| 2.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 50 |
| 5 CONCLUSÃO..... | 61 |
| 6. BIBLIOGRAFIA | 62 |

INTRODUÇÃO GERAL

A indústria agrícola é uma área em contínuo desenvolvimento devido à sua importância na produção de alimentos. As estratégias utilizadas para melhorar os rendimentos da produção de alimentos variam desde a manipulação genética de plantas até o controle químico de pragas, sendo este último muito utilizado devido à sua grande efetividade.

Entretanto, o uso excessivo e indiscriminado de herbicidas de amplo espectro, como o glifosato ou ácido 2,4-diclorofenoxiacético, tem levado à seleção de biótipos de plantas daninhas resistentes. Trata-se de um problema, em razão do impacto ambiental, bem como dos mecanismos de resistência desenvolvidos por muitas plantas alvo (1).

Para contornar esse problema, produtos naturais com atividade biológica têm servido como estrutura de base para a síntese de compostos com novos mecanismos de ação (2). Entre eles, a artemisinina e alguns dos seus derivados têm sido muito estudados no campo farmacêutico, e apresentam potente atividade antimalárica, mas pouca atenção ter sido dada ao potencial herbicida desse composto. No entanto, estudos realizados por Duke e colaboradores revelaram a capacidade desses compostos de inibir o desenvolvimento de diferentes espécies de plantas, inclusive quando aplicados diretamente no solo (3).

Esses resultados despertaram interesse em nosso grupo de pesquisa, que, ao longo dos anos, vem utilizando produtos naturais para o desenvolvimento de novos compostos com atividade inseticida, nematicida, bactericida e herbicida.

Recentemente, vários tetraoxanos obtidos por Cusati e colaboradores demonstraram grande potencial herbicida. Todavia, os rendimentos obtidos durante a preparação desses compostos foram baixos (4).

Desse modo, um dos objetivos deste trabalho consistiu na otimização da síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos, mediante o estudo da interferência de alguns fatores no rendimento da reação, além da introdução do grupo tetraoxânico na estrutura do herbicida comercial ácido alfa-naftalenoacético, na tentativa de obter derivados com maior atividade herbicida.

Capítulo 1:
Otimização da síntese do 3-fenil-1,2,4,5-
tetraoxaspiro[5.5]undecano

1.1 INTRODUÇÃO

Os tetraoxanos são compostos caracterizados pela presença de um anel de seis membros, com quatro átomos de oxigênio localizados nas posições 1,2,4,5 da sua estrutura (Figura 1). Atualmente, os tetraoxanos têm sido utilizados pela indústria para a produção de macropolímeros (5). No entanto, desde os anos 1980, têm sido desenvolvidas várias técnicas para a síntese desses compostos devido à descoberta da sua atividade antimalárica, que está associada aos grupos peróxidos presente na molécula (6).

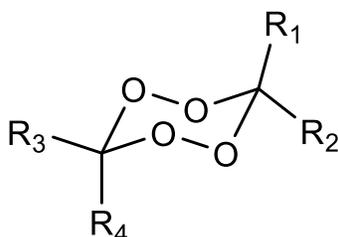


Figura 1- Estrutura geral dos 1,2,4,5-tetraoxanos

1.1.1 Estudos sintéticos que envolvem a preparação de 1,2,4,5-tetraoxano

O primeiro estudo envolvendo a síntese de 1,2,4,5-tetraoxano ocorreu no ano de 1899, quando Baeyer e Villiger sintetizaram o tetraoxano dimérico **[2]** a partir da acetona (Figura 2). Por meio dessa técnica, também foi obtido o tetraoxano simétrico do benzaldeído (7).

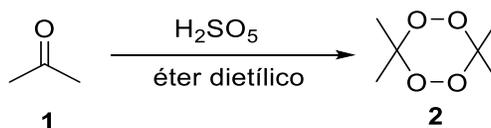


Figura 2 - Síntese do tetraoxano **2** a partir da acetona **1**

Na década de 1970, a ozonólise foi utilizada na síntese de tetraoxanos a partir de alquenos. Keul e colaboradores foram os primeiros a relatar esse tipo de síntese. Os pesquisadores utilizaram um alqueno derivado do adamantano **[3]** e obtiveram o tetraoxano simétrico **[4]** (Figura 3), com rendimento de 20 % (8).

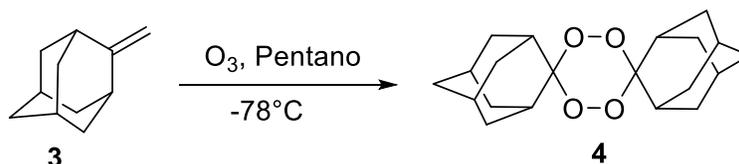


Figura 3 - Ozonólise do alqueno derivado do adamantano **[3]**.

A partir dos anos 1980, realizaram-se vários estudos sintéticos em que alquenos tetrassubstituídos **[5]** foram utilizados para produzir tetraoxanos simétricos **[9]** (Figura 4). Esse mecanismo consiste na formação do trioxano **[6]**, que, em seguida, fragmenta-se para gerar um aduto que possui capacidade de dimerizar e formar o tetraoxano **[9]**.

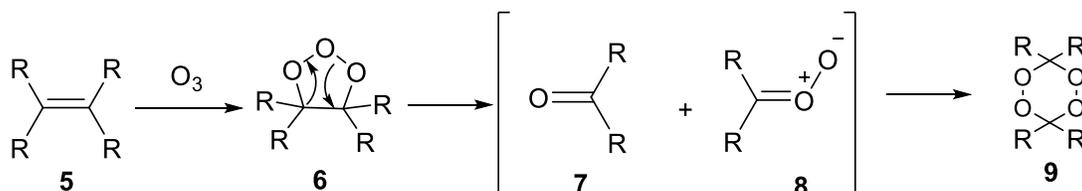


Figura 4 - Mecanismo para a síntese de tetraoxanos a partir de alquenos tetrassubstituídos

Essa metodologia também tem sido aplicada para a síntese de tetraoxanos assimétricos em duas etapas (Figura 5). Na primeira etapa, obtém-se o diidroperóxido **[11]** a partir de um éter vinílico **[10]**. Assim, esse diidroperóxido **[11]** é protegido com bis(trimetilsilil)acetamida (BSA). Na segunda etapa, ocorre uma cicloadição do composto carbonílico **[13]**, catalisada por trimetilsililtrifluorometanossulfonato (TMSOTf), obtendo-se o tetraoxano **[14]**, com 9 % de rendimento (9).

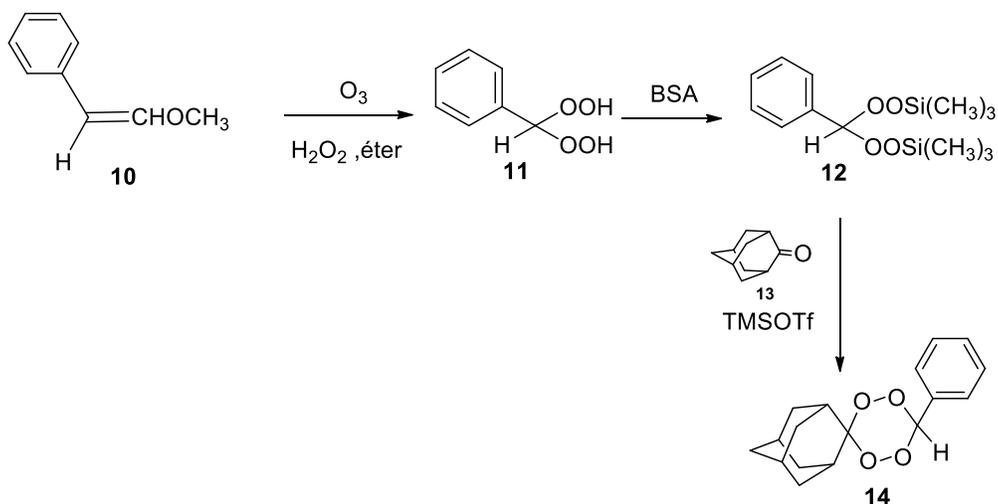


Figura 5 - Síntese de tetraoxanos a partir de éter vinílico

A síntese de tetraoxanos derivados de esteróides também tem sido amplamente estudada. Todorović (10) e colaboradores sintetizaram tetraoxanos simétricos a partir do ácido cólico, com o objetivo de criar moléculas “carreadoras” que fossem facilmente liberadas através do tecido celular.

A reação de adição/condensação de aldeídos e cetonas, catalisada por ácido utilizando H_2SO_4 em CH_3CN , foi escolhida para a síntese do tetraoxano **[18]** (Figura 6). Nessa metodologia, os rendimentos foram reportados no intervalo de 4-68% (11). A eficiência dessa reação se deve, em parte, à solubilidade do tetraoxano na solução reacional. Altos rendimentos foram obtidos quando foram sintetizados tetraoxanos insolúveis. Outro fator que pode afetar o rendimento dessa reação é a produção da ciclohexaaxonona **[21]** (12).

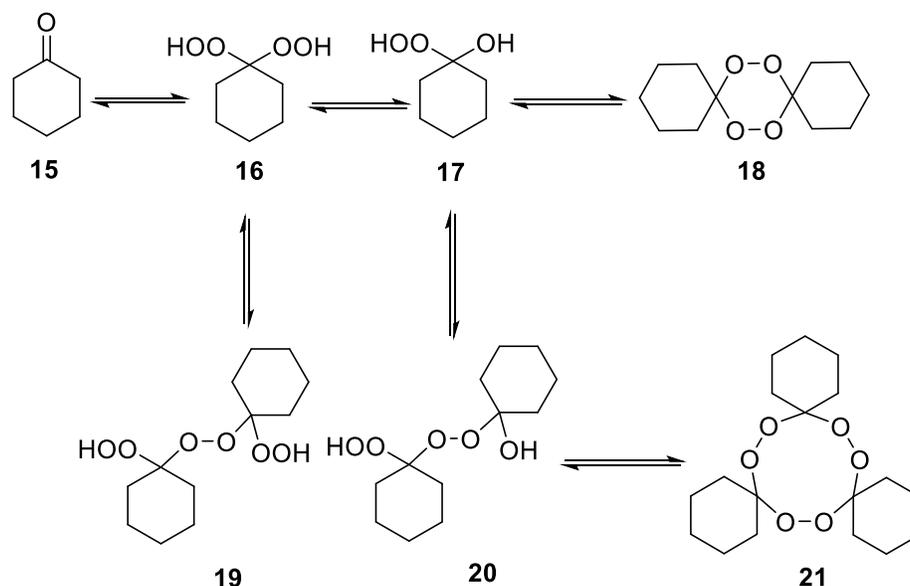


Figura 6 - Rota sintética proposta para a formação dos tetraoxanos

Um grande problema observado para esses compostos é sua alta lipofilicidade. Assim, tem-se a necessidade de melhorar o valor de log P (relação da solubilidade água/octanol), com o objetivo de melhorar sua difusão nos tecidos celulares. Uma das estratégias mais utilizadas consiste na redução do tamanho da molécula através da síntese de tetraoxanos assimétricos (13).

Esse ponto, em particular, tem sido um grande desafio para os químicos sintéticos, devido aos baixos rendimentos e à grande quantidade de produtos secundários gerados. Em 2003, Iskra e colaboradores desenvolveram um método no qual é possível obter tetraoxanos simétricos e assimétricos em uma etapa (Figura 7). Nesse método, o gem-diidroperóxido é produzido sem excesso de H_2O_2 , usando-se metiltrioxorênio (MTO) como catalisador e alcoóis fluorados que apresentam capacidade de aumentar a reatividade do peróxido de hidrogênio (14).

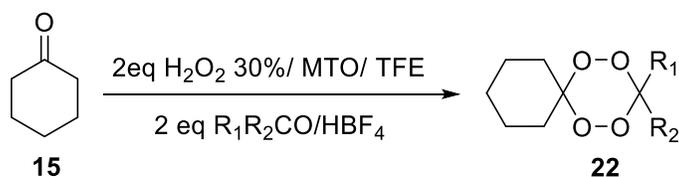


Figura 7 - Síntese de tetraoxanos assimétricos, utilizando-se peróxido de hidrogênio, catalisador de rênio e álcool fluorado no meio reacional

Embora o uso de alcoóis fluorados melhore consideravelmente o rendimento das reações, outros métodos de preparação têm sido desenvolvidos devido ao elevado custo desses reagentes e aos baixos rendimentos na presença de alguns grupos funcionais (15).

O uso de iodo como catalisador na síntese de diidroperóxidos também tem sido estudado extensivamente, uma vez que o iodo é um reagente econômico e acessível. Kumar e colaboradores (15) utilizaram esse catalisador para a produção de tetraoxanos a partir de aldeídos aromáticos. Esse tem sido outro ponto de grande interesse no desenvolvimento da síntese de tetraoxanos, em razão da versatilidade desses aldeídos, que permitem a adição de outros grupos funcionais na molécula, podendo, dessa forma, aumentar a atividade biológica. A partir dessa metodologia, rendimentos moderados foram obtidos para os tetraoxanos assimétricos. Também se observou que a presença de grupos doadores de densidade eletrônica no anel benzênico, tal como o grupo metóxi, favorece a formação do tetraoxano, enquanto grupos retiradores de elétrons, como o grupo nitro, diminuem e podem até impossibilitar a formação de diidroperóxido.

Outra proposta interessante foi desenvolvida por Ellis e colaboradores (2008), quando ,a partir do diidroperóxido purificado **[23]**, foram obtidos vários tetraoxanos assimétricos, utilizando-se o óxido de prata (Ag_2O) como catalisador e 1,3-di-iodopropano (Figura 8)(16). Os rendimentos obtidos nessa reação foram moderados, variando entre 30 e 40 %. Um dos aspectos mais instigantes desse trabalho foi o uso do ácido 2-(4-oxocicloexil)acético, já que a presença de um grupo éster na molécula permitiu a realização de diferentes modificações e, assim, o estudo do efeito de diferentes grupos funcionais sobre a atividade biológica desses tetraoxanos assimétricos.

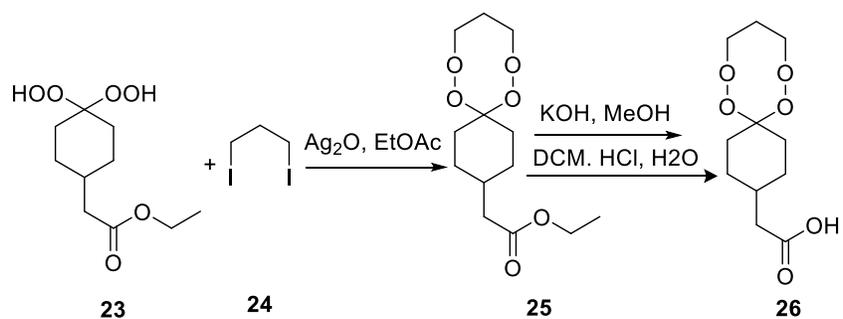


Figura 8 - Síntese de tetraoxanos, usando-se Ag_2O como catalisador

Outro catalisador utilizado para síntese de tetraoxanos é o óxido de rênio (Re_2O_7). Ghoram e colaboradores obtiveram bons rendimentos para a síntese de diidroperóxido com o uso desse catalisador com H_2O_2 em concentração de 50% (17).

Também é possível obter tetraoxanos a partir de acetais cíclicos e ortoésteres (Figura 9). O catalisador utilizado nesse caso é o $\text{BF}_3(\text{Et})_2\text{O}$. Os rendimentos relatados para esse método estão na faixa de 40-80%, um resultado extremamente positivo, considerando-se que todos os tetraoxanos sintetizados são assimétricos. Porém, é necessário destacar que a condensação de ortoésteres com diidroperóxidos benzílicos, como, por exemplo, (diidroperoximetil) benzeno, tem como consequência a diminuição significativa dos rendimentos devido a uma competição entre as reações de ciclocondensação, para a formação do tetraoxano, e o rearranjo tipo Hock (18).

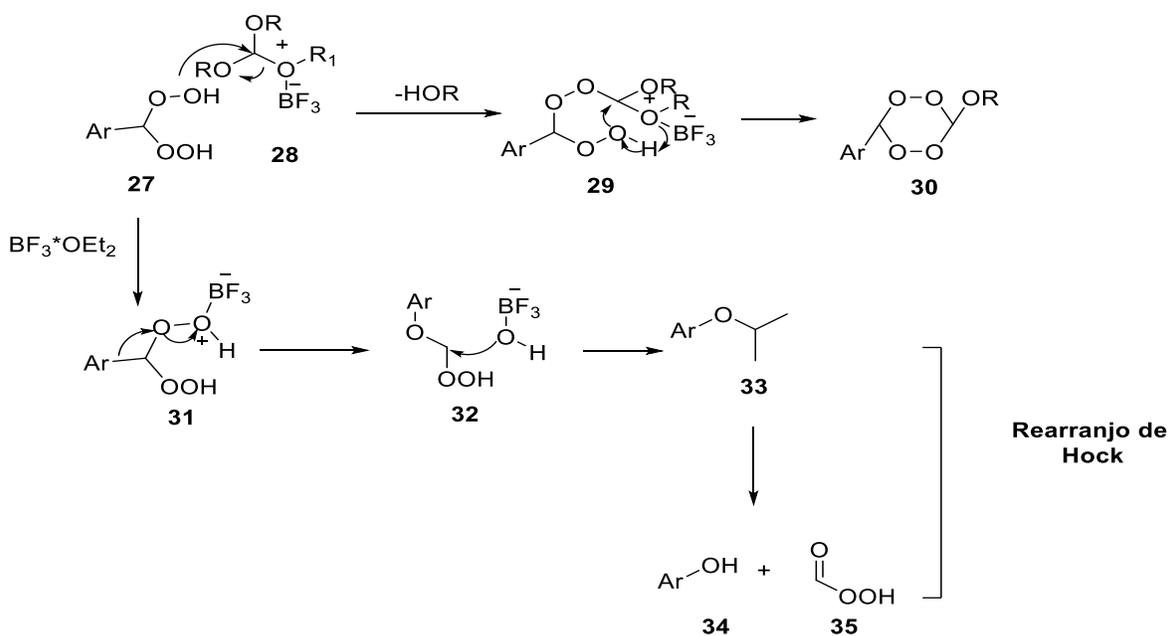


Figura 9 - Mecanismos proposto para a reação de ciclocondensação para a formação de tetraoxanos e a reação do tipo Hock

Recentemente, também se tem estudado o uso de catalisadores de bismuto para a síntese de tetraoxanos. Sahidara e colaboradores (2012) testaram BiCl_3 , $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, sendo que o $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, em uma concentração de 5%, com 4 equivalentes de H_2O_2 (30%) em uma mistura de acetonitrila:diclorometano ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{DCM} 1:1$ v/v), apresentou os melhores rendimentos. Os rendimentos reportados com essa metodologia variaram entre 50% e 70%, o que pode ser considerado um bom resultado para a síntese de tetraoxanos.

1.1.2 Atividade biológica de 1,2,4,5-tetraoxano

A principal característica dos tetraoxanos é a presença de ligações peroxídicas em sua estrutura, considerada responsável pela atividade antimalárica desses compostos. A descoberta do potencial antimalárico de compostos contendo esse tipo de ligações é devido a um produto natural conhecido como a artemisinina (Figura 10) (19).

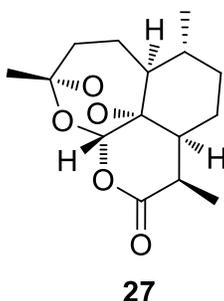


Figura 10 - Estrutura química do produto natural artemisinina

A artemisinina [27] foi isolada pela primeira vez a partir da espécie *Artemisia annua* L. Popularmente conhecida como quinghaosu, é utilizada tradicionalmente no tratamento da malária. Essa doença é causada por diferentes parasitas: *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*. Tais parasitas atacam o fígado, replicam-se durante duas semanas e depois invadem os glóbulos vermelhos, destruindo-os (20).

O mecanismo de ação da artemisinina tem sido extensivamente estudado, de modo que existem várias teorias sobre o assunto. Uma delas envolve a formação de complexos entre o ferro do grupo heme da molécula de hemoglobina e os oxigênios das ligações peroxídicas como etapa essencial. A formação dessa ligação gera um radical livre, que é transportado até o vacúolo de alimentação, interagindo com diferentes proteínas, causando a morte celular do parasita (20).

Outra teoria, estabelecida por Meshnick e colaboradores, afirma que não existe uma interação entre o grupo heme e a artemisinina. Por meio de estudos realizados por microscopia, determinou-se que o produto *in natura* não se acumula no vacúolo digestivo, mas se difunde no parasita. Uma vez dentro do corpo do parasita, interfere em processos dependentes de ferro que ocorrem próximo ao retículo endoplasmático. Os radicais gerados inibem a PfATP6, enzima metabólica responsável pelos processos dependentes do cálcio no parasita (20).

Vários estudos foram desenvolvidos sobre a toxicidade dos tetraoxanos em parasitas que causam a malária. Vale destacar o trabalho realizado por Opsenica e colaboradores (2006), que propuseram um mecanismo no qual o tetraoxano interage com o Fe (II), atuando da mesma maneira que a artemisinina. Há formação de radicais livres que se reorganizam, originando como produto final a respectiva cetona e o óxido de ferro (IV). Esses dados sugerem que o mecanismo de ação dos tetraoxanos é bastante semelhante ao da artemisinina (Figura 11) (21).

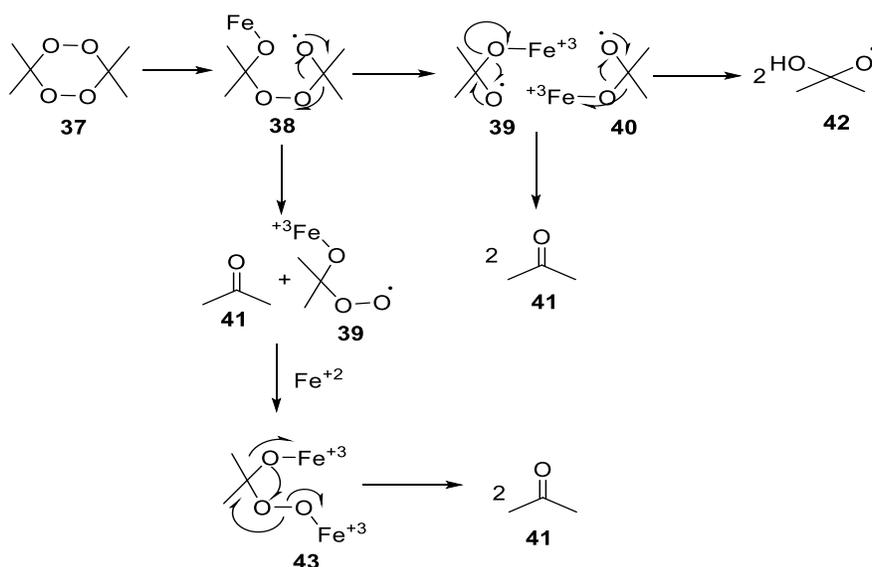


Figura 11 - Mecanismo proposto para a reação dos tetraoxanos com ferro.

Além da grande quantidade de estudos desenvolvidos sobre a atividade antimalárica de peróxidos análogos à artemisinina, seu potencial fitotóxico também tem sido abordado por diferentes grupos de pesquisas. A atividade fitotóxica da artemisinina foi confirmada contra diferentes espécies, como *Lactuca sativa* (alface), *Raphanus sativa* (rabanete), *Amarantus retroflexus* (caruru) e *Chenopodium albin* (catassol). O ponto mais relevante desse estudo foi a descoberta de que a artemisinina conserva sua atividade biológica quando aplicada diretamente no solo (3).

No início dos anos 1990, Chen e colaboradores (1992) realizaram um estudo comparativo sobre a atividade fitotóxica da artemisina com os herbicidas comerciais

2,4-D (ácido - 2,4 - diclorofenoxacético) e glifosato, herbicidas de amplo uso na agricultura. Como resultado, descobriram que a artemisinina inibe o crescimento da raiz e modifica as concentrações da enzima *endigena peroxidase* de modo mais eficiente que o glifosato (22). Contudo, o mecanismo de ação da artemisinina não foi ainda claramente elucidado. Estudos realizados por Bahrati e colaboradores determinaram que o produto natural atua como inibidor da transferência de energia *in vitro*, enquanto *in vivo* inibe o transporte de elétrons em cloroplastos (23).

Em estudo mais recente, observou-se que a artemisinina induz a produção de espécies reativas com o oxigênio (ROS). Vários ensaios biológicos foram realizados com alface e mostraram índice de estresse oxidativo, tais como peroxidação de lipídios das membranas celulares, acúmulo de prolina e redução dos níveis de clorofila (24).

Em função das atividades biológicas relatadas para a artemisinina, nosso grupo de pesquisa foi pioneiro em demonstrar que ozonídeos (1,3,5-tioxanos), além de apresentarem atividade potente contra *Plasmodium falciparum*, também inibiram o crescimento das espécies *Cucumis sativa* (pepino) e *Sorghum bicolor* (sorgo) (25). Na sequência desses estudos, foi descoberta a atividade reguladora de crescimento de vários tetraoxanos. Cusati e colaboradores (2014) sintetizaram uma série de tetraoxanos simétricos e assimétricos e testaram sua atividade biológica como potenciais herbicidas. Os estudos realizados com as espécies *Cucumis sativa* e *Sorghum bicolor* mostraram que os tetraoxanos [44]-[50] (Figura 12) são capazes de inibir o crescimento do caule e da raiz na mesma proporção que os herbicidas comerciais glifosato e imazetapir, nas concentrações de 0,25 e 1,0 mM, respectivamente (4).

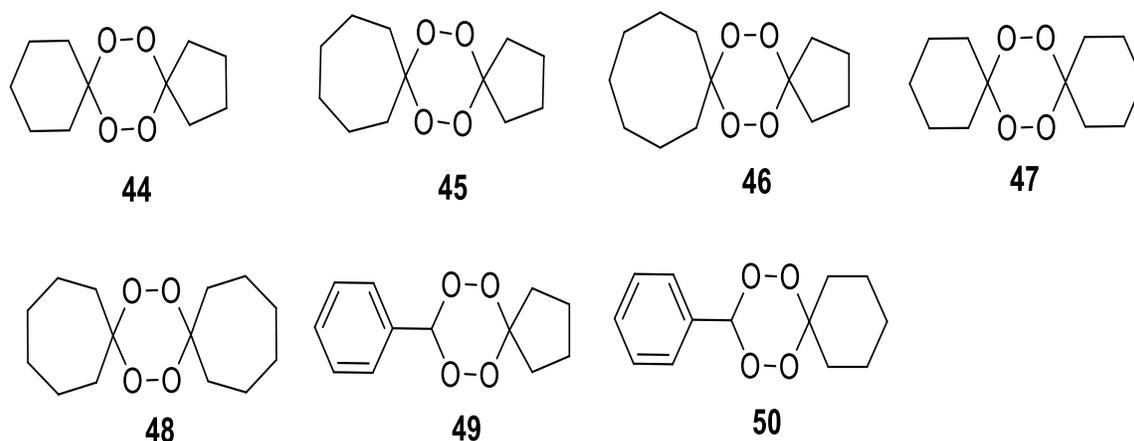


Figura 12 - Estrutura química de tetraoxanos com atividade herbicida.

Devido aos excelentes resultados desses tetraoxanos como herbicidas, também foram avaliados os efeitos desses compostos em 4 plantas daninhas: *Sorghum arundinaceum*, *Euophorbia heterophylla*, *Brachiaria brizantha* e *Biderus pilosa*. No caso de *S. arundinaceum*, foi observado que, em baixas concentrações, os tetraoxanos estimulam o crescimento da espécie. Em concentrações de 1,0 mM, os compostos testados causaram inibição do crescimento das espécies receptoras, destacando-se o composto **[50]**, que inibiu o crescimento do caule e da raiz em aproximadamente 90%. É importante destacar que as substâncias **[44]**, **[45]** e **[47]** provocam necrose na raiz, no caso específico de **[47]**. Além desse efeito, também gerou colorose das folhas e inibição do crescimento das raízes secundárias. Os compostos **[46]**, **[48]** e **[49]** inibiram o crescimento da raiz e do caule da espécie *E. heterophylla* em proporções semelhantes aos de referência com uma concentração de 1,0 mM. Resultados parecidos foram obtidos para a espécie *B. brizantha*, pois os compostos testados inibiram o crescimento dessa espécie em torno de 90% (4).

Finalmente, o efeito dos compostos sintetizados por Custai *et al.* (2014) foi testado na espécie dicotiledônea *B. pilosa*. Nesse ensaio, os tetraoxanos **[46]**, **[48]** e **[50]** apresentaram atividade a 1,0 mM, provocando inibição do crescimento em torno de 50%, enquanto o composto **[44]** mostrou o mesmo efeito em magnitudes de 90%.

1.2. OBJETIVOS

Os resultados reportados sobre a atividade fitotóxica de tetraoxanos são muito promissores para o desenvolvimento de novos compostos com potencial de uso comercial como herbicida. Porém, os procedimentos sintéticos que apresentam melhores rendimentos empregam reagentes de alto custo, o que não é conveniente para a preparação de compostos com atividade herbicida em escala comercial. As reações de formação dos tetraoxanos também ocorrem, geralmente, em baixos rendimentos. Em função disso, foi proposto como objetivo otimizar a técnica de preparação de 1,2,4,5-tetraoxanos usadas em trabalhos prévios, desenvolvidos por este grupo de pesquisa.

1.3. MATERIAIS E MÉTODOS

1.3.1 Equipamentos

As análises por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizadas em espectrômetro Bruker DPX-200 e DRX-400 linha *ADVANCE*. 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.

1.3.2 Procedimentos cromatográficos

Para a cromatografia de camada delgada (CCD), foram utilizadas placas de 20 x 20 cm da marca Whatman, com 250 μm de espessura e com indicador de fluorescência. Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada UV ($\lambda = 254$ 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) ou solução de vanilina (15 g de vanilina em etanol 250 mL e ácido sulfúrico concentrado 2,5 mL).

Todas as separações com a finalidade de purificação foram realizadas por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh), da marca Macherey-Nagel, como fase estacionária.

1.3.3 Purificação de solventes

Secagem de diclorometano

Em um balão de 1000 mL, adicionaram-se 700 mL de diclorometano e 6 g de hidreto de cálcio (CaH_2). Deixou-se o sistema sob refluxo durante 5 horas. Em seguida, destilou-se o diclorometano anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar, sob atmosfera de nitrogênio.

Secagem de tetraidrofurano

Em um balão de 500 mL, adicionaram-se 300 mL de THF e 12 g de hidróxido de potássio (KOH). A mistura foi deixada em temperatura ambiente por 48 h. Em seguida, destilou-se o THF sob atmosfera de nitrogênio.

O destilado foi coletado em um balão de duas vias, onde foram adicionados pequenos fragmentos de sódio metálico. A mistura foi refluxada durante 4 horas sob atmosfera de nitrogênio. Ao sistema foi adicionada uma pequena quantidade de benzofenona. Quando se observou mudança de coloração da solução (amarelo para azul), o THF anidro foi então destilado e armazenado em um frasco âmbar sobre peneira molecular de 4 Å. (26)

1.3.4 *Preparação da solução de peróxido de hidrogênio em acetonitrila*

Uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio foi saturada (30%, 10 mL) com cloreto de sódio (NaCl) e, em seguida, realizaram-se cinco extrações com éter dietílico. As fases orgânicas foram reunidas e secadas com sulfato de magnésio anidro. A mistura resultante foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida até chegar a um volume aproximado de 15 mL. Dilui-se essa solução em 50 mL de acetonitrila, e novamente foi concentrada até aproximadamente 35 mL. A solução resultante foi titulada com a solução de permanganato de potássio previamente padronizada ($0,76 \text{ mol L}^{-1}$).

É muito importante tomar as precauções necessárias ao se trabalhar com o peróxido de hidrogênio, pois esse reagente é explosivo. O uso de luvas e óculos é fundamental, assim como a monitoração contínua da temperatura durante o processo de evaporação sob pressão reduzida.

1.3.5 Padronização da solução de permanganato de potássio

A padronização das soluções de peróxido de hidrogênio foi realizada mediante a técnica de permanganimetria. Para isso, pesou-se 1,62 g de permanganato de potássio, que, em seguida, foi diluída em 100 mL de água destilada. Posteriormente, a solução preparada foi titulada com ácido oxálico, seguindo procedimento descrito em seguida.

Em um erlenmeyer de 125 mL, pesou-se 0,25 g de oxalato de sódio seco (2 h, 120 °C). O sal foi dissolvido em 60 mL de água e, a seguir, adicionou-se 15 ml de uma solução de ácido sulfúrico (1:8 v/v). A mistura resultante foi aquecida até 80 °C. Procedeu-se à titulação com a solução de permanganato de potássio, obtendo-se uma concentração de 0,76 mol L⁻¹.

1.3.6 Padronização das soluções de peróxido de hidrogênio

Adicionaram-se 10 mL da solução de peróxido de hidrogênio (30-60%) em um balão fundo chato de 100 mL. Em seguida, adicionou-se água até completar o volume. 5 mL dessa solução foram diluídos em 30 mL de água e, em seguida, foram adicionados 5 mL de uma mistura de ácido sulfúrico e água (1:8 v/v). A solução foi então titulada contra de permanganato de potássio previamente padronizado.

1.3.7 Procedimentos sintéticos

Otimização da síntese do 1,1-diidroperoxibenzaldeído

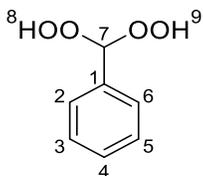
Com o objetivo de otimizar a eficiência do processo de síntese de 1,1-diidroperóxidos, foram testados os seguintes parâmetros reacionais: tipo de catalisador, concentração de peróxido de hidrogênio e temperatura de reação. O procedimento desenvolvido está baseado no trabalho de Opsenica e colaboradores (2008) (27). A seguir são apresentadas as condições avaliadas durante a etapa de otimização.

| | | | | | |
|--------------------|---|---|---|---|---|
| Catalisador | [| <ul style="list-style-type: none">• HCl (5 mol %)• Bi(NO₃)*5H₂O (5 mol%)• BiCl₃(5 mol%)• Bi(OTf)₃(5 mol%)• SnCl₂(5 mol %)• HWPO₄ (5 mol %) | Soluções de H₂O₂ |] | <ul style="list-style-type: none">• 30% aquosa• 56 % aquosa• 56 % em CH₃CN• 9 % em CH₃CN |
| | | | | | |

Temperatura {
• 26 °C
• 45 °C

Em um balão bitubulado (50mL) contendo uma mistura de acetonitrila/diclorometano (8 mL, 3:1 v/v), foram adicionados benzaldeído (0,5 g; 4,7 mmol, 1 equivalente), peróxido de hidrogênio (47mmol, 10 equiv.) sob agitação magnética em temperatura ambiente, e o catalisador (5 mol%). A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada. Ao término da reação, após 24 h, a acetonitrila foi removida por destilação sob pressão reduzida. A mistura resultante foi diluída em diclorometano (15 mL) e se adicionou a ela uma solução saturada de bicarbonato de sódio (15 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com diclorometano (4x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O 1,1-diidroperoxobenzaldeído foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (4:1 v/v), resultando no isolamento do produto em 55% de rendimento (0,25 g, 1,62 mmol).

Dados referentes ao 1,1-diidroperoxofenilmetano



Característica: Óleo amarelo

CCD: Rf= 0,5 [acetato de etila,hexano 1:1 v/v].

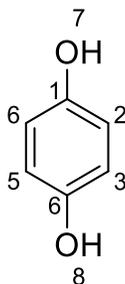
RMN de ^1H 200 MHz, CDCl_3 δ : 6,6 (s, 1H, H-7); 7,35-7,43 (m, 5H, H-1,H-2,H-3,H-4,H-5,H-6).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 108,47 (C-7); 123,11 (C3- e C-5); 129,06 (C-2 e C-6); 131,95(C-4); 135,75 (C-6).

Síntese da hidroquinona

Em um balão bitubulado de 50 mL, foram adicionados o *p*-hidroxibezaldeído (0,5 g; 4,1 mmol), a solução de peróxido de hidrogênio 56% (2,15 mL; 41 mmol) e THF (8mL). A mistura foi mantida sob agitação constante até a homogeneização e, em seguida, foi adicionado o cloreto de estanho II (0,15 g; 0,82 mmol). A reação foi monitorada mediante CCD. Após 12 h, a reação foi finalizada e o THF foi removido por destilação sob pressão reduzida. A mistura foi diluída em DCM (10 mL) e neutralizada com solução saturada de NaHCO_3 (10 mL). Foram realizadas 3 extrações com 10 mL DCM. A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e filtrada, e o solvente finalmente removido sob pressão reduzida, fornecendo 0,31 g de produto bruto. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, usando-se como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (4:1 v/v), fornecendo um sólido branco que foi identificado como a hidroquinona. O rendimento da reação foi de 55% (0,225g; 2,49mmol).

Dados referentes à hidroquinona



Característica: sólido branco

CCD: Rf= 0,5 [acetato de etila:hexano, 1:1 v/v].

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 6,67 (s, 4H, H-1, H-2,H-4 e H-5); 7,69 (s, 2H, H-7 e H-8).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ: 116,96 (C-2, C-3, C-5, C-6); 152,09 (C-1 e C-4)

Otimização da síntese do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaespiro[5.5]undecano [50].

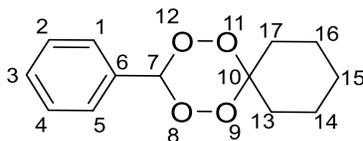
O procedimento foi inicialmente baseado no trabalho de Opsênica *et al.* (2008) (27). Utilizando-se o mesmo procedimento para a síntese do 1,1-diidroperoxcilo hexano foram testados diferentes catalisadores e solventes, os quais são mostrados a seguir:

| | | | |
|--------------------|--|--|---|
| Catalisador | <ul style="list-style-type: none">• H₂SO₄• BF₃(CH₃)₂• SnCl₂• ZnCl₂• ZnCl₂HCl | Solventes de H₂O₂ | <ul style="list-style-type: none">• DCM• AcOEt• THF |
|--------------------|--|--|---|

Em um balão bitubulado, de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados o 1,1-diidroperoxicicloexano **[16]** (0,2mmol, 1eq) e o benzaldeído **52** (0,22mmol, 1,5eq), deixando-se a mistura sob agitação em banho de gelo durante 30 min. Terminado esse período, o catalisador foi adicionado lentamente. O banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi mantida sob agitação até todo o diidroperóxido ser consumido. O desenvolvimento da reação foi controlado por CCD.

Ao termino da reação, o solvente foi retirado mediante destilação sob pressão reduzida e a mistura resultante foi diluída em 10 mL de DCM. A solução foi então transferida para um funil de adição e lavada com 15 mL de solução de NaHCO₃ saturada. Foram realizadas 3 extrações com 10 mL de DCM. As fases orgânicas foram coletadas, secadas com MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado através do uso de cromatografia em coluna, empregando-se o hexano:clorofórmio(9:1 v/v) como fase móvel.

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



Característica: sólido branco.

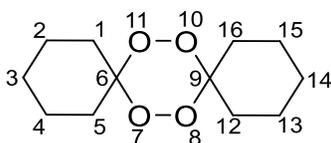
CCD: Rf= 0,69 (hexano: éter dietílico, 5:1 v/v).

Tf= 190,1-190,8 °C

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,60-1,75 (m, 8H, H-13b, H-14, H-15, H-16, H-17b); 2,43-2,49 (t, 2H, H-13a e H-17a); 6,68 (s, 1H, H-6; 7,38-7,54), 7,38-7,51 (m, 5H, H-8, H-9, H-10, H-11 e H-12).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ: 22,03 (C-14); 22,38(C-16); 25,52 (C-15); 30,32 (C-17); 31,39 (C-13); 108,04 (C-7); 108,9 (C-10); 127,72 (C-1 e C-5); 128,85 (C-2 e C-4); 131,20 (C-3); 131,75 (C-6).

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



Característica: sólido branco.

CCD: Rf= 0,58 (hexano: éter dietílico, 3:1 v/v).

Tf= 129,2-130,2 °C

IV (Csl, cm⁻¹) Max: 2935; 2861; 2187; 1448; 1359; 1346; 1270; 1260; 1231; 1160; 1148; 1093; 1065; 1029; 954; 913; 847; 829.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,47-2,3 (m, 20 H, H-1,H-2,H-3,H-4, H-5, H-12,H-13, H-14, H-15,H-16);

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ: 21,83(C-9, C-14); 25,54 (C-12, C-16, C-11 e C-7); 30,70 (C-8, C-10, C-13 e C-15); 108,15 (C-3 e C-6).

1.3.9 Análise quantitativa do rendimento da síntese 3-fenil-1,2,4,5 - tetraoxaspiro[5.5]undecano [50].

Os rendimentos no processo de otimização da segunda etapa da síntese do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano foram quantificados mediante análise de espectros de RMN de ^1H .

Foi escolhido como padrão para esse experimento o brometo de 2-(nitrofenil)acetila, que apresenta um sinal deslocado em 4,51 ppm correspondente ao metileno α ao composto carbonílico. Esse sinal foi comparado com o simpleto localizado em 6,68 ppm, relativo ao hidrogênio da posição 7. O equipamento utilizado para a realização do experimento foi um espectrômetro Bruker DPX-200 linha Advance, usando como CDCl_3 como solvente em todos os experimentos.

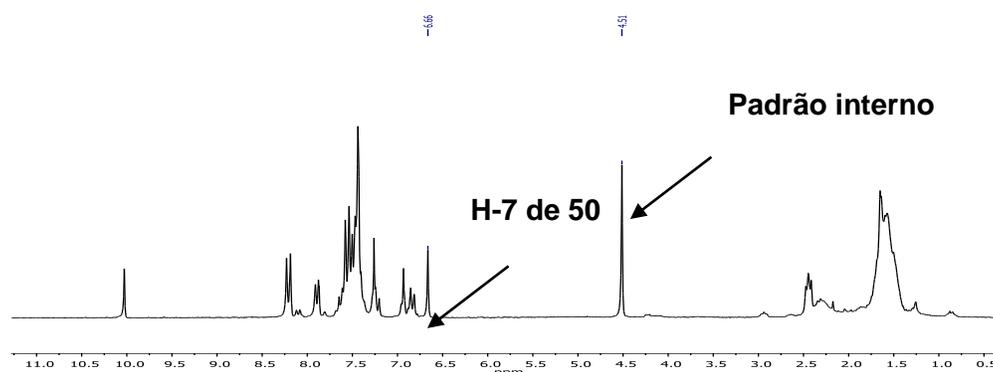


Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H da mistura reacional com o padrão interno brometo de 2-(nitrofenil) acetila

Inicialmente, foram preparados 3 ml de solução estoque do padrão interno na concentração de 100 g/ μL . Dessa solução, tomaram-se alíquotas de 5 μL , que foram adicionadas a outra solução com 10 mg da amostra diluída, completando-se o volume para 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ com solvente deuterado. A determinação dos rendimentos foi realizada comparando-se a área dos picos descritos no parágrafo anterior.

1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.4.1 Otimização da síntese do 1,1-diidroperoxofenilmetano

Nos trabalhos realizados anteriormente por nosso grupo de pesquisa, a síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos foi feita mediante a metodologia de Opsenica e colaboradores, desenvolvida para a preparação de tetraoxanos derivados do ácido cólico (27). Essa rota de síntese consiste em uma cicloadição de um intermediário peroxidico com um composto carbonílico em presença de um ácido de Lewis, que subsequentemente gera o tetraoxano. As duas etapas da rota implicam uma série de equilíbrios que têm como resultado subprodutos que reduzem consideravelmente o rendimento da reação. Por isso, decidiu-se otimizar ambas as etapas da reação. No caso da primeira etapa, que consiste na formação do diidroperóxido, os parâmetros avaliados foram a concentração da solução de peróxido de hidrogênio, a temperatura e catalisadores.

Como descrito acima, o 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaespino[5,5]undecano foi o composto que apresentou maior potencial como herbicida. A síntese desse composto pode ser realizada partindo do 1,1-diidroperóxiciclohexano, que é obtido a partir da ciclohexanona ou do 1,1-diidroperoxofenilmetano, derivado do benzaldeído. Uma das perguntas suscitadas durante o desenvolvimento do trabalho foi qual seria a melhor rota (rota I ou II, Figura 14) para a formação desse composto. Assim, surgiu a proposta de estudar os efeitos mencionados anteriormente para síntese do 1,1-diidroperoxofenilmetano.

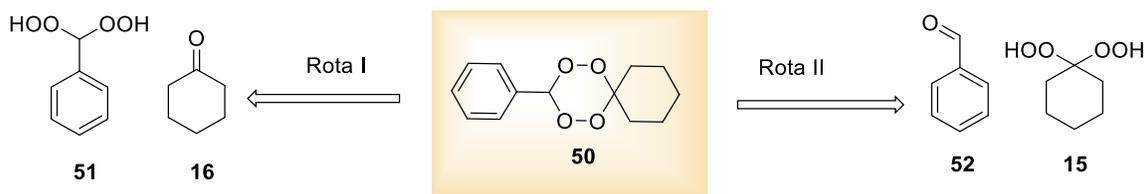


Figura 14 - Possíveis rotas para a síntese de 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaespino[5,5]undecano [50].

Na Figura 15 são apresentadas as condições de reação para o preparo do 1,1-diidroperoxifenilmetano, usando-se HCl como catalisador. O rendimento do produto foi de 50%, sendo que o ácido benzoico também foi obtido. A quantificação desse subproduto não foi possível, pois ele foi removido no processo de elaboração da reação.

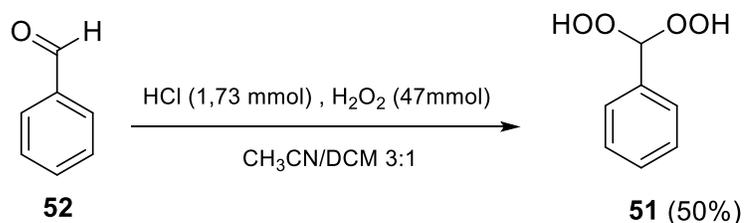


Figura 15 - Síntese do 1,1-diidroperoxifenilmetano [51]

No espectro de RMN de ^1H são observados dois sinais, um simpleto em 6,66 ppm, referente ao hidrogênio da posição 7, e um multiplete entre 7,35-7,43 ppm, relativo aos hidrogênios do anel aromático.

Quanto ao espectro de RMN de ^{13}C , o sinal localizado em 108,47 é devido ao C-7. Na região aromática, detectam-se 4 sinais, sendo um em 123,11 ppm, correspondente a C-3 e C-5; outro em 127,06 ppm, atribuído a C-2 e C-6; em 131,35 ppm relativo aos carbonos C-4; e, por último, um sinal mais desblindado em 135,75 ppm, referente a C-7.

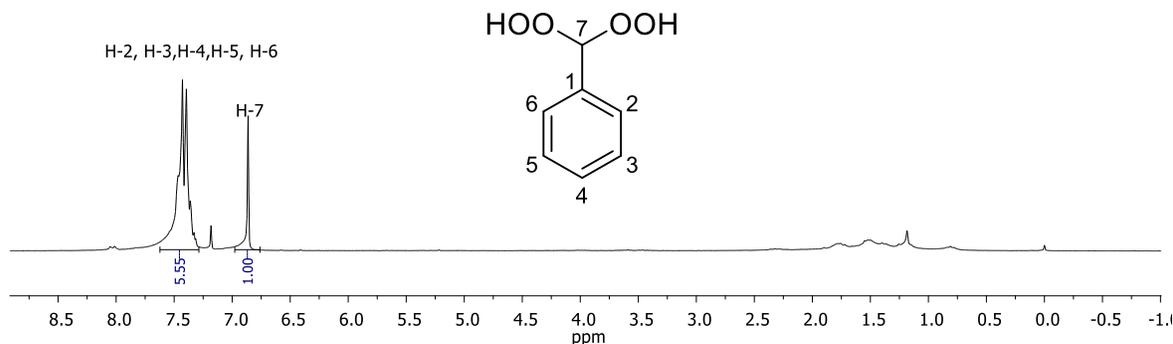


Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 1,1-diidroperoxifenilmetano

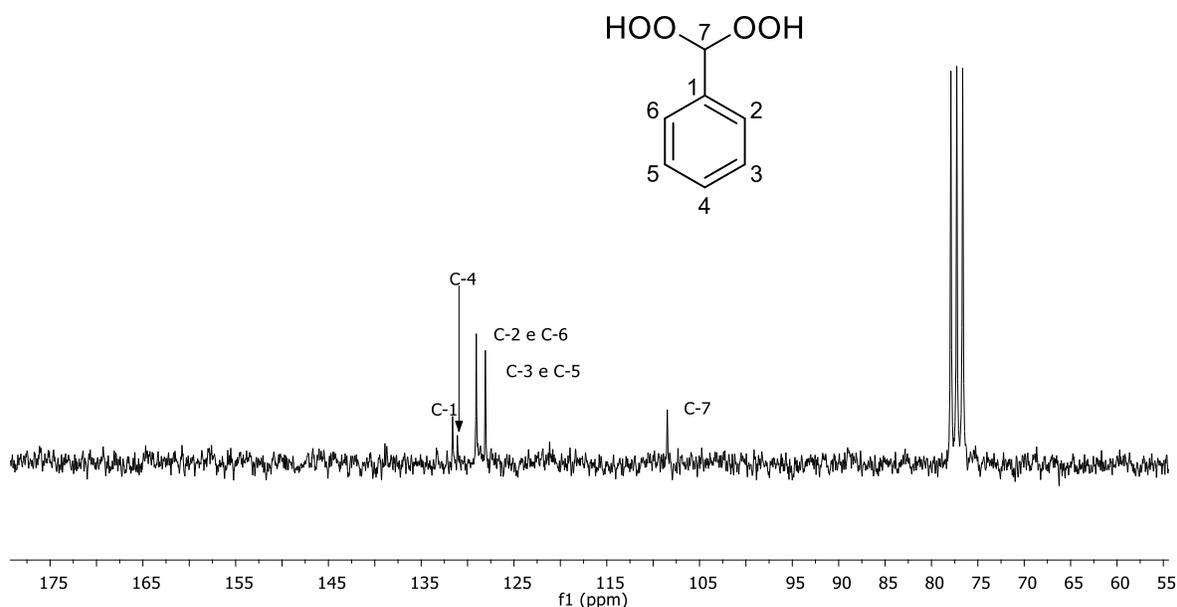
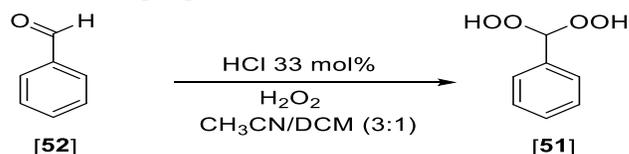


Figura 17 - Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto 1,1 – dihidroperoxifenilmetano

O primeiro efeito estudado para reação foi o da concentração de peróxido de hidrogênio. Para isso, testaram-se soluções aquosas com concentrações de 30% e 56 % de peróxido de hidrogênio e soluções em acetonitrila em concentrações de 56% e 9%. A premissa de utilizar soluções de peróxido de hidrogênio em acetonitrila era que, ao reduzir o teor de água ao meio e favorecer o equilíbrio reacional na direção de formação do gem-diidroperóxido. No entanto, resultados contrários foram obtidos. Das soluções usadas, a de 56% de peróxido de hidrogênio foi a que teve menor desvio padrão, o que significa que é mais reproduzível. Comparando-se as duas soluções aquosas (experimentos **1** e **2**), é possível afirmar que uma maior concentração de peróxido no meio favorece o rendimento. Por outro lado, o fato de obter maiores rendimentos com soluções aquosas indica que a polaridade do meio tem um papel importante no rendimento da reação. Assim, a presença de água gera melhores resultados possivelmente porque a polaridade é maior, o que pode ser explicado pela estabilização que pode gerar esse meio nos intermediários catiônicos.

Tabela 1 - Avaliação do efeito da concentração de H₂O₂ e a polaridade no rendimento na síntese de [51]



| Exp | H ₂ O ₂ % | ^a V (ml) | ^b H ₂ O ₂ (mol L ⁻¹) | ^c Benzaldeído (mol L ⁻¹) | Rend(%) | ^d DP |
|-----|---------------------------------|---------------------|---|---|---------|-----------------|
| 1 | 30 aq | 5 | 3,5 | 0,35 | 48 | 1,4 |
| 2 | 56 aq | 2,5 | 4,5 | 0,45 | 56 | 1,4 |
| 4 | 56 CH ₃ CN | 2,5 | 4,5 | 0,45 | 50 | 9,1 |
| 5 | 9 CH ₃ CN | 15 | 3,13 | 0,45 | 67 | 26,8 |

^a Volume de solução adicionado na reação.

^b Concentração de H₂O₂ na reação.

^c Concentração de benzaldeído na reação.

^d DP = Desvio padrão. Feito com base em 3 repetições para cada experimento

Em cada experimento foram usados 4,7 mmol de **52**. A porcentagem de catalisador respeito a **52** foi de 33%. Adicionaram-se 8 mL de CH₃CN/DCM como solvente, exceto no experimento 5.

Outro fato que chama atenção é a redução do rendimento em comparação com diidroperóxidos procedentes de cetonas. Analisando-se o mecanismo dessa reação, pode-se constatar que é muito parecido com a formação de hemiacetais. Os estudos sobre os mecanismos desse tipo de composto sempre têm sido conduzidos mediante utilização de cicloexanona como substrato (Figura 6, p. 5). Pela metodologia de Opsenica, os rendimentos obtidos a partir desse composto carbonílico estão na faixa dos 50 % (27). Já com o uso de outros metais como catalisadores, em outras metodologias, reporta um incremento. De fato, incrementos consideráveis do rendimento do produto tem sido reportados, chegando, em alguns casos, a 95 % (28).

O mecanismo proposto para a formação [51] começa com a protonação do benzaldeído, aumentando a eletrofilicidade do carbono carbonílico é favorecendo o ataque pela molécula de peróxido de hidrogênio. Depois, o composto 56 é rearranjado, obtendo-se o íon oxônio, que permite a adição de outra molécula de peróxido de hidrogênio, formando, então, o gem-diidroperóxido (Figura 18).

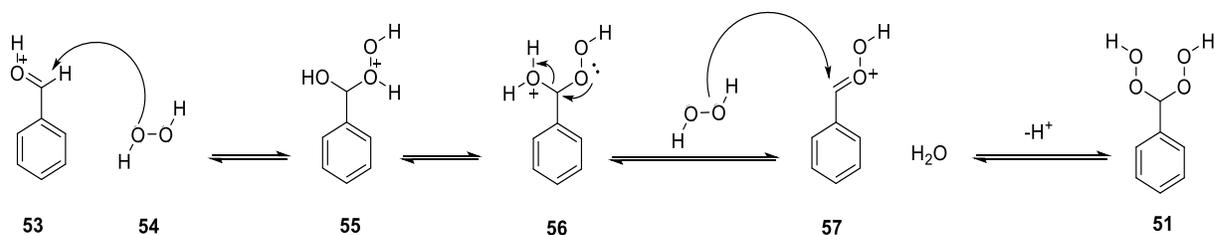


Figura 18 - Mecanismo proposto para a síntese do 1,1-diidroperoxofenilmetano

Como foi mencionado anteriormente, o ácido benzóico [61] é formado como subproduto em grandes proporções. Entretanto, a quantificação do rendimento desse subproduto não foi possível, uma vez que é neutralizada durante o processo de elaboração da reação. A formação de [61] ocorre por meio de uma série de equilíbrios, e por isso é lógico pensar que esse produto pode se coordenar com o catalisador e, mediante um rearranjo de Kornblum-De La Mare (29), transformar-se em ácido peroxibenzóico. Esse composto pode reagir com [52], por uma oxidação de Baeyer-Villigere, e gerar ácido benzóico, o que justificaria a redução do rendimento dessa reação quando realizada com aldeído em vez de cetonas.

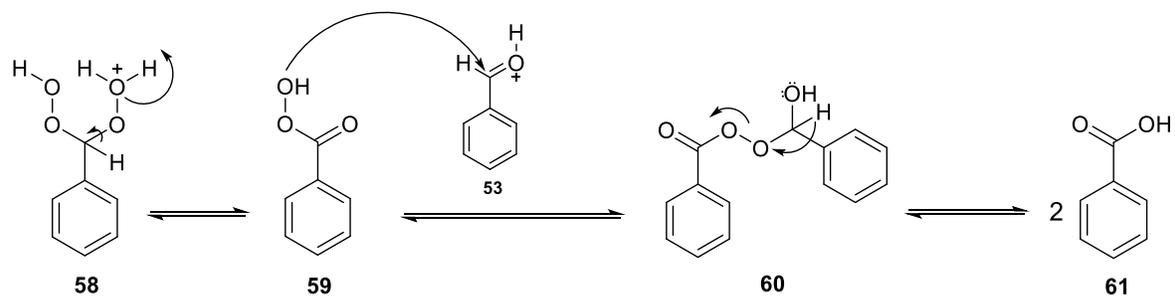
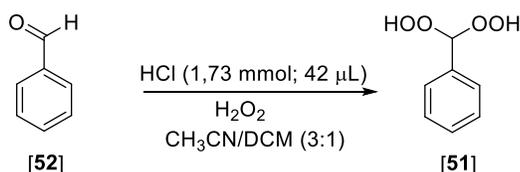


Figura 19 - Mecanismo proposto para o rearranjo do 1,1-diidroperoxifenilmetano [51] em ácido peroxibezóico

Um das diferenças mais notáveis entre a obtenção de diidroperóxidos a partir de aldeídos e cetonas é o tempo de reação. No caso específico do benzaldeído, a reação leva 24 h, enquanto para a ciclohexanona o tempo reacional é de apenas 90 min. Essa diferença de tempo tão acentuada pode ser causada pela deslocalização da carga positiva devido às estruturas de ressonância do benzaldeído, que dificultam a coordenação do composto carbonílico com o catalisador.

Para reduzir esse tempo, foi realizado um experimento em que a síntese de **[51]** foi feita à temperatura ambiente e a 45 °C. Como resultado, observou-se que um incremento da temperatura impede totalmente a obtenção do gem-diidroperóxido, que é transformado rapidamente em ácido benzóico através da reação de Baeyer-Villiger

Tabela 2 - Rendimento da síntese do 1,1-diidroperoxifenilmetano **[58]** a diferentes temperaturas



| Experimento | T /°C | Tempo de reação (h) | [58] (%) |
|-------------|-------|---------------------|-----------------|
| 1 | 27 | 24 | 54 |
| 2 | 45 | 24 | -- |

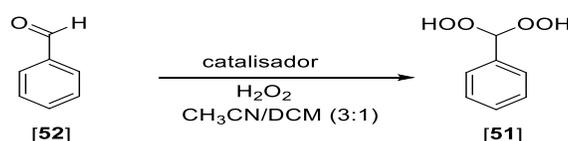
Em cada experimento foram usados 4,7 mmol de **52**, e 47 mmol de H₂O₂, usando 8 ml de CH₃CN/DCM. A porcentagem de catalisador respeito a **52** foi de 33%.

Outro parâmetro analisado para essa reação foi o ácido de Lewis, utilizado como catalisador. Para isso, foram testados diferentes compostos, usando-se a soluções de peróxido de hidrogênio 56% em água e em acetonitrila. Todos os catalisadores foram utilizados a 5 mol%, com exceção do ácido clorídrico, em que foram empregados 36 mol%, uma vez que essa é a quantidade usada na

metodologia de referência (27). Outro motivo para não se utilizar quantidade menor de HCl é o fato de já termos verificado que, mesmo com grande excesso desse catalisador, o tempo de reação é longo e o rendimento apenas moderado.

Os resultados apresentados na Tabela 3 mostram que a solução aquosa continua sendo melhor para a síntese de diidropéroxido, o que reforça hipótese de que um meio polar favorece a reação pela estabilidade que ele conferiria aos intermediários catiônicos formados durante reação. Os resultados dos experimentos em que foram utilizados os diferentes catalisadores mostraram que o cloreto de estanho II e ácido clorídrico obtiveram os melhores rendimentos.

Tabela 3 - Avaliação de catalisadores para a síntese de [51] na presença de duas soluções de peróxido de hidrogênio a 56%, uma aquosa e outra em acetonitrila



| Experimento | Catalisador | mol% | Rendimento | | | |
|-------------|---|------|------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | | | 56 % aq | | 56%CH ₃ CN | |
| | | | Media | ^a DP | Media | ^a DP |
| 1 | HCl | 1,73 | 58 | 37 | 60 | 27,5 |
| 2 | Bi (NO ₂) ₃ .5H ₂ O | 0,05 | 27 | 1,4 | 18 | 1,4 |
| 3 | BiCl ₃ | 0,05 | 33 | 3,5 | 18 | 1,3 |
| 4 | Bi(OTf) ₃ | 0,05 | 27 | 0,7 | 35 | 1,4 |
| 5 | SnCl ₂ | 0,05 | 49 | 5,6 | 23 | 1,4 |
| 6 | HWPO ₄ | 0,05 | 77 | | -- | -- |
| 7 | KReO ₄ | 0,05 | 22 | 1,4 | 18 | 1,4 |

#Para cada reação foram usados 4,7 mmol de [52], 47 mmol de H₂O₂ e 8 ml de CH₃CN/DCM 3:1 como solvente. ^a DP= Desvio padrão. Feito em base a duas repetições para cada experimento.

Um dos aspectos mais importantes a serem analisados é o estado de oxidação dos catalisadores durante a reação. No caso do cloreto de estanho (experimento 4), o centro metálico tem um número de oxidação de +2, o potencial de redução do peróxido de hidrogênio é de 1,78 eV, enquanto o do estanho é de 0,15 eV. Isso significa que o estanho adquire facilmente um estado de oxidação de

+4. Tal fato é confirmado ao se fazer os cálculos da energia livre de Gibbs, que dão um valor de $-75,3\text{kcal/mol}$, conferindo que essa reação é espontânea (30).

Todos os catalisadores de bismuto testados têm um estado de oxidação +3. Esse estado de oxidação não muda ao reagir com o peróxido de hidrogênio, devido ao efeito do par inerte, ou seja, no estado de oxidação +3 todos os seus orbitais ficam preenchidos, o que confere uma estabilidade a essa espécie. Dessa forma, a magnitude da energia de ionização necessária para o bismuto passar de um estado de oxidação +3 para +5 é muito alta, razão pela qual a oxidação não acontece.(31)

Analisando-se os resultados obtidos para cada catalisador metálico, é possível afirmar que o estanho é o catalisador que gera melhores resultados para essa reação. Isso não resulta estranho, pois a ligação entre o estanho e o oxigênio é forte, e a distância da ligação formada por esses átomos está na ordem de 120 pm. Devido à alta afinidade por oxigênio, o estanho é utilizado como catalisador em diversas reações (32).

Além da explicação apresentada no parágrafo anterior, o resultado obtido também pode ser justificado pela teoria de ácidos e bases de Pearson. Lembrando um pouco essa teoria, a acidez ou basicidade de uma espécie pode ser determinada em função da sua polarizabilidade, tamanho e estado de oxidação. De acordo com esse conceito, uma espécie é macia se tiver um baixo número de oxidação, for polarizável e de maior tamanho; por outro lado, ela será dura se tiver um alto número de oxidação, tamanho pequeno e for pouco polarizável. Em geral, os ácidos duros interagem melhor com bases duras e vice-versa. Geralmente, a ligação entre espécies macias tem caráter covalente, enquanto entre duras tem maior caráter iônico (33).

Como a coordenação entre o metal e o oxigênio da carbonila é o passo determinante da reação (Figura 18, p. 27), parece razoável inferir que a reação seria favorecida com o uso de catalisadores que interagem melhor com esse átomo. Considerando-se o conceito de Pearson, o oxigênio pode ser considerado uma base dura, ou seja, pode interagir melhor com um ácido duro. Entre os metais testados, o estanho é o ácido mais duro, devido ao seu alto estado de oxidação, o que

favoreceria sua interação com o oxigênio, fato que é conferido pelos rendimentos obtidos.

Porém, o perrenato de potássio (Tab. 3, exp. 7) parece ser uma exceção para o discutido anteriormente, pois, embora ele apresente um estado de oxidação +7, os rendimentos obtidos foram extremamente baixos. Isso pode ser explicado pela esfera de coordenação do Re nesse composto, que dificulta a coordenação da carbonila com o metal. De acordo com estudos cristalográficos, o íon perrenato apresenta uma geometria tetragonal (34), na qual o rênio pode formar ligações π com os átomos de oxigênio, o que permite uma deslocalização da carga negativa. Essa densidade de carga negativa distribuída em torno da esfera do metal poderia gerar uma repulsão com o par de elétrons da carbonila, impedindo sua coordenação como o metal.

O efeito dos substituintes no anel benzênico foi o último parâmetro avaliado nesta primeira etapa da rota de síntese. Para isso, conduziram-se dois experimentos nos quais foram usados como substrato *p*-hidroxibenzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído.

A partir do *p*-hidroxibenzaldeído, o produto obtido não foi o *gem*-diidroperóxido desejado, mas a hidroquinona [53]. Isso pode ser confirmado pelos espectros de RMN de carbono e hidrogênio. No espectro de RMN de ^1H , apenas dois sinais são observados. O sinal em 6,67 ppm é referente aos hidrogênios do anel aromático e o que aparece em 7,69 ppm se deve aos hidrogênios das hidroxilas (Figura 20).

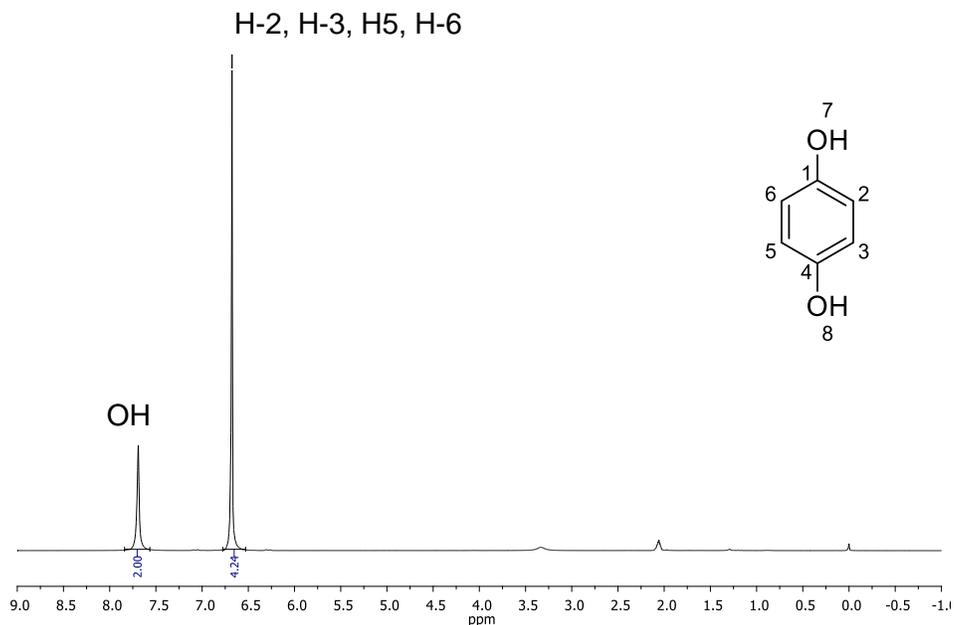


Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, acetona- d_6) da 1,4 diidroquinona

No espectro de RMN de ^{13}C , observa-se um sinal 151,2 ppm atribuído aos carbonos C-2, C-3, C-4 e C-5, e outro em 116,9 ppm referente aos carbonos ligados às hidroxilas

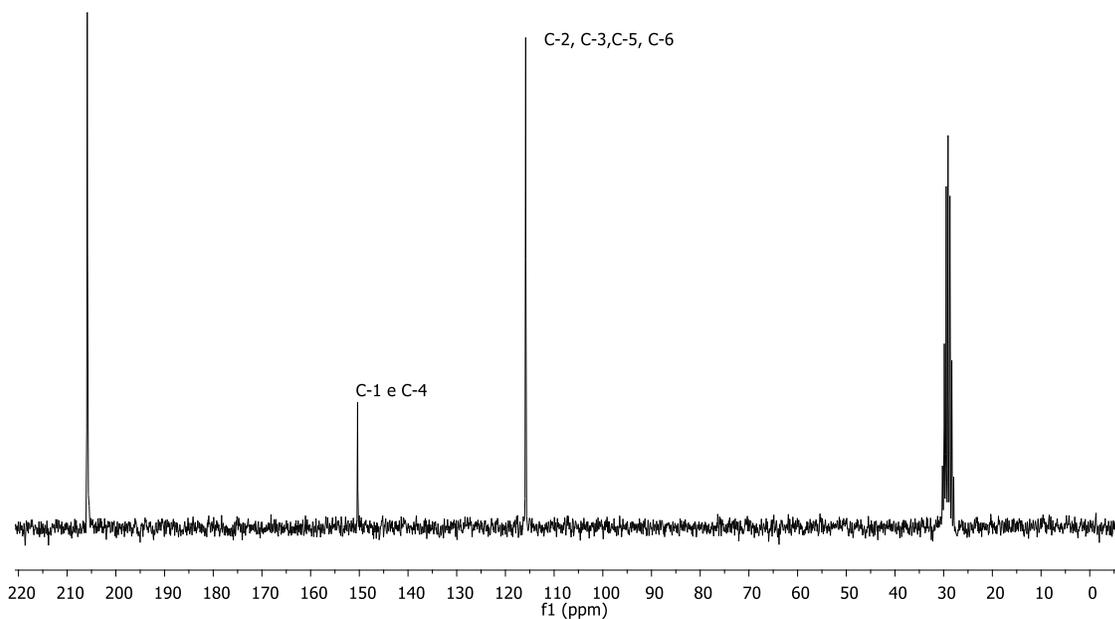


Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, acetona- d_6) da hidroquinona.

A formação da hidroquinona pode acontecer através da reação de Dakin (35), quando o intermediário [64] é formado (Figura 22).

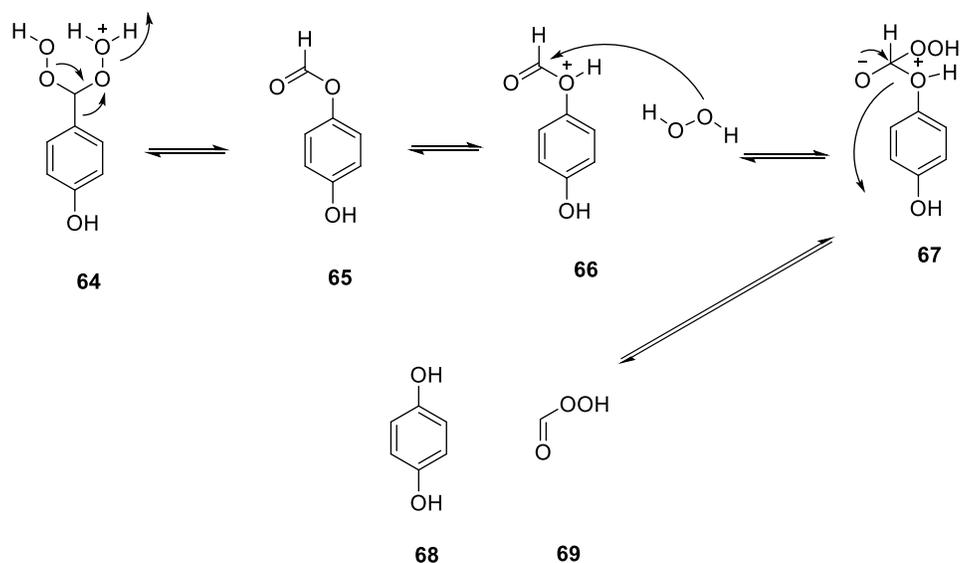


Figura 22 - Mecanismo proposto para a obtenção de hidroquinona

Quanto à reação com *p*-nitrobenzaldeído, não foi observada a formação do produto depois de 72 h de reação.

1.4.2 Otimização da síntese do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano

A segunda etapa da síntese consiste na formação do tetraoxano pela condensação entre 1,1-diidroperóxido e um composto carbonílico. Através dos estudos de otimização da reação do 1,1-diidroperoxifenilmetano, foi possível justificar os rendimentos moderados obtidos e a formação dos subprodutos, que tem como consequência rendimentos moderados na reação.

Em um trabalho de pesquisa realizado em paralelo neste laboratório, foi otimizada a reação para formação do 1,1-diidroperoxiciclohexano (36), analisando-se os mesmos parâmetros que foram avaliados para o 1,1-diidroperoxifenilmetano. Ao se comparar ambos os resultados, determinou-se que a melhor rota para

sintetizar o 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano **[50]** é partir do 1,1-diidroperoxi-ciclohexano **[16]**, pois, além dos rendimentos serem melhores, os tempos de reação são muito mais curtos nessa primeira etapa da rota sintética (Figura 14, p. 27).

Tabela 4 - Comparação entre os rendimentos e tempos de reação do 1,1-diidroperoxicicloexano **[16]** e 1,1-diidroperoxifenilmetano **[51]**.

| Composto | Catalisador | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|-----------|-------------------|-----------|----------------|
| 16 | SnCl ₂ | 1,5 | 85 |
| 51 | SnCl ₂ | 24 | 50 |

Ambas as reações foram realizadas usando 1 eq do composto carbonílico, 10 eq de H₂O₂, 0,2 eq de SnCl₂ e 8 mL de CH₃CN/DCM 3:1 como solvente.

Antes de analisar os resultados obtidos, é necessário explicar o mecanismo da reação para a formação do tetraoxano **[51]**. A reação se inicia com a coordenação do catalisador com o oxigênio do carbono carbonílico do benzaldeído, aumentando a eletrofilicidade na molécula. Em seguida, esse centro é atacado por uma molécula do diidroperóxido, gerando o intermediário **[70]**. Como a formação de tetraoxanos acontece através de uma série de equilíbrios, ele pode sofrer um prototropismo, o que tem como consequência uma reação de substituição intramolecular que permite a obtenção do tetraoxano (Figura 23).

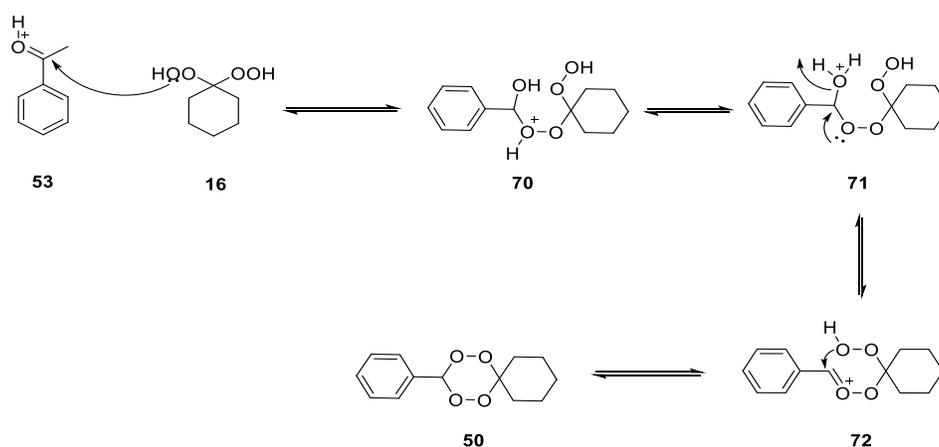


Figura 23 - Proposta do mecanismo para a formação do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano **[50]**.

As condições iniciais para a síntese de **[50]** são apresentadas na Figura 24. Os rendimentos usando esta metodologia estão na faixa de 18-20 %.

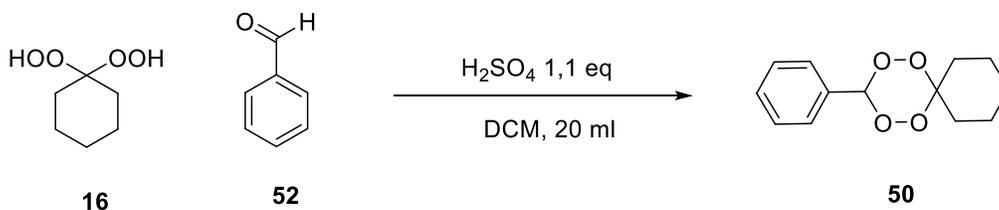


Figura 24 - Síntese do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano **[50]**.

O produto foi caracterizado pelas técnicas de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H são observados 4 sinais. O primeiro, em 1,60-1,75 ppm, corresponde aos hidrogênios alifáticos da molécula (H-13b, H17b, H-14, H-15 e H-16). O segundo sinal, entre 2,43-2,49 ppm, é um tripleto ($J= 6,2$ Hz) referente aos hidrogênios equatoriais das posições 13 e 17. O simpleto em 6,68 ppm é atribuído a H-7, que se encontra bastante desblindado devido à sua ligação com dois oxigênios. Finalmente, o multipletto, na faixa de 7,38-7,51 ppm, é associado aos hidrogênios do anel aromático.

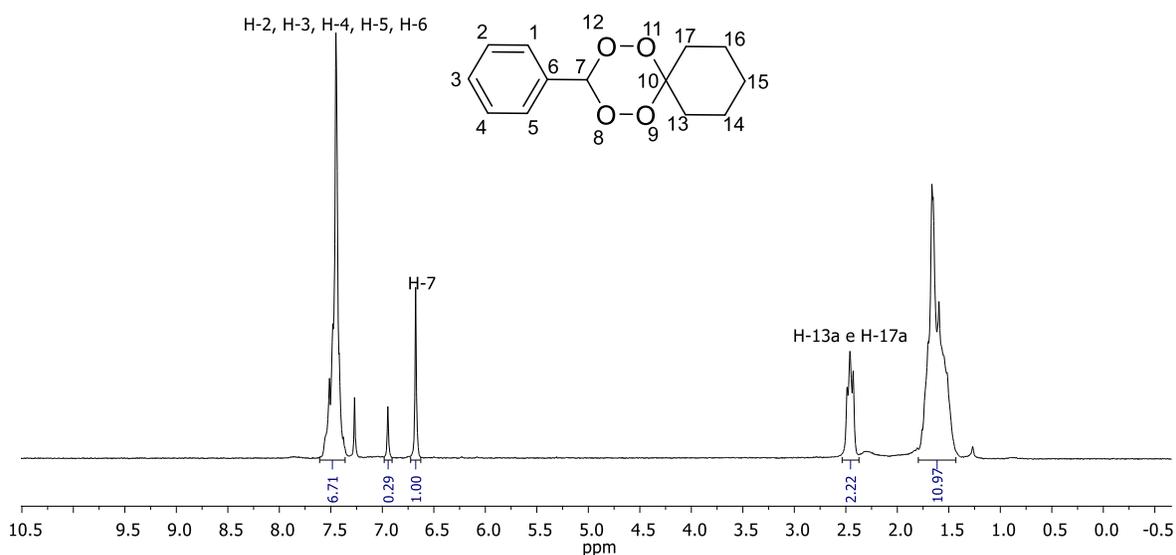


Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano.

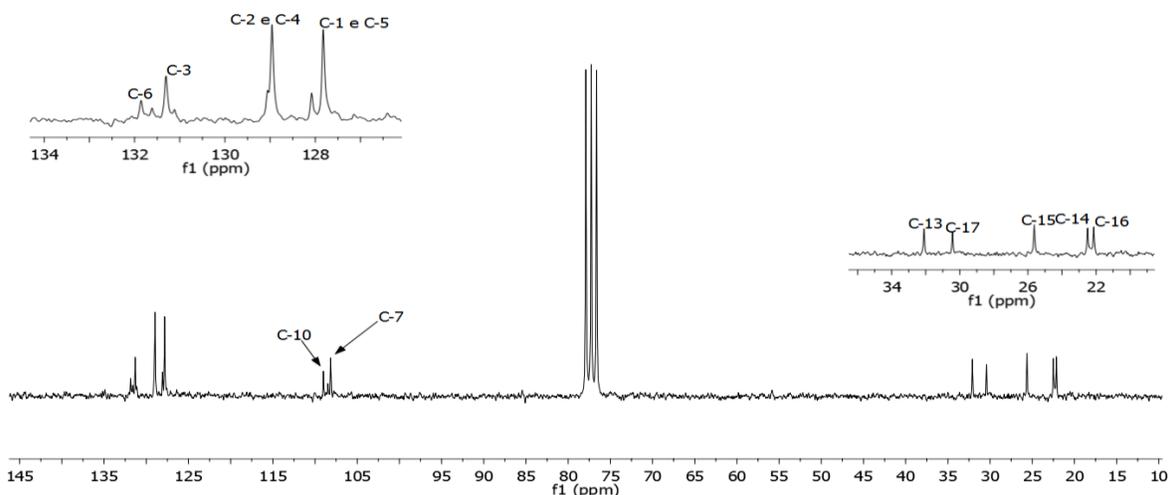


Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5].

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 26), observam-se cinco sinais dos carbonos alifáticos de hexanona C-14 (22,03 ppm), C-16 (22,38 ppm), C-15 (25,52 ppm), C-17 (30,32 ppm) e C-13 (31,39). Os carbonos que fazem parte do anel tetraoxânico C-10 e C-7 encontram-se localizados em 108,04 ppm e 108,90 ppm, respectivamente. Os quatro sinais referentes à parte aromática da molécula são: C-1 e C-5 (127,75 ppm); C-2 e C-4 (128,85); C-3 (131,20); e C-6 (131,75) ppm.

No caso da formação do tetraoxano [50], ocorre uma competição entre a formação desse composto e o 7,8,15,16-tetraoxadispiro[5.2.5.2]hexadecano [18]. De fato, esse composto pode ser formado até em maior proporção do que o tetraoxano assimétrico, pois o diroperóxido da ciclohexanona pode existir também em sua forma dimérica (composto 20, figura 6, p. 5) e, na presença de catalisadoro tetraoxano simétrico, é facilmente obtido através de uma reação entre os íons oxônios formados durante a protonação (5).

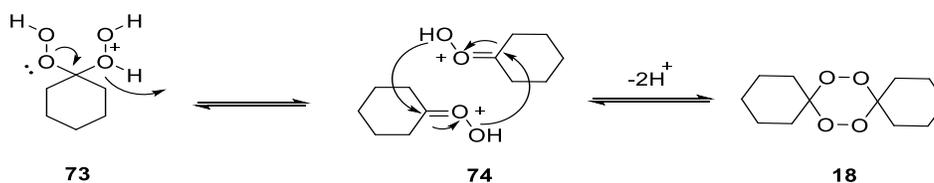


Figura 27 - Mecanismo proposto para a formação do 7,8,15,16-tetraoxadispiro [5.2.5.2] hexadecano

No caso do ZnCl_2 e do SnCl_2 os rendimentos obtidos foram muito baixos ou a reação não aconteceu (Tab. 5, exp. 3 e 4). Na análise dos espectros de RMN desses experimentos são detectados sinais característicos do ácido benzóico. A formação desse produto poderia acontecer novamente, através de um rearranjo de Kornblum De LaMare do intermediário [76] (Figura 28, p. 45). Nesse caso, os catalisadores mencionados preferem se coordenar ao oxigênio peroxídico em vez do grupo hidroxila. Esse fato pode ser explicado pela teoria de HSAB (hard soft acid-base). Tanto o estanho quanto o zinco são considerados ácidos macios, o que significa que preferem se coordenar a espécies com bases macias.

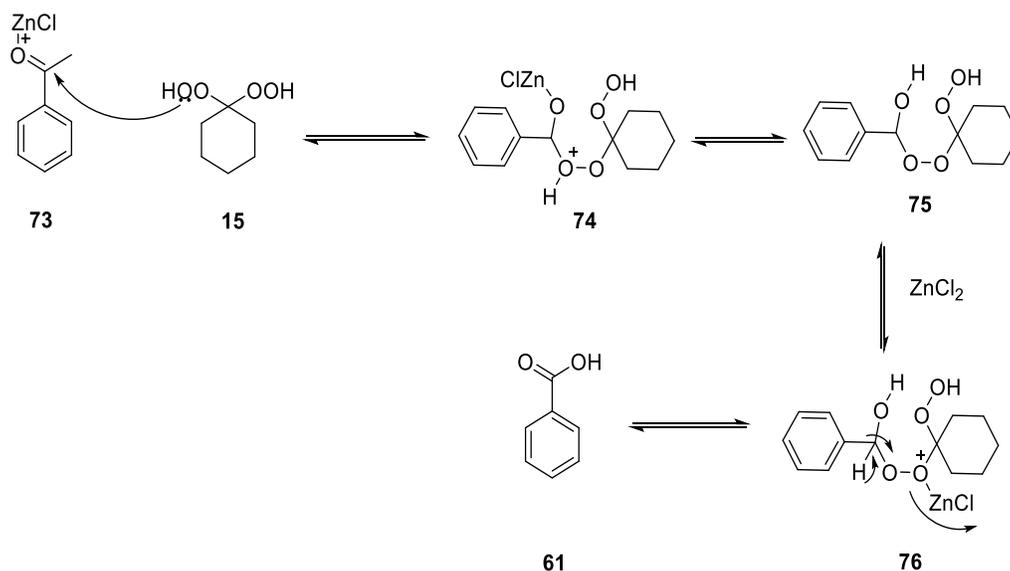
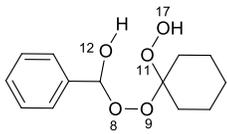


Figura 28 - Mecanismo proposto para a formação de ácido benzóico, quando é usado o SnCl_2 ZnCl_2

Mediante cálculos computacionais, foi possível determinar a carga dos átomos de oxigênio do intermediário [76]. Os resultados apresentados na tabela 6 mostram que o oxigênio 9 é menos eletronegativo do que o oxigênio 12 da hidroxila. Isso, em termos da teoria de Pearson, significa que o oxigênio atua como uma base mais macia, justificando a preferência dos metais mencionados anteriormente para se coordenar com esse centro.

Tabela 6 - Dados referentes à eletronegatividade dos átomos de oxigênio do intermediário [65]

|  | Átomo de oxigênio | Mulliken charge (e) ^a |
|---|-------------------|----------------------------------|
| | | 8 |
| | 9 | 0,335 |
| | 11 | 0,296 |
| | 12 | 0,569 |
| | 17 | 0,426 |

^aOs cláculos foram feitos com o programa : Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, Jr. T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Koyota, R.; Fukuda, J.; Hasegawa, M.; Ishida, T.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian 09, Revision B.04, Gaussian Inc.: Pittsburgh PA, 2009.

Quanto à otimização dos solventes, o experimento foi conduzido mediante uso de $\text{BF}_3(\text{CH}_3)_2\text{O}$ como catalisador, e os solventes testados foram: tetraidrofurano, diclorometano e acetato de etila. Os resultados apresentados na tabela 7 mostram que o solvente mais apropriado para essa reação é o diclorometano. No caso do THF, a reação não ocorre, e, para o acetato de etila, o rendimento é extremamente baixo. Esse fato pode ser explicado, talvez, pela interação do catalisador com esses solventes, o que poderia diminuir sua força como ácido de Lewis, impedindo a reação.

Tabela 6 - Avaliação do efeito do solvente na síntese do 3-fenil-1,2,4,5-tetraoxaspiro [5.5] undecano [50]

| Experimento | Solvente | Tempo (h) | Rendimento (%) | ^a DP |
|-------------|----------|-----------|----------------|-----------------|
| 21 | THF | 24 | 0 | 0 |
| 22 | DCM | 4 | 23 | 4 |
| 23 | AcOEt | 24 | 2 | 3 |

^aDP= Desvio Padrão. Feito para duas réplicas em cada experimento. #Em cada reação foram adicionados 1,4 mmol de [16] e 2,1 mmol de [51], usando-se 20 mL de solvente

1.5 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos, foi possível determinar que os rendimentos na síntese de 1,2,4,5-tetraoxanos são favorecidos quando o intermediário diidroperoxídico é sintetizado a partir de cetonas em vez de aldeídos, pois, no último caso, existe uma forte competição entre a reação para a formação do diidroperóxido e a oxidação de Bayer-Villiger. Outro fato importante é que o rendimento das duas etapas da síntese é favorecido pelo uso de ácidos duros como catalisadores.

CAPITULO 2: Síntese do 3-(naftalen-1-ilmetil)- 1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano

2.1. INTRODUÇÃO

O controle de pragas por meio de produtos químicos tem sido uma das técnicas mais utilizadas para reduzir as perdas na produção agrícola. Durante anos, a indústria química tem-se dedicado a sintetizar uma variedade de compostos e, assim, estudar os mecanismos de ação com a finalidade de obter melhores resultados no controle de plantas daninhas. O grande desafio apresentado por essas espécies é a resistência adquirida aos herbicidas tradicionais. O estudo dos processos fisiológicos das plantas e as várias funções desempenhadas pelos hormônios têm sido fundamentais para o desenvolvimento de novas substâncias com vistas a combater as espécies que apresentam algum tipo de resistência (1).

Atualmente, os herbicidas são classificados de acordo com sua ação. O imazetapir, por exemplo, é capaz de inibir a síntese de aminoácidos pelas plantas, enquanto a atrazina atua pela inibição da fotossíntese (2). Podemos destacar, ainda, os herbicidas auxínicos, que representam um grupo de herbicidas que figura entre os mais potentes já desenvolvidos.

As auxinas são hormônios responsáveis pela regulação do crescimento através do alongamento celular. O mais conhecido é o ácido indolacético (IAA), derivado do triptofano. O mecanismo de ação do IAA tem sido extensivamente estudado e já foi demonstrado que ele se liga ao receptor da proteína T1R1, através do qual é transportado, promovendo a repressão de genes GH3, que são responsáveis pelo crescimento normal das plantas (37).

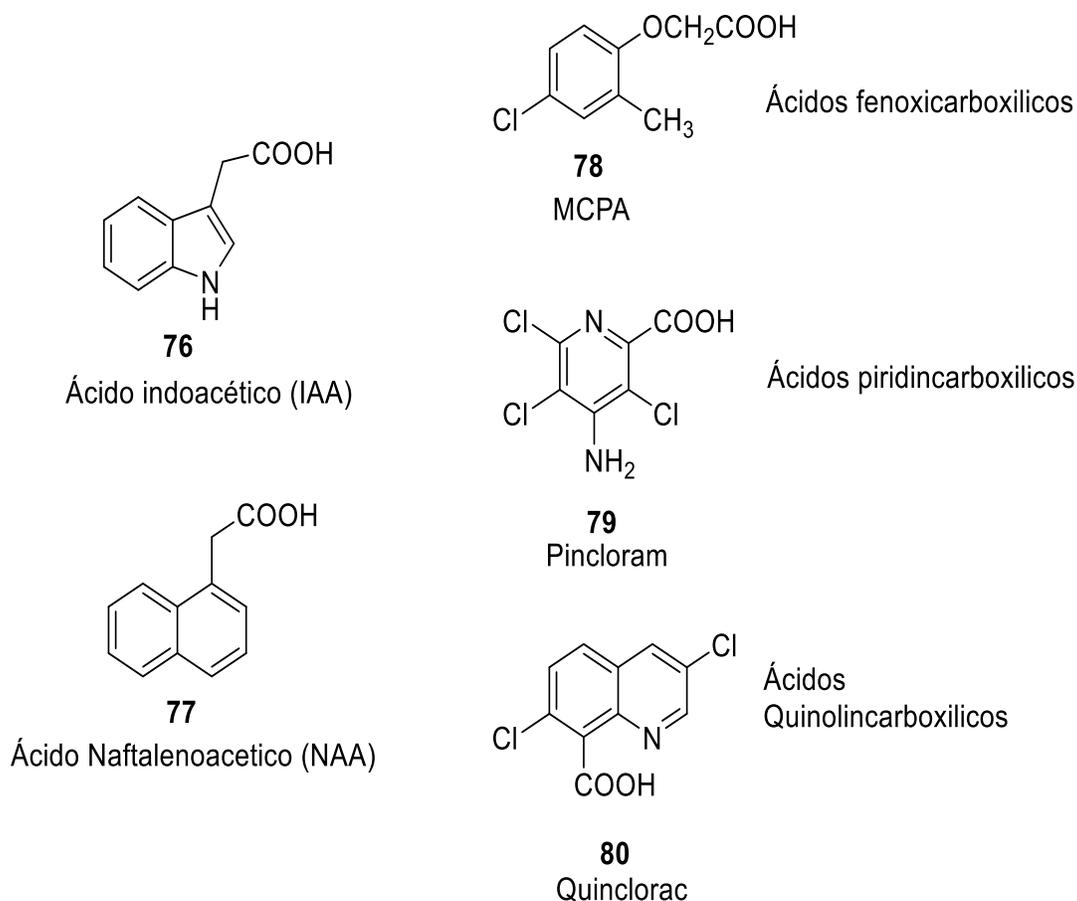


Figura 29 - Herbicidas auxínicos

Pelo fato de esses herbicidas auxínicos possuírem pelo menos um anel aromático em sua estrutura, grupo também presente no IAA, acredita-se que a atividade biológica desses compostos se deva à interação hidrofóbica desse anel com a proteína T1R1, desempenhando, assim, seus efeitos nas células vegetais (38). Essa classe de compostos atua sobre o ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico sintase (ACC), enzima responsável pela etapa determinante na biossíntese do etileno (39). Dessa forma, o ânion cianeto, subproduto da reação, também é sintetizado em maior quantidade (40). Portanto, a produção desse composto em grande quantidade promove inibição do crescimento da raiz, redução da abertura estomática, destruição da membrana vascular e aceleração da senescência foliar (3).

O ácido nafatalenacético (NAA) também é uma auxina sintética, cuja atividade herbicida foi descoberta nos anos 1960. Em baixas concentrações, o NAA pode gerar estímulo no crescimento das plantas (41). De acordo com a EPA (Environmental Protection Agency), o NAA e seus derivados (sais, ésteres e amidas) são usados para regular o crescimento de culturas, tais como laranja, maçã, pera, cereja e azeitona, entre outras (42).

Esses compostos podem ser aplicados em uma concentração de, no máximo, 0,11 lb/há por ciclo da cultura, com exceção das oliveiras. Nessa espécie, pode-se aplicar uma quantidade máxima de 0,33 lb/ha. Quando se utiliza essas substâncias, pode-se fazer o replantio de qualquer cultura após o prazo mínimo de cinco dias (42).

Outros aspectos importantes abordados no relatório EPA são os possíveis riscos que esses herbicidas podem causar à saúde. Esses compostos são eliminados pelo corpo 48 horas após a sua absorção. Porém, são de baixa toxicidade, não mutagênicos ou cancerígenos. Quanto a possíveis efeitos crônicos ocasionados pela exposição prolongada, podem causar vômitos, lesões no estômago e perda de peso (42).

Finalmente, parece não ocorrer danos ambientais decorrentes da utilização de NAA. Nenhum risco para animais expostos a esses compostos nas concentrações prescritas (peixes, aves ou mamíferos) foi relatado. Todavia, há relatos de que plantas ameaçadas de extinção podem ser afetadas em concentrações iguais ou superiores às usadas em culturas de oliveira (42).

2.2 OBJETIVO

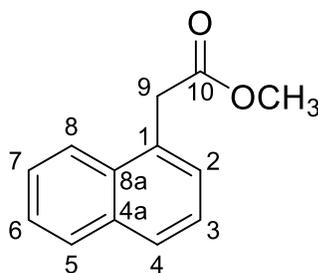
O objetivo desta parte do trabalho consistiu em sintetizar derivados do ácido α -naftaleno acético contendo o anel 1,2,4,5-tetraoxano em suas estruturas. A finalidade dessa síntese é a produção de um composto com maior atividade biológica pela presença de funções/grupos distintos capazes de regular o crescimento de plantas por meio de outros mecanismos de ação e que possam atuar por mais tempo.

2.3. MATERIAIS E MÉTODOS

2.3.1. Síntese do 2-(naftil)acetato de metila [82].

Em um balão bitubulado de 250 mL, adicionaram-se ácido 2-naftalen-1-il-acético (4 g, 21 mmol) e metanol (20 mL). O sistema foi fechado com um tubo de cloreto de cálcio e a mistura foi mantida sob agitação em banho de gelo durante 20 minutos. Em seguida, foi adicionado cloreto de tionila (12,5 g, 105 mmol) e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a 25 °C e monitorada por CCD durante 2 h. Após esse tempo, o metanol foi removido por meio de destilação sob pressão reduzida. Posteriormente, a mistura reacional foi diluída em acetato de etila (20 mL) e lavada com solução saturada de HCl ao 37 % (1x 20 mL), NaHCO₃(1x 20 mL) e NaCl (1 x 20 mL). A fase orgânica foi coletada, secada com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo o produto desejado como um líquido escuro em 86% de rendimento bruto (3,4 g). Esse material foi para as etapas seguintes sem futura purificação.

Dados referentes ao 2-(naftil)acetato de metila



Característica: Óleo âmbar

CCD: Rf= 0,7 (hexano:acetato de etila, 1:1 v/v).

IV (KI, cm⁻¹) 3369, 3049, 2947, 2878,1870, 1596,1510, 1395,1165,1040

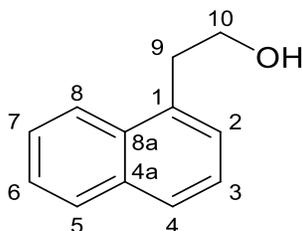
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_H: 3,70(s, 3H, H-11a, H-11b, H11-c); 4,1 (s, 2H, H-9a e H-9b); 7,43-7,64-7,61 (m, 4H, H-2, H-3,H-6,H-7); 7,80-7,92 (m, 2H, H-4,H-5); 7,43 (1, 1H, H-2); 8,03-8,05 (m, 1H, H-8).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 38,51 (C-9); 51,5 (OCH₃);123,5 (C-2); 125,14 (C-3); 125,4 (C-6, C-7); 126,03 (C-4); 127,67 (C-8); 128,40 (C-5); 130,33 (C-1); 131,84 (C-8a); 133,54 (C4a); 171,47 (C-10).

2.3.2 Síntese do 2-(naftalen-1-il)etan-1-ol [83].

Em um balão bitubulado de fundo redondo, mantido a 0 °C, foram adicionados 2-naftilacetato de metila (2,14 g, 10,0mmol), hidreto de lítio alumínio (1,75 g, 50,2 mmol) e THF (40 mL). O sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio, e a mistura reacional submetida a agitação magnética durante 4 h. Após o término da reação, a mistura bruta foi diluída em éter dietílico (40 mL) e resfriada a 0 °C. Em seguida, adicionou-se lentamente 1,75 mL de água, seguido de 1,75 ml de solução aquosa de NaOH 15%. O banho de gelo foi retirado e a mistura mantida sob agitação magnética até chegar à temperatura ambiente. Finalmente, a mistura foi secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com uma mistura de hexano:acetato de etila em incremento de polaridade. Após a purificação, o produto foi obtido como um óleo amarelo (1,8g, 92,5%).

Dados referentes ao 2-(naftalen-1-il)etan-1-ol



Característica: Óleo amarelo.

CCD: Rf= 0,7 (acetato de etila, 1:1 v/v).

IV (KI, cm⁻¹) 3369, 3049, 2947, 2878 1596, 1510.

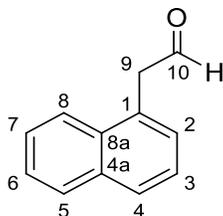
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,28(t, 2H, J= 6,7, H-9a, H-9b); 3,9 (t, 2H, J=6,7, H- 10a e H-10b); 7,3 (dl, 2H, J=6,3, H-2,); 7,32 (dd, 1H, J=7,5, H-3); 7,46 (m, 2H, H-7 e H-6); 7,70 (dl,1H, J= 8,1, H-4); 7,82 (dl, 1H, J= 8,4, H-5); 8,00 (dl,1H, J=8, H-8).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 36,32 (C-9); 63,1 (C-10);123,8 (C-2); 125,63 (C-8); 125,77 (C-6); 126,16 (C-7); 127,27 (C-3); 127,40 (C-4); 128,97 (C-5); 132,18 (C-8a); 134,67 (C4a); 134,47 (C-10).

2.3.3. Síntese do 2-(naftalen-1-il)acetaldeído

Em um balão de 10 mL, com fundo redondo, adicionaram-se 2-(naftalen-1-il)etan-1-ol(1g, 5,8mmol), bis-acetoxiidobenzeno (2,2 g, 6,4 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-a (TEMPO) (0,09mg, 0,58mmol) e DCM (3mL). A reação foi mantida sob agitação magnética por 5 h, sendo, em seguida, diluída em DCM (5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de aquosa de HCl (1mol L⁻¹, 15 mL), NaHCO₃ (15 mL, solução aquosa saturada) e NaCl (15 mL, solução aquosa saturada). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotativo, fornecendo o produto bruto como um óleo. Esse óleo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, que foi eluída com uma mistura de hexano:acetato de etila de polaridade crescente. O produto desejado foi obtido como um óleo amarelo claro, em 64,5% de rendimento (0,636 g).

Dados referentes ao 2-naftilacetaldeído



Característica: Óleo amarelo

CCD: Rf= 0,7 (acetato de etila:hexano 4:1 v/v).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,01(d, 2H, J= 2,4, H-9 a e H-9b); 7,32 (dl, 1H, J=6,64, H-2); 7,38 (t, 1H, J=7,02, H-3); 7,46-7,50 (m, 2H, H6 e H-7); 7,75 (dl, 1H, J= 8,2, H-3); 7,99 (m,2H, H8 e H5) ; 9,65 (d, 1H, J = 2,44 H-10).

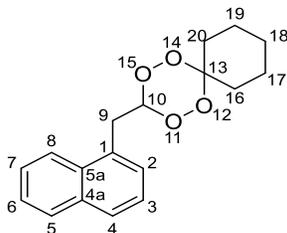
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 48,42 (C-9); 123,73(C-8); 125,84 (C-3); 126,27 (C-7); 126,90 (C-6); 128,61 (C-4); 128,86 (C-2); 129,09 (C-5); 132,46 (C-4a); 134,10 (C-8a); 199,72 (C-10).

2.3.4. Síntese do 3-(naftalen-1-ilmetil)-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano [81].

Em um balão bitubulado, de 50 mL, com fundo redondo, foram adicionados o 1,1 diidroperoxidocicloexano (130 mg,1,5 eq) e o 2-naftilacetaldeido (100 mg, 1 eq). A mistura foi resfriada em banho de gelo e agitada durante 30 min. Em seguida, foi adicionado lentamente H₂SO₄ concentrado (28 mg, 0,5 eq). O banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética até todo o diidroperóxido ser consumido, o que levou 4 horas.

Terminada a reação, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e a mistura resultante foi diluída em 10 mL de DCM e transferida para um funil de adição. Posteriormente, essa solução foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃(15 mL). A fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secadas com MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, sendo esta eluída com uma mistura de hexano:diclorometano de polaridade crescente.

Dados referentes ao 3-(naftalen-1-ilmetil)-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano



Característica: Sólido branco.

CCD: Rf= 0,5 (hexano:acetato de etila, 1:1 v/v).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,2-1,8(m, 10 H, H-17b,H-18, H-19, H-20, H-21b); 2,27 (t, 2H, H-16a e H-20a); 3,2 (d, 2H, $J = 5,1$, H-9); 6,04 (t, 1H, $J=5,1$; H-10); 7,29-7,35 (m, 2H, H-2 e H-3); 7,40-7,50 (m, 2H,H-6 e H-7); 7,71 (dl, 1H, $J= 7,8$, H-4); 7,79 (dl,1H, $J= 8,04$, H-5); 7,91 (dl ,1H, $J= 8,36$, H-8)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,76 (C-17); 22,16 (C-19); 25,28 (C-18); 29,97 (C-20); 31,75 (C-16); 33,77 (C-9); 108,12 (C-10); 108,9 (C-10); 109,2 (C-11).

2.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.

Uma vez otimizadas as condições para o preparo de 1,2,4,5-tetraoxanos, buscamos, então, aplicar essa metodologia na síntese de um tetraoxano derivado do ácido 2-(naftalen-1-il) acético, conforme ilustrado na Figura 2.2. Conforme já discutido, nossa hipótese é de que o composto **[81]**, por ter a função tetraoxano, deve apresentar atividade herbicida como vários outros compostos dessa classe(4). Ao reagir e se decompor, esse composto deve gerar o aldeído correspondente à parte aromática, que deve ser naturalmente oxidado ao ácido **[77]**, que continuará agindo como herbicida. Dessa forma, esperamos que **[81]** tenha maior atividade herbicida do que o próprio material de partida **[77]**.

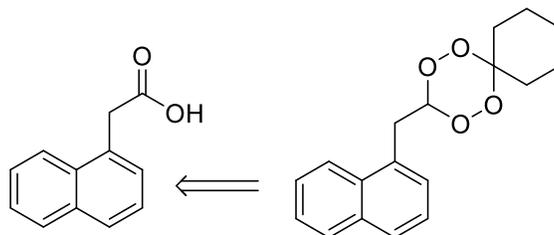


Figura 30 - Proposta para inserção do anel tetraoxânico na estrutura do ácido 2-(naftalen-1-il) acético **[77]**.

A rota planejada para obtenção do composto **[81]** consistiu na esterificação de **[77]**, que posteriormente foi reduzido a álcool. Esse composto foi oxidado para aldeído, e finalmente condensado com o 1,1-diidropoxi-cicloexano (Figura 2.3).

A esterificação de **[77]** foi realizada pela sua reação com SOCl_2 em metanol, resultando no éster **[82]** em 92,5 % de rendimento. No espectro de infravermelho, pode-se observar as bandas em 3045, 2950 e 2841 cm^{-1} referentes aos estiramentos CH dos carbonos do anel aromático e da parte alifática. A banda centrada em 1740 cm^{-1} é atribuída ao estiramento da carbonila do éster.(43)

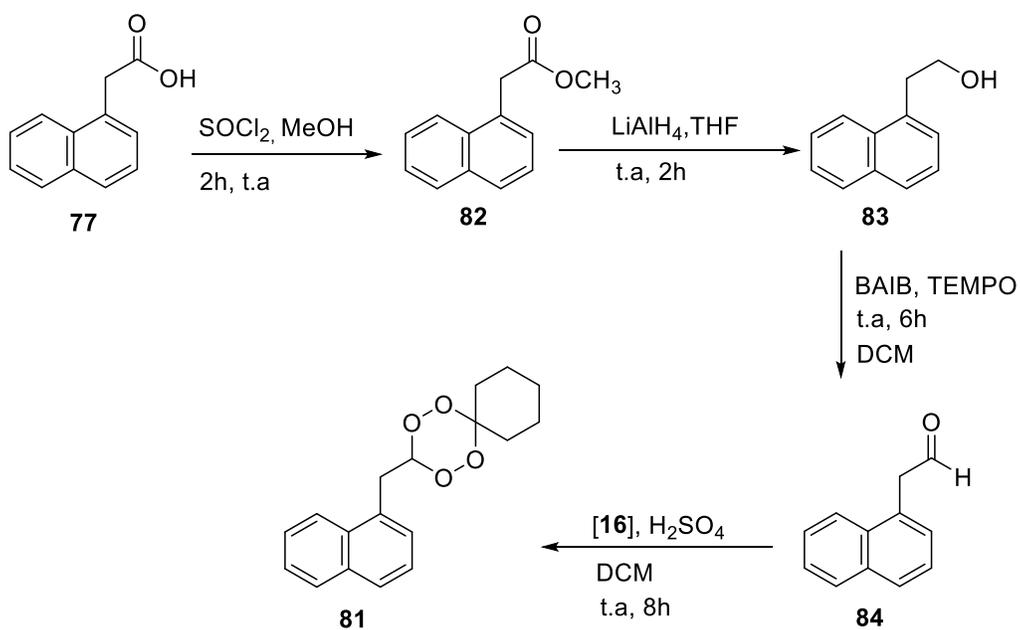


Figura 31- Rota sintética proposta para a síntese do tetraoxano **[81]**

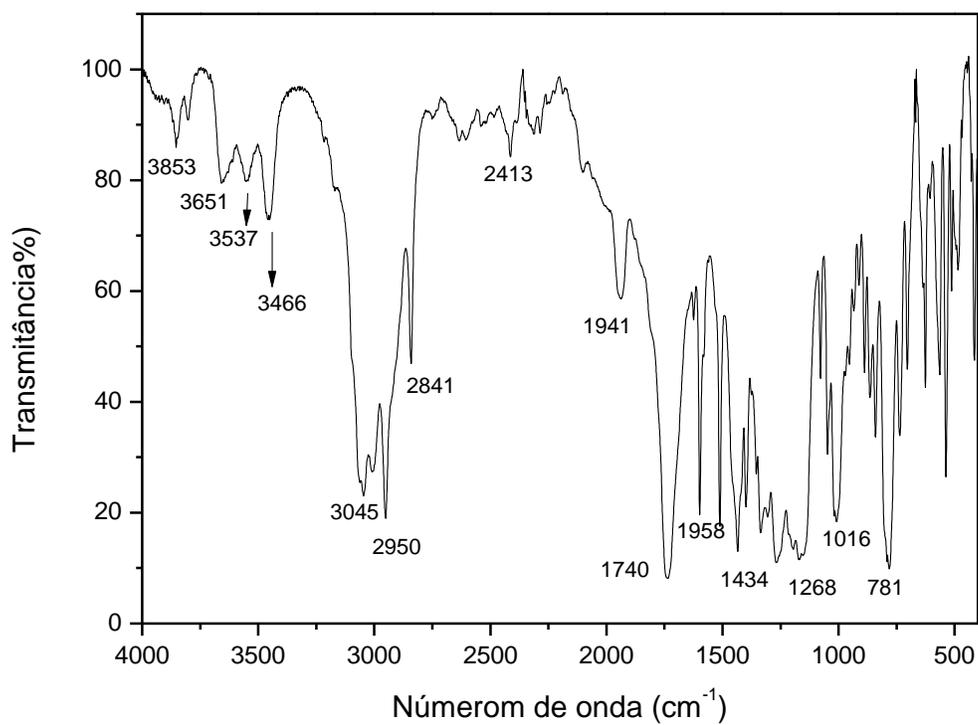


Figura 32 - Espectro no IV do composto **[82]**

No espectro de RMN (Figura 33) se observa um simpleto, em 3,69 ppm, atribuído à metoxila do grupo éster, seguido de outro simpleto, em 4,10 ppm, referente aos hidrogênios do metileno localizado na posição 9. Na região aromática, o multipeto, localizado entre 7,43 e 7,50 ppm, é relativo aos hidrogênios H-2 e H-3, enquanto o seguinte multipeto, entre 7,51 e 7,60 ppm, é referente aos hidrogênios H-6 e H-7. Os sinais referentes aos núcleos mais desblindados aparecem com três dupletos alargados, localizados em 7,70 ppm, 7,81 ppm e 8,05 ppm, sendo atribuídos aos hidrogênios H-4, H-5 e H-8, respectivamente.(44)

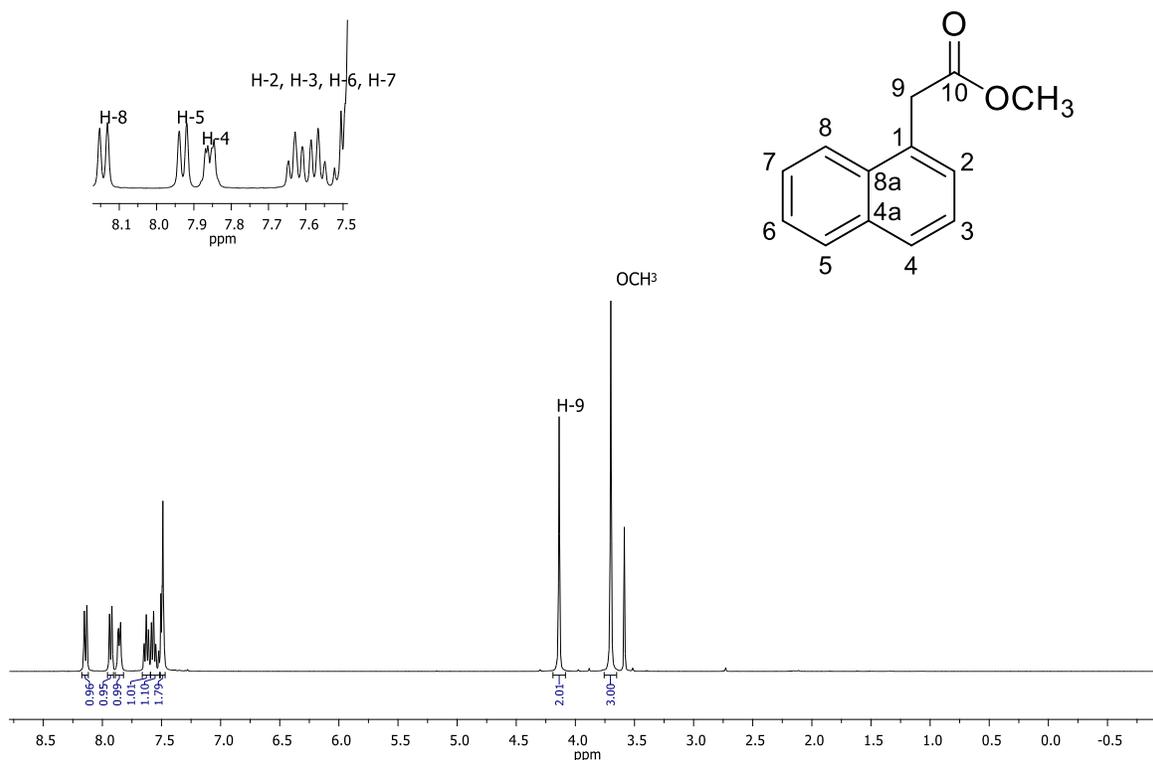


Figura 33 - Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, RMN 400 MHz) do composto **[82]**.

No espectro de ¹³C (Figura 33), observam-se um total de 13 sinais. O primeiro sinal deslocado em 38,51 ppm é relativo ao carbono C-9, que se encontra em

posição α a carbonila. Em seguida, observa-se um sinal em 5,52 ppm, pertencente à metoxila do grupo éster. O sinal correspondente do grupo éster é a mais desblindada no espectro, e está deslocada 171,47 ppm. Quanto à região aromática, os carbonos mais desblindados são os localizados nas posições 4a, 8a 1 e 5, localizados em 135,4, 131,84, 130,3 e 128,49 ppm, respectivamente. Os sinais deslocados em 126,67, 126,03, 125,14 125,4 e 123,15 são assinalados as posições C-8, C-4, C-7, C-6, C-2 e C-3.

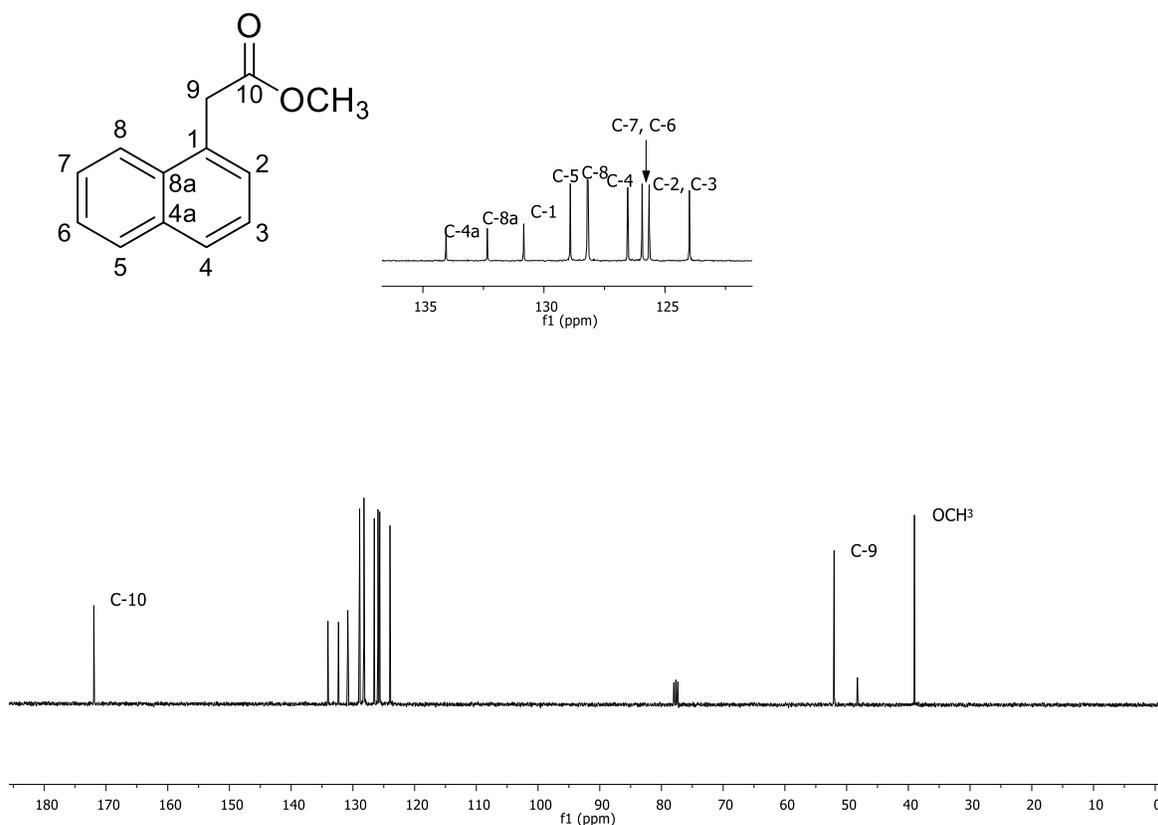


Figura 34 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto [82].

A transformação da função éster para álcool na molécula foi feita mediante uma redução com LiAlH_4 , obtendo-se um óleo amarelo em um rendimento de 92,5%. No espectro de infravermelho, pode-se observar a banda alargada em 3369 cm^{-1}

¹, características de um álcool primário, assim como a banda de estiramento da ligação C-H de carbonos sp², em 3049 cm⁻¹. (43)

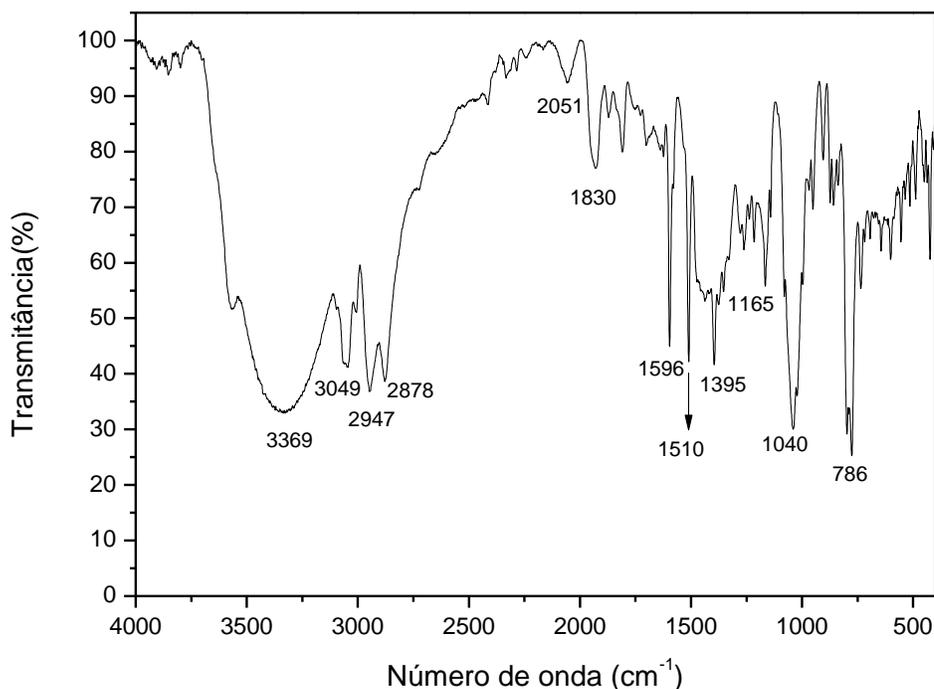


Figura 35 - Espectro do IV do composto [83].

No espectro de RMN ¹H, além do padrão de aromaticidade característico do naftaleno, que já foi explicado anteriormente, observa-se um tripleto em 3,2 ppm ($J_{9,10} = 6,7$ Hz), correspondente aos hidrogênios do metileno localizado na posição 9,9, que estão acoplados de modo vicinal com os hidrogênios do carbono 10, que está ligado diretamente ao grupo hidroxila, cujo sinal é um tripleto localizado em 3,9 ppm ($J_{10,9} = 6,7$ Hz)

Por outro lado, no espectro de RMN de ¹³C, os sinais dos carbonos C9 e C10 têm deslocamentos de 36,32 ppm e 63,1 ppm, respectivamente. Os sinais dos carbonos aromáticos encontram-se na faixa de 123 a 135 ppm.

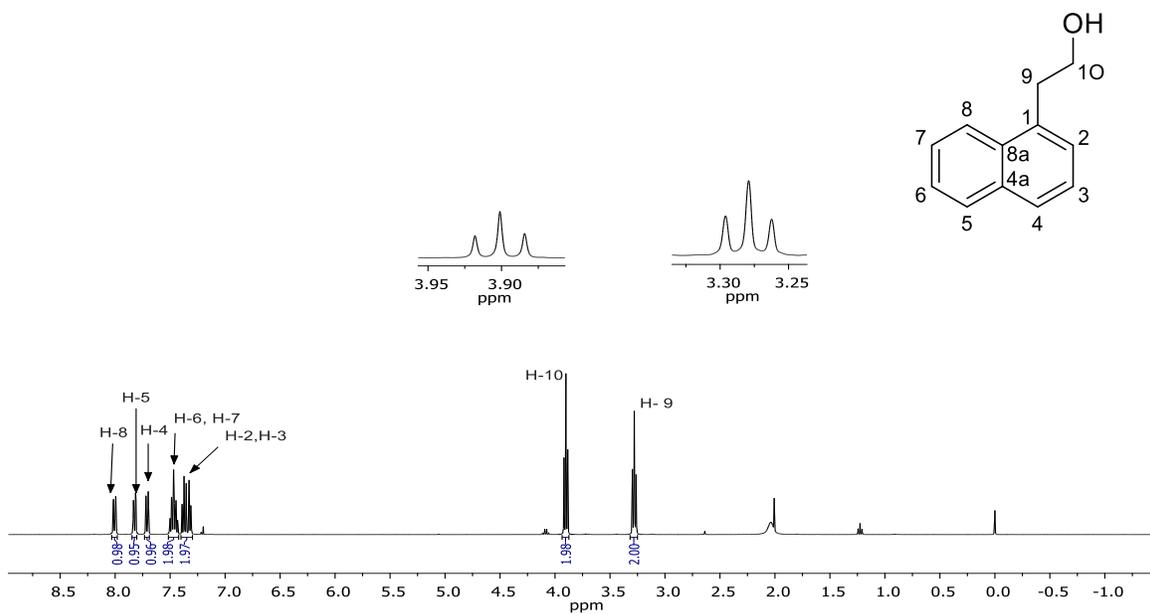


Figura 36 - Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 Mz) do composto **[83]**.

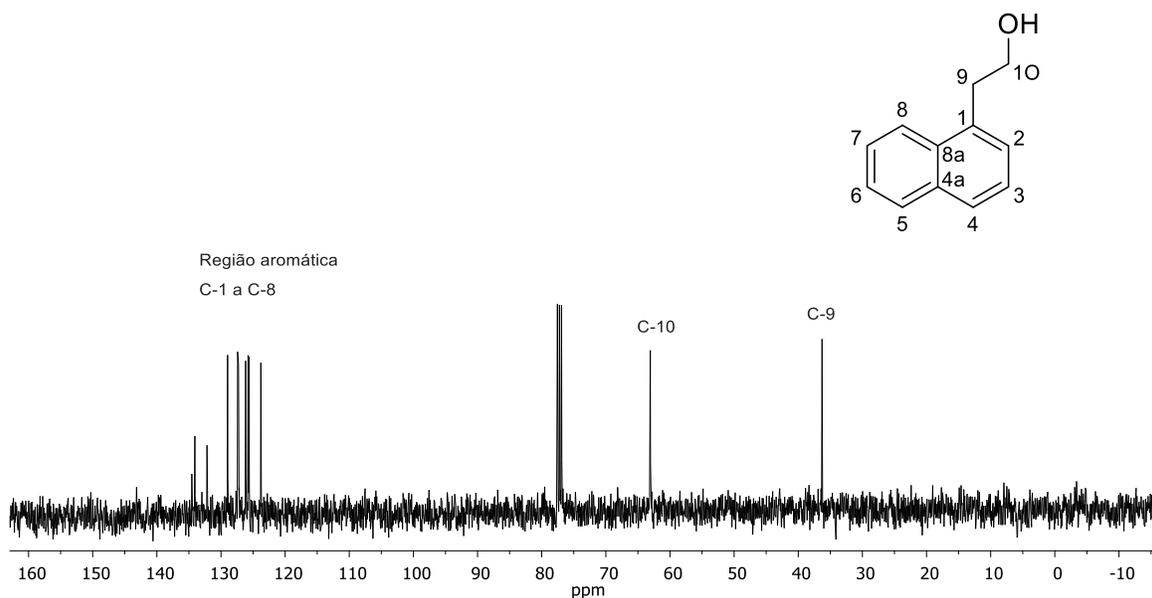


Figura 37 - Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **[83]**.

A oxidação do composto **[83]** para o respectivo aldeído foi mais complicada do que as duas primeiras etapas da rota sintética. Na tabela 7, são apresentados os resultados obtidos para cada uma das metodologias testadas.

A partir da oxidação com PDC (experimento 1), não foi possível obter o produto, mesmo deixando a reação por um período de 48 h. A reação foi controlada através do uso de CCD. Inicialmente, acreditava-se que o produto estaria se formando e que o reagente de partida estaria sendo consumido. Porém, depois da elaboração, foi possível detectar a presença deste último na reação. Tal fato foi confirmado através da realização de um espectro de RMN de ^1H da mistura reacional após 48 h (Figura 38). No espectro, foi possível identificar que o produto esperado era formado em pequena quantidade.

Tabela 7 - Rendimentos do composto **[84]** obtido a partir das diferentes metodologias utilizadas

| Experimento | Condições | Oxidação | T (h) | [84], % |
|--------------------|--|-----------------|--------------|----------------|
| 1 | 1,5 eq PDC, DCM, t.a | PDC | 48 | -- |
| 2 | 5 eq $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, 5 eq DMSO, 4 eq EtN_3 , DCM, t.a | Swern | 5 | 9 |
| 3 | 0,1 eq TEMPO, 1,1eq BAIB, DCM, t.a | TEMPO +BAIB | 6 | 64,5 |
| 4 | 1,1 eq reagente de Dess-Martin, DCM, t.a | Dess-Martin | 3 | 86 |

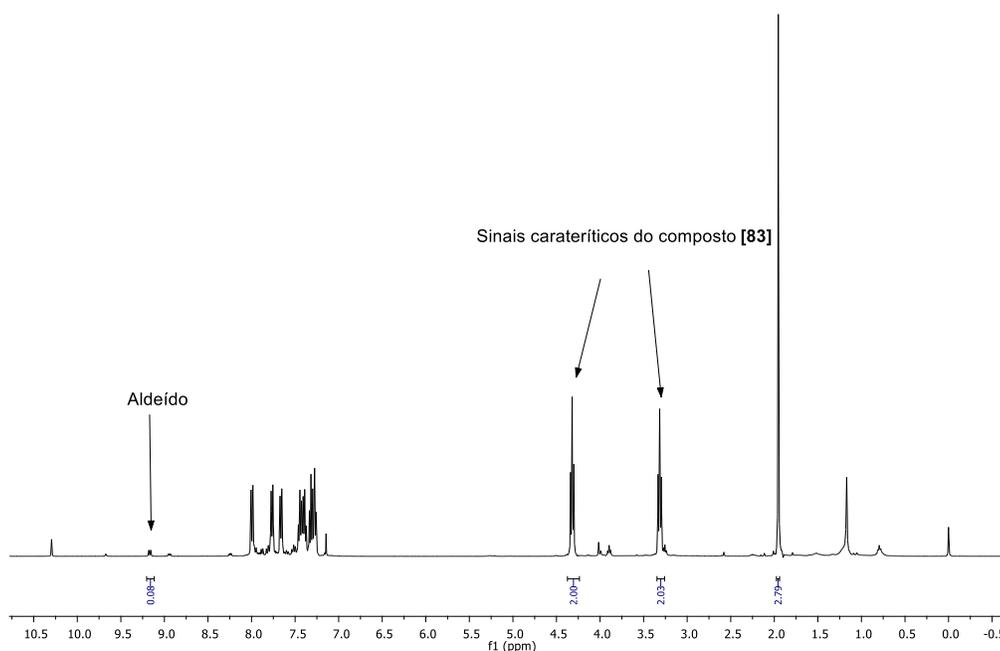


Figura 38 - Espectro da mistura reacional da oxidação do composto **[83]** com PDC.

Outra metodologia testada foi a oxidação de Swern. Nesse caso, o produto foi formado em rendimento muito baixo (9%). O motivo desse rendimento tão baixo pode ser explicado por uma polimerização do produto devido ao excesso de trietilamina na reação, que tem como consequência uma série de condensações do produto. O espectro de RMN de ^1H de um dos produtos formados é apresentado na figura 39. A elucidação estrutural desse composto não foi possível devido à pequena quantidade obtida: 8 % de rendimento. No entanto, a partir do espectro, é possível confirmar a formação de outro aldeído durante a reação pelo sinal deslocado em 9,28 ppm.

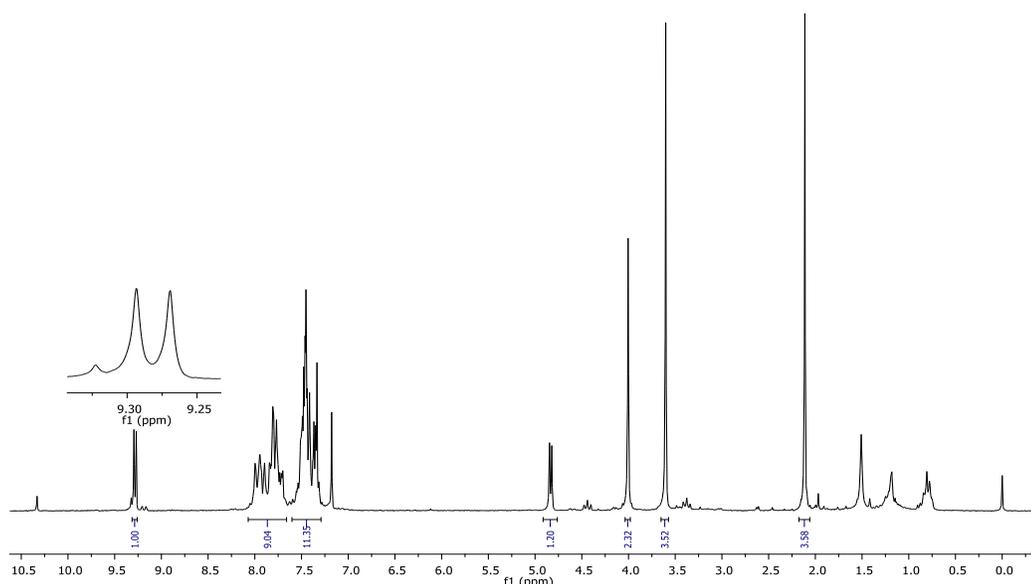


Figura 39 - Espectro de RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz) do aldeído desconhecido.

A obtenção do composto **[84]** ocorreu com sucesso mediante o uso do sistema TEMPO-BAIB(45), ou do reagente de Dess-Martin (45) (Tabela 7, experimentos 3 e 4). Embora a oxidação de Dess-Martin tenha sido a reação com a formação do produto esperado em maior quantidade, essa reação não foi realizada em maior escala devido à pouca quantidade de reagente disponível no laboratório.

O composto **[84]** foi caracterizado mediante análises dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C. No espectro de RMN de ¹H, observou-se um duplete em 4,02 ppm ($J_{9,10} = 2,4$ Hz) referente aos hidrogênios 9a e 9b, que têm um acoplamento vicinal com o hidrogênio do aldeído, cujo sinal é um tripleto em 9,65 ppm ($J_{10,9} = 2,4$ Hz). Os sinais registrados entre 7,40-8,00 ppm são relativos à parte aromática da molécula, padrão igual ao do composto **[82]**, explicado na página 56.

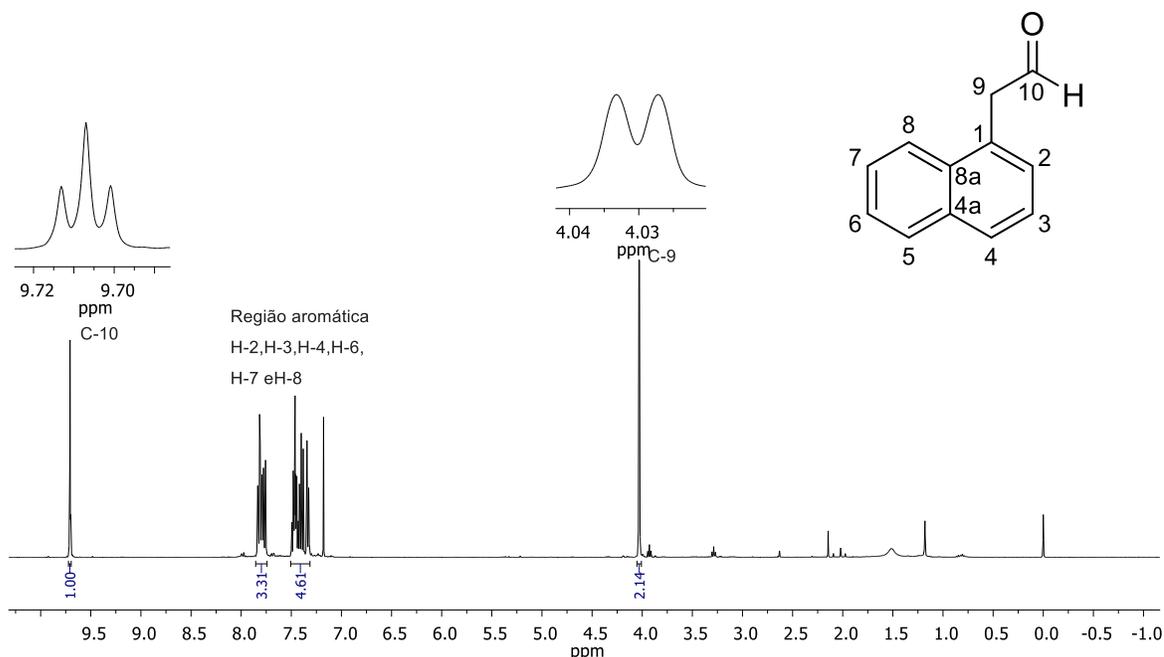


Figura 40 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **[84]**.

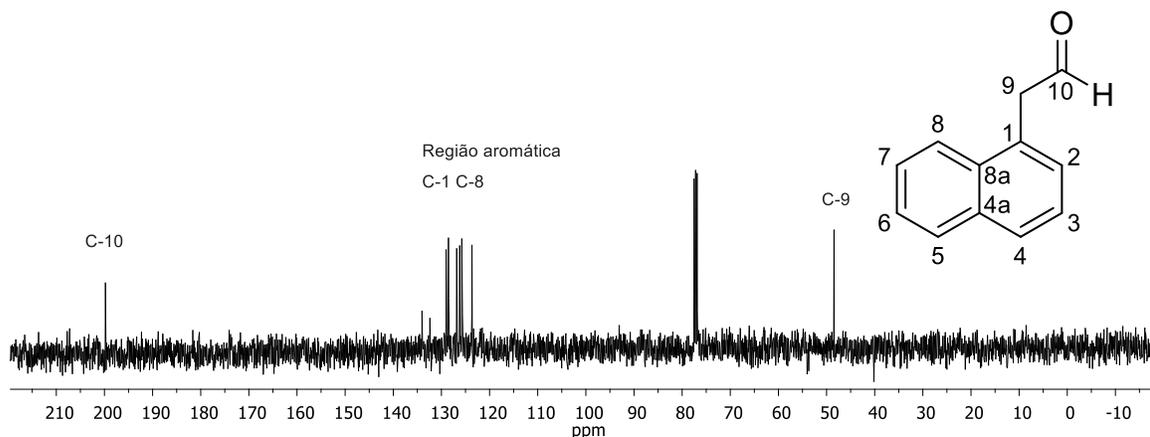


Figura 41- Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) do composto **[84]**.

O último passo da síntese foi a condensação do composto **[16]** com o aldeído **[83]**. A preparação do composto foi realizada através do uso das condições otimizadas para a síntese de **[50]**. Foi possível obter o produto desejado em 22% de rendimento, além do tetraoxano simétrico de **[16]** em um rendimento de 36 %.

Pelo espectro de RMN de ^1H , pode-se conferir a formação do produto pela presença de um duplete localizado em 2,27 ppm ($J_{9,10} = 5,1$ Hz), referente aos

hidrogênios do metileno da posição 9 e do tripleto deslocado em 6,04 ppm, relativo ao hidrogênio da posição 10. Na região alifática, é possível observar um tripleto relativo aos hidrogênios equatoriais das posições 20 e 16 do cicloexano, sinal característico de tetraoxanos com ciclos alifáticos na sua estrutura.

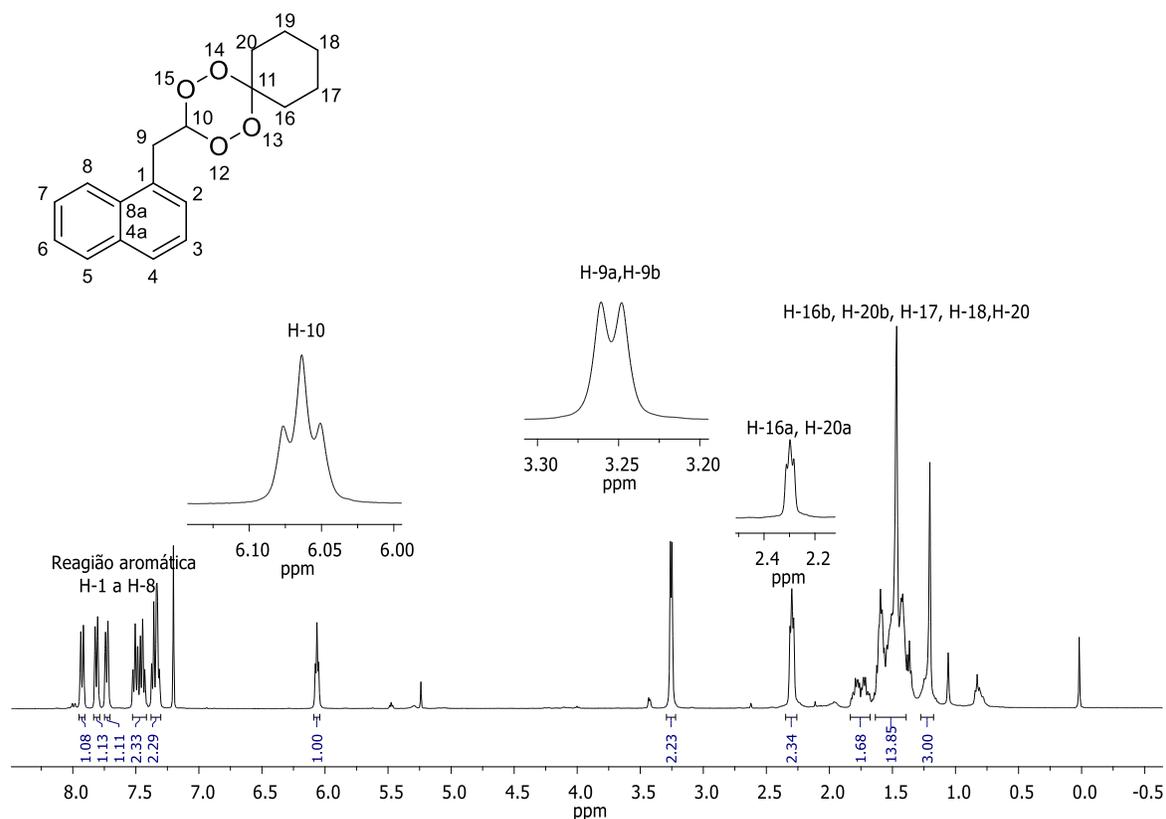


Figura 42 - Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃ 400 MHz) do composto [81].

Ao se analisar os demais sinais dessa região, detecta-se a presença de impurezas no espectro. O multipletto entre 1,7-1,9 ppm pode ser relacionado com a presença de água na amostra, e o sinal deslocado em 1,3ppm pode ser devido a algum subproduto da reação que não foi totalmente removido durante o processo de purificação.

No espectro de RMN de ¹³C, observam-se sinais em 22,0 ppm e 22,5 ppm referentes a C-19 e C-17. Os sinais em 25,06, 30,94 e 32,03 e 34,07 ppm são devido

aos carbonos C-20, C-22, C-18 e C-9, respectivamente, que confirmam a parte alifática da estrutura. Os sinais em 108,4 e 109,2 ppm são atribuídos aos carbonos que formam parte do anel tetraoxânico C-11 e C -10. Na região aromática da estrutura, pode-se observar a presença de 10 sinais, conforme esperado para o núcleo naftalênico substituído.

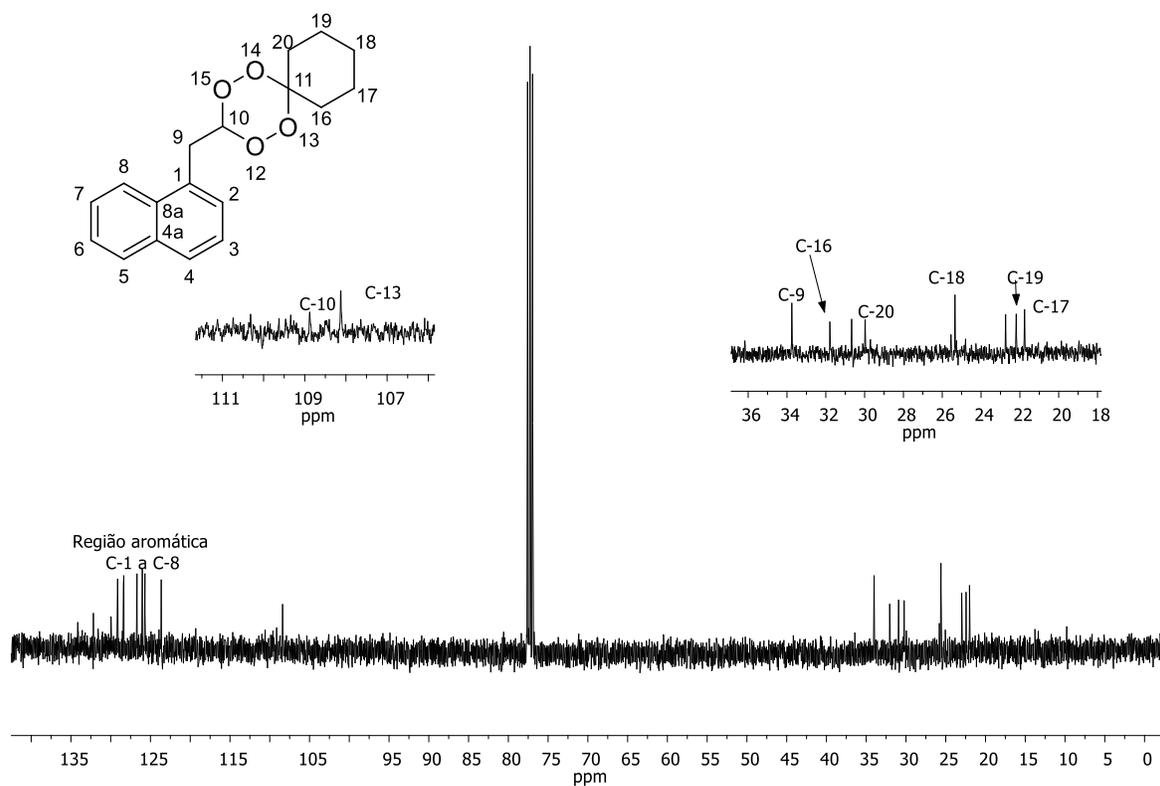


Figura 43 - Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃ 100 MHz) do composto [81].

5 CONCLUSÃO

Foi possível obter o *3-(naftalen-1-ilmetil)-1,2,4,5-tetraoxaspiro[5.5]undecano* mediante a transformação do ácido α -naftalenoacético em aledido e sua posterior condensação com 1,1- diidroperoxociclohexano. Entretanto, as condições utilizadas na última etapa devem ser melhoradas, visando obter o produto em rendimentos mais elevados e em maior quantidade. Isso permitiria a realização dos ensaios biológicos necessários para testar a hipótese inicial deste trabalho.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Duke SO. Why have no new herbicide modes of action appeared in recent years? *Pest Manag Sci*. John Wiley & Sons, Ltd.; 2012;68(4):505–12.
2. Delaney J, Clarke E, Hughes D, Rice M. Modern agrochemical research: a missed opportunity for drug discovery? *Drug Discov Today*. 2006; 11 (17-18):839–45.
3. Knudsmark Jessing K, Duke SO, Cedergreen N. Potential Ecological Roles of Artemisinin Produced by *Artemisia annua* L. *J Chem Ecol*. 2014; 40 (2): 100–17.
4. Cusati RC, Barbosa LC, Maltha CR, Demuner AJ, Oliveros-Bastidas A, Silva A a. Tetraoxanes as a new class of efficient herbicides comparable with commercial products. *Pest Manag Sci*. 2015; 71 (7): 1037–48.
5. Dong Y. Synthesis and Antimalarial Activity of 1 , 2 , 4 , 5-Tetraoxanes. *J.Med.Chem* 2002, 53 (1):481–491.
6. Yadav N, Sharma C, Awasthi SK. Diversification in the synthesis of antimalarial trioxane and tetraoxane analogs. *RSC Adv*. 2014; 4 (11): 5469.
7. Baeyer A, Villiger V. Ueber die Einwirkung des Caro'schen Reagens auf Ketone. *Zeitschrift. Anal Chemie*. 1902; 41 (12): 765–6.
8. Keul H. The Ozonolysis of Alkyliden- and Benzylidenadamantanes. *Chem Ber*. 1975; 108 (4):1198–206.
9. Kumura N, Furukawa H, Kobayashi M, Onyango AN, Izumi M, Nakajima S. Synthesis of novel conjugates of tetraoxane endoperoxide with bis(quaternary ammonium salts). *Biosci Biotechnol Biochem*. 2009; 73 (1): 217–20.

10. Todorović NM, Stefanović M, Tinant B, Declercq JP, Makler MT, Šolaja B a. Steroidal geminal dihydroperoxides and 1,2,4,5-tetraoxanes: Structure determination and their antimalarial activity. *Steroids*. 1996; 61 (12): 688–96.
11. Vennerstrom JL, Fu HN, Ellis WY, Ager a L, Wood JK, Andersen SL,. Dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes: a new class of antimalarial peroxides. *J Med Chem*. 1992; 35 (16): 3023–7.
12. Vennerstrom JL, Dong Y, Andersen SL, Ager a L, Fu H, Miller RE, et al. Synthesis and antimalarial activity of sixteen dispiro-1,2,4, 5-tetraoxanes: alkyl-substituted 7,8,15,16-tetraoxadispiro [5.2.5. 2] hexadecanes. *J Med Chem*. 2000; 43 (14): 2753–8.
13. Terzić N, Opsenica D, Milić D, Tinant B, Smith KS, Milhous WK, et al. Deoxycholic acid-derived tetraoxane antimalarials and antiproliferatives. *J Med Chem*. 2007;50(21):5118–27.
14. Iskra J, Bonnet-Delpon D, Bégué JP. One-pot synthesis of non-symmetric tetraoxanes with the H₂O₂/MTO/fluorous alcohol system. *Tetrahedron Lett*. 2003; 44 (33): 6309–12.
15. Kumar N, Khan SI, Sharma M, Atheaya H, Rawat DS. Iodine-catalyzed one-pot synthesis and antimalarial activity evaluation of symmetrically and asymmetrically substituted 3,6-diphenyl[1,2,4,5]tetraoxanes. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2009. 19 (6) 1675–7.
16. Ellis GL, Amewu R, Hall C, Rimmer K, Ward S a., O'Neill PM. An efficient route into synthetically challenging bridged achiral 1,2,4,5-tetraoxanes with antimalarial activity. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2008;18 (5): 1720–4.
17. Schwartz C, Dussault PH. 1,1-Dihydroperoxides. In: *The Chemistry of peroxides*, 2014; 3: 87–124.

18. Hamann HJ, Hecht M, Bunge A, Gogol M, Liebscher J. Synthesis and antimalarial activity of new 1,2,4,5-tetroxanes and novel alkoxy-substituted 1,2,4,5-tetroxanes derived from primary gem-dihydroperoxides. *Tetrahedron Lett.* 2011; 52 (1): 107–11.
19. Schramek N, Wang H, Römisch-Margl W, Keil B, Radykewicz T, Winzenhörlein B, et al. Artemisinin biosynthesis in growing plants of *Artemisia annua*. A ^{13}C study. *Phytochemistry*. Elsevier Ltd; 2010; 71 (2-3): 179–87.
20. Ridley RG. Malaria: to kill a parasite. *Nature*. 2003; 424 (6951): 887–9.
21. Opsenica I, Terzić N, Opsenica D, Angelovski G, Lehnig M, Eilbracht P. Tetraoxane antimalarials and their reaction with Fe(II). *J Med Chem.* 2006;49 (13): 3790–9.
22. Chen PK, Polatnick M, Leather G. Comparative study on artemisinin, 2,4-D and glyphosate. *J Agric Food Chem.* 1991;39(5):991–4.
23. Bharati A, Kar M, Sabat SC. Artemisinin Inhibits Chloroplast Electron Transport Activity: Mode of Action. *PLoS One.* 2012; 7 (6): 7-10.
24. Yan Z-Q, Wang D-D, Ding L, Cui H-Y, Jin H, Yang X-Y, et al. Mechanism of artemisinin phytotoxicity action: Induction of reactive oxygen species and cell death in lettuce seedlings. *Plant Physiol Biochem.* Elsevier Masson SAS; 2015; 88: 53–9.
25. Barbosa LC a, Maltha CR a, Cusati RC, Teixeira RR, Rodrigues FF, Silva A. Synthesis and biological evaluation of new ozonides with improved plant growth regulatory activity. *J Agric Food Chem.* 2009; 57 (21):10107–15.
26. Alessandro B. C. Simas, Vera L. P. Pereira, Cleber B. Barreto Jr, *Quim Nova.*, 2009; 32 (9): 2473–:5.

27. Opsenica I, Opsenica D, Smith KS, Milhous WK, Šolaja B a. Chemical stability of the peroxide bond enables diversified synthesis of potent tetraoxane antimalarials. *J Med Chem.* 2008;51 (7): 2261–6.
28. Terent'ev AO, Borisov D a., Vil V a., Dembitsky VM. Synthesis of five- and six-membered cyclic organic peroxides: Key transformations into peroxide ring-retaining products. *Beilstein J Org Chem.* 2014;10:34–114.
29. Kornblum N, DeLaMare HE. The base catalyzed decomposition of a dialkyl peroxide. *J Am Chem Soc.* 1951; 73 (1946): 880–1.
30. Castellan GW. *Físicoquímica.* 1987. p.1057.
31. Cotton A. *Advanced Inorganic Chemistry.* 1999. p. 1376.
32. Mukherjee Singh O, Ronibala Devi L. Stannous Chloride as a Versatile Catalyst in Organic Synthesis. *Mini Rev Org Chem.* 2013;10 (1): 84–96.
33. Costa P, Ferreira V, Esteves P, Vascellos M. Ácidos e Bases em Química Orgânica. 2005. 35-41.
34. Claassen HH, Zielen AJ. Structure of the Perrhenate Ion. *J Chem Phys.* 1954; 22 (4): 707.
35. Dakin HD, Catechol. *Org Synth.* 1923;3:28-31.
36. Baldaia A. Conversão catalítica de cetonas em 1,1-diidroperóxido e suas transformações em 1,2,4,5-tetraoxanos potencialmente herbicidas. Teses de Mestrado da UFMG, 2015.
37. Mithila J, Hall JC, Johnson WG, Kelley KB, Riechers DE. Evolution of Resistance to Auxinic Herbicides: Historical Perspectives, Mechanisms of Resistance, and Implications for Broadleaf Weed Management in Agronomic Crops. *Weed Sci.* 2011; 59 (4): 445–57.

38. Kelley KB, Riechers DE. Recent developments in auxin biology and new opportunities for auxinic herbicide research. *Pestic Biochem Physiol.* 2007; 89 (1): 1–11.
39. Kraft M, Kuglitsch R, Kwiatkowski J, Frank M, Grossmann K. Indole-3-acetic acid and auxin herbicides up-regulate 9-cis-epoxycarotenoid dioxygenase gene expression and abscisic acid accumulation in cleavers (*Galium aparine*): Interaction with ethylene. *J Exp Bot.* 2007;58 (6):1497–503.
40. Grossmann K. Mode of action of auxin herbicides: A new ending to a long, drawn out story. *Trends Plant Sci.* 2000; 5 (12): 506–8.
41. Cobb AH, Reade JPH. Auxin-Type Herbicides. *Herbicides and Plant Physiology.* Wiley-Blackwell; 2010. 133–56.
42. Environmental US, Agency P. Reregistration Eligibility Decision (RED) Naphthaleneacetic Acid , Its Salts , Ester , and Acetamide Revised October 2007.
43. Barbosa LC de A. *Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânico.* 2007. 80, 81,99,109.
44. Joseph-Nathan P, Díaz Torres E. *Elementos de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.* 1993. 40-41.
45. 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-piperidinyloxy-Mediated Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds. *J Org Chem.* 1997; 62 (20): 6974–7.