

Universidade Federal de Juiz de Fora  
Pós-Graduação em Saúde Brasileira  
Mestrado em Saúde Brasileira

Lucas Lopardi Franco

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DIIDROPERÓXIDOS E  
TETRAOXANOS, NOVOS CANDIDATOS A ANTIMALÁRICOS**

Juiz de Fora

2010

Lucas Lopardi Franco

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DIIDROPERÓXIDOS E  
TETRAOXANOS, NOVOS CANDIDATOS A ANTIMALÁRICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao curso de Mestrado do Programa de  
Pós-Graduação em Saúde, área de  
concentração em Saúde brasileira da  
Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal de Juiz de Fora,  
como requisito parcial para obtenção  
do Título de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida  
Co-orientador: Prof. Dr. Marcelo Siqueira Valle

Juiz de Fora

2010

**Lucas Lopardi Franco**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DIIDROPERÓXIDOS E  
TETRAOXANOS, NOVOS CANDIDATOS A ANTIMALÁRICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração em Saúde brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dra. Mara Rubia Costa Couri  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Marcelo Siqueira Valle  
Universidade Federal de Alagoas

## AGRADECIMENTOS

*Aos meus pais por todo o apoio e suporte, que juntos sempre trabalharam para o meu melhor.*

*Ao meu irmão Franklin, à Paula, à minha prima Pri e meus demais familiares pelo apoio e amizade.*

*Ao Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida pela orientação, ensinamentos, dedicação e estímulo no desenvolvimento da minha carreira científica.*

*Ao Prof. Dr. Marcelo Valle, pelos ensinamentos, pela ajuda nos primeiros passos no laboratório e pela contribuição direta para realização dessa dissertação.*

*À Prof. Dra. Mara Rúbia Costa Couri pelo ensinamentos, disponibilidade e por toda a ajuda prestada durante o trabalho laboratorial.*

*À Prof. Darcília, ao Carlos e as demais pessoas do núcleo de saúde brasileira, por toda atenção e disponibilidade.*

*Aos meus amigos Celso, Cristiane e João, que juntos estiveram sempre presentes durante o desenvolvimento dessa dissertação, totalmente dispostos a parar para ajudar e orientar no que fosse preciso.*

*Ao Maurício pela obtenção de alguns espectros de RMN, na França.*

*Aos meus amigos e companheiros de longa data Aristides, Diego, Kru, Marcelo e Eurico.*

*Aos meus amigos conquistados na faculdade Bob, Camila, Clarabólica, Guto, Jedair, Paty, Tais, Taty, Thaise, Joana e Vitão.*

*Aos demais colegas do Nupeq: Angelina, Arturene, Betinho, Bianca, Douglas, Elaine, Elgte, Fábio, Fly, Gustavo, Jingle, Knop, Jujuba, Luana, Mafrão, Mariana, Marcelão, Marcus, Raquel, Roberta, Samira, Sherek, Vanessa, William, Zão, entre outros que passaram pela UFJF.*

*Aos professores do programa de saúde brasileira e do departamento de Química, pela contribuição que deram através das disciplinas lecionadas.*

*Aos funcionários do Instituto de química.*

*Ao CNPQ pela bolsa concedida.*

“A dúvida é o princípio da sabedoria”

Aristóteles

## RESUMO

Este trabalho trata da síntese de diidroperóxidos e de tetraoxanos, ambos contendo um esqueleto carbônico similar àqueles das chalconas e curcuminas. Essas classes de compostos possuem um amplo espectro de ação terapêutica, o que somado ao núcleo endoperóxido pode resultar em novos candidatos a agentes antimaláricos e antiparasitários em geral.

A partir de reações usando como material de partida o benzaldeído e dois de seus derivados metoxilados, foi obtida uma série de três dibenzalcetonas com estruturas similares às chalconas e curcuminas, com rendimentos que variaram de 76 a 95%. Com a finalidade de averiguar a importância da insaturação na atividade biológica dos produtos finais, foi feita a hidrogenação dessas dibenzalcetonas, gerando outras três cetonas saturadas, sendo uma delas inédita, com rendimentos que variaram de 51 a 93%. Essas seis cetonas, juntamente com a cicloexanona e a terc-butil-cicloexanona comerciais, foram usadas como materiais de partida na síntese dos diidroperóxidos e tetraoxanos. Para tal, foram testados vários métodos visando obter uma metodologia de preparação rápida, usando reagentes de baixo custo e pouco tóxicos.

Nas tentativas de síntese dos diidroperóxidos foram utilizados e comparados quatro procedimentos diferentes e o mais eficiente, através do uso de peróxido de hidrogênio em fase etérea, proporcionou a obtenção de cinco diidroperóxidos, sendo três deles inéditos, com rendimentos que variaram de 51 a 89%. Nas tentativas de síntese dos tetraoxanos foram utilizados e comparados três métodos diferentes e o mais eficiente, usando a síntese "one-pot", proporcionou a obtenção de quatro tetraoxanos, sendo três deles inéditos, com rendimentos que variaram de 22 a 70%.

Todos os compostos foram caracterizados através de técnicas adequadas, tais como: IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e faixa de fusão.

Esses compostos foram avaliados quanto às suas atividades tripanocidas e estão sendo avaliados quanto às suas ações antimaláricas.

Palavras-chave: Antimalárico. Diidroperóxido. Tetraoxano

## ABSTRACT

This work describes the synthesis of dihydroperoxides and tetraoxanes, both with the similar structure of chalcones and curcumins. These classes of compounds have a broad spectrum of therapeutic action, which, added to the endoperoxide moiety, may result in new candidates as antimalarial and antiparasit agents.

A series of three aromatic ketones were obtained from benzaldehyde and two of its methoxylated derivatives in 76 to 95% yields. These compounds contain structures similar to curcumin and chalcones. Aiming to establish the importance of unsaturation in biological activity of the final products the dibenzalketones obtained were hydrogenated, generating three more ketones in 51 to 93% yields. These six ketones, cyclohexanone and tert-butyl-cyclohexanone were used in the synthesis of dihydroperoxides and tetraoxanes. For this purpose, several methods were tested aiming a fast method of preparation, using reagents of low cost and toxicity.

Four different methodologies were used and compared for the synthesis of the dihydroperoxides. The most efficient provided five dihydroperoxides in 51 to 89% yields.

Three different methodologies were used and compared for the synthesis of the tetraoxanes. The most efficient methodology provided four tetraoxanes in 22 to 70% yield.

All compounds were characterized using appropriate techniques such as IR,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR and melting point.

These compounds demonstrated low trypanocidal activity and are being evaluated for their antimalarial action.

Keywords: Antimalarial. Dihydroperoxides. Tetraoxanes.



## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.

CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
FM	fórmula molecular
IV	Infravermelho
M	mol.L <sup>-1</sup>
MeCN	Acetonitrila
MM	Massa molar
MHz	Mega Hertz
MTO	Metiltrioxirênio
ppm	parte por milhão
FF	Faixa de fusão
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RF	Fator de retenção
t.a.	Temperatura ambiente
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
s	Simpleto
sl	Sinal largo
t	Triplete
TFE	Trifluoretanol

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	12
1.1. Agente Etiológico.....	12
1.4. Áreas Endêmicas.....	13
1.2. Transmissão.....	15
1.3. Ciclo Biológico.....	17
1.5. Aspectos clínicos e laboratoriais.....	19
1.6. Antimalaricais clássicos.....	21
1.7. Artemisinina e endoperóxidos antimaláricos.....	22
1.8. Chalconas e curcuminas.....	26
<b>2. OBJETIVOS E PLANEJAMENTO DE SÍNTESE</b> .....	28
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	32
3.1. Síntese e caracterização de cetonas <i>alfa-beta</i> insaturadas.....	31
3.2. Síntese de cetonas intermediárias hidrogenadas de <b>6</b> a <b>11</b> .....	35
3.3. Metodologia de síntese de diidroperóxidos.....	40
3.3.1. Metodologia usando H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% ou H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 50% e I <sub>2</sub> .....	40
3.3.2. Metodologia de síntese de diidroperóxidos usando H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% ou H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 50% e HCl.....	46
3.3.3. Metodologia usando metiltrioxirênio (MTO) como catalisador em trifluoretanol.....	47
3.3.4. Metodologia usando H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% ou H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 50% em fase etérea.....	54
3.4. Metodologia de síntese de tetraoxanos.....	58
3.4.1. Síntese de tetraoxanos pela reação com H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> em presença de ácido sulfúrico.....	59
3.4.2. Síntese de tetraoxanos usando HBF <sub>4</sub> .....	60
3.4.3. Síntese de tetraoxanos pela metodologia “one pot”.....	61

3.5. Ensaio biológicos.....	66
<b>4. CONCLUSÕES.....</b>	<b>69</b>
<b>5. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>71</b>
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>78</b>
6.1. Materiais e Métodos de caracterização.....	78
6.2. Síntese das dibenzalacetonas <b>6</b> , <b>8</b> e <b>10</b> .....	79
6.3. Hidrogenação das dibenzalacetonas para formação de <b>7</b> , <b>9</b> e <b>11</b> .....	83
6.4. Síntese de diidroperóxidos.....	87
6.4.1. Metodologia usando H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% ou H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 50% e I <sub>2</sub> .....	87
6.4.2. Metodologia de síntese de diidroperóxidos usando H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% ou H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 50% e HCl.....	90
6.4.3. Metodologia usando metiltrioxirênio (MTO) como catalisador em trifluoretanol.....	91
6.4.4. Metodologia usando H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% ou H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 50% em fase etérea.....	95
6.5. Síntese de tetraoxanos.....	99
6.5.1. Síntese de tetraoxanos pela reação com H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> em presença de ácido sulfúrico.....	99
6.5.2. Síntese de tetraoxanos usando HBF <sub>4</sub> em TFE.....	100
6.5.3. Síntese de tetraoxanos usando a metodologia “one pot”.....	101
<b>7. ESPECTROS.....</b>	<b>107</b>

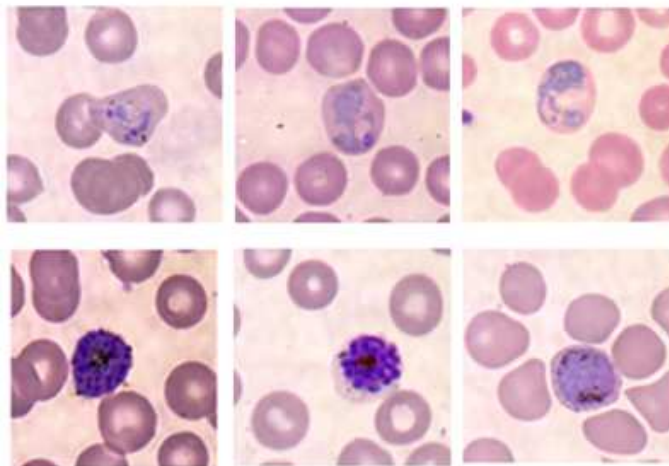
## 1. INTRODUÇÃO

A malária ou paludismo é uma doença infecciosa febril aguda ou crônica, não contagiosa, causada por protozoários parasitas do gênero *Plasmodium* (Figura 1.1), transmitidos pela picada do mosquito *Anopheles* ([http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1526/](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1526/) acessado em 09/06/2010).

A malária é reconhecida como grave problema de saúde pública no mundo, ocorrendo em quase 50% da população, em mais de 109 países e territórios (Figura 1.2). Sua estimativa é de 300 milhões de novos casos e 1 milhão de mortes por ano, principalmente em crianças menores de 5 anos e mulheres grávidas do continente africano. A malária mata uma criança africana a cada 30 segundos, e muitas crianças que sobrevivem a casos severos sofrem danos cerebrais graves e têm dificuldades de aprendizagem ([www.who.int/malaria/](http://www.who.int/malaria/), [www.mmv.org/](http://www.mmv.org/) acessado em 15/07/2010).

### 1.1. Agente Etiológico

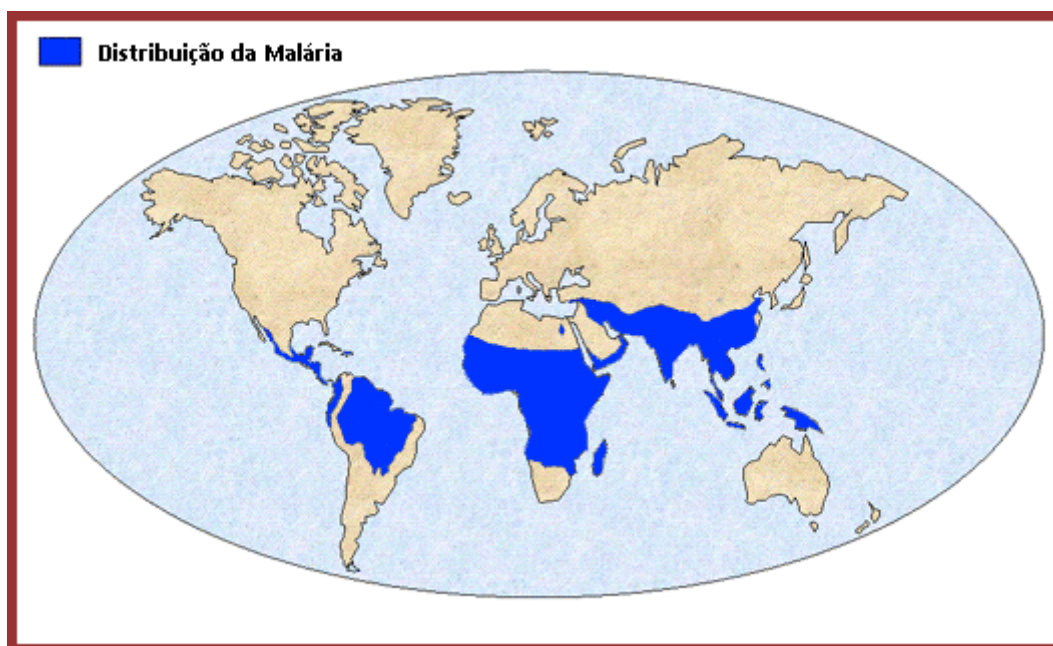
No Brasil, três espécies de protozoários estão associadas à malária em seres humanos, *P. falciparum*, *P. malariae*, e *P. vivax* (Figura 1.1). Em relação ao *P. ovale*, nunca foi registrada transmissão autóctone no Brasil estando restrita a determinadas regiões do continente africano ([http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1526/](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1526/) acessado em 09/06/2010).



**Figura 1.1.** Plasmodium vivax no interior das hemácias ([www.fiocruz.br/](http://www.fiocruz.br/) acessado em 15/07/2010).

## 1.2. Áreas Endêmicas

Atualmente, a malária é tipicamente uma doença do mundo subdesenvolvido, pois foi erradicada da Europa, da América do Norte e da Austrália desde a metade do século XX, em razão do uso de dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), tratamento dos doentes com cloroquina, medidas de saneamento básico e drenagem dos campos (<http://www.fiocruz.br/ppghcs/media/teserenatosilva.pdf> acessado em 15/07/2010).



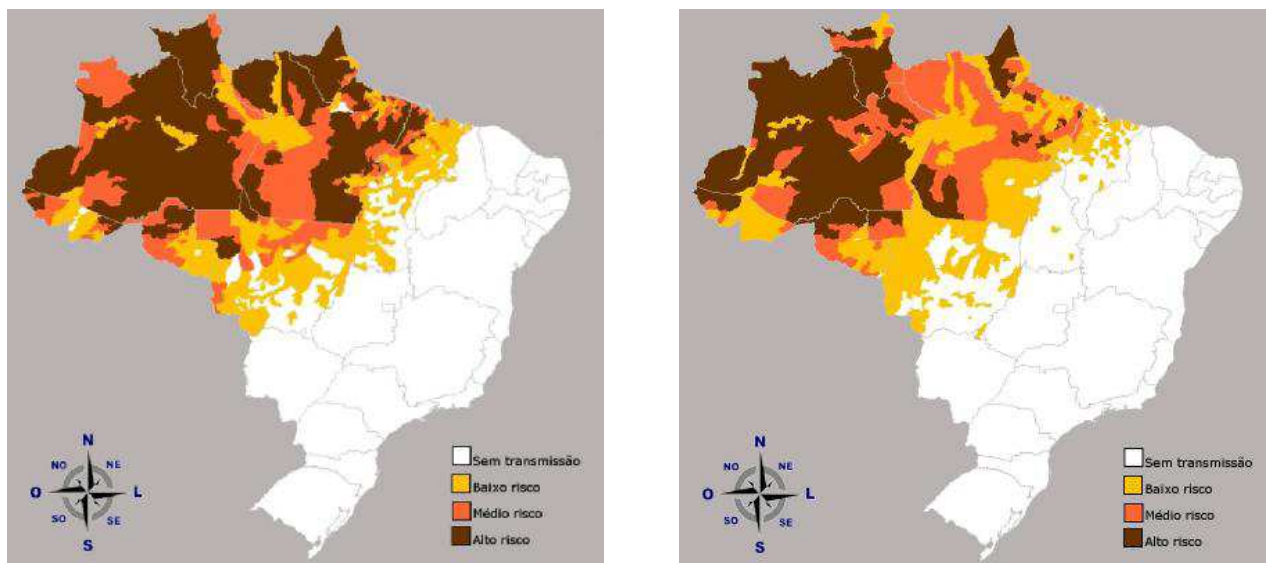
**Figura 1.2.** Distribuição dos casos de malária no mundo (<http://www.who.int/malaria/> acessado em 15/07/2010).

A região amazônica é considerada a área endêmica do país para essa doença. Em 2008, no Brasil, aproximadamente 97% dos casos de malária se concentraram em seis estados da região amazônica: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia e Roraima. Os outros três estados da região amazônica Maranhão, Mato Grosso e Tocantins foram responsáveis por menos de 3% dos casos de malária no país. A maioria dos casos ocorre em áreas rurais, mas há registro da doença também em áreas urbanas (cerca de 15%). Mesmo na área endêmica, o risco de contrair a doença não é uniforme. Este risco é medido pela incidência parasitária anual (IPA), que serve para classificar as áreas de

transmissão em alto, médio e baixo risco, de acordo com o número de casos por mil habitantes ([www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br) / acessado em 09/06/2010).

1998

2008



**Figura 1.3.** Distribuição dos casos de malária no Brasil em 1998 e 2008  
(<http://www.saude.gov.br> / acessado em 09/06/2010).

### 1.3. Transmissão

A transmissão dessa doença está relacionada a fatores biológicos (presença de alta densidade de mosquitos vetores, agente etiológico e população suscetível); geográficos (altos índices de pluviosidade, amplitude da malha hídrica e a cobertura vegetal); ecológicos (desmatamentos, construção de hidroelétricas, estradas e de sistemas de irrigação, açudes); e sociais (presença de numerosos grupos populacionais, morando em habitações com ausência completa ou parcial de paredes laterais e trabalhando próximo ou dentro das matas ([http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2010/en/index.html/](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/index.html/) acessado em 15/07/2010).

Os mosquitos vetores da malária pertencem à ordem Diptera, infraordem Culicomorpha, família Culicidae, gênero *Anopheles* Meigen, 1818. Este gênero compreende aproximadamente 400 espécies, das quais cerca de 60 ocorrem no Brasil. No país, as principais transmissoras da malária são: *Anopheles (N.) darlingi* Root, 1926; *Anopheles (N.) aquasalis* Curry, 1932; *Anopheles (Nyssorhynchus) albitarsis s. l. Lynch-Arribáizaga*, 1878. Tais mosquitos são popularmente conhecidos por “carapanã”, “muriçoca”, “sovela”, “mosquito-prego” e “bicuda”. O principal vetor de malária no Brasil é o *A. Darlingi* (Figura 1.4), cujo comportamento é extremamente antropofílico e, dentre as espécies brasileiras, é a mais encontrada picando no interior e nas proximidades das residências. Esta espécie cria-se, normalmente, em águas de baixo fluxo, profundas, límpidas, sombreadas e com pouco aporte de matéria orgânica e sais. Entretanto, em situações de alta densidade, o *A. darlingi* acaba ocupando vários outros tipos de criadouro, incluindo pequenas coleções hídricas e criadouros temporários. Esta espécie distribui-se por todo o Brasil, exceto em regiões de altitude elevada (mais de 1.000 metros), no sertão nordestino e no estado do Rio Grande do Sul. Além disso, esta espécie consegue manter altos níveis de transmissão mesmo com densidades muito reduzidas ([http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2010/en/index.html/](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/index.html/) acessado em 15/07/2010).

*An. albitarsis s. l.* é um complexo de cerca de seis espécies crípticas, das quais apenas *An. deaneorum* Rosa-Freitas, 1989; *An. marajoara* Galvão e

*Damasceno*, 1942 e *An. albitarsis* espécie “E” já foram formalmente incriminadas como vetoras de Plasmodium. As formas imaturas deste complexo de espécies são encontradas tanto em criadouros temporários quanto permanentes. *An. aquasalis*, por se criar em água salobra, tem distribuição praticamente restrita à faixa litorânea. A espécie é encontrada em boa parte da costa Atlântica sul-americana, sendo seu limite sul o Estado de São Paulo. A importância desta espécie como vetora é, aparentemente, relacionada a situações de alta densidade. Vale ressaltar que, em regiões de Mata Atlântica e, portanto, não endêmicas de malária, *Anopheles*; (*Kerteszia*) *cruzi* Dyar & Knab, 1908; *Anopheles* (*K.*) *bellator* Dyar & Knab, 1906 e *Anopheles* (*K.*) *homunculus* Komp, 1937 podem ser responsáveis por surtos de malária. As formas imaturas destas espécies são encontradas em fitotelmata - plantas com depósito de água - como, por exemplo, as bromélias (<http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/malaria/malaria-14.php> acessado em 15/07/2010).

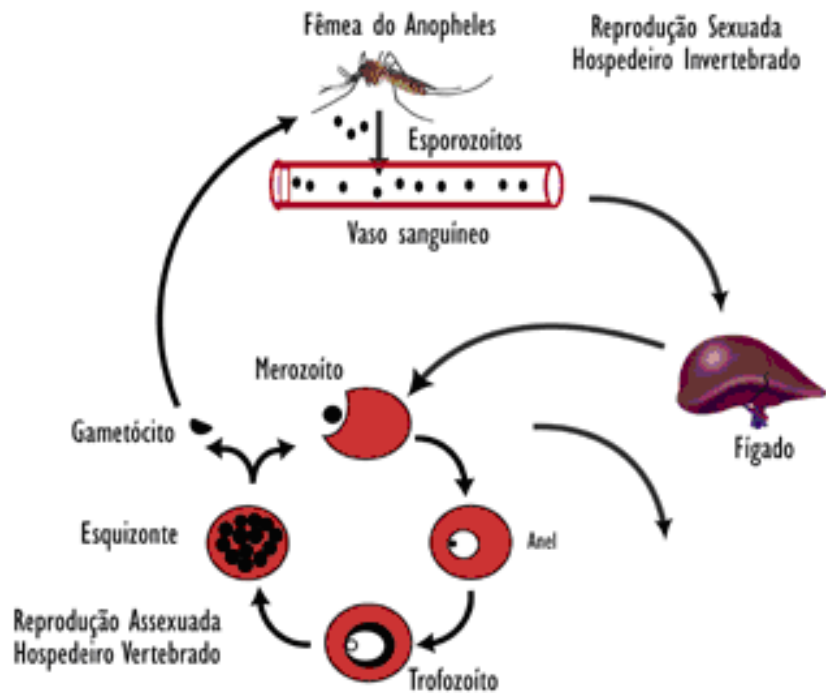


**Figura 1.4.** Mosquito transmissor da malária (<http://www.saude.gov.br> / acessado em 09/06/2010).



#### 1.4. Ciclo biológico

O ciclo de reprodução do parasita inicia-se quando, ao picar um indivíduo para se alimentar, com cerca de cinco picolitros de sangue, a fêmea dos mosquitos do gênero *Anopheles* injeta através da saliva alguns esporozoítas que, uma vez lançados na corrente sanguínea, irão se alojar nos hepatócitos, iniciando um ciclo de reprodução assexuada, conhecido como ciclo pré-eritrocítico (Figura 1.5). Nesse período, que dura cerca de 10 dias, são produzidos e lançados de volta, na corrente sangüínea, milhares de merozoítos que irão invadir os eritrócitos, dando origem ao ciclo eritrocítico. Nessa fase ocorre a manifestação da doença e o parasita passa por três estágios de maturação bem definidos e conhecidos como: anel, trofozoíto e esquizonte (Figura 1.5). Após o ciclo de maturação, que resulta na formação de merozoítos, a célula hospedeira se rompe liberando os merozoítos na corrente sangüínea para invasão de novos eritrócitos e início de um novo ciclo. Alguns parasitas na circulação sangüínea diferenciam-se em gametócitos, que são a forma infectiva para o mosquito vetor, onde ocorre o ciclo sexuado. No intestino do mosquito ocorre a maturação dos gametócitos, denominada gametogênese, que é seguida pela fertilização, com a união de gametas masculino e feminino gerando um zigoto. Este migra e adere ao epitélio do intestino, onde se desenvolve num oocisto. Quando o oocisto rompe, há liberação de esporozoítos, os quais vão até a glândula salivar e são liberados durante a alimentação do mosquito (GARCIA, 2004).



**Figura 1.5.** Ciclo de vida de reprodução do parasito causador da malária (GARCIA, 2004).

Dentro dos eritrócitos o parasita degrada grande parte da hemoglobina, liberando uma porção protéica (globina) e o heme (complexo ferro-porfirina). Em humanos, os parasitas da malária digerem mais de 70% da hemoglobina dentro das células vermelhas infectadas do sangue. Cerca de 30% ou mais desta globina é digerida pelo parasita e usada como fonte de aminoácidos para a síntese de suas próprias proteínas. O heme proveniente da hemoglobina é tóxico para o parasita, que o converte no pigmento malarial. Neste processo, o parasita é destoxificado ao polimerizar o heme, com o auxílio da enzima heme polimerase, produzindo o pigmento da malária (hemozoína) (GARCIA, 2004).

## 1.5. Aspectos clínicos e laboratoriais

Manifestações clínicas – O quadro clínico típico é caracterizado por febre alta, acompanhada de calafrios, sudorese profusa e cefaleia, que ocorrem em padrões cíclicos, dependendo da espécie de plasmódio infectante. Em alguns pacientes aparecem sintomas prodrômicos, vários dias antes dos paroxismos da doença, a exemplo de náuseas, vômitos, astenia, fadiga, anorexia.

Período de infecção – a fase sintomática inicial caracteriza-se por mal-estar, cansaço e mialgia. O ataque paroxístico inicia-se com calafrio, acompanhado de tremor generalizado, com duração de 15 minutos a 1 hora. Na fase febril, a temperatura pode atingir 41°C. Esta fase pode ser acompanhada de cefaleia, náuseas e vômitos. É seguida de sudorese intensa.

Remissão – caracteriza-se pelo declínio da temperatura (fase de apirexia). A diminuição dos sintomas causa sensação de melhora no paciente. Contudo, novos episódios de febre podem acontecer em um mesmo dia ou com intervalos variáveis, caracterizando um estado de febre intermitente.

Período toxêmico – se o paciente não recebe terapêutica específica, adequada e oportuna, os sinais e sintomas podem evoluir para formas graves e complicadas, dependendo da resposta imunológica do organismo, aumento da parasitemia e espécie de plasmódio. São sinais de malária grave e complicada: hiperpirexia (temperatura >41°C), convulsão, hiperparasitemia (>200.000/mm<sup>3</sup>), vômitos repetidos, oligúria, dispnéia, anemia intensa, icterícia, hemorragias e hipotensão arterial. As formas graves podem cursar com alteração de consciência, delírio e coma e estão relacionadas à parasitemia elevada, acima de 2% das hemácias parasitadas, podendo atingir até 30% dos eritrócitos.

Diagnóstico diferencial – o diagnóstico diferencial da malária é feito com a febre tifoide, febre amarela, leptospirose, hepatite infecciosa, leishmaniose, doença de Chagas aguda e outros processos febris. Na fase inicial, principalmente na criança, a malária confunde-se com outras doenças infecciosas dos tratos respiratório, urinário e digestivo, quer de etiologia viral ou bacteriana. No período de febre intermitente, as principais doenças que se confundem com a malária são as infecções urinárias, tuberculose miliar, salmoneloses

septicêmicas, leishmaniose, endocardite bacteriana e as leucoses. Todas apresentam febre e, em geral, esplenomegalia. Algumas delas apresentam anemia e hepatomegalia.

Diagnóstico laboratorial – o diagnóstico de certeza da infecção malárica só é possível pela demonstração do parasito, ou de antígenos relacionados, no sangue periférico do paciente, pelos métodos diagnósticos especificados a seguir:

Gota espessa: é o método oficialmente adotado no Brasil para o diagnóstico da malária. Mesmo após o avanço de técnicas diagnósticas, este exame continua sendo um método simples, eficaz, de baixo custo e fácil realização; quando adequadamente realizada é considerada como padrão-ouro pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Sua técnica baseia-se na visualização do parasito através de microscopia óptica, após coloração com corante vital (azul de metileno e Giemsa), permitindo a diferenciação específica dos parasitos, a partir da análise da sua morfologia, e dos seus estágios de desenvolvimento encontrados no sangue periférico. A determinação da densidade parasitária, útil para a avaliação prognóstica, deve ser realizada em todo paciente com malária, especialmente nos portadores de *P. falciparum*.

Esfregaço delgado: possui baixa sensibilidade (estima-se que a gota espessa é cerca de 30 vezes mais eficaz na detecção da infecção malárica). Porém, este método permite, com mais facilidade, a diferenciação específica dos parasitos a partir da análise de sua morfologia e das alterações provocadas no eritrócito infectado.

Testes rápidos para a detecção de componentes antigênicos de plasmódio: testes imunocromatográficos representam novos métodos de diagnóstico rápido de malária. Realizados em fitas de nitrocelulose contendo anticorpo monoclonal contra antígenos específicos do parasito, apresentam sensibilidade superior a 95% quando comparados à gota espessa, com parasitemia superior a 100 parasitos/ $\mu$ L. Entretanto, os testes hoje disponíveis discriminam especificamente o *P. falciparum* e as demais espécies simultaneamente, não sendo capazes de diagnosticar a malária mista. Por sua praticidade e facilidade de realização, são úteis para a triagem e mesmo para a confirmação

diagnóstica, principalmente em situações onde o processamento do exame da gota espessa é complicado, como áreas longínquas e de difícil acesso aos serviços de saúde e áreas de baixa incidência da doença ([http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=31086&janela=2](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31086&janela=2) / acessado em 09/06/2010).

#### 1.6. Antimalaricais clássicos

A forma de classificação dos antimalaricais clássicos se baseia na sua ação nos diferentes estágios do ciclo biológico do parasita. Segundo esse aspecto, os fármacos antimaláricos podem ser classificados como:

- 1) agentes esquizonticidas sangüíneos;
- 2) agentes esquizonticidas teciduais;
- 3) agentes profiláticos;
- 4) agentes que bloqueiam a transmissão entre o homem e o mosquito.

Os agentes esquizonticidas sangüíneos, também conhecidos como fármacos para a cura clínica ou supressiva, são usados no tratamento do ataque agudo (RANG, DALE, RITTER, 1997). São eficazes contra as formas eritrocitárias do parasita. Nesse grupo estão os quinolinometanóis (quinina, mefloquina), 4-aminoquinolínicos (cloroquina), fenantreno (halofantrina), agentes que interferem na síntese ou na ação do ácido fólico (sulfadoxina, dapsona, pirimetamina) e os endoperóxidos (artemisinina e derivados). Os antibióticos tetraciclina e doxiciclina são úteis quando combinados com esses agentes ([http://www.bdt.d.ndc.uff.br/tde\\_arquivos/13/TDE-2007-03-08T153806Z664/Retido/copia%20jockey.pdf](http://www.bdt.d.ndc.uff.br/tde_arquivos/13/TDE-2007-03-08T153806Z664/Retido/copia%20jockey.pdf) / acessado em 12/06/2010).

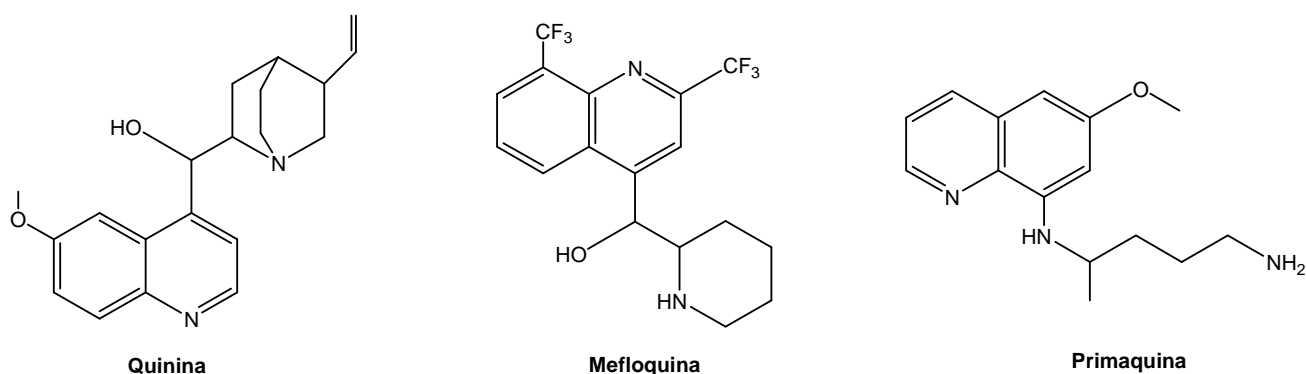
Os agentes esquizonticidas teciduais levam à cura radical e são eficazes nas formas hepáticas do parasita e em gametas. Fazem parte desse grupo os agentes 8-aminoquinolínicos (primaquina).

Os agentes profiláticos bloqueiam a passagem do estágio exoeritrocitário para o eritrocitário, matando o parasita quando esse deixa o fígado, conseqüentemente, impedindo os ataques de malária. Alguns fármacos

dessa classe são cloroquina, mefloquina, proguanil, pirimetamina, dapsona e doxiciclina.

Os fármacos que bloqueiam a transmissão entre o homem e o mosquito são aqueles que têm a capacidade de destruir os gametócitos, dentre os quais se encontram primaquina, proguanil e pirimetamina ([http://www.bdtd.ndc.uff.br/tde\\_arquivos/13/TDE-2007-03-08T153806Z664/Retido/copia%20jockey.pdf](http://www.bdtd.ndc.uff.br/tde_arquivos/13/TDE-2007-03-08T153806Z664/Retido/copia%20jockey.pdf) / acessado em 12/06/2010).

O tratamento atual para a malária envolve uma terapêutica que constitui no uso de mais de um fármaco, visando ampliar o espectro de ação e potencial atividade. No Brasil o coquetel é constituído de Cloroquina e Primaquina. É recomendável que, sempre que possível e para garantir boa eficácia e baixa toxicidade no tratamento da malária, as doses dos medicamentos sejam fundamentalmente ajustadas ao peso do paciente. ([http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia\\_pratico\\_tratamento\\_malaria\\_brasil\\_2602.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_pratico_tratamento_malaria_brasil_2602.pdf) / acessado em 18/06/2010).



**Figura 1.6.** Alguns antimalaríais clássicos

### 1.7. Artemisinina e endoperóxidos antimaláricos

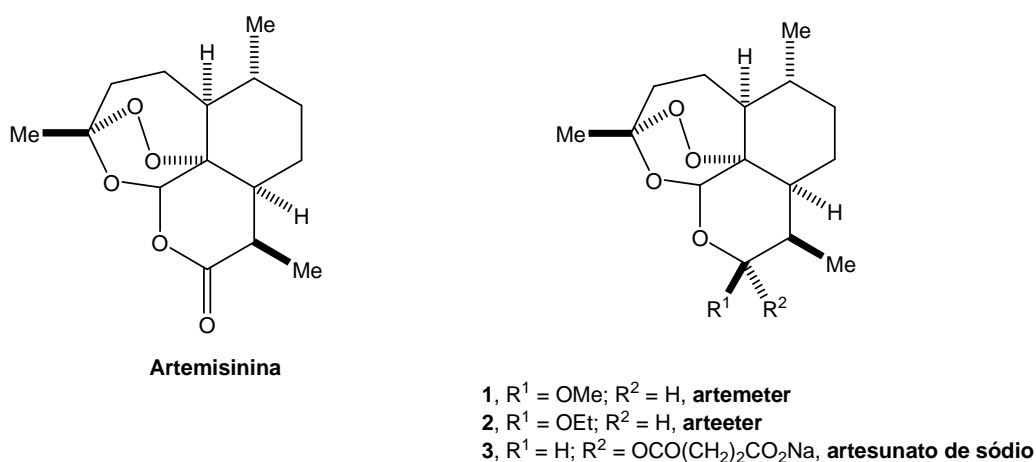
Durante as décadas de 50 e 60, a OMS tentou erradicar a malária. O programa, baseado no uso de inseticidas potentes e de fármacos antimaláricos, tinha como objetivo interromper o ciclo homem-mosquito por tempo suficiente para que o reservatório da malária desaparecesse. No início do programa, havia 250 milhões de casos por ano. Entretanto, na década de 70, verificou-se que o programa havia falhado, devido a fatores econômicos, administrativos e biológicos. Em 1988, a OMS constatou que o número de infecções havia atingido o nível original. Com isso, o parasita adquiriu

resistência aos antimaláricos tradicionais, tornando-os ineficazes. Houve um aumento no número de cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina na Ásia, América do Sul e Central e África. Com a intensidade crescente dos casos de malária tornou-se evidente a necessidade do desenvolvimento de novos agentes antimaláricos (VENNERSTROM *et al*, 2000).

Em 1967, a República Popular da China iniciou um programa sistemático em busca de novos fármacos, empregando plantas nativas usadas como remédios em sua medicina tradicional (VENNERSTROM, *et al* 2000). Uma dessas plantas, *Artemisia annua* L., já tinha uma longa história de uso. Conhecida como “*qing hao*” desde 168 a.C., foi usada inicialmente no tratamento de hemorróidas.

No ano 340 d.C., ela foi descrita como antifebril no Manual de Prescrições para Emergências (*Zhou Hou Bei fi Fang*), escrito por Ge Heng. Em 1596, foi descrito no Compêndio de Matéria Médica (*Ben Cao Gang Mu*) que a febre poderia ser combatida com preparações de *qing hao* (O'NEILL, POSNER, 2004). Em 1798, a decocção de *A. annua* e *Carapax trionycis* foi sugerida como tratamento para a malária. Como resultado do programa iniciado em 1967, observou-se, em 1971, que o extrato etéreo de *Artemisia annua*, obtido a baixa temperatura, apresentava atividade antimalárica. Em 1972, foi isolado o princípio ativo, não relatado na literatura anteriormente. Esse foi denominado *qinghaosu* (QHS), que significa princípio ativo de *qing hao*. Como nenhum detalhe sobre os procedimentos de isolamento foi relatado pela literatura chinesa, tornou-se necessário que pesquisadores do *Walter Reed Army Research* investigassem o processo de extração a partir de partes aéreas da planta com vários solventes apróticos. Foi observado que o éter de petróleo era o solvente mais eficiente para a extração do princípio ativo. O princípio ativo da *Artemisia annua* ficou conhecido no Ocidente como artemisinina ([www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br), acessado em 09/06/2010) (Figura 1.6), sendo citada pelo *Chemical Abstracts* como “*artemisinin*” (JEFFORD, 2001). Em 1979, o *Qinghaosu Antimalaria Coordinating Research Group* descreveu que 2.099 casos de malária foram tratados com qinghaosu e todos os pacientes levados à cura clínica. Desses casos, 143 eram causados por parasitas resistentes à cloroquina e 141 eram casos de malária cerebral, para os quais o tratamento gerou “bons” resultados (JEFFORD, 2001). Naquele mesmo ano, a estrutura da artemisinina foi determinada por difração de raios-X (VENNERSTROM *et al*,

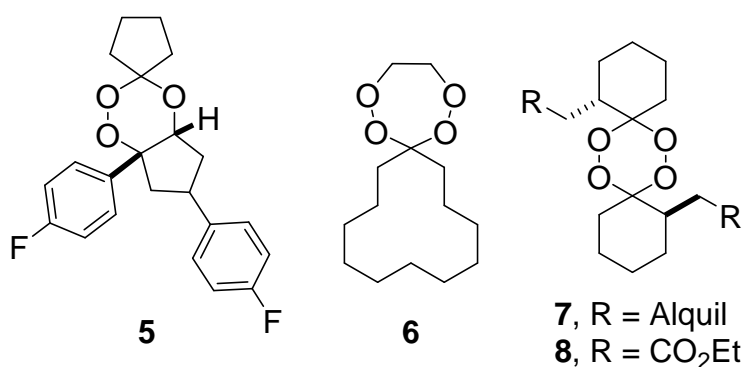
2000; KIM *et al*, 1999). A sua síntese total foi obtida no ano de 1983 (RANG, DALE, RITTER, 1997). Da sua fonte natural, *Artemisia annua*, a artemisinina pode ser obtida por extração das folhas e flores (SCHMID, HOFHEINZ, 1983), com rendimento de 0,01-0,8% do peso seco (MESHNICK, 2002). Os maiores fornecedores são a China e o Vietnã (DIAS, FREITAS, 1997). O nome artemisinina deve-se ao sabor amargo de *qing hao* e tem origem no nome de Artemísia, esposa e irmã do rei Helicarnosso, que viveu no século IV. Após a morte do marido, Artemísia passou a misturar cinzas de *qing hao* a tudo aquilo que bebia para torná-lo amargo (RANG, DALE, RITTER, 1997). A artemisinina é uma lactona sesquiterpênica que possui uma ligação endoperóxido (Figura 1.6). Desde seu isolamento, vários derivados da artemisinina foram sintetizados, obtendo-se substâncias mais ou menos ativas do que esses compostos. Entre os derivados mais comuns estão o diidroartemisinina (DQHS), artemeter, artemisitenol e artesunato de sódio (Figura 1.7), todos contendo o grupamento peróxido (BALINT, 1998). Esses compostos foram denominados de endoperóxidos de primeira geração e são empregados na quimioterapia da malária na Tailândia, Vietnã, Brasil e China, onde a resistência ao parasita é comum (KLAYMAN, 1985). Derivados desprovidos de ligação peróxido, tal como a desoxiartemisinina, embora com estrutura geral bastante similar à artemisinina, são completamente inativos (DIAS, FREITAS, 1997). A estrutura aparentemente complexa da artemisinina não é condição indispensável para a atividade antimalárica. Nos vários sistemas sintetizados e testados, o grupamento fundamental para atividade biológica possui a ligação peróxido (KLAYMAN, 1985).



**Figura 1.7.** O antimalarial natural artemisinina e derivados.



Uma grande desvantagem de todos os compostos semi-sintéticos descritos é que estes requerem a artemisinina como material de partida. A artemisinina, como dito anteriormente, é extraída em baixos rendimentos a partir da *Artemisia annua*, o que necessitaria de um significativo cultivo desta planta para colheita. Para contornar este problema, um grande número de derivados peróxidos tem sido sintetizados, estruturalmente mais simplificados que **1**, os quais têm demonstrado uma grande atividade antimalarial (VENNERSTROM *et al*, 1992; VENNERSTROM *et al*, 2000; VENNERSTROM, DONG, 1992; O'NEIL, POSNER, 2004). Como exemplos podemos citar o 1,2,4-trioxano fenozan B0-7 **5**, o tetraoxano **6** e os diespirotetraoxanos **7** e **8** (O'NEIL, POSNER, 2004), sendo o composto **8** ativo com um IC<sub>50</sub> em baixa concentração em valores abaixo de 3nM (artemisinina = 10nM) (Figura 1.8). Alguns de seus análogos são igualmente efetivos quando administrados oralmente em ratos infectados com *Plasmodium berghei*, sem efeitos tóxicos observáveis.



**Figura 1.8.** Os peróxidos antimalariais **5-8**.

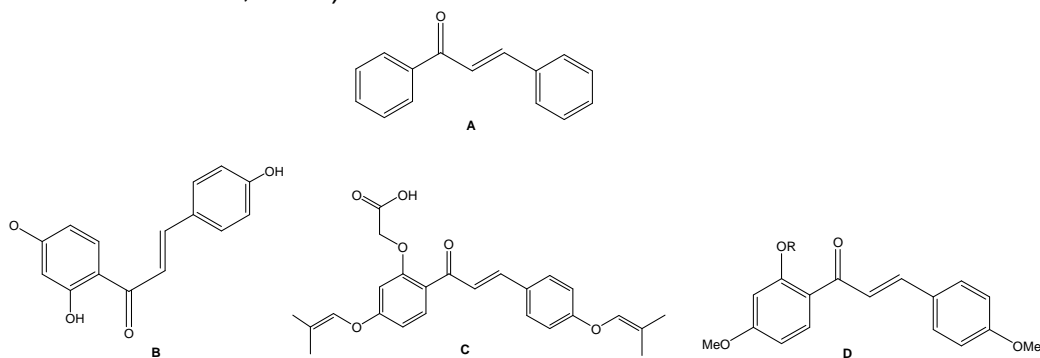
Embora tenha sido descrito na literatura um grande número de derivados espirotetraoxanos, além de vários métodos para sintetizá-los, poucos destes compostos têm tido sucesso quanto à estabilidade oral e biodisponibilidade em testes contra a malária. A lipofilicidade e instabilidade destes compostos contribuem consideravelmente para estes fatores.

A primeira geração de tetraoxanos é altamente lipofílica, sugerindo uma pobre absorção destes compostos, o que afeta drasticamente a sua biodisponibilidade, muito embora também se acredite que este seja o primeiro passo para o metabolismo da droga.

## 1.8. Chalconas e curcuminas

As chalconas são cetonas aromáticas *alfa-beta* insaturadas com um amplo espectro de atividade biológica (Figura 1.9). Na biossíntese dos flavonóides e isoflavonóides, as chalconas e seus isômeros (*cis* e *trans*), quimicamente conhecidos como 1,3-difenil-2-propen-1-ona são intermediários comuns, considerados precursores e frequentemente encontrados em concentrações significativas em plantas de uso medicinal. As primeiras estruturas chalcônicas foram sintetizadas em laboratório em meados de 1800, e seu isolamento de plantas ocorreu a partir de 1910 (KUTTAN *et al*, 1985).

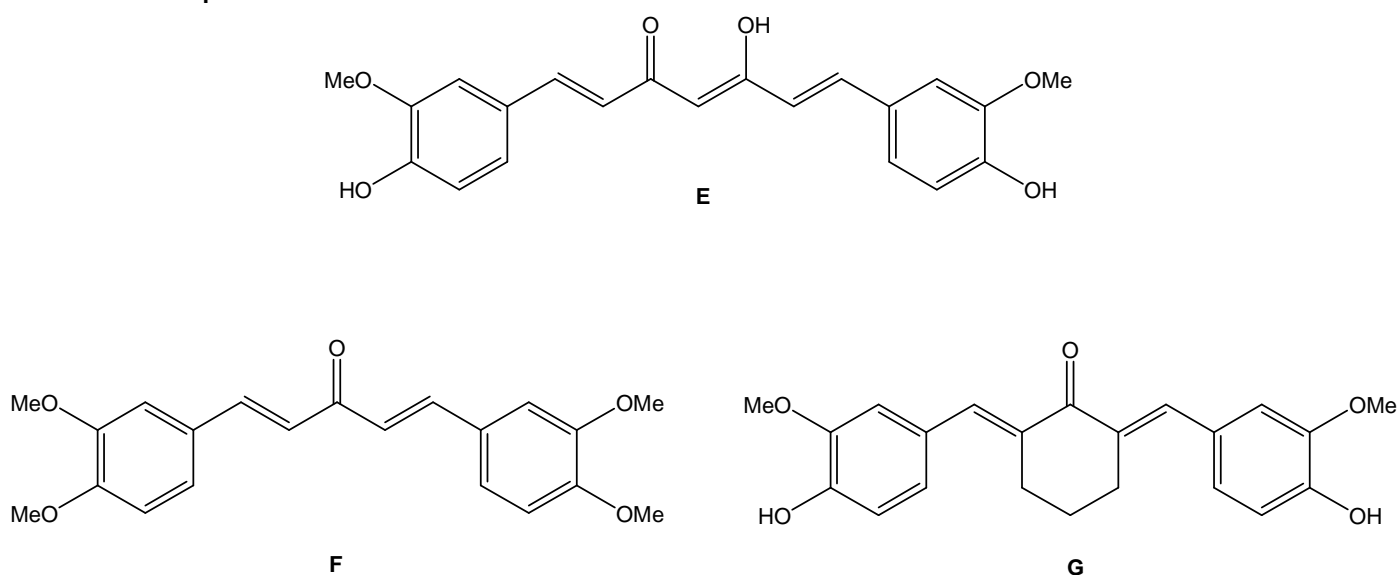
As chalconas naturais ocorrem principalmente como pigmento nas pétalas, justificando o nome derivado do grego *chalcos* = bronze, mas também têm sido encontradas em caules, raízes, folhas, frutos e sementes de uma grande variedade de plantas, dentre as quais temos as espécies *Angélica*, *Glycyrrhiza*, *Piper* e *Ruscus* (SANTOS, 2008; MEISSNER, HABERLEIN, 1999). O isômero *trans* da chalcona é considerado a forma termodinamicamente mais estável e, portanto, encontrada em maior concentração nas plantas. A presença dos derivados hidroxilados também é uma característica química marcante, assim como a insaturação  $\alpha$ ,  $\beta$  aos quais são atribuídas uma série de atividades biológicas (SANTOS, 2008). Muitas chalconas foram aprovadas para o uso na clínica médica ou para triagens em humanos (SANTOS, 2008; DIMMOCK *et al*, 1999), dentre elas podemos citar a metochalcona com atividade colerética, vendida como Vesydryl®, Auxibilina® ou Megalip®, a Sofalcona com atividade antiulcerosa e mucoprotetora, as metil hesperidinas testadas em triagens na insuficiência venosa crônica e varicoses (SANCOTS, 2008; CESARONE *et al*, 2006).



**Figura 1.9.** A = Estrutura básica de uma chalcona; B= Metochalcona; C= Sofalcona; D= metil hesperidinas.

Curcumina é uma cetona alfa-beta insaturada obtida da raiz de algumas plantas, a principal é a *Curcuman longa*. Essa planta é importante na culinária, sendo usada como corante, concedendo coloração amarela, e como tempero, dando sabores característicos (Figura 1.10).

As curcuminas têm sido usadas pela medicina tradicional em vários tipos de tratamentos: Indigestões, doenças do trato urinário, artrite reumatoide e doenças causadas por picadas de insetos. Essas classes de compostos têm também demonstrado atividade no tratamento contra o câncer e propriedades antiangiogênicas ( BRIAN *et al*, 2004). Por conta das atividades anticancerígenas, antiangiogênicas, baixo peso molecular e baixa toxicidade, as curcuminas têm se tornado candidatos ideais para serem usadas como agentes quimioterápicos. Contudo, estudos têm demonstrado que o seu uso *in vivo* é comprometido principalmente por causa de sua baixa atividade, principalmente por conta de sua baixa absorção no organismo, o que sugere então a continuidade da busca por análogos que sejam melhor absorvidos, mas que mantenham as mesmas características originais positivas (MEHTA *et al*, 1997; JEE *et al*, 1998; KAWAMORI *et al*, 1999, SINGLETARY *et al*, 1998, RUBY *et al*, 1995; KUTTAN *et al*, 1985).

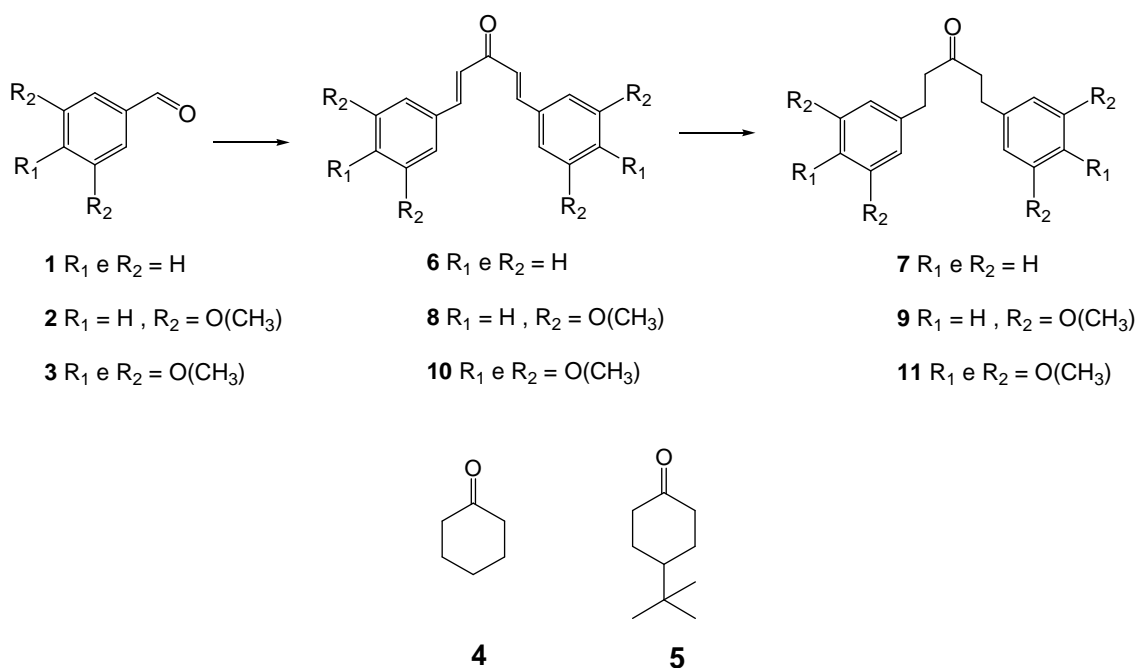


**Figura 1.10.** Exemplos de curcuminas: E= curcumina; F= BDMPP; G= BMHPC.

## 2. OBJETIVOS E PLANEJAMENTO DE SÍNTESE

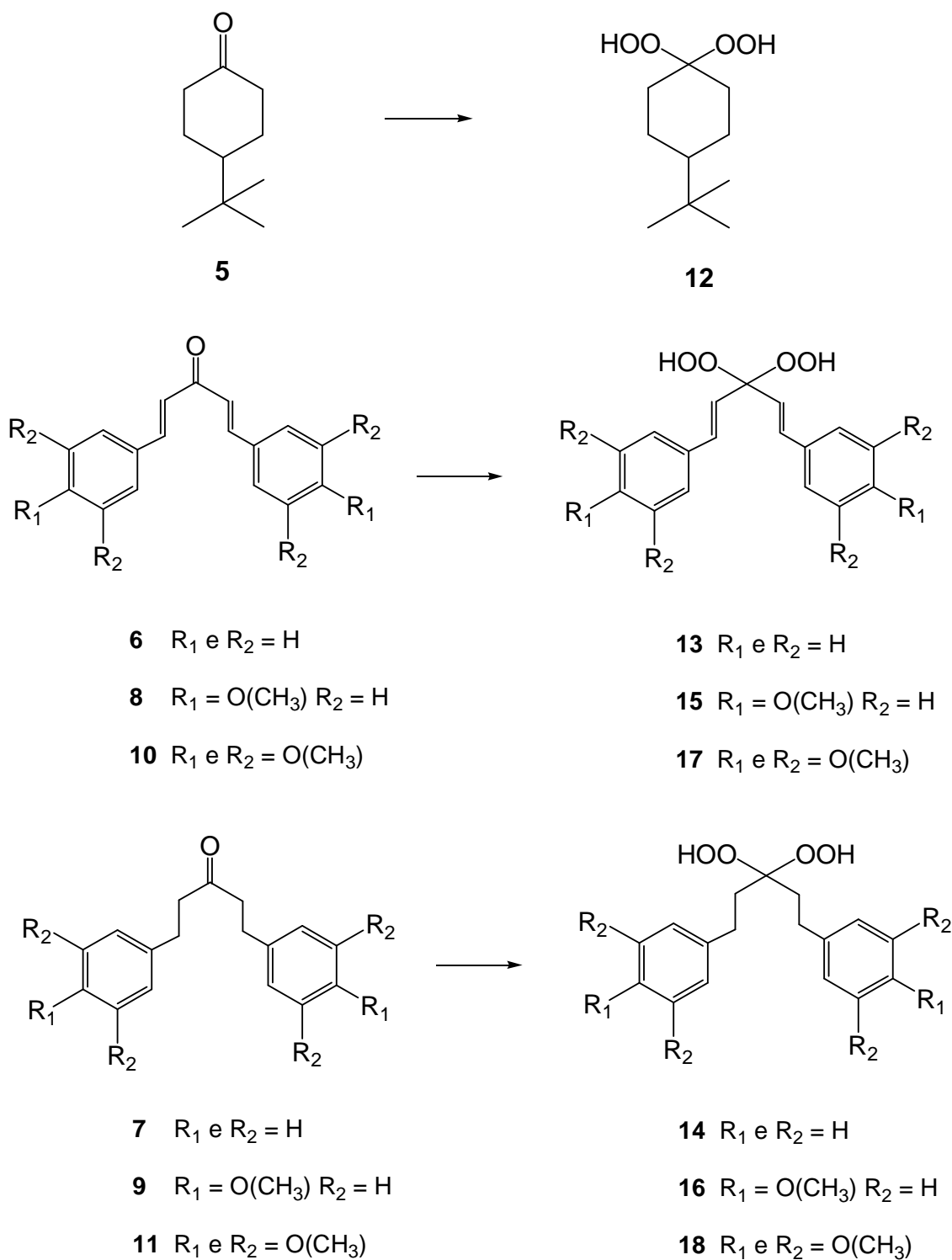
Esse trabalho visou a obtenção de duas classes de novos potenciais agentes antimalariais, os diidroperóxidos e tetraoxanos, ambos contendo um esqueleto carbônico similar àqueles das chalconas e curcuminas. Essas últimas classes de compostos possuem um amplo espectro de ação terapêutica, o que somado ao núcleo endoperóxido pode resultar em novos candidatos a agentes antimaláricos e antiparasitários em geral. A abordagem sintética visa a preparação rápida destes derivados, usando reagentes de baixo custo, possibilitando a obtenção de um grande número destes compostos para avaliação antiparasitária.

Para a obtenção das duas séries citadas acima, planejou-se inicialmente a síntese das cetonas **6**, **8** e **10**, derivadas de aldeídos aromáticos. Foi também planejada a hidrogenação de **6**, **8** e **10** para formação das cetonas saturadas **7**, **9** e **11** com a finalidade de se averiguar a importância das insaturações na atividade biológica, além da utilização da ciclohexanona **4** e terc-butil-ciclohexanona **5** comerciais (Esquema 2.1).

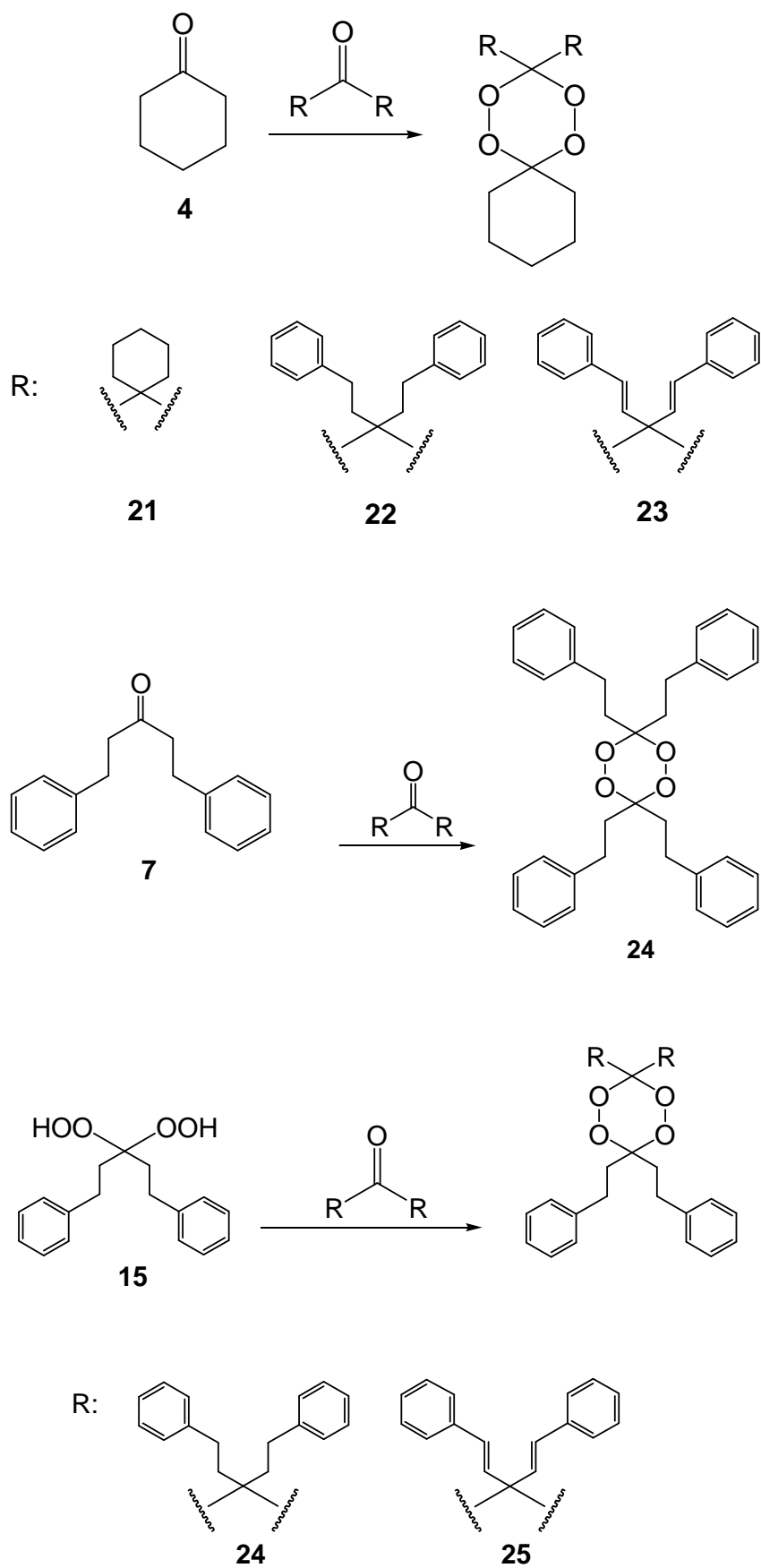


**Esquema 2.1.** Plano de síntese das cetonas intermediárias **6** a **11**.

Na sequência do trabalho, planejou-se a síntese de diidroperóxidos e tetraoxanos a partir das cetonas **6-11**, bem como das cetonas comerciais ciclohexanona **4** e ter-butil-ciclohexanona **5** (Esquemas 2.2 e 2.3).



**Esquema 2.2.** Plano de síntese dos diidroperóxidos **12** a **18**.

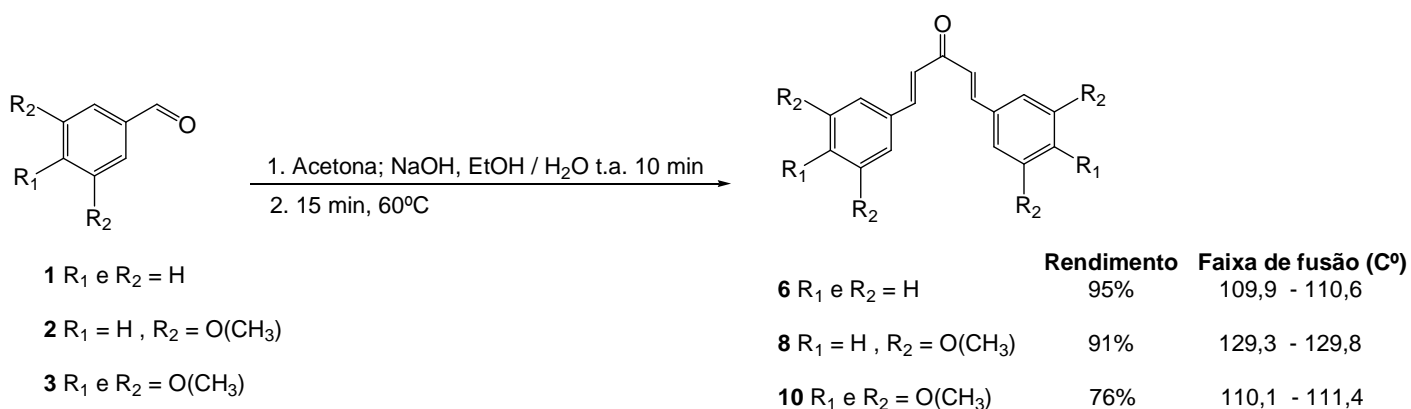


Esquema 2.3. Plano de síntese dos tetraoxanos 22 a 26.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 3.1. Síntese e caracterização de cetonas *alfa-beta* insaturadas.

Dando início ao programa de síntese, os precursores **6-11** foram sintetizados utilizando metodologia simples, que consistiu em transformar os aldeídos **1-3** em suas respectivas dibenzalacetonas **6**, **8** e **10**, através da reação desses aldeídos com acetona em presença de uma solução hidroalcoólica de hidróxido de sódio (Esquema 3.1).



**Esquema 3.1.** Síntese das cetonas intermediárias: **6**, **8** e **10**

Após o término da reação foi feita uma purificação por recristalização (hexano / acetato de etila para as cetonas **6** e **8** e etanol para a cetona **10**). As cetonas foram obtidas em bons rendimentos (76-95%), todas elas na forma de sólidos, cujas faixas de fusão foram comparadas com a literatura, 111-113 para o composto **6** (MORTON,, AVERY A., 1951), 128-129 para o composto **8** (SEBESTA, RADOVAN, 1967) e 112-113 para o composto **10** (SEBESTA, RADOVAN, 2007).

Como os compostos obtidos apresentam estruturas químicas semelhantes, discutiremos apenas a caracterização da cetona **6**.

No espectro no infravermelho do composto **6** (Figura 3.1) pode-se verificar a presença de uma banda em  $1690\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento da ligação C=O da carbonila, essa banda se encontra em uma região menos energética do que a região típica de carbonila de cetona devido à *alfa-beta* insaturação presente no composto. Além disso, observa-se bandas em torno de  $3015\text{ cm}^{-1}$ , características da deformação axial de C-H aromático.

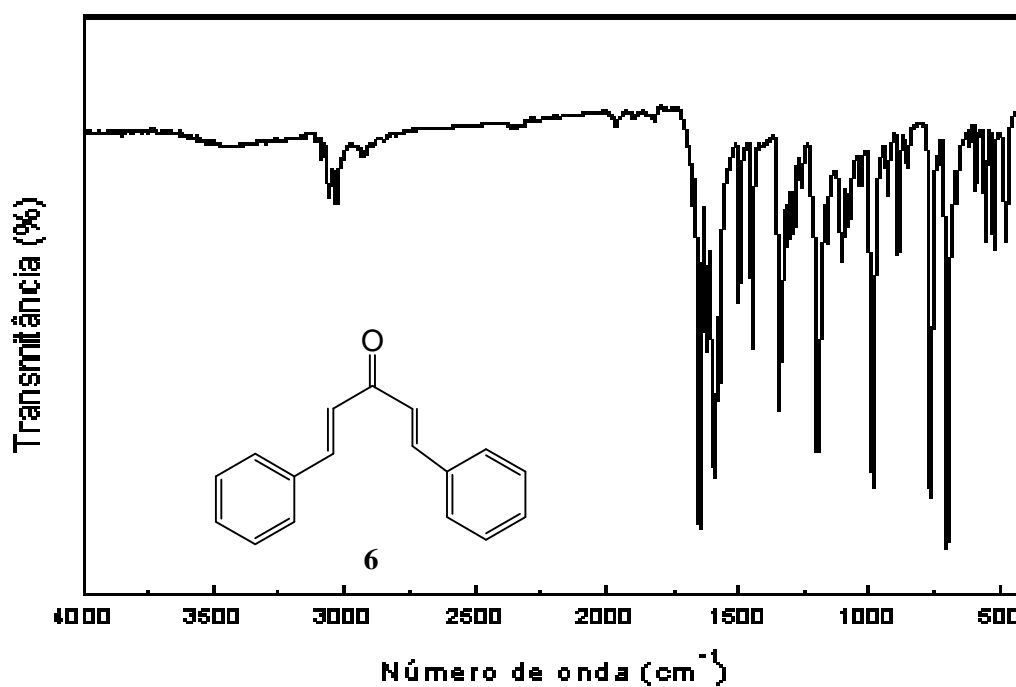
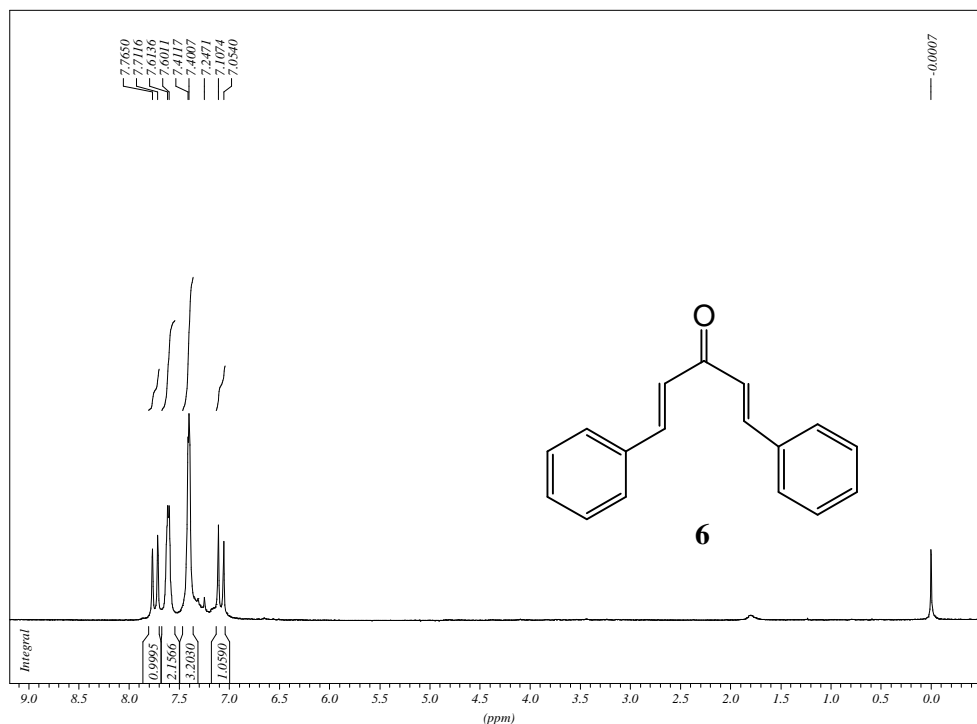


Figura 3.1. Espectro no infravermelho do composto **6** em KBr.

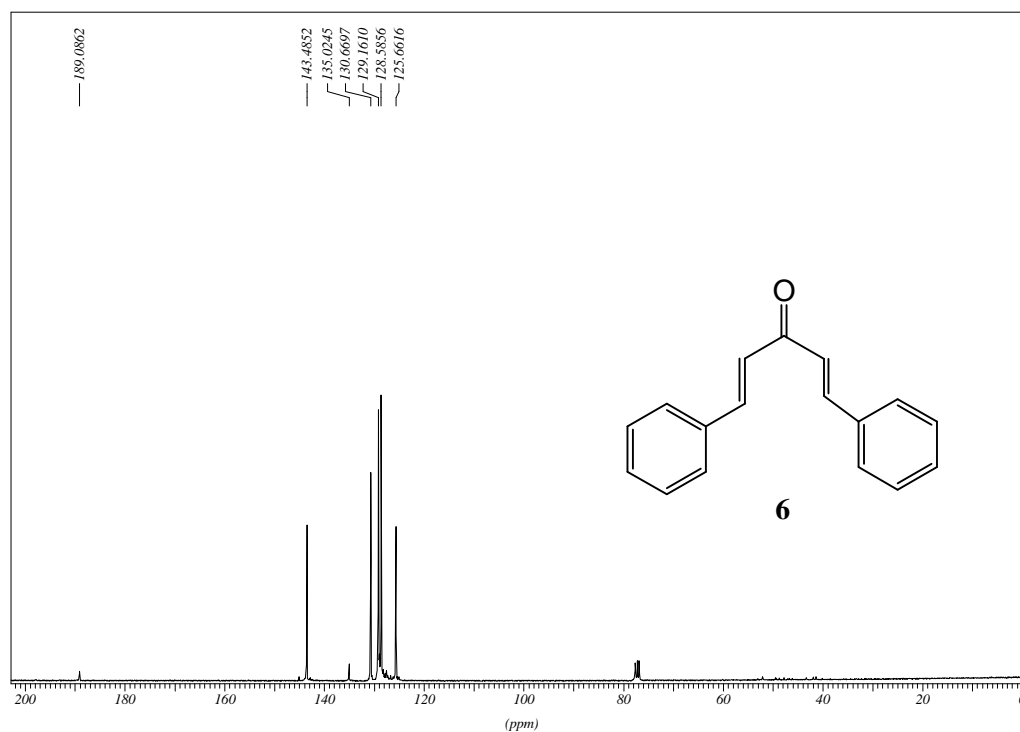


No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6** (Figura 3.2) observa-se dois dupletos em  $\delta$  7,08 e 7,73 ppm correspondentes aos 4 hidrogênios olefínicos. Os demais sinais em  $\delta$  7,40 e  $\delta$  7,60 ppm são correspondentes aos hidrogênios aromáticos. A constante de acoplamento foi importante para definir a estrutura como trans ( $J = 16$  Hz).



**Figura 3.2.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

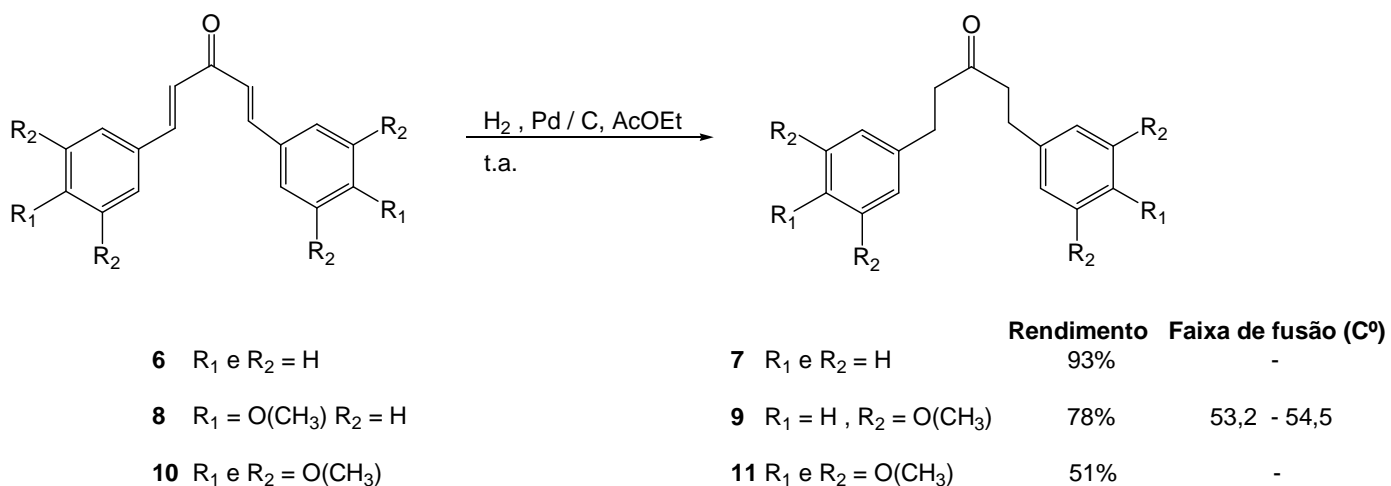
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6** (Figura 3.3), observa-se dois sinais em  $\delta$  125,7 e 143,5 ppm, referentes aos carbonos olefínicos, sinais entre  $\delta$  128,6 e 135,0 ppm, referentes aos carbonos aromáticos. Além de um sinal em  $\delta$  189,1 ppm referente à carbonila da estrutura.



**Figura 3.3.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

### 3.1.2. Síntese de cetonas intermediárias hidrogenadas **6-11**.

Com a finalidade de se obter três cetonas intermediárias precursoras, sendo a cetona **11** inédita, e de se averiguar a importância das insaturações na atividade biológica, submeteu-se os compostos **6**, **8** e **10** à hidrogenação em presença de paládio 10% em carvão em acetato de etila como solvente (Esquema 3.2).

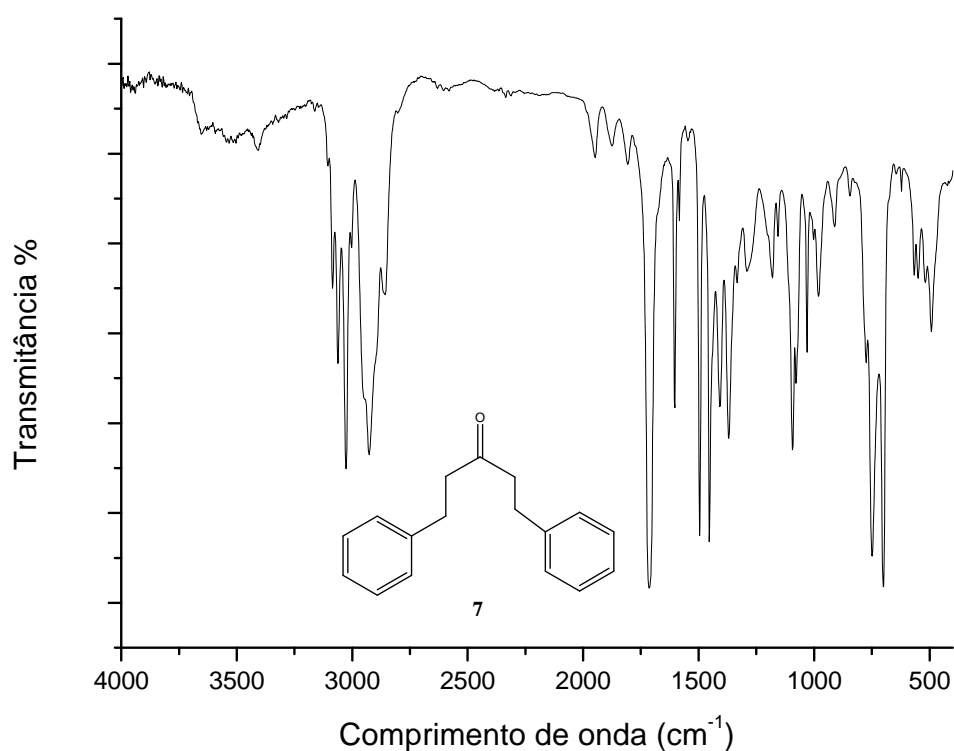


**Esquema 3.2.** Síntese de cetonas insaturadas intermediárias.

Após o término da reação foi feita uma filtragem e evaporação do solvente sob pressão reduzida e o resíduo formado foi purificado por coluna cromatográfica (hexano / acetato de etila). As cetonas foram obtidas com bons rendimentos (51-93%), sendo a cetona **7** na forma de óleo, e as demais (**9** e **11**) na forma de sólidos, a faixa de fusão do composto **9** foi comparada à faixa da literatura 55-55,2 (RICHARDSON, EDWIN, 1940).

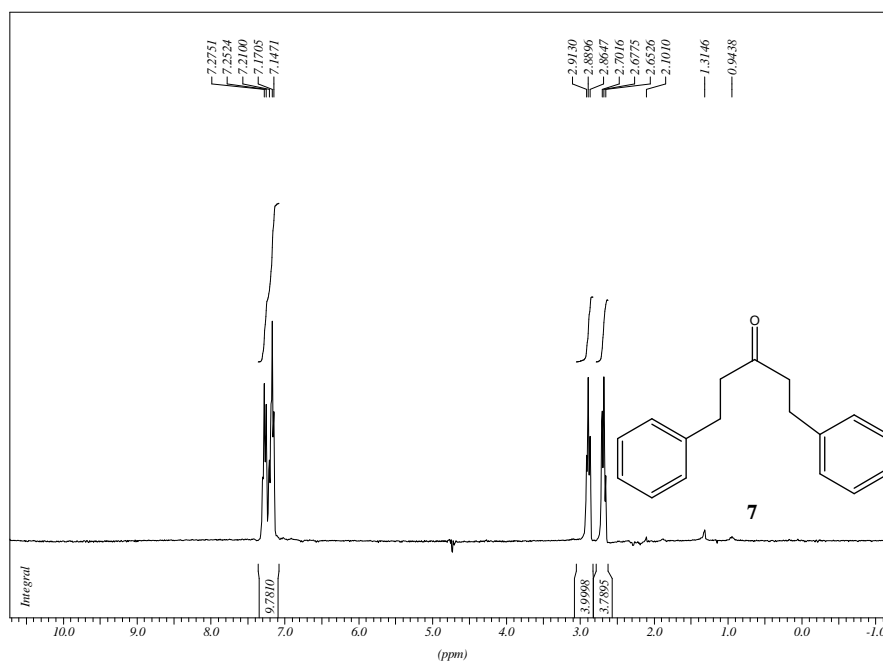
Como as cetonas obtidas apresentam estruturas químicas similares, discutiremos apenas a caracterização do composto **7**.

No espectro no infravermelho do composto **7** (Figura 3.4) pode-se verificar a presença de uma banda em  $1713\text{ cm}^{-1}$ , correspondente à carbonila da estrutura, mais energética do que o seu material de partida (cetona **6**) devido à inexistência da insaturação *alfa-beta*, indício de que o produto foi realmente formado. Observa-se também bandas em torno de  $3000\text{ cm}^{-1}$ , características da deformação axial de C-H aromático e bandas em torno de  $2940\text{ cm}^{-1}$  referentes à deformação axial de C-H alifático, mais um indício da formação do produto.



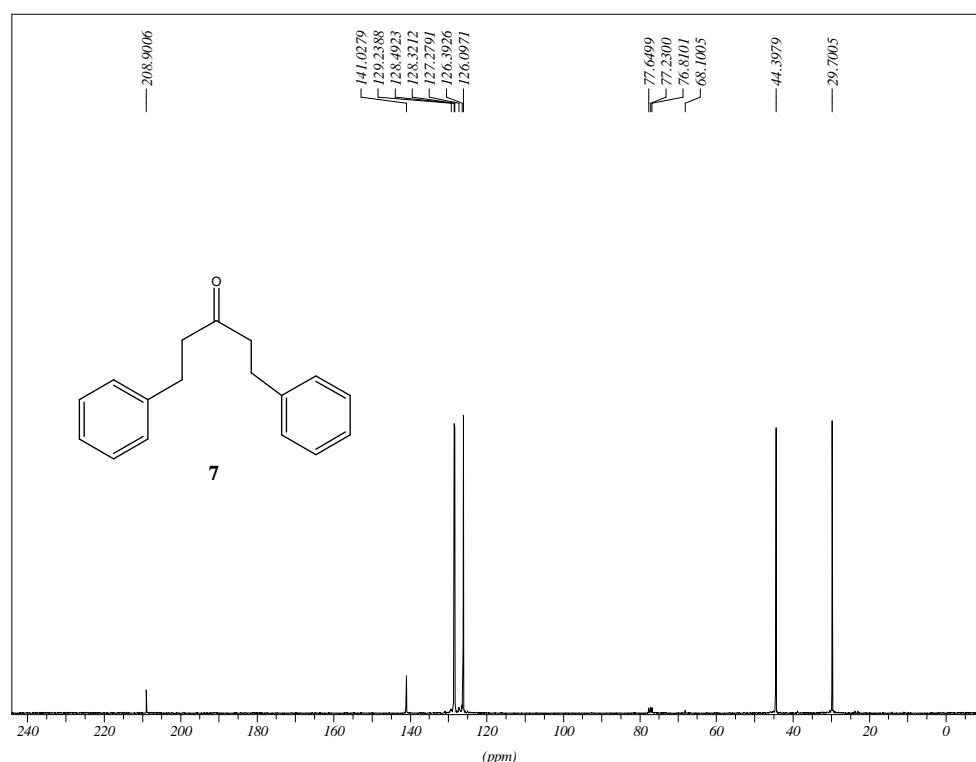
**Figura 3.4.** Espectro no IV do composto **7**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7** (Figura 3.5) observa-se dois tripletos em  $\delta$  2,67 e 2,88 ppm correspondentes aos 8 hidrogênios alifáticos dos grupos  $\text{CH}_2$ , mais uma comprovação da obtenção do produto; os demais sinais entre 7,27 e 7,14 ppm são correspondentes aos hidrogênios aromáticos da estrutura. Não foram observados os sinais dos hidrogênios olefínicos presentes no material de partida, mais um contribuinte para evidenciar a formação do produto **7**.



**Figura 3.5.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7** (Figura 3.6), observa-se dois sinais em  $\delta$  29,7 e 44,4 ppm referentes aos 4 carbonos alifáticos; sinais entre  $\delta$  129,2 e 126,1 ppm referentes aos 10 carbonos CH aromáticos; um sinal em  $\delta$  141,0 ppm referente aos carbonos aromáticos não hidrogenados, e um sinal em  $\delta$  208,9 ppm referente ao carbono carbonílico, mais deslocado do que o sinal referente ao carbono carbonílico da cetona **6**, que por possuir a *alfa-beta* insaturação, apresenta uma ressonância que o blindia, tornando-o menos reativo. Nos espectros de IV e RMN do composto **7** observam-se várias modificações em relação aos espectros da cetona insaturada de partida **6**, evidenciando a hidrogenação das duplas ligações olefínicas.



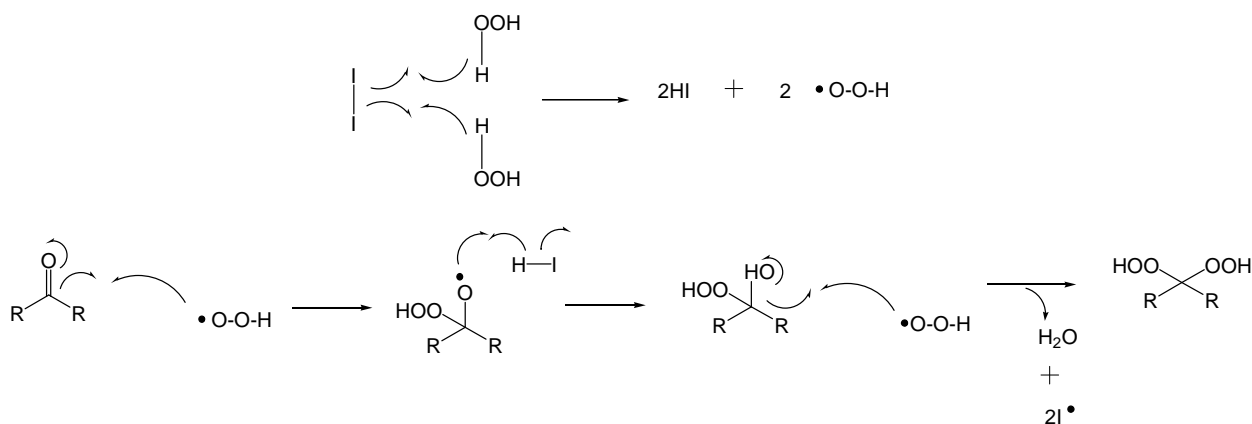
**Figura 3.6.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

### 3.3. Metodologias de síntese de diidroperóxidos.

O peróxido de hidrogênio tem a capacidade de reagir com cetonas ou aldeídos formando diidroperóxidos como produtos majoritários. Existem várias metodologias descritas na literatura para essa transformação usando diversos meios reacionais e catalisadores. Foram escolhidas quatro diferentes metodologias, as três primeiras subdivididas em duas: usando água oxigenada 30% e usando água oxigenada 50%, cada um desses quatro métodos possui um diferente catalisador. Três cetonas foram escolhidas para serem usadas nos testes preliminares: as cetonas **5**, **6** e **7**. A metodologia definida como mais eficiente seria usada na sequência do trabalho com as demais cetonas. Os métodos selecionados foram:

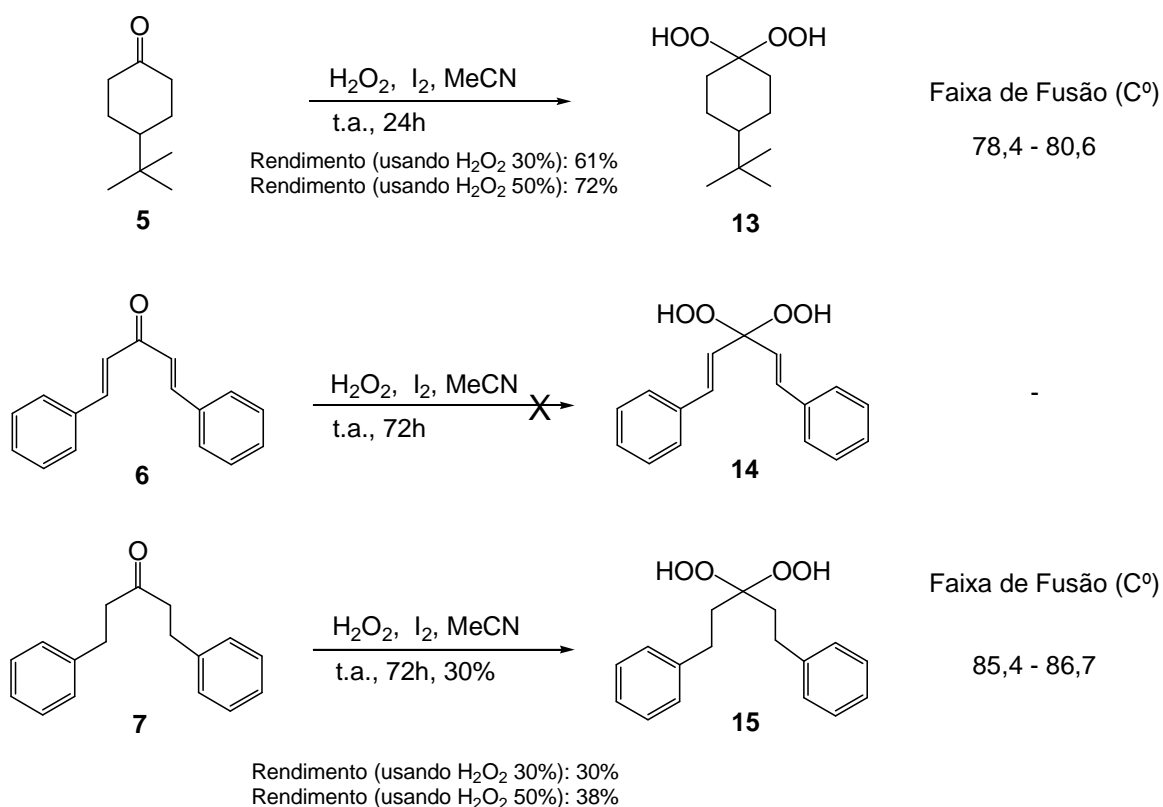
- 1- Metodologia usando  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% ou  $\text{H}_2\text{O}_2$  50% e  $\text{I}_2$ .
- 2- Metodologia usando  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% ou  $\text{H}_2\text{O}_2$  50% e  $\text{HCl}$ .
- 3- Metodologia usando metiltroxirênio(MTO) como catalisador e  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% ou  $\text{H}_2\text{O}_2$  50%.
- 4- Metodologia usando  $\text{H}_2\text{O}_2$  em fase etérea.

Uma proposta para o mecanismo 1 envolve a formação de iodo radical com peróxido de hidrogênio:



**Esquema 3.3.** Proposta de mecanismo de reação para a metodologia 1 de síntese de diidroperóxidos.

### 3.3.1. Metodologia usando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% ou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50% e I<sub>2</sub>.



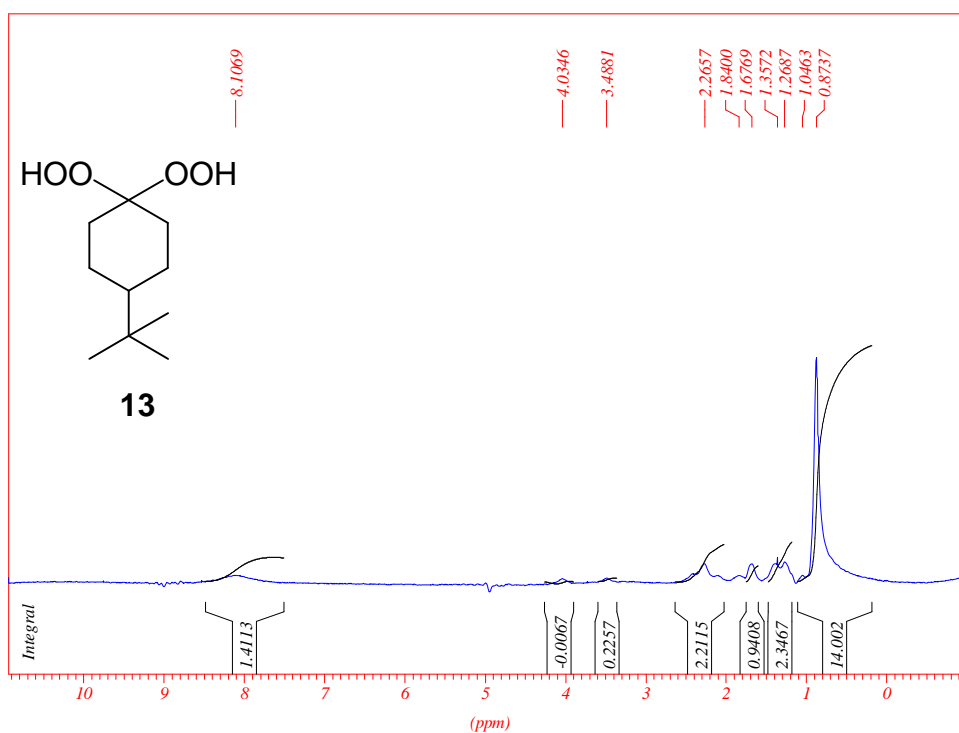
**Esquema 3.4.** Esquema de síntese dos dihidroperóxidos pela reação com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e I<sub>2</sub> em CH<sub>3</sub>CN.

Nessa primeira metodologia as cetonas **5**, **6** e **7** foram, separadamente, dissolvidas em acetonitrila e tratadas com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e Iodo (em quantidade catalítica). A reação foi mantida sob agitação e monitoramento por 24 horas para o material de partida **5**, e por 72 horas para os demais. Após o término da reação foi feita uma extração em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O e a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo formado foi purificado por coluna cromatográfica (hexano / acetato de etila) (KATJA *et al*, 2006). O dihidroperóxido **13** foi obtido em bom rendimento, na forma de um sólido, o composto **14** não foi obtido, o material de partida permaneceu majoritariamente no meio reacional, e vários sinais de subprodutos foram observados, o que tornaria inviável uma purificação. O composto **15** foi isolado na forma de sólido e caracterizado.



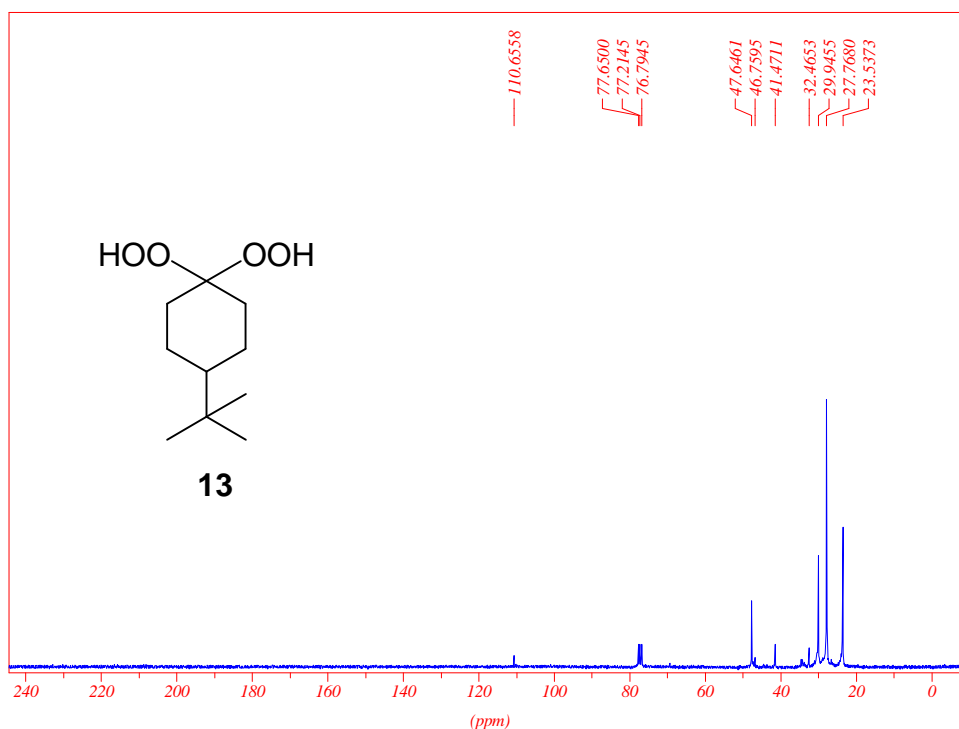
A faixa de fusão do diidroperóxido **13** foi comparada com a descrita na literatura (F.F.:79-81 °C - KATJA *et al*, 2006), assim como os seus demais dados espectroscópicos (YUXIANG, 1998).

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **13** (Figura 3.7) observa-se entre  $\delta$  0,87 e 2,26 ppm os sinais correspondentes aos hidrogênios metilênicos e ao hidrogênio metínico do grupo cicloexilia, e em  $\delta$  8,10 ppm, observa-se um sinal largo correspondente aos hidrogênios O-O-H.



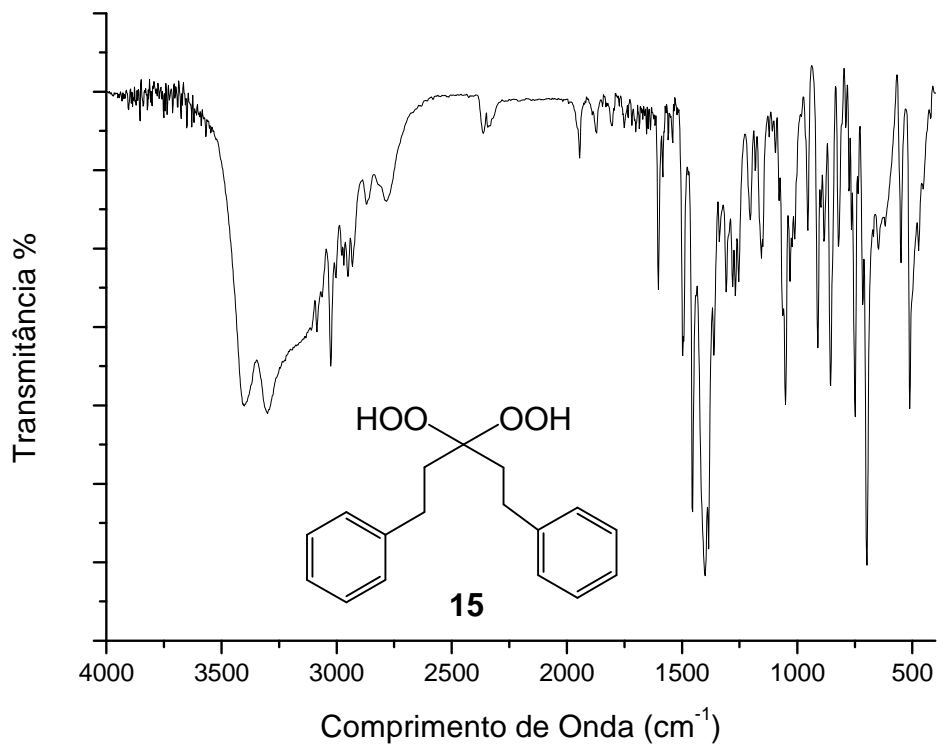
**Figura 3.7.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **13** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **13** (Figura 3.8), observa-se dois sinais em  $\delta$  23,5 e  $\delta$  29,9 ppm, referentes aos carbonos metilênicos do composto, um sinal em  $\delta$  27,7 ppm referente aos 3 carbonos do tipo  $\text{CH}_3$ , um sinal em  $\delta$  41,5 ppm referente ao carbono não hydrogenado vizinho aos carbonos do tipo  $\text{CH}_3$ , um sinal em  $\delta$  47,6 ppm referente ao carbono do tipo  $\text{CH}$ , além de sinal em  $\delta$  110,6 ppm característico do carbono  $\text{C}(\text{OOH})_2$ . Nesse espectro não se observa o sinal referente ao carbono carbonílico, presente no material de partida, evidenciando a transformação almejada.



**Figura 3.8.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **13** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

No espectro no infravermelho do composto **15** não se observa a banda característica da carbonila presente na cetona de partida. Observa-se também uma banda larga em  $3400\text{ cm}^{-1}$ , referente ao grupo O-O-H do composto, sugerindo que o composto **7** realmente foi convertido no produto almejado.



**Figura 3.9.** Espectro no infravermelho do composto **15**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15** (Figura 3.10) observa-se um tripleto em  $\delta$  2,07 e 2,75 ppm correspondentes aos 8 hidrogênios metilênicos; sinais entre  $\delta$  7,14 e 7,28 ppm atribuídos aos 10 hidrogênios aromáticos e um simpleto em  $\delta$  9,27 ppm referente aos dois hidrogênios dos grupos O-O-H, indício de que o composto almejado foi realmente formado.

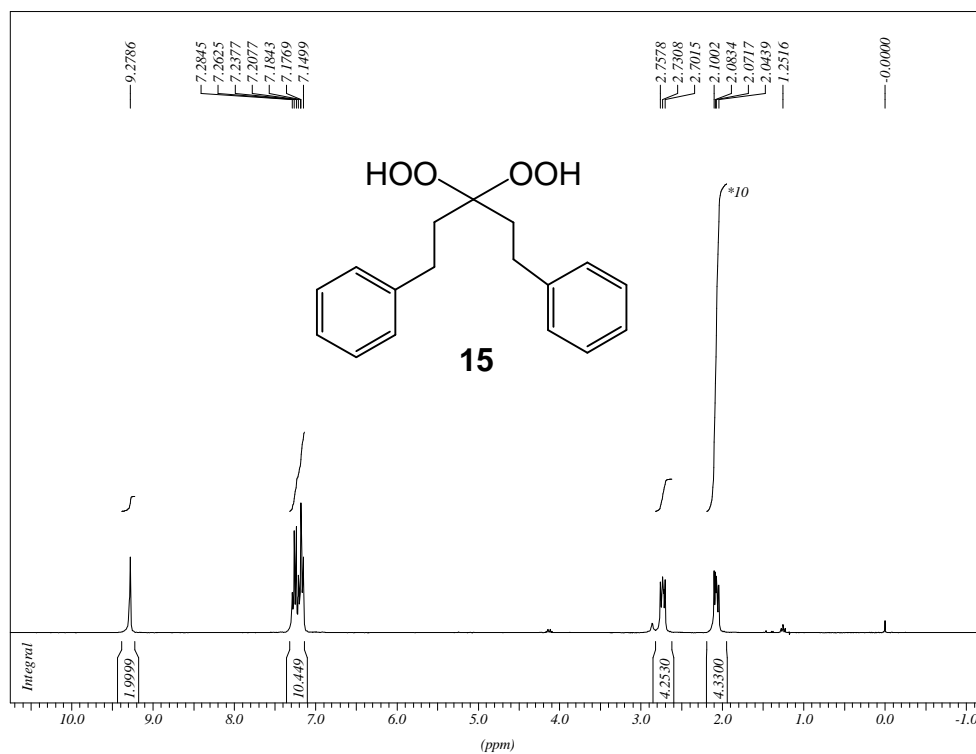
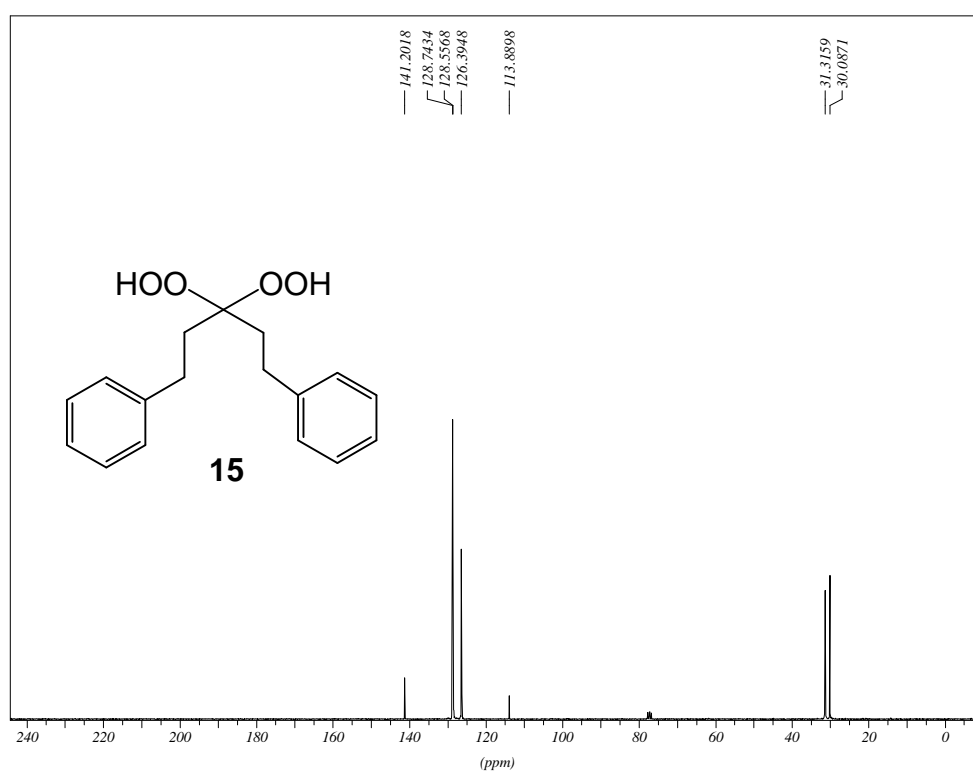


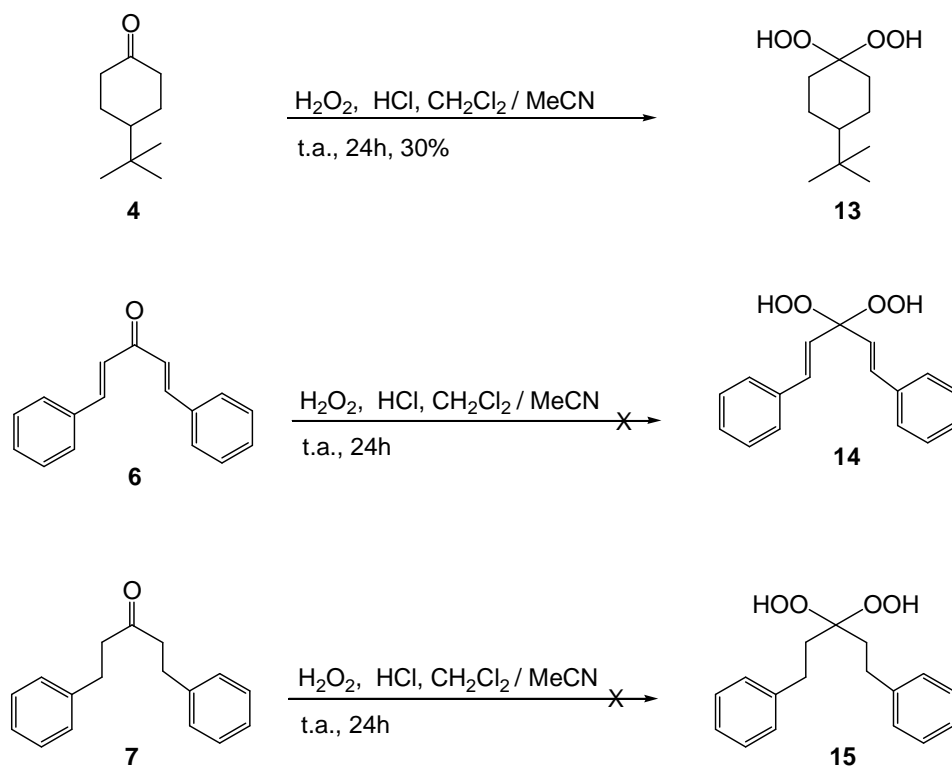
Figura 3.10. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **15** (Figura 3.11), observa-se dois sinais em  $\delta$  30,1 e  $\delta$  31,3 ppm referentes aos 4 carbonos metilênicos, um sinal em  $\delta$  113,9 ppm referente ao carbono  $\underline{\text{C}}(\text{OOH})_2$ , mais uma evidência de que o composto desejado foi formado, um sinal em  $\delta$  126,4 ppm e dois sinais bem próximos em  $\delta$  128,6 e 128,7 ppm referentes aos carbonos aromáticos do tipo CH e um sinal em  $\delta$  141,2 ppm referente aos carbonos aromáticos não hidrogenados do composto.



**Figura 3.11.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

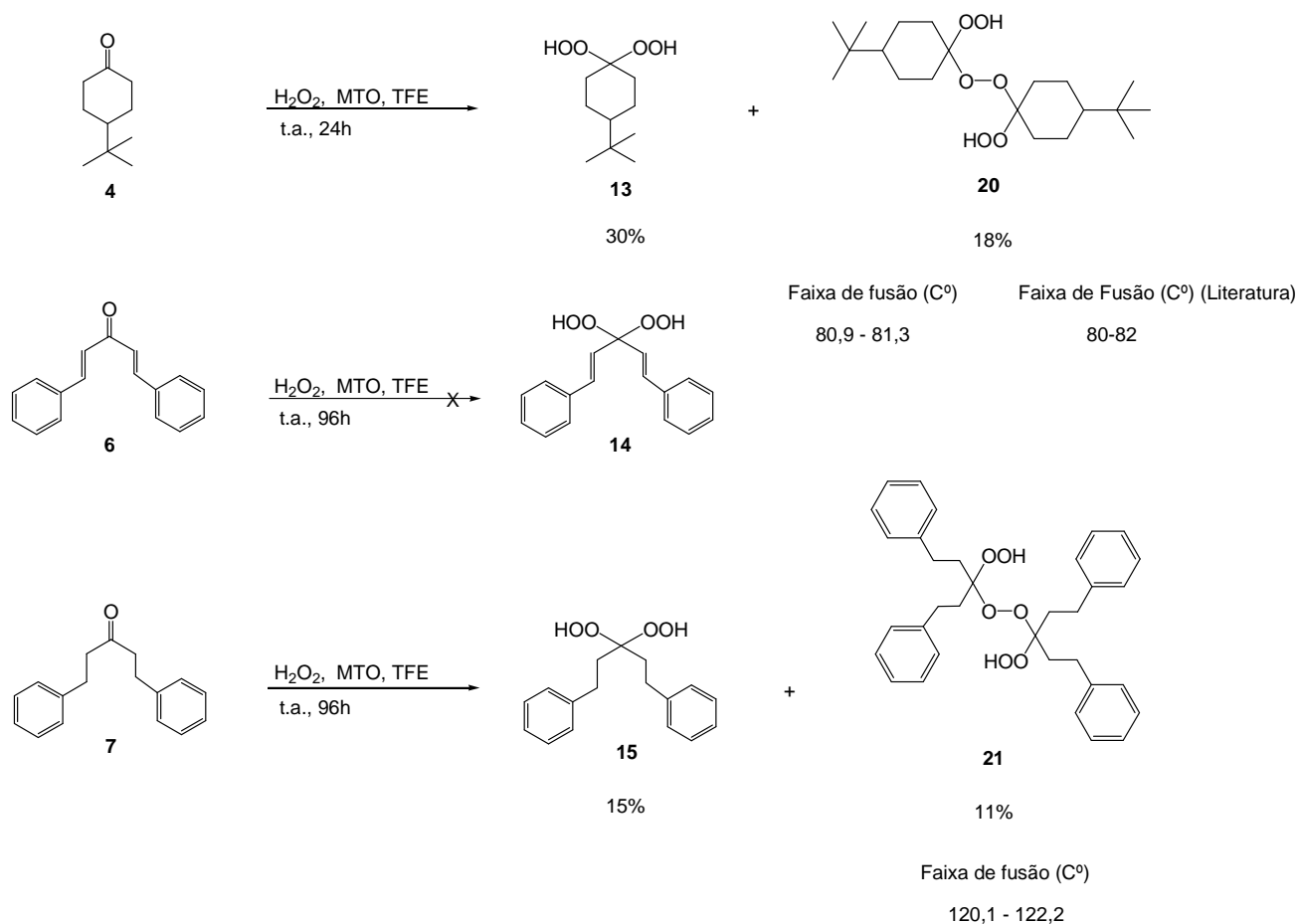
**3.3.2. Metodologia de síntese de diidroperóxidos usando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% ou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50% e HCl (Esquema 3.5).**



**Esquema 3.5.** Esquema de síntese de diidroperóxidos catalisada por HCl.

Em um balão de fundo redondo contendo 40 mL de uma solução 1:3 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeCN foram adicionadas separadamente as cetonas **4**, **6** e **7**. A essa solução foi adicionado H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% e HCl P.A. catalítico e a mistura foi então mantida sob constante agitação a temperatura ambiente por 24 horas. O bruto reacional foi neutralizado com solução aquosa saturada com bicarbonato de sódio e extraído em acetato de etila / H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi concentrada em rotavapor e a purificação do resíduo formado foi feita em coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura de hexano / acetado de etila. (OPSENICAL, 2008). O composto **13** foi obtido com rendimento de 30% (Esquema 3.5), porém os compostos **14** e **15** não foram obtidos, na tentativa de síntese do composto **14** foi observado uma grande quantidade de material de partida no meio reacional, explicável pela baixa reatividade de sua carbonila devido á ressonância com a instauração *alfa-beta* e anel aromático. Em ambos os casos uma série de subprodutos foram formados, tornando inviável a purificação.

### 3.3.3. Metodologia usando metiltroxirênio (MTO) como catalisador em trifluoretanol.



**Esquema 3.6.** Esquema de síntese de diidroperóxidos com MTO.

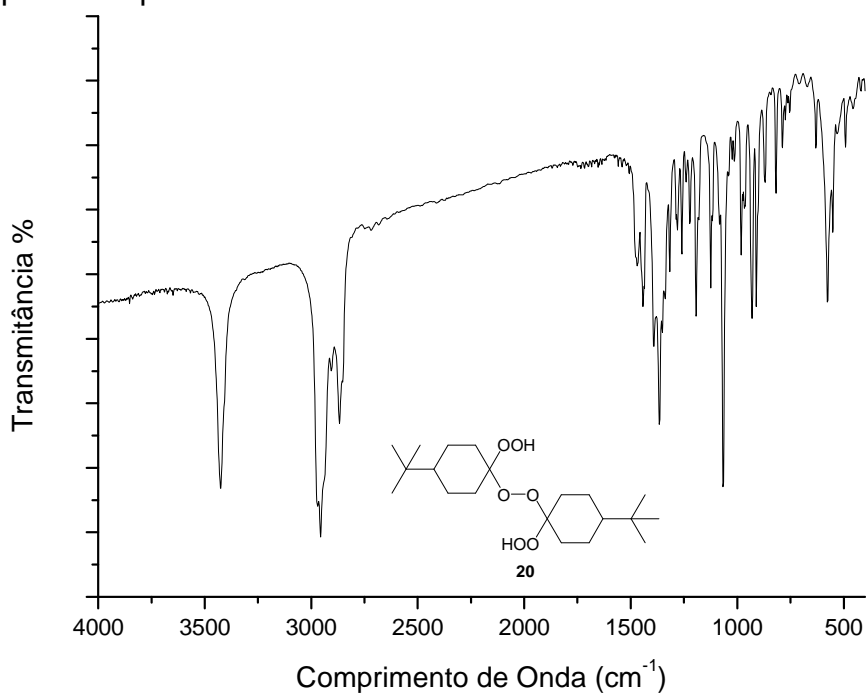
Essa metodologia visa a obtenção de diidroperóxidos partindo do conceito que os solventes fluorados ativam de forma mais efetiva o peróxido de hidrogênio e o catalizador metiltroxirênio (ISKRA, 2003).

Para essa metodologia as cetonas **4**, **6** e **7**, separadamente, foram dissolvidas em trifluoretanol (TFE) e tratadas com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% ou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50% e metiltroxirênio (MTO) catalítico. A solução foi então mantida sob constante agitação a temperatura ambiente por 24 horas para a cetona de partida **4** e 96 horas para as demais. Um produto sólido mais polar (observado por RF) foi isolado por filtração e caracterizado como sendo o correspondente dímero **20** ou **21** (Esquema 3.6). A formação de tais dímeros fora descrita previamente na literatura (KHARASCH, 1958). O mesmo problema encontrado com a tentativa de síntese do composto **14** nas metodologias anteriores persistiu, mas os diidroperóxidos **13** e **15** foram formados em rendimentos de 30 e 15%

respectivamente, esses rendimentos não tiveram uma alteração significativa quando se alterou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50% (31% para o composto **13** e 14% para o composto **15**), e os problemas encontrados com a tentativa de síntese do composto **14** também ocorreram com essa alteração do método.

Com a finalidade de avaliar a interferência do solvente prótico na obtenção dos dímeros realizou-se uma reação teste empregando essa mesma metodologia com os precursores **4**, **6** e **7**, porém utilizando diclorometano como solvente. Os rendimentos para formação dos dímeros **20** e **21** foram superiores, 41 e 23% respectivamente, enquanto ocorreu uma redução no rendimento dos diidroperóxidos **13** e **15**, 18 e 9% respectivamente, mais uma vez na reação usando a cetona **6** foi observada uma quantidade majoritária do material de partida e uma série de subprodutos formados, tornado inviável uma tentativa de purificação. Esses resultados sugerem que o solvente aprótico interfere positivamente na obtenção dos dímeros para esse ambiente reacional.

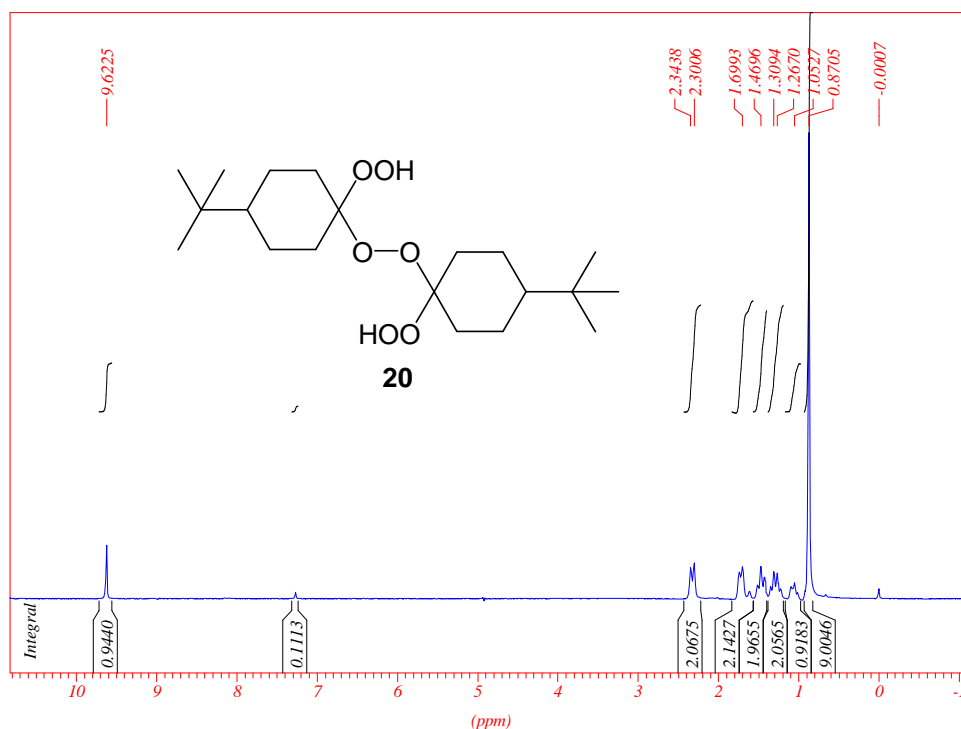
No espectro no infravermelho do composto **20** (Figura 3.12) não se observa a presença da banda referente ao estiramento da ligação do tipo C=O de carbonila, presente em sua cetona de partida. Nota-se uma banda correspondente à deformação axial da ligação C-H alifático em torno de 2900 cm<sup>-1</sup>, além de uma banda característica da ligação O-O-H em 3413 cm<sup>-1</sup>. Indícios que o composto foi formado.



**Figura 3.12.** Espectro no infravermelho do composto **20**.

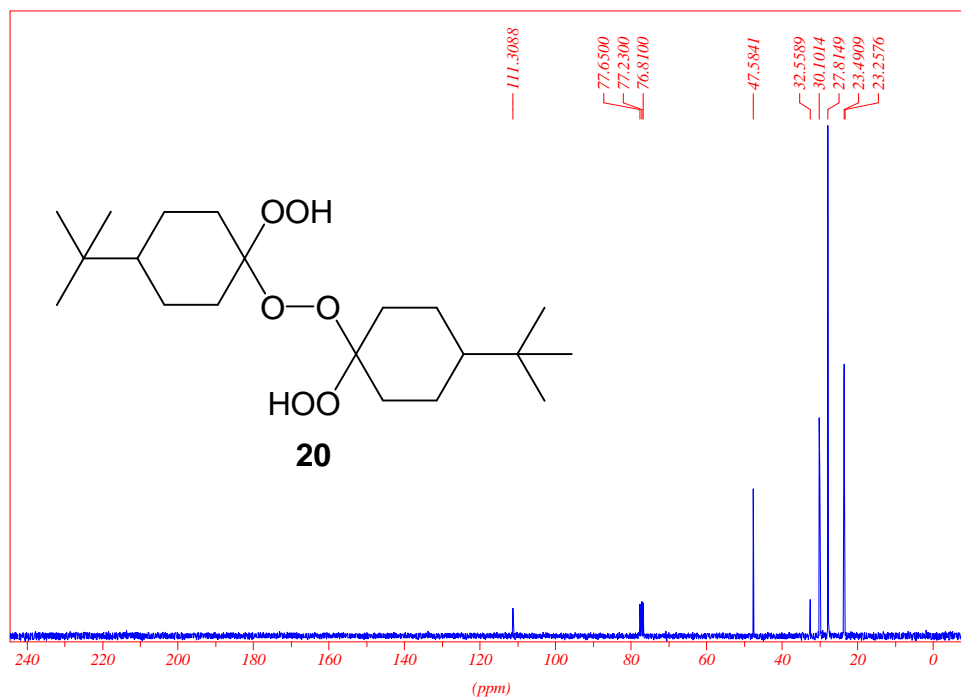


No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **20** (Figura 3.13) observa-se um simpleto em  $\delta$  0,88 ppm referente aos 18 hidrogênios metílicos, um sinal em  $\delta$  1,26 ppm referente aos dois hidrogênios metínicos, sinais em  $\delta$  1,30 e 2,34 ppm referentes aos 16 hidrogênios metilênicos e um sinal em  $\delta$  9,62 ppm referente aos dois hidrogênios ácidos do tipo O-O-H. A integral (proporção dos hidrogênios) foi um fator fundamental para a caracterização desse composto.



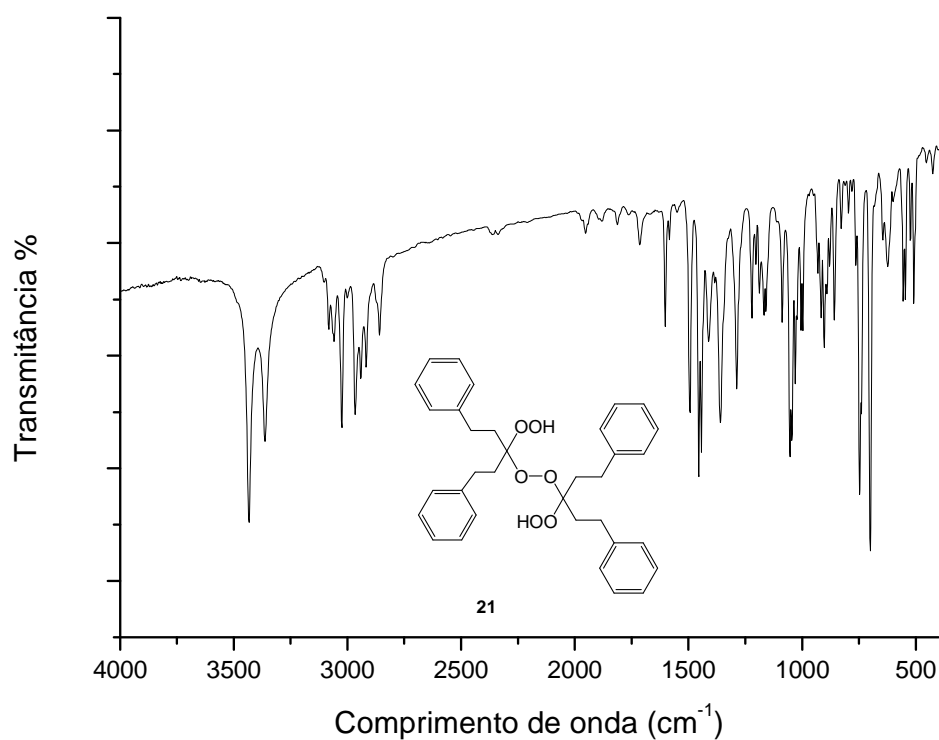
**Figura 3.13.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **20** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **20** (Figura 3.14) observa-se dois sinais em  $\delta$  23,2 e 23,5 ppm referentes aos carbonos metilênicos; um sinal em  $\delta$  27,8 ppm referente aos carbonos do tipo metilínicos; um sinal em  $\delta$  32,2 ppm referente ao carbono não hydrogenado próximo aos carbonos metilínicos, um sinal em  $\delta$  47,6 ppm referente ao carbono metínico e um sinal em  $\delta$  111,3 característico do carbono do tipo acetal ligado ao grupo O-O-H.



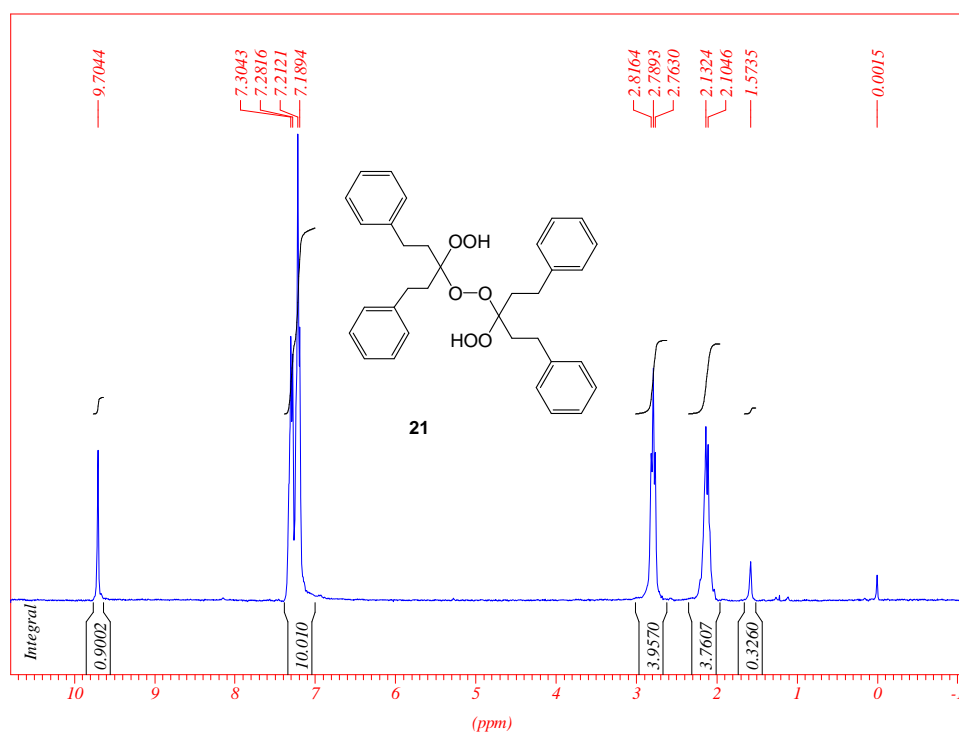
**Figura 3.14.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **20** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

No espectro no infravermelho do composto **21** (Figura 3.15) não verificou-se a presença da banda referente aos estiramentos da ligação do tipo C=O de carbonila presente na cetona de partida. Pode-se notar bandas correspondentes à deformação axial da ligação C-H alifático em torno de 2930  $\text{cm}^{-1}$  e C-H aromático em torno de 3040  $\text{cm}^{-1}$ , além de uma banda em torno de 3400  $\text{cm}^{-1}$  característica da ligação O-O-H do composto.



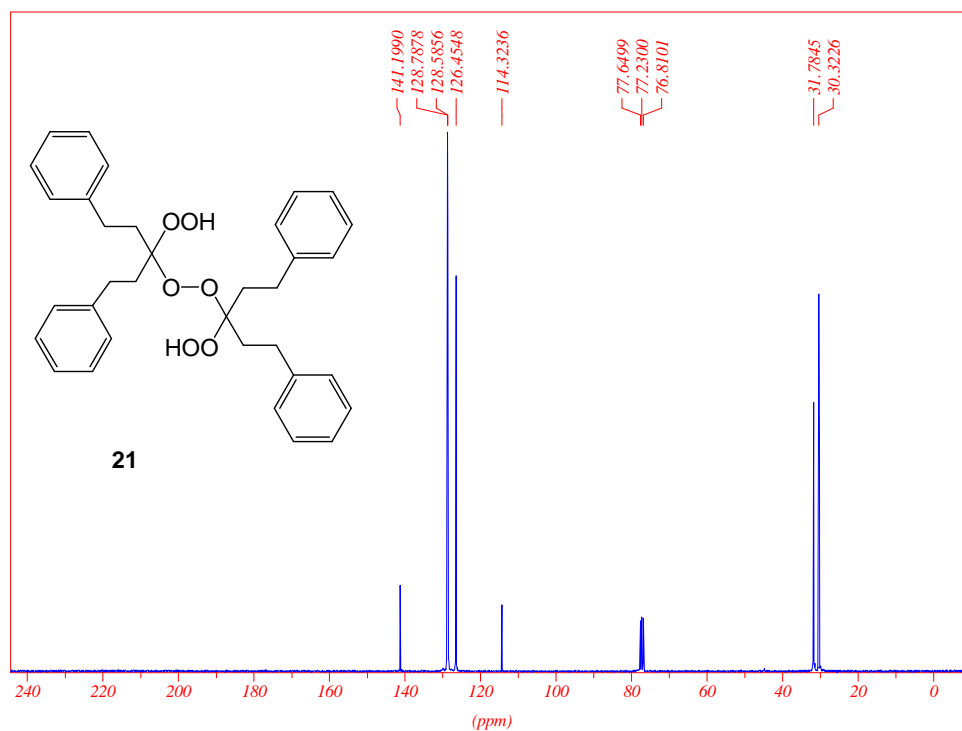
**Figura 3.15.** Espectro no IV do composto **21**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **21** (Figura 3.16) observa-se dois tripletos em  $\delta$  2,10 e 2,78 ppm correspondentes aos 16 hidrogênios alifáticos dos grupos  $\text{CH}_2$ ; sinais entre  $\delta$  7,18 e  $\delta$  7,30 ppm correspondentes aos 20 hidrogênios aromáticos, e um sinal em  $\delta$  9,27 ppm referente aos dois hidrogênios ácidos do grupo O-O-H.



**Figura 3.16.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **21** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

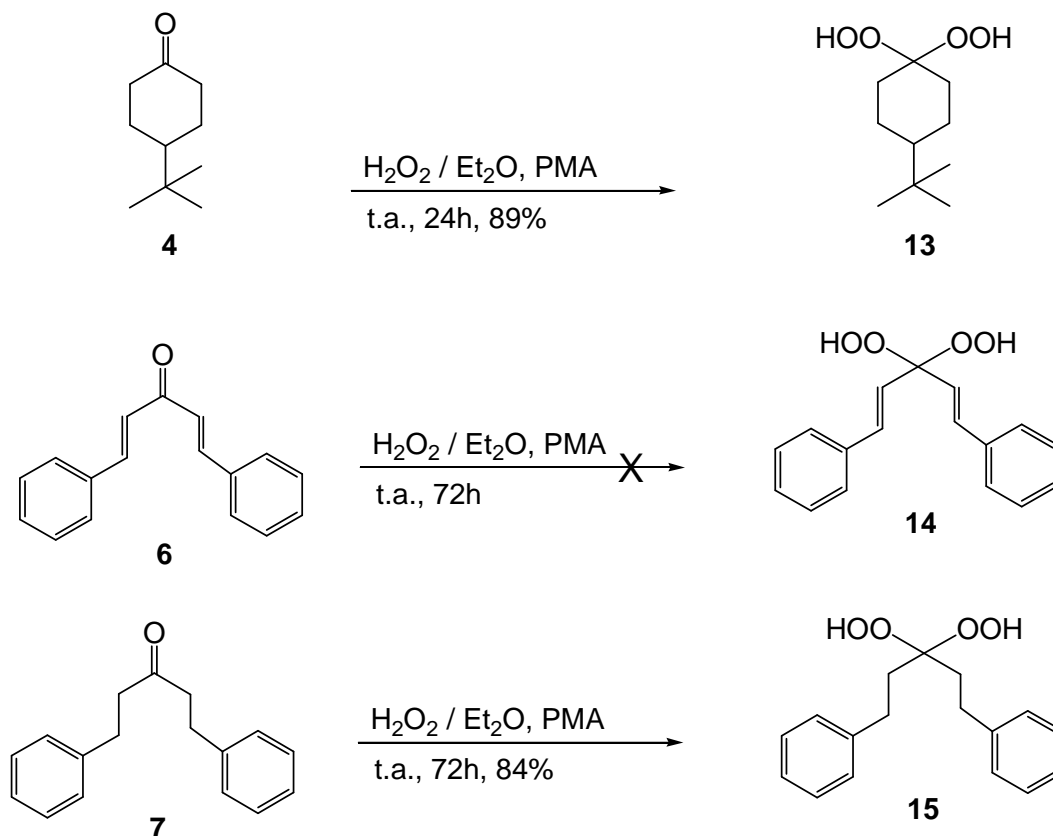
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **21** (Figura 3.17) observa-se dois sinais em  $\delta$  30,3 e 31,8 ppm, referentes aos 8 carbonos metilênicos, um sinal em  $\delta$  114,3 ppm referente aos dois carbonos ligados ao grupo O-O-H, característico desse tipo de composto e sinais entre  $\delta$  126,5 e  $\delta$  141,2 ppm referentes aos carbonos aromáticos.



**Figura 3.17.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **21** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

**3.3.4.** Metodologia usando  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% ou  $\text{H}_2\text{O}_2$  50% em fase etérea (Esquema 3.7).

Para promover esse tipo de síntese foi preciso preparar, previamente,  $\text{H}_2\text{O}_2$  em fase etérea. Dessa forma, a solução aquosa de  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% foi mantida sob vigorosa agitação com excesso de  $\text{NaCl}$  por cerca de 10 minutos. A solução inicialmente nebulosa tornou-se límpida. Em seguida fez-se a extração com éter etílico, gerando a solução almejada (SAITO, *et al*, 1983; LI, 2009).

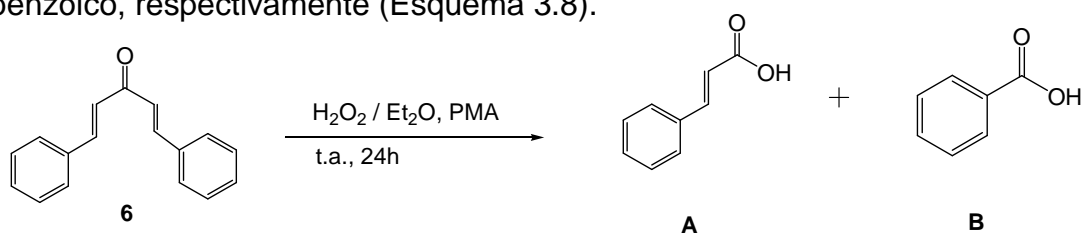


**Esquema 3.7.** Esquema de síntese de DHPs em fase etérea.

Para essa metodologia as cetonas **4**, **6** e **7** foram dissolvidas na solução etérea de peróxido de hidrogênio e a essa mistura foi adicionado com ácido fosfomolibdico (PMA) catalítico. A reação foi mantida sob constante agitação a temperatura ambiente por 24h para a cetona **4** e 72 horas para as demais. Após o término da reação o bruto reacional foi extraído em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{AcOEt}$  /  $\text{H}_2\text{O}$ . A fase orgânica foi concentrada em rotavapor e a purificação do resíduo formado foi feita em coluna de cromatografia “flash” hexano / acetato

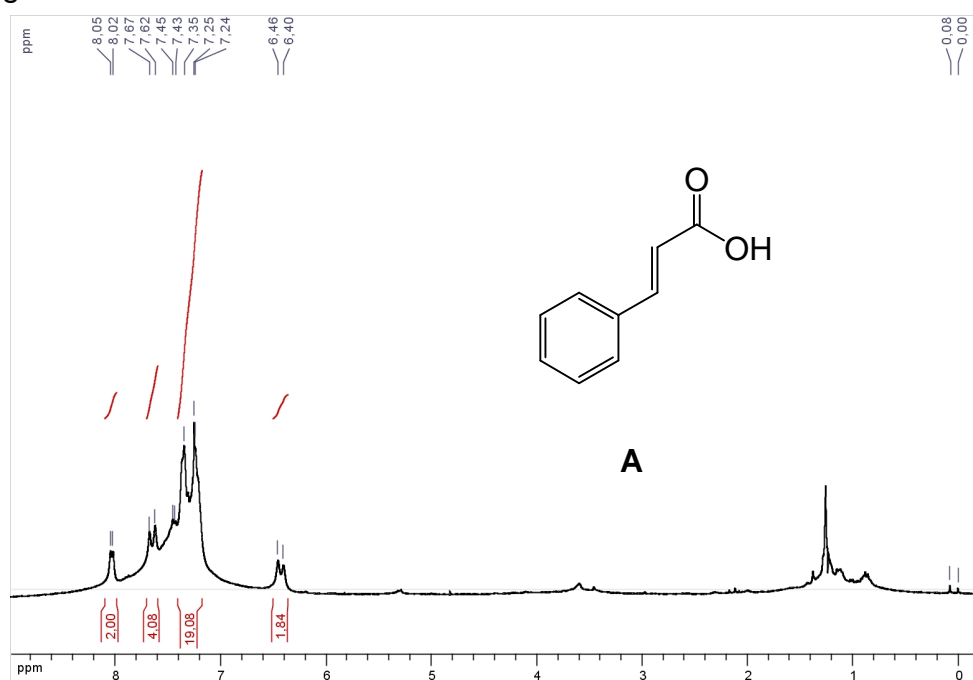
de etila (LI, 2009) gerando os compostos **13** e **15** com rendimentos de 89 e 84% respectivamente (esquema 3.7), o que motivou a sequência do trabalho usando essa metodologia como padrão.

Não foi observado a formação do composto **14** partindo-se da cetona **6**, verificando-se a formação de dois compostos majoritários no meio reacional. Esses produtos foram isolados por cromatografia. O composto **A** foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , enquanto o composto **B** foi comparado por placa cromatográfica e ponto de fusão (F.F.: 180-182 °C; F.F.lit.: 181-183 °C, Aldrich) com um padrão, sugerindo-se tratar do ácido cinâmico e do ácido benzóico, respectivamente (Esquema 3.8).



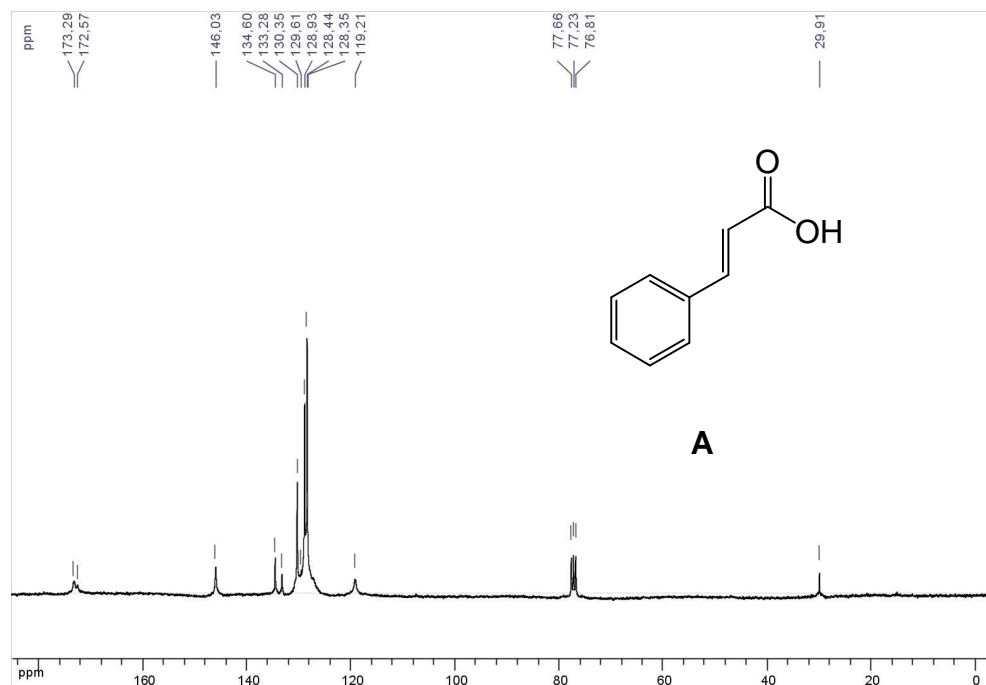
**Esquema 3.8.** Proposta dos produtos obtidos: ácido cinâmico **A** e ácido benzóico **B**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ácido cinâmico (Figura 3.18) observa-se dois dupletos em  $\delta$  6,43 e 7,65 ppm correspondentes aos seus 2 hidrogênios olefínicos e demais sinais entre  $\delta$  7,24 e  $\delta$  8,03 ppm correspondentes aos 5 hidrogênios aromáticos.



**Figura 3.18.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **A** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

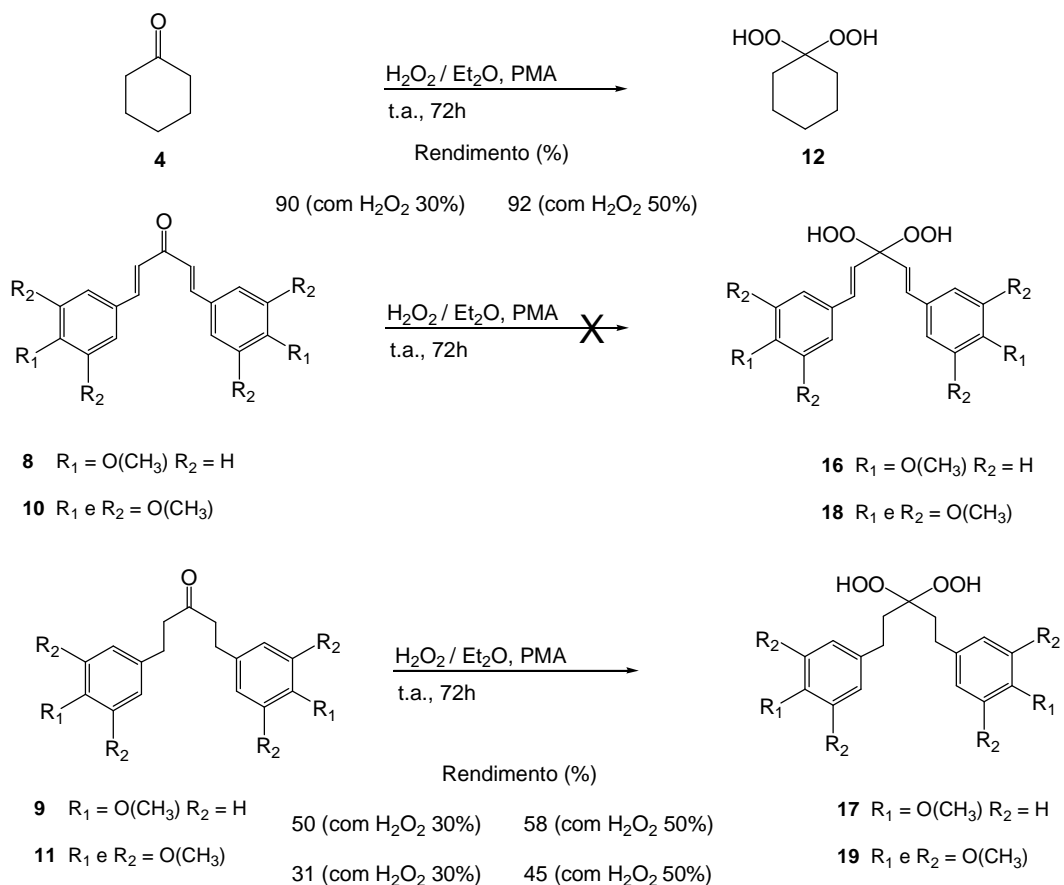
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ácido cinâmico (Figura 3.19) observa-se dois sinais em  $\delta$  119,21 e 146,03 ppm, referentes aos 2 carbonos olefínicos, sinais entre  $\delta$  128,35 e  $\delta$  134,60 ppm referentes aos carbonos aromáticos e um sinal em  $\delta$  173,29 ppm referente ao carbono do tipo carbonila.



**Figura 3.19.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **A** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



Como essa metodologia mostrou-se simples, econômica e forneceu resultados satisfatórios para as cetonas **4** e **7**, a mesma foi empregada também usando as cetonas **8-11** como material de partida (Esquema 3.9).



**Esquema 3.9.** Tentativa de preparação dos diidroperóxidos **16-19** com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em éter.

Os compostos **17** e **19** foram obtidos com rendimentos de 50 e 31% respectivamente com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% e 58 e 45% respectivamente com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50% (Esquema 3.9), ambos na forma de óleos, mas o ocorrido na tentativa de preparação do composto **14** persistiu nos compostos **16** e **18**, ou seja, ocorreu a oxidação da dupla ligação com quebra da ligação carbono-carbono.

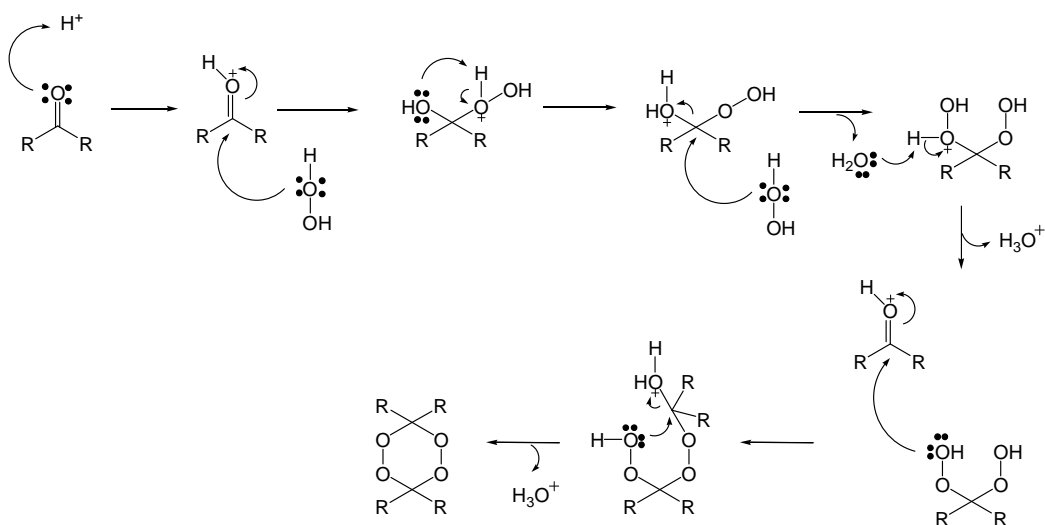
Conforme discutido anteriormente para o composto **15**, os espectros dos compostos **17** e **19** evidenciaram a transformação do grupo carbonila em grupamentos diidroperóxidos (páginas: 111, 112, 125 e 126).

### 3.4. Metodologia de síntese de tetraoxanos.

Nesse trabalho foi proposta também a síntese de tetraoxanos, compostos com núcleo de quatro oxigênios que possuem potencial atividade antimalárica conforme descrito na introdução desse trabalho. Com a finalidade de comparar os resultados biológicos dos diidroperóxidos com os seus respectivos tetraoxanos, foi dada a sequência ao programa de síntese. Existem várias metodologias na literatura para a preparação de tetraoxanos, mas o meio ácido se mostra importante para o fechamento do ciclo endoperóxido em praticamente todas elas. Visando comparar diferentes procedimentos de preparação de tetraoxanos, foram selecionados três diferentes métodos, dois deles (1 e 3) usando cetonas como material de partida, sendo selecionados os compostos **4** e **7** para um teste preliminar, e um outro método (2) partindo diretamente de um diidroperóxido como material de partida, sendo então escolhido o composto **15** para esse teste.

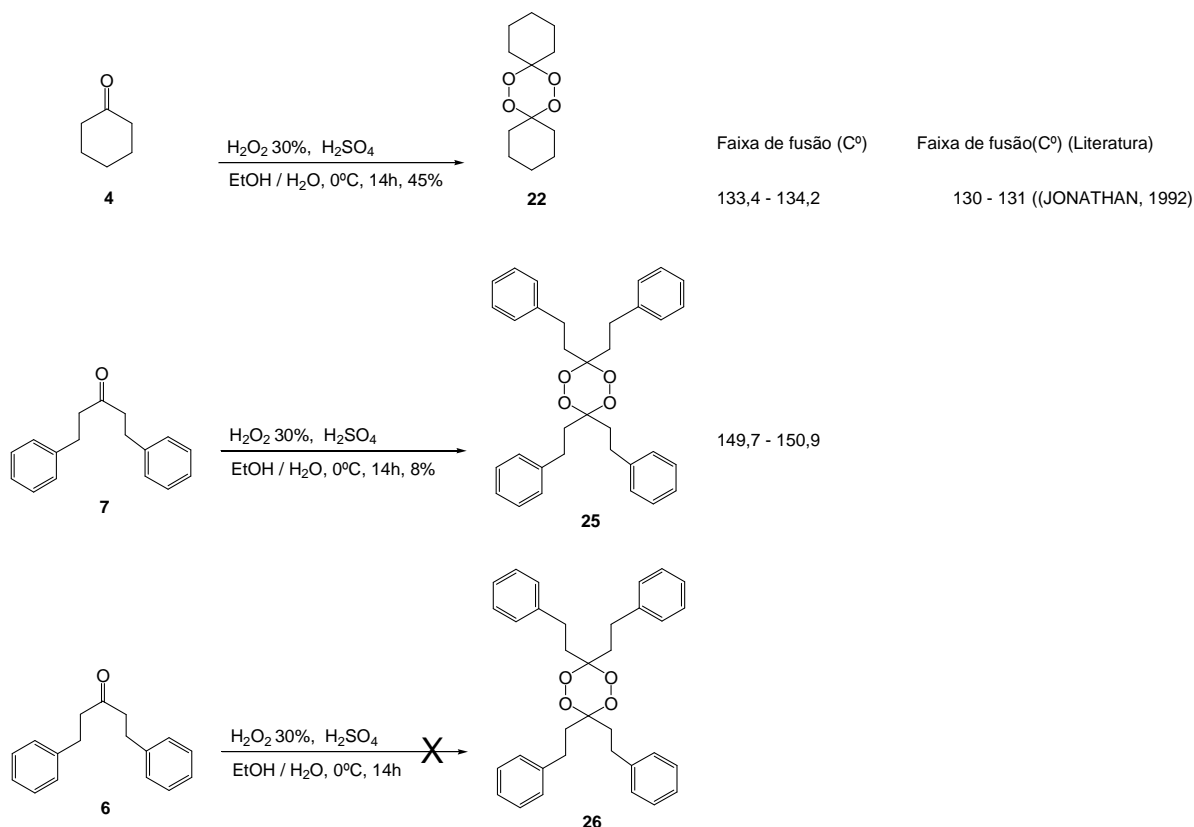
- 1- síntese de tetraoxanos em presença de ácido sulfúrico;
- 2- síntese de tetraoxanos usando  $\text{HBF}_4$ ;
- 3- síntese de tetraoxanos pela metodologia “one pot”.

O mecanismo proposto para a metodologia 1 envolve a formação do diidroperóxido em meio reacional, e posterior formação do tetraoxano.



**Esquema 3.10.** Proposta de síntese de tetraoxanos para a metodologia 3.

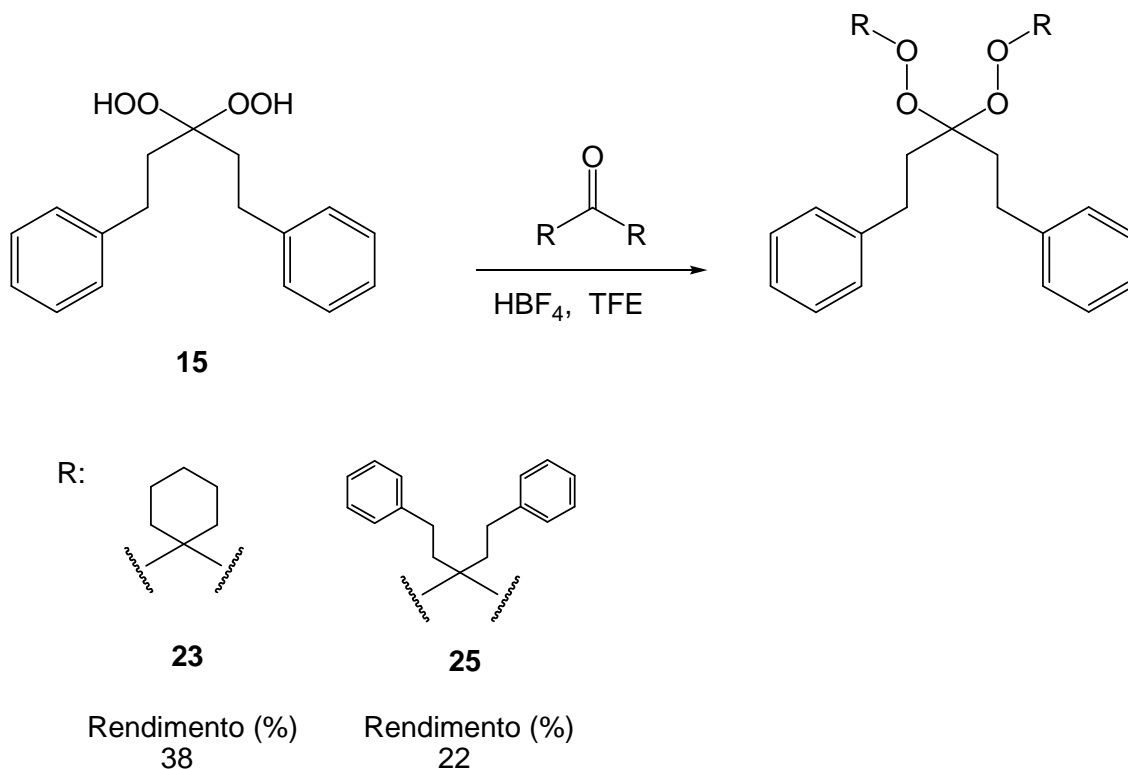
### 3.4.1. Síntese de tetraoxanos em presença de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Esquema 3.11).



**Esquema 3.11.** Síntese de tetraoxanos em meio ácido.

Essa metodologia usa uma cetona como material de partida e o diidroperóxido é possivelmente formado em meio reacional, juntamente com o hidroperóxido (é observado dois sinais em placa cromatográfica com RFs similares ao dos DHPs, mas não foi isolado esse tipo de composto). As cetonas **4** ou **7** foram tratadas com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> catalítico, numa mistura de etanol e água. Após o término da reação o bruto reacional foi filtrado e recristalizado em Metanol a 0°C (JONATHAN *et al*, 1992) fornecendo os compostos **22** e **25** em rendimentos de 45 e 8% respectivamente (Esquema 3.11). Os dados do composto **22** foram comparados com os descritos na literatura (JONATHAN *et al*, 1992). O composto **26** não foi obtido, foi observado por placa cromatográfica a presença do material de partida em grande quantidade, fato explicado pela menor reatividade de sua carbonila devido à ressonância com a *alfa-beta* insaturação e anel aromático, além de uma série de subprodutos, torando inviável uma tentativa de purificação.

### 3.4.2. Síntese de tetraoxanos usando $\text{HBF}_4$ (Esquema 3.12).

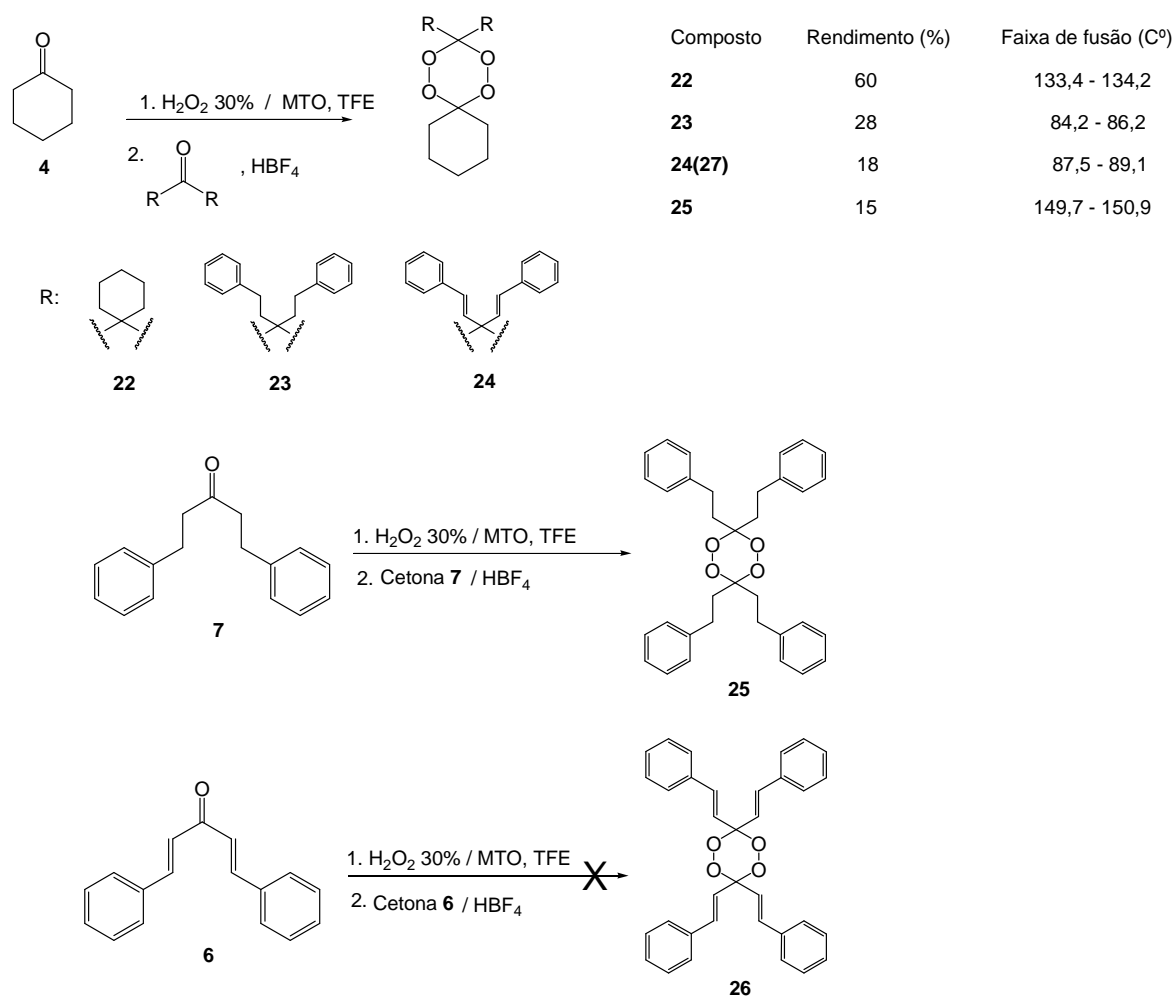


**Esquema 3.12.** Síntese dos tetraoxanos **23** e **25**.

Essa metodologia usa um dihidroperóxido como material de partida, a vantagem desse tipo de método é a possibilidade de obtenção de dihidroperóxidos chamados de não-simétricos, o dihidroperóxido **15**, juntamente com a cetona **4** ou **7**, foram tratados com  $\text{HBF}_4$  em trifluoretanol (TFE). Após o término da reação o bruto reacional foi filtrado, extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$  a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo formado foi purificado em coluna cromatográfica usando como eluente hexano / acetado de etila (ISKRA, 2003) fornecendo os compostos **23** e **25** com rendimentos de 38 e 22% respectivamente (Esquema 3.12), na forma de sólidos. Considerando a metodologia de obtenção do material de partida **15** com melhor rendimento (84%) através de peróxido de hidrogênio em fase etérea (Esquema 3.12) o rendimento global de obtenção do tetraoxano **25** a partir da cetona **7** é de 26%.

### 3.4.3. Síntese de tetraoxanos pela metodologia “one-pot” (Esquema 3.13).

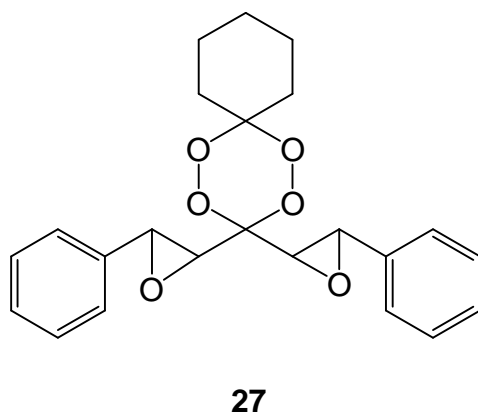
Nessa metodologia ocorre a formação do dihidroperóxido “in situ” que se condensa com a cetona adicionada ao meio para gerar o tetraoxano correspondente. Uma limitação desse método é a possibilidade de formação de “tetraoxanos simétricos” (ISKRA, 2003). Assim, as cetonas **4** ou **7** foram tratadas, separadamente com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% e MTO em trifluoretanol por 3 horas a temperatura ambiente. Em seguida foram adicionadas as cetonas **4**, **6** ou **7** e HBF<sub>4</sub> catalítico (Esquema 3.13).



**Esquema 3.13.** Síntese de tetraoxanos via metodologia “one pot”.

Nessa metodologia, as cetonas **4**, **6** ou **7** foram tratadas com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% e MTO em trifluoretanol a temperatura ambiente por 3 horas para a cetona **4** e 24 horas para as demais. Em seguida foi adicionada HBF<sub>4</sub> e a segunda cetona (**6** ou **7**). Após o término da reação o bruto reacional foi filtrado, extraído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O e a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo

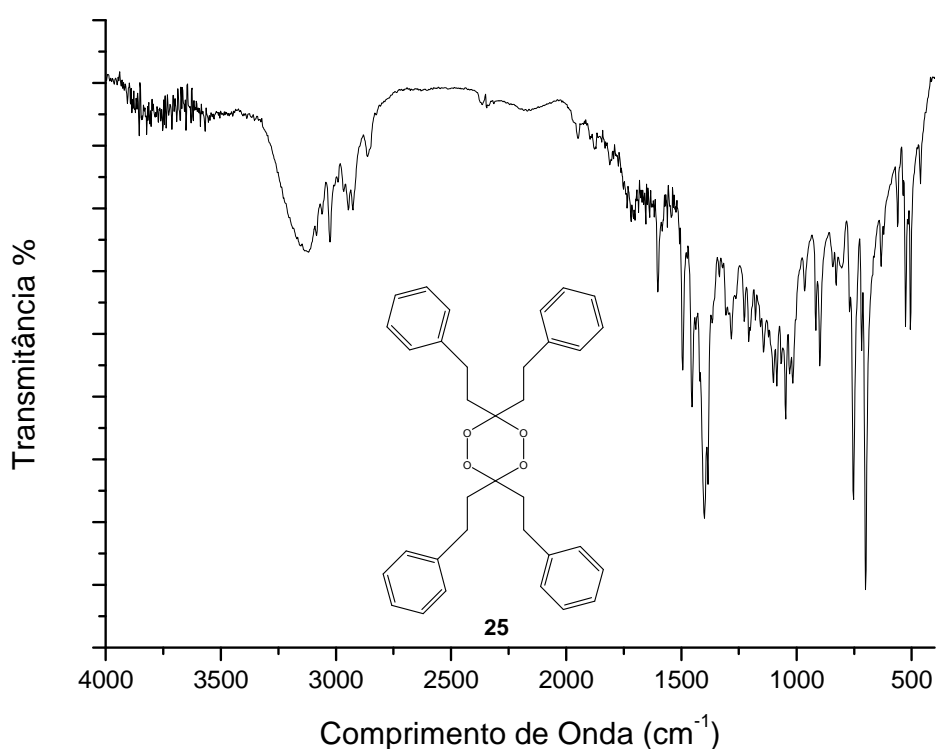
formado foi purificado em coluna cromatográfica usando como eluente hexano / acetado de etila (ISKRA, 2003) fornecendo os compostos **22**, **23** e **25** em rendimentos de moderados a baixos (Esquema 3.21), na forma de sólidos. O composto **26** não foi obtido, uma grande quantidade de material de partida foi observado ainda no meio reacional, devido à baixa reatividade de sua cetona (ressonância com a *alfa-beta* insaturação) bem como a formação de uma série de subprodutos em pequenas quantidades, tornando inviável uma tentativa de purificação. A reação para formação do composto **24** conduziu ao composto **27** em 18% de rendimento (Figura 3.18). A mescla das metodologias: 4 para obtenção de diidroperóxidos e 2 para obtenção de tetraoxanos apresenta um rendimento global de 26% partindo a cetona **7**. Esse método “one-pot” apresenta um rendimento inferior (15%) para obtenção do tetraoxano **25** a partir da cetona **7**, mas com uma maior facilidade de trabalho, pois não necessita do isolamento do diidroperóxido para ser usado como material de partida.



**Figura 3.20.** Estrutura proposta para o composto **27**.

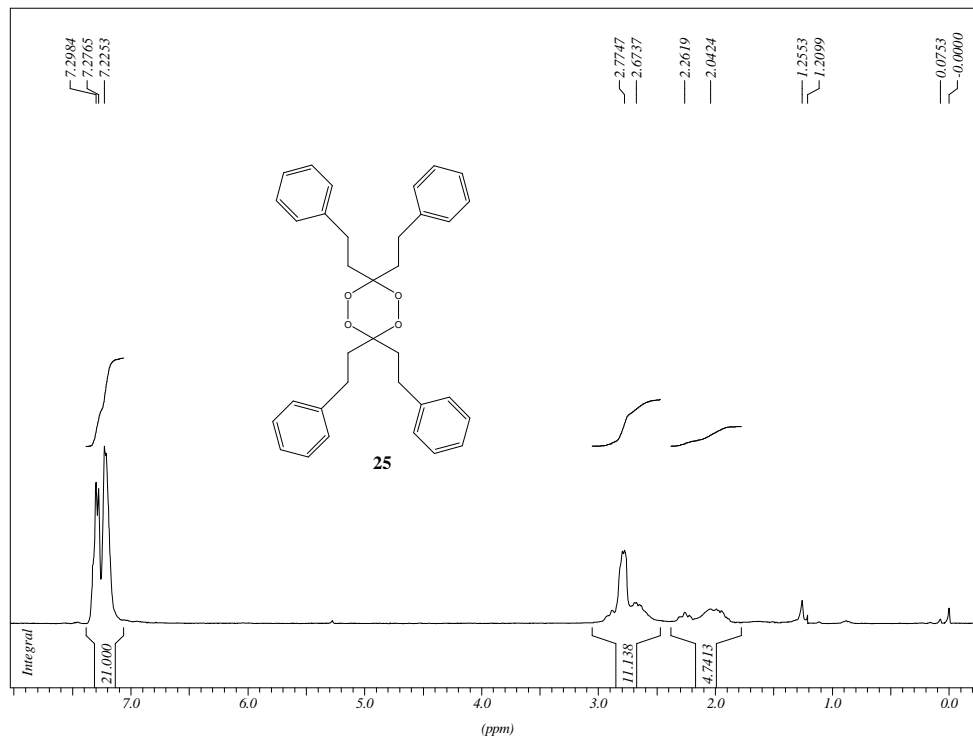
Como os tetraoxanos obtidos nesse trabalho apresentam estruturas químicas similares, será discutido apenas a caracterização do composto **25**.

No espectro no infravermelho do composto **25** (Figura 3.21) pode-se verificar a ausência da banda referente ao estiramento C=O de carbonila presente na cetona de partida na região de  $1713\text{ cm}^{-1}$ . Pode-se notar uma banda correspondente à deformação axial da ligação C-H aromático em torno de  $3015\text{ cm}^{-1}$ , bem como bandas na região próxima a  $2950\text{ cm}^{-1}$  correspondentes a ligação C-H alifático.



**Figura 3.21.** Espectro no IV do composto **25**.

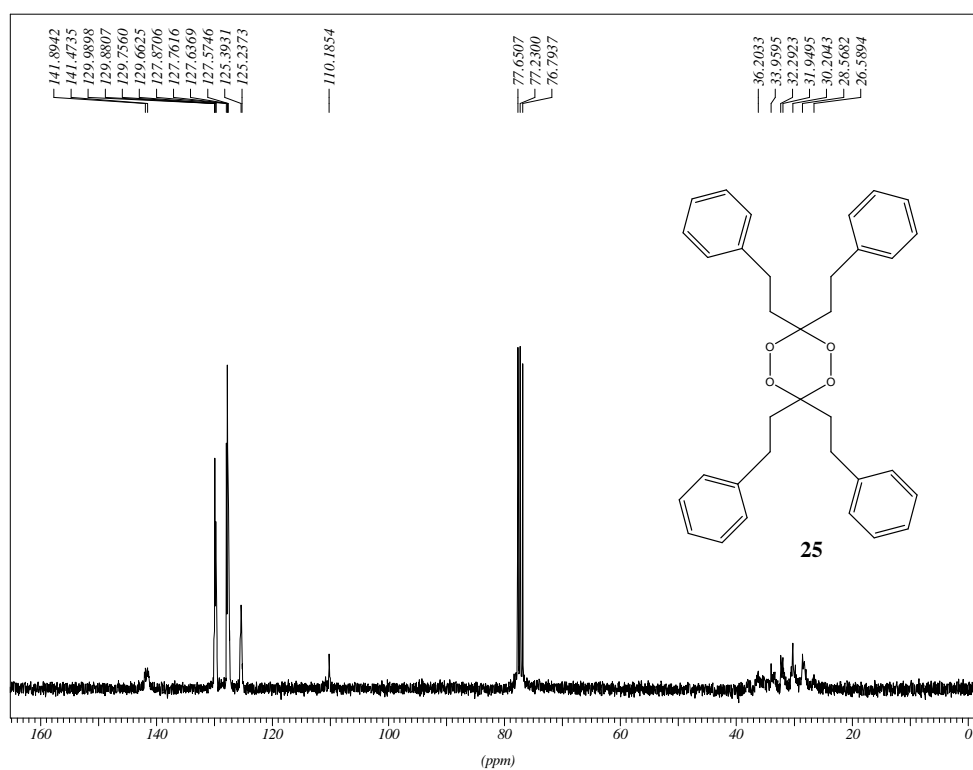
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25** (Figura 3.22) observa-se multipletos entre  $\delta$  2,04 e  $\delta$  2,77 ppm sinais correspondentes aos 16 hidrogênios alifáticos dos grupos  $\text{CH}_2$ ; e sinais entre  $\delta$  7,22 e  $\delta$  7,29 ppm correspondentes aos 20 hidrogênios aromáticos.



**Figura 3.22.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **25** (Figura 3.23), observa-se sinais entre  $\delta$  26,6 e 36,2 ppm, referentes aos 8 carbonos metilênicos, um sinal em  $\delta$  110,2 ppm, característico do carbono do anel tetraoxânico, três sinais em  $\delta$  125,4,  $\delta$  127,6 e  $\delta$  129,7 ppm, referentes aos 16 carbonos aromáticos do tipo CH, e um sinal em  $\delta$  141,9 ppm, referente aos quatro carbonos aromáticos não hidrogenados.



**Figura 3.23.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

### 3.5. Ensaio Biológicos

#### 3.5.1. Atividade dos compostos preparados nesse trabalho sobre as formas amastigotas e tripomastigotas de *T. cruzi* de cultivo celular.

Conforme foi reportado anteriormente, os endoperóxidos em geral possuem uma boa atividade antimalárica. Usando como base a similaridade dos produtos obtidos nesse trabalho com as chalconas e curcuminas, compostos que possuem uma grande gama de atividade terapêutica, os dihidroperóxidos **13**, **15**, **17** e **19**, os dímeros **20** e **21** e os tetraoxanos **22**, **23**, **25** e **27** foram submetidos a teste contra formas amastigotas e tripomastigotas de *T. cruzi* de cultivo celular, no centro de pesquisas Rene-Rachou – Fiocruz, sob a coordenação do professor Dr. Alvaro Romanha.

Foram utilizadas as seguintes condições de ensaio:

Temperatura 37°C.

Linhagem celular: L929.

Cepa de *T. cruzi*: Tulahuen expressando beta-galactosidase.

Infecção: 10 tripomastigotas/ célula/ 2 horas. Desenvolvimento da infecção: 2 dias. Tempo de contato dos compostos: 4 dias. Concentração de uso: diluídos a partir da solução estoque no momento do ensaio.

Solução estoque: compostos diluídos em DMSO no momento do ensaio a 10 ou 20 mg/mL (quando não indicado na legenda da Tabela 3.13).

**Tabela 3.13.** Resultados dos ensaios biológicos contra formas amastigotas e tripomastigotas de *T. cruzi* de cultivo celular para os dihidroperóxidos **13**, **15**, **17** e **19**; os dímeros **20** e **21** e os tetraoxanos **22**, **23**, **25** e **27**.

Composto	Concentração (µg/ mL)	Atividade <sup>1</sup> (%)	Composto	Concentração (µg/ mL)	Atividade <sup>1</sup> (%)
<b>13 ****</b>	1	5	<b>22 ***</b>	1	6
	0,5	3		0,5	2
	0,25	7		0,25	6
<b>15</b>	1	3	<b>23 ***</b>	1	2
	0,5	3		0,5	2
	0,25	4		0,25	2
<b>17</b>	1	2	<b>25</b>	1	5
	0,5	4		0,5	5
	0,25	2		0,25	3
<b>19</b>	1	1	<b>27 **</b>	1	4
	0,5	4		0,5	7
	0,25	3		0,25	5
<b>20 ****</b>	1	1	<b>Benzonidazol</b>	<b>1 µg/mL</b>	<b>66</b>
	0,5	3			
	0,25	4			
<b>21</b>	1	1			
	0,5	0			
	0,25	1			

<sup>1</sup> Porcentagem de redução das formas amastigotas e tripomastigotas sob ação do composto.

\* Solúvel após aquecimento a 60° C.

\*\* Solúvel após aquecimento a 60° C e sonicação.

\*\*\* Presença de precipitados, mesmo após aquecimento. Solução estoque: 10 mg /mL.

\*\*\*\* Presença de precipitados, mesmo após aquecimento a 60° C e sonicação. Solução estoque: 10 mg /mL.

De acordo com os resultados obtidos conclui-se que os compostos foram inativos contra as formas amastigotas e tripomastigotas de cultura de tecido do *Trypanosoma cruzi*.

### 3.5.2. Demais ensaios biológicos

Os compostos sintetizados nesse trabalho estão sendo avaliados quanto à sua ação antimalárica e contra outros parasitas em diferentes centros de pesquisa do Brasil.

#### 4. CONCLUSÕES

Nesse capítulo foi descrita a síntese de 17 compostos: três cetonas aromáticas olefínicas (**6**, **8** e **10**); três cetonas aromáticas hidrogenadas (**7**, **9** e **11**); cinco diidroperóxidos (**12**, **13**, **15**, **17** e **19**); dois dímeros de diidroperóxidos (**20** e **21**) e quatro tetraoxanos (**22**, **23**, **25** e **27**). Oito desses compostos são inéditos, a saber: **11**, **15**, **17**, **19**, **21**, **23**, **25** e **27**. Foram testadas também diferentes metodologias de síntese desses compostos com a finalidade de buscar a melhor delas para a formação dos produtos desejados, visando a menor formação de subprodutos e o melhor rendimento, além de simplicidade e economia.

Os precursores (**6**, **8** e **10**) foram obtidos com bons rendimentos (76-95%), ocorrendo apenas a formação da cetona desejada.

Os seus derivados hidrogenados (**7**, **9** e **11**) foram obtidos com rendimentos moderados a bons (51-93%). A metodologia de obtenção de DHPs com MTO em TFE proporcionou a obtenção dos dímeros de diidroperóxidos (**20** e **21**) em baixos rendimentos (18 e 11%). Os rendimentos para formação desses compostos foram maiores usando como solvente diclorometano (41 e 23%).

Foi selecionada a metodologia da água oxigenada etérea como método final, pois esta apresentou os melhores rendimentos e facilidade de trabalho em relação às demais. Através desse procedimento os diidroperóxidos foram obtidos com rendimentos moderados a bons (51-89%).

Os tetraoxanos foram preparados em rendimentos levemente superiores empregando a metodologia que usa o  $\text{HBF}_4$  partindo dos diidroperóxidos (22-38%), com um rendimento global (considerando a síntese dos diidroperóxidos) de 26% para o composto **25**. A metodologia “one pot” foi selecionada como superior por sua maior facilidade de trabalho, os rendimentos para obtenção de tetraoxanos através desse método foram de 15 a 60%.

Todos os compostos foram caracterizados através de técnicas adequadas, tais como: IV, RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e faixa de fusão.

Já foram feitos testes biológicos desses compostos visando sua atividade contra formas amastigotas e tripomastigotas de *T. cruzi* e estão sendo avaliados quanto à sua ação antimalárica e contra outros parasitas.

Finalmente, este trabalho nos proporcionou o conhecimento na área de síntese orgânica e na área de espectroscopia com a preparação e as análises espectrais dos compostos sintetizados.

## 5. REFERÊNCIAS

BALINT, G. A. Artemisinin and its derivatives. An important new class of antimalarial agents, **Pharmacology & Therapeutics**, 2001, 90, 261-5

BREWER, T. G.; GRATE, S. J.; PEGGINS, J. O.; WEINA, P. J.; PETRAS, J. M.; LEVINE, B. S.; HEIFFER, M. H.; SCHUSTER, B. G.; Assessment of the neurotoxicity of oral dihydroartemisinin in mice, **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 1994, 51, 251

BREWER, T. G.; PEGGINS, J. O.; GRATE, S. J.; PETRAS, J. M.; LEVINE, B. S.; WEINA, P. J.; SWEARENGEN, J.; HEIFFER, M. H.; SCHUSTER, B. G.; Early treatment of malaria in the community using artemisinin—hope or hazard? ,**Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 1994, 88, 33

BRIAN, K. ADAMS, EVA M. FERSTL, MATHEW, C. DAVIS, MARIKE HEROLD, SERDAR KURTKAYA, RICAHRD, F. CAMALIER, MELINDA, G. HOLLINGSHEAD, GURMEET KAUR, EDWARD, A. SAUSVILLE, FREDERICK R. RICKLES, JAMES, P. SNYDER, DENNIS, C. LIOTTA, MAMORU, SHOJI; Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogs as anti-cancer and anti-angiogenesis agents, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2004, 12, 3871–3883.

CESARONE, M. R.; BELCARO, G.; ROHDEWALD, P.; PELLEGRINI, L.; LEDDA, A.; VINCIGUERRA, G.; RICCI, A.; GIZZI, G.; IPPOLITO, E.; FANO, F.; DUGALL, M.; ACERBI, G.; CACCHIO, M.; DI RENZO, A.; HOSOI, M.; STUARD, S.; CORSI, M. Comparison of Pycnogenol(R) and Daflon(R) in treating chronic venous insufficiency a prospective controlled study, **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, 2006, 12, 2, 205-212.

DIAS, L. R. S.; FREITAS, A. C. C. Malária: uma revisão. **Biociência/ Bioscience: Revista Científica do CCM**, 1997, 9, 39-44.

DIMMOCK, J. R.; ELIAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M. Bioactivity of chalcones. **Current Medicinal Chemistry** 1999, 6, 1125-1149.

ELGUERO, JOSE; Stereochemistry of aldeazines and ketazines derived from alfa-ethylenic carbonyl compounds; **Bulletin de la Societe Chimique de France** 1967, 8, 3005-19.

FRÉDÉRICH, M.; et al., New Trendes in Anti-Malarial Agents. **Current Medicinal Chemistry**, 2002, 9, 1435-1456.

GARCIA, C. R.; **Ciencia e Cultura**, 2004, 56, 4.

ISKRA, J.; DELPON-BONNET, D.; BEGUE, J. P.; One-pot synthesis of non-symetric tetraoxanes with the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / MTO / fluorous alcohol system, **Tetrahedron Letters**, 2003, 44, 6308-6312.

JEFFORD, C. W.; A New Approach To Artemisinin And Trioxane Antimalarials, **Current Medicinal Chemistry** 2001, 8, 1803.

JEE, S. H.; SHEN, S. C.; TSENG, C. R.; CHIU, H. C.; KUO, M. L. J., Curcumin induces a p53-dependent apoptosis in human basal cell carcinoma cells, **Invest Dermatol**, 1998, 111, 656–661.

JONATHAN, L.; HONG NING FU; WILLIAM Y.; ARBA L.; JAMES K.; STEVEN L.; LUCIA GARENA; WILBUR K.; Dispro- 1, 2, 4, 5 – tetraoxanes, a new class of antimalarial peroxides, **Journal of Medicinal Chemistry**, 1992, 35, 3023-3027.



KAMCHONWONGPAISAN, S.; MCKEEVER, P.; HOSSLER, P.; ZIFFER, H.; MESHNICK, S. R. Artemisinin Neurotoxicity: Neuropathology in Rats and Mechanistic Studies in Vitro, **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 1997, 56, 7.

KAWAMORI, T.; LUBET, R.; STEELE, V. E.; KELLOFF, G. J.; KASKEY, R. B.; RAO, C. V.; REDDY, Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer, **Cancer Research**, 1999, 597–601.

KHARASCH, M. S.; GEORGE S.; Structure of Peroxides Derived from Cyclohexanone and Hydrogen Peroxide, **Contribution from the Institute of Organic Chemistry**, 1958, 23, 1322.

KLAYMAN, D. L. Qinghaosu (Artemisinin): an antimalarial drug from China. **Science**, 1985, 228,1049-1055

KIM, H. S.; SHIBATA, Y.; WATAYA, Y.; TSUCHIYA, K.; MASUYAMA, A.; 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, **Journal of Medicinal Chemistry**, 1999, 42, 2604.

KUO, M. L.; HUANG, T. S.; Lin, J. K; Curcumin, an antioxidant and anti-tumor promoter, induces apoptosis in human leukemia cells, **Biochemical & Biophysical**, 1996, 1317, 95–100.

KUTTAN, R.; BHANUMATHY, P.; NIRMALA, K.; GEORGE, Curcumina e Câncer: antiproliferativo, antiapoptótico, antiangiogênico e antimetastático, **Cancer Letters**, 1985, 29, 197–202.

LI, Y.; HAO, H. D.; ZHANG, Q.; WU, Y.; A Broadly Applicable Mild Method for the Synthesis of *gem*-Diperoxides from Corresponding Ketones or 1,3-Dioxolanes, **Organic Letters**, 2009, 11, 1615-1618.

LUO, X. D.; SHEN, C. C. The Chemistry, Pharmacology, and Clinical Applications of Qinghaosu (Artemisinin) and Its derivatives, **Medicinal Research Review**, 1987, 7, 29-52

MEHTA, K.; PANTAZIS, P.; MCQUEEN, T.; AGGARWAL; Antiproliferative effect of curcumin (diferuloylmethane) against human breast tumor cell lines, **Anti-Cancer Drugs**, 1997, 8, 470–481

MEISSNER, O; HABERLEIN, H.; HPLC analysis of flavokavins and kavapyrones from Piper methysticum Forst. **Journal of Chromatography B**, 2005, 826, 46-49

MESHNICK, S. R. Artemisinin: mechanisms of action, resistance and toxicity. **International Journal of Parasitology**, 2002, 32, 1655-1660

MCCULLOUGH, KELVIN J.; Ketone derived peroxides, **Journal of Chemical Research**, 1980, 2, 34

MEISSNER, O; HABERLEIN, H. HPLC analysis of flavokavins and kavapyrones from Piper methysticum Forst. **Journal of Chromatography B**, 2005, 826, 46-49

MORTON, AVERY A.; Meruration of Ketones and some other compounds with mercuric nitrate, **Journal of American Chemistry Society**, 1951, 73, 3300-4

O'NEILL, P. M.; POSNER, G. H.; Antimalarial Analogs of Artemisinin, **Journal of Medicinal Chemistry**, 2004, 47, 2945

OPSENICAL, I; OPSENICAL, D; SMITH, KS; MILHOUS, WK; SOLAJA, BA; Chemical stability of the peroxide bond enables diversified synthesis of potent tetraoxane antimalarials, **Journal of Medicinal Chemistry**, 2008, 10, 2261-6

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997

RICHARDSON, EDWIN M.; Thiamin Analogs, **Journal of the American Chemical Society** 1940, 62, 413-15

RUBY, A. J.; KUTTAN, G.; BABU, K. D.; RAJASEKEHARAN, K. N.; KUTTAN, Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogs as anti-cancer and anti-angiogenesis agents, **Biorganic & Medicinal Chemistry**, 1995, 94, 79–83

SAITO, I.; NAGATA, R.; YUBA, K.; MATSUURA, T. A Broad Applicable Mild Method for the Synthesis of gem-Diperoxides from Corresponding Ketones or 1,3-Dioxolanes, **Tetrahedron Letters** 1983, 24, 1737-1740

SANTOS, LORENA; Síntese, Caracterização e avaliação do potencial biológico obtido a partir de chalconas; **Tese de mestrado em química, universidade Federal de Santa Catarina**, 2008

SEBESTA, RADOVAN; Copper catalyzed enantioselective conjugate addition of organometallic reagents to acyclic dienones, **Advanced Synthesis & Catalysis** 2007, 349, 1931-1937

SINGLETARY, K.; MACDONALD, C.; LOVINELLI, M.; FISHER, C.; WALLIG, M.; Modulatory Effects of Curcumin and Curcumin Analog on Circulatory Lipid Profiles During Nicotine-Induced Toxicity in Wistar Rats, **Journal of Medicinal Food**, 1998, 19, 1039–1043.

SCHMID, G.; HOFHEINZ, W. Total Synthesis of Qinghaosu. **Journal of the American Chemical Society**, 1983, 105, 624-625.

VENNERSTROM, J. L.; AGER, A. L.; ANDERSEN, S. L.; GRACE, J. M.; WONGPANITCH, V.; New Chimeric Antimalarials with 4-Aminoquinoline Moiety Linked to a Tetraoxane Skeleton, **Journal of Medical Chemistry**, 2000, 62, 573

VENNERSTROM, J. L.; FU, H.-N.; ELLIS, W. Y.; AGER, A. L., WOOD, J. K.; ANDERSEN, S. L.; GERENA, L.; MIHOUS, W. K.; Dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes: a new class of antimalarial peroxides, **Journal of Medicinal Chemistry**, 1992, 35, 3023.

VENNERSTROM, J. L.; DONG, Y., FU, H.-N.; ELLIS, W. Y.; AGER, A. L., WOOD, J. K.; ANDERSEN, S. L.; GERENA, L.; MIHOUS, W.; Synthesis and Antimalarial Activity of Sixteen Dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes: Alkyl-Substituted 7,8,15,16-Tetraoxadispiro[5.2.5.2]hexadecanes, **Journal of Medicinal Chemistry** 2000, 45, 2753.

ZMITEK, KATJA; ZUPAN, MARKO; STAVBER, STOJAN; ISKRA, JERNED; Iodine as a Catalyst for Efficient Conversion of Ketones to *gem*-Dihydroperoxides by Aqueous Hydrogen Peroxide, **Organic Letters**, 2006, 8, 2491- 2494.

<http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/malaria/malaria-14.php/> acessado em 15/07/2010

[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1526/](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1526/) acessado em 09/06/2010

[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia\\_pratico\\_tratamento\\_malaria\\_brasil\\_2602.pdf /](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_pratico_tratamento_malaria_brasil_2602.pdf/) acessado em 18/06/2010

<http://www.fiocruz.br/ppghcs/media/teserenatosilva.pdf> / acessado em 15/07/2010

[http://www.bdttd.ndc.uff.br/tde\\_arquivos/13/TDE-2007-03-08T153806Z664/Retido/copia%20jockey.pdf](http://www.bdttd.ndc.uff.br/tde_arquivos/13/TDE-2007-03-08T153806Z664/Retido/copia%20jockey.pdf) / acessado em 12/06/2010

[http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2010/en/index.html](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/index.html) acessado em 15/07/2010

[www.fiocruz.br/](http://www.fiocruz.br/) acessado em 15/07/2010

[www.mmv.org/](http://www.mmv.org/) acessado em 15/07/2010

[www.saude.gov.br/](http://www.saude.gov.br/) acessado em 09/06/2010

[www.who.int/malaria/](http://www.who.int/malaria/) acessado em 15/07/2010

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1. Materiais e Métodos de Caracterização

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

Os espectros no infravermelho foram registrados em espectros BOMEM-FTIR MB-102 no Departamento de Química, ICE, UFJF, utilizando pastilhas de brometo de potássio para compostos sólidos e iodeto de cério para compostos oleosos. Os valores para a absorção são referidos em números de onda, utilizando como unidade  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 (RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos a 300MHz e 75 MHz, respectivamente, em espectrômetro BRUKER AVANCE DRX300 no Departamento de Química, ICE, UFJF, utilizando como referência interna o tetrametilsilano (TMS), ou o hidrogênio residual do solvente deuterado.

Os valores de deslocamento químico são referidos em partes por milhão (ppm), e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos picos foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas como: s = simpleto; d = duplete; t = tripleto; qu – quinteto; dd = duplete duplo; m = multiplete; sl = simpleto largo.

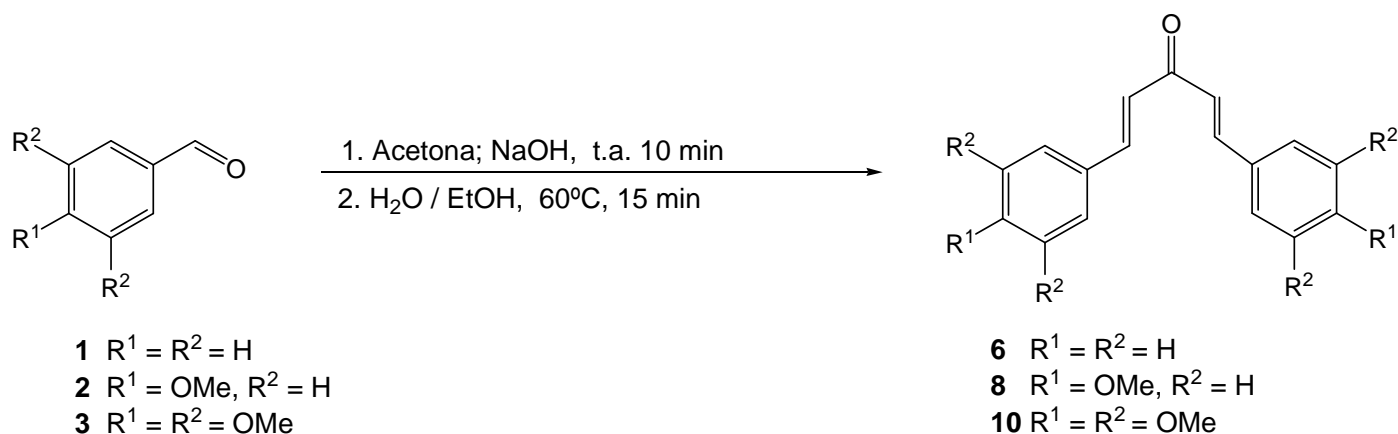
Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica gel 60G 0,063-0,200mm (70-230 mesh ASTM) MERCK.

Para cromatografia em camada delgada de sílica utilizou-se sílica gel 60G MERCK em lâminas de vidro.

Como reveladores foram utilizados vapores de iodo, 1% de anisaldeído em solução etanólica de ácido sulfúrico 1% v/v e / ou luz ultravioleta.

Nos procedimentos de purificação, por extração, filtragem ou coluna cromatográfica, foram utilizados solventes P.A. Vetec ou Isofar.

## 6.2. Síntese das dibenzalacetonas **6**, **8** e **10**.

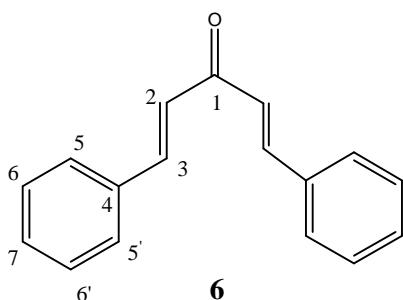


A uma solução de hidróxido de sódio (3g) em etanol (10 mL) foi adicionada a acetona (1,45 g; 25 mmol). A essa mistura foram adicionados os aldeídos (Tabela 6.1) previamente solubilizados em metanol. Após 15 minutos de agitação magnética à temperatura de 60° C, ocorreu a formação de um precipitado floculento, que foi filtrado e lavado com uma solução hidro-alcóolica gelada. O sólido obtido foi recristalizado em solução de hexano / acetato de etila para os dois primeiros produtos e em etanol para o último. A estequiometria e os rendimentos das reações estão na Tabela 6.1.

**Tabela 6.1.** Estequiometria das reações e rendimento dos compostos **6**, **8** e **10**.

Composto	Quantidade do aldeído	Rend. (g; mmol; %)
<b>6</b>	30 mmol (3 g) de benzaldeído	2,22; 28,5; 95
<b>8</b>	30 mmol (4 g) de p-metoxi-benzaldeido	2,68; 27,3; 91
<b>10</b>	30 mmol (6 g) de 3, 4, 5 trimetóxi-benzaldeído	3,15; 22,8; 76

Observação: por questões didáticas, em todos os dados espectrais foram usadas numerações para os elementos que podem não corresponder àquelas da nomenclatura IUPAC dos compostos.



Faixa de fusão: 109,9-110,6°C

Literatura (MORTON, AVERY A, 1951) : F.F.:  
111,0-113,0°C

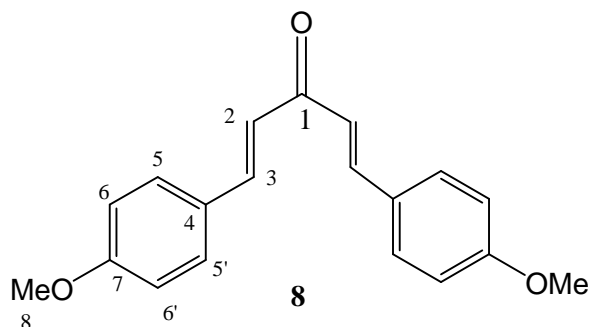
Dibenzalacetona **6**: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O; MM: 238 g/mol; sólido amarelo.

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3015-3030 (deformação C-H aromático); 1690 (deformação axial de C=O).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7,08 (d, 2H,  $J = 16$ Hz, H<sub>2</sub>); 7,40 (s, 6H, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub> e H<sub>7</sub>); 7,60 (s, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,73 (d, 2H,  $J = 16$ Hz, H<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 125,7 (C<sub>2</sub>); 128,6 (C<sub>7</sub>); 129,2 (C<sub>6</sub>); 130,7 (C<sub>5</sub>); 135 (C<sub>4</sub>); 143,5 (C<sub>3</sub>) e 189,1 (C<sub>1</sub>).





Faixa de fusão: 129,3-129,8°C

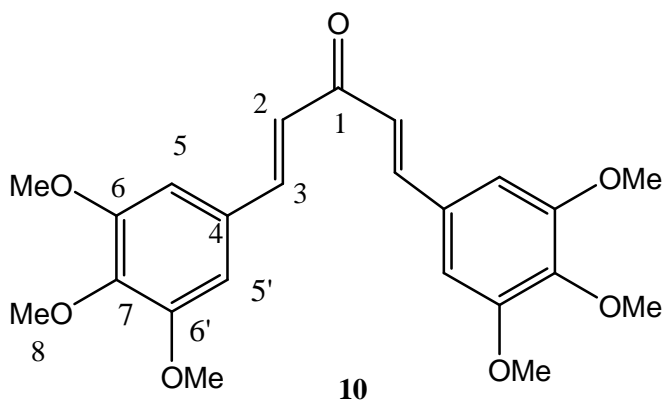
Literatura (SEBESTA,  
RADOVAN; 2007) : F.F.: 128-  
129°C

4-metoxi-dibenzalacetona **8**: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> ; MM: 298 g/mol; sólido amarelo.

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2914-2981 (deformação C-H aromático); 2817-2835 (deformação C-H alifático); 1637 (deformação axial de C=O).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3,80 (s, 6H, H<sub>8</sub>), 6,91 (m, 6H, H<sub>2</sub> e H<sub>6</sub>); 7,52 (d, 4H,  $J$  = 8Hz, H<sub>5</sub>); 7,66 (d, 2H,  $J$  = 16Hz, H<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 55,6 (C<sub>8</sub>); 114,6 (C<sub>6</sub>); 123,7 (C<sub>2</sub>); 127,8 (C<sub>5</sub>); 130,24 (C<sub>4</sub>); 142,8 (C<sub>3</sub>); 161,7 (C<sub>7</sub>); 189,0 (C<sub>1</sub>).



Faixa de fusão: 110,1-111,4°C

Literatura (SEBESTA,  
RADOVAN 1967) : F.F.: 113-  
115 °C

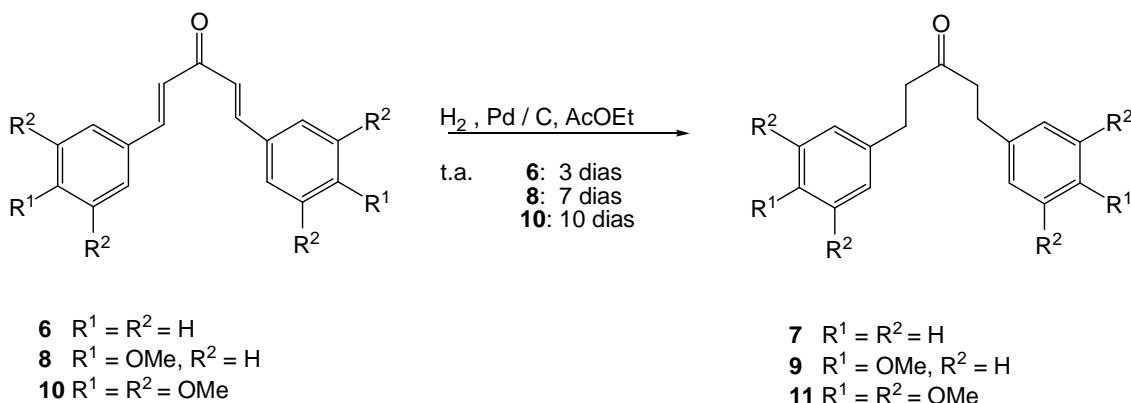
3,4,5-trimetóxi-dibenzalacetona **10**: C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub> ; MM: 418 g/mol ; sólido amarelo.

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3015-3030 (deformação C-H aromático); 2818-2842 (deformação C-H alifático); 1626 (deformação axial de C=O).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3,91 (s, 18H, H<sub>8</sub>); 6,94 (s, 4H, H<sub>5</sub> e H<sub>5'</sub>); 7,00 (d, 2H,  $J$  = 12Hz, H<sub>2</sub>); 7,67 (d, 2H, H<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 56,5 (C<sub>8</sub>); 105,4 (C<sub>5</sub>); 125,0 (C<sub>2</sub>); 130,4 (C<sub>4</sub>); 145,6 (C<sub>6</sub>, C<sub>6'</sub> e C<sub>7</sub>); 155,7 (C<sub>3</sub>); 188,6 (C<sub>1</sub>).

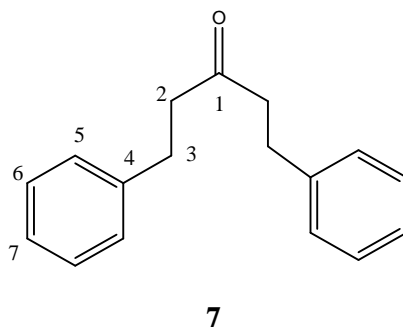
### 6.3. Hidrogenação das dibenzalacetonas para formação de 7, 9 e 11.



Em um balão de fundo redondo contendo 30 mL de acetato de etila foi adicionado a dibenzalacetona (2,34 g; 10 mmol) ou *p*-metoxi-dibenzalacetona (2,98 g; 10 mmol) ou 3,4,5-trimetóxi-dibenzalacetona (4,18 g; 10 mmol) juntamente com paládio e carvão ativo (0,03 g; 0,1 mmol). A solução foi mantida em atmosfera de hidrogênio, sob constante agitação, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo formado foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura de hexano / acetato de etila (8:2) fornecendo os compostos desejados **7**, **9** e **11** em 93, 78 e 51% de rendimento, respectivamente (Tabela 6.2).

**Tabela 6.2.** Estequiometria, tempo das reações e rendimento dos compostos **7**, **9** e **11**.

Composto	Quantidade da cetona de partida	Tempo de reação (h)	Rend. (g; mmol; %)
<b>7</b>	10 mmol (2,34 g) de dibenzalacetona	72	2,21; 9,3; 93
<b>9</b>	10 mmol (2,98 g) de <i>p</i> -metoxi- dibenzalacetona	420	2,35; 7,8; 78
<b>11</b>	10 mmol (4,18 g) de trimetóxi- dibenzalacetona	600	2,15; 5,1; 51

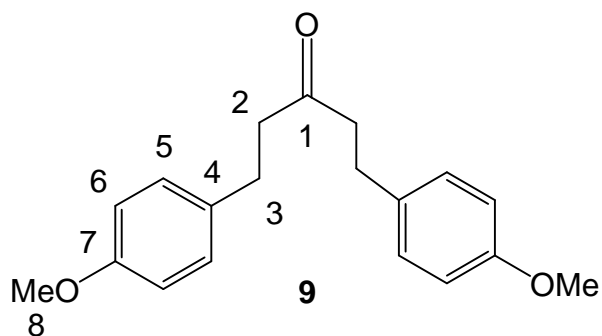


1,5-difenil-pentan-3-ona **7**: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O; MM: 242 g/mol; óleo amarelo.

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3109-3000 (deformação C-H aromático); 2960 - 2855 (deformação C-H alifático); 1713 (deformação axial de C=O).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,67 (t, 4H, J= 7,5Hz, H<sub>2</sub>); 2,88 (t, 4H, J=7,5Hz, H<sub>3</sub>); 7,14 (d, 4H, J=7Hz, H<sub>5</sub> e H<sub>5'</sub>); 7,27 (m, 6H, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>7</sub> e H<sub>7'</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75M Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 29,7 (C<sub>2</sub>) 44,4 (C<sub>3</sub>); 126,1 e 129,2 (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub>); 141,0 (C<sub>4</sub>) e 208,9 (C<sub>1</sub>).



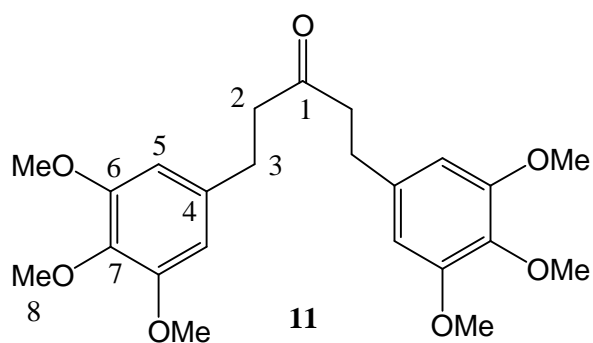
Faixa de fusão: 53,2-54,5 C°  
 Literatura (RICHARDSON,  
 EDWIN, 1940) : F.F.:55-55,2°C

1,5-di(4'-metoxifenil)-pentan-3-ona. **9**: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> ; MM: 302 g/mol ; sólido branco.

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3109-3033 (deformação C-H aromático); 2830 - 2905 (deformação C-H alifático); 1705 (deformação axial de C=O).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,65 (t, 4H,  $J = 7,5$ Hz; H<sub>3</sub>); 2,81 (t, 4H ;  $J = 7,5$  Hz, H<sub>2</sub>); 3,76 (s, 6H; H<sub>8</sub>); 6,79 (d, 4H; 8,5 Hz, H<sub>6</sub>); 7,05 (d, 4H; 8,5 Hz, H<sub>5</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 29,0 (C<sub>3</sub>); 44,9 (C<sub>2</sub>); 55,4 (C<sub>8</sub>); 114,0 (C<sub>6</sub>); 129,4 (C<sub>5</sub>); 133,2 (C<sub>4</sub>); 158,1 (C<sub>7</sub>) e 209,6 (C<sub>1</sub>).



Faixa de fusão: 53,2-54,5°C

1,5-bis(3',4',5'-trimetoxifenil)-pentan-3-one. **11**: C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>, MM: 422 g/mol ;  
sólido branco.

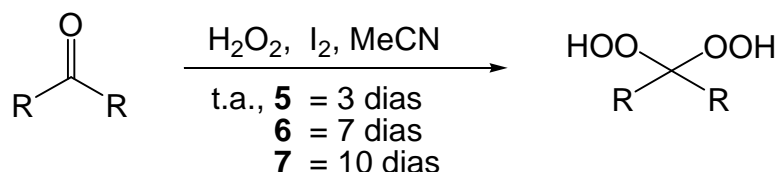
IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3010-3025 (deformação C-H aromático); 2920 (deformação C-H aromático); 1700 (deformação axial de C=O).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,74 (t, 4H, *J* = 7Hz; H<sub>3</sub>); 2,81 (t, 4H, *J* = 7Hz, H<sub>2</sub>); 3,81 (s, 18H, H<sub>8</sub>); 6,38 (s, 4H, H<sub>5</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 30,2 (C<sub>3</sub>); 44,7 (C<sub>2</sub>); 56,1 (C<sub>8</sub>); 105,3 (C<sub>5</sub>); 136,9 (C<sub>7</sub>); 153,3 (C<sub>6</sub>) e 209,1 (C<sub>1</sub>).

## 6.4. Síntese de diidroperóxidos.

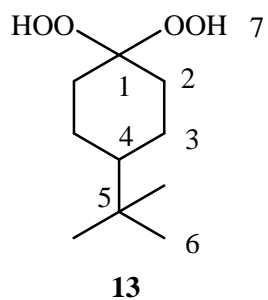
### 6.4.1. Metodologia 1: Uso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e I<sub>2</sub>.



Em um balão de fundo redondo contendo 50 mL de acetonitrila foram adicionadas as cetonas: terc-butil-cicloexanona **5** (1,54 g; 10 mmol); ou dibenzalacetona **6** (2,34 g; 10 mmol); ou dibenzalacetona hidrogenada **7** (2,38 g; 10 mmol); Iodo (0,23 g; 1 mmol) e por fim H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (1,36 g; 40 mmol). A solução foi então mantida sob constante agitação a temperatura ambiente por 24 horas; exceto para a dibenzalacetona, cuja reação foi mantida por 72 horas. O bruto reacional foi extraído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O e a fase orgânica concentrada em rotavapor sob pressão reduzida. A purificação do resíduo formado foi feita em coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura de hexano / acetato de etila (8:2), gerando os compostos **13** e **15** (Tabela 6.3). Na tentativa de obtenção de **14** a partir de **7** não foi observada a transformação do material de partida no produto almejado.

**Tabela 6.3.** Estequiometria das reações e rendimento dos compostos **13** e **15**.

Composto	Rend. (g; mmol; %)
<b>13</b>	1,24; 6,1; 61
<b>15</b>	0,86; 3; 30



Faixa de fusão: 78,4-80,6°C

Literatura (ZMITEK, KATJA, 2006) :

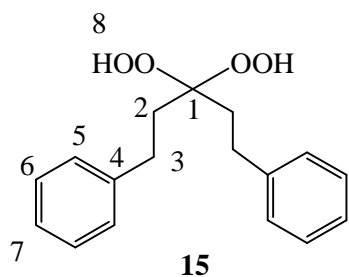
F.F.:79-81°C

4-terc-butil, 1,1 diidroperóxido-cicloexano **13**: C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>, MM: 204,26 g/mol; sólido branco

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,87-2,26 (m, 18H, H<sub>2</sub>-H<sub>6</sub>); 8,10 (sl, 2H, H<sub>7</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 23,5 (C<sub>3</sub>); 27,7 (C<sub>6</sub>); 29,9 (C<sub>2</sub>); 41,5 (C<sub>5</sub>); 47,6 (C<sub>4</sub>) e 110,5 (C<sub>1</sub>).





Faixa de Fusão: 85,4-86,7°C

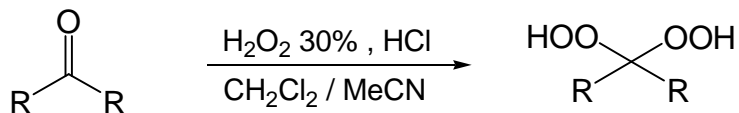
3,3-diidroperóxido-1,5-difenilpentano **15**: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>, MM:  
288,14 g/mol; sólido branco.

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3278-3415 (deformação axial de O-O-H); 3024-3091 (deformação axial de C-H aromático); 2888-2940 (deformação axial de C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,07 (t, 4H,  $J = 8$  Hz; H<sub>2</sub>); 2,73 (t, 4H,  $J = 8$ Hz, H<sub>3</sub>); 7,14-7,28 (m, 10H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> e H<sub>7</sub>); 9,28 (s, 2H, H<sub>8</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 30,1 (C<sub>3</sub>) 31,3(C<sub>2</sub>); 113,9 (C<sub>1</sub>); 126,4 (C<sub>5</sub>); 128,7 (C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub>) e 141,2 (C<sub>4</sub>).

### 6.4.3. Metodologia 2: Uso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e HCl.

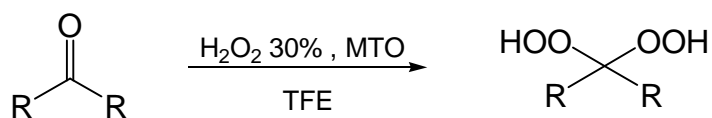


Em um balão de fundo redondo contendo 40 mL de uma solução 1:3 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeCN foram adicionadas as cetonas 4-terc-butil-cicloexanona (1,54 g; 10 mmol); ou dibenzalacetona **6** (2,34 g; 10 mmol); ou dibenzalacetona hidrogenada **7** (2,38 g; 10 mmol). A essa solução foi adicionado H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (3,4 g; 100 mmol) e HCl P.A. catalítico (6 gotas) e a mistura foi então mantida sob constante agitação a temperatura ambiente por 24 horas. O bruto reacional foi neutralizado com solução aquosa saturada com bicarbonato de sódio e extraído em acetato de etila / H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi concentrada em rotavapor e a purificação do resíduo formado foi feita em coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura de uma mistura de hexano / acetato de etila (9:1) gerando o composto **13** (Tabela 6.6). Não foi obtido os compostos **14** e **15** através desse método.

**Tabela 6.6.** Estequiometria das reações e rendimento dos compostos **13** e **15**.

Composto	Quantidade do aldeído	Rend. (g; mmol;%)
<b>13</b>	10 mmol (1,54 g) de 4,terc-butil – cicloexanona	0,61; 3 ; 30

#### 6.4.2. Metodologia 3: Uso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e MTO.



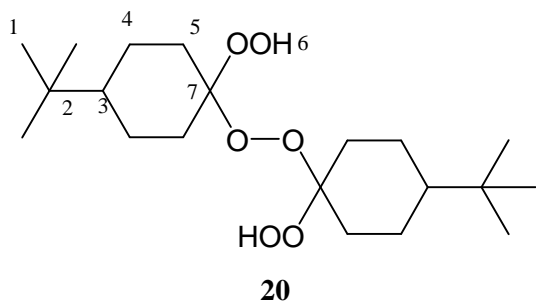
Em um balão de fundo redondo foi solubilizado em 15 mL de trifluoretanol (TFE) 4-terc-butil-cicloexanona (1,54 g; 10 mmol); ou dibenzalacetona **6** (2,34 g; 10 mmol); ou dibenzalacetona hidrogenada **7** (2,38g, 10 mmol). A essa solução foi adicionado H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (1,36 g; 40 mmol) e MTO (0,0003 g; 0,001 mmol) e a mistura foi então mantida sob constante agitação por 24 horas para a reação com 4-terc-butil-cicloexanona e 96 horas para as demais. Um sólido branco foi observado na reação após algumas horas de agitação, o qual foi isolado por filtração e caracterizado como produtos **20** e **21**. O bruto reacional foi extraído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O e a fase orgânica concentrada em rotavapor. A purificação do resíduo formado foi feita em coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura de hexano / acetato de etila (9:1), gerando os compostos **13** e **15** (Tabela 6.4). Conforme a metodologia 1, não foi observado a formação de **14** a partir de **7**. A substituição do TFE por CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> também forneceu os mesmo produtos, conforme demonstrado na tabela 6.5.

**Tabela 6.4.** Estequiometria das reações e rendimento dos compostos **13**, **15**, **20** e **21** usando trifluoretanol como solvente.

Composto	Quantidade do aldeído	Rend. (g; mmol; %)
<b>13</b>	10 mmol (1,54 g) de 4-tercbutil – cicloexanona	0,61; 3; 30
<b>15</b>	10 mmol (2,38 g) de dibenzalacetona hidrogenada	0,43; 1,5; 15
<b>20</b>	10 mmol (1,54 g) de 4-tercbutil – cicloexanona	0,34; 1,8; 18
<b>21</b>	10 mmol (2,38 g) de dibenzalacetona hidrogenada	0,29; 1,1; 11

**Tabela 6.5.** Estequiometria das reações e rendimento dos compostos **13**, **15**, **20** e **21** usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente.

Composto	Quantidade do aldeído	Rend. (g;mmol;%)
<b>13</b>	10 mmol (1,54 g) de 4,terc-butil – cicloexanona	0,37; 1,8 ; 18
<b>15</b>	10 mmol (2,38 g) de dibenzalacetona hidrogenada	0,03; 0,9; 9
<b>20</b>	10 mmol (1,54 g) de 4,terc-butil – cicloexanona	0,77; 4,1; 41
<b>21</b>	10 mmol (2,38 g) de dibenzalacetona hidrogenada	0,62; 2,3; 23



Faixa de fusão: 80,9-81,3°C

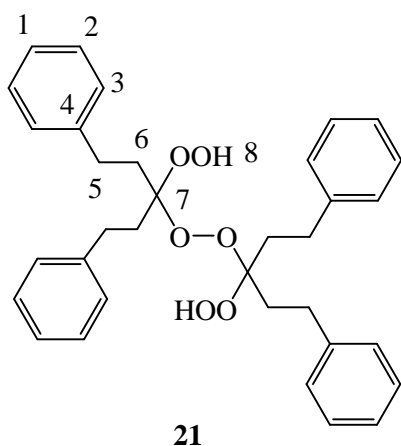
Literatura (KARASCH, GEORGE,  
1958) : F.F.:80-82°C

1,1'-bis(diidroperóxido)-4,4'-terc-butil-cicloexano **20**: C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>; MM:  
374,27 g/mol; sólido branco

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3411-3428 (deformação axial de O-O-H); 2891-2910 (deformação axial de C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0,88 (s, 18H; H<sub>1</sub>); 1,05 (m, 2H, H<sub>3</sub> e H<sub>3'</sub>); 1,30-2,32 (m, 8H; H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>); 9,62 (s, 2H; H<sub>6</sub> e H<sub>6'</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75M Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 23,2 (C<sub>4</sub> e C<sub>5</sub>); 23,5 (C<sub>5</sub>) 27,8 (C<sub>1</sub>); 30,1 (C<sub>2</sub>); 47,6 (C<sub>3</sub>); 111,3 (C<sub>7</sub>).



Faixa de fusão: 140,9-141,3°C

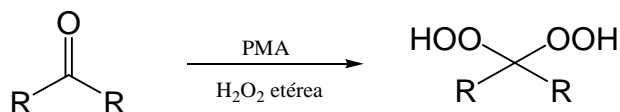
1,5-bis(difenilpentano)-3,3'-bis(diidroperóxido) **21**: C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>; MM: 542,27 g/mol  
; sólido branco.

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3370-3458 (deformação axial de O-O-H); 2916-3021 (deformação axial de C-H alifático); 2991-2844 (deformação axial de C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,10 (d, 8H,  $J = 8$ Hz, H<sub>5</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>5''</sub> e H<sub>5'''</sub>); 2,78 (d, 8H,  $J = 8$ Hz, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>6''</sub> e H<sub>6'''</sub>); 7,18 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>1'</sub>, H<sub>1''</sub> e H<sub>1'''</sub>); 7,30 (m, 16H, H<sub>2</sub>, H<sub>2'</sub>, H<sub>2''</sub>, H<sub>2'''</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>3''</sub> e H<sub>3'''</sub>); 9,70 (s, 2H, H<sub>8</sub> e H<sub>8'</sub>)

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 30,3 (C<sub>5</sub>); 31,8 (C<sub>6</sub>); 114,3 (C<sub>7</sub>); 126,6 (C<sub>1</sub>); 128,7 (C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub>) e 141,2 (C<sub>4</sub>).

#### 6.4.4. Metodologia 4: Uso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em fase etérea.



Preparação de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em fase etérea: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 50 mL da solução aquosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% que foi mantida sob vigorosa agitação com excesso de NaCl a temperatura ambiente por cerca de 10 minutos. A solução, inicialmente nebulosa, tornou-se límpida. Em seguida fez-se a extração em triplicata de 30 mL usando éter etílico. À fase etérea foi adicionado sulfato de sódio, que foi posteriormente eliminado por filtração (SAITO, 1983).

Em um balão de fundo redondo foram solubilizadas em 30 mL da solução etérea de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as cetonas ciclohexanona **4** (0,98 g; 10 mmol); ou 4-terc-butil-ciclohexanona (1,54 g; 10 mmol); ou dibenzalacetona **6** (2,34 g; 10 mmol); ou dibenzalacetona hidrogenada **7** (2,38 g; 10 mmol) ou p-metoxi-dibenzalacetona **8** (2,94 g; 10 mmol) ou p-metoxi-dibenzalacetona hidrogenada **9** (2,98 g; 10 mmol) ou 3,4,5-trimetoxi-dibenzalacetona **10** (4,14 g; 10 mmol) ou 3,4,5-trimetoxi-dibenzalacetona hidrogenada **11** (4,18 g; 10 mmol). A essa solução foi adicionado o ácido fosmolibídico (15 mg; 0,1 mmol) e a mistura foi então mantida sob constante agitação por 24 horas para as cetonas **4** e **5** e 72 horas para as demais. O bruto reacional foi extraído em AcOEt / H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi concentrada em rotavapor sob pressão reduzida e a purificação do resíduo formado foi feita em coluna flash (hexano / AcOEt 2:1), gerando os compostos **12**, **13**, **15**, **17** e **19** (Tabela 6.7). Conforme a metodologia 1, não foi observado a formação de **14** a partir de **6**, bem como a formação de **16** e **18** a partir de **8** e **10**, respectivamente.

Foi feito também uma preparação da água oxigenada etérea a partir de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50% com a mesma metodologia e mesmos reagentes, os compostos **12**, **13**, **15**, **17** e **19** foram gerados com rendimentos levemente superiores (Tabela 6.8), mas os produtos **14**, **16** e **18** não foram obtivos.

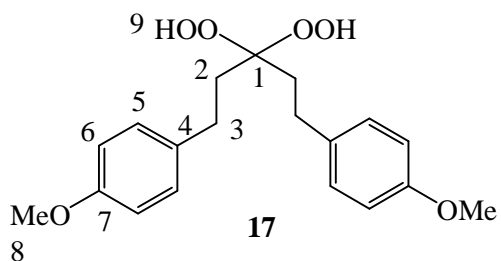
**Tabela 6.7.** Estequiometria das reações e rendimento dos compostos **13**, **15**, **17** e **19** através da água oxigenada etérea a partir de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50%.

Composto	Quantidade da cetona	Rend. (g; mmol; %)
<b>12</b>	10 mmol (0,98 g) de cicloexanona	1,33; 9; 90
<b>13</b>	10 mmol (1,54 g) de 4-terc-butil – cicloexanona <b>5</b>	1,54; 8,9; 89
<b>15</b>	10 mmol (2,38 g) de dibenzalacetona hidrogenada <b>7</b>	2,41; 8,4; 84
<b>17</b>	10 mmol (3,98 g) de 4-metoxi-dibenzalacetona hidrogenada <b>9</b>	1,74; 5; 50
<b>19</b>	10 mmol (4,68 g) de 3,4,5-trimetoxi-dibenzalacetona hidrogenada <b>11</b>	1,45; 3,1; 31

**Tabela 6.8.** Estequiometria das reações e rendimento dos compostos **13**, **15**, **17** e **19** através da água oxigenada etérea a partir de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50%.

Composto	Quantidade da cetona	Rend. (g; mmol; %)
<b>12</b>	10 mmol (0,98 g) de cicloexanona	1,36; 9,2; 92
<b>13</b>	10 mmol (1,54 g) de 4-terc-butil – cicloexanona <b>5</b>	1,54; 8,9; 89
<b>15</b>	10 mmol (2,38 g) de dibenzalacetona hidrogenada <b>7</b>	2,47; 8,6; 86
<b>17</b>	10 mmol (3,98 g) de 4-metoxi-dibenzalacetona hidrogenada <b>9</b>	2,01; 5,8; 58
<b>19</b>	10 mmol (4,68 g) de 3,4,5-trimetoxi-dibenzalacetona hidrogenada <b>11</b>	2,10; 4,5; 45





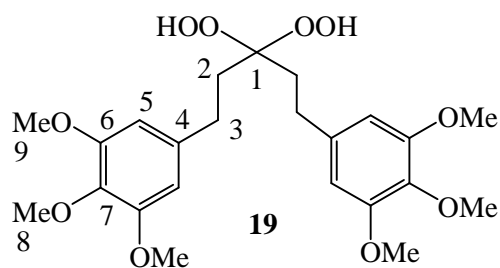
Faixa de fusão: 170,2-173,1°C

3,3-dihidroperóxido-1,5-bis(metoxifenil)-pentano **17**: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> ; MM: 348 g/Mol ; sólido branco.

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3435-3250 (deformação O-O-H); 2885 (deformação C-H aromático); 2720 (deformação C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,05 (m, 4H; H<sub>2</sub>); 2,67 (m, 4H; H<sub>3</sub>); 3,72 (s; 6H; H<sub>8</sub>); 6,81 (d, 4H, *J* = 8,5 Hz; H<sub>6</sub>) ; 7,08 (d; 4H; *J* = 8,5 Hz ; H<sub>5</sub>) 9,78 (sl; 2H; H<sub>9</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 29,1 (C<sub>3</sub>) 31,6 (C<sub>2</sub>); 113,4 (C<sub>1</sub>); 114,1 (C<sub>6</sub>); 129,4 (C<sub>5</sub>); 133,6 (C<sub>4</sub>) e 158,0 (C<sub>7</sub>).



3,3-diidroperóxido-1,5 bis (3,4,5-trimetoxifenil)-pentano **19**:  $C_{23}H_{32}O_{10}$  ;  
 MM: 468 g/mol ; óleo amarelo.

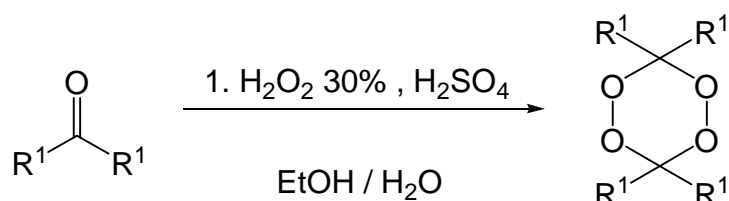
IV (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3125-3319 (deformação O-O-H); 2884-2920 (deformação C-H aromático); 2762-2809 (deformação C-H alifático).

RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,06 e 2,72 (m, 8H;  $H_2$  e  $H_3$ ); 3,84 (s; 18H;  $H_8$ ); 6,43 (s, 4H ;  $H_5$ ) ; 9,50 (sl; 2H;  $H_9$ ).

RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 30,6 ( $C_3$ ) 31,5 ( $C_2$ ); 56,3 ( $C_9$ ); 61,2 ( $C_8$ ); 105,6 ( $C_5$ ); 112,4 ( $C_1$ ); 133,6 ( $C_7$  e  $C_4$ ) e 153,3 ( $C_6$ ).

## 6.5. Síntese de tetraoxanos.

### 6.5.1. Síntese de tetraoxanos em presença de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.



Em um balão de fundo redondo foi preparado uma solução ácida de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (20 mL) em EtOH (15 mL) e H<sub>2</sub>O (15 mL). Em seguida foi adicionada a cicloexanona **4** (0,98 g; 10 mmol) ou dibenzalacetona **6** (2,34 g; 10 mmol) ou dibenzalacetona hidrogenada **7** (2,38 g; 10 mmol) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (0,34 g; 10mmol). A mistura foi mantida sob banho de gelo (0°C) e agitação por 14 horas. O material precipitado foi filtrado e recristalizado em MeOH a 0°C fornecendo os compostos **22** e **25** (Tabela 6.9). Não foi observado a conversão da dibenzalacetona **6** no correspondente tetraoxano.

**Tabela 6.9.** Estequiometria das reações e rendimento dos compostos **22** e **25**.

Composto	Quantidade da cetona	Rend. (g; mmol; %)
<b>22</b>	10 mmol (0,98 g) de cicloexanona	0,51 ; 4,5 ; 45
<b>25</b>	10 mmol (2,38 g) de <b>7</b>	0,20 ; 0,8 ; 8

### 6.5.2. Síntese de tetraoxanos em presença de $\text{HBF}_4$ em TFE.

Em um balão de fundo redondo foram solubilizados em 15 mL de trifluoretanol o dihidroperóxido **15** (2,88 g; 10 mmol) e a cicloexanona (0,98 g; 10 mmol) ou a dibenzalacetona hidrogenada **7** (2,38 g; 10mmol). A essa solução foi adicionado  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% (0,34 g; 10 mmol) e  $\text{HBF}_4$  (0,44 g; 5 mmol). A reação foi mantida sob constante agitação e monitoramento a temperatura ambiente por 24 horas. O bruto reacional foi extraído em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{H}_2\text{O}$ . A fase orgânica foi concentrada em rotavapor e a purificação do resíduo formado foi feita em coluna cromatografica ( hexano / AcOEt 9:1) gerando os compostos **23** e **25** (Tabela 6.10).

**Tabela 6.10.** Estequiometria das reações e rendimento dos compostos **23** e **25**.

Composto	Quantidade da cetona	Rend. (g; mmol; %)
<b>23</b>	10 mmol (0,98 g) de cicloexanona	0,96; 3,8; 38
<b>25</b>	10 mmol (2,38 g) de dibenzalacetona hidrogenada <b>7</b>	0,56; 2,2; 22

### 6.5.3. Síntese de tetraoxanos usando a metodologia “one pot”.

#### Modelo 1: simétrico.

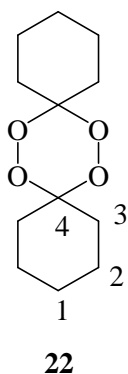
Em um balão de fundo redondo foi solubilizado em 2 mL de trifluoretanol a cicloexanona (0,098 g; 1 mmol) ou a dibenzalacetona hidrogenada **7** (0,238 g; 1 mmol). A essa solução foi adicionado H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (0,07 g; 2 mmol) e metiltrioxirênio (0,0003 g; 0,001 mmol). A reação foi mantida sob constante agitação e monitoramento a temperatura ambiente por 3 horas. Em seguida, foi adicionado HBF<sub>4</sub> (0,08 g; 1 mmol) e a reação foi mantida sob constante agitação e monitoramento a temperatura ambiente por mais 24 horas. O bruto reacional foi extraído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi concentrada em rotavapor e a purificação do resíduo formado foi feita em coluna cromatografica [ hexano / AcOEt (9:1) ] gerando os compostos **22** e **25** (Tabela 6.10).

#### Modelo 2: assimétrico.

Em um balão de fundo redondo foi solubilizado em 2 mL de trifluoretanol a cicloexanona **4** (0,098 g; 1 mmol) ou a dibenzalacetona **6** (0,234 g; 1 mmol) ou a dibenzalacetona **7** (0,238g; 1 mmol). A essa solução foi adicionado H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (0,07 g; 2 mmol) e metiltrioxirênio (0,0003 g; 0,001 mmol). A reação foi mantida sob constante agitação e monitoramento a temperatura ambiente por 3 horas para a cetona **4** e 24h para as cetonas **6** e **7**. Em seguida foi adicionado a dibenzalacetona **6** (0,468 g; 2 mmol) ou a dibenzalacetona hidrogenada **7** (0,476 g; 2 mmol) e HBF<sub>4</sub> (0,08 g; 1 mmol) e a reação foi mantida sob constante agitação e monitoramento a temperatura ambiente por 24 horas. O bruto reacional foi extraído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi concentrada em rotavapor e o resíduo formado foi purificado por coluna cromatografica (hexano / AcOEt 9:1) gerando os compostos **23**, **25** e **27** (Tabela 6.11).

**Tabela 6.11.** Estequiometria das reações e rendimento dos compostos **22** e **25** através do modelo 1 e **23** e **27** usando o modelo 2.

Composto	Quantidade da cetona	Rend. (g; mmol;%)
<b>22</b>	1 mmol (0,098 g) de cicloexanona	0,068 ; 0,6 ; 60
<b>23</b>	1 mmol (0,098 g) de cicloexanona	0,051 ; 0,28 ; 28
<b>25</b>	1 mmol (2,38 g) de dibenzalacetona hidrogenada <b>7</b>	0,038 ; 0,22 ; 15
<b>27</b>	1 mmol (0,098 g) de cicloexanona	0,033 ; 0,18 ; 18



Faixa de fusão: 133,4-134-2° C

Literatura (MCCULLOUGH, KELVIN, 1980) :

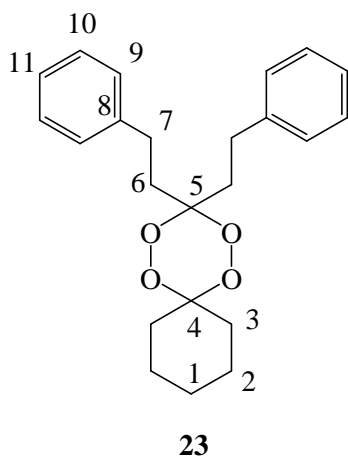
F.F.: 130-131°C

1,1-(tetraoxano)-bis-cicloexano **22**: C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> ; MM: 228 g/mol ; sólido branco.

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2838-2974 (deformação C-H alifático); 3337-3574 (deformação O-O-H).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,47 (s, 12H; H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>); 2,28 (s, 8H; H<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 22,2 (C<sub>1</sub>); 29,9 (C<sub>2</sub>); 32 (C<sub>3</sub>) e 108,3 (C<sub>4</sub>).



Faixa de fusão: 114,5-115-3° C

1-5-difenilpentano-3-tetraoxano-1-cicloexano. **23**: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> ;

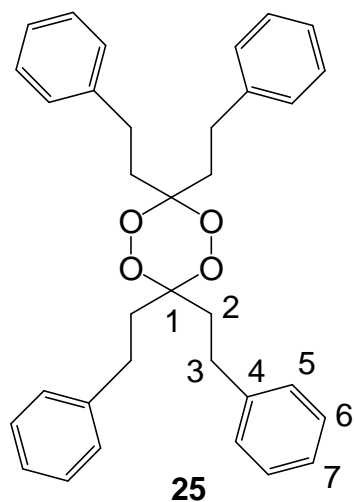
MM: 368 g/mol; sólido branco.

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2775-2814 (deformação C-H alifático); 2902-3008 (deformação C-H aromático); 3117-3224 (deformação O-O-H).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,47 e 2,28 (sl; 18H; H<sub>1</sub>-H<sub>3</sub>, H<sub>6</sub> e H<sub>7</sub>); 7,20 e 7,27 (d;  $J$  = 7Hz; 10H; H<sub>9</sub>-H<sub>11</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 21,6 (C<sub>3</sub>) 25,6 (C<sub>7</sub>); 32,1 (C<sub>2</sub> e C<sub>6</sub>); 108,2 (C<sub>5</sub>); 110,1 (C<sub>5</sub>); 126,2 e 128,2 (C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>) e 128,6 (C<sub>8</sub>).





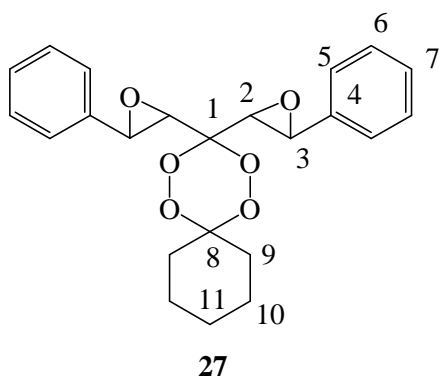
Faixa de fusão :149,7-150,9° C

1,5-bis(difenilpentano)-3,3'-tetraoxano. **25**: C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> ; MM: 508 g/mol;  
sólido branco.

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3075-3244 (deformação O-O-H) 2990-3966 (deformação C-H aromático); 2830-2974 (deformação C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,04-2,26 (m, 4H; 1H<sub>2</sub>, 1H<sub>2</sub>', 1H<sub>2</sub>'' e 1H<sub>2</sub>'''); 2,67-2,77 (m; 12H; 1H<sub>2</sub>, 1H<sub>2</sub>', 1H<sub>2</sub>'', 1H<sub>2</sub>'''' e 8H<sub>3</sub>); 7,22-7,29 (m; 20H; H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> e H<sub>7</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 141,9 (C<sub>4</sub>); 129,7 e 125,6 (C<sub>5</sub> e C<sub>6</sub>); 127,6 (C<sub>7</sub>); 110,2 (C<sub>1</sub>); 36,2 (C<sub>2</sub>); 26,6 (C<sub>3</sub>).



Faixa de Fusão: 87,5-89,1°C

1,2-4,5 bis(epoxil)-1-5-difenilpentano-3-tetraoxano-1cicloexano. **27**:

$C_{23}H_{24}O_6$ ; MM: 396 g/mol; sólido branco.

IV (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3012-3184 (deformação O-O-H); 2992-3002 (deformação C-H aromático); 2765-2916 (deformação C-H alifático).

RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,26 (m, 2H,  $H_{11}$ ) ; 1,31 (m, 6H,  $H_{10}$ ); 1,39 (m, 4H,  $H_9$ ); 4,13 (m, 1H,  $H_2$ ); 4,37 (m, 1H,  $H_3$ ); 7,26 (d,  $J = 7Hz$ , 2H,  $H_7$ ); 7,72 (d,  $J = 7Hz$ , 4H,  $H_6$ ); 8,06 (d,  $J = 7Hz$ , 4H,  $H_5$ ).

RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,5 ( $C_{11}$ ) 29,9 ( $C_{10}$ ); 41,4 ( $C_9$ ); 60,7 ( $C_2$ ); 61,1 ( $C_3$ ); 118,5 ( $C_1$  e  $C_8$ ); 128,2 ( $C_7$ ); 130,4 ( $C_5$  e  $C_6$ ) e 167,2 ( $C_4$ ).

## 7. ESPECTROS

### 7.1. Espectros no Infravermelho.

#### 7.1.1 Espectros no Infravermelho das cetonas aromáticas **6**, **8** e **10**.

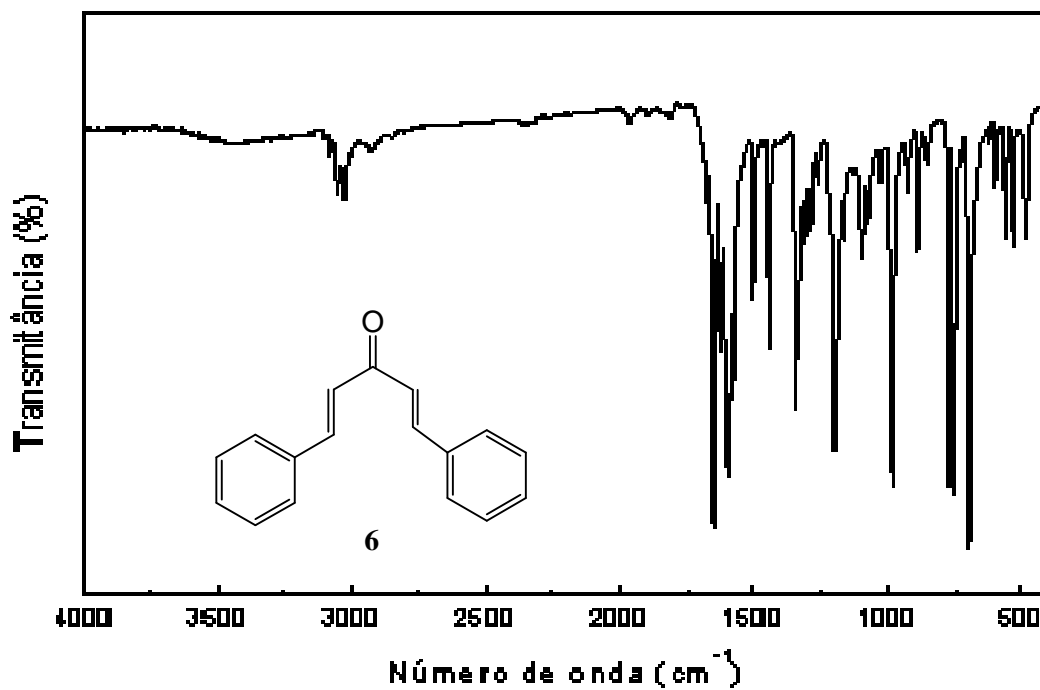


Figura 7.1. Espectro no IV do composto **6** (KBr).

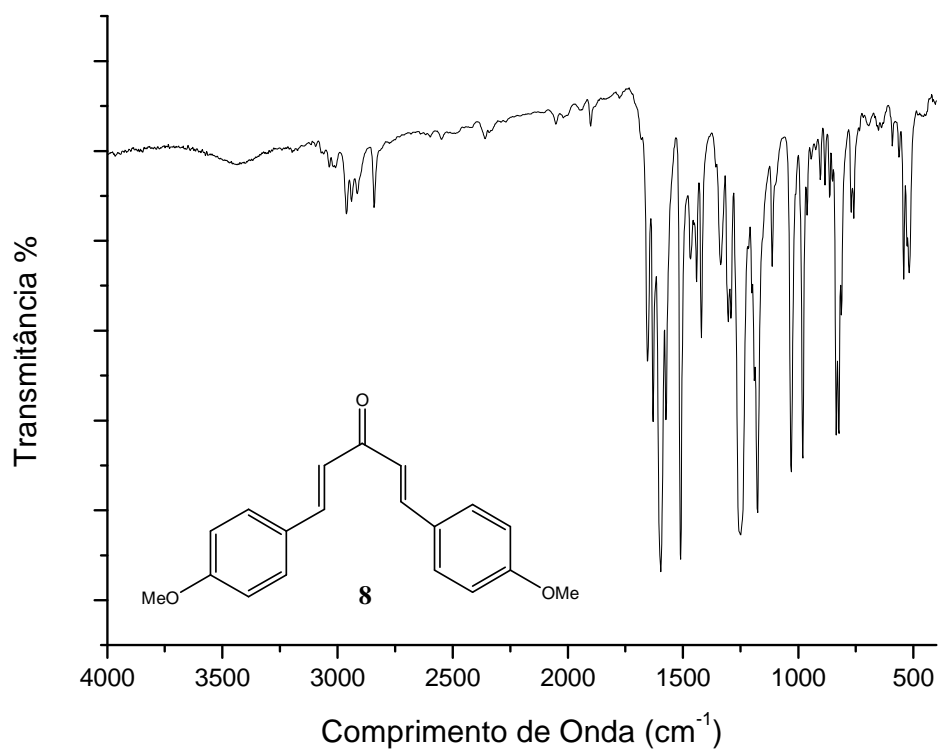


Figura 7.2. Espectro no IV do composto **8** (KBr).

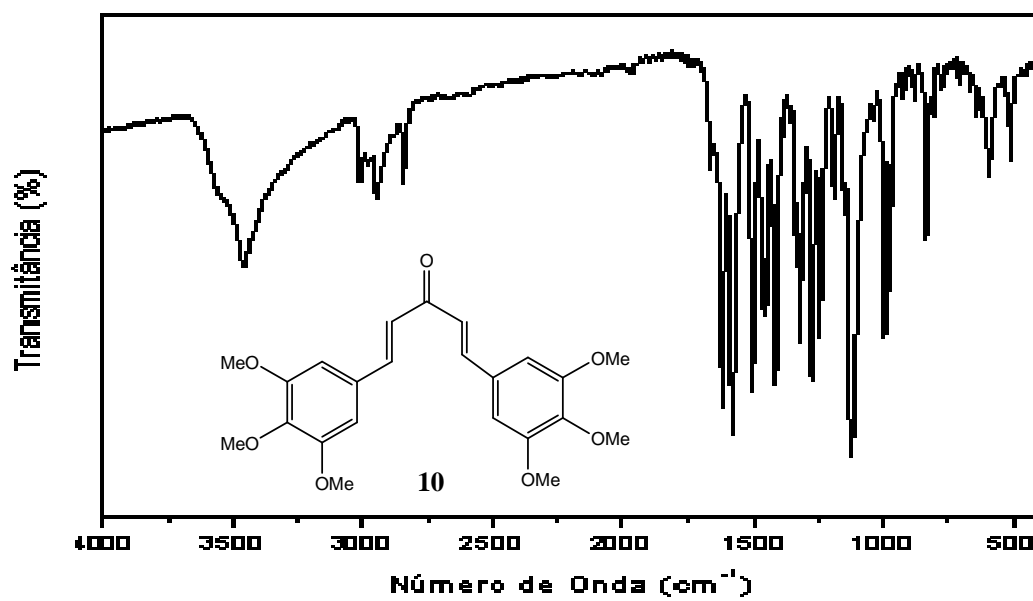
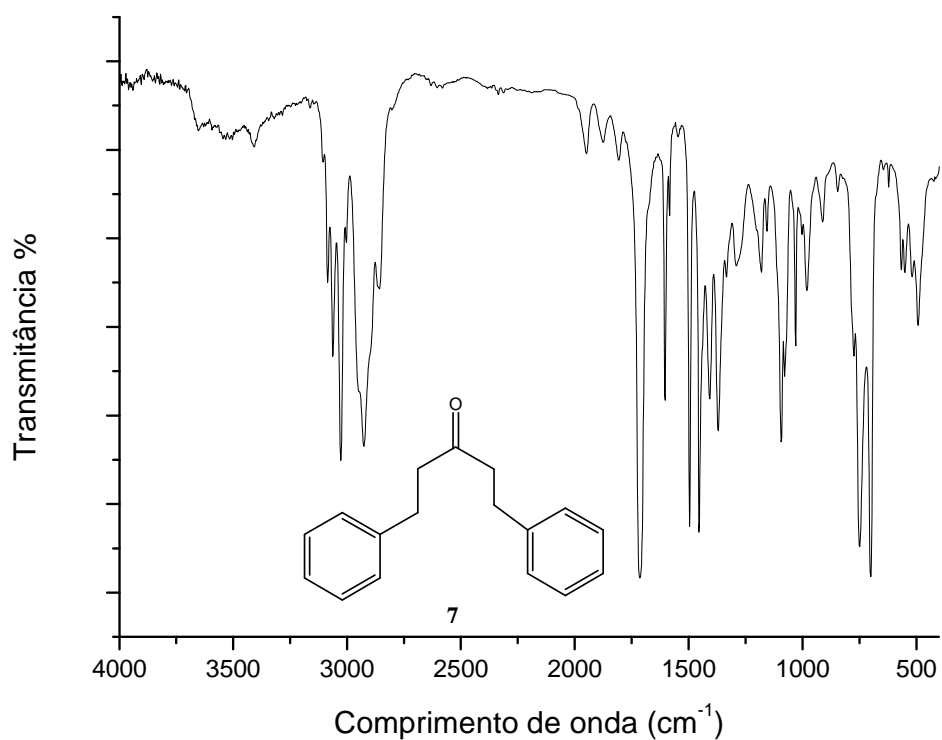
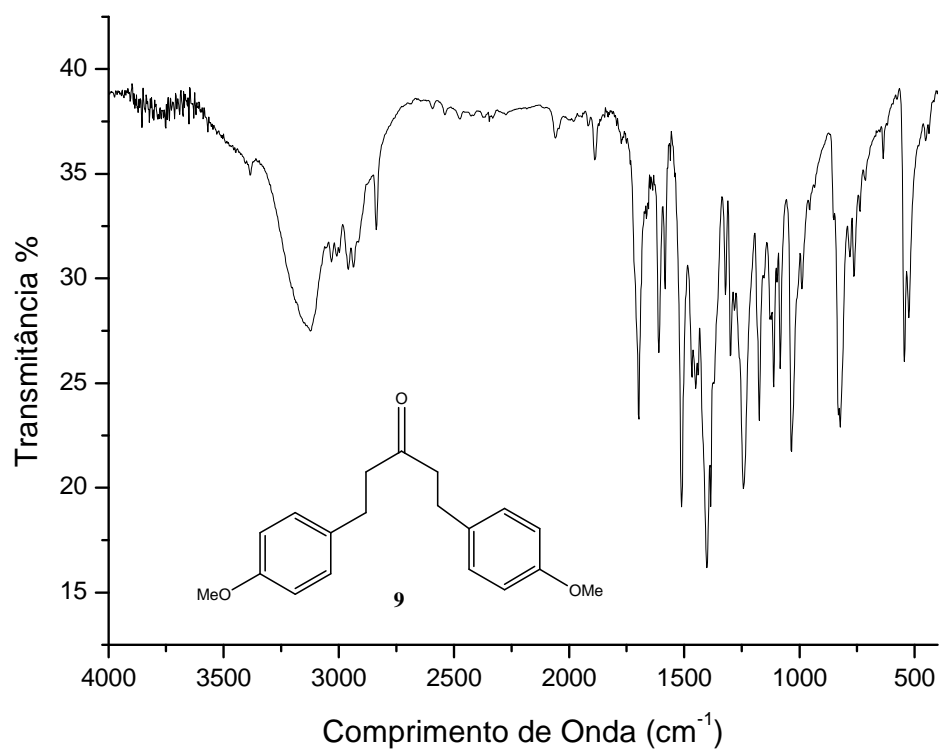


Figura 7.3. Espectro no IV do composto **10** (KBr).

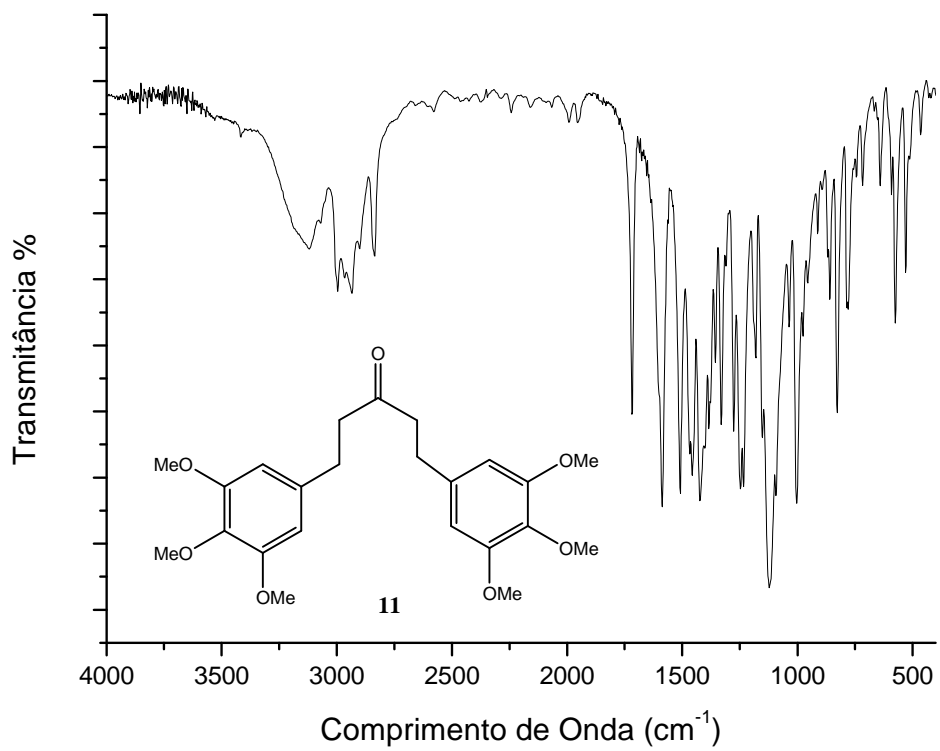
7.1.1 Espectros no Infravermelho das cetonas aromáticas hidrogenadas **7**, **9** e **11**.



**Figura 7.4.** Espectro no IV do composto **7** (KBr).

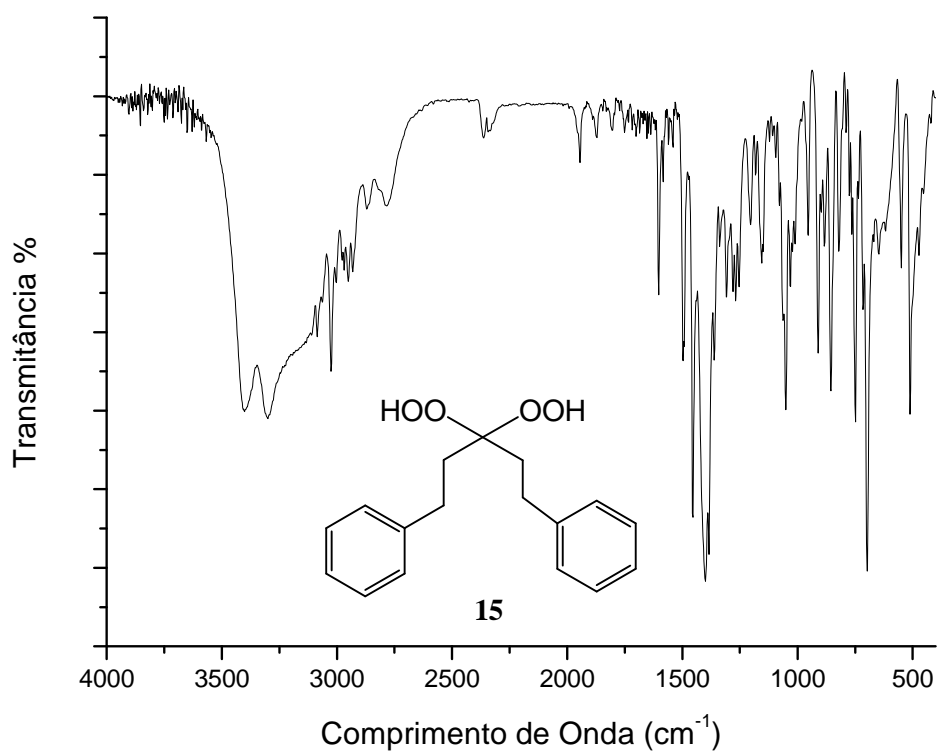


**Figura 7.5.** Espectro no IV do composto **9** (KBr).

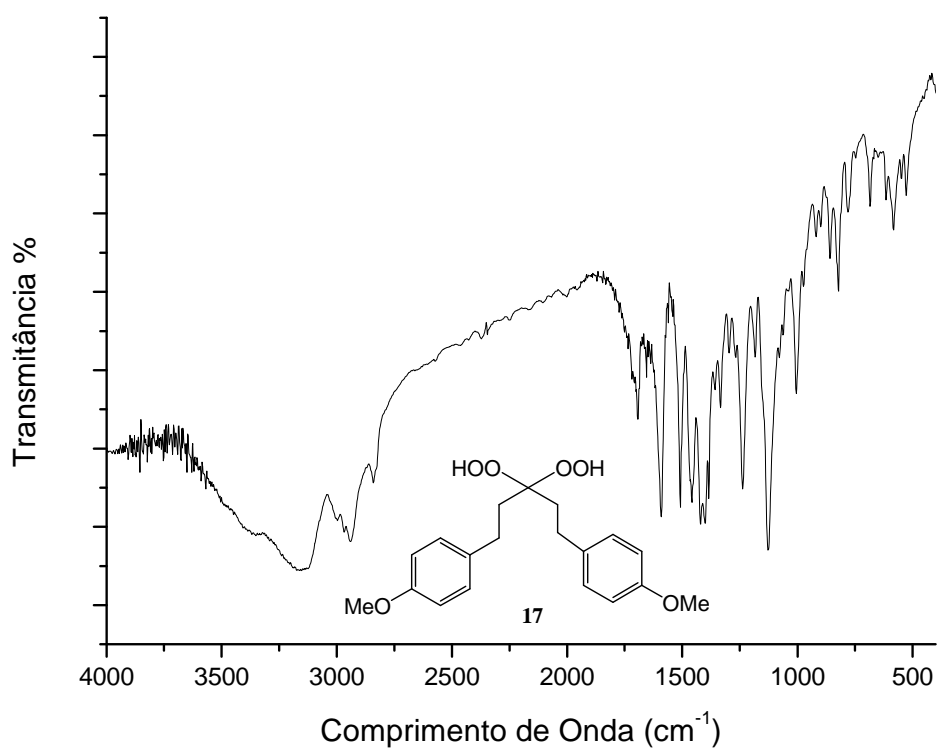


**Figura 7.6.** Espectro no IV do composto **11** (KBr).

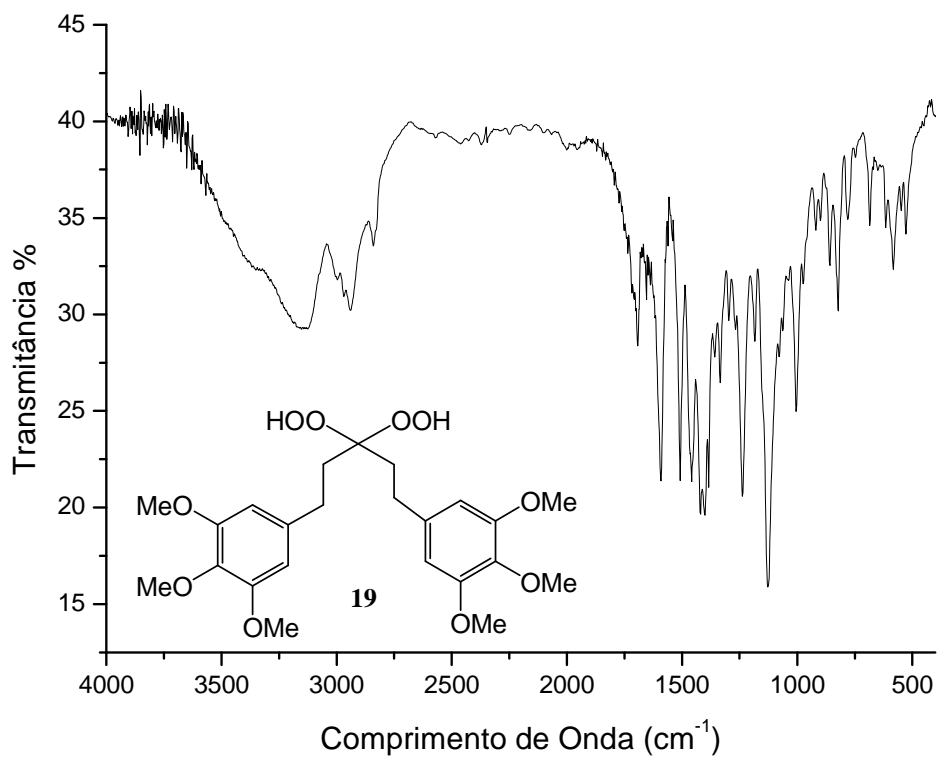
7.1.3. Espectros no Infravermelho dos diidroperóxidos **15**, **17** e **19** e dos dímeros **20** e **21**.



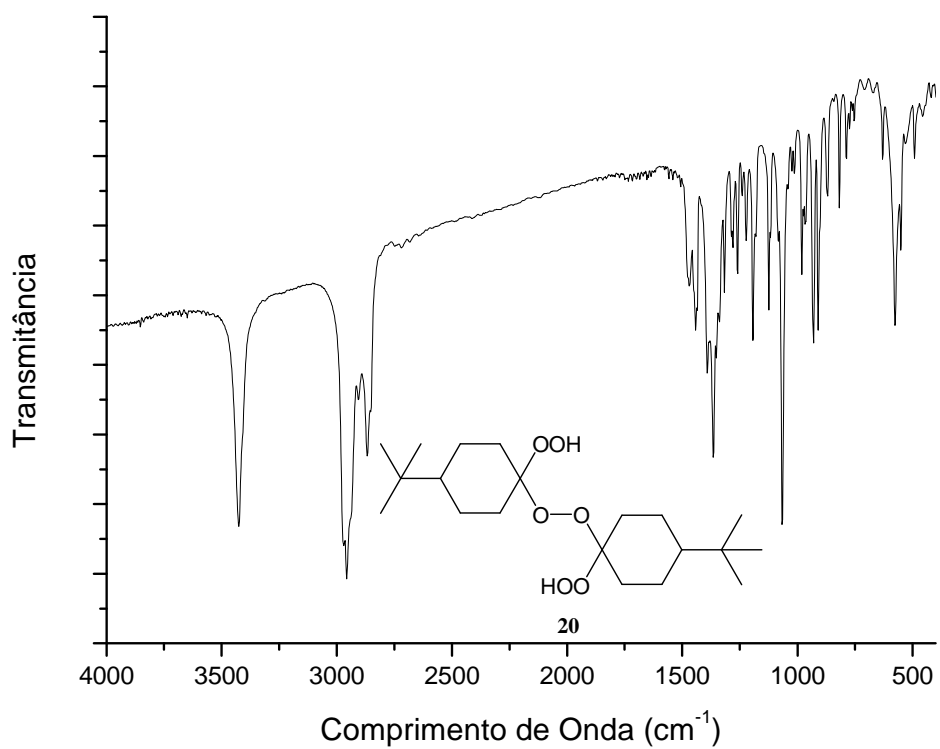
**Figura 7.7.** Espectro no IV do composto **15** (KBr).



**Figura 7.8.** Espectro no IV do composto **17** (KBr).

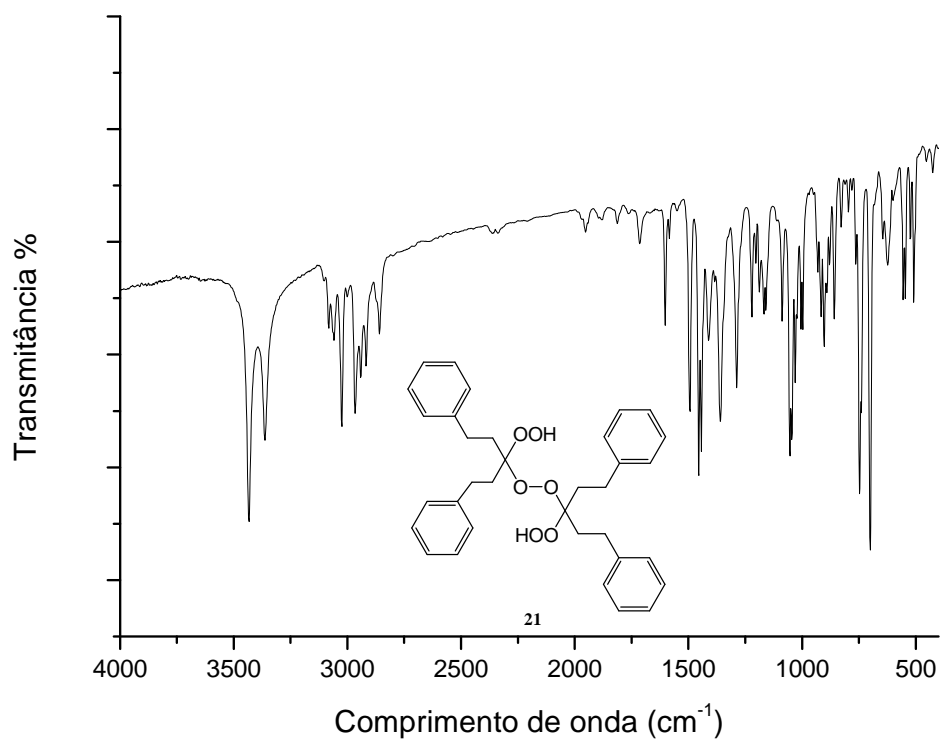


**Figura 7.9.** Espectro no IV do composto **19** (KBr).



**Figura 7.10.** Espectro no IV do composto **20** (KBr).





**Figura 7.11.** Espectro no IV do composto **21** (KBr).

7.1.3. Espectros no Infravermelho dos tetraoxanos **23**, **25** e **27**.

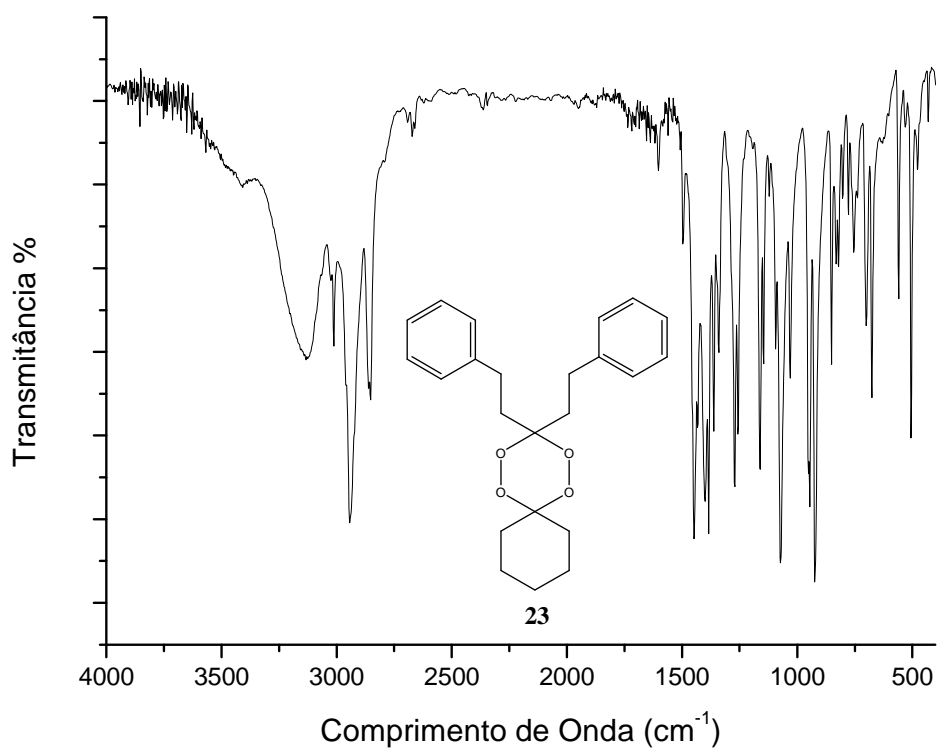


Figura 7.12. Espectro no IV do composto **23** (KBr)

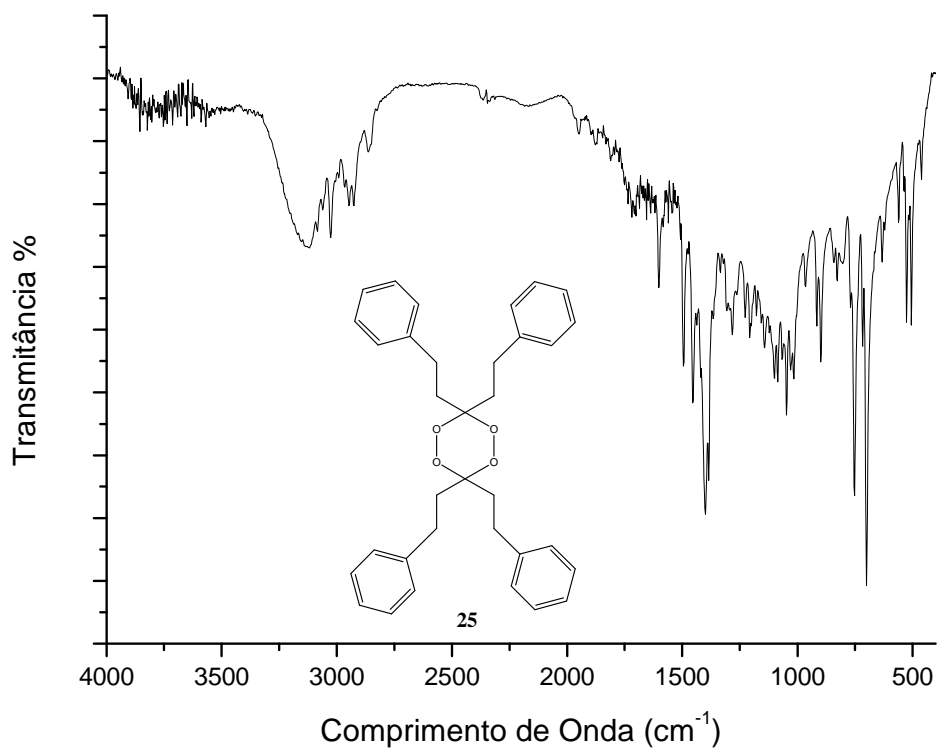
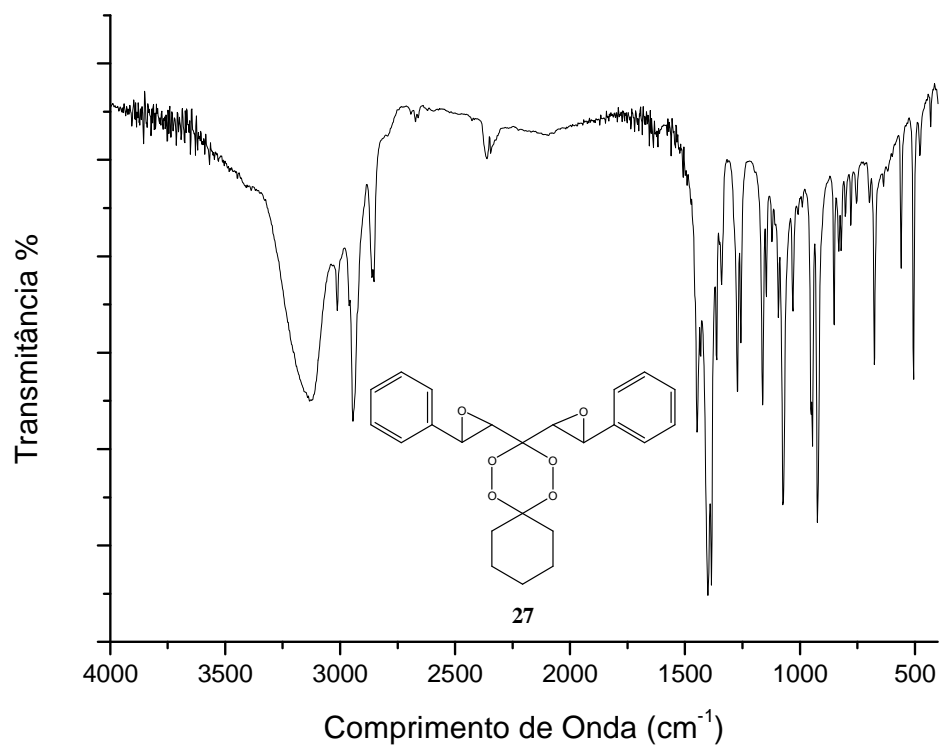


Figura 7.13. Espectro no IV do composto **25** (KBr).



**Figura.7.14.** Espectro no IV do composto **25** (KBr).

## 7.2. Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$

### 7.2.1. Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ das cetonas aromáticas **6**, **8** e **10**.

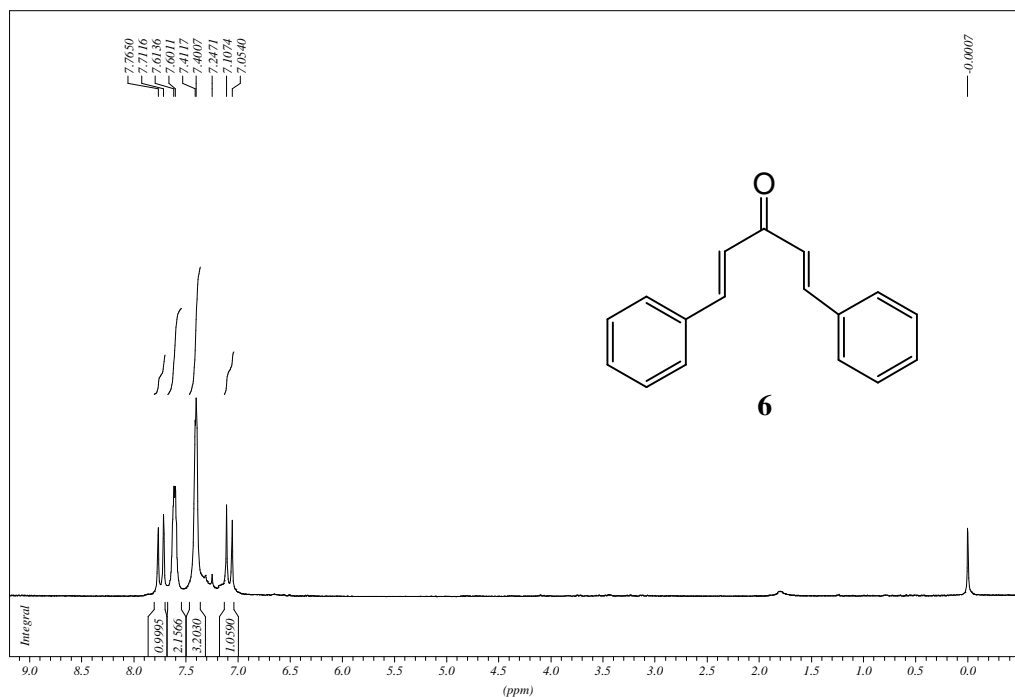


Figura 7.15. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

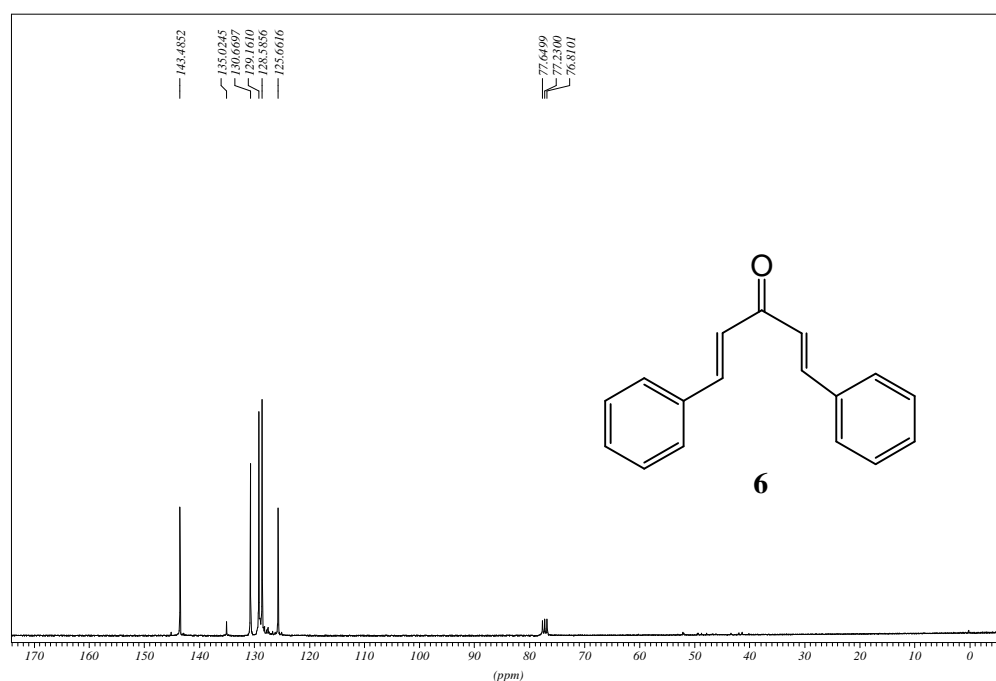


Figura 7.16. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).

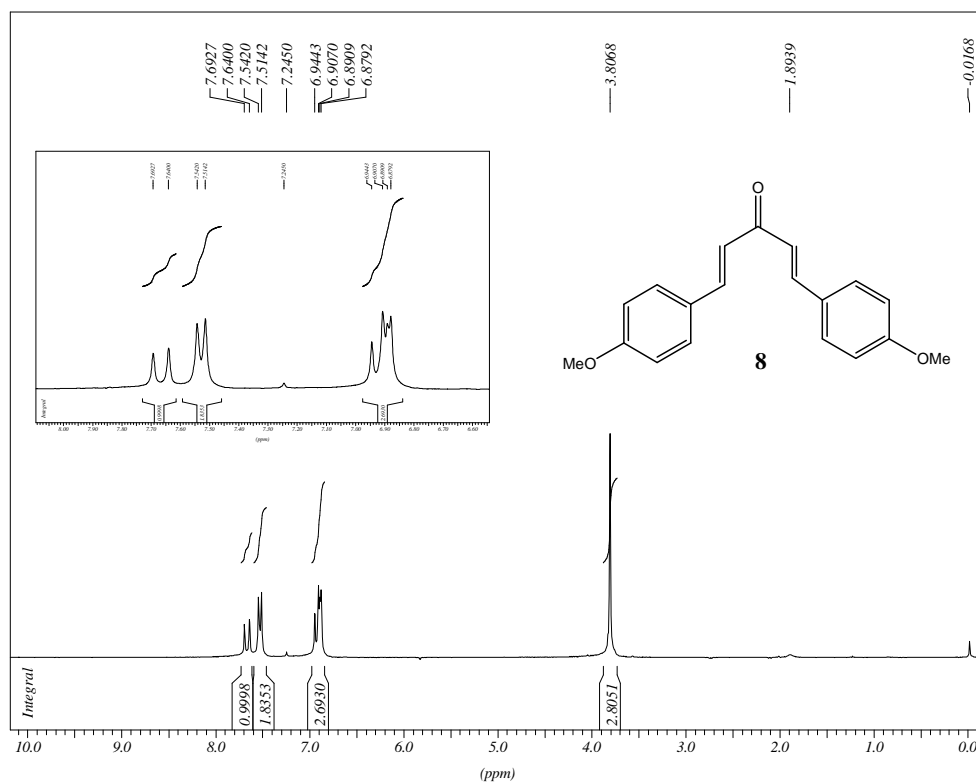


Figura 7.17. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **8** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

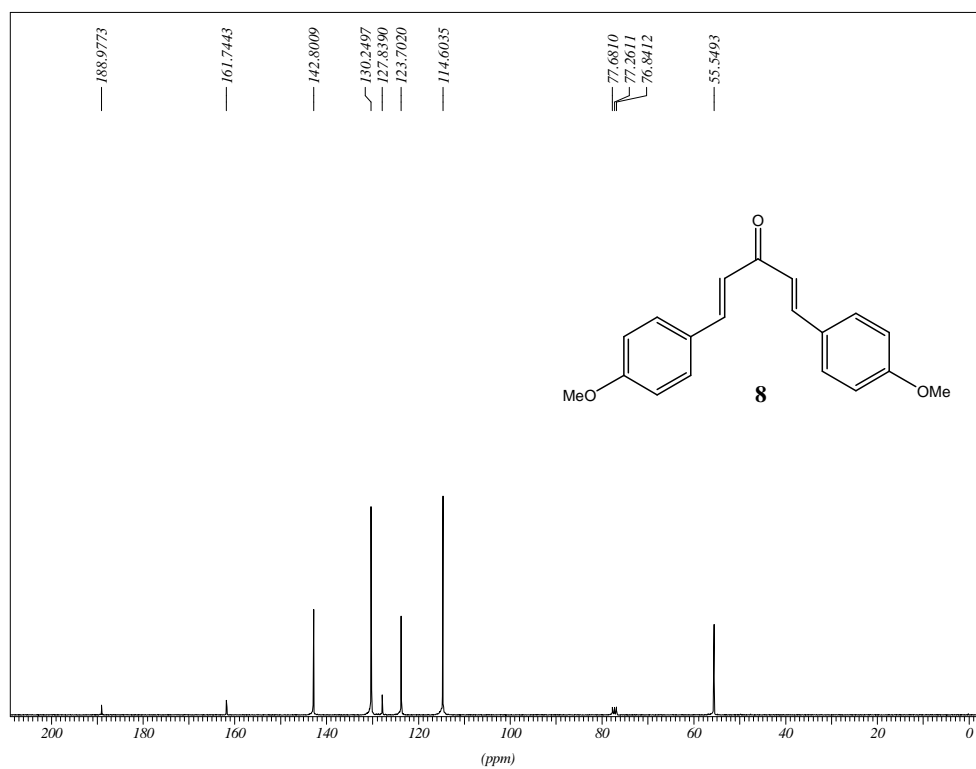


Figura.7.18. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **8** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

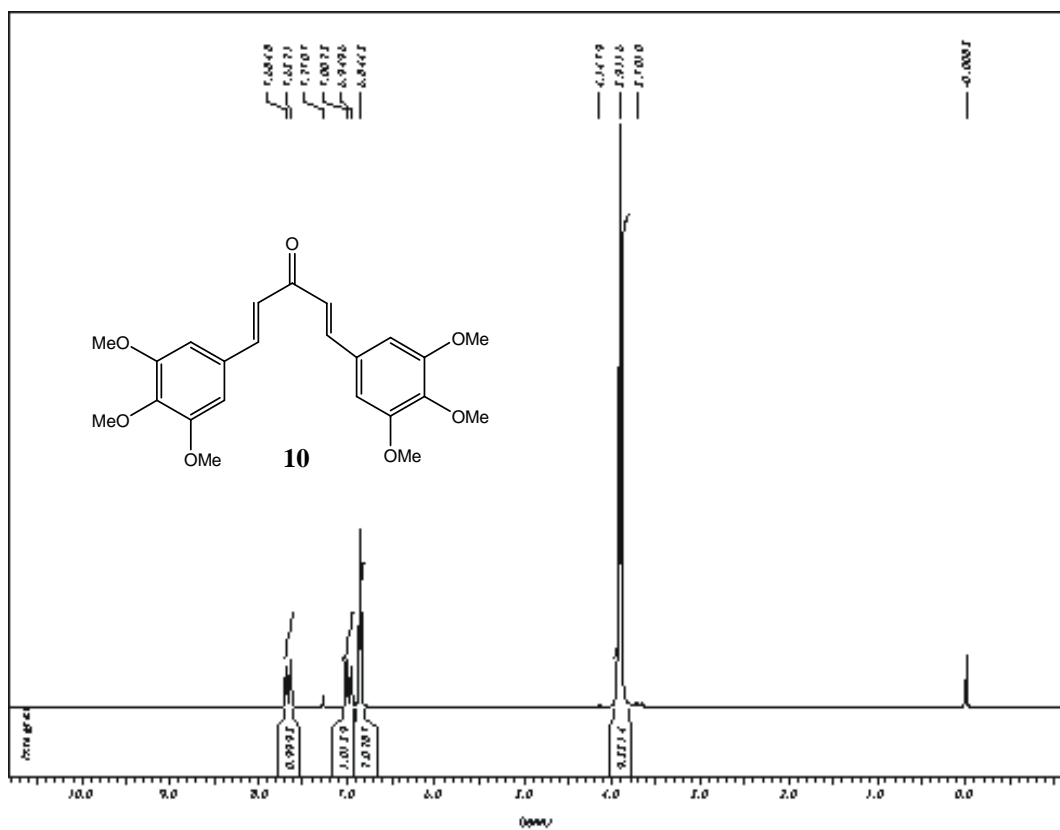


Figura 7.19. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **10** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

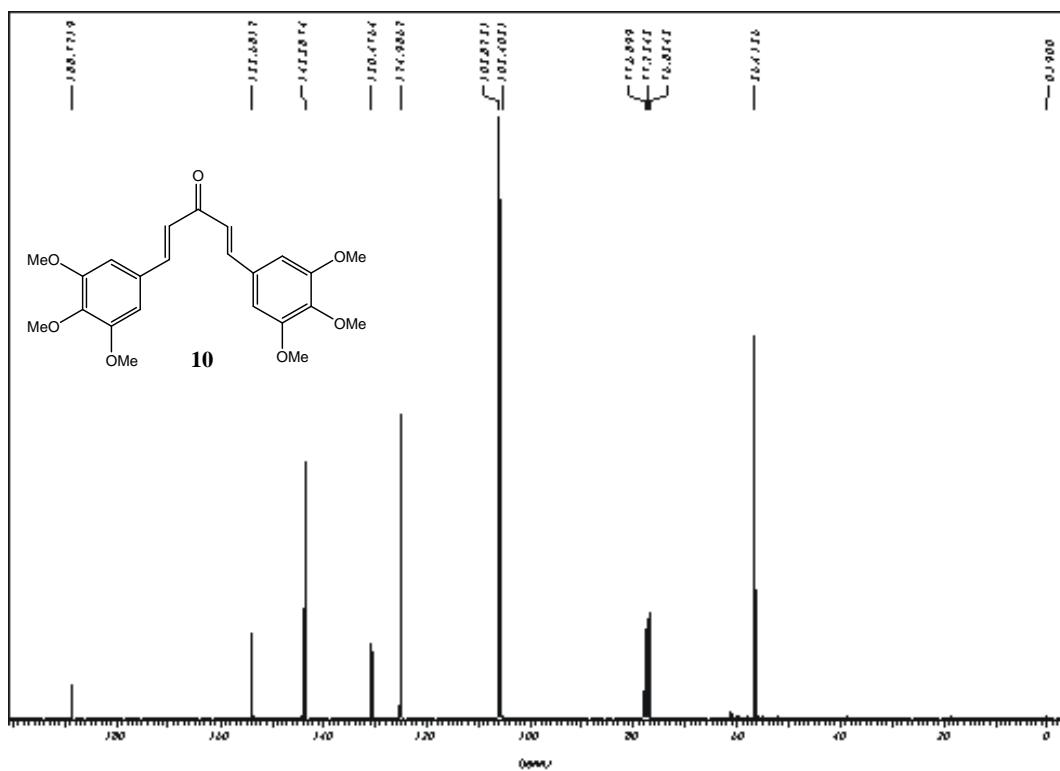


Figura 7.20. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **10** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

7.2.2. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das cetonas aromáticas hidrogenadas **7**, **9** e **11**.

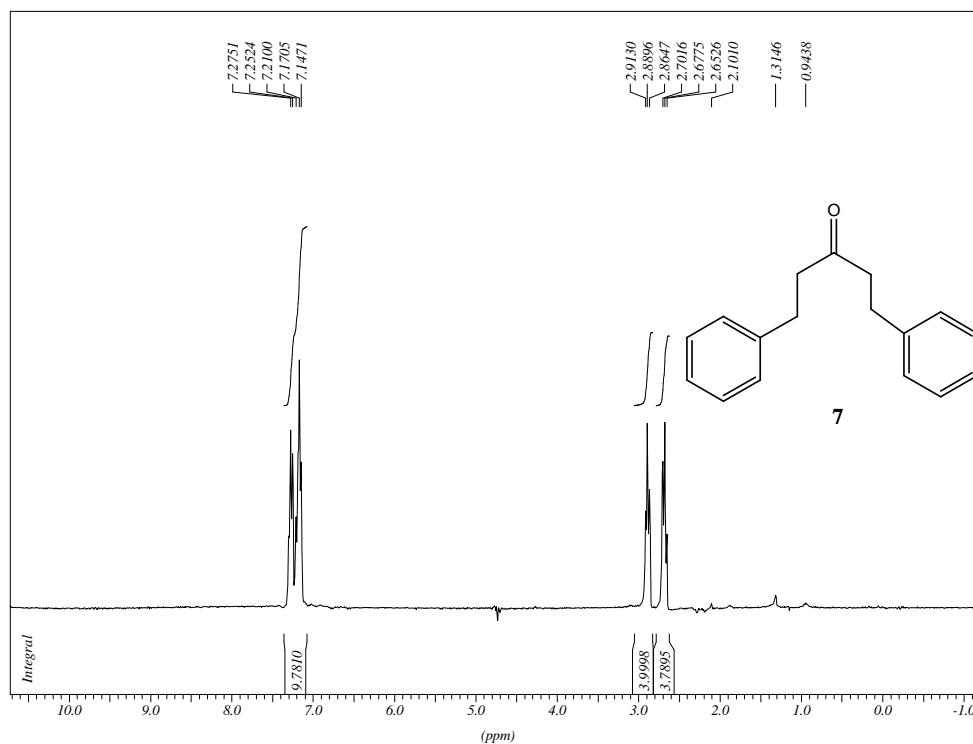


Figura 7.21. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

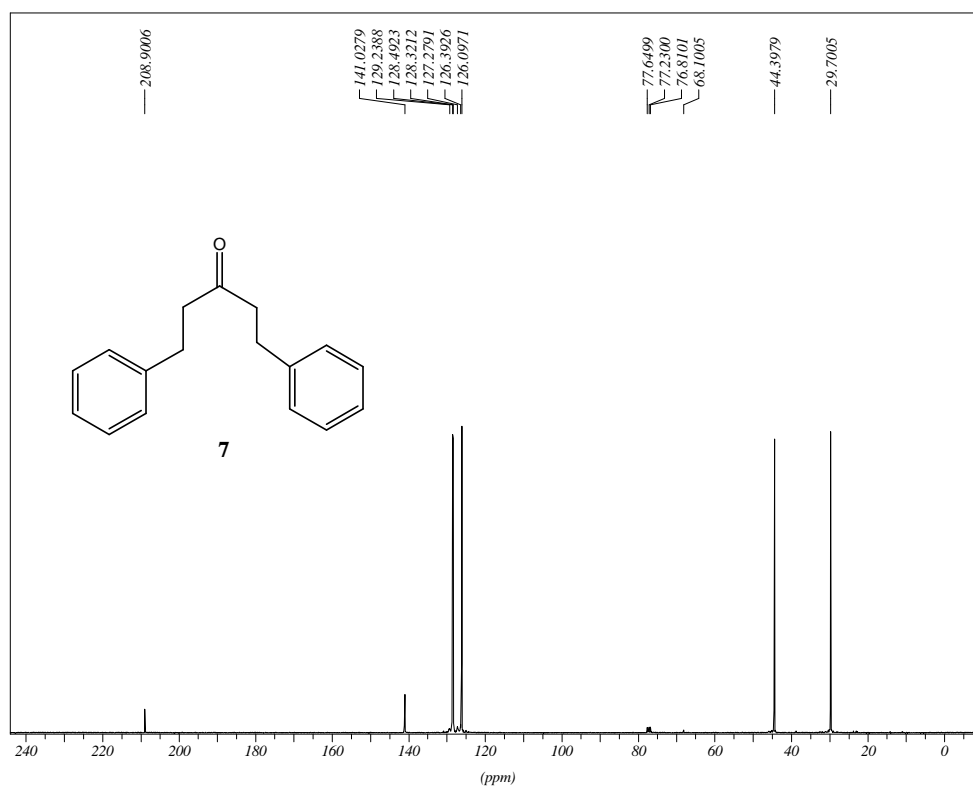


Figura 7.22. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

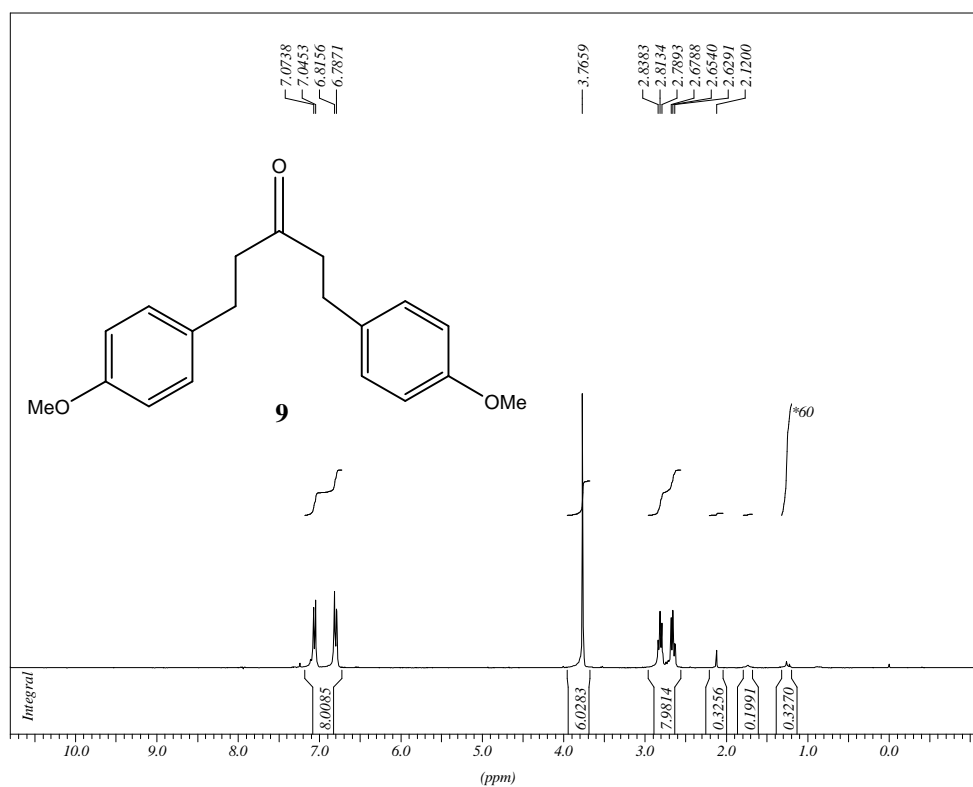


Figura 7.23. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **9** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

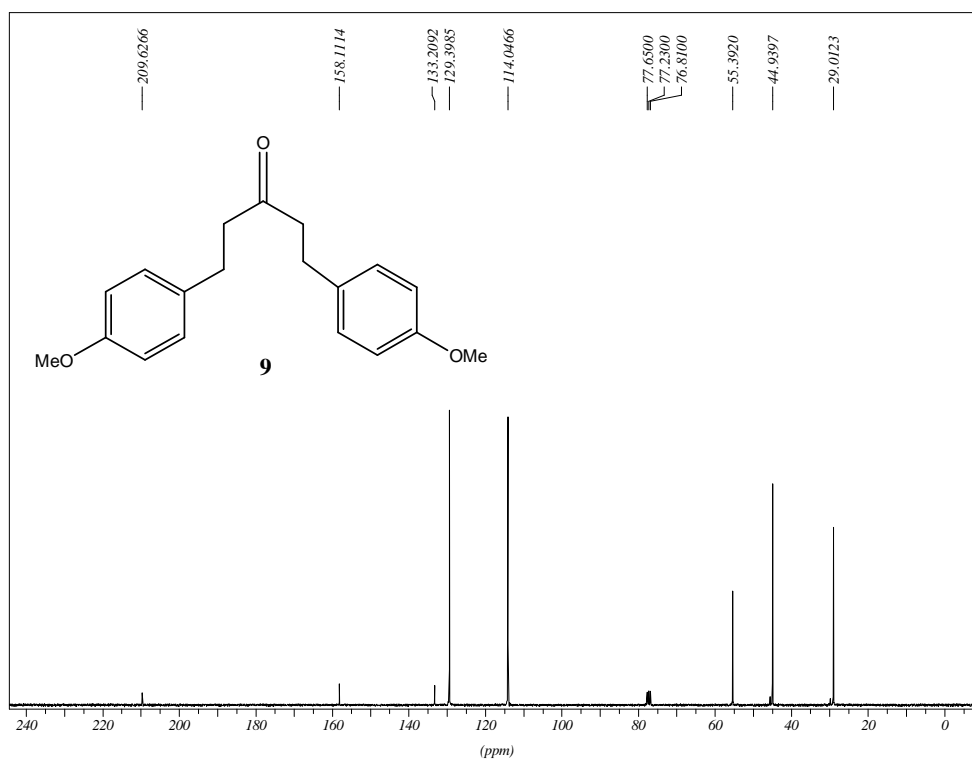


Figura 7.24. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **7** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).



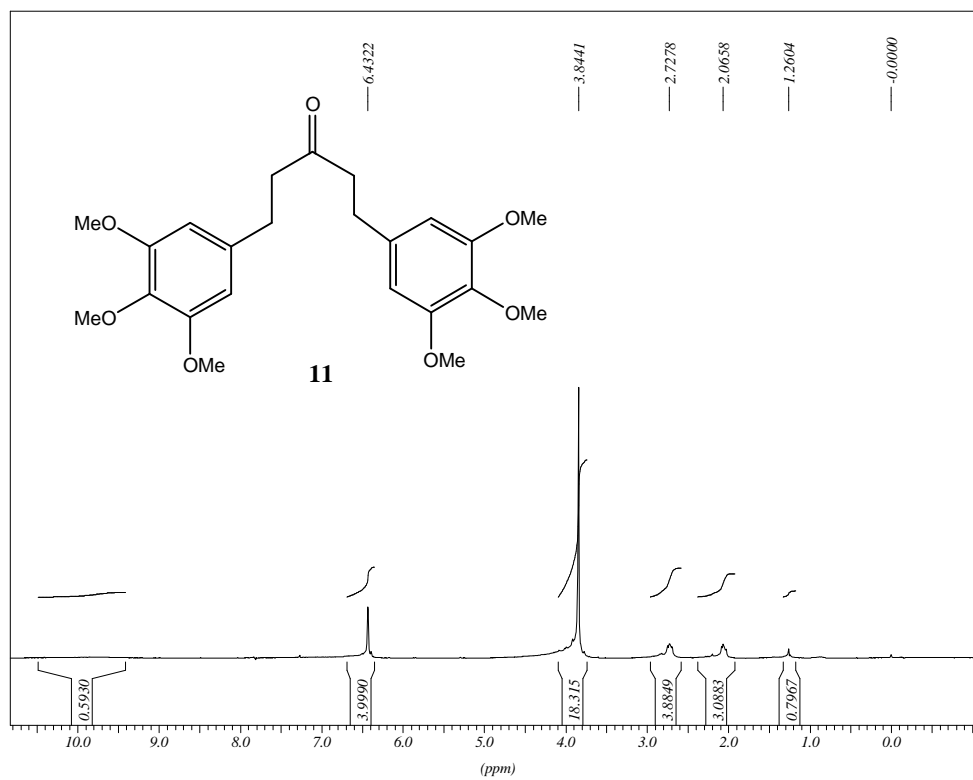


Figura 7.25. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **11** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

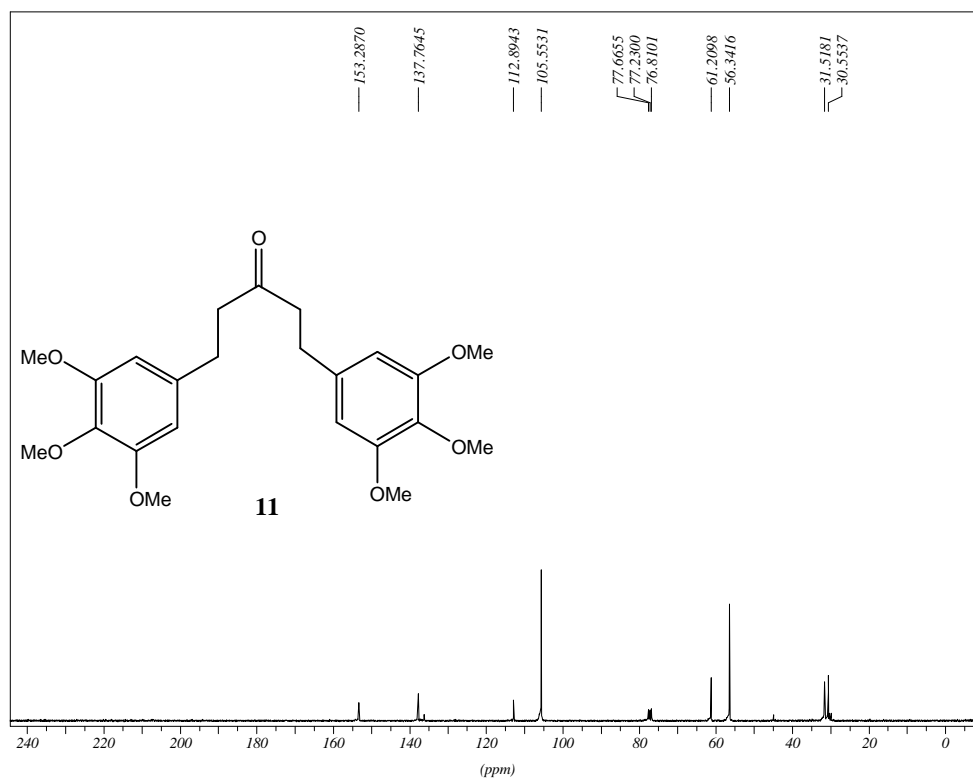


Figura 7.26. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **11** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

7.2.3. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos dihidroperóxidos **12**, **13**, **15**, **17** e **19** e dos dímeros **20** e **21**.

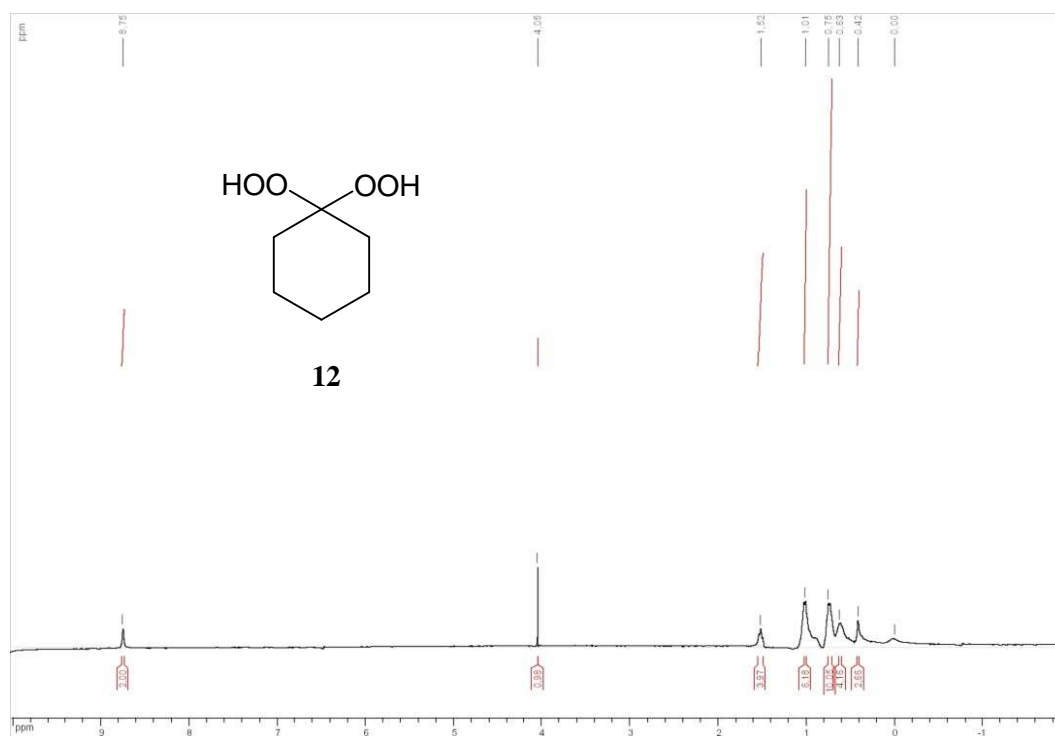


Figura 7.27. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

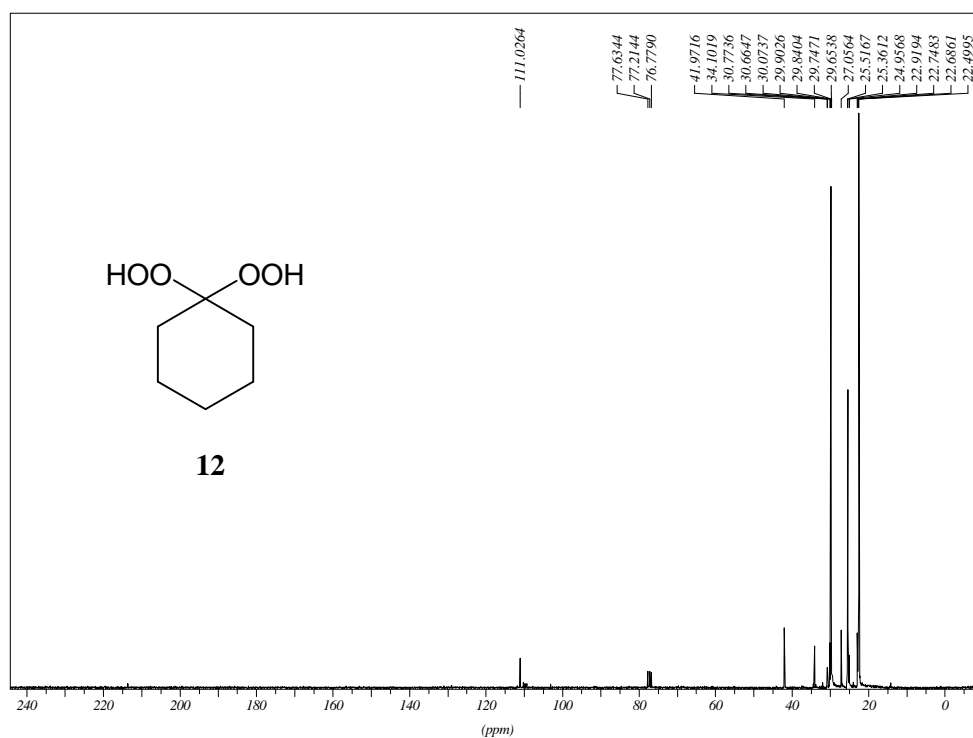


Figura 7.28. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **12** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

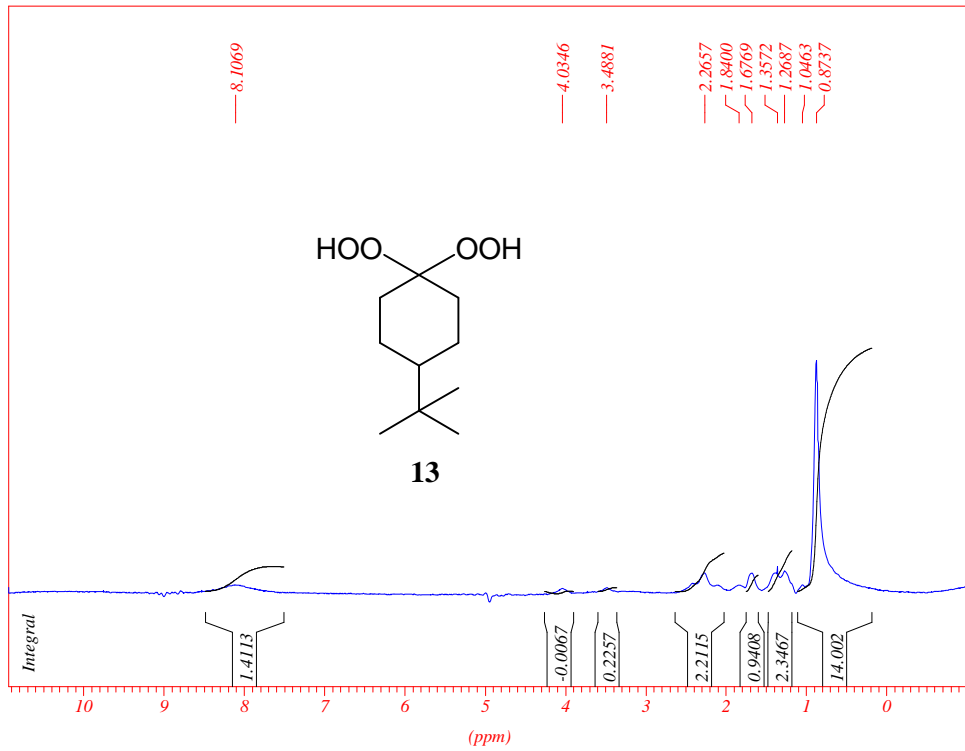


Figura 7.29. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **13** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

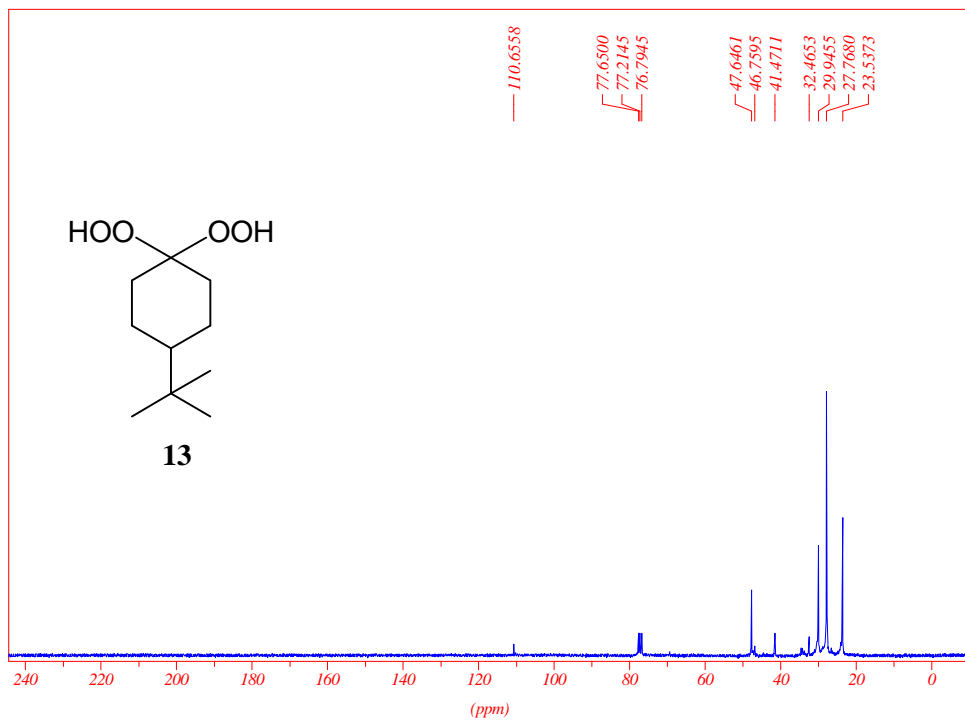


Figura 7.30. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **13** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

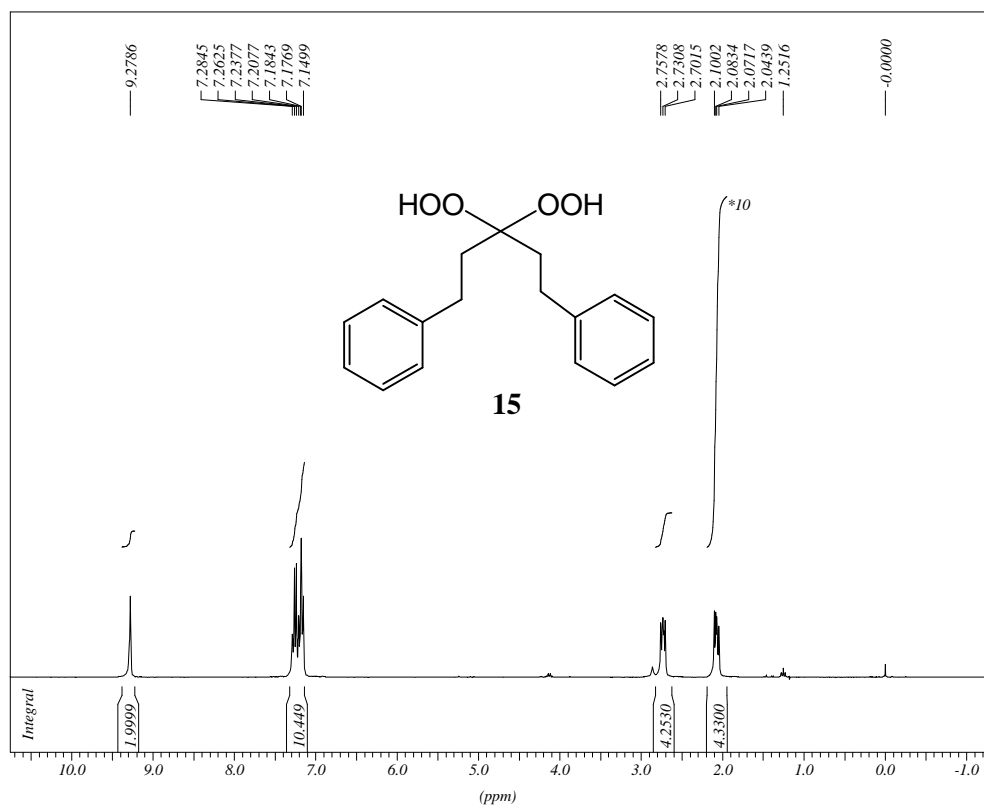


Figura 7.31. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

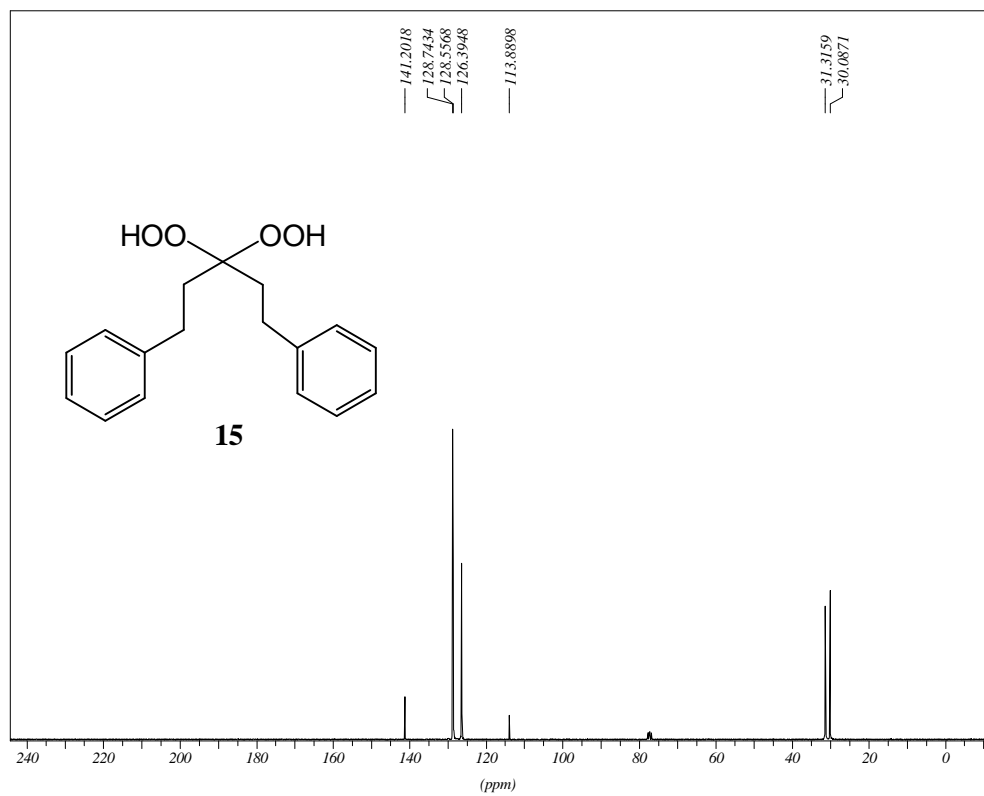


Figura 7.32. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **15** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

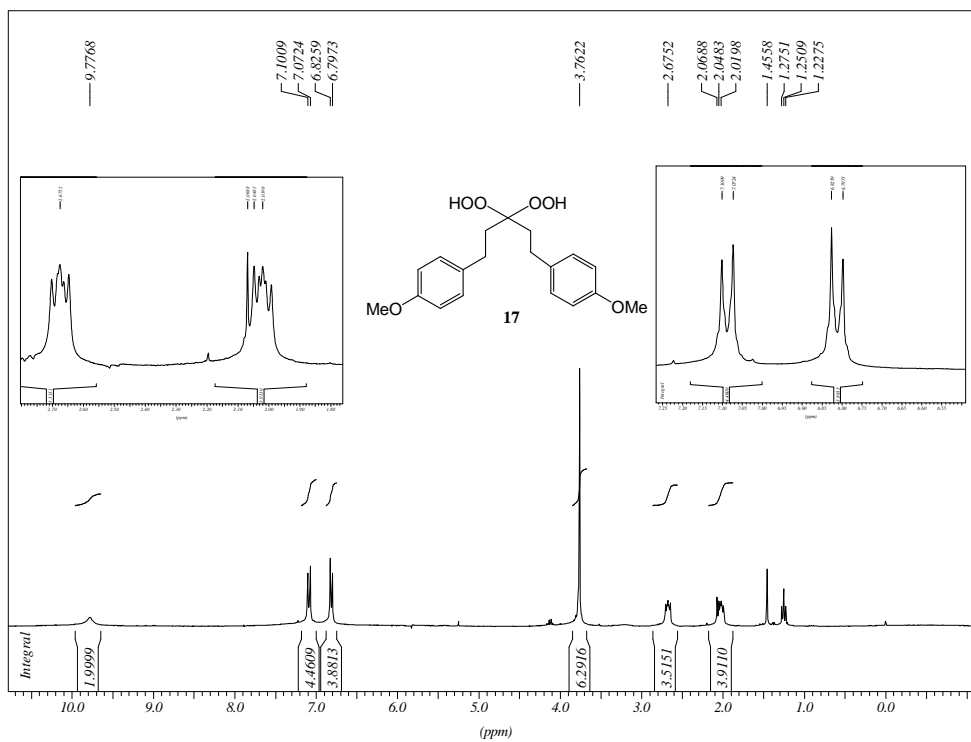


Figura 7.33. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **17** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

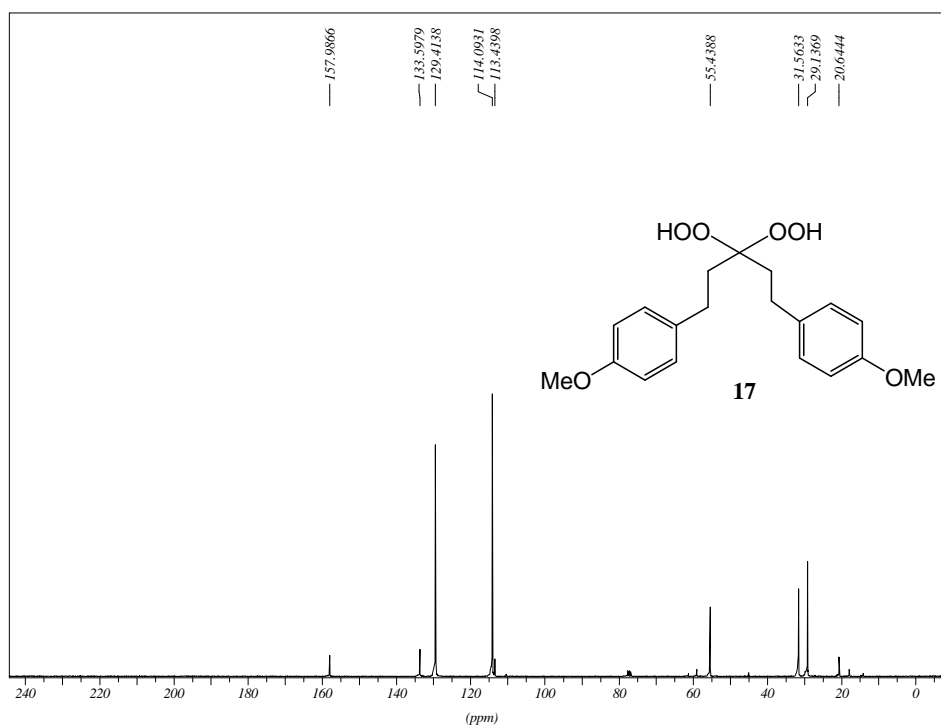


Figura 7.34. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **17** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

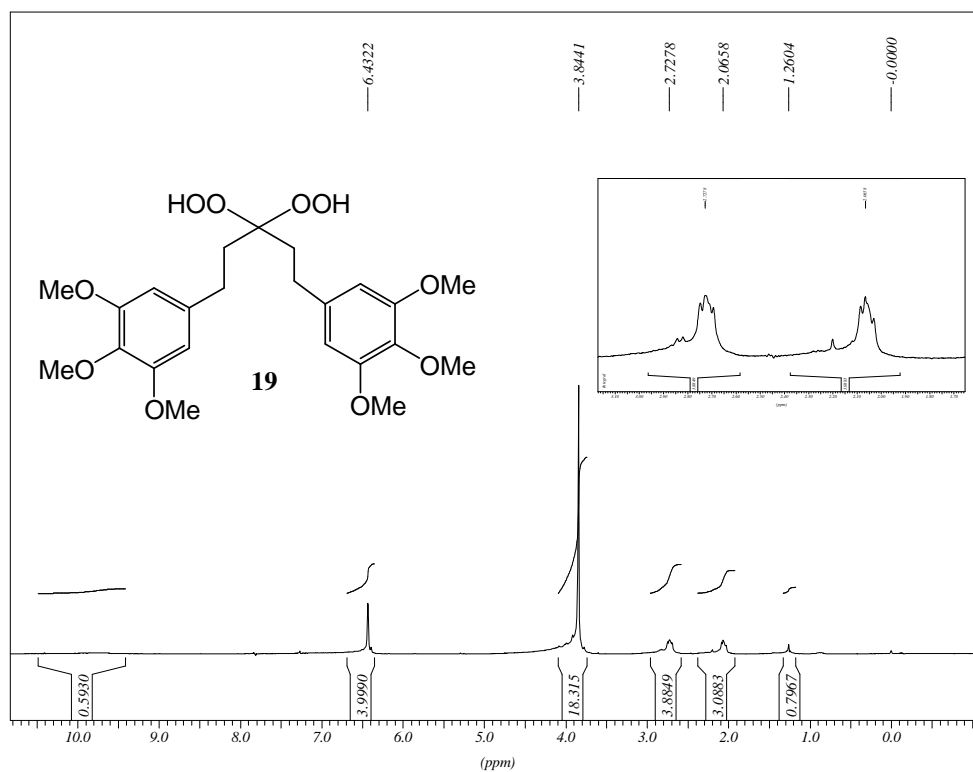


Figura 7.35. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **19** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

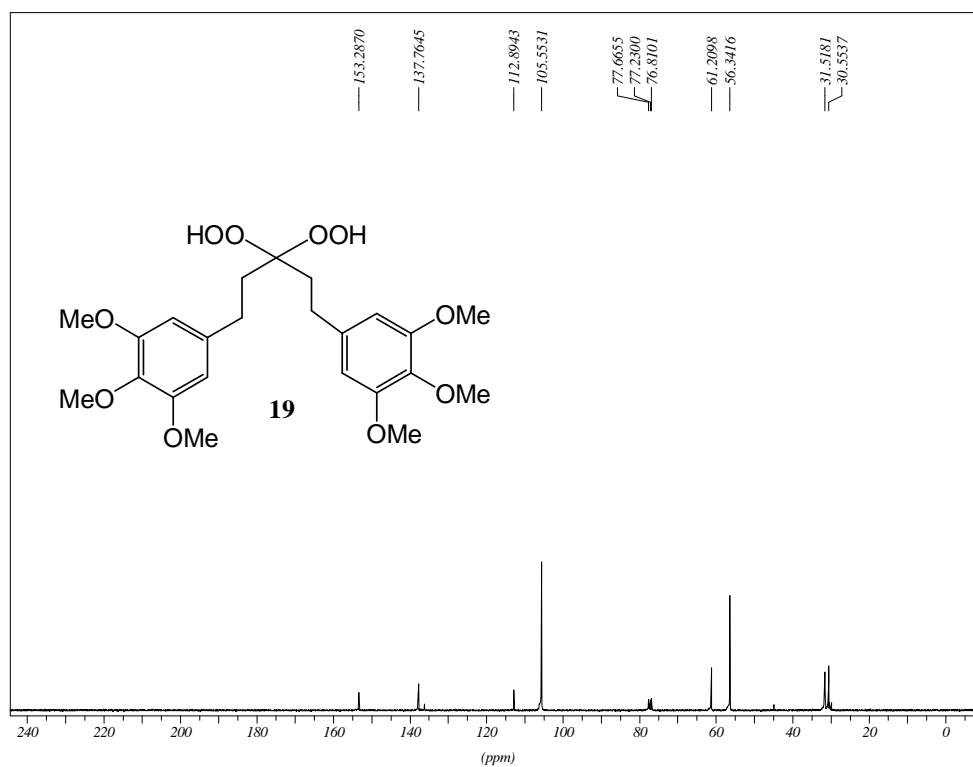


Figura 7.36. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **19** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

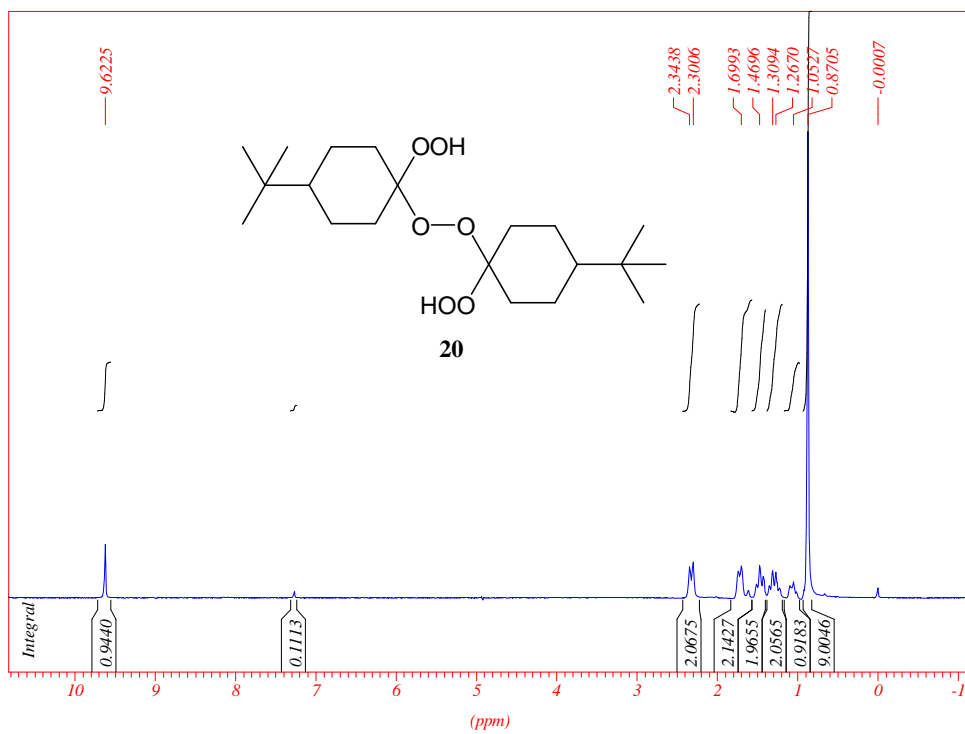


Figura 7.37. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **20** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

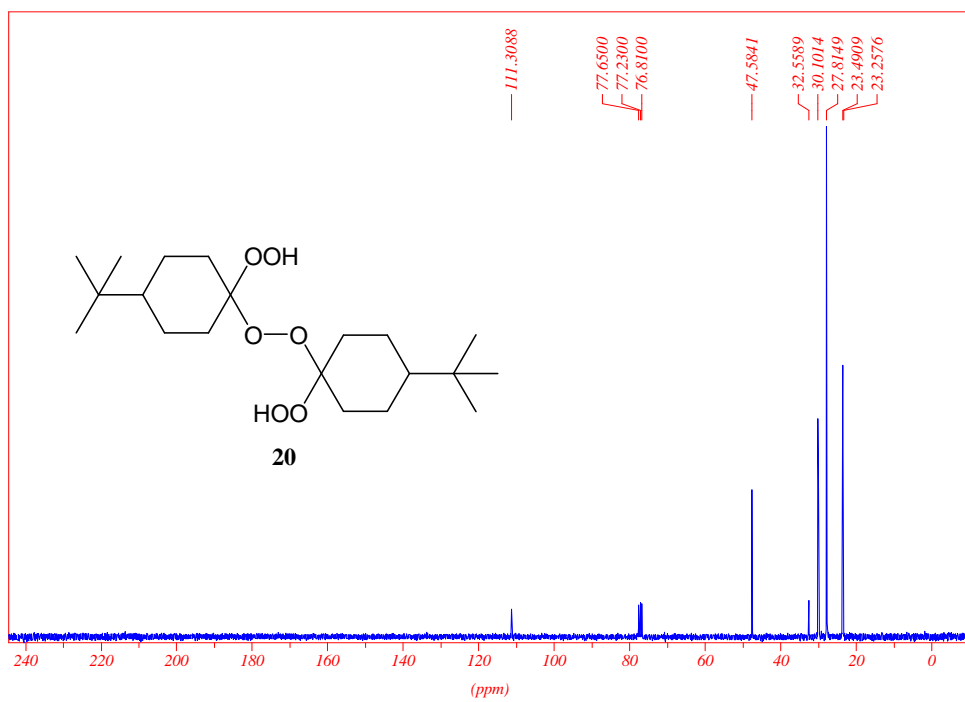


Figura 7.38. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **20** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

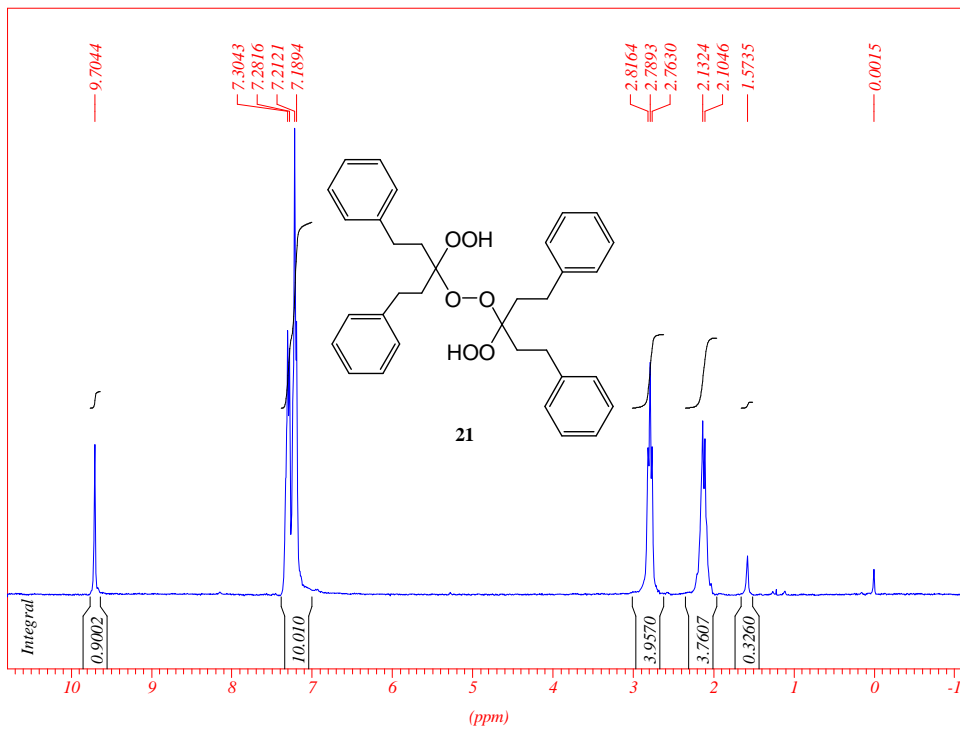


Figura 7.39. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **21** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

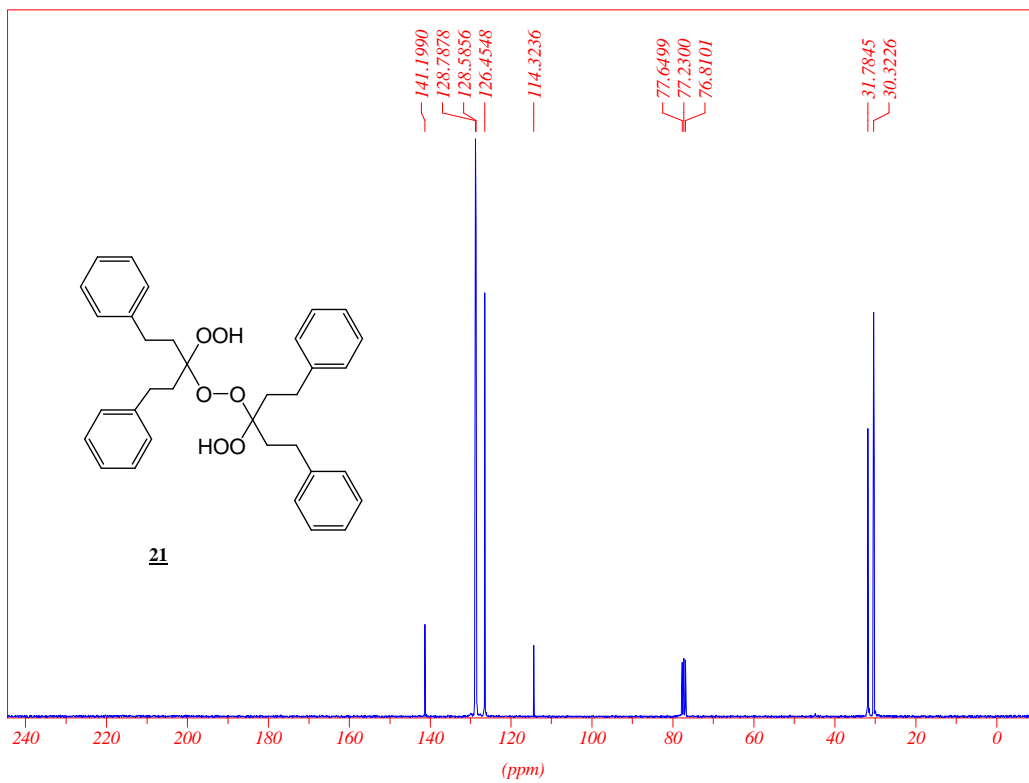
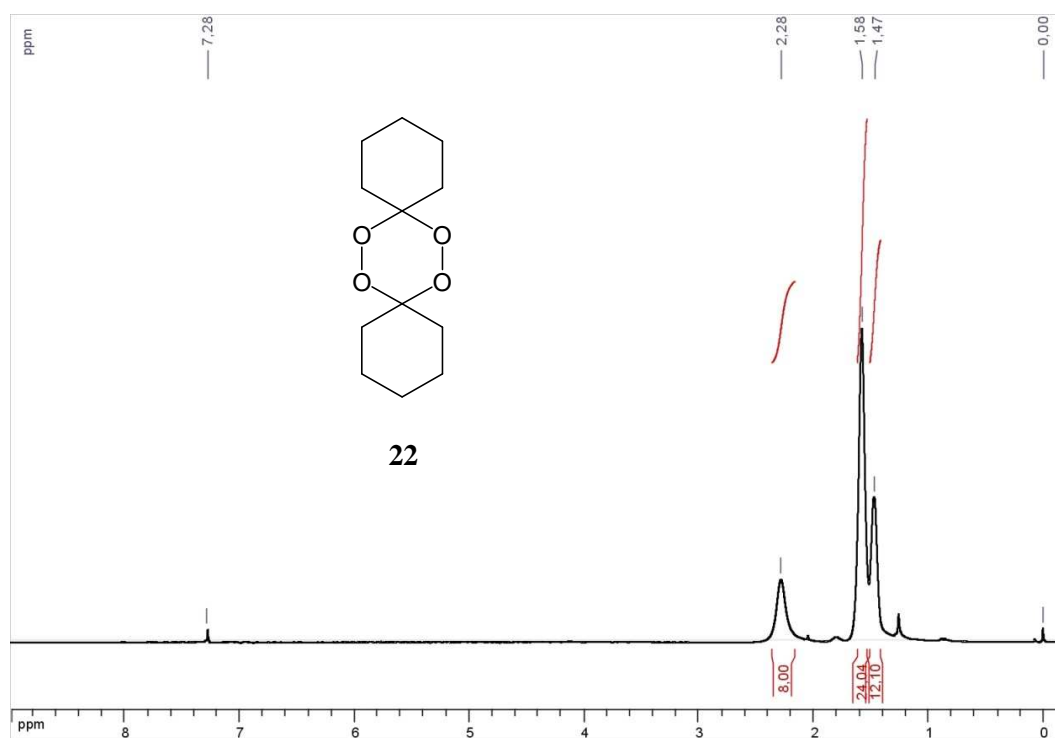


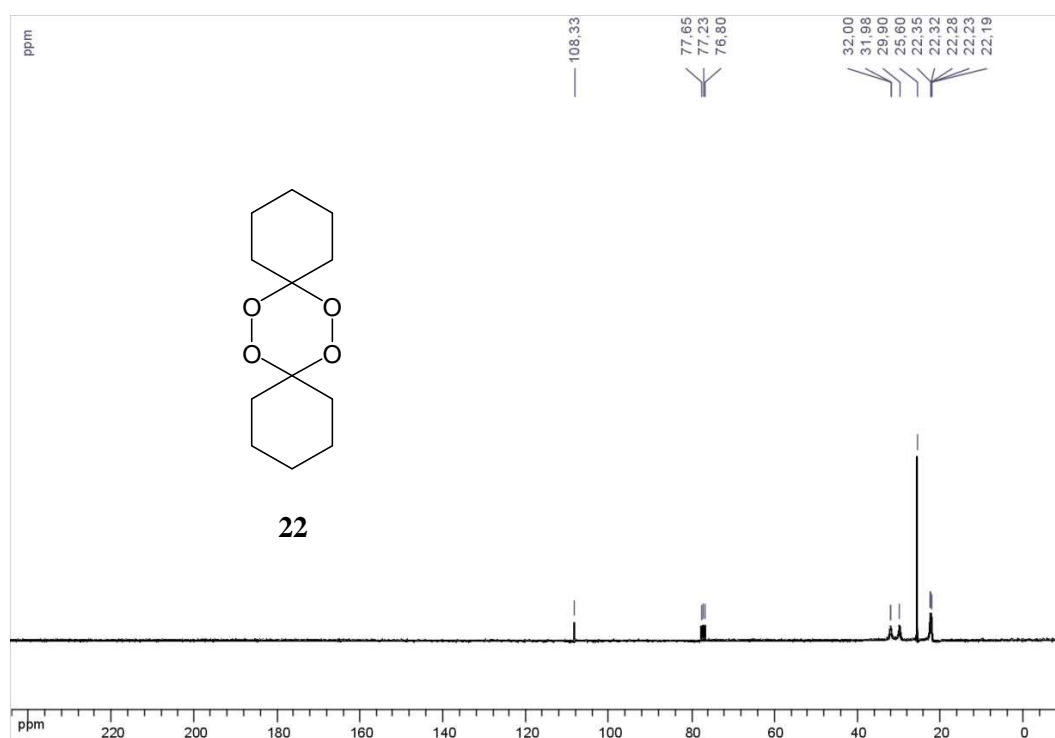
Figura 7.40. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **21** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



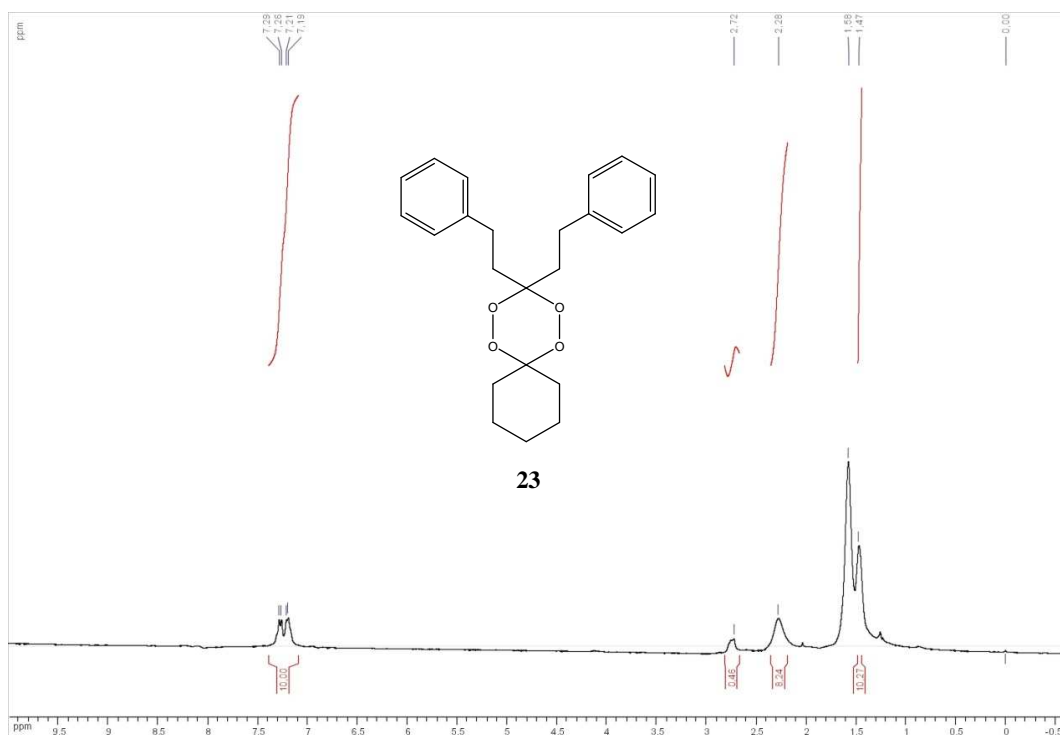
7.2.3. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos tetraoxanos **22**, **23**, **25** e **27**.



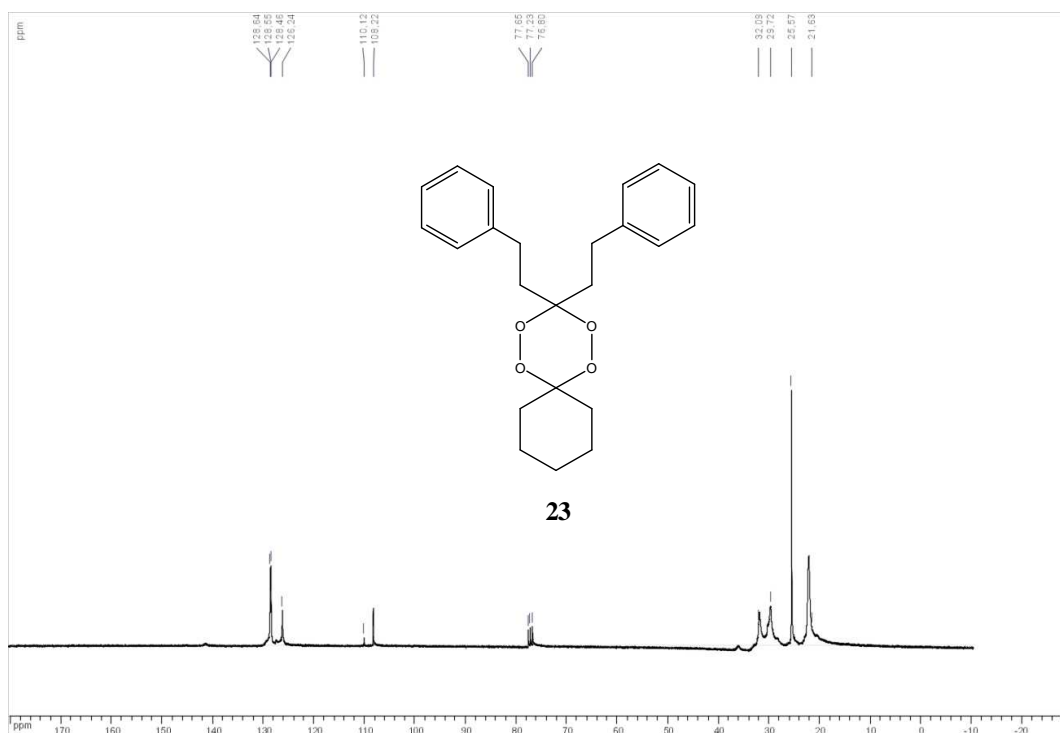
**Figura 7.41.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **22** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).



**Figura 7.42.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **22** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



**Figura.7.43.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **23** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)



**Figura.7.44.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **23** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

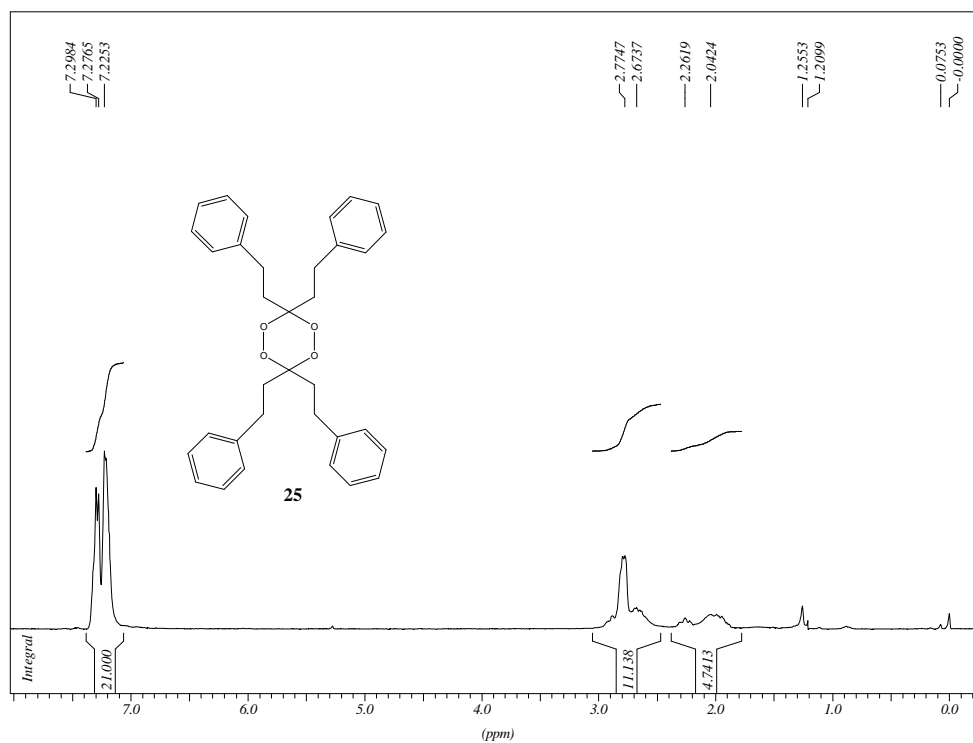


Figura 7.45. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **25** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

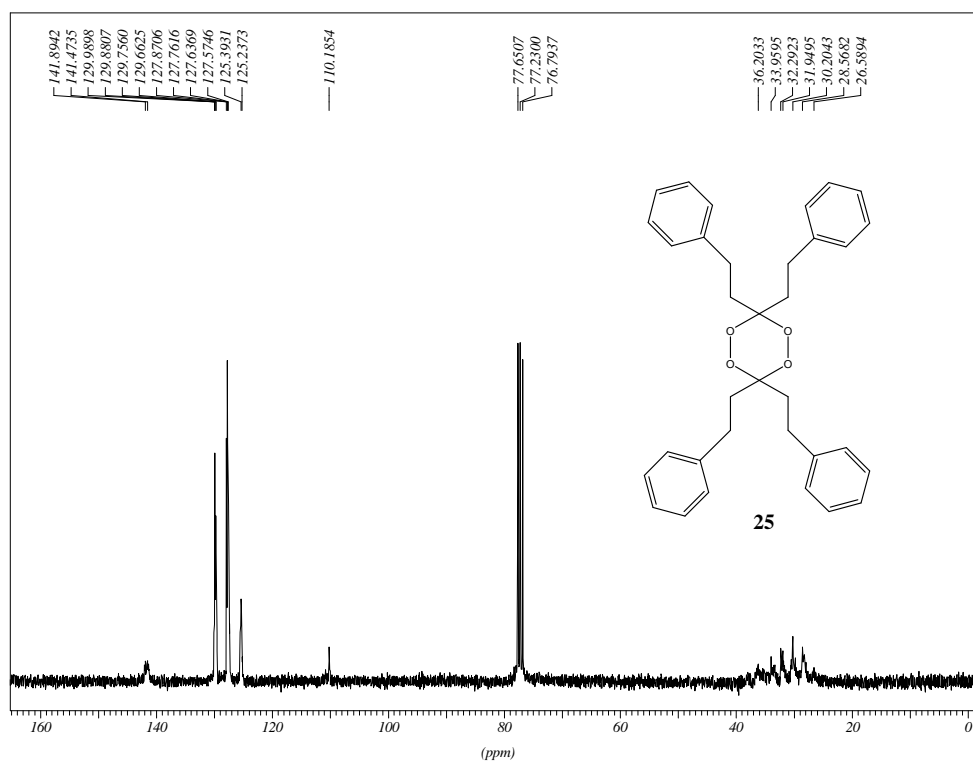


Figura 7.46. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **25** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

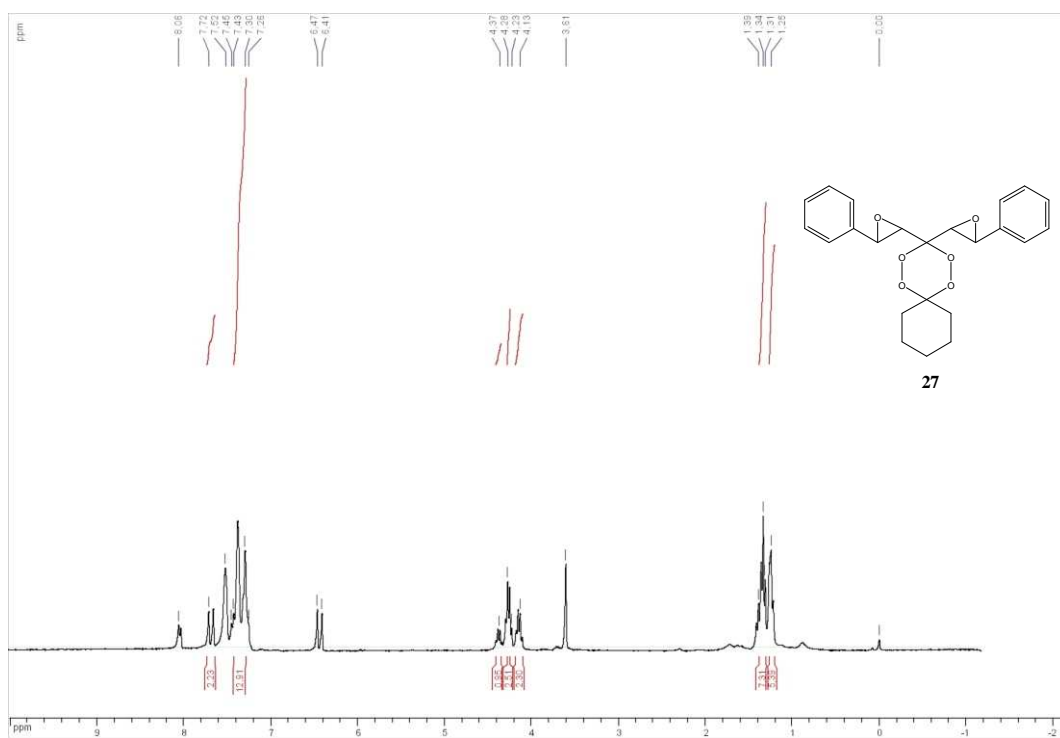


Figura. 7.47. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 27 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

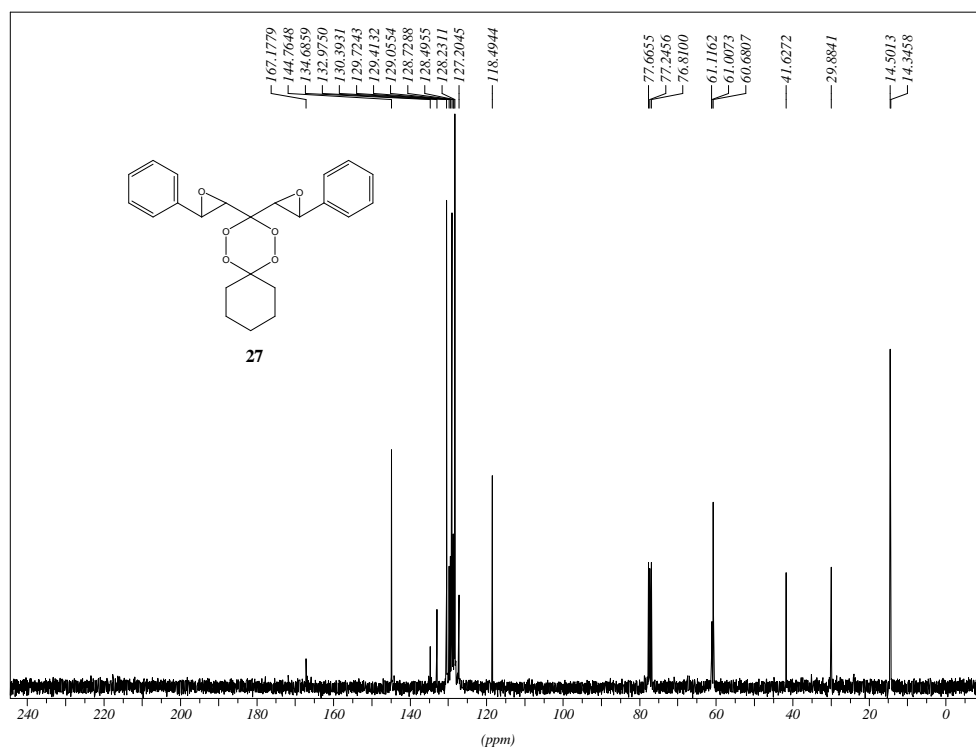


Figura 7.48. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 27 ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

“Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver, apesar de todos os desafios, incompreensões e períodos de crise. Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e se tornar um autor da própria história”.

Fernando Pessoa