

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

**“QUÍMIO-, RÉGIO- E ESTEREOSELETIVIDADES DAS REAÇÕES DE
DIELS-ALDER DE *PARA*-BENZOQUINONAS: UM ESTUDO TEÓRICO”**

Bruno Moraes Servilha*

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do título de **MESTRE EM QUÍMICA** na área de concentração: **QUÍMICA ORGANICA**.

Orientador: Prof. Dr. Timothy John Brocksom

* **Bolsista CAPES**

São Carlos - SP

2014

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

S491qr Servilha, Bruno Moraes.
Químico-, régio- e estereosseletividades das reações de
Diels-Alder de para-benzoquinonas : um estudo teórico /
Bruno Moraes Servilha. -- São Carlos : UFSCar, 2014.
105 f.

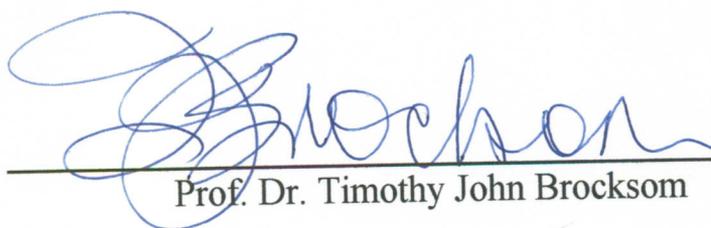
Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São
Carlos, 2014.

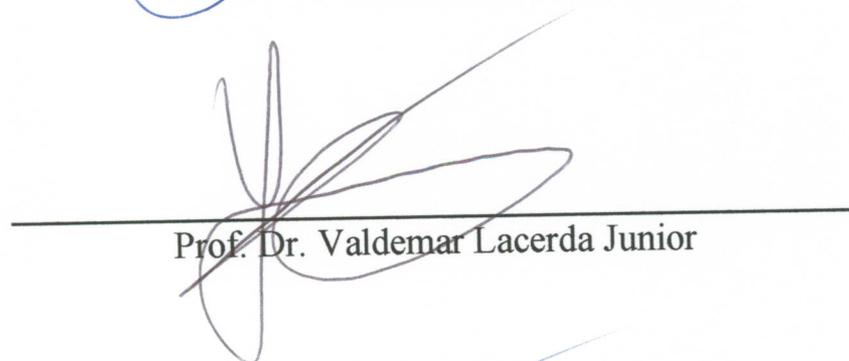
1. Química orgânica. 2. Diels-Alder. 3. Estudo teórico. I.
Título.

CDD: 547 (20^a)

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

*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de dissertação de mestrado acadêmico do candidato **Bruno Moraes Servilha**, realizada em 23 de julho de 2014:*


Prof. Dr. Timothy John Brocksom


Prof. Dr. Valdemar Lacerda Junior


Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

A raça humana está em seu princípio. É natural que enfrentemos problemas. Mas há dezenas de milhares de anos pela frente. Nossa responsabilidade é fazer o que for possível, aprender ao máximo, melhorar as soluções e transmiti-las adiante."

Richard P. Feynman

À minha família...

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr Timothy John Brocksom pela oportunidade, pela confiança em meu trabalho, por todos os valiosos conhecimentos transmitidos, pela paciência e amizade.

Ao Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira e ao Prof. Dr. Marco Antônio Barbosa Ferreira pela colaboração, amizade e incentivo.

À toda minha família, em especial aos meus pais, Ricardo e Ednalva e à minha irmã Caroline , pelo amor, apoio e incentivo em todos os momentos.

Aos amigos e colegas do laboratório por toda ajuda e colaboração no decorrer deste trabalho e pelos bons momentos compartilhados, em especial à Dr^a. Marciana Pierina Uliana e à Dr^a. Maria Carolina Donatoni, pela amizade e pelas contribuições fundamentais a esse trabalho.

Ao Prof. Dr. Claudio Francisco Tormena (IQ-UNICAMP) pela colaboração

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

À CAPES pela bolsa concedida.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e FAPESP pelos auxílios financeiros ao laboratório. Em especial à FAPESP (Processos 2011/13993-2 e 2013/02311-3), pela aquisição e manutenção dos recursos computacionais, fundamentais para a concretização deste trabalho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diagramas de energia para diferentes níveis de interação entre orbitais moleculares de fronteira ⁸	8
Figura 2: Orbital molecular LUMO da timoquinona (15)	14
Figura 3: Estruturas otimizadas das carbometóxi <i>para</i> -benzoquinonas 16-19	35
Figura 4: Estruturas otimizadas para os cicloadutos das reações de Diels-Alder entre 2 e 16	40
Figura 5: Estruturas otimizadas dos estados de transição das reações de Diels-Alder entre 2 e 16 (distâncias em angstroms)	41
Figura 6: Estruturas otimizadas para os cicloadutos das reações de Diels-Alder entre 2 e 17	43
Figura 7: Estruturas otimizadas para os estados de transição das reações de Diels-Alder entre 2 e 17 (distâncias em angstroms).....	44
Figura 8: Estruturas otimizadas para os cicloadutos das reações de Diels-Alder entre 2 e 18	46
Figura 9: Estruturas otimizadas para os estados de transição das reações de Diels-Alder entre 2 e 18 (distâncias em angstroms).....	47
Figura 10: Estruturas otimizadas para os cicloadutos das reações de Diels-Alder entre 2 e 19	49
Figura 11: Estruturas otimizadas para os estados de transição das reações de Diels-Alder entre 2 e 19	50
Figura 12: Modelo de distorção/interação ilustrando a formação do produto <i>endo</i> para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e <i>para</i> -benzoquinona	52
Figura 13: Estruturas dos estados de transição B- <i>endo</i> das reações de 18 e 19 com ciclopentadieno e energias de distorção dos dienófilos (ângulos de distorção dos grupos alquílicos nos dienófilos em azul)	54
Figura 14: Carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinonas testadas frente ao 6,6,-dimetilfulveno.....	56

Figura 15: Análise dos orbitais moleculares de fronteira para a reação de hetero Diels-Alder estudada (M062x/cc-pvdz).....	61
Figura 16: Estruturas otimizadas dos estados de transição para a reação de Diels-Alder entre 18 e 2 . (distâncias em angstroms).....	67
Figura 17: Estruturas otimizadas dos estados de transição para a reação de Diels-Alder entre 18 e 20 . (distâncias em angstroms).....	68
Figura 18: Estruturas otimizadas dos estados de transição para a reação hetero Diels-Alder entre 18a e 2 . (distâncias em angstroms).....	69
Figura 19: Estruturas otimizadas dos estados de transição para a reação hetero Diels-Alder entre 18a e 20 . (distâncias em angstroms).....	70
Figura 20: Diferenças de energia entre o orbital HOMO do ciclopentadieno e os orbitais LUMO da <i>para</i> -benzoquinona e seus derivados nitrogenados em M062x/cc-pvdz	78
Figura 21: Perfil de energia calculado para a reação de Diels-Alder entre a <i>para</i> -benzoquinona e o ciclopentadieno (M062x/cc-pvdz) (energias em kcal.mol ⁻¹)	80
Figura 22: Estruturas dos cicloadutos e estados de transição para a reação de Diels-Alder entre a <i>para</i> -benzoquinona (1) e o ciclopentadieno (2)	81
Figura 23: Perfil de energia calculado para a reação de Diels-Alder entre a mono-oxima da <i>para</i> -benzoquinona e o ciclopentadieno e as. (M062x/cc-pvdz) (energias em kcal.mol ⁻¹).....	82
Figura 24: Estruturas dos estados de transição para a reação de Diels-Alder entre a mono-oxima da <i>para</i> -benzoquinona (26) e o ciclopentadieno (2) (distâncias em angstroms)	83
Figura 25: Estruturas dos cicloadutos para a reação de Diels-Alder entre a mono-oxima da <i>para</i> -benzoquinona (26) e o ciclopentadieno (2)	84
Figura 26: Perfil energético calculado para a reação de Diels-Alder entre a mono-oxima tosilada da <i>para</i> -benzoquinona e o ciclopentadieno (M062x/cc-pvdz) (energias em kcal.mol ⁻¹).....	85
Figura 27: Estruturas dos estados de transição para a reação de Diels-Alder entre a mono-oxima tosilada da <i>para</i> -benzoquinona (27) e o ciclopentadieno (2) (distâncias em angstroms)	86

Figura 28: Estruturas dos cicloadutos para a reação de Diels-Alder entre a monoxima tosilada da <i>para</i> -benzoquinona (27) e o ciclopentadieno (2) (distâncias em angstroms)	87
Figura 29: Perfil de energia para a reação de Diels-Alder entre a <i>N</i> -tosilimina da <i>para</i> -benzoquinona e o ciclopentadieno (M062x/cc-pvdz) (energias em kcal.mol ⁻¹)	88
Figura 30: Estruturas dos estados de transição para a reação de Diels-Alder entre a mono- <i>N</i> -tosilimina da <i>para</i> -benzoquinona (28) e o ciclopentadieno (2) (distâncias em angstroms)	89
Figura 31: Estruturas dos cicloadutos para a reação de Diels-Alder entre a mono- <i>N</i> -tosilimina da <i>para</i> -benzoquinona (28) e o ciclopentadieno (2) (distâncias em angstroms)	90
Figura 32: Coordenadas Intrínsecas de reação calculadas para as reações de Diels-Alder em estudo	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Produtos e rendimentos obtidos	32
Tabela 2: Energias de Gibbs dos confômeros s-cis e s-trans das carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinonas (B3LYP/6-31+g(d,p)).....	34
Tabela 3: Ângulos diedro e energias de interação $\pi_{C=C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ calculadas para as carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinonas 16-19	36
Tabela 4: Parâmetros de reatividade globais calculados para as carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinonas 16-19	37
Tabela 5: Eletrofilicidades locais calculadas para as carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinonas 16-19	38
Tabela 6: Energias dos reagentes, estados de transição e cicloadutos calculadas para a reação da carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinona 16 com ciclopentadieno	39
Tabela 7: Energias dos reagentes, estados de transição e cicloadutos calculadas para a reação da carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinona 17 com ciclopentadieno	42
Tabela 8: Energias dos reagentes, estados de transição e cicloadutos calculadas para a reação da carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinona 18 com ciclopentadieno	45
Tabela 9: Energias dos reagentes, estados de transição e cicloadutos calculadas para a reação da carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinona 19 com ciclopentadieno	48
Tabela 10: Energias de distorção, interação e ativação para as reações de Diels-Alder com estados de transição <i>endo</i> das reações de Diels-Alder de 18 e 19 com ciclopentadieno (em kcal.mol ⁻¹).....	54
Tabela 11: Comparação entre energias livres de Gibbs entre 18 e 18a em unidades atômicas (energias relativas em kcal.mol ⁻¹).....	65
Tabela 12: Energias calculadas (em diclorometano) para os reagentes e estados de transição para a reação de Diels-Alder de 18 e 2 (M062x/6-31+g(d,p)).....	67
Tabela 13: Energias calculadas (em diclorometano) para os reagentes e estados de transição para a reação de Diels-Alder de 18 e 20 (M062x/6-31+g(d,p)).....	68
Tabela 14: Energias calculadas (em diclorometano) para os reagentes e estados de transição para a reação hetero Diels-Alder de 18a e 2 (M062x/6-31+g(d,p)).	69

Tabela 15: Energias calculadas (em diclorometano) para os reagentes e estados de transição para a reação hetero Diels-Alder de 18a e 20 (M062x/6-31+g(d,p))	70
Tabela 16: As reações de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e os derivados nitrogenados da <i>para</i> -benzoquinona.....	77
Tabela 17: Energias livres de Gibbs calculadas para as estruturas dos reagentes, produtos e estados de transição para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e 1a (M062x/cc-pvdz)	80
Tabela 18: Energias livres de Gibbs calculadas para as estruturas dos reagentes, produtos e estados de transição para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e 26a (M062x/cc-pvdz)	82
Tabela 19: Energias livres de Gibbs calculadas para as estruturas dos reagentes, produtos e estados de transição para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e 27a (M062x/cc-pvdz)	85
Tabela 20: Energias livres de Gibbs calculadas para as estruturas dos reagentes, produtos e estados de transição para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e 28a (M062x/cc-pvdz)	88
Tabela 21: As reações de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e os derivados nitrogenados da 2-isopropil-5-metil- <i>para</i> -benzoquinona	92
Tabela 22: Eletrofilicidades locais (em eV) para os carbonos olefínicos dos derivados nitrogenados da <i>para</i> -benzoquinona	94

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Representação geral de uma reação de Diels-Alder.....	3
Esquema 2: A reação de Diels-Alder entre <i>para</i> -benzoquinona (1) e ciclopentadieno (2)	4
Esquema 3: Síntese total dos esteróides cortisona e colesterol (Woodward)	5
Esquema 4: Possibilidades de mecanismo para reações de Diels-Alder	6
Esquema 5 Interações entre orbitais moleculares de fronteira em reações de	9
Esquema 6: Regiosseletividade em reações de Diels-Alder de demanda eletrônica normal a) para dienos 1-substituídos b) para dienos 2-substituídos	10
Esquema 7: Regiosseletividade da reação de Diels-alder entre acroleína (10) e 1-metóxi-butadieno (11)	11
Esquema 8: Reações de Diels-Alder da timoquinona com dienos simples visando a obtenção de terpenos bioativos.....	12
Esquema 9: Regiosseletividade local em reações de Diels-Alder envolvendo <i>para</i> -benzoquinonas	13
Esquema 10: Estereosseletividade <i>endo</i> em reações de Diels-Alder racionalizada no conceito de interações orbitales secundárias.....	15
Esquema 11: Interação orbitalar secundária para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e anidrido maléico (Cossio)	16
Esquema 12: Representação geral das reações hetero Diels-Alder	17
Esquema 13: Reação hetero Diels-Alder entre <i>orto</i> -quinona metídeos e dienófilos	18
Esquema 14: Preparação das carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinonas.....	31
Esquema 15: As reações de Diels-Alder estudadas entre carbometóxi - <i>para</i> -benzoquinonas com o ciclopentadieno	32
Esquema 16: Equilíbrio conformacional em carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinonas...	34
Esquema 17: Reatividade do ciclopentadieno (2) (A) e do 6,6 dimetilfulveno (20) (B) frente a 18 e seu tautômero 18a.....	57
Esquema 18: Estudo sobre a influência do tipo de aquecimento na reatividade do 6,6 dimetilfulveno (20) frente a <i>para</i> -benzoquinona (Hong)	59

Esquema 19: Estudo sobre a reatividade da <i>para</i> -benzoquinona com o 6-dimetilaminofulveno e mecanismo reacional proposto (Hong)	60
Esquema 20: Tautomerização da carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinona 18	62
Esquema 21: Estruturas otimizadas dos tautômeros 18a e 18b (M062x/cc-pvdz)63	
Esquema 22: Comparação entre os tautômeros 18a e 18b (M062x/cc-pvdz).....	63
Esquema 23: Reações estudadas por Houk e Seidel	65
Esquema 24: Regiosseletividade da reação hetero Diels-Alder entre 18a e 20..	72
Esquema 25: Reações de Diels-Alder de <i>para</i> -benzoquinonas e de seus derivados nitrogenados visando a obtenção de produtos naturais bioativos	73
Esquema 26: Regiosseletividade em reações de Diels-Alder de derivados nitrogenados de <i>para</i> -benzoquinonas (apenas para os produtos endo)	74
Esquema 27: Preparação dos derivados nitrogenados de <i>para</i> -benzoquinonas e as reações de Diels-Alder destes compostos com o ciclopentadieno	75
Esquema 28: Estruturas de ressonância e equilíbrio tautomérico em mono-oximas de <i>para</i> -benzoquinonas.....	76
Esquema 29: Racionalização da seletividade <i>sin</i> nas reações de Diels-Alder envolvendo derivados nitrogenados de <i>para</i> -benzoquinonas	94
Esquema 30: Possíveis métodos de catálise por complexação em carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinonas.....	97
Esquema 31: Perspectivas para a síntese de novos diidrobezopiranos a partir de 2-acil-3-metil <i>para</i> -benzoquinonas e fulvenos.....	97

LISTA DE ABREVIATURAS

B3LYP – Terceira revisão do método de Becke, incluindo os parâmetros de correlação de Lee, Yang e Parr

DFT – Teoria do Funcional de Densidade

EDG – Grupo Doador de Elétrons

ET – Estado de Transição

EWG – Grupo Retirador de Elétrons

FMO – Orbital Molecular de Fronteira

HOMO – Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia

IRC – Coordenada Intrínseca de Reação

LUMO – Orbital Molecular não ocupado de Menor energia

M062x – Funcional de Truhlar com correções de dispersão

NBO – Orbital Natural de Ligação (do inglês, *Natural Bond Orbital*)

SOI – Interação Orbitalar Secundária

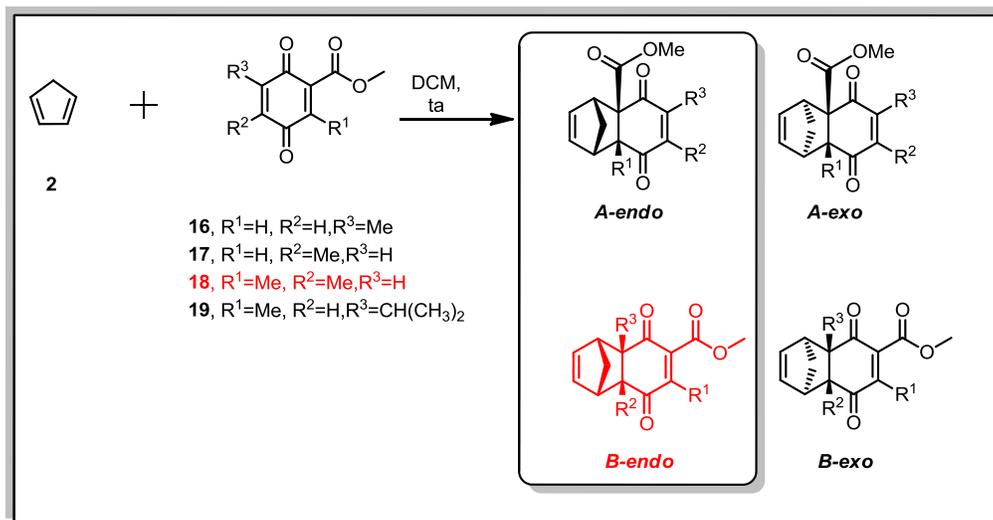
Ts – *p*-tolueno-sulfonil

RESUMO

“QUÍMIO-, RÉGIO- E ESTEREOSSLETIVIDADES DAS REAÇÕES DE DIELS-ALDER DE *para*-BENZOQUINONAS: UM ESTUDO TEÓRICO”

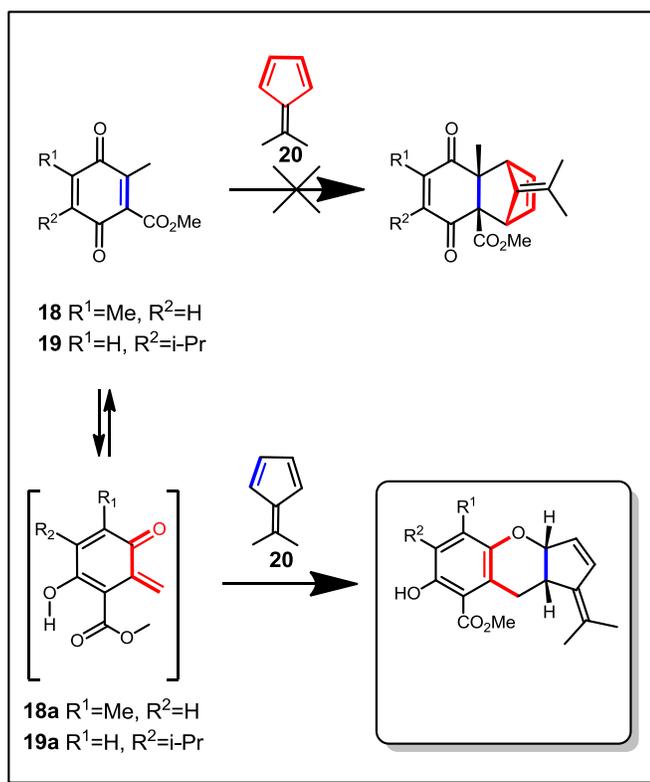
Neste trabalho foram propostos alguns estudos teóricos computacionais sobre a reatividade de *para*-benzoquinonas e seus derivados em reações de Diels-Alder. Estes estudos foram realizados visando complementar os correspondentes estudos experimentais em andamento no nosso laboratório.

As reações de Diels-Alder entre as carbometóxi-*para*-benzoquinonas **16**, **17** e **19** e o ciclopentadieno (**2**) forneceram cicloadutos do tipo *A-endo*, ao passo que, para a reação envolvendo **18**, o produto formado foi do tipo *B-endo*. A regioseletividade destas reações foi racionalizada por meio de comparação entre as energias dos estados de transição e da estabilidade relativa dos cicloadutos. A presença de uma metila vizinha ao grupo carbometóxi nos dienófilos **18** e **19** inibe a conjugação desse grupo com o anel e a regioseletividade local nesses casos não é, a primeira vista, previsível. (Esquema I)



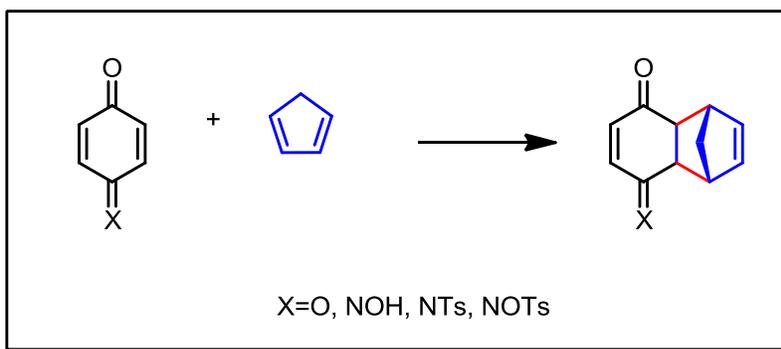
Esquema I

Em outro estudo, as reações das carbometóxi-*para*-benzoquinonas, **18** e **19**, com o 6,6-dimetilfulveno (**20**) forneceram adutos de hetero Diels-Alder formados a partir da reação entre os tautômeros **18a** e **19a** com **20**. Foi realizado um estudo teórico comparativo entre as reações de hetero Diels-Alder de demanda inversa entre **18a** e **20** e a correspondente reação de Diels-Alder de demanda normal entre **18** e **20**, em analogia à reação com o ciclopentadieno. O primeiro caminho se mostrou cinética e termodinamicamente mais viável do que o segundo. (Esquema II)



Esquema II

As reatividades da *para*-benzoquinona e de seus derivados nitrogenados (mono-oxima, oximas tosilada e *N*-tosilimina) frente ao ciclopentadieno foram comparadas (Esquema III). A oxima e oxima tosilada não se mostraram como bons dienófilos à temperatura ambiente, ao passo que a *N*-tosilimina se mostrou ainda mais reativa do que a *p*-benzoquinona. Em todos os casos foi observada a preferência cinética e termodinâmica para os cicloadutos *endo-sin*, como observado experimentalmente.



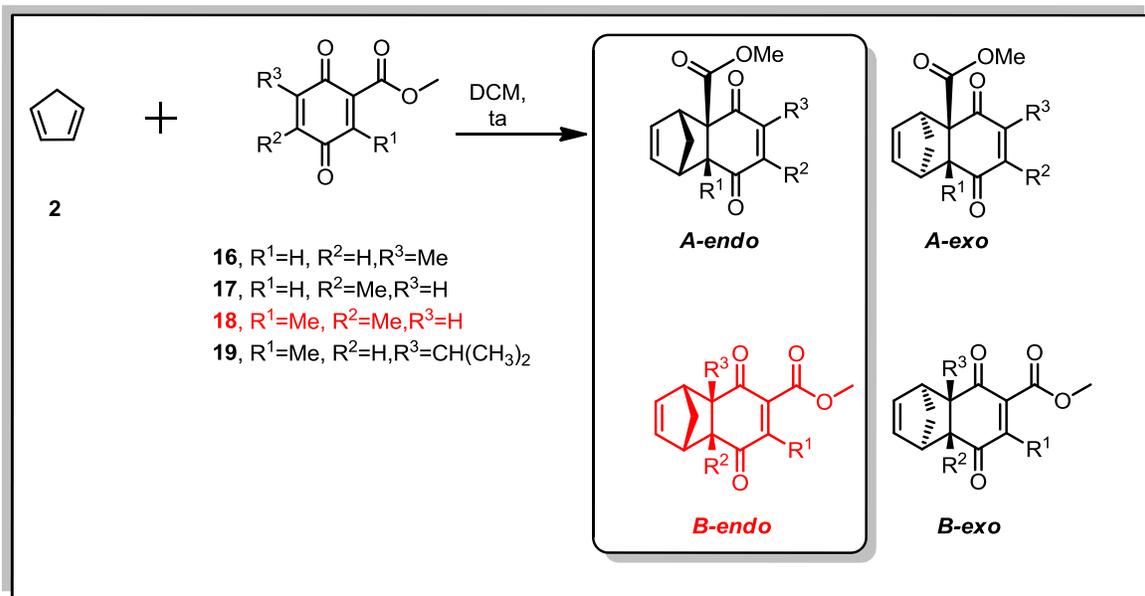
Esquema III

ABSTRACT

“CHEMO-, REGIO- AND STEREOSELECTIVITIES OF THE DIELS-ALDER REACTIONS OF *para*-BENZOQUINONES: A THEORETICAL STUDY”

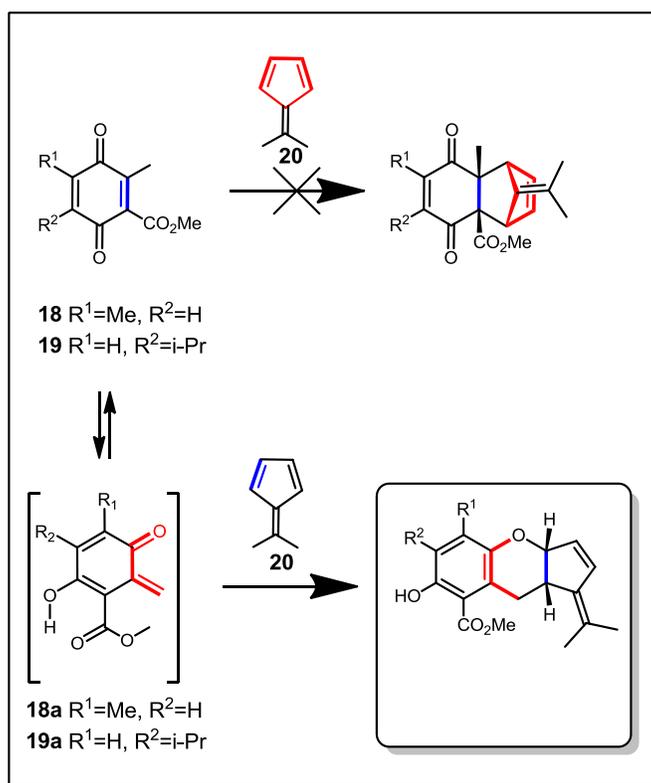
In this work, some computational theoretical studies on the reactivity of *para*-benzoquinones and their derivatives in Diels-Alder reactions were proposed. These studies were done in order to complement the corresponding experimental studies ongoing in our laboratory.

The Diels-Alder reactions between carbomethoxy-*para*-benzoquinones **16**, **17** e **19** and cyclopentadiene furnished type-A cycloadducts whereas in the corresponding reaction of **18**, the B-type cycloadduct was formed. The regioselectivity of these reactions were rationalized by the comparison of the corresponding transition state energies and the relative stability of the cycloadducts. The presence of a methyl group adjacent to group carbomethoxy in the dienophiles **18** and **19** inhibits the conjugation of these group with the ring system, and the regioselectivity on these reactions, at first sight, is not predictable. (Scheme I).



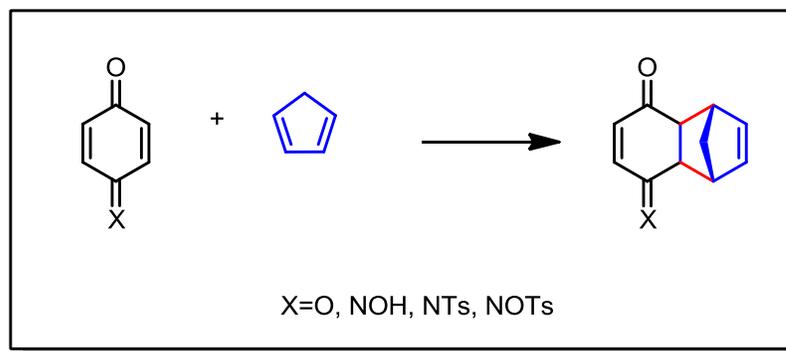
Scheme I

In another study, the reactions of carbomethoxy-para-benzoquinones **18** and **19** with 6,6-dimethylfulvene (**20**) furnished hetero Diels-Alder adducts which arose from the reactions of tautomers **18a** and **19a** with **20**. A theoretical comparative study between the inverse electron demand hetero Diels-Alder of **18a** and **20** and the corresponding normal electron demand of **18** and **20**, analogous to the cyclopentadiene reaction. The first pathway proved to be more viable than the first one, either kinetic or thermodynamically. (Scheme II)



Scheme II

The reactivity of *para*-benzoquinone and their nitrogen derivatives (mono-oxime, tosylated oxime and *N*-tosylimine) with cyclopentadiene were compared (Scheme III). The oxime and the tosylated oxime proved to be poor dienophiles at room temperature, otherwise, the *N*-tosylimine showed up to be even more reactive than the parent *para*-benzoquinone. In all the cases, the kinetic and thermodynamic preferences for the *endo*-syn cycloadducts were observed.



Scheme III

SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1. A reação de Diels-Alder	2
1.2. Aspectos gerais do mecanismo da reação de Diels-Alder	5
1.2.1 A teoria da conservação da simetria orbitalar e a teoria dos orbitais moleculares de fronteira	7
1.2.2 Seletividades em reações de Diels-Alder: Breve visão.....	9
1.3. A reação hetero Diels-Alder	17
1.4. Fundametação Teórica	19
1.4.1. Métodos de Mecânica Molecular e de Estrutura Eletrônica	19
1.4.2. Métodos DFT e descritores de reatividade	21
1.4.3. Caracterização computacional de materiais de partida, intermediários, produtos e estados de transição.....	24
1.4.4. Teoria dos Orbitais Naturais de Ligação.....	25
2. Objetivos	26
3. Metodologia	28
4. Resultados e Discussão	30
4.1. Sobre as reações de Diels-Alder entre carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinonas e o ciclopentadieno.....	31
4.2. Sobre as reações de cicloadição entre carbometóxi- <i>para</i> -benzoquinonas e 6,6-dimetil-fulveno.....	56
4.3. Sobre as reações de Diels-Alder entre derivados nitrogenados de <i>para</i> -benzoquinonas e ciclopentadieno.....	73
4. Conclusões e Perspectivas	95
5. Referências Bibliográficas	98

1. Introdução

1.1. A reação de Diels-Alder

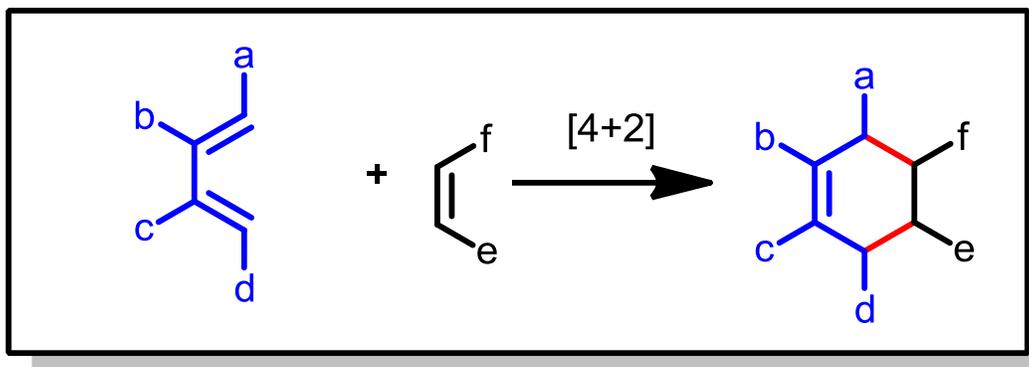
As reações de cicloadição são formalmente definidas como reações entre duas moléculas insaturadas (ou duas regiões de uma mesma molécula) que levam a formação de um aduto cíclico (cicloaduto) onde ocorre uma redução efetiva do número de ligações duplas¹. Essas reações têm sido amplamente empregadas em síntese orgânica², uma vez que há uma série de aspectos sintéticos interessantes associados às mesmas, destacando-se a formação de duas ligações σ de forma altamente seletiva, com total economia de átomos e, na maioria dos casos, sem a necessidade de grupos de proteção.^{3b}

Neste contexto, a reação de cicloadição [4+2] entre um dieno conjugado e um alceno (chamado de dienófilo) gerando um núcleo cicloexênico, conhecida como reação de Diels-Alder (Esquema 1), tem se destacado como uma das ferramentas sintéticas mais utilizadas em síntese orgânica, tanto no que se refere ao desenvolvimento de novas metodologias como na aplicação em síntese total de moléculas bioativas.³

¹ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. <http://goldbook.iupac.org/C01496.html>

² Carruthers, W. *Cycloaddition reactions in organic synthesis* Oxford: Pergamon Press, **1990**.

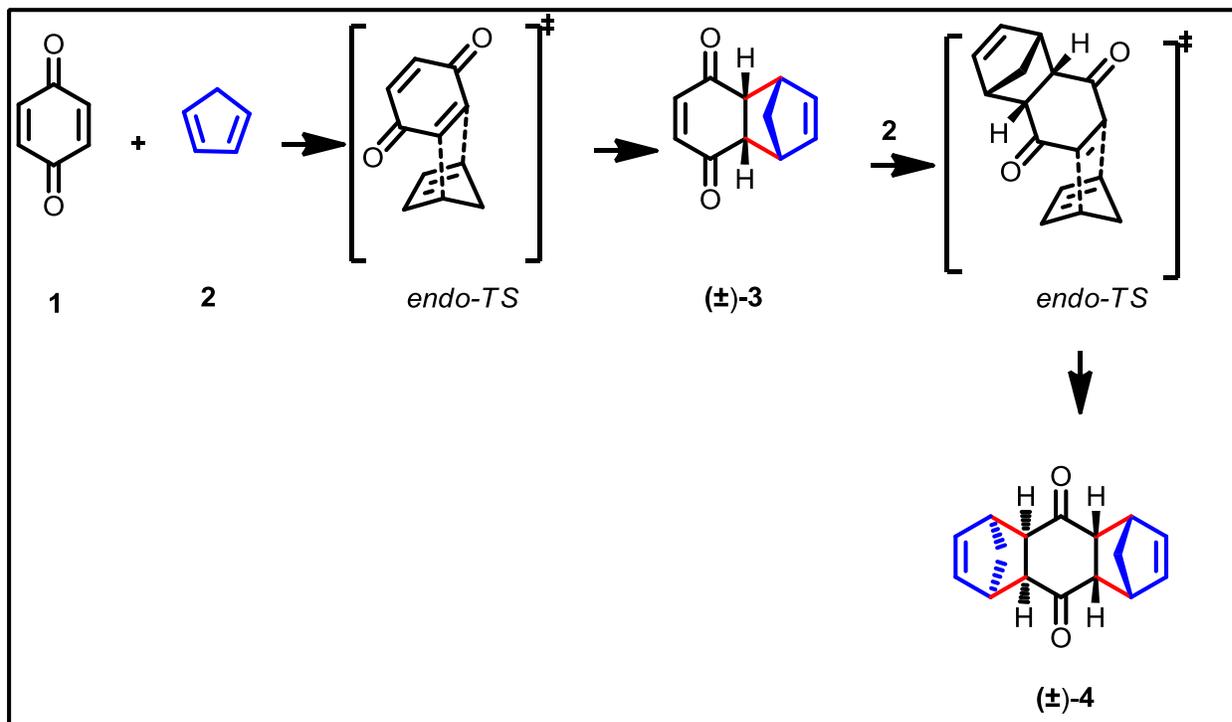
³ a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. "The Diels–Alder Reaction in Total Synthesis" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. b) Brocksom, T. J.; Donatoni, M. C.; Uliana, M. P.; Vieira, Y. W. "A Reação de Diels-Alder no Início do Século Vinte e Um. *Quim. Nova.* **2010**, *33*, 2211.



Esquema 1: Representação geral de uma reação de Diels-Alder

A atribuição das estruturas corretas (sem a estereoquímica relativa) dos produtos formados a partir da reação entre *para*-benzoquinona (**1**) ciclopentadieno (**2**) (Esquema 2) por Otto Diels e Kurt Alder em 1928^{4a} levou estes pesquisadores ao reconhecimento com o Premio Nobel em Química em 1950 por esta descoberta. Em 1990, Yates e Switlak determinaram a estereoquímica relativa do mono e do bis-aduto da reação entre **1** e **2**.^{4b}

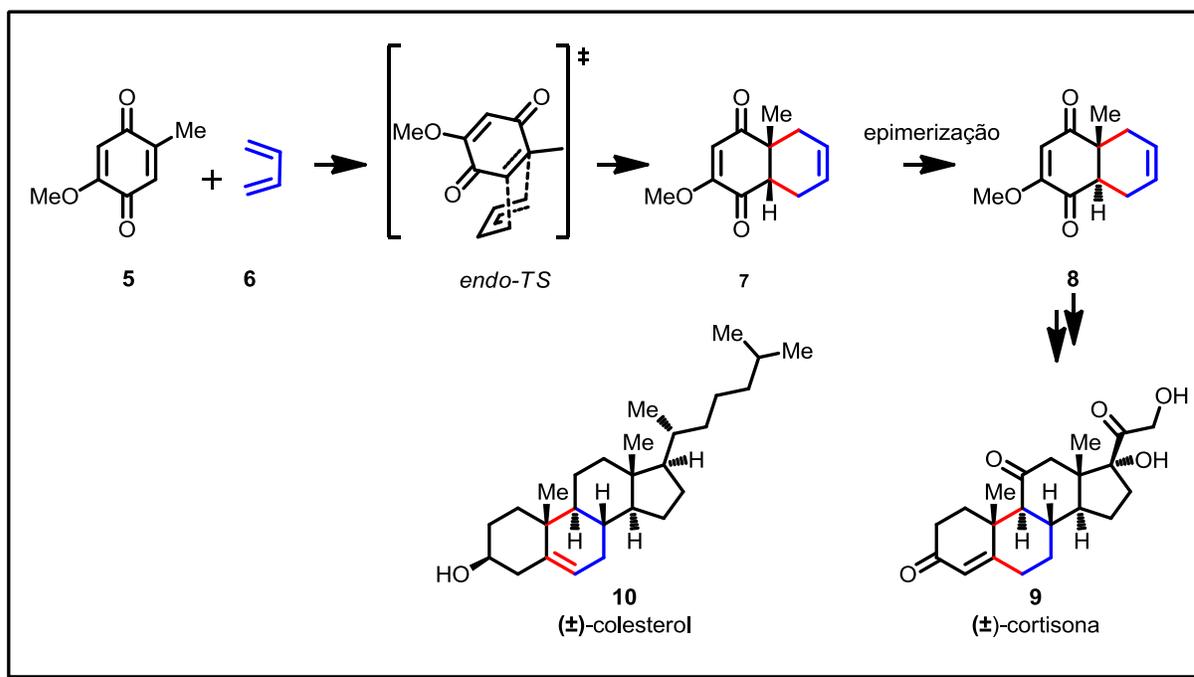
⁴ a) Diels, O.; Alder, K. "Synthesen in der hydroaromatischen Reihe" *Liebigs Ann.Chem.* **1928**, 460: 98. b) Yates, P. Switlak, P. "The 1: 1 and 2: 1 adducts of cyclopentadiene with *p*-benzoquinone" *Can J. Chem.* **1990**, 68, 1894



Esquema 2: A reação de Diels-Alder entre *para*-benzoquinona (1) e ciclopentadieno (2)

A potencialidade desta, até então nova, reação para a síntese de produtos naturais foi claramente apontada por Diels e Alder em sua publicação inicial⁴. “*Thus it appears to us that the possibility of synthesis of complex compounds related to or identical with natural products such as terpenes, sesquiterpenes, perhaps even alkaloids, has been moved to the near prospect.*”^{3a}. Um dos primeiros relatos sobre a aplicação da reação de Diels-Alder na síntese total de produtos naturais foi reportado por Woodward em sua síntese total dos esteróides cortisona e colesterol⁵ (Esquema 3). A reação de Diels-Alder régio- e estereoseletiva entre a *para*-benzoquinona substituída (5) e o butadieno (6) seguido da epimerização do cicloaduto (7) levou diretamente a um intermediário altamente funcionalizado para os produtos naturais de interesse.

⁵ Woodward, R.B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W.M. “The Total Synthesis of Steroids” *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223

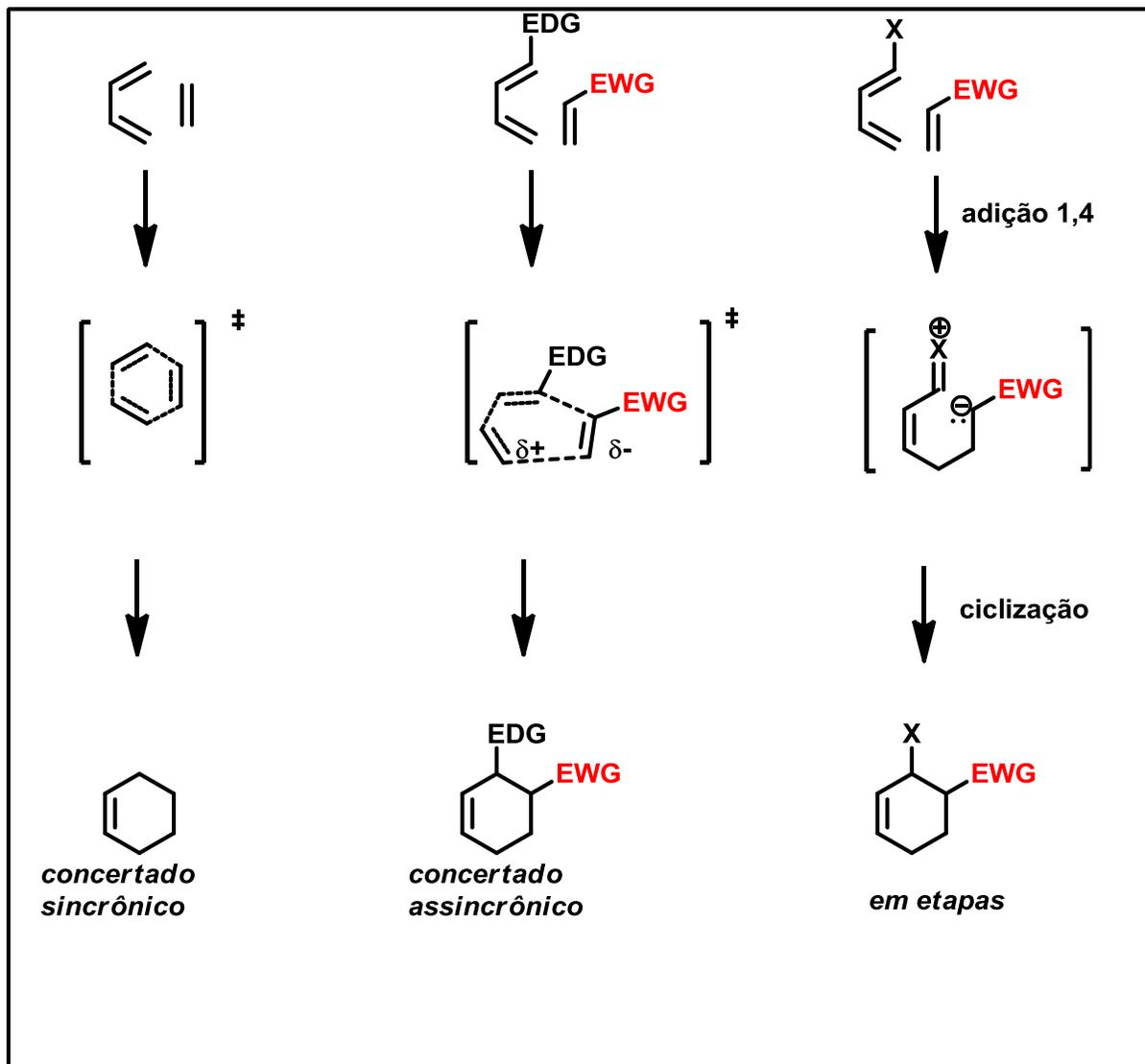


Esquema 3: Síntese total dos esteróides cortisona e colesterol (Woodward)

1.2. Aspectos gerais do mecanismo da reação de Diels-Alder

De um modo geral, as reações de Diels-Alder ocorrem de maneira concertada (isto é, sem a formação de intermediários) por meio de um estado de transição assíncronico, cíclico e completamente conjugado. A presença de grupos substituintes polares no dieno e/ou no dienófilo pode acentuar efetivamente a assincronicidade do estado de transição na cicloadição de Diels-Alder de modo que para reações de Diels-Alder entre dienos e dienófilos altamente polares, a reação pode se processar por um mecanismo em etapas envolvendo inicialmente a adição 1,4 do dieno ao dienófilo seguido de ciclização

do intermediário dipolar formado na primeira etapa levando ao cicloaduto ⁶.
(Esquema 4)



Esquema 4: Possibilidades de mecanismo para reações de Diels-Alder

⁶ a) Linder, M. Brinck, T. "Stepwise Diels–Alder: More than Just an Oddity? A Computational Mechanistic Study" *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 6563. b)Pham, H.V.; Martin, D.B.C.; Vanderwal, C.D.; Houk,K.N. "The intramolecular Diels–Alder reaction of tryptamine-derived Zinckealdehydes is a stepwise process" *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 1650.

1.2.1 A teoria da conservação da simetria orbitalar e a teoria dos orbitais moleculares de fronteira

A teoria da conservação da simetria orbitalar⁷, desenvolvida por R. B. Woodward e R. Hoffmann, foi, sem dúvida um grande marco no que se refere ao desenvolvimento e utilização de modelos teóricos para a racionalização de mecanismos de reações orgânicas (neste caso, para as reações pericíclicas, e, obviamente também para a reação de Diels-Alder). Neste modelo, a observação de padrões de simetria em todos os orbitais moleculares de Hückel em sistemas insaturados contendo $2n$ ou $4n+2$ elétrons π (n é um número inteiro) permite prever com sucesso se uma dada reação será permitida ou não em condições térmicas ou fotoquímicas de acordo com as regras de conservação de simetria orbitalar propostas pelos mesmos.

Uma simplificação do modelo de Woodward e Hoffmann foi proposto por Fukui, como uma aplicação direta da teoria dos orbitais moleculares de fronteira (FMO)⁸. De acordo essa teoria, ao ocorrer a aproximação dos dois componentes, dieno e dienófilo, ocorre a combinação de todos os orbitais moleculares destas espécies; a combinação entre orbitais ocupados leva a um aumento da energia potencial do sistema, por outro lado, a combinação entre orbitais ocupados e desocupados leva a uma diminuição desta energia potencial e por consequência, à estabilização do sistema. Deste modo, a estabilização ocasionada pela interação entre orbitais moleculares será mais efetiva conforme a diferença de energia entre estes orbitais for menor. A combinação entre o orbital molecular de maior energia (HOMO, do inglês, *Highest Occupied Molecular Orbital*) de uma espécie com o orbital molecular não ocupado de menor energia (LUMO, do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) de outra

⁷ Woodward, R.B.; Hoffmann, R. "The conservation of Orbital Symmetry" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781.

⁸ a) Houk, K.N. "Frontier molecular orbital theory of cycloaddition reactions" *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361 b) Lacerda Jr, V.; de Oliveira, K.T.;Silva.R.C.; Constantino, M.G.; da Silva, G.V.J. "Reatividade em reações de Diels-Alder: uma prática computacional" *Quim. Nova.* **2007**, *30*, 727

espécie, é, portanto, de acordo com esta teoria, a mais significativa para a estabilização do sistema. (Figura 1)

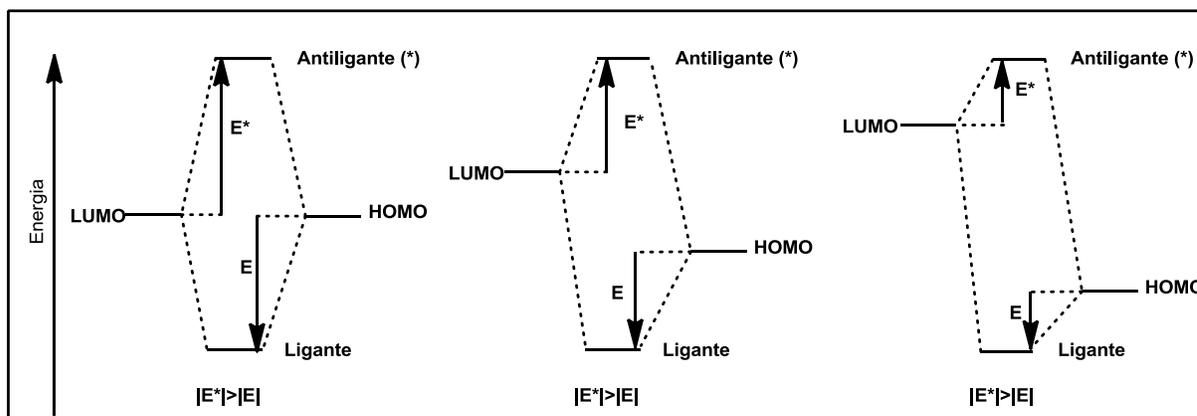
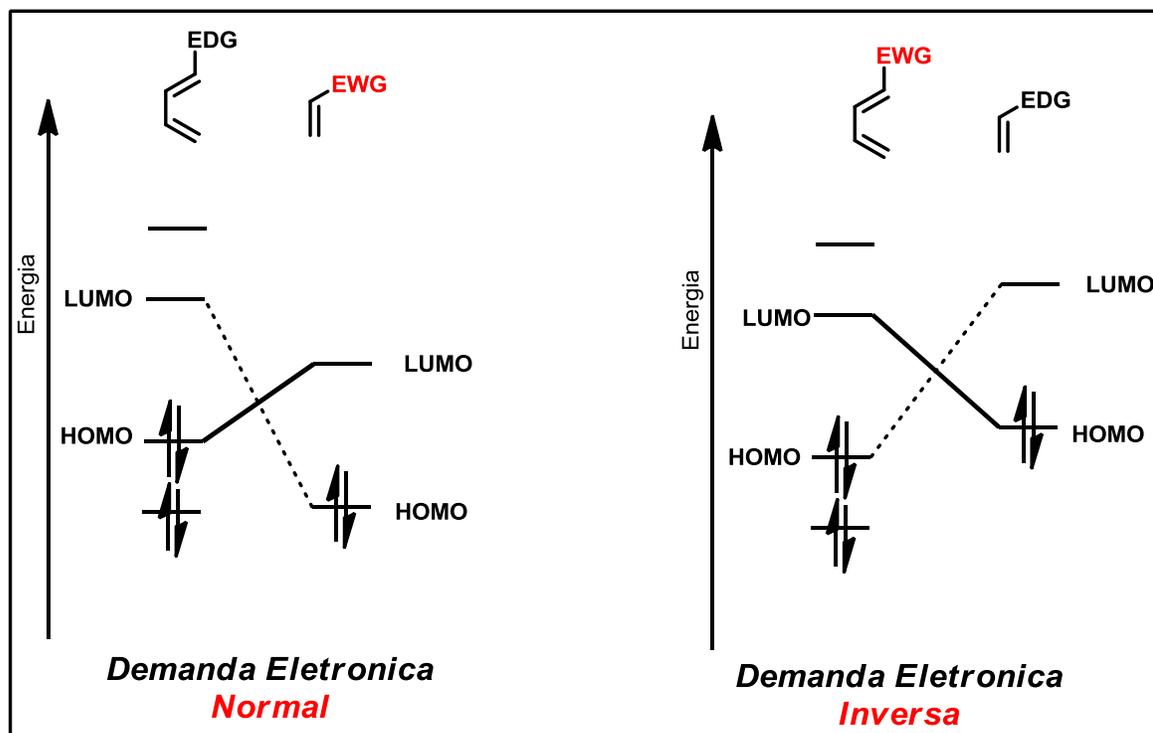


Figura 1: Diagramas de energia para diferentes níveis de interação entre orbitais moleculares de fronteira⁸

Deste modo, de acordo com a teoria dos orbitais moleculares de fronteira de Fukui, as reações de Diels-Alder são governadas pela interação entre os orbitais moleculares de fronteira dos componentes dieno e dienófilo. As reações de Diels-Alder controladas pela interação entre o HOMO do dieno com o LUMO do dienófilo são classificadas como de demanda eletrônica normal, ao passo que as cicloadições controladas pela interação do LUMO do dieno com o HOMO do dienófilo são classificadas como de demanda eletrônica inversa. Tal distinção se deve à presença de substituintes, em um ou em ambos os componentes, que modificam de maneira significativa as energias dos orbitais moleculares de fronteira, de modo que a classificação destas reações em termos de demanda eletrônica reflete no tipo de interação entre orbitais predominante nas mesmas.(Esquema 5).⁹

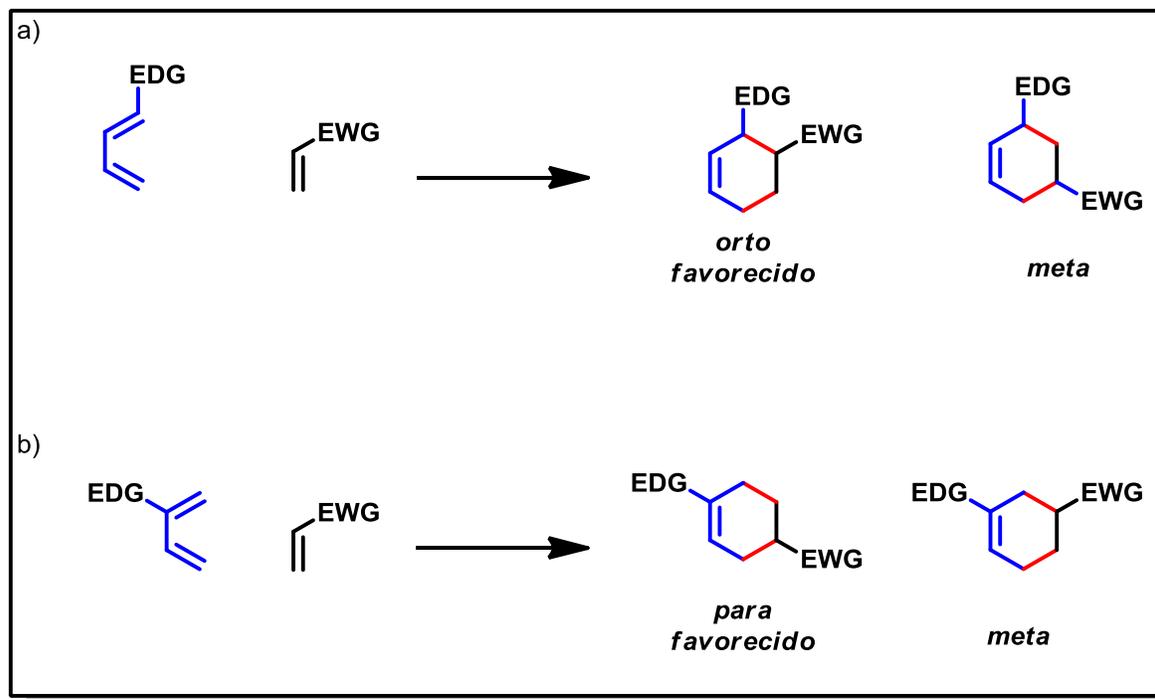
⁹ Spino, C. *Some Feature of [4+2] and [2+2] Cycloadditions*. Edufscar, São Carlos, 2008



Esquema 5 Interações entre orbitais moleculares de fronteira em reações de Diels-Alder

1.2.2 Seletividades em reações de Diels-Alder: Breve visão

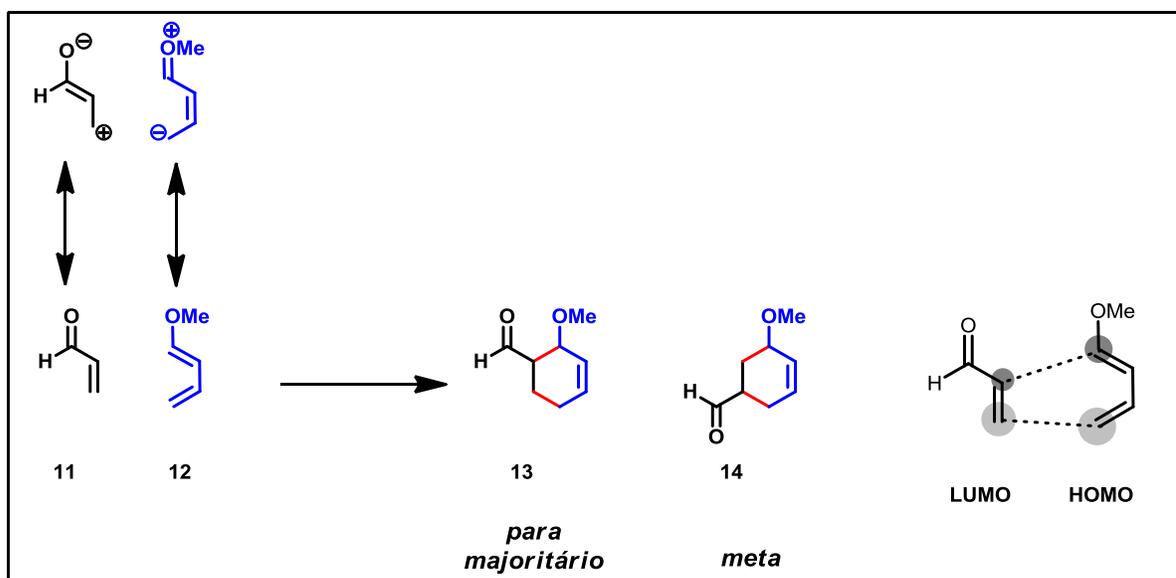
Reações de Diels-Alder envolvendo dienos e dienófilos não-simétricos podem fornecer cicloadutos regioisoméricos a depender da orientação do dieno frente ao dienófilo na reação de cicloadição. (Esquema 6).



Esquema 6: Regiosseletividade em reações de Diels-Alder de demanda eletrônica normal a) para dienos 1-substituídos b) para dienos 2-substituídos

A origem desta regiosseletividade (de orientação) pode ser explicada pela análise dos coeficientes dos orbitais atômicos que constituem os orbitais moleculares de fronteira dos dois componentes, de modo que a formação das novas ligações σ ocorre preferencialmente entre os átomos com coeficientes orbitales de magnitude semelhante.¹⁰ (Esquema 7)

¹⁰ Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, Chichester, 2010.

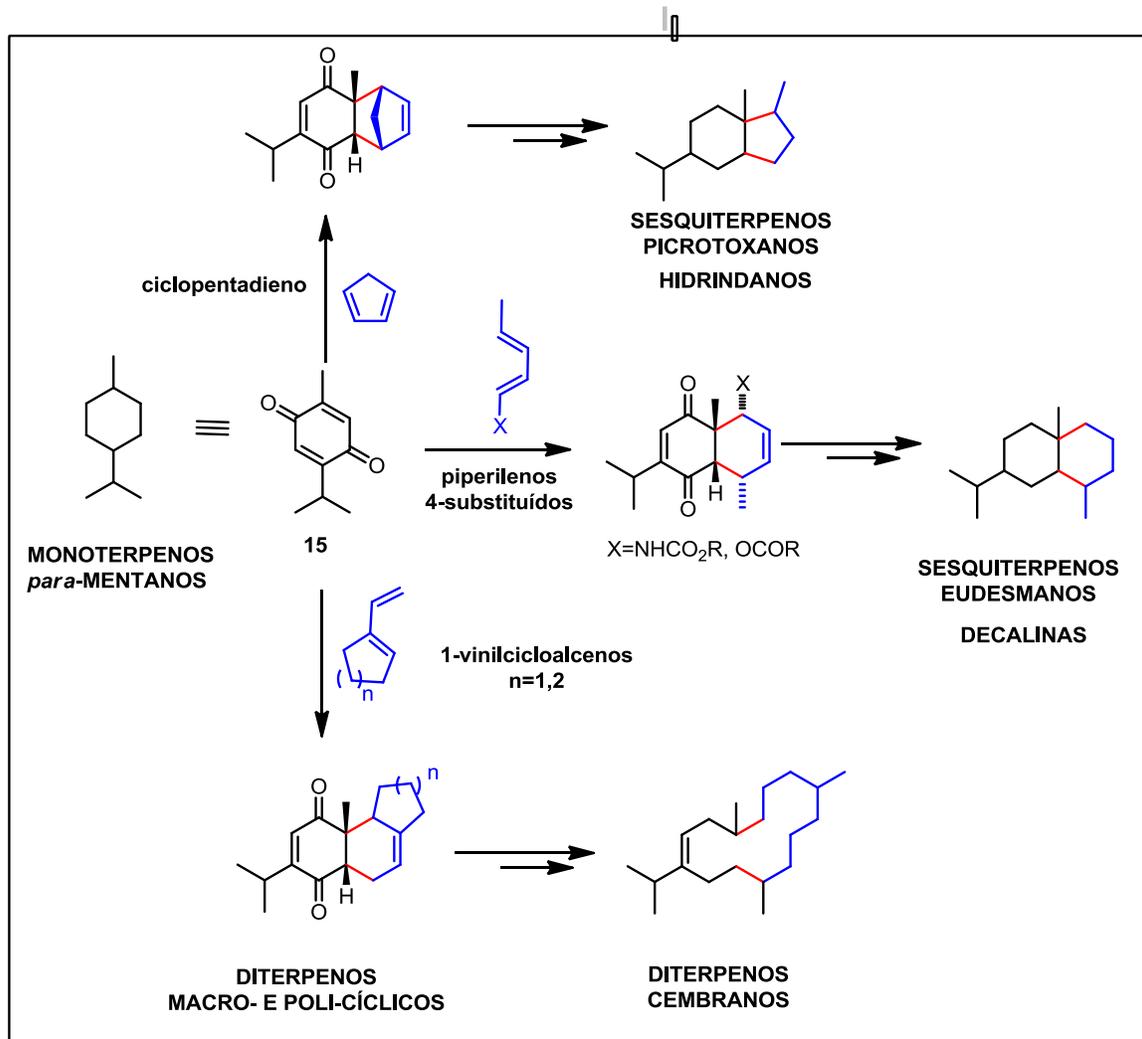


Esquema 7: Regiosseletividade da reação de Diels-Alder entre acroleína (**10**) e 1-metóxi-butadieno (**11**)

As reações de Diels-Alder envolvendo *para*-benzoquinonas como dienófilos tem-se apresentado como uma metodologia eficiente na síntese de produtos naturais bioativos¹¹. Nosso grupo investiga estas reações, em especial aquelas envolvendo a timoquinona (**15**), uma *para*-benzoquinona monoterpênica natural, com dienos simples visando a obtenção de intermediários sintéticos avançados para sesqui- e diterpenos bioativos¹² (Esquema 8).

¹¹ Nawrat, C.C.; Moody, C.J. "Quinones as Dienophiles in the Diels–Alder Reaction: History and Applications in Total Synthesis" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2056.

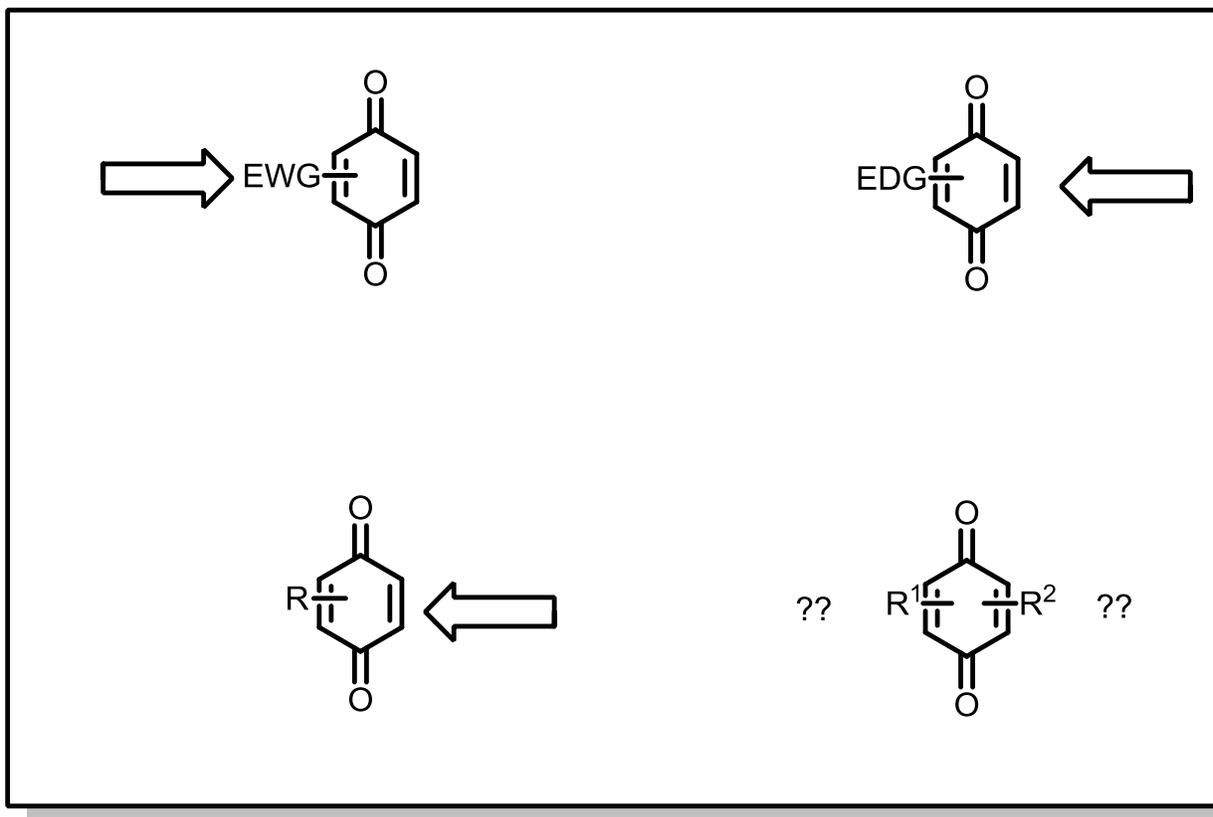
¹² Brocksom, T.J.; Brocksom, U.; Corrêa, A. G.; Naves, R. M.; Silva Jr., F.; Catani, V.; Ceschi, M. A.; Zukerman-Schpector, J.; Toloï, A. P.; Ferreira, M. L. "The Diels-Alder Reaction in the Synthesis of Higher Terpenes", em *Organic Synthesis: Theory and Applications*, Hudlicky, T. ed., JAI Press/Elsevier, vol. 5, p. 39-87, 2001.



Esquema 8: Reações de Diels-Alder da timoquinona com dienios simples visando a obtenção de terpenos bioativos

Nas reações de Diels-Alder envolvendo *para*-benzoquinonas e seus derivados como dienófilos, uma segunda questão sobre a regioseletividade se apresenta, uma vez que a cicloadição pode ocorrer preferencialmente em uma ou em outra dupla ligação dupla carbono-carbono destes dienófilos. A presença de substituintes nestes compostos apresenta grande influência na regioseletividade local; grupos retiradores de densidade eletrônica favorecem que a cicloadição ocorra na dupla ligação olefínica na qual estes estão ligados, ao passo que grupos doadores desativam essa dupla ligação frente à reação de

Diels-Alder. Na presença de substituintes em ambas as ligações, a regioseletividade dependerá dos efeitos estéricos e eletrônicos destes grupos. (esquema 9)¹². Cabe ressaltar que decidimos denominar essa seletividade como regioseletividade, uma vez que, em termos de orbitais moleculares, as duas ligações olefínicas nestes compostos não são distinguíveis, como pode ser observado no orbital LUMO da timoquinona (**15**). (Figura 2).



Esquema 9: Regioseletividade local em reações de Diels-Alder envolvendo para-benzoquinonas

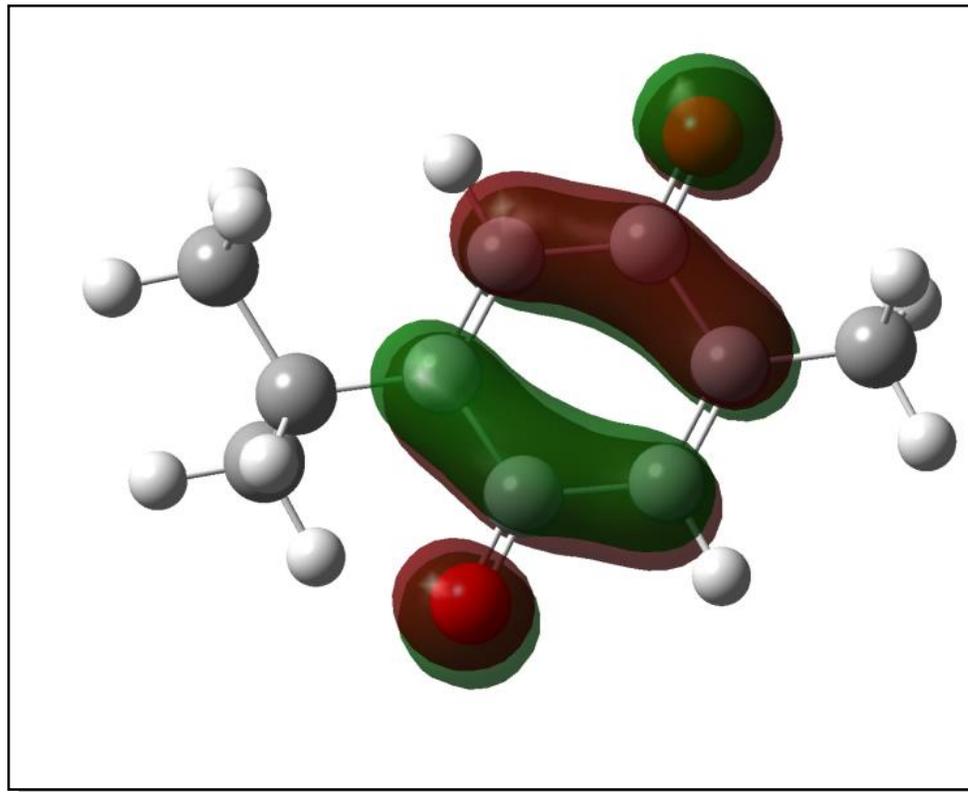
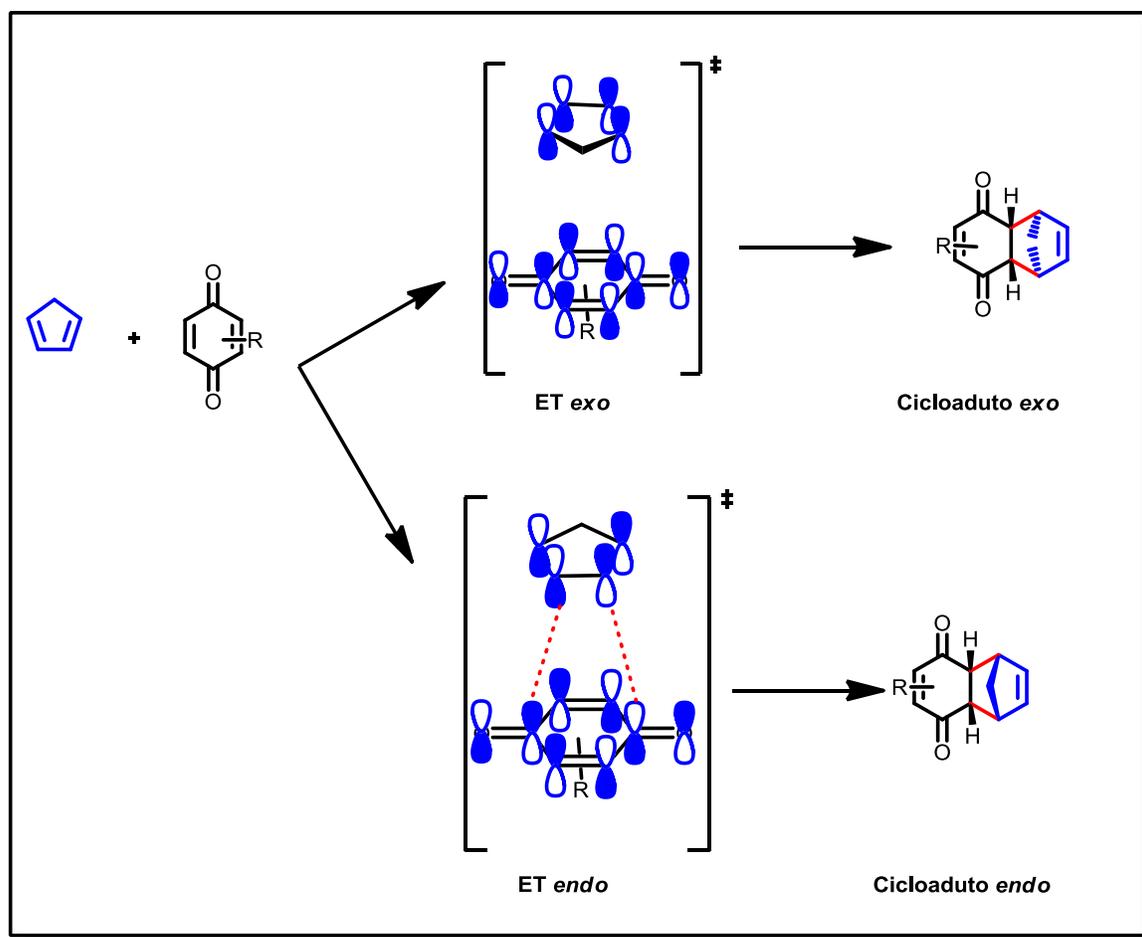


Figura 2: Orbital molecular LUMO da timoquinona (15)

As reações de Diels-Alder podem fornecer cicloadutos diastereoméricos denominados *endo* ou *exo*, a depender do modo de aproximação do dieno ao dienófilo no estado de transição. De modo geral, a formação do cicloaduto *endo* é cineticamente favorecida e uma explicação formulada por Alder e Stein¹³ para a diastereosseletividade a esse produto se baseia no conceito de interações orbitales secundárias (SOI) entre os orbitais π do dieno com os orbitais π^* do dienófilo (Esquema 10). Tais interações diminuem a energia do estado de transição *endo*, favorecendo cineticamente a formação desse cicloaduto.

¹³ Alder, K.; Stein, G. "Untersuchungen über den Verlauf der Diensynthese" *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510



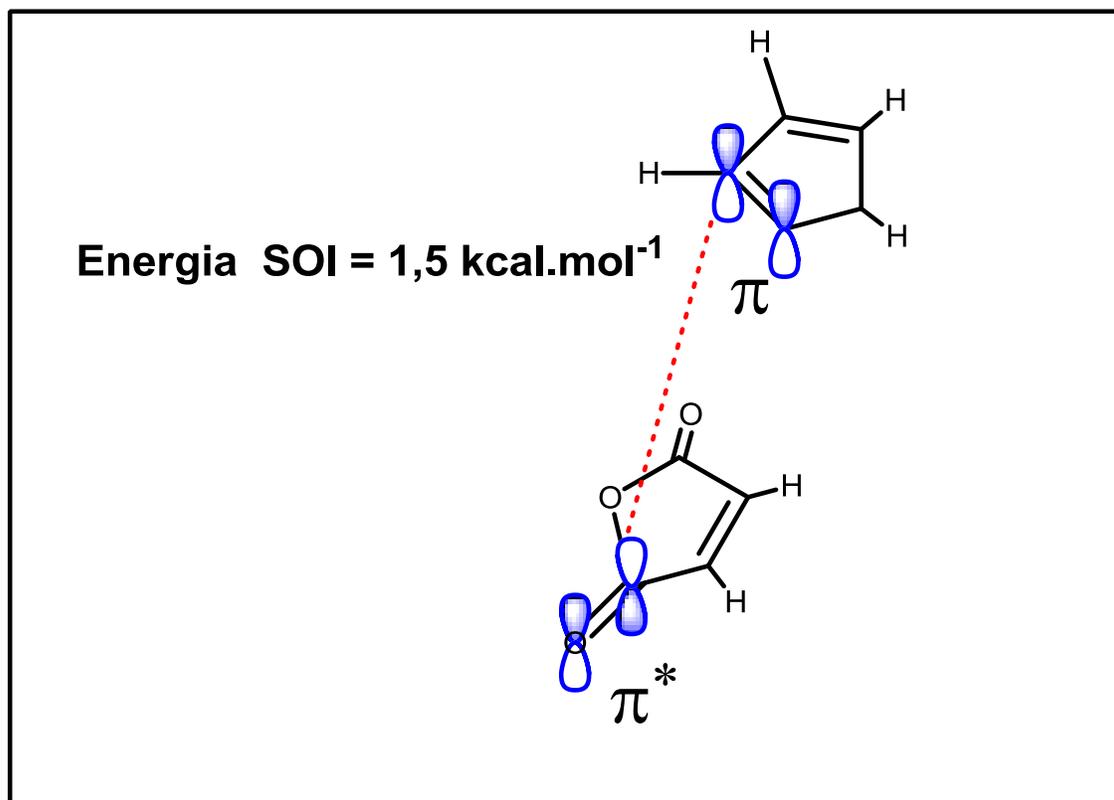
Esquema 10: Estereosseletividade *endo* em reações de Diels-Alder racionalizada no conceito de interações orbitales secundárias

Não há um consenso na literatura sobre o quanto essas interações orbitales são efetivas, ou mesmo existentes, para reações de Diels-Alder¹⁴. Outras explicações e modelos baseados em interações intermoleculares (principalmente ligações de hidrogênio) e efeitos estéricos são apresentadas em oposição às interações orbitales secundárias. Em contrapartida, Cossio e colaboradores¹⁵ mostraram que, para a reação de Diels-Alder entre

¹⁴ García, J.I.; Mayoral, J.A.; Salvatella, L. "Do Secondary Orbital Interactions Really Exist?" *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 658

¹⁵ Arrieta, A. Cossio, F.P.; Lecea, B. "Direct Evaluation of Secondary Orbital Interactions in the Diels-Alder Reaction between Cyclopentadiene and Maleic Anhydride" *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6178

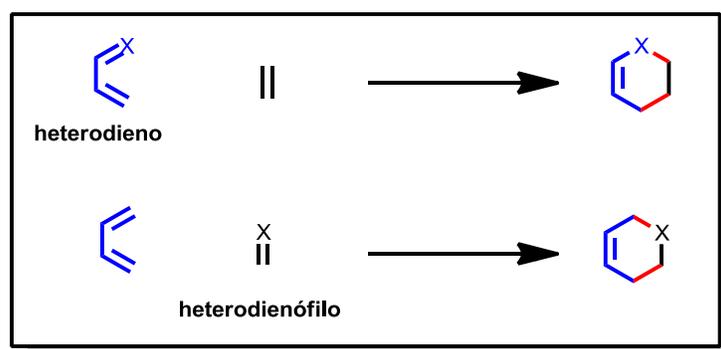
ciclopentadieno e anidrido maléico, as interações orbitales secundárias realmente existem e apresentam um papel determinante na diastereosseletividade ao produto *endo* nessa reação (Esquema 11)



Esquema 11: Interação orbitalar secundária para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e anidrido maléico (Cossio)

1.3. A reação hetero Diels-Alder

Uma estratégia sintética bastante versátil para a síntese de compostos heterocíclicos consiste na cicloadição [4+2] entre dienos ou dienófilos contendo heteroátomos (neste caso, chamados de heterodienos ou heterodienófilos, respectivamente) (Esquema 12)¹⁶. As questões de seletividade apresentadas na seção anterior para as reações de Diels-Alder convencionais são igualmente aplicadas para estas reações, conhecidas como hetero Diels-Alder.



Esquema 12: Representação geral das reações hetero Diels-Alder

Reações envolvendo compostos carbonílicos (ou análogos) como heterodienófilos em geral necessitam de catálise, de modo a diminuir a energia de LUMO destas moléculas. A catálise por ácidos de Lewis tem se mostrado já há algum tempo como uma excelente ferramenta para essas reações.¹⁷

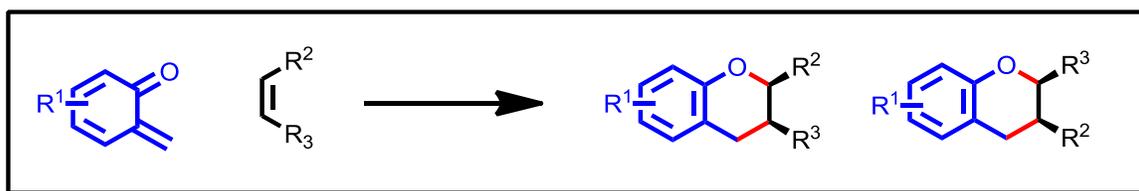
Reações que envolvem heterodienos (grupos carbonílicos α,β -insaturados ou análogos) em geral são de demanda eletrônica inversa (controladas pelo LUMO do heterodieno) devido à natureza eletrofílica destes compostos. A adição de grupos retiradores de densidade eletrônica a estes

¹⁶ Boger, D., L. "Heterodiene additions" in *Comprehensive Organic Synthesis* Vol. 5. Trost, B. M., Flemming, I., Paquette, L. A., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**,

¹⁷ Jörgensen, K.A. "Catalytic Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reactions of Carbonyl Compounds and Imines" *Angew.Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3558

compostos diminui ainda mais a energia de LUMO dos mesmos, aumentando a velocidade da reação e a estereosseletividade ao produto *endo*.¹⁶

Uma classe de heterodienos que merece destaque são os compostos *orto*-quinona metídeos¹⁸, intermediários reativos gerados a partir de fenóis *orto*-alquil-substituídos (ou de seus derivados), que em geral, reagem com duplas ligações eletronicamente ricas, em uma reação hetero Diels-Alder de demanda inversa, levando a formação de diidrobenzopiranos de maneira régio- e estereosseletiva (Esquema 13). Estes compostos apresentam diversas atividades biológicas relevantes reportadas e também tem sido utilizados como intermediários sintéticos para produtos naturais bioativos.^{18b,c.}



Esquema 13: Reação hetero Diels-Alder entre *orto*-quinona metídeos e dienófilos

¹⁸ a) Van de Water, R. W.; Pettus, T.R.R. " *o*-Quinone Methides: Intermediates Underdeveloped and Underutilized in Organic Synthesis" *Tetrahedron* , **2002**, *58*, 5367 b) Ferreira, S.B.; da Silva, F.C.; Pinto, A.C.; Gonzaga, D.T.G.; Ferreira, V.F. "Syntheses of Chromenes and Chromanes via *o*-Quinone Methide Intermediates" *J. Het. Chem.*, **2009**, *46*, 1080. c) Willis, N.J.; Bray, C.D. " *ortho*-Quinone Methides in Natural Product Synthesis" *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9160

1.4. Fundamentação Teórica

A compreensão da estrutura e reatividade de moléculas orgânicas, bem como suas propriedades espectroscópicas por meio de estudos teóricos computacionais tem merecido a atenção de diversos grupos de pesquisa, bem como fortalecido a cooperação entre grupos de Química Teórica e Química Orgânica.^{19,20} Neste contexto, os estudos teóricos computacionais sobre reações orgânicas realizados pelo grupo de K.N. Houk (University of California, Los Angeles) tem merecido destaque. Estes estudos geralmente contam com a colaboração direta de grupos consagrados em síntese orgânica, como os de Danishefsky²¹, Baran²², Wender²³, dentre outros.

A seguir será apresentada uma breve visão sobre as principais ferramentas computacionais utilizadas nesse trabalho²⁴.

1.4.1. Métodos de Mecânica Molecular e de Estrutura Eletrônica

Fundamentalmente, duas abordagens são utilizadas na descrição de sistemas químicos; os métodos de mecânica molecular, que se valem da

¹⁹ Arrieta, A.; De la Torre, M.C.; de Cózar, A.; Sierra, M.A.; Cossio, F.P. "Computational Chemistry; A Useful Tool for the Chemical Synthesis of Complex Molecules, Heterocycles and Catalysts" *Synlett*, **2013**, *24*, 535

²⁰ Tantillo, D.J. "Walking in the Woods with Quantum Chemistry – Applications of Quantum Chemical Calculations in Natural Products Research" *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1079

²¹ a) Paton, R.S.; Kim, S.; Ross, A.G.; Danishefsky, S.J.; Houk, K.N. "Experimental Diels–Alder Reactivities of Cycloalkenones and Cyclic Dienes Explained through Transition-State Distortion Energies". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10366 b) Pham, H. V.; Paton, R.S.; Ross, A.G.; Danishefsky, S.J.; Houk, K.N. Intramolecular Diels–Alder Reactions of Cycloalkenones: Stereoselectivity, Lewis Acid Acceleration, and Halogen Substituent Effects." *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2397

²² Krenske, E.H.; Perry, E.W.; Jerome, S.V.; Maimone, T.J.; Baran, P.S.; Houk, K.N. "Why a Proximity-Induced DielsAlder Reaction Is So Fast" *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3016

²³ Liu, P.; Sirois, L.E.; Cheong, P. H-Y.; Yu, Z-X.; Hartung, I.V.; Rieck, H.; Wender, P.A.; Houk, K.N. "Electronic and Steric Control of Regioselectivities in Rh(I)-Catalyzed (5+2) Cycloadditions: Experiment and theory" *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10127.

²⁴ a) Foresman, J.B.; Frisch, A.E. "Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods" 2ed.; Gaussian, Inc.; Pittsburgh, **1996**. b) Jensen F. "Introduction to Computational Chemistry." John Wiley & Sons Inc. **2003**. c) Cramer, C.J. "Essentials of Computational Chemistry – Theories and Models". John Wiley & Sons, **2004** d) Ferreira, M.A.B. "Síntese Total da (-)-Goniotrionina. Estudo Teórico da Influência Estereoelétrica na seletividade 1,5 em Reações Aldólicas Envolvendo β -Alcói Metilcetonas." Tese de Doutorado. Unicamp, Campinas, **2012**.

física clássica e os métodos de estrutura eletrônica, que se baseiam nos princípios da física quântica.

Os métodos de mecânica molecular são bastante utilizados para estudos de sistemas complexos, como, por exemplo no estudo conformacional de proteínas ou outras macromoléculas, uma vez que apresentam um custo computacional relativamente baixo. Um ponto negativo destes métodos é a ausência de uma inclusão explícita dos efeitos eletrônicos, sendo estes incorporados implicitamente na parametrização dos campos de força nestes métodos.

Os métodos de estrutura eletrônica *ab initio* se baseiam no tratamento mecânico quântico do sistema. Nestes métodos, considera-se que toda a informação sobre o sistema em estudo é completamente descrito pela função de onda ψ . A resolução da equação de Schrödinger (Equação 1) leva à obtenção da energia do sistema, porém para sistemas multieletrônicos a sua resolução não é computacionalmente praticável, sendo necessário o uso de diversas aproximações e/ou métodos numéricos. A impossibilidade de resolução analítica para a equação de Schrödinger, se deve à consideração dos potenciais de interação elétron-elétron (correlação eletrônica). No método de Hartree-Fock, o primeiro método *ab initio* desenvolvido, a correlação eletrônica é desconsiderada e, com o desenvolvimento dos novos métodos de estrutura eletrônica, o tratamento dessa interação se mostrou de fundamental importância para a descrição de sistemas complexos.

$$\hat{H}\psi = E\psi \text{ (Equação 1)}$$

Por outro lado, os métodos semi-empíricos se valem de parâmetros ajustados com o intuito de reproduzir propriedades de um dado sistema experimentalmente e apresentam baixo custo computacional quando comparados aos métodos *ab initio*, onde não são empregados quaisquer parâmetros experimentais. Estes métodos não foram utilizados nesse trabalho.

1.4.2. Métodos DFT e descritores de reatividade

Uma outra abordagem para os métodos de estrutura eletrônica são os métodos baseados no conceito de densidade eletrônica, conhecidos como métodos DFT (do inglês, *Density Functional Theory*)²⁵. Estes métodos tem se apresentado bastante promissores no campo da Química Computacional, uma vez que nestes métodos há, implicitamente, o tratamento da correlação eletrônica, o que, para os métodos de função de onda (*ab initio*) aumenta consideravelmente o custo computacional. Neste trabalho, utilizamos apenas métodos DFT.

A combinação dos conceitos da teoria DFT com os da teoria dos orbitais moleculares de fronteira (FMO) de Fukui levou à proposição de uma série de parâmetros globais e locais de reatividade para moléculas.²⁶ Estes parâmetros são amplamente utilizados na compreensão das seletividades em reações orgânicas, bem como nas reações de cicloadição²⁷. O potencial químico eletrônico (μ) é definido como a capacidade da variação da densidade eletrônica em um dado campo (Equação 2), e pode ser comparada qualitativamente com o conceito de eletronegatividade. Um segundo parâmetro, a dureza química (η), está diretamente relacionada ao conceito de Pearson de ácidos e bases duros e moles, de modo que expressa a variação do potencial químico em função da densidade eletrônica, (Equação 3) de modo que, quanto mais pronunciada for essa variação, menos polarizável e portanto mais “duro” o sistema em questão será. Um terceiro parâmetro, derivado diretamente dos dois citados anteriormente (Equação 4), a eletrofilicidade global, expressa de maneira quantitativa o quão apto o sistema em questão é a receber densidade eletrônica

²⁵ Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: Oxford, 1989.

²⁶ a) Chattaraj, P.M.; Giri, S.; Duley, S. “Update 2 of: Electrophilicity Index.” *Chem. Rev.* **2011**, 111 PR43–PR75 b) Duarte, H.A. “Índices de Reatividade Química a partir da Teoria do Funcional de Densidade: Formalismo e Perspectivas”. *Quim. Nova*, 2001, 24, 501

²⁷ Ess, D.H.; Jones, G.O.; Houk, K.N. “Conceptual, Qualitative, and Quantitative Theories of 1,3-Dipolar and Diels–Alder Cycloadditions Used in Synthesis” *Adv. Synth. Cat.* **2006**, 348, 2337

e, portanto atuar como eletrófilo. Estes parâmetros globais são ferramentas bastante úteis na compreensão da reatividade relativa de moléculas frente a um mesmo substrato.

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_v \cong \frac{1}{2}(HOMO + LUMO) \text{ (Equação 2)}$$

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_v \cong (LUMO - HOMO) \text{ (Equação 3)}$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \text{ (Equação 4)}$$

Também são propostos dentro dessa teoria, alguns parâmetros locais de reatividade, que são basicamente resultantes da diferenças de densidade eletrônica em um determinado sítio (átomo) provenientes da adição ou remoção de elétrons. As funções de Fukui para eletrófilos, f_k^- , nucleófilos, f_k^+ , e radicais, f_k^0 são definidos pelas Equações 5, 6 e 7, respectivamente, onde $\rho(N)$, $\rho(N+1)$ e $\rho(N-1)$ são as densidades eletrônicas da molécula neutra, de seu ânion radical e de seu cátion radical, respectivamente. Estes parâmetros são bastante úteis na compreensão da químio- e/ ou regioseletividade de uma determinada reação. A partir do valor de f_k^+ , uma outra grandeza, a eletrofilicidade local, ω_k^+ , (Equação 8) pode ser obtida, com a qual podemos inferir qual é o sítio mais eletrofílico de uma determinada molécula.

$$f_k^- = \rho(N + 1) - \rho(N) \text{ (Equação 5)}$$

$$f_k^+ = \rho(N) - \rho(N - 1) \text{ (Equação 6)}$$

$$f_k^0 = \frac{1}{2}(f_k^+ + f_k^-) \text{ (Equação 7)}$$

$$\omega_k = \omega \cdot f_k^- \text{ (Equação 8)}$$

Neste trabalho, utilizamos estes parâmetros para comparar diretamente a reatividade dos dienófilos de interesse, bem como, interpretar as regioseletividades locais observadas para os derivados de *para*-benzoquinonas estudados, de modo que, quando maior for o valor do índice de Fukui eletrofilíco para um determinado átomo, maior será a reatividade da dupla ligação que o contém. Este raciocínio é bem estabelecido na literatura²⁸ como uma previsão teórica para a regioseletividade em cicloadições.

²⁸ Domingo, R.L.; Aurell, M.J.; Pérez,P.; Contreras, R. "Quantitative Characterization of the Local Electrophilicity of Organic Molecules:Understanding the Regioselectivity on Diels-Alder Reactions" *J. Phys. Chem. A.***2002**, 106,6871

1.4.3. Caracterização computacional de materiais de partida, intermediários, produtos e estados de transição

A partir da escolha de um nível de teoria para o estudo de um determinado sistema, obtemos valores de energia para as diferentes conformações do mesmo, a depender dos comprimentos, ângulos de ligação e ângulos diedros do sistema. A variação da energia potencial em função dos diferentes arranjos moleculares que o mesmo pode adotar gera uma superfície de energia potencial. Nessa superfície, as estruturas quimicamente significativas são pontos estacionários, isto é, os seus gradientes de energia devem ser iguais a zero.

Para as estruturas de reagentes, produtos e intermediários, a derivada segunda da energia em relação as coordenadas nucleares deve ser positiva, correspondendo portanto a um mínimo local. Já para estados de transição, essa derivada deve ser negativa, uma vez que estas estruturas correspondem à pontos de máximo na curva de energia potencial. Atráves do cálculo das frequências vibracionais para os estados de transição deve-se obter um único valor negativo de frequência. Nessa frequência, as ligações químicas envolvidas no estados de transição estão sendo quebradas e/ou formadas. A partir da aproximação do oscilador harmônico, podemos estimar a constante de força associada à essa frequência vibracional (Equações 9 e 10). Em uma etapa posterior a obtenção dos estados de transição pode-se obter a curva de energia potencial em direção aos pontos estacionários imediatamente próximos (materiais de partida, produtos ou intermediários) por meio da coordenada intrínseca de reação (IRC, do inglês, *intrinsic reaction coordinate*).²⁹

$$F_{ij} = \frac{1}{(m_i m_j)^{1/2}} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial x_i \partial x_j} \right) \quad (\text{Equação 9})$$

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{F_{ij}}{(m_i m_j)^{1/2}}} \quad (\text{Equação 10})$$

²⁹ Fukui, K. "The path of chemical reactions - the IRC approach". *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363

1.4.4. Teoria dos Orbitais Naturais de Ligação

A partir dos métodos de estrutura molecular apresentados podem ser obtidos os correspondentes orbitais atômicos canônicos destas estruturas. Estes orbitais são completamente deslocalizados por toda extensão do sistema e em geral, não são, a primeira vista, intuitivos. Weinhold e colaboradores³⁰ desenvolveram o conceito de orbital natural de ligação (NBO, do inglês, *Natural Bonding Orbital*) transformando, por meio de algoritmos, os orbitais moleculares completamente deslocalizados em orbitais situados em ligações químicas. Estes orbitais podem se combinar entre si gerando novos orbitais, dos tipos ligante e antiligante, da mesma forma que os orbitais moleculares. A análise da interação entre orbitais naturais de ligação nos permite analisar uma série de efeitos transmitidos por ligações químicas, como como efeitos de conjugação e hiperconjugação por exemplo.

³⁰ Reed, A.E.; Curtiss, L.A.; Weinhold, F. "Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint" *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899

2. Objetivos

O presente trabalho teve como objetivo fundamental compreender por meio de alguns estudos computacionais a reatividade de *para*-benzoquinonas e seus derivados nitrogenados em reações de cicloadição sob estudo em nosso laboratório. Na discussão que segue são apresentados inicialmente os resultados experimentais obtidos e, por meio dos estudos teóricos realizados, as seletividades destas reações foram racionalizadas.

3. Metodologia

Nesse trabalho, foram empregaram-se métodos DFT (B3LYP e M062x) na otimização das estruturas de interesse e todos os pontos estacionários obtidos foram caracterizados por meio do cálculo das correspondentes frequências vibracionais no mesmo nível de teoria em questão. As estruturas dos estados de transição foram caracterizadas pela presença de um único valor negativo de frequência correspondente a quebra e formação de ligações nessas estruturas, os valores destas frequências se apresentam nas correspondentes figuras. Os cálculos envolvendo orbitais naturais de ligação e a determinação dos parâmetros globais e locais de reatividade foram realizados no mesmo nível de teoria das otimizações. Os demais detalhes computacionais pertinentes para cada estudo serão discutidos na próxima seção. Os cálculos DFT foram realizados com o pacote de programas Gaussian 09, revisão A.01³¹ em um processador AMD de 8 núcleos (16GB) operando em OpenSuse. Quando necessário, algumas buscas conformacionais foram realizadas utilizando o programa GGMX implementado no PCModel³². As estruturas tridimensionais apresentadas foram geradas a partir dos arquivos de saída utilizando os softwares Gaussview e CYLView 3.0³³

³¹ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

³² PCModel for Windows, Version 7.5. Serena Software, 2000,

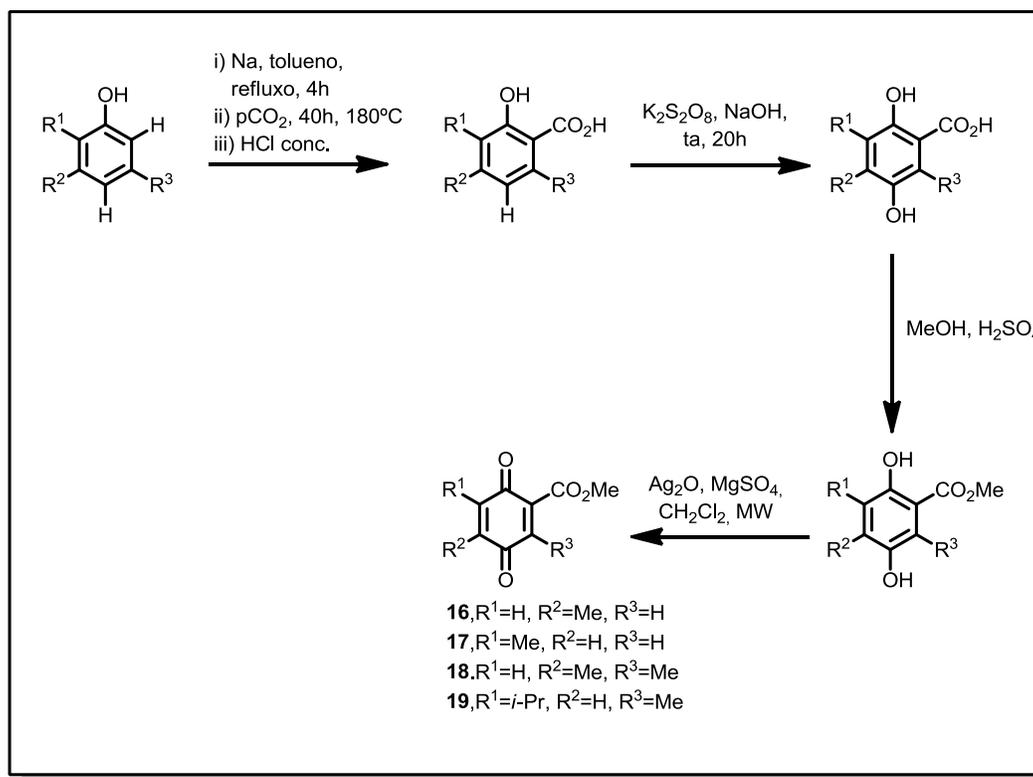
³³ "CYLview, 1.0b; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, 2009 (<http://www.cylview.org>)"

4. Resultados e Discussão

4.1. Sobre as reações de Diels-Alder entre carbometóxi-*para*-benzoquinonas e o ciclopentadieno

Neste primeiro estudo, foram propostos alguns estudos teóricos de modo a compreender a régio e a estereosseletividade das reações de Diels-Alder de *para*-benzoquinonas funcionalizadas com o grupo carbometóxi frente ao ciclopentadieno. Os resultados experimentais aqui apresentados foram realizados por Donatoni e constam em sua tese de doutorado³⁴.

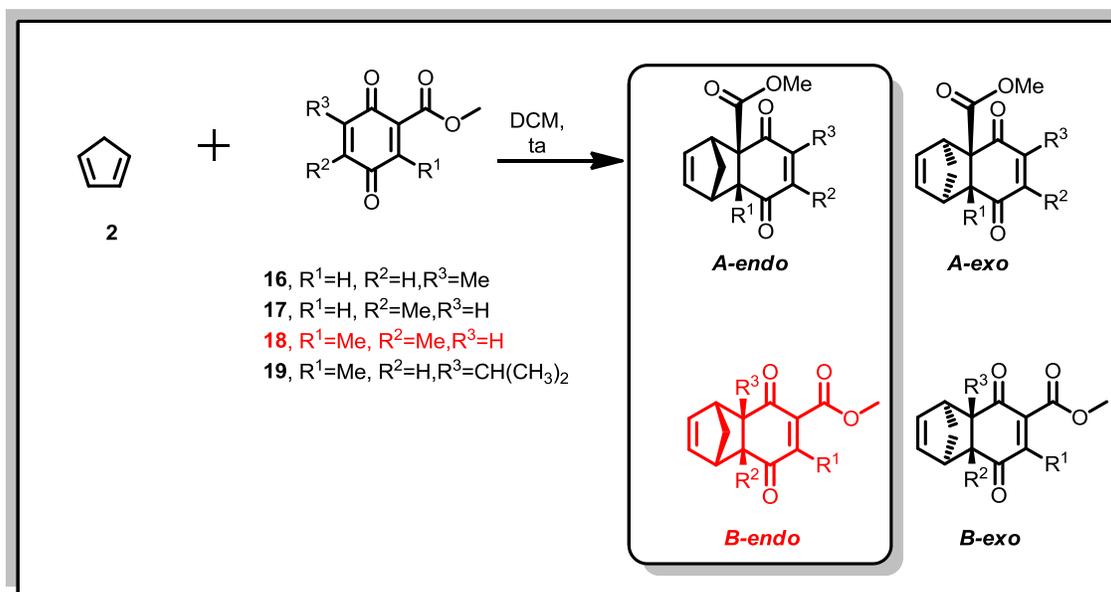
Foi realizado um estudo sistemático desta reação com quatro diferentes carbometóxi-*para*-benzoquinonas, obtidas a partir dos correspondentes fenóis ou ácidos salicílicos comercialmente disponíveis. (Esquema 15)



Esquema 14: Preparação das carbometóxi-*para*-benzoquinonas

³⁴ Donatoni, M.C. A reação de Diels-Alder de *para*-benzoquinonas sob condições de catálise por ácidos de Lewis e sob efeito de microondas. Tese de doutorado. UFSCar, **2013**

As reações de Diels-Alder destes dienófilos com o ciclopentadieno foram executadas a temperatura ambiente em diclorometano por 24 horas, formando em todos os casos um único cicloaduto com total estereosseletividade ao produto *endo*. Para as reações de **16**, **17** e **19** a reação ocorreu na dupla ligação carbono-carbono ligada ao grupo carbométóxi (produtos do tipo A), como era esperado, devido à natureza retiradora de densidade eletrônica deste grupo. Porém para **18**, ocorreu uma inversão da regioseletividade, levando ao produto do tipo B, em que a dupla ligação carbono-carbono que atua como dienófilo na reação de Diels-Alder não é aquela ligada ao grupo carbométóxi. (Esquema 15).



Esquema 15: As reações de Diels-Alder estudadas entre carbométóxi *-para*-benzoquinonas com o ciclopentadieno

Tabela 1: Produtos e rendimentos obtidos

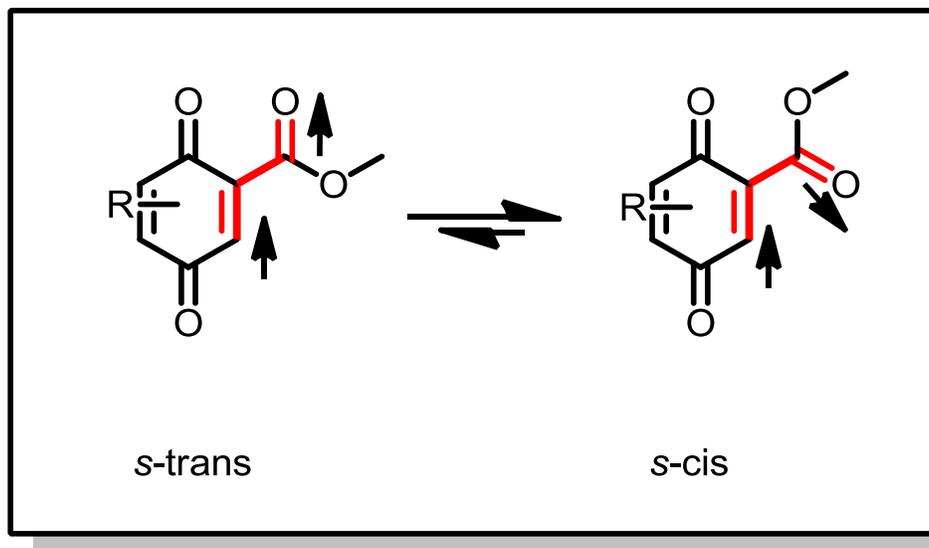
Dienófilo	Produto: Rendimento (%)
16	A-endo:89
17	A-endo:92
18	B-endo:80
19	A-endo:15

Este resultado inicialmente intrigante motivou os estudos teóricos aqui apresentados. As estruturas dos reagentes, dos produtos e dos estados de transição régio e estereoisoméricos (para os quatro substratos) foram otimizadas e as frequências vibracionais calculadas no nível de teoria B3LYP/6-31+g(d,p). Parte destes resultados foi apresentado de maneira preliminar na tese de doutorado de Donatoni³⁴.

As carbometóxi-*para*-benzoquinonas **16** e **17** apresentaram dois confôrmeros de baixa energia que se diferenciam pela orientação da ligação C=O do éster com respeito a ligação C=C endocíclica (Esquema 16). Nestes compostos os confôrmeros *s-cis* se mostraram mais estáveis do que os confôrmeros *s-trans* (Tabela 2), uma vez que na primeira conformação ambas as ligações duplas em questão se encontram no mesmo plano e portanto estão efetivamente conjugadas, o que não ocorre no confôrmero *s-trans*, além disso, no confôrmero *s-cis* os vetores de momento dipolar associados às essas ligações estão em direções opostas ao passo que no confôrmero *s-trans* estes vetores estão paralelos. Porém, para as carbometóxi-*para*-benzoquinonas **18** e **19** foi observado apenas um confôrmero de menor energia. A presença do grupo metila vizinho ao éster metílico impõe um efeito estérico que limita a rotação da ligação σ que une o anel ao grupo carbometóxi e ainda faz com o que este grupo não se encontre coplanar com a ligação C=C endocíclica, prejudicando a conjugação, como pode ser observado na Figura 3. Este efeito de diminuição da conjugação é conhecido na literatura como inibição estérica da ressonância³⁵ e já foi descrito em compostos análogos aos aqui estudados, como em ácidos *orto*-metilbenzóicos e seus ésteres³⁶.

³⁵ Kadesch, R.G.; Weller, S.W. "The Steric Inhibition of Resonance in Aromatic Carbonyl Compounds" *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 1310

³⁶ Decouzon, M.; Ertl, P.; Exner, O.; Gal, J-F.; Maria, P-C. "Concepts of Sterically Hindered Resonance and Buttressing Effect: Gas-Phase Acidities of Methyl-Substituted Benzoic Acids and Basicities of Their Methyl Esters". *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12071



Esquema 16: Equilíbrio conformacional em carbometóxi-*para*-benzoquinonas.

Tabela 2: Energias de Gibbs dos confômeros s-cis e s-trans das carbometóxi-*para*-benzoquinonas (B3LYP/6-31+g(d,p))

	s-cis (Hartree)	s-trans (Hartree)	$\Delta E_{s\text{-trans-s-cis}}$ (kcal.mol ⁻¹)
16	-648,52594	-648,52513	0,510
17	-648,52617	-648,52522	0,597
18	-687,822439		
19	-766,398785		

A análise das interações entre os orbitais naturais de ligação, para os quatro dienófilos, dos orbitais π das duplas olefínicas (doador) com os orbitais π^* das ligações duplas carbono-oxigênio dos ésteres (aceptor) reforça este argumento, uma vez que para **18** e **19** a energia de estabilização conferida pela conjugação entre estes grupos é consideravelmente menor quando comparada com **16** e **17**. (Tabela 3).

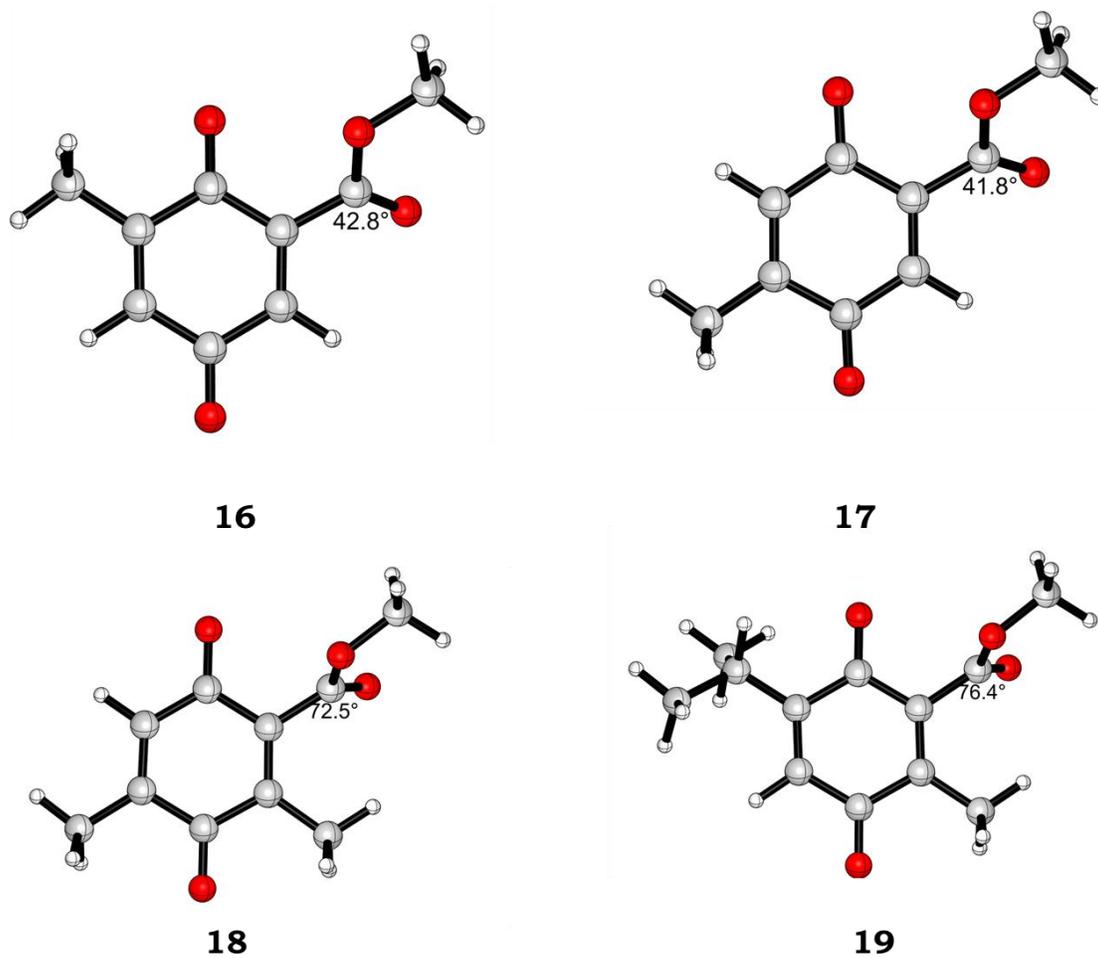
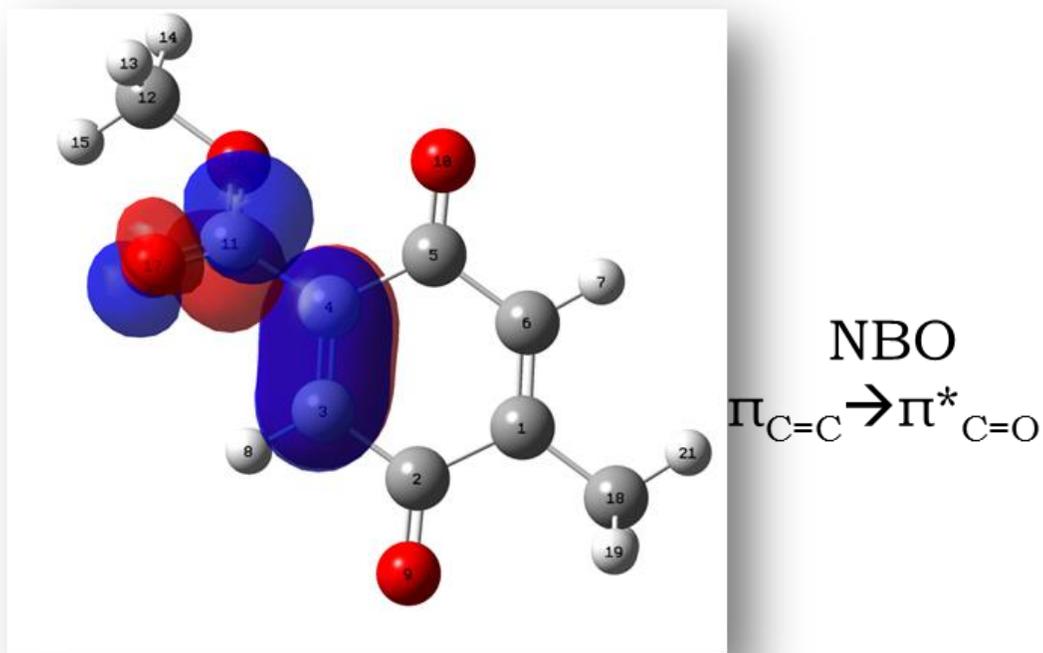


Figura 3: Estruturas otimizadas das carbometóxi *para*-benzoquinonas 16-19

Tabela 3: Ângulos diedro e energias de interação $\pi_{C=C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ calculadas para as carbometóxi-*para*-benzoquinonas **16-19**



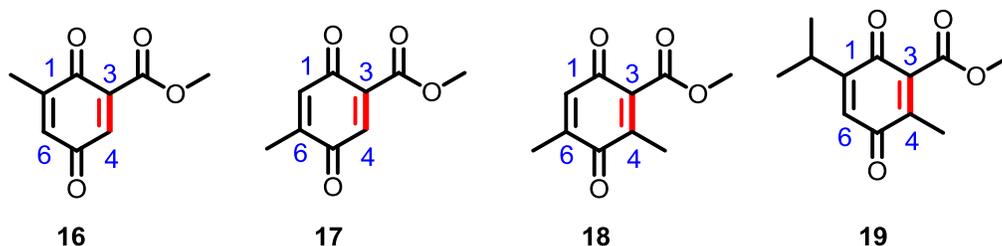
	16	17	18	19
Ângulo diedro (°)	42,8	41,8	72,5	76,4
Energia da interação	7,4	11,2	2,8	1,9
$\pi_{C=C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ (kcal.mol⁻¹)				

Os cálculos das eletrofilicidades globais destes compostos (Tabela 4), mostram a menor reatividade dos compostos **18** e **19** como dienófilos de demanda normal uma vez que os grupos alquílicos adicionais diminuem a reatividade destes compostos, em comparação com **16** e **17**, que se mostraram semelhantes em termos de reatividade e seletividade nas reações estudadas. A análise da eletrofilicidade local para os carbonos olefínicos destes compostos (Tabela 5) mostra que, exceto para **19**, o sítio que apresenta maior deficiência eletrônica se encontra na dupla ligação substituída pelo grupo carbometóxi. Esta previsão de seletividade foi condizente com os resultados experimentais para os compostos **16** e **17**, mas não para **18** e **19**. A presença do grupo metila em C4 nestes compostos diminuiu significativamente a eletrofilicidade local nesse centro, e em menor extensão em C3. Estes resultados mostram que apenas os efeitos eletrônicos dos substituintes não justificam a regioseletividade observada para as reações de Diels-Alder deste estudo.

Tabela 4: Parâmetros de reatividade globais calculados para as carbometóxi-*para*-benzoquinonas **16-19**

	HOMO (a.u.)	LUMO (a.u.)	μ (a.u.)	η (a.u.)	ω (eV)
16	-0,28222	-0,14531	-0,2138	0,1369	4,606
17	-0,28192	-0,14562	-0,2138	0,1363	4,627
18	-0,27676	-0,13864	-0,2077	0,1381	4,310
19	-0,27471	-0,13688	-0,2058	0,1378	4,240

Tabela 5: Eletrofilicidades locais calculadas para as carbometóxi-*para*-benzoquinonas **16-19**



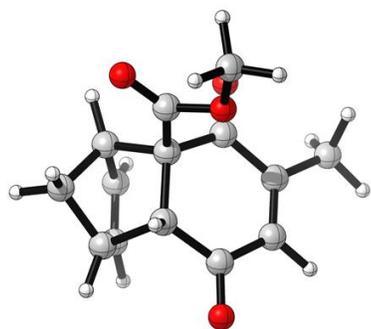
ω_k^+ (eV)

	C1	C3	C4	C6
16	0,180	0,337	0,355	0,318
17	0,264	0,294	0,399	0,231
18	0,236	0,282	0,278	0,270
19	0,185	0,307	0,232	0,328

As estruturas dos estados de transição, e dos correspondentes cicloadutos (Figuras 4-11) foram otimizadas e suas energias eletrônicas corrigidas foram obtidas e comparadas (Tabelas 6-9). Observou-se novamente um comportamento distinto entre os dienófilos **16** e **17** com **18** e **19**, sendo que, para estes últimos, os estados de transição que levam aos regioisômeros do tipo B (a dupla em que o grupo carbometóxi não está ligado atuando como dienófilo) são favorecidos quando comparados aos que levam para os regioisômeros do tipo A.

Tabela 6: Energias dos reagentes, estados de transição e cicloadutos calculadas para a reação da carbometóxi-*para*-benzoquinona **16** com ciclopentadieno

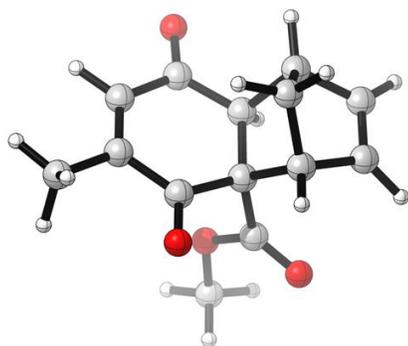
	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Energia relativa (kcal.mol⁻¹)
16	-648,681058	
Ciclopentadieno	-194,119816	
ET A-endo	-842,773523	17,2
ET B-endo	-842,768038	20,6
ET-A-exo	-842,771859	18,2
ET B-exo	-842,764737	22,7
Aduto A-endo	-842,819812	-11,9
Aduto B-endo	-842,809673	-5,5
Aduto A-exo	-842,818123	-10,8
Aduto B-exo	-842,80908	-5,1



A-endo



B-endo



A-exo



B-exo

Figura 4: Estruturas otimizadas para os cicloadutos das reações de Diels-Alder entre **2** e **16**

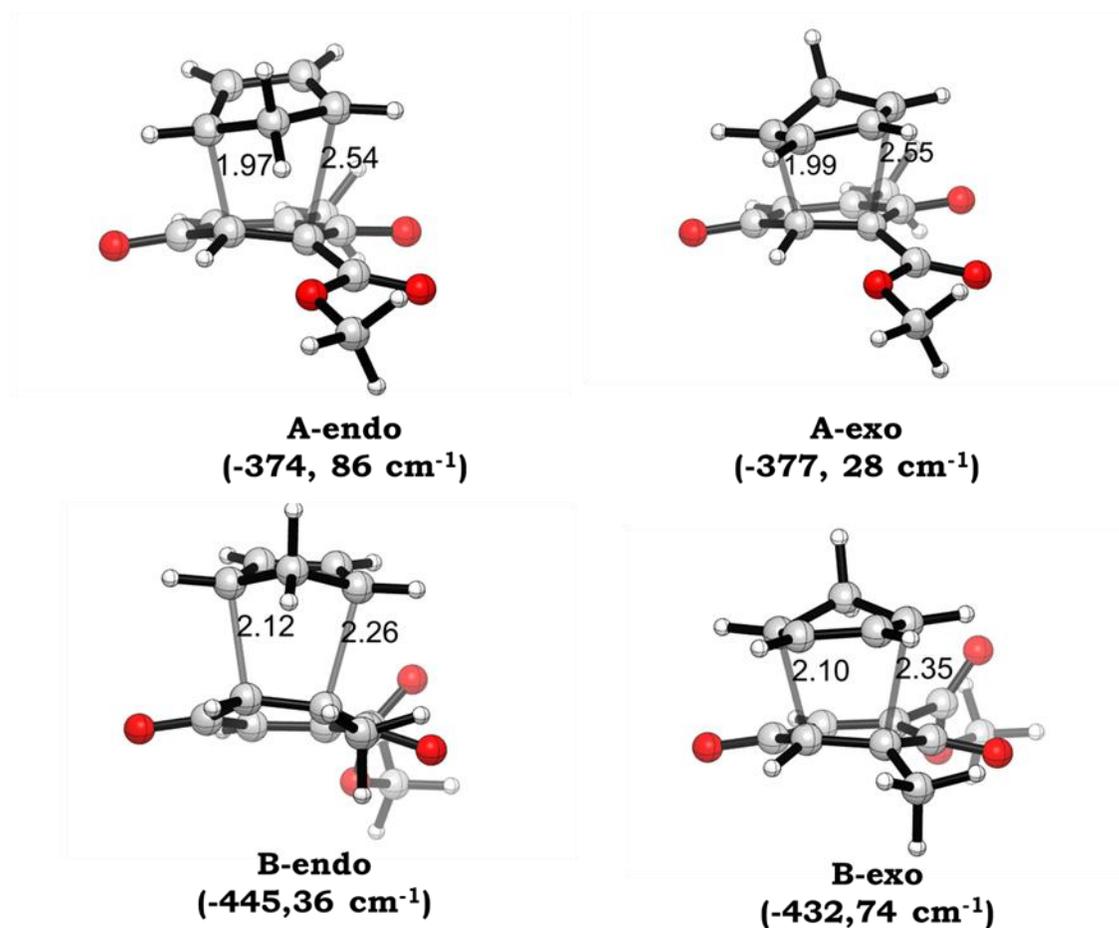


Figura 5: Estruturas otimizadas dos estados de transição das reações de Diels-Alder entre **2** e **16** (distâncias em angstroms)

Tabela 7: Energias dos reagentes, estados de transição e cicloadutos calculadas para a reação da carbometóxi-*para*-benzoquinona **17** com ciclopentadieno

	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Energia relativa (kcal.mol ⁻¹)
17	-648,681276	
Ciclopentadieno	-194,119816	
ET A-endo	-842,773190	17,5
ET-B-endo	-842,768038	20,7
ET A-exo	-842,771410	18,6
ET B-exo	-842,764605	22,9
Aduto A-endo	-842,819866	-11,8
Aduto A-exo	-842,810185	-5,7
Aduto B-endo	-842,818377	-10,8
Aduto B-exo	-842,809616	-5,3

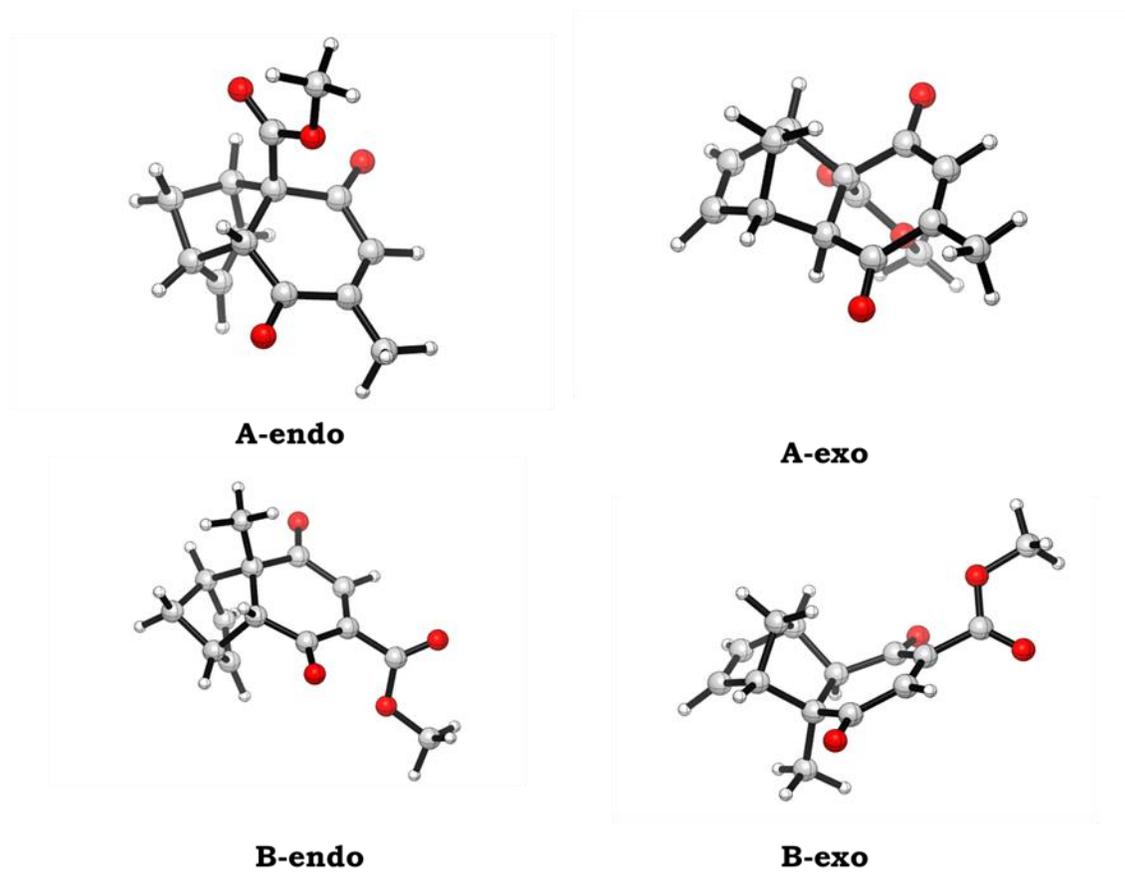


Figura 6: Estruturas otimizadas para os cicloadutos das reações de Diels-Alder entre 2 e 17

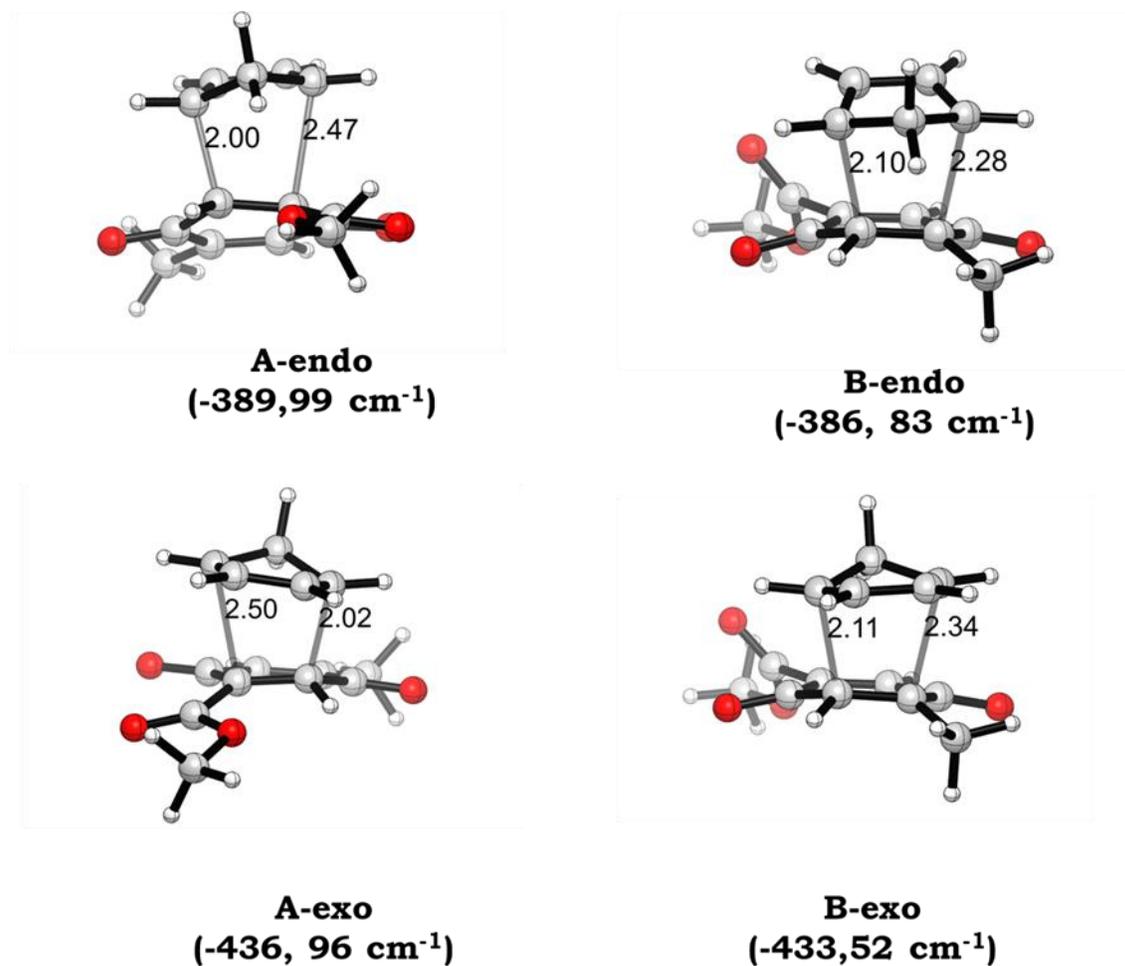
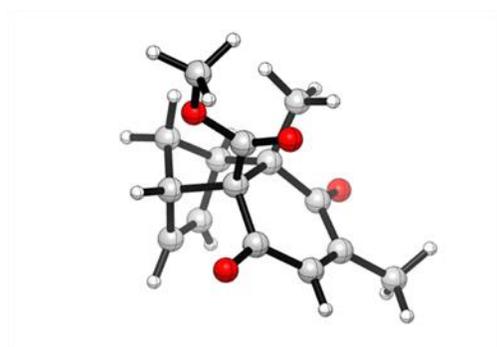


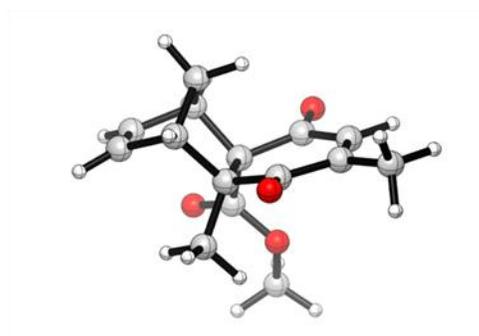
Figura 7: Estruturas otimizadas para os estados de transição das reações de Diels-Alder entre **2** e **17** (distâncias em angstroms)

Tabela 8: Energias dos reagentes, estados de transição e cicloadutos calculadas para a reação da carbometóxi-*para*-benzoquinona **18** com ciclopentadieno

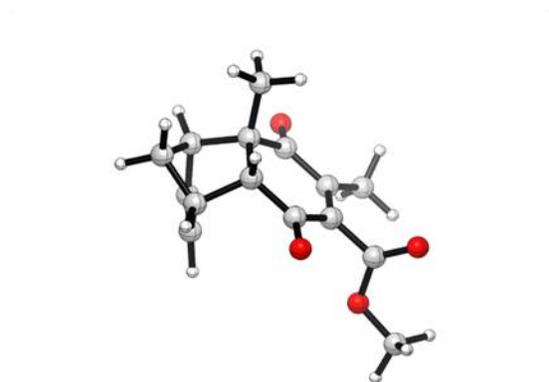
	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Energia relativa (kcal.mol ⁻¹)
18	-688,005193	
Ciclopentadieno	-194,119816	
ET A-endo	-882,088931	22,6
ET-B-endo	-882,091671	20,9
ET A-exo	-882,082349	26,8
ET B-exo	-882,088489	22,9
Aduto A-endo	-882,129556	-2,9
Aduto B-endo	-882,133913	-5,6
Aduto A-exo	-882,130020	-3,1
Aduto B-exo	-882,133313	-5,2



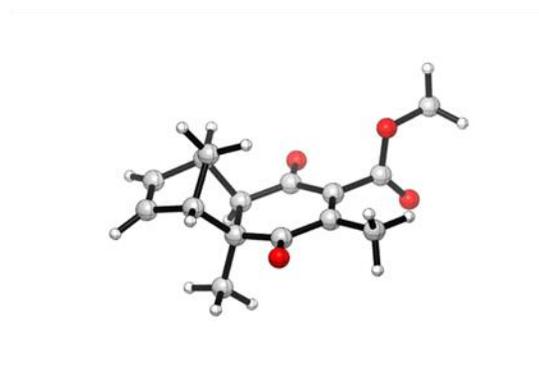
A-endo



A-exo



B-endo



B-exo

Figura 8: Estruturas otimizadas para os cicloadutos das reações de Diels-Alder entre **2** e **18**

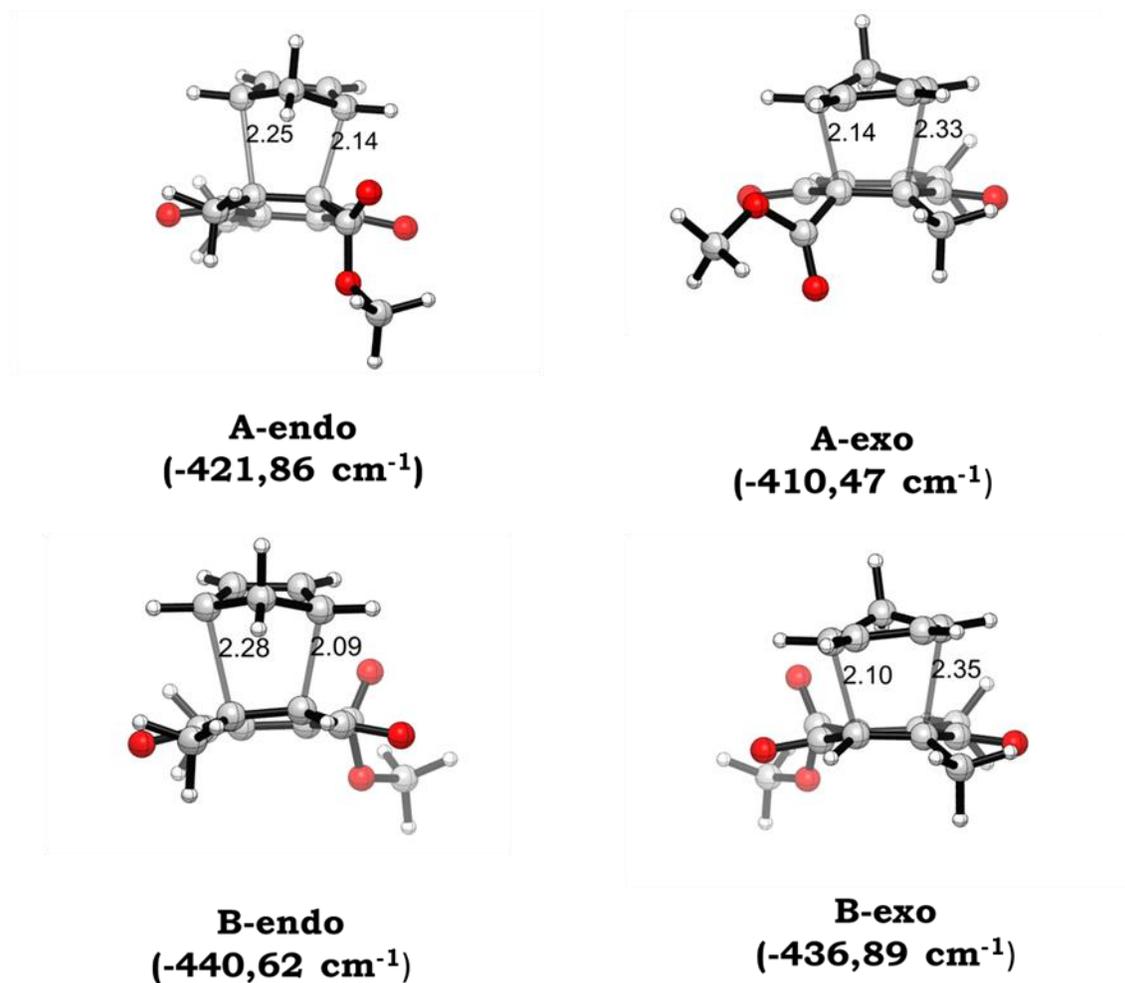
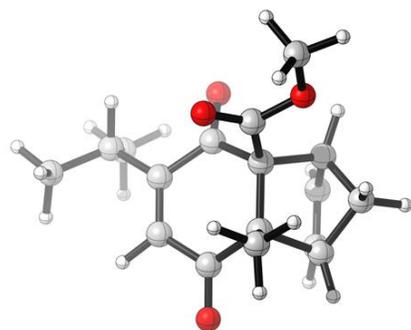


Figura 9: Estruturas otimizadas para os estados de transição das reações de Diels-Alder entre **2** e **18** (distâncias em angstroms)

Tabela 9: Energias dos reagentes, estados de transição e cicloadutos calculadas para a reação da carbometóxi-*para*-benzoquinona **19** com ciclopentadieno

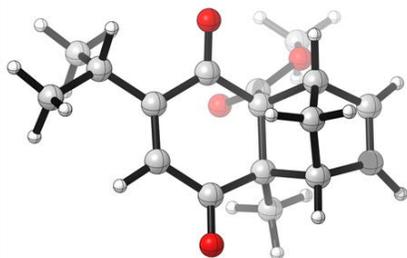
	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Energia relativa (kcal.mol ⁻¹)
19	-766,638162	
Ciclopentadieno	-194,119816	
ET A-endo	-960,718286	24,9
ET-B-endo	-960,719946	23,9
ET A-exo	-960,714476	27,3
ET B-exo	-960,717217	25,6
Aduto A-endo	-960,76227	-2,7
Aduto B-endo	-960,761314	-2,1
Aduto A-exo	-960,761173	-2,0
Aduto B-exo	-960,758117	-0,1



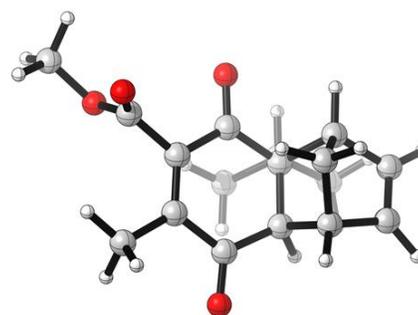
A-endo



B-endo



A-exo



B-exo

Figura 10: Estruturas otimizadas para os cicloadutos das reações de Diels-Alder entre **2** e **19**

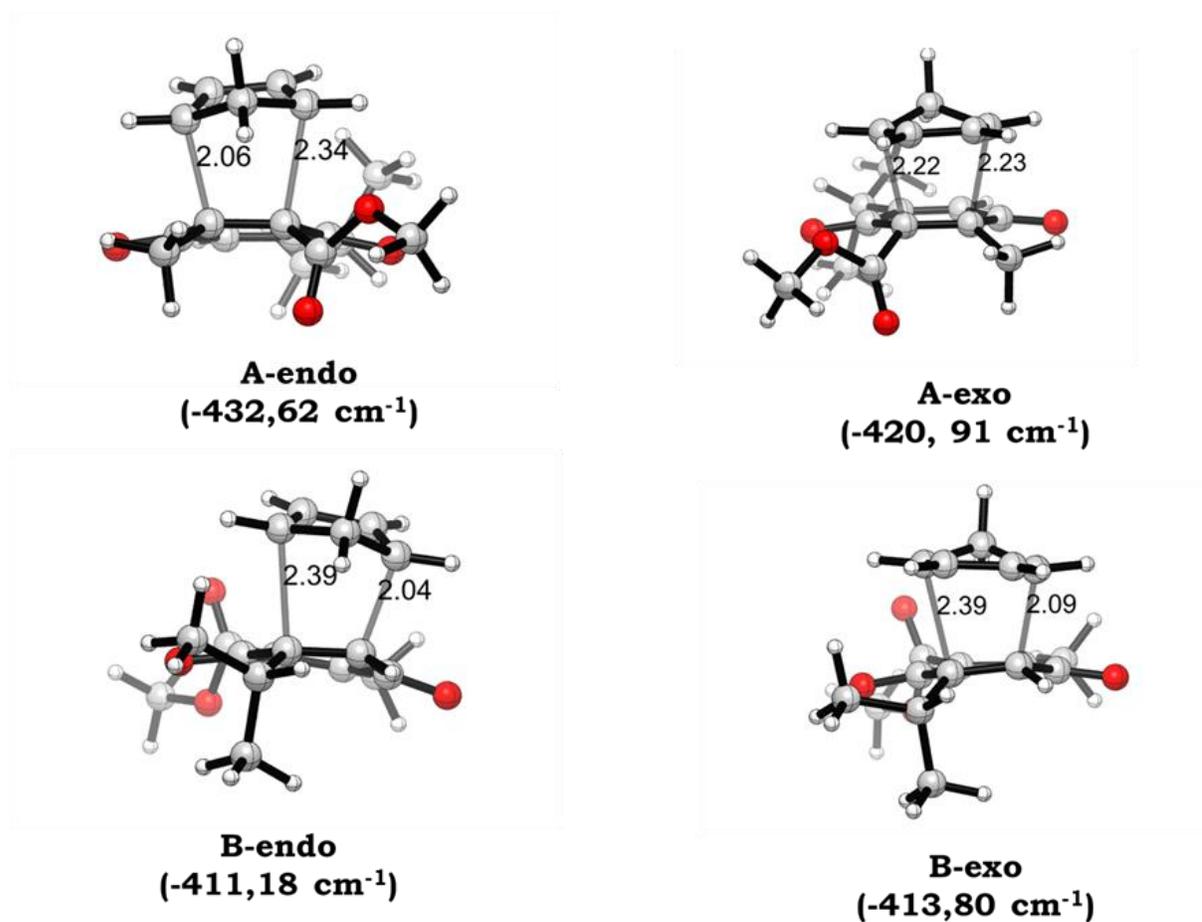


Figura 11: Estruturas otimizadas para os estados de transição das reações de Diels-Alder entre **2** e **19**

Pode-se observar por meio das energias de ativação, que os cálculos foram, em parte, condizentes com os resultados experimentais observados. Em todos os casos, os estados de transição *endo* apresentaram energias menores quando comparado aos estados de transição *exo*, o que condiz com o conceito de interações orbitales secundárias presentes no estado de transição *endo*. Para as reações de Diels-Alder dos dienófilos **16** e **17**, o estado de transição *A-endo* é cerca de 3 kcal.mol⁻¹ mais favorável energeticamente do que o estado de transição *B-endo*, o que evidencia o efeito eletrônico retirador de elétrons do grupo carbometóxi orientando a regioseletividade a favor do regioisômero A, em concordância com o que foi observado experimentalmente. Contudo, para as reações de Diels-Alder dos dienófilos **18** e **19**, o estado de transição *B-endo* apresentou menor energia do que o correspondente *A-endo*, em concordância com o observado experimentalmente apenas para **18**. Vale ressaltar que, de acordo com as energias de ativação calculadas a regioseletividades das reações de Diels-Alder para **18** e **19** é consideravelmente menor quando comparado às reações de **16** e **17**. A aproximação do ciclopentadieno ao grupo isopropílico no estado de transição *B-endo* de **19** certamente deve ser menos favorável do que a aproximação ao grupo metílico de **18** nesse estado de transição, o que justificaria o fato de que o cicloaduto *B-endo* não foi observado para a reação de **19**,

Recentemente o modelo de distorção/interação proposto por Houk³⁷ (também conhecido como modelo de tensão de ativação, por Bickelhaupt³⁸) tem

³⁷ a) Ess, D.H.; Houk, K.N. "Theory of 1,3-Dipolar Cycloadditions: Distortion/Interaction and Frontier Molecular Orbital Models" *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*,10187 b) Liu, F.; Paton, R.S.; Kim, S.H.; Liang, Y.; Houk, K.N. "Diels-Alder Reactivities of Strained and Unstrained Cycloalkenes with Normal and Inverse-Electron-Demand Dienes: Activation Barriers and Distortion/Interaction Analysis" *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15642.

³⁸ a) van Zeist, W-J.; Bickelhaupt, F.M. "The Activation Strain Model of Chemical Reactivity" *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3118. b) Fernandez, I.; Bickelhaupt, F.M. "The activation model and molecular orbital theory: understanding and designing chemical reactions" *Chem. Soc. Rev.* **2014**, DOI: 10.1039/C4CS00055B

se apresentado como uma ferramenta valiosa para compreender as origens das barreiras de energia, bem como as seletividades, de reações orgânicas. Neste modelo, propõe-se que a energia de ativação (ΔE_{act}) de uma determinada reação é resultante da diferença entre a energia de distorção (ΔE_{dis}), a energia necessária para que os reagentes (ou as regiões de uma mesma molécula) passem de suas geometrias mais estáveis para àquelas do estado de transição, e a energia de interação (ΔE_{int}), que corresponde justamente às energias de interação (atrativas e repulsivas) entre estes fragmentos distorcidos. (Figura 12)

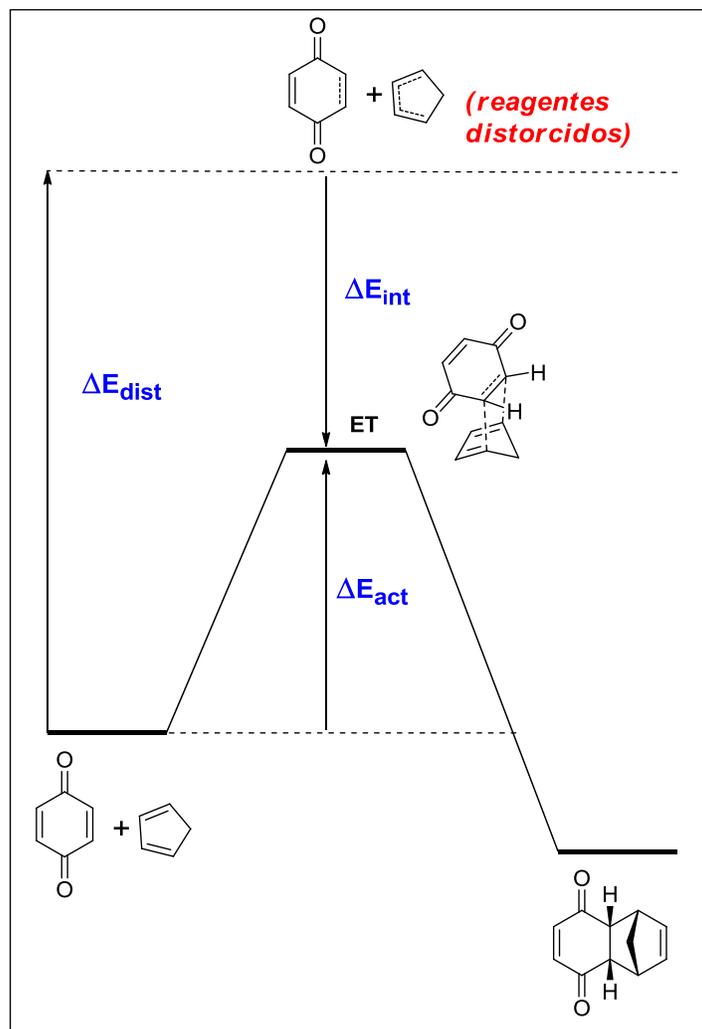


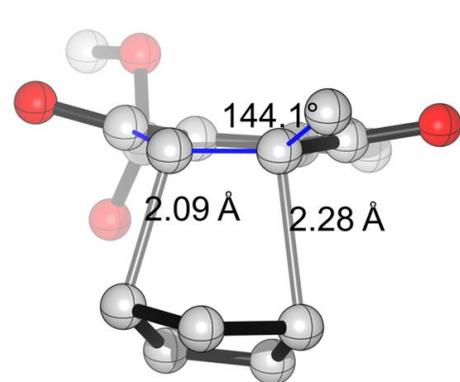
Figura 12: Modelo de distorção/interação ilustrando a formação do produto *endo* para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e *para*-benzoquinona

Houk mostrou que para as reações de Diels-Alder envolvendo cicloalcenos como dienófilos a energia de distorção associada à variação do ângulo diedro ao redor da ligação olefínica nos estados de transição está diretamente relacionado às energias de ativação destas reações.^{37b}

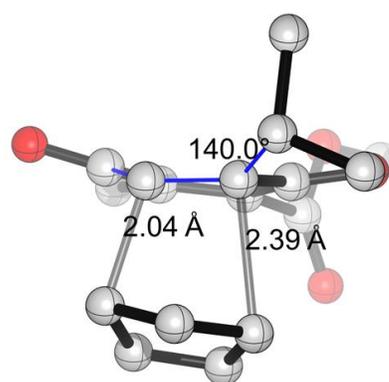
As energias de distorção e interação para as reações de Diels-Alder de **18** e **19** em ambos estados de transição *endo* foram calculadas (Tabela 8), de modo a compreender a influência dos substituintes na geometria dos estados de transição e obter alguma informação sobre a regioseletividade local distinta destes substratos frente ao ciclopentadieno. Na tabela 8, observa-se que as energias de interação são semelhantes, assim como as energias de distorção do ciclopentadieno, indicando que a distorção das carbometóxi-*para*-benzoquinonadas deve ser o principal fator responsável pela regioseletividade nessas reações. Nas estruturas otimizadas dos dienófilos, os ângulos diedro dos substituintes com relação ao plano do anel é próximo a 180° devido à estrutura planar destes compostos. Nos estados de transição *A-endo* de **18** e **19**, a pequena diferença entre as energias de distorção dos dienófilos se deve ao fato de que a substituição na dupla ligação que atua como dienófilo em ambos os estados de transição é a mesma e, por conta disso as distorções dos grupos metila e carbometóxi são semelhantes. Contudo, para os estados de transição *B-endo* a energia de distorção de **19** é cerca de 3 kcal.mol⁻¹ maior que **18**. Esta diferença significativa de energia se deve ao fato de que a variação do ângulo diedro do grupo isopropílico em **19** é cerca de 4° maior quando comparado à mesma variação associada ao grupo metílico de **18**. (Figura 13), o que justifica a seletividade observada experimentalmente em **19**, para o cicloaduto *A-endo*.

Tabela 10: Energias de distorção, interação e ativação para as reações de Diels-Alder com estados de transição *endo* das reações de Diels-Alder de **18** e **19** com ciclopentadieno (em kcal.mol⁻¹)

	ΔE_{dist} (Cp)	ΔE_{dist} (quinona)	ΔE_{dist} (total)	ΔE_{int}	ΔE_{act}
ET A-endo 18	20,0	17,1	37,0	14,4	22,6
ET- A-endo 19	21,4	17,8	39,2	14,3	24,9
ET B-endo 18	21,2	14,3	35,5	14,6	20,9
ET B-endo 19	20,7	17,3	38,0	14,2	23,8



B-endo 18
 $\Delta E_{\text{dist-18}} = 14,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$



B-endo 19
 $\Delta E_{\text{dist-19}} = 17,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$

Figura 13: Estruturas dos estados de transição *B-endo* das reações de **18** e **19** com ciclopentadieno e energias de distorção dos dienófilos (ângulos de distorção dos grupos alquílicos nos dienófilos em azul)

As estruturas dos cicloadutos também foram otimizadas e em todos os casos, com exceção aos adutos do tipo de **18**, os cicloadutos do tipo *endo* se mostraram mais estáveis do que os cicloadutos *exo*, em concordância, com um estudo envolvendo a reação entre ciclopentadieno e *para*-benzoquinona, onde concluiu-se que nessa reação, o aduto *endo* é, simultaneamente, o produto cinético e o termodinâmico³⁹. Os cicloadutos *endo* provenientes das reações de **16** e **17** apresentam uma estabilidade relativa consideravelmente maior do que os cicloadutos *exo*. Para os cicloadutos provenientes do dienófilo **18**, obsevou-se que a formação dos cicloadutos do tipo B é termodinamicamente favorecida quando comparada aos regioisômeros do tipo A, pois nestes compostos há um impedimento estérico considerável entre os grupos metila e carbometóxi na junção de anel. No cicloaduto A-*endo*, além destes grupos, a presença do grupo metileno em cabeça de ponte proveniente do ciclopentadieno no mesmo plano impõe ainda mais interações estéricas, o que justifica o fato de que o cicloaduto A-*exo* é cerca de 0,2 kcal mais estável do que o cicloaduto A-*endo*. Os cicloadutos derivados de **19** se mostraram semelhantes em energia, com exceção do aduto B-*exo*, o menos estável dessa série, possivelmente devido à interação estérica do grupo isopropílico da junção de anel com a face concava do sistema bicíclico nesse cicloaduto.

³⁹ 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

4.2. Sobre as reações de cicloadição entre carbometóxi-*para*-benzoquinonas e 6,6-dimetil-fulveno

Em um estudo experimental realizado por Donatoni durante seu doutorado³⁵, foi estudada a reatividade de carbometóxi-*para*-benzoquinonas (**16-19**) frente ao 6,6-dimetilfulveno (**20**) (Figura 14). Era esperado inicialmente a obtenção de cicloadutos da reação de Diels-Alder intermolecular entre as carbometóxi-*para*-benzoquinonas com o 6,6-dimetilfulveno, em analogia às reações com o ciclopentadieno, descritas na seção anterior (Esquema 17A). Porém as carbometóxi *para*-benzoquinonas **16** e **17** não se mostraram reativas frente ao 6,6-dimetilfulveno à temperatura ambiente, após 24 h de reação em diclorometano. Contudo, a reação de **20** com os compostos **18** e **19**, nestas mesmas condições, levou à formação de novos compostos diidrobenzopirânicos, **21a** e **22a**. A formação destes compostos provavelmente ocorre por meio da tautomerização, no meio reacional, das carbometóxi-*para*-benzoquinonas, levando à formação dos correspondentes *orto*-quinona metídeos **18a** e **19a** que prontamente reagem de maneira regiosseletiva como heterodienos frente a **20**, que por sua vez atua como dienófilo nessa reação (Esquema 17B).

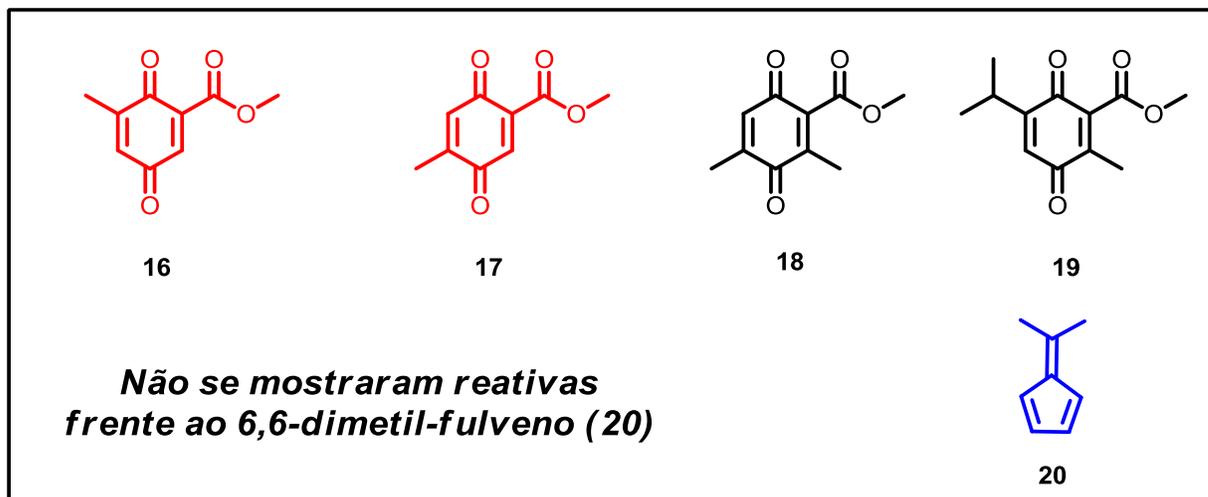
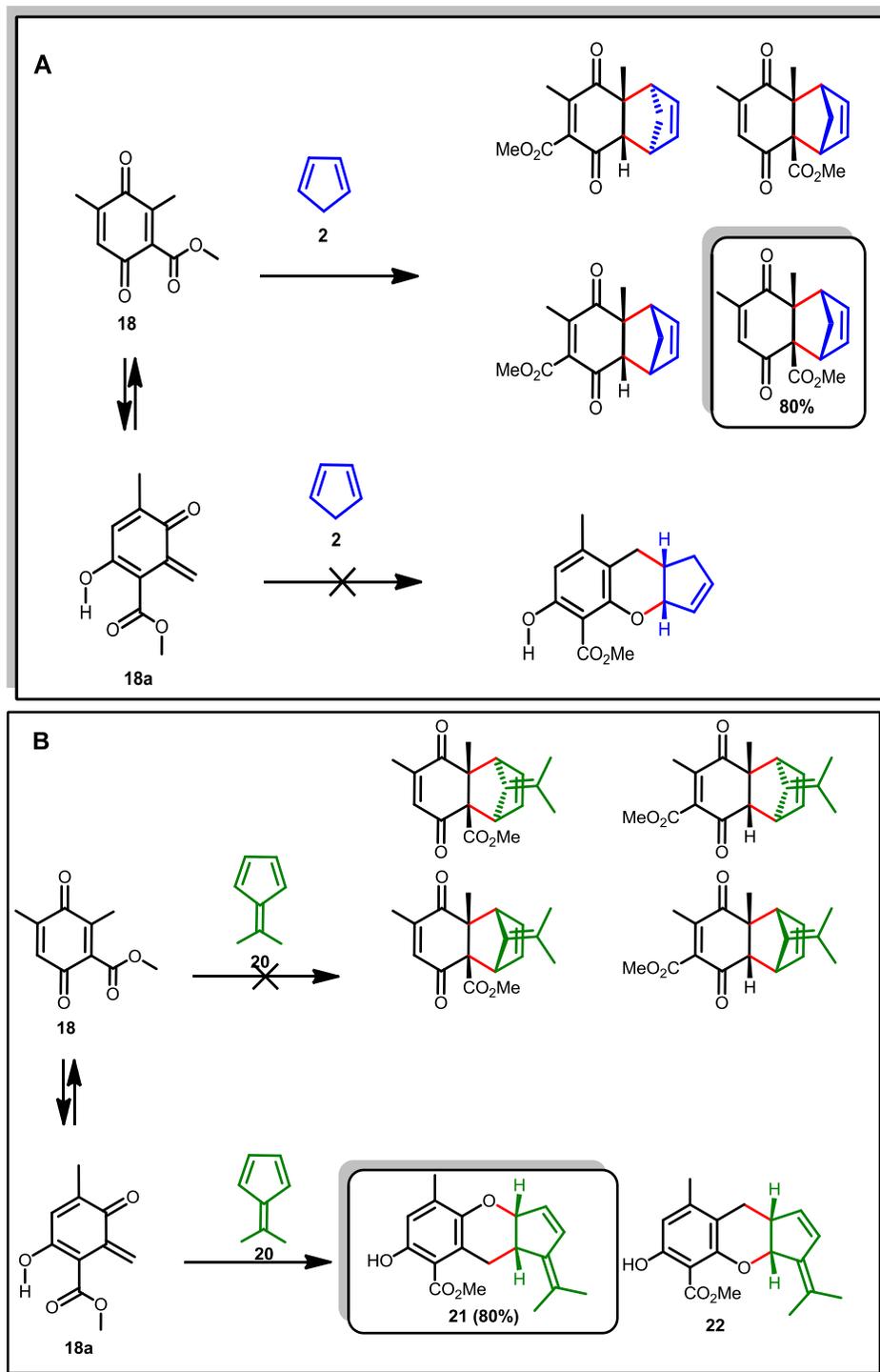


Figura 14: Carbometóxi-*para*-benzoquinonas testadas frente ao 6,6,-dimetil-fulveno



Esquema 17: Reatividade do ciclopentadieno (**2**) (A) e do 6,6 dimetilfulveno (**20**) (B) frente a **18** e seu tautômero **18a**

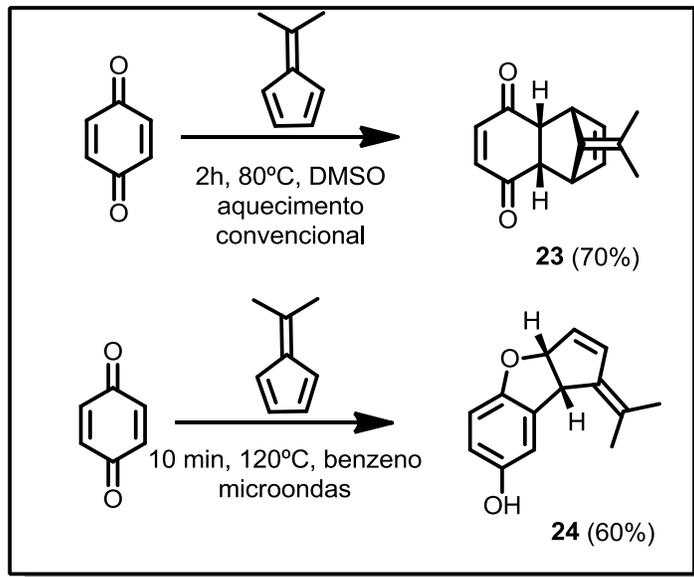
Esse resultado, até então inédito em nosso grupo, motivou a realização do estudo teórico apresentado nessa seção, para as reações envolvendo **18** e **18a**. Por meio desse estudo, desejávamos obter algumas evidências sobre a tautomerização da carbometóxi-*para*-benzoquinona **18**, uma vez que não conseguimos identificar experimentalmente a formação do tautômero proposto. Foi de nosso interesse comparar as energias de ativação das reações hetero Diels-Alder do tautômero **18a**, com o ciclopentadieno e com o 6,6-dimetilfulveno, de modo a compreender as diferenças de reatividade para estes compostos. Também foram estudados os estados de transição para as reações de Diels-Alder de demanda eletrônica normal entre **18** e **20** e também aquele entre **18** e **2**, que foi discutida na seção anterior. A estabilidade relativa dos cicloadutos de hetero Diels-Alder é, obviamente, maior do que a dos cicloadutos da reação de Diels-Alder direta, uma vez que na primeira reação há a formação de um novo sistema aromático.

Em um estudo sobre a reatividade de fulvenos em cicloadições, Hong e colaboradores⁴⁰ obtiveram, para a reação entre o 6,6-dimetilfulveno e a *para*-benzoquinona, sob aquecimento por microondas, o composto diidrobenzofurânico **24** formado por uma cicloadição do tipo hetero-[3+2], ao passo que em condições de aquecimento convencional, formou-se o aduto **23**, semelhantes àquele formado pela reação com o ciclopentadieno (Esquema 18). Em um trabalho posterior⁴¹, Hong mostrou que o 6-dimetilaminofulveno se mostrou reativo frente a *para*-benzoquinonas funcionalizadas, em temperatura ambiente, levando a síntese de novos benzopiranos. No mecanismo proposto por Hong, inicialmente ocorre a adição 1,4 do 6-dimetilaminofulveno à *para*-benzoquinona, seguido de tautomerização e ciclização; o composto amino

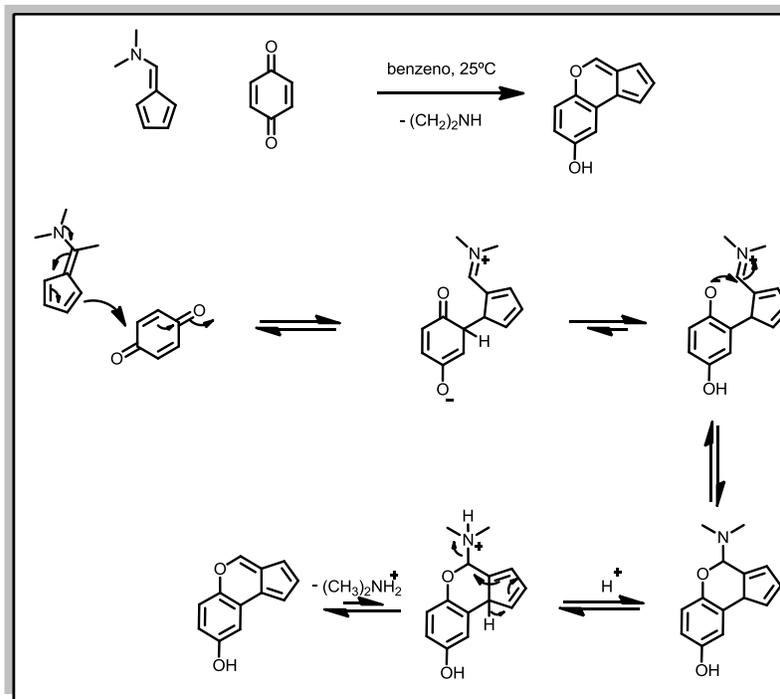
⁴⁰ Hong, B-C.; Shr, Y-J.; Liao, J-H. "Unprecedented Microwave Effects on the Cycloaddition of Fulvenes. A New Approach to the Construction of Polycyclic Ring Systems" *Org. Lett.* . **2002**, *4*, 663

⁴¹ Hong, B-C.; Chen, Z-Y.; Chen, W-H.; Sun, H-I.; Lee, G-H. "Traceless Solid-Phase Synthesis of Cyclopenta[c]quinolines and Cyclopenta[c]chromenes via Hetero [6+3] Cycloadditions of Fulvene. A Facile Approach to the 11-Heterosteroids Framework" *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, *52*, 181.

diidrobenzopirano inicialmente formado sofre então extrusão de dimetilamina de modo a aumentar a conjugação do sistema, levando aos produtos benzopirânicos. (Esquema 19)



Esquema 18: Estudo sobre a influência do tipo de aquecimento na reatividade do 6,6 dimetilfulveno (**20**) frente a *para*-benzoquinona (Hong)



Esquema 19: Estudo sobre a reatividade da *para*-benzoquinona com o 6-dimetilaminofulveno e mecanismo reacional proposto (Hong)

Em nosso estudo, primeiramente, as geometrias dos materiais de partida para a reação da carbometóxi-*para*-benzoquinona **18** e de seus tautômeros, **18a** e **18b**, foram otimizadas no nível de teoria M062x/cc-pvdz. O funcional M062x tem mostrado resultados mais promissores para o estudo de reações de cicloadição altamente assíncronicas quando comparado ao funcional B3LYP, por esse motivo, adotamos esse método⁴².

A análise das energias dos orbitais moleculares de fronteira para os compostos **18a** e **20** (Figura 15), nos mostra que a interação orbitalar mais favorável entre esse substratos ocorre entre o LUMO do heterodieno (o tautômero da carbometóxi-*para*-benzoquinona) com o HOMO do 6,6 dimetilfulveno, que atua como dienófilo, caracterizando essa reação como de demanda eletrônica inversa. Este comportamento está de acordo com a

⁴² Linder, M.; Brinck, T. "On the method-dependence of transition state asynchronicity in Diels–Alder reactions" *Chem. Phys. Phys. Chem.*, **2013**, 15,51083

reatividade típica dos compostos *orto*-quinona metídeos, que por sua vez apresentam reatividade similar a grupos carbonílicos α,β -insaturados.

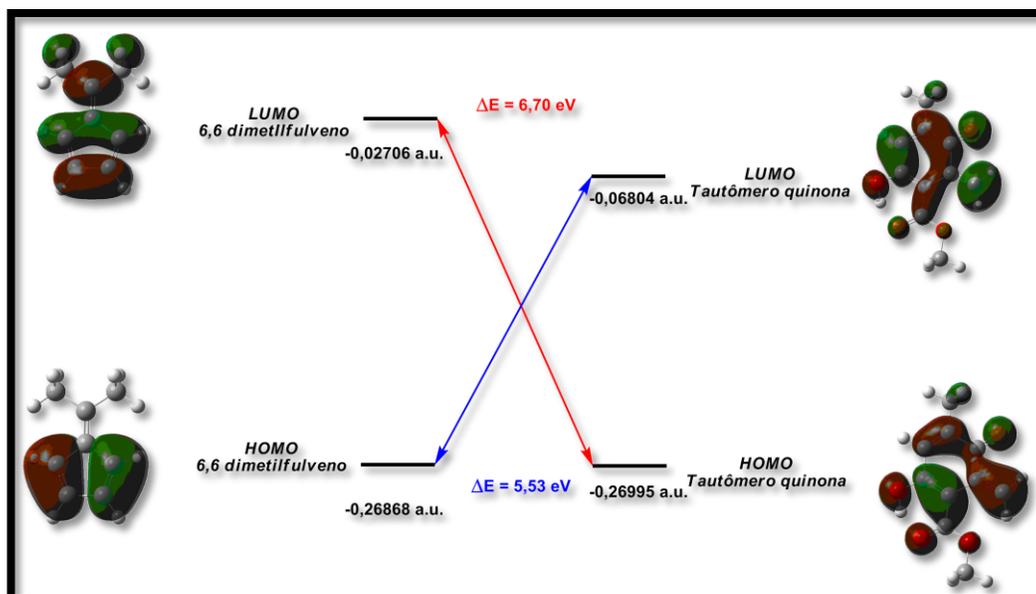
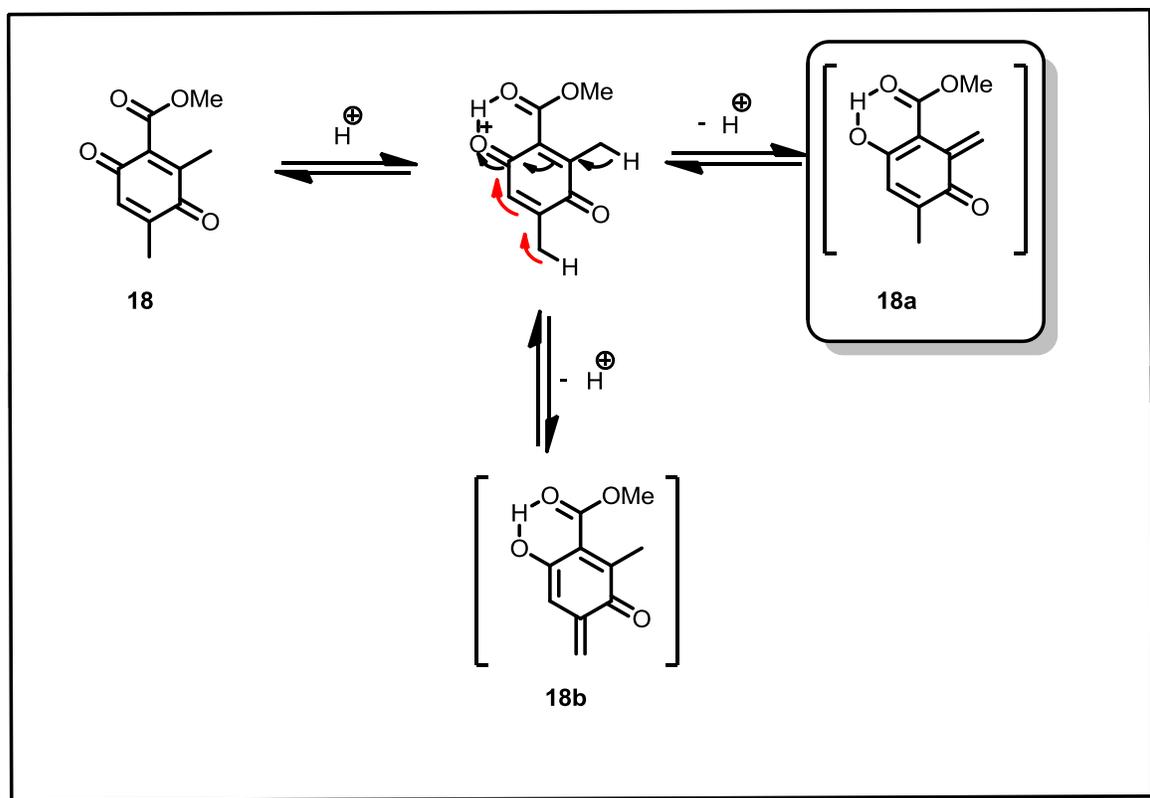


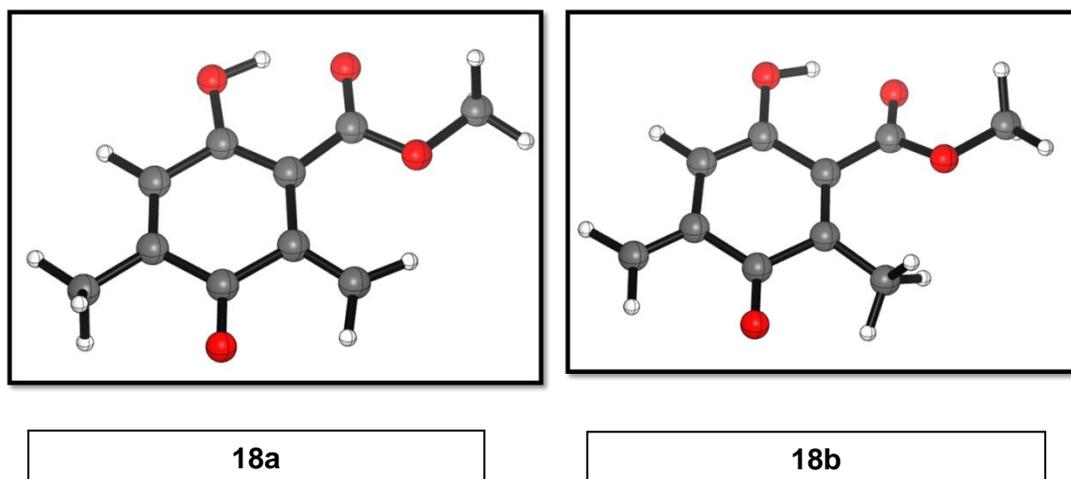
Figura 15: Análise dos orbitais moleculares de fronteira para a reação de hetero Diels-Alder estudada (M062x/cc-pvdz)

A seletividade da tautomerização da 3,5 dimetil-carbometóxi-*para*-benzoquinona (**18**) para a formação dos compostos *orto*-quinona metídeos **18a** e **18b**, provenientes da abstração dos diferentes hidrogênios dos grupos metílicos de **18** (Esquema 20).

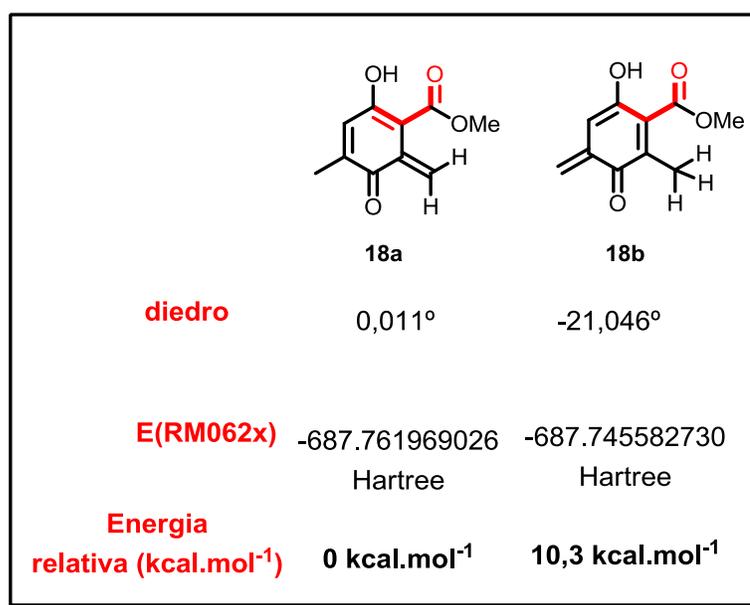


Esquema 20: Tautomerização da carbometóxi-*para*-benzoquinona **18**

Através dos valores de energia livre de Gibbs calculados para as estruturas otimizadas dos dois compostos, nota-se que **18a** é consideravelmente mais estável que **18b**. Essa maior estabilidade pode ser atribuída ao fato de que em **18a**, o grupo carbometóxi encontra-se no mesmo plano do anel (e, logo, conjugado ao mesmo); esta planaridade ocorre por meio de uma ligação de hidrogênio intramolecular presente no sistema β -enolestér nesta estrutura. A substituição do grupo metilênico (sp^2) vizinho ao grupo carbometóxi, em **18a**, por um grupo metílico (sp^3) em **18b**, faz com que, assim como ocorre em **18**, o grupo carbometóxi não fique no mesmo plano do anel devido à inibição estérica da ressonância provocada pela metila, conforme discutido na seção anterior. (Esquemas 21 e 22).



Esquema 21: Estruturas otimizadas dos tautômeros **18a** e **18b** (M062x/cc-pvdz)

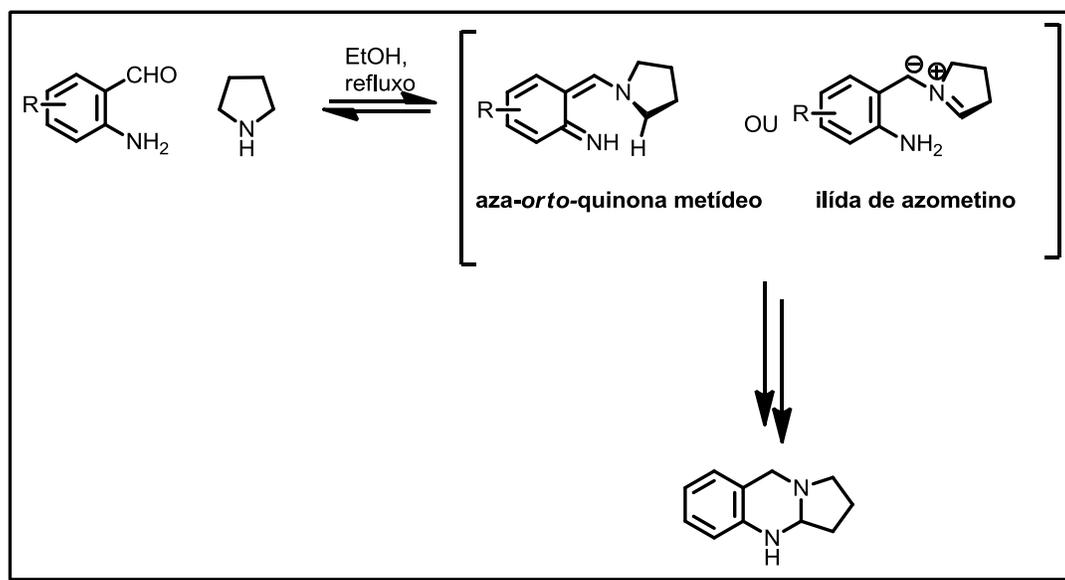


Esquema 22: Comparação entre os tautômeros **18a** e **18b** (M062x/cc-pvdz)

Quando comparamos as energias em M062x/cc-pvdz de **18** e **18a**, observamos que o tautômero **18a**, é cerca de 4,6 kcal.mol⁻¹ mais estável do que a carbometóxi-*para*-benzoquinona, **18**. Essa diferença de energia consideravelmente alta motivou a comparação do método inicialmente proposto (M062x/cc-pvdz) com outros níveis de teoria empregando funções de polarização e incluindo efeitos de solvatação. A estabilidade de **18a** certamente se deve à presença da ligação de hidrogênio intramolecular do sistema β enólester, mas acreditamos que no nível de teoria proposto inicialmente esta interação estabilizadora foi superestimada.

Em um trabalho teórico e experimental publicado recentemente, Houk e Seidel⁴³ estudaram a reatividade de 2-formil anilinas frente a aminas secundárias, tendo como uma das alternativas, a proposição de aza-orto-quinona metídeos como intermediários reativos (Esquema 23). No estudo computacional realizado neste trabalho, utilizou-se, para otimização das estruturas propostas o nível de teoria M062x/6-31+G(d,p) considerando o efeito do solvente (etanol) pelo modelo SMD. Os autores alegam que embora a inclusão do efeito do solvente na otimização não tenha grande influência nas frequências vibracionais, ela pode ser de fundamental importância na localização de estados de transição altamente polarizados, como em nosso estudo.

⁴³ Dieckmann, A.; Richers, M.T.; Platonova, A. Y.; Zhang, C.; Seidel, D.; Houk, K. N. "Metal-free -Amination of Secondary Amines: Computational and Experimental Evidence for Azaquinone Methide and Azomethine Ylide Intermediates." *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4132



Esquema 23: Reações estudadas por Houk e Seidel

Baseando-se no resultado promissor deste trabalho, decidimos prosseguir nossos estudos teóricos utilizando a mesma estratégia de Houk e Seidel. A comparação entre os valores de energia livre entre **18** e **18a** (Tabela 11), agora mostrou a carbometóxi-*para*-benzoquinona como uma estrutura mais estável do que seu tautômero, ainda que nesse caso a diferença de energia entre as duas estruturas não seja muito alta, mostrando que, de fato **18a** é relativamente estável quando comparado à **18**. Não obtemos, até o momento, outras evidências experimentais sobre a formação de **18a**.

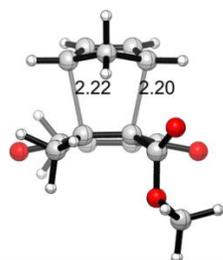
Tabela 11: Comparação entre energias livres de Gibbs entre **18** e **18a** em unidades atômicas (energias relativas em kcal.mol⁻¹)

	G (M062x/cc-pvdz) (vácuo)	G (M062x/6-31+G(d,p) (diclorometano, SMD)
18	-687,608291 (0)	-687,586464 (0)
18a	-687,615625 (-4,6)	-687,586278 (+0,1)

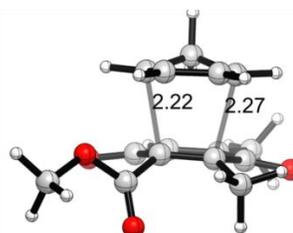
As geometrias dos estados de transição para as reações de Diels-Alder de demanda normal entre a carbometóxi-*para*-benzoquinona **18** (como dienófilo) e **2** e **20** (como dienos), bem como os das reações de hetero Diels-Alder de demanda inversas entre **18a** (heterodieno) com **2** e **20** (dienófilos) foram obtidas (Figuras 16-19) assim como os valores de energia livre de Gibbs obtidos para todas as reações. (Tabelas 12-15).

Tabela 12: Energias calculadas (em diclorometano) para os reagentes e estados de transição para a reação de Diels-Alder de **18** e **2** (M062x/6-31+g(d,p))

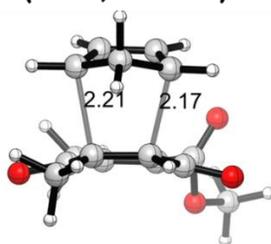
	Energia absoluta em diclorometano (Hartree)	Energia relativa (kcal.mol ⁻¹)
18	-193,962146	
2	-687,586464	
ET A-endo	-881,507527	25,8
ET B-endo	-881,507294	25,9
ET A-exo	-881,498933	31,2
ET B-exo	-881,501308	29,7



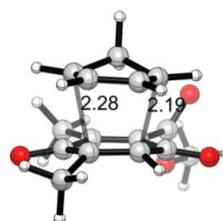
**Diels-Alder
ET A-Endo
(-391,54 cm⁻¹)**



**Diels-Alder
ET A-Exo
(-386,00 cm⁻¹)**



**Diels-Alder
ET B-Endo
(-422,70 cm⁻¹)**



**Diels-Alder
ET B-Exo
(-409,12 cm⁻¹)**

Figura 16: Estruturas otimizadas dos estados de transição para a reação de Diels-Alder entre **18** e **2**. (distâncias em angstroms)

Tabela 13: Energias calculadas (em diclorometano) para os reagentes e estados de transição para a reação de Diels-Alder de **18** e **20** (M062x/6-31+g(d,p))

	Energia absoluta em diclorometano (Hartree)	Energia relativa (kcal.mol ⁻¹)
18	-687,586464	
20	-310,578398	
ET A-endo	-998,128456	22,8
ET B-endo	-998,128648	22,7
ET A-exo	-998,126622	24,0
ET B-exo	-998,124347	25,4

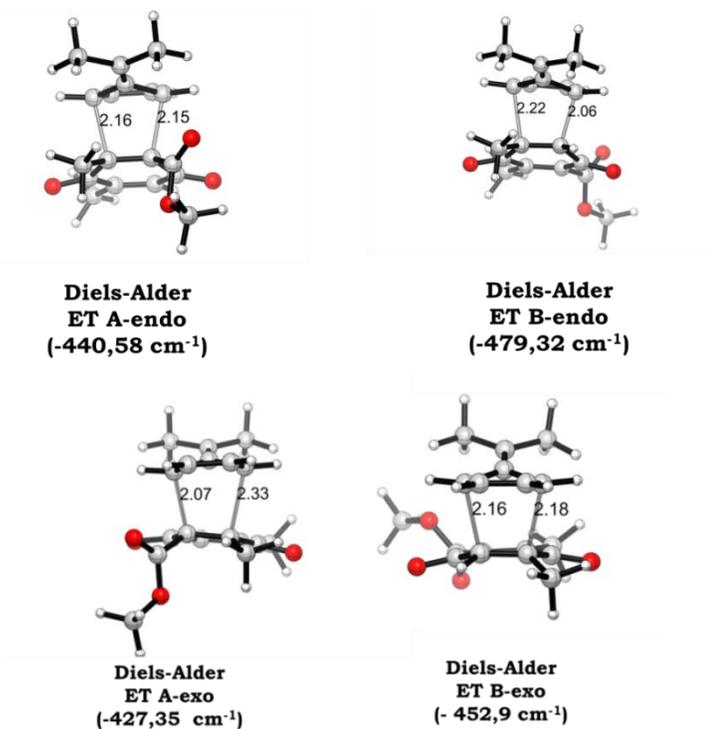
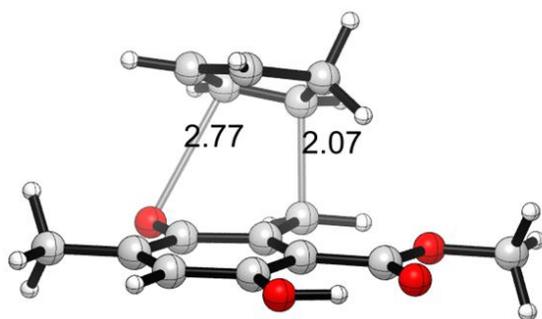


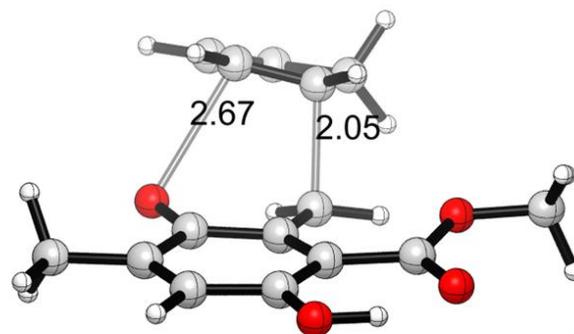
Figura 17: Estruturas otimizadas dos estados de transição para a reação de Diels-Alder entre **18** e **20**. (distâncias em angstroms)

Tabela 14: Energias calculadas (em diclorometano) para os reagentes e estados de transição para a reação hetero Diels-Alder de **18a** e **2** (M062x/6-31+g(d,p))

	Energia absoluta em diclorometano (Hartree)	Energia relativa (kcal.mol ⁻¹)
18a	-687,586278	
2	-193,962146	
ET endo	-881,518846	18,6
ET exo	-881,510998	23,5



**Hetero DA
ET Endo
(-387,87 cm⁻¹)**



**Hetero DA
ET Exo
(-418,83 cm⁻¹)**

Figura 18: Estruturas otimizadas dos estados de transição para a reação hetero Diels-Alder entre **18a** e **2**. (distâncias em angstroms)

Tabela 15: Energias calculadas (em diclorometano) para os reagentes e estados de transição para a reação hetero Diels-Alder de **18a** e **20** (M062x/6-31+g(d,p))

	Energia absoluta em diclorometano (Hartree)	Energia relativa (kcal.mol ⁻¹)
18^a	-687,586278	
20	-310,578398	
ET A-endo	-998,144872	12,4
ET B-endo	-998,135686	18,2
ET A-exo	-998,139190	16,0
ET B-exo	-998,133296	19,7

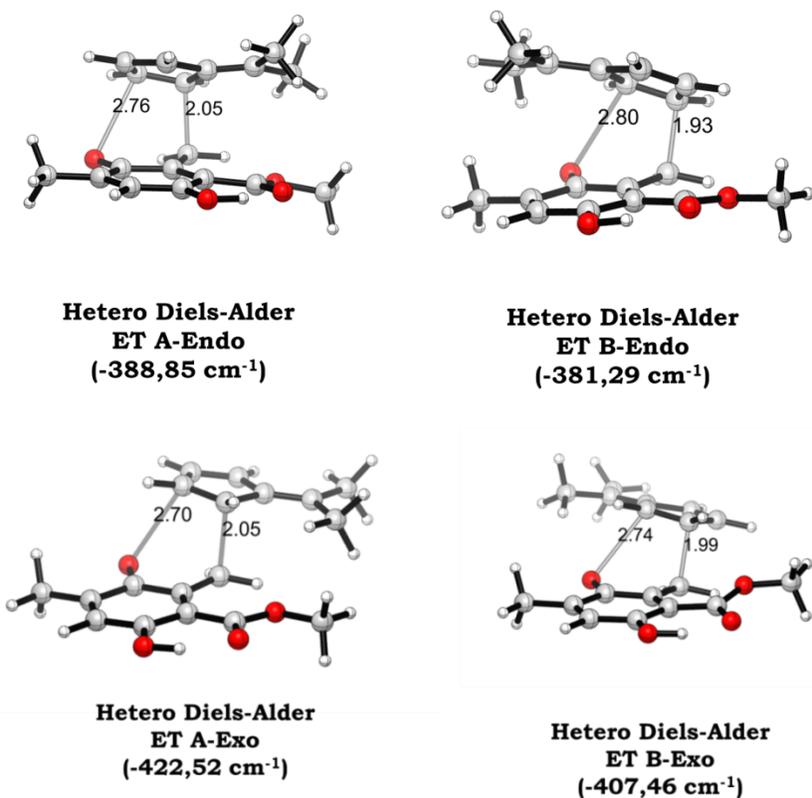
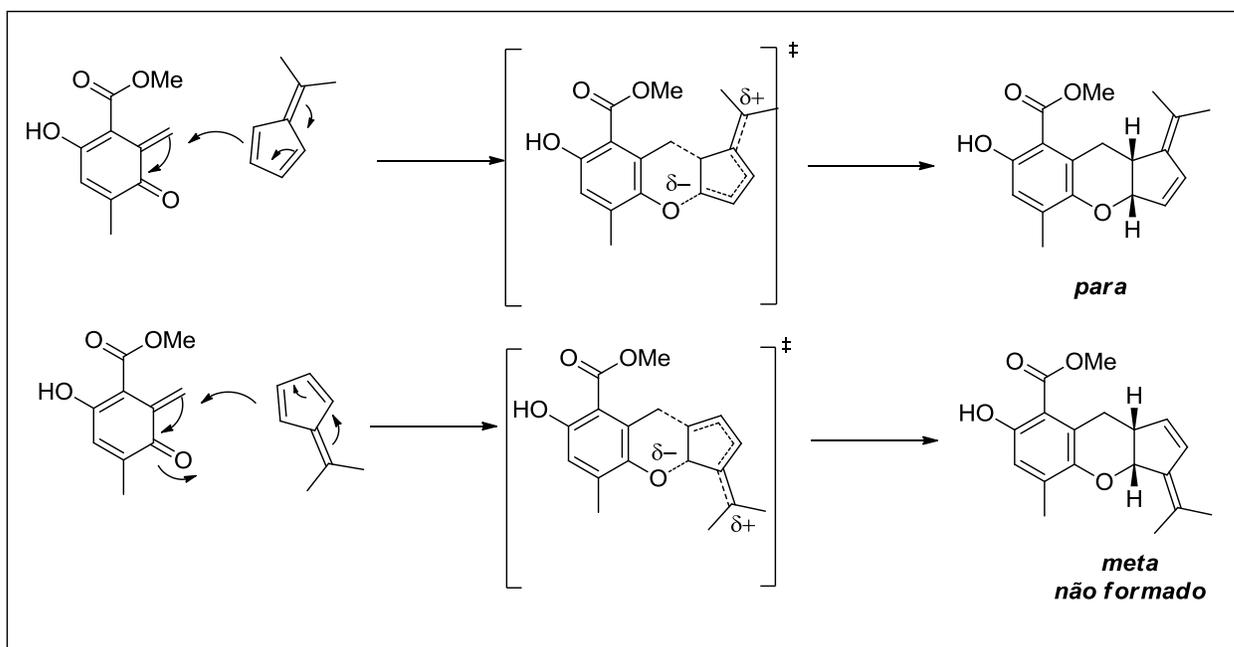


Figura 19: Estruturas otimizadas dos estados de transição para a reação hetero Diels-Alder entre **18a** e **20**. (distâncias em angstroms)

As energias de ativação das reações hetero Diels-Alder (Tabelas 14 e 15) são consideravelmente menores do que as energias de ativação para as reações de Diels-Alder (Tabelas 12 e 13), em especial para o estado de transição *endo* das reações hetero Diels-Alder, a menor barreira de ativação para a reação de hetero Diels-Alder se deve à aromatização do sistema, que ocorre tanto no estado de transição assim como no cicloaduto, e em menor extensão, à menor demanda estérica desses estados de transição quando comparados àqueles das reações de Diels-Alder de demanda normal. A menor energia do estado de transição *A-endo* para a reação de **18a** pode ser atribuída às interações orbitales secundárias entre os orbitais do dienófilo com os orbitais π do sistema carbonílico α,β -insaturado. Em **20**, a conjugação estendida e a presença do grupo isopropilideno certamente deve favorecer o processo de transferência de carga durante o estado de transição (Esquema 25), o que também pode justificar as energias de ativação menores em relação à mesma reação com **2**.

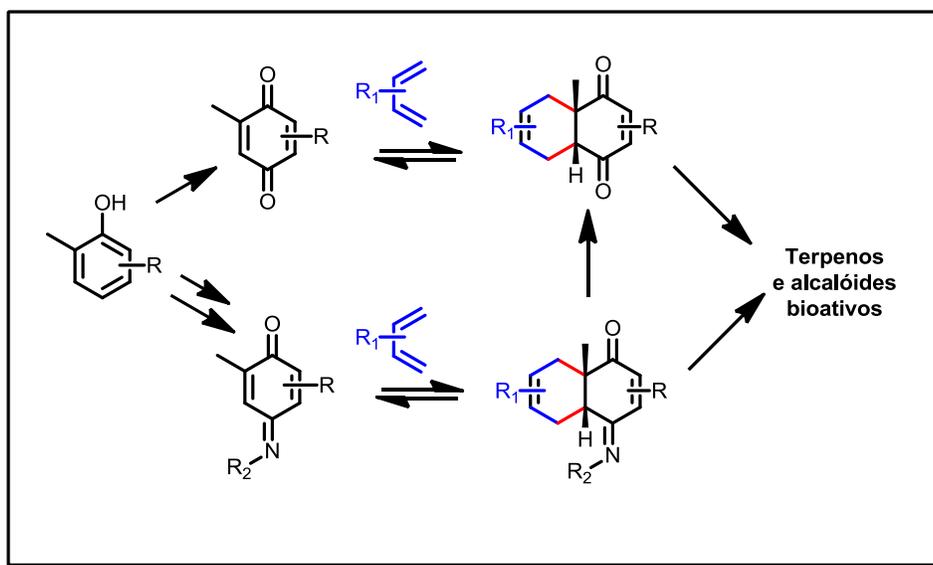
A regioseletividade de orientação na reação de hetero Diels-alder entre **18** e **20** para o aduto *para* está de acordo com as previsões clássicas de regioseletividade para dienos 2-substituídos (Esquema 24). Nesse estado de transição, as interações eletrônicas são mais favoráveis e há uma maior deslocalização de carga nessa estrutura quando comparado ao estado de transição que leva ao regioisômero *meta*.



Esquema 24: Regiosseletividade da reação hetero Diels-Alder entre **18a** e **20**

4.3. Sobre as reações de Diels-Alder entre derivados nitrogenados de *para*-benzoquinonas e ciclopentadieno

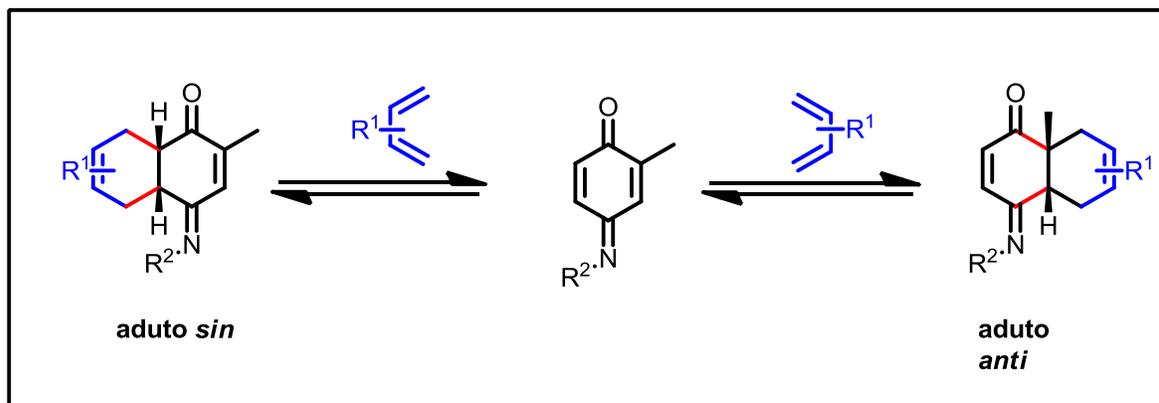
O nosso laboratório tem investigado, já há algum tempo, a reatividade de derivados nitrogenados de *para*-benzoquinonas como dienófilos em reações de Diels-Alder com dienos simples comerciais ou de fácil preparação visando a síntese de novos compostos como potenciais intermediários na síntese de terpenóides e/ou alcalóides bioativos⁴⁴ (Esquema 25).



Esquema 25: Reações de Diels-Alder de *para*-benzoquinonas e de seus derivados nitrogenados visando a obtenção de produtos naturais bioativos

⁴⁴ a) 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. Dissertação de Mestrado. b) 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.

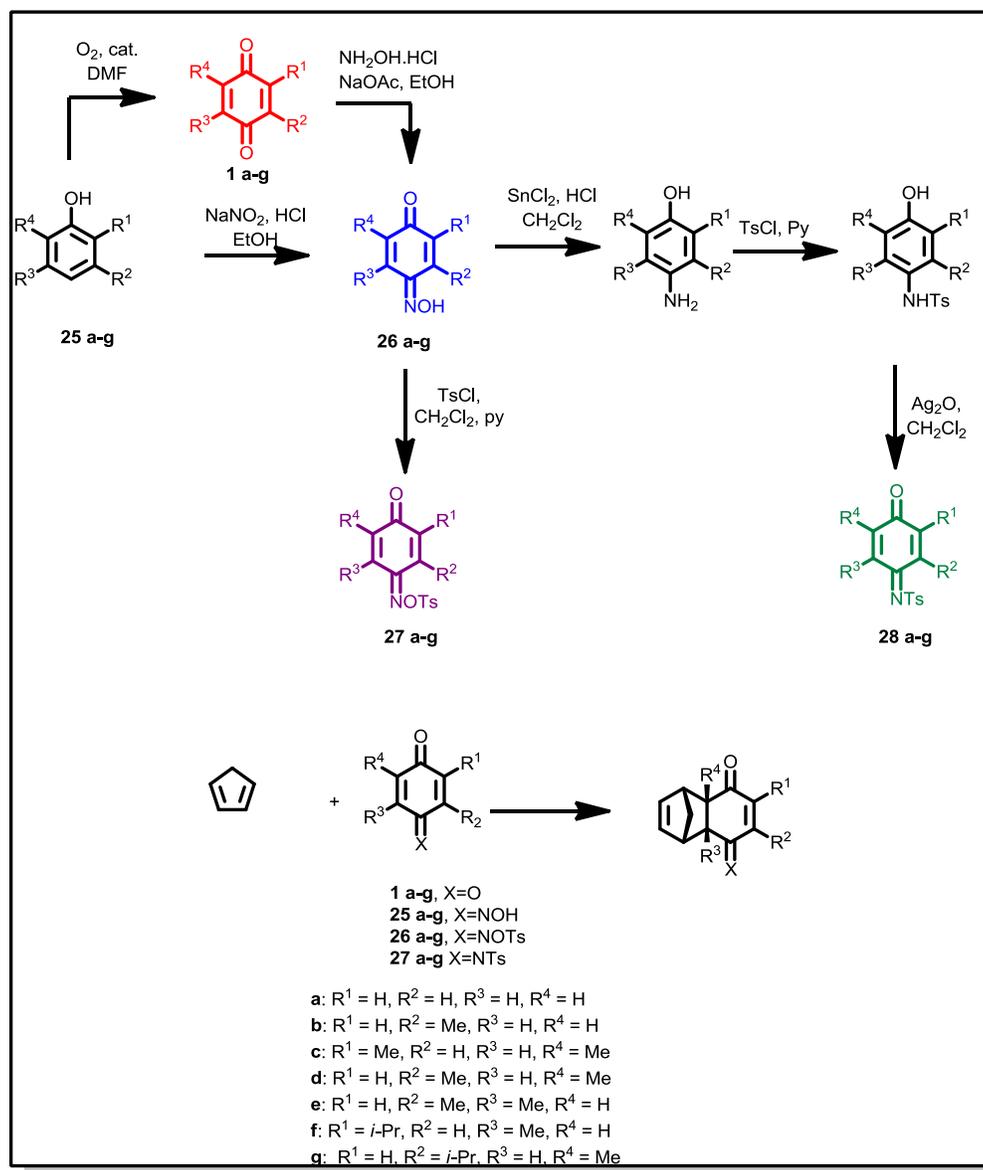
Vale ressaltar que a modificação estrutural dos dienófilos *para*-benzoquinonas pode levar à inversão da régio e da estéreoosseletividade que são observadas nas reações de Diels-Alder das mesmas, levando a diferentes cicloadutos. A regioseletividade destas reações de Diels-Alder é influenciada pela orientação do grupo ligado ao nitrogênio, podendo ocorrer do mesmo lado (*sin*) ou do lado oposto (*anti*) a este grupo (Esquema 26). Deste modo, podem ser formados, a princípio, até quatro cicloadutos nestas reações (regioisômeros *sin* e *anti* e estereoisômeros *endo* e *exo*).



Esquema 26: Regiosseletividade em reações de Diels-Alder de derivados nitrogenados de *para*-benzoquinonas (apenas para os produtos *endo*)

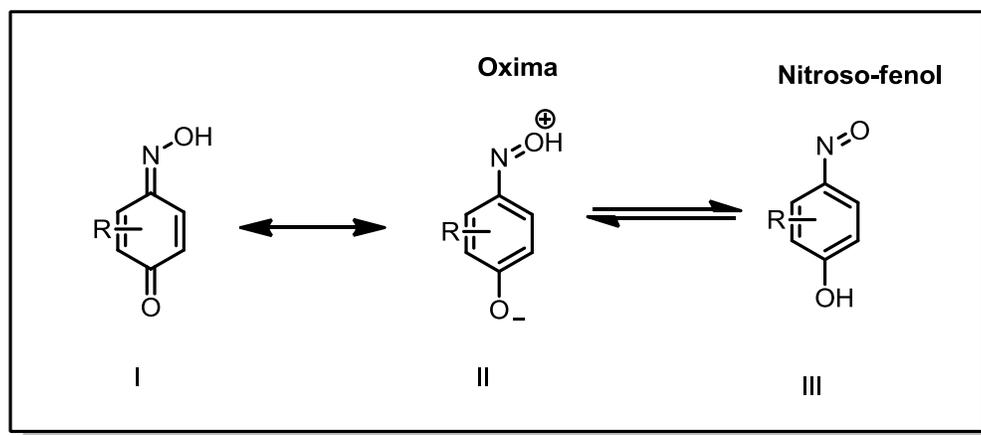
Em sua tese de doutorado, Uliana⁴⁵ investigou a reatividade de *para*-benzoquinonas e de alguns derivados nitrogenados (*para*-benzoquinonas, mono-oximas, mono-oximas tosiladas e *N*-tosiliminas) como dienófilos em reações de Diels-Alder frente ao ciclopentadieno (Esquema 27) e ao 2,3 dimetil-1,3-butadieno.

⁴⁵ Uliana, M.P. “A regioquímica das reações de Diels-Alder de *N*-tosil-*para*-benzoquinona iminas.” Tese de Doutorado. UFSCar. São Carlos, 2012



Esquema 27: Preparação dos derivados nitrogenados de *para*-benzoquinonas e as reações de Diels-Alder destes compostos com o ciclopentadieno

Neste estudo, bem como em trabalhos anteriores de nosso grupo,^{43,44} as mono-oximas de *para*-benzoquinonas (**26**) não se mostraram como bons dienófilos nas condições usualmente testadas (reações em temperatura ambiente e sob catálise por ácidos de Lewis). Uma explicação para a baixa reatividade destes compostos pode ser racionalizada ao se analisar as estruturas de ressonância dos mesmos, observando a presença de uma forma canônica aromática.. Sabe-se que estes compostos encontram-se em equilíbrio tautomérico com os correspondentes nitroso-fenóis (III) (Esquema 28). Este equilíbrio é influenciado pelo solvente e pelas características estruturais do anel.⁴⁶ As correspondentes oximas tosiladas de *para*-benzoquinonas, (**27**) se mostraram ligeiramente mais reativas do que seus percusores, mas ainda não mostraram resultados satisfatórios. Por outro lado, as *N*-tosil-iminas de *para*-benzoquinonas, (**28**), se mostraram como bons dienófilo e, ainda mais reativos do que as próprias *para*-benzoquinonas.²



Esquema 28: Estruturas de ressonância e equilíbrio tautomérico em mono-oximas de *para*-benzoquinonas

De modo a compreender melhor a diferenças de reatividade entre estes dienófilos, decidimos realizar uma investigação teórica sobre as reações de Diels-Alder de substratos modelo (a *para*-benzoquinona e as correspondentes oxima, oxima tosilada e *N*-tosilimina) com o ciclopentadieno. Os resultados

⁴⁶ Baldwin, J.E.; Norris, R.K. "Stereochemical Control in Organic Chemistry: Addition Reactions of Some 1,4-Benzoquinone 4-(O-Methyloximes)" *J. Org. Chem.* **1981**,46,697-703

experimentais destas reações são mostrados na Tabela 16. Estes estudos também foram inicialmente investigados teoricamente por Uliana na sua tese de doutorado¹ utilizando o nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p). Os resultados aqui apresentados foram realizados utilizando-se o nível de teoria M062x/cc-pvdz visando complementar estes estudos iniciais e contaram com a colaboração do Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena (UNICAMP) e do Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira.(UFSCar).

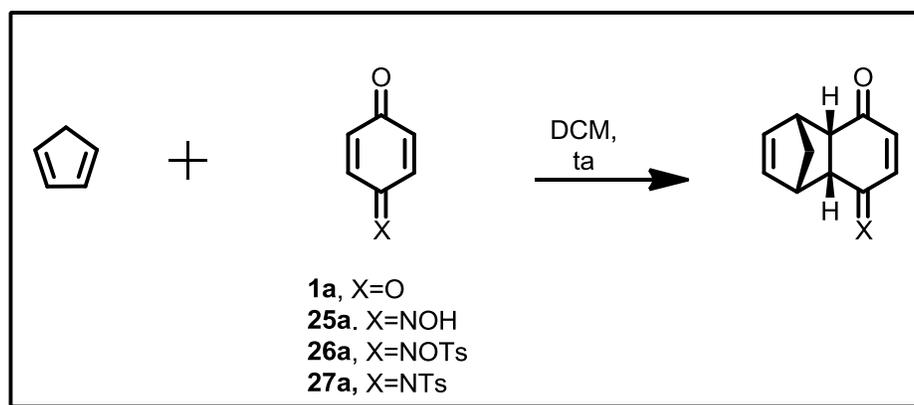


Tabela 16: As reações de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e os derivados nitrogenados da *para*-benzoquinona

	Rendimento (%)
1a	96 ^a
25a	NR
26a	22
27a	97 ^b

a: mistura 95/5 (*endo/exo*) b: mistura 1:0,6 (*sin/anti*) NR: Não Reage

Realizou-se inicialmente a análise da diferença de energia entre os orbitais moleculares LUMO dos dienófilos com o HOMO do ciclopentadieno (Figura 20). Essa análise inicial e relativamente simples, ilustrou de forma clara a tendência observada experimentalmente, $C=NTs > C=O > C=NOTs > C=NOH$. Notadamente, a remoção do oxigênio vizinho ao oxigenio nas *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas aumentou consideravelmente a reatividade do dienófilo, uma vez, nesses compostos, não é possível observar estruturas de ressonância com caráter aromático

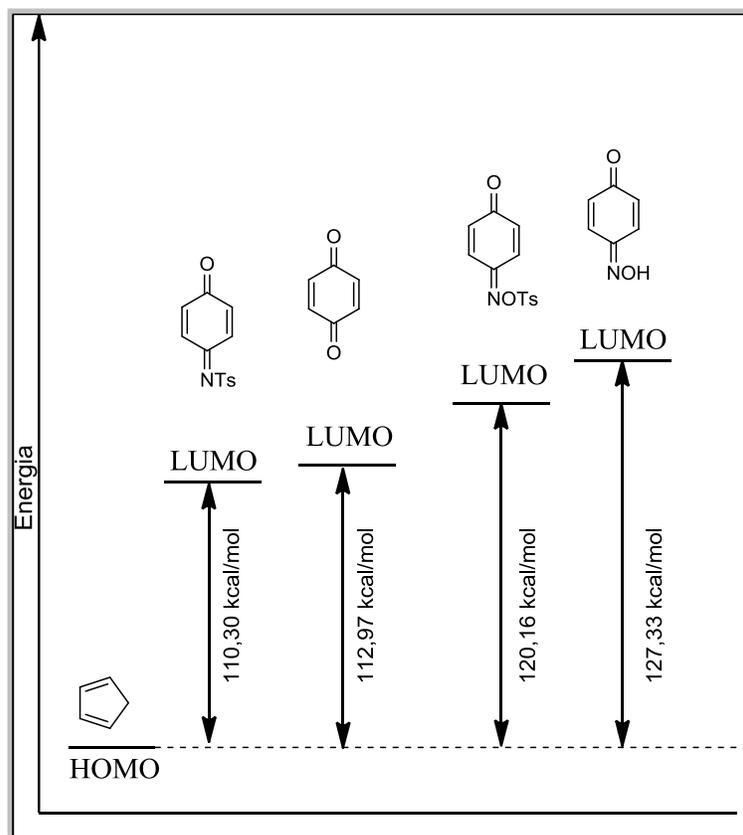


Figura 20:: Diferenças de energia entre o orbital HOMO do ciclopentadieno e os orbitais LUMO da *para*-benzoquinona e seus derivados nitrogenados em M062x/cc-pvdz

As estruturas dos estados de transição e dos cicloadutos para as reações dos dienófilos *para*-benzoquina, **1a**, e seus derivados nitrogenados, **26a**, **27a** e **28a**, com o ciclopentadieno foram otimizadas com respeito à aproximação do dieno (*endo* ou *exo*). Também consideramos que as cicloadições podem ocorrer do lado *sin* anti com respeito ao grupo não simétrico ligado ao nitrogênio, N-L (L=OH, NOTs, NTs) (Figuras 22, 24, 25, 27, 28, 30, 31). Além disso, consideramos que para a oxima tosilada, **27a**, a aproximação do ciclopentadieno ocorreu do lado oposto à orientação deste grupo, devido a ortogonalidade do mesmo nesse composto. As energias de ativação de Gibbs para estas reações e as estabilidades relativas dos possíveis produtos formados nestas cicloadições foram estimadas (tabelas 17-20, Figuras 21, 23, 25, 27). As curvas de coordenadas de reação para todas as reações estudadas foram obtidas a partir dos correspondentes estados de transição, confirmando a natureza dos mesmos. (Figura 32).

Tabela 17: Energias livres de Gibbs calculadas para as estruturas dos reagentes, produtos e estados de transição para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e **1a** (M062x/cc-pvdz)

	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)
Ciclopentadieno	-193,95917650
1a	-381,28119591
ET-endo	-575,20616369
Aduto-endo	-575,25907666
ET-exo	-575,20100618
Aduto-exo	-575,25786908

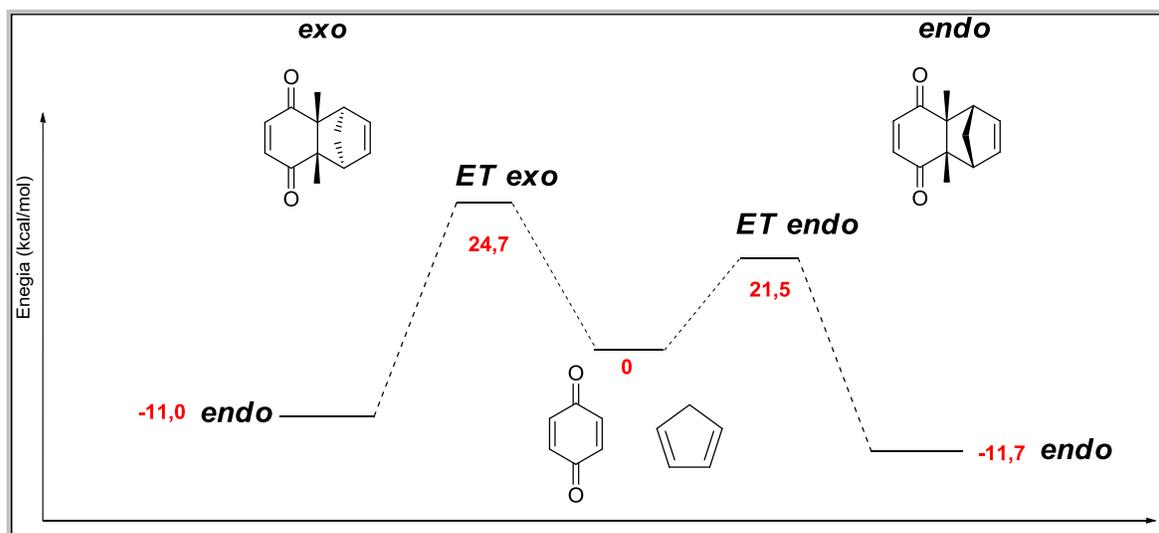
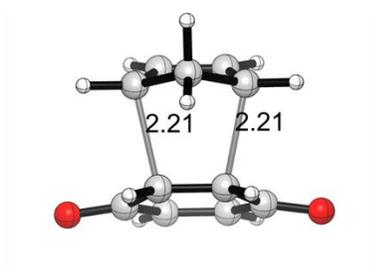
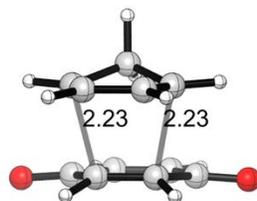


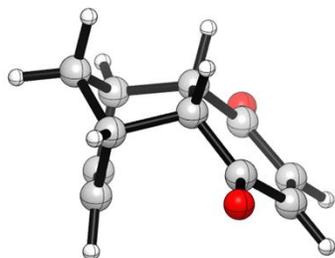
Figura 21: Perfil de energia calculado para a reação de Diels-Alder entre a *para*-benzoquinona e o ciclopentadieno (M062x/cc-pvdz) (energias em kcal.mol⁻¹)



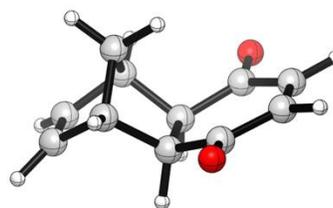
ET Endo
(-421,69 cm⁻¹)



ET Exo
(- 429,45cm⁻¹)



Aduto endo



Aduto exo

Figura 22: Estruturas dos cicloadutos e estados de transição para a reação de Diels-Alder entre a *para*-benzoquinona (1) e o ciclopentadieno (2)

Tabela 18: Energias livres de Gibbs calculadas para as estruturas dos reagentes, produtos e estados de transição para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e **26a** (M062x/cc-pvdz)

	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)
Ciclopentadieno	-193,959176
26a	-436,561082
ET-endo-anti	-630,475925
Aduto-endo-anti	-630,529777
ET-endo-sin	-630,480521
Aduto-endo-sin	-630,534109
ET-exo-anti	-630,473334
Aduto-exo-anti	-630,528144
ET-exo-sin	-630,477840
Aduto-exo-anti	-630,532714

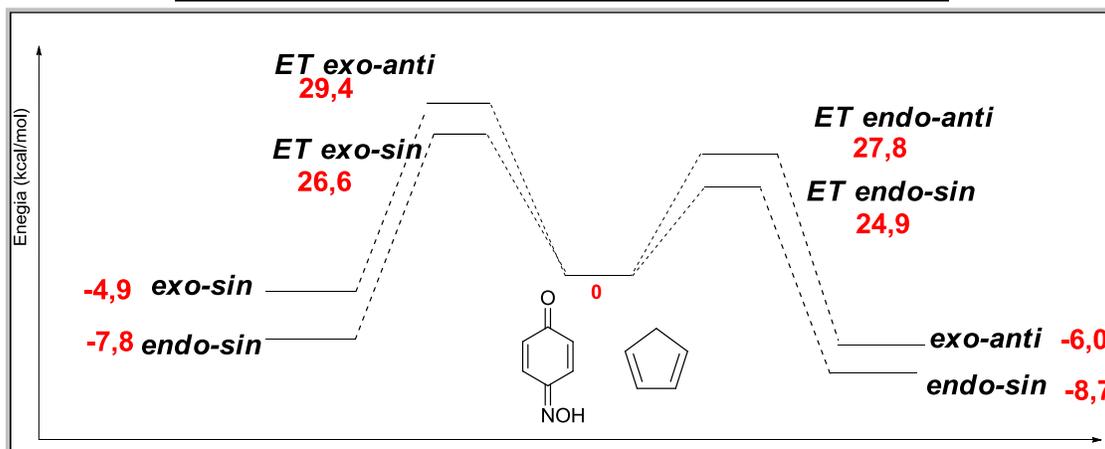


Figura 23: Perfil de energia calculado para a reação de Diels-Alder entre a mono-oxima da *para*-benzoquinona e o ciclopentadieno e as. (M062x/cc-pvdz) (energias em kcal.mol⁻¹)

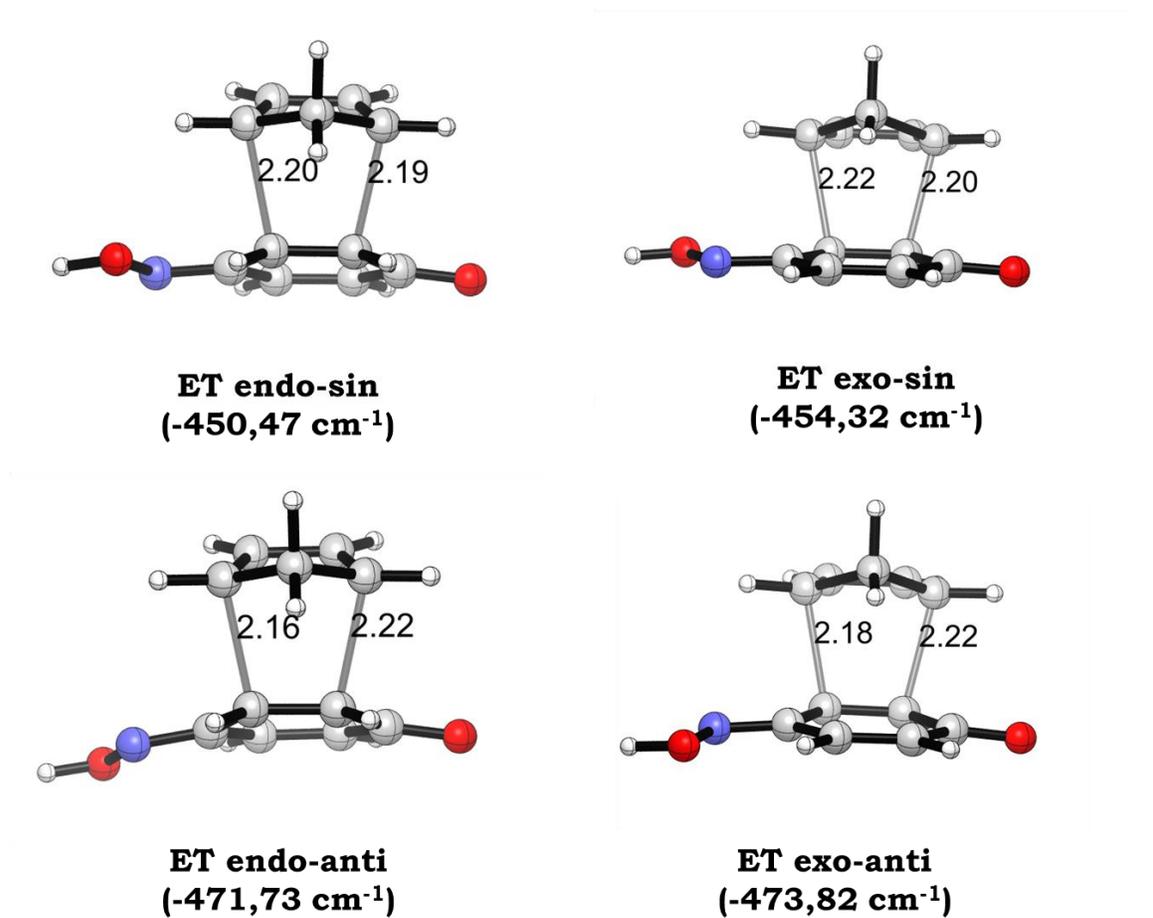
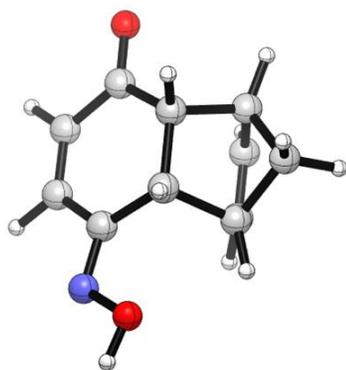
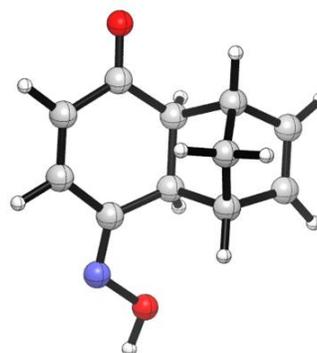


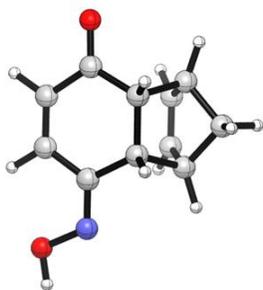
Figura 24: Estruturas dos estados de transição para a reação de Diels-Alder entre a mono-oxima da *para*-benzoquinona (**26**) e o ciclopentadieno (**2**) (distâncias em angstroms)



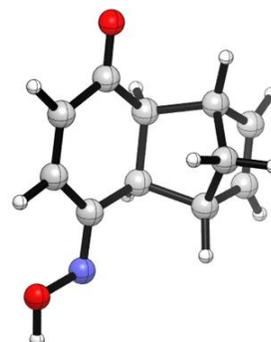
Aduto endo-sin



Aduto endo-sin



Aduto endo-anti



Aduto endo-anti

Figura 25: Estruturas dos cicloadutos para a reação de Diels-Alder entre a mono-oxima da *para*-benzoquinona (**26**) e o ciclopentadieno (**2**)

Tabela 19: Energias livres de Gibbs calculadas para as estruturas dos reagentes, produtos e estados de transição para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e **27a** (M062x/cc-pvdz)

	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)
Ciclopentadieno	-193,959176
27a	-1255,232603
ET-endo-anti	-1449,147777
Aduto-endo-anti	-1449,202820
ET-endo-sin	-1449,152666
Aduto-endo-sin	-1449,205662
ET-exo-anti	-1449,146304
Aduto-exo-anti	-1449,201622
ET-exo-sin	-1449,151759
Aduto-exo-anti	-1449,207112

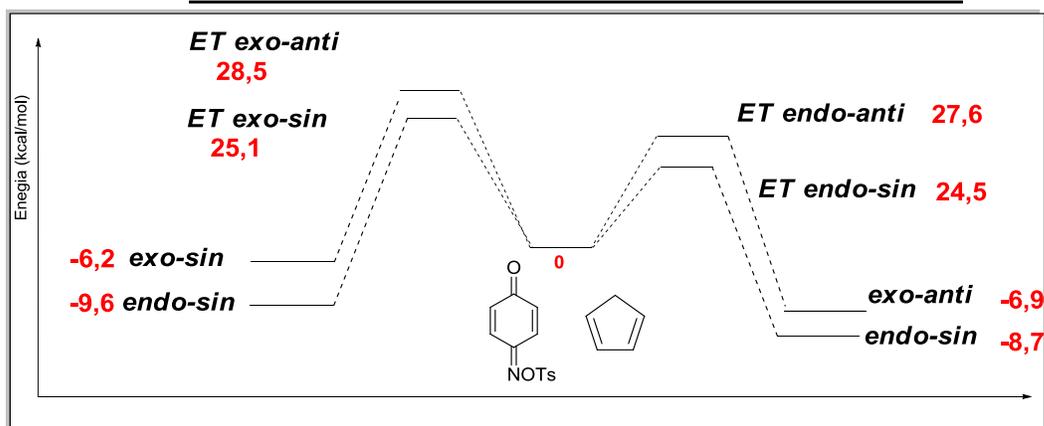


Figura 26: Perfil energético calculado para a reação de Diels-Alder entre a mono-oxima tosilada da *para*-benzoquinona e o ciclopentadieno (M062x/cc-pvdz) (energias em kcal.mol⁻¹)

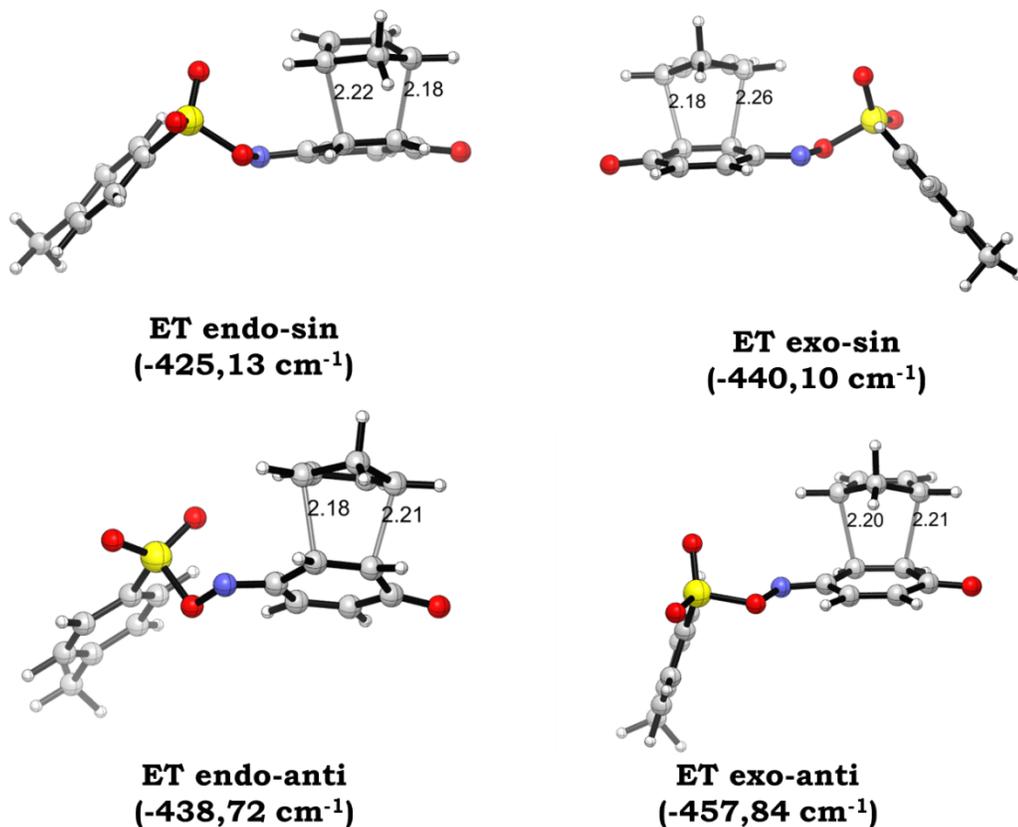


Figura 27: Estruturas dos estados de transição para a reação de Diels-Alder entre a mono-oxima tosilada da *para*-benzoquinona (**27**) e o ciclopentadieno (**2**) (distâncias em angstroms)

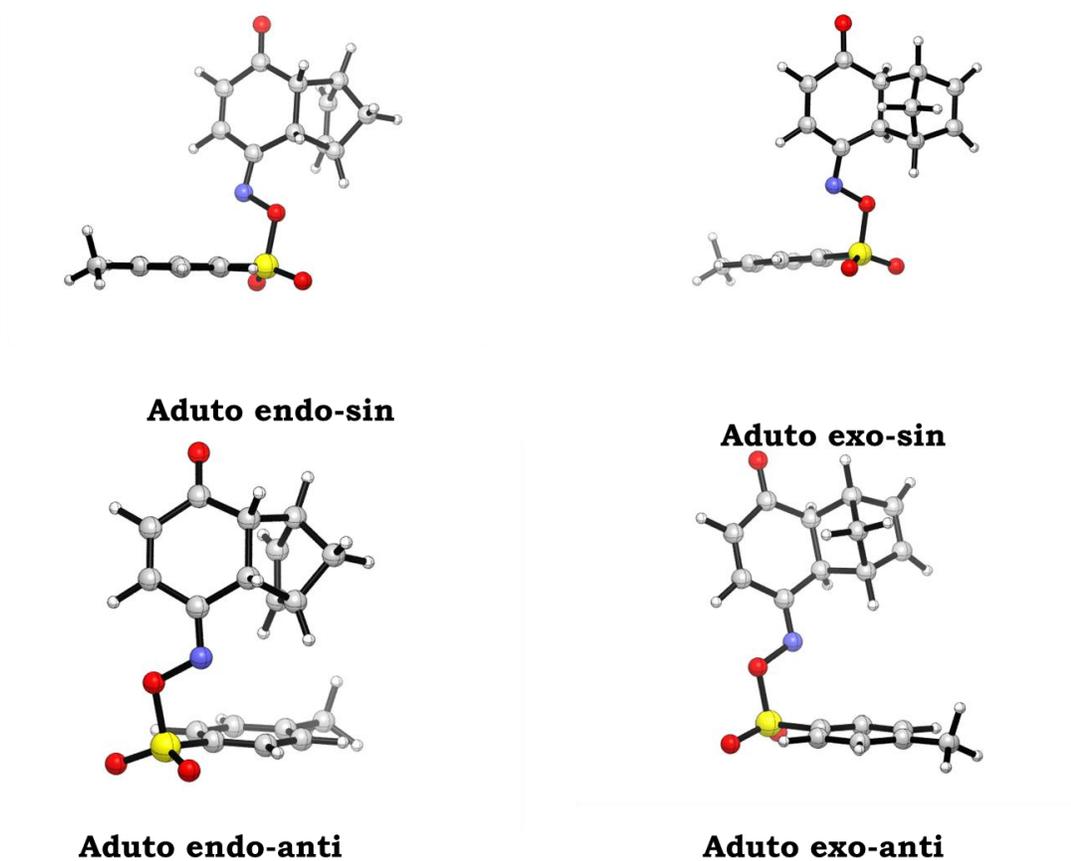


Figura 28: Estruturas dos cicloadutos para a reação de Diels-Alder entre a mono-oxima tosilada da *para*-benzoquinona (**27**) e o ciclopentadieno (**2**) (distâncias em angstroms)

Tabela 20: Energias livres de Gibbs calculadas para as estruturas dos reagentes, produtos e estados de transição para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e **28a** (M062x/cc-pvdz)

	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)
Ciclopentadieno	-193,959176
28a	-1180,067866
ET-endo-anti	-1373,993295
Aduto-endo-anti	-1374,043026
ET-endo-sin	-1373,998533
Aduto-endo-sin	-1374,047750
ET-exo-anti	-1373,987123
Aduto-exo-anti	-1374,042225
ET-exo-sin	-1373,992687
Aduto-exo-anti	-1374,044592

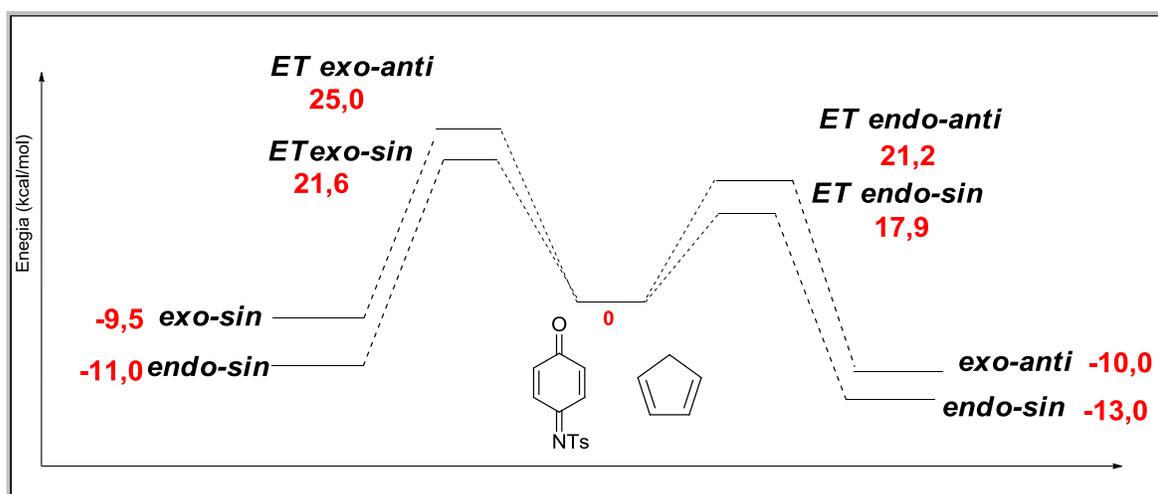


Figura 29: Perfil de energia para a reação de Diels-Alder entre a *N*-tosilimina da *para*-benzoquinona e o ciclopentadieno (M062x/cc-pvdz) (energias em kcal.mol⁻¹)

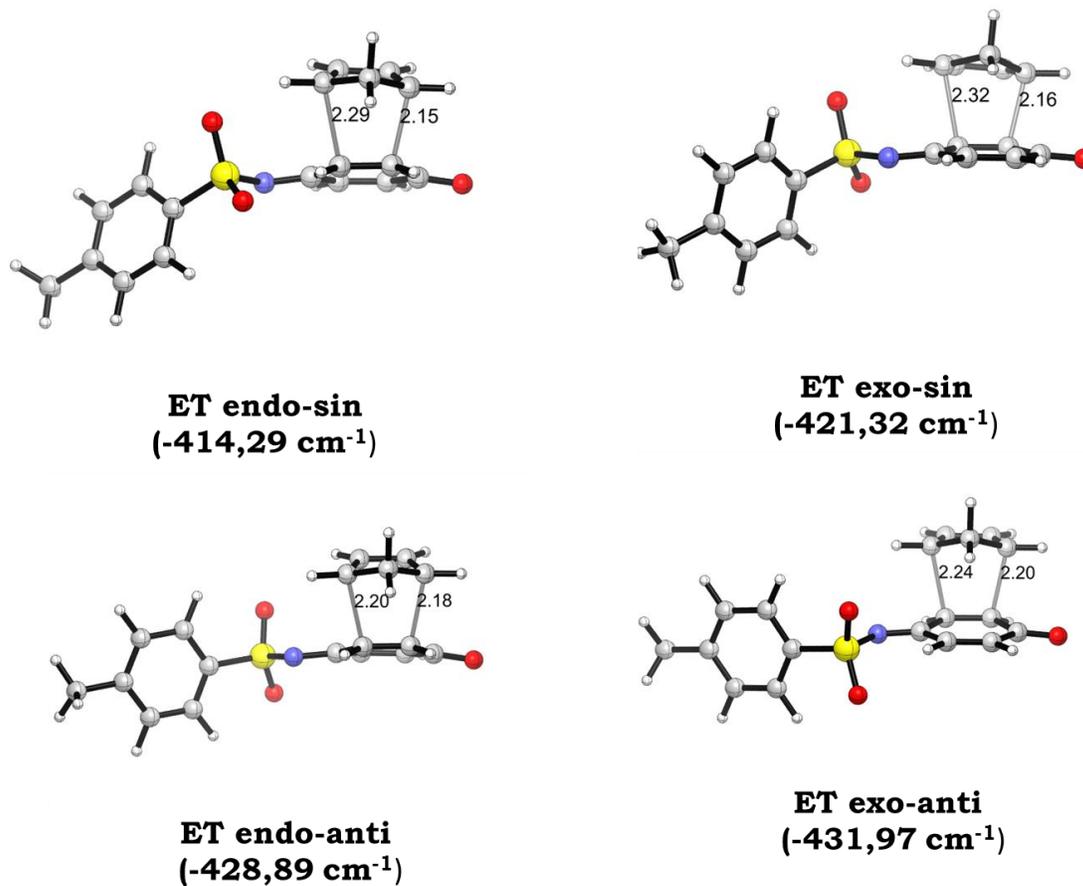
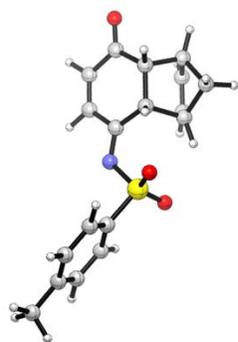
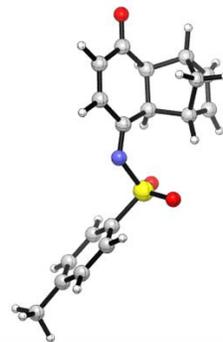


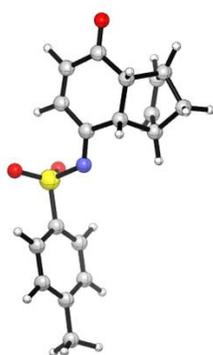
Figura 30: Estruturas dos estados de transição para a reação de Diels-Alder entre a mono-*N*-tosilimina da *para*-benzoquinona (**28**) e o ciclopentadieno (**2**) (distâncias em angstroms)



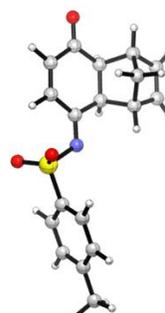
Aduto endo-sin



Aduto exo-sin

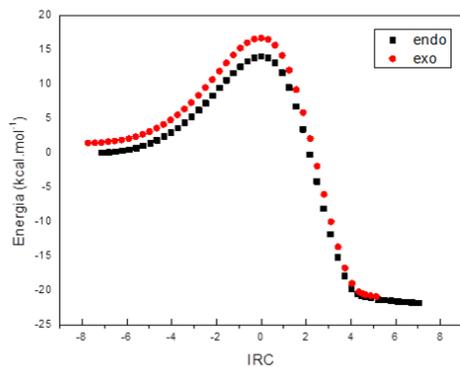


Aduto endo-anti

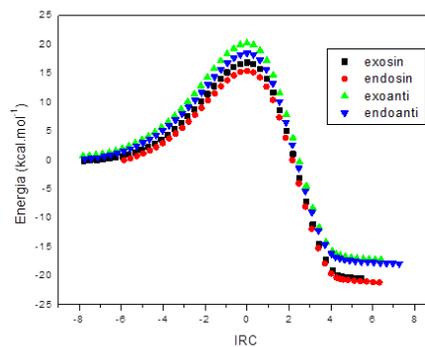


Aduto exo-anti

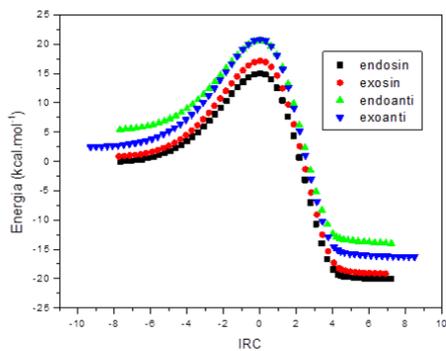
Figura 31: Estruturas dos cicloadutos para a reação de Diels-Alder entre a mono-*N*-tosilimina da *para*-benzoquinona (**28**) e o ciclopentadieno (**2**) (distâncias em angstroms)



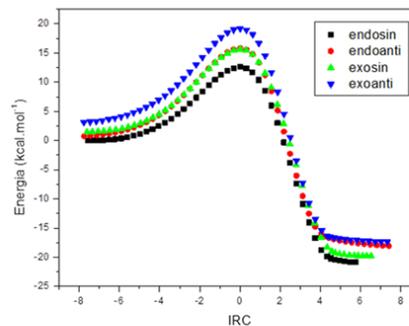
Para-benzoquinona (1)



Mono-oxima da
para-benzoquinona (26)



Mono-oxima tosilada
da *para*-benzoquinona



N-tosilimina da
para-benzoquinona

Figura 32: Coordenadas Intrínsecas de reação calculadas para as reações de Diels-Alder em estudo

As energias de ativação calculadas para essas reações concordam com os resultados experimentais observados; de modo que, a ordem de reatividade dos dienófilos estudados é: *N*-tosilimina > *p*-benzoquinona > oxima tosilada > oxima. Essa ordem de reatividade se estende quando comparamos os resultados experimentais para as reações de Diels-Alder envolvendo *para*-benzoquinonas substituídas com grupos alquílicos e seus derivados nitrogenados (Tabela 21). A presença de grupos alquílicos claramente diminui o potencial destes compostos atuarem como dienófilos, seja pelo efeito doador de elétrons dos grupos alquílicos, ou pelo impedimento estérico conferido por estes grupos nos estados de transição.

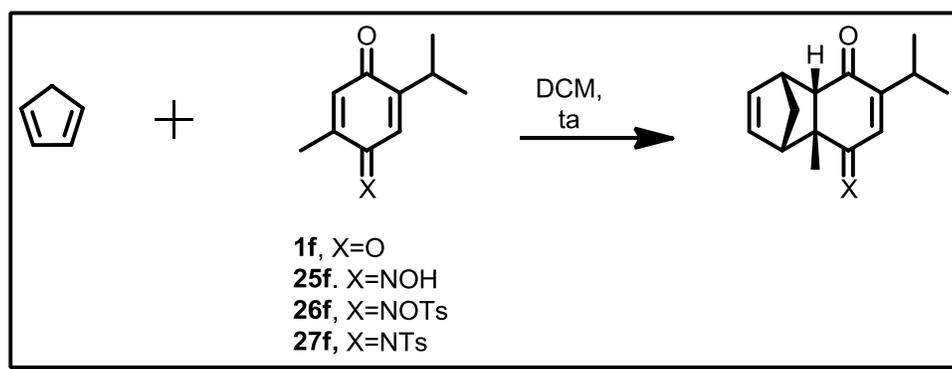


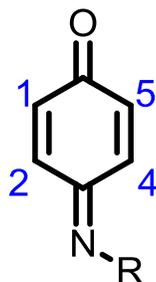
Tabela 21: As reações de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e os derivados nitrogenados da 2-isopropil-5-metil-*para*-benzoquinona

	Rendimento (%)
1f	38
25f	NR
26f	NR
27f	51

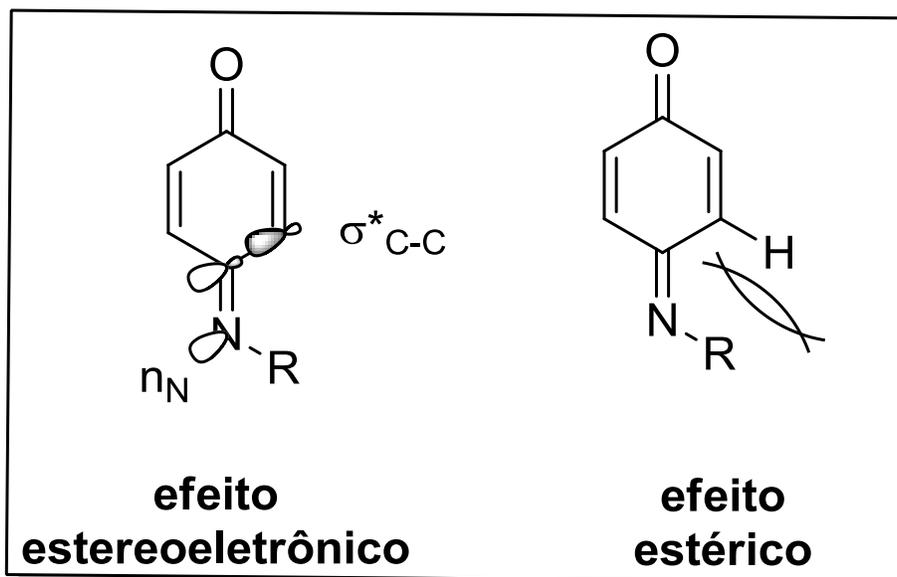
A preferência cinética e termodinâmica ao produto *endo* também está em plena concordância com nossos resultados experimentais, de modo que foi observado em todos os casos total estereosseletividade a esse produto. A maior estabilidade termodinâmica dos cicloadutos *endo* se mostrou condizente com os estudos teóricos realizados por Uliana⁴⁴ e Tormena.³⁹

Para as reações envolvendo os derivados nitrogenados, em todos os casos, o caminho *sin* se mostrou de menor energia do que o correspondente *anti*. Uma possível explicação para a regioseletividade observada pode ser atribuída a uma interação estereoeletrônica entre o par eletrônico isolado do nitrogênio com o carbono *sin*, aumentando a densidade eletrônica nessa região; a análise da eletrofilicidade local destes compostos (Tabela 22) indica que essa explicação é plausível uma vez que os carbonos *sin* se mostraram mais eletrofílicos. Outra explicação apontada por Engler⁴⁶ para a regioseletividade em reações de adição nesses substratos, se baseia na repulsão estérica entre o hidrogênio ligado ao carbono *sin* e aos substituintes ligados ao nitrogênio; a adição *sin* removeria o hidrogênio em questão do plano, no cicloaduto, diminuindo estas interações estéricas. (Esquema 29).

Tabela 22: Eletrofilidades locais (em eV) para os carbonos olefínicos dos derivados nitrogenados da *para*-benzoquinona



	ω_k^+ (eV)			
	C1	C2	C4	C5
R=OH	0,120	0,102	0,141	0,149
R=OTs	0,112	0,096	0,133	0,141
R=Ts	0,092	0,121	0,135	0,091



Esquema 29: Racionalização da seletividade *sin* nas reações de Diels-Alder envolvendo derivados nitrogenados de *para*-benzoquinonas

4. Conclusões e Perspectivas

Os estudos teóricos realizados nesse trabalho foram ,de maneira geral condizentes com os resultados experimentais realizados anteriormente, abrindo novas perspectivas para novos estudos teóricos e experimentais sobre reações de interesse em nosso grupo de pesquisa.

O estudo sobre as reações de Diels-Alder de carbometóxi-*para*-benzoquinonas com o ciclopentadieno mostrou que a presença de um grupo metílico vizinho ao grupo carbometóxi nos dienófilos modifica de forma significativa a estrutura destes compostos e a regioseletividade dessas reações. As energias de ativação que levam aos cicloadutos régio e isoméricos foram calculadas, bem como a estabilidade relativa dos cicloadutos. O modelo de distorção/ interação foi utilizado para racionalizar a regioseletividade destas reações com sucesso.

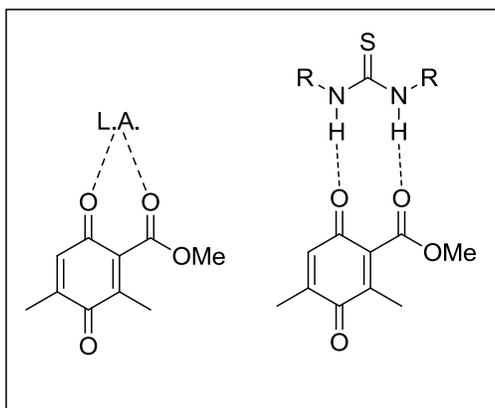
A reação de Diels-Alder da 2-carbometóxi-3,5-dimetil *para*-benzoquinona (**18**) com o 6,6 dimetilfulveno (**20**) e a reação de hetero Diels-Alder do tautômero **18a** e de seu tautômero **18a** frente a **20** foram comparadas e a segunda reação se mostrou cinética e termodinamicamente mais viável. A presença de um sistema do tipo β - enol éster em **18a** deve favorecer a formação desse intermediário no meio reacional.

As reatividades diferenciadas dos derivados nitrogenados de *para*-benzoquinonas foram comparadas e as *N*-tosiliminas de *para*-benzoquinonas se mostraram como uma classe promissora de dienófilos, abrindo perspectivas para novas reações de Diels-Alder com outros dienos. Estes estudos foram recentemente publicados, juntamente com os resultados experimentais em um trabalho completo no periódico *Tetrahedron*⁴⁷

A regioseletividade da reação de Diels-Alder para as carbometóxi-*para*-benzoquinonas pode ser modificada através da indução da coplanaridade do

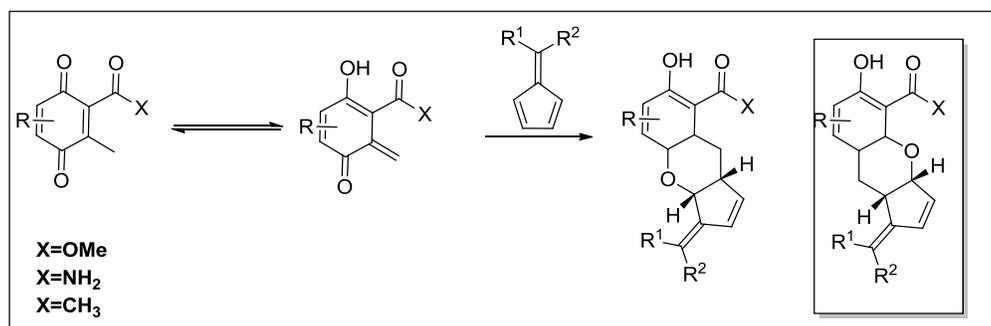
⁴⁷ Uliana, M.P.; Servilha, B.M.; Alexopoulos, O.G.; de Oliveira, K.T.; Tormena, C.F.; Ferreira, M.A.B.; Brocksom. Timothy J. "The Diels-Alder Reactions of *para*-Benzoquinone Nitrogen-Derivatives: an Experimental and Theoretical Study" *Tetrahedron*, 2014, 70, 6963

grupo carbometóxi com o anel, como por exemplo, por meio da utilização de ácidos de Lewis, como o SnCl_4 , como foi reportado na tese de Donatoni³⁴, ou por meio de organocatálise não covalente, por exemplo empregando tiouréias (Esquema 30).



Esquema 30: Possíveis métodos de catálise por complexação em carbometóxi-*para*-benzoquinonas

Pode-se futuramente expandir o escopo desta reação, empregando outras 2-acil-3-metil *para*-benzoquinonas com fulvenos simétricos e não simétricos (Esquema 31).



Esquema 31: Perspectivas para a síntese de novos diidrobenzopiranos a partir de 2-acil-3-metil *para*-benzoquinonas e fulvenos.

Prentendemos também continuar a realizar estudos teóricos sobre reações de Diels-Alder, bem como outras reações de interesse no laboratório de modo a complementar os trabalhos experimentais, já realizados ou em andamento, em nosso grupo de pesquisa.

5. Referências Bibliográficas

¹ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. <http://goldbook.iupac.org/C01496.html>

² Carruthers, W. *Cycloaddition reactions in organic synthesis* Oxford: Pergamon Press, **1990**.

³ a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. "The Diels–Alder Reaction in Total Synthesis" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. b) Brocksom, T. J.; Donatoni, M. C.; Uliana, M. P.; Vieira, Y. W. "A Reação de Diels-Alder no Início do Século Vinte e Um. *Quim Nova.* **2010**, *33*, 2211.

⁴ a) Diels, O.; Alder, K. "Synthesen in der hydroaromatischen Reihe" *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*: 98 b) Yates, P. Switlak, P. "The 1: 1 and 2: 1 adducts of cyclopentadiene with *p*-benzoquinone" *Can J. Chem.* **1990**, *68*, 1894

⁵ Woodward, R.B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W.M. "The Total Synthesis of Steroids" *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223

⁶ a) Linder, M. Brinck, T. "Stepwise Diels–Alder: More than Just an Oddity? A Computational Mechanistic Study" *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 6563 b) Pham, H.V.; Martin, D.B.C.; Vanderwal, C.D.; Houk, K.N. "The intramolecular Diels–Alder reaction of tryptamine-derived Zinckealdehydes is a stepwise process" *Chem. Sci.*, 2012, *3*, 1650.

⁷ Woodward, R.B.; Hoffmann, R. "The conservation of Orbital Symmetry" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969** *8*, 781

⁸ a) Houk, K.N. "Frontier molecular orbital theory of cycloaddition reactions" *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8 , 361 b) Lacerda Jr, V.; de Oliveira, K.T.;Silva.R.C.; Constantino, M.G.; da Silva, G.V.J. "Reatividade em reações de Diels-Alder: uma prática computacional" *Quim. Nova.* **2007**, 30, 727

⁹ Spino, C. *Some Feature of [4+2] and [2+2] Cycloadditions*. Edufscar, São Carlos, **2008**

¹⁰ Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, Chichester, **2010**.

¹¹ Nawrat. C.C.; Moody, C.J. "Quinones as Dienophiles in the Diels–Alder Reaction: History and Applications in Total Synthesis" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2056.

¹² Brocksom, T.J.; Brocksom, U.; Corrêa, A. G.; Naves, R. M.; Silva Jr., F.; Catani, V.; Ceschi, M. A.; Zukerman-Schpector , J.; Tolo, A. P.; Ferreira, M. L. "The Diels-Alder Reaction in the Synthesis of Higher Terpenes", em *Organic Synthesis: Theory and Applications*, Hudlicky, T. ed., JAI Press/Elsevier, vol. 5, p. 39-87, **2001**.

¹³ Alder, K.; Stein,G. "Untersuchungen über den Verlauf der Diensynthese" *Angew. Chem.* **1937**, 50,510

¹⁴ García, J.I.; Mayoral, J.A.; Salvatella,L. "Do Secondary Orbital Interactions Really Exist?" *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 658

⁵ Arrieta, A. Cossio, F.P.; Lecea, B. "Direct Evaluation of Secondary Orbital Interactions in the Diels–Alder Reaction between Cyclopentadiene and Maleic Anhydride" *J.Org. Chem.* **2001**, 66, 6178

¹⁶ Boger, D., L. "Heterodiene additions" in *Comprehensive Organic Synthesis* Vol. 5. Trost, B, M., Fleming, I., Paquette, L. A., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**,

¹⁷ Jørgensen, K.A. "Catalytic Asymmetric Hetero-Diels–Alder Reactions of Carbonyl Compounds and Imines" *Angew.Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3558

¹⁸ Willis, N.J.; Bray, C.D. "ortho-Quinone Methides in Natural Product Synthesis" *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9160.

¹⁹ Arrieta, A.; De la Torre, M.C.; de Cózar, A.; Sierra, M.A.; Cossio, F.P. "Computational Chemistry; A Useful Tool for the Chemical Synthesis of Complex Molecules, Heterocycles and Catalysts" *Synlett*, **2013**, 24, 535

²⁰ Tantillo. D.J. "Walking in the Woods with Quantum Chemistry – Applications of Quantum Chemical Calculations in Natural Products Research" *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 1079

²¹ a) Paton, R.S.; Kim, S.; Ross, A.G.; Danishefsky, S.J.; Houk, K.N. "Experimental Diels–Alder Reactivities of Cycloalkenones and Cyclic Dienes Explained through Transition-State Distortion Energies". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10366 b) Pham, H. V.; Paton, R.S.; Ross, A.G.; Danishefsky, S.J.; Houk, K.N. Intramolecular Diels–Alder Reactions of Cycloalkenones: Stereoselectivity, Lewis Acid Acceleration, and Halogen Substituent Effects." *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2397

²² Krenske, E.H.; Perry, E.W.; Jerome, S.V.; Maimone, T.J.; Baran, P.S.; Houk, K.N. "Why a Proximity-Induced DielsAlder Reaction Is So Fast" *Org. Lett.* **2012**, 14, 3016

²³ Liu, P.; Sirois, L.E.; Cheong, P. H-Y.; Yu, Z-X.; Hartung, I.V.; Rieck, H.; Wender, P.A.; Houk, K.N. "Electronic and Steric Control of Regioselectivities in Rh(I)-Catalyzed (5+2) Cycloadditions: Experiment and theory" *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10127.

²⁴ a) Foresman, J.B.; Frisch, A.E. "Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods" 2ed.; Gaussian, Inc.; Pittsburgh, **1996**. b) Jensen F. "Introduction to Computational Chemistry." John Wiley & Sons Inc. **2003**. c) Cramer, C.J. "Essentials of Computational Chemistry – Theories and Models". John Wiley & Sons, **2004** d) Ferreira, M.A.B. "Síntese Total da (-)-Goniotrionina. Estudo Teórico da Influência Estereoelétrica na seletividade 1,5 em Reações Aldólicas Envolvendo β -Alcói Metilcetonas." Tese de Doutorado. Unicamp, Campinas, **2012**.

²⁵ Parr, R. G.; Yang, W. Density Functional Theory of Atoms and Molecules; Oxford University Press: Oxford, **1989**.

²⁶ a) Chattaraj, P.M.; Giri, S.; Duley, S. "Update 2 of: Electrophilicity Index." *Chem. Rev.* **2011**, *111* PR43–PR75 b) Duarte, H.A. "Índices de Reatividade Química a partir da Teoria do Funcional de Densidade: Formalismo e Perspectivas". *Quim. Nova*, **2001**, *24*, 501

²⁷ Ess, D.H.; Jones, G.O.; Houk, K.N. "Conceptual, Qualitative, and Quantitative Theories of 1,3-Dipolar and Diels–Alder Cycloadditions Used in Synthesis" *Adv. Synth. Cat.* **2006**, *348*, 2337

²⁸ Domingo, R.L.; Aurell, M.J.; Pérez, P.; Contreras, R. "Quantitative Characterization of the Local Electrophilicity of Organic Molecules: Understanding the Regioselectivity on Diels-Alder Reactions" *J. Phys. Chem. A*. **2002**, *106*, 6871

²⁹ Fukui, K. “The path of chemical reactions - the IRC approach”. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363

³⁰ Reed, A.E.; Curtiss, L.A.; Weinhold, F. “Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint” *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899

³¹ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

³² PCModel for Windows, Version 7.5. Serena Software, **2000**

³³ “CYLview, 1.0b; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, **2009** (<http://www.cylview.org>)”

³⁴ Donatoni, M.C. A reação de Diels-Alder de *para*-benzoquinonas sob condições de catálise por ácidos de Lewis e sob efeito de microondas. Tese de doutorado. UFSCar, **2013**.

³⁵ Kadesch, R.G.; Weller, S.W. “The Steric Inhibition of Resonance in Aromatic Carbonyl Compounds” *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1310

³⁶ Decouzon, M.; Ertl, P.; Exner, O.; Gal, J.-F.; Maria, P.-C. "Concepts of Sterically Hindered Resonance and Buttressing Effect: Gas-Phase Acidities of Methyl-Substituted Benzoic Acids and Basicities of Their Methyl Esters". *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12071.

³⁷ a) Ess, D.H.; Houk, K.N. "Theory of 1,3-Dipolar Cycloadditions: Distortion/Interaction and Frontier Molecular Orbital Models" *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10187 b) Liu, F.; Paton, R.S.; Kim, S.H.; Liang, Y.; Houk, K.N. "Diels–Alder Reactivities of Strained and Unstrained Cycloalkenes with Normal and Inverse-Electron-Demand Dienes: Activation Barriers and Distortion/Interaction Analysis" *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15642.

³⁸ a) van Zeist, W.-J.; Bickelhaupt, F.M. "The Activation Strain Model of Chemical Reactivity" *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3118. b) Fernandez, I.; Bickelhaupt, F.M. "The activation model and molecular orbital theory: understanding and designing chemical reactions" *Chem. Soc. Rev.* **2014**, DOI: 10.1039/C4CS00055B

³⁹ 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

⁴⁰ Hong, B.-C.; Shr, Y.-J.; Liao, J.-H. "Unprecedented Microwave Effects on the Cycloaddition of Fulvenes. A New Approach to the Construction of Polycyclic Ring Systems" *Org. Lett.* **2002**, *4*, 663

⁴¹ Hong, B.-C.; Chen, Z.-Y.; Chen, W.-H.; Sun, H.-I.; Lee, G.-H. "Traceless Solid-Phase Synthesis of Cyclopenta[*c*]quinolines and Cyclopenta[*c*]chromenes via Hetero [6+3] Cycloadditions of Fulvene. A Facile Approach to the 11-Heterosteroids Framework" *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, *52*, 181.

⁴² Linder, M.; Brinck, T. “On the method-dependence of transition state asynchronicity in Diels–Alder reactions” *Chem. Phys. Phys. Chem*, **2013**, 15,51083

⁴³ Dieckmann, A.; Richers, M.T.; Platonova, A. Y.; Zhang, C.; Seidel, D.; Houk, K. N. “Metal-free α -Amination of Secondary Amines: Computational and Experimental Evidence for Azaquinone Methide and Azomethine Ylide Intermediates.” *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4132

⁴³ a) 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**. Dissertação de Mestrado. b) 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.

⁴⁴ Uliana, M.P. “A regioquímica das reações de Diels-Alder de N-tosil-*para*-benzoquinona iminas.” Tese de Doutorado. UFSCar. São Carlos, **2012**

⁴⁵ Baldwin, J.E.; Norris, R.K. “Stereolectronic Control in Organic Chemistry: Addition Reactions of Some 1,4-Benzoquinone 4-(*O*-Methyloximes)” *J. Org. Chem.* **1981**, 46,697-703

⁴⁶ Perrin, C.L.; Engler, R.E. “Origin of Apparent Stereoelectronic Effects in Structure and Reactivity of Benzoquinone Monooximes.” *J. Org. Chem.* **1997**, 62,687.

⁴⁷ Uliana, M.P.; Servilha, B.M.; Alexopoulos, O.G.; de Oliveira, K.T.; Tormena, C.F.; Ferreira, M.A.B.; Brocksom, Timothy J. “The Diels-Alder Reactions of *para*-Benzoquinone Nitrogen-Derivatives: an Experimental and Theoretical Study” *Tetrahedron*, **2014**, 70, 6963