

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

**A REAÇÃO DE DIELS-ALDER DE *p*-BENZOQUINONAS**  
**EM VERSÃO MULTICOMPONENTE**

YGOR WILLIAN VIEIRA\*

Dissertação apresentada como parte dos  
requisitos para a obtenção do título de  
MESTRE EM CIÊNCIAS (área  
QUÍMICA ORGÂNICA)

Orientador: Prof. Dr. Timothy John Brocksom

\* Bolsista CAPES

SÃO CARLOS – SP

2005

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

V658rd

Vieira, Ygor Willian.

A reação de Diels-Alder de *p*-Benzoquinonas em versão multicomponente / Ygor Willian Vieira. -- São Carlos : UFSCar, 2006.

117 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2005.

1. Síntese orgânica. 2. Sesquiterpenos Eudesmano. 3. Diles-Alder. 4. Reações multicomponente. 5. para-Benzoquinonas. I. Título.

CDD: 547.2 (20<sup>a</sup>)

**À minha família...**

## **Agradecimentos**

Ao Professor Timothy J. Brocksom pela orientação, amizade e apoio que dispensou no decorrer deste trabalho.

À Professora Ursula Brocksom pela amizade e incentivo.

À minha família, em especial meus pais, minha irmã e meus avós, que estão sempre do meu lado me incentivando e dando força.

Aos meus amigos de laboratório Joanita, Damião, Fernanda, Olga, Carol, Vivi, Lya, Graziella, Ana Flávia, Marlene e em especial ao Daniel, por sempre me ajudar no decorrer deste trabalho.

Ao Tiago pela amizade e colaboração nos cálculos teóricos.

Ao amigo Túlio, pela mão sempre estendida e cuja amizade é muito importante.

Ao corpo docente, técnico e administrativo do DQ-UFSCar; ao Seu Antônio e a Zezé pela amizade e por estarem sempre prontos a nos ajudar; ao Ademir que ajudou a selar as ampolas e a Luciana do RMN.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a concretização deste trabalho.

A CAPES pelo apoio financeiro concedido.

## SUMÁRIO

<b>ABSTRACT</b> .....	X
<b>RESUMO</b> .....	XI
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>1.1. Reações Multicomponente (MCRs)</b> .....	2
<b>1.2. Reação de Diels-Alder</b> .....	5
<b>1.3. A reação multicomponente de Diels-Alder MCR/DA</b> .....	9
<b>2. OBJETIVO</b> .....	14
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	16
<b>3.1. Obtenção das <i>para</i>-benzoquinonas</b> .....	17
<b>3.2. Reações Multicomponente (MCRs)</b> .....	18
3.2.1. Primeira metodologia utilizada das reações Diels-Alder/ MCR.....	18
3.2.1.1. MCR: 2,6-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona ( <b>4</b> ), <i>trans</i> -2-pentenal ( <b>13</b> ) e benzamida ( <b>16</b> ).....	19
3.2.1.1. MCR: 2,5-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona ( <b>5</b> ), <i>trans</i> -2-pentenal ( <b>13</b> ) e acetamida ( <b>15</b> ) ou benzamida ( <b>16</b> ).....	23
3.2.1.3. MCR: timoquinona ( <b>6</b> ), <i>trans</i> -2-pentenal ( <b>13</b> ) e benzamida ( <b>16</b> ).....	26
3.2.1.4. MCR: <i>p</i> -benzoquinona ( <b>1</b> ), <i>trans</i> -2-pentenal ( <b>13</b> ) e benzamida ( <b>16</b> ).....	30
3.2.1.5. MCR: 2-metil- <i>p</i> -benzoquinona ( <b>2</b> ), <i>trans</i> -2-pentenal ( <b>13</b> ) e acetamida ( <b>15</b> ) ou benzamida ( <b>16</b> ).....	33
3.2.1.6. MCR: 2-isopropil- <i>p</i> -benzoquinona ( <b>3</b> ), <i>trans</i> -2-pentenal ( <b>13</b> ) e a acetamida ( <b>15</b> ) ou benzamida ( <b>16</b> ).....	36
3.2.2. Segunda metodologia utilizada das reações Diels-Alder/ MCR.....	38

3.2.2.1. MCRs: com DMF de modo convencional.....	38
3.2.2.2. MCRs: com DMF em tubo selado a vácuo.....	40
3.2.2.3. MCRs: com DMF em tubo com tampa rosqueavel.....	41
3.2.3. Terceira metodologia utilizada das reações	
Diels-Alder/MCR.....	43
3.2.3.1. MCR: <i>p</i> -benzoquinona ( <b>1</b> ), crotonaldeído ( <b>12</b> ) e acetamida ( <b>15</b> ) ou benzamida ( <b>16</b> ).....	44
3.2.3.2. MCR: 2,6-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona ( <b>4</b> ), crotonaldeído ( <b>12</b> ) e acetamida ( <b>15</b> ) ou benzamida ( <b>16</b> ).....	46
3.2.3.3. MCR: 2,5-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona ( <b>5</b> ), crotonaldeído ( <b>12</b> ) e acetamida ( <b>15</b> ) ou benzamida ( <b>16</b> ).....	48
3.2.3.4. MCR: <i>p</i> -benzoquinona ( <b>1</b> ), <i>trans</i> -2-pentenal ( <b>13</b> ) e acetamida ( <b>15</b> ) ou benzamida ( <b>16</b> ).....	50
3.2.3.5. MCR: 2-metil- <i>p</i> -benzoquinona ( <b>2</b> ), <i>trans</i> -2-pentenal ( <b>13</b> ) e acetamida ( <b>15</b> ) ou benzamida ( <b>16</b> ).....	51
3.2.3.6. MCR: 2-isopropil- <i>p</i> -benzoquinona ( <b>3</b> ), <i>trans</i> -2-pentenal ( <b>13</b> ) e acetamida ( <b>15</b> ) ou benzamida ( <b>16</b> ).....	52
3.2.3.7. MCR: 2,6-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona ( <b>4</b> ), <i>trans</i> -2-pentenal ( <b>13</b> ) e acetamida ( <b>15</b> ) ou benzamida ( <b>16</b> ).....	53
3.2.3.8. MCR: 2,5-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona ( <b>5</b> ), <i>trans</i> -2-pentenal ( <b>13</b> ) e acetamida ( <b>15</b> ) ou benzamida ( <b>16</b> ).....	55
3.2.3.9. MCR: timoquinona ( <b>6</b> ), <i>trans</i> -2-pentenal ( <b>13</b> ) e acetamida ( <b>15</b> ) ou benzamida ( <b>16</b> ).....	56
3.2.3.10. MCR: quinonas <b>1</b> , <b>2</b> , <b>3</b> , <b>4</b> , <b>5</b> , <b>6</b> , 4-metil-2-pentenal ( <b>14</b> ) e acetamida ( <b>15</b> ) ou benzamida ( <b>16</b> ).....	59
<b>4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	64
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	66
<b>5.1. Generalidades</b> .....	67
<b>5.2 Preparação das <i>p</i>-benzoquinonas</b> .....	69
5.2.1. Preparação da 2,6-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona ( <b>4</b> ).....	69

5.2.2. Preparação da 2,5-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona (5).....	70
5.2.3. Preparação da timoquinona (6).....	71
5.2.4. Preparação da 2-metil- <i>p</i> -benzoquinona (2).....	72
5.2.5. Preparação da 2-isopropil- <i>p</i> -benzoquinona (3).....	73
<b>5.3. Primeira metodologia utilizada das reações</b>	
<b>Diels-Alder/ MCR</b> .....	74
5.3.1. MCR: 2,6-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona (4), <i>trans</i> -2-pentenal (13) e benzamida (16).....	74
5.3.2. MCR: 2,5-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona (5), <i>trans</i> -2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16).....	75
5.3.3. MCR: timoquinona (6), <i>trans</i> -2-pentenal (13) e benzamida (16).....	76
5.3.4. MCR: <i>p</i> -benzoquinona (1), <i>trans</i> -2-pentenal (13) e benzamida (16).....	77
5.3.5. MCR: 2-metil- <i>p</i> -benzoquinona (2), <i>trans</i> -2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16).....	79
5.3.6. MCR: 2-isopropil- <i>p</i> -benzoquinona (3), <i>trans</i> -2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16).....	80
<b>5.4. Segunda metodologia utilizada das reações</b>	
<b>Diels-Alder/ MCR</b> .....	81
5.4.1. MCRs em DMF de modo convencional.....	81
5.4.2. MCRs em DMF com tubo selado.....	82
5.4.3. MCRs em DMF com tubo com tampa.....	82
5.4.4. Dados espectroscópicos dos cicloadutos 17, 18 e 19.....	83
<b>5.5. Terceira metodologia utilizada das reações</b>	
<b>Diels-Alder/ MCR</b> .....	85
5.5.1. MCR: <i>p</i> -benzoquinona (1), crotonaldeído (12) e benzamida (16).....	85
5.5.2. MCR: 2,6-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona (4), crotonaldeído (12) e acetamida (15) ou benzamida (16).....	86

5.5.3. MCR: 2,5-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona (5), crotonaldeído (12) e acetamida (15) ou benzamida (16).....	87
5.5.4. MCR: <i>p</i> -benzoquinona (1), <i>trans</i> -2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16).....	88
5.5.5. MCR: 2-metil- <i>p</i> -benzoquinona (2), <i>trans</i> -2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16).....	89
5.5.6. MCR: 2-isopropil- <i>p</i> -benzoquinona (3), <i>trans</i> -2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16).....	90
5.5.7. MCR: 2,6-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona (4), <i>trans</i> -2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16).....	91
5.5.8. MCR: 2,5-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona (5), <i>trans</i> -2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16).....	92
5.5.9. MCR: timoquinona (6), <i>trans</i> -2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16).....	93
5.5.10. MCRs: De cada uma das quinonas 1-6 com 4-metil-2-pentenal (14) e acetamida (15) ou benzamida (16).....	95
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>96</b>
<b>7. APÊNDICE.....</b>	<b>100</b>



## ÍNDICE DE TABELAS

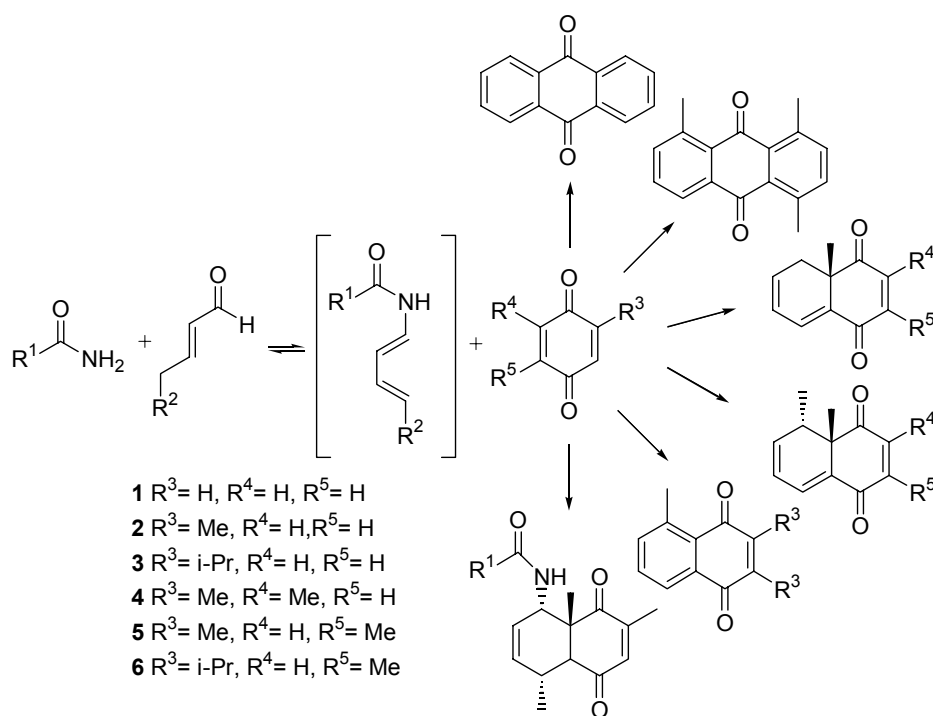
<b>TABELA 1</b>	- Dados espectroscópicos de <b>17</b> .....	22
<b>TABELA 2</b>	- Dados espectroscópicos de <b>18</b> .....	25
<b>TABELA 3</b>	- Dados espectroscópicos de <b>19</b> .....	28
<b>TABELA 4</b>	- Dados espectroscópicos de <b>20</b> e <b>21</b> .....	32
<b>TABELA 5</b>	- Dados espectroscópicos de <b>22</b> e <b>23</b> .....	35
<b>TABELA 6</b>	- Dados espectroscópicos de <b>24</b> e <b>25</b> .....	37
<b>TABELA 7</b>	- Dados espectroscópicos de <b>26</b> .....	45
<b>TABELA 8</b>	- Dados espectroscópicos de <b>27</b> .....	47
<b>TABELA 9</b>	- Dados espectroscópicos de <b>28</b> .....	49
<b>TABELA 10</b>	- Dados espectroscópicos de <b>29</b> .....	58
<b>TABELA 11</b>	- Diferença entre dienos.....	61
<b>TABELA 12</b>	- Estudo das MCRs com <i>p</i> -benzoquinonas .....	63

## **RESUMO**

## RESUMO

No presente trabalho foi proposta a utilização da reação de Diels-Alder de *para*-benzoquinonas em versão multicomponente, desta maneira concilia-se à versatilidade das reações de Diels-Alder com a simplicidade experimental do método multicomponente, chegando-se assim aos produtos desejados, a partir de reagentes relativamente simples.

Nestas reações a etapa chave envolve a condensação de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados ( $R^2 = H, Me$  e  $i-Pr$ ) com amidas ( $R^1 = Me$  e  $Ph$ ) e subsequente cicloadição [4+2] com as *para*-benzoquinonas (**1-6**).



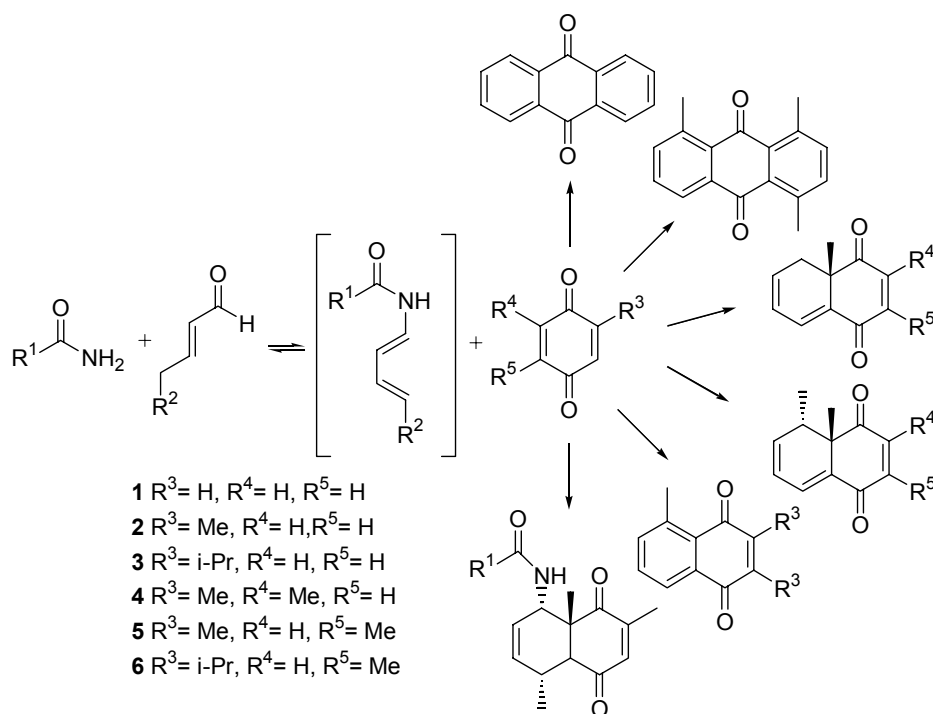
Para efetuar um estudo mais detalhado destas reações multicomponentes, propôs-se realizar todas as combinações possíveis entre os reagentes. Assim, pode-se gerar seis dienos, que com a utilização dos seis dienófilos promove um número maior de reações.

## **ABSTRACT**

## ABSTRACT

A study of the multicomponent version of the Diels-Alder reaction of *para*-benzoquinones has been proposed, with the idea of uniting the versatility of the reaction with the simplicity of the methodology.

The key step involves the condensation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes ( $R^2 = \text{H, Me and } i\text{-Pr}$ ) with primary amides ( $R = \text{Me and Ph}$ ) and subsequent [4+2] cycloaddition with the *para*-benzoquinones (**1-6**).



A detailed study was performed with all possible combinations of the three reagents, that is, the six *para*-benzoquinone dienophiles with the six dienes generated *in situ*.

# **1. INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Reações Multicomponente (MCRs)

As reações multicomponente, (MCRs – **MultiComponent Reactions**), como o próprio nome diz, são reações em que três ou mais componentes reagem para formar um produto, tendo como sua principal característica a presença da maioria dos átomos de seus substratos no produto final, o que lhe fornece um requisito importante para uma síntese eficiente <sup>1</sup>. Atualmente as reações multicomponentes (MCRs) <sup>2</sup> emergiram como uma poderosa metodologia na química orgânica sintética moderna e seu uso têm despertado grande interesse, o qual, se justifica pela necessidade de aumentar rápida e eficientemente a complexidade do produto a partir de matérias primas relativamente simples <sup>3</sup>, formando assim, estruturas complexas de grande importância para o desenvolvimento da química orgânica.

Normalmente uma rota sintética é realizada através de uma seqüência de reações, nas quais muitas vezes se tem uma quantidade maior de trabalho e uma diminuição no rendimento final, principalmente devido à necessidade de se isolar e purificar seus produtos. Por estas razões, muitos processos químicos são reações do tipo one-pot, conhecidas como reações em tandem (dominó ou em cascata) <sup>4</sup> bem como as reações multicomponentes.

A principal característica de processos em dominó é a formação de compostos complexos, partindo de substratos simples, em duas ou mais etapas, que ocorrem em seqüência no mesmo meio reacional sem isolamento dos intermediários.

---

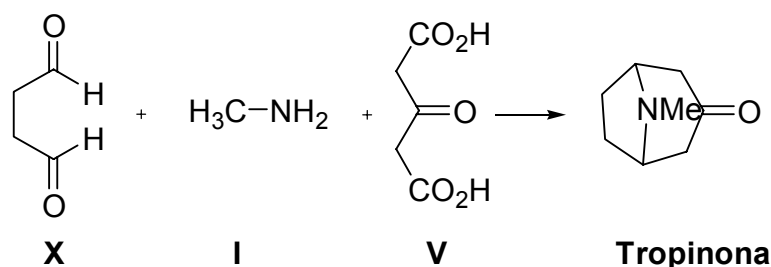
<sup>1</sup> a) Trost, B. M. *Science*, **1983**, 219, 245-250; b) Trost, B. M. *Science*, **1991**, 254, 1471-1477.

<sup>2</sup> a) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P.; *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 3321-3329.; b) Bienaymé, H.; Zhu, J.; *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, 1<sup>a</sup> ed,(**2005**).

<sup>3</sup> Wender, P. *Chem Rev.* **1996**, 96, 1-2.

<sup>4</sup> a) Tietze, L.F.; *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 115-36; b) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem.* **1993**, 105 (2), 137-170; c) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, (2), 131-163.

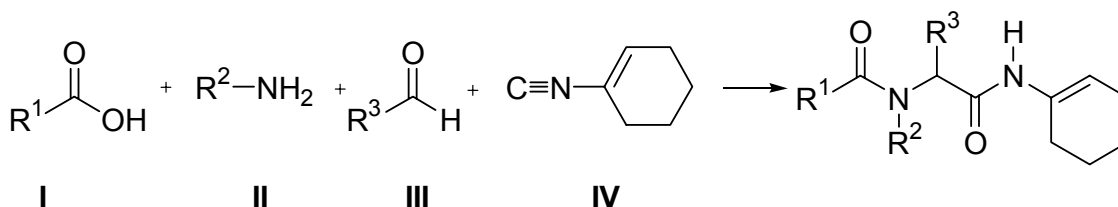
As reações que utilizam mais de dois materiais de partida para formar um produto são conhecidas há muito tempo, <sup>5</sup> e desde então, muitas dessas reações, chamadas de reações multicomponentes, foram sendo descobertas. Uma das MCRs consideradas de extrema importância, na síntese de produtos naturais, é a síntese do alcalóide tropinona, realizada por R. Robinson em 1917 (**Esquema 1**) <sup>6</sup>.



**Esquema 1:** Síntese da tropinona

Nesta síntese a reação ocorre entre três componentes, a metilamina (**I**), o aldeído succínico (**X**) e o ácido 3-oxo-pentanodióico (**V**), para formar a tropinona, por isso é considerada como uma reação multicomponente.

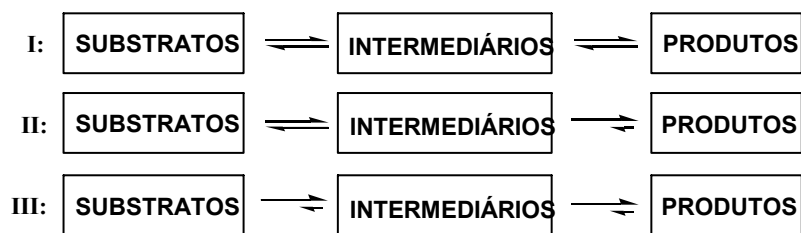
As pesquisas sobre MCRs nunca pararam, mas o que realmente alavancou este tipo de metodologia foram os estudos com isocianetos, tendo como uma importante referência o grupo do Prof. Ugi, que introduziu as MCRs com quatro componentes, mostrando assim aplicações na síntese de moléculas complexas iniciadas pela reatividade de isocianetos (**Esquema 2**).<sup>7</sup>



**Esquema 2:** MCRs com isocianetos



De forma a englobar todas as MCRs, elas foram classificadas <sup>8</sup> de acordo com o mecanismo que as reações ocorrem, sendo divididas em três tipos, (**Esquema 3**).



---

**Esquema 3:** Mecanismo geral das MCRs

**I :** No mecanismo do tipo I, tanto os materiais de partida, como os intermediários da reação e seus produtos finais, estão em equilíbrio, no entanto seus produtos são estáveis o suficiente para serem isolados.

**II :** As reações entre reagentes e intermediários ocorrem em equilíbrio, como no mecanismo tipo I, só que agora no tipo II, esses intermediários, reagem formando produtos por meio de reações praticamente irreversíveis, esse é o tipo de mecanismo mais comum entre as MCRs.

**III :** Neste tipo de mecanismo os reagentes formam os produtos, por seqüências de reações praticamente irreversíveis, são tipos de MCRs raras <sup>9</sup> em química preparativa, salvo em transformações bioquímicas.

As reações multicomponentes podem ser consideradas como uma importante ferramenta na área acadêmica e especialmente na área farmacêutica, mas apesar do sucesso e da óbvia importância desta abordagem, ainda há a necessidade de se aprofundar e conseqüentemente compreender melhor estas reações envolvendo três ou mais componentes.

---

<sup>5</sup> a) Laurent, A. et al, *Ann. Chimie Phys.*, **1838**, 66, 181; b) Strecker, A. et al, *Ann. Chem.*, **1850**, 75, 27.; c) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879-888

<sup>6</sup> Robinson, R., *J. Chem. Soc. (London)*, **1917**, 111, 862-876.

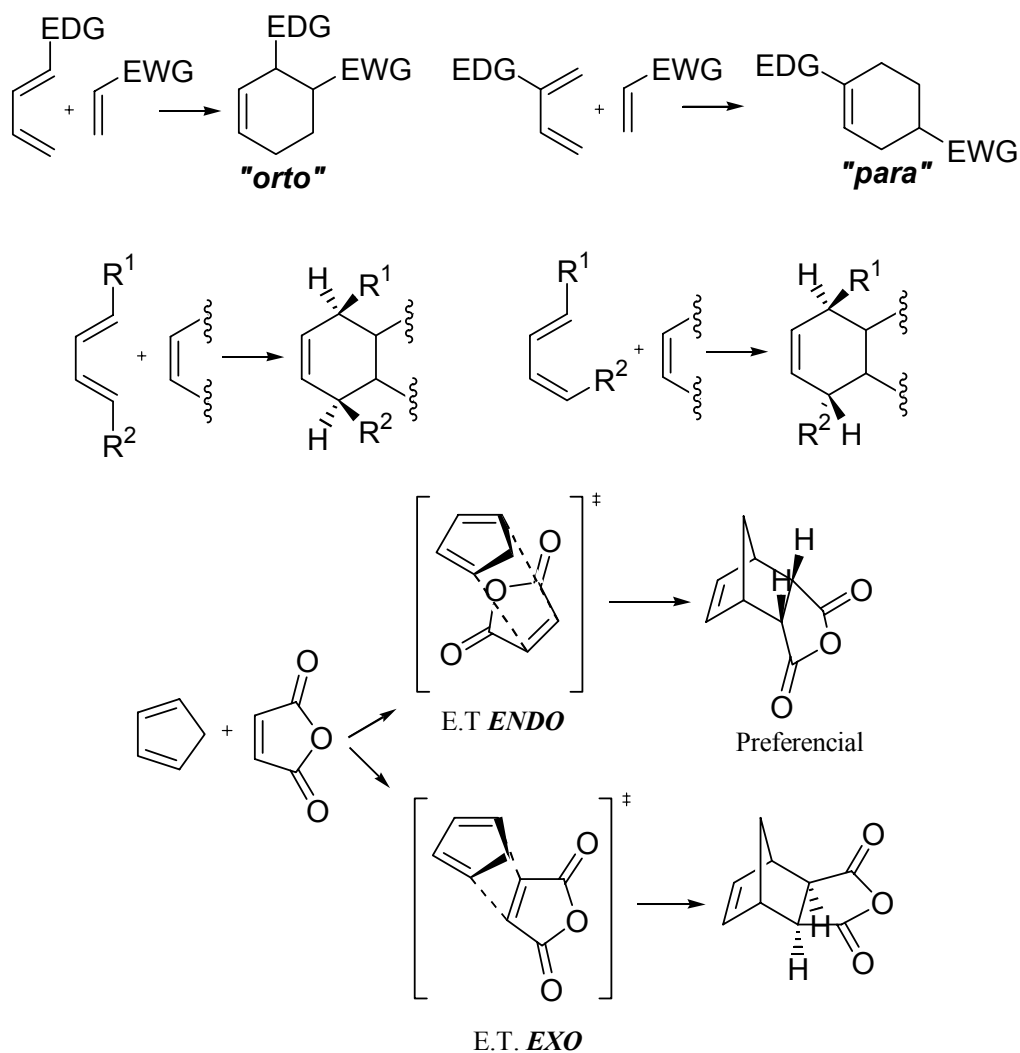
<sup>7</sup> a) Ugi, I. et al, *Angew. Chem.*, **1959**, 71, 386-386 ; b) Ugi, I., *Angew. Chem.*, **1962**, 74, 9-&. ; c) Ugi, I., Domling, A.; *Angew. Chem.Int. Ed.*, **2000**, 39, 3169-3210 e d) Ugi, I. et al; *Molecules.*, **2003**, 8, 53-66

<sup>8</sup> Ugi, I. et al; *Croat. Chem. Acta* , **1998**, 71, 527-547.

<sup>9</sup> N. Puri, et al, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 2991-3014.

## 1.2 Reação de Diels-Alder

A reação de cicloadição  $[4\pi + 2\pi]$ , conhecida desde 1928 como reação de Diels-Alder, é extremamente importante na síntese orgânica, principalmente pelas altas e previsíveis régio, quimio e estereosseletividades apresentadas, (**Esquema 4**).

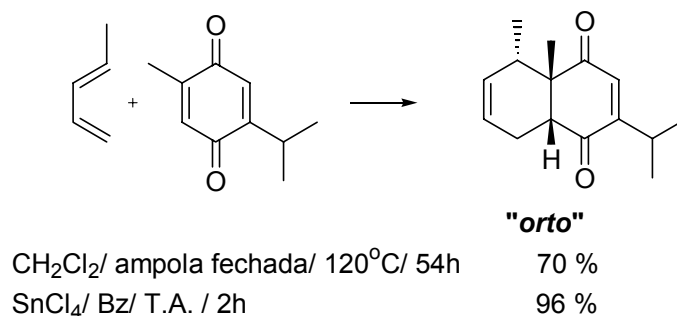


**Esquema 4:** A reação de Diels-Alder

A parte teórica relativa às reações de Diels-Alder já é um assunto muito bem delineado na literatura, e por esta razão não foi apresentado neste trabalho um aprofundamento maior a seu respeito, no entanto, pode ser facilmente encontrado nas referências citadas.<sup>10</sup>

Existem inúmeros exemplos onde as reações de Diels-Alder são aplicadas em síntese orgânica e mesmo sendo conhecida há tanto tempo, ela ainda é uma das reações mais eficientes, versáteis e amplamente utilizadas.<sup>11</sup> As reações de Diels-Alder,<sup>12</sup> tanto inter-, intramolecular (IMDA) como transanular (TADA), vem sendo muito empregadas nas últimas décadas, principalmente no desenvolvimento de novas rotas sintéticas de se obter compostos naturais, dos mais diversos.

Um trabalho que merece destaque, realizado em nosso laboratório,<sup>13</sup> envolve as cicloadições térmicas e catalíticas entre a timoquinona e o *trans*-piperileno (**Esquema 5**), visando a construção direta do esqueleto carbônico de sesquiterpenos do tipo eudesmano.



**Esquema 5:** Reação de Diels-Alder entre o *trans*-piperileno e a timoquinona

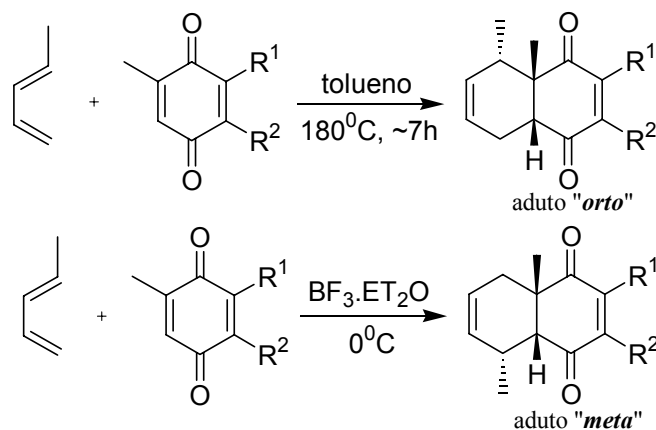
Um dos fatos que chama a atenção quando se utiliza a 2,5- e a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**Esquema 6**), estudo realizado por Hendrickson et al,<sup>14</sup> é que o produto majoritário, em condições térmicas, apresenta as metilas em posição *orto*, já em condições catalíticas o produto majoritário apresenta as metilas em posição *meta*.

<sup>10</sup> a) Carruthers, W. "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis" Pergamon, Oxford, **1990**; b) Spino, C. "Some Features of [4+2]- and [2+2]- Cycloadditions" EdUFSCar, São Carlos, Brasil, **1993** ; c) Smith, M. B. "Organic Synthesis" McGRAW-HILL, Inc., **1994**.; d) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. J. Wiley & sons, London, **1976**.

<sup>11</sup> a) Corey, E., *Angew.Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1651-1668.; b) Nicolaou, K. C. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1669-1698; c) Woodward, R. B. et al, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 4223-4251.; d) Nicolaou, K. C. et al, *Nature*, **1994**, *367*, 630-634;

<sup>12</sup> Brocksom, T.J. et al, *J.Braz. Chem.Soc.*,**2001**, *12*, 597-622.

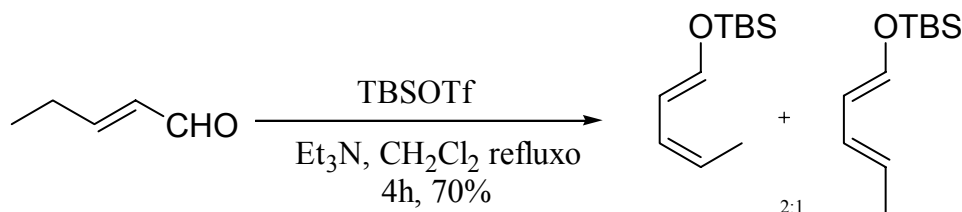
<sup>13</sup> Corrêa, A. G.; "Síntese de Esqueletos Sesquiterpênicos Eudesmanos, Elemanos e Hidrindanos", Programa de Pós-Graduação em Química- Dissertação de Mestrado - UFSCar, São Carlos, **1988**.



**Esquema 6:** Reação de Diels-Alder entre 2,5- e a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona com *trans*-piperileno

Desta comparação o que se observou foi que quando se utiliza a timoquinona, tanto em condições térmicas como catalíticas, o produto majoritário é o cicloaduto com as metilas na posição *orto*, fugindo assim da regra para este tipo de sistema, que é a observada quando se utiliza a 2,5- e a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona.

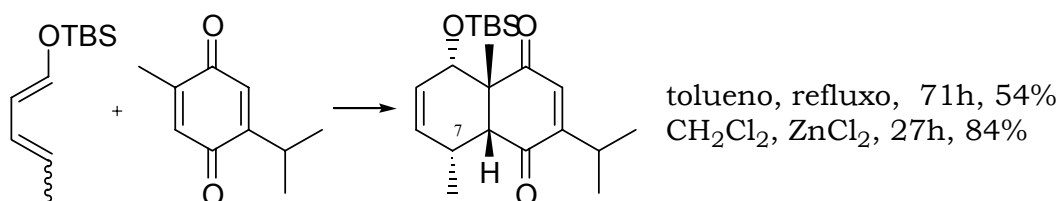
A partir desses resultados, Toloi <sup>15</sup> realizou um estudo onde através da inserção de um substituinte no dieno, **Esquema 7**, era possível dirigir a regiosseletividade da reação de Diels-alder com a timoquinona e assim formar um cicloaduto com o esqueleto carbônico de sesquiterpenos do tipo eudesmano, com todos substituintes nas posições certas.



**Esquema 7:** Preparação dos sililóxi-dienos

A obtenção dos sililóxi-dienos é um tanto quanto trabalhosa, além da necessidade de purifica-lo e o fato de ter que armazená-lo a baixas

temperaturas (-20°C) por um período máximo de 5 dias devido a problemas de polimerização. Apesar de tudo, o grupo sililóxi apresenta um maior caráter regio-dirigente em relação a seu grupo metílico, e quando este reage com a timoquinona fornece o cicloaduto “orto”, que é o que tem a metila em C-7, que é a posição desejada (**Esquema 8**).



---

**Esquema 8:** Reação de Diels-Alder entre a timoquinona e o sililóxi-dieno

Estes trabalhos mostraram a necessidade de um planejamento para que a cicloadição fornecesse um cicloaduto com a metila em C-7, que é a posição em que se encontra no esqueleto carbônico de sesquiterpenos do tipo eudesmano

---

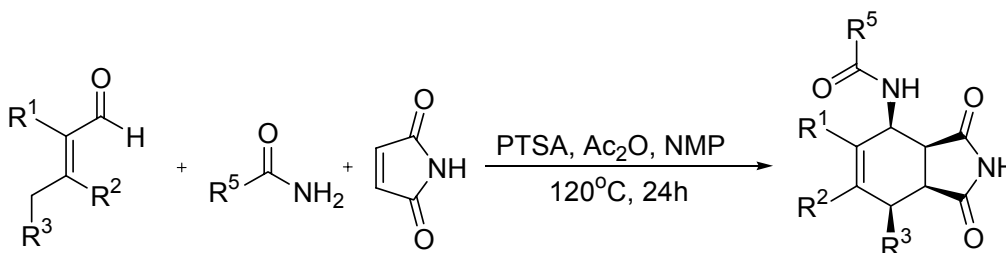
<sup>14</sup>Hendrickson, J.B. et al, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1983**, 15, 837-838

<sup>15</sup>Toloi, A. P.; “Aplicações sintéticas do Isopulegol e da Timoquinona” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2002**.

### 1.3 A reação multicomponente de Diels-Alder (MCR/DA)

Com a intenção de se otimizar reações orgânicas, há inúmeras pesquisas na busca de novas metodologias sintéticas. Recentemente, em vários trabalhos realizados por Beller e seus colaboradores, fez-se à união entre as reações de Diels-Alder com o método Multicomponente,<sup>16</sup> criando-se assim um novo método reacional.

Neste trabalho o grupo desenvolveu uma nova maneira de se sintetizar ciclo-hexenos altamente substituídos, onde todas reações ocorrem em uma única etapa (**Esquema 9**).<sup>17</sup> A estratégia consistiu em gerar o dieno *in situ*, e fazer com que este reagisse com um dienófilo, já presente no meio reacional, através de uma reação de Diels-Alder, formando o produto desejado. Para a formação do produto utiliza-se três componentes, um aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado, uma amida e um dienófilo, que dependerá do alvo desejado.



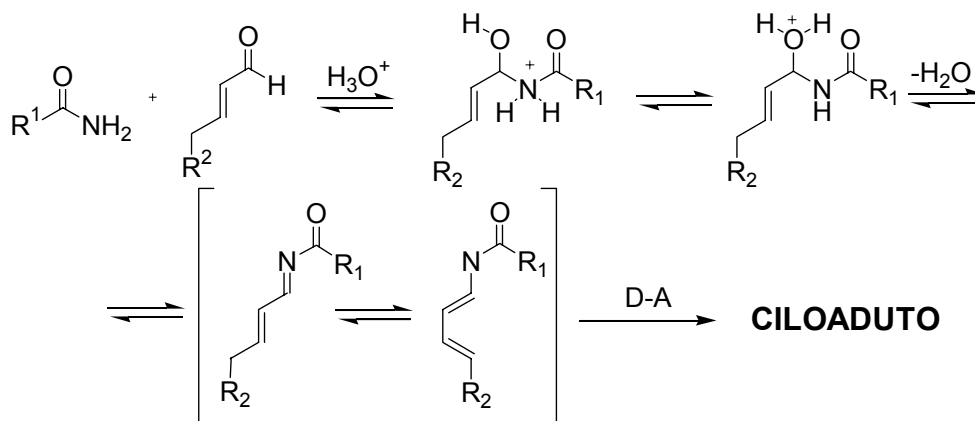
---

#### Esquema 9: Ciclo-hexenos por MCR

Como se pode notar através do cicloaduto formado, o dieno que sofrerá a cicloadição [4+2] com a maleimida, tem que ser funcionalizado e é formado *in situ*, o que é uma grande vantagem por dispensar a sua preparação prévia.

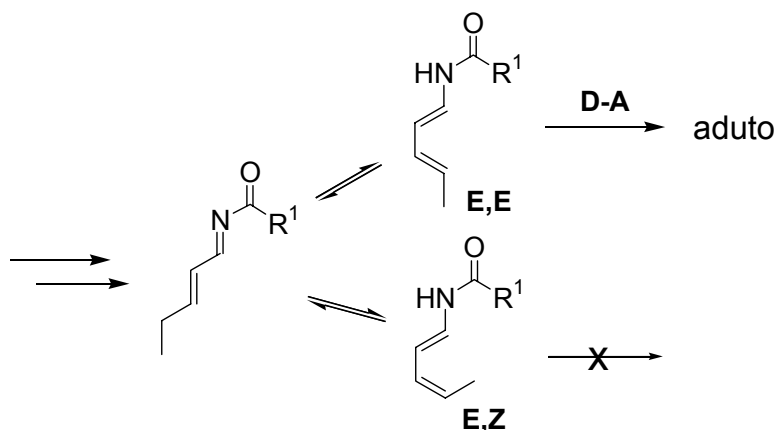
O provável mecanismo destas reações multicomponente consiste na condensação de um aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado e uma amida, que através de sucessíveis equilíbrios geram um dieno funcionalizado em seu carbono terminal, como o dienófilo já esta presente no mesmo meio reacional, ocorre a reação de Diels-Alder e assim um consumo do dieno

que conseqüentemente provoca o deslocamento do equilíbrio da reação no sentido de formação deste dieno (**Esquema 10**).



**Esquema 10:** Mecanismo de formação dos dienos

A formação do dieno, como mostrado acima, ocorre através de vários equilíbrios, e por fim há a formação dos dois isômeros E,E e E,Z. A reação de Diels-Alder entre o dienófilo e o dieno é favorecida <sup>18</sup> quando este é o isômero E,E, no entanto, o consumo do dieno E,E desloca o seu equilíbrio de formação e conseqüentemente o dieno E,Z é convertido no seu isômero E,E, que é o mais reativo frente a cicloadição, **Esquema 11**.



**Esquema 11:** Dienos E,E e E,Z.

Como a reação deve ocorrer inicialmente através de uma condensação entre o aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado e a amida, foi utilizado um

ácido (PTSA), que tem a função de protonar o aldeído e assim facilitar a condensação. De acordo com o **Esquema 10**, durante a formação do dieno há perda de água, e se não for retirada pode interferir não só no deslocamento do equilíbrio de formação do dieno, como pode interferir reagindo com algum intermediário. A função do anidrido acético é retirar a água do meio reacional.

Este novo modo de se sintetizar um produto altamente funcionalizado em apenas uma etapa, através da conciliação das MCRs com as reações de Diels-Alder parece ideal para a síntese de novos compostos e de alvos sintéticos conhecidos.

Uma das principais linhas de pesquisa estabelecida em nosso laboratório <sup>19,15</sup> consiste na síntese de sesquiterpenos bioativos utilizando-se da reação de Diels-Alder para construir um sistema decalínico polifuncionalizado. Por esta razão, a versatilidade observada no método proposto por Beller despertou um grande interesse para nosso grupo de pesquisa, tendo esta nova metodologia como uma alternativa para a síntese do esqueleto básico de vários sesquiterpenos.

Em nosso laboratório as MCRs/Diels-Alder foram estudadas por Nakamura, <sup>20</sup> visando à construção direta do esqueleto carbônico dos eudesmanos. O estudo foi iniciado utilizando a *p*-benzoquinona como dienófilo, desta maneira foi possível verificar a viabilidade do método.

Com a intenção de obter os sistemas bicíclicos [4.4.0] decanos funcionalizados, foram realizadas reações com a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona e a timoquinona. A metodologia empregada foi a mesma utilizada pelo grupo de Beller, mas como neste trabalho os alvos são decalinas, os substratos foram alterados, utilizando agora nossos dienófilos, e por esta razão houve a necessidade de se realizar alguns testes relacionados à temperatura, tempo e extração das reações.

---

<sup>16</sup> Beller, M. et al; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8398-8399.

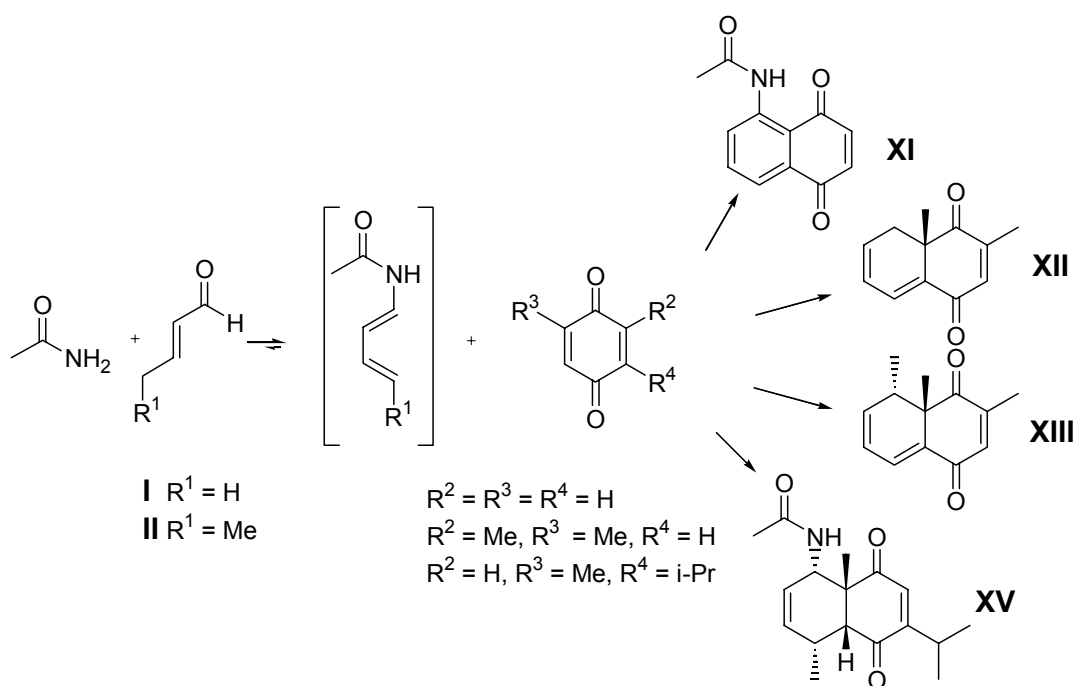
<sup>17</sup> Beller, M. et al; *Org. Lett.* **2001**, 3, 2895-2898.

<sup>18</sup> White, J.D.; Shin, H.; Kim, T.S.; Cutshall, N.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 2404-2419

<sup>19</sup> Brocksom, T.J. et al, "Diels-Alder Reactions in the Synthesis of Higher Terpenes", em *Organic Synthesis: Theory and Applications*, ed. T. Hudlicky, vol. 5, Elsevier Science, **2001**, p. 39-87.



A estratégia consiste em formar o dieno a partir da condensação de um aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado com uma amida em meio ácido. Neste trabalho foram utilizados apenas a acetamida e os aldeídos **I** e **II** que geraram seus respectivos dienos, sendo que estes formados *in situ* reagem por uma reação de Diels-Alder com as *p*-benzoquinonas (**Esquema 12**).



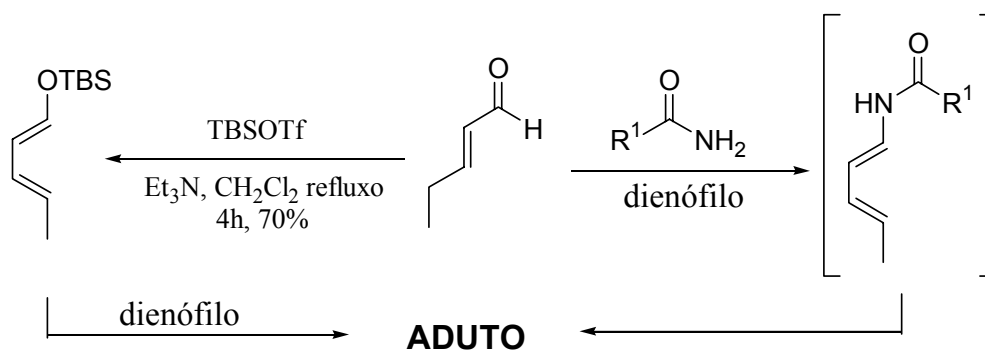
**Esquema 12:** União Diels-Alder/MCR

Um dos maiores problemas encontrados por Nakamura, durante o trabalho, foi em relação ao solvente utilizado (NMP). O solvente N-metil-2-pirrolidona apresenta uma grande dificuldade para ser eliminado, principalmente devido ao seu alto ponto de ebulição, por esta razão, o método mais indicado de se obter o produto deste solvente era através da extração com outro solvente. Para isto, havia a necessidade de se adicionar água ao meio reacional, no entanto, o NMP apresenta uma grande afinidade com a água, o que compromete a eficiência da extração. A melhor alternativa encontrada para uma extração eficaz, foi a utilização de hexano, que através de um modo contínuo, por no mínimo 2 dias, possibilitava a obtenção do produto

Com esse prévio estudo sobre a aplicabilidade das MCRs com *p*-benzoquinonas, foi possível aplicar sinteticamente esta nova metodologia na síntese de decalinas polimetiladas, e obter cicloadutos que apresentam o mesmo esqueleto carbônico dos sesquiterpenos eudesmanos.

A grande vantagem de se realizar este tipo de reação multicomponente, é que todo o processo de formação do dieno, mesmo sendo funcionalizado, ocorre *in situ*, desta forma não há a necessidade de ter que prepara-lo previamente.

Ao comparar os dois dienos, tanto o obtido isoladamente quanto o gerado *in situ*, pode-se notar que ambos apresentam um substituinte com heteroátomo que dirige a regioseletividade da cicloadição da forma desejada (**Esquema 13**).



**Esquema 13:** Comparação entre os dois métodos

A diferença principal, entre o cicloaduto obtido pelos dois métodos, fica relacionada ao trabalho despendido em cada processo.

<sup>20</sup> Nakamura, J.; “Reações de Diels-Alder intramolecular na síntese de bacanos. Reações de Diels-Alder Multicomponente na síntese de sistemas decalínicos” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2003**.

## **2. OBJETIVOS**

## 2. OBJETIVO

O objetivo deste projeto é efetuar um estudo sistemático das reações multicomponentes, com o intuito de definir a sua eficiência, bem como oferecer uma contribuição importante na utilização da reação de Diels-Alder. A proposta desta metodologia é formar em uma única etapa um composto policíclico funcionalizado, sendo para isto, necessário gerar o dieno *in situ*, e que este reaja através de uma reação de Diels-Alder com um dienófilo já presente no meio reacional.

Assim, objetivamos estudar esta reação entre aldeídos conjugados e amidas, ambos simples e comerciais, com algumas *para*-benzoquinonas facilmente obtidas, visando otimizar as condições e rendimentos desta nova metodologia.

O motivo pelo qual pretende-se realizar as reações com as *p*-benzoquinonas é que não se tem certeza que as MCRs irão ocorrer com todas elas, o que só pode ser confirmado experimentalmente.

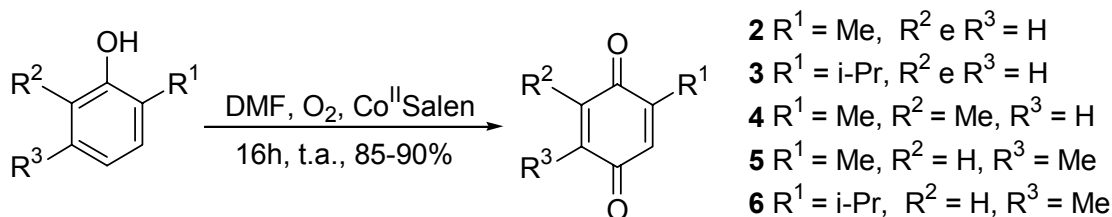
### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, crotonaldeído (**12**), *trans*-2-pentenal (**13**), 4-metil-2-pentenal (**14**) e as amidas, acetamida (**15**) e benzamida (**16**) são comerciais e disponíveis em nosso laboratório, as *p*-benzoquinonas (**2**), (**3**), (**4**), (**5**) e (**6**) são disponíveis comercialmente, entretanto, elas podem ser obtidas facilmente através de seus fenóis correspondentes. Somente a 1,4-*p*-benzoquinona (**1**), por ser disponível no laboratório, não foi necessário preparar. Sua purificação, assim como as demais, foram realizadas através de sublimação.

#### 3.1 Obtenção das *para*-benzoquinonas

A metodologia utilizada para se obter as *para*-benzoquinonas, desenvolvida em nosso laboratório, <sup>21</sup> é um método simples que apresenta bons rendimentos. A obtenção das quinonas, consiste na oxidação de seus respectivos fenóis, através de um fluxo de oxigênio gasoso, quantidades catalíticas de Co<sup>II</sup>salen e DMF como solvente (**Esquema 14**).



**Esquema 14:** Obtenção das *para*-benzoquinonas

<sup>21</sup> Dockal, E. R.; Cass, Q. B.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Corrêa, A. G. *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 1033-1036.

## 3.2 Reações Multicomponente (MCRs)

### 3.2.1 Primeira metodologia utilizada das reações Diels-Alder/ MCR

O estudo foi iniciado a partir da mesma metodologia desenvolvida por Beller *et al* <sup>17,18</sup> e a dos testes preliminares do nosso grupo, realizados por Nakamura. <sup>20</sup> As reações foram realizadas utilizando N-metil-2-pirrolidona (NMP) como solvente, em refluxo com quantidades catalíticas de ácido *para*-toluenossulfônico (PTSA) e anidrido acético (na mesma proporção da amida e do aldeído), mantendo-se sempre o meio reacional sob atmosfera inerte de nitrogênio, para impedir a presença de oxigênio.

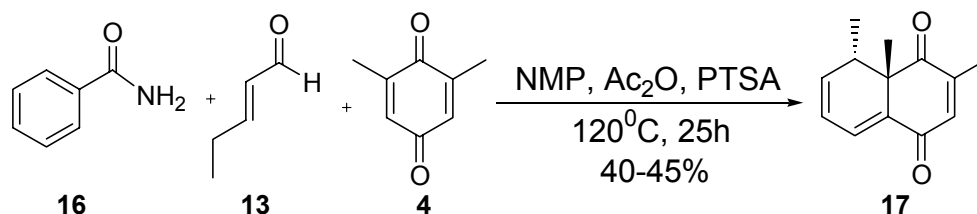
Como já havia um estudo preliminar a respeito dessa abordagem MCR/D-A com *p*-benzoquinonas, a seqüência de MCRs que foi realizada, partiu desses resultados. No trabalho anterior foram observados, além da conversão dos materiais de partida em produto, outros aspectos importantes da reação como a quimio- e a regioseletividade.

Como o presente trabalho tem como meta otimizar estas reações, foram realizados vários testes, variando-se temperatura, estequiometria e tempo, sempre com o mesmo solvente para efeito de comparação. O principal objetivo ao se realizar estes testes foi de encontrar uma condição reacional na qual todas as reações pudessem ser realizadas, obtendo-se os melhores rendimentos com a maior simplicidade experimental possível, tanto na reação quanto na extração e purificação.

De início os dienófilos testados foram os mesmos utilizados por Nakamura, tendo em vista que já se sabia previamente que as reações ocorriam. Após encontrar as condições reacionais ideais, continuou-se o estudo com os demais substratos.

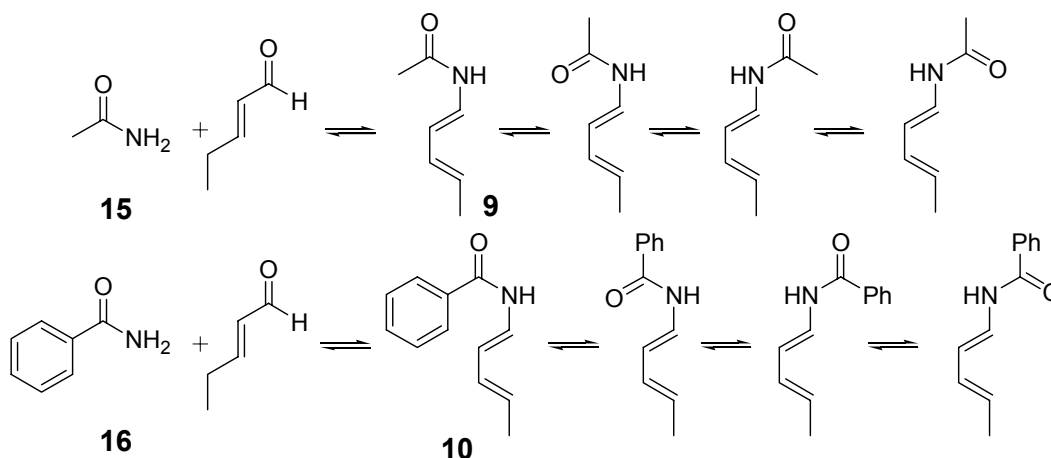
### 3.2.1.1 MCR: 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**4**), *trans*-2-pentenal (**13**) e benzamida (**16**).

Inicialmente fez-se os testes com os mesmos substratos e condições utilizadas por nosso grupo, <sup>18</sup> alterando apenas a amida, **Esquema 15**. O motivo de iniciar o estudo a partir deste ponto se deve ao fato de que já se tem conhecimento que com estes substratos, principalmente o aldeído (**13**), se obtém mais informações a respeito da reação, como a regioseletividade.



**Esquema 15:** MCR entre **4**, **13** e **16**

Ao utilizar a amida **16**, o dieno formado tem um grupo benzênico no lugar de uma metila (**Esquema 16**), assim há a possibilidade de que ocorra alguma interferência na reação por efeito eletrônico, como a conjugação com a carbonila, eliminando a possibilidade de que a interferência possa ser causada por efeito estérico, tendo em vista a possível rotação da ligação C-N.



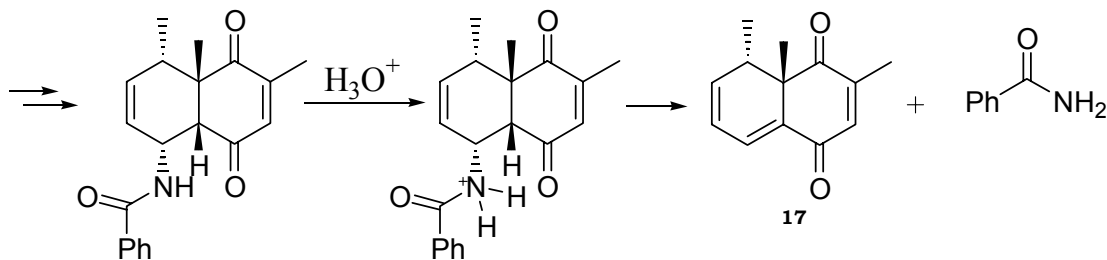
**Esquema 16:** Formação dos dienos **9** e **10**



Na reação de formação do cicloaduto, reagiu-se a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**4**) com o *trans*-2-pental (13) e a benzamida (16), sempre com excesso de 1,5 equivalente do aldeído e da amida em relação a quinona, utilizando-se NMP como solvente a 120°C por 25 horas. Para acelerar a reação acrescentou-se ao meio reacional anidrido acético em excesso, e quantidade catalítica de PTSA.

Neste teste com a benzamida (16), a reação conduziu ao cicloaduto **17**, que é o mesmo cicloaduto obtido quando se utilizou acetamida (15). Como houve a formação do produto, comprovou-se que com **16** ocorria a formação do dieno e que este também reagia com a quinona, no entanto, da mesma maneira que nos estudos anteriores, também se observou a perda do grupo amídico e conseqüentemente a formação do mesmo produto.

A proposta para explicar a perda do grupo substituinte seria através de uma eliminação anti-periplanar entre o hidrogênio da junção dos anéis e o grupo amídico, a partir da protonação deste, **Esquema 17**.



**Esquema 17:** Eliminação do grupo amídico

A reação foi realizada em NMP como solvente, e devido à impossibilidade de eliminá-lo, se fez necessário adicionar água e realizar uma extração com outro solvente. O problema é que como o NMP tem uma boa miscibilidade com a água por causa de sua polaridade, a extração se tornou bastante trabalhosa e ineficiente quando realizada de forma convencional, com funil de separação e éter como solvente. Para superar esse problema a melhor maneira encontrada foi realizar a extração com hexano, mesmo este sendo um solvente apolar e o

cicloaduto um tanto polar, o hexano arrastava o produto aos poucos para a fase orgânica, possibilitando assim a extração.

Para retirar o máximo de produto possível do meio com NMP, os melhores resultados foram obtidos através de uma extração contínua por dois dias, obtendo um rendimento na faixa de 40-45%.

A purificação do produto foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes em uma proporção de 8:2, respectivamente.

Durante todas as etapas da reação, acompanhou-se a formação do produto por CCD, desta maneira mesmo após a extração e a purificação pode-se verificar por comparação que não havia ocorrido nenhuma alteração do produto.

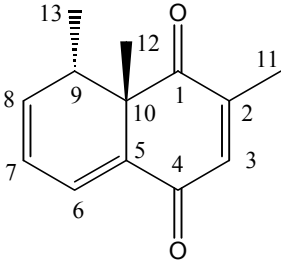
A comprovação de que o cicloaduto formado era o mesmo da reação realizada com acetamida (**15**), foi feita através da comparação dos dados dos produtos obtidos com **15** e com **16** como CCD, CG e por RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C.

Uma importante observação foi a ausência dos sinais referentes ao grupo amida, como a carbonila e o hidrogênio ligado ao nitrogênio, o que confirmou a perda do substituinte.

De uma forma geral a determinação estrutural deste cicloaduto **17** foi feita através da comparação com os dados espectroscópicos do produto da MCR entre a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**4**) com o *trans*-2-pentenal (**13**) e a acetamida (**15**), que foi determinada por experimentos de RMN 1D (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) e RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC, NOESY).

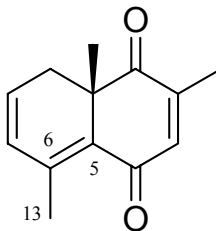
Os sinais que confirmaram se tratar do cicloaduto **17**, dos quais foram feitas as comparações, estão na **Tabela 1**, e são idênticos aos observados na MCR em que se utilizou **15**.

**Tabela 1:** Dados espectroscópicos de **17**

cicloaduto <b>17</b>	Nº	<sup>13</sup> C δ	<sup>1</sup> H δ (multiplicidade, J-Hz)
	1	200,7	-
	2	148,1	-
	3	140,9	6,84 (q, J= 1,2)
	4	185,1	-
	5	133,8	-
	6	140,0	7,07 (dd, J= 5,4; 1,0)
	7	130,2	6,13 (dd, J= 9,4; 5,4)
	8	121,6	6,30 (ddd, J= 9,4; 6,8; 1,0)
	9	37,0	2,87 (qt, J= 6,8)
	10	49,0	-
	11	25,5	2,06 (d, J= 1,2)
	12	13,3	1,35 (s)
	13	16,7	0,84 (d, J= 6,8)

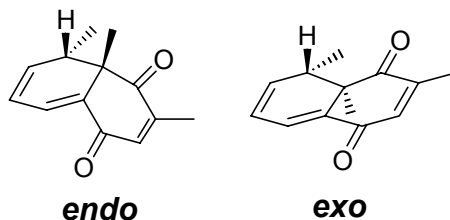
Dados de RMN <sup>1</sup>H - 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>), RMN <sup>13</sup>C - 50MHz (CDCl<sub>3</sub>),

A orientação em que a cicloadição ocorreu, ou seja, sua regioseletividade, pode ser comprovada através do sinal de H-**13** em 0,84 δ, este hidrogênio apresenta-se como um dubleto por acoplar com H-**9**. O outro cicloaduto que poderia ser formado a partir da cicloadição com o dieno em outra orientação, **Figura 1**, apresentaria H-**13** como um singlete em campo mais baixo, por ser uma metila vinílica.

**Figura 1:** Outro possível cicloaduto

Em relação a estereosseletividade da reação de Diels-Alder, pode-se comprovar pelos dados espectroscópicos por qual estado de transição

a cicloadição ocorreu. O cicloaduto formado via estado de transição *endo* deve apresentar a metila C-**12** na configuração  $\beta$  e o hidrogênio H-**9** na configuração  $\beta$ , enquanto o cicloaduto formado via estado de transição *exo* deve apresentar, a metila C-**12** em  $\alpha$  e o hidrogênio H-**9** em  $\beta$ , **Figura 2**.



**Figura 2:** Cicloadutos via estado de transição *endo* e *exo*

A estereoquímica pode ser comprovada, no espectro de NOESY, através da correlação observada entre os hidrogênios H-**9** e H-**12**, que se encontram do mesmo lado, confirmando assim que a reação ocorreu via estado de transição *endo*.

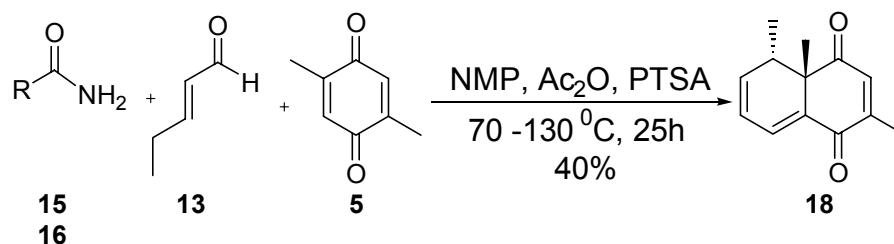
### 3.2.1.2 MCR: 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**5**), *trans*-2-pentenal (**13**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**).

Como se verificou que a MCR ocorria da mesma forma quando se utilizava benzamida (**16**), realizaram-se testes na busca de uma condição ideal para que as MCRs ocorressem, com um melhor rendimento.

A primeira alteração foi variações na temperatura, a utilizada até o momento era 120°C, e o rendimento final continuava na faixa dos 35-40%. Foi então que se propôs realizar uma variação de temperatura entre 70 a 130°C.

Para este teste foi utilizada a reação entre a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**5**), *trans*-2-pentenal (**13**), e tanto a acetamida (**15**) como a benzamida (**16**), o restante foi mantido igual, ou seja, NMP como solvente com quantidades catalíticas de PTSA e anidrido acético nas mesmas proporções que a amida (**Esquema 18**). Todas reações foram

realizadas com o mesmo tempo de reação (25 horas), para assim poder compará-las entre si.



**Esquema 18:** MCR entre **5**, **13** e **15** e MCR entre **5**, **13** e **16**

Inicialmente aumentou-se a temperatura da reação em relação à temperatura que as MCRs vinham sendo realizadas, passando agora de 120 para 130°C. Nesta temperatura, se observava um escurecimento da solução, e conseqüentemente uma diminuição do rendimento. Esse escurecimento da solução também ocorria quando se realizava a reação a 120°C, no entanto, era visível que com uma temperatura mais alta isso ocorria mais rápido. Seguindo com os testes, as MCRs foram realizadas variando-se em 10°C, partindo de 130 até chegar a 70°C.

Ao diminuir a temperatura observou-se que o escurecimento da solução não ocorria com tanta intensidade, e que também não havia uma diferença significativa no rendimento da reação, isso até a temperatura de 90°C. A vantagem de se realizar a reação em uma temperatura mais baixa foi que o produto bruto não continha tantos sub-produtos, que eram facilmente observados por CCD.

Os testes continuaram, diminuindo-se a temperatura da reação de 90 até 70°C, mas a temperaturas mais baixas que 90°C o que se observou, por CCD, foi apenas um consumo parcial dos materiais de partida, e a formação do produto em rendimentos mais baixos, em torno de 30%. Partindo-se desses resultados determinou-se que a temperatura ideal para a realização das MCRs era de 90°C, onde se obteve rendimentos na faixa de 40-45%.

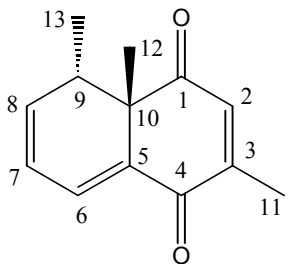
A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato de etila como eluentes em uma

proporção de 8:2. Todas as etapas, formação, extração e purificação, foram acompanhadas por CCD de forma que se pode concluir, por comparação, que não ocorreu nenhuma alteração durante as etapas.

A caracterização do cicloaduto foi realizada por RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C (**Tabela 2**). Devido a grande semelhança dos substratos, diferenciando apenas na quinona, tudo indicava que o cicloaduto obtido a partir da quinona **5** seria muito semelhante ao cicloaduto obtido a partir da quinona **4**, tendo somente a posição de uma metila da quinona em posição diferente.

Através do espectro de RMN <sup>13</sup>C observou-se a ausência do sinal da carbonila do grupo amida, o que já indicava a sua perda, observou-se também a presença dos sinais de duas carbonilas diferentes, estando uma em 199,5 δ e a outra em 184,2 δ, protegida, certamente devido a conjugação estendida a dienona como consequência da eliminação do hidrogênio da junção de anel.

**Tabela 2:** Dados espectroscópicos de **18**

cicloaduto <b>18</b>	Nº	δ	δ ( multiplicidade, J-Hz)
	1	199,5	-
	2	140,9	6,61 (q, J= 1,3)
	3	148,5	-
	4	184,2	-
	5	134,1	-
	6	140,0	7,11 (dd, J= 6,8; 1,1)
	7	129,1	6,13 (dd, J= 11,7; 6,8)
	8	121,4	6,29 (ddd, J= 11,7; 6,6;1,1)
	9	37,3	2,83 (qt, J= 6,6)
	10	50,1	-
	11	25,9	2,10 (d, J= 1,3)
	12	13,8	1,29 (s)
	13	17,3	0,96 (d, J=6,6)

Dados de RMN <sup>1</sup>H - 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>), RMN <sup>13</sup>C - 50MHz (CDCl<sub>3</sub>)

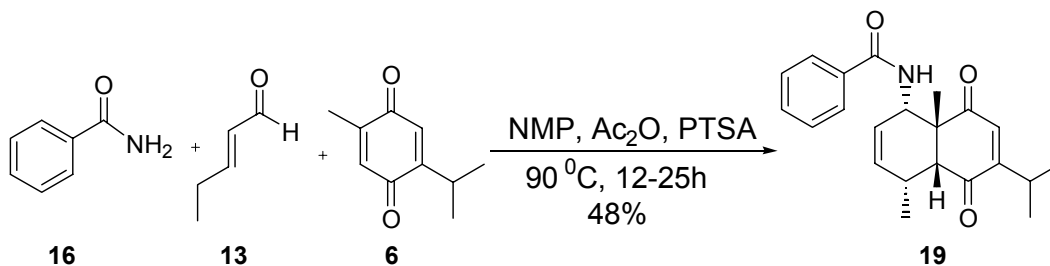
Em relação a regioselectividade da reação, o surgimento de mais um carbono quaternário  $sp^2$  em 134,1  $\delta$ , que deve ser o carbono da junção de anel, comprova que a cicloadição formou um cicloaduto com as metilas em posição *orto*, ou seja, vizinhas, uma outra comprovação é a ausência de um  $CH_2$  em campo alto, que seria formado se a cicloadição tivesse ocorrido de outra forma.

O fato de se observar a correlação, através do espectro de NOESY, entre os hidrogênios H-**9** e H-**12**, confirmam que a reação ocorreu via estado de transição *endo*.

Com relação ao cicloaduto, pode-se observar que em todos os testes o produto formado foi o mesmo, tanto nas variações de temperatura como também quando se utilizava amidas diferentes, no caso acetamida (**15**) ou benzamida (**16**). Da mesma forma que ocorria na MCR utilizando a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**4**), com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**5**) também se observou a perda do grupo substituinte.

### **3.2.1.3 MCR: timoquinona (6), *trans*-2-pentenal (13) e benzamida (16).**

Após encontrar a temperatura ideal para as MCRs, buscou-se determinar o melhor tempo de reação, as primeiras reações foram mantidas por 25 horas, que foi o tempo reacional utilizado nos trabalhos anteriores. Na busca de se otimizar as MCRs quanto ao tempo reacional, para que a partir daí todas reações fossem mantidas pelo mesmo tempo, e assim fosse possível compará-las entre si, realizou-se os testes com a timoquinona (**6**), *trans*-2-pentenal (**13**) e a benzamida (**16**), **Esquema 19**, sempre sob as mesmas condições exceto agora o tempo de reação.



**Esquema 19:** MCR entre **6**, **13** e **16**

Para determinar o tempo ideal, as reações foram acompanhadas por CCD. Assim de acordo com o consumo de quinona ou de acordo com a formação do produto, foi possível determinar o tempo onde a reação apresentava um melhor rendimento. Como as reações foram realizadas paralelamente, em se tratando das MCRs com as outras quinonas, este método de acompanhamento por CCD foi utilizado em todas as reações, onde se pôde verificar que não há diferenças significativas em relação ao tempo de reação para cada uma das quinonas.

A MCR utilizando **6**, **13** e **16** formou um cicloaduto com seu melhor rendimento, 48%, após 24 horas de reação. Além de acompanhar por CCD e CG, as MCRs realizadas, foram suprimidas em intervalos de tempo diferente, assim foi possível verificar as quantidades de materiais de partida (quinona) que não reagiu.

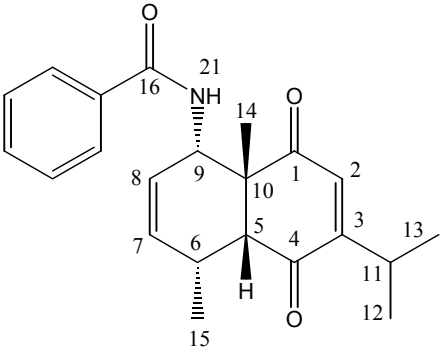
Partindo desses resultados, determinou-se que o tempo reacional ideal para se efetuar uma comparação entre as MCRs é de 24 horas, mesmo não sendo exatamente o tempo reacional mais adequado para cada quinona, visto que são substratos diferentes.

A caracterização do cicloaduto foi realizada por RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, onde seus sinais foram atribuídos através de RMN 2D (COSY, HSQC e HMBC), **Tabela 3**.

A presença do sinal referente a carbonila da amida em 167,0 δ por RMN <sup>13</sup>C comprovava a permanência do grupo amídico no cicloaduto.

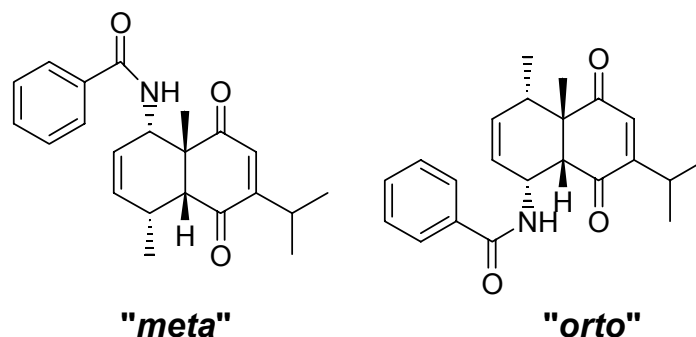


**Tabela 3:** Dados espectroscópicos de **19**.

cicloaduto <b>19</b>	Nº	$^{13}\text{C}$ $\delta$	$^1\text{H}$ $\delta$ ( multiplicidade, J-Hz)
	1	200,1	-
	2	133,8	6,43 (s)
	3	159,0	-
	4	204,6	-
	5	57,7	3,25 (d, J= 7,4)
	6	31,5	2,75-2,78 (m)
	7	127,7	5,64 s
	8	131,6	5,64 s
	9	51,7	4,79 (d, J= 9,5)
	10	50,0	-
	11	27,1	3,00 (sp, J= 6,4)
	12	21,4	1,13 (d, J= 6,2 )
	13	21,2	1,13 (d, J= 6,2 )
	14	25,9	1,45 (s)
	15	19,4	0,88 (d, J= 7,2)
	16	167,0	-
	17	158,2	-
	18	127,0	7,82 (d, J= 6,5)
	19,	128,6	7,4-7,5 (m)
	20	131,8	7,4-7,5 (m)
	21	N	7,96 (d, J=9,5)

Dados de RMN  $^1\text{H}$  - 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), RMN  $^{13}\text{C}$  - 50MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), RMN 2D (COSY, HSQC e HMBC).

A dúvida era quanto a regioquímica da reação, sendo possível obter dois produtos, um com o grupo amida vizinho a metila da junção de anel, cicloaduto “*meta*”, e o outro produto seria com as duas metilas vizinhas, cicloaduto “*orto*”, como pode ser visto na **Figura 3**.



**Figura 3:** Cicloadutos “meta” e “orto”.

O motivo pelo qual deve ocorrer a perda do grupo amídico, nas MCRs com a 2,6- e a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona, e sua permanência quando se utiliza a timoquinona, ainda esta sendo estudado.

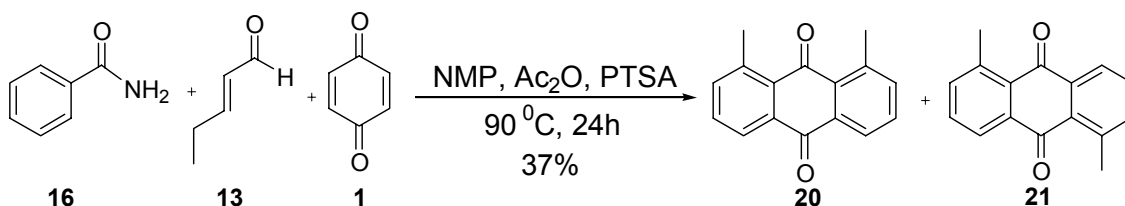
A confirmação da estrutura, principalmente quanto a regioquímica da cicloadição, foi obtida através da análise espectroscópica bidimensional, pelo experimento de COSY, onde ao observar o acoplamento do H-5 com o H-6 confirmou-se que o cicloaduto formado apresentava o grupo amida vizinho a metila da junção de anel.

Os sinais de RMN  $^1\text{H}$  como em 3,0  $\delta$  do H-11 e 1,45  $\delta$  do H-14 comprovam que a cicloadição segue uma quimiosseletividade, ocorrendo na dupla ligação que contem uma metila (C-14) ao invés da dupla que contem o isopropil. Se a cicloadição tivesse ocorrido na dupla da quinona que tem o grupo isopropil, os sinais de RMN  $^1\text{H}$  de H-14 estariam em um campo mais baixo, em torno de 2,0  $\delta$ .

De acordo com os dados obtidos, as MCRs com a timoquinona não perdem o grupo substituinte, diferente das MCRs em que se utiliza as outras quinonas.

### 3.2.1.4 MCR: *p*-benzoquinona (**1**), *trans*-2-pentenal (**13**) e a benzamida (**16**).

Com as condições reacionais já estabelecidas continuou-se o estudo das MCRs, agora entre a *p*-benzoquinona (**1**) com o *trans*-2-pentenal (**13**) e a benzamida (**16**), **Esquema 20**.



**Esquema 20:** MCR entre **1**, **13** e **16**

Na busca de se otimizar as MCRs, foram realizados testes em relação a sua estequiometria. Como já se sabia que ocorreria polimerização parcial do aldeído e conseqüentemente uma provável diminuição na formação do dieno, os testes realizados foram sempre com excesso do aldeído e da amida. As reações iniciais foram realizadas com um excesso de 1,5 equivalente do aldeído e da amida em relação a quinona, depois foram realizados testes aumentando esse excesso até chegar a 3,5 equivalentes.

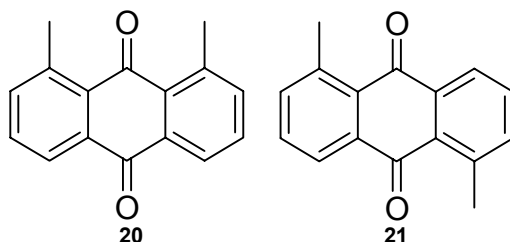
Nas reações que foi utilizado um excesso maior de aldeído e amida não foi observado nenhuma alteração no rendimento, mantendo-o sempre na faixa dos 30-40%. Por esta razão manteve-se a partir daí apenas um excesso de 1,5 equivalente, para todas as demais MCRs.

A MCR com a *p*-benzoquinona formou um bis-aduto, onde a cicloadição ocorre nos dois lados da quinona. Isso foi facilmente determinado por espectrometria de massas, onde se constatou que a massa do íon molecular era de  $m/z$  236.

Ao analisar o produto isolado por cromatografia gasosa, constatou-se que havia uma mistura de dois cicloadutos, que pela

porcentagem de seus sinais 51 e 48%, se encontram na mesma proporção 1:1, e juntas apresentavam um rendimento final de 37%.

Os dois únicos possíveis produtos provenientes de uma segunda cicloadição são simétricos, diferenciando-se principalmente através dos sinais das carbonilas, no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , **Figura 4**.

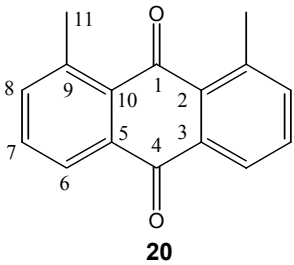
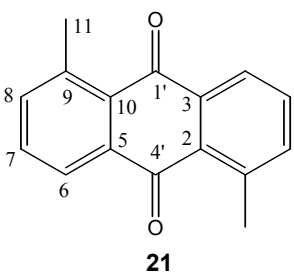


**Figura 4:** Dois possíveis produtos

As determinações estruturais dos bis-adutos foram realizadas através de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , **Tabela 4**. Primeiramente foi observada a ausência da carbonila da amida, comprovando sua perda, depois se verificou também a ausência de dois CH  $\text{sp}^2$ , que seriam os CH no cicloaduto do lado do dienófilo, uma comprovação de que havia formado o bis-aduto.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , observou-se apenas a presença de 3 carbonos quaternários  $\text{sp}^2$ , em 125,8  $\delta$ , 134,1  $\delta$  e 140,9  $\delta$ , referentes aos carbonos C-5, C-10 e C-9. O mesmo ocorria com os carbonos CH  $\text{sp}^2$ , onde se observava apenas 3, em 137,9  $\delta$ , 125,3  $\delta$  e 132,3  $\delta$ , referentes aos carbonos C-6, C-7 e C-8, o que demonstra o quanto os bis-adutos são simétricos.

**Tabela 4:** Dados espectroscópicos de **20** e **21**.

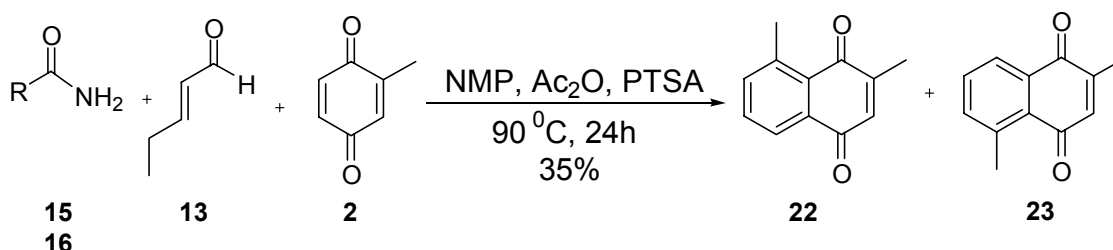
cicloaduto <b>20</b> e <b>21</b>	Nº	<sup>13</sup> C δ	<sup>1</sup> H δ ( multiplicidade, J-Hz)
 <p style="text-align: center;"><b>20</b></p>	1	187,7	-
	2	134,1	-
	3	125,8	-
	4,1', 4'	184,1	-
	5	125,8	-
	6	137,9	8,1 (dd, J= 7,4; 1,5 Hz)
 <p style="text-align: center;"><b>21</b></p>	7	125,3	7,5-7,6 (m)
	8	132,3	7,5-7,6 (m)
	9	140,9	-
	10	134,1	-
	11	22,9	2,77 (s)

Dados de RMN <sup>1</sup>H - 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>), RMN <sup>13</sup>C - 50MHz (CDCl<sub>3</sub>)

Foram realizadas várias tentativas de separar os dois produtos, entre elas, recristalização em solventes individuais ou misturas, sublimação tendo em vista que o bis-aduto é um sólido (p.f. 147-150°C) e bastante estável, e por fim através de cromatográfica radial de sílica gel (Cromatotron®), tentando através de variações de eluentes, todas sem sucesso.

### 3.2.1.5 MCR: 2-metil-*p*-benzoquinona (**2**), *trans*-2-pentenal (**13**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**).

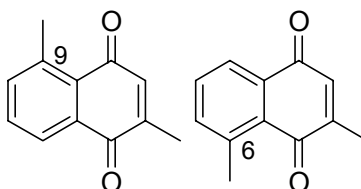
Seguindo o estudo das MCRs, iniciou-se a utilização agora das quinonas monossustituídas, realizando-se a reação entre a 2-metil-*p*-benzoquinona (**2**), *trans*-2-pentenal (**13**), com acetamida (**15**) ou benzamida (**16**), já que as duas amidas formavam geralmente o mesmo produto, **Esquema 21**.



**Esquema 21:** MCR entre **2**, **13** e **15** e MCR entre **2**, **13** e **16**.

O objetivo desta reação foi verificar a conversão, principalmente por ter sido realizada com uma quinona que ainda não tinha sido empregada.

A utilização da 2-metil-*p*-benzoquinona serviu para confirmar a quimiosseletividade da cicloadição, mesmo sabendo previamente que se ocorresse na dupla sem substituinte, havia a possibilidade de formação de dois produtos (**Figura 5**), um com a metila no carbono C-**9**, e o outro seria com a metila no carbono C-**6**.



**Figura 5:** Possíveis cicloadutos.

Como já era de se esperar, ao analisar o produto obtido por cromatografia gasosa, constatou-se que havia uma mistura de dois produtos, que pela porcentagem de seus sinais 49 e 43%, se encontram na mesma proporção 1:1, contabilizando juntos 35% de rendimento final. Por estar em mistura, não foi possível distingui-los por RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, visto que os dois cicloadutos formados apresentam muitas semelhanças, principalmente por RMN <sup>1</sup>H.

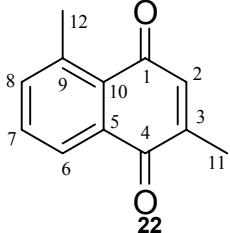
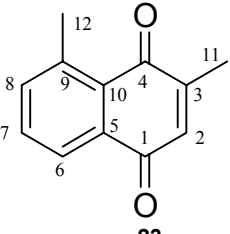
A determinação estrutural da mistura foi realizada através de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C (**Tabela 5**). Os sinais espectroscópicos que confirmavam a estrutura do cicloaduto foram principalmente os dos quatro carbonos quaternários sp<sup>2</sup>, dos quais dois já eram esperados C-**5** e C-**3**, e mais os dois provenientes da dupla ligação em C-**9** e C-**10**. A atribuição dos sinais foi realizada através de experimentos de RMN 1D (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) e RMN 2D (COSY, HSQC e HMBC).

Os sinais referentes aos carbonos CH sp<sup>2</sup> C-**8**, C-**7** e C-**6** que são 132,8 δ , 137,6 δ, e 124,9 δ respectivamente e os sinais das carbonilas confirmavam a formação do cicloaduto, e da mesma forma que ocorreu com as outras MCRs, não foi observado a presença da carbonila da amida, comprovando sua perda. Constatou-se também, pelos dados espectroscópicos, que as duas reações, tanto com acetamida como com benzamida, formava o mesmo cicloaduto.

Como se pode observar pela determinação estrutural da mistura dos produtos, estes eram cicloadutos aromatizados e não apenas o produto proveniente da cicloadição.

Da mesma forma que foi realizado com todas MCRs, realizaram-se acompanhamentos por CCD, de maneira que só foi observado, em todos os estágios da reação, o mesmo produto.

**Tabela 5:** Dados espectroscópicos de **22** e **23**.

cicloaduto <b>22</b> e <b>23</b>	Nº	<sup>13</sup> C δ	<sup>1</sup> H δ ( multiplicidade, J-Hz)
 <b>22</b>	1	185,3	-
	2	149,4	6,8 (q, J= 1,6)
	3	134,2	-
	4	188,7	-
	5	133,7	-
	6	124,9	8,0 (d, J=7,3)
 <b>23</b>	7	137,6	7,58 (t, J= 7,3)
	8	132,8	7,5 (d, J=7,3)
	9	141,2	-
	10	132,6	-
	11	16,8	2,18 (d, J= 1,6)
	12	22,8	2,75 (s)

Dados de RMN <sup>1</sup>H - 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>), RMN <sup>13</sup>C - 50MHz (CDCl<sub>3</sub>)

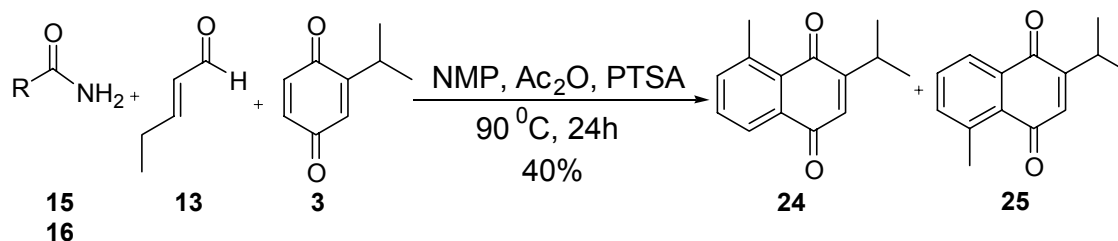
Em relação a quimiosseletividade da reação, a comprovação que os cicloadutos são provenientes de uma cicloadição na dupla sem substituinte da quinona **2**, são os sinais característicos de um anel aromático, que não formariam se a reação ocorresse na dupla da quinona que contém o substituinte alquila.

Da mesma forma que ocorreu com os produtos das MCRs da *p*-benzoquinona (**1**), tentou-se fazer com os cicloadutos da MCR da 2-metil-*p*-benzoquinona (**2**), na tentativa de separar os dois cicloadutos. O que se deu mais ênfase foi na tentativa de se separar através de cromatográfica radial de sílica gel (Cromatotron®), onde também não foi possível.



### 3.2.1.6 MCR: 2-isopropil-*p*-benzoquinona (**3**), *trans*-2-pentenal (**13**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**).

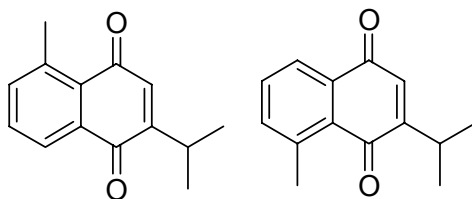
Uma outra MCR realizada foi entre a 2-isopropil-*p*-benzoquinona (**3**), *trans*-2-pentenal (**13**), com acetamida (**15**) ou com benzamida (**16**), já que as duas reações formavam geralmente o mesmo produto, sempre nas mesmas condições, **Esquema 21**.



**Esquema 21**; MCR entre **3**, **13** e **15** e MCR entre **3**, **13** e **16**

O motivo de se realizar esta reação foi testar uma outra quinona, o que poderia contribuir ao estudo das MCRs, tendo em vista que se trata de uma quinona assimétrica que conseqüentemente pode fornecer informações importantes, como a quimiosseletividade da reação.

Da mesma maneira que nas MCRs com a 2-metil-*p*-benzoquinona (**2**), já se previa, através de dados experimentais, que a cicloadição ocorreria no lado da quinona que não contém substituintes, e como conseqüência, a formação de uma mistura de cicloadutos, como demonstrado na **Figura 6**.



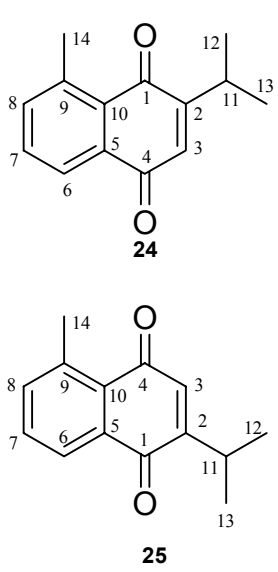
**Figura 6**: Possíveis cicloadutos

Para comprovar realmente se havia formado uma mistura, analisou-se o produto obtido em CG, onde se confirmou a presença de dois produtos, que pela porcentagem de seus sinais 45 e 40%, se encontram na mesma proporção 1:1. Considerando os dois cicloadutos juntos, a reação apresentava 40% de rendimento.

A caracterização da mistura foi realizada através de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  (**Tabela 6**), onde se observou primeiramente a perda do grupo amídico, através da ausência de seus sinais característicos como a carbonila da amida. A atribuição dos sinais foi realizada através de experimentos de RMN 1D ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) e RMN 2D (COSY, HSQC e HMBC).

Os sinais de RMN  $^1\text{H}$  observados para a determinação dos produtos obtidos foram os quatro carbonos quaternários  $\text{sp}^2$ , C-5, C-9, C-10 e C-2, e os quatro carbonos CH  $\text{sp}^2$ , C-8, C-7, C-6 e C-3.

**Tabela 6:** Dados espectroscópicos de **24** e **25**

cicloadutos <b>24</b> e <b>25</b>	Nº	$^{13}\text{C}$ $\delta$	$^1\text{H}$ $\delta$ (multiplicidade, J-Hz)
	1	186,8	-
	2	158,6	-
	3	131,1	6,72 (d, J=1,1)
	4	185,8	-
	5	137,4	-
	6	124,8	7,98 (d, J= 7,6)
	7	132,6	7,56 (t, J= 7,6)
	8	137,6	7,5 (d, J= 7,6)
	9	141,2	-
	10	133,3	-
	11	27,0	3,25 (dsp, J= 6,9; 1,1)
	12	21,6	1,18 (d, J= 6,9)
	13	21,6	1,18 (d, J= 6,9)
	14	22,8	2,75 (s)

Dados de RMN  $^1\text{H}$  - 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), RMN  $^{13}\text{C}$  - 100MHz ( $\text{CDCl}_3$ )

A quimiosseletividade da cicloadição pode ser comprovada pelos sinais referentes ao anel aromático, que só poderia ser formado se a cicloadição ocorresse na dupla sem substituinte.

Os resultados obtidos com a quinona **3** foram semelhantes aos obtidos com a quinona **2**, e da mesma forma ainda não foi possível separar os dois cicloadutos.

### **3.2.2. Segunda metodologia utilizada nas reações Diels-Alder/MCR.**

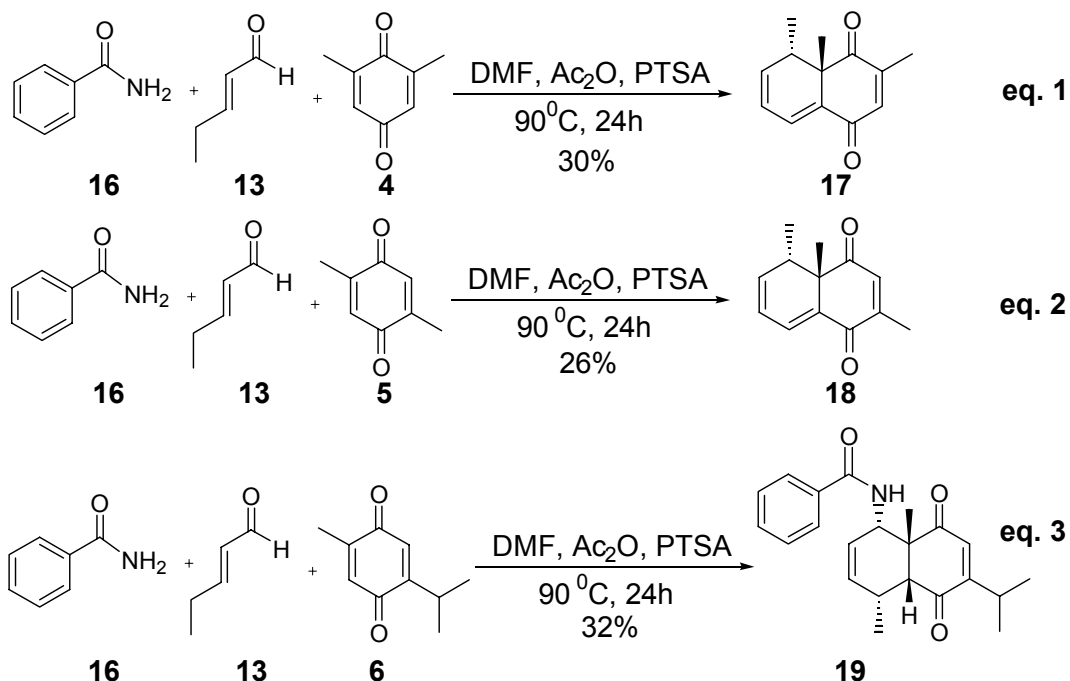
Devido aos baixos rendimentos observados nas MCRs utilizando NMP como solvente, foi proposta a utilização de outro solvente na tentativa de melhorar seus rendimentos e diminuir o tempo de extração.

A alteração foi do solvente N-metil-2-pirrolidona (NMP) para o solvente N,N-dimetilformamida (DMF). Com DMF, que também é um solvente polar aprótico, pode-se realizar a extração de forma convencional, sem perder sua eficácia e obtendo-se o mesmo produto.

#### **3.2.2.1. MCRs: com DMF de modo convencional**

Com esta nova proposta de MCRs, utilizando-se outro solvente, iniciou-se o estudo mantendo-se as mesmas condições experimentais, em relação à temperatura, tempo e a proporção entre reagentes, que são, excesso de 1,5 equivalente do aldeído e da amida em relação a quinona, quantidade catalítica de PTSA e excesso de anidrido acético, a uma temperatura de 90°C por 24 horas. As MCRs foram as mesmas realizadas quando se utilizava NMP, para que desta forma fosse possível compara-las entre si, e assim verificar as diferenças, principalmente em relação ao rendimento, ao se utilizar outro solvente, no caso DMF.

Os testes foram realizados entre **4**, **13** e **16** (eq.1), entre **5**, **13** e **16** (eq.2), e entre **6**, **13** e **16** (eq.3), **Esquema 23**.



### Esquema 23 : MCRs em DMF

Em todas reações obteve-se os mesmos produtos das reações realizadas em NMP, confirmando-se através de CG e por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ . Os dados espectroscópicos de cada cicloaduto podem ser confirmados nas (**Tabelas 1, 2 e 3**), visto que são idênticos.

Ao realizar as MCRs com DMF, observou-se que o rendimento final de cada reação ficou em torno de 30, 26 e 32%, **Esquema 23**, inferior ao rendimento obtido quando se utilizava NMP, que era em torno de 40%. Em relação à extração, agora realizada de maneira convencional, por meio de funil de separação, se torna mais simples e rápida.

Com rendimentos mais baixos, as MCRs com DMF não se mostravam vantajosas em relação as MCRs com NMP, mesmo tendo uma extração mais rápida, por isso, foi proposta a alteração da metodologia em que as reações eram realizadas.

As MCRs eram realizadas sob aquecimento em um balão de fundo redondo com agitação e acoplado a um condensador de refluxo, foi então que se propôs realiza-las em tubo selado a vácuo e também em um outro tipo de tubo, um tubo com uma tampa rosqueavel. Para

realizar o aquecimento utilizou-se uma estufa na qual eram colocados os tubos a temperatura constante, sendo que os tubos com tampa rosqueável podiam ser abertos para acompanhamento por CCD a qualquer momento.

### **3.2.2.2. MCRs: com DMF em tubo selado a vácuo**

As MCRs realizadas em tubo selado, tiveram como objetivo aumentar o rendimento das reações em que se utilizava DMF.

O método de se realizar uma reação em tubo selado consiste na utilização de um tubo de vidro, semelhante a um tubo de ensaio, onde todos os componentes da reação, reagente e solvente, são adicionados. Em seguida este tubo é congelado com nitrogênio, selado a vácuo e colocado na temperatura desejada, dentro de uma estufa. Através desse método, acredita-se que a reação ocorra de forma mais efetiva, tendo em vista que não há a possibilidade de perda de nenhum dos componentes, mesmo a temperaturas altas, por consequência do aumento de pressão, aumento este que também pode ser uma vantagem a mais nessas reações.

Da mesma forma que foi realizado nas MCRs em que se testou o DMF sob refluxo, utilizando-se 1,5 equivalentes de excesso do aldeído e da amida em relação a quinona, temperatura de 90°C, excesso de anidrido acético e quantidade catalítica de PTSA, realizou-se as reações em tubo selado, para que desta forma fosse possível compara-las, e assim verificar as diferenças entre os métodos reacionais. Por esta razão os testes também foram realizados com as mesmas reações, ou seja, entre **4**, **13** e **16** (eq.1), entre **5**, **13** e **16** (eq.2), e entre **6**, **13** e **16** (eq.3), **Esquema 23**.

Durante as reações em tubo selado observou-se que ocorria um escurecimento da solução, e que após algumas horas começava a aderir na parede do tubo. Neste modo de se realizar as MCRs os produtos

obtidos também foram os mesmos das reações realizadas em NMP, confirmando-se através de CG e por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , **Tabelas 1, 2 e 3**.

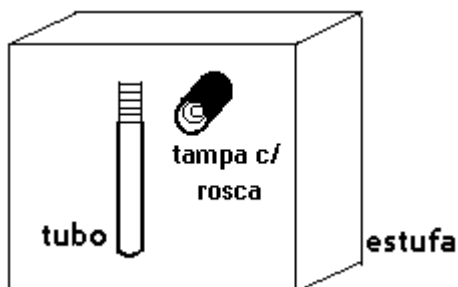
O principal objetivo de se propor um outro método foi aumentar o rendimento, no entanto, não se observou aumento algum, pelo contrário, o que se observou foi uma diminuição no rendimento e uma degradação maior dos materiais de partida. Depois de purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente hexano e acetato de etila (8:2), obteve-se os cicloadutos **17, 18 e 19** com 22, 20 e 25% de rendimento respectivamente.

O que se observou foi que como em tubo selado o aquecimento é realizado em estufa, sem agitação, esse aquecimento acaba não sendo homogêneo, sendo muito mais efetivo nas paredes do tubo, visto que os materiais de partida aderiram no vidro com uma coloração escura, indicando sua degradação.

Ao utilizar o tubo selado para fazer a reação, depara-se com o problema de não ter como acompanhá-la, sendo necessário, manter a reação sob aquecimento por todo o tempo previsto.

### **3.2.2.3. MCRs: com DMF em tubo com tampa rosqueavel**

Na tentativa de realizar a reação em tubo, mas de uma forma que fosse possível acompanhá-la por CCD, propôs-se à utilização de um tubo com tampa rosqueavel, o qual é feito de vidro “Pirex”, com uma tampa de plástico resistente a altas temperaturas e com um septo de borracha, **Figura 7**.



**Figura 7:** Tubo com tampa rosqueavel

Este método é semelhante ao tubo selado a vácuo, a diferença é que o tubo tem uma tampa, a qual pode ser aberta a qualquer momento da reação, no entanto, seu fechamento não pode ser realizado a vácuo.

O motivo de se acompanhar a reação por CCD se deve ao fato de que o seu tempo reacional, por estar sendo realizada em outras condições, pode se alterar, e a continuidade da reação possibilitar a degradação dos materiais de partida ou até mesmo do produto

As MCRs realizadas para testar o uso do tubo com tampa rosqueavel, foram às mesmas que se utilizou com as MCRs em tubo selado, e da mesma forma utilizando-se 1,5 equivalentes de excesso do aldeído e da amida em relação a quinona, temperatura de 90°C, excesso de anidrido acético e quantidade catalítica de PTSA. As reações são as entre **4**, **13** e **16** (eq.1), entre **5**, **13** e **16** (eq.2), e entre **6**, **13** e **16** (eq.3), **Esquema 23**.

Ao realizar as reações em tubo com tampa, semelhante às reações em tubo selado, observou-se que ocorria um escurecimento da solução, e que após algumas horas começava a aderir na parede do tubo.

Ao acompanhar as reações por CCD, mesmo após poucas horas, observou-se que ainda não havia formação de produto. O que se pode concluir, pelo acompanhamento da reação, foi que a formação de produto começava de forma efetiva, após várias horas (>15h) de aquecimento, e o rendimento continuava muito baixo quando comparado com as reações em NMP, 20, 20 e 25% para os cicloadutos **17**, **18** e **19** respectivamente.

Os produtos obtidos também foram os mesmos das reações realizadas em NMP, confirmando-se através de CG, por RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, como pode ser visto nas **Tabelas 1**, **2** e **3**.

Este modo em tubo fechado não apresentou bons resultados, comparando-se com o modo em tubo selado a vácuo, à única vantagem foi o acompanhamento da reação.

**3.2.3. Terceira metodologia utilizada das reações Diels-Alder/ MCR.**

Continuando a busca por uma condição reacional melhor para se realizar as MCRs, foi encontrado em uma recente publicação de Beller<sup>22</sup> e colaboradores, que dava continuidade ao estudo das MCRs na síntese de ciclo-hexenos substituídos, a troca do solvente utilizado nas reações, que até então era NMP. O solvente proposto para substituir o NMP foi o tolueno, diminuindo sensivelmente a polaridade do meio em que as reações eram realizadas.

Com a substituição do solvente, o grupo de M. Beller conseguiu aumentar o rendimento de suas reações consideravelmente, e por isso, consideraram como uma segunda geração de MCRs. Uma outra alteração foi à utilização de Dean-Stark para retirar a água através do método de azeotropo, formada no meio reacional, ao invés do uso de anidrido acético.

Uma grande vantagem de se utilizar tolueno, além do aumento no rendimento da reação, é que não há necessidade de se realizar uma extração do produto. O solvente é retirado sob pressão reduzida, dando assim uma dinâmica maior as MCRs.

Partindo desses resultados altamente promissores, foi proposto testar o mesmo procedimento agora com nossos dienófilos, as *p*-benzoquinonas.

Após testar o novo solvente nas MCRs e constatar que realmente os rendimentos eram bem melhores e sem extração, todas as reações possíveis entre os reagentes foram realizadas, para assim conseguir ter uma gama maior de reações nas mesmas condições e poder compará-las.

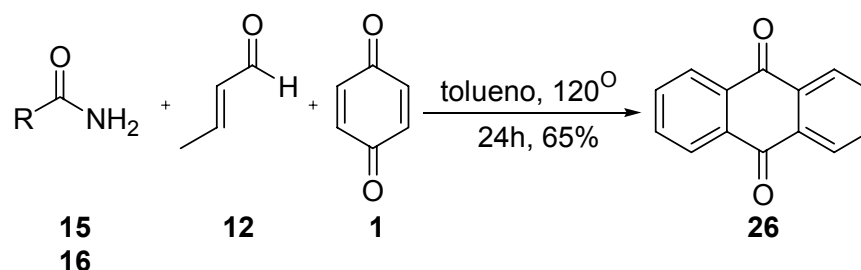
---

<sup>22</sup> Von Wangelin, A. J.; Neumann, H.; Gordes, D.; Spannenburg, A.; Beller, M.; *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 970-978.



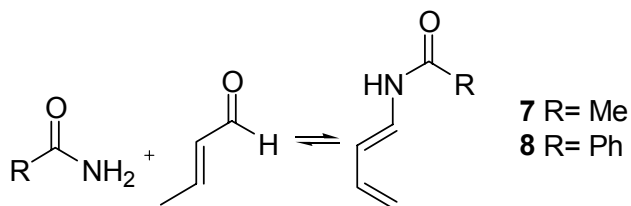
### 3.2.3.1. MCR: *p*-benzoquinona (**1**), crotonaldeído (**12**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**)

As primeiras MCRs realizadas foram entre a *p*-benzoquinona (**1**), crotonaldeído (**12**), acetamida (**15**) e entre a *p*-benzoquinona (**1**), crotonaldeído (**12**), benzamida (**16**) (**Esquema 24**). As condições reacionais utilizadas foram, aquecimento sob refluxo a 120°C com Dean-Stark por 24 horas, tolueno como solvente e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico. Estas reações serviram para testar a nova forma de se realizar as MCRs, com um outro solvente e sem a necessidade da utilização de anidrido acético.



**Esquema 24:** MCR entre **1**, **12** e **15** ou **16**

Com a utilização do crotonaldeído (**12**), o dieno formado tem apenas quatro carbonos, que são as suas duas duplas ligações conjugadas (**Esquema 25**).



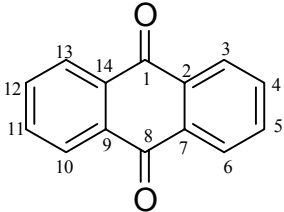
**Esquema 25:** Formação dos dienos **7** e **8**

Durante a reação, acompanhou-se a formação de produto e o consumo de quinona por CCD. Após as 24 horas, eliminou-se o solvente

sob pressão reduzida e purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel, onde se obteve 65% de rendimento com as duas amidas.

O produto foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  (**Tabela 7**), onde se confirmou claramente a formação do bis-aduto principalmente através dos dois sinais 7,82 ddd e 8,34 ddd. A presença de apenas dois sinais no espectro RMN  $^1\text{H}$  ocorre devido à simetria apresentada pelo bis-aduto, o qual é muito bem conhecido na literatura (antraquinona), e por isso facilmente confirmado através dos dados espectroscópicos.

**Tabela 7:** Dados espectroscópicos de **26**

cicloaduto <b>26</b>	Nº	$^{13}\text{C}\delta$	$^1\text{H} \delta$ (multiplicidade, J-Hz)
	1, 8	184,0	-
	2,7,9,14	131,1	-
	3,6,10,13	127,0	7,82 (aa' bb')
	4,5,11,12	133,9	8,34 (aa'bb')

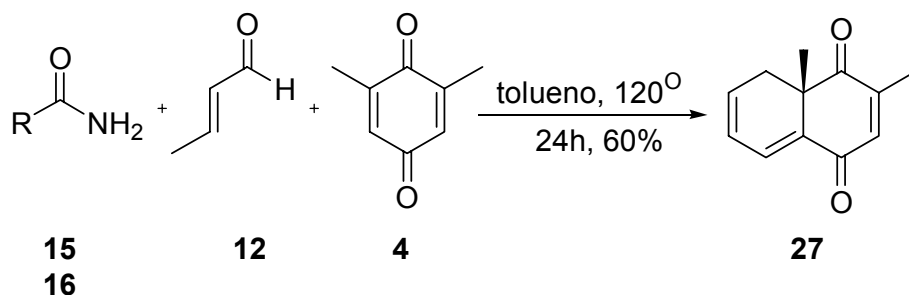
Dados de RMN  $^1\text{H}$  - 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), RMN  $^{13}\text{C}$  - 100MHz ( $\text{CDCl}_3$ )

A formação do bis-aduto não foi observada no estudo de Nakamura <sup>20</sup>, quando se realizou a MCR entre a p-benzoquinona (**1**) com o crotonaldeído (**12**) e a acetamida (**15**), utilizando NMP como solvente.

Esta reação, com rendimento na faixa de 60-70%, confirma a nova condição reacional como sendo a melhor de todas as condições propostas até o momento, onde além de se aumentar o rendimento, eliminou-se a extração, acelerando o processo de uma forma geral.

### 3.2.3.2. MCR: 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**4**), crotonaldeído (**12**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**)

Dando continuidade as MCRs com *p*-benzoquinonas, agora dissustituídas, realizou-se a reação entre **4**, **12**, **15** e **4**, **12**, **16**, **Esquema 26**, sempre sob as mesmas condições.



**Esquema 26:** MCR entre **4**, **12** e **15** ou **16**.

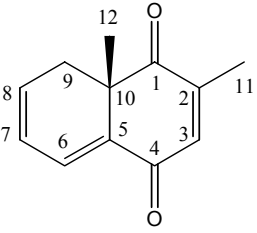
Nas MCRs realizadas até o momento, observou-se que o produto obtido apresentava perda do grupo amídico, assim utilizando-se as amidas **15** ou **16** pode-se obter o mesmo cicloaduto.

Com este novo método, realizando-se a MCR em tolueno sob refluxo com Dean-Stark, obteve-se o composto **27** em 60% de rendimento, com as duas amidas, de uma forma experimentalmente mais simples, o que viabilizou muito o processo.

A determinação estrutural do produto obtido foi realizada por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ . Primeiramente, não se observou nos espectros de RMN, os sinais correspondentes a amida, comprovando a sua perda.

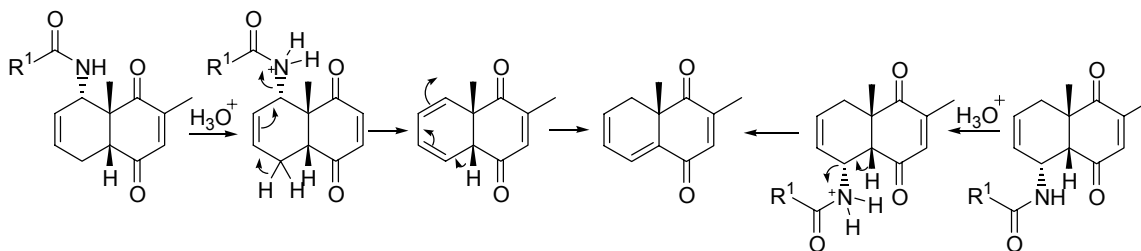
O cicloaduto **27** foi facilmente identificado através da presença dos sinais do  $\text{CH}_2$  em 31,9  $\delta$  e dos dois novos carbonos quaternários 134,0  $\delta$  e 44,2  $\delta$ , além do outro carbono quaternário em 147,8  $\delta$ . Os demais sinais de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  estão apresentados na **Tabela 8**.

**Tabela 8:** Dados espectroscópicos de **27**

cicloaduto <b>27</b>	Nº	<sup>13</sup> C δ	<sup>1</sup> H δ (multiplicidade, J-Hz)
	1	201,2	-
	2	147,8	-
	3	139,2	6,8 s
	4	184,9	-
	5	134,0	-
	6	133,9	7,08 (dd, J= 5,6; 1,0)
	7	130,1	6,31 (ddd, J= 9,4; 5,6; 2,7)
	8	123,1	6,24 (ddd, J= 9,4; 5,5; 1,0)
	9	31,9	α 2,65 (dd, J= 19,0; 5,5) β 2,58 (dd, J= 19,0; 2,7)
	10	44,2	-
	11	24,9	2,08 s
	12	16,8	1,28 s

Dados de RMN <sup>1</sup>H - 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>), RMN <sup>13</sup>C - 100MHz (CDCl<sub>3</sub>)

Como durante a reação ocorre a perda do grupo N-acetil, perde-se a referência sobre a regioquímica da reação, **Esquema 27**.

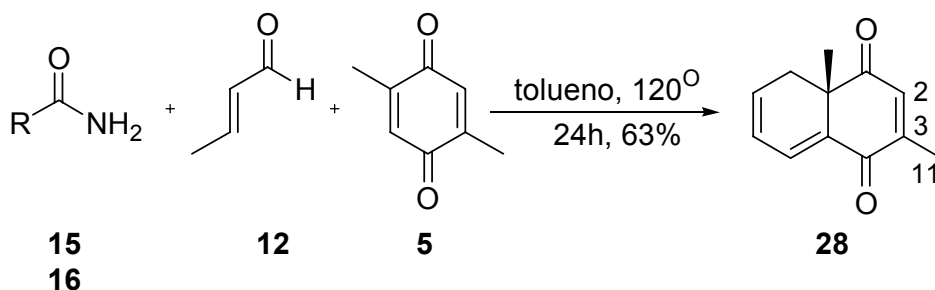


**Esquema 27:** Formação do cicloaduto.

Sem o grupo substituinte, não se pode afirmar se a regioquímica da reação foi *orto* em relação a amida, tendo em vista que o produto obtido pode ser formado a partir dos dois isômeros, bastando haver um rearranjo.

### 3.2.3.3. MCR: 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**5**), crotonaldeído (**12**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**).

A reação multicomponente entre **5**, **12** e **15** ou **16**, da mesma forma que as MCRs anteriores, mostrou que não faz diferença se utilizar **16** no lugar de **15**, **Esquema 28**.



**Esquema 28:** MCR entre **5**, **12** e **15** ou **16**.

A quinona **5** apresenta as mesmas características da **4**, por isso, os resultados obtidos foram semelhantes aos das MCRs entre **4**, **12** e **15** ou **16**, diferenciando apenas na posição da metila C-**11**, que agora em vez de estar em C-**2** esta em C-**3**.

Ao se realizar a reação em tolueno sob refluxo e Dean-Stark, obteve-se o composto **28** em 63% de rendimento, não importando qual amida (**15** ou **16**).

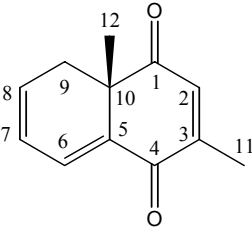
A caracterização do produto foi realizada por RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, onde ficou claro que o produto das reações, tanto com acetamida (**15**) como com benzamida (**16**), eram iguais (**Tabela 9**).

Através do espectro de RMN <sup>13</sup>C não se observou o sinal característico da amida, principalmente o da carbonila, o que confirmava que o produto isolado era o cicloaduto com a amida eliminada.

Da mesma forma que com o cicloaduto **27**, o cicloaduto **28** foi identificado pela presença dos sinais do CH<sub>2</sub> em 31,9 δ e dos dois novos

carbonos quaternários 44,5  $\delta$  e 134,0  $\delta$ , além do outro carbono quaternário em 151,8  $\delta$ .

**Tabela 9:** Dados espectroscópicos de **28**

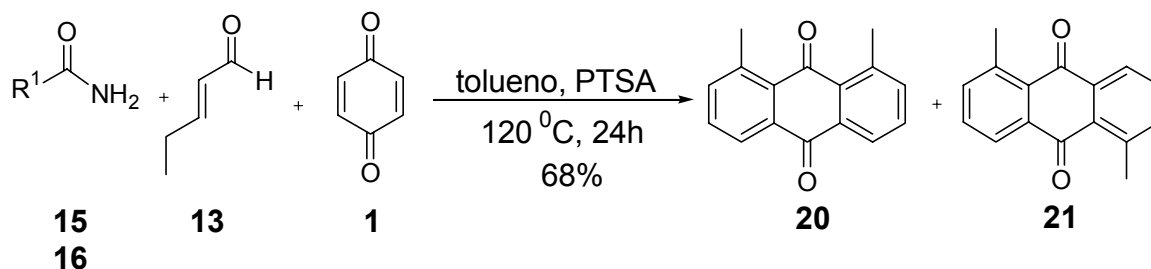
cicloaduto <b>28</b>	Nº	$^{13}\text{C}$ $\delta$	$^1\text{H}$ $\delta$ ( multiplicidade, J-Hz)
	1	200,1	-
	2	135,1	6,65 s
	3	151,8	-
	4	185,4	-
	5	134,0	-
	6	134,1	7,13 (dd, J= 5,8; 1,0)
	7	130,8	6,27-6,28 (m)
	8	123,4	6,27-6,28 (m)
	9	31,9	$\alpha$ 2,61 (dd, J= 18,5; 6,0) $\beta$ 2,57 (dd, J= 18,5; 2,9)
	10	44,5	-
	11	25,0	2,11 s
	12	16,7	1,25 s

Dados de RMN  $^1\text{H}$  - 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), RMN  $^{13}\text{C}$  - 100MHz ( $\text{CDCl}_3$ )

A partir destes testes obteve-se apenas dados relacionados à conversão dos reagentes aos produtos, como rendimento.

### 3.2.3.4. MCR: *p*-benzoquinona (1), *trans*-2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16).

Realizou-se a MCR entre 1, 13, e 15 e a reação entre 1, 13 e 16 para verificar se a utilização do tolueno provocava alguma alteração nestas reações, **Esquema 29**.



**Esquema 29:** MCR ente 1, 13, 15 ou 16

Ao analisar o produto por cromatografia gasosa observou-se que se tratava de uma mistura, que pela porcentagem de seus sinais 40 e 45%, se encontram na mesma proporção 1:1. A purificação do produto foi realizada em coluna cromatográfica, onde se obteve o produto (mistura) em 68% de rendimento final, não importando a amida utilizada.

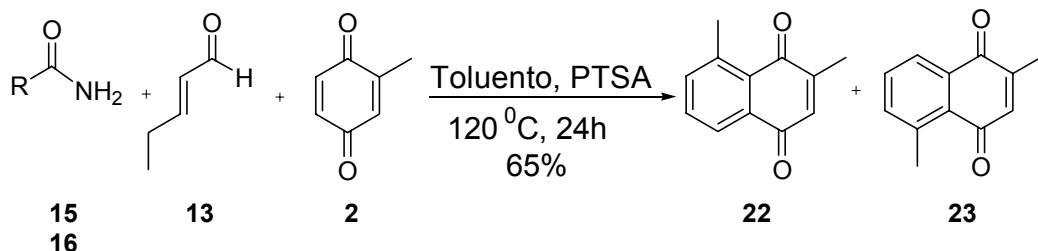
A confirmação de que os produtos formados eram os mesmos das MCRs com NMP, foi obtida através da análise espectroscópica por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ . Em sua determinação estrutural observou-se os mesmos sinais (**Tabela 4**) que confirmavam se tratar dos dois bis-adutos.

Da mesma forma que as reações em que se utilizava NMP, nas MCRs em que se utilizou tolueno obteve-se os mesmos produtos, sendo estes provenientes de duas cicloadições, mas agora com um aumento de rendimento.

### 3.2.3.5. MCR: 2-metil-*p*-benzoquinona (**2**), *trans*-2-pentenal (**13**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**)

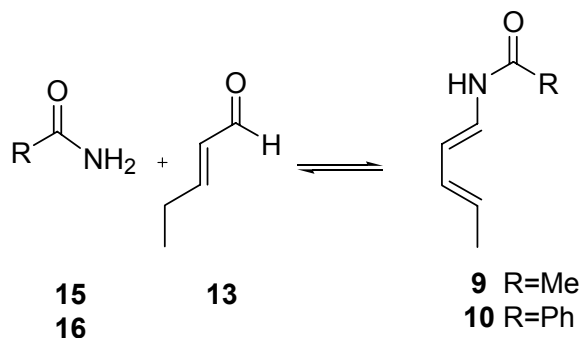
Agora as reações multicomponente foram realizadas entre **2**, **13** e **15** e entre **2**, **13** e **16**, obtendo-se o mesmo produto nas duas reações,

#### Esquema 30.



#### Esquema 30: MCRs entre **2**, **13** e **15** ou **16**

Nestas MCRs com a 2-metil-*p*-benzoquinona (**2**), testou-se a sua reatividade frente aos dienos **9** e **10**, formados a partir do aldeído **13** com as amidas **15** ou **16**, **Esquema 31**.



#### Esquema 31: Dienos **9** e **10**.

Ao realizar as MCRs utilizando tolueno como solvente, obteve-se o produto (mistura) após purificação, com 60% de rendimento, para as duas amidas. Analisando-se o produto por cromatografia gasosa observou-se que o produto isolado se tratava de uma mistura, que pela porcentagem de seus sinais 44 e 50%, se encontram na mesma proporção 1:1.

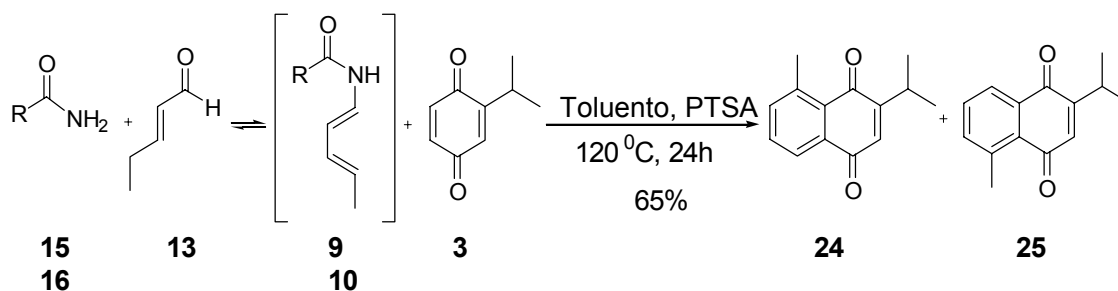


A determinação estrutural foi realizada por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , onde se confirmou que os cicloadutos formados, **22** e **23**, eram os mesmos que se obteve nas MCRs em que se utilizou NMP como solvente (**Tabela 5**).

Através do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , sinal do carbono C-**11** em 16,8  $\delta$ , confirmou-se que a reação de Diels-Alder com a quinona **2** ocorreu na dupla sem o substituinte alquila.

### 3.2.3.6. MCR: 2-isopropil-p-benzoquinona (**3**), *trans*-2-pentenal (**13**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**)

Agora as reações multicomponentes foram entre **3**, **13** e **15** e entre **3**, **13** e **16**, onde se testava a reatividade desta quinona frente aos dienos **9** e **10**, **Esquema 32**.



**Esquema 32:** MCR entre **3**, **13** e **15** ou **16**

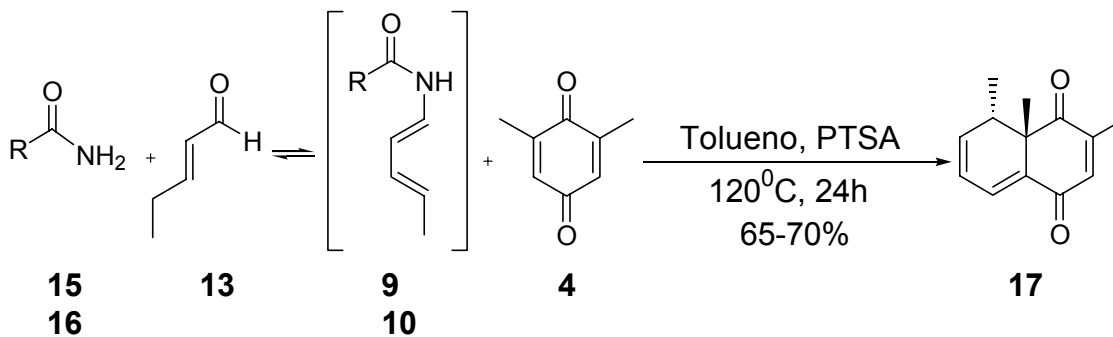
O produto foi obtido após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel com 65% de rendimento, para as duas amidas. Ao analisar o produto por CG confirmou-se se tratar de uma mistura, que pela porcentagem de seus sinais 40 e 44%, os dois cicloadutos se encontram na mesma proporção 1:1.

Através dos dados espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  pode-se confirmar que se tratava dos mesmos cicloadutos quando se realizou a MCR com NMP, **Tabela 6**.

A quimiosseletividade da reação, determinada através dos dados espectroscópicos dos produtos, principalmente pelo sinal do carbono C-11 em 27,0  $\delta$ , mostra que a cicloadição ocorreu na dupla sem substituinte alquila.

### 3.2.3.7. MCR: 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**4**), *trans*-2-pentenal (**13**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**)

As MCRs com quinonas dissustituídas iniciaram-se com a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**4**), que tem dois substituintes iguais vizinhos à mesma carbonila.. As reações multicomponente foram realizadas entre **4**, **13** e **15** e entre **4**, **13** e **16** (**Esquema 33**).



**Esquema 33:** MCR entre **4**, **13** e **15** ou **16**

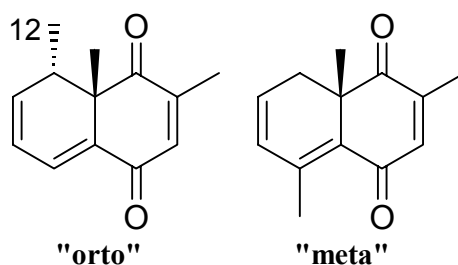
As MCRs agora realizadas com outro solvente, tolueno, formavam o mesmo cicloaduto que as MCRs realizadas em NMP, comparando-se reações com os mesmos substratos.

Os produtos das duas MCRs, uma utilizando **15** e a outra **16**, foram purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, onde os rendimentos das reações foram, 68% para que utilizou **15** e 70% para que utilizou **16**.

A caracterização dos produtos foi realizada por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , onde por comparação, observou-se que tanto na MCR com

acetamida (**15**) como na com benzamida (**16**), obteve-se o mesmo produto (**Tabela 1**).

Nestas MCRs, entre **4**, **13** e **15** e entre **4**, **13** e **16**, mesmo perdendo o grupo amídico, pode-se determinar a regioquímica da reação, isso porque ao utilizar o *trans*-2-pentalen (**13**) o dieno formado apresenta outro ponto de referência, que é uma metila C-**12**, **Figura 8**.

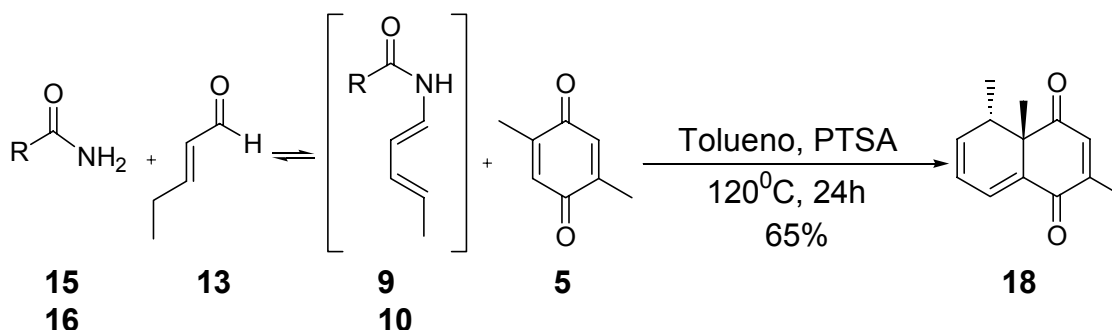


**Figura 8:** Cicloadutos “*orto*” e “*meta*”

A confirmação pode ser obtida através da ausência de um CH<sub>2</sub> em campo alto, ou mesmo pelo número de hidrogênios, não deixando dúvida que o cicloaduto formado teria uma metila vizinha a metila da junção de anel, portanto a cicloadição apresenta uma regiosseletividade na qual só se forma o cicloaduto “*orto*”.

### 3.2.3.8. MCR: 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**5**), *trans*-2-pentenal (**13**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**)

As reações multicomponentes entre **5**, **13** e **15** e entre **5**, **13** e **16**, também serviram para testar a reatividade de uma quinona dissustituída frente aos dieno **9** e **10** (**Esquema 34**).



**Esquema 34:** MCR entre **5**, **13** e **15** ou **16**

Os resultados obtidos com a quinona **5** são semelhantes aos resultados obtidos com a quinona **4**. Após purificação do produto por cromatografia obteve-se o cicloaduto em 65% de rendimento tanto nas reações em que utilizou **15** como nas que se utilizou **16**.

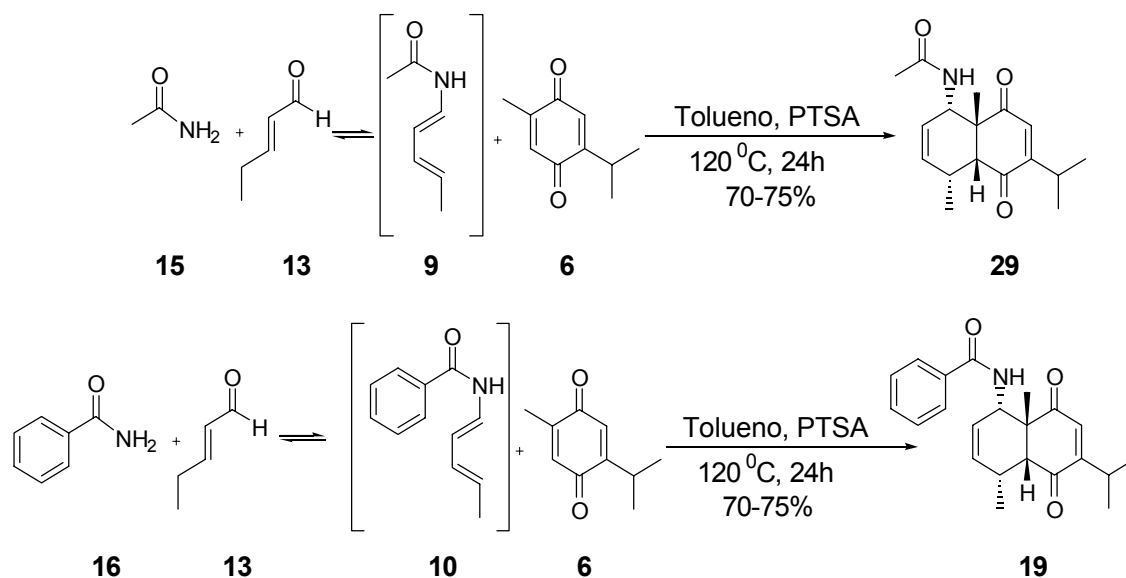
A determinação estrutural foi realizada através da análise espectroscópica de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , onde se observou a perda do grupo amídico. Ao comparar com os dados espectroscópicos obtidos das MCRs com NMP, confirmou-se que se trata do mesmo cicloaduto **18** (**Tabela 2**).

Com um resultado semelhante ao da MCR anterior, a regioquímica da reação pode ser confirmada através do sinal da metila C-**12** e da ausência de um  $\text{CH}_2$  em campo alto, comprovando-se assim que o cicloaduto obtido apresenta as duas metilas vizinhas.

### 3.2.3.9. MCR: timoquinona (**6**), *trans*-2-pentenal (**13**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**)

Um dos testes mais importantes foi o das MCRs entre **6**, **13** e **15** e entre **6**, **13** e **16**, principalmente por se utilizar uma quinona dissubstituída, mas não simétrica. Com esta quinona é possível obter informações tanto sobre a quimiosseletividade como sobre a regioseletividade das reações de Diels-Alder na versão multicomponente.

De acordo com os testes em que se utilizou NMP como solvente, os cicloadutos formados através das MCRs da quinona **6** com os dienos **9** ou **10** não perdiam o grupo substituinte (grupo amida), gerando assim produtos diferentes ao utilizar cada amida (**Esquema 35**).



**Esquema 35:** MCR entre **6**, **13** e **15** e entre **6**, **13** e **16**.

O fato do produto destas duas MCRs não perder o grupo amídico diferencia-as de todas as outras, tendo em vista que os produtos obtidos ficam mais funcionalizados, contendo mais um substituinte.

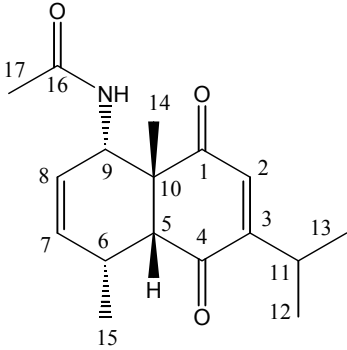
Em ambas as reações, os rendimentos obtidos após purificação em coluna cromatográfica ficaram na faixa de 70 a 75% o que torna as MCRs um bom método na obtenção de intermediários para a síntese de alvos específicos, como cicloadutos com esqueleto carbônico dos compostos da classe dos eudesmanos, no caso específico das reações com a timoquinona.

Os produtos foram determinados por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , sendo que nos dois casos, confirmou-se que os cicloadutos continham o grupo amídico. No cicloaduto **29**, observou-se o sinal da carbonila da amida em 169,7  $\delta$ , a metila em 25,2  $\delta$ , seus hidrogênios como um singleto em 2,04  $\delta$  e o hidrogênio ligado ao nitrogênio que apresentava um dubleto em 7,12  $\delta$  (**Tabela 10**). O cicloaduto **19**, também apresentava o sinal referente a carbonila em 166,9  $\delta$ , o hidrogênio ligado ao nitrogênio como um dubleto em 7,96  $\delta$ .

Quanto a quimiosseletividade da reação, nos dois casos, através dos dados espectroscópicos, observou-se que a cicloadição ocorre apenas na dupla ligação que contem a metila.

Os sinais que confirmam que a cicloadição do cicloaduto **29** ocorreu na dupla contendo a metila ao invés da isopropila são os da própria metila C-**14**, RMN $^{13}\text{C}$  19,0  $\delta$  e RMN $^1\text{H}$  um singleto em 1,38  $\delta$ , que não deixam duvida. Da mesma forma, no cicloaduto **19**, os sinais da metila C-**14** confirmam a quimiosseletividade da cicloadição, sendo RMN  $^{13}\text{C}$  19,3  $\delta$  e RMN  $^1\text{H}$  um singleto em 1,44  $\delta$ , **Tabela 3**.

**Tabela 10:** Dados espectroscópicos de **29**

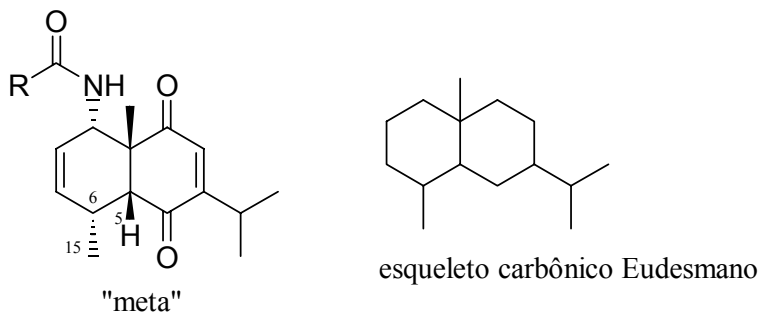
cicloaduto <b>29</b>	Nº	$\delta$	$\delta$ (multiplicidade, J-Hz)
	1	199,7	-
	2	133,5	6,41 (d, J= 1,0)
	3	158,9	-
	4	203,8	-
	5	57,7	3,18 (d, J= 8,2)
	6	31,0	2,73 (m)
	7	127,9	5.52 (dt, J=10,1; 1,8)
	8	131,2	5.59 (dt, J= 10,1; 2.8)
	9	50,8	4.57 (m)
	10	49,6	-
	11	26,7	2.99 (dsp, J= 6,8; 1,0)
	12;13	23,0; 21,1	1,14 (d, J= 6,8)
	14	19,0	1,38 (s)
	15	23,5	0,82 (d, J= 7,6)
	16	169,7	-
	17	25,4	2,04 (s)
	18	N	7,12 (d, 9,9)

Dados de RMN  $^1\text{H}$  - 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ), RMN  $^{13}\text{C}$  - 100MHz ( $\text{CDCl}_3$ )

Em relação a regioseletividade das reações, para determinar se a cicloadição ocorreu com as metilas vizinhas ou com o grupo amida vizinho a metila da junção de anel, foi necessária a utilização de RMN bidimensional, através do experimento de COSY. Nos dois cicloadutos observou-se que o hidrogênio da junção de anel CH-**5**, de cada um, acopla com um hidrogênio CH-**6** em 2,73  $\delta$  no cicloaduto **29** e em 2,78  $\delta$  no cicloaduto **19**. Como nos dois cicloadutos (**19** e **29**) H-**5** acopla com H-**6**, e que pelo deslocamento de CH-**6** sabe-se que este está ligado a uma metila C-**15**, isso confirma que a metila C-**15** é vizinha ao hidrogênio H-**6** e não ao grupo amida.

Como a orientação da cicloadição ocorreu de forma que os produtos apresentam o substituinte amídico vizinho a metila da junção

de anel, conseqüentemente a outra metila C-15 fica em uma posição que deixa o cicloaduto com o mesmo esqueleto carbônico dos sesquiterpenos do tipo eudesmano, **Figura 9**.

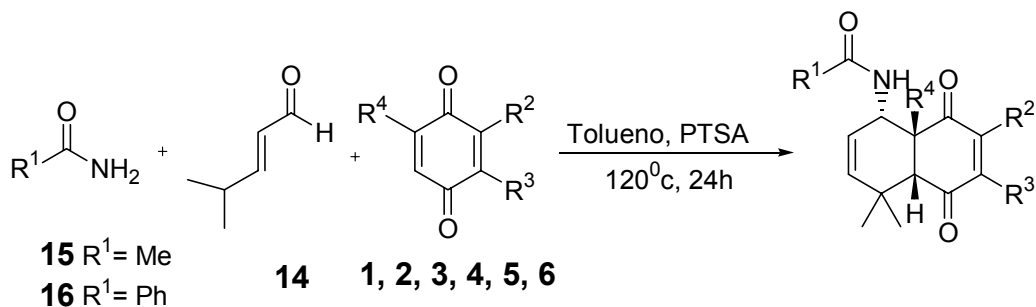


**Figura 9:** Esqueleto carbônico sesquiterpeno eudesmano

### 3.2.3.10. MCR: quinonas **1, 2, 3, 4, 5 e 6** com 4-metil-2-pentenal (**14**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**)

Na continuação do estudo das MCRs, realizou-se as reações em que os produtos forneceria decalinas já contendo um carbono *gem*-dimetilado.

De forma paralela, realizou-se as MCRs entre as quinonas **1, 2, 3, 4, 5 e 6**, uma de cada vez, com o aldeído 4-metil-2-pentenal (**14**) e as amidas **15** ou **16** (**Esquema 36**).



**Esquema 36:** MCRs entre as quinonas **1-6**, com **14**, e as amidas **15** e **16**





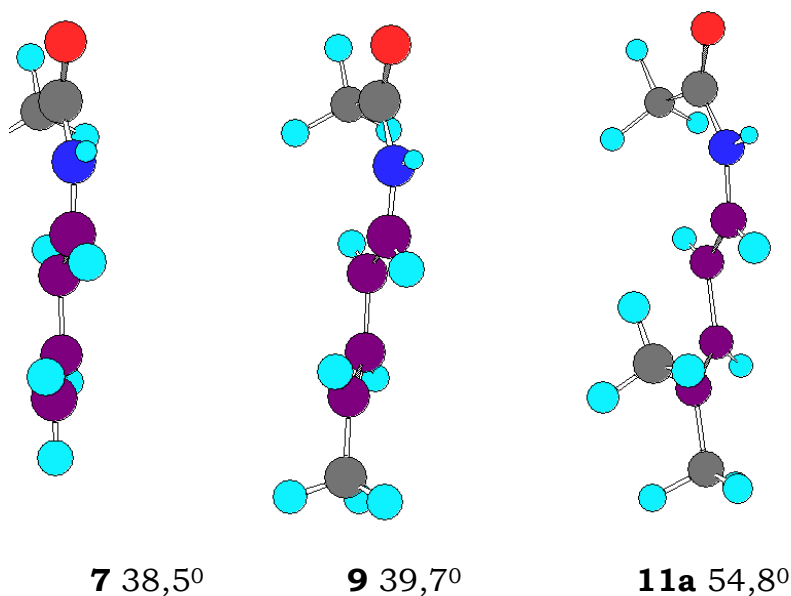
**Tabela 11:** Diferença entre os dienos

	HOMO (eV)	H <sub>dieno</sub> -L <sub>dienofilo</sub> (eV)
Dieno <b>7</b>	-8,443	9,244
Dieno <b>8</b>	-8,520	9,321
Dieno <b>9</b>	-8,518	9,319
Dieno <b>10</b>	-8,374	9,175
Dieno <b>11a</b>	-8,455	9,256
Dieno <b>11b</b>	-8,507	9,308

Gaussian 03-RHF/6-31G

Através dos cálculos teóricos foi possível observar que a diferença entre os orbitais HOMO de cada dieno é muito pequena. Este dado indica que eletronicamente os dienos são muito parecidos, não explicando assim o motivo da reação não ocorrer apenas com os dienos **11a** e **11b**.

Uma possível explicação encontrada nos cálculos foi obtida através do ângulo de diedro do dieno (**Figura 10**).

**Figura 10:** ângulos de diedro dos dienos **7,9** e **11a**

Através dos cálculos teóricos, nos quais foi realizada a otimização espacial da molécula, observou-se que os ângulos de diedro dos dienos **7, 8** e **9, 10** são muito próximos,  $38,5^\circ$  e  $39,7^\circ$  respectivamente, no entanto o ângulo de diedro dos dienos **11a, 11b** é de  $54,8^\circ$ , diferenciando em  $\sim 15^\circ$ . Esses dados teóricos mostram que os dienos que reagem não são planos, apresentando uma pequena torção, no entanto, os dienos que não reagem apresentam uma torção maior, podendo ser o motivo pelo qual a cicloadição não ocorra.

## 3.2.3.11. Rendimentos obtidos com as MCRs.

Tabela 12: Estudo das MCRs com *p*-benzoquinonas

quinona	aldeído	amida	condição	R%
2,6-dimet- <i>p</i> -benz.	<i>trans</i> -pentenal	benzamida	NMP, aquecimento	45
2,5-dimet- <i>p</i> -benz.	II	Acetamida/benzamida	II	40
Timoquinona	II	benzamida	II	48
<i>p</i> -benzoquinona	II	II	II	37
2-metil- <i>p</i> -benzoq.	II	Acetamida/benzamida	II	35
2-isopropil- <i>p</i> -benzoq	II	II	II	40
2,6-dimet- <i>p</i> -benz.	II	benzamida	DMF, aquecimento	30
2,5-dimet- <i>p</i> -benz.	II	II	II	26
timoquinona	II	II	II	35
2,6-dimet- <i>p</i> -benz.	II	II	DMF, tubo selado	22
2,5-dimet- <i>p</i> -benz.	II	II	II	20
timoquinona	II	II	II	25
2,6-dimet- <i>p</i> -benz.	II	II	DMF, tubo tampado	20
2,5-dimet- <i>p</i> -benz.	II	II	II	20
timoquinona	II	II	II	25
<i>p</i> -benzoquinona	Crotonaldeído	Acetamida/benzamida	Tolueno, refluxo	65
2,6-dimet- <i>p</i> -benz.	II	II	II	60
2,5-dimet- <i>p</i> -benz.	II	II	II	62
<i>p</i> -benzoquinona	<i>trans</i> -pentenal	II	II	68
2-metil- <i>p</i> -benz.	II	II	II	60
2-isopropil- <i>p</i> -benz	II	II	II	65
2,6-dimet- <i>p</i> -benz.	II	II	II	70
2,5-dimet- <i>p</i> -benz.	II	II	II	65
Timoquinona	II	Acetamida	II	70
Timoquinona	II	benzamida	II	75
Todas as seis <i>p</i> -benzoquinonas	4-metil-2-pentenal	Acetamida/benzamida	II	-

Como se pode observar na tabela com todas as reações, os rendimentos das MCRs em tolueno foram maiores do que nas MCRs em NMP ou DMF.

## **4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS**

#### 4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

As Reações Multicomponentes (MCRs) entre as *p*-benzoquinonas **1**, **2**, **3**, **4**, **5** e **6** com os aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **12**, **13** e as amidas **15** e **16**, reagiram gerando cicloadutos, com eficiência, pois apresentaram bons rendimentos de maneira viável.

A utilização das MCRs na construção desses tipos de cicloadutos se mostrou vantajosa por não necessitar a preparação prévia de dienos funcionalizados.

Dentre as três metodologias estudadas; a MCR sob aquecimento com tolueno como solvente e aparato de Dean-Stark, ainda é a melhor alternativa para sintetizar os cicloadutos. Os outros dois métodos, em DMF, com tubo selado e tubo com tampa rosqueavel, não são tão eficientes.

O Tolueno pode ser considerado, entre os testados, como um ótimo solvente. Além de melhorar os rendimentos (**Tabela 12**), não há a necessidade de extração o que simplifica ainda mais as MCRs.

Como perspectiva, propõe-se a substituição do tolueno por outros solventes que formam azeotropos com água, mas que tem pontos de ebulição mais baixos como benzeno e diclorometano. Obviamente o motivo de reduzir a temperatura é de evitar a formação de outros produtos da condensação entre o aldeído e a amida, e da cicloadição em si. Também pretendemos substituir o PTSA por outros ácidos orgânicos mais suaves. Desta forma, o ácido manteria a sua solubilidade total em solvente apolar, mas sem os efeitos nocivos de muitas horas de aquecimento em tolueno com o PTSA, notoriamente um ácido muito forte.

## **5. PARTE EXPERIMENTAL**

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1. Generalidades

Os espectros de infravermelho foram realizados em um equipamento BOMEM Hartman & Braun MB-Series (DQ-UFSCar) em janelas de KBr.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono 13 foram obtidos em espectrômetro Bruker ARX-400 (DQ-UFSCar) e Bruker ARX-200 (DQ-UFSCar). O solvente utilizado foi  $\text{CDCl}_3$ , e o TMS utilizado como referência interna. As áreas dos sinais foram determinadas através de integração eletrônica, sendo suas multiplicidades descritas da seguinte forma:

- s: singleto
- sl: singleto largo
- d: dubleto
- dd: duplo dubleto
- ddd: duplo duplo dubleto
- dddd: duplo duplo duplo dubleto
- ddq: duplo duplo quadrupletto
- dq: duplo quadrupletto
- t: tripleto
- q: quadrupletto
- qt: quintupletto
- m: multipletto
- sp: septeto
- dsp: duplo septeto

Os espectros de massas foram adquiridos por impacto eletrônico (70 eV) em um espectrômetro de massas Shimadzu-QP5000 acoplado a um cromatógrafo a gás Shimadzu CG 17A (DQ-UFSCar).



Os pontos de fusão dos compostos sólidos foram medidos em aparelho Microquímica modelo MQAPF-301.

As cromatografias em fase gasosa foram realizadas em coluna capilar DB-1 (30 metros; 0,25 mm de diâmetro interno) acoplada a um aparelho Shimadzu GC-17A, provido de um detector por ionização de chama e operando de 70 a 250°C a uma taxa de aquecimento de 8°C/min.. Utilizou-se N<sub>2</sub> como gás de arraste.

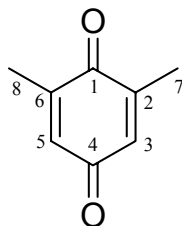
Os produtos de reações foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel Aldrich 230-400 mesh ASTM (sílica “flash”) ou 70-230 mesh ASTM (sílica comum). A formação dos produtos das reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), em placas de espessura de 0,25 mm preparadas com sílica Aldrich (Cat. No 28,852-7 TLC Standard Grade).

Os solventes e reagentes utilizados nas reações foram previamente purificados e destilados de acordo com as metodologias descritas na literatura <sup>24</sup>.

Utilizou-se N<sub>2</sub> anidro como atmosfera inerte.

## 5.2 Preparação das *p*-benzoquinonas

### 5.2.1. Preparação da 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**4**).



Em um balão de fundo redondo de 100 mL com duas bocas, contendo uma solução de 2,6-dimetilfenol (2,0g, 14,4 mmol) em N-N'-dimetilformamida (50 mL), à temperatura ambiente e sob forte agitação, borbulhou-se O<sub>2</sub> diretamente do cilindro, por meio de um tubo de vidro. Estabelecido o fluxo de gás (monitorado pelo “trap” com silicone entre o cilindro de O<sub>2</sub> e o balão reacional), adicionou-se uma primeira porção de Co<sup>II</sup>Salen (65mg, 0,2 mmol).

Após 4 horas, adicionou-se uma segunda porção de Co<sup>II</sup>Salen (65mg, 0,2 mmol), repetindo-se este processo mais uma vez, após 4 horas., completando-se assim a adição de 3 porções. Concluída a última adição, manteve-se a agitação da mistura resultante, de cor marrom, por mais 4 horas.

Adicionou-se água destilada (40 mL) à mistura reacional. Extraiu-se o produto com éter etílico (3x50 mL). Secou-se a fase etérea com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se a solução.

O produto obtido foi purificado por sublimação, onde se obteve a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**4**) (1,8 g), um sólido amarelo, em 92% de rendimento.

**p.f.** = 68-71 °C

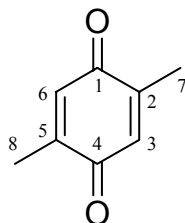
#### Dados espectroscópicos:

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2969, 1655, 1619, 1382, 1180, 919.

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 2,06  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**7**, CH<sub>3</sub>-**8**, d, J=1,6 Hz); 6,59  $\delta$  (CH-**3**, CH-**5**, q, J=1,6 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 187,6  $\delta$  (C-1, C-4); 133,2  $\delta$  (C-2, C-5); 145,8  $\delta$  (CH-3, CH-6); 15,9  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-7, CH<sub>3</sub>-8).

### 5.2.2. Preparação da 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**5**).



Para se obter a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**5**) empregou-se a mesma metodologia utilizada para se obter a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**Item 5.2.1**).

A reação foi realizada partindo-se do 2,5-dimetilfenol (2,0g, 14,4 mmol) em DMF (50 mL), e três porções de Co<sup>II</sup>Salen (65 mg, 0,2 mmol). Após a extração, o produto bruto foi purificado por sublimação, fornecendo a quinona **5** (1,72 g), um sólido amarelo, em 88% de rendimento.

**p.f.** = 121-123 °C

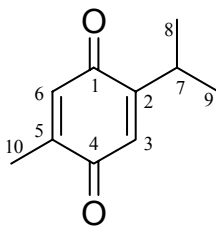
#### **Dados espectroscópicos:**

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2927, 1664, 1607, 1253, 1153, 926

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 2,04  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-7, CH<sub>3</sub>-8, d, J=1,6 Hz); 6,59  $\delta$  (CH-3, CH-6, q, J=1,6 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 188,0  $\delta$  (C-1, C-4); 145,8  $\delta$  (C-2, C-5); 133,3  $\delta$  (CH-3, CH-6); 15,4  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-7, CH<sub>3</sub>-8)

### 5.2.3. Preparação da timoquinona (**6**).



Na preparação da timoquinona (**6**), foi empregado a mesma metodologia utilizada na preparação da 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**Item 5.2.1**).

A reação foi realizada partindo-se do timol (2,0g, 13,5 mmol) em DMF (50 mL), e três porções de Co<sup>II</sup>Salen (65 mg, 0,2 mmol). Após a extração, o produto bruto foi purificado por sublimação, fornecendo a quinona **6** (1,9 g), um sólido amarelo, em 85% de rendimento.

**p.f.** = 44-46 °C

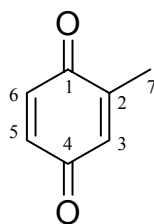
#### Dados espectroscópicos:

**I.V.** (pastilha): 2940 cm<sup>-1</sup>, 1661 cm<sup>-1</sup>, 1618 cm<sup>-1</sup>, 1238 cm<sup>-1</sup>, 1120cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,52 δ (CH-**3**; d, J=1,2 Hz); 6,59 δ (CH-**6**; q, J=1,6 Hz); 3,03 δ (CH-**7**; hept, J=1,2; 6,8 Hz); 2,04 δ (CH<sub>3</sub>-**10**, d, J=1,6 Hz); 1,13 δ (CH<sub>3</sub>-**8**, CH<sub>3</sub>-**9**, d, J=6,8 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 189,0 δ (C-**4**); 187,0 δ (C-**1**); 155,0 δ (C-**2**); 145,0 δ (C-**5**); 133,8 δ (CH-**3**); 130,3 δ (CH-**6**); 26,4 δ (CH-**8**); 21,3 δ (CH<sub>3</sub>-**9**, CH<sub>3</sub>-**10**); 15,2 δ (CH<sub>3</sub>-**7**)

#### 5.2.4. Preparação da 2-metil-*p*-benzoquinona (**2**).



Na preparação da 2-metil-*p*-benzoquinona (**2**), foi empregado a mesma metodologia utilizada na preparação da 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**Item 5.2.1**).

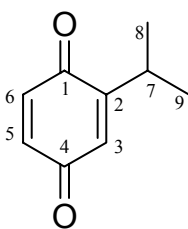
A reação foi realizada partindo-se do *o*-cresol (2,0g, 18,9 mmol) em DMF (50 mL), e três porções de Co<sup>II</sup>Salen (65 mg, 0,2 mmol). Após a extração, o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando-se hexano e acetato de etila (9:1) como eluente, fornecendo a quinona **2** (1,03 g), um óleo marrom, em 45% de rendimento

#### Dados espectroscópicos:

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,62 δ (CH-**3**, s); 6,75 δ (CH-**5**, d, J= Hz); 6,77 δ (CH-**6**, d, J= Hz); 1,9 δ (CH<sub>3</sub>-**7**, s).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 187,5 δ (C-**1**); 145,9 δ (C-**2**); 133,3 δ (C-**3**); 187,7 δ (C-**4**); 136,4 δ (C-**5**); 136,5 δ (C-**6**); 15,8 δ (C-**7**).

### 5.2.5. Preparação da 2-isopropil-*p*-benzoquinona (**3**).



Na preparação da 2-isopropil-*p*-benzoquinona (**3**), foi empregado a mesma metodologia utilizada na preparação da 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**Item 5.2.1**).

A reação foi realizada partindo-se do 2-isopropilfenol (2,0 mL, 14,7 mmol) em DMF (50 mL), e três porções de Co<sup>II</sup>Salen (65 mg, 0,2 mmol). Após a extração, o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando-se hexano e acetato de etila (9:1) como eluente, fornecendo a quinona **3** (0,88 g), um óleo marrom, em 40% de rendimento

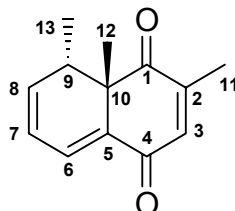
#### Dados espectroscópicos:

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,73 δ (H-**5**, d, J= 2,5 Hz); 6,74 δ (H-**6**, d, J= 2,5 Hz); 6,55 δ (H-**3**, m, J= 1,1 Hz); 3,05 δ (H-**7**, dstp, J= 6,8; 1,1 Hz); 1,14 δ (H-**8**,H-**9**, d, J= 6,8 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 187,1 δ (C-**1**); 154,9 δ (C-**2**); 130,3 δ (C-**3**); 188,1 δ (C-**4**); 135,9 δ (C-**5**); 137,0 δ (C-**6**).

### 5.3. Primeira metodologia utilizada das reações Diels-Alder/ MCR

#### 5.3.1. MCR: 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**4**), *trans*-2-pentenal (**13**) e benzamida (**16**).



A um balão de fundo redondo de 10 mL, acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**4**) (1 mmol, 136 mg), *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg), anidrido acético (1,5 mmol, 0,14 mL), ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) e N-metil-pirrolidona (2 mL). O sistema foi mantido sob atmosfera de N<sub>2</sub>, a 120°C por 25 horas.

Decorrido este período, suprimiu-se a reação com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL), e extraiu-se o produto com hexano por meio de extração contínua durante 2 dias. A fase orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub>, seca sob agitação com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida obtendo-se o produto bruto.

A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato de etila como eluentes, na proporção de 9:1, obtendo-se 91 mg do produto puro (45 %).

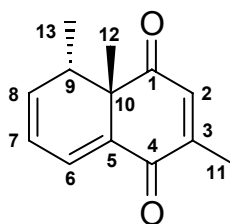
#### Dados espectroscópicos:

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2970, 2938, 1680, 1661, 1551, 1296.

**RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,84  $\delta$  (CH-**3**, d, J= 1,2 Hz); 7,07  $\delta$  (CH-**6**, dd, J= 5,4; 1,0 Hz); 6,13  $\delta$  (CH-**7**, dd, J= 9,4; 5,4 Hz); 6,30  $\delta$  (CH-**8**, ddd, J= 9,4; 6,8; 1,0 Hz); 2,87  $\delta$  (CH-**9**, qt, J= 6,8 Hz); 2,06  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**11**, d, J= 1,2 Hz); 1,35  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**12**, s); 0,84  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**13**, d, J= 6,8 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 200,7  $\delta$  (C-1); 148,1  $\delta$  (C-2); 140,9  $\delta$  (C-3); 185,1  $\delta$  (C-4); 133,8  $\delta$  (C-5); 140,0  $\delta$  (C-6); 130,2  $\delta$  (C-7); 121,6  $\delta$  (C-8); 37,0  $\delta$  (C-9); 49,0  $\delta$  (C-10); 25,5  $\delta$  (C-11); 13,3  $\delta$  (C-12); 16,7  $\delta$  (C-13)

**5.3.2. MCR: 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (5), *trans*-2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16).**



A um balão de fundo redondo de 10 mL, acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**5**) (1 mmol, 136 mg), *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), acetamida (**15**) (1,5 mmol, 89 mg) ou benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg), anidrido acético (1,5 mmol, 0,14 mL), ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) e *N*-metil-pirrolidona (2 mL). O sistema foi mantido sob atmosfera de N<sub>2</sub>, a 90°C por 25 horas.

Decorrido este período, suprimiu-se a reação com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL), e extraiu-se o produto com hexano por meio de extração contínua durante 2 dias. A fase orgânica lavada com NaHCO<sub>3</sub>, seca sob agitação com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida obtendo-se o produto bruto.

A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato de etila como eluentes, na proporção de 9:1, obtendo-se 81 mg do produto puro (40 %).

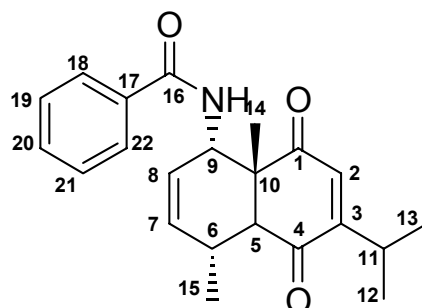


**Dados espectroscópicos:**

**RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,61 δ (CH-**2**, d, J= 1,3 Hz); 7,11 δ (CH-**6**, dd, J= 6,8; 1,1 Hz); 6,13 δ (CH-**7**, dd, J= 11,7; 6,8 Hz); 6,29 δ (CH-**8**, ddd, J= 11,7; 6,6; 1,1 Hz); 2,83 δ (CH-**9**, qt, J= 6,6 Hz); 2,10 δ (CH<sub>3</sub>-**11**, d, J= 1,3 Hz); 1,29 δ (CH<sub>3</sub>-**12**, s); 0,96 δ (CH<sub>3</sub>-**13**, d, J= 6,6 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 199,5 δ (C-**1**); 140,9 δ (C-**2**); 148,5 δ (C-**3**); 184,2 δ (C-**4**); 134,1 δ (C-**5**); 140,0 δ (C-**6**); 129,1 δ (C-**7**); 121,4 δ (C-**8**); 37,3 δ (C-**9**); 50,1 δ (C-**10**); 25,9 δ (C-**11**); 13,8 δ (C-**12**); 17,3 δ (C-**13**).

**5.3.3. MCR: timoquinona (6), *trans*-2-pentenal (13) e benzamida (16).**



A um balão de fundo redondo de 10 mL, acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se, timoquinona (**6**) (1 mmol, 164 mg), *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg), anidrido acético (1,5 mmol, 0,14 mL), ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) e N-metil-pirrolidona (2 mL). O sistema foi mantido sob atmosfera de N<sub>2</sub>, a 90°C por 24 horas.

Decorrido este período, suprimiu-se a reação com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL), e extraiu-se o produto com hexano por meio de extração contínua durante 2 dias. A fase orgânica foi lavada com

NaHCO<sub>3</sub>, seca sob agitação com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se o produto bruto.

A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato de etila como eluentes, na proporção de 7:3, obtendo-se 168 mg do produto puro (48 %).

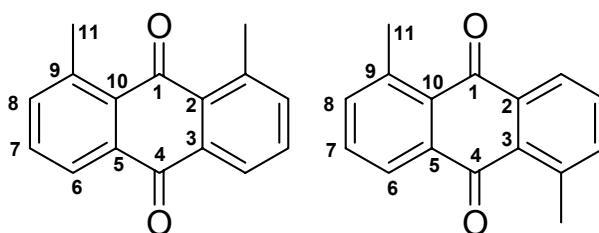
**Dados espectroscópicos:**

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 1748; 1677; 1605; 1510; 1483.

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,43  $\delta$  (CH-**2**, s); 3,25  $\delta$  (CH-**5**, d, J= 7,4 Hz); 2,75-2,78  $\delta$  (CH-**6**, m); 5,64  $\delta$  (CH-**7**, CH-**8**, s); 4,79  $\delta$  (CH-**9**, d, J= 9,5 Hz); 3,00  $\delta$  (CH-**11**, sp, J= 6,4); 1,13  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**12**, CH<sub>3</sub>-**13**, d, J= 6,2 Hz); 1,45  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**14**, s); 0,88  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**15**, d, J= 7,2 Hz); 7,82  $\delta$  (CH-**18**, d, J= 6,5 Hz); 7,4-7,5  $\delta$  (CH-**19**, m); 7,4-7,5  $\delta$  (CH-**20**, m); 7,96  $\delta$  (NH, d, J= 9,5 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 200,1  $\delta$  (C-**1**); 133,8  $\delta$  (C-**2**); 159,0  $\delta$  (C-**3**); 204,6  $\delta$  (C-**4**); 57,7  $\delta$  (C-**5**); 31,5  $\delta$  (C-**6**); 127,7  $\delta$  (C-**7**); 131,6  $\delta$  (C-**8**); 51,7  $\delta$  (C-**9**); 50,0  $\delta$  (C-**10**); 27,1  $\delta$  (C-**11**); 21,4  $\delta$  (C-**12**); 21,2  $\delta$  (C-**13**); 25,9  $\delta$  (C-**14**); 19,4  $\delta$  (C-**15**); 167,0  $\delta$  (C-**16**); 158,2 $\delta$  (C-**17**); 127,0 $\delta$  (C-**18**); 128,6  $\delta$  (C-**19**); 131,8  $\delta$  (C-**20**).

**5.3.4. MCR: *p*-benzoquinona (**1**), *trans*-2-pentalen (**13**) e benzamida (**16**).**



A um balão de fundo redondo de 10 mL, acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se, *p*-benzoquinona (**1**) (1 mmol, 108

mg), *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg), anidrido acético (1,5 mmol, 0,14 mL), ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) e N-metil-pirrolidona (2 mL). O sistema foi mantido sob atmosfera de N<sub>2</sub>, a 90°C por 24 horas.

Decorrido este período, suprimiu-se a reação com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL), e extraiu-se o produto com hexano por meio de extração contínua durante 2 dias. A fase orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub>, seca sob agitação com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se o produto bruto.

A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato de etila como eluentes, na proporção de 9:1, obtendo-se 87 mg do produto (37 %).

**p.f.**=147-150°C

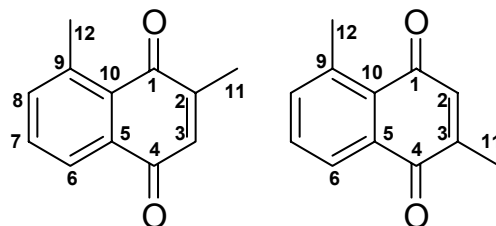
**Dados espectroscópicos:**

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 1670; 1589; 1571; 1332; 1255; 1037.

**RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,1  $\delta$  (CH-**6**, dd, J=7,4; 1,5 Hz); 7,5-7,6  $\delta$  (CH-**7**, m); 7,5-7,6  $\delta$  (CH-**8**, m); 2,77  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**11**, s).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 187,7  $\delta$  (C-**1**); 134,1  $\delta$  (C-**2**); 125,8  $\delta$  (C-**3**); 184,1  $\delta$  (C-**4**, C-**1'**, C-**4'**); 125,8  $\delta$  (C-**5**); 137,9  $\delta$  (C-**6**); 125,3  $\delta$  (C-**7**); 132,3  $\delta$  (C-**8**); 140,9  $\delta$  (C-**9**); 134,1  $\delta$  (C-**10**); 22,9  $\delta$  (C-**11**).

**5.3.5. MCR: 2-metil-*p*-benzoquinona (2), *trans*-2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16).**



A um balão de fundo redondo de 10 mL, acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se, 2-metil-*p*-benzoquinona (**2**) (1 mmol, 122 mg), *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), acetamida (**15**) (1,5 mmol, 89 mg) ou benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg), anidrido acético (1,5 mmol, 0,14 mL), ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) e *N*-metil-pirrolidona (2 mL). O sistema foi mantido sob atmosfera de N<sub>2</sub>, a 90°C por 25 horas.

Decorrido este período, suprimiu-se a reação com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL), e extraiu-se o produto com hexano por meio de extração contínua durante 2 dias. A fase orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub>, seca sob agitação com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida obtendo-se o produto bruto.

A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato de etila como eluentes, na proporção de 9:1, obtendo-se 65,1 mg do produto (35 %).

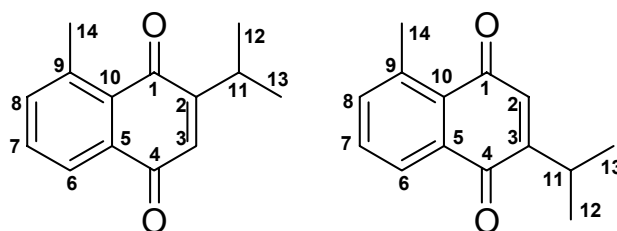
**Dados espectroscópicos:**

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 1658; 1625; 1587

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,8  $\delta$  (CH-**2**, q, J= 1,6 Hz); 8,0  $\delta$  (CH-**6**, d, J=7,3 Hz); 7,58  $\delta$  (CH-**7**, t, J= 7,3 Hz); 7,5  $\delta$  (CH-**8**, d, J=7,3 Hz); 2,18  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**11**, d, J= 1,6 Hz); 2,75  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**12**, s).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 185,3  $\delta$  (C-**1**); 149,4  $\delta$  (C-**2**); 134,2  $\delta$  (C-**3**); 188,7  $\delta$  (C-**4**); 133,7  $\delta$  (C-**5**); 124,9  $\delta$  (C-**6**); 137,6  $\delta$  (C-**7**); 132,8  $\delta$  (C-**8**); 141,2  $\delta$  (C-**9**); 132,6  $\delta$  (C-**10**); 16,8  $\delta$  (C-**11**); 22,8  $\delta$  (C-**12**).

**5.3.6. MCR: 2-isopropil-*p*-benzoquinona (3), *trans*-2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16).**



A um balão de fundo redondo de 10 mL, acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se, 2-isopropil-*p*-benzoquinona (**3**) (1 mmol, 150 mg), *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), acetamida (**15**) (1,5 mmol, 89 mg) ou benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg), anidrido acético (1,5 mmol, 0,14 mL), ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) e *N*-metil-pirrolidona (2 ml). O sistema foi mantido sob atmosfera de N<sub>2</sub>, a 90°C por 25 horas.

Decorrido este período, suprimiu-se a reação com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL), e extraiu-se o produto com hexano por meio de extração contínua durante 2 dias. A fase orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub>, seca sob agitação com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida obtendo-se o produto bruto.

A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato de etila como eluentes, na proporção de 9:1, obtendo-se 85,6 mg do produto (40 %).

**Dados espectroscópicos:**

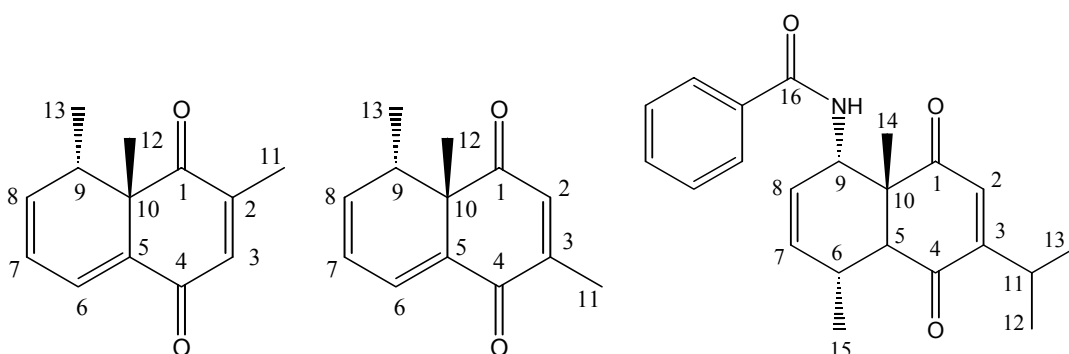
**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 1662; 1622; 1589; 1232.

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,72  $\delta$  (CH-**3**, d, J=1,1 Hz); 7,98  $\delta$  (CH-**6**, d, J= 7,6 Hz); 7,56  $\delta$  (CH-**7**, t, J= 7,6 Hz); 7,5  $\delta$  (CH-**8**, d, J= 7,6 Hz); 3,25  $\delta$  (CH-**9**, dsp, J= 6,9; 1,1 Hz); 1,18  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**12**, CH<sub>3</sub>-**13**, d, J= 1,1 Hz); 2,75  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**14**, s).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 186,8 δ (C-1); 158,6 δ (C-2); 131,1 δ (C-3); 185,8 δ (C-4); 137,4 δ (C-5); 124,8 δ (C-6); 132,6 δ (C-7); 137,6 δ (C-8); 141,2 δ (C-9); 133,3 δ (C-10); 27,0 δ (C-11); 21,6 δ (C-12); 21,6 δ (C-13); 22,8 δ (C-14)

#### 5.4. Segunda metodologia utilizada das reações Diels-Alder/ MCR

##### 5.4.1. MCRs em DMF de modo convencional



Em três balões de fundo redondo de 10 mL, acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se as quinonas (**4**), (**5**) e (**6**) (1 mmol), cada uma em um balão com *trans*-2-pentenal (**13**) (3,0 mmol, 0,3 mL), benzamida (**16**) (3,0 mmol, 364 mg), anidrido acético (3,0 mmol, 0,28 mL), ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) e N,N-dimetilformamida (4 mL). O sistema foi mantido sob atmosfera de N<sub>2</sub>, a 90°C por 24 horas.

Decorrido este período, suprimiu-se a reação com água destilada (5 mL), e extraiu-se o produto com éter etílico (3x5 mL). Acidificou-se a fase orgânica com HCl 10% e lavou-se com água destilada. Por fim, a fase orgânica foi seca sob agitação com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se o produto bruto.

A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se hexano e acetato de etila como eluentes, na proporção de 8:2, obteve-se 61 mg do cicloaduto **17**, 53 mg do cicloaduto **18** e 123 mg do cicloaduto **19** com (30%), (26%) e (35%) respectivamente.

Dados espectroscópicos dos cicloadutos **17**, **18** e **19** (Item 5.4.4).

#### 5.4.2. MCRs em DMF com tubo selado

Em três tubos de vidro, adicionou-se as quinonas (**4**), (**5**) e (**6**) (1 mmol), cada uma em um tubo com *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg), anidrido acético (1,5 mmol, 0,14 mL), ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) e N,N-dimetilformamida (2 mL). Em seguida, cada tubo de vidro foi congelado em N<sub>2</sub> líquido e selado a vácuo.

Cada mistura foi aquecida a uma temperatura de ~90°C em uma estufa, por 24 horas. No final deste período, adicionou-se 5 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e extraiu-se o produto com éter etílico (3x5mL). A fase orgânica foi seca sob agitação com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (8:2) como eluente, obteve-se 45 mg do cicloaduto **17**, 40 mg do cicloaduto **18** e 88 mg do cicloaduto **19** com (22%), (20%) e (25%) respectivamente.

Dados espectroscópicos dos cicloadutos **17**, **18** e **19** (Item 5.4.4).

#### 5.4.3. MCRs em DMF com tubo com tampa

Em três tubo de vidro, adicionou-se as quinonas (**4**), (**5**) e (**6**) (1 mmol,) cada uma em um tubo com *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg), anidrido acético (1,5 mmol, 0,14 mL), ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) e N,N-dimetilformamida (2 mL). Em seguida, este tubo de vidro foi fechado com sua tampa e colocado numa estufa a 90 °C por 24 horas.

No final deste período, adicionou-se 5 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e extraiu-se o produto com éter etílico (3x5mL). A fase orgânica

foi seca sob agitação com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (7:3) como eluente, obteve-se 40 mg do cicloaduto **17**, 40 mg do cicloaduto **18** e 88 mg do cicloaduto **19** com (20%), (20%) e (25%) respectivamente.

Dados espectroscópicos dos cicloadutos **17**, **18** e **19** (Item 5.4.4).

#### **5.4.4. Dados espectroscópicos dos cicloadutos 17, 18 e 19**

##### **Dados espectroscópicos: 17**

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2970, 2938, 1680, 1661, 1551, 1296.

**RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,84  $\delta$  (CH-**3**, d, J= 1,2 Hz); 7,07  $\delta$  (CH-**6**, dd, J= 5,4; 1,0 Hz); 6,13  $\delta$  (CH-**7**, dd, J= 9,4; 5,4 Hz); 6,30  $\delta$  (CH-**8**, ddd, J= 9,4; 6,8; 1,0 Hz); 2,87  $\delta$  (CH-**9**, qt, J= 6,8 Hz); 2,06  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**11**, d, J= 1,2 Hz); 1,35  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**12**, s); 0,84  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**13**, d, J= 6,8 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 200,7  $\delta$  (C-**1**); 148,1  $\delta$  (C-**2**); 140,9  $\delta$  (C-**3**); 185,1  $\delta$  (C-**4**); 133,8  $\delta$  (C-**5**); 140,0  $\delta$  (C-**6**); 130,2  $\delta$  (C-**7**); 121,6  $\delta$  (C-**8**); 37,0  $\delta$  (C-**9**); 49,0  $\delta$  (C-**10**); 25,5  $\delta$  (C-**11**); 13,3  $\delta$  (C-**12**); 16,7  $\delta$  (C-**13**)

##### **Dados espectroscópicos: 18**

**RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,61  $\delta$  (CH-**2**, d, J= 1,3 Hz); 7,11  $\delta$  (CH-**6**, dd, J= 6,8; 1,1 Hz); 6,13  $\delta$  (CH-**7**, dd, J= 11,7; 6,8 Hz); 6,29  $\delta$  (CH-**8**, ddd, J= 11,7; 6,6; 1,1 Hz); 2,83  $\delta$  (CH-**9**, qt, J= 6,6 Hz); 2,10  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**11**, d, J= 1,3 Hz); 1,29  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**12**, s); 0,96  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**13**, d, J= 6,6 Hz).



**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 199,5 δ (C-1); 140,9 δ (C-2); 148,5 δ (C-3); 184,2 δ (C-4); 134,1 δ (C-5); 140,0 δ (C-6); 129,1 δ (C-7); 121,4 δ (C-8); 37,3 δ (C-9); 50,1 δ (C-10); 25,9 δ (C-11); 13,8 δ (C-12); 17,3 δ (C-13).

**Dados espectroscópicos: 19**

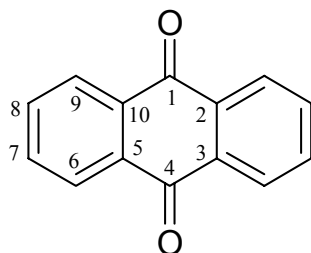
**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 1748; 1677; 1605; 1510; 1483.

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,43 δ (CH-2, s); 3,25 δ (CH-5, d, J= 7,4 Hz); 2,75-2,78 δ (CH-6, m); 5,64 δ (CH-7, CH-8, s); 4,79 δ (CH-9, d, J= 9,5 Hz); 3,00 δ (CH-11, sp, J= 6,4); 1,13 δ (CH<sub>3</sub>-12, CH<sub>3</sub>-13, d, J= 6,2 Hz); 1,45 δ (CH<sub>3</sub>-14, s); 0,88 δ (CH<sub>3</sub>-15, d, J= 7,2 Hz); 7,82 δ (CH-18, d, J= 6,5 Hz); 7,4-7,5 δ (CH-19, m); 7,4-7,5 δ (CH-20, m); 7,96 δ (NH, d, J= 9,5 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 200,1 δ (C-1); 133,8 δ (C-2); 159,0 δ (C-3); 204,6 δ (C-4); 57,7 δ (C-5); 31,5 δ (C-6); 127,7 δ (C-7); 131,6 δ (C-8); 51,7 δ (C-9); 50,0 δ (C-10); 27,1 δ (C-11); 21,4 δ (C-12); 21,2 δ (C-13); 25,9 δ (C-14); 19,4 δ (C-15); 167,0 δ (C-16); 158,2δ (C-17); 127,0δ (C-18); 128,6 δ (C-19); 131,8 δ (C-20).

## 5.5. Terceira metodologia utilizada das reações Diels-Alder/ MCR

### 5.5.1. MCR: *p*-benzoquinona (**1**), crotonaldeído (**12**) benzamida (**16**)



A um balão de fundo redondo de 10 mL conectado com Dean-Starck e condensador de refluxo, adicionou-se *p*-benzoquinona (**1**) (1 mmol, 108 mg), crotonaldeído (**12**) (1,5 mmol, 0,13 ml), benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg) e ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) em tolueno (3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C por 24 horas.

Decorrido este período, baixou-se à temperatura e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente, na proporção de 9:1. Obteve-se 136 mg do produto puro (65%).

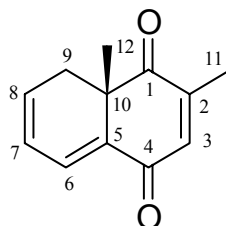
**p.f.:** 285-288 °C

#### Dados espectroscópicos:

**RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,82 δ (CH-**3**, CH-**6**, CH-**10**, CH-**13**, aa'bb'); 8,34 δ (CH-**4**, CH-**5**, CH-**11**, CH-**12**, aa'bb').

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 184,0 δ (C-**1**, C-**8**); 131,1 δ (C-**2**, C-**7**, C-**9**, C-**14**); 127,0 δ (C-**3**, C-**6**, C-**10**, C-**13**); 133,9 δ (C-**4**, C-**5**, C-**11**, C-**12**).

**5.5.2. MCR: 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (4), crotonaldeído (12) e acetamida (15) ou benzamida (16)**



A um balão de fundo redondo de 10 mL conectado com Dean-Starck e condensador de refluxo, adicionou-se a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**4**) (1,5 mmol, 136 mg), crotonaldeído (**12**) (1,5 mmol, 0,13 mL), benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg) e ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) em tolueno (3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C por 24 horas.

Após este período, baixou-se a temperatura e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente, na proporção de 9:1. Obteve-se 113 mg do produto puro (60%).

**p.f.:** 111-114°C

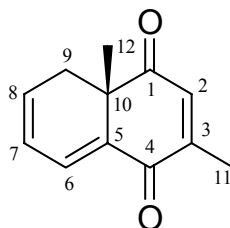
**Dados espectroscópicos:**

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2970; 2919; 1690; 1658; 1617.

**RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,8  $\delta$  (CH-**3**, s); 7,08  $\delta$  (CH-**6**, dd, J= 5,6; 1,0 Hz); 6,31  $\delta$  (CH-**7**, ddd, J= 9,4; 5,6; 2,7 Hz); 6,24  $\delta$  (CH-**8**, ddd, J= 9,4; 5,5; 1,0 Hz); 2,65 (CH-**9 $\alpha$** , dd, J= 19,0; 5,5 Hz); 2,58 (CH-**9 $\beta$** , dd, J= 19,0; 2,7 Hz); 2,08  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**11**, s); 1,28  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**12**, s).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 201,2  $\delta$  (C-**1**); 147,8  $\delta$  (C-**2**); 139,2  $\delta$  (C-**3**); 184,9  $\delta$  (C-**4**); 134,0  $\delta$  (C-**5**); 133,9  $\delta$  (C-**6**); 130,1  $\delta$  (C-**7**); 123,1  $\delta$  (C-**8**); 31,9  $\delta$  (C-**9**); 44,2  $\delta$  (C-**10**); 24,9  $\delta$  (C-**11**); 16,8  $\delta$  (C-**12**).

**5.5.3. MCR: 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (5), crotonaldeído (12) e acetamida (15) ou benzamida (16).**



A um balão de fundo redondo de 10 mL conectado com Dean-Starck e condensador de refluxo, adicionou-se a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**5**) (1,0 mmol, 136 mg), crotonaldeído (**12**) (1,5 mmol, 0,13 mL), benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg) e PTSA (peq. cristal) em tolueno (3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C por 24 horas.

Decorrido este período, baixou-se à temperatura e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente, na proporção de 9:1. Obteve-se 117 mg do produto puro (62%).

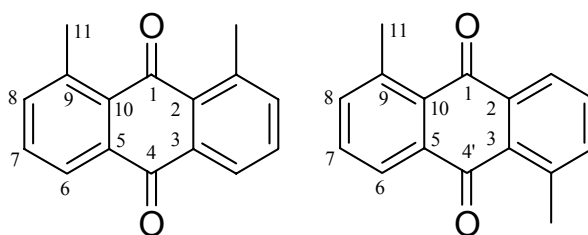
**Dados espectroscópicos:**

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2970; 2920; 1689; 1659; 1617.

**RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,65  $\delta$  (CH-**2**, s); 7,13  $\delta$  (CH-**6**, dd,  $J=5,8; 1,0$  Hz); 6,27-6,28  $\delta$  (CH-**7**, CH-**8**, m); 2,61  $\delta$  (CH-**9** $\alpha$ , dd,  $J=18,5; 6,0$  Hz); 2,57  $\delta$  (CH-**9** $\beta$ , dd,  $J=18,5; 2,9$  Hz); 2,11  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**11**, s); 1,25  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**12**, s).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 200,1  $\delta$  (C-**1**); 135,1  $\delta$  (C-**2**); 151,8  $\delta$  (C-**3**); 185,4  $\delta$  (C-**4**); 134,0  $\delta$  (C-**5**); 134,1  $\delta$  (C-**6**); 130,8  $\delta$  (C-**7**); 123,4  $\delta$  (C-**8**); 31,9  $\delta$  (C-**9**); 44,5  $\delta$  (C-**10**); 25,0  $\delta$  (C-**11**); 16,7  $\delta$  (C-**12**).

**5.5.4. MCR: *p*-benzoquinona (**1**), *trans*-2-pentenal (**13**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**)**



A um balão de fundo redondo de 10 mL conectado com Dean-Starck e condensador de refluxo, adicionou-se a *p*-benzoquinona (**1**) (1 mmol, 108 mg), *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), acetamida (**15**) (1,5 mmol, 89 mg) ou benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg) e ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) em tolueno (3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C por 24 horas.

Após este período, baixou-se à temperatura e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente, na proporção de 9:1. Obteve-se 160 mg do produto (68%).

**p.f.:** = 147-150°C

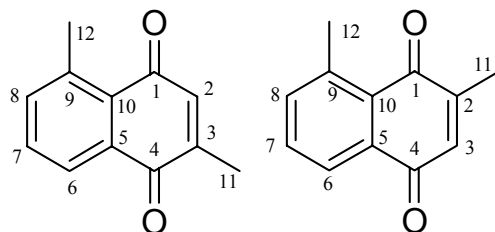
**Dados espectroscópicos:**

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 1670; 1589; 1571; 1332; 1255; 1037.

**RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,1  $\delta$  (CH-**6**, dd, J=7,4; 1,5 Hz); 7,5-7,6  $\delta$  (CH-**7**, m); 7,5-7,6  $\delta$  (CH-**8**, m); 2,77  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**11**, s).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 187,7  $\delta$  (C-**1**); 134,1  $\delta$  (C-**2**); 125,8  $\delta$  (C-**3**); 184,1  $\delta$  (C-**4**, C-**1'**, C-**4'**); 125,8  $\delta$  (C-**5**); 137,9  $\delta$  (C-**6**); 125,3  $\delta$  (C-**7**); 132,3  $\delta$  (C-**8**); 140,9  $\delta$  (C-**9**); 134,1  $\delta$  (C-**10**); 22,9  $\delta$  (C-**11**).

**5.5.5. MCR: 2-metil-*p*-benzoquinona (**2**), *trans*-2-pentenal (**13**) e acetamida (**15**) ou benzamida (**16**)**



A um balão de fundo redondo de 10 mL conectado com Dean-Starck e condensador de refluxo, adicionou-se a 2-metil-*p*-benzoquinona (**2**) (1,0 mmol, 122 mg), *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), acetamida (**15**) (1,5 mmol, 89 mg) ou benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg) e ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) em tolueno (3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C por 24 horas.

Decorrido este período, baixou-se a temperatura e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente, na proporção de 9:1. Obteve-se 111 mg do produto (60%).

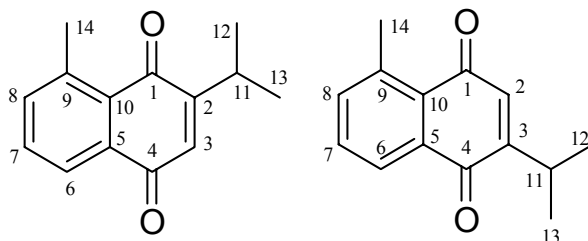
**Dados espectroscópicos:**

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1658; 1625; 1587

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,8  $\delta$  (CH-**2**, q, J= 1,6 Hz); 8,0  $\delta$  (CH-**6**, d, J=7,3 Hz); 7,58  $\delta$  (CH-**7**, t, J= 7,3 Hz); 7,5  $\delta$  (CH-**8**, d, J=7,3 Hz); 2,18  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**11**, d, J= 1,6 Hz); 2,75  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**12**, s).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 185,3  $\delta$  (C-**1**); 149,4  $\delta$  (C-**2**); 134,2  $\delta$  (C-**3**); 188,7  $\delta$  (C-**4**); 133,7  $\delta$  (C-**5**); 124,9  $\delta$  (C-**6**); 137,6  $\delta$  (C-**7**); 132,8  $\delta$  (C-**8**); 141,2  $\delta$  (C-**9**); 132,6  $\delta$  (C-**10**); 16,8  $\delta$  (C-**11**); 22,8  $\delta$  (C-**12**).

**5.5.6. MCR: 2-isopropil-*p*-benzoquinona (3), *trans*-2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16)**



A um balão de fundo redondo de 10 mL conectado com Dean-Starck e condensador de refluxo, adicionou-se a 2-isopropil-*p*-benzoquinona (**3**) (1,0 mmol, 150 mg), *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), acetamida (**15**) (1,5 mmol, 89 mg) ou benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg) e ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) em tolueno (3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C por 24 horas.

Decorrido este período, baixou-se à temperatura e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente, na proporção de 9:1. Obteve-se 139 mg do produto (65 %).

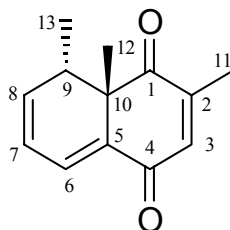
**Dados espectroscópicos:**

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1662; 1622; 1589; 1232.

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,72  $\delta$  (CH-**3**, d, J=1,1 Hz); 7,98  $\delta$  (CH-**6**, d, J= 7,6 Hz); 7,56  $\delta$  (CH-**7**, t, J= 7,6 Hz); 7,5  $\delta$  (CH-**8**, d, J= 7,6 Hz); 3,25  $\delta$  (CH-**9**, dsp, J= 6,9; 1,1 Hz); 1,18  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**12**, CH<sub>3</sub>-**13**, d, J= 1,1 Hz); 2,75  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**14**, s).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 186,8  $\delta$  (C-**1**); 158,6  $\delta$  (C-**2**); 131,1  $\delta$  (C-**3**); 185,8  $\delta$  (C-**4**); 137,4  $\delta$  (C-**5**); 124,8  $\delta$  (C-**6**); 132,6  $\delta$  (C-**7**); 137,6  $\delta$  (C-**8**); 141,2  $\delta$  (C-**9**); 133,3  $\delta$  (C-**10**); 27,0  $\delta$  (C-**11**); 21,6  $\delta$  (C-**12**); 21,6  $\delta$  (C-**13**); 22,8  $\delta$  (C-**14**)

**5.5.7. MCR: 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (4), *trans*-2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16)**



A um balão de fundo redondo de 10 mL conectado com Dean-Starck e condensador de refluxo, adicionou-se a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**4**) (1,0 mmol, 136 mg), *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), acetamida (**15**) (1,5 mmol, 82 mg) ou benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg) e ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) em tolueno (3 ml). A mistura resultante foi aquecida a 120°C por 24 horas.

Decorrido este período, baixou-se à temperatura e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente, na proporção de 9:1. Obteve-se 131 mg do cicloaduto **17**, pela reação com acetamida (**15**) com 65% de rendimento e 142 mg do mesmo cicloaduto **17**, pela reação com benzamida (**16**) com 70% de rendimento

**Dados espectroscópicos:**

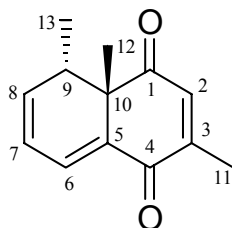
**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2970, 2938, 1680, 1661, 1551, 1296.

**RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,84  $\delta$  (CH-**3**, d,  $J = 1,2$  Hz); 7,07  $\delta$  (CH-**6**, dd,  $J = 5,4; 1,0$  Hz); 6,13  $\delta$  (CH-**7**, dd,  $J = 9,4; 5,4$  Hz); 6,30  $\delta$  (CH-**8**, ddd,  $J = 9,4; 6,8; 1,0$  Hz); 2,87  $\delta$  (CH-**9**, qt,  $J = 6,8$  Hz); 2,06  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**11**, d,  $J = 1,2$  Hz); 1,35  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**12**, s); 0,84  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**13**, d,  $J = 6,8$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 200,7  $\delta$  (C-**1**); 148,1  $\delta$  (C-**2**); 140,9  $\delta$  (C-**3**); 185,1  $\delta$  (C-**4**); 133,8  $\delta$  (C-**5**); 140,0  $\delta$  (C-**6**); 130,2  $\delta$  (C-**7**); 121,6  $\delta$  (C-**8**); 37,0  $\delta$  (C-**9**); 49,0  $\delta$  (C-**10**); 25,5  $\delta$  (C-**11**); 13,3  $\delta$  (C-**12**); 16,7  $\delta$  (C-**13**)



**5.5.8. MCR: 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (5), *trans*-2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16)**



A um balão de fundo redondo de 10 mL conectado com Dean-Starck e condensador de refluxo, adicionou-se a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**5**) (1,0 mmol, 136 mg), *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 ml), acetamida (**15**) (1,5 mmol, 89 mg) ou benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg) e ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) em tolueno (3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C por 24 horas.

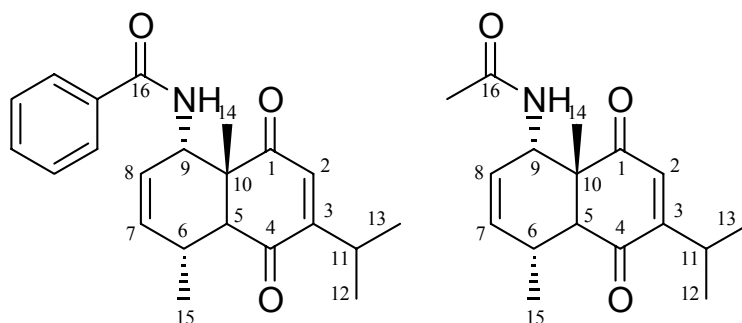
Decorrido este período, baixou-se à temperatura e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente, na proporção de 9:1. Obteve-se 132 mg do cicloaduto **17**, pela reação com acetamida (**15**) com 65% de rendimento e a mesma quantidade pela reação com benzamida (**16**).

**Dados espectroscópicos:**

**RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,61 δ (CH-**2**, d, J= 1,3 Hz); 7,11 δ (CH-**6**, dd, J= 6,8; 1,1 Hz); 6,13 δ (CH-**7**, dd, J= 11,7; 6,8 Hz); 6,29 δ (CH-**8**, ddd, J= 11,7; 6,6; 1,1 Hz); 2,83 δ (CH-**9**, qt, J= 6,6 Hz); 2,10 δ (CH<sub>3</sub>-**11**, d, J= 1,3 Hz); 1,29 δ (CH<sub>3</sub>-**12**, s); 0,96 δ (CH<sub>3</sub>-**13**, d, J= 6,6 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 199,5 δ (C-**1**); 140,9 δ (C-**2**); 148,5 δ (C-**3**); 184,2 δ (C-**4**); 134,1 δ (C-**5**); 140,0 δ (C-**6**); 129,1 δ (C-**7**); 121,4 δ (C-**8**); 37,3 δ (C-**9**); 50,1 δ (C-**10**); 25,9 δ (C-**11**); 13,8 δ (C-**12**); 17,3 δ (C-**13**).

**5.5.9. MCR: timoquinona (6), *trans*-2-pentenal (13) e acetamida (15) ou benzamida (16)**



A um balão de fundo redondo de 10 mL conectado com Dean-Starck e condensador de refluxo, adicionou-se a timoquinona (**6**) (1,0 mmol, 164 mg), *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), acetamida (**15**) (1,5 mmol, 89 mg) ou benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg) e ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) em tolueno (3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120°C por 24 horas.

Decorrido este período, baixou-se à temperatura e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente, na proporção de 9:1. Obteve-se 245 mg do cicloaduto **29**, pela reação com acetamida (**15**) com 70% de rendimento e 263 mg do mesmo cicloaduto **19**, pela reação com benzamida (**16**) com 75% de rendimento

**Dados espectroscópicos: 19**

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1748; 1677; 1605; 1510; 1483.

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,43  $\delta$  (CH-**2**, s); 3,25  $\delta$  (CH-**5**, d, J= 7,4 Hz); 2,75-2,78  $\delta$  (CH-**6**, m); 5,64  $\delta$  (CH-**7**, CH-**8**, s); 4,79  $\delta$  (CH-**9**, d, J= 9,5 Hz); 3,00  $\delta$  (CH-**11**, sp, J= 6,4); 1,13  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**12**, CH<sub>3</sub>-**13**, d, J= 6,2 Hz); 1,45  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**14**, s); 0,88  $\delta$  (CH<sub>3</sub>-**15**, d, J= 7,2 Hz); 7,82  $\delta$  (CH-**18**, d, J= 6,5 Hz); 7,4-7,5  $\delta$  (CH-**19**, m); 7,4-7,5  $\delta$  (CH-**20**, m); 7,96  $\delta$  (NH, d, J= 9,5 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 200,1 δ (C-1); 133,8 δ (C-2); 159,0 δ (C-3); 204,6 δ (C-4); 57,7 δ (C-5); 31,5 δ (C-6); 127,7 δ (C-7); 131,6 δ (C-8); 51,7 δ (C-9); 50,0 δ (C-10); 27,1 δ (C-11); 21,4 δ (C-12); 21,2 δ (C-13); 25,9 δ (C-14); 19,4 δ (C-15); 167,0 δ (C-16); 158,2δ (C-17); 127,0δ (C-18); 128,6 δ (C-19); 131,8 δ (C-20).

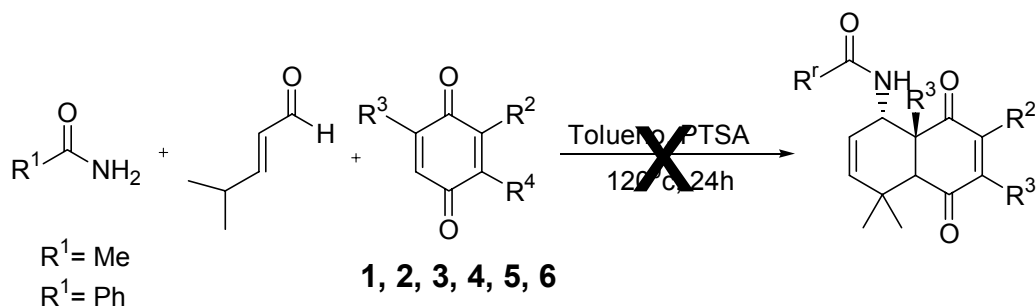
**Dados espectroscópicos: 29**

**I.V.** (pastilha;  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3400; 3030; 2970; 1750; 1680; 1611; 1040.

**RMN<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6,41 δ (CH-2, d, J= 1,0 Hz); 3,18 δ (CH-5, d, J= 8,2 Hz); 2,73 δ (CH-6, m); 5.52 δ (CH-7, dt, J=10,1; 1.8 Hz); 5.59 δ (CH-8, dt, J= 10,1; 2.8 Hz); 4.57 δ (CH-9, m); 2.99 δ (CH-11, dsp, J= 6,8; 1,0 Hz); 1,14 δ (CH<sub>3</sub>-12, CH<sub>3</sub>-13, d, J= 6,8 Hz); 1,38 δ (CH<sub>3</sub>-14, s); 0,82 δ (CH<sub>3</sub>-15, d, J= 7,6 Hz); 2,04 δ (CH<sub>3</sub>-17, s); 7,12 δ (NH, d, 9,9 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 199,7 δ (C-1); 133,5 δ (C-2); 158,9 δ (C-3); 203,8 δ (C-4); 57,7 δ (C-5); 31,0 δ (C-6); 127,9 δ (C-7); 131,2 δ (C-8); 50,8 δ (C-9); 49,6 δ (C-10); 26,7 δ (C-1); 23,0 δ (C-12); 21,1 δ (C-13); 19,0 δ (C-14); 23,5 δ (C-15); 169,7 δ (C-16); 25,4 δ (C-17).

**5.5.10. MCRs: De cada uma das quinonas 1-6 com 4-metil-2-pentenal (14) e acetamida (15) ou benzamida (16)**



A um balão de fundo redondo de 10 mL conectado com Dean-Starck e condensador de refluxo, adicionou-se uma das quinonas (**1**), (**2**), (**3**), (**4**), (**5**), (**6**) (1,0 mmol), cada uma em um balão, com *trans*-2-pentenal (**13**) (1,5 mmol, 0,15 mL), acetamida (**15**) (1,5 mmol, 89 mg) ou benzamida (**16**) (1,5 mmol, 182 mg) e ácido *p*-tolueno sulfônico (peq. cristal) em tolueno (3 mL). Cada reação foi aquecida a 120°C por 24 horas.

Em nenhuma das MCRs obteve-se produto.

## **6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **a)** Trost, B. M. *Science*, **1983**, *219*, 245-250; **b)** Trost, B. M. *Science*, **1991**, *254*, 1471-1477.
2. **a)** Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P.; *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 3321-3329.; **b)** Bienaymé, H.; Zhu, J.; *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, 1<sup>a</sup> ed, **2005**.
3. Wender, P. *Chem Rev.* **1996**, *96*, 1-2.
4. **a)** Tietze, L.F.; *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 115-36; **b)** Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem.* **1993**, *105* (2), 137-70; **c)** Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, (2), 131-63.
5. **a)** Laurent, A. et al, *Ann. Chim. Phys.*, **1838**, *66*, 181; **b)** Strecker, A. et al, *Ann. Chem.*, **1850**, *75*, 27.; **c)** Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879-888.
6. Robinson, R., *J. Chem. Soc. (London)*, **1917**, *111*, 862-876.
7. **a)** Ugi, I. et al, *Angew. Chem.*, **1959**, *71*, 386-386 ; **b)** Ugi, I., *Angew. Chem.*, **1962**, *74*, 9-&. ; **c)** Ugi, I., Domling, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3169-3210 e **d)** Ugi, I. et al; *Molecules.*, **2003**, *8*, 53-66.
8. Ugi, I. et al; *Croat. Chem. Acta* , **1998**, *71*, 527-547.
9. N. Puri, et al, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 2991-3014.

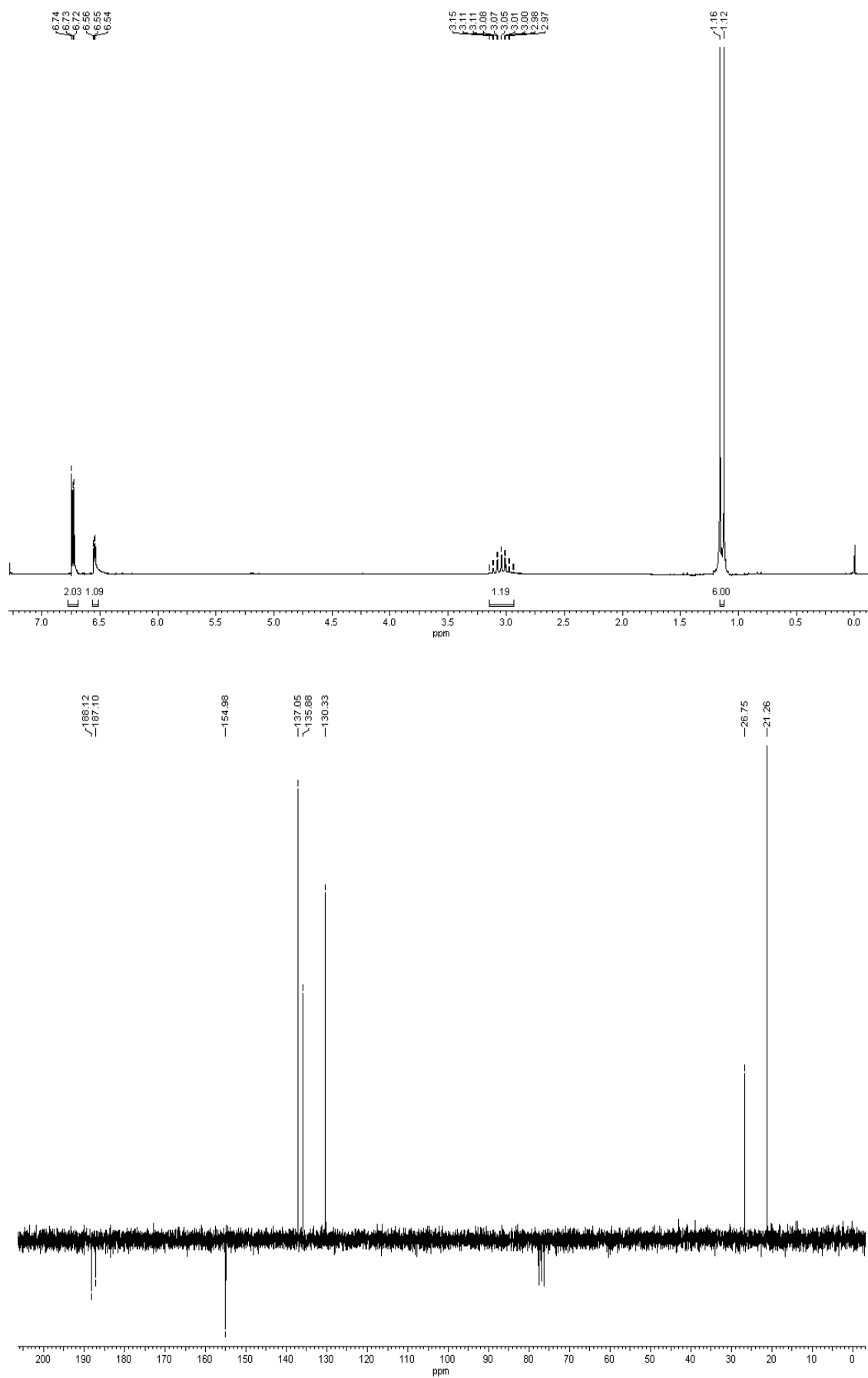
- 10. a)** Carruthers, W. “*Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*” Pergamon, Oxford, **1990**; **b)** Spino, C. “*Some Features of [4+2]- and [2+2]- Cycloadditions*” EdUFSCar, São Carlos, Brasil, **1993** ; **c)** Smith, M. B. “*Organic Synthesis*” McGRAW-HILL, Inc., **1994.**; **d)** Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. J. Wiley & sons, London, **1976**.
- 11. a)** Corey, E., *Angew.Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1651-1668.; **b)** Nicolaou, K. C. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1669-1698; **c)** Woodward, R. B. et al, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 4223-4251; **d)** Nicolaou, K. C. et al, *Nature*, **1994**, 367, 630-634;
- 12.** Brocksom, T.J. et al, “*Diels-Alder Reactions in the Synthesis of Higher Terpenes*”, em *Organic Synthesis: Theory and Applications*, ed. T. Hudlicky, vol. 5, Elsevier Science, **2001**, p. 39-87.
- 13.** Brocksom, T.J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U.; *J.Braz. Chem.Soc.*,**2001**, 12, 597-622.
- 14.** Corrêa, A. G.; “*Síntese de Esqueletos Sesquiterpênicos Eudesmanos, Elemanos e Hidrindanos*”, Programa de Pós-Graduação em Química- Dissertação de Mestrado - UFSCar, São Carlos, **1988**.
- 15.** Hendrickson, J.B. et al, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1983**, 837-838.
- 16.** Toloí, A. P.; “*Aplicações sintéticas do Isopulegol e da Timoquinona*” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2002**
- 17.** Beller, M. et al; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8398-8399.
- 18.** Beller, M. et al; *Org. Lett.* **2001**, 3, 2895-2898

- 19.** White, J.D.; Shin, H.; Kim, T.S.; Cutshall, N.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2404-2419
- 20.** Nakamura, J.; “Reações de Diels-Alder intramolecular na síntese de bacanos. Reações de Diels-Alder Multicomponente na síntese de sistemas decalínicos” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2003**.
- 21.** Dockal, E. R.; Cass, Q. B.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Corrêa, A. G. *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 1033-1036.
- 22.** Von Wangelin, A. J.; Neumann, H.; Gordes, D.; Spannenburg, A ; Beller, M.; *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 970-978.
- 23.** Moda, T. L.; “A Reação de Diels-Alder de Para-Benzoquinonas e Suas Mono-Oximas: Um Estudo Teórico e Experimental”, Iniciação Científica – bolsista Fapesp, UFSCar, São Carlos, **2003**.
- 24.** Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, 3<sup>a</sup> ed., New York, **1988**.



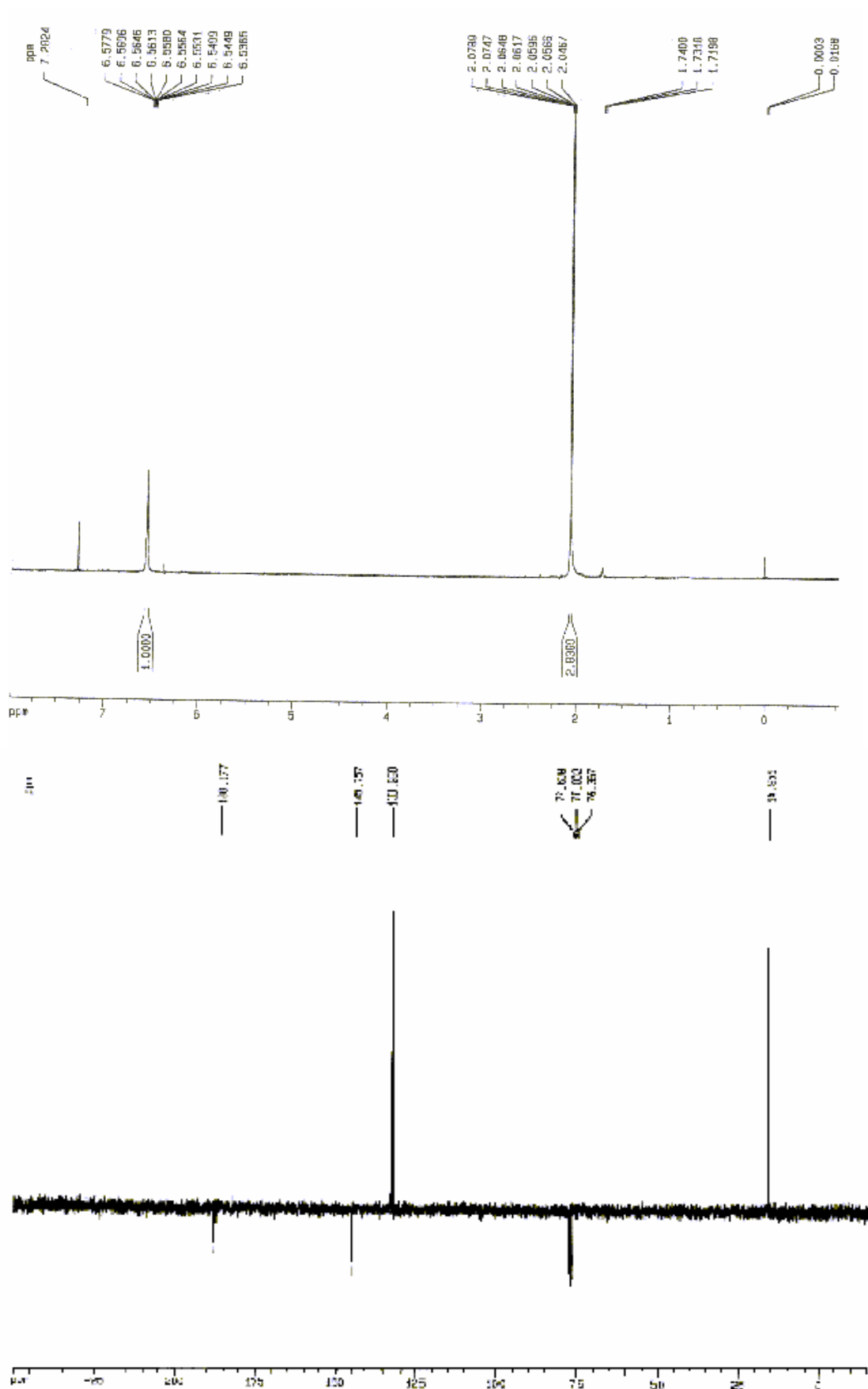
## **7. APÊNDICE**

## Dados Espectroscópicos



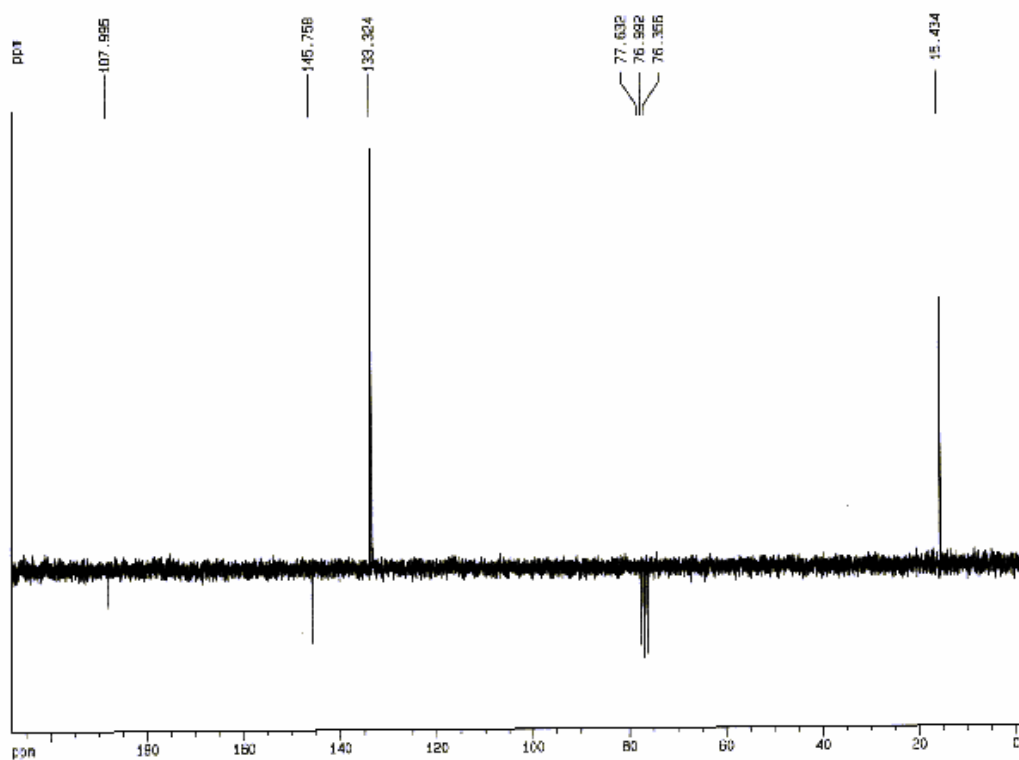
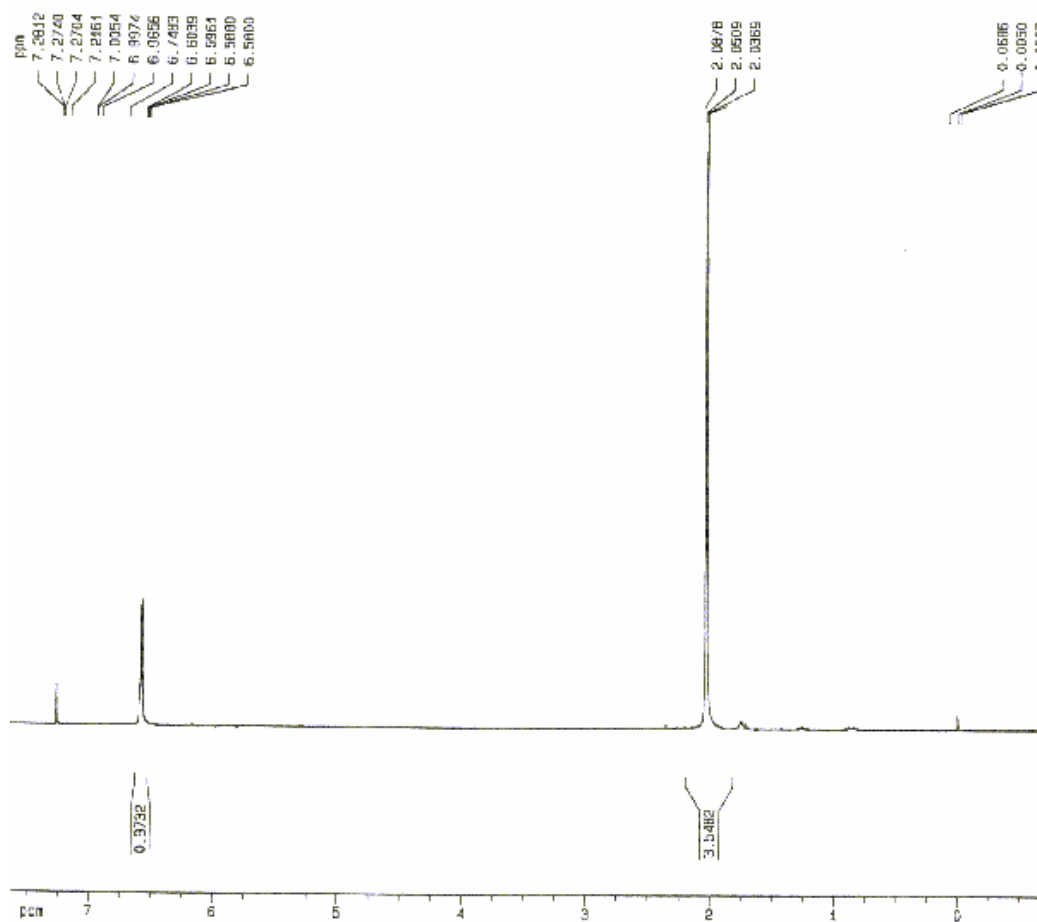
Espectros de RMN  $^1\text{H}$ (200 MHz) e RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) da quinona **3**

## Dados Espectroscópicos



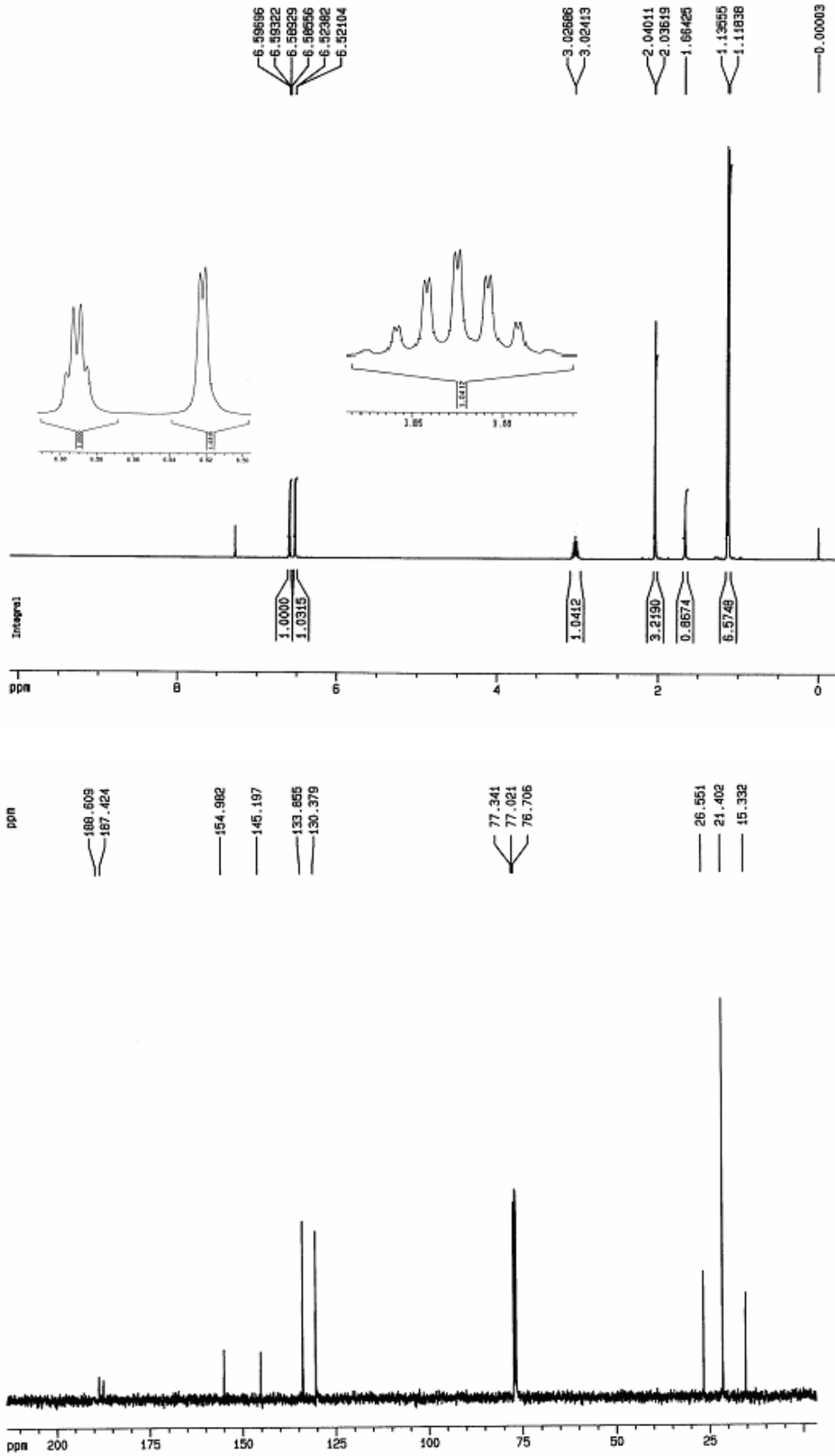
Espectros de RMN <sup>1</sup>H(400 MHz) e RMN <sup>13</sup>C (50 MHz) da quinona **4**

## Dados Espectroscópicos

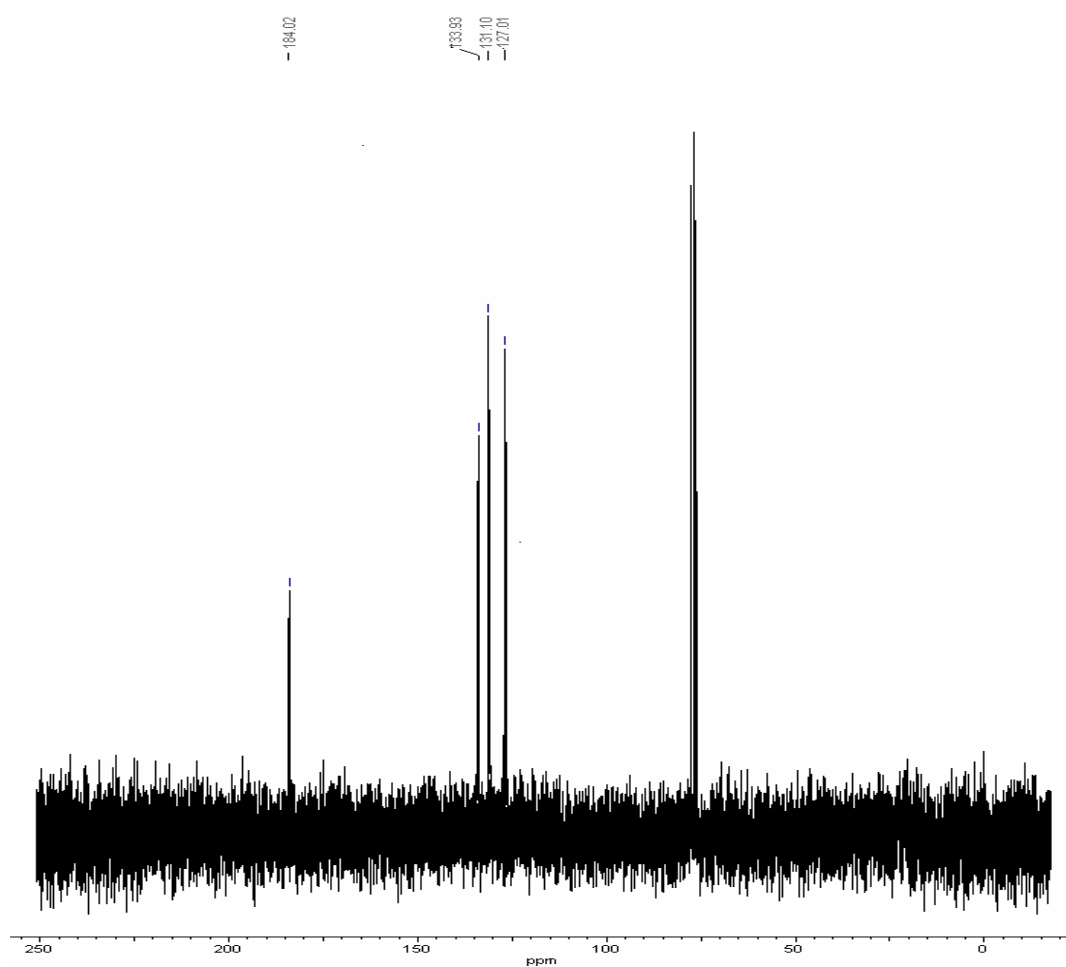
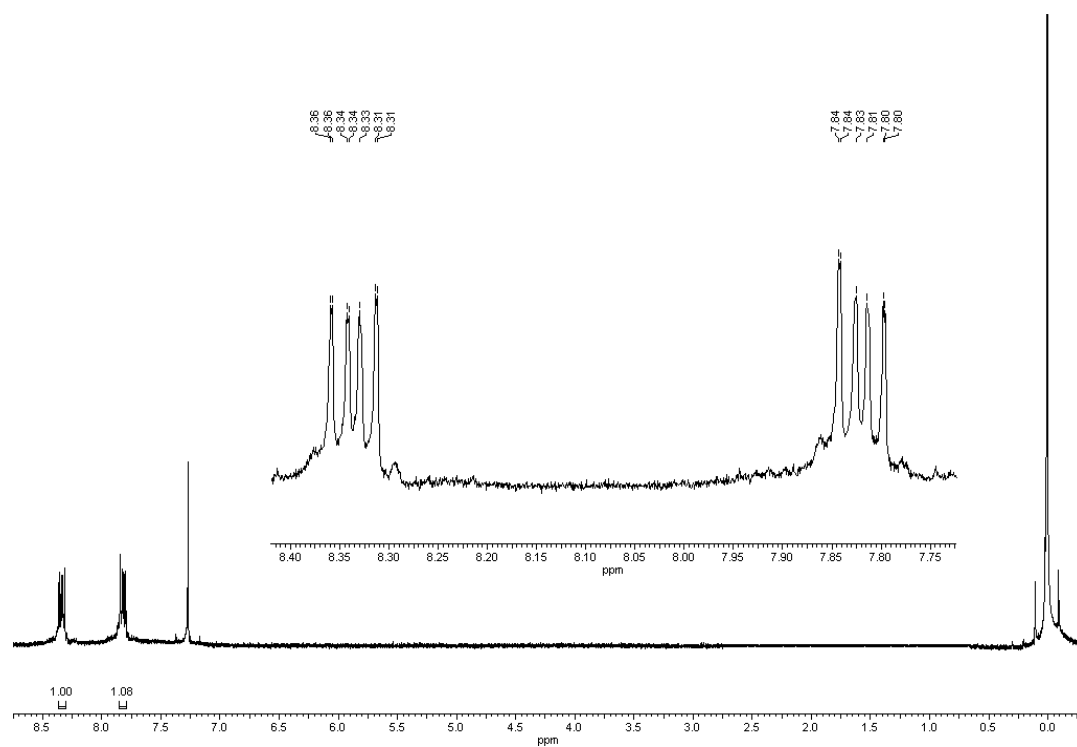


Espectros de RMN <sup>1</sup>H(400 MHz) e RMN <sup>13</sup>C (50 MHz) da quinona **5**

Dados Espectroscópicos

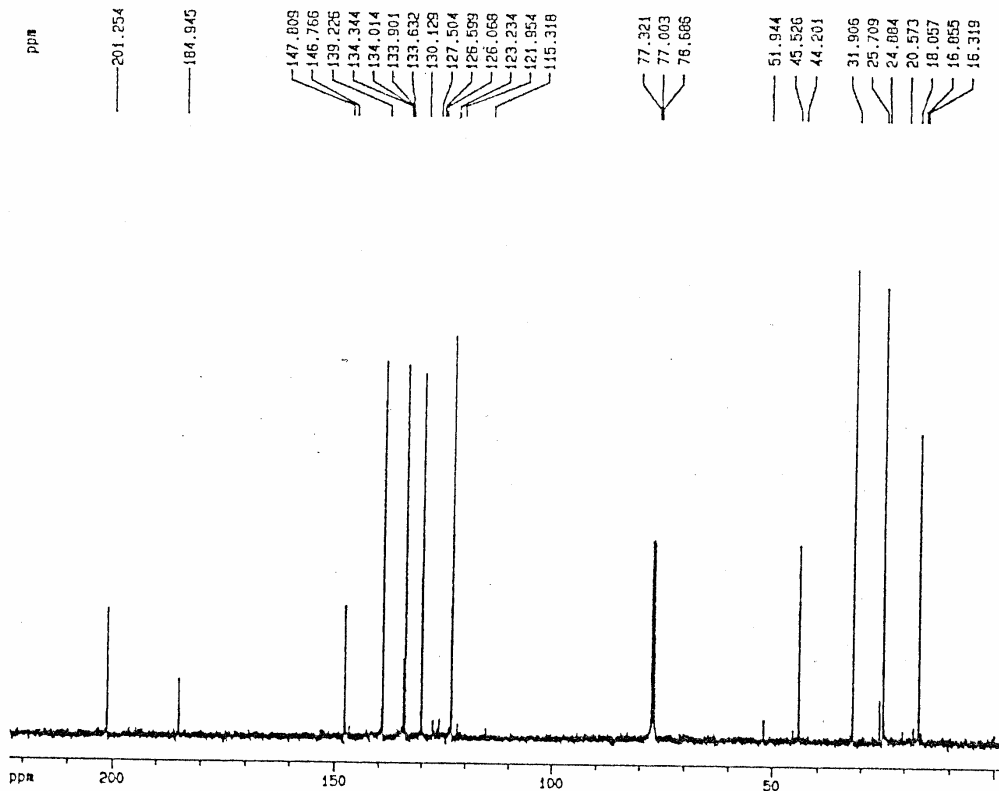
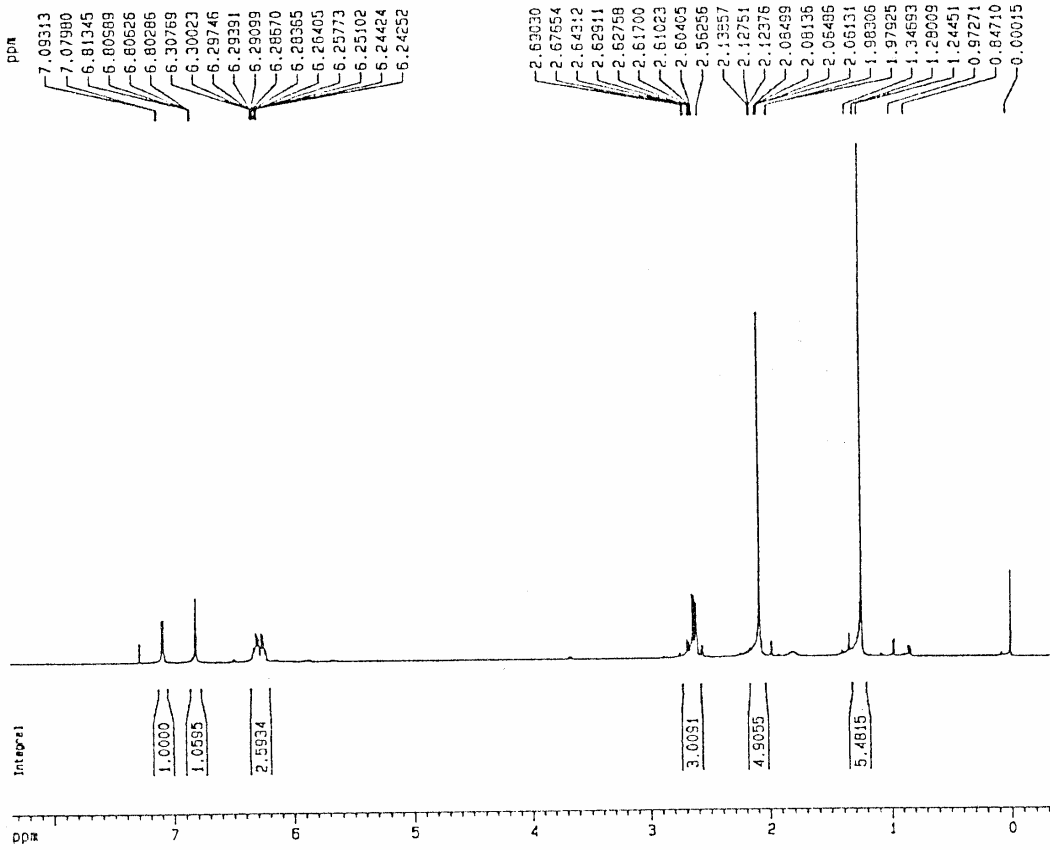


Espectros de RMN <sup>1</sup>H(400 MHz) e RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) da quinona **6**



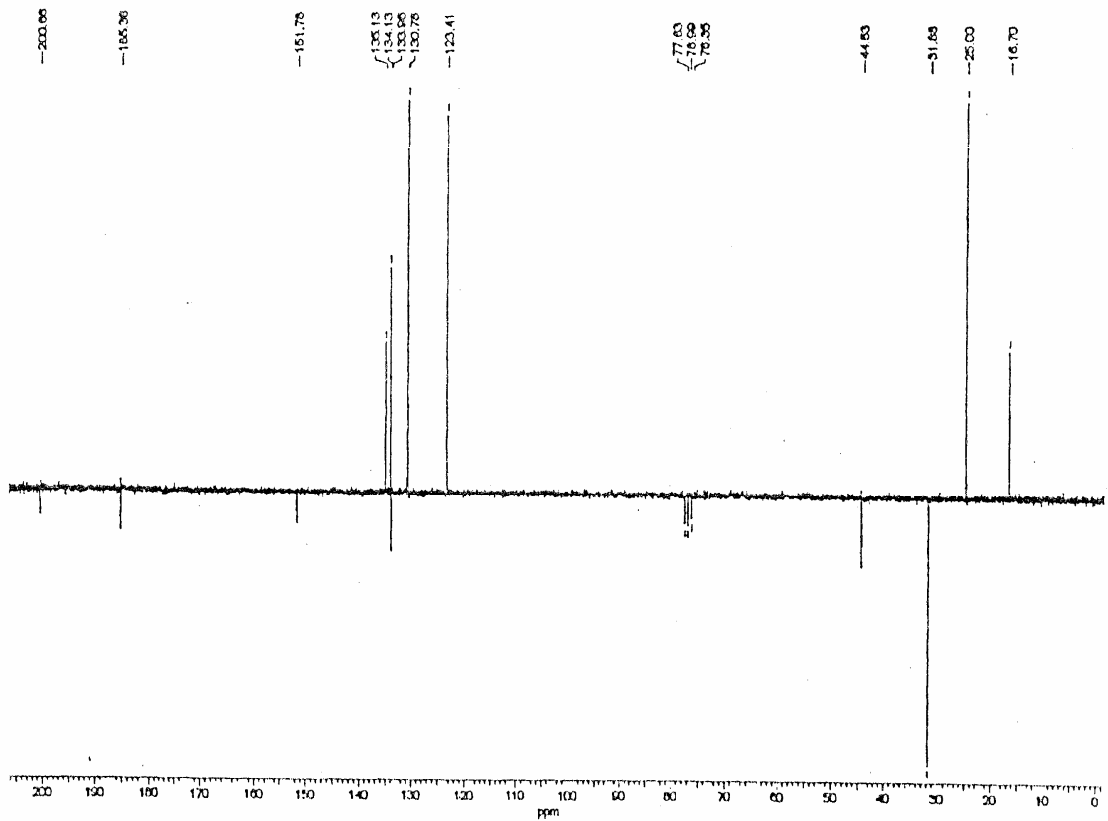
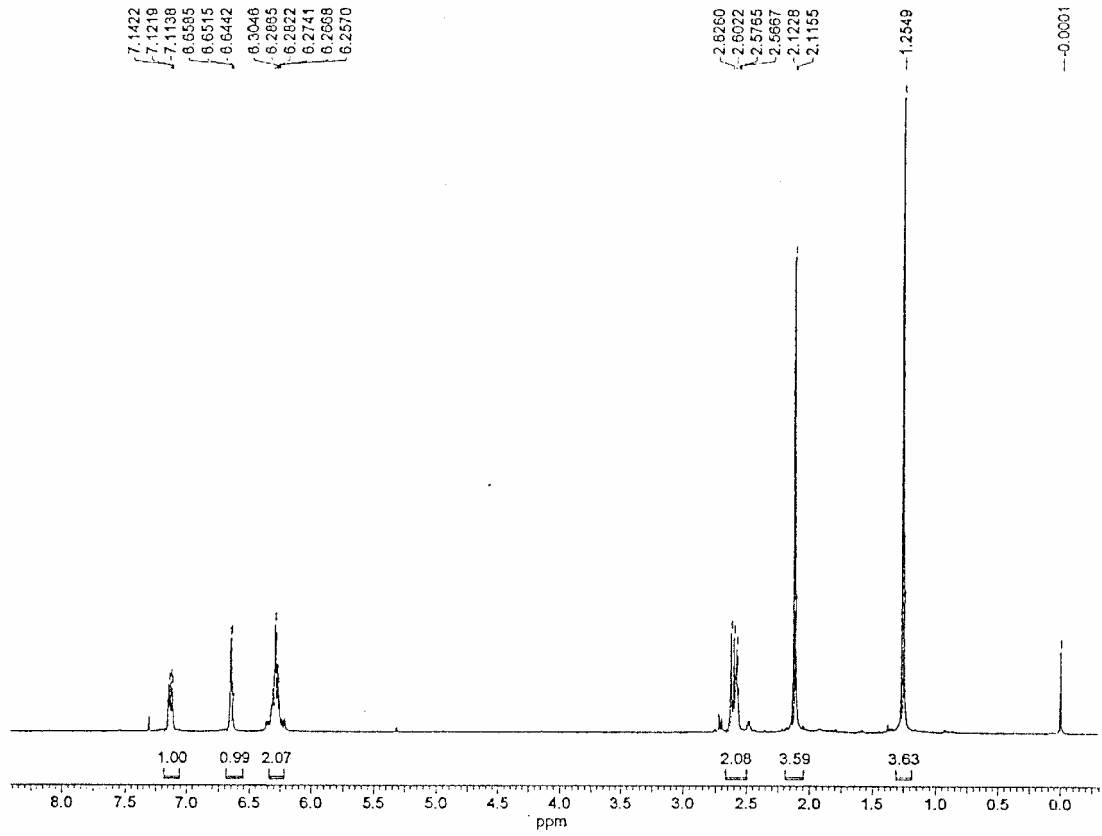
Espectros de RMN  $^1\text{H}$ (200 MHz) e RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do cicloaduto **26**.

Dados Espectroscópicos



Espectros de RMN  $^1\text{H}$ (400 MHz) e RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do cicloaduto **27**.

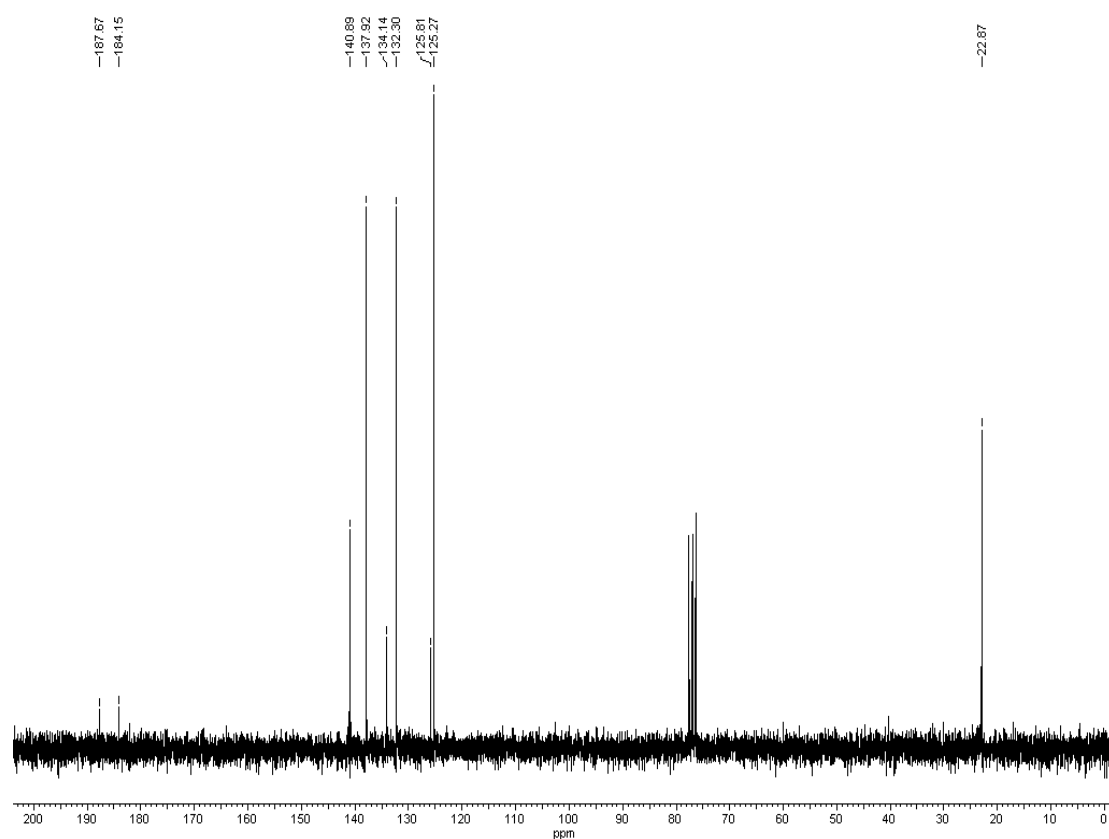
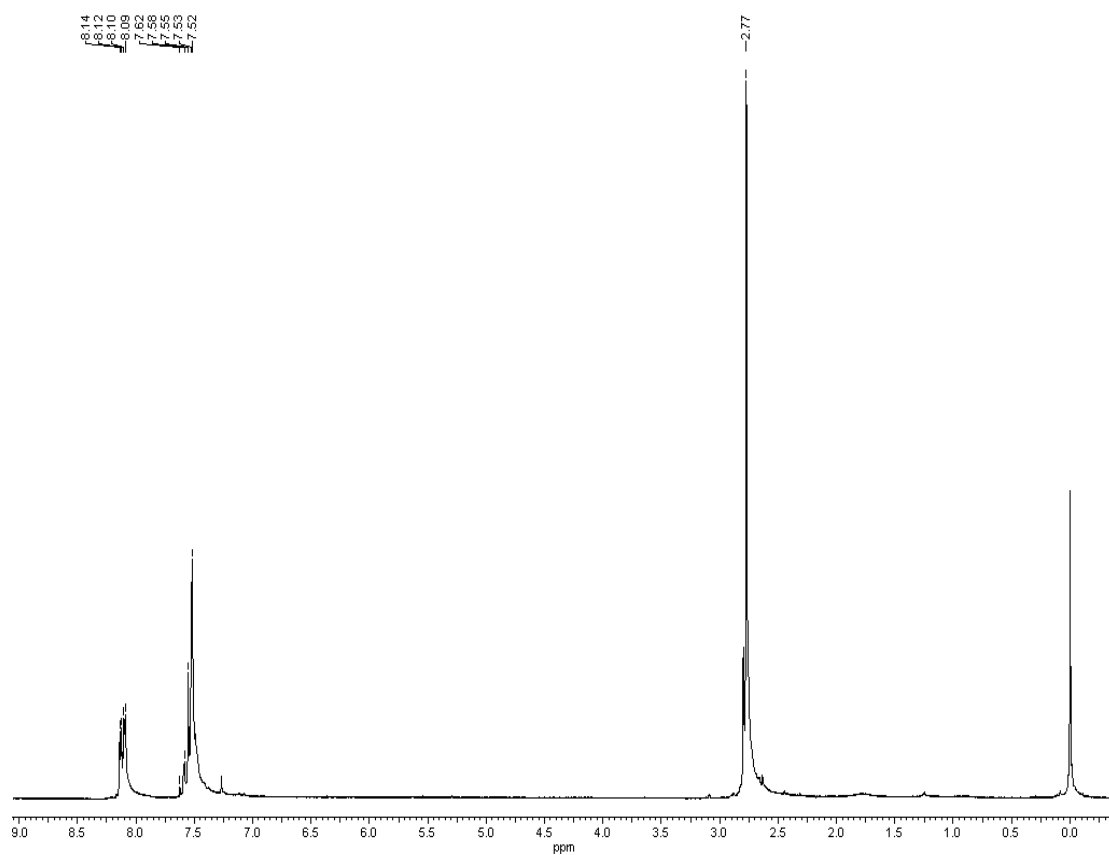
Dados Espectroscópicos



Espectros de RMN  $^1\text{H}$ (400 MHz) e RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do cicloaduto **28**.

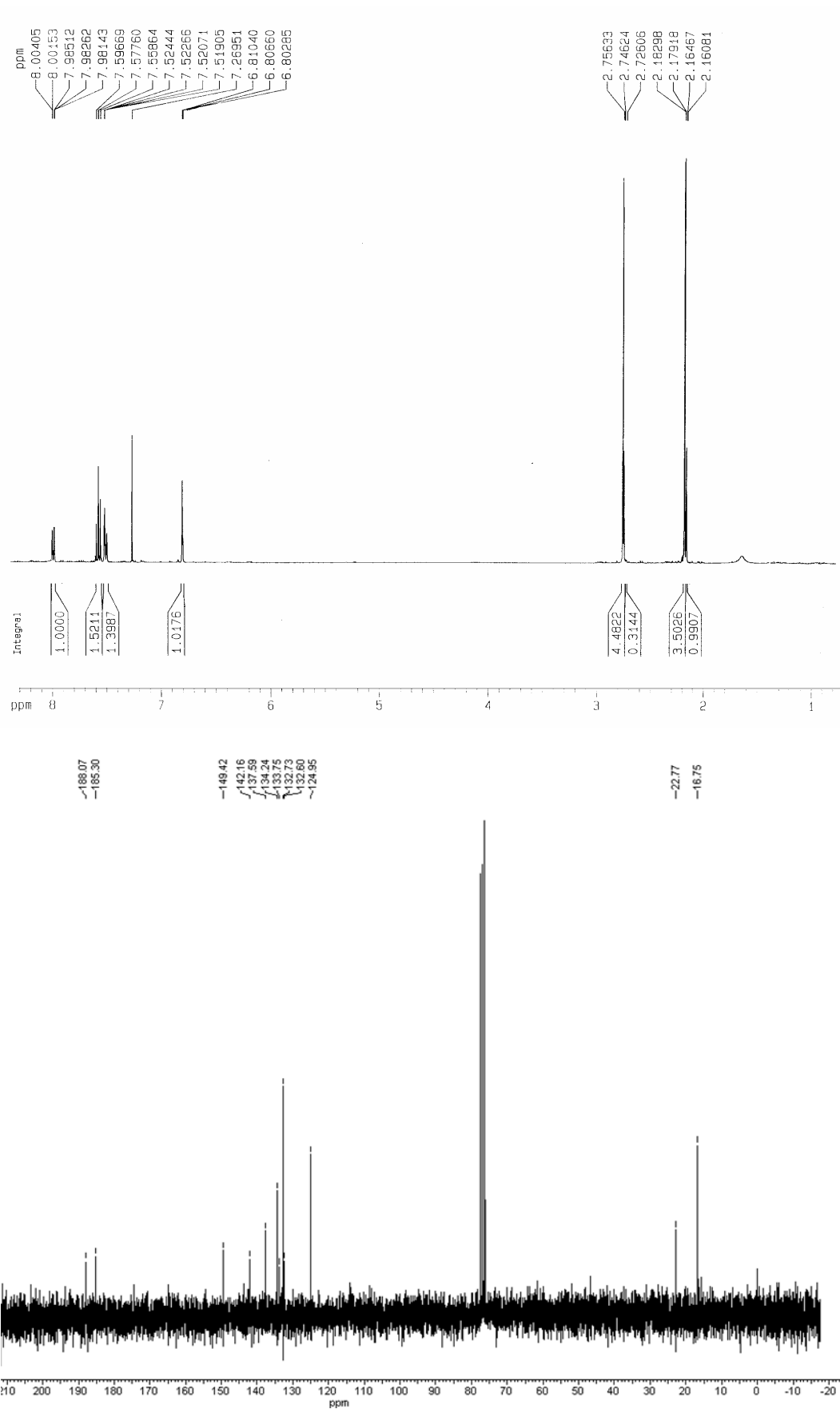


## Dados Espectroscópicos



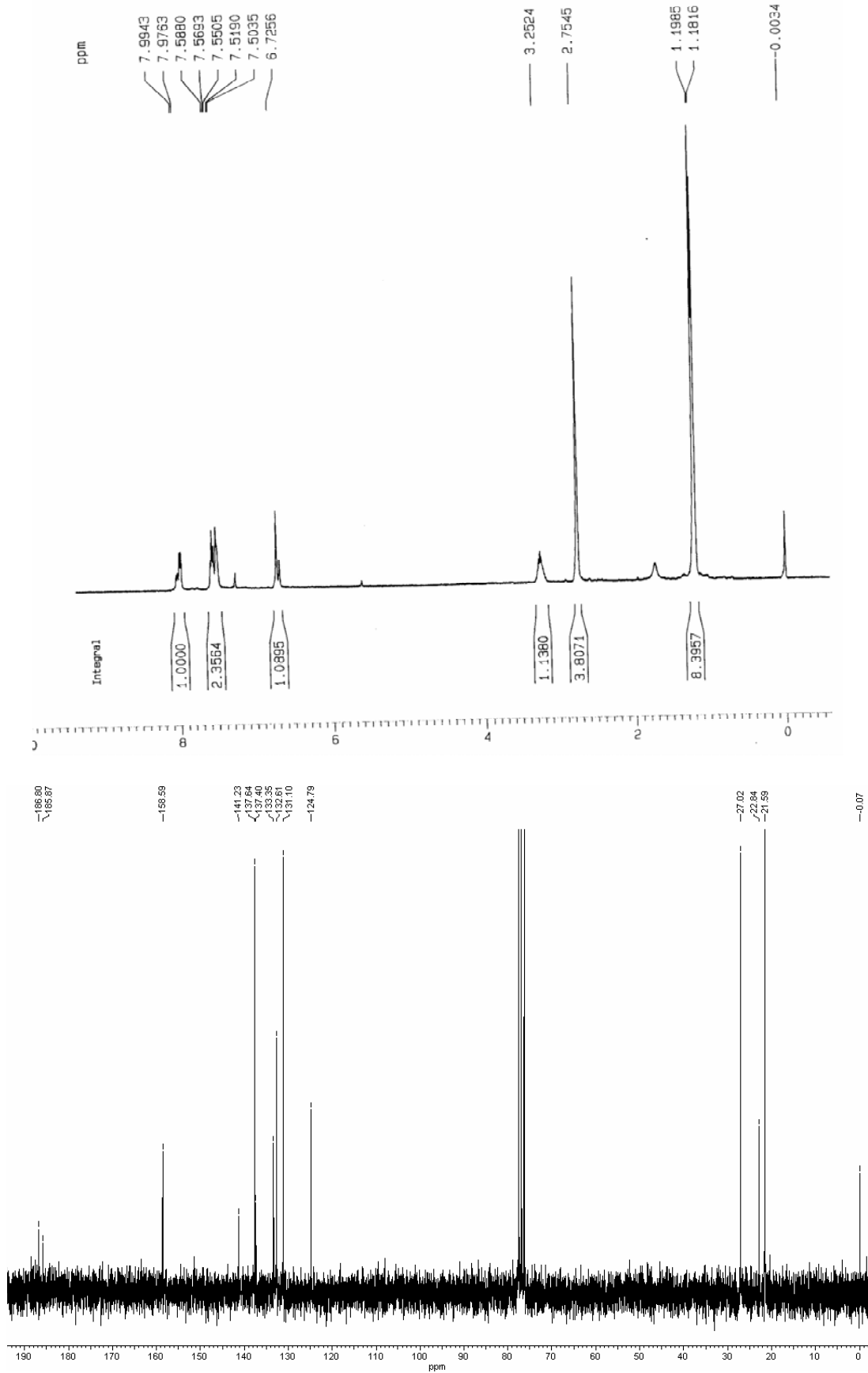
Espectros de RMN  $^1\text{H}$ (200 MHz), RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz): cicloadutos **20** e **21**.

## Dados Espectroscópicos



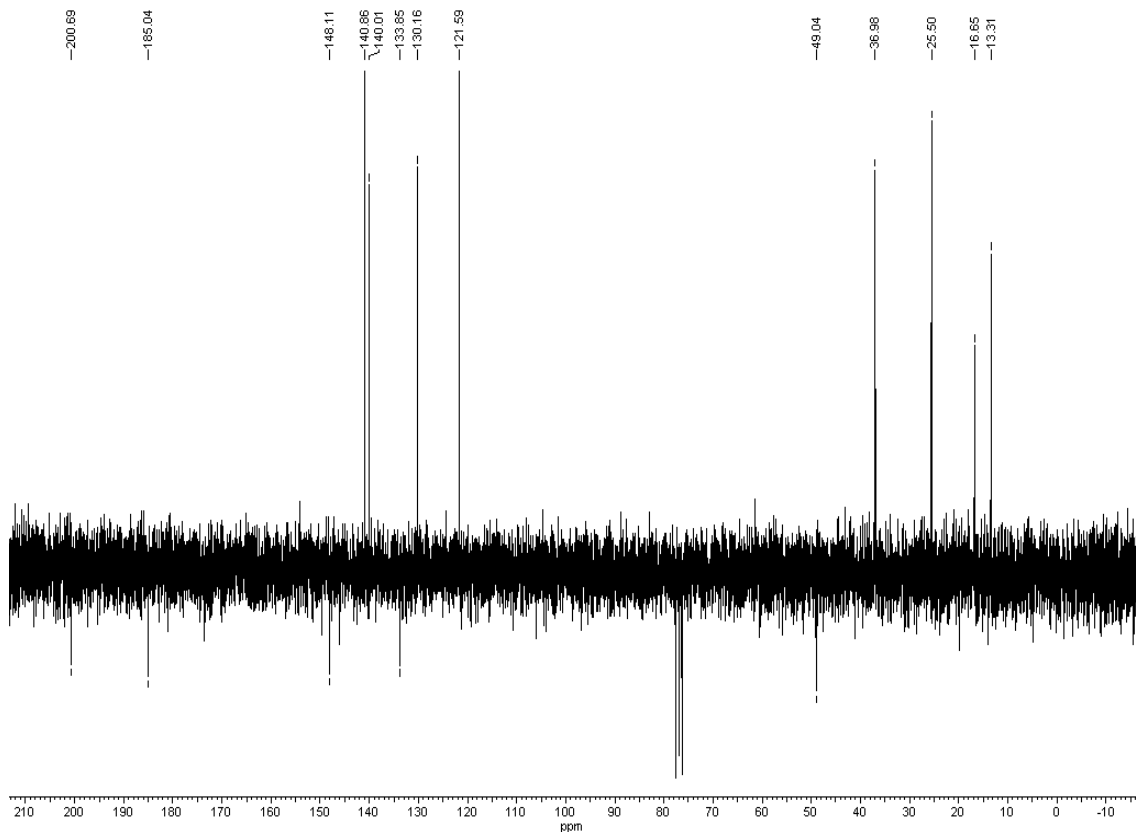
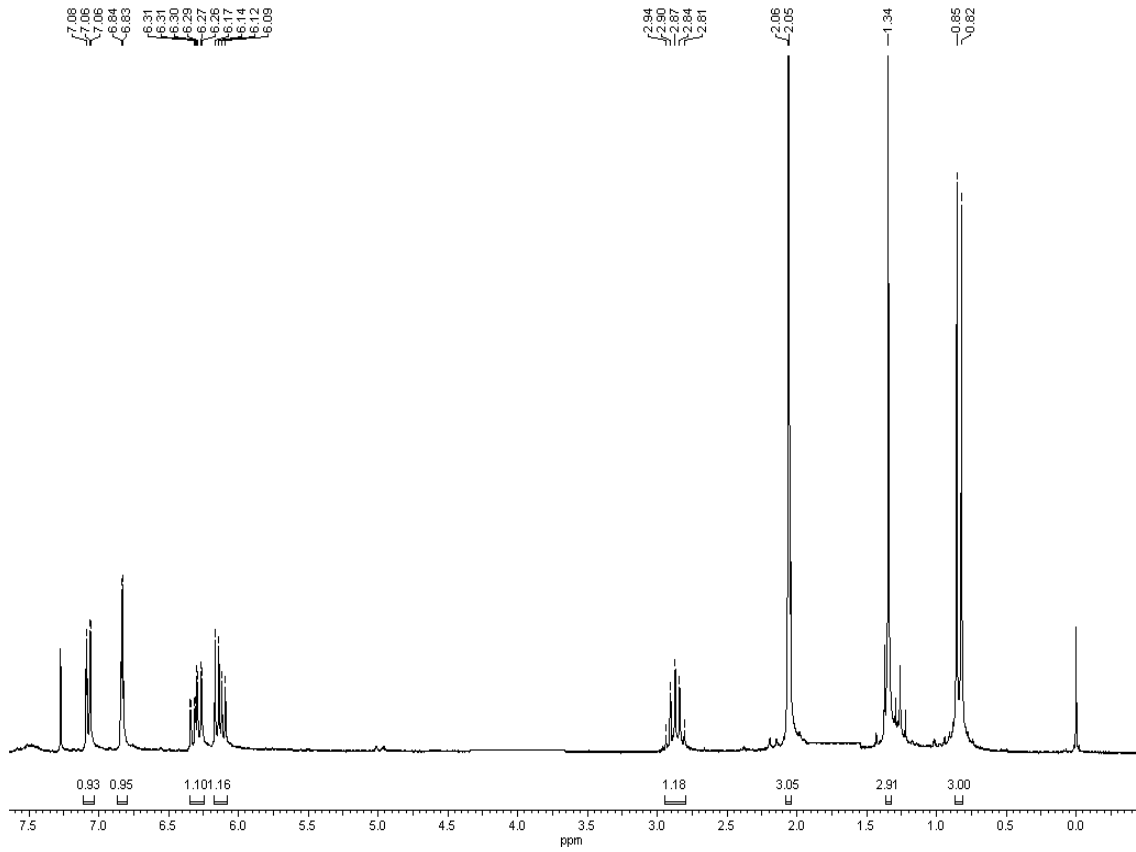
Espectros de RMN <sup>1</sup>H(400 MHz), RMN<sup>13</sup>C (50 MHz): cicloadutos **22** e **23**.

Dados Espectroscópicos

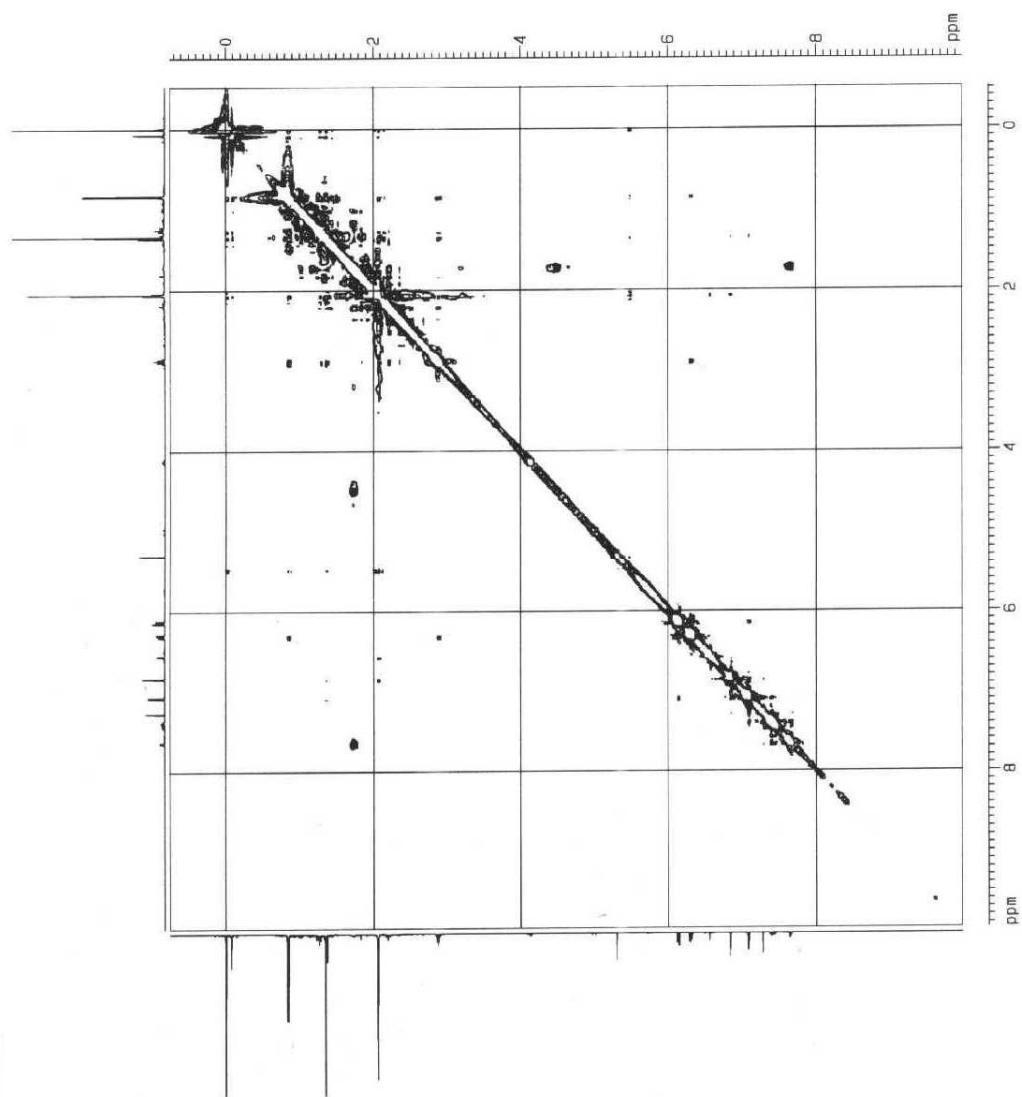


Espectros de RMN  $^1\text{H}$ (400 MHz), RMN $^{13}\text{C}$  (50 MHz): cicloadutos **24** e **25**.

## Dados Espectroscópicos

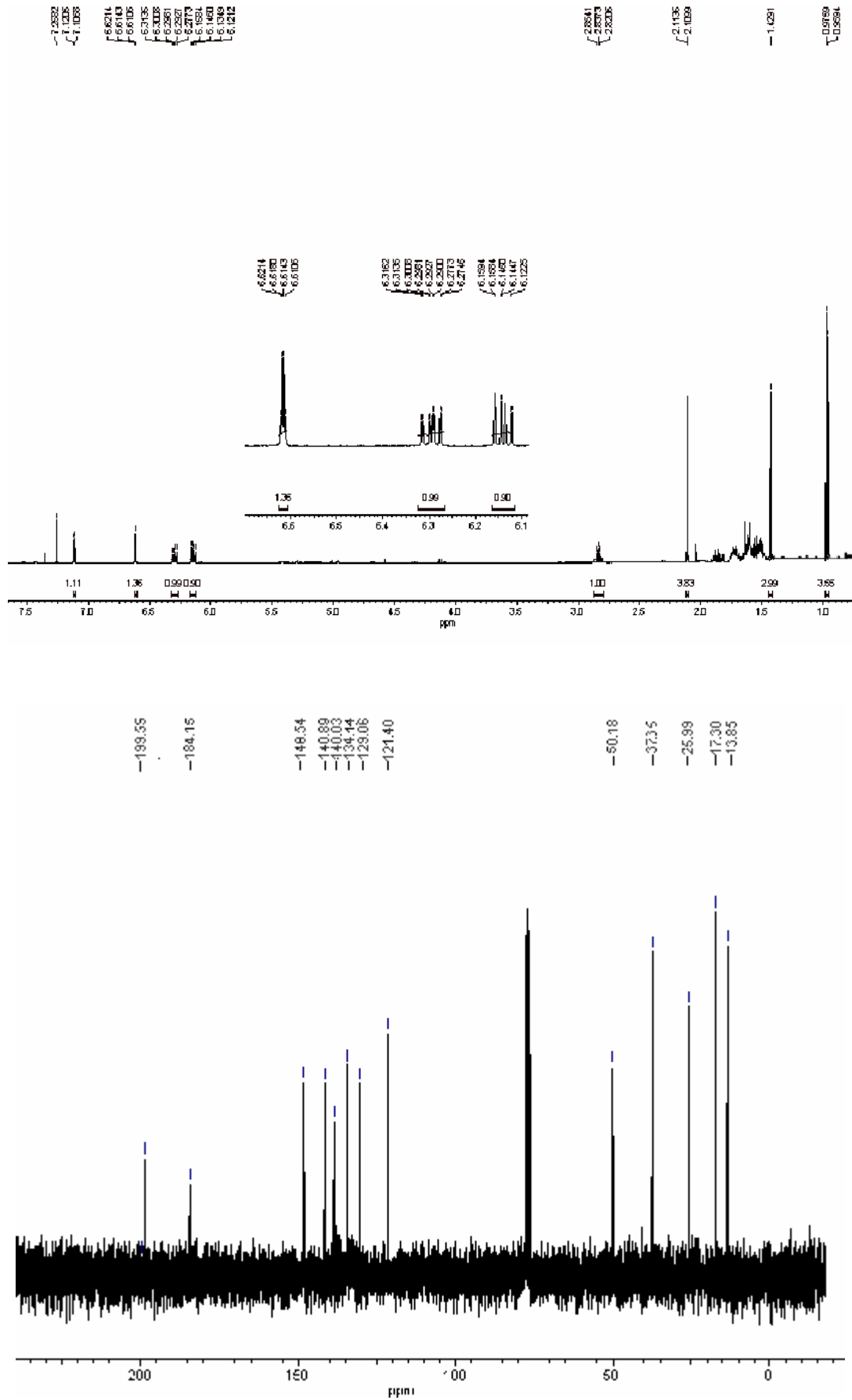


Espectros de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) e RMN <sup>13</sup>C (50 MHz) do cicloaduto **17**.

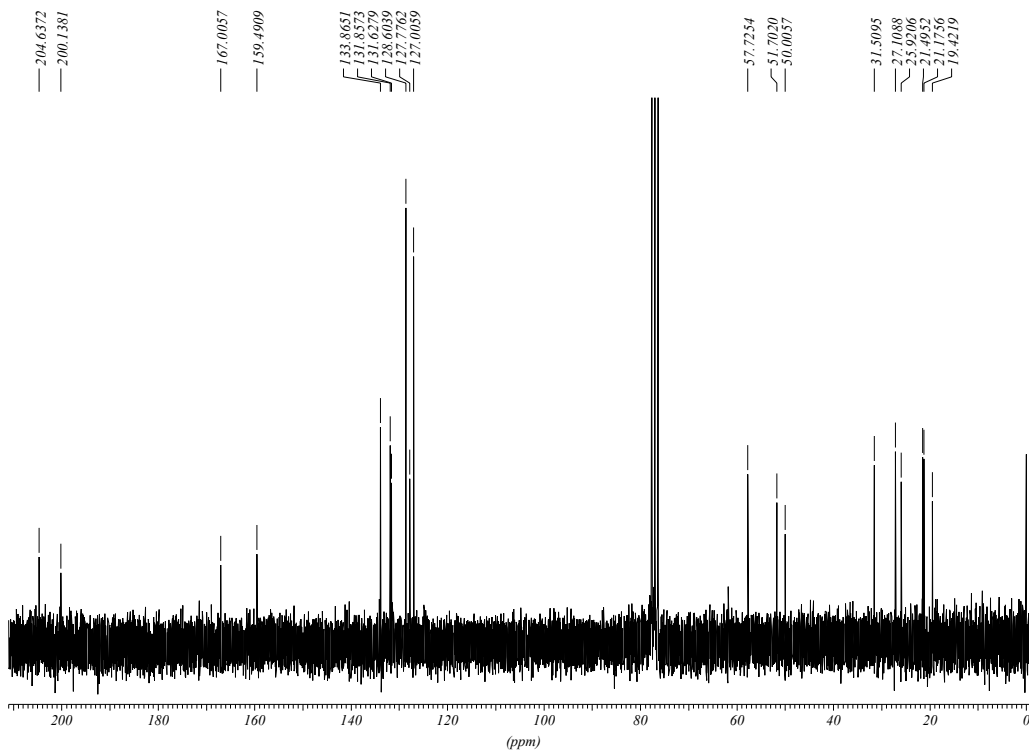
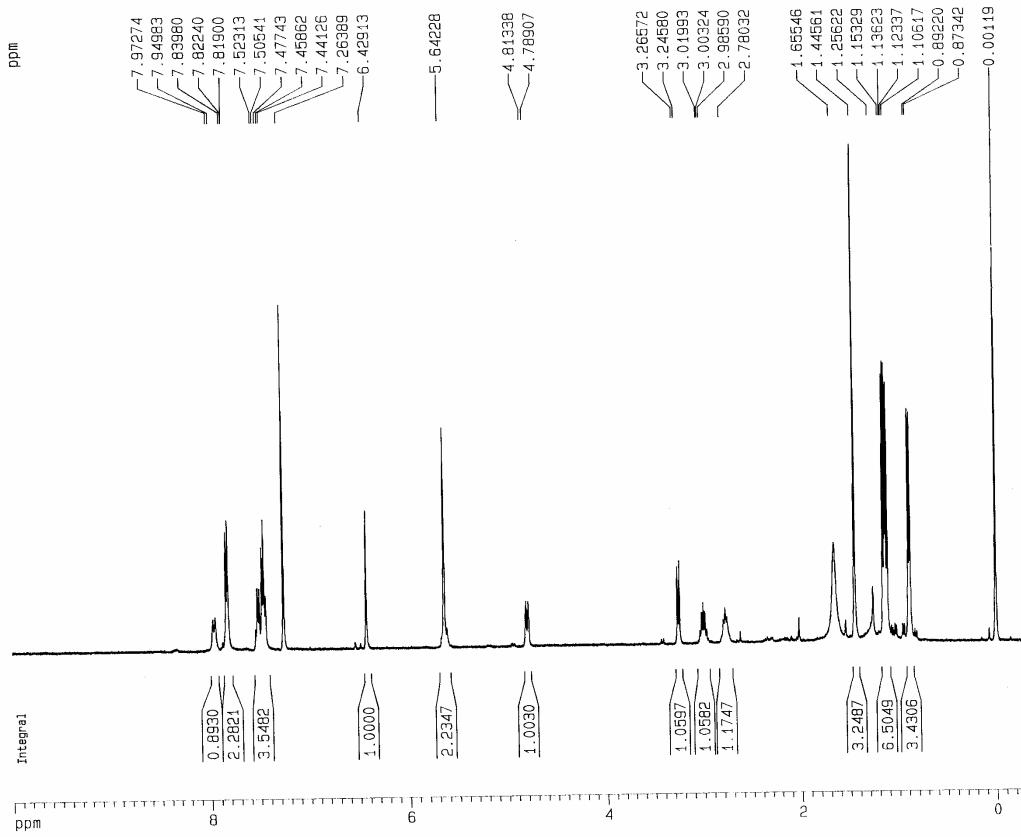


Espectro de NOESY do cicloaduto **17**.

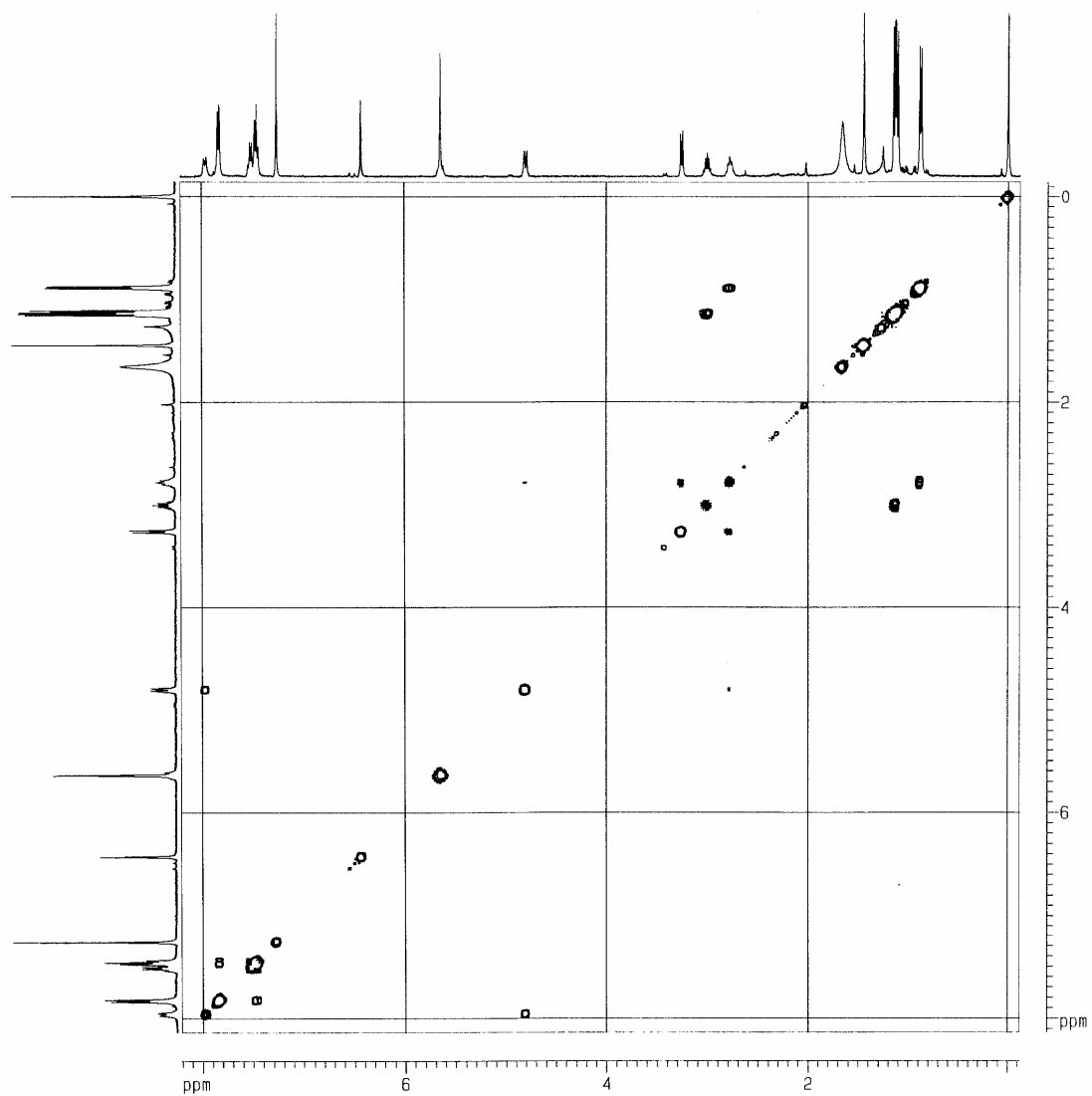
Dados Espectroscópicos



Espectros de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) e RMN <sup>13</sup>C (50 MHz) do cicloaduto **18**.



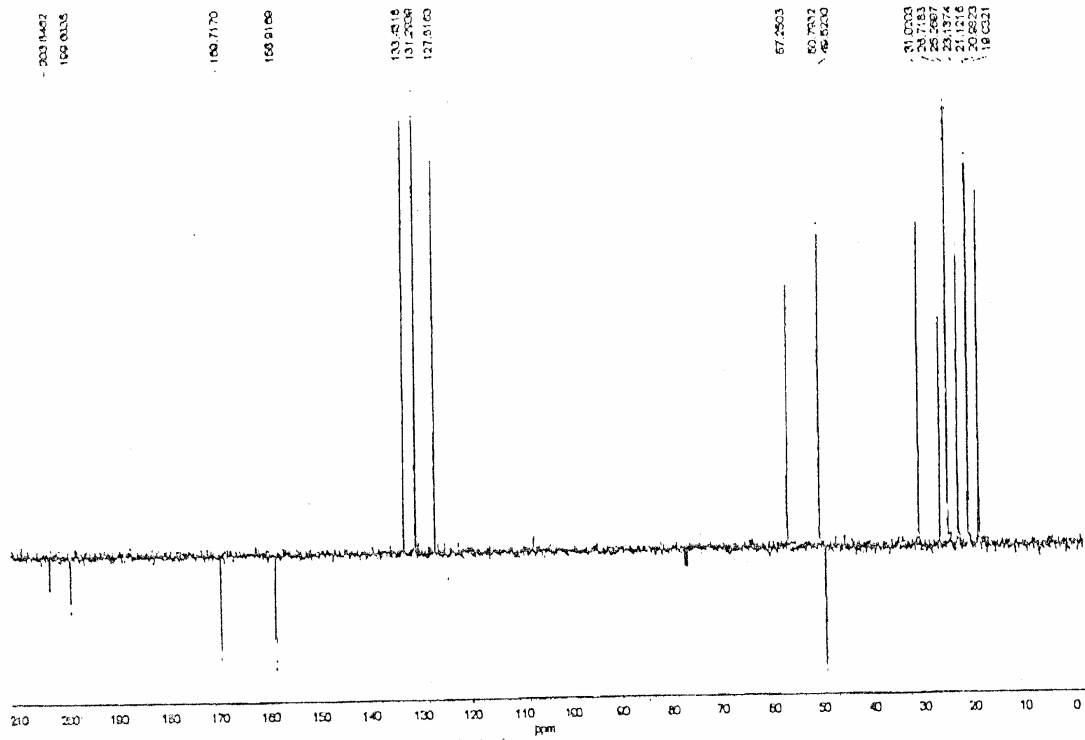
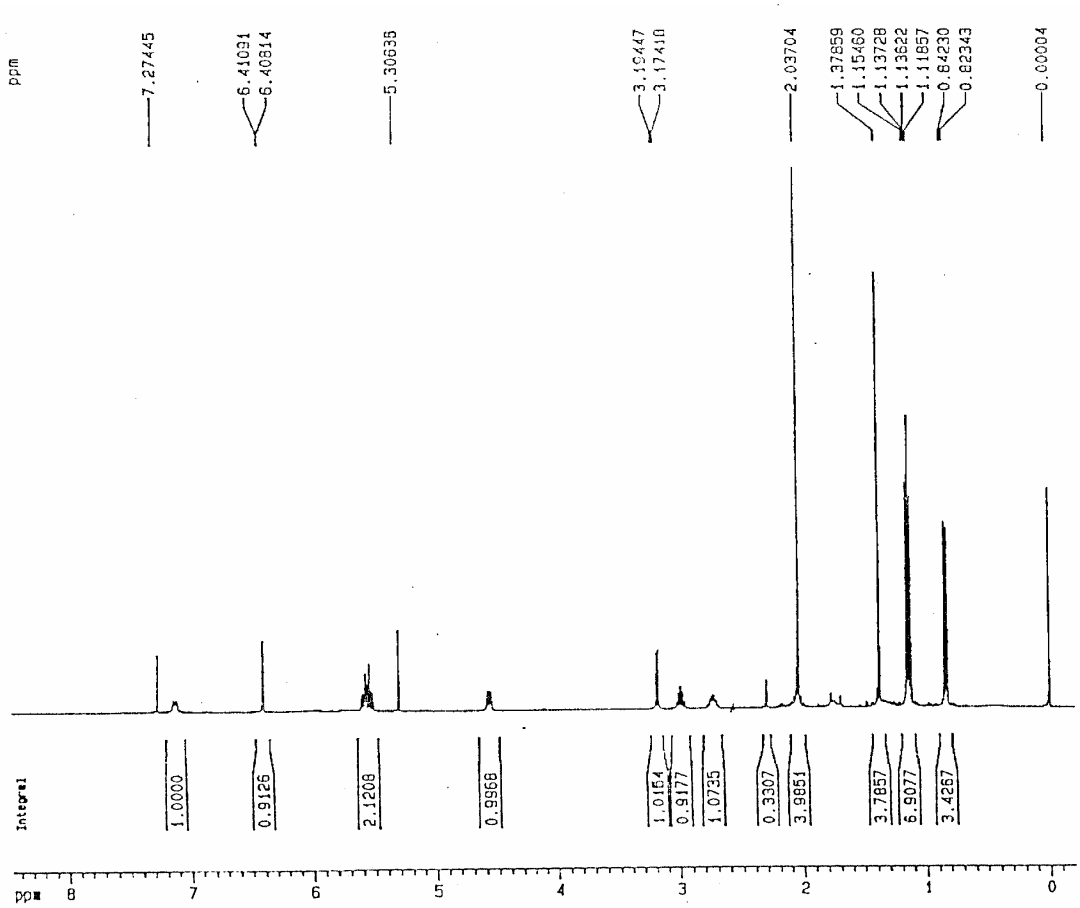
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do cicloaduto **19**.



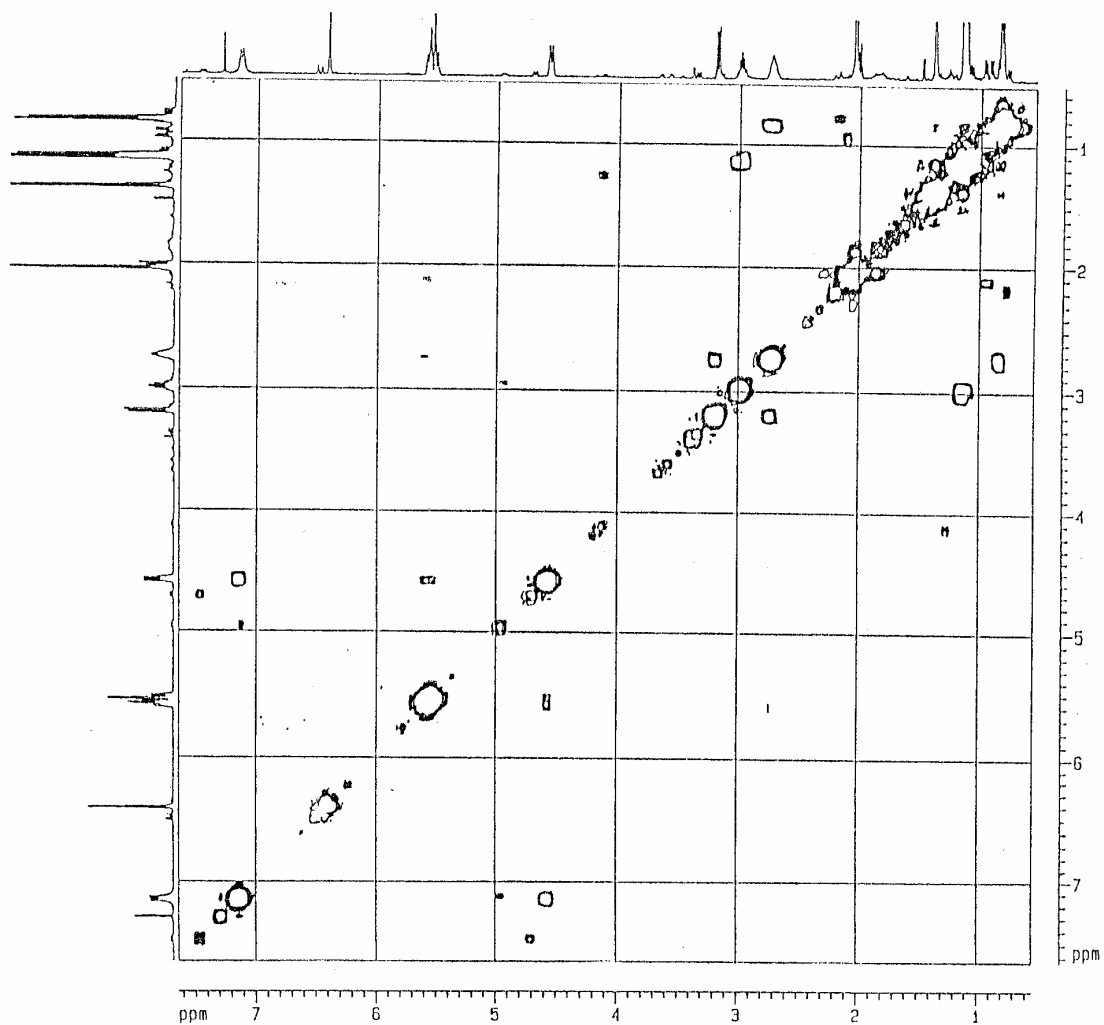
Espectro de COSY do cicloaduto **19**.



Dados Espectroscópicos



Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do cicloaduto **29**.



Espectro de COSY do cicloaduto **29**.