

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

REAÇÕES MULTICOMPONENTES DE DIELS-ALDER
COM *PARA*-BENZOQUINONAS:
INTERMEDIÁRIOS PARA SESQUITERPENOS EUDESMANOS

YGOR WILLIAN VIEIRA*

Tese apresentada como parte dos
requisitos para a obtenção do título de
DOUTOR EM CIÊNCIAS área de
concentração QUÍMICA ORGÂNICA

Orientador: Prof. Dr. Timothy John Brocksom

*Bolsista CAPES

SÃO CARLOS – SP

2010

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

V658rm

Vieira, Ygor Willian.

Reações multicomponentes de Diels-Alder com *para*-benzoquinonas : intermediários para Sesquiterpenos Eudesmanos / Ygor Willian Vieira. -- São Carlos : UFSCar, 2010.
251 f.

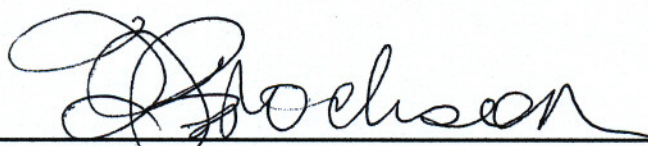
Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2010.

1. Síntese orgânica. 2. Diels-Alder. 3. Reações multicomponente. 4. Sesquiterpenos Eudesmanos. 5. Química orgânica. I. Título.

CDD: 547.2 (20^a)

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

Assinaturas dos membros da banca examinadora que avaliaram e aprovaram a defesa de tese de Doutorado do candidato Ygor Willian Vieira, realizada em 20 de setembro de 2010:



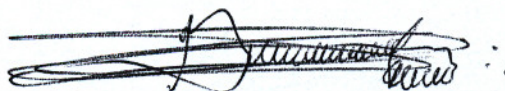
Prof. Dr. Timothy John Brocksom

André Luiz Meleiro Porto

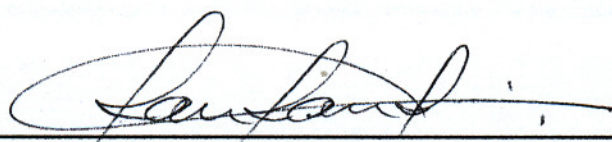
Prof. Dr. André Luiz Meleiro Porto

Kléber Thiago de Oliveira

Prof. Dr. Kléber Thiago de Oliveira



Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos



Prof. Dr. Paulo Marcos Donate

À minha família...

Pelo amor, apoio e incentivo.

É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar.

É melhor tentar, ainda que em vão que sentar-se, fazendo nada até o final.

Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias frios em casa me esconder.

Prefiro ser feliz embora louco, que em conformidade viver

(Martin Luther King)

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Timothy J. Brocksom pela orientação, que com paciência e amizade proporcionou o desenvolvimento deste trabalho.

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

À Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa por disponibilizar o aparelho de microondas.

Ao Prof. Dr. Alcindo A. dos Santos pelo apoio e amizade durante o trabalho.

Ao Tiago Moda pela amizade e colaboração nos cálculos teóricos.

A todos meus amigos do laboratório de Química Bio-orgânica que estão ou passaram por lá durante todo o tempo que desenvolvi este trabalho. Em especial a Carol e a Marciana por sempre me ajudarem e por todos nossos bons momentos compartilhados.

Ao corpo docente, técnico e administrativo do DQ-UFSCar; ao Seu Antônio (in memorian), a dona Zezé, ao Ademir e a Luciana do RMN, pela amizade e por estarem sempre prontos a nos ajudar.

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

A CAPES pelo apoio financeiro concedido.

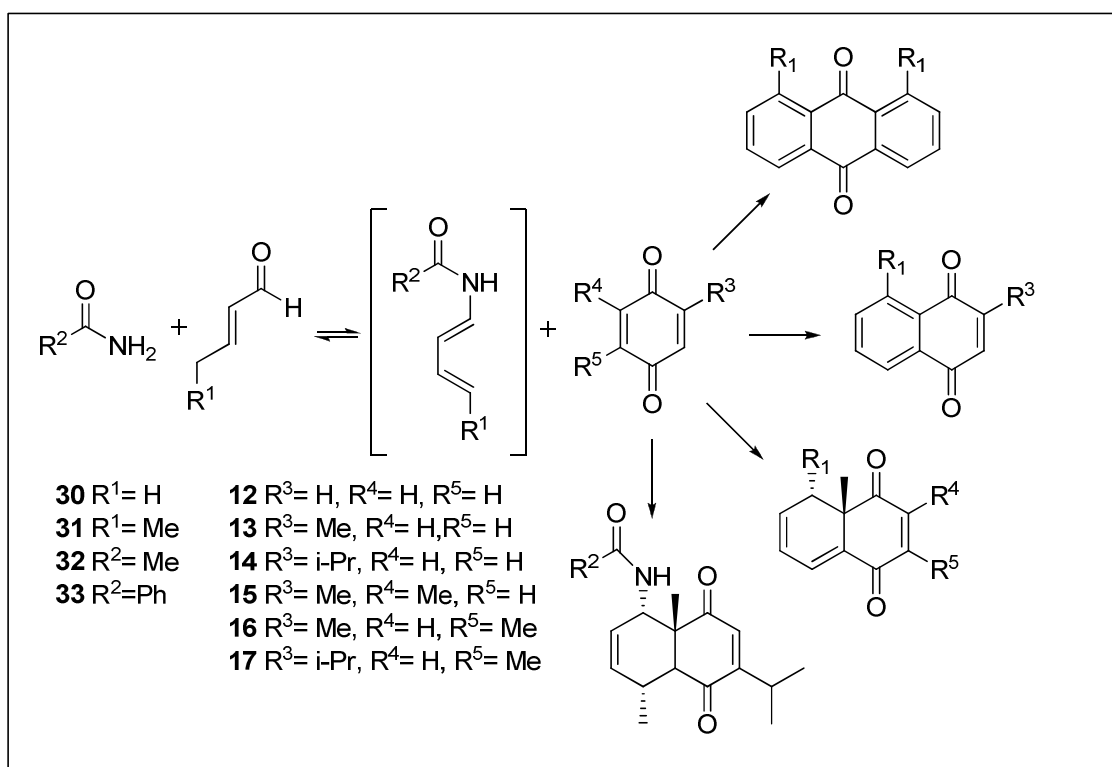
RESUMO

RESUMO

Na primeira parte deste trabalho descrevemos o estudo da oxidação de fenóis, com e sem substituintes alquílicos, na obtenção de *p*-benzoquinonas. Para isso foram testados vários complexos metálicos como catalisadores: [CoII(salen)], [CoII(dmsalen)], [CoII(salpn)], [CoII(dmsalpn)], [CuII(salen)], [NiII(salen)] e [VOIV(salen)], sendo que a oxidação com [CoII(salen)] apresentou melhores resultados, oxidando dez dos onze fenóis testados. Foram testados também outros oxidantes como: peróxido de hidrogênio (H₂O₂ 30%), OXONE[®], dimetil dioxirano (DMD) e ácido iodoxibenzóico (IBX), no entanto, os únicos que oxidaram fenóis foram o OXONE[®] e o DMD, restringindo-se aos fenóis alquil dissustituídos.

Na segunda parte, foram feitos estudos de otimização das reações de Diels-Alder em versão multicomponente (MCR) com *p*-benzoquinonas, assim como a possibilidade de aumento de escala dessas reações (Esquema 1). Nesses estudos testou-se também essa metodologia (Diels-Alder/MCR) sob o efeito de microondas. As MCR realizadas sob refluxo apresentaram rendimentos na faixa de 60-70%, mantendo esse rendimento até uma escala de 100 mmol. Já as MCR realizadas sob microondas apresentaram rendimentos na faixa de 30-40%, no entanto o tempo reacional diminuiu de 24 horas para 30 minutos e não se utiliza solvente.

Em relação a reação de Diels-Alder, foi realizado um estudo teórico através de cálculos computacionais das energias dos orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO), para compreender a reatividade dos pares dieno-dienófilos frente à reação. Com relação aos dienófilos, quanto mais substituintes alquílicos tiver menos reativo é perante a reação de Diels-Alder. Já com relação aos dienos, constatou-se pelos cálculos que o grupo substituinte benzamida ativa mais o dieno do que o grupo acetamida e que o substituinte alquílico no carbono terminal do dieno também faz com que a energia de HOMO seja maior.

ESQUEMA 1 – Diels-Alder/MCR com *p*-benzoquinonas

E por fim, descrevemos a aplicação das reações Diels-Alder/MCR na síntese de sesquiterpenos eudesmanos, através de modificações funcionais do intermediário chave **47a** (Figura 1).

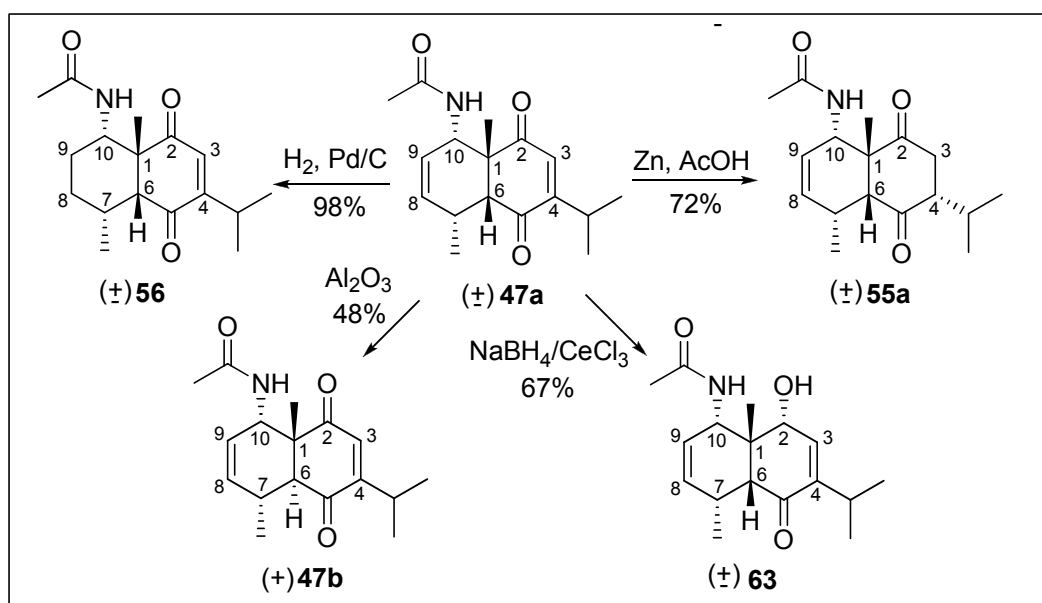


FIGURA 1 - Modificações funcionais no intermediário chave

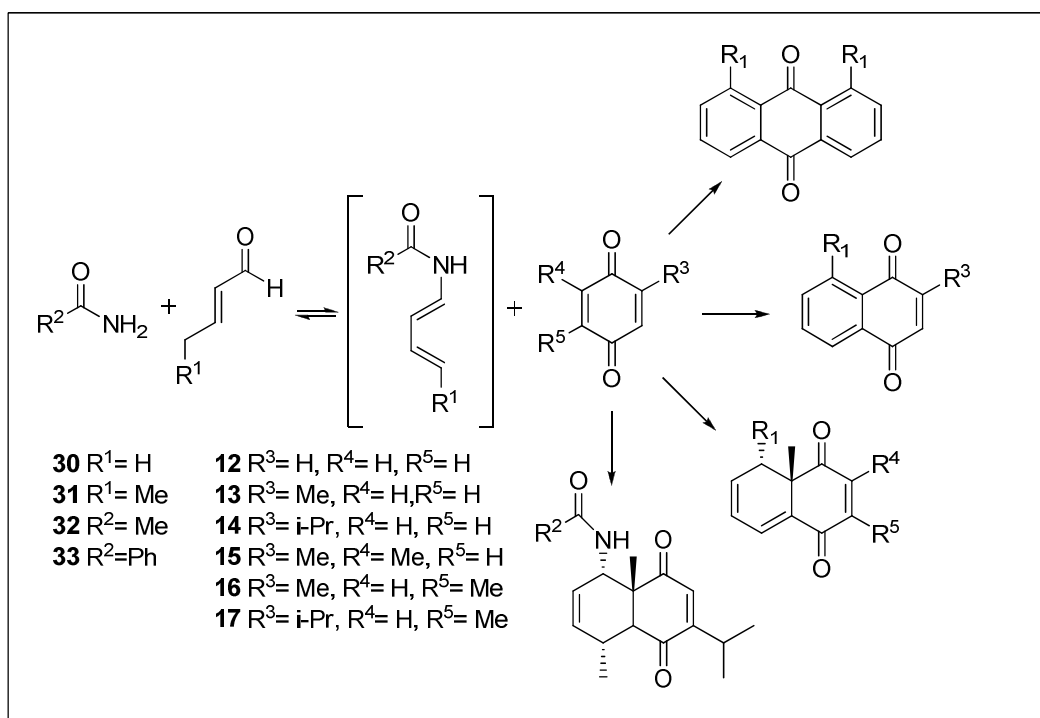
ABSTRACT

ABSTRACT

In the first part of this thesis we describe the study of the oxidation of phenols to *p*-benzoquinones. The metal complexes used as catalysts in this study are: [CoII(salen)], [CoII(dmsalen)], [CoII(salpn)], [CoII(dmsalpn)], [CuII(salen)], [NiII(salen)] and [VOIV(salen)]. The oxidation with [CoII(salen)] showed better results, oxidizing ten of the eleven phenols employed. We also employed other oxidants such as hydrogen peroxide (H₂O₂ 30%), OXONE[®], dimethyl dioxirane (DMD) and iodoxybenzoic acid (IBX), however, OXONE[®] and DMD oxidized only the alkyl disubstituted phenols.

In the second part, we studied the optimization of the Diels-Alder reaction in multicomponent version (MCR) with *p*-benzoquinones, as well as the scaling-up of these reactions. We also tested this methodology (Diels-Alder/MCR) under microwave irradiation (Scheme 1). The Diels-Alder reactions in the multicomponent version conducted under reflux conditions showed yields in the range of 60-70%. This range was kept up even in the scale up of these reactions to 100 mmol. When these reactions were conducted under microwave irradiation, the yields were obtained in the range of 30-40%. In this case the reactions were conducted in the absence of solvents and was observed a decrease of the reaction time from 24 hours to 30 minutes.

A theoretical study of the Diels-Alder reaction was conducted through computer calculations of the frontier molecular orbital energies (HOMO and LUMO), in order to explain the reactivity of diene-dienophiles pairs. Through these calculations we can conclude that the greater the number of alkyl groups attached to double bonds of the dienophile, the lower the reactivity of it face to the Diels-Alder reaction in the normal electron demand. In the case of the dienes it was found by the calculations that the benzamide substituent group is a better activating group to the diene than the acetamide group. Alkyl groups as substituents on the terminal carbon increases the HOMO energy.

SCHEME 1 - Diels-Alder/MCR with *p*-benzoquinones

Finally we describe the application of the Diels-Alder/MCR reactions in the synthesis of eudesmane sesquiterpenes, by functional group changes in the key intermediate **47a** (Figure 1).

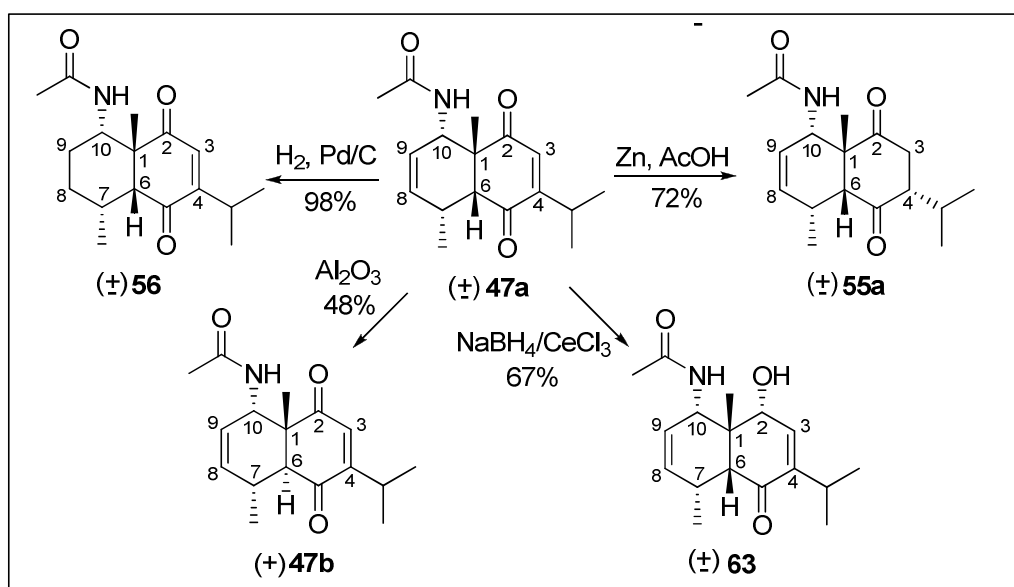


FIGURE 1- Functional group changes in the key intermediate

SUMÁRIO

RESUMO.....	XI
ABSTRACT.....	XV
1. INTRODUÇÃO.....	3
1.1 - A Reação de Diels-Alder e a Teoria de Orbital Molecular de Fronteira (FMO).....	3
1.2 - As Reações Multicomponentes e a versão Diels-Alder/multicomponente.....	9
1.2.1 - Reações Multicomponentes.....	9
1.2.2 - Diels-Alder em versão multicomponente.....	11
1.2.3 - Condensação/Diels-Alder.....	13
1.3 - Sesquiterpenos Eudesmanos.....	17
1.3.1 - Eudesmanos Naturais.....	17
1.3.2 - Eudesmanos obtidos por Síntese.....	18
1.4 - Estudos computacionais sobre a reação de Diels-Alder.....	21
2. OBJETIVOS.....	25
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
3.1 - Estudo da oxidação de mono-fenóis a <i>p</i>-benzoquinonas.....	29
3.2 - Otimização das MCR com <i>p</i>-benzoquinonas.....	37
3.2.1 - Estudo do solvente para Diels-Alder/MCR.....	38
3.2.2 - Estudo do catalisador para Diels-Alder/MCR.....	41

3.2.3 - Estudo do aumento de escala para a Diels-Alder/MCR.....	42
3.2.4 - Utilização de Microondas (MW).....	43
3.2.4.1 - Otimização das Diels-Alder/MCR sob Microondas.....	43
3.2.4.2 - MCR sob MW com todas <i>para</i> -benzoquinonas.....	45
3.3 - Estudo da regioseletividade de formação de 39a e 39b.....	48
3.4 - Estudo dos FMO através de Cálculos teóricos.....	50
3.5 - Utilização do cicloaduto chave na busca por intermediários para sesquiterpenos eudesmanos.....	56
3.5.1 - Redução da dupla conjugada (enediona) da <i>cis</i> -enediona 47a	57
3.5.2 - Redução da ligação dupla isolada da <i>cis</i> -enediona 47a	59
3.5.3 - Isomerização da dupla isolada C8=C9 da <i>cis</i> -enediona 47a	60
3.5.4 - Preparação da <i>trans</i> -enediona 47b	62
3.5.5 - Estudo de alteração do grupo amida da <i>cis</i> -enediona 47a	63
3.5.5.1 - Tentativa de hidrólise da amida da <i>cis</i> -enediona 47a	64
3.5.5.2 - Tentativa de transamidação da <i>cis</i> -enediona 47a	66
3.5.6 - Estudo da redução (seletiva) das carbonilas da <i>cis</i> -enediona 47a	67
3.5.6.1 - Tentativa de Redução total da carbonila da <i>cis</i> -enediona 47a por reação de Wolff-Kishner modificada.....	68
3.5.6.2 - Tentativa de Redução total da carbonila da <i>cis</i> -enediona 47a por reação com tioacetal.....	70
3.5.6.3 - Redução parcial da carbonila da <i>cis</i> -enediona 47a com hidretos mistos.....	71

3.5.6.4 - Redução seletiva da carbonila da <i>cis</i> -enediona 47a pelo método de Luche.....	74
3.6 – Estudo de atividade biológica com <i>p</i>-benzoquinonas.....	75
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	79
4.1 – Conclusões.....	79
4.2 - Perspectivas Futuras.....	80
5. ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA.....	85
5.1 - Caracterização estrutural da <i>para</i>-benzoquinona (12).....	85
5.2 - Caracterização estrutural da 2-metil-<i>para</i>-benzoquinona (13).....	86
5.3 - Caracterização estrutural da 2-isopropil-<i>para</i>-benzoquinona (14).....	87
5.4 - Caracterização estrutural da 2,6-dimetil-<i>para</i>-benzoquinona (15).....	88
5.5 - Caracterização estrutural da 2,5-dimetil-<i>para</i>-benzoquinona (16).....	89
5.6 - Caracterização estrutural da timoquinona (17).....	90
5.7 - Caracterização estrutural da 2,6-di-<i>terc</i>-butil-<i>para</i>-benzoquinona (18).....	91
5.8 - Caracterização estrutural da <i>para</i>-naftoquinona (19).....	92
5.9 - Caracterização estrutural da Antraquinona (35).....	93
5.10 - Caracterização estrutural do 1,8-dimetil-antraquinona (36).....	94
5.11 - Caracterização estrutural da vitamina K3 (menadiona) (37).....	96
5.12 - Caracterização estrutural do 2,8-dimetil-naftoquinona (39a).....	98
5.13 - Caracterização estrutural da mistura de cicloadutos (40a e 40b)....	100

5.14 - Caracterização estrutural do cicloaduto (41)	102
5.15 - Caracterização estrutural do cicloaduto (42)	103
5.16 - Caracterização estrutural do cicloaduto (43)	105
5.17 - Caracterização estrutural do cicloaduto (44)	108
5.18 - Caracterização estrutural da <i>cis</i>-enediona (47a)	110
5.19 - Caracterização estrutural da <i>trans</i>-enediona (47b)	113
5.20 - Caracterização estrutural do cicloaduto (48)	115
5.21 - Caracterização estrutural da dicetona (55a)	117
5.22 - Caracterização estrutural da <i>cis</i>-enediona (56)	119
5.23 - Caracterização estrutural do mono-alcool (63)	121
6. PARTE EXPERIMENTAL	127
6.1 – GENERALIDADES	127
6.2 - PROCEDIMNETO EXPERIMENTAL	130
6.2.1 - Oxidação dos fenóis a <i>p</i>-benzoquinonas	130
6.2.1.1 - Procedimento geral para a oxidação dos fenóis a <i>p</i> -benzoquinonas com catálise por complexos metálicos.....	130
6.2.1.1.1 - Preparação dos ligantes (salen, salpn, dmsalen e dmsalpn).....	131
6.2.1.1.2 - Preparação dos complexos metálicos.....	131
6.2.1.2 - Procedimento geral para a oxidação dos fenóis a <i>p</i> -benzoquinonas com OXONE®.....	132
6.2.1.3 - Procedimento geral para a oxidação dos fenóis a <i>p</i> -benzoquinonas com Dimetil dioxirano (DMD).....	132

6.2.1.4 - Procedimento geral para a oxidação dos fenóis a <i>p</i> -benzoquinonas com ácido iodoxibenzóico (IBX).....	133
6.2.1.5 - Procedimento geral para a oxidação dos fenóis a <i>p</i> -benzoquinonas com peróxido de hidrogênio 30%.....	133
6.2.1.6 - Rendimentos e os dados espectroscópicos das <i>para</i> -benzoquinonas obtidas por cada um dos métodos 1-5.....	134
6.2.1.6.1 - <i>para</i> -Benzoquinona (12).....	134
6.2.1.6.2 - 2-Metil- <i>para</i> -benzoquinona (13).....	135
6.2.1.6.3 - 2-Isopropil- <i>para</i> -benzoquinona (14).....	137
6.2.1.6.4 - 2,6-Dimetil- <i>para</i> -benzoquinona (15).....	138
6.2.1.6.5 - 2,5-Dimetil- <i>para</i> -benzoquinona (16).....	140
6.2.1.6.6 - Timoquinona (17).....	142
6.2.1.6.7 - 2,6-di-terc-Butil- <i>para</i> -benzoquinona (18).....	144
6.2.1.6.8 – <i>para</i> -Naftoquinona (19).....	145
6.2.2 – Reações de Diels-Alder Multicomponente.....	147
6.2.2.1 – Procedimento geral para as Reações de Diels-Alder Multicomponente pelo método convencional.....	147
6.2.2.2 - Reações de Diels-Alder Multicomponente pelo método sob microondas.....	148
6.2.2.3 - Rendimentos e os dados espectroscópicos dos cicloadutos obtidos por cada um dos métodos.....	149
6.2.2.3.1 – MCR para obtenção da antraquinona (35).....	149
6.2.2.3.2 – MCR para obtenção da 1,8-dimetil-antraquinona (36).....	150

6.2.2.3.3 - MCR para obtenção da vitamina K3 (menadiona) (37).....	151
6.2.2.3.4 - MCR para obtenção do 2,8-dimetil-naftoquinona (39a).....	152
6.2.2.3.5 - MCR para obtenção dos cicloadutos (40a e 40b).....	153
6.2.2.3.6 - MCR para obtenção do cicloaduto (41).....	154
6.2.2.3.7 - MCR para obtenção do cicloaduto (42).....	155
6.2.2.3.8 - MCR para obtenção do cicloaduto (43).....	156
6.2.2.3.9 - MCR para obtenção do cicloaduto (44).....	157
6.2.2.3.10 - MCR para obtenção da <i>cis</i> -enediona (47a).....	158
6.2.2.3.11 - MCR para obtenção do cicloaduto (48).....	159
6.2.3 – Obtenção do cicloaduto 39a por reação de Diels-Alder.....	160
6.2.4 – Preparação da dicetona (55) a partir da redução da ligação dupla conjugada da <i>cis</i>-enediona (47a).....	161
6.2.5 – Preparação da <i>cis</i>-enediona (56) a partir da redução da ligação dupla isolada da <i>cis</i>-enediona (47a).....	163
6.2.6 – Preparação do <i>trans</i>-enediona (47b) a partir da epimerização da <i>cis</i>-enediona (47a).....	164
6.2.7 – Preparação do mono-álcool (63) a partir da redução seletiva da <i>cis</i>-enediona (47a).....	165
6.2.8. – Tentativas de modificações na <i>cis</i>-enediona (47a).....	166
6.2.8.1 – Tentativa de Isomerização da dupla C8=C9 para C7=C8 da <i>cis</i> -enediona (47a).....	166
6.2.8.2 – Tentativa de modificação do grupo amida da <i>cis</i> -enediona (47a).....	167

6.2.8.2 1– Tentativa de Hidrólise ácida.....	167
6.2.8.2.2 – Tentativa de Hidrólise básica.....	168
6.2.8.2.3 – Tentativa de Transamidação.....	169
6.2.8.3 – Tentativa de redução (seletiva) total da carbonila da <i>cis</i> -enediona (47a).....	169
6.2.8.3.1 – Redução da <i>cis</i> -enediona pelo método de Wolff Kishner modificado.....	169
6.2.8.3.2 – Redução da <i>cis</i> -enediona pelo método de formação de tioacetal...	170
6.2.8.4 – Tentativa de redução parcial das carbonilas da <i>cis</i> -enediona (47a)...	171
6.2.8.4.1 – Redução com NaBH ₄ /EtOH.....	171
6.2.8.4.2 – Redução com NaBH ₃ CN/MeOH.....	171
6.2.8.4.3 – Redução com LiAlH ₄ /Et ₂ O.....	172
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	175
8. APÊNDICE	

1. INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - A Reação de Diels-Alder e a Teoria de Orbital Molecular de Fronteira (FMO)

A reação de Diels-Alder é uma das mais poderosas reações em síntese orgânica,¹ e por isso inúmeros trabalhos a seu respeito foram publicados desde que foi descrita pela primeira vez na literatura, em 1928 por Diels e Alder.² Nas últimas décadas, a reação tem sido aprimorada para um alto grau de quimio-, regio- e estereosseletividade, através do uso de substituintes no dieno e dienófilo que afetam suas propriedades eletrônicas.³ No entanto, o grande desafio para os químicos orgânico-sintéticos ainda é tentar prever a reatividade de uma reação de Diels-Alder. Estes estudos são na maioria das vezes baseados na teoria de Orbital Molecular de Fronteira - FMO (HOMO-LUMO).^{4,5}

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

Kenishi Fukui⁶

¹ a) Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 597. b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. c) Corey, E. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650. d) Brocksom, T. J.; Donatoni, M. C.; Uliana, M. P.; Vieira, Y. W. *Quim. Nova*, **2010**, in press.

² Diels, O.; Alder, K.; *Lieb. Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98.

³ a) Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400. b) Rawal, V. H.; Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4628.

⁴ a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395. b) Hoffmann, R.; Woodward, R. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388. c) Hoffmann, R.; Woodward, R. B.; *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17. d) Woodward, R. B.; Hoffmann, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781.

⁵ a) Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, **2010**.; b) Fleming, I. *Pericyclic Reactions*, University Press, Oxford, **1998**.

⁶ a) Fukui, K. “*Molecular Orbitals in Chemistry, Physics, and Biology*,” Academic Press, New York, N. Y. **1964**, p 513. b) Fukui, K. *Accounts Chem. Res.* **1971**, *4*, 57.

As reações de Diels-Alder, de acordo com a teoria FMO, ocorrem através da sobreposição dos orbitais HOMO do dieno e LUMO do dienófilo, na reação com demanda normal de elétrons (Figura 1.1).

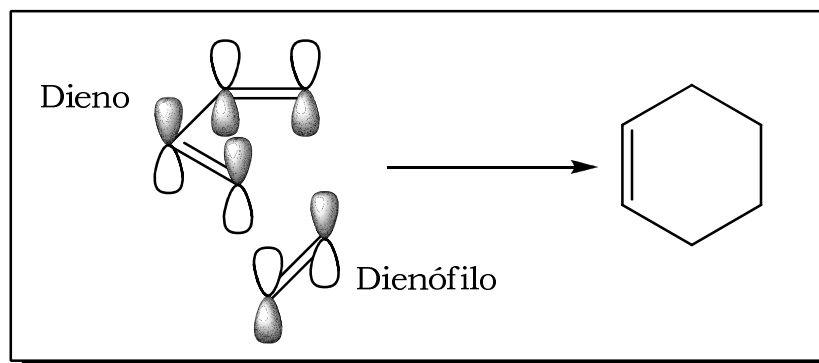


FIGURA 1.1 - Orbitais Moleculares de Fronteira ($\text{HOMO}_{\text{dieno}}\text{-LUMO}_{\text{dienófilo}}$).

A teoria tem como base⁷ o pressuposto que a maioria das reações de Diels-Alder ocorre via um estado de transição, onde as duas novas ligações sigma são longas e fracas (Figura 1.2). Partindo desse pressuposto, o estado de transição está mais próximo em energia dos materiais de partida do que do produto, o que está de acordo com o postulado de Hammond.⁸ Desta forma, as principais interações levam para um estado de transição que deve envolver apenas os elétrons π e, em particular, somente aqueles orbitais moleculares que estiverem próximos em energia (os Orbitais Moleculares de Fronteira).

⁷ Spino, C. *Some Features of [4+2]- and [2+2]-Cycloadditions*, Revised Edition, EdUFSCar, São Carlos, Brazil, 2001.

⁸ Hammond, G. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 334.

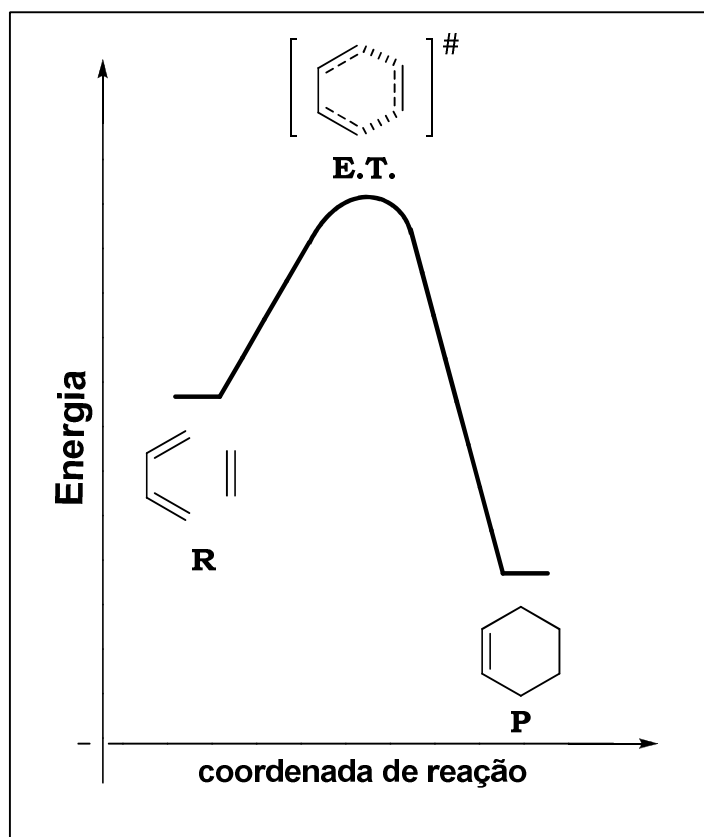


FIGURA 1.2 - Estado de transição da reação de Diels-Alder.

Com relação ao mecanismo da reação de Diels-Alder, alvo constante de estudos, é uma reação concertada, ou seja, deve ocorrer em uma única etapa, sem intermediários, e por um único estado de transição. O que se aborda muito é com relação ao tipo de interações que ocorrem no estado de transição, podendo ser sincrônicas, assincrônicas ou polares.

A questão das interações serem sincrônicas ou assincrônicas significa que no estado de transição pode haver a formação das duas ligações σ com ou sem uma diferença temporal entre as duas. Já com relação às interações polares, nestes casos as reações ocorrem entre dienos e dienófilos fortemente polarizados, e em que o mecanismo pode ser iônico e, portanto não pericíclico, (Figura 1.3).⁹

⁹ Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3884.

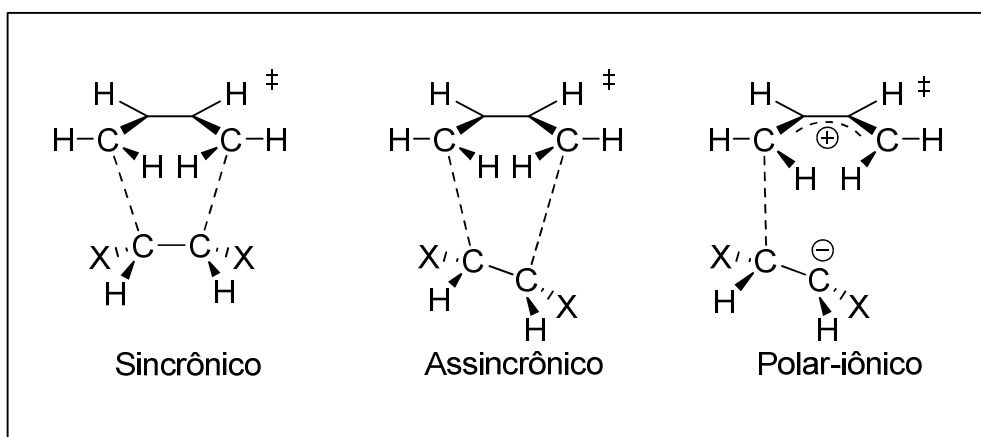


FIGURA 1.3 - Estado de transição sincrônico, assincrônico e polar.

A importância dos Orbitais Moleculares de Fronteira (HOMO-LUMO) e sua aplicação na determinação da reatividade é explícita nas reações de Diels-Alder. De acordo com a teoria dos FMO, assunto que foi muito bem descrito por Lacerda Jr. *et al.* em seu artigo,¹⁰ ao se combinar um orbital ocupado com outro orbital desocupado, ocorre sempre uma diminuição de energia potencial, porque os dois elétrons podem ir ambos para o orbital ligante. Esta diminuição de energia, no entanto, é bem maior quando a diferença de energia entre HOMO e LUMO é pequena, (Figura 1.4).

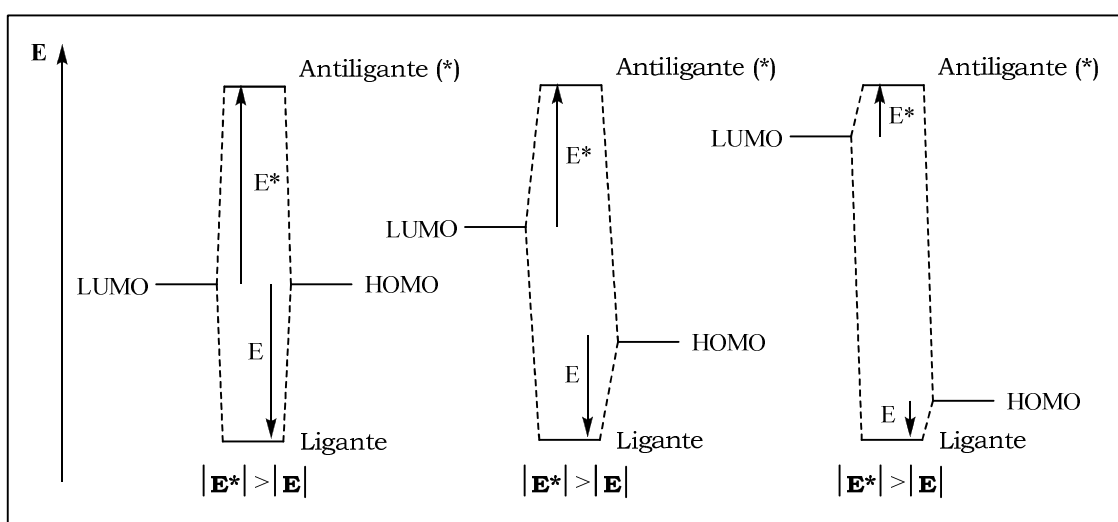


FIGURA 1.4 – Diagrama de orbitais.

¹⁰ Lacerda Jr., V.; de Oliveira, K. T.; Silva, R. C.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 727.

Quando duas moléculas se aproximam para reagir, ocorre recombinação de todos os orbitais. A combinação de orbitais que contenham dois elétrons em cada um resulta em um aumento de energia potencial. Por isso, a diminuição de energia potencial pela combinação HOMO + LUMO tem que ser superior ao aumento mencionado para que o produto tenha menor energia que os materiais de partida. É essencial, portanto, que a diferença de energia entre HOMO e LUMO seja relativamente pequena. Não podemos, porém, quantificar isto com facilidade; não é possível dizer a partir de qual valor de diferença entre HOMO e LUMO vai ocorrer reação, porque não sabemos o valor exato do prejuízo causado pela combinação dos orbitais ocupados.

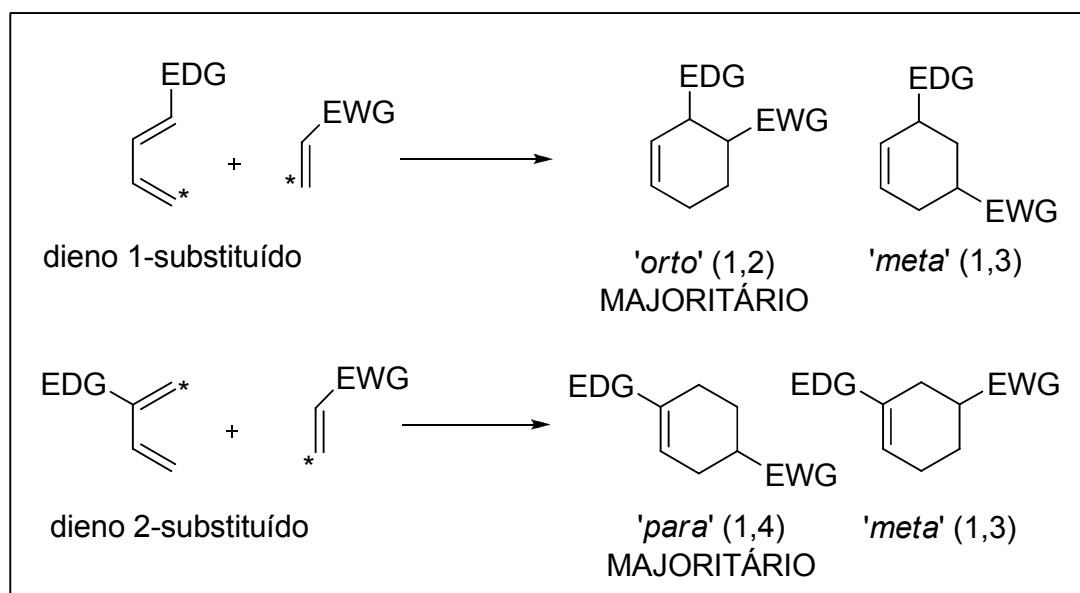
Assim fica claro que não podemos determinar a partir de qual valor de diferença de energia HOMO/LUMO a reação ocorre, no entanto, podemos por meio de comparação prever a reatividade relativa dos pares dieno e dienófilo (quimiosseletividade), regioquímica do cicloaduto, e a estereosseletividade da reação (estado de transição *endo* Vs *exo*).

Através de grupos substituintes tanto do dieno como do dienófilo pode-se controlar a reatividade e a seletividade da reação, mesmo havendo a possibilidade de se formar mais de um regioisômero quando se utiliza dieno e/ou dienófilo assimétricos. Isso porque os substituintes, como grupos retiradores de elétrons (EWG) presentes no dienófilo e doadores de elétrons (EDG) no dieno ativam os orbitais LUMO e HOMO, respectivamente, quando se trata de reações com demanda normal de elétrons.

Na quimiosseletividade da reação, o par dieno-dienófilo que apresentar a menor diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO será mais reativo, o que é útil para diferenciar centros reativos na mesma molécula. Essa diferença de reatividade também é influenciada quando se utiliza catálise, onde a complexação do catalisador com o dienófilo pode diminuir a energia do LUMO tornando esse par dieno-dienófilo ainda mais reativo.

Com relação à regiosseletividade, se utiliza as regras ‘*orto*’ e ‘*para*’, as quais estão relacionadas às duas orientações preferidas entre um dieno e um dienófilo.

O substituinte pode ativar ou desativar o dieno e o dienófilo ditando assim a magnitude de seus coeficientes orbitales. Desta forma, as interações mais fortes ocorrem entre os carbonos que apresentarem os maiores coeficientes (representados por um asterisco no Esquema 1.1 abaixo), visto que isto implica em uma sobreposição de orbitais mais efetivas, levando assim a produtos *orto* ou *para* e não *meta*, isto é, os grupos substituintes se encontram em uma posição 1,2 ou 1,4 preferencialmente a 1,3 no cicloaduto final.



ESQUEMA 1.1 – Regiosseletividade na reação de Diels-Alder

Por fim, com relação à estereosseletividade, de acordo com a regra *Alder*, o produto preferencial nas reações conduzidas cineticamente é o aduto que passa pelo estado de transição *endo*, resultante de uma máxima sobreposição entre os orbitais de fronteira, e que o aduto que passa pelo estado de transição *exo* é o

mais estável. No entanto, um estudo teórico recente¹¹ demonstra que há caso onde o produto pode ser além de cinético ser também o termodinâmico.

1.2 - As Reações Multicomponentes e a versão Diels-Alder/multicomponente

1.2.1 - Reações Multicomponentes

Um procedimento sintético conhecido desde o século XIX chamado de reações multicomponentes (MCR – **M**ulti**C**omponent **R**eactions),¹² é definido como reações onde mais de dois componentes reagem para formar o produto, incorporando essencialmente todos, ou a maioria, dos átomos dos materiais de partida.

As vantagens das reações multicomponentes em relação às reações realizadas em várias etapas são óbvias (Figura 1.5).¹³ Para procedimentos sintéticos o número de reações com etapas de isolamento e purificação são critérios importantes para a eficiência e praticidade do processo, onde o ideal é que este número seja o menor possível.

¹¹ Tormena, C. F.; Lacerda Jr., V.; de Oliveira, K. T. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 112.

¹² Ugi, I.; Almstetter, M.; Bock, H.; Dömling, A.; Ebert, B.; Gruber, B.; Hanusch-Kompa, C.; Heck, S.; Kehagia-Drikos, K.; Lorenz, K.; Papathoma, S.; Raditschnig, R.; Schmid, T.; Werner, B.; Zychlinski, A. V. *Croat. Chem. Acta*, **1998**, *71*, 527.

¹³ Strubing, D.; Neumann, H.; Klaus, S.; Hubner, S.; Beller, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11333.

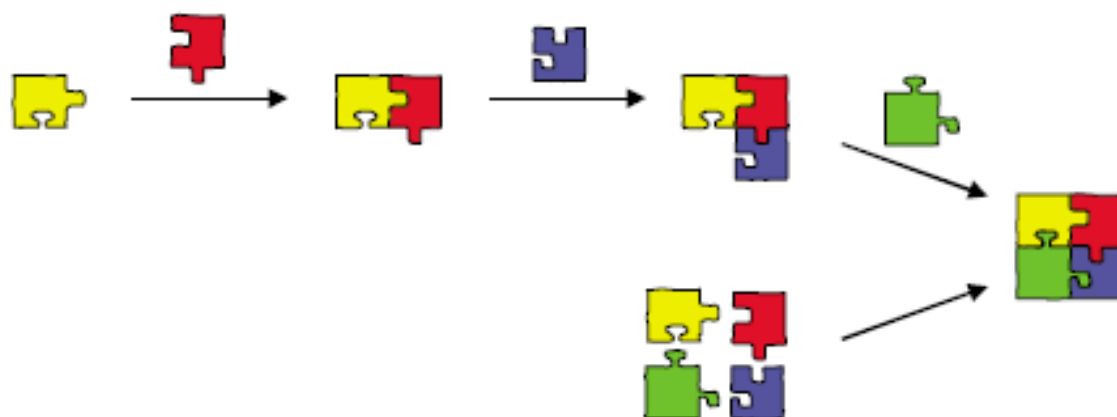


FIGURA 1.5 – Representação esquemática de reações por várias etapas Vs
Reações Multicomponentes

O fato de nas reações multicomponentes ocorrer a formação de várias ligações químicas no mesmo frasco reacional, confere às mesmas uma grande vantagem, principalmente por não necessitar separar produtos, mudar as condições da reação ou adicionar algum reagente, tornando a reação muito prática.

A evolução das MCR pode ser vista até mesmo em livro,¹⁴ e o que se observa é que a pesquisa utilizando esta metodologia alavancou muito a partir dos trabalhos de Ivar Ugi com as reações multicomponentes de isocianetos (IMCR).¹⁵ O termo reações multicomponentes não se propagou principalmente devido a nomenclatura empregada a algumas MCR que se tornaram reações clássicas e por isso receberam nomes próprios.¹⁶

Outra questão é que alguns autores acrescentam o adjetivo dominó às reações multicomponentes, gerando assim certa confusão com relação à seqüência em que a reação ocorre. Para não haver confusão, a definição para a reação dominó (cascata),¹⁷ é que a reação ocorre através de uma série

¹⁴ Bienaymé, H.; Zhu, J.; *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, 1^a ed, **2005**.

¹⁵ a) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. b) Ugi, I. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 187.

¹⁶ Kappe, C. O.; *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 879.

¹⁷ a) Ho, T.L. “*Tandem Organic Reactions*” Wiley: New York, **1992**.; b) Tietze, L.F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.

consecutiva de reações orgânicas intramoleculares que, muitas vezes, procedem via intermediários altamente reativos. A definição inclui como pré-requisito reações intramoleculares para assim distinguir este tipo de reação de uma reação multicomponente.

1.2.2 - Diels-Alder em versão multicomponente

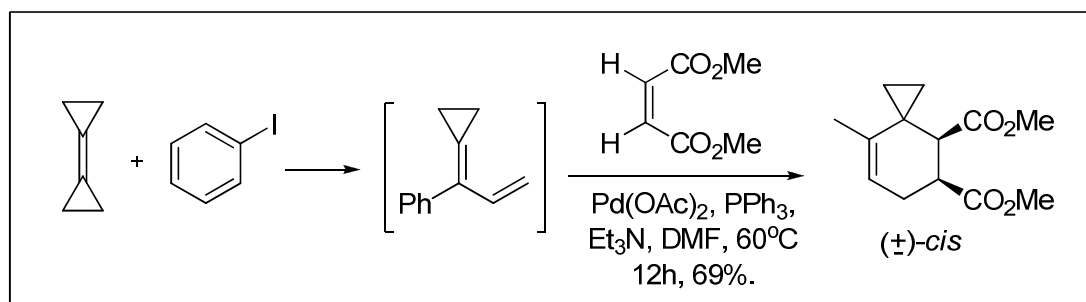
Uma nova metodologia que vem sendo empregada em síntese orgânica são as reações de Diels-Alder em versão multicomponente. Geralmente nesta nova metodologia Diels-Alder/MCR ocorre primeiro a formação do dieno ou do dienófilo, através de uma reação específica, em seguida este intermediário reage com o outro componente já presente no meio reacional, através de uma reação de Diels-Alder.

É possível utilizar vários tipos de reações para se fazer o dieno ou o dienófilo, por isso, através desta metodologia Diels-Alder Multicomponente, várias diferentes combinações de reações podem ser empregadas. As possibilidades de variação são inúmeras, exemplos como Heck/Diels-Alder, Metátese/Diels-Alder e pode-se também fazer uso das hetero-Diels-Alder; o que amplia ainda mais as possibilidades, no entanto, o exemplo mais comum é Condensação/ Diels-Alder.

No método Heck/Diels-Alder, como no trabalho de Nuske *et al.*,¹⁸ o biciclopropileno, juntamente com iodobenzeno e dimetil maleato reagem sob uma condição reacional típica de Heck formando um espiro[2,5]oct-4-ene-7,8-dicarboxilato em uma reação *one-pot*, Esquema 1.2. Como podemos ver, primeiramente ocorre a formação do dieno através de uma reação de Heck e, em

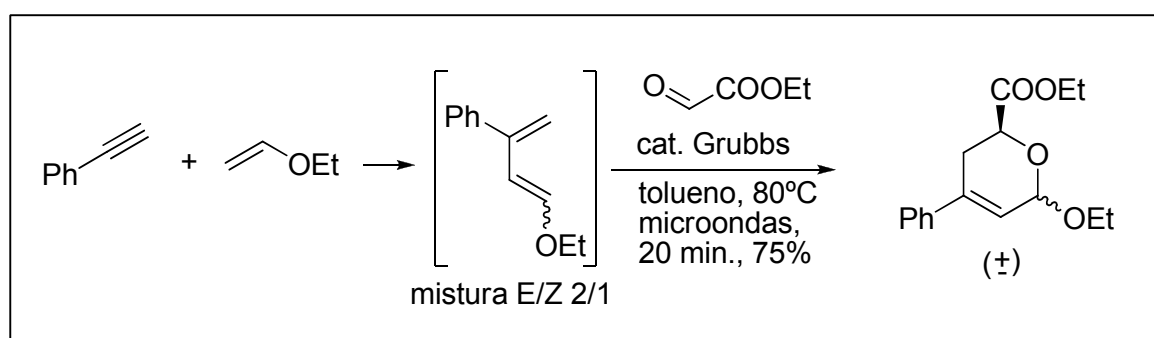
¹⁸ Nuske, H.; Brase, S.; Kozhushkov, S. I.; Noltemeyer, M.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2350.

seguida, no mesmo meio reacional, ocorre a reação com o dienófilo que está presente no meio desde o início, portanto, uma reação com três componentes.



ESQUEMA 1.2 – Reação Heck/Diels-Alder

Outro exemplo de reação multicomponente é a Metátese/Diels-Alder, como no trabalho de Castagnolo *et al.*,¹⁹ neste método o fenil acetileno, etil vinil éter e etil glioxalato reagem formando um 2,3-dihidropirano, Esquema 1.3. Como podemos ver, ocorre a formação do dieno através de uma reação de Metátese entre o alcino e o alceno, em seguida, no mesmo meio reacional, ocorre a reação de Diels-Alder com o terceiro componente que serve como um dienófilo.



ESQUEMA 1.3 – Reação Metátese/Diels-Alder

As reações multicomponentes usando hetero-Diels-Alder são muito comuns, a única diferença das demais é que ou o dieno ou o dienófilo contem um hetero-átomo. Um exemplo deste tipo de reação pode ser observado no

¹⁹ Castagnolo, D.; Botta, L.; Botta, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1526.

Esquema 1.3, onde o dienófilo é uma carbonila, portanto, contém um átomo de oxigênio. Esse átomo após a cicloadição fica incorporado no anel formado.

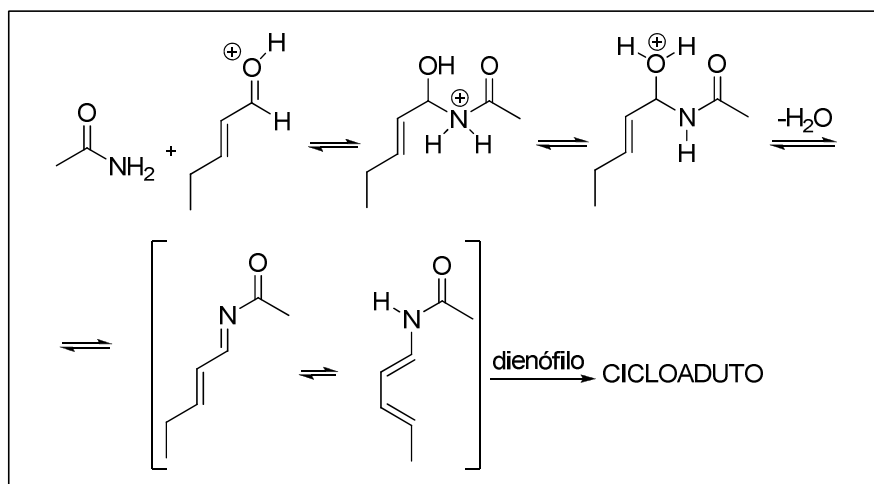
1.2.3 - Condensação/Diels-Alder

Inúmeras reações multicomponentes (MCR) clássicas²⁰ usam a condensação *in situ* de compostos carbonílicos com aminas ou amidas para formar derivados de iminas ou enaminas, que em seguida reagem com o outro componente presente no meio reacional. Normalmente nas reações condensação/Diels-Alder, da mesma forma em que nas MCR clássicas, há a condensação *in situ* de compostos carbonílicos com amidas gerando o dieno, a diferença é que o outro reagente presente no meio reacional é um dienófilo.

Beller *et al*²¹ introduziram esse tipo específico de reação condensação/Diels-Alder Multicomponentes, a qual chamaram de reação AAD (amida, aldeído e dienófilo). Neste método o provável mecanismo consiste na condensação de um aldeído α,β -insaturado e uma amida que, através de sucessivos equilíbrios, gera o dieno. Como o dienófilo já está presente no mesmo meio reacional ocorre a reação de Diels-Alder, Esquema 1.4.

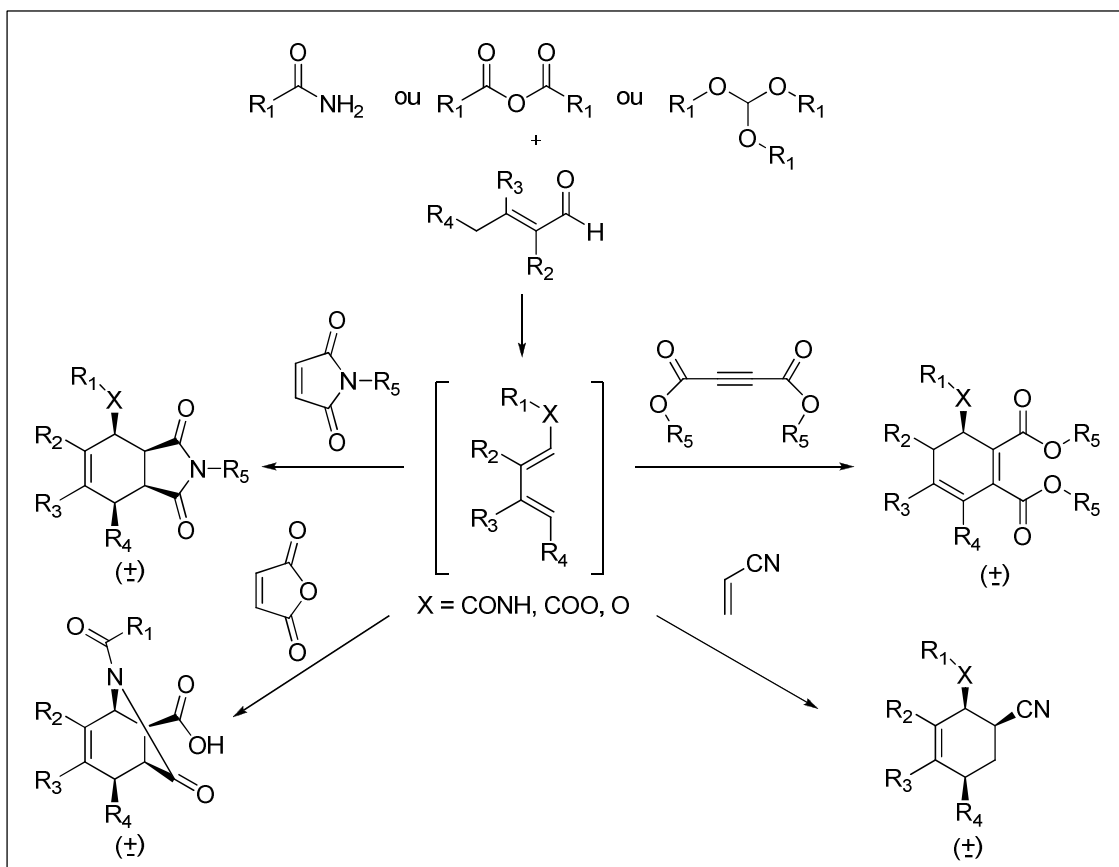
²⁰ a) Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.; b) Dudot, B.; Chiaroni, A.; Royer, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6355.

²¹ a) Neumann, H.; Von Wangelin, A. J.; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8398.; b) Von Wangelin, A. J.; Neumann, H.; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Beller, M.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 2895.; c) Neumann, H.; Von Wangelin, A. J.; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Baumann, W.; Beller, M. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2381.; d) Von Wangelin, A. J.; Neumann, H.; Gordes, D.; Klaus, S.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Beller, M.; Kruger, T.; Wendler, C.; Thurow, K.; Stoll, N. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2273.; e) Strubing, D.; Neumann, H.; Von Wangelin, A. J.; Gordes, D.; Klaus, S.; Beller, M.; Braiuca, P.; Ebert, C.; Gardossi, L.; Kragl, U. *Tetrahedron* **2004**, 60, 683.; f) Von Wangelin, A. J.; Neumann, H.; Gordes, D.; Spannenburg, A.; Beller, M.; *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 970.;



ESQUEMA 1.4 –MCR entre amida-aldeído-dienófilo (AAD)

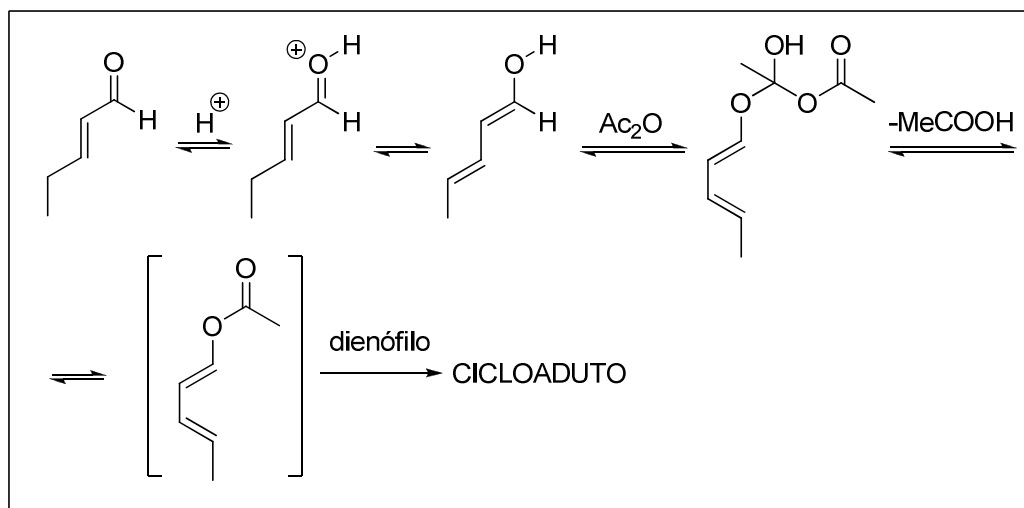
Trabalho recente²² estende essa metodologia de amidas para anidridos (reação ANAD) e ortoésteres (reação ALAD), Esquema 1.5.



ESQUEMA 1.5 –MCR (AAD-, ANAD-, ALAD-)

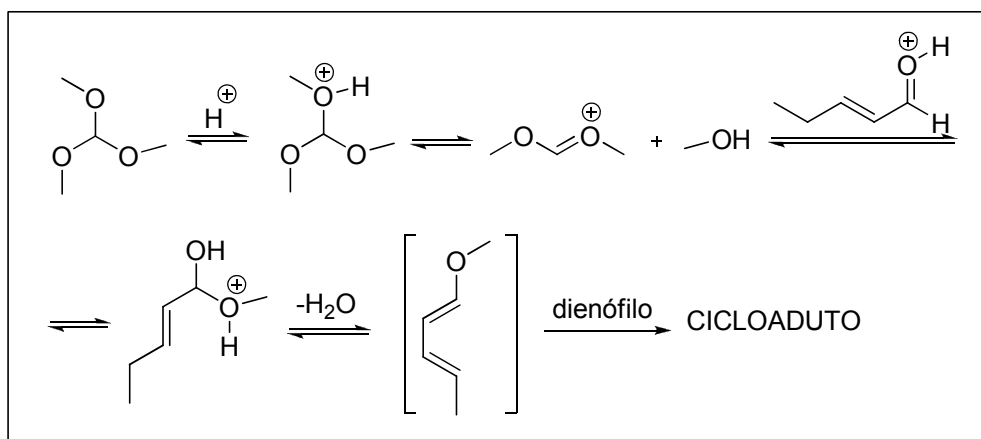
²² a) Strubing, D.; Kirschner, A.; Hubner, S.; Klaus, S.; Bornscheuer, U. T.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4210. b) Strubing, D.; Neumann, H.; Von Wangelin, A. J.; Klaus, S.; Hubner, S.; Beller, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10962.

Quando é utilizado um anidrido ao invés de uma amida o mecanismo de formação do dieno ocorre de forma diferente. Neste caso, o aldeído é protonado e, em seguida, na forma de enolato, ataca o anidrido. Após sucessivos equilíbrios ocorre a eliminação de ácido acético, gerando assim o dieno, Esquema 1.6.



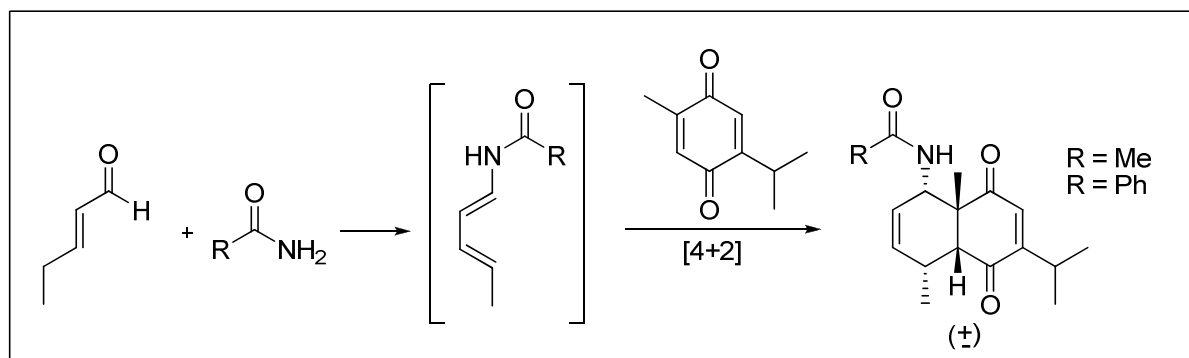
ESQUEMA 1.6 – MCR entre anidrido-aldeído-dienófilo (ANAD)

A formação do dieno quando é utilizado um *orto*-éster também difere dos dois mecanismos mostrados anteriormente. Neste caso primeiro ocorre a protonação do *orto*-éster e, em seguida, a perda de uma molécula de metanol. O metanol formado ataca o aldeído e após alguns equilíbrios com perda de água é formado o dieno, Esquema 1.7. Os autores demonstram que também é possível utilizar um álcool direto ao invés do *orto*-éster, no entanto, o rendimento é muito baixo.



ESQUEMA 1.7 – MCR entre *ortho*-ester-aldeído-dienófilo (ALAD)

Um trabalho do nosso grupo demonstra a aplicabilidade sintética desta nova metodologia ao utilizar timoquinona como dienófilo.²³ Desta forma, é possível obter em uma única etapa um cicloaduto com o mesmo esqueleto carbônico dos sesquiterpenos eudesmanos (Esquema 1.8).



ESQUEMA 1.8 –Diels-Alder/MCR com timoquinona

²³Vieira, Y. W.; Nakamura, J.; Finelli, F. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 448.

1.3 - Sesquiterpenos Eudesmanos

1.3.1 - Eudesmanos Naturais

Os sesquiterpenos eudesmanos são biossintetizados a partir do farnesilpirofosfato (FPF).^{24,25} Aproximadamente 1000 eudesmanos naturais foram identificados apenas da família Asteraceae,²⁶ com uma ampla variedade de funções. A estrutura do eudesmano (2-isopropil-4a,8-dimetildecahidronaftaleno) é mostrada na Figura 1.6.

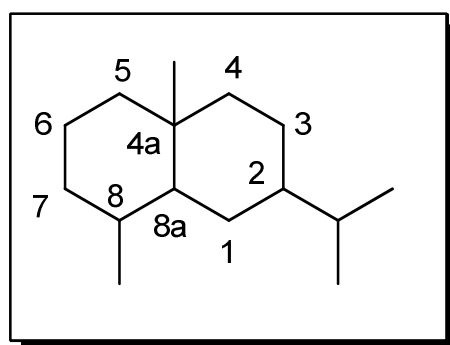


FIGURA 1.6 – Esqueleto carbônico de sesquiterpeno Eudesmano.

Várias atividades biológicas tem sido atribuídas a esta classe de composto, entre elas, atividade reguladora do crescimento da planta, fungicida, bactericida, inibidor alimentar para insetos, antitumorais, anti-HIV, antiinflamatória, antioxidante, anti-úlceras.²⁷ Tais atividades tornam os sesquiterpenos eudesmanos um importante alvo para estudos sintéticos, fitoquímicos e farmacológicos.

²⁴ Porter, W. J.; Spurgeon, S. L. "Biosynthesis of Isoprenoids compounds". Vol I, John Wiley and Sons, New York, (1981).

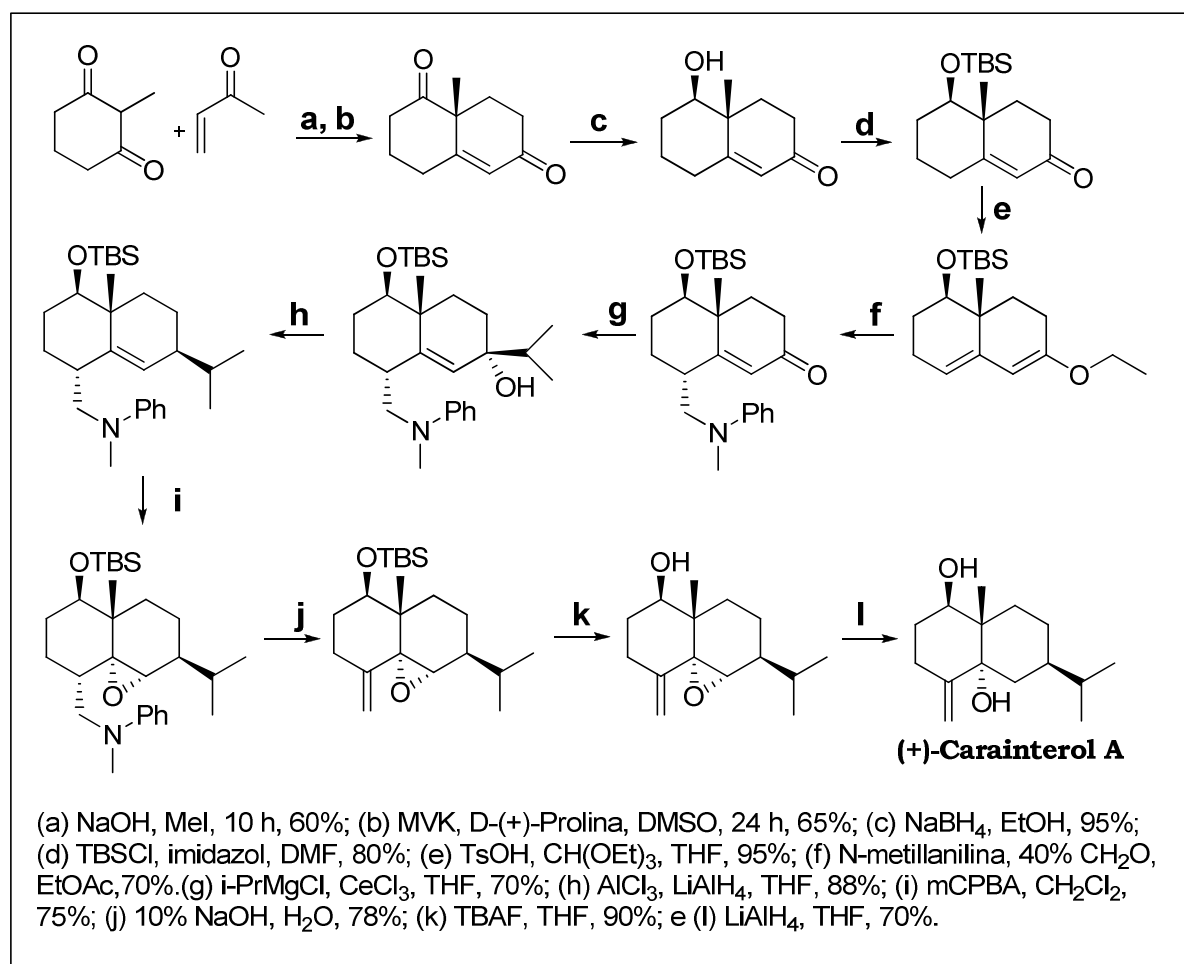
²⁵ Parker, W.; Roberts, J. S.; Ramage, R., *Quart. Rev.*, **1967**, *21*, 331.

²⁶ Wu, Q-X.; Shi, Y-P.; Jia, Z-J. *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, *23*, 699.

²⁷ a) Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1125; b) Hoang, V. D.; Tan, G. T.; Zhang, H. J.; Tamez, P. A.; Hung, N. V.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 325.; c) Donadel, O. J.; Guerreiro, E.; Maria, A. O.; Wendel, G.; Enriz, R. D.; Giordano, O. S.; Tonn, C. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3547.

1.3.2 - Eudesmanos obtidos por Síntese

Sistemas decalínicos podem ser sintetizados através da reação de anelação de Robinson,²⁸ sistemas estes que servem como intermediários na síntese de sesquiterpenos eudesmanos. A seguir é apresentada a síntese total do (+)-Carainterol,²⁹ onde a etapa chave é este tipo de reação, (Esquema 1.9). Na primeira etapa ocorre uma anelação de Robinson, em seguida, no decorrer de várias etapas é realizado modificações/adições de forma a funcionalizar o cicloaduto nas posições características dos sesquiterpenos eudesmanos.



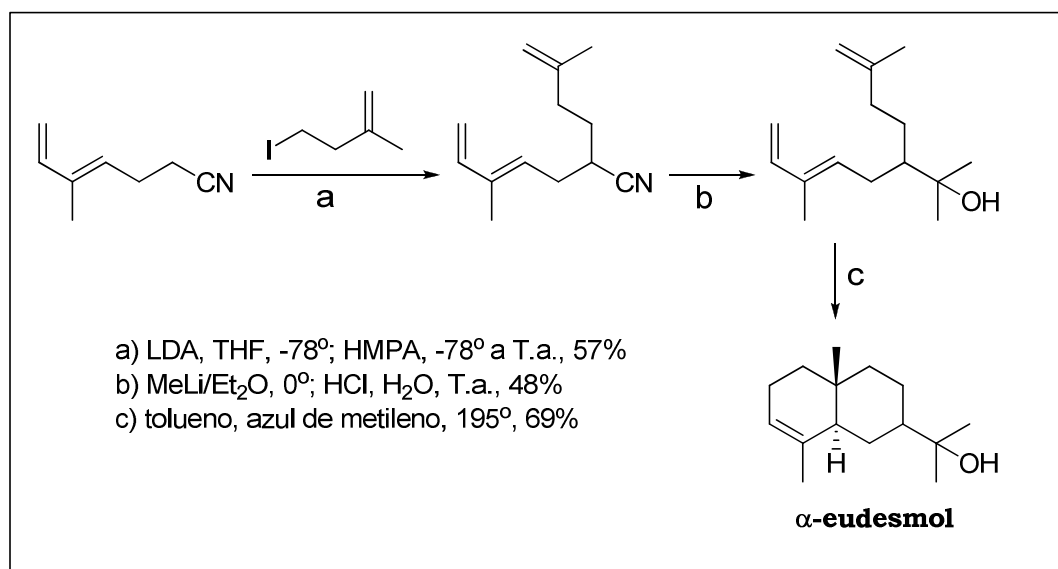
ESQUEMA 1.9 – Síntese total do (+)-Carainterol A.

²⁸ a) Ziegler, F. E.; Hwang, K.-J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3349.; b) Humber, D. C.; Pinder, A. R. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4188.

²⁹ Ma, K.; Zhang, C.; Liu, M.; Chu, Y.; Zhou, L.; Hu, C.; Ye, D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1870.

Outra metodologia utilizada para a síntese de sesquiterpenos eudesmanos é através de reações de Diels-Alder,³⁰ onde se pode obter esses compostos tanto de maneira intra- como intermolecular.

Na metodologia intramolecular é necessário sintetizar um trieno, o qual contém o dieno e o dienófilo. Este trieno tem que apresentar obrigatoriamente um espaçador entre o dieno e o dienófilo que contenha exatamente quatro átomos de carbono, de forma que ao sofrer a ciclização, o produto apresente outro anel de seis membros fundido ao anel formado pela reação de Diels-Alder. O problema desse tipo de reação é que a síntese de seu precursor é um tanto trabalhosa, sendo assim, uma desvantagem para esse tipo de metodologia. Um exemplo da aplicação dessa metodologia é a síntese do α -eudesmol,³¹ (Esquema 1.10).



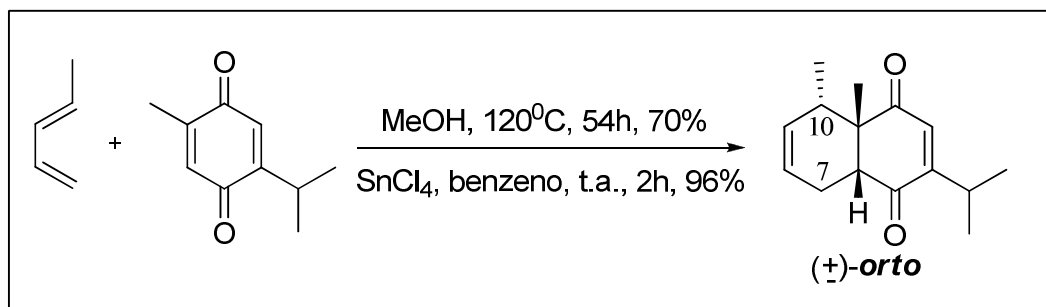
ESQUEMA 1.10 – Síntese do α -eudesmol via Diels-Alder intramolecular.

A reação de Diels-Alder intermolecular apresenta uma facilidade maior na síntese de eudesmanos. Nosso grupo de pesquisa vem trabalhando com essas

³⁰ Angell, E. C.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Porter, B.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4696.

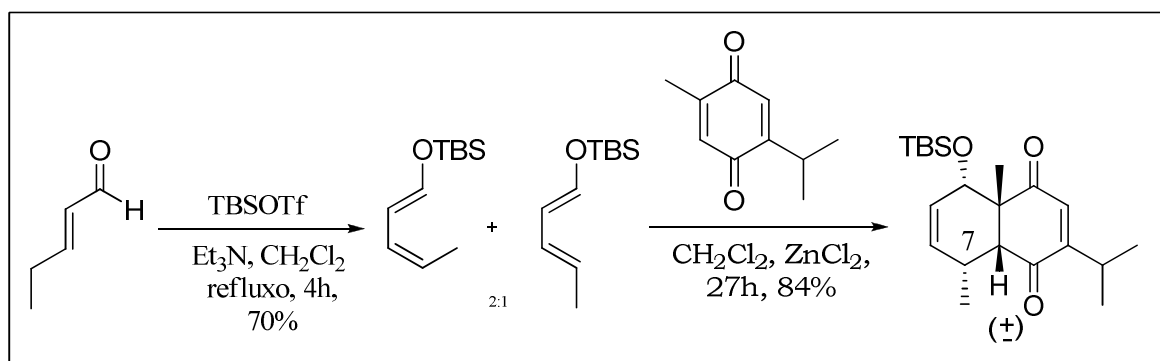
³¹ Taber, D. F.; Saleh, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2361.

reações com o intuito de gerar tais cicloadutos.³² Um exemplo é a reação entre o piperileno e a timoquinona, onde a regioseletividade da reação de Diels-Alder fornece o produto com a regioseletividade *orto* entre a metila da junção de anel e a metila no carbono C10, Esquema 1.11.



ESQUEMA 1.11 – Reação de Diels-Alder na tentativa de se obter esqueleto carbônico eudesmânico.

A solução encontrada³³ foi inserir um substituinte no dieno que interfira na regioseletividade da reação, para desta forma obter o cicloaduto com uma metila no carbono C7. (Esquema 1.12).



ESQUEMA 1.12 – Síntese do esqueleto carbônico eudesmânico via reação de Diels-Alder.

³² Brocksom, T. J. et al, “*Diels-Alder Reactions in the Synthesis of Higher Terpenes*”, Organic Synthesis: Theory and Applications, ed. T. Hudlicky, vol. 5, Elsevier Science, **2001**, p. 39.

³³ Toloi, A. P. “*Aplicações sintéticas do Isopulegol e da Timoquinona*” Programa de Pós-Graduação em Química - Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2002**.

1.4 - Estudos computacionais sobre a reação de Diels-Alder.

Atualmente a química tem utilizado cada vez mais a tecnologia a seu favor, a química computacional é um exemplo disso, onde através de cálculos computacionais é possível obter resultados que condizem com os resultados empíricos, tornando-os cada vez mais confiáveis. Isto vem ocorrendo com certa rapidez, certamente devido ao avanço nos tipos de cálculos e nos hardwares que possibilitam rodar esses novos programas.

Nesta área se utiliza muito cálculos de estrutura eletrônica,³⁴ onde é possível investigar vários problemas químicos, como predizer energia, estrutura, espectro vibracional, termoquímica, RMN e outros tópicos avançados, incluindo métodos para explorar superfície de energia potencial e caminhos de reação, predizendo as propriedades do sistema em seu estado excitado, incluindo efeito do solvente com cálculos de orbital molecular, e selecionando e calibrando modelos químicos.

Uma reação em que se fazem muitos estudos computacionais é a reação de Diels-Alder, e o motivo é que além do fato dela ser uma reação extremamente importante, ela também é um excelente modelo reacional, principalmente devido à natureza de seu mecanismo (concertado). Através desses cálculos consegue-se estimar as propriedades químicas e a reatividade dos dienos e dienófilos, onde os resultados condizem com os resultados experimentais. Além disso, pode-se verificar a importância dos orbitais moleculares de fronteira (HOMO-LUMO), na reação.

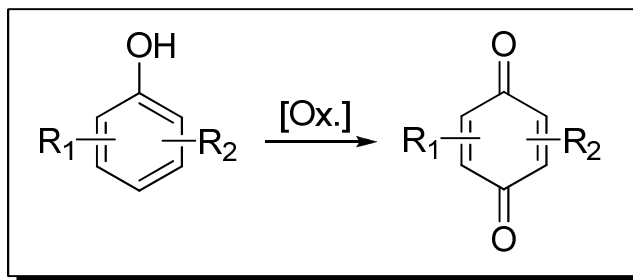
³⁴ a) de Oliveira, K. T.; Lacerda Jr., V.; Constantino, M. G.; Donate, P. M.; da Silva, G. V. J.; Brocksom, T. J.; Frederico, D.; *Spectrochim. Acta, Part A* **2006**, *63*, 709. b) Weinhold, F.; *Nature* **2001**, *411*, 539; c) Pophristic, V.; Goodman L.; *Nature*, **2001**, *411*, 565.

2. OBJETIVOS

2 - OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivos principais:

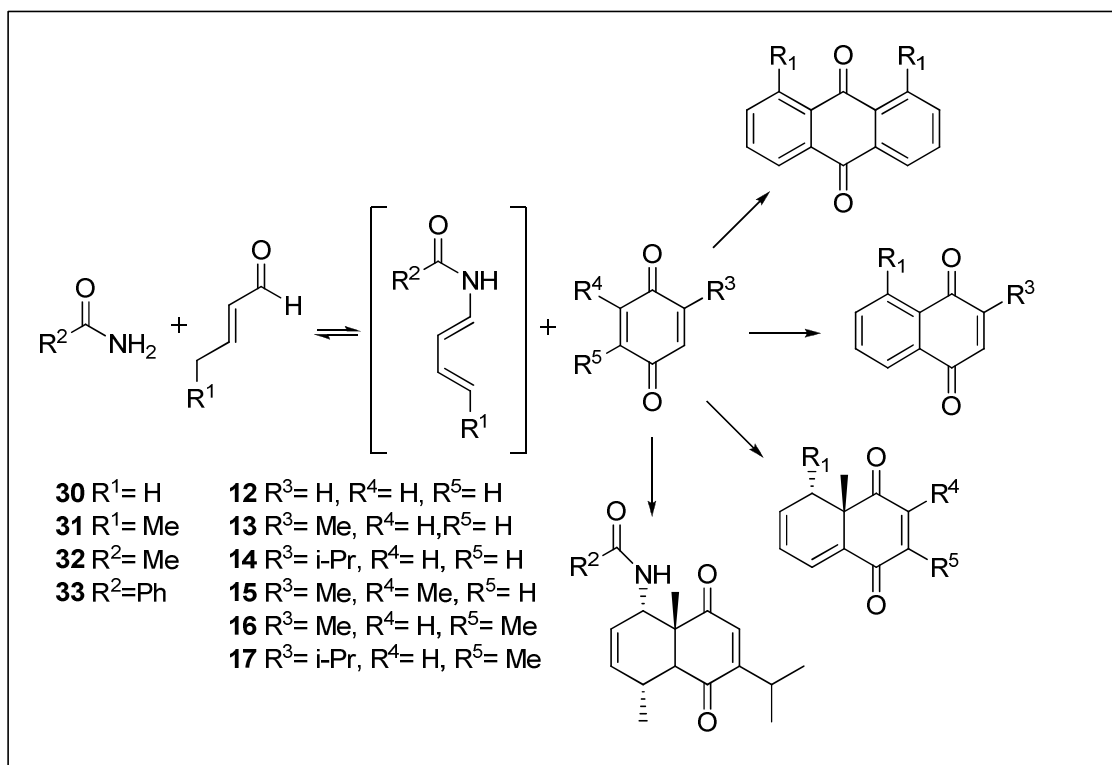
a) Investigar a reação de oxidação de fenóis, sem e com substituintes alquílicos, as suas respectivas *p*-benzoquinonas, visando melhores rendimentos e método experimental que seja simples (Esquema 2.1).



ESQUEMA 2.1 - Estudo da oxidação de fenóis à *p*-benzoquinonas

b) Estudar reações multicomponentes (MCR) entre *p*-benzoquinonas, aldeídos α,β -insaturados e amidas na síntese de bicíclios decadienodionas. Para tal propósito foram investigadas as reações multicomponentes tanto em condições térmicas convencionais quanto sob o efeito de microondas (Esquema 2.2), assim como o estudo da viabilidade de se realizar essas reações MCR em escalas maiores.

Para auxiliar o estudo experimental teve-se como objetivo realizar um estudo computacional de cálculos de energia dos orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO) tanto dos dienos como dos dienófilos.



ESQUEMA 2.2 - Estudo da reação Diels-Alder/Multicomponente

c) Para finalizar esse estudo, foram investigadas algumas modificações funcionais no intermediário que apresenta o mesmo esqueleto carbônico dos sesquiterpenos eudesmanos (Figura 2.1), para obter desta forma sesquiterpenos eudesmanos que se assemelhem aos compostos naturais bio-ativos.

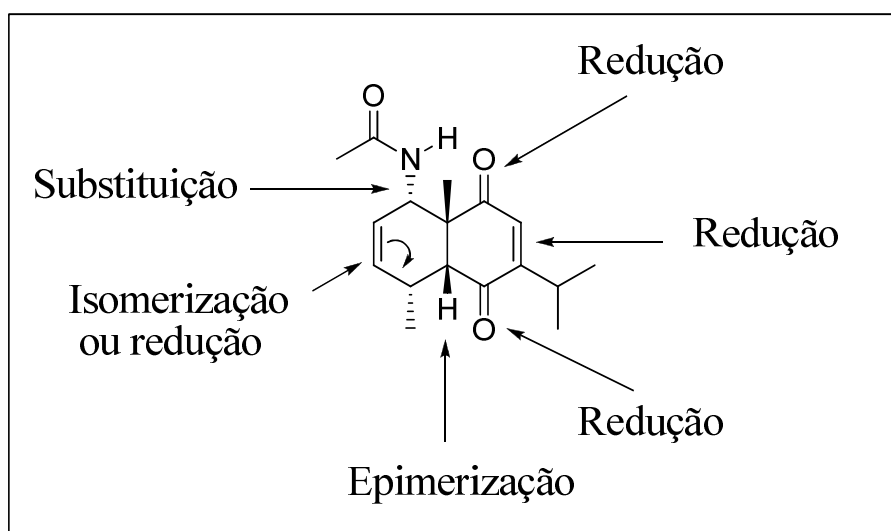


FIGURA 2.1 - Modificações funcionais propostas

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 - Estudo da oxidação de mono-fenóis a *p*-benzoquinonas

Esta Tese de doutorado teve como principal material de partida as *p*-benzoquinonas, por isso foi realizado um estudo em conjunto³⁵ no nosso grupo de pesquisa visando a sua preparação.

A maneira mais fácil de preparar as *p*-benzoquinonas é a partir de sua *p*-hidroquinona correspondente, no entanto não há muitas *p*-hidroquinonas substituídas disponíveis comercialmente. Uma alternativa é a utilização de mono-fenóis, que é um substrato disponível e com uma ampla variedade, além de apresentar uma grande diferença de preço comparando-se com *p*-benzoquinonas. Um exemplo é a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona que custa U\$=28,30/g enquanto seu material de partida, o 2,6-dimetilfenol custa U\$=0,24/g.³⁶

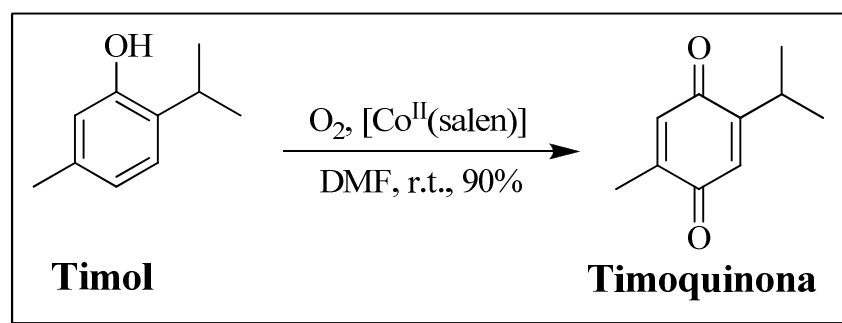
Assim a oxidação de mono-fenóis a *p*-benzoquinonas se torna uma metodologia muito interessante. Historicamente, esta oxidação requer reagentes tais como sal de Fremy's, metais pesados em grande excesso molar, ou modificação química do mono-fenol introduzindo um grupo amino na posição *para*. No entanto, estes métodos apresentam baixos rendimentos, reagentes inconvenientes ou seqüências com várias etapas, e não são aplicáveis a vários substratos.

Nosso grupo de pesquisa tem utilizado³⁷ oxigênio molecular na presença de [CoII(salen)] (ou Salcomine) como catalisador, em DMF/H₂O. O catalisador é adicionado em três porções por 12 horas, e para certos substratos, tais como, timol é uma excelente escolha. (Esquema 3.1).

³⁵ Uliana, M. P.; Vieira, Y. W.; Donatoni, M. C.; Corrêa, A. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1484.

³⁶ Sigma-Aldrich; *Manual de Produtos Químicos Finos*, 2009/ 2010, p.1114.

³⁷ Dockal, E. R.; Cass, Q. B.; Corrêa, A. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1033.



ESQUEMA 3.1 – Oxidação do Timol a Timoquinona

Neste trabalho realizado em conjunto com as doutorandas Marciana P. Uliana e Maria C. Donatoni apresentamos nossos resultados de um estudo mais extensivo utilizando onze diferentes fenóis, variando o metal e o ligante do catalisador [CoII(salen)], e também outros oxidantes como peróxido de hidrogênio 30%, peroximonossulfato de potássio (OXONE[®]), dimetil dioxirano (DMD) e ácido iodoxibenzóico (IBX).

O ligante salen e os complexos [CoII(salen)] e [NiII(salen)] são disponíveis comercialmente. O outro ligante salpn foi preparado através da condensação da propilenodiamina com salicilaldeído, em metanol seco. Da mesma forma, os ligantes dmsalen e dmsalpn foram preparados através da condensação da diamina apropriada (etilenodiamina ou propilenodiamina respectivamente) com 2-hidroxiacetofenona, em metanol seco.

Os complexos, [CoII(dmsalen)], [CoII(salpn)], [CoII(dmsalpn)], [CuII(salen)], e [VOIV(salen)] foram preparados a partir da adição da base de Schiff (ligante correspondente) em etanol com uma mistura de 1 mmol previamente preparada de acetato do metal (Co^{II}, Cu^{II} ou Ni^{II}) ou sulfato no caso do vanádio ([VOSO₄]·3H₂O).³⁸

Os oxidantes, peróxido de hidrogênio 30% (H₂O₂) e OXONE[®], são disponíveis comercialmente. Já o dimetil dioxirano (DMD) e o ácido

³⁸ a) Hariharan, M.; Urbach, F. L.; *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 556. b) Bencini, A.; Benelli, C.; Caneschi, A.; Carlin, R. L.; Dei, A.; Gatteschi, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8128. c) Alvarez, H. M.; Andrade, J. L.; Pereira Jr, N.; Muri, E. M. F.; Horn Jr, A.; Barbosa, D. P.; Antunes, O. A. C.; *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1336.

iodoxibenzóico (IBX) foram preparados como descrito na literatura.³⁹ A Figura 3.1 mostra nossa seleção de tipo de catalisadores e oxidantes.

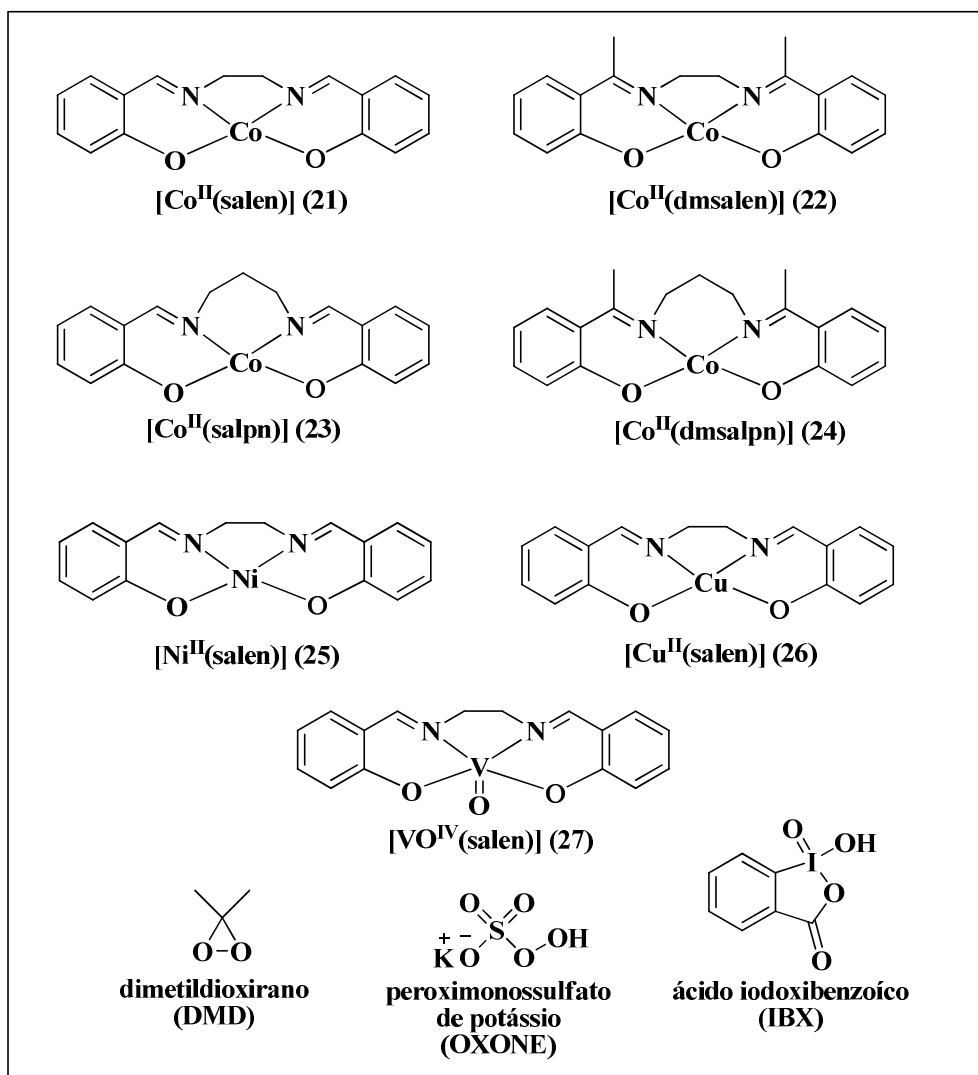
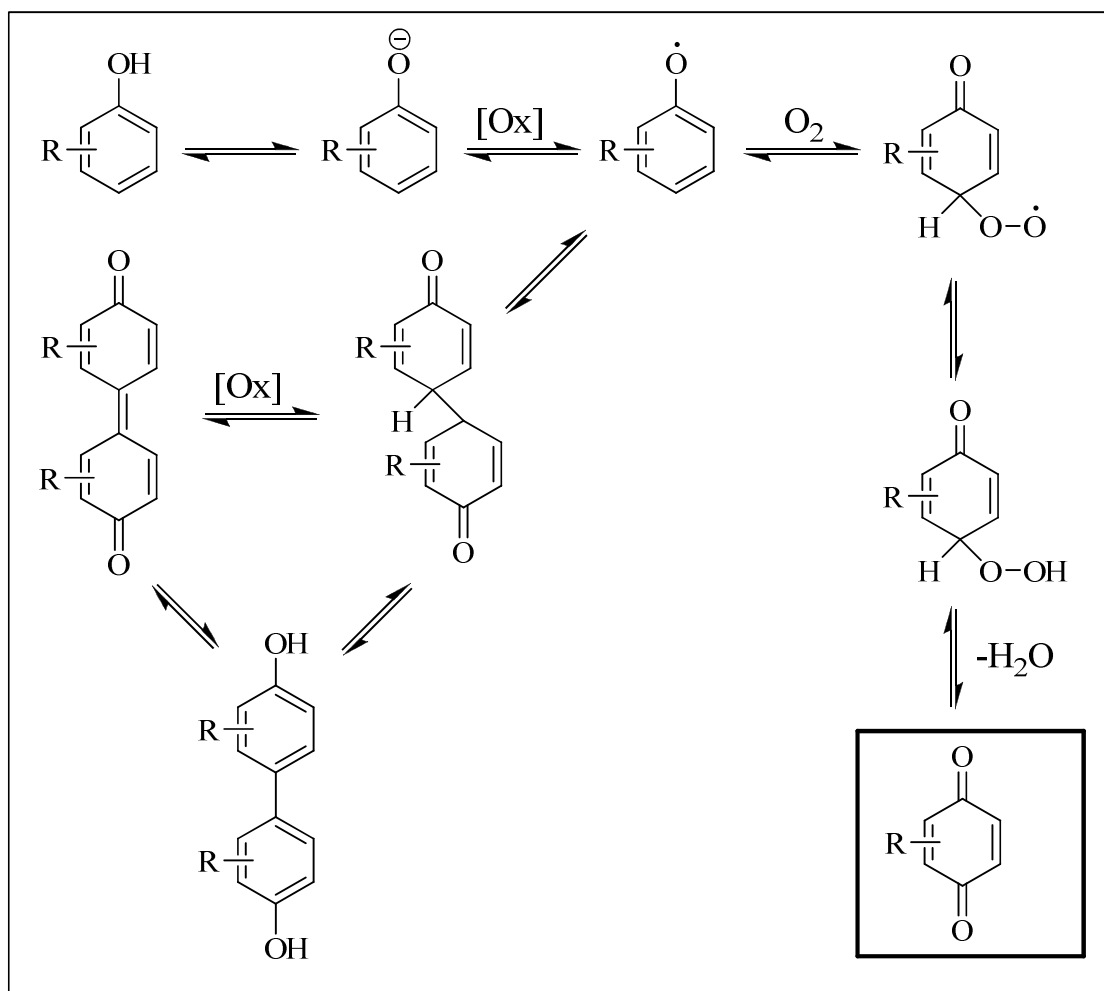


FIGURA 3.1 – Os catalisadores e oxidantes empregados.

O provável mecanismo desta reação de oxidação do fenol parte primeiramente de sua dissociação, em seguida ocorre uma oxidação do ânion fenolato para gerar o radical fenóxi que então reage com oxigênio molecular para formar a *p*-peroxiciclohexadienona. Finalmente, perde água e forma a *p*-benzoquinona. Uma reação competitiva do radical fenóxi com oxigênio molecular na posição *orto* leva a uma *orto*-benzoquinona. Outro lado da reação

³⁹ a) Ferraz, H. M. C.; Muzzi, R. M.; Vieira, T. O.; Viertler, H.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5021. b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

também envolve o radical fenóxi, e a *orto-para* e *para-para* ligação carbono-carbono, levando a bis-quinona, a bis-fenol, e eventualmente a materiais poliméricos (Esquema 3.2). Para simplificar o esquema omitiram-se os acoplamentos *orto-orto* e *orto-para*.



ESQUEMA 3.2 – Mecanismo proposto para a oxidação de mono-fenóis.

Nossa escolha de fenóis (Figura 3.3) inclui o fenol (**1**), três fenóis monoalquil-substituídos (**2**)-(4), cinco fenóis di-alkil-substituídos (**5**)-(9), e α -naphthol (**10**) e β -naphthol (**11**). Escolhemos fenóis substituídos com grupos alquílicos porque sua oxidação é mais viável, uma vez que permite a oxidação direta do fenol a *p*-benzoquinona utilizando apenas oxigênio molecular e quantidades catalíticas do complexo metálico (18mol%). Já fenóis substituídos com grupos retiradores de densidade eletrônica, como carbometóxi, por exemplo, sua

oxidação não ocorre diretamente do fenol. Nestes casos são necessárias duas oxidações, primeiro do fenol a hidroquinona (oxidação de Elbs)⁴⁰ e, em seguida, da hidroquinona para carbometóxi-*p*-benzoquinona utilizando outros oxidantes, como MnO₂ e Ag₂O em quantidades estequiométricas entre hidroquinona e oxidante (1:3 respectivamente).

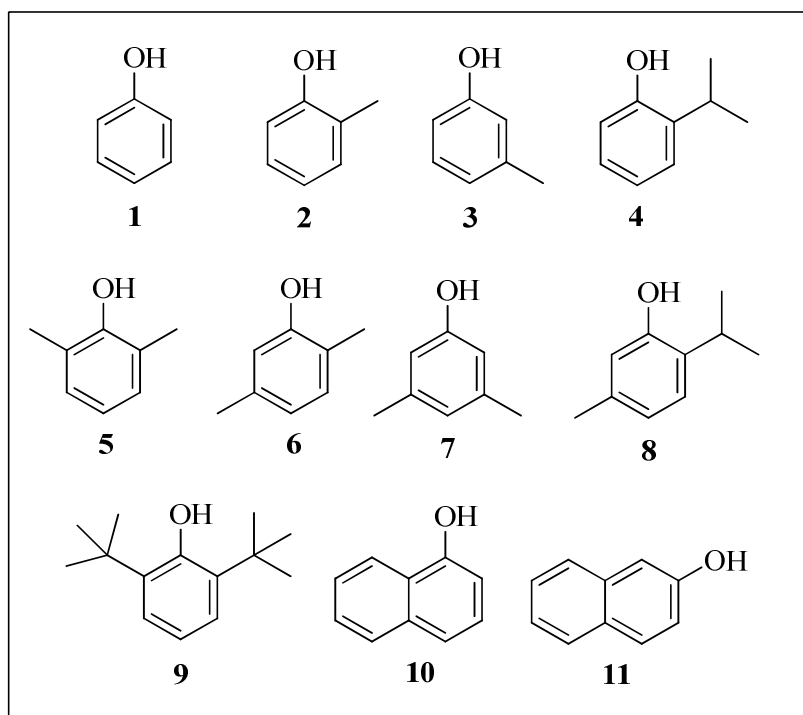


FIGURA 3.3 – Os mono-fenóis empregados.

⁴⁰ Baker, W.; Brown, N. C. *J. Chem. Soc.* **1948**, 2303

As possíveis *p*-benzoquinonas (**12**)-(20) são mostradas na Figura 3.4.

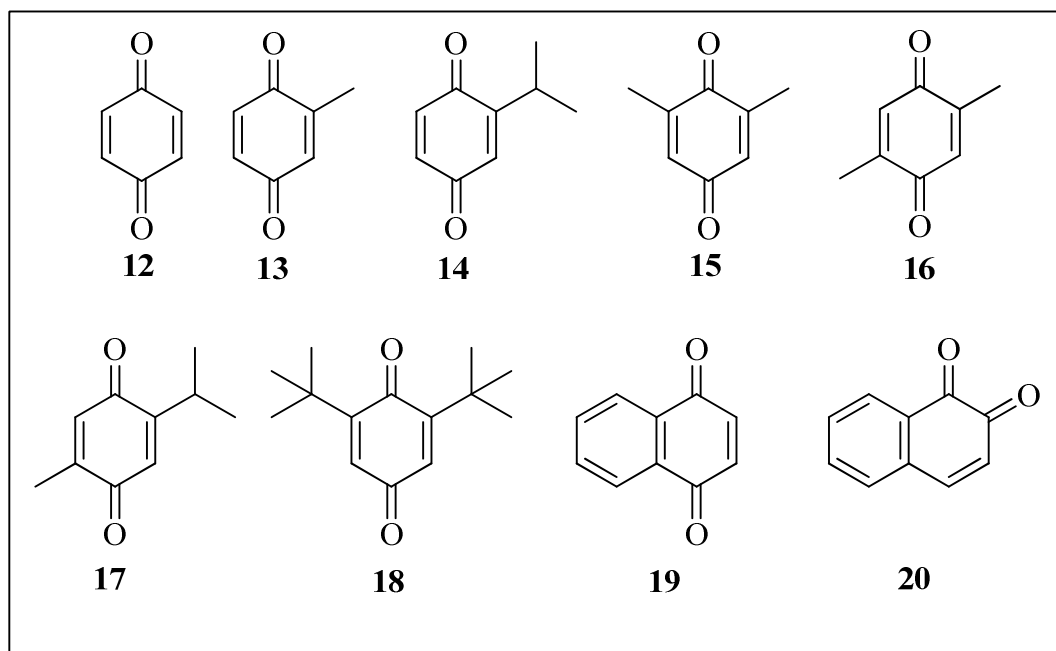


FIGURA 3.4 – As *para*-benzoquinonas formadas

A Tabela 3.1 mostra nosso estudo comparativo da oxidação dos fenóis (**1**) a (**11**) frente a vários catalisadores metal-ligante. As *p*-benzoquinonas são todos compostos conhecidos, assim a identificação foi realizada por comparação de dados espectrais de IR e RMN, tal como por ponto de fusão. (Todas as discussões da elucidação estrutural dos compostos obtidos estão apresentadas no capítulo 5).

Através dos testes pode-se constatar que o cobalto é essencial comparando com outros metais (Ni, Cu e V) que não mostraram nenhuma atividade catalítica, e que o ligante salen é mais eficiente do que os outros ligantes testados.

TABELA 3.1 – Rendimento da reação de oxidação de mono-fenóis com complexos metálicos

Entrada	fenol	quinonas	21	22	23	24
1	1	12	30	<5	NR	NR
2	2	13	54	10	4	NR
3	3	13	34	11	3	NR
4	4	14	40	15	<5	NR
5	5	15	95	25	7	NR
6	6	16	90	23	3	NR
7	7	15	23	9	5	NR
8	8	17	93	32	16	4
9	9	18	97	94	89	22
10	10	19	88	32	30	2
11	11	20	NR	NR	NR	NR

NR: não reagiu, recuperou-se todo o fenol de partida; rendimentos iolados; (**21**, **22**, **23** e **24**) complexos metálicos

Os resultados das oxidações do fenol sem substituinte alquílico e dos fenóis mono-substituídos (entrada 1-4, Tabela 3.1), mostraram que para esses fenóis o método de oxidação utilizando complexos metálicos como catalisadores não apresenta bons rendimentos. Para melhorar esses rendimentos testamos outros métodos onde se utiliza oxidantes simples e facilmente obtidos.

Testou-se primeiramente o peróxido de hidrogênio (30%) com Br₂, seguido por peroximonossulfato de potássio (OXONE[®]), dimetil dioxirano (DMD) e ácido 2-iodoxibenzóico (IBX). OXONE é um oxidante disponível

comercialmente e, além disso, é usado na preparação de DMD e IBX. Esses dois oxidantes também foram testados em reações com atmosfera de oxigênio molecular, obtida através de um balão contendo o gás, e em reações em atmosfera normal, sem o balão.

Na tabela 3.2 estão apresentados os resultados. Os fenóis di-substituídos mostraram-se os mais reativos, enquanto os outros fenóis não apresentaram reatividade tanto por OXONE como por DMD. Os melhores resultados foram obtidos na ausência de um balão com oxigênio molecular.

TABELA 3.2 – Oxidação dos mono-fenóis com OXONE e DMD

Entrada	Fenol	Quinonas	OXONE		DMD	
			sem O ₂	com O ₂	sem O ₂	com O ₂
1	1	12	NR	NR	NR	NR
2	2	13	NR	NR	NR	NR
3	3	13	NR	NR	NR	NR
4	4	14	< 5	< 5	NR	NR
5	5	15	14	10	16	10
6	6	16	33	14	23	19
7	7	15	32	20	22	19
8	8	17	41	<5	22	11
9	9	18	NR	NR	NR	NR
10	10	19	NR	NR	NR	NR
11	11	20	NR	NR	NR	NR

com O₂: com balão com O₂, sem O₂: sem balão com O₂, NR: não reagiu, recuperou-se o fenol; rendimento isolado após separação em coluna cromatográfica

Os oxidantes H_2O_2 (30%) com Br_2 , e IBX mostraram ser totalmente ineficazes na oxidação dos fenóis. No caso do H_2O_2 (30%) com Br_2 , ocorre reação apenas com o β -naftol, mas o produto formado não é a β -naftoquinona e sim o 1-bromo-2-naftol e baixíssimo rendimento (5%).

Demonstramos que os métodos de oxidação testados podem oxidar monofenóis de razoáveis a excelentes rendimentos e de uma maneira altamente regioseletiva. Em nenhum dos métodos em estudo, observamos a formação de isômeros *orto*-benzoquinonas. Contudo, ficou claro que a oxidação com o catalisador $[\text{CoII}(\text{salen})]$ é a mais eficiente.

3.2 - Otimização das MCR com *p*-benzoquinonas

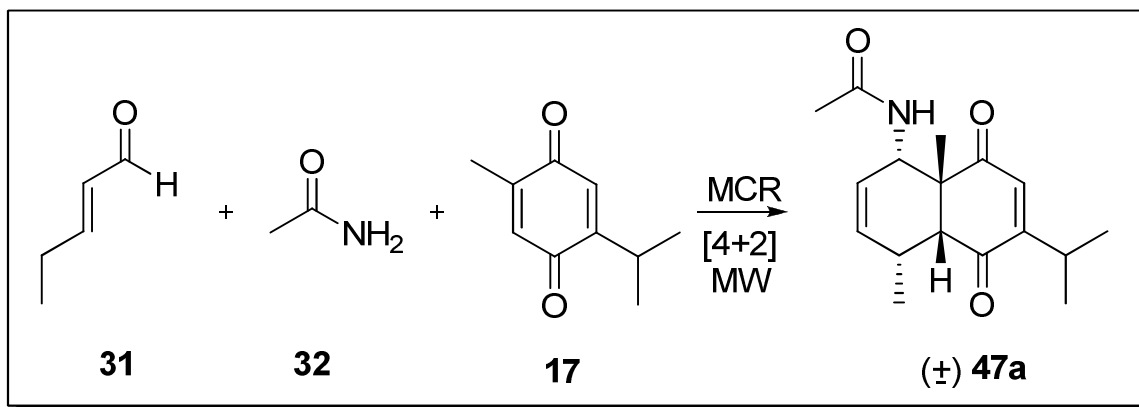
A metodologia Diels-Alder/MCR já vinha sendo estudada por nosso grupo de pesquisa^{41,42} Faltava agora aperfeiçoar o método Diels-Alder/MCR com *para*-benzoquinonas, para isso precisávamos encontrar o melhor solvente, catalisador, fonte de energia e até mesmo a viabilidade de aumento de escala para assim poder empregá-lo de modo otimizado em uma rota sintética.

Com esse objetivo escolhemos a reação de formação do cicloaduto (**47a**) para fazer a otimização da reação, visto que ele já apresenta o esqueleto carbônico dos sesquiterpenos eudesmanos (Esquema 3.4).

Na metodologia empregada até o momento se adicionava todos reagentes, mais ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA), diluía em tolueno e aquecia ao refluxo o sistema que se encontrava acoplado a um aparato de Dean-Stark.

⁴¹ Nakamura, J. *Reações de Diels-Alder Intramolecular na Síntese de Bacanos. Reações de Diels-Alder Multicomponente na Síntese de Sistemas Decalínicos*. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2003. Tese de doutorado, 168p.

⁴² Vieira, Y. W. *A Reação de Diels-Alder de *p*-Benzoquinonas em Versão Multicomponente*. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2005. Dissertação de Mestrado, 117p.



ESQUEMA 3.4 – Reação Diels-Alder/MCR para formação de 47a

3.2.1 - Estudo do solvente para Diels-Alder/MCR

Durante o trabalho de mestrado descobriu-se que a mudança drástica de solvente, no caso de *N*-metil-pirrolidona (NMP) e *N,N*-dimetilformamida (DMF) para tolueno, o rendimento aumentava consideravelmente. O motivo dessa melhora se deve ao fato de que o tolueno faz uma mistura azeotrópica com a água, desta forma é possível retirá-la através de um aparato de Dean-Stark. Agora com o intuito de aperfeiçoar essa reação procurou-se testar um número maior de solventes, Tabela 3.3.

Os testes foram realizados alterando-se o solvente, as condições utilizadas para todas as reações foram uma solução com timoquinona (1 mmol), *trans*-pentenal (1,5 mmol) e acetamida (1,5 mmol) com (2mol%) PTSA em 3 mL do solvente a ser testado, aquecimento ao refluxo e sob atmosfera de nitrogênio por 24 horas.

Foi escolhida uma ampla variedade de solventes para serem testados. Partiu-se de um solvente totalmente apolar (momento dipolar $D=0$) até um solvente com polaridade bem mais alta (momento dipolar $D=4,08$), possibilitando assim verificar a influência da polaridade do solvente na reação.

TABELA 3.3 – Estudo do melhor solvente para formação de **47a**

ENTRADA	SOLVENTE	POLARIDADE (D)	R% (47a)
1	Benzeno ^a	0	25
2	Tetracloroetileno ^a	0	24
3	Hexano ^a	0.08	20
4	Tolueno ^b	0.31	70
5	Tolueno ^c	0.31	20
6	Xileno ^a	0.45	<5
7	Clorofórmio ^a	1.01	15
8	Éter Etílico ^a	1.15	12
9	Diclorometano ^a	1.6	15
10	THF ^a	1.63	12
11	Etanol ^a	1.69	<5
12	Metanol ^a	1.7	<5
13	Acetato de Etila ^a	1.78	8
14	1,2-dicloroetano ^a	1.8	20
15	Etilenoglicol ^a	2.28	-
16	Acetona ^a	2.91	17
17	DMF ^a	3.86	45
18	Acetonitrila ^a	3.92	10
19	DMSO ^a	3.96	-
20	NMP ^a	4.08	35

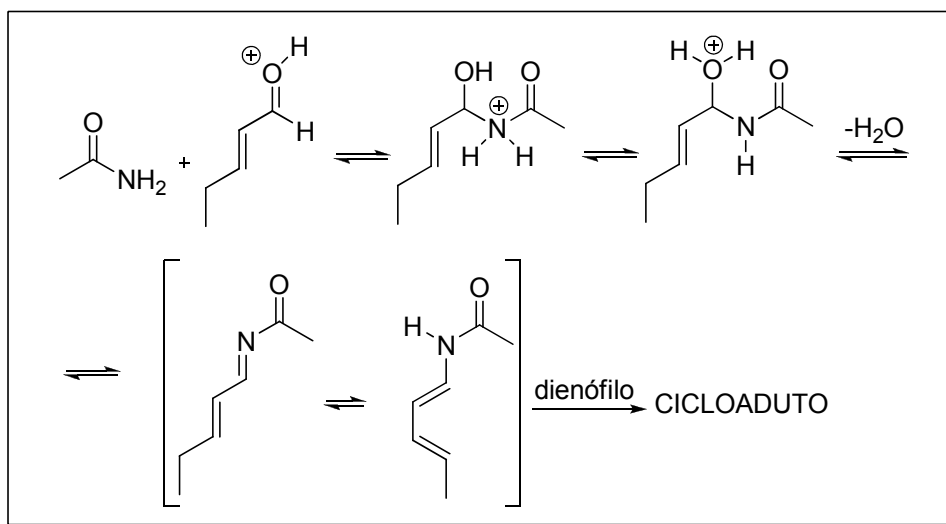
(D) Debyes, ^a (CH₃CO)₂O, ^b Dean-Stark, ^c peneira molecular 4Å, rendimento isolado

Nestes estudos, com relação ao melhor solvente para a Diels-Alder/MCR, mostraram que o tolueno em um balão reacional acoplado com aparato de Dean-

Stark para retirar água foi o mais adequado, levando ao produto **47a** em 70% de rendimento (entrada 4, Tabela 3.3).

Para comprovar que o principal motivo de se obter um melhor rendimento com tolueno esteja na forma de se retirar água do meio, foi testado a reação com tolueno em um meio reacional com peneira molecular 4Å, onde o rendimento foi de 20% (entrada 5, Tabela 3.3). Já com os outros solventes utilizou-se quantidade estequiométrica de anidrido acético, para reagir com a água.

De acordo com o Esquema 3.5, durante a formação do dieno há perda de água, e se não for retirada pode interferir no deslocamento do equilíbrio de formação do dieno.



ESQUEMA 3.5 - MCR entre amida-aldeído-dienófilo (AAD)

3.2.2 - Estudo do catalisador para Diels-Alder/MCR

Nesta metodologia multicomponente todos reagentes são adicionados de uma só vez, e o dieno é formado *in situ*. Durante a condensação do aldeído α,β -insaturado com a amida, o catalisador tem a função de protonar o aldeído e assim tornar o carbono carbonílico mais eletrofílico para o ataque da amida.

Para encontrar o melhor catalisador foram testados vários ácidos, como demonstrados na Tabela 3.4. As condições utilizadas para todas as reações foram uma solução com timoquinona (1 mmol), *trans*-pentenal (1,5 mmol) e acetamida (1,5 mmol) com (2mol%) do catalisador, tolueno como solvente, acoplado a um aparato Dean-Stark, aquecido ao refluxo por 24 horas e sob atmosfera de nitrogênio.

TABELA 3.4 - Estudo do melhor catalisador para formação de **47a**

CATALISADOR	R% (47a)
PTSA	70
Ácido 3,5-dinitro-salicílico	27
Ácido 3,5-dinitrobenzóico	38
Ácido 4-metil-salicílico	17
Ácido 2-iodobenzóico	18
2,4-dinitrofenol	45
Ácido Benzóico	14
Ácido acético	8
PPTS	60
4-nitrofenol	30
Cloreto de Cério	27
Cloreto de Ferro	<5
Iodeto de Cobre	-

Nestes estudos, com relação ao melhor catalisador para as Diels-Alder/MCR para formação de **47a**, mostraram que o ácido *para*-toluenosulfônico (PTSA) é o mais eficiente, mesmo sendo o ácido mais forte entre os catalisadores testados (pKa= -2.8).

3.2.3 - Estudo do aumento de escala para a Diels-Alder/MCR

Depois de encontrado o melhor solvente e o melhor catalisador para a reação, foi realizado um estudo sobre a viabilidade de aumento de escala, para até 100 mmol de reagente limitante, a timoquinona (**7**). Esse estudo possibilita confirmar a facilidade de se obter de vinte a trinta gramas do cicloaduto, Tabela 3.5. As condições utilizadas para todas as reações foram uma solução com timoquinona (1 eq.), *trans*-pentenal (1,5 eq.) e acetamida (1,5 eq.) com (0,02 eq.) de PTSA, tolueno como solvente, acoplado a um aparato Dean-Stark, aquecido ao refluxo por 24 horas e sob atmosfera de nitrogênio, para evitar O₂.

TABELA 3.5 - Estudo do aumento de escala para formação de **47a**

Quant.(mmol) (timoquinona)	Massa(g) (timoquinona)	R% (47a)
1	0,164	70
2	0,328	70
5	0,820	68
10	1,64	68
15	2,46	68
20	3,28	63
25	4,10	60
50	8,20	60
100	16,40	56

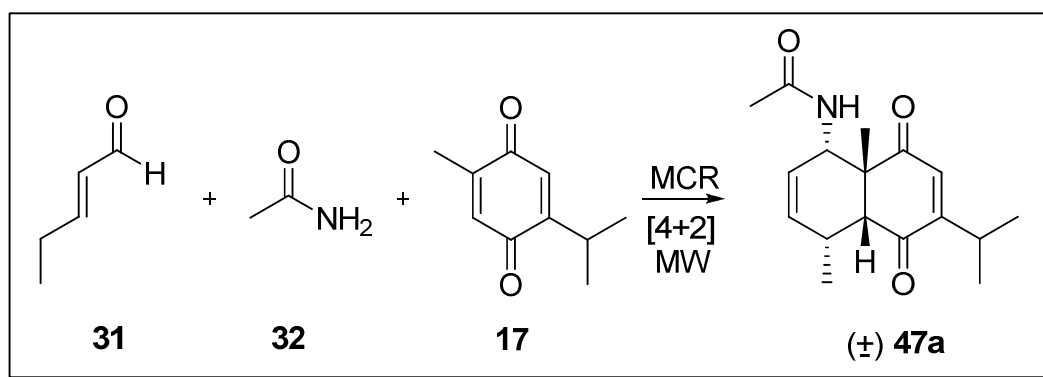
Rendimentos após separação em coluna cromatográfica

Os testes mostraram que a reação pode ser feita em quantidades maiores, onde o rendimento diminui pouco ao se comparar quando realizada em escalas menores. Essa questão de escala é importante, pois é possível utilizar o produto desta reação como material de partida em uma futura rota sintética.

3.2.4 - Utilização de Microondas (MW)

3.2.4.1 - Otimização das Diels-Alder/MCR sob Microondas

Testou-se inicialmente a influência das microondas na reação de formação do cicloaduto (**47a**), (Esquema 3.6).



ESQUEMA 3.6: Reação Diels-Alder/MCR sob irradiação de Microondas

O método consistiu em adicionar os três reagentes seguido de PTSA como catalisador. Os reagentes foram adicionados em um frasco próprio para reações em microondas, frasco semelhante a um tubo de ensaio com tampa. As quantidades empregadas foram timoquinona (1,0 mmol), *trans*-pentenal (1,5 mmol) e acetamida (1,5 mmol) com (2mol%) de PTSA, a diferença agora no método por microondas é que não se utiliza solvente e por isso utilizou-se uma quantidade estequiométrica de anidrido acético (1,5 mmol,) ao invés do uso de aparato de Dean-Stark.

O primeiro teste foi realizado utilizando uma condição reacional de 100°C com 5 Watts de potência por 15 minutos, apresentando um rendimento de 20% do cicloaduto **47a** (entrada 1, Tabela 3.6). No aparelho de microondas pode-se controlar a temperatura, potência e o tempo da reação, por isso após verificar inicialmente, que a reação ocorria em microondas realizou-se uma otimização destes parâmetros, Tabela 3.6.

TABELA 3.6 - Otimização da metodologia Diels-Alder/MCR/MW para formação de **47a**

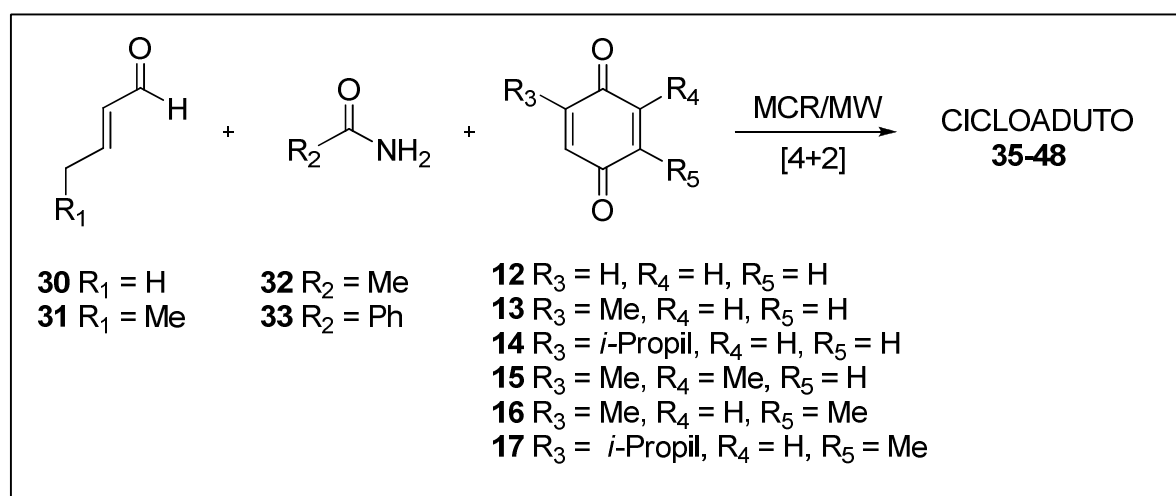
Entrad.	Temp.(°C)	Potência (W)	Tempo (min)	R(%) (47a)
1	100	5	15	20
2	100	10	15	20
3	100	20	15	15
4	120	5	10	30
5	120	5	30	40
6	120	5	60	26
7	130	5	30	37
8	130	20	30	35
9	130	30	30	30
10	140	5	30	35
11	140	5	60	30
12	140	20	60	27
13	150	50	10	30
14	150	50	20	35
15	150	50	30	30
16	160	5	5	32
17	160	5	30	35
18	160	50	30	30

Rendimentos após separação em coluna cromatográfica

Após este estudo pode-se verificar que esta nova metodologia (Diels-Alder/MCR/MW) acelera consideravelmente a reação, de 24 horas (1440 minutos) para 30 minutos, no entanto, esta metodologia não se mostrou vantajosa perante a metodologia convencional (refluxo). Assim os únicos pontos favoráveis ao se utilizar microondas estão na diminuição do tempo reacional e na ausência de solvente, visto que o rendimento foi inferior (40% sob microondas, 70% refluxo).

3.2.4.2 - MCR sob MW com todas *para*-benzoquinonas

Com a nova condição reacional otimizada (entrada 5, Tabela 3.6), realizou-se todas as reações entre os seis dienófilos e os quatro dienos, Esquema 3.7, Figura 3.4 e Tabela 3.7.



ESQUEMA 3.7 – Diels-Alder/MCR/MW

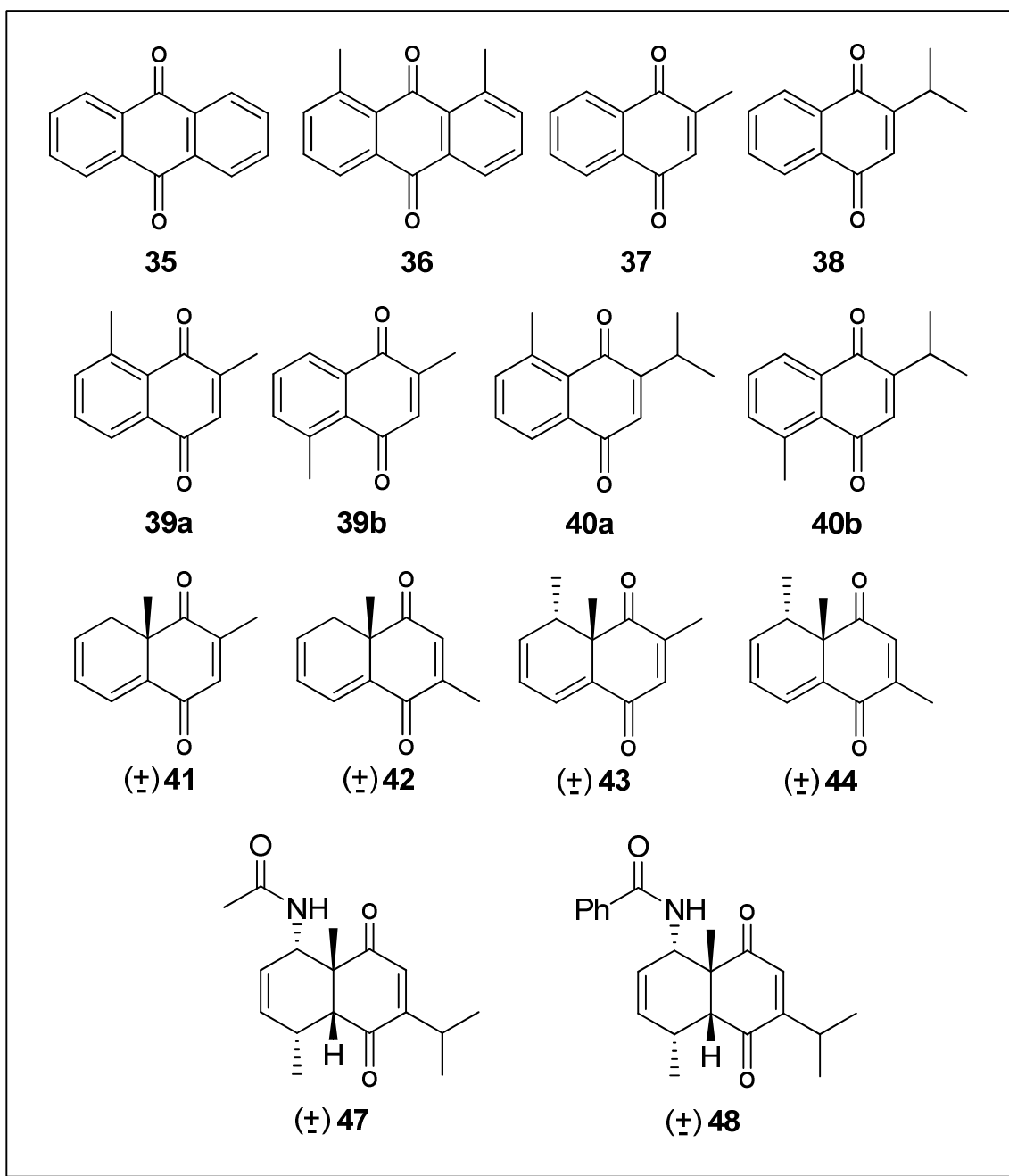


FIGURA 3.4 - Cicloadutos obtidos por Diels-Alder/MCR.

TABELA 3.7 - Diels-Alder/MCR sob refluxo e sob MW

	dienófilo	dieno		cicloaduto	R% (refluxo)	R% (MW)
		R ₁	R ₂			
1	R ₃ = R ₄ = R ₅ = H	H	Me	35	65	35
2		H	Ph	35	68	37
3		Me	Me	36	68	36
4		Me	Ph	36	70	38
5	R ₃ = Me, R ₄ = R ₅ = H	H	Me	37	62	30
6		H	Ph	37	65	27
7		Me	Me	39a e 39b	60	32
8		Me	Ph	39a e 39b	60	35
9	R ₃ = <i>i</i> -Prop, R ₄ = R ₅ = H	H	Me	38	57	30
10		H	Ph	38	60	30
11		Me	Me	40a e 40b	65	35
12		Me	Ph	40a e 40b	65	36
13	R ₃ = Me, R ₄ = Me, R ₅ = H	H	Me	41	60	33
14		H	Ph	41	62	33
15		Me	Me	43	70	38
16		Me	Ph	43	70	36
17	R ₃ = Me, R ₄ = H, R ₅ = Me	H	Me	42	62	30
18		H	Ph	42	65	34
19		Me	Me	44	65	35
20		Me	Ph	44	65	33
21	R ₃ = <i>i</i> -Prop, R ₄ = H, R ₅ = Me	H	Me	45	-	-
22		H	Ph	46	-	-
23		Me	Me	47	70	38
24		Me	Ph	48	75	40

Rendimentos após separação em coluna cromatográfica

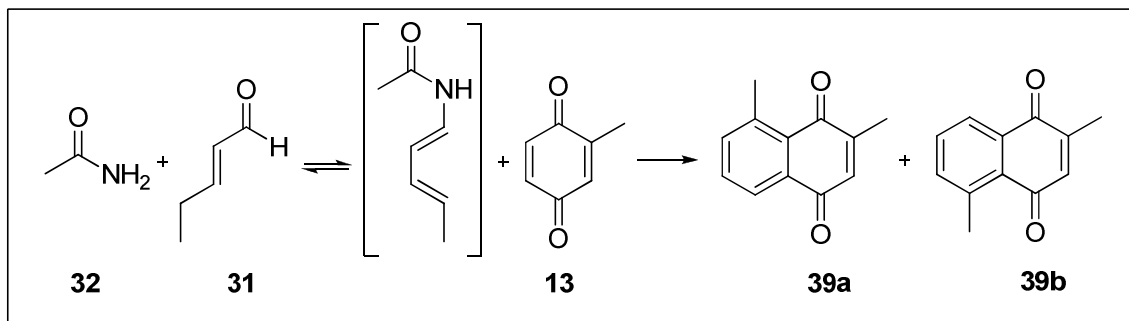
Os produtos obtidos são os mesmos nas duas metodologias, tanto refluxo como microondas, Figura 3.4. Nos dois métodos também se obteve mistura de regioisômeros em alguns casos (cicloadutos **39a**, **39b** e **40a**, **40b**). As estruturas apresentadas de **41** a **48** são misturas racêmicas.

Os rendimentos obtidos para estas reações, nestas condições, foram inferiores aos rendimentos obtidos quando as reações foram realizadas no modo convencional (refluxo), no entanto, o tempo reacional diminuiu consideravelmente. Para todas as reações não foi necessário a utilização de solvente.

3.3 - Estudo da regioseletividade de formação de **39a** e **39b**

A reação de Diels-Alder ocorre através da sobreposição entre o dieno e o dienófilo, no entanto essa sobreposição pode seguir duas orientações (regioseletividade), possibilitando assim a formação de dois produtos.

Ao realizar a reação Diels-Alder/MCR entre a 2-metil-*p*-benzoquinona (**13**) com *trans*-pentenal (**31**) e acetamida (**32**) é formado um dieno (Esquema 3.8) que pode gerar dois cicloadutos (**39a**) e (**39b**), após eliminação do grupo amida.

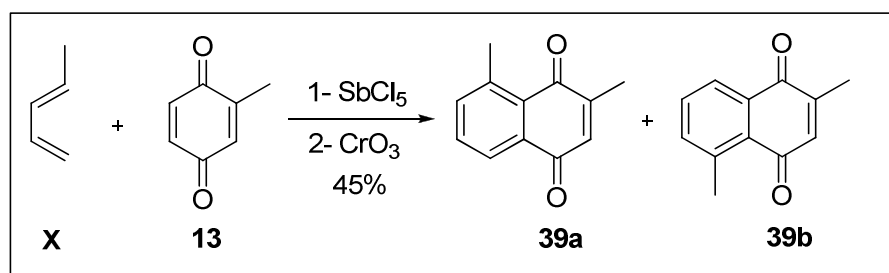


ESQUEMA 3.8 – Regioseletividade da Diels-Alder/MCR

Esta reação formou a mesma mistura de cicloadutos (**39a** e **39b**) quando se utilizou acetamida (**32**) ou benzamida (**33**), apresentando um rendimento de 60% no modo convencional e 30-35% no método sob microondas.

Na análise por cromatografia em fase gasosa (CG) observou-se a formação de dois produtos em proporções de 70:30. Esta mistura não foi possível de separação por meios convencionais ou cromatográficos.

A diferenciação dos produtos formados foi realizada por meio de comparação. Bieber e Nunes⁴³ mostraram em seu trabalho que a reação de Diels-Alder entre a 2-metil-*p*-benzoquinona (**13**) e piperileno (**X**), catalisada por pentacloreto de antimônio e após um processo de isomerização e oxidação, formava uma mistura de 10:90 entre **39a** e **39b** respectivamente, Esquema 3.8. Como a diferença na proporção entre os produtos era grande, possibilitava assim o isolamento do produto majoritário e com isso caracterizá-lo.



ESQUEMA 3.8 – Regiosseletividade da Diels-Alder

Os produtos dessa reação são os mesmos obtidos através da Diels-Alder/MCR estudada, por isso, foi repetido o experimento, e analisado por CG. Ao se comparar os resultados, através de co-injeção por CG do produto **39b** puro com a mistura obtida pelo método multicomponente, observou-se uma inversão. Pelo método de Bieber se obteve os produtos **39a** e **39b** em uma relação de 10:90 e na Diels-Alder/MCR obteve-se os mesmos produtos **39a** e **39b** em uma relação de 70:30, respectivamente. É interessante ressaltar que

⁴³ Nunes, R. L.; Bieber, L. W.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 219.

quando Bieber fez a reação de modo térmico, sem catálise, também obteve os produtos **39a** e **39b** em uma relação de 70:30, a mesma obtida da Diels-Alder/MCR.

Desta maneira foi possível confirmar que o cicloaduto **39a** é o majoritário na relação 70:30 obtida através da Diels-Alder/MCR.

3.4 - Estudo dos FMO através de Cálculos teóricos

Nos últimos anos nosso grupo tem trabalhado no estudo experimental e teórico de vários aspectos relacionados às reações de Diels-Alder de *p*-benzoquinonas substituídas com diversos dienos.⁴⁴ A reação de Diels-Alder é, no nosso entender, um excelente modelo para verificar a importância dos Orbitais de Fronteira (HOMO-LUMO) na avaliação da reatividade.⁴⁵

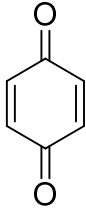
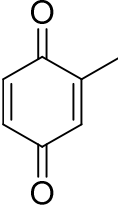
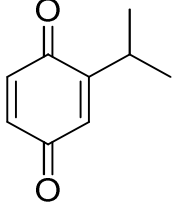
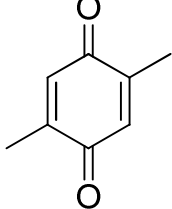
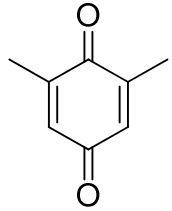
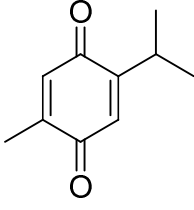
Neste estudo, realizado em conjunto com o doutorando Tiago Moda, foram feitos estudos computacionais nos quais a reatividade em reações de Diels-Alder de dienófilos com dienos é estudada através da diferença de energia entre os Orbitais Moleculares de Fronteira. Para tanto foram feitos os cálculos de energia dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) em nível teórico *ab initio* 6-31G(d) no programa Gaussian 03. Esse nível de cálculo tem parâmetros robustos o suficiente para as nossas necessidades, como tipo de átomo e precisão no cálculo de energia dos orbitais HOMO e LUMO. As estruturas foram otimizadas pelo método de mecânica molecular no software Chem3D Pro 10.0 do pacote ChemBioOffice. Foi realizada a rotação de 360 graus de todos os ângulos diedros como medida de segurança para checar se a conformação de menor energia era realmente a definida pela mecânica molecular.

⁴⁴ Moda, T. L.; Amorim, M. B.; Brocksom, T. J. . “*The Diels-Alder reaction of quinone imine derivatives: A theoretical and experimental study.*” 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, São Pedro-SP, 2003, nº 184, p. 109.

⁴⁵ Finelli, F. G. *A reação de Diels-Alder entre p-Benzoquinonas 1,3-Pentadieno-1-Substituída.* São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2005. Dissertação de Mestrado, 168p.

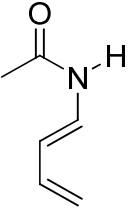
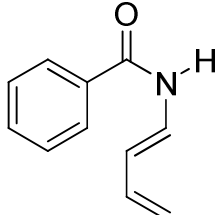
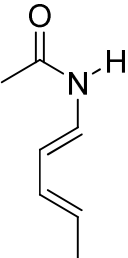
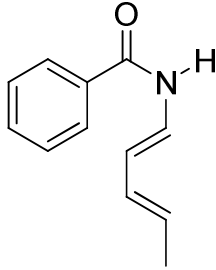
Na tabela 3.8 estão os valores de energia do LUMO para cada um dos dienófilos (12-17).

TABELA 3.8 – Energia de LUMO dos dienófilos

	DIENÓFILO	LUMO (eV)
12		0,548
13		0,675
14		0,706
15		0,796
16		0,801
17		0,805

Quanto menor a energia de LUMO do dienófilo menor será a diferença com o HOMO do dieno, assim os cálculos mostram que quanto mais substituintes alquílicos menos reativa é a *p*-benzoquinona frente a reação de Diels-Alder, ou seja neste caso os substituintes alquílicos estão desativando o dienófilo. Na tabela 3.9 estão os valores de energia do HOMO para cada um dos dienos (**50-53**).

TABELA 3.9 – Energia de HOMO dos dienos

	DIENO	HOMO(eV)
50		-8,381
51		-8,363
52		-8,207
53		-8,193

Com relação aos dienos, quanto maior a energia de HOMO menor será a diferença com o LUMO do dienófilo, assim os cálculos mostram que o grupo

substituinte benzamida ativa mais o dieno do que o grupo acetamida e que o substituinte alquílico no carbono terminal do dieno também faz com que a energia de HOMO seja maior.

Ao se comparar o HOMO de um dieno com o LUMO de todos dienófilos observa-se que a diferença de energia é muito pequena. Isso pode ser observado através da Tabela 3.10. A diferença de energia foi convertida para kcal mol⁻¹ por ser uma unidade mais fácil de mensurar.

TABELA 3.10 – Diferença de energia entre LUMO_{Dienófilo}-HOMO_{Dieno}

Composto	E _{HOMO} (eV)	E _{LUMO} (eV)	$\Delta E_{LUMODienófilo-HOMODieno}$ (kcal mol ⁻¹)
12	-11,169	0,548	201,9
13	-10,696	0,675	204,8
14	-10,609	0,706	205,5
15	-10,481	0,796	207,6
16	-10,466	0,801	207,7
17	-10,421	0,805	207,8
52 _{dieno}	-8,207	3,670	-

Como podemos observar, a diferença do HOMO de um dieno com o LUMO de todos dienófilos é pequena, chegando ao máximo a 6 kcal mol⁻¹ entre os dienófilos (**12**) e (**17**). Essa pode ser a explicação do motivo pelo qual a reação com a *p*-benzoquinona (**12**) seja a que ocorra com maior facilidade, ocorrendo dos dois lados. Para ilustrar a Figura 3.5 apresenta o gráfico que mostra essa diferença de energia entre os dienófilos (**12-17**) com o dieno (**52**).

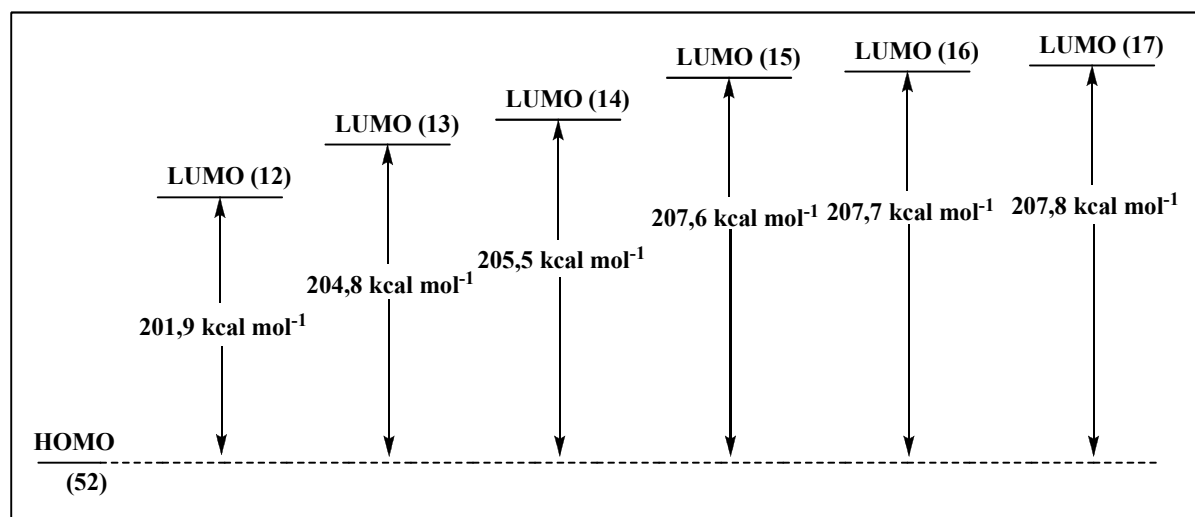


FIGURA 3.5 – Gráfico de diferença de energia entre LUMO de cada dienófilo com o HOMO do dieno (**52**)

Ao se comparar o LUMO de um dienófilo com o HOMO de todos dienos se observa que a diferença de energia é muito pequena, Tabela 3.11.

TABELA 3.11 – Diferença de energia entre $LUMO_{Dienófilo} - HOMO_{Dieno}$

Composto	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	$\Delta E_{LUMODienófilo-HOMODieno}$ (kcal mol ⁻¹)
17 _{dienófilo}	-10,421	0,805	-
50	-8,301	3,498	211,8
51	-8,363	3,645	211,4
52	-8,207	3,670	207,8
53	-8,193	2,873	207,5

Como podemos observar na Tabela 3.11, a diferença do LUMO de um dienófilo com o HOMO de todos dienos é pequena, explicando assim o motivo de não se observar diferença na reatividade das reações com cada um dos dienos testados. Para ilustrar a Figura 3.6 apresenta o gráfico que mostra essa diferença de energia entre os dienos (**50-53**) com o dienófilo (**17**).

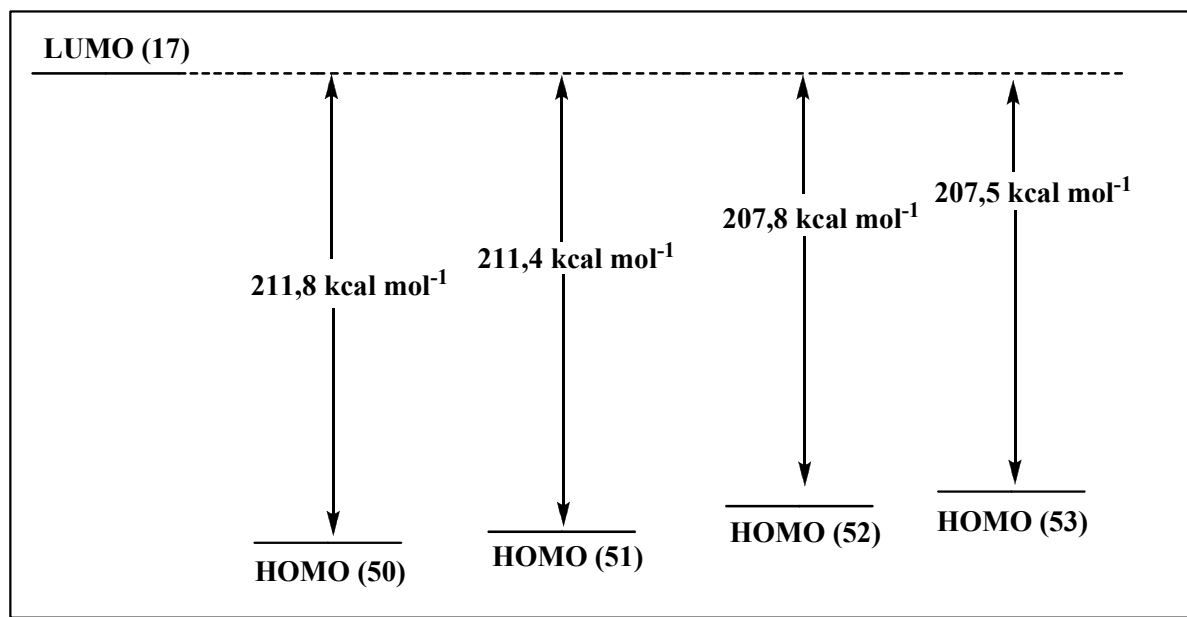


FIGURA 3.6 – Gráfico de diferença de energia entre LUMO do dienófilo (17) com o HOMO de cada dieno

Assim, de acordo com este estudo teórico baseado nos cálculos computacionais das energias dos orbitais de fronteira ($\text{HOMO}_{\text{dieno}}$ e $\text{LUMO}_{\text{dienófilo}}$), pode-se obter algumas conclusões.

Com relação aos dienófilos (12-17), quanto mais substituintes alquílicos menos reativo foi perante a reação de Diels-Alder, fato evidenciado na reação com a *p*-benzoquinona (12) onde a reação ocorre nas duas duplas ligações.

Com relação aos dienos (50-53), constatou-se pelos cálculos que o grupo substituinte benzamida ativa mais o dieno do que o grupo acetamida e que o substituinte alquílico no carbono terminal do dieno também faz com que a energia de HOMO seja maior

3.5 - Utilização do cicloaduto chave na busca por intermediários para sesquiterpenos eudesmanos

O cicloaduto **47a** pode ser obtido em grande escala (100 mmol), ainda com rendimento de 55%. Durante o estudo de otimização e aumento de escala, foi preparada uma quantidade expressiva deste cicloaduto (50 gramas), o que sugeriu o seu uso como intermediário chave em síntese de sesquiterpenos eudesmanos naturais e não-naturais. Como se pode observar o material de partida para a obtenção dos produtos já apresenta o esqueleto carbônico com todos substituintes alquílicos dos sesquiterpenos eudesmanos, Figura 3.7.

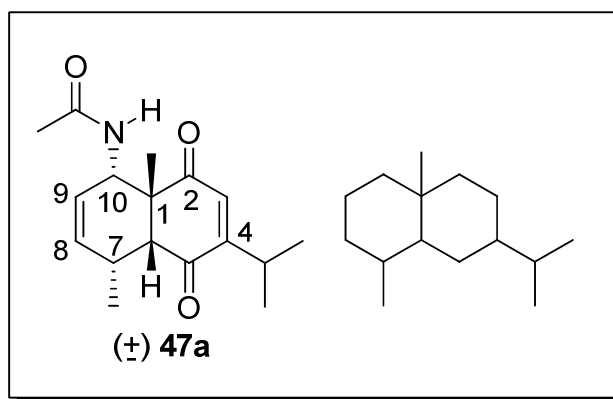


FIGURA 3.7 – Esqueleto carbônico dos Sesquiterpenos Eudesmanos

Na Figura 3.8, alguns eudesmanos naturais e um não-natural são apresentados,⁴⁶ os quais serviram como modelos na busca por intermediários para sesquiterpenos eudesmanos. O motivo de ter escolhidos estes compostos foi o fato dos mesmos apresentarem uma estrutura semelhante ao cicloaduto obtido pela Diels-Alder/MCR com a timoquinona, onde através de transformações químicas em seus grupos funcionais é possível chegar ao alvo do projeto (Sesquiterpenos eudesmanos naturais e não-naturais) e que possam assim ter grande chance de apresentarem atividades biológicas.

⁴⁶ a) Baker, B.; Ratnapala, L.; Mahindaratne, M. P. D.; de Silva, E. D. ; Tillekeratne, L. M. V.; Jeong, J. H.; Scheuer, P.J.; Seff, K. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 4695. b) García-Granados, A.; Molina, A.; de Buruaga, A. S.; de Buruaga, J. M. S. *Phytochemistry*, **1985**, 24, 97. c) Chen, K.; Baran, P. S. *Nature*, **2009**, 11, 824. d) Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 465. e) Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, 7, 61.

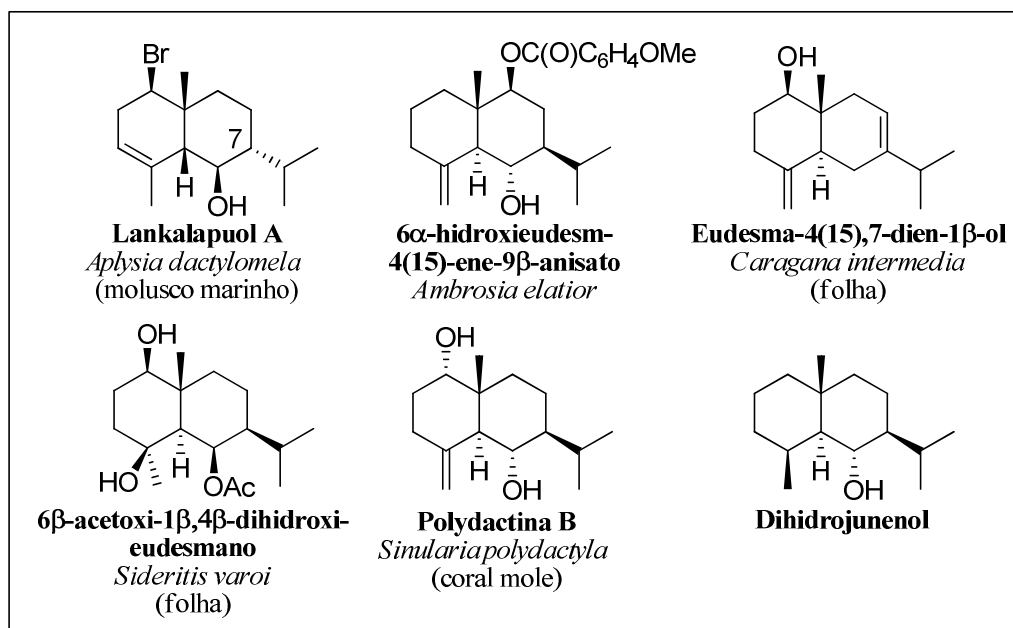


FIGURA 3.8 - Sesquiterpenos Eudesmanos

3.5.1 - Redução da dupla conjugada (enediona) da *cis*-enediona 47a

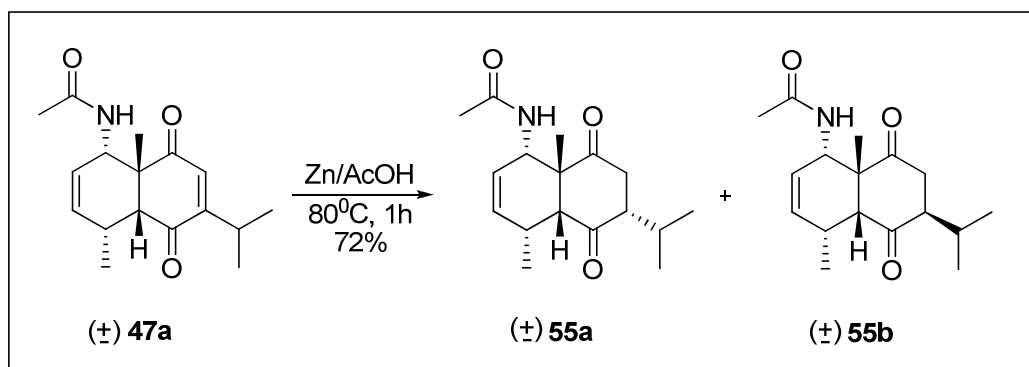
Como podemos observar nos produtos naturais propostos (Figura 3.8), a maioria não apresenta a ligação dupla em C7, o que se observa é o grupo isopropílico em um carbono metínico. Nosso primeiro teste foi reduzir esta ligação dupla, e definir a estereoquímica relativa do grupo isopropílico.

A ligação dupla carbono-carbono do sistema enediona é facilmente reduzida com zinco metálico e ácido acético. A eficiência desta metodologia⁴⁷ está na elevada quimiosseletividade, sendo que ligações duplas não conjugadas não são afetadas.

A redução do cicloaduto **47a** foi realizada com zinco na presença de ácido acético glacial a temperatura ambiente por 30 minutos, e procedeu de maneira altamente quimio- e estereosseletiva, fornecendo como produto bruto as

⁴⁷ Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, USA, 1984.

dicetonas diastereoisoméricas **55a** e **55b** em uma proporção de 70:30 respectivamente, verificada por CG (Esquema 3.8).



ESQUEMA 3.8 - Redução da dupla ligação conjugada

Ao aperfeiçoar a reação, chegou-se a uma proporção entre o cicloaduto **47a** e zinco em pó de (1:20). O zinco foi adicionado em pequenas porções durante um intervalo de 30 minutos a uma solução do cicloaduto **47a** diluída em AcOH a 80° C. A agitação foi mantida por mais 30 minutos, fornecendo as dicetonas **55a** e **55b** (na proporção 82:15 por CG). Após purificação por coluna cromatográfica, foram obtidas as dicetonas com um rendimento total da mistura de 72% (**55a** e **55b**). Por métodos cromatográficos só foi possível obter um dos cicloadutos puro **55a**.

Seguindo o trabalho de Marchand e Redy,⁴⁸ foi testado a redução com Zn/AcOH mediante aplicação de ultra-som, um método de redução mais suave em comparação às condições clássicas, onde as reações são conduzidas à temperatura ambiente e com quantidades inferiores do redutor (4-8 eq), uma vez que o emprego de ultra-som aumenta a reatividade do metal (pó) no sistema heterogêneo.

A nova metodologia testada, por sua vez, não apresentou a eficiência esperada quando aplicada com o composto **47a**. A reação procedeu com consumo de 25 equivalentes do redutor, em um tempo reacional de 4 horas. Ao

⁴⁸ Marchand, A. P.; Redy, G. M. *Synthesis*, **1991**, 198.

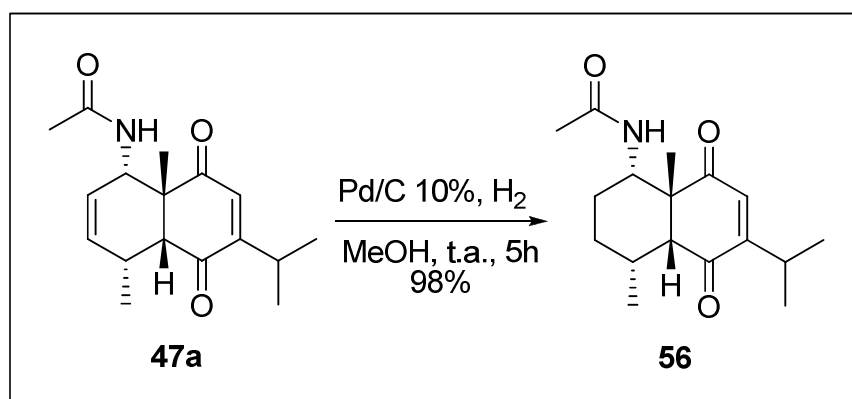
se comparar com a redução realizada sob condições clássicas, a proporção entre os produtos estereoisoméricos na mistura bruta agora foi de (2:1), com um tempo reacional maior e o rendimento total da mistura de 50% (**55a** e **55b**).

A caracterização estrutural de todos os compostos obtidos é apresentada no Capítulo 5 (Análise espectroscópica).

3.5.2 - Redução da dupla ligação isolada da *cis*-enediona **47a**

Como os exemplos de eudesmanos apresentados não contêm a ligação dupla isolada, foi proposto realizar uma redução que eliminasse essa ligação dupla, ou seja, uma redução quimiosseletiva (Esquema 3.9).

O método mais adequado para este tipo de redução foi a utilização de 10% paládio em carvão ativo,⁴⁹ assim não necessita pressões elevadas de hidrogênio como por outros métodos.⁵⁰



ESQUEMA 3.9 - Redução da dupla ligação não conjugada

Nesta condição otimizada, Pd/C 10% (0,02 mmol) foi adicionado em uma solução da enediona **47a** (1,0 mmol) em metanol. A reação foi realizada sob atmosfera de hidrogênio, sendo que para isto foi acoplado diretamente ao balão

⁴⁹ a) Hutchison, D. R.; Khau, V. V.; Martinelli, M. J.; Nayyar, N. K.; Peterson, B. C.; Sullivan, K. A. *Org. Synth.* **2004**, *10*, 35. b) Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.*, **2004**, 2324.

⁵⁰ Feely, W.; Boekelheide, V. *Org. Synth.* **1963**, *4*, 298.

reacional um balão de borracha tendo hidrogênio pressurizado. O sistema foi mantido sob agitação por 5 horas, fornecendo assim o cicloaduto com sua dupla ligação isolada reduzida (**56**) com 98 % de rendimento.

Como se pode observar a reação foi quimiosseletiva, reduzindo apenas a ligação dupla não conjugada. Essa seletividade ocorreu porque a reação foi finalizada assim que não se observou mais material de partida, não dando tempo de reduzir a outra dupla ligação, sempre acompanhando por CCD e CG.

3.5.3 - Isomerização da dupla isolada C8=C9 para C7=C8 da *cis*-enediona **47a**

As reações de isomerização de ligações duplas podem ser realizadas por diversos métodos. Entre eles estão às reações catalisadas por ácidos,⁵¹ as reações realizadas em meio básico⁵² e as reações catalisadas por metais de transição.⁵³

Estas reações, catalisadas por metais de transição, são conhecidas há várias décadas, no entanto, cada sistema necessita de um complexo específico. Os metais de transição mais utilizados, na forma de complexo, são o Níquel, o Rutênio e o Ródio. Os catalisadores de ródio são os mais utilizados nas reações de isomerização de ligações duplas,⁵⁴ e geralmente formam produtos onde a ligação dupla aparece na posição mais favorecida termodinamicamente, Esquema 3.10.⁵⁵

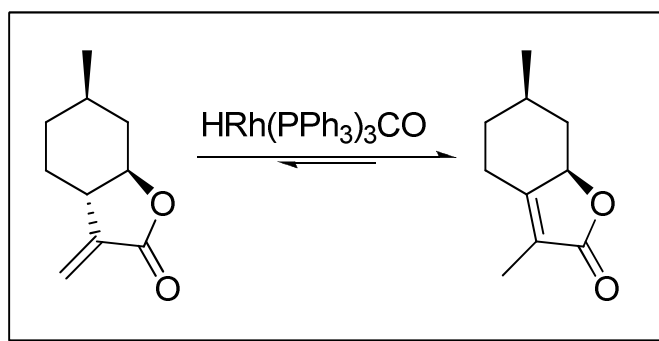
⁵¹ House, H. O.; Bashe II, R. W.; *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2942.

⁵² Stork, G.; Nelson, G. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3091.

⁵³ a) Andrieux, J.; Barton, D. H. R.; Patin, H.. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 359. b) Corey, E. J.; Suggs, J. W.; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3224. c) Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Marinovic, N.; Ehmann, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7102.

⁵⁴ Crisp, G. T.; Meyer, A. G. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5831.

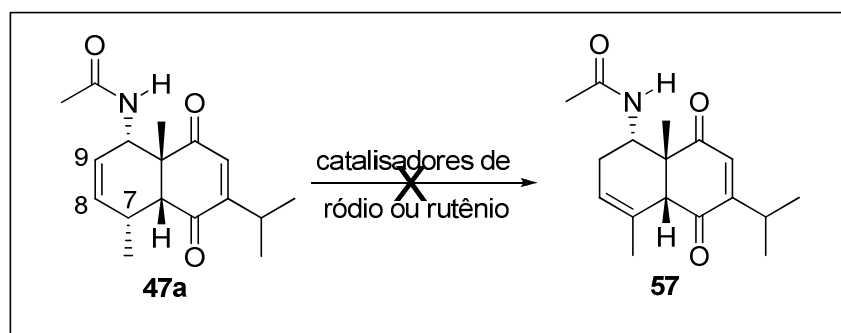
⁵⁵ Varanda, N. A. *Síntese de Lactonas Monoterpênicas Insaturadas*. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 1990. Dissertação de Mestrado, 111p.



ESQUEMA 3.10 – Isomerização com complexo de ródio

Com o cicloaduto **47a** decidiu-se testar as reações de isomerização catalisadas por metais de transição.

Para os testes foram utilizados catalisadores disponíveis comercialmente, sendo eles o cloreto de ródio (RhCl_3), o cloreto de rutênio (RuCl_3), acetato de ródio $\{[(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Rh}]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}$ e com o complexo $(\text{RhCl}_2(\text{PPh}_3)_3)$ (Esquema 3.11). As mesmas condições reacionais foram empregadas para cada um dos quatro catalisadores.



ESQUEMA 3.11 – Isomerização de dupla ligação

As reações foram realizadas primeiramente em diclorometano com 10 mol% do catalisador e temperatura ambiente, sempre acompanhada por CCD e por CG, porém após 24 horas, com todos catalisadores, recuperou-se totalmente o material de partida. Outra tentativa foi aquecer o sistema a temperatura de refluxo por mais 24 horas, e da mesma forma nenhuma alteração foi observada.

Como alternativa foi proposto a mudança de solvente, alterando de diclorometano para etanol. O procedimento experimental foi realizado da mesma forma que havia sido realizado com diclorometano, e da mesma maneira, após 24 horas à temperatura ambiente e após 24 horas sob refluxo recuperou-se o cicloaduto **47a** sem nenhuma alteração.

Outra tentativa foi a realização da reação utilizando tolueno como solvente, o procedimento foi repetido, mas o resultado foi o mesmo obtido com os outros solventes.

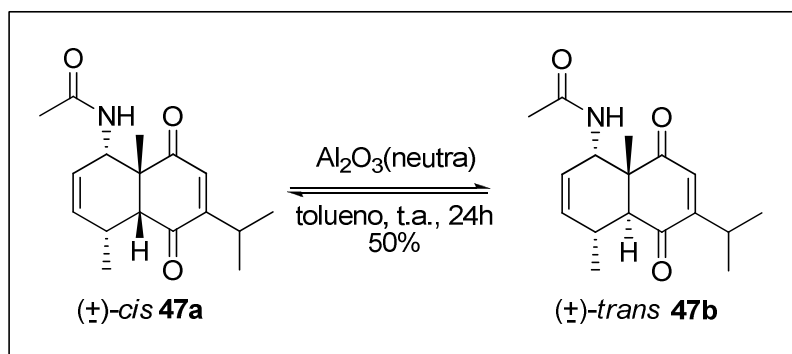
Por fim, foi testado a condição reacional descrito por Grieco *et al.*,⁵³ ou seja, o cicloaduto na presença de tricloreto de ródio e etanol absoluto, mas agora em ampola selada a vácuo e mantida a 100° C por 12 horas. Após resfriada e aberta o conteúdo da ampola foi analisado e confirmado que a reação não havia ocorrido, recuperando-se o material de partida da mesma forma que quando realizada sem ser em ampola.

3.5.4 - Preparação da *trans*-enediona **47b**

A epimerização do hidrogênio da junção de anel decalínico da *cis*-enediona **47a** foi realizada com alumina neutra (Al₂O₃),^{56,57} formando assim a *trans*-enediona **47b** em rendimentos entre 45-50% após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 3.12). Esta reação é um equilíbrio, favorecendo a *trans*-enediona, sendo que a proporção entre a *trans* e a *cis* foi de 65:35 respectivamente, observado por CG.

⁵⁶ White, J. D.; Shin, H.; Kim, T. S.; Cutshall, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2404.

⁵⁷ Corrêa, A. G. *Síntese de Esqueletos Sesquiterpênicos Eudesmanos, Elemanos e Hidrindanos*. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 1988. Dissertação de Mestrado, 158p.



ESQUEMA 3.12 – Epimerização do Hidrogênio da junção de anel

Na reação foi utilizada alumina neutra (70-230 mesh) sem prévia ativação, e após agitação com a *cis*-enediona **47a** diluída em tolueno, forneceu o produto *trans*-enediona **47b**, em 24 horas.

Outro método empregado foi utilizando K_2CO_3 em metanol, a temperatura ambiente por 3 horas. Através deste método, analisando por CCD e CG, ocorre o consumo total do material de partida e apresenta um rendimento final de 25%. Observou-se também a formação de subprodutos, os quais não foram identificados.

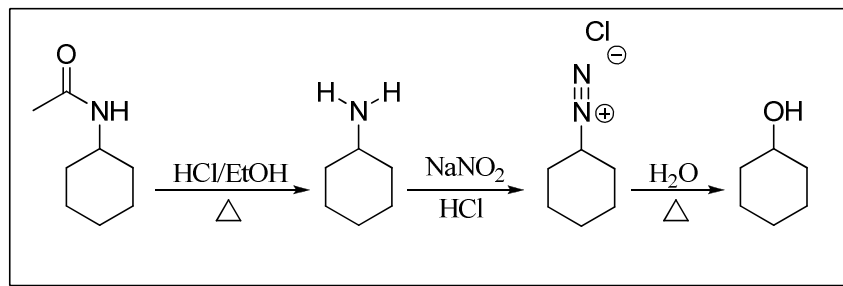
3.5.5 - Estudo de alteração do grupo amida da *cis*-enediona **47a**

Uma parte importante do cicloaduto **47a** é seu substituinte no carbono **C-10**, no caso um grupo amida. Nos produtos naturais o que se observa é a presença de outros grupos substituintes, halogênio ou hidroxila, e no caso de alguns, o que se observa é a ausência de substituinte nesta posição.

É importante ressaltar que quando se realiza a Diels-Alder/MCR com as outras *p*-benzoquinonas alquil substituídas que não seja a timoquinna (**17**), este grupo amida é eliminado, fato este que ainda não foi esclarecido.

A proposta agora é alterar esse grupo amida e assim ter um número maior de compostos com substituintes nesta posição. Uma alternativa seria a formação

de uma amina em **C-10** e posteriormente transformá-la em um sal de diazônio e assim poder substituí-la por outro grupo, como por exemplo, uma hidroxila, Esquema 3.13.⁵⁸



ESQUEMA 3.13 – Substituição do grupo amida

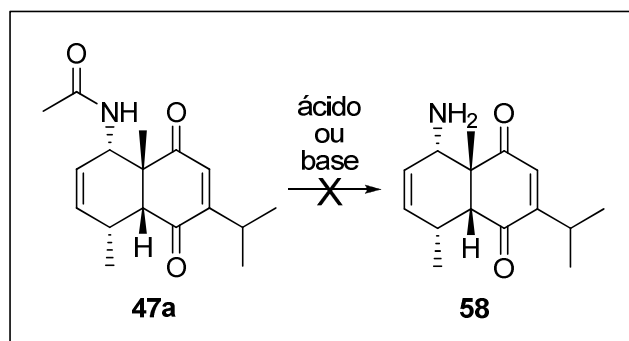
3.5.5.1 - Tentativa de hidrólise da amida da *cis*-enediona **47a**

Para hidrolisar um grupo amida, o menos reativo da série de derivados de ácidos carboxílicos, tanto na hidrólise ácida como na hidrólise básica requer condições reacionais vigorosas. Estas condições, ácida ou básica com aquecimento podem ser muito fortes para o substrato, no entanto, os experimentos sob essas condições foram feitos para comprovar essa expectativa de condições vigorosas demais para o cicloaduto.

Partindo destas informações testou-se a reação de hidrólise da amida do cicloaduto **47a** tanto em condições ácidas como básicas (Esquema 3.14) e também por outro método, proposto por Robbins⁵⁹, onde utiliza peróxido de sódio.

⁵⁸ A) Prati, F.; Spaggiari, A.; Blaszczak, L. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3885. b) Koroyan, P.; Lavielle, S.; Moumne, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3232.

⁵⁹ Vaughn, H. L.; Robbins, M. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1187.



ESQUEMA 3.14 – Hidrólise da amida

O primeiro teste foi realizado em meio ácido, onde o cicloaduto **47a** foi dissolvido em uma solução (1:1) de HCl concentrado e etanol. A mistura foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação por 6 horas, no entanto, este procedimento não foi eficaz, pois desde o início já se observou a “degradação” do material de partida por CCD. Ao analisar a reação por CG observou-se a presença de 9 sinais em pequena proporção entre eles, o que inviabiliza a separação. Testou-se também a reação em ácido sulfúrico (70%) durante 3 horas a 100 °C, mas da mesma forma ao analisar por CG observou-se inúmeros sinais em pequena proporção entre eles.

A segunda metodologia testada foi em meio básico, para testar foi realizado a reação com hidróxido de potássio em etanol, mantendo a reação em refluxo, mas da mesma forma, ocorreu a formação de 13 subprodutos em pequena proporção entre eles, ao se verificar por CG. Continuando os testes em meio básico testou-se *tert*-butóxido de potássio (procedimento descrito por Gassman *et al*),¹⁹ sendo que se utilizou 6 equivalentes da base para 2 equivalentes de água e 1 equivalente do cicloaduto **47a** os quais foram agitados vigorosamente em dietil éter. O curso da reação foi acompanhado por CCD, e o resultado foi semelhante aos outros testes, no entanto, neste método observou-se a presença (por comparação e co-injeção por CG) em pequena quantidade (8% por CG) do cicloaduto epimerizado **47b**.

Por fim testou-se a hidrólise pelo método proposto por Robbins²⁰ com peróxido de sódio. O método consistiu em fazer uma suspensão do cicloaduto **47a** com água e em seguida 1 equivalente de peróxido de sódio foi adicionado vagorosamente (reação muito exotérmica). Após a adição de peróxido a mistura foi aquecida a 50 °C e acompanhada por CCD e CG, mas mesmo decorrido 6 horas de reação nenhuma alteração foi observada no material de partida, mantendo-se assim por mais 24 horas, tempo este que não alterou o resultado.

Como a hidrólise da amida não se mostrou eficaz pelos métodos testados, foi proposto transformar a amida em amina por outro método, a transamidação.

3.5.5.2 - Tentativa de transamidação da *cis*-enediona **47a**

A transamidação representa uma transformação em síntese orgânica onde exemplos são raros, e as aplicações sintéticas limitadas geralmente a reações intramoleculares. A dificuldade desta reação vem da força intrínseca da ligação C-N da amida.

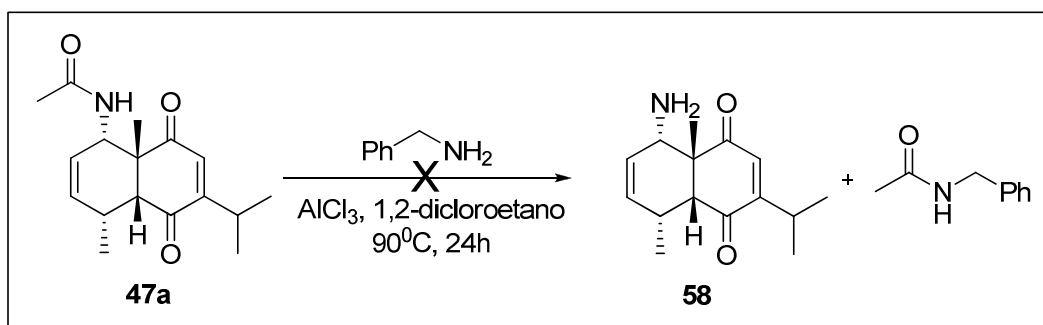
Geralmente a transamidação requer condições drásticas para quebrar quimicamente a robusta ligação da amida, como por exemplo, alta temperatura (>250 °C). No entanto, transamidação intermoleculares em condições suaves^{60,61} são possíveis com quantidades estequiométricas ou excesso de tricloreto de alumínio (AlCl₃).

A reação de transamidação foi testada utilizando a *cis*-enediona **47a** com benzilamina e quantidades de AlCl₃ variando de 1 a 4 equivalentes. Para isto adicionou-se o cicloaduto **47a** e benzilamina em uma suspensão de AlCl₃ em 1,2-dicloroetano a 0 °C, mantendo sob agitação e acompanhando por CCD, após

⁶⁰ a) Bon, E.; Bigg, D. C. H.; Bertrand, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4035. b) Hoerter, J. M.; Otte, K. M.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5177.

⁶¹ Eldred, S. E.; Stone, D. A.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3422.

24 horas de reação, em todos testes, recuperou-se todo o material de partida. (Esquema 3.15).



ESQUEMA 3.15 – Reação de transamidação

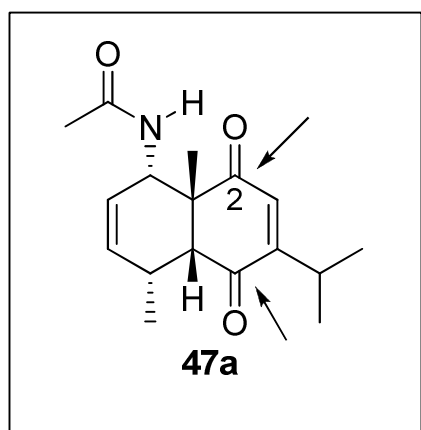
Foi realizado também um teste onde se aqueceu o meio reacional a 90 °C, mas da mesma forma recuperou-se todo material de partida após 24 horas.

Como há referências onde se utiliza Ti (IV),⁶² foi realizado a troca de AlCl₃ por TiCl₄, o procedimento experimental empregado foi o mesmo quando se utilizou cloreto de alumínio, mas não houve alteração no material de partida.

3.5.6 - Estudo da redução (seletiva) das carbonilas da *cis*-enediona **47a**

A *cis*-enediona **47a** apresenta duas carbonilas, e nossa proposta é estudar a redução seletiva dessas carbonilas, Figura 3.8, e assim obter compostos que não apresentem tais carbonilas ou que apresente produtos de redução parcial.

⁶² Kissounko, D. A.; Hoerter, J. M.; Guzei, L. A.; Cui, Q.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1776.

FIGURA 3.8 – Carbonilas a serem reduzidas do cicloaduto **47a**

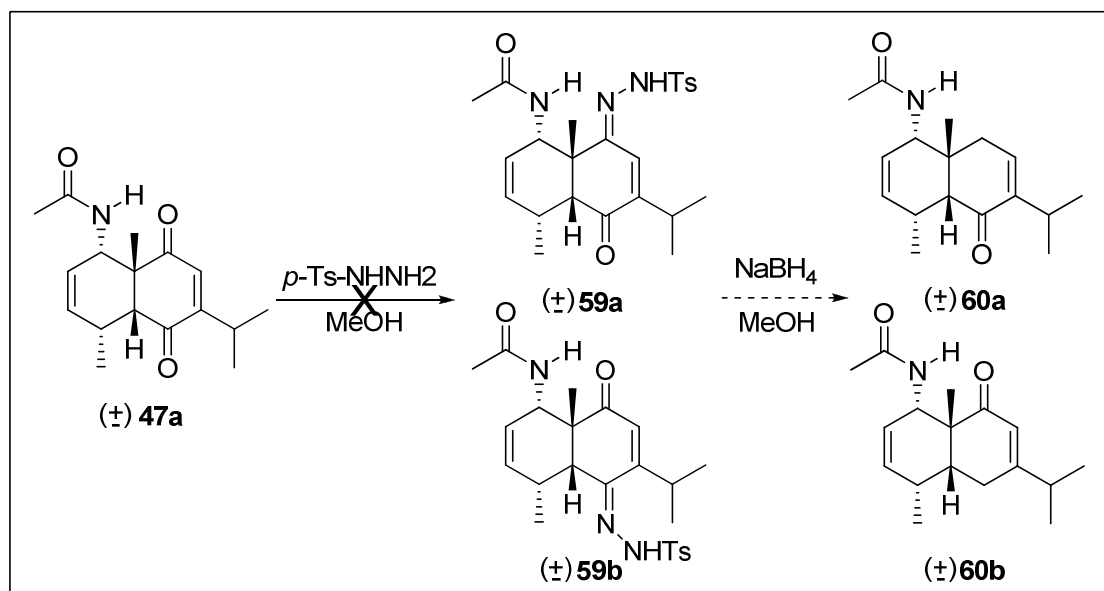
Existem várias formas de se reduzir totalmente uma carbonila, a redução de Clemmensen é uma delas, no entanto, as condições reacionais são muito fortes, como ácido concentrado, podendo assim decompor o material de partida que não for estável sob tais condições. Em contrapartida tem a redução de Wolff-Kishner que também utiliza condições muito fortes, como base concentrada. Esses dois métodos de redução se complementam, quando o substrato é instável sob uma das condições se utiliza a outra, o problema está quando o substrato é instável sob as duas condições, ácida e básica necessitando de outro método de reduzir, que é o caso do cicloaduto **47a**.

3.5.6.1 - Tentativa de Redução total da carbonila da *cis*-enediona **47a por reação de Wolff-Kishner modificada**

A proposta para não utilizar as condições drásticas desse método foi realizar uma redução de Wolff-Kishner modificada,⁶³ ou seja, ao invés de utilizar hidróxido de sódio na segunda etapa e liberar nitrogênio gasoso, utiliza-se hidreto e ao invés de hidrazina utiliza-se uma tosil-hidrazina.

⁶³ Caglioti, L., *Tetrahedron*, **1966**, 22, 487.

Através deste método a reação é realizada sem o isolamento da tosil-hidrazona, sendo que a etapa seguinte de eliminação com borohidreto de sódio ocorre no mesmo meio reacional, (Esquema 3.16), no entanto não é possível prever em qual carbonila a reação pode ocorrer.



ESQUEMA 3.16 – Reação de Wolff-Kishner com tosil-hidrazina

Testou-se então a reação de Wolff-Kishner modificada, utilizando o cicloaduto **47a** com tosil-hidrazina, para assim formar a tosil-hidrazona, no entanto o que se pode observar por CCD e por CG foi que a primeira etapa não estava ocorrendo, ou seja, não estava formando a tosil-hidrazona (**59**).

A reação foi testada com os solventes, metanol, etanol e THF, seguindo um procedimento descrito em literatura⁶⁴. A temperatura reacional testada foi a temperatura ambiente e a de refluxo para cada solvente, sempre sob agitação e acompanhada por CCD e CG. Como não formou a tosil-hidrazona, a condição reacional da segunda etapa não é o motivo da reação não ocorrer.

Na tentativa de fazer com que a condensação da tosil-hidrazina com uma das carbonilas ocorra, testou-se aumentar a reatividade de uma das carbonilas

⁶⁴ Caglioti, L., *Org. Synth.*, **1988**, 6, 62.

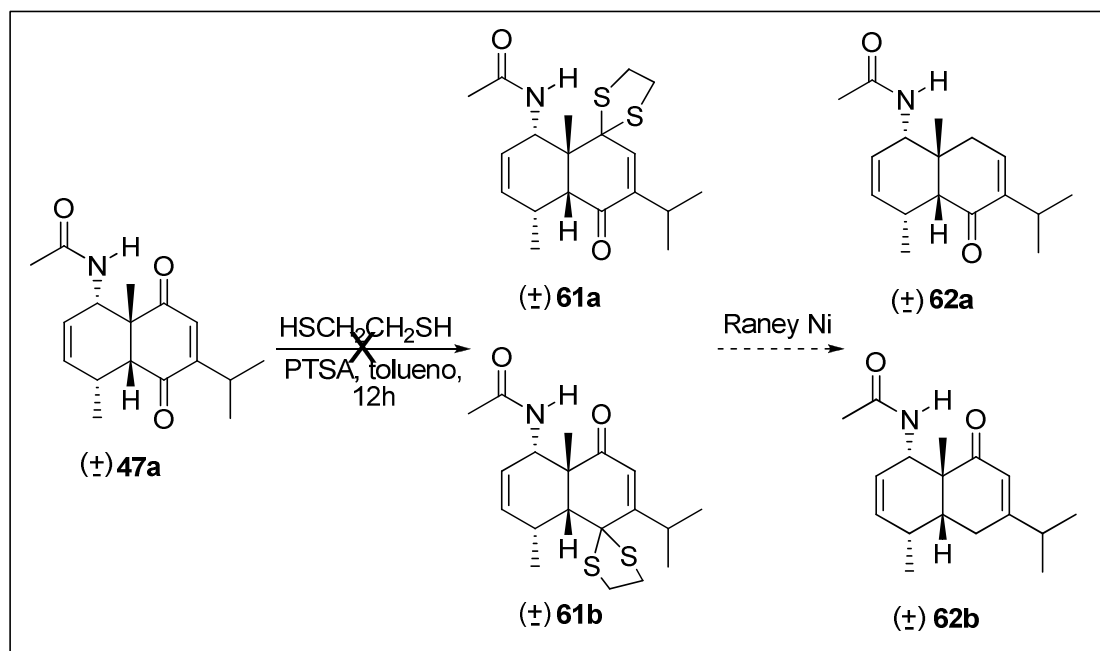
com alguns ácidos de Lewis, na primeira etapa. Para isso utilizou-se cloreto de ferro e pentacloreto de antimônio, no entanto também não observou alteração no material de partida.

O último teste realizado foi em sílica (SiO_2), sem o uso de solvente. Neste método os componentes foram misturados em uma relação de 130 mg SiO_2 para cada 1mmol do cicloaduto **47a** e 1,5 mmol de tosilhidrazina. Os reagentes foram macerados de maneira a formar uma mistura homogênea e mantidos por até 6 horas de reação sob agitação. Decorrido o tempo reacional, a mistura foi diluída em diclorometano, em seguida filtrou-se para retirar a sílica e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida, recuperando assim totalmente o material de partida, analisado por CCD e CG.

3.5.6.2 - Tentativa de Redução total da carbonila da *cis*-enediona **47a por reação com tioacetal**

Outro método proposto para reduzir completamente a carbonila foi por meio de tioacetal.⁶⁵ A reação foi realizada entre o cicloduto **47a** e 1,2-etanoditiol, de duas maneiras, variando o solvente e o catalisador, Esquema 3.17. Neste caso também não é possível prever em qual carbonila a reação pode ocorrer.

⁶⁵ a) Corey, E. J.; Ishiguro, M., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 30, 2745. b) Tanaka, A. et al *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6733.



ESQUEMA 3.17 – Redução total da carbonila por tioacetal

O primeiro método utilizado foi metanol como solvente e $\text{BF}_3(\text{OEt})_2$ (0,3 eq.) como catalisador, mas após 12 horas acompanhando por CCD não se observou nenhuma alteração no material de partida.

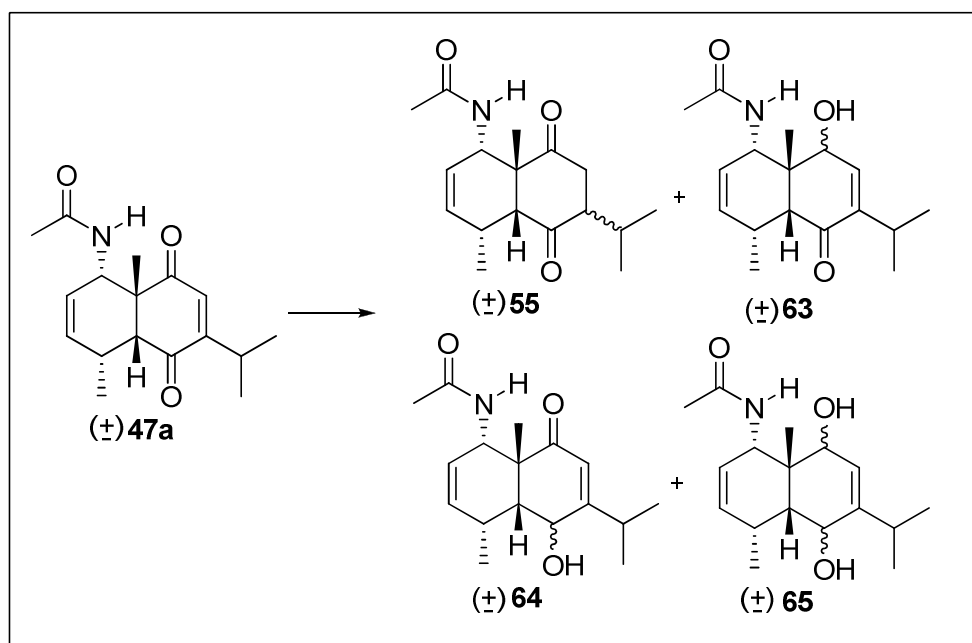
Outro teste foi utilizando tolueno como solvente e PTSA (5 mol %) como catalisador e da mesma forma que com o método anterior, após 12 horas recuperou-se todo o material de partida.

Para se verificar se era o cicloaduto **47a** o motivo da reação não ocorrer, testou-se estes dois métodos com a dicetona **55a**, o qual tem a ligação dupla do sistema enediona reduzido. Neste caso, com a dicetona **55a**, os resultados se repetiram, mostrando assim a inviabilidade do método utilizado. Assim pode-se concluir que o fato de não formar o tioacetal, nas condições testadas, em nenhuma das carbonilas, não tenha como motivo sua conjugação.

3.5.6.3 - Redução parcial da carbonila da *cis*-enediona **47a** com hidretos mistos

Para obter o mono-álcool ou um diol testou-se a redução parcial da *cis*-enediona **47a**.

O estudo para redução das carbonilas da *cis*-enediona **47a** foi realizado com hidretos mistos, $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$, $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ e $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$, acompanhando por CCD e CG/MS. Os resultados apresentados, em todas as condições reacionais investigadas, não foram satisfatórios por não serem seletivos. Os possíveis produtos provenientes de redução estão apresentados no Esquema 3.18 (Tabela 3.12).



ESQUEMA 3.18 – Redução por hidretos mistos

TABELA 3.12 – Redução da *cis*-enediona **47a** com hidretos mistos

REAGENTE	QUANTIDADE (Eq.)	TEMPERATURA (°C)	R% mistura 63/64/55
NaBH ₄ /EtOH	0.3	-45	50
	0.3	0-5	54
	0.3	t.a.	86
	0.6	0-5	83
	0.9	0-5	63
NaBH ₃ CN/MeOH	0.3	0-5	60
	0.3	t.a.	68
	0.6	0-5	65
	0.6	t.a.	65
	0.9	0-5	56
LiAlH ₄ /Et ₂ O	0.3	-10	45
	0.3	0-5	50
	0.3	t.a.	55
	0.6	t.a.	52
	0.9	t.a.	35

Rendimento isolado em coluna cromatográfica, mistura identificada por CG-MS

As reações não foram regioseletivas, gerando uma mistura de produtos (analisado por CG/MS), os quais não foram possíveis de serem isolados por meios cromatográficos.

Prever qual carbono carbonílico da *cis*-enediona **47a** será reduzido não é simples. No entanto, através da estrutura tridimensional da *cis*-enediona **47a** na sua conformação de menor energia, otimizada pelo programa Chem3D Pro 10.0/método MM (Figura 3.9) podemos analisar que uma das faces, a face côncava da molécula, é estericamente congestionada e isso deve favorecer o

ataque pela face convexa. Dá para ver facilmente que o grupo carbonílico em C-5 é mais desconjugado e, portanto, vai reduzir preferencialmente.

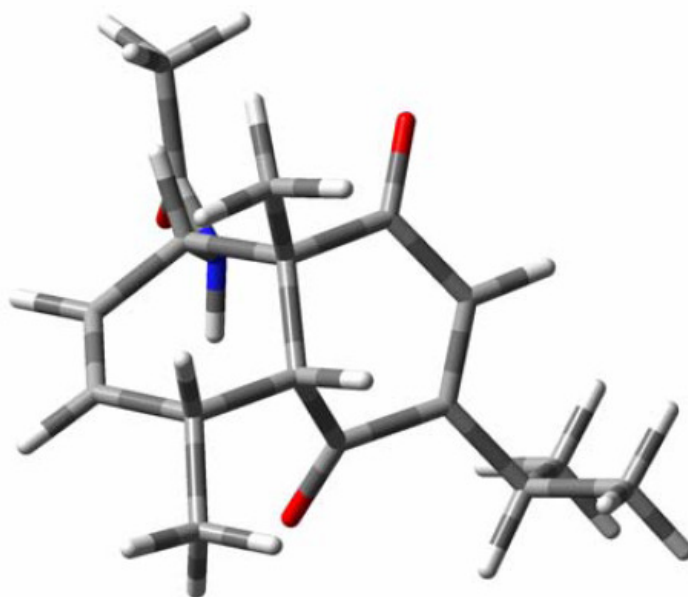
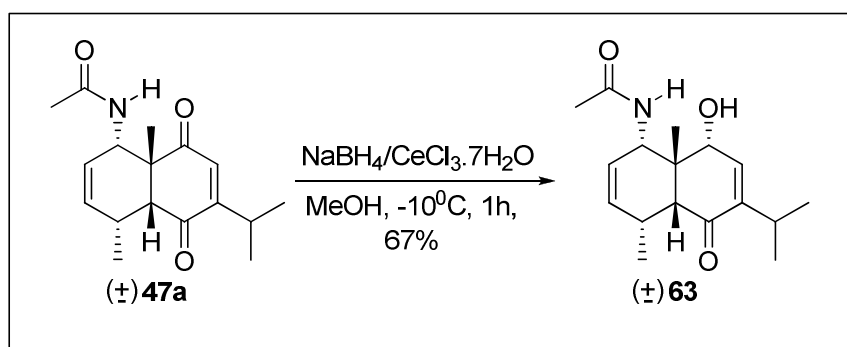


FIGURA 3.9 – Estrutura tridimensional da *cis*-enediona **47a**

3.5.6.4 - Redução seletiva da carbonila da *cis*-enediona **47a** pelo método de Luche

Como a redução através de hidretos mistos não apresentou seletividade, foi proposto utilizar a redução de Luche,⁶⁶ (Esquema 3.19).



ESQUEMA 3.19 – Redução de Luche

⁶⁶ a) Luche, J-L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5454. b) Burnell, D. J.; Liu, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6573.

Nesta condição otimizada, reagente de Luche ($\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) foi adicionado em duas porções durante 5 minutos à solução da *cis*-enediona **47a** em metanol a -10°C . Agitação adicional por 50 minutos, forneceu o mono-álcool **63** com 67% de rendimento. Todas as reações preliminares até chegar a condição otimizada foram acompanhadas por CG.

3.6 – Estudo de atividade biológica com as *p*-benzoquinonas

Foi realizado, em conjunto com grupo de pesquisa sob coordenação do Prof. Dr. Damião P. De Sousa no Laboratório de Química de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (LAPROBIO) na UFS, estudos sobre as atividades larvicida, anticonvulsivante e analgésica das *p*-benzoquinonas (**12-17**).^{67,68,69} Estes nossos estudos visaram determinar o efeito dos substituintes alquílicos na atividade biológica das *p*-benzoquinonas, Figura 3.9.

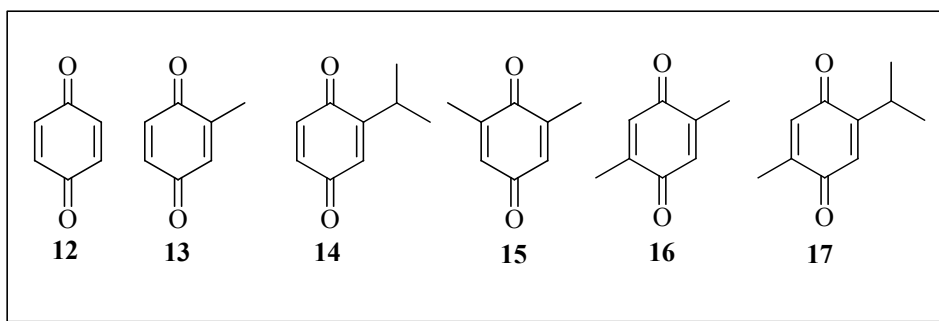


FIGURA 3.9 – Derivados de *p*-benzoquinonas

Com relação à atividade larvicida, usando a conhecida relação estrutura-atividade nós identificamos características estruturais que podem contribuir para o entendimento da atividade das quinonas e seus derivados. Isto foi baseado na presença de grupos alquil que ligados ao anel aumentam a atividade biológica

⁶⁷ De Sousa, D. P.; Vieira, Y. W.; Uliana, M. P.; Melo, M. A.; Brocksom, T. J.; Cavalcanti, S. C. H. *Parasitol. Res.* **2010**, *107*, 741.

⁶⁸ De Sousa, D. P.; Nobrega, F. F. F.; Santos, C. C. M. P.; Benedito, R. B.; Vieira, Y. W.; Uliana, M. P.; Brocksom, T. J.; De Almeida, R. N. *Rev. Bras. Farmacogn.*, aceito para publicação.

⁶⁹ De Sousa, D. P.; Nobrega, F. F. F.; Santos, C. C. M. P.; Benedito, R. B.; Vieira, Y. W.; Uliana, M. P.; Brocksom, T. J.; De Almeida, R. N. *Rec. Nat. Prod.*, submetido.

das *p*-benzoquinonas. Além disso, o número, posição, e tipo desses grupos alteram a potência do composto. Assim os resultados experimentais sugerem que através da modificação estrutural apropriada das *p*-benzoquinonas é possível desenvolver novos compostos inseticidas potencialmente adequados para o controle do mosquito da dengue.

Para a atividade anticonvulsivante e analgésica também foi utilizada a relação estrutura-atividade, e de forma semelhante nossos resultados experimentais também sugerem que através da modificação estrutural apropriada das *p*-benzoquinonas é possível desenvolver novos compostos anticonvulsivantes potencialmente capazes de controlar a epilepsia, tal como compostos analgésicos.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

4 - CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

4.1 - Conclusões

Na oxidação de mono-fenóis a *p*-benzoquinonas os complexos [CoII(salen)], [CoII(dmsalen)] e [CoII(salpn)] promoveram a oxidação de dez dos onze fenóis testados (**1-10**), sendo que o [CoII(salen)] apresenta melhores resultados. Com relação aos fenóis, observou-se que a reatividade segue em uma ordem crescente, do sem substituinte alquílico até o mais substituído. O catalisador [CoII(dmsalpn)] promoveu apenas a oxidação dos fenóis di-substituídos (**8-10**), enquanto os catalisadores com diferentes metais (Cu, Ni e V) não promovem a oxidação dos fenóis testados.

Os oxidantes OXONE[®] e DMD também podem ser utilizados para oxidar mono-fenóis a *p*-benzoquinonas, no entanto, a maior reatividade dos fenóis di-substituídos fica mais clara, visto que o fenol sem substituintes e os fenóis mono-substituídos não sofreram oxidação. Com relação aos oxidantes, ácido iodoxibenzóico (IBX) e peróxido de hidrogênio 30% com Br₂, os testes mostraram que estes oxidantes não oxidam os mono-fenóis testados.

Quanto às reações multicomponente (MCR), pode-se concluir que o método é vantajoso, pois apresenta uma metodologia experimental simples, formando produtos sinteticamente interessantes, como por exemplo, cicloaduto com esqueleto carbônico dos sesquiterpenos eudesmanos. Ao aliar as MCR com as vantagens das reações assistidas por microondas, a reação não necessita mais solvente e o tempo reacional diminui de 24 horas para 30 minutos, no entanto, o rendimento diminui cerca de 50% comparando com as MCR em refluxo.

O estudo também mostrou que as MCR podem ser realizadas em escalas maiores (100mmol), com rendimento de 57%, comparando quando realizadas em escalas menores (1mmol) e rendimento de 70%.

Com relação ao estudo teórico baseado nos cálculos computacionais das energias dos orbitais de fronteira ($\text{HOMO}_{\text{dieno}}$ e $\text{LUMO}_{\text{dienófilo}}$), pode-se obter algumas conclusões.

- ✓ Com relação aos dienófilos (**12-17**), quanto mais substituintes alquílicos menos reativo foi perante a reação de Diels-Alder, fato evidenciado na reação com a *p*-benzoquinona (**12**) onde a reação ocorre nas duas duplas ligações.
- ✓ Com relação aos dienos (**50-53**), constatou-se pelos cálculos que o grupo substituinte benzamida ativa mais o dieno do que o grupo acetamida e que o substituinte alquílico no carbono terminal do dieno também faz com que a energia de HOMO seja maior

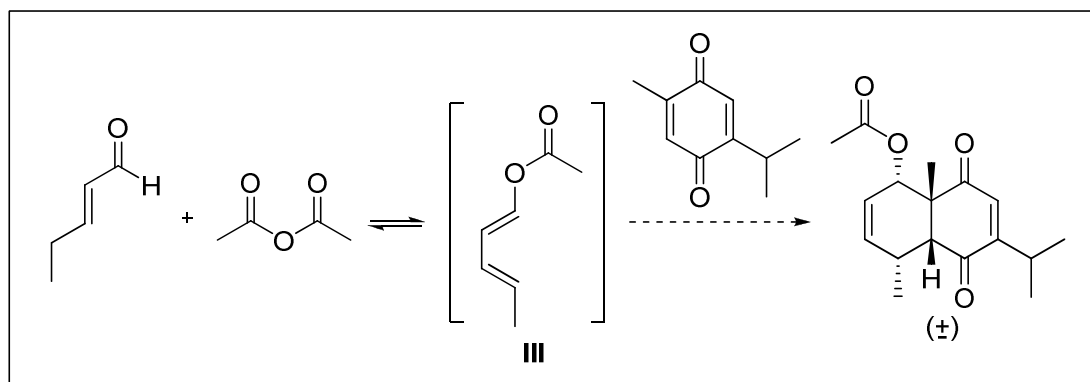
Os estudos de modificação do cicloaduto **47a** demonstraram a elevada versatilidade deste intermediário, visto que foi obtidos produtos como a *cis*-dicetona **55a**, a *cis*-enediona **56**, a *trans*-enediona **47b** e o mono-álcool **63**, todos apresentando o esqueleto carbônico dos sesquiterpenos eudesmanos.

4.2 - Perspectivas Futuras

Como perspectivas futuras, pretendemos aprimorar o método Diels-Alder/MCR/MW, com o intuito de melhorar os rendimentos. Seguindo essa linha de pesquisa pode-se estudar a possibilidade de utilização de outros dienos, assim como iniciar um estudo de síntese enantiosseletiva.

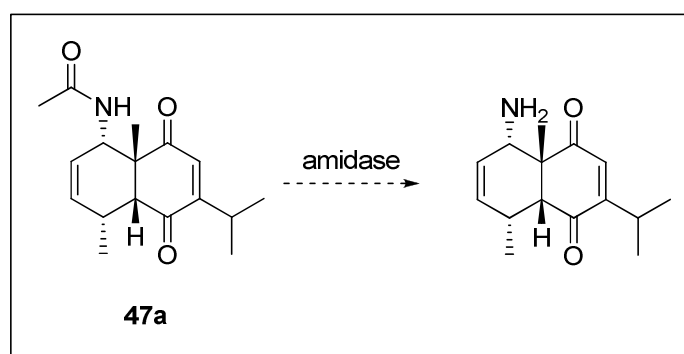
Com relação às transformações no intermediário **47a**, para que se assemelhe a sesquiterpenos eudesmanos naturais bio-ativos, uma atenção maior pode ser dada a modificação do grupo amida. Para isso, propomos duas alternativas:

A primeira proposta seria formar outro dieno (com outro grupo substituinte), e posteriormente realizar, se necessário, alguma transformação química. A proposta inicial seria fazer o dieno **III**, que apresenta um grupo acetoxi como substituinte, para isto utilizaria o anidrido acético para reagir com o aldeído. (Esquema 4.1).



Esquema 4.1 – Diels-Alder/MCR com anidrido

A segunda alternativa seria fazer a hidrólise da amida do intermediário **47a** através de meio microbiológico, forma esta que utiliza meio reacional neutro. Um exemplo deste tipo de transformação é muito conhecido industrialmente no processo de obtenção de penicilinas semi-sintéticas. A proposta para o intermediário **47a** seria utilizar uma amidase específica. Esquema 4.2.



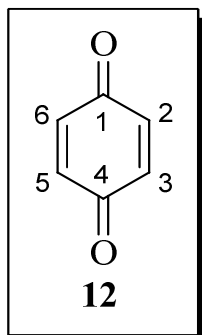
Esquema 4.2 – Hidrólise da amida por meio microbiológico

Por fim, todos os materiais de partida (*p*-benzoquinonas), assim como os produtos obtidos, devem ser submetidos à bioensaios com o nosso colaborador Prof. Dr. Damião P. De Sousa no Laboratório de Química de Produtos Naturais e Sintéticos Bio-ativos (LAPROBIO) da Universidade Federal de Sergipe.

5. ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA

5 - ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA

5.1 - Caracterização estrutural da *para*-benzoquinona (**12**)



O ponto de fusão observado para o composto **12** foi de 111-114 °C sendo que o ponto de fusão descrito na literatura⁷⁰ para este mesmo composto é de 113-115 °C. (CAS 106-51-4).

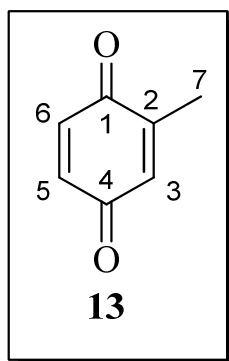
Os dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **12** são apresentados na Tabela 5.1.

TABELA 5.1 – Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **12**

	posição	δ_H , mult., <i>J</i> (Hz)	δ_C
	1 e 4	---	187,2
	2, 3, 5 e 6	6,79 (s)	136,6

RMN ¹H (200 MHz), RMN ¹³C (50 MHz) em CDCl₃

⁷⁰ Acros Organics; *Catalog of Organic and Fine Chemicals*, Fisher Scientific, 2007/ 2008, Vol. 282, p.1927.

5.2 - Caracterização estrutural da 2-metil-*para*-benzoquinona (**13**)

O ponto de fusão observado para o composto **13** foi de 65-68 °C sendo que o ponto de fusão descrito na literatura⁷¹ para este mesmo composto é de 67-70 °C. (CAS 553-97-9)

Os dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **13** são apresentados na Tabela 5.2.

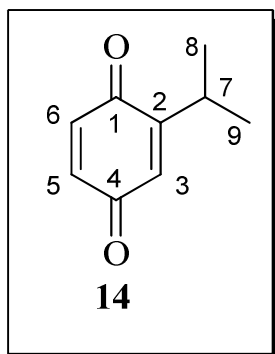
TABELA 5.2 – Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **13**

	posição	δ_H (mult., J (Hz))	δ_C
	1	---	187,7
	2	---	145,9
	3	6.62 (m, $J=1,7$ e $2,5$)	133,3
	4	---	187,5
	5	6.72 (dd, $J=2,5$ e $10,1$)	136,4
	6	6.76 (d, $J=10,1$)	136,6
	7	2.06 (d, $J=1,7$)	15,7

RMN ¹H (200 MHz), RMN ¹³C (50 MHz) em CDCl₃

⁷¹ Saladino, R.; Neri, V.; Mincione, E.; Filippone, P.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 8493.

5.3 - Caracterização estrutural da 2-isopropil-*para*-benzoquinona (14)



O ponto de fusão observado para o composto **14** foi de 57-60 °C sendo que o ponto de fusão descrito na literatura⁷⁰ para este mesmo composto é de 54-58 °C. (CAS 15232-10-7).

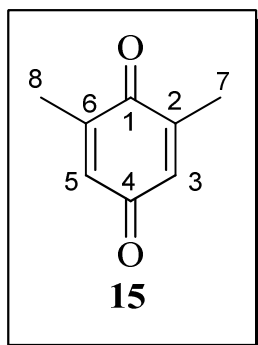
Os dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **14** são apresentados na Tabela 5.3.

TABELA 5.3 – Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **14**

	posição	δ_H (mult., J (Hz))	δ_C
<p style="text-align: center;">14</p>	1	---	189,6
	2	---	156,3
	3	6.55 (d, $J=1,2$)	130,3
	4	---	186,8
	5	6.73 (d, $J=2,5$)	135,8
	6	6.74 (d, $J=2,5$)	137,0
	7	3.04 (dhept, $J=1,2$ e 6,8)	26,7
	8 e 9	1.14 (d, $J=6,8$)	21,2

RMN ¹H (200 MHz), RMN ¹³C (50 MHz) em CDCl₃

5.4 - Caracterização estrutural da 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (15)



O ponto de fusão observado para o composto **15** foi de 69-72 °C sendo que o ponto de fusão descrito na literatura⁷² para este mesmo composto é de 71-73 °C. (CAS 527-61-7).

Os dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **15** são apresentados na Tabela 5.4.

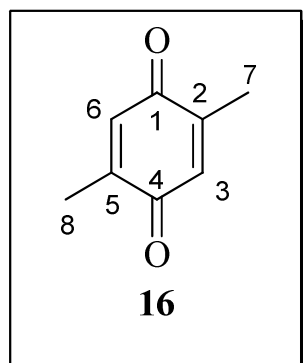
TABELA 5.4 – Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **15**

	posição	δ_H (mult., J (Hz))	δ_C
	1	---	188,2
	2 e 6	---	145,7
	3 e 5	6.58 (q, $J=1,0$)	133,3
	4	---	187,6
	7 e 8	2.09 (d, $J=1,0$)	15,9

RMN ¹H (200 MHz), RMN ¹³C (50 MHz) em CDCl₃

⁷² Adam, W.; Herrmann, W. A.; Lin, J.; Saha-Möller, C. R.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8281.

5.5 - Caracterização estrutural da 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (16)



O ponto de fusão observado para o composto **16** foi de 121-123 °C sendo que o ponto de fusão descrito na literatura⁷² para este mesmo composto é de 124-125 °C. (CAS 137-18-8).

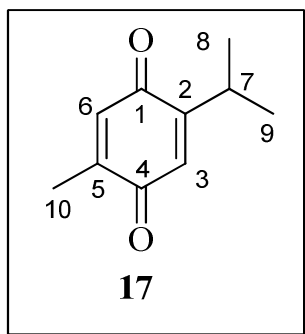
Os dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **16** são apresentados na Tabela 5.5.

TABELA 5.5 – Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **16**

	posição	δ_H (mult., J (Hz))	δ_C
	1 e 4	---	188,0
	2 e 5	---	145,8
	3 e 6	6.60 (q, $J=1,6$)	133,3
	7 e 8	2.04 (d, $J=1,6$)	15,4

RMN ¹H (200 MHz), RMN ¹³C (50 MHz) em CDCl₃

5.6 - Caracterização estrutural da timoquinona (17)



O ponto de fusão observado para o composto **17** foi de 47-48 °C sendo que o ponto de fusão descrito na literatura³⁷ para este mesmo composto é de 45-47 °C. (CAS 490-91-5).

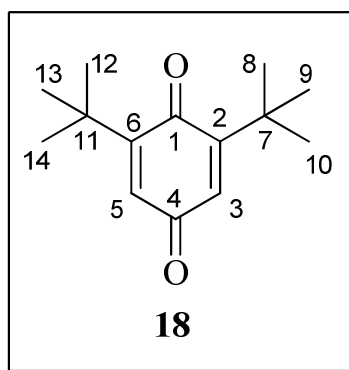
Os dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **17** são apresentados na Tabela 5.6.

TABELA 5.6 – Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **17**

	posição	δ_H (mult., J (Hz))	δ_C
<p>17</p>	1	---	188,5
	2	---	154,9
	3	6.57 (d, $J=1,2$)	133,8
	4	---	187,4
	5	---	145,1
	6	6.50 (q, $J=1,6$)	130,3
	7	3.03 (dhept, $J=1,2$ e 6,8)	26,5
	8 e 9	1.10 (d, $J=6,8$)	21,4
	10	2.02 (d, $J=1,6$)	15,3

RMN ¹H (200 MHz), RMN ¹³C (50 MHz) em CDCl₃

5.7 - Caracterização estrutural da 2,6-di-terc-butil-*para*-benzoquinona (**18**)



O ponto de fusão observado para o composto **18** foi de 64-66 °C sendo que o ponto de fusão descrito na literatura⁷³ para este mesmo composto é de 65-68 °C. (CAS 18802-80-7).

Os dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **18** são apresentados na Tabela 5.7.

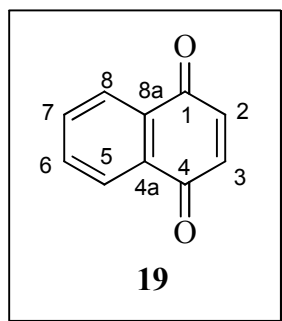
TABELA 5.7 – Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **18**

	posição	δ_H (mult., J (Hz))	δ_C
<p style="text-align: center;">18</p>	1	---	187,8
	2 e 6	---	157,9
	3 e 5	6,51 (s)	130,1
	4	---	186,9
	7 e 11	---	35,5
	8, 9, 10, 12, 13 e 14	1,28 (s)	29,3

RMN ¹H (200 MHz), RMN ¹³C (50 MHz) em CDCl₃

⁷³ Bernini, R.; Mincione, E.; Barontini, M.; Fabrizi, G.; Pasqualetti, M.; Tempesta, S.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7733.

5.8 - Caracterização estrutural da *para*-naftoquinona (**19**)



O ponto de fusão observado para o composto **19** foi de 118-120 °C sendo que o ponto de fusão descrito na literatura⁷⁴ para este mesmo composto é de 120-122 °C. (CAS 130-15-4).

Os dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **19** são apresentados na Tabela 5.8.

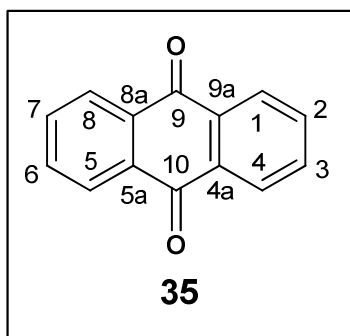
TABELA 5.8 – Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **19**

	posição	δ_H (mult., <i>J</i> (Hz))	δ_C
<p style="text-align: center;">19</p>	1 e 4	---	185,3
	2 e 3	6,98 (s)	126,4
	4a e 8a	---	133,9
	5 e 8	7,75 (AA`BB`)	134,1
	6 e 7	8,09 (AA`BB`)	138,3

RMN ¹H (200 MHz), RMN ¹³C (50 MHz) em CDCl₃

⁷⁴ Barton, D. H. R.; Finet, J-P.; Thomas, M.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6397.

5.9 - Caracterização estrutural da antraquinona (35)



O ponto de fusão observado para o composto **35** foi de 282-285 °C sendo que o ponto de fusão descrito na literatura⁷⁵ para este mesmo composto é de 284-286 °C. (CAS 84-65-1).

Os dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **35** são apresentados na Tabela 5.9.

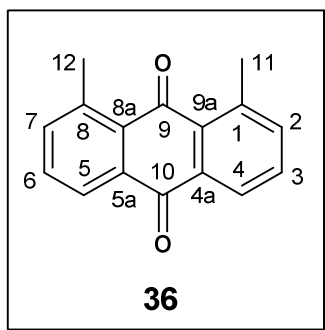
TABELA 5.9 – Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para a antraquinona (**35**)

	posição	δ_H (mult., <i>J</i> (Hz))	δ_C
<p style="text-align: center;">35</p>	1, 4, 5 e 8	7,82 (AA`BB`)	127,0
	2, 3, 6 e 7	8,34 (AA`BB`)	133,9
	4a, 5a, 8a e 9a	---	131,1
	9 e 10	---	184,0

RMN ¹H (200 MHz), RMN ¹³C (50 MHz) em CDCl₃

⁷⁵ Sigma-Aldrich; *Manual de Produtos Químicos Finos*, 2009/ 2010, p.194.

5.10 - Caracterização estrutural do 1,8-dimetil-antraquinona (**36**)



O ponto de fusão observado para a 1,8-dimetil-antraquinona **36** foi de 156-158 °C sendo que o ponto de fusão descrito na literatura para este mesmo composto é de 158-159 °C. (CAS 15815-40-4). Esse dado comprova a formação de apenas um dos regioisômeros, pois o outro regioisômero (metila C-12 no carbono C-5 ao invés de C-8) apresenta um ponto de fusão de 191-193 °C.⁷⁶

Através da análise de I.V. observou-se a presença de carbonila, apresentando absorção em 1670 cm⁻¹.

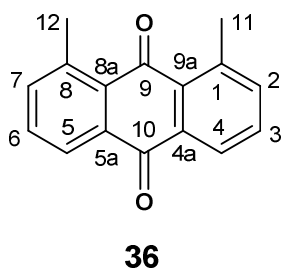
Foi observado primeiramente por RMN ¹³C a ausência da carbonila da amida, comprovando sua perda, depois se verificou também a ausência de dois carbonos vinílicos, que seriam os CH no cicloaduto do lado do dienófilo, uma comprovação de que havia formado o bis-aduto. Tabela 5.10.

No espectro de RMN ¹³C, observou-se a presença de 3 carbonos quaternários, em δc 141,0, 133,1 e 134,2 ppm, referentes aos carbonos C-1, C-4a, C-9a e C-8, C-5a e C-8a. O mesmo com os carbonos sp² CH, onde se observou apenas 3, em δc 138,0, 132,4 e 125,3 ppm, referentes aos carbonos C-2, C-3, C-4 e C-7, C-6 e C-5, o que demonstra o quanto o bis-aduto é simétrico.

Os dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **36** são apresentados na Tabela 5.10.

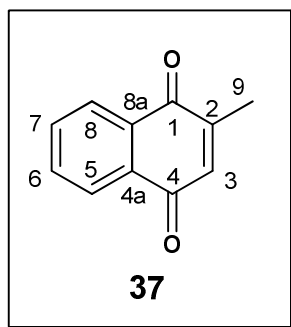
⁷⁶ Cristol, S. J.; Caspar, M. L. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2020.

Tabela 5.10 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **36**.

	posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}
 <p style="text-align: center;">36</p>	1 e 8	---	141,0
	2 e 7	7,5 – 7,6 (m)	138,0
	3 e 6	7,5 – 7,6 (m)	132,4
	4 e 5	8,1 (dd, $J=7,4$ e $1,5$)	125,3
	4a e 5a	---	133,1
	9	---	188,0
	8a e 9a	---	134,2
	10	---	184,3
	11 e 12	2,80 (s)	22,9

RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3

5.11 - Caracterização estrutural da vitamina K3 (menadiona) (37)



O ponto de fusão observado para o composto **37** foi de 104-106 °C sendo que o ponto de fusão descrito na literatura⁷⁷ para este mesmo composto é de 103-104 °C. (CAS 58-27-5).

Através da análise de I.V. observou-se a presença de carbonila, apresentando absorção em 1665 cm⁻¹.

Os dados de RMN ¹³C confirmaram a presença de duas carbonilas por apresentar os sinais em δ_C 185.0 e 185.6 ppm, Tabela 5.11.

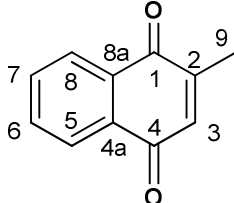
Os hidrogênios aromáticos foram observados através do espectro de RMN ¹H, apresentando os multipletos em δ_H 7,7-7,8 e 8,0-8,1 ppm.

O hidrogênio vinílico H-3 foi observado em δ_H 6,82 ppm apresentando um quadrupeto como multiplicidade e uma constante de acoplamento de $J=1,5$ Hz, confirmando assim o seu acoplamento com a metila C-9, onde observa-se o sinal em δ_H 2,17 ppm como um dubleto e com a mesma constante de acoplamento $J=1,5$ Hz.

Os dados de RMN ¹H e RMN ¹³C para o composto **37** são apresentados na Tabela 5.11.

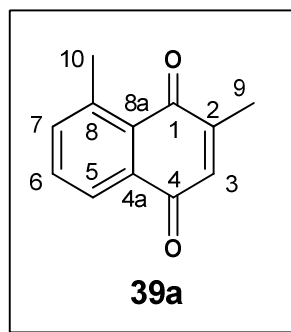
⁷⁷ Lebrasseur, N.; Fan, G-J.; Oxoby, M.; Looney, M. A.; Quideau, S. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1551.

TABELA 5.11 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **37**

	posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}
 <p style="text-align: center;">37</p>	1	---	185,6
	2	---	148,2
	3	6,82 (q, $J=1,5$)	135,7
	4	---	185,0
	4a	---	132,3
	5	7,7-7,8 (AA'BB')	126,1
	6	8,0-8,1 (AA'BB')	133,6
	7	8,0-8,1 (AA'BB')	133,6
	8	7,7-7,8 (AA'BB')	126,5
	8a	---	132,2
	9	2,19 (d, $J=1,5$)	16,5

RMN ^1H (200 MHz), RMN ^{13}C (50 MHz) em CDCl_3

5.12 - Caracterização estrutural do 2,8-dimetil-naftoquinona (39a)



Através da análise de I. V. observou-se a presença de carbonila, apresentando absorção em 1658 cm^{-1} .

Os dados de RMN ^{13}C confirmaram a presença de duas carbonilas por apresentar os sinais em δ_{C} 185,3 e 188,7 ppm, Tabela 5.11. Foi possível confirmar também a presença das metilas C-9 e C-10 através dos sinais em δ_{C} 16,8 e 22,8 ppm.

Através do espectro de RMN ^1H , observou-se os sinais em δ_{H} 8,0, 7,58, 7,5 ppm referente aos hidrogênios aromáticos H-5, H-6 e H-7 respectivamente.

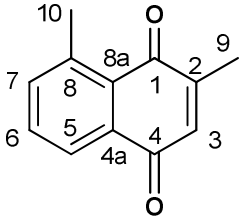
O hidrogênio vinílico H-3 foi observado em δ_{H} 6,8 ppm apresentando um quadrupeto como multiplicidade e uma constante de acoplamento de $J=1,6\text{ Hz}$, confirmando assim o seu acoplamento com a metila C-9, onde observa-se o sinal em δ_{H} 2,75 ppm como um dubleto e com a mesma constante de acoplamento $J=1,6\text{ Hz}$.

A comprovação que se tratava desse regioisômero foi obtida através do ponto de fusão. O ponto de fusão observado para a 2,8-dimetil-naftoquinona **39a** foi de $135\text{-}137\text{ }^{\circ}\text{C}$ sendo que o ponto de fusão para esse mesmo composto na literatura⁷⁸ é de $135\text{ }^{\circ}\text{C}$. Já o ponto de fusão para o seu regioisômero, o qual apresenta a metila C-10 no carbono C-5, é de $95\text{ }^{\circ}\text{C}$.

⁷⁸ Schmid, R.; Goebel, F.; Warnecke, A.; Labahn, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 1199.

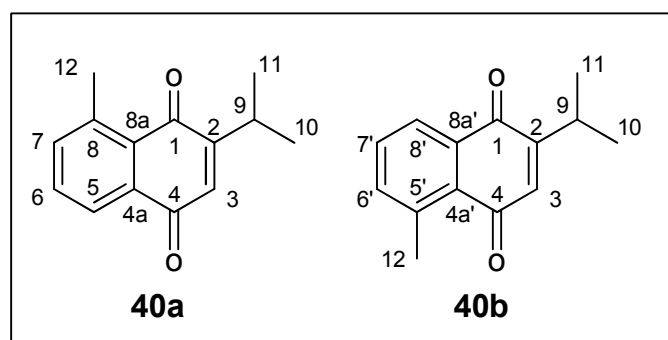
Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **39a** são apresentados na Tabela 5.12.

TABELA 5.12 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **39a**

	posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}
 <p>39a</p>	1	---	188,7
	2	---	134,2
	3	6,8 (q, $J=1,6$)	149,4
	4	---	185,3
	4a	---	133,7
	5	8,0 (m)	124,9
	6	7,58 (m)	137,6
	7	7,5 (m)	132,8
	8	---	141,2
	8a	---	132,6
	9	2,18 (d, $J=1,6$)	16,8
	10	2,75 (s)	22,8

RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3

5.13 - Caracterização estrutural da mistura de cicloadutos (**40a** e **40b**)



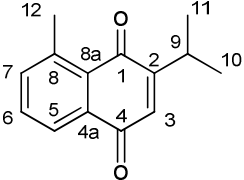
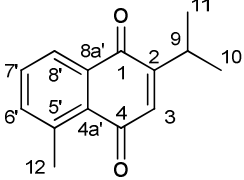
Através da análise de I. V. observou-se a presença de carbonila, apresentando absorção em 1662 cm^{-1} .

Através do espectro de RMN ^1H observou-se que o H-9 apresenta um sinal em $\delta_{\text{H}} 3,25\text{ ppm}$ como um duplo hepteto com as constantes de acoplamento de $J=6,9$ e $1,1\text{ Hz}$, comprovando que este acopla com as metilas H-10, H-11 e com o hidrogênio vinílico H-3.

No espectro de RMN ^{13}C observou-se um carbono em $\delta_{\text{C}} 27,0\text{ ppm}$, referente ao CH do grupo isopropílico. Os sinais que comprovam a metila C-12 são observados por RMN ^{13}C em $\delta_{\text{C}} 22,8\text{ ppm}$ e por RMN ^1H em $\delta_{\text{H}} 2,75\text{ ppm}$, como um singlete.

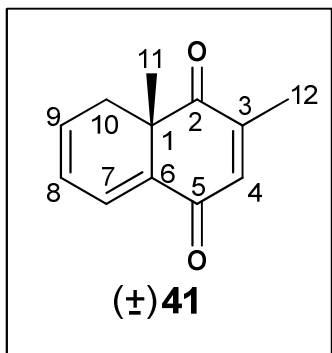
Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para a mistura **40a** e **40b** são apresentados na Tabela 5.12.

TABELA 5.12 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para a mistura **40a** e **40b**

	posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}
	1	---	186,8
	2	---	158,6
 <p>40a</p>	3	6,72 (d, $J=1,1$)	131,1
	4	---	185,8
	4a e 8a'	---	137,4
	5 e 8'	7,98 (d, $J=7,6$)	124,8
	6 e 7'	7,56 (t, $J=7,6$)	132,6
	7 e 6'	7,5 (d, $J=7,6$)	137,6
	8 e 5'	---	141,2
 <p>40b</p>	8a e 4a'	---	133,3
	9	3,25 (dhept, $J=6,9, 1,1$)	27,0
	10	1,18 (d, $J=6,9$)	21,6
	11	1,18 (d, $J=6,9$)	21,6
	12	2,75 (s)	22,8

RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3

5.14 - Caracterização estrutural do cicloaduto (41)



A enumeração do cicloaduto **41** foi apresentada conforme recomendações oficiais da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para sistemas bicíclicos [4.4.0], o mesmo para os demais compostos com este sistema.

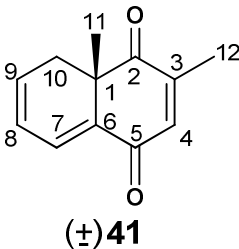
Através da análise por I.V. observou-se primeiramente a presença de apenas duas bandas de carbonila (1658 e 1690 cm^{-1}), e não 3 como era de se esperar para o produto de cicloadição contendo o grupo amida.

Para comprovar a ausência do grupo amida analisaram-se os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C , onde não se observou os sinais correspondentes a metila e a carbonila da função amida, a qual deveria apresentar um sinal em δ_{C} 170 ppm, confirmando assim que o cicloaduto isolado não continha esse grupo.

Observou-se através o espectro de RMN ^{13}C um CH_2 em δ_{H} 31,9 e dois carbonos quaternários, um em δ_{C} 134,0 ppm e o outro em δ_{C} 147,0 ppm, além de quatro CH sp^2 em δ_{C} 123,1, 130,1, 133,9 e 139,2 ppm, confirmando assim a estrutura esperada.

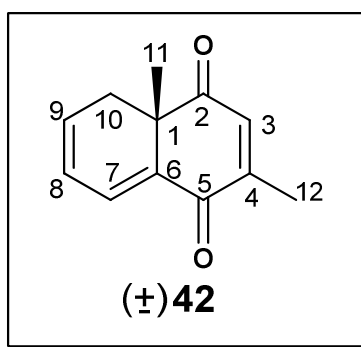
Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **41** são apresentados na Tabela 5.14.

TABELA 5.14 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **41**

	posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}
 <p>(±)41</p>	1	---	44,2
	2	---	201,2
	3	---	147,8
	4	6,8 (s)	139,2
	5	---	184,9
	6	---	134,0
	7	7,08 (dt, $J=5,6$ e $1,0$)	133,9
	8	6,31 (ddd, $J=9,4$, $5,6$ e $2,7$)	130,1
	9	6,24 (ddd, $J=9,4$, $5,5$, $1,0$)	123,1
	10	α 2,65 (dd, $J=19,0$; $5,5$) β 2,58 (dt, $J=19,0$; $2,7$)	31,9
	11	1,28 (s)	16,8
	12	2,08 (s)	24,9

RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3

5.15 - Caracterização estrutural do cicloaduto (**42**)



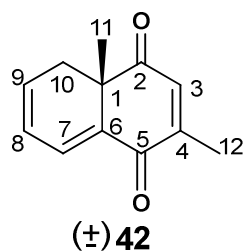
A caracterização deste cicloaduto **42** foi semelhante ao cicloaduto **41** e sua confirmação da estrutura foi obtida por comparação entre os espectros. A única diferença é que a metila C-12 agora se encontra no carbono quaternário C-4 em δ_{C} 151,8 ppm e o carbono C3 agora é vinílico em δ_{C} 135,1 ppm.

Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **42** são apresentados na Tabela 5.15.

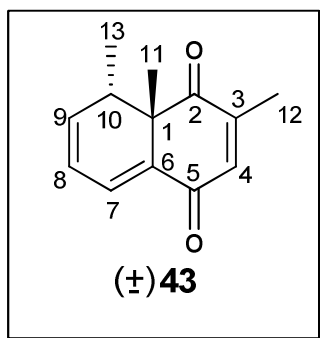
TABELA 5.15 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **42**

	posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}
	1	---	44,5
	2	---	200,1
	3	6,65 (s)	135,1
	4	---	151,8
	5	---	185,4
	6	---	134,0
	7	7,13 (dd, $J=5,8$ e $1,0$)	134,1
	8	6,27-6,28 (m)	130,8
	9	6,27-6,28 (m)	123,4
	10	α 2,61 (dd, $J=18,5$; $6,0$) β 2,57 (dt, $J=18,5$; $2,9$)	31,9
	11	1,25 (s)	16,7
	12	2,11 (s)	25,0

RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3



5.16 - Caracterização estrutural do cicloaduto (43)



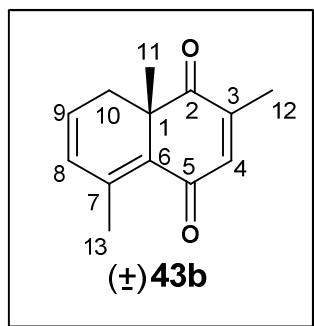
Através da análise por I.V. pode-se observar a presença da carbonila conjugada do sistema enediona pela absorção intensa em 1680 cm^{-1} .

A ausência do grupo amida pode ser confirmada através do espectro de RMN ^{13}C , onde não se observou o sinal em $\delta_{\text{C}} 170\text{ ppm}$ característico da carbonila de amida.

A formação da dupla ligação C6-C7 pode ser confirmada pela presença de mais um carbono quaternário em $\delta_{\text{C}} 138,7\text{ ppm}$ e pela presença de um hidrogênio olefínico em $\delta_{\text{H}} 7,08\text{ ppm}$ referente ao hidrogênio H-7.

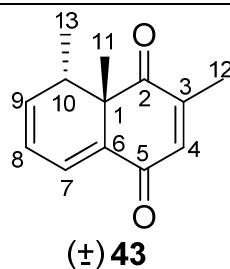
Com relação a regioseletividade, esta pode ser comprovada através da multiplicidade do hidrogênio metílico H-13. Este hidrogênio apresenta-se como um dubleto ($\delta_{\text{H}} 0,84\text{ ppm}$, $J=6,5\text{ Hz}$) e acopla com H-10 ($\delta_{\text{H}} 2,87\text{ ppm}$, quint. $J=6,5\text{ Hz}$).

Se o composto formado fosse o outro regioisomero **43b**, a metila C-13 estaria ligada ao carbono C-7 e seus hidrogênios metílicos H-13 deveriam se apresentar como um singlete na faixa de $\delta_{\text{H}} 2,0\text{-}2,5\text{ ppm}$ por tratar-se agora de uma metila vinílica, Figura 5.1.

FIGURA 5.1 –Regioisômero de **43b**

A estereosseletividade da reação Diels-Alder/MCR do cicloaduto **43** pode ser comprovada pela correlação entre os hidrogênios H-10 e H-11, que se encontram na mesma face no espectro de NOESY.

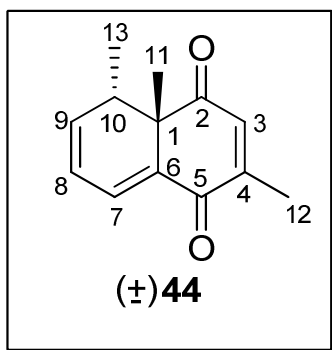
Os dados de RMN 1D (^1H e ^{13}C) e RMN 2D (COSY, HMBC e NOESY) para o composto **43** são apresentados na Tabela 5.16.

TABELA 5.16 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **43**

posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}	COSY	HMBC		NOESY
				$^2\text{J}_{\text{H-C}}$	$^3\text{J}_{\text{H-C}}$	
1	---	49,0	---	---	---	---
2	---	200,6	---	---	---	---
3	---	148,1	---	---	---	---
4	6,83 (q, $J=1,4$)	140,8	12	---	2, 6	---
5	---	185,0	---	---	---	---
6	---	133,8	---	---	---	---
7	7,08 (dd, $J=5,5$ e $1,0$)	130,1	8, 9	---	1, 5, 9	8
8	6,13 (dd, $J=9,6$ e $5,5$)	121,6	7, 9	7	6, 10	7
9	6,30 (ddd, $J=9,6$, $6,5$ e $1,0$)	139,9	7,8,10	---	1, 7,10	10,13
10	2,87 (quint., $J=6,5$)	37,0	9, 13	1,9,13	6, 8,11	9,11,13
11	1,35 (s)	13,3	---	1	2, 6	10
12	2,06 (d, $J=1,4$)	25,5	4	3	2	4
13	0,84 (d, $J=6,5$)	16,6	10	10	1, 9	9, 10

RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3

5.17 - Caracterização estrutural do cicloaduto (44)



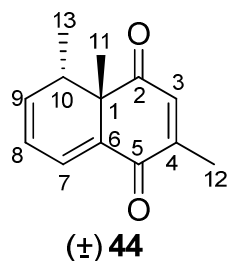
A caracterização deste cicloaduto **44** foi semelhante ao cicloaduto **43** e sua confirmação da estrutura foi obtida por comparação entre os espectros. A única diferença é que a metila C-12 agora se encontra no carbono quaternário C-4 em δ_C 148,5 ppm e o carbono C3 agora é vinílico em δ_C 140,9 ppm

Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **44** são apresentados na Tabela 5.17.

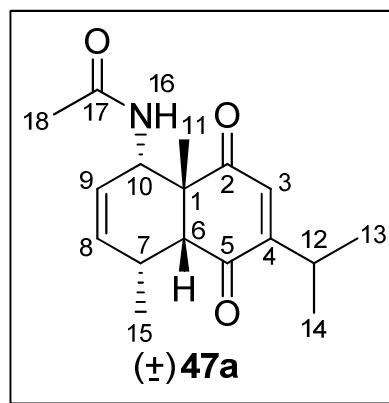
TABELA 5.17 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **44**

	posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}
	1	---	50,1
	2	---	199,5
	3	6,61 (q, $J=1,4$)	140,9
	4	---	148,5
	5	---	184,2
	6	---	134,1
	7	7,12 (dd, $J=5,4$ e $1,0$)	140,0
	8	6,14 (dd, $J=9,4$ e $5,4$)	129,1
	9	6,30 (ddd, $J=9,4$, $6,4$ e $1,0$)	121,4
	10	2,84 (quint., $J=6,4$)	37,3
	11	1,42 (s)	13,8
	12	2,11 (d, $J=1,4$)	25,9
	13	0,96 (d, $J=6,4$)	17,3

RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3



5.18 - Caracterização estrutural da *cis*-enediona (47a)



Através da análise do espectro de I.V. observou-se a presença da absorção característica da função amida (sobreposição entre as absorções da carbonila da amida e da função enediona em 1750 e 1680 cm^{-1}).

A análise dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C confirmou a permanência do grupo amida, onde se observou o sinal da carboxila em $\delta_{\text{C}} 169,7$ ppm, a metila em $\delta_{\text{C}} 25,7$ ppm, seus hidrogênios como um singlete em $\delta_{\text{H}} 2,04$ ppm e o hidrogênio ligado ao nitrogênio que apresentava um dubleto em $\delta_{\text{H}} 7,12$ ppm. (Tabela 5.18).

Quanto a quimiosseletividade da reação, através dos dados espectroscópicos, observou-se que a cicloadição ocorre apenas na dupla ligação que contem a metila C-11. Os sinais que confirmam que a cicloadição ocorreu na dupla contendo a metila e não na dupla contendo o grupo isopropila são os da própria metila C-11, apresentando no espectro de RMN ^{13}C um sinal em $\delta_{\text{C}} 19,0$ ppm e no espectro de RMN ^1H um singlete em $\delta_{\text{H}} 1,38$ ppm, que não deixam duvida por serem característicos de metila em carbono sp^3 .

Em relação a regioseletividade das reações, para determinar se a cicloadição ocorreu com as metilas C-11 e C-15 vizinhas ou com o grupo amida vizinho a metila C-11 da junção de anel, foi necessária a utilização de RMN 2D, através do experimento de COSY e HMBC. Através do espectro de COSY

observou-se que o hidrogênio da junção de anel H-6 acopla com o hidrogênio H-7 e que H-15 acopla com H-7. Assim através desses acoplamentos por COSY e o fato de que por HMBC ${}^2J_{\text{H-C}}$ H-7 acopla com C-15 confirmam que a metila é vizinha ao hidrogênio H-6 e não ao grupo amida.

A estereosseletividade da reação Diels-Alder/MCR pode ser comprovada pela correlação entre os hidrogênios H-10 e H-11, que se encontram na mesma face no espectro de NOESY.

A seguir é apresentado a conformação de menor energia do cicloaduto, otimizada pelo programa Chem3D Pro 10.0/método MM, Figura 5.2.

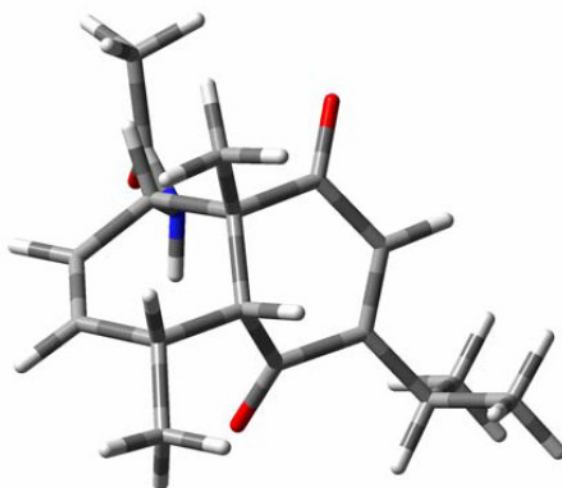
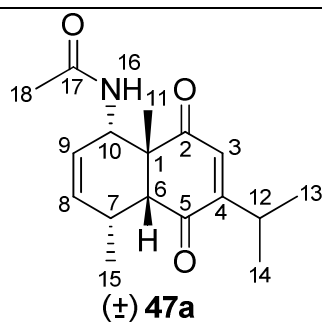


FIGURA 5.2 -.conformação de menor energia

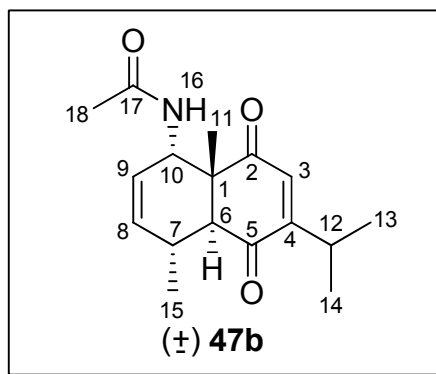
Os dados de RMN 1D (${}^1\text{H}$ e ${}^{13}\text{C}$) e RMN 2D (COSY, HMBC e NOESY) para o composto **47a** são apresentados na Tabela 5.18.

TABELA 5.18 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para a *cis*-enediona **47a**

posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}	COSY	HMBC		NOESY
				$^2\text{J}_{\text{H-C}}$	$^3\text{J}_{\text{H-C}}$	
1	---	49,7	---	---	---	---
2	---	200,0	---	---	---	---
3	6,41 (d, $J=0,9$)	133,8	12	2	1,5,12	13, 14
4	---	159,3	---	---	---	---
5	---	204,4	---	---	---	---
6	3,18 (d, $J=8,0$)	57,7	7	1,5,7	4,11,15	7,10,11
7	2,70-2,73 (m)	31,4	6, 15	15	---	6,8,15
8	5,52 (dt, $J=10,1$ e 1,8)	127,9	7, 9	7	---	7, 15
9	5,59 (dt, $J=10,1$ e 2,8)	131,6	8, 10	---	1	10
10	4,57 (ddd, $J=9,9$, 4,7 e 2,8)	51,2	9, 16	1	2, 8	6,9,11
11	1,38 (s)	19,4	---	---	2,6,10	6, 10
12	2,99 (dhept, $J=6,8$ e 0,9)	27,0	3,13,14	4	3,13,14	13, 14
13	1,14 (d, $J=6,8$)	21,3	12	12	---	3, 12
14	1,14 (d, $J=6,8$)	21,5	12	12	---	3, 12
15	0,82 (d, $J=7,6$)	23,5	7	7	6, 8	7, 8
16	7,12 (d, $J=9,9$)	---	10	---	---	18
17	---	169,7	---	---	---	---
18	2,04 (s)	25,7	---	17	---	16

RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3

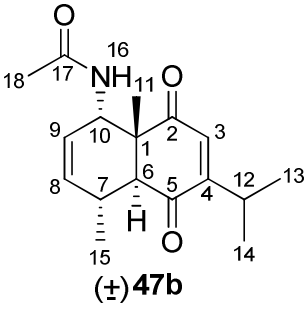
5.19 - Caracterização estrutural da *trans*-enediona (**47b**)



A caracterização deste cicloaduto **47b** foi semelhante ao cicloaduto **47a**, a única diferença é que o hidrogênio H-6 agora se encontra na face oposta. A confirmação dessa alteração pode ser observada na constante de acoplamento entre os hidrogênios H6-H7, antes no cicloaduto **47a** o H-6 apresentava um dubleto em δ_{H} 3,18 ppm com uma constante de acoplamento de $J=8,0\text{Hz}$, agora no cicloaduto **47b** este hidrogênio apresenta um dubleto em δ_{H} 2,86 ppm com uma constante de acoplamento de $J=9,8\text{Hz}$, característico de um acoplamento *trans*-diaxial com o metínico H-7 (δ_{H} 2,77-2,73 ppm).

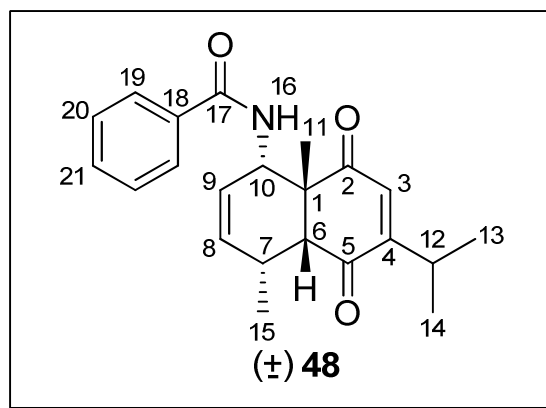
Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **47b** são apresentados na Tabela 5.19.

TABELA 5.19 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **47b**

	posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}
 <p>(±) 47b</p>	1	---	48,5
	2	---	200,3
	3	6,25 (d, $J=1,1$)	134,1
	4	---	160,7
	5	---	202,6
	6	2,82 (d, $J=9,8$)	54,5
	7	2,75-2,67 (m)	27,8
	8	5,65 (s)	123,0
	9	5,65 (s)	131,3
	10	4,69 (dd, $J=9,4$ e $4,8$)	52,6
	11	1,09 (s)	19,8
	12	2,95 (dhept, $J=6,8$ e $1,1$)	27,6
	13	1,10 (d, $J=6,8$)	20,3
	14	1,13 (d, $J=6,8$)	20,6
	15	1,05 (d, $J=6,9$)	21,1
	16	---	---
	17	---	169,1
	18	1,91 (s)	23,4

RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3

5.20 - Caracterização estrutural do cicloaduto (48)



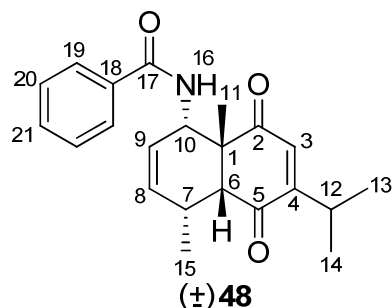
A caracterização deste cicloaduto **48** foi semelhante ao cicloaduto **47**, e sua confirmação da estrutura foi obtida por comparação entre os espectros. A única diferença observada entre eles é que ao invés de ter a metila C-18 do grupo N-acetil, agora no cicloaduto **48** se encontra um anel aromático no lugar.

A confirmação do anel aromático pode ser observada por RMN ^1H e RMN ^{13}C . Os sinais de hidrogênios característicos em δ_{H} 7,4-7,5 ppm e os carbonos em δ_{C} 127,0, 128,6 e 131,8 ppm comprovam a presença do anel aromático.

Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **48** são apresentados na Tabela 5.20.

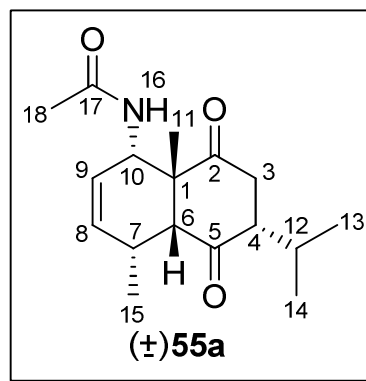
TABELA 5.20 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **48**

	posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}
	1	---	50,0
	2	---	200,1
	3	6,43 (s)	133,8
	4	---	159,0
	5	---	204,6
	6	3,25 (d, $J=7,4$)	57,7
	7	2,75-2,78 (m)	31,5
	8	5,64 (s)	127,7
	9	5,64 (s)	131,6
	10	4,79 (d, $J=9,5$)	51,7
	11	1,45 (s)	25,9
	12	3,0 (hept, $J=6,4$)	27,1
	13	1,13 (d, $J=6,2$)	21,2
	14	1,13 (d, $J=6,2$)	21,4
	15	0,88 (d, $J=7,2$)	19,4
	16	7,96 (d, $J=9,5$)	---
	17	---	167,0
	18	---	158,2
	19	7,82 (d, $J=6,5$)	127,0
	20	7,4-7,5 (m)	128,6
	21	7,4-7,5 (m)	131,8



RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3

5.21 - Caracterização estrutural da dicetona (**55a**)



Na determinação estrutural da dicetona **55a**, a primeira evidência da redução 1,4 sistema enediona foi constatada por I.V. pelas absorções intensas em 1730 e 1705 cm^{-1} , características de grupos carbonílicos saturados. Por RMN ^{13}C tais funções foram confirmadas pelos sinais em δc $212,3$ e $209,5$ ppm. Adicionalmente, a presença de um carbono metilênico em δc $41,7$ ppm referente a C-3 e de um metínico em δc $52,8$ ppm referente a C-4, confirmam a proposta.

Com relação a disposição estereoquímica, pode ser sustentada pelas fortes correlações observadas por experimentos de NOESY entre os hidrogênios H-4, H-6 e H-7, o que sugere um arranjo conformacional do tipo cadeira, onde o grupo isopropílico em C-4 adota uma orientação pseudo-equatorial, Figura 5.3.

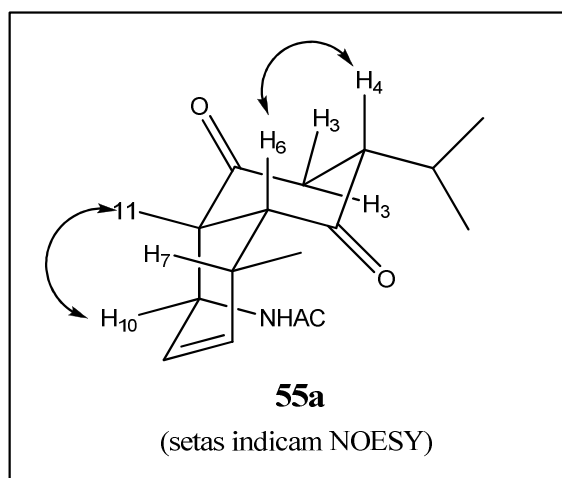
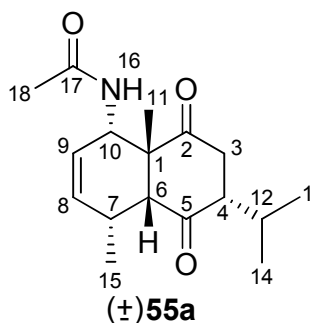


FIGURA 5.3 – Conformação proposta para **55a** com a correlação NOESY

Na Tabela 5.21 estão reunidos os dados espectroscópicos de RMN ^1H , RMN ^{13}C e NOESY da dicetona **55a**.

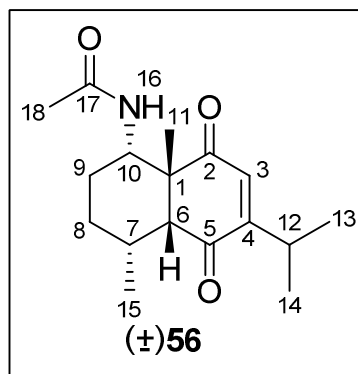
TABELA 5.21 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **55a**

	posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}	NOESY
	1	---	53,6	---
	2	---	212,3	---
	3	2,41 (dd, $J=17,7$ e $11,7$)-ax. 2,95 (dd, $J=17,7$ e $8,7$)-eq.	41,7	3eq.,14 3ax.,4,14
	4	2,79-2,73 (m)	52,8	3eq.,6,7,13
	5	---	209,5	---
	6	2,93 (d, $J=6,3$)	49,8	7, 15
	7	2,57-2,51 (m)	29,4	4, 6, 15
	8	5,71 (dt, $J=10,0$ e $4,0$)	132,7	7, 9, 15
	9	5,47 (dt, $J=10,0$ e $2,4$)	124,6	8, 10
	10	4,38 (dt, $J=9,2$ e $2,4$)	54,5	9, 11, 16
	11	1,38 (s)	21,0	6, 7, 10
	12	2,25 (hept, $J=7,2$)	26,9	4, 13, 14
	13	0,87 (d, $J=7,2$)	17,4	---
	14	0,94 (d, $J=7,2$)	18,0	---
	15	1,10 (d, $J=8,0$)	22,5	---
	16	5,88 (d, $J=9,2$)	---	---
	17	---	169,5	---
	18	1,94 (s)	23,5	---



RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3

5.22 - Caracterização estrutural da *cis*-enediona (**56**)

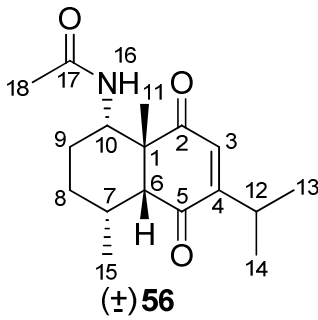


Na determinação estrutural do cicloaduto **56**, a primeira evidência da redução da dupla isolada foi constatada por RMN ^{13}C , através da presença de mais dois carbono metilênicos δ_{C} 33,0 e 27,3 ppm referentes a C-8 e C-9 respectivamente.

Outra evidência da redução da dupla ligação isolada também pode ser constatada por RMN ^1H , através da ausência de dois hidrogênios vinílicos H-8 e H-9, antes presentes no cicloaduto **47a**. Através de RMN ^1H pode se observar agora a presença de mais dois sinais referentes a hidrogênios metilênicos (δ_{H} 1,67-1,59 e 1,42-1,37ppm).

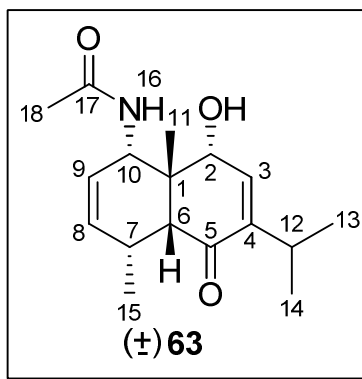
O restante da molécula se assemelha ao cicloaduto **47a** sendo que na Tabela 5.22 estão reunidos os dados espectroscópicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **56**.

TABELA 5.22 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **56**

	posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}
	1	---	54,3
	2	---	200,0
	3	6,48 (s)	134,7
	4	---	158,7
	5	---	205,7
 <p>(±) 56</p>	6	2,83 (d, $J=5,3$)	61,4
	7	1,86-1,79 (m)	32,2
	8	1,42-1,37 (m)	33,0
	9	1,67-1,59 (m)	27,3
	10	3,77 (dt, $J=9,8$ e $3,6$)	49,6
	11	1,30 (s)	16,9
	12	3,01 (hept, $J=6,8$)	26,6
	13	1,13 (d, $J=6,8$)	21,1
	14	1,11 (d, $J=6,8$)	21,3
	15	0,73 (d, $J=7,3$)	23,5
	16	7,23 (d, $J=9,8$)	---
	17	---	169,8
	18	2,02 (s)	24,8

RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3

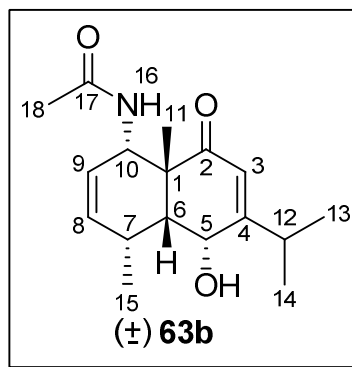
5.23 - Caracterização estrutural do mono-álcool (63)



A análise preliminar de I.V. confirmou a mono-redução do sistema enediona de **47a** pela presença das absorções intensas em 3502 e 1674 cm^{-1} , características dos grupamentos hidroxílico e carbonílico α,β -insaturado, respectivamente. A análise de RMN ^{13}C confirmou a presença de tais grupos pela presença de um carbono carbinólico em δ_{C} 74,8 ppm e de um único carbono carbonílico em δ_{C} 203,1 ppm.

A regiosseletividade da reação de redução no carbono C-2 foi constatada pelo sinal característico do hidrogênio olefínico H-3 em δ_{H} 6,36 ppm apresentado como um duplo dubleto com constante de acoplamento de 2,4 e 1,2 Hz refletindo claramente o acoplamento de H-3 com os hidrogênios carbinólico H-2 (δ_{H} 4,42, d, $J=2,4\text{Hz}$) e metínico H-12 (δ_{H} 2,76, dhept, $J=6,8$ e 1,2Hz).

Se a redução tivesse ocorrido no carbonílico C-5, mono-álcool **63b**, certamente H-3 se apresentaria em campo mais alto que o observado, tendo em vista que não seria mais β -carbonílico, e provavelmente na forma de um dubleto ou duplo dubleto com constantes de acoplamento entre 1-2Hz, características dos acoplamentos alílicos hipotéticos com os hidrogênios H-12 e/ou H-5, Figura 5.3.

FIGURA 5.3 – mono-alcool **63b**

Evidência adicional da redução no carbono C-2 foram obtidas pelo valor de deslocamento químico apresentado pelo carbono C-4 δ_c 146,1 ppm. O carbono C-4 por não ser mais β -carbonílico, apresentou uma variação de deslocamento químico da ordem de δ_c 13,2 ppm para campo mais alto em relação ao mesmo átomo no cicloaduto de partida **47a**.

Outras evidências que confirmam a redução no carbono C-2 foram associadas às correlações hetero-nucleares a três ligações ($^3J_{C-H}$) no espectro de HMBC entre o carbono carbinólico C-2 e os hidrogênios H-10 e metínico H-11 da junção de anel (δ_H 1,34, s) e entre o carbono carbonílico C-5 e o hidrogênio H-7.

Experimentos de NOESY definiram a estereoquímica relativa do novo centro estereogênico C-2 da molécula através das fortes correlações observadas entre os hidrogênios H-2, H-10 e H-11 (Figura 5.4). As demais correlações entre os hidrogênios presentes na molécula estão apresentadas na Tabela 5.23.

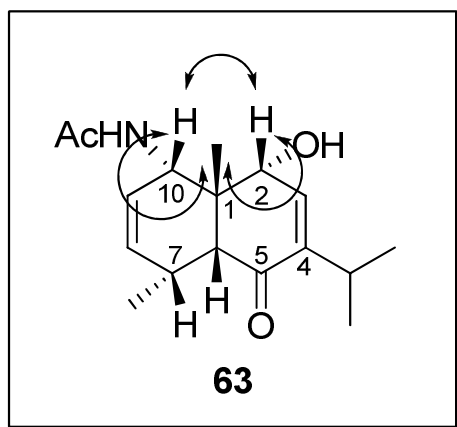


FIGURA 5.4 – Principais correlações de NOESY apresentadas por **63**

Na Tabela 5.23 estão reunidos os dados espectroscópicos de RMN ^1H , RMN ^{13}C , HMBC e NOESY do mono-álcool **63**.

TABELA 5.23 – Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o mono-álcool **63**

posição	δ_{H} (mult., J (Hz))	δ_{C}	HMBC		NOESY
			$^2\text{J}_{\text{H-C}}$	$^3\text{J}_{\text{H-C}}$	
1	---	51,2	---	---	---
2	4,40 (dt, $J=12,3$ e $2,4$)	74,8	3	4	3, 10, 11
3	6,36 (dd, $J=2,4$ e $1,2$)	141,3	---	1, 5,12	2,13 ou 14
4	---	146,1	---	---	---
5	---	203,1	---	---	---
6	2,62 (d, $J=4,9$)	54,4	1, 7, 5	2	---
7	2,56-2,61 (m)	29,2	8	5	---
8	5,86 (dd, $J=9,9$ e $1,5$)	135,6	7	6, 10,15	9, 15
9	5,44-5,49 (m)	122,7	---	7	8, 10
10	4,0-3,97 (m)	49,0	1, 9	8	2, 9, 11
11	1,34 (s)	23,7	1	2, 6, 10	2, 6, 7, 10
12	2,76 (dhept, $J=6,8$ e 1,2)	26,5	4, 13, 14	3	6, 13, 14
13	0,95 (d, $J=6,8$)	21,2	12	4, 14	---
14	1,03 (d, $J=6,8$)	21,9	12	4, 13	---
15	1,42 (d, $J=7,3$)	17,2	7	6, 8	---
16	5,32 (d, $J=12,0$)	---	---	---	---
17	---	171,1	---	---	---
18	1,83 (s)	23,4	---	---	---

RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3

6. PARTE EXPERIMENTAL

6 - PARTE EXPERIMENTAL

6.1 – GENERALIDADES

Os reagentes e solventes comerciais foram purificados de acordo com os procedimentos descritos por Perrin e Armarego.⁷⁹

Utilizou-se nitrogênio (N₂) para a obtenção de atmosfera inerte durante a realização das reações.

As fases orgânicas, secas com sulfato de sódio ou magnésio anidro, foram concentradas sob pressão reduzida, utilizando-se evaporador rotatório.

O desenvolvimento das reações e a formação dos produtos foram acompanhados através de cromatografia em camada delgada (CCD) realizadas em placas de espessura de 0,50 mm, preparadas com sílica gel 60 G – F254 com indicador de fluorescência da Merck ® (Art 1167, TLC-Kiesegel 60G) como fase estacionária. As placas de CCD foram reveladas com solução de vanilina (2,5 g de vanilina/100 ml de ácido acético/1 ml de ácido sulfúrico), solução aquosa de permanganato de potássio (3 g de KMnO₄, 20 g de K₂CO₃, 5 ml de hidróxido de sódio 5%, 300 ml de água), ou solução alcoólica de 2,4-dinitrofenilidrazina (2g de 2,4-dinitrofenilidrazina, 100 ml de metanol, 4 ml de H₂SO₄ concentrado), após terem sido observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ nm).

Acompanhou-se o desenvolvimento das reações e a formação dos produtos também através de cromatografia em fase gasosa em coluna capilar DB-1 (30 metros; 0,25 mm de diâmetro interno) acoplada a um aparelho SHIMADZU GC-17 A, provido de um detector por ionização em chama e

⁷⁹ Perrin, D. D; Armarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3ª ed., Pergamon Press, New York, 1988, 1-391.

operando de 70 a 250°C a uma taxa de aquecimento de 8°C/min. Utilizou-se nitrogênio anidro como gás de arraste.

Os produtos de reação foram purificados em colunas cromatográficas com sílica gel 60 - flash (230-400 mesh ASTM) e sílica gel 60 - comum (70-230 mesh ASTM) ou por cromatografia radial utilizando-se um aparelho Chromatotron® modelo 8924, usando-se pratos com espessura de 1, 2 ou 4 mm (sílica gel 60, PF 254 com sulfato de Cálcio, E. Merck # 7749).

Nas purificações por recristalização, utilizaram-se o método de solubilidade a quente e posterior cristalização a frio e o método de pares de solventes, aonde o composto é dissolvido em um solvente a frio e adiciona-se a seguir, a quente, outro solvente no qual o composto seja muito pouco solúvel. A mistura é resfriada até a recristalização e por filtração ou decantação separa-se os cristais da água-mãe.

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram realizados em um equipamento BOMEM Hartman & Braun MB-Séries (DQ - UFSCar) em pastilhas de KBr ou no caso de composto oleoso, em janelas de KBr. As absorções foram aferidas em unidades de cm^{-1} .

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H , 200 e 400 MHz) e de Carbono (RMN de ^{13}C , 50 MHz), foram adquiridos em espectrômetros Bruker ARX-200 e ARX-400 (DQ-UFSCar). Os solventes foram escolhidos dependendo da solubilidade do composto. Os mais utilizados foram: clorofórmio deuterado (CDCl_3), dimetilssulfóxido deuterado (DMSO- d_6), acetona deuterada (acetona- d_6) e metanol deuterado (metanol- d_4). Utilizou-se tetrametilsilano como padrão interno de referência ($\delta = 0$ ppm). Os valores de deslocamento químico foram referidos em unidade de δ e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos sinais foram determinadas através de integração eletrônica e as abreviações utilizadas para expressar sua

multiplicidade foram descritas da seguinte forma: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quadrupleto), m (multiplete), sl (singleto largo), dd (duplo dubleto), dt (duplo tripleto), hept (hepteto).

As microanálises foram realizadas em um analisador elementar Fisons modelo EA1108 CHNS-O.

Os pontos de fusão (P.F.) foram determinados em aparelho MQAPF-301.

O aparelho de microondas utilizado foi um reator de radiação focalizada da marca CEM e modelo Banchmate, do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais “Prof. Dr. José Tércio B. Ferreira” sob coordenação da Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa.

6.2 - PROCEDIMNETO EXPERIMENTAL

6.2.1 - Oxidação dos fenóis a *p*-benzoquinonas

Para a oxidação dos fenóis (**1-11**) à respectivas *p*-benzoquinonas (**12-19**) foram utilizados 5 métodos: método 1 - catálise por complexos metálicos; método 2 – oxidação com peroximonossulfato de potássio (OXONE[®]); método 3 – oxidação com dimetil dioxirano (DMD); método 4 – oxidação com ácido iodoxibenzóico (IBX); método 5 – oxidação com peróxido de hidrogênio 30%, que são apresentados a seguir. Os rendimentos e os dados físicos de cada *p*-benzoquinona estão apresentados no item (6.2.1.6).

6.2.1.1 - Procedimento geral para a oxidação dos fenóis a *p*-benzoquinonas com catálise por complexos metálicos

O fenol (**1 – 11**) (1,0 mmol) foi dissolvido em DMF (5 ml), onde em seguida foi borbulhado oxigênio gasoso por alguns minutos. Através de um balão de borracha contendo O₂ manteve-se uma atmosfera do gás no meio reacional durante todo o tempo de reação.

O complexo metálico (**23-29**) (6 mol %) foi adicionado à solução a qual foi mantida sob agitação a temperatura ambiente. O processo foi repetido mais duas vezes em um intervalo de três horas, sempre sob agitação e a temperatura ambiente, somando um total de 18 mol % de catalisador.

A reação foi mantida por 24 horas sendo finalizada com a adição de éter etílico (10 ml) e solução de HCl (0,1 mol/l). A fase orgânica foi extraída em éter etílico (3x10 ml) e em seguida lavada com água destilada e uma solução saturada de NaCl, por fim foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob vácuo.

O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9:1) como eluente, obtendo-se assim o produto puro.

6.2.1.1.1 - Preparação dos ligantes (salen, salpn, dmsalen e dmsalpn)

Os ligantes salen e salpn foram sintetizados pela condensação do salicilaldeído (0,50 mmol) com a diamina alifática apropriada (etilenodiamina ou propilenodiamina respectivamente) (0,25 mmol) em etanol (30 ml), refluxada durante 3 horas. A purificação foi realizada por recristalização.

Os ligantes dmsalen e dmsalpn foram sintetizados pela condensação da 2-hidroxiacetofenona (0,50 mmol) com a diamina alifática apropriada (etilenodiamina e propilenodiamina respectivamente) (0,25 mmol) em etanol (30 ml) e refluxada durante 3 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada sob vácuo, recristalizada em etanol.

6.2.1.1.2 - Preparação dos complexos metálicos [CoII(salen)] (21), [CoII(dmsalen)] (22), [CoII(salpn)] (23), [CoII(dmsalpn)] (24), [NiII(salen)] (25), [CuII(salen)] (26) e [VOIV(salen)] (27)

Foi adicionado (1,0 mmol) da base de Schiff (ligante) em etanol (30 ml) com uma mistura previamente preparada de acetato do metal (Co, Cu ou Ni) (1 mmol) ou sulfato (no caso do derivado do íon vanádio ($[\text{VOSO}_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)). A mistura foi refluxada por 3 horas, resfriada em temperatura ambiente e posteriormente filtrada a vácuo com o auxílio de um funil de Büchner, resultando em um sólido que foi lavado com uma solução de 5 ml de água e 5 ml de etanol, recristalizado e seco sob vácuo.

6.2.1.2 - Procedimento geral para a oxidação dos fenóis a *p*-benzoquinonas com OXONE®

Uma solução aquosa de Na₂EDTA (20 ml, 0,4 mmol) foi adicionada em uma solução do fenol (**1 – 11**) (0,5 mmol) em acetonitrila (30 ml), a temperatura ambiente. Nesta solução resultante foi adicionado uma mistura de peroximonosulfato de potássio (OXONE®) e NaHCO₃ (7,75 mmol). As reações foram realizadas de duas formas: a primeira com atmosfera de O₂ mantidas através de um balão com o gás e a segunda realizada sem o balão com o O₂.

Após agitação a temperatura ambiente por 24 horas, a reação foi finalizada com uma solução saturada de NaCl e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro e concentradas sob vácuo.

O produto puro foi obtido por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano e acetato de etila (9:1) como eluente.

6.2.1.3 - Procedimento geral para a oxidação dos fenóis a *p*-benzoquinonas com Dimetil dioxirano (DMD)

O fenol (**1 – 11**) (2,0 mmol) foi dissolvido em acetona (4 ml) e água destilada (4 ml), em seguida foi adicionado OXONE® (3,0 mmol) e NaHCO₃ (8 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. As reações foram realizadas de duas formas: a primeira com atmosfera de O₂ mantidas através de um balão com o gás e a segunda realizada sem o balão com o O₂.

Por fim a reação foi finalizada com a adição de água destilada e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob vácuo.

O produto puro foi obtido por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano e acetato de etila (9:1) como eluente.

6.2.1.4 - Procedimento geral para a oxidação dos fenóis a *p*-benzoquinonas com Ácido iodoxibenzóico (IBX)

O fenol (**1 – 11**) (0,3 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ anidro ou DMF anidro (5,7 ml), em seguida foi adicionado IBX (0,3 mmol), mantendo sob agitação por 24 horas.

Para finalizar a mistura foi diluída com água destilada (10 ml). A solução foi extraída com acetato de etila (2 x 10 ml). A fase orgânica foi lavada com água destilada, solução saturada de NaCl e por fim seca com sulfato de magnésio anidro, a qual em seguida foi concentrada sob vácuo. Desta forma recuperou-se todo o material de partida, com todos os fenóis.

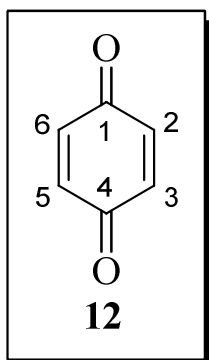
6.2.1.5 - Procedimento geral para a oxidação dos fenóis a *p*-benzoquinonas com peróxido de hidrogênio 30%

A uma solução de fenol (**1 – 11**) (1,0 mmol) e Br₂ (0,5 mmol) foi adicionado uma solução de H₂O₂ (30%, 0,2 ml, 4,0 mmol) e H₂SO₄ concentrado (0,1 ml) em metanol (3 ml). A mistura resultante foi mantida em refluxo por 2 horas.

O volume total foi reduzido sob vácuo para eliminar excesso de metanol, em seguida foi feita a extração com éter etílico e seco com sulfato de magnésio anidro. Por fim foi concentrado sob vácuo, recuperando assim todo o material de partida, com dez dos fenóis testados (**1-10**), na reação com o β-naftol **11** o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano e acetato de etila (9:1) como eluente.

6.2.1.6 - Rendimentos e os dados espectroscópicos das *para*-benzoquinonas obtidas por cada um dos métodos 1-5.

6.2.1.6.1 - *para*-benzoquinona (**12**)



Método 1 – Oxidação com catálise por complexos metálicos (6.2.1.1)

Os reagentes utilizados para obtenção da *p*-benzoquinona (**12**) foram o fenol (1,0 mmol, 94 mg), complexo metálico (18 mol %), DMF (5 ml), com balão de borracha com O₂.

Complexo metálico= [CoII(salen)] (**21**), [CoII(dmsalen)] (**22**), [CoII(salpn)] (**23**), [CoII(dmsalpn)] (**24**), [NiII(salen)] (**25**), [CuII(salen)] (**26**) e [VOIV(salen)] (**27**).

Catalisador utilizado	(21)	(22)	(23)	(24)	(25)	(26)	(27)
massa (12)	32.4 mg	5.4 mg	---	---	---	---	---
Rendimento	30%	5%	---	---	---	---	---

Rendimentos após purificação cromatográfica

Método 2 – Oxidação com OXONE® (6.2.1.2) e **Método 3** – oxidação com DMD (6.2.1.3) = O fenol **1** não sofreu oxidação nos dois métodos

Dados físicos de 12

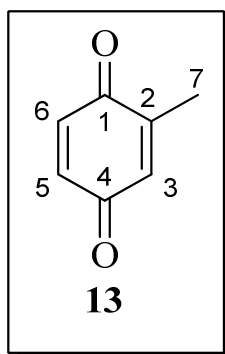
I.V. (*KBr*, ν_{max} , cm^{-1}): 3055, 1650, 1589, 1363, 1307, 1084, 943.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃): δ : 6,79 (4H, s).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃): δ : 187,2; 136,6.

p.f. = 111-114 °C (*p.f.* lit.⁷⁰ = 113–115 °C)

6.2.1.6.2 - 2-metil-*para*-benzoquinona (13)



Método 1 – Oxidação com catálise por complexos metálicos (6.2.1.1)

Os reagentes utilizados para obtenção da 2-metil-*p*-benzoquinona (**13**) foram o *o*-cresol (**2**) ou *m*-cresol (**3**) (1,0 mmol, 108 mg), complexo metálico (18 mol %), DMF (5 ml), com balão de borracha com O₂.

Complexo metálico= [CoII(salen)] (**21**), [CoII(dmsalen)] (**22**), [CoII(salpn)] (**23**), [CoII(dmsalpn)] (**24**), [NiII(salen)] (**25**), [CuII(salen)] (**26**) e [VOIV(salen)] (**27**).

Catalisador utilizado	(21)	(22)	(23)	(24)	(25)	(26)	(27)
massa de (13) partindo de (2)	66mg	12mg	5mg	---	---	---	---
Rendimento	54%	10%	4%	---	---	---	---
massa de (13) partindo de (3)	42mg	14mg	4mg	---	---	---	---
Rendimento	34%	11%	3%	---	---	---	---

Rendimentos após purificação cromatográfica

Método 2 – Oxidação com OXONE® (6.2.1.2) e **Método 3** – oxidação com DMD (6.2.1.3) = Os fenóis **2** e **3** não sofreram oxidação nos dois métodos

Dados físicos de 13

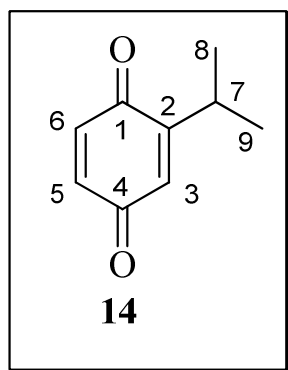
I.V. (*KBr*, ν_{max} , cm^{-1}): 2930, 1678, 1652, 1615, 1155.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃): δ : 6,76 (1H, d, $J= 10,1$ Hz); 6,72 (1H, dd, $J= 2,5$ e 10,1Hz); 6,62 (1H, s); 2,06 (3H, s).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃): δ : 187,7; 187,5; 145,9; 136,6; 136,4; 133,3; 15,7.

p.f. = 65–68 °C (*p.f.* lit.⁷¹ = 66–67 °C)

6.2.1.6.3 - 2-isopropil-*para*-benzoquinona (**14**)



Método 1 – Oxidação com catálise por complexos metálicos (6.2.1.1)

Os reagentes utilizados para obtenção da 2-isopropil-*p*-benzoquinona (**14**) foram o 2-isopropil-fenol (1,0 mmol, 136 mg), complexo metálico (18 mol %), DMF (5 ml), com balão de borracha com O₂.

Complexo metálico= [CoII(salen)] (**21**), [CoII(dmsalen)] (**22**), [CoII(salpn)] (**23**), [CoII(dmsalpn)] (**24**), [NiII(salen)] (**25**), [CuII(salen)] (**26**) e [VOIV(salen)] (**27**).

Catalisador utilizado	(21)	(22)	(23)	(24)	(25)	(26)	(27)
massa (14)	60mg	22.5mg	7.5mg	---	---	---	---
Rendimento	40%	15%	5%	---	---	---	---

Rendimentos após purificação cromatográfica

Método 2 – Oxidação com OXONE® (6.2.1.2)

	Com O ₂	Sem O ₂
massa de 14	7.5mg	7.5mg
rendimento	5%	5%

Rendimentos após purificação cromatográfica

Método 3 – Oxidação com DMD (6.2.1.3) - O fenol **4** não sofreu oxidação nesse método.

Dados físicos de 14

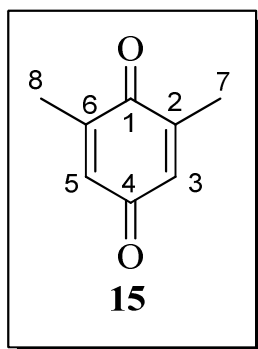
I.V. (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3000, 1675, 1653, 1365, 1096.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃): δ : 6,74 (1H, d, $J=2,5$ Hz); 6,73 (1H, d, $J=2,5$ Hz); 6,55 (1H, d, $J=1,2$ Hz); 3,04 (1H, d, $J=6,8$ e 1,1 Hz); 1,14 (6H, d, $J=6,8$ Hz).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃): δ : 189,6; 186,8; 156,3; 137,0; 135,8; 130,3.

p.f. = 57–60 °C (*p.f.* lit.⁷⁰ = 54–58 °C)

6.2.1.6.4 - 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (15)



Método 1 – Oxidação com catálise por complexos metálicos (6.2.1.1) =

Os reagentes utilizados para obtenção da 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**15**) foram o 2,6-dimetil-fenol (**5**) ou 3,5-dimetil-fenol (**7**) (1,0 mmol, 122mg), complexo metálico (18 mol %), DMF (5 ml), com balão de borracha com O₂.

Complexo metálico= [CoII(salen)] (**21**), [CoII(dmsalen)] (**22**), [CoII(salpn)] (**23**), [CoII(dmsalpn)] (**24**), [NiII(salen)] (**25**), [CuII(salen)] (**26**) e [VOIV(salen)] (**27**).

Catalisador utilizado	(21)	(22)	(23)	(24)	(25)	(26)	(27)
massa de (15) partindo de (5)	129mg	34mg	9.5mg	NR	NR	NR	NR
Rendimento	95%	25%	7%	---	---	---	---
massa de (15) partindo de (7)	31mg	12mg	7mg	NR	NR	NR	NR
Rendimento	23%	9%	5%	---	---	---	---

Rendimentos após purificação cromatográfica

Método 2 – Oxidação com OXONE® (6.2.1.2)

	Com O ₂	Sem O ₂
massa de (15) partindo de (5)	13.6mg	19mg
Rendimento (15)	10%	14%
massa de (15) partindo de (7)	27mg	43.5mg
Rendimento (15)	20%	32%

Rendimentos após purificação cromatográfica

Método 3 – Oxidação com DMD (6.2.1.3)

	Com O ₂	Sem O ₂
massa de (15) partindo de (5)	13.6mg	22mg
Rendimento (15)	10%	16%
massa de (15) partindo de (7)	26mg	30mg
Rendimento (15)	19%	22%

Rendimentos após purificação cromatográfica

Dados físicos de 15

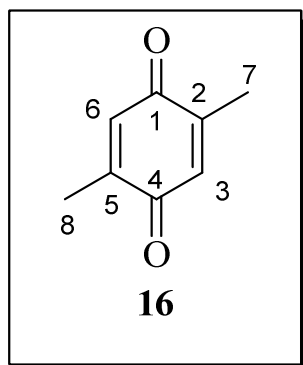
I.V. (*KBr*, ν_{max} , cm^{-1}): 2950, 1643, 1610, 1489, 1379, 1253, 1156, 928.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃): δ : 6,58 (2H, q, $J=1,0$ Hz); 2,09 (6H, d, $J=1,0$ Hz).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃): δ : 188,2; 187,6; 145,7; 133,3; 15,9.

p.f. = 69–72 °C (*p.f.* lit.⁷² 71–73 °C)

6.2.1.6.5 - 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (16)



Método 1 – Oxidação com catálise por complexos metálicos (6.2.1.1)

Os reagentes utilizados para obtenção da 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**16**) foram o 2,5-dimetil-fenol (**6**) (1,0 mmol, 122mg), complexo metálico (18 mol %), DMF (5 ml), com balão de borracha com O₂.

Complexo metálico= [CoII(salen)] (**21**), [CoII(dmsalen)] (**22**), [CoII(salpn)] (**23**), [CoII(dmsalpn)] (**24**), [NiII(salen)] (**25**), [CuII(salen)] (**26**) e [VOIV(salen)] (**27**).

Catalisador utilizado	(21)	(22)	(23)	(24)	(25)	(26)	(27)
massa 16	122mg	31mg	4mg	---	---	---	---
Rendimento	90%	23%	3%	---	---	---	---

Rendimentos após purificação cromatográfica

Método 2 – Oxidação com OXONE® (6.2.1.2)

	Com O ₂	Sem O ₂
massa de 16	19mg	45mg
rendimento	14%	33%

Rendimentos após purificação cromatográfica

Método 3 – Oxidação com DMD (6.2.1.3)

	Com O ₂	Sem O ₂
massa de 16	26mg	31mg
rendimento	19%	23%

Rendimentos após purificação cromatográfica

Dados físicos de **16**

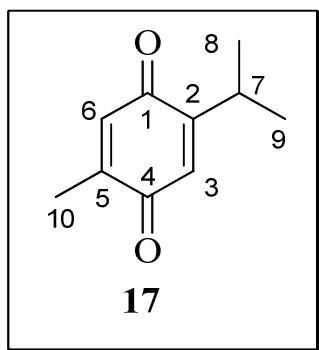
I.V. (*KBr*, ν_{max} , cm^{-1}): 2950, 1643, 1610, 1440, 1379, 1254, 1155, 927.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃): δ 6,60 (2H, q, $J=1,6$ Hz); 2,04 (6H, d, $J=1,6$ Hz).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃): δ : 188,0; 145,8; 133,3; 15,4.

p.f. = 121-123 °C (*p.f.* lit.⁷² 124–125 °C)

6.2.1.6.6 - Timoquinona (17)



Método 1 – Oxidação com catálise por complexos metálicos (6.2.1.1) =

Os reagentes utilizados para obtenção da timoquinona(17) foram o timol (8) (1,0 mmol, 150mg), complexo metálico (18 mol %), DMF (5 ml), com balão de borracha com O₂.

Complexo metálico= [CoII(salen)] (21), [CoII(dmsalen)] (22), [CoII(salpn)] (23), [CoII(dmsalpn)] (24), [NiII(salen)] (25), [CuII(salen)] (26) e [VOIV(salen)] (27).

Catalisador utilizado	(21)	(22)	(23)	(24)	(25)	(26)	(27)
massa 17	152.5mg	52.5mg	26mg	6.5mg	NR	NR	NR
Rendimento	93%	32%	16%	4%	---	---	---

Rendimentos após purificação cromatográfica

Método 2 – Oxidação com OXONE® (6.2.1.2)

	Com O ₂	Sem O ₂
massa de 17	8.2mg	67mg
rendimento	5%	41%

Rendimentos após purificação cromatográfica

Método 3 – Oxidação com DMD (6.2.1.3)

	Com O ₂	Sem O ₂
massa de 17	18mg	36mg
rendimento	11%	22%

Rendimentos após purificação cromatográfica

Dados físicos de 17

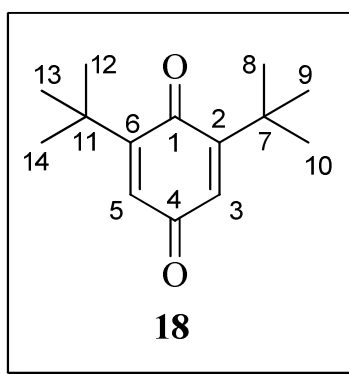
I.V. (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 2968, 1645, 1614, 1250, 1134, 933.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃): δ : 6,57 (1H, q, $J=1,2$ Hz); 6,50 (1H, q, $J=1,6$ Hz); 3,03 (1H, d, $J=1,2$ e 6,8Hz); 2,02 (3H, d, $J=1,6$ Hz); 1,10 (6H, d, $J=6,8$ Hz).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃): δ : 188,5; 187,4; 154,9; 145,1; 133,8; 130,3; 26,5; 21,4; 15,3.

p.f. = 47–48 °C (*p.f.* lit.³⁷ = 45–47 °C)

6.2.1.6.7 - 2,6-di-terc-butil-*para*-benzoquinona (18)



Método 1 – Oxidação com catálise por complexos metálicos (6.2.1.1)

Os reagentes utilizados para obtenção da 2,6-di-terc-butil-*para*-benzoquinona (**18**) foram o 2,6-di-terc-butil-fenol (**9**) (1,0 mmol, 206 mg), complexo metálico (18 mol %), DMF (5 ml), com balão de borracha com O₂.

Complexo metálico= [CoII(salen)] (**21**), [CoII(dmsalen)] (**22**), [CoII(salpn)] (**23**), [CoII(dmsalpn)] (**24**), [NiII(salen)] (**25**), [CuII(salen)] (**26**) e [VOIV(salen)] (**27**).

Catalisador utilizado	(21)	(22)	(23)	(24)	(25)	(26)	(27)
massa (18)	213 mg	207 mg	196mg	48mg	NR	NR	NR
Rendimento	97%	94%	89%	22%	---	---	---

Rendimentos após purificação cromatográfica

Método 2 – Oxidação com OXONE® (6.2.1.2) e **Método 3** – oxidação com DMD (6.2.1.3) = O fenol **9** não sofreu oxidação nos dois métodos.

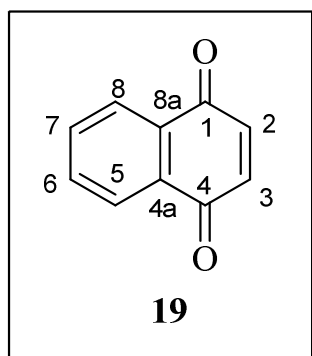
Dados físicos de **18**

I.V. (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 2980, 1660, 1360, 1320, 920, 880.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃): δ : 6.51 (2H, s), 1.28 (18H, s),.

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃): δ : 187,8; 186,9; 157,9; 130,1; 35,5; 29,3.

p.f. = 64–66 °C (*p.f.* lit.⁷³ = 65–68 °C)

6.2.1.6.8 – *para*-naftoquinona (19)**Método 1 – Oxidação com catálise por complexos metálicos (6.2.1.1) =**

Os reagentes utilizados para obtenção da *para*-naftoquinona (**19**) foram o σ -naftol (**10**) (1,0 mmol, 144 mg), complexo metálico (18 mol %), DMF (5 ml), com balão de borracha com O₂.

Complexo metálico= [CoII(salen)] (**21**), [CoII(dmsalen)] (**22**), [CoII(salpn)] (**23**), [CoII(dmsalpn)] (**24**), [NiII(salen)] (**25**), [CuII(salen)] (**26**) e [VOIV(salen)] (**27**).

Catalisador utilizado	(21)	(22)	(23)	(24)	(25)	(26)	(27)
massa (19)	139 mg	50.5 mg	47.4mg	3mg	---	---	---
Rendimento	88%	32%	30%	2%	---	---	---
Rendimentos após purificação cromatográfica							

Método 2 – oxidação com OXONE® (6.2.1.2) e **Método 3** – oxidação com DMD (6.2.1.3) = O naftol **10** não sofreu oxidação nos dois métodos.

Dados físicos de 19

I.V. (*KBr*, ν_{max} , cm^{-1}): 2950, 1680, 1560, 1310, 1290, 855.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃): δ : 8,09 (2H, AA'BB'); 7,75 (2H, AA'BB'); 6,98 (2H, s).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃): δ : 185,3; 138,3; 134,1; 133,9; 126,4.

p.f. = 118–120 °C (*p.f.* lit.⁷⁴ = 120–122 °C)

6.2.2 – Reações de Diels-Alder Multicomponente

Para as reações de Diels-Alder Multicomponente das seis *p*-benzoquinonas com os dois aldeídos α,β -insaturados e as duas amidas foram utilizados dois métodos gerais (chamados de método convencional e método sob microondas) que são apresentados a seguir. Esses métodos foram realizados para cada uma das combinações possíveis entre as *p*-benzoquinonas os aldeídos e as amidas testadas. Os rendimentos e os dados espectroscópicos estão apresentados no item (6.2.2.3.).

6.2.2.1 – Procedimento geral para as Reações de Diels-Alder Multicomponente pelo método convencional.

Para a realização das reações Diels-Alder/MCR por este método foi utilizado um balão acoplado a um aparato de Dean-Stark e condensador de refluxo. Ao balão foi adicionado 1,0 mmol da *p*-benzoquinona correspondente (12-17), 1,5 mmol da amida (acetamida ou benzamida), 1,5 mmol do aldeído (crotonaldeído ou *trans*-pentenal) e um pequeno cristal de ácido *p*-tolueno sulfônico, tudo dissolvido em tolueno (3 ml). A mistura foi mantida sob agitação em refluxo a 120⁰C por 24 horas.

Decorrido este período, baixou-se a temperatura e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se um mistura de hexano e acetato de etila como eluente, na proporção de 8:2.

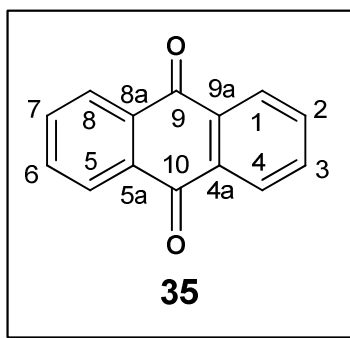
6.2.2.2 - Reações de Diels-Alder Multicomponente pelo método sob microondas

Para efetuar as Diels-Alder/MCRs/MW as reações foram realizadas em um frasco específico do equipamento. Neste frasco em forma de tubo de ensaio foi introduzido um pequeno agitador magnético e uma tampa especial para suportar um possível aumento de pressão interna. As quantidades utilizadas foram 1,0 mmol do dienófilo (*p*-benzoquinonas), 1,5 mmol da amida (acetamida ou benzamida), 1,5 mmol do aldeído (crotonaldeído ou *trans*-pentenal), um pequeno cristal de ácido *p*-tolueno sulfônico e para esse método utilizou-se 1,5 mmol do anidrido acético.

A condição reacional utilizada para todas as reações realizadas através do método de irradiação por microondas foi uma temperatura de 120° C, com uma potência de 5 Watts em 30 minutos. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente hexano e acetato de etila (8:2) como eluente.

6.2.2.3 - Rendimentos e os dados espectroscópicos dos cicloadutos obtidos por cada um dos métodos

6.2.2.3.1 – MCR para obtenção da antraquinona (35)



Os reagentes utilizados para obtenção do cicloaduto (**35**) foram a *p*-benzoquinona (1,0 mmol, 108 mg), acetamida (1,5 mmol, 90 mg) ou benzamida (1,5 mmol, 182 mg) e crotonaldeído (1,5 mmol, 0,13 ml).

R% (método convencional) utilizando acetamida = 135,2 mg, 65%

R% (método convencional) utilizando benzamida = 141,4 mg, 68%

R% (método sob microondas) utilizando acetamida = 73 mg, 35%

R% (método sob microondas) utilizando benzamida = 77 mg, 37%

Dados físicos de **35**

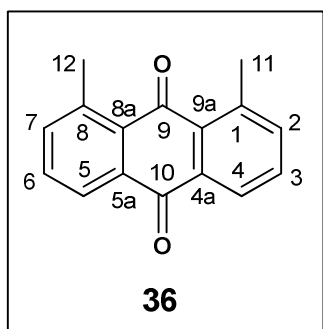
I.V. (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 2955, 1680, 1560, 1320, 1293.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,34 (4H, AA'BB'); 7,82 (4H, AA'BB').

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 184,0; 133,9; 131,1; 127,0.

p.f. = 282-285 °C (*p.f.* lit.⁷⁵ = 284–286 °C)

6.2.2.3.2 – MCR para obtenção da 1,8 dimetil-antraquinona (36)



Os reagentes utilizados para obtenção do cicloaduto (**36**) foram a *p*-benzoquinona (1,0 mmol, 108 mg), acetamida (1,5 mmol, 90 mg) ou benzamida (1,5 mmol, 182 mg) e *trans*-pentenal (1,5 mmol, 0,15ml).

R% (método convencional) utilizando acetamida = 160,5 mg, 68%

R% (método convencional) utilizando benzamida = 165,2 mg, 70%

R% (método por microondas) utilizando acetamida = 85 mg, 36%

R% (método por microondas) utilizando benzamida = 90 mg, 38%

Dados físicos de 36

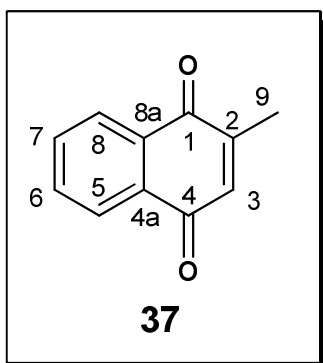
I.V. (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 1670, 1589, 1571, 1332, 1255, 1037.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,1 (2H, dd, $J=7,4$ e 1,5 Hz); 7,5-7,6 δ (4H, m), 2,77 (6H, s).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 188,0; 184,3; 141,0; 138,0; 134,2; 133,1; 132,4; 125,3; 22,9.

p.f.=156-158 °C (*p.f.* lit⁷⁶=158-159 °C)

6.2.2.3.3 - MCR para obtenção da vitamina K3 (menadiona) (37)



Os reagentes utilizados para obtenção do cicloaduto (**37**) foram a 2-metil-*p*-benzoquinona (1,0 mmol, 122 mg), acetamida (1,5 mmol, 90 mg) ou benzamida (1,5 mmol, 182 mg) e crotonaldeído (1,5 mmol, 0,13ml).

R% (método convencional) utilizando acetamida = 106,6 mg, 62%

R% (método convencional) utilizando benzamida = 112 mg, 65%

R% (método por microondas) utilizando acetamida = 51,6 mg, 30%

R% (método por microondas) utilizando benzamida = 46,4 mg, 27%

Dados físicos de **37**

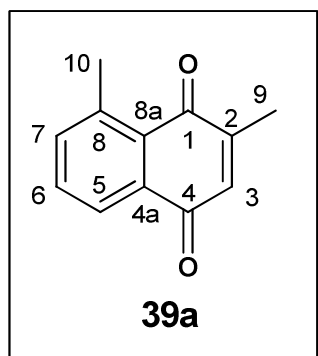
I.V. (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3420, 1670, 1595, 1305, 1270.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,0- 8,1 (2H, AA'BB'); 7,7-7,8 (2H, AA'BB'); 6,82 (1H, q, $J= 1,5$ Hz); 2,19 (3H, d, $J= 1,5$ Hz).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 185,6; 185,0; 148,2; 135,7; 133,6; 132,3; 132,2; 126,5; 16,5.

p.f. = 104-106 °C (*p.f.* lit⁷⁷ = 105-108 °C)

6.2.2.3.4 - MCR para obtenção do 2,8-dimetil-naftoquinona (39a)



Os reagentes utilizados para obtenção do cicloaduto (**39a**) foram a 2-metil-*p*-benzoquinona (1,0 mmol, 122 mg), acetamida (1,5 mmol, 90 mg) ou benzamida (1,5 mmol, 182 mg) e *trans*-pentenal (1,5 mmol, 0,15ml).

R% (método convencional) utilizando acetamida = 78 mg, 42%

R% (método convencional) utilizando benzamida = 78 mg, 42%

R% (método por microondas) utilizando acetamida = 41 mg, 22%

R% (método por microondas) utilizando benzamida = 44,6 mg, 24%

Dados físicos de 39a

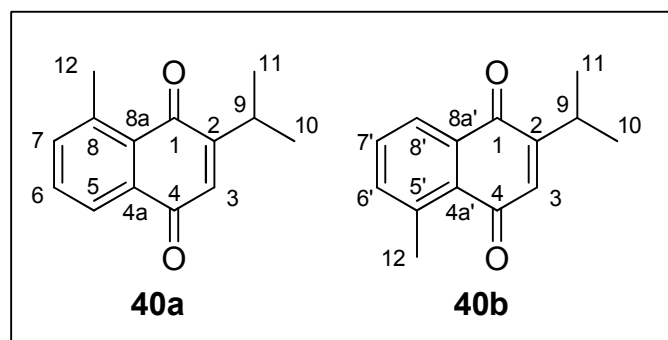
I.V. (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 1658, 1625, 1587

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,0 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 7,58 (1H, t, $J=7,3$ Hz); 7,5 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 6,8 (1H, q, $J=1,6$ Hz); 2,75 (3H, s); 2,18 (3H, d, $J=1,6$ Hz).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 188,7; 185,3; 149,4; 141,2; 137,6; 134,2; 133,7; 132,8; 132,6; 124,9; 22,8; 16,8.

p.f. = 135-137 °C (*p.f.* lit⁷⁸ = 135-136 °C)

6.2.2.3.5 - MCR para obtenção dos cicloadutos (40a e 40b)



Os reagentes utilizados para obtenção dos cicloadutos (**40a** e **40b**) foram a 2-isopropil-*p*-benzoquinona (1,0 mmol, 150 mg), acetamida (1,5 mmol, 90 mg) ou benzamida (1,5 mmol, 182 mg) e *trans*-pentenal (1,5 mmol, 0,15ml).

(Rendimento da mistura **40a** e **40b**)

R% (método convencional) utilizando acetamida = 122 mg, 57%

R% (método convencional) utilizando benzamida = 128,4 mg, 60%

R% (método por microondas) utilizando acetamida = 64,2 mg, 30%

R% (método por microondas) utilizando benzamida = 64,2 mg, 30%

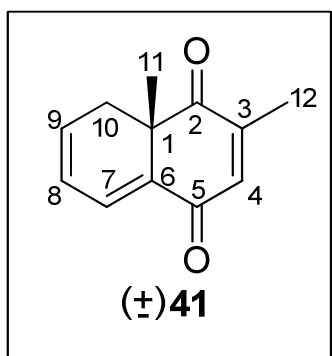
Dados físicos de 40a e 40b

I.V. (*KBr*, ν_{max} , cm^{-1}): 1662, 1622, 1589, 1232.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,98 (1H, d, $J= 7,6$ Hz); 7,56 (1H, t, $J= 7,6$ Hz); 7,5 (1H, d, $J= 7,6$ Hz); 6,72 (1H, d, $J=1,1$ Hz); 3,25 (1H, dhept, $J= 6,9$ e 1,1 Hz); 2,75 (3H, s); 1,18 (6H, d, $J= 1,1$ Hz).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 186,8; 185,8; 158,6; 141,2; 137,6; 137,4; 133,3; 132,6; 131,1; 124,8; 27,0; 22,8; 21,6.

6.2.2.3.6 - MCR para obtenção do cicloaduto (41)



Os reagentes utilizados para obtenção do cicloaduto (41) foram a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (1,0 mmol, 136 mg), acetamida (1,5 mmol, 90 mg) ou benzamida (1,5 mmol, 182 mg) e crotonaldeído (1,5 mmol, 0,13 ml).

R% (método convencional) utilizando acetamida = 113 mg, 60%

R% (método convencional) utilizando benzamida = 116,5 mg, 62%

R% (método por microondas) utilizando acetamida = 62 mg, 33%

R% (método por microondas) utilizando benzamida = 62 mg, 33%

Dados físicos de 41

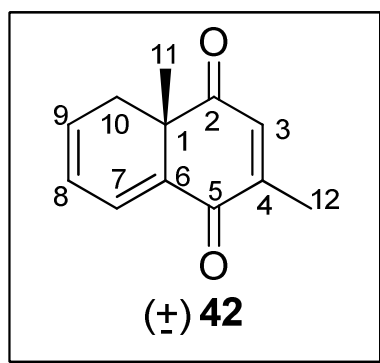
I.V. (*KBr*, ν_{max} , cm^{-1}): 2970, 2919, 1690, 1658, 1617.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,08 (1H, dt, $J=5,6$ e 1,0 Hz); 6,8 (1H, s); 6,31 (1H, ddd, $J=9,4$, 5,6 e 2,7 Hz); 6,24 (1H, ddd, $J=9,4$, 5,5 e 1,0 Hz); 2,65 (1H, dd, $J=19,0$, 5,5 Hz); 2,58 (1H, dt, $J=19,0$ e 2,7 Hz); 2,08 (3H, s); 1,28 (3H, s).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 201,2; 184,9; 147,8; 139,2; 134,0; 133,9; 130,1; 123,1; 44,2; 31,9; 24,9; 16,8.

p.f.: 111-114 °C

6.2.2.3.7 - MCR para obtenção do cicloaduto (42)



Os reagentes utilizados para obtenção do cicloaduto (**42**) foram a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (1,0 mmol, 136 mg), acetamida (1,5 mmol, 90 mg) ou benzamida (1,5 mmol, 182 mg) e crotonaldeído (1,5 mmol, 0,13 ml).

R% (método convencional) utilizando acetamida = 116,5 mg, 62%

R% (método convencional) utilizando benzamida = 122,2 mg, 65%

R% (método por microondas) utilizando acetamida = 56,4 mg, 30%

R% (método por microondas) utilizando benzamida = 64 mg, 34%

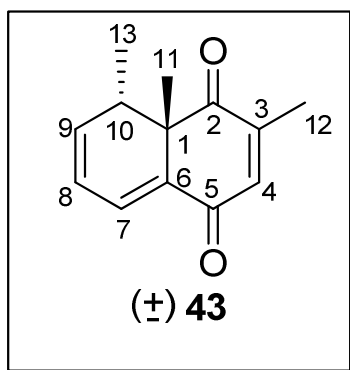
Dados físicos de **42**

I.V. (*KBr*, ν_{max} , cm^{-1}): 2970, 2920, 1689, 1659, 1617, 1250.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,13 (1H, dd, $J=5,8$ e 1,0 Hz); 6,65 (1H, s); 6,28-6,27 (2H, m); 2,61 (1H, dd, $J=18,5$ e 6,0 Hz); 2,57 (1H, dt, $J=18,5$ e 2,9 Hz); 2,11 (3H, s); 1,25 (3H, s).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 200,1; 185,4; 151,8; 135,1; 134,1; 134,0; 130,8; 123,4; 44,5; 31,9; 25,0; 16,7.

6.2.2.3.8 - MCR para obtenção do cicloaduto (43)



Os reagentes utilizados para obtenção do cicloaduto (**43**) foram a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (1,0 mmol, 136 mg), acetamida (1,5 mmol, 90 mg) ou benzamida (1,5 mmol, 182 mg) e *trans*-pentenal (1,5 mmol, 0,15ml).

R% (método convencional) utilizando acetamida = 141,4 mg, 70%

R% (método convencional) utilizando benzamida = 141,4 mg, 70%

R% (método por microondas) utilizando acetamida = 77 mg, 38%

R% (método por microondas) utilizando benzamida = 73 mg, 36%

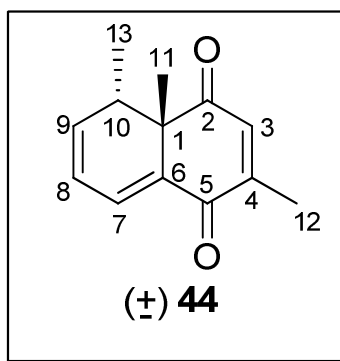
Dados físicos de **43**

I.V. (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 2970, 2938, 1680, 1661, 1551, 1296.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,07 (1H, dd, $J=5,5$ e 1,0Hz); 6,83 (1H, q, $J=1,4$ Hz); 6,30 (1H, ddd, $J=9,6$, 6,5 e 1,0 Hz); 6,13 (1H, dd, $J=9,6$ e 5,5 Hz); 2,87 (1H, qt, $J=6,5$ Hz); 2,06 (3H, d, $J=1,4$ Hz); 1,35 (3H, s); 0,84 (3H, d, $J=6,5$ Hz).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 200,6; 185,0; 148,1; 140,8; 139,9; 133,8; 130,1; 121,6; 49,0; 37,0; 25,5; 16,6; 13,3.

6.2.2.3.9 - MCR para obtenção do cicloaduto (44)



Os reagentes utilizados para obtenção do cicloaduto (**44**) foram a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (1,0 mmol, 136 mg), acetamida (1,5 mmol, 90 mg) ou benzamida (1,5 mmol, 182 mg) e *trans*-pentenal (1,5 mmol, 0,15 ml).

R% (método convencional) utilizando acetamida = 131,3 mg, 65%

R% (método convencional) utilizando benzamida = 131,3 mg, 65%

R% (método por microondas) utilizando acetamida = 71 mg, 35%

R% (método por microondas) utilizando benzamida = 67 mg, 33%

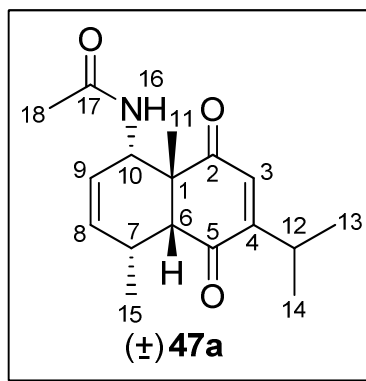
Dados físicos de 44

I.V. (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 2961, 2925, 1675, 1619, 1261.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,12 (1H, dd, $J=5,4$ e 1,0 Hz); 6,61 (1H, q, $J=1,4$ Hz); 6,30 (1H, ddd, $J=9,4$, 6,4 e 1,0 Hz); 6,14 (1H, dd, $J=9,4$ e 5,4 Hz); 2,84 (1H, qt, $J=6,4$ Hz); 2,11 (3H, d, $J=1,4$ Hz); 1,42 (3H, s); 0,96 (3H, d, $J=6,4$ Hz).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 199,5; 184,2; 148,5; 140,9; 140,0; 134,1; 129,1; 121,4; 50,1; 37,3; 25,9; 17,3; 13,8.

6.2.2.3.10 - MCR para obtenção da *cis*-enediona (**47a**)



Os reagentes utilizados para obtenção da *cis*-enediona (**47a**) foram a timoquinona (1,0 mmol, 164 mg), acetamida (1,5 mmol, 90 mg) e *trans*-pentenal (1,5 mmol, 0,15ml).

R% (método convencional) = 202,3 mg, 70%

R% (método por microondas) = 110 mg, 38%

Dados físicos de **47a**

I.V. ($\nu_{max.}$, KBr, cm^{-1}): 3400, 3030, 2970, 1750, 1680, 1611, 1040.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,12 (1H, d, $J=9,9$ Hz); 6,41 (1H, d, $J=0,9$ Hz); 5,59 (1H, dt, $J=10,1$ e 2,8 Hz); 5,52 (1H, dt, $J=10,1$ e 1,8 Hz); 4,57 (1H, ddd, $J=9,9$, 4,7 e 2,8 Hz); 3,18 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 2,99 (1H, dhept, $J=6,8$ e 0,9 Hz); 2,70-2,73 (1H, m); 2,04 (3H, s); 1,38 (3H, s); 1,14 (6H, d, $J=6,8$ Hz); 0,82 (3H, d, $J=7,6$ Hz).

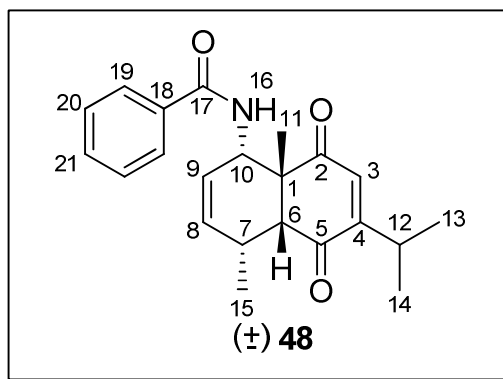
RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 204,4; 200,0; 169,7; 159,3; 133,8; 131,6; 127,9; 57,7; 51,2; 49,7; 31,4; 27,0; 25,7; 23,5; 21,5; 21,3; 19,4.

p.f.: 112-113⁰C

Análise Elementar para C₁₇H₂₃NO₃

Exper. C 70,56 H 8,01 N 4,84 Teor. C 70,22 H 8,40 N 4,81

6.2.2.3.11 - MCR para obtenção do cicloaduto (48)



Os reagentes utilizados para obtenção do cicloaduto (**48**) foram a timoquinona (1,0 mmol, 164 mg), benzamida (1,5 mmol, 182 mg) e *trans*-pentenal (1,5 mmol, 0,15ml).

R% (método convencional) = 263 mg, 75%

R% (método por microondas) = 140,4 mg, 40%

Dados físicos de **48**

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

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,96 (1H, d, $J=9,5$ Hz); 7,82 (2H, d, $J=6,5$ Hz); 7,4-7,5 δ (3H, m); 6,43 (1H, s); 5,64 (2H, s); 4,79 (1H, d, $J=9,5$ Hz); 3,25 (1H, d, $J=7,4$ Hz); 3,00 (1H, hept, $J=6,4$ Hz); 2,78-2,75 (1H, m); 1,45 (3H, s); 1,13 (6H, d, $J=6,4$ Hz); 0,88 (3H, d, $J=7,2$ Hz).

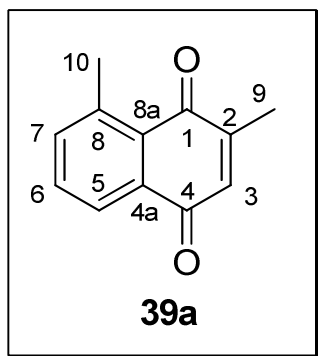
RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 204,6; 200,1; 167,0; 159,0; 158,2; 133,8; 131,8; 131,6; 128,6; 127,7; 127,0; 57,7; 51,7; 50,0; 31,5; 27,1; 25,9; 21,4; 21,2; 19,4.

p.f.: 107-109⁰C

Análise Elementar para C₂₂H₂₅NO₃

Exper. C 75,19 H 7,17 N 3,99 Teor. C 74,85 H 7,53 N 4,06

6.2.3 – Obtenção do cicloaduto **39a** por reação de Diels-Alder



A uma solução de 2-metil-*p*-benzoquinona (1,0 mmol, 122 mg) em tolueno (5 ml), adicionou-se pentacloreto de antimônio SbCl_5 (0,1 mmol, 0,013 ml) a -70°C , seguido por uma adição lenta de piperileno (4,0 mmol, 0,88ml).

Decorrido 2 horas a -70°C , adicionou-se HCl 1M (0,5 ml) e água destilada gelada (5ml). Após extração e evaporação do tolueno, o resíduo foi dissolvido em ácido acético conc. (5 ml) e refluxado por 30 minutos.

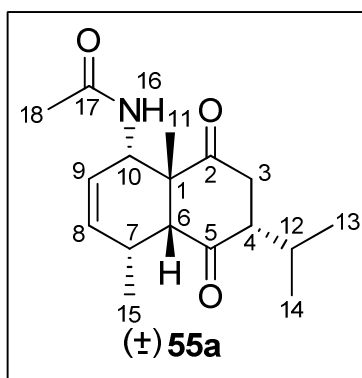
Adicionou-se, vagarosamente, uma solução de oxido de crômio CrO_3 (20,0 mmol, 2 g) em água destilada (5 ml) a 70°C . Após 15 minutos, nessa temperatura, a mistura foi resfriada e extraída com hexano, em seguida concentrada sob vácuo, obtendo a mistura de regioisômeros **39a** e **39b** (90 mg, 48% na proporção de 85:15). O produto majoritário foi separado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano e acetato de etila como eluente na proporção 9:1, obtendo-se 75 mg da 2,8-dimetil-naftoquinona **39a** com 40% de rendimento.

I.V. (KBr , ν_{max} , cm^{-1}): 1658, 1625, 1587 *p.f.* = $135\text{-}137^\circ\text{C}$ *p.f.*⁷⁸ = 135°C

RMN¹H (400MHz, CDCl_3): δ 8,0 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 7,58 (1H, t, $J=7,3$ Hz); 7,5 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 6,8 (1H, q, $J=1,6$ Hz); 2,75 (3H, s); 2,18 (3H, d, $J=1,6$ Hz).

RMN¹³C (100MHz, CDCl_3): δ 188,7; 185,3; 149,4; 141,2; 137,6; 134,2; 133,7; 132,8; 132,6; 124,9; 22,8; 16,8.

6.2.4 - Preparação da dicetona (55a) a partir da redução da ligação dupla conjugada da *cis*-enediona 47a



A uma solução do cicloaduto **47a** (434 mg, 1,5 mmol) em AcOH glacial (15 ml) a temperatura ambiente, adicionou-se, através de um saquinho de adição, zinco em pó ativado (30 mmol, 1,97 g) em pequenas porções durante 15 minutos. Após agitação por um período adicional de 15 minutos, a mistura reacional foi finalizada pela adição de água destilada e de uma solução diluída de NaOH (30%). A mistura resultante foi extraída com éter etílico e as fases orgânicas combinadas e lavadas com solução saturada de NaHCO₃, H₂O destilada e solução saturada de NaCl.

Após secagem da fase orgânica com MgSO₄ anidro e evaporação do solvente sob pressão reduzida, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando-se como eluente hexano e acetato de etila (9,5:0,5). O produto obtido 160 mg em 55% de rendimento foi analisado por CG, onde se observou a presença de dois sinais na proporção 2:1.

Foi utilizada esta mesma metodologia alterando apenas o tempo de reação, mantendo-se agora por 60 minutos. Neste caso o resultado obtido foi o mesmo após purificação, 160 mg em 55% de rendimento em uma relação de 2:1 entre os produtos.

Outro teste realizado foi o aumento da temperatura, mantendo se agora a 80° C por 60 minutos. Neste caso observou-se após a purificação e a análise por CG que a proporção entre os dois produtos foi alterada, sendo agora 5,5:1 com 209,5 mg em 72% de rendimento.

Por fim testou-se realizar esta reação sob efeito de ultra-som, no entanto, a reação a temperatura ambiente foi mantida por 4 horas e mesmo assim após purificação a análise por CG apresentou uma relação de 2,5:1 entre os dois produtos, 87,3 mg com rendimento de 30% .

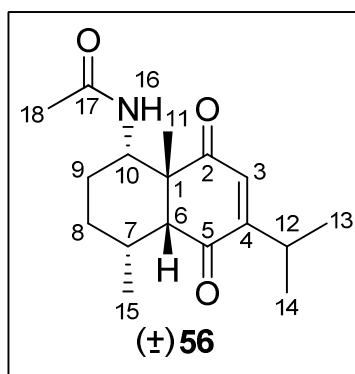
Dados físicos de 55a

I.V. ($\nu_{max.}$, KBr, cm^{-1}): 2950, 2934, 1730, 1705, 1466, 1254.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 5,88 (1H, d, $J=9,2$ Hz); 5,71 (1H, dt, $J=10,0$ e 2,4 Hz); 5,47 (1H, dt, $J=10,0$ e 4,0 Hz); 4,38 (1H, dt, $J=9,2$ e 2,4 Hz); 2,95 (1H, dd, $J=17,7$ e 8,7 Hz); 2,93 (1H, d, $J=6,3$ Hz); 2,79-2,73 (1H, m); 2,57-2,51 (1H, m); 2,41 (1H, dd, $J=17,7$ e 11,7 Hz); 2,25 (1H, hept, $J=6,0$ Hz); 1,94 (3H, s); 1,38 (3H, s); 1,10 (3H, d, $J=8,0$ Hz); 0,94 (3H, d, $J=7,2$ Hz); 0,87 (3H, d, $J=7,2$ Hz).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 212,3; 209,5; 169,5; 132,7; 124,6; 54,5; 53,6; 52,8; 49,8; 41,7; 29,4; 26,9; 23,5; 22,5; 21,0; 18,0; 17,4.

6.2.5 – Preparação da *cis*-enediona (**56**) a partir da redução da dupla ligação isolada da *cis*-enediona (**47a**)



A uma solução do cicloaduto **47a** (1,4 mmol, 405 mg) em 20 ml de metanol, adicionou-se Pd/C 10% (25 mg). Ao sistema foi acoplado um balão com hidrogênio, mantendo-se assim uma atmosfera com o gás.

A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 5 horas. Após o término da reação, filtrou-se com celite lavando com diclorometano. Por fim o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se 400 mg da *cis*-enediona **56** em um rendimento de 98%.

Dados físicos de **56**

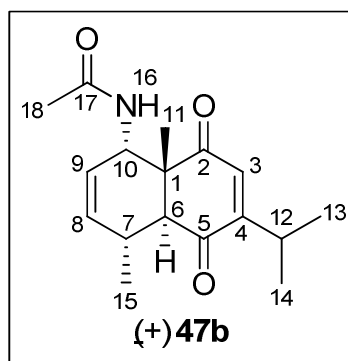
I.V. ($\nu_{max.}$, KBr, cm^{-1}): 3025, 1752, 1679, 1610, 1045.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,23 (1H, d, $J=9,8$ Hz); 6,48 (1H, s); 3,77 (1H, dt, $J=9,8$ e 3,6 Hz); 3,01 (1H, hept, $J=6,8$ Hz); 2,83 (1H, d, $J=5,3$ Hz); 2,02 (3H, s); 1,86-1,79 (2H, m); 1,67-1,59 (2H, m); 1,42-1,37 (2H, m); 1,30 (3H, s); 1,13 (3H, d, $J=6,8$ Hz); 1,11 (3H, d, $J=6,8$ Hz); 0,73 (3H, d, $J=7,3$ Hz).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 205,7; 200,3; 169,8; 158,7; 134,7; 61,4; 54,3; 49,6; 33,0; 32,2; 27,3; 26,6; 24,8; 23,5; 21,3; 21,1; 16,9.

p.f.: 59-62 °C

6.2.6 – Preparação do *trans*-enediona (**47b**) a partir da epimerização da *cis*-enediona (**47a**)



A mistura composta pela *cis*-enediona (289 mg, 1,0 mmol) e alumina neutra (15 g) em benzeno (35 ml) foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Após este período, a mistura foi filtrada em um funil de placa sinterizada contendo celite.

O solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente hexano/acetato de etila (8:2). Por fim o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se 139 mg da *trans*-enediona **47b** em um rendimento de 48%.

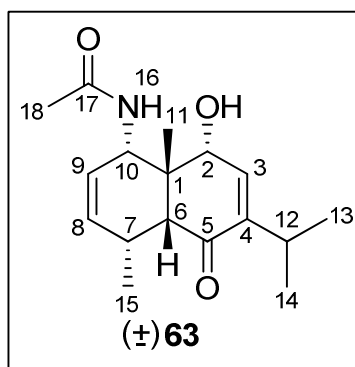
Dados físicos de **47b**

I.V. ($\nu_{max.}$, KBr, cm^{-1}): 3401, 3030, 2968, 1755, 1679, 1600, 1035.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ 6,25 (1H, d, $J=1,1$ Hz); 5,65 (2H, s); 4,69 (1H, dd, $J=9,4$ e 4,8 Hz); 2,95 (1H, d, $J=6,8$ e 1,1 Hz); 2,82 (1H, d, $J=9,8$ Hz); 2,75-2,67 (1H, m); 1,91 (3H, s); 1,13 (3H, d, $J=6,8$ Hz); 1,10 (3H, d, $J=6,8$ Hz); 1,09 (3H, s); 1,05 (3H, d, $J=6,9$ Hz).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 202,6; 200,3; 169,1; 160,7; 134,1; 131,3; 123,0; 54,5; 52,6; 48,5; 27,8; 27,6; 23,4; 21,1; 20,6; 20,3; 19,8.

6.2.7 – Preparação do mono-álcool (63) a partir da redução seletiva da *cis*-enediona (47a)



A uma solução do cicloaduto **47a** (1,4 mmol, 405 mg) e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,4 mmol, 510 mg) em metanol (10 ml) a -10°C , adicionou-se NaBH_4 (1,2 mmol, 47,2 mg) em duas porções em um intervalo de 4 minutos.

Concluída as adições a mistura reacional foi mantida sob agitação por mais 40 minutos e em seguida finalizada pela adição de uma solução saturada de NH_4Cl . A mistura resultante foi extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas e lavadas com água destilada e solução saturada de NaCl . Após secar a solução com sulfato de magnésio anidro o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano e acetato de etila como eluente na proporção 7:3, obtendo-se 270 mg do mono-álcool **63** em 67% de rendimento.

Dados físicos de **63**

I.V. ($\nu_{\text{max.}}$, KBr , cm^{-1}): 3502, 2950, 1746, 1674, 1460, 1030.

RMN¹H (400MHz, CDCl_3): δ 6,36 (1H, dd, $J=2,4$ e 1,2 Hz); 5,86 (1H, dd, $J=9,9$ e 1,5 Hz); 5,49-5,44 (1H, m); 5,32 (1H, d, $J=12,0$ Hz); 4,40 (1H dt, $J=12,3$ e 1,8 Hz); 4,0-3,97 (1H, m); 2,76 (1H, d, $J=6,8$ e 1,2 Hz); 2,62 (1H, d, $J=4,9$ Hz); 2,61-2,56 (1H, m); 1,83 (1H, s); 1,42 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 1,34 (1H, s); 1,03 (1H, d, $J=6,8$ Hz); 0,95 (1H, d, $J=6,8$ Hz).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃): δ 203,1; 171,1; 146,1; 141,3; 135,6; 122,7; 74,8; 54,4; 51,2; 49,0; 29,2; 26,5; 23,7; 23,4; 21,9; 21,2; 17,2.

6.2.8 – Tentativas de modificações na *cis*-enediona (47a)

6.2.8.1 – Tentativa de Isomerização da dupla C8=C9 para C7=C8 da *cis*-enediona (47a)

As reações foram realizadas dissolvendo o cicloaduto **47a** (0,1mmol, 29 mg) em diclorometano (2 ml) em seguida adicionou-se o catalisador (10 mol %), mantendo com agitação sempre sob atmosfera de nitrogênio. Os catalisadores testados foram: cloreto de ródio (RhCl₃), o cloreto de rutênio (RuCl₃), acetato de ródio $\{[(CH_3COO)_2Rh]_2 \cdot 2H_2O\}$ e o complexo (RhCl₂(PPh₃)₃). Os procedimentos experimentais foram idênticos para cada catalisador

As reações foram realizadas primeiramente em diclorometano com tricloreto de ródio (0,01 mmol, 2 mg) e temperatura ambiente, sempre acompanhadas por CCD e por CG, porém após 24 horas recuperou-se totalmente o material de partida. Outra tentativa foi aquecer o sistema a temperatura de refluxo por mais 24 horas, e da mesma forma nenhuma alteração foi observada. Esse procedimento foi repetido para cada um dos catalisadores.

Outro teste foi à mudança de solvente, alterando de diclorometano para etanol. O procedimento experimental foi realizado da mesma forma que havia sido realizado com diclorometano, e da mesma maneira, após as 24 horas a temperatura ambiente e após 24 horas sob refluxo recuperou-se o cicloaduto **47a** sem nenhuma alteração, testes realizados com todos catalisadores.

Outra tentativa foi à utilização de tolueno como solvente, o procedimento foi repetido, mas da mesma forma que com os outros solventes, recuperou-se todo material de partida.

Por fim, foi testado em ampola selada a vácuo. Inicialmente dissolveu-se o cicloaduto **47a** (0,1 mmol, 29 mg) em etanol absoluto em seguida adicionou-se cloreto de ródio (0,01 mmol, 2 mg). A reação foi realizada em ampola selada a vácuo e mantida a 100° C por 12 horas. Após resfriada e aberta o conteúdo da ampola foi analisado e confirmado que a reação não havia ocorrido, recuperando-se o material de partida da mesma forma que quando realizada sem ser em ampola.

6.2.8.2 – Tentativa de modificação do grupo amida da *cis*-enediona (47a)

6.2.8.2.1 – Tentativa de Hidrólise ácida

A uma solução de HCl concentrado (2 ml) e etanol (2 ml) adicionou-se o cicloaduto **47a** (0,14 mmol, 40 mg). A solução foi aquecida ao refluxo, no entanto, durante a adição do cicloaduto **47a** observou-se mudança de coloração (partindo de um marrom claro para preto). Ao analisar a reação por CCD e CG observou-se a presença de inúmeros sinais em pequena proporção, inviabilizando a identificação.

Outro teste realizado foi utilizando o mesmo procedimento, agora com H₂SO₄ 70%, mas da mesma forma que com HCl, desde o início ao analisar a reação por CCD constatou-se que o material de partida deteriorou, observando-se também a presença de inúmeros sinais em pequena proporção por CG.

6.2.8.2.2 – Tentativa de Hidrólise básica

A uma solução de etanol 96% (3 ml) e KOH (0,28 mmol, 157 mg) adicionou-se o cicloaduto **47a** (0,14 mmol, 40 mg). A solução foi mantida sob refluxo por 1 horas. Após este período concentrou-se a solução, adicionou-se água destilada e acetato de etila, em seguida separou-se as fases e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl e água destilada. Por fim secou-se com sulfato de magnésio anidro. Ao analisar a reação por CCD constatou-se que o material de partida havia degradado apresentando uma enorme quantidade de compostos, a degradação foi comprovada também por CG, apresentando uma enorme quantidade de sinais todos em pequenas proporções.

Outro teste em meio básico foi utilizando *terc*-butóxido de potássio, onde se utilizou 6 equivalentes da base para 2 equivalentes de água e 1 equivalente da *cis*-enediona **47a** (1,0 mmol, 289 mg) os quais foram agitados vigorosamente em dietil éter (10 ml). O curso da reação foi acompanhado por CG, e da mesma forma que dos outros métodos, observou-se a presença de inúmeros sinais em pequena proporção, caracterizando a degradação do material de partida

Por fim testou-se outro método com peróxido de sódio. O procedimento consistiu em fazer uma suspensão do cicloaduto **47a** (0,14 mmol, 40 mg) com água destilada (2 ml) e em seguida 1 equivalente de peróxido de sódio (0,14 mmol, 11 mg) foi adicionado vagarosamente (reação muito exotérmica). Após a adição de peróxido de sódio a mistura foi aquecida a 50 °C e acompanhada por CCD e CG, mas mesmo decorrido 6 horas de reação nenhuma alteração foi observada no material de partida, mantendo-se assim por mais 24 horas, tempo este que não alterou o resultado.

6.2.8.2.3 – Tentativa de Transamidação

A uma suspensão de cloreto de alumínio AlCl_3 (0,18 mmol, 24 mg) em 1,2-dicloroetano (7 ml) a 0°C adicionou-se o cicloaduto **47a** (0,14 mmol, 40 mg) e benzilamina (0,35 mL, 0,04 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por até 24 horas, acompanhando a reação por CCD e CG. Após esse período a reação foi finalizada adicionando água destilada, em seguida foi feito a extração com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e em seguida água destilada. Por fim secou-se a solução com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente, recuperando assim todo o material de partida.

Este mesmo procedimento foi repetido, mas ao invés de cloreto de alumínio utilizou-se tetracloreto de titânio TiCl_4 (0,18 mmol, 0,02 ml). A reação foi mantida por 24 horas, em seguida finalizada adicionando água destilada, e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e em seguida água destilada. Por fim secou-se a solução com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente, recuperando assim todo o material de partida.

6.2.8.3 – Tentativa de redução (seletiva) total da carbonila da *cis*-enediona (**47a**)

6.2.8.3.1 – Redução da *cis*-enediona pelo método de Wolff Kishner modificado

A uma solução do cicloaduto **47a** (1,0 mmol, 289 mg) em metanol (25 ml), adicionou-se *para*-tosilhidrazina (1,3 mmol, 242 mg). A mistura resultante, sob agitação, foi aquecida ao refluxo por 3 horas, em seguida esfriada a temperatura ambiente.

Após esfriar, adicionou-se NaBH_4 (25,0 mmol, 925 mg), e a mistura resultante foi aquecida novamente mantendo-a sob refluxo por mais 8 horas. Decorrido este tempo reacional, a mistura foi esfriada a temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida.

Outro teste realizado foi em sílica (SiO_2), sem o uso de solvente. Neste método os componentes foram misturados em uma relação de 130 mg SiO_2 para cada 1mmol do cicloaduto **47a** (289 mg) e 1,5 mmol de *para*-tosilhidrazina, em seguida foram macerados de maneira a formar uma mistura homogênea, após 6 horas de reação sob agitação, filtrou-se a mistura em diclorometano com celite e concentrou-se, recuperando assim totalmente o material de partida, analisado por CCD e CG.

6.2.8.3.2 – Redução da *cis*-enediona pelo método de formação de tioacetal

A uma solução da *cis*-enediona **47a** (1,0 mmol, 289 mg) com 1,2-etanoditiol (1,0 mmol, 0,9 ml) em tolueno (8mL) foi adicionado ácido *p*-tolueno sulfônico (5 mol %). O sistema foi acoplado a um aparato de Dean-Stark e condensador de refluxo. A solução foi mantida sob refluxo por 12 horas, ao analisar por CCD e CG constatou-se que a solução continha apenas materiais de partida.

Outro teste realizado foi uma solução do cicloaduto **47a** (1,0 mmol, 289 mg) com 1,2-etanoditiol (1,0 mmol, 0,9 ml) em metanol (8 ml). Em seguida adicionou-se a solução $\text{BF}_3(\text{OEt})_2$ (0,3 mmol), mantendo sob agitação a temperatura ambiente por 12 horas.

Para finalizar a reação adicionou-se uma solução de NaOH 10%, o metanol foi removido sob pressão reduzida. Adicionou-se diclorometano para

fazer a extração. Combinaram-se as fases orgânicas e lavou-se com água destilada, a solução foi seca com sulfato de magnésio anidro e por fim removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Ao analisar por CCD e CG constatou-se que se recuperou apenas o material de partida.

6.2.8.4 – Tentativa de redução parcial das carbonilas da *cis*-enediona (47a) de forma seletiva

6.2.8.4.1 – Redução com NaBH₄/EtOH

A uma solução do cicloaduto **47a** (0,11 mmol, 32 mg) em etanol (2,5 ml) a temperatura ambiente, adicionou-se NaBH₄ (0,03 mmol, 1,2 mg). Concluída a adição, a mistura reacional foi agitada por 4 horas e em seguida finalizada pela adição de uma solução saturada de NH₄Cl. O solvente foi evaporado, o resíduo diluído em acetato de etila (3x10 ml) e a solução orgânica resultante lavada com água destilada (2x15 ml) e solução saturada de NaCl (2x15 ml).

Após secar com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob vácuo e o produto bruto purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, onde se obteve 28mg de uma mistura de compostos **63**, **64** e **55** com 86% de rendimento. Essa mistura não foi possível de ser separada por meios cromatográficos.

6.2.8.4.2 – redução com NaBH₃CN/MeOH

A uma solução do cicloaduto **47a** (0,11mmol, 32 mg) em metanol seco (2,5 ml) a temperatura ambiente, adicionou-se NaBH₃CN (0,03 mmol, 2,0 mg). Concluída a adição, a mistura reacional foi agitada por 4 horas e em seguida finalizada pela adição de uma solução saturada de NH₄Cl. O solvente foi

evaporado, o resíduo diluído em acetato de etila (3x10 ml) e a solução orgânica resultante lavada com água destilada (2x15 ml) e solução saturada de NaCl (2x15 ml).

Após secar com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob vácuo e o produto bruto purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, onde se obteve 22 mg de uma mistura de compostos **63**, **64** e **55** com 68% de rendimento. Essa mistura não foi possível de ser separada por meios cromatográficos.

6.2.8.4.3 – redução com LiAlH₄/Et₂O

A uma suspensão de LiAlH₄ (0,7 mmol, 26 mg) em éter dietílico anidro (12 ml) sob atmosfera de nitrogênio e a temperatura ambiente, adicionou-se lentamente através de um saquinho de adição a *cis*-enediona **47a** (1,0 mmol, 289 mg). Após agitação da mistura resultante por um período de 5 horas, adicionou-se uma nova porção de LiAlH₄ (0,2 mmol, 7,4 mg).

Decorridas 2 horas, a reação foi finalizada pela adição de uma solução saturada de NH₄Cl. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3x20 ml) e as fases orgânicas combinadas e lavadas com água destilada (2x30 ml) e solução saturada de NaCl (2x30 ml). Após secagem com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, onde obteve-se 102 mg de uma mistura de compostos **63**, **64** e **55** com 35% de rendimento. Essa mistura não foi possível de ser separada por meios cromatográficos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U. "The Diels-Alder reaction: an update." *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 597.; b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. "The Diels-Alder reaction in total synthesis." *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.; c) Corey, E. J. "Catalytic enantioselective Diels-Alder reactions: Methods, mechanistic fundamentals, pathways, and applications." *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650.; d) Brocksom, T. J.; Donatoni, M. C.; Uliana, M. P.; Vieira, Y. W. "A reação de Diels-Alder no início do século vinte um." *Quim. Nova*, **2010**, in press.

2. Diels, O.; Alder, K. "Syntheses in the hydroaromatic series. I. Addition of "diene" hydrocarbons." *Lieb. Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98.

3. a) Danishefsky, S. "Siloxy dienes in total synthesis." *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400; b) Rawal, V. H.; Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y. "An Efficient Approach to Aspidosperma Alkaloids via [4 + 2] Cycloadditions of Aminosiloxydienes: Stereocontrolled Total Synthesis of (±)-Tabersonine. Gram-Scale Catalytic Asymmetric Syntheses of (+)-Tabersonine and (+)-16-Methoxytabersonine. Asymmetric Syntheses of (+)-Aspidospermidine and (-)-Quebrachamine." *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4628.

4. a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. "Stereochemistry of electrocyclic reactions." *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395 b) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. "Orbital symmetries and endo-exo relationships in concerted cycloaddition reactions." *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388. c) Hoffmann, R.; Woodward, R.

B. "Conservation of orbital symmetry." *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17; d) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. "Conservation of orbital symmetry." *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *81*, 797.

5. a) Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*. Wiley, London, **2010**.; b) Fleming, I. *Pericyclic Reactions*. University Press, Oxford, **1998**.

6. a) Fukui, K. *Molecular Orbitals in Chemistry, Physics, and Biology*. Academic Press, New York, N. Y. **1964**, p 513. b) Fukui, K. "Recognition of stereochemical paths by orbital interaction." *Accounts Chem. Res.* **1971**, *4*, 57.

7. Spino, C. *Some Features of [4+2]- and [2+2]-Cycloadditions*. Revised Edition, EdUFSCar, São Carlos, Brazil, **2001**.

8. Hammond, G. S. "A correlation of reaction rates." *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334.

9. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. "Origin of the Synchronicity on the Transition Structures of Polar Diels-Alder Reactions. Are These Reactions [4 + 2] Processes?" *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3884.

10. Lacerda Jr., V.; de Oliveira, K. T.; Silva, R. C.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.; *Quim.Nova* **2007**, *30*, 727.

11. Tormena, C. F.; Lacerda Jr., V.; de Oliveira, K. T. “Revisiting the stability of endo/exo Diels-Alder adducts between cyclopentadiene and 1,4-benzoquinone.” *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 112.

12. Ugi, I; Almstetter, M.; Bock, H.; Dömling, A.; Ebert, B.; Gruber, B.; Hanusch-Kompa, C.; Heck, S.; Kehagia-Drikos, K.; Lorenz, K.; Papathoma, S.; Raditschnig, R.; Schmid, T.; Werner, B.; Zychlinski, A. V. “MCR XVII. Three types of MCRs and the libraries - their chemistry of natural events and preparative chemistry.” *Croat. Chem. Acta*, **1998**, *71*, 527.

13. Strubing, D.; Neumann, H.; Klaus, S.; Hubner, S.; Beller, M. “A facile and efficient synthesis of enyne-reaction precursors by multicomponent reactions.” *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11333.

14. Bienaymé, H.; Zhu, J. *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH, 1^a ed, **2005**.

15. a) Domling, A. “Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry.” *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. b) Ugi, I. “Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions.” *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 187.

16. Kappe, C. O. “Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog.” *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 879.

17. a) Ho, T. L. *Tandem Organic Reactions*. Wiley: New York, **1992**.; b) Tietze, L. F. “Domino Reactions in Organic Synthesis.” *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.

18. Nuske, H.; Brase, S.; Kozhushkov, S. I.; Noltemeyer, M.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. “Cyclopropyl building blocks in organic synthesis. Part 77: a new highly efficient three-component domino Heck-Diels-Alder reaction with bicyclopropylidene: rapid access to spiro[2.5]oct-4-ene derivatives.” *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2350.

19. Castagnolo, D.; Botta, L.; Botta, M. “One-pot multicomponent synthesis of 2,3-dihydropyrans: new access to furanose-pyranose 1,3-C-C-linked-disaccharides.” *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1526.

20. a) Mannich, C.; Krosche, W. “Condensation product of formaldehyde, ammonia, and antipyrine.” *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647.; b) Dudot, B.; Chiaroni, A.; Royer, J. “Yb(OTf)₃-catalyzed Mannich-type reaction of a chiral non-racemic silyloxypyrrole.” *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6355.

21. a) Neumann, H.; Von Wangelin, A. J.; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Beller, M. “A new multicomponent coupling of aldehydes, amides, and dienophiles: atom-efficient one-pot synthesis of highly substituted cyclohexenes and cyclohexadienes.” *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8398.; b) Von Wangelin, A. J.; Neumann, H.; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Beller, M. “Facile three-component coupling procedure for the synthesis of substituted tetrahydroisoindole-1,3-diones from alpha,beta-unsaturated aldehydes.” *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2895.; c) Neumann, H.; Von Wangelin, A. J.; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Baumann, W.;

Beller, M. “Multi-component coupling reactions of aldehydes and amides with maleic anhydride: synthesis of 7-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene-8-carboxylic acids.” *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2381.; d) Von Wangelin, A. J.; Neumann, H.; Gordes, D.; Klaus, S.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Beller, M.; Kruger, T.; Wendler, C.; Thurow, K.; Stoll, N. “Unusual coupling reactions of aldehydes and alkynes: A novel preparation of substituted phthalic acid derivatives by automated synthesis.” *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2273.; e) Strubing, D.; Neumann, H.; Von Wangelin, A. J.; Gordes, D.; Klaus, S.; Beller, M.; Braiuca, P.; Ebert, C.; Gardossi, L.; Kragl, U. “Enzymatic resolution of 4-N-phenylacetylaminoderivatives obtained from multicomponent reactions using PenG amidase and in silico studies.” *Tetrahedron* **2004**, 60, 683.; f) Von Wangelin, A. J.; Neumann, H.; Gordes, D.; Spannenburg, A.; Beller, M. “Second generation protocol for multicomponent coupling reactions of aldehydes, amides and dienophiles.” *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 970.

22. a) Strubing, D.; Kirschner, A.; Hubner, S.; Klaus, S.; Bornscheuer, U. T.; Beller, M. “Synthesis of enantiomerically pure cyclohex-2-en-1-ols: Development of novel multicomponent reactions.” *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4210. b) Strubing, D.; Neumann, H.; Von Wangelin, A. J.; Klaus, S.; Hubner, S.; Beller, M. “An easy and general protocol for multicomponent coupling reactions of aldehydes, amides, and dienophiles.” *Tetrahedron* **2006**, 62, 10962.

23. Vieira, Y. W.; Nakamura, J.; Finelli, F. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. “A concise synthesis of the 1,6-disubstituted eudesmane sesquiterpene carbon skeleton.” *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 448.

24. Porter, W. J.; Spurgeon, S. L. *Biosynthesis of Isoprenoids compounds*. Vol I, John Wiley and Sons, New York, (1981).

25. Parker, W.; Roberts, J. S.; Ramage, R. "Sesquiterpene biogenesis." *Quart. Rev.* **1967**, *21*, 331.

26. Wu, Q-X.; Shi, Y-P.; Jia, Z-J. "Eudesmane sesquiterpenoids from the Asteraceae family." *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, *23*, 699.

27. a) Fraga, B. M. "Natural sesquiterpenoids." *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1125;
b) Hoang, V. D.; Tan, G. T.; Zhang, H. J.; Tamez, P. A.; Hung, N. V.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M. "Natural anti-HIV agents-part I: (+)-demethoxyepiexcelsin and verticillatol from *Litsea verticillata*." *Phytochemistry* **2002**, *59*, 325.; c) Donadel, O. J.; Guerreiro, E.; Maria, A. O.; Wendel, G.; Enriz, R. D.; Giordano, O. S.; Tonn, C. E. "Gastric cytoprotective activity of ilicic aldehyde: Structure-activity relationships." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3547.

28. a) Ziegler, F. E.; Hwang, K-J. "On the aprotic Robinson annelation of dihydrocarvone and 2-methylcyclohexanone with methyl and ethyl vinyl ketone." *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3349.; b) Humber, D. C.; Pinder, A. R. "Synthetic experiments in the eudalene group of bicyclic sesquiterpenes. II." *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4188.

- 29.** Ma, K.; Zhang, C.; Liu, M.; Chu, Y.; Zhou, L.; Hu, C.; Ye, D. “First total synthesis of (+)-Carainterol A.” *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1870.
- 30.** Angell, E. C.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Porter, B.; Taticchi, A.; Wenkert, E. “Diels-Alder reactions of cycloalkenones. 7. Reactions of carvone.” *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4696.
- 31.** Taber, D. F.; Saleh, S. A. “Control elements in the intramolecular Diels-Alder reaction: synthesis of α -eudesmol.” *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2361.
- 32.** Brocksom, T. J. et al, *Diels-Alder Reactions in the Synthesis of Higher Terpenes*. Organic Synthesis: Theory and Applications, ed. T. Hudlicky, vol. 5, Elsevier Science, 2001, p. 39.
- 33.** Toloi, A. P. “*Aplicações sintéticas do Isopulegol e da Timoquinona*” Programa de Pós-Graduação em Química - Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2002**.
- 34.** a) de Oliveira, K. T.; Lacerda Jr., V.; Constantino, M. G.; Donate, P. M.; da Silva, G. V. J.; Brocksom, T. J.; Frederico, D. “Analysis of a cycloheptenone derivative: An experimental and theoretical approach.” *Spectrochim. Acta, Part A* **2006**, *63*, 709. b) Weinhold, F. “Chemistry: A new twist on molecular shape.” *Nature* **2001**, *411*, 539; c) Pophristic, V.; Goodman L. “Hyperconjugation not steric repulsion leads to the staggered structure of ethane.” *Nature*, **2001**, *411*, 565.

- 35.** Uliana, M. P.; Vieira, Y. W.; Donatoni, M. C.; Corrêa, A. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "Oxidation of mono-phenols to *para*-benzoquinones: a comparative study." *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1484.
- 36.** Sigma-Aldrich; *Manual de Produtos Químicos Finos*, 2009/ 2010, p.1114.
- 37.** Dockal, E. R.; Cass, Q. B.; Corrêa, A. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. " A simple and efficient synthesis of thymoquinone and methyl *p*-benzoquinone." *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1033.
- 38.** a) Hariharan, M.; Urbach, F. L. "Stereochemistry of tetradentate Schiff base complexes of cobalt(II)." *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 556. b) Bencini, A.; Benelli, C.; Caneschi, A.; Carlin, R. L.; Dei, A.; Gatteschi, D. "Crystal and molecular structure of and magnetic coupling in two complexes containing gadolinium(III) and copper(II) ions." *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8128. c) Alvarez, H. M.; Andrade, J. L.; Pereira Jr, N.; Muri, E. M. F.; Horn Jr, A.; Barbosa, D. P.; Antunes, O. A. C. "Catalytic oxidation of isosafrol by vanadium complexes." *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1336.
- 39.** a) Ferraz, H. M. C.; Muzzi, R. M.; Vieira, T. O.; Viertler, H. "A simple and efficient protocol for epoxidation of olefins using dimethyldioxirane." *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5021. b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. "A user-friendly entry to 2-iodoxybenzoic acid (IBX)." *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

40. Baker, W.; Brown, N. C. “Elbs persulfate oxidation of phenols and its adaptation to the preparation of monoalkyl ethers of quinols.” *J. Chem. Soc.* **1948**, 2303.

41. Nakamura, J. *Reações de Diels-Alder Intramolecular na Síntese de Bacanos. Reações de Diels-Alder Multicomponente na Síntese de Sistemas Decalínicos.* São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2003. Tese de doutorado, 168p.

42. Vieira, Y. W. *A Reação de Diels-Alder de p-Benzoquinonas em Versão Multicomponente.* São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2005. Dissertação de Mestrado, 117p.

43. Nunes, R. L.; Bieber, L. W. “Antimony pentachloride catalyzed Diels-Alder reactions: improved regioselectivity in the synthesis of dialkyl naphthoquinones.” *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 219.

44. Moda, T. L.; Amorim, M. B.; Brocksom, T. J. . “The Diels-Alder reaction of quinone imine derivatives: A theoretical and experimental study.” 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, São Pedro-SP, 2003, nº 184, p. 109.

45. Finelli, F. G. *A reação de Diels-Alder entre p-Benzoquinonas 1,3-Pentadienos-1-Substituídos.* São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2005. Dissertação de Mestrado, 168p.

46. a) Baker, B.; Ratnapala, L.; Mahindaratne, M. P. D.; de Silva, E. D. ; Tillekeratne, L. M. V.; Jeong, J. H.; Scheuer, P.J.; Seff, K. “Lankalapuol A and B. Two cis-eudesmanes from the sea hare *Aplysia dactylomela*.” *Tetrahedron*, **1988**, 44, 4695. b) García-Granados, A.; Molina, A.; de Buruaga, A. S.; de Buruaga, J. M. S. “Terpene components of Spanish Labiatae. Part 17. Sesquiterpenes from two subspecies of *Sideritis varoi*.” *Phytochemistry*, **1985**, 24, 97. c) Chen, K.; Baran, P. S. “Total synthesis of eudesmane terpenes by site-selective C-H oxidations.” *Nature*, **2009**, 11, 824. d) Fraga, B. M. “Natural sesquiterpenoids.” *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 465. e) Fraga, B. M. “Natural sesquiterpenoids.” *Nat. Prod. Rep.* **1990**, 7, 61.

47. Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, USA, 1984.

48. Marchand, A. P.; Redy, G. M. “Mild and highly selective ultrasound-promoted zinc/acetic acid reduction of C:C bonds in α,β -unsaturated γ -dicarbonyl compounds.” *Synthesis*, **1991**, 198.

49. a) Hutchison, D. R.; Khau, V. V.; Martinelli, M. J.; Nayyar, N. K.; Peterson, B. C.; Sullivan, K. A. “Synthesis of cis-4a(S),8a(R)-perhydro-6(2H)-isoquinolinones from quinine: 4a(S),8a(R)-2-benzoyloctahydro-6(2H)-isoquinolinone.” *Org. Synth.* **2004**, 10, 35. b) Gommermann, N.; Knochel, P. “Practical highly enantioselective synthesis of terminal propargylamines. An expeditious synthesis of (S)-(+)-coniine.” *Chem. Commun.* , **2004** , 2324.

50. Feely, W.; Boekelheide, V. "Diethyl methylenemalonate" *Org. Synth.* **1963**, *4*, 298.

51. House, H. O.; Bashe II, R. W. "An abnormal dehydrogenation during the preparation of 1,8-diphenylnaphthalene." *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2942.

52. Stork, G.; Nelson, G. L. "Versatile synthesis of cyclopentenones." *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3091.

53. a) Andrieux, J.; Barton, D. H. R.; Patin, H. "Rhodium-catalyzed isomerization of some unsaturated organic substrates." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 359. b) Corey, E. J.; Suggs, J. W. "Selective cleavage of allyl ethers under mild conditions by transition metal reagents." *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3224. c) Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Marinovic, N.; Ehmann, W. J. "Remote double bond migration via rhodium catalysis: a novel enone transposition." *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7102.

54. Crisp, G. T.; Meyer, A. G. "Synthesis of optically active α -methylene γ -butyrolactones and (+)-mintlactone." *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5831.

55. Varanda, N. A. *Síntese de Lactonas Monoterpênicas Insaturadas*. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 1990. Dissertação de Mestrado, 111p.

56. White, J. D.; Shin, H.; Kim, T. S.; Cutshall, N. S. "Total synthesis of the sesquiterpenoid polyols (\pm)-euonyminol and (\pm)-3,4-dideoxymaytol, core constituents of esters of the celastraceae." *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2404.

57. Corrêa, A. G. *Síntese de Esqueletos Sesquiterpênicos Eudesmanos, Elemanos e Hidrindanos*. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 1988. Dissertação de Mestrado, 158p.

58. a) Prati, F.; Spaggiari, A.; Blaszczak, L. C. "Low-temperature deacylation of N-monosubstituted amides." *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3885. b) Koroyan, P.; Lavielle, S.; Moumne, R. "Efficient Synthesis of β -2-Amino Acid by Homologation of α -Amino Acids Involving the Reformatsky Reaction and Mannich-Type Iminium Electrophile." *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3232.

59. Vaughn, H. L.; Robbins, M. D. "Rapid procedure for the hydrolysis of amides to acids." *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1187.

60. a) Bon, E.; Bigg, D. C. H.; Bertrand, G. "Aluminum Chloride-Promoted Transamidation Reactions." *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4035. b) Hoerter, J. M.; Otte, K. M.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. "Mechanism of AlIII-Catalyzed Transamidation of Unactivated Secondary Carboxamides." *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5177.

61. Eldred, S. E.; Stone, D. A.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. "Catalytic transamidation under moderate conditions." *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3422.

62. Kissounko, D. A.; Hoerter, J. M.; Guzei, L. A.; Cui, Q.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. "TiIV-Mediated Reactions between Primary Amines and Secondary Carboxamides: Amidine Formation Versus Transamidation." *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1776.

63. Caglioti, L. "The reduction of tosylhydrazones and of acyl tosylhydrazides." *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 487.

64. Caglioti, L. "Reduction of ketones by use of the tosylhydrazone derivatives: androstan-17 β -ol." *Org. Synth.*, **1988**, *6*, 62.

65. a) Corey, E. J.; Ishiguro, M. "Total synthesis of (\pm)-2-isocyanopupukeanane." *Tetrahedron Lett.* **1979**, *30*, 2745. b) Tanaka, A.; Kawai, T.; Takabatake, T.; Oka, N.; Okamoto, H.; Bersohn, M. "Synthesis of an azaspirane via Birch reduction alkylation prompted by suggestions from a computer program." *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6733.

66. a) Luche, J-L.; Gemal, A. L. "Lanthanoids in organic synthesis. 6. Reduction of α -enones by sodium borohydride in the presence of lanthanoid chlorides: synthetic and mechanistic aspects." *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5454. b) Burnell, D. J.; Liu, C. "Regioselectivity in the reduction of cyclic enediones with NaBH₄/CeCl₃." *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6573.

67. De Sousa, D. P.; Vieira, Y. W.; Uliana, M. P.; Melo, M. A.; Brocksom, T. J.; Cavalcanti, S. C. H. “Synthesis and larvicidal activity of *para*-Benzoquinones” *Parasitol. Res.*, **2010**, *107*, 741.

68. De Sousa, D. P.; Nobrega, F. F. F.; Santos, C. C. M. P.; Benedito, R. B.; Vieira, Y. W.; Uliana, M. P.; Brocksom, T. J.; De Almeida, R. N. “Anticonvulsant activity of thymoquinone and its structural analogues” *Rev. Bras. Farmacogn.*, **2010**, aceito para publicação.

69. De Sousa, D. P.; Nobrega, F. F. F.; Santos, C. C. M. P.; Benedito, R. B.; Vieira, Y. W.; Uliana, M. P.; Brocksom, T. J.; De Almeida, R. N. “Synthesis and antienoceptive activity of thymoquinone and its structural analogues: A structure activity relationships study” *Rec. Nat. Prod.*, submetido.

70. Acros Organics; *Catalog of Organic and Fine Chemicals*, Fisher Scientific, 2007/ 2008, Vol. 282, p.1927.

71. Saladino, R.; Neri, V.; Mincione, E.; Filippone, P. “Selective oxidation of phenol and anisole derivatives to quinones with hydrogen peroxide and polymer-supported methylrhenum trioxide systems.” *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8493.

72. Adam, W.; Herrmann, W. A.; Lin, J.; Saha-Möller, C. R. “Catalytic Oxidation of Phenols to *p*-Quinones with the Hydrogen Peroxide and Methyltrioxorhenium(VII) System.” *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8281.

73. Bernini, R.; Mincione, E.; Barontini, M.; Fabrizi, G.; Pasqualetti, M.; Tempesta, S. “Convenient oxidation of alkylated phenols and methoxytoluenes to antifungal 1,4-benzoquinones with hydrogen peroxide (H₂O₂)/methyltrioxorhenium (CH₃ReO₃) catalytic system in neutral ionic liquid.” *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7733.

74. Barton, D. H. R.; Finet, J-P.; Thomas, M. “Comparative oxidation of phenols with benzeneseleninic anhydride and with benzeneseleninic acid.” *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6397.

75. Sigma-Aldrich; *Manual de Produtos Químicos Finos*, 2009/ 2010, p.194.

76. Cristol, S. J.; Caspar, M. L. “Meso-dihydroanthracene chemistry. II. The preparation of 1,5- and 1,8-dimethylantraquinones.” *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2020.

77. Lebrasseur, N.; Fan, G-J.; Oxoby, M.; Looney, M. A.; Quideau, S. “ γ -Iodane-mediated arenol dearomatization. Synthesis of five-membered ring-containing analogues of the aquayamycin ABC tricyclic unit and novel access to the apoptosis inducer menadione.” *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1551.

78. Schmid, R.; Goebel, F.; Warnecke, A.; Labahn, A. “Synthesis and redox potentials of methylated vitamin K derivatives.” *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 1199.

79. Perrin, D. D; Armarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3^a ed., Pergamon Press, New York, 1988, 1-391.

8. APÊNDICE

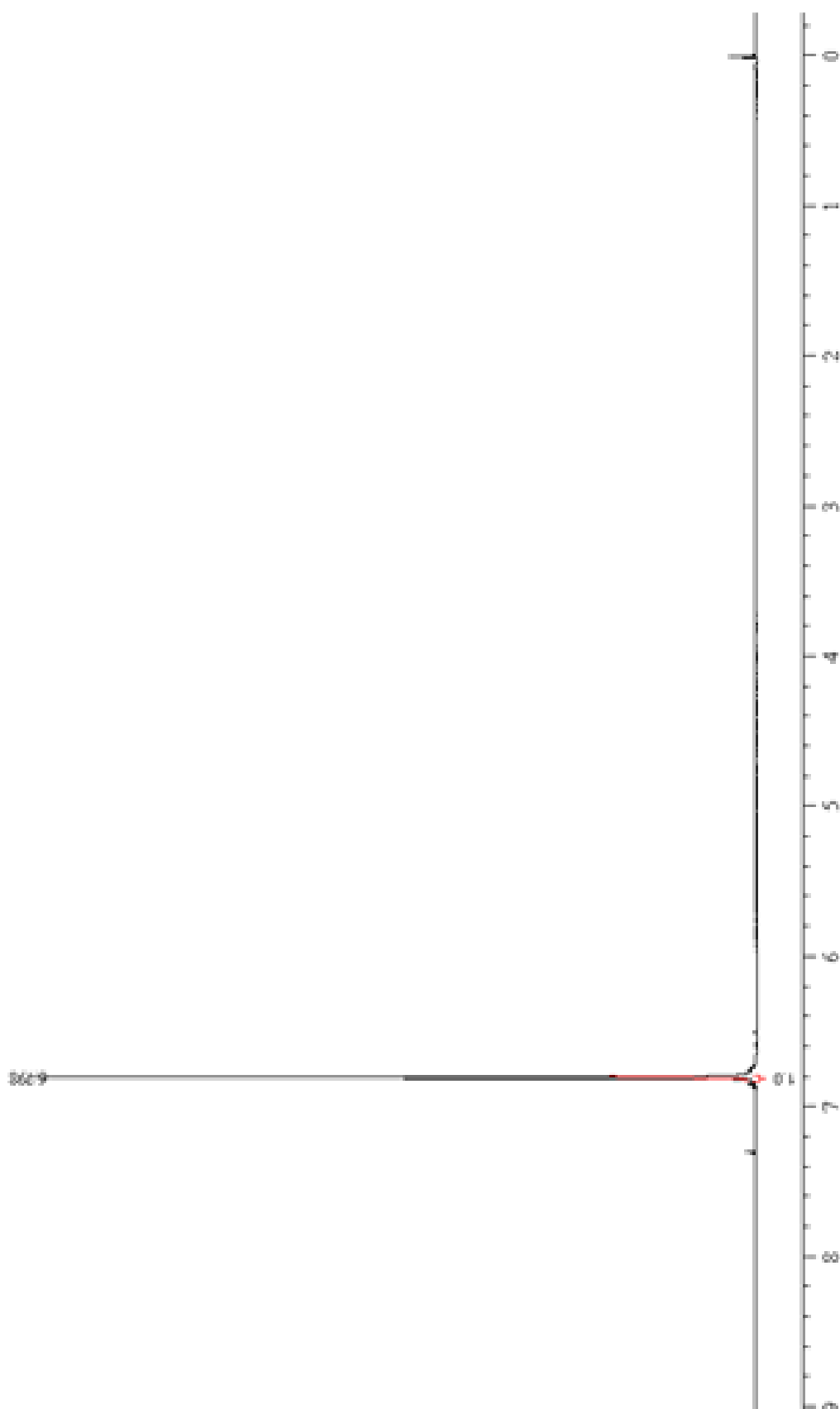


FIGURA 8.1 - Espectro de RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) referente a *para*-benzoquinona (**12**)

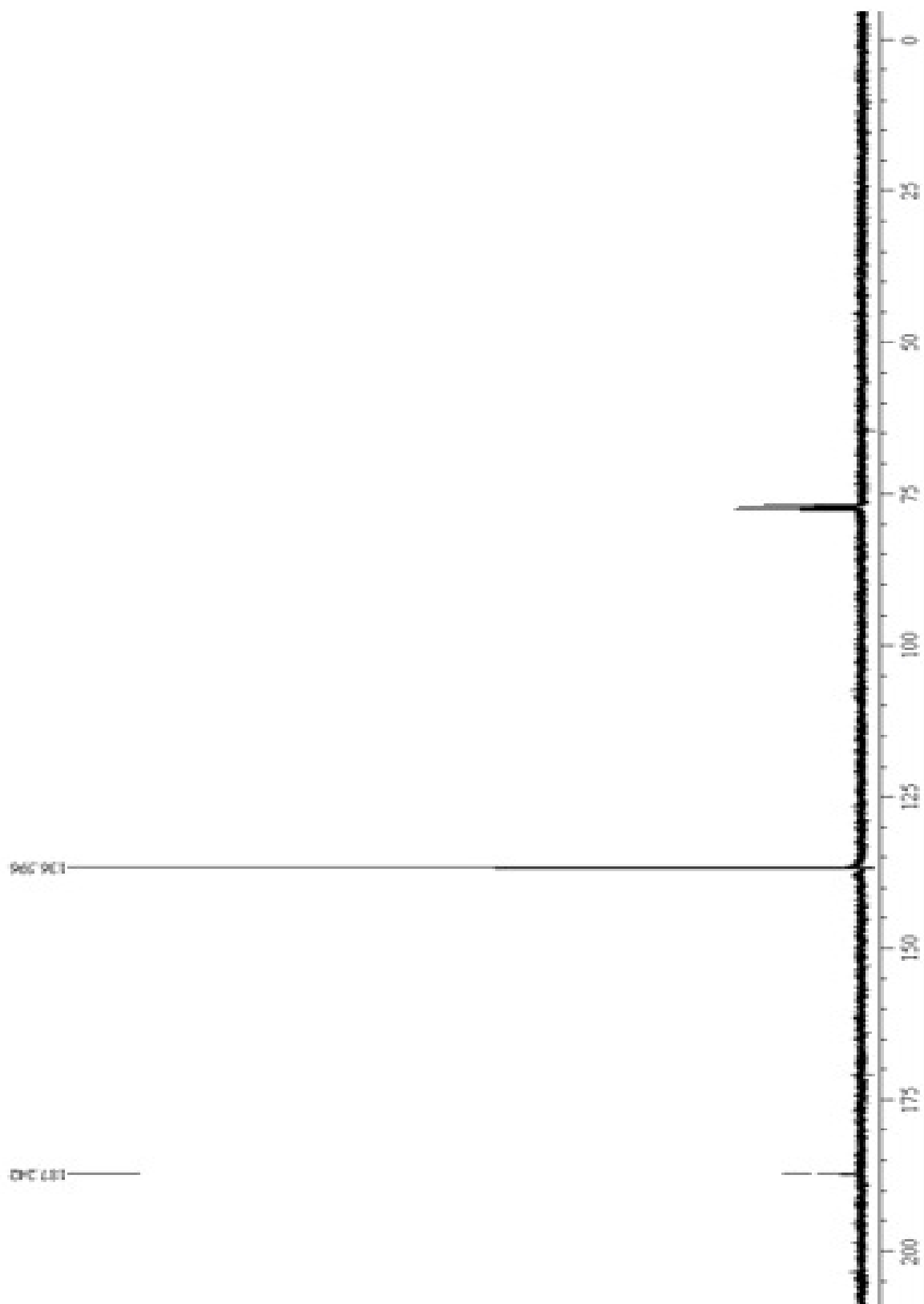


FIGURA 8.2 - Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) referente a *para*-benzoquinona (**12**)

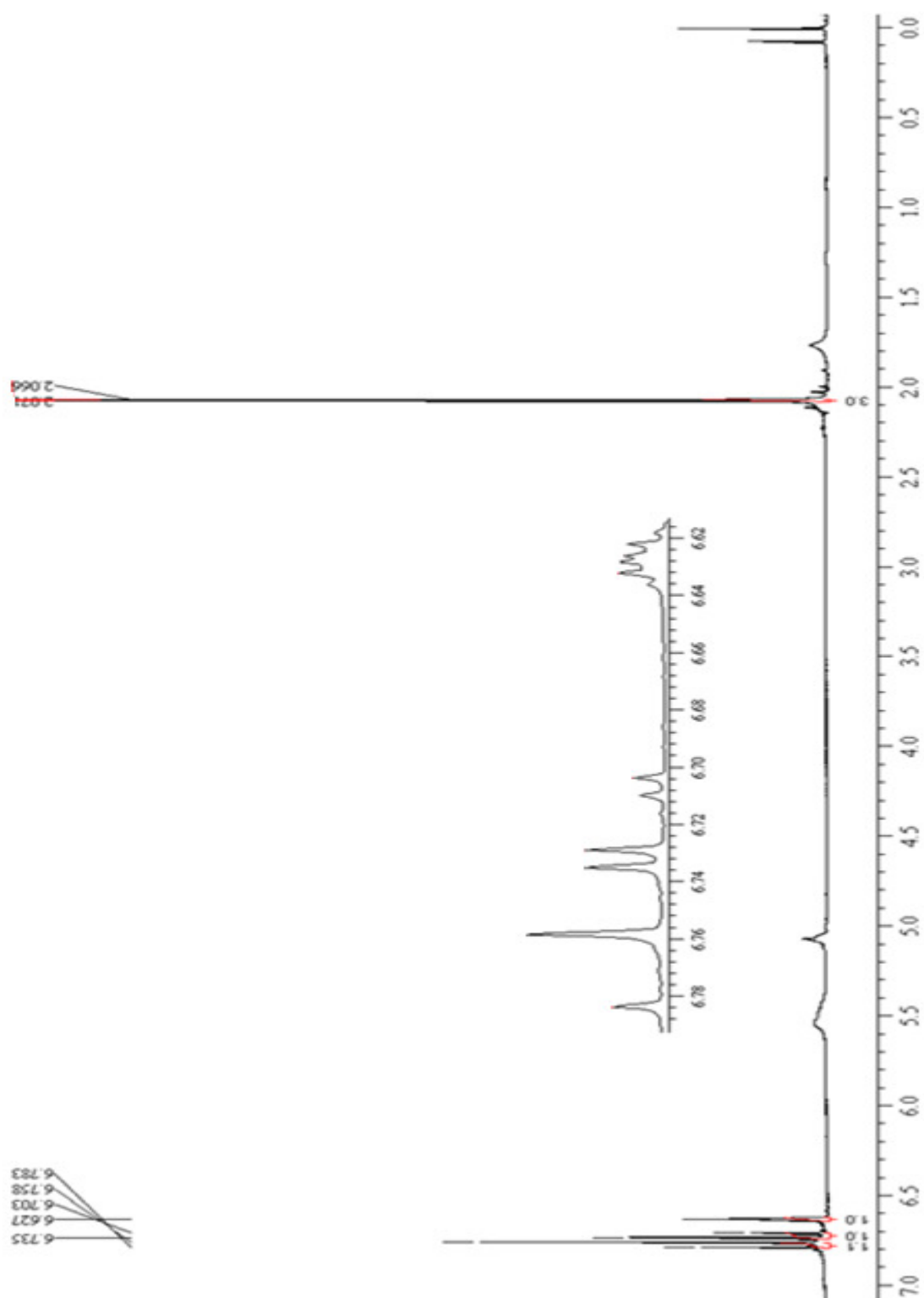


FIGURA 8.3 - Espectro de RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) referente a 2-metil-*para*-benzoquinona (**13**)

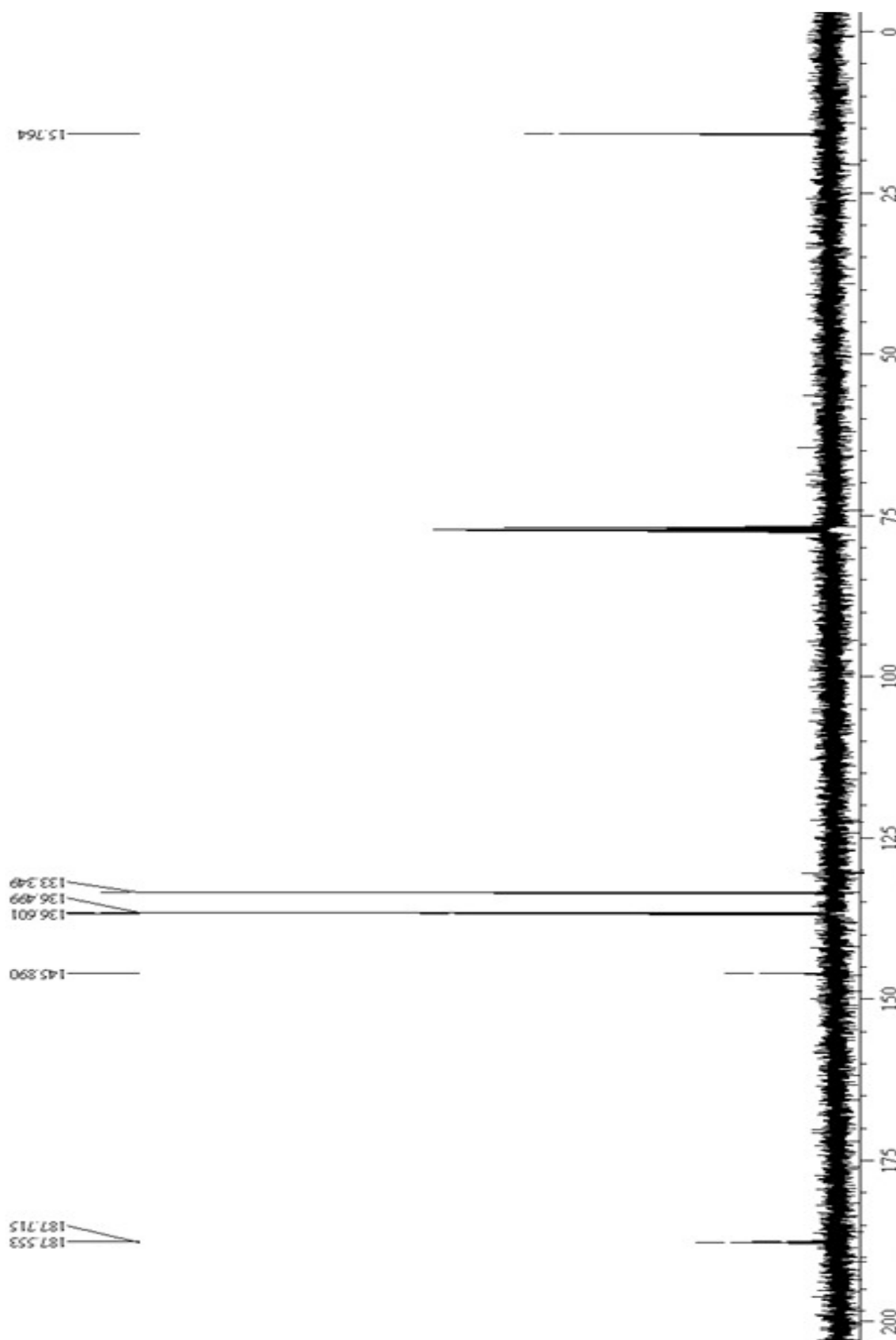


FIGURA 8.4 - Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) referente a 2-metil-*para*-benzoquinona (**13**)

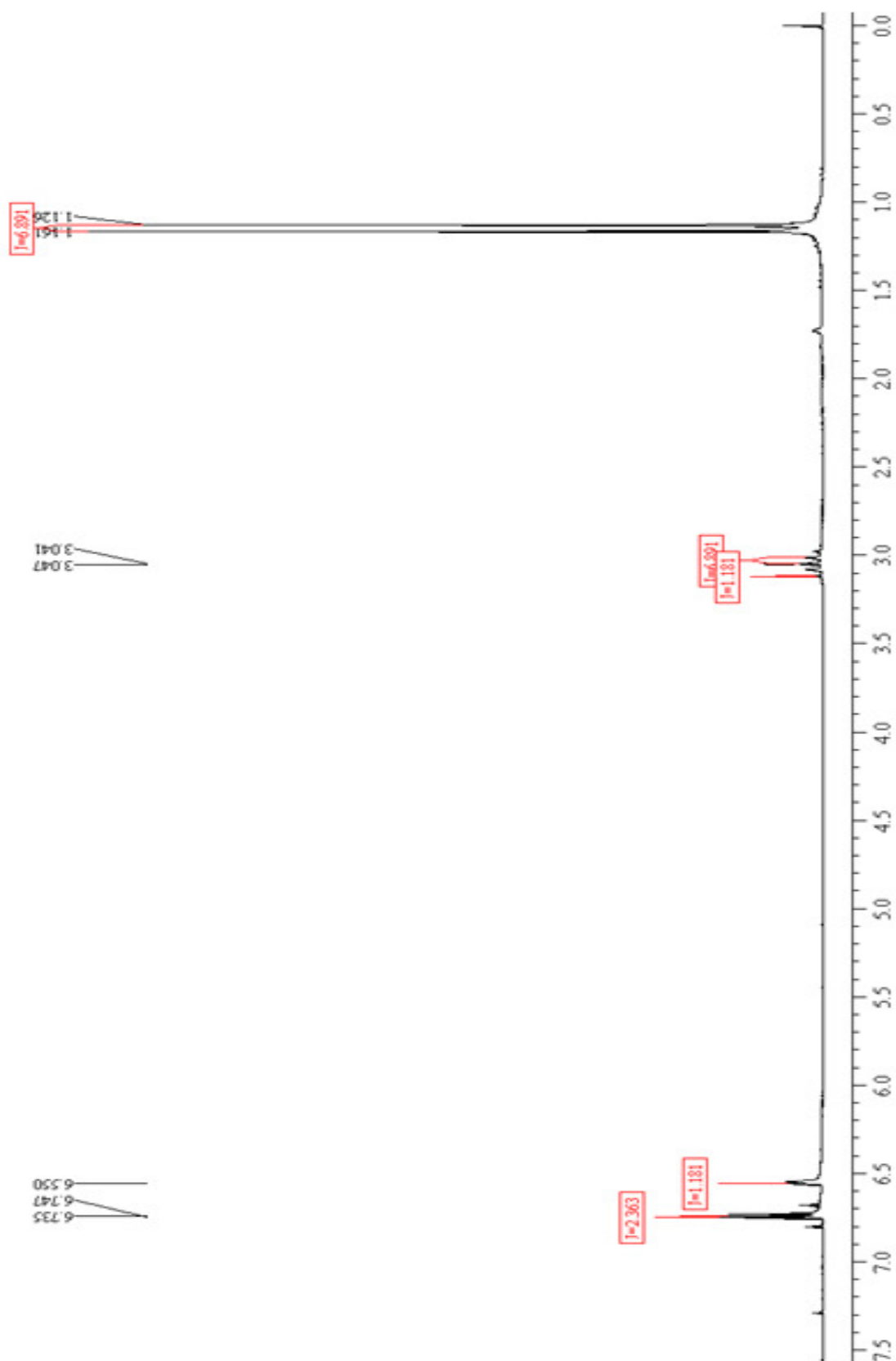


FIGURA 8.5 - Espectro de RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) referente a 2-isopropil-*para*-benzoquinona (**14**)

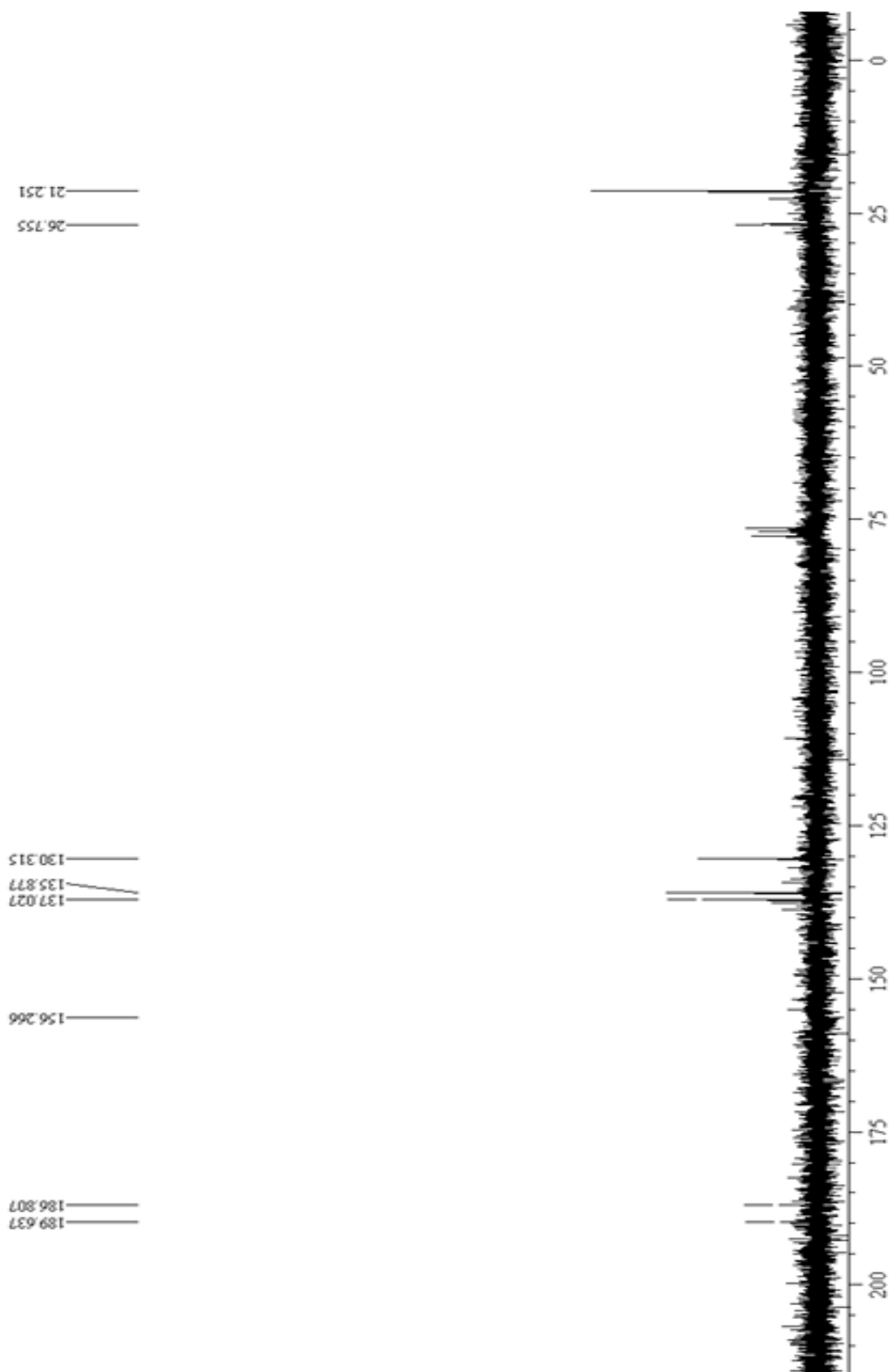


FIGURA 8.6 - Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) referente a 2-isopropil-*para*-benzoquinona (**14**)

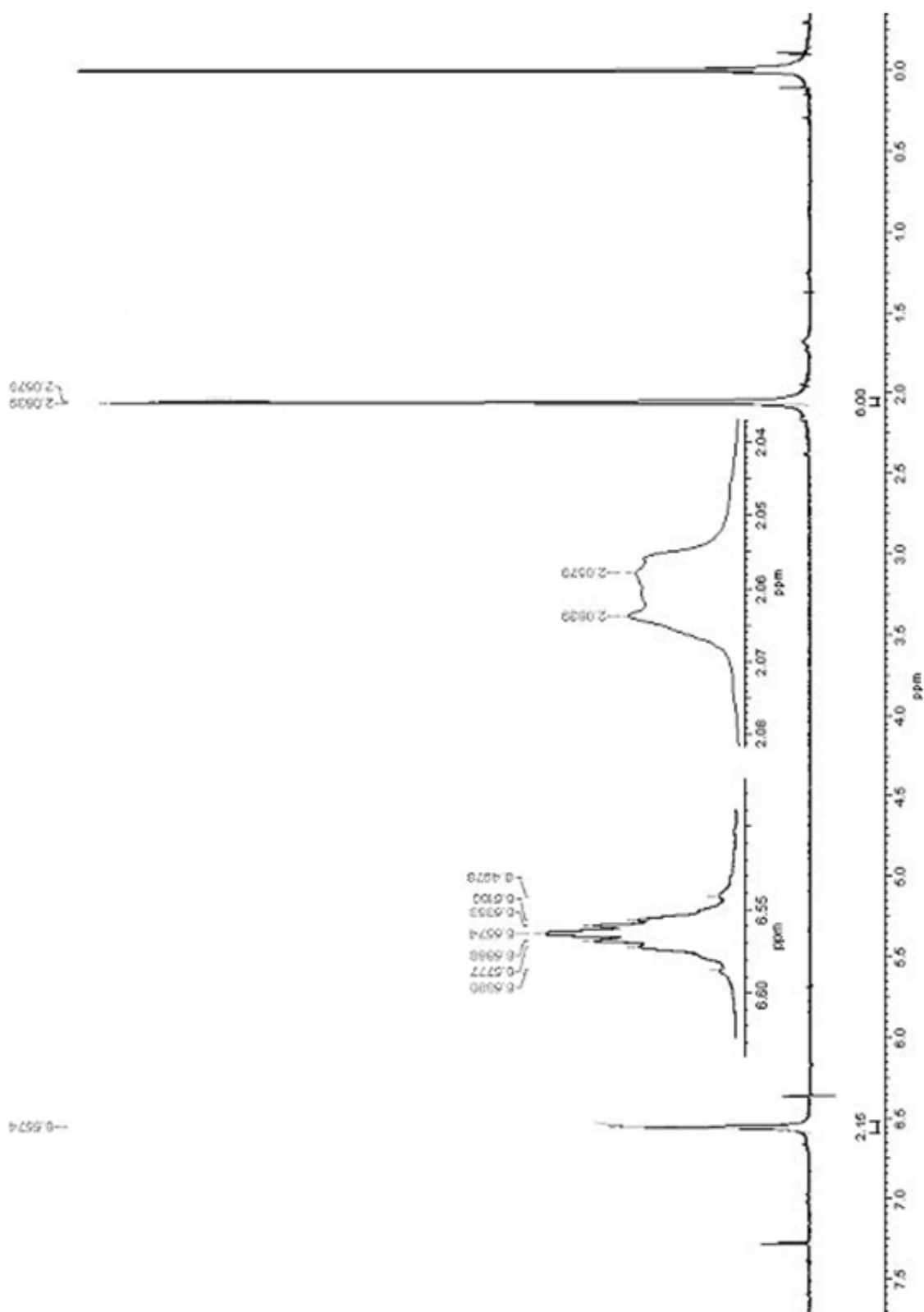


FIGURA 8.7 - Espectro de RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) referente a 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (**15**)

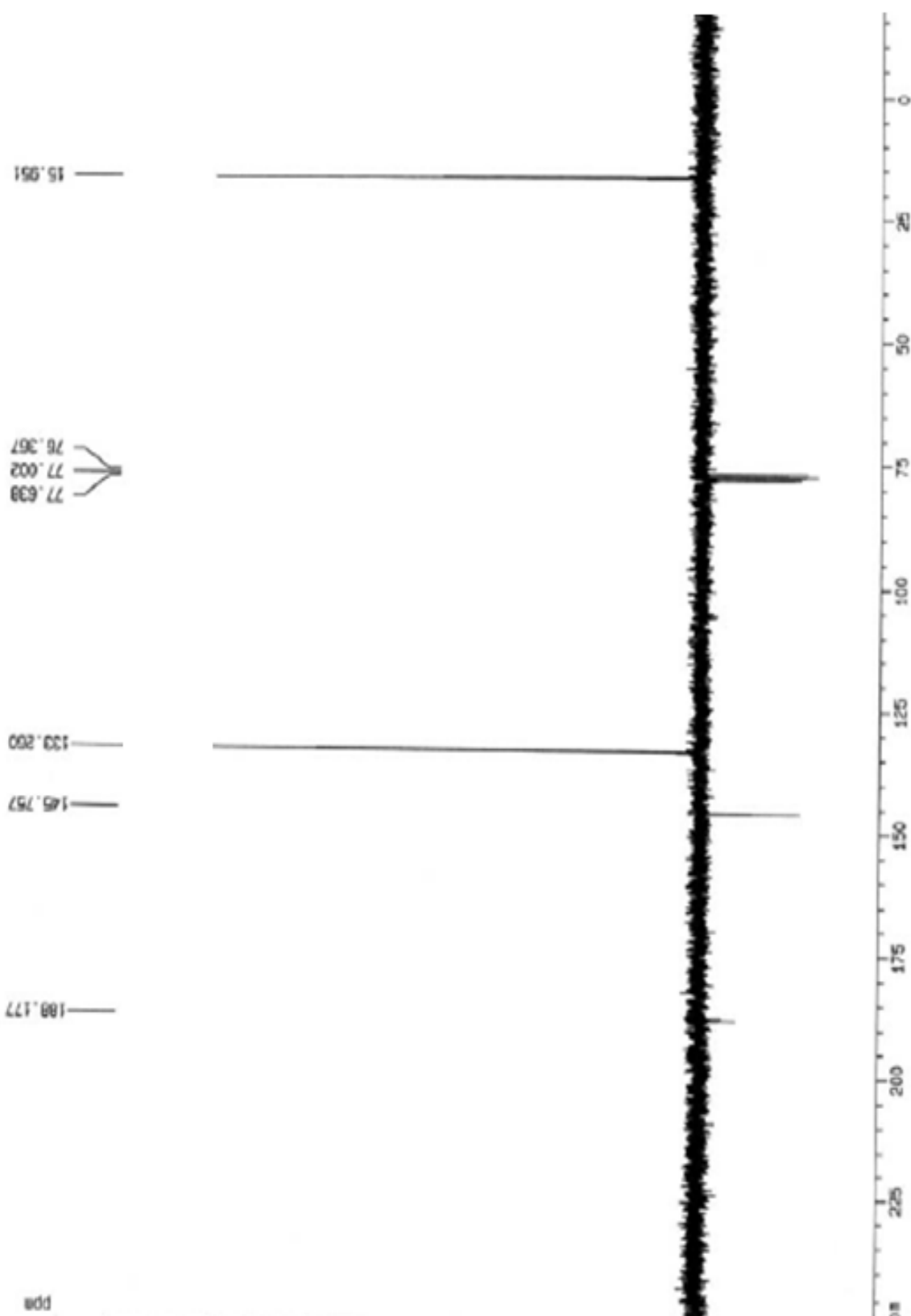


FIGURA 8.8 - Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) referente a 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (**15**)

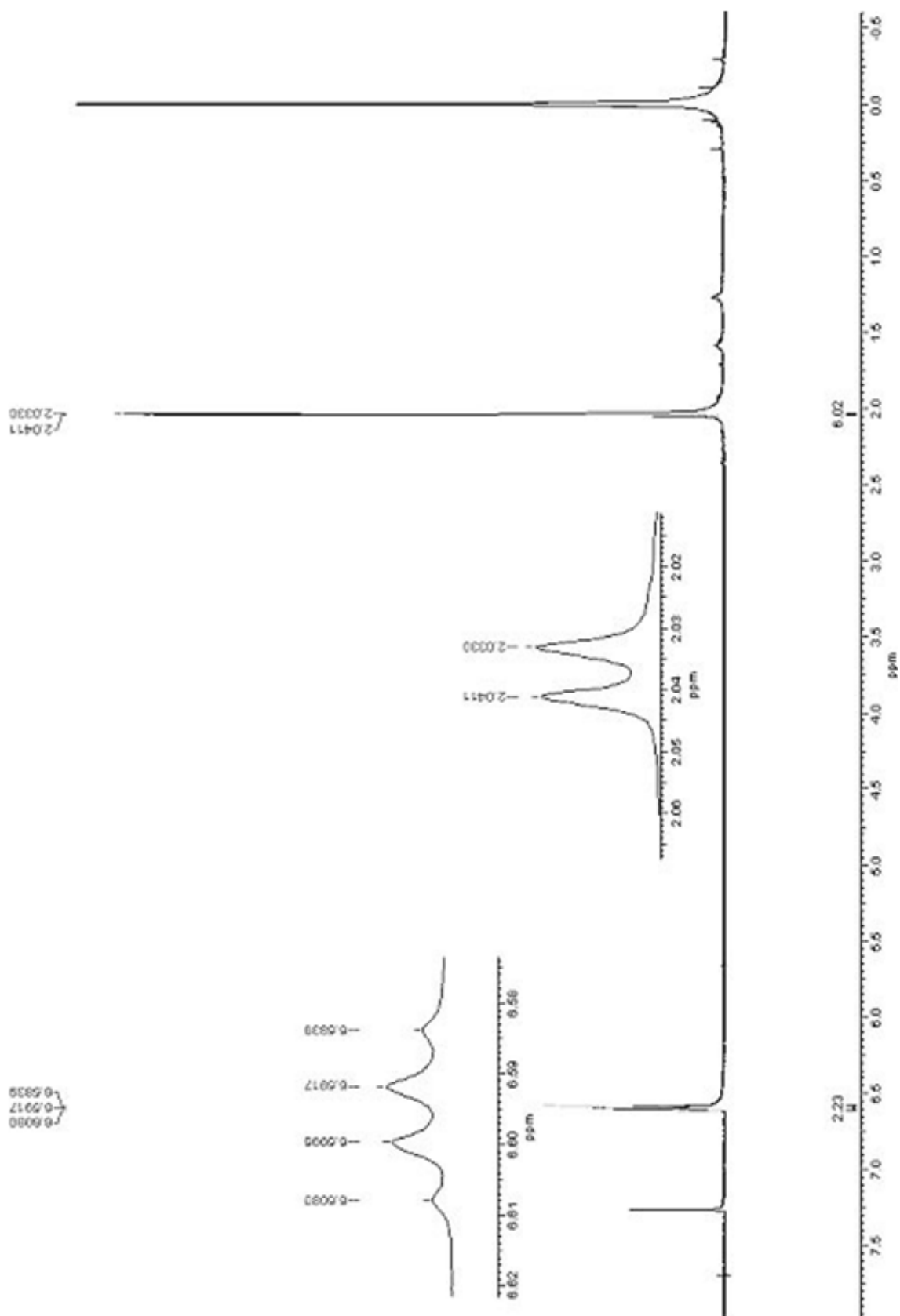


FIGURA 8.9 - Espectro de RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) referente a 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (**16**)

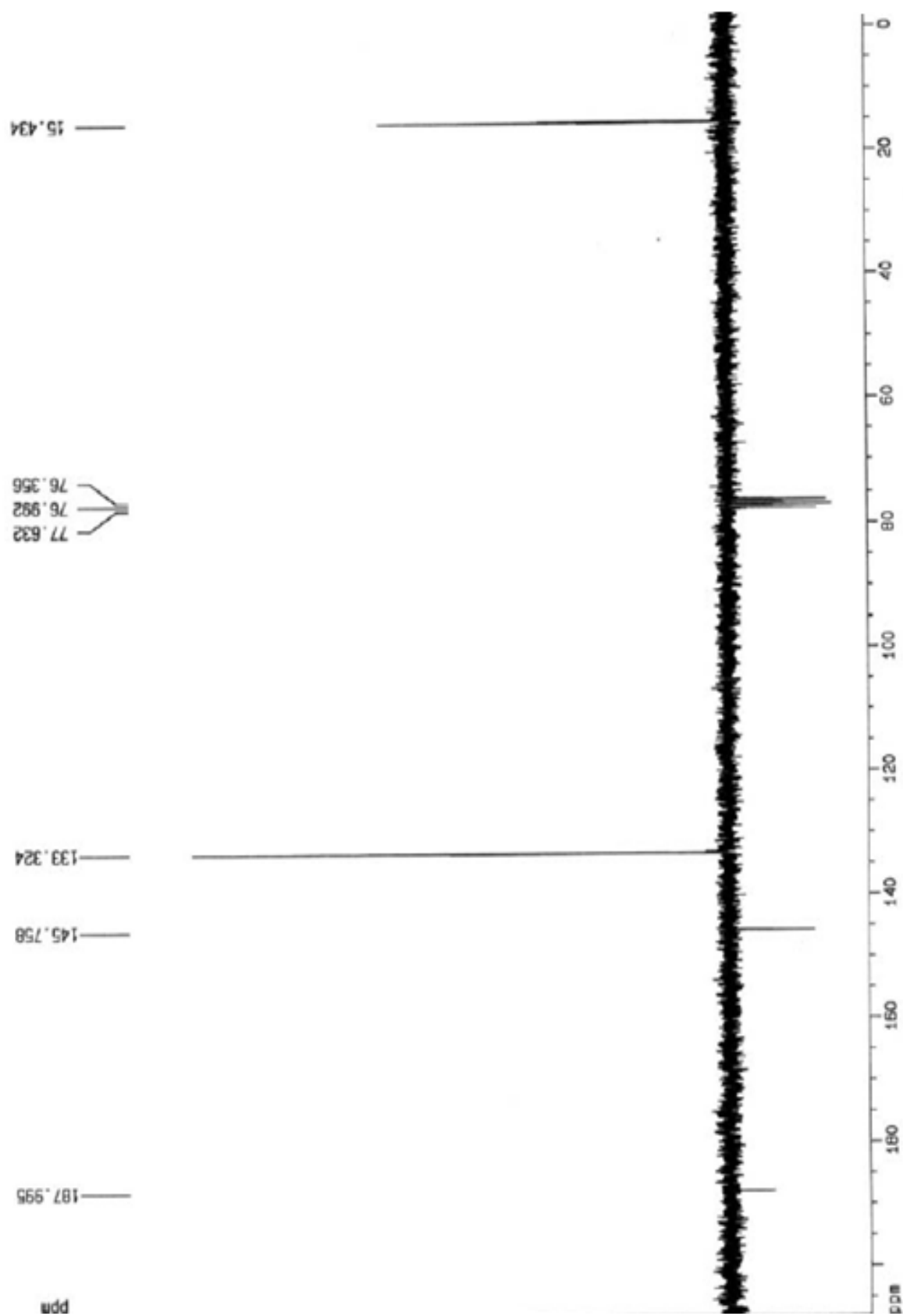


FIGURA 8.10 - Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) referente a 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (**16**)

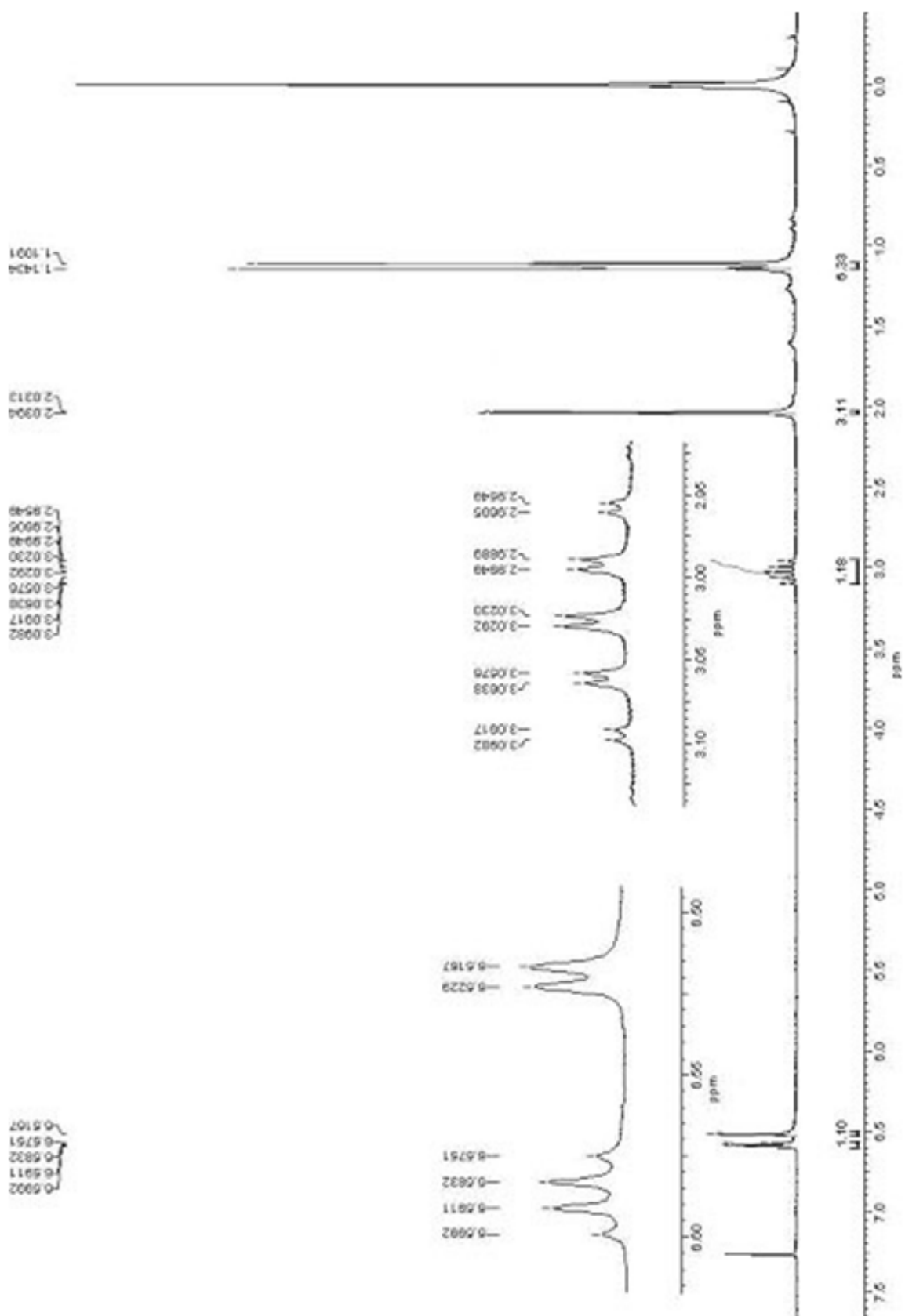


FIGURA 8.11 - Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (200 MHz, CDCl_3) referente a timoquinona (17)

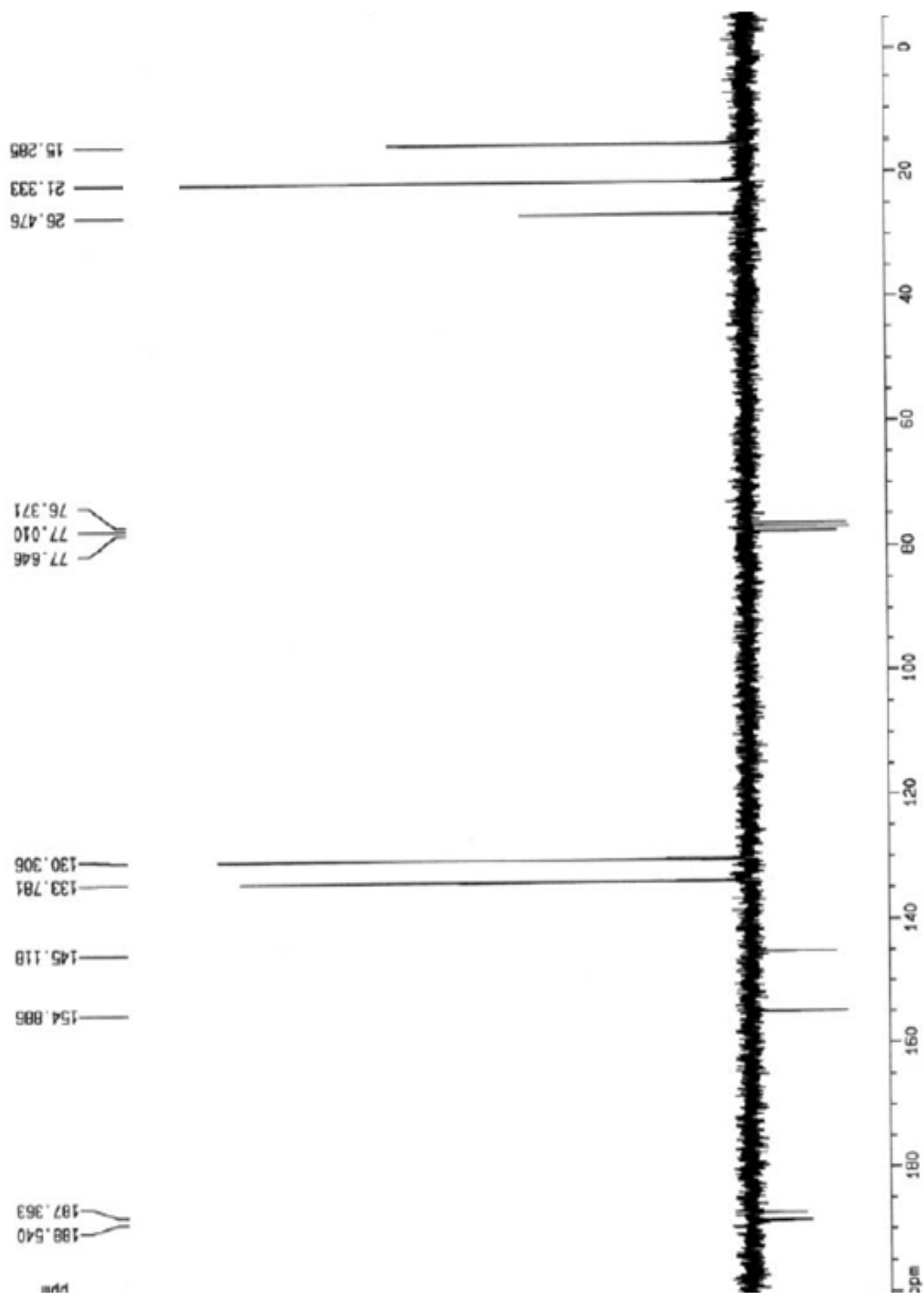


FIGURA 8.12 - Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) referente a timoquinona (17)

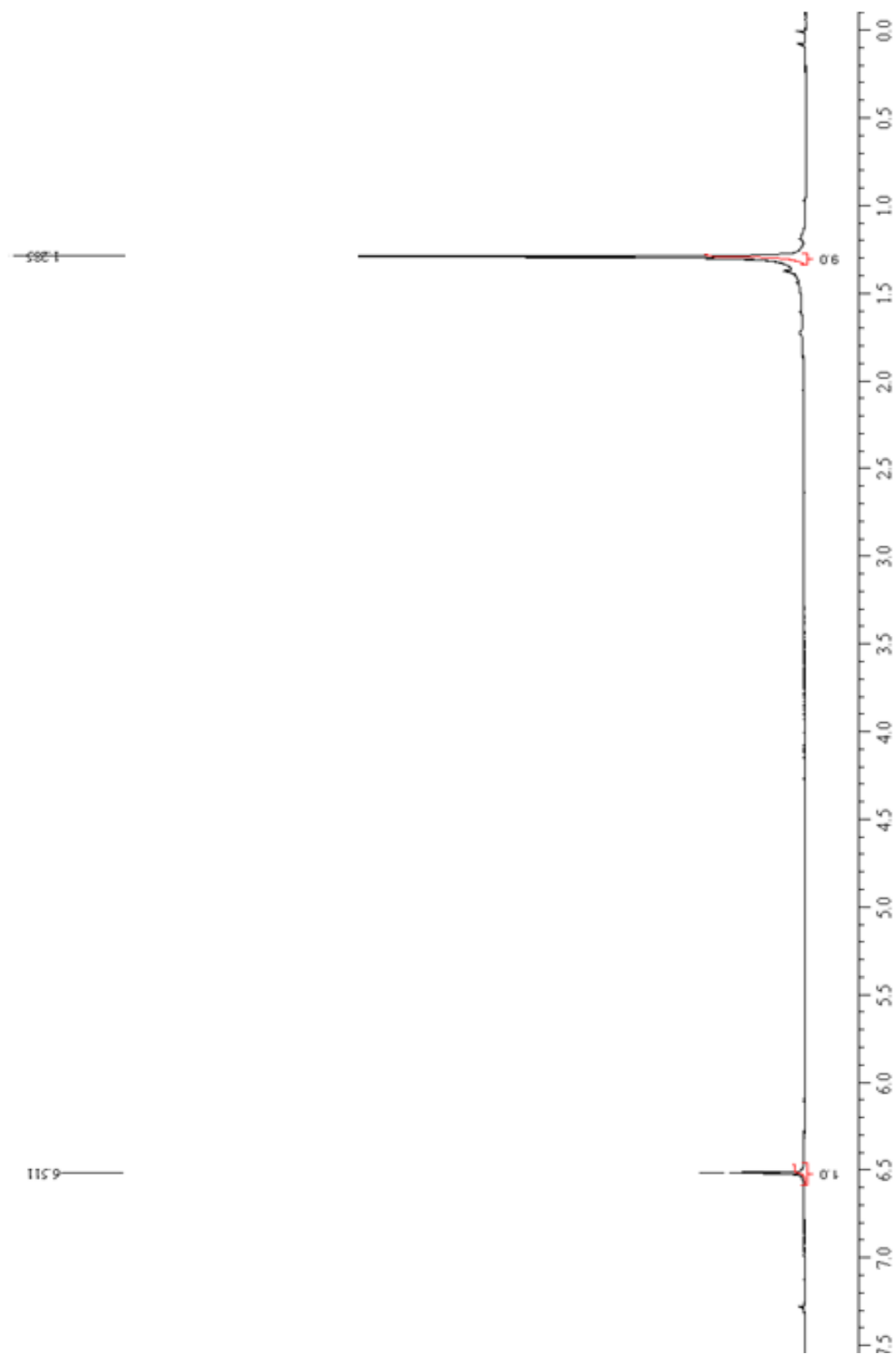


FIGURA 8.13 - Espectro de RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) referente a 2,6-di-*tert*-butil-*para*-benzoquinona (**18**)

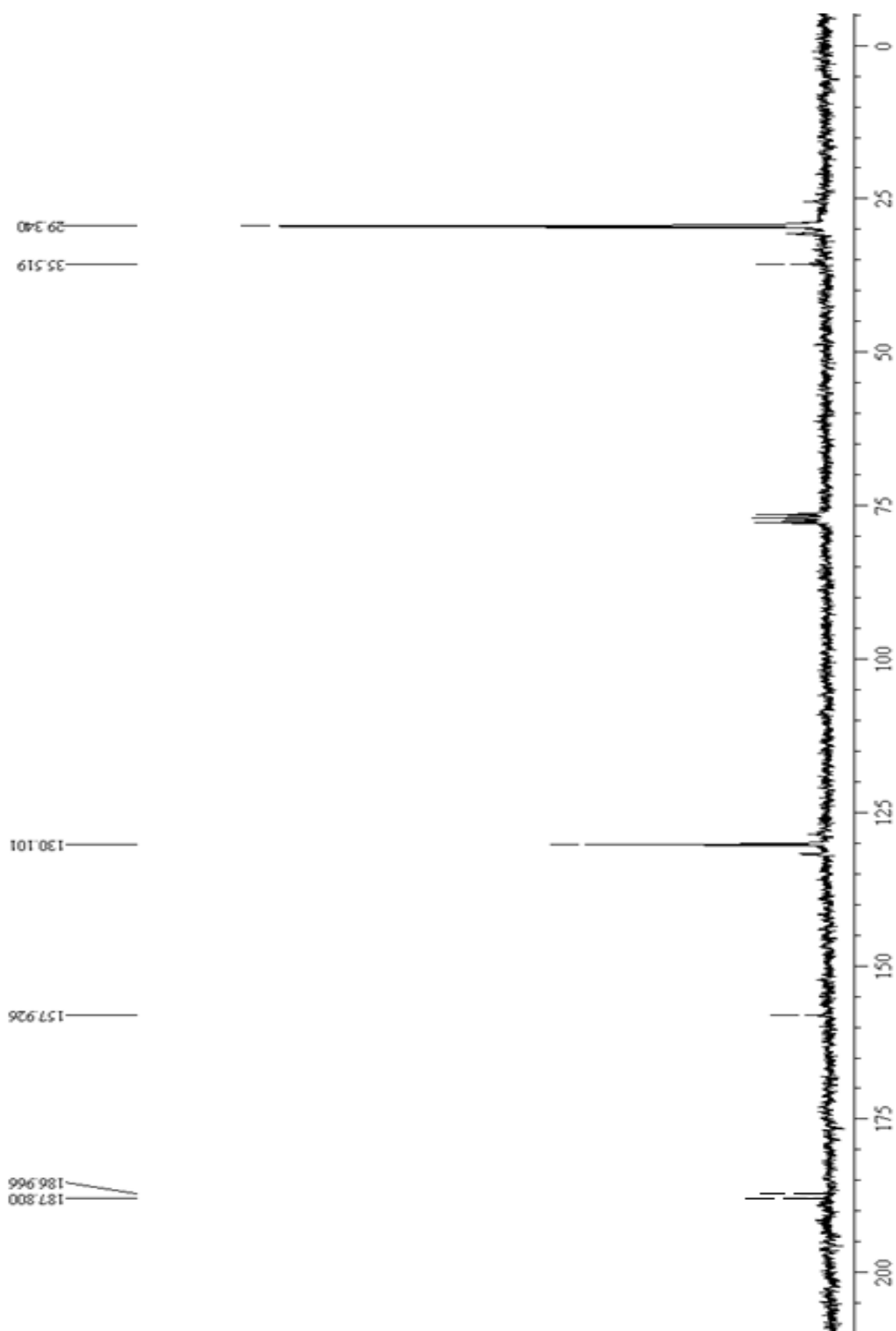


FIGURA 8.14 - Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) referente a 2,6-di-*tert*-butil-*para*-benzoquinona (**18**)

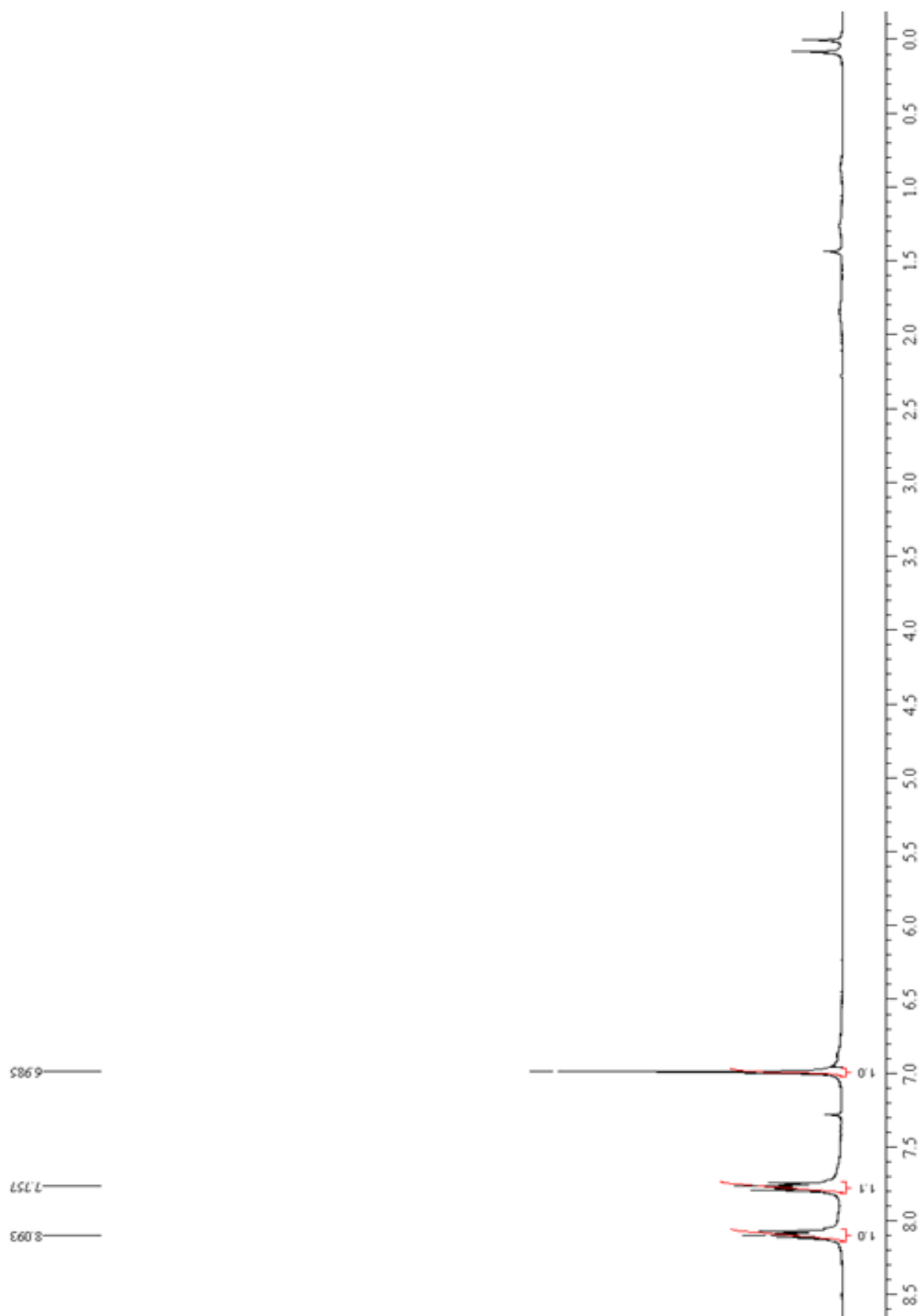


FIGURA 8.15 - Espectro de RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) referente a *para*-naftoquinona (**19**)

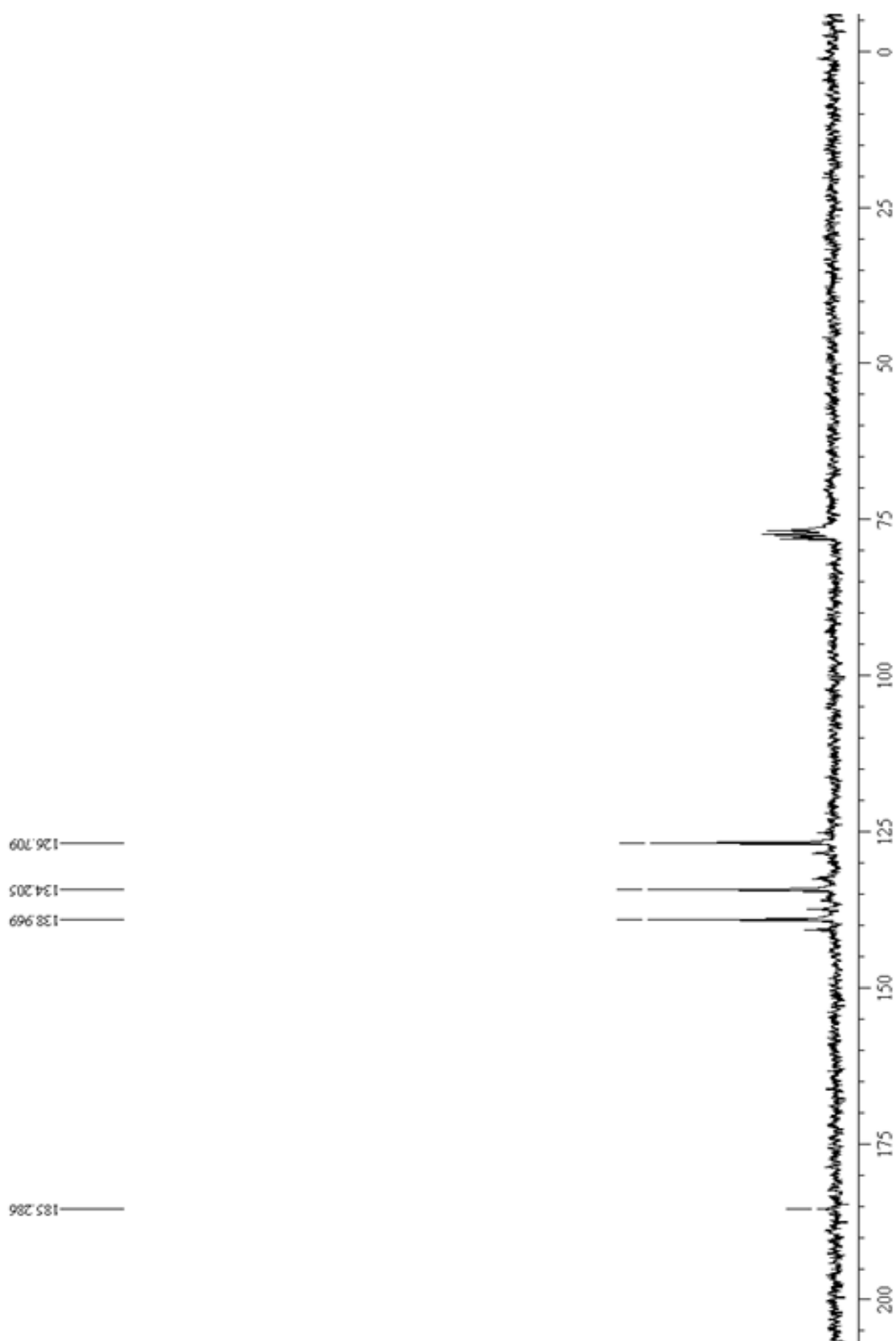


FIGURA 8.16 - Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) referente a *para*-naftoquinona (**19**)

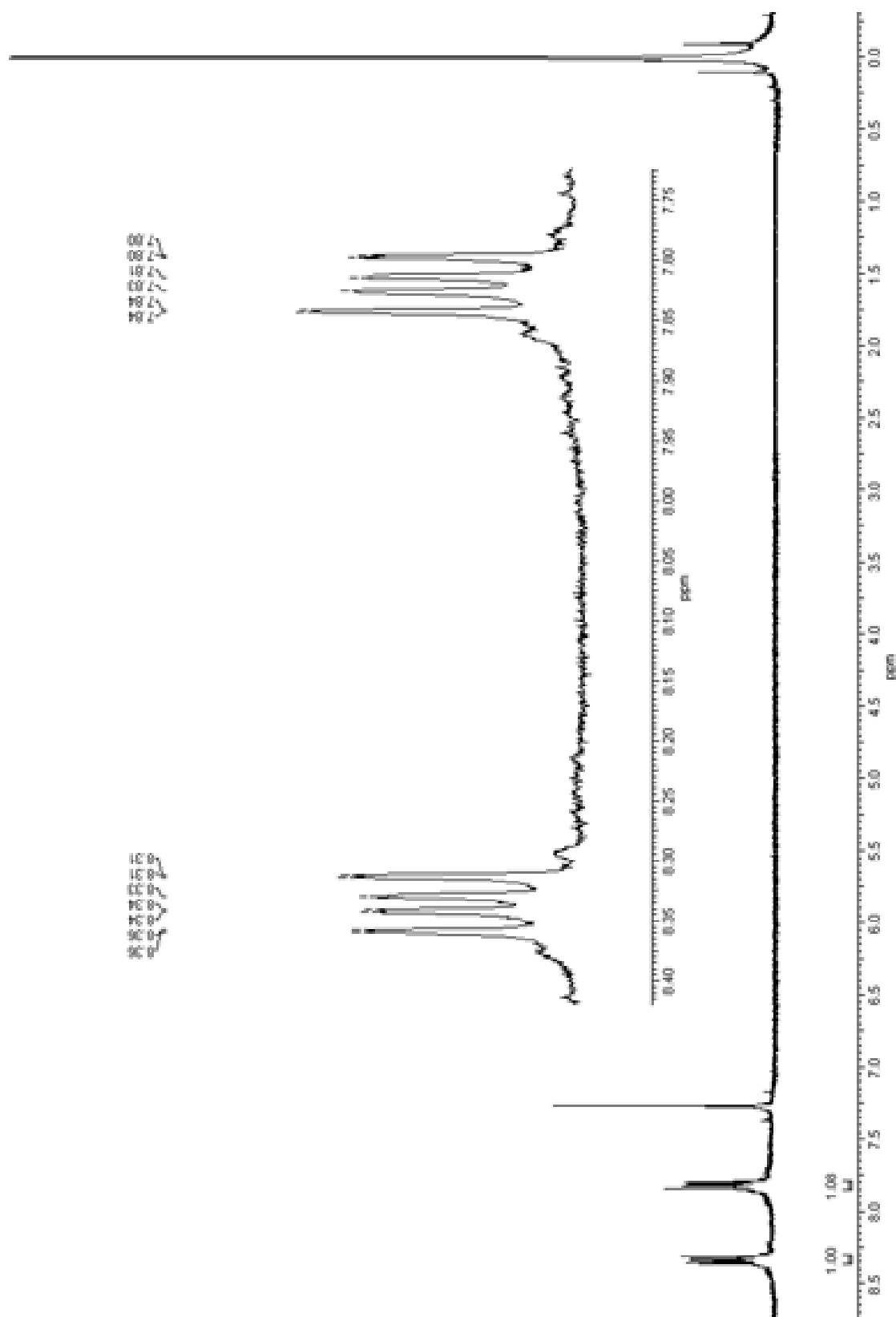


FIGURA 8.17 - Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (200 MHz, CDCl_3) referente a antraquinona (35)

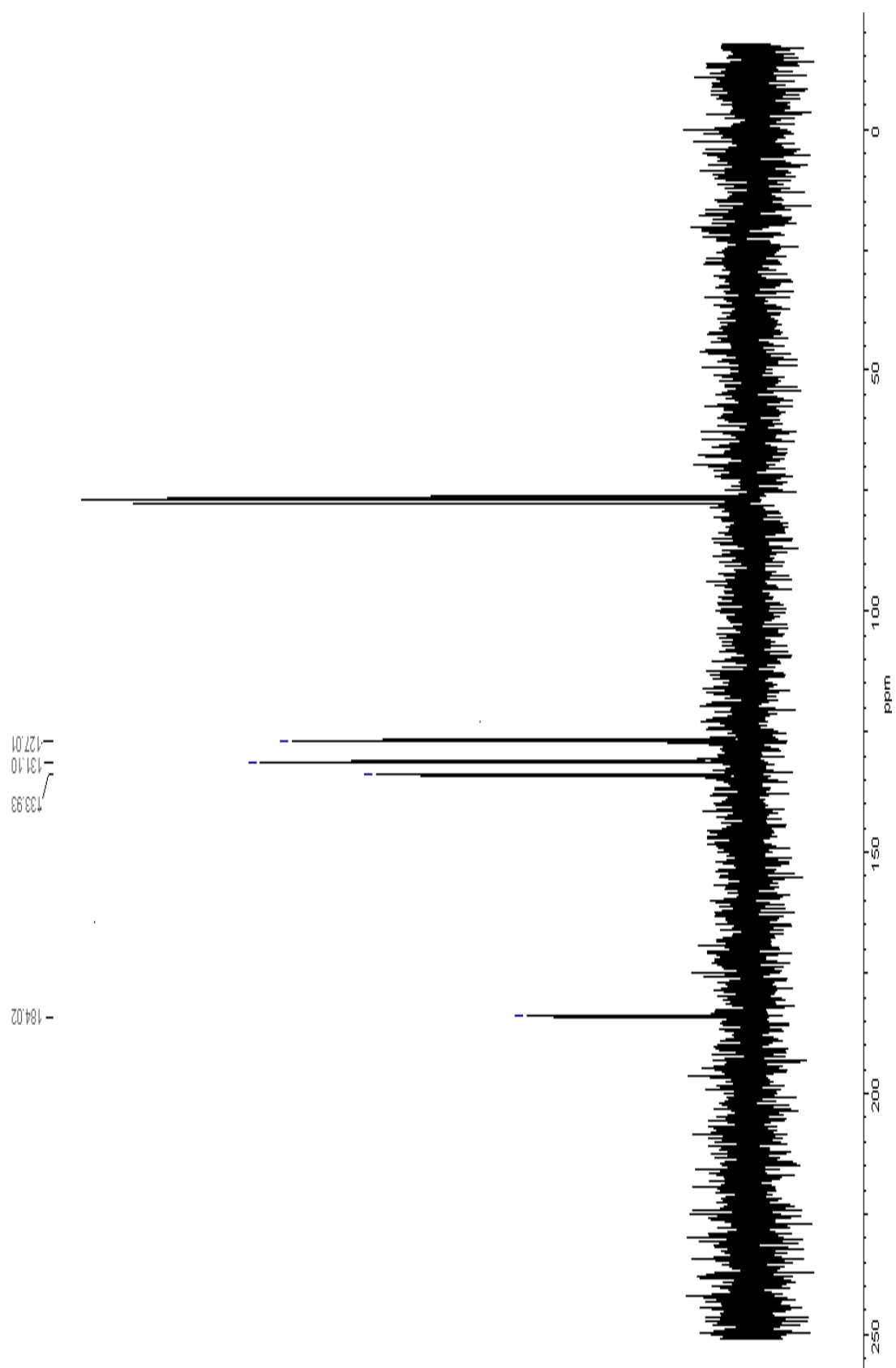


FIGURA 8.18 - Espectro de RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) referente a antraquinona (**35**)

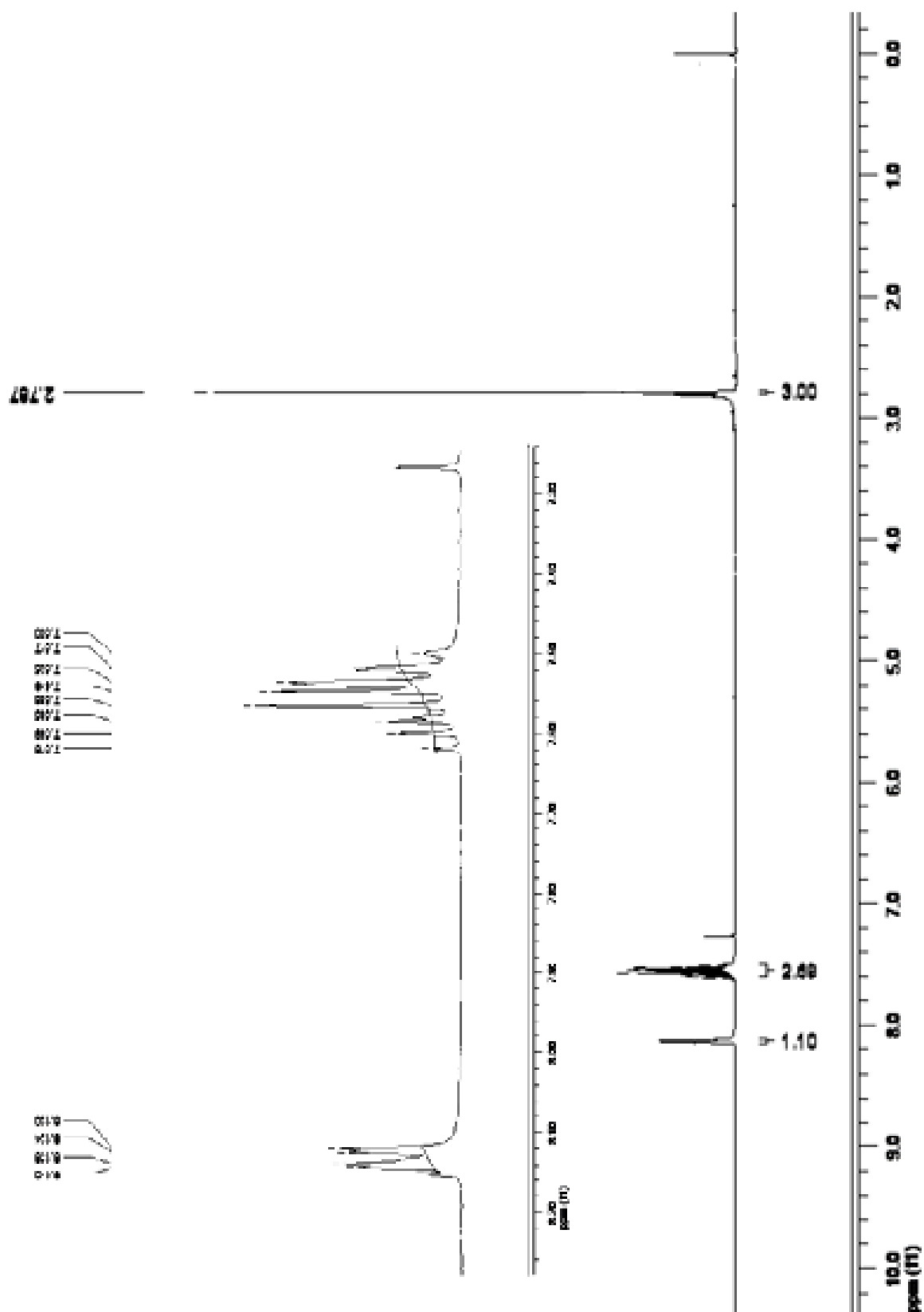


FIGURA 8.19 - Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) referente a 1,8-dimetil-antraquinona (**36**)

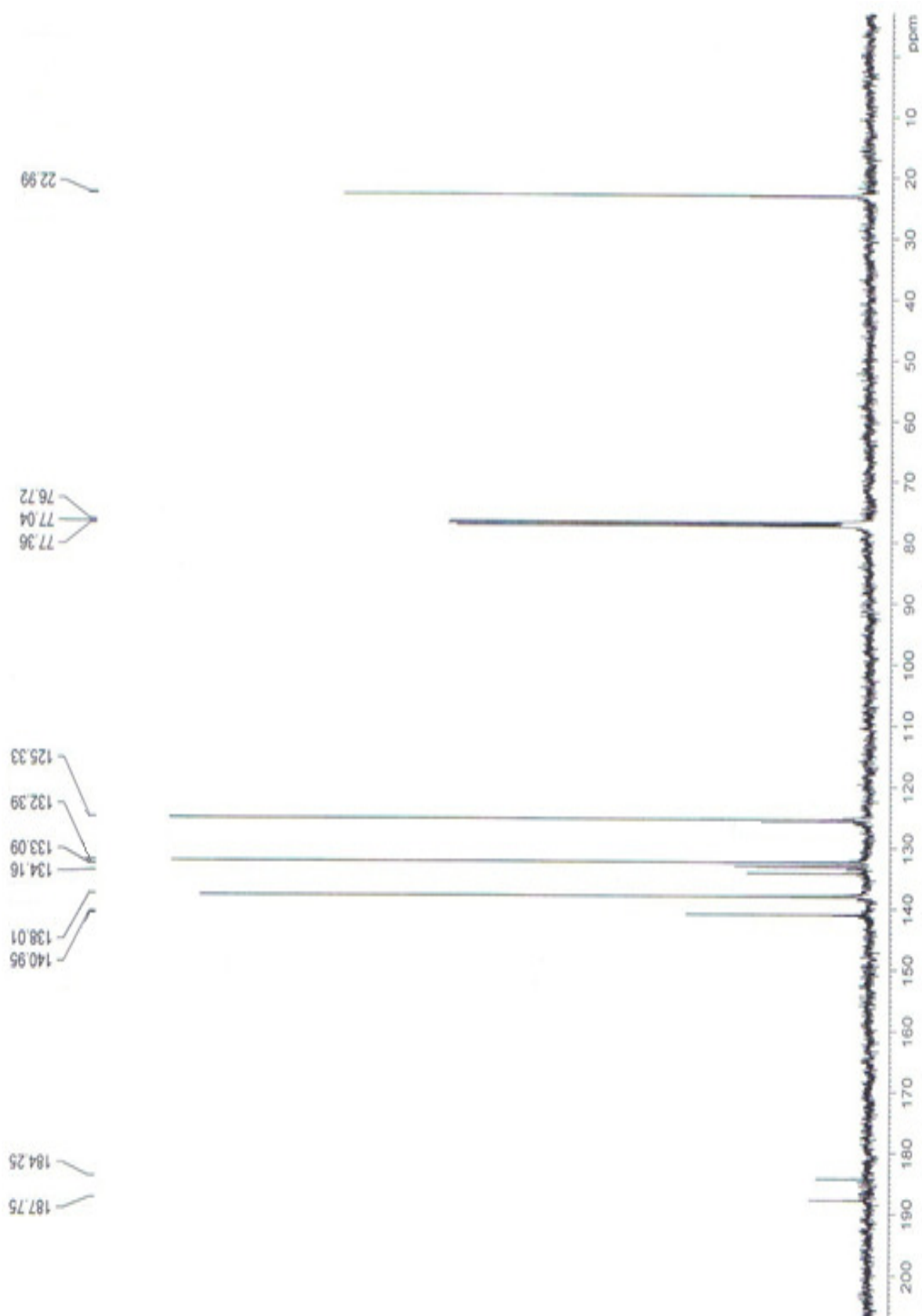


FIGURA 8.20 - Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) referente a 1,8-dimetil-antraquinona (**36**)

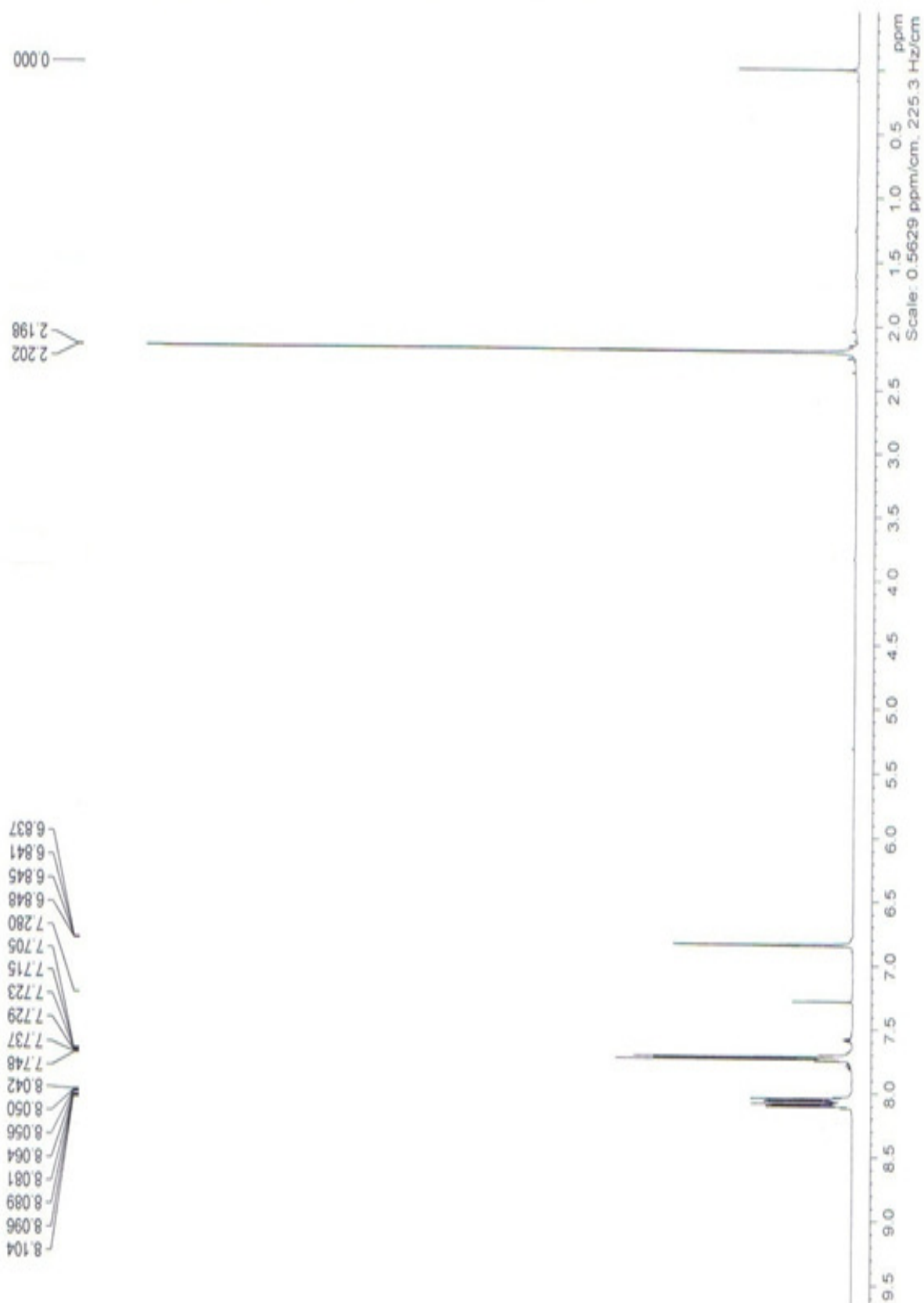


FIGURA 8.21 - Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) referente a vitamina K3 (menadiona) (**37**)



FIGURA 8.22 - Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) referente a vitamina K3 (menadiona) (**37**)

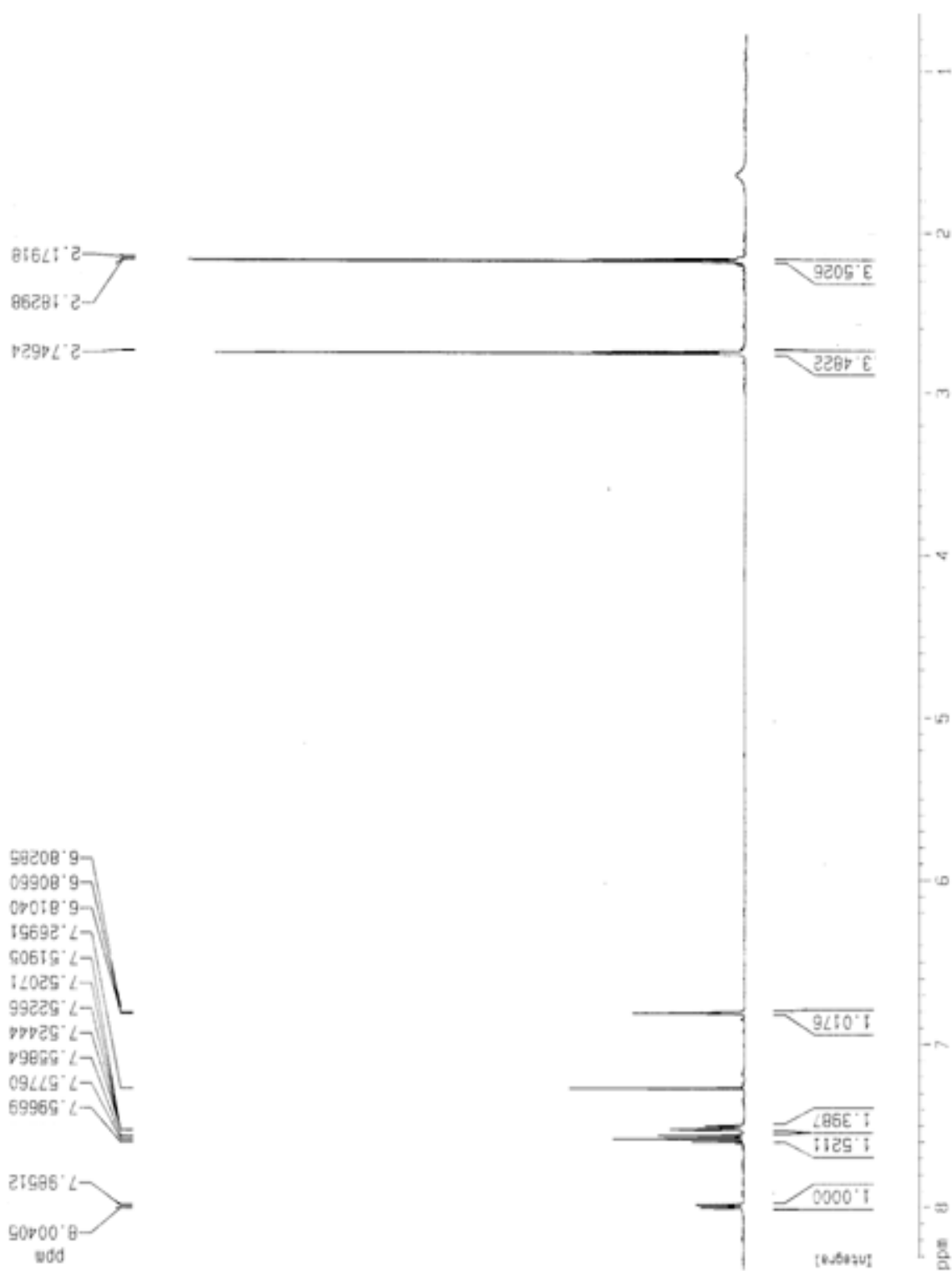


FIGURA 8.23 - Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) referente a 2,8-dimetil-naftoquinona (**39a**)

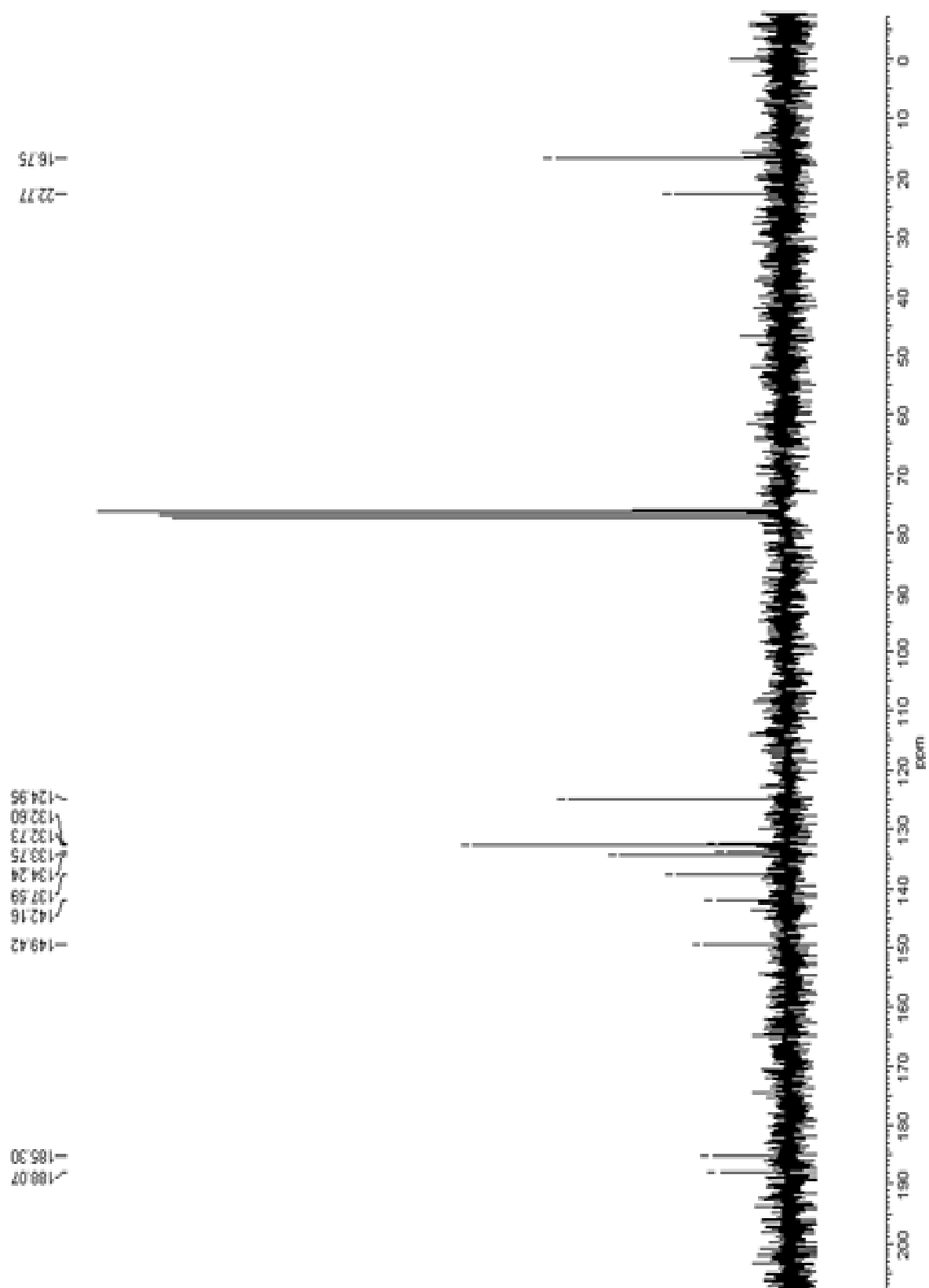


FIGURA 8.24 - Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) referente ao 2,8-dimetil-naftoquinona (**39a**)

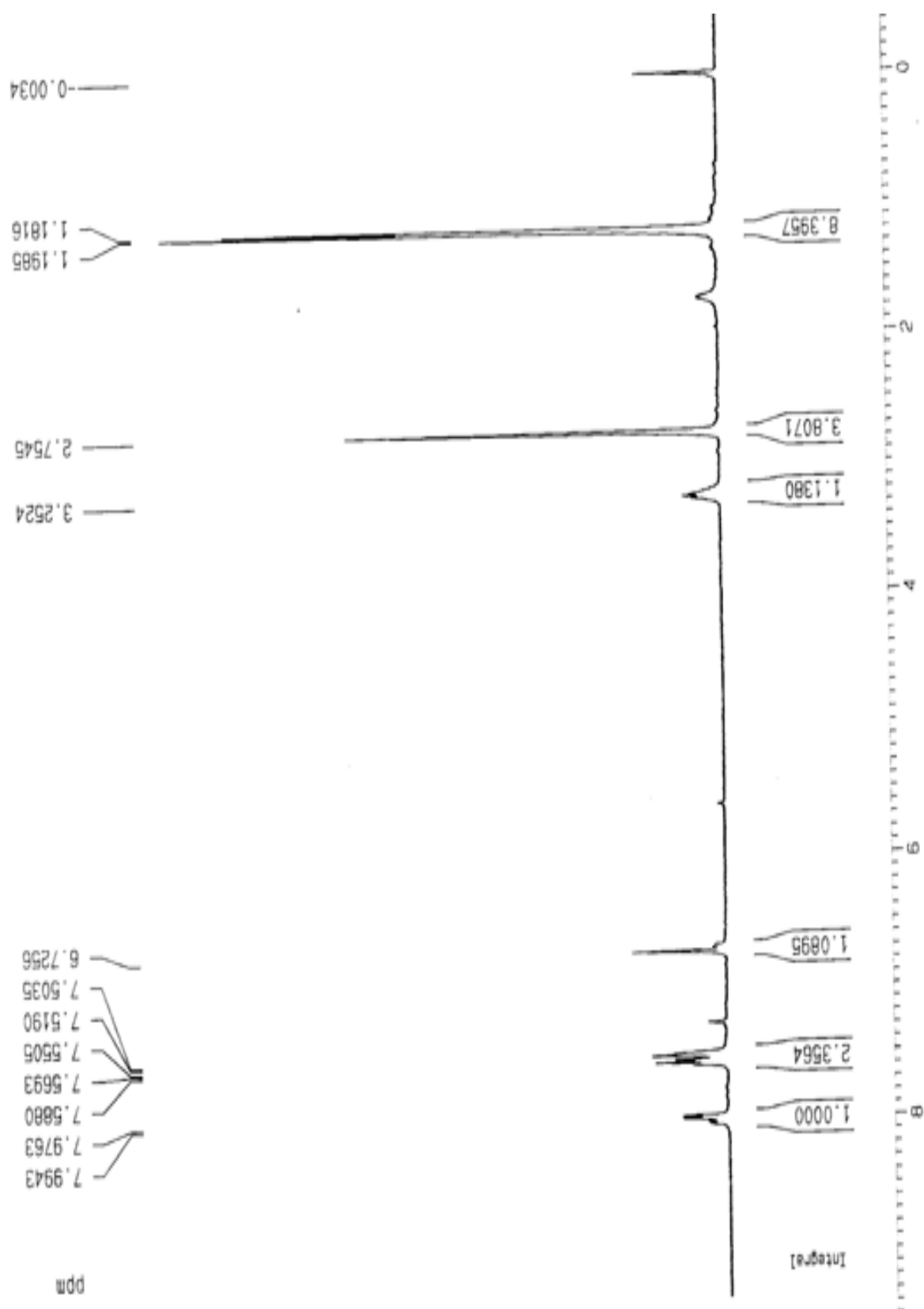


FIGURA 8.25 - Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) referente aos cicloadutos (**40a** e **40b**)

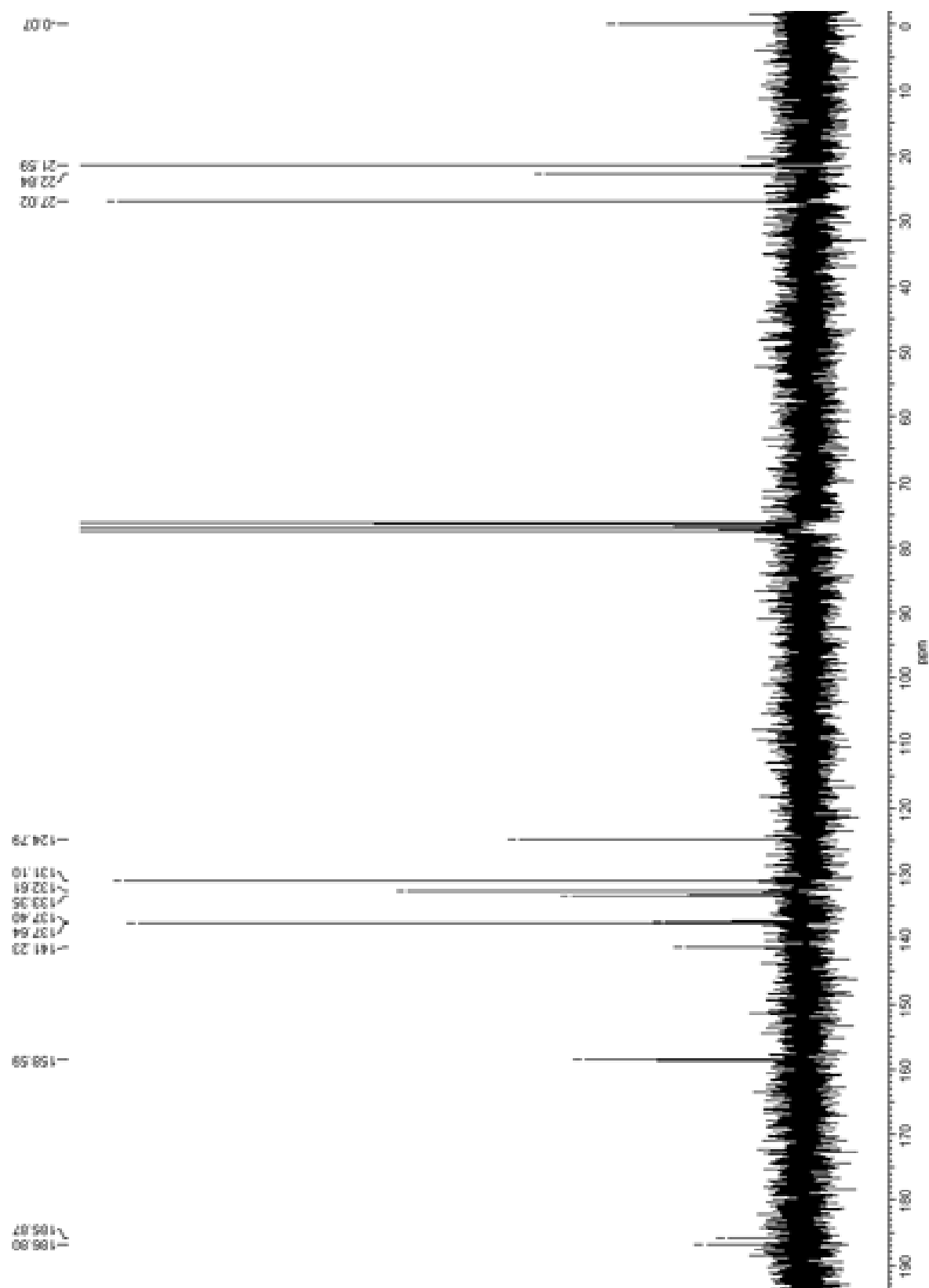


FIGURA 8.26 - Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) referente aos cicloadutos (**40a** e **40b**)

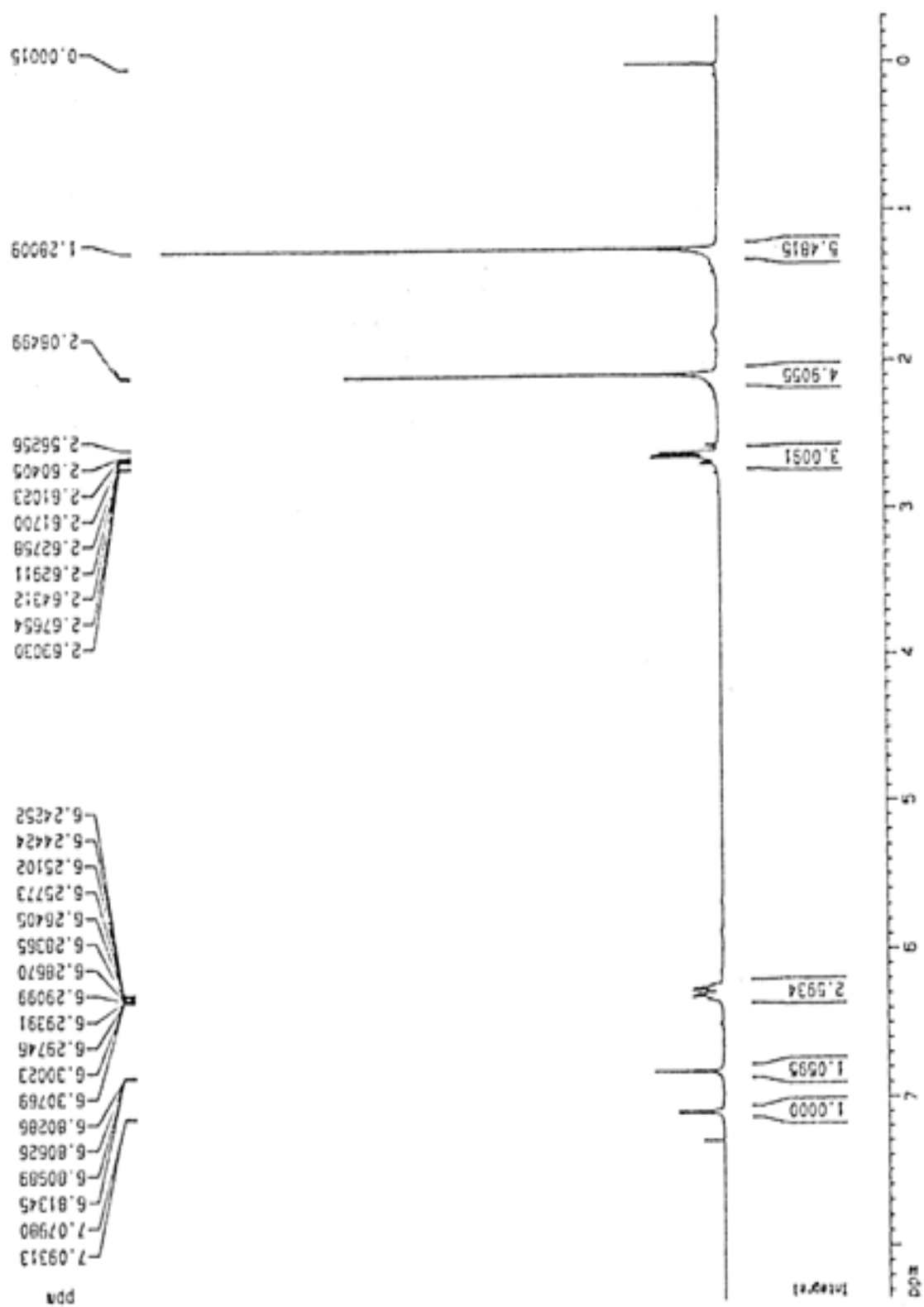


FIGURA 8.27 - Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) referente ao cicloadduto (**41**)

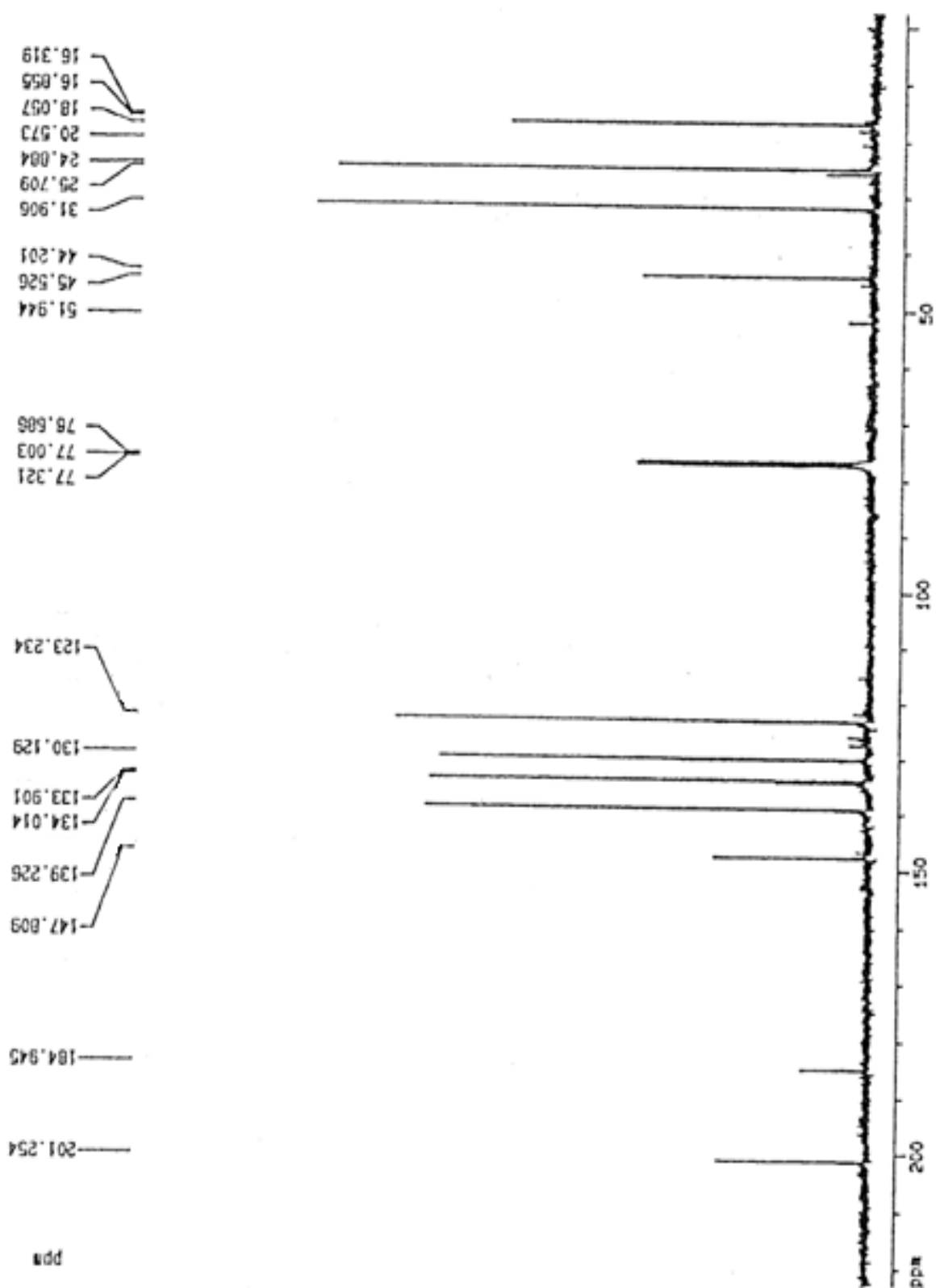


FIGURA 8.28 - Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) referente ao cicloaduto (41)

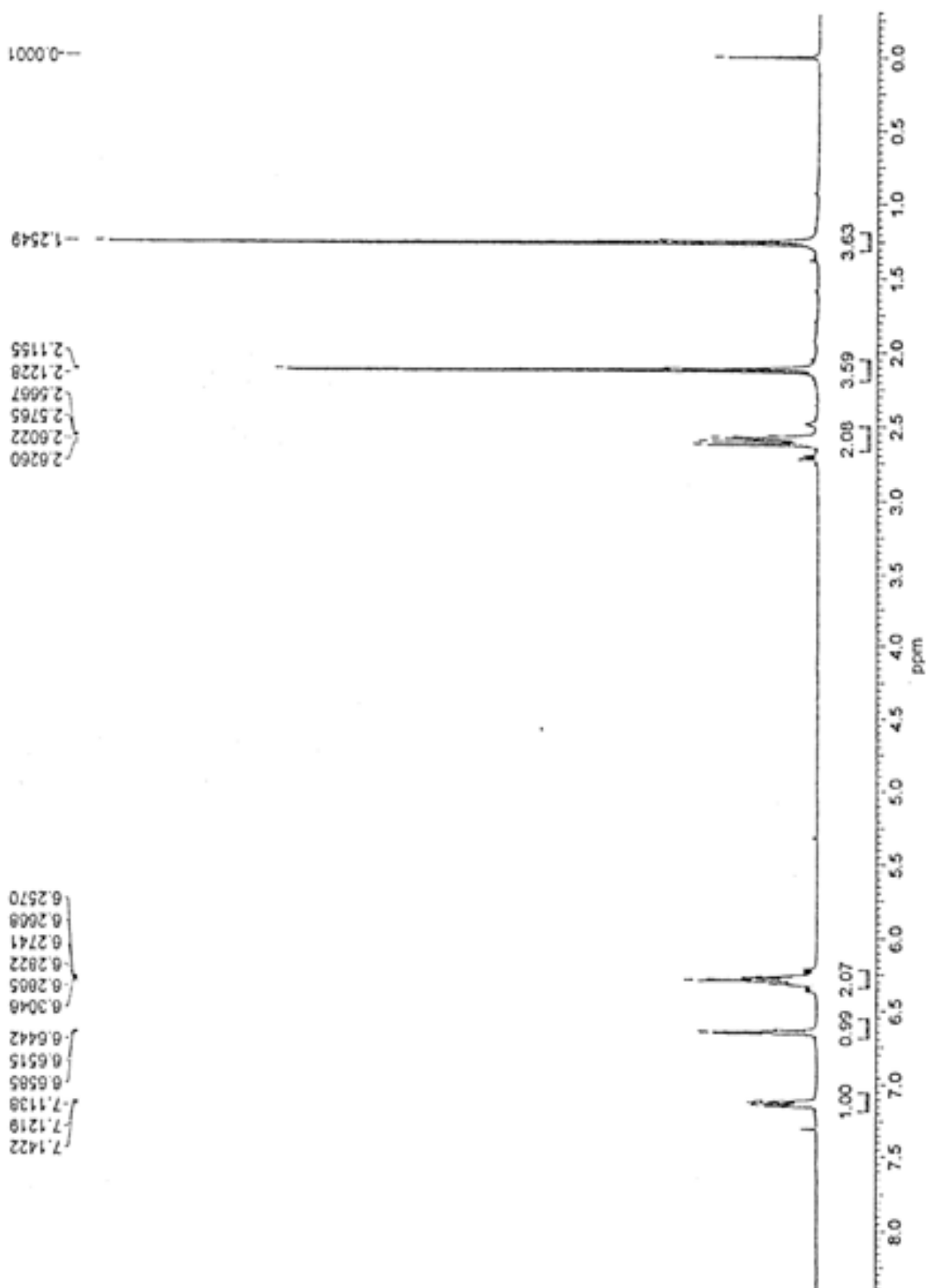


FIGURA 8.29 - Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) referente ao cicloaduto (**42**)

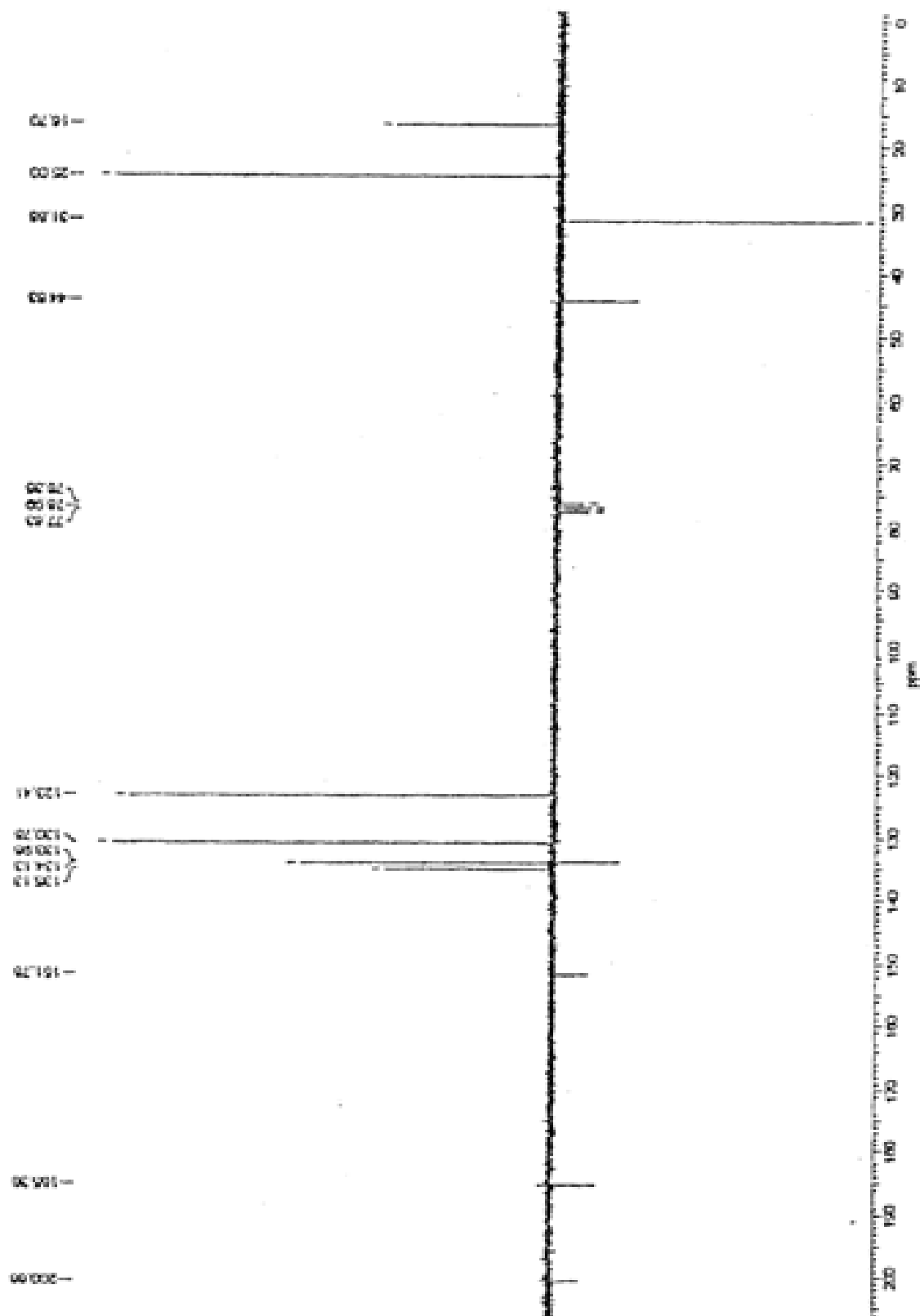


FIGURA 8.30 - Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) referente ao cicloaduto (42)

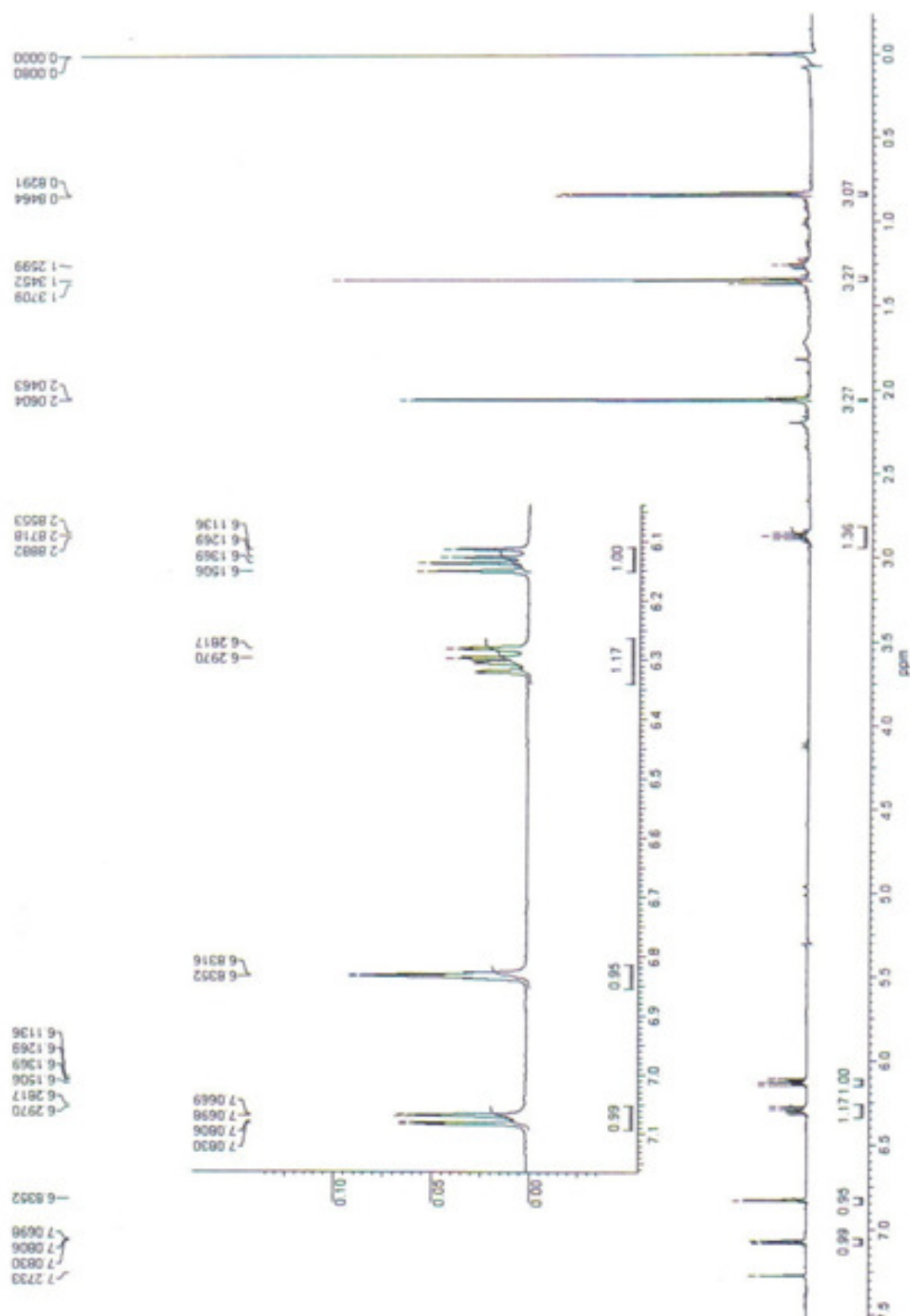


FIGURA 8.31 - Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) referente ao cicloaduto (43)

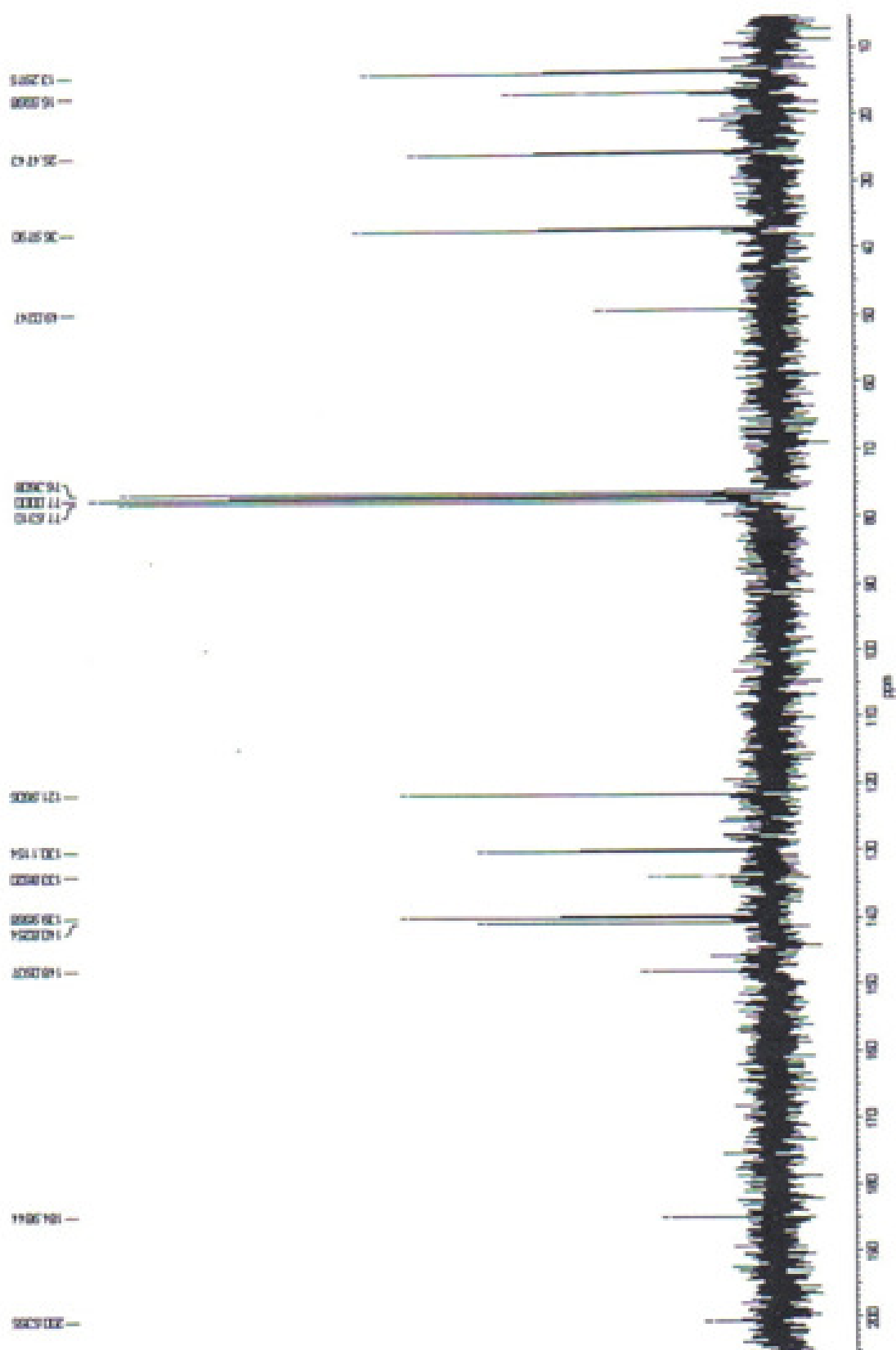


FIGURA 8.32 - Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) referente ao cicloaduto (43)

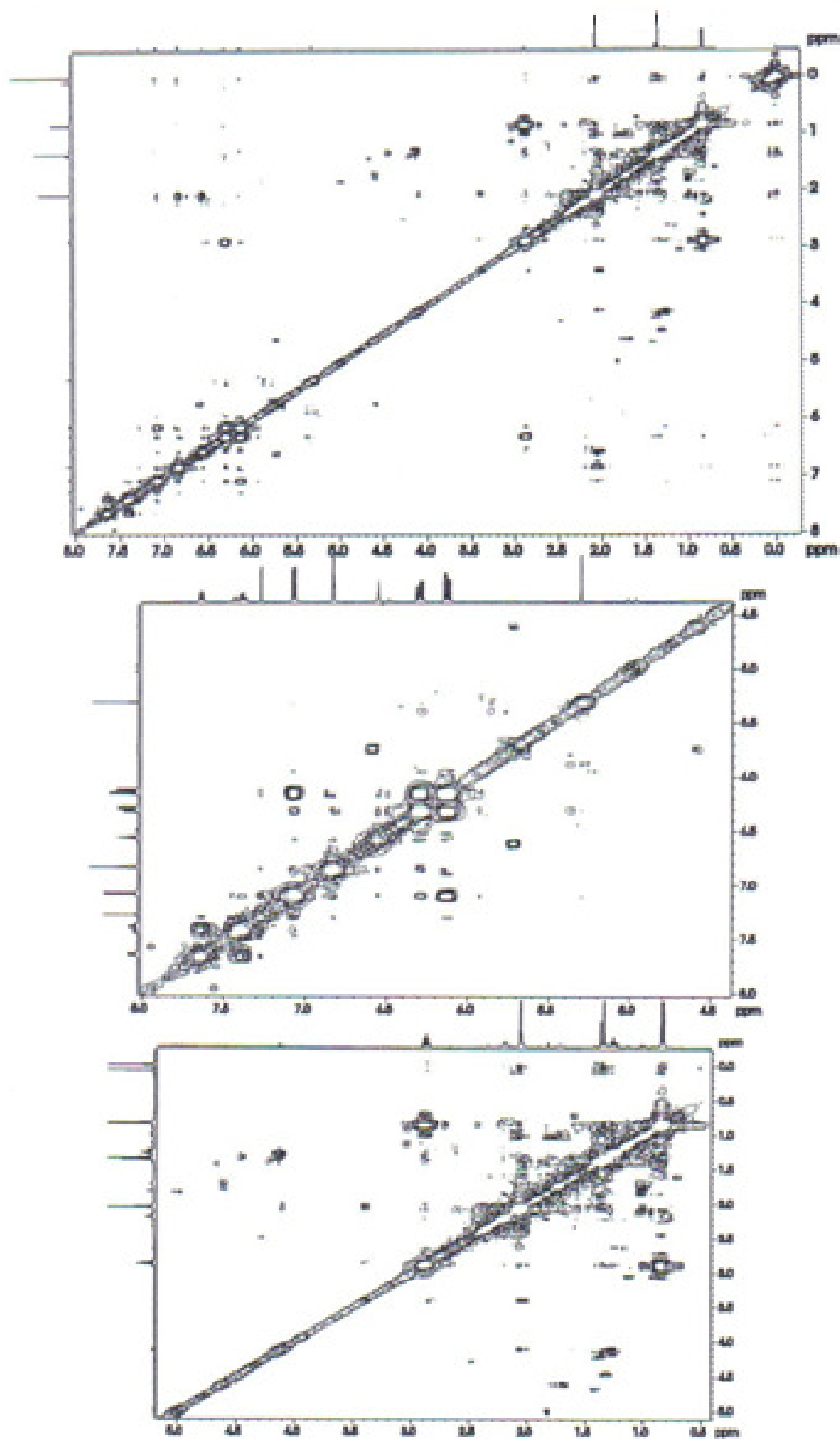


FIGURA 8.33 - Espectro de COSY referente ao cicloaduto (43)

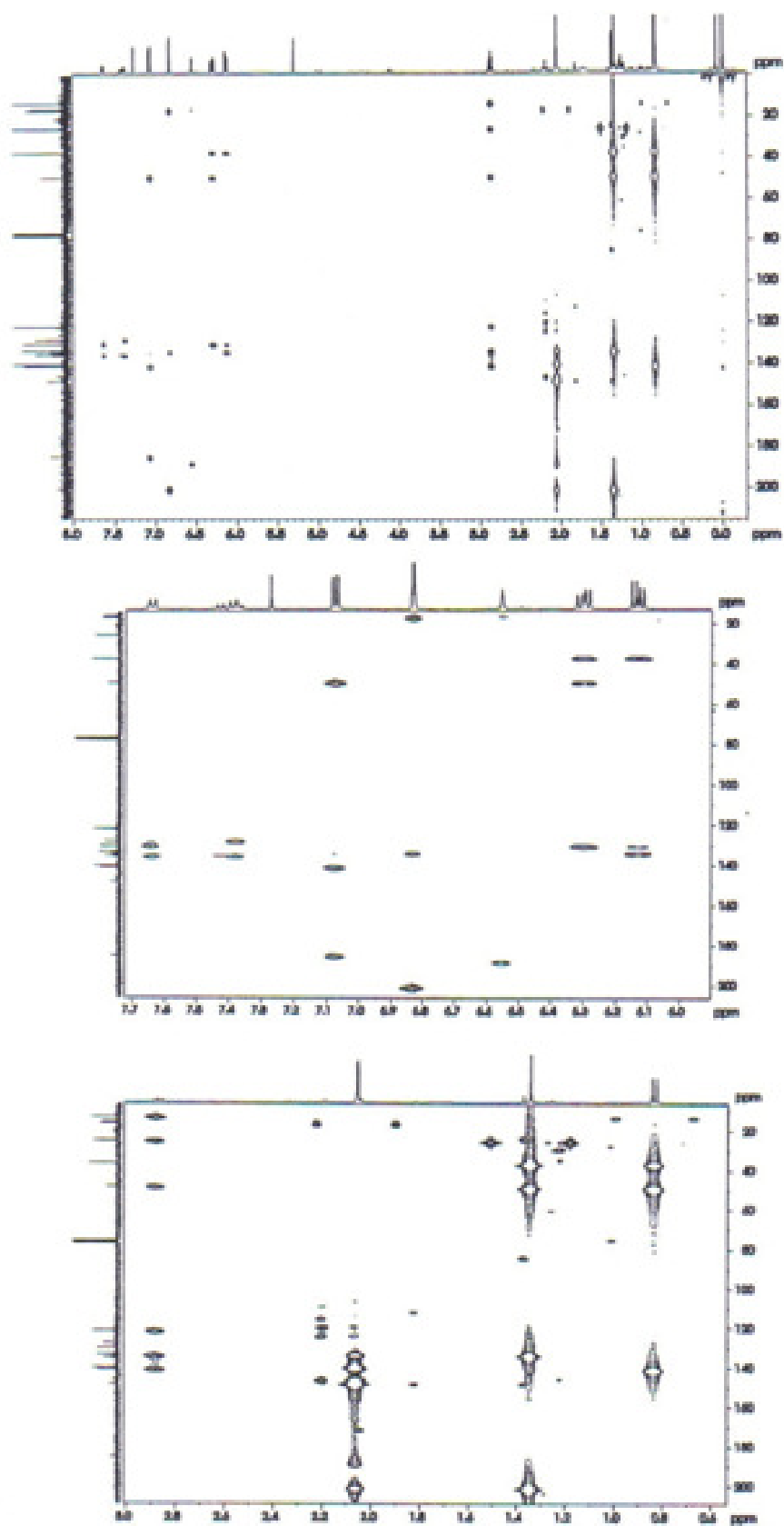


FIGURA 8.34 - Espectro de HMBC referente ao cicloaduto (43)

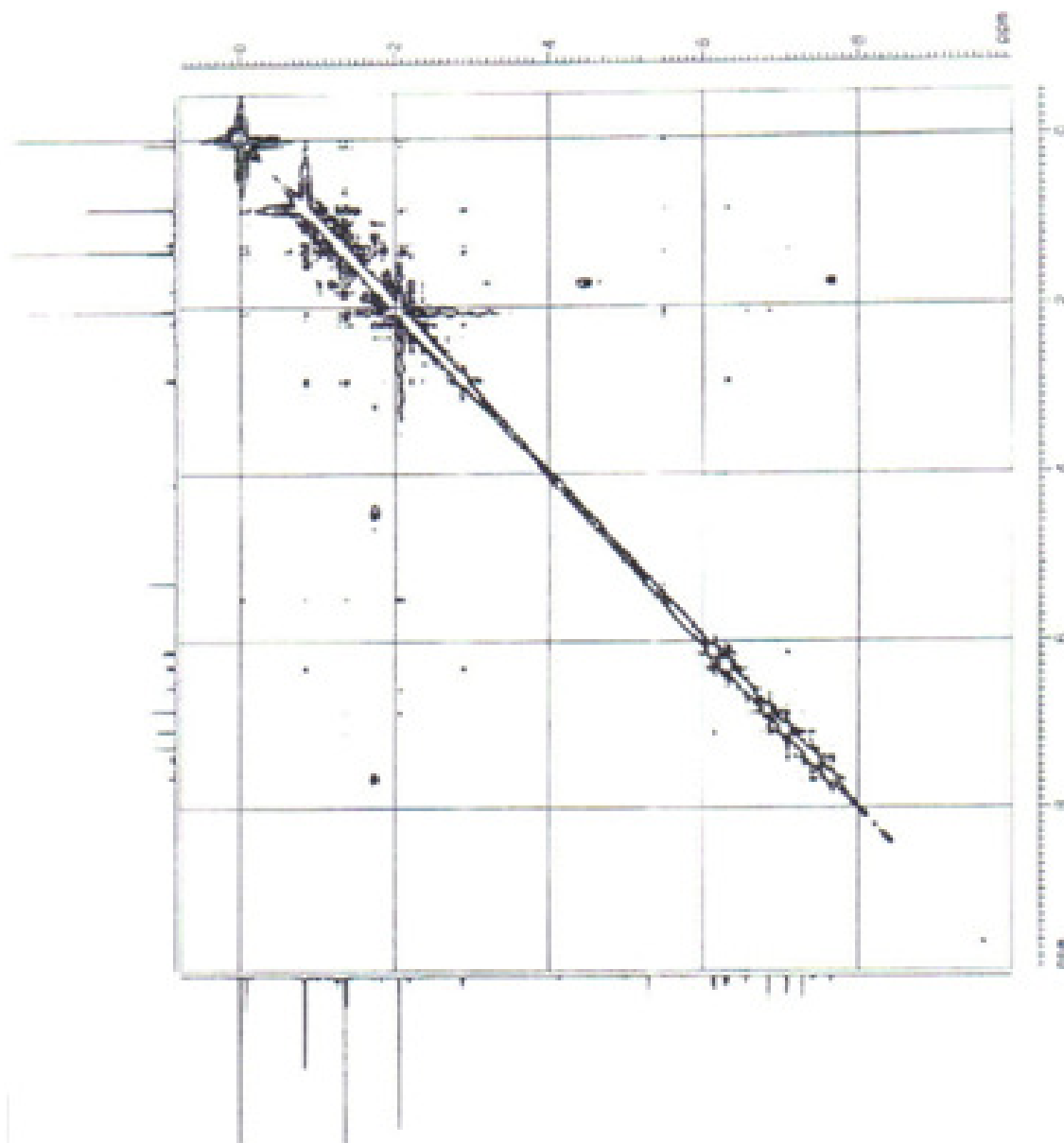


FIGURA 8.35 - Espectro de NOESY referente ao cicloaduto (43)

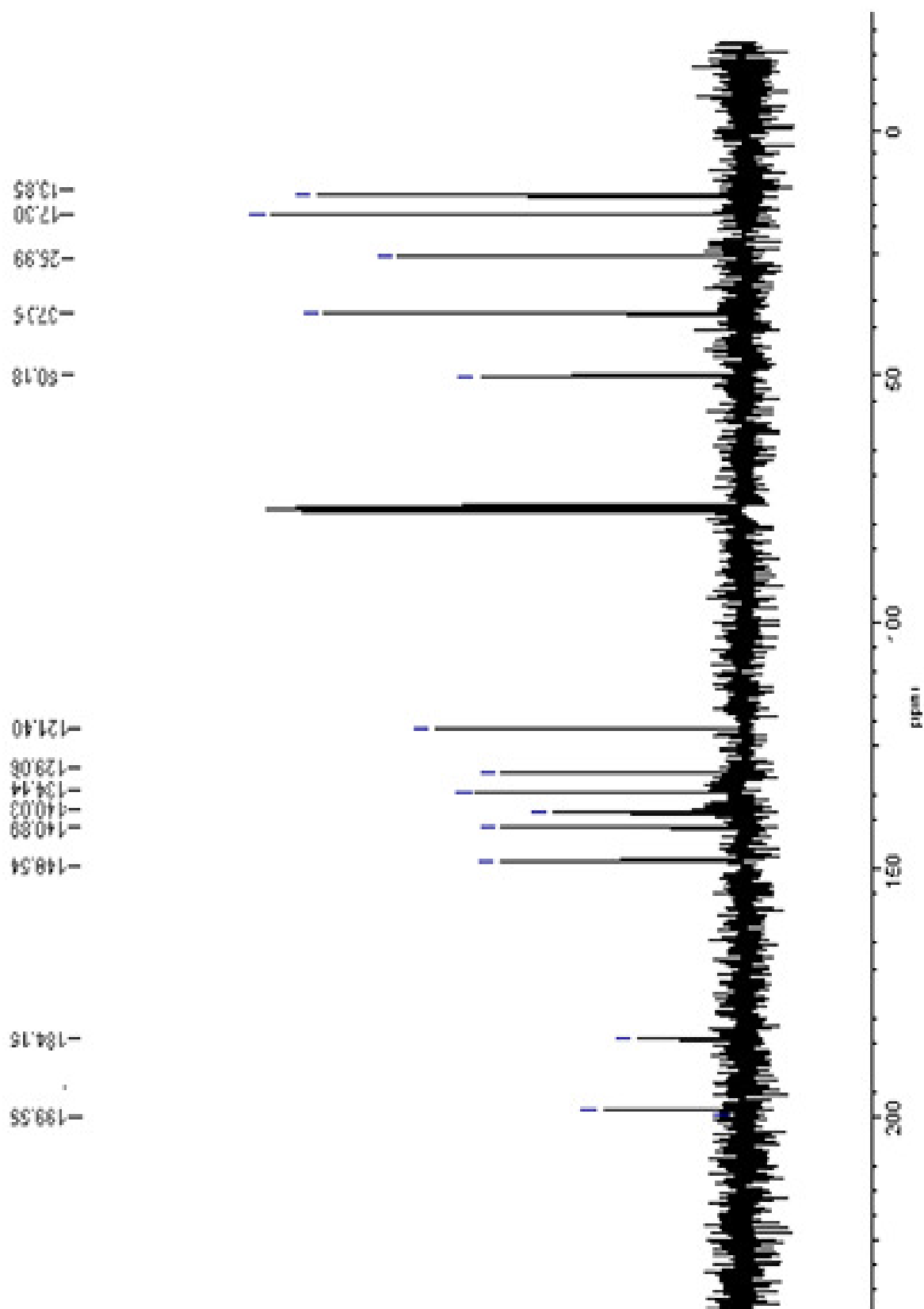


FIGURA 8.37 - Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) referente ao cicloaduto (44)

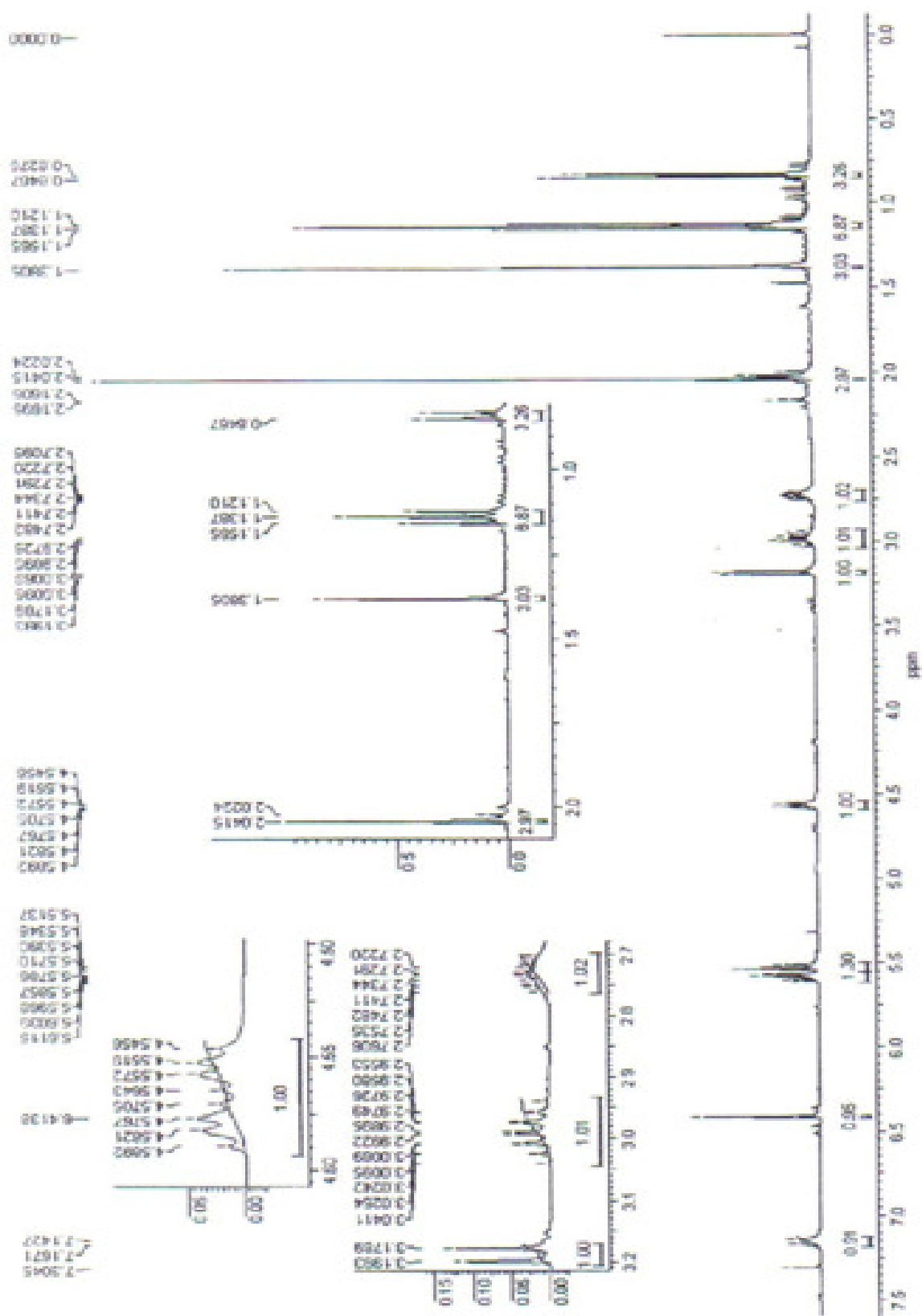


FIGURA 8.38 - Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) referente a *cis*-enedionao (47a)

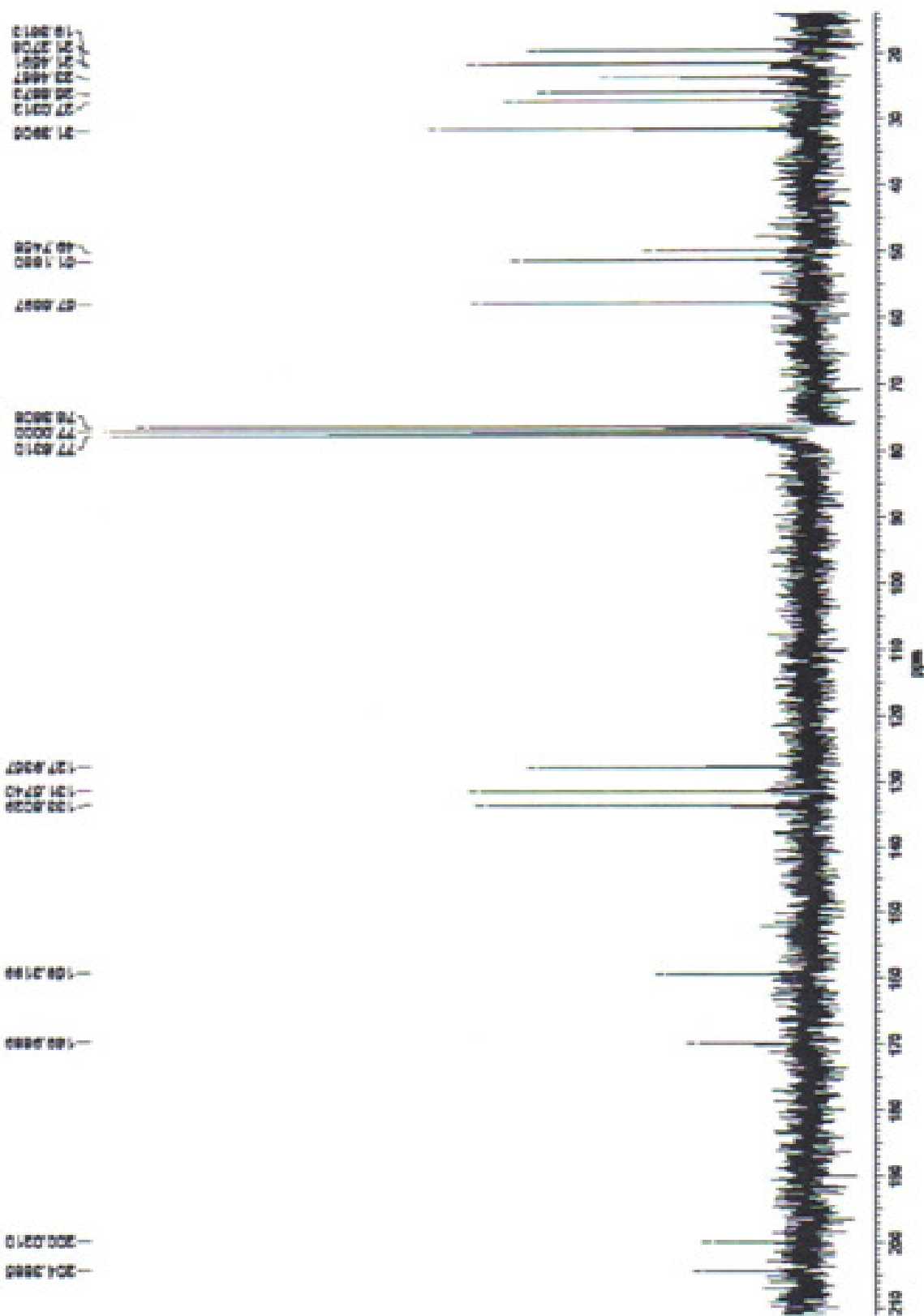


FIGURA 8.39 - Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) referente a *cis*-enediona (**47a**)

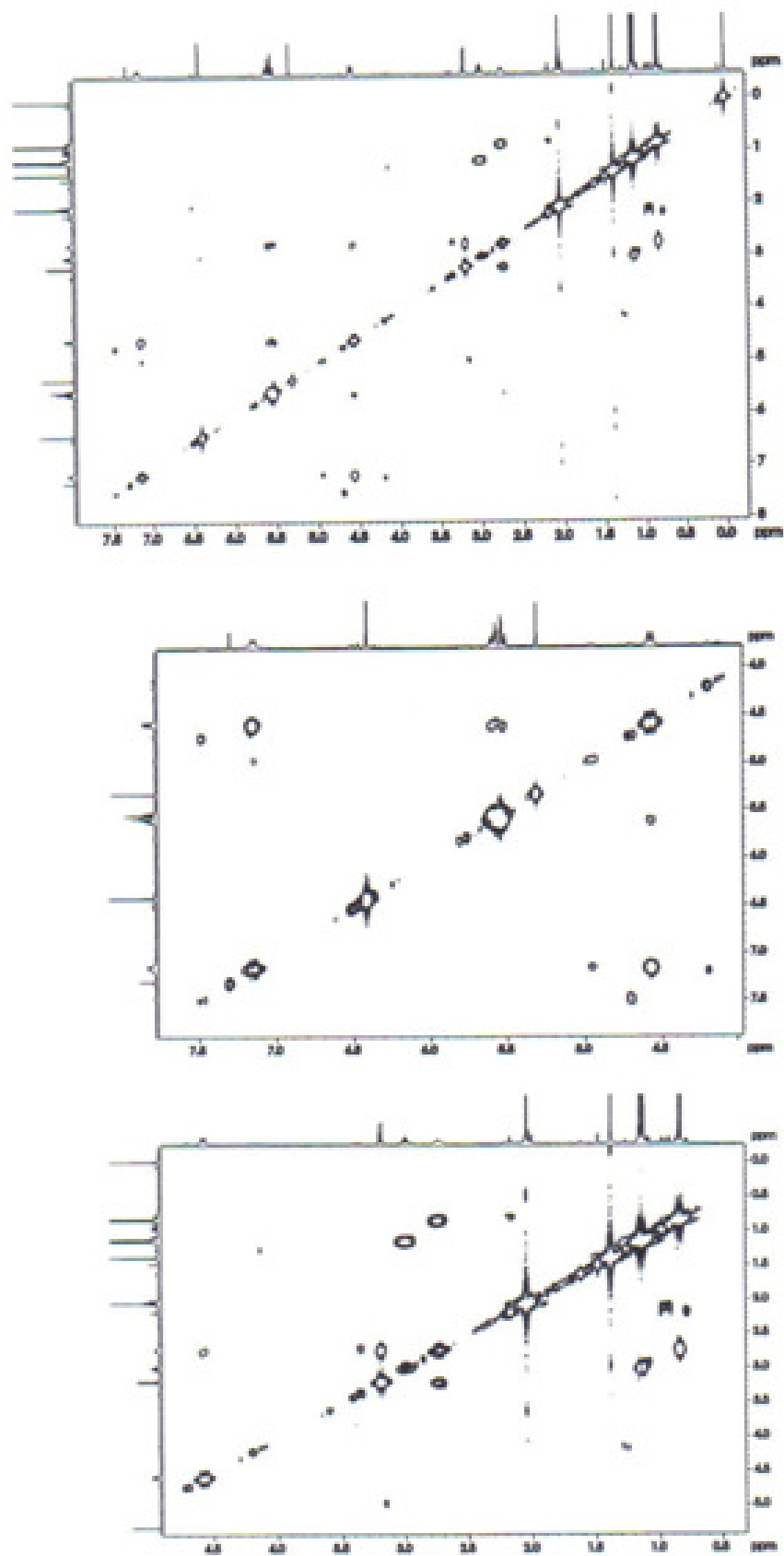


FIGURA 8.40 - Espectro de COSY referente a *cis*-enediona (47a)

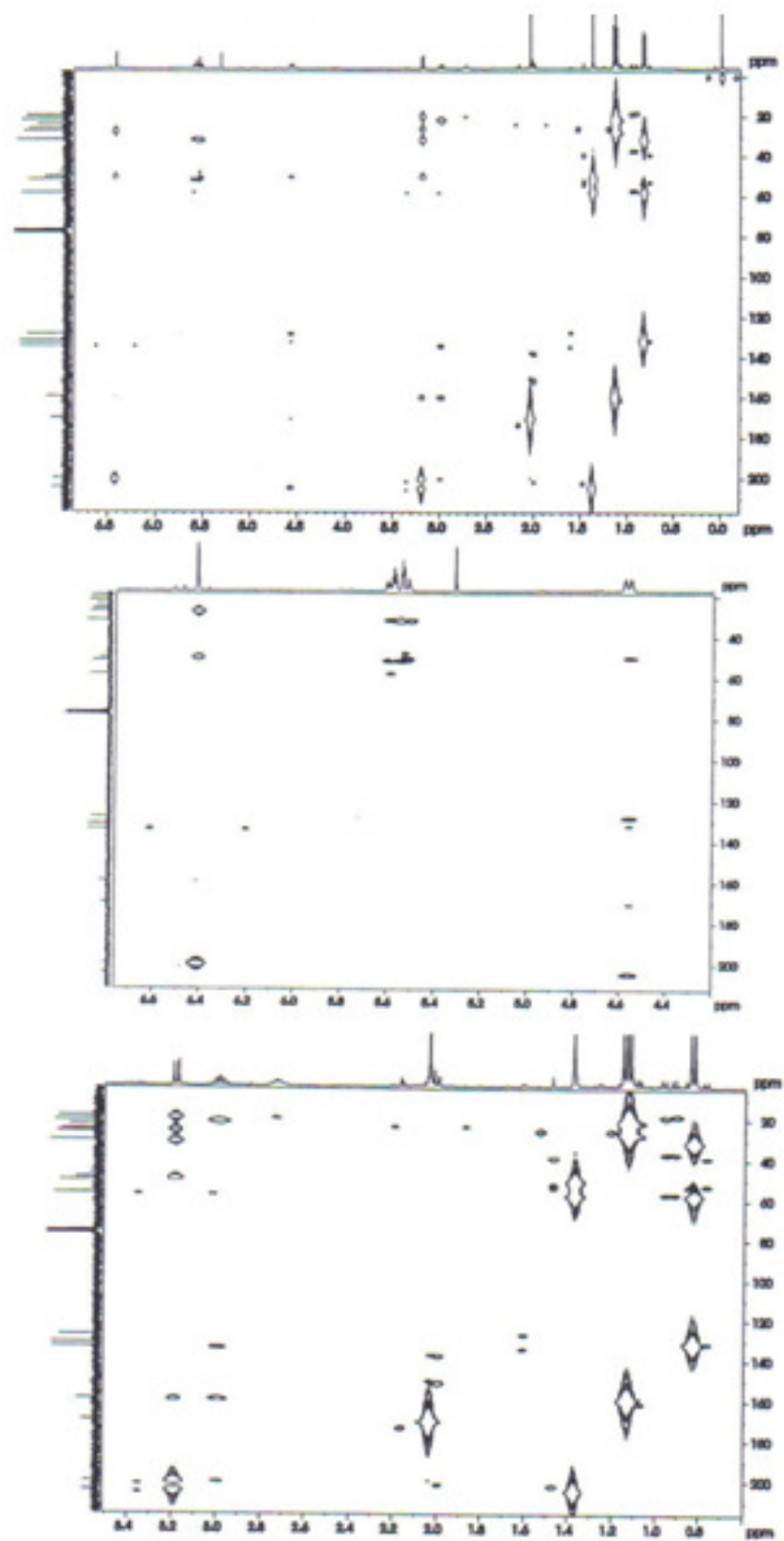


FIGURA 8.41 - Espectro de HMBC referente a *cis*-enediona (47a)

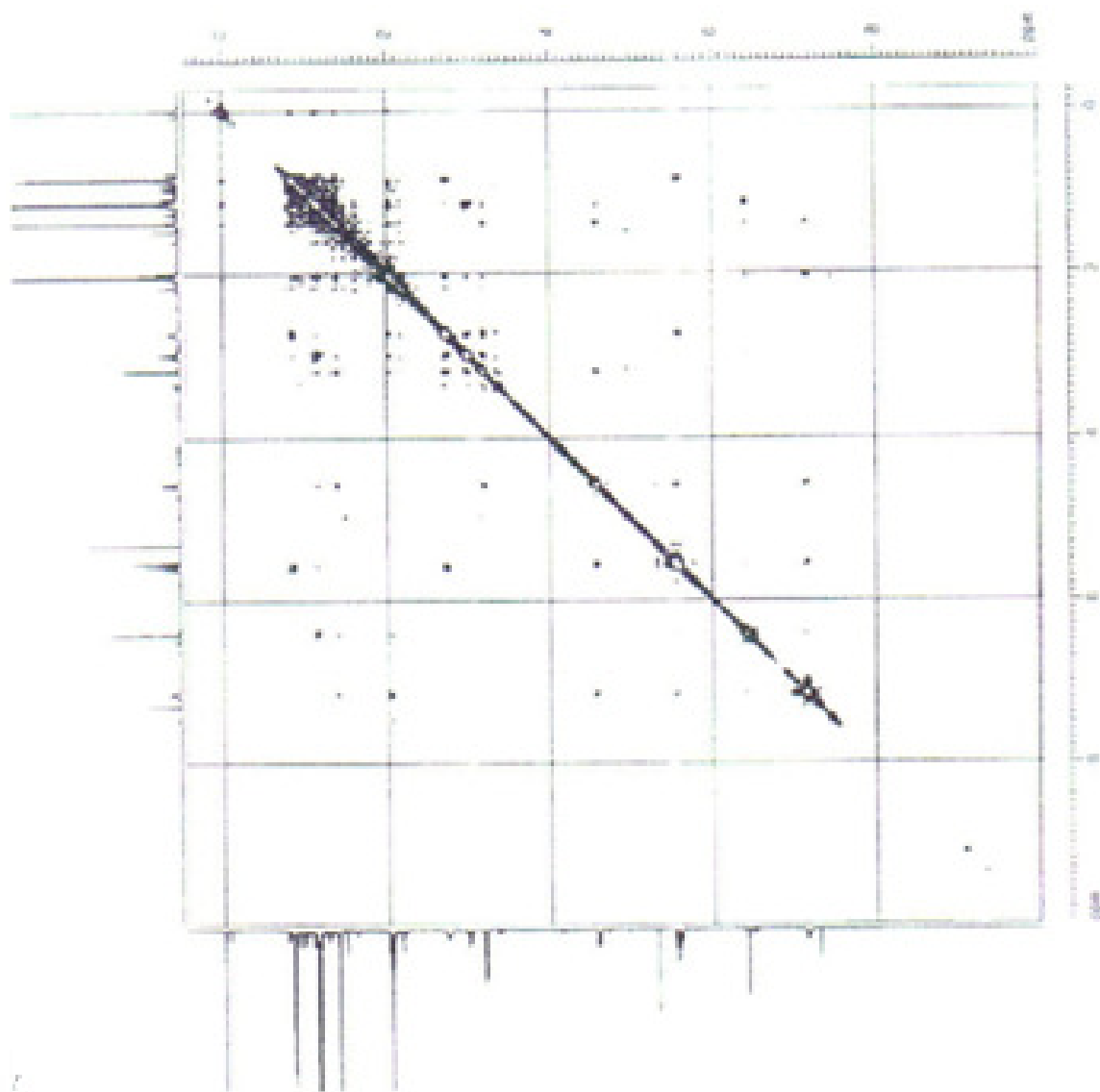


FIGURA 8.42 - Espectro de NOESY referente a *cis*-enediona (**47a**)

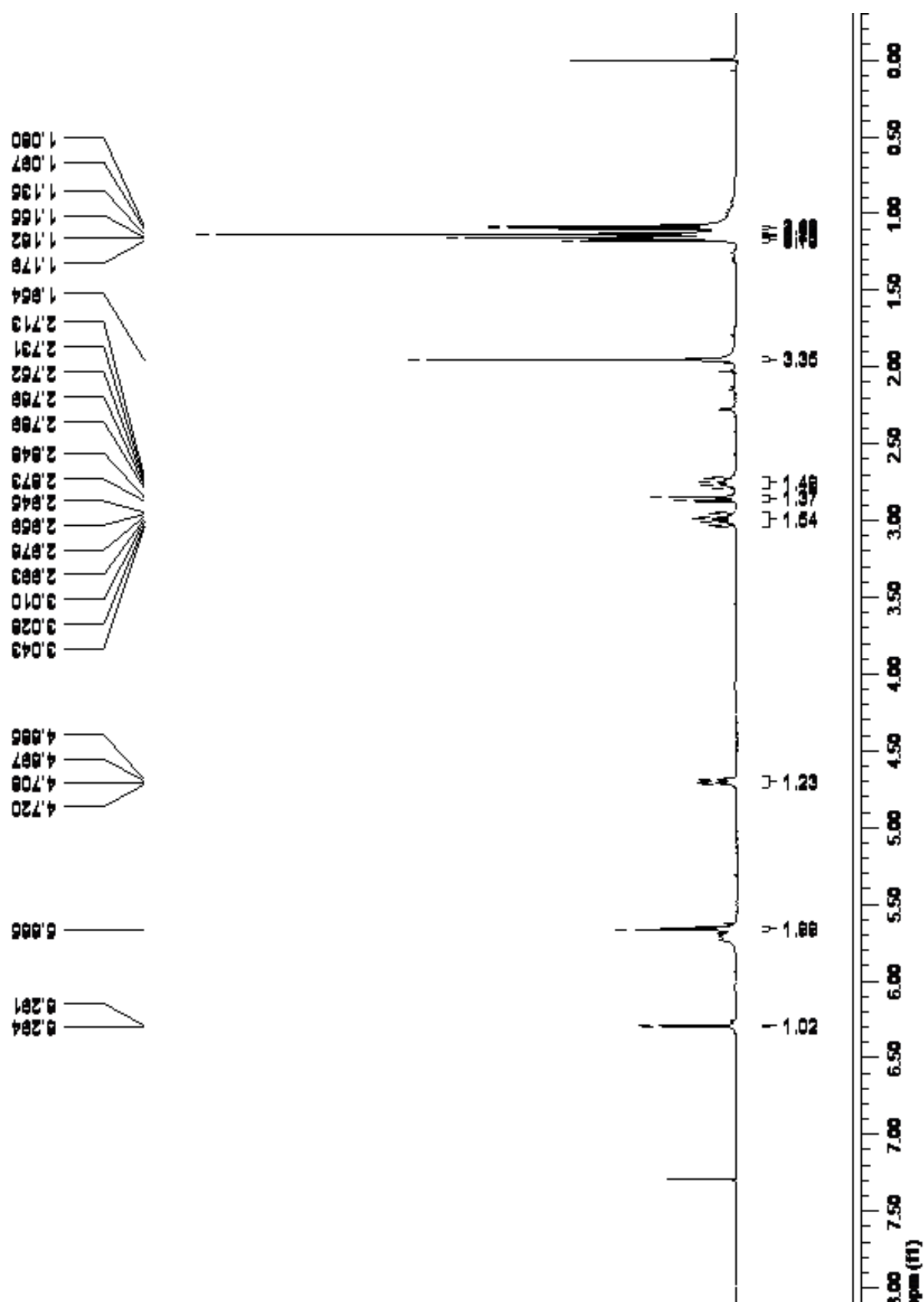


FIGURA 8.43 - Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) referente a *trans*-enediona (47b)

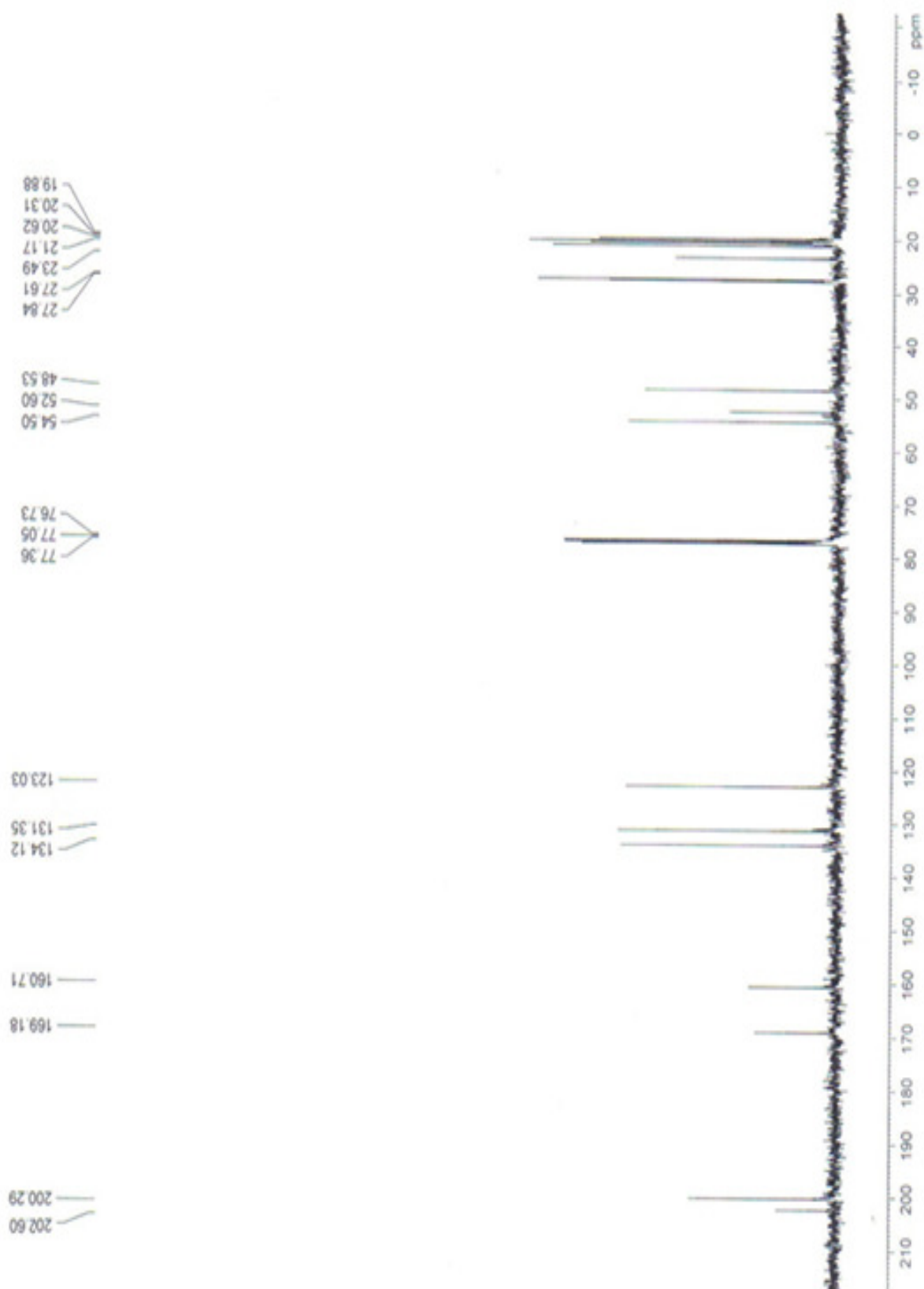


FIGURA 8.44 - Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) referente a *trans*-enediona (**47b**)

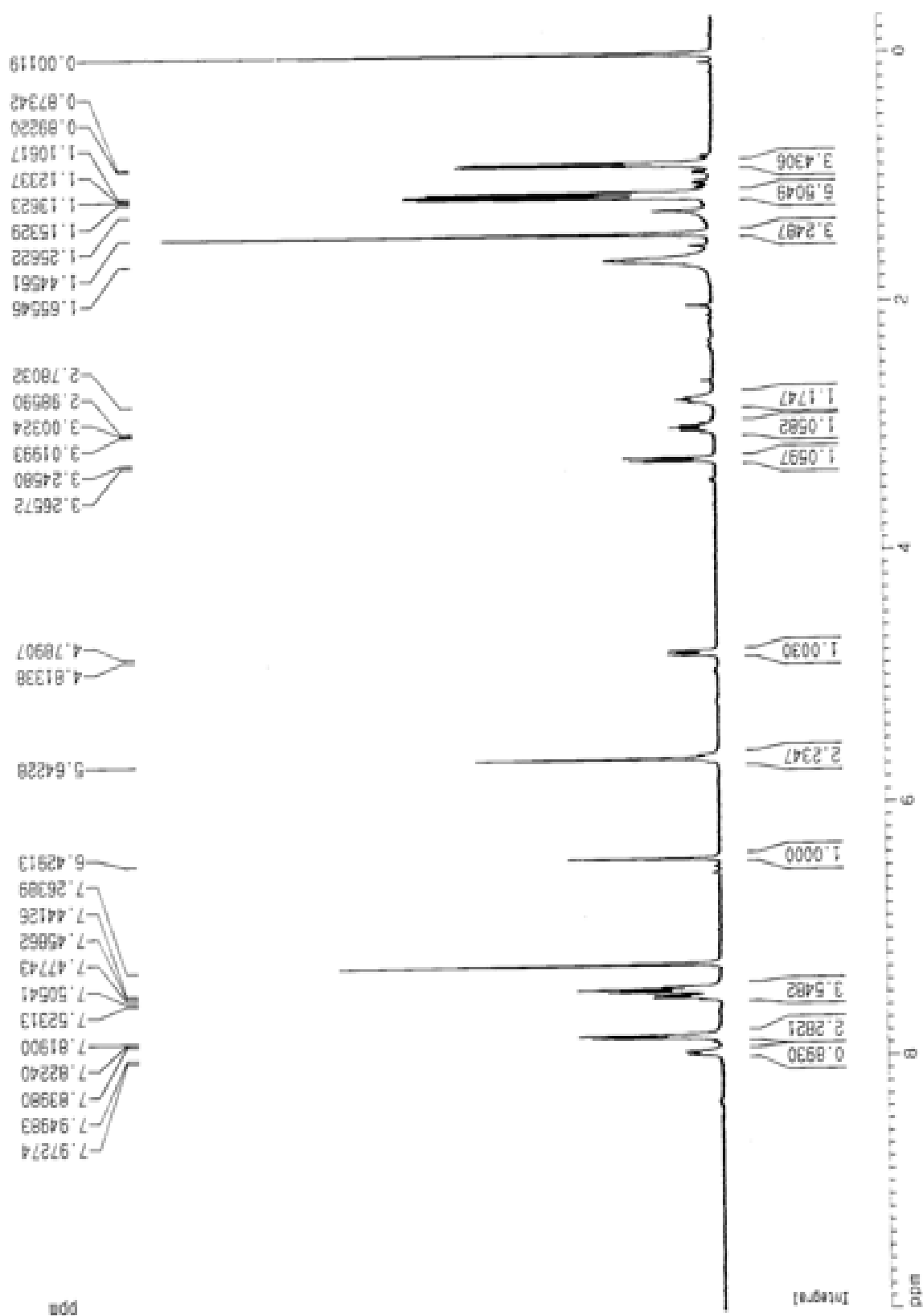


FIGURA 8.45 - Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) referente ao cicloaduto (**48**)

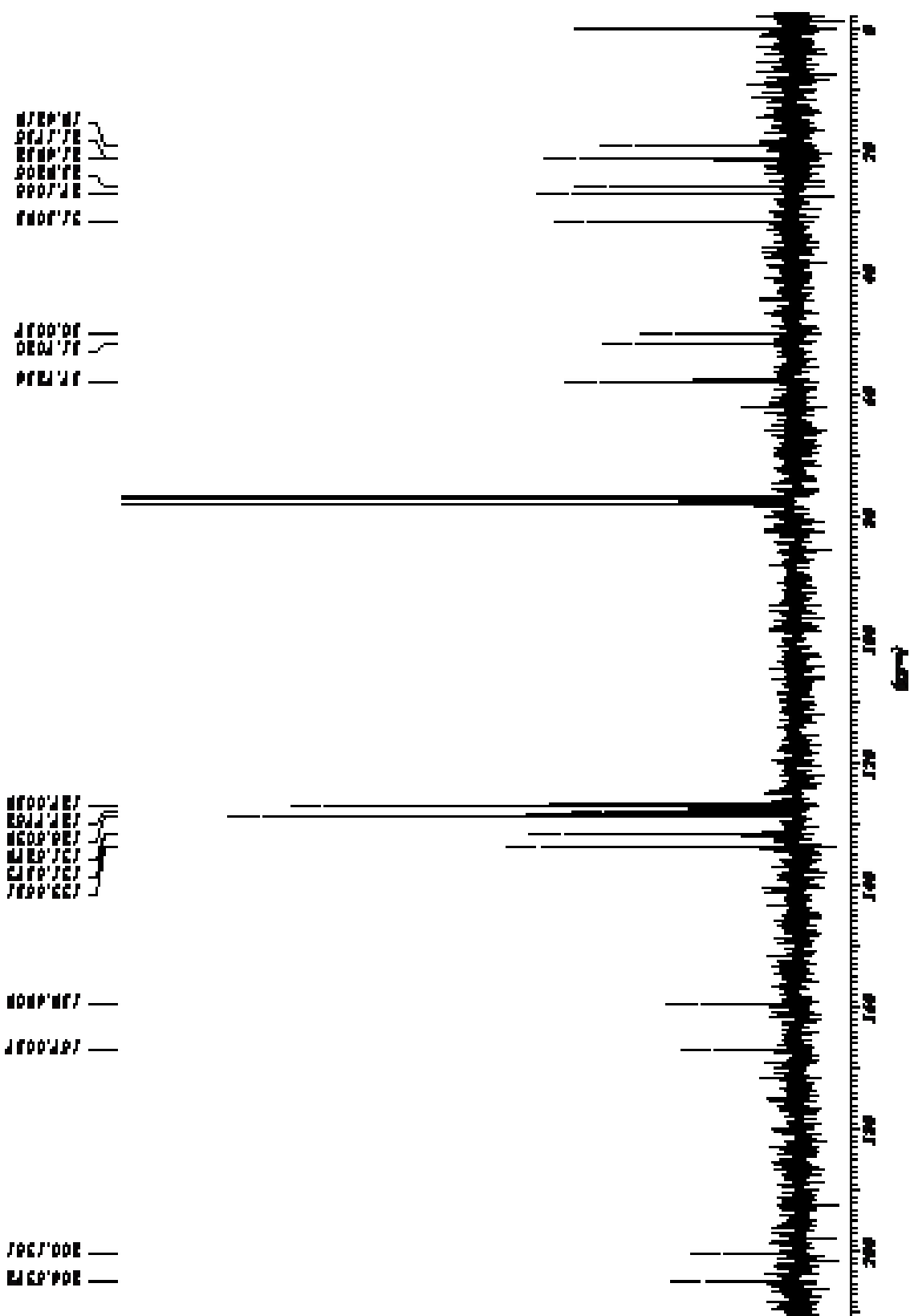


FIGURA 8.46 - Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) referente ao cicloaduto (48)

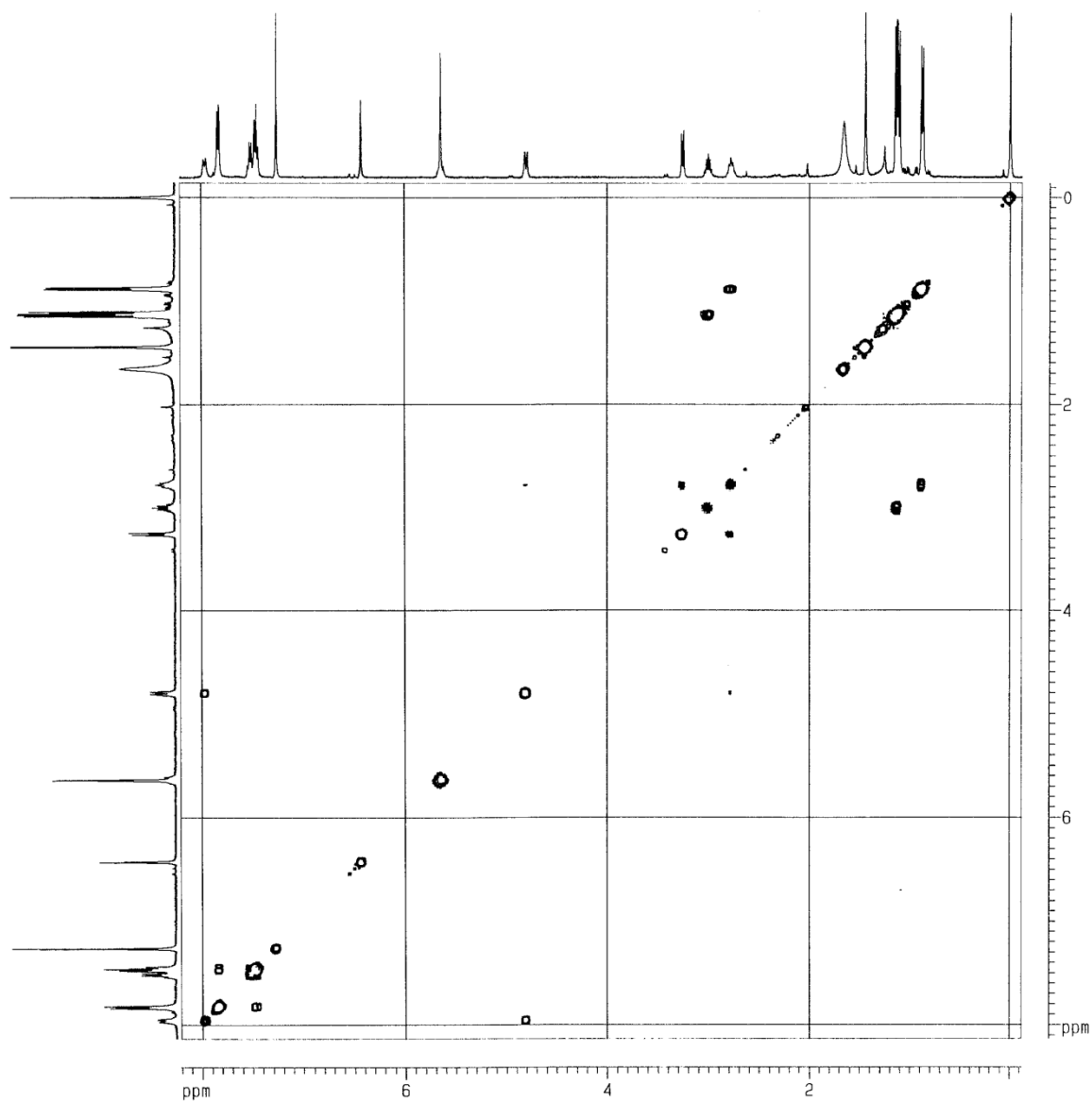


FIGURA 8.47 - Espectro de COSY referente ao cicloaduto (48)

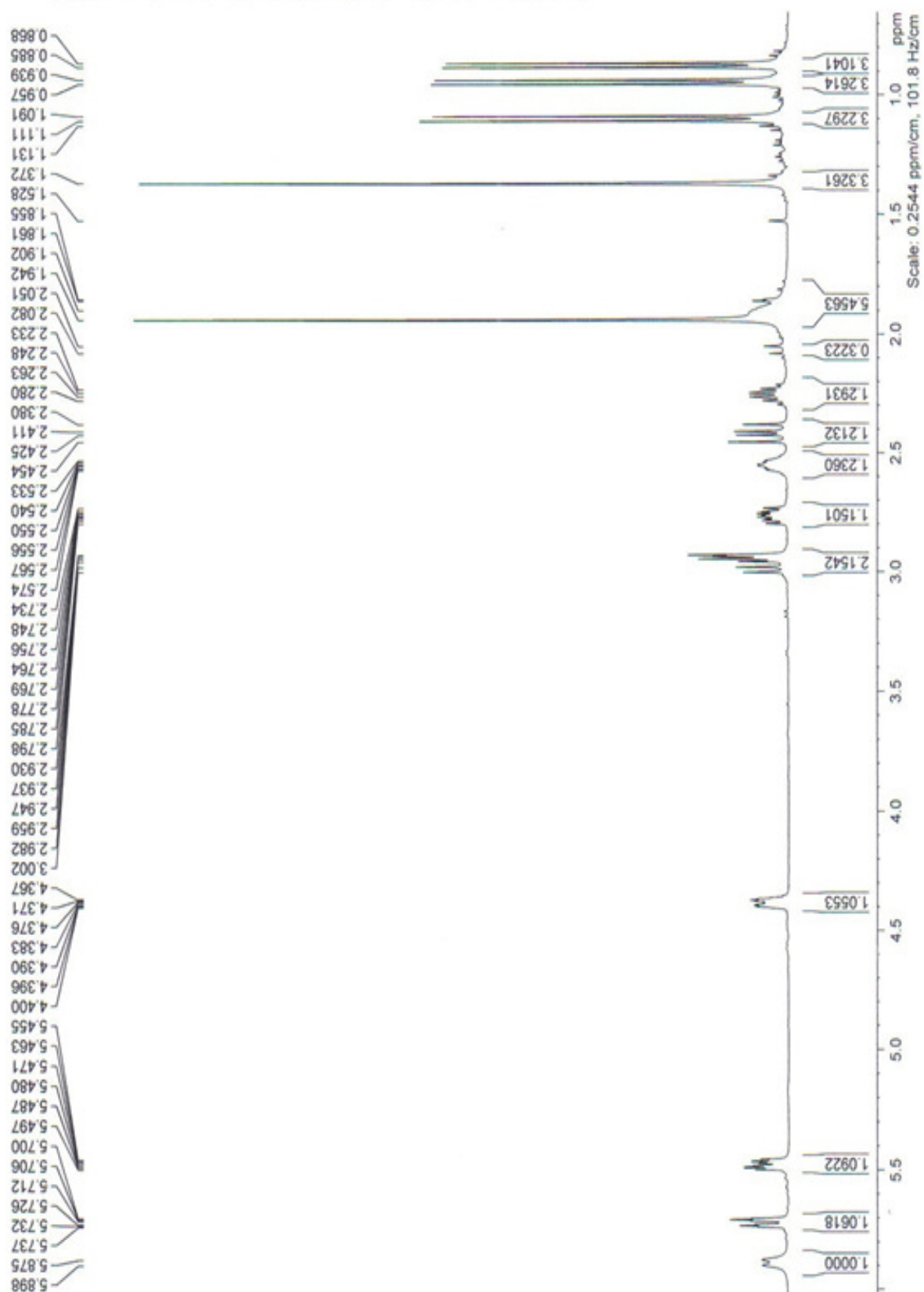


FIGURA 8.48 - Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) referente a dicetona (55a)

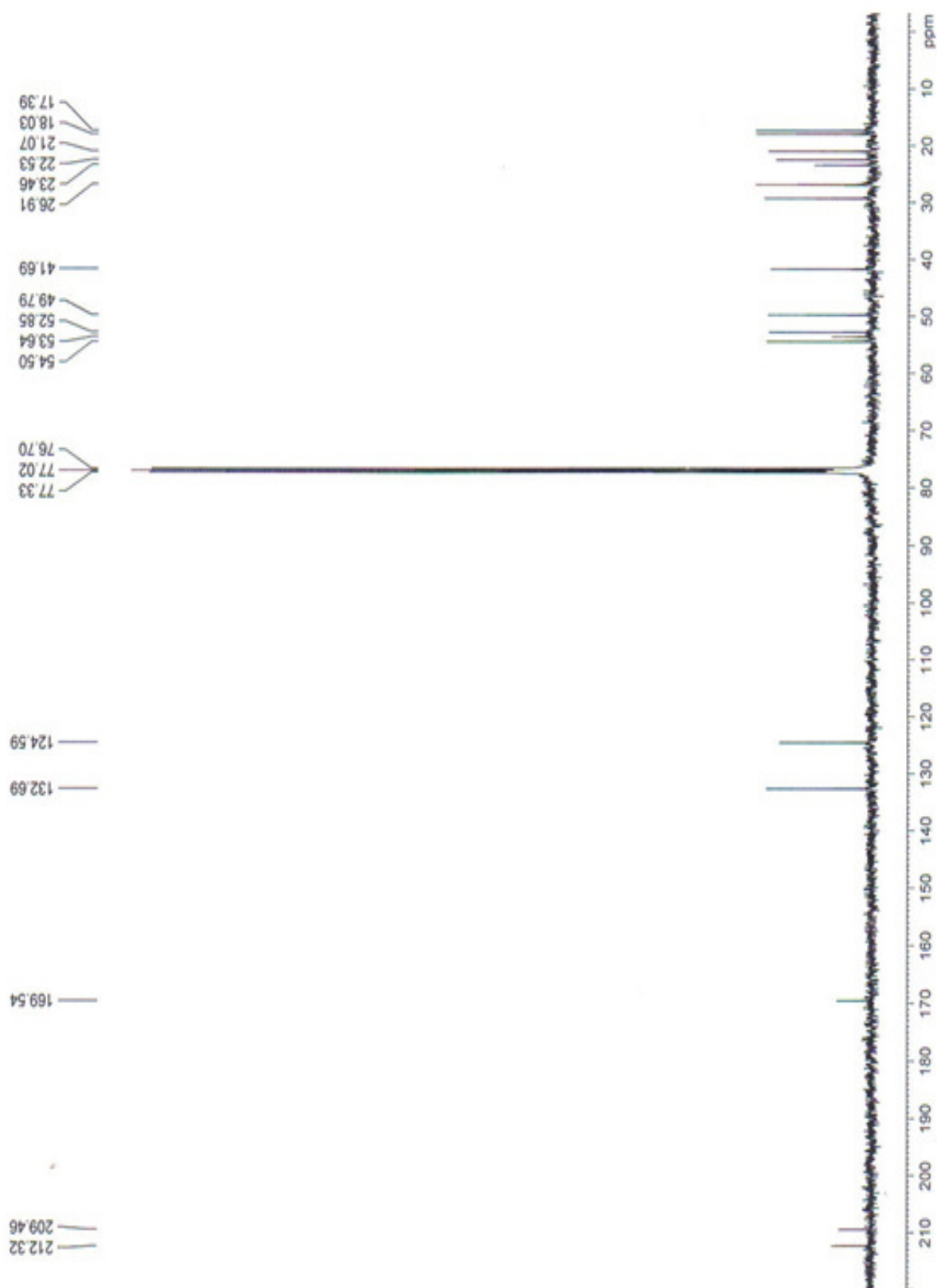


FIGURA 8.49 - Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) referente a dicetona (55a)

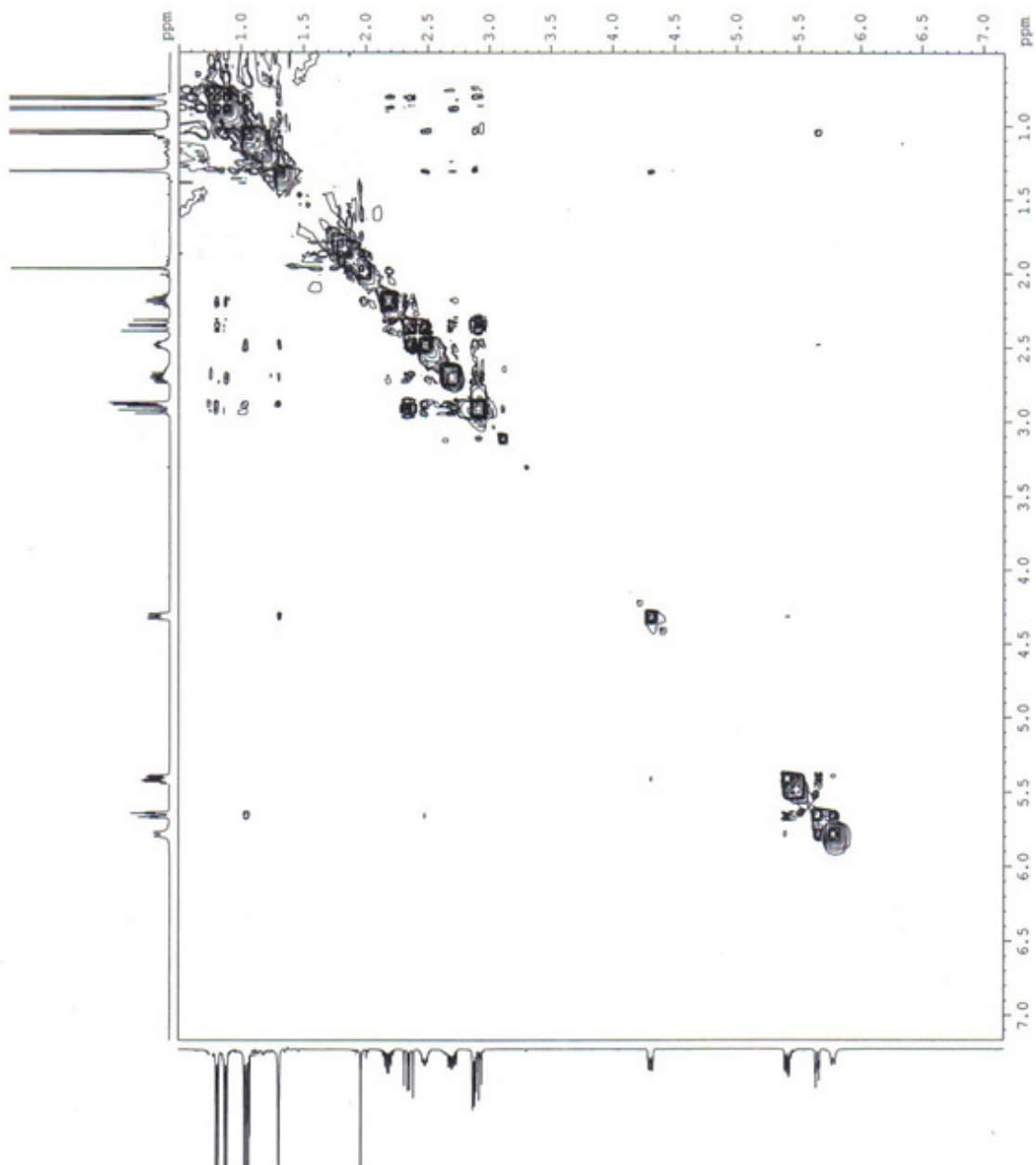


FIGURA 8.50 - Espectro de NOESY referente a dicetona (**55a**)

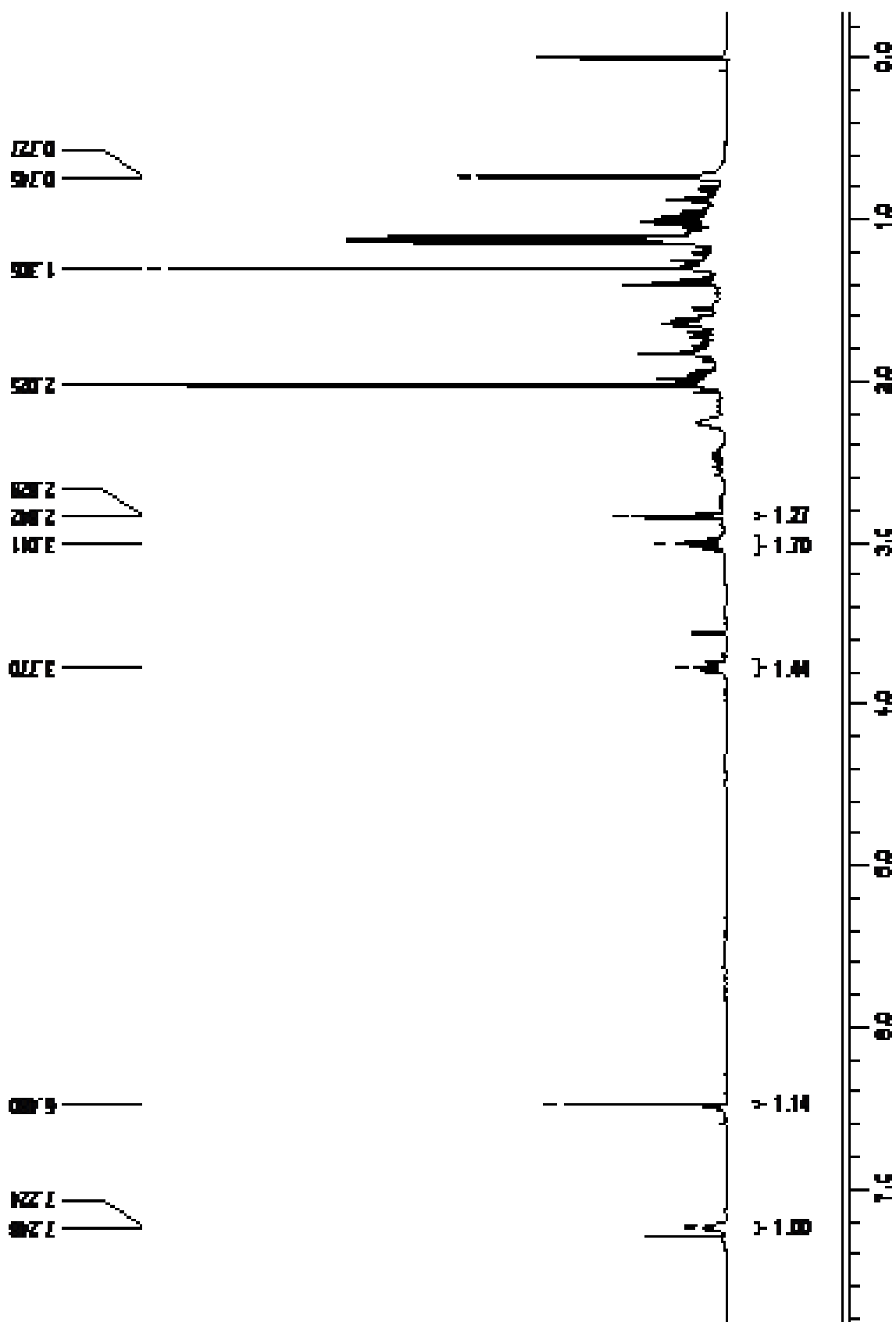


FIGURA 8.51 - Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) referente a *cis*-enediona (56)

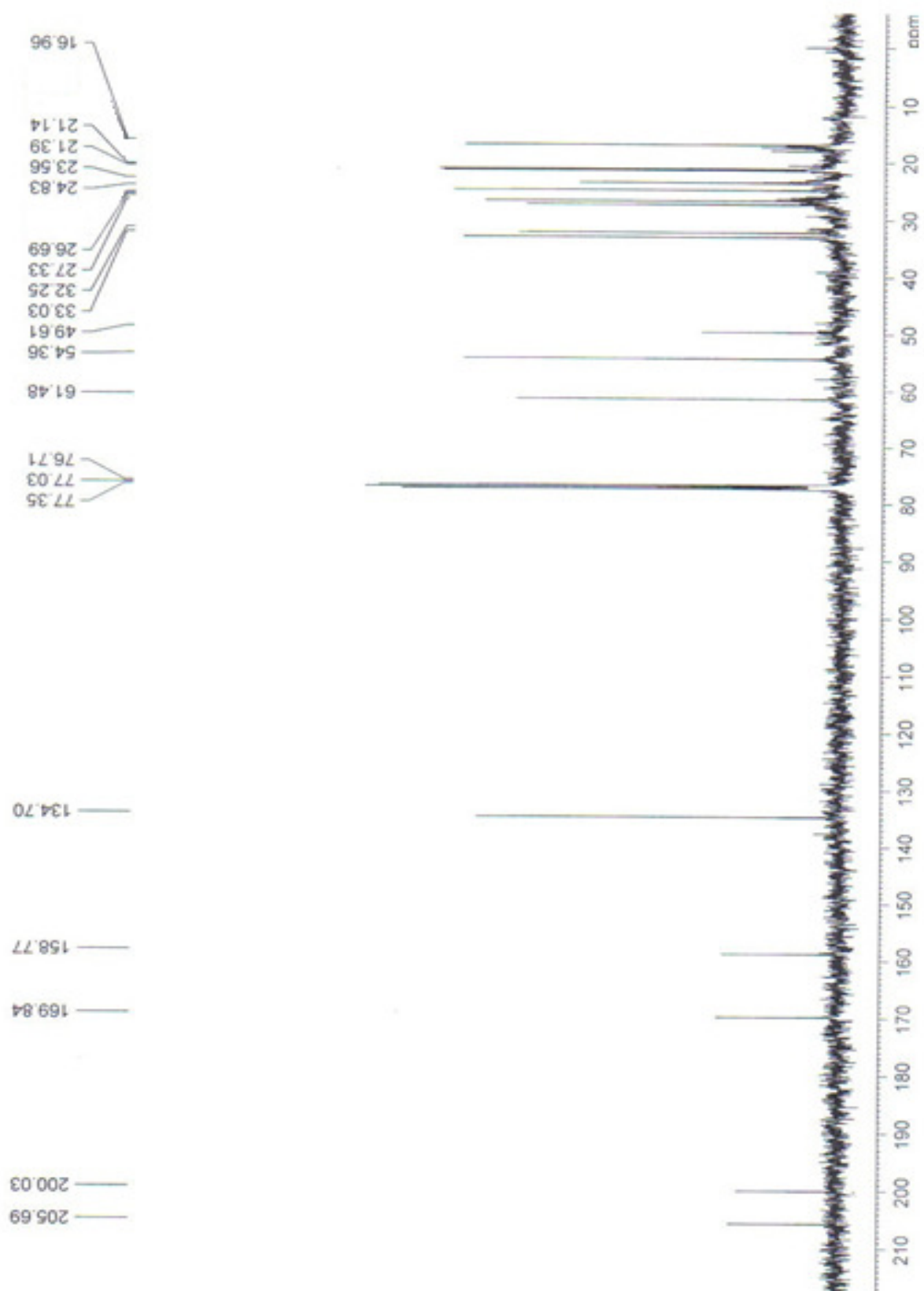


FIGURA 8.52 - Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) referente *cis*-enediona (**56**)

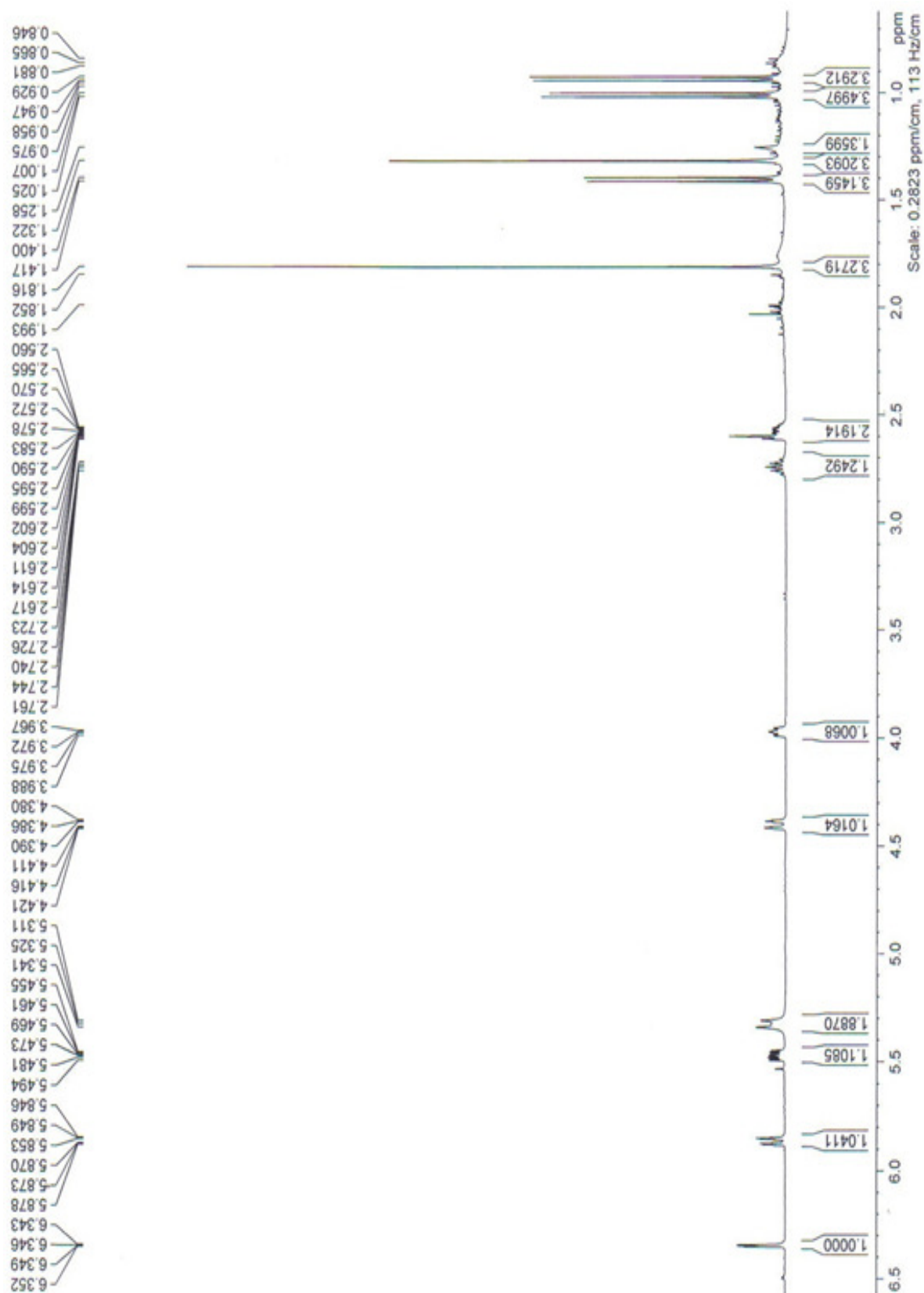


FIGURA 8.53 - Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) referente ao mono-álcool (**63**)

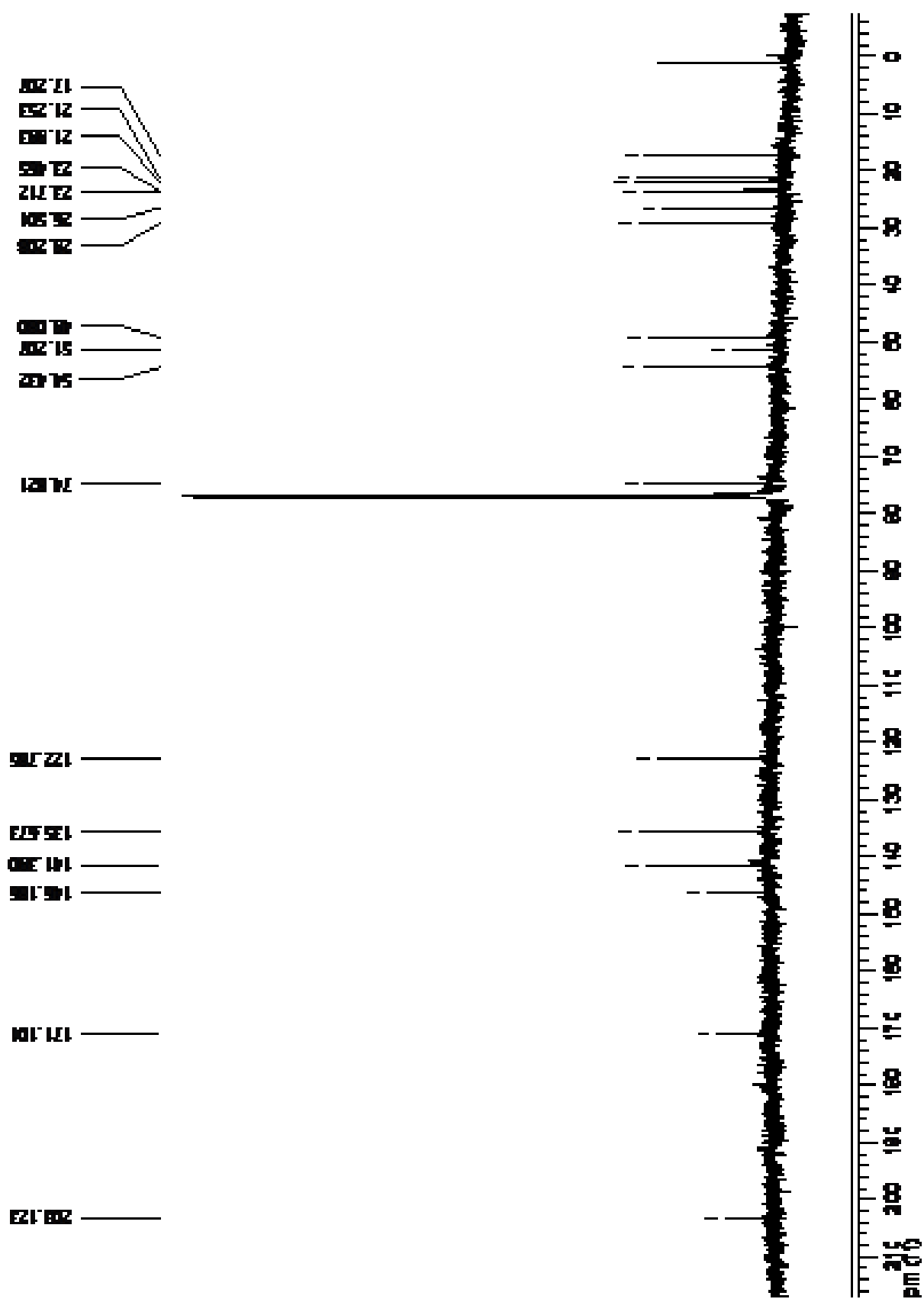


FIGURA 8.54 - Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) referente ao mono-álcool (63)

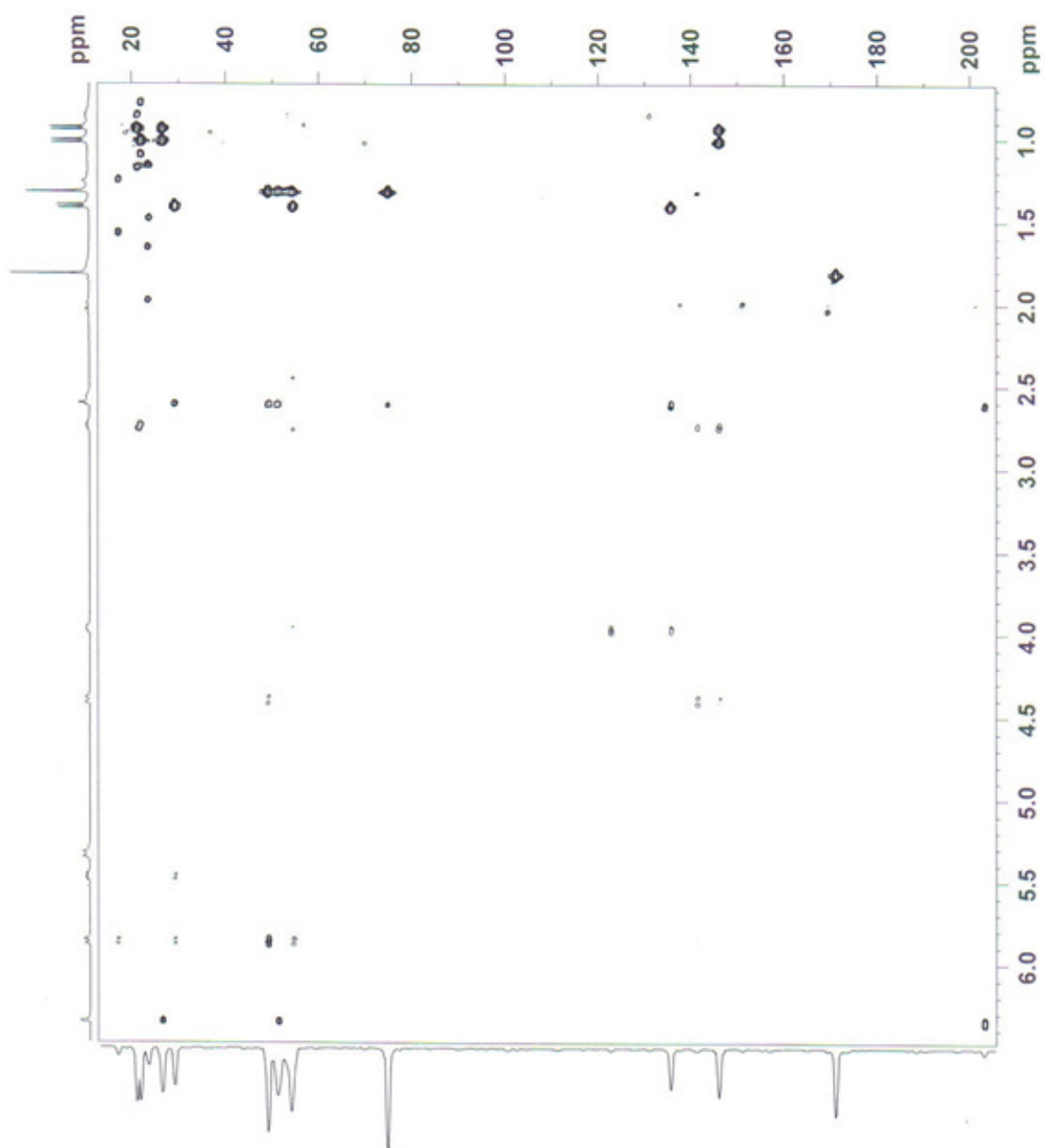


FIGURA 8.55 - Espectro de HMBC referente ao mono-álcool (63)

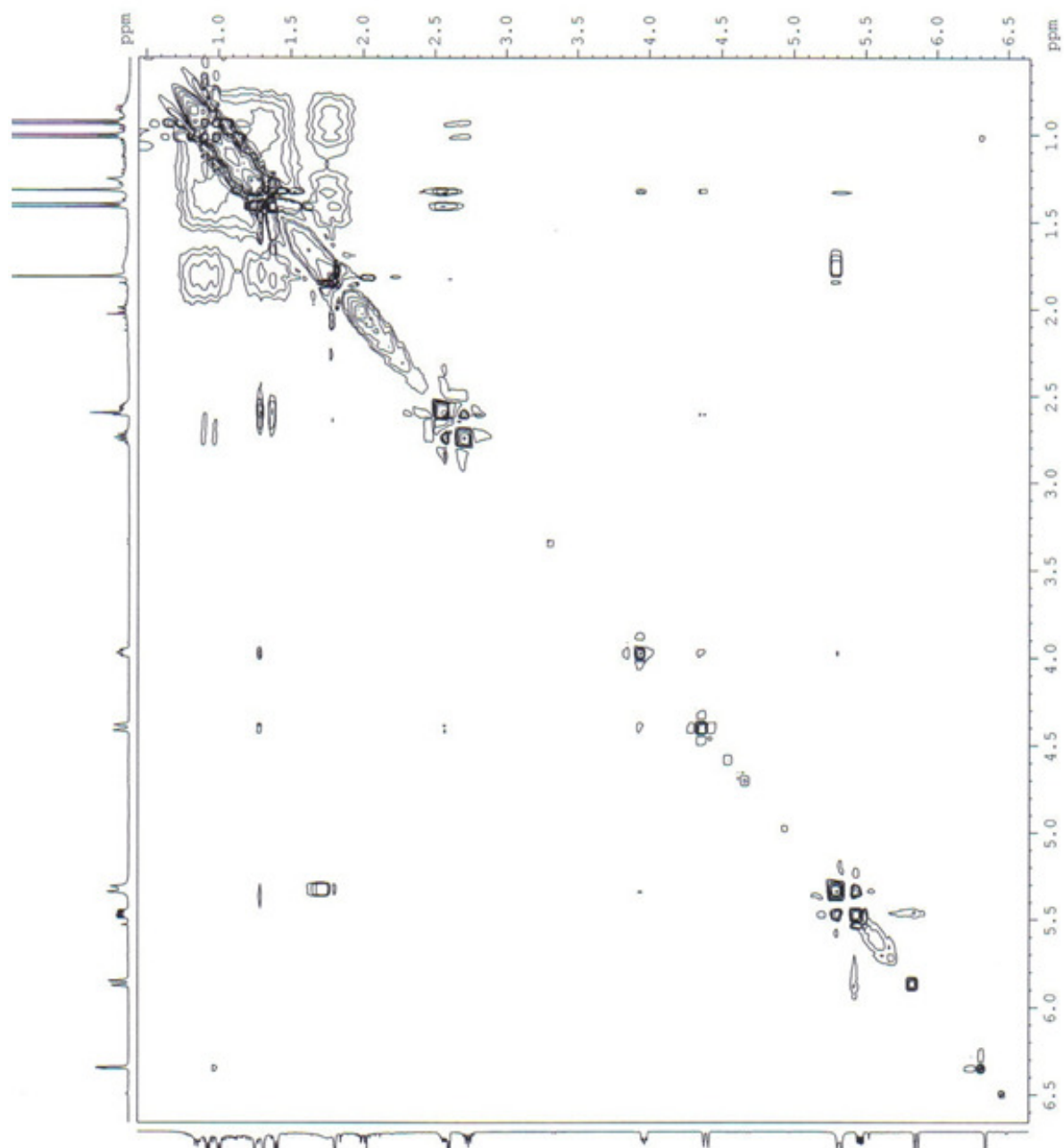


FIGURA 8.56 - Espectro de NOESY referente ao mono-álcool (63)

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica

2005-2010 Doutorado em Ciências (Química Orgânica)

Departamento de Química – UFSCar

Tese: Reações Multicomponentes de Diels-Alder com *para*-benzoquinonas: Intermediários para Sesquiterpenos Eudesmanos.

Orientador: Prof. Dr. Timothy John Brocksom

Agência de Fomento: CAPES

2003-2005 Mestrado em Ciências (Química Orgânica)

Departamento de Química – UFSCar

Dissertação: A reação de Diels-Alder de *para*-benzoquinonas em versão Multicomponente.

Orientador: Prof. Dr. Timothy John Brocksom

Agência de Fomento: CAPES

2003-2006 Licenciatura Plena em Química

Departamento de Química – UFSCar

2000-2003 Bacharelado em Química

Departamento de Química – UFSCar

Resumos em Congresso

1. VIEIRA, Y. W.; BROCKSON, T. J. “*Vitamin K3 synthesis by a multicomponent Diels-Alder reaction, using microwave irradiation.*” In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, São Pedro – SP, 2009.
2. VIEIRA, Y. W.; ULIANA, M. P.; MODA, T.; BROCKSON, T. J. “*An experimental and theoretical study of the Diels-Alder reaction of para-benzoquinone derivatives.*” In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, São Pedro – SP, 2009.
3. ULIANA, M. P.; VIEIRA, Y. W. ; DONATONI, M. C.; SILVA, L. B.; BROCKSON, T. J. “*Reatividade de dienófilos derivados da 2,5-dimetil-para-benzoquinona em reações de Diels-Alder com o ciclopentadieno.*” 32a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Fortaleza – CE, 2009.
4. ULIANA, M. P.; DONATONI, M. C.; VIEIRA, Y. W. ; BROCKSON, T. J. “*Oxidação de Mono-Fenóis a 1,4-Benzoquinonas Alquil Substituídas.*” 31a Reunião Anual: Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia – SP, 2008.
5. VIEIRA, Y. W.; BROCKSON, T. J.; BROCKSON, U. “*Microwave improvement of the Diels-Alder MCR: synthesis of the 1,6-disubstituted eudesmane sesquiterpene carbon skeleton.*” In: 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Itapema – SC, 2007.
6. VIEIRA, Y. W.; MODA, T.; BROCKSON, U.; BROCKSON, T. J. “*The Multi-component Diels-Alder reaction of 2,6-dimethyl-para-benzoquinone.*” In: 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Canela – RS, 2005.
7. VIEIRA, Y. W.; FINELLI, F. G.; NAKAMURA, J.; BROCKSON, U.; BROCKSON, T. J. “*Reações Multicomponente (MCR) na Síntese de Compostos Bicíclicos Funcionalizados.*” 27a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Salvador – BA, 2004.

Publicações:

1. DE SOUSA, D. P.; VIEIRA, Y. W.; ULIANA, M. P.; MELO, M. A.; BROCKSOM, T. J.; CAVALCANTI, S. C. H. “Synthesis and larvicidal activity of *para*-Benzoquinones” *Parasitol. Res.*, **2010**, *107*, 741.
2. BROCKSOM, T. J.; DONATONI, M. C.; ULIANA, M. P.; VIEIRA, Y. W. “A reação de Diels-Alder no início do século vinte um.” *Quim. Nova*, **2010**, no prelo.
3. ULIANA, M. P., VIEIRA, Y. W., DONATONI, M. C., CORREA, A. G., BROCKSOM, U., BROCKSOM, T. J.; Oxidation of Mono-Phenols to *para*-Benzoquinones: a Comparative Study. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, p. 1484.
4. VIEIRA, Y. W., BROCKSOM, T. J., BROCKSOM, U., NAKAMURA, J., FINELLI, F. G.; A Concise Synthesis of the 1,6-Disubstituted Eudesmane Sesquiterpene Carbon Skeleton. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2007**, *18*, p. 448.
5. DE SOUSA, D. P.; NOBREGA, F. F. F.; SANTOS, C. C. M. P.; BENEDITO, R. B.; VIEIRA, Y. W.; ULIANA, M. P.; BROCKSOM, T. J.; DE ALMEIDA, R. N. “Anticonvulsant activity of thymoquinone and its structural analogues” *Rev. Bras. Farmacogn.* **2010**, aceito para publicação.
6. DE SOUSA, D. P.; NOBREGA, F. F. F.; SANTOS, C. C. M. P.; BENEDITO, R. B.; VIEIRA, Y. W.; ULIANA, M. P.; BROCKSOM, T. J.; DE ALMEIDA, R. N. “Synthesis and antienoceptive activity of thymoquinone and its structural analogues: A structure activity relationships study” *Rec. Nat. Prod.* **2010**, submetido.