

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**“A REGIOQUÍMICA DAS REAÇÕES DE DIELS-ALDER  
DE *N*-TOSIL *PARA*-BENZOQUINONA IMINAS”**

**Marciana Pierina Uliana  
Bolsista FAPESP**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Carlos, como parte das exigências para a obtenção do título de DOUTOR EM CIÊNCIAS na área de concentração: **QUÍMICA ORGÂNICA.**

Orientador: Prof. Dr. Timothy John Brocksom

**São Carlos - SP**

**2012**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

U39rr

Uliana, Marciana Pierina.

A regioquímica das reações de Diels-Alder de N-tosil  
para-benzoquinona iminas / Marciana Pierina Uliana. -- São  
Carlos : UFSCar, 2012.

386 p.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos,  
2012.

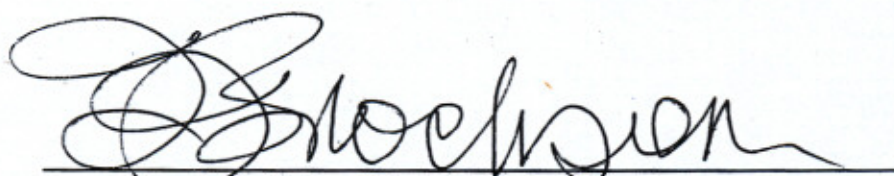
1. Química orgânica. 2. Diels-Alder. 3. Para-  
Benzoquinonas. I. Título.

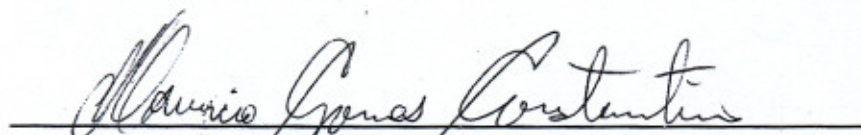
CDD: 547 (20<sup>a</sup>)

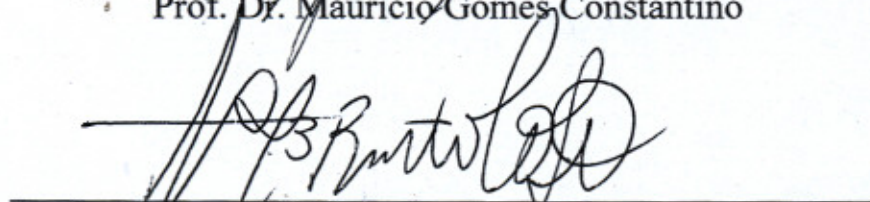
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
*Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia*  
*Departamento de Química*  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**Curso de Doutorado**

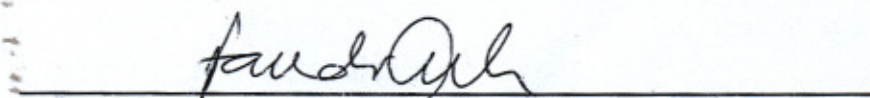
---

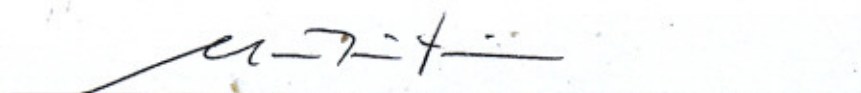
*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de tese de doutorado da candidata **Marciana Pierina Uliana**, realizada em 29 de fevereiro de 2012:*

  
Prof. Dr. Timothy John Brocksom

  
Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino

  
Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

  
Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho

  
Prof. Dr. Moacir Rossi Forim

*DEDICO ESTA TESE*

*Aos meus pais, Otilde e Olivo, minhas irmãs Marciela e Elisangela, minhas sobrinhas Vanessa e Yasmin, que me ensinaram os princípios e valores da vida, o amor, a humildade e honestidade, que sempre me incentivaram nos momentos mais importantes da minha vida....*

*Ao meu esposo Paulo pelo amor, carinho, companheirismo e pelo incentivo....*

## AGRADECIMENTOS

*Primeiramente agradeço a Deus, por me dar saúde e força para executar este trabalho e por ter me guiado por este caminho.*

*Ao Professor Dr. Timothy J. Brocksom, pela oportunidade que me foi dada de trabalhar em seu grupo de pesquisa, pela orientação, dedicação, paciência e principalmente por tudo que aprendi ao seu lado.*

*Ao Professor Dr. Kleber T. de Oliveira, pela colaboração neste trabalho e discussão dos resultados experimentais e dos cálculos teóricos.*

*À minha família e a meu esposo pelo amor, carinho, incentivo e apoio.*

*Às grandes e verdadeiras amizades aqui construídas, especialmente a Carol e Ygor, aos amigos e colegas de laboratório, pela ajuda que me ofereceram no desenvolvimento deste trabalho.*

*A todas as pessoas que, de uma forma ou de outra, participaram da minha vida durante a concretização deste trabalho e que, de alguma forma contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional.*

*À Universidade Federal de São Carlos pela oportunidade de desenvolver o doutorado.*

*À FAPESP pela bolsa concedida e pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento deste trabalho.*

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Rendimentos das oxidações dos fenóis com diferentes catalisadores ....	42
<b>Tabela 2:</b> Oxidação com OXONE®.....	45
<b>Tabela 3:</b> Oxidação com DMD.....	47
<b>Tabela 4:</b> Rendimentos obtidos na oximação com cloridrato de hidroxilamina.....	50
<b>Tabela 5:</b> Oximação a partir do fenol.....	53
<b>Tabela 6-</b> Dados espectroscópicos de RMN da mono-oxima ( <b>36</b> ).....	55
<b>Tabela 7:</b> Rendimentos da tosilação das oximas.....	59
<b>Tabela 8-</b> Dados espectroscópicos de RMN da mono-oxima tosilada ( <b>46</b> ).....	60
<b>Tabela 9:</b> Redução de oxima em aminofenol com SnCl <sub>2</sub> .....	64
<b>Tabela 10-</b> Dados espectroscópicos de RMN do aminofenol ( <b>55</b> ).....	65
<b>Tabela 11:</b> Rendimentos dos <i>N</i> -tosil- <i>para</i> -aminofenóis.....	68
<b>Tabela 12-</b> Dados espectroscópicos de RMN do <i>N</i> -tosil- <i>p</i> -aminofenol ( <b>64</b> ).....	69
<b>Tabela 13:</b> oxidações dos <i>N</i> -Tosil- <i>para</i> -aminofenóis.....	72
<b>Tabela 14-</b> Dados espectroscópicos de RMN da <i>N</i> -tosilimina ( <b>73</b> ).....	73
<b>Tabela 15:</b> Rendimentos da reação de Diels-Alder das <i>para</i> -benzoquinonas.....	81
<b>Tabela 16-</b> Dados espectroscópicos de RMN cicloaduto ( <b>81</b> ).....	83
<b>Tabela 17:</b> Rendimentos das reações de Diels-Alder com o ciclopentadieno.....	86
<b>Tabela 18-</b> Dados espectroscópicos de RMN cicloaduto ( <b>83</b> ).....	88
<b>Tabela 19:</b> Rendimentos das reações de Diels-Alder com o ciclopentadieno.....	90
<b>Tabela 20-</b> Dados espectroscópicos de RMN cicloaduto ( <b>91</b> ).....	91
<b>Tabela 21:</b> Resumo dos rendimentos das reações de Diels-Alder.....	97
<b>Tabela 22:</b> Rendimentos das reações de Diels-Alder com o dieno ( <b>75</b> ).....	105
<b>Tabela 23-</b> Dados espectroscópicos de RMN cicloaduto ( <b>98</b> ).....	106
<b>Tabela 24:</b> Rendimentos das reações de Diels-Alder com o dieno ( <b>76</b> ).....	108

<b>Tabela 25:</b> Comparação da reatividade dos diferentes dienos .....	110
<b>Tabela 26:</b> Diferença de energia entre os orbitais de fronteiras (HOMO) do dieno (74) e dos dienófilos (LUMO).....	114
<b>Tabela 27:</b> Diferença de energia entre os orbitais de fronteiras (HOMO) do dieno (74) e dos dienófilos (LUMO).....	121
<b>Tabela 28:</b> LC <sub>50</sub> dos compostos de <i>para</i> -benzoquinonas.....	159

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1:</b> Regioquímica das <i>para</i> -benzoquinonas monossubstituídas.....	8
<b>Figura 2:</b> Regioquímica das <i>para</i> -benzoquinonas dissustituídas.....	8
<b>Figura 3:</b> Estado de transição <i>endo</i> e <i>exo</i> .....	9
<b>Figura 4:</b> Complexação dos ácidos de Lewis.....	12
<b>Figura 5:</b> Gráfico da diferença de energia dos orbitais HOMO e LUMO.....	22
<b>Figura 6:</b> Tipos de interações dos estados de transição.....	28
<b>Figura 7:</b> Gráfico geral de estado de transição.....	28
<b>Figura 8:</b> Gráfico de estado de transição da reação de Diels-Alder entre o anidrido maleico e o ciclopentadieno.....	29
<b>Figura 9:</b> Gráfico do estado de transição da <i>para</i> -benzoquinona.....	30
<b>Figura 10:</b> Os fenóis utilizados nas oxidações.....	37
<b>Figura 11:</b> Os produtos quinonas obtidos .....	38
<b>Figura 12:</b> Os catalisadores metal-ligante.....	39
<b>Figura 13:</b> Estruturas dos oxidantes estudados.....	44
<b>Figura 14:</b> Dienófilos sintetizados.....	79
<b>Figura 15:</b> Espectro de H <sup>1</sup> -RMN do dienófilo <b>73</b> .....	93
<b>Figura 16:</b> Espectro de H <sup>1</sup> -RMN do cicloaduto <b>91</b> .....	94
<b>Figura 17:</b> Espectro de <i>nOe</i> dif do composto <b>91</b> .....	95
<b>Figura 18:</b> Correlação evidenciadas no <i>nOe</i> dif do composto <b>91</b> .....	96
<b>Figura 19:</b> Espectro da reação de Diels-Alder.....	99
<b>Figura 20:</b> Espectro para comparação da reatividade.....	100
<b>Figura 21:</b> Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno e LUMO das <i>para</i> -benzoquinonas ( <i>ab initio</i> HF /6-31+G <sup>*</sup> ).....	115
<b>Figura 22:</b> Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno e LUMO das mono-oximas ( <i>ab initio</i> HF /6-31+G <sup>*</sup> ).....	116



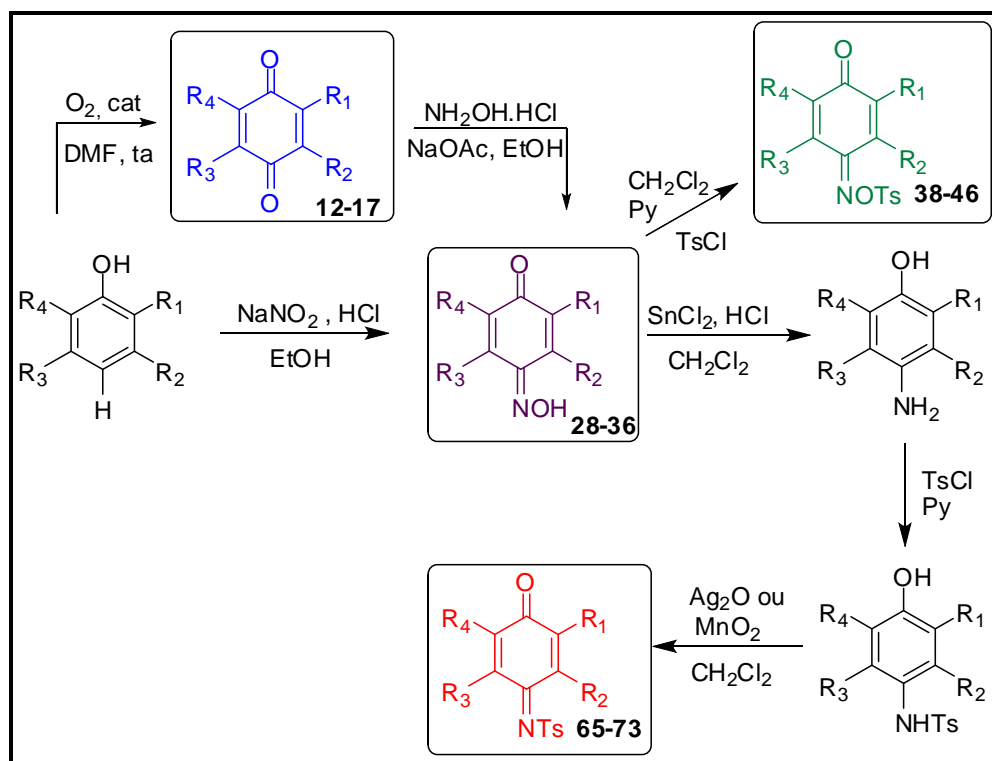
<b>Figura 23:</b> Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno e LUMO das mono-oximas tosiladas ( <i>ab initio</i> HF /6- 31+G <sup>*</sup> ).....	116
<b>Figura 24:</b> Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno e LUMO das N-tosiliminas ( <i>ab initio</i> HF /6-31+G <sup>*</sup> ).....	117
<b>Figura 25:</b> Efeito do grupo funcional na reatividade ( <i>ab initio</i> HF /6-31+G <sup>*</sup> ).....	118
<b>Figura 26:</b> Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno/LUMO das <i>para</i> -benzoquinonas (DFT B3LYP/6-31+G(d,p)).....	122
<b>Figura 27:</b> Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno/ LUMO das mono-oximas (DFT B3LYP/6-31+G(d,p)).....	123
<b>Figura 28:</b> Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno/LUMO das mono-oximas tosiladas (DFT B3LYP/6-31+G(d,p)).....	123
<b>Figura 29:</b> Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno/LUMO das N-tosiliminas (DFT B3LYP/6-31+G(d,p)).....	124
<b>Figura 30:</b> Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno/LUMO dos diferentes dienófilos (DFT B3LYP/6-31+G(d,p)).....	125
<b>Figura 31:</b> Superfícies dos orbitais LUMO das <i>para</i> -benzoquinonas.....	126
<b>Figura 32:</b> Superfícies dos orbitais LUMO das mono-oximas.....	127
<b>Figura 33:</b> Superfícies dos orbitais LUMO das mono-oximas tosiladas.....	128
<b>Figura 34:</b> Superfícies dos orbitais LUMO das N-tosiliminas.....	129
<b>Figura 35:</b> Superfícies dos orbitais HOMO do ciclopentadieno ( <b>74</b> ).....	130
<b>Figura 36:</b> Coeficientes orbitales dos dienófilos <b>12-17</b> .....	130
<b>Figura 37:</b> Coeficientes orbitales dos dienófilos <b>28-36</b> .....	131
<b>Figura 38:</b> Coeficientes orbitales dos dienófilos <b>38-46</b> .....	132
<b>Figura 39:</b> Coeficientes orbitales dos dienófilos <b>65-73</b> .....	133
<b>Figura 40:</b> Coeficientes orbitales dos dienófilos <b>74-76</b> .....	134
<b>Figura 41:</b> Diagrama de Eletrofilicidade Global dos Dienófilos <i>para</i> -benzoquinonas.....	136

<b>Figura 42:</b> Diagrama de Eletrofilicidade Global dos Dienófilos mono-oximas de <i>para</i> -benzoquinonas.....	137
<b>Figura 43:</b> Diagrama de Eletrofilicidade Global dos Dienófilos mono-oximas tosiladas de <i>para</i> -benzoquinonas.....	137
<b>Figura 44:</b> Diagrama de Eletrofilicidade Global dos Dienófilos <i>N</i> -tosiliminas de <i>para</i> -benzoquinonas.....	138
<b>Figura 45:</b> Diagrama de Eletrofilicidade Global dos Diferentes Dienófilos.....	139
<b>Figura 46:</b> Energias do caminho da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (74) e a <i>para</i> -benzoquinona (12).....	141
<b>Figura 47:</b> Sobreposição orbitalar da <i>para</i> -benzoquinona com o ciclopentadieno.....	12
<b>Figura 48:</b> Energias do caminho da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (74) e a mono-oxima da <i>para</i> -benzoquinona (28).....	144
<b>Figura 49:</b> Sobreposição orbitalar da mono-oxima com o ciclopentadieno.....	146
<b>Figura 50:</b> Energias do caminho da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (74) e a mono-oxima tosilada da <i>para</i> -benzoquinona (38).....	148
<b>Figura 51:</b> Sobreposição orbitalar da mono-oxima tosilada com o ciclopentadieno.....	150
<b>Figura 52:</b> Energias do caminho da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (74) e a <i>N</i> -tosilimina da <i>para</i> -benzoquinona (65).....	152
<b>Figura 53:</b> Sobreposição orbitalar da <i>N</i> -tosilimina com o ciclopentadieno.....	154
<b>Figura 54:</b> comparação entre as energias de estado de transição.....	155
<b>Figura 55:</b> <i>Para</i> -benzoquinonas submetidas a testes biológicos.....	158
<b>Figura 56:</b> efeito das <i>para</i> -benzoquinonas na latência da primeira convulsão pós-injeção induzida por pentilenetetrazol.....	160
<b>Figura 57:</b> Dienófilos submetidos a testes biológicos.....	160

**RESUMO**

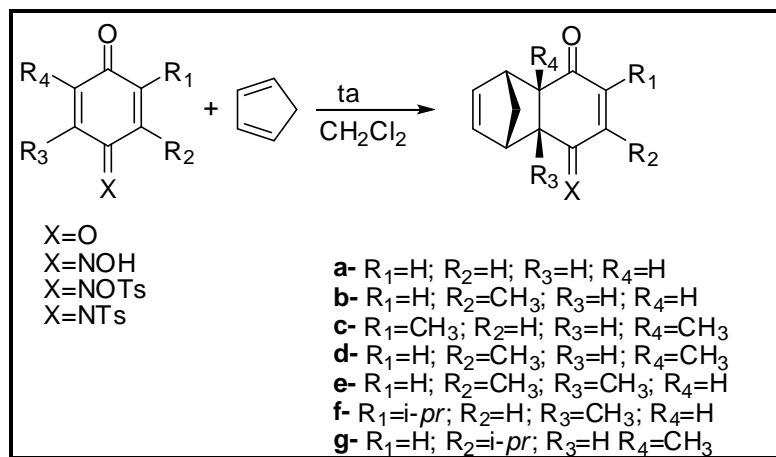
**“A REGIOQUÍMICA DAS REAÇÕES DE DIELS-ALDER DE N-TOSIL PARA-BENZOQUINONA IMINAS”**

Neste trabalho foi realizado um estudo comparativo da reatividade de diferentes dienófilos: *para*-benzoquinonas, suas mono-oximas, suas mono-oximas tosiladas e as suas *N*-tosiliminas frente às reações de Diels-Alder com dienos simples. A síntese destes dienófilos foi realizada através de algumas modificações químicas a partir dos fenóis correspondentes como representado no Esquema I.



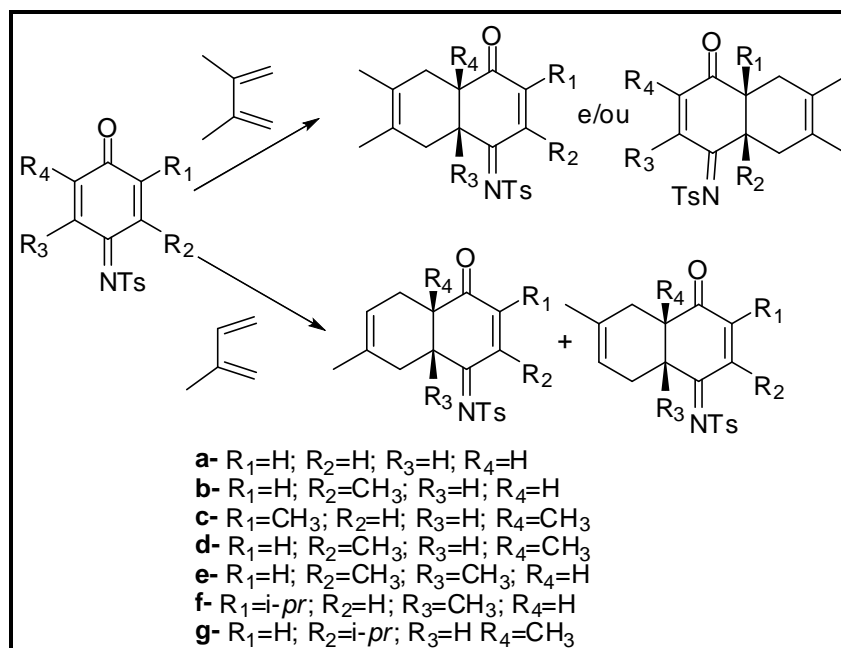
**Esquema I**

Foi realizado o estudo de reatividade dos diferentes dienófilos frente às reações de Diels-Alder com o ciclopentadieno, sendo obtidos os respectivos cicloadutos (Esquema II).



**Esquema II**

A reatividade dos dienófilos *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas foram testada frente às reações de Diels-Alder com os dienos 2,3-dimetil-1,3-butadieno e com o 2-metil-1,3-butadieno (isopreno) (Esquema III).



**Esquema III**

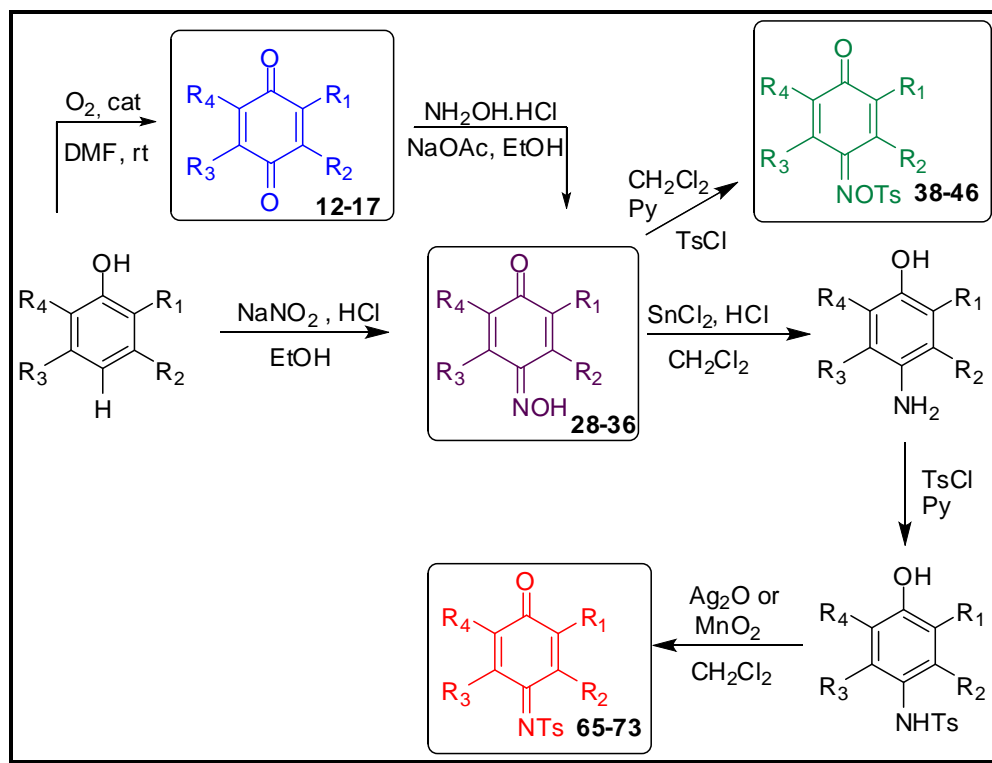
Concomitantemente ao estudo experimental sobre a reatividade destes dienófilos, foi realizado um estudo de cálculos teóricos onde foram obtidas as diferenças de energia entre os orbitais HOMO do ciclopentadieno e LUMO dos diferentes dienófilos, podendo assim, confirmar sua reatividade. Os cálculos foram realizados usando-se a base de cálculo DFT B3LYP/6-31+G(d,p), podendo ser obtidos os valores de energias dos estados de transição dos diferentes cicloadutos, podendo-se prever qual produto de cicloadição seria formado de forma majoritária e determinar quais seriam os produtos cinéticos e os termodinâmicos.

Foram realizados em colaboração com o Professor Dr: Damião Pergentino de Sousa da UFSE, testes de atividade biológica das *para*-benzoquinonas, mono-oximas e mono-oximas tosiladas, os quais apresentam atividade biológica.

**ABSTRACT**

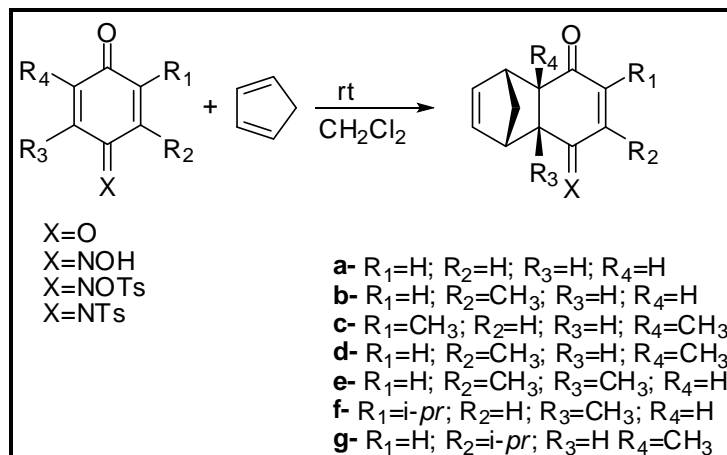
**“THE REGIOCHEMISTRY OF THE DIELS-ALDER REACTION OF N-TOSYL PARA-BENZOQUINONE IMINES”**

In this work it was done a comparative study on the reactivity of a variety of dienophiles including *para*-benzoquinones, their mono-oximes, their *N*-tosyl mono-oximes and their *N*-tosylimines on the Diels-Alder reactions with simple dienes. The synthesis of the dienophiles was performed through chemical modifications from the corresponding phenols as represented in Scheme I.



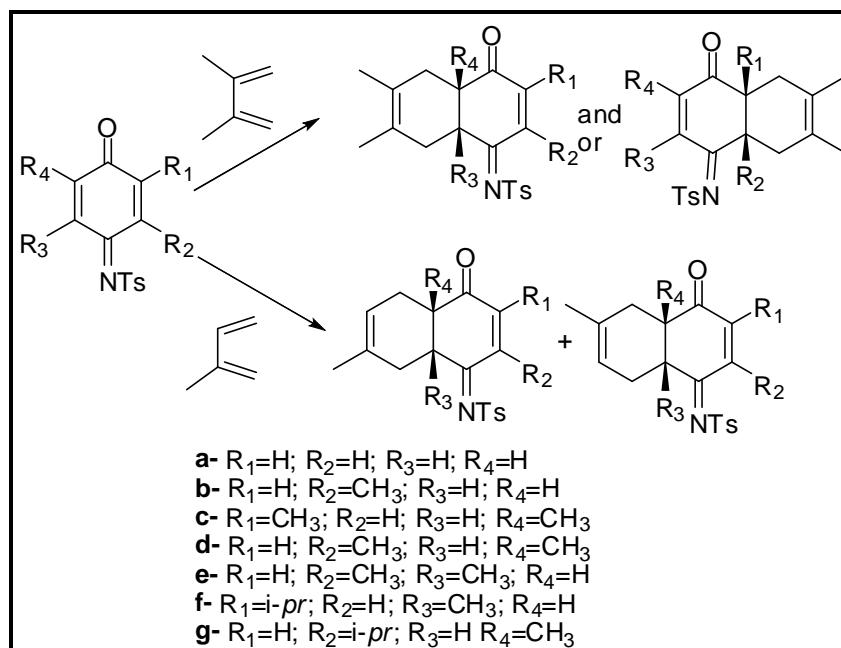
**Scheme I**

The studies of the reactivity of these dienophiles in the Diels-Alder reactions with cyclopentadiene were the first to be conducted and furnished the corresponding cycloadducts as shown in the Scheme II.



**Scheme II**

The reactivity of the *N*-tosylimines *para*-benzoquinones were tested on the Diels-Alder reactions with of the dienes 2,3-dimethyl-1,3-butadiene and 2-methyl-1,3-butadiene (isoprene) (Scheme III).



**Scheme III**

Concomitant to the experimental study on the reactivity of the dienophiles, it was done a study of theoretical calculations where was obtained the differences between the energies of the HOMO orbital of the cyclopentadiene and LUMO orbitals of the dienophiles confirming their reactivity. These calculations were performed using the DFT calculation using the basis set B3LYP/6-31 + G (d,p) and furnished the energies of the transition states of the cycloadducts. It was also possible to predict which cycloaddition product would be mainly formed and to determine what are the kinetic and thermodynamic products.

Tests of the biological activity of the dienophiles were conducted in collaboration with Professor Dr: Damião P. de Sousa from UFSE.



## ÍNDICE

<b>1-INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1A descoberta da reação de Diels-Alder e as reações com a <i>para</i> -benzoquinona.....	4
1.2 As reações de Diels-Alder com as <i>para</i> -benzoquinonas.....	5
1.2.1-Aspectos gerais da quimiosseletividade e/ou regioseletividade da reação de Diels-Alder ...	7
1.2.2-Aspectos gerais da estereosseletividade da reação de Diels-Alder.....	9
1.2.3-Aspectos gerais da enantioseletividade da reação de Diels-Alder.....	10
1.2.4 Tentativas de inversão de regioquímica.....	12
1.3-As reações de Diels-Alder com derivados nitrogenados.....	16
1.3.1- Modificações estruturais para inversão da regioseletividade.....	21
1.4 Preparação das <i>N</i> -tosiliminas.....	25
1.5 Cálculos computacionais envolvendo a teoria de orbital de fronteira e energia de ET.....	27
<b>2-OBJETIVOS</b> .....	31
<b>3-DISCUSSÃO E RESULTADOS</b> .....	33
3.1-Síntese dos dienófilos.....	34
3.2-Estudo da reatividade dos dienófilos com o ciclopentadieno.....	77
3.2.1-Estudo da reatividade dos dienófilos frente à reação de Diels-Alder.....	81
3.2.1.1-Reatividade das <i>para</i> -benzoquinonas com o ciclopentadieno.....	82
3.2.1.2-Reatividade das mono-oximas com o ciclopentadieno.....	85
3.2.1.3-Reatividade das mono-oximas tosiladas com o ciclopentadieno.....	86
3.2.1.4-Reatividade das <i>N</i> -tosiliminas de <i>para</i> -benzoquinonas com o ciclopentadieno.....	89
3.3-Estudo da reatividade dos dienófilos com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno.....	102
3.3.1- Estudo da reatividade das <i>N</i> -tosiliminas de <i>para</i> -benzoquinonas frente a reações de Diels-Alder com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno (75).....	103
3.4-Estudo da reatividade dos dienófilos frente a reação de Diels-Alder com o isopreno.....	107

3.5-Estudos teóricos das reações de Diels-Alder com o ciclopentadieno.....	111
3.5.1-Estudo teórico da reação de Diels-Alder.....	112
3.5.2-Método ab initio HF /6-31+G(d,p).....	113
3.5.3-Método DFT B3LYP/6-31+G(d,p).....	119
3.5.4-Eletrofilicidade.....	135
3.5.5-Cálculos e análise das energias de estado de transição.....	140
3.5.5.1-Estado de transição da <i>para</i> -benzoquinona.....	141
3.5.5.2-Estado de transição da mono-oxima de <i>para</i> -benzoquinona.....	143
3.5.5.3-Estado de transição da mono-oxima tosilada de <i>para</i> -benzoquinona.....	147
3.5.5.4- Estado de transição da <i>N</i> -tosilimina de <i>para</i> -benzoquinona.....	151
3.6-Teste de atividade biológica.....	157
<b>4-CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>161</b>
<b>5-PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>165</b>
5.1-Reagentes e aparatos.....	166
5.2- Síntese dos ligantes.....	169
5.3- Síntese dos complexos.....	169
5.4- Síntese das <i>para</i> -benzoquinonas.....	170
5.5-Síntese das mono-oximas.....	182
5.6-Síntese das mono-oximas tosiladas.....	197
5.7-Síntese dos <i>p</i> -aminofenóis.....	208
5.8-Síntese dos <i>N</i> -tosil- <i>p</i> -aminofenóis.....	218
5.9- Síntese das <i>N</i> -Tosiliminas.....	228
5.10- Procedimento geral da reatividade das <i>p</i> -benzoquinonas e seus derivados com o ciclopentadieno.....	248
5.11-Reatividade das <i>N</i> -tosiliminas de <i>p</i> -benzoquinonas com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno .....	268
5.12-Reatividade das <i>N</i> -tosiliminas de <i>p</i> -benzoquinonas com o isopreno .....	278
<b>6-ANEXOS.....</b>	<b>281</b>

## ***1-INTRODUÇÃO***

## 1-INTRODUÇÃO

Um dos maiores desafios dos químicos orgânicos consiste em elaborar e executar a síntese de um produto complexo e fazê-lo com grande eficiência sintética. No entanto, é necessário realizar a escolha dos materiais de partida que se encontram disponíveis e realizar uma metodologia que forneça o produto com menor número de etapas possível e obtendo-os com excelentes rendimentos:

*“An ideal (the ultimate practical) synthesis is generally regarded as one in which the target molecule (natural or designed) is prepared from readily available, inexpensive starting materials in one simple, safe, environmentally acceptable, and resource-effective operation that proceeds quickly and in quantitative yield.”*

*Paul A. Wender<sup>1</sup>*

Outro desafio sintético consiste em realizar reações com alta seletividade e economia atômica:

*“Efficient synthetic methods required to assemble complex molecular arrays include reactions that are both selective (chemo-, regio-, diastereo-, and enantio-) and economical in atom count (maximum number of atoms of reactants appearing in the products).”*

*Barry M. Trost<sup>2</sup>*

Uma síntese ideal também consiste em não utilizar grupos protetores para sua perfeita execução:

*“The constant pressure to prepare compounds in a more efficient manner has placed the process by which traditional synthetic chemistry is conducted under scrutiny. Areas that have the potential to be improved must be highlighted and modified, so that we can approach the criterion of the 'ideal synthesis'. One area that offers this prospect is the minimization of the use of protecting groups in synthesis. A protection/deprotection event introduces at least two steps into a sequence, incurring costs from additional reagents and waste disposal, and generally leads to a reduced overall yield.”*

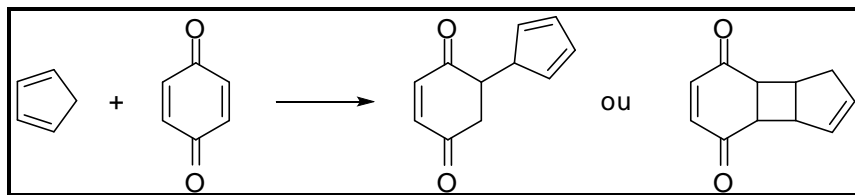
*Phil Baran*<sup>3</sup>

A reação de Diels-Alder, apesar de ser secularmente conhecida, ainda é uma das reações que melhor engloba esses requisitos para uma síntese eficiente,<sup>4,5,6</sup> Ela ocorre com total economia atômica, elevada seletividade,<sup>7</sup> complexidade estrutural no produto final e ocorre na ausência de grupos protetores.<sup>8,9</sup>

A reação de Diels-Alder é clássica, porém se renova a cada dia, tanto no aspecto teórico, metodológico quanto nas aplicações em síntese total. A importância deste assunto pode ser demonstrada pelos inúmeros trabalhos que foram e estão sendo publicados. Através de uma pesquisa bibliográfica realizada no período de 2001<sup>10</sup> a 2010<sup>11</sup> foi constatada a existência de pelo menos 11.500 publicações, uma média de quatro por dia envolvendo o assunto “Diels-Alder”.

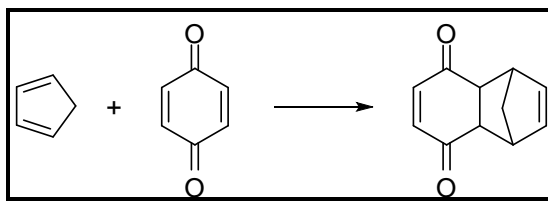
## 1.1- A descoberta da reação de Diels-Alder e as reações com a *para*-benzoquinona

A reação entre o ciclopentadieno e a *para*-benzoquinona foi estudada pela primeira vez em 1906, por Albrecht.<sup>12</sup> A proposta era a obtenção de um produto de adição 1,4, ou ainda, a obtenção de um produto proveniente de uma cicloadição do tipo [2+2], Esquema 1.<sup>13</sup>



**Esquema 1**

Mais tarde, em 1928, os pesquisadores alemães Diels e Alder identificaram o produto da cicloadição [4+2] entre o ciclopentadieno e a *para*-benzoquinona. Devido a isso, esta cicloadição recebeu o nome de reação de Diels-Alder (Esquema 2).<sup>14</sup> Dada a relevância deste assunto os dois pesquisadores receberam em 1950, o prêmio Nobel em Química. A grande importância e ampla aplicação da reação de Diels-Alder têm estimulado os químicos sintéticos a estudá-la cada vez mais.

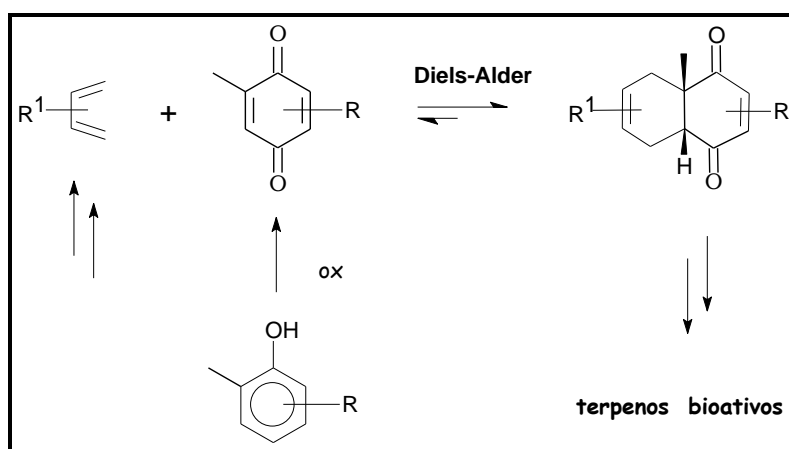


**Esquema 2**

A *para*-benzoquinona foi o primeiro dienófilo a ser estudado frente à reação de Diels-Alder, sendo este um dienófilo padrão utilizado pelos pesquisadores Diels e Alder na década de 20 (identificação dos produtos),<sup>14</sup> Yates e colaboradores, em 1990 (estereoquímica),<sup>15</sup> e Tormena e colaboradores, em 2010 (cálculos teóricos).<sup>16</sup>

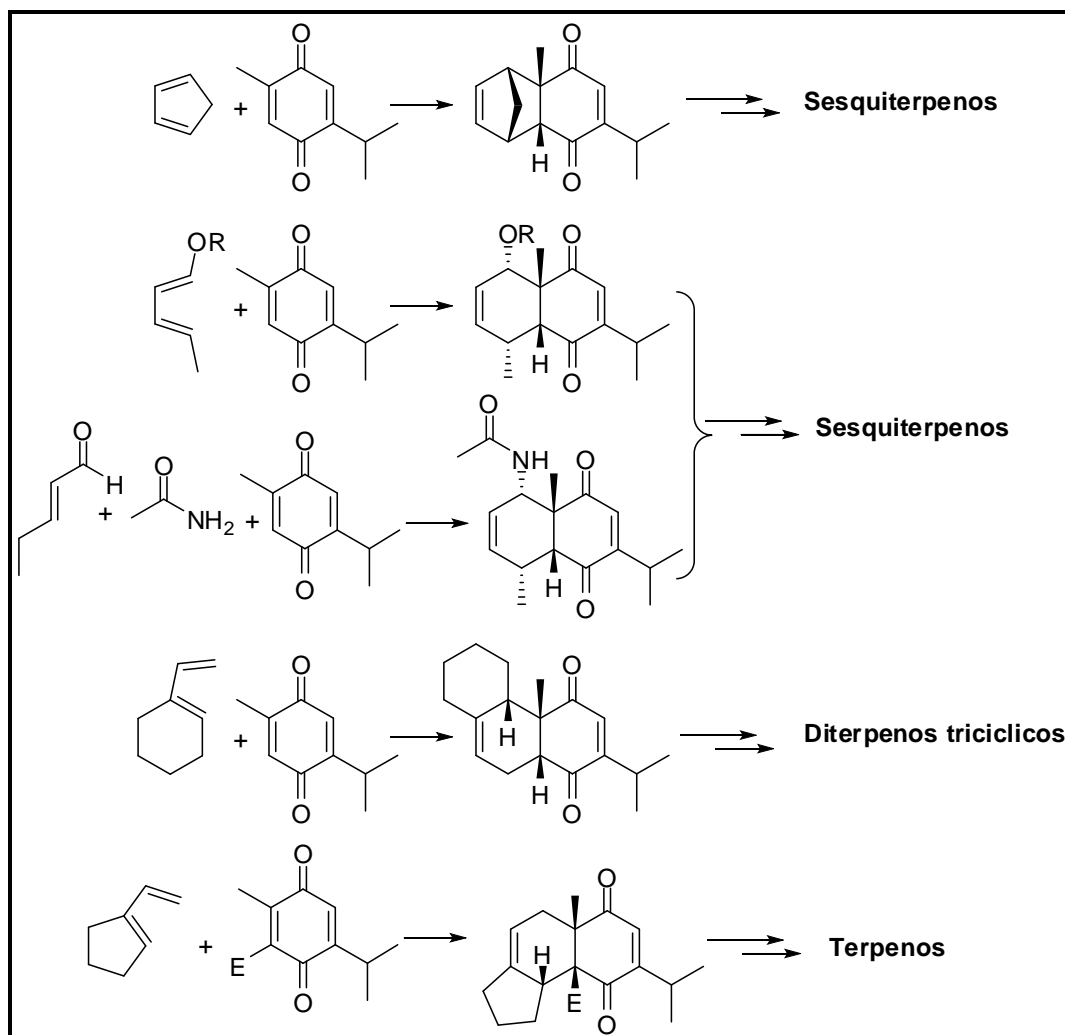
## 1.2- As reações de Diels-Alder com as *para*-benzoquinonas

Este grupo de pesquisa investiga a reação de Diels-Alder entre dienos relativamente simples, comerciais ou sintetizados, com *para*-benzoquinonas, que são obtidas diretamente de fenóis. Os resultados são altamente promissores tanto do ponto de vista da reação de Diels-Alder em si como da aplicação dos cicloadutos em síntese de terpenos bioativos e obtenção de *para*-benzoquinonas mais complexas<sup>17</sup> (Esquema 3).<sup>10</sup>



**Esquema 3**

Os cicloadutos formados apresentam estruturas similares à de terpenos (Esquema 4), podendo assim atuar como intermediários na síntese de sesquiterpenos, diterpenos tricíclicos e outros produtos naturais.<sup>4,18, 19</sup>



**Esquema 4**

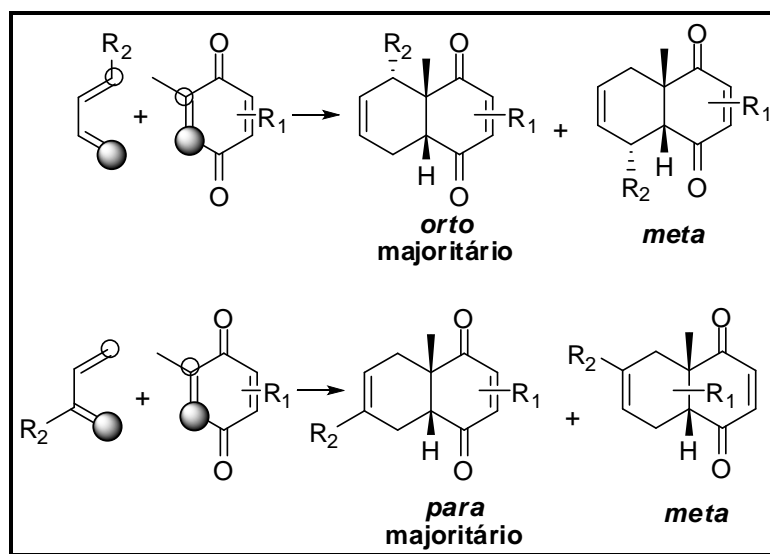
A elevada eficiência da reação de Diels-Alder também se torna evidente pelas previsíveis regio e estereosseletividades, as quais podem ser previstas por regras clássicas que encontram um forte embasamento teórico nas regras de Woodward-Hoffmann.<sup>20</sup> Todas essas características apresentadas demonstram claramente o alto nível de sofisticação da reação de Diels-Alder, o que faz com que essa reação seja considerada uma das mais versáteis e atrativas para a síntese das mais variadas moléculas orgânicas, com os mais variados níveis de complexidade, de maneira altamente seletiva e previsível.



### 1.2.1-Aspectos gerais da quimiosseletividade e/ou regioseletividade da reação de Diels-Alder com *para*-benzoquinonas

A teoria dos orbitais moleculares de fronteira pode ser utilizada para prever a regioquímica nas reações de Diels-Alder. Os orbitais atômicos de cada átomo, tanto do dieno quanto do dienófilo, têm diferentes contribuições para o orbital molecular formado. Os átomos que apresentam maior contribuição durante a formação da ligação possuem um maior coeficiente orbitalar, e os átomos que têm menor contribuição apresentam menor coeficiente orbitalar. As orientações são controladas pelas magnitudes dos coeficientes orbitales dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO de ambos dieno e dienófilo, onde as interações mais fortes ocorrem entre os carbonos que apresentam os maiores coeficientes.

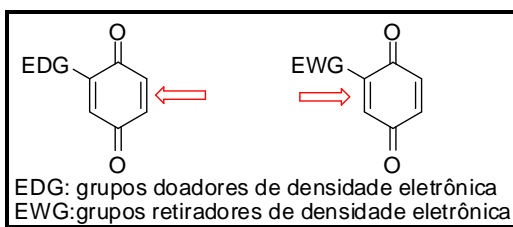
Quando o dieno é um derivado 1-substituído (substituído por um grupo doador de densidade eletrônica na posição terminal), o produto *orto* é o majoritário frente ao produto *meta*. Já quando o dieno é um derivado 2-substituído (não é substituído no carbono terminal), o produto de regioquímica *para* é formado majoritariamente frente ao produto *meta* (Esquema 5).



**Esquema 5**

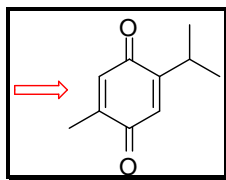
Até o momento, considerava-se a cicloadição nas *para*-benzoquinonas e derivados nitrogenados como sendo quimiosseletividade, contudo, por não ser possível considerar as duas duplas ligações isoladamente, uma vez que o valor de LUMO é um valor que evidencia a reatividade global e não das duplas isoladamente, estas reações serão consideradas como regioseletivas.

A regioseletividade local também pode ocorrer nas *para*-benzoquinonas, pois as duas duplas ligações C=C representam dois sítios passíveis de sofrer reação de Diels-Alder. Em relação a isso pode-se dizer que: Nas *para*-benzoquinonas com grupos substituintes doadores de densidade eletrônica (EDG), a cicloadição ocorre na dupla ligação não substituída. Por outro lado, nas *para*-benzoquinonas com grupos substituintes retiradores de densidade eletrônica (EWG), a reação ocorre preferencialmente na dupla ligação substituída (Figura 1).



**Figura 1:** Regioquímica das *para*-benzoquinonas monossustituídas

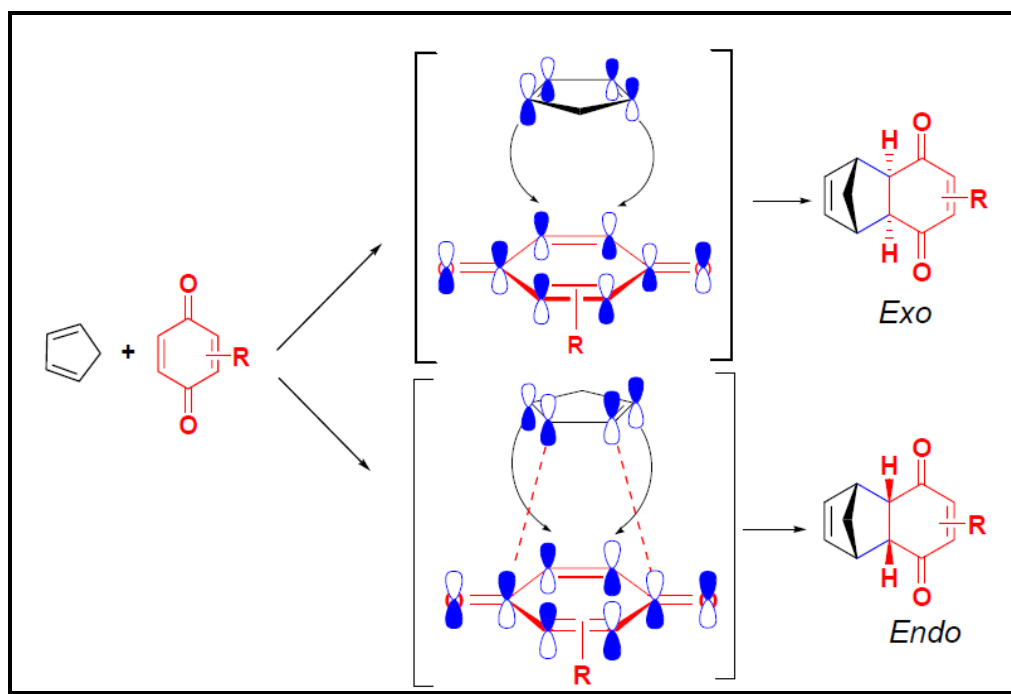
No caso de *para*-benzoquinonas dissustituídas com grupos alquila, a regioseletividade da cicloadição é mais difícil de ser prevista, e irá depender dos grupos alquílicos substituintes. No caso da timoquinona, a cicloadição ocorre totalmente na dupla C=C com grupo metílico do que na dupla C=C ligado ao grupo isopropílico (Figura 2), pois quanto o substituinte doa uma maior densidade eletrônica, este eleva a energia de LUMO do dienófilo dificultando a cicloadição.



**Figura 2:** Regioquímica das *para*-benzoquinonas dissustituídas

### 1.2.2-Aspectos gerais da estereosseletividade da reação de Diels-Alder com *para*-benzoquinonas

O produto majoritário obtido nesta reação de Diels-Alder com as *para*-benzoquinonas é proveniente do estado de transição *endo*, sendo o minoritário o produto proveniente do estado de transição *exo*. Uma explicação está baseada nas chamadas interações orbitales secundárias. Como demonstrado na Figura 3, no estado de transição *endo*, o dieno se posiciona sobre o dienófilo favorecendo as interações não ligantes dos orbitais p do dieno com os orbitais p do carbono carbonílico. Esta interação secundária provoca uma diminuição no estado de transição *endo* com relação ao estado de transição *exo*, favorecendo a formação do produto de cicloadição *endo*.<sup>21a-b</sup>



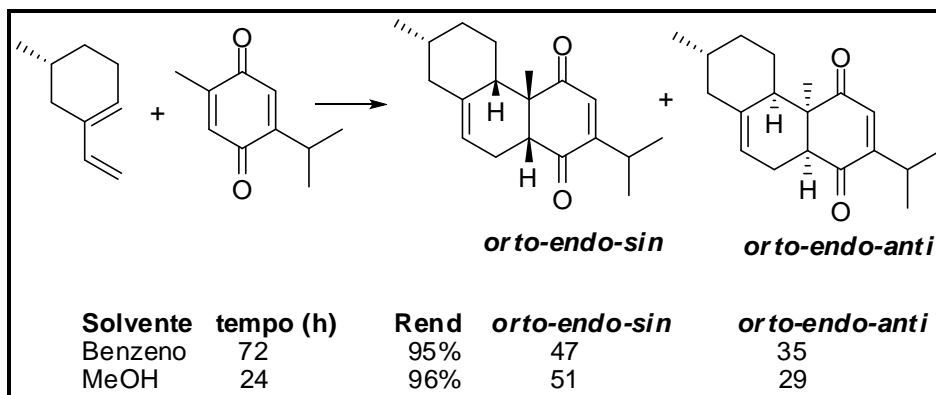
**Figura 3:** Estado de transição *endo* e *exo*

### 1.2.3-Aspectos gerais da enantiosseletividade da reação de Diels-Alder

Um dos aspectos da reação de Diels-Alder que tem recebido considerável atenção nos últimos anos é a enantiosseletividade facial.

A enantiosseletividade facial consiste em ligar ao dieno ou dienófilo um auxiliar quiral, ou ainda, quelar o dienófilo com um ácido de Lewis quiral modificando uma das faces do reagente ligado ao auxiliar quiral ou ao catalisador.<sup>22</sup> Desta forma, no final da reação e após a remoção do auxiliar quiral, pode-se obter um produto enantiomericamente puro.

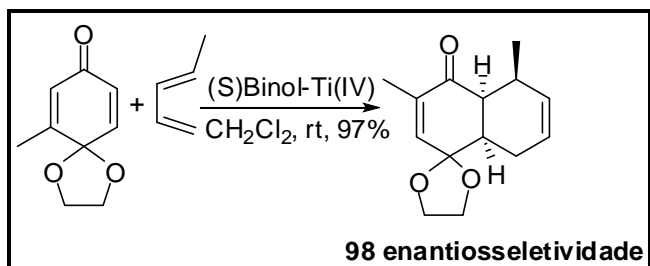
Ferreira<sup>23</sup> realizou a reação de Diels-Alder entre a timoquinona com um dieno quiral e enantiomericamente puro, onde o grupo metílico ligado ao grupo quiral influenciou na cicloadição. Esta reação de Diels-Alder com este dieno quiral formou produtos de cicloadição *endo*, sendo estes apresentados no Esquema 6. Suas estruturas tridimensionais foram comprovadas por raio X.<sup>24</sup>



**Esquema 6**

Corey e colaboradores<sup>25</sup> realizaram a reação de Diels-Alder partindo de 1,4-quinonas monocetal utilizando catálise quiral. Essa reação de cicloadição

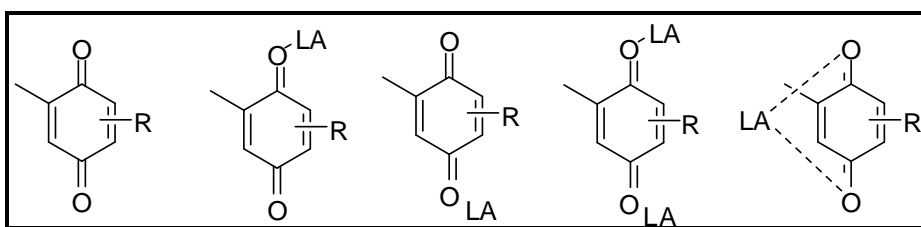
proporcionou a formação de cicloadutos com excelente enantiosseletividade. Segundo Corey, os monocetais das 1,4-quinonas são dienófilos equivalentes ou melhores que as respectivas *para*-benzoquinonas, uma vez que os adutos dos monocetais são mais estáveis e estão prontamente protegidos, diferenciando as duas funções carbonílicas (Esquema 7).



**Esquema 7**

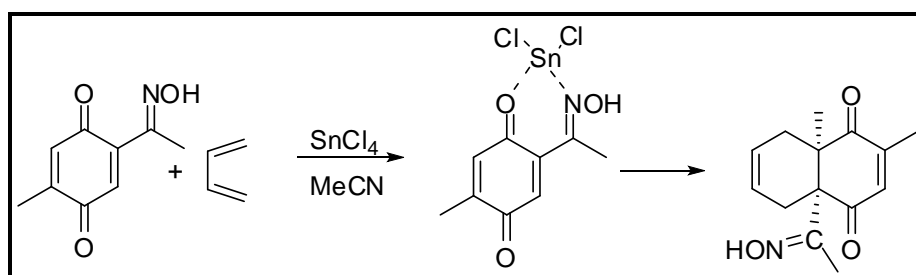
### 1.2.4 Tentativas de inversão de regioquímica

A primeira tentativa de se inverter a regioquímica da reação de Diels-Alder de *para*-benzoquinonas utilizando ácidos de Lewis ocorreu em 1960, propondo que estes ácidos poderiam se complexar a uma das carbonílas das *para*-benzoquinonas ou até mesmo nas duas, diminuindo a energia de LUMO do dienófilo e com isso acelerando as reações de Diels-Alder, como apresentado na Figura 4.<sup>26</sup>



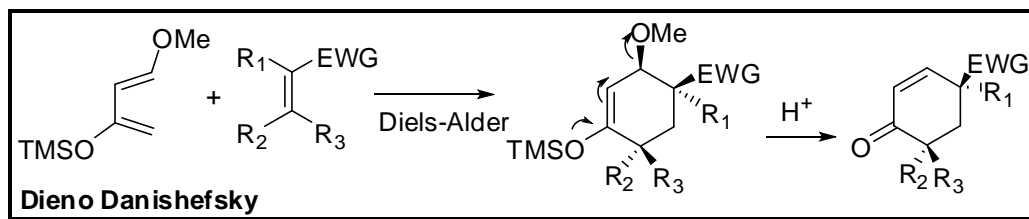
**Figura 4:** Complexação dos ácidos de Lewis

Kishi e colaboradores utilizaram catálise com ácido de Lewis na reação de Diels-Alder entre *para*-benzoquinonas e butadieno (Esquema 8).<sup>27</sup>



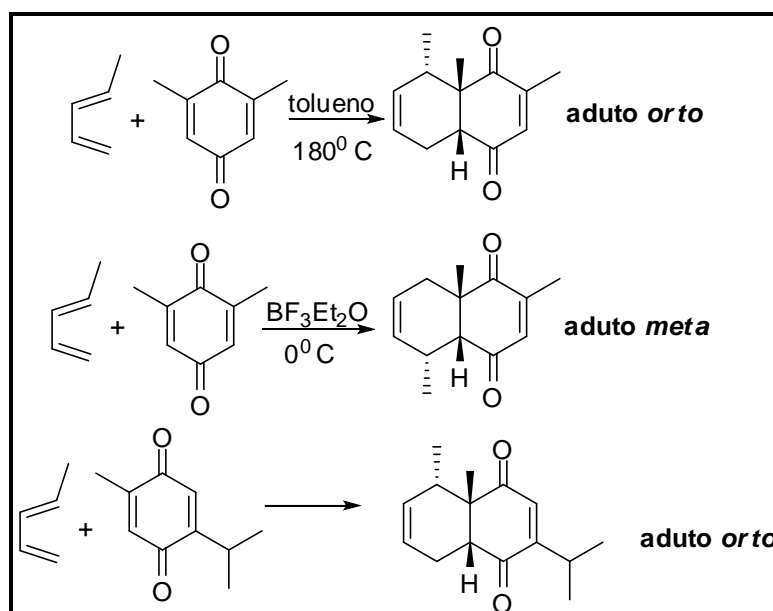
**Esquema 8**

Outro estudo realizado com objetivo de inverter a regioquímica foi incorporar um grupo funcional no dieno, obtendo-se, assim, excelentes resultados (Esquema 9).<sup>28</sup>



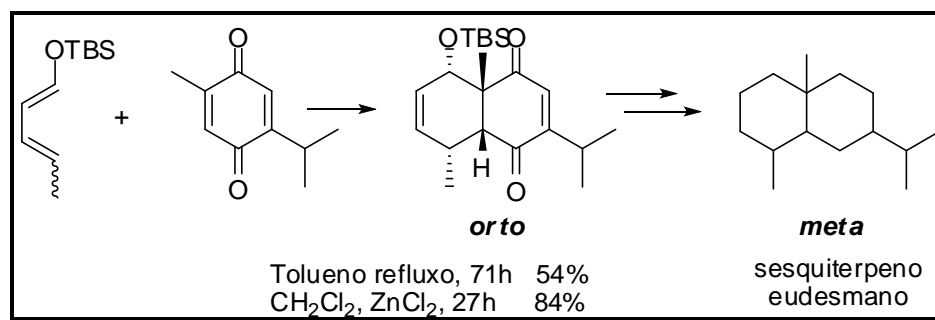
**Esquema 9**

Outro exemplo de inversão de regioquímica na reação de Diels-Alder, utilizando catálise ocorre no estudo realizado por Hendrickson<sup>29</sup> entre a 2,6 dimetil *para*-benzoquinona e o *trans*-piperileno, onde, em condições térmicas, o produto majoritário é o cicloaduto com a metila na posição *orto* e, em condições de catálise, o produto majoritário é o cicloaduto com a metila na posição *meta* (Esquema 10). Porém, quando se utiliza como dienófilo a timoquinona, esta inversão de regioquímica não ocorre, tanto nas condições térmicas quanto nas condições catalíticas, sendo o produto *orto* formado majoritariamente.



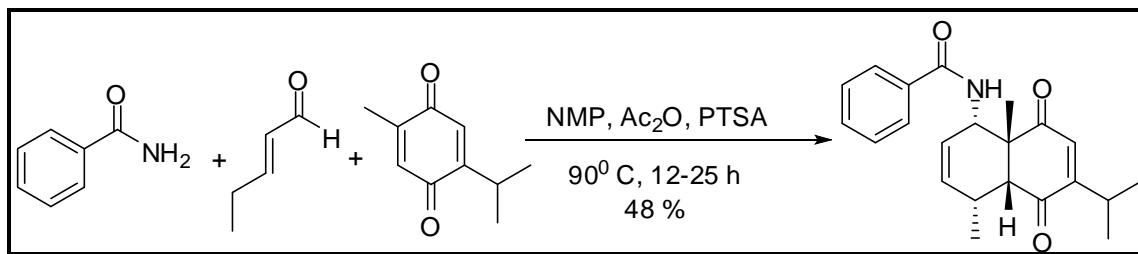
**Esquema 10**

A partir desses resultados, Toloi<sup>30</sup> realizou um estudo onde, através de inserção de um substituinte no dieno (Esquema 11), é possível dirigir a regioseletividade da reação de Diels-Alder com a timoquinona. Nesse caso, o grupo sililóxi apresenta um maior caráter regio-dirigente em relação ao grupo metílico e quando reage com a timoquinona, fornece o cicloaduto *orto*. Essa estratégia possibilita a síntese de esqueletos sesquiterpênicos eudesmanos.



**Esquema 11**

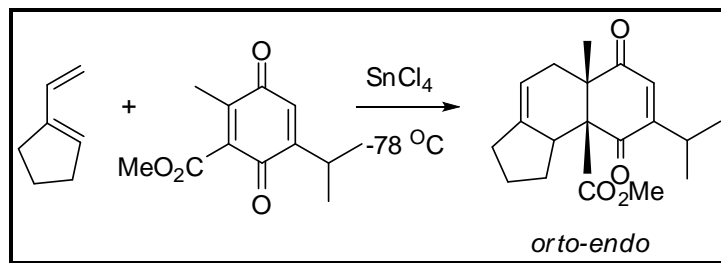
Outro estudo realizado pelo grupo do professor Dr: Timothy J. Brocksom com objetivo de inverter a regioquímica da reação de Diels-Alder foi realizado por Vieira, onde realizou a reação multicomponente, obtendo cicloaduto com o grupo metílico em *meta*, como demonstrado no Esquema 12.<sup>31</sup>



**Esquema 12**



A regioquímica da reação de Diels-Alder foi invertida através da incorporação do grupo carbometóxi na timoquinona, o qual dirigiu a regiosseletividade em condições catalíticas formando o cicloaduto *orto* (Esquema 13).<sup>32</sup>

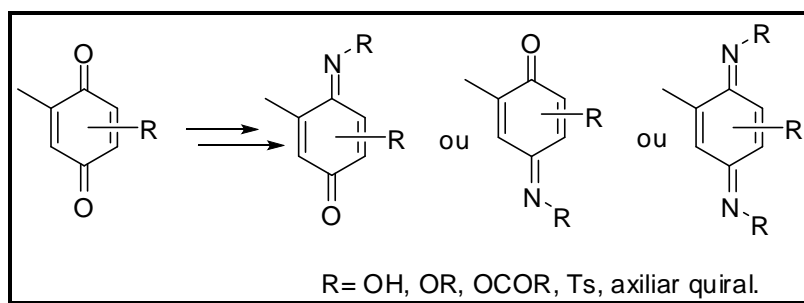


**Esquema 13**

### 1.3-As reações de Diels-Alder com derivados nitrogenados

A química, a reatividade, a regio-, estereo e enantiosseletividade das reações de cicloadição de dienos não simétricos com *para*-benzoquinonas mono e dissustituídas com grupos alquílicos têm sido extensamente estudadas pelo nosso grupo. Apesar da inegável utilidade desses resultados obtidos nesses casos, alguns aspectos, como a inversão da regioseletividade, levam a propor modificações estruturais nos dienófilos, com o intuito de melhorar a aplicabilidade da cicloadição.

Cogitou-se então em diversificar e complementar essa reatividade das *para*-benzoquinonas. Para isso, modificou-se uma das carbonilas por um grupo nitrogenado, o que poderá modificar a reatividade e seletividade dos dienófilos frente à reação de Diels-Alder (Esquema 14).



**Esquema 14**

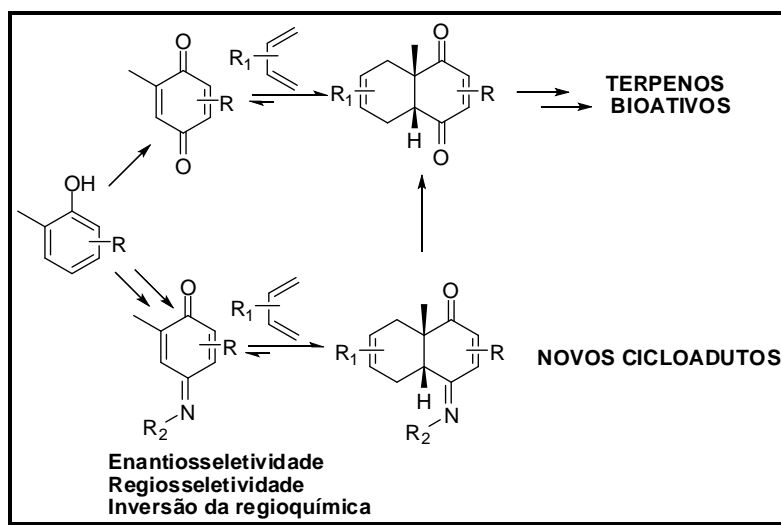
A presença de um grupo nitrogenado na *para*-benzoquinona leva à modificação dos valores dos coeficientes orbitales atômicos, e conseqüentemente, à modificação da regioseletividade desses compostos. Tal mudança nos coeficientes orbitales atômicos poderá ocasionar até mesmo a inversão regioquímica. Caso isso ocorra, é possível realizar a hidrólise do grupo imina do cicloaduto formado e transformá-lo novamente em cicloadutos de *para*-benzoquinonas os quais possuirão regioquímica diferente daquela obtida pela reação direta das *para*-benzoquinonas.

A substituição de uma carbonila por uma imina poderá modificar a energia dos orbitais HOMO e LUMO e, conseqüentemente, poderá modificar sua reatividade geral.

Com a modificação de uma das carbonilas das *para*-benzoquinonas por um grupo nitrogenado,<sup>33</sup> pode-se aumentar a série de dienófilos, e ainda proporcionar a inserção de um auxiliar quiral ao nitrogênio, o qual permitiria a realização das reações de Diels-Alder de forma enantiosseletiva, melhorando a aplicabilidade dessas cicloadições.

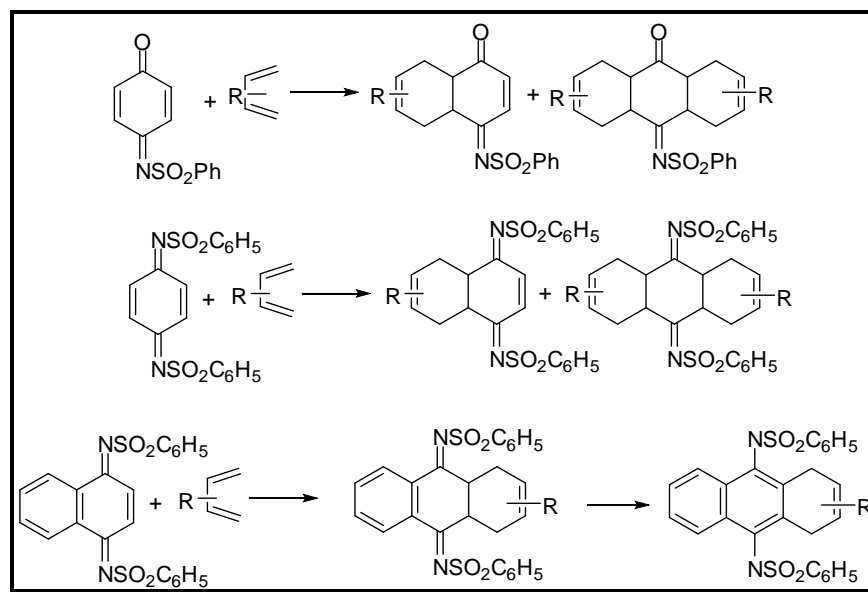
No derivado nitrogenado da *para*-benzoquinona, a complexação pode ocorrer de forma seletiva, ou seja, o catalisador pode complexar no oxigênio da carbonila ou no nitrogênio da imina. Essa seletividade no momento da complexação pode influenciar diretamente na reatividade e regioseletividade desses compostos, uma vez que a complexação modifica os coeficientes dos orbitais atômicos.

Além disso, a reação de Diels-Alder com derivados nitrogenados de *para*-benzoquinonas permite a formação de diferentes cicloadutos que podem atuar até mesmo como intermediários na síntese de produtos naturais (terpenos nitrogenados), produtos não naturais e produtos heterocíclicos (Esquema 15).



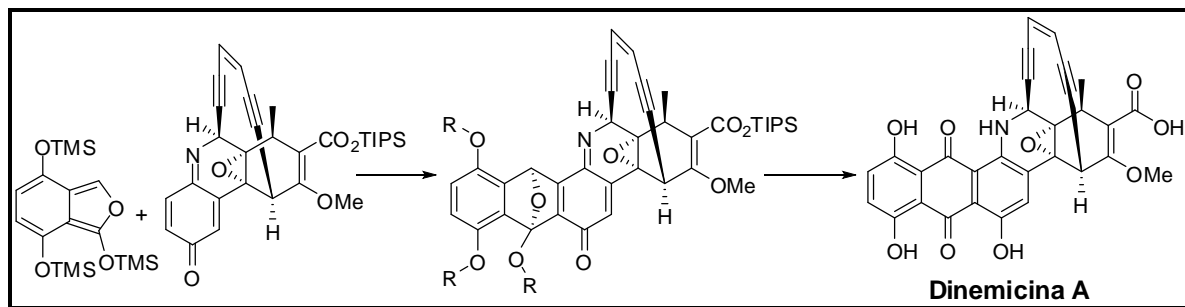
**Esquema 15**

Foram encontrados na literatura alguns trabalhos envolvendo reação de Diels-Alder com derivados nitrogenados de *para*-benzoquinonas. Na década de 50, Adams e colaboradores<sup>34a-e</sup> publicaram vários trabalhos relevantes utilizando as mono e di-*N*-fenilsulfoniliminas de *para*-benzoquinonas com diferentes substituintes frente às reações de Diels-Alder com o butadieno e ciclopentadieno (Esquema 16).



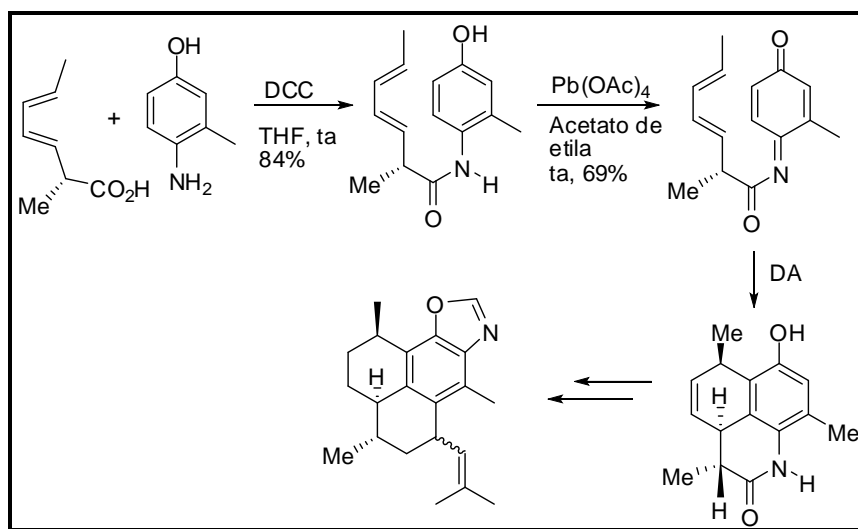
**Esquema 16**

Myers e colaboradores<sup>35</sup> utilizaram a reação de cicloadição de Diels-Alder entre dois segmentos altamente funcionalizados, incluindo *N*-tosilimina de *para*-benzoquinonas, para obter a dinemicina A (Esquema 17). Esse estudo é de grande relevância não somente do ponto de vista da convergência sintética, mas também como um veículo para explorar interações estruturais e de suas respectivas atividades. A síntese da dinemicina A também foi realizada por alguns pesquisadores utilizando a reação de Diels-Alder como etapa chave desta síntese.<sup>36-</sup>



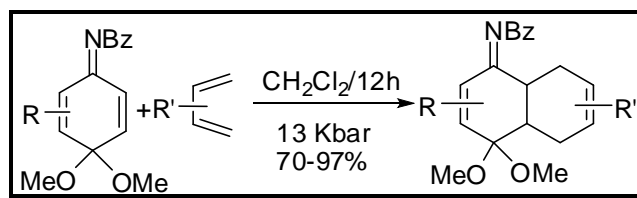
**Esquema 17**

Corey e colaboradores<sup>39</sup> publicaram a síntese de um produto natural marinho conhecido como pseudopteroxazol, tendo como etapa-chave dessa síntese uma reação de Diels-Alder intramolecular com uma *N*-acilimino-*para*-benzoquinona. (Esquema 18).



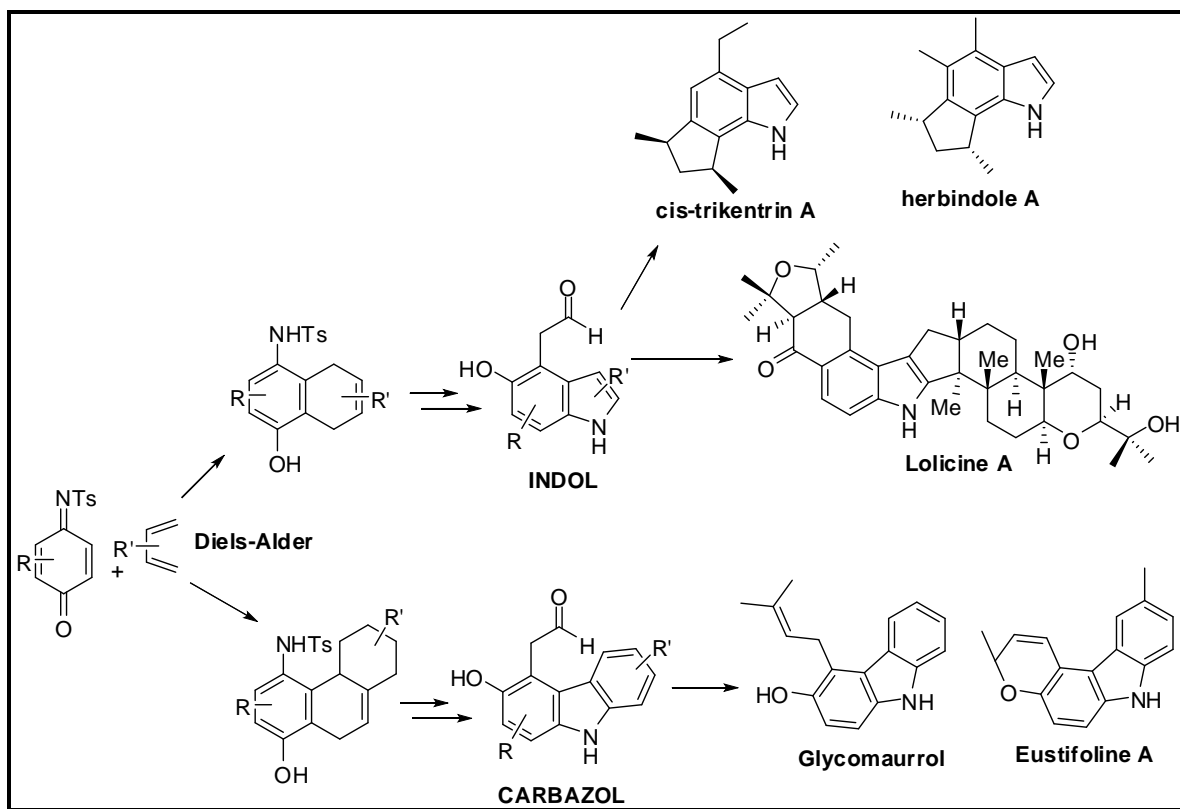
**Esquema 18**

Kerr e colaboradores<sup>40</sup> publicaram a reação de Diels-Alder entre cetais de imino-*para*-benzoquinonas e 1,3-butadienos (semelhante a Corey e colaboradores<sup>5</sup>), com excelentes rendimentos (Esquema 19).



**Esquema 19**

O grupo de Kerr também realizou reações de Diels-Alder entre dienófilos do tipo *N*-tosiliminas, obtendo intermediários do tipo indol<sup>41</sup> e carbazol,<sup>42</sup> os quais foram transformados nos produtos naturais representados no Esquema 20.

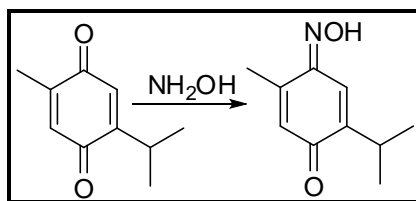


**Esquema 20**

Estes são alguns exemplos da utilização de iminas de *para*-benzoquinonas como dienófilos nas reações de Diels-Alder em síntese orgânica.

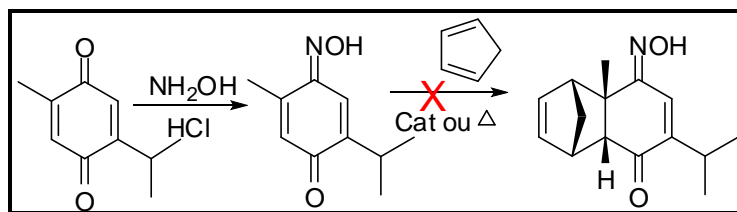
### 1.3.1- Modificações estruturais das *para*-benzoquinonas para inversão da regioseletividade

Foi a partir do trabalho de Kehrmann e colaboradores<sup>43</sup> onde ele transformava as *para*-benzoquinonas em derivados nitrogenados (Esquema 21), que surgiu a ideia de transformar as *para*-benzoquinonas em suas mono-oximas.



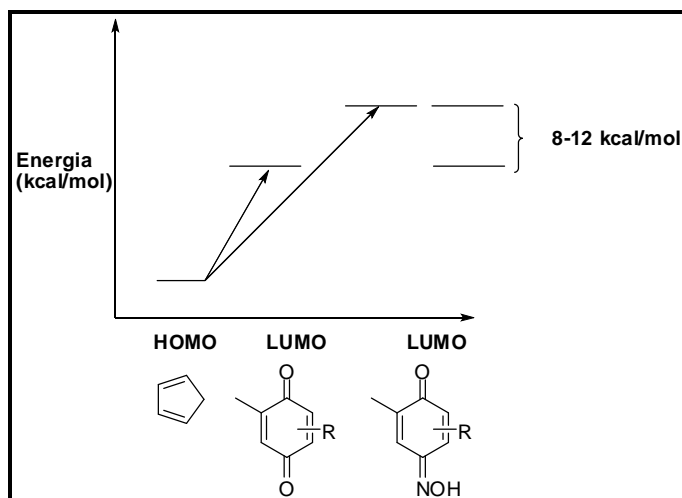
**Esquema 21**

Esse estudo da reatividade das mono-oximas frente às reações de Diels-Alder foi realizado pela aluna de mestrado Schefer<sup>33</sup>. Ela realizou a síntese das mono-oximas de *para*-benzoquinonas dissustituídas, que posteriormente foram empregadas como dienófilos frente à reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno, em condições térmicas e catalíticas. Nesse estudo, foi demonstrada a falta de reatividade das mono-oximas de *para*-benzoquinonas como dienófilos na reação de Diels-Alder. (Esquema 22).



**Esquema 22**

Com o objetivo de explicar esta falta de reatividade das mono-oximas de *para*-benzoquinonas, o aluno Moda<sup>44</sup> realizou cálculos teóricos, envolvendo as energias dos orbitais moleculares de fronteira. A partir desses cálculos, foi possível estipular a diferença de energia entre o orbital HOMO do dieno e do orbital LUMO do dienófilo, permitindo confirmar a falta de reatividade desses dienófilos frente à reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno. Esses dados mostram que a energia do orbital LUMO das mono-oximas de *para*-benzoquinonas é cerca de 8-12 kcal/mol maior que a energia do orbital LUMO de suas respectivas *para*-benzoquinonas (Gaussian 03, RHF/6-31G(d,p)), explicando a falta de reatividade destas mono-oximas de *para*-benzoquinonas (Figura 6).

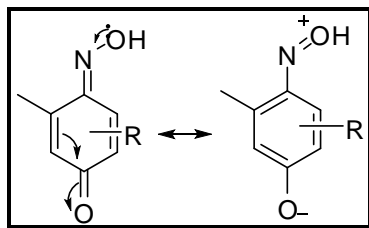


**Figura 5:** Gráfico da diferença de energia dos orbitais HOMO e LUMO

Uma explicação para esta falta de reatividade das mono-oximas de *para*-benzoquinonas frente à reação de Diels-Alder é que o par de elétrons livres do oxigênio do grupo oxima se conjuga com os pares de elétrons  $\pi$  levando à formação de um intermediário aromático, o que faz com que a mono-oxima perca o



seu caráter de dienófilo (Esquema 23). Este tipo de raciocínio também pode ser encontrado no livro de Nicolaou e Chen.<sup>45</sup>

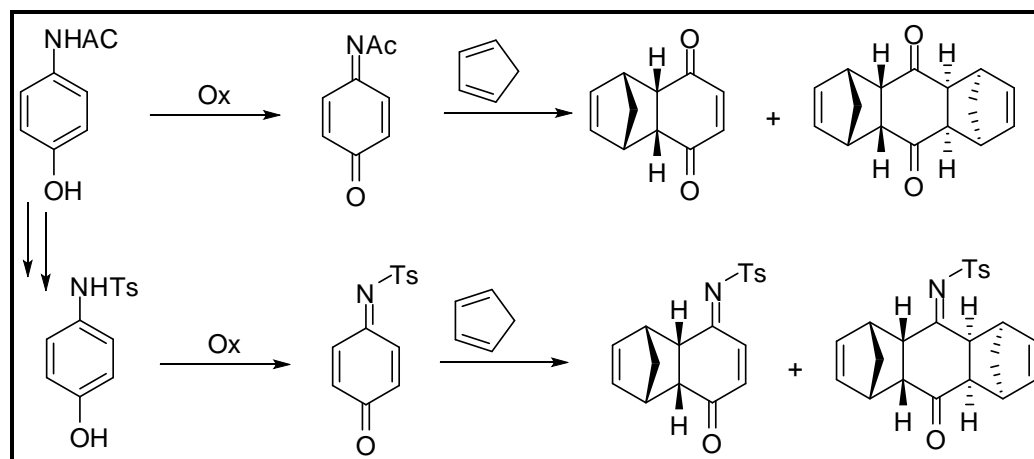


**Esquema 23**

Assim o estudo teórico realizado por Moda, levou a proposta das *O*-acetiloximas e depois das *N*-acetil-iminas das *para*-benzoquinonas como melhores dienófilos do que as oximas de *para*-benzoquinonas.

Devido à falta de reatividade dessas mono-oximas de *para*-benzoquinonas frente à reação de Diels-Alder, foi realizada a modificação do grupo nitrogenado de mono-oximas para *N*-acetiliminas. Foi efetuada inicialmente a síntese da *N*-acetilimina partindo-se do paracetamol. Esse estudo foi realizado por Alexopoulos,<sup>46</sup> que testou a reatividade deste composto como dienófilo na reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno. Nesse trabalho, foi relatada a formação do mono- e biscicloaddutos de *para*-benzoquinona e não da *N*-acetilimina (Esquema 24).

Outra tentativa<sup>46</sup> foi modificar o grupo ligado ao nitrogênio, realizando a síntese de *N*-tosiliminas da *para*-benzoquinona. Estas foram testadas frente à reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno e, através desse estudo, foi possível verificar a formação dos mono e bisadutos correspondentes (Esquema 24). Foi possível constatar, neste estudo, a reatividade muito parecida das *N*-acetil e *N*-tosil derivados com a própria *para*-benzoquinona.

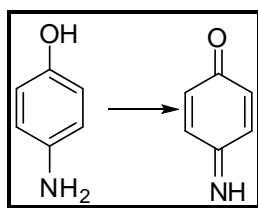


**Esquema 24**

Um estudo das reações de Diels-Alder com outras *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas não foi explorado por Alexopoulos. Decidiu-se então dar continuidade e este estudo, investigando aspectos como régio- e estereosseletividade destas reações, sob condições térmicas e catalíticas. A reatividade das *O*-acetiloximas e das *N*-acetil-iminas das *para*-benzoquinonas deve ser investigada em outro momento, bem como as estruturas dos cicloadutos do segundo dienófilo.

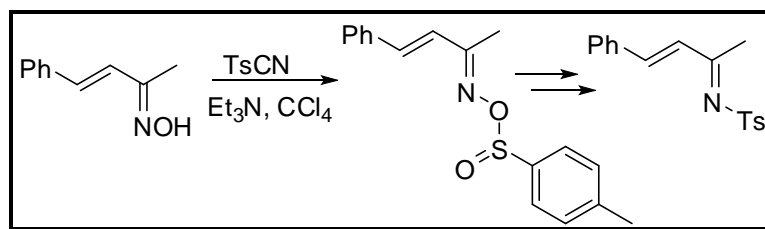
## 1.4 Preparação das N-tosiliminas

O estudo pioneiro sobre a síntese das iminas de *para*-benzoquinonas foi realizado por Willstatter e colaboradores em 1904, onde partiu-se do *para*-amino fenol, o qual foi oxidado com óxido de prata. O derivado nitrogenado foi obtido conforme Esquema 25.<sup>47</sup> Mais tarde, Adams estuda esses compostos frente às reações de Diels-Alder.



**Esquema 25**

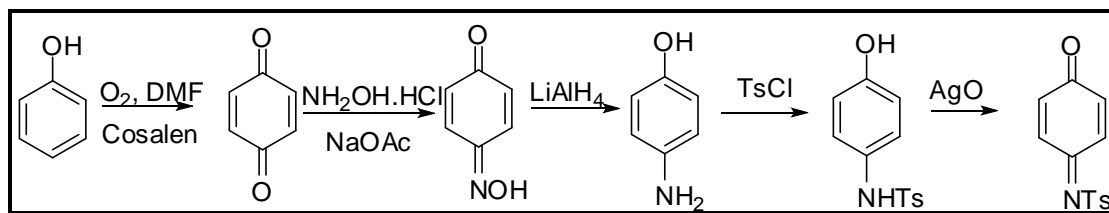
Bolger e colaboradores<sup>48</sup> descreveram a síntese de *N*-tosiliminas diretamente de oximas, onde estas reagem com o cianeto de tosil levando à formação de um intermediário, que passa por um rearranjo formando as *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas (Esquema 26).



**Esquema 26**

A síntese de duas *N*-tosiliminas, uma da *para*-benzoquinona e outra da timoquinona já foi realizada no grupo por Alexoupoulos,<sup>46</sup> porém o estudo de reatividade frente a reações de Diels-Alder não foi muito explorado. Essa síntese

parte do amino fenol, o qual é oxidado a *para*-benzoquinona; após, a *para*-benzoquinona é transformada na sua respectiva oxima, reduzida com hidreto de alumínio e lítio ao respectivo amino fenol, que é tosilado e oxidado a *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (Esquema 27).



**Esquema 27**

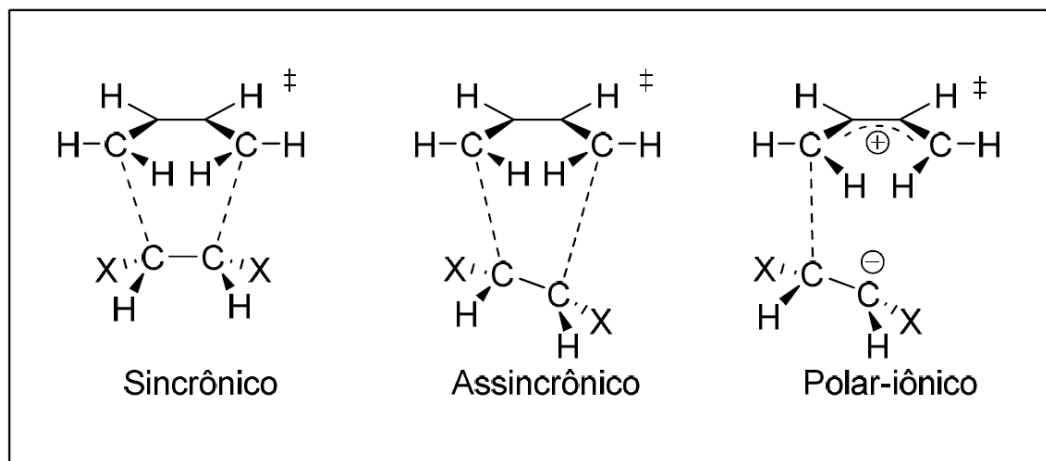
## **1.5 Cálculos computacionais envolvendo a teoria de orbital de fronteira e energia de estado de transição**

Um grande desafio dos químicos orgânicos sintéticos é prever a reatividade da reação de Diels-Alder, esse estudo de reatividade está baseado, na maioria das vezes, na teoria do orbital molecular de fronteira (FMO), o que envolve os dois orbitais (HOMO e LUMO).

*“Estes dois orbitais em particular, que agem como partes essenciais de uma ampla gama de reações químicas de diferentes compostos, saturados ou insaturados, foram referidos sob a designação geral de “orbitais de fronteira” e abreviado frequentemente como “HOMO”( highest occupied molecular orbital) e “LUMO” (lowest unoccupied molecular orbital).”*

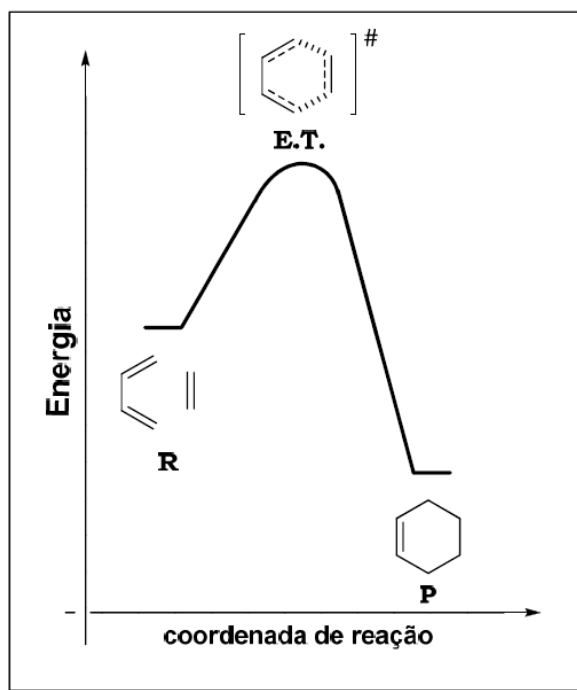
*Fukui<sup>49</sup>*

Á três possibilidades de mecanismo para a reação de Diels-Alder do tipo concertado, ou seja, deve ocorrer em uma única etapa, sem intermediários e por um único estado de transição. Essas interações que ocorrem no estado de transição podem ser sincrônicas, assincrônicas, ou seja, as ligações sigma podem ser formadas com ou sem diferença temporal entre as duas. Já as interações polares podem ocorrer com dienos e dienófilos fortemente polarizados, onde o mecanismo pode ser iônico e acontecer em duas etapas e, portanto não concertado (Figura 6).<sup>50</sup>



**Figura 6:** Tipos de interações dos estados de transição

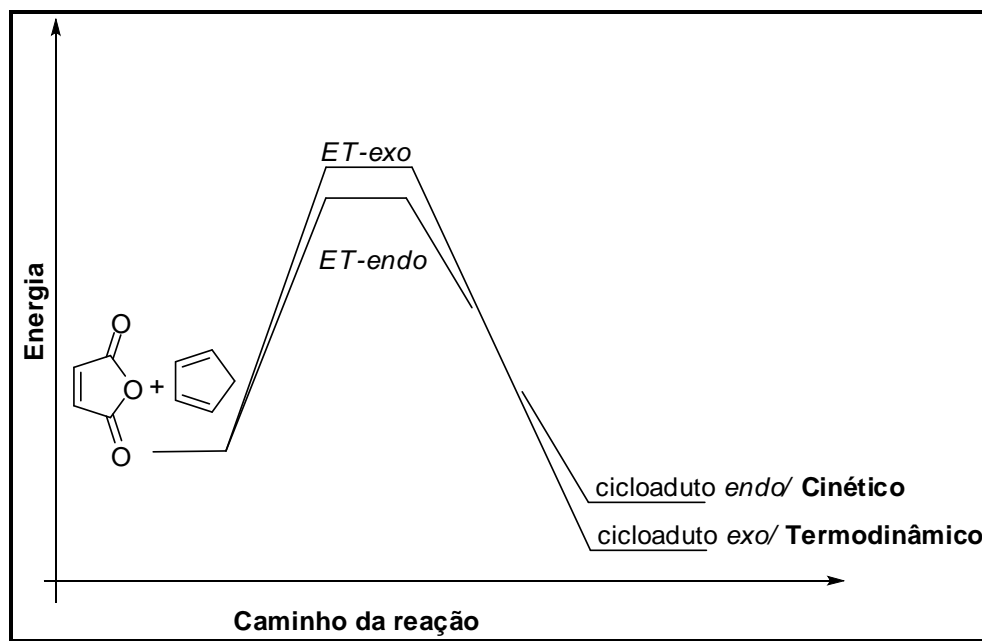
A reação de Diels-Alder [4+2] passa por um estado de transição, onde as duas novas ligações sigmas são longas e fracas, e o estado de transição apresenta energia mais próxima dos materiais de partida do que dos produtos (Figura 7).



**Figura 7:** Gráfico geral de estado de transição

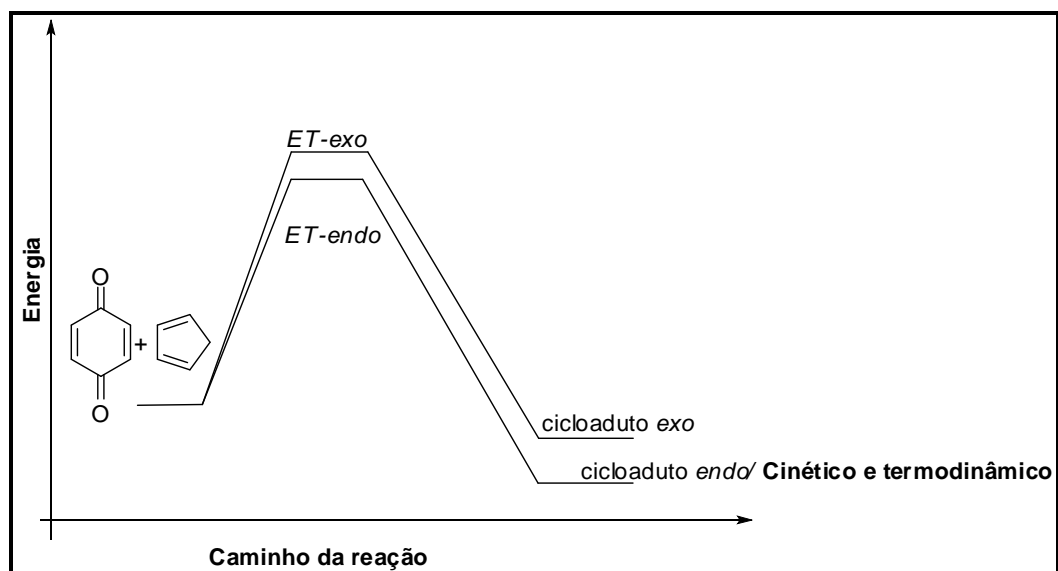
Em alguns livros didáticos, encontra-se a discussão onde a reação de cicloadição entre o anidrido maleico e o ciclopentadieno leva à formação do produto cinético, que é proveniente do estado de transição *endo* e ao produto termodinâmico proveniente do estado de transição *exo*, como demonstrado na Figura 8, dando uma ideia de que todos os casos ocorrem desta forma.<sup>51,52</sup>

*“The transition state for the endo product is thus of lower energy because of the favorable orbital interactions described above, and therefore the endo form is the kinetic (and major) product of this Diels–Alder reaction. The exo form is the thermodynamic product because steric interactions are fewer in the exo adduct than in the endo adduct. Thus, the exo adduct is more stable overall, but it is not the major product because it is formed more slowly.”<sup>53</sup>*



**Figura 8:** Gráfico de estado de transição da reação de Diels-Alder entre o anidrido maleico e o ciclopentadieno

Porém, deve-se ter cuidado para não generalizar tal conceito, uma vez que em alguns casos o produto pode ser cinético e termodinâmico simultaneamente. Esse fato foi comprovado, através de cálculos teóricos, realizados por Tormena e colaboradores <sup>16</sup> onde o produto de cicloadição entre a *para*-benzoquinona com o ciclopentadieno forma o produto *endo* como sendo o produto cinético e termodinâmico simultaneamente (Figura 9).



**Figura 9:** Gráfico do estado de transição da *para*-benzoquinona



## **2-OBJETIVOS**

## **2-OBJETIVOS**

O presente trabalho tem como objetivo o estudo da reação de Diels-Alder de *para*-benzoquinonas e seus derivados como as suas mono-oximas, as suas mono-oximas tosiladas e as suas mono-*N*-tosiliminas com dienos simples, simétricos e não simétricos, buscando obter informações acerca da reatividade regio- e estereosseletividade dessas cicloadições.

Objetivamos, também, realizar estudos teóricos dessas reações de Diels-Alder paralelamente aos estudos experimentais, com intuito de comparar tais resultados.

Pretendemos, também, submeter os compostos obtidos neste trabalho a testes de atividade biológica.

### ***3-DISCUSSÃO E RESULTADOS***

### **3.1-SÍNTESE DOS DIENÓFILOS**

## DISCUSSÃO E RESULTADOS

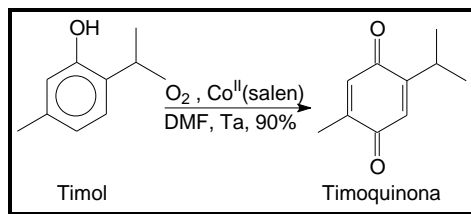
Inicialmente, foi realizado um estudo sobre a oxidação de fenóis a *para*-benzoquinonas, devido à ampla utilização como dienófilos nas reações de Diels-Alder e também ao seu uso como intermediário na síntese dos demais derivados nitrogenados.

A forma usual para a preparação das *para*-benzoquinonas<sup>54,55</sup> é a partir das *para*-hidroquinonas,<sup>56</sup> no entanto esta síntese é bastante limitada devido à falta de substratos disponíveis comercialmente ou sinteticamente. Uma alternativa seria a preparação das *para*-benzoquinonas através da oxidação dos respectivos fenóis. Esses monofenóis são substratos ideais devido à sua disponibilidade comercial e grande variedade estrutural.

Outro ponto interessante é a grande diferença entre os preços dos monofenóis e das correspondentes *para*-benzoquinonas que em geral são mais caras quando disponíveis.<sup>57</sup> Tudo isso leva a um interesse contínuo em desenvolver metodologias para a oxidação de monofenóis com substituintes variados em *para*-benzoquinonas.

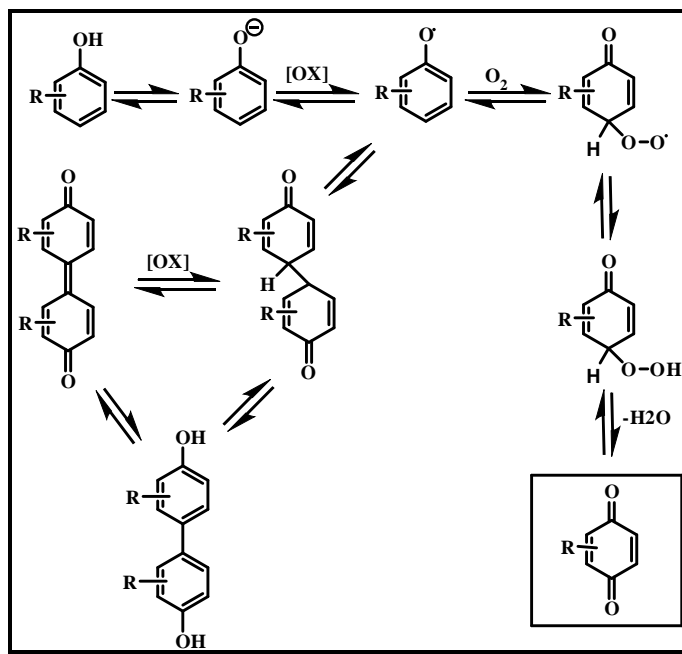
Historicamente, essas oxidações requerem a utilização de reagentes como sal de Fremy,<sup>58</sup> a utilização de grande excesso molar de oxidantes contendo metais pesados.<sup>59</sup> Entretanto, esses métodos apresentam baixos rendimentos, reagentes inconvenientes ou sequência de multietapas, as quais não são aplicáveis a uma variedade de substratos. Além disso, tais metodologias não são susceptíveis à execução desta reação em escala de multigramas.

A metodologia desenvolvida em nosso laboratório, consiste na oxidação dos fenóis a *para*-benzoquinonas com oxigênio molecular e quantidade catalítica de [Co<sup>II</sup>(salen)] (ou Salcomine), em DMF<sup>60</sup> (Esquema 28).



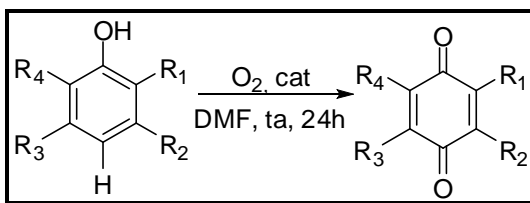
**Esquema 28**

O provável mecanismo<sup>61</sup> desta reação de oxidação do fenol parte primeiramente de sua dissociação, em seguida ocorre a oxidação do ânion fenolato para gerar o radical fenóxi, que reage com oxigênio molecular para formar a *para*-peroxi-ciclohexadienona. Finalmente, ocorre eliminação de água e consequente formação da *para*-benzoquinona. Reações competitivas do radical fenóxi como oxigênio molecular na posição *orto* levaria a *orto*-benzoquinona. Reações secundárias também envolvem o radical fenóxi, e *orto-para* e *para-para* acoplamento carbono-carbono levando à bisquinona, ao bisfenol e, eventualmente, a materiais poliméricos (Esquema 29).



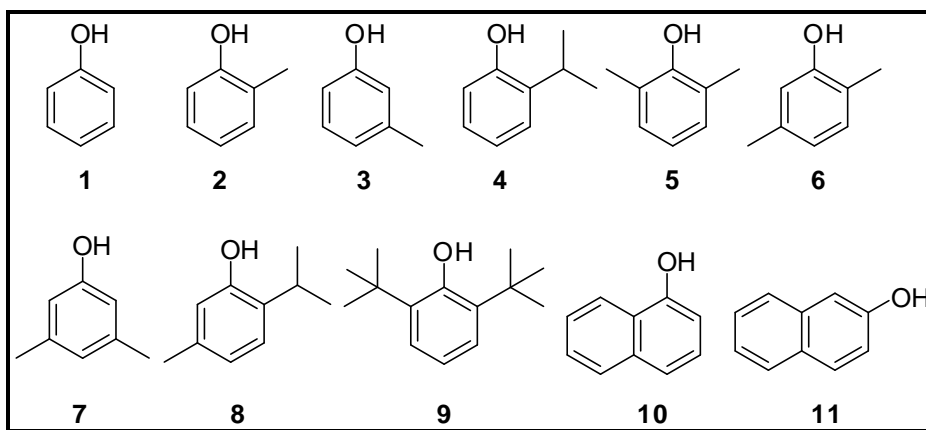
**Esquema 29**

Entretanto, a reação de oxidação de alguns monofenóis ocorre lentamente, com baixo rendimento e com mistura do produto de interesse com o mono-fenol de partida levando a problemas de purificação. Esses fatores dificultam o aumento de escala desta reação, levando à busca de novas metodologias de oxidação. Assim, foi realizado um estudo envolvendo diferentes catalisadores e agentes oxidantes para a conversão de monofenóis as respectivas *para*-benzoquinonas. Esses reagentes foram escolhidos com base na sua disponibilidade comercial, simplicidade na preparação e nas condições reacionais e diminuição da toxicidade. Os resultados obtidos nestes experimentos foram comparados ao método utilizado no laboratório onde se utiliza o oxidante oxigênio molecular na presença do catalisador  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{salen})]$  (Esquema 30).

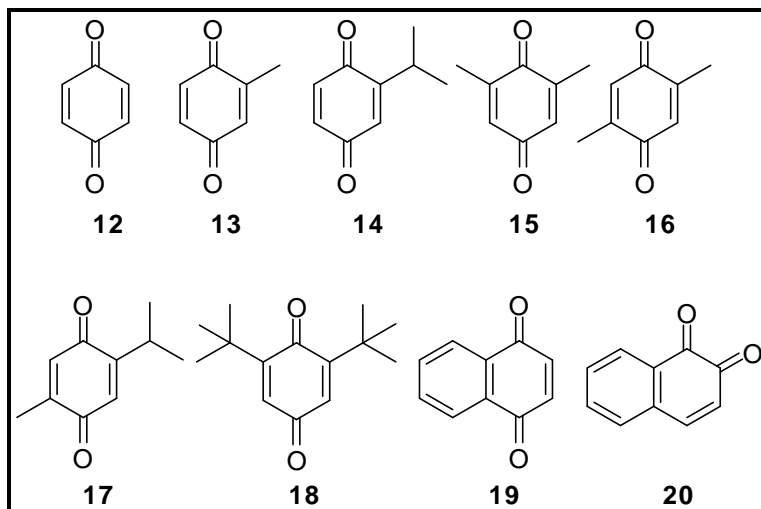


**Esquema 30**

Os substratos monofenóis empregados neste estudo bem como os produtos *para*-benzoquinonas obtidos estão representados nas Figuras 10 e 11 respectivamente.



**Figura 10:** Os fenóis utilizados nas oxidações

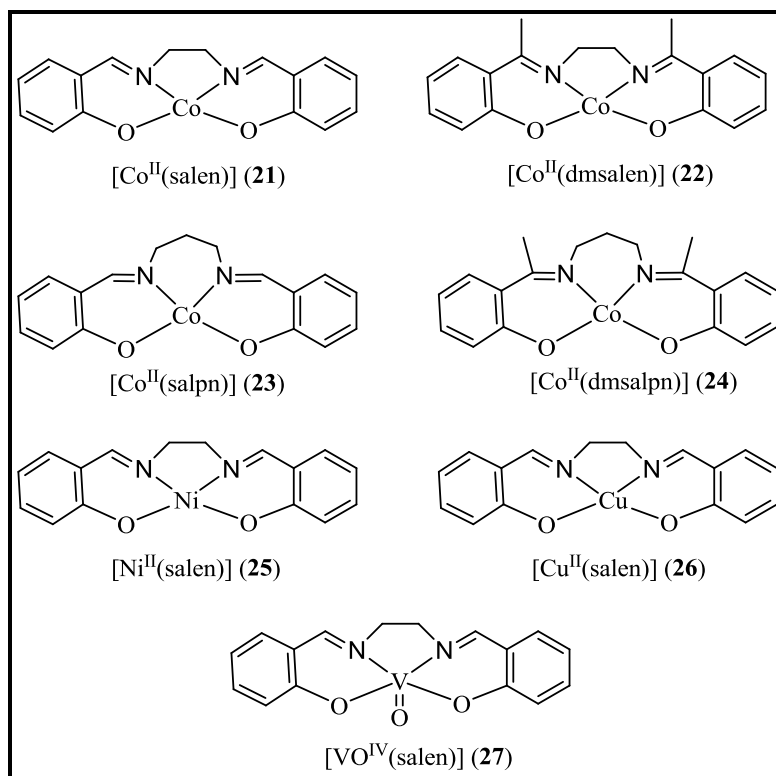


**Figura 11:** Os produtos quinonas obtidos

O estudo de oxidação dos fenóis nas respectivas *para*-benzoquinonas foi realizado em conjunto neste grupo.<sup>62</sup> Para a realização desse trabalho, foram selecionados fenóis comerciais e simples, com grande variedade estrutural, sendo possível assim, analisar a relação entre a estrutura e a reatividade dos mesmos frente às reações de oxidação. Assim, foi utilizado neste estudo o fenol (**1**), três fenóis monoalquil-substituídos (**2-4**), cinco fenóis dialquil-substituídos (**5-9**),  $\alpha$ -naftol (**10**) e  $\beta$ -naftol (**11**).

Inicialmente, foi estudada a reação de oxidação desses fenóis na presença de oxigênio molecular catalisada por  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{salen})]$ . Em seguida, foram feitas mudanças no metal do complexo de cobalto para níquel, cobre e vanádio. A segunda modificação envolveu a troca do ligante salen por outros ligantes semelhantes (Figura 12).





**Figura 12:** Os catalisadores metal-ligante

O complexo [Co(salen)] **21** é comercial, porém os outros catalisadores (**22-27**) foram sintetizados, bem como alguns ligantes. Os ligantes dmsalen e dmsalpn foram preparados através das reações de condensação da 2-hidroxiacetofenona com a etilenodiamina e propilenodiamina respectivamente, sob condições de refluxo em etanol. O ligante salpn foi sintetizado através da condensação da salicilaldeído com a propilenodiamina em etanol. A purificação desses ligantes foi realizada por recristalização.

Para a preparação do dmsalen, realizou-se a condensação da 2-hidroxiacetofenona com a etilenodiamina em razão 2:1 sob refluxo em etanol, filtrou-se sob vácuo, evaporou-se o solvente e recristalizou-se o produto em etanol.

O ligante dmsalpn também foi sintetizado pela condensação da 2-hidroxiacetofenona com propilenodiamina (razão molar 2:1) sob refluxo em etanol, e purificada por recristalização.

Os ligantes salen e salpn foram sintetizados pela condensação da salicilaldeído (0.50 mmol) com a diamina alifática apropriada (etilenodiamina ou propilenodiamina respectivamente) (0.25 mmol) em etanol, refluxada durante 3 horas. A purificação foi realizada por recristalização.

Para a síntese dos complexos metálicos (**22-27**) utilizados como catalisadores, fez-se a adição de 1 mmol da base de Schiff (ligante correspondente) em etanol com uma mistura de 1 mmol previamente preparada de acetato do metal (Co, Cu ou Ni) ou sulfato, no caso do vanádio ( $[\text{VOSO}_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ). A mistura foi refluxada por 3 horas, resfriada em temperatura ambiente e, posteriormente, filtrada a vácuo com o auxílio de um funil de Büchner, resultando em um sólido que foi lavado com uma solução de água e etanol, recristalizado e seco a vácuo, obtendo os complexos apresentados na Figura 12.

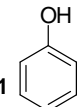
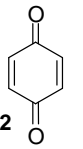
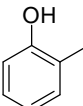
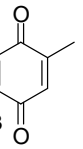
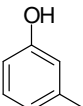
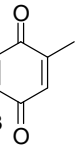
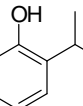
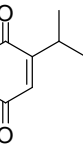
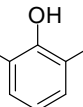
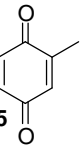
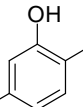
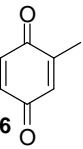
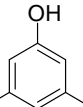
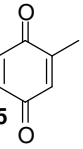
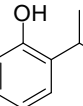
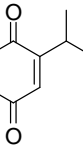
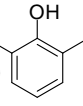
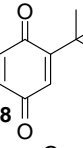
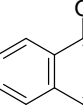
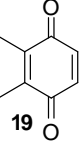
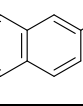
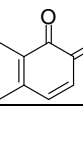
No estudo de oxidação dos fenóis (**1-11**) as respectivas *para*-benzoquinonas (**12-20**), utilizou-se 1.0 mmol do respectivo fenol dissolvido em 5 mL de dimetilformamida, borbulhando-se oxigênio na mistura reacional por poucos minutos, a atmosfera de oxigênio foi mantida com um balão contendo  $\text{O}_2$ . Foram realizadas três adições de 6 mol% do catalisador (**21-27**) a essa solução a cada 3 horas totalizando-se 18 mol% do catalisador. O tempo total de reação foi de 24 horas. Essas reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada. As extrações dessas reações foram realizadas com éter etílico, a fase orgânica foi lavada com uma solução de HCl (0,1M), e secada com  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado obtendo-se as respectivas *para*-benzoquinonas.

A mistura reacional obtida foi analisada por CG, e os produtos purificados em coluna cromatográfica ou por sublimação. As análises dos produtos foram realizadas por comparação, uma vez que os produtos já são conhecidos no laboratório e na literatura. As técnicas utilizadas para a caracterização das *para*-

benzoquinonas foram cromatografia gasosa, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , análise de infravermelho e ponto de fusão (descritas na parte experimental).

A Tabela 1 apresenta os resultados deste estudo comparativo da oxidação dos fenóis (**1**) a (**11**) frente a vários catalisadores.

**Tabela 1:** Rendimentos das oxidações dos monofenóis com diferentes catalisadores

Fenóis	Quinonas	Co(salen)	Co(dmsalen)	Co(salpn)	Co(dmsalpn)
		30	<5	NR	NR
		54	10	4	NR
		34	11	3	NR
		40	15	<5	NR
		95	25	7	NR
		90	23	3	NR
		23	9	5	NR
		93	32	16	4
		97	94	89	22
		88	32	30	2
		NR	NR	NR	NR

NR= não reage

Através dos dados da Tabela 1, pode-se verificar que a presença de grupos substituintes (metílicos) do fenol influencia na reatividade dos mesmos frente às reações de oxidação, onde os fenóis dissustituídos oxidaram mais facilmente do que os demais (mono e não substituídos por grupos metílicos) nas mesmas condições reacionais. Ou seja, quanto maior o número de substituintes alquílicos presentes no fenol, maior foi a sua reatividade frente à reação de oxidação. Esse fato pode ser explicado com base na estabilização dos radicais formados durante a reação de oxidação.

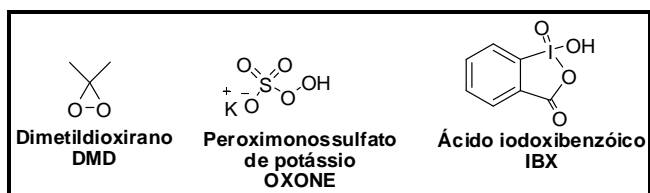
A oxidação desses fenóis utilizando-se catalisadores de cobalto similares ao [Co(salen)] foi seletiva, formando apenas as *para*-benzoquinonas. Um caso interessante é o do  $\beta$ -naftol, que não sofre reação de oxidação nestas condições, uma vez que o único produto de oxidação possível é a quinona *orto*.

Observou-se que os substituintes no ligante do complexo de cobalto (II) também interferem na sua atividade catalítica. Os resultados apresentados na tabela 1 mostram que o [Co(salen)] apresenta maior eficiência catalítica frente às reações de oxidação dos fenóis do que o [Co(dmsalen)]. Foi observado também que o aumento no número de carbonos metilênicos entre os grupos azometinos diminui a atividade catalítica dos complexos de cobalto(II) no sistema apresentado.

Os complexos [Ni(salen)] (**25**), [Cu(salen)] (**26**) e [VO(salen)] (**27**) também foram empregados como catalisadores nos estudos sobre a oxidação dos fenóis, porém estes não apresentaram atividade catalítica, recuperando-se quase que totalmente os fenóis de partida.

Dentre os metais utilizados neste estudo, verificou-se que os complexos de cobalto foram os únicos que apresentaram atividade catalítica sobre as reações de oxidação dos fenóis às *para*-benzoquinonas, e que o complexo contendo o ligante salen (Co(salen)) foi o que apresentou melhores resultados.

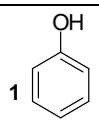
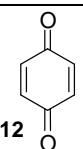
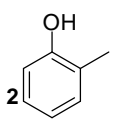
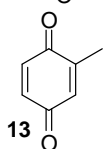
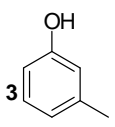
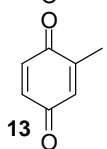
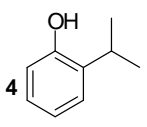
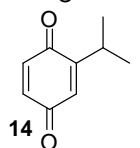
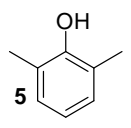
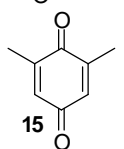
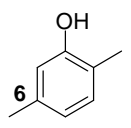
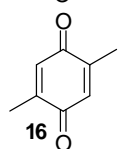
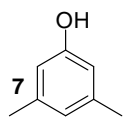
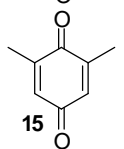
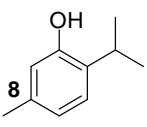
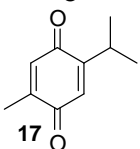
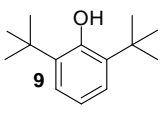
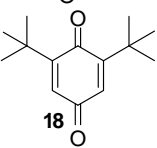
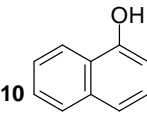
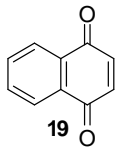
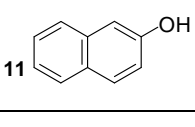
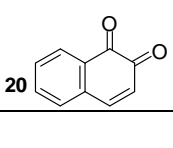
Tais resultados sugeriram a avaliação do uso de outros oxidantes para fenóis monossustituídos, uma vez que os complexos testados não ofereceram bons rendimentos. Assim resolveu-se estudar essas reações na presença de oxidantes de fácil obtenção. As reações de oxidação dos fenóis foram realizadas primeiramente na presença de peróxido de hidrogênio, seguida pelos agentes oxidantes peroximonossulfato de potássio (OXONE®), dimetildioxirano (DMD) e ácido 2-iodoxibenzóico (IBX). Oxone® é um oxidante muito barato, e ainda é usado na preparação do DMD e IBX, os dois últimos foram testados como oxidantes na ausência e na presença de oxigênio molecular (Figura 13).



**Figura 13:** Estruturas dos oxidantes estudados

Para realizar a reação de oxidação com OXONE®, preparou-se, inicialmente, uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ , onde adicionou-se a solução do fenol (0,5mmol) em  $\text{CH}_3\text{CN}$ , à temperatura ambiente. Na sequência adicionou a mistura de OXONE® (2,5 mmol) e  $\text{NaHCO}_3$  (7,8 mmol). A reação permaneceu sob agitação mecânica em temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi extraída com acetato de etila, e a fase orgânica lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. A mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica. Tais reações foram realizadas também na presença de atmosfera de oxigênio, aplicada no sistema reacional através de um balão cheio com este gás. Os resultados obtidos em ambos os casos estão representados na Tabela 2.

**Tabela 2:** Oxidação com OXONE®.

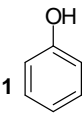
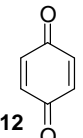
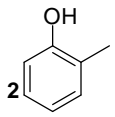
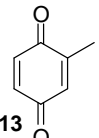
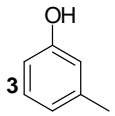
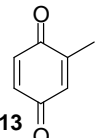
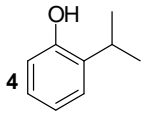
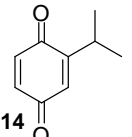
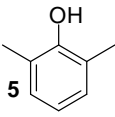
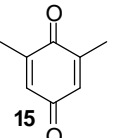
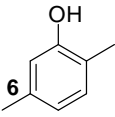
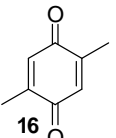
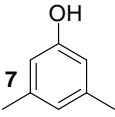
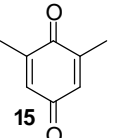
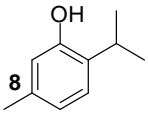
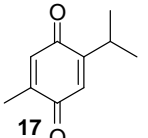
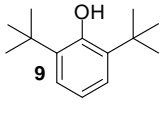
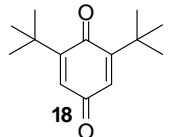
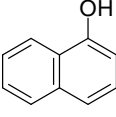
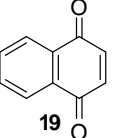
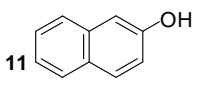
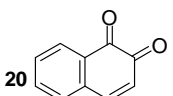
Fenóis	Quinonas	Sem O <sub>2</sub>	Com O <sub>2</sub>
		NR	NR
		NR	NR
		NR	NR
		< 5	< 5
		14	10
		33	14
		32	20
		41	<5
		NR	NR
		NR	NR
		Traços	Traços

Mais uma vez (Tabela 2), os fenóis dissubstituídos apresentaram maior reatividade frente às reações de oxidação do que os outros fenóis, quando comparados aos fenóis monossubstituídos e ao próprio fenol.

A reação de oxidação com DMD foi realizada dissolvendo o fenol (2mmol) em uma mistura de água destilada e acetona, seguida da adição do  $\text{NaHCO}_3$  (8 mmol) e por ultimo o OXONE® (3 mmol). Esta mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas e, após esse tempo, mais água foi adicionada ao meio reacional, e o produto foi extraído com acetato de etila. A mistura foi purificada por coluna cromatográfica, usando como eluente a mistura de 9:1 hexano: acetato de etila. Esta reação também foi realizada na presença de atmosfera de oxigênio. Os resultados são apresentados na Tabela 3.



**Tabela 3:** Oxidação com DMD

Fenóis	Quinonas	Sem O <sub>2</sub>	Com O <sub>2</sub>
		NR	NR
		NR	NR
		NR	NR
		NR	NR
		16	10
		23	19
		22	19
		22	11
		NR	NR
		NR	NR
		NR	NR

A Tabela 3 apresenta resultados similares aos da Tabela 2, onde os fenóis dissustituídos são mais reativos quando comparados com os monossustituídos.

A oxidação com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> foi realizada preparando-se uma solução com fenol e Br<sub>2</sub> (2:1), à qual foi adicionada posteriormente uma mistura de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado em metanol. A mistura resultante foi mantida sob refluxo por 2 horas e, então, diluída com metanol, e o produto, extraído com éter etílico.

Para se realizar a oxidação com o oxidante IBX, foi preparada uma solução de fenol e IBX (1:1) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mantendo-a sob agitação por 24 horas.

Os reagentes oxidantes H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) na presença de bromo molecular e o IBX demonstraram ser totalmente ineficazes na oxidação de monofenóis e não se observando a formação do produto desejado.

Assim as *para*-benzoquinonas utilizadas neste trabalho foram preparadas em maior escala utilizando-se oxigênio molecular e catálise por Co(salen) em DMF, sendo esta a melhor metodologia encontrada para a oxidação dos fenóis em *para*-benzoquinonas.

Em todos os casos, os compostos **12-19**, foram analisados por meio de seus espectros de RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C e infravermelho (anexo na parte experimental) e a pureza foi confirmada pela análise de cromatografia gasosa (CG). Os compostos obtidos também foram caracterizados por meio de seus pontos de fusão.

Os dados espectroscópicos de todas as *para*-benzoquinonas sintetizadas e bem como os pontos de fusão obtidos são fornecidos na parte experimental, e seus espectros correspondentes encontram-se em anexo.

Não se discutira a caracterização dos mesmos, pois estes compostos sintetizados já são conhecidos na literatura.<sup>62</sup>

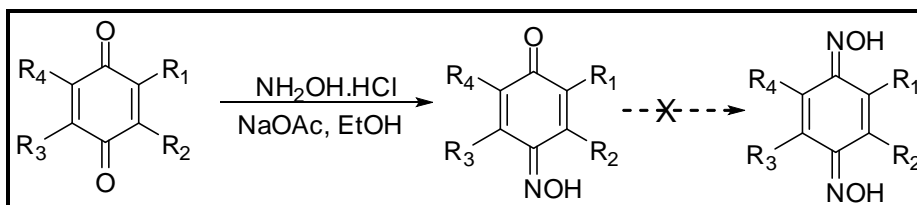
### ***Síntese das mono-oximas de para-benzoquinonas***

A próxima etapa para a obtenção dos derivados nitrogenados das *para*-benzoquinonas, consistiu na obtenção das mono-oximas de *para*-benzoquinonas, que foram preparadas com intuito de serem utilizadas como precursores na síntese dos demais dienófilos nitrogenados.

As mono-oximas de *para*-benzoquinonas foram preparadas por meio de duas metodologias. A primeira consistiu na obtenção das mono-oximas a partir das *para*-benzoquinonas. Na segunda metodologia, as mono-oximas de *para*-benzoquinonas (**28-36**) foram preparadas a partir dos fenóis.

A reação de oximação das *para*-benzoquinonas **15-17** para a obtenção das respectivas mono-oximas **32**, **33** e **35** foi feita utilizando-se cloridrato de hidroxilamina e acetato de sódio sob refluxo em etanol.<sup>63,64</sup> A um balão de fundo redondo contendo etanol sob agitação magnética constante, foi adicionada a *para*-benzoquinona **15-17** (1,22 mmol). Em seguida, cloridrato de hidroxilamina (3,18 mmol) e, por último o acetato de sódio (2,08mmol). O meio reacional foi aquecido e mantido sob refluxo por 4 horas. Após o terminoo refluxo o sistema reacional foi esfriado até a temperatura ambiente e, a seguir, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O meio reacional foi extraído dissolvendo-se o sólido obtido em uma mistura de solventes acetato de etila e éter etílico na proporção de 1:1. A fase orgânica obtida foi lavada com água destilada, secada com sulfato de sódio e o solvente evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se, em todos os casos, um produto sólido. A purificação dos compostos **32**, **33** e **35** foi realizada lavando-se sucessivamente os sólidos obtidos com hexano. A pureza dos compostos obtidos foi comprovada através da análise de cromatografia gasosa.

Os produtos obtidos foram analisados por espectroscópica de RMN e IV. Através dessas análises verificou-se que não houve a formação da bisoxima de *para*-benzoquinona. Uma explicação para a não formação da bisoxima é que o par de elétrons livres do oxigênio do grupo oxima se conjuga com os elétrons  $\pi$  da ligação C=C do anel, regenerando sua aromaticidade, dificultando assim a formação da segunda oximação (Esquema 31).



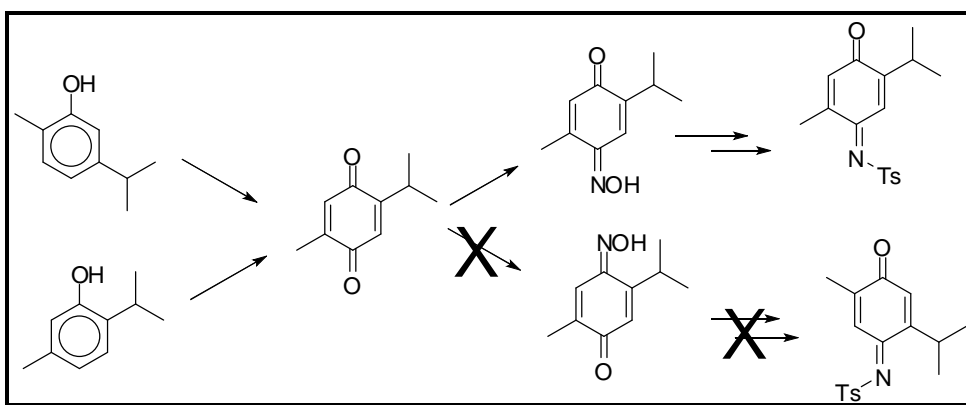
**Esquema 31**

Os rendimentos obtidos nas oximações estão representados na Tabela 4.

**Tabela 4:** Rendimentos obtidos na oximação com cloridrato de hidroxilamina

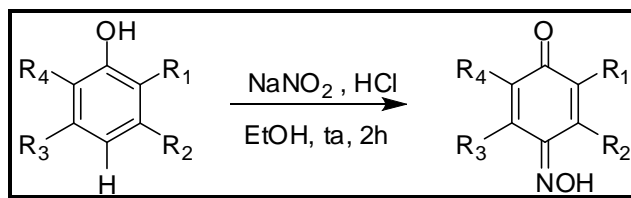
<i>p</i> -benzoquinona	Oxima	Rend %
		85
		89
		81

Essa metodologia para a obtenção das mono-oximas apresentou bons rendimentos, porém permite obter os isômeros das oximas do timol e carvacrol como Esquema 32. A oxidação do timol ou carvacrol leva à formação de um mesmo produto, ou seja, a timoquinona. Esta, quando submetida à reação de oximação, leva à formação do produto mono-oximado proveniente da reação na carbonila vizinha ao grupo metílico e não da carbonila vizinha ao grupo isopropílico.



**Esquema 32**

Encontrou-se na literatura uma metodologia para a obtenção destas mono-oximas em uma única reação, partindo diretamente dos monofenóis.<sup>65</sup> Esta metodologia foi aplicada na síntese das mono-oximas de *para*-benzoquinonas, a qual permite obtê-las de forma isomérica e em escala multigramas (Esquema 33).<sup>66</sup>



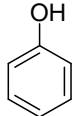
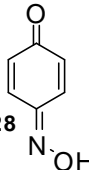
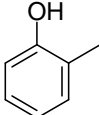
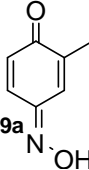
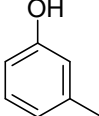
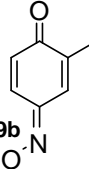
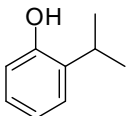
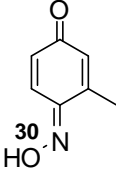
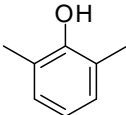
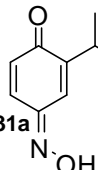
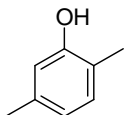
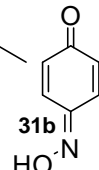
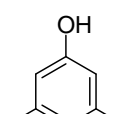
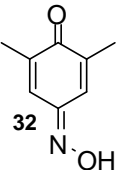
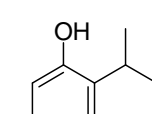
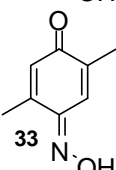
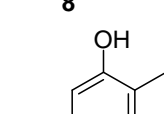
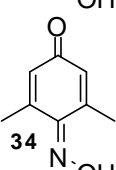
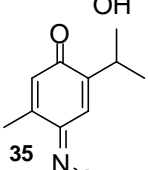
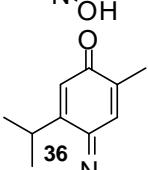
**Esquema 33**

Para a realização dessas reações foram adicionado a um balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, 73,48 mmol do respectivo fenol (**1-8**, **37**), 50 ml de ácido clorídrico (10 mol/L) e 50 ml de etanol 95%. A seguir, adicionou-se à mistura reacional 7,5g (108 mmol) de nitrito de sódio a 0° C durante 5 minutos. A reação permaneceu sob agitação constante durante 1 hora a 0° C e, após este tempo foi adicionado mais 10 ml de etanol 95%, a qual permaneceu por mais 1 hora sob agitação em temperatura ambiente. O meio reacional foi diluído com água e extraído com éter. A fase orgânica foi extraída com uma solução aquosa de carbonato de sódio 10%. Essa solução foi acidificada com ácido clorídrico 3N. O precipitado formado foi filtrado, e o sólido obtido foi lavado com hexano, obtendo-se os compostos (**28-36**).

Com esse método de oximação, foram obtidas as mono-oximas isoméricas desejadas (**32/34** e **35/36**) conforme objetivo inicial do trabalho, com bons rendimentos. O método também facilitou a obtenção das mono-oximas, uma vez que não foi necessário sintetizar a *para*-benzoquinona para então submetê-la à reação de oximação, sendo economizada uma etapa reacional.

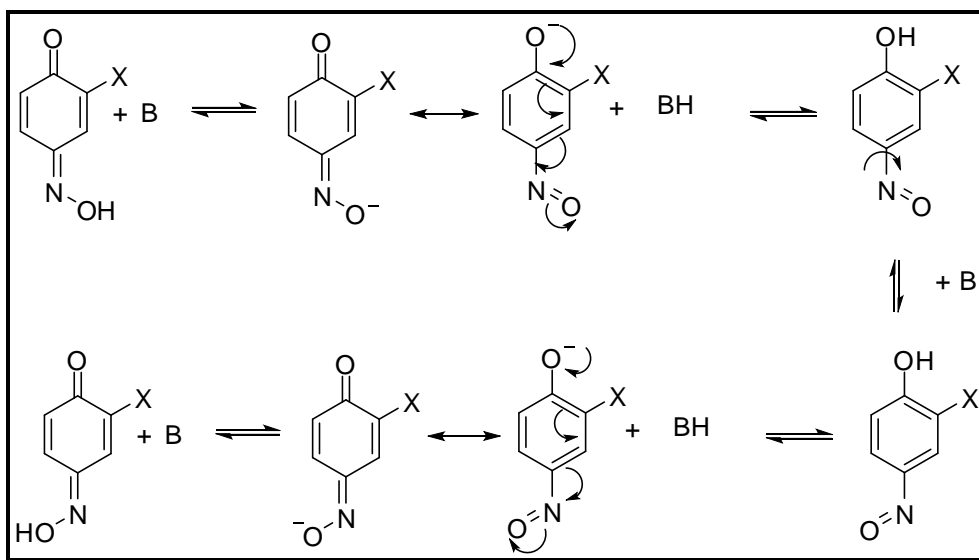
Os rendimentos das mono-oximas de *para*-benzoquinonas **28-36** obtidas por este método estão citados na Tabela 5.

**Tabela 5:** Oximação a partir do fenol

Fenol	Oxima	Rend %
 1	 28	44
 2	 29a	82
 3	 29b	75
 4	 30	78
 5	 31a	83
 6	 31b	84
 7	 32	41
 8	 33	65
 37	 34	46
	 35	
	 36	

A oximação dos fenóis monossustituídos **2**, **3** e **4** apresenta excelentes rendimentos, assim como para os fenóis dissustituídos **5**, **6** e **8**, exceto para os fenóis **1**, **7** e **37**.

Tal método de oximação do fenol leva normalmente à formação de um único isômero da mono-oxima. O que orienta a formação desses isômeros é a presença de grupos substituintes nos carbonos vizinhos ao carbono onde ocorre a oximação, devido seu efeito eletrônico. No caso dos fenóis **2** e **4**, essa orientação não ocorre, pois não possuem substituintes alquílicos nas posições vizinhas (*meta*) ao carbono onde ocorre a oximação, verificando-se a formação dos isômeros *sin* e *anti* conforme demonstrado no Esquema 34.<sup>65</sup>



**Esquema 34**

No caso do fenol **2**, são formados os isômeros **29a/29b** na proporção 1:0,6, e no caso do fenol **4** são formados os isômeros **31a/31b** na proporção 1:1, respectivamente.

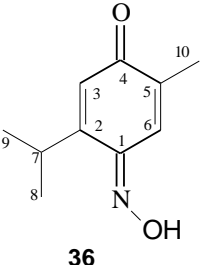
A confirmação da pureza das mono-oximas foi obtida por cromatografia gasosa, observando-se a presença de um único pico. A elucidação estrutural dos compostos



foram feitas através de análises espectroscópicas de infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e ultravioleta, cujos dados espectroscópicos são fornecidos no procedimento experimental e os espectros correspondentes, em anexo.

A discussão dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  é realizada somente para um dos compostos da série, visto que todas as mono-oximas de *para*-benzoquinonas apresentam estruturas semelhantes. Neste caso, foi escolhido o composto **36**. Os dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **36** está apresentado na Tabela 6 e os espectros, em anexo.

**Tabela 6-** Dados espectroscópicos de RMN da mono-oxima (**36**)

 <b>36</b>	n <sup>o</sup>	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)- (integração; multiplicidade, $J$ (Hz))	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)
	1	---	148,8
2	---	156,8	
3	6,34 (CH, d, $J= 0.7$ )	124,4	
4	---	188,6	
5	---	138,4	
6	7,68 (CH, q, $J= 1.5$ )	122,0	
7	3,35 (CH, dsept, $J= 0.7$ e 6.8)	26,6	
8 e 9	1,20 (2CH <sub>3</sub> , d, $J= 6.8$ )	22,4	
10	2,04 (CH <sub>3</sub> , d, $J= 1.5$ )	15,8	

No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, observa-se a presença de um quadrupeto em 7,68 ppm ( $J= 1.5$  Hz) que foi atribuído ao átomos de hidrogênio vinílico ligado ao C-6, sendo essa multiplicidade resultante do acoplamento do H-6 com os átomos de hidrogênio metílicos H-10. Em 6,34 ppm, foi observada a presença de um dubleto ( $J= 0.7$  Hz) que foi atribuído ao átomo de hidrogênio vinílico H-3, sendo tal multiplicidade resultante do acoplamento com o hidrogênio H-7 do grupo isopropil. O fato do átomo hidrogênio H-6 possuir uma relação *sin* com o grupo hidroxila da oxima, faz com ele possua deslocamento químico em uma região do espectro mais desblindada do que o átomo de hidrogênio H-3.

Foi possível observar também a presença de um dubleto em 2,04 ppm ( $J=1.5$  Hz), o qual foi atribuído ao átomo de hidrogênio da metila C-10 que acopla com o hidrogênio do H-6. Também se pode observar a presença de um duplo hepteto em 3,35 ppm ( $J=0.7$  e 6.8 Hz), o qual foi atribuído ao hidrogênio ligado ao C-7 que acopla com o átomo hidrogênio do C-8 e C-9 ( $J=6.8$  Hz) e com o hidrogênio ligado ao carbono C-3 ( $J=0.7$  Hz).

No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **36**, verificou-se a presença de sinais com deslocamento químico em 122,0 ppm e 124,4 ppm, que foram atribuídos aos átomos de carbono C-3 e C-6, respectivamente. O sinal em 148,8 ppm foi atribuído ao C-1 do grupo oxima; e o sinal em 188,6 ppm, atribuído ao átomo de carbono carbonílico C-4. As correlações dos hidrogênios e carbonos foram atribuídos através da análise do espectro de HSQC.

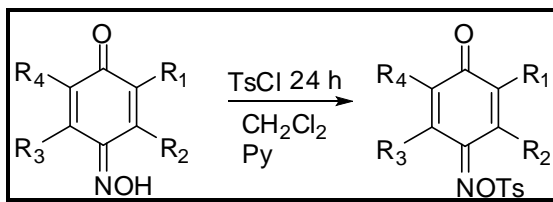
No espectro de infravermelho do composto **36**, observou-se uma banda de absorção fina em  $1637\text{ cm}^{-1}$  característica do estiramento da ligação C=O. As absorções em  $1613$  e  $1048\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos das ligações C=N e N-O respectivamente, e a absorção em  $3239\text{ cm}^{-1}$  ao estiramento e deformação angular da ligação -OH do grupo oxima.

### ***Obtenção das oximas tosiladas de para-benzoquinonas***

Dando continuidade ao trabalho, foram preparadas as mono-oximas tosiladas de *para*-benzoquinonas, obtendo-se assim uma nova série de dienófilos, os quais foram empregados posteriormente no estudo de reatividade frente às reações de Diels-Alder (Esquema 35).

Os cálculos computacionais mostram que as mono-oximas apresentam um valor de energia do orbital LUMO aproximadamente 10 Kcal/mol maior que as *para*-benzoquinonas. Já as mono-oximas tosiladas apresentam um valor de aproximadamente 3 Kcal/mol maior do que as energias dos orbitais LUMO das *p*-benzoquinonas.

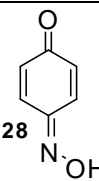
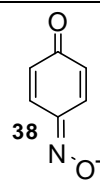
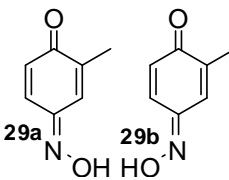
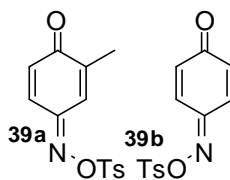
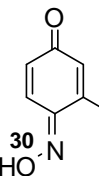
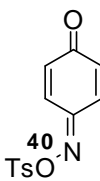
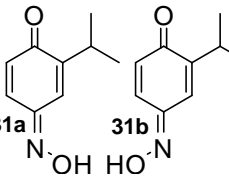
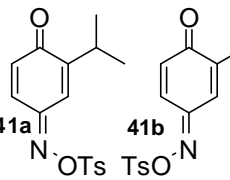
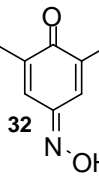
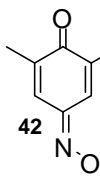
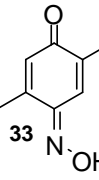
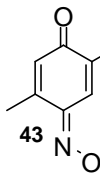
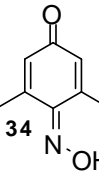
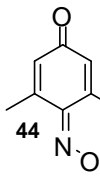
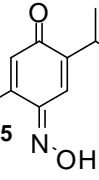
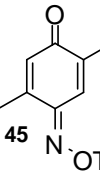
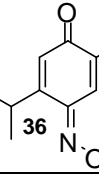
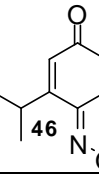
Para as reações de tosilação das mono-oximas foram adicionadas em um balão de fundo redondo mantido a 0° C com banho de gelo, 4,59 mmol da mono-oxima (**28-36**), diclorometano previamente tratado (refluxado com hidreto de cálcio e destilado) e 1,3 mL piridina, e sendo adicionado por último o cloreto de tosilato (6,88 mmol)<sup>46</sup>. O banho de gelo foi removido permitindo-se que a temperatura do meio reacional se igualasse à temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante por 24 horas, e então o solvente foi removido sob pressão reduzida. O meio reacional foi diluído com éter etílico, sendo a fase orgânica resultante lavada com ácido clorídrico 2 M, bicarbonato de sódio saturado e água destilada. A fase etérea foi secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotatório. A purificação dos produtos obtidos (**38-46**) em cada caso foi feita através de coluna cromatográfica com sílica comum.



**Esquema 35**

Esta metodologia forneceu as mono-oximas tosiladas com rendimentos variando entre 78 e 90%, cujos valores estão representados na Tabela 7.

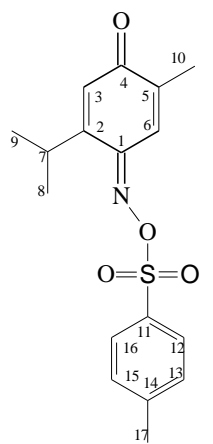
**Tabela 7:** Rendimentos da tosilização das oximas

Oxima	Oxima tosilada	Rend %
 28	 38	78
 29a 29b	 39a 39b	85
 30	 40	80
 31a 31b	 41a 41b	83
 32	 42	90
 33	 43	88
 34	 44	83
 35	 45	79
 36	 46	80

As mono-oximas isoméricas **29a/29b** e **31a/31b** foram tosiladas na forma de mistura, uma vez que não foi possível separar os isômeros, sendo obtidos os compostos **39a/39b** e **41a/41b** respectivamente. Em ambos os casos, os isômeros *sin* e *anti* das oximas tosiladas foram obtidos na proporção 1:1.

A pureza dos produtos obtidos nas reações de tosilacão foi analisada por meio de cromatografia gasosa, onde se pode observar apenas um pico, confirmando sua pureza, e sua caracterização foi feita por infravermelho e <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN. Todos os compostos foram analisados, seus dados espectroscópicos de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, infravermelho e ultravioleta estão descritos no procedimento experimental e seus respectivos espectros apresentam-se nos anexos. Devido ao grande volume de compostos obtidos e à semelhança estrutural entre eles, realizou-se somente a discussão da análise espectroscópica para o composto **46**, cujos dados espectroscópicos de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão apresentados na Tabela 8.

**Tabela 8-** Dados espectroscópicos de RMN da mono-oxima tosilada (**46**)

	n <sup>o</sup>	δ <sup>1</sup> H (ppm)- (integração; multiplicidade, <i>J</i> (Hz))	δ <sup>13</sup> C (ppm)
 <p><b>46</b></p>	1	---	152,4
	2	---	154,5
	3	6,31 (CH, d, <i>J</i> = 0.7)	127,3
	4	---	186,8
	5	---	142,3
	6	7,40 (CH, q, <i>J</i> = 1.5)	121,6
	7	3,08 (CH, d hept, <i>J</i> = 0.7 e 7.1)	27,4
	8 e 9	1,07 (2CH <sub>3</sub> , d, <i>J</i> = 7.1)	21,9
	10	2,01 (CH <sub>3</sub> , d, <i>J</i> = 1.5)	15,8
	11	---	145,8
	12 e 16	7,89 (2CH, <i>J</i> = 8.3)	129,1
	13 e 15	7,36 (2CH, <i>J</i> = 8.3)	129,7
	14	---	131,7
	17	2,45 (CH <sub>3</sub> , s)	21,7

No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, observa-se a presença de um quadrupeto com deslocamento químico igual a 7,40 ppm, atribuído ao átomo de hidrogênio H-6, sendo esta multiplicidade resultante ao acoplamento de H-6 com os átomos de hidrogênio ligados ao átomo de carbono C-10. Observou-se também a presença de um singleto em 2,45 ppm, o qual foi atribuído aos átomos de hidrogênio da metila do grupo tosil e de dois multipletos, um em 7,36 ppm e outro em 7,89 ppm correspondentes aos átomos de hidrogênios ligados ao anel aromático do grupo tosil.

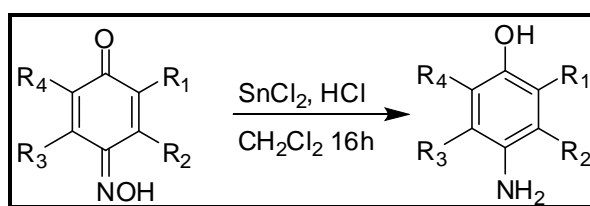
No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, verificou-se a presença de um sinal em 186,8 ppm e um outro em 152,4 ppm, correspondentes ao carbono carbonílico e ao carbono ligado ao grupo oxima, respectivamente. Observa-se também a presença de sinais correspondentes aos átomos de carbonos do anel aromático do grupo tosil, cujos deslocamentos em 129,1 e 129,7 ppm são atribuídos aos carbonos C-12/C-16 e C-13/C-15 respectivamente. Os deslocamentos dos hidrogênios e carbonos foram atribuídos através da análise do espectro de HSQC.

No espectro de I.V. do composto **46** foram observadas absorções na região de 1386 e 1195  $\text{cm}^{-1}$ , características de deformações axiais assimétricas e simétricas do grupo  $\text{SO}_2$ , respectivamente e uma absorção em 1654  $\text{cm}^{-1}$  característica de carbonila, observou-se também o desaparecimento da banda de absorção em 2958  $\text{cm}^{-1}$  que correspondia ao estiramento O-H da oxima confirmando, a tosilção do composto.

## **Síntese dos para-aminofenóis**

As *N*-tosiliminas foram sintetizadas partindo-se dos fenóis, através de quatro etapas. A primeira consistiu da oximação dos fenóis nas respectivas mono-oximas; a segunda consistiu na redução da mono-oxima ao aminofenol. Esta etapa de redução da mono-oxima ao seu correspondente amino fenol já havia sido previamente testada no grupo por Alexopoulos,<sup>46</sup> quando se realizou a síntese da *N*-tosilimina da *para*-benzoquinona e da *N*-tosilimina da timoquinona. Essa redução foi realizada empregando como agente redutor o  $\text{AlLiH}_4$ (excesso), em tetrahidrofurano sob refluxo durante 72 horas, porém obtendo baixos rendimentos.

Com intuito de propor uma nova rota sintética, onde a redução da mono-oxima ao aminofenol seja mais eficiente, realizou-se uma busca bibliográfica e encontrou-se um método que utiliza como agente redutor o cloreto de estanho II em meio ácido sob refluxo em diclorometano (Esquema 36).<sup>67,68</sup> Assim, esta metodologia foi empregada na obtenção de todos os aminofenóis **47-55**.



**Esquema 36**

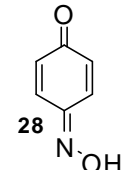
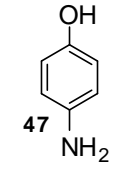
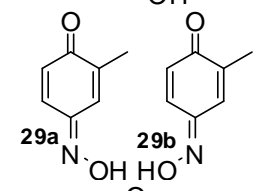
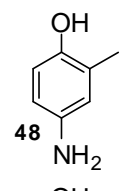
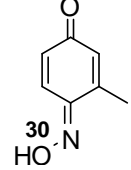
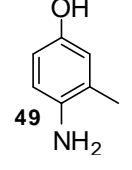
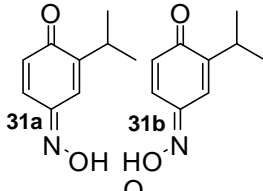
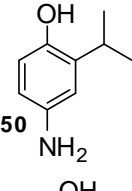
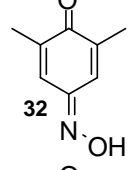
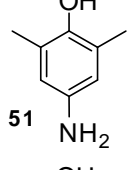
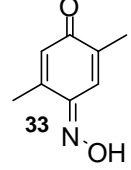
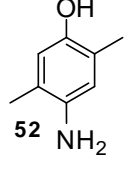
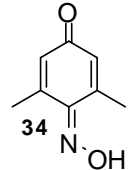
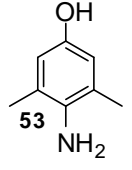
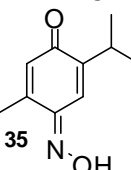
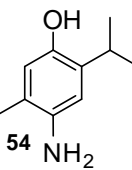
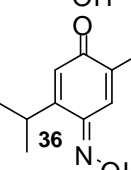
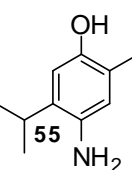
A reação foi realizada adicionando-se a um balão de fundo redondo 1,26 mmol da mono-oxima, 3,80 mmol de  $\text{SnCl}_2$ , 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e 0,2 mL de  $\text{HCl}$  concentrado. A mistura reacional foi mantida sob refluxo durante 16 horas. Após esse tempo, o solvente da reação foi removido sob pressão reduzida. O sólido obtido foi dissolvido em acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio 10% e secada com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se os correspondentes sólidos dos aminofenóis puros,



dispensando-se a purificação por recristalização ou coluna cromatográfica, com excelentes rendimentos.

A reação de redução foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, usando-se como eluente 8:2 de hexano:acetato de etila, indicando o total consumo do material de partida após 16 horas. A análise por CG mostrou que os *para*-aminofenóis estavam puros, uma vez que o cromatograma obtido mostrou a presença de um único pico. A reação de redução foi testada para uma série de 9 mono-oximas (**28-36**) obtendo-se os *para*-aminofenóis correspondentes (**47-55**), cujos rendimentos são apresentados na Tabela 9.

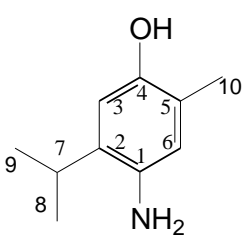
**Tabela 9:** Redução de oxima em aminofenol com SnCl<sub>2</sub>

Oximas	Aminofenóis	Rend %
		65
		84
		88
		89
		91
		81
		90
		90
		91

Todos os aminofenóis foram caracterizados através de seus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN e de infravermelho, ponto de fusão e análise de massas e ultravioleta.

Devido à grande quantidade de aminofenóis sintetizados e sua semelhança estrutural, foi selecionado apenas o composto **55** para a discussão de seus dados espectroscópicos (Tabela 10). Os dados espectroscópicos dos demais aminofenóis bem como seus pontos de fusão estão representados na parte experimental e seus respectivos espectros encontram-se em anexo.

**Tabela 10-** Dados espectroscópicos de RMN do aminofenol (**55**)

 <b>55</b>	n <sup>o</sup>	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)- (integração; multiplicidade, $J$ (Hz))	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)
	1	---	135,2
2	---	131,5	
3	6,60 (1H, s)	112,2	
4	---	147,8	
5	---	121,9	
6	6,45 (1H, s)	118,6	
7	2,85 (1H, d sept, $J=6,8$ )	27,1	
8 e 9	1,17 (6H, d, $J=6,8$ )	22,2	
10	2,12 (3H, s)	15,4	
NH <sub>2</sub>	3,26 (2H, sl)	---	
OH	7,30(1H, sl)	---	

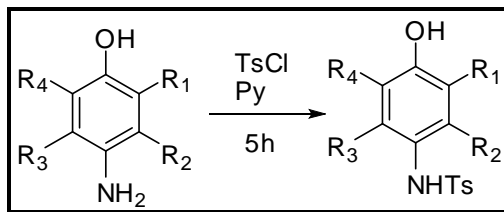
O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do amino fenol (**55**) apresentou dois singletos largos: um em 7,30 ppm (integrando para um hidrogênio), o qual foi atribuído ao átomo de hidrogênio do grupo hidroxila do aminofenol; e outro em 3,26 ppm (integrando para dois hidrogênios), que foi atribuído aos dois átomos de hidrogênio do grupo amina. Também se observou neste espectro a presença de dois singletos, um em 6,60 ppm e outro em 6,45 ppm, que correspondem aos hidrogênios aromáticos H-3 e H-6 respectivamente.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto (**55**) apresentou um sinal com deslocamento químico em 135,2 ppm, que foi atribuído ao átomo de carbono C-1 ligado ao grupo amina. A outra evidência de que a reação de redução ocorreu é a presença de um sinal com deslocamento químico em 147,8 ppm referente ao átomo de carbono C-4, que possui o grupo hidroxila ligado a ele. As correlações dos hidrogênios e carbonos foram atribuídos através da análise do espectro de HSQC.

No espectro de infravermelho do composto (**55**), observou-se a presença de bandas de absorções largas e bastante intensas em 3382 e 3306  $\text{cm}^{-1}$ , características de estiramento das ligações  $\text{NH}_2$  e  $\text{OH}$ . A absorção em 2966  $\text{cm}^{-1}$ , foi atribuída à ligação C-H de anéis aromáticos. As absorções em aproximadamente 1420, 1201 e 894  $\text{cm}^{-1}$ , ao estiramento das ligações C-H de alcanos, C-O e C-N, respectivamente. Observou-se também a ausência da banda em 1637  $\text{cm}^{-1}$ , característica do estiramento da ligação C=O e da banda em 3239  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao estiramento e deformação angular da ligação -OH do grupo oxima.

### ***Síntese dos N-tosil-para-aminofenóis***

A terceira etapa da síntese das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas consistiu na tosilacão dos aminofenóis (**47-55**), utilizando-se cloreto de tosilato em piridina<sup>41</sup> (Esquema 37), a partir da qual foi obtida uma série de *N*-tosil-*p*-aminofenóis (**56-64**).

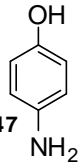
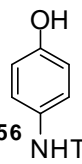
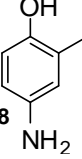
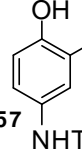
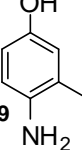
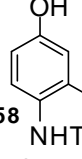
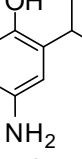
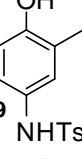
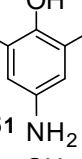
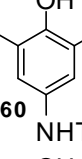
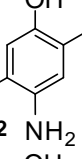
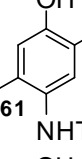
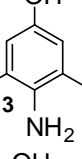
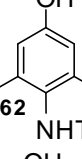
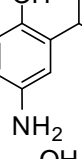
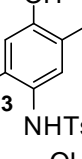
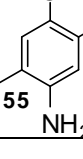
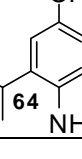


**Esquema 37**

A reação foi realizada adicionando-se a um balão de fundo redondo 1,06 mmol do *para*-aminofenol, 2 mL de piridina a 0<sup>0</sup> C, seguida pela adição de 1,28 mmol de cloreto de tosilato em pequenas porções. Após a adição de cloreto de tosilato, a mistura reacional permaneceu sob agitação constante à temperatura ambiente até o consumo total do material de partida, por 5 horas. Após esse tempo, a reação foi diluída em acetato de etila, e a fase orgânica obtida foi lavada com uma solução de HCl 5% e secada com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em sílica comum usando-se, como eluente, uma mistura de hexano:acetato de etila na proporção 8:2.

Os rendimentos obtidos na tosilacão dos aminofenóis são apresentados na Tabela 11.

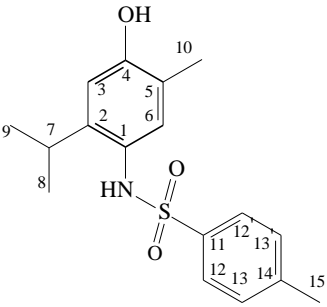
**Tabela 11:** Rendimentos dos *N*-tosil-*para*-aminofenóis

Aminofenóis	<i>N</i> -tosil- <i>p</i> -amino fenóis	Rend %
 47	 56	64
 48	 57	73
 49	 58	78
 50	 59	95
 51	 60	96
 52	 61	80
 53	 62	95
 54	 63	96
 55	 64	95

Os *N*-tosil-*para*-aminofenóis (**56-64**) foram caracterizados através de seus espectros de infravermelho, ultravioleta e de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN, cujos dados são fornecidos no procedimento experimental, e os espectros fornecidos em anexo. A pureza dos compostos pode ser confirmada por meio de seus pontos de fusão e da análise de CG-MS.

A seguir, são discutidos os dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabela 12) e de infravermelho obtidos para o composto **64**.

**Tabela 12-** Dados espectroscópicos de RMN do *N*-tosil-*p*-aminofenol (**64**)

 <b>64</b>	n <sup>o</sup>	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)- (integração; multiplicidade, <i>J</i> (Hz))	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)
	1	---	121,7
2	---	137,1	
3	6,58 (1H, m)	111,8	
4	---	154,2	
5	---	123,4	
6	6,96 (1H, m)	129,9	
7	2,70 (1H, d hept, <i>J</i> =7,0)	26,7	
8 e 9	0,90 (6H, d, <i>J</i> =7,0)	23,1	
10	2,14 (3H, s)	15,1	
NH	6,07 (1H, s)	---	
OH	4,80 (1H, s)	---	
11	---	142,4	
12 e 12'	7,21 (2H, d, <i>J</i> =8,2)	126,9	
13 e 13'	7,54 (2H, d, <i>J</i> =8,2)	128,7	
14	---	144,3	
15	2,39 (3H, s)	20,9	

Através da análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **64** pode-se observar a presença de dois dubletos ambos com *J*=8,2 Hz, sendo um em 7,21 ppm e o outro em 7,56 ppm, esses foram atribuídos aos átomos de hidrogênio ligados ao anel aromático do grupo tosil (H-12/H-12' e H-13/H-13' respectivamente).

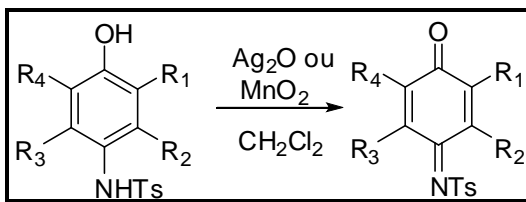
No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **64**, pode-se observar a presença de sinais com deslocamentos químicos em 126,9 e 128,7 ppm, que correspondem aos átomos de carbono C-12 e C-13 do anel aromáticos do grupo tosil. Os sinais com deslocamentos químicos em 15,1 ppm (C-10), e 23,1 ppm (C-8 e C-9) correspondem às três metilas provenientes do aminofenol, e em 20,9 ppm (C-15) corresponde à metila do grupo tosil. O deslocamento em 154,2 ppm corresponde ao carbono C-4 ligado ao  $-\text{OH}$ . Os deslocamentos dos hidrogênios e carbonos foram atribuídos através da análise do espectro de HSQC.

O espectro de I.V. apresenta uma absorção larga em  $3447\text{ cm}^{-1}$ , característica do estiramento da ligação NH. As absorções em  $1519$  e  $1617\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos das ligações C=C do anel aromático.



### ***Síntese das N-tosiliminas de para-benzoquinonas***

A quarta etapa para a obtenção das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas consistiu na oxidação dos aminofenóis tosilados (**56-64**). Essas oxidações foram realizadas utilizando-se óxido de prata e dióxido de manganês. (Esquema 38).



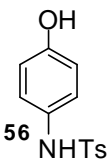
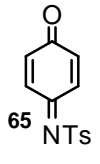
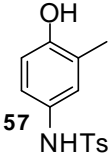
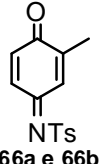
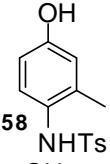
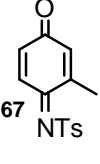
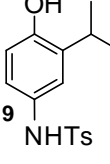
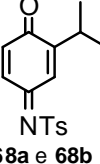
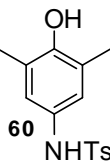
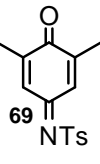
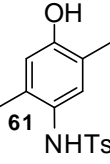
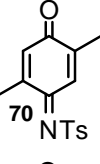
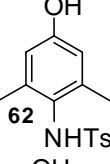
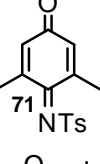
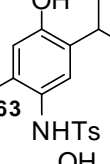
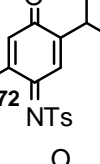
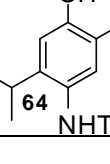
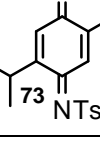
**Esquema 38**

No método utilizando óxido de prata, foram adicionados em um balão de fundo redondo sob agitação magnética constante 1 mmol do *N*-Tosil-*para*-amino fenol (**56-64**), 2 mL de diclorometano seco e 2 mmol de óxido de prata. Após 1 hora de reação a mistura reacional foi filtrada em sulfato de sódio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. As *N*-tosiliminas (**65-73**) obtidas foram purificadas em coluna cromatográfica com sílica comum, utilizando-se o eluente hexano:acetato de etila 9:1.

No método utilizando dióxido de manganês<sup>69</sup>, foi empregada a condição reacional semelhante àquela utilizada na oxidação com óxido de prata, onde se utilizou 1 mmol do *N*-Tosil-*para*-aminofenol (**56-64**) e 2mmol (0,172g) do MnO<sub>2</sub> durante 1 hora de reação.

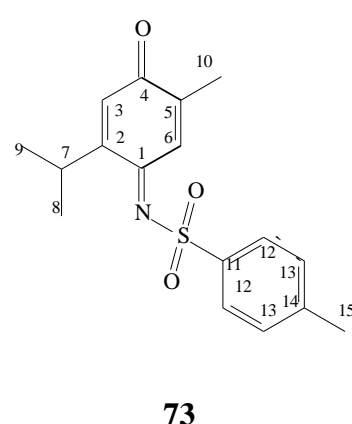
Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 13, onde se pode comprovar que o método de oxidação com óxido de prata foi mais eficiente do que com o agente oxidante dióxido de manganês.

**Tabela 13:** oxidações dos *N*-Tosil-*para*-aminofenóis

<i>N</i> -tosil- <i>p</i> -amino fenóis	<i>N</i> -tosiliminas	Rend % Ag <sub>2</sub> O	Rend % MnO <sub>2</sub>
		63	5
		92	13
		82	19
		78	18
		93	21
		95	31
		92	25
		96	21
		94	20

Os dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **73** estão apresentados na Tabela 14.

**Tabela 14-** Dados espectroscópicos de RMN da *N*-tosilimina (**73**)

 <b>73</b>	n <sup>o</sup>	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)- (integração; multiplicidade, <i>J</i> (Hz))	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)
	1	---	157,5
2	---	164,1	
3	6,49 (1H, s)	130,1	
4	---	186,8	
5	---	137,8	
6	7,98 (1H, q, <i>J</i> =1,5)	127,8	
7	3,04 (1H, hept, <i>J</i> =6,8)	27,1	
8 e 9	1,09 (6H, d, <i>J</i> =6,8)	21,7	
10	2,10 (3H, d, <i>J</i> =1,5)	15,9	
11	---	144,1	
12 e 12'	7,89 (2H, d, <i>J</i> =8,5)	127,1	
13 e 13'	7,34 (2H, d, <i>J</i> =8,5)	129,6	
14	---	144,2	
15	2,46 (3H, s)	21,5	

Através da análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, pode-se observar dois dubletos com deslocamentos químicos de 7,89 ppm e 7,34 ppm correspondentes aos átomos hidrogênio aromáticos do grupo tosil (H-12/ H-12' e H-13/H13'). Em 2,46 ppm, apresenta-se um singleto que foi atribuído ao átomos de hidrogênios metílicos H-15. Foi observado neste espectro outro dubleto em 2,10 ppm que foi atribuído aos átomos de hidrogênios metílicos H-10.

O hidrogênio H-6 que se encontra *sin* ao grupo tosilimina apresenta mais desblindado, mais precisamente em 7,98 ppm, o qual acopla com a metila H-10 com *J*=1,5 Hz.

No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, observam dois deslocamentos característicos de oxidação do aminofenol: um deslocamento em 157,5 ppm corresponde ao carbono C-1 da imina e outro, em 186,8 ppm, corresponde ao carbono C-4 da carbonila. Os

deslocamentos químicos em 129,6 e 130,1 ppm correspondem aos C-12 e C-13 dos carbonos aromáticos não substituídos. Em 15,9 ppm (C-10), e 21,7 ppm (C-8 e C-9), correspondem às três metilas, e em 21,5 ppm, ao carbono C-15 do grupo tosil. Os deslocamentos dos hidrogênios e carbonos foram atribuídos através da análise do espectro de HSQC.

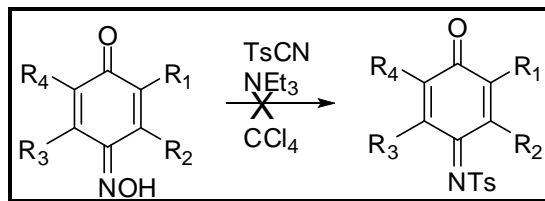
No espectro de I.V. do composto **73**, observam-se absorções em 1653 e 1632  $\text{cm}^{-1}$ , as quais foram atribuídas as ligações C=O e C=N. As absorções em 858 e 697  $\text{cm}^{-1}$  se referem ao estiramento das ligações C-H de aromático e de alcenos, respectivamente. Observou-se também o desaparecimento das absorções acima de 3000  $\text{cm}^{-1}$  referente aos estiramentos –NH e –OH.

Os compostos (**66**) e (**68**), que apresentam substituição alquílica somente na posição 3, formam os isômeros *sin* e *anti* na proporção 1:1, pois não se encontra na posição 2 ou 5 nenhuma substituição para orientar a formação de um isômero apenas.

Para os demais compostos, não será realizada a discussão detalhada da sua caracterização, pois apresentam as mesmas características, diferenciando somente nas substituições dos grupos metílicos. No entanto, encontram-se na parte experimental e no apêndice, os dados de espectros de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, infravermelho, ultravioleta e os pontos de fusão das *N*-Tosiliminas (**65-73**).

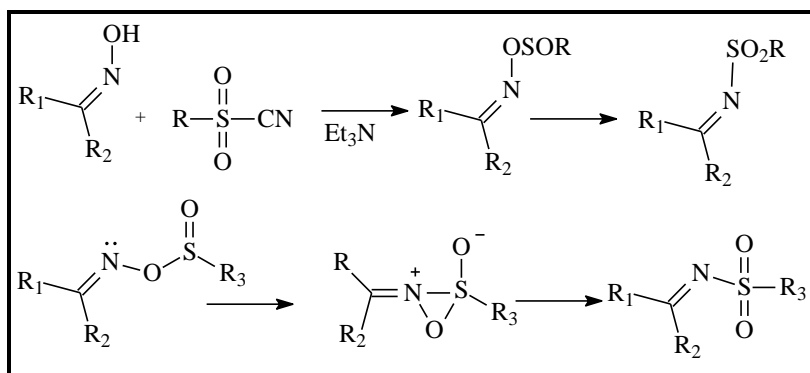
### ***Síntese direta das N-tosiliminas a partir das mono-oximas***

Uma alternativa testada para a síntese de *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas foi empregar as mono-oximas de *para*-benzoquinonas como material de partida conforme mostrado no Esquema 39.<sup>48,70</sup>



**Esquema 39**

O mecanismo para a síntese está proposto na publicação e representado no Esquema 40.<sup>71</sup>



**Esquema 40**

Esta metodologia seria mais eficiente na preparação das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas, uma vez que estas podem ser obtidas por meio de duas etapas (oximação do fenol e formação da *N*-tosilimina). Analisando as metodologias para a obtenção das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas, pode-se verificar que ambas tem as mono-oximas como material de partida, porém, através da metodologia que

utiliza o cianeto de tosila, estes dienófilos podem ser obtidos em menos etapas, aumentando a eficiência para a sua preparação. Devido a isso, foram realizados testes onde se buscou obter a *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**70**) a partir da mono-oxima **33**.

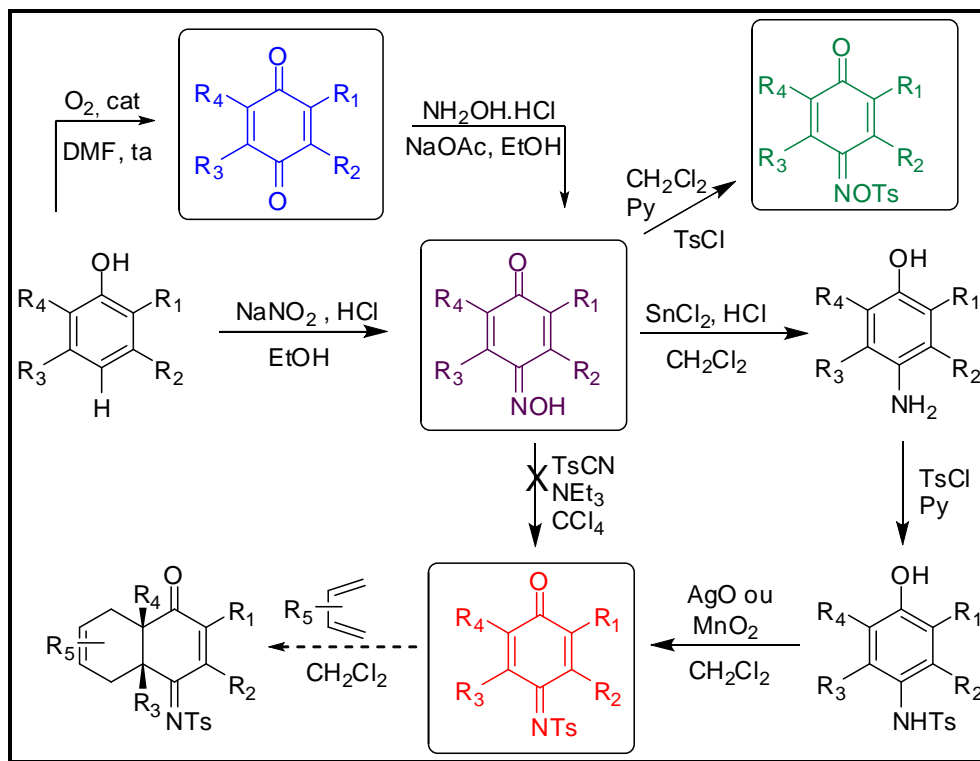
Uma vez obtida a mono-oxima **33**, essa foi submetida à reação com cianeto de tosila com trietilamina. Para isso foram adicionados a um balão de fundo redondo a mono-oxima **33** (0,50 mmol) e 5 mL de diclorometano seco sob agitação constante e resfriou-se a solução resultante a 0<sup>0</sup> C utilizando banho de gelo. Então, foi adicionada a este balão 0,32 mL de trietilamina. A solução resultante foi agitada durante 5 minutos a 0<sup>0</sup> C, e, após esse tempo foi, adicionado a ela 1,27 mmol de cianeto de tosila dissolvido em 0,1 mL de diclorometano seco. Manteve-se a mistura reacional por mais 1 hora, a 0<sup>0</sup> C, após foi deixada até atingir a temperatura ambiente, sendo mantida sob agitação magnética durante 9 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, usando-se como eluente hexano: acetato de etila 8:2. Pode-se observar que não houve formação da *N*-Tosilimina de interesse nestas condições reacionais testadas, recuperando-se a mono-oxima de partida.

Essa reação foi realizada novamente nas mesmas condições reacionais. Porém, aumentando-se o tempo reacional para 24 horas e utilizando-se refluxo em tetracloreto de carbono, não se observou a formação da *N*-tosilimina.

**3.2-ESTUDO DA REATIVIDADE DOS DIENÓFILOS  
FRENTE À REAÇÃO DE DIELS-ALDER COM O  
CICLOPENTADIENO.**

### 3.2.1-Estudo da reatividade dos dienófilos frente à reação de Diels-Alder

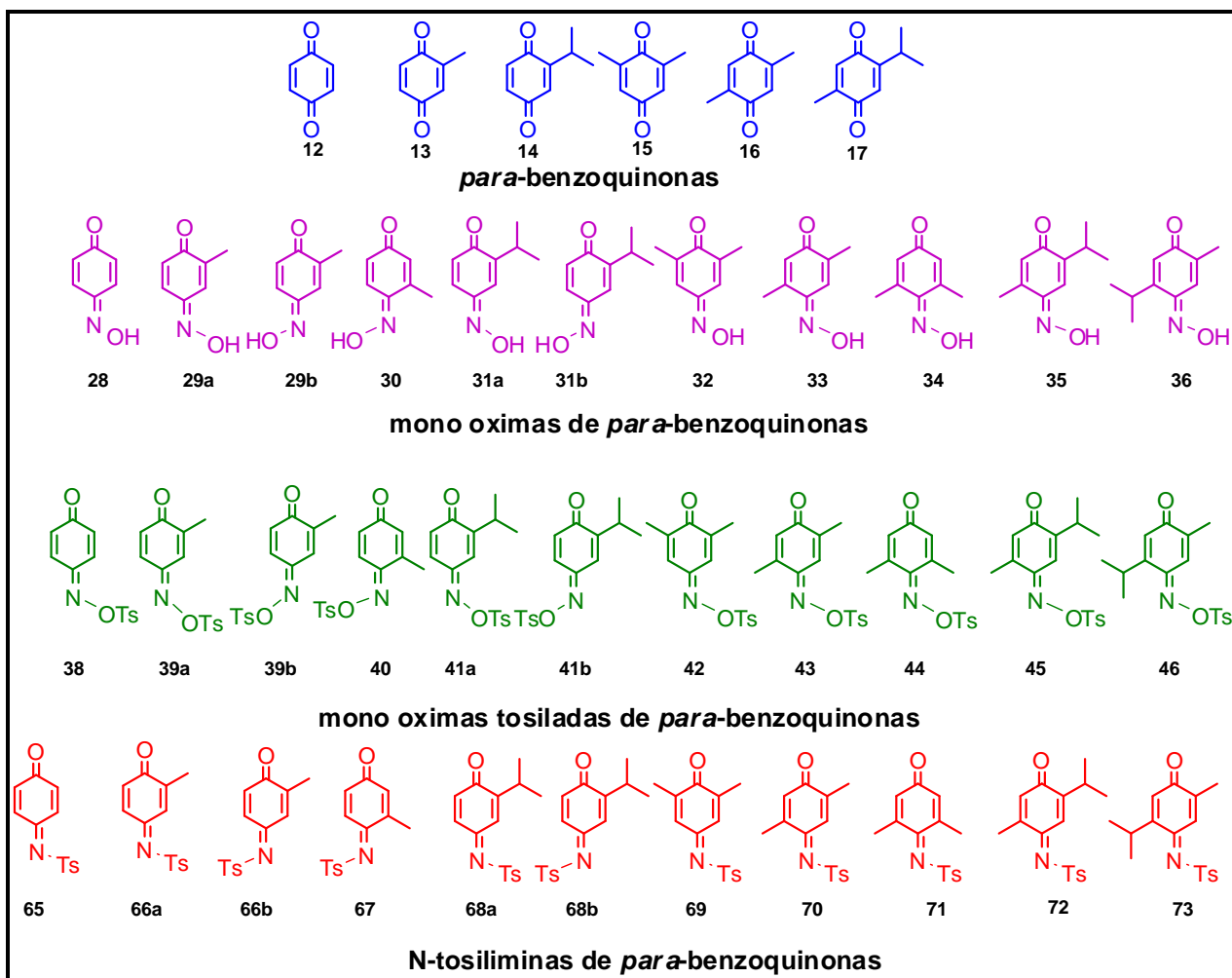
Neste trabalho, realizou-se a síntese de quatro séries de dienófilos, as *para*-benzoquinonas (**12-17**)<sup>72</sup> e seus derivados como as suas mono-oximas (**28-36**),<sup>32</sup> suas mono-oximas tosiladas (**38-46**) e suas *N*-tosiliminas (**65-73**). Um resumo da síntese dos dienófilos encontra-se em destaque no Esquema 41. A reatividade desses dienófilos foi testada frente a reações de Diels-Alder com dienos simples.



**Esquema 41**

Na Figura 14, estão representados os dienófilos sintetizados com seus respectivos substituintes, dentre eles, dienófilos não substituídos, monossustituídos e dissustituídos com grupos alquílicos. Com essa variedade de substituintes foi possível estudar com maiores detalhes a reatividade destes compostos.





**Figura 14:** Dienófilos sintetizados

Devido à grande quantidade de dienófilos sintetizados, foram selecionados aqueles com maior pureza, eliminando-se os dienófilos que se apresentam como misturas de isômeros (mono-oximas: **29a/29b**, **31a/31b**, mono-oximas tosiladas: **39a/39b**, **41a/41b** e *N*-tosiliminas: **66a/66b** e **68a/68b**). As reações de Diels-Alder com os dienófilos *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas, foram realizadas em várias condições reacionais com diferentes dienos, sendo eles simétricos como o ciclopentadieno (**74**), o 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**75**), e um dieno não simétrico como o isopreno (**76**).

As reações de Diels-Alder das quatro séries de dienófilos com os dienos selecionados foram realizadas sob condições reacionais semelhantes, sendo

possível, assim, realizar uma comparação dos resultados obtidos. Essas reações foram realizadas à temperatura ambiente, com diclorometano como solvente, e a proporção de dienófilo:dieno empregada de 1mmol:2mmol, respectivamente.

O ciclopentadieno (**74**) foi selecionado para o estudo de reatividade frente às reações de Diels-Alder com os diferentes dienófilos sintetizados (*para*-benzoquinonas, suas mono-oximas, suas mono-oximas tosiladas e suas *N*-tosiliminas), devido à sua fácil obtenção (a partir do craqueamento térmico do dicitlopentadieno que é comercial), e por ser bastante reativo.

As reações de Diels-Alder foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada. A purificação dos respectivos cicloadutos foi realizada através de coluna cromatográfica utilizando-se sílica comum, usando-se como eluente uma mistura de solventes hexano-acetato de etila (9,5:0,5).

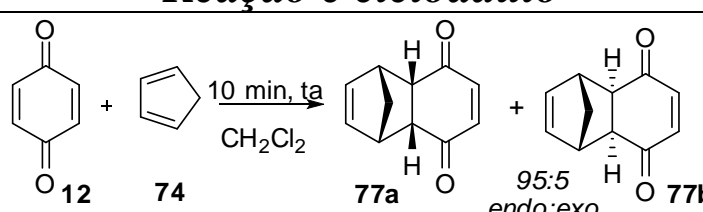
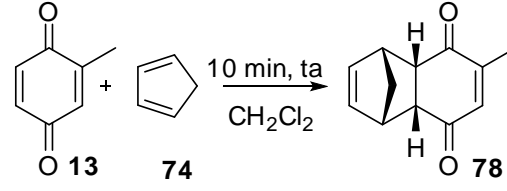
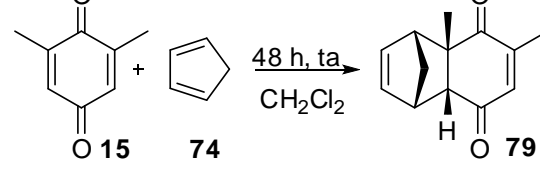
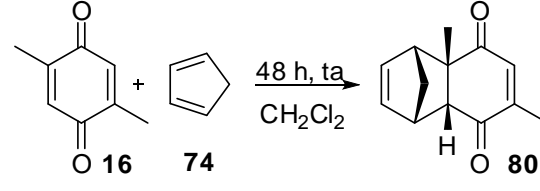
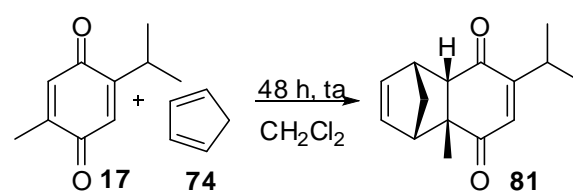
A caracterização dos cicloadutos obtidos foi realizada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, dept135, g-NOESY, HMBC, HSQC e COSY. Os cicloadutos também foram caracterizados por infravermelho, ultravioleta e ponto de fusão.

Devido à grande variedade e semelhança estrutural entre os cicloadutos obtidos, resolveu-se comentar a caracterização de apenas um dos cicloadutos de cada série, porém os espectros e dados complementares como ponto de fusão, IV e UV e demais análise de caracterização estão em anexo e no procedimento experimental.

### 3.2.1.1-Reatividade das *para*-benzoquinonas com o ciclopentadieno

Em geral, quanto maior o número de substituintes alquílicos nas duplas ligações do dienófilo, menos reativo se mostrou. Esse efeito é bastante visível quando se compara a reatividade das *para*-benzoquinonas mono- e dissustituídas com grupos alquílicos frente à reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno (**74**) (Tabela 15).

**Tabela 15:** Rendimentos da reação de Diels-Alder das *para*-benzoquinonas (ta).

<i>Reação e cicloaduto</i>		Rend (%)
 <p>12 + 74 <math>\xrightarrow[CH_2Cl_2]{10 \text{ min, ta}}</math> 77a + 77b (95:5 <i>endo:exo</i>)</p>	96	
 <p>13 + 74 <math>\xrightarrow[CH_2Cl_2]{10 \text{ min, ta}}</math> 78</p>	60	
 <p>15 + 74 <math>\xrightarrow[CH_2Cl_2]{48 \text{ h, ta}}</math> 79</p>	70	
 <p>16 + 74 <math>\xrightarrow[CH_2Cl_2]{48 \text{ h, ta}}</math> 80</p>	73	
 <p>17 + 74 <math>\xrightarrow[CH_2Cl_2]{48 \text{ h, ta}}</math> 81</p>	38	

A *para*-benzoquinona monossubstituída (**12**) reage com o dieno em apenas 10 minutos a temperatura ambiente, levando ao cicloaduto correspondente (**77a** e **77b**) com excelente rendimento. Em tempos superiores a 10 minutos ocorre a formação do bis aduto. Já nos casos dos dienófilos dissubstituídos (**15-17**) com grupos alquílicos, a reação com o ciclopentadieno leva em média 48 horas de reação (Tabela 13).

A reação da *para*-benzoquinona (**12**) com o ciclopentadieno (**74**) foi extensamente estudada por Oliveira e colaboradores<sup>16</sup> nas condições reacionais de -78<sup>0</sup>C até a temperatura ambiente, durante 1 hora usando-se como solvente o metanol, nestas condições pode-se observar um excelente rendimento de até 98% e a formação de cicloaduto *endo* e *exo* na proporção de 98:2, respectivamente. Isso nos mostra que a temperatura e solvente influenciam na seletividade da reação.

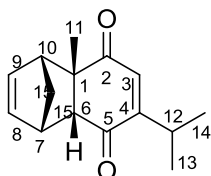
O estudo sobre a reatividade das *para*-benzoquinonas com o ciclopentadieno já foi realizado pelo grupo,<sup>72</sup> porem as reações de Diels-Alder foram repetidas, usando a mesma condição reacional para os diferentes dienófilos a fim de comparar a sua reatividade.

As comprovações das estruturas foram realizadas por comparações dos dados espectroscópicos de RMN, IV e UV, e os pontos de fusão obtidos para os mesmos cicloadutos sintetizados anteriormente pelo grupo.<sup>72</sup> Pelo fato de os compostos já serem conhecidos, não serão discutidos os dados espectroscópicos de toda a série dos cicloadutos das *para*-benzoquinonas, mas apenas de um cicloaduto, uma vez que os demais apresentam as mesmas características.

Os dados espectroscópicos de <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN do composto **81** estão apresentados na Tabela 16, e os espectros encontram-se em anexos. Os obtidos experimentalmente e os dados da literatura<sup>72</sup> estão representados na Tabela 16 para comparação.

**Tabela 16-** Dados espectroscópicos de RMN cicloaduto (**81**)

n <sup>o</sup>	$\delta$ <sup>1</sup> H (ppm)- (integração; multiplicidade, <i>J</i> (Hz))	$\delta$ <sup>1</sup> H (ppm) <sup>72</sup>	$\delta$ <sup>13</sup> C (ppm)	$\delta$ <sup>13</sup> C (ppm) <sup>72</sup>
1	---	---	52,8	52,7
2	---	---	203,4	203,4
3	6,37 (CH, d <i>J</i> =1,0)	6,37 (CH, d <i>J</i> =1,1)	134,2	134,2
4	---	---	160,2	160,2
5	---	---	199,2	199,2
6	2,84 (CH, d <i>J</i> =3,7)	2,84 (CH, d, <i>J</i> =3,9)	57,5	57,4
7	3,04-3,08 (CH, m)	3,04-3,08 (CH, m)	53,7	53,7
8	5,94 (CH, dd <i>J</i> =5,4; <i>J</i> =2,7)	5,94 (CH, dd <i>J</i> =5,7; <i>J</i> =3,0)	138,1	138,2
9	6,11 (CH, dd <i>J</i> =5,4; <i>J</i> =2,7)	6,12 (CH, dd <i>J</i> =5,7; <i>J</i> =3,0)	135,9	135,9
10	3,39-3,42 (CH, m)	2,98 (CH, ddd, 9,6 5,2 1,2)	49,5	49,2
11	1,46 (CH <sub>3</sub> , s)	1,46 (CH <sub>3</sub> , s)	20,8	17,1
12	2,99 (CH, d hept <i>J</i> =6,8 e 1,0)	3,39-3,42 (CH, m)	26,3	26,2
13	1,02 (CH <sub>3</sub> , d <i>J</i> = 6,8)	1,02 (CH <sub>3</sub> , d <i>J</i> = 6,9)	21,4	20,8
14	1,06 (CH <sub>3</sub> , d <i>J</i> = 6,8)	1,06 (CH <sub>3</sub> , d <i>J</i> = 6,9)	26,2	21,4
15	1,53 (CH,dt, <i>J</i> =9,1 e 1,4)	1,47-1,78 (CH, m)	46,4	46,4
15'	1,68 (CH,dt, <i>J</i> =9,1 e 1,4)	1,47-1,78 (CH, m)	---	---



No espectro do cicloaduto **81**, é observada a presença de um dubleto com deslocamento químico 6,37 ppm, sendo este gerado pelo acoplamento do átomo de hidrogênio vinílico H-3 com H-12 do grupo isopropil (*J*=1,0 Hz).

Podem ser observados, neste espectro, também dois duplos dubletos, sendo um localizado em 5,94 ppm e o outro em 6,11 ppm, os quais acoplam entre si com *J*=5,4 e 2,7 Hz, estes correspondem aos átomos de hidrogênio vinílicos H-8 e H-9 do cicloaduto em questão. Os dois sinais em 1,53 ppm e 1,68 ppm correspondem aos hidrogênios 15 e 15'.

Em 2,99 ppm foi verificada a presença de um duplo hepteto correspondente ao átomo de hidrogênio H-12, o qual acopla com os átomos de hidrogênio H-13 e H-14 com *J*=6,8 Hz e com o átomo de hidrogênio H-3 com *J*=1,0 Hz.

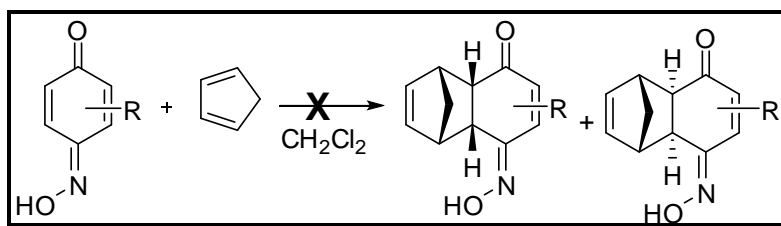
A formação do cicloaduto também pode ser comprovada através da análise do espectro de  $^{13}\text{C}$ , onde estão presentes os 15 carbonos do composto em questão, e em 203,4 ppm e em 199,2 estão representadas as duas carbonilas do cicloaduto. Na região entre 46-58 ppm, encontram-se os carbonos proveniente do ciclopentadieno.

Os compostos também foram caracterizados por cromatografia gasosa e análise de CG-MS, porém pode-se observar que ocorre retro-Diels-Alder durante a análise, identificando a presença do dieno, dienófilo e cicloaduto. Por isso, não é possível quantificá-los por este método devido a retro-Diels-Alder.

### 3.2.1.2-Reatividade das mono-oximas com o ciclopentadieno

As reações de Diels-Alder utilizando-se as mono-oximas não substituída (**28**) e monossubstituída com grupo metílico (**30**) como dienófilos frente ao ciclopentadieno (**74**) foram realizadas à temperatura ambiente durante 10 minutos, usando-se como solvente o diclorometano. As reações foram analisadas e constatou-se que nas condições reacionais empregadas, não ocorre reação de Diels-Alder das mono-oximas com o ciclopentadieno, sendo recuperadas as mono-oximas de partida (**28 e 30**) (Esquema 42).

O estudo de reatividade das mono-oximas dissubstituídas com grupos metílicos já foi feito pelo grupo,<sup>32</sup> estas reações foram feitas a temperatura ambiente, sob aquecimento e com micro-ondas, e constatou-se a falta de reatividade das mesmas. Porém para se realizar uma comparação entre a reatividade dos diferentes dienófilos estudados neste trabalho, realizaram-se estas reações de Diels-Alder nas mesmas condições reacionais (48 horas, temperatura ambiente usando como solvente o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). E como já era esperado, constatou-se a sua falta de reatividade, recuperando-se todo o material de partida.

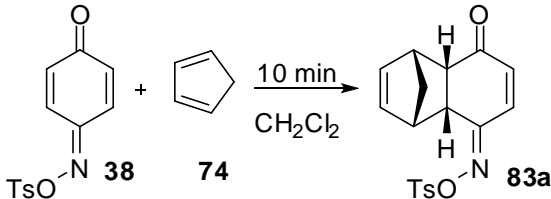
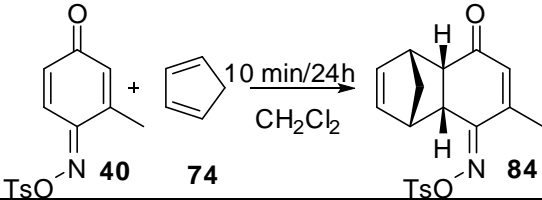


**Esquema 42**

### 3.2.1.3-Reatividade das mono-oximas tosiladas de *para*-benzoquinonas com o ciclopentadieno

Seguindo o estudo da reatividade dos diferentes dienófilos, foram testadas as reações de Diels-Alder de uma série de mono-oximas tosiladas de *para*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (**74**), e esses dienófilos não haviam sido estudados frente às reações de Diels-Alder pelo grupo. Podemos investigar o efeito do grupo N-O-Ts na reatividade dos mesmos frente a reação de Diels-Alder. As mono-oximas tosiladas não substituída (**38**) e monossubstituída com grupo metílico (**40**) foram testadas frente à reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno durante 10 minutos e os rendimentos encontram-se na Tabela 17.

**Tabela 17:** Rendimentos das reações de Diels-Alder com o ciclopentadieno

<i>Reação de Diels-Alder</i>		<i>Rend (%)</i>
		22
		12/90

Foi testada também a reatividade das mono-oximas tosiladas de *para*-benzoquinonas dissustituídas com grupos alquílicos (**42-46**) frente à reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno **74**, durante 48 horas de reação em temperatura ambiente em diclorometano. As mesmas foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada, cromatografia gasosa e por  $^1\text{H}$ -RMN. As mono-oximas



tosiladas dissustituídas não reagiram nestas condições e todo material de partida foi recuperado. Porém acredita-se que estas possam reagir em condições mais drásticas ou com o uso de catalisadores, uma vez que segundo os cálculos realizados, a energia do orbital LUMO das mono-oximas tosiladas apresentam energia menor que das suas respectivas mono-oximas que não reagem e estas apresentam energia de LUMO maior que as *para*-benzoquinonas que são reativas.

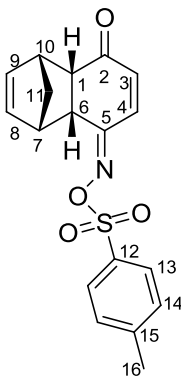
Comparando-se as mono-oximas tosiladas, não substituída (**38**) e monossustituída (**40**) com suas respectivas mono-oximas de *para*-benzoquinonas **12-13**, respectivamente, pode-se verificar que os dienófilos tosilados apresentam uma pequena reatividade com o ciclopentadieno, enquanto que as mono-oximas não reagem. Uma explicação é que o grupo tosil é um grupo retirador de elétrons e, assim, um dos pares de elétrons livres do oxigênio da oxima se conjuga com os pares de elétrons das ligações S=O do grupo tosil, fazendo com que este fique menos disponível para se conjugar com os elétrons  $\pi$  das ligações duplas C=C do dienófilo.

Verificou-se que a reatividade das mono-oximas tosiladas diminuiu com o aumento do número de substituintes alquílicos nos dienófilos, mostrando mais uma vez o efeito do substituinte na sua reatividade.

Abaixo é feita uma discussão dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **83**, cujos dados espectroscópicos estão apresentados na Tabela 18 e os espectros encontram-se em anexo. Os dados espectroscópicos do cicloaduto (**83**) são fornecidos no procedimento experimental e os espectros em anexo.

Pode-se observar, pela caracterização dos cicloadutos que os mesmos não aromatizam durante a ciclização, como normalmente ocorre, pode-se observar a presença dos carbonos carbonílicos e carbonos da imina presentes no espectro de  $\text{C}^{13}$  e infravermelho.

**Tabela 18-** Dados espectroscópicos de RMN cicloaduto (**83**)

	n <sup>o</sup>	$\delta$ <sup>1</sup> H (ppm)- (integração; multiplicidade, J (Hz))	$\delta$ <sup>13</sup> C (ppm)
	1	3,55 (CH, dd $J=8,7$ ; $J=4,2$ )	49,4
	2	---	198,8
	3	5,98 (CH, d, $J=10,4$ )	131,9
	4	6,74 (CH, d, $J=10,4$ )	134,3
	5	---	162,7
	6	2,94 (CH, dd $J=8,7$ ; $J=4,2$ )	48,9
	7	3,64-3,68 (CH, m)	38,5
	8	5,90 (CH, dd $J=5,6$ ; $J=2,9$ )	135,6
	9	5,74 (CH, dd $J=5,6$ ; $J=2,9$ )	135,6
	10	3,38-3,42 (CH, m)	46,9
	11	1,43 (CH, dt $J=8,9$ ; $J=1,6$ )	48,1
	11'	1,37 (CH, dt $J=8,9$ ; $J=1,6$ )	---
	12	---	139,0
	13 e 13'	7,31 (2CH, d, $J= 8,1$ )	128,9
	14 e 14'	7,83(2CH, d, $J= 8,3$ )	129,8
	15	---	145,6
16	2,40 (CH <sub>3</sub> , s)	21,7	

No espectro de hidrogênio, observam-se dois duplos dubletos, ambos integrando para um hidrogênio, um com deslocamento químico em 2,94 ppm referente a H-6, e o outro em 3,55 ppm referente a H-1. Essa multiplicidade deve-se ao fato de que H-1 acopla com H-6 com  $J= 8,7\text{Hz}$  e com H-10 ( $J= 4,2\text{Hz}$ ).

Na análise de espectro de RMN de <sup>13</sup>C, verificou-se a presença de um sinal com deslocamento químico em 198,8 ppm, correspondente ao átomo de carbono carbonílico C-2. O sinal em 162,7 ppm foi atribuído ao átomo de carbono ligado ao átomo de nitrogênio do grupo oxima tosilada C-5. Em 21,7 ppm, foi verificada a presença do sinal correspondente ao átomo de carbono metílico C-16 do grupo tosil, comprovando a permanência do mesmo no cicloaduto. Os deslocamentos em 38,4 ppm e 46,9 ppm correspondem aos carbonos C-7 e C-10, respectivamente.

### **3.2.1.4-Reatividade das N-tosiliminas de *para*-benzoquinonas com o ciclopentadieno**

No estudo da reatividade realizado anteriormente por Alexopoulos,<sup>46</sup> a mesma trabalhou com as N-tosiliminas **69**, **70** e **72**, e o único produto obtido foi o cicloaduto **90**, proveniente da cicloadição da N-tosilimina **72** com o ciclopentadieno **74**. Segundo sua dissertação, os demais cicloadutos não foram obtidos.

Esse estudo da reatividade das N-tosiliminas foi realizado novamente, agora com uma série mais ampla de dienófilos. Estas reações foram realizadas em temperatura ambiente, utilizando-se diclorometano como solvente e a proporção de dienófilo e dieno é de 1:2. Através desses estudos pôde-se observar que as N-tosiliminas de *para*-benzoquinona não substituída (**65**) e a monossustituída por um grupo metílico (**67**) (Tabela 17) apresentam uma maior reatividade frente à reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno do que as N-tosiliminas de *para*-benzoquinonas dissubstituídas (**69-73**), obtendo-se os correspondentes cicloadutos **85-91** (Tabela 19).

No caso das N-tosiliminas de *para*-benzoquinonas, também foi possível verificar que, com o aumento do número dos substituintes alquílicos nas duplas ligações C=C destes dienófilos ocorre a diminuição da sua reatividade (Tabela 19).

**Tabela 19:** Rendimentos das reações de Diels-Alder com o ciclopentadieno

<i>Reação de Diels-Alder</i>		<i>Rend (%)</i>
<p> <chem>O=C1C=CC(=O)C=C1N(Ts) + C1=CC=CC=C1 &gt;&gt; [CH2Cl2, 10 min]</chem> </p> <p>65    74                      85a    85b</p>	97 (1:0,6)	
<p> <chem>CC1=CC(=O)C(=O)C=C1N(Ts) + C1=CC=CC=C1 &gt;&gt; [CH2Cl2, 10 min/24h]</chem> </p> <p>67    74                      86</p>	91/95	
<p> <chem>CC1=CC(=O)C(=O)C=C1C(=O)C(=O)N(Ts) + C1=CC=CC=C1 &gt;&gt; [CH2Cl2, 24/48h]</chem> </p> <p>69    74                      87</p>	54/83	
<p> <chem>CC1=CC(=O)C(=O)C=C1C(=O)C(=O)N(Ts) + C1=CC=CC=C1 &gt;&gt; [CH2Cl2, 24/48h]</chem> </p> <p>70    74                      88</p>	61/80	
<p> <chem>CC1=CC(=O)C(=O)C=C1C(=O)C(=O)N(Ts) + C1=CC=CC=C1 &gt;&gt; [CH2Cl2, 24/48h]</chem> </p> <p>71    74                      89</p>	56/85	
<p> <chem>CC1=CC(=O)C(=O)C=C1C(=O)C(=O)N(Ts) + C1=CC=CC=C1 &gt;&gt; [CH2Cl2, 24/48h]</chem> </p> <p>72    74                      90</p>	34/51	
<p> <chem>CC1=CC(=O)C(=O)C=C1C(=O)C(=O)N(Ts) + C1=CC=CC=C1 &gt;&gt; [CH2Cl2, 24/48h]</chem> </p> <p>73    74                      91</p>	44/66	

Abaixo, são discutidos os dados espectroscópicos de ressonância de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **91** (Tabela 20), lembrando-se que todos os cicloadutos foram devidamente caracterizados, seus dados espectroscópicos encontram-se descritos no procedimento experimental e os espectros correspondentes, em anexo.

**Tabela 20-** Dados espectroscópicos de RMN cicloaduto (**91**)

	n <sup>o</sup>	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)- (integração; multiplicidade, $J$ (Hz))	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)
	1	---	179,5
	2	---	160,7
	3	6,28 (CH, d, $J=1,0$ )	135,9
	4	---	202,4
	5	---	52,4
	6	4,20 (CH, d, $J=3,5$ )	52,6
	7	3,01-3,04 (CH, m)	52,8
	8	5,93 (CH, dd $J=5,6$ e $J=2,9$ )	133,9
	9	6,09 (CH, dd $J=5,6$ e $J=2,9$ )	137,7
	10	3,84-3,89 (CH, m)	55,4
	11a	1,84 (CH, dt, $J=9,1$ e $1,6$ )	47,7
	11b	1,57 (CH, dt, $J=9,1$ e $1,6$ )	47,7
	12	---	143,7
	13	7,89 (2CH, d $J=8,3$ )	126,9
	14	7,35 (2CH, d $J=7,3$ )	129,5
	15	---	138,4
	16	2,45 (CH <sub>3</sub> , s)	21,6
	17	1,47 (CH <sub>3</sub> , s)	24,9
	18	2,97 (CH, d hept $J=6,9$ e $1,0$ )	27,9
	19	0,99 (CH <sub>3</sub> , d, $J=7,0$ )	20,8
20	1,00 (CH <sub>3</sub> , d, $J=7,0$ )	20,8	

A comprovação de que o cicloaduto **90** havia sido formado foi confirmada inicialmente da análise do seu espectro de  $^1\text{H}$ -RMN. Neste espectro, pode-se observar a presença de dois dubletos com deslocamentos químicos em 7,35 ppm e 7,89 ppm correspondentes aos átomos de hidrogênio aromáticos H-14 e H-13 do grupo tosil, respectivamente. Em 2,97 ppm foi verificada a presença de um duplo

hepteto pertencente ao átomo de hidrogênio H-18 do grupo isopropil, que acopla com os átomos de hidrogênio das duas metilas H-19 (0,99 ppm) e H-20 (1,00 ppm) com  $J=6,9$  Hz e com o átomo do hidrogênio vinílico H-3 com  $J=1,0$  Hz.

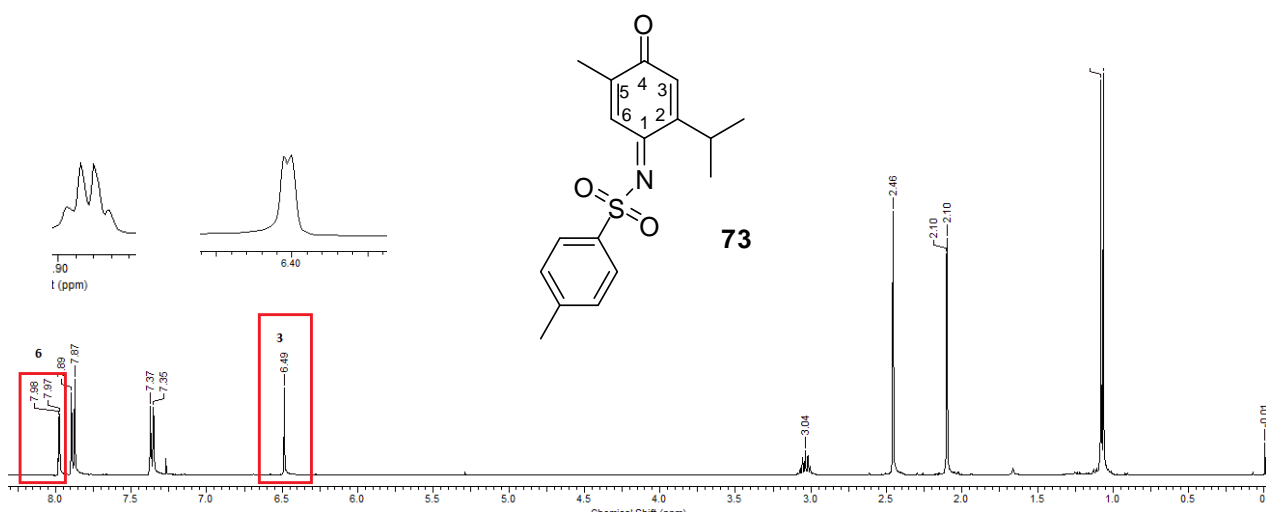
O duplo dubleto em 6,09 ppm foi atribuído ao átomo de hidrogênio H-9, que acopla com os átomos de hidrogênio H-8 com  $J= 5,6$  Hz e com o átomo de hidrogênio H-10 com  $J=2,9$  Hz. Em 5,93, ppm foi observada a presença de outro duplo dubleto que foi atribuído ao átomo de hidrogênio H-8, que acopla com H-9 e H-7 com  $J= 5,6$  Hz e  $J=2,9$  Hz, respectivamente.

No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do cicloaduto **91**, pode ser observada a presença de 20 sinais referentes a todos os átomos de carbonos do cicloaduto **91**. Em 202,4 ppm, encontra-se um sinal referente ao átomo de carbono C-4 correspondente ao carbono carbonílico. Em 179,5 ppm, encontra-se o sinal referente ao o carbono C-1 da imina. Os sinais referentes aos átomos de carbono do anel aromático do grupo tosil encontram-se na região 126-144 ppm. Já em 27,9 ppm encontra-se o sinal do carbono metílico C-16 do grupo tosil, comprovando-se a presença do mesmo no cicloaduto.

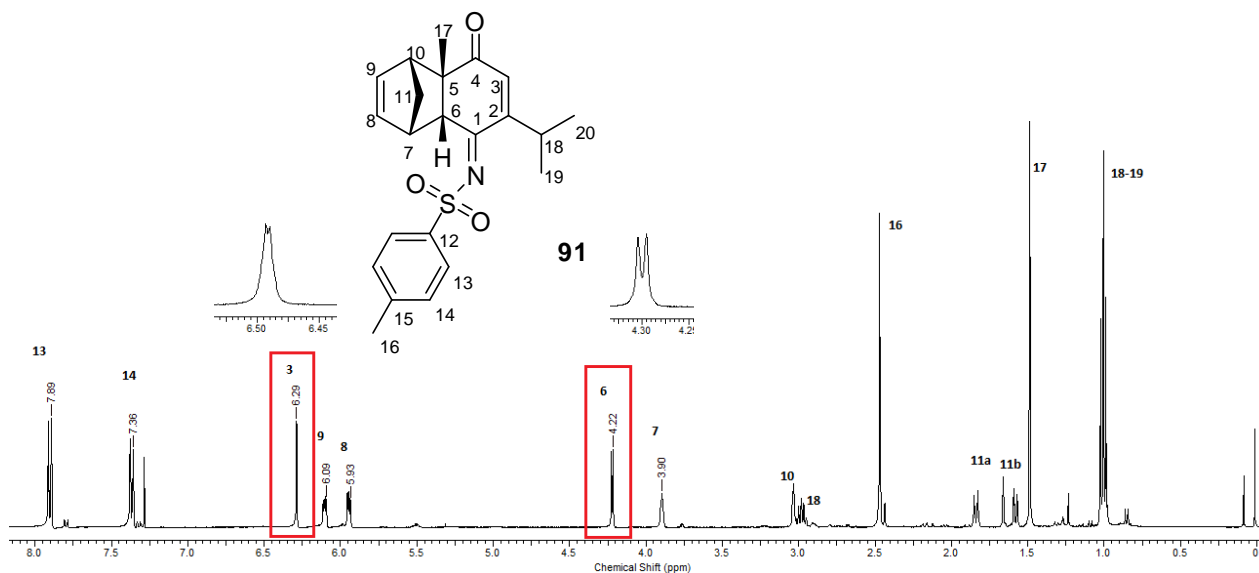
Os sinais com deslocamentos químicos em 47,7; 52,6; 52,4; 133,9 e 137,7 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono C-11, C-6, C-7, C-8 e C-9, respectivamente.

Nos dienófilos de *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas, a cicloadição pode ocorrer na dupla C=C que se encontra na posição *sin* ou na dupla C=C *anti* em relação ao grupo tosil. A cicloadição nos dienófilos ocorre em todos os casos na posição *sin* em relação ao grupo tosil, exceto para a *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**72**) neste caso, a cicloadição ocorre seletivamente na dupla ligação C=C com o substituinte metílico, formando o cicloaduto *anti*. Ou seja, a cicloadição ocorre em uma das duas duplas, em função do(s) substituinte(s), e não em função do grupo tosila .

No caso do cicloaduto **91**, pode-se comprovar esta cicloadição (*sin* em relação ao grupo tosil) através da comparação o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do mesmo com o material de partida **73**. O átomo de hidrogênio vinílico H-6 do material de partida, o qual possui relação *sin* com o grupo tosil, é representado por um quadruplete com deslocamento químico 7,89 ppm e o átomo de hidrogênio vinílico H-3 vizinho ao grupo isopropil é representado por um dubleto com deslocamento químico em 6,49 ppm. (Figura 15). Quando ocorre a cicloadição entre a *N*-tosilimina (**73**) com o ciclopentadieno (**74**), verifica-se, no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do cicloaduto **91**, o desaparecimento do sinal em 7,89 ppm referente ao átomo hidrogênio H-6 vinílico e o aparecimento de um dubleto em 4,20 ppm, referente ao átomo de hidrogênio H-6 da junção do anéis, que agora esta ligado a um átomo de carbono  $\text{sp}^3$  (Figura 16). Verifica-se, no espectro do cicloaduto, a permanência do dubleto correspondente ao átomo de hidrogênio vinílico H-3 (6,49 ppm), tendo uma pequena variação de deslocamento químico quando comparada com o deslocamento químico de H-3 (6,28 ppm) do material de partida.



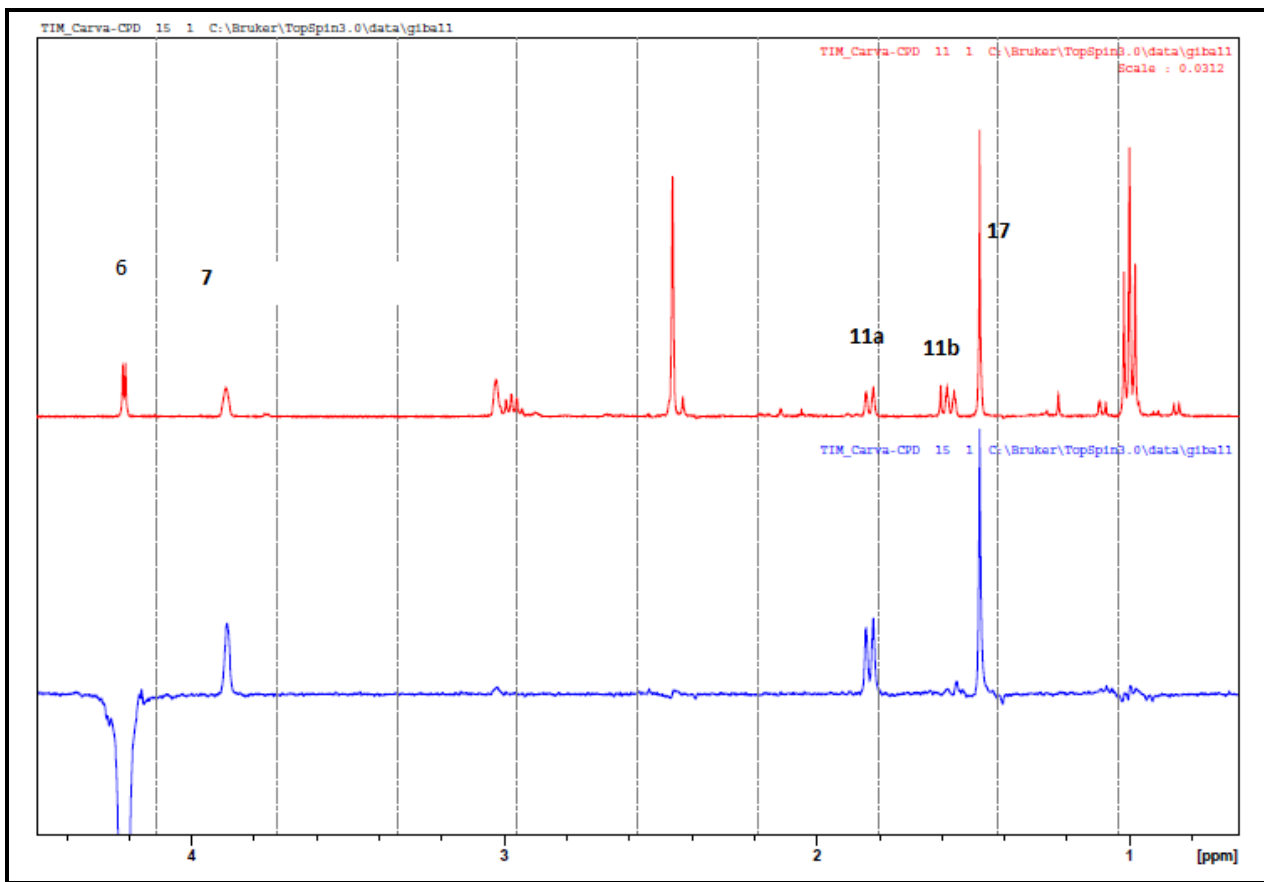
**Figura 15:** Espectro de  $\text{H}^1$ -RMN do dienófilo **73**



**Figura 16:** Espectro de H<sup>1</sup>-RMN do cicloaduto 91

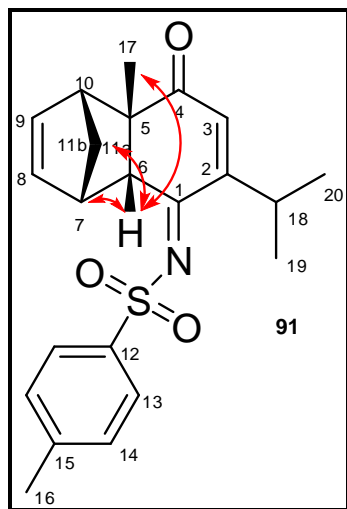
A cicloadição entre as *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas com o ciclopentadieno é estereosseletiva, ou seja, ocorre a formação somente do produto *endo*. A estereoquímica relativa dos cicloadutos obtidos foi comprovada através de ressonância magnética nuclear, com o experimento de NOESY 1D (Figura 17). Por meio desta análise, pôde-se observar a correlação espacial entre os átomos que se encontram na mesma face.





**Figura 17:** Espectro de NOESY 1D do composto **91**

Quando hidrogênio H-6 do cicloaduto **91** é irradiado, ele apresenta correlação com a metila H-17 e com o H-11a, comprovando que realmente estão todos na mesma face (Figura 18). O inverso é verdadeiro: quando se irradiamos o H-11a, este apresenta correlação com o H-6 e com a metila H-17. Desta forma, pode-se confirmar que o cicloaduto é *endo*. Este experimento de nOe dif (g- NOESY) foi realizado para todos os cicloadutos de *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas, sendo todos os produtos *endo*.



**Figura 18:** Correlação evidenciadas no NOESY 1D do composto **91**

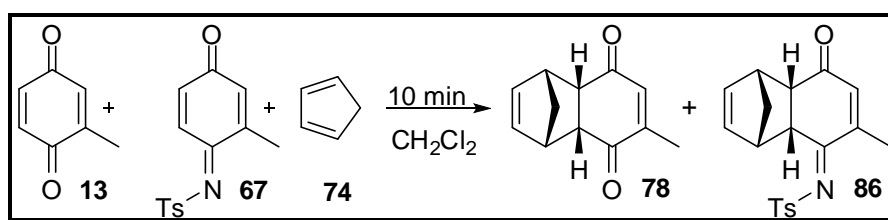
Para uma melhor comparação dos resultados, encontram-se resumidos na Tabela 21 os rendimentos obtidos no estudo de reatividade das quatro séries de dienófilos frente à reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno. Desta forma é mais fácil evidenciar o efeito dos substituintes alquílicos e a sua influência na reatividade dos mesmos, também pode-se observar a influência dos grupos C=O, C=NOH, C=NOTs e C=NTs na reatividade deles.

**Tabela 21:** Resumo dos rendimentos das reações de Diels-Alder

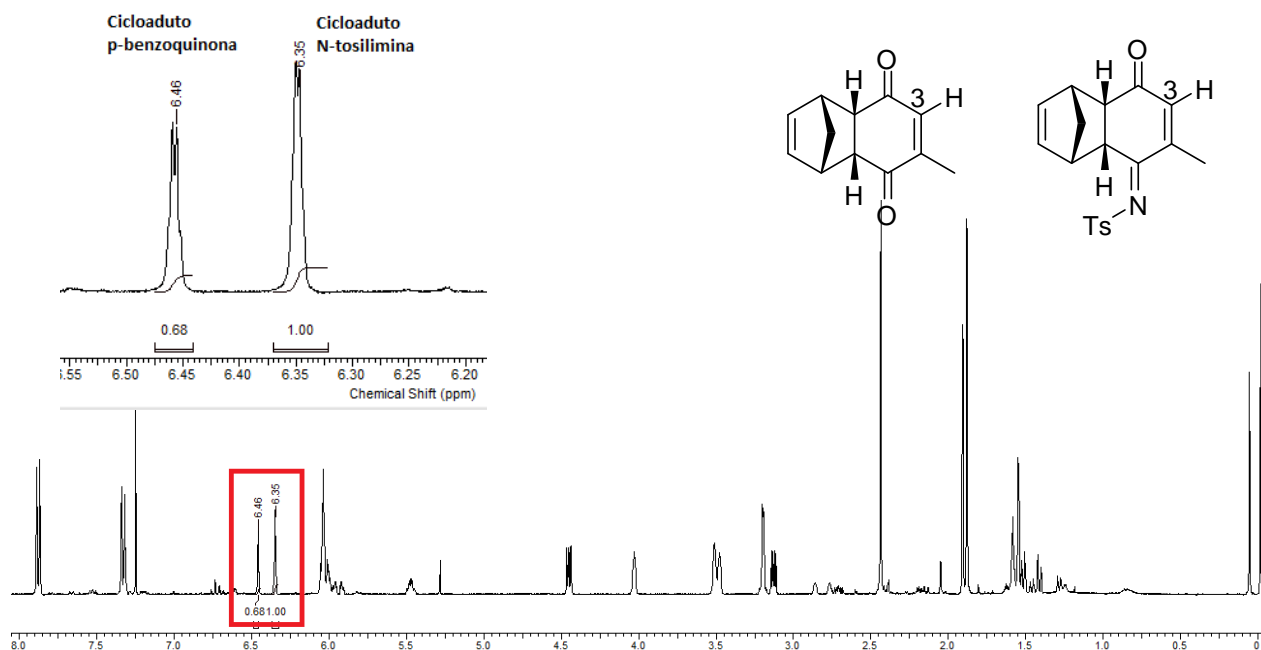
<i>Reação de Diels-Alder</i>	<i>X=O</i>	<i>X=NOH</i>	<i>X=NOTs</i>	<i>X=NTs</i>
	96	--	22	97
	60	--	12	91
	70	--	--	83
	72	--	--	85
	70	--	--	85
	38	--	--	51
	38	--	--	66

Para comprovar essa diferença de reatividade entre *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas e *para*-benzoquinonas ambas monossubstituída, foi realizado um estudo comparativo direto, onde 1 mmol da *para*-benzoquinona (**13**) e 1 mmol da *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**67**) (Esquema 43) foram adicionadas em um mesmo balão, seguida da adição de diclorometano e, posteriormente, 4 mmol do ciclopentadieno (proporção 1:2 dienófilos:dieno). O meio reacional foi mantido sob agitação constante por 10 minutos e, então, o solvente e excesso do dieno foram removidos sob pressão reduzida.

A mistura reacional foi analisada por <sup>1</sup>H-RMN (Figura 19) e, através da análise do espectro obtido, foi possível comprovar que o cicloaduto da *N*-tosilimina com o ciclopentadieno é formado em maior quantidade, este apresenta um quadruplete em 6,35 ppm referente ao H-3, enquanto que o cicloaduto da *para*-benzoquinona é formado em menor quantidade, e apresenta um quadruplete em 6,45 ppm referente ao átomo de hidrogênio H-3 (1,0:0,68 respectivamente), comprovando a maior reatividade das *N*-tosiliminas.

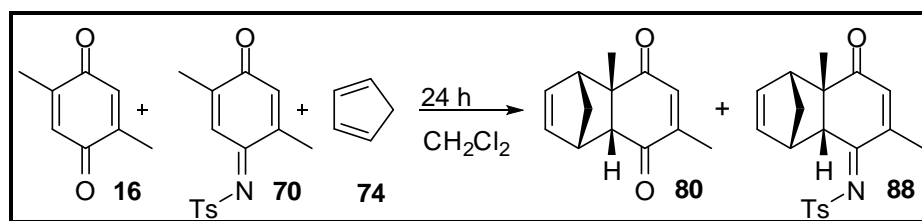


**Esquema 43**



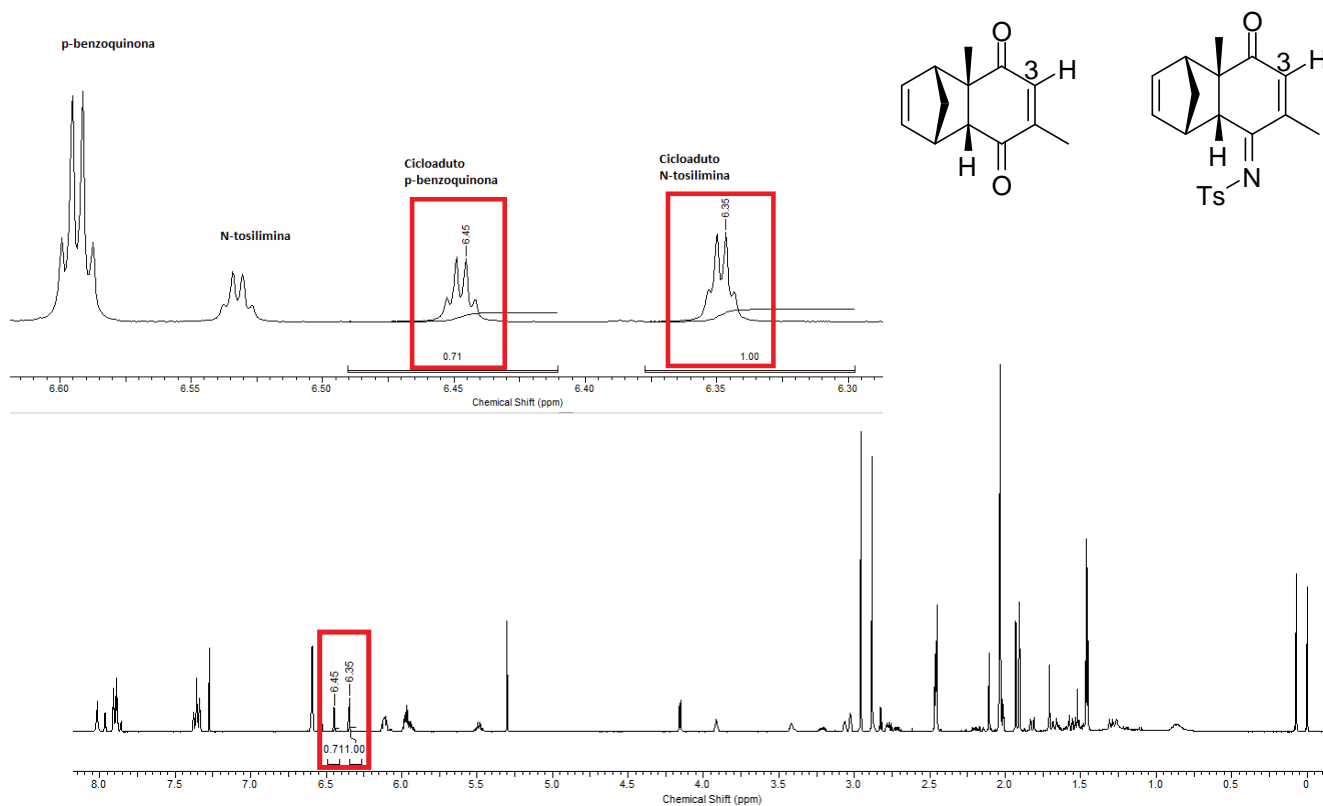
**Figura 19:** Espectro da reação de Diels-Alder da mistura entre os dienófilos **13** e **67** com o ciclopentadieno e seus respectivos produtos.

Para se comprovar esta diferença de reatividade entre *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas e *para*-benzoquinonas, realizou-se também um estudo comparativo direto, entre 1 mmol da *para*-benzoquinona dissubstituída (**16**) com 1 mmol da *N*-tosilimina dissubstituída (**70**) frente à reação de Diels-Alder com 4 mmol do ciclopentadieno (Esquema 44) durante 24 horas, à temperatura ambiente.



**Esquema 44**

Constatou-se que a *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona dissubstituída é mais reativa que a sua respectiva *para*-benzoquinona, pois, ocorreu a formação do cicloaduto da *N*-tosilimina em maior quantidade do que o cicloaduto da *para*-benzoquinona. Observou-se, também, um maior consumo do material de partida da *N*-tosilimina do que da *para*-benzoquinona. Através da análise do espectro de  $H^1$ -RMN, foi observado um quadrupeto em 6,35 ppm correspondente ao átomo de hidrogênio H-3 do cicloaduto na *N*-Tosilimina, e outro quadrupeto em 6,45 ppm correspondente ao átomo de hidrogênio H-3 cicloaduto de *para*-benzoquinona, cujas integrais são 1,0:0,7, respectivamente (Figura 20).



**Figura 20:** Espectro para comparação da reatividade da reação de Diels-Alder entre os dienófilos **16** e **70** com o ciclopentadieno.

Através desse estudo de reatividade, foi comprovada a maior reatividade das *N*-tosiliminas quando comparadas com as *para*-benzoquinonas, o que pode ser explicado considerando-se que o grupo *N*-tosilimina é um grupo retirador de densidade eletrônica melhor do que a carbonila, levando a uma maior ativação do dienófilo frente à reação de Diels-Alder. Essa reatividade também foi estudada e comprovada por meio de cálculos teóricos das energias de HOMO e LUMO dos dienos e dienófilos, que serão discutidos em breve.

**3.3-ESTUDO DA REATIVIDADE DOS DIENÓFILOS  
FRENTE À REAÇÃO DE DIELS-ALDER  
COM O 2,3-DIMETIL-1,3-BUTADIENO (75)**



### **3.3.1- Estudo da reatividade das N-tosiliminas de *para*-benzoquinonas frente a reações de Diels-Alder com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno (75)**

As reações de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas (**65-73**) com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**75**) foram realizadas inicialmente à temperatura ambiente, com diclorometano como solvente usando-se uma proporção de dienófilo:dieno 1:2.

As reações de Diels-Alder foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada. A purificação dos respectivos cicloadutos foi realizada por meio de coluna cromatográfica, utilizando-se sílica comum, e como eluente, uma mistura de solventes hexano-acetato de etila (9.5:0.5). A caracterização dos cicloadutos obtidos foi realizada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, por infravermelho e ultravioleta.

A *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona não substituída por grupo alquílico (**65**) reagiu frente à reação de Diels-Alder com o 2,3 dimetil-1,3-butadieno durante 24 horas. Pode-se observar a formação de dois produtos, um proveniente da cicloadição *sin* e outro da cicloadição *anti* em relação ao grupo tosil imina.

A *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona monosubstituída com um grupo metílico (**66**) reagiu frente à reação de Diels-Alder com o 2,3 dimetil-1,3-butadieno (**75**) durante 24 horas, levando à formação de apenas um produto de cicloadição, proveniente da cicloadição da dupla ligação C=C não substituída pelo grupo metílico (Tabela 22).

As reações de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas dissustituídas (**69-73**) com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno foram realizadas, inicialmente, sob temperatura ambiente. Após 24 e 48 horas de reação, não se

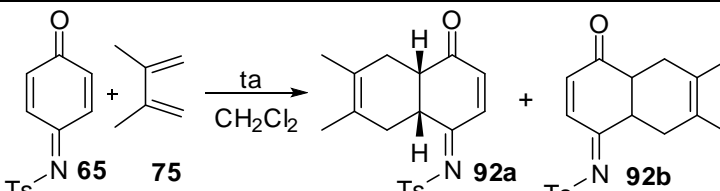
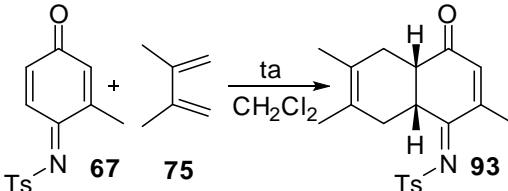
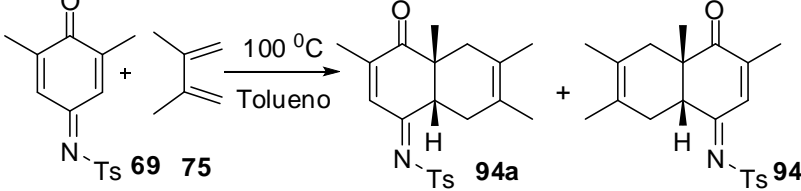
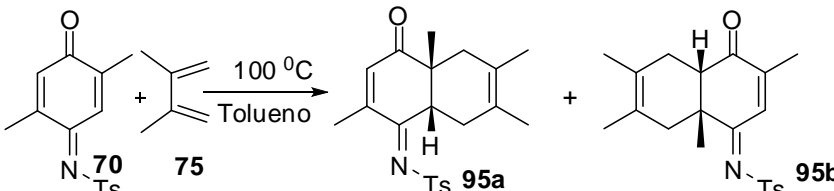
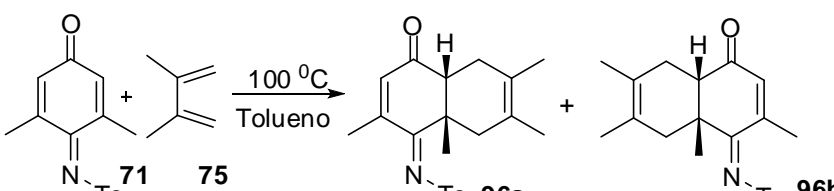
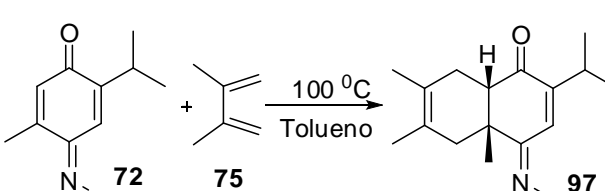
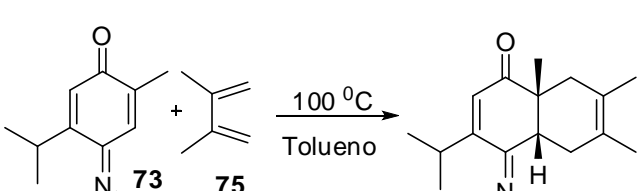
observou a formação de cicloaduto, recuperando-se todo o material de partida. Devido à falta de reatividade dos mesmos, as reações foram realizadas sob refluxo em tolueno, porém observou-se que, em algumas reações ocorria a perda do dieno e, conseqüentemente, constatou-se a falta de reprodutibilidade. Com isso, decidiu-se realizar a reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno a 100<sup>o</sup> C na estufa, utilizando-se um vidro vedado para evitar a perda do mesmo. Estas reações foram realizadas em 24 e 48 horas, e os rendimentos estão representados na Tabela 22.

Pode-se observar que as *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas dissustituídas (**69-71**) com grupos metílicos reagiram frente a reação de Diels-Alder com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**75**), apresentando mistura de produtos. Uma vez que a cicloadição pode ocorrer nas duplas ligações C=C, uma cicloadição ocorre na dupla ligação C=C *sin* e a outra cicloadição ocorre na dupla ligação C=C *anti* ao grupo tosil. Observa-se, que com o aquecimento da reação, a mesma perde seletividade, formando mistura de produtos. Isso não se observa quando as *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas reagem com o ciclopentadieno (**74**) à temperatura ambiente.

Pode-se observar também que ocorre, preferencialmente, a formação do isômero de cicloadição *sin* frente à cicloadição *anti*. O que está de acordo com os cálculos de estado de transição destes compostos, onde o produto de cicloadição *sin* apresenta energia de estado de transição menor do que a cicloadição do lado *anti*, como será apresentado em breve. A confirmação da proporção dos isômeros *sin* e *anti* foi retirada dos espectros de H<sup>1</sup>-RMN.

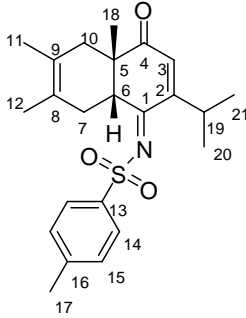
Os dienófilos (**72** e **73**) reagiram com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**75**), formando apenas os produtos resultantes das cicloadições nas duplas ligações C=C com os substituintes metílicos.

**Tabela 22:** Rendimentos das reações de Diels-Alder com o dieno (**75**)

<i>Reação de Diels-Alder</i>		<i>24 horas</i> Rend (%):(Sin:anti)	<i>48 horas</i> Rend (%):(Sin:anti)
		40% (1:0,6)	---
		76%	---
		15 (1,3:1)	35 (1:1)
		20 (1,2:1)	40 (1,2:1)
		18 (1,4:1)	30 (1,2:1)
		10	22
		15	35

Abaixo, são discutidos os dados espectroscópicos de ressonância de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **98** (Tabela 23), lembrando-se que todos os cicloadutos foram devidamente caracterizados e seus dados espectroscópicos encontram-se no procedimento experimental, e os espectros correspondentes, em anexo.

**Tabela 23-** Dados espectroscópicos de RMN cicloaduto (**98**)

	n <sup>o</sup>	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)- (integração; multiplicidade, $J$ (Hz))	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)
 <p><b>98</b></p>	1	---	182,9
	2	---	158,2
	3	6,23 (CH, d, $J=1,0$ )	130,4
	4	---	201,7
	5	---	34,3
	6	4,24 (CH, dd, $J=6,4$ e $4,6$ Hz)	37,8
	7	1,83-2,00 (CH, m)	48,2
	8	---	129,6
	9	---	138,3
	10	2,39 e 2,70 (2CH, m)	50,0
	11	1,27 (CH <sub>3</sub> , s)	26,8
	12	1,55 (CH <sub>3</sub> , s)	27,8
	13	---	143,9
	14	7,87 (2CH, d $J=8,3$ )	127,0
	15	7,37 (2CH, d $J=7,3$ )	129,3
	16	---	139,0
	17	2,46 (CH <sub>3</sub> , s)	21,6
	18	1,64 (CH <sub>3</sub> , s)	18,8
	19	2,97 (CH, d hept $J=6,8$ e $1,0$ )	27,9
	20	1,03 (CH <sub>3</sub> , d, $J=6,8$ )	21,4
	21	1,09 (CH <sub>3</sub> , d, $J=6,8$ )	20,7

Através da análise do espectro de  $\text{H}^1$ - RMN do composto **98**, constatou-se que neste caso a cicloadição ocorre na dupla ligação  $\text{C}=\text{C}$  *sin* ao grupo tosilimina, pois o hidrogênio H-6 que apresentava um sinal em 7,89 ppm desapareceu. Após a cicloadição, o H-6 passa a estar ligado a um carbono  $\text{sp}^3$ , o qual apresenta deslocamento químico em 4,24 ppm.

No espectro de carbono, observa-se em, 182,9 ppm, o deslocamento químico do C-1 ligado a imina; em 201,7 ppm, o carbono C-4 correspondente ao carbono carbonílico.

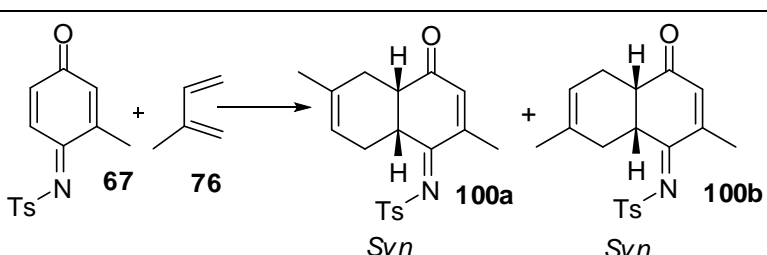
**3.4-ESTUDO DA REATIVIDADE DOS DIENÓFILOS  
FRENTE À REAÇÃO DE DIELS-ALDER  
COM O ISOPRENO (76)**

### 3.4.1- Estudo da reatividade das N-tosiliminas de *para*-benzoquinonas frente a reações de Diels-Alder com o isopreno (76)

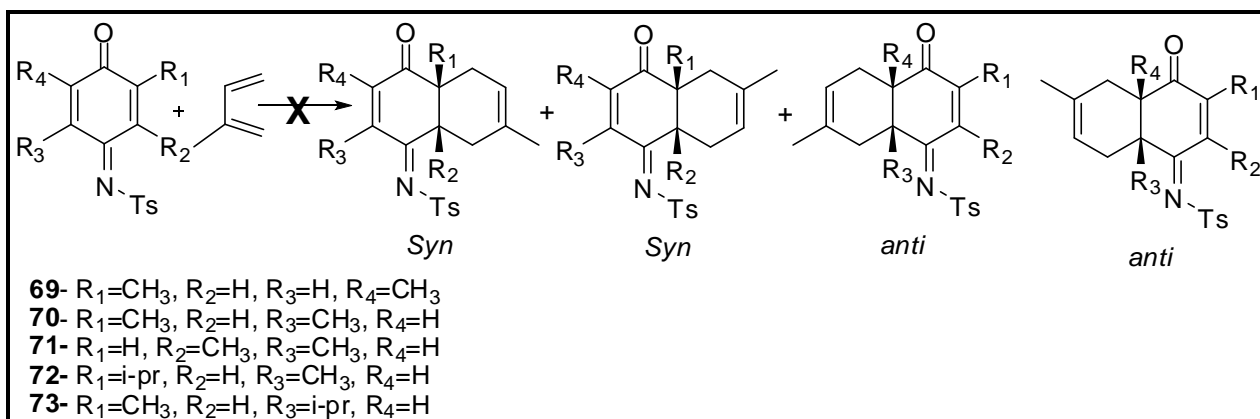
Um estudo da reatividade dos dienófilos N-tosiliminas de *para*-benzoquinonas (65-73) com isopreno (76) foi realizado à temperatura ambiente, usando-se como solvente o diclorometano; a proporção de Dienófilo:Dieno utilizada foi de 1:2. Essas reações foram realizadas à temperatura ambiente durante 24 horas e foram analisadas por espectroscopia de H<sup>1</sup> e C<sup>13</sup>, IV e UV.

A N-tosilimina (65) reagiu com o isopreno (76) formando uma mistura complexa de produtos. Já a N-tosilimina (67) reagiu com o isopreno (24 h) formando dois produtos, como mostrado abaixo (Tabela 24).

**Tabela 24:** Rendimentos das reações de Diels-Alder com o isopreno (76)

<i>Reação de Diels-Alder</i>	24 horas Rend (%):(Sin)
	48(1:2.4)

As N-tosiliminas dissubstituídas com grupos metílicos não apresentaram nenhuma reatividade. No final do tempo reacional recuperou-se todo o material de partida. Essas reações, também testadas a 100<sup>o</sup>C durante 48 horas, e a análise de seus espectros mostraram uma mistura muito grande de produtos (Esquema 45).

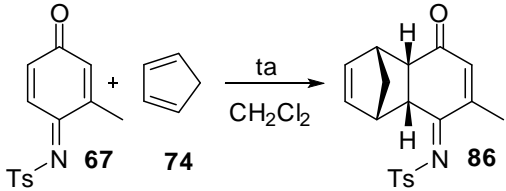
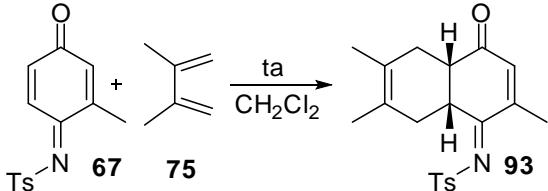
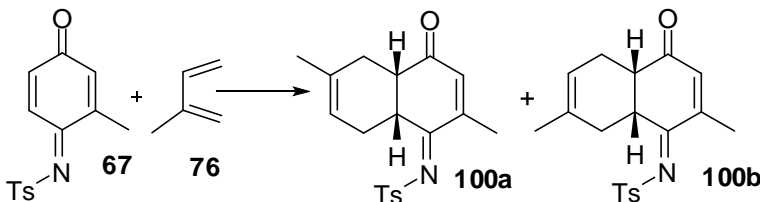


**Esquema 45**

Com o objetivo de aumentar a seletividade dessas reações pretende-se realizar as mesmas utilizando catálise.

Em relação à reatividade dos diferentes dieno testados, pode-se constatar experimentalmente, como já era esperada, a maior reatividade do ciclopentadieno (**74**), seguida pelo 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**75**) o menos reativo é o isopreno (**76**). A reação de Diels-Alder foi realizada com os diferentes dienos (**74-76**) frente a *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona à temperatura ambiente, durante 24 horas, usando-se, como eluente, diclorometano. Com tais resultados, pode-se observar que nas mesmas condições reacionais, a reação com o ciclopentadieno forneceu o produto de cicloadição com 95% de rendimento; já a reação com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno foi de 76%, comprovando sua menor reatividade. No caso do isopreno, esse rendimento foi de apenas 48%.

**Tabela 25:** Comparação da reatividade dos diferentes dienos

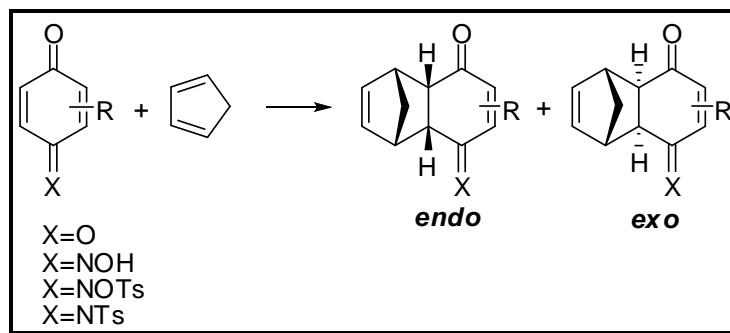
<i>Reação de Diels-Alder</i>		<i>Rend (%)</i>
		95
		76
		48



### **3.5-ESTUDO TEÓRICO DAS REAÇÕES DE DIELS-ALDER COM O CICLOPENTADIENO**

### 3.5.1-ESTUDO TEÓRICO DA REAÇÃO DE DIELS-ALDER

Concomitantemente aos estudos experimentais das reações de Diels-Alder das *para*-benzoquinonas e seus derivados nitrogenados com o ciclopentadieno (Esquema 46), foram realizados cálculos teóricos, avaliando as energias dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO do dieno e dos dienófilos. Os resultados teóricos proporcionam obter os valores e calcular a diferença de energia dos orbitais envolvidos nas reações e, com isso, podem-se avaliar dados como a reatividade dos mesmos. Nos estudos de cálculos teóricos, foi utilizado o programa Gaussian 2003 por dois métodos: o método *ab initio* HF /6-31+G(d,p) e o método DFT B3LYP/6-31+G(d,p), que é método mais sofisticado e que nos possibilita calcular a energia do estado de transição das reações de Diels-Alder. Com essa base de cálculo, pode-se prever qual é o cicloaduto cinético e qual é o termodinâmico.



Esquema 46

### **3.5.2-MÉTODOS *ab initio* HF /6-31+G(d,p)**

Os primeiros cálculos foram realizados por Moda,<sup>44</sup> utilizando o programa Gaussian 2003, com o modelo teórico *ab initio* HF/6-31+G(d,p), obtendo as energias dos Orbitais de Fronteira HOMO-LUMO. Esta base de cálculo proporciona algumas noções relativas de reatividade desses compostos.

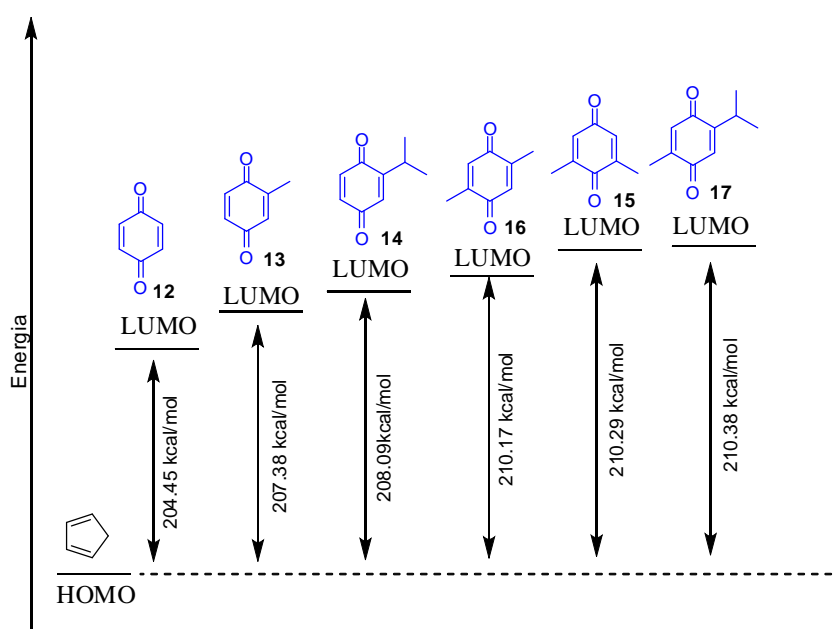
Os cálculos para os diferentes dienófilos como as *para*-benzoquinonas, mono-oximas, mono-oximas tosiladas e *N*-tosiliminas com o ciclopentadieno (**74**) foram realizados e, com isso, removidos dados como as energias dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO destes compostos, que estão apresentados na Tabela 26.

**Tabela 26:** Diferença de energia entre os orbitais de fronteiras (HOMO) do dieno (74) e dos dienófilos (LUMO)

Dienófilo	HOMO ev	LUMO ev	$\Delta E = \text{HOMO (74)} -$ $\text{LUMO (dienófilo)}$ Kcal/mol
12	-11,169	0,548	204,454
13	-10,696	0,675	207,384
14	-10,609	0,706	208,098
15	-10,466	0,801	210,289
16	-10,481	0,796	210,174
17	-10,421	0,805	210,381
28	-9,745	0,935	213,379
29	-9,509	1,02	215,339
30	-9,680	1,01	215,155
31	-9,471	1,014	215,201
32	-9,265	1,322	222,304
33	-9,408	1,311	222,050
34	-9,578	1,200	219,491
35	-9,379	1,324	222,35
36	-9,361	1,303	221,866
38	-9,913	0,737	208,813
39	-9,861	0,821	210,75
40	-9,909	0,834	211,051
41	-9,841	0,844	211,281
42	-9,801	0,918	212,987
43	-9,809	1,001	214,901
44	-9,860	0,915	212,927
45	-9,769	1,018	215,293
46	-9,786	1,006	215,017
65	-9,616	0,241	197,375
66	-9,558	0,335	199,543
67	-9,622	0,331	199,448
68	-9,545	0,360	200,119
69	-9,630	0,443	202,033
70	-9,597	0,442	202,010
71	-9,560	0,408	201,226
72	-9,346	0,462	202,472
73	-9,477	0,585	205,308
74	-8,318	3,927	

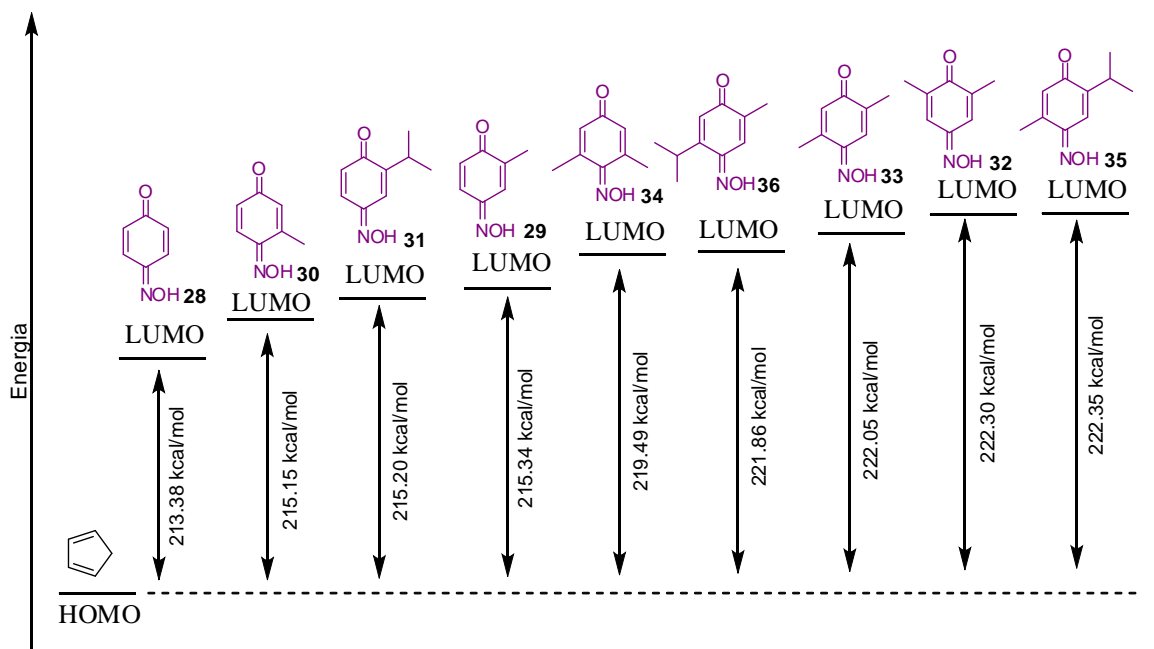
A diferença entre os valores de energia dos orbitais de fronteira HOMO do ciclopentadieno com os orbitais de fronteira LUMO dos diferentes dienófilos são representados graficamente nas Figuras 22-25, auxiliando na visualização das diferenças da reatividade.

Na Figura 21, estão representadas as variações de energia em kcal/mol entre o orbital de fronteira HOMO do ciclopentadieno (**74**) com os orbitais de fronteira LUMO das *para*-benzoquinonas (**12-17**).



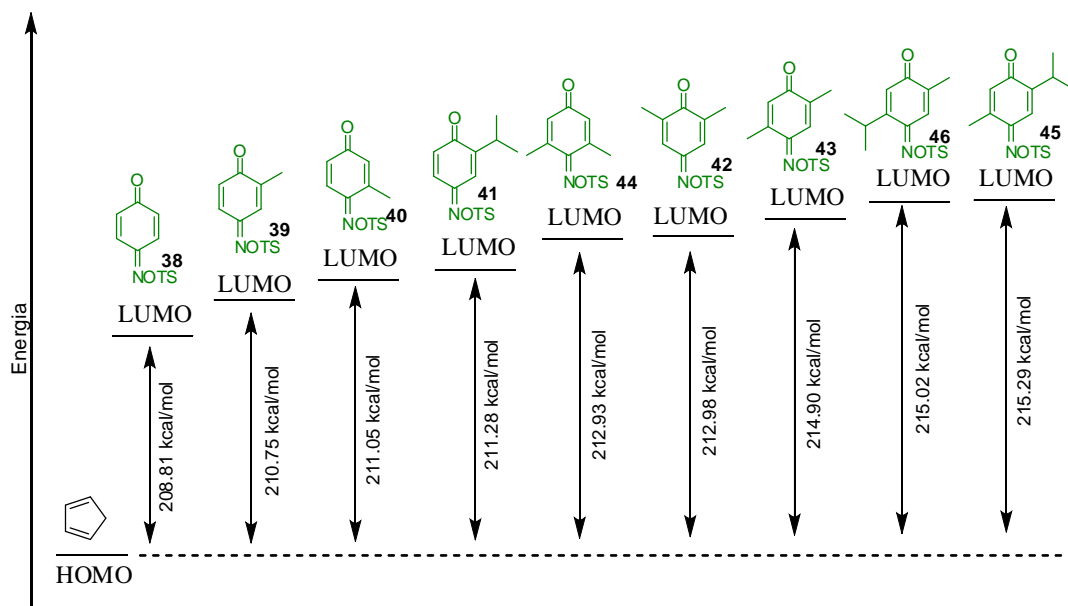
**Figura 21:** Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno e LUMO das *para*-benzoquinonas (*ab initio* HF /6-31+G<sup>\*</sup>)

Na Figura 22, estão representadas as variações de energia em kcal/mol entre o orbital de fronteira HOMO do ciclopentadieno (**74**) com os orbitais de fronteira LUMO das mono-oximas de *para*-benzoquinonas (**28-36**).



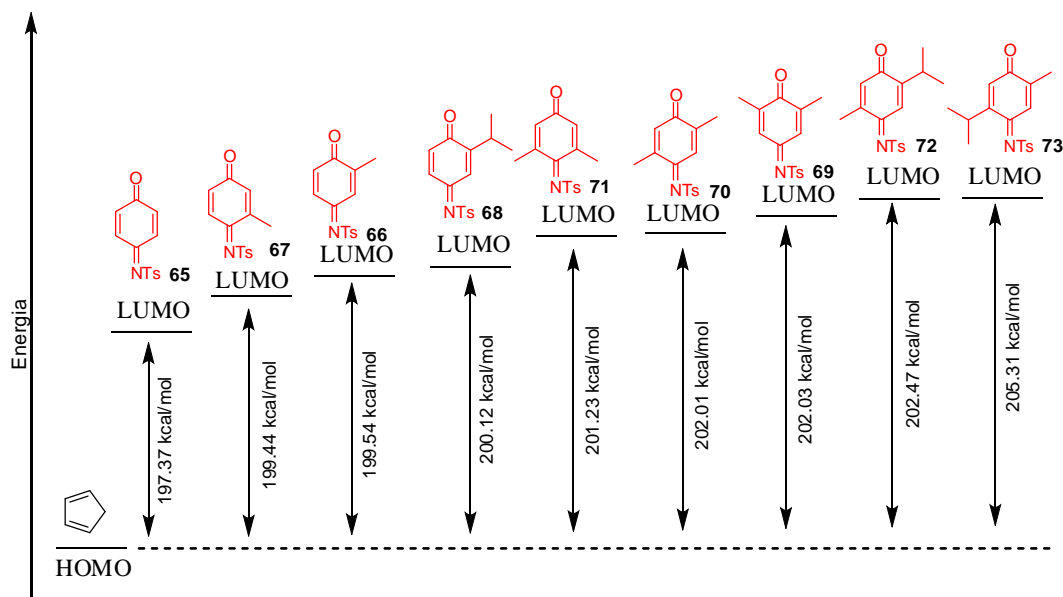
**Figura 22:** Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno e LUMO das mono-oximas (*ab initio* HF /6-31+G<sup>\*</sup>)

Na Figura 23, estão representadas as variações de energia em kcal/mol entre o orbital de fronteira HOMO do ciclopentadieno (**74**) com os orbitais de fronteira LUMO das mono-oximas tosiladas de *para*-benzoquinonas (**38-46**).



**Figura 23:** Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno e LUMO das mono-oximas tosiladas (*ab initio* HF /6-31+G<sup>\*</sup>)

Na Figura 24, estão representadas as variações de energia em kcal/mol entre o orbital de fronteira HOMO do ciclopentadieno (**74**) com os orbitais de fronteira LUMO das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas (**65-73**).

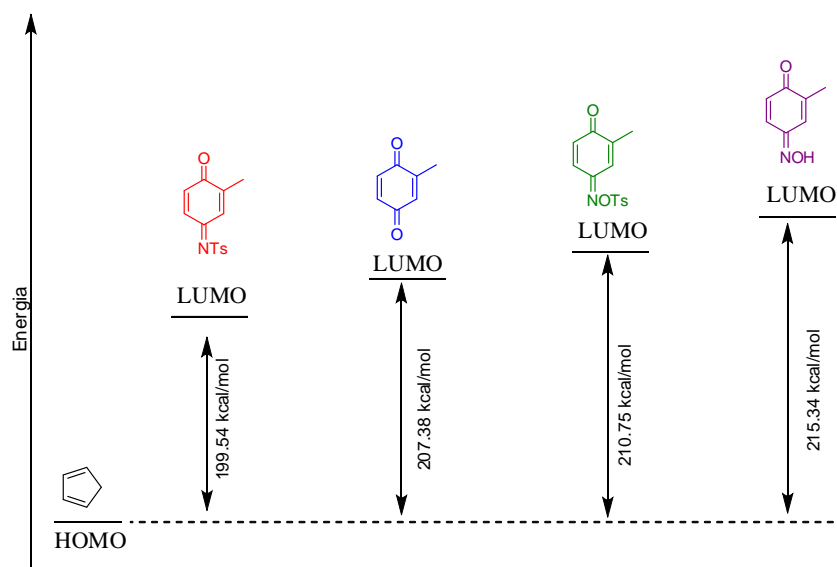


**Figura 24:** Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno e LUMO das *N*-tosiliminas (*ab initio* HF /6-31+G<sup>\*</sup>)

Através desses cálculos teóricos, observa-se que a reatividade está diretamente relacionada ao número e tipo de substituintes. Nos dienófilos, quanto maior o número de substituintes alquílicos, menor é sua reatividade, pois estes são grupos doadores de densidade eletrônica e, por isso, desativam os dienófilos.

A diferença de reatividade na reação de Diels-Alder influenciada pelos grupos substituintes alquílicos está bem evidente no caso das mono-oximas tosiladas frente ao ciclopentadieno (**74**). Um exemplo disso é que os dienófilos não substituído (**38**) e monossustituído (**40**) apresentaram uma pequena reatividade em apenas 10 minutos de reação, enquanto que as mono-oximas tosiladas dissustituídas (**42-45**) não apresentaram nenhuma reatividade em 48 horas.

Na Figura 25, está apresentada a comparação entre as diferentes séries de dienófilos com o ciclopentadieno.



**Figura 25:** Efeito do grupo funcional na reatividade (*ab initio* HF /6-31+G<sup>\*</sup>)

A reatividade desses diferentes dienófilos está diretamente relacionada aos grupos C=O, C=N-OH, C=N-OTs e C=N-Ts presentes nos dienófilos. As *para*-benzoquinonas apresentam um valor de energia de LUMO em torno de 7 kcal/mol menor do que as suas respectivas mono-oximas, ou seja, as *para*-benzoquinonas são muito mais reativas. Isso se deve ao fato de que os elétrons livres do oxigênio da oxima se conjugam com o sistema da *para*-benzoquinona e, com isso, diminuem o seu caráter de dienófilo.

Nos dienófilos mono-oximas tosiladas (C=N-O-Ts), o grupo toсила compromete a conjugação os elétrons do oxigênio com o sistema da *para*-benzoquinona, fazendo com que as mono-oximas tosiladas sejam mais reativas que suas respectivas mono-oximas, com uma diferença de energia na faixa de 4 Kcal/mol.

Para eliminar o efeito do par de elétrons livres do oxigênio na conjugação dos diferentes dienófilos, pode-se fazer uso de uma *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona,



a qual não contém o oxigênio ligado diretamente ao nitrogênio. Esses dienófilos, que contém o grupo C=N-Ts, apresentam valores de LUMO menores do que os dienófilos que contém os grupos substituintes C=O, C=N-O-H, C=N-O-Ts (Figura 15), sendo esta série de dienófilos mais reativa do que as demais.

Através desse estudo computacional, foi possível estabelecer uma ordem de reatividade para os diferentes dienófilos contendo diferentes grupos substituintes, bem como a influência dos substituintes alquílicos na dupla ligação C=C dos dienófilos. Sendo as *N*-tosiliminas os dienófilos mais reativos e as mono-oximas de *para*-benzoquinonas os menos reativos, como constatado experimentalmente.

O método utilizado mostrou-se útil para confirmar a reatividade entre o ciclopentadieno e diferentes dienófilos, fazendo uso da teoria dos orbitais moleculares de fronteira (FMO), uma vez que confirma os dados experimentais, determinando a ordem de reatividade destes diferentes dienófilos. Tudo isso faz com que os cálculos teóricos se apresentem como uma boa ferramenta pré-experimento.

### **3.5.3-MÉTODOS DFT B3LYP/6-31+G(d,p)**

O segundo cálculo foi realizado em nosso laboratório com a supervisão do professor doutor Kleber Thiago de Oliveira do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos. Foi utilizado o programa Gaussian 03W com o método B3LYP/6-31+G(d,p), de modo a obter as estruturas com suas energias otimizadas. Após, foram realizados cálculos de frequência de todos os compostos obtendo também os valores das energias eletrônicas corrigidas com a energia do ponto zero(ZPE). Esse cálculo é mais eficiente que o *ab initio*, pois neste caso levam-se em consideração as interações das respectivas moléculas.

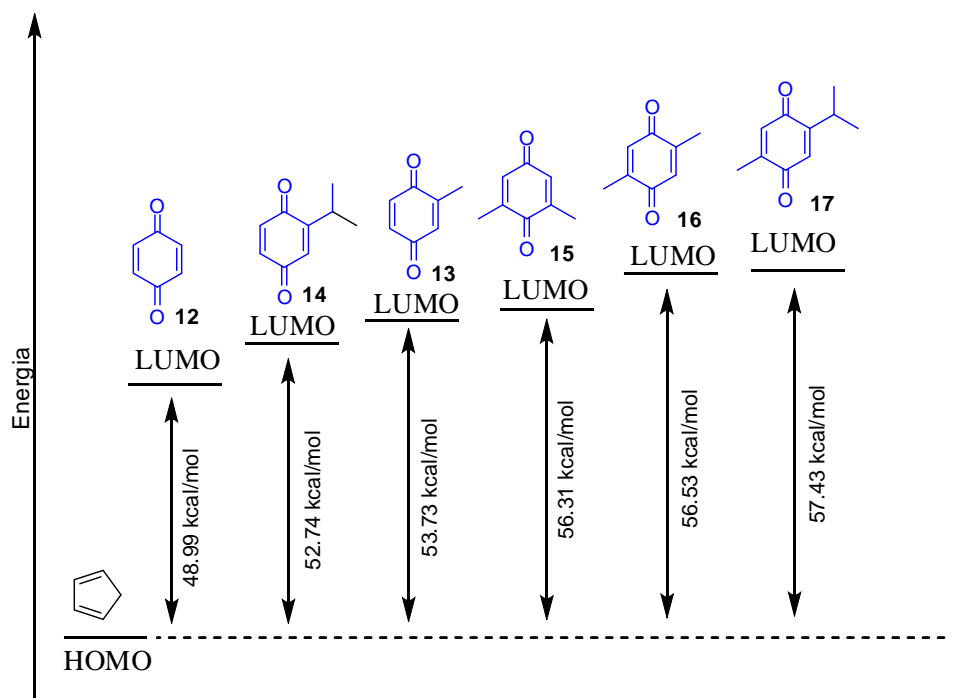
Primeiramente, o ciclopentadieno e os dienófilos avaliados foram desenhados com auxílio do software GaussView 4.1; em seguida foi realizado os cálculos utilizando-se o programa Gaussian 03W com o método B3LYP/6-31+G(d,p), de modo a obter as estruturas com suas energias otimizadas.<sup>16</sup>

Com todos os compostos otimizados, iniciou-se o estudo da reatividade, definindo primeiramente os níveis de energias dos orbitais HOMO e LUMO dos dienos e dienófilos (Tabela 27). Estas energias podem ser retiradas dos arquivos de saída dos cálculos (arquivo out), no entanto o arquivo chk foi formatado e, através do Gauss view 4.1, foram obtidas as superfícies dos orbitais conforme Figuras 26-30.

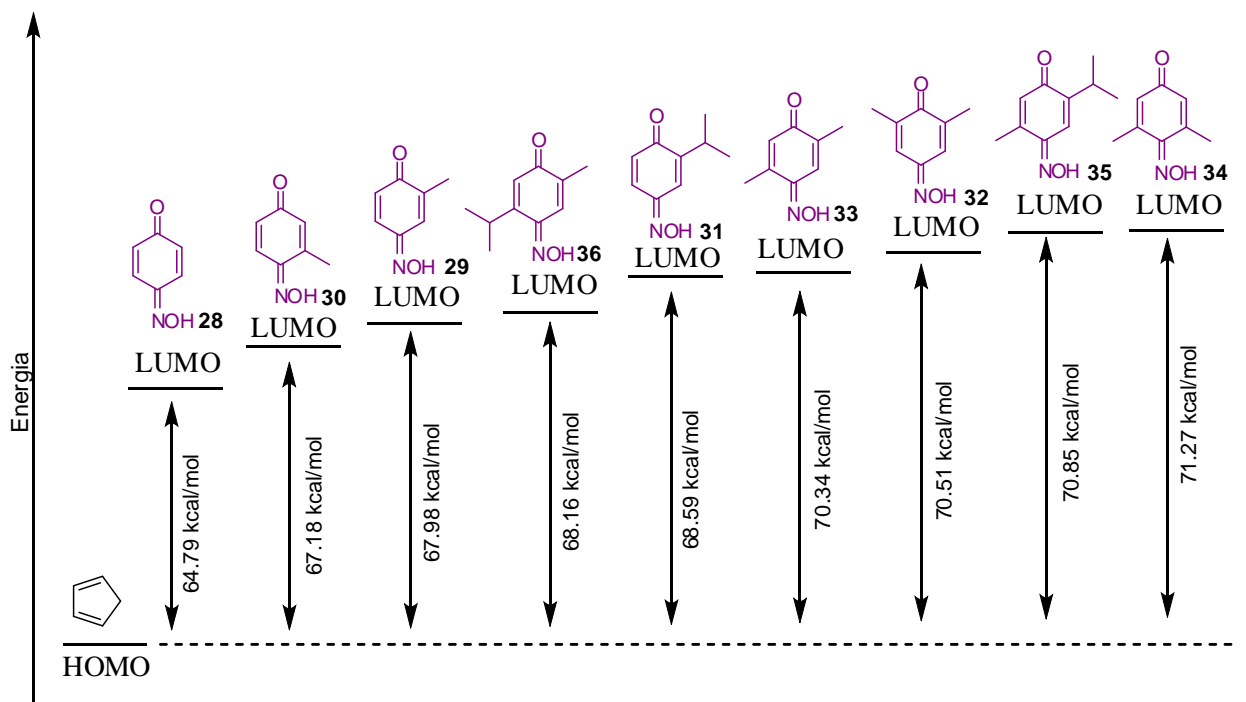
**Tabela 27:** Diferença de energia entre os orbitais de fronteiras (HOMO) do dieno (**74**) e dos dienófilos (LUMO)

COMPOSTO	HOMO (au)	LUMO (au)	$\Delta E = \text{HOMO (74) - LUMO (dienófilo)}$	$\Delta E = \text{HOMO (74) - LUMO (dienófilo)}$
			Au	kcal/mol
<b>12</b>	-0.28635	-0.14516	0.07808	48.99
<b>13</b>	-0.27779	-0.13757	0.08567	53.73
<b>14</b>	-0.28070	-0.13919	0.08405	52.74
<b>15</b>	-0.27493	-0.13351	0.08973	56.31
<b>16</b>	-0.27582	-0.13315	0.09009	56.53
<b>17</b>	-0.27308	-0.13172	0.09152	57.43
<b>28</b>	-0.26477	-0.11999	0.10325	64.79
<b>29</b>	-0.25873	-0.11490	0.10834	67.98
<b>30</b>	-0.26184	-0.11618	0.10706	67.18
<b>31</b>	-0.25725	-0.11393	0.10931	68.59
<b>32</b>	-0.25223	-0.11087	0.11237	70.51
<b>33</b>	-0.25641	-0.11115	0.11209	70.34
<b>34</b>	-0.25605	-0.10967	0.11357	71.27
<b>35</b>	-0.25503	-0.11033	0.11291	70.85
<b>36</b>	-0.25837	-0.11462	0.10862	68.16
<b>38</b>	-0.27300	-0.12794	0.09530	59.80
<b>39</b>	-0.26865	-0.12353	0.09971	62.57
<b>40</b>	-0.26888	-0.12452	0.09872	61.95
<b>41</b>	-0.26688	-0.12250	0.10074	63.21
<b>42</b>	-0.26315	-0.11996	0.10328	64.81
<b>43</b>	-0.26706	-0.12008	0.10316	64.74
<b>44</b>	-0.26255	-0.11771	0.10553	66.22
<b>45</b>	-0.26466	-0.11910	0.10414	65.35
<b>46</b>	-0.26549	-0.11897	0.10427	65.43
<b>65</b>	-0.27351	-0.14433	0.07891	49.51
<b>66</b>	-0.27081	-0.13995	0.08329	52.26
<b>67</b>	-0.27245	-0.14026	0.08298	52.07
<b>68</b>	-0.27004	-0.13880	0.08444	52.98
<b>69</b>	-0.26787	-0.13538	0.08768	55.13
<b>70</b>	-0.26935	-0.13550	0.08774	55.06
<b>71</b>	-0.26882	-0.13769	0.08555	53.68
<b>72</b>	-0.26824	-0.13507	0.08817	55.32
<b>73</b>	-0.26853	-0.13442	0.08882	55.73
<b>74</b>	-0.22324	-0.02736	-	-

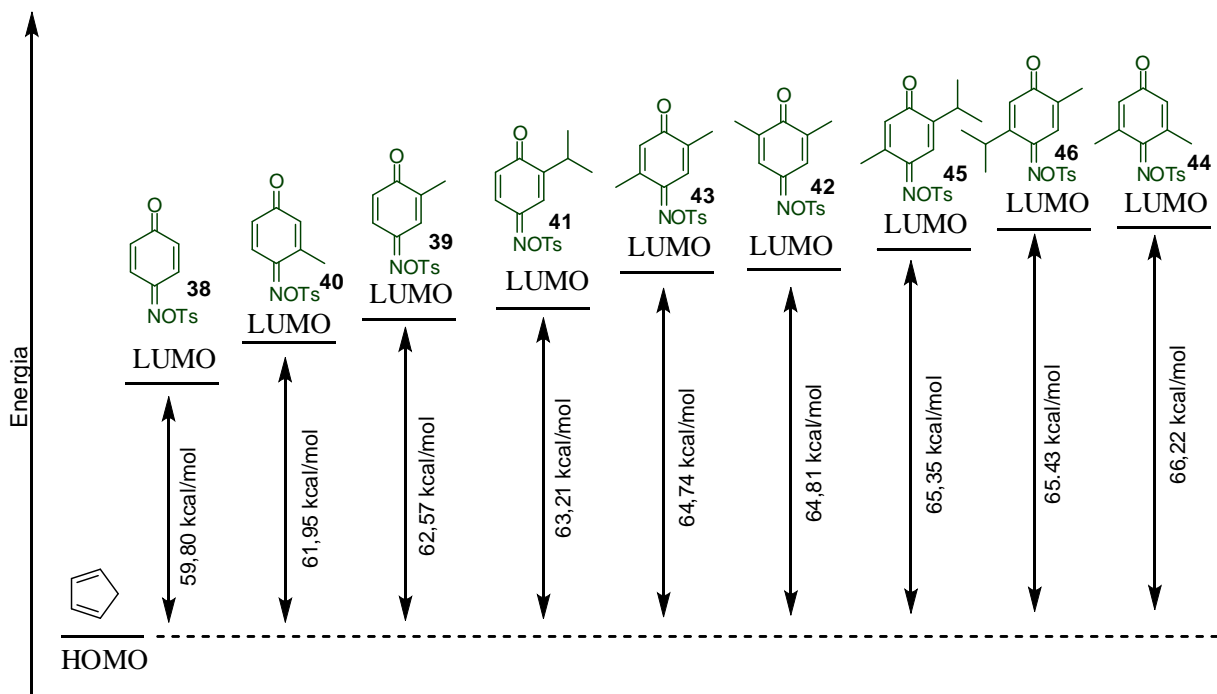
A variação entre a diferença de energia ( $\Delta E$ ) do orbital de fronteira HOMO do ciclopentadieno e as energias dos orbitais de fronteira LUMO dos diferentes dienófilos está apresentada nas Figuras 26-29.



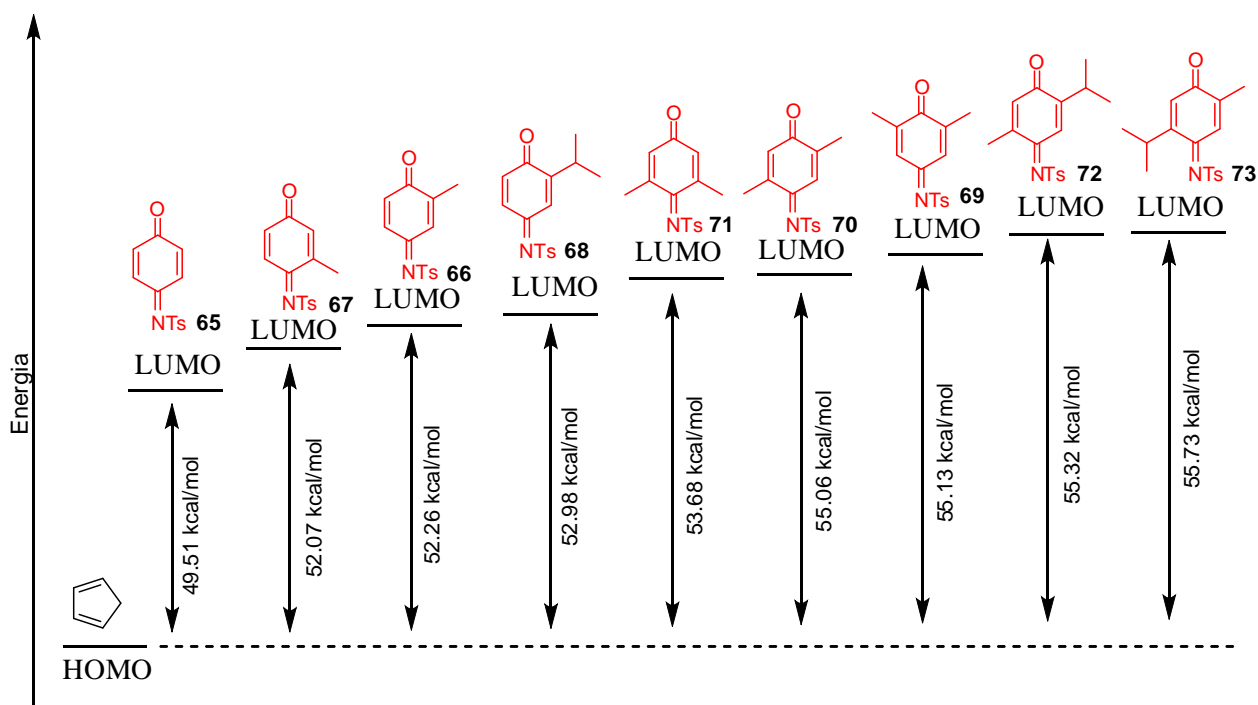
**Figura 26:** Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno/LUMO das *para*-benzoquinonas (DFT B3LYP/6-31+G(d,p))



**Figura 27:** Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno/ LUMO das mono-oximas (DFT B3LYP/6-31+G(d,p))



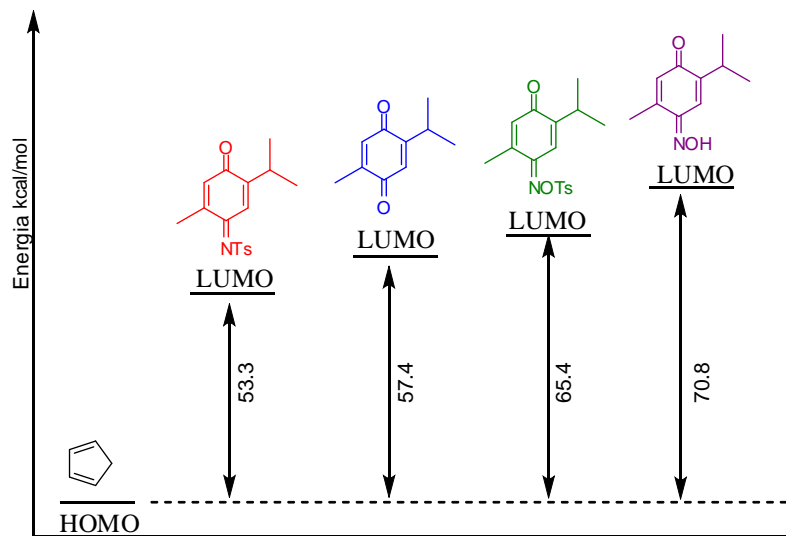
**Figura 28:** Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno/LUMO das mono-oximas tosiladas (DFT B3LYP/6-31+G(d,p))



**Figura 29:** Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno/LUMO das N-tosiliminas (DFT B3LYP/6-31+G(d,p))

Por este método pode ser comprovada mais uma vez a influência dos substituintes alquílicos na reatividade dos diferentes dienófilos. Por exemplo, quando se compara o dienófilo **67** ( $\Delta E=52$  Kcal/mol) com o dienófilo **72** ( $\Delta E=55$  kcal/mol), o aumento de um grupo isopropílico é responsável por elevar o  $\Delta E$  em 3 kcal/mol, diminuindo a reatividade do mesmo.

Na Figura 30, está apresentada a diferença de energia entre os orbitais de fronteira HOMO do dieno e LUMO das diferentes séries de dienófilos.



**Figura 30:** Diferença de energia entre HOMO do ciclopentadieno/LUMO dos diferentes dienófilos (DFT B3LYP/6-31+G(d,p))

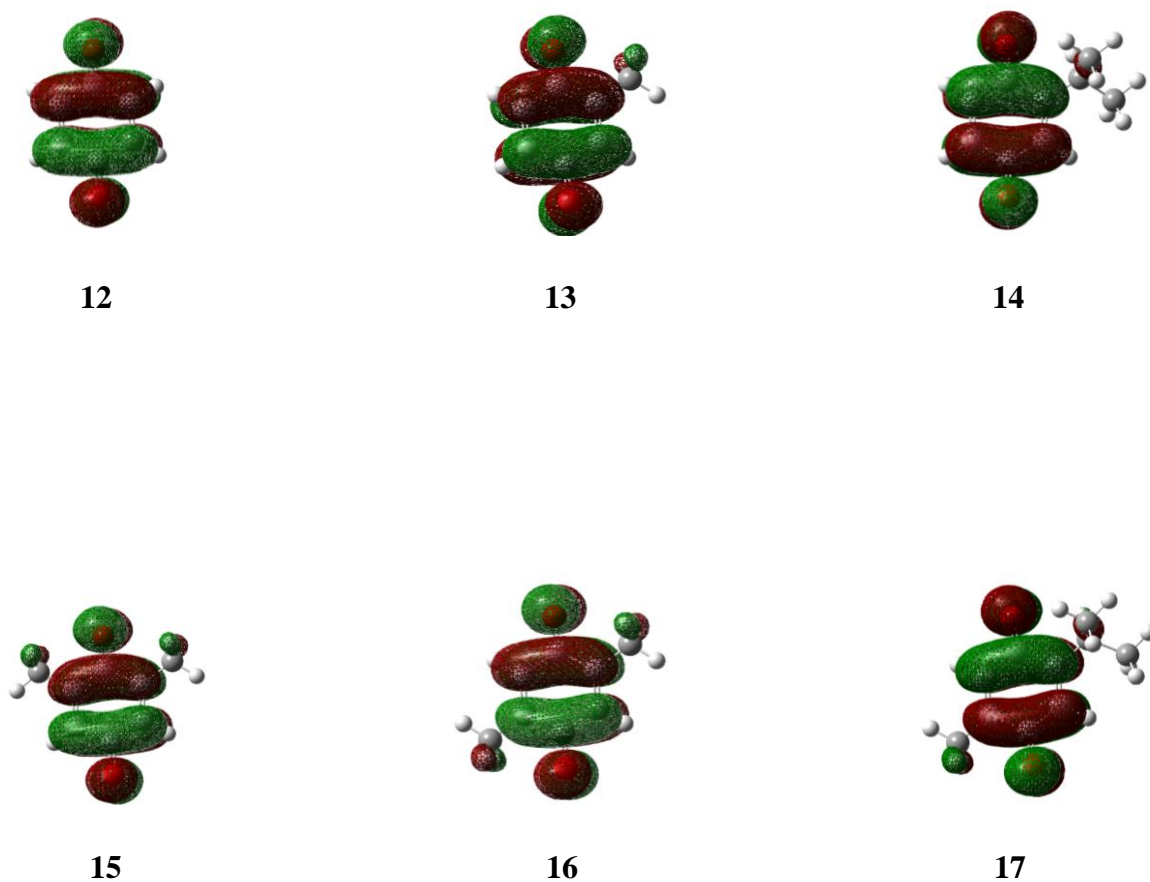
Com esta base de cálculo, também é possível confirmar a ordem de reatividade das diferentes séries de dienófilos testados, o que está de acordo com os dados experimentais e com o outro método utilizado (HF/6-31+G), onde os dienófilos mais reativos são as *N*-tosiliminas, e as menos reativas são as monooximas.

Como os métodos de cálculos são diferentes, há de se esperar que apresentem resultados distintos quanto aos valores absolutos dos “gaps” de energia (kcal/mol). No entanto, o método B3LYP/6-31+G(d,p) leva em conta as correlações eletrônicas existentes em cada molécula o que não ocorre no método HF/6-31+G.

Através desses cálculos realizados, também foi possível obter dados dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO do dieno e dos dienófilos, porém estão representados nas figuras abaixo os orbitais de fronteira HOMO do dieno e os

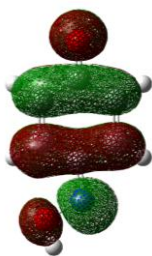
orbitais de fronteira LUMO dos dienófilos, os quais estão envolvidos na reação de Diels-Alder.

Os orbitais LUMO dos dienófilos estão representados nas Figuras 31-34 e na Figura 35 o orbital HOMO do ciclopentadieno (**74**).

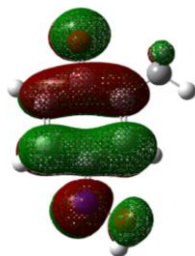


**Figura 31:** Superfícies dos orbitais LUMO das *para*-benzoquinonas

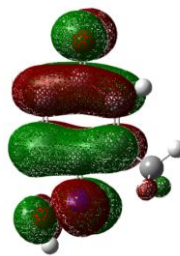




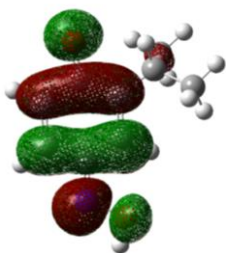
28



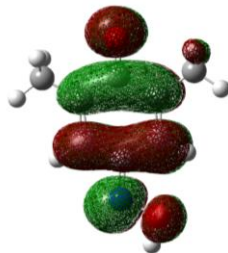
29



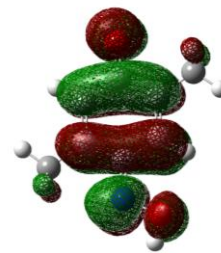
30



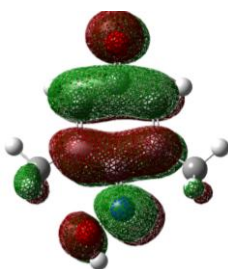
31



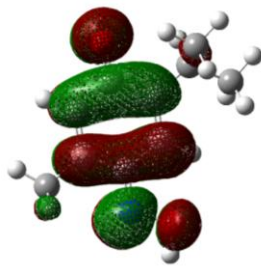
32



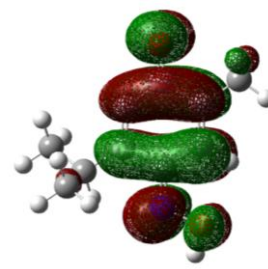
33



34

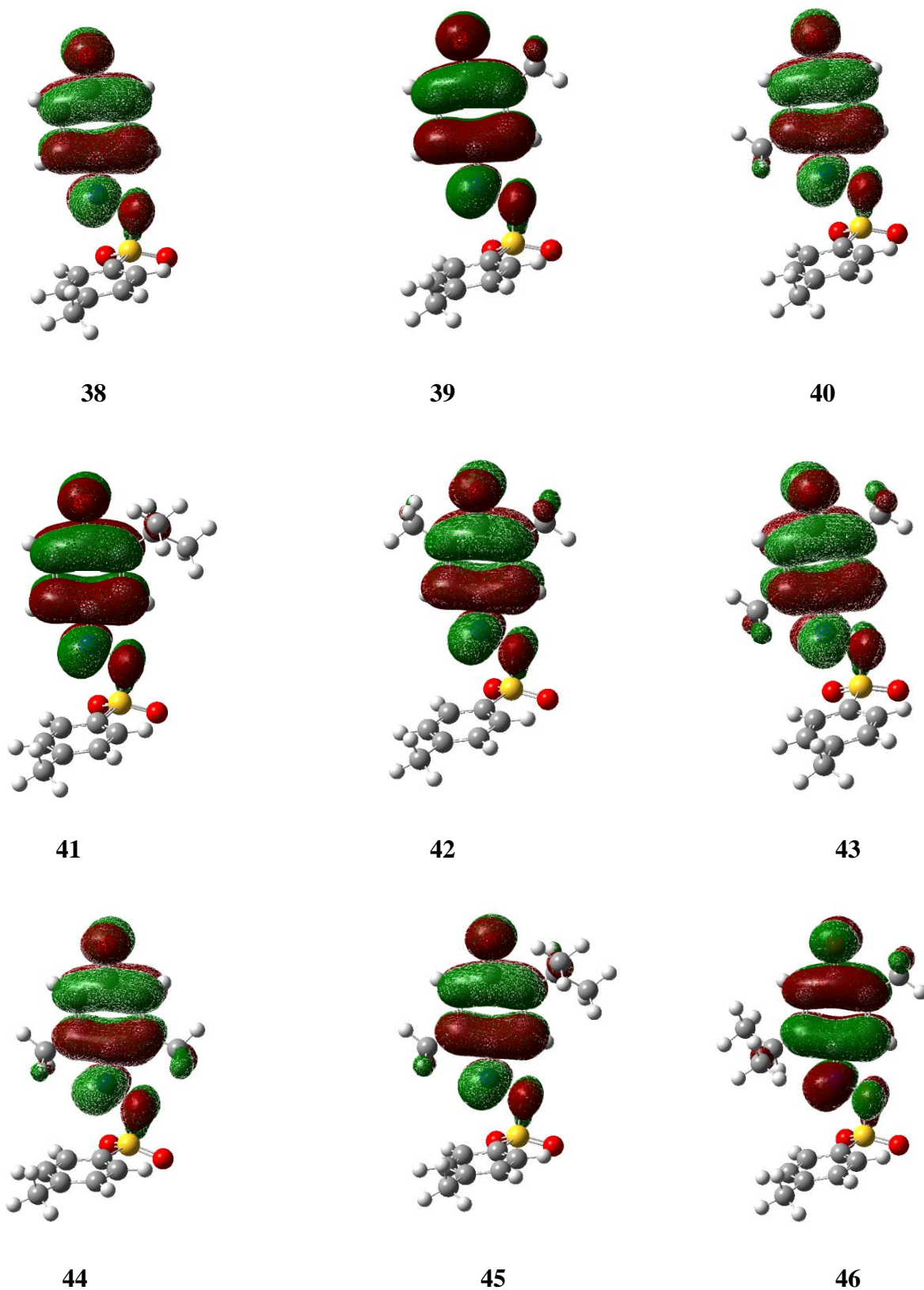


35

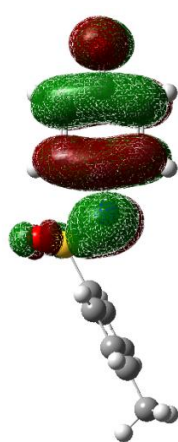


36

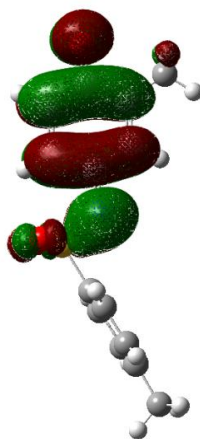
**Figura 32:** Superfícies dos orbitais LUMO das mono-oximas



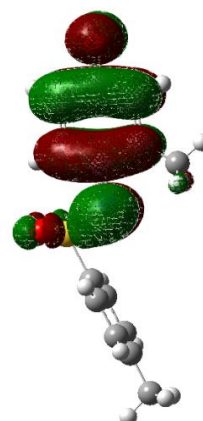
**Figura 33:** Superfícies dos orbitais LUMO das mono-oximas tosiladas



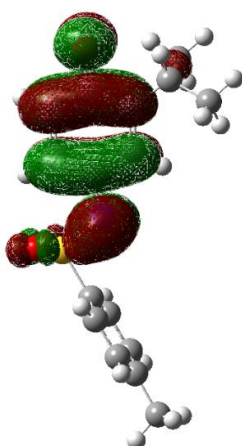
65



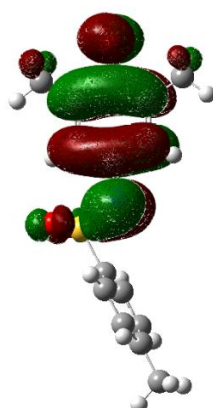
66



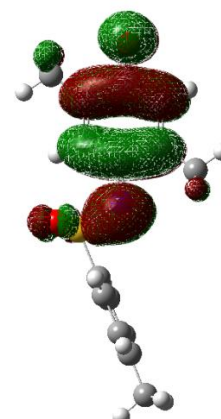
67



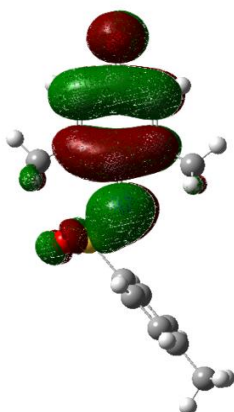
68



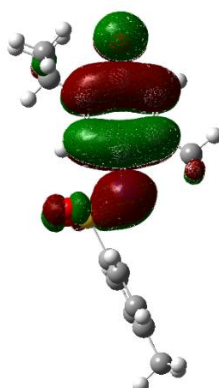
69



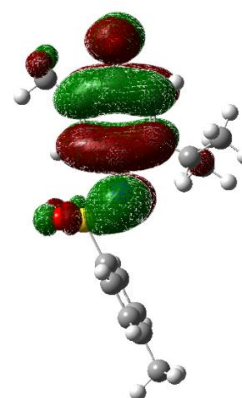
70



71

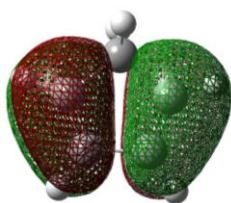


72



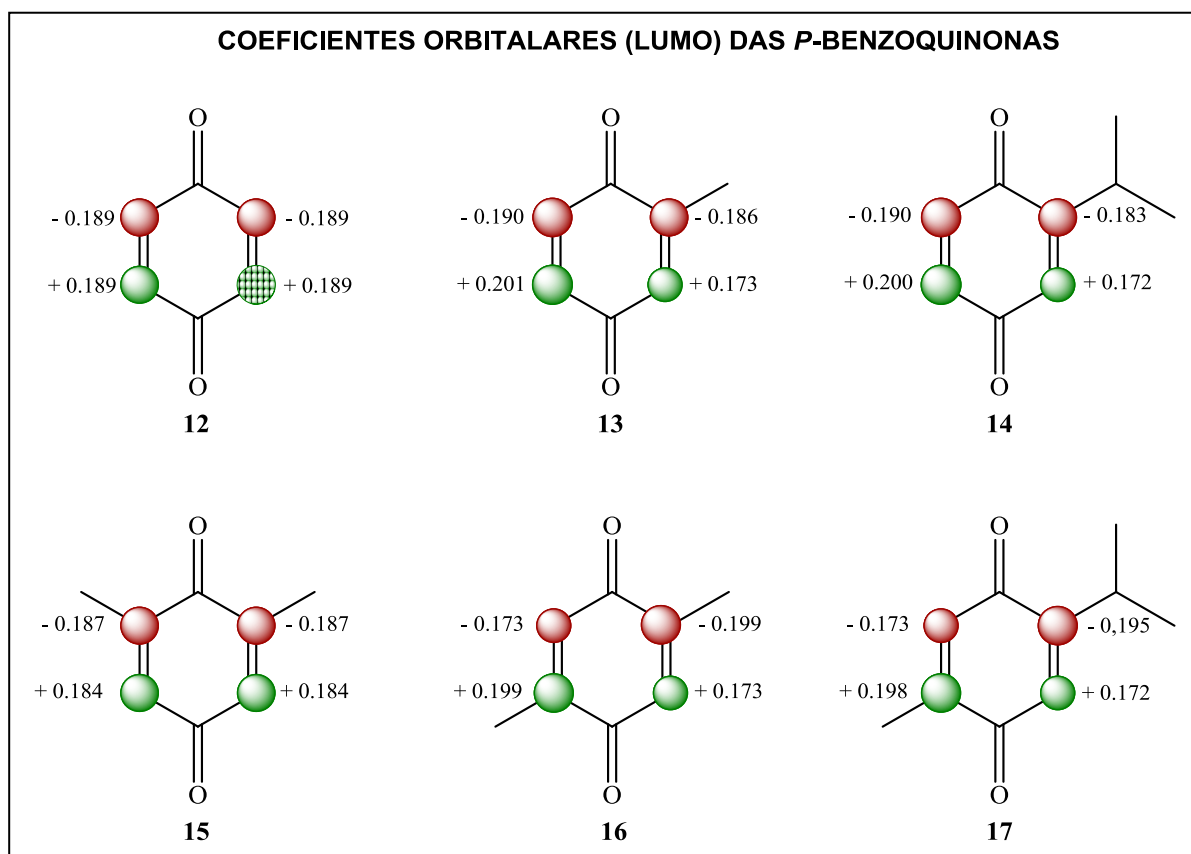
73

**Figura 34:** Superfícies dos orbitais LUMO das *N*-tosiliminas



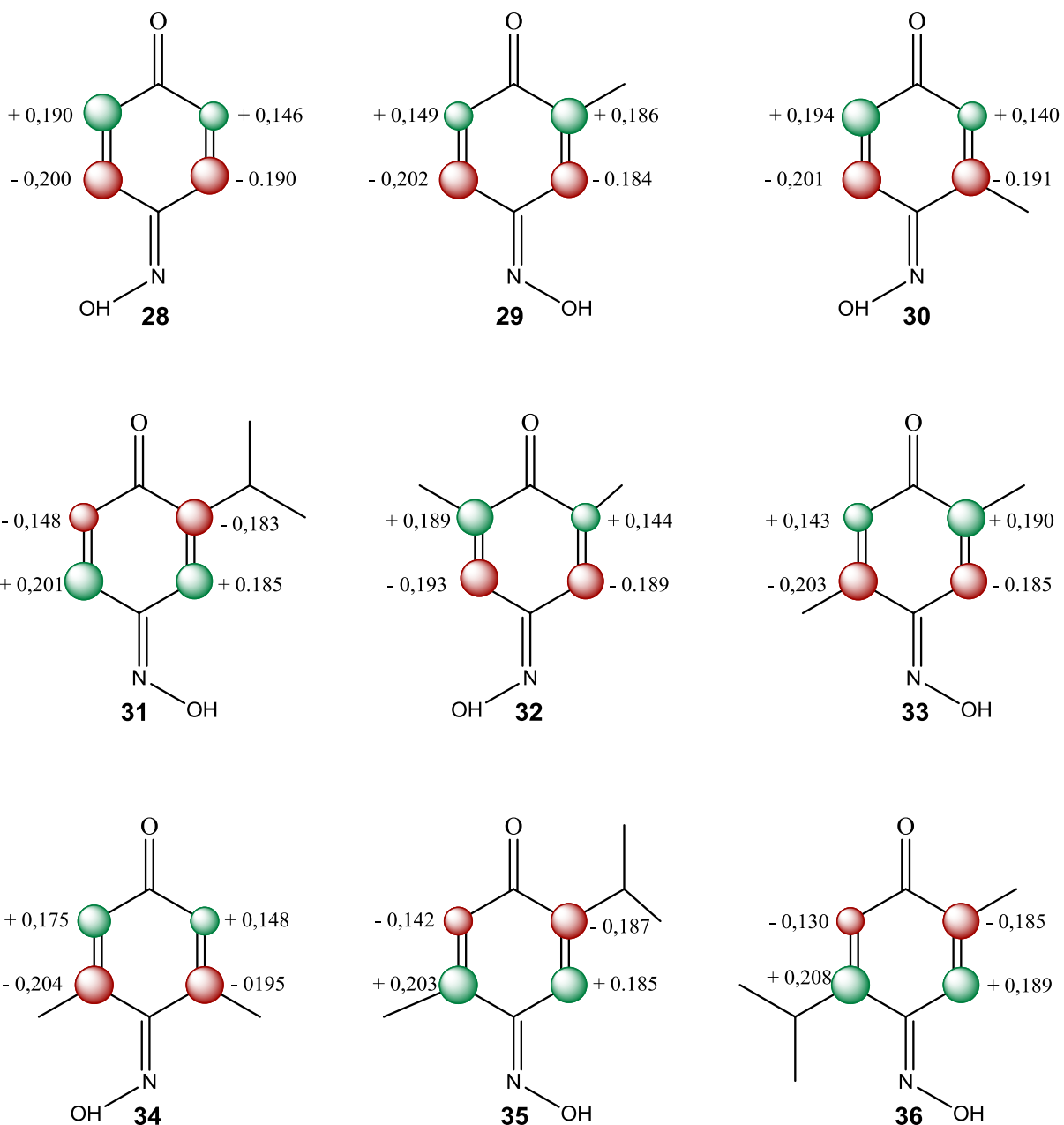
**Figura 35:** Superfícies dos orbitais HOMO do ciclopentadieno (74)

Através dessa base de cálculo B3LYP/6-31+G(d,p) pop=full, podem-se extrair os valores de coeficientes orbitales dos dienófilos (LUMO) e dienos (HOMO), que estão representados nas Figuras 36-40.

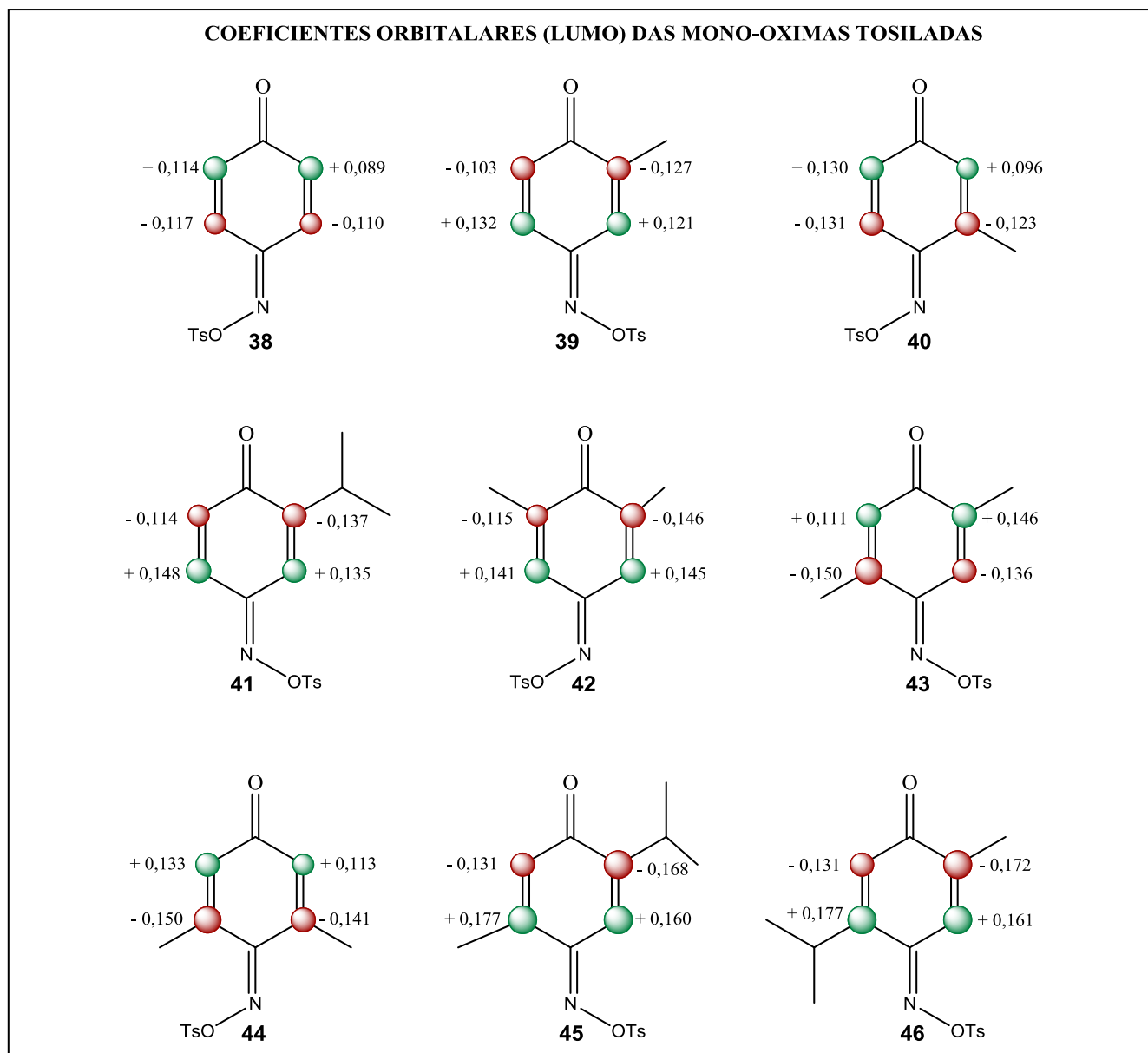


**Figura 36:** Coeficientes orbitales dos dienófilos 12-17

**COEFICIENTES ORBITALARES (LUMO) DAS MONO-OXIMAS DE P-BENZOQUINONAS**

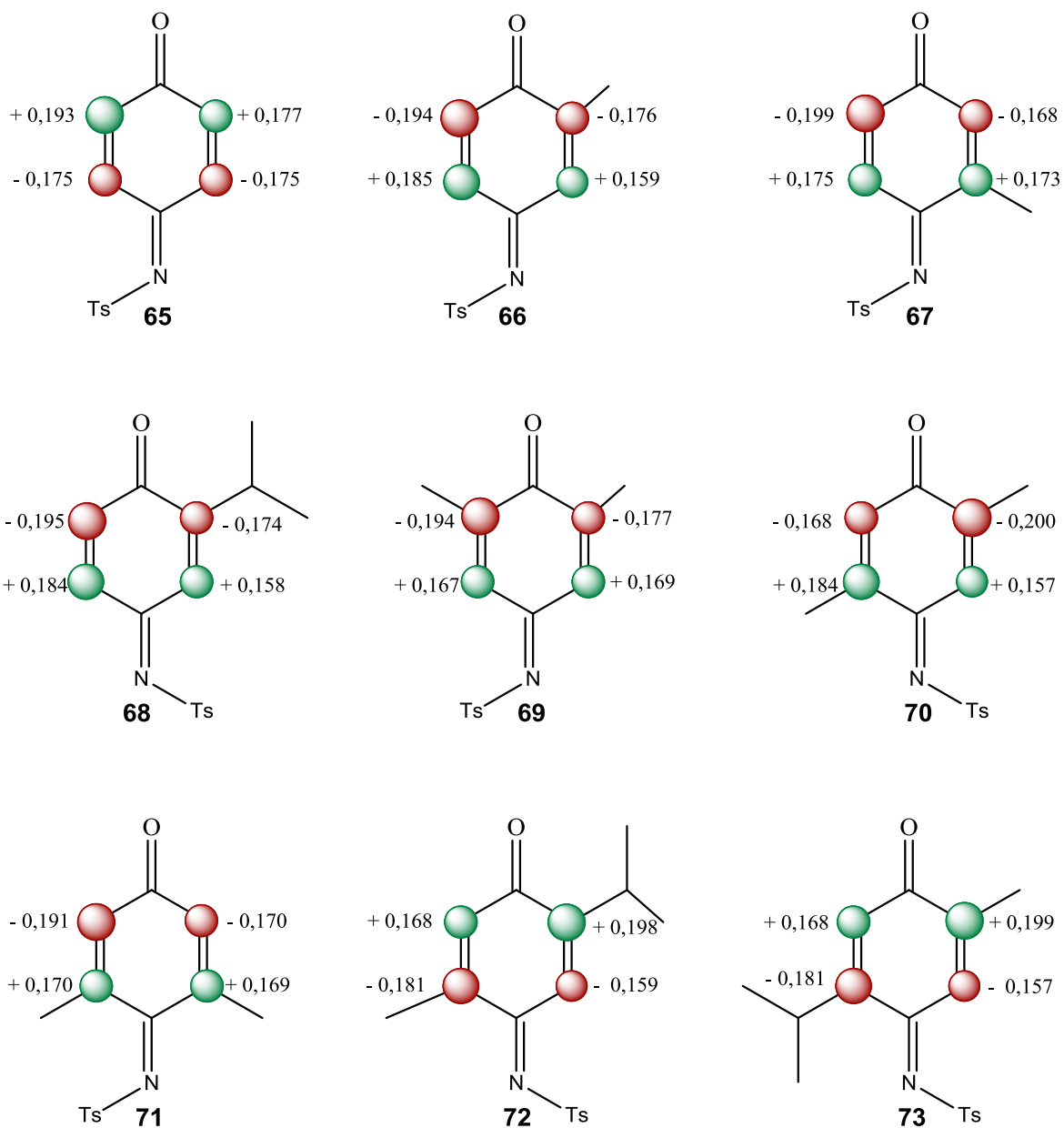


**Figura 37:** Coeficientes orbitales dos dienófilos 28-36

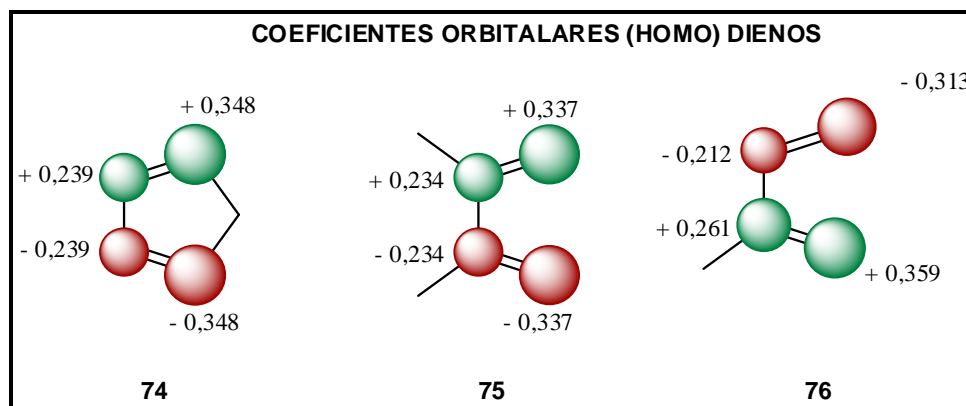


**Figura 38:** Coeficientes orbitales dos dienófilos 38-46

**COEFICIENTES ORBITALARES (LUMO) N-TOSILIMINAS DE P-BENZOQUINONAS**



**Figura 39:** Coeficientes orbitales dos dienófilos 65-73



**Figura 40:** Coeficientes orbitales dos dienófilos **74-76**

Os coeficientes orbitales são responsáveis pela regioquímica da cicloadição. Desta forma, pode-se prever a sua regiosseletividade.

A regiosseletividade das *para*-benzoquinonas já foi extensamente estudada pelo grupo. Neste trabalho, foi investigado a regiosseletividade das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas frente à reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno, 2,3-dimetil-1,3-butadieno e isopreno. Com esses dados de coeficientes orbitales pode-se comprovar a regiosseletividade da reação de Diels-alder, sendo que os mesmos coincidem com os resultados experimentais, onde a cicloadição ocorre preferencialmente no lado *sin*, em relação ao grupo imina tosilada, onde as duplas C=C apresenta maiores coeficientes orbitales.



### 3.5.4-Eletrofilicidade

Mais recentemente, alguns parâmetros de reatividade derivados da Teoria Funcional de Densidade (DFT)<sup>73</sup> têm sido utilizados na previsão da reatividade em reações de Diels-Alder, que, segundo alguns autores como Contreras e colaboradores,<sup>50</sup> descrevem melhor as propriedades eletrônicas dos compostos.

Esses autores utilizam como índice de reatividade as propriedades globais como:

$$\Rightarrow \text{Potencial químico eletrônico: } \mu \approx \frac{E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}}{2}$$

$$\Rightarrow \text{Dureza química: } \eta \approx E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$$

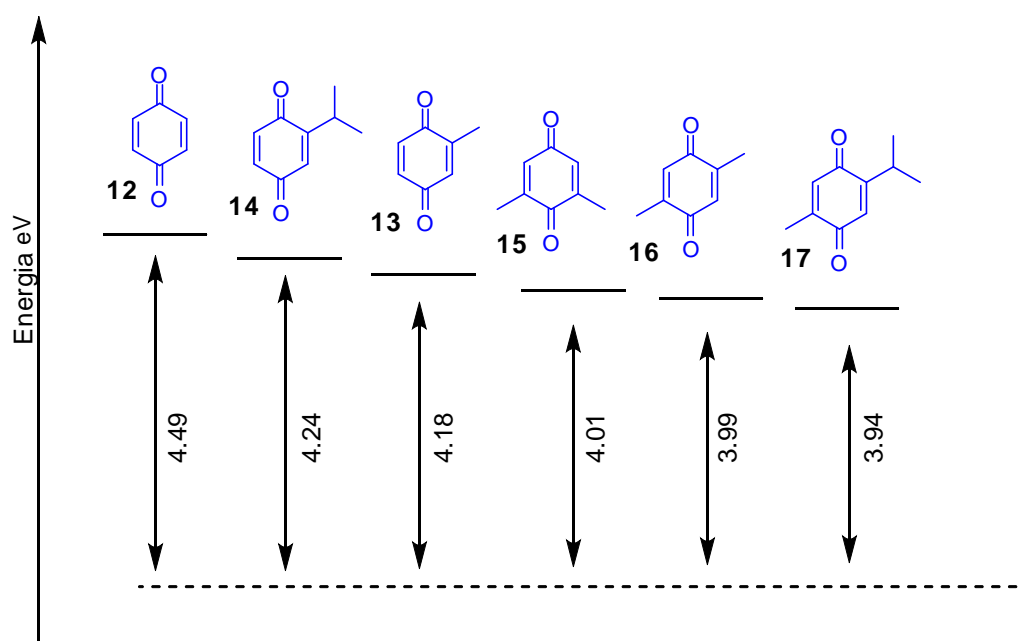
$$\Rightarrow \text{Eletrofilicidade global: } \omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

A eletrofilicidade global ( $\omega$ ) pode ser aplicada ao estudo como uma medida do quanto um dienófilo está propenso a adquirir uma carga adicional (aproximação do sistema doador  $\pi$ ), durante a formação do estado de transição. Um bom dienófilo é, então, caracterizado por um alto valor de  $\omega$ , e, conseqüentemente, um alto valor de  $\mu$  (em módulo) e baixo valor de  $\eta$ , enquanto um bom dieno possui características opostas devido à necessidade de ter um caráter mais nucleofílico (baixo valor de  $\omega$ ).

Os parâmetros de reatividade citados acima são importantes para avaliar as propriedades eletrônicas dos compostos e, assim, deduzir suas tendências de reatividade (basicamente seus comportamentos como bons dienos e dienófilos).

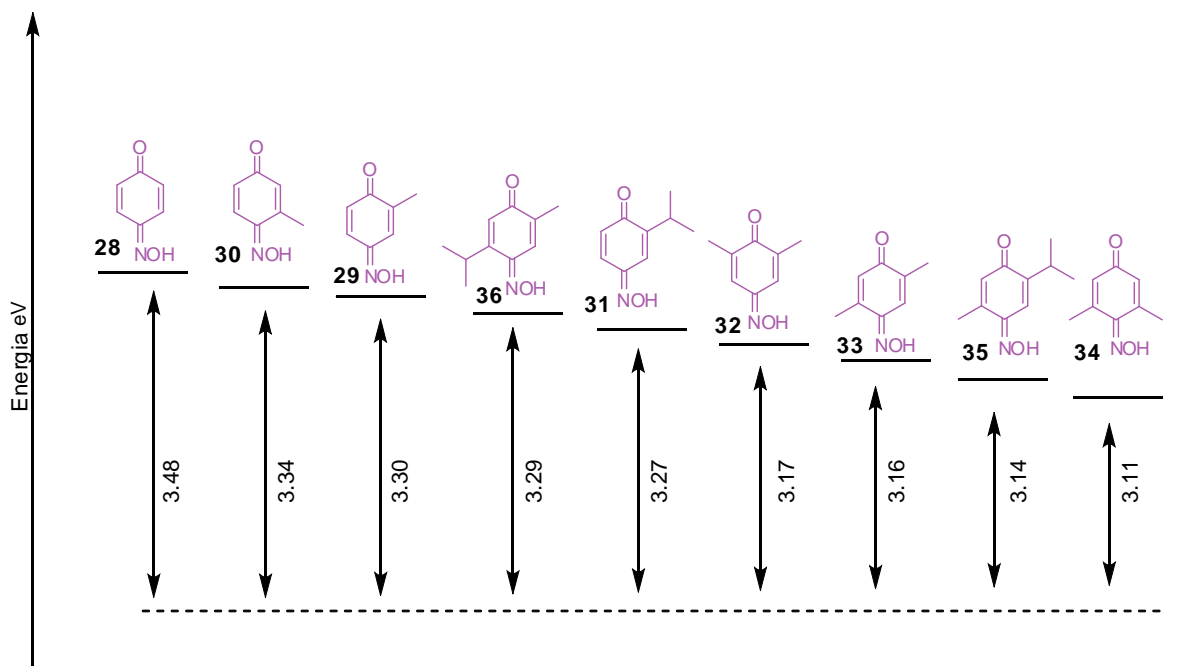
No entanto, para um completo entendimento dos processos reacionais envolvidos nas reações de Diels-Alder, há de se levar em conta a análise dos estados de transição (ET), para assim obter dados de cada uma das etapas das reações estudadas (Reagentes, Estados de Transição e Produtos).

Na Figura 41, estão apresentados os valores de eletrofilicidade das *para*-benzoquinonas.



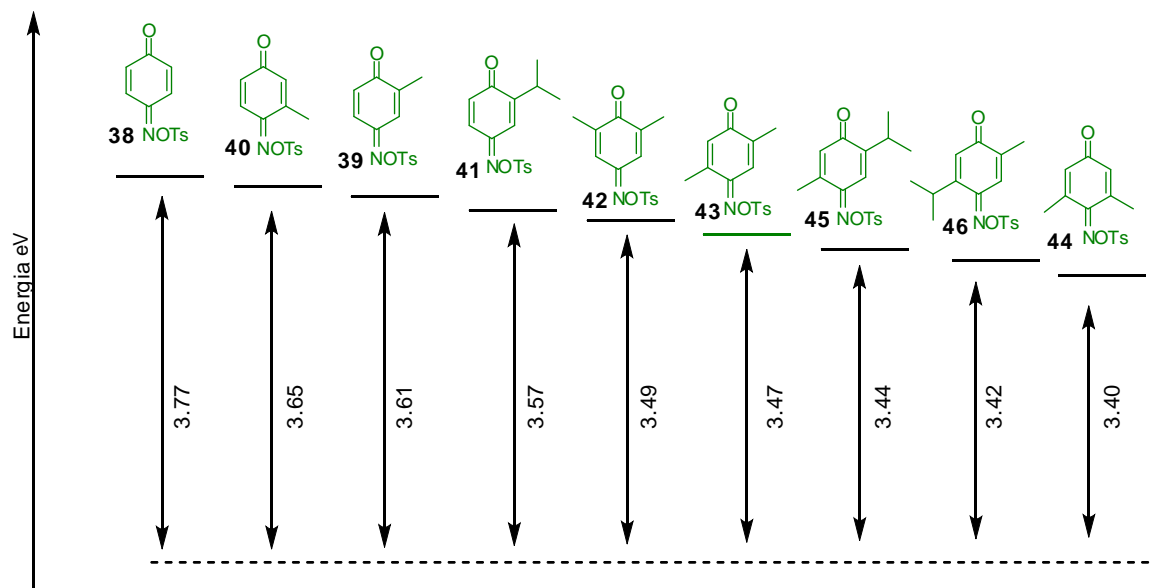
**Figura 41:** Diagrama de Eletrofilicidade Global dos Dienofilos *para*-benzoquinonas

Na Figura 42, estão apresentados os valores de eletrofilicidade das mono-oximas de *para*-benzoquinonas.



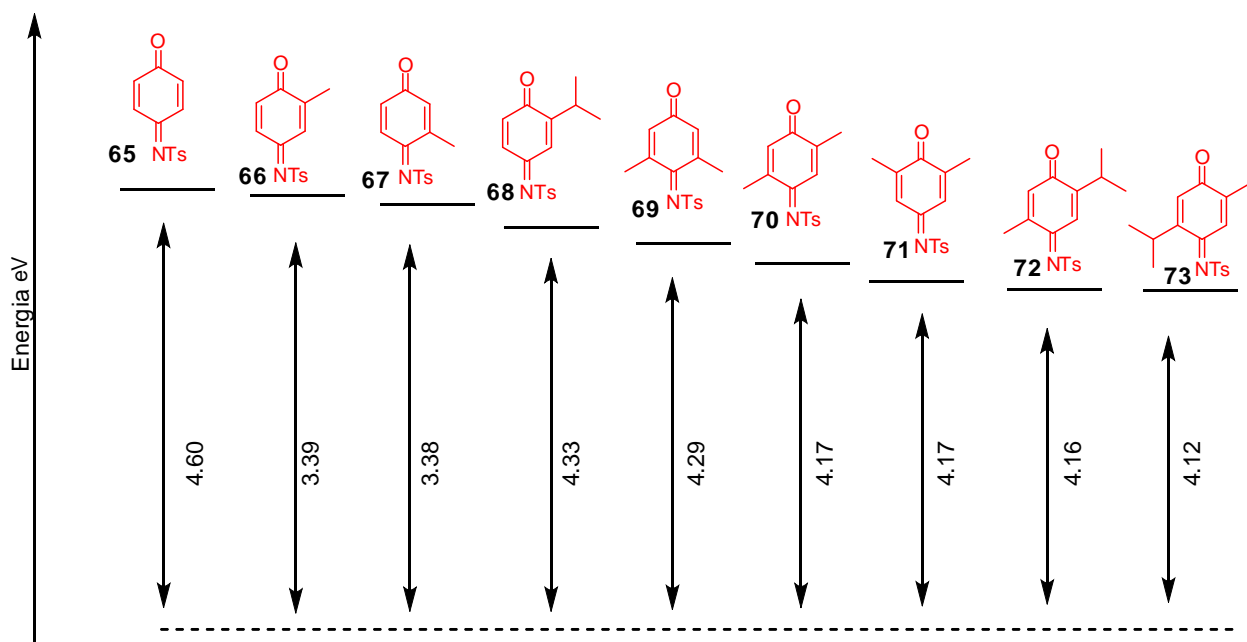
**Figura 42:** Diagrama de Eletrofilicidade Global dos Dienófilos mono-oximas de *para*-benzoquinonas

Na Figura 43, estão representados os valores de eletrofilicidade das mono-oximas tosiladas de *para*-benzoquinonas.



**Figura 43:** Diagrama de Eletrofilicidade Global dos Dienófilos mono-oximas tosiladas de *para*-benzoquinonas

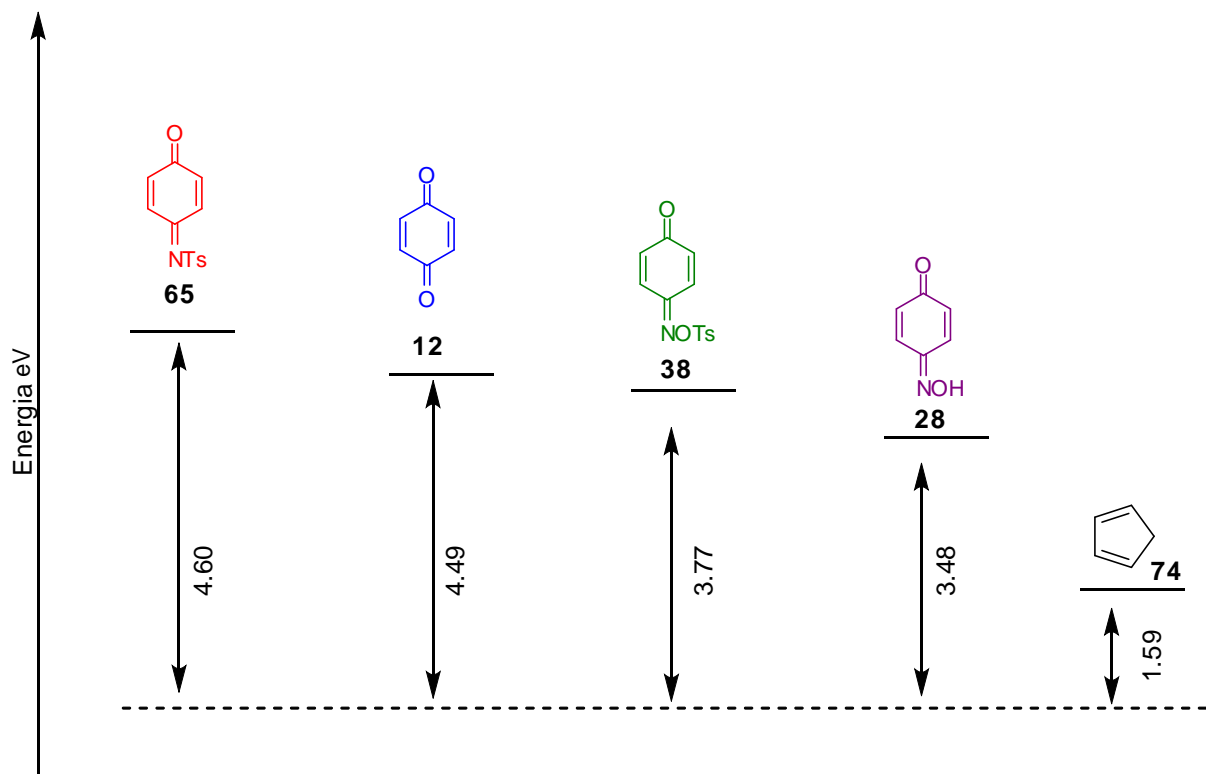
Na Figura 44, estão representados os valores de eletrofilicidade das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas.



**Figura 44:** Diagrama de Eletrofilicidade Global dos Dienófilos *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas

Foi comprovado mais uma vez que os resultados dos cálculos teóricos coincidem com os resultados experimentais, onde se pode observar que os substituintes alquílicos influenciam na reatividade dos mesmos, ou seja, quanto menor o número destes substituintes no dienófilo, maior é sua eletrofilicidade e conseqüentemente, maior é sua reatividade.

Na Figura 45, estão representados os valores de eletrofilicidade dos diferentes dienófilos de *para*-benzoquinonas.



**Figura 45:** Diagrama de Eletrofilicidade Global dos Diferentes Dienófilos

Através dos dados de eletrofilicidade obtidos nos cálculos, foi possível mais uma vez confirmar a ordem de reatividade entre os diferentes dienófilos sintetizados. As *N*-tosiliminas são mais reativas que as *para*-benzoquinonas; por sua vez, as *para*-benzoquinonas são mais reativas que as suas mono-oximas tosiladas. As menos reativas das séries testadas são as mono-oximas de *para*-benzoquinonas. O ciclopentadieno apresenta um pequeno valor de eletrofilicidade, ou seja, ele reage muito lentamente como dienófilo. No entanto, em todas as reações testadas, os dienófilos de *para*-benzoquinonas e seus derivados nitrogenados reagem mais rapidamente do que o próprio ciclopentadieno como dienófilo, não havendo competição entre os mesmos.

### **3.5.5-Cálculos e análise das energias de estado de transição, e da diferença de energia livre entre reagentes e produtos**

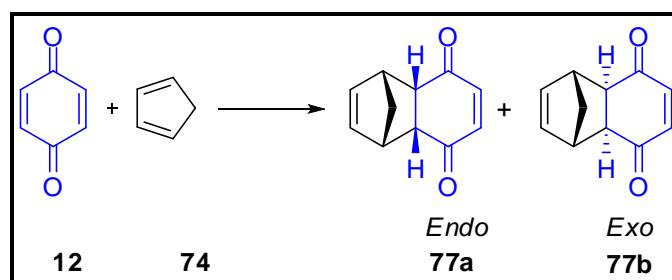
Devido à grande importância relacionada ao estado de transição, foi realizado este estudo dos dienófilos *para*-benzoquinonas, mono-oximas, mono-oximas tosiladas e *N*-tosiliminas com o ciclopentadieno, para investigar qual o cicloaduto é o cinético e qual é o termodinâmico.

Os estados de transição (ET) foram otimizados pelo uso o modelo B3LYP/6-31+G(d,p) (otimização e frequência). Logo, com todos os estados de transição e produtos otimizados, foram obtidos os valores de energias eletrônicas corrigidas com as energias do ponto zero (ZPE).

Inicialmente, foram calculadas as energias do estado de transição para a *para*-benzoquinona **12**, mono-oxima de *para*-benzoquinona **28**, mono-oxima tosilada de *para*-benzoquinona **38** e *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona **65** com o ciclopentadieno (**74**); também foram calculadas as energias dos reagentes, estados de transição e energia dos produtos. Os resultados mostram a reatividade desses dienófilos frente à reação de Diels-Alder, e da estabilidade dos cicloadutos formados.

### 3.5.5.1-Estado de transição da *para*-benzoquinona

A reação de Diels-Alder entre a *para*-benzoquinona **12** com o ciclopentadieno (**74**) pode levar à formação de dois produtos, o cicloaduto *endo* e o cicloaduto *exo* (Esquema 47). Cálculos semelhantes foram realizados por Tormena et al.<sup>16</sup>



Esquema 47

As energias foram calculadas e estão representadas na Figura 46 por um gráfico representando o caminho da reação de Diels-Alder da *para*-benzoquinona **12** com o ciclopentadieno **74**, com seus respectivos estados de transição e produtos.

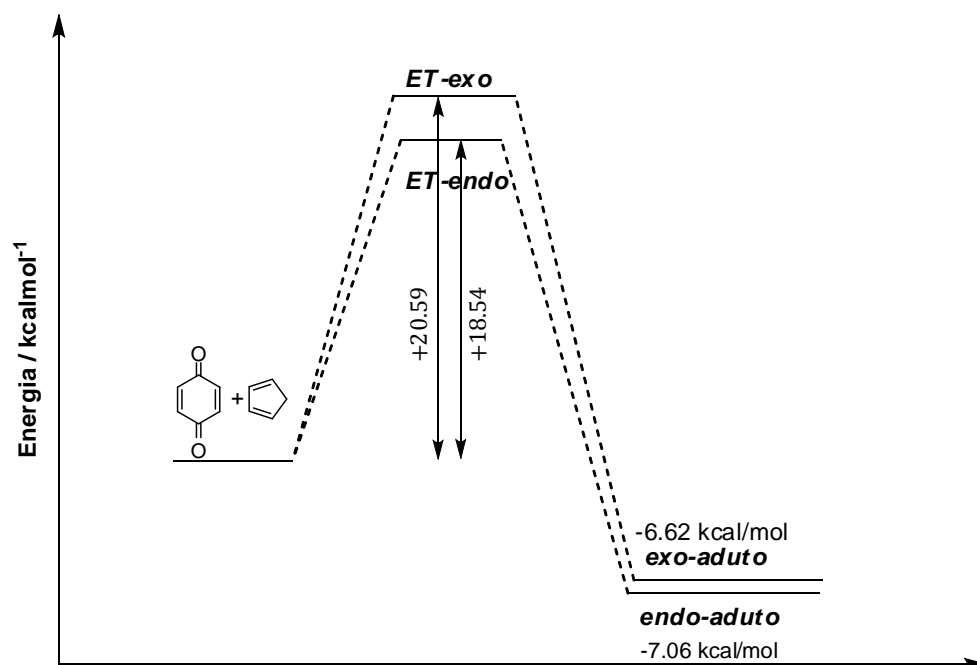
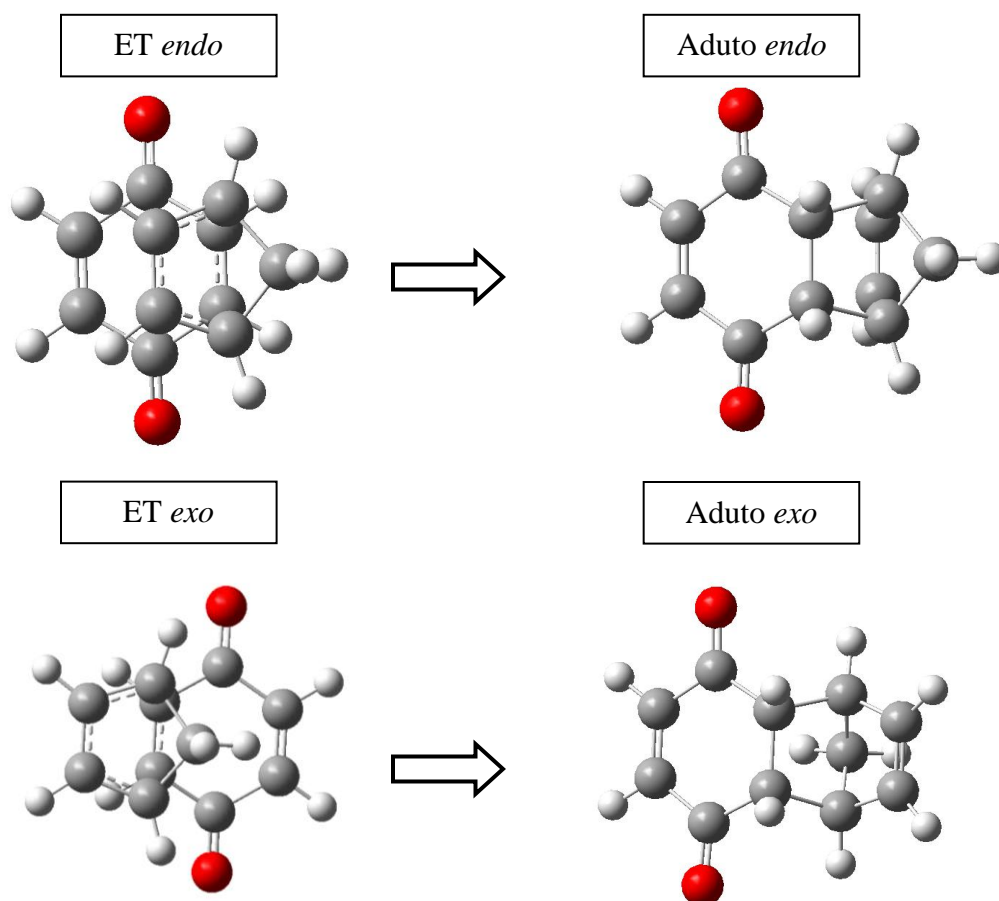


Figura 46: Energias do caminho da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (**74**) e a *para*-benzoquinona (**12**)

Pode-se observar, no gráfico de energia de estado de transição da *para*-benzoquinona com o ciclopentadieno, que o estado de transição *endo* apresenta uma energia de 2,05 kcal/mol menor que o estado de transição *exo*. O cicloaduto *endo* formado é mais estável em 0.44kcal/mol que o aduto *exo*, ou seja, o produto *endo* é o produto cinético (menor energia no estado de transição) e o produto termodinâmico (produto mais estável). Experimentalmente, foi obtida uma proporção de 95:5 de cicloaduto *endo:exo* (**77a/77b**) respectivamente.

Os cálculos realizados fornecem sobreposição dos produtos formados e seus respectivos estados de transição, como demonstrado na Figura 47.

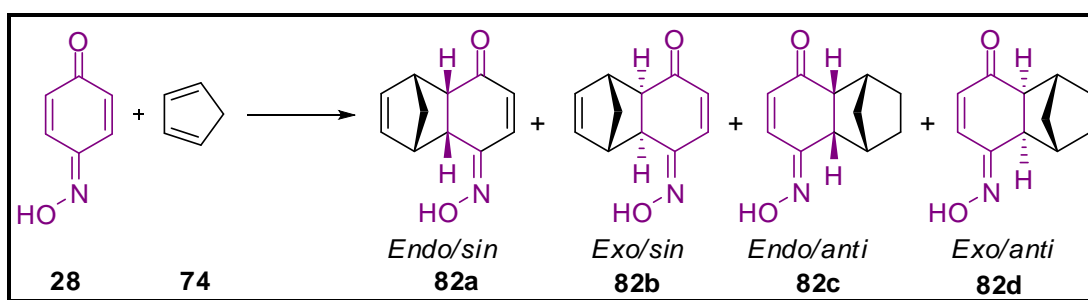


**Figura 47:** Sobreposição orbitalar da *para*-benzoquinona com o ciclopentadieno



### 3.5.5.2-Estado de transição da mono-oxima de *para*-benzoquinona

A reação de Diels-Alder entre a mono-oxima de *para*-benzoquinona e o ciclopentadieno pode formar quatro produtos diferentes. Devido ao fato de o grupo oxima não ser simétrico, a cicloadição pode ocorrer no lado *sin* ou *anti* a este grupo; além disso, os produtos formados podem ser *endo* ou *exo*, como mostrado no Esquema 48.

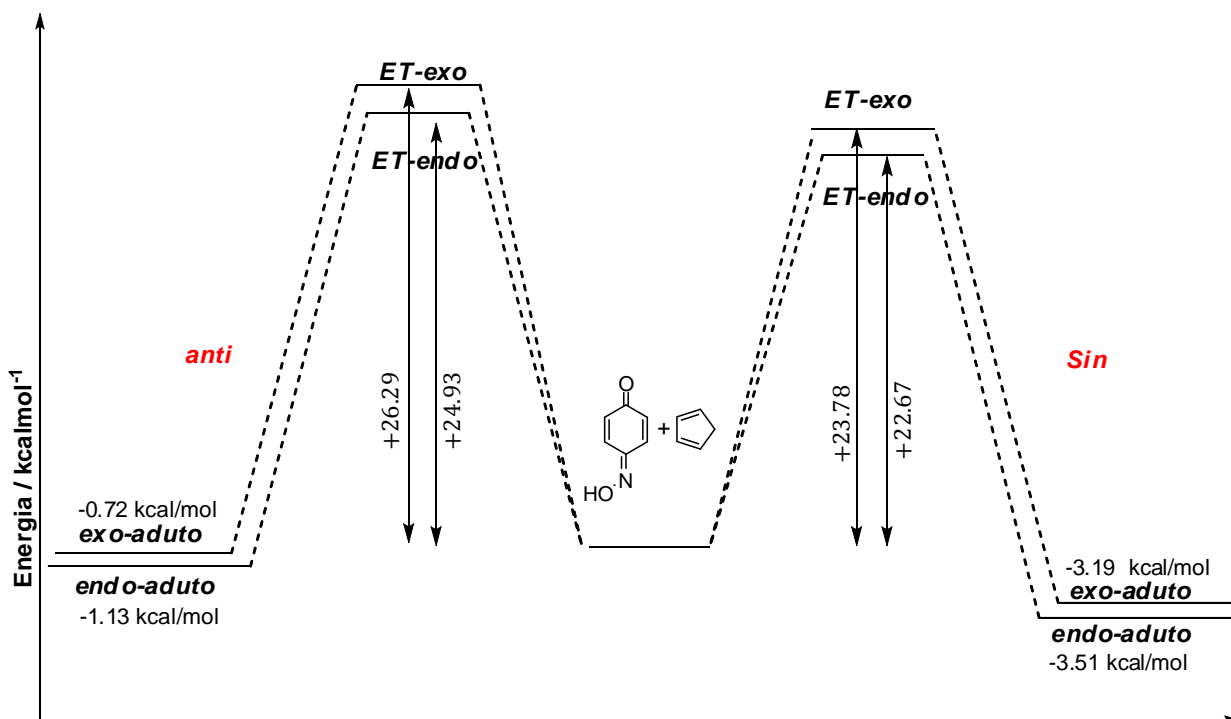


Esquema 48

As energias de estado de transição da reação entre a mono-oxima de *para*-benzoquinona **28** com o ciclopentadieno **74** e seus respectivos estados de transição foram calculadas e estão representadas na Figura 48.

Pode-se observar que ambos os estados de transição *endo* apresentam menor energia do que os estados de transição *exo*. Na cicloadição *sin* ao grupo oxima, o estado de transição *endo* apresenta uma energia de 1,11 kcal/mol menor que o estado de transição *exo*. Já na cicloadição *anti* ao grupo oxima, o estado de transição *endo* apresenta uma energia de 1,36 kcal/mol menor que o estado de transição *exo*.

Um dos dados mais importantes desses cálculos é que os produtos *endo* são os produtos cinéticos e termodinâmicos.



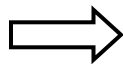
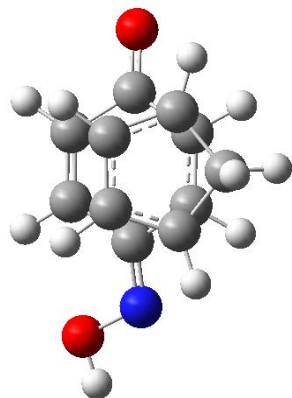
**Figura 48:** Energias do caminho da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (**74**) e a mono-oxima da *para*-benzoquinona (**28**)

Os cálculos teóricos realizados mostram que as cicloadições *sin* ocorrem preferencialmente frente às cicloadições *anti*, pois apresentam menores energias de estado de transição. Esses cálculos também nos mostram que os produtos de cicloadições *sin* são mais estáveis quando comparados com as cicloadições *anti*. Porém, não foi possível comprovar os resultados teóricos com o experimental, uma vez que as mono-oximas de *para*-benzoquinonas não reagiram nas condições testadas.

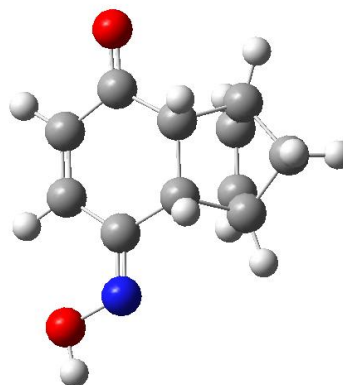
Esses cálculos proporcionam a visualização das sobreposições dos estados de transição e dos produtos formados, como demonstrados na Figura 49.

## Cicloadição *anti*

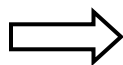
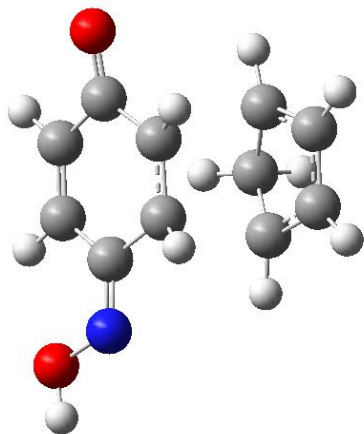
ET *endo/anti*



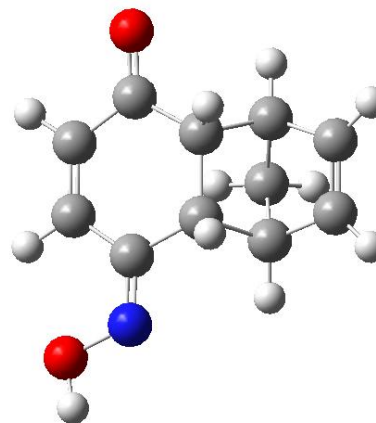
Aduto *endo/anti*



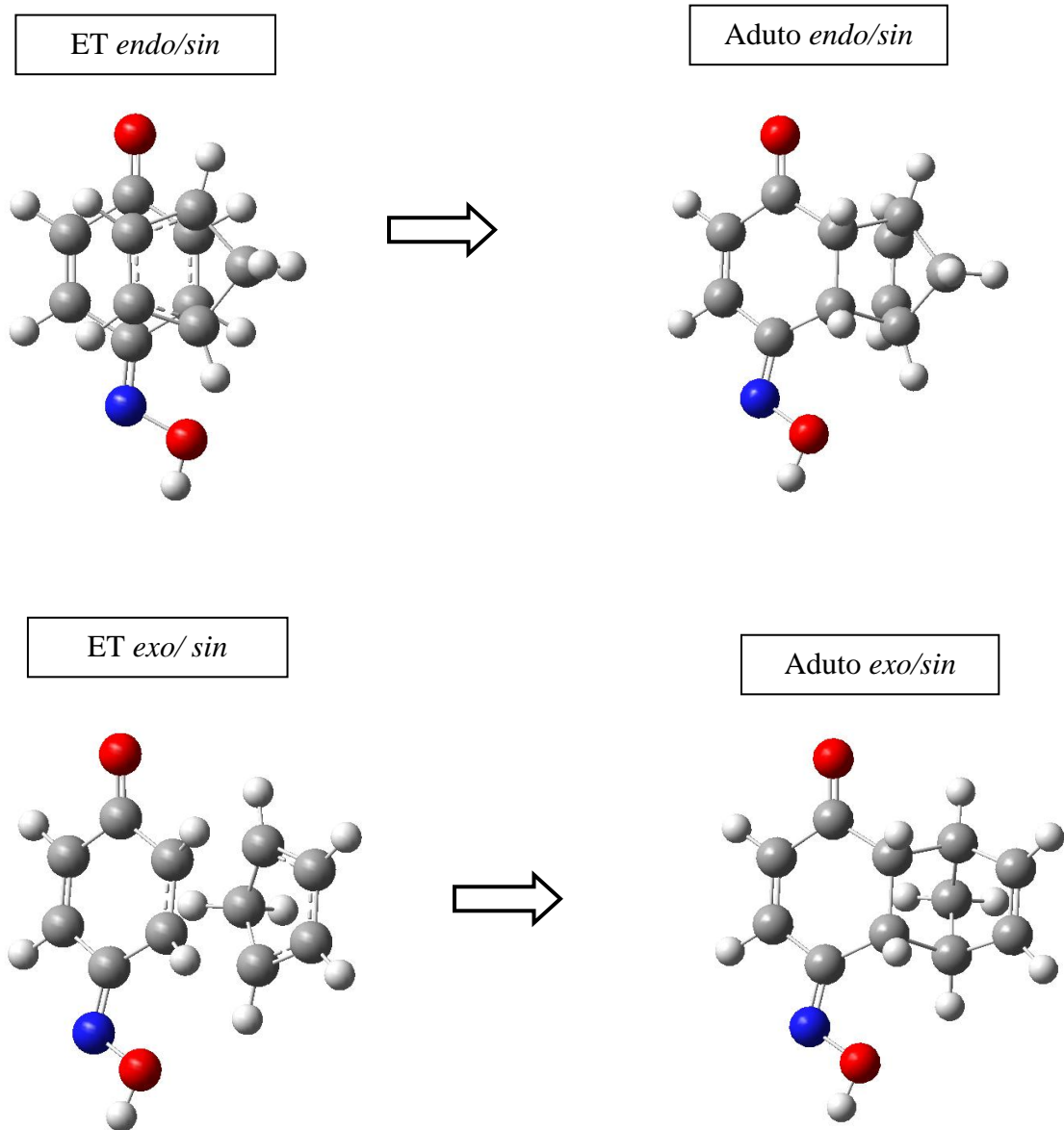
ET *exo/anti*



Aduto *exo/anti*



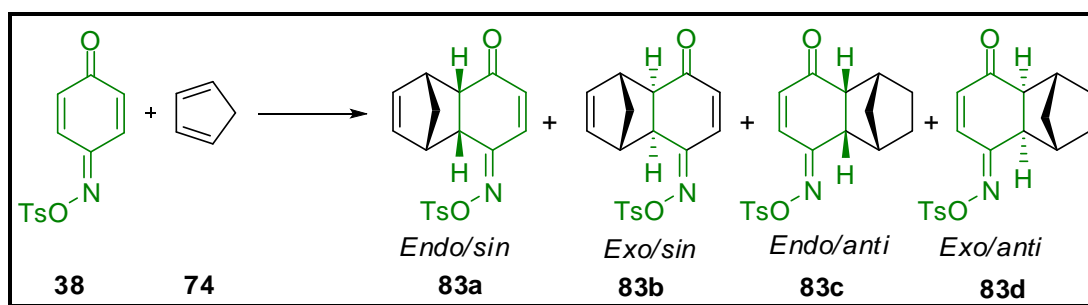
### Cicloadição *sin*



**Figura 49:** Sobreposição orbitalar da mono-oxima com o ciclopentadieno

### 3.5.5.3-Estado de transição da mono-oxima tosilada de *para*-benzoquinona

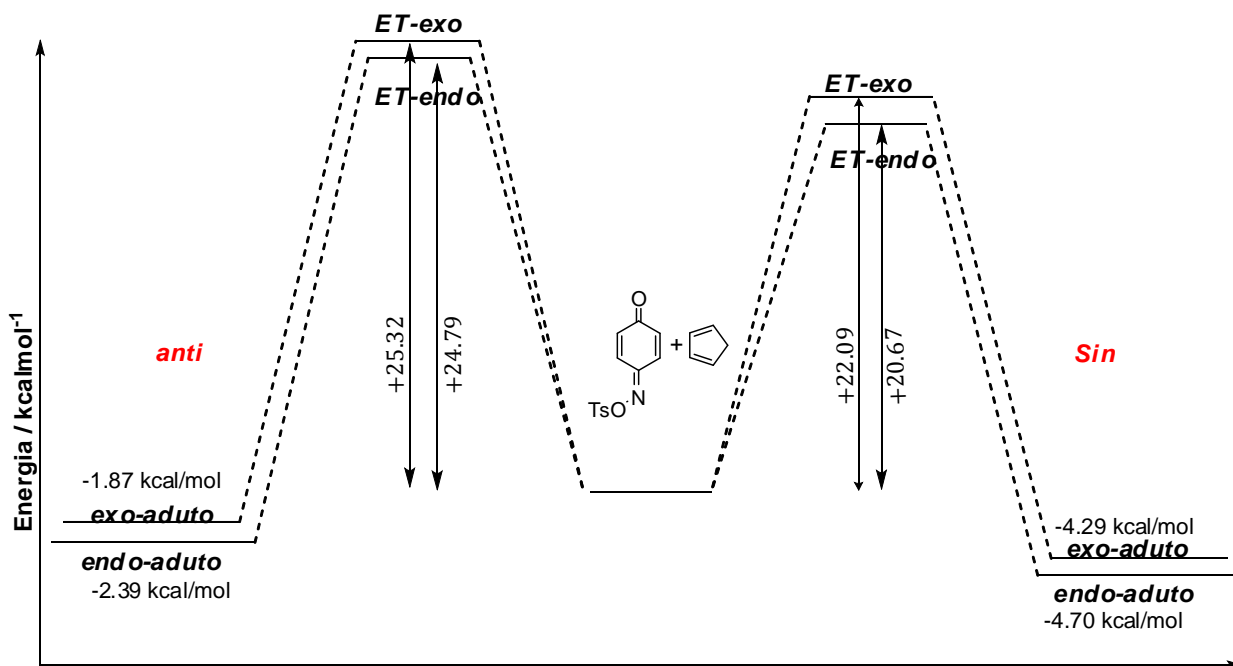
A reação de cicloadição entre a mono-oxima tosilada de *para*-benzoquinona (**38**) com o ciclopentadieno (**74**) também pode formar quatro produtos, uma vez que a cicloadição pode ocorrer no lado *sin* ou *anti* ao grupo oxima tosilada e, ainda, pode ocorrer a formação do produto *endo* ou *exo* como apresentado no Esquema 49.



Esquema 49

Na Figura 50, estão apresentadas as energias dos estados de transição da reação de Diels-Alder da mono-oxima tosilada de *para*-benzoquinona (**38**) com o ciclopentadieno (**74**) com suas respectivas energias dos reagentes e produtos, onde se observa que a cicloadição ocorre preferencialmente no lado *sin* com relação ao grupo oxima tosilada, pois apresenta menor energia de ativação.

Por meio de cálculos teóricos, observa-se também que os produtos *endo* são os produtos cinéticos e termodinâmicos como nos demais casos estudados.



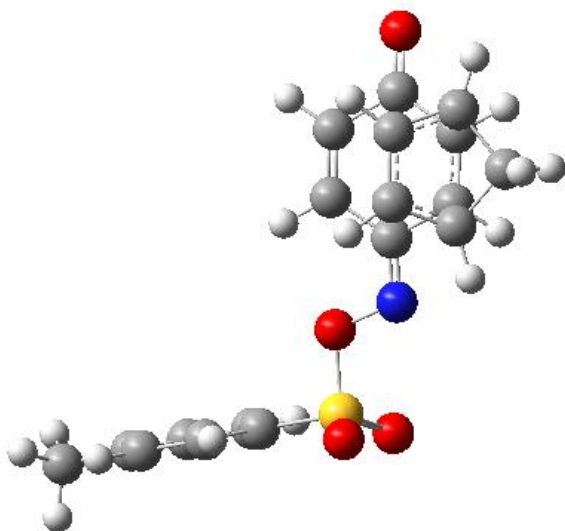
**Figura 50:** Energias do caminho da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (74) e a mono-oxima tosilada da *para*-benzoquinona (38)

Pode-se constatar experimentalmente a formação de apenas um produto **83a**, sendo este o composto de cicloadição *sin* em relação ao grupo oxima tosilada e de estereosseletividade *endo*.

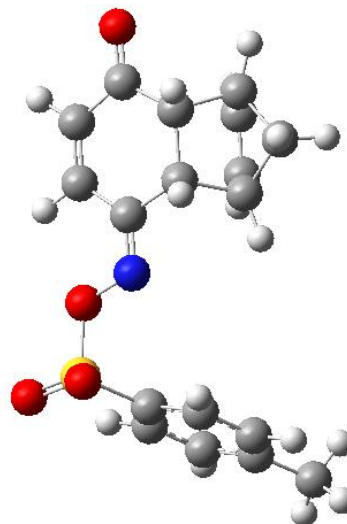
A Figura 51 apresenta os estados de transição e produtos formados na cicloadição entre a mono-oxima tosilada de *para*-benzoquinonas com o ciclopentadieno.

## Cicloadição *anti*

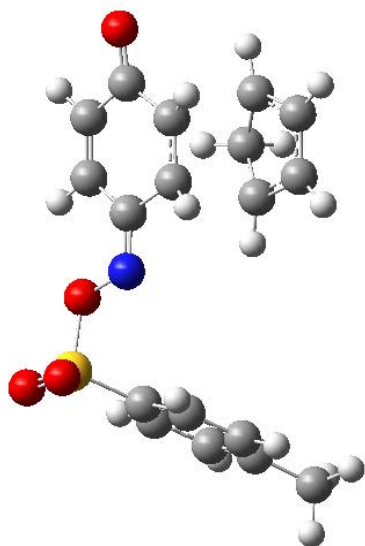
ET *endo/anti*



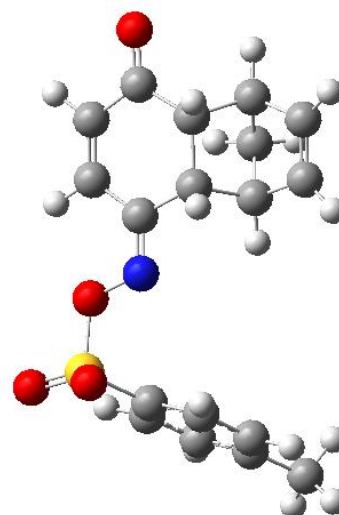
Aduto *endo/anti*



ET *exo/anti*

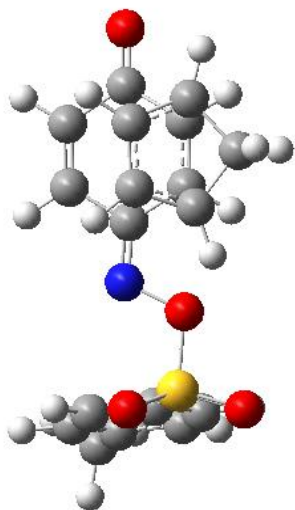


Aduto *exo/anti*

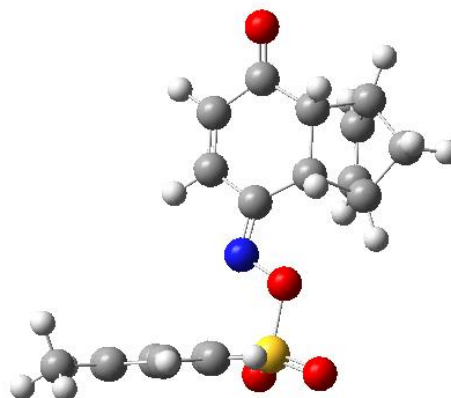


### Cicloadição *sin*

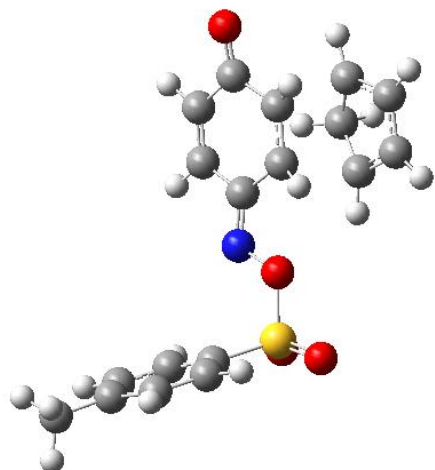
ET *endo/sin*



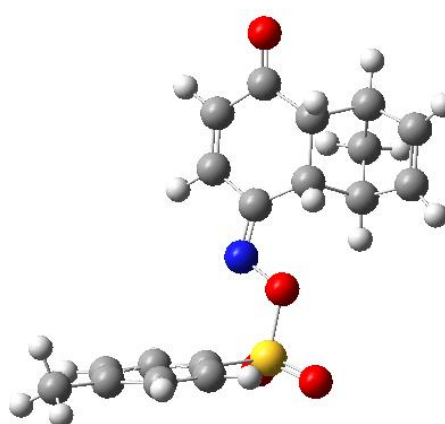
Aduto *endo/sin*



ET *exo/sin*



Aduto *exo/sin*

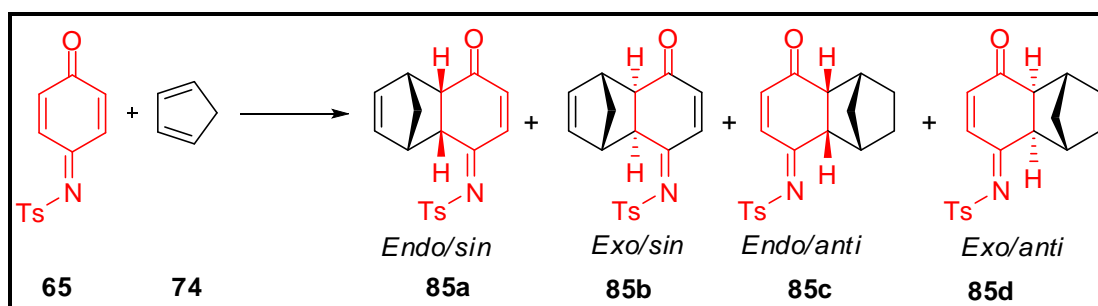


**Figura 51:** Sobreposição orbitalar da mono-oxima tosilada com o ciclopentadieno



### 3.5.5.4- Estado de transição da N-tosilimina de *para*-benzoquinona

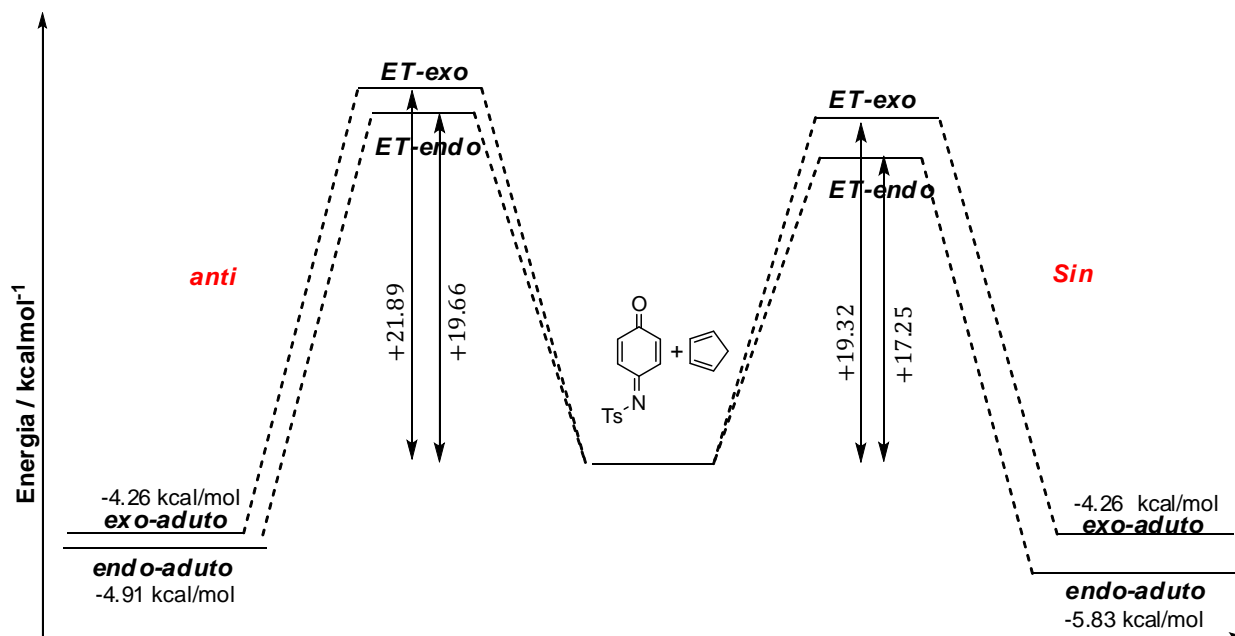
As energias de estado de transição também foram calculadas para a N-tosilimina de *para*-benzoquinona (**65**) com o ciclopentadieno (**74**). Uma vez que o dienófilo não é simétrico pode ocorrer a cicloadição *sin* e *anti* em relação ao grupo tosilimina, e podem-se formar os produtos *endo* e *exo* como demonstrado no Esquema 50.



Esquema 50

Segundo os cálculos realizados (Figura 52), pode-se confirmar que a cicloadição ocorre preferencialmente no lado *sin* em relação ao grupo imina tosilada, frente à cicloadição *anti*. Quando se considera a cicloadição do lado *sin* em relação ao grupo tosilimina, a energia do estado de transição *endo* apresenta 2,07 kcal/mol menor do que o estado de transição *exo*, e o cicloaduto *endo* formado nesse caso apresenta uma energia de 1.57 kcal/mol menor que o cicloaduto *exo*.

Quando se considera a cicloadição *anti* em relação ao grupo imina tosilada, a energia de estado de transição *endo* é de 2.23 kcal/mol menor que o estado de transição *exo*. O produto *endo* formado é 0.65 kcal/mol mais estável que o cicloaduto *exo*.



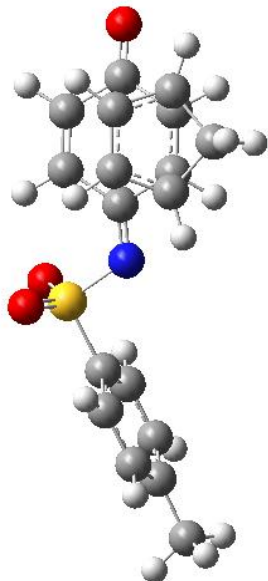
**Figura 52:** Energias do caminho da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (**74**) e a *N*-tosilimina da *para*-benzoquinona (**65**)

Através dos cálculos de estado de transição, pode-se observar que os cicloadutos *endo* (adição *sin* e *anti*) são os produtos cinéticos e termodinâmicos simultaneamente. Experimentalmente, pode-se constatar a formação de dois produtos ambos *endo*, um proveniente da cicloadição *sin* e outro da cicloadição *anti*.

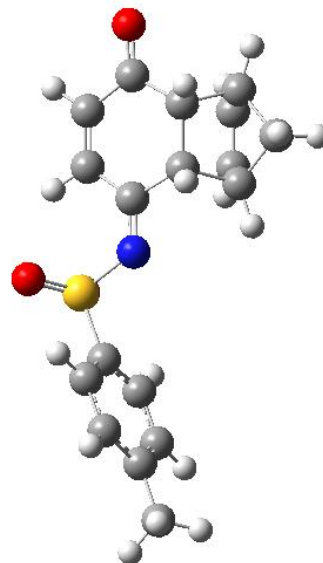
Na Figura 53, estão representados os estados de transição *endo* e *exo* e seus respectivos produtos.

## Cicloadição *anti*

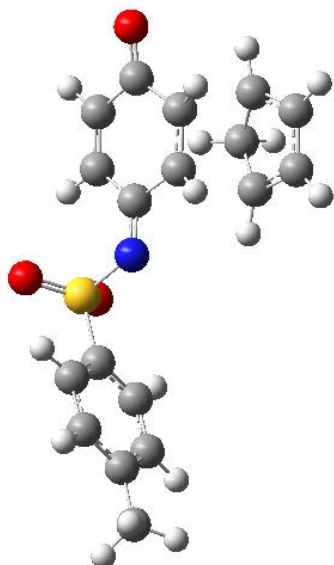
ET *endo/anti*



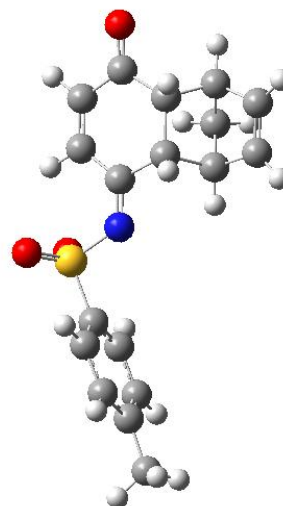
Aduto *endo/anti*



ET *exo/anti*

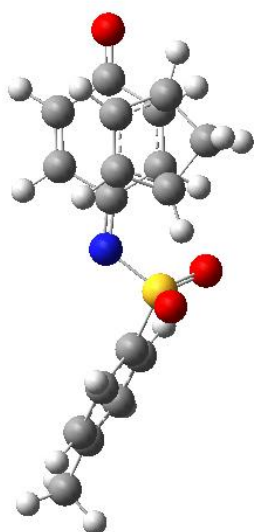


Aduto *exo/anti*

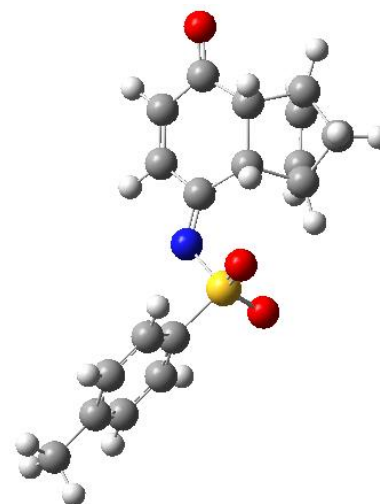


## Cicloadição *sin*

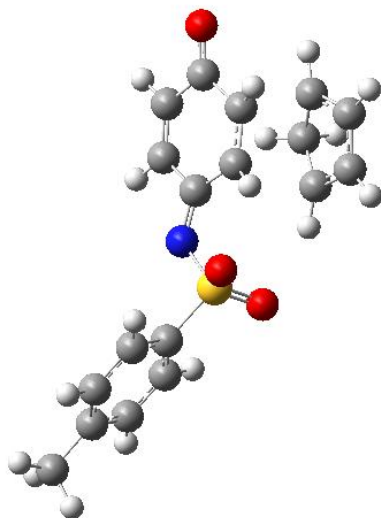
ET *endo/sin*



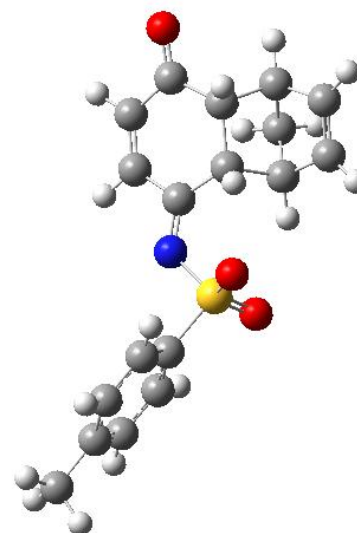
Aduto *endo/sin*



ET *exo/sin*

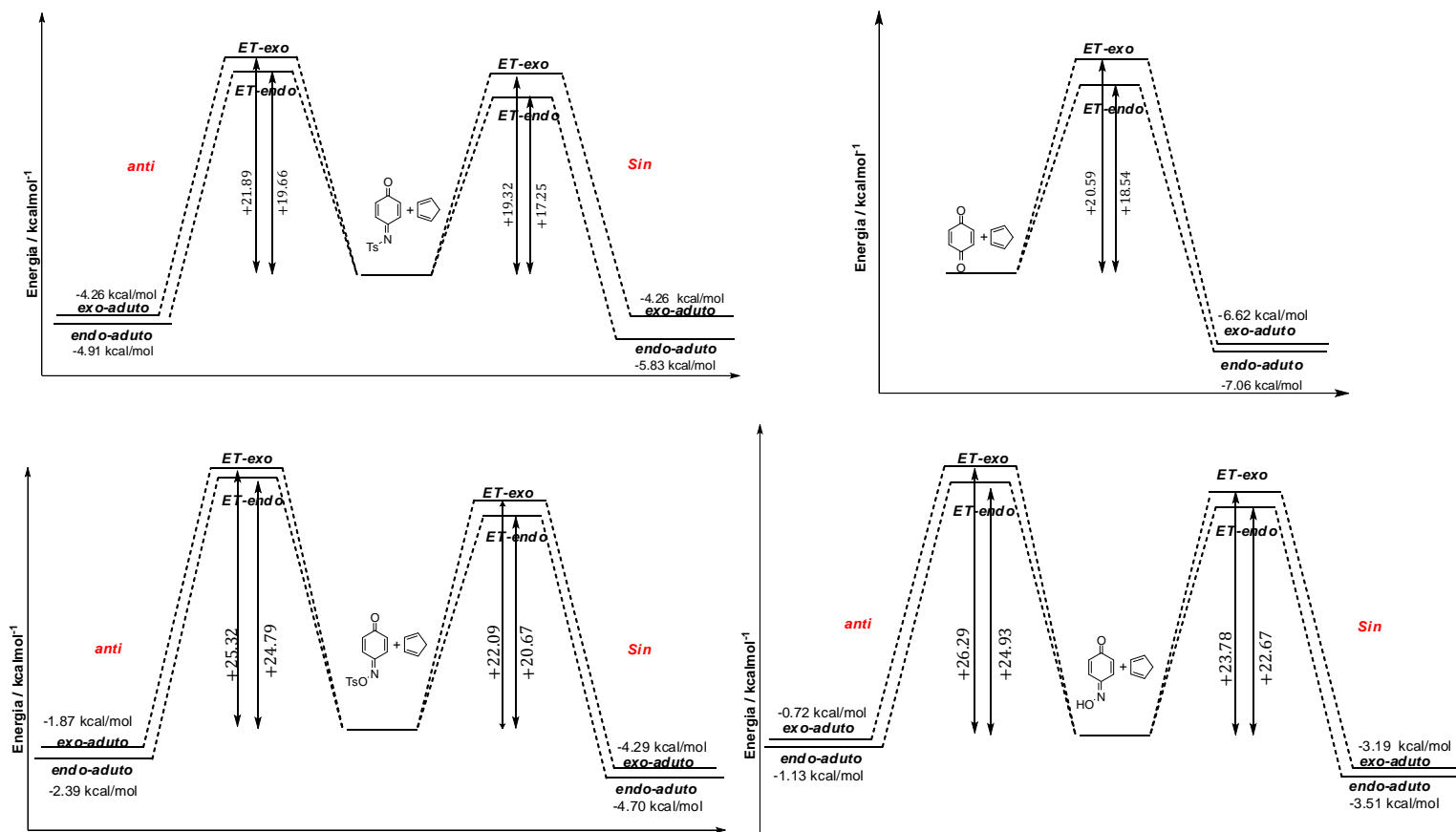


Aduto *exo/sin*



**Figura 53:** Sobreposição orbitalar da *N*-tosilimina com o ciclopentadieno

Com objetivo de tornar mais clara a comparação entre os estados de transição das quatro séries de dienófilos testadas frente à reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno, estão apresentadas na Figura 54 as quatro figuras.



**Figura 54:** comparação entre as energias de estado de transição dos diferentes dienófilos com o ciclopentadieno.

Conclui-se, com este estudo teórico, que a reatividade está de acordo com os dados experimentais, comprovando-se a maior reatividade das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas, e que o cicloaduto *endo* é o produto cinético e termodinâmico simultaneamente válido para todos os casos estudados.

### **3.6-TESTE DE ATIVIDADE BIOLÓGICA**

## Testes de atividade biológica

Os produtos naturais, as maiores fontes de inspiração para os químicos orgânicos sintéticos, constituem uma variedade tão extensa de estruturas que faz a natureza parecer uma fonte inesgotável de novos produtos. Essa variedade deixa atônitos até os mais criativos químicos.

A busca por novos compostos pode ser considerada como elemento crucial da indústria farmacêutica moderna, e a natureza, enquanto laboratório vivo, tem servido de fonte direta ou de inspiração para o desenvolvimento de novas drogas nas últimas décadas.<sup>74</sup> Atualmente, centenas de medicamentos em uso clínico são de origem natural ou foram quimicamente inspirados em produtos naturais.

Do ponto de vista evolutivo, as plantas, microorganismos e alguns animais marinhos são considerados excelentes fontes de novas substâncias, isso porque, produzem compostos com objetivo de defesa contra predadores que podem desempenhar diversas atividades biológicas de interesse humano.

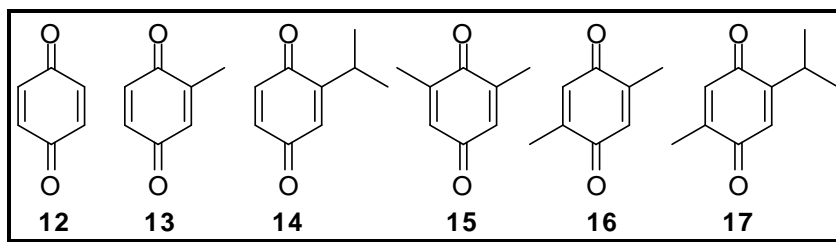
Muitos produtos naturais apresentam a benzoquinona em suas estruturas, como por exemplo, as vitaminas K1 e K2, co-enzima Q e em vários terpenos, os quais são encontrados em plantas, fungos e bactérias. Sabe-se também que as benzoquinonas apresentam importante função no transporte de elétrons durante a fotossíntese.<sup>75</sup> As propriedades farmacológicas de muitos produtos naturais estão associadas a estrutura benzoquinona. Por exemplo, a timoquinona, o princípio ativo presente nas sementes de *Nigella sativa*, apresenta atividade anticonvulsivante.<sup>76</sup> A *Nigella sativa*, também tem sido tradicionalmente usada como medicação natural para tratar diabetes, inflamações, febre e outras doenças.<sup>77</sup>

Levando-se em consideração que a estrutura da *para*-benzoquinona apresenta variadas atividades biológicas, decidiu-se testar o potencial dos diversos compostos

obtidos junto aos ensaios biológicos. Também foram testadas as atividades de outros compostos sintetizados durante o desenvolvimento do projeto de doutorado, os quais são derivados nitrogenados das *para*-benzoquinonas, obtidos por transformações químicas simples. Sabe-se que muitos dos fármacos são compostos nitrogenados,<sup>78</sup> o que nos motiva a testá-los, pois podem ser até mais ativos que as *para*-benzoquinonas.

Os ensaios larvicida e de atividade antitumoral foram realizados em conjunto com o grupo de pesquisa sob coordenação do Professor Dr. Damião Pergentino de Sousa do Laboratório de Química de Produtos Naturais e Sintéticos Biotivos (LAPROBIO) na Universidade Federal do Sergipe (UFSE).

A série de *para*-benzoquinona foi testada frente à atividade larvicida<sup>79</sup> contra as larvas do mosquito da dengue (*Aedes aegypti*) (Figura 55). Uma vez existe uma grande contaminação da dengue principalmente nas classes sociais menos favorecidas, e os inseticidas utilizados como larvicidas são relativamente ineficientes, apresetam resistência pêlas larvas do mosquito da dengue ou, ainda, provocam impactos ambientais. Surge então a nescessidade de pesquisas para obter larvicidas eficientes. Portanto, continua a busca de novas fontes contra de disseminação da dengue.



**Figura 55:** *Para*-benzoquinonas submetidas a testes biológicos

Os resultados obtidos neste estudo estão representados na Tabela 28. Nele se utiliza, como padrão, o temefos. A *para*-benzoquinona que apresentou melhor

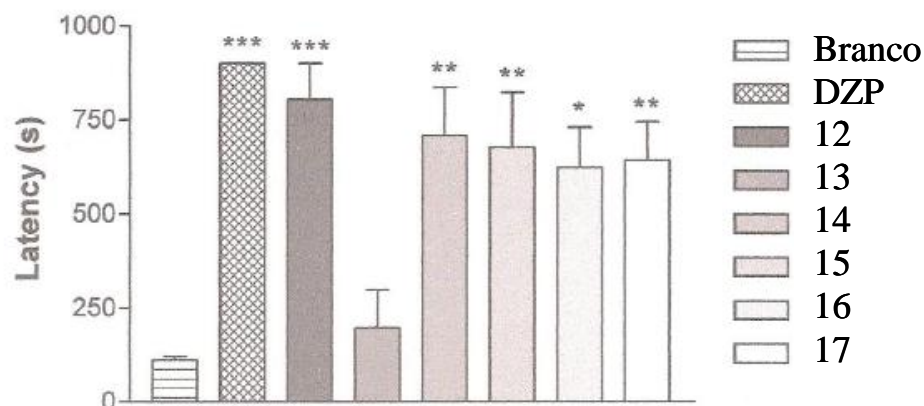


atividade foi a *para*-benzoquinona **14**, que apresenta um grupo isopropílico em sua estrutura; já o composto que apresenta menor atividade larvicida é a *para*-benzoquinona **12**.

**Tabela 28:** LC<sub>50</sub> dos compostos de *para*-benzoquinonas

<b>Composto</b>	<b>LC<sub>50</sub></b>
12	90
13	61
14	33
15	42
16	57
17	48
Temefos	0,042

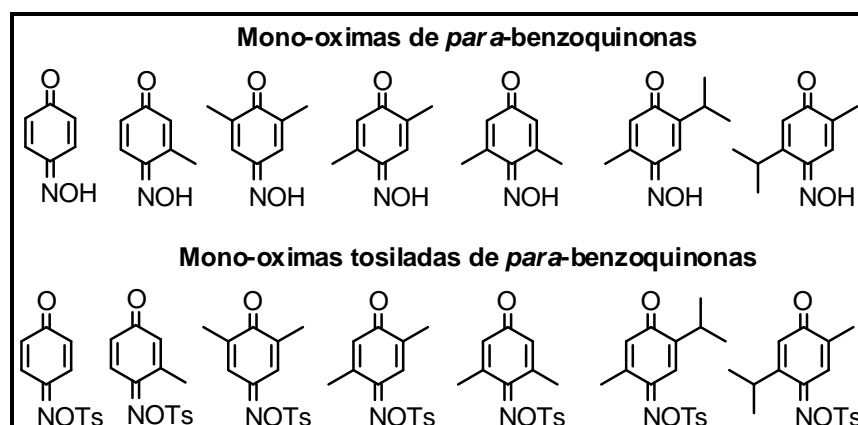
As *para*-benzoquinonas também foram testadas como anticonvulsivante.<sup>80</sup> Sabe-se que as doenças do sistema nervoso central são uma das doenças mais comuns, e afetam, em média, 5% da população. O fato da timoquinona apresentar atividade anticonvulsivante nos levou a verificar o potencial farmacológico das *para*-benzoquinonas e sua estrutura atividade. Esta atividade foi realizada em camundongos machos. Os resultados obtidos encontram-se na Figura 56.



**Figura 56:** Efeito das *para*-benzoquinonas na latência da primeira convulsão pós-injeção induzida por pentilenetetrazol.

A *para*-benzoquinona **12** apresentou o melhor resultado frente ao teste de atividade biológica enquanto que a *para*-benzoquinona **13** foi a que apresentou menor atividade anticonvulsivante.

Alguns resultados já foram publicados, e os outros testes referentes aos compostos nitrogenados (Figura 57) estão sendo estudados.<sup>81</sup> Estão sendo testados como antioxidantes, antimicrobiana e potencial como promotores de permeação. Em breve serão enviados também os cicloadutos nitrogenados obtidos neste trabalho, para testes de atividade biológica.



**Figura 57:** Dienófilos submetidos a testes biológicos

## **4-CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS**

## 4-CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Entre os complexos utilizados (Co, Ni, Cu e V) na oxidação de fenóis a *para*-benzoquinonas, os derivados de cobalto foram os únicos que apresentam atividade catalítica. O ligante salen foi mais eficiente do que os outros ligantes e comercialmente disponível, e os fenóis com maior número de substituintes foram os mais reativos.

Por meio deste estudo observou-se que tanto os substituintes, quanto os ligantes dos catalisadores e os metais, influenciam na eficácia da oxidação. Os demais oxidantes testados como IBX, DMD, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e oxone não se mostram eficazes, sendo o melhor método de oxidação obtido pelo uso do catalisador [Co(salen)], que apresentou os melhores resultados para a maioria dos fenóis oxidados.

Na reação de oximação obtiveram-se excelentes rendimentos, além de ampliação da série das mono-oximas, e obtendo isômeros desejados quando utilizamos o método com nitrito de sódio e ácido clorídrico.

As reações de tosilação, foram realizadas com bons rendimentos, preparando-se uma série de 9 mono-oximas tosiladas, que foram avaliadas como dienófilos em reações de Diels-Alder frente ao ciclopentadieno.

A redução das mono-oximas aos respectivos *p*-aminofenóis foi realizada com cloreto de estanho II em meio ácido, em apenas 16 horas, com excelentes rendimentos. A tosilação dos mesmos apresentou bons rendimentos.

A oxidação dos *N*-tosil-*p*-aminofenóis às respectivas *N*-tosiliminas, foi realizada com óxido de prata ou com dióxido de manganês. Pode-se observar que a oxidação com óxido de prata foi a mais eficiente.

Pode-se concluir que a síntese de *N*-tosiliminas foi realizada com bons rendimentos para uma série de 9 compostos, os quais apresentam uma variedade de substituições alquílicas em sua estrutura (**65-73**).

Foram sintetizadas quatro série de dienófilos *para*-benzoquinonas (**12-17**), mono-oximas de *para*-benzoquinonas (**28-36**), mono-oximas tosiladas de *para*-benzoquinonas (**38-46**) e *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas (**65-73**) com êxito e obtendo bons rendimentos.

A reatividade destes foi investigada frente as reações de Diels-Alder com o ciclopentadieno (**74**) nas mesmas condições reacionais. Obteve-se 7 cicloadutos (**85-91**), provenientes das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas, 5 cicloadutos proveniente das *para*-benzoquinonas(**77-81**). Sintetizamos também 2 cicloadutos a partir das mono-oximas de *para*-benzoquinonas (**83-84**).

Através do estudo da reatividade entre esses dienófilos com o ciclopentadieno, pode-se constatar que, para todas as séries dos dienófilos testadas, os compostos sem substituição alquílica na *para*-benzoquinona são mais reativos que os dienófilos monossustituídos com grupos alquílicos. Estes, por sua vez, são mais reativos que os dienófilos dissustituídos com grupos alquílicos.

A cicloadição ocorre preferencialmente na posição *sin* ao grupo nitrogenado e o produto majoritário é o produto *endo*. Isso foi comprovado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

Pode-se concluir também a ordem de reatividade através das reações de Diels-Alder com os diferentes dienófilos sintetizados até o momento frente ao ciclopentadieno (**74**): *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas (**65-73**), seguida das *p*-benzoquinonas (**12-17**), as mono-oximas tosiladas (**38-46**) e as menos reativas as mono-oximas de *p*-benzoquinonas (**28-36**).

Constatou-se também a maior reatividade do ciclopentadieno seguido pelo 2,3-dimetil-1,3-butadieno frente as reações de Diels-Alder com as *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas.

Concluiu-se, através das duas bases de cálculos teóricos, que a reatividade destes dienófilos sintetizados frente à reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno (74), estão de acordo com os dados experimentais.

Os cálculos teóricos realizados que determinam os valores de estados de transição mostram que o produto cinético também pode ser o produto termodinâmico. É o que ocorre no caso das *p*-benzoquinonas, mono-oximas de *p*-benzoquinonas e mono-oximas tosiladas de *para*-benzoquinonas.

Este cálculo de energia de estado de transição mostra a estabilidade dos cicloadutos formados, onde os cicloadutos mais estáveis são cicloadutos das *para*-benzoquinonas, seguidos dos cicloadutos das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas e os menos estáveis são os cicloadutos das mono-oximas de *para*-benzoquinonas.

Alguns compostos sintetizados foram enviados para análise de atividade biológica. Alguns resultados foram publicados, outros estão submetidos e outros estão sendo testados pelo grupo do professor Damião Pergentino de Souza da Universidade Federal de Sergipe, os quais serão publicados em breve.

Pretende-se complementar este estudo da reatividade, regio e estereosseletividade das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas, realizando estas reações em condições catalíticas. Pretende-se também utilizar um auxiliar quiral no grupo imina e outros dienos não simétricos, complementando assim o estudo das *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas.

**5-PARTE EXPERIMENTAL**

## 5-PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1-Reagentes e aparatos

Os pontos de fusão foram medidos em aparelho Microquímica modelo MQAPF-301. As cromatografias em fase gasosa foram realizadas em coluna capilar DB-5 (30 metros, 0,25 mm de diâmetro interno) acoplada a um aparelho Shimadzu GC-17A, provido de um detector por ionização de chama e operador de 70 a 250<sup>o</sup>C, a uma taxa de aquecimento de 8<sup>o</sup>C/min. Utilizou-se N<sub>2</sub> como gás de arraste. Os produtos de reação foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel Aldrich 230-400 mesh ASTM (sílica comum).

Os espectros de RMN foram adquiridos em um espectrômetro Bruker ARX-400, operando a 400 e 100 MHz para <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, respectivamente. Os espectros de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram referenciados internamente com relação ao TMS.

Os espectros de infravermelho foram realizados em um equipamento BOMEM Hartman e Braun MB-Series em janelas de KBr.

Os fenóis, Salen, [Co(salen)] e [Ni(salen)] foram obtidos comercialmente (Aldrich) e usados como adquiridos. Os outros ligantes, salpn, dmsalen e dmsalpn foram sintetizados pela condensação da diamina alifática apropriada em metanol seco seguindo o método descrito na literatura. Os complexos [Co(dmsalen)], [Co(Salpn)] e [Co(dmsalpn)],<sup>82</sup> [Cu(salen)],<sup>83</sup> e [VO(salen)]<sup>84</sup> foram sintetizados por métodos padrões descritos na literatura.

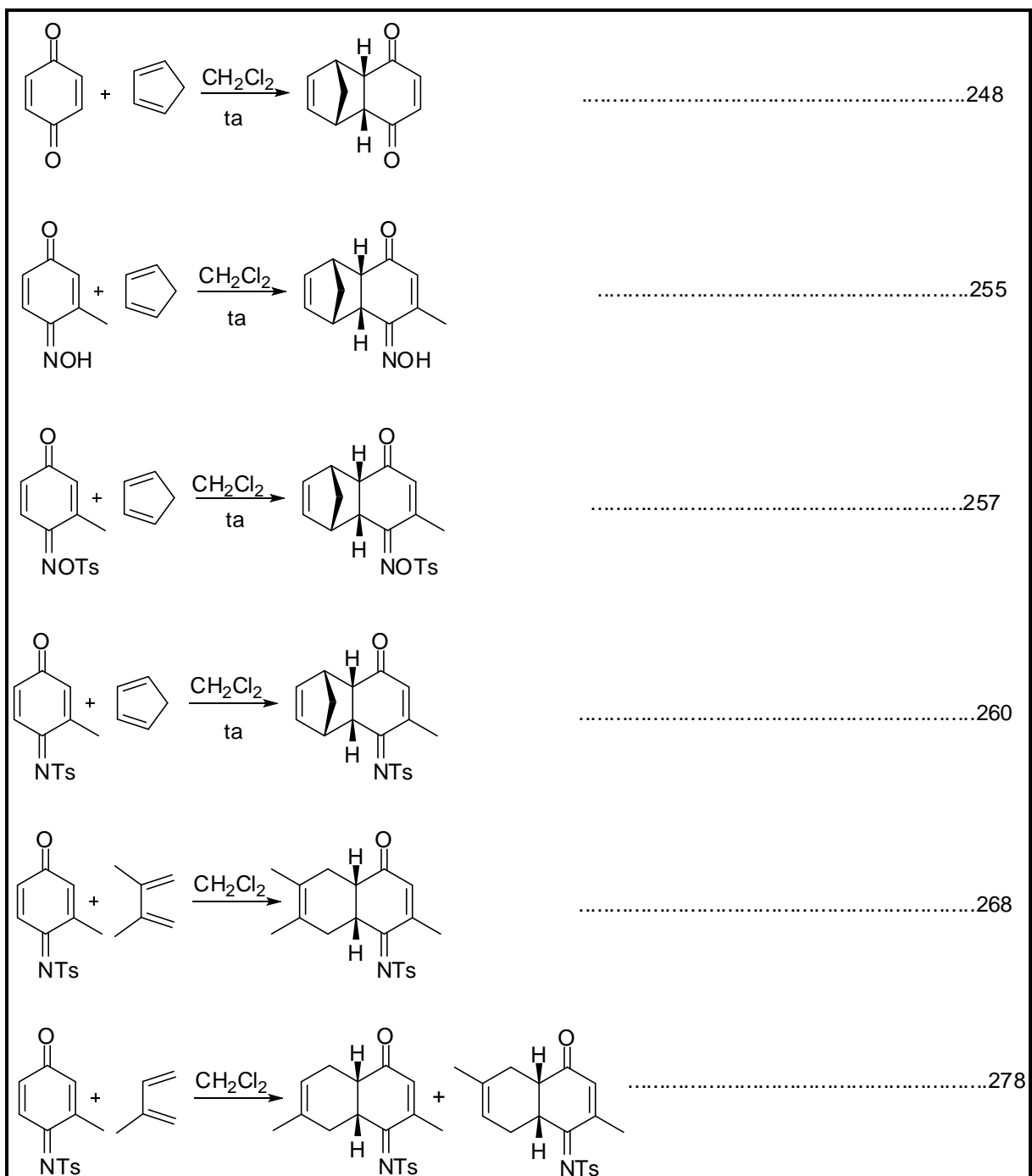
O cloreto de estanho II, cloreto de tosila, cianeto de tosila e óxido de prata foram obtidos comercialmente (Aldrich) e usados como adquiridos.

Os espectros de massas foram obtidos em um CG-MS Shimadzu QP 5000 com ionização por impacto eletrônico com 70 eV (detector = 280<sup>o</sup>C e injetor = 250<sup>o</sup>C, modo scam/split). Coluna AT-1(30m x 0,25mm x 0,25mm) e operador de 70 a 250<sup>o</sup>C, a uma taxa de aquecimento de 8<sup>o</sup>C/min



**Índice de reações:**

<p>Reaction 1: Oxidation of a 4-hydroxy-1,4-benzoquinone derivative (with substituents R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>) to a 1,4-benzoquinone derivative using O<sub>2</sub>, cat in DMF at room temperature (ta).</p>	.....170
<p>Reaction 2: Reaction of a 1,4-benzoquinone derivative (with substituents R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>) with NH<sub>2</sub>OH.HCl in the presence of NaOAc and EtOH to form an oxime.</p>	.....182
<p>Reaction 3: Reaction of a 1,4-benzoquinone derivative (with substituents R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>) with NaNO<sub>2</sub> and HCl in EtOH to form an oxime.</p>	.....187
<p>Reaction 4: Reaction of an oxime derivative (with substituents R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>) with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and Py to form a tosylated oxime (NOTs).</p>	.....197
<p>Reaction 5: Reduction of an oxime derivative (with substituents R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>) with SnCl<sub>2</sub> and HCl in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to form an amine.</p>	.....208
<p>Reaction 6: Tosylation of an amine derivative (with substituents R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>) using TsCl and Py to form an N-tosylamine (NHTs).</p>	.....218
<p>Reaction 7: Oxidation of an N-tosylamine derivative (with substituents R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>) using AgO ou MnO<sub>2</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to form an N-tosyl imine (NTs).</p>	.....228



## **5.2- Síntese dos ligantes**

### **5.2.1- Preparação dos ligantes dmsalen e dmsalpn**

Os ligantes dmsalen e dmsalpn foram sintetizados pela condensação da 2-hidroxiacetofenona (0.50 mmol) com a diamina alifática apropriada (etilenodiamina e propilenodiamina respectivamente) (0.25 mmol) em etanol (30 mL) e refluxada durante 3 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada sob vácuo, recristalizada em etanol.

### **5.2.2- Preparação dos ligantes salen e salpn**

Os ligantes salen e salpn foram sintetizados pela condensação da salicilaldeído (0.50 mmol) com a diamina alifática apropriada (etilenodiamina ou propilenodiamina respectivamente) (0.25 mmol) em etanol (30 mL), refluxada durante 3 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada sob vácuo, recristalizada em etanol.

## **5.3- Síntese dos complexos**

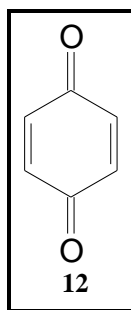
Foi adicionado (1 mmol) da base de Schiff (ligante) em etanol (30 mL) com uma mistura previamente preparada de acetato do metal (Co, Cu ou Ni) (1 mmol) ou sulfato (no caso do derivado do íon vanadilo). A mistura foi refluxada por 3 horas, resfriada em temperatura ambiente e, posteriormente, filtrada a vácuo com o auxílio de um funil de Büchner, resultando em um sólido que foi lavado com uma solução de 5,0 mL de água e 5,0 mL de etanol, recristalizado e secado sob vácuo.

#### ***5.4- Síntese das para-benzoquinonas***

#### **5.4.1- Procedimento geral de oxidação catalisada por complexos metálicos.**

Fenol (1.0 mmol) foi dissolvido em DMF (5 mL), e oxigênio foi borbulhado na mistura reacional por poucos minutos; a atmosfera de oxigênio foi mantida com um balão. O catalisador (6 % mol) foi adicionado, a reação foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. Mais (6 % mol) de catalisador foi adicionado e a reação agitada por mais 3 horas, em temperatura ambiente. O processo foi repetido mais uma vez, para uma adição total de 18% mol do catalisador; o tempo total de reação foi de 24 horas. Éter (20 mL) foi adicionado e a mistura reacional, lavada com 0.1 N HCl (2 x 10 mL). Secou-se a solução etérea com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado para gerar o produto *para*-benzoquinona. O bruto reacional foi analisado por CG, após purificado por coluna cromatográfica, a análise dos produtos foi realizada por comparação uma vez que os produtos já são conhecidos em nosso laboratório, as técnicas utilizadas para caracterização foram CG, ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, análise de infravermelho, ultravioleta e ponto de fusão.

### **Síntese da para-benzoquinona (12)**



Para obter a *para*-benzoquinona (**12**), empregou-se o procedimento geral de oxidação catalisada por complexos metálicos (Item **5.4.1**).

A reação foi realizada utilizando-se 1mmol do fenol (**1**) (0,094 g) em 5 mL de DMF e três porções do catalisador ( 18% mol).

Após a extração, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato (9,5: 0,5) como eluente, obtendo-se o composto (**12**).

Os rendimentos obtidos na oxidação com os diferentes catalisadores encontram-se na Tabela **1**.

**Pf:** 110-114 °C

**Pf**<sup>85</sup>: 113-115 °C

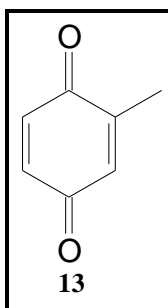
**U.V** (( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 221; 245 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3055; 1678; 1650; 1589; 1363; 1307; 1084; 943; 895.

**RMN**<sup>1</sup>**H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 6,79 (4CH, s)

**RMN**<sup>13</sup>**C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 136,6; 187,2

**Síntese da para-benzoquinona (13)**



Para obter a *para*-benzoquinona (**13**), empregou-se o procedimento geral de oxidação catalisada por complexos metálicos (Item **5.4.1**).

A reação foi realizada utilizando-se 1mmol do fenol (**2** ou **3**) (0,108 g) em 5 mL de DMF e três porções do catalisador ( 18% mol).

Após a extração, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato (9,5: 0,5) como eluente, obtendo-se o composto (**13**).

Os rendimentos obtidos na oxidação com os diferentes catalisadores encontram-se na Tabela **1**.

**Pf:** 65–68 °C

**Pf**<sup>86</sup>: 67-70 °C

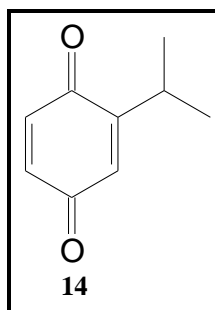
**U.V** (( $\lambda_{\max}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 220; 248 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**, **cm<sup>-1</sup>**): 2961; 1734; 1657; 1601;1509;1458; 1205; 1091; 903; 810.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, **400MHz**)  $\delta$ : 2,06 (CH<sub>3</sub>, d  $J=1.7$ ); 6,62 (CH, m,  $J= 1.7$  e 2.5); 6,72 (CH, dd  $J=2.5$  e 10.1); 6,76 (CH, d  $J=10.1$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, **100MHz**) $\delta$ : 15,7; 133,3; 136,4; 136,6, 145,9; 187,5; 187,7.

### **Síntese da para-benzoquinona (14)**



Para obter a *para*-benzoquinona (**14**), empregou-se o procedimento geral de oxidação catalisada por complexos metálicos (Item **5.4.1**).

A reação foi realizada utilizando-se 1mmol do fenol (**4**) (0,136 g) em 5 mL de DMF e três porções do catalisador ( 18% mol).

Após a extração, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato (9,5: 0,5) como eluente, obtendo-se o composto (**14**).

Os rendimentos obtidos na oxidação com os diferentes catalisadores encontram-se na Tabela **1**.

**Pf:** 57-60 °C

**Pf**<sup>54</sup>: 54 -58°C

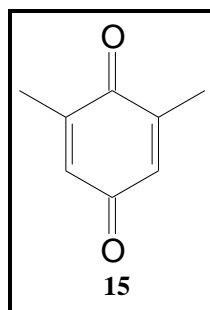
**I.V** ( $\nu_{max}$ , **KBr**,  $cm^{-1}$ ): 2965; 1717; 1633; 1507; 1456;1312; 1196; 1035.

**RMN** <sup>1</sup>H (**CDCl**<sub>3</sub>, **400MHz**)  $\delta$ : 1,14 (2CH<sub>3</sub>, d,  $J= 6.8$ ); 3,04 (CH, dhept,  $J= 6.8$ ,  $J= 1.2$ ); 6,55 (CH, m,  $J= 1.2$ ); 6,73 (CH, d,  $J= 2.4$ ); 6,74 (CH, d,  $J= 2.4$ ).

**RMN** <sup>13</sup>C (**CDCl**<sub>3</sub>, **100MHz**) $\delta$ : 21,2; 26,7; 130,3; 135,8; 137,0; 156,3; 186,8; 189,6.



### **Síntese da para-benzoquinona (15)**



Para obter a *para*-benzoquinona (**15**), empregou-se o procedimento geral de oxidação catalisada por complexos metálicos (Ítem 5.4.1).

A reação foi realizada utilizando-se 1mmol do fenol (**5** ou **7**) (0,122 g) em 5 mL de DMF e três porções do catalisador (18% mol).

Após a extração, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato (9,5: 0,5) como eluente, obtendo-se o composto (**15**).

Os rendimentos obtidos na oxidação com os diferentes catalisadores encontram-se na Tabela 1.

**Pf:** 69–72 °C

**Pf**<sup>87</sup>: 71–73°C

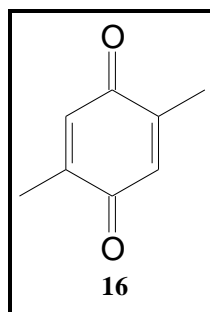
**U.V** (( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 221; 259 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2971; 1654; 1615; 1290; 1155; 915.

**RMN**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,09 (2CH<sub>3</sub>, m); 6,58 (2CH, m).

**RMN**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 15,9; 133,3; 145,7; 187,6; 188,2.

### **Síntese da para-benzoquinona (16)**



Para obter a *para*-benzoquinona (**16**), empregou-se o procedimento geral de oxidação catalisada por complexos metálicos (Item 5.4.1).

A reação foi realizada utilizando-se 1mmol do fenol (**6**) (0,122 g) em 5 mL de DMF e três porções do catalisador ( 18% mol).

Após a extração, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato (9,5: 0,5) como eluente obtendo-se o composto (**16**).

Os rendimentos obtidos na oxidação com os diferentes catalisadores encontram-se na Tabela 1.

**Pf:** 121-123 °C

**Pf**<sup>88</sup>: 124–125 °C

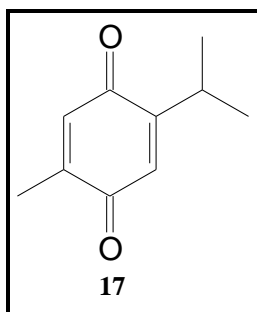
**U.V** (( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 220; 253 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3219; 1641; 1610; 1252; 1153; 928.

**RMN**<sup>1H</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,04 (2CH<sub>3</sub>, d, J=1,6); 6,60 (2CH, q, J=1,6).

**RMN**<sup>13C</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 15,4; 133,3; 145,8; 188,0.

**Síntese da para-benzoquinona (17)**



Para obter a *para*-benzoquinona (**17**), empregou-se o procedimento geral de oxidação catalisada por complexos metálicos (Ítem 5.4.1).

A reação foi realizada utilizando-se 1mmol do fenol (**8**) (0,150 g) em 5 mL de DMF e três porções do catalisador (18% mol).

Após a extração, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato (9,5: 0,5) como eluente, obtendo-se o composto (**17**).

Os rendimentos obtidos na oxidação com os diferentes catalisadores encontram-se na Tabela 1.

**Pf:** 47–48 °C

**Pf**<sup>60</sup>: 45–47°C

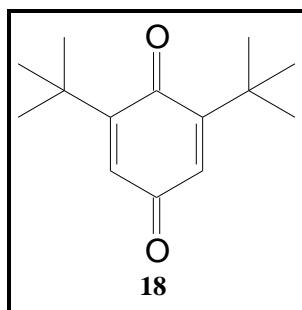
**U.V** (( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 220; 255 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2971; 1645; 1618; 1249; 1134; 934.

**RMN**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,10 (2CH<sub>3</sub>, d, *J*=6.8); 2,02 (CH<sub>3</sub>, d, *J*=1.6); 3,03 (CH, d hept, *J*=1.2 e 6.8); 6,50 (CH, q, *J*=1.6); 6,57 (CH, d, *J*=1.2).

**RMN**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 15,3; 21,4; 26,5; 130,3; 133,8; 145,1; 154,9; 187,4; 188,5.

### **Síntese da para-benzoquinona (18)**



Para obter a *para*-benzoquinona (**18**), empregou-se o procedimento geral de oxidação catalisada por complexos metálicos (Item **5.4.1**).

A reação foi realizada utilizando-se 1mmol do fenol (**9**) (0,206 g) em 5 mL de DMF e três porções do catalisador (18% mol).

Após a extração, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato (9,5: 0,5) como eluente, obtendo-se o composto (**18**).

Os rendimentos obtidos na oxidação com os diferentes catalisadores encontram-se na Tabela **1**.

**Pf:** 64–66 °C

**Pf**<sup>87</sup>: 65-68 °C

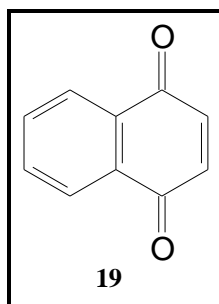
**U.V** (( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 220; 257 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2980; 1660; 1600; 1360; 1320; 920; 880.

**RMN**<sup>1H</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,28 (3CH<sub>3</sub>, s); 6,51 (2CH, s).

**RMN**<sup>13C</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 29,3; 35,5; 130,1; 157,9; 186,9; 187,8.

### **Síntese da para-benzoquinona (19)**



Para obter a *para*-benzoquinona (**19**), empregou-se o procedimento geral de oxidação catalisada por complexos metálicos (Item **5.4.1**).

A reação foi realizada utilizando-se 1mmol do fenol (**10**) (0,144 g) em 5 mL de DMF e três porções do catalisador ( 18% mol).

Após a extração, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato (9,5: 0,5) como eluente, obtendo-se o composto (**19**).

Os rendimentos obtidos na oxidação com os diferentes catalisadores encontram-se na Tabela **1**.

**Pf:** 118–120 °C

**Pf**<sup>87</sup>: 120–122 °C

**U.V** (( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 220; 251 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1680; 1560;1310; 1290;855.

**RMN**<sup>1</sup>**H** (CDCl<sub>3</sub>, **400MHz**)  $\delta$ : 6,98 (2CH, s); 7,75 (2CH, m); 8,09 (2CH, m).

**RMN**<sup>13</sup>**C** (CDCl<sub>3</sub>, **100MHz**) $\delta$ : 126,4; 133,9; 134,1; 138,3; 185,3.

#### **5.4.2- Procedimento geral com oxidante OXONE®**

Na solução aquosa de Na<sub>2</sub>.EDTA (20 mL, 4 x 10<sup>-4</sup> M) foi adicionada à solução do fenol (0.5mmol) em CH<sub>3</sub>CN (30 mL), à temperatura ambiente. À esta solução foi adicionada a mistura de OXONE® (2.5 mmol) e NaHCO<sub>3</sub> (7.75 mmol). Após agitação em temperatura ambiente por 24 horas, a mistura reacional foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio e extraída três vezes com EtOAc. Secou-se a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub> e concentrada. O bruto reacional foi purificado por cromatografia usando como eluente a mistura de 9:1 hexano: acetato de etila.

#### **5.4.3- Procedimento geral de oxidação com DMD**

O fenol (2mmol) foi dissolvido em acetona (4 mL), água destilada (4 mL), OXONE® (3 mmol) e NaHCO<sub>3</sub> (8 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas, mais água foi adicionada, e extraída com EtOAc, lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio, secada com MgSO<sub>4</sub>. A mistura foi purificada por coluna cromatográfica, usando-se com eluente a mistura de 9:1 hexano: acetato de etila.

#### **5.4.4- Procedimento geral de oxidação com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e Br<sub>2</sub>**

A uma solução de fenol (1 mmol) e Br<sub>2</sub> (0.5 mmol) foi adicionada uma solução de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 0.2 mL, 4mmol,) e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0.1 mL) em metanol (3 mL). A mistura resultante foi refluxada por 2 horas, diluída com metanol aquoso, extraída com éter e secada com MgSO<sub>4</sub>. E a mistura reacional analisado.

#### **5.4.5- Procedimento geral de oxidação com IBX**

O fenol (0.3 mol) foi dissolvido em 5.7 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou DMF, IBX (0,3 mol) foi adicionado, a mistura foi agitada por 24 horas. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (20 mL), lavada com água (10 mL), e esta fase aquosa extraída com EtOAc (2 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada com MgSO<sub>4</sub> e concentrada.

### ***5.5-Síntese das mono-oximas***



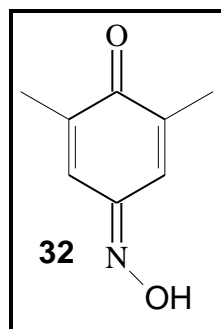
### **5.5.1-Procedimento experimental de oximação com hidroxilamina**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL com duas bocas, equipado com condensador e agitador magnético, contendo a *p*-benzoquinona **15-17** (1,22 mmol) dissolvida em etanol (11,7 mL) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (0,22 g, 3,18 mmol) e acetato de sódio (0,17 g; 2,08mmol). A mistura reacional foi aquecida e refluxada por 4 horas.

Após esse período, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, e o solvente evaporado em um evaporador rotatório. O resíduo foi diluído com água destilada (50 mL) e a solução resultante foi extraída com uma mistura de acetato de etila e éter etílico (1:1) (3x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com soluções saturadas de bicarbonato de sódio e cloreto de sódio (3 x 20 mL), secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em um evaporador rotatório.

O bruto reacional foi lavado sucessivamente com hexano para a extração das impurezas e recristalizado, obtendo a mono-oxima com excelente rendimento.

**Síntese da mono-oxima (32)**



Para obter a mono-oxima (**32**), empregou-se o procedimento experimental de oximação com hidroxilamina (Item 5.5.1).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (**15**) (1,22 mmol; 0,16 g),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  ( 3,18 mmol; 0,22 g) e acetato de sódio ( 2,08 mmol; 0,17 g) em 11,7 mL de etanol.

O bruto reacional, um sólido marrom, foi lavado sucessivamente com hexano para a extração das impurezas, gerando a mono-oxima **32**, com rendimento de 85%.

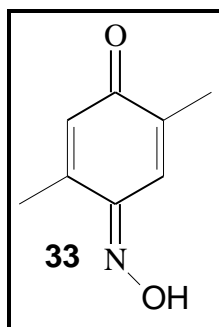
*U.V* ( $\lambda_{\text{max}}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 295 nm.

*I.V* ( $\nu_{\text{max}}$ , *KBr*,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3190; 2961; 1632; 1605; 1423; 1183; 1049

*RMN*<sup>1</sup>*H* ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1,97 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J=1.1$ ); 1,99 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J=1.2$ ); 6,98 (CH, q,  $J=1.1$ ), 7,54 (CH, q,  $J=1.2$ ).

*RMN*<sup>13</sup>*C* ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$ : 16,0; 16,6; 120,8; 134,0; 136,9; 139,5; 149,6; 188,1.

### *Síntese da mono-oxima (33)*



Para obter a mono-oxima (**33**), empregou-se o procedimento experimental de oximação com hidroxilamina (Item 5.5.1).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (**16**) (1,22 mmol; 0,16 g),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  ( 3,18 mmol; 0,22 g) e acetato de sódio ( 2,08 mmol; 0,17 g) em 11,7 mL de etanol.

O bruto reacional, um sólido marrom, foi lavado sucessivamente com hexano para a extração das impurezas, gerando a mono-oxima **33**, com rendimento de 89%.

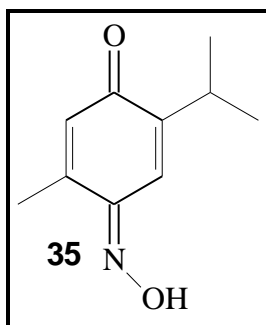
*U.V* ( $\lambda_{\text{max}}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 293 nm.

*I.V* ( $\nu_{\text{max}}$ , *KBr*,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3219; 2941; 1642; 1610; 1409; 1233; 1025.

*RMN*<sup>1</sup>*H* ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 2,01 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J=1.5$ ); 2,20 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J=1.2$ ); 6,27 (CH, q,  $J=1.5$ ); 7,60 (CH, q,  $J=1.2$ ).

*RMN*<sup>13</sup>*C* ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$ : 15,8; 16,8; 121,5; 128,1; 138,5; 146,9; 150,1; 187,9.

**Síntese da mono-oxima (35)**



Para obter a mono-oxima (**35**), empregou-se o procedimento experimental de oximação com hidroxilamina (Item 5.5.1).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de 2-isopropil, 6-metil - para-benzoquinona (**17**) (1,22 mmol; 0,20 g),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  ( 3,18 mmol; 0,22 g) e acetato de sódio ( 2,08 mmol; 0,17 g) em 11,7 mL de etanol.

O bruto reacional, um sólido marrom, foi lavado sucessivamente com hexano para a extração das impurezas, gerando a mono-oxima **35**, com rendimento de 81%.

*U.V* ( $\lambda_{\text{max}}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 293 nm.

*I.V* ( $\nu_{\text{max}}$ , *KBr*,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3480; 2961; 1638; 1604; 1439; 1241; 1055.

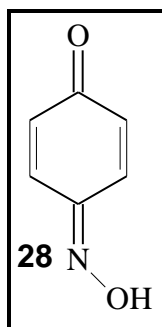
*RMN*  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1,13 (2 $\text{CH}_3$ , d,  $J= 6.8$ ); 2,20 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J=1.3$ ); 3,06 (CH, d hept,  $J=1.2$  e 6.8); 6,26 (CH, q,  $J=1.3$ ); 7,56 (CH, d,  $J=1.2$ ).

*RMN*  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$ : 16,9; 21,5; 26,4; 118,4; 128,5; 146,2; 147,9; 150,2; 186,9.

### **5.5.2-Procedimento experimental de oximação com nitrito de sódio**

Em um balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, contendo o fenol (73,48 mmol) foram adicionados 50 ml de ácido clorídrico 10 mol/L e 50 ml de etanol 95%. Nitrito de sódio (7,5g) foi adicionado a 0 °C durante 5 minutos, a reação permaneceu sob agitação durante 1 hora a 0 °C. Adicionou-se a mistura 10 mL de etanol e a reação permaneceu por mais 1 hora sob agitação à temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com água (500 mL) e extraída com éter. A fase orgânica foi extraída com uma solução aquosa de carbonato de sódio 10%. A solução de carbonato é acidificada com ácido clorídrico 3N formando um precipitado que foi filtrado, e purificado com hexano e recristalizado.

### *Síntese da mono-oxima (28)*



Para obter a mono-oxima (**28**), empregou-se o procedimento experimental de oximação com nitrito de sódio (Item 5.5.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de fenol (**1**) (73,48 mmol; 6,91 g), 50 ml de ácido clorídrico 10 mol/L e 50 ml de etanol 95%, nitrito de sódio (7,5g).

O bruto reacional foi lavado sucessivamente com hexano para a extração das impurezas, gerando a mono-oxima **28**, com rendimento de 44%.

*Pf*: 130-131 °C

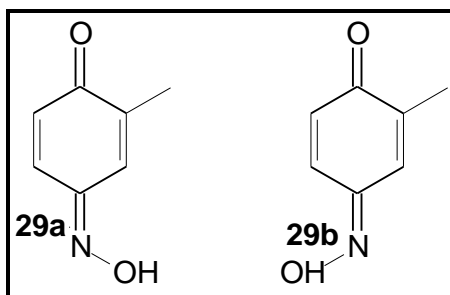
*U.V* ( $(\lambda_{\max}, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$ ): 291 nm.

*I.V* ( $\nu_{\max}, \text{KBr}, \text{cm}^{-1}$ ): 3412; 1628; 1558; 1457.

*RMN*<sup>1</sup>*H* ( $\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}$ )  $\delta$ : 6,47 (CH, m); 7,29 (CH, m); 7,79 (CH, m).

*RMN*<sup>13</sup>*C* ( $\text{CDCl}_3, 100\text{MHz}$ )  $\delta$ : 124,4; 129,2; 131,2; 138,2; 149,4; 187,8.

**Síntese das mono-oximas (29a e 29b)**



Para obter as mono-oximas (**29a** e **29b**), empregou-se o procedimento experimental de oximação com nitrito de sódio (Item 5.5.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de fenol (**2**) (73,48 mmol; 7,94 g), 50 ml de ácido clorídrico 10 mol/L e 50 ml de etanol 95%, nitrito de sódio (7,5g).

O bruto reacional foi lavado sucessivamente com hexano para a extração das impurezas, gerando a mono-oxima **29a** e **29b**, com rendimento de 82%.

**Pf:** 126-127 °C

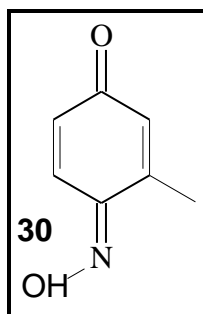
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 292 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3241; 2951; 1637; 1607; 1428; 1029.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,02(CH<sub>3</sub>, d  $J$ = 1.3); 2,06 (CH<sub>3</sub>, d  $J$ = 1.5); 6,48 (CH, d,  $J$ =9.8); 6,49 (CH, d,  $J$ =10.1); 7,10 (CH, m,  $J$ =1.3; 2.8); 7,21 (CH, dd,  $J$ =9.8 e  $J$ =2.8); 7,65 (CH, m,  $J$ =1.5; 2.8); 7,75 (CH, dd,  $J$ =10.1 e  $J$ =2.8).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 15,7; 16,3; 121,4; 124,0; 129,2; 131,2, 134,3; 137,3; 137,8, 139,8; 149,7; 149,8; 188,1; 188,2.

**Síntese da mono-oxima (30)**



Para obter a mono-oxima (**30**), empregou-se o procedimento experimental de oximação com nitrito de sódio (Item 5.5.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de fenol (**3**) (73,48 mmol; 7,94 g), 50 ml de ácido clorídrico 10 mol/L e 50 ml de etanol 95%, nitrito de sódio (7,5g).

O bruto reacional foi lavado sucessivamente com hexano para a extração das impurezas, gerando a mono-oxima **30**, com rendimento de 75%.

**Pf:** 135 – 136 °C

**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 286 nm.

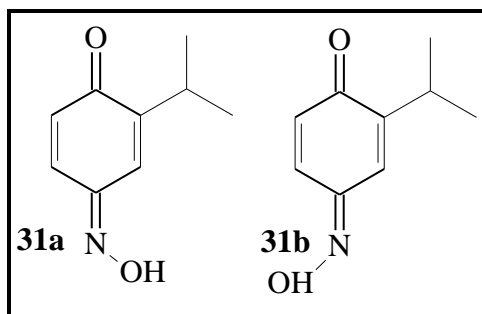
**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3508; 2955; 1634; 1599; 1422; 1027.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,2 (CH<sub>3</sub>, d, J= 1.3); 6,30 (CH, m, J= 2.1 e J=1.3); 6,37 (CH, dd, J=10.1 e J=2.1); 7,7 (CH, d, J=10.1).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 17,3; 124,4; 127,6; 129,6; 147,1; 149,9; 186,9.



**Síntese das mono-oximas (31a e 31b)**



Para obter as mono-oximas (**31a** e **31b**), empregou-se o procedimento experimental de oximação com nitrito de sódio (Item 5.5.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de fenol (**4**) (73,48 mmol; 10 g), 50 ml de ácido clorídrico 10 mol/L e 50 ml de etanol 95%, nitrito de sódio (7,5g).

O bruto reacional foi lavado sucessivamente com hexano para a extração das impurezas, gerando as mono-oximas **31a** e **31b**, com rendimento de 78%.

**Pf:** 107-108 °C

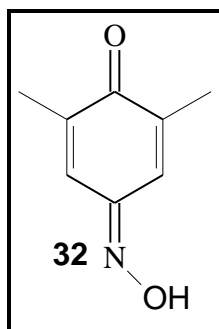
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 293 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3186; 2964; 1628; 1601; 1444; 1023.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$ : 1,16 (4CH<sub>3</sub>, d, *J*= 6.7); 3,14 (2CH, hept, *J*= 6.7); 6,55 (2CH, d, *J*=9.8); 7,05 (CH, s); 7,20 (CH, d, *J*=9.8), 7,62 (CH, s); 7,76 (CH, d, *J*=9.8).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz)  $\delta$ : 21,6; 26,9; 118,2; 123,5; 130,5; 130,9; 132,1; 136,8; 150,3; 152,4; 153,3; 154,4; 184,4; 185,0

**Síntese da mono-oxima (32)**



Para obter a mono-oxima (**32**), empregou-se o procedimento experimental de oximação com nitrito de sódio (Item 5.5.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de fenol (**5**) (73,48 mmol; 8,97 g), 50 ml de ácido clorídrico 10 mol/L e 50 ml de etanol 95%, nitrito de sódio (7,5g).

O bruto reacional foi lavado sucessivamente com hexano para a extração das impurezas, gerando a mono-oxima **32**, com rendimento de 83%.

**Pf:** 156 °C

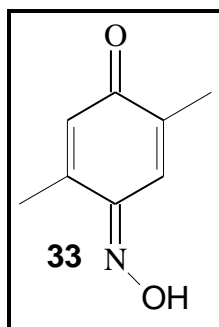
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 295 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3190; 2961; 1632; 1605; 1423; 1183; 1049.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,97 (CH<sub>3</sub>, d, *J*=1.1); 1,99 (CH<sub>3</sub>, d, *J*=1.2); 6,98 (CH, q, *J*=1.1), 7,54 (CH, q, *J*=1.2).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 16,0; 16,6; 120,8; 134,0; 136,9; 139,5; 149,6; 188,1.

**Síntese da mono-oxima (33)**



Para obter a mono-oxima (**33**), empregou-se o procedimento experimental de oximação com nitrito de sódio (Item 5.5.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de fenol (**6**) (73,48 mmol; 8,97 g), 50 ml de ácido clorídrico 10 mol/L e 50 ml de etanol 95%, nitrito de sódio (7,5g).

O bruto reacional foi lavado sucessivamente com hexano para a extração das impurezas, gerando a mono-oxima **33**, com rendimento de 84%.

**Pf:** 172-173 °C

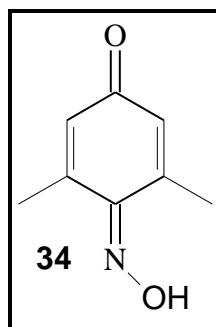
**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 293 nm.

**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3219; 2941; 1642; 1610; 1409; 1233; 1025.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,01 (CH<sub>3</sub>, d, *J*=1.5); 2,20 (CH<sub>3</sub>, d, *J*=1.2); 6,27 (CH, q, *J*=1.5); 7,60 (CH, q, *J*=1.2).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 15,8; 16,8; 121,5; 128,1; 138,5; 146,9; 150,1; 187,9.

**Síntese da mono-oxima (34)**



Para obter a mono-oxima (**34**), empregou-se o procedimento experimental de oximação com nitrito de sódio (Item 5.5.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de fenol (**7**) (73,48 mmol; 8,97 g), 50 ml de ácido clorídrico 10 mol/L e 50 ml de etanol 95%, nitrito de sódio (7,5g).

O bruto reacional foi lavado sucessivamente com hexano para a extração das impurezas, gerando a mono-oxima **34**, com rendimento de 41%.

**Pf:** 180 °C

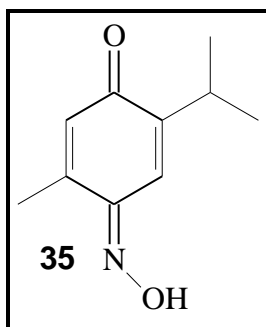
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 287 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3486; 2932; 1641; 1612; 1431; 1184; 1065.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,21(CH<sub>3</sub>, d, J=1.0); 2,47 (CH<sub>3</sub>, d, J=1.2); 6,11 (CH, m); 6,25 (CH, m).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 18,6; 42,1; 126,8; 130,3; 140,7; 147,7; 148,6; 186,2.

**Síntese da mono-oxima (35)**



Para obter a mono-oxima (**35**), empregou-se o procedimento experimental de oximação com nitrito de sódio (Item 5.5.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de fenol (**8**) (73,48 mmol; 11 g), 50 ml de ácido clorídrico 10 mol/L e 50 ml de etanol 95%, nitrito de sódio (7,5g).

O bruto reacional foi lavado sucessivamente com hexano para a extração das impurezas, gerando a mono-oxima **35**, com rendimento de 65%.

**Pf:** 143 °C

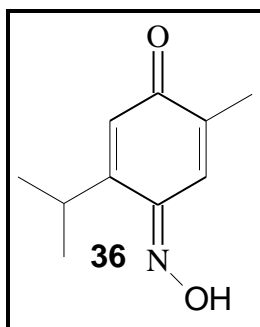
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 293 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3480; 2961; 1638; 1604; 1439; 1241; 1055.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,13 (2CH<sub>3</sub>, d, J= 6.8); 2,20 (CH<sub>3</sub>, d, J=1.3); 3,06 (CH, d hept, J=1.2 e 6.8); 6,26 (CH, q, J=1.3); 7,56 (CH, d, J=1.2).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 16,9; 21,5; 26,4; 118,4; 128,5; 146,2; 147,9; 150,2; 186,9.

**Síntese da mono-oxima (36)**



Para obter a mono-oxima (**36**), empregou-se o procedimento experimental de oximação com nitrito de sódio (Item 5.5.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de fenol (**37**) (73,48 mmol; 11 g), 50 ml de ácido clorídrico 10 mol/L e 50 ml de etanol 95%, nitrito de sódio (7,5g).

O bruto reacional foi lavado sucessivamente com hexano para a extração das impurezas, gerando a mono-oxima **36**, com rendimento de 46%.

**Pf:** 155 °C

**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 293 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3239; 2964; 1637; 1613; 1428; 1235; 1048.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,20 (2CH<sub>3</sub>, d, J= 6.8); 2,04 (CH<sub>3</sub>, d, J= 1.5); 3,35 (CH, d hept, J= 0.7 e 6.8); 6,34 (CH, d, J= 0.7); 7,68 (CH, q, J= 1.5).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 15,8; 22,4; 26,6; 122,0; 124,4; 138,4; 148,8; 156,8; 188,6.

### ***5.6-Síntese das mono-oximas tosiladas***

### **5.6.1-Procedimento experimental da tosilação das mono-oximas**

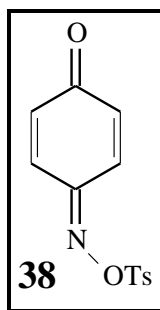
Em um balão de fundo redondo (25 mL) contendo uma solução de 4,59 mmol da mono-oxima (**28-36**) e 4,5 mL de diclorometano seco, sob atmosfera de nitrogênio a 0 °C, adicionou-se 1,3 mL de piridina seca, e depois 1,30 g de cloreto de tosila (6,88 mmol) em pequenas porções. Após a adição do cloreto de tosila, a temperatura do meio reacional foi elevada à temperatura ambiente e a mistura agitada por 24 horas.

Após esse período, adicionou-se água destilada e procedeu-se à extração com éter etílico. A fase orgânica reunida na extração foi lavada sucessivamente com solução de ácido clorídrico 2 M, bicarbonato de sódio saturado e água destilada. A fase etérea foi secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotatório.

O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, usando como eluente (9:1) hexano: acetato, obtendo-se a mono-oxima tosilada.



**Síntese da mono-oxima tosilada (38)**



Para obter a mono-oxima tosilada (**38**), empregou-se o procedimento experimental da tosilação (Item **5.6.1**).

A reação foi realizada utilizando-se a mono-oxima (**28**) 4,59 mmol (0,60 g) 4,5 mL de diclorometano seco, 1,3 mL de piridina seca e 1,30 g de cloreto de tosilato (6,88 mmol), sob atmosfera de N<sub>2</sub>.

O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, gerando a mono-oxima tosilada **38** com rendimento de 78%.

**Pf:** 128,2 – 129,0 °C

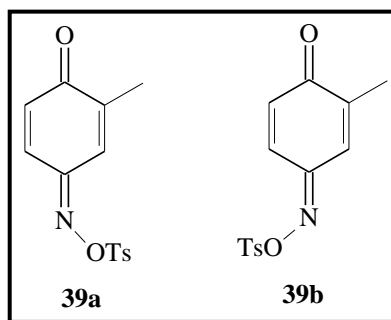
**U.V** ((λ<sub>max</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 230; 274 nm

**I.V** (ν<sub>max</sub>, **KBr**, cm<sup>-1</sup>): 1646; 1597; 1391; 1194; 1177; 1098.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 2,49 (CH<sub>3</sub>, s); 6,54 (CH, m, J= 1.8); 6,57 (CH, m, J= 1.8); 7,17 (CH, dd, J= 10.1 e 2.3); 7,41 (2CH, d, J=8.5); 7,64 (CH, dd, J= 10.1 e 2.3); 7,93 (2CH, d, J=8.5).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)δ: 21,7; 124,5; 129,1; 129,9; 132,5; 134,3; 135,3; 146,1; 153,1; 170,5; 186,6.

**Síntese das mono-oximas tosiladas (39a e 39b)**



Para obter as mono-oximas tosiladas (**39a** e **39b**), empregou-se o procedimento experimental da tosilação (Item **5.6.1**).

A reação foi realizada utilizando-se as mono-oximas (**29a** e **29b**) 4,59 mmol (0,63 g) 4,5 mL de diclorometano seco, 1,3 mL de piridina seca e 1,30 g de cloreto de tosilato (6,88 mmol), sob atmosfera de N<sub>2</sub>.

O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, gerando as mono-oximas tosiladas **39a** e **39b** com rendimento de 85%.

**Pf:** 126,2 – 126,9 °C

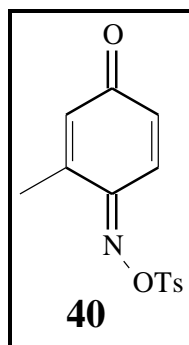
**U.V** (( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 229; 276 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2926; 1641; 1634; 1387; 1193; 1176; 1091.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,02(CH<sub>3</sub>, d,  $J=1.5$ ); 2,07 (CH<sub>3</sub>, d,  $J=1.5$ ); 2,48(CH<sub>3</sub>, s); 6,53 (CH, d,  $J=10.1$ ); 6,54 (CH, d,  $J=10.1$ ); 6,96 (CH, m,  $J=1.5; 2.5$ ); 7,09 (CH, dd,  $J=10.1$  e  $J=2.5$ ); 7,38 (2CH, d,  $J=8.5$ ); 7,40 (2CH, d,  $J=8.5$ ); 7,46 (CH, m,  $J=1.5; 2.5$ ); 7,57 (CH, dd,  $J=10.1$  e  $J=2.5$ ); 7,91 (2CH, d,  $J=8.5$ ); 7,93 (2CH, d,  $J=8.5$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 15,7; 186,4; 16,4; 21,7; 120,9; 124,1; 129,0; 129,1; 129,8; 131,1; 131,5; 132,4; 132,5; 134,3; 135,1; 145,9; 153,4; 153,6; 186,3.

**Síntese da mono-oxima tosilada (40)**



Para obter a mono-oxima tosilada (**40**), empregou-se o procedimento experimental da tosilação (Item **5.6.1**).

A reação foi realizada utilizando-se a mono-oxima (**30**) 4,59 mmol (0,63 g) 4,5 mL de diclorometano seco, 1,3 mL de piridina seca e 1,30 g de cloreto de tosilato (6,88 mmol), sob atmosfera de N<sub>2</sub>.

O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, gerando a mono-oxima tosilada **40** com rendimento de 80%.

**Pf:** 97,5- 97,8 °C

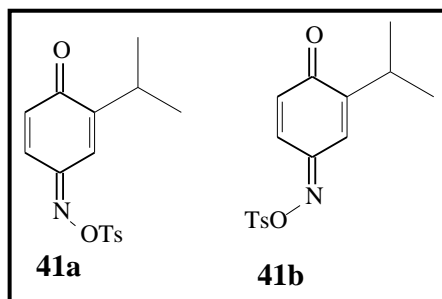
**U.V** ((λ<sub>max</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 230; 274 nm.

**I.V** (ν<sub>max</sub>, **KBr**, cm<sup>-1</sup>): 2974; 1649; 1593;1386;1196; 1175; 1092.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 2,13 (CH<sub>3</sub>, d J= 1.3); 2,47 (CH<sub>3</sub>, s); 6,33 (CH, m, J= 2.0 e J=1.3); 6,45 (CH, dd, J=10.3 e J=2.0); 7,38 (2CH, d, J=8.3); 7,57 (CH, d, J=10.3); 7,91 (2CH, d, J=8.3).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)δ:17,2; 21,7; 124,8; 129,2; 129,8; 131,0; 131,4; 133,6; 145,0; 146,1; 153,6; 186,1.

**Síntese das mono-oximas tosiladas (41a e 41b)**



Para obter as mono-oximas tosiladas (**41a** e **41b**), empregou-se o procedimento experimental da tosilação (Item **5.6.1**).

A reação foi realizada utilizando-se as mono-oximas (**31a** e **31b**) 4,59 mmol (0,76 g) 4,5 mL de diclorometano seco, 1,3 mL de piridina seca e 1,30 g de cloreto de tosilato (6,88 mmol), sob atmosfera de N<sub>2</sub>.

O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, gerando as mono-oximas tosiladas **41a** e **41b** com rendimento de 83%.

**Pf:** 134,2 – 135,0 °C

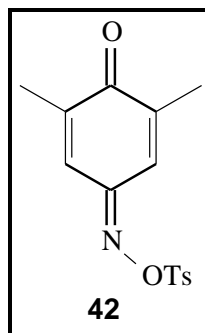
**U.V** ((λ<sub>max</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 229, 283 nm.

**I.V** (ν<sub>max</sub>, **KBr**, cm<sup>-1</sup>): 2974; 1644; 1628; 1390; 1193; 1181; 1093.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1,11 (2CH<sub>3</sub>, d, J= 6.8); 1,15 (2CH<sub>3</sub>, d, J= 6.8); 2,48 (CH, s); 3,08 (CH, d hept, J=1.3 e 6.8); 6,53 (CH, d, J=10.1); 6,54 (CH, d, J=10.1); 6,90 (CH, m, J=1.3; 2.5); 7,06 (CH, dd, J=10.1 e J=2.5); 7,36 (CH, m, J=1.3; 2.5); 7,41 (2CH, d, J= 8.5); 7,57 (CH, dd, J=10.1 e J=2.5); 7,94 (2CH, d, J= 8.5).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)δ: 21,3; 21,4; 21,7; 26,7; 27,3; 123,6; 128,3; 129,0; 129,1; 129,8; 129,9; 131,5; 131,6; 132,8; 134,5; 134,7; 145,9; 150,7; 152,9; 153,6; 154,0; 185,6; 185,7.

**Síntese da mono-oxima tosilada (42)**



Para obter a mono-oxima tosilada (**42**), empregou-se o procedimento experimental da tosilação (Item **5.6.1**).

A reação foi realizada utilizando-se a mono-oxima (**32**) 4,59 mmol (0,69 g) 4,5 mL de diclorometano seco, 1,3 mL de piridina seca e 1,30 g de cloreto de tosilato (6,88 mmol), sob atmosfera de N<sub>2</sub>.

O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, gerando a mono-oxima tosilada **42** com rendimento de 90%.

**Pf:** 110,1 – 110,8 °C

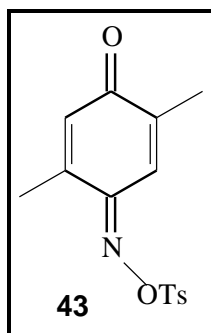
**U.V** ((λ<sub>max</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 229; 286 nm.

**I.V** (ν<sub>max</sub>, **KBr**, cm<sup>-1</sup>): 2922; 1638; 1612; 1377; 1192; 1177; 1092.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1,99 (CH<sub>3</sub>, d, J=1.5); 2,05 (CH<sub>3</sub>, d, J=1.5); 2,45 (CH<sub>3</sub>, s); 6,87 (CH, q, J=1.5); 7,36 (2CH, J= 8.3); 7,40 (CH, q, J=1.5); 7,90 (2CH, J= 8.3).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)δ: 15,9; 16,6; 21,7; 120,7; 129,1; 129,8; 130,9; 131,8; 140,9; 143,4; 145,7; 153,6; 186,7.

**Síntese da mono-oxima tosilada (43)**



Para obter a mono-oxima tosilada (**43**), empregou-se o procedimento experimental da tosilação (Item **5.6.1**).

A reação foi realizada utilizando-se a mono-oxima (**33**) 4,59 mmol (0,69 g) 4,5 mL de diclorometano seco, 1,3 mL de piridina seca e 1,30 g de cloreto de tosilato (6,88 mmol), sob atmosfera de N<sub>2</sub>.

O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, gerando a mono-oxima tosilada **43** com rendimento de 88%.

**Pf:** 105,2 – 105,9 °C

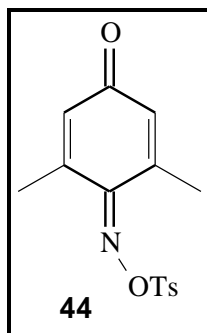
**U.V** ((λ<sub>max</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 229; 283 nm.

**I.V** (ν<sub>max</sub>, **KBr**, cm<sup>-1</sup>): 2926; 1654; 1602; 1377; 1191; 1176; 1091.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 2,00 (CH<sub>3</sub>, d, J=1.5); 2,09 (CH<sub>3</sub>, d, J=1.2); 2,45 (CH, s); 6,30 (CH, q, J=1.2); 7,36 (2CH, d, J=8.3); 7,37 (CH, q, J=1.5); 7,90 (2CH, d, J=8.3).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)δ: 15,9; 19,8; 21,7; 121,3; 129,1; 129,8; 130,9; 131,7; 142,8; 144,8; 145,9; 153,9; 186,4.

**Síntese da mono-oxima tosilada (44)**



Para obter a mono-oxima tosilada (**44**), empregou-se o procedimento experimental da tosilação (Item **5.6.1**).

A reação foi realizada utilizando-se a mono-oxima (**34**) 4,59 mmol (0,69 g) 4,5 mL de diclorometano seco, 1,3 mL de piridina seca e 1,30 g de cloreto de tosilato (6,88 mmol), sob atmosfera de N<sub>2</sub>.

O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, gerando a mono-oxima tosilada **44** com rendimento de 83%.

**Pf:** 91,2 – 91,7 °C

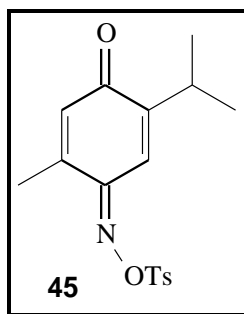
**U.V** (( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 229; 280 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2929; 1653; 1624; 1377; 1193; 1179; 1092.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,10 (CH<sub>3</sub>, d  $J= 1.3$ ); 2,47 (CH, s); 2,44 (CH<sub>3</sub>, d,  $J= 1.5$ ); 6,22 (CH, m,  $J= 1.5$ ); 6,29 (CH, m,  $J= 1.3$ ); 7,39 (2CH, d  $J= 8.2$ ); 7,91 (2CH, d,  $J=8.2$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 18,7; 21,7; 24,1; 129,2; 129,8; 130,1; 131,2; 134,1; 139,9; 146,1; 146,7; 152,6; 185,8.

**Síntese da mono-oxima tosilada (45)**



Para obter a mono-oxima tosilada (**45**), empregou-se o procedimento experimental da tosilação (Item **5.6.1**).

A reação foi realizada utilizando-se a mono-oxima (**35**) 4,59 mmol (0,82 g) 4,5 mL de diclorometano seco, 1,3 mL de piridina seca e 1,30 g de cloreto de tosilato (6,88 mmol), sob atmosfera de N<sub>2</sub>.

O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, gerando a mono-oxima tosilada **45** com rendimento de 79%.

**Pf:** 85,5 – 86,9 °C

**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 228; 284 nm.

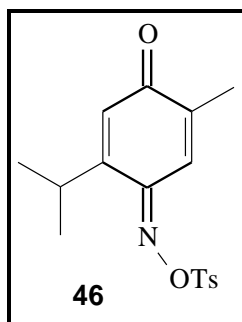
**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2964; 1647; 1599; 1382; 1195; 1181; 1095.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,10 (2CH<sub>3</sub>, d, *J*= 6.8); 2,08 (CH<sub>3</sub>, d, *J*=1.5); 2,46 (CH<sub>3</sub>, s); 3,04 (CH, d hept, *J*=1.3 e 6.8); 6,30 (CH, q, *J*=1.5); 7,27 (CH, d, *J*= 1.3); 7,37 (CH, d *J*=8.3); 7,92 (CH, d, *J*=8.5).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 16,7; 21,5; 21,7; 26,9; 118,2; 129,2; 129,7; 131,4; 131,7; 144,2; 145,8; 152,2; 154,0; 185,6



**Síntese da mono-oxima tosilada (46)**



Para obter a mono-oxima tosilada (**46**), empregou-se o procedimento experimental da tosilação (Item **5.6.1**).

A reação foi realizada utilizando-se a mono-oxima (**36**) 4,59 mmol (0,82 g) 4,5 mL de diclorometano seco, 1,3 mL de piridina seca e 1,30 g de cloreto de tosilato (6,88 mmol), sob atmosfera de N<sub>2</sub>.

O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, gerando a mono-oxima tosilada **46** com rendimento de 80%.

**Pf:** 86,8 – 87,6 °C

**I.V** ( $\nu_{max}$ , **KBr**,  $cm^{-1}$ ): 2958; 1654; 1386; 1195; 1176; 1091.

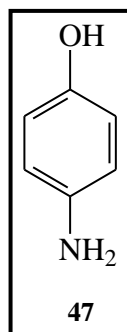
**U.V** ( $\lambda_{max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 229; 284 nm.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,07 (2CH<sub>3</sub>, d,  $J= 7.1$ ); 2,01 (CH<sub>3</sub>, d,  $J= 1.5$ ); 2,45 (CH<sub>3</sub>, s); 3,08 (CH, d hept,  $J= 0.7$  e 7.1); 6,31 (CH, d,  $J= 0.7$ ); 7,36 (2CH,  $J= 8.3$ ); 7,40 (CH, q,  $J= 1.5$ ); 7,89 (2CH,  $J= 8.3$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 15,8; 21,7; 21,9; 27,4; 121,6; 127,3; 129,1; 129,7; 131,7; 142,3; 145,8; 152,4; 154,5; 186,8.

### ***5.7-Síntese dos p-aminofenóis***

### **Síntese do aminofenol (47)**



Uma mistura da mono-oxima (**28**) (0.155 g, 1.26 mmol), SnCl<sub>2</sub> (0.72 g, 3.80 mmol), 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e 0.2 mL de HCl concentrado foi adicionada em um balão de 50 mL e aquecida sob refluxo por 16h. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi removido em evaporador rotatório, o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com solução de bicarbonato de sódio 10%. A fase orgânica foi secada com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente evaporado. O amino fenol (**47**), um sólido bege, foi obtido com rendimento de (0.090g)65%.

**Pf:** 177-179 °C

**Pf**<sup>89</sup>: 181-183 °C

**m/Z**= 109; 94, 80; 71, 53.

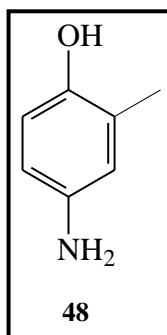
**I.V** ( $\nu_{max}$ , **KBr**,  $cm^{-1}$ ): 3326; 3165; 1564; 1227; 837.

**U.V** ( $\lambda_{max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 237; 306 nm.

**RMN**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 3,26 (3H, sl); 6.54 (2H, m); 6,60 (2H, m).

**RMN**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 115,0; 115,4; 138,3; 148,6.

### **Síntese do aminofenol (48)**



Para obter o aminofenol (**48**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de aminofenóis (Item **5.7.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de mono-oxima (**29**) (0.172 g, 1.26 mmol), SnCl<sub>2</sub> (0.72 g, 3.80 mmol), 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e 0.2 mL de HCl concentrado. O aminofenol (**48**), um sólido marrom, foi obtido com rendimento de (0.129g) 84%.

**Pf:** 170-171 °C

**Pf**<sup>90</sup>: 171,5–173°C

**mZ**= 123; 106; 94.

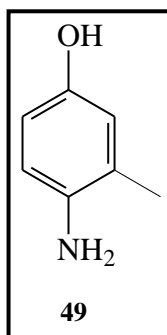
**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 237; 305 nm.

**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , **KBr**, **cm**<sup>-1</sup>): 3479; 3357; 3289; 2973; 1470; 1213; 965.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, **400MHz**)  $\delta$ : 2,12 (3H, s); 3,52 (2H, sl); 6,35 (1H, dd, J=8,3Hz, J=2,7Hz); 6,45 (1H, d, J=2,7Hz,); 6,58 (1H, d, J=8,3Hz,); 7,87(1H, sl).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, **100MHz**) $\delta$ : 15,4; 112,6; 114,8; 117,2; 124,2; 138,3; 146,8.

### **Síntese do aminofenol (49)**



Para obter o aminofenol (**49**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de aminofenóis (Item **5.7.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de mono-oxima (**30**) (0.172 g, 1.26 mmol), SnCl<sub>2</sub> (0.72 g, 3.80 mmol), 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e 0.2 mL de HCl concentrado. O aminofenol (**49**), um sólido marrom-escuro, foi obtido com rendimento de (0.136g) 88%.

**Pf:** 172-173°C

**Pf**<sup>90</sup>: 173-176°C

**m/z**= 123; 106; 94.

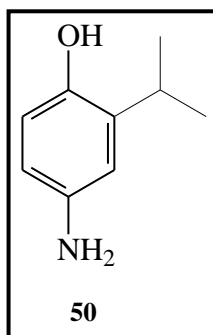
**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 235; 304 nm.

**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3393; 3297; 3129; 2917; 1504; 1220; 900.

**RMN**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,08 (3H, s); 3,50 (2H, sl); 6,45 (1H, m); 6,47 (1H, m); 6,52 (1H, m); 8,13(1H, sl).

**RMN**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 16,6; 112,4; 115,0; 116,3; 122,6; 136,4; 148,4.

### **Síntese do aminofenol (50)**



Para obter o aminofenol (**50**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de aminofenóis (Item **5.7.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de mono-oxima (**31**) (0.208 g, 1.26 mmol), SnCl<sub>2</sub> (0.72 g, 3.80 mmol), 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e 0.2 mL de HCl concentrado. O aminofenol (**50**), um sólido marrom-escuro foi obtido com rendimento de (0.169g) 89%.

**Pf:** 126,2-126,8 °C

**Pf<sup>91</sup>:** 126,3-128°C

**mZ=** 151; 136; 122; 108; 91.

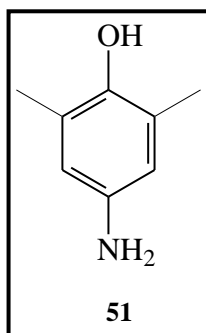
**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 237; 305 nm.

**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3417; 3352; 3226; 2960; 1453; 1214; 922.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,17 (6H, d, J=6,8Hz); 3,22 (1H, sept, J=6,8Hz); 3,49 (2H, sl); 6,36 (1H, dd, J=8,3Hz, J=2,7Hz); 6,53 (1H, d, J=2,7Hz); 6,60 (1H, d, J=8,3Hz); 7,89(1H, sl).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 21,9; 25,9; 112,5; 112,9; 115,2; 134,9; 138,4; 146,0.

### **Síntese do aminofenol (51)**



Para obter o aminofenol (**51**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de aminofenóis (Item **5.7.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de mono-oxima (**32**) (0.190 g, 1.26 mmol), SnCl<sub>2</sub> (0.72 g, 3.80 mmol), 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e 0.2 mL de HCl concentrado. O aminofenol (**51**), um sólido marrom-claro foi obtido com rendimento de (0.157g) 91%.

**Pf:** 135,3-136,0 °C

**Pf**<sup>90</sup>: 136-138°C

**mZ**= 137; 122; 108; 91.

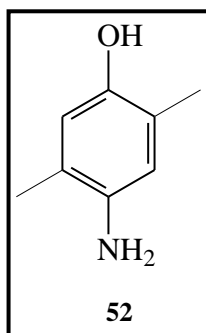
**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 237; 303 nm.

**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3479; 3360; 3286; 2917; 1489; 1208; 914.

**RMN**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,16 (6H, s); 3,34 (3H, sl); 6,33 (2H, s).

**RMN**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 16,2; 115,1; 125,1; 138,6; 145,1.

### **Síntese do aminofenol (52)**



Para obter o aminofenol (**52**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de aminofenóis (Item **5.7.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de mono-oxima (**33**) (0.190 g, 1.26 mmol), SnCl<sub>2</sub> (0.72 g, 3.80 mmol), 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e 0.2 mL de HCl concentrado. O aminofenol (**52**), um sólido marrom-claro foi obtido com rendimento de (0.139g) 81%.

**Pf:** 238 decomp °C

**Pf**<sup>92</sup>: 241°C decomp

**mZ**= 137; 122; 108; 91.

**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 235; 304 nm.

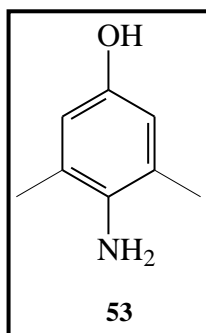
**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3489; 3358; 3293; 2921; 1462; 1215; 936.

**RMN**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,06 (3H, s); 2,09 (3H, s); 3,46 (2H, sl); 6,43 (1H, s); 6,51(1H, s); 7,81 (1H, sl).

**RMN**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 14,9; 16,2; 116,2; 116,9; 118,8; 119,7; 136,2; 146,6.



### **Síntese do aminofenol (53)**



Para obter o aminofenol (**53**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de aminofenóis (Item **5.7.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de mono-oxima (**34**) (0.190 g, 1.26 mmol), SnCl<sub>2</sub> (0.72 g, 3.80 mmol), 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e 0.2 mL de HCl concentrado. O aminofenol (**53**), um sólido amarelo-escuro foi obtido com rendimento de (0.156g) 90%.

**Pf:** 167-168 °C

**Pf**<sup>90</sup>: 162-165°C

**mZ**= 137; 122; 108; 91.

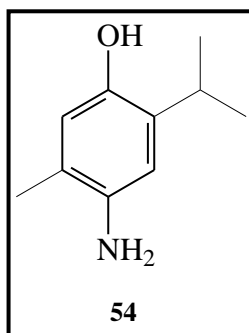
**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 235; 301 nm.

**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , **KBr**, **cm**<sup>-1</sup>): 3391; 3329; 3135; 2963; 1476; 1228; 840.

**RMN**<sup>1</sup>**H** (CDCl<sub>3</sub>, **400MHz**)  $\delta$ : 2,18 (6H, s); 3,29 (2H, sl); 6,45 (2H, s); 7,90 (1H, sl).

**RMN**<sup>13</sup>**C** (CDCl<sub>3</sub>, **100MHz**) $\delta$ : 17,3; 114,5; 122,6; 134,7; 148,3.

### **Síntese do aminofenol (54)**



Para obter o aminofenol (**54**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de aminofenóis (Item **5.7.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de mono-oxima (**35**) (0.225 g, 1.26 mmol), SnCl<sub>2</sub> (0.72 g, 3.80 mmol), 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e 0.2 mL de HCl concentrado. O aminofenol (**54**), um sólido marrom-claro foi obtido com rendimento de (0.187g) 90%.

**Pf:** 175-176 °C

**Pf**<sup>93</sup>: 177-179°C

**mZ**= 165, 150; 135; 133; 105.

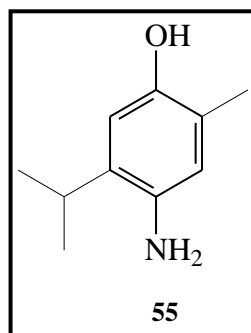
**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 235; 303 nm.

**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , **KBr**, **cm**<sup>-1</sup>): 3367; 3304; 3133; 2962; 1425; 1203; 901.

**RMN**<sup>1</sup>**H** (CDCl<sub>3</sub>, **400MHz**)  $\delta$ : 1,13 (6H, d, J=7,0Hz); 1,98 (3H, s); 3,12 (1H, sept, J=7,0Hz); 4,10 (2H, sl); 6,43 (1H, s); 6,46 (1H, s); 8,15(1H, sl).

**RMN**<sup>13</sup>**C** (CDCl<sub>3</sub>, **100MHz**) $\delta$ : 16,9; 22,7; 26,0; 112,5; 116,9; 119,4; 131,9; 138,3; 145,2.

### **Síntese do aminofenol (55)**



Para obter o aminofenol (**55**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de aminofenóis (Item **5.7.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de mono-oxima (**36**) (0.225 g, 1.26 mmol), SnCl<sub>2</sub> (0.72 g, 3.80 mmol), 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e 0.2 mL de HCl concentrado. O aminofenol (**55**), um sólido marrom-claro foi obtido com rendimento de (0.188g) 91%.

**Pf:** 129-130 °C

**mZ=** 165; 150; 135; 133; 105.

**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 236; 304 nm.

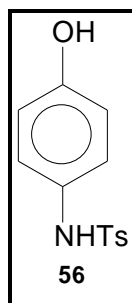
**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3382; 3306; 3126; 2966; 1420; 1201; 894.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,17 (6H, d, J=6,8Hz); 2,12 (3H, s); 2,85 (1H, sept, J=6,8Hz); 3,26 (2H, sl); 6,45 (1H, s); 6,60 (1H, s); 7,30(1H, sl).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 15,4; 22,2; 27,1; 112,2; 118,6; 121,9; 131,5; 135,2; 147,8.

### ***5.8-Síntese dos N-tosil- p-aminofenóis***

### 5.8.1 Síntese do *N*-tosil-*p*-aminofenol (**56**)



*p*-aminofenol (**47**) (0,115g, 1.06mmol) foi dissolvido em 2 mL de piridina a 0 °C; foi adicionado a esta mistura (0,244g, 1,28 mmol) cloreto de toсила em pequenas porções. A mistura reacional foi agitada durante 5 horas à temperatura ambiente, até o consumo total do material de partida. A reação foi diluída em acetato de etila e lavada com uma solução de HCl 5% e água. A fase orgânica foi secada com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada obtendo-se o *N*-tosil-*p*-aminofenol. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica com sílica gel flash usando como eluente 8:2 hexano:acetato de etila. O *N*-tosil-*p*-aminofenol (**56**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de(0.177g) 64%.

**Pf:** 138-139,2°C

**Pf**<sup>94</sup>: 143-145°C

**U.V** ((λ<sub>max</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 217; 230 nm.

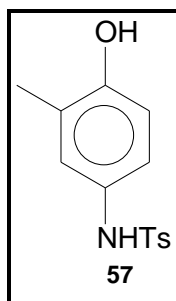
**m/Z**= 263; 155; 108; 91.

**I.V** (ν<sub>max</sub>, **KBr**, cm<sup>-1</sup>): 3390; 3218; 1606; 1512;1401; 1321; 1213; 1152; 833; 693.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 2,30 (3H, s); 6,63 (2H, d, J=8.8 Hz); 6,87 (2H, d, J=8.8 Hz); 7,14 (2H, d, J=8,3Hz); 7,55 (2H, d, J=8,3 Hz); 8,66 (2H, sl).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)δ: 20,7; 115,2; 124,4; 126,5; 128,0; 128,7; 135,9; 142,5; 154,4.

### **Síntese do N-tosil-*p*-aminofenol (57)**



Para obter o *N*-tosil-*p*-aminofenol (**57**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-tosil-*p*-aminofenóis (Item **5.8.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *p*-aminofenol (**48**) (0,130g, 1,06mmol), 2 mL de piridina e (0,244g, 1,28 mmol) de cloreto de tosila. O *N*-tosil-*p*-aminofenol (**57**), um sólido marrom-claro, foi obtido com rendimento de (0,214g) 73%.

**Pf:** 178-179°C

**Pf**<sup>95</sup>: 181-182°C

**U.V** ((λ<sub>max</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 211; 230 nm.

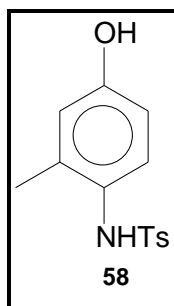
**mZ**= 277; 155; 122; 91.

**I.V** (ν<sub>max</sub>, **KBr**, cm<sup>-1</sup>)= 3428; 3344; 1603; 1508; 1390; 1315; 1282; 805; 711.

**RMN**<sup>1</sup>**H** (CDCl<sub>3</sub>, **400MHz**) δ: 2,08 (3H, s); 2,35 (3H, s); 2,79 (1H, s); 6,61 (1H, d, J=8,4Hz); 6,69 (1H, m); 6,79 (1H, d, J=2,4Hz); 7,16 (2H, d, J=8,2Hz); 7,57 (2H, d, J=8,2Hz); 8,35 (1H, s); 8,55 (1H, s).

**RMN**<sup>13</sup>**C** (CDCl<sub>3</sub>, **100MHz**)δ: 15,7; 21,0; 114,7; 121,6; 124,7; 125,8; 126,7; 128,0; 128,8; 136,4; 142,5; 152,8.

### **Síntese do N-tosil-p-aminofenol (58)**



Para obter o *N*-tosil-*p*-aminofenol (**58**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-tosil-*p*-aminofenóis (Item **5.8.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *p*-aminofenol (**49**) (0,130g, 1.06mmol), 2 mL de piridina e (0,244g, 1,28 mmol) de cloreto de tosil. O *N*-tosil-*p*-aminofenol (**58**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0.229g) 78%.

**Pf:** 132-133°C

**Pf**<sup>95</sup>: 136-137°C

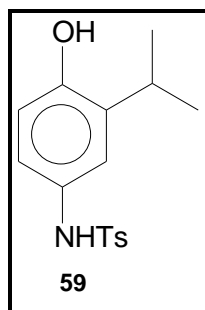
**m/Z**= 277; 155; 122; 91

**I.V** ( $\nu_{max}$ , **KBr**,  $cm^{-1}$ ): 3440; 3240; 1598; 1503; 1402; 1299; 1143; 1095; 934; 813.

**RMN** <sup>1</sup>H (**CDCl<sub>3</sub>**, **400MHz**)  $\delta$ : 1,90 (3H, s); 2.38 (3H, s); 6,53(1H, m); 6,56 (1H, m); 6,86 (1H, d, J=8.3Hz); 7,40 (1H, s); 7,19 (2H, d, J=8,2Hz); 7,54 (2H, d, J=8,2Hz); 8,48 (1H, s).

**RMN** <sup>13</sup>C (**CDCl<sub>3</sub>**, **100MHz**) $\delta$ : 17,6; 21,3; 113,2; 117,1; 125,7; 126,9; 128,5; 129,1; 136,2; 137,0; 142,9; 155,7.

### **Síntese do N-tosil-*p*-aminofenol (59)**



Para obter o *N*-tosil-*p*-aminofenol (**59**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-tosil-*p*-aminofenóis (Item **5.8.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *p*-aminofenol (**50**) (0,160g, 1.06mmol), 2 mL de piridina e (0,244g, 1,28 mmol) de cloreto de tosil. O *N*-tosil-*p*-aminofenol (**59**), um sólido marrom-escuro, foi obtido com rendimento de (0.306g) 95%.

**Pf:** 173,2-174,4°C

$m/Z = 305; 150; 106; 91.$

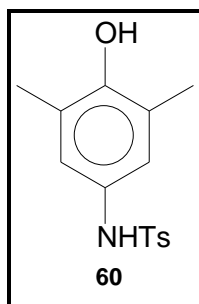
**I.V** ( $\nu_{max}$ , **KBr**,  $cm^{-1}$ ): 3411; 3269; 2957; 1602; 1512; 1453; 1396; 1159; 960; 817.

**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , **400MHz**)  $\delta$ : 1,06 (6H, d,  $J=6,86$  Hz); 2,36 (3H, s); 3,15 (1H, hept,  $J=6,86$  Hz); 6,66 (1H, d,  $J=8,19$  Hz); 6,72 (2H, d,  $J=8,19$  Hz); 7,17 (2H, d,  $J=8,19$  Hz); 7,55 (2H, d,  $J=8,19$  Hz); 7,85 (1H, s); 8,08 (1H, s).

**RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , **100MHz**) $\delta$ :21,2; 22,2; 26,4; 115,2; 122,3; 122,4; 127,2; 128,2; 129,0; 135,3; 136,3; 142,7; 152,2.



### **Síntese do N-tosil-*p*-aminofenol (60)**



Para obter o *N*-tosil-*p*-aminofenol (**60**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-tosil-*p*-aminofenóis (Item **5.8.I**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *p*-aminofenol (**51**) (0,145g, 1,06mmol), 2 mL de piridina e (0,244g, 1,28 mmol) de cloreto de tosil. O *N*-tosil-*p*-aminofenol (**60**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0,295g) 96%.

**Pf:** 128,6-128,9°C

**Pf<sup>96</sup>:** 129°C

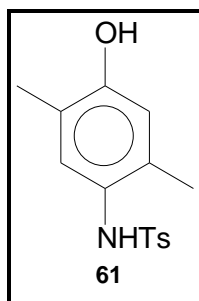
**m/Z=** 291; 136; 155; 91.

**I.V (v<sub>max</sub>, KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3525; 3251; 2920; 1602; 1490; 1390; 1149; 1090; 1022; 902.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)** δ: 2,11 (6H, s); 2,36 (3H, s); 5,80 (1H, s); 6,66 (2H, s); 7,18 (2H, d, J=8,1Hz); 7,46(1H, s); 7,60 (2H, d, J=8,2Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)**δ: 16,5; 21,3; 123,6; 124,2; 127,2; 128,2; 129,2; 136,4; 143,1; 150,6.

### **Síntese do N-tosil-*p*-aminofenol (61)**



Para obter o *N*-tosil-*p*-aminofenol (**61**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-tosil-*p*-aminofenóis (Item 5.8.1).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *p*-aminofenol (**52**) (0,145g, 1.06mmol), 2 mL de piridina e (0,244g, 1,28 mmol) de cloreto de tosila. O *N*-tosil-*p*-aminofenol (**61**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0.246g) 80%.

**Pf:** 169,9-171,8°C

**Pf**<sup>97</sup>: 172-173°C

**U.V** ((λ<sub>max</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 209; 231 nm.

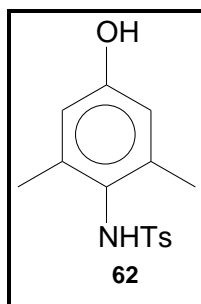
**mZ**= 291; 155; 136; 91.

**I.V** (ν<sub>max</sub>, **KBr**, cm<sup>-1</sup>): 3400; 3284; 2925; 1620; 1523; 1389; 1201; 1158; 906; 810.

**RMN**<sup>1</sup>**H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1,82 (3H, s); 2,07 (3H, s); 2,38 (3H, s); 6,52 (1H, s); 6,78 (1H, s); 7,20 (2H, d, J=7,9Hz); 7,48(1H, s); 7,54 (2H, d, J=8,4Hz); 8,24 (1H, s).

**RMN**<sup>13</sup>**C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)δ: 15,3; 17,0; 21,2; 116,4; 122,1; 125,2; 126,8; 128,9; 129,7; 132,9; 137,1; 142,7; 153,7.

### **Síntese do N-tosil-p-aminofenol (62)**



Para obter o *N*-tosil-*p*-aminofenol (**62**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-tosil-*p*-aminofenóis (Item **5.8.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *p*-aminofenol (**53**) (0,145g, 1,06mmol), 2 mL de piridina e (0,244g, 1,28 mmol) de cloreto de tosila. O *N*-tosil-*p*-aminofenol (**62**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0.292g) 95%.

**Pf:** 193-194°C

**Pf**<sup>96</sup>: 196°C

**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 212; 228 nm.

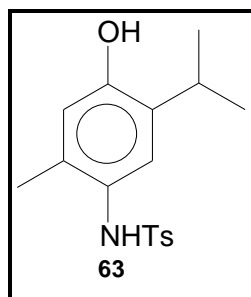
**m/Z**= 291; 155; 136; 91.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3444; 3284; 2921; 1596; 1467; 1467; 1402; 1315; 1088; 894.

**RMN**<sup>1</sup>**H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,91 (6H, s); 2,40 (3H, s); 2,62 (1H, s); 6,45 (2H, s), 7,22 (2H, d, J=8,0Hz); 7,45(1H, s); 7,59 (2H, d, J=8,0Hz).

**RMN**<sup>13</sup>**C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 18,5; 21,1; 114,9; 124,3; 126,7; 129,1; 138,3; 139,0; 142,6. 155,6.

### **Síntese do N-tosil-p-aminofenol (63)**



Para obter o *N*-tosil-*p*-aminofenol (**63**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-tosil-*p*-aminofenóis (Item **5.8.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *p*-aminofenol (**54**) (0,175g, 1,06mmol), 2 mL de piridina e (0,244g, 1,28 mmol) de cloreto de toсила. O *N*-tosil-*p*-aminofenol (**63**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0,162g) 96%.

**Pf:** 195-196°C

**Pf**<sup>97</sup>: 200-201°C

**U.V** (( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 212; 228 nm.

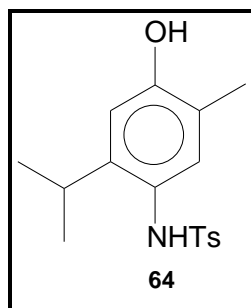
**mZ**= 319; 164; 149; 136; 91.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3481; 3276; 2954; 1622; 1517; 1394; 1116; 1095; 919; 821.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 0,99 (6H, d, J=7,0Hz); 2,01 (3H, s); 2,39 (3H, s); 2,70 (1H, sl); 3,09 (1H, hept, J=7,0Hz); 6,54 (1H, m); 6,56 (1H, s); 7,20 (2H, d, J=8,2Hz); 7,55 (2H, d, J=8,2Hz); 8,24 (1H, s).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 17,2; 21,0; 22,0; 25,8; 116,7; 125,4; 127,1; 128,9; 132,4; 133,5; 136,8; 136,9; 142,6; 152,7.

### **Síntese do N-tosil-p-aminofenol (64)**



Para obter o *N*-tosil-*p*-aminofenol (**64**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-tosil-*p*-aminofenóis (Item **5.8.I**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *p*-aminofenol (**55**) (0,175g, 1.06mmol), 2 mL de piridina e (0,244g, 1,28 mmol) de cloreto de tosil. O *N*-tosil-*p*-aminofenol (**64**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0.161g) 95%.

**Pf:** 171,9-173,1°C

**Pf**<sup>95</sup>: 173-174°C

**U.V** (( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 216; 228 nm.

**mZ**= 319; 164; 149; 136; 91

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3447; 2239; 2963; 1617; 1519; 1431; 1307; 1197; 1095; 921.

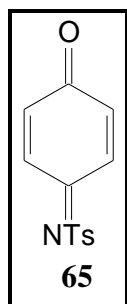
**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 0.92 (6H, d,  $J=7,0$ ); 2.04 (3H, s); 2.39 (3H, s); 2.90 (3H, s); 2.95 (1H, hept,  $J=7,0$ ); 6.65 (2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ); 7.22 (2H, d,  $J=7,9\text{Hz}$ ); 7.57 (2H, d,  $J=8,2\text{Hz}$ ); 7.89 (1H,s); 8.47 (1H,s);

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 15,1; 20,9; 23,1; 26,7; 111,8; 121,7; 123,4; 126,9; 128,7; 129,9; 137,1; 142,4; 144,3; 154,2.

### ***5.9- Síntese das N-Tosiliminas***

### 5.9.1- Síntese da N-tosilimina com óxido de prata

#### Síntese da N-tosilimina(65)



Em um balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, contendo o *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**56**) (0,263g, 1mmol), em 2 mL de diclorometano seco, foi adicionado óxido de prata (0,462g, 2mmol). A mistura reacional foi agitada durante 1 hora apresentando uma coloração amarelada. Após esse período, a mistura reacional foi filtrada, a fase orgânica foi lavada com água destilada, secada com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. A *N*-tosilimina foi purificada por coluna cromatográfica em coluna de sílica comum, utilizando-se o eluente hexano:acetato de etila 9:1, obtendo a *N*-Tosilimina (**65**) com (0.162g) 63% de rendimento.

*Pf*: 112,6-113,2 °C

*Pf*<sup>98</sup>: 114-116 °C

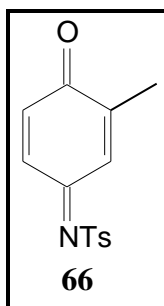
*U.V* ( $\lambda_{\max}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 220; 277 nm.

*I.V* ( $\nu_{\max}$ , *KBr*, cm<sup>-1</sup>): 1654; 1623; 1315; 1150; 1089; 869; 684.

*RMN*<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,46 (3H, s); 6,70 (2H, dd, J=2.0 e 10.2 Hz ); 6,98 (1H, dd, J=2.5 e 10.0 Hz ); 7,38 (2H, d, J=8,1Hz); 7,89 (2H, d, J=8,2 Hz); 8.20 (1H, dd, J= 2.2 e 10.6 Hz).

*RMN*<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 21,6; 127,6; 129,7; 129,8 130,2; 135,2; 135,5; 140,4; 144,4; 163,2; 185,7.

### **Síntese da N-tosilimina (66)**



Para obter a *N*-tosilimina (**66**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com óxido de prata (Item **5.9.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**57**) (0,277g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e óxido de prata (0,462g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**66**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0.253g) 92%.

**Pf:** 86,8-87,4 °C

**Pf**<sup>95</sup>: 88-90°C

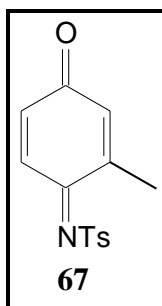
**I.V** ( $\nu_{max}$ , **KBr**,  $cm^{-1}$ ): 2925; 1658; 1634; 1542; 1319; 1153; 1088; 836; 686

**RMN <sup>1</sup>H** (**CDCl<sub>3</sub>**, **400MHz**)  $\delta$ : 2,04 (3H, d,  $J=1,5$  Hz ); 2,12 (3H, d,  $J=1,5$  Hz ); 2,45 (6H, s); 6,65 (1H, d,  $J=9,8$ Hz); 6,66 (1H, d,  $J=9,8$ Hz); 6,79 (1H, quint,  $J=1,5$ Hz); 6,89 (1H, dd,  $J=2,7$  9,8Hz); 7,35 (2H, d,  $J=8,0$  Hz); 7,36 (2H, d,  $J=8,0$  Hz); 7,89 (2H, d,  $J=8,3$  Hz); 7,88 (2H, d,  $J=8,3$  Hz); 8,00 (1H, 1H, quint,  $J=1,5$ Hz); 8.14 (1H, dd,  $J=2,7$  9,8Hz).

**RMN <sup>13</sup>C** (**CDCl<sub>3</sub>**, **100MHz**) $\delta$ : 15,6; 16,5; 21,5; 126,9; 127,4; 129,6; 129,8; 135,1; 135,4; 136,4; 137,0; 140,2; 144,5; 145,0; 145,1; 164,1; 164,2; 186,0; 186,2.



### **Síntese da N-tosilimina (67)**



Para obter a *N*-tosilimina (**67**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com óxido de prata (Item **5.9.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**58**) (0,277g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e óxido de prata (0,462g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**67**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0.255g) 82%.

**Pf:** 139,3-140,9 °C

**Pf**<sup>95</sup>: 154-155°C

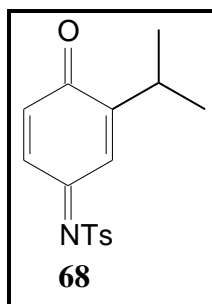
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 217; 279 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2929; 1653; 1623; 1595; 1319; 1150; 1088; 894; 679.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,06 (3H, d, *J*=1,5 Hz); 2,46 (3H, s); 6,55 (1H, m); 6,61(1H, dd, *J*=10,1, 2,3Hz); 7,37 (2H, d, *J*=7,8 Hz); 7,90 (2H, d, *J*=8,3 Hz); 8.18 (1H, d, *J*= 10.1 Hz).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 17,6; 21,6; 127,4; 129,7; 130,6; 133,2; 134,6; 137,3; 144,5; 148,5; 164,6; 186,1.

### **Síntese da N-tosilimina (68)**



Para obter a N-tosilimina (**68**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de N-Tosiliminas com óxido de prata (Item **5.9.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de N-Tosil-*p*-aminofenol (**59**) (0,305g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e óxido de prata (0,462g, 2mmol). A N-Tosilimina (**68**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0.236g) 78%.

**Pf:** 69,9-70,8 °C

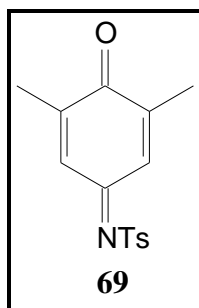
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 219; 282 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2961; 1650; 1632; 1543; 1320; 1158; 1140; 1088; 921; 876.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,10 (6H, d, *J*=6,8Hz); 1,19 (6H, d, *J*=6,8Hz); 2,46 (6H, s); 3,05 (2H, hept, *J*=6,8Hz); 6,64 (1H, m); 6,67 (1H, m); 6,73 (1H, m); 6,89 (1H, dd, *J*=2,5Hz, *J*=9,8Hz); 7,37 (2H, d, *J*=8,0Hz); 7,90 (2H, d, *J*=8,1Hz); 7,94 (1H, m); 8,15 (1H, dd, *J*=2,5Hz, *J*=9,8Hz).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 21,4; 21,6; 26,9; 27,7; 124,1; 125,4; 127,5; 127,6; 129,4; 129,5; 129,7; 129,8; 133,7; 135,7; 135,9; 139,5; 144,5; 144,6; 154,3; 154,4; 164,6; 164,8; 185,5; 185,6.

### **Síntese da N-tosilimina (69)**



Para obter a *N*-tosilimina (**69**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com óxido de prata (Item **5.9.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**60**) (0,291g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e óxido de prata (0,462g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**69**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0.267g) 93%.

**Pf:** 98,1-98,8 °C

**Pf**<sup>96</sup>: 97-98°C

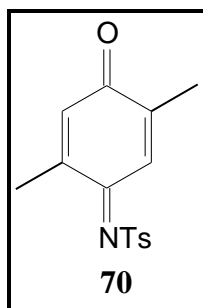
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 228; 289 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929; 1654; 1622; 1555; 1329; 1156; 1088; 918; 638.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,04 (3H, s); 2,12 (3H, s); 2,45 (3H, s); 6,72 (1H, s); 7,36 (2H, d, J=8,5 Hz); 7,88 (2H, d, J=8,1 Hz); 7,96 (1H, s).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 15,9; 16,7; 21,6; 126,8; 127,3; 129,6; 136,4; 137,5; 144,3; 144,9; 145,2; 164,5; 186,6.

### **Síntese da N-tosilimina (70)**



Para obter a *N*-tosilimina (**70**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com óxido de prata (Item **5.9.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**61**) (0,291g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e óxido de prata (0,462g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**70**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0.273g) 95%.

**Pf:** 114,1-114,9 °C

**Pf**<sup>97</sup>: 116-117°C

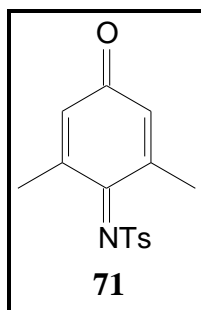
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 228; 286 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2921; 1634; 1607; 1534; 1322; 1164; 1088; 894; 693.

**RMN**<sup>1</sup>**H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,03 (3H, d,  $J=1,3$ ); 2,10 (3H, d,  $J=1,5$ ); 2,46 (3H, s); 6,53 (1H, q,  $J=1,3$ ); 7,36 (2H, d,  $J=8,3$ ); 7,89 (2H, d,  $J=8,3$ ); 7,96 (1H, q,  $J=1,5$ ).

**RMN**<sup>13</sup>**C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 16,9; 17,3; 21,6; 127,2; 127,5; 129,6; 133,2; 137,7; 144,3; 144,7; 148,4; 165,2; 186,4.

### **Síntese da N-tosilimina (71)**



Para obter a *N*-tosilimina (**71**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com óxido de prata (Item **5.9.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**62**) (0,291g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e óxido de prata (0,462g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**71**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0.264g) 92%.

**Pf:** 113,4-113,7 °C

**Pf**<sup>96</sup>: 110°C

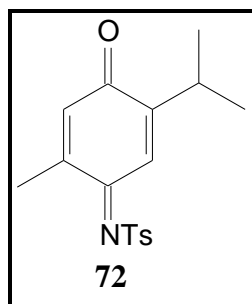
**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 216; 288 nm.

**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2925; 1642; 1607; 1557; 1312; 1150; 1089; 1030; 915; 827.

**RMN**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,32 (6H, s); 2,45 (3H, s); 6,49 (2H, s); 7,34 (2H, d, J=8,5 Hz); 7,86 (2H, d, J=8,4 Hz).

**RMN**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 20,6; 21,5; 126,5; 129,5; 133,6; 139,6; 143,6; 146,9; 164,7; 186,2.

### **Síntese da N-tosilimina (72)**



Para obter a *N*-tosilimina (**72**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com óxido de prata (Item **5.9.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**63**) (0,319g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e óxido de prata (0,462g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**72**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0.304g) 96%.

**Pf:** 118,5-119,2°C

**Pf**<sup>97</sup>: 121-122°C

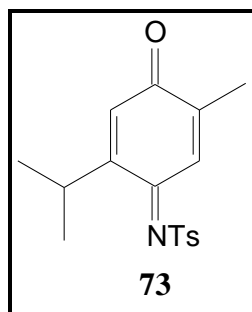
**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 227; 288 nm.

**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , **KBr**, cm<sup>-1</sup>): 2967; 1634; 1607; 1542; 1322; 1261; 1157; 1090; 1030; 921.

**RMN**<sup>1</sup>**H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,17 (6H, d, J=6,8Hz); 2,03 (3H, d, J=1,5 Hz ); 2,46 (3H, s); 3,07 (1H, dhept, J=6,8Hz); 6,51 (1H, q, J=1,5 Hz); 7,36 (2H, d, J=8,3Hz); 7,89 (2H, d, J=8,3Hz); 7,91 (1H, s).

**RMN**<sup>13</sup>**C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 17,2; 21,4; 21,5; 27,4; 124,6; 127,3; 129,6; 133,7; 137,8; 144,2; 147,8; 153,8; 165,6; 185,8.

### **Síntese da N-tosilimina (73)**



Para obter a *N*-tosilimina (**73**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com óxido de prata (Item **5.9.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**64**) (0,319g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e óxido de prata (0,462g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**73**), um sólido amarelo, foi obtido com rendimento de (0.297g) 94%.

**Pf:** 119,4-119,8°C

**Pf**<sup>97</sup>: 116-118°C

**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 227; 288 nm.

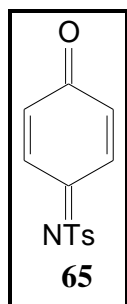
**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2975; 1653; 1632; 1539; 1324; 1136; 1089; 1008; 912; 858.

**RMN**<sup>1</sup>**H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,07 (6H, d, J=6,8Hz); 2,10 (3H, d, J=1,5 Hz); 2,45 (3H, s); 3,03 (1H, dhept, J=6,8Hz J=1,0 Hz); 6,48 (1H, d, J=1,0 Hz); 7,36 (2H, d, J=8,5Hz); 7,88 (2H, d, J=8,4Hz); 7,98 (1H, q, J=1,5 Hz).

**RMN**<sup>13</sup>**C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 15,9; 21,5; 21,7; 27,1; 127,1; 127,8; 129,6; 130,1; 137,8; 144,1; 144,2; 157,5; 164,1; 186,8.

### 5.9.2- Síntese das N-Tosiliminas com dióxido de manganês

#### Síntese da N-tosilimina (65)



Em um balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, contendo o *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**56**) (0,263g, 1mmol) em 2 mL de diclorometano seco, foi adicionado dióxido de manganês (0,172g, 2mmol). A mistura reacional foi agitada durante 1 hora apresentando uma coloração amarelada. Após esse período, a mistura reacional foi filtrada, a fase orgânica foi lavada com água destilada, secada com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. A *N*-tosilimina foi purificada por coluna cromatográfica em coluna de sílica gel flash, utilizando-se o eluente hexano:acetato de etila 9:1, obtendo-se a *N*-Tosilimina (**65**) com (0.013g) 5% de rendimento.

**Pf:** 112,6-113,2 °C

**Pf**<sup>98</sup>: 114-116 °C

**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 220; 277 nm.

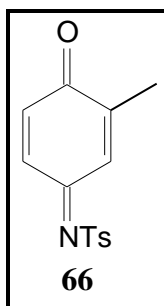
**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 1654; 1623; 1315; 1150; 1089; 869; 684.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,46 (3H, s); 6,70 (2H, dd, J=2.0 e 10.2 Hz ); 6,98 (1H, dd, J=2.5 e 10.0 Hz ); 7,38 (2H, d, J=8,1Hz); 7,89 (2H, d, J=8,2 Hz); 8.20 (1H, dd, J= 2.2 e 10.6 Hz).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 21,6; 127,6; 129,7; 129,8 130,2; 135,2; 135,5; 140,4; 144,4; 163,2; 185,7.



### **Síntese da N-tosilimina (66)**



Para obter a *N*-tosilimina (**66**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com dióxido de manganês (Item **5.9.2**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**57**) (0,277g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e dióxido de manganês (0,172g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**66**), um sólido amarelo, foi obtida com rendimento de (0.036g) 13%.

**Pf:** 86,8-87,4 °C

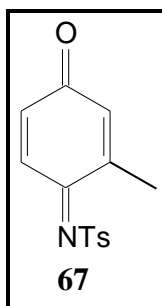
**Pf**<sup>95</sup>: 88-90°C

**I.V** ( $\nu_{max}$ , **KBr**,  $cm^{-1}$ ): 2925; 1658; 1634; 1542; 1319; 1153; 1088; 836; 686

**RMN** <sup>1</sup>H (**CDCl<sub>3</sub>**, **400MHz**)  $\delta$ : 2,04 (3H, d,  $J=1,5$  Hz ); 2,12 (3H, d,  $J=1,5$  Hz ); 2,45 (6H, s); 6,65 (1H, d,  $J=9,8$ Hz); 6,66 (1H, d,  $J=9,8$ Hz); 6,79 (1H, quint,  $J=1,5$ Hz); 6,89 (1H, dd,  $J=2,7$  9,8Hz); 7,35 (2H, d,  $J=8,0$  Hz); 7,36 (2H, d,  $J=8,0$  Hz); 7,89 (2H, d,  $J=8,3$  Hz); 7,88 (2H, d,  $J=8,3$  Hz); 8,00 (1H, 1H, quint,  $J=1,5$ Hz); 8.14 (1H, dd,  $J=2,7$  e 9,8Hz).

**RMN** <sup>13</sup>C (**CDCl<sub>3</sub>**, **100MHz**) $\delta$ : 15,6; 16,5; 21,5; 126,9; 127,4; 129,6; 129,8; 135,1; 135,4; 136,4; 137,0; 140,2; 144,5; 145,0; 145,1; 164,1; 164,2; 186,0; 186,2.

### **Síntese da N-tosilimina (67)**



Para obter a *N*-tosilimina (**67**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com dióxido de manganês (Item **5.9.2**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**58**) (0,277g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e dióxido de manganês (0,172g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**67**), um sólido amarelo, foi obtida com rendimento de (0.052g) 19%.

**Pf:** 139,3-140,9 °C

**Pf**<sup>95</sup>: 154-155°C

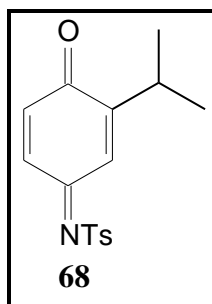
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 217; 279 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929; 1653; 1623; 1595; 1319; 1150; 1088; 894; 679.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,06 (3H, d,  $J=1,5$  Hz ); 2,46 (3H, s); 6,55 (1H, m); 6,61(1H, dd,  $J=10,1, 2,3$ Hz); 7,37 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 7,90 (2H, d,  $J=8,3$  Hz); 8.18 (1H, d,  $J= 10.1$  Hz).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 17,6; 21,6; 127,4; 129,7; 130,6; 133,2; 134,6; 137,3; 144,5; 148,5; 164,6; 186,1.

### **Síntese da N-tosilimina (68)**



Para obter a *N*-tosilimina (**68**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com dióxido de manganês (Item **5.9.2**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**59**) (0,305g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e dióxido de manganês (0,172g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**68**), um sólido amarelo, foi obtida com rendimento de (0.054g) 18%.

**Pf:** 69,9-70,8 °C

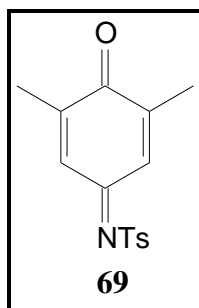
**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 219; 282 nm.

**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2961; 1650; 1632; 1543; 1320; 1158; 1140; 1088; 921; 876.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,10 (6H, d, J=6,8Hz); 1,19 (6H, d, J=6,8Hz); 2,46 (6H, s); 3,05 (2H, hept, J=6,8Hz); 6,64 (1H, m); 6,67 (1H, m); 6,73 (1H, m); 6,89 (1H, dd, J=2,5Hz, J=9,8Hz); 7,37 (2H, d, J=8,0Hz); 7,90 (2H, d, J=8,1Hz); 7,94 (1H, m); 8,15 (1H, dd, J=2,5Hz, J=9,8Hz).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 21,4; 21,6; 26,9; 27,7; 124,1; 125,4; 127,5; 127,6; 129,4; 129,5; 129,7; 129,8; 133,7; 135,7; 135,9; 139,5; 144,5; 144,6; 154,3; 154,4; 164,6; 164,8; 185,5; 185,6.

### **Síntese da N-tosilimina (69)**



Para obter a *N*-tosilimina (**69**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com dióxido de manganês (Item **5.9.2**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**60**) (0,291g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e dióxido de manganês (0,172g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**69**), um sólido amarelo, foi obtida com rendimento de (0.060g) 21%.

**Pf:** 98,1-98,8 °C

**Pf**<sup>96</sup>: 97-98°C

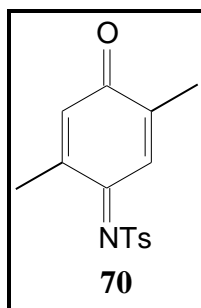
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 228; 289 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929; 1654; 1622; 1555; 1329; 1156; 1088; 918; 638.

**RMN**<sup>1</sup>**H** (CDCl<sub>3</sub>, **400MHz**)  $\delta$ : 2,04 (3H, s); 2,12 (3H, s); 2,45 (3H, s); 6,72 (1H, s); 7,36 (2H, d, J=8,5 Hz); 7,88 (2H, d, J=8,1 Hz); 7,96 (1H, s).

**RMN**<sup>13</sup>**C** (CDCl<sub>3</sub>, **100MHz**) $\delta$ : 15,9; 16,7; 21,6; 126,8; 127,3; 129,6; 136,4; 137,5; 144,3; 144,9; 145,2; 164,5; 186,6.

### **Síntese da N-tosilimina (70)**



Para obter a *N*-tosilimina (**70**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com dióxido de manganês (Item **5.9.2**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**61**) (0,291g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e dióxido de manganês (0,172g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**70**), um sólido amarelo, foi obtida com rendimento de (0.089g) 31%.

**Pf:** 114,1-114,9 °C

**Pf**<sup>97</sup>: 116-117°C

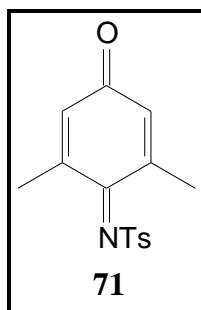
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 228; 286 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2921; 1634; 1607; 1534; 1322; 1164; 1088; 894; 693.

**RMN**<sup>1</sup>**H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,03 (3H, d,  $J=1,3$ ); 2,10 (3H, d,  $J=1,5$ ); 2,46 (3H, s); 6,53 (1H, q,  $J=1,3$ ); 7,36 (2H, d,  $J=8,3$ ); 7,89 (2H, d,  $J=8,3$ ); 7,96 (1H, q,  $J=1,5$ ).

**RMN**<sup>13</sup>**C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 16,9; 17,3; 21,6; 127,2; 127,5; 129,6; 133,2; 137,7; 144,3; 144,7; 148,4; 165,2; 186,4.

### **Síntese da N-tosilimina (71)**



Para obter a *N*-tosilimina (**71**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com dióxido de manganês (Item 5.9.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**62**) (0,291g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e dióxido de manganês (0,172g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**71**), um sólido amarelo, foi obtida com rendimento de (0.072g) 25%.

**Pf:** 113,4-113,7 °C

**Pf**<sup>96</sup>: 110°C

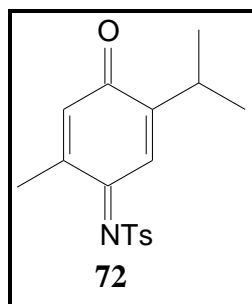
**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 216; 288 nm.

**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2925; 1642; 1607; 1557; 1312; 1150; 1089; 1030; 915; 827.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 2,32 (6H, s); 2,45 (3H, s); 6,49 (2H, s); 7,34 (2H, d, J=8,5 Hz); 7,86 (2H, d, J=8,4 Hz).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 20,6; 21,5; 126,5; 129,5; 133,6; 139,6; 143,6; 146,9; 164,7; 186,2.

### **Síntese da N-tosilimina (72)**



Para obter a N-tosilimina (**72**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de N-Tosiliminas com dióxido de manganês (Item **5.9.2**).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de N-Tosil-*p*-aminofenol (**63**) (0,319g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e dióxido de manganês (0,172g, 2mmol). A N-Tosilimina (**72**), um sólido amarelo, foi obtida com rendimento de (0.066g) 21%.

**Pf:** 118,5-119,2°C

**Pf**<sup>97</sup>: 121-122°C

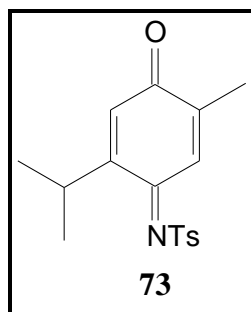
**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 227; 288 nm.

**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2967; 1634; 1607; 1542; 1322; 1261; 1157; 1090; 1030; 921.

**RMN**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,17 (6H, d, J=6,8Hz); 2,03 (3H, d, J=1,5 Hz ); 2,46 (3H, s); 3,07 (1H, hept, J=6,8Hz); 6,51 (1H, q, J=1,5 Hz); 7,36 (2H, d, J=8,3Hz); 7,89 (2H, d, J=8,3Hz); 7,91 (1H, s).

**RMN**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 17,2; 21,4; 21,5; 27,4; 124,6; 127,3; 129,6; 133,7; 137,8; 144,2; 147,8; 153,8; 165,6; 185,8.

### **Síntese da N-tosilimina (73)**



Para obter a *N*-tosilimina (**73**), empregou-se o procedimento experimental de síntese de *N*-Tosiliminas com dióxido de manganês (Item 5.9.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma mistura de *N*-Tosil-*p*-aminofenol (**64**) (0,319g, 1mmol), 2 mL de diclorometano seco e dióxido de manganês (0,172g, 2mmol). A *N*-Tosilimina (**73**), um sólido amarelo, foi obtida com rendimento de (0.063g) 20%.

**Pf:** 119,4-119,8°C

**Pf**<sup>97</sup>: 116-118°C

**U.V** ( $\lambda_{\max}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 227; 288 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**, **cm<sup>-1</sup>**): 2975; 1653; 1632; 1539; 1324; 1136; 1089; 1008; 912; 858.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,07 (6H, d, J=6,8Hz); 2,10 (3H, d, J=1,5 Hz ); 2,45 (3H, s); 3,03 (1H, dhept, J=6,8Hz J=1,0 Hz); 6,48 (1H, d, J=1,0 Hz); 7,36 (2H, d, J=8,5Hz); 7,88 (2H, d, J=8,4Hz); 7,98 (1H, q, J=1,5 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 15,9; 21,5; 21,7; 27,1; 127,1; 127,8; 129,6; 130,1; 137,8; 144,1; 144,2; 157,5; 164,1;186,8.



### **5.9.3 Síntese da N-Tosilimina a partir das mono-oxima**

À solução de mono-oxima (0.076g, 0.50mmol) em 5 mL de diclorometano seco, a 0<sup>0</sup>C, foi adicionado 0,320 mL de trietil amina. A solução foi agitada durante 5 minutos a 0<sup>0</sup>C; após, foi adicionado 0.230g (1.27mmol) em 0.1 mL de diclorometano. A mistura reacional foi agitada por 1 hora, a 0<sup>0</sup>C, permaneceu durante 9 horas na temperatura 23<sup>0</sup>C, durante 9 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, usando-se como eluente hexano: acetato de etila 8:2. Pode-se observar que não houve formação do produto de interesse nestas condições reacionais testadas.

A mesma reação foi realizada durante 12 e 24 horas, nas mesmas condições acima. Também não se observou a formação do produto desejado, recuperando-se o material de partida.

***5.10-Procedimento geral da reatividade das p-benzoquinonas e seus derivados com o ciclopentadieno***

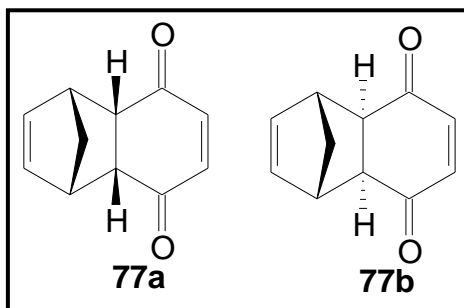
**5.10.1- Reação de Diels-Alder das para-benzoquinonas (12-17) e derivados com o ciclopentadieno (74).**

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 1 mmol do dienófilo, 3,0 mL de diclorometano previamente tratado e 2 mmols do dieno. Esse sistema reacional foi mantido sob agitação constante durante 10 minutos para os dienófilos não substituídos e monossustituídos com grupos alquílicos, e 48 horas para os disubstituídos à temperatura ambiente. O acompanhamento da reação foi feito por cromatografia em camada delgada e por cromatografia gasosa.

Ao final da reação, o solvente juntamente com o excesso do dieno, foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto obtido foi filtrado em uma coluna contendo sílica comum. Para isso, utilizou-se como eluente uma mistura 9,5: 0,5 de hexano e acetato de etila. Os rendimentos se encontram na discussão dos resultados.

O produto formado foi analisado por cromatografia gasosa, por espectro de RMN de hidrogênio, carbono, infravermelho, ultravioleta e ponto de fusão.

**Reação de síntese dos cicloadutos 77a e 77b**



Para obter os cicloadutos (**77a** e **77b**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder da *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item **5.10.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *para*-benzoquinona (**12**) (1mmol; 0,108 g), 2 mmol (0,162 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 3 mL de diclorometano previamente tratado, durante 10 minutos.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

**Pf:** 62-64 °C.

**Pf**<sup>16</sup>: 63-65 °C.

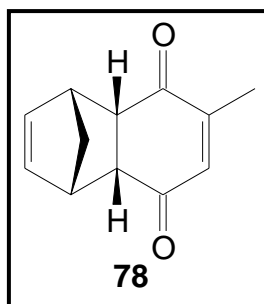
**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 229 nm.

**I.V** ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>):

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,44 (dt, 1H, *J*= 8.4 e 1,7); 1,55 (dt, 1H *J*= 8.4 e 1,7); 3.22-3.26 (m, 2H); 3.53-3.58 (m, 2H); 6,07 (t, 2H, *J*= 1,7); 6.58 (sl, 2H).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 48,3; 48,7; 135,3; 142,0; 199,4.

**Reação de síntese do cicloaduto 78**



Para obter o cicloaduto (**78**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder da *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item **5.10.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de 2 metil-*para*-benzoquinona (**13**) (1mmol; 0,122 g), 2 mmol (0,162 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 3 mL de diclorometano previamente tratado, durante 10 minutos.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

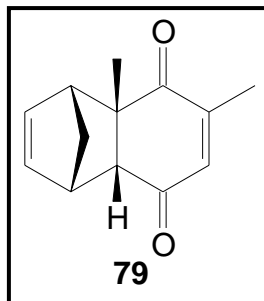
**Pf:** 62-63 °C

**U.V** ( $\lambda_{\text{max}}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 228 nm

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,43 (dt, 1H, *J*= 8.7 e 1,6); 1,54 (dt, 1H, *J*= 8.7 e 1,6); 1,93 (d, 3H, *J*= 1,4); 3.21-3.22 (m, 2H); 3.52-3.54 (m, 2H); 6,02 (dd, 1H, *J*= 5,5 e 2,7); 6,07 (dd, 1H, *J*= 5,5 e 2,7); 6.48 (q, 1H, *J*= 1,4).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 16,3; 48,2; 48,6; 48,8; 48,9; 49,0; 134,9; 135,5; 139,7; 151,7; 199,1; 199,6.

**Reação de síntese do cicloaduto 79**



Para obter o cicloaduto (79), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder da *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item 5.10.1).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (15) (1mmol; 0,136 g), 2 mmol (0,162 mL) do ciclopentadieno (74) e 3 mL de diclorometano previamente tratado, durante 48 horas.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

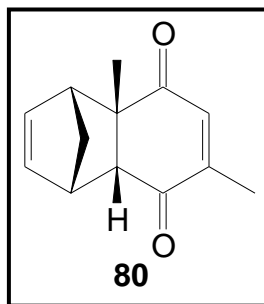
*U.V* ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 242 nm.

*I.V* ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2977; 2875; 1733; 1664.

*RMN*<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,46 (CH<sub>3</sub>, s); 1,53 (CH, dt, *J*= 9,1 e 1,6); 1,68 (CH, dt, *J*= 9,1 e 1,6); 1,94 (CH<sub>3</sub>, d, *J*= 1,4); 2,84 (CH, d, *J*= 3,7); 3,08-3,09 (CH, m); 3,40-3,42 (CH, m); 5,99 (CH, dd *J*=5.8; 2.9); 6,09 (CH, dd *J*= 5.8; 2.9); 6,48-6,452 (CH, m).

*RMN*<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 16,4; 26,5; 46,2; 48,8; 52,3; 53,6; 57,6; 134,8; 137,6; 138,9; 151,2; 199,2; 202,9.

**Reação de síntese do cicloaduto 80**



Para obter o cicloaduto (**80**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder da *p*-benzoquinona com o ciclopentadieno (Item **5.10.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (**16**) (1mmol; 0,136 g), 2 mmol (0,162 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 3 mL de diclorometano previamente tratado, durante 48 horas.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

**Pf:** 68-70 °C

**Pf<sup>72</sup>:** 67-69 °C

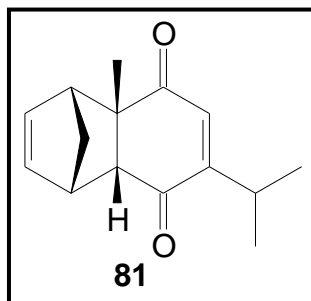
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 242 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2968; 2871; 1751; 1735; 1664; 1629.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,46 (CH<sub>3</sub>, s); 1,54 (CH,dt, *J*= 8,9 e 1,6); 1,68 (CH,dt, *J*= 8,9 e 1,6); 1,93 (CH, d, *J*= 1,5); 2,83 (CH, d, *J*= 3,9); 3,05-3,08 (CH, m); 3,40-3,45 (CH, m); 5,96 (CH, dd, *J*=5.6 e 2.9); 6,12 (CH, dd, *J*=5.6 e 2.9); 6,45 (CH, d *J*=1.5).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 16,8; 26,3; 46,4; 49,3; 53,2; 53,5; 56,9; 134,3; 138,2; 139,2; 151,0; 200,0; 202,8.

**Reação de síntese do cicloaduto 81**



Para obter o cicloaduto (**81**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder da *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno **74** (Item **5.10.1**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de timoquinona (**17**) (1mmol; 0,164 g), 2 mmol (0,162 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 3 mL de diclorometano previamente tratado, durante 48 horas.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

**Pf:** 55-56 °C.

**Pf<sup>72</sup>:** 56-57 °C.

**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):244 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2968; 2873; 1749; 1663; 1618.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,02 (CH<sub>3</sub>, d  $J= 6,8$ ); 1,06 (CH<sub>3</sub>, d  $J= 6,8$ ); 1,46 (CH<sub>3</sub>, s); 1,53 (CH,dt,  $J=9,1$  e 1,4); 1,68 (CH,dt,  $J=9,1$  e 1,4); 2,84 (CH, d  $J=3,7$ ); 2,99 (CH, d hept  $J=6,8$  e 1,0); 3,04-3,08 (CH, m); 3,39-3,42 (CH, m); 5,94 (CH, dd  $J=5,4$ ;  $J=2,7$ ); 6,11 (CH, dd  $J=5,4$ ;  $J=2,7$ ); 6,37 (CH, d  $J=1,0$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 20,8; 21,4; 26,2; 26,5; 46,4; 49,5; 52,8; 53,7; 57,5; 134,2; 135,9; 138,1; 160,2; 199,2; 203,4.



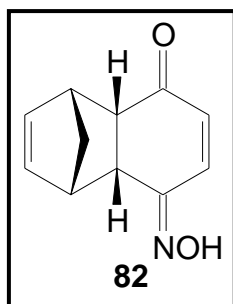
**5.10.2-Reação de Diels-Alder das mono-oximas de p-benzoquinonas (28-36) com o ciclopentadieno (74)**

Em um balão de fundo redondo, adicionaram-se 1 mmol do dienófilo, 3,0 mL de diclorometano previamente tratado e 2 mmols do dieno. Este sistema reacional foi mantido sob agitação constante durante 10 minutos para os dienófilos não substituídos e monossustituídos com grupos alquílicos, e 48 horas para os disubstituídos à temperatura ambiente. O acompanhamento da reação foi feito por cromatografia em camada delgada e por cromatografia gasosa.

Ao final da reação, o solvente juntamente com o excesso do dieno foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto obtido foi filtrado em uma coluna contendo sílica comum. Para isso, utilizou-se como eluente uma mistura 9,5: 0,5 de hexano e acetato de etila. Os rendimentos se encontram na discussão dos resultados.

O produto formado foi analisado por cromatografia gasosa, espectro de RMN de hidrogênio, carbono, infravermelho, ultravioleta e ponto de fusão.

### **Reação de síntese do cicloaduto 82**



Para obter o cicloaduto (**82**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder da oxima da *para*-benzoquinonas com o ciclopentadieno **74** (Item **5.11.2**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de mono-oxima de *para*-benzoquinona (**28**) (1mmol; 0,123 g), 2 mmol (0,162 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 3 mL de diclorometano previamente tratado, durante 10 minutos. Não foi observada a formação de nenhum cicloaduto proveniente das mono-oximas de *para*-benzoquinonas.

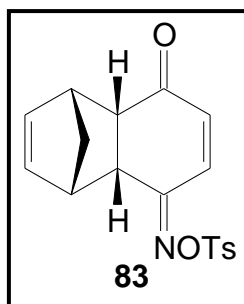
**5.10.3-Reação de Diels-Alder das mono-oximas tosiladas de para-benzoquinonas (38-46) com o ciclopentadieno (74)**

Em um balão de fundo redondo, adicionaram-se 1 mmol do dienófilo, 3,0 mL de diclorometano previamente tratado e 2 mmols do dieno. Este sistema reacional foi mantido sob agitação constante durante 10 minutos para os dienófilos não substituídos e monossustituídos com grupos alquílicos, e 48 horas para os disubstituídos à temperatura ambiente. O acompanhamento da reação foi feito por cromatografia em camada delgada e por cromatografia gasosa.

Ao final da reação, o solvente, juntamente com o excesso do dieno, foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto obtido foi filtrado em uma coluna contendo sílica comum, Para isso, utilizou-se como eluente uma mistura 9,5: 0,5 de hexano e acetato de etila. Os rendimentos se encontram na discussão dos resultados.

O produto formado foi analisado por cromatografia gasosa, espectro de RMN de hidrogênio, carbono, infravermelho, ultravioleta e ponto de fusão.

### **Reação de síntese do cicloaduto 83**



Para obter o cicloaduto (**83**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder da *p*-benzoquinona com o ciclopentadieno **74** (Item **5.10.3**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de mono-oxima tosilada de *p*-benzoquinona (**38**) (1mmol; 0,277 g), 2 mmol (0,162 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 3 mL de diclorometano previamente tratado, durante 10 minutos.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila, formando um óleo marrom.

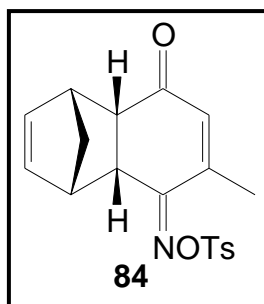
*U.V* ( $\lambda_{\max}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 226 nm.

*I.V* ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2920; 1728; 1664; 1602; 1373; 1193.

*RMN* <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,37 (CH, dt  $J=8,9$ ;  $J=1,6$ ); 1,43 (CH, dt  $J=8,9$ ;  $J=1,6$ ); 2,40 (CH<sub>3</sub>, s); 2,94 (CH, dd  $J=8,7$ ;  $J=4,2$ ); 3,38-3,42 (CH, m); 3,55 (CH, dd  $J=8,7$ ;  $J=4,2$ ); 3,64-3,68 (CH, m); 5,74 (CH, dd  $J=5,6$ ;  $J=2,9$ ); 5,90 (CH, dd  $J=5,6$ ;  $J=2,9$ ); 5,98 (CH, d,  $J=10,4$ ); 6,74 (CH, d,  $J=10,4$ ); 7,31 (2CH, d,  $J=8,1$ ); 7,83(2CH, d,  $J=8,3$ ).

*RMN* <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 21,7; 38,45; 46,96; 48,09; 48,89; 49,43; 128,89; 129,78; 131,98; 134,26; 135,61; 135,65; 139,05; 145,60; 162,75; 198,82.

### **Reação de síntese do cicloaduto 84**



Para obter o cicloaduto (**84**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder da *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno **74** (Item **5.10.3**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de mono-oxima tosilada de *p*-benzoquinona (**40**) (1mmol; 0,291 g), 2 mmol (0,162 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 3 mL de diclorometano previamente tratado, durante 10 minutos.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

**Pf:** 101,8-102,3 °C

**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 229 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2999; 2970; 2947; 2867; 1731;1658; 1623; 1595; 1375.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,43 (CH, dt  $J=8,7$ ;  $J=1,6$ ); 1,47 (CH, dt  $J=8,7$ ;  $J=1,6$ ); 1,93 (CH<sub>3</sub>, d,  $J=1,0$ ); 2,47 (CH<sub>3</sub>, s); 2,97 (CH, dd  $J=8,5$ ;  $J=4,2$ ); 3,43 (CH, m); 3,64 (CH, dd  $J=8,5$ ;  $J=4,2$ ); 3,68 (CH, m), 5,75 (CH, dd  $J=5,8$ ;  $J=3,2$ ); 5,95 (CH, dd  $J=5,6$ ;  $J=2,9$ ); 6,05 (CH, d,  $J=1,0$ ); 7,39 (2CH, d,  $J=8,1$ ); 7,90(2CH, d,  $J=8,3$ ).

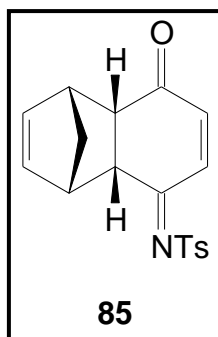
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 18,2; 21,7; 38,3; 47,3; 48,2; 49,0; 49,4; 128,7; 129,6; 132,0; 133,8; 135,0; 135,8; 145,5; 148,8; 162,9; 198,6.

**5.10.4-Reação de Diels-Alder das N-tosiliminas de p-benzoquinonas (65-73) com o ciclopentadieno (74)**

Em um balão de fundo redondo, adicionaram-se 1 mmol do dienófilo, 3,0 mL de diclorometano previamente tratado e 2 mmols do dieno. Este sistema reacional foi mantido sob agitação constante durante 10 minutos para os dienófilos não substituídos e monossustituídos com grupos alquílicos, e 48 horas para os disubstituídos à temperatura ambiente. O acompanhamento da reação foi feito por cromatografia em camada delgada e por cromatografia gasosa.

Ao final da reação, o solvente, juntamente com o excesso do dieno, foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto obtido foi filtrado em uma coluna contendo sílica comum. Para isso utilizou-se como eluente uma mistura 9,5: 0,5 de hexano e acetato de etila. Os rendimentos se encontram na discussão dos resultados. O produto formado foi analisado por cromatografia gasosa, espectro de RMN de hidrogênio, carbono, infravermelho, ultravioleta e ponto de fusão.

**Reação de síntese do cicloaduto 85**



Para obter o cicloaduto (**85**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item **5.10.4**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**65**) (0.5 mmol; 0,130 g), 1 mmol (0,081 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 1,5 mL de diclorometano previamente tratado, durante 10 minutos.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

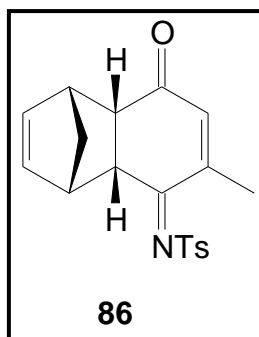
*U.V* ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

*I.V* ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2923; 2864; 1671; 1608; 1565; 1489; 1154.

*RMN*<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,36 (CH, m); 1,50 (CH, m); 2,38 (CH<sub>3</sub>, s); 3,07 (CH, m); 3,37 (CH, m); 3,45 (CH, m); 4,00 (CH, m); 4,32 (CH,m); 5,97 (CH, m); 6,04 (CH, m); 6,34 (CH, m); 5,59 (CH, m); 7,27 (CH, m), 3,37 (CH, m); 7,80 (CH, m); 7,99 (CH, m).

*RMN*<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 21,6; 43,8; 47,2; 48,0; 48,8; 48,4; 48,9; 49,4; 50,2; 51,0; 52,3; 127,2; 127,3; 129,6; 134,6; 135,0; 135,3; 135,4; 135,5; 136,6; 137,7; 140,3; 140,9; 142,0; 144,1; 144,8; 178,5; 198,2; 198,7.

**Reação de síntese do cicloaduto 86**



Para obter o cicloaduto (**86**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item **5.10.4**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**67**) (0,5 mmol; 0,137 g), 1 mmol (0,081 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 1,5 mL de diclorometano previamente tratado, durante 10 minutos.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

**Pf:** 143,2 – 144,0 °C

**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 261 nm.

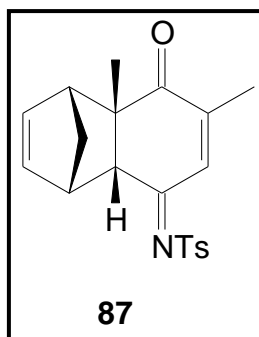
**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**, **cm<sup>-1</sup>**): 2977; 2958; 2875; 1762; 1665; 1623; 1557; 1314; 1150.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,56-1,58 (m, 2H); 1,90 (CH<sub>3</sub>, d, *J*=1,2); 2,45 (CH<sub>3</sub>, s); 3,13 (CH, dd *J*=7,9 e *J*=4,0); 3,49-3,51 (CH, m); 4,02-4,06 (CH, m); 4,46 (CH, dd *J*=7,9 e *J*=4,0); 6,03-6,06 (CH, m); 6,04-6,07 (CH, m); 6,37 (CH, d, *J*=1,0); 7,35 (2CH, d *J*=8,5); 7,88 (2CH, d *J*=8,3).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 18,7; 21,6; 43,8; 48,7; 49,6; 50,0; 52,6; 127,0; 129,5; 134,0; 135,8; 138,2; 139,5; 143,8; 152,8; 179,5; 198,6.



**Reação de síntese do cicloaduto 87**



Para obter o cicloaduto (**87**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item **5.10.4**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**69**) (0,5 mmol; 0,144g), 1 mmol (0,081 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 1,5 mL de diclorometano previamente tratado, durante 24-48 horas.

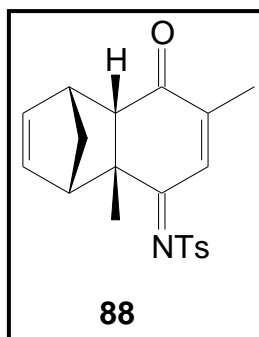
O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

*U.V* ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 268 nm.

*RMN* <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,35 (CH<sub>3</sub>, m); 1,50 (2CH, m); 1,90 (CH<sub>3</sub>, m); 3,24 (2CH, m); 4,01 (CH, m); 5,98 (2CH, m); 6,52 (CH, m); 7,29 (2CH, m); 7,82 (CH, m).

*RMN* <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 17,5; 21,6; 26,2; 47,3; 51,9; 52,3; 54,2; 56,3; 127,0; 129,5; 132,2; 134,9; 137,7; 140,8; 143,8; 150,6; 177,5, 201,9.

### **Reação de síntese do cicloaduto 88**



Para obter o cicloaduto (**88**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item **5.10.4**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**70**) (0,5 mmol; 0,144g), 1 mmol (0,081 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 1,5 mL de diclorometano previamente tratado, durante 24-48 horas.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

**Pf:** 137,4- 138,0 °C

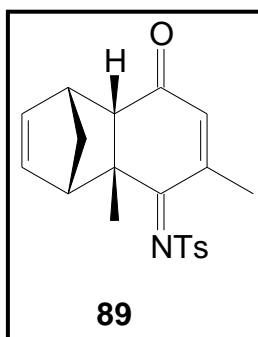
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 263 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2961; 2923; 2870; 1747; 1659; 1627; 1569; 1313; 1153; 689.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,46 (CH<sub>3</sub>, s); 1,57 (CH, dt, *J*=9,4 e 1,6); 1,82 (CH, dt, *J*=9,4 e 1,6); 1,91 (CH<sub>3</sub>, d, *J*=1,2); 2,45 (CH<sub>3</sub>, s); 3,01-3,05 (CH, m); 3,90-3,92 (CH, m); 4,16 (CH, d *J*=3,5); 5,97(CH, dd *J*=5,6 e *J*=2,9); 6,11 (CH, dd *J*=5,6 e *J*=2,9); 6,35 (CH, d, *J*=1,4); 7,36 (2CH, d *J*=8,1); 7,89 (2CH, d *J*=8,2).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 18,4, 21,6; 25,2; 47,4; 52,5; 52,6; 52,7; 55,0; 127,0; 129,5; 133,8; 138,1;138,4, 139,3; 143,8; 151,8; 180,1; 201,9.

**Reação de síntese do cicloaduto 89**



Para obter o cicloaduto (**89**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item **5.10.4**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**71**) (0,5 mmol; 0,144g), 1 mmol (0,081 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 1,5 mL de diclorometano previamente tratado, durante 24-48 horas.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

**Pf:** 135,7 – 135,9 °C

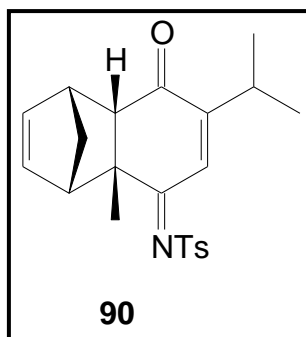
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 264 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**, cm<sup>-1</sup>): 2962; 2920; 2897; 1666; 1623; 1564; 1309; 1152; 1088; 677.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,58 (CH, dt, *J*=9,3 e 1,6); 1,72 (CH, dt, *J*=9,3 e 1,6); 1,75 (CH<sub>3</sub>, s); 1,95 (CH<sub>3</sub>, d, *J*=1,0); 2,45 (CH<sub>3</sub>, s); 2,75 (CH, d *J*=3,5); 3,38-3,42 (CH, m); 3,85-3,89 (CH, m); 6,02 (CH, dd *J*=5,4 e *J*=2,7); 6,31 (CH, dd *J*=5,4 e *J*=2,7); 6,47 (CH, m); 7,34 (2CH, d *J*=8,1); 7,89 (2CH, d *J*=8,2).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 20,3; 21,5; 26,6; 45,6; 47,3; 52,0; 53,1; 60,2; 126,8; 129,4; 135,2; 138,5; 139,1; 139,5; 143,4; 153,5; 180,4; 198,3.

**Reação de síntese do cicloaduto 90**



Para obter o cicloaduto (**90**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item **5.10.4**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**72**) (0,5 mmol; 0,158g), 1 mmol (0,081 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 1,5 mL de diclorometano previamente tratado, durante 24-48 horas.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

**Pf:** 118,9 – 119,9 °C

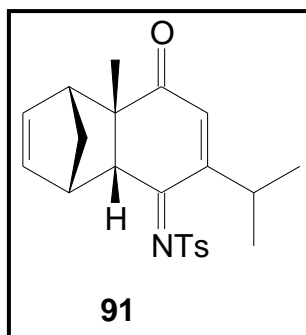
**U.V** ( $\lambda_{\max}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 268 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2966; 2931; 2874; 1743; 1665; 1616; 1564; 1314; 1087; 709.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,08 (CH<sub>3</sub>, d, *J*= 6.8); 1,10 (CH<sub>3</sub>, d, *J*= 6.8); 1,49 (CH, dt, *J*=9,1 e 1,6); 1,52 (CH<sub>3</sub>, s); 1,67 (CH, dt, *J*=9,1 e 1,6); 2,45 (CH<sub>3</sub>, s); 2,76 (CH, d *J*=3,7); 3,03 (CH, d hept *J*=6,8 e 1,0); 3,04-3,08 (CH, m); 3,37-3,40 (CH, m); 5,93 (CH, dd *J*=5,6 e *J*=2,7); 6,04 (CH, dd *J*=5,6 e *J*=2,7); 7,35 (2CH, d *J*=8,1); 7,80 (CH, d, *J*=1,0); 7,87 (2CH, d *J*=8,3).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 20,9; 21,3; 21,6; 27,6; 29,2; 45,9; 48,6; 52,30,54,71; 57,8; 126,9; 129,5; 129,7; 134,6; 138,4; 138,5; 143,7; 159,4; 182,1; 198,1.

### **Reação de síntese do cicloaduto 91**



Para obter o cicloaduto (**91**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item **5.10.4**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**73**) (0,5 mmol; 0,158g), 1 mmol (0,081 mL) do ciclopentadieno (**74**) e 1,5 mL de diclorometano previamente tratado, durante 24-48 horas.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum, com eluente 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

**Pf:** 112,7 – 113,5 °C

**U.V** ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 262 nm.

**I.V** ( $\nu_{\max}$ , **KBr**, cm<sup>-1</sup>): 2961; 2918; 2867; 1751; 1733; 1666; 1559; 1463; 1154; 681.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 0,89 (CH<sub>3</sub>, d, *J*= 7,0); 1,26 (CH<sub>3</sub>, d, *J*= 7,0); 1,47 (CH<sub>3</sub>, s), 1,57 (CH, dt, *J*=9,1 e 1,6); 1,82 (CH, dt, *J*=9,1 e 1,6); 1,95 (d, *J*= 1.2 3H), 2,45 (CH<sub>3</sub>, s); 2,97 (CH, d hept *J*=6,9 e 1,0); 3,01-3,04 (CH, m); 3,86-3,83 (CH, m); 4,15 (CH, d, *J*=3,5); 5,93 (CH, dd *J*=5,6 e *J*=2,9); 6,09 (CH, dd *J*=5,6 e *J*=2,9); 6,34 (CH, d, *J*=1,0); 7,35 (2CH, d *J*=7,3); 7,90 (2CH, d *J*=8,3) .

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 18,4; 21,6; 25,2; 47,7; 52,4; 52,6; 52,8; 55,4; 127,0; 129,5; 133,9; 138,1; 138,4; 139,3; 143,7; 151,8; 180,0; 201,9.

***5.11-Reatividade das N-tosiliminas de p-benzoquinonas (65-73) com o  
2,3-dimetil-1,3-butadieno (75)***

**5.11.1- Procedimento geral da reatividade das p-benzoquinonas (69 e 73) com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno (75) a temperatura ambiente**

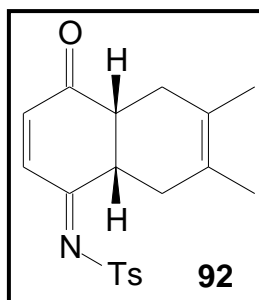
Em um balão de fundo redondo, adicionaram-se 1 mmol do dienófilo, 2,0 mL de diclorometano previamente tratado e 2 mmols do dieno. Este sistema reacional foi mantido sob agitação magnética constante à temperatura ambiente.

O acompanhamento da reação foi feito por cromatografia em camada delgada e por cromatografia gasosa.

Ao final da reação, o solvente juntamente com o excesso do dieno, foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto obtido foi filtrado em uma coluna contendo sílica comum. Para isso utilizou-se como eluente uma mistura 9,5: 0,5 de hexano e acetato de etila. Os rendimentos se encontram na discussão dos resultados.

O produto formado foi analisado por cromatografia gasosa, espectro de RMN de hidrogênio, carbono e infravermelho, ultravioleta e ponto de fusão.

**Reação de síntese do cicloaduto 92**



Para obter o cicloaduto (**92**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas (**65**) com o ciclopentadieno (Item 5.11.1).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**65**) (0.5 mmol; 0,130 g), 1 mmol (0,112 mL) do 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**75**) e 1,5 mL de diclorometano previamente tratado durante 10 minutos, sob agitação magnética constante à temperatura ambiente.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum, usando-se como eluente uma mistura de 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

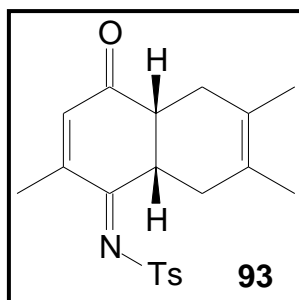
*U.V* ( $\lambda_{\text{max}}$ . CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 252 nm.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,53 (CH<sub>3</sub>, s); 1,58 (CH<sub>3</sub>, s); 1,61(CH<sub>3</sub>, s); 1,68 (CH<sub>3</sub>, s); 2,03-2,15 (2CH, m); 2,38 (CH, m); 2,46 (2CH<sub>3</sub>, s); 2,68-2,73 (CH, m); 3,15-3,23 (2CH, m); 4,38 (CH, m); 6,52 (CH, *d*, *J*=10), 6,57 (CH, *d*, *J*=10); 6,74 (CH, *dd*, *J*=10 e 1,6); 7,38 (4CH, m); 7,88 (4CH, m); 8,05 (CH, *d*, *J*=10).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 18,7; 18,9; 21,5; 21,7; 28,5; 29,3; 33,2; 33,3; 42,4; 45,7; 46,3; 46,9; 122,8; 122,9; 123,6; 123,8; 127,3; 127,4; 129,5; 129,6; 129,7; 133,3; 137,8; 139,1; 141,5; 144,3; 178,4; 181,9; 197,8; 198,6.



### **Reação de síntese do cicloaduto 93**



Para obter o cicloaduto (**93**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas (**67**) com o ciclopentadieno (Item 5.11.1).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**67**) (0.5 mmol; 0,137 g), 1 mmol (0,112 mL) do 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**75**) e 1,5 mL de diclorometano previamente tratado durante 24 horas, sob agitação magnética constante à temperatura ambiente.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum, usando-se como eluente uma mistura de 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

*U.V* ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 263nm.

*I.V* ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2999; 2941; 2850; 1683; 1623; 1586; 1440; 1325; 1149; 837.

*RMN*<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,57 (CH<sub>3</sub>, s); 1,67 (CH<sub>3</sub>, s); 1,97 (CH<sub>3</sub>, d J= 1,4); 2,30 (CH, m); 2,14 (CH, m); 2,44 (CH, m); 2,46 (CH<sub>3</sub>, s), 2,70 (CH, m); 3,11 (CH, dd, J=4,9 e 1,0); 4,41 (CH, m); 6,47 (CH, q, J= 1,2), 7,36 (2CH, d, J= 8,1); 7,89(2CH, d, J= 8,3).

*RMN*<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 18,2; 18,8; 18,9; 21,6; 28,5; 33,3; 42,7; 45,8; 122,7; 123,8; 127,3; 129,6; 136,7; 138,1; 143,9; 149,6; 182,9; 197,9.

**5.11.2-Procedimento geral da reatividade das p-benzoquinona (69 e 73) com o 2,3-dimetil-1,3-butadieno (75) sob aquecimento.**

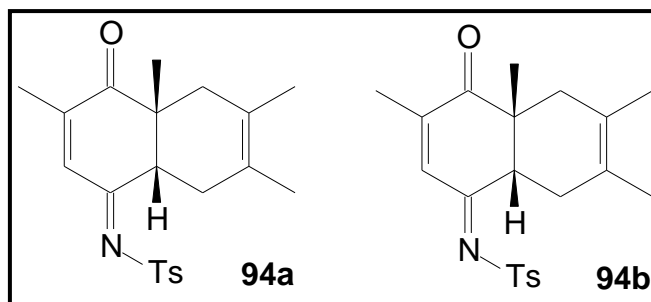
Em um tubo vedado, adicionaram-se 1 mmol do dienófilo, 2,0 mL de tolueno seco e 2 mmols do dieno. Este sistema reacional foi mantido a 100 °C.

O acompanhamento da reação foi feito por cromatografia em camada delgada e por cromatografia gasosa.

Ao final da reação, o solvente juntamente com o excesso do dieno, foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto obtido foi filtrado em uma coluna contendo sílica comum. Para isso, utilizou-se como eluente uma mistura 9,5: 0,5 de hexano e acetato de etila. Os rendimentos se encontram na discussão dos resultados.

O produto formado foi analisado por cromatografia gasosa, espectro de RMN de hidrogênio, carbono, infravermelho ultravioleta e ponto de fusão.

**Reação de síntese dos cicloadutos 94a e 94b**



Para obter os cicloadutos (**94**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item 5.12.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**69**) (0.5 mmol; 0,144 g), 1 mmol (0,112 mL) do 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**75**) e 1 mL de tolueno, que foi mantida sob agitação magnética constante à temperatura ambiente, durante 24-48 horas.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum, usando-se usando como eluente uma mistura de 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

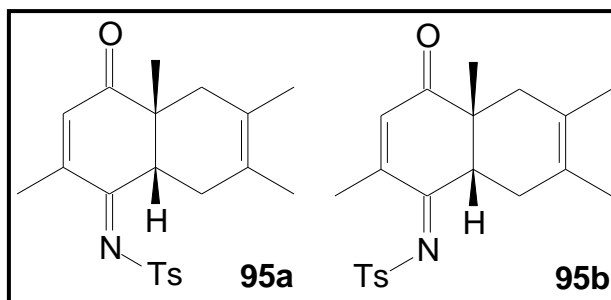
*U.V* ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 264 nm.

*I.V* ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2966; 2927; 2875; 1682; 1620; 1582; 1322; 1154; 1089; 829.

*RMN*<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,27(CH<sub>3</sub>, s); 1,48(CH<sub>3</sub>, s); 1,55(CH<sub>3</sub>, s); 1,60 (CH<sub>3</sub>, s); 1,64(CH<sub>3</sub>, s); 1,73(CH, m); 1,76(CH, m); 1,82(CH, m); 1,86 (CH, m); 1,98 (CH<sub>3</sub>, d, *J*= 1,4); 2,05(CH<sub>3</sub>, d, *J*= 1,6); 2,35-2,42(3CH, m); 2,45(CH<sub>3</sub>, s); 2,46(CH<sub>3</sub>, s); 2,71(CH, m); 2,80(CH, m); 4,22(CH, dd, *J*= 6,6 e 4,3); 6,31(CH, q, *J*= 1,2); 7,33-7,37(4CH, m); 7,83-7,88 (4CH, m); 7,91(CH, s).

*RMN*<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 16,7; 17,9; 18,3; 18,4; 18,8; 18,9; 21,6; 21,9; 24,3; 26,9; 29,8; 34,9; 37,7; 40,6; 47,6; 48,4; 49,7; 53,0; 122,3; 122,9; 124,4; 126,9; 27,1; 129,4; 129,5; 129,7; 129,8; 134,1; 138,1; 138,4; 143,7; 143,9; 146,8; 148,9; 181,2; 183,6; 199,5; 201,2.

**Reação de síntese dos cicloadutos 95a e 95b**



Para obter os cicloadutos (**95**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item 5.12.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**70**) (0.5 mmol; 0,144 g), 1 mmol (0,112 mL) do 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**75**) e 1 mL de tolueno, que foi mantida sob agitação magnética constante à temperatura ambiente, durante 24-48 horas.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum usando-se como eluente uma mistura de 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

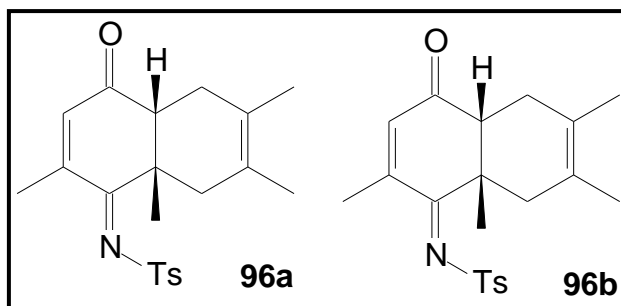
*U.V* ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 265 nm.

*I.V* ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2929; 2864; 1681; 1618; 1581; 1319; 1154; 1089.

*RMN*<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,20(2CH<sub>3</sub>, s); 1,41(CH<sub>3</sub>, s); 1,47(CH<sub>3</sub>, s); 1,53(CH<sub>3</sub>, s); 1,57(CH<sub>3</sub>, s); 1,62-1,63(3CH, m); 1,74-1,79(CH, m); 1,90(CH<sub>3</sub>, d, *J*=1,2); 1,97(CH<sub>3</sub>, d, *J*=1,4); 2,28-2,35(3CH, m); 2,37(CH<sub>3</sub>, s); 2,38(CH<sub>3</sub>, s); 2,62-2,66(CH, m); 2,71-2,73(CH, m); 2,12-2,16(CH, m); 6,24(CH, q, *J*=1,2); 7,25-7,29(4CH, m); 7,76-7,81(4CH, m), 7,83(CH, s).

*RMN*<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 16,7; 17,9; 18,3; 18,4; 18,5; 18,8; 18,9; 21,6; 24,3; 26,9; 29,8; 34,9; 37,7; 40,6; 47,5; 48,3; 49,6; 52,9; 122,2; 122,7; 122,9; 124,3; 126,9; 127,0; 127,2; 129,4; 129,5; 129,7; 134,0; 138,4; 143,7; 143,9; 148,8; 148,9; 181,2; 183,5; 199,5; 201,2.

**Reação de síntese dos cicloadutos 96a e 96b**



Para obter os cicloadutos (**96**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item 5.12.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**71**) (0.5 mmol; 0,144 g), 1 mmol (0,112 mL) do 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**75**) e 1 mL de tolueno, que foi mantida sob agitação magnética constante à temperatura ambiente, durante 24-48 horas.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum usando-se como eluente uma mistura de 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

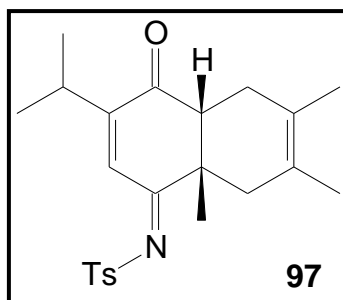
*U.V* ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 257 nm.

*I.V* ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2910; 2823; 1681; 1622; 1598; 1442; 1317; 1153.

*RMN* <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,24 (CH<sub>3</sub>, s); 1,31 (CH<sub>3</sub>, s); 1,45 (CH<sub>3</sub>, s); 1,63 (2CH, m); 1,76 (CH, m); 2,34 (CH, m); 2,44(CH<sub>3</sub>, s); 2,50 (CH<sub>3</sub>, s); 2,63 (CH, m); 6,24 (CH, m); 7,31 (2CH, m); 2,77 (2CH, m).

*RMN* <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 15,3; 18,3; 19,0; 25,2; 31,5; 39,8; 54,3; 121,9; 123,5; 126,7; 129,3; 129,7; 134,1; 143,4; 149,6; 182,0; 199,0.

**Reação de síntese do cicloaduto 97**



Para obter o cicloaduto (**97**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item **5.12.2**).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**72**) (0.5 mmol; 0,158 g), 1 mmol (0,112 mL) do 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**75**) e 1 mL de tolueno, que foi mantida sob agitação magnética constante à temperatura ambiente, durante 24-48 horas.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum usando-se como eluente uma mistura de 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

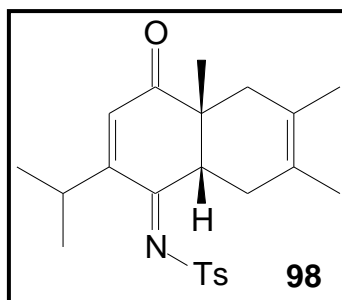
*U.V* ( $\lambda_{\text{max}}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 267 nm.

*I.V* ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2970; 2873; 1686; 1618; 1575; 1323; 1155; 1090.

*RMN*<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,14 (2CH<sub>3</sub>, d, *J*= 6.8); 1,27 (CH<sub>3</sub>, s); 1,48 (CH<sub>3</sub>, s); 1,59 (CH<sub>3</sub>, s); 1,74(CH, m); 2,06 (CH, m); 2,35 (CH, m); 2,40 (CH, m); 2,44 (CH<sub>3</sub>, s); 2,80 (CH, t *J*=6,2); 3,01 (CH, d hept *J*=6,8 e 0,8); 7,33 (2CH, d *J*=8,1); 7,83 (CH, d, *J*=0,8); 7,83 (2CH, d *J*=8,3).

*RMN*<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 18,4; 18,8; 21,0; 21,1; 24,8; 27,7; 30,2; 40,4; 47,3; 54,0; 126,4; 126,9; 129,4; 129,5; 134,7; 138,5; 143,7; 155,7; 181,6; 199,2.

**Reação de síntese do cicloaduto 98**



Para obter o cicloaduto (**98**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item 5.12.2).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**73**) (0.5 mmol; 0,158 g), 1 mmol (0,112 mL) do 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**75**) e 1 mL de tolueno, que foi mantida sob agitação magnética constante à temperatura ambiente, durante 24-48 horas.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum usando-se como eluente uma mistura de 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

*U.V* ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 265 nm.

*I.V* ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2930; 2867; 1678; 1615; 1582; 1327; 1151; 1091.

*RMN* <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,03 (CH<sub>3</sub>, d, *J*= 6,8); 1,09 (CH<sub>3</sub>, d, *J*= 6,8); 1,27 (CH<sub>3</sub>, s), 1,55 (CH<sub>3</sub>, s); 1,64 (CH<sub>3</sub>, s); 1,83 (CH, m); 2,00 (CH, m); 2,39(CH, m), 2,46 (CH<sub>3</sub>, s); 2,70 (CH, m), 2,97 (CH, d hept *J*=6,8 e 1,0); 4,24 (CH, dd, *J*=6,4 e 4,6 Hz); 6,23 (CH, d, *J*=1,0); 7,37 (2CH, d *J*=7,3); 7,87 (2CH, d *J*=8,3).

*RMN* <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) $\delta$ : 18,8; 20,7; 21,4; 21,6; 26,8; 27,8; 34,3; 37,8; 48,2; 50,0; 127,0; 129,3; 129,6; 130,4; 138,3; 139,0;143,9; 158,2; 182,9; 201,7.

***5.12-Reatividade das N-tosiliminas de p-benzoquinonas (65-73) com o isopreno (76)***



**5.12.1- Procedimento geral da reatividade das N-tosiliminas de p-benzoquinonas (65-73) com o isopreno (76)**

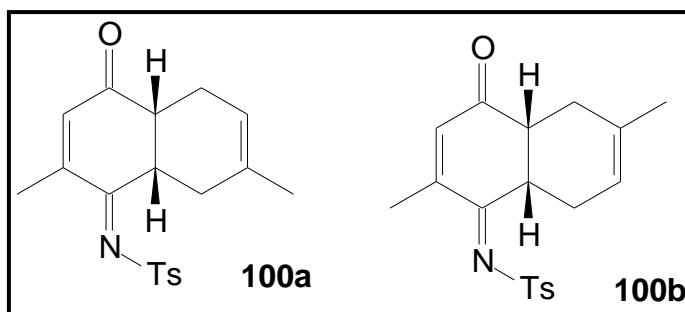
Em um balão de fundo redondo, adicionaram-se 1 mmol do dienófilo, 2,0 mL de diclorometano previamente tratado e 2 mmols do dieno. Este sistema reacional foi mantido sob agitação magnética constante, à temperatura ambiente.

O acompanhamento da reação foi feito por cromatografia em camada delgada e por cromatografia gasosa.

Ao final da reação, o solvente, juntamente com o excesso do dieno, foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto obtido foi filtrado em uma coluna contendo sílica comum. Para isso, utilizou-se como eluente uma mistura 9,5: 0,5 de hexano e acetato de etila. Os rendimentos se encontram na discussão dos resultados.

O produto formado foi analisado por cromatografia gasosa, espectro de RMN de hidrogênio, carbono e infravermelho, ultravioleta e ponto de fusão.

**Reação de síntese do cicloaduto 100a e 100b.**



Para obter os cicloadutos (**100a** e **100b**), empregou-se o procedimento experimental da reação de Diels-Alder das *N*-tosiliminas de *p*-benzoquinonas com o ciclopentadieno (Item 5.12.1).

A reação foi realizada utilizando-se uma solução de *N*-tosilimina de *para*-benzoquinona (**67**) (0.5 mmol; 0,137 g), 1 mmol (0,100 mL) do 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**75**) e 1,5 mL de diclorometano previamente tratado durante 1 hora, sob agitação magnética constante, á temperatura ambiente.

O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica em sílica comum, usando-se como eluente uma mistura de 9.5:0.5 hexano:acetato de etila.

*U.V* ( $\lambda_{\max}$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 265 nm.

*I.V* ( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 2926; 1674; 1618; 1572; 1323; 1148.

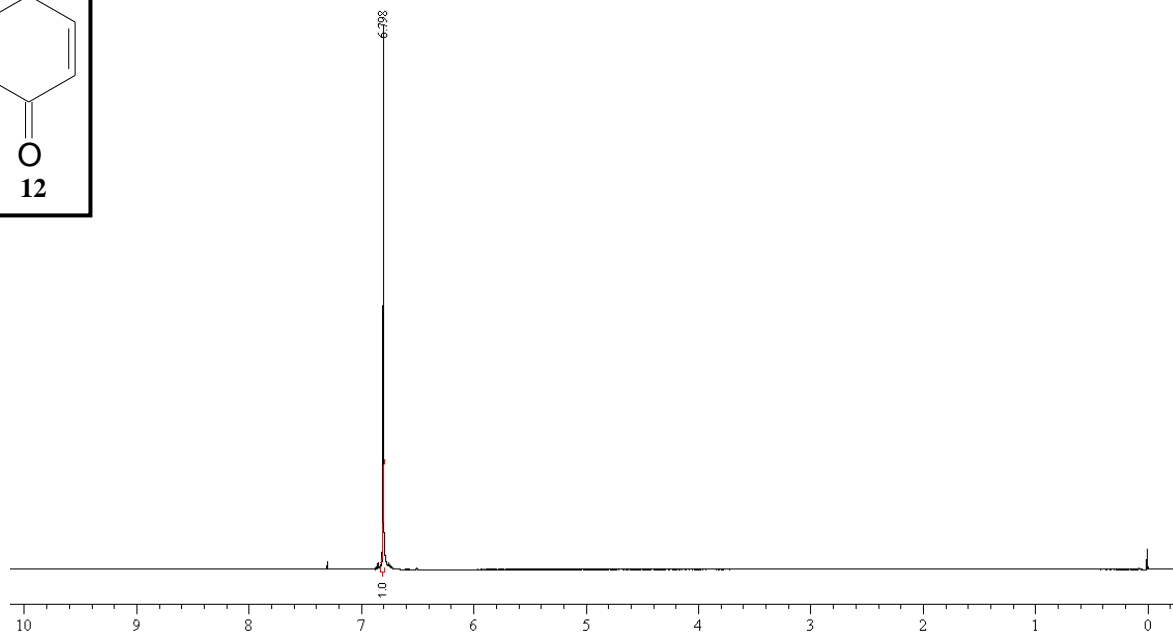
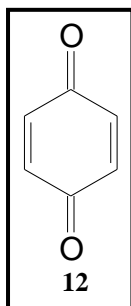
*RMN*<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,62 (CH<sub>3</sub>, s); 1,72 (CH<sub>3</sub>, s); 1,97 (CH<sub>3</sub>, d, *J*=1,2); 1,98 (CH<sub>3</sub>, d, *J*=1,4); 2,01 (2CH, m), 2,13 (2CH, m); 2,46 (2CH<sub>3</sub>, s); 2,59 (CH, m), 2,73 (CH, m), 2,85 (CH, m); 3,12 (CH, m); 3,18 (CH, m), 4,37 (CH, m), 4,45 (CH, m); 5,35 (CH, m), 5,42 (CH, m); 6,48 (CH, m); 6,56 (CH, m); 7,37 (4CH, m); 7,90 (4CH, m).

*RMN*<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)  $\delta$ : 17,8; 18,2; 21,6; 21,7; 22,5; 23,3; 23,4; 26,9; 27,7; 31,6; 41,9; 42,4; 44,8; 45,7; 117,9; 127,1; 127,4; 129,5; 129,7; 130,7; 131,1; 132,1; 133,3; 134,7; 136,6; 144,0; 149,7; 182,9; 183,0; 197,6; 197,9.

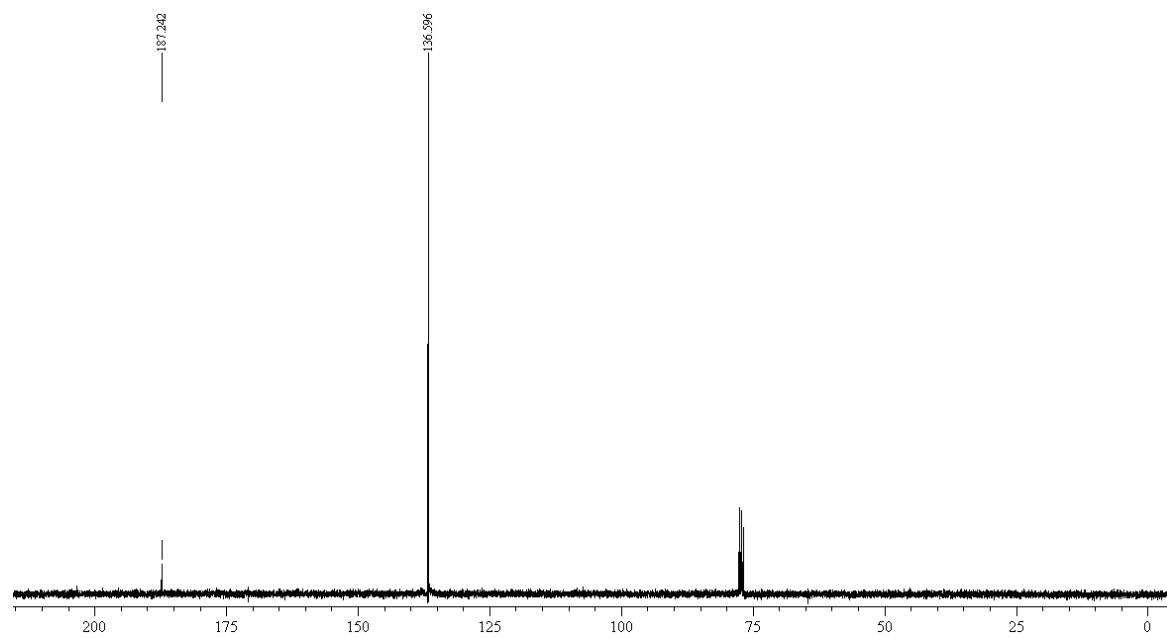
## **6-ANEXOS**

**Espectros de ressonância magnética  
nuclear das *p*-benzoquinonas**

**Espectro da para-benzoquinona **12****

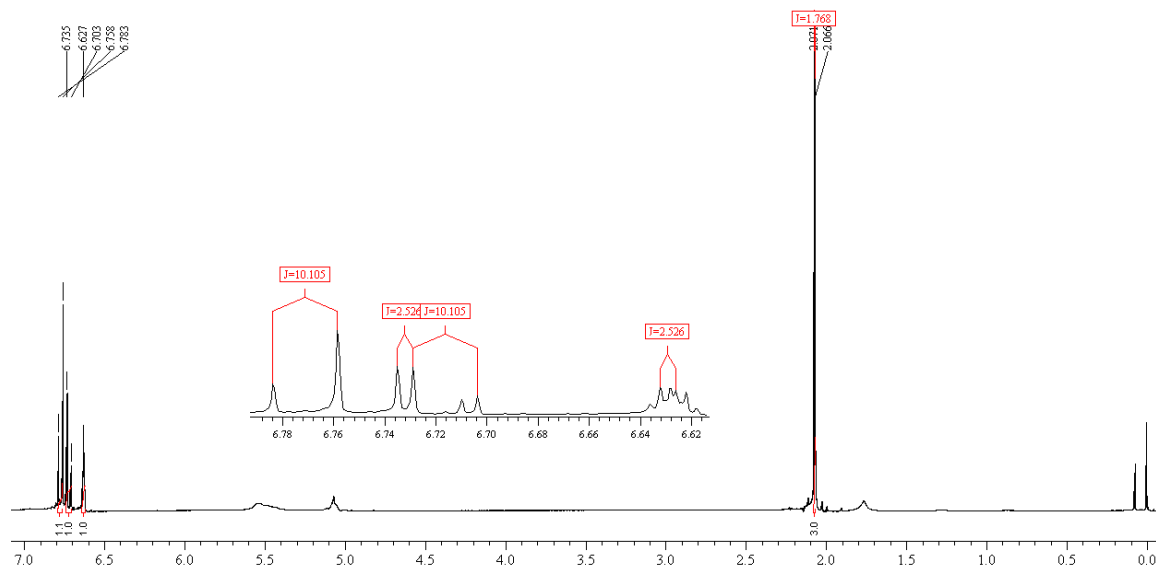
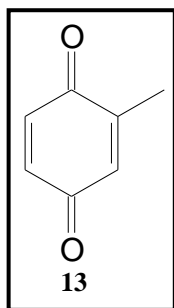


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12**

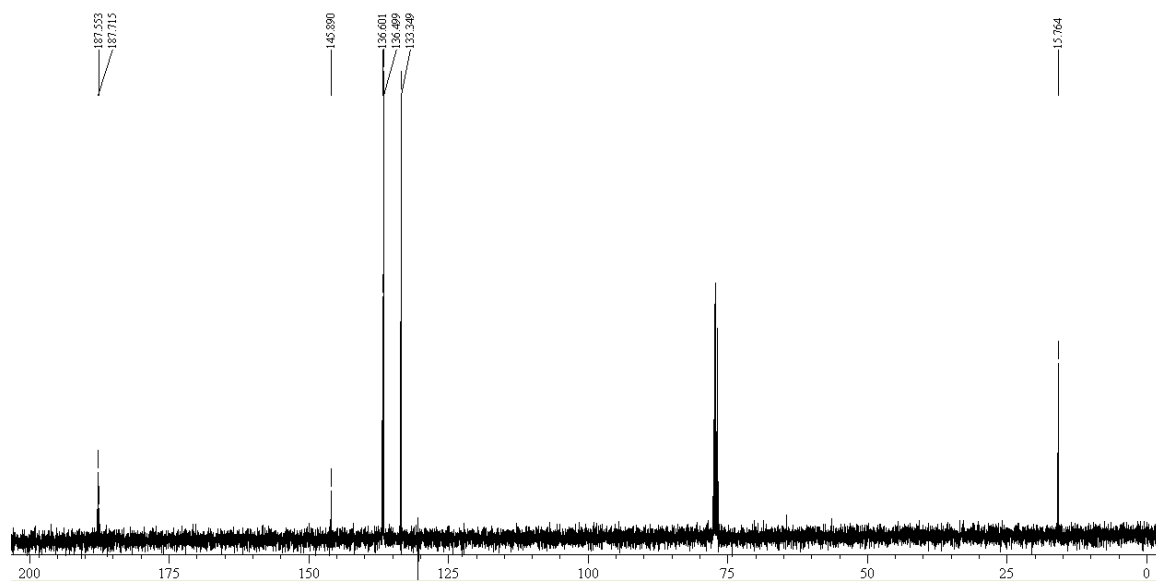


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12**

**Espectro da orto-benzoquinona 13**

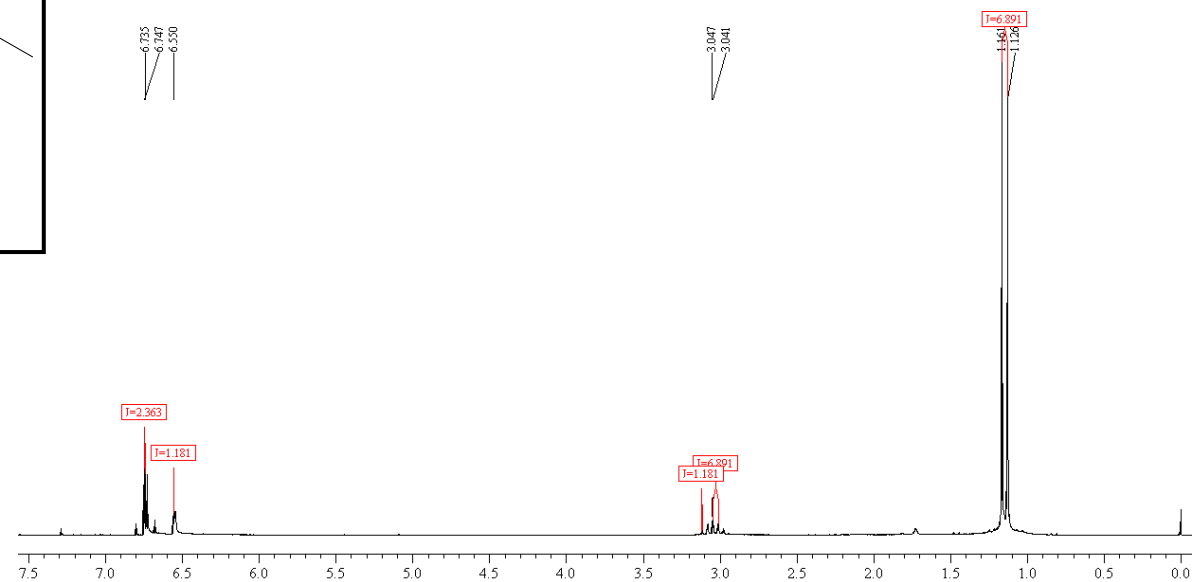
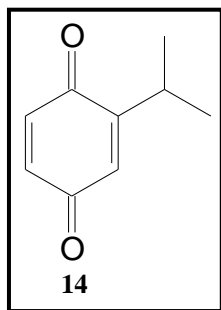


Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **13**

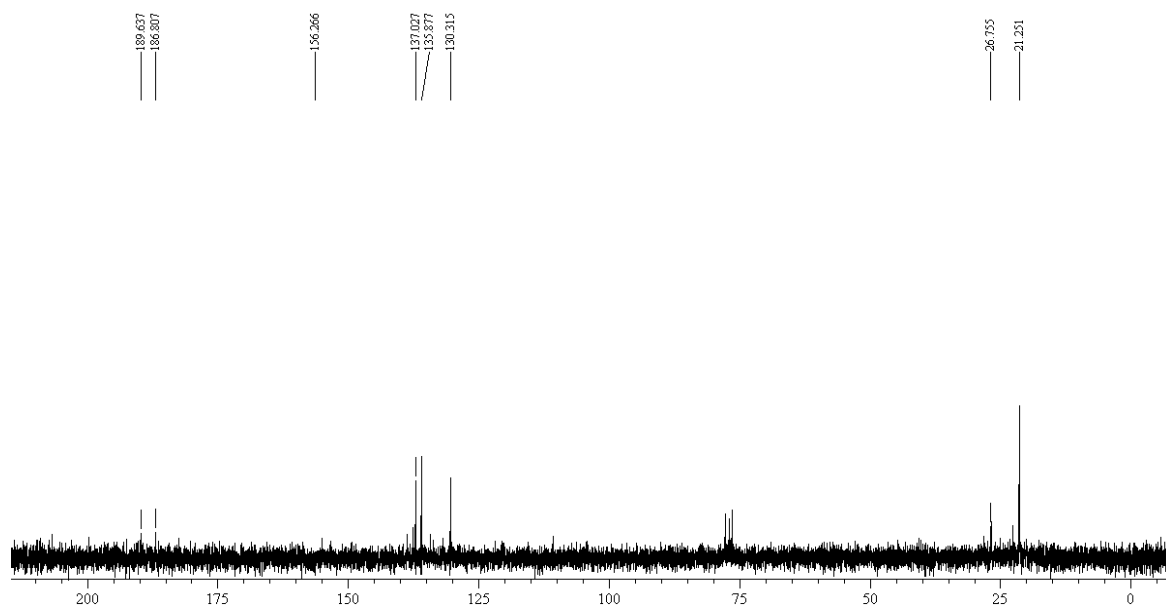


Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **13**

**Espectro da 2 iso-benzoquinona 14**

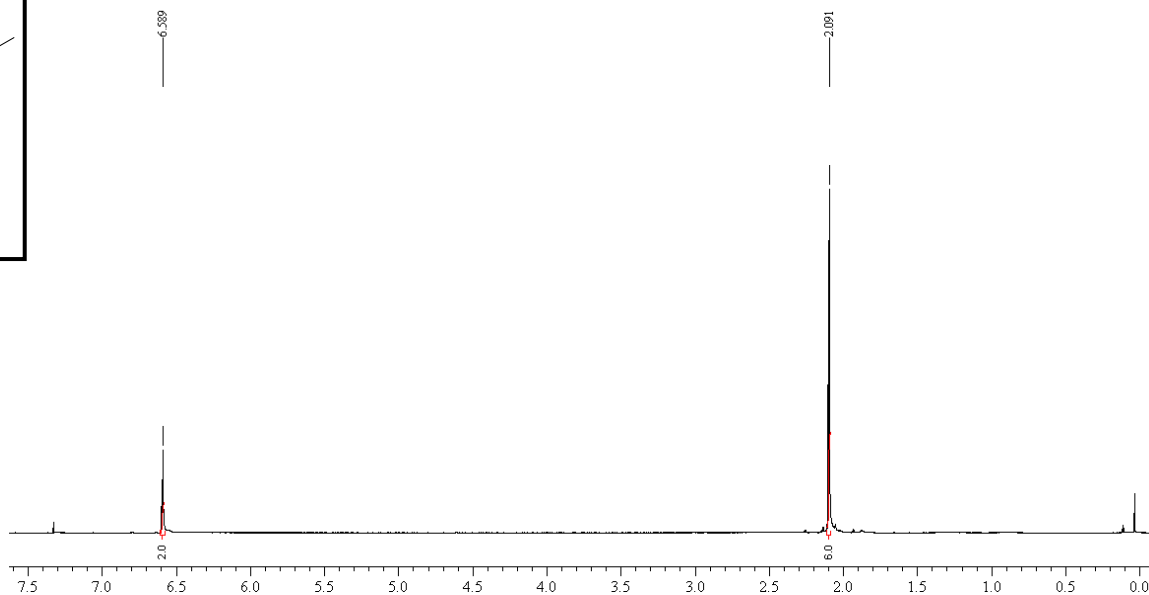
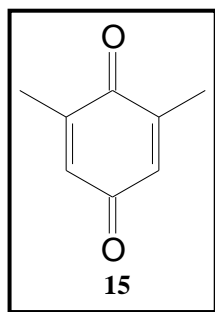


Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14**

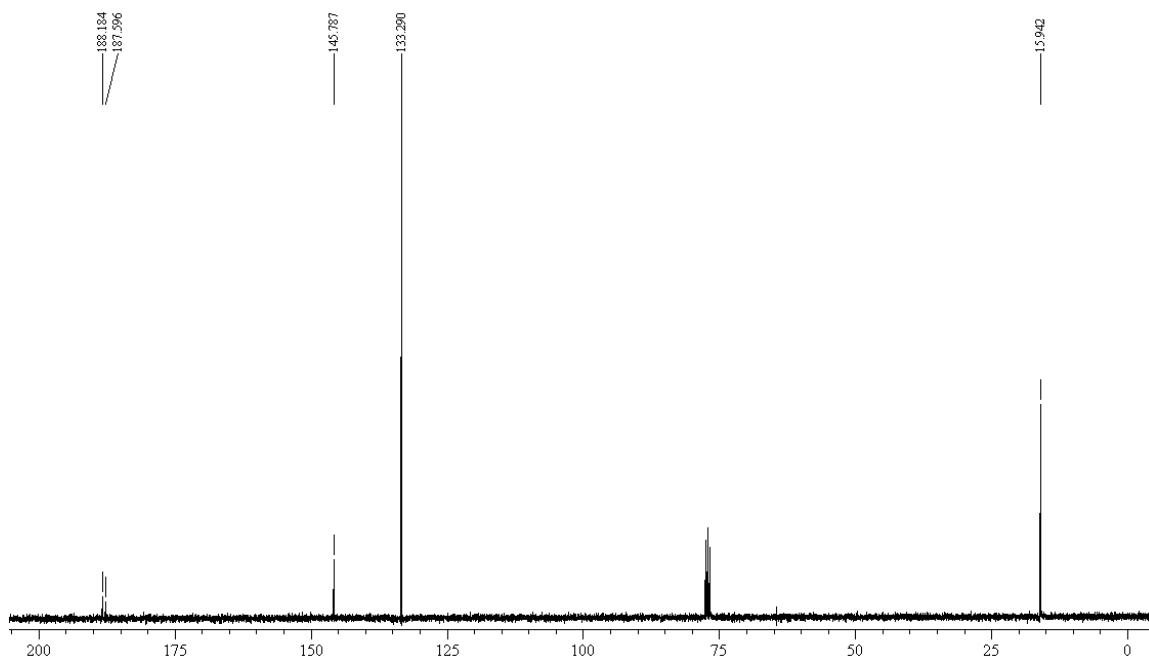


Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14**

**Espectro da 2,6 dimetil-p-benzoquinona 15**



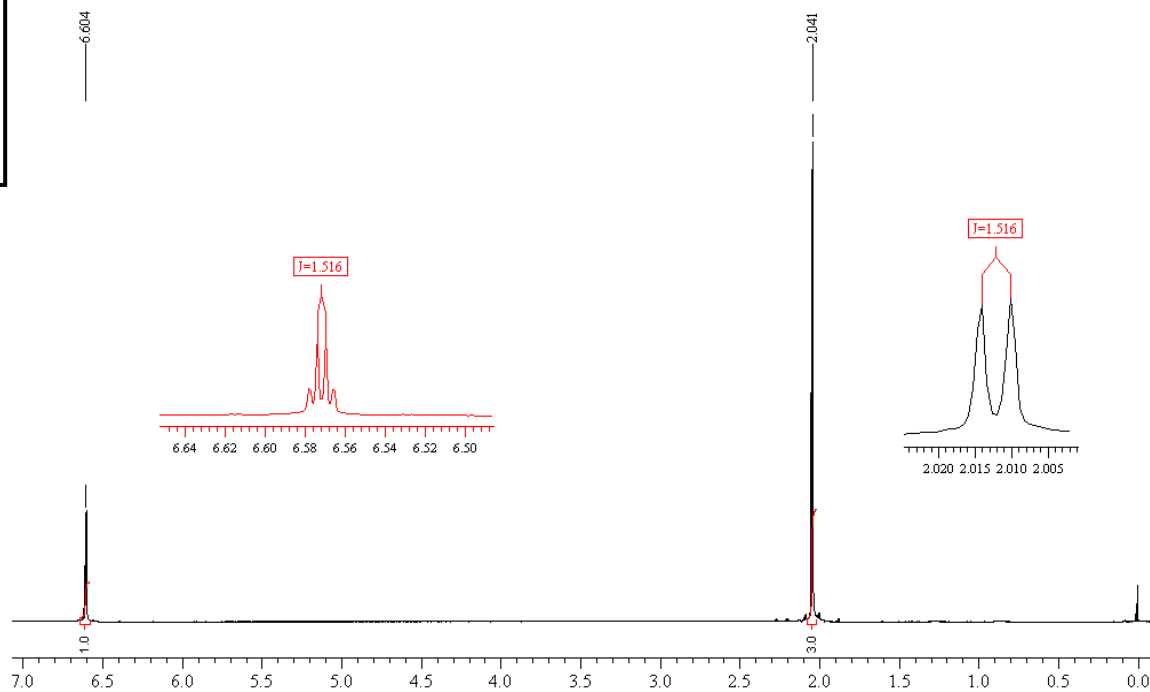
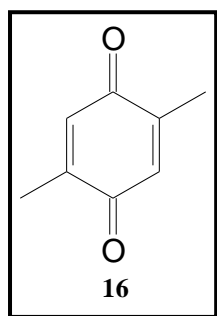
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **15**



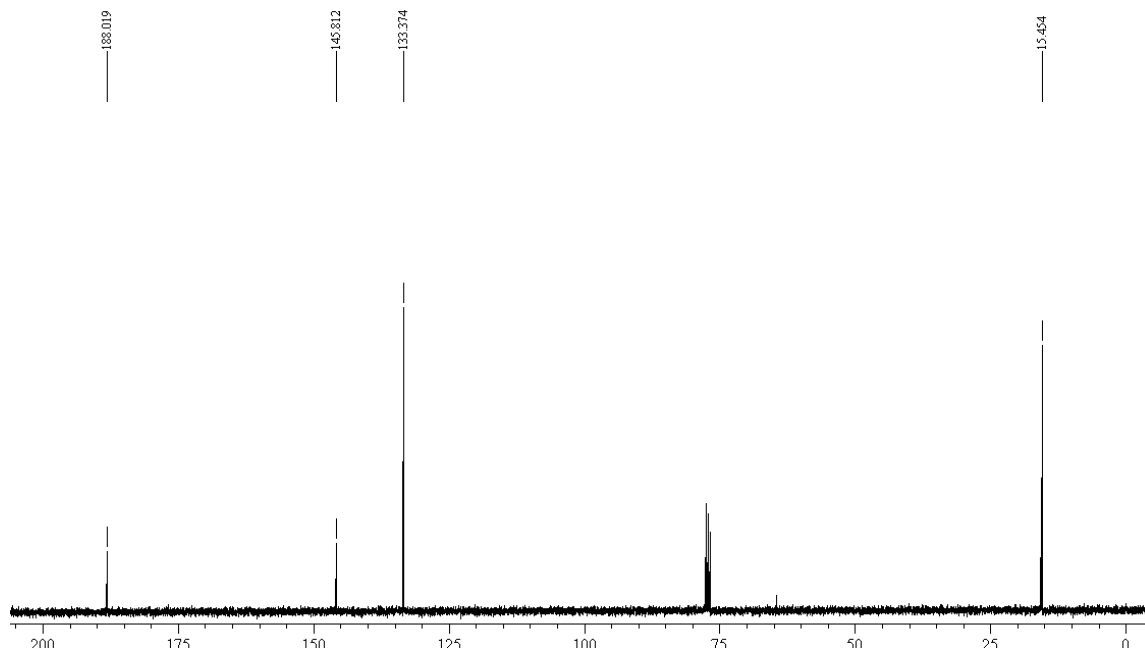
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **15**



**Espectro da 2,5 dimetil-p-benzoquinona 16**

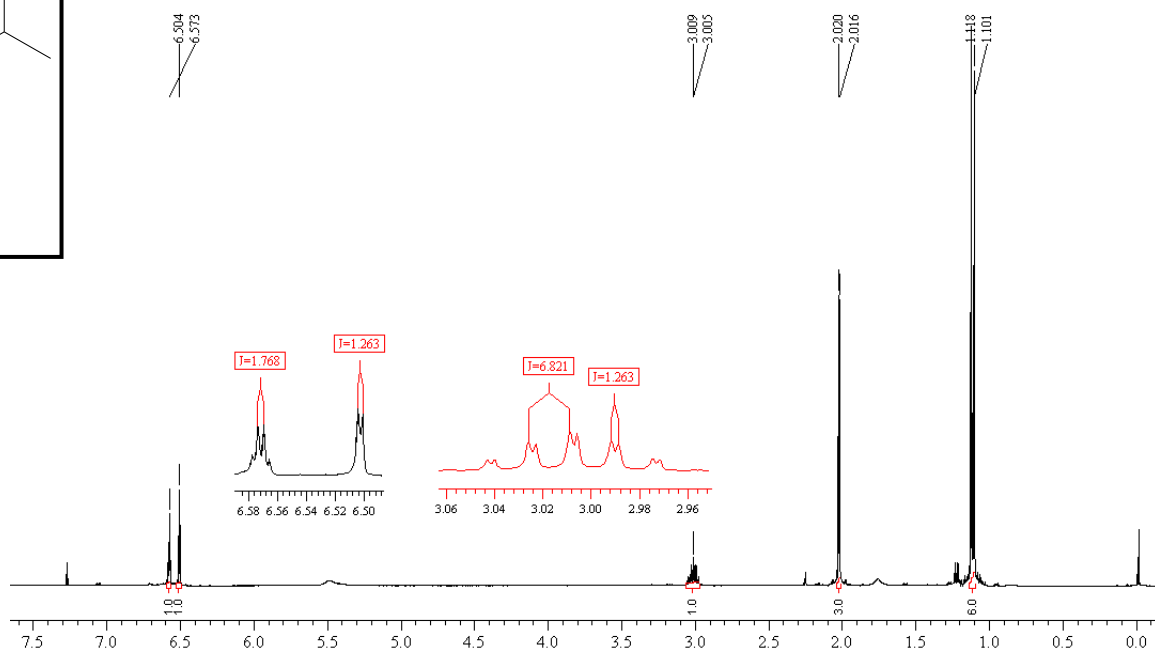
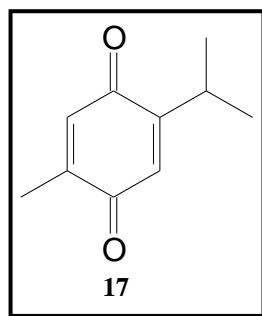


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **16**

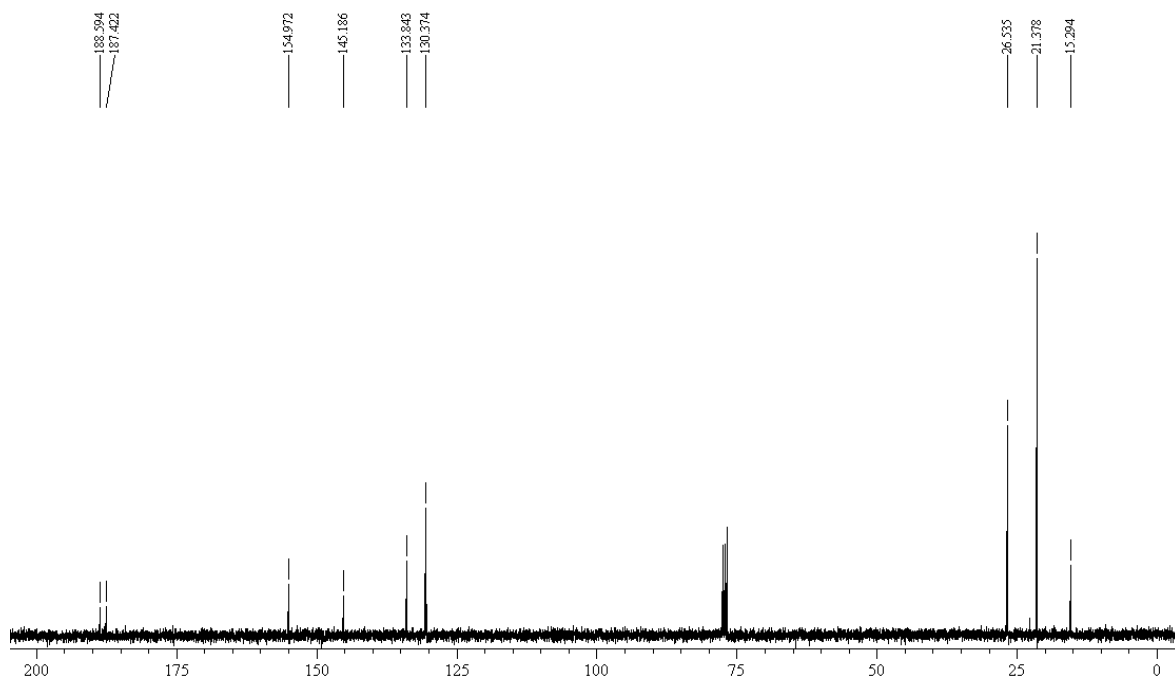


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **16**

**Espectro da Timoquinona 17**

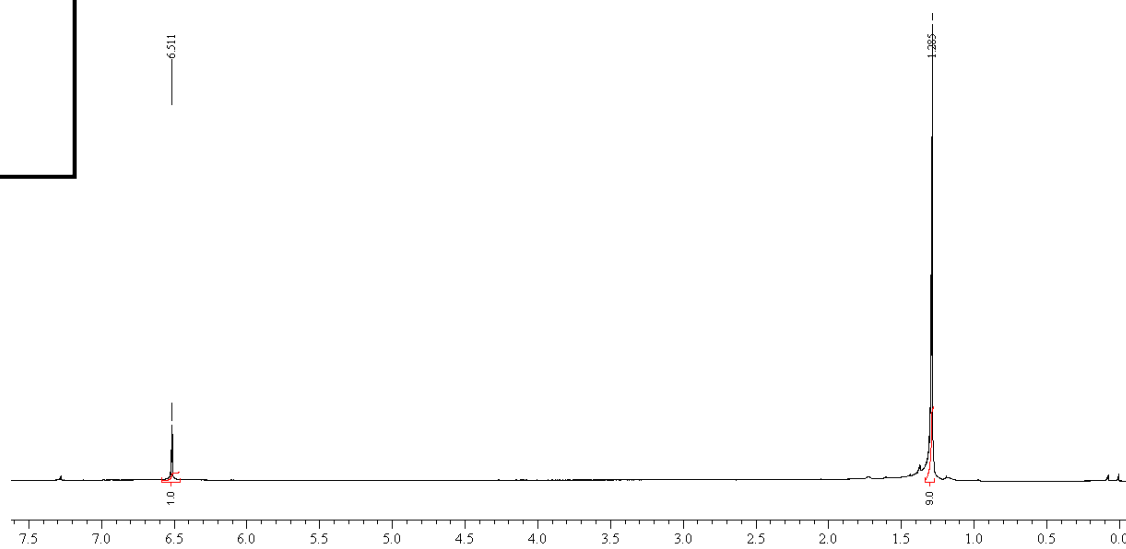
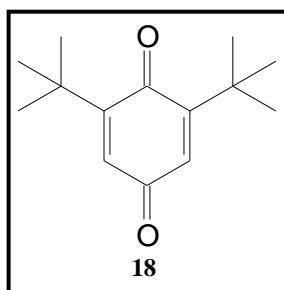


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **17**

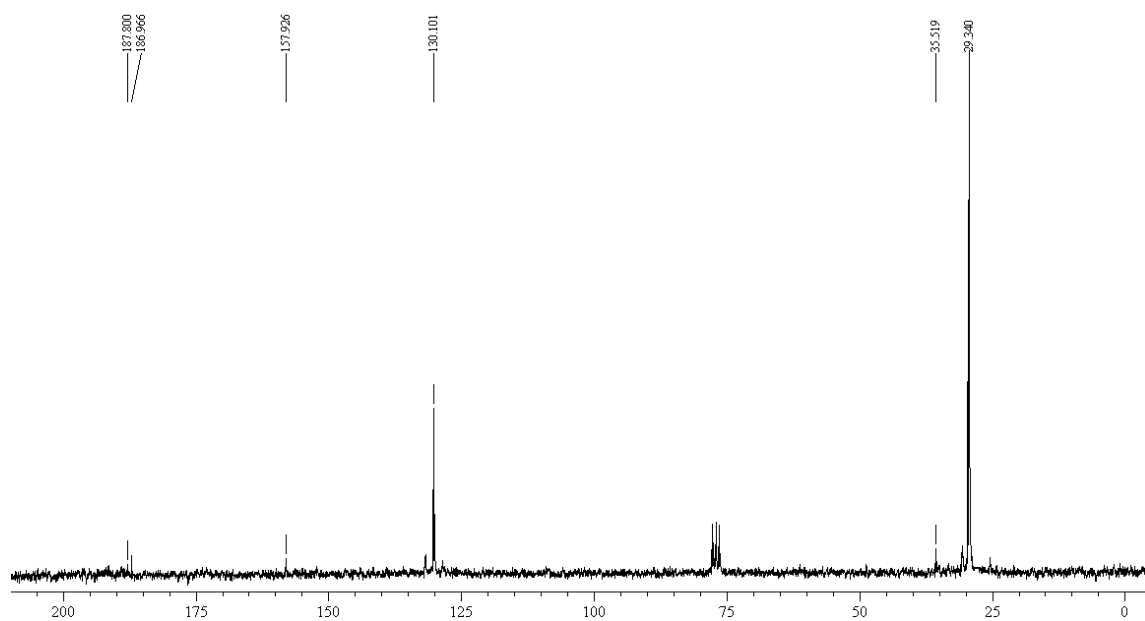


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **17**

**Espectro da 2,6 diterc-p-benzoquinona 18**

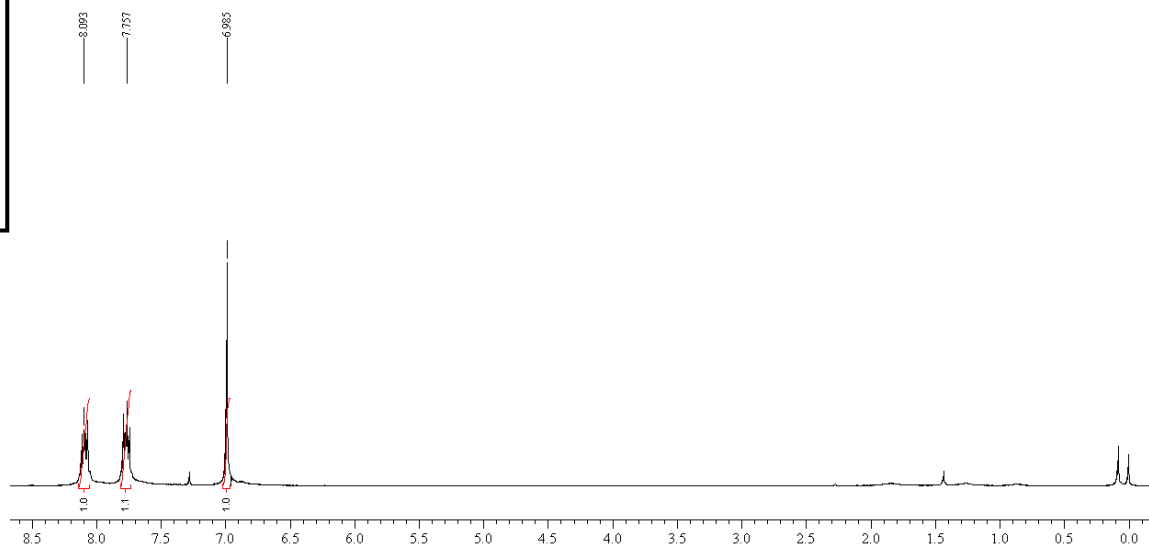
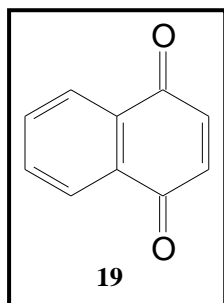


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **18**

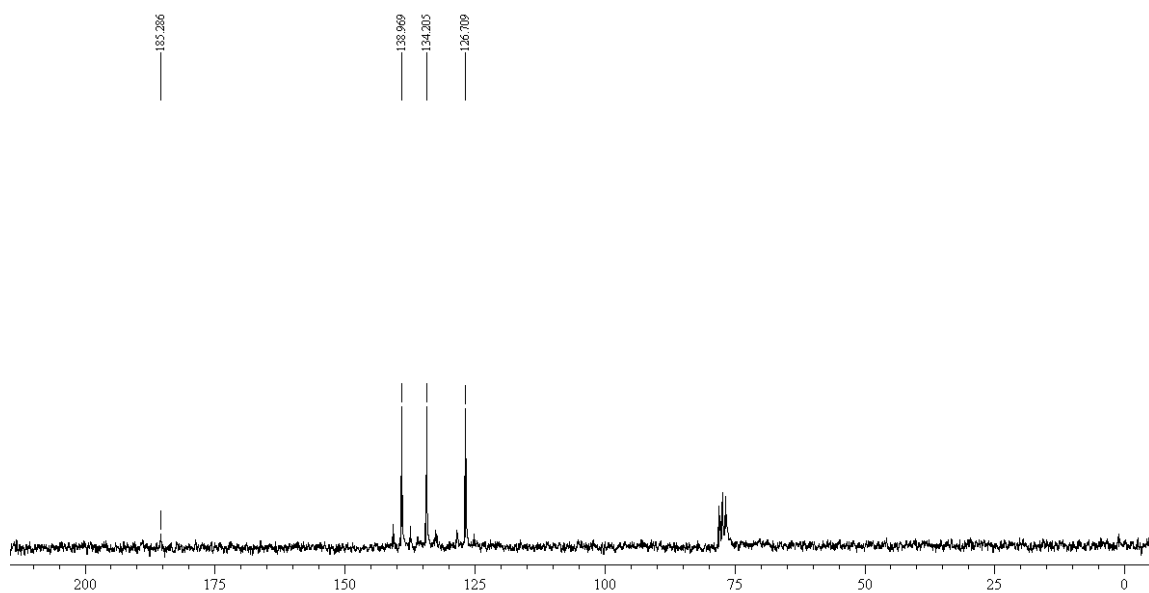


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **18**

**Espectro da naftoquinona 19**

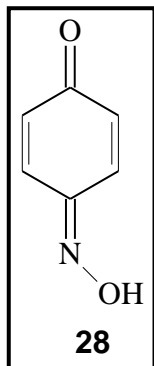


Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **19**

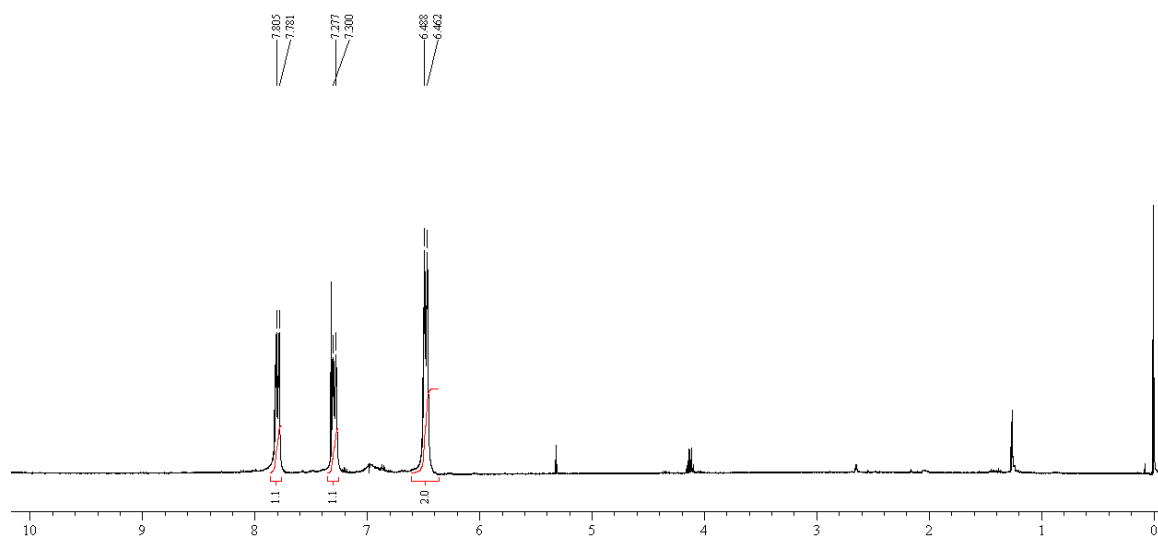


Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **19**

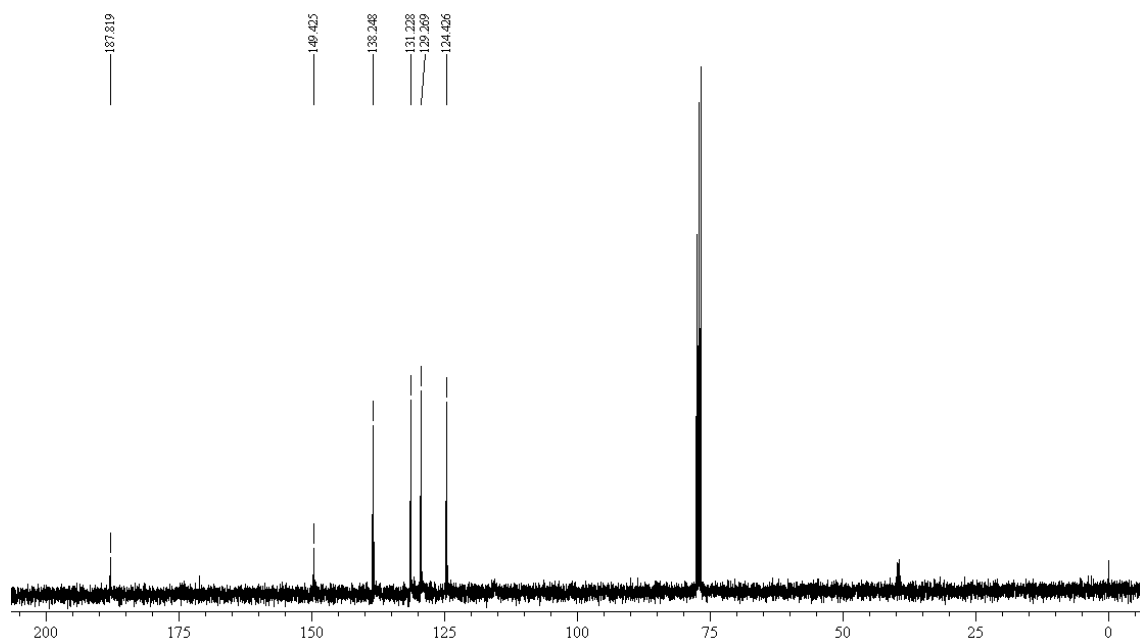
**Espectros de ressonância magnética  
nuclear das mono-oximas de *para*-  
benzoquinonas**



**Espectro da mono-oxima 28**

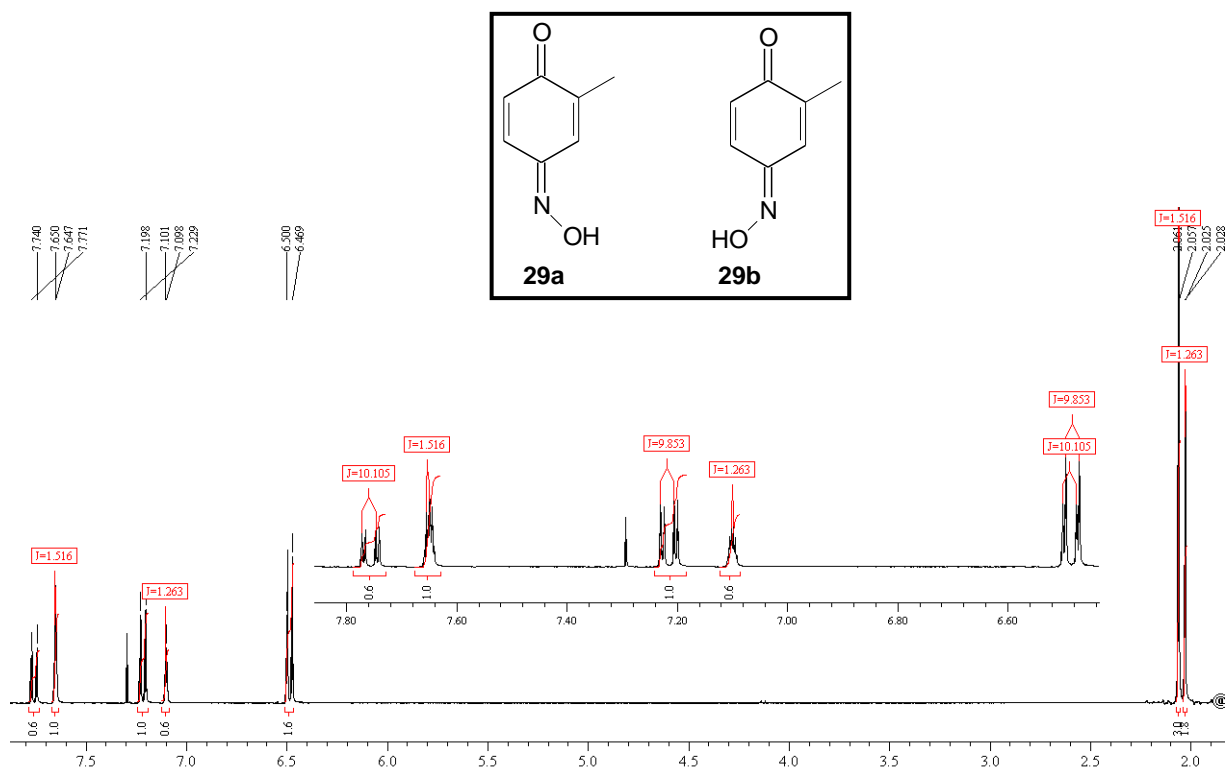


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **28**

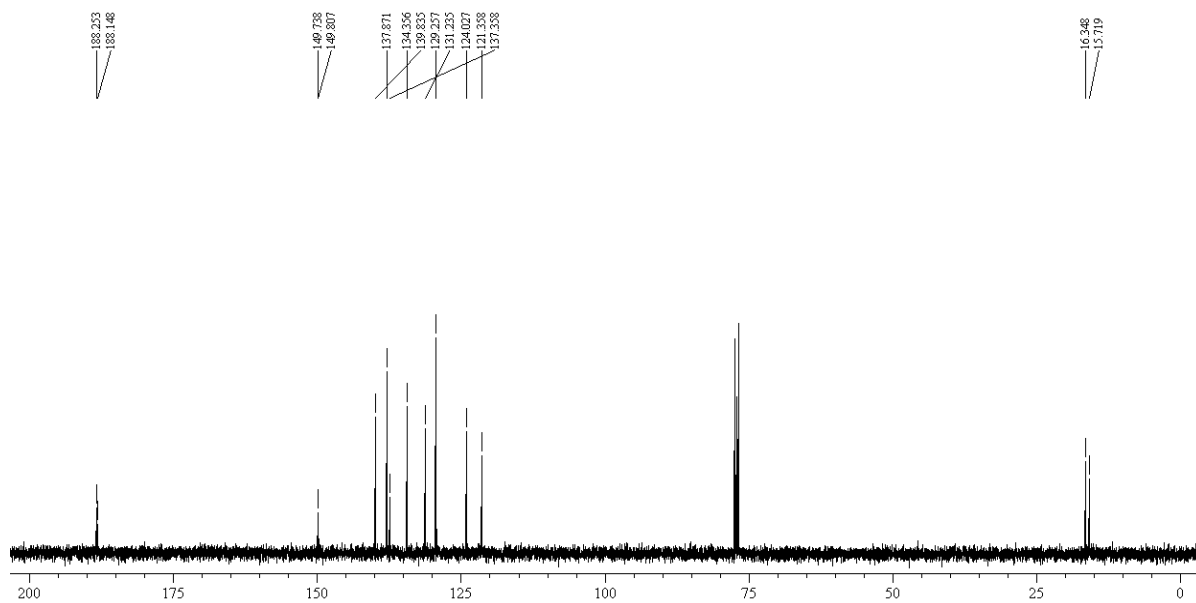


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **28**

**Espectro das mono-oximas 29a e 29b**

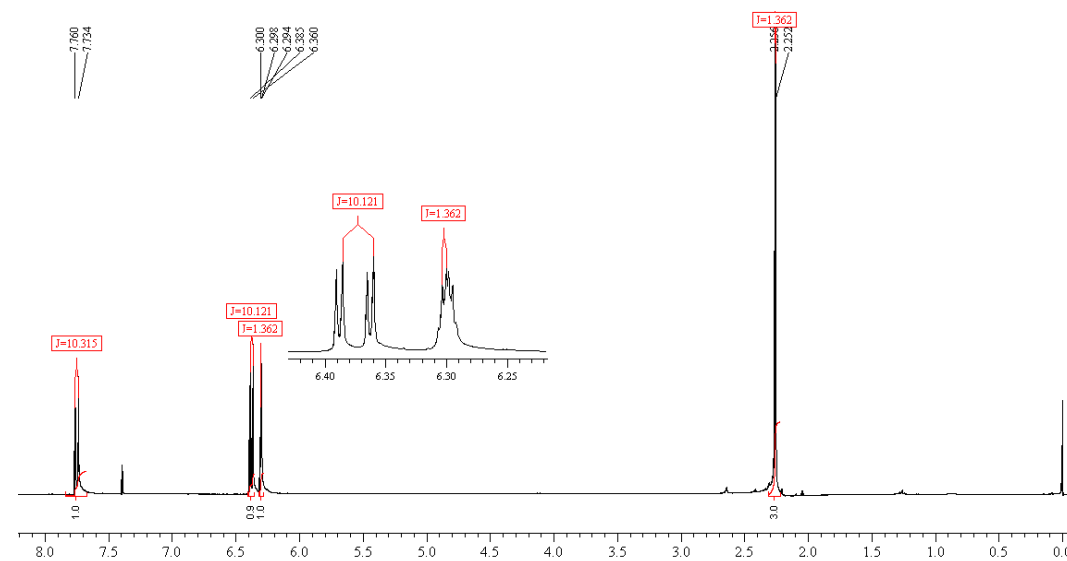
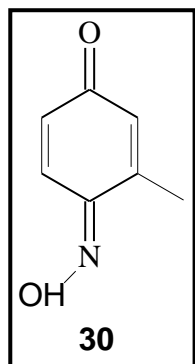


Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) dos compostos 29a e 29b

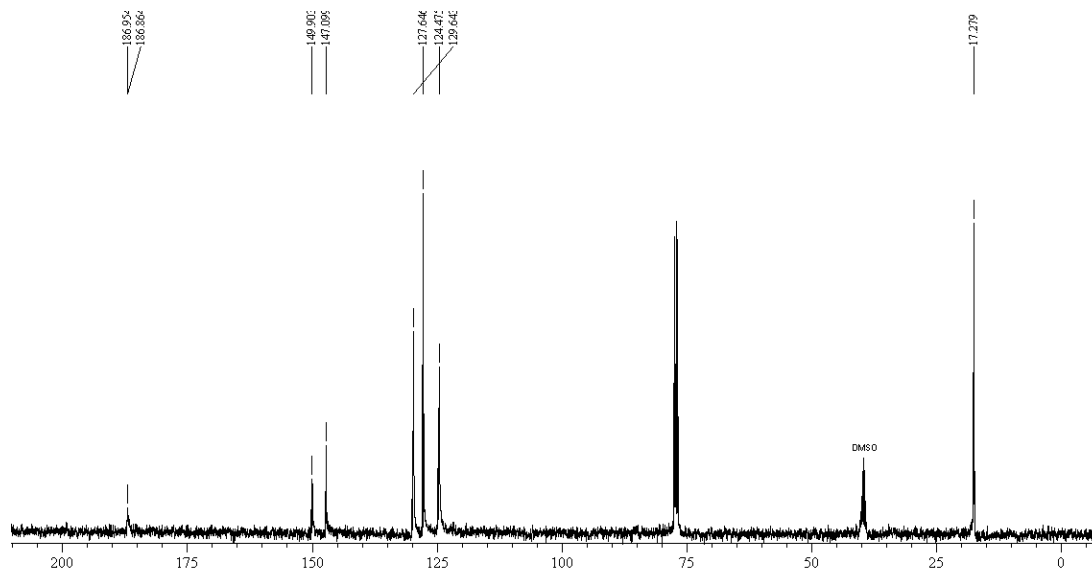


Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) dos compostos 29a e 29b

**Espectro da mono-oxima 30**



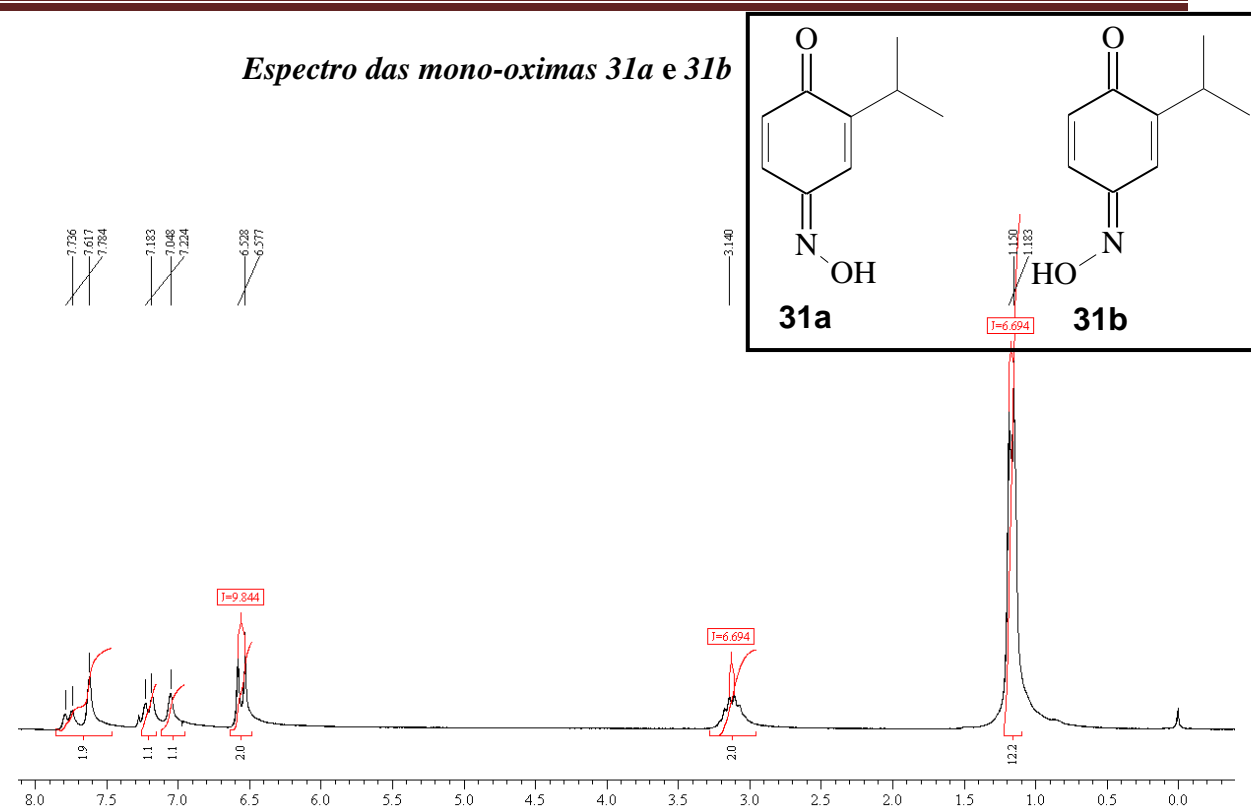
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **30**



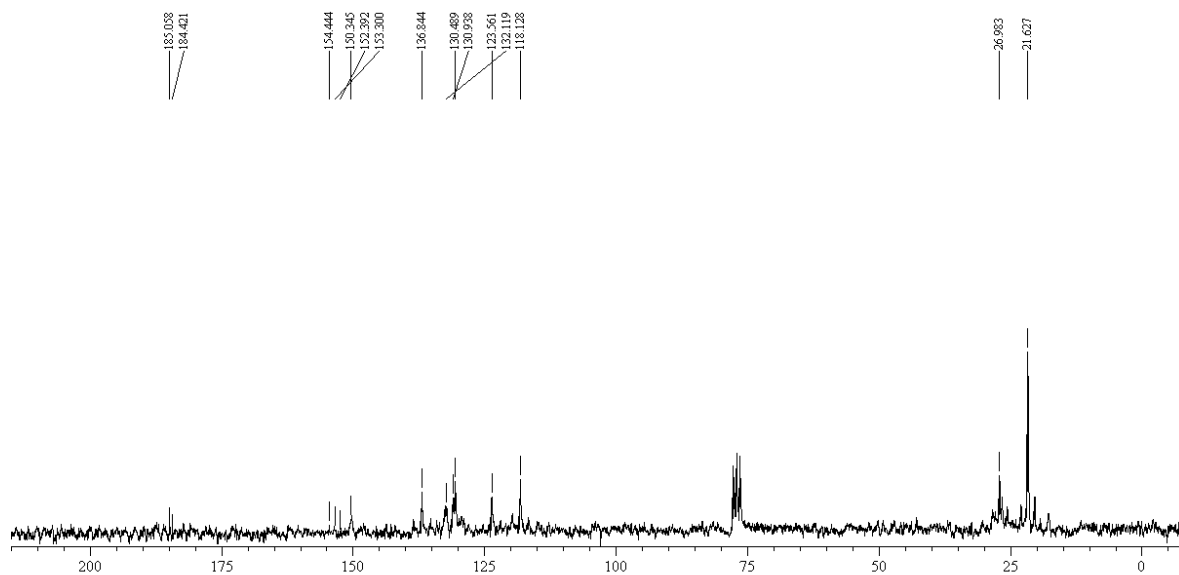
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **30**



Espectro das mono-oximas 31a e 31b

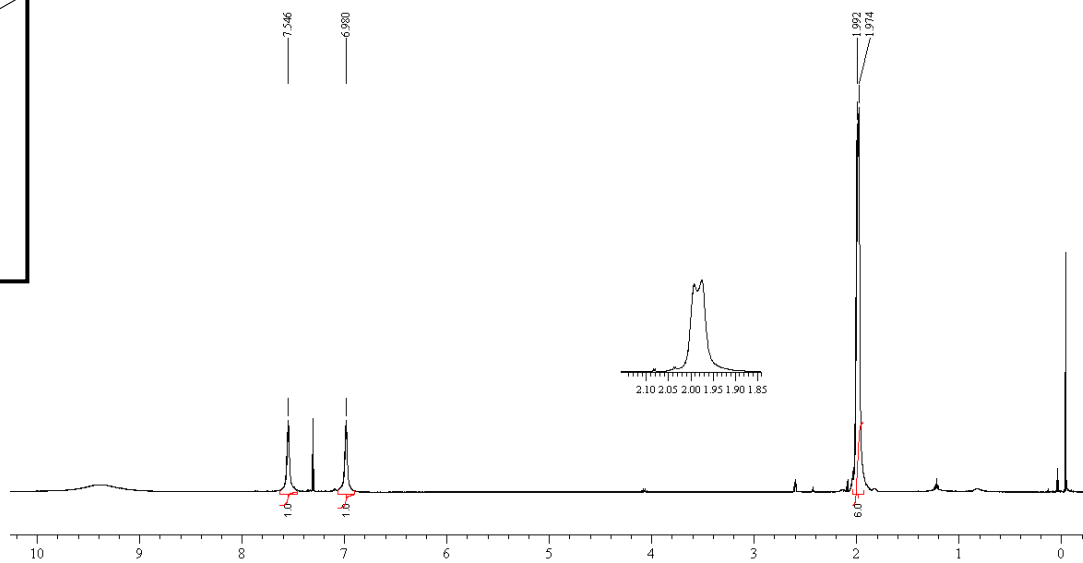
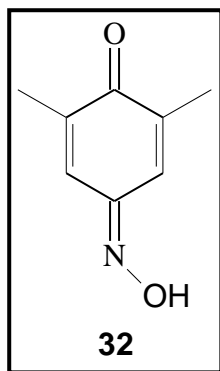


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 31a e 31b

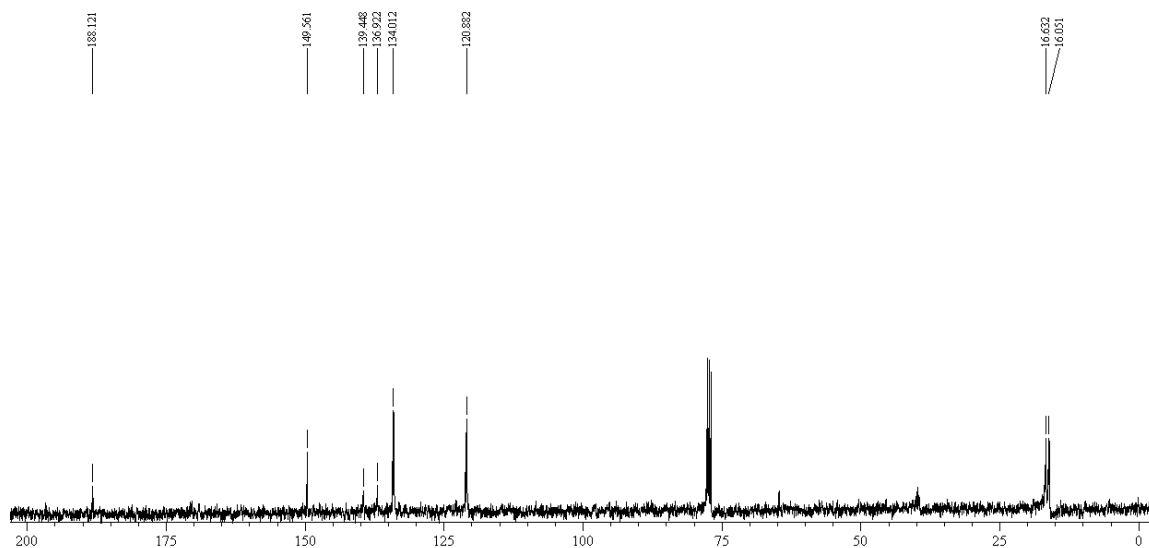


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 31a e 31b

**Espectro da mono-oxima 32**

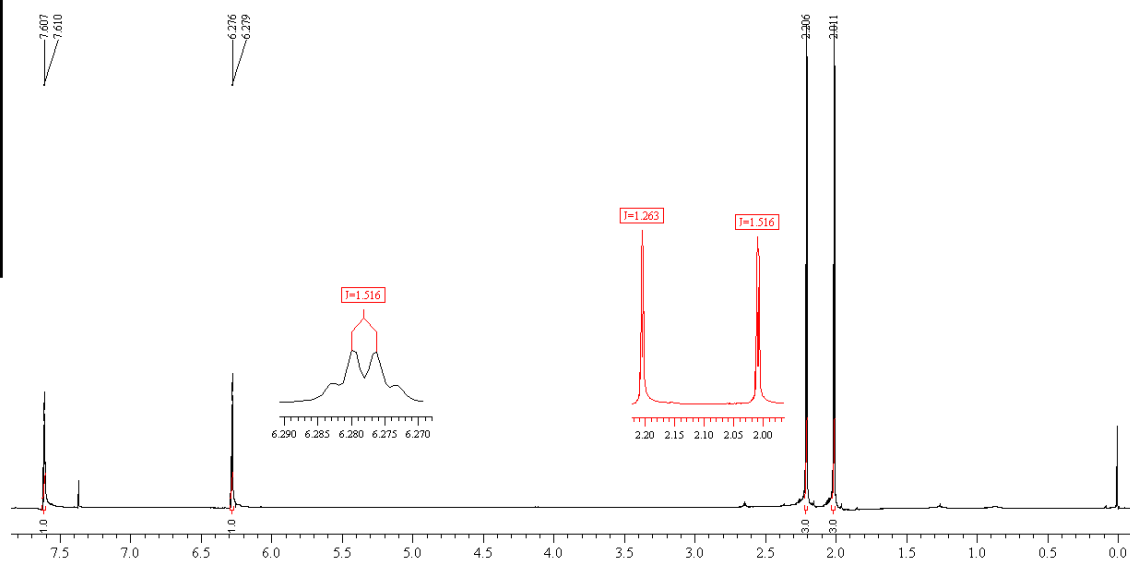
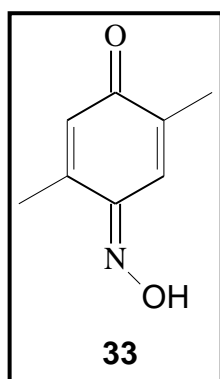


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **32**

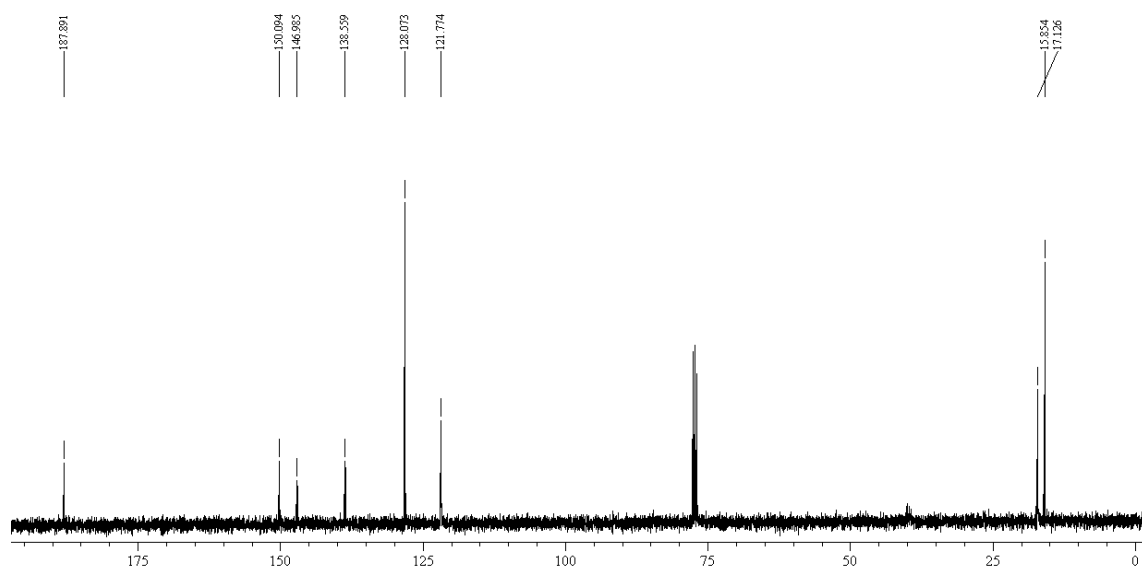


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **32**

**Espectro da mono-oxima 33**

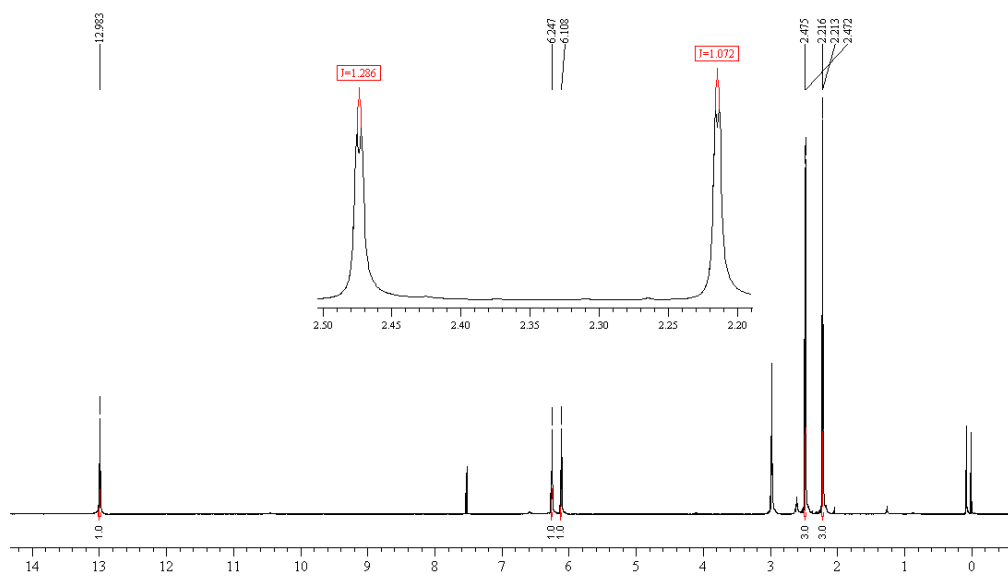
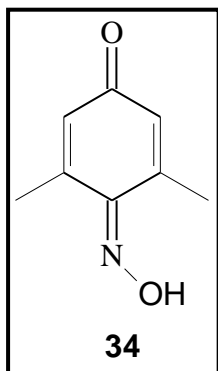


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **33**

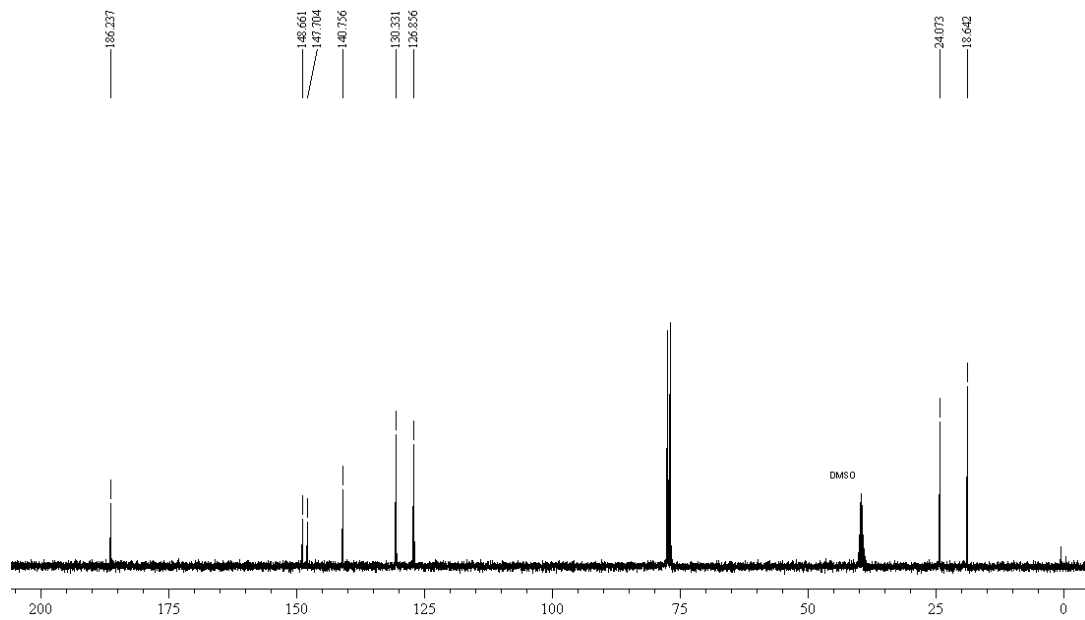


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **33**

**Espectro da mono-oxima 34**

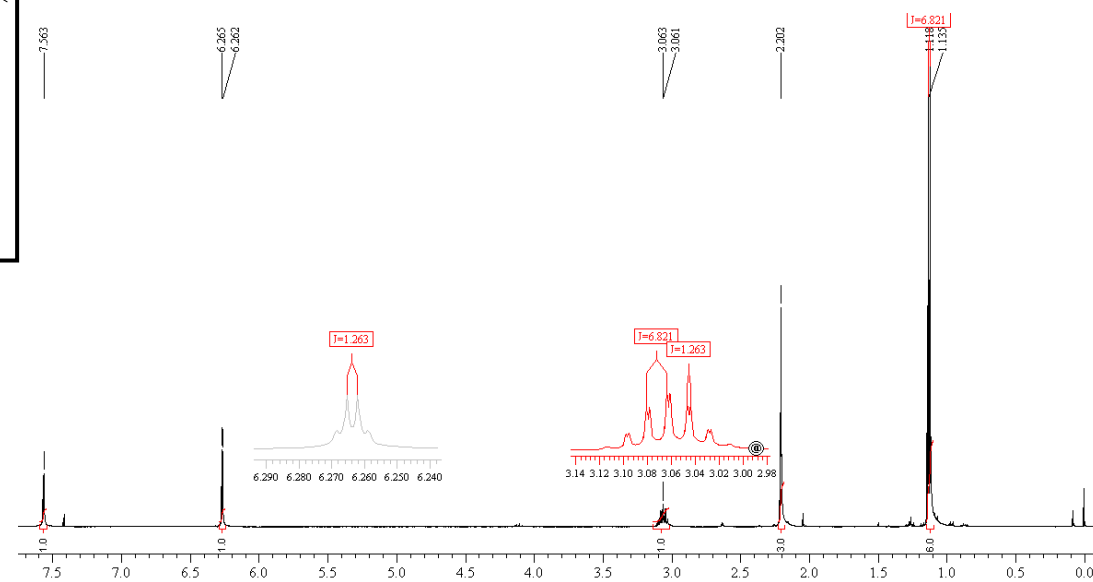
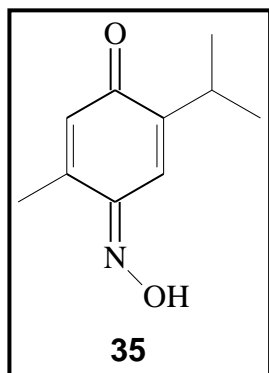


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **34**

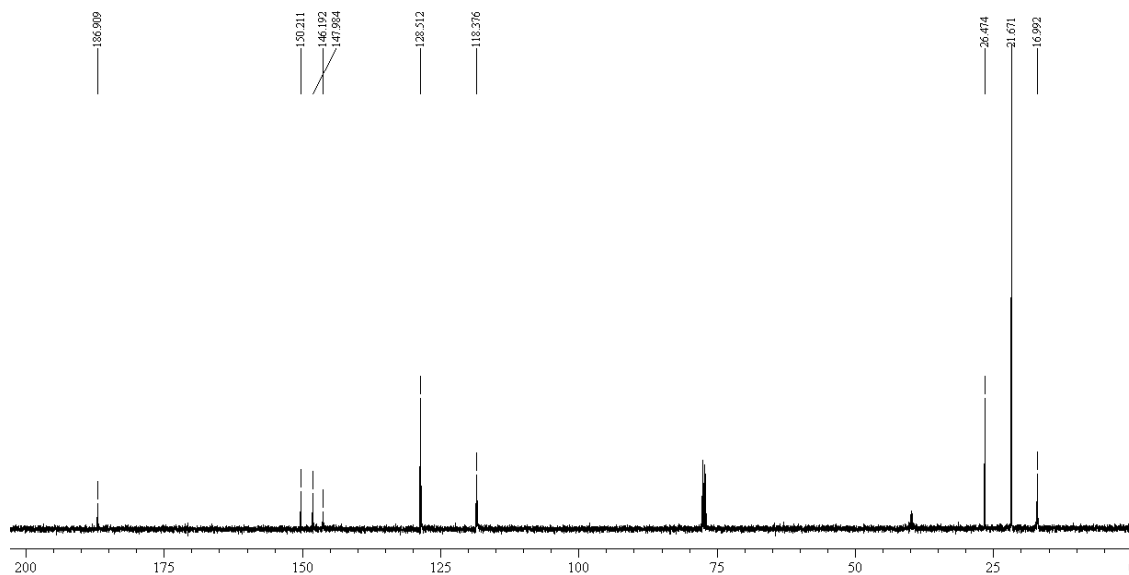


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **34**

**Espectro da mono-oxima 35**

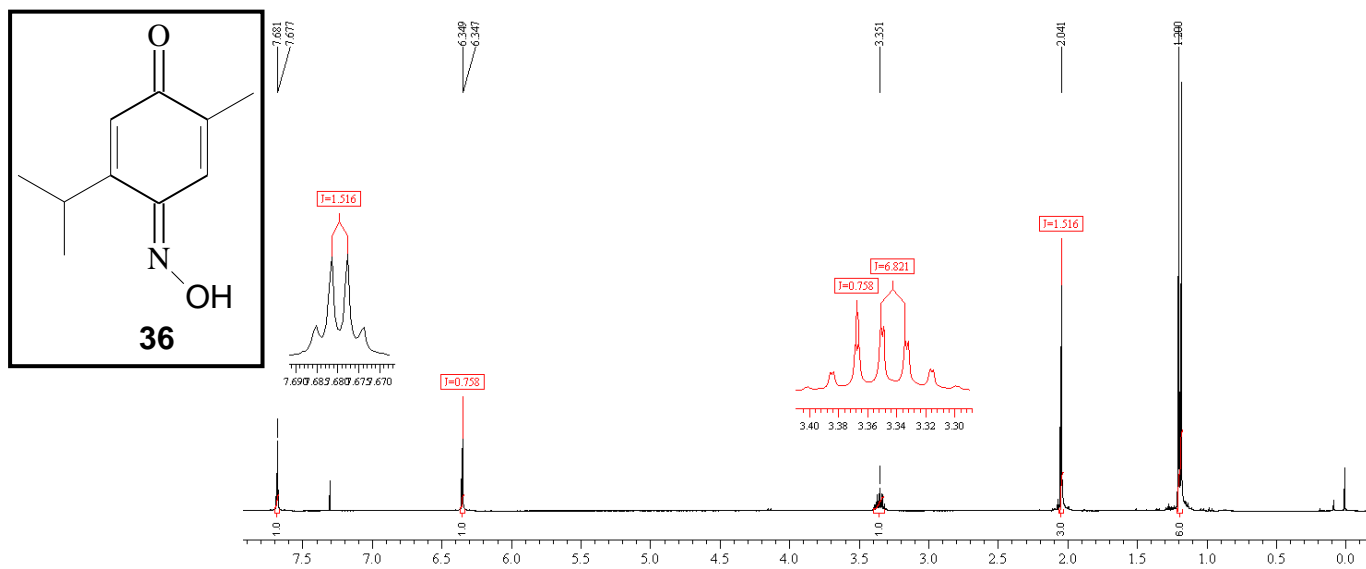


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **35**

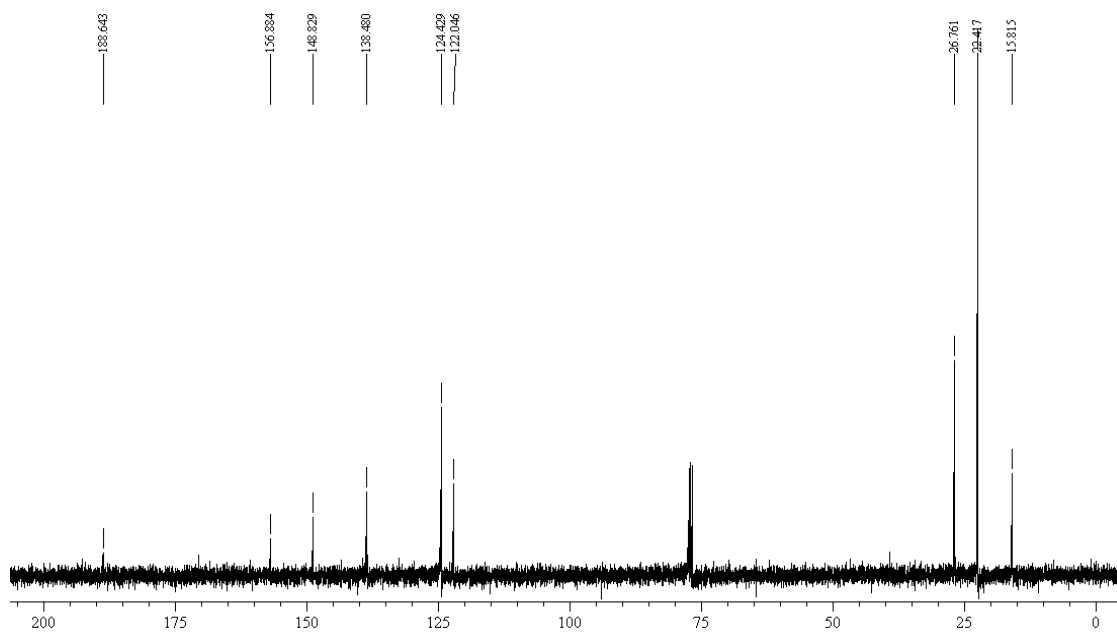


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **35**

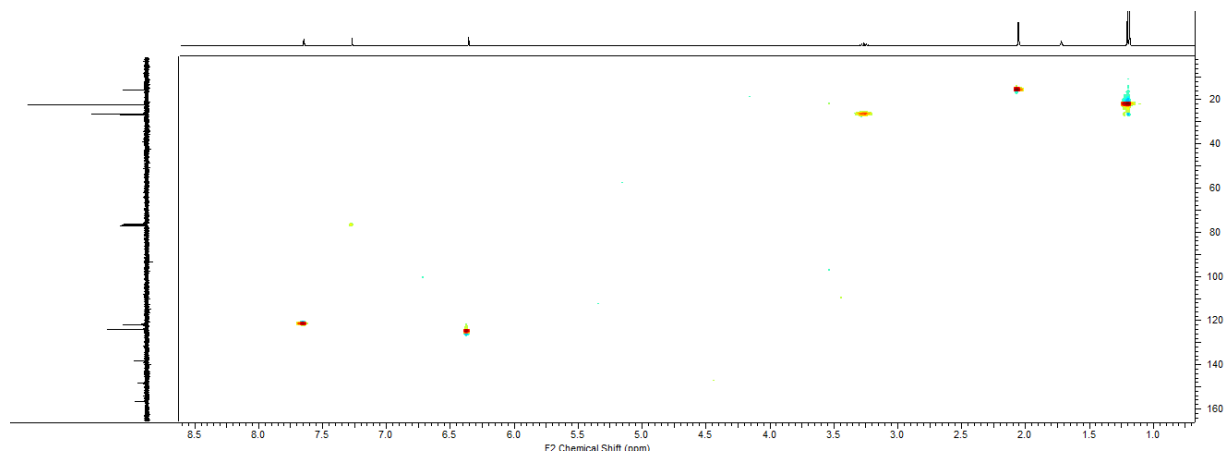
**Espectro da mono-oxima 36**



Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **36**



Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **36**

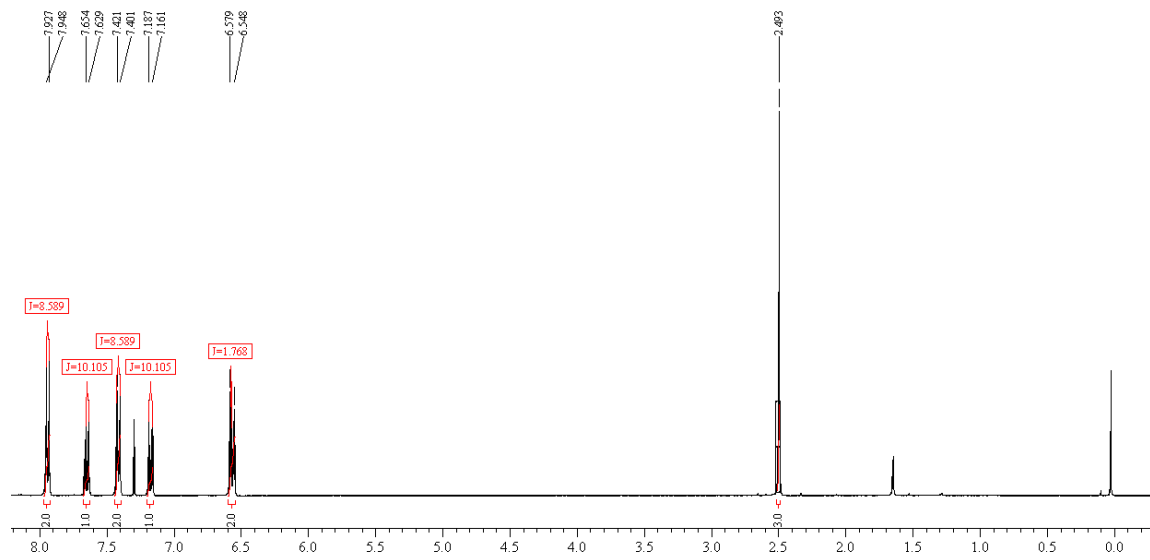
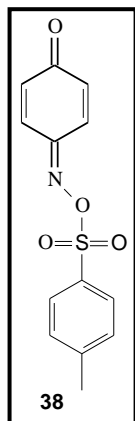


Espectro de HSBC em CDCl<sub>3</sub> do composto **36**

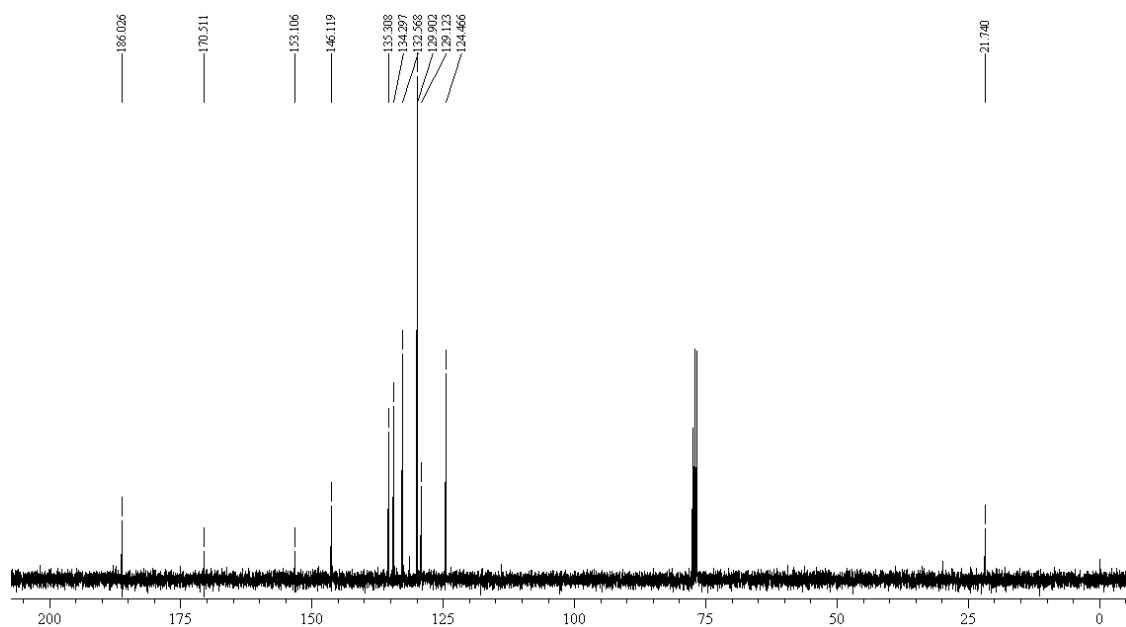
**Espectros de ressonância magnética  
nuclear das mono-oximas tosiladas de  
*para*-benzoquinonas**



**Espectro da mono-oxima tosilada 38**

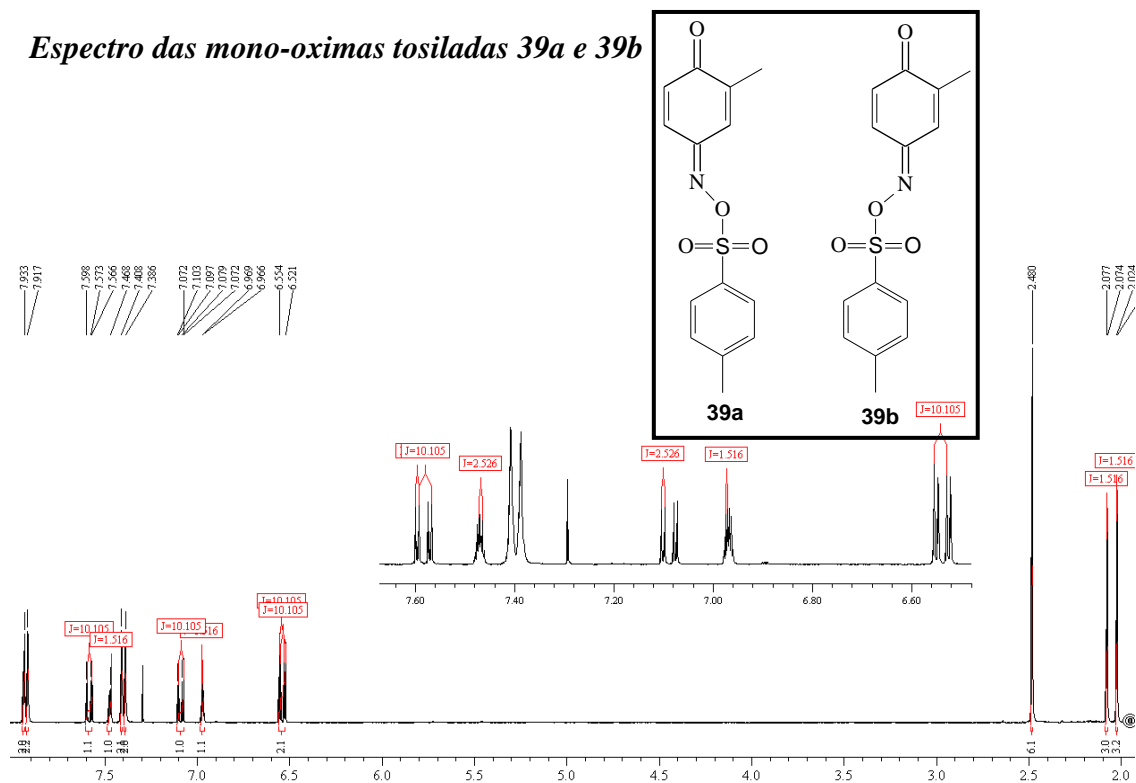


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **38**

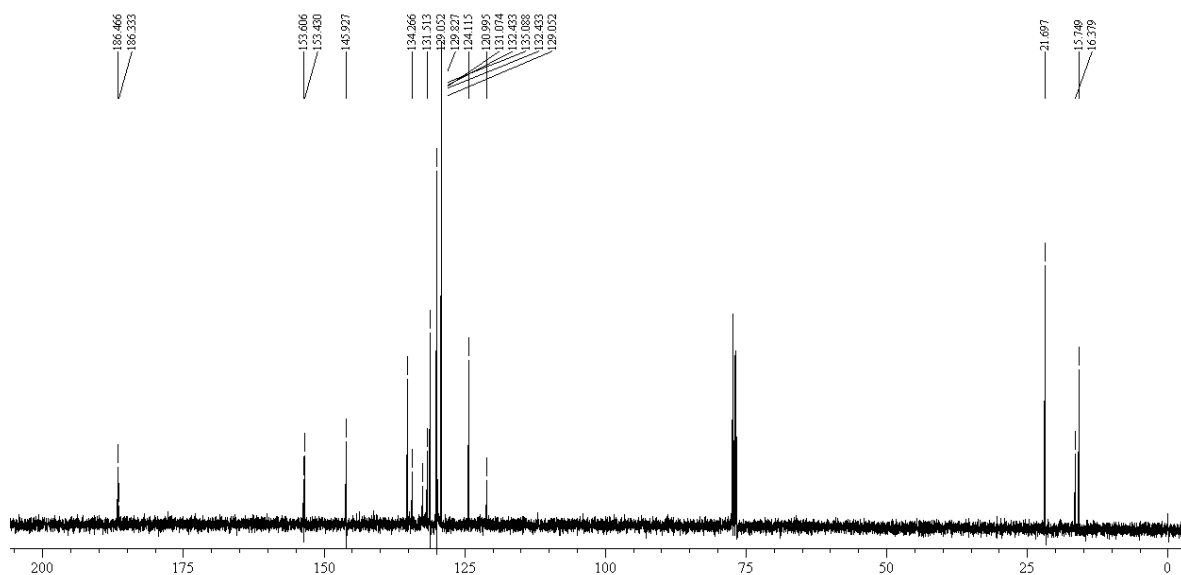


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **38**

**Espectro das mono-oximas tosiladas 39a e 39b**

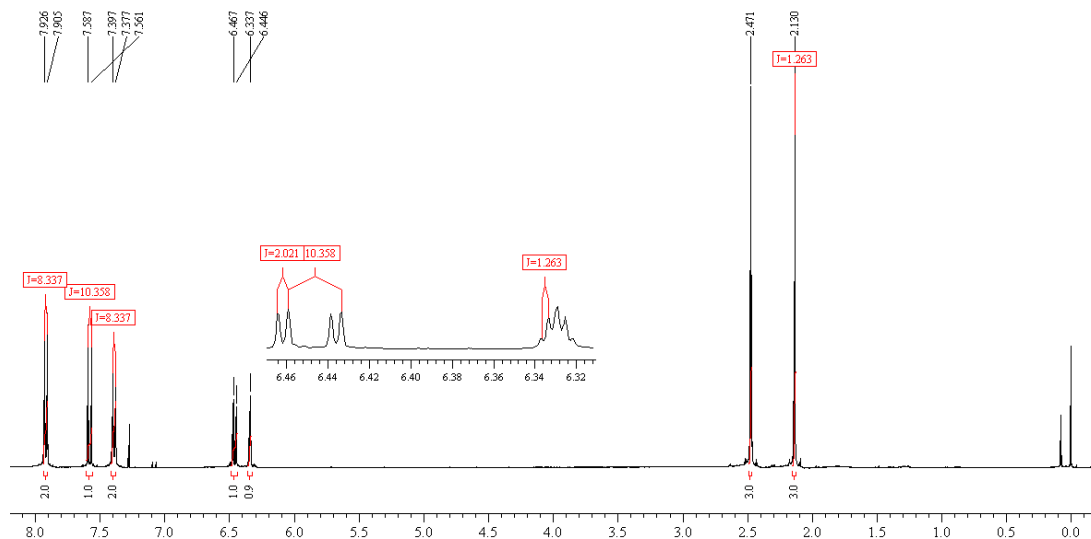
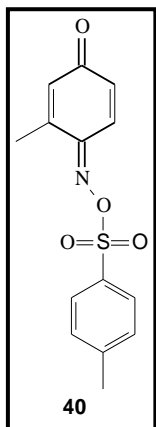


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos 39a e 39b

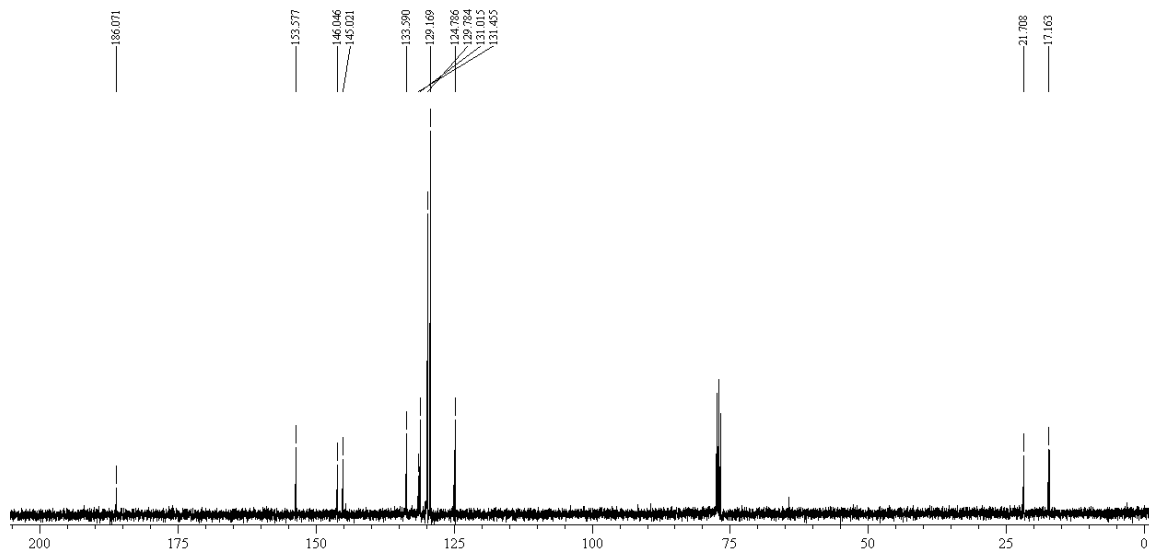


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos 39a e 39b

**Espectro da mono-oxima tosilada 40**

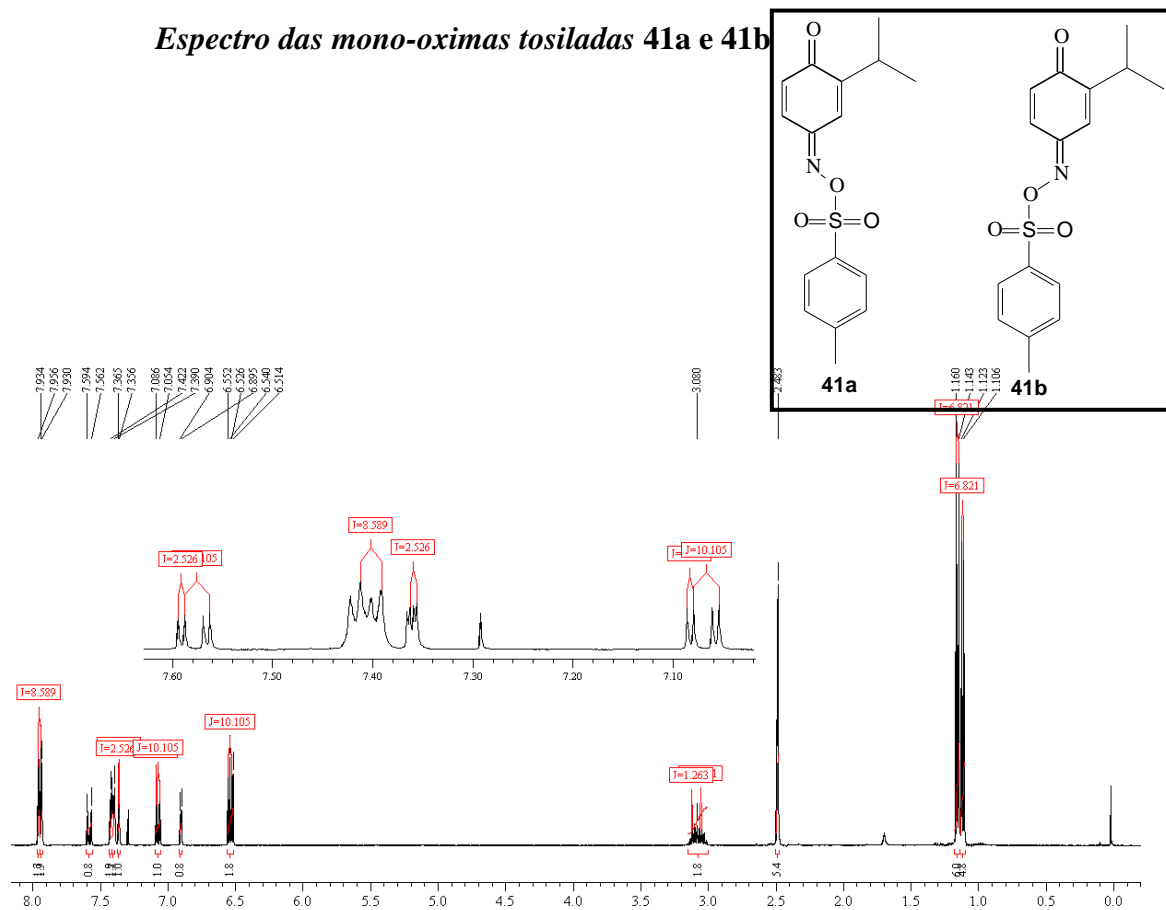


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **40**

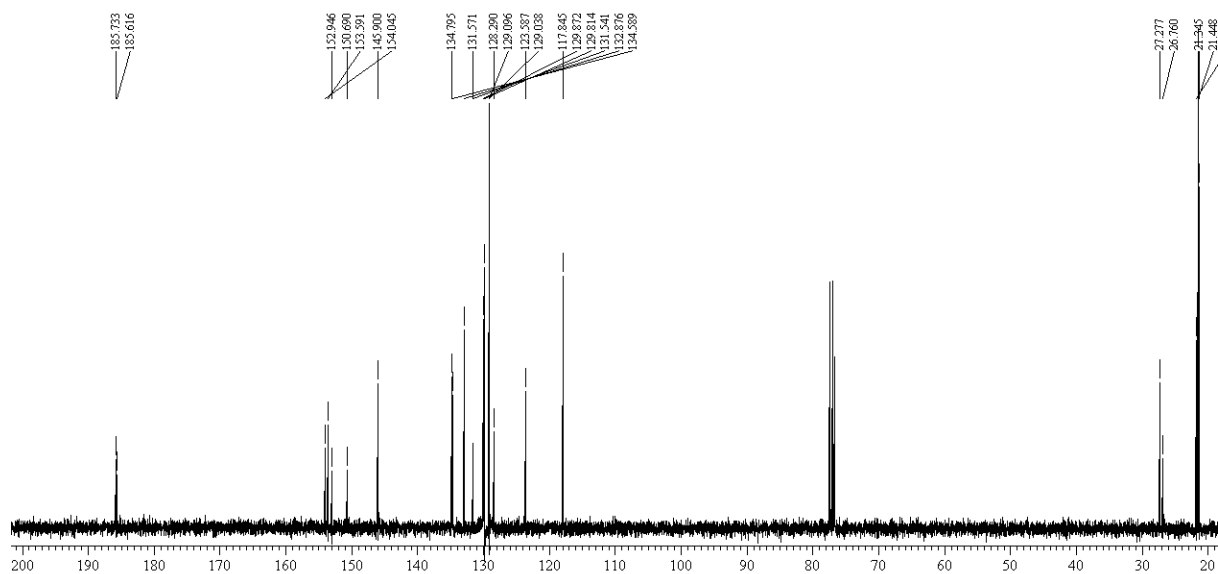


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **40**

**Espectro das mono-oximas tosiladas 41a e 41b**

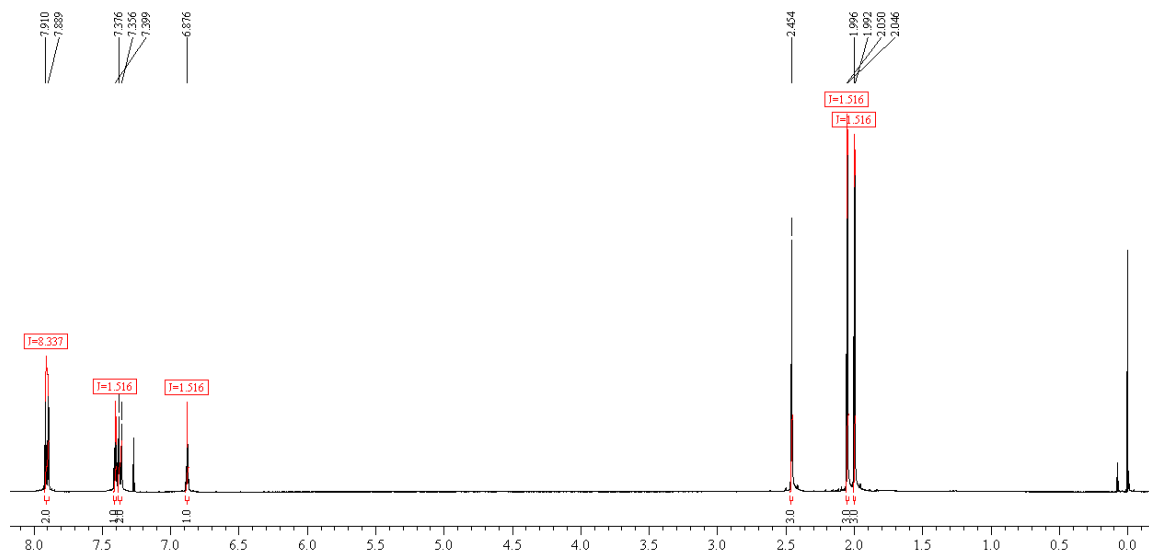
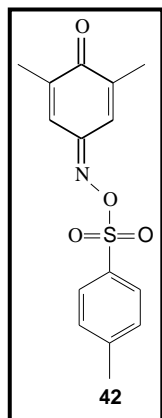


Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) dos compostos **41a** e **41b**.

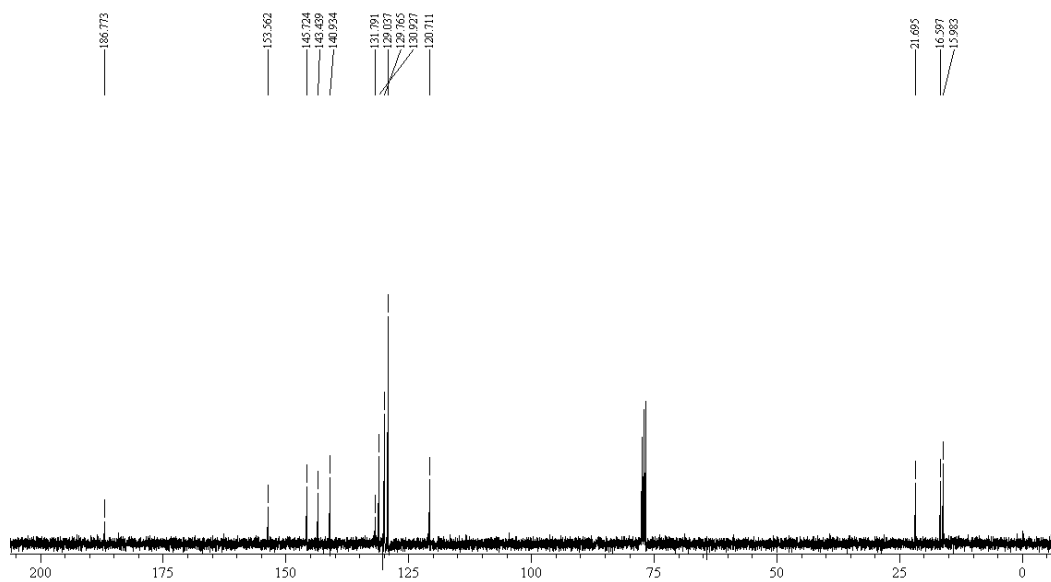


Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) dos compostos **41a** e **41b**

**Espectro da mono-oxima tosilada 42**

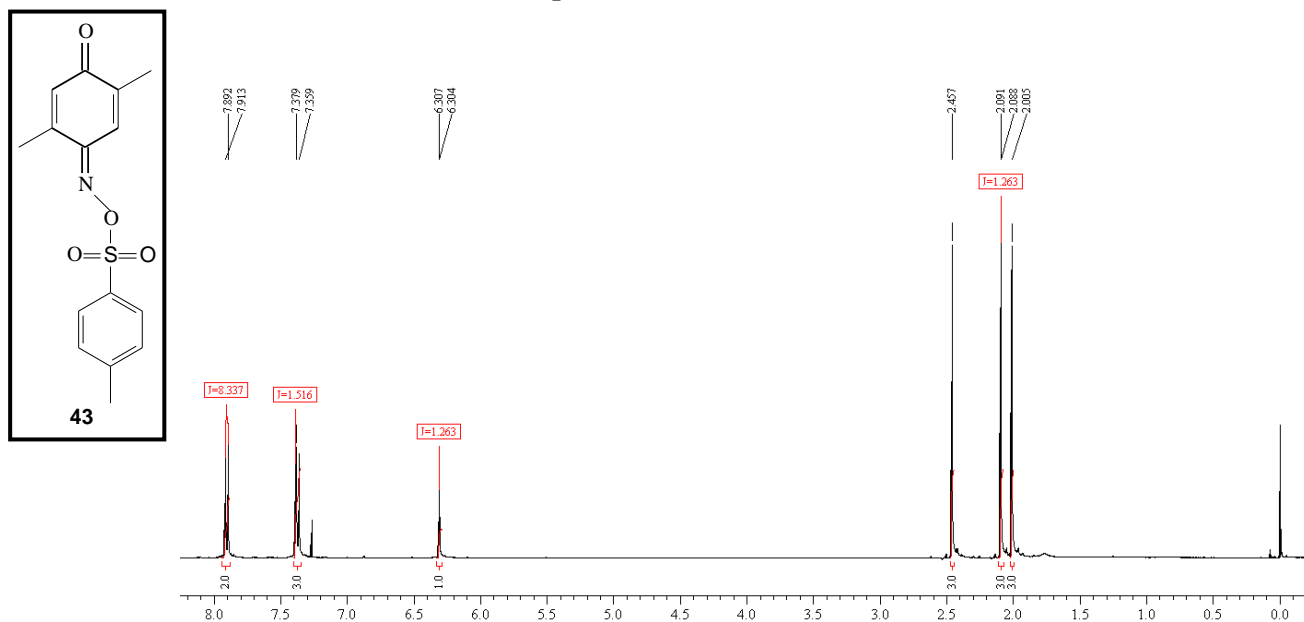


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **42**

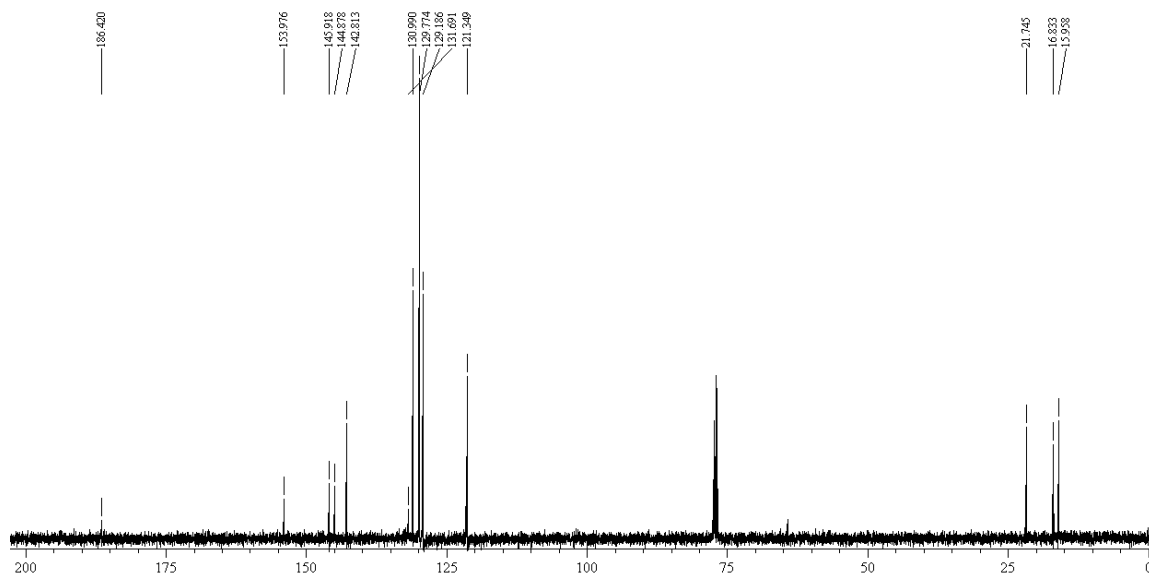


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **42**

**Espectro da mono-oxima tosilada 43**

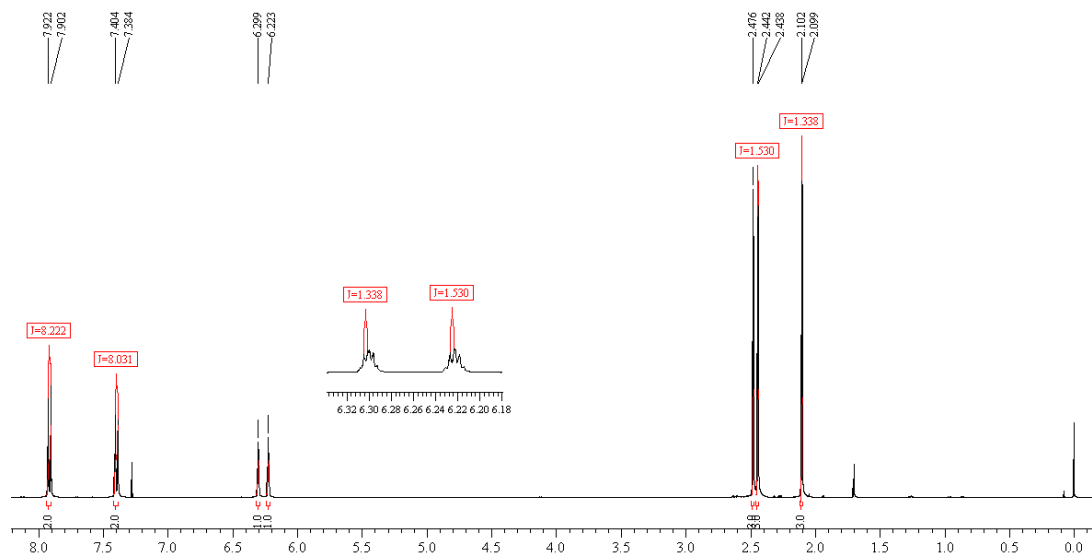
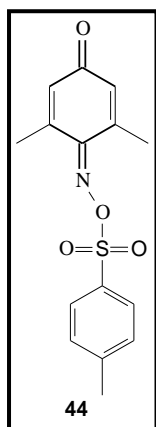


Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 43

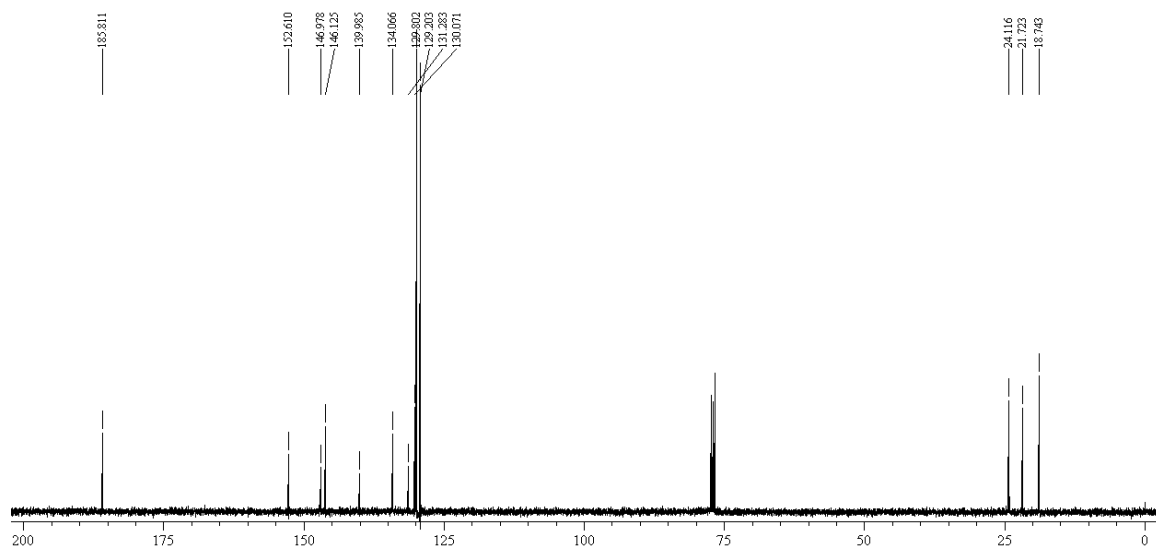


Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 43

**Espectro da mono-oxima tosilada 44**

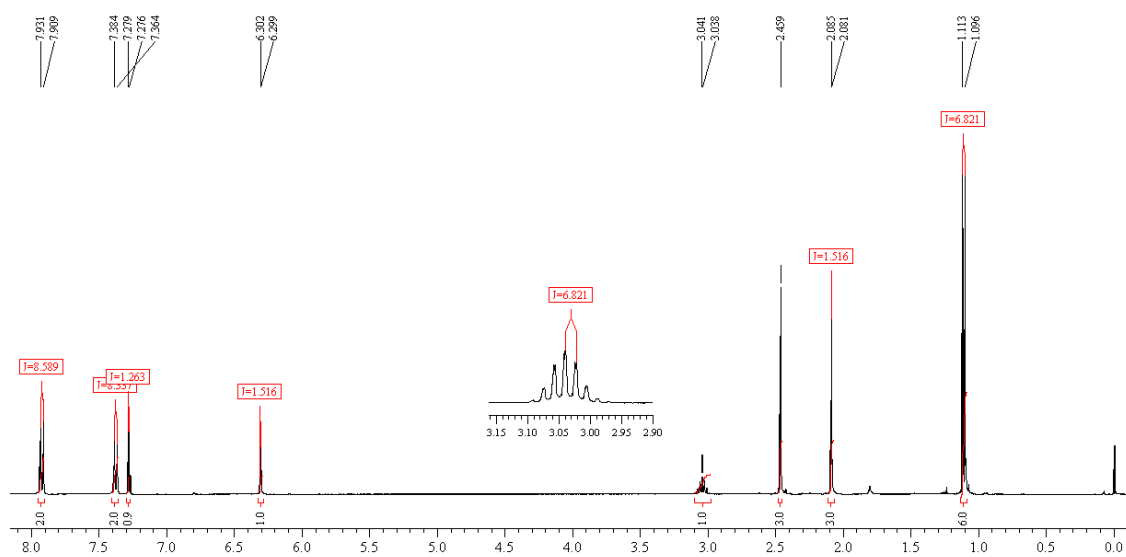
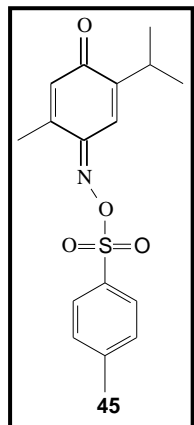


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **44**

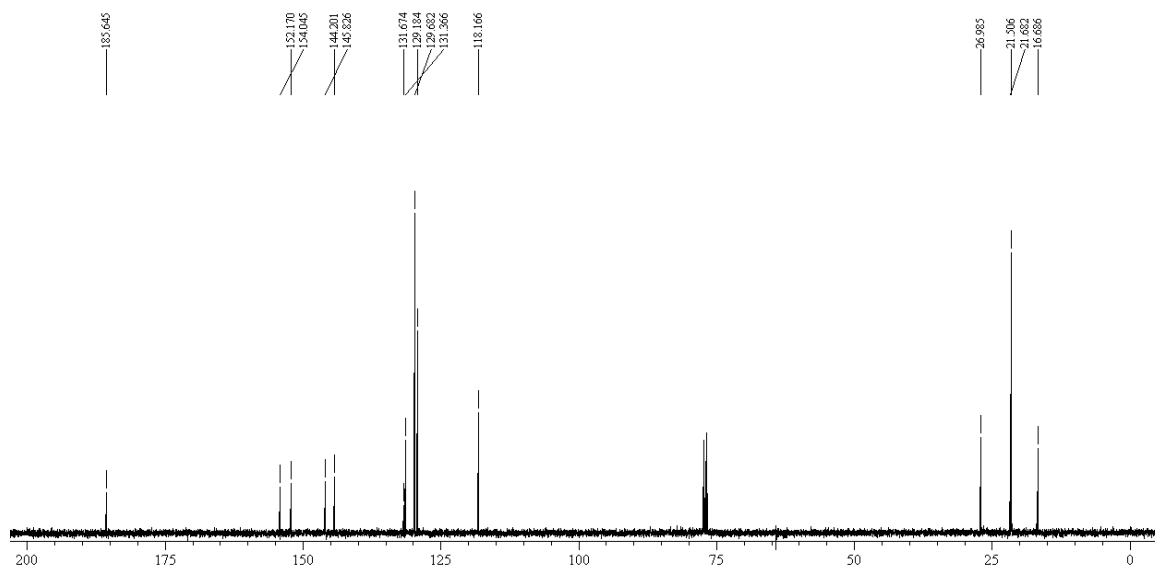


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **44**

**Espectro da mono-oxima tosilada 45**



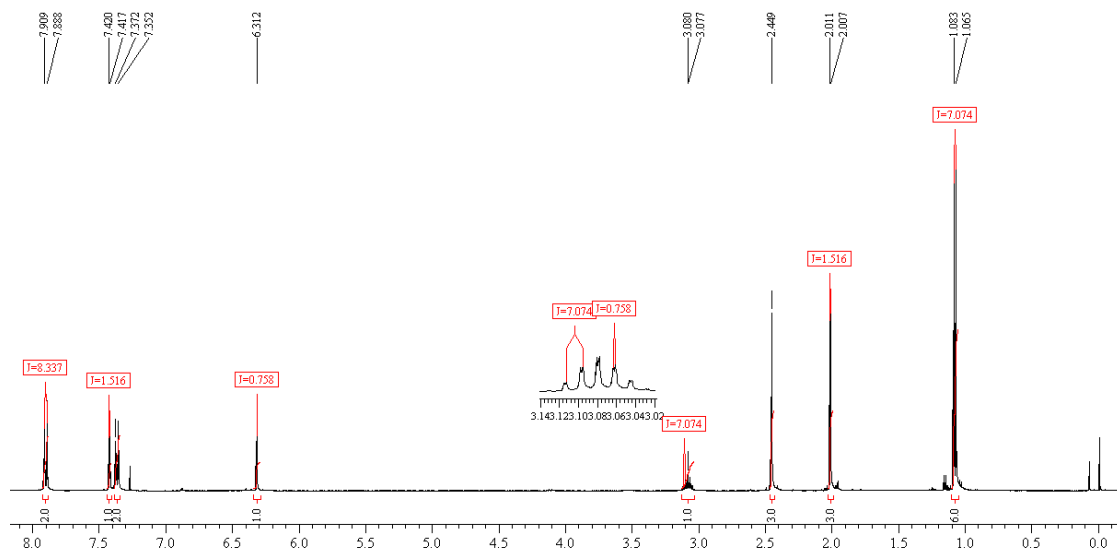
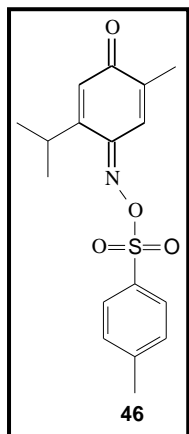
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **45**



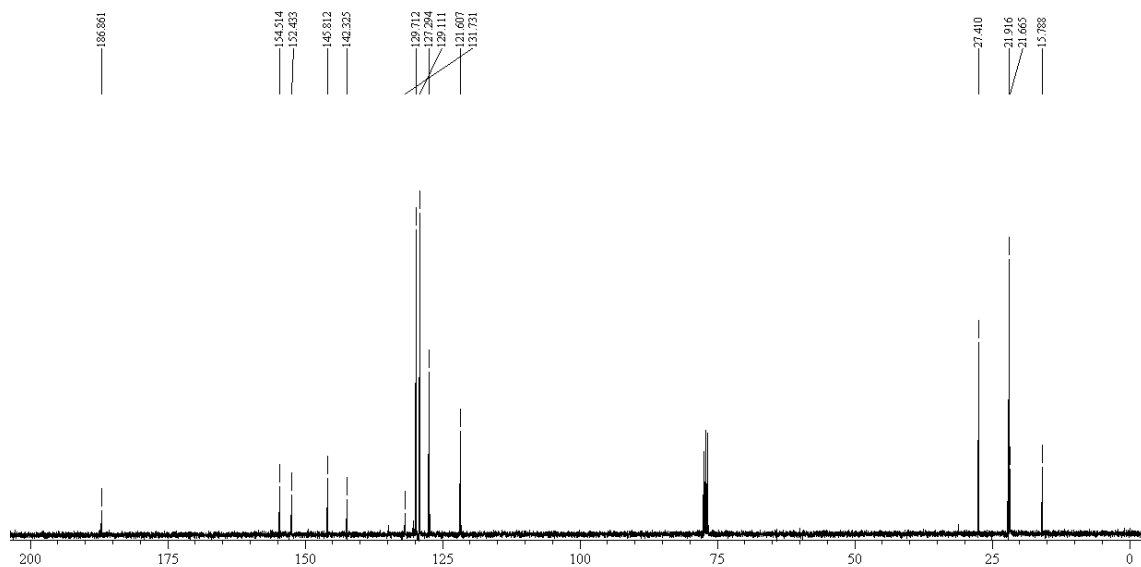
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **45**



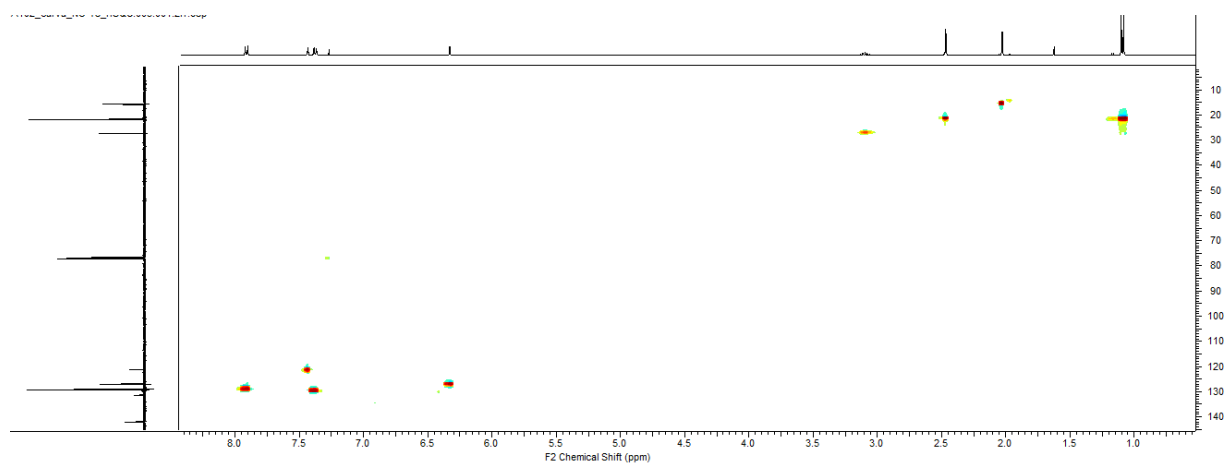
**Espectro da mono-oxima tosilada 46**



Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **46**

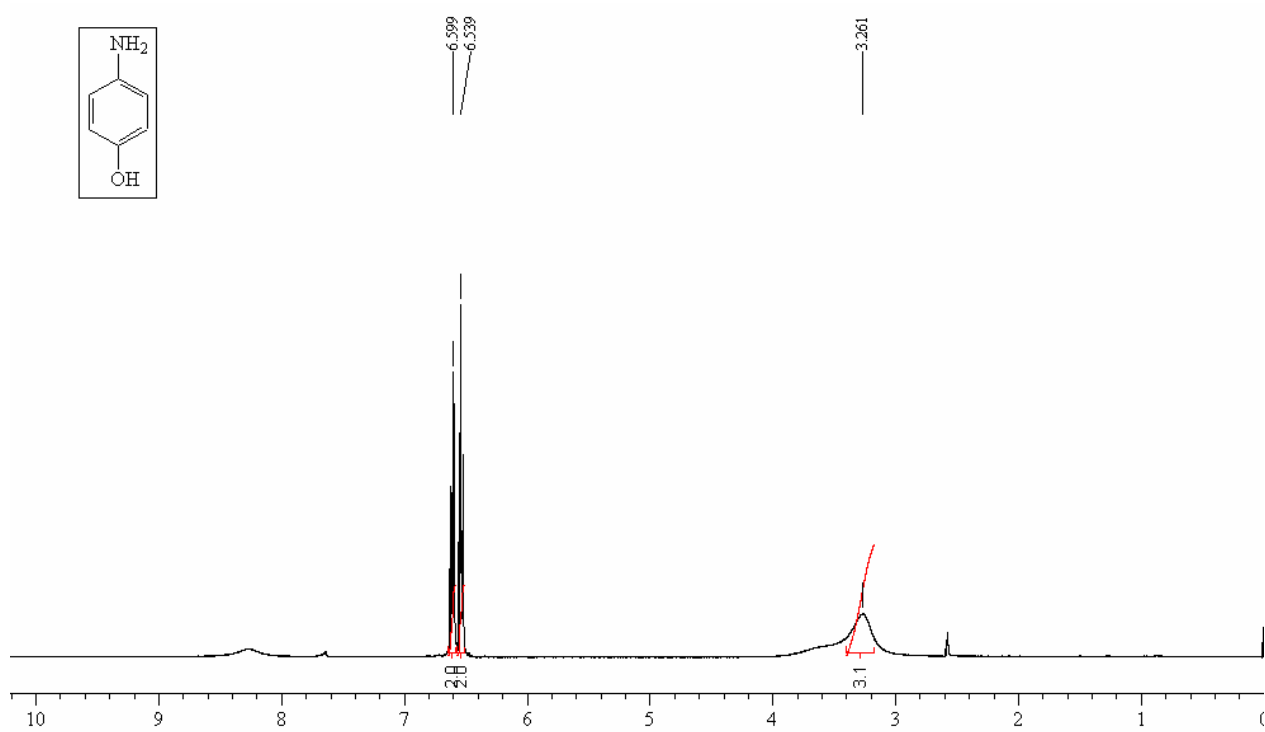


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **46**

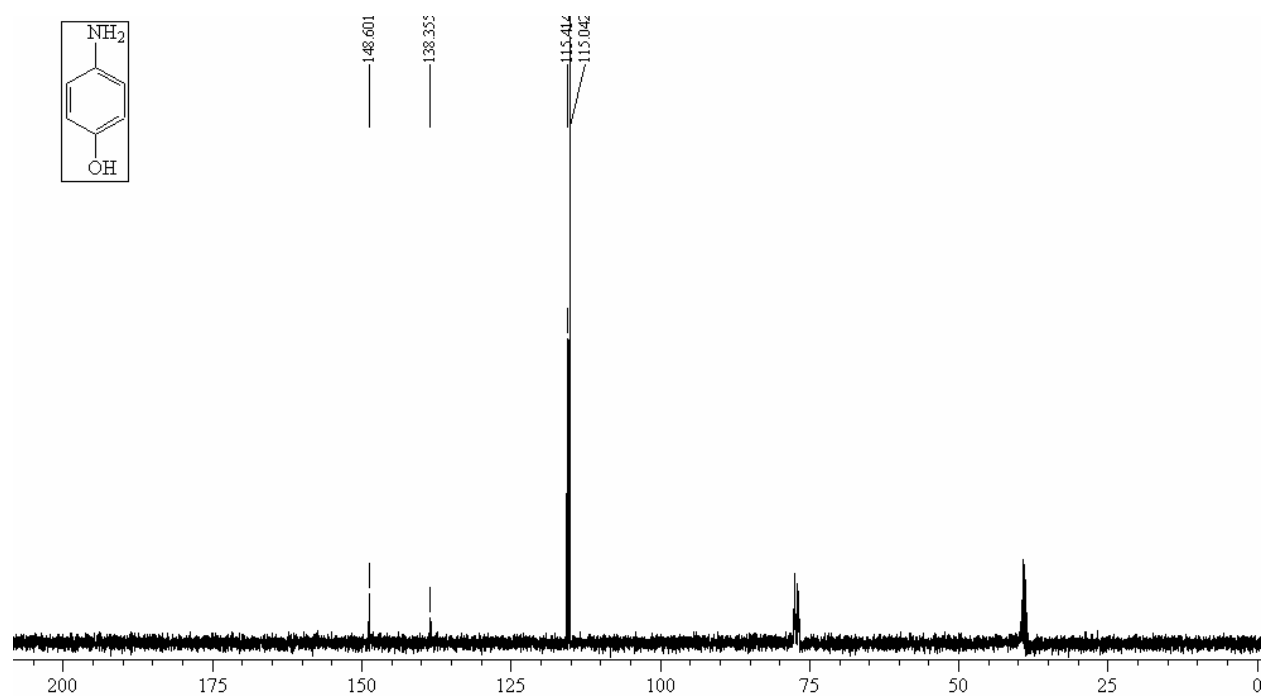


Espectro de HSQC em  $\text{CDCl}_3$  do composto **46**

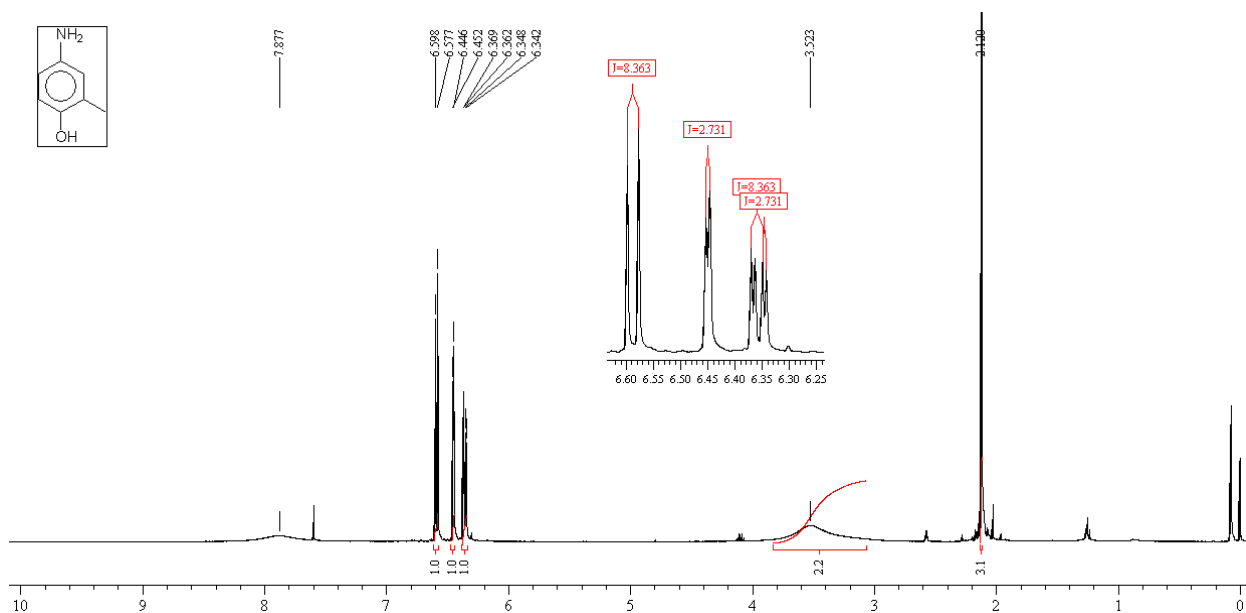
## **Espectros de ressonância magnética nuclear dos aminofenóis**



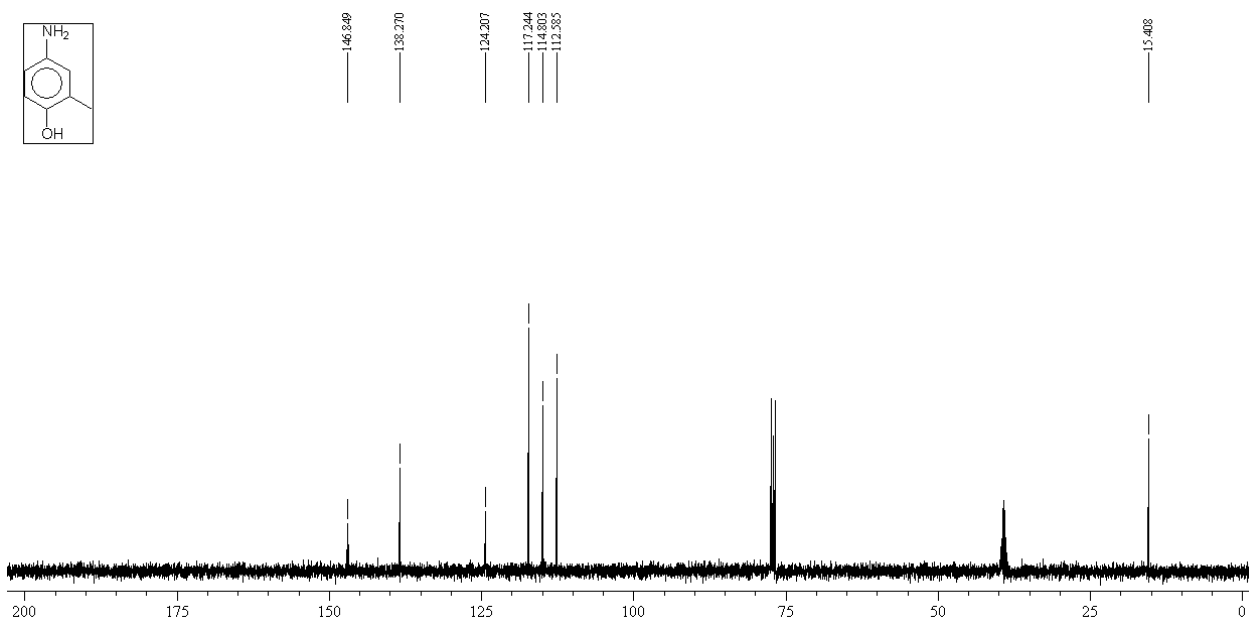
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **47**



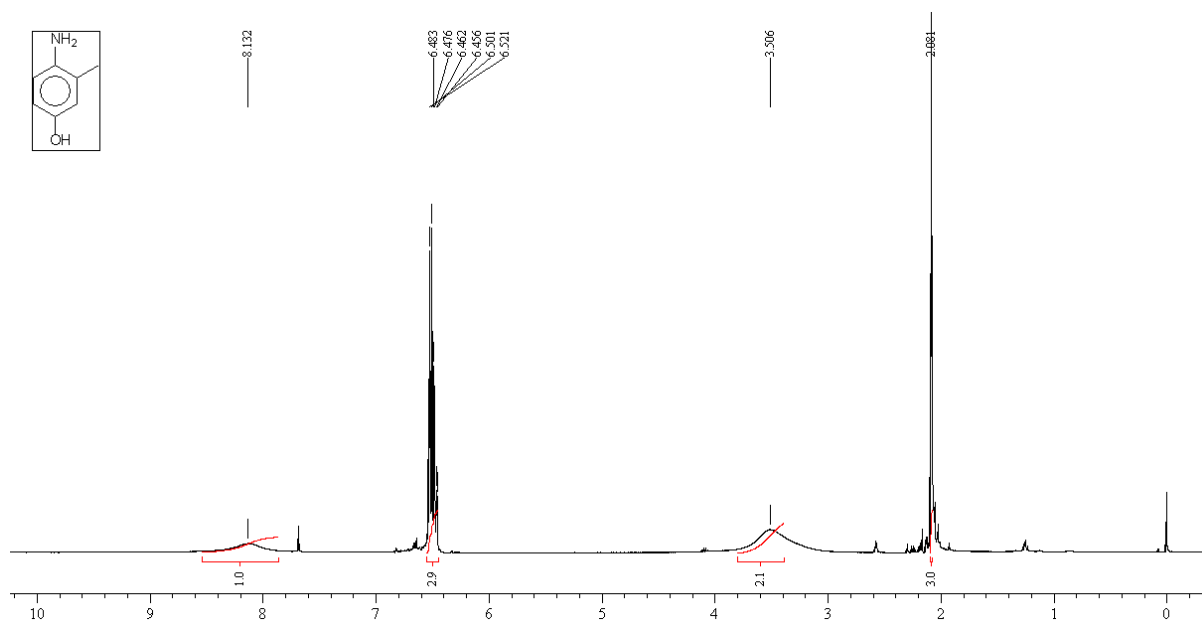
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **47**



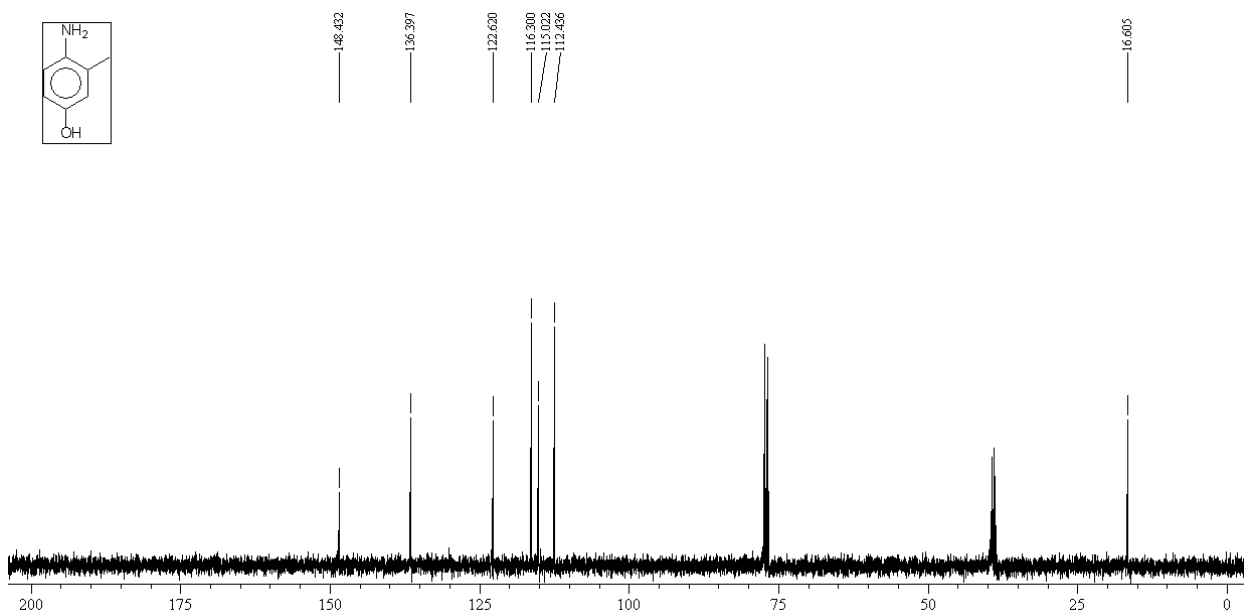
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **48**



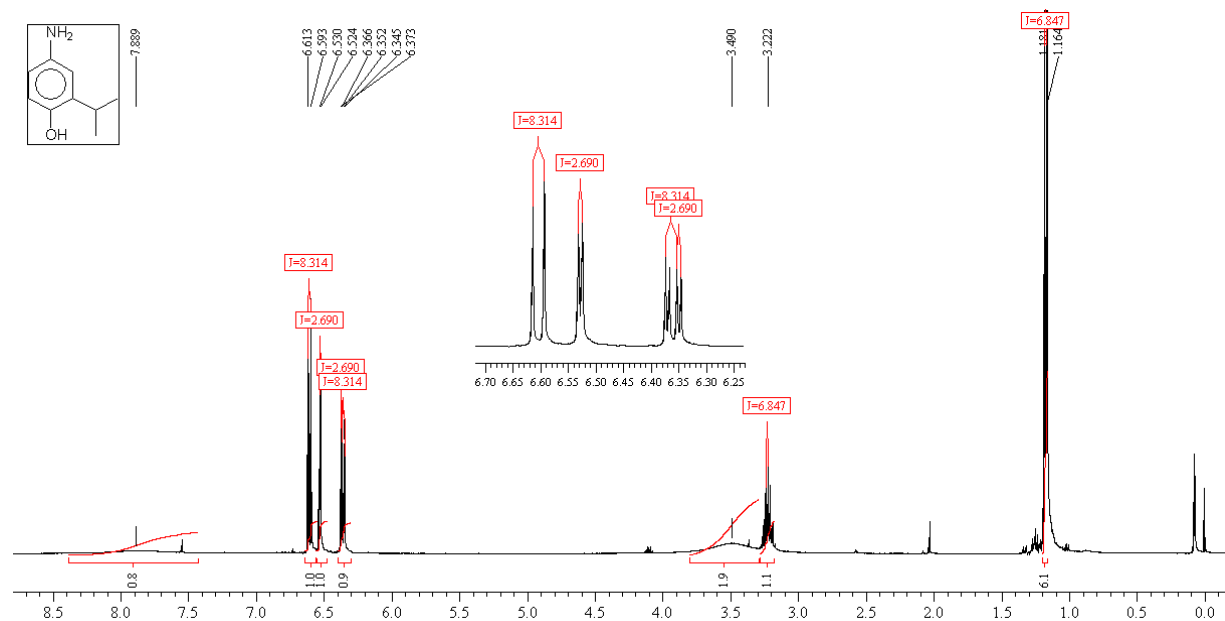
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **48**



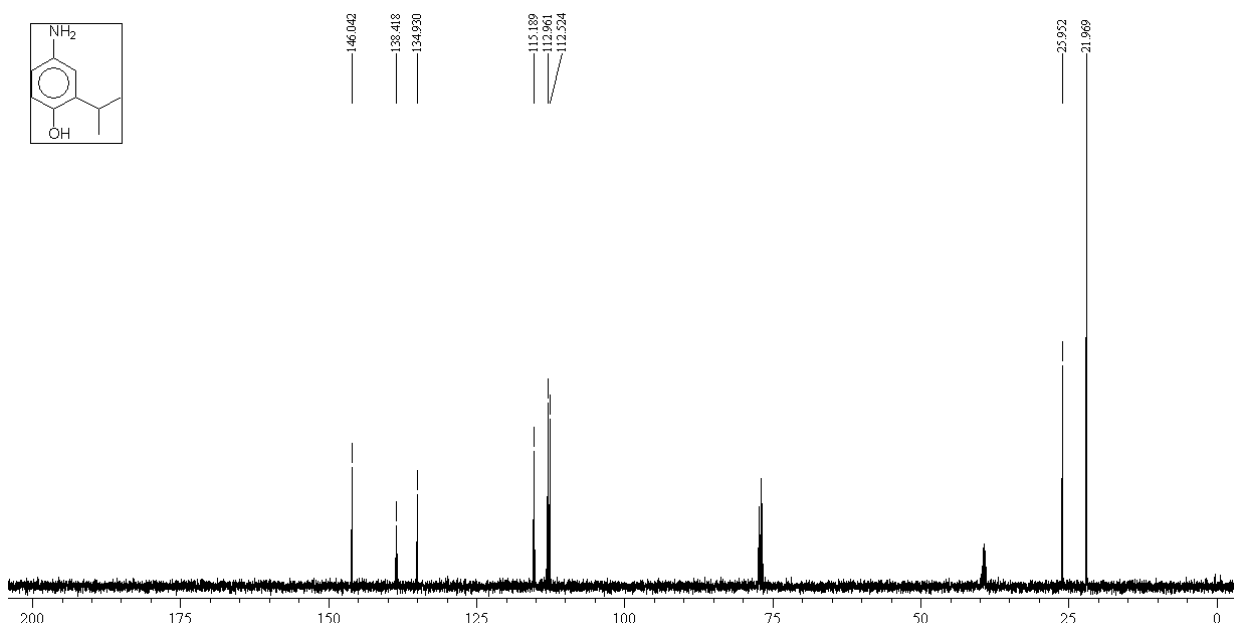
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **49**



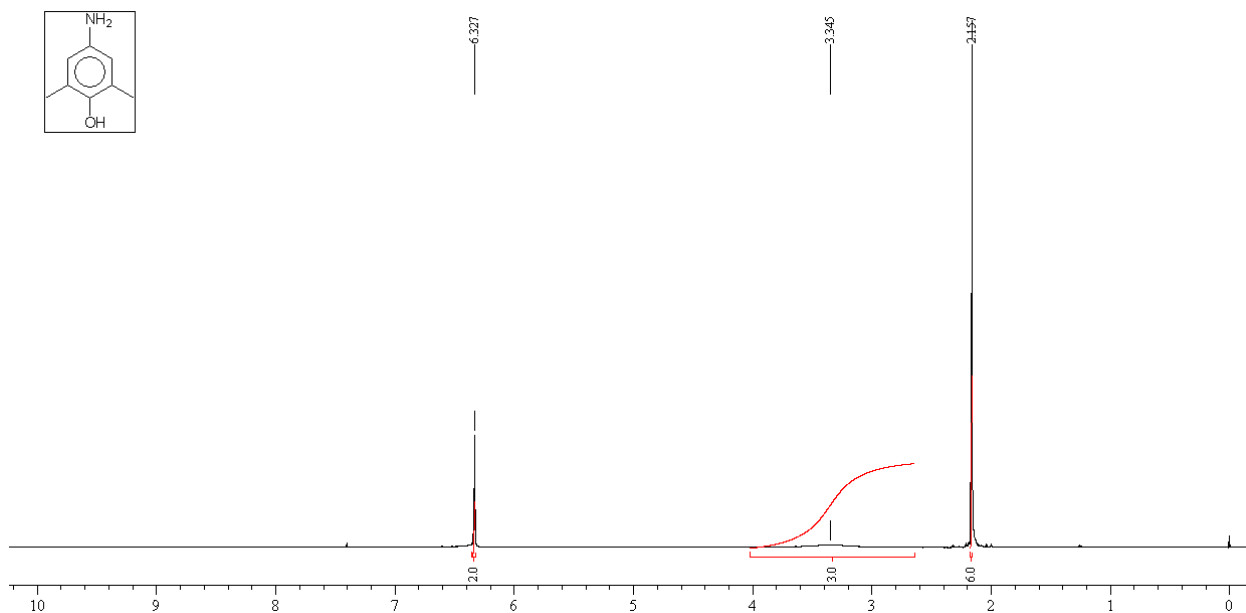
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **49**



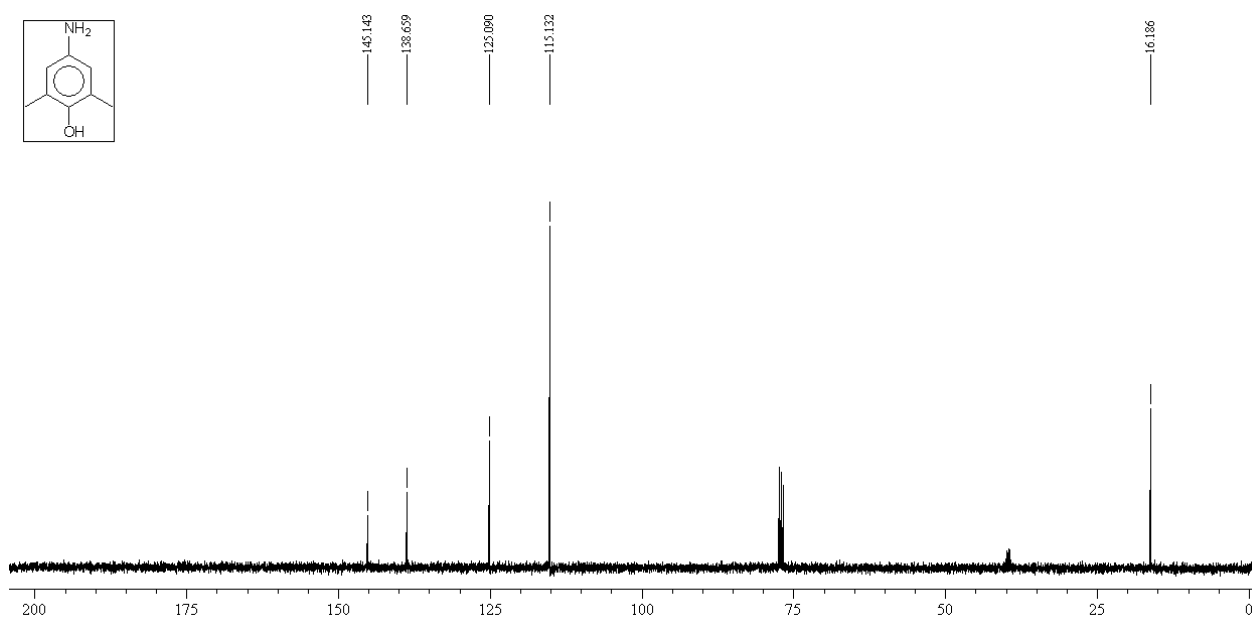
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **50**



Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **50**

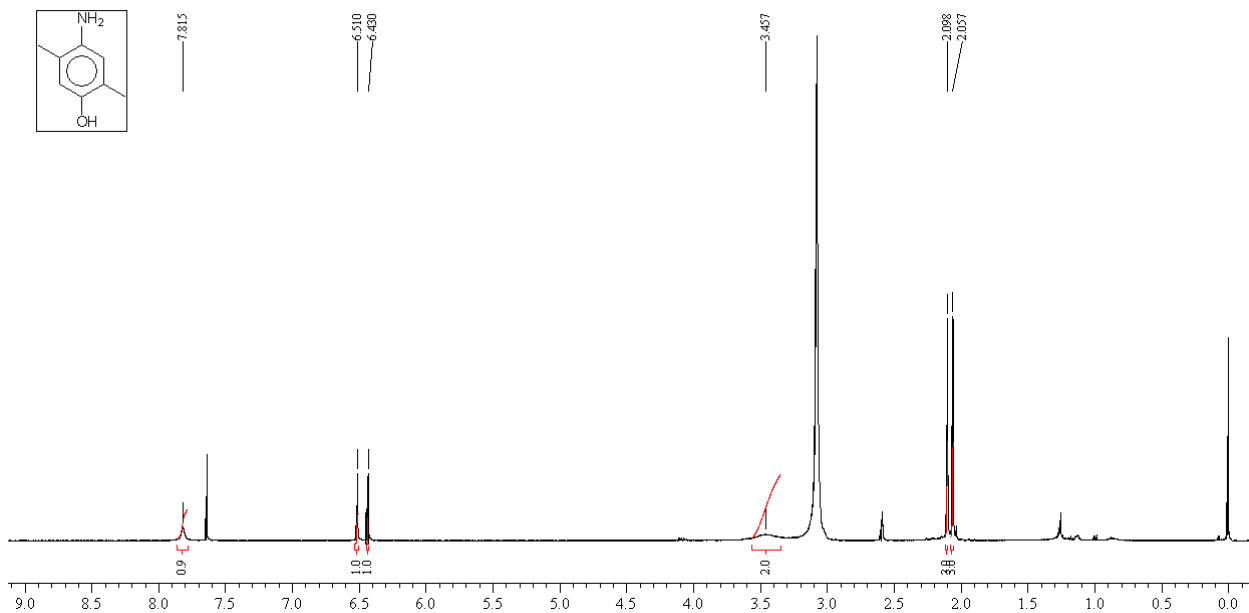


Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **51**

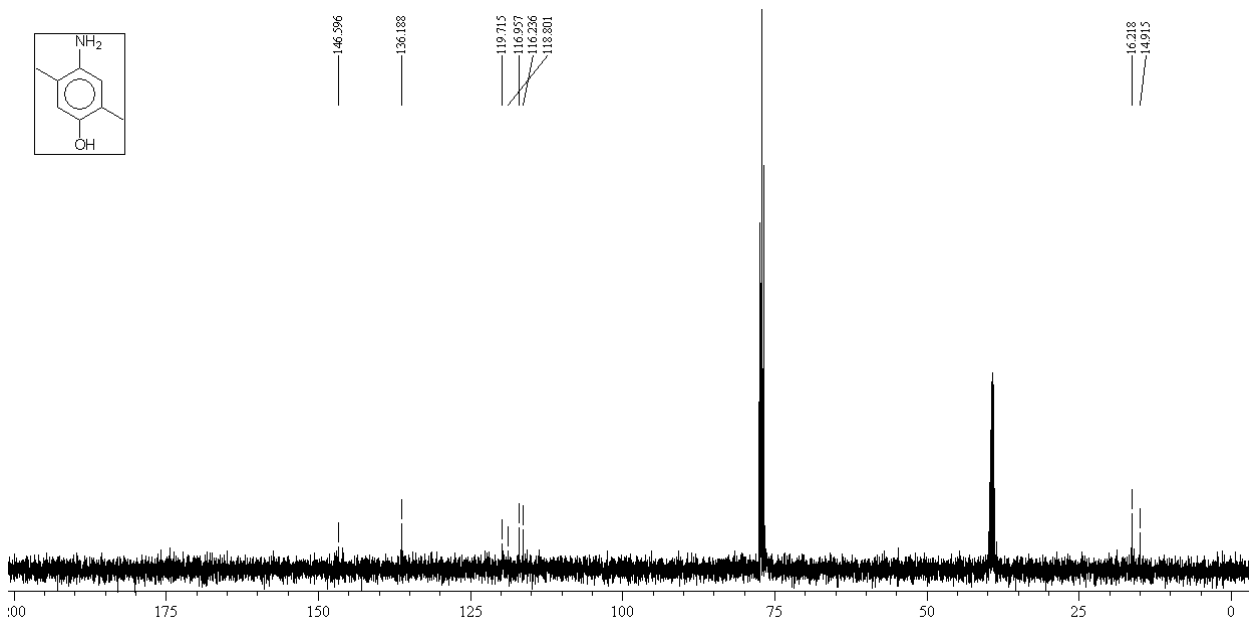


Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **51**

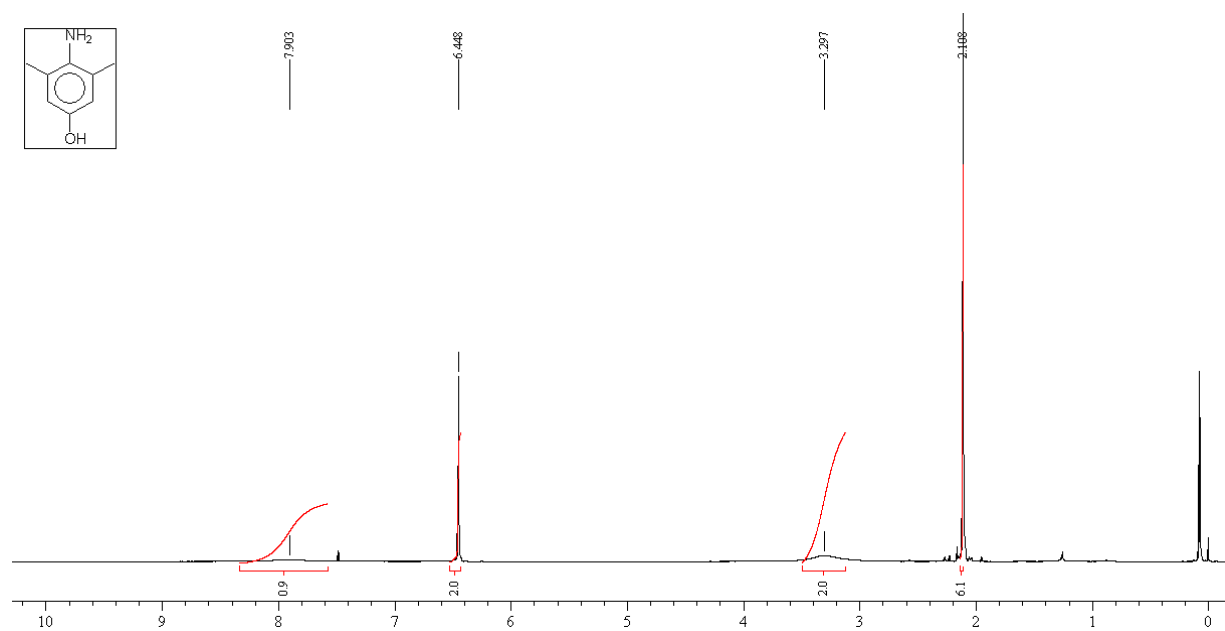




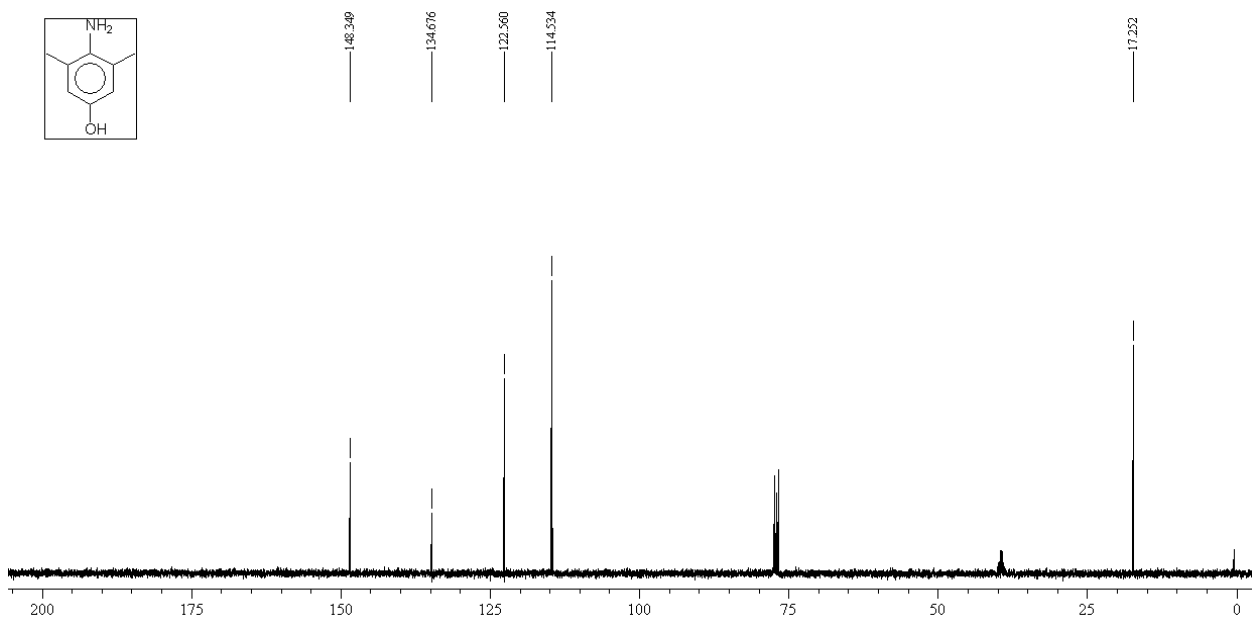
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **52**



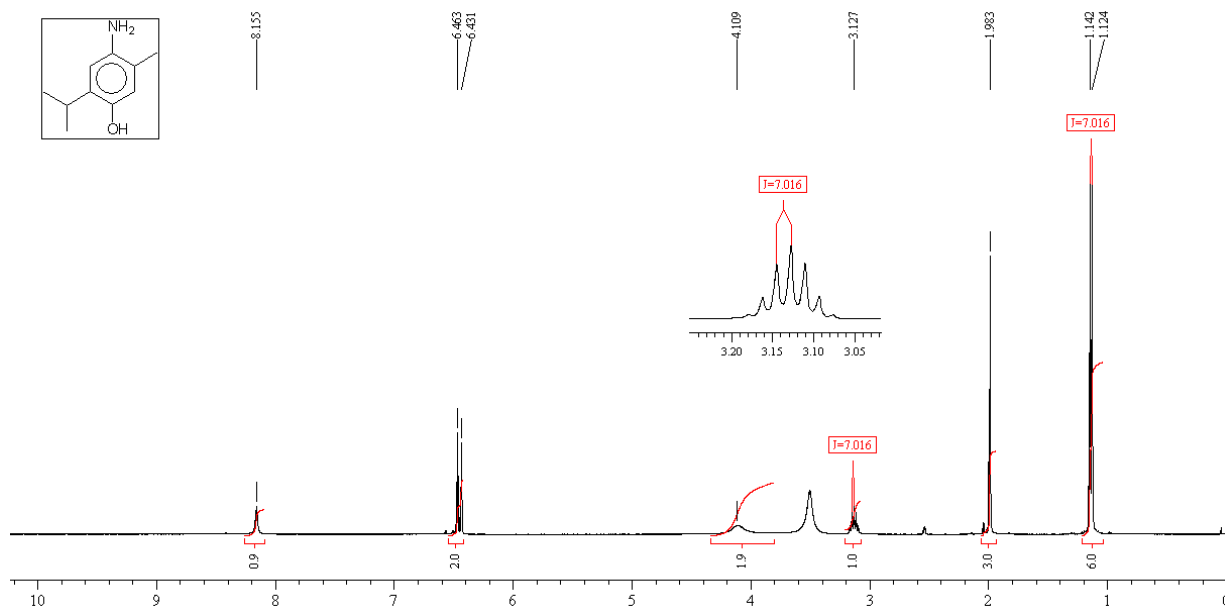
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **52**



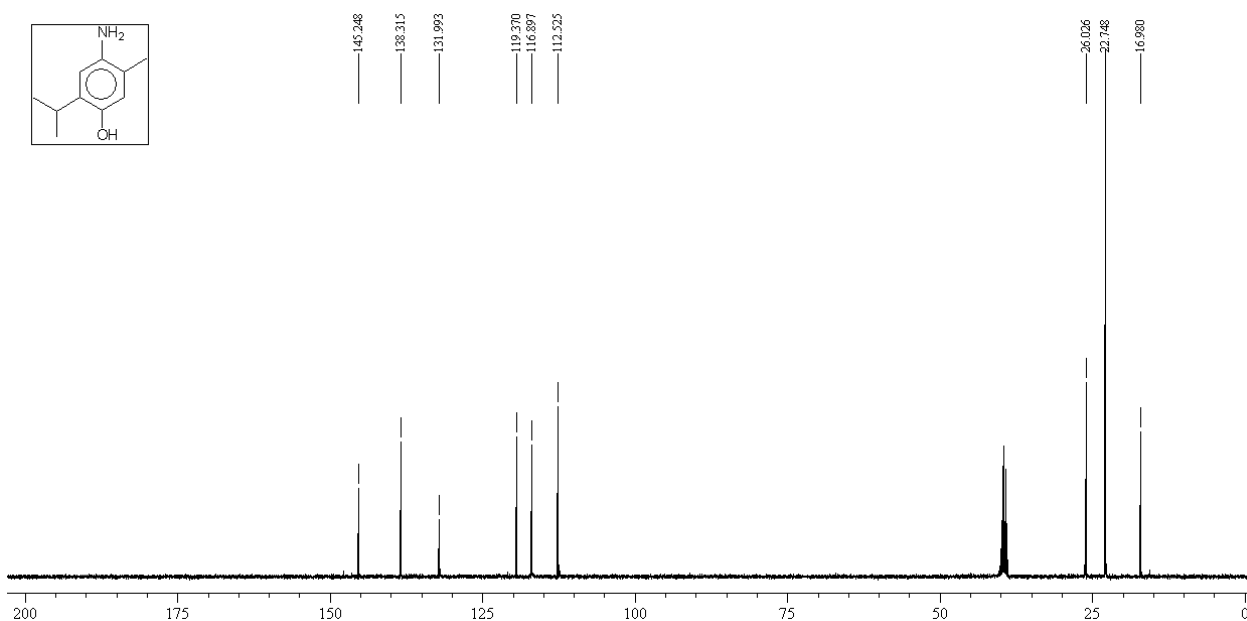
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **53**



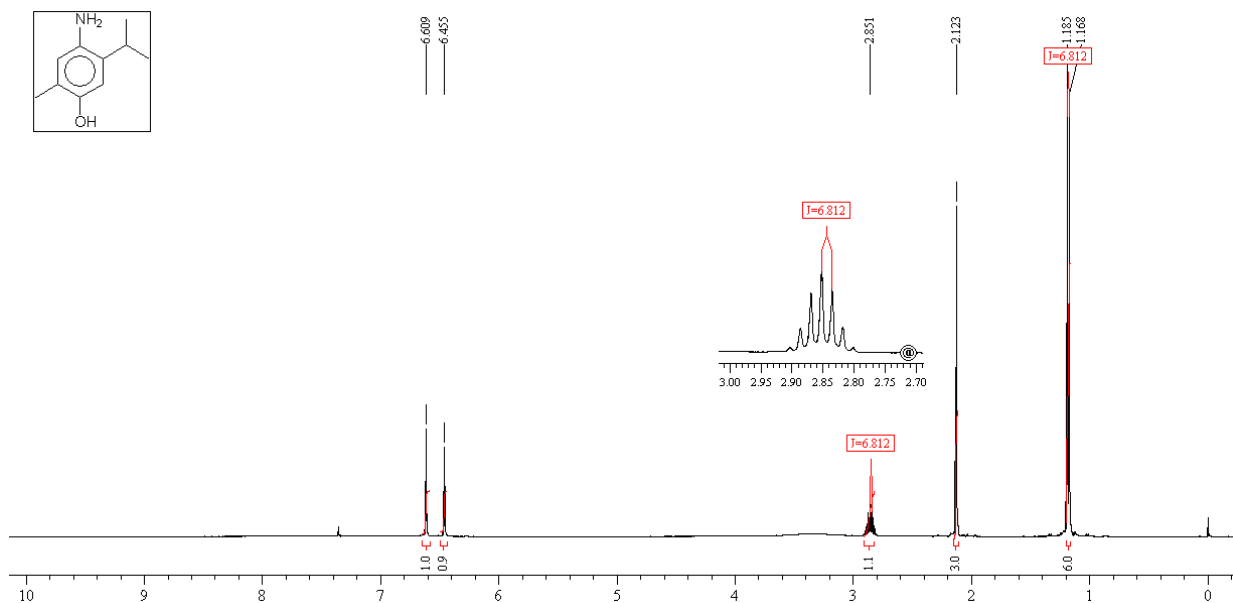
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **53**



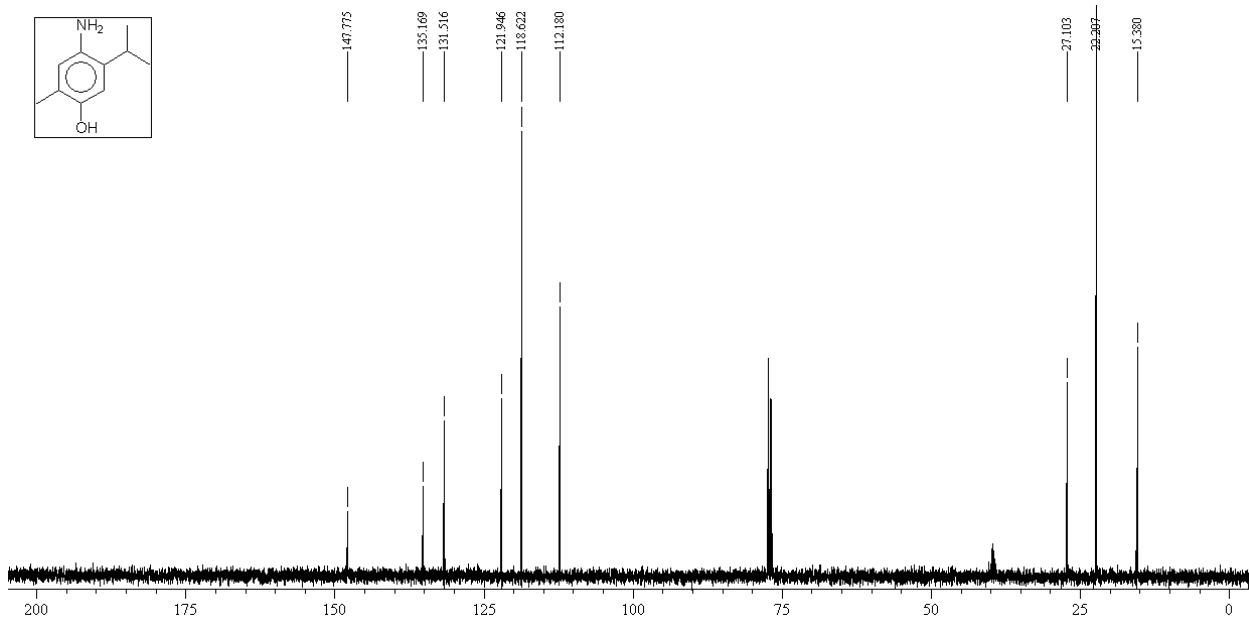
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **54**



Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **54**

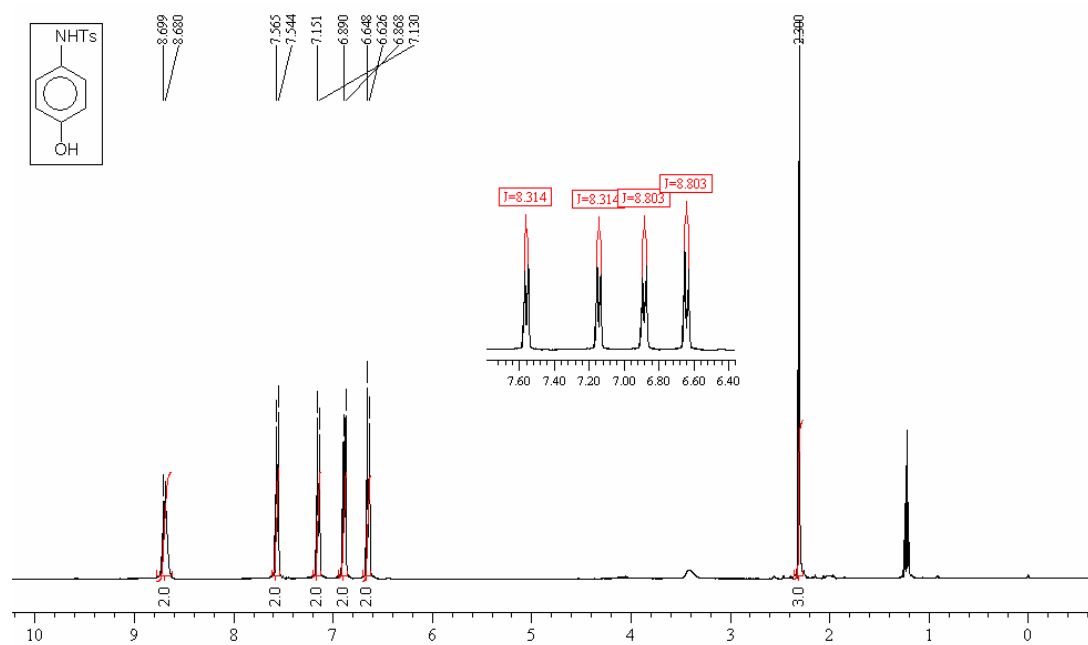


Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **55**

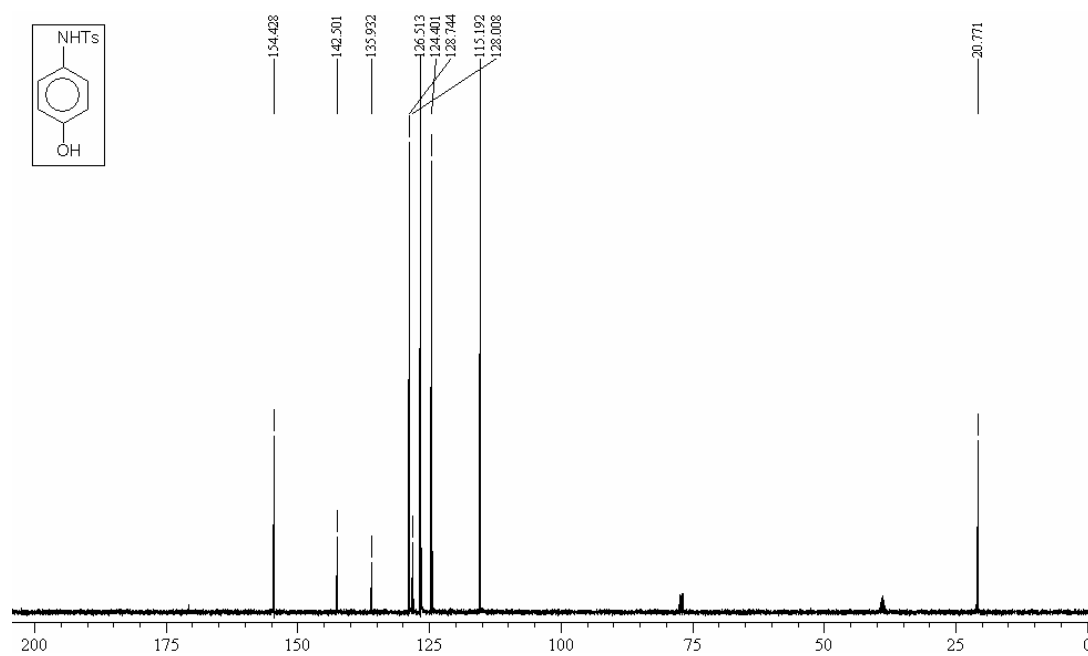


Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **55**

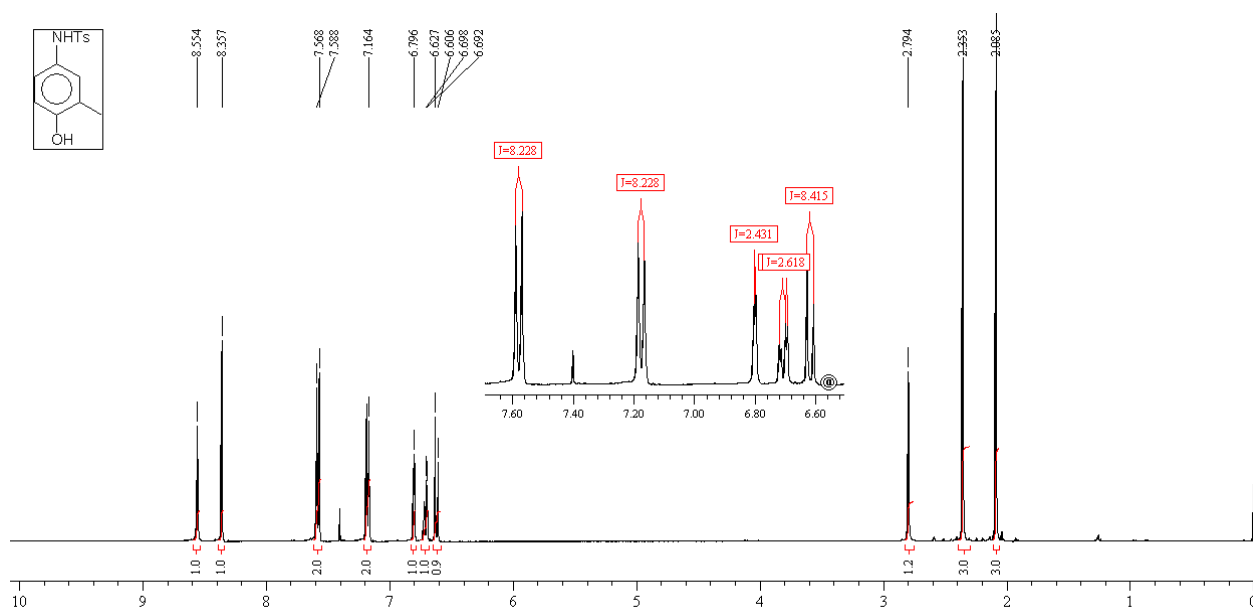
**Espectros de ressonância magnética  
nuclear e infravermelho e CG-MS dos *N*-  
tosil-*p*-aminofenóis**



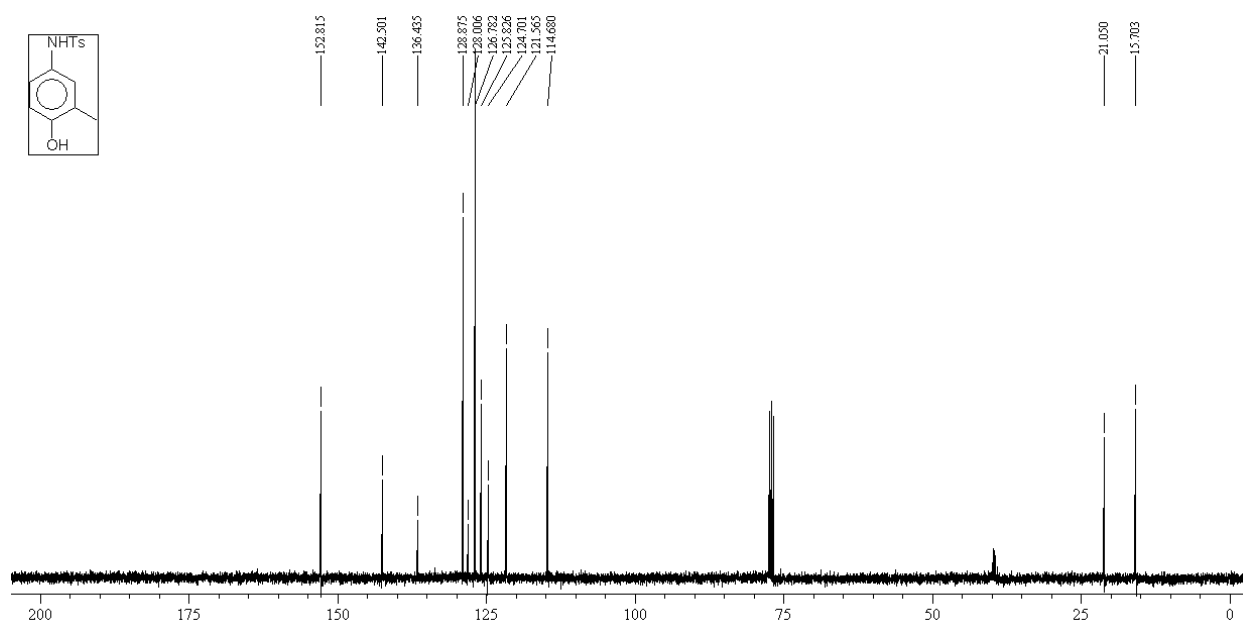
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **56**



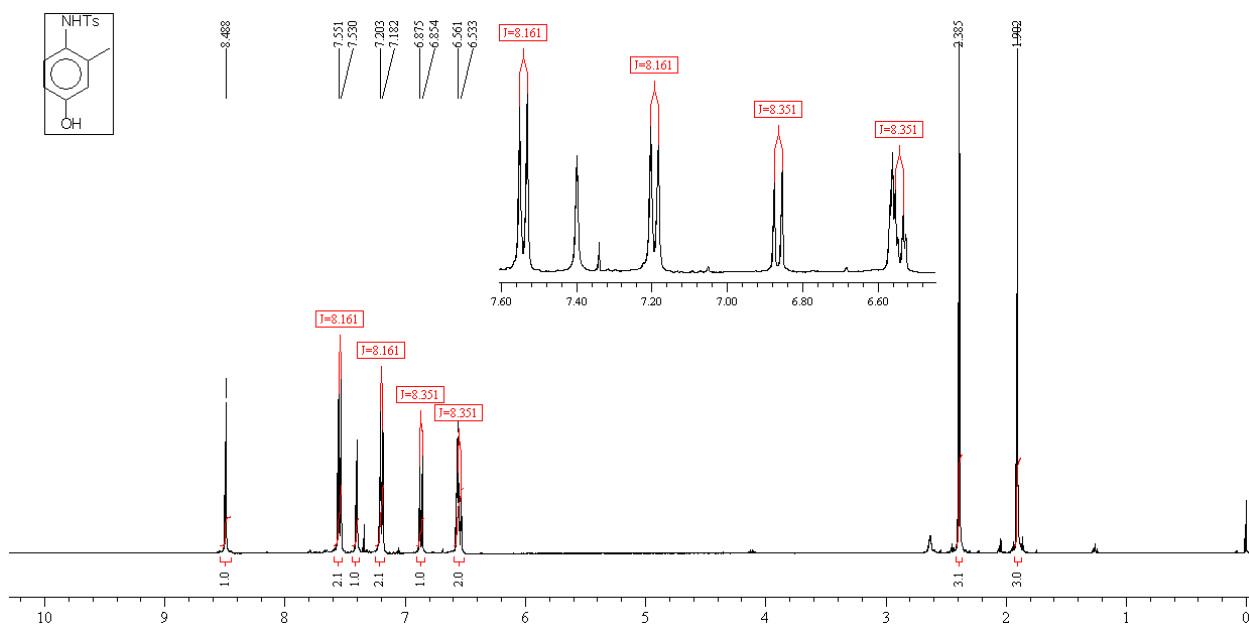
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **56**



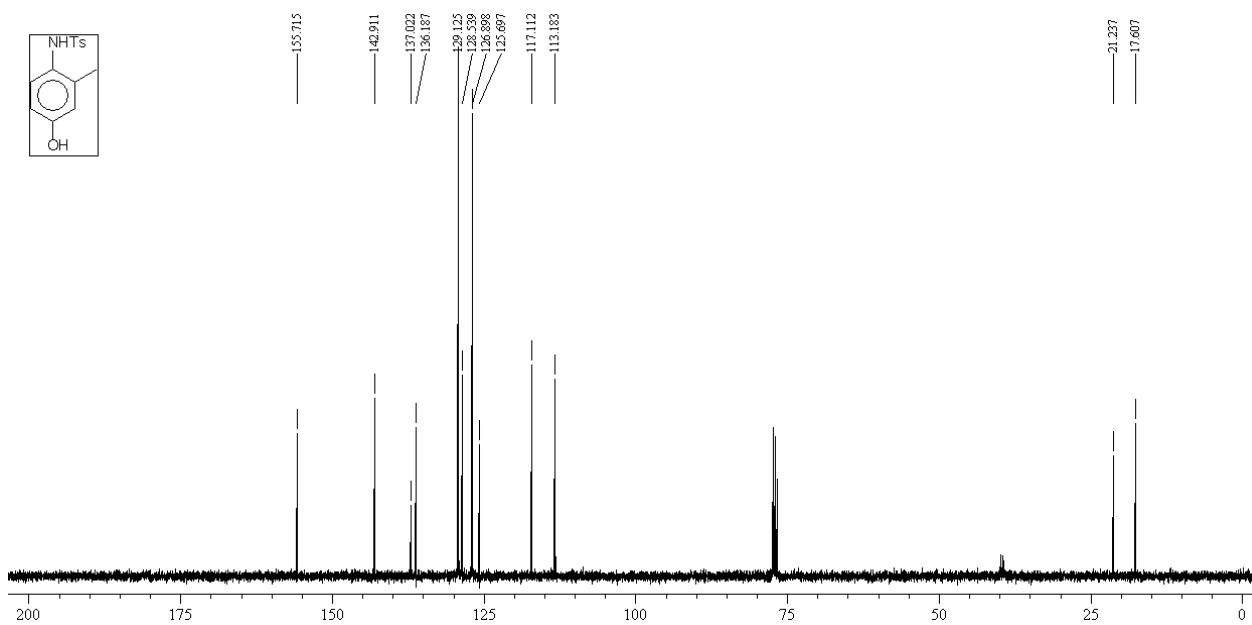
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **57**



Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **57**

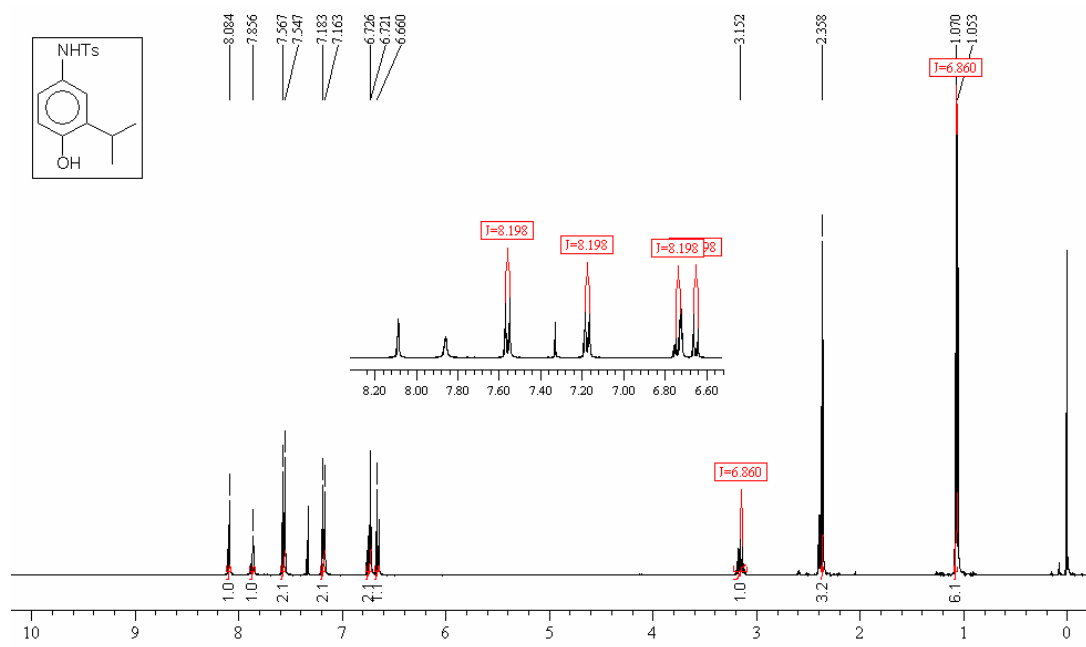


Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **58**

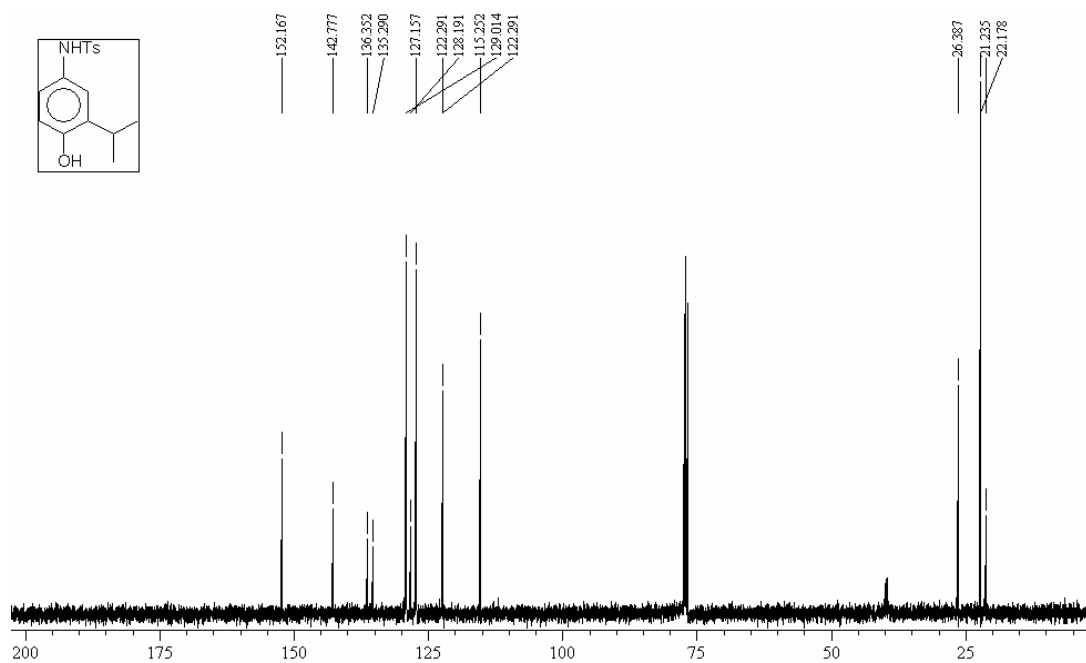


Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **58**

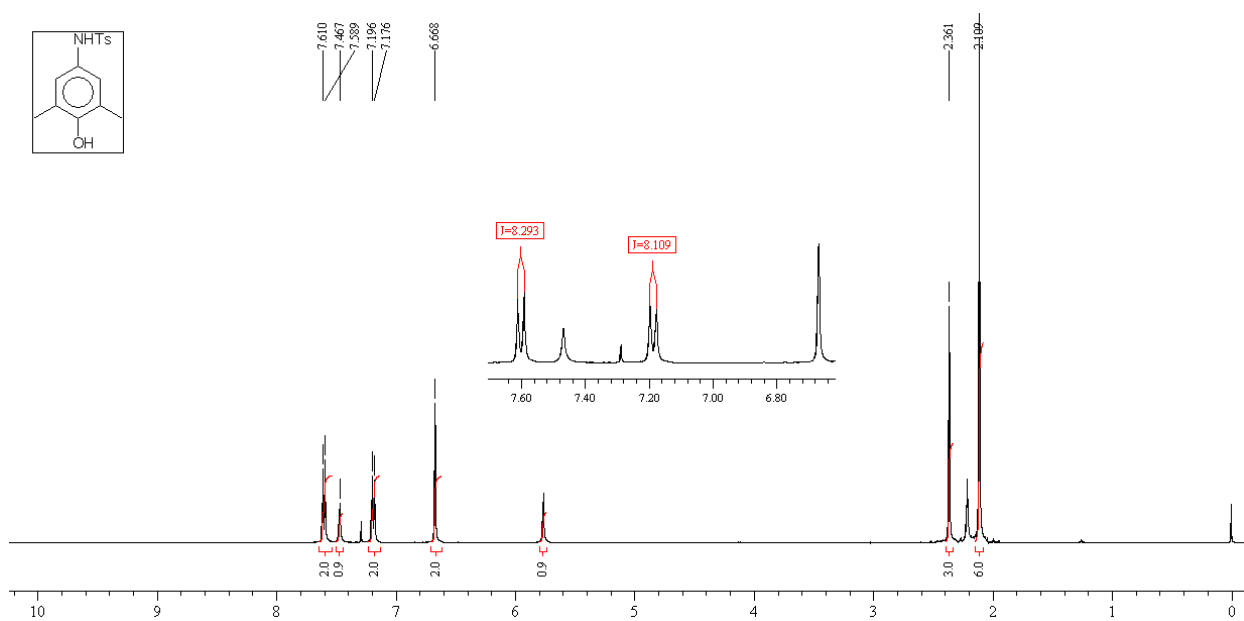




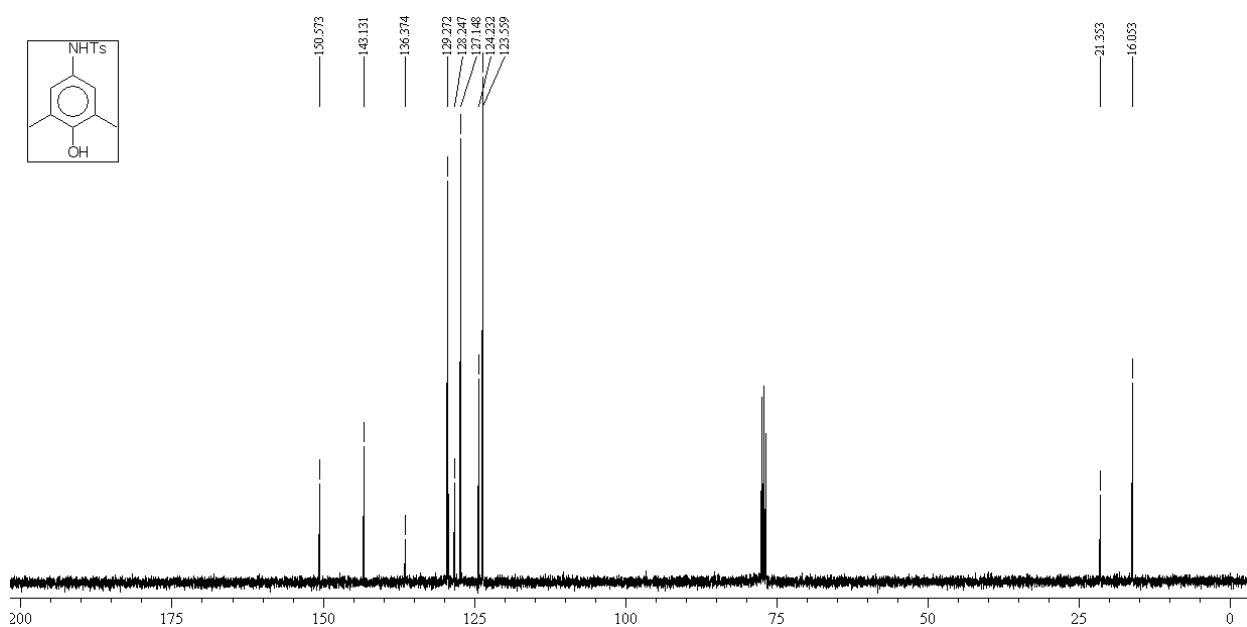
Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **59**



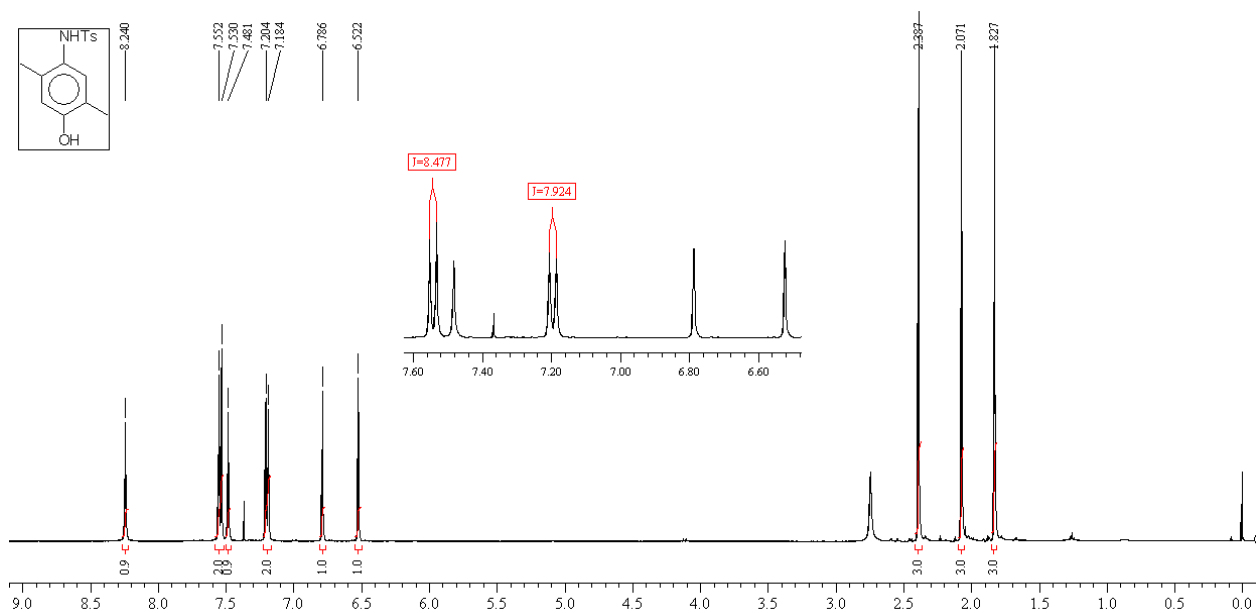
Espectro de  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **59**



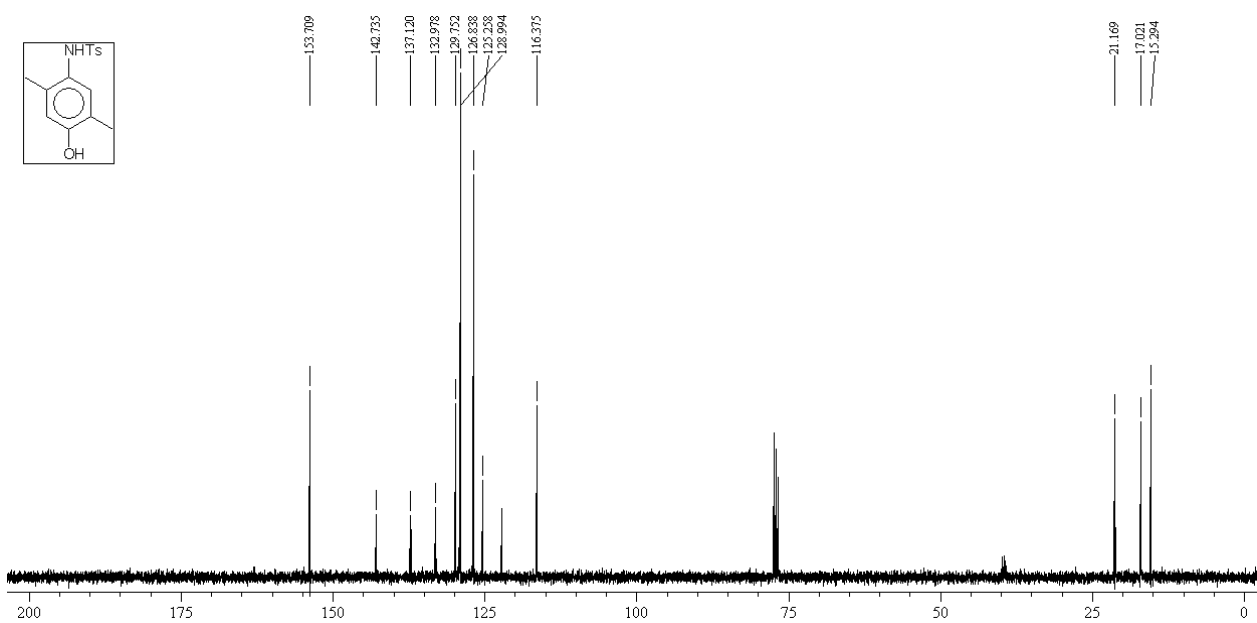
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **60**



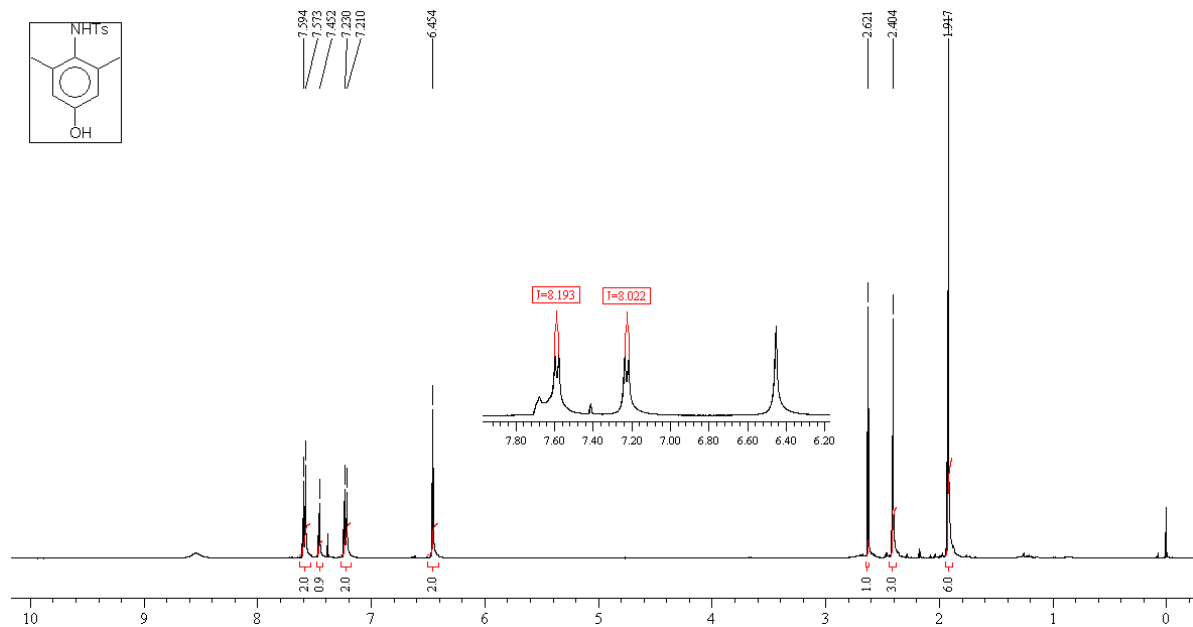
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **60**



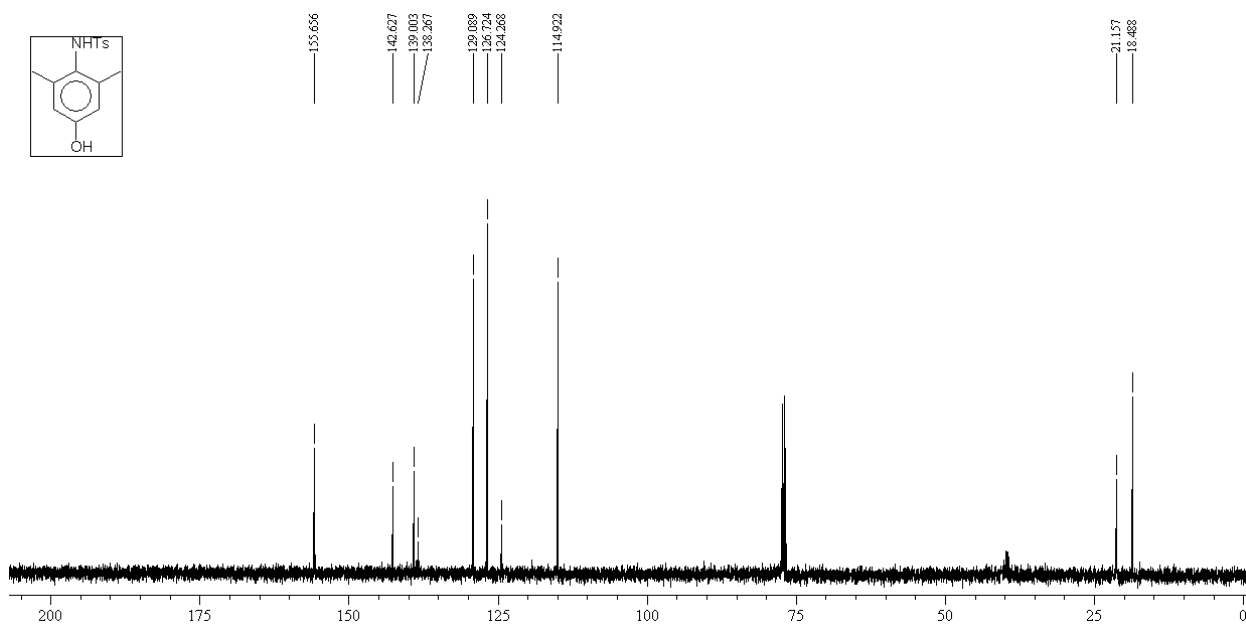
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **61**



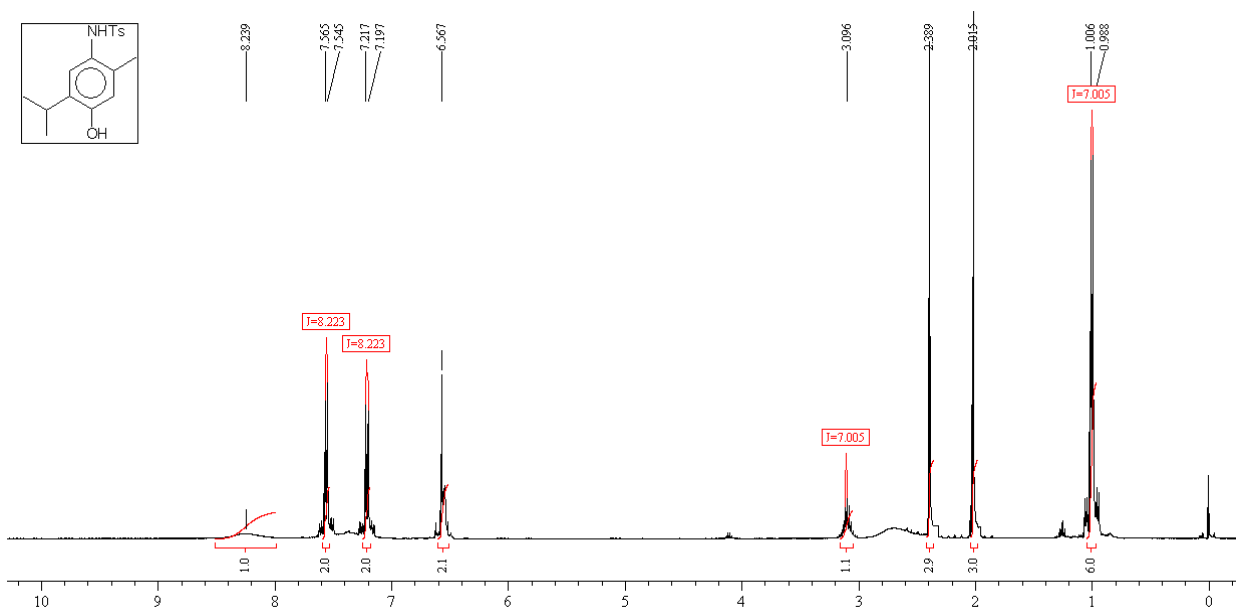
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **61**



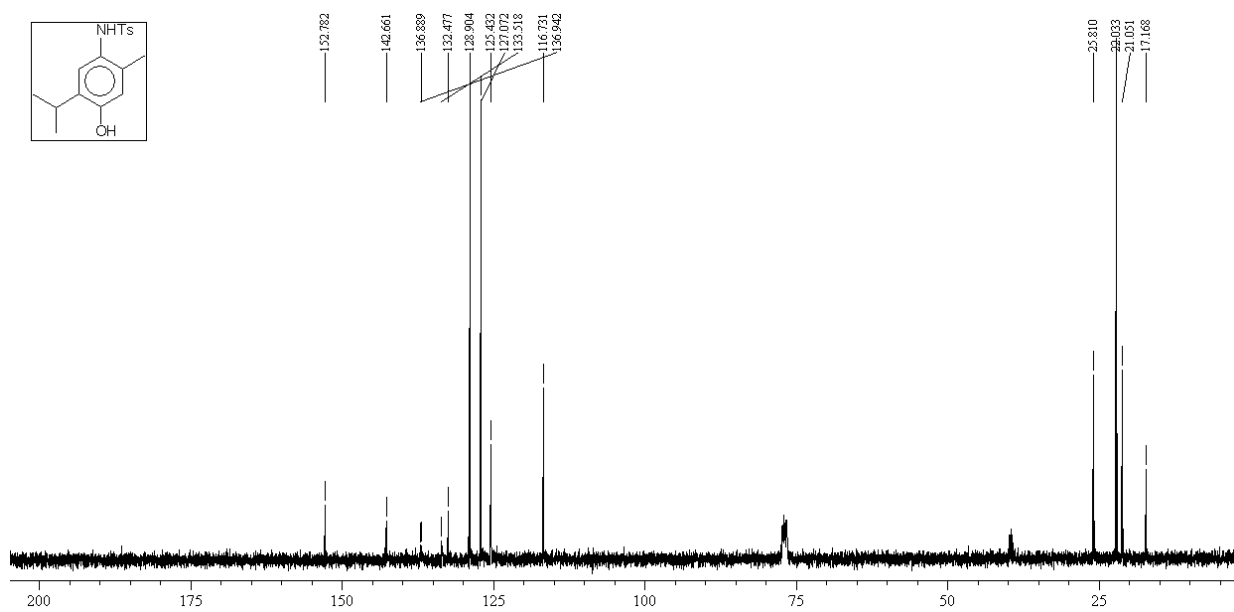
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **62**



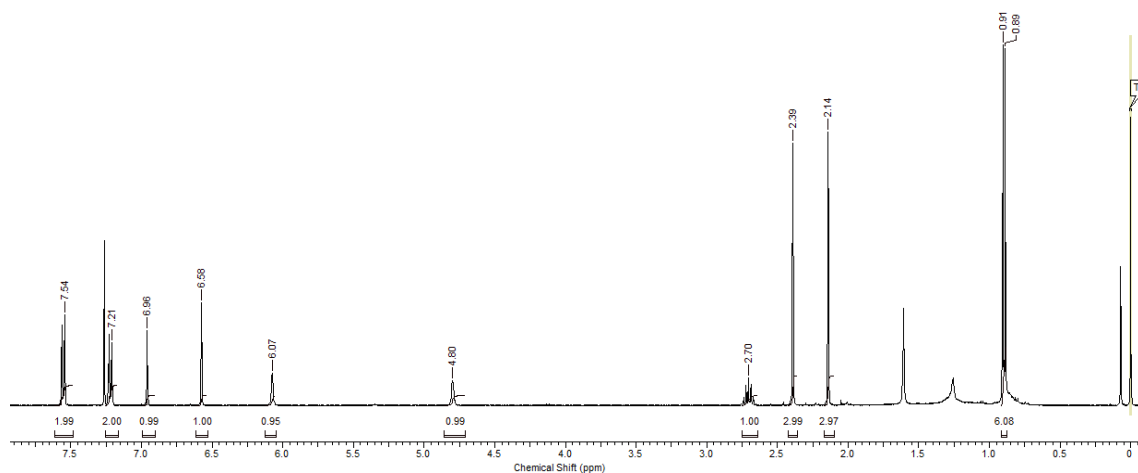
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **62**



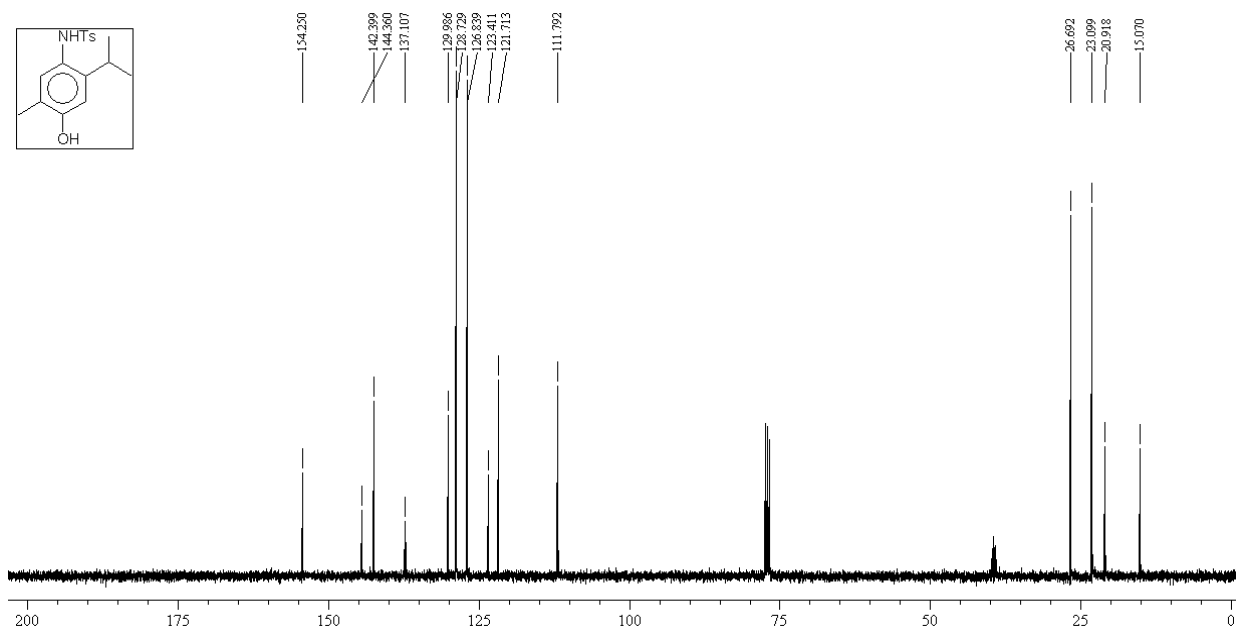
Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **63**



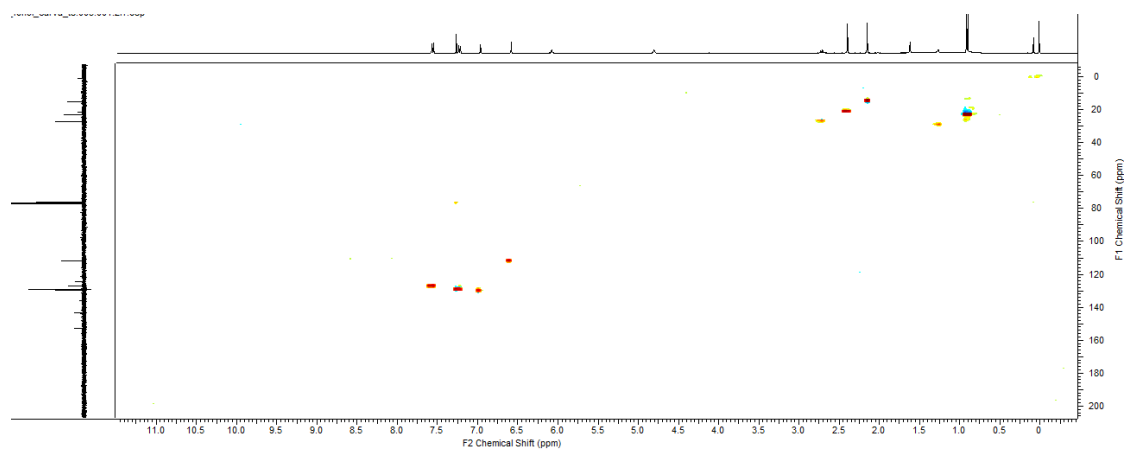
Espectro de  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **63**



Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **64**



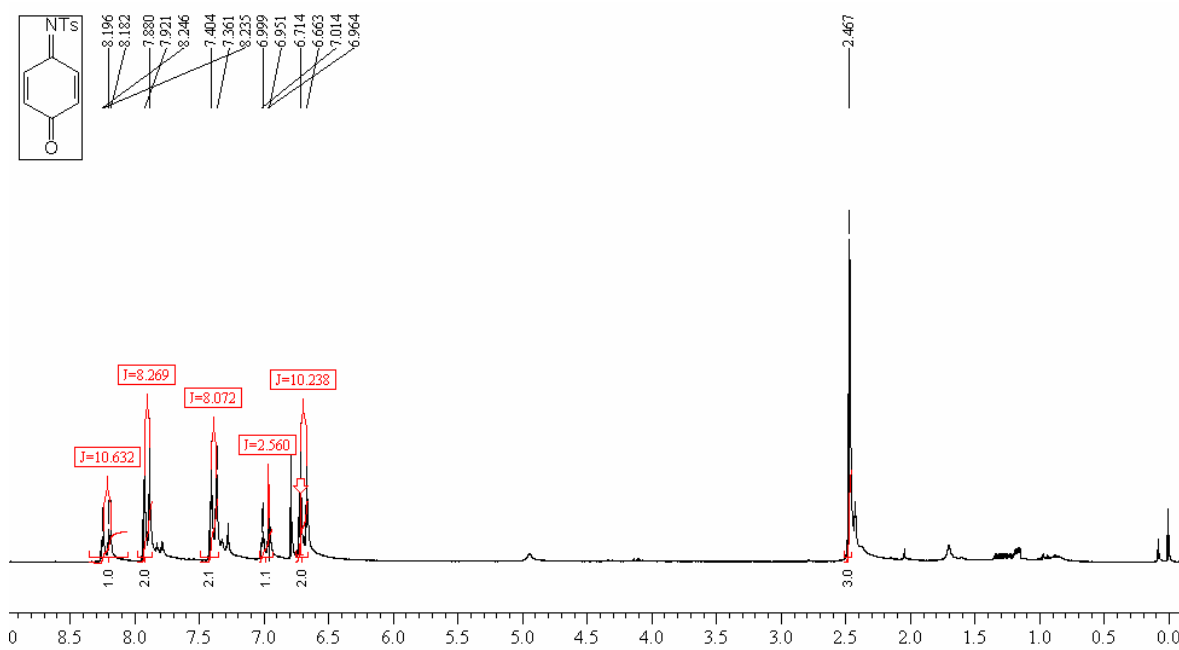
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **64**



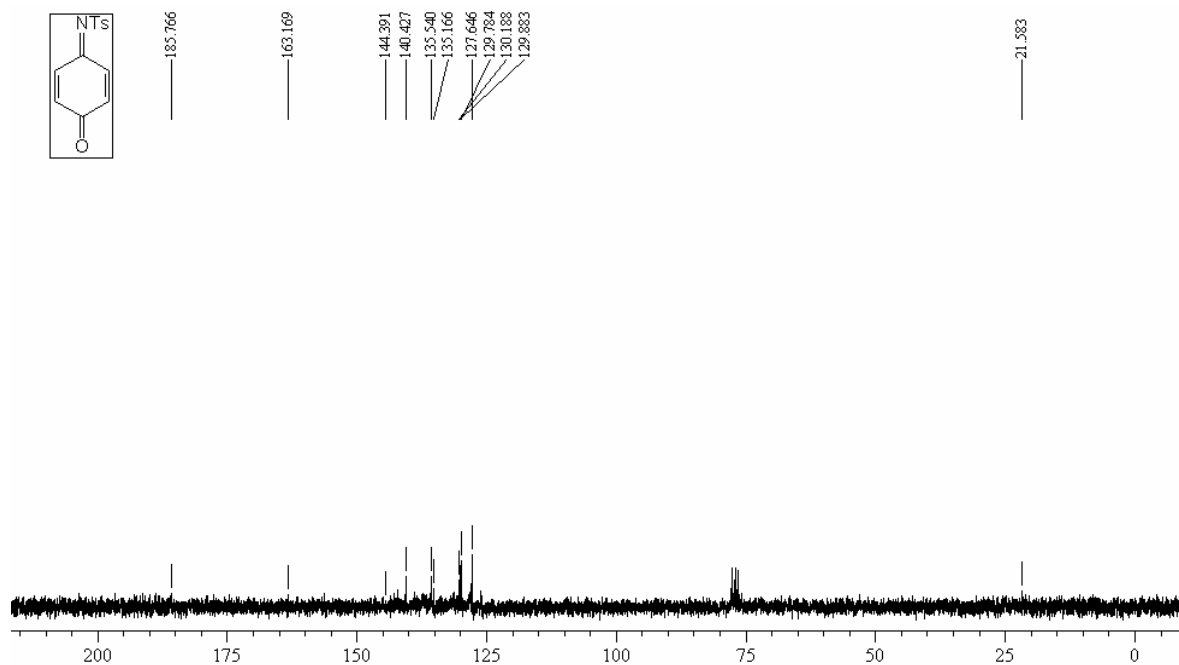
Espectro de HSQC em  $\text{CDCl}_3$  do composto **64**

**Espectros de ressonância magnética  
nuclear e infravermelho das *N*-tosiliminas  
de *para*-benzoquinonas.**

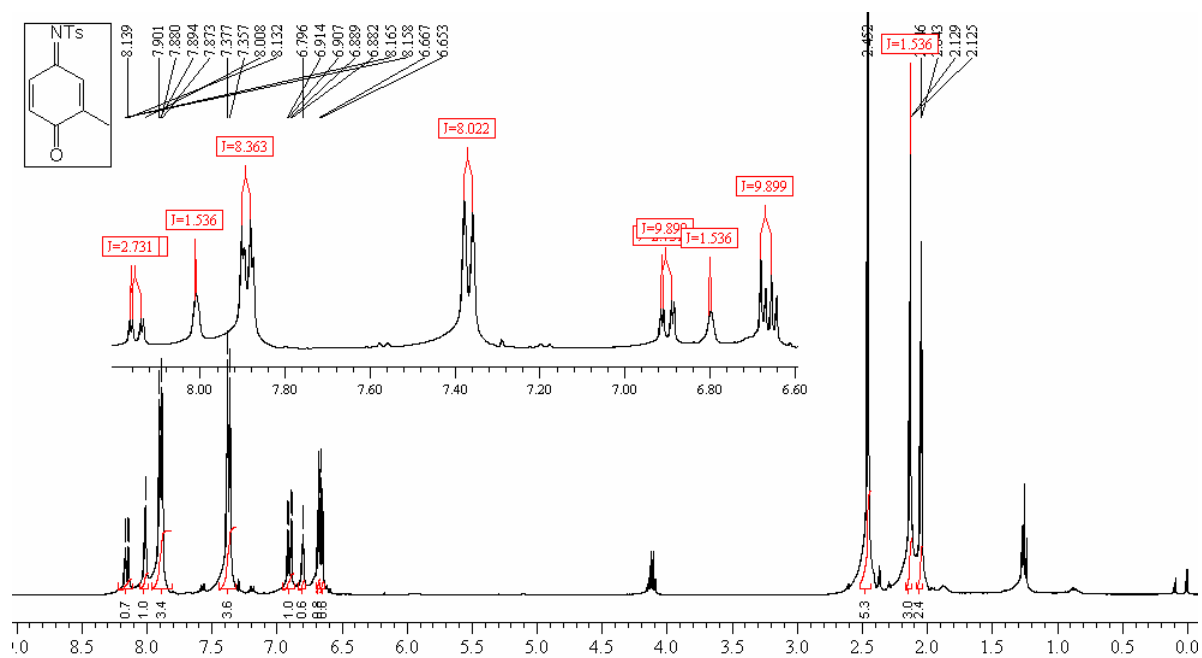




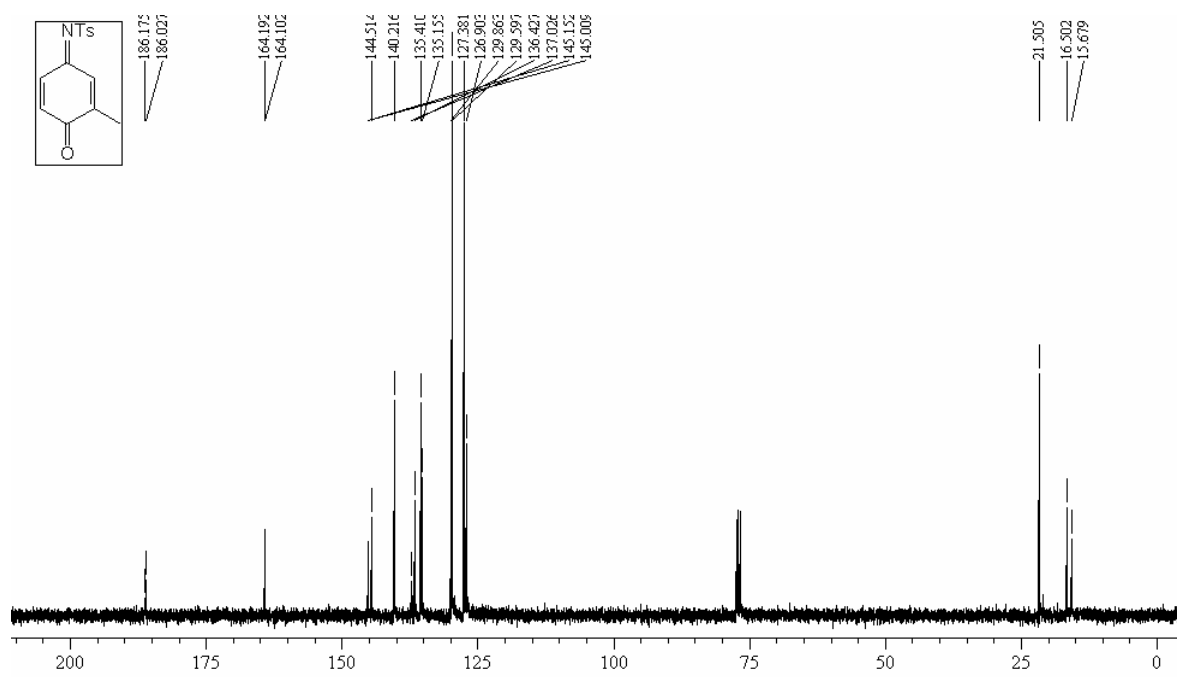
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **65**



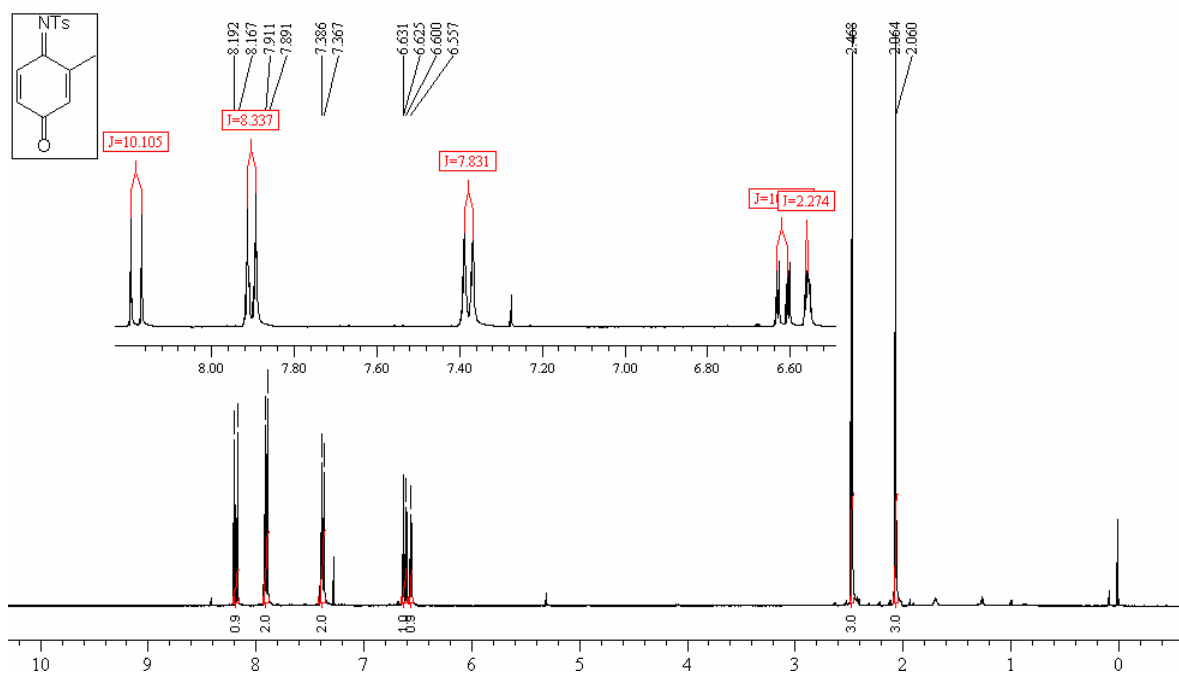
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **65**



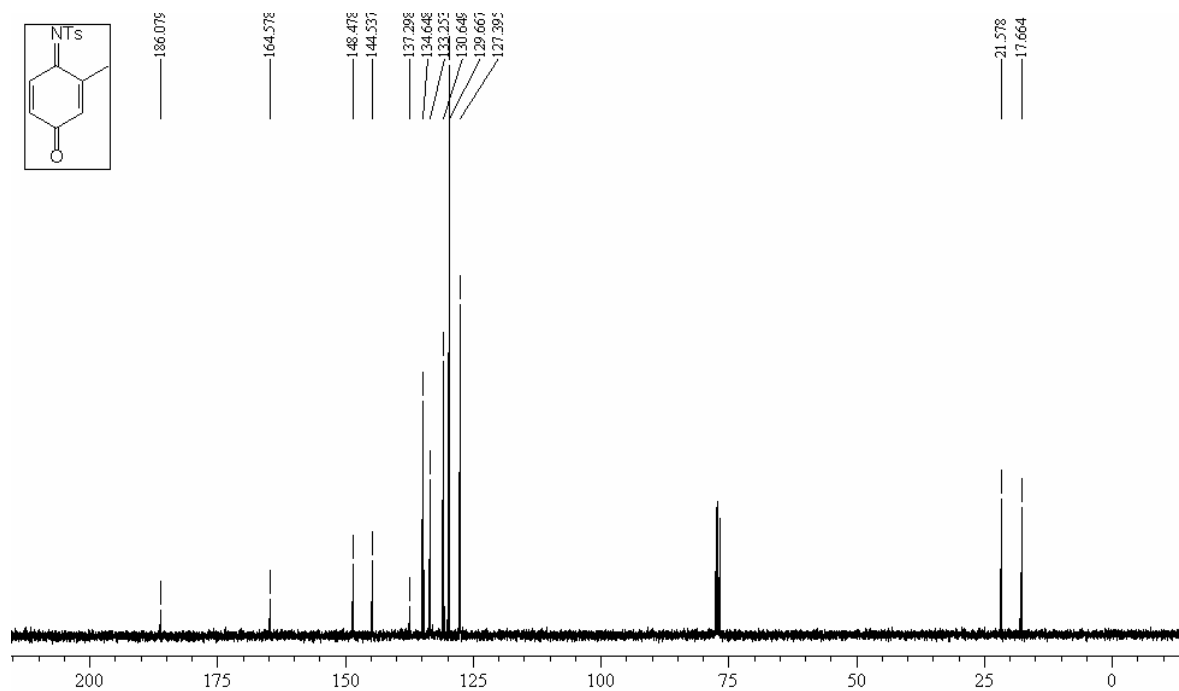
Spectro de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **66**



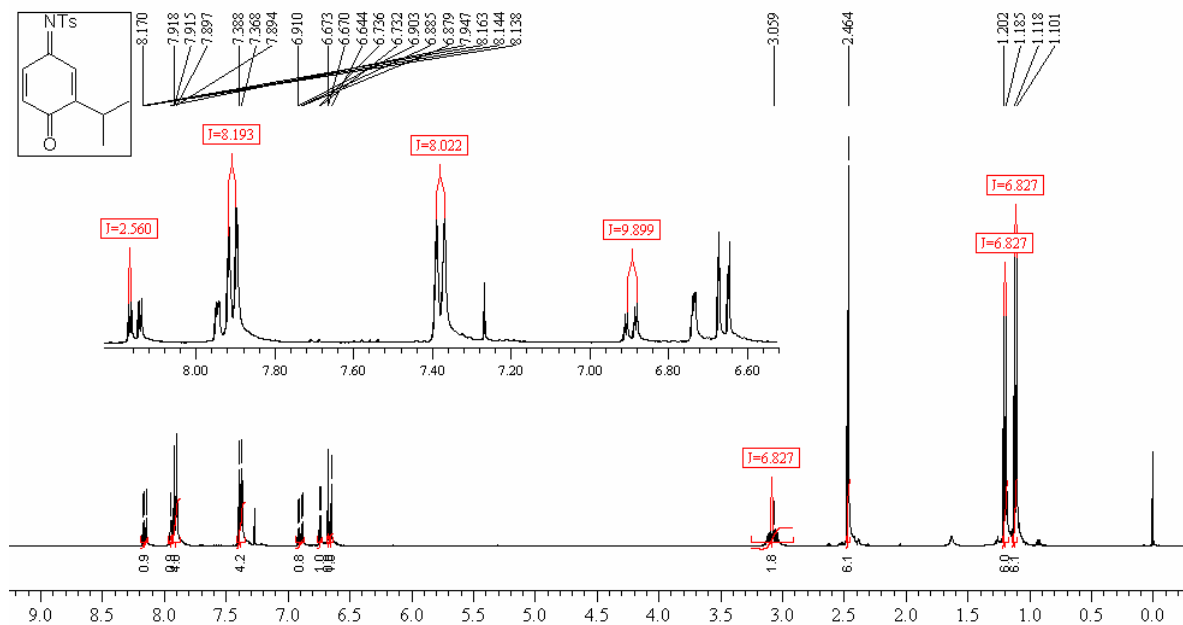
Spectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **66**



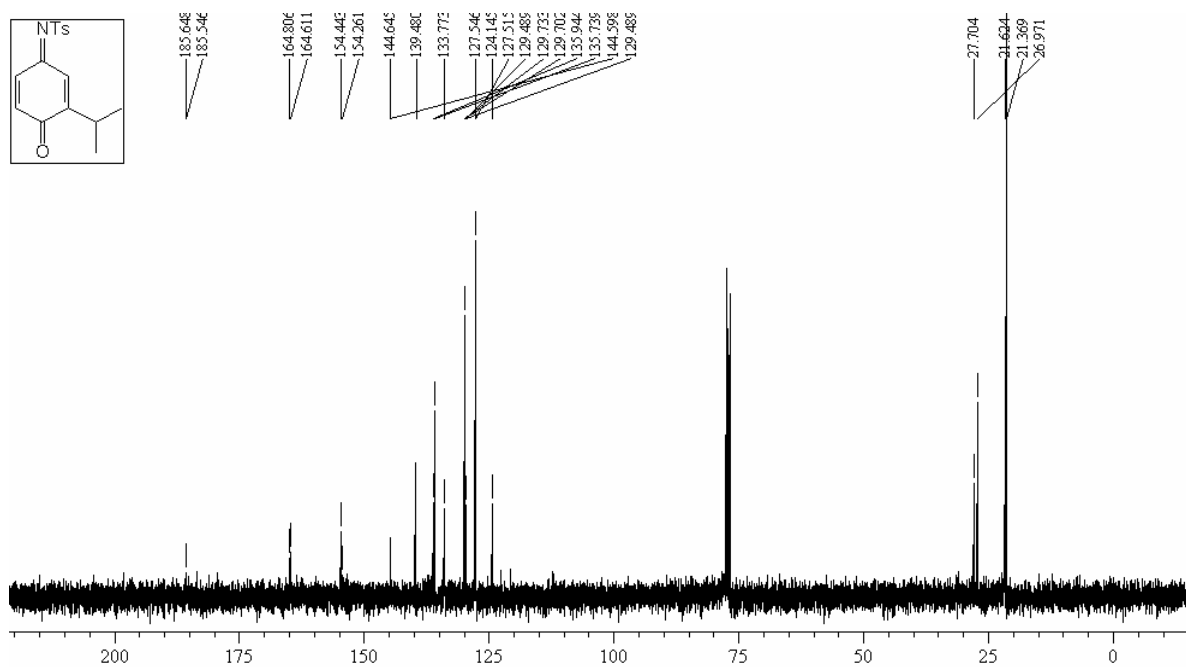
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67**



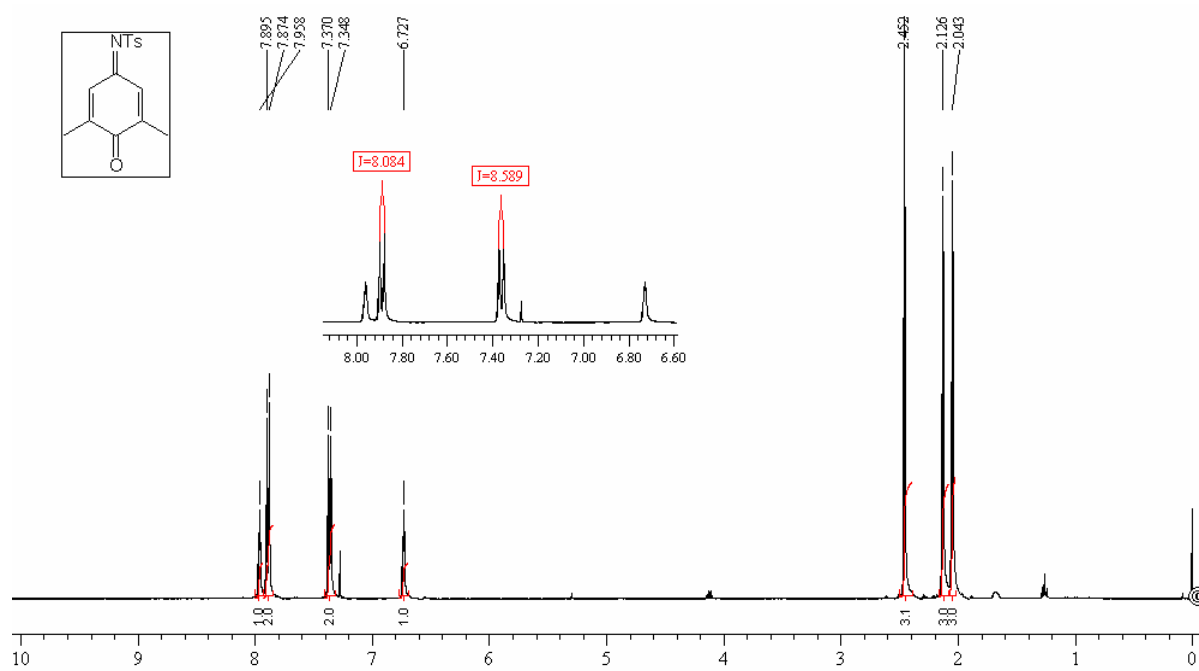
Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67**



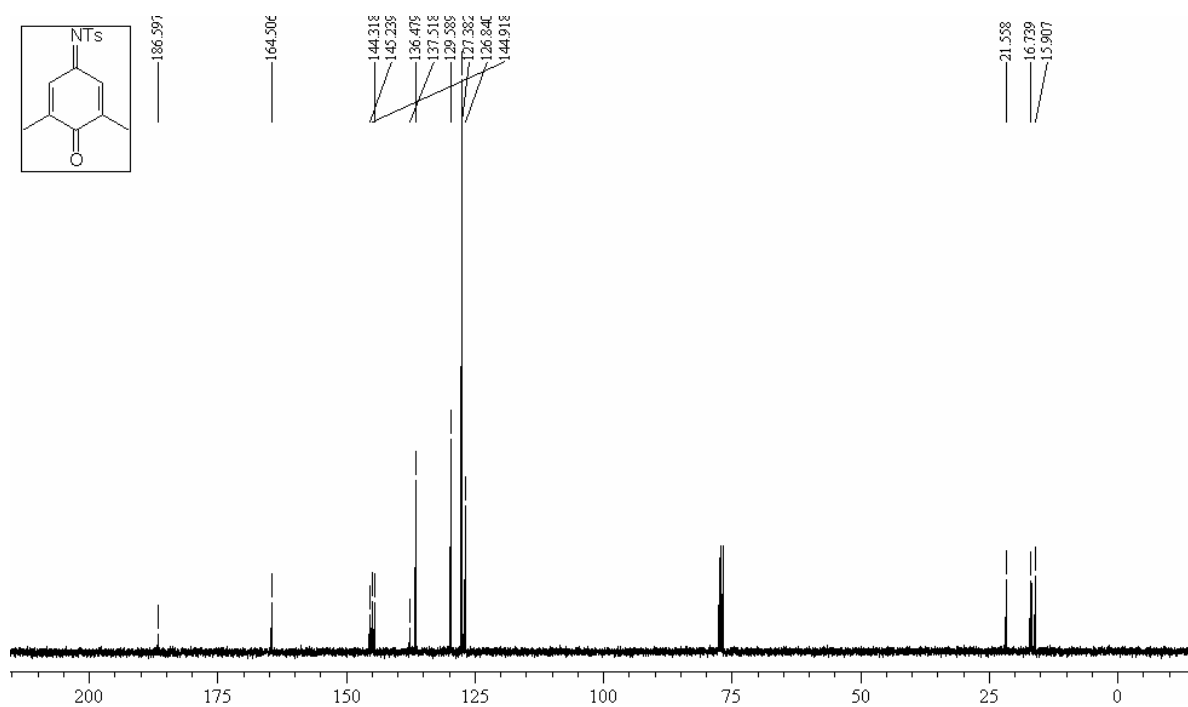
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **68**

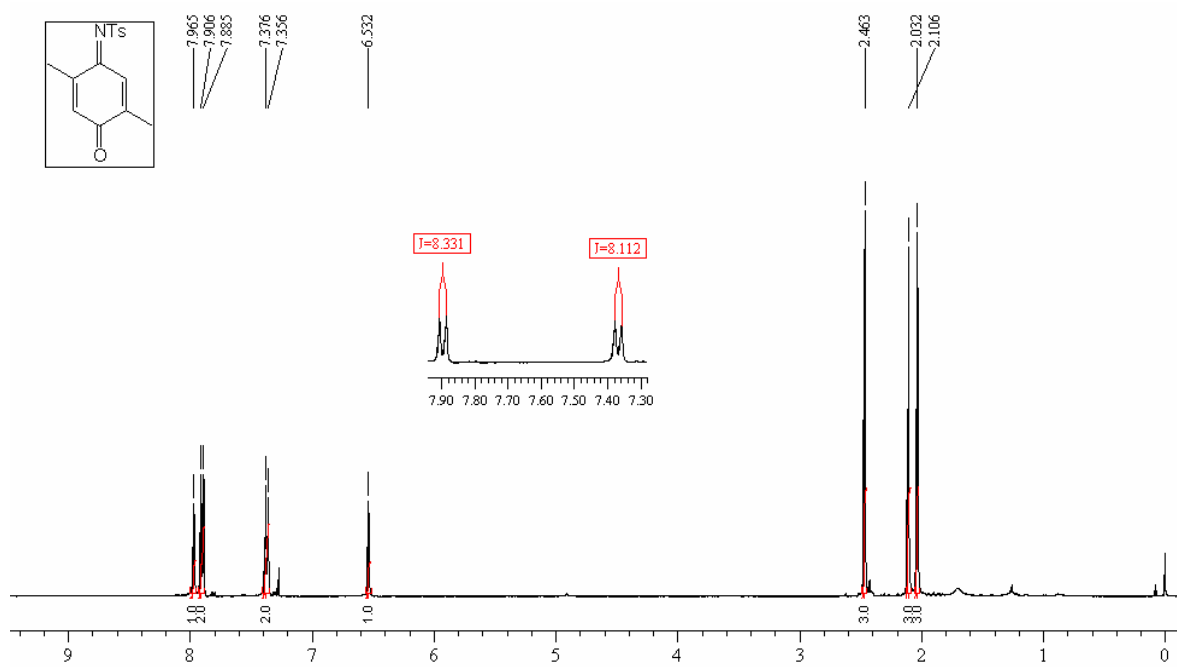


Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **68**

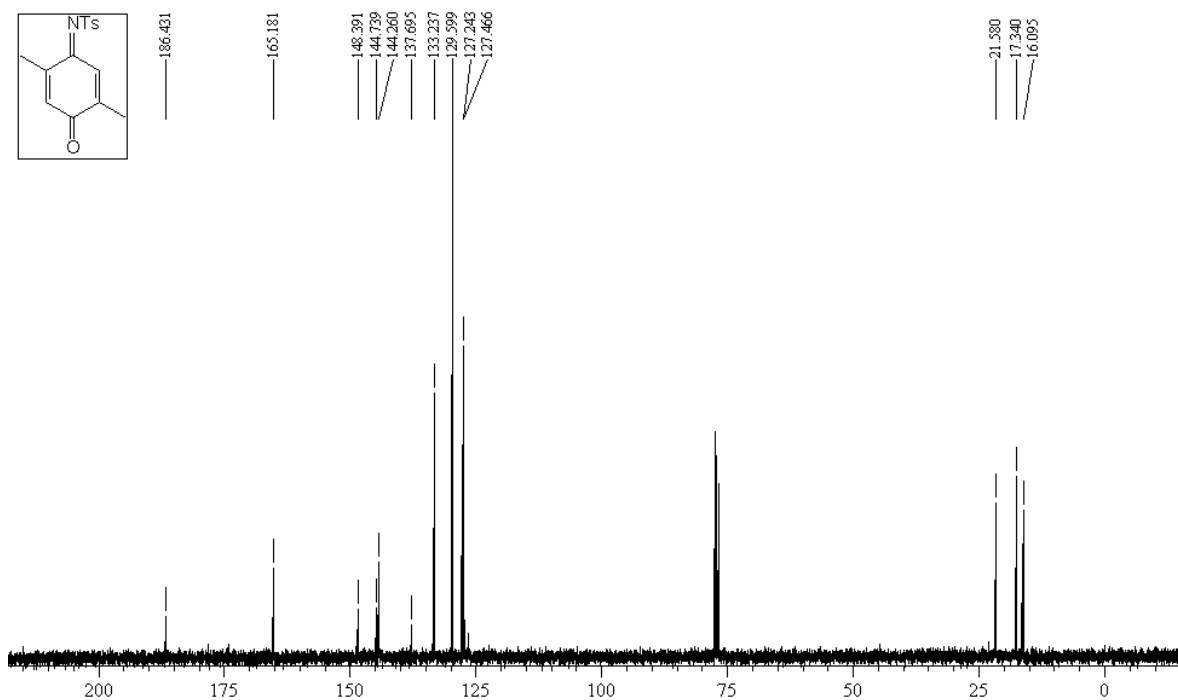


Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **69**

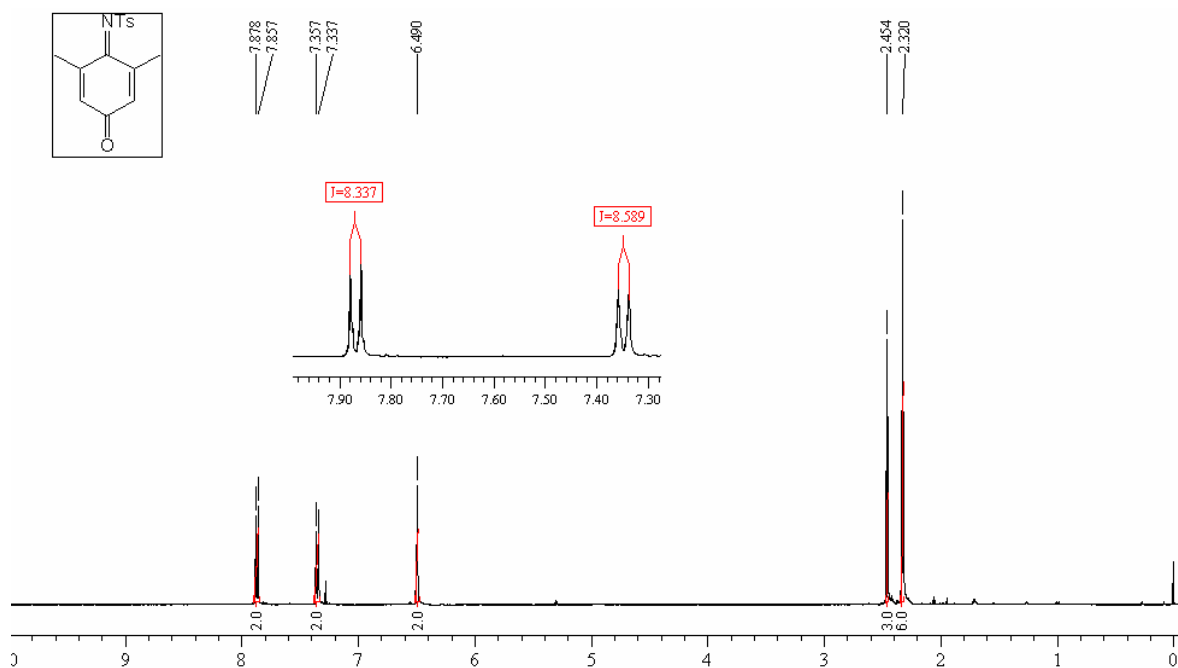




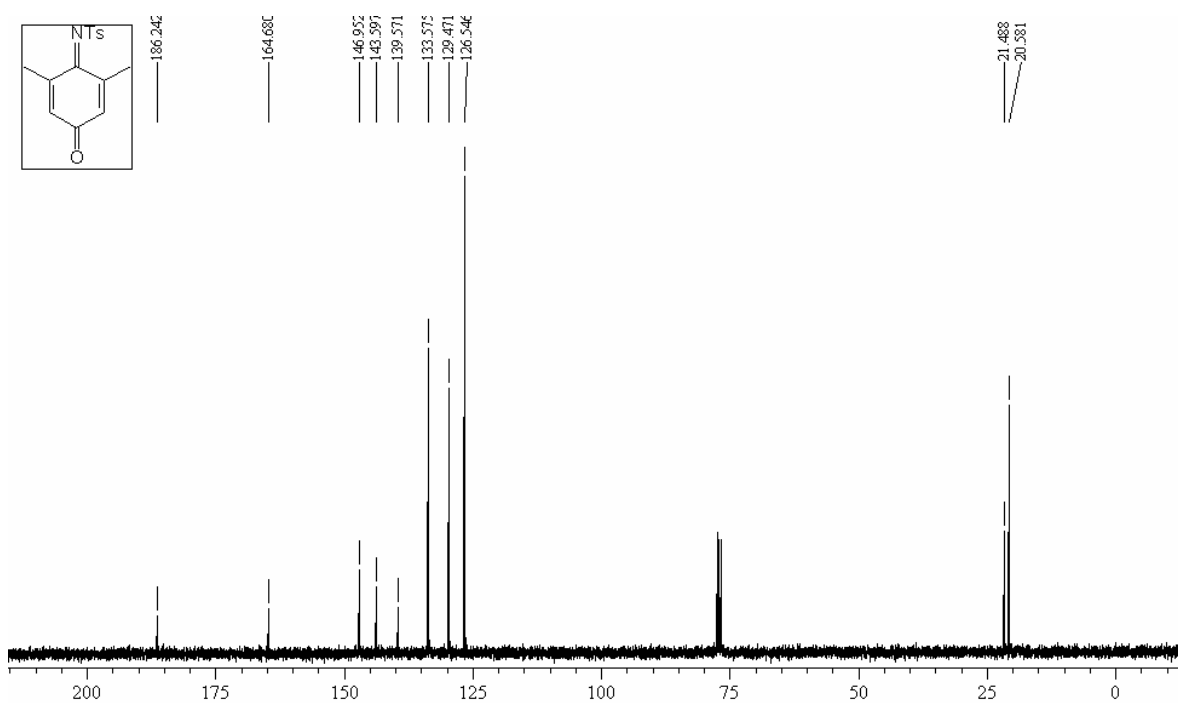
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **70**



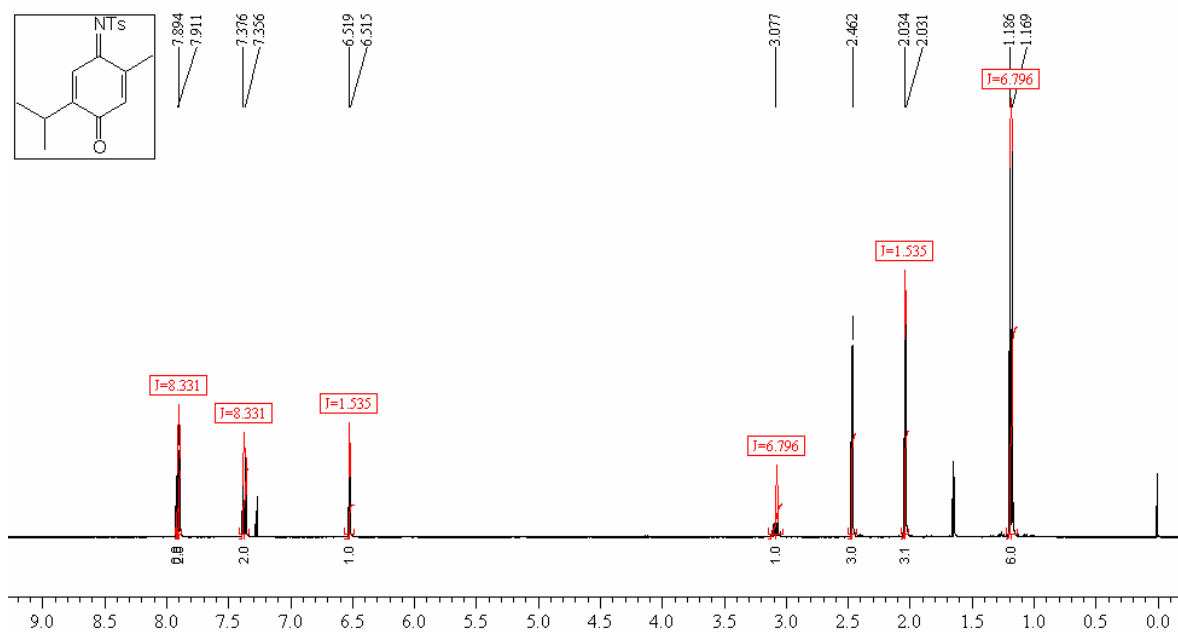
Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **70**



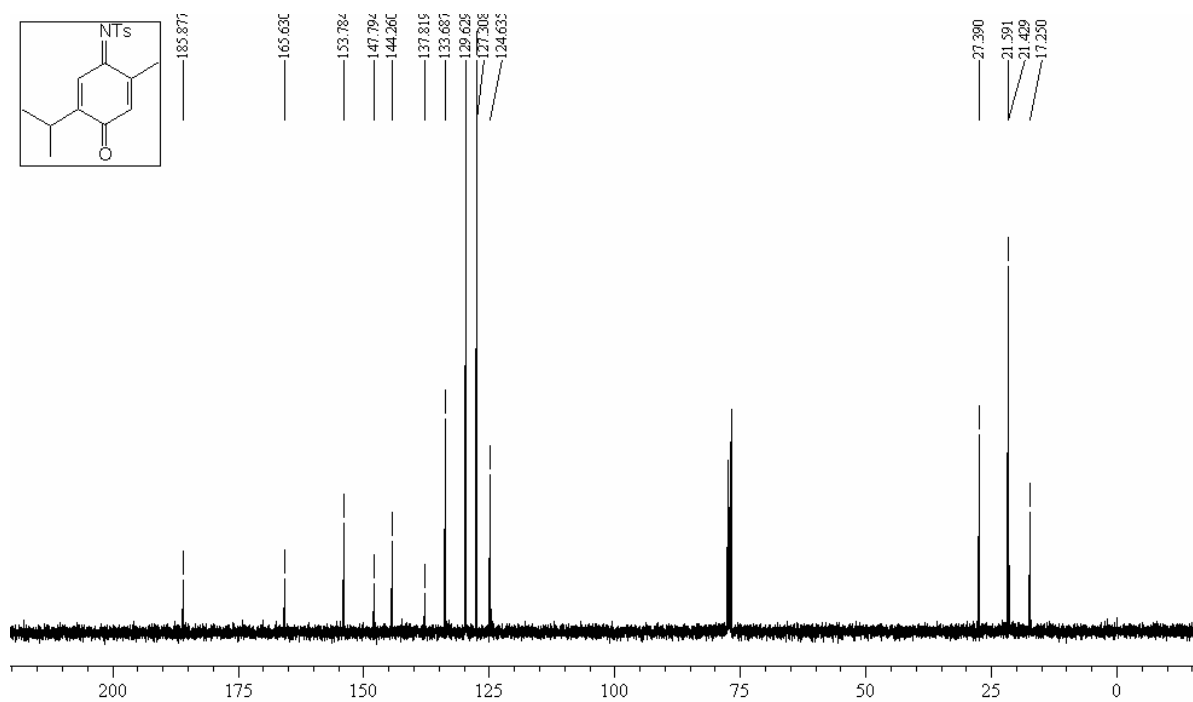
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **71**



Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **71**

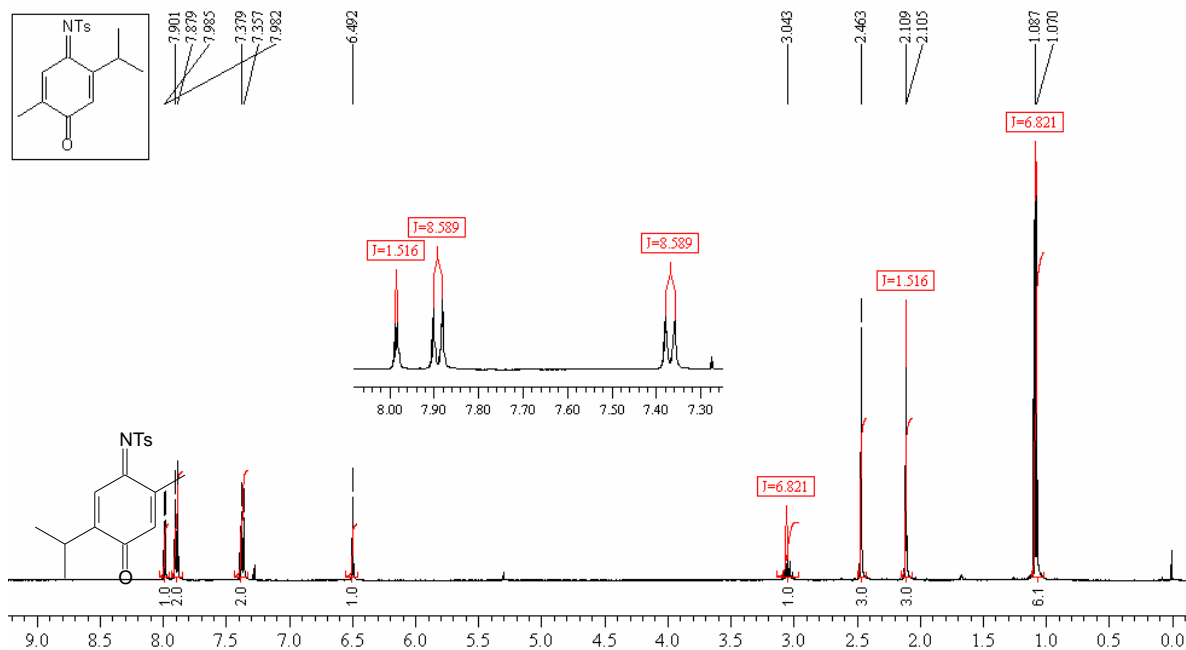


Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **72**

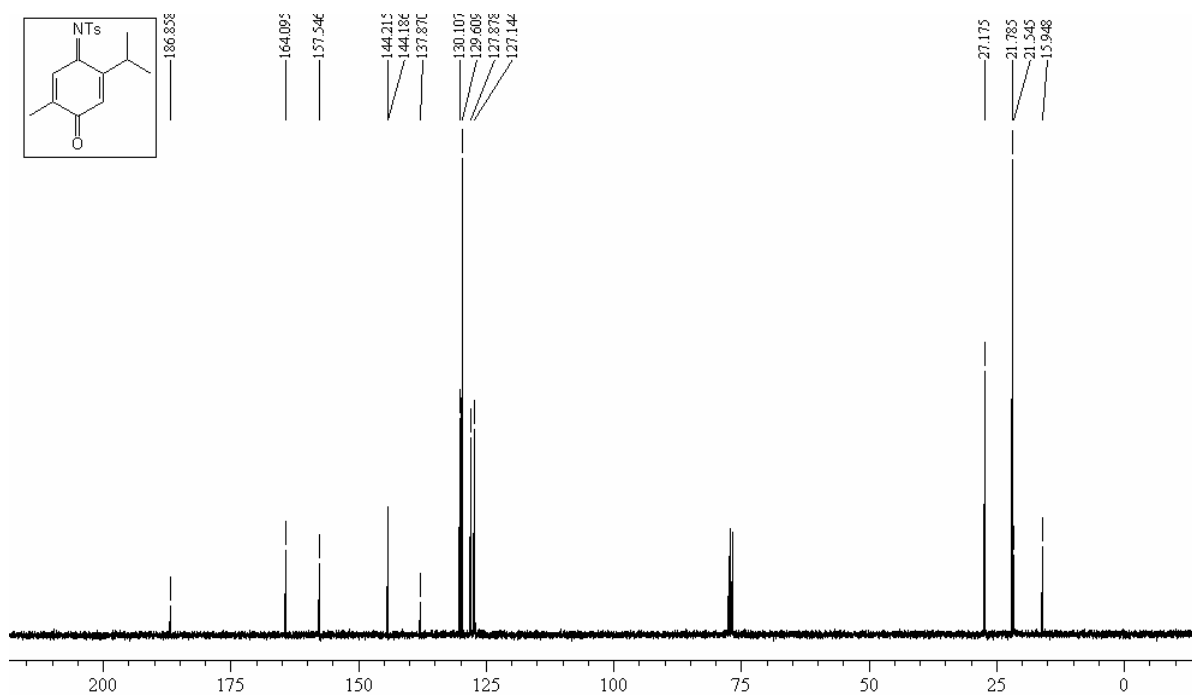


Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **72**

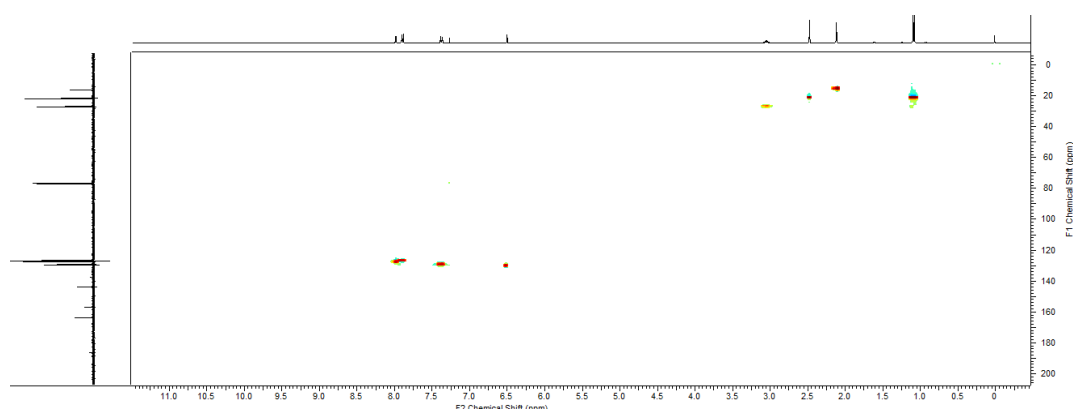




Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **73**



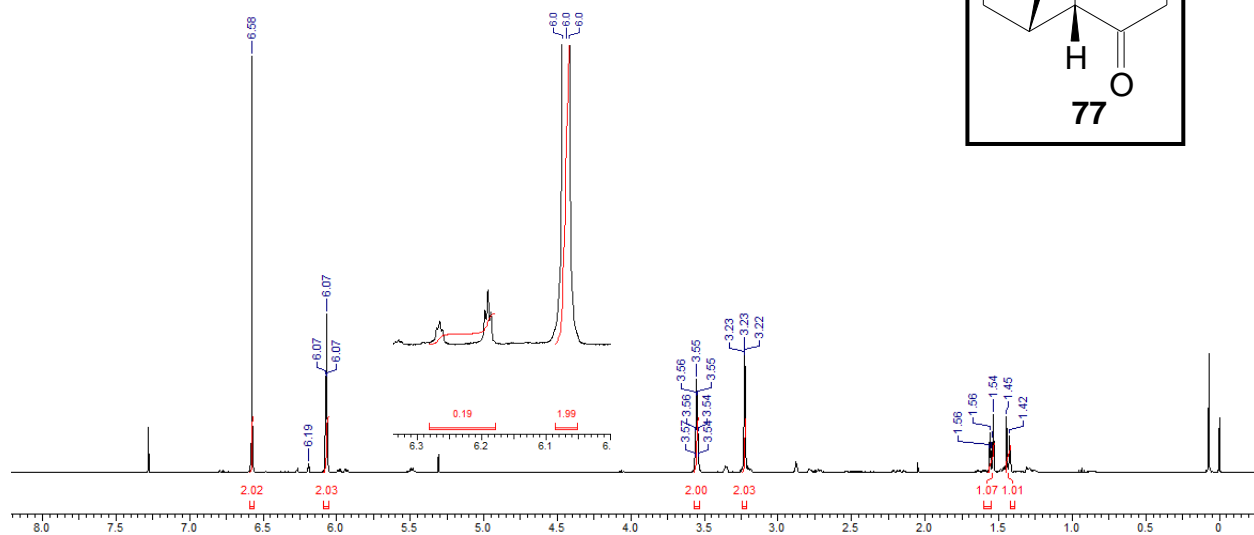
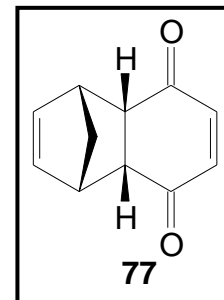
Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **73**



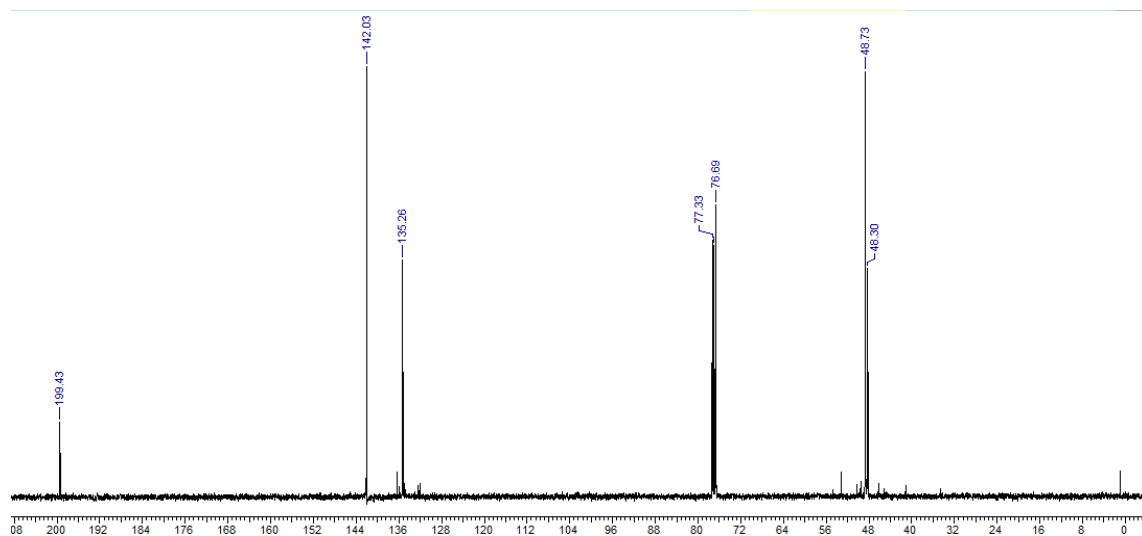
Espectro de HSQC em  $\text{CDCl}_3$  do composto **73**

**Espectros de ressonância magnética  
nuclear dos cicloadutos das *p*-  
benzoquinonas**

**Espectro do cicloaduto 77a e 77b**

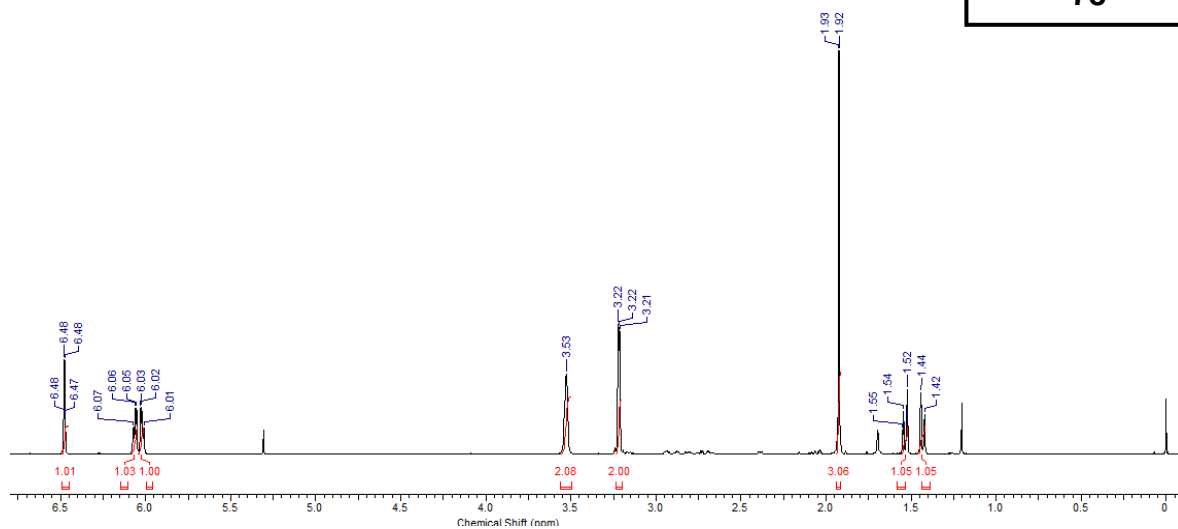
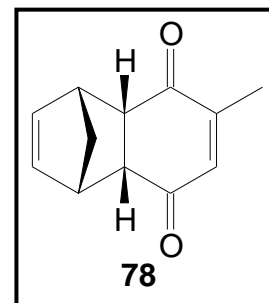


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **77**

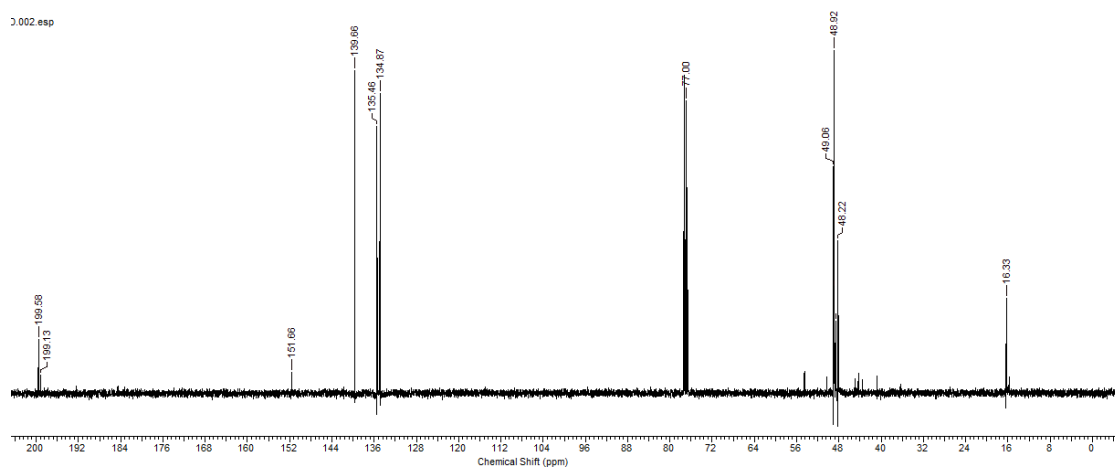


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **77**

**Espectro do cicloaduto 78**

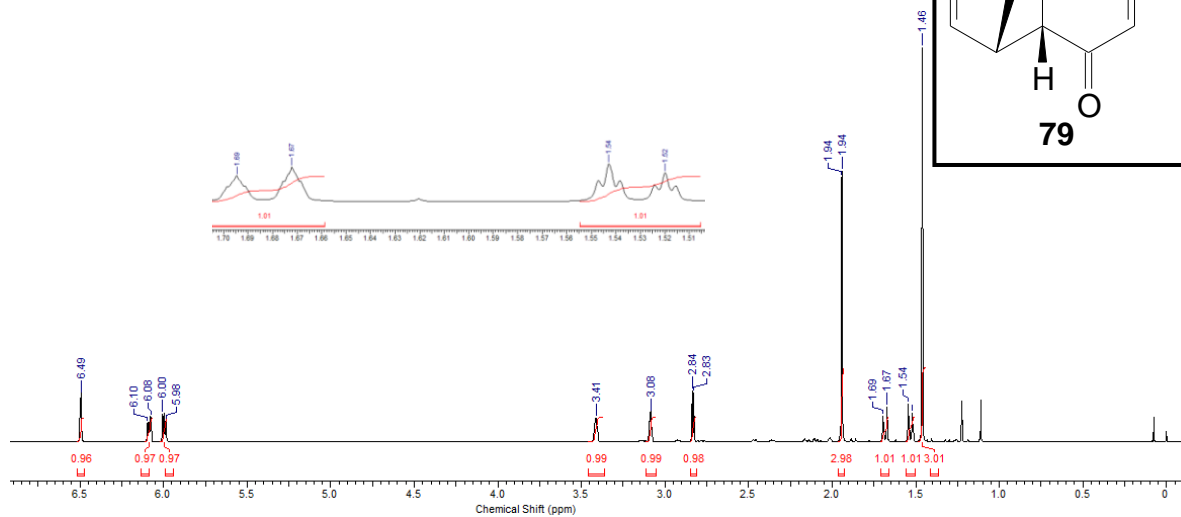
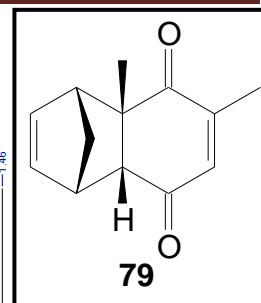


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **78**

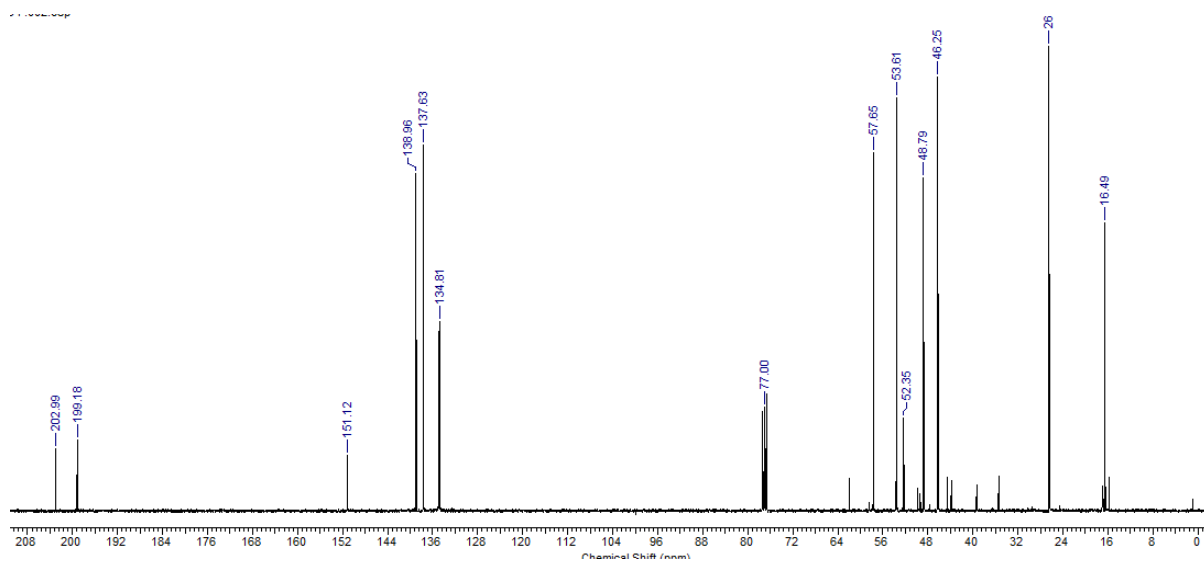


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **78**

**Espectro do cicloaduto 79**

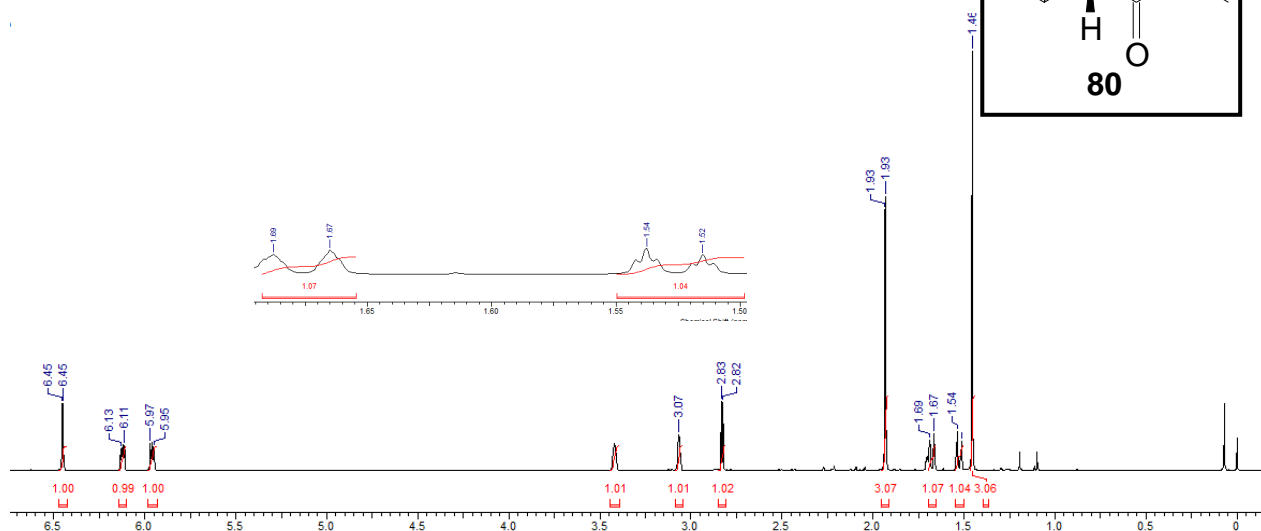
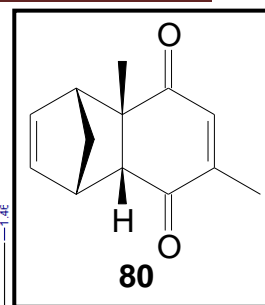


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **79**

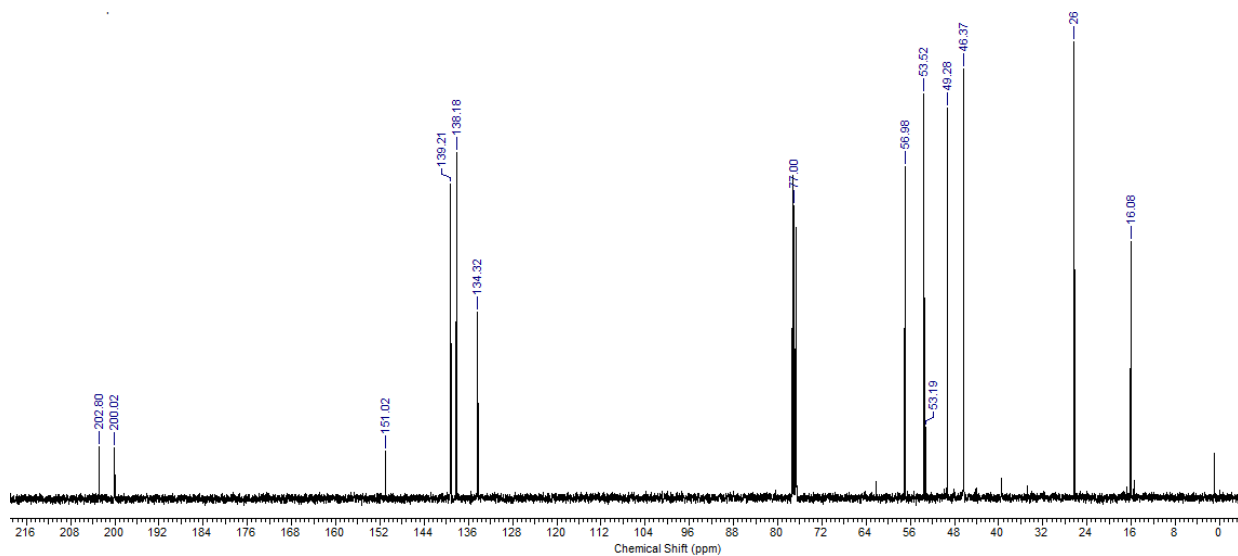


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **79**

**Espectro do cicloaduto 80**

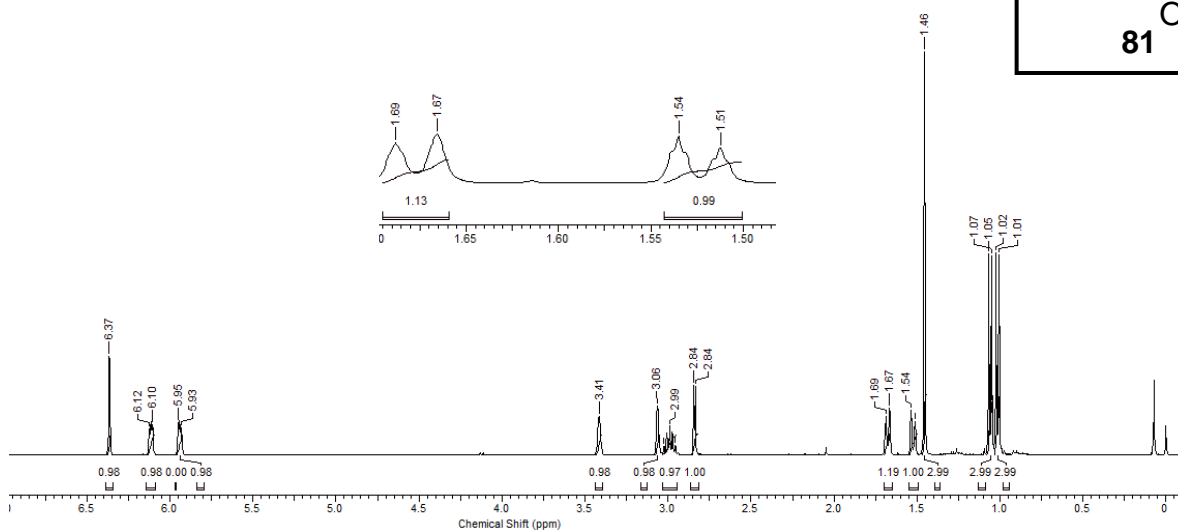
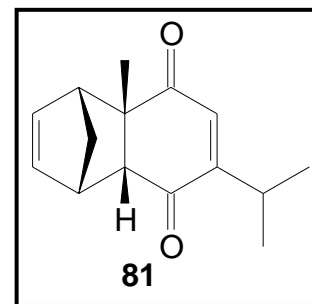


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **80**

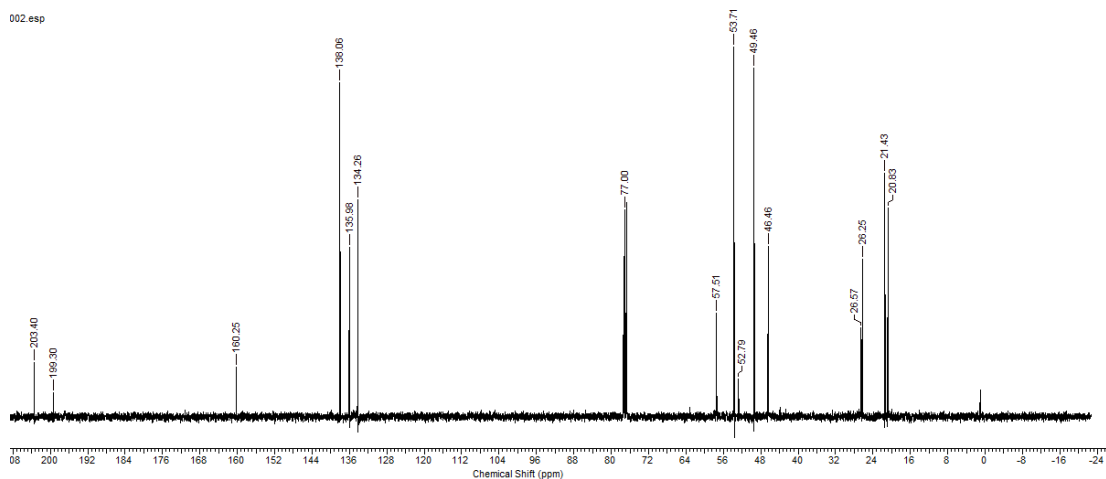


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **80**

**Espectro do cicloaduto 81**



Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **81**

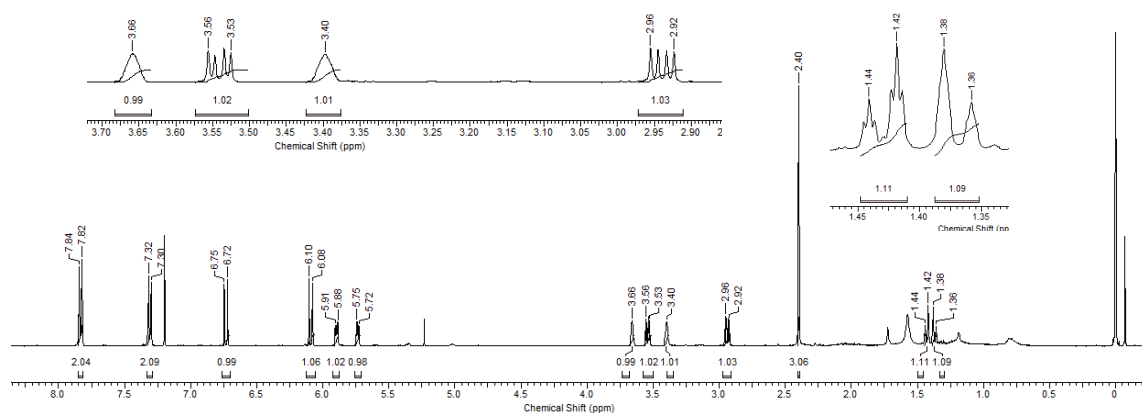
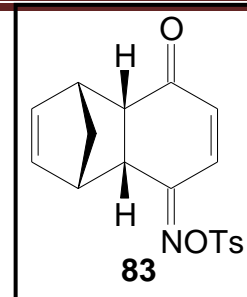


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **81**

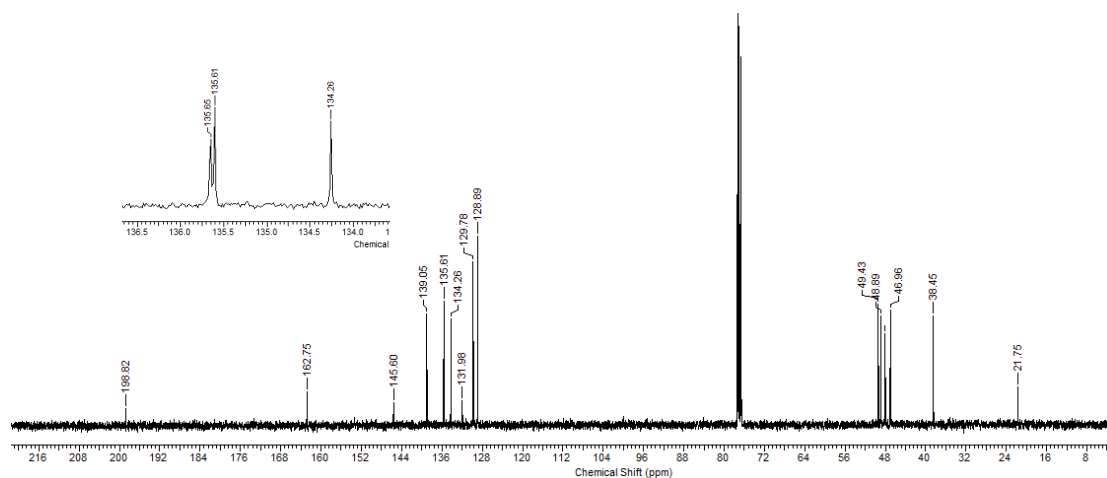


**Espectros de ressonância magnética  
nuclear dos cicloadutos das mono-oximas  
tosiladas de *p*-benzoquinonas**

**Espectro do cicloaduto 83**

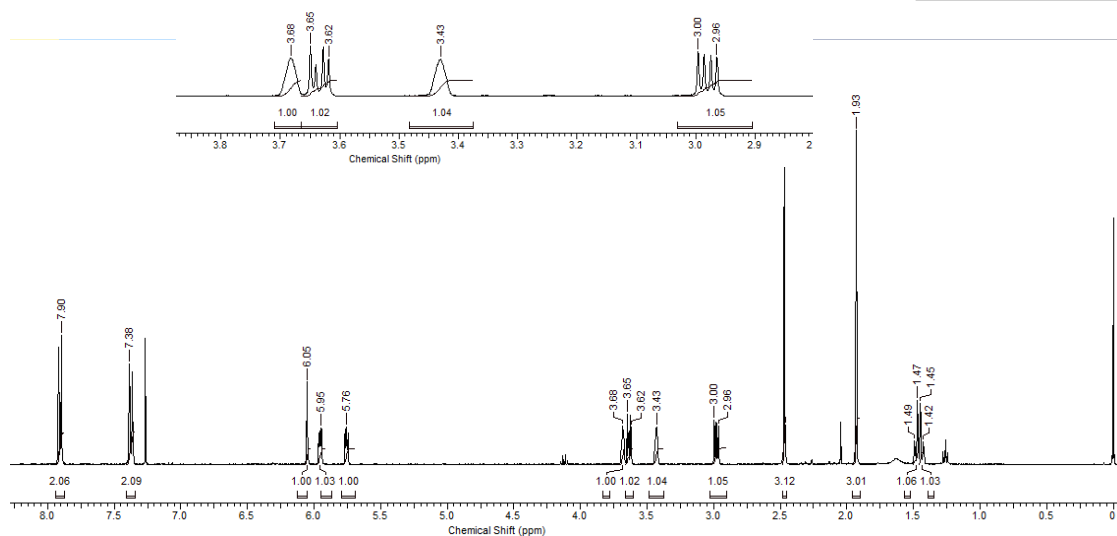
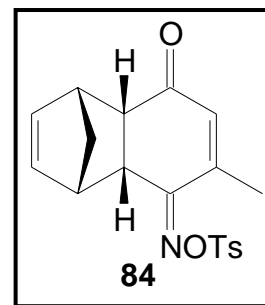


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **83**

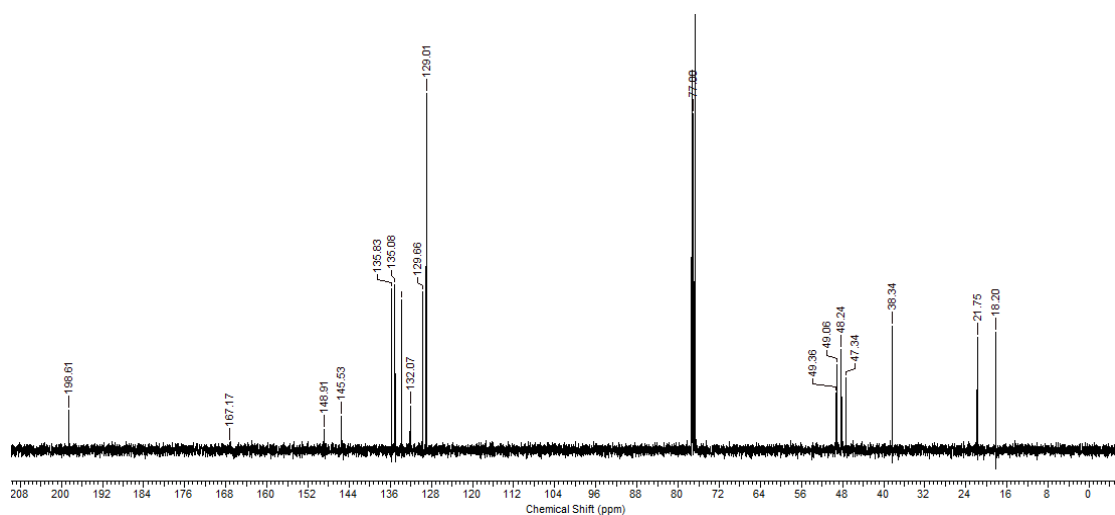


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **83**

**Espectro do cicloaduto 84**



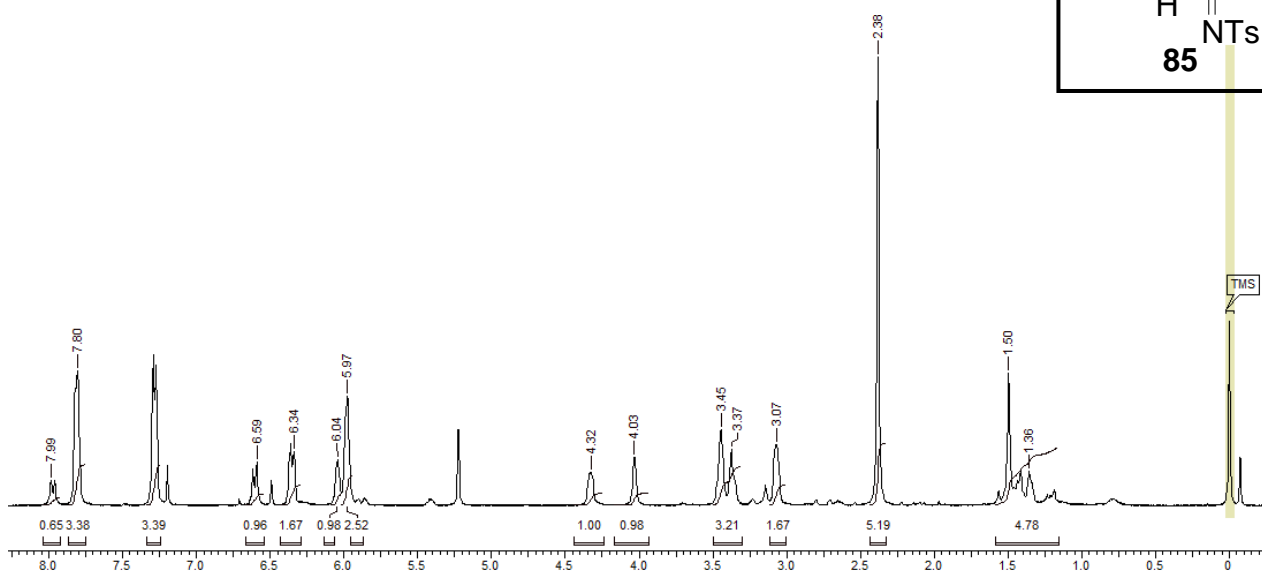
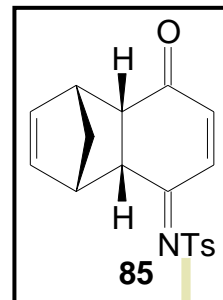
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **84**



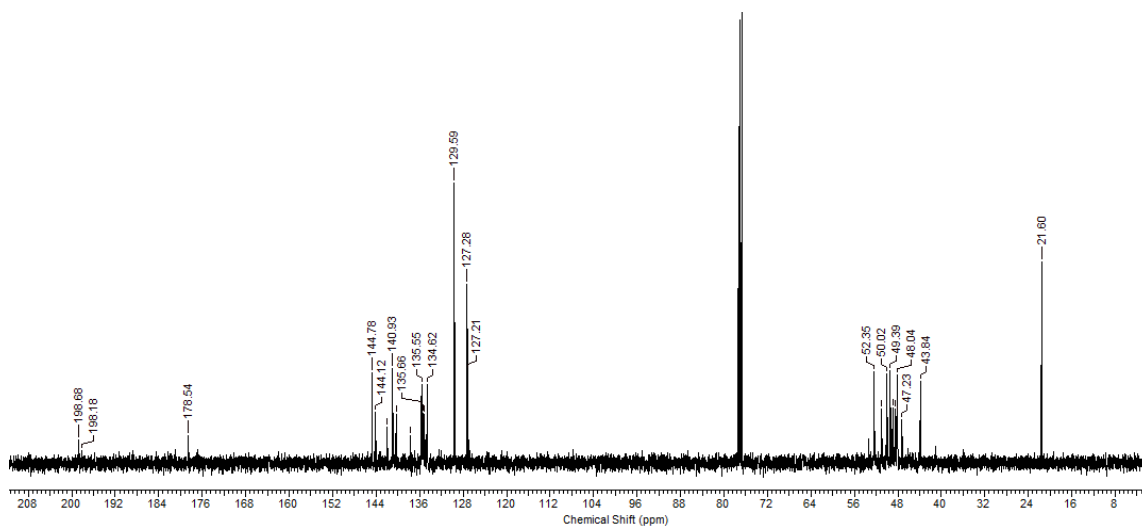
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **84**

**Espectros de ressonância magnética  
nuclear dos cicloadutos das *N*-tosiliminas  
de *para*-benzoquinonas com o  
ciclopentadieno**

**Espectro do cicloaduto 85**

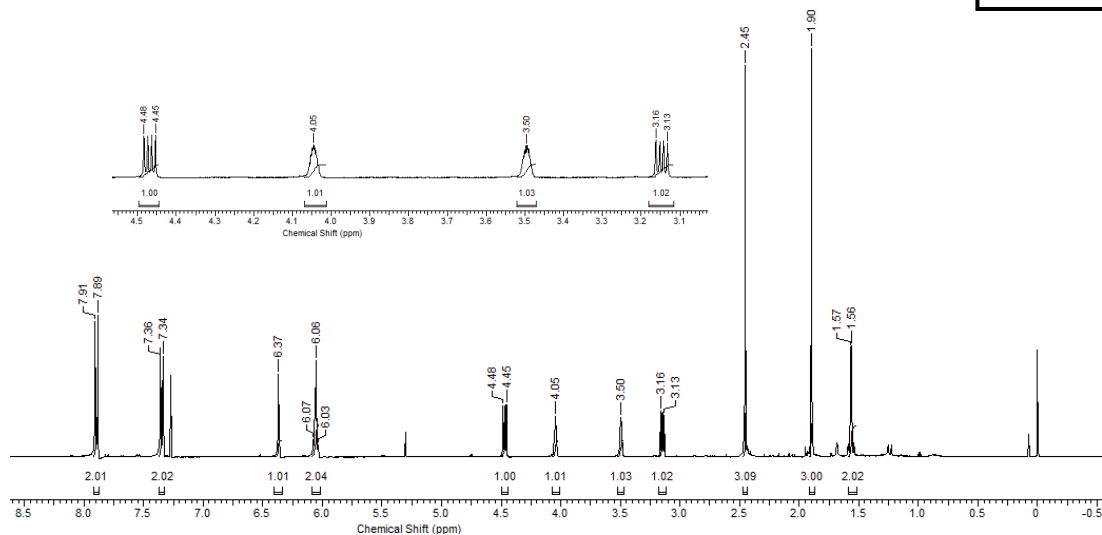
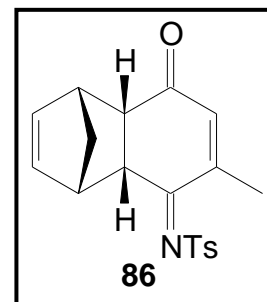


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **85**

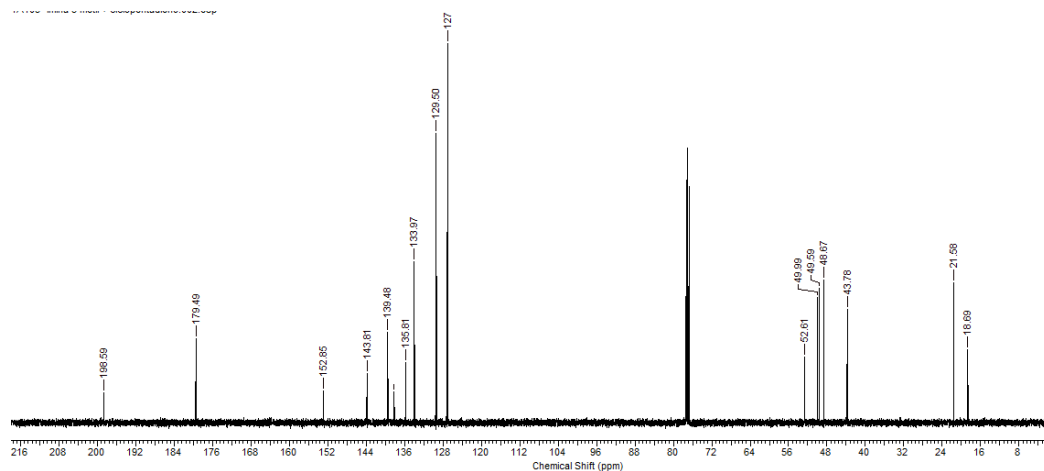


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **85**

**Espectro do cicloaduto 86**

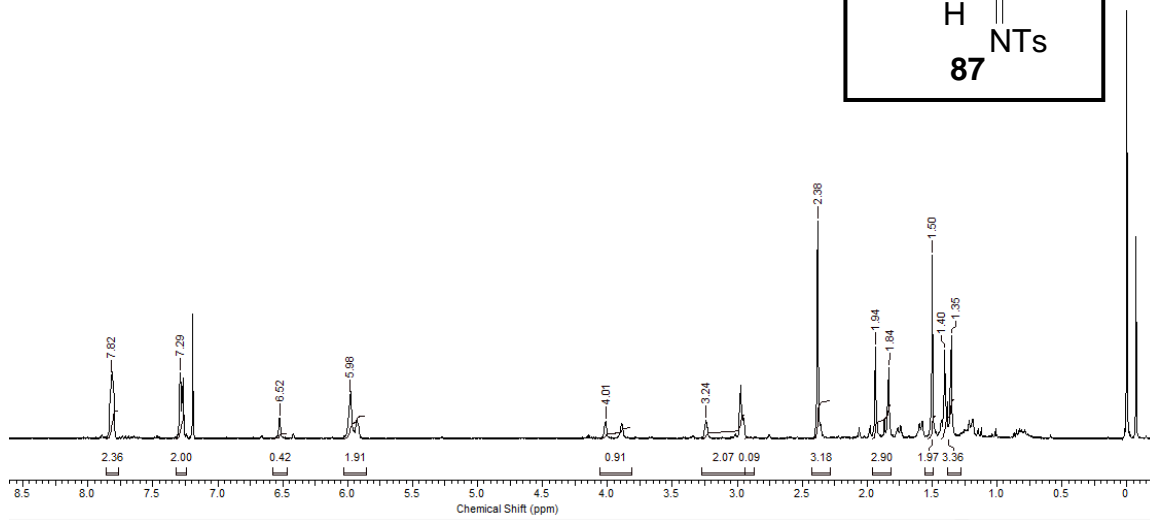
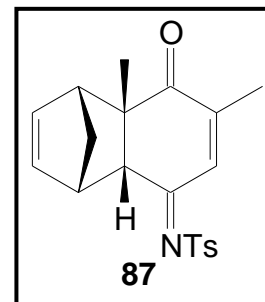


**Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 86**

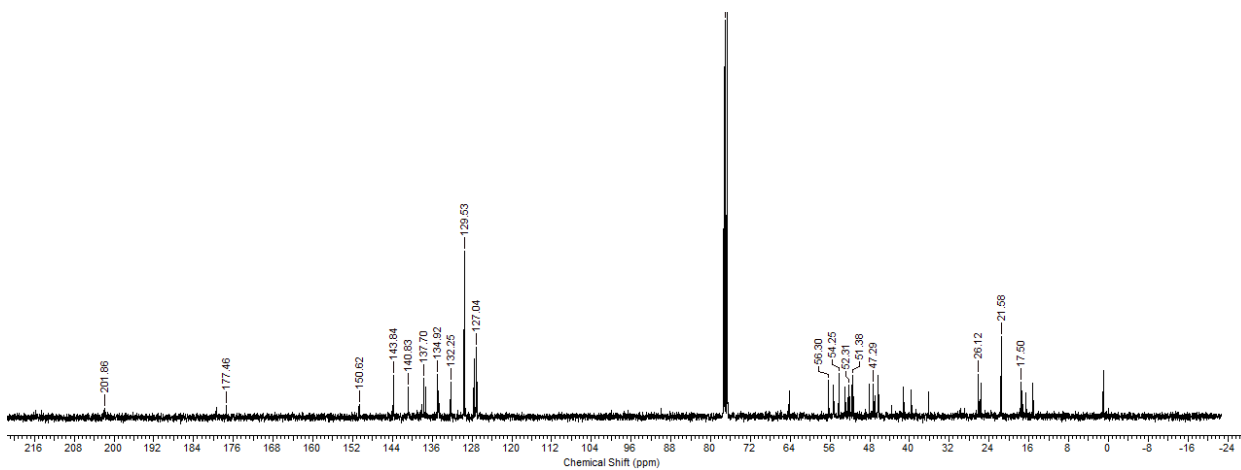


**Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 86**

**Espectro do cicloaduto 87**

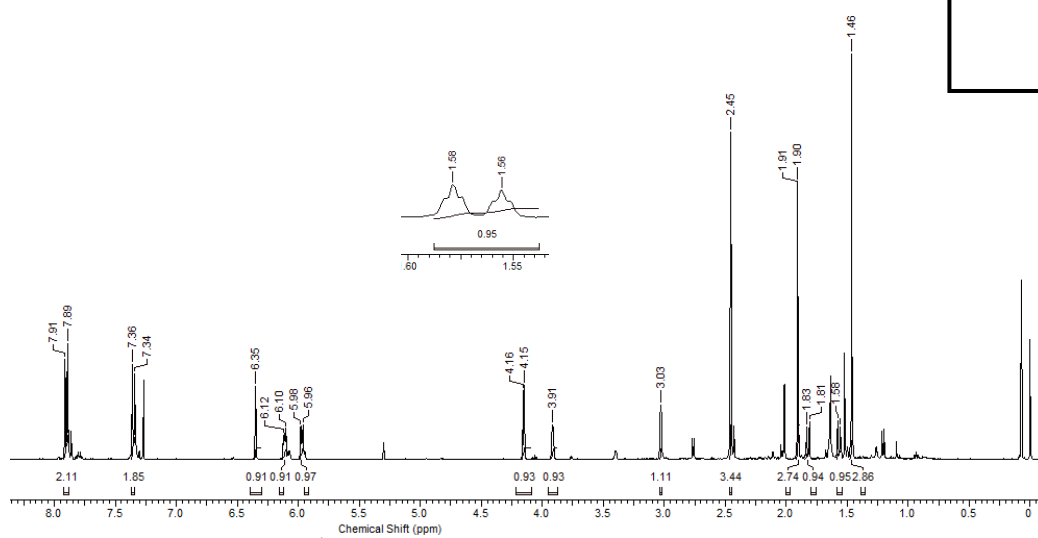
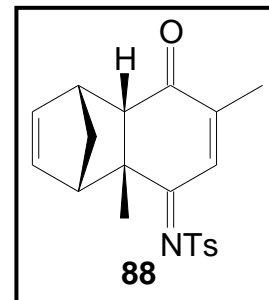


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **87**

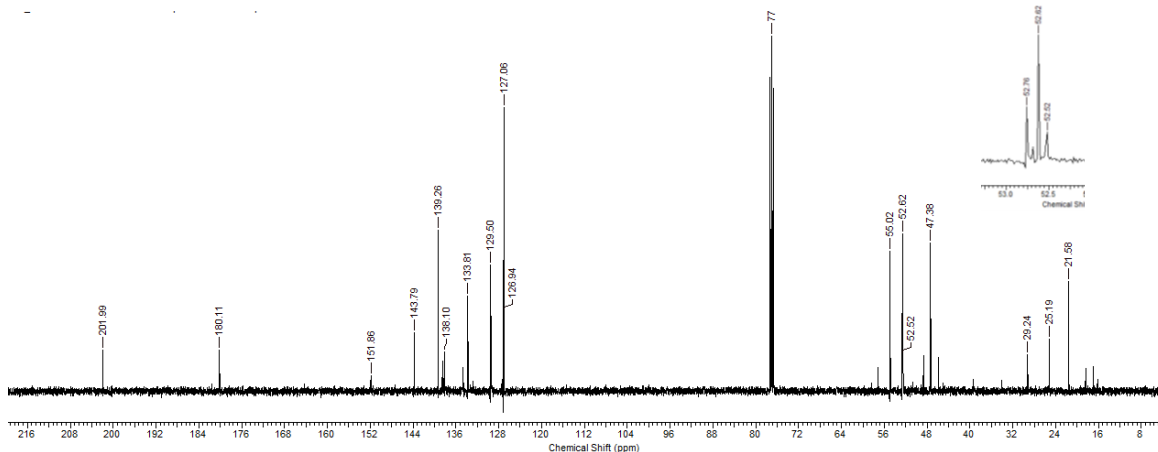


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **82**

**Espectro do cicloaduto 88**



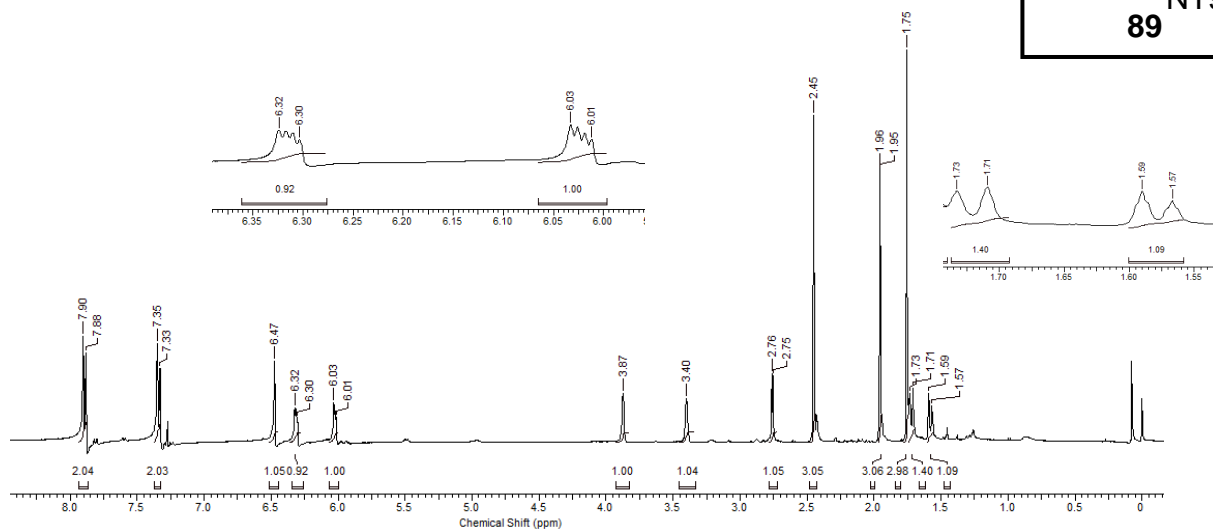
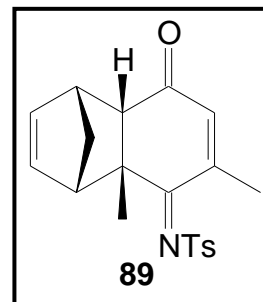
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **88**



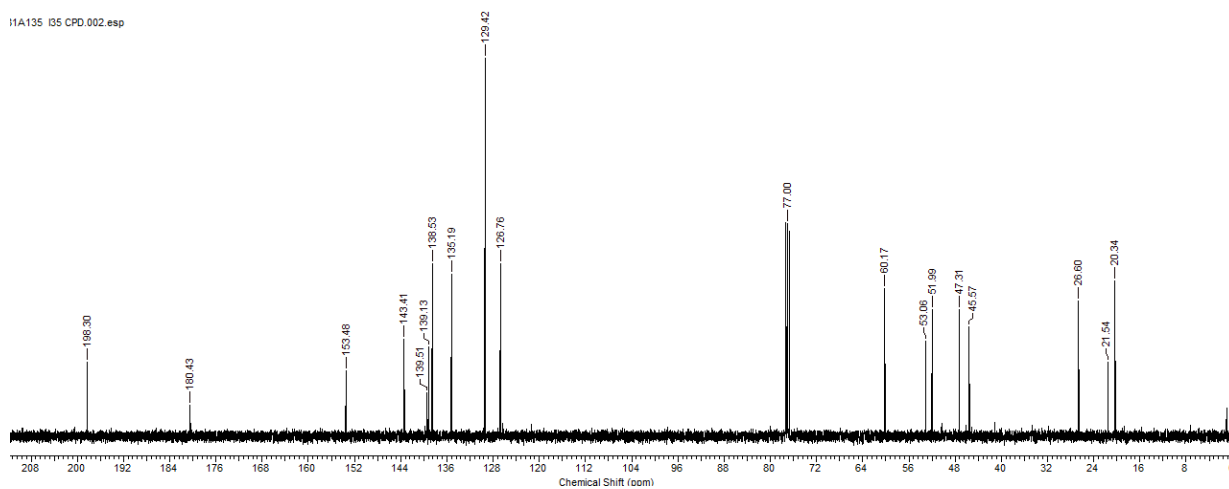
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **88**



**Espectro do cicloaduto 89**

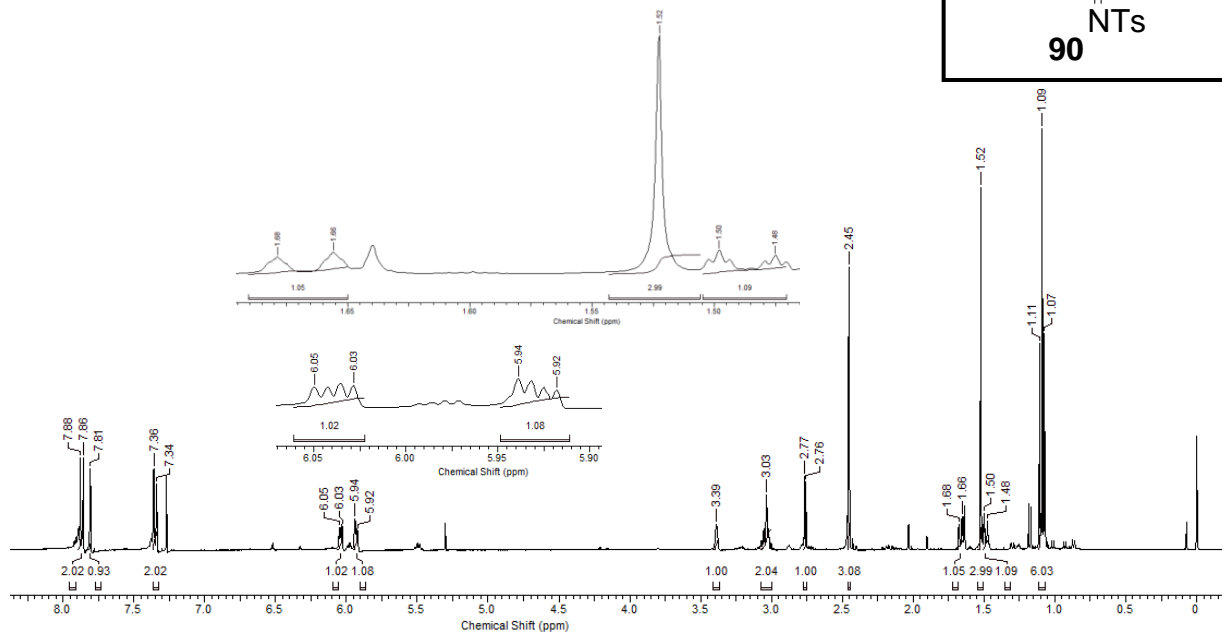
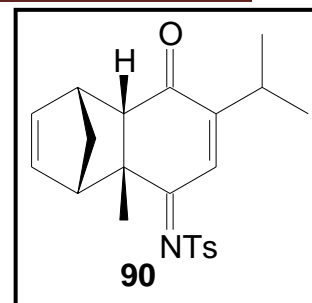


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **89**

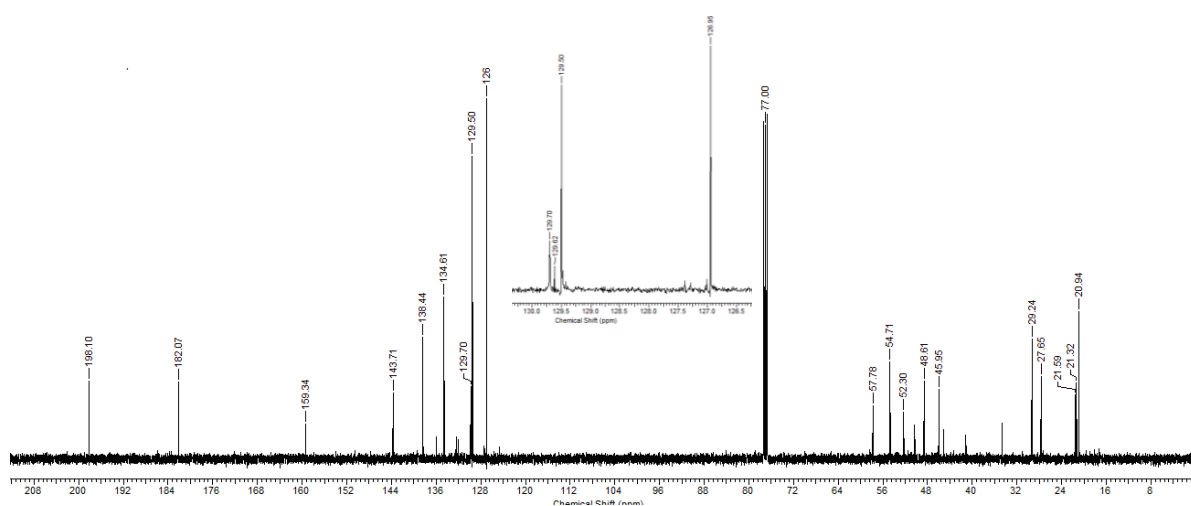


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **89**

**Espectro do cicloaduto 90**

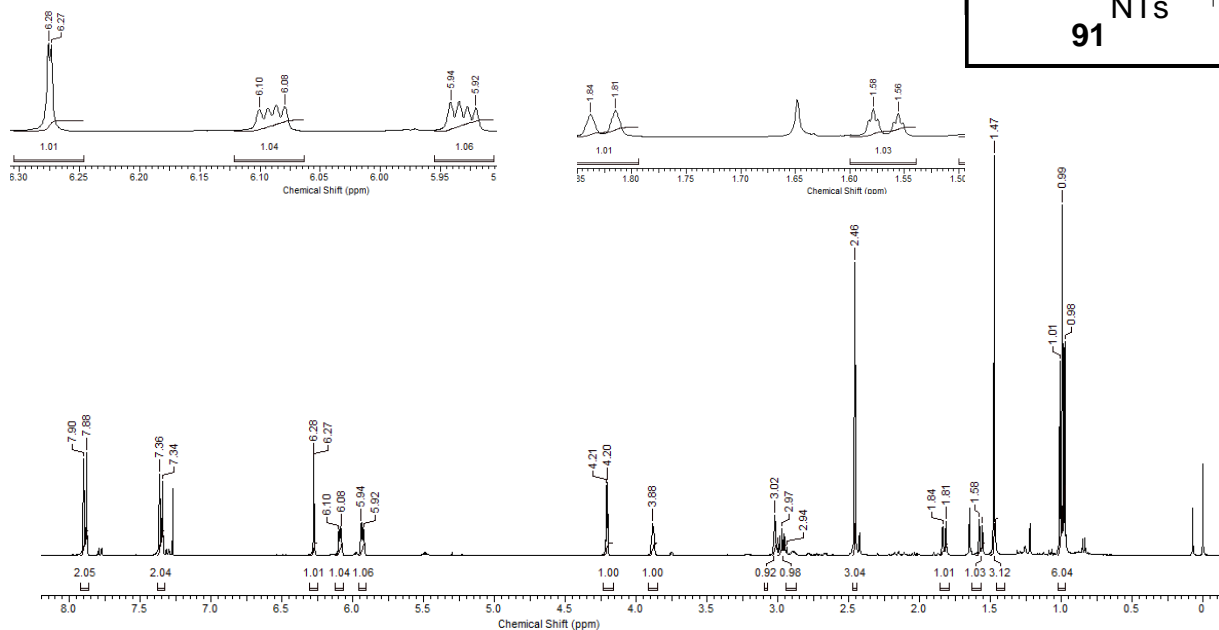
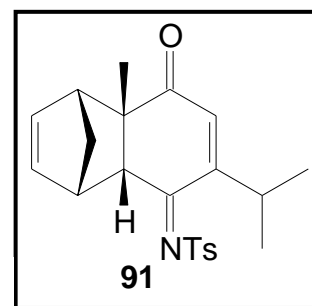


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **90**

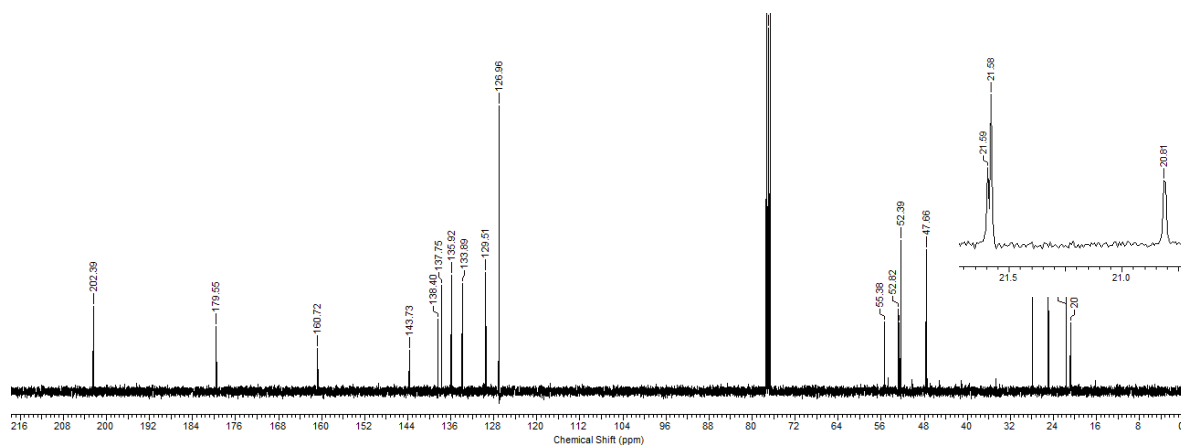


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **90**

**Espectro do cicloaduto 91**



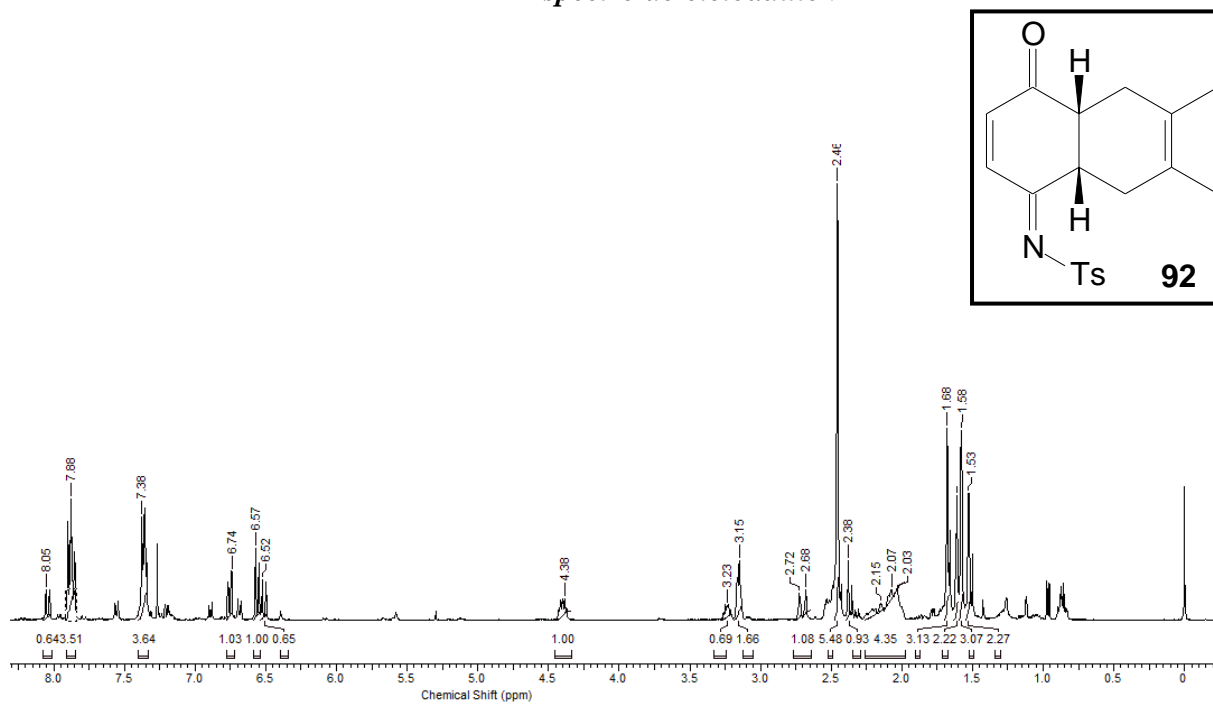
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **91**



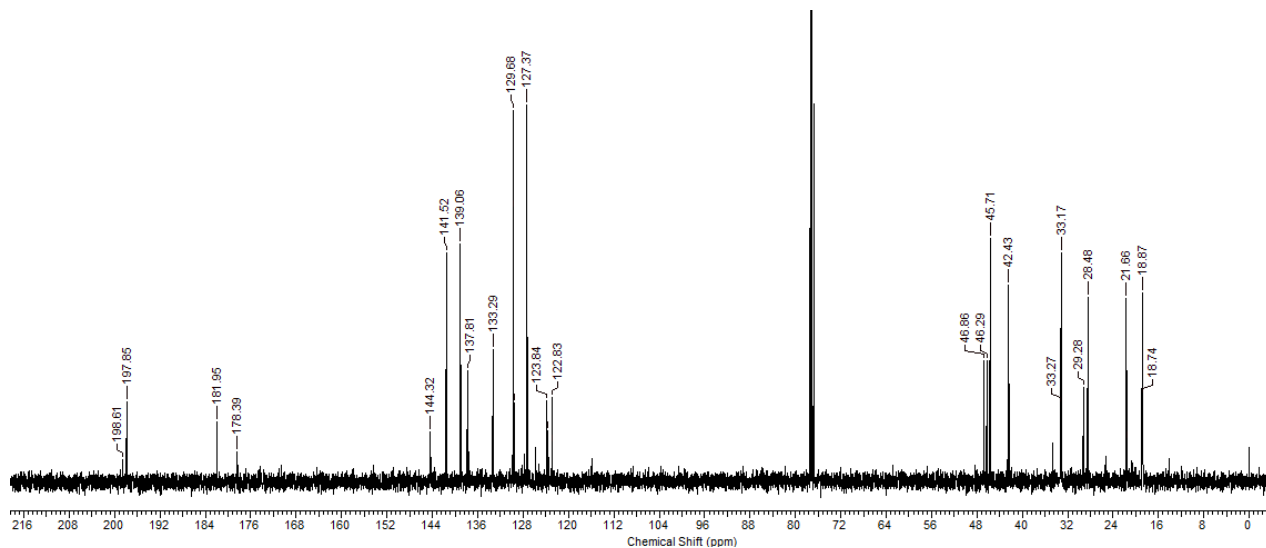
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **91**

**Espectros de ressonância magnética  
nuclear dos cicloadutos das *N*-tosiliminas  
de *para*-benzoquinonas com o 2,3-dimetil-  
1,3-butadieno**

**Espectro do cicloaduto 92**

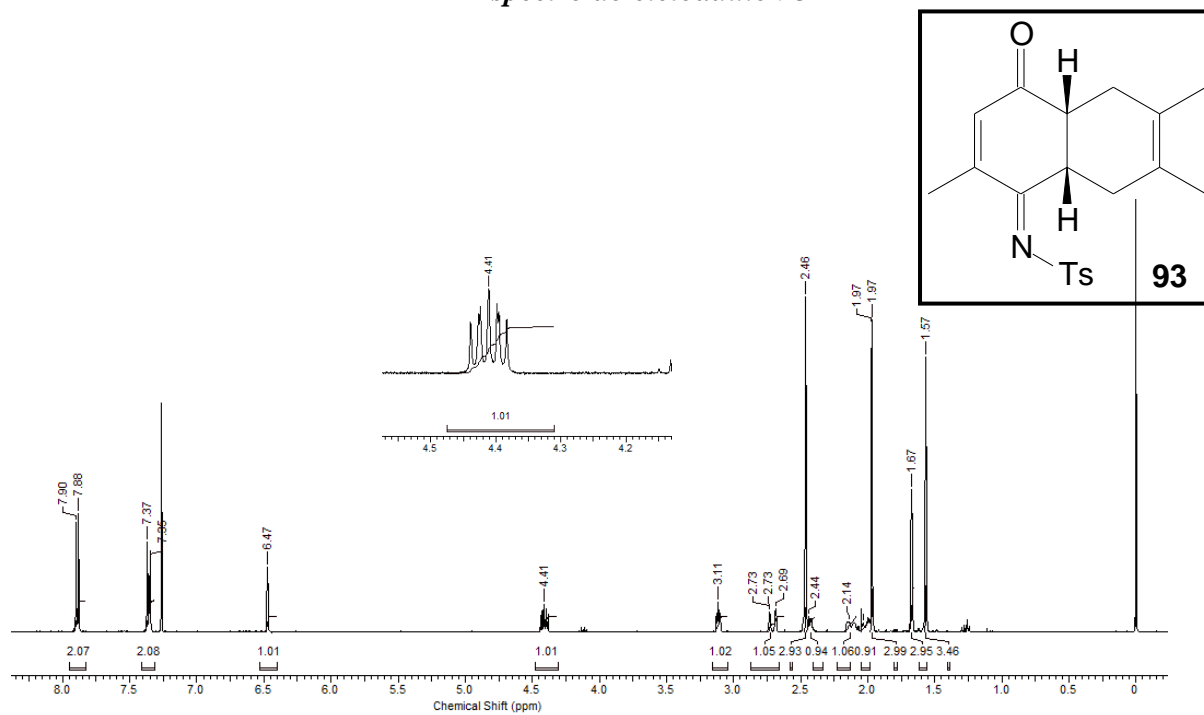


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **92**

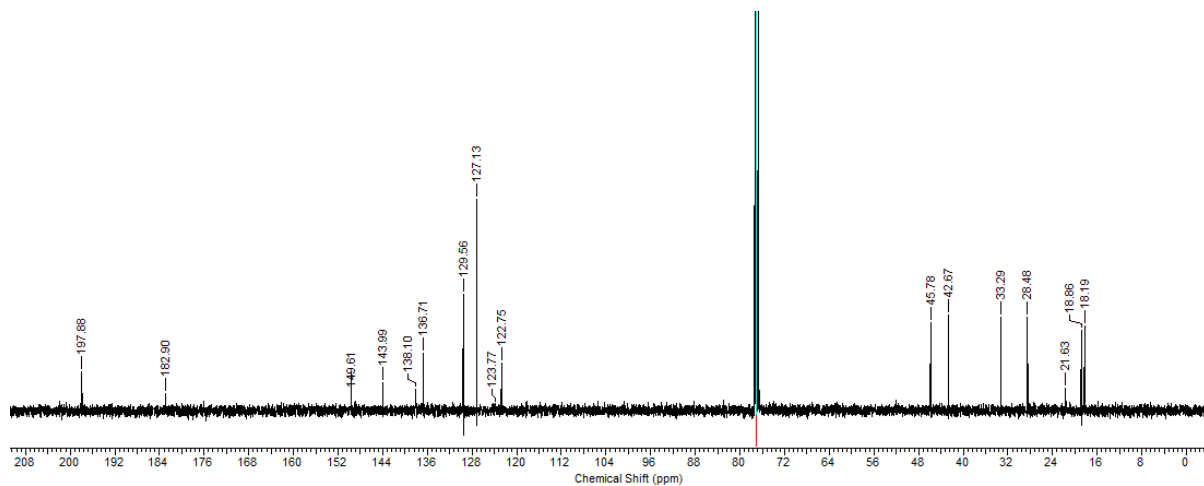


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **92**

**Espectro do cicloaduto 93**

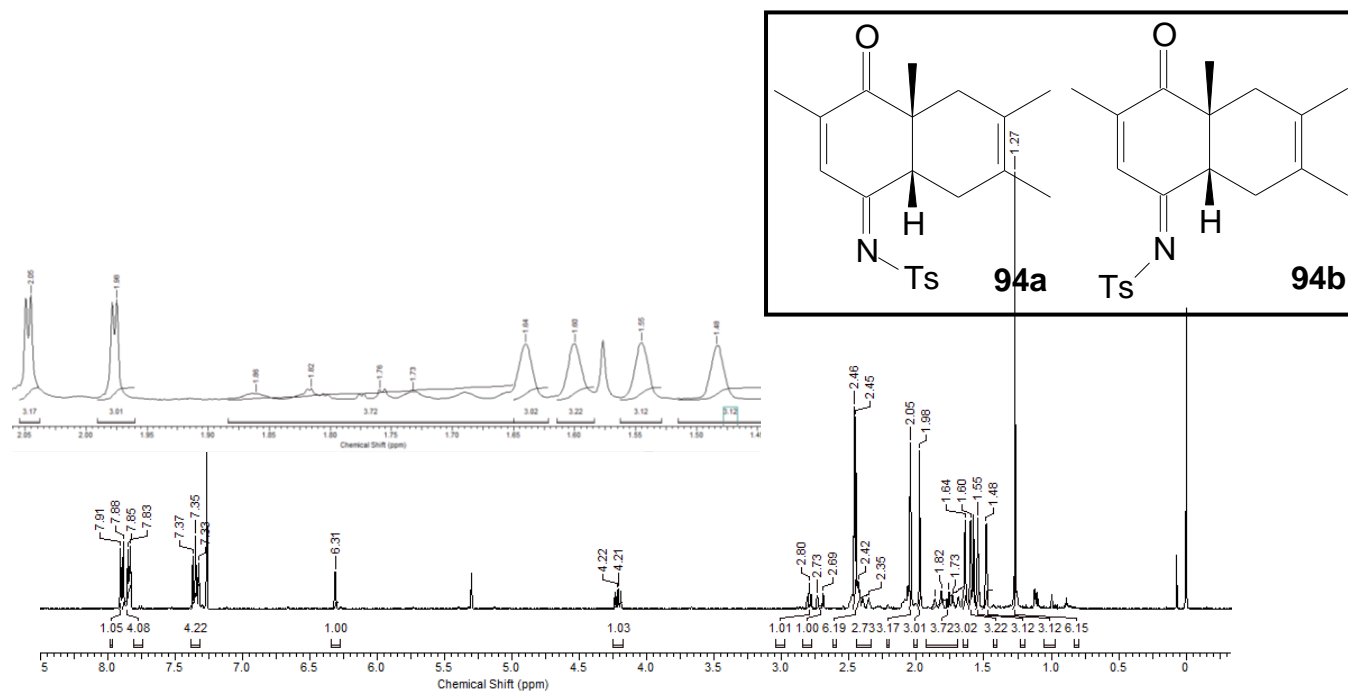


Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **93**

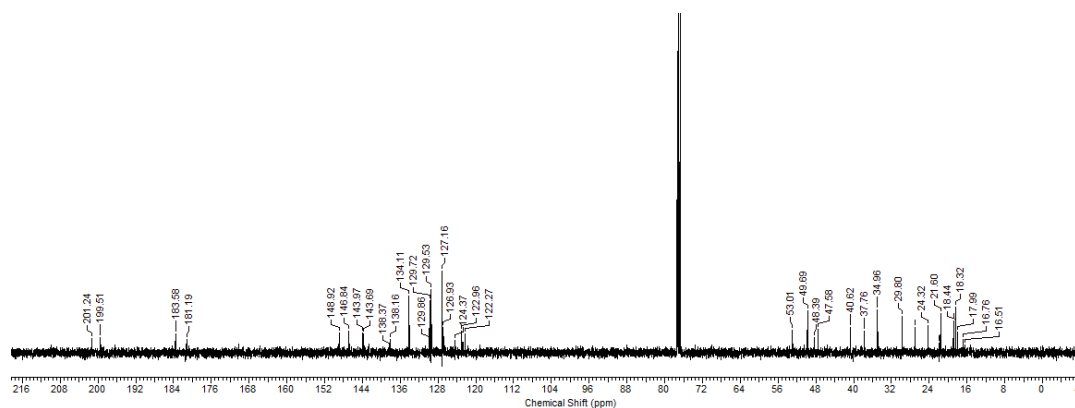


Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **93**

**Espectro do cicloaduto 94a e 94b**

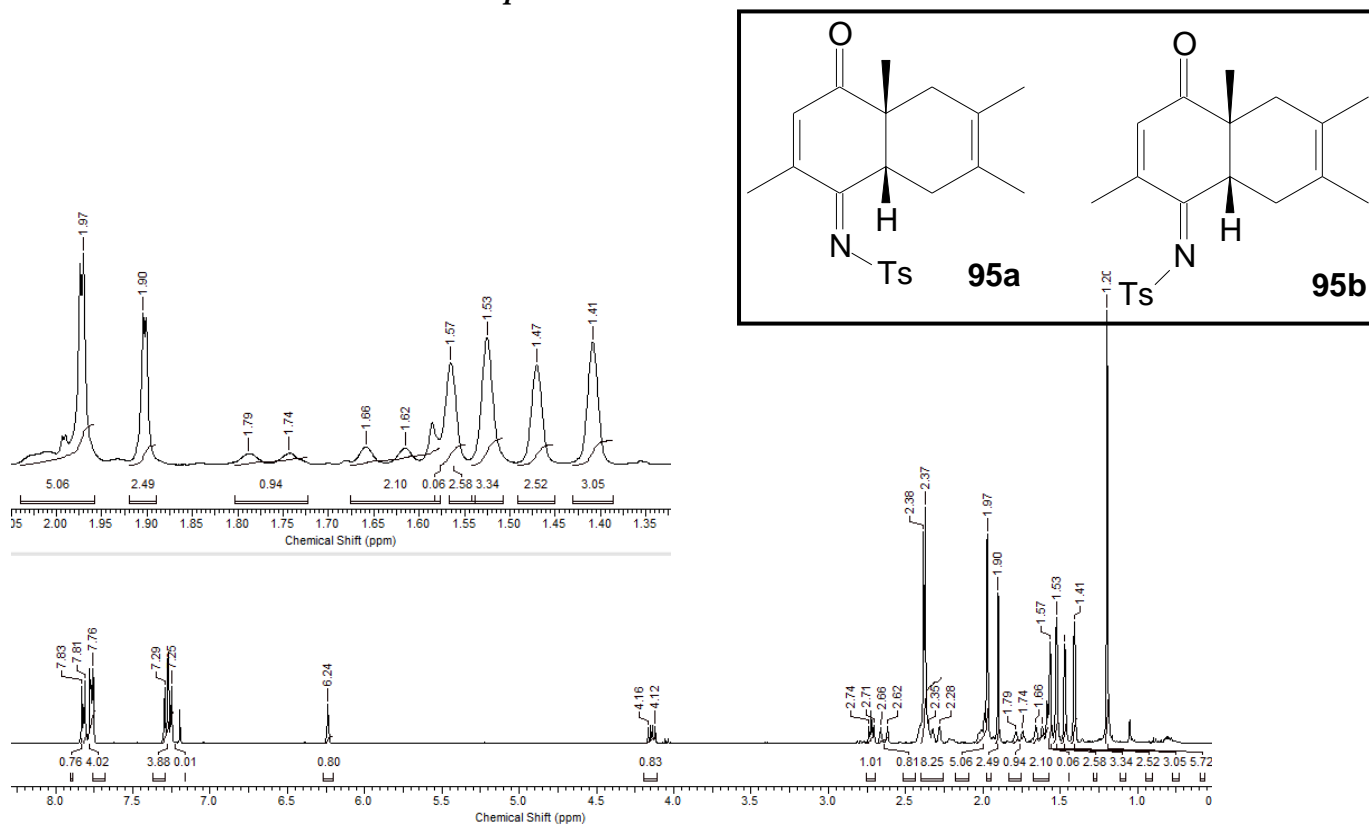


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **94a e 94b**

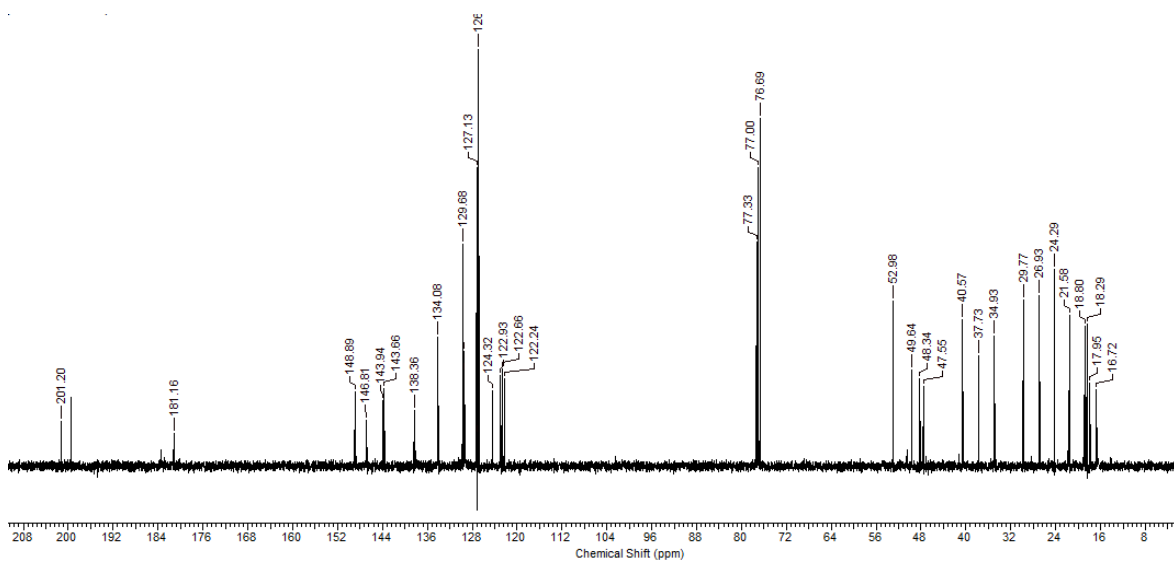


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **94a e 94b**

**Espectro do cicloaduto 95a e 95b**



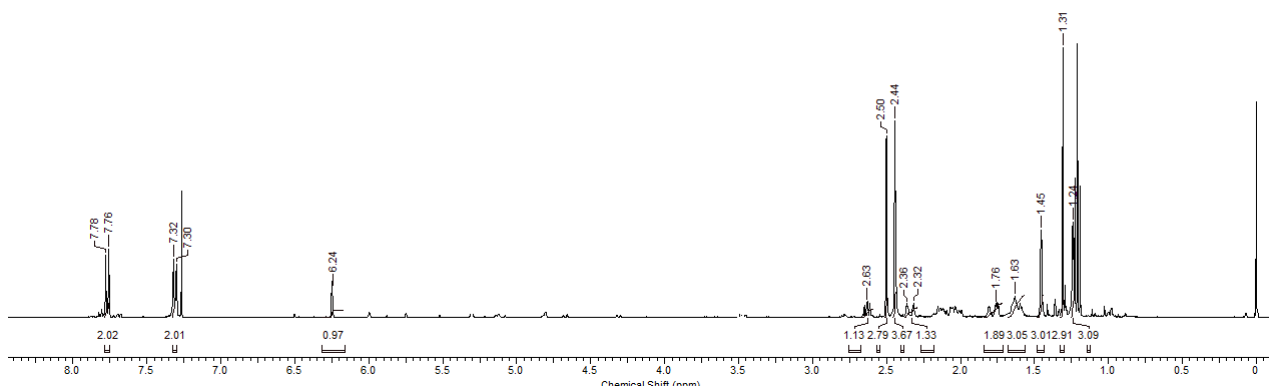
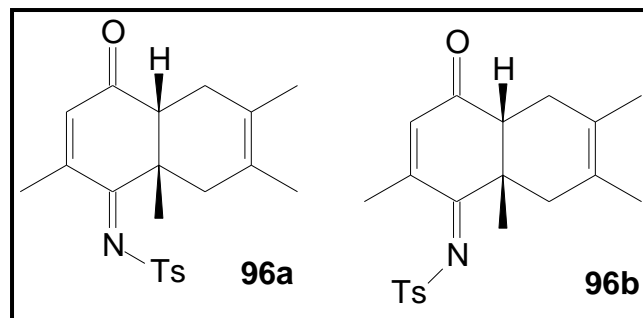
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **95a e 95b**



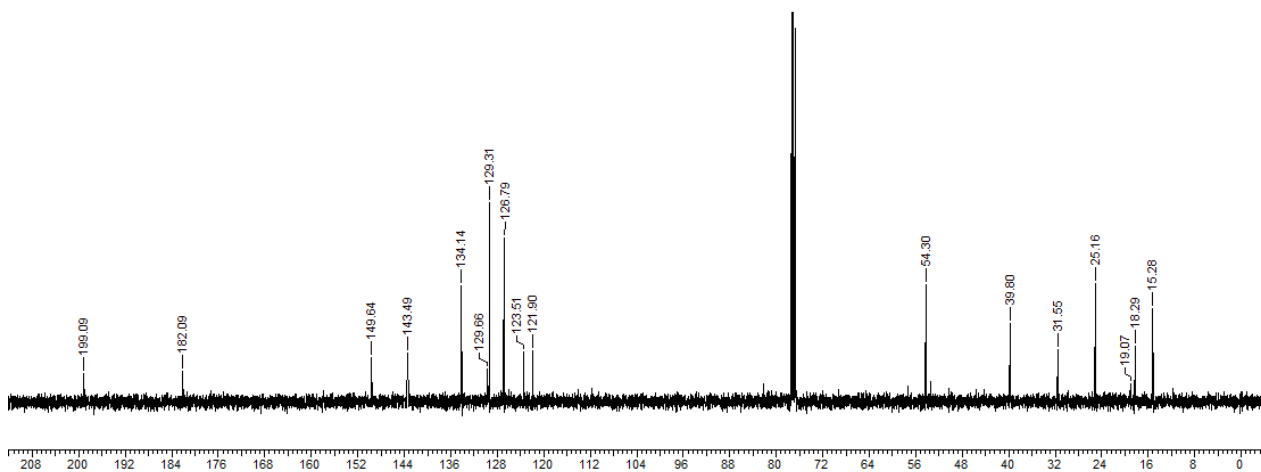
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **95a e 95b**



**Espectro do cicloaduto 96a e 96b**

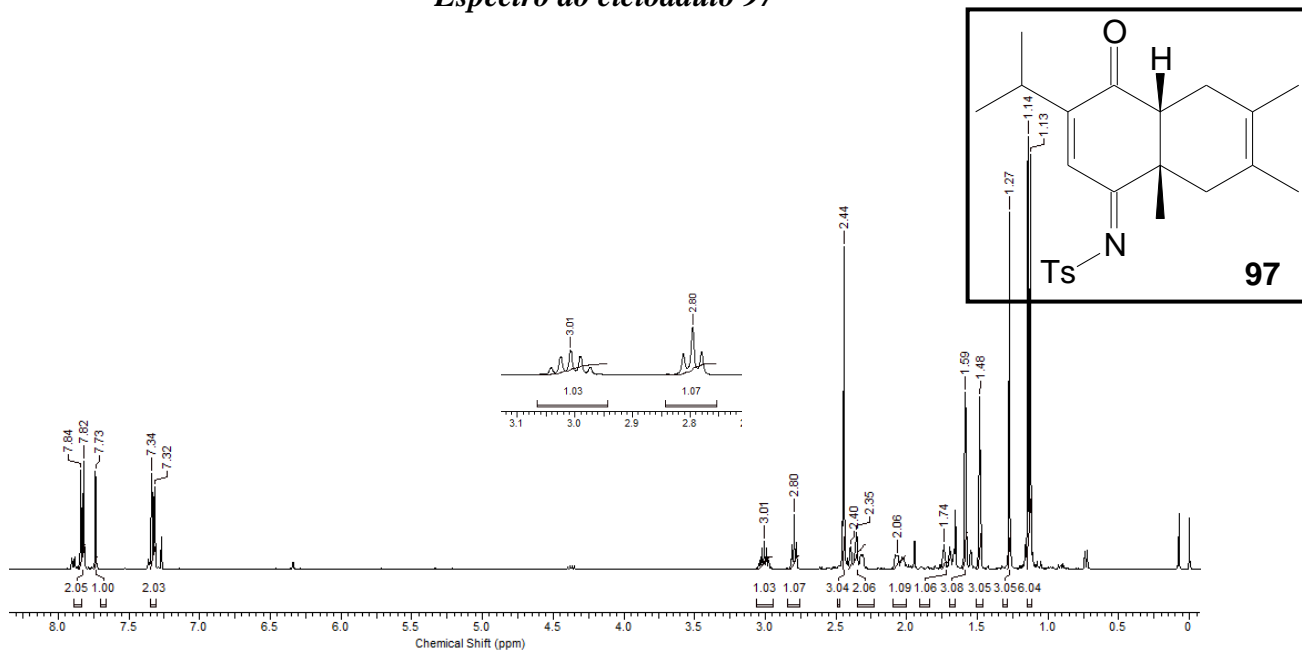


Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **96a e 96b**

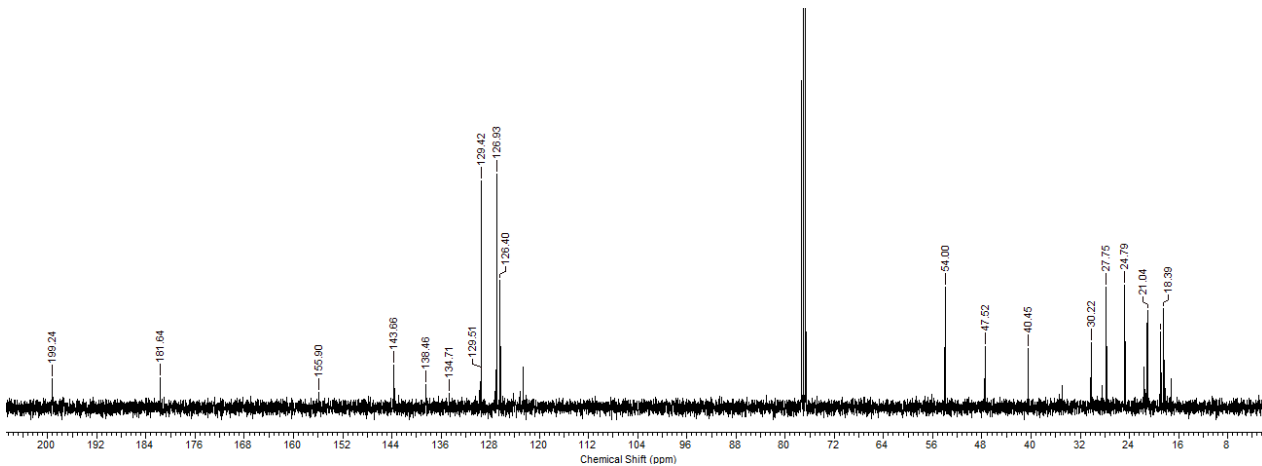


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **96a e 96b**

**Espectro do cicloaduto 97**

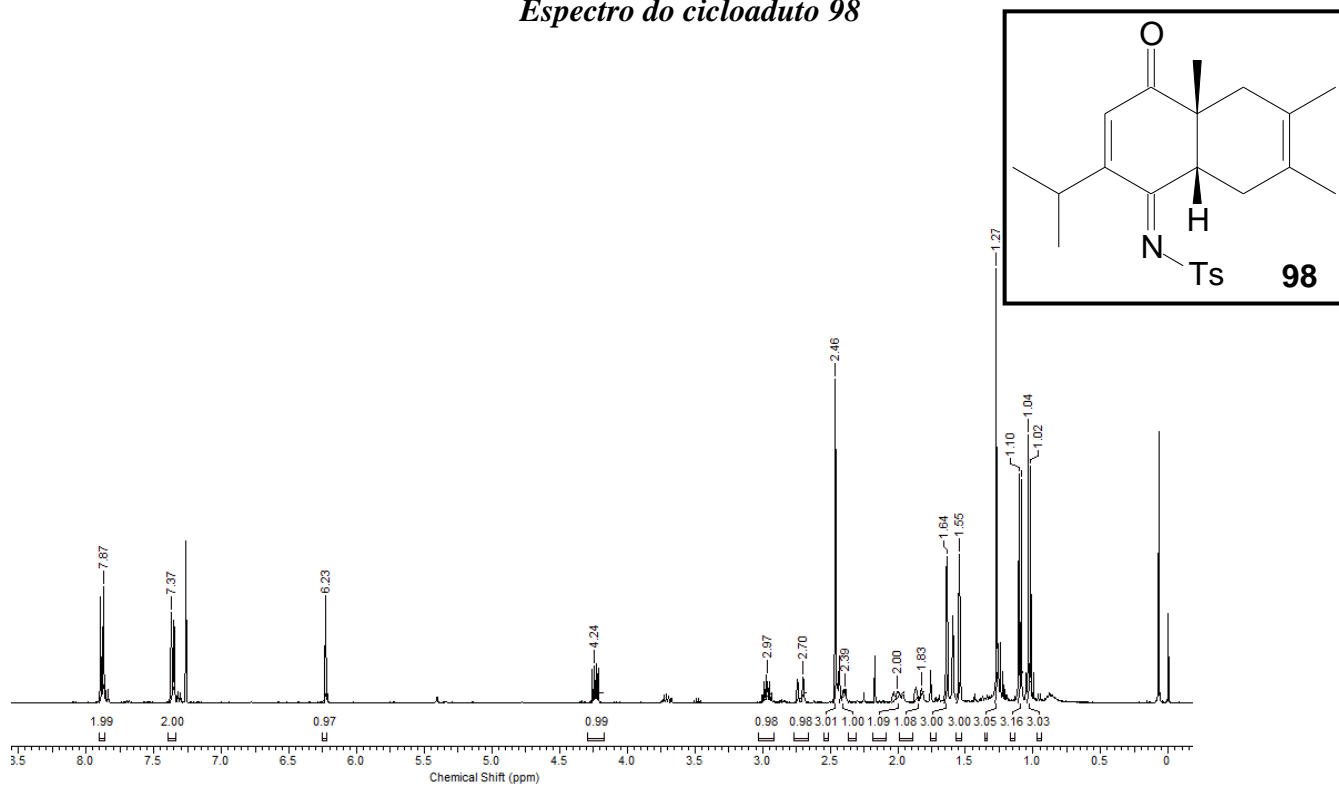


Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **97**

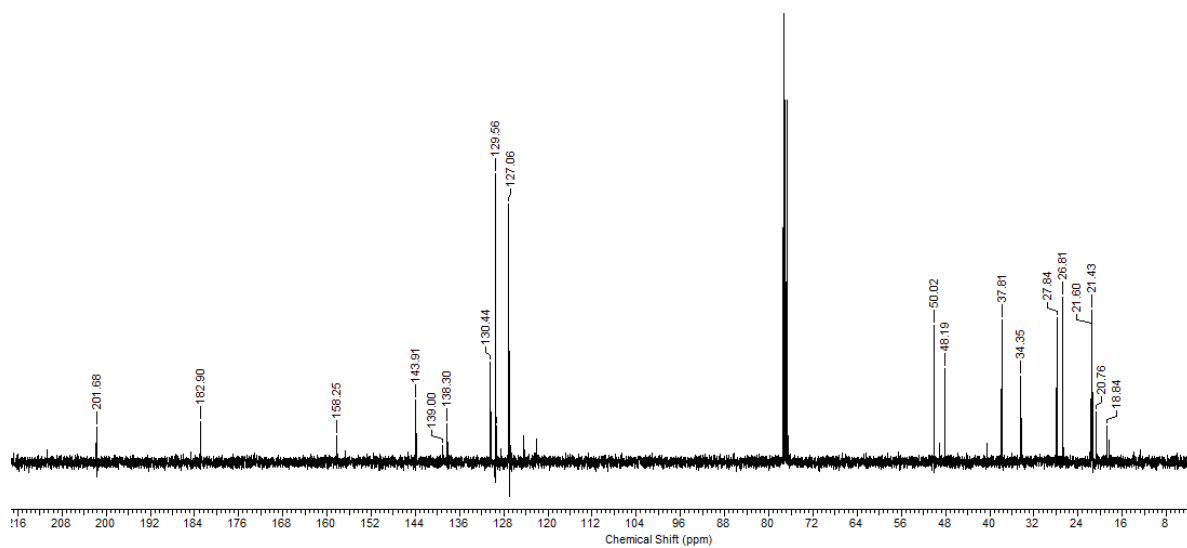


Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **97**

**Espectro do cicloaduto 98**



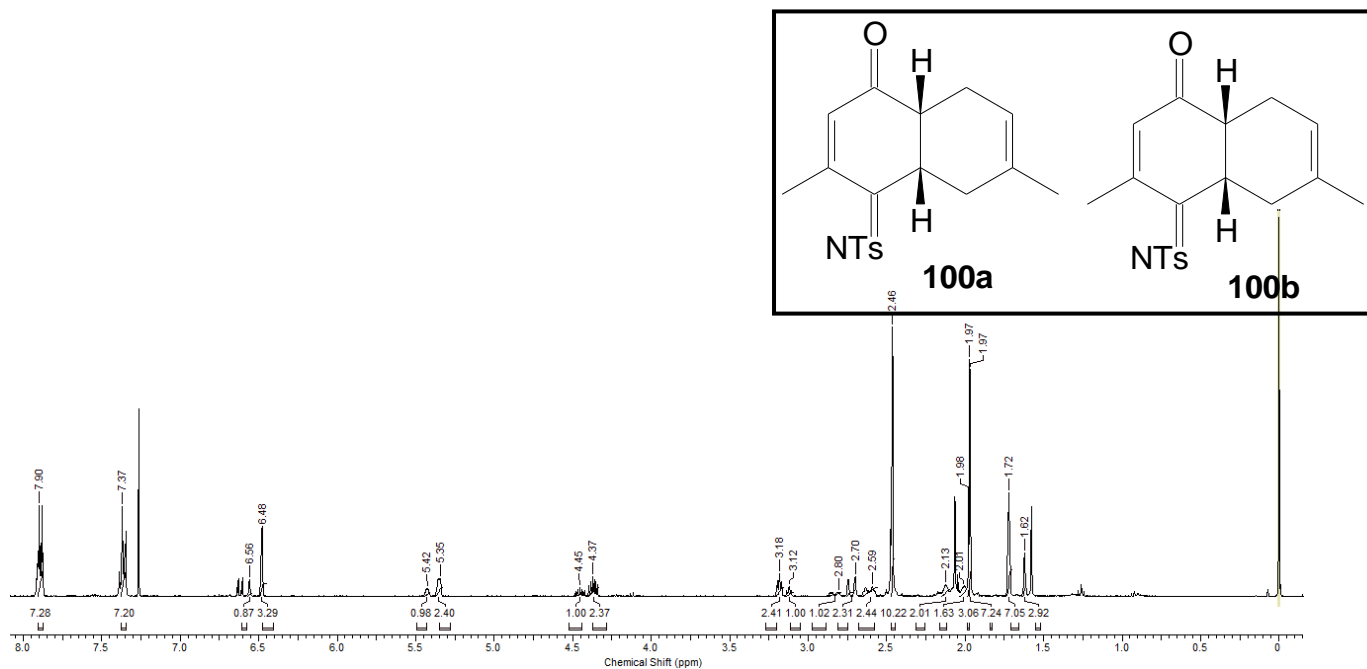
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 98



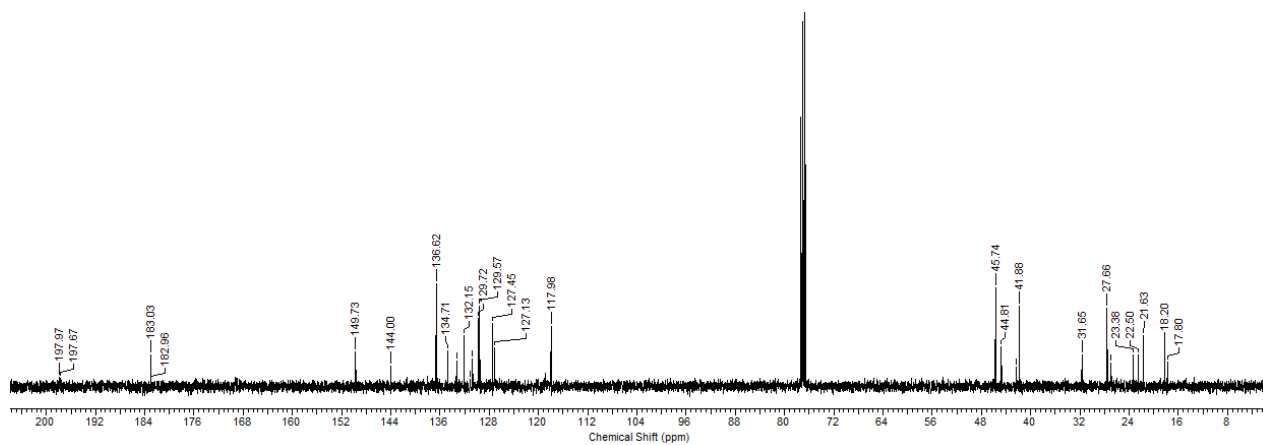
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 98

**Espectros de ressonância magnética  
nuclear dos cicloadutos das *N*-tosiliminas  
de *para*-benzoquinonas com o isopreno**

**Espectro do cicloaduto 100**



Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **100**



Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **100**

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Wender, P. A. "Introduction: Frontiers in Organic Synthesis". *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1.
- 2 - Trost, B. M. "The Atom Economy - A Search for Synthetic Efficiency. Science". **1991**, 254, 1471.
- 3 - Young, I. S.; Baran, P. "Protecting-group-free synthesis as an opportunity for invention". *Nature Chemistry*. **2009**, 216, 193.
- 4 - Brocksom, T. J. et al. "*The Diels-Alder Reaction in the Synthesis of Higher Terpenes, em Organic Synthesis: Theory and Applications*". Hudlicky, T. ed., JAI Press/Elsevier, 2001.
- 5 - Corey, E. "Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications". *Angew.Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1651.
- 6 - Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. "The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.
- 7 - Spino, C. "*Some Features of [4+2]- and [2+2]-Cycloadditions*". Editora da UFSCar, 2001.

8 - Carruthers, W. “*Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*”. Pergamon Press, 1990.

9 - Smith, M. B. “*Organic Synthesis*”. McGraw-Hill, 1994.

10 - Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. F.; Brocksom, U.; “The Diels-Alder Reaction: an Update”. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 597.

11 - Brocksom, T. J.; Donatoni, M. C.; Uliana, M. P.; Vieira, Y. W. “A reação de Diels-Alder no início do século vinte um”. *Quim. Nova*, **2010**, *33*, 2211.

12 - Albrecht. W. “Additionsproducte von cyklopentadien und chinonen”. *Ann. Chem.* **1906**, *348*, 31.

13 - Staudingen, H. “Hochpolymere verbindungen. Über die konstitution des dicyclopentadiens”. *Ann. Chem.* **1928**, *467*, 73.

14 - Diels, O.; Alder, K. “Synthesen in der hydroaromatischen reibe”. *Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98.

15 - Yates, P.; Switlak, k. “The 1: 1 and 2: 1 adducts of cyclopentadiene with *p*-benzoquinone”. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1894.

16 - Tormena, C. F.; Lacerda Jr. V.; de Oliveira, K. T. “Revisiting the Stability of *endo/exo* Diels-Alder Adducts between Cyclopentadiene and 1,4-benzoquinone”. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 112.



17 - Vieira, Y. W. “*Reações multicomponentes de Diels-Alder com para-benzoquinonas: Intermediários para sesquiterpenos eudesmanos*”. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química- UFSCar, 2010, tese de doutorado.

18 - Fleming, I. “*Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*”. J.Wiley & Sons, London, 1976.

19 - Constantino, M. G.; de Oliveira, K. T.; Polo, E. C.; da Silva, G. V. J.; Brocksom, T. J. “Core Structure of Eremophilanes and Bakkanes through Niobium Catalyzed Diels-Alder Reaction: Synthesis of (+/-)-Bakkenolide A”. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9880.

20 - Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; Mclamore, W. M. “The Total Synthesis of Steroids”. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.

21 a) Arrieta, A.; Cossío, F. P. “Direct Evaluation of Secondary Orbital Interactions in the Diels-Alder Reaction between Cyclopentadiene and Maleic Anhydride”. *J. Org Chem.* **2001**, *66*, 6178. b) (Figura 3) Donatoni, M. C. “*A reação de Diels-Alder de para-benzoquinonas sob efeito de microondas*”. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2008. Dissertação de mestrado.

22 Dias, L. C. “Chiral Lewis Acid catalysts in Diels-Alder cycloadditions: mechanistic Aspects and synthetic applications of recent systems”. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289.

23- Ferreira, M. L. “Cicloadição da timoquinona com (+)-(R)-5-metil-1-vinilcicloexeno: Síntese de intermediários para diterpenos hidrofenantrênicos”. São Carlos, Programa de Pós- Graduação em Química- UFSCar, 2002. Tese de doutorado.

24- Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J.; Machado, A. T. L.; Brocksom, T. J.; Ferreira, M. L.; Tiekink, E. R. T. “(4R,4aS,4bS,7R,10aR)-4-Hydroxy-4 $\alpha$ ,7-dimethyl-2-(propan-2-yl)-1,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-decahydrophenanthren-1-one”. *Acta Cryst.* **2011**, *67*, 3136.

25 - Breuning, M.; Corey, E. J. “Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reactions of 1,4-Quinone Monoketals”. *Org Lett.* **2001**, *3(10)*, 1559.

26 - Yates, P.; Eaton, P. “Acceleration of the Diels-Alder reaction by aluminum chloride”. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436.

27 - a) Kishi, Y.; Aratani, M.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Sugiura, S.; Kakoi, H. “Synthetic Studies on Tetrodotoxin and Related Compounds. III. A Stereospecific Synthesis of an Equivalent of Acetylated Tetrodamine”. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217; b) Kishi, Y.; Fukuyama, T.; Aratani, M.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Sugiura, S.; Kakoi, H. “Synthetic Studies on Tetrodotoxin and Related Compounds. IV. Stereospecific Total Syntheses of DL-Tetrodotoxin”. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219.

28 - Danishefsky, S. J.; Kitahara, T. “A Useful Diene for the Diels-Alder Reaction”. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807.

29 - Hendrickson, J. B.; Singh, V. "Catalysis and Regioselectivity of Quinone Diels-Alder Reactions". *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1983**, 15, 837.

30- Toloi, A. P. "*Aplicações sintéticas do isopulegol e da timoquinona*". São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química- UFSCar, 2002. Tese de doutorado.

31 - Vieira, Y. W.; Nakamura, J.; Finelli, F. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "A Concise Synthesis of the 1,6-Disubstituted Eudesmane Sesquiterpene Carbon Skeleton". *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 448.

32 - Catani, V. "Caminhos para a síntese de alcalóides Dapfniphyllum". São Carlos, Programa de Pós graduação em química- UFSCar, 1991, Tese de doutorado.

33- Schefer, R. R. "*Estudo da Reação de Diels-Alder e Atividades Biológicas de Derivados Nitrogenados de para-Benzoquinonas*". São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2002. Tese de doutorado.

34 - a) Adams, R.; Walter Jr, C. R. "Quinone Imides. VI. Addition of Dienes to *p*-Quinone Sulfonimides". *J. Am Chem. Soc.* **1951**, 73, 1152. b) Adams, R.; Moje, W. "Quinone Imides. M. Addition of Dienes to 1,4-Naphthoquinonedibenzenesulfonimide". *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2593. c) Adams, R.; Edward Jr. J. D. "Quinone Imides. XI. Addition of Dienes to *p*-Quinonedibenzenesulfonimide". *J. Am. Chem Soc.* **1952**, 74, 2603. d) Adams, R.; Edward Jr. J. D. "Quinone Imides. XII. Addition of Dienes to *p*-

Quinonemonobenzenesulfonimide”. **1952**, *74*, 2605. e) Adams, R.; Short, R. W. P. “Quinone Imides. XXXIV. Addition of Dienes to Substitutedp-Quinonedibenzenesulfonimides”. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *76*, 2408.

35 - Myers, A. G., Fraley, M. E., Tom, N. J., Cohen, S. B., Madar, D. J.; *Chem. Biol.*, **1995**, *2*, 33.

36 - Shair, M. D.; Yoon, T.Y.; Mosny, K. K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J. “The Total Synthesis of Dynemicin A Leading to Development of a Fully Contained Bioreductively Activated Eneidyne Prodrug”. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509.

37- Danishefsky, S. J.; Shair, M. D. “Observations in the Chemistry and Biology of Cyclic Eneidyne Antibiotics: Total Syntheses of Calicheamicin  $\gamma^1$  I and Dynemicin A”. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 16.

38 - Taunton, J.; Wood, J. L., Schreiber, S. L. “Total Syntheses of Di- and Tri-Omethyl Dynemicin A Methyl Esters”. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10378.

39 - Johnson, T. W.; Corey, E. J. “Enantiospecific Synthesis of the Proposed Structure of the Antitubercular Marine Diterpenoid Pseudopteroxazole: Revision of Stereochemistry”. *J Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4475.

40 - Banfield, S. C.; England, D. B.; Kerr, M. A. “The Diels-Alder Reactions of Quinone Imine Ketals: A Versatile Synthesis of Highly Substituted 5-Methoxyindoles”. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3325.

41 - a) Jackson, S. K.; Banfield, S. C.; Kerr, M. A. "Total Synthesis of ( $\pm$ )-Herbindole B and ( $\pm$ )-cis-Trikentrin B". *Org. Lett.* **2005**, 7, 1215. b) Adams, R.; Samuel, Jr. W. P. "Quinone Imides. XXXVII. Conversion of *p*-Quinone Diimides to Indoles". *J. Org Chem. Soc.* **1955**, 77, 5375.

42- Lebold, T. P.; Kerr, M. A. "Total Synthesis of Eustifolines A-D and Glycomaurrol via a Divergent Diels-Alder Strategy". *Org. Lett.* **2007**, 9, 1883.

43 - Kehrmann, F. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1908**, 41, 4357. b) Sammes P. G.; Weller P.J. "Steric promotion of ring formation". *Synthesis.* **1995**, 1205.

44 - Moda, T. L.; Amorim, M. B.; Brocksom T. J. "The Diels-Alder reaction of quinone imine derivatives: A theoretical and experimental study". 10<sup>th</sup> *Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, São Pedro, SP, **2003**, 184, 109.

45 - Nicolaou, K. C.; Chen, J. S.; "Classics in Total Synthesis III". Wiley-VCH publishers, Weinheim, Germany, 2011.

46 - Alexopoulos, O. G. "Estudo da Reação de Diels-Alder de Derivados Nitrogenados de *p*-Benzoquinonas". São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2006, Dissertação de mestrado.

47- Willstatter, Pfannensteil, Kehrmann, Cordone. "Sur la couleur des quinone-imines simples et de leurs sels. Quelques nouvelles quinone-imines et remarques sur leur stabilité". *Helv. Chim Acta*, **1924**, 7, 956.

48 - Boger, D. L.; Corbett, W. L. "A Convenient and General Preparation of N-Sulfonylimines". *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4777.

49 - Fukui, K. "*Molecular orbitals in Chemistry, Physic, and Biology*". Academic press, New York, 1964.

50 - Domingos, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. "Origin of the Synchronicity on the Transition Structures of Polar Diels-Alder Reactions. Are These Reactions [4 + 2] Processes?". *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3884.

51 - Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. "*Organic Chemistry*". 1<sup>th</sup> ed., Oxford University Press Inc.: New York, 2001.

52 - McMurry J.; "*Organic Chemistry*". 5th ed., Brooks Cole: New York, 2000.

53 Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. "*Organic chemistry*". 10 ed, wiley, 2011.

54 - Streitweiser, A.; Heathcock, C. H.; Kosower, E. M. "*Introduction to Organic Chemistry*". Macmillan Publishing Company, 4<sup>th</sup> ed. 1992.

55 - Owton, W. M. "The synthesis of quinones". *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1999**, 2409.

56 - Behrman, E. J. "Failure of Montmorillonite K10 or Silica Gel to Promote the Conversion of Phenols to Quinones by Several Oxidants". *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1461.

57 -Acros Organics; *Catálogo of Organic and Fine Chemicals*, Fisher Scientific. 2010/ 2011, 282, 1927.

58 - Zimmer, H.; Lankin, D. C.; Horgan, S. W. "Oxidations with potassium nitrosodisulfonate (Fremy's radical). The Teuber reaction". *Chem Rev.* **1971**, *71*, 229.

59 - Liotta, D.; Arbiser, J.; Short, J. W.; Saindane, M. "A Simple, Inexpensive Procedure for the Large-Scale Production of Alkyl Quinones". *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2932.

60 - Dockal, E. R.; Cass, Q. B.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Corrêa, A. G. "A simple and efficient synthesis of thymoquinone and methyl *p*-benzoquinone". *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1033.

61 - Bozell, J. J.; Hames, B. R. "Cobalt -Schiff Base Complex Catalyzed Oxidation of *Para*-Substituted Phenolics. Preparation of Benzoquinones". *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2398.

62 - Uliana, M. P.; Vieira, Y. W.; Donatoni, M. C.; Corrêa, A. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "Oxidation of Mono-Phenols to *para*-Benzoquinones: a Comparative Study". *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1484.

63 - Suginome, H.; Ohki, T.; Nagaoka, A.; Senboku, H. "Photoinduced Molecular Transformations. Part 133. New Photoinduced Deconjugation of Steroidal *a,p*-

Unsaturated Cyclic Ketone Oxime into the p,y-Unsaturated Isomer involving Stereospecific Proton Transfer”. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1992**, 1849.

64 - De Sousa, D. P.; Schefer, R. R.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. “Synthesis and Antidepressant Evaluation of Three para-Benzoquinone Mono-oximes and Their Oxy Derivatives”. *Molecules*, **2006**, *11*, 148.

65 - Norris, R. K.; Sternhell, S. “2-substituted and 2,6-disubstituted 1,4-benzoquinone 4-oximes (*p*-nitrosophenols)”. *Aust. J. Chem.*, **1969**, *22*, 935.

66 - Hwu, J. R.; Yang, J.; Tsay, S.; Chou, S. P.T. “Photo-induced DNA cleavage by (heterocyclo)carbonyl oxime esters of anthraquinone”. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3312.

67 - Yang, J. S.; Ko, C.W. “Pentiptycene Chemistry: New Pentiptycene Building Blocks Derived from Pentiptycene Quinones”. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 844.

68 - Yang, J. S.; Yan, J. L.; Jin, Y. X.; Sun, W. T.; Yang, M. C. “Synthesis of New Halogenated Pentiptycene Building Blocks”. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1429.

69 - Fujita, S.; Sano, K. “Reduction of Quinones and Quinonemonosulfonimides with *N,N*-Diethylhydroxylamine”. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2647.

70 - Brown, C.; Hudson, R. F.; Record, K. A. F. “Complex C.I.D.N.P. Effects in the Rearrangement of *O*-Sulphonylated Oximes”. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, 540.



71 - Brown, C.; Hudson, R. F.; Record, K. A.F. “The Reaction Between Oximes and Sulphonyl Chlorides: a Ready, Low temperature Radical Rearrangement Process”. *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1978**, 822.

72- Donatoni, M. C. “A reação de Diels-Alder de para-benzoquinonas sob efeito de microondas”. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2008. Dissertação de mestrado.

73 - Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. “Conceptual Density Functional Theory”. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793.

74 - de Oliveira, K. T.; “Estudos sintéticos e teóricos sobre anulenos e baquenolidas”. Ribeirão Preto, Programa de Pós-Graduação em Química – USP-RP, 2006. Tese de doutorado.

75 - Dewick P. M. “*Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*”. 2nd ed., Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2001.

76 - Hosseinzadeh H.; Ramezani, M.; Fadishei, M.; Mahmoudi, M. “Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Zhumeria majdae* extracts in mice and rats”. *Phytomedicine*. **2002**, *9*, 135.

77 - Ali, B. H.; Blunden, G. “Pharmacological and Toxicological Properties of *Nigella sativa*”. *Phytother Res.* **2003**, *17*, 299.

78 - Menegatti, R.; Manssour, C. A.; Barreiro, E. J.; *Quim Nova*, **2001**, 3,16.

79 - De Sousa, D. P.; Vieira, Y. W.; Uliana, M. P.; Melo, M. A.; Brocksom, T. J.; Cavalcanti, S. C. H. "Larvicidal activity of *para*-Benzoquinones". *Parasitol. Res.* **2010**, *107*, 741.

80- De Sousa, D. P.; Nóbrega, F. F. F.; Santos, C. C. M. P.; Benedito, R. B.; Vieira, Y. W.; Uliana M. P.; Brocksom, T. J.; de Almeida, R. N. "Anticonvulsant activity of thymoquinone and its structural analogues". *Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn.* **2011**, *21*, 427.

81 - De Sousa, D. P.; Nobrega, F. F. F.; Santos, C. C. M. P.; Benedito, R. B.; Vieira, Y. W.; Uliana, M. P.; Brocksom, T. J.; De Almeida, R. N. "Antinociceptive activity of thymoquinone and its structural analogues: a structure-activity relationships study". *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* **2011**, submetido.

82 - Hariharan, M.; Urbach, F. L. "The Stereochemistry of Tetradentate Schiff Base Complexes of Cobalt(II)". *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 556.

83 - Bencini, A.; Benelli, C.; Caneschi, A.; Carlin, R. L.; Dei, A.; Gatteschi, D. "Crystal and Molecular Structure of and Magnetic Coupling in Two Complexes Containing Gadolinium(III) and Copper( II) Ions". *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8128.

84 - Alvarez, H. M.; Andrade, J. L.; Pereira Jr, N.; Muri, E. M. F.; Horn Jr, A.; Barbosa, D. P.; Antunes, O. A. C. "Catalytic oxidation of isosafrol by vanadium complexes". *Catalysis Comm.* **2007**, 8, 1336.

85 - Acros Organics; "Catálogo of Organic and Fine Chemicals", Fisher Scientific. 2007/ 2008, 282, 1927.

86 - Saladino, R.; Neri, V.; Mincione E.; Filippone, P. "Selective oxidation of phenol and anisole derivatives to quinines with hydrogen peroxide and polymer-supported methylrhenium trioxide systems". *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8493.

87 - Barton, D. H. R.; Finet, J-P.; Thomas, M. "Comparative oxidation of phenols with benzeneseleninic anhydride and with benzeneseleninic acid". *Tetrahedron*. **1988**, 44, 6397.

88 - Adam, W.; Herrmann, W. A.; Lin, J.; Saha-Möller, C. R. "Catalytic Oxidation of Phenols to *p*-Quinones with the Hydrogen Peroxide and Methyltrioxorhenium (VII) System". *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8281.

89 - Takasaki, M.; Motoyama, Y.; Higashi, K.; Yoon, C. H.; Mochida, I.; Nagashima, H. "Chemoselective Hydrogenation of Nitroarenes with Carbon Nanofiber-Supported Platinum and Palladium Nanoparticles". *Org. Lett.* **2008**, 10, 1601.

90 - Smith, L. I.; Irwin, W. B. "The Structures of Arylhydrazones of Unsymmetrically Substituted Quinones". *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 1036.

91 - Zenker, N.; Jorgensen, E. "Synthesis of 2-Isopropyl-4-methoxyphenol". *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1351.

92 - Smith, L. I.; Opie, J. W. "The chemistry of vitamin E. XXVIII. Synthesis of the three dimethylethylquinones". *J. Org. Chem.* **1941**, *6*, 427.

93 - Hubacher, M. H.; Doemberg, S. "Laxatives II. Relationsh between structure and potency". *J. Pharmaceutical Scien.* **1964**, *53*, 1067.

94 - Beckwith, A L.; Miller, J. "The SN mechanism in aromatic compounds, part XI. Some reactions of aminodinitrodiaryl ethers". *J. Org. chem.* **1954**, *19*, 1708.

95 - Avdeenko, A. P.; Konovalova, S. A. "Halogenations of N-substituted p-quinone imine and oxime esters: IV. Clorination and bromination of N-arylsulfonyl-2(3)-methyl(2-chloro)-1,4-benzoquinone monoamines". *Russian J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 349.

96 - Roberts, B. M., Saunders, B, C. "Studies in peroxidase action XVI- A chemical synthesis of the mesidine peroxidation product". *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 1335.

97 - Avdeenko, A. P.; Konovalova, S. A. "Halogenation of N-substituted para-quinone monoamine and para-quinone monooxime esters: V. Clorination and bromination of N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoamines diaryl-substituted in the quinoid ring". *Russian J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 669.

98 - England, D, B.; Kerr, M, A. "Synthesis and Cross-Coupling Reactions of Substituted 5-Triflyloxyindoles". *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6519.