

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICA EM
QUÍMICA

Dissertação de Mestrado

Síntese e Caracterização de Peróxidos Orgânicos
Conjugados com Epóxidos como Potenciais
Antimalariais

Mestrando: Hugo Paul Collin

São João del-Rei

2016

Hugo Paul Collin

**Síntese e Caracterização de Peróxidos Orgânicos
Conjugados com Epóxidos como Potenciais
Antimalariais**

Dissertação apresentada ao Departamento de Ciências Naturais da Universidade Federal de São João del-Rei, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Siqueira Valle

São João del-Rei

2016

Ficha catalográfica elaborada pela Divisão de Biblioteca (DIBIB)
e Núcleo de Tecnologia da Informação (NTINF) da UFSJ,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C699s Collin, Hugo Paul.
Síntese e caracterização de peróxidos orgânicos
conjugados com epóxidos como potenciais antimalariais
/ Hugo Paul Collin ; orientador Marcelo Siqueira
Valle. -- São João del-Rei, 2016.
107 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação
Multicêntrico em Química de Minas Gerais) --
Universidade Federal de São João del-Rei, 2016.

1. síntese orgânica. 2. antimaláricos. 3. peróxidos.
4. tetraoxanos. I. Valle, Marcelo Siqueira, orient.
II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe, Silvana, por sempre me apoiar em minhas decisões e insistir em meus estudos.

Agradeço a meu pai, Denis, por sempre ter me dado apoio.

Agradeço ao meu orientador, professor Marcelo, por toda a paciência durante esses dois anos de aprendizado.

Ao professor Josefredo, por ter paciência de discutir sobre as reações.

Ao professor Mauro, as doutorandas Angelina e Larissa, por terem realizado todas as análises de Ressonância Magnética Nuclear.

Aos colegas de lab Pontello, Lucas e Ana, por sempre me ajudarem.

Aos técnicos do Departamento de Ciências Naturais pelos reagentes "emprestados" e análises no infravermelho.

LISTA DE ABREVIATURA, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACT	<i>Artemisinin-based Combination Therapies</i> - Terapias de Combinação a Base de Artemisinina
Bn	Benzila
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
COSY	<i>Homonuclear COrrelation SpectroscopY</i> - Espectroscopia de Correlação Homonuclear
CRT	<i>Chloroquine Resistance Transporter</i> - Transportador Resistente à Cloroquina
<i>d</i>	duplete
<i>dd</i>	duplo duplete
<i>ddd</i>	duplo duplo duplete
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i> - Aumento de Sinal por Transferência de Polarização
DHP	<i>Dihydroperoxide</i> - Diidroperóxido
EM	Espectrometria de Massas
Et	Etila
GMS	<i>Greater Mekong Subregion</i> - Sub-região da Grande Mekong
Hb	Hemoglobina
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> - Correlação Heteronuclear à Múltiplas Ligações

HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> – Coerência Quântica Simples
Heteronuclear	
IC ₅₀	Concentração de Inibição Média
INPA	Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia
IV	Espectroscopia no Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m</i>	multiplete
Maj.	Produto majoritário
MDR1	<i>Multi Drug Resistent Protein 1</i> - Proteína Multirresistente a Drogas 1
MHz	Mega Hertz
Min.	Produto minoritário
OMS	Organização Mundial de Saúde
Ph	Fenil
PMA	<i>Phosphomolybdic Acid</i> - Ácido Fosfomolibdico
ppm	Parte por milhão
<i>q</i>	quintuplete
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
<i>s</i>	simpleto
<i>t</i>	triplete
δ	Deslocamento Químico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. O ciclo da malária no homem. ²	2
Figura 2. Representação esquemática do plasmódio. ⁵	3
Figura 3. Estrutura química do antimalarial endoperóxido artemisinina.	4
Figura 4. Antimalariais arteméter e artesunato de sódio.	5
Figura 5. Complexo de estado de transição artemisinina-heme. ⁶	7
Figura 6. Estrutura química do anel 1,2,4-trioxano.....	9
Figura 7. Trioxanos derivados do 2-adamantila.	10
Figura 8. Estrutura química do anel 1,2,4-trioxolano.....	10
Figura 9. Estrutura química de dois trioxolanos.....	11
Figura 10. Compostos sintetizados por Vennerstrom e colaboradores.	12
Figura 11. Estrutura química do anel 1,2,4,5-tetraoxano.	13
Figura 12. Estrutura química de RKA 182	15
Figura 13. Antimalariais quinina e cloroquina.	16
Figura 14. Inibição da formação de cristais de hemozoína pela cloroquina. ³	16
Figura 15. Moléculas quiméricas antimalariais.....	17
Figura 16. Proposta de obtenção de compostos híbridos antimalariais.....	18
Figura 17. Placa cromatográfica do DHP onde se nota o surgimento de um segundo produto.....	22
Figura 18. Formação do dímero ao longo do tempo.	25
Figura 19. Decomposição do DHP após adição de hidróxido de sódio.	27
Figura 20. Precipitação de NaCl na preparação da epiiodrina.	29
Figura 21. Formação de cristais de hidroxiacetamida durante a acetilação.	32
Figura 22. Bruto reacional obtido na reação com benzilamina.	39
Figura 24. Acoplamentos observados no mapa de contorno HMBC (500 MHz e 125 MHz, CDCl ₃) dos dímeros 20 e 21	44
Figura 25. Valores das constantes de acoplamentos para os epóxidos.	44
Figura 26. Imagem do material obtido na tentativa de obtenção de 23	48
Figura 27. Fragmentação proposta para o produto de oxidação do tereftalaldeído (26).	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Esquemas para tratamento de infecções causadas pelo <i>Plasmodium falciparum</i> no Brasil. ⁵	6
Tabela 2. Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H e ¹³ C do dímero monoalquilado 18.37	
Tabela 3. Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H e ¹³ C dos dímeros dialquilados 20 e 21	45

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1. Espectros no infravermelho dos dois compostos obtidos.....	21
Espectro 2. Espectros no infravermelho dos dois compostos obtidos.....	21
Espectro 3. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3).....	21
Espectro 4. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) dos dois compostos obtidos..	22
Espectro 5. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) dos dois compostos obtidos..	22
Espectro 6. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do tetraoxano 11	29
Espectro 7. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) da hidroxacetamida (14)..	31
Espectro 8. Espectro no infravermelho da hidroxacetamida 16	31
Espectro 9. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do dímero do hidroperóxido 3a	33
Espectro 10. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 18	35
Espectro 11. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do bruto reacional.....	36
Espectro 13. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) dos compostos 20 e 21	38
Espectro 14. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) dos compostos 20 e 21	38
Espectro 15. Sobreposição entre o espectro de ^{13}C e o de DEPT 135°	39
Espectro 16- Mapa de contornos HSQC dos compostos (20) e (21).....	41
Espectro 18. Mapa de contorno dos dois produtos formados mostrando acoplamento a longa distância.....	42

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Modelo da cisão redutiva.....	5
Esquema 2. Modelo do peróxido aberto.....	6
Esquema 3. Síntese do Fenozan B07.....	7
Esquema 4. Mecanismo de ação de um trioxolano.....	9
Esquema 5. Preparação de um trioxolano.....	10
Esquema 6. Metodologia de síntese de tetraoxanos a partir de diidroperóxidos.....	11
Esquema 7. Mecanismo de formação do DHP em meio ácido.....	12
Esquema 8. Proposta de mecanismo de ação dos tetraoxanos.....	12
Esquema 9. Síntese de tetraoxanos conjugados com aminas.....	13
Esquema 10. Estratégias para a preparação de diperoxiaminoálcoois 6	17
Esquema 11. Retrossíntese para a preparação de tetraoxanos 22 contendo o grupo aminoálcool.....	18
Esquema 12. Síntese do DHP (1).....	19
Esquema 13. Formação do dímero do DHP (7).....	23
Esquema 14. Equilíbrios formados pelo DHP.....	24
Esquema 15. Metodologia de alquilação de monoidroperóxidos.....	25
Esquema 16. Decomposição do DHP com base.....	26
Esquema 17. Alquilação de um DHP mediado por Ag ₂ O.....	27
Esquema 18. Tentativas de obtenção do diperoxiepóxido 5 a partir da epícloridrina....	28
Esquema 19. Tentativa de obtenção do dibrometo 9	29
Esquema 20. Proposta de obtenção da iodoamina 12 a partir do 1,3-dibromopropano.....	30
Esquema 21. Proposta de polimerização do dibromopropano pela reação com dietilamina.....	30
Esquema 22. Tentativa de obtenção da diperoxiamina 15	31
Esquema 23. Acilação da amina seguida de halogenação e ciclização <i>in situ</i>	33
Esquema 24. Proposta mecanística para a formação da oxazolina 17	33
Esquema 25. Proposta de obtenção da diperoxícloridrina 4	33
Esquema 26. Metodologia de Li para abertura de epóxidos por H ₂ O ₂ /PMA.....	34
Esquema 27. Obtenção de um dímero monoalquilado 18	35
Esquema 28. Nova proposta de obtenção da diperoxícloridrina 4	37

Esquema 29. Reação da epicloridrina com o DHP e epoxidação dos isômeros formados.....	39
Esquema 30. Tentativa de obtenção do dímero dialquilado 20	45
Esquema 31. Metodologias comumente utilizadas para a obtenção de tetraoxanos.....	46
Esquema 32. Tentativa de obtenção do tetraoxano do tereftalaldeído.....	46
Esquema 33. Rota sintética visando a obtenção do tetraoxano 25	47
Esquema 34. Proposta mecanística de auto-oxidação do tereftalaldeído.....	49

RESUMO

A malária é uma doença tropical que mata mais de um milhão de pessoas por ano. Devido ao uso extensivo de medicamentos para o seu combate, a doença vem apresentando resistência aos medicamentos mais comumente utilizados. Os principais medicamentos utilizados para seu controle possuem os grupos farmacofóricos endoperóxido e aminoálcool. No presente trabalho é descrita uma nova metodologia de síntese de peróxidos orgânicos geminais com a função epóxido passíveis de funcionalização com aminas como potenciais antimaláricos. A ciclohexanona foi utilizada como material de partida para a geração do intermediário-chave, o diidroperóxido geminal, que foi submetido a diversas metodologias para sua alquilação com a epícloridrina e outros substratos. Destas metodologias empregadas nenhuma gerou o produto desejado, o que levou ao desenvolvimento de uma nova metodologia adaptada do procedimento descrito por Li e colaboradores. Nas diferentes rotas sintéticas realizadas observou-se a dimerização dos diidroperóxidos sendo os rendimentos moderados. As tentativas de reação destes produtos com aminas não forneceram os produtos esperados e houve degradação do material de partida. Na segunda parte do projeto foram realizados alguns ensaios para se obter tetraoxanos a partir do tereftalaldeído que poderiam ser funcionalizados com aminas. No entanto, foi obtido um novo diacilperóxido em bons rendimentos que pode ser utilizado como agente antimalarial e como substrato para futuros projetos. Os resultados deste trabalho se mostraram promissores, servindo de base para a síntese de novos peróxidos geminais alquilados com possível atividade biológica antimalarial.

Palavras-chave: peróxidos, tetraoxanos, anti-maláricos.

ABSTRACT

Malaria is a tropical disease that kills more than a million people per year. Due to the extensive use of the medications available the disease its starting to shown resistance. The endoperoxide and aminoalcohols are the class of compounds mostly used as medicine nowadays. In the present work, we describe a new methodology for the obtention of alkylated organic gem-diperoxides that may be functionalized with amines with possible antimalarial activity. The key intermediate, the gem-dihydroperoxide, was synthesized using the cyclohexanone as starting material, after that we tested many of the alkylation methodologies available with epichlorohydrin and other substrates. Since those methodologies didn't yield the desired products, we had to develop a new methodology adapted from the procedures described by Li and coworkers. On both pathways, the obtained product suffered dimerization with moderate yields. Efforts on reacting those products with amines resulted on the degradation of the starting material. On the second part of the project experiments seeking the synthesis of a tetraoxane from the tereftalaldehyde were conducted. However, we obtained a new dialkylperoxide in good yield that may be used as antimalarial or as starting material for future projects. Although we didn't obtain the desired products, the results from this work may be used as a starting point for future projects.

Keywords: peroxides, tetraoxanes, antimalarial.

SUMÁRIO

1	Introdução.....	1
1.1	A Malária	1
1.2	Ciclo da Malária.....	1
1.3	As Classes Químicas Utilizadas na Terapia Contra a Malária.....	3
1.3.1	Endoperóxidos	4
1.3.1.1	Os Principais Mecanismos de Ação da Artemisinina	6
1.3.1.2	Os 1,2,4-trioxanos	9
1.3.1.3	Os 1,2,4-trioxolanos	10
1.3.1.4	Os 1,2,4,5-tetraoxanos.....	13
1.3.1.5	Aminoquinolinas	15
1.3.2	Moléculas quiméricas	17
2	Objetivos	18
2.1	Objetivos Gerais.....	18
2.2	Objetivos Específicos.....	18
2.2.1	Propostas Sintéticas	19
2.2.1.1	Parte 1 - Estratégia para a Síntese de Diperoxiaminoálcoois.....	19
2.2.1.2	Parte 2 - Estratégia para a Síntese de Tetraoxanoaminoálcoois.....	20
3	Resultados e Discussão.....	21
3.1	Parte 1 - Estudos Visando a Obtenção dos Diperoxiaminoálcoois.....	21
4	Conclusões – Parte 1	46
4.1	Parte 2 - Estudos Visando a Obtenção dos Tetraoxanos Bifuncionais a partir do Tereftalaldeído	46
4.2	Conclusões – Parte 2.....	50
5	Conclusões Gerais	52
6	Parte Experimental	52
6.1	Preparação do peróxido de hidrogênio etéreo 30% ²⁹	52

7	Bibliografía	63
8	Espectros	67

1 Introdução

1.1 A Malária

A malária é uma doença infecciosa febril aguda, transmitida pela picada das fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles* contaminadas, considerada um grave problema de saúde pública em todo o mundo. Causada por mais de cem espécies de plasmódio, apenas cinco afetam o ser humano, sendo elas o *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*, sendo esta última presente apenas no sudeste asiático. Esta doença pode afetar quase 50% da população mundial em mais de 109 países e territórios e possui uma estimativa de 300 milhões de novos casos e um milhão de mortes por ano, sendo suas vítimas principalmente crianças menores de cinco anos e mulheres grávidas do continente africano.¹

No mundo, a região Sub-saariana Africana é responsável por 89% dos casos de malária no mundo e 91% das mortes. Outras regiões afetadas são a Ásia, América Latina e, em menores proporções, o Oriente Médio e partes da Europa.²

No Brasil, a área endêmica está concentrada na região amazônica. Em 2008 aproximadamente 97% dos casos de malária no país se concentraram nos seis estados da região Norte: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia e Roraima. Outros três estados compreendidos na região amazônica, Maranhão, Mato Grosso e Tocantins, foram responsáveis por menos de 3% dos casos de malária no país.¹

1.2 Ciclo da Malária

O ciclo da malária no ser humano geralmente se inicia com a inoculação do plasmódio pela picada do mosquito do gênero *Anopheles* contaminado (**Figura 1**). Ao picar, o mosquito injeta uma pequena quantidade de sua saliva (que serve como anticoagulante) contaminada com esporozoítos que caem então na corrente sanguínea do hospedeiro (1). Estes esporozoítos infectam células hepáticas (ciclo hepático) e se reproduzem de forma assexuada produzindo merozoítos (2). Ao se reproduzir em grande quantidade dentro da célula gera uma forma multinucleada, o esquizonte (3),

que, após sua ruptura, libera os merozoítos na corrente sanguínea (4). Estes merozoítos infectam glóbulos vermelhos (5) (ciclo eritrocitário) e geram mais merozoítos (6) ou se diferenciam em gametócitos (7). Enquanto os merozoítos produzidos dão continuidade ao ciclo de infecção e reprodução dentro das hemácias, os gametócitos (7) seguem para infectar um mosquito que, por ventura, se alimente do sangue do hospedeiro (8).^{3,4}

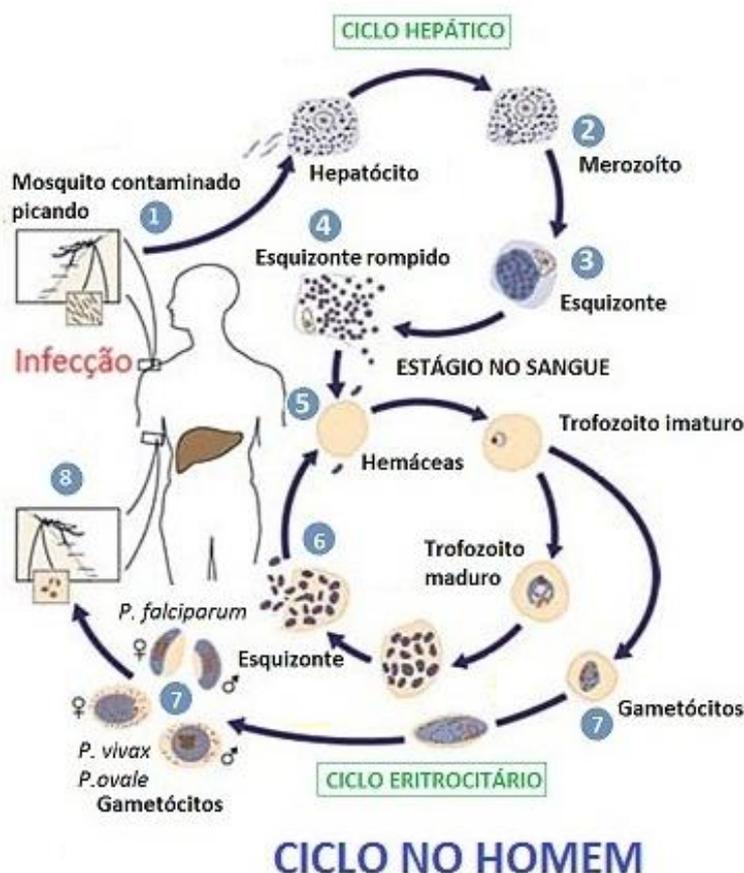


Figura 1. O ciclo da malária no homem.²

Na fase eritrocitária o parasita utiliza a hemoglobina (Hb) do hospedeiro como uma fonte de alimento (**Figura 2**). A hemoglobina é importada para um compartimento ácido especializado no parasita, conhecido como vacúolo alimentar, e lá é hidrolisada a peptídeos por enzimas proteolíticas chamadas de plasmepsinas. Estes peptídeos são subsequentemente degradados em aminoácidos por cisteína-proteases, algumas delas conhecidas como *falcipains*. Neste processo é formada uma quantidade de quatro equivalentes da heme para cada equivalente de Hb na sua forma ferrosa (Fe^{2+}), o qual é tóxico para os microrganismos quando em sua forma livre. O parasita então se desintoxica oxidando-a à hematina, que possui a forma férrica Fe^{3+} e a converte em um composto polimérico insolúvel conhecido como hemozoína, o qual promove a ruptura

do eritrócito, ocorrendo sua passagem para a corrente sanguínea. Os esquizontes maturados e incubados neste eritrócito serão também liberados e deverão infectar outros eritrócitos.⁵ Os medicamentos mais utilizados atualmente contra a malária têm este ciclo de alimentação como alvo. Devido à grande utilização de determinados medicamentos, o plasmódio desenvolveu mecanismos de resistências como o transportador resistente a cloroquina (CRT) e a proteína multirresistente a drogas 1 (MDR1), mostrados na **Figura 2**.

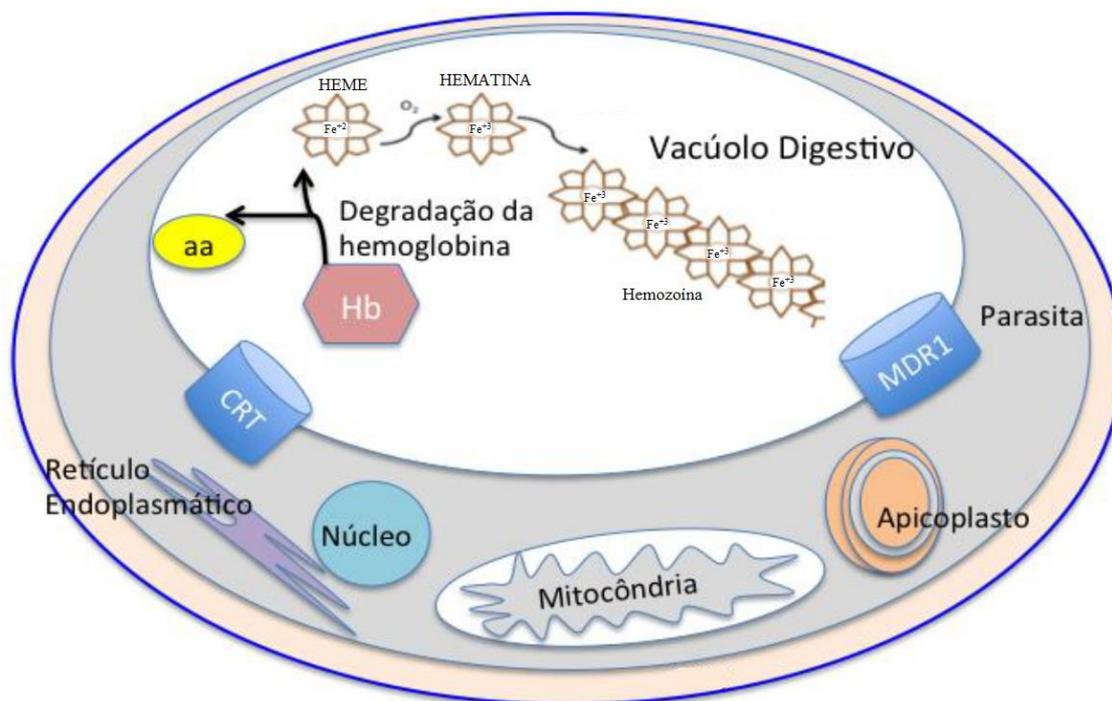


Figura 2. Representação esquemática do plasmódio.⁵

1.3 As Classes Químicas Utilizadas na Terapia Contra a Malária

Os medicamentos utilizados contra a malária são classificados de acordo com o estágio onde interferem no ciclo da malária, podendo ser: esquizonticidas sanguíneos, esquizonticidas teciduais, hipnozoiticidas e gametotocidas.³ Eles também podem ser classificados de acordo com o seu mecanismo de ação, sendo eles: inibidores da produção de hemozoína, inibidores da síntese do ácido fólico, inibidores do transporte de elétrons mitocondrial e inibidores da transcrição procariótica.

Outra forma de classificar estes medicamentos é pela função orgânica que confere a sua propriedade farmacológica, chamados de grupos farmacofóricos, como os aminoálcoois, os endoperóxidos e os antifolatos.

Entre estes, duas classes de compostos antimalariais que se destacam são os endoperóxidos e as 4-aminoquinolinas.³ O mecanismo de ação atualmente aceito de ambas as classes se passa pela inibição da formação da hemozoína.

A seguir serão apresentados os principais representantes destas classes, assim como seus derivados, os mecanismos de ação mais aceitos e algumas de suas sínteses.

1.3.1 Endoperóxidos

O produto natural extraído das folhas da *Artemisia* tem sido largamente empregado no tratamento desta doença: a artemisinina (**Figura 3**). Este composto possui a capacidade de reduzir rapidamente o número de parasitas de *Plasmodium* no sangue em pacientes com malária. A artemisinina é uma lactona sesquiterpênica que possui uma função endoperóxido em ponte, a qual é considerada sua parte farmacofórica responsável pela sua pronunciada atividade antimalarial.

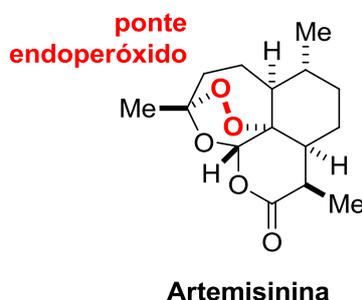


Figura 3. Estrutura química do antimalarial endoperóxido artemisinina.

Vários derivados da artemisinina foram sintetizados com o objetivo de melhorar suas propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e de solubilidade, tais como o arteméter e o artesunato de sódio (**Figura 4**). Na síntese do artesunato de sódio, foi introduzido uma cadeia lateral, a partir da acilação do seu lactol correspondente com o ácido butanodióico, contendo um carboxilato livre, permitindo que este possua uma maior solubilidade em água. Como este possui pouca estabilidade em meio aquoso, é então comercializado na forma de ácido artesúnic, que deve ser convertido a artesunato de sódio *in situ* utilizando-se bicarbonato de sódio.

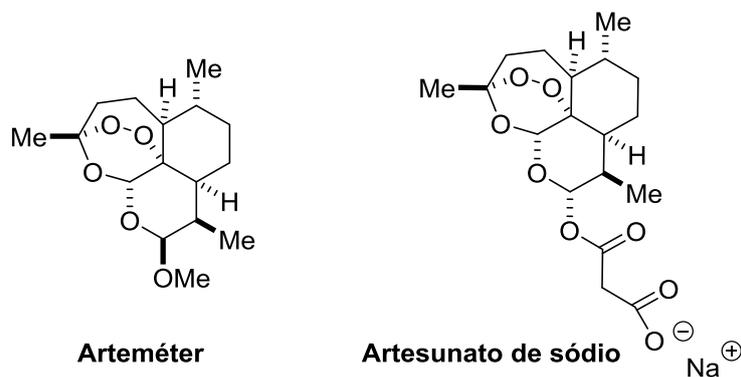


Figura 4. Antimalariais arteméter e artesunato de sódio.

Mais recentemente, as terapias de combinação à base de artemisinina (*Artemisinin-based Combination Therapies - ACTs*) são as mais recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a primeira linha de tratamento para malária em casos não severos.⁴ A combinação de medicamentos a ser utilizada para o tratamento da malária depende de vários fatores como a espécie do plasmódio, a região onde ocorreu a infecção, a idade e a gravidade da infecção. No Brasil, para se tratar infecções do *Plasmodium falciparum*, utiliza-se duas combinações principais (**Tabela 1**), uma com artesunato, mefloquina e primaquina e a outra com quinina, doxiciclina e primaquina.

Tabela 1. Esquemas para tratamento de infecções causadas pelo *Plasmodium falciparum* no Brasil.⁵

Primeira escolha							
Idade / Peso	Número de comprimidos por dia						
	1° dia			2° dia		3° dia	
	Artesunato + Mefloquina		Primaquina comp. 15 mg	Infantil	Adulto	Infantil	Adulto
	Infantil	Adulto					
6-11 meses/5-8Kg	1		½	1		1	
1-5 anos/9-17 Kg	2		1	2		2	
6-11 anos/ 18-29Kg		1	1 e ½		1		1
≥ 12 anos/ ≥ 30 Kg		2	3		2		2

Segunda escolha				
Idade / Peso	Número de comprimidos por medicamento por dia			
	1°, 2° e 3° dias		4° e 5° dias	6° dia
	Quinina	Doxiciclina		
8-10 anos/22-29 anos	1 e 1/2	1	1	1
11-14 anos/30-49 Kg	2 e 1/2	1 e 1/2	1 e 1/2	2
≥ 15 anos/≥ 50 Kg	4	2	2	3

A partir de fevereiro de 2015, a resistência de artemisinina foi confirmada em 5 países da sub-região da Grande Mekong (GMS): Camboja, República Democrática Popular do Laos, Myanmar, Tailândia e Vietnã. Assim sendo, há um risco real de que a multirresistência surja em breve em outras partes desta sub-região.⁵

1.3.1.1 Os Principais Mecanismos de Ação da Artemisinina

Os principais estudos para a compreensão do mecanismo de ação da artemisinina durante o ciclo da malária no homem propõem que exista uma interação do ferro (II) da hemoglobina com a função endoperóxido com consequente quebra da ligação oxigênio-oxigênio. Neste sentido, o mecanismo mais aceito atualmente se passa pela formação de um complexo de estado de transição entre o átomo de ferro do grupo heme e o oxigênio 1 ou 2 do endoperóxido e, devido as interações estereoeletrônicas desfavoráveis, comprometem a estabilidade do complexo e rompem a ligação C-O (**Figura 5**).⁶

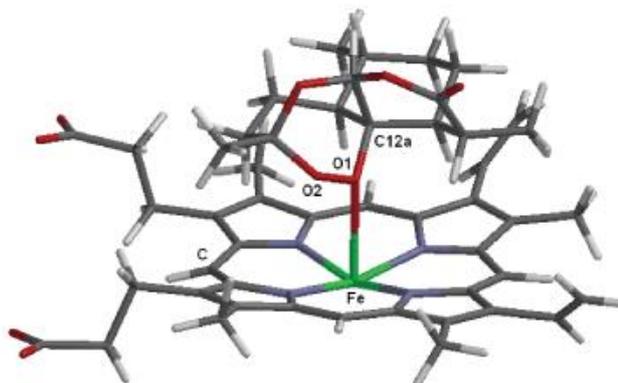
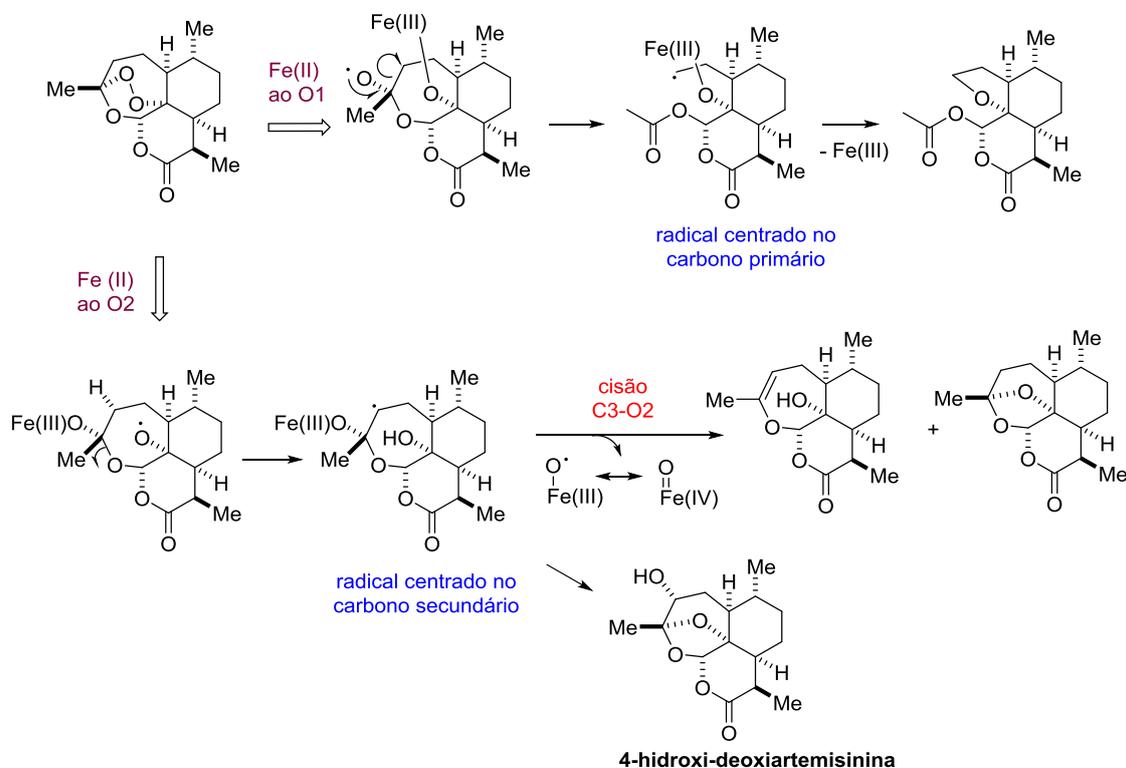


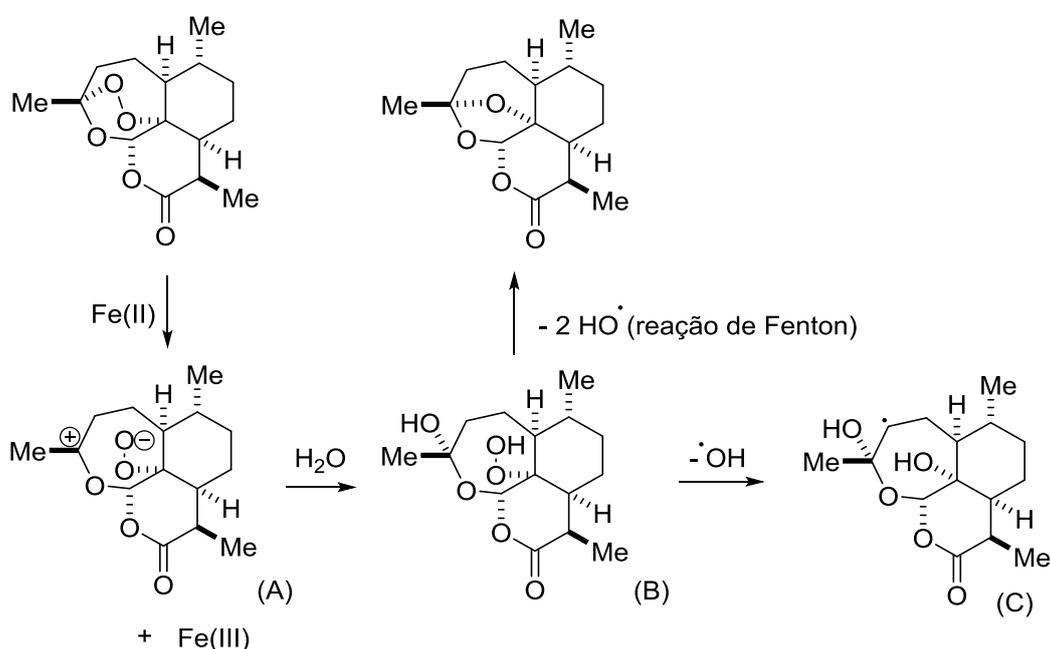
Figura 5. Complexo de estado de transição artemisinina-heme.⁶

Para o rompimento desta ligação existem dois modelos, sendo o primeiro chamado de cisão redutiva (**Esquema 1**). Neste modelo, o ferro na forma reduzida se liga à artemisinina transferindo um elétron. Ao transferir este elétron ocorre uma ruptura homolítica da ligação peróxido gerando um radical no átomo de oxigênio que sofre um rearranjo formando radicais em carbonos primários e secundários que levam a formação de moléculas estáveis. Estes derivados formados impedem o funcionamento de várias proteínas e enzimas.³



Esquema 1. Modelo da cisão redutiva.

O segundo modelo de mecanismo de ação é chamado de peróxido aberto. Este mecanismo consiste na abertura do anel 1,2,4-trioxano formado pela complexação do peróxido com o ferro (II) (**Esquema 2**). Ocorre então a quebra da ligação C-O formando um carbocátion terciário e um ânion oxigênio (A) que sofre hidratação para gerar um hidroperóxido intermediário (B). Este hidroperóxido formado pode sofrer degradação pela reação de Fenton, formando um composto estável ou liberar uma hidroxila radicalar e gerar assim um radical de carbono secundário (C).⁷ De maneira semelhante ao modelo da cisão redutiva, estes derivados formados impedem o funcionamento de enzimas e proteínas do plasmódio, levando a morte do mesmo.⁶



Esquema 2. Modelo do peróxido aberto.

Graças ao poder antimalarial da função endoperóxido da artemisinina, muitos grupos de pesquisa têm sintetizado compostos contendo a ligação O-O e estruturalmente mais simples do que ela, visando obter novos peróxidos orgânicos de maneira rápida, economicamente viável e conservando a atividade biológica contra o plasmódio. As preparações de outras classes de compostos correlacionados também têm sido exploradas e estes compostos têm sido promissores na atividade antimalárica. A seguir, serão mostrados alguns exemplos destes compostos e seus valores de IC_{50} .

1.3.1.2 Os 1,2,4-trioxanos

O anel endoperóxido da artemisinina pode ser descrito como sendo um trioxano (1,2,4-trioxano), constituído por três átomos de carbono e três de oxigênio conforme mostrado na **Figura 6**.⁸

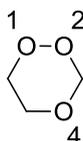
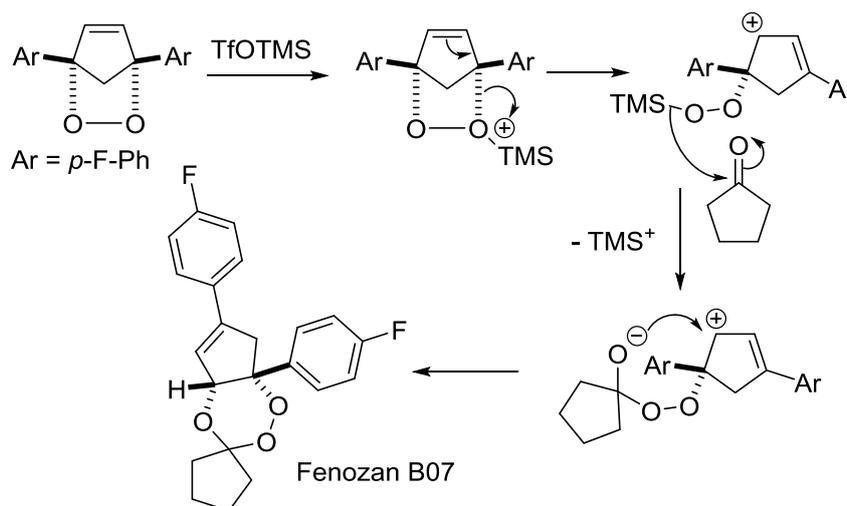


Figura 6. Estrutura química do anel 1,2,4-trioxano.

Um exemplo para a preparação de um trioxano foi descrito por Posner *et al.* (**Esquema 3**).⁸ Esta transformação ocorre em uma reação catalisada por ácido de Lewis envolvendo um endoperóxido, o triflato de trimetilsilano e a ciclopentanona.⁹



Esquema 3. Síntese do Fenozan B07.

Abaixo estão representados dois trioxanos bioativos contra o *Plasmodium*, obtidos por Opsenica *et al.*, de uma série de trioxanos sintetizados contendo o grupo 2-adamantila (**Figura 7**).¹⁰

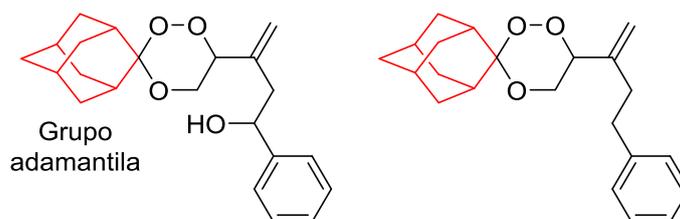


Figura 7. Trioxanos derivados do 2-adamantila.

1.3.1.3 Os 1,2,4-trioxolanos

Os 1,2,4-trioxolanos, também conhecidos por ozonídeos, são uma classe de compostos orgânicos bastante estáveis e alguns deles apresentam atividade antimalárica (**Figura 8**).¹⁰

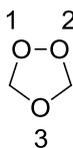
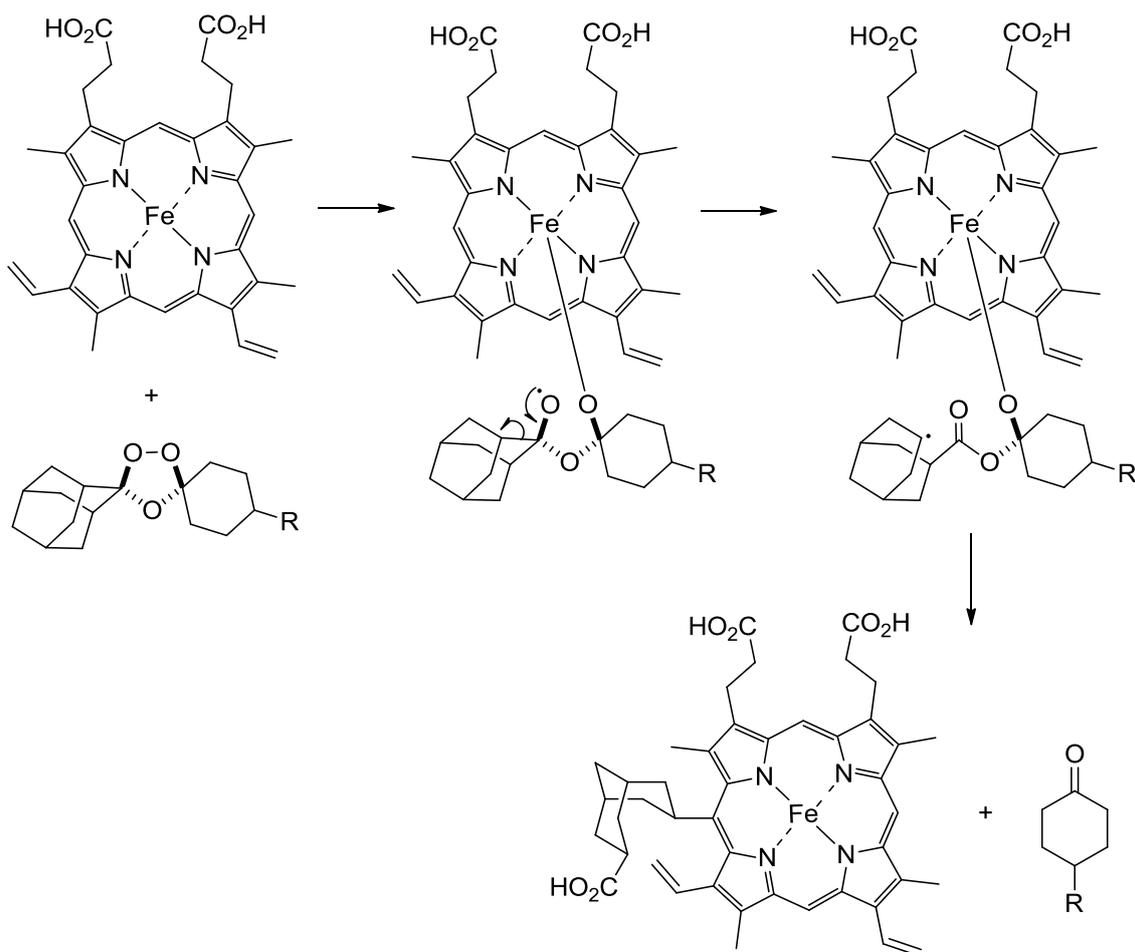


Figura 8. Estrutura química do anel 1,2,4-trioxolano.

Assim como os trioxanos apresentados anteriormente, muitos trioxolanos que possuem em sua estrutura a presença do grupo adamantila possuem uma maior estabilidade ao redor do endoperóxido, em função do impedimento estérico que o grupo adamantila realiza na molécula.¹¹

O mecanismo de ação dos trioxolanos pode ser visto por diversas maneiras. Uma delas seria pela reação de Fe^{2+} da porfirina, liberada durante a degradação da hemoglobina pelo parasita, com o trioxolano, conduzindo à geração de radicais (**Esquema 4**). Logo que o ferro reage com a ligação endoperóxido do trioxolano, é formado um oxigênio radicalar que promove a quebra da ligação carbono-carbono (cisão β) gerando o carbono radicalar secundário estável no grupo adamantila. Este, por sua vez, liga-se ao anel porfirina e libera uma cetona como subproduto.¹² Com essa nova ligação carbono-porfirina, e a formação de uma nova molécula como produto, o *Plasmodium* não é capaz de sobreviver.



Esquema 4. Mecanismo de ação de um trioxolano.¹²⁻¹³

Dentre os trioxolanos sintetizados relatados na literatura, destacam-se o maleato de arterolano, chamado de OZ277, e o OZ439 (**Figura 9**), os quais são peróxidos sintéticos bastante promissores contra a malária.

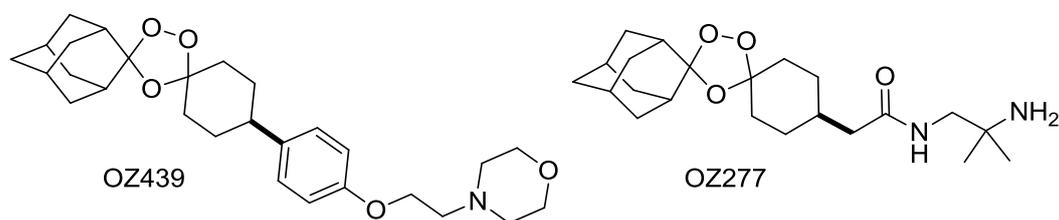


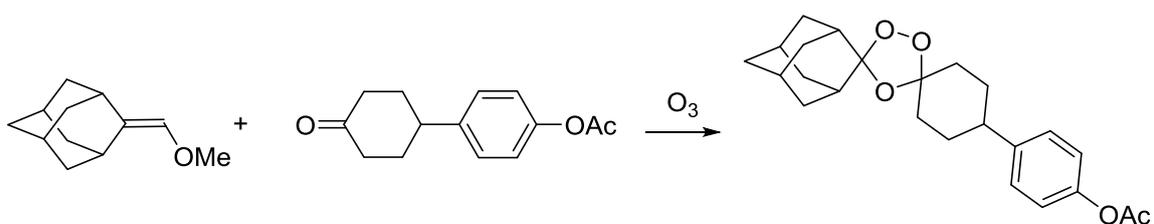
Figura 9. Estrutura química de dois trioxolanos.

O peróxido OZ277 foi o primeiro ozonídeo sintético avaliado clinicamente, devido à alta eficácia e melhores propriedades farmacológicas deste composto.¹³ Seus estudos avançaram para a fase clínica III na Índia, Tailândia e África.¹⁴ sendo também testado em combinação com o fosfato de piperquina.¹³ Mostrou-se com um bom valor

de IC_{50} (1,6 a 1,8 nM),¹⁵ não-tóxico, ativo por via oral em ratos, possuindo um rápido início de ação farmacológica, porém sua meia vida se demonstrou muito reduzida.¹³

Já os testes com a molécula OZ439 resultaram em melhores características farmacocinéticas com relação ao OZ277. Devido a sua estrutura química que contém um grupo arila, é capaz de estabilizar o trioxolano e assim, o OZ439 fica mais desimpedido para o início do mecanismo que começa com a ativação do ferro (II). O OZ439 se encontra em estudos na fase clínica II, apresentando um IC_{50} de 3,4 a 4,0 nM, e testes realizados em ratos comprovam a sua eficiência por curá-los com apenas 20 mg/Kg da substância.^{13,15}

Os trioxolanos podem ser sintetizados como mostrado no **Esquema 5**, cuja metodologia envolve o uso de oximas como material de partida e uma cetona na presença de ozônio.¹³



Esquema 5. Preparação de um trioxolano.

Em um trabalho sobre 1,2,4-trioxanos, Vennerstrom e colaboradores obtiveram vários ozonídeos em bons rendimentos com promissora atividade antimalarial, onde um destes compostos apresentou um valor de IC_{50} igual a 0,47 nM (**Figura 10**).⁷

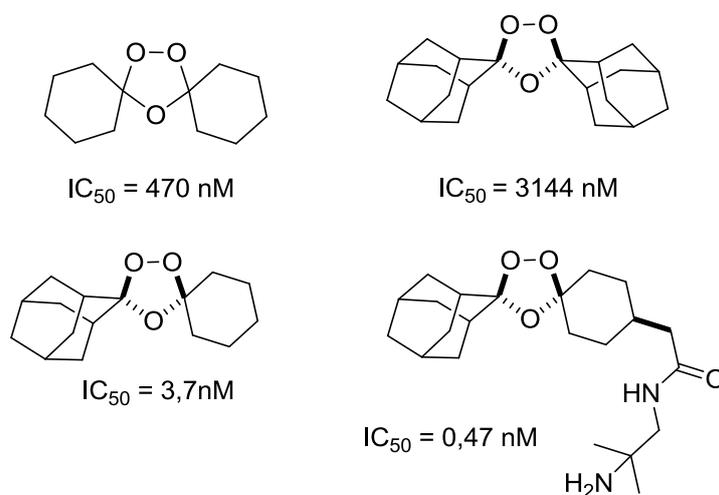


Figura 10. Compostos sintetizados por Vennerstrom e colaboradores.

1.3.1.4 Os 1,2,4,5-tetraoxanos

Os tetraoxanos são compostos que possuem duas pontes endoperóxidos no mesmo anel (**Figura 11**) e apresentam relevantes atividades biológicas antimalariais. São particularmente estáveis frente a diversas condições reacionais e o seu anel tem sido incorporado em vários produtos de síntese.

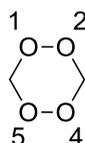
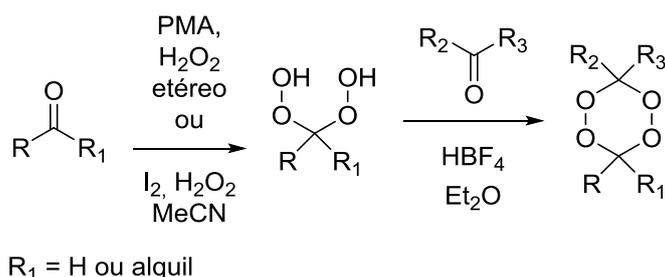


Figura 11. Estrutura química do anel 1,2,4,5-tetraoxano.

A síntese de tetraoxanos não-simétricos geralmente se dá a partir de hidroperóxidos geminais. Os hidroperóxidos geminais podem ser sintetizados a partir de cetonas ou aldeídos com bons rendimentos (**Esquema 6**).^{16,17,18,19}

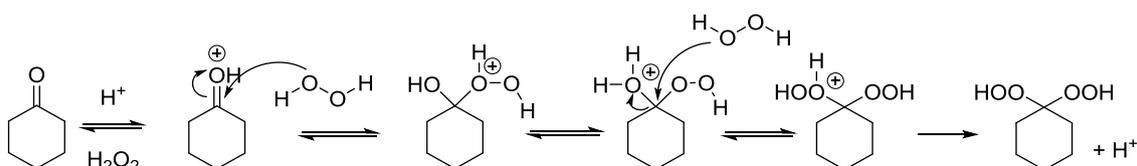


Esquema 6. Metodologia de síntese de tetraoxanos a partir de diidroperóxidos.

Atualmente duas metodologias são as mais utilizadas para esta síntese, a primeira descrita por Zmitek *et al.* utiliza iodo molecular, acetonitrila e peróxido de hidrogênio aquoso para a síntese.^{16,17} A segunda, proposta por Li *et al.*, utiliza ácido fosfomolibdico e peróxido de hidrogênio etéreo.

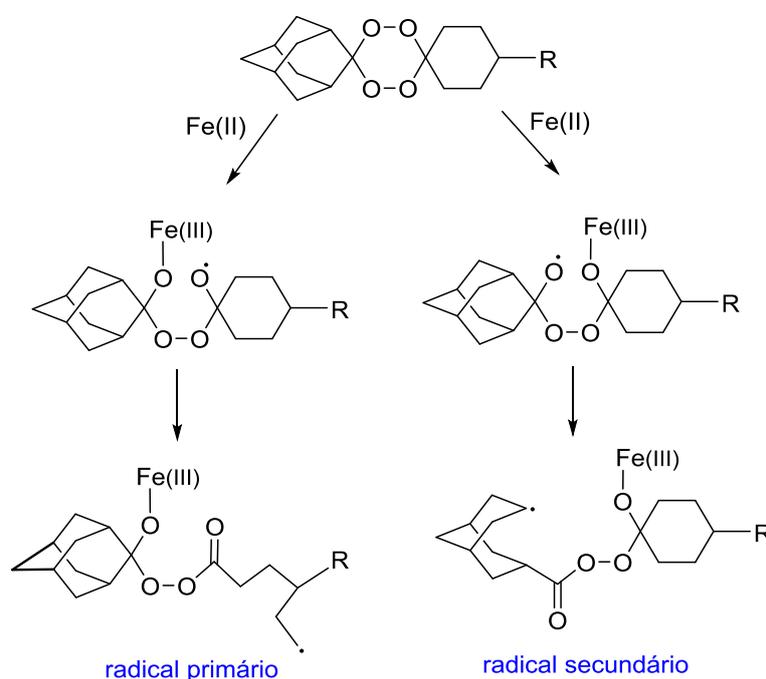
A síntese de tetraoxanos pode ser feita *in situ* utilizando uma série de diferentes catalisadores que variam desde ácido sulfúrico a HBF_4 e solventes como água, acetonitrila e éter.^{17,18,20,21,22} O rendimento das reações varia muito dependendo da natureza do substrato e das condições reacionais. Para a síntese de tetraoxanos não-simétricos gera-se inicialmente o diidroperóxido geminal correspondente e depois realiza-se uma ciclização.

O mecanismo da reação deve se passar pela protonação do oxigênio da carbonila gerando o oxigênio protonado, cujo carbono ligado a este se torna mais eletrofílico. O peróxido de hidrogênio ataca então o carbono deficiente em elétrons para formar um intermediário peroxiálcool geminal. Ocorre então a protonação do álcool por prototropismo que é substituído por outro grupo hidroperóxido gerando o diidroperóxido geminal (**Esquema 7**).



Esquema 7. Mecanismo de formação do DHP em meio ácido.

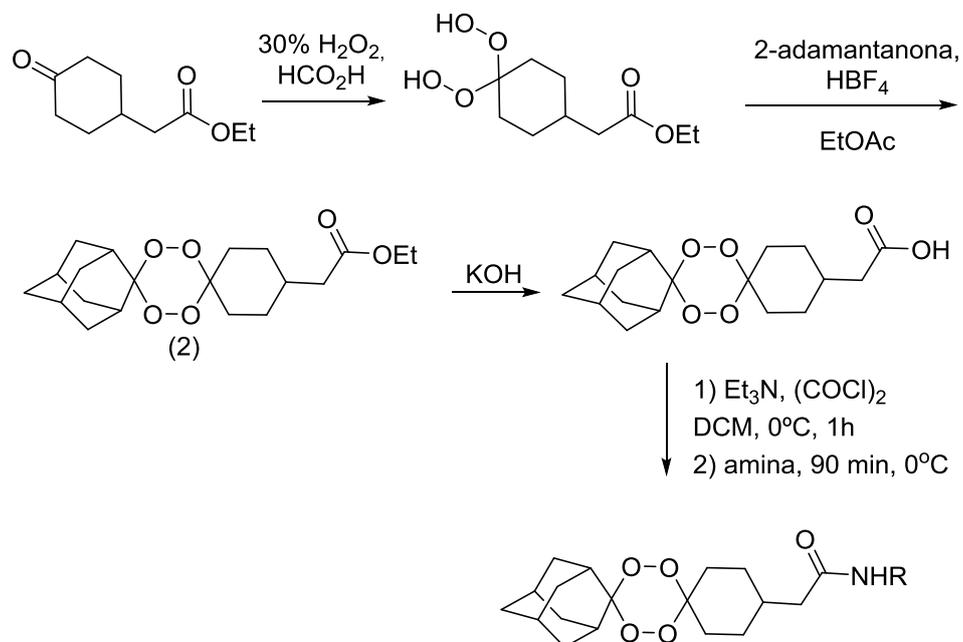
O mecanismo de ação dos tetraoxanos ocorre de forma semelhante à artemisinina e aos trioxolanos. A forma reduzida do grupo heme interage com a ligação O-O ocasionando um rompimento que resulta em radicais em carbonos primários e secundários de acordo com o esquema a seguir (**Esquema 8**).²³



Esquema 8. Proposta de mecanismo de ação dos tetraoxanos.

Vários compostos do tipo tetraoxano foram sintetizados por O'Neill *et al.* com bons rendimentos.¹⁸ A metodologia de síntese de seus compostos pode ser vista no **Esquema 9**. Utilizando-se o etil-4-oxocicloexano como material de partida,

inicialmente oxidou-se a carbonila a um diidroperóxido geminal com peróxido de hidrogênio e ácido metanóico. Após a obtenção do DHP o próximo passo foi obter o 1,2,4,5-tetraoxano **2** utilizando-se HBF_4 como catalisador em acetato de etila. Utilizando-se KOH o éster foi hidrolisado à ácido carboxílico que foi então submetido a reação com cloreto de oxalila e aminas para formação dos produtos finais.



Esquema 9. Síntese de tetraoxanos conjugados com aminas.

Dentre os tetraoxanos obtidos, o chamado de RKA 182 (**Figura 12**), apresentou a melhor atividade antiplasmódica com um IC_{50} de 4,9 nM.

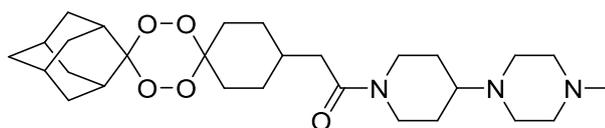


Figura 12. Estrutura química de RKA 182.

1.3.1.5 Aminoquinolinas

A quinina é outro produto natural e poderosíssimo antimalarial isolada da árvore do gênero *Cinchona* da família *Rubiaceae* (**Figura 13**). Foi o fármaco de escolha no século XIX sendo praticamente substituído pelo seu análogo, a cloroquina (**Figura 13**),

por ser mais barato, acessível e ter poucos efeitos colaterais.²⁴ A cloroquina foi o fármaco selecionado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o esforço global de erradicação da malária. Com relação às estruturas químicas da quinina e da cloroquina, podemos destacar que as principais funções responsáveis pela atividade biológica são as porções aminoálcool ou diamino, assim como o núcleo quinolínico comum em ambas as moléculas.

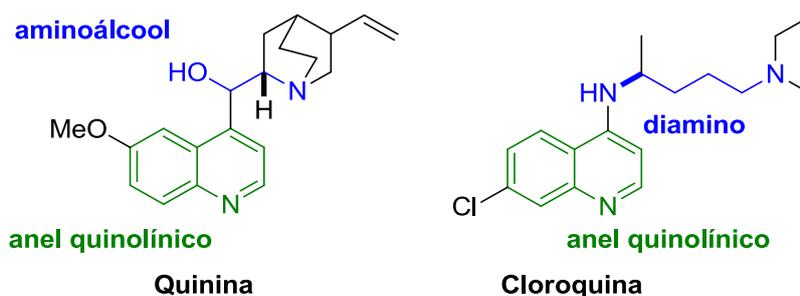


Figura 13. Antimalariais quinina e cloroquina.

O mecanismo de ação pelo qual se dá a ação dos aminoálcoois não foi totalmente elucidado, mas os estudos realizados até o momento demonstram que existe uma interação entre o grupo farmacofórico e o heme não digerido da hemoglobina. Este complexo formado impede a formação de cristais de hemozoína para a eliminação da parte porfirínica (**Figura 14**).³

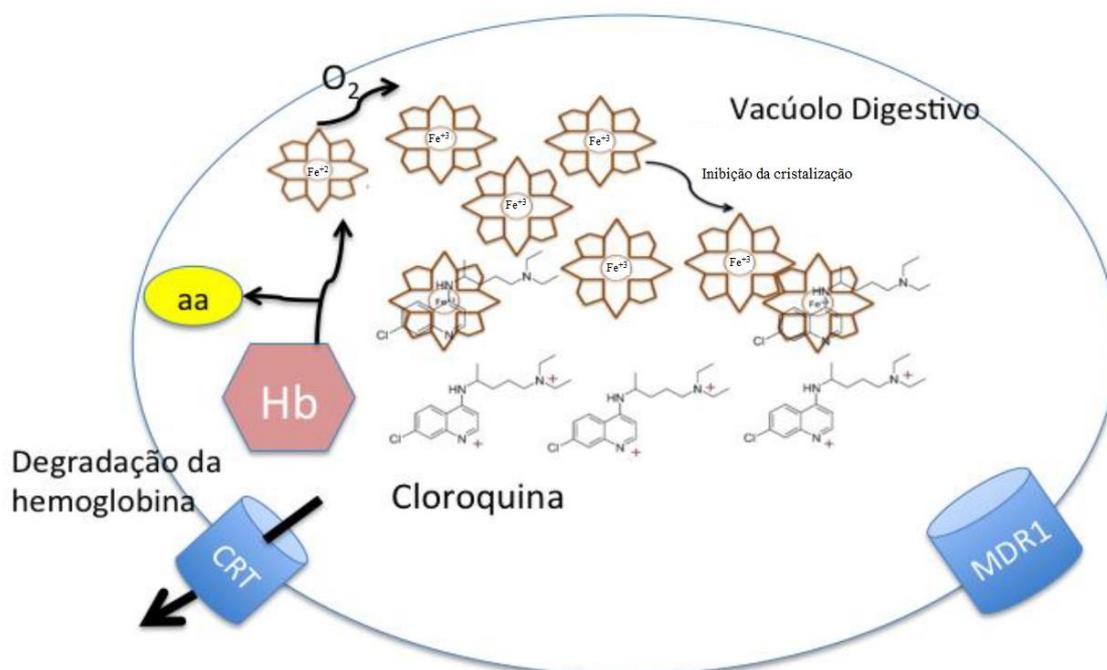


Figura 14. Inibição da formação de cristais de hemozoína pela cloroquina.³

Após a formação deste complexo existem duas teorias principais que explicam os caminhos de morte do plasmódio. Na primeira acredita-se que, com o aumento da quantidade do complexo cloroquina-Heme e da parte porfirínica livre no vacúolo digestivo, o parasita vai morrendo.

Pela segunda teoria, o complexo formado age em um receptor de membrana ainda não conhecido. Esta interação danificaria a membrana ou causaria a liberação prematura de íons Ca^{2+} , o que afetaria as vesículas que transportam a hemoglobina, fazendo com que não sejam degradados corretamente.³

Devido ao seu baixo custo e ser relativamente segura para uso,²⁵ a cloroquina tem sido largamente empregada em todo o mundo, mas o seu uso continuado tem contribuído para o surgimento e propagação da resistência pelo *Plasmodium falciparum* e já é ineficiente em algumas regiões africanas.^{3,5}

1.3.2 Moléculas quiméricas

Baseando-se nos estudos que indicam que as 4-aminoquinolinas e os trioxanos atuam no grupo heme durante o mecanismo de ação antimalarial, foram criadas moléculas quiméricas, moléculas que possuem mais de um grupo farmacofórico, tentando-se obter uma melhora na atividade biológica. Alguns compostos biologicamente ativos com baixos valores de IC_{50} foram desenvolvidos (**Figura 15**).³

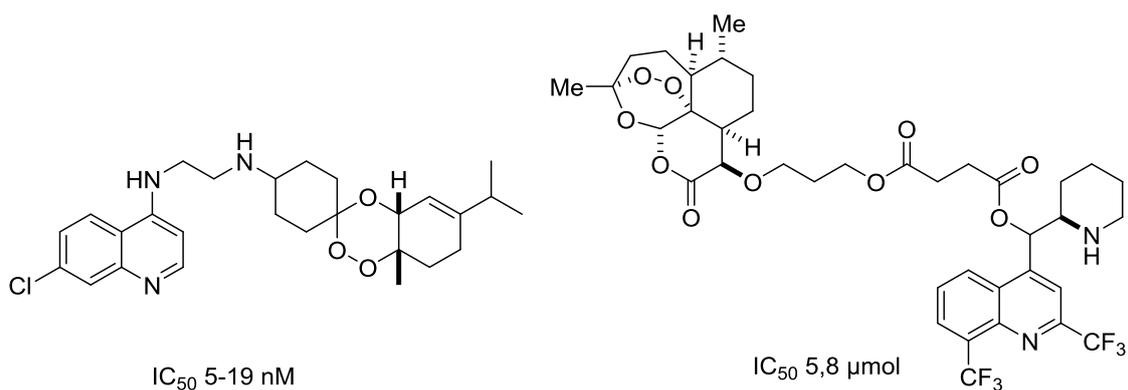


Figura 15. Moléculas quiméricas antimalariais.

Neste sentido, devido à importância atual de controle da malária no mundo e do aparecimento de parasitas resistentes às terapias medicamentosas existentes, há a necessidade de se aumentar o arsenal destes medicamentos para o tratamento quimioterápico dessa doença.

2 Objetivos

2.1 Objetivos Gerais

Neste trabalho deseja-se sintetizar novos antimalariais que reúnissem as funções farmacofóricas peróxido e aminoálcool importantes pelas ações antimalariais da artemisinina e da quinina, respectivamente, em uma única molécula, o diperoxiaminoálcool e tetraoxanoaminoálcool (**Figura 16**). Neste sentido, esta estratégia empregava o princípio de hibridização molecular usada em Química Medicinal visando otimizar e modular a sua atividade farmacológica.²⁶

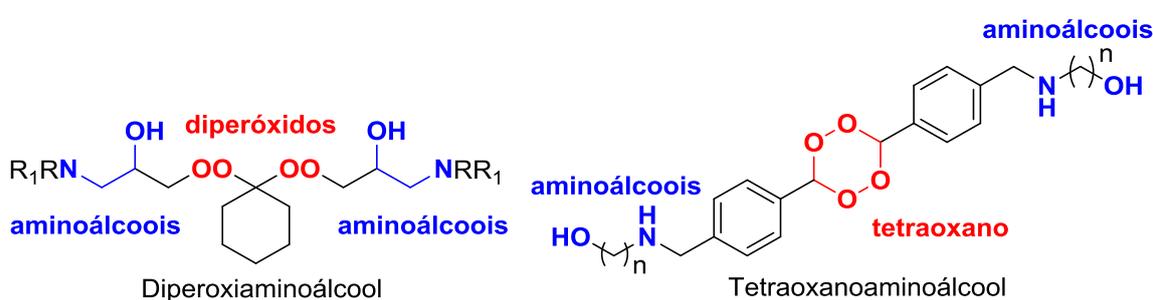


Figura 16. Proposta de obtenção de compostos híbridos antimalariais.

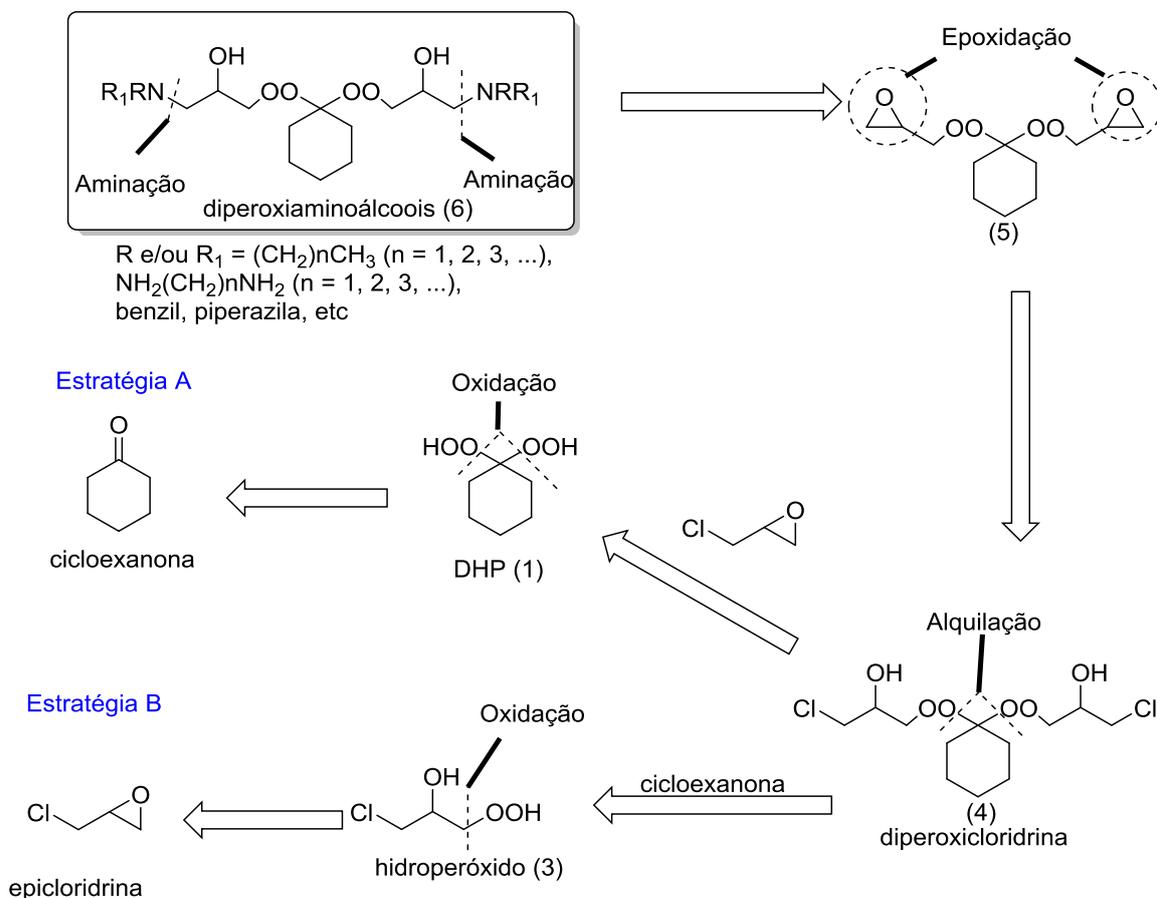
2.2 Objetivos Específicos

- Desenvolver metodologias de preparação de peróxidos orgânicos funcionalizados;
- Caracterizar todos compostos sintetizados pelas técnicas de Espectroscopia no Infravermelho (IV) e de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C e pela Espectrometria de Massas (EM);
- Avaliar a atividade biológica destes compostos, quando obtidos, quanto à sua ação antimalarial, por meio de testes *in vitro* em colaboração com pesquisadores do INPA (Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia);
- Contribuir para o desenvolvimento do controle da malária por meio da obtenção de compostos bioativos por síntese química.

2.2.1 Propostas Sintéticas

2.2.1.1 Parte 1 - Estratégia para a Síntese de Diperoxiaminoálcoois

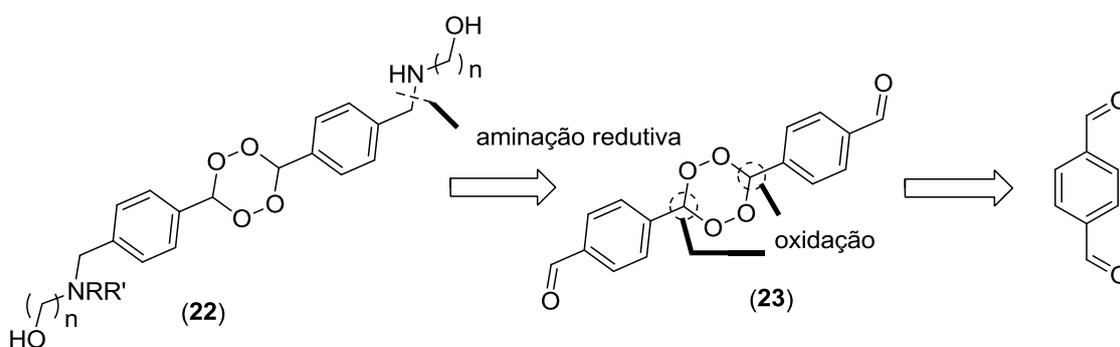
As estratégias de síntese (Estratégias A e B) para a obtenção do intermediário-chave **5** estão descritas no **Esquema 10**. A oxidação da ciclohexanona com água oxigenada 30% catalisada com iodo molecular em acetonitrila deve levar ao dihidroperóxido **1** (DHP) em altos rendimentos.²¹ O ataque do oxigênio do DHP (**1**) ao anel epóxido da epicloridrina em meio ácido (ácido fosfomolibdico - PMA) deveria conduzir à diperoxiclorigrina correspondente **4** (Estratégia A). De modo alternativo, a reação do hidroperóxido **3**, a ser obtido pela oxidação da epicloridrina e posterior reação com a ciclohexanona em meio ácido, poderá também levar ao intermediário-chave **4** (Estratégia B). De posse da diperoxiclorigrina **4**, a mesma seria epoxidada utilizando-se hidróxido de potássio visando a obtenção do produto **5**. Tendo sido obtido o produto **5**, reações com diferentes aminas forneceriam os diperoxiaminoálcoois desejados **6**.



Esquema 10. Estratégias para a preparação de diperoxiaminoálcoois **6**.

2.2.1.2 Parte 2 - Estratégia para a Síntese de Tetraoxanoaminoálcoois

Considerando a importância do núcleo tetraoxano como grupo farmacofórico de novos compostos com propriedades antimalariais visamos a obtenção de um dímero do tereftalaldeído (**23**) que poderá ser, posteriormente, funcionalizado gerando os produtos desejados. Em geral a reação de obtenção de tetraoxanos simétricos consiste na dissolução do material de partida em uma mistura de água, etanol e peróxido de hidrogênio onde se acrescenta ácido sulfúrico concentrado como catalisador. O produto formado precipita e é filtrado, sendo obtido em um alto grau de pureza²⁷ (**Esquema 11**). As funções aldeídicas de **23** podem ser transformadas em outros grupos funcionais, tais como aminas **22** por aminação redutiva.

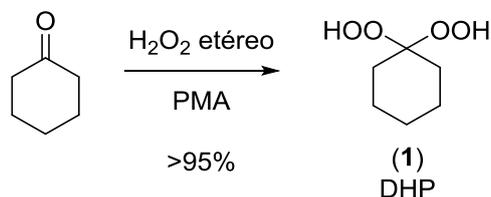


Esquema 11. Retrossíntese para a preparação de tetraoxanos **22** contendo o grupo aminoálcool.

3 Resultados e Discussão

3.1 Parte 1 - Estudos Visando a Obtenção dos Diperoxiaminoálcoois

Inicialmente empregamos a rota sintética da “Estratégia A” sintetizando o diidroperóxido (**1**) (DHP) a partir da cicloexanona. Duas metodologias de oxidação foram testadas utilizando peróxido de hidrogênio, uma com acetonitrila/iodo^{21,28} e outra com éter/ácido fosfomolibdico (PMA – *PhosphoMolibdic Acid*).²⁹ Com a metodologia com éter/PMA obteve-se o melhor resultado com um rendimento superior a 95% (**Esquema 12**). Para o isolamento do DHP com um bom grau de pureza e evitando coluna cromatográfica foi desenvolvido o seguinte procedimento: adicionar água no bruto reacional para não ocorrer a explosão do peróxido de hidrogênio restante, remover a fase etérea no rotaevaporador e extrair o resíduo aquoso com hexano para a remoção da cicloexanona restante. Extraí-se então a fase orgânica com água, junta-se as duas frações aquosas que são extraídas com acetato de etila. O acetato de etila é então rotaevaporado para fornecer o produto com alto grau de pureza pois este tratamento retira todos os sais e a cicloexanona que possa não ter reagido.



Esquema 12. Síntese do DHP (**1**).

Num primeiro momento, houve uma certa dificuldade na caracterização do produto. Em ambas metodologias, este era obtido na forma de um óleo incolor mais apolar do que o material de partida, de acordo com a Cromatografia de Camada Delgada (CCD) (**Figura 17**). No entanto, o diidroperóxido **1** encontra-se descrito na literatura como um sólido branco de faixa de fusão de 48 a 50 °C.²⁹ Observava-se ainda que o produto, com o passar do tempo ou quando aquecido, solidificava-se lentamente. Por meio da análise deste por CCD, notava-se a formação de um outro composto mais apolar com relação ao produto obtido anteriormente. Se o bruto reacional fosse aquecido por um tempo prolongado, observava-se apenas a presença deste material menos polar. Desta mistura foram isolados dois produtos por Cromatografia *Flash*³⁰ e observamos que aquele mais polar se apresentava como um óleo e o menos polar como um sólido

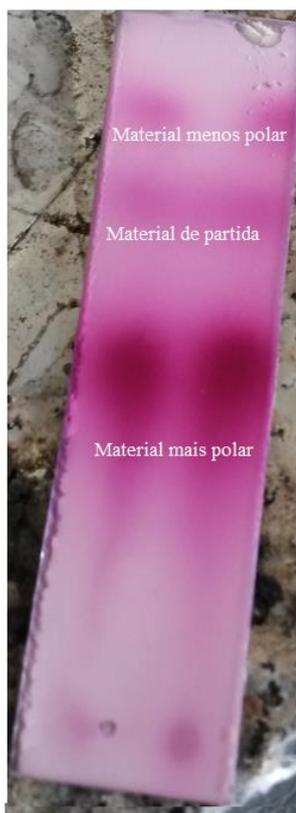
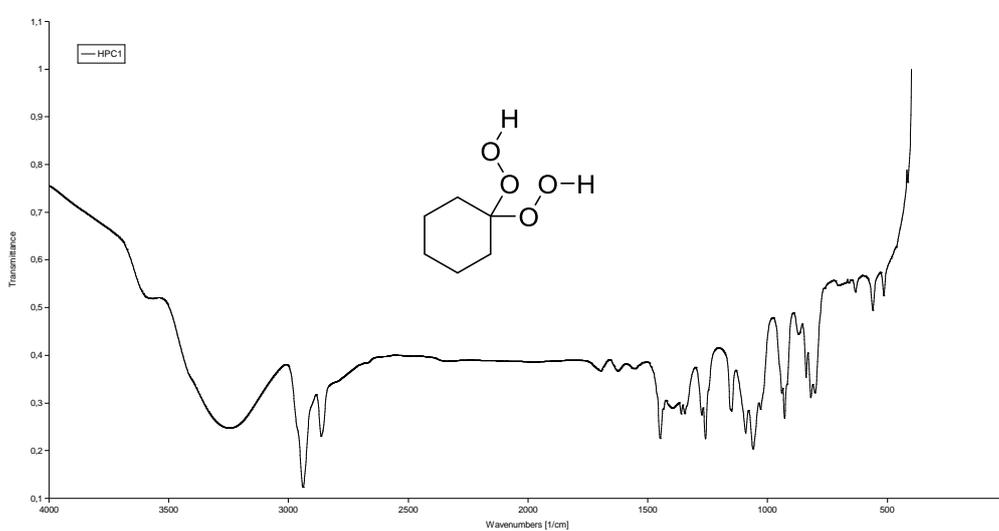
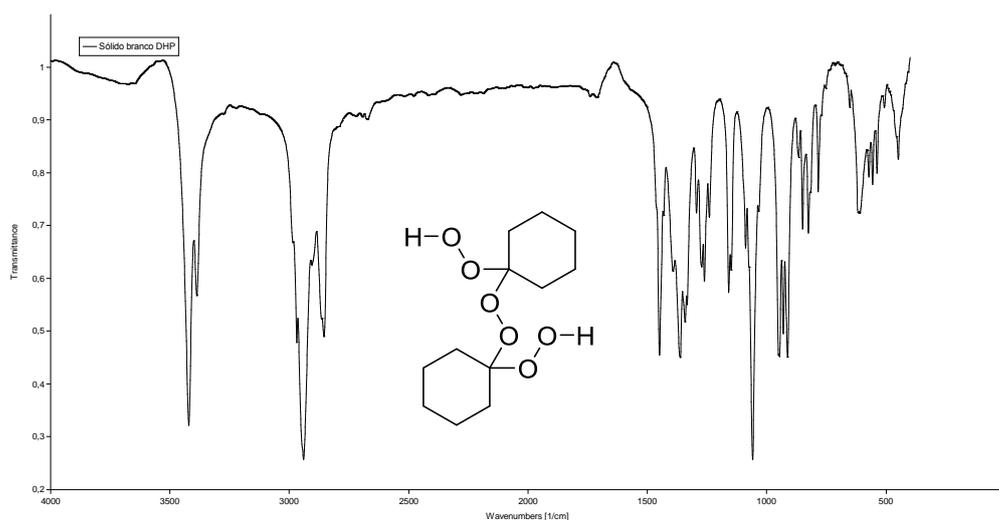


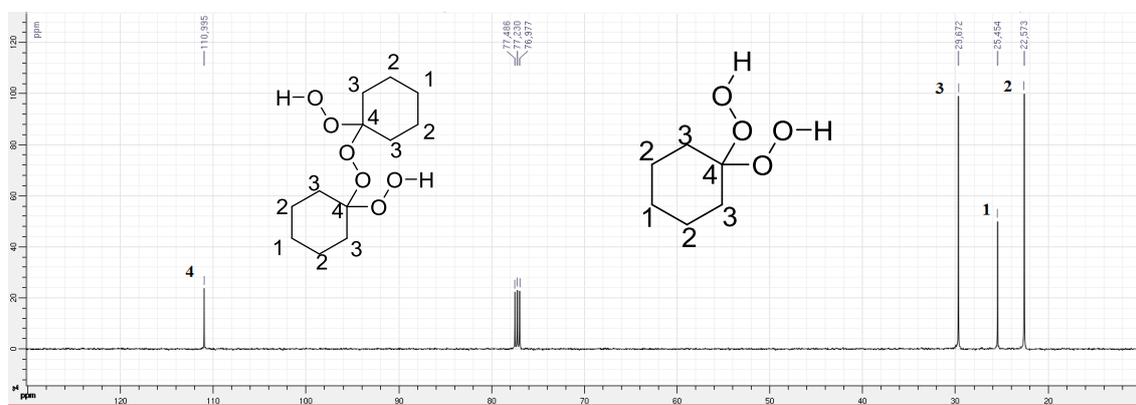
Figura 17. Placa cromatográfica do DHP onde se nota o surgimento de um segundo produto.

A análise dos espectros destes produtos por Espectroscopia no Infravermelho (IV) (**Espectros 1 e 2**) nos permitiu verificar que a reação tinha ocorrido pelo aparecimento de estiramentos da ligação OH na região de 3400 cm^{-1} e pelo não aparecimento do estiramento da ligação da carbonila na região de 1700 cm^{-1} . As informações obtidas pelos espectros não eram suficientes para distingui-los e caracterizar os produtos formados.



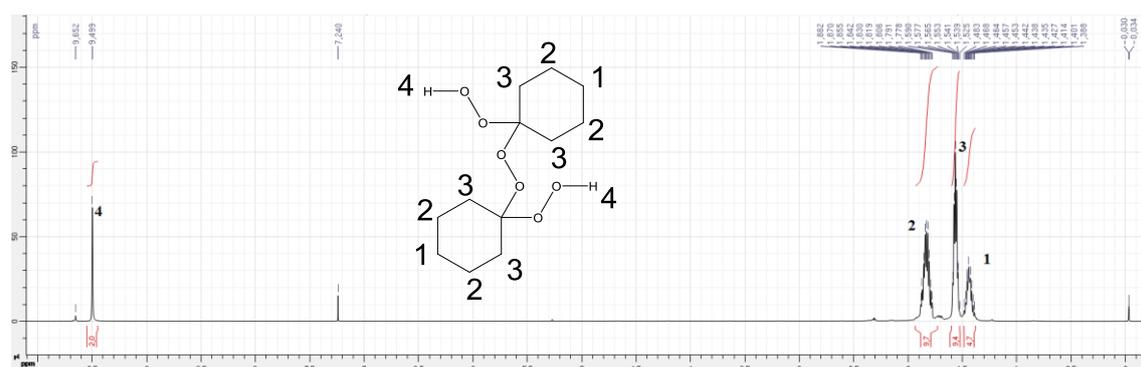
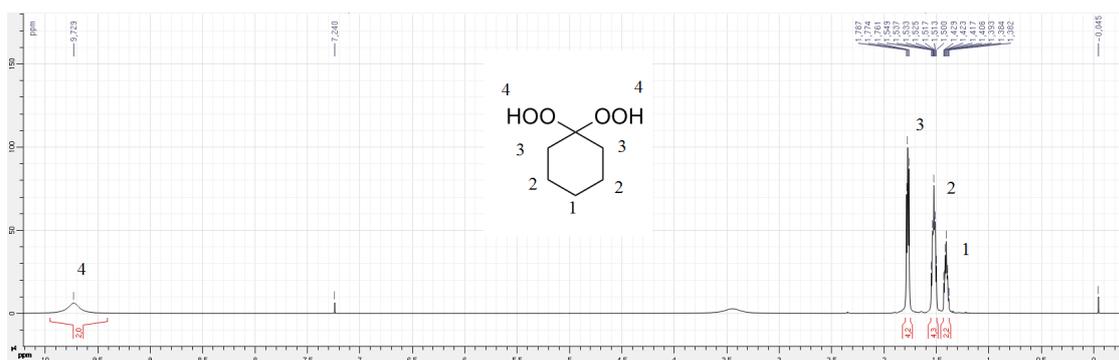
Espectro 1 e 2. Espectros no infravermelho dos dois compostos obtidos.

O mesmo pode se dizer observando-se seus espectros por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{13}C , pois os deslocamentos químicos dos átomos de carbono são muito próximos para os dois compostos (**Espectro 3**).



Espectro 3. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3).

Contudo, estes produtos puderam ser finalmente diferenciados por RMN de ^1H por meio da integração dos hidrogênios da cicloexila. Comparando seus espectros, aquele do produto mais polar (óleo) mostra a proporção de integração dos seus hidrogênios de 2:4:4:2 (2 x OOH, 2 x CH_2 , 2 x CH_2 , 1 x CH_2) (**Espectro 4**), já no espectro do mais apolar (sólido), essa proporção é alterada para 2:8:8:4 para os mesmos hidrogênios (**Espectro 5**).

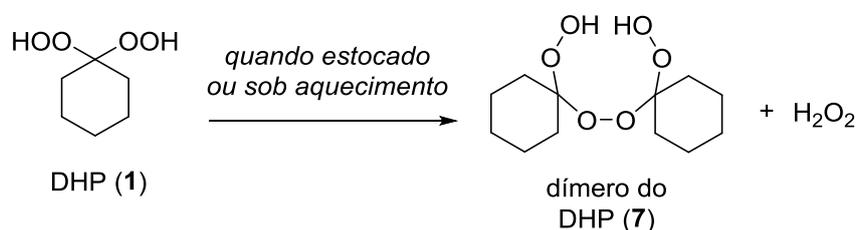


Espectros 4 e 5. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) dos dois compostos obtidos

Desta forma, concluiu-se que o óleo era o produto desejado, o DHP, mesmo este sendo descrito na literatura como um sólido (**Figura 18**),²⁹ e que o sólido isolado era o dímero (**7**) do DHP (**Esquema 13**). Posteriormente encontramos um artigo onde o DHP obtido a partir da cicloexanona é caracterizado como um óleo incolor.³¹



Figura 18. Formação do dímero ao longo do tempo.

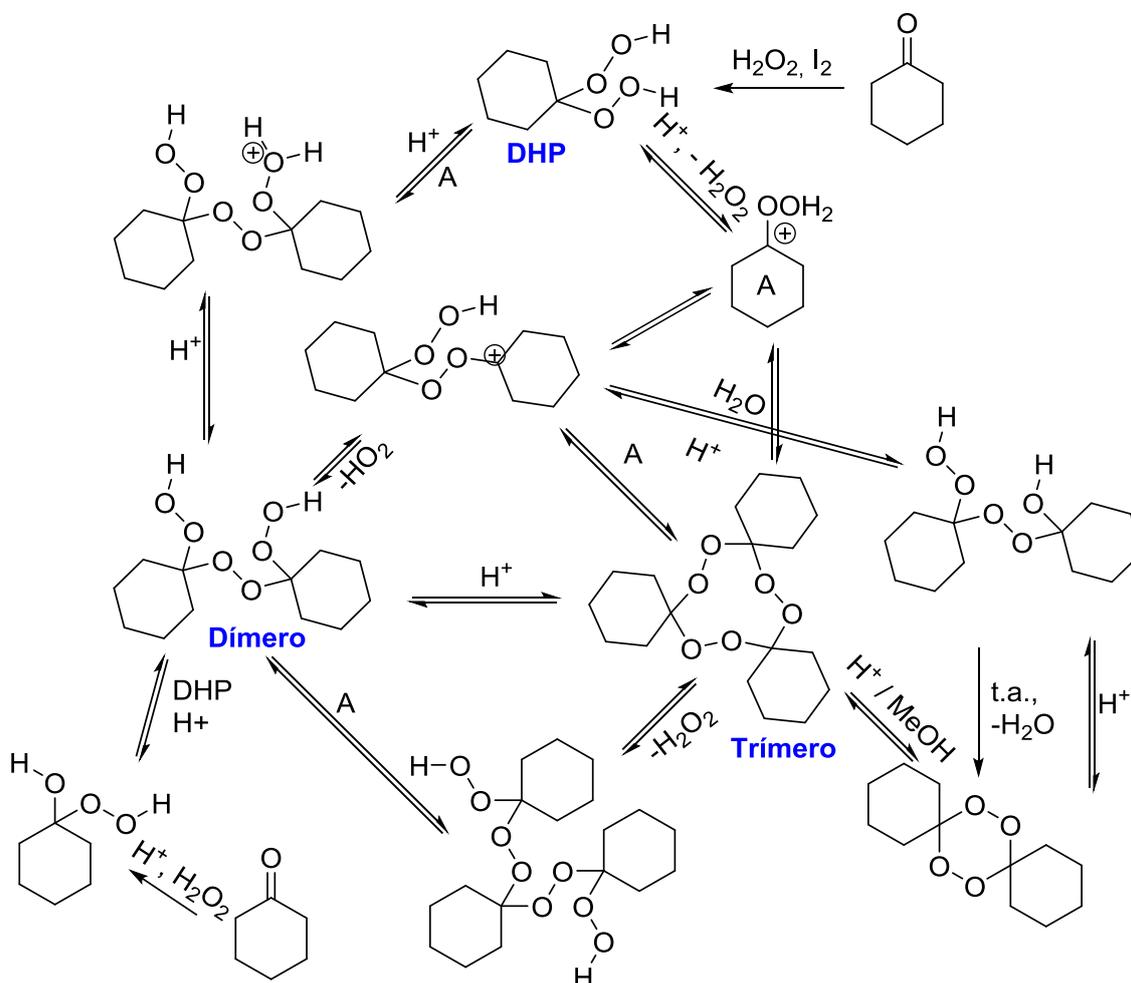


Esquema 13. Formação do dímero do DHP (7).

Ainda podemos notar nestes espectros que os sinais dos hidrogênios ligados ao oxigênio se apresentam em larguras diferentes. Aquele atribuído ao DHP é largo e de menor intensidade e o do dímero é intenso e fino. Podemos racionalizar estas observações pelo fato do DHP ser um óleo muito polar capaz de fazer muitas interações de hidrogênio. Como o solvente CDCl_3 é pouco polar, ocorre a formação de ligações de hidrogênio no DHP, o que acaba gerando um alargamento da banda. Já o dímero, por ser mais apolar, é melhor solvatado pelo solvente, dificultando a formação destas ligações. O mesmo pode ser notado nos espectros de infravermelho, o DHP possui uma banda de OH larga em aproximadamente 2300 cm^{-1} e seu dímero possui uma banda fina em 2400 cm^{-1} .

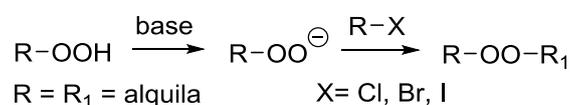
Notamos que uma maneira rápida de se evidenciar a presença de um diperoxido geminal em uma molécula é pelo surgimento de um sinal de carbono não hidrogenado em $110,0 \text{ ppm}$, o qual está ligado aos dois grupos peróxido (**Espectro 3**). A conversão do DHP em sua forma dimérica ou até mesmo trimérica ocorre naturalmente à temperatura ambiente ou pode ser acelerada com um pouco de aquecimento (**Esquema 14**).³² Este fato levou a descreverem na literatura, erroneamente, o dímero como sendo o

diidroperoxicicloexano (DHP). A partir destes dados decidiu-se apenas utilizar o DHP preparado, no máximo, após dois dias e que tenha sido estocado em geladeira.



Esquema 14. Equilíbrios formados pelo DHP.^{33,34}

Tendo obtido o DHP, a próxima etapa a ser realizada consiste em uma reação de substituição do hidrogênio da função peróxido pelo grupo alquílico da epícloridrina (**Esquema 15**). Inicialmente, tentou-se empregar a metodologia comumente utilizada para a alquilação de monoidroperóxidos orgânicos. A metodologia consistia na desprotonação do hidrogênio do hidroperóxido por base, gerando uma carga negativa no oxigênio que, por sua vez, ataca no carbono do haleto de alquila (**Esquema 15**).³⁵



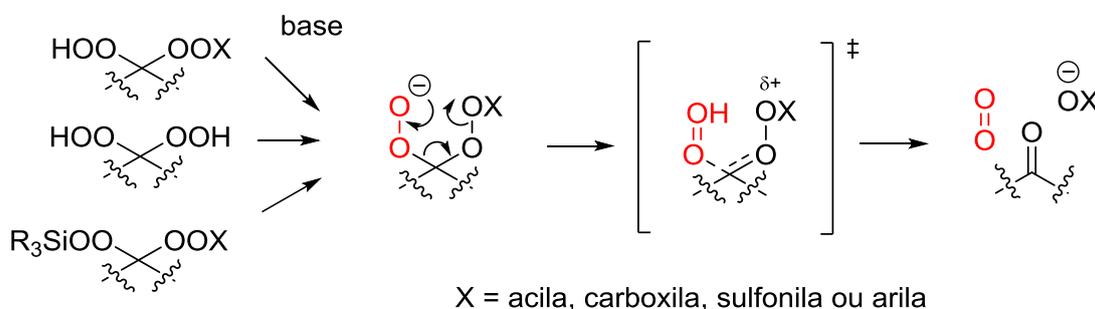
Esquema 15. Metodologia de alquilação de monoidroperóxidos.

Nas primeiras tentativas, utilizamos uma base forte para remover os hidrogênios ácidos do DHP e tornar os oxigênios terminais mais nucleofílicos para o ataque ao carbono ligado ao cloro da epiclorigrina. No entanto, ao se reagir o DHP com hidróxido de sódio, observou-se uma reação rápida com grande despreendimento de oxigênio e energia na forma de calor, decompondo totalmente o DHP a cicloexanona (**Figura 19**).



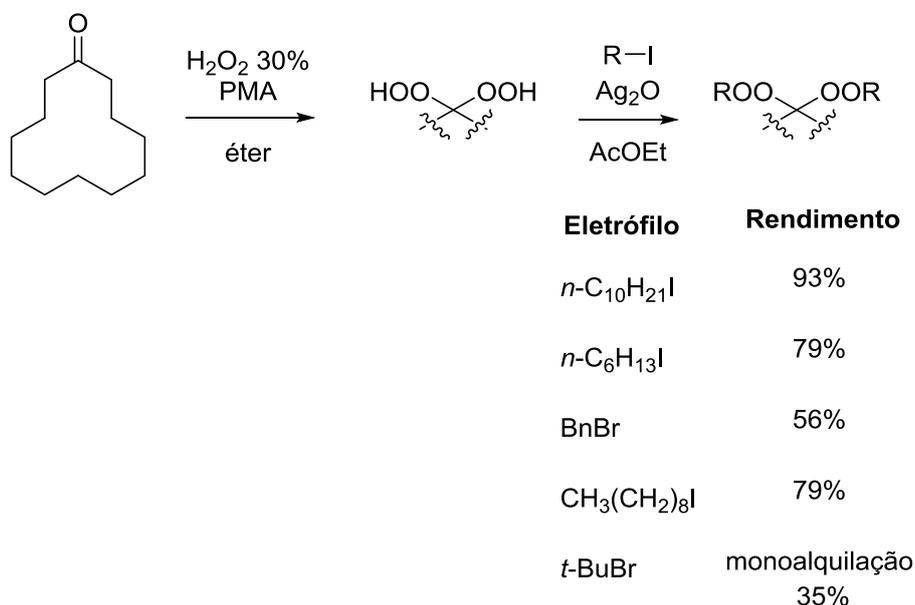
Figura 19. Decomposição do DHP após adição de hidróxido de sódio.

O procedimento foi repetido com bases nitrogenadas mais fracas como Et_3N , Et_2NH e BnNH_2 , mas todas levaram ao mesmo resultado. Pudemos confirmar nossas observações pelo estudo feito por Hang e colaboradores,³⁶ onde os autores demonstraram que, caso haja a remoção de um dos hidrogênios ácidos de um DHP, a formação de uma carga negativa no oxigênio promove a decomposição do mesmo à cetona ou aldeído que lhe deu origem, além da geração de oxigênio no estado singleto (**Esquema 16**). Assim, todas as possíveis reações onde se utiliza uma base para a alquilação de um diidroperóxido foram descartadas.



Esquema 16. Decomposição do DHP com base.

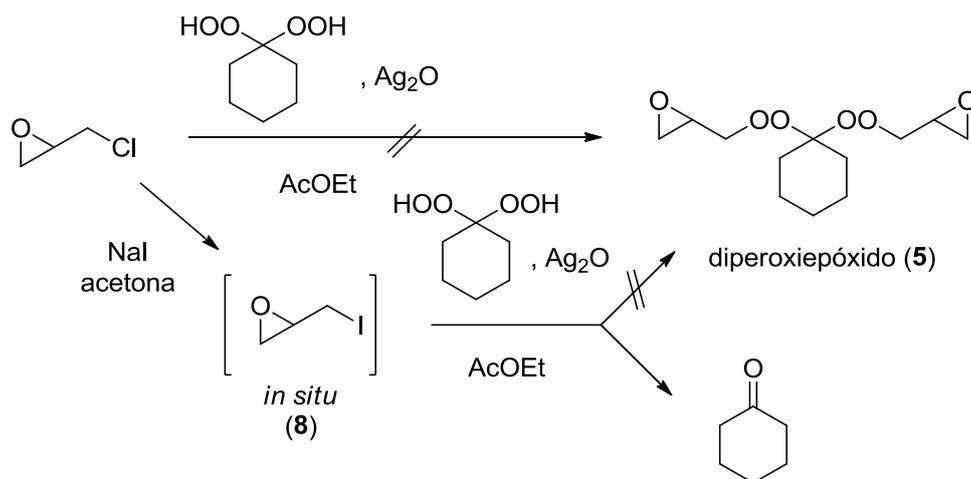
Mais recentemente foi descrita na literatura uma maneira conveniente de alquilar DHPs em bons rendimentos pela catálise com óxido de prata (Ag_2O) usando iodetos de alquila, como descrito por Kyasa, Dussault e Puffer (**Esquema 17**).³⁷



Esquema 17. Alquilação de um DHP mediado por Ag_2O .

Desde então para a alquilação de DHPs a metodologia mais utilizada é a alquilação utilizando-se um iodeto de alquila.^{36,37} Em um estudo conduzido por Hamada e colaboradores, dos vários catalisadores testados³⁶ o óxido de prata foi o que forneceu o melhor rendimento, sendo que o rendimento da reação também depende do substrato (DHP) e o iodeto utilizados.³⁸

Foi realizada uma tentativa de reagir um cloreto de alquila, no caso a epicloridrina, ao invés de usar um iodeto de alquila, com o DHP **1** na presença de Ag_2O (**Esquema 18**). O produto esperado desta reação seria muito interessante porque teria funções epóxido, o diperoxiépóxido **5**, que seriam passíveis de sofrerem abertura por aminas e assim conduzir aos produtos-alvos, os diperoxiaminoálcoois (**6**). A reação não ocorreu devido à baixa reatividade do carbono ligado ao átomo de cloro da epicloridrina.



Esquema 18. Tentativas de obtenção do diperoxiépóxido **5** a partir da epiclorigrina.

Para aumentar a eletrofilicidade deste carbono, optamos trocar o átomo de cloro pelo iodo por meio da reação de Finkelstein (NaI , acetona) e produzir a correspondente epiodrina **8** (Esquema 18). Esta reação é favorecida pelo fato do NaI ser solúvel em acetona e o cloreto de sódio (NaCl) não ser, dificultando a reversibilidade da reação. A formação da epiodrina foi, portanto, evidenciada pela precipitação do NaCl no meio reacional (Figura 20). O produto se mostrou de difícil isolamento, pois embora a epiodrina tenha um ponto de ebulição superior a $150\text{ }^\circ\text{C}$, é "arrastada" quase em sua totalidade pelo solvente da reação durante a sua concentração no rotaevaporador.

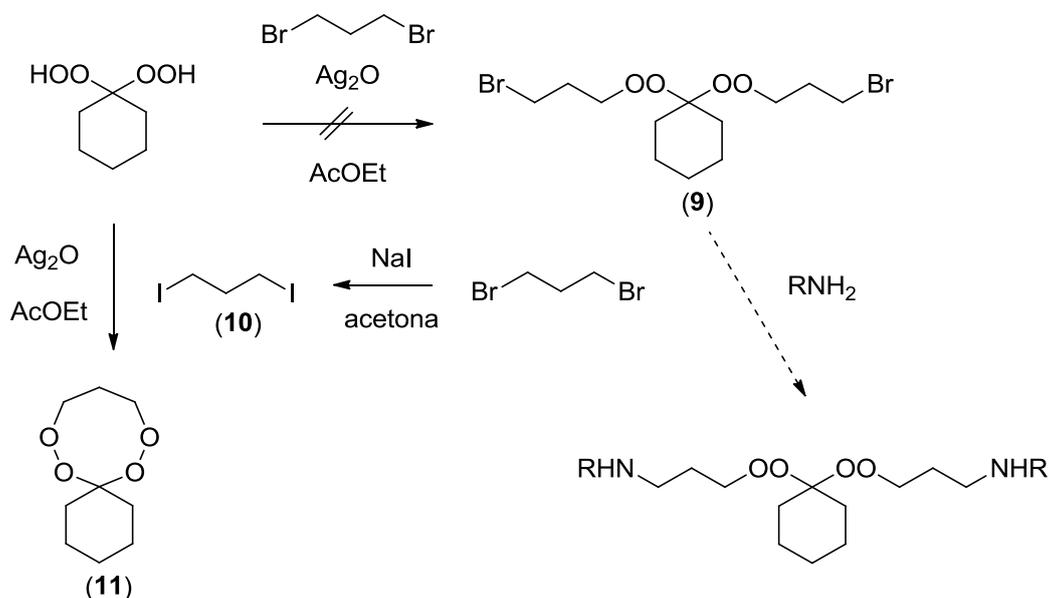


Figura 20. Precipitação de NaCl na preparação da epiodrina.

Em outra tentativa para esta reação, usamos uma quantidade catalítica de NaI para gerar a epiodrina *in situ* no meio reacional, sem isolamento. Em uma solução de DHP e epiclorigrina em acetato de etila, adicionou-se sob agitação 1 mol % de NaI . De acordo com a CCD do bruto reacional, o DHP decompôs-se totalmente em cicloexanona

na presença do iodeto. A decomposição do DHP na presença do iodeto se dá devido ao fato do iodeto abstrair um dos oxigênios do diperoxido, levando à sua decomposição por um mecanismo semelhante àquele descrito na presença de base.

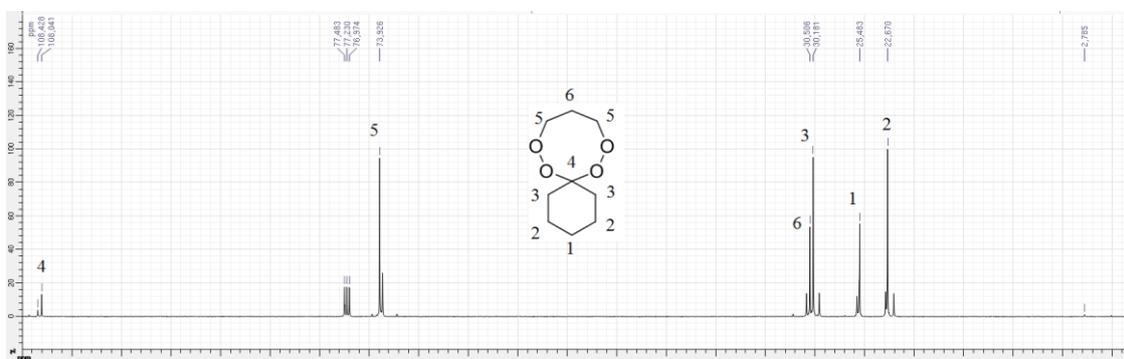
Devido à dificuldade em se utilizar esta metodologia a partir da epícloridrina, decidimos usar um outro agente alquilante halogenado. Visualizamos o uso do 1,3-dibromopropano para a obtenção do dibrometo de diperoxipropila (**9**), o qual teria em sua estrutura a funcionalidade do haleto de alquila que seria passível de substituição nucleofílica por aminas (**Esquema 19**). A reação do 1,3-dibromopropano com o DHP e Ag_2O em AcOEt não gerou produto algum, mas também não se observou a decomposição do DHP. Para aumentar a reatividade do reagente, substituiu-se os átomos de bromo pela mesma metodologia aplicada anteriormente a epícloridrina (reação de Finkelstein) para gerar o 1,3-diiodopropano (**10**), o qual não foi isolado e submetido à reação com DHP/ Ag_2O em AcOEt. Foi formado um produto mais apolar que o DHP, o qual foi separado e caracterizado como sendo um tetraoxano de oito membros (Rendimento 12%) (**11**).



Esquema 19. Tentativa de obtenção do dibrometo **9**.

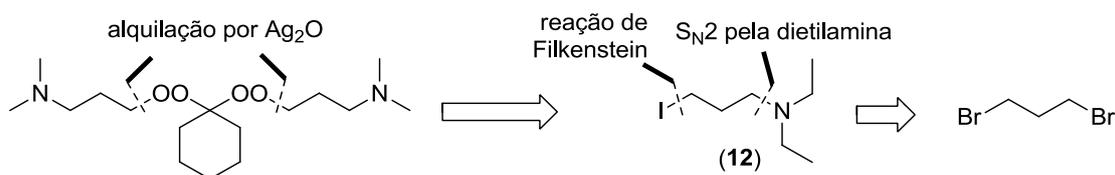
Na análise do espectro de RMN de ^{13}C do tetraoxano **11** (**Espectro 6**) pôde-se notar os sinais relativos aos carbonos do anel da cicloexila ($\delta = 22,7$ ppm, 25,5 30,2 e 106,0 ppm) e mais outros dois em 30,5 e 74,0 ppm, ambos referentes aos carbonos metilênicos do anel do tetraoxano. A presença destes dois últimos sinais adicionais

sugere que um único grupo propila foi incorporado à estrutura, pois os átomos de carbono ligados ao oxigênio são quimicamente equivalentes, fazendo com que a molécula seja simétrica e consequentemente cíclica.



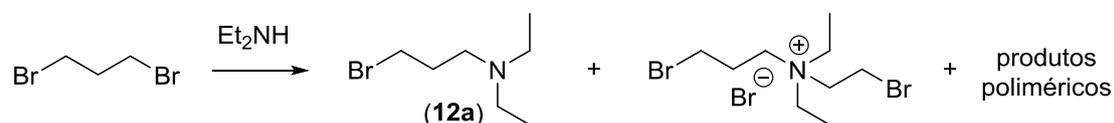
Espectro 6. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do tetraoxano **11**.

Para tentar evitar a formação do tetraoxano, tentou-se a substituição de um dos átomos de bromo com uma amina volumosa e outro com iodo para a obtenção da iodoamina **12** (**Esquema 20**).



Esquema 20. Proposta de obtenção da iodoamina **12** a partir do 1,3-dibromopropano.

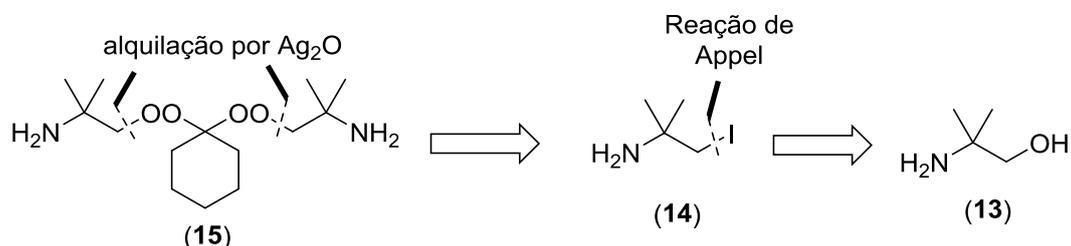
No entanto, a reação do 1,3-dibromopropano com dietilamina gerou uma mistura de produtos muito complexa e de difícil separação devido a uma possível reação de polimerização (**Esquema 21**).



Esquema 21. Proposta de polimerização do dibromopropano pela reação com dietilamina.

Visando preparar um reagente que possuísse as funções iodeto de alquila e amina terminal mas que não sofresse polimerização, empregamos o aminoálcool 2-amino-2-metilpropan-1-ol (**13**) para convertê-lo em seu respectivo iodeto **14** (**Esquema**

22). Embora seja uma amina primária, o grupo amino está ligado a um átomo de carbono terciário, o que dificultaria o seu auto-ataque. Com este reagente em mãos, este reagiria com o DHP para a obtenção da diperoxiamina **15**.



Esquema 22. Tentativa de obtenção da diperoxiamina **15**.

Todavia, a conversão de **13** diretamente ao iodeto **14** produziu um composto instável durante seu isolamento em coluna cromatográfica (**Esquema 23**). Para evitar reações do grupo amino ao carbono ligado ao iodeto e facilitar a manipulação do reagente decidiu-se proteger a função amina na forma de amida por meio de uma reação de acetilação (**Esquema 23**). Foram empregadas duas condições reacionais: uma usando piridina como base e solvente e outra em acetato de etila.³⁹ Ambas condições forneceram o produto hidroxacetamida **16** em rendimento quantitativo, mas a última permitiu isolá-lo mais facilmente (**Figura 21**).

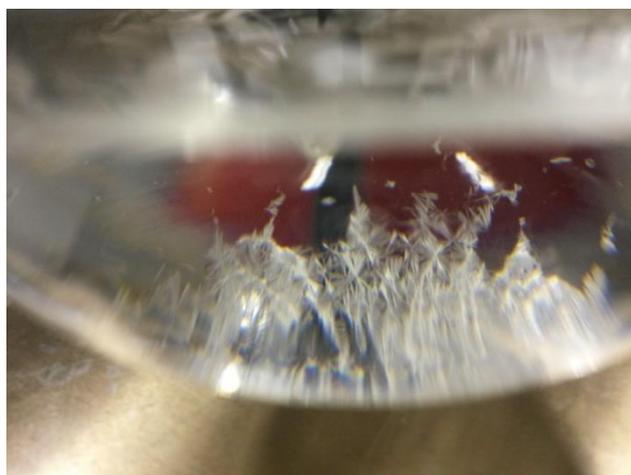
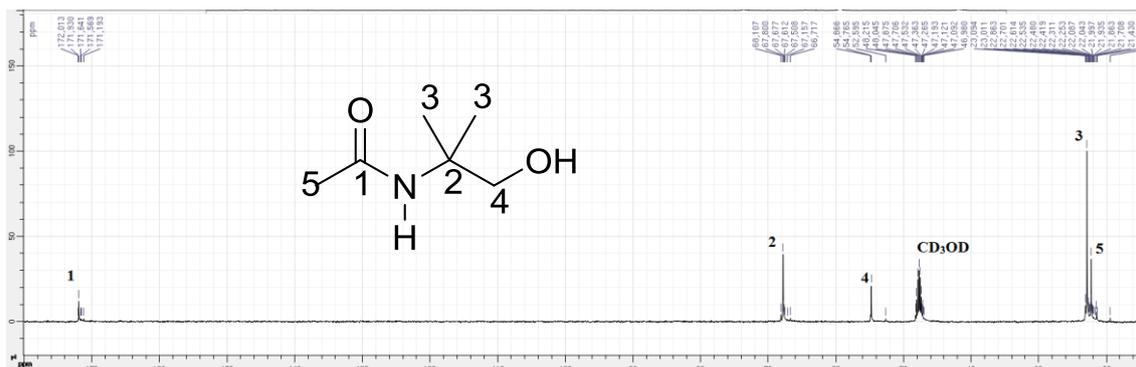


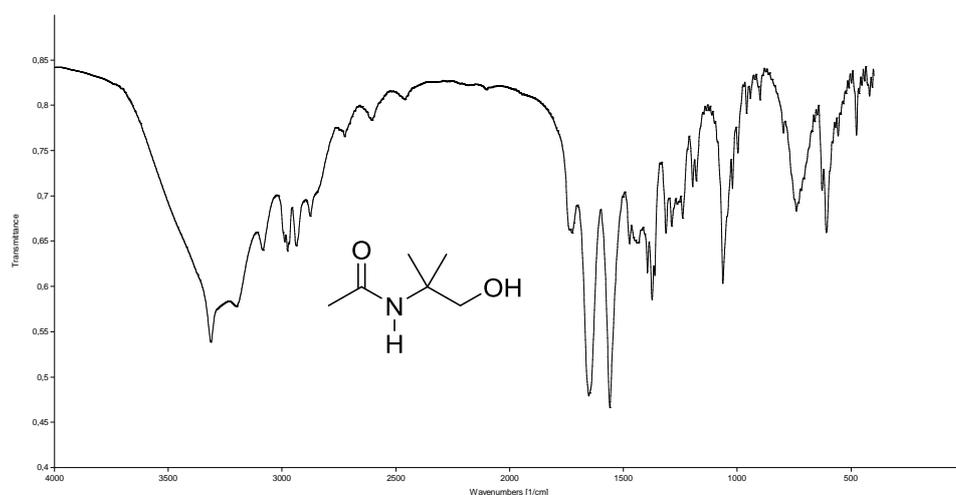
Figura 21. Formação de cristais de hidroxacetamida durante a acetilação.

A acetilação da amina pôde ser confirmada por RMN de ^{13}C , onde seu espectro mostrou a presença de um sinal em 173,0 ppm, característico de carbono carbonílico de amida (**Espectro 7**),⁴⁰ tendo os valores de deslocamentos químicos e a faixa de fusão (82-84 °C, lit. 85) iguais aos previamente descritos por Ranu *et al.*⁴¹

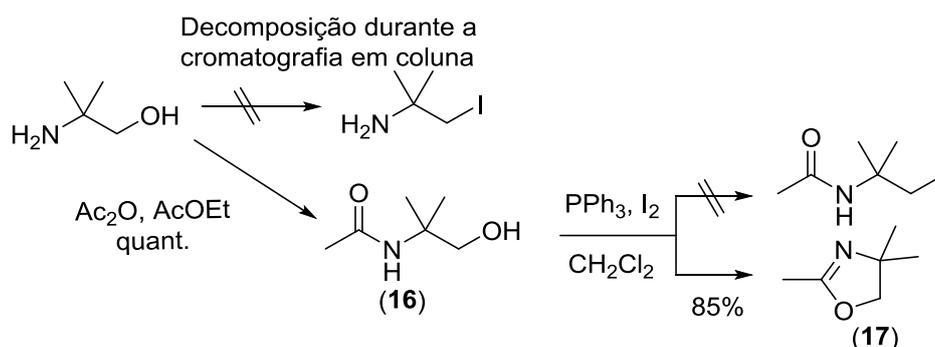


Espectro 7. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) da hidroxiacetamida (**14**).

Pelo espectro no IV (**Espectro 8**) podemos notar a presença da banda referente ao estiramento da ligação OH na região de 3500 cm^{-1} , assim como a presença de banda de carbonila correspondente ao estiramento da ligação CO em torno de 1700 cm^{-1} . Após submeter a hidroxiacetamida **16** à reação de Appel (I_2 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , Imidazol)⁴², obteve-se um produto inesperado, a oxazolina **17** (**Esquema 23**) em um rendimento de 85%.

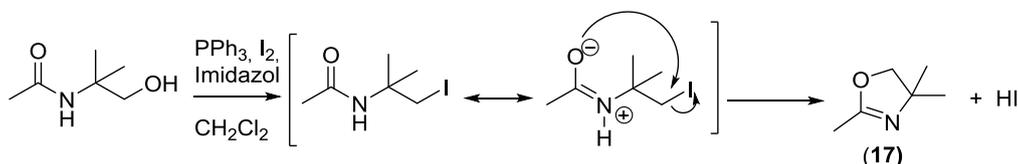


Espectro 8. Espectro no infravermelho da hidroxiacetamida **16**.



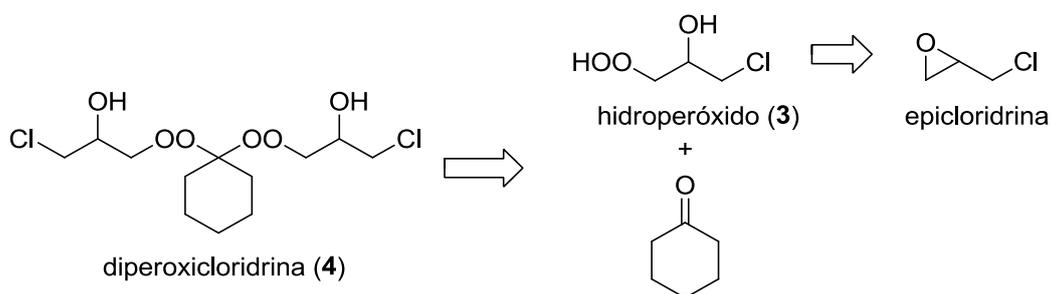
Esquema 23. Acilação da amina seguida de halogenação e ciclização *in situ*.

Para explicarmos a formação da oxazolina, sugerimos que tenha ocorrido um ataque intramolecular pelo par de elétrons não-ligantes do oxigênio da carbonila ao carbono eletrofílico que está ligado no átomo de iodo (**Esquema 24**).⁴⁰



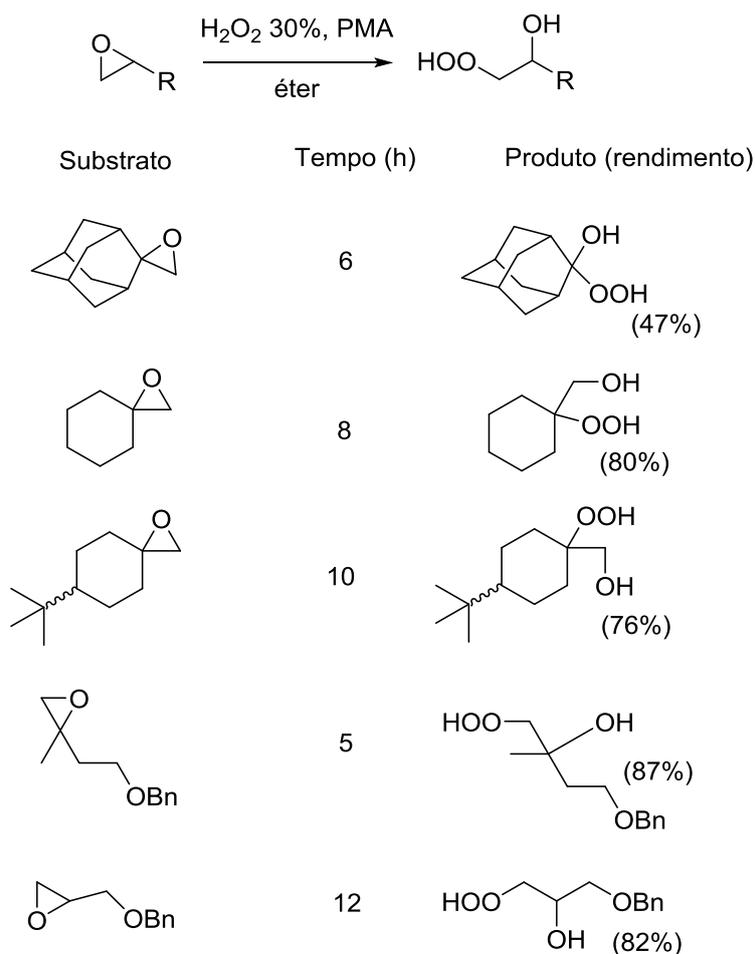
Esquema 24. Proposta mecanística para a formação da oxazolina 17.

Como alternativa às estratégias de alquilação do DHP realizadas até agora, decidimos tentar obter novamente a diperoxidridrina **4** de acordo com a retrosíntese ilustrada no **Esquema 25**. Nesta abordagem, empregando as condições reacionais na preparação do DHP, a epiclorigrina seria convertida no hidroperóxido funcionalizado **3** reagiria com a cicloexanona em meio ácido para resultar no intermediário alquilado **4**.



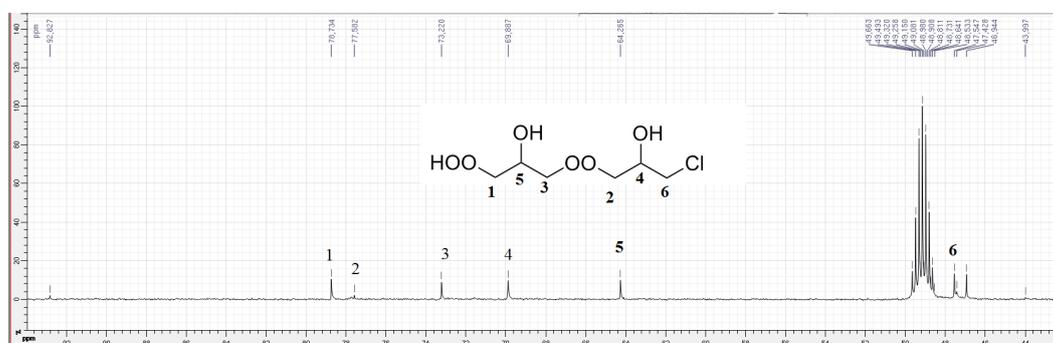
Esquema 25. Proposta de obtenção da diperoxidridrina **4**.

Para a obtenção do hidroperóxido **3** a partir da epiclorigrina, adaptamos a metodologia descrita por Li e colaboradores que consiste na abertura de epóxidos substituídos pela água oxigenada sob catálise ácida (PMA) (**Esquema 26**).⁴³ Li e colaboradores não utilizaram a epiclorigrina como substrato neste trabalho.



Esquema 26. Metodologia de Li para abertura de epóxidos por H₂O₂/PMA.

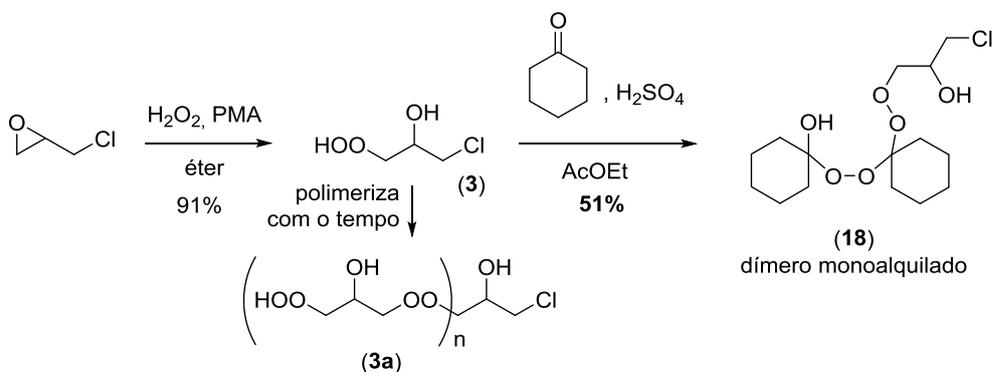
A metodologia H₂O₂/PMA em éter resultou no hidroperóxido **3** desejado em 91% de rendimento, o qual se mostrou com forte tendência a polimerizar. Esta tendência pode ser evidenciada quando se analisa o seu espectro de RMN de ¹³C (**Espectro 9**), pois observa-se um sinal em 69,7 proveniente do seu produto de dimerização (composto **3a**) de acordo com o esquema 27.



Espectro 9. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) do dímero do hidroperóxido **3a**.

A existência deste deslocamento mostra que a molécula dimerizou, pois, o carbono que deveria estar ligado a um cloro, apresentando um sinal em aproximadamente 48,0 ppm, está mais desblindado do que o normal. Isto demonstra que eles estão ligados a um elemento mais eletronegativo. Podemos notar outro deslocamento químico em 46,9 ppm proveniente de outro produto de dimerização. O hidroperóxido **3** deve ser preparado e utilizado no mesmo dia para a reação seguinte.

A reação do hidroperóxido **3** recém-preparado com a cicloexanona na presença de PMA resultou no dímero do DHP monoalquilado **18** em um rendimento de 51%. Importante notar que na estrutura do produto há uma hidroxila no lugar da função hidroperóxido (**Tabela 2**) (**Esquema 27**).

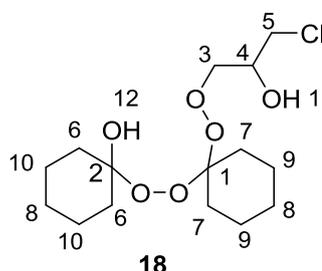


Esquema 27. Obtenção de um dímero monoalquilado **18**.

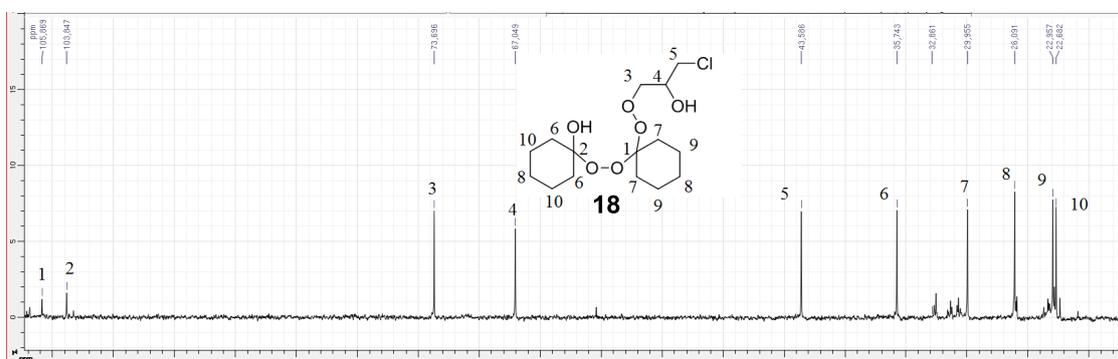
A hidroxila no lugar de um hidroperóxido foi observada anteriormente por Story *et al.* quando estudava a formação de vários produtos de oxidação da cicloexanona por água oxigenada catalisada por iodo molecular. Neste estudo, observou-se a formação de um intermediário da reação semelhante a **18** quando o meio é pouco ácido.³³ Na transição entre o monômero do DHP e seu dímero, caso o meio seja pouco ácido, existe a formação de um hidroperoxialcool como visto no **Esquema 14**.

Tabela 2. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C do dímero monoalquilado **18**.

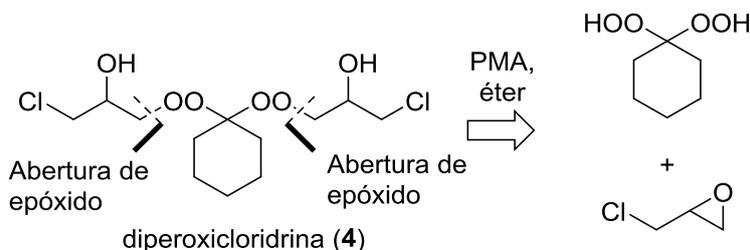
Nº átomo	δ (ppm) ^1H	δ (ppm) ^{13}C
1	-	105,9
2	-	103,7
3	3,89 / 3,03	73,7
4	3,89	67,1
5	3,52 / 2,83	43,6
6	0,8 a 2,1	35,7
7	0,8 a 2,1	30,0
8	0,8 a 2,1	26,0
9	0,8 a 2,1	23,0
10	0,8 a 2,1	22,7
11	5,87	
12	5,40	



A estrutura do produto formado pôde ser evidenciada pela análise do seu espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 10**), onde pode-se visualizar dois sinais próximos a 105,0 ppm, um equivalente ao carbono ligado aos dois alquilperóxidos (C1) e o outro ao carbono ligado em um alquilperóxido e a uma hidroxila (C2). Podemos notar também que os carbonos 6 e 7, 9 e 10 dos dois anéis não são equivalentes, o que nos mostra que a molécula não é simétrica e torna possível a identificação de cada anel e de suas substituições.

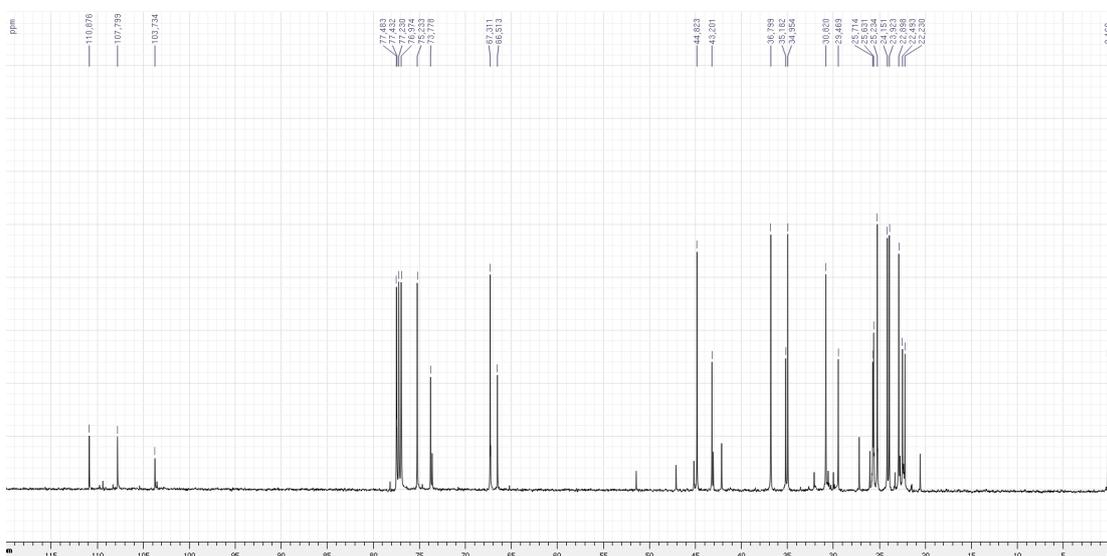
**Espectro 10.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **18**.

Embora não tenhamos obtido o produto desejado, houve pela primeira vez a alquilação da função hidroperóxido e em um rendimento moderado. Continuamos a investigar a reação envolvendo hidroperóxidos, usando desta vez o DHP como fonte de peróxidos para promover a abertura do epóxido da epícloridrina, sempre sob catálise ácida (PMA) em éter (**Esquema 28**).⁴³



Esquema 28. Nova proposta de obtenção da diperoxicloridrina **4**.

A reação resultou numa mistura de produtos de característica líquida, de odor acre e de difícil separação por cromatografia em coluna. O espectro de RMN de ¹³C do bruto reacional se mostrou bem complexo dificultando uma proposta para as estruturas dos compostos formados (**Espectro 11**).



Espectro 11. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do bruto reacional.

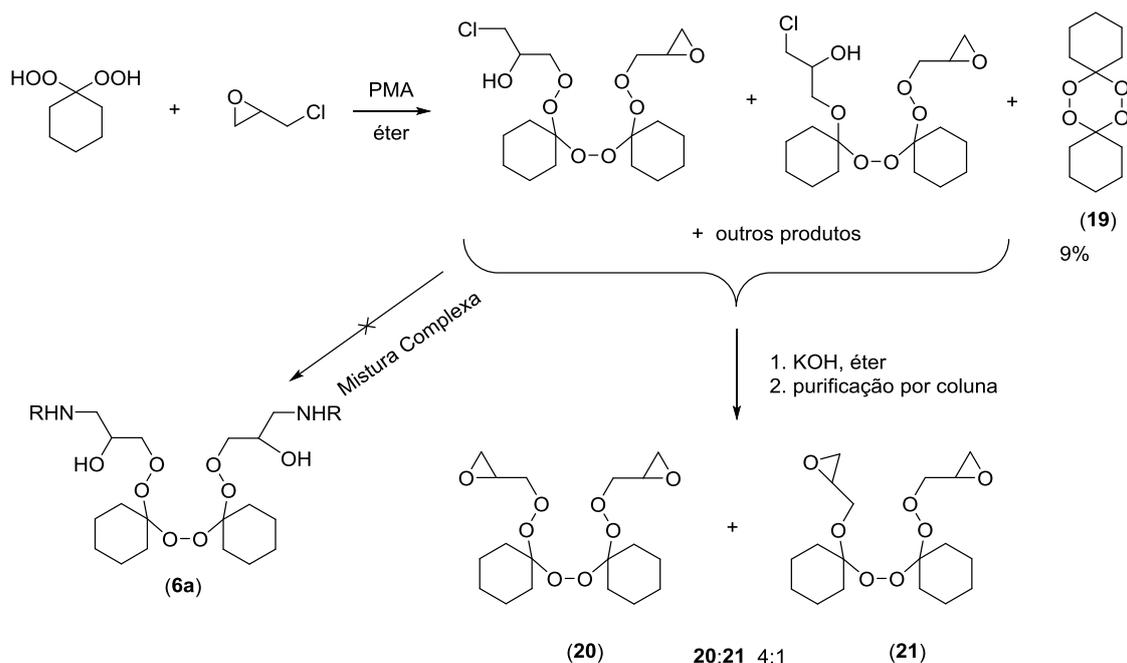
Pode-se notar o aparecimento de dois sinais próximos a 105,0 ppm, indicando a presença de dois diperóxidos geminais, assim como o surgimento de sinais de carbonos alifáticos provenientes da alquilação da cadeia. Foram realizadas tentativas de reagir o bruto reacional com benzilamina para facilitar o isolamento dos componentes da

mistura na forma de seus respectivos produtos de substituição, mas não foi possível isolá-los porque estes se transformavam em um líquido escuro e viscoso de difícil purificação (**Figura 22**).



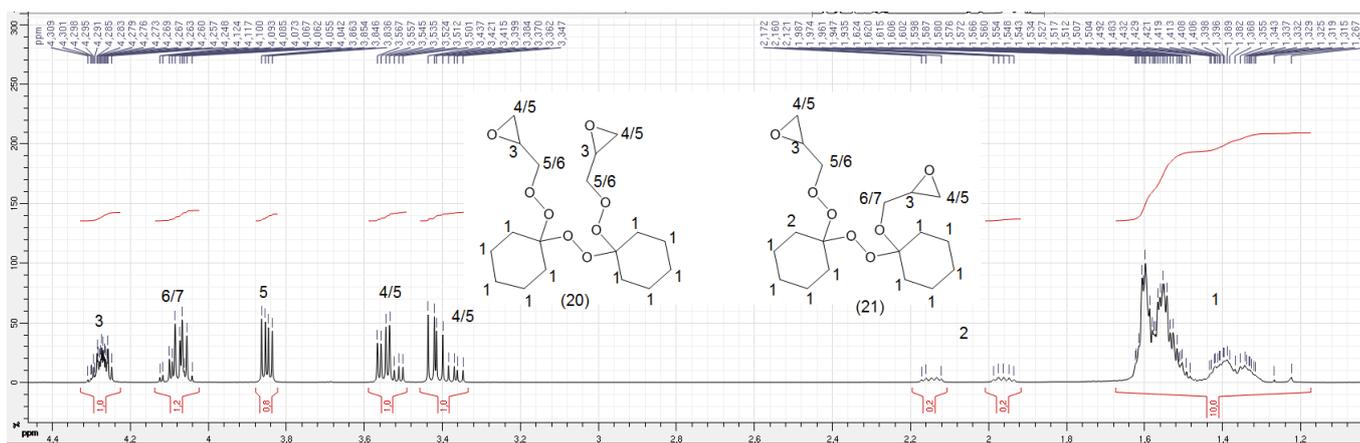
Figura 22. Bruto reacional obtido na reação com benzilamina.

Analisando atentamente os espectros obtidos (**Espectros 11 e 12**), pudemos chegar à conclusão de que houve a formação de vários produtos alquilados do DHP que estão na forma de cloridras e epóxidos (**Esquema 29**). Pelo espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 11**) podemos notar um sinal em 30,6 ppm e outro sinal em 22,9 ppm. Estes sinais desaparecem ao fazer a epoxidação do produto, mas nenhum deslocamento químico novo aparece, mostrando que havia uma mistura de produtos diferentes e que estes se converteram em um mesmo produto já presente na amostra. Observou-se também a formação do tetraoxano **19** que pode ser isolado em 9% de rendimento. Tratou-se então o bruto reacional com hidróxido de potássio em éter para converter todas as cloridras presentes em epóxidos para diminuir o número de produtos. Após a reação, foi isolado um material homogêneo por CCD de polaridade muito semelhante ao material do bruto reacional. Pelas análises dos espectros de RMN foi possível identificar uma mistura de dois compostos, mas que não puderam ser separados por cromatografia por apresentarem polaridades praticamente idênticas.

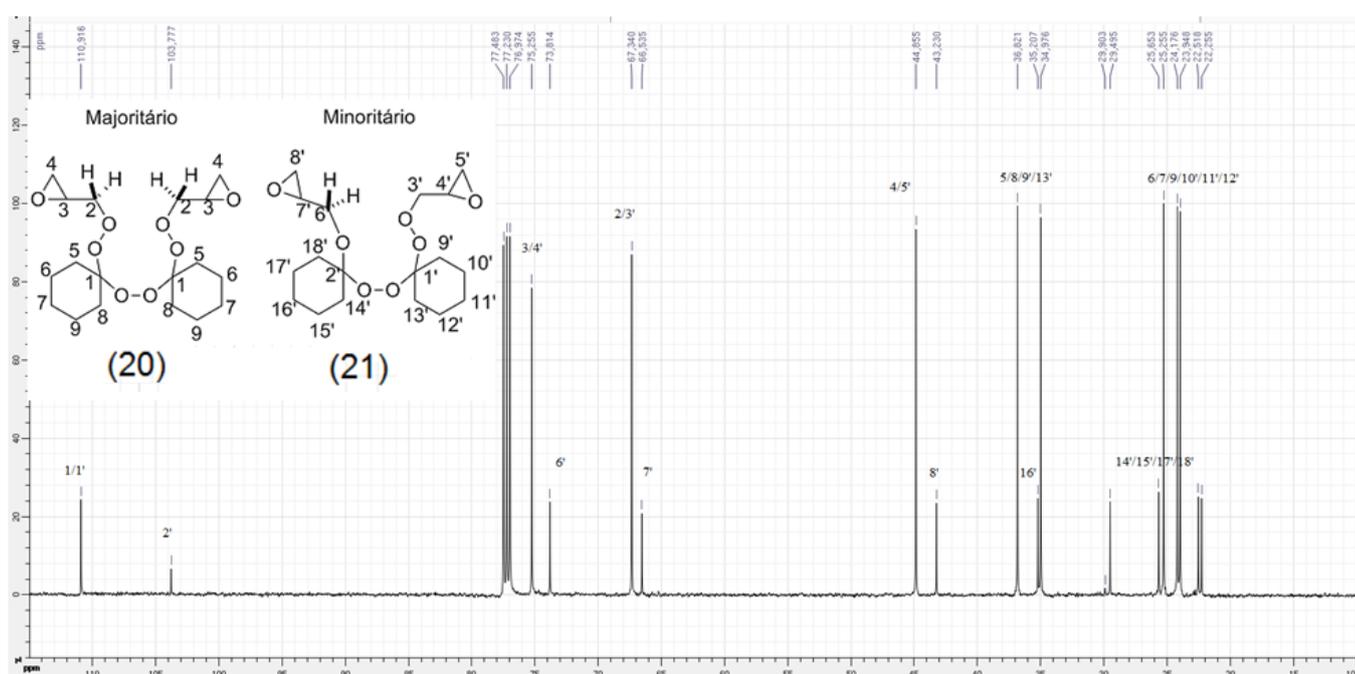


Esquema 29. Reação da epicloridrina com o DHP e epoxidação dos isômeros formados.

A determinação das estruturas destes dois produtos foi possível graças às técnicas de RMN unidimensionais (de ^1H , ^{13}C e DEPT) e bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC). As interpretações destes espectros são discutidas a seguir. As estruturas químicas dos produtos foram propostas como sendo de dois dímeros do DHP dialquilados **20** e **21**, como ilustradas no **Esquema 29**, na proporção de 4:1 entre eles, respectivamente, calculado pela integração dos sinais dos seus hidrogênios no espectro de RMN de ^1H da mistura (**Espectro 13**). Neste espectro, agora melhor resolvido, puderam ser evidenciados a presença dos sinais dos hidrogênios referentes aos anéis cicloexilas com deslocamentos químicos entre 1,2 e 2,2 ppm e dos grupos alquílicos entre 3,3 e 4,5 ppm.

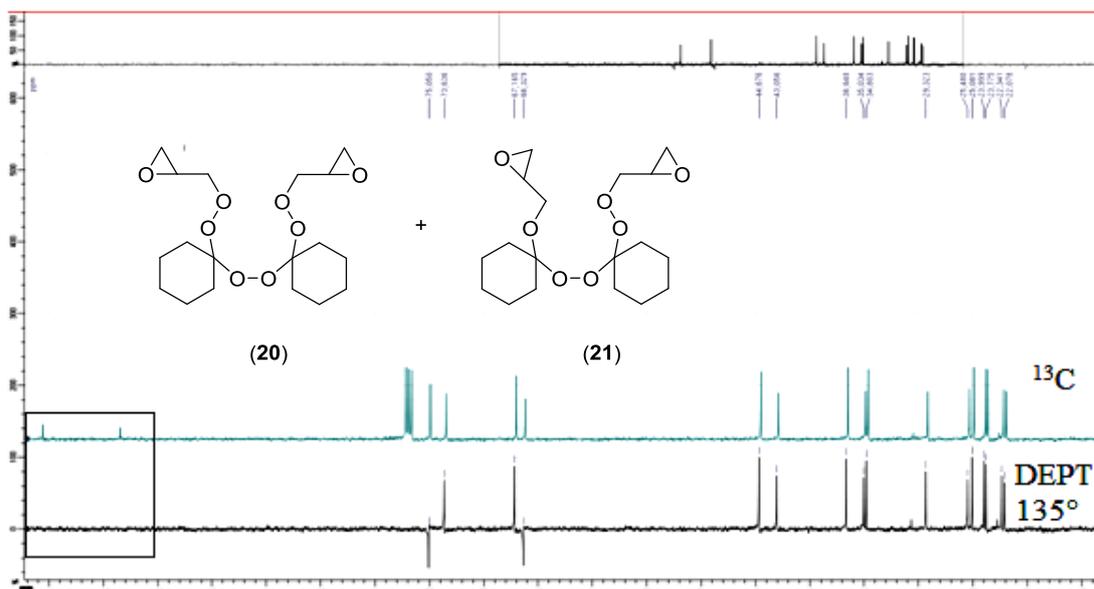


21.



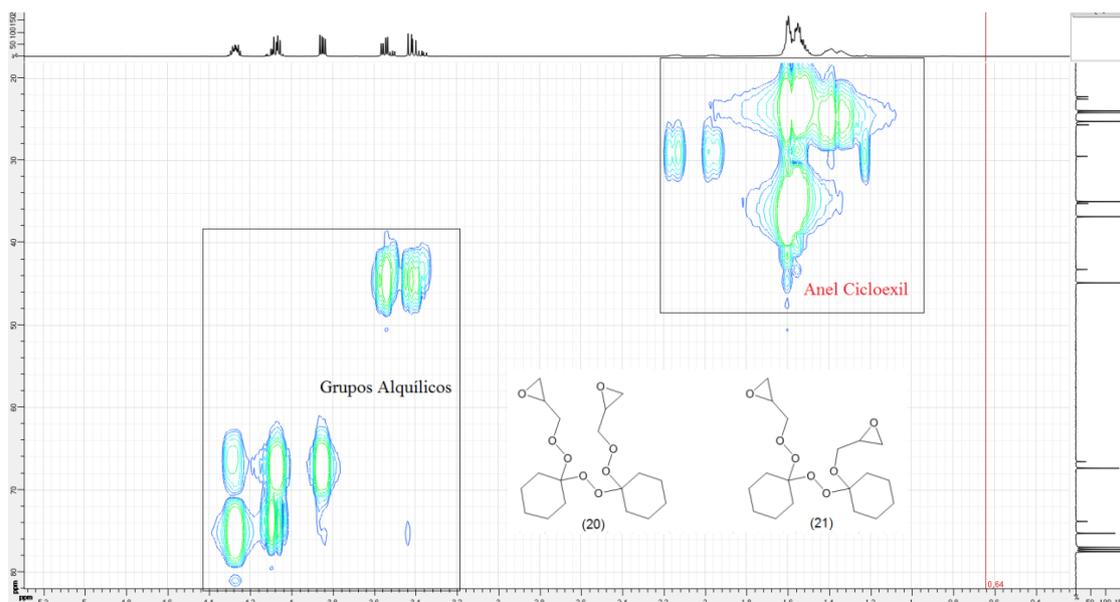
Espectro 14. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) dos compostos **20** e **21**.

Na análise do espectro de DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) no ângulo de 135° (seleciona os carbonos primários e terciários em fase e os secundários em fase oposta) [OBS: na aquisição do **Espectro 15** houve uma inversão das fases dos sinais pelo operador do aparelho], podemos verificar a presença de dois sinais de carbonos de CH relativos aos produtos **20** e **21** (75,1 e 66,3 ppm, respectivamente) e o desaparecimento dos sinais relativos aos carbonos ligados aos oxigênios do peróxido geminal (110,8 e 103,6 ppm, respectivamente, **Espectro 15**), indicando que se referem a átomos de carbono não hidrogenados, pois a técnica de DEPT só evidencia a existência de carbonos ligados a hidrogênios.



Espectro 15. Sobreposição entre o espectro de ^{13}C e o de DEPT 135°.

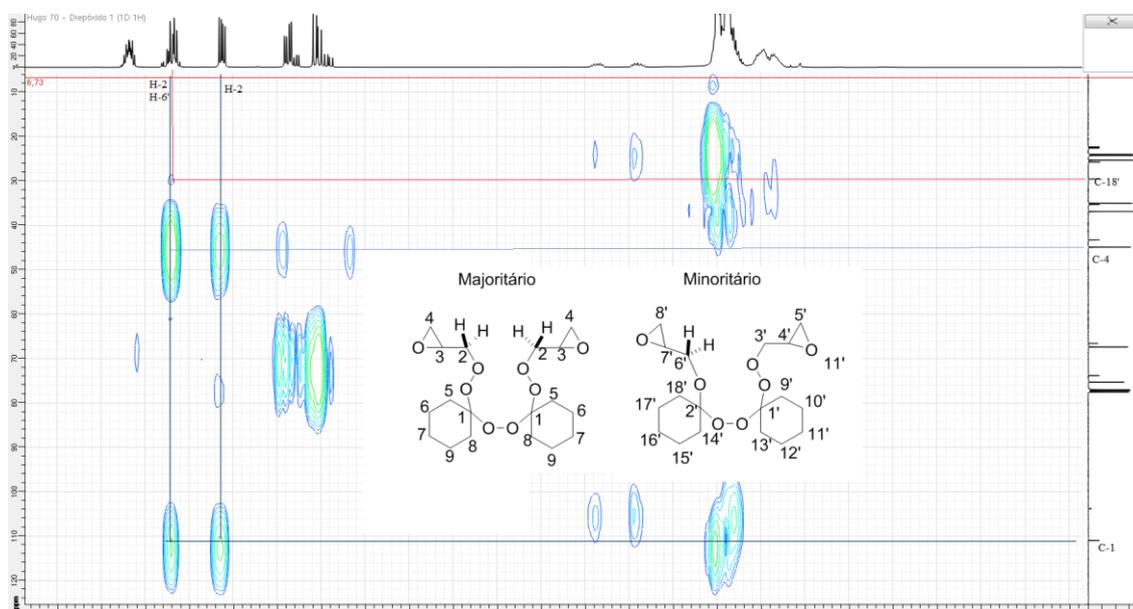
Pelo experimento de HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence* – o espectro fornece um único pico para cada próton ligado ao heteronúcleo considerado, no nosso caso, o de carbono 13) observamos a separação de sinais das moléculas em dois blocos bem distintos, o bloco de sinais da cicloexila e o bloco dos grupos alquílicos (2-metilenooxirano) (**Espectro 16**). Pudemos atribuir os carbonos e seus respectivos hidrogênios ligados a estes e verificar que todos os hidrogênios dos grupos alquílicos são diastereotópicos, ou seja, todos os hidrogênios possuem deslocamentos químicos diferentes.



Espectro 16- Mapa de contornos HSQC dos compostos (20) e (21).

O espectro de COSY (*homonuclear COrrelation Spectroscopy* – estabelece as correlações entre os hidrogênios que estão acoplados por $^2\text{-}^3J_{\text{H,H}}$, acoplamentos geminais e vicinais, mensuráveis no espectro unidimensional de carbono 13) confirma o resultado do HSQC, pois não há interações entre os anéis cicloexila e o dos grupos alquila (**Espectro 17**).

Pelo experimento de HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*), o qual correlaciona os deslocamentos químicos de dois tipos de núcleos separados um do outro por duas ou mais ligações químicas, pudemos observar um efeito não descrito na literatura, onde o carbono com deslocamento em 110,8 ppm possui acoplamento tanto com a estrutura do cicloexano, como com os hidrogênios da cadeia alquílica (**Espectro 18**).



Espectro 18. Mapa de contorno dos dois produtos formados mostrando acoplamento a longa distância.

A estrutura do produto minoritário pôde ser inferida também graças ao HMBC. A capacidade de acoplamento a longa distância entre H e C permitiu intuir que o produto minoritário (**21**) possui um oxigênio no lugar de um peróxido, isto porque o HMBC conseguiu acoplar através de um oxigênio e um carbono não hidrogenado, mas não conseguiu através de dois oxigênios e um carbono (**Figura 24**). Assim, podemos verificar que o carbono com deslocamento químico em 29,0 ppm possui interação tanto com o grupo alquílica como com os hidrogênios do anel cicloexila. Este produto então é

bastante semelhante ao obtido na reação de cicloexanona com o hidroperóxido da epícloridrina (composto **18**).

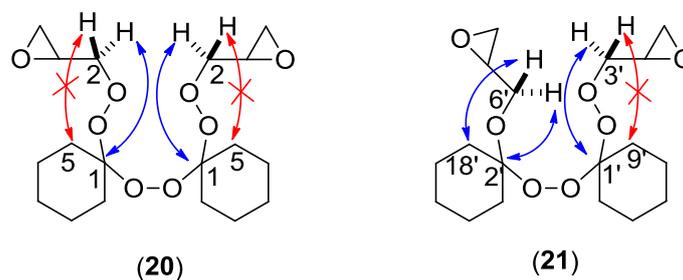


Figura 23. Acoplamentos observados no mapa de contorno HMBC (500 MHz e 125 MHz, CDCl_3) dos dímeros **20** e **21**.

Ao analisarmos o espectro de hidrogênio e reunirmos as informações obtidas pelos outros espectros podemos fazer uma atribuição mais detalhada e distinguir os dois produtos no espectro. Sabendo que todos os hidrogênios são diastereotópicos e de seus deslocamentos químicos, podemos encontrar os valores das constantes de acoplamento (J) de cada um destes compostos (**Espectro 19**).

Apesar de um pouco mais complexos para serem identificados e caracterizados, os hidrogênios dos carbonos CH entre 4,23 e 4,31 ppm podem ser facilmente identificados quando se elimina os acoplamentos redundantes dos outros hidrogênios. Ao se fazer isto temos o espectro expandido (**Espectro 20**) onde vemos que apesar de complexo, quando se possui os valores das constantes de acoplamento dos dois compostos, fica fácil de identificar quais sinais pertencem a qual estrutura.

Enfim, temos então que a estrutura dos compostos são dímeros do DHP com as duas partes alquiladas e outra estrutura onde um dos peróxidos foi substituído por um oxigênio (**Tabela 3**). Com todos estes valores em mãos temos que as constantes de acoplamento nos grupos alquílicos contendo os epóxidos estão representados na **Figura 25**.

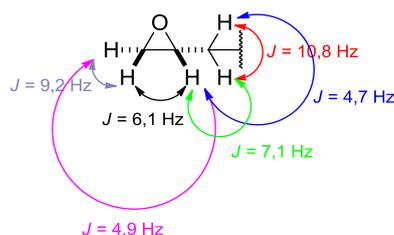
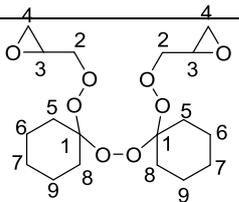
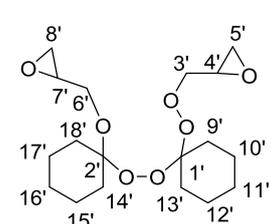


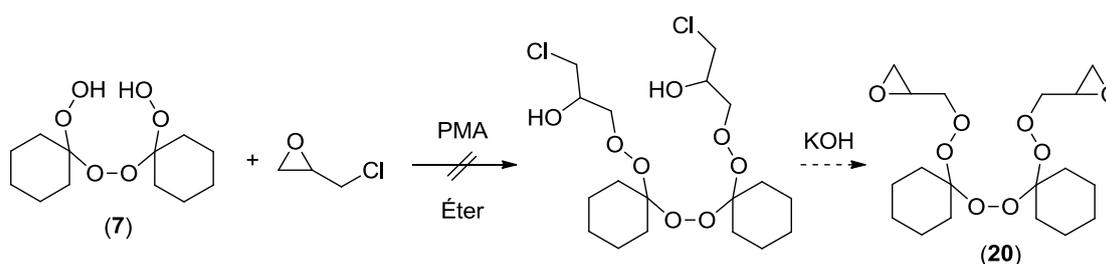
Figura 24. Valores das constantes de acoplamentos para os epóxidos.

Tabela 3. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos dímeros dialquilados **20** e **21**.

Produto Majoritário (20)				
Nº do átomo	δ (ppm)	J (Hz)	Multiplicidade	δ (ppm) C
1	-	-	-	110,9
2	3,85 e 4,07	8,7 e 4,9	<i>dd</i>	67,3
3	4,28	4,9, 4,7, 7,1 e 6,1	<i>m</i>	75,3
4	3,42 e 3,54	9,2, 4,9, 6,1	<i>dd</i>	44,9
5	1,2 a 1,85		<i>m</i>	36,8 / 35,0
6	1,2 a 1,85		<i>m</i>	25,3 / 24,2 / 24,0
7	1,2 a 1,85		<i>m</i>	25,3 / 24,2 / 24,0
8	1,2 a 1,85		<i>m</i>	36,8 / 35,0
9	1,2 a 1,85		<i>m</i>	25,3 / 24,2 / 24,0
Produto Minoritário (21)				
Nº do átomo	δ (ppm) H	J (Hz)	Multiplicidade	δ (ppm) C
1'	-	-	-	110,9
2'	-	-	-	103,8
3'	3,85 e 4,07	8,7 e 4,9	<i>dd</i>	67,3
4'	4,28	4,9, 4,7, 7,1 e 6,1	<i>m</i>	75,3
5'	3,42 e 3,54	9,2, 4,9, 6,1	<i>dd</i>	44,9
6'	4,07	8,7 e 4,9	<i>dd</i>	73,8
7'	4,28	4,9, 4,7, 7,1 e 6,1	<i>m</i>	66,5
8'	3,42 e 3,54	9,2, 4,9, 6,1	<i>dd</i>	43,2
9'	1,2 a 1,85			36,8 / 35,0
10'	1,2 a 1,85			25,3 / 24,2 / 24,0
11'	1,2 a 1,85			25,3 / 24,2 / 24,0
12'	1,2 a 1,85			25,3 / 24,2 / 24,0
13'	1,2 a 1,85			36,8 / 35,0
14'	1,2 a 1,85			22,3 / 22,5 / 25,6 / 29,5
15'	1,2 a 1,85			22,3 / 22,5 / 25,6 / 29,5
16'	1,2 a 1,85			35,2
17'	1,2 a 1,85			22,3 / 22,5 / 25,6 / 29,5
18'	1,2 a 1,85			22,3 / 22,5 / 25,6 / 29,5

Como a separação dos dois produtos se mostrou difícil de ser executada, realizamos a abertura dos epóxidos utilizando-se aminas. Todas as tentativas, no entanto, geraram um líquido preto e viscoso de difícil separação.

Para tentar gerar apenas o produto majoritário sem a formação do minoritário, tentamos realizar a reação de abertura do epóxido utilizando o dímero ao invés do DHP (**Esquema 30**). A reação, no entanto, não seguiu como esperado, não sendo gerado nenhum produto.



Esquema 30. Tentativa de obtenção do dímero dialquilado **20**.

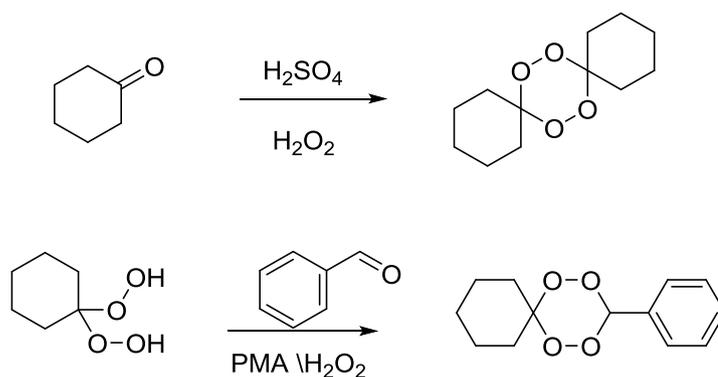
4 Conclusões – Parte 1

Das várias metodologias comumente utilizadas para a alquilação de DHPs testadas para a alquilação do DHP da ciclohexanona em nenhuma houve a formação dos produtos visados. Este resultado é compatível com o observado por Hamada onde observou-se que DHPs de diferentes substratos se decompõem a taxas variáveis quando reagidos com iodetos.³⁸ Apesar de não ter sido possível a obtenção dos peroxiaminoálcoois desejados foi possível desenvolver uma metodologia para a alquilação de DHPs não descrita na literatura. Esta metodologia desenvolvida possui a vantagem de não utilizar iodetos ou outros reagentes que tendem a decompor os DHPs. O DHP da ciclohexanona se mostrou com fortes tendências a se dimerizar, não tendo sido obtido nenhum produto do monômero alquilado. Estudos posteriores com outras condições reacionais para melhorar o rendimento das reações se mostram necessários.

4.1 Parte 2 - Estudos Visando a Obtenção dos Tetraoxanos Bifuncionais a partir do Tereftalaldeído

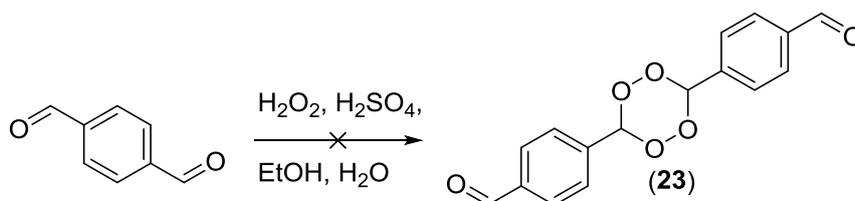
As metodologias atualmente utilizadas para a síntese de tetraoxanos normalmente envolvem a utilização de ácidos como catalisadores para a síntese.^{18,22,27,44} As condições

reacionais podem ser mais drásticas, utilizando-se ácido sulfúrico concentrado como catalisador, ou mais brandas, utilizando-se PMA como catalisador. Para a síntese de tetraoxanos simétricos utiliza-se normalmente ácido sulfúrico como catalisador em uma reação de apenas uma etapa. Já para os tetraoxanos não-simétricos inicialmente gera-se o DHP do aldeído ou cetona desejado e então realiza-se a ciclização para a formação do tetraoxano, podendo ser realizada *in situ* ou não.



Esquema 31. Metodologias comumente utilizadas para a obtenção de tetraoxanos.

De acordo com o protocolo de Fisher²³ a estratégia inicial de obtenção dos tetraoxanos foi de sintetizá-los em água/etanol, usando ácido sulfúrico como catalisador por ser uma metodologia simples e de fácil isolamento do produto (**Esquema 32**).



Esquema 32. Tentativa de obtenção do tetraoxano do tereftalaldeído.

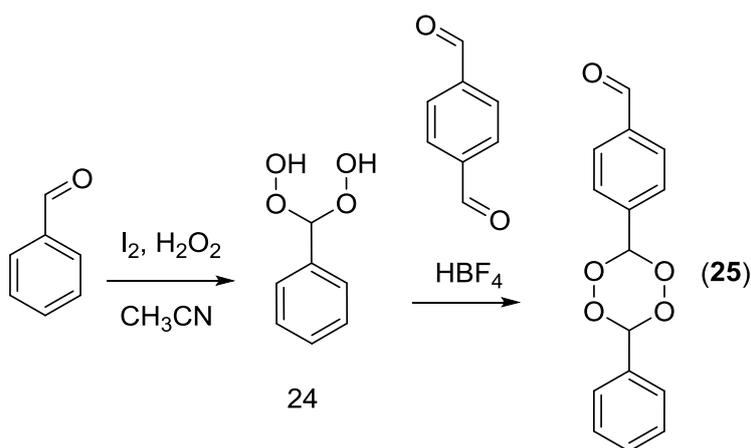
A obtenção do tetraoxano **23** a partir do tereftalaldeído se mostrou inicialmente simples de se realizar, tendo um produto começado a precipitar em poucos minutos de reação. Após 10 minutos, o bruto reacional que era incolor começou a ficar alaranjado e, depois de 40 minutos ficou totalmente preto, onde o produto se decompôs totalmente gerando uma mistura de difícil separação (**Figura 26**).



Figura 25. Imagem do material obtido na tentativa de obtenção de **23**.

Em uma segunda tentativa, repetimos o procedimento anterior, e tentamos filtrar o produto antes que toda a mistura escurecesse. Foi obtido um sólido branco que, em poucos segundos de contato com o ar, escurecia e gerava novamente um sólido preto.

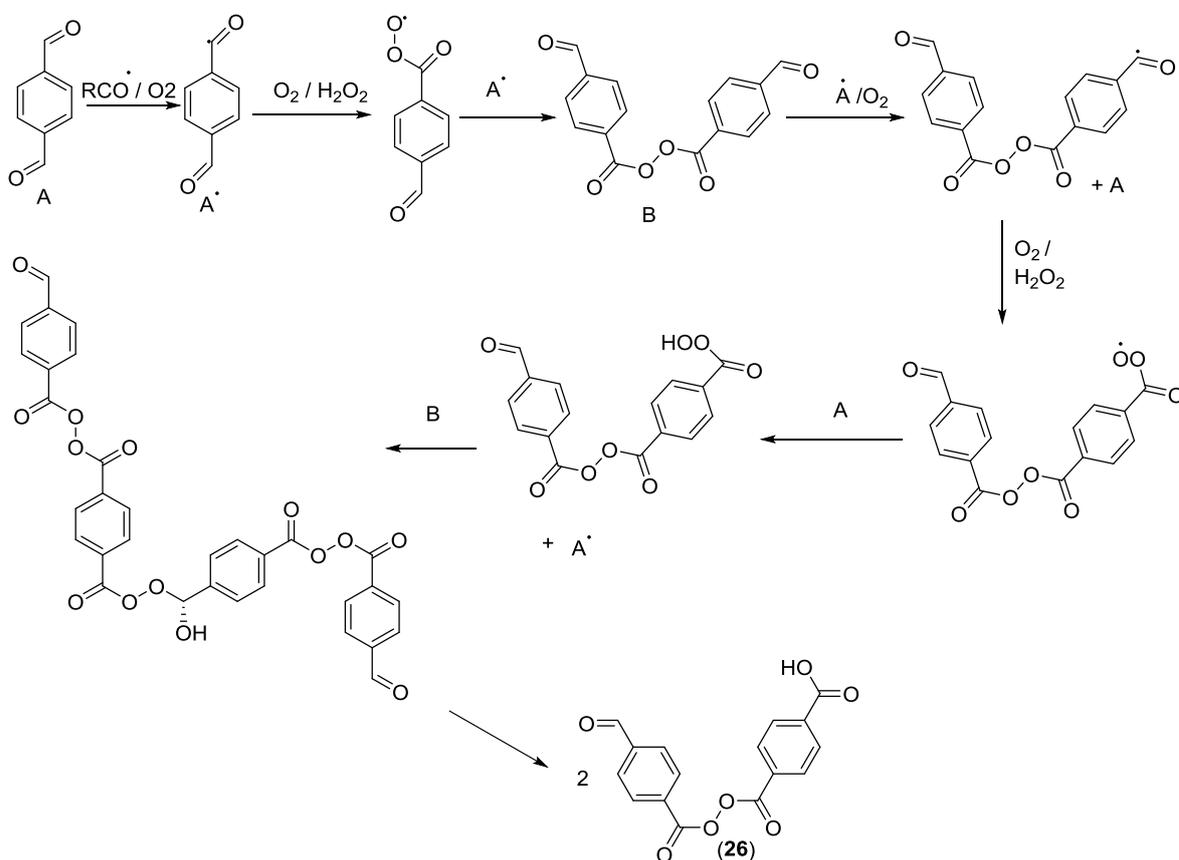
Como o isolamento do dímero se mostrou difícil por ele ser instável, decidiu-se tentar outra metodologia de síntese de um tetraoxano, desta vez utilizando-se o DHP do benzaldeído, preparado *in situ*, com o tereftalaldeído, de acordo com a metodologia usada por Kumar e colaboradores (**Esquema 33**).⁴⁴



Esquema 33. Rota sintética visando a obtenção do tetraoxano **25**.

O produto obtido, entretanto, não foi o esperado. O DHP do benzaldeído (**24**), ao invés de ciclizar com o tereftalaldeído formando o tetraoxano, agiu como um iniciador radicalar que gerou uma reação de oxidação do tereftalaldeído.^{35, 45} Por esta proposta mecanística ocorre a abstração radicalar do hidrogênio aldeídico do

tereftalaldeído formando uma espécie radicalar (A^\bullet). Este carbono aldeídico é então oxidado a um peroxiácido radicalar que reage com A^\bullet formando um intermediário **B**. O Intermediário **B** sofre então a abstração radicalar do seu hidrogênio aldeídico gerando outra espécie radicalar que sofrerá oxidação assim como na etapa anterior. Ao se formar a espécie peroxiácido radicalar, este abstrai um hidrogênio de **A** ou **B**, catalisando e dando continuidade ao processo. O peroxiácido obtido reage com o aldeído **B**, gerando um intermediário que irá se decompor em duas moléculas do produto final (**26**). O produto obtido foi um dímero do tereftalaldeído ligado por um peróxido e tendo um de seus aldeídos terminais oxidados a ácido carboxílico (**Esquema 34**). O produto foi filtrado, lavado e obtido como um sólido branco com alto grau de pureza em 70% de rendimento.



Esquema 34. Proposta mecanística de auto-oxidação do tereftalaldeído.^{35,465}

Pelo espectro de RMN de 1H (**Espectro 21**) podemos notar a presença de sinais do deslocamento químico relativos aos sinais de 8 hidrogênios entre 8 e 8,2 ppm, provenientes dos anéis aromáticos, e um simpleto relativo ao hidrogênio de aldeído em

10,1 ppm, como também um simpleto muito largo atribuído ao hidrogênio de ácido carboxílico em 13,4 ppm, o que sugere que houve a dimerização da molécula e que uma das suas funções aldeídicas sofreu algum tipo de reação. Em $\delta = 3,3$ ppm notamos a presença de água no solvente, o que, devido a trocas com o H do ácido, interfere na integração do mesmo. No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 22**) podemos notar o aparecimento de um pico relativo a dois átomos de carbono com o mesmo deslocamento químico dos diacilperóxidos em 166,7 ppm e outro sinal muito próximo relativos ao deslocamento químico do ácido carboxílico em 166,6 ppm. Pode-se observar também os picos referentes aos deslocamentos químicos dos carbonos dos anéis aromáticos em 129,0 e os carbonos não hidrogenados aromáticos entre 134 e 139,0 ppm, além da presença de um deslocamento químico de aldeído em 193,0 ppm. Para ajudar a confirmação da estrutura foi utilizada a espectrometria de massa. Podemos ver no espectro de massa do composto (**Espectro 23**) dois picos principais no padrão de fragmentação, um de massa/carga 149,0 e outro de 165,1. Analisando os possíveis pontos de fragmentação da molécula, sugerimos que houve a formação da ligação peróxido entre as moléculas de tereftalaldeído e oxidação de um grupo carbonila (**Figura 27**). Podemos observar que a molécula é assimétrica pois foram gerados dois íons estáveis com massas diferentes, o que não ocorreria caso o composto fosse simétrico.

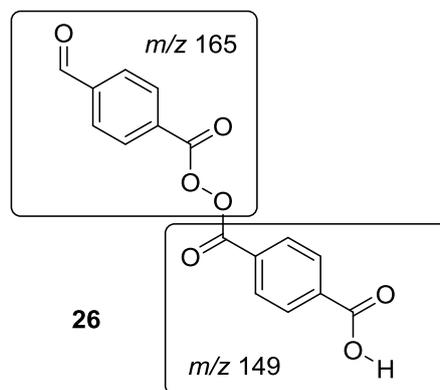


Figura 26. Fragmentação proposta para o produto de oxidação do tereftalaldeído (**26**).

4.2 Conclusões – Parte 2

Devido a instabilidade do tetraoxano desejado e a reações paralelas não previstas, não foi possível obter os produtos almejados, tendo sido obtido, ao invés do

tetraoxano desejado, um interessante peróxido orgânico funcionalizado passível de sofrer derivações e com potencial atividade antimalárica. Outras metodologias diferentes das comumente utilizadas para a obtenção de tetraoxanos se mostram necessárias para a obtenção de tetraoxanos obtidos a partir do substrato tereftalaldeído. Esta reação deve ser melhor estudada no grupo de pesquisa pois a síntese de diacilperóxidos por esta metodologia nunca foi descrita na literatura até o momento. Este diacilperóxido obtido também será estudado posteriormente e seus produtos testados como potenciais antimaláricos.

5 Conclusões Gerais

Com o trabalho desenvolvido foi possível o desenvolvimento de uma nova metodologia para a alquilação de diidroperóxidos geminais. Novas metodologias para a alquilação destes compostos se fazem necessárias devido à instabilidade ou baixo rendimento deste nas metodologias disponíveis. Com as metodologias desenvolvidas abre-se uma nova gama de reações e derivações possíveis para trabalhos futuros.

Apesar de não ter sido possível sintetizar os compostos alvos, seja por instabilidade ou por reações secundárias que ocorreram, foi possível obter novos peróxidos orgânicos funcionalizados passíveis de derivações.

Mais estudos com estes compostos se mostram necessários para otimizar as condições reacionais e também para a abertura do anel epóxido com nucleófilos, bem como testar a metodologia desenvolvida em uma gama maior de substratos.

6 Parte Experimental

Todas as reações foram acompanhadas por CCD utilizando-se placa de alumínio de sílica gel 60 F₂₅₄ da Analytical Chromatography.

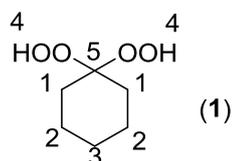
Para as análises no infravermelho utilizou-se o aparelho Espectrômetro de Infravermelho da Perkin-Elmer 1720 FTIR spectrometer na faixa de 350 a 4000 cm⁻¹ com 60 varreduras. As amostras foram maceradas em pastilha de KBR (Merck, para espectroscopia). A mistura foi prensada em 10 toneladas por um minuto.

As separações por coluna cromatográfica foram feitas utilizando-se sílica flash da Sigma Aldrich technical grade, 60Å, 230-400 mesh sendo o tamanho da partícula de 40-63 µm.

As análises de Ressonância Magnética Nuclear foram feitas na Universidade Federal de Juiz de Fora no aparelho de RMN da Bruker de 500 MHz e as amostras solubilizadas em solventes deuterados como CDCl₃, CD₃OD, C₆D₆, DMSO-*d*₆, DMF-*d*₇ da marca Sigma-Aldrich.

Preparação do peróxido de hidrogênio etéreo 30%: ²⁹

Em um béquer de 250 mL foram adicionados 120 mL de solução de peróxido de hidrogênio a 30% e NaCl até a solução ficar transparente. Foram lavados 50 mL de éter dietílico com 4 x 30 mL utilizando-se a solução de H₂O₂ recém-preparada. A solução etérea foi seca utilizando-se Na₂SO₄ e estocada em um frasco âmbar sob refrigeração. Obs: A solução não deve ser concentrada pois existe o risco de explosão.



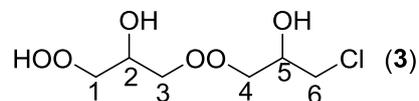
Obtenção do 1,1-diidroperoxicicloexano (1) utilizando PMA como catalisador:²⁹

Em um balão de 125 mL contendo uma solução de cicloexanona (98 mg, 1,0 mmol) em 5 mL de solução etérea de H₂O₂ 30% (44,0 mmol) adicionou-se 3 mg de PMA (1,6 μmol) sob agitação magnética. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (AcOEt:Hex 3:7, revelador anisaldeído) e, ao fim de 4 horas de agitação, adicionou-se 20 mL de água destilada ao bruto reacional e retirou-se o éter por rotaevaporação, sem aquecimento. A fase aquosa restante foi lavada com 5 mL de hexano e a fase orgânica lavada com 5 mL de água destilada. A mistura resultante da junção das duas fases aquosas foi lavada com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada no rotaevaporador. Obteve-se 141 mg do DHP (95% de rendimento), como um óleo transparente de odor adocicado. C₆H₁₂O₄ 148 g/mol; IV (KBr, cm⁻¹) 3254, 2937, 2861, 1448, 1263, 1157, 1089, 1057, 820, 800. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (2H, H-3, m), 1,57 (4H, H-2, m), 1,82 (4H, H-1, t), 9,77 (2H, H-4, m). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22,6, 29,7 (4C, C-1, C-2), 25,5 (1C, C-3), 111,0 (1C, C-5).

Utilizando Iodo como catalisador:²¹

Em um balão de fundo redondo de 125 mL, a uma solução de cicloexanona (98 mg, 1,0 mmol) em 10 mL de acetonitrila adicionou-se 0,45 mL de H₂O₂ aq 30% (3,6 mmol) e 25,4 mg de Iodo molecular (0,2 mmol) sob agitação magnética. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (AcOEt:Hex 3:7, revelador anisaldeído) e, ao fim de 4 horas de agitação, adicionou-se 20 mL de água destilada ao bruto reacional e retirou-se a acetonitrila em rotaevaporador com banho a 40 °C. A fase aquosa restante foi

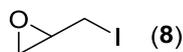
lavada com 5 mL de hexano e o hexano lavado com 5 mL de água destilada. Combinou-se as duas fases aquosas e lavou-se com acetato de etila 3x15 mL. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em rotaevaporador. Obteve-se 141 mg de DHP (95% de rendimento), um óleo transparente de odor adocicado.



Obtenção do 1-cloro-3-((3-hidroperoxi-2-hidroxipropil)peroxi)propan-2-ol (3):⁴³

Em uma solução de 93 mg (1,0 mmol) de epiclorigrina em 5 mL de peróxido de hidrogênio etéreo 30% adicionou-se 15 mg de PMA sob agitação magnética. Acompanhou-se a reação por CCD utilizando-se como eluente clorofórmio:metanol 95:5. Ao fim da reação adicionou-se 10 mL de água destilada e a fase orgânica descartada. Lavou-se a fase aquosa com 3 x 10 mL de acetato de etila, secou-se com Na₂SO₄ e concentrou-se em rotaevaporador a uma temperatura máxima de 35 °C. Obteve-se 116 mg de um óleo em rendimento de 91% com alto grau de pureza. C₃H₇O₃Cl: 127 g/mol.

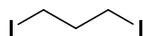
As análises que foram realizadas mostram as bandas e deslocamentos químicos do dímero do composto (3a). IV (KBr, cm⁻¹): 3182, 2999, 2942, 2858, 1446, 1367, 1276, 1232, 1184, 1064, 949, 886,785. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,99 (1H, H-5, *m*, 3,7, 5,3 Hz), 3,81 (1H, H-2, *q*, 5,5Hz), 3,70 (3H, H-1, 3, 4, *ddd*, 11,4, 4,9, 4,3 Hz), 3,58 (4H, H- 1, 3, 4, 6, *m*, 11,1, 5,6, 4,3 Hz), 3,33 (1H, H-6, *q*, 3,2, 1,7 Hz). RMN de ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 76,7 (1C, C-1), 77,6 (1C, C-4), 73,2 (1C, C-3), 69,9 (1C, C-5), 64,3 (1C, C-2), 47,6 (1C, C-6).



Tentativa de obtenção do iodometiloxirano:

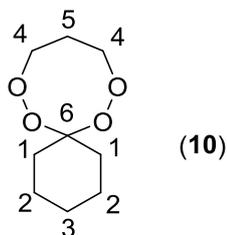
Em um balão de fundo redondo de 250 mL adicionou-se a uma solução de 92,5 mg de epiclorigrina (1,0 mmol) em 10 mL de acetona 165 mg de NaI (1,1 mmol) sob agitação magnética. O NaCl foi retirado por filtração e a acetona removida no rotaevaporador. O produto foi destilado junto com o solvente. Em uma das tentativas foi possível obter uma pequena quantidade de epiiodrina com epiclorigrina após a concentração no rotaevaporador. Mistura de epiclorigrina com epiiodrina: RMN de ¹H

(500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,82 (1H), 3,70 (2H), 3,40 (3H), 2,94 (1H), 2,64 (1H) 1,26 (2H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 70,7, 53,9, 48,1, 31,9, 29,4, 11,9, 9,3.



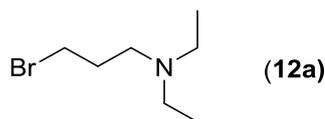
Obtenção do 1,3-diiodopropano (10):

Em um balão de fundo redondo de 250 mL, a uma solução de 202 mg de 1,3-dibromopropano (1,0 mmol) em 10 mL de acetona adicionou-se 330 mg de NaI (2,2 mmol) sob agitação. Retirou-se o NaBr por filtração e removeu-se a acetona no rotaevaporador. Obteve-se 240 mg de um óleo amarelado em rendimento de 81%. O óleo se decompõe na presença de luz e, portanto, foi estocado sem purificação em frasco âmbar enrolado em papel alumínio sob refrigeração. O produto foi utilizado sem purificação na reação seguinte.



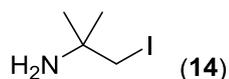
Obtenção do 7,8,12,13-tetraoxaspiro[5.7]tridecano (11):³⁷

Em um balão de fundo redondo de 125 mL, a solução de 148 mg de DHP (1 mmol) em 5 mL de acetato de etila adicionou-se 592 mg de 1,3-diiodopropano (2 mmol) e 575,4 mg de Ag_2O (2,5 mmol) sob agitação. Acompanhou-se a evolução da reação por CCD (AcOEt:Hex 5:95, revelador anisaldeído). Filtrou-se o bruto para a remoção dos sais de prata e concentrou-se a solução resultante em rotaevaporador. Isolou-se o material obtido em coluna cromatográfica (AcOEt:Hex 5:95) e obteve-se 128 mg do tetraoxano em um rendimento de 68%, na forma de um sólido branco. Recuperou-se 225 mg do 1,3-diiodopropano ao final da coluna. Faixa de fusão 50 - 52 °C. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$: 188 g/mol. IV (KBr, cm^{-1}): 2935, 2861, 1450, 1365, 1281, 1163, 1100, 955, 911, 797. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (2H, *m*, 11,4, 19,8, 11,4, 5,8 Hz), 1,47 (5H, *m*, 13,4, 11,6, 6,4 Hz), 1,65 (3H, *m*), 2,1 (2H, *m*, 10,5, 6,9, 5,5 Hz), 4,02 (2H, *m*, 12,7, 11,3, 5,6 Hz), 4,26 (2H, *m*, 12,7, 9,6, 7,9 Hz). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 108,0 (1C, C-6), 73,9 (2C, C-4), 30,5 (1C, C-5), 30,2, 22,7 (4C, C-1,2), 25,48 (1C, C-3).



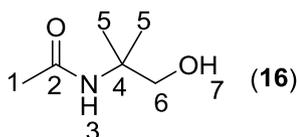
Tentativa de obtenção do 3-Bromo-*N,N*-dietil-1-propanamina (12a):

Em um balão de 125 mL de fundo redondo, a uma solução de 606 mg (3,0 mmol) de 1,3-dibromopropano em 5 mL de DMF adicionou-se 73 mg (1,0 mmol) de dietilamina e 56 mg (1,0 mmol) de KOH sob agitação magnética. Observou-se por CCD a formação de vários produtos de difícil separação, os quais não foram caracterizados.



Tentativa de obtenção do 1-iodo-2-metil-2-propanamina (14):

Em um balão de 125 mL de fundo redondo, a uma solução de 88 mg (1,0 mmol) de 2-amino-2-metilpropanol em 15 mL de diclorometano adicionou-se 262 mg (1,0 mmol) de trifetilfosfina, 254 mg (1,0 mmol) de iodo molecular e 68 mg (1,0 mmol) de imidazol sob agitação magnética. A reação foi acompanhada por CCD. Após meia hora de reação filtrou-se o bruto reacional e concentrou-se em rotaevaporador. Ao tentar isolar o produto por cromatografia o mesmo se decompôs, não sendo, portanto, caracterizado.

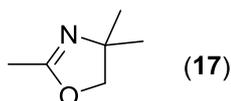


Obtenção do *N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)acetamida (16)

Utilizando-se piridina como solvente: Em um balão de 125mL de fundo redondo dissolveu-se 88 mg (1,0 mmol) de 2-amino-2-metilpropanol em piridina e adicionou-se 113 mg (1,1 mmol) de anidrido acético sob agitação magnética. A reação foi acompanhada por CCD. Após uma hora lavou-se o bruto reacional 1 x 15 mL com solução de HCl 10% e a extraiu-se a mistura com 3 x 10 mL de diclorometano. Antes de juntar as fases orgânicas elas foram lavadas em 1 x 5 mL de solução de bicarbonato saturada. Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ e concentrou-se no rotaevaporador. Foi obtido um sólido amarelado em rendimento quantitativo. Faixa de fusão: 82 - 84 °C (lit

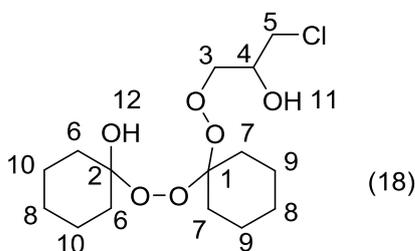
85). $C_6H_{13}O_2N$: 131 g/mol. P.F. 86 °C. IV (KBr, cm 1): 3315, 3206, 3082, 2981, 2938, 1652, 1559, 1376, 1064, 739, 610. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3,59 (2H, H-6, s), 1,93 (3H, H-1, s), 1,28 (6H, H-5, s). RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 171,9 (1C, C-2), 67,8 (1C, C-4), 54,8 (1C, C-6), 22,9 (2C, C-5), 22,3 (1C, C-1).

Utilizando-se acetato de etila como solvente:³⁹ Em um balão de 125 mL de fundo redondo, a uma solução de 88 mg (1,0 mmol) de 2-amino-2-metilpropanol em 2 mL de acetato de etila adicionou-se 113 mg (1,1 mmol) de anidrido acético sob agitação magnética. Em poucos segundos houve a formação de um óleo na solução que em poucos minutos cristalizou e, logo após, solubilizou. Lavou-se o bruto reacional com 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se em rotaevaporador. Foi obtido um sólido amarelado com rendimento quantitativo.



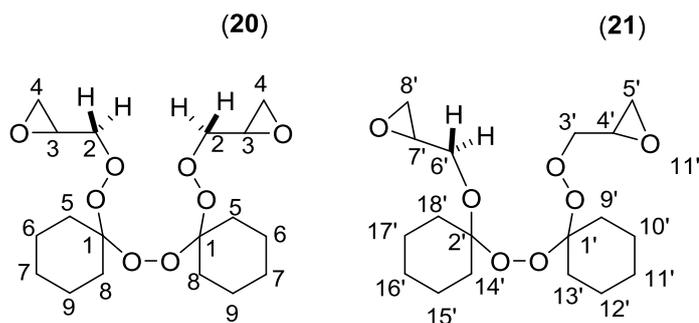
Obtenção da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina⁴⁰ (17):

Em uma solução de 138 mg (1,0 mmol) de **16** em 5 mL de diclorometano adicionou-se 254 mg (2,0 mmol) de iodo molecular, 262 mg (1,0 mmol) de trifetilfosfina e 68 mg (1,0 mmol) de imidazol sob agitação magnética. A reação foi acompanhada por CCD. Após meia hora, filtrou-se e secou-se o bruto reacional em rotaevaporador. Purificou-se o produto por cromatografia utilizando acetato de etila puro e depois metanol puro. Obteve-se 103 mg de um sólido amarelado em rendimento de 85% que, em contato com a atmosfera absorvia rapidamente umidade. O produto se mostrou instável e muito higroscópico, não sendo, portanto, caracterizado.



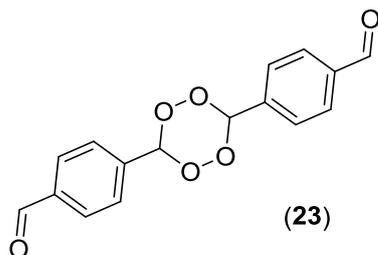
Obtenção do 1-((1-((oxirano-2-ilmetil)peroxi)cicloexil)peroxi)cicloexan-1-ol (18):

Em uma solução de 148 mg (1 mmol) de cicloexanona em 10 mL de AcOEt adicionou-se, sob agitação magnética, 0,464 mg (4 mmol) de 1-cloro-3-hidroperóxido-2-propanol e, lentamente, 15 gotas de ácido sulfúrico concentrado. A reação foi acompanhada por CCD utilizando-se clorofórmio:metanol 95:5. Após o término da reação 12 horas extraiu-se a fase orgânica com 5 mL de água destilada, secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ e concentrou-se em rotaevaporador. Purificou-se o produto por cromatografia utilizando-se clorofórmio:metanol 95:5 como eluente. Obteve-se **18** como um óleo incolor com rendimento de 51%. RMN de ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 5,88 (1H, H-12, *m*), 5,38 (1H, H-11, *m*), 3,88 (2H, H-4,3, *m*), 3,54 (1H, H-5, *m*), 3,03 (1H, H-3, *m*), 2,83 (1H, H-5, *m*), 2,03, 1,86, 1,66, 1,58, 1,47, 1,19, 0,93 (20H, H-6, 7, 8, 9, 10, *m*). RMN de ¹³C (125 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 105,9 (1C, C-1), 103,7 (1C, C-2), 73,7 (1C, C-3), 67,1 (1C, C-4), 43,6 (1C, C-5), 35,7 (1C, C-6), 29,9 (1C, C-7), 26,0 (1C, C-8), 22,9 (1C, C-9), 22,7 (1C, C-10).



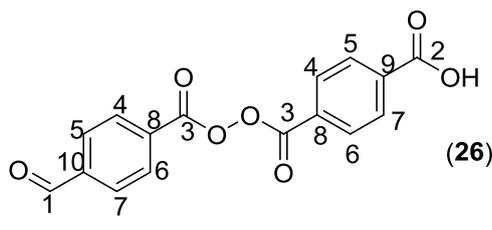
Obtenção do 1,1'-peroxybis(1-metiloxiranoperoxiciclohexano) (20) e 2-(((1-((1-(oxirano-2-ilmetoxi)ciclohexil)peroxi)ciclohexil)peroxi)metil)oxirano (21):

Em uma solução de 148 mg (1 mmol) de DHP em 5 mL de éter dietílico adicionou-se 186 mg (2,0 mmol) de epicloridrina e 15 mg (0,008 mmol) de PMA sob agitação magnética. A reação foi acompanhada por CCD utilizando-se AcOEt: Hex 5:95. Quando todo o DHP havia sido consumido adicionou-se, sob agitação magnética, 123 mg (2,2 mmol) de KOH. Ao fim da reação (12 horas) adicionou-se água destilada ao bruto reacional, separou-se a fase orgânica da aquosa e concentrou-se a fase orgânica em retoevaporador. O resíduo formado foi purificado em coluna cromatográfica utilizando primeiramente AcOEt:Hex 5:95 e posteriormente outra coluna com Clorofórmio:Metanol 95:5. Foi obtido um óleo incolor com rendimento de 57% (mistura de **20** e **21**) e um tetraoxano sólido (**19**) com o rendimento de 9%. Caracterização da mistura de 20 e 21: IV (KBr, cm^{-1}): 2936, 2863, 1737, 1450, 1367, 1283, 1168, 1096, 1046, 926. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 4,28 (1H, H-3 Maj, H-4 e 7 Min, 7,1, 6,1, 4,9, 4,7 Hz), 4,10 (1,2H, H-2 Maj, H-3 e 6 Min 12,1 9,2, 6,3, 3,7 Hz), 3,85 (0,8H, H-2 Maj, H-3 Min, 8,7, 4,9 Hz), 3,54 (1H, H-4 Maj, H-5 e 8 Min, 11,1, 10,8, 5,2, 4,7 Hz), 2,15, 1,96 (0,4 H Min, 11,3, 10,8, 7,9, 7,3 Hz) 1,2 a 1,65 (10 H, H-5, 6, 7, 8 e 9 Maj e 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 18 Min, *m*). RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 110,9 (2C, C-1 Maj, 1C-1 Min), 103,8 (1C, C-2 Min), 75,3 (2C, C-3 Maj, C-4 Min), 73,8 (1C, C-6 Min), 73,8 (1C, C-6 Min), 67,3 (2C, C-2 Maj, C-3 Min), 66,5 (1C, C-7 Min), 44,9 (2C, C-4 Maj, C-5 Min), 43,2 (1C, C-8 Min), 36,8 e 34,9 (4C, C-5 e 8 Maj, C-9 e 13 Min), 35,2 (1C, C-16 Min), 29,5, 25,6, 22,5 e 22,2 (4C, C-14, 15, 16 e 17 Min), 25,3, 24,2 e 23,9 (6C, C-6, 7 e 9 Maj, C-10, 11, 12 Min).



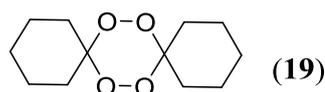
Tentativa de obtenção do bis(4-benzoyl)-1,2,4,5-tetraoxano²³ (23):

Em uma solução de 134 mg (1 mmol) de tereftalaldeído em 1,5 mL de EtOH e 1 mL de H₂O adicionou-se 2 mL de H₂SO₄ concentrado, gota a gota, e 0,6 mL (1 mmol) de peróxido de hidrogênio 30% sob agitação magnética e banho de gelo. A reação foi acompanhada por CCD. Ao fim da reação filtrou-se o sólido formado e lavou-se com água. O sólido branco obtido não pôde ser caracterizado pois se decompunha em poucos segundos em contato com o ar.



Obtenção do ácido 4-formilbenzoilperóxido-4'-formilbenzóico (26):²¹

Em uma solução de 106 mg (1,0 mmol) de benzaldeído em 2 mL de acetonitrila e 0,4 mL de solução de peróxido de hidrogênio a 30% adicionou-se 25 mg (1,0 mmol) de iodo molecular sob agitação magnética. A reação foi acompanhada por CCD. Ao fim da reação adicionou-se 134 mg (1,0 mmol) de tereftalaldeído e 0,15 mL de HBF₄ etéreo. A reação foi acompanhada por CCD. Ao fim da reação (12 horas) filtrou-se e lavou-se com água destilada o sólido formado. O produto foi obtido como um sólido em 70% de rendimento. O material se decompõe a 297°C. C₁₆H₁₀O₇: 314 g/mol Massa (ES-): *m/z* 165,1 e 149. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,3 (3H, *s*), 10,26 (1H, *s*), 8,12 (2H, *d*, 8,1 Hz), 8,04 (4H, *d*, 0,3 Hz), 8,01 (2H, *d*, 8,1 Hz). RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 193,0 (1C, C-1), 166,7 (2C, C-3), 166,6 (1C, C-2), 138,9, 135,6 (2C, C- 9 e 10), 134,4 (2C, C-8), 129 (8C, C- 4, 5, 6, 7).



Obtenção do 7,8,15,16-tetraoxadispiro[5.2.59.26]hexadecano (19):

Em uma solução de 148 mg (1 mmol) de DHP em 5 mL de éter dietílico adicionou-se 186 mg (2,0 mmol) de epicloridrina e 15 mg (0,008 mmol) de PMA sob agitação magnética. A reação foi acompanhada por CCD utilizando-se AcOEt: Hex 5:95. Quando todo o DHP havia sido consumido adicionou-se, sob agitação magnética, 123 mg (2,2 mmol) de KO. Ao fim da reação (12 horas) adicionou-se água destilada ao bruto reacional, separou-se a fase orgânica da aquosa e concentrou-se a fase orgânica em retoevaporador. O resíduo formado foi purificado em coluna cromatográfica utilizando primeiramente AcOEt:Hex 5:95 e posteriormente outra coluna com Clorofórmio:Metanol 95:5. Foi obtido um sólido branco com rendimento de 9%. Faixa de fusão 129-131 °C. $C_{12}H_{20}O_4$: 228,28 g/mol. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,40 (1H, *m*), 1,56 (2H, *m*), 1,74 (1H, *m*), 1,82 (1H, *m*). RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 107,9 (1C), 30,8 (2C), 25,8 (1C), 22,9 (2C).

Tentativas de obtenção das peroxiaminas (6a)

Utilizando etanol como solvente: Em uma solução de 348 mg (1,0 mmol) dos peróxidos 20 e 21 em 5mL de etanol adicionou-se 2,2 mmol da amina (etanolamina, L-prolina, dietilamina, Piperazina, benzilamina ou 2-amino-2-metilpropanol) sob agitação magnética. A reação foi monitorada por CCD. Após o pernoite, não se observou nenhum produto formado, sendo então a reação colocada em refluxo. Após um período de 24 horas sob refluxo não se notou nenhuma formação de produto em todas as tentativas.

Utilizando DMF como solvente: Em uma solução de 348 mg (1,0 mmol) dos peróxidos 20 e 21 em 5mL de DMF adicionou-se 2,2 mmol de amina (Benzilamina, 235mg) sob agitação magnética. A reação foi monitorada por CCD. Após 12 horas, não observou-se nenhum produto formado. A reação foi colocada sob refluxo por 8 horas conduzindo a formação de um material preto de difícil separação.

Sem solvente: Em uma mistura de 348 mg dos peróxidos 20 e 21 (1 mmol) e 235 mg (2,2 mmol) de benzilamina adicionou-se 50 mg de sílica gel sob agitação magnética. A reação foi acompanhada por CCD. Não se observou a formação de produto então

aqueceu-se a reação a 45 °C. Após pernoite observou-se a formação de um material preto de difícil separação.

7 Bibliografia

1. Organização Pan-Americana de Saúde. <http://www1.paho.org/404.asp>. Acessada em 01/11/2015
2. <http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/malaria/> acessada em 04/11/2015
3. Schlitzer, M., Malaria Chemotherapeutics Part I: History of Antimalarial Drug Development, Currently Used Therapeutics, and Drugs in Clinical Development. *ChemMedChem* **2007**, *2* (7), 944-986.
4. World Health Organization. <http://www.who.int/malaria>. Acessada em 01/11/2015
5. Guia prático de tratamento da malária no Brasil disponível em ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/zoo/malaria10_guia_tratamento.pdf Acessado em 15/02/2016
6. Mírian da Silva Costa, R. K., Márcia M. C. Ferreira, Estudo Teórico da Interação Existente Entre a Artemisinina e o Heme. *Química Nova* **2006**, *30* (1), 25-31.
7. Vennerstrom, J. L.; Arbe-Barnes, S.; Brun, R.; Charman, S. A.; Chiu, F. C. K.; Chollet, J.; Dong, Y.; Dorn, A.; Hunziker, D.; Matile, H.; McIntosh, K.; Padmanilayam, M.; Tomas, J. S.; Scheurer, C.; Scorneaux, B.; Tang, Y.; Urwyler, H.; Wittlin, S.; Charma, W. N., Identification of an antimalarial synthetic trioxolane drug development candidate. *Nature* **2004**, *430*, 4.
8. Borstnik, K.; Paik, I.; Shapiro, T. A.; Posner, G. H., Antimalarial chemotherapeutic peroxides: artemisinin, yingzhaosu A and related compounds. *International Journal for Parasitology* **2002**, *32*, 1661 - 1667.
9. O'Neill, P. M.; Rawe, S. L.; Storr, R. C.; Ward, S. A.; Posner, G. H., Lewis acid catalysed rearrangements of unsaturated bicyclic [2.2.n] endoperoxides in the presence of vinyl silanes; access to novel Fenozan BO-7 analogues. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46* (17), 3029-3032.
10. Opsenica, I.; Opsenica, D.; Smith, K. S.; Wilbur, K.; Milhous, W. K.; Solaja, B. A., Chemical Stability of the Peroxide Bond Enables Diversified Synthesis of Potent Tetraoxane Antimalarials. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2261-2266.
11. Biagini, G. A.; O'Neill, P. M.; Nzila, A.; Ward, S. A.; Bray, P. G., Antimalarial chemotherapy: young guns or back to the future? *Trends in Parasitology* **2003**, *19* (11), 479-487.
12. Creek, D. J.; Charman, W. N.; Chiu, F. C. K.; Prankerd, R. J.; Dong, Y.; Vennerstrom, J. L.; Charman, S. A., Relationship between Antimalarial Activity and Heme Alkylation for Spiro- and Dispiro-1,2,4-Trioxolane Antimalarials. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2008**, *52* (4), 1291-1296.

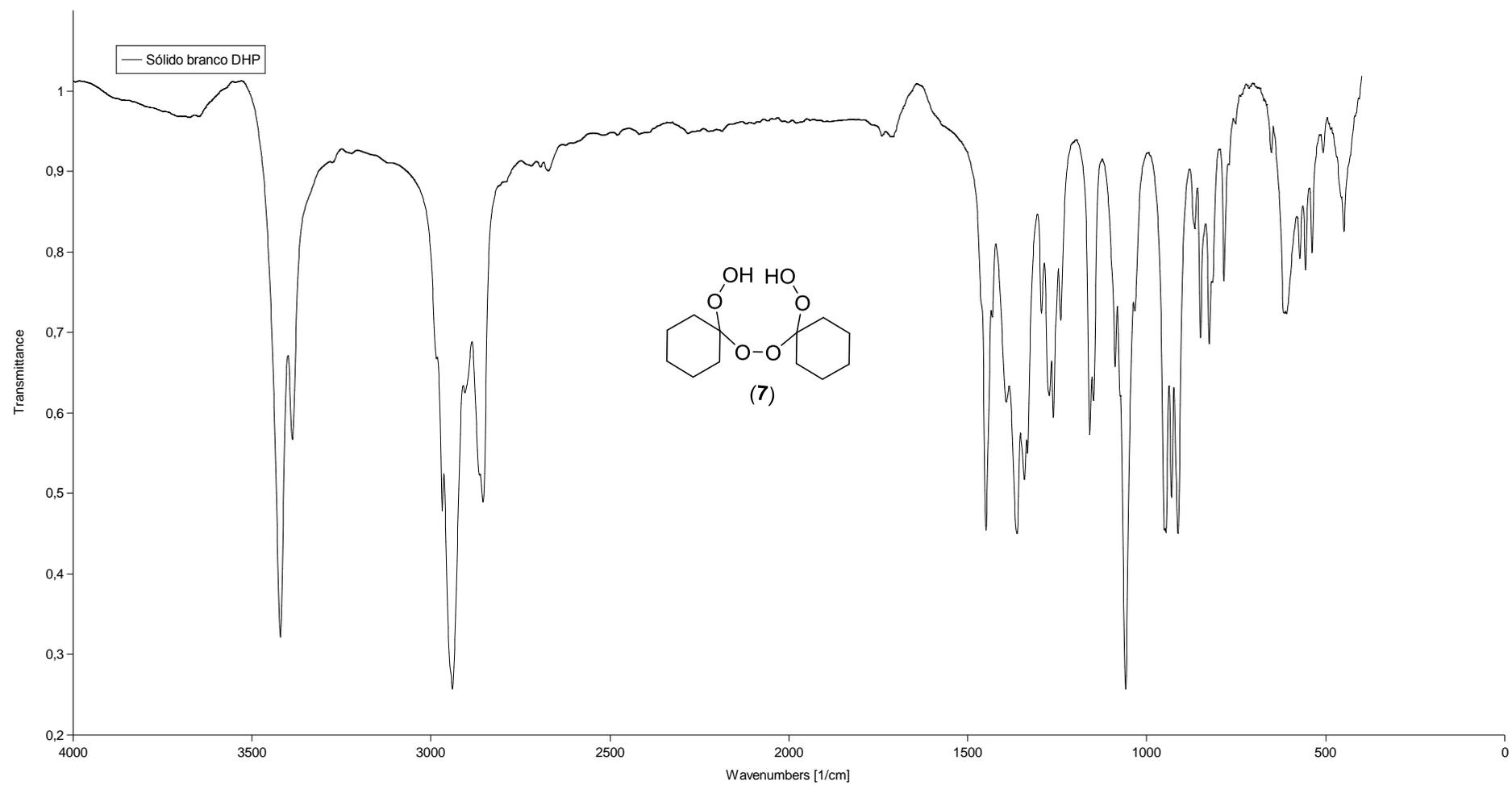
13. Charman. S. A, A.-B. S., Bathurst. I. C, Brun. R, Campbell. M, Charman. W. N, Chiu. F. C. K, Chollet. J, Craft. J. C, Creek. D. J, Dong. Y, Matile. H, Maurer. M, Morizzi. J, Nguyen. T, Papastogiannidis. P, Scheurer. C, Shackelford. D. M, Sriraghavan. K, Stingelin. L, Tang. Y, Urwyler. H, Wang. X, White. K. L, Wittlin. S; Zhou. L, Vennerstrom, J. L, Synthetic ozonide drug candidate OZ439 offers new hope for a single-dose cure of uncomplicated malaria. . *Processing of the National Academy of the United States of America* **2011**, *108*, 4400-4405.
14. Kumar. N, S. N. M., Rawat. D. S, Medicinal Chemistry Perspectives of Trioxanes and Tetraoxanes. *Medicinal Chemistry Perspectives of Trioxanes and Tetraoxanes* **2011**, *18*, 3889-3928.
15. Biamonte, M. A.; Wanner, J.; Le Roch, K. G., Recent advances in malaria drug discovery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23* (10), 2829-2843.
16. Žmitek, K.; Zupan, M.; Iskra, J., α -Substituted organic peroxides: synthetic strategies for a biologically important class of gem-dihydroperoxide and perketal derivatives. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2007**, *5* (24), 3895.
17. Amewu, R.; Stachulski, A. V.; Ward, S. A.; Berry, N. G.; Bray, P. G.; Davies, J.; Labat, G.; Vivas, L.; O'Neill, P. M., Design and synthesis of orally active dispiro 1,2,4,5-tetraoxanes; synthetic antimalarials with superior activity to artemisinin. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006**, *4* (24), 4431.
18. O'Neill, P. M.; Amewu, R. K.; Nixon, G. L.; Bousejra ElGarah, F.; Mungthin, M.; Chadwick, J.; Shone, A. E.; Vivas, L.; Lander, H.; Barton, V.; Muangnoicharoen, S.; Bray, P. G.; Davies, J.; Park, B. K.; Wittlin, S.; Brun, R.; Preschel, M.; Zhang, K.; Ward, S. A., Identification of a 1,2,4,5-Tetraoxane Antimalarial Drug-Development Candidate (RKA 182) with Superior Properties to the Semisynthetic Artemisinins. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (33), 5693-5697.
19. Li, T.-S.; Zhang, Z.-H.; Liu, Y.-H., Efficient Conversion of Epoxides into β -Hydroperoxy Alcohols Catalyzed by Antimony Trichloride/SiO₂. *Synthesis* **2008**, *2008* (20), 3314-3318.
20. Hamann, H.-J.; 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 Letters* **2011**, *52* (1), 107-111.
21. Kumar, N.; Khan, S. I.; Sharma, M.; Atheaya, H.; Rawat, D. S., Iodine-catalyzed one-pot synthesis and antimalarial activity evaluation of symmetrically and asymmetrically substituted 3,6-diphenyl[1,2,4,5]tetraoxanes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19* (6), 1675-1677.
22. Qiao, C.; Yan, X.; Chen, J.; Zhu, Y.-T., Phosphomolybdic Acid Catalyzed Synthesis of 1,2,4,5-Tetraoxanes. *Synlett* **2011**, *2011* (19), 2827-2830.

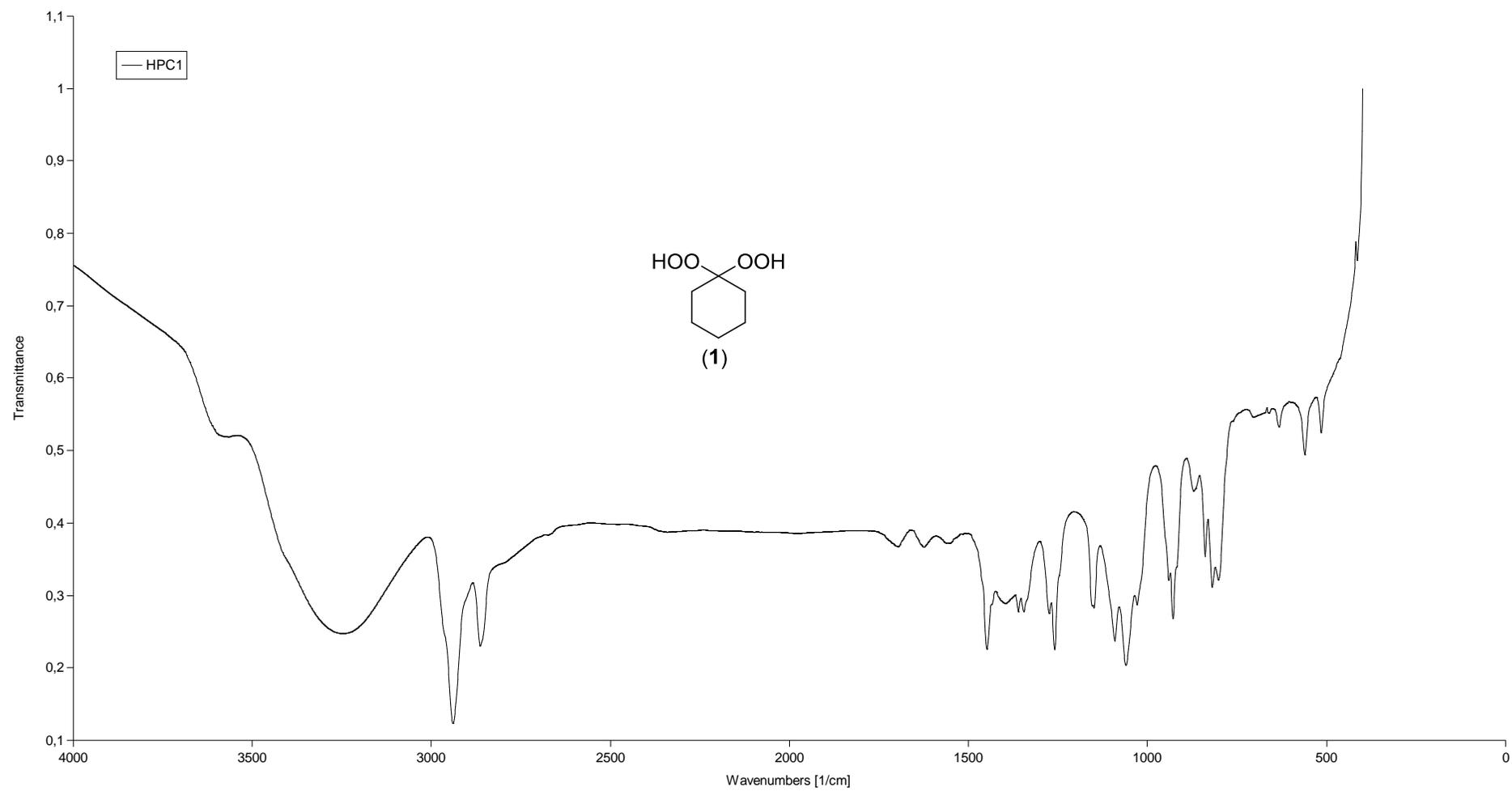
23. Fisher, L. C, B. M. A. L., Mini-Reviews in Medicinal Chemistry *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2014**, *14*, 123-135.
24. Shenai, B. R.; Lee, B. J.; Alvarez-Hernandez, A.; Chong, P. Y.; Emal, C. D.; Neitz, R. J.; Roush, W. R.; Rosenthal, P. J., Structure-activity relationships for inhibition of cysteine protease activity and development of Plasmodium falciparum by peptidyl vinyl sulfones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2003**, *47* (1), 154-160.
25. Sashidhara, K. V.; Kumar, M.; Modukuri, R. K.; Srivastava, R. K.; Soni, A.; Srivastava, K.; Singh, S. V.; Saxena, J. K.; Gauniyal, H. M.; Puri, S. K., Antiplasmodial activity of novel keto-enamine chalcone-chloroquine based hybrid pharmacophores. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20* (9), 2971-2981.
26. Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. M., Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Current Medicinal Chemistry* **2007**, *14*, 1829-1852.
27. Laura C. Fisher, M. A. L. B., Tetraoxanes as Antimalarials: Harnessing the Endoperoxide. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2014**, *14*, 123-135.
28. Žmitek, K.; Zupan, M.; Iskra, J.; Stavber, S., Iodine as a Catalyst for Efficient Conversion of Ketones to gem-Dihydroperoxides by Aqueous Hydrogen Peroxide. *Organic Letters* **2006**, *8* (12), 2491-2494.
29. Li, Y.; Hao, H.-D.; Zhang, Q.; Wu, Y., A Broadly Applicable Mild Method for the Synthesis of gem-Diperioxides from Corresponding Ketones or 1,3-Dioxolanes. *Organic Letters* **2009**, *11* (07), 1615-1618.
30. W. Clark Still, M. K., Abhijit Mitra, Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (14), 1223-2925.
31. Cui, L.; Tada, N.; Okubo, H.; Miura, T.; Itoh, A., Efficient synthesis of gem-dihydroperoxides with molecular oxygen and anthraquinone under visible light irradiation with fluorescent lamp. *Green Chemistry* **2011**, *13* (9), 2347.
32. C. Denekamp, L. G., T. Tamiri, A. Tsoglin, R. Shilav, M. Kapon, Two Separable Conformers of TATP and Analogues Exist at Room Temperature. *Organic Letters* **2005**, *7* (12), 1461-2464.
33. PAUL R. STORY, B. L., CLYDE E. BISHOP, DONALD D. DENSON, PETER BUSCH, Macrocyclic Synthesis. II. Cyclohexanone Peroxides. *J. Org. Chem* **1970**, *35* (9), 3059-3062.
34. V. L. Antonovskii, A. F. N., O. K. Lyashenko, *Zh. Prikl. Khim.* **1967**, *40*, 2555.
35. Kyasa, S. K. New Methods for Synthesis of Organic Peroxides and Application of Peroxide Electrophiles to Synthesis of Functionalized Ethers. University of Nebraska, Lincoln, 2015.

36. Hang, J.; Ghorai, P.; Finkenstaedt-Quinn, S. A.; Findik, I.; Sliz, E.; Kuwata, K. T.; Dussault, P. H., Generation of Singlet Oxygen from Fragmentation of Monoactivated 1,1-Dihydroperoxides. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77* (3), 1233-1243.
37. Kyasa, S.; Puffer, B. W.; Dussault, P. H., Synthesis of Alkyl Hydroperoxides via Alkylation of gem-Dihydroperoxides. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78* (7), 3452-3456.
38. Yoshiaki Hamada, H. T., Araki Masuyama, Masatomo Nojima, Hye-Sook Kim, Kanako Ono, Naoki Ogura, Yusuke Wataya, Synthesis and Notable Antimalarial Activity of Acyclic Peroxides, 1-(Alkyldioxy)-1-(methyldioxy)cyclododecanes. *J. Med. Chem.* **2001**, *45*, 1374-1378.
39. Temperini, A.; Terlizzi, R.; Testaferri, L.; Tiecco, M., Additive-Free Chemoselective Acylation of Amines. *Synthetic Communications* **2010**, *40* (2), 295-302.
40. Shine, H. J.; Zhao, B. J.; Marx, J. N.; Ould-Ely, T.; Whitmire, K. H., Decomposition of alkene adducts of thianthrene cation radical in nitrile solvents. Formation of alkyl-2-oxazolines and a new class of four-component products: 5-[(1-alkoxyalkylidene)ammonio]alkylthianthrenium diperchlorates. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69* (26), 9255-9261.
41. Ranu, B. C.; Dutta, P.; Sarkar, A., Highly selective acylation of alcohols and amines by an indium triiodide-catalysed transesterification process. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2000**, (14), 2223-2225.
42. Appel, R., Tertiary phosphane/tetrachloromethane, a versatile reagent for chlorination, dehydration and P N linkage. *Angewandte Chemie International Edition* **1975**, *14* (12), 801-811.
43. Li, Y.; Hao, H.-D.; Wu, Y., Facile Ring-Opening of Oxiranes by H₂O₂ Catalyzed by Phosphomolybdic Acid. *Organic Letters* **2009**, *11* (12), 4.
44. Kumar, N.; Khan, S. I.; Atheaya, H.; Mamgain, R.; Rawat, D. S., Synthesis and in vitro antimalarial activity of tetraoxane-amine/amide conjugates. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46* (7), 2816-2827.
45. Ravi Babu, G.; Venkateswarlu, P.; Rao, S. Y.; Madhusudhan, G.; Mukkanti, K., A new route for the synthesis of (R)- & (S)- 2-((2-oxooxazolidin-5-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione: A key chiral building block. *Scholars Research Library* **2012**, *4* (1), 266-271.
46. Chudasama, V. The use of aerobic aldehyde C-H activation for the construction of C-C and C-N bonds. 2015. 167f. Tese (Doctor of Philosophy) - University College London, Londres 2015.

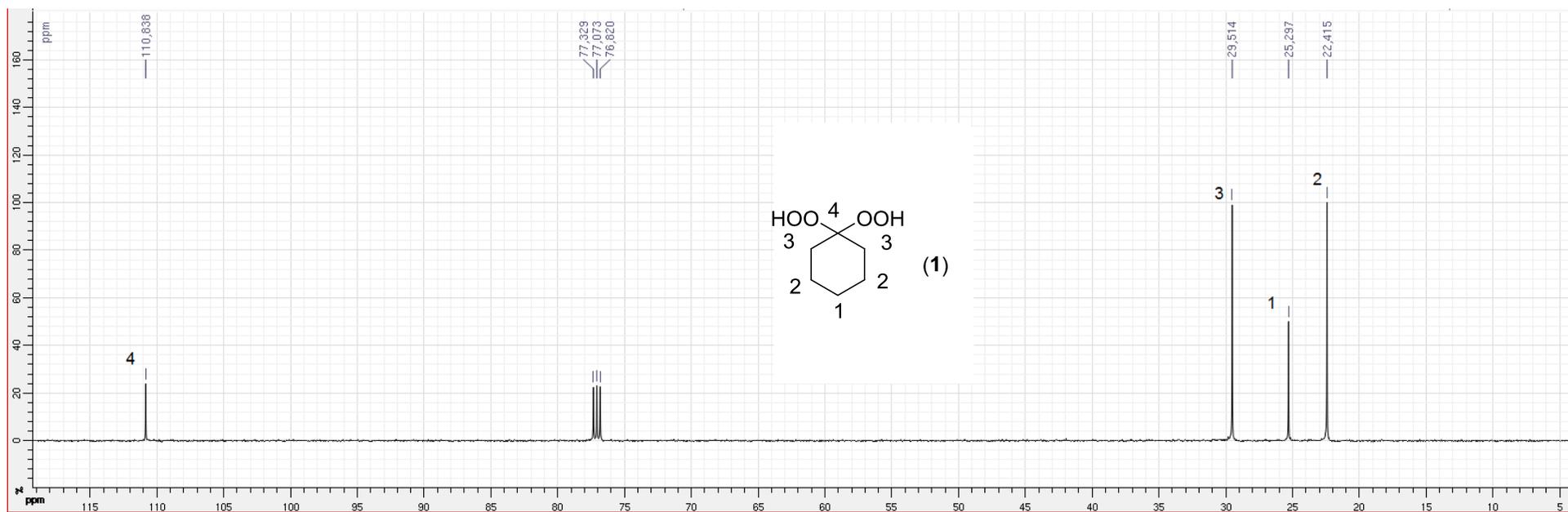
8 Espectros

Espectro 1. Espectro no infravermelho do composto (7).

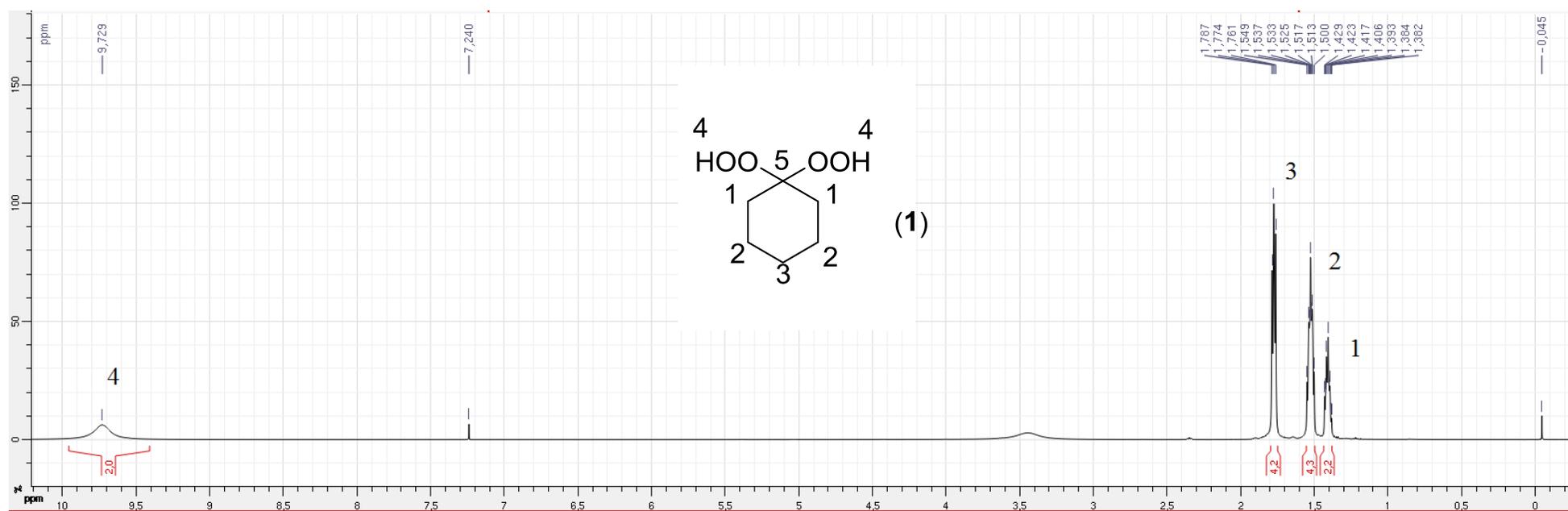


Espectro 2. Espectro no infravermelho do composto (1).

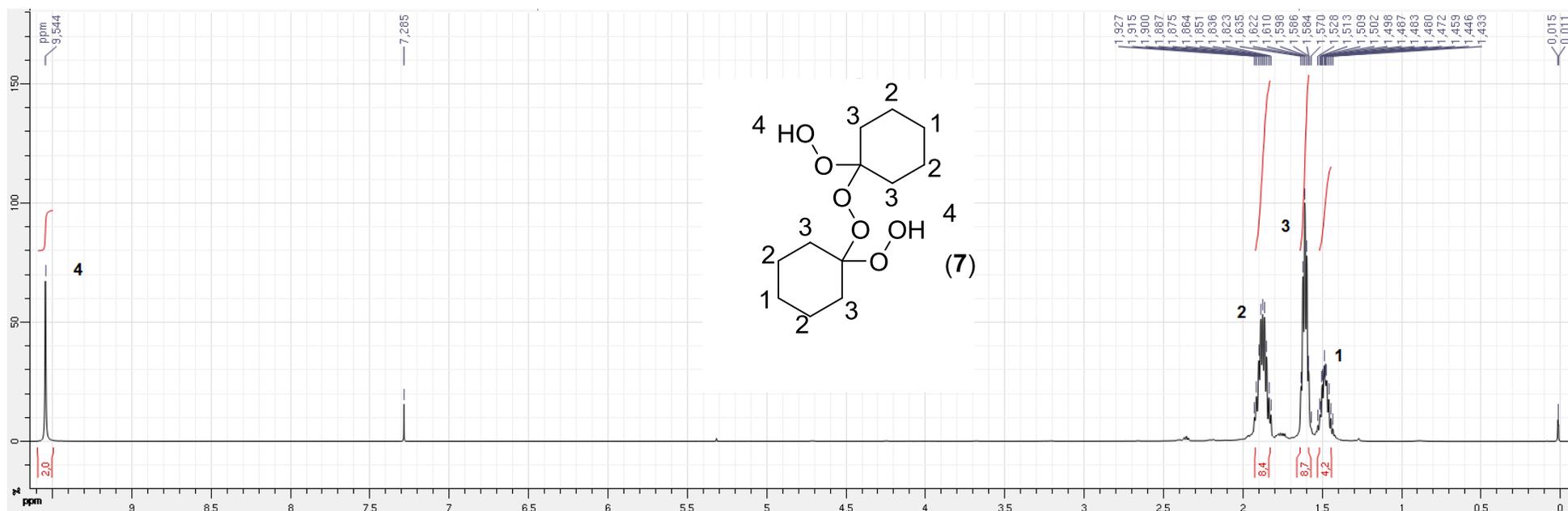
Espectro 3. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto (1)

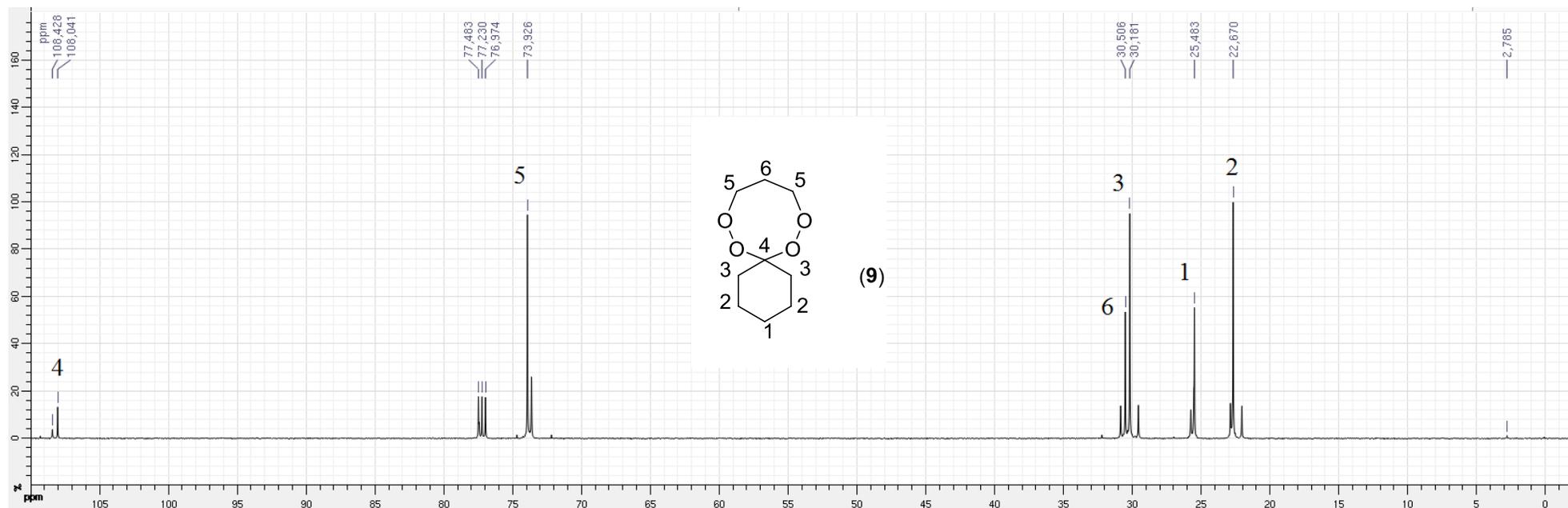


Espectro 4. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (1).

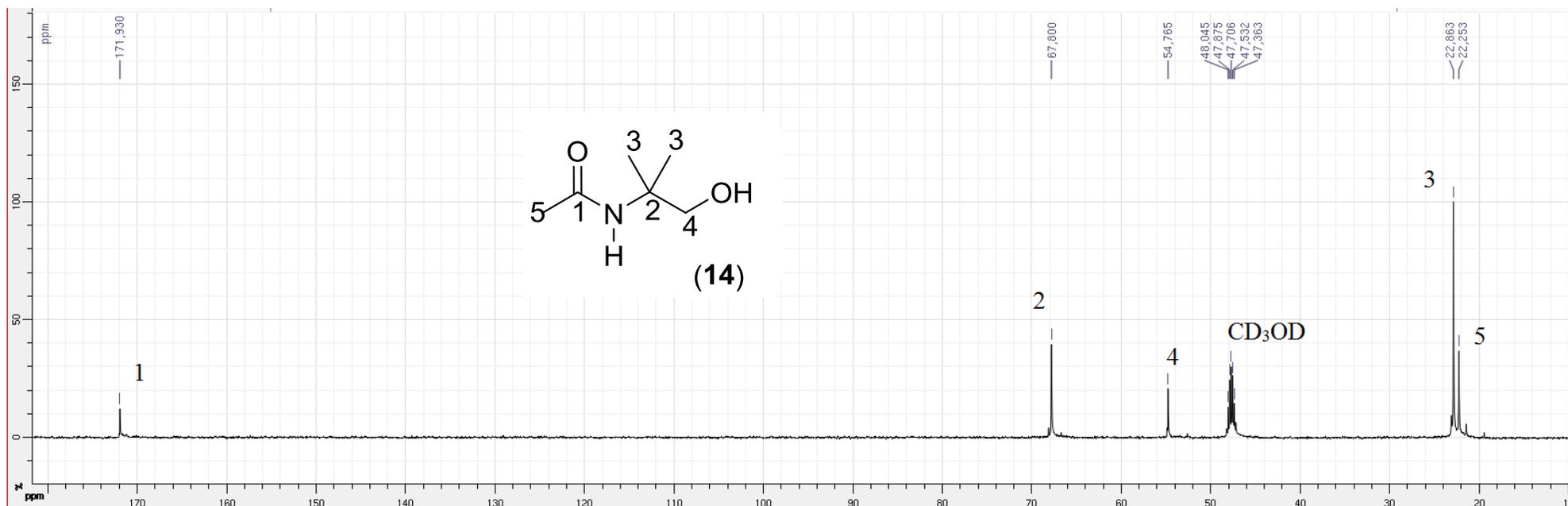


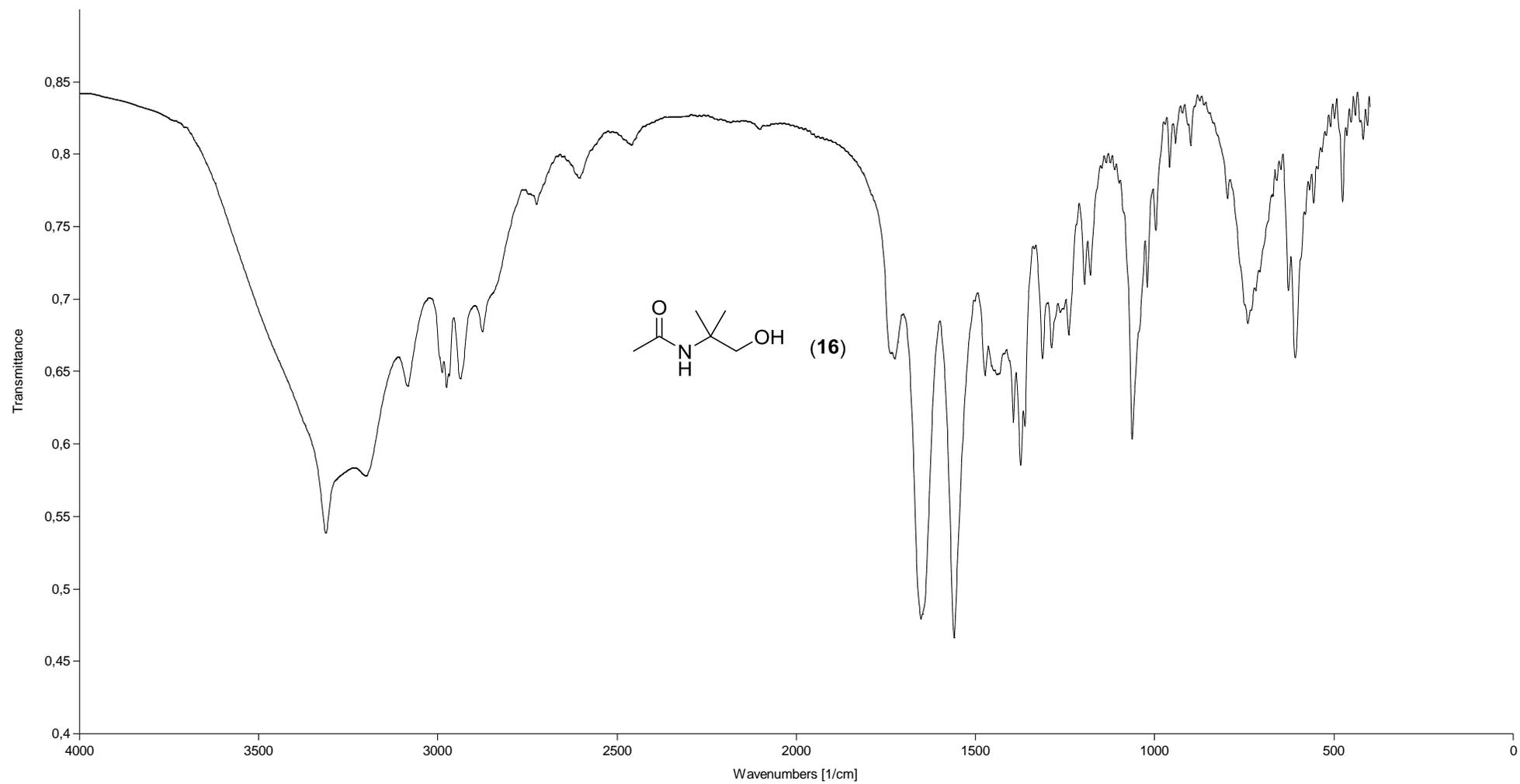
Espectro 5. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (7).



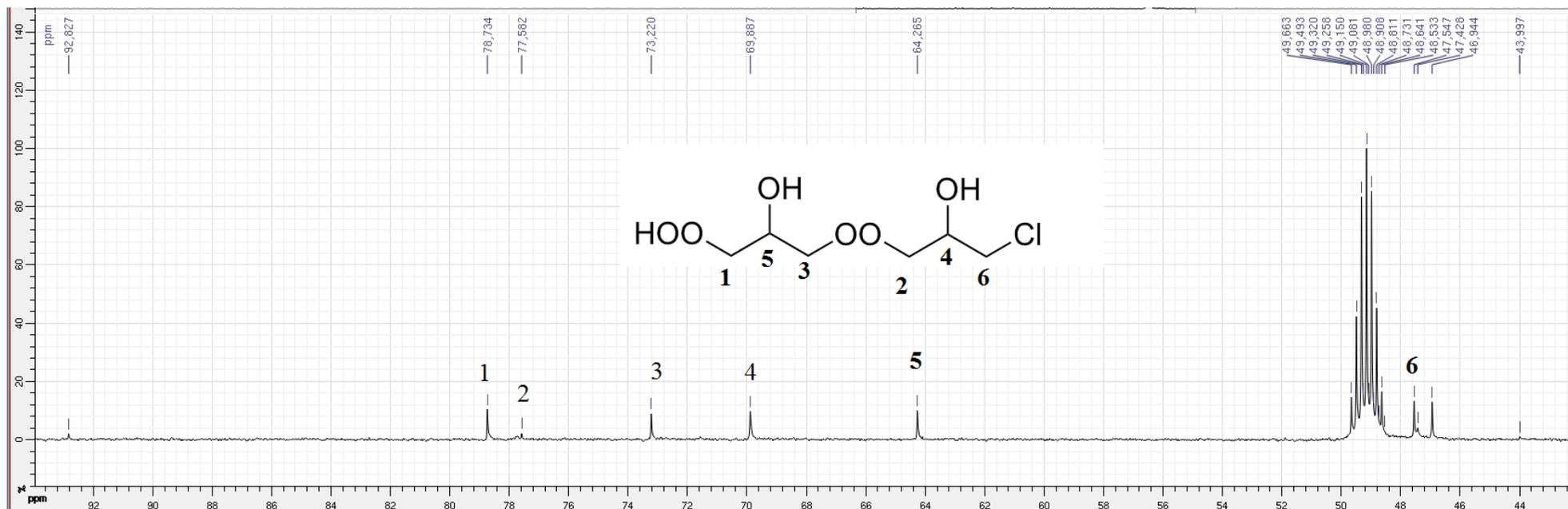
Espectro 6. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **(9)**

Espectro 7. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) da hidroxiacetamida (**14**)

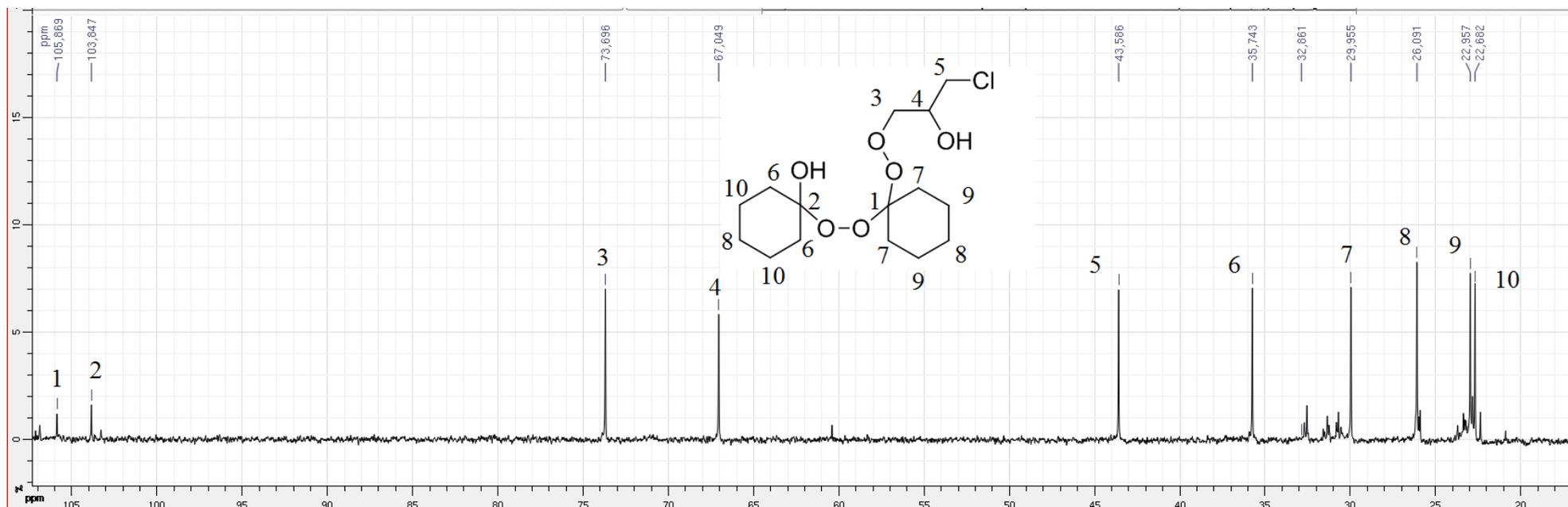


Espectro 8. Espectro no infravermelho da hidroxiacetamida (**16**)

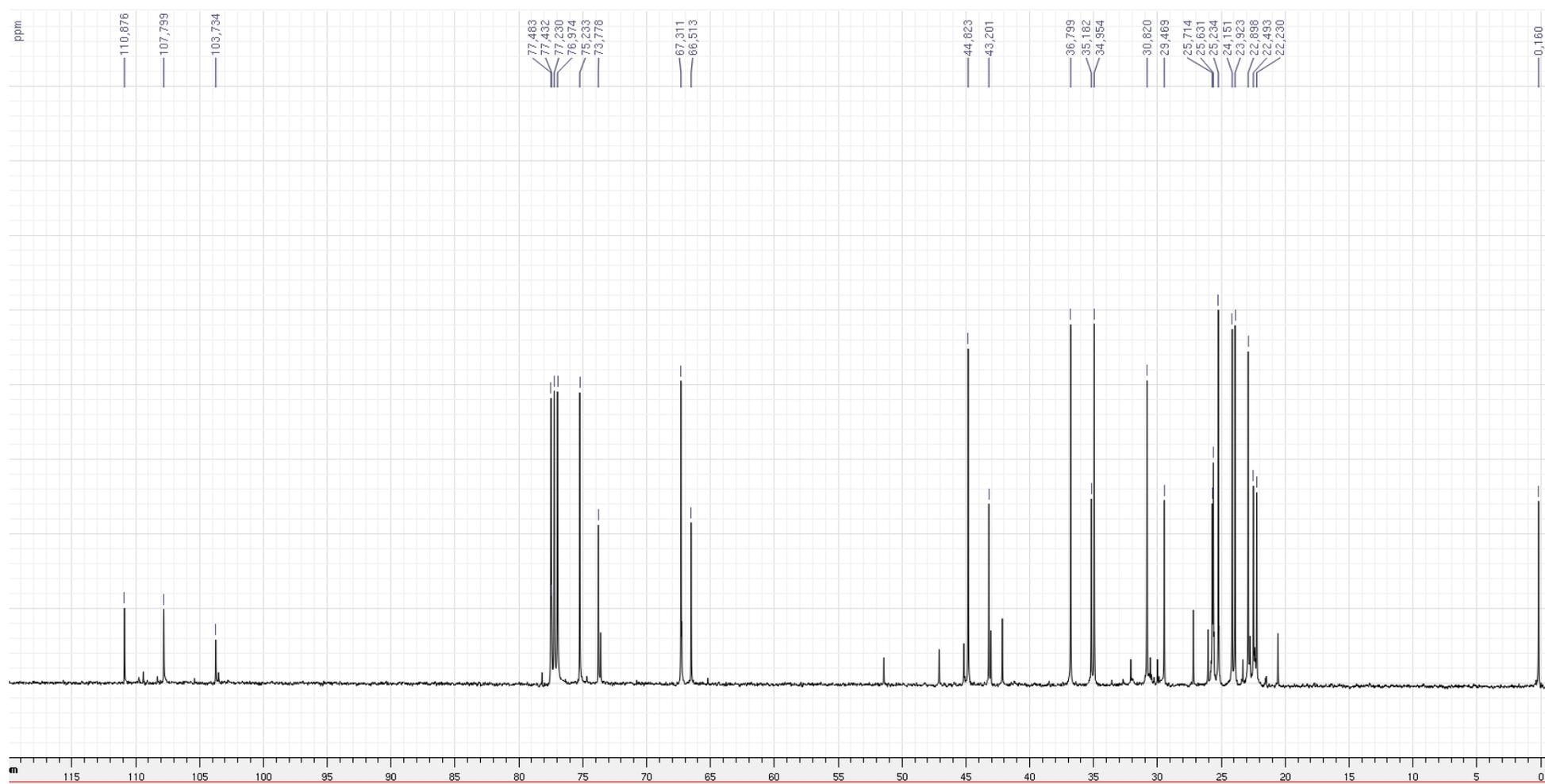
Espectro 9. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do hidroperóxido (3).



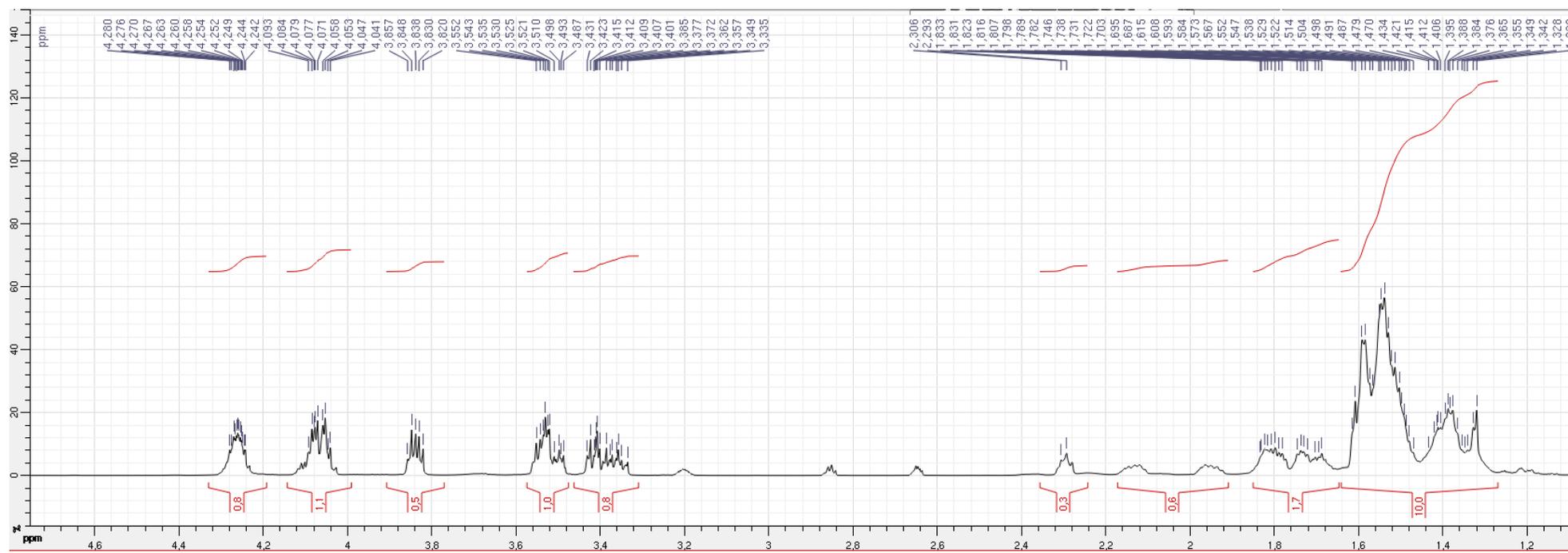
Espectro 10. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto (**18**).



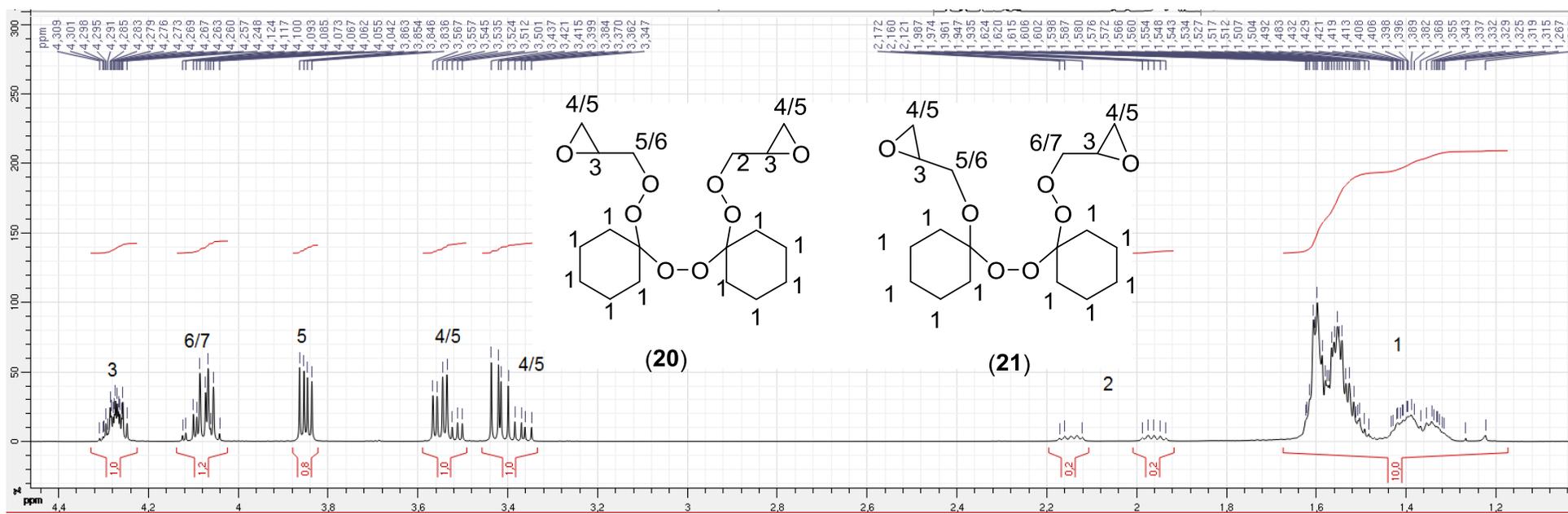
Espectro 11. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do bruto reacional.



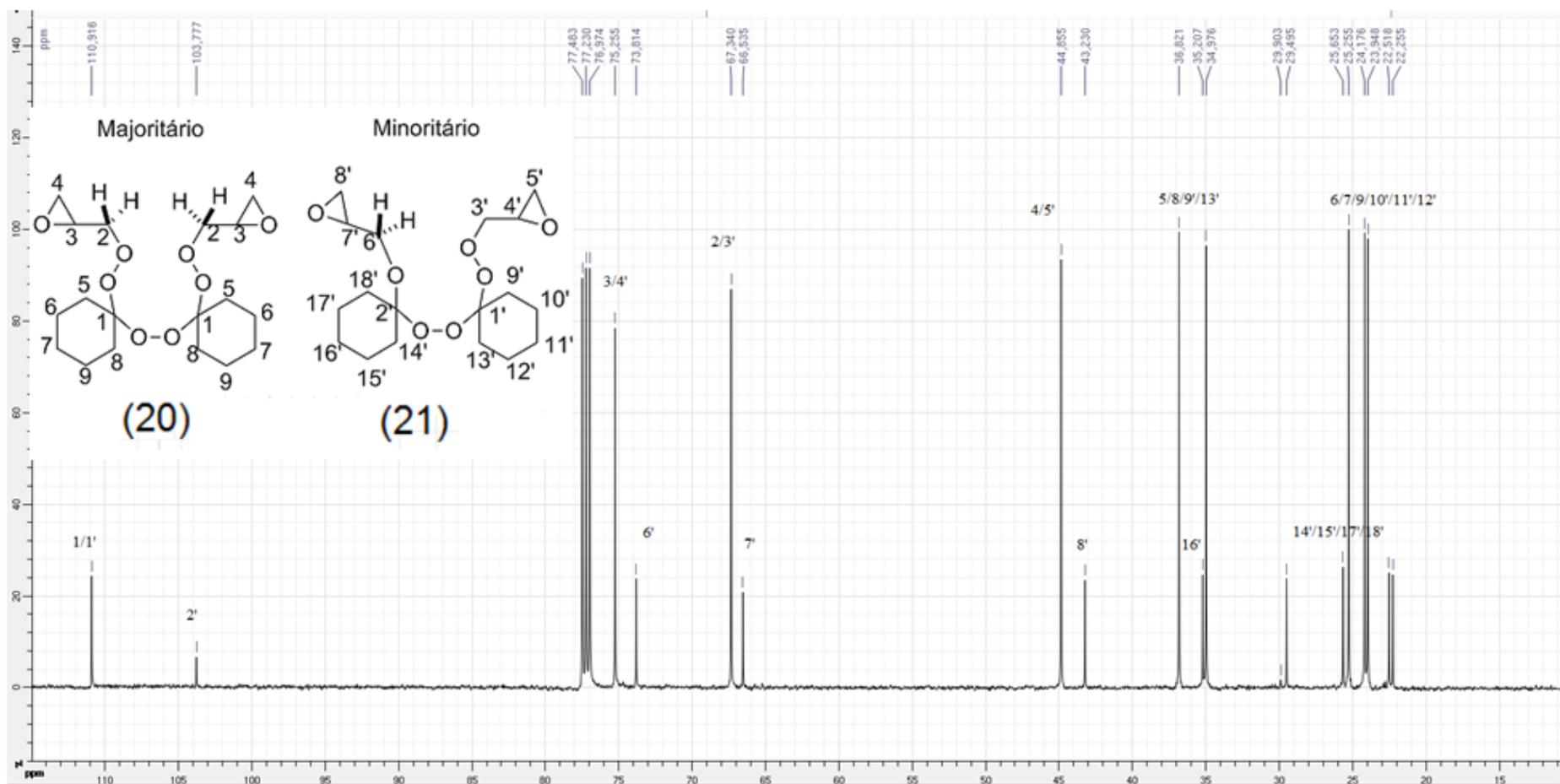
Espectro 12. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do bruto reacional.



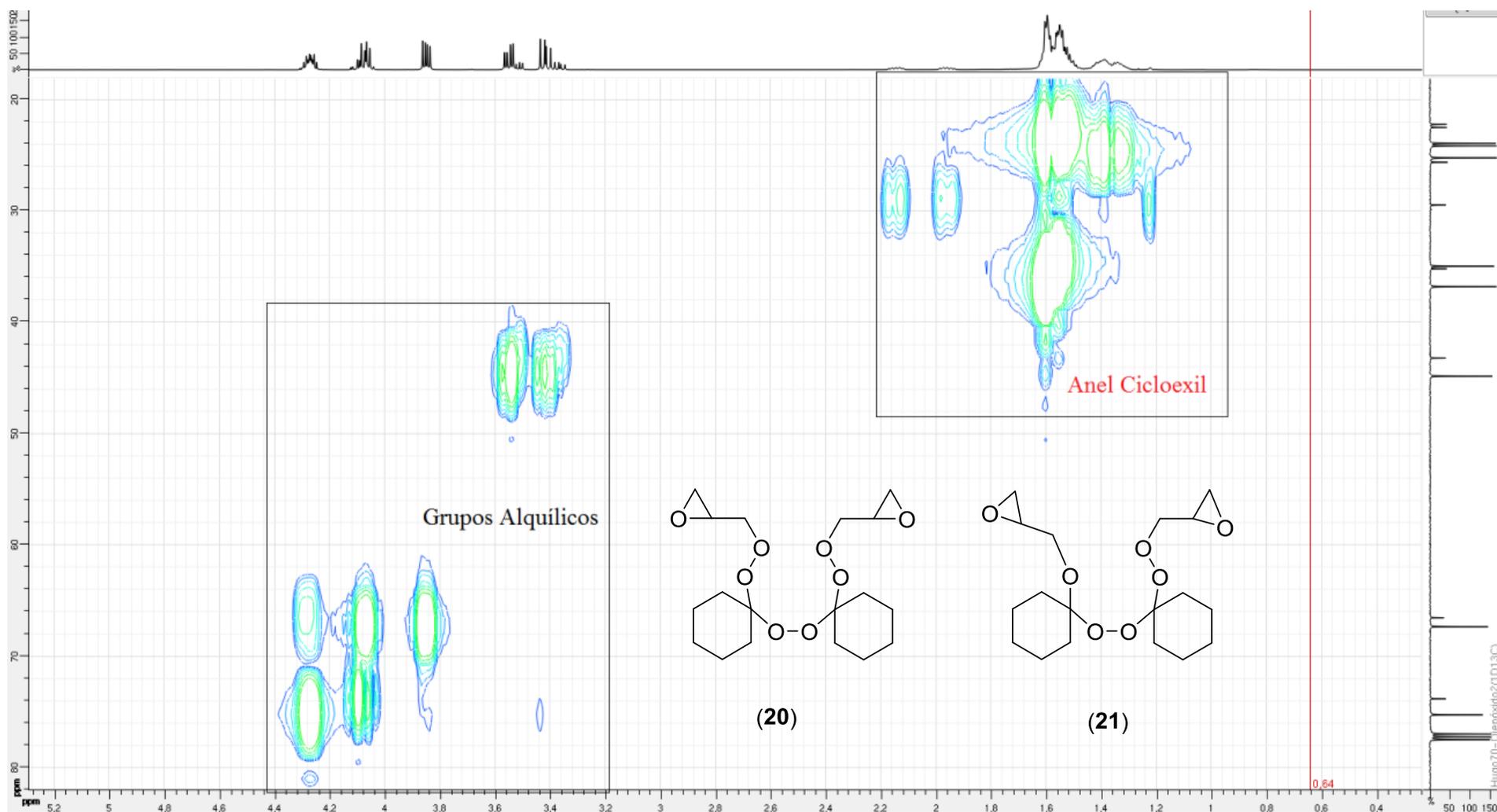
Espectro 13. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) dos compostos (20) e (21).



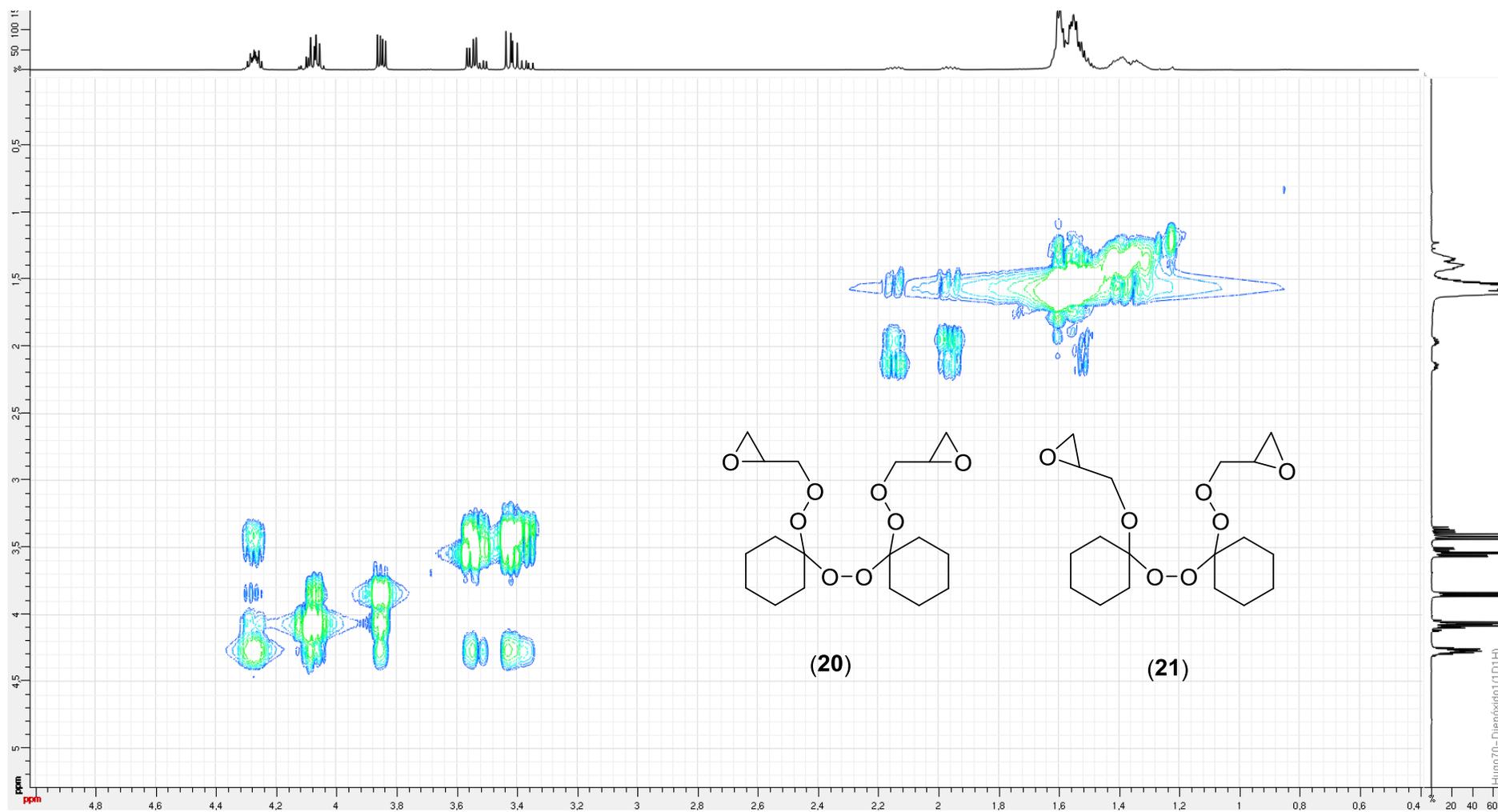
Espectro 14. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) dos compostos (20) e (21).



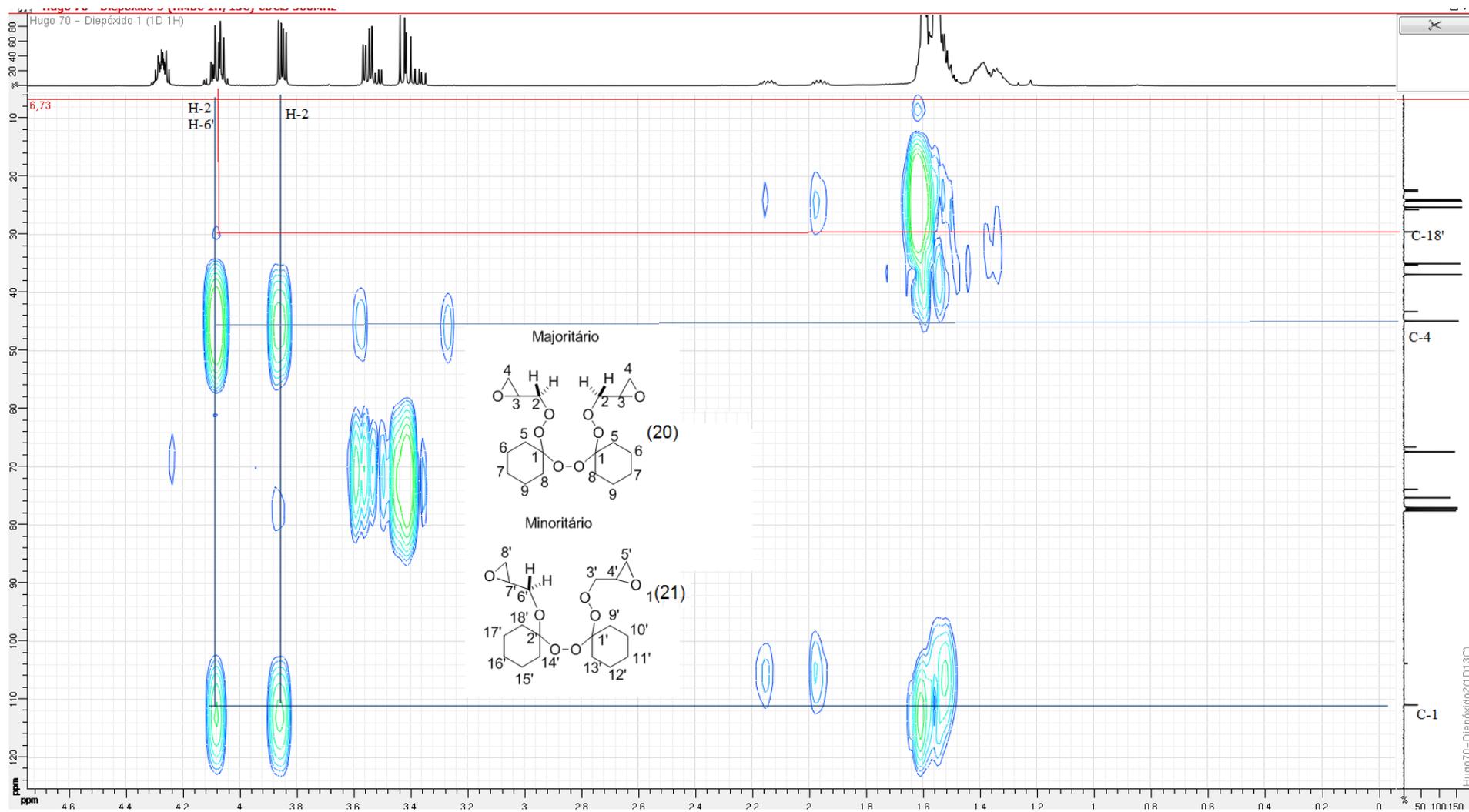
Espectro 16. Mapa de contornos HSQC dos compostos (20) e (21).



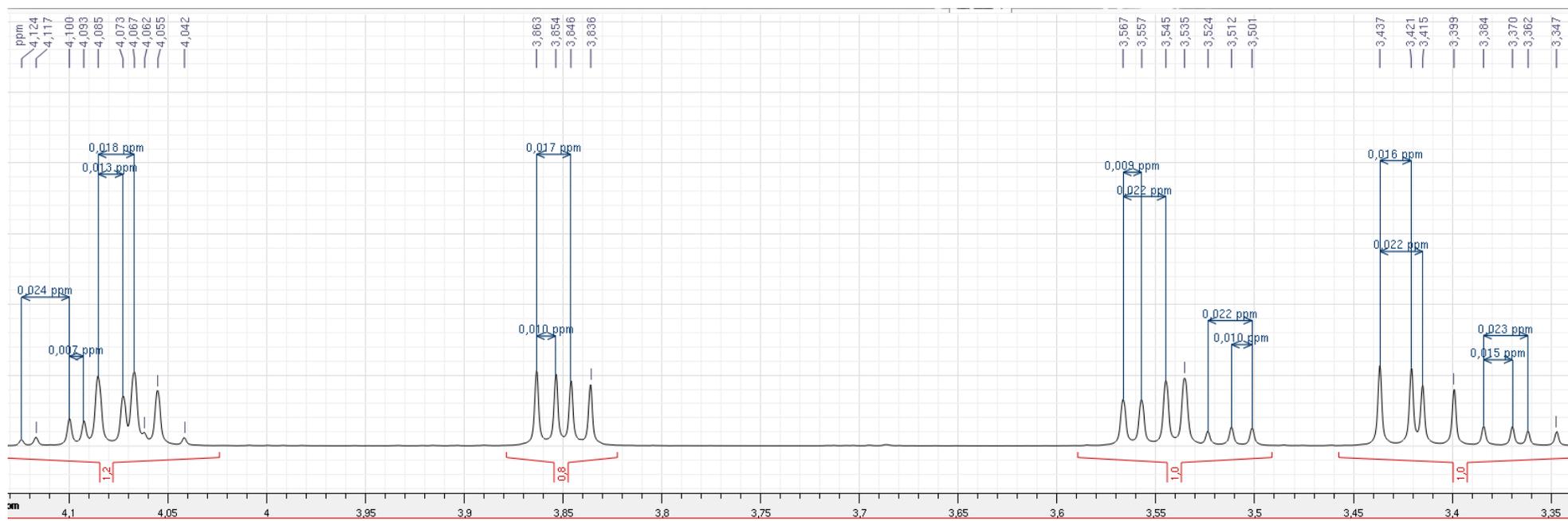
Espectro 17. Mapa de contornos COSY (500 MHz, CDCl₃) dos compostos (20) e (21).



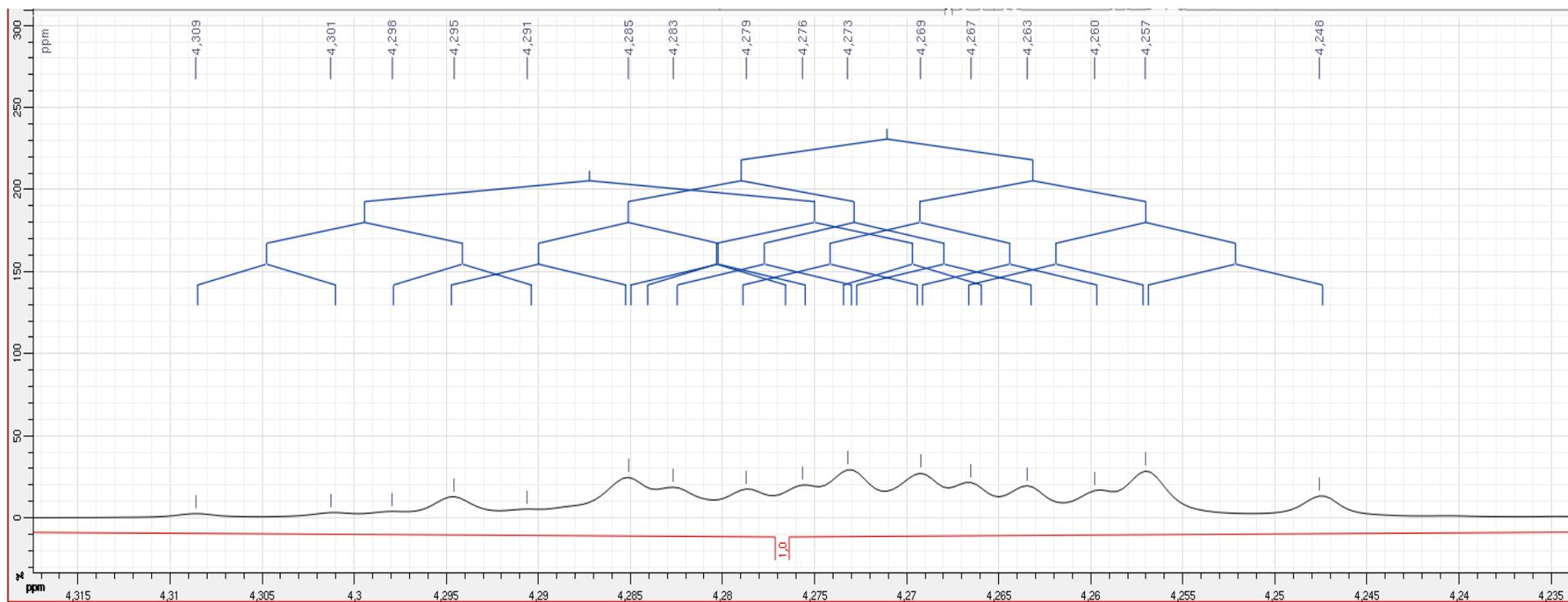
Espectro 18. Mapa de contornos HMBC (500 MHz e 125 MHz, CDCl₃ dos compostos **(20)** e **(21)**).



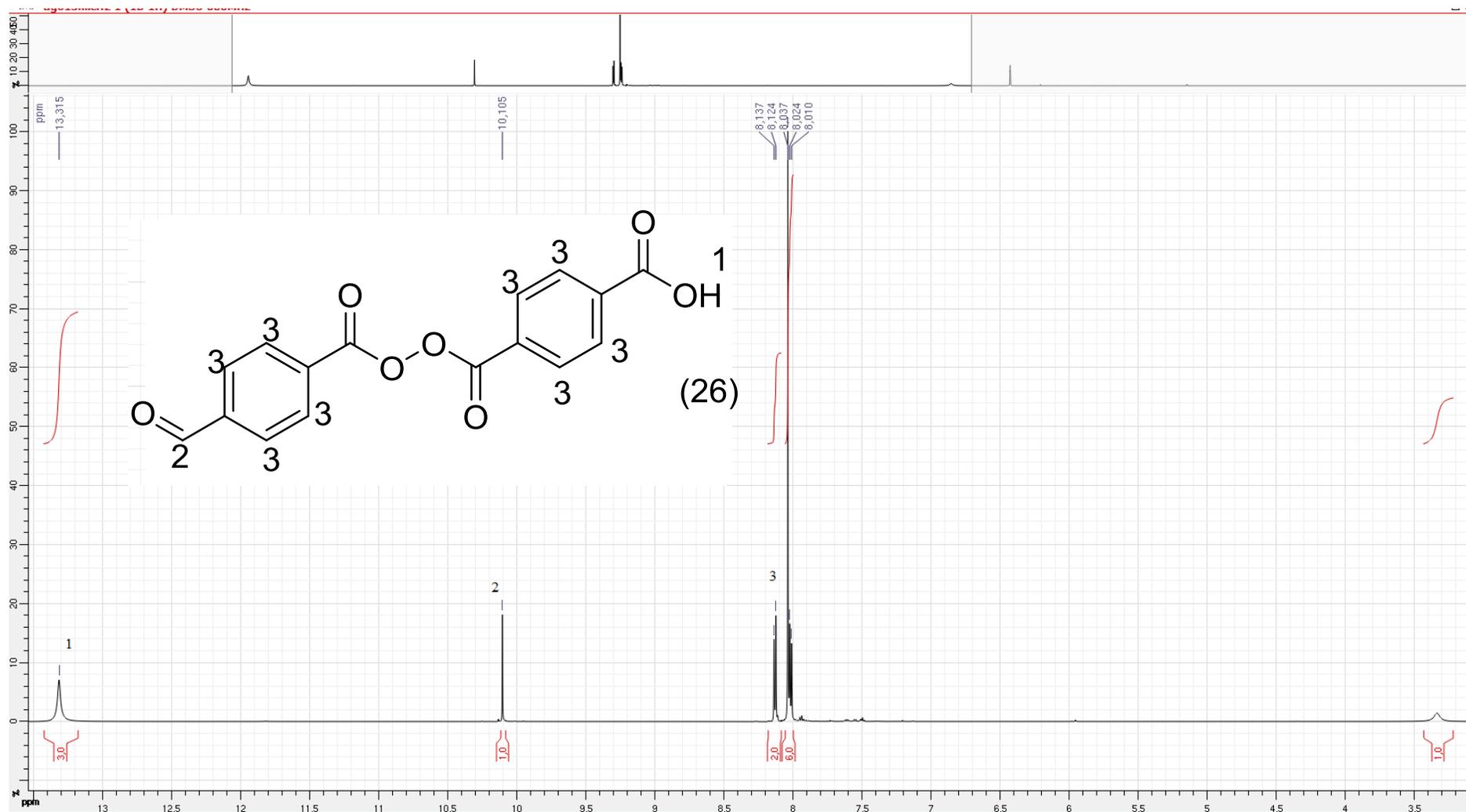
Espectro 19. Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) dos compostos (20) e (21).



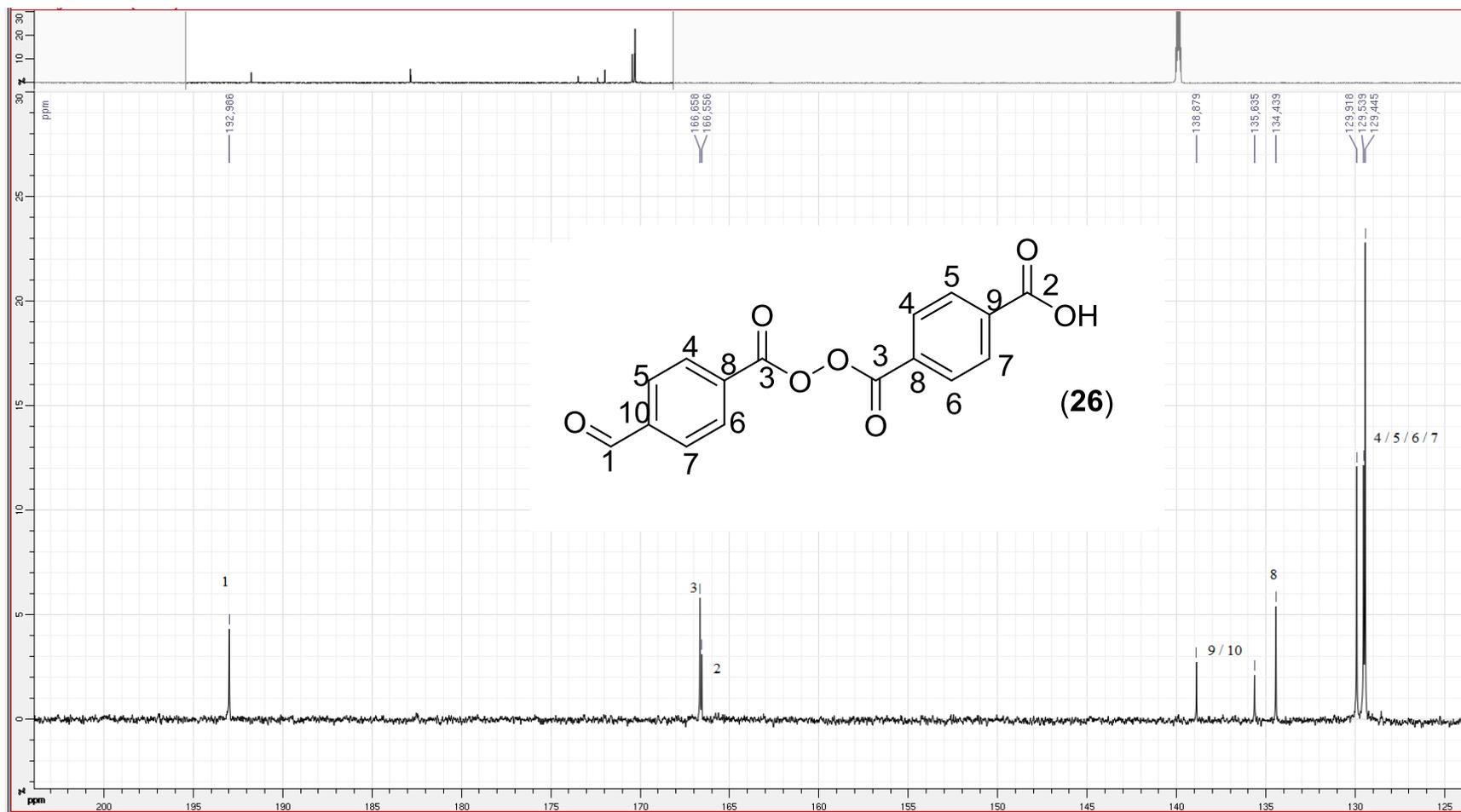
Espectro 20. Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) dos compostos (**20**) e (**21**).

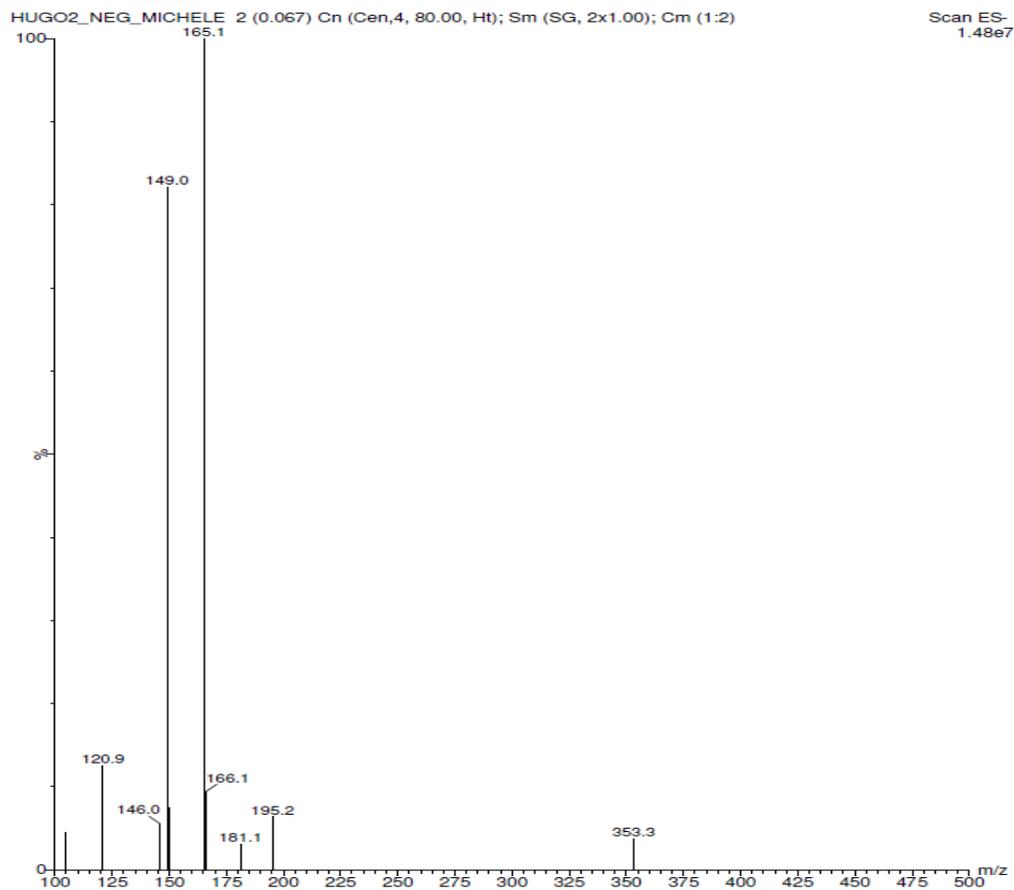


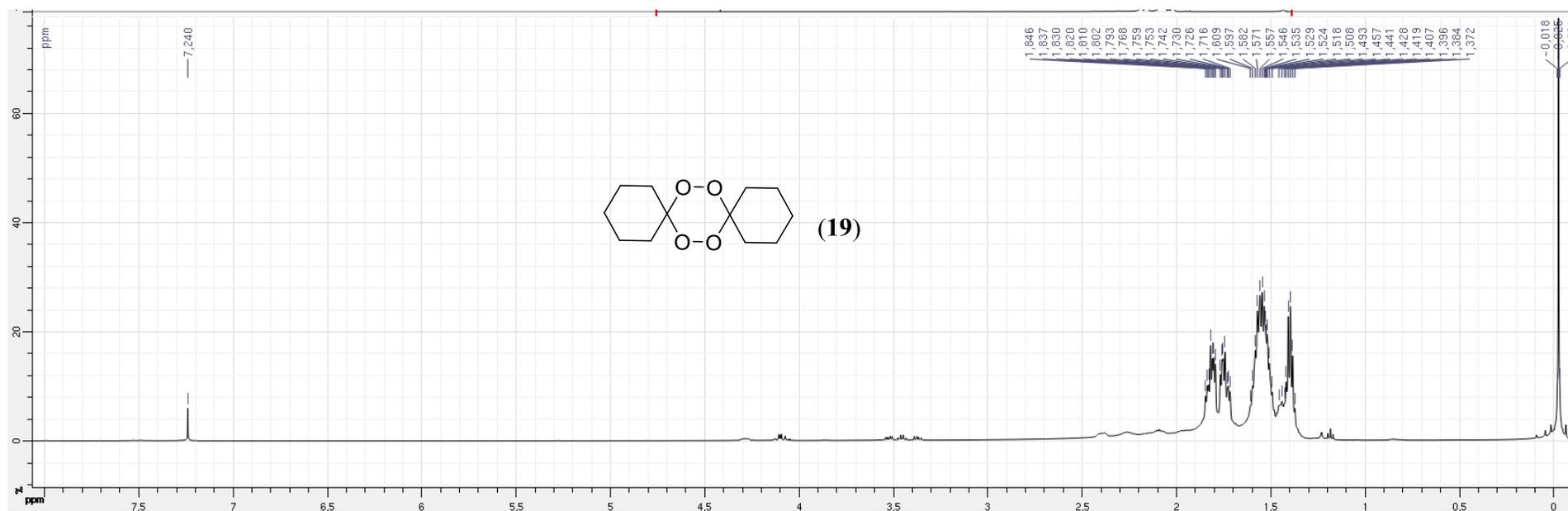
Espectro 21. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do ácido 4-formilbenzoilperóxido-4'-formilbenzóico (**26**).



Espectro 22. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do ácido 4-formilbenzoilperóxido-4'-formilbenzóico (**26**).



Espectro 23. Espectro de massa do ácido 4-formilbenzoilperoxido-4'-formilbenzóico (**26**).²¹

Espectro 24. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do tetraoxano **19**.

Espectro 25. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do tetraoxano **19**.

