

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

**Parte 1: METÁTESE DE FECHAMENTO DE ANEL: ESPIRO-ANELAÇÃO
ESTEREOSELETIVA**

**Parte 2: REAÇÕES MULTICOMPONENTES DE DIELS-ALDER NA SÍNTESE DE
COMPOSTOS TRICÍCLICOS**

Fabiana Massarente Pereira

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM QUÍMICA, área de concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientador: Prof. Dr. Timothy John Brocksom

**São Carlos – SP
2011**

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

P436mf

Pereira, Fabiana Massarente.

Metátese de fechamento de anel : espiro-anelação estereosseletiva / Reações multicomponentes de Diels-Alder na síntese de compostos tricíclicos / Fabiana Massarente Pereira. -- São Carlos : UFSCar, 2011.
186 f.

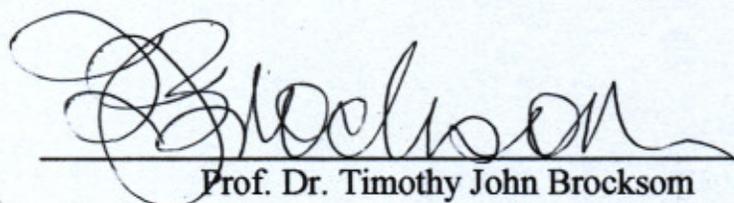
Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2011.

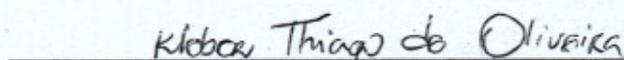
1. Química orgânica. 2. Metátese de fechamento de anel. 3. Diels-Alder. 4. Reações multicomponente. 5. Compostos tricíclicos. I. Título.

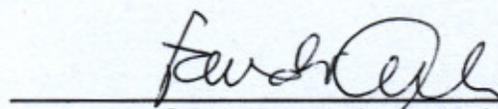
CDD: 547 (20^a)

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

*Assinaturas dos membros da banca examinadora que avaliaram e aprovaram a defesa de dissertação de mestrado acadêmico da candidata **Fabiana Massarente Pereira**, realizada em 22 de fevereiro de 2011:*


Prof. Dr. Timothy John Brocksom


Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira


Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho

**À minha família,
Em especial à minha mãe,
Meu pai e minhas irmãs**

Agradecimentos

Ao Professor Timothy J. Brocksom pela orientação, oportunidade e compreensão concedidas a mim durante a execução deste trabalho.

À empresa Tânagra Cosméticos pela oportunidade, pelas vezes que me ajudaram dispensando algum tempo para a execução deste trabalho e pela compreensão.

Ao pessoal do laboratório de ressonância magnética nuclear e de síntese de produtos naturais do DQ-UFSCar pelos espectros de ressonância e de massa realizados nos respectivos laboratórios.

À minha querida mãe Regina por todo amor, apoio, dedicação, compreensão e carinho que me dá e deu até hoje e principalmente a força e encorajamento durante a execução deste trabalho.

Ao meu pai Emilson (*in memoriam*) por todo amor, carinho, apoio, dedicação, compreensão que me deu durante toda a vida e pelo encorajamento por tudo que realizei inclusive este trabalho, que infelizmente não está presente para presenciar a conclusão. Tenho a certeza de seu orgulho por cada etapa e realização em minha vida, incluindo esta.

Às minhas irmãs Daniela e Débora por todo o carinho, amizade e alegrias.

Ao meu namorado Carlos por todo o amor, carinho, dedicação e ajuda que me deu durante este trabalho e me dá há tantos anos.

A toda minha família por todo apoio, incentivo e carinho que me deram.

Aos colegas de laboratórios que contribuíram com meu trabalho.

Em especial, agradeço aos amigos do laboratório, Ygor e Daniel pela ajuda e amizade e à Carol pela nossa amizade que se fortaleceu neste período, por

sua paciência, compreensão, pela grande ajuda que deu e simplesmente pelos momentos de alegrias e descontração que tivemos.

Aos amigos da Tânagra, especialmente Patrícia, Ana Vivian, Viviane e Márcio que sempre me deram força e encorajamento para execução deste trabalho e pela amizade.

Aos meus amigos de tantos anos, Izabela, Larissa, Alexandra, Luiza, Ana Maria e Marlene, pela amizade, pelos momentos de alegria e descontração e apoio.

A todos que de alguma maneira contribuíram para a execução deste trabalho.

Sumário

Parte 1	XIII
Resumo	XIV
Abstract	XVII
1.1 INTRODUÇÃO	1
1.1.1 Reação de metátese	2
1.1.2. Compostos espiro-anelados naturais	11
1.2. OBJETIVO	15
1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
1.3.1. Rota para preparação da cicloptenona a partir da reação de Tiffeneau-Demjanov	18
1.3.1.1. Síntese da cianoidrina 14	18
1.3.1.2. Síntese do aminoálcool 15	21
1.3.1.3. Síntese da cicloptenona 16 .	23
1.3.2. Rota para preparação da cicloptenona utilizando compostos halogenados	26
1.3.2.1. Síntese da diidrocarvona 17 .	26
1.3.2.2. Síntese do éter enólico de silício	27
1.3.2.3. Síntese da cicloptenona halogenada	30
1.3.2.4. Síntese da cicloptenona 16a	31
1.3.3. Rota para preparação da cicloptenona utilizando reação de Nozaki	34
1.3.3.1. Síntese do álcool metildibromado	34
1.3.3.2. Síntese das cicloptenonas 16 e 16a utilizando reação de Nozaki	38
1.3.2. Estudo das alquilações consecutivas	39
1.3.3. Estudo das reações de metátese de fechamento de anel	47
1.4. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	48
1.5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	50
1.5.1. Generalidades	51

1.5.2. Preparação da cicloptenona	52
1.5.2.1. Rota sintética utilizando a reação de Tiffeneau-Demjanov para expansão de anel	52
1.5.2.1.1. Síntese da 2-metil-5-isopropenil-1-trimetilsililoxi-ciclohex-2-eno-1-carbonitrila	52
1.5.2.1.2. Síntese do 1-aminometil-2-metil-5-isopropenil-2-ciclohexen-1-ol	53
1.5.2.1.3. Síntese da (6R)-3-metil-6-isopropenil ciclopten-1-ona através da reação de Tiffeneau-Demjanov	54
1.5.2.2. Rota sintética utilizando a formação do dibromociclopropano como intermediário na reação de expansão do anel	55
1.5.2.2.1. Síntese da (5R)-2-metil-5-isopropenil ciclohexanona	55
1.5.2.2.2. Síntese do (5R)-1-trimetilsililoxi-2-metil-5-isopropenil cicloex-1-eno	56
1.5.2.2.3. Síntese da (6R)-2-bromo-3-metil-6-isopropenil-2-ciclopten-1-ona	57
1.5.2.2.4. Síntese da (6R)-3-metil-6-isopropenil-2-ciclopten-1-ona	58
1.5.2.3. Rota sintética utilizando reação de Nozaki na preparação da cicloptenona	59
1.5.2.3.1. Síntese do (5R)-1-dibromometil-2-metil-5-isopropenil-2-cicloexen-1-ol	59
1.5.2.3.2 Síntese da (6R)-3-metil-6-isopropenil ciclopten-1-ona utilizando a reação de Nozaki	60
1.5.3. Reações de alquilação	61
1.5.3.1. Síntese da (6R)-2-alil-3-metil-6-isopropenil-2-ciclopten-1-ona	61
1.5.3.2. Síntese da (6R)-2-alil-3-metil-2-(2-metilalil)-6-isopropenil-3-ciclopten-1-ona	62
1.5.4. Reação de metátese	63
Parte 2	64
Resumo	65
Abstract	68
2.1. INTRODUÇÃO	71
2.1.1 Reações Diels-Alder	72
2.1.2. Reações Multicomponentes	76

2.1.3 Compostos tricíclicos	81
2.2. OBJETIVO	84
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	86
2.3.1. Síntese do aldeído α, β - insaturado	87
2.3.1.1. Síntese do β -hidroxiéster	87
2.3.1.2. Síntese do éster α, β - insaturado (45)	88
2.3.1.3. Síntese do enol	91
2.3.1.4. Síntese do aldeído α, β -insaturado (47)	93
2.3.2. Síntese das <i>para</i> -benzoquinonas	95
2.3.3. Reações multicomponente de Diels-Alder	96
2.3.3.1. MRC com <i>p</i> -benzoquinona (54)	98
2.3.3.2. MCR com a 2,5-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona (52)	101
2.3.3.3. MCR com a 2,6-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona (50)	106
2.3.3.4. MCR com 2-metil- <i>p</i> -benzoquinona (48)	110
2.3.3.5. MCR com a timoquinona (53)	112
2.3.3.6. MCR com a 2-isopropil- <i>p</i> -benzoquinona (49)	116
2.3.3.7. MCR com a 2,6-di-terc-butil- <i>p</i> -benzoquinona (51)	118
2.4. Conclusão e perspectivas	121
2.5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	124
2.5.1. Generalidades	125
2.5.2. Preparação do aldeído α, β -insaturado	126
2.5.2.1. Síntese do metil 2-(1-hidroxícicloexil)acetato ²⁸	126
2.5.2.2. Síntese do metil 2-cicloexilideno acetato e metil 2-cicloexenilacetato	127
2.5.2.3. Síntese do metil 2-cicloexilideno acetato através da reação de Wittig ²⁹	128
2.5.2.4. Síntese do 2-cicloexiliden-1-ol ²⁹	129
2.5.2.5. Síntese do dióxido de manganês (MnO ₂) ³⁰	129
2.5.2.6. Síntese do 2-cicloexilideno acetaldeído ²⁹	130
2.5.3. Síntese das <i>p</i> -benzoquinonas	131

2.5.3.1. Síntese da 2-metil- <i>p</i> -benzoquinona	131
2.5.3.2. Síntese da 2-isopropil- <i>p</i> -benzoquinona	132
2.5.3.3. Síntese da 2,6-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona	133
2.5.3.4. Síntese da 2,6-di-terc-butil- <i>p</i> -benzoquinona	133
2.5.3.5. Síntese da 2,5-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona	134
2.5.3.6. Síntese da timoquinona	135
2.5.4. Procedimentos das reações multicomponente	135
2.5.4.1. MCR utilizando a 2,5-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona 52 .	135
2.5.4.2. MCR utilizando a <i>p</i> -benzoquinona 54 .	137
2.5.4.3. MCR utilizando a 2,6-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona 50 .	139
2.5.4.4. MCR utilizando a timoquinona 53 .	140
2.5.4.5. MCR utilizando a 2-metil- <i>p</i> -benzoquinona 48 .	142
2.5.4.6. MCR com a 2-isopropil- <i>p</i> -benzoquinona 49 .	143
2.5.4.7. MCR utilizando a 2,6-di-terc-butil- <i>p</i> -benzoquinona 51 .	143
2.5.4.8. MCR utilizando anidrido acético com a timoquinona	144
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	145
4. Espectros selecionados	149
Espectro de RMN ¹ H do composto 21 .	150
Espectro de RMN ¹³ C do composto 21 .	153
Espectro de RMN ¹ H do composto 25 .	154
Espectro de RMN ¹³ C do composto 25 .	155
Espectro de RMN ¹ H do composto 27 .	156
Espectro de RMN ¹³ C do composto 27 .	159
Espectro de RMN ¹ H do composto 57 .	160
Espectro de RMN ¹³ C do composto 57 .	163
Espectro de RMN ¹ H do composto 58 .	164
Espectro de RMN ¹³ C do composto 58 .	167
Espectro de RMN ¹ H do composto 59 .	168
Espectro de RMN ¹³ C do composto 59 .	171
Espectro de RMN ¹ H do composto 60c .	172
Espectro de RMN ¹³ C do composto 60c .	173
Espectro de RMN ¹ H da mistura de compostos 61a e 61b .	174

Espectro de RMN ^1H da mistura de compostos 62a e 62b .	177
Espectro de RMN ^1H do composto 63 .	180
Espectro de RMN ^{13}C do composto 63 .	183
Espectro de RMN ^1H da mistura de compostos 64a , 64b , 64c e 64d .	184

Índice de Tabelas

Tabela 1: Dados espectroscópicos do composto 14.	20
Tabela 2: Dados espectroscópicos do composto 15.	22
Tabela 3: Dados espectroscópicos do composto 16.	25
Tabela 4: Dados espectroscópicos do composto 18.	29
Tabela 5: Dados espectroscópicos do composto 19.	31
Tabela 6: Dados espectroscópicos do composto 16a.	33
Tabela 7: Dados espectroscópicos do composto 20a.	36
Tabela 8: Dados espectroscópicos do composto 20b.	37
Tabela 9: Dados espectroscópicos do composto 21.	41
Tabela 10: Dados espectroscópicos do composto 25.	43
Tabela 11: Dados espectroscópicos do composto 27.	46
Tabela 12: Dados espectroscópicos do composto 44.	88
Tabela 13: Dados espectroscópicos do composto 45.	91
Tabela 14: Dados espectroscópicos do composto 46.	93
Tabela 15: Dados espectroscópicos do composto 47.	95
Tabela 16: Dados espectroscópicos do composto 57.	100
Tabela 17: Dados espectroscópicos do composto 58.	103
Tabela 18: Dados espectroscópicos do composto 59.	105
Tabela 19: Dados espectroscópicos do composto 60c.	108
Tabela 20: Dados espectroscópicos do composto 63.	114

Índice de Figuras

Figura 1: Primeiros catalisadores sintetizados por Schrock e Grubbs.	4
Figura 2: Catalisadores de Grubbs de segunda geração.	5
Figura 3: Catalisadores Hoveyda-Grubbs de primeira e segunda geração.	5
Figura 4: Espiro compostos naturais.	11
Figura 5: Reação fotocrômica dos espiropiranos.	12
Figura 6: Subprodutos da reação de alquilação.	39
Figura 7: Orbitais moleculares de fronteira nas reações Diels-Alder.	73
Figura 8: Quimiosseletividade das reações Diels-Alder utilizando <i>p</i> -benzoquinonas.	74
Figura 9: Regiosseletividade das reações Diels-Alder utilizando <i>p</i> -benzoquinonas.	75
Figura 10: Estereosseletividade das reações Diels-Alder.	76
Figura 11: Estruturas de alguns diterpenos.	81
Figura 12: Exemplos de diterpenos cíclicos naturais.	82
Figura 13: Produto da Diels-Alder/MCR com <i>p</i> -benzoquinona e acetamida	99
Figura 14: Produto da MCR com 2,5-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona e acetamida.	101
Figura 15: Produto da MCR com a 2,5-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona e com a benzamida.	104
Figura 16: Produtos da MCR com 2,6-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona e benzamida.	109
Figura 17: Produtos formados na MCR com 2-metil- <i>p</i> -benzoquinona e acetamida.	111
Figura 18: Produto da MCR com timoquinona e acetamida.	113
Figura 19: Parte de um cicloaduto com o grupo amida.	115
Figura 20: Isômeros formados na MCR com 2-isopropil- <i>p</i> -benzoquinona e acetamida.	117
Figura 21: Produto da reação entre a 2-isopropil- <i>p</i> -benzoquinona com a benzamida.	118

Índice de Esquemas

Esquema 1: Representação das reações de metátese (adaptado da referência 1).	3
Esquema 2: Reação metátese/Diels-Alder tandem multicomponente.	4
Esquema 3: Mecanismo das reações de metátese de fechamento de anel. ¹	6
Esquema 4: Exemplo da influência de grupos polares na RCM. ¹	8
Esquema 5: Síntese de guaianos e nor-guaianos utilizando RCM.	9
Esquema 6: Formação do composto espiro utilizando RCM.	10
Esquema 7: Síntese do nor-guaiano utilizando RCM.	10
Esquema 8: Sínteses de compostos espiro.	13
Esquema 9: Síntese dos anéis ABC do produto natural dumsin.	14
Esquema 10: Primeira rota para obtenção da cicloeptenona.	18
Esquema 11: Síntese da cianoidrina.	19
Esquema 12: Síntese do aminoálcool 15 .	21
Esquema 13: Síntese da cicloeptenona utilizando a reação de Tiffeneau-Demjanov.	23
Esquema 14: Segunda metodologia para obtenção da cicloeptenona.	26
Esquema 15: Obtenção dos isômeros da diidrocarvona 17 .	27
Esquema 16: Síntese do éter enólico de silício.	28
Esquema 17: Síntese da cicloeptenona alilada 19 .	30
Esquema 18: Terceira metodologia para obtenção da cicloeptenona.	34
Esquema 19: Síntese dos álcoois metildibromados.	35
Esquema 20: Síntese da cicloeptenona utilizando a reação de Nozaki.	38
Esquema 21: Reação da primeira alquilação da cicloeptenona.	39
Esquema 22: Reação de adição para obtenção do composto 25 .	42
Esquema 23: Reações de alquilação utilizando compostos dialogenados.	44
Esquema 24: Reação de adição para obtenção do composto 27 .	45
Esquema 25: Reação de RCM utilizando o composto 25 .	47
Esquema 26: Reação de Strecker.	77
Esquema 27: Reação multicomponente de Beller.	78
Esquema 28: Equilíbrio envolvido na formação de 1-acilamino-1,3-dieno.	79
Esquema 29: Reação multicomponente de Diels-Alder.	80

Esquema 30: Rota sintética para o aldeído α,β -insaturado 47 em 4 etapas.	87
Esquema 31: Síntese do β -hidroxiéster 44 .	87
Esquema 32: Reação de desidratação do composto 44 .	88
Esquema 33: Síntese do composto 45 .	90
Esquema 34: Síntese do enol 46 .	92
Esquema 35: Síntese do aldeído α,β -insaturado.	93
Esquema 36: Síntese das <i>p</i> -benzoquinonas.	96
Esquema 37: Representação geral das reações de Diels-Alder na versão MCR.	97
Esquema 38: Proposta de formação do dieno <i>in situ</i> .	97
Esquema 39: Proposta para perda do grupo amida.	98
Esquema 40: Possíveis regioisômeros formados na MCR com 2,6-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona e acetamida.	106
Esquema 41: MCR entre a timoquinona, aldeído α,β -insaturado e anidrido acético.	123

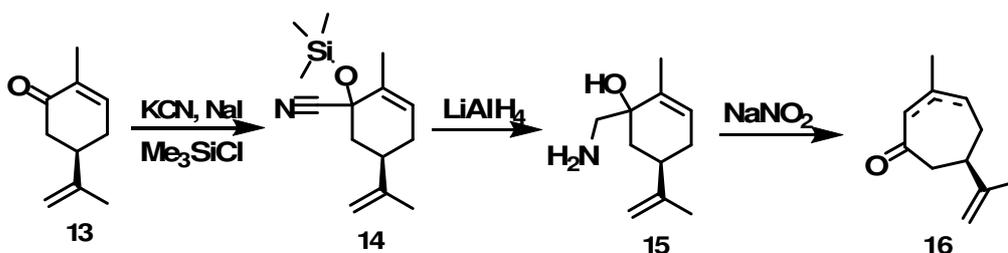
PARTE 1

RESUMO

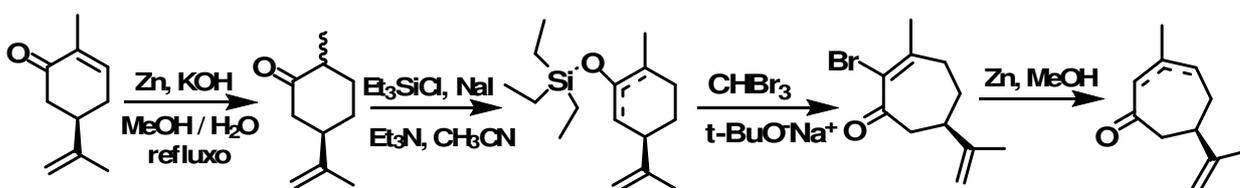
METÁTESE DE FECHAMENTO DE ANEL: ESPIRO-ANELAÇÃO ESTEREOSSSELETIVA. Neste trabalho foi realizado o estudo de rotas sintéticas para formação de compostos espiro-anelados partindo da R(-)-carvona, com a formação da cicloeptenona como um dos intermediários, que ao sofrer duas alquilações consecutivas, formaria um composto bis-alquilado o qual seria submetido à reação de metátese de fechamento de anel, formando, então, o composto espiro.

A síntese da cicloeptenona foi realizada partindo da R(-)-carvona através de três rotas diferentes (Figura I) onde foi verificado que o maior rendimento da cicloeptenona foi obtido através da terceira rota, onde se utiliza a reação de Nozaki para a expansão do anel, além de ser uma rota mais rápida por ter apenas duas etapas.

Primeira rota



Segunda rota



Terceira rota

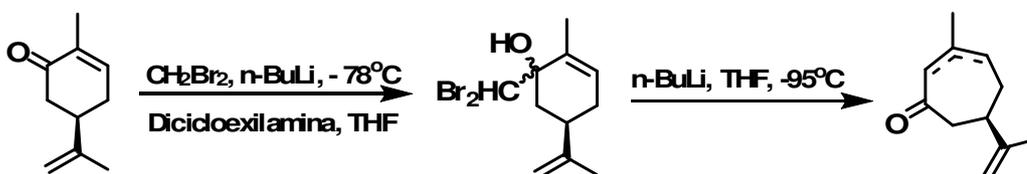


Figura I: Rotas utilizadas na formação da cicloeptenona

De posse da cicloeptenona, foi realizada a primeira alquilação desta molécula com cloreto de alila e terc-butóxido de potássio em terc-butanol onde foi possível obter o produto mono alquilado. Já a segunda alquilação ocorreu apenas

quando se substituiu o solvente por dimetilsulfóxido (DMSO) ao invés de t-BuOH utilizando 3-cloro-2-metilpropeno como agente alquilante. A formação do produto bis-alquilado foi comprovada, no entanto, com rendimento muito baixo. Na tentativa de obter outros produtos bis-alquilados, foram testadas também as reações com 2,3-dicloropropeno e 2,3-dibromopropeno.

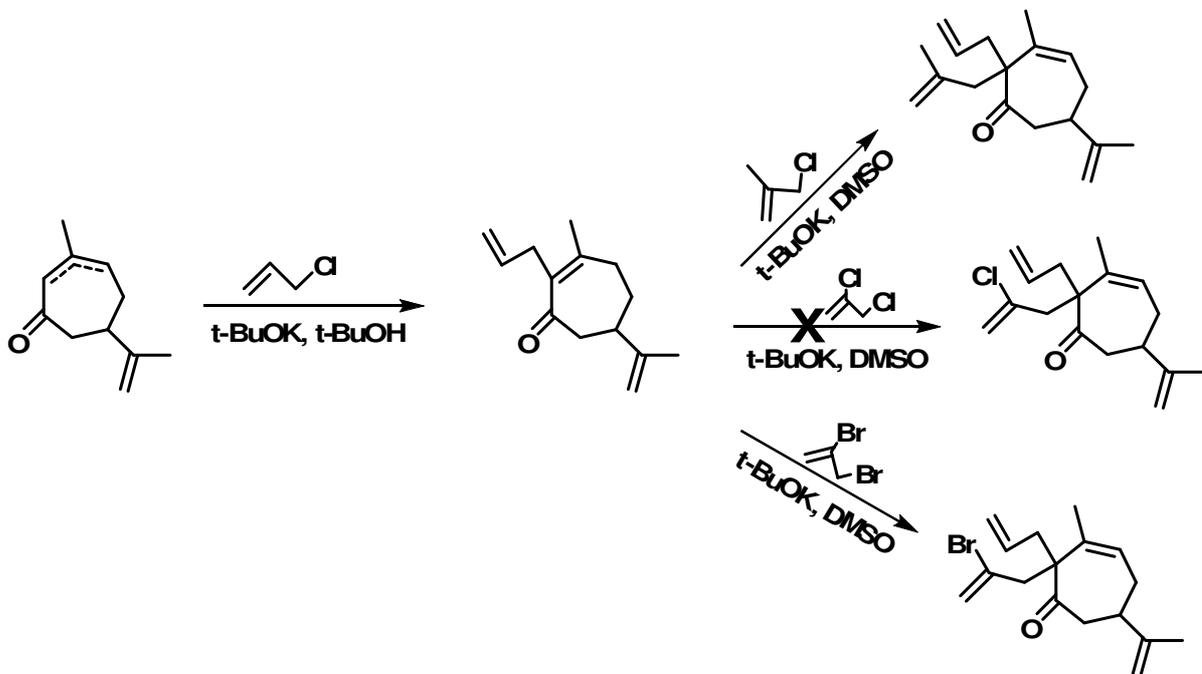


Figura II : Reações consecutivas de alquilação

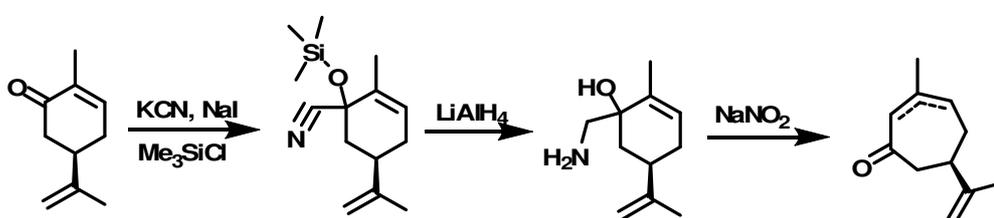
Com o produto bis-alquilado obtido utilizando 3-cloro-2-metilpropeno como reagente, foi testada a reação de metátese de fechamento de anel (RCM) utilizando o catalisador de Grubbs de primeira geração **3**. Porém, após 24 horas, a reação não ocorreu não sendo possível obter o produto espiro desejado.

Abstract

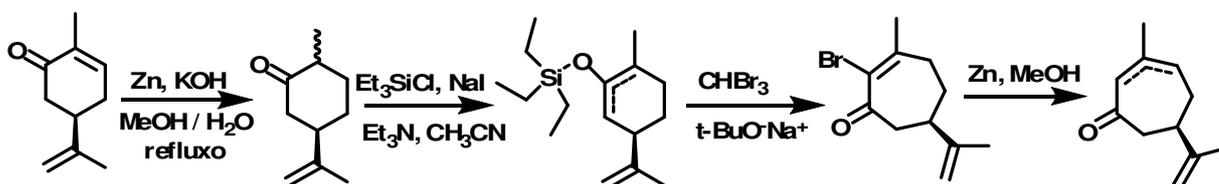
RING CLOSING METATHESIS: STEREOSELECTIVE SPIROANNEULATION. In this work, a study of different synthetic ways was made in order to obtain spiro compounds starting from R-(-)-carvone, getting to the formation of cycloheptenone as an intermediate, which undergoes two consecutive alkylations to the formation of a bis alkylated compound which would be submitted to a ring closing metathesis and consequently reaching the spiro compound.

The synthesis of the cycloheptenone was started using R-(-)-carvone as starting material through three different routes (Scheme I), obtaining better yields when the third route was used, where the Nozaki reaction is responsible for the ring expansion. Besides that, this route was faster because it has only two steps.

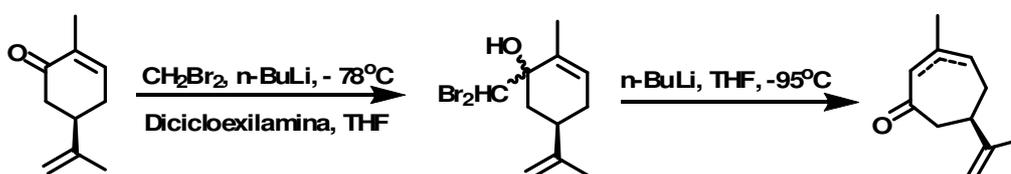
First route



Second route



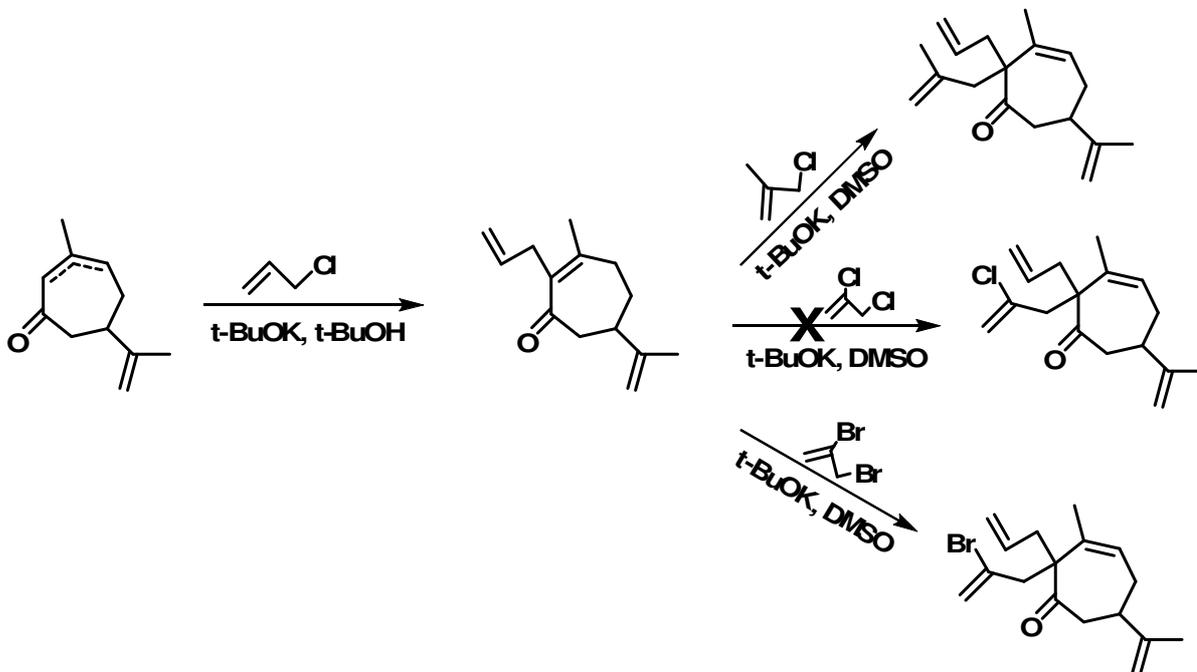
Third route



Scheme I: Routes used to obtain cycloheptenone.

Having synthesized cycloheptenone, the first alkylation of this molecule was tested with allyl chloride and potassium *tert*-butoxide in *tert*-butanol yielding mono-alkylated product. The second alkylation only yielded the product when the solvent was substituted for dimethylsulfoxide, instead of *t*-BuOH, using 3-chloro-2-

methylpropene as alkylating agent. Although the formation of bis-alkylated product was confirmed, the yields were low. Trying to obtain other bis-alkylated products, reactions with 2,3-dichloropropene and 2,3-dibromopropene were tested.



Scheme II : Consecutive alkylation reactions.

Having the bis alkylated product obtained using 3-chloro-2-methylpropene as reagent, the ring closing metathesis (RCM) with first generation Grubbs catalyst 3 was tested. However, after 24 hours, the formation of the desired spiro compound didn't happen under these conditions.

1.1. INTRODUÇÃO

1.1.1. Reação de metátese

Reações de metátese são aquelas onde ocorre a troca de posição entre duas duplas ligações carbono-carbono na presença de um catalisador. Nestas reações, se dá uma redistribuição dos esqueletos carbônicos de dois alcenos, ou um alceno e um alcino (chamada metátese de eninos), através da quebra e formação de ligações carbono-carbono.¹

O nome dado a este tipo de reação, metátese, é derivado de palavras gregas e significa “troca de posição”¹.

Esta reação é conhecida há mais de 40 anos na indústria petroquímica e de polímeros, mas ganhou destaque apenas a partir dos anos 90 quando novos catalisadores foram desenvolvidos, levando a uma maior eficiência das reações.¹

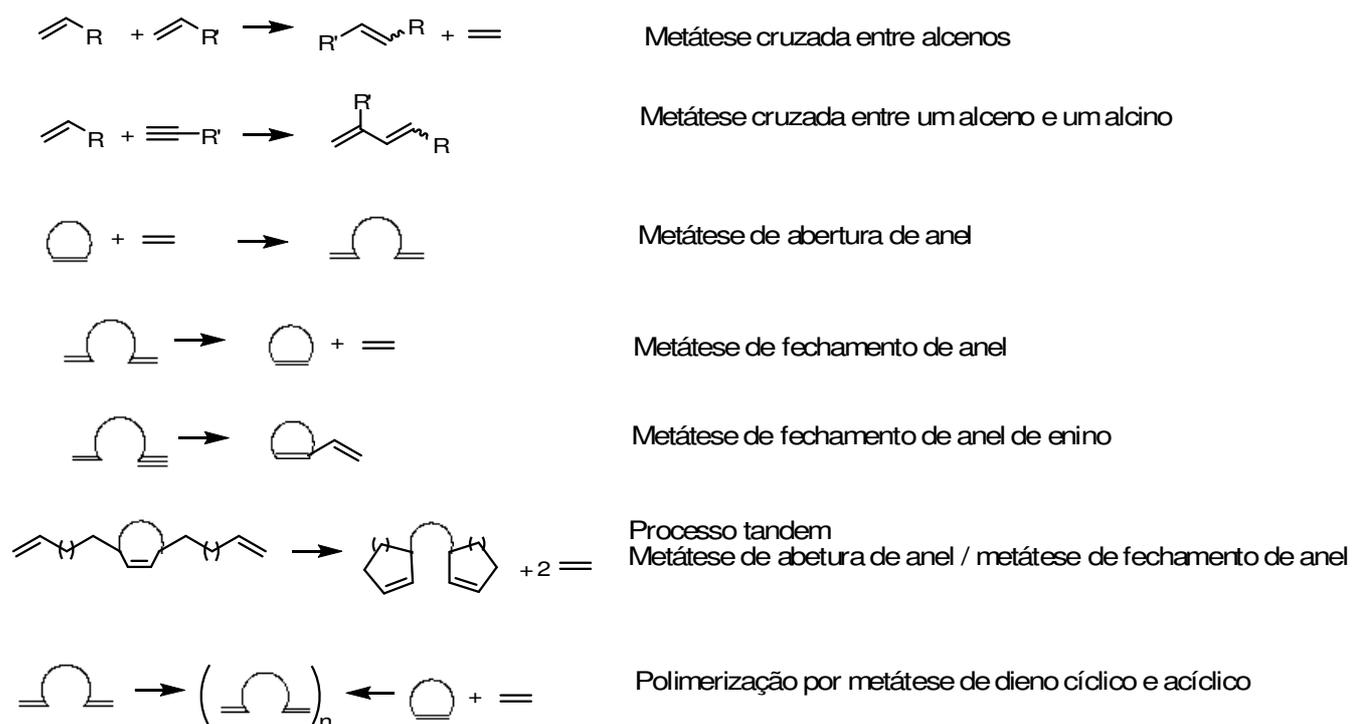
Esta reação é de grande importância para síntese orgânica já que permite a síntese de olefinas, desde as menos substituídas até as mais substituídas, de maneira simples e com controle estérico, facilitando assim, a formação de muitas olefinas tri- e tetrassubstituídas que são de difícil obtenção devido ao impedimento estérico que apresentam.² Há também a vantagem de não formar sub-produtos, ou formar apenas um, como o etileno que é de fácil remoção,² o que também apresenta grande importância tanto para a rota sintética (já que não serão necessários processos de purificação e é uma síntese com economia de átomos), como para o meio ambiente, uma vez que evita o uso de grande quantidade de solventes e substâncias para purificação, e não forma produtos indesejados ou tóxicos.

As reações de metátese podem ser classificadas em três classes: metátese de abertura de anel (ROM, do inglês “ring-opening metathesis”), metátese de fechamento de anel (RCM, “ring-closing metathesis”) e metátese cruzada (CM, “cross-metathesis”).² Existem também combinações de um ou mais tipos das reações de metátese dando origem a uma nomenclatura para a reação. Um exemplo é a reação de metátese *tandem* onde ocorrem reações de metátese em seqüência podendo ser da mesma classe ou de classes diferentes. Existem também as reações de polimerização por metátese onde ocorrem várias reações de metátese em seqüência.¹

O esquema 1 apresenta as variações das reações de metátese.

¹ Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *Quim. Nova*, **2005**, 28, 4, 692-702.

² Hoveyda, A. H., Zhugralin, A. R.; *Nature*, **2007**, 450, 8, 243-251.



Esquema 1: Representação das reações de metátese (adaptado da referência 1).

Na metátese cruzada (CM) dois alcenos reagem formando um produto com os radicais dos dois alcenos e liberando outro alceno menor, que, no caso dos reagentes serem alcenos terminais, é o etileno.

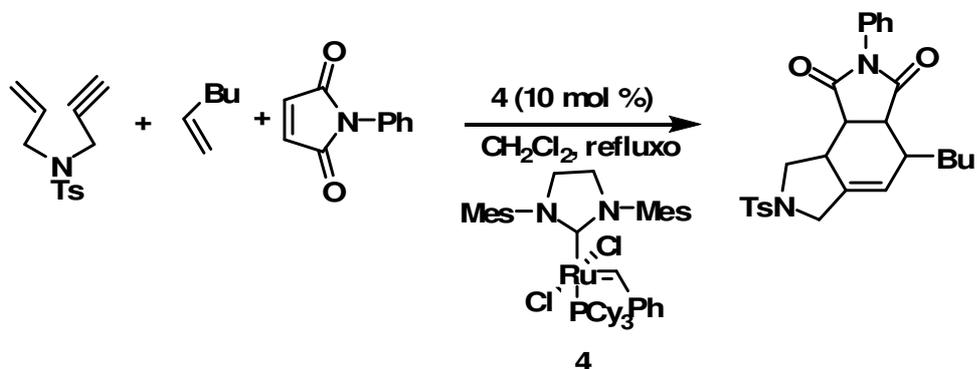
Na metátese de abertura de anel (ROM), um composto cíclico contendo uma dupla ligação reage com o catalisador ocorrendo a abertura do anel e, em seqüência, reage por metátese cruzada com outro alceno formando um composto acíclico com duas insaturações.

Na metátese de fechamento de anel (RCM), duas duplas ligações de um mesmo composto reagem por meio de uma metátese intramolecular formando um produto cíclico contendo uma dupla ligação.

A metátese de eninos vem sendo cada vez mais explorada, principalmente por fornecer compostos com duplas ligações conjugadas nas reações de CM e RCM. Uma das utilidades destes produtos foi demonstrada por Lee *et al.*³ que realizou a síntese de uma biblioteca de compostos peptidomiméticos de peptídeos bioativos utilizando a reação metátese/Diels-Alder tandem multicomponente. Foi realizada a reação de metátese de fechamento de anel de eninos, fornecendo o dieno conjugado. Em seguida, a molécula reage por uma

³ Lee, H. Y.; Kim, H. Y.; Tae, H.; Kim, B. G.; Lee, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 19, 3439.

metátese cruzada e na seqüência ocorre a reação Diels-Alder fornecendo o produto com alto rendimento e apenas um isômero (Esquema 2).



Esquema 2: Reação metátese/Diels-Alder tandem multicomponente.

A importância e o desenvolvimento das reações de metátese deram-se principalmente pela síntese de catalisadores cada vez mais eficientes. Os catalisadores mais utilizados são os de rutênio e molibdênio desenvolvidos primeiramente pelos grupos de pesquisa de Grubbs e Schrock, respectivamente. Os primeiros catalisadores sintetizados e largamente utilizados estão representados na Figura 1.

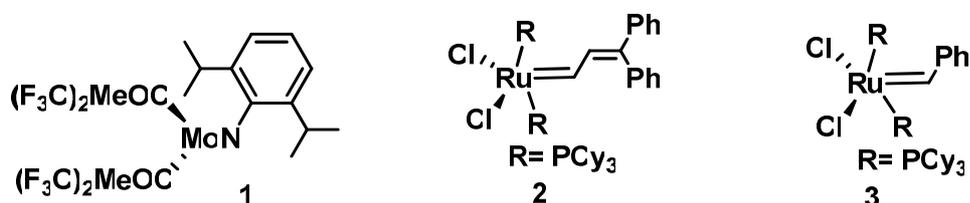


Figura 1: Primeiros catalisadores sintetizados por Schrock e Grubbs.

O catalisador **1** de Schrock, apresenta a vantagem de ser mais reativo do que os de rutênio, porém este catalisador deve ser manuseado em atmosfera inerte uma vez que é sensível a umidade, ar e também a impurezas nos solventes. Já os catalisadores de Grubbs de primeira geração **2** e **3** apresentam uma menor reatividade em relação a **1**, mas são estáveis ao ar e umidade podendo ser pesados e manuseados normalmente.^{1,2}

Os catalisadores de molibdênio e rutênio também diferem quanto a reatividade frente a grupos polares. Os de molibdênio são sensíveis a esses grupos enquanto os de rutênio podem ser usados com moléculas que contenham grupos polares, porém, estes últimos são sensíveis a presença de grupos amina e fosfina.²

O grupo de pesquisa de Grubbs obteve avanços na síntese de catalisadores mais ativos, e em 1999 foram lançados os catalisadores de Grubbs de segunda geração que se diferenciam dos de primeira geração pela substituição de um dos grupos tricicloexilfosfina por um ligante *N*-heterocíclico (Figura 2).

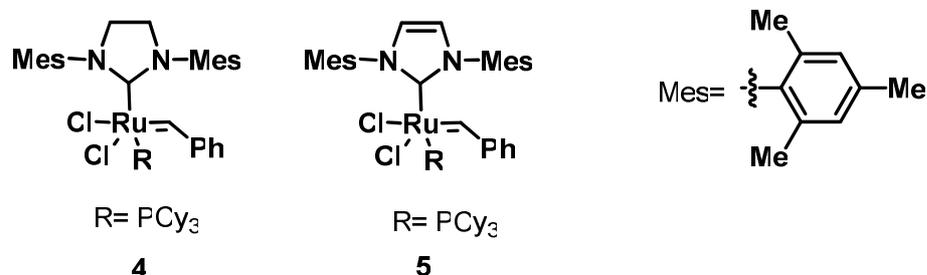


Figura 2: Catalisadores de Grubbs de segunda geração.

Posteriormente, também foram lançados catalisadores de rutênio que podem ser reciclados e reutilizados e ainda são mais reativos que os de segunda geração, chamados catalisadores Hoveyda-Grubbs (Figura 3).^{4,5} Eles apresentam esta capacidade de serem reciclados em função do grupo alcóxi-benzilideno que é estável e se desliga do catalisador durante a reação de metátese. Na fase final da reação, quando a concentração do substrato diminui, este grupo se liga novamente ao catalisador sendo, assim, reciclado.⁴

Estes catalisadores Hoveyda-Grubbs também podem ser divididos em primeira geração, com a presença do grupo tricicloexilfosfina (6), e segunda geração que apresenta um ligante *N*-heterocíclico (7).

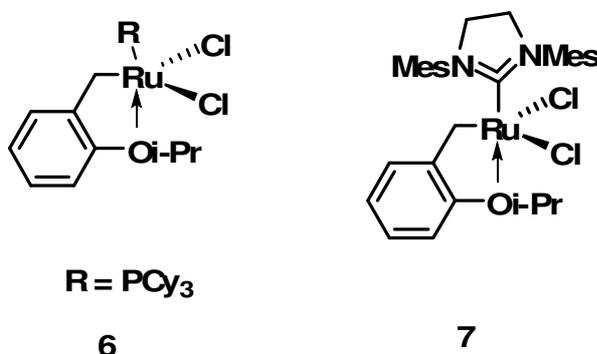


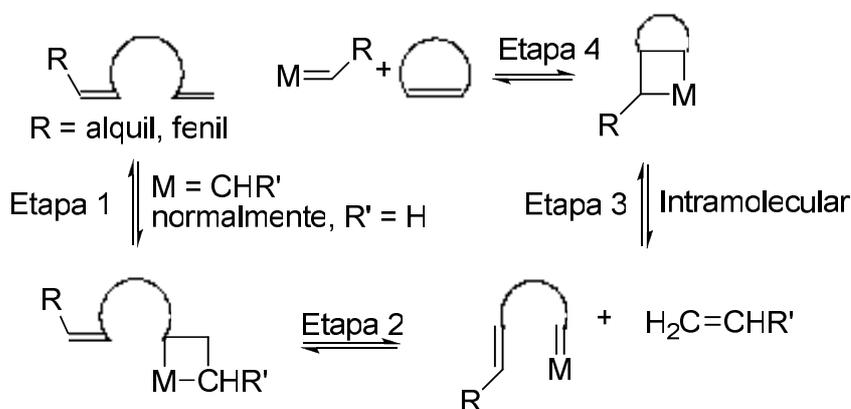
Figura 3: Catalisadores Hoveyda-Grubbs de primeira e segunda geração.

⁴ Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; Veldhuizen, J. J. V.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 8.

⁵ Thayer, A. M. *Chemical & Engineering News*, **2007**, n° 7, 85, 37.

A síntese de novos catalisadores continuou avançando e hoje já existem catalisadores quirais para sínteses enantiosseletivas, catalisadores com grupo alcóxibenzilideno duplamente quelado ao átomo de rutênio, o que torna o catalisador mais estável e oferece a vantagem de ser reciclável e reutilizado mais vezes e, ainda, catalisadores solúveis na água o que dá uma abordagem sobre química verde à metátese já que o solvente utilizado pode ser a água.⁵

O mecanismo das reações de metátese já foi bastante estudado. Primeiramente descobriu-se que a reação se dava pela quebra e formação de ligações C-C através de estudos com átomos marcados isotopicamente. Depois foi identificada a existência de um complexo metal-carbeno através do qual a reação ocorria.¹ Hoje, o mecanismo aceito tem em sua fase inicial a reação entre o catalisador e o alceno menos substituído. Desta reação forma-se um metalociclobutano que, em seguida, se decompõe formando um novo alceno e um novo complexo metal carbeno ligado ao alceno inicial. Este novo complexo propaga a reação formando um novo metalociclobutano na reação com o segundo alceno e a decomposição deste ciclo dá origem ao alceno desejado e outro complexo metal carbeno que propaga a reação (Esquema 3).^{1,2}



Esquema 3: Mecanismo das reações de metátese de fechamento de anel.¹

Dentre os tipos de reações de metátese, serão enfatizados neste texto os aspectos mais relevantes apenas a Metátese de Fechamento de Anel (RCM) já que é neste tipo especificamente que o trabalho se baseia.

A RCM tornou-se uma poderosa ferramenta na síntese de anéis de 5 membros até macrociclos com mais de 12 membros, já que uma molécula necessita

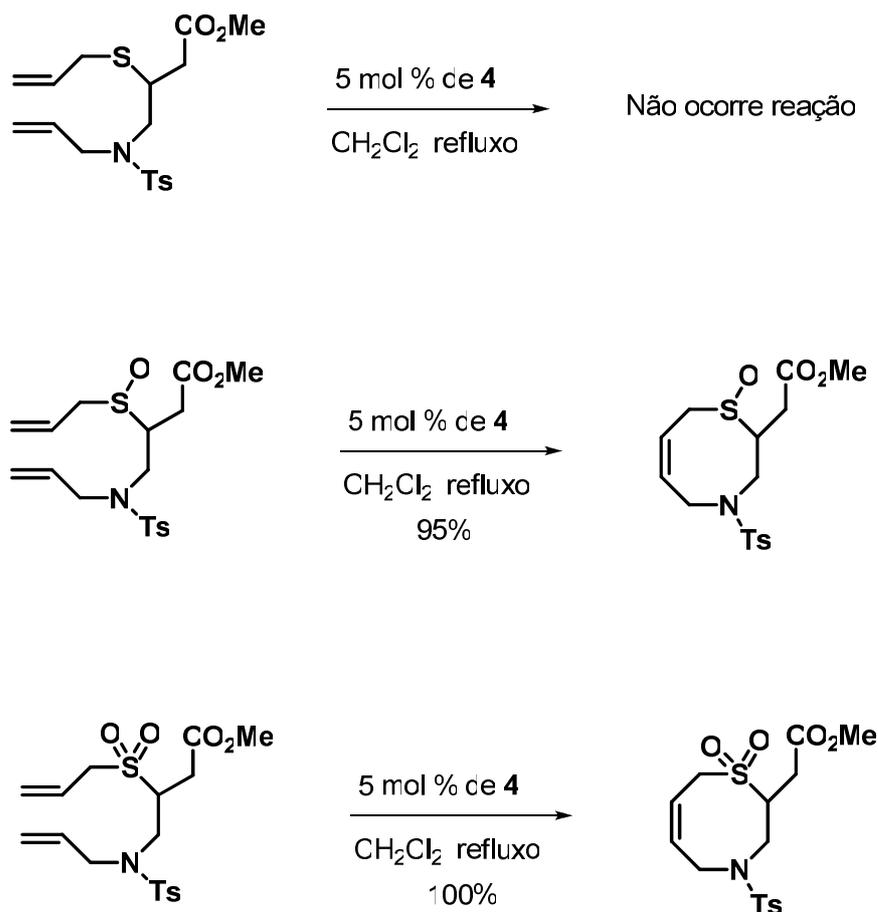
apenas apresentar em sua estrutura duas ligações duplas C=C para o fechamento do anel, tornando a síntese de moléculas cíclicas relativamente simples.

A ordem de reatividade das duplas ligações nas reações RCM é $RCH=CH_2 > RCR=CH_2 \approx RXC=CH_2 > RCH=CHR$. Porém efeitos conformacionais e estéricos também influenciam muito na reação podendo dificultar ou até impedir que a reação ocorra.¹

Grupos funcionais polares também podem atrapalhar as reações RCM se houver átomos com elétrons livres que podem se coordenar ao metal do catalisador, dificultando ou evitando que a reação ocorra. No entanto, é possível a realização da reação na presença de grupos polares se os elétrons dos átomos destes grupos já estiverem se coordenando a outros grupos.¹

Um exemplo bastante ilustrativo está representado no Esquema 4, onde a reação ocorre quando os elétrons do enxofre estão ligados ao oxigênio na forma de sulfóxido ou sulfona, e os da amina estão ligados ao grupo tosila. Já quando o enxofre não tem os dois pares de elétrons fazendo ligações, a reação RCM não ocorre.⁶

⁶ Bates, D. K.; Li, X.; Jog, P. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2750



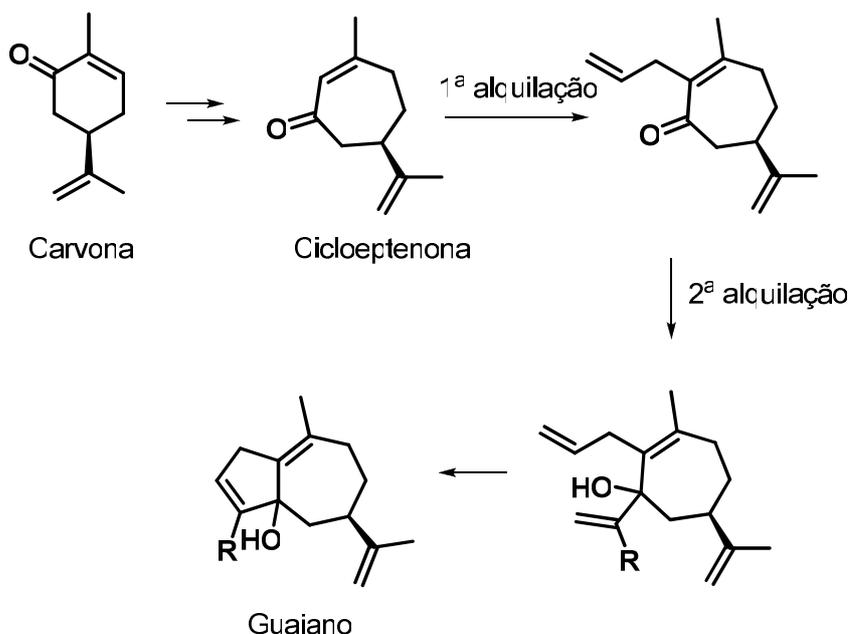
Esquema 4: Exemplo da influência de grupos polares na RCM.¹

Neste tipo de metátese é de extrema importância que se evite a reação competitiva de CM. Isso pode ser evitado determinando a diluição do meio reacional. Para não ocorrer reação competitiva de CM deve-se realizar a reação em soluções diluídas com concentração de substrato menor que 10^{-2} M, obtendo-se assim apenas o produto cíclico via reação intramolecular. Em concentrações próximas a 10^{-2} M já começa a haver competição entre RCM e CM via reação intermolecular e pode formar-se produtos das duas reações CM/RCM tandem. Já em concentrações maiores que 10^{-2} M a reação favorecida é a CM, que fornece como produtos dímeros, trímeros ou polímeros.¹

Nosso grupo de pesquisa já estudou a síntese de sesquiterpenos dos grupos dos guaianos e nor-guaianos, os quais apresentam interessantes atividades biológicas, apresentando uma nova metodologia de síntese utilizando a reação de metátese de fechamento de anel como etapa chave na construção do anel de cinco membros.⁷

⁷ Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Frederico, D.; *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 9289.

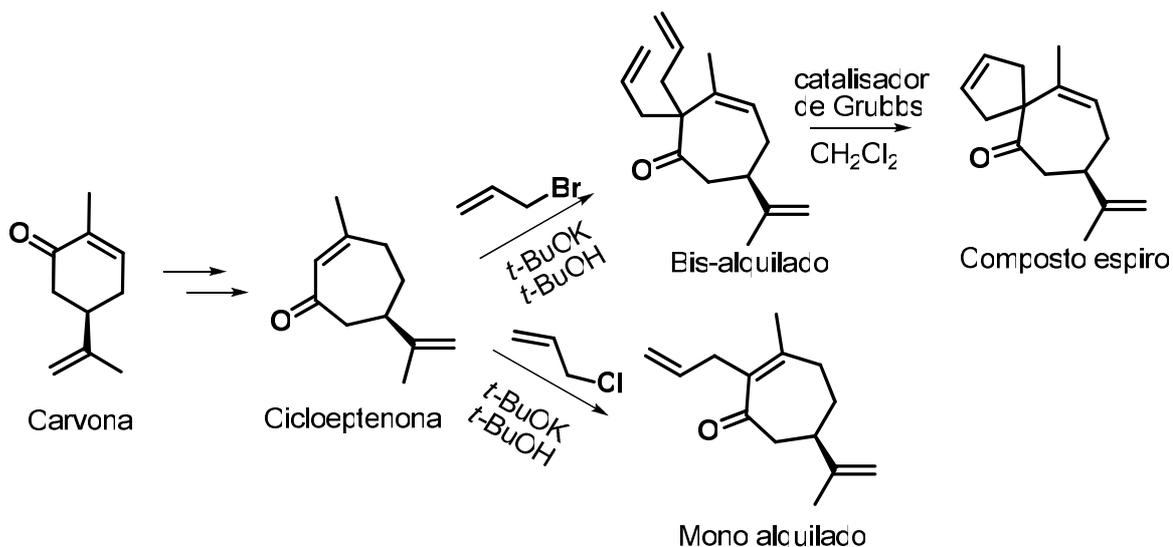
O objetivo era partir da carvona, realizar a expansão do anel de seis membros para um anel de sete membros⁸ e, então, realizar duas alquilações na molécula, colocando dois grupos contendo uma dupla ligação cada. Posteriormente fechar o anel de cinco membros do esqueleto dos guaianos através da RCM (Esquema 5).



Esquema 5: Síntese de guaianos e nor-guaianos utilizando RCM.

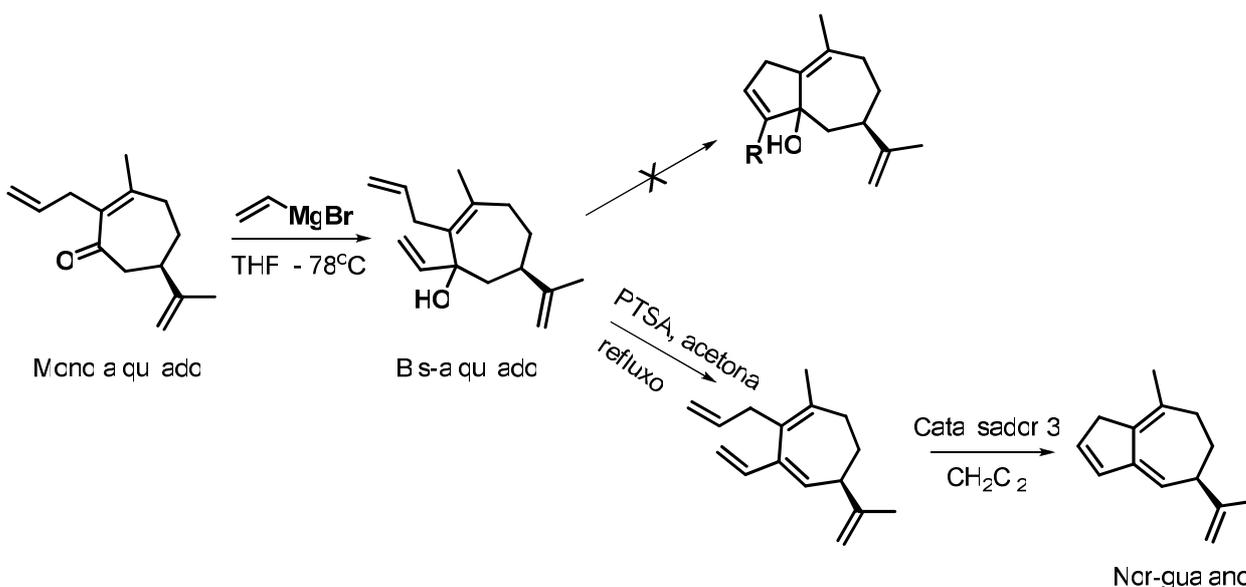
Contudo, ao fazer a primeira alquilação na cicloheptenona formada, verificou-se a formação do produto bis-alquilado, além do mono alquilado desejado, e, então, foi testada a reação RCM neste substrato que forneceria um composto espiro semelhante a alguns produtos naturais como o ingenol. A reação RCM com o catalisador de Grubbs **3** foi realizada em CH_2Cl_2 sob atmosfera de nitrogênio e forneceu o produto espiro anelado após 10 horas de reação com 90% de rendimento (Esquema 6).⁷

⁸ Faria, M. L.; Magalhães, R. A.; Silva, F. C.; Matias, L. G. O.; Ceschi, M. A.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 4093.



Esquema 6: Formação do composto espiro utilizando RCM.

Deu-se a seqüência na síntese dos guaianos realizando-se a segunda adição no carbono carbonílico por reação de Grignard. Em seguida foi testada a reação de metátese, porém não foi observada a formação de produto. Esta falta de reatividade foi atribuída ao grupo álcool presente na molécula uma vez que é conhecido o fato de grupos polares atrapalharem algumas reações de metátese com certos catalisadores. Assim, foi feita uma reação de desidratação para retirada do grupo álcool e posteriormente foi testada novamente a reação de metátese, onde se obteve o produto do grupo dos nor-guaianos desejado com 61% de rendimento (Esquema 7).



Esquema 7: Síntese do nor-guaiano utilizando RCM.

Este trabalho levou ao interesse na síntese de compostos espiro com anéis não simétricos utilizando RCM que foi o tema do presente trabalho.

1.1.2. Compostos espiro-anelados naturais

Compostos espiro despertam grande interesse por sua conformação, por suas estruturas apresentarem um desafio sintético e por apresentarem importantes atividades biológicas.⁹ Estes podem ser encontrados na natureza como alcalóides, lactonas ou terpenos.⁹ Muitos produtos naturais apresentam estruturas com anéis espiro com propriedades biológicas muito relevantes, como as demonstradas na Figura 4.

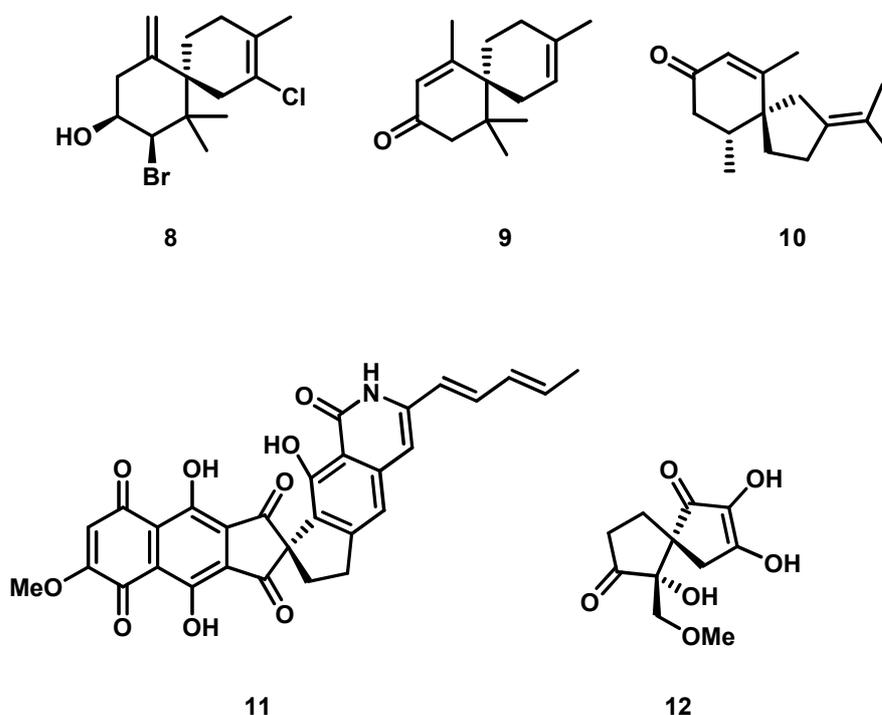


Figura 4: Espiro compostos naturais.

Os sesquiterpenos **8** e **9** pertencem à família dos chamigrenos os quais são isolados de várias fontes, incluindo plantas terrestres e marinhas, e tem diversas atividades biológicas.^{10a}

O elatol **8**, isolado da alga *Laurencia eletata*, apresenta atividade bactericida, incluindo bactérias patogênicas ao homem, antifúngica e citotóxica em relação a células carcinogênicas. Como consequência, significativos esforços têm

⁹ Pradhan, R.; Patra, M.; Behera, A. K.; Mishra, B. K.; Behera, R. K. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 779

vido destinados à síntese total de vários membros dessa classe de compostos. É um dos chamigrenos de maior interesse biológico e maior demanda sintética.^{10a}

O composto **10**, denominado β -vetivona, é um sesquiterpeno encontrado no óleo essencial de vetiver e apresenta atividade repelente de insetos.^{10b}

A frederamicina **11** é um composto natural, isolado da bactéria *Streptomyces griseus*, com importante atividade contra células tumorais.^{10b}

O composto **12**, extraído da alga marinha *Gloiosiphonia verticillaris*, apresenta atividade antimicrobiana.^{10b}

Os espiro compostos, mais especificamente os espiropiranos, sofrem importante fenômeno fotoquímico. Quando irradiado por luz, estes compostos formam um equilíbrio com sua estrutura análoga não-espiro em que um dos anéis se abre. Esse fenômeno foi descoberto em 1952 e tem grande importância para aplicações práticas, como em sistemas com memória fotocromica e displays (Figura 5).⁹

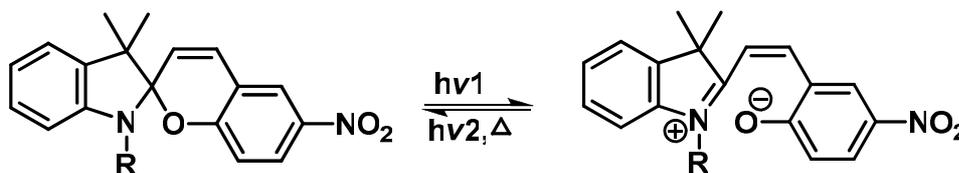


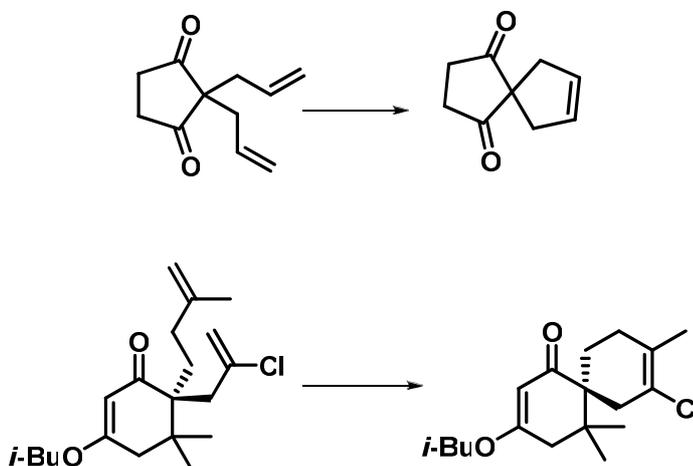
Figura 5: Reação fotocromica dos espiropiranos.

As estratégias sintéticas para compostos espiro mais utilizadas envolvem métodos de alquilação, sínteses com metais de transição, rearranjos, quebra de ligações de sistemas cíclicos, fechamento de anel de compostos dissustituídos com grupos geminais, cicloadição e ciclização por radicais. Porém, estes métodos apresentam alguns problemas, como incompatibilidade entre grupos funcionais em alguma etapa da síntese e eles são restritos a alguns compostos. Assim, é necessário criar novos métodos para síntese destes compostos sob condições reacionais mais brandas e permitir que eles tenham grupos que possam ser manipulados futuramente por transformações sintéticas.^{10 b}

¹⁰ a) White, D. E.; Stewart, I. C.; Ludlow, B. A. S.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4668. b) Kotha, S.; Deb, A. C.; Lahiri, K.; Manivannan, E. *Synthesis*, **2009**, 2, 165.

Muitas rotas sintéticas para formação de compostos espiro têm usado com sucesso substâncias com um carbono quaternário em que estão ligadas duas cadeias carbônicas funcionalizadas que serão unidas para formar o segundo anel do sistema espiro. O método de fechamento de anel de compostos com grupos geminais utiliza esta técnica e dentro deste método está a RCM.^{10b}

As reações de RCM estão sendo muito utilizadas na formação de compostos espiro pela facilidade do método e a ampla gama de substâncias que podem ser utilizadas. Alguns grupos realizaram rotas sintéticas utilizando este método, como os de Kotha e Stoltz, com sínteses onde uma das etapas chave é a RCM (Esquema 8).¹⁰



Esquema 8: Sínteses de compostos espiro.

Srikrishna e colaboradores¹¹ também utilizaram o método de RCM por duas vezes na síntese dos anéis ABC do composto natural dumsin, que apresenta atividade contra insetos predadores, extraído de uma planta africana. Este método apresentou uma maneira mais simples, rápida e enantioespecífica para formação destes anéis partindo da (R)-carvona, que tem a vantagem de ser um composto natural, quiral e enantiopuro largamente encontrado (Esquema 9). Por esses mesmos motivos escolheu-se a (R)-carvona como material de partida do presente trabalho.

¹¹ Srikrishna, A.; Pardeshi, V. H.; Thriveni, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 1392.

1.2. OBJETIVO

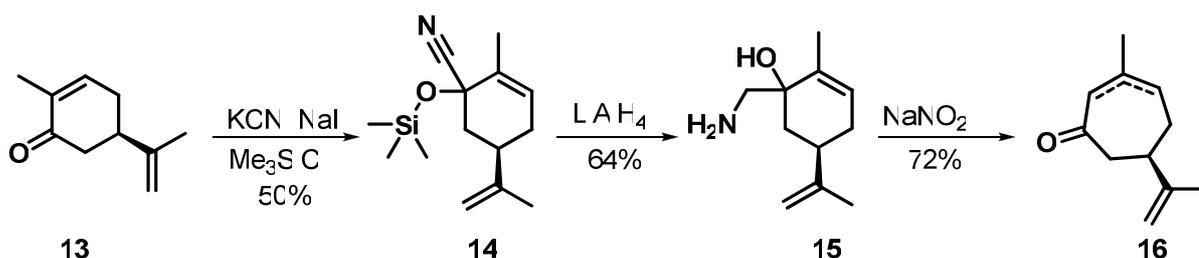
A primeira parte do presente trabalho teve como objetivo a síntese de compostos espiro, partindo de metodologias anteriormente estudadas em nosso laboratório para sintetizar a cicloptenona. De posse da cicloptenona, realizar o estudo de reações de adição consecutivas de grupos alquila nela e reações de metátese de fechamento de anel visando a formação dos compostos espiro contendo grupos substituintes nos dois anéis. Além disso, procurou-se verificar a estereoquímica dos intermediários bis-alquilados a serem empregados nas reações de metátese.

1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para estudar as reações de metátese propostas, foi necessária inicialmente a preparação da cicloeptenona, a qual pode ser obtida a partir da R-(-)-carvona (**13**) através de três rotas sintéticas diferentes. Estas rotas já foram estudadas em nosso grupo de pesquisa^{12,13} e foram testadas novamente a fim de se verificar em qual delas se obtinha maior rendimento da cicloeptenona e qual procedimento seria mais simples de ser realizado.

1.3.1. Rota para preparação da cicloeptenona a partir da reação de Tiffeneau-Demjanov

A primeira rota utilizada foi composta por três etapas, sendo a última delas uma reação de expansão de anel via rearranjo de Tiffeneau-Demjanov. Esta rota está demonstrada no Esquema 10.



Esquema 10: Primeira rota para obtenção da cicloeptenona.

1.3.1.1. Síntese da cianoidrina **14**

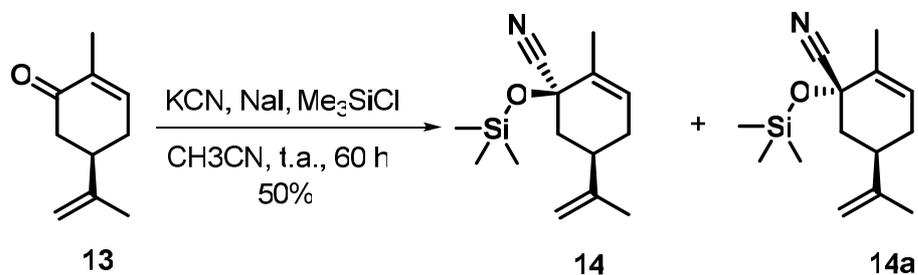
A primeira etapa desta seqüência consistiu numa reação de adição dos grupos cianeto e trimetilsilil à R-(-)-carvona **13** em acetonitrila seca, utilizando-se cianeto de trimetilsilano gerado *in situ*.

Para gerar o cianeto de trimetilsilano, foram adicionados a uma solução de iodeto de sódio em acetonitrila seca, cianeto de potássio seco e clorotrimetilsilano previamente destilado. Após 2 horas de agitação desta solução, foi adicionada a R-(-)-carvona para formação da cianoidrina. A reação foi acompanhada por

¹² Faria, M. L., *Síntese de sesquiterpenos do tipo guaiano e de alcalóides sesquiterpênicos*. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, **1998**. Tese de doutorado

¹³ Sousa, D. P. de, *Síntese e caracterização farmacológica de intermediários para sesquiterpenos guaianos*. São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química – UFSCar, **2004**. Tese de doutorado.

cromatografia em camada delgada (CCD) e após 60 horas a reação foi finalizada. O produto bruto obtido foi purificado fornecendo o composto **14**, majoritário, com 50 % de rendimento, juntamente com seu isômero, o composto **14a** (Esquema 11). A proporção encontrada para os isômeros **14** e **14a** foi de 9:1



Esquema 11: Síntese da cianoidrina.

O composto **14** foi identificado através das análises dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Caracterização do composto **14**

Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C do isômero majoritário **14** estão de acordo com os encontrados por Sousa¹³ e estão apresentados na Tabela 1.

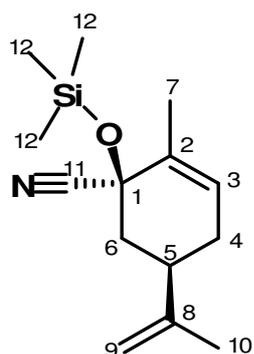


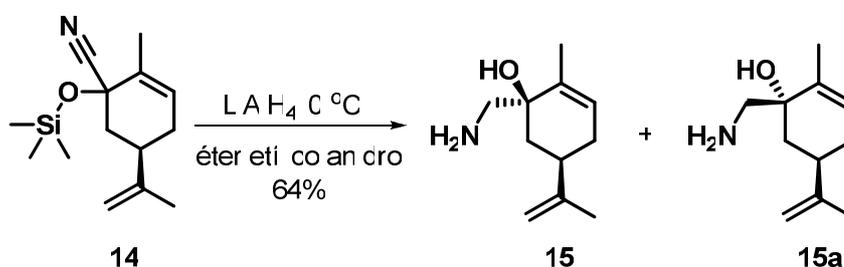
Tabela 1: Dados espectroscópicos do composto **14**

Número	RMN ¹ H (200 MHz-CDCl ₃)		RMN ¹³ C (50 MHz-CDCl ₃)	
	δ (ppm); (multiplicidade, integral) literatura ¹³	δ (ppm); (multiplicidade, integral); encontrado	δ literatura ¹³ (ppm)	δ encontrado (ppm)
1	-	-	71,3	71,3
2	-	-	133,7	133,7
3	5,64 – 5,63 (m, 1H)	5,64 (m, 1H)	126,9	126,8
4	1,98 – 1,90 (m, 2H)	1,94 (m, 2H)	30,6	30,6
5	2,56 – 2,46 (m, 1H)	2,50 (m, 1H)	39,1	39,2
6	2,35 (dt, 1H); 2,22 – 2,15 (m, 1H)	2,35 (dt, 1H); 2,26 – 2,19 (m, 1H)	42,3	42,3
7	1,81 (m, 3H)	1,82 (m, 3H)	17,3	17,2
8	-	-	147,1	147,1
9	4,79 (s, 1H); 4,75 (s, 1H)	4,79 (s, 1H); 4,75 (s, 1H)	109,9	109,9
10	1,75 (s, 3H)	1,75 (s, 3H)	20,4	20,4
11	-	-	121,1	121,1
12	0,27 (s, 9H)	0,27 (s, 9H)	1,3	1,30

Através da análise dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C , confirmou-se a formação do produto pelos sinais em 0,27 ppm referente aos átomos de hidrogênio das metilas na posição 12 ligadas ao silício e o deslocamento do C-12 em 1,30 ppm. Observou-se, também, a presença de cinco sinais de carbono sp^2 referentes aos átomos de carbono C-2, C-3, C-8, C-9 e C-11, confirmando a presença do carbono C-11 da nitrila em 121 ppm.

1.3.1.2. Síntese do aminoálcool **15**

A segunda etapa dessa rota envolveu a redução das cianoidrinas **14** e **14a** aos aminoálcoois **15** e **15a** (Esquema 12). Esta redução foi feita utilizando-se como agente redutor o hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) em éter etílico anidro a 0°C . A reação foi acompanhada por CCD e finalizada após 2 horas. O produto bruto obtido foi submetido à devida purificação, obtendo-se um sólido branco que foi identificado através de seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C como sendo o aminoálcool **15**. Observou-se ainda a formação, em menor quantidade, de um isômero **15a**. A proporção encontrada entre os isômeros **15** e **15a** foi de 9:1.



Esquema 12: Síntese do aminoálcool **15**.

O rendimento da reação foi de 64%.

Caracterização do composto **15**

Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C do isômero majoritário **15** estão de acordo com os encontrados por Sousa¹³, confirmando, portanto, a formação do aminoálcool de interesse. Os dados espectroscópicos estão apresentados na Tabela 2.

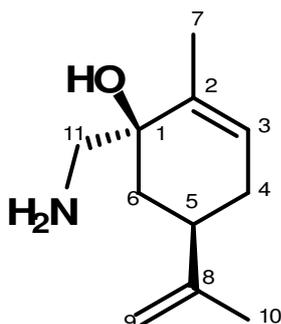


Tabela 2: Dados espectroscópicos do composto **15**.

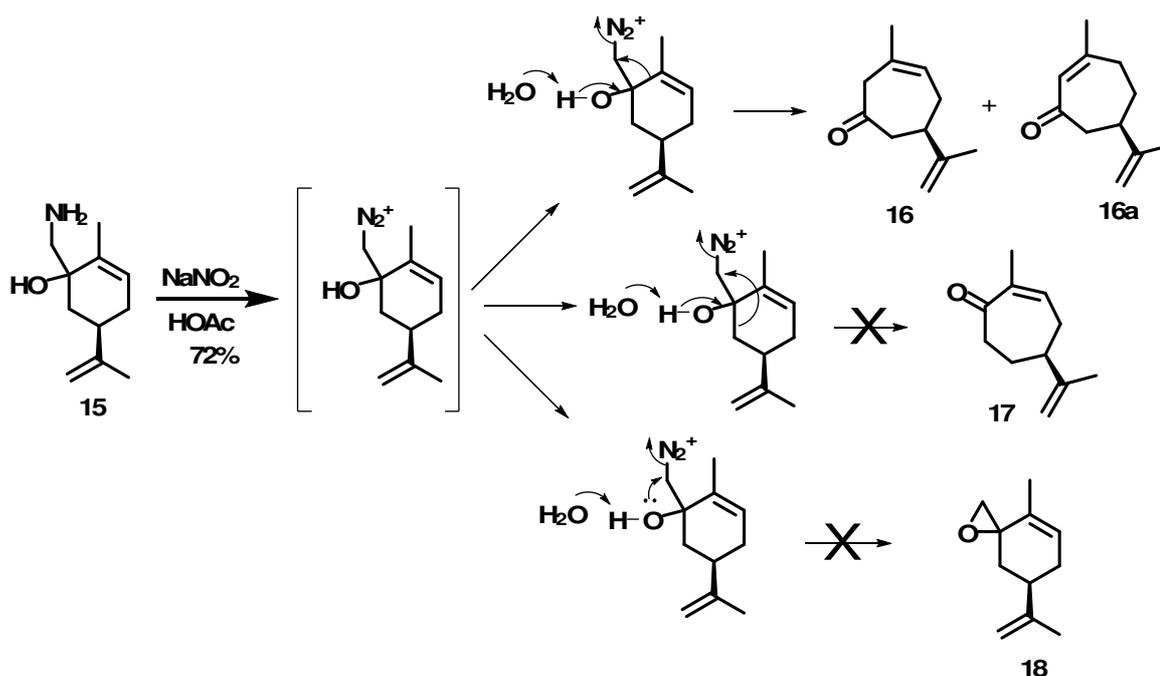
Número	RMN ¹ H (200 MHz-CDCl ₃)		RMN ¹³ C (50 MHz-CDCl ₃)	
	δ (ppm); (multiplicidade, integral) literatura ¹³	δ (ppm); (multiplicidade, integral); encontrado	δ literatura ¹³ (ppm)	δ encontrado (ppm)
1	-	-	72,8	72,8
2	-	-	137,0	137,5
3	5,53 (s, 1H)	5,5 (s, 1H)	124,9	124,9
4	2,06 – 1,98 (m, 2H)	2,02 (m, 2H)	31,1	30,9
5	2,25 – 2,23 (m, 1H)	2,24 (m, 1H)	39,3	39,3
6	2,12 – 2,10 (m, 1H); 1,55 – 1,49 (t, 1H)	2,11 (m, 1H) 1,50 (t, 1H)	38,1	38,3
7	1,71 (s, 3H)	1,71 (s, 3H)	17,1	17,2
8	-	-	148,9	149,2
9	4,78 – 4,72 (m, 2H)	4,75 (m, 2H)	109,0	109,1
10	1,73 (s, 3H)	1,73 (s, 3H)	20,4	20,5
11	2,82 (d, 1H); 2,76 (d, 1H)	2,82 (d, 1H); 2,76 (d, 1H)	46,5	46,8
NH ₂	1,97 – 1,91 (m, 2H)	1,94 (m, 2H)	-	-
OH	2,07 (s, 1H)	2,07 (s, 1H)	-	-

Observou-se a presença de sinais em 1,94 e 2,07 ppm no espectro de ^1H RMN referentes aos átomos de hidrogênio da amina e do álcool, respectivamente, e ausência do sinal em 0,27 ppm. Esta análise indica a conversão do grupo trimetilsilil a um grupo álcool. Além disso, observou-se a ausência do sinal em 121 ppm no espectro de ^{13}C RMN, tendo apenas quatro sinais na região característica de carbono sp^2 , indicando a conversão do grupo nitrila à amina.

1.3.1.3. Síntese da cicloeptenona 16

Para sintetizar a cicloeptenona foi utilizada a reação de Tiffeneau-Demjanov. Nesta reação, os aminoálcoois reagem com ácido nitroso gerado *in situ* a partir do nitrito do sódio e ácido acético, ocorrendo a diazotização do grupo amina. Em seguida, ocorre o rearranjo do tipo pinacol-pinacolona com eliminação de N_2 e formação de dois isômeros da cicloeptenona: **16**, β,γ -insaturada, e **16a**, α,β -insaturada (Esquema 13). O isômero **16a** é formado a partir da isomerização da dupla ligação do composto **16**.

A reação foi acompanhada por CCD e os produtos desta reação foram obtidos após 4,5 horas, na forma de um óleo amarelo, com 72% de rendimento. A proporção obtida entre os isômeros **16** e **16a** foi de 7:1.



Esquema 13: Síntese da cicloeptenona utilizando a reação de Tiffeneau-Demjanov.

Esta reação mostrou-se regioseletiva já que não foi observada a formação dos compostos **17** e **18**, como também foi relatado por Sousa¹³.

Caracterização do composto 16

Os dados de RMN ¹H e RMN ¹³C do isômero majoritário **16** estão de acordo com os encontrados por Sousa¹³ e estão apresentados na Tabela 3.

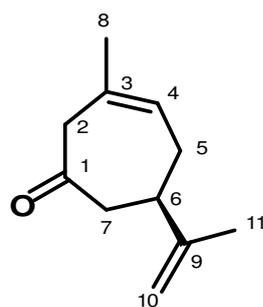


Tabela 3: Dados espectroscópicos do composto **16**.

Número	RMN ^1H (200 MHz- CDCl_3)		RMN ^{13}C (50 MHz- CDCl_3)	
	δ (ppm); (multiplicidade, integral) literatura ¹³	δ (ppm); (multiplicidade, integral); encontrado	δ literatura ¹³ (ppm)	δ encontrado (ppm)
1	-	-	207,93	207,81
2	3,00 (d, 1H); 3,32 (d, 1H)	3,00 (d, 1H); 3,31 (d, 1H)	48,85	48,21
3	-	-	130,22	130,31
4	5,58 – 5,55 (m, 1H)	5,60 – 5,54 (m, 1H)	124,39	124,45
5	2,33 – 2,24 (m, 2H)	2,29 -2,27 (m, 2H)	32,97	33,04
6	2,80 – 2,73 (m, 1H)	2,84 – 2,66 (m, 1H)	43,12	43,20
7	2,60 (d, 2H)	2,58 (d, 2H)	48,14	48,21
8	1,79 (s, 3H)	1,79 (s, 3H)	25,97	25,99
9	-	-	148,14	148,21
10	4,76 – 4,75 (m, 1H); 4,74 – 4,73 (m, 1H)	4,76 – 4,74 (m, 1H); 4,81 – 4,79 (m, 1H)	110,04	110,09
11	1,73 (s, 3H)	1,73 (s, 3H)	20,37	20,40

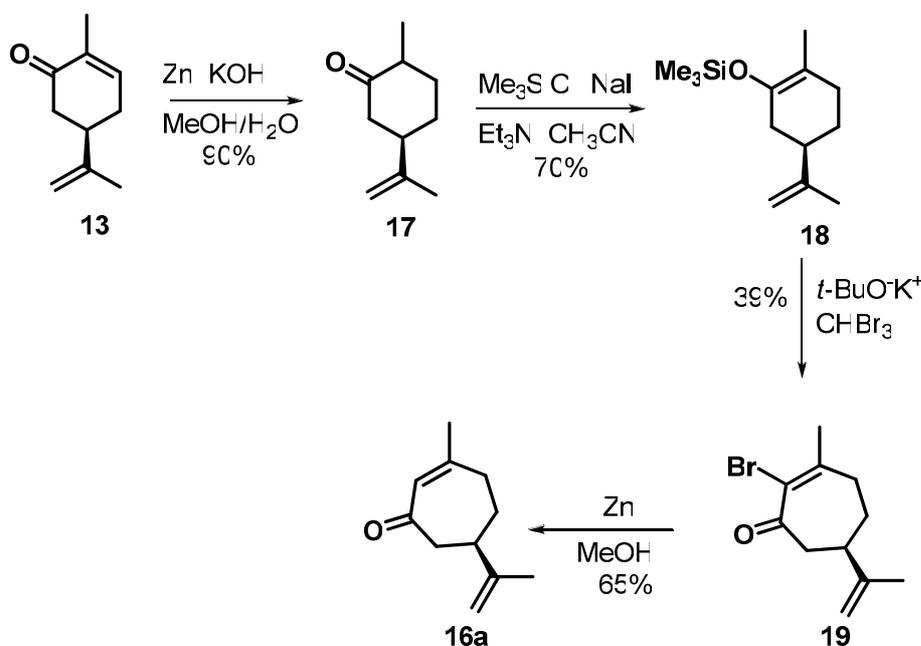
Através da análise dos espectros de ^1H RMN e ^{13}C RMN confirmou-se a formação da cicloeptenona, destacando-se a presença dos dubletos em 3,00 e 3,31 ppm correspondentes aos H-2 no espectro de ^1H , e do sinal em 207,81 ppm no

espectro de ^{13}C , característico a deslocamentos de carbonilas, que foi atribuído ao C-1.

O rendimento global desta metodologia foi de 23%.

1.3.2. Rota para preparação da cicloeptenona utilizando compostos halogenados

Uma outra metodologia¹² utilizada para a preparação da cicloeptenona foi realizada em quatro etapas, sendo a expansão do anel realizada com um composto halogenado (bromofórmio) passando pela formação de um ciclodibromopropano. No Esquema 14 estão representadas as etapas desta rota.



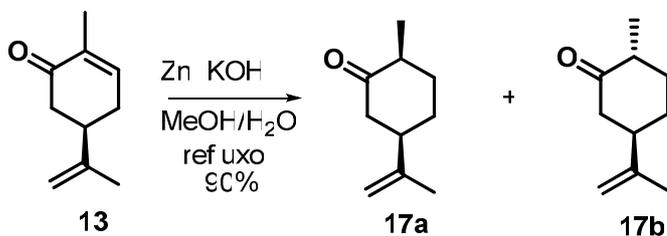
Esquema 14: Segunda metodologia para obtenção da cicloeptenona.

1.3.2.1. Síntese da diidrocarvona 17

A segunda metodologia utilizada na obtenção da cicloeptenona foi iniciada a partir da reação de redução da (R)-(-)-carvona à diidrocarvona utilizando-se zinco metálico e hidróxido de potássio, em uma mistura de metanol e água (Esquema 15).

A (R)-(-)-carvona foi adicionada durante 8 horas à solução contendo metanol, água, zinco metálico e KOH, sob refluxo. A reação foi acompanhada por

CCD, obtendo-se o produto após 2 horas de reação, com rendimento de 90%. O produto obtido apresentou mistura de isômeros, que não precisaram ser separados já que na etapa seguinte o centro estereogênico formado seria perdido pela formação do enol de silício.



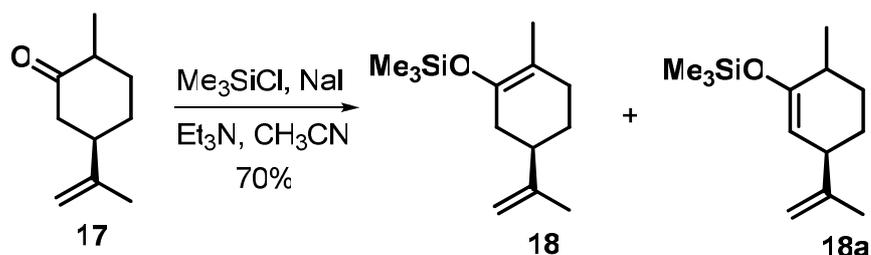
Esquema 15: Obtenção dos isômeros da diidrocarvona **17**.

O produto majoritário é o isômero *trans*, composto **17b**, onde o grupo metila ligado ao carbono α -carbonílico possui relação *trans* com o grupo isoprenila. A proporção encontrada entre os isômeros **17a** e **17b** foi de 1:3.

Os dados de RMN ¹H e ¹³C obtidos para o produto desta reação foram comparados aos dados obtidos por Faria¹², verificando-se que foram encontrados os valores de deslocamento dos dois estereoisômeros no mesmo espectro. Assim, não foi possível atribuir separadamente os dados espectroscópicos de cada estereoisômero contido na mistura analisada.

1.3.2.2. Síntese do éter enólico de silício

A segunda etapa desta rota envolveu a formação do éter de silício **18** através da reação da mistura de isômeros da diidrocarvona (**17a** e **17b**) com clorotrimetilsilano na presença de iodeto de sódio e trietilamina, utilizando-se como solvente a acetonitrila seca (Esquema 16). Nesta reação ocorre, inicialmente, a formação de iodotrimetilsilano *in situ*, o qual reage com o oxigênio da diidrocarvona, que na seqüência perde um dos hidrogênios α -carbonílico e, então, forma-se o éter enólico de silício.



Esquema 16: Síntese do éter enólico de silício.

O produto foi obtido com 70% de rendimento, após 4 horas de reação.

Foi observada a formação dos dois isômeros sendo o composto **18** o majoritário. Houve a formação de uma pequena quantidade do isômero **18a** e também a recuperação do material de partida que não reagiu. A proporção encontrada entre os isômeros **18** e **18a** foi 27:1. Foi necessário realizar cromatografia em coluna para separação dos compostos na presença de 2% de trietilamina, para não ocorrer a transformação do produto ao álcool correspondente devido a acidez da sílica.

Caracterização do composto **18**

Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C do isômero majoritário **18** estão de acordo com os encontrados por Faria¹² e são apresentados na Tabela 4.

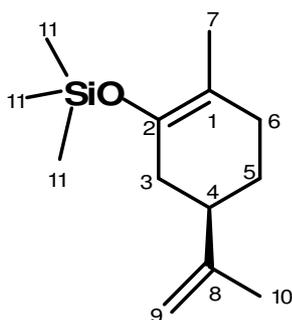


Tabela 4: Dados espectroscópicos do composto **18**.

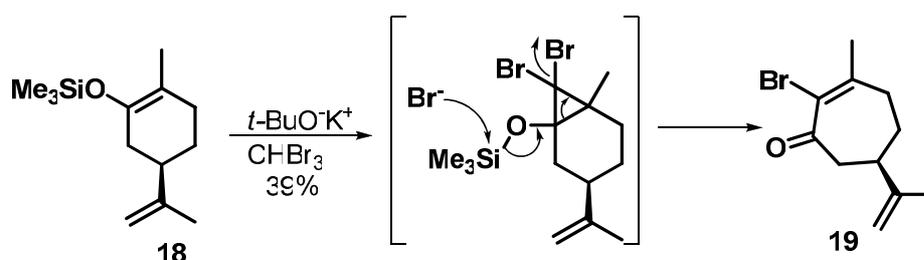
Número	RMN ^1H (200 MHz- CDCl_3)		RMN ^{13}C (50 MHz- CDCl_3)	
	δ (ppm); (multiplicidade, integral) literatura ¹²	δ (ppm); (multiplicidade, integral); encontrado	δ literatura ¹² (ppm)	δ encontrado (ppm)
1	-	-	111,36	110,65
2	-	-	142,24	141,52
3	1,85 – 2,31 (m, 2H)	1,81 – 2,30 (m, 2H)	30,07	30,89
4	1,85 – 2,31 (m, 1H)	1,81 – 2,30 (m, 1H)	42,41	41,77
5	1,25 – 1,44 (m, 1H); 1,68 – 1,77 (m, 1H)	1,26 – 1,42 (m, 1H); 1,65 – 1,76 (m, 1H)	27,91	27,21
6	1,85 – 2,31 (m, 2H)	1,81 – 2,30 (m, 2H)	35,55	34,80
7	1,54 (s, 3H)	1,52 (s, 3H)	16,09	15,33
8	-	-	149,39	148,50
9	4,69 (s, 2H)	4,71 (s, 2H)	108,65	107,98
10	1,71 (s, 3H)	1,71 (s, 3H)	20,79	19,76
11	0,16 (s, 9H)	0,16 (s, 9H)	0,71	0,62

Através da análise do espectro de ^1H RMN observou-se a presença do sinal em 0,16 ppm, com integração para 9 átomos de hidrogênio, correspondente aos H-11 das metilas ligadas ao silício. No espectro de ^{13}C observou-se,

primeiramente, a ausência do carbono carbonílico e a presença de um sinal em 0,62 ppm, referente ao C-11 ligado ao silício, e, também, a presença de 4 átomos de carbono sp^2 , sendo estes os principais sinais que confirmam a formação do produto.

1.3.2.3. Síntese da cicloeptenona halogenada

Nesta metodologia para obtenção da cicloeptenona, a expansão do anel foi feita a partir do enol de silício **18** utilizando t-BuOK e bromofórmio em hexano, a uma temperatura de $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Nesta reação ocorre a formação de um intermediário dibromociclopropano, o qual sofre abertura espontânea do anel de três membros, ocorrendo, então, a expansão do anel de seis membros para um de sete membros (Esquema 17).



Esquema 17: Síntese da cicloeptenona alilada **19**.

Esta reação forma alguns subprodutos, como já foi relatado por Faria¹², que são isômeros do composto **19** e produtos da adição de dibromometano ao anel cicloexano. Além disso, forma-se também a diidrocarvona.

A mistura de produtos foi isolada após 24 horas de reação, com 39% de rendimento. O rendimento do composto **19** foi de 27% após purificação em coluna cromatográfica.

Caracterização do composto **19**

Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C do isômero majoritário **19** estão de acordo com os encontrados por Faria¹² e são apresentados na Tabela 5.

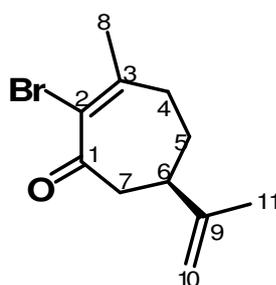


Tabela 5: Dados espectroscópicos do composto **19**.

Número	RMN ¹ H (200 MHz-CDCl ₃)		RMN ¹³ C (50 MHz-CDCl ₃)	
	δ (ppm); (multiplicidade, integral) literatura ¹²	δ (ppm); (multiplicidade, integral); encontrado	δ literatura ¹² (ppm)	δ encontrado (ppm)
1	-	-	196,18	196,11
2	-	-	123,74	123,71
3	-	-	156,29	156,23
4	2,50 (ddd, 1H); 2,66 (ddd, 1H)	2,43 (ddd, 1H); 2,60 (ddd, 1H)	33,94	33,95
5	1,76 – 1,80 (m,1H); 1,88 – 1,97 (m, 1H)	1,71 (m, 1H); 1,86 (m, 1H)	29,70	29,70
6	2,55 – 2,59 (m, 1H)	2,52 (m, 1H)	39,87	39,90
7	2,77 (d, 1H); 2,79 (d, 1H)	2,69 (d, 1H); 2,73 (d, 1H)	45,33	45,32
8	2,23 (s, 3H)	2,31 (s, 3H)	28,57	28,54
9	-	-	146,90	146,97
10	4,77 (s, 1H); 4,78 (s, 1H)	4,69 (s, 1H); 4,71 (s, 1H)	110,40	110,45
11	1,74 (s, 3H)	1,67 (s, 3H)	20,92	20,98

1.3.2.4. Síntese da cicloeptenona 16a

A cicloeptenona **16a** foi obtida nesta rota sintética através da reação do composto **19** com zinco em metanol, sob refluxo. Após 5 horas de reação,

acrescentou-se mais zinco em pó sendo a reação acompanhada por CCD. O produto foi obtido após mais 3,5 horas de reação, com 65% de rendimento.

Caracterização do composto 16a

Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **16a** estão de acordo com os encontrados por Faria¹² e Sousa¹³ e estão apresentados na Tabela 6.

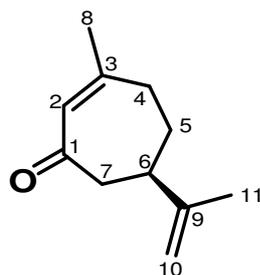


Tabela 6: Dados espectroscópicos do composto **16a**.

Número	RMN ^1H (200 MHz- CDCl_3)		RMN ^{13}C (50 MHz- CDCl_3)	
	δ (ppm); (multiplicidade, integral) literatura ¹³	δ (ppm); (multiplicidade, integral); encontrado	δ literatura ¹³ (ppm)	δ encontrado (ppm)
1	-	-	202,2	202,27
2	5,93 (s, 1H)	5,93 (s, 1H)	129,6	129,80
3	-	-	158,6	158,49
4	2,35 (ddd, 1 H); 2,57 – 2,48 (m, 1H)	2,38 (ddd, 1H); 2,57 – 2,46 (m, 1H)	33,5	33,72
5	1,83 – 1,75 (m, 1H); 1,98 – 1,90 (m, 1H)	1,88 - 1,77 (m, 1H); 1,98 - 1,90 (m, 1H)	31,0	31,17
6	2,57 – 2,48 (m, 1H)	2,57 – 2,46 (m, 1H)	40,5	40,64
7	2,73 – 2,63 (m, 2H)	2,71 – 2,66 (m, 2H)	47,6	47,77
8	1,96 (s, 3H)	1,96 (s, 3H)	27,3	27,42
9	-	-	148,1	148,32
10	4,74 – 4,73 (m, 2H)	4,74 (m, 2H)	109,8	109,99
11	1,73 (s, 3H)	1,74 (s, 3H)	20,4	20,57

As principais diferenças encontradas nos isômeros **16** e **16a** estão relacionadas aos sinais dos átomos de hidrogênio H-2 e H-4, sendo possível diferenciá-los facilmente. O isômero **16** apresenta dois dubletos na região de 3,0 a

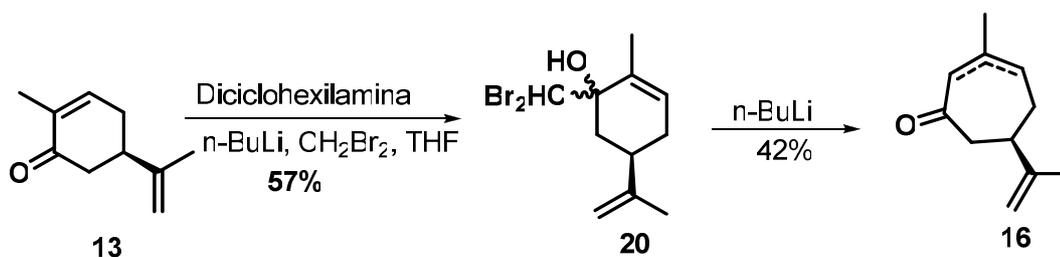
3,5 ppm referentes ao H-2 e um multiplete em torno de 5,55 ppm referente ao H-4. Já o isômero **16a** apresenta o sinal referente ao H-2 em 5,93 ppm como um singlete, pois não existe hidrogênio vizinho a ele, e está em campo mais baixo que o H-4 da dupla ligação do isômero **16**, por estar no carbono vizinho a carbonila. Já o sinal atribuído ao H-4 do isômero **16a** está entre 2,0 e 2,6 ppm, portanto em campo mais alto que o H-2 do isômero **16** por estar mais longe da carbonila.

O rendimento global desta rota sintética foi de 16 %, mostrando-se inferior a rota mencionada anteriormente utilizando-se a reação de Tiffeneau-Demjanov.

1.3.3. Rota para preparação da cicloeptenona utilizando reação de Nozaki

Esta terceira metodologia baseia-se no uso da reação de Nozaki para expansão do anel. Esta reação é utilizada para expandir cetonas cíclicas a partir de álcoois dialogenados.

Esta rota consistiu em apenas duas etapas, sendo a primeira a formação do álcool metildibromado e a segunda a expansão do anel através da reação de Nozaki (Esquema 18).

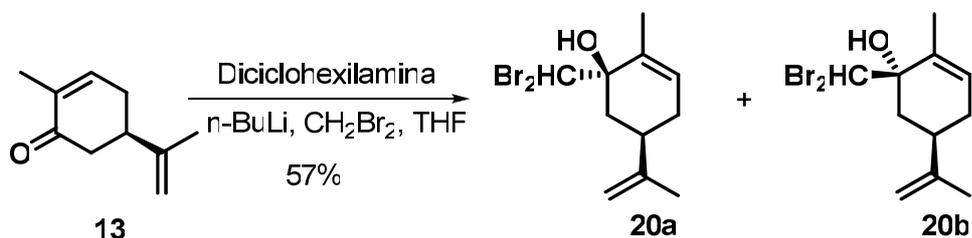


Esquema 18: Terceira metodologia para obtenção da cicloeptenona.

1.3.3.1. Síntese do álcool metildibromado

Para sintetizar os álcoois dibromados **20**, partiu-se da R-(-)-carvona **13**, a qual reagiu com dibromometil lítio (LiCHBr₂). Este último foi gerado *in situ* a partir, primeiramente, da reação entre a dicioexilamina com n-butil lítio (n-BuLi), formando-se o dicioexilamideto de lítio que, por sua vez, reage com

dibromometano (CH_2Br_2) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ formando o dibromometil lítio. Posteriormente, ocorre a adição nucleofílica do LiCHBr_2 ao grupo carbonílico da carvona e, após hidrólise, formam-se os álcoois **20a** e **20b** (Esquema 19).



Esquema 19: Síntese dos álcoois metildibromados.

Como produto desta reação obteve-se uma mistura dos isômeros **20a** e **20b**, na proporção de 1:1, sendo o composto **20a** um sólido branco e o composto **20b** um óleo amarelo. Eles foram obtidos após 2 horas de reação, com rendimento de 57%.

Caracterização dos compostos **20a** e **20b**

Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **20a** e **20b** estão de acordo com os encontrados por Sousa¹³ e estão apresentados nas Tabelas 7 e 8, respectivamente.

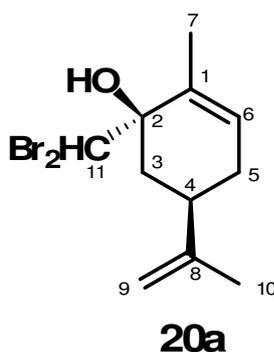


Tabela 7: Dados espectroscópicos do composto **20a**.

Número	RMN ¹ H (200 MHz-CDCl ₃)		RMN ¹³ C (50 MHz-CDCl ₃)	
	δ (ppm); (multiplicidade, integral) literatura ¹³	δ (ppm); (multiplicidade, integral); encontrado	δ literatura ¹³ (ppm)	δ encontrado (ppm)
1	-	-	131,0	131,51
2	-	-	76,6	76,56
3	2,30 – 2,23 (m, 1H); 1,96 – 1,83 (m, 1H)	2,32 – 2,20 (m, 1H); 1,98 – 1,85 (m, 1H)	36,6	36,62
4	2,49 - 2,34 (m, 1H)	2,50 – 2,35 (m, 1H)	37,0	37,32
5	2,12 (dd, 1H); 2,07 – 1,98 (m, 1H)	2,12 (dd, 1H); 2,09 – 1,99 (m, 1H)	31,1	31,17
6	5,78 (dt, 1H)	5,75 (m, 1H)	130,8	131,04
7	1,78 (s, 3H)	1,80 (s, 3H)*	16,7	16,71
8	-	-	148,3	148,33
9	4,79 (s, 2H)	4,80 (s,2H)	109,6	109,60
10	1,76 (s, 3H)	1,79 (s, 3H)*	20,7	21,11
11	5,94 (s, 1H)	5,88 (s, 1H)	56,4	56,42
OH	2,17 (s, 1H)	2,16 (s, 1H)	-	-

* Valores intercambiáveis.

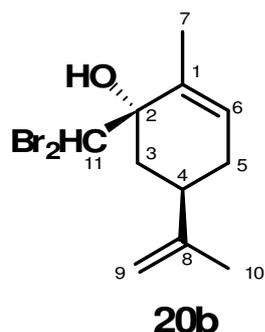


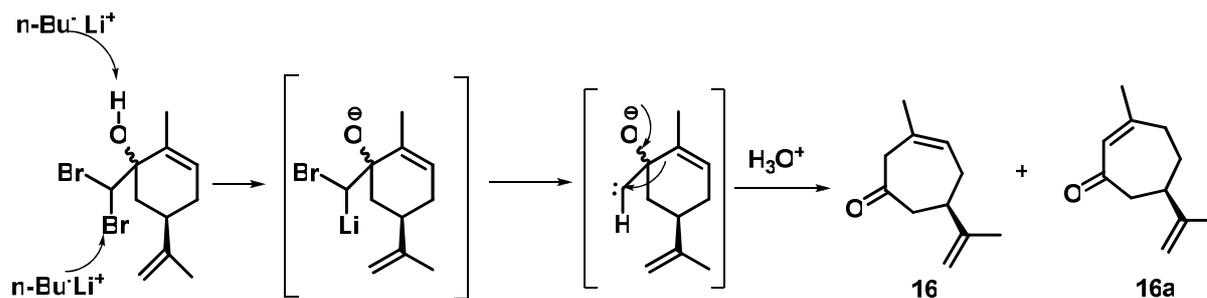
Tabela 8: Dados espectroscópicos do composto **20b**.

Número	RMN ¹ H (200 MHz-CDCl ₃)		RMN ¹³ C (50 MHz-CDCl ₃)	
	δ (ppm); (multiplicidade, integral) literatura ¹³	δ (ppm); (multiplicidade, integral); encontrado	δ literatura ¹³ (ppm)	δ encontrado (ppm)
1	-	-	132,3	132,33
2	-	-	75,7	75,80
3	2,57 (dd, 1H); 2,04 – 1,88 (m, 1H)	2,57 (dd, 1H); 2,16 – 2,08 (m, 1H)	37,6	37,54
4	2,80 - 2,69 (m, 1H)	2,79 – 2,73 (m, 1H)	38,3	38,32
5	2,23 - 2,10 (m, 2H)	2,32 – 2,21 (m, 2H)	30,1	30,18
6	5,77 – 5,73 (m, 1H)	5,77 – 5,74 (m, 1H)	129,0	129,10
7	1,80 (s, 3H)	1,78 – 1,81 (m, 3H)*	17,0	17,11
8	-	-	148,4	148,45
9	4,80 (d, 2H)	4,81 (d, 2H)	110,0	110,09
10	1,79 (s, 3H)	1,78 – 1,81 (m, 3H)*	21,2	21,32
11	5,88 (s, 1H)	5,88 (s, 1H)	55,1	55,15
OH	2,04 – 1,88 (m, 1H)	1,98 – 1,91(m, 1H)	-	-

* Valores intercambiáveis.

1.3.3.2. Síntese das cicloptenonas **16** e **16a** utilizando reação de Nozaki

Nesta reação a expansão do anel ocorre nos álcoois dibromados **20a** e **20b** na presença de *n*-BuLi. Forma-se como intermediário um carbeno que sofre rearranjo levando ao anel de sete membros. Em seguida, ocorre uma hidrólise ácida dando origem as cicloptenonas **16** e **16a**. O mecanismo proposto para esta reação está demonstrado no Esquema 20.



Esquema 20: Síntese da cicloptenona utilizando a reação de Nozaki.

Sousa¹³ realizou estudos das melhores condições de temperatura e também qual melhor solvente para esta reação, encontrando experimentalmente que a melhor temperatura é $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ utilizando tetraidrofurano (THF) como solvente. Portanto, foram estas as condições e solvente utilizados na reação de Nozaki, obtendo-se a mistura das cicloptenonas **16** e **16a** após 1 hora com 42% de rendimento, sendo 40% do composto **16** e 2% do **16a**. O rendimento global desta rota foi de 24%.

Comparando-se as três metodologias utilizadas, a rota onde há formação do dibromociclopropano como intermediário apresentou menor rendimento global (16%), um maior número de etapas e maior tempo para obtenção da cicloptenona, sendo assim a menos indicada para obtenção deste composto a partir da carvona. Além disso, as reações apresentaram a formação de subprodutos onde foi necessária a realização de várias cromatografias em coluna para purificação dos produtos.

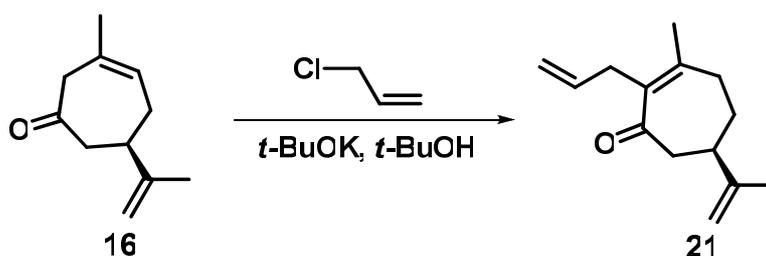
A rota utilizando a reação de Tiffeneau-Demjanov para expansão do anel apresentou um bom rendimento global (23%), mas ainda apresentou um tempo grande para obtenção da cicloptenona e etapas de purificação por cromatografia demoradas e trabalhosas, pela formação de alguns subprodutos.

Já a rota utilizando a reação de Nozaki para expansão do anel apresentou o maior rendimento global (24%), um menor número de etapas e menor tempo para obtenção da cicloeptenona e tratamento dos solventes. Porém esta rota também apresenta formação de subprodutos de difícil purificação, necessitando um maior tempo para obter o produto puro, e é a rota em que menos se pode aumentar a escala das reações sem que haja diminuição do rendimento.

1.3.2. Estudo das alquilações consecutivas

Após a obtenção da cicloeptenona **16**, foi iniciado o estudo das alquilações consecutivas, visando à obtenção do substrato para as reações de metátese de fechamento de anel.

Primeiramente foi testada a alquilação da cicloeptenona com cloreto de alila (Esquema 21).



Esquema 21: Reação da primeira alquilação da cicloeptenona.

Esta reação também já havia sido estudada por nosso grupo onde foi relatada a formação dos subprodutos **22**, **23** e **24**¹² (Figura 6) com rendimentos que variaram de 14-21%; 1,7-2% e 1,6-2,8% respectivamente, além da cicloeptenona **16a**. Quando esta reação foi realizada observou-se a formação de subprodutos, porém eles não foram identificados.

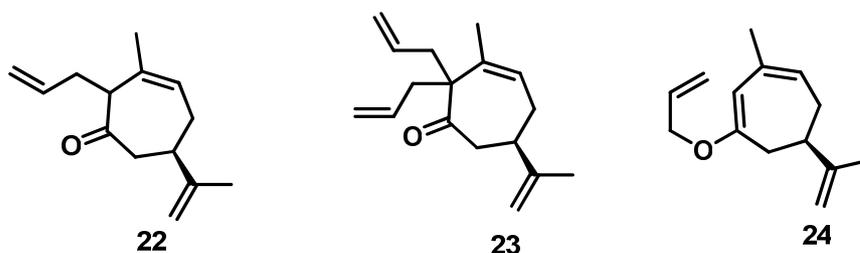


Figura 6: Subprodutos da reação de alquilação.

Em outro estudo realizado pelo grupo⁷ foi relatado um maior rendimento do composto mono alquilado **21** e uma redução na quantidade do subproduto bis-alkilado **23**, quando a alquilação foi feita com cloreto de alila em relação à alquilação com brometo de alila. Por esse motivo este foi o primeiro reagente alquilante utilizado para se obter o composto mono alquilado **21**.

A reação foi realizada, primeiramente, adicionando-se uma solução da cicloptenona em t-BuOH à uma solução contendo t-BuOK em t-BuOH. Essa solução foi agitada por 30 minutos tendo sua coloração, inicialmente amarela, alterada para cor vinho. Após este período, foi adicionada uma solução de cloreto de alila em t-BuOH e a reação foi acompanhada por CCD.

O produto da adição **21** foi obtido após 1 hora, com 43% de rendimento.

Caracterização dos compostos 21

Os dados de RMN ¹H e RMN ¹³C do composto **21** estão de acordo com os encontrados por Faria¹³ e estão apresentados na Tabela 9.

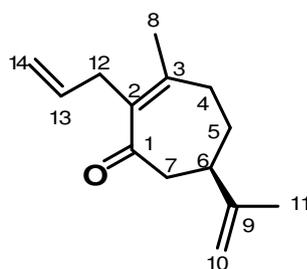
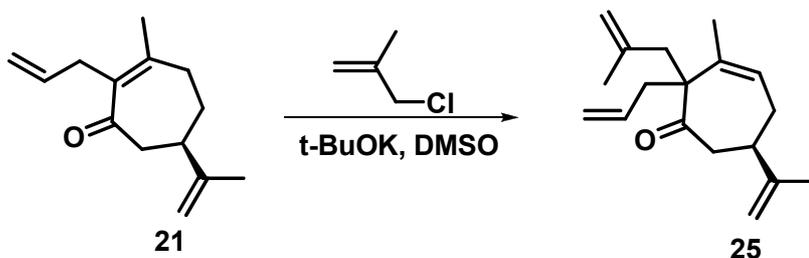


Tabela 9: Dados espectroscópicos do composto **21**.

Número	RMN ^1H (200 MHz- CDCl_3)		RMN ^{13}C (50 MHz- CDCl_3)	
	δ (ppm); (multiplicidade, integral) literatura 13	δ (ppm); (multiplicidade, integral); encontrado	δ literatura 13 (ppm)	δ encontrado (ppm)
1	-	-	204,01	203,75
2	-	-	135,80	146,57
3	-	-	152,29	151,87
4	2,29 (ddd, 1H); 2,48 – 2,60 (m, 1H)	2,25 (dd, 1H); 2,34 (dd, 1 H)	32,85	32,81
5	1,67 – 1,75 (m, 1H); 1,82 – 1,91 (m, 1H)	1,68 – 1,72 (m, 1H); 1,81 – 1,90 (m, 1H)	29,98	30,00
6	2,48 – 2,60 (m, 1H)	2,51 – 2,59 (m, 1H)	40,17	40,21
7	2,61 – 2,70 (m, 2H)	2,64 – 2,68 (m, 2H)	46,66	46,68
8	1,94 (s, 3H)	1,94 (s, 3H)	23,01	22,89
9	-	-	147,79	147,75
10	4,74 – 4,76 (m, 2H)	4,75 (m, 2H)	109,79	109,73
11	1,74 (s, 3H)	1,74 (s, 3H)	20,99	20,89
12	3,01 – 3,12 (m, 2H)	3,00 – 3,08 (dd, 2H)	33,84	33,87
13	5,69 – 5,79 (m, 1H)	5,70 – 5,80 (m, 1H)	135,80	135,77
14	4,91 – 4,93 (m, 1H); 4,94 – 4,97 (m, 1H)	4,89 – 4,92 (m, 1H); 4,96 – 4,99 (m, 1H)	114,32	114,25

Após a obtenção do composto mono alquilado testou-se a segunda reação de alquilação utilizando 3-cloro-2-metilpropeno e as mesmas condições da reação anterior, t-BuOH e t-BuOK. A reação foi acompanhada por CCD e CG, porém, após 24 horas, a reação não ocorreu. Assim, para facilitar a formação do enolato, foi feita a reação substituindo-se o solvente por dimetilsulfóxido (DMSO) ao invés de t-BuOH e, após 24 horas, o produto foi extraído (Esquema 22).



Esquema 22: Reação de adição para obtenção do composto **25**.

O rendimento para esta reação não foi satisfatório, sendo de 10% para o composto **25**. Observou-se a formação de vários subprodutos por CCD o que tornou sua purificação bastante trabalhosa.

A Tabela 10 apresenta os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C encontrados para o composto **25**.

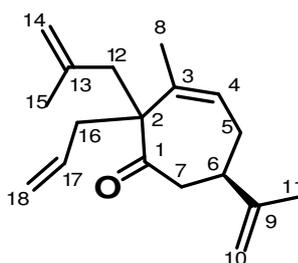


Tabela 10: Dados espectroscópicos do composto **25**.

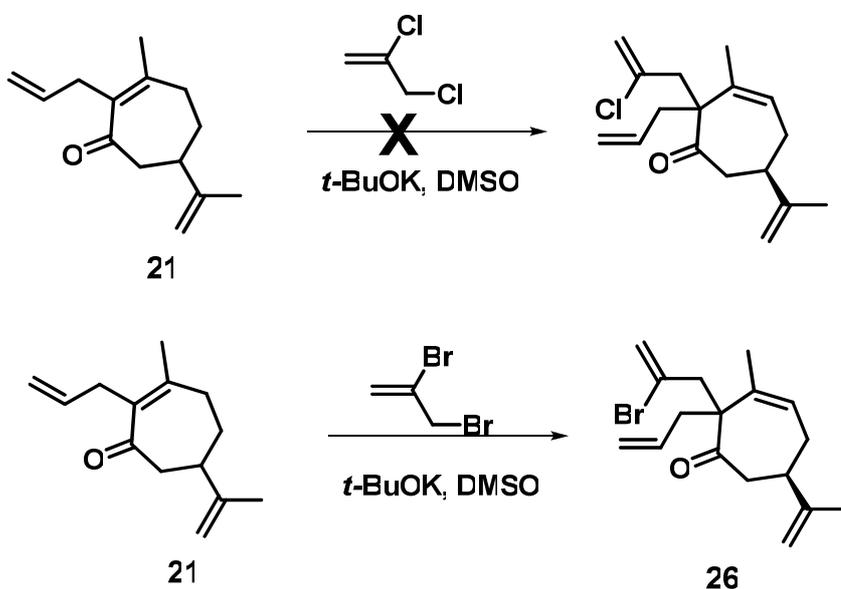
Número	RMN ¹ H (200 MHz-CDCl ₃)	RMN ¹³ C (50 MHz-CDCl ₃)
	δ (ppm); (multiplicidade, integral)	δ (ppm)
1	-	213,19
2	-	60,31
3	-	133,86
4	4,81 – 4,86 (m, 1H)	124,04
5	1,90 – 2,07 (m, 2H)	28,17
6	2,52 – 2,67 (m, 1H)	44,82
7	2,71 – 2,85 (m, 2H)	38,71
8	1,65 – 1,83 (m, 3H)	20,89
9	-	147,99
10	4,68 – 4,76 (m, 2H)	109,65
11	1,65 – 1,83 (m, 3H)	20,66
12	2,42 – 2,45 (m, 2H)	44,59
13	-	137,58
14	4,68 – 4,76 (m, 1H); 4,93 – 5,22 (m, 1H)	115,96
15	1,65 – 1,83 (m, 3H)	24,35
16	2,10 – 2,25 (m, 2H)	42,94
17	5,60 – 5,77 (m, 1H)	134,45
18	4,93 – 5,22 (m, 2H)	117,26

Analisando-se o espectro ¹³C RMN obtido, observou-se a presença de sinais de nove átomos de carbono na região de carbono sp² e nove na região de carbono sp³, o que está de acordo com a estrutura do composto **25**. Verificou-se também a mudança no deslocamento do carbono C-2 de 146,57 ppm no composto

mono alquilado **21** para 60,31 ppm no composto **25** em razão da mudança na posição da dupla ligação. Essa mesma observação foi feita para o C-4 que tinha deslocamento correspondente a 32,81 ppm no composto **21**, e no composto **25** apresentou deslocamento em 124,04 ppm, correspondendo a um carbono sp^2 .

Foi dada continuidade aos testes da segunda alquilação, desta vez com compostos dialogenados, para verificar a reatividade deles frente às condições da reação anterior. Para isso utilizou-se primeiro o 2,3-dicloropropeno com DMSO e *t*-BuOK para alquilar o composto **21** e, após 48 horas, a reação não ocorreu. Com este resultado, decidiu-se, então, testar a reação com 2,3-dibromopropeno já que estudos anteriores do nosso grupo demonstraram maior facilidade na formação de compostos bis-alquilados quando era usado o brometo de alila, ao invés de cloreto de alila.

Assim, utilizando o composto dibromado e as mesmas condições da reação com dicloropropeno (Esquema 23), após 24 horas, observou-se o consumo do material de partida por CCD e CG. Porém, verificou-se também a formação de vários subprodutos onde não se obteve sucesso na purificação, não sendo possível, portanto, a confirmação da formação do produto bis-alquilado desejado **26**.

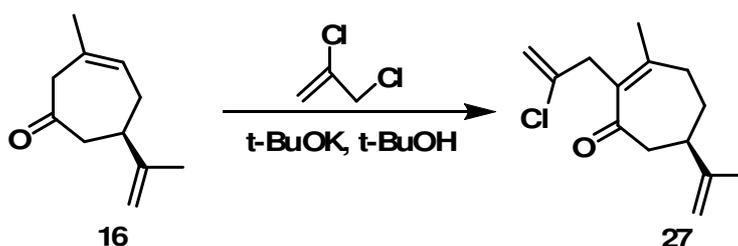


Esquema 23: Reações de alquilação utilizando compostos dialogenados.

Os resultados dos testes da segunda alquilação mostraram a necessidade de mudança nas condições da reação ou na estratégia sintética para

obtenção do produto bis-alquilado com melhores rendimentos e menor formação de subprodutos. Assim, decidiu-se testar a inversão na ordem de adição dos grupos colocando-se primeiro o grupo alquil mais substituído e depois o menos substituído, para verificar se a adição do grupo menor seria facilitada na segunda alquilação.

Foi realizada, portanto, a reação com a cicloeptenona **16** como material de partida para a primeira alquilação, utilizando 2,3-dicloropropeno e t-BuOK em t-BuOH (Esquema 24).



Esquema 24: Reação de adição para obtenção do composto **27**.

O produto foi obtido após 24 horas com apenas 13% de rendimento. A Tabela 11 apresenta os dados espectroscópicos de RMN encontrados para o composto **27**.

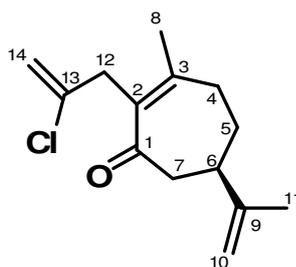


Tabela 11: Dados espectroscópicos do composto **27**.

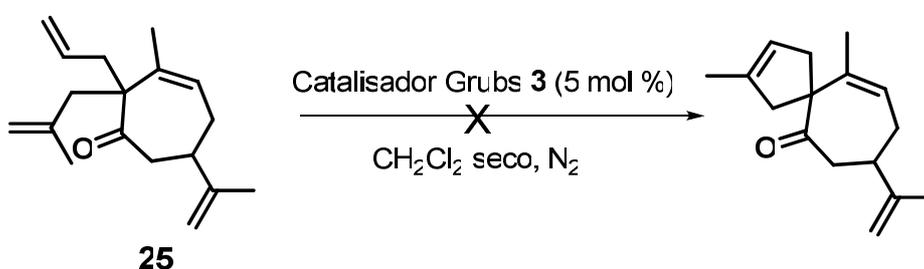
Número	RMN ^1H (200 MHz- CDCl_3)	RMN ^{13}C (50 MHz- CDCl_3)
	δ (ppm); (multiplicidade, integral)	δ (ppm)
1	-	168,00
2	-	112,77
3	-	154,19
4	2,25 – 2,31 (dd, 1H); 2,33 – 2,38 (dd, 1H)	33,86
5	1,69 – 1,71 (m, 1H); 1,79 – 1,90 (m, 1H)	29,85
6	2,52 – 2,62 (m, 1H)	40,13
7	2,65 – 2,69 (m, 2H)	46,51
8	1,98 (s, 3H)	16,10
9	-	147,65
10	4,76 (m, 2H)	109,96
11	1,74 (s, 3H)	20,99
12	3,29 – 3,50 (m, 2H)	38,04
13	-	153,71
14	5,05 – 5,07 (m, 1H); 5,14 – 5,15 (m, 1H)	112,20

Analisando-se o espectro de ^1H RMN, observou-se a ausência do sinal em 5,75 ppm correspondente ao H-13 do composto mono alquilado **21**, indicando a presença do cloro nesta posição. Observou-se também a mudança nos deslocamentos dos carbonos C-1 e C-2 no espectro de ^{13}C , quando comparados os compostos mono alquilados **21**, sem cloro, e **27**, com cloro, devido a influência do cloro na posição 13.

Neste caso também houve a formação de muitos subprodutos tendo, a reação, um rendimento insatisfatório. Devido à pequena quantidade de produto obtida e ao baixo rendimento obtido anteriormente na segunda alquilação, não foi realizado o teste da segunda alquilação com o composto mono alquilado **27**.

1.3.3. Estudo das reações de metátese de fechamento de anel

Com o composto bis-alquilado **25** em mãos, testou-se a reação de RCM com este substrato em CH_2Cl_2 seco utilizando o catalisador de Grubbs de primeira geração **3** (Esquema 25).



Esquema 25: Reação de RCM utilizando o composto **25**.

O composto **25** foi deixado no meio reacional por 24 horas, porém a reação não ocorreu. Ela foi acompanhada por CCD e CG, onde verificou-se que não houve consumo do material de partida.

Esta reação foi feita nas mesmas condições usadas por nosso grupo de pesquisa⁷ onde se obteve sucesso na formação do composto espiro. Porém, como as moléculas espiro aneladas que foram propostas neste trabalho apresentam um substituinte no anel de cinco membros, este fato pode estar ligado a não reatividade do composto bis-alquilado nas mesmas condições.

Verificou-se assim que esta reação também necessitava de estudos para se chegar ao produto de metátese, inclusive o teste com um catalisador de Grubbs de segunda geração mais reativo, uma vez que a presença do substituinte no grupo alquil pode exigir um catalisador mais reativo. Contudo, estes testes não foram realizados, pois a quantidade de substrato foi muito pequena devido aos baixos rendimentos obtidos.

1.4. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Analisando as três rotas utilizadas para obtenção da cicloeptenona verificou-se que a rota que utiliza a reação de Nozaki para expansão do anel é a maneira mais rápida e também a que apresenta maior rendimento global para síntese da cicloeptenona. Porém, é a rota onde a possibilidade de sintetizar esta molécula em grande escala é a menor em função da formação de um carbeno como intermediário na expansão do anel.

Nas reações de alquilação da cicloeptenona pode-se observar que a primeira reação de adição com cloreto de alila apresentou rendimento razoável (43%). Já a reação onde a primeira adição foi feita com 2,3-dicloropropeno apresentou rendimento muito baixo assim como as reações de adição do segundo grupo alquila, sendo possível observar apenas a formação do composto bis-alquilado **25**. Para conseguir que a segunda alquilação ocorresse foi necessária a troca de solvente em relação à primeira reação de alquilação para um solvente aprótico (DMSO), a fim de se favorecer a formação do enolato.

Assim, como perspectiva, propõe-se testar a substituição da base (t-BuOK) por uma mais forte e a utilização de outros solventes apróticos, além do DMSO, para aumentar o rendimento da reação. Propõe-se também a realização das reações em temperatura mais baixa, já que os testes foram feitos a temperatura ambiente, para verificar se há diminuição de subprodutos.

Na reação de RCM não se obteve êxito na formação do produto espiro. Assim, como perspectiva futura, seria necessário fazer um estudo da quantidade de catalisador utilizada, já que na literatura existem vários exemplos de reações que necessitam de uma quantidade maior de catalisador, e da mudança de catalisador para um de segunda geração mais reativo. Uma outra alternativa seria modificar o solvente e a temperatura da reação na tentativa de obter o produto.

1.5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

1.5.1. Generalidades

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram realizados em um equipamento BOMEM Hartman & Braun MB-Series (Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, DQ-UFSCar) em janelas de KBr.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono 13 foram obtidos em espectrômetro Bruker ARX-400 (DQ-UFSCar) e Bruker ARX-200 (DQ-UFSCar). O solvente utilizado foi o CDCl_3 (clorofórmio deuterado) e como padrão de referência interna foi utilizado o trimetilsilano (TMS). Os valores de deslocamento químico foram referidos em unidade 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 (singlete), d (dublete), t (triplete), m (multiplete) e dd (duplo dublete).

As fases orgânicas obtidas após as extrações das reações foram secas com sulfato de sódio ou magnésio anidros e concentradas sob pressão reduzida, utilizando evaporador rotatório.

Para cromatografia em camada delgada (CCD) analítica, foram preparadas placas de sílica (sílica-gel 60 G – F254 com indicador de fluorescência) com 0,25 mm de espessura, por meio de uma mistura na proporção 1:2 de sílica/água.

Os produtos de reação foram purificados por cromatografia radial utilizando-se um aparelho da marca Chromatotron^R modelo 8924, usando-se pratos com espessura de 1 ou 2 mm (sílica gel 60, PF 254 com sulfato de cálcio, E. Merck # 7749) ou cromatografia em coluna de sílica gel Aldrich 230-400 mesh ASTM (sílica “flash”).

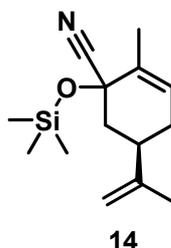
As análises por cromatografia em fase gasosa foram realizadas com uma coluna capilar D.B – 5 (30 metros; 0,25 mm de diâmetro interno) acoplada a um cromatógrafo a gás SHIMADZU GC-17 A, provido de um detector por ionização em chama, com uma rampa de aquecimento de 70 a 250° C, a uma taxa de aquecimento de 8° C/mim. Utilizou-se nitrogênio como gás de arraste.

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

1.5.2. Preparação da cicloeptenona

1.5.2.1. Rota sintética utilizando a reação de Tiffeneau-Demjanov para expansão de anel

1.5.2.1.1. Síntese da 2-metil-5-isopropenil-1-trimetilsililoxi-ciclohex-2-eno-1-carbonitrila



Em um balão seco, sob atmosfera inerte, adicionou-se 10,0 mL de acetonitrila seca e $2,60 \cdot 10^{-2}$ g ($1,70 \cdot 10^{-4}$ mol) de iodeto de sódio seco. Após a dissolução, adicionou-se 2,20 g ($3,38 \cdot 10^{-2}$ mol) de cianeto de potássio seco, sob vácuo por dois dias a 135 °C. Em seguida, adicionou-se 1,81 mL ($1,27 \cdot 10^{-2}$ mol) de clorotrimetilsilano destilado sob quinolina e piridina seca. Agitou-se a mistura a temperatura ambiente por duas horas.

Após este período, adicionou-se uma solução da (R)-(-)-carvona (**13**) (1,27 g; $8,46 \cdot 10^{-3}$ mols) em acetonitrila (5,00 mL) e agitou-se por mais sessenta horas. Adicionou-se então hexano (0,74 mL) e água gelada (1,48 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com hexano. Lavou-se a fase orgânica com água gelada e secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se.

O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando hexano como eluente obtendo-se 1,05 g do produto, um líquido amarelo escuro.

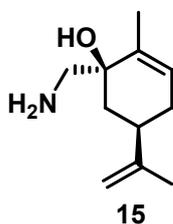
O rendimento da reação foi de 50%.

Isômero principal:

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ : 0,27 (s, 9H); 1,75 (s, 3H); 1,82 (m, 3H); 1,94 (m, 2H); 2,26 – 2,19 (m, 2H); 2,35 (dt, 1H); 2,50 (m, 1H); 4,75 (s, 1H); 4,79 (s, 1H); 5,64 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ : 1,30; 17,2; 20,4; 30,6; 39,2; 42,3; 71,3; 109,9; 121,1; 126,8; 133,7; 147,1.

1.5.2.1.2. Síntese do 1-aminometil-2-metil-5-isopropenil-2-ciclohexen-1-ol



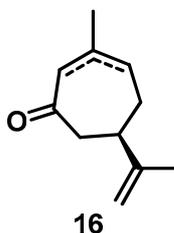
Uma solução das cianoidrinas **14** (1,05 g, $4,25 \cdot 10^{-3}$ mols) em éter etílico anidro (0,75 mL) foi adicionada lentamente sobre uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (0,32 g; $8,42 \cdot 10^{-3}$ mols) em éter etílico anidro (3,78 mL), mantida a 0°C sob atmosfera inerte. Após a adição, a mistura reacional foi agitada nessa temperatura por duas horas. Em seguida adicionou-se sucessivamente água gelada (0,42 mL), solução aquosa de NaOH 15% (0,42 mL) e novamente água (1,18 mL). O sólido formado foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com éter etílico. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se 0,49 g de um sólido branco.

O rendimento foi de 64%.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ : 1,50 (t, 1H); 1,71 (s, 3H); 1,73 (s, 3H); 1,94 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); 2,07 (s, 1H); 2,11 (m, 1H); 2,24 (m, 1H); 2,76 (d, 1H); 2,82 (d, 1H); 4,75 (m, 2H); 5,5 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ : 17,2; 20,5; 30,9; 38,3; 39,3; 46,8; 72,8; 109,1; 124,9; 137,5; 149,2.

1.5.2.1.3. Síntese da (6R)-3-metil-6-isopropenil cicloepten-1-ona através da reação de Tiffeneau-Demjanov



Em um balão adicionou-se o aminoálcool **15** formado na reação anterior (0,49 g, $2,71 \cdot 10^{-3}$ mol) o qual foi dissolvido em 5,30 mL de uma solução de ácido acético 10%. Em seguida, colocou-se o balão num recipiente com gelo para a temperatura chegar à 0°C . Então adicionou-se no balão 1,30 mL de uma solução 1,25M de NaNO_2 . A mistura foi agitada nessa temperatura por 30 minutos e aquecida a temperatura ambiente mantendo a agitação por 4 horas. Após o período, resfriou-se novamente à 0°C e adicionou-se uma solução aquosa NaOH 15% até pH alcalino (8-10). Extraiu-se com éter etílico e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de amônio e seca com sulfato de sódio. Filtrou-se e concentrou-se obtendo 0,32 g de um óleo amarelo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (9:1)

O rendimento da reação foi de 72%.

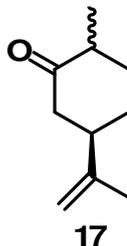
Isômero principal:

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) δ : 1,73 (s, 3H); 1,79 (s, 3H); 2,29 -2,27 (m, 2H); 2,58 (d, 2H); 2,84 – 2,66 (m, 1H); 3,00 (d, 1H); 3,31 (d, 1H); 4,76 – 4,74 (m, 1H); 4,81 – 4,79 (m, 1H); 5,60 – 5,54 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) δ : 20,40; 25,99; 33,04; 43,20; 48,21; 110,09; 124,45; 130,31; 148,21; 207,81

1.5.2.2. Rota sintética utilizando a formação do dibromociclopropano como intermediário na reação de expansão do anel

1.5.2.2.1. Síntese da (5R)-2-metil-5-isopropenil ciclohexanona



Em um balão de três bocas de 500 mL, sob agitação mecânica, adaptado com um condensador de refluxo e dois septos de borracha, colocou-se 1,16 g ($2,06 \cdot 10^{-2}$ mols) de KOH, 11,6 mL de metanol 95% e 4,60 mL de água destilada e deixou-se sob agitação até dissolução do KOH. Em seguida acrescentou-se 2,90 g ($4,43 \cdot 10^{-2}$ mols) de zinco metálico pulverizado. Aqueceu-se esta mistura até o refluxo sob forte agitação e, então, adicionou-se gota a gota, durante 8 horas, 2,08 g ($1,39 \cdot 10^{-2}$ mols) de (R)-(-)-carvona **13** dissolvida em 4,10 mL de metanol 95%. O refluxo foi mantido por mais 2 horas até não se observar mais a mancha correspondente à (R)-(-)-carvona por cromatografia. A mistura foi, então, resfriada e filtrada em um funil de placa sinterizada. Em seguida, o solvente foi evaporado e o resíduo foi extraído com hexano. Depois a fase orgânica foi lavada várias vezes com água e seca com sulfato de sódio anidro. Após a remoção do solvente, o óleo residual foi destilado obtendo-se 1,90 g do produto.

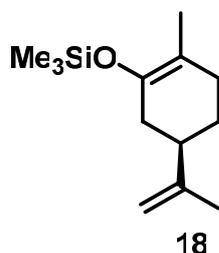
O rendimento da reação foi de 90%.

Isômero principal (dados obtidos por Faria¹²):

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ : 1,03 (d, 3H); 1,32 – 1,43 (m, 1H); 1,57 – 1,70 (m, 1H); 1,74 (s, 3H); 1,91 – 1,98 (m, 1H); 2,10 – 2,17 (m, 1H); 2,25 – 2,47 (m, 4H); 4,73 (sl, 1H); 4,76 (sl, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ : 14,26; 20,39; 30,70; 34,84; 44,66; 46,80; 46,95; 109,53; 147,55; 212,49.

1.5.2.2.2. Síntese do (5R)-1-trimetilsililoxi-2-metil-5-isopropenil cicloex-1-eno



Em um balão de uma boca de 50 mL, preparou-se uma solução com 3,73 g ($2,49 \cdot 10^{-2}$ mol) de iodeto de sódio em 26,0 mL de acetonitrila seca. Adicionou-se esta solução à temperatura ambiente, gota a gota, à uma solução preparada com 1,90 g ($1,25 \cdot 10^{-2}$ mol) de dihidrocarvona **17**, 3,20 mL ($2,49 \cdot 10^{-2}$ mol) de cloreto de trimetilsilano e 34,7 mL de trietilamina seca sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. Após 4 horas de reação, adicionou-se 55,8 mL de água fria e a mistura foi extraída com hexano (3 vezes de 100 mL). A fase orgânica foi, então, lavada com uma solução saturada de cloreto de amônio, seca com sulfato de sódio e o solvente evaporado à vácuo.

O produto foi purificado através de cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente hexano contendo 2% em volume de trietilamina. Foi obtido 1,96 g do produto, um líquido levemente amarelado.

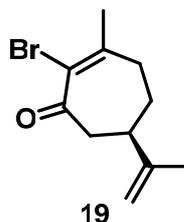
O rendimento foi de 70%.

Isômero principal:

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) δ : 0,16 (s, 9H); 1,26 – 1,42 (s, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,65 – 1,76 (m, 1H); 1,71 (s, 3H); 1,81 – 2,30 (m, 5H); 4,71 (s, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) δ : 0,62; 15,33; 19,76; 27,21; 30,89; 34,80; 41,77; 107,98; 110,65; 141,52; 148,50.

1.5.2.2.3. Síntese da (6R)-2-bromo-3-metil-6-isopropenil-2-ciclohepten-1-ona



Em um balão mantido à -30°C , sob atmosfera de nitrogênio, contendo uma solução do éter enólico de silício **18** (1,90 g; $8,48 \cdot 10^{-3}$ mol) em hexano seco (81,6 mL), foram adicionados simultaneamente 2,14 g ($8,43 \cdot 10^{-3}$ mol) de bromofórmio e 0,97 g ($8,66 \cdot 10^{-3}$ mol) de t-butóxido de potássio por um período de 2 horas. Após a adição, a suspensão foi mantida à temperatura ambiente sob forte agitação por 24 horas.

Filtrou-se o sólido formado, adicionou-se água destilada e separou-se as fases. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se.

O resíduo obtido foi purificado através de uma coluna cromatográfica de sílica gel eluindo com uma mistura de hexano: acetato de etila na proporção 9:1. Foi obtido 0,80 g do produto, um óleo amarelo.

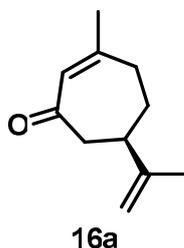
O rendimento da reação foi de 39%.

Isômero principal:

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) δ : 1,67 (s, 3H); 1,71 (m, 1H); 1,86 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,43 (ddd, 1H); 2,52 (dt, 1H); 2,60 (ddd, 1H); 2,69 (d, 1H); 2,73 (d, 1H); 4,69 (s, 1H); 4,71 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) δ : 20,98; 28,54; 29,70; 33,95; 39,90; 45,32; 110,45; 123,71; 146,97; 156,23; 196,11.

1.5.2.2.4. Síntese da (6R)-3-metil-6-isopropenil-2-ciclohepten-1-ona



Uma suspensão de zinco metálico (1,00 g; $1,53 \cdot 10^{-2}$ mol) e da α -bromo enona **19** (0,80 g, $3,31 \cdot 10^{-3}$ mol) em 20,0 mL metanol 95% foi aquecida sob refluxo por 5 horas. Após o período, adicionou-se mais 0,33 g ($5,11 \cdot 10^{-3}$ mol) de zinco em pó e 6,68 mL de metanol 95%. Agitou-se sob refluxo por mais três horas e trinta minutos. A mistura foi filtrada e o solvente evaporado. Adicionou-se água e extraiu-se com acetato de etila. Lavou-se com solução de NaCl saturada e secou-se com sulfato de sódio.

A remoção do solvente forneceu um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como fase móvel hexano: acetato de etila na proporção 7:3. Foi obtido 0,35 g do produto.

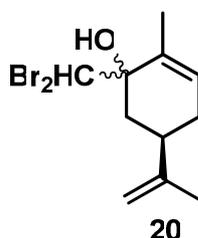
O rendimento da reação foi de 65%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) δ : 1,74 (s, 3H); 1,77 - 1,88 (m, 1H); 1,90 - 1,98 (m, 1H); 1,96 (s, 3H); 2,38 (ddd, 1H); 2,46 - 2,57 (m, 2H); 2,66 - 2,71 (m, 2H); 4,74 (m, 2H); 5,93 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) δ : 20,57; 27,42; 31,17; 33,72; 40,64; 47,77; 109,99; 129,80; 148,2; 158,49; 202,27.

1.5.2.3. Rota sintética utilizando reação de Nozaki na preparação da cicloeptenona

1.5.2.3.1. Síntese do (5R)-1-dibromometil-2-metil-5-isopropenil-2-cicloexen-1-ol



Em um balão de 250 mL equipado com barra magnética e tampado com septo de borracha, sob atmosfera inerte, contendo 5,00 g ($3,30 \cdot 10^{-2}$ mols) de R-(-)-carvona **13** e 4,67 mL ($6,70 \cdot 10^{-2}$ mols) de CH_2Br_2 em 66,6 mL de THF à -78°C , adicionou-se gota a gota durante 1 hora uma solução de diciclohexilamido de lítio preparada previamente com 13,2 mL de diciclohexilamina em THF (66,6 mL) à 0°C e 41,6 mL de uma solução à 1,60 M de n-butil lítio em hexano. Deixou-se agitando por mais 1 hora a -78°C . Ao final da reação, fez-se a hidrólise da mistura reacional nesta temperatura com 100 mL de água, sendo em seguida feita a extração com 3 vezes de 100 mL de éter etílico. A fase orgânica foi seca com Mg_2SO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado.

O produto foi purificado por cromatografia em coluna eluída com hexano : acetato de etila na proporção 9,5:0,5 obtendo-se um sólido branco (isômero 20a) e um óleo amarelo (isômero 20b) . O rendimento da reação foi 57%.

Isômero **20a**:

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) δ : 1,79 (s, 3H); 1,80 (s, 3H); 1,98 – 1,85 (m, 1H); 2,09 – 1,99 (m, 1H); 2,12 (dd, 1H); 2,16 (s, 1H); 2,32 – 2,20 (m, 1H); 2,50 – 2,35 (m, 1H); 4,80 (s, 2H); 5,75 (m, 1H); 5,88 (s, 1H).

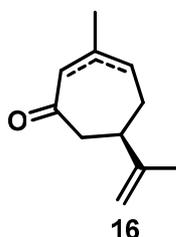
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) δ : 16,71; 21,11; 31,17; 36,62; 37,32; 56,42; 76,56; 109,60; 131,04; 131,51; 148,33.

Isômero **20b**:

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ : 1,78 – 1,81 (m, 6H); 1,98 – 1,91(m, 1H); 2,16 – 2,08 (m, 1H); 2,32 – 2,21 (m, 2H); 2,57 (dd, 1H); 2,79 – 2,73 (m, 1H); 4,81 (d, 2H); 5,77 – 5,74 (m, 1H); 5,88 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ : 17,11; 21,32; 30,18; 37,54; 38,32; 55,15; 75,80; 110,09; 129,10; 132,33; 148,45.

1.5.2.3.2 Síntese da (6R)-3-metil-6-isopropenil ciclopten-1-ona utilizando a reação de Nozaki

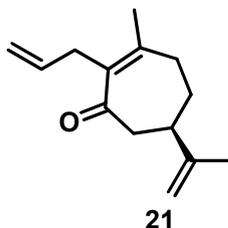


Em um balão de 50 mL, contendo 0,50 g ($1,54 \cdot 10^{-3}$ mol) dos álcoois metildibromados **20** em 8,00 mL de THF à -95°C , sob atmosfera de N_2 , adicionou-se 2,00 mL ($3,20 \cdot 10^{-3}$ mol) de uma solução à 1,60 M em hexano de n-butil lítio gota a gota durante 10 minutos. A mistura reacional foi agitada na mesma temperatura por mais 1 hora e a 0°C por 5 minutos.

Em seguida adicionou-se HCl à 1M e procedeu-se à extração com 3 x 10,0 mL de acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO_3 e secou-se com NaSO_4 . Após evaporação, o produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano e acetato de etila (9:1) como eluente. Foi obtido 0,11g do produto com rendimento da reação de 42%.

1.5.3. Reações de alquilação

1.5.3.1. Síntese da (6R)-2-ailil-3-metil-6-isopropenil-2-cicloepten-1-ona



Em um balão seco, mantido sob atmosfera inerte e a temperatura ambiente, adicionou-se 0,82 g ($7,32 \cdot 10^{-3}$ mol) de t-butóxido de potássio e 14,1 mL de t-butanol e agitou-se até a dissolução. Em seguida, adicionou-se, gota a gota, uma solução com 1,00 g ($6,10 \cdot 10^{-3}$ mol) de cicloeptenona **16** em 14,1 mL de t-butanol mantendo sob agitação por 30 minutos a solução vinho formada.

Após o período, adicionou-se uma solução com 0,60 mL ($7,36 \cdot 10^{-3}$ mol) de cloreto de alila em 4,80 mL de t-BuOH. Após todo o consumo de material de partida, adicionou-se uma solução de cloreto de amônio saturada e extraiu-se com acetato de etila. O produto foi purificado em coluna de sílica gel eluindo com a mistura de hexano / acetato de etila na proporção 9,5:0,5. Foi obtido 0,53 g do produto.

O rendimento da reação foi de 43%.

O mesmo procedimento foi realizado para obtenção do composto mono alquilado clorado (**27**) com a mesma proporção molar dos reagentes. O rendimento para esta reação foi de 13%.

Isômero principal **21**:

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) δ : 1,68 – 1,72 (m, 1H); 1,74 (s, 3H); 1,81 – 1,90 (m, 1H); 1,94 (s, 3H); 2,25 (dd, 1H); 2,34 (dd, 1 H); 2,51 – 2,59 (m, 1H); 2,64 – 2,68 (m, 2H); 3,00 – 3,08 (dd, 2H); 4,75 (m, 2H); 4,89 – 4,92 (m, 1H); 4,96 – 4,99 (m, 1H); 5,70 – 5,80 (m, 1H).

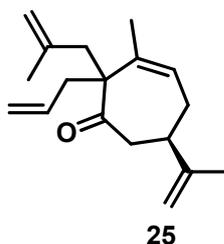
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) δ : 20,89; 22,89; 30,00; 32,81; 33,87; 40,21; 46,68; 109,73; 114,25; 135,77; 146,57; 147,75; 151,87; 203,75.

Isômero principal **27**:

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) δ : 1,69 – 1,71 (m, 1H); 1,74 (s, 3H); 1,79 – 1,90 (m, 1H); 1,98 (s, 3H); 2,25 – 2,31 (dd, 1H); 2,33 – 2,38 (dd, 1H); 2,52 – 2,62 (m, 1H); 2,65 – 2,69 (m, 2H); 3,29 – 3,50 (m, 2H); 4,76 (m, 2H); 5,05 – 5,07 (m, 1H); 5,14 – 5,15 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) δ : 16,10; 20,99; 29,85; 33,86; 38,04; 40,13; 46,51; 109,96; 112,20; 112,77; 147,65; 153,71; 154,19; 168,00.

1.5.3.2. Síntese da (6R)-2-alil-3-metil-2-(2-metilalil)-6-isopropenil-3-ciclohepten-1-ona



Preparou-se uma solução 2M de t-butóxido de potássio (1,12g; $1,00 \cdot 10^{-2}$ mol) em DMSO (5,00 mL) em atmosfera inerte e deixou-se agitar por 30 minutos. Então colocou-se num balão 0,40 mL dessa solução em 2,00 mL de DMSO e uma solução do produto anterior monoalilado **21** (0,10 g, $4,90 \cdot 10^{-4}$ mol) em 0,50 mL de DMSO foi gotejada sobre a solução de t-BuOK lentamente. Essa mistura foi agitada por 30 minutos e, então, adicionou-se o 3-cloro-2-metilpropeno ($5,30 \cdot 10^{-2}$ g; $5,90 \cdot 10^{-4}$ mol) lentamente.

Após 24 horas, adicionou-se uma solução de cloreto de amônio e extraiu-se com acetato de etila. Adicionou-se sulfato de sódio e filtrou-se. O produto foi purificado por cromatografia radial utilizando como eluente a mistura hexano / acetato de etila na proporção 9,5:0,5.

Foi obtido $1,30 \cdot 10^{-2}$ g do produto com 10% de rendimento.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ : 1,65 – 1,83 (m, 9H); 1,90 – 2,07 (m, 2H); 2,10 – 2,25 (m, 2H); 2,42 – 2,45 (m, 2H); 2,52 – 2,67 (m, 1H); 2,71 – 2,85 (m, 2H); 4,68 – 4,76 (m, 3H); 4,81 – 4,86 (m, 1H); 4,93 – 5,22 (m, 3H); 5,60 – 5,77 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ : 20,66; 20,89; 24,35, 28,17, 38,71; 42,94; 44,59, 44,82; 60,31; 109,65; 115,96; 117,26; 124,04; 133,86; 134,45; 137,58; 147,99; 213,19.

1.5.4. Reação de metátese

Tentou-se verificar a formação do produto de metátese utilizando como substrato o composto bis-alquilado seguindo o procedimento abaixo.

Em um balão, mantido sob atmosfera inerte, adicionou-se o catalisador de Grubbs da 1^a geração **3** ($2,60 \cdot 10^{-3}$ g; $3,10 \cdot 10^{-6}$ mol) e 5,00 mL de diclorometano seco. Adicionou-se então o produto bis-alquilado **25** ($1,00 \cdot 10^{-2}$ g; $3,90 \cdot 10^{-5}$ mol) diluído em 0,30 mL diclorometano mantendo-se a agitação por mais 24 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa e CCD não sendo observada a formação de produto.

PARTE 2

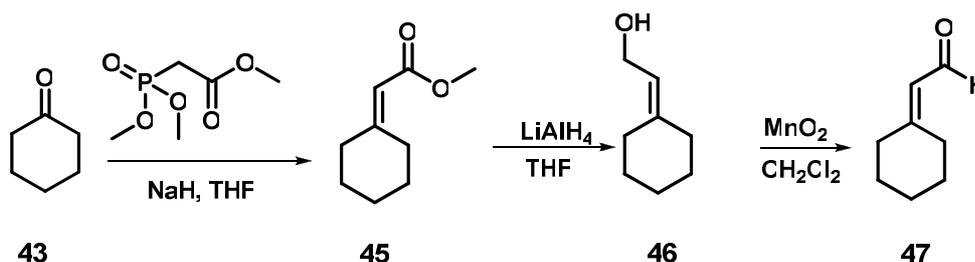
RESUMO

REAÇÕES MULTICOMPONENTES DE DIELS-ALDER NA SÍNTESE DE COMPOSTOS TRICÍCLICOS. Neste trabalho foi realizado o estudo das reações de Diels-Alder em versão multicomponente utilizando-se *p*-benzoquinonas como dienófilo e o dieno gerado *in situ*.

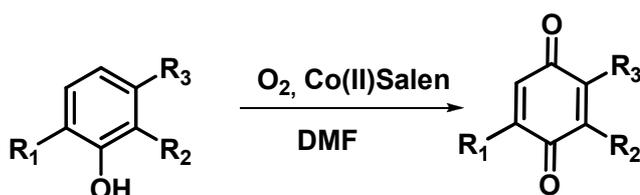
Para a realização das reações multicomponente foram utilizados uma amida, um aldeído α, β -insaturado e uma *p*-benzoquinona. Nesta reação o dieno é gerado a partir da condensação do aldeído com a amida formando-se o dieno *in situ*, o qual reage na seqüência com a *p*-benzoquinona obtendo-se o composto tricíclico.

As reações foram realizadas com duas amidas comerciais, acetamida e benzamida, e o aldeído α, β -insaturado e as *p*-benzoquinonas foram sintetizados a partir de metodologias simples, com exceção da *p*-benzoquinona **54**. O aldeído foi obtido em três etapas partindo-se da cicloexanona e as quinonas foram obtidas em uma única etapa a partir da oxidação de seus fenóis.

Síntese do aldeído:

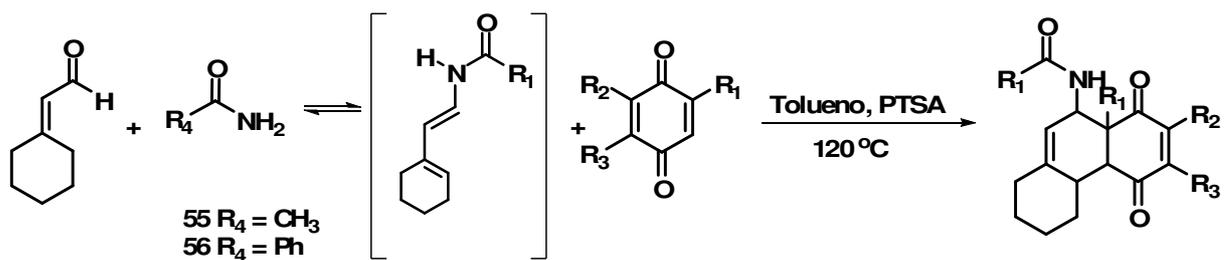


Síntese das *p*-benzoquinonas:



- 48 R1 = Me, R2 = R3 = H
- 49 R1 = *i*-Pr, R2 = R3 = H
- 50 R1 = Me, R2 = Me, R3 = H
- 51 R1 = *t*-Bu, R2 = *t*-Bu, R3 = H
- 52 R1 = Me, R2 = H, R3 = Me
- 53 R1 = Me, R2 = H, R3 = *i*-Pr

Reação multicomponente:



As reações multicomponente foram feitas com todas as combinações possíveis entre os reagentes a fim de se obter o maior número de informações sobre a quimio-, regio- e estereosseletividade utilizando sete quinonas diferentes sendo elas mono-substituídas, di-substituídas e sem substituintes.

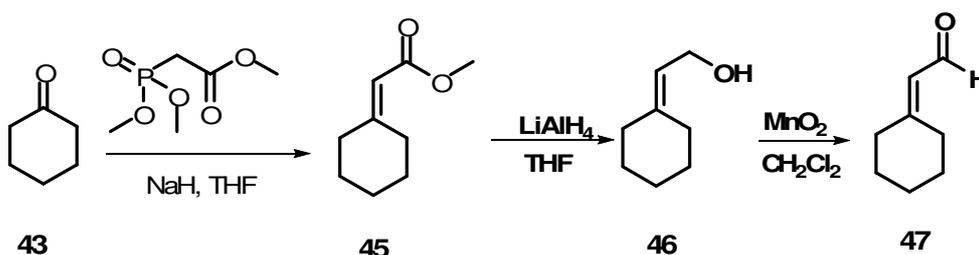
Abstract

MULTICOMPONENT VERSION OF THE DIELS-ALDER REACTION IN THE SYNTHESIS OF TRICYCLIC COMPOUND. A study of the multicomponent version of the Diels-Alder reaction had been made using *para*-benzoquinones as dienophile and the diene generated *in situ*.

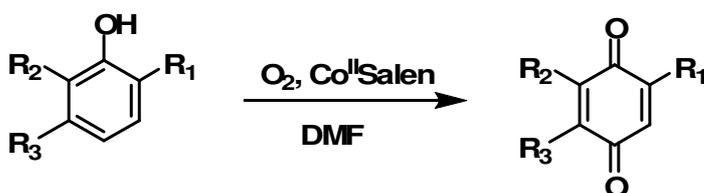
An amide, an α,β -unsaturated aldehyde and a *p*-benzoquinone were used as starting materials in the multicomponent reactions. In these reactions, the diene is formed from the condensation of the aldehyde and the amide yielding diene *in situ*, which reacts with the *p*-benzoquinone in the sequence obtaining the tricycllic compound.

The reactions were made with two commercial amides, acetamide and benzamide, and the α,β -unsaturated aldehyde and the *p*-benzoquinones were synthesized by simple methodologies, except for *p*-benzoquinone **54**. The aldehyde was obtained in three steps starting from cyclohexanone and the quinones were obtained from the oxidation of the phenols in only one step.

Synthesis of the aldehyde:



Synthesis of the *p*-benzoquinones:



48 $R_1 = \text{Me}, R_2 = R_3 = \text{H}$

49 $R_1 = \text{i-Pr}, R_2 = R_3 = \text{H}$

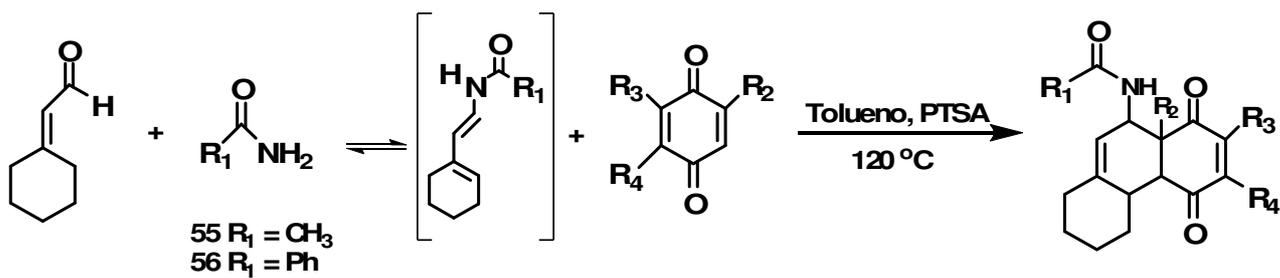
50 $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}$

51 $R_1 = \text{t-Bu}, R_2 = \text{t-Bu}, R_3 = \text{H}$

52 $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{Me}$

53 $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{i-Pr}$

Multicomponent reaction:



The multicomponent reactions were made with all possible combinations among reagents, in order to obtain as much information as possible about chemo- and regioselectivity, using seven different quinones which were mono-substituted, di-substituted and without substituents.

2.1. INTRODUÇÃO

2.1.1 Reações Diels-Alder

A reação de ciclo adição [4+2] foi descoberta em 1928 por Diels e Alder, e assim este tipo de reação ficou conhecida como reação Diels-Alder. Estas reações são conhecidas há vários anos e este assunto já foi bastante explorado na literatura ¹⁴. Assim, no presente trabalho será dado destaque apenas as características mais relevantes às reações Diels-Alder que estão relacionadas ao presente trabalho.

As reações Diels-Alder ganharam bastante destaque por formarem 2 novas ligações, um anel de 6 membros e até quatro novos centros estereogênicos e por apresentarem alta seletividade. Estas reações são tanto quimio, regio, quanto estereosseletivas e estas seletividades podem ser previstas analisando-se a estrutura do par dieno e dienófilo. ¹⁵

Para prever a reatividade do par dieno e dienófilo e a regio e estereosseletividade é usada a Teoria do Orbital Molecular de Fronteira (TOM).¹⁵

A reatividade do dieno e dienófilo está diretamente ligada à presença de grupos substituintes em cada molécula. No caso do dieno, este é ativado pela presença de grupos doadores de elétrons (EDG, do inglês Eletron Donating Group) e o dienófilo é ativado pela presença de grupos retiradores de elétrons (EWG, do inglês Eletron Withdrawing Group). Nesse caso, a reação Diels-Alder é de demanda normal. Quando acontece o contrário e no dieno existem grupos retiradores de elétrons e no dienófilo grupos doadores de elétrons, a reação é de demanda inversa.

Nestes dois casos a presença dos substituintes ativa o par e a reação Diels-Alder ocorre em condições mais brandas. Já quando não há substituintes no par, a reação só ocorre em condições mais severas, com altas temperaturas ou podem não ocorrer, e estas são conhecidas como reações Diels-Alder não ativadas.¹⁵

Esta ativação da reação pela presença dos substituintes no dieno e dienófilo é explicada segundo a TOM (Figura 7).

Quando existe um grupo doador de elétrons no dieno e um grupo retirador de elétrons no dienófilo há uma redução na distância entre os orbitais de fronteira e, assim, a reação ocorre mais facilmente. O grupo doador de elétrons faz

¹⁴ a) Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brockson, U. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 5, 597. b) Brocksom, T. J.; Donatoni, M. C.; Uliana, M. P.; Vieira, Y. W. *Quim. Nova*, **2010**, 33, 10, 2211.

¹⁵ Spino, C. *Some Features of [4+2] and [2+2] Cycloadditions*, Editora da UFSCar, São Carlos, **2001**.

com que a energia do HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) do dieno seja aumentada e o grupo retirador de elétrons no dienófilo diminui a energia do LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital). Essa maior proximidade entre as energias dos orbitais faz com que a reação ocorra em condições mais brandas.¹⁵

Numa reação de demanda inversa, o orbital HOMO do dienófilo tem sua energia aumentada pela presença de um grupo doador de elétrons e o LUMO do dieno tem sua energia diminuída pela presença de um grupo retirador de elétrons. Assim, a diferença de energia entre os orbitais de fronteira diminui e facilita a reação.¹⁵

No caso do dieno e dienófilo não serem ativados, a diferença de energia entre os orbitais de fronteira se torna maior o que dificulta a reação necessitando de temperaturas extremamente altas para que a reação ocorra.¹⁵

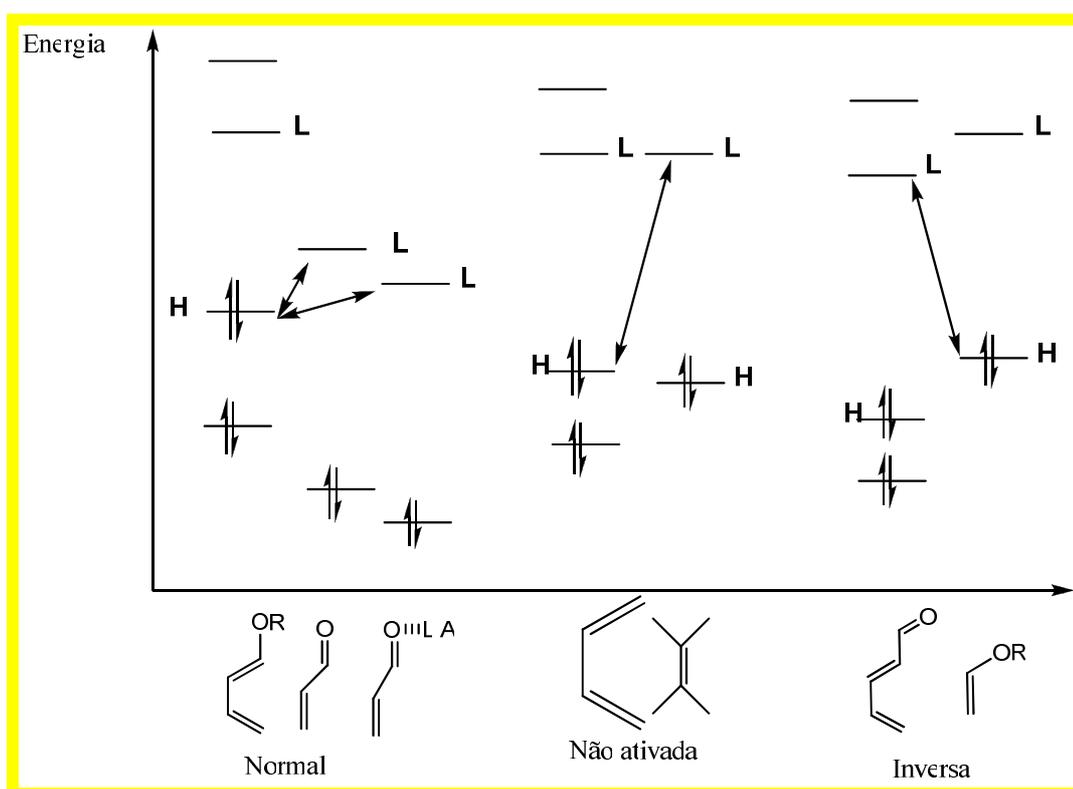


Figura 7: Orbitais moleculares de fronteira nas reações Diels-Alder.

Para que as reações Diels-Alder sejam aceleradas é comum o uso de ácidos de Lewis como catalisadores pois ao se ligarem ao oxigênio da carbonila há uma maior redução na energia do orbital LUMO do dienófilo fazendo com que a reação ocorra mais rapidamente.¹⁵

Nosso grupo de pesquisa vem utilizando há vários anos as *p*-benzoquinonas como dienófilos, no intuito de sintetizar estruturas similares a terpenos naturais e o estudo com estas quinonas permitiu a previsão da quimio-, regio- e estereosseletividade dos produtos formados.

A quimiosseletividade está relacionada ao grupo substituinte presente na quinona. Quando há a presença de um grupo doador de elétrons, a reação ocorrerá na outra dupla ligação. Já quando o grupo substituinte é um retirador de elétrons a reação ocorrerá na dupla que contém este grupo.¹⁶ Este fato está relacionado à diminuição da energia do LUMO na presença de grupos retiradores de elétrons facilitando, assim, a reação nesta dupla. Já a presença de um grupo doador de elétrons faz a energia do orbital LUMO aumentar ainda mais o que facilita a reação na outra dupla.

No caso de quinonas mono substituídas com grupo alquil, a reação se dá na dupla não substituída (Figura 8). Porém, quando *p*-benzoquinonas di-substituídas com grupos alquila são utilizadas ainda não há uma certeza em qual das duplas a reação ocorrerá.¹⁶

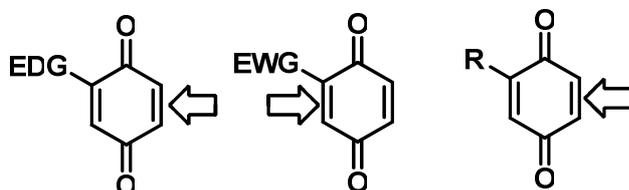


Figura 8: Quimiosseletividade das reações Diels-Alder utilizando *p*-benzoquinonas.

O uso das *p*-benzoquinonas também traz alta regioseletividade à reação e a regioquímica do produto também pode ser facilmente prevista. Se for utilizado um dieno substituído no carbono terminal o produto será majoritariamente *orto*, já para dienos substituídos no carbono não terminal o produto será majoritariamente *para*. Para dienos 1,2-dissubstituídos o grupo terminal é o dominante e dirige a reação para formação do produto *orto*.¹⁶ Estas observações

¹⁶ Brocksom, T.J.; Brocksom, U.; Corrêa, A. G.; Naves, R. M., Silva, F.; Catani, V.; Ceschi, M. A.; Zukerman-Schpector, J.; Tolo, A.P.; Ferreira, M. L. "Diels-Alder Reaction in the Synthesis of Higher Terpenes" in *Organic Synthesis: Theory and Applications*, ed. T. Hudlicky, v. 5, Elsevier Science, 2001, p. 39-87

também podem ser explicadas pela TOM e, para isso, deve levar em consideração o tamanho dos orbitais moleculares das duplas envolvidas do dieno e do dienófilo.

A presença dos substituintes provoca uma polarização nos carbonos das duplas ligações levando a uma diferença no tamanho dos orbitais moleculares. Como ocorre um maior ganho de energia quando dois orbitais de tamanhos similares se sobrepõem, a regioquímica será dirigida neste sentido.

Assim, tomando como exemplo a Figura 9, a presença do substituinte alquílico no dieno causa um maior coeficiente orbitalar do orbital HOMO no carbono com maior densidade eletrônica. No dienófilo, que utiliza o orbital LUMO, o coeficiente orbitalar será maior no carbono com menor densidade eletrônica. Assim, a reação Diels-Alder é dirigida no sentido da formação do produto *orto* ou *para* majoritariamente.¹⁵

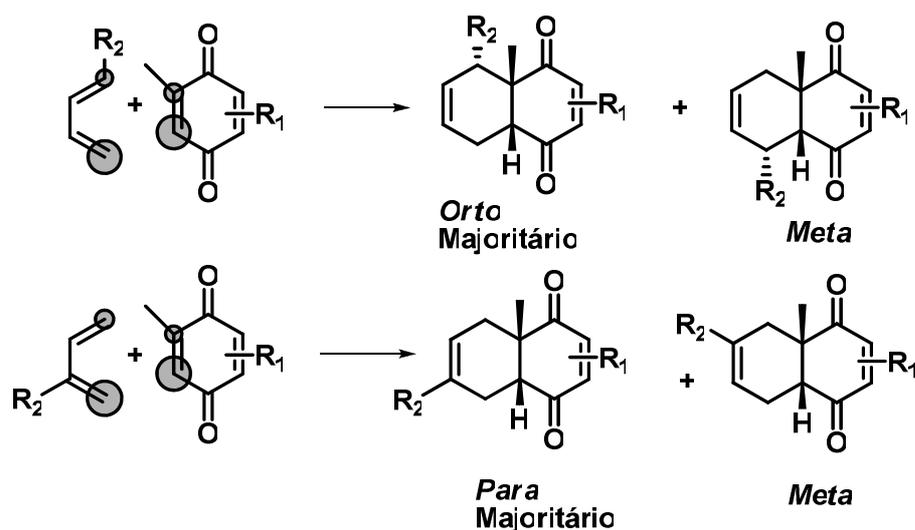


Figura 9: Regiosseletividade das reações Diels-Alder utilizando *p*-benzoquinonas.

A estereoquímica das reações Diels-Alder pode fornecer dois tipos de produtos: um proveniente do estado de transição endo e outro do estado de transição exo. Os cicloadutos obtidos experimentalmente demonstram que o estado de transição endo é mais favorecido pela menor barreira energética que apresenta. Essa menor barreira pode ser explicada pela presença de interações orbitales secundárias não ligantes entre os orbitais p internos do dieno e os orbitais p dos átomos de carbono dos grupos carbonila do dienófilo (Figura 10).

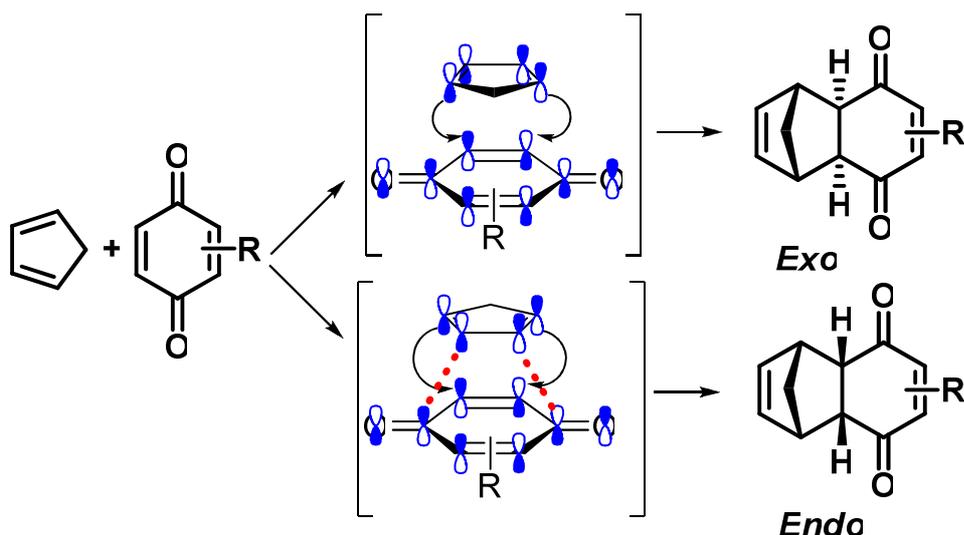


Figura 10: Estereosseletividade das reações Diels-Alder.

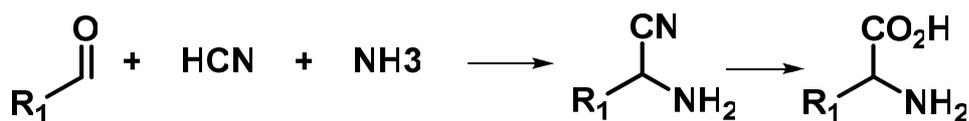
Assim, o produto proveniente do estado de transição endo é cineticamente favorecido e este fato torna a reação Diels-Alder altamente estereosseletiva.

2.1.2. Reações Multicomponentes

As reações multicomponente (MCR, do inglês Multicomponent Reactions) são aquelas onde três ou mais reagentes são colocados juntos num mesmo meio reacional e o produto formado contém porções de todos os reagentes.¹⁷

Essas reações são conhecidas há muitos anos onde o primeiro a reportar este tipo de reação foi Strecker em 1850 que sintetizou α -aminoácidos colocando aldeído, amônia e ácido cianídrico num mesmo frasco reacional obtendo uma α -amino nitrila que, após sofrer hidrólise, resultou no α -aminoácido (Esquema 26)¹⁷.

¹⁷ *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, 1ª edição, 2005.



Esquema 26: Reação de Strecker.

Houve mais algumas contribuições importantes em síntese utilizando reações multicomponentes nos anos seguintes como a reação descoberta por Biginelli em 1893 na síntese de dihidropirimidinas e a reação de Passerini em 1921 na síntese de α -aciloxi carboxamidas.¹⁷ Porém este tipo de reação não foi muito explorada até os anos 70 e 80 onde o interesse por esse tipo de reação aumentou lentamente e a reação de ciclocondensação original foi aos poucos sofrendo variações nos compostos permitindo um acesso cada vez maior a esse tipo de reação.¹⁸

As reações MCR oferecem várias vantagens frente à síntese com múltiplas etapas já que o produto é formado em uma única etapa economizando tempo, etapas de proteção, desproteção e purificação de intermediários, são procedimentos mais simples para se chegar à molécula desejada, são formadas moléculas complexas partindo de compostos simples e é uma síntese com eficiência atômica. Estas reações têm ganhado cada vez mais destaque na composição de bibliotecas de compostos na busca por novos fármacos já que com uma única reação pode-se obter uma variedade de moléculas complexas apenas variando um de seus componentes.

O grupo de Matthias Beller vem publicando desde 2001¹⁹ estudos com as reações multicomponentes onde há uma seqüência reacional dando-se primeiro uma reação de condensação e em seguida uma reação Diels-Alder. O interesse está na formação de 1-acilamino-1,3-dieno, que seria usado como dieno numa posterior reação Diels-Alder na obtenção de ciclohexenos multifuncionalizados que são interessantes para futuras manipulações inclusive na síntese de produtos naturais.

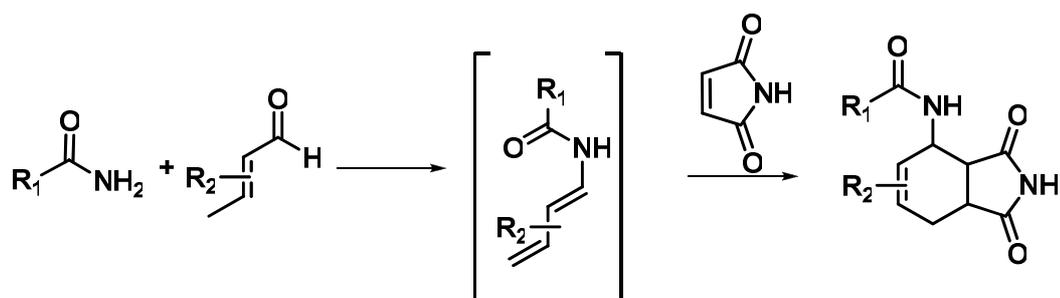
Vários grupos já haviam reportado estudos na síntese destes dienos que eram extraídos e isolados e, em seguida, reagiam com um dienófilo para

¹⁸ Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879

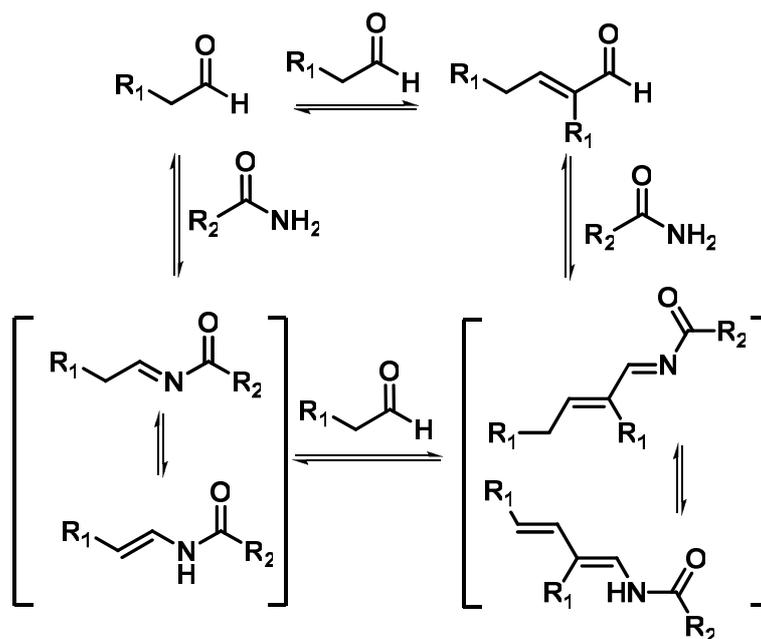
¹⁹ a) Wangelin, A. J. von; Neumann, H.; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Beller, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 18, 2895; b) Neumann, H.; Wangelin, A. J. von; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8398; c) Neumann, H.; Wangelin, A. J. von; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Baumann, W.; Beller, M. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2381; d) Gordes, D.; Wangelin, A. J. von; Klaus, S.; Neumann, H.; Strubing, D.; Hubner, S.; Jiao, H.; Baumann, W.; Beller, M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 845; e) Strubing, D.; Neumann, H.; Hubner, S.; Klaus, S.; Beller, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 20, 4321; f) Strubing, D.; Neumann, Wangelin, A. J. von; Klaus, S.; Hubner, S.; Beller, M. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 10962.

formação do cicloaduto. A inovação do grupo de Beller foi realizar a síntese *in situ* do 1-acilamino-1,3-dieno que reage na seqüência com um dienófilo já presente no meio reacional, obtendo-se o produto final da reação multicomponente (Esquema 27). Esta metodologia tornou possível a síntese destes ciclohexenos multifuncionalizados com rendimentos muito superiores já que a formação do 1-acilamino-1,3-dieno envolve vários equilíbrios (Esquema 28) e seu isolamento sempre teve rendimentos moderados. Já na síntese de Beller, como este dieno é gerado *in situ* e na seqüência já reage com o dienófilo, o equilíbrio é deslocado no sentido da formação do dieno, aumentando assim o rendimento total.

Este grupo já sintetizou mais de 200 compostos variando a estrutura dos reagentes aldeído, amida e dienófilo e ainda substituindo a amida por anidridos, *orto* ésteres e isocianatos.



Esquema 27: Reação multicomponente de Beller.



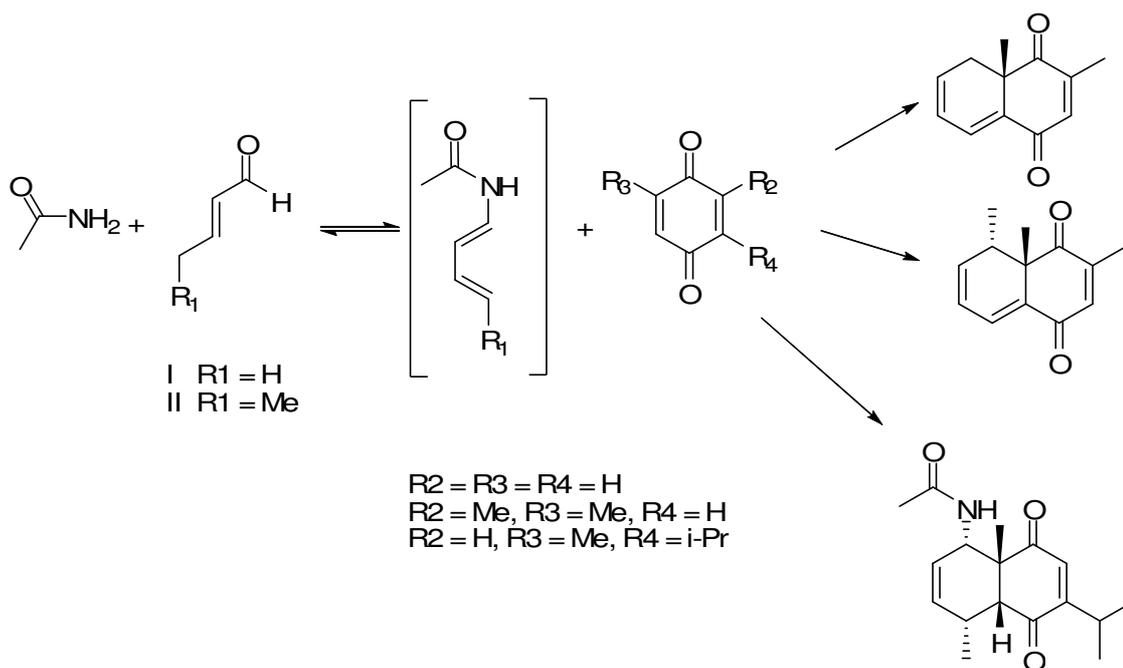
Esquema 28: Equilíbrio envolvido na formação de 1-acilamino-1,3-dieno.

Nosso grupo de pesquisa estuda há alguns anos a síntese de sistemas decalínicos funcionalizados via reações Diels-Alder e a metodologia de Beller despertou interesse para síntese destes compostos através da nova metodologia pela sua versatilidade e economia de tempo²⁰.

Assim, Nakamura foi a primeira a estudar a aplicação desta metodologia em nosso grupo, visando à síntese do esqueleto carbônico dos eudesmanos.²¹ Para isso foram utilizados acetamida, dois aldeídos (I e II) e como dienófilo utilizou-se as quinonas: *p*-benzoquinona, 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona e a timoquinona. O Esquema 29 mostra alguns resultados obtidos.

²⁰ Vieira, Y. W.; Nakamura, J.; Finelli, F. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 2, 448.

²¹ Nakamura, J. "Reações de Diels-Alder intramolecular na síntese de bacanos. Reações de Diels-Alder Multicomponente na síntese de sistemas decalínicos" Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2003**.



Esquema 29: Reação multicomponente de Diels-Alder.

Neste trabalho, a maior dificuldade foi em relação ao solvente utilizado, a N-metil-2-pirrolidona (NMP), que tornava muito trabalhosa a extração do solvente já que ele apresenta alto ponto de ebulição e afinidade pela água. O melhor método encontrado para extração do produto foi utilizando hexano através de um método contínuo por, no mínimo, dois dias.

Visando otimizar as condições e rendimentos das reações MCR utilizando o método de Beller com as *p*-benzoquinonas, Vieira continuou o estudo em nosso grupo utilizando três tipos de aldeídos α,β - insaturados, dois tipos de amidas e seis diferentes *p*-benzoquinonas.²² Os testes foram feitos inicialmente com NMP, como no estudo anterior, variando-se a temperatura, estequiometria e tempo das reações. Porém, apesar das condições de reação terem sido otimizadas, os rendimentos continuavam medianos.

Assim, em uma revisão bibliográfica contínua, verificou-se que o grupo de Beller havia conseguido aumentar os rendimentos de suas reações através da troca de solvente de N-metil pirrolidona (NMP) por tolueno e estas foram chamadas MCRs de segunda geração. Portanto, Vieira²² realizou reações com os mesmos reagentes em tolueno para verificar se as MCRs com *p*-benzoquinonas também teriam seus rendimentos aumentados.

²² Vieira, Y. W. "A Reação de Diels-Alder de *p*-benzoquinonas em Versão Multicomponente" Programa de Pós-Graduação em Química – Dissertação de Mestrado – UFSCar, São Carlos, 2005.

Obtendo o resultado positivo, foi realizado o estudo variando as mesmas condições citadas anteriormente, porém, desta vez, utilizando-se tolueno como solvente. Foi então determinado que as melhores condições para realização destas reações seria a temperatura de 120 °C, em 24 horas, com excesso de 1,5 equivalentes do aldeído e da amida e utilizando tolueno como solvente. Além disso, foi possível utilizar um Dean-Stark para retirar a água formada do meio reacional excluindo assim a necessidade de acrescentar anidrido acético à reação como no caso da utilização da NMP como solvente.

2.1.3 Compostos tricíclicos

A classe dos diterpenos cíclicos representa um importante grupo de produtos naturais principalmente por apresentarem atividades biológicas interessantes. Estes compostos são encontrados como metabólitos secundários de plantas, fungos e corais²³ e representam uma quantidade enorme de substâncias dentro do grupo dos diterpenos di-, tri-, tetra- e macrociclos. Entre eles serão destacados aqui os diterpenos tricíclicos e tetracíclicos, principalmente dos tipos abietano (28), pimarano (29) e naftoquinonas (30) (Figura 11).

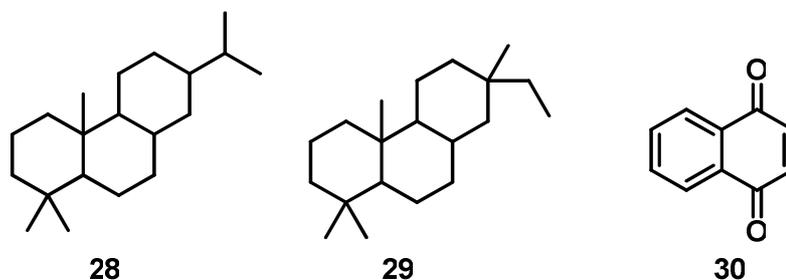


Figura 11: Estruturas de alguns diterpenos.

Na Figura 12 estão representados alguns tipos de diterpenos naturais, isolados de fontes diversas.

²³ Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, 14, 245.

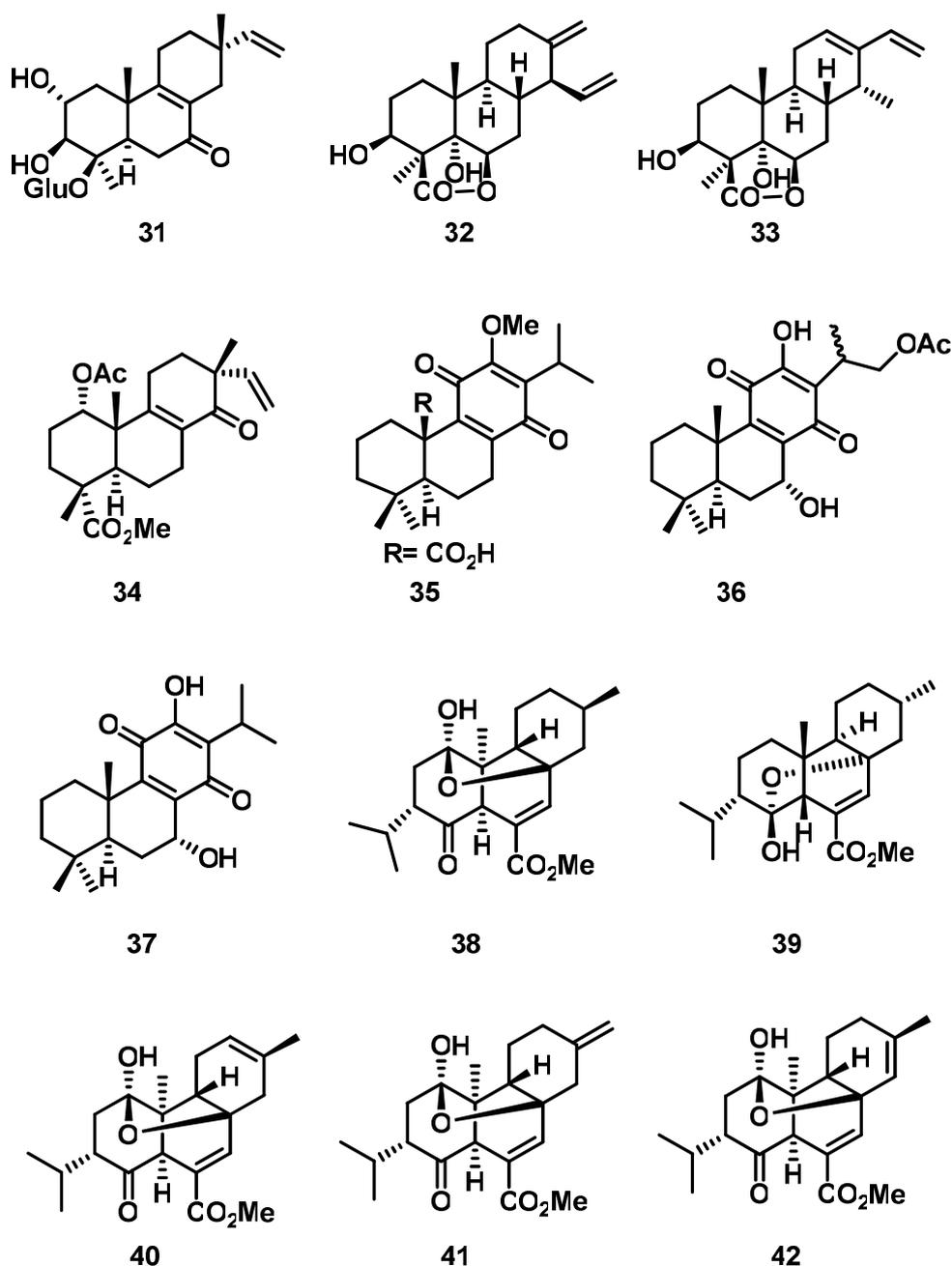


Figura 12: Exemplos de diterpenos cíclicos naturais.

Os compostos **31**, **32** e **33** foram isolados de fungos, sendo o primeiro um glicosídeo citotóxico e os dois últimos compostos antifúngicos.^{23, 24}

Os diterpenos isolados de plantas são inúmeros e os compostos **34** a **37** representam alguns deles isolados de famílias diferentes. O isopimaradieno **34** foi isolado da *Lycopus europaeus*,²³ os compostos **35** e **37** foram isolados de espécies diferentes de *Sálvia sp.*²³ tendo a horminona (**37**) propriedades importantes como

²⁴ Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.*, **2002**, 19, 1.

bactericida, ação antitumoral e fungicida²⁵. Já o composto **36** foi isolado da espécie *Plectranthus heteroensis* e apresenta atividade bactericida e antiviral.²³

Corais vêm se mostrando uma fonte especialmente valiosa de diterpenos estruturalmente diversos.²⁶ As estruturas **38** a **42** representam compostos isolados de corais do gênero *Sarcophyton sp.*

Muitos esforços sintéticos são feitos para se chegar a estruturas de produtos naturais, principalmente aqueles com alguma atividade biológica, ou no controle de pragas, e crescimento de fungos e bactérias.

²⁵ Jassbi, A. R.; Mehrdad, M.; Egtesadi, F.; Ebrahimi, S N.; Baldwin, I.T. *Chemistry & Biodiversity*, **2006**, 3, 916.

²⁶ Anjaneyulu, V.; Makarieva, T. N.; Ilyin, S. G.; Dmitrenok, A. S.; Radhika, P.; Subbarao, P. V.; Nesterov, V. V.; Antipin, M. Y.; Stonik, V. A. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 109.

2.2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi estender o estudo das reações multicomponente de Diels-Alder, agora na síntese de compostos tricíclicos, apresentando uma maneira simples e rápida de obtenção destes compostos funcionalizados.

Para isso, primeiramente foi sintetizado um aldeído α,β -insaturado contendo um anel cicloexano, para então realizar a reação multicomponente de Diels-Alder utilizando este aldeído, uma amida e uma quinona obtendo assim a estrutura do composto tricíclico.

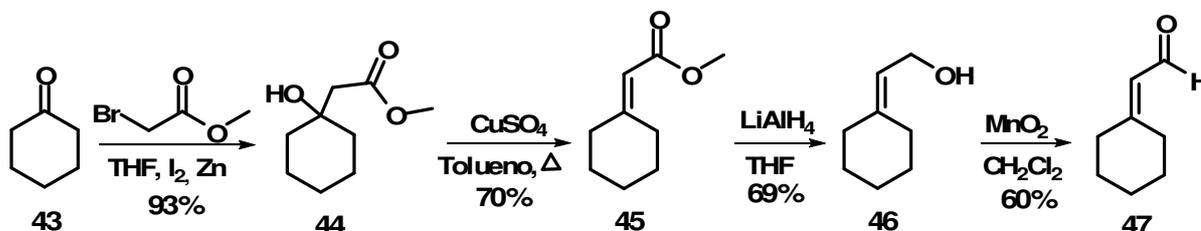
Objetivamos também realizar a reação multicomponente com duas amidas e sete quinonas diferentes no intuito de verificar a reatividade com mudanças na estrutura dos reagentes.

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foi realizado o estudo da reação de Diels-Alder em versão multicomponente de *p*-benzoquinonas com dieno gerado *in situ*, através da reação de condensação de um aldeído α,β -insaturado e uma amida presentes no meio. Assim, para o estudo das reações, foram utilizados dois tipos de amidas comerciais, a benzamida e acetamida. No caso do aldeído foi necessário sintetizá-lo para conseguir a molécula com um anel cicloexano contendo uma dupla ligação exocíclica conjugada à carbonila do aldeído.

2.3.1. Síntese do aldeído α,β -insaturado

Primeiramente desejou-se realizar a síntese do aldeído **47** através da rota demonstrada abaixo (Esquema 30) contendo quatro etapas.

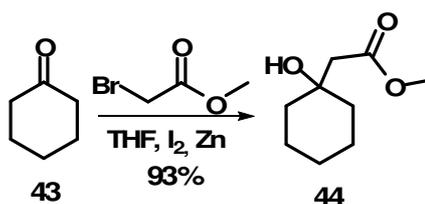


Esquema 30: Rota sintética para o aldeído α,β -insaturado **47** em 4 etapas.

2.3.1.1. Síntese do β -hidroxiéster

Utilizando a ciclohexanona como material de partida, a primeira etapa desta metodologia consistiu numa reação de adição de um grupo éster ao carbono carbonílico desta molécula, utilizando-se a reação de Reformatsky.

Essa reação foi feita em THF seco com metil bromoacetato, zinco e iodo (Esquema 31). Após 1 hora e 50 minutos obteve-se o produto com 93% de rendimento.



Esquema 31: Síntese do β -hidroxiéster **44**.

O composto **44** foi identificado por análises de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN e os dados espectroscópicos estão apresentados na Tabela 12.

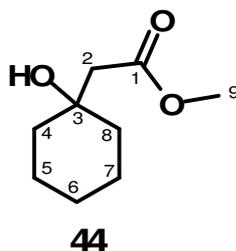
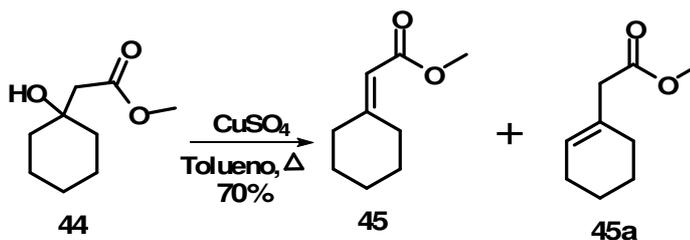


Tabela 12: Dados espectroscópicos do composto **44**.

Número	RMN ^1H (200 MHz- CDCl_3)	RMN ^{13}C (50 MHz- CDCl_3)
	δ (ppm); (multiplicidade, integral)	δ (ppm)
1	-	187,46
2	2,49 (m, 2H)	45,04
3	-	69,98
4	1,42 (m, 1H); 1,48 (m, 1H)	37,33
5	1,65 (m, 2H)	21,90
6	1,65 (m, 2H)	25,49
7	1,65 (m, 2H)	21,90
8	1,42 (m, 1H); 1,48 (m, 1H)	37,33
9	3,71 (s, 3H)	53,00
OH	3,64 (m,1H)	-

2.3.1.2. Síntese do éster α,β - insaturado (45)

Para sintetizar o éster α,β -insaturado foi testada a reação de desidratação do composto **44** (Esquema 32).



Esquema 32: Reação de desidratação do composto **44**.

Primeiramente a reação foi testada utilizando um excesso de sulfato de cobre de 1,4 molar, a uma temperatura de 120 °C por 3 horas. Nestas condições a reação não ocorreu não sendo observado consumo do material de partida. Então a temperatura foi aumentada para 145 °C e o tempo de reação aumentado para 4 horas e 30 minutos e, ainda não foi observado consumo do reagente. Assim, continuou-se a testar mudanças nas condições da reação passando a temperatura para 160 °C por mais 4 horas e para 170 °C por mais 6 horas. Em nenhuma das condições acima a reação ocorreu. Devido a isso, finalizou-se a reação e recuperou-se o material de partida.

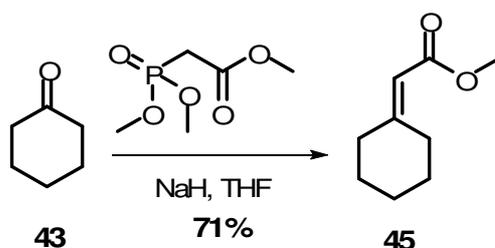
Uma nova tentativa foi feita empregando-se novamente a temperatura de 120 °C e aumentando ainda mais o tempo de reação. Após 15 horas de reação não foi possível observar a formação do produto. A temperatura foi aumentada para 140 °C e também foi colocado um aparelho Dean-Stark na tentativa de retirar a água formada no meio reacional e deslocar o equilíbrio no sentido de formação do produto. Após 18 horas nesta última condição, ainda não se observou a formação de produto.

Uma vez que mudanças na temperatura e tempo de reação não estavam surtindo efeito, uma nova alteração foi testada aumentando o excesso de sulfato de cobre no meio. Utilizou-se, então, o dobro da quantidade inicial de CuSO₄, um excesso de 2,8 molar, com temperatura de 145 °C por 14 horas. Nestas condições observou-se a formação de produto. A reação foi extraída e o produto analisado por espectrometria de massa (EM), cromatografia gasosa (CG) e RMN.

Pelas análises de EM e CG pode-se observar a formação de isômeros do éster desejado com tempo de retenção 8,51 e 9,16 minutos com relação m/z de 154. Através das análises de RMN e CG verificou-se a formação dos produtos com a dupla ligação endocíclica **45a** e exocíclica **45**, onde havia uma porcentagem maior do éster com a dupla ligação endocíclica. A reação foi feita novamente com excesso de 2,8 molar de CuSO₄ e a uma temperatura mais baixa, 95 °C, para verificar se favoreceria a formação do isômero conjugado. Após 24 horas observou-se que ainda o isômero em maior proporção era o isômero com a dupla ligação endocíclica **45a**.

Decidiu-se então testar uma nova metodologia partindo da ciclohexanona e utilizando uma variação da reação de Wittig, visando à formação estereosseletiva do éster conjugado. Para isso foram utilizados trimetilfosfeno

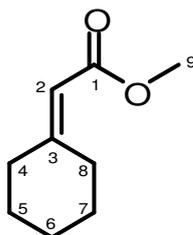
acetato, hidreto de sódio e a ciclohexanona em THF para formação do composto **45** (Esquema 33). O éster fosfonado utilizado forma uma ilida quando desprotonado pelo hidreto que é estabilizada por conjugação. Este ânion enolato formado reage muito bem com aldeídos e cetonas formando alcenos, numa reação estereosseletiva conhecida como reação de Horner-Wadsworth-Emmons. Esta metodologia ainda apresentava a vantagem de se obter o éster conjugado em apenas uma etapa.



Esquema 33: Síntese do composto **45**.

Após 24 horas uma alíquota da reação foi injetada no CG verificando-se que houve consumo do material de partida e formação de um produto. Este foi purificado por coluna cromatográfica flash e posteriormente identificado por RMN como sendo o éster **45**. Depois de devida purificação, obteve-se o composto **45**, um óleo amarelo, com rendimento de 71%. Obteve-se, também, em pequena proporção, o éster não conjugado com a dupla ligação interna ao anel o qual foi identificado por CG após a purificação do produto.

A Tabela 13 apresenta os dados espectroscópicos de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN obtidos para o composto **45**.



45

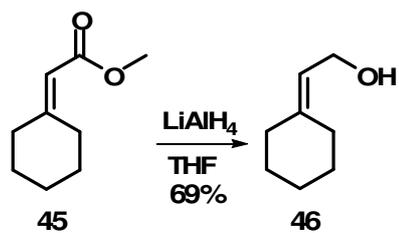
Tabela 13: Dados espectroscópicos do composto **45**.

Número	RMN ¹ H (200 MHz-CDCl ₃)	RMN ¹³ C (50 MHz-CDCl ₃)
	δ (ppm); (multiplicidade, integral)	δ (ppm)
1	-	167,12
2	5,61 (m, 1H)	112,51
3	-	163,78
4	2,20 (m, 2H)*	29,77
5	1,62 (m, 2H)	27,73*
6	1,62 (m, 2H)	26,16
7	1,62 (m, 2H)	28,54*
8	2,83 (m, 2H)*	37,90
9	3,68 (s, 3H)	49,22

* valores intercambiáveis.

2.3.1.3. Síntese do enol

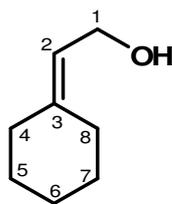
Para obtenção do enol **46** foi realizada uma reação de redução do éster conjugado **45** utilizando-se hidreto de lítio e alumínio em THF seco (Esquema 34). Para que a reação ocorresse foi necessário secar o THF usado na reação por duas vezes consecutivas, sendo previamente seco com potássio metálico e em seguida com hidreto de lítio e alumínio.



Esquema 34: Síntese do enol **46**.

Após 1 hora a reação foi finalizada e o produto extraído. Este foi purificado por coluna cromatográfica obtendo-se 69% de rendimento.

A Tabela 14 apresenta os dados espectroscópicos de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN obtidos para o composto **46**.



46

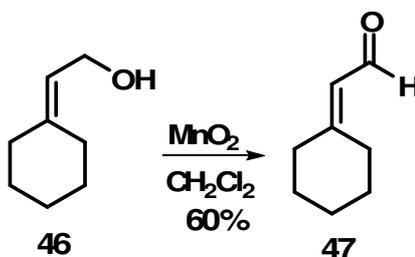
Tabela 14: Dados espectroscópicos do composto **46**.

Número	RMN ¹ H (200 MHz-CDCl ₃)	RMN ¹³ C (50 MHz-CDCl ₃)
	δ (ppm); (multiplicidade, integral)	δ (ppm)
1	4,14 (m, 2H)	58,49
2	5,36 (m, 1H)	121,94
3	-	146,11
4	1,72 (m, 2H)*	30,68***
5	1,55 (m, 2H)	28,81**
6	1,55 (m, 2H)	26,65
7	1,55 (m, 2H)	28,37**
8	2,15 (m, 2H)*	30,86***
OH	3,68 (m, 1H)	-

* valores intercambiáveis.

2.3.1.4. Síntese do aldeído α,β-insaturado (47)

O aldeído **47** foi obtido através da oxidação do enol **46** sintetizado anteriormente. Para isso foi utilizado MnO₂ como oxidante e diclorometano seco como solvente (Esquema 35).



Esquema 35: Síntese do aldeído α,β-insaturado.

Nesta reação foram testados dois tipos de MnO_2 , um comercial (Aldrich) e um previamente preparado (verificar seção 2.5.2.5). Ao se utilizar o MnO_2 preparado 2 dias antes de se executar a reação constatou-se que a mesma ocorreu em um menor tempo reacional e em presença de um menor excesso deste oxidante do que quando se utilizou a reagente comercial disponível no laboratório. Assim, utilizando o MnO_2 preparado no laboratório, observou-se por CCD e CG que o produto havia sido formado após 1 hora de reação. Este foi extraído e purificado obtendo-se um óleo amarelo, com 60% de rendimento.

O aldeído α,β -insaturado **47** foi identificado primeiramente por espectrometria de massas apresentando pico do íon molecular com m/z 124. Posteriormente foi feita a análise de ^1H -RMN e os dados espectroscópicos obtidos estão apresentados na Tabela 15.

O aldeído foi guardado diretamente no congelador, como produto bruto da reação e após purificado. Mesmo nestas condições, a baixas temperaturas e ao abrigo da luz, mostrou-se instável formando um sólido após alguns dias de armazenamento. Devido a isso, o aldeído foi sintetizado várias vezes, pois não era possível estocá-lo, e usado dentro de poucos dias nas reações Diels-Alder multicomponente.

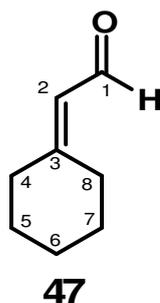


Tabela 15: Dados espectroscópicos do composto **47**.

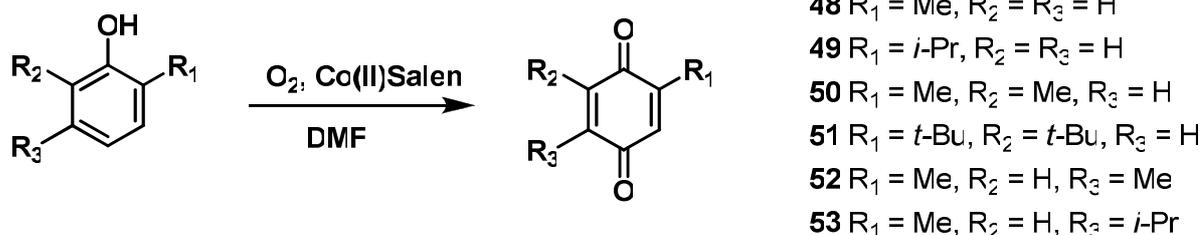
Número	RMN ^1H (200 MHz- CDCl_3)
	δ (ppm); (multiplicidade, integral)
1	10,01 (m, 1H)
2	5,31 (m, 1H)
3	-
4	2,30 (m, 2H)*
5	1,69 (m, 2H)
6	1,69 (m, 2H)
7	1,69 (m, 2H)
8	2,72 (m, 2H)*

* valores intercambiáveis.

2.3.2. Síntese das *para*-benzoquinonas

As *p*-benzoquinonas foram obtidas através da oxidação de seus respectivos fenóis, através de uma metodologia simples desenvolvida em nosso laboratório.²⁷ Nesta metodologia o fenol é oxidado na presença do catalisador Co(II)Salen através de um fluxo contínuo de oxigênio gasoso utilizando DMF como solvente (Esquema 36).

²⁷ a) Uliana, M. P.; Vieira, Y. W.; Donatoni, M. C.; Corrêa, A. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *J. Braz. Chem. Soc.*; **2008**, 19, 8, 1484. b) Dockal, E. R.; Cass, Q. B.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Corrêa, A. G. *Synth. Commun.*, **1985**, 15, 1033.



Esquema 36: Síntese das *p*-benzoquinonas.

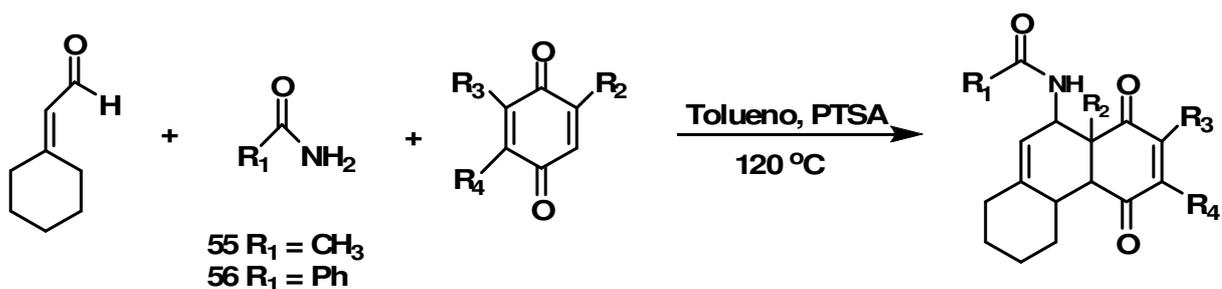
Este método fornece as *p*-benzoquinonas com bons rendimentos os quais estão descritos na seção 2.5.3.

Apenas a *p*-benzoquinona **54** ($R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$) utilizada nos estudos foi aquela disponível comercialmente. No entanto foi necessária a purificação prévia da mesma antes de utilizá-la nas reações de Diels-Alder, já que esta é bastante instável, e sofre degradação levando ao escurecimento da mesma. Esta *p*-benzoquinona foi purificada através do método de sublimação.

2.3.3. Reações multicomponente de Diels-Alder

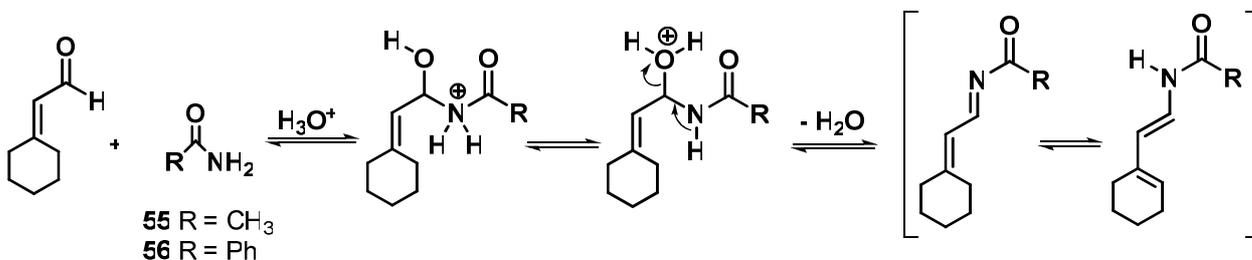
As condições utilizadas nas reações multicomponente de Diels-Alder foram as melhores encontradas no estudo de otimização destas reações realizado por Vieira.²²

Assim, as condições foram: realizar as reações utilizando excesso de 1,5 equivalentes do aldeído e da amida, com tempo de reação de 24 horas, utilizando tolueno com solvente e quantidade catalítica de PTSA, a temperatura de 120 °C e utilizar também um Dean-Stark para retirar a água formada no meio reacional. O Esquema 37 representa a reação com o regioisômero majoritário, conforme previsto pelos aspectos teóricos de regioseletividade da reação de Diels-Alder.



Esquema 37: Representação geral das reações de Diels-alder na versão MCR.

Nestas reações, o dieno é gerado *in situ* através de sucessivos equilíbrios da reação de condensação da amida com o aldeído (Esquema 38).



Esquema 38: Proposta de formação do dieno *in situ*.

Como mencionado anteriormente, a água liberada no meio reacional na etapa de formação do dieno pode ser removida através do uso de um Dean-Stark, levando ao deslocamento do equilíbrio da reação no sentido de formação dos produtos e eliminando-se assim a necessidade de se adicionar anidrido acético à reação para tal propósito.

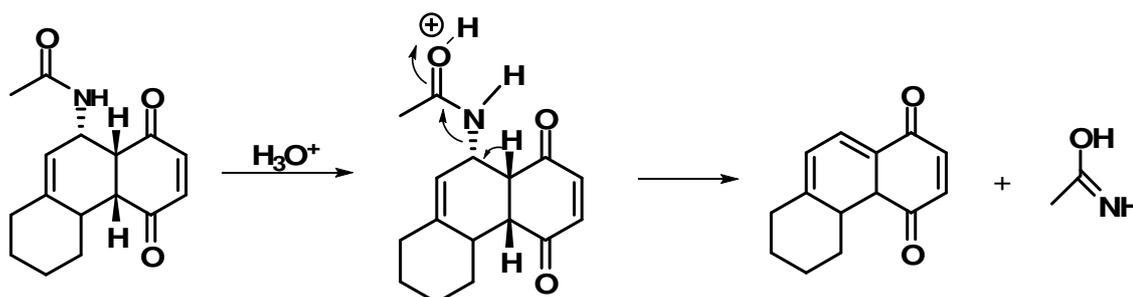
Realizou-se a reação de cada uma das sete quinonas com duas amidas diferentes, acetamida e benzamida, nas reações MCR. Todas as reações foram extraídas após 24 horas resfriando a solução e evaporando-se o solvente sob pressão reduzida. Em seguida, foram realizadas cromatografias em coluna de cada reação para purificação dos produtos obtidos. Posteriormente os produtos obtidos foram submetidos a análises espectroscópicas (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, I.V) e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/MS).

2.3.3.1. MRC com *p*-benzoquinona (54)

As análises das frações obtidas, após a separação por coluna cromatográfica da MCR com a *p*-benzoquinona **54** e acetamida **55**, foram feitas primeiramente através de CG/MS.

Na reação com a acetamida verificou-se a presença do pico do íon molecular com m/z 212. Esta massa corresponde ao cicloaduto com a eliminação do grupo amida e aromatização do anel formado na cicloadição. Essa eliminação do grupo amida também foi relatada por Vieira ²² em seus estudos sobre a reação de Diels-Alder em versão multicomponente de *p*-benzoquinonas com acetamida ou benzamida e o *trans*-pentenal.

Uma proposta do mecanismo para a perda do grupo amida seria pela eliminação anti-periplanar do hidrogênio da junção de anéis com o grupo amida, através da protonação do oxigênio (Esquema 39).



Esquema 39: Proposta para perda do grupo amida.

Em seguida, o produto formado pela eliminação do grupo amida pode eliminar mais dois átomos de hidrogênio da junção de anéis ocorrendo a aromatização do anel fornecendo o produto **57** (Figura 13).

A confirmação da formação do produto sem o grupo substituinte e com aromatização do anel formado foi feita por análise de 1H -RMN e ^{13}C -RMN.

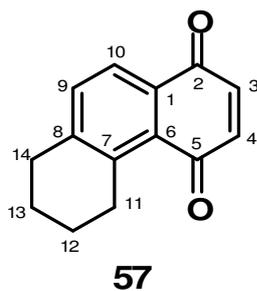
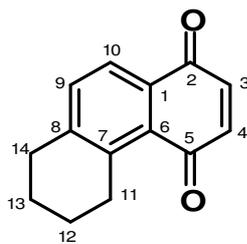


Figura 13: Produto da Diels-Alder/ MCR com *p*-benzoquinona e acetamida.

Observou-se no espectro de ^1H do produto obtido a presença de sinais em 7,43 e 7,90 correspondentes aos átomos de hidrogênio do anel aromático H-9 e H-10, respectivamente, e também a ausência de sinal característico do hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo amida. Além disso, o espectro de ^{13}C deste produto apresentou apenas quatro sinais na região de carbonos sp^3 , referentes aos carbonos C-11, C-12, C-13 e C-14, e oito na região de carbonos insaturados, não apresentando sinal referente à carbonila da amida, confirmando a formação do produto **57**.

Os dados espectroscópicos correspondentes ao composto **57** estão apresentados na Tabela 16.



57

Tabela 16: Dados espectroscópicos do composto **57**.

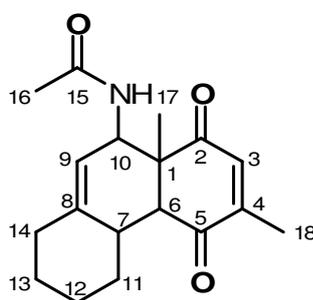
Número	RMN ¹ H (400 MHz-CDCl ₃)	RMN ¹³ C (100 MHz-CDCl ₃)
	δ ppm (multiplicidade, integração, <i>J</i> (Hz))	δ (ppm)
1	-	129,40
2	-	185,57
3	6,85 (d, 1H, 1,52)	136,38
4	6,85 (d, 1H, 1,52)	140,61
5	-	187,65
6	-	132,52
7	-	140,89
8	-	145,61
9	7,43 (d, 1H, 8,08)	134,49
10	7,90 (d, 1H, 8,08)	124,26
11	3,26 (t, 2H, 6,32)	31,20
12	1,77 – 1,87 (m, 2H)	21,83
13	1,77 – 1,87 (m, 2H)	22,97
14	2,89 (t, 2H, 6,57)	28,61

Na reação da *p*-benzoquinona **54** com a benzamida **56** observou-se a formação do produto com o mesmo pico do íon molecular com *m/z* 212, indicando a formação do mesmo cicloaduto proveniente da perda do grupo amida e aromatização do anel. Isso foi confirmado pela análise dos espectros de ¹H-RMN e ¹³C-RMN que apresentaram os mesmo deslocamentos encontrados para o produto **57** formado na reação com a acetamida.

Os rendimentos foram de 17% e 14% nas reações com a acetamida e benzamida, respectivamente.

2.3.3.2. MCR com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (52)

Analisando as frações obtidas, após separação em coluna cromatográfica do produto da reação de Diels-Alder em versão multicomponente da 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona **52** com acetamida **55**, por CG/MS, verificou-se a presença do pico do íon molecular com m/z 301. Esta massa se refere exatamente ao cicloaduto **58** contendo o grupo amida (Figura 14). A confirmação da estrutura do produto desta reação de Diels-Alder, sem a perda do grupo amida, foi feita através da análise dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN.



58

Figura 14: Produto da MCR com 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e acetamida.

Através da análise do espectro de ^1H -RMN, verificou-se a presença do grupo amida pelo singlete em 2,05 ppm correspondente a metila C-16 ligada a carbonila do mesmo, e um dubleto em 7,32 ppm do hidrogênio ligado ao nitrogênio. No espectro de ^{13}C -RMN foi possível observar um sinal em 25,98 ppm correspondente a metila do grupo amida C-16 e o carbono da carbonila C-15 deste grupo em 170,08 ppm.

A confirmação da formação do cicloaduto pode ser constatada ainda pela presença de um singlete em 1,38 ppm que foi atribuído aos átomos de hidrogênio H-17 do grupo metila da junção dos anéis. Os átomos de hidrogênio desse grupo metila apresentam deslocamento químico em campo mais alto quando este grupo está ligado a um átomo de carbono sp^3 no cicloaduto, do que quando está ligado a um átomo de carbono sp^2 na *p*-benzoquinona de partida. Foi observado também no espectro de RMN do cicloaduto **58** um dubleto em 3,20 ppm o qual foi atribuído ao átomo de hidrogênio H-6 da junção dos anéis, sendo este dubleto

proveniente do acoplamento de H-6 com o átomo de hidrogênio H-7 da junção dos outros dois anéis. O multiplete em 4,56 ppm foi atribuído ao átomo de hidrogênio H-10 que está ligado ao átomo de carbono que contém o grupo amida ligado a ele.

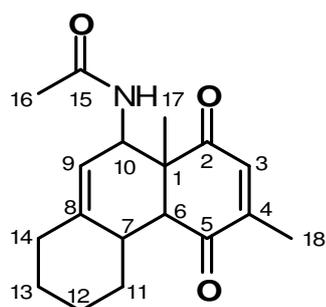
A análise de CG/MS também mostrou a presença de um só produto, indicando que a reação foi regio- e estereosseletiva. Com base nos aspectos teóricos da regioseletividade da reação de Diels-Alder, assumiu-se que o regioisômero formado é aquele em que o grupo amida possui relação *orto* com o grupo metila da junção de anéis. O par de elétrons do átomo de nitrogênio do grupo amida ligado na posição terminal do dieno, pode se conjugar com o carbono carbonílico desse grupo mas também pode sofrer conjugação com o sistema de elétrons π do dieno fazendo com que uma maior densidade eletrônica esteja localizada na outra posição terminal deste dieno. Assim o coeficiente orbitalar desse átomo de carbono será maior.

Já na 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**52**) o maior coeficiente orbitalar (em relação ao orbital LUMO) encontra-se no carbono da dupla ligação que não está ligado a metila. Devido ao fato de que há um ganho máximo de energia quando orbitais de coeficientes orbitales próximos se sobrepõem, o carbono de maior coeficiente no dieno irá interagir com o carbono de maior coeficiente no dienófilo levando a formação do cicloaduto onde o grupo amida possui relação *orto* com o grupo metila da junção de anel (Figura 9).

De acordo com a estereosseletividade da reação de Diels-Alder assumiu-se que o cicloaduto formado na reação é proveniente do estado de transição *endo*, onde o grupo metila da junção de anel possui relação *trans* com o grupo amida.

Após purificação do produto bruto em coluna cromatográfica, o rendimento da reação foi de 37%.

A Tabela 17 apresenta os dados espectroscópicos obtidos para o composto **58**.



58

Tabela 17: Dados espectroscópicos do composto **58**.

Número	RMN ¹ H (400 MHz-CDCl ₃)	RMN ¹³ C (100 MHz-CDCl ₃)
	δ ppm (multiplicidade, integração, J (Hz))	δ (ppm)
1	-	49,58
2	-	200,85
3	6,47 (d, 1H, J = 1,50)	136,39
4	-	149,95
5	-	204,09
6	3,20 (d, 1H, J = 8,04)	51,53
7	2,46 (m, 1H)	35,60
8	-	139,80
9	5,24 (m, 1H)	120,83
10	4,56 (m, 1H)	58,58
11	1,73 (m, 2H)	33,44
12	1,13 – 1,33 (m, 2H)	27,05
13	0,97 – 1,07 (m, 1H); 1,13 – 1,33 (m, 1H)	27,66
14	1,93 – 1,96 (m, 1H); 2,19 – 2,23 (m, 1H)	40,00
15	-	170,08
16	2,05 (s, 3H)	25,98
17	1,38 (s, 3H)	23,54
18	1,99 (d, 3H, J = 1,50)	15,46
NH	7,32 (d, 1H, J = 9,72)	-

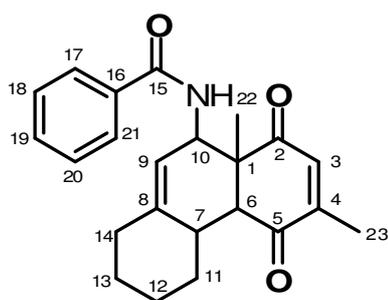
Na reação com a benzamida **56**, analisaram-se as frações obtidas após a separação por cromatografia via CG/MS. Verificou-se a presença do pico do íon molecular com m/z 242. Esta massa é referente ao cicloaduto sem o grupo

amida, portanto, por esta análise, havia-se pensado que o produto teria perdido o grupo por protonação do nitrogênio, como descrito anteriormente.

Porém, em seguida, realizou-se a análise por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN onde foi verificado claramente a presença do grupo amida (Figura 15) pelos multipletos em 7,50 e 7,88 ppm referentes aos átomos de hidrogênio do anel aromático da amida H-17 ao H-21, e um dubleto em 8,22 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio, no espectro de ^1H . No espectro de ^{13}C , identificaram-se os sinais em 134,25; 128,59; 127,03 e 131,58 ppm referentes aos átomos de carbono do anel aromático C-16 ao C-21 e em 167,12 ppm referente ao carbono da carbonila da amida C-15.

Os sinais que confirmaram a formação do cicloaduto foram o singlete em 1,45 ppm referente aos átomos de hidrogênio da metila da junção de anel H-22, um dubleto em 3,29 ppm referente ao hidrogênio H-6 da junção de anel e um multiplete em 4,83 ppm referente ao H-10.

Provavelmente, a razão para não se ter observado o pico do íon molecular da massa do produto com o grupo amida, é que este grupo pode ser perdido no processo de ionização, uma vez que a massa do cicloaduto sem o grupo amida é o primeiro pico da fragmentação encontrado no espectro de massas, como foi observado para o cicloaduto da reação com a acetamida.

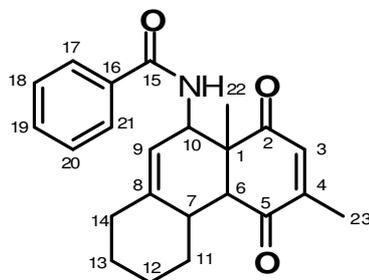


59

Figura 15: Produto da MCR com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e com a benzamida.

O composto **59** foi obtido com rendimento de 41%.

Os dados espectroscópicos obtidos para este cicloaduto **59** estão apresentados na Tabela 18.



59

Tabela 18: Dados espectroscópicos do composto **59**.

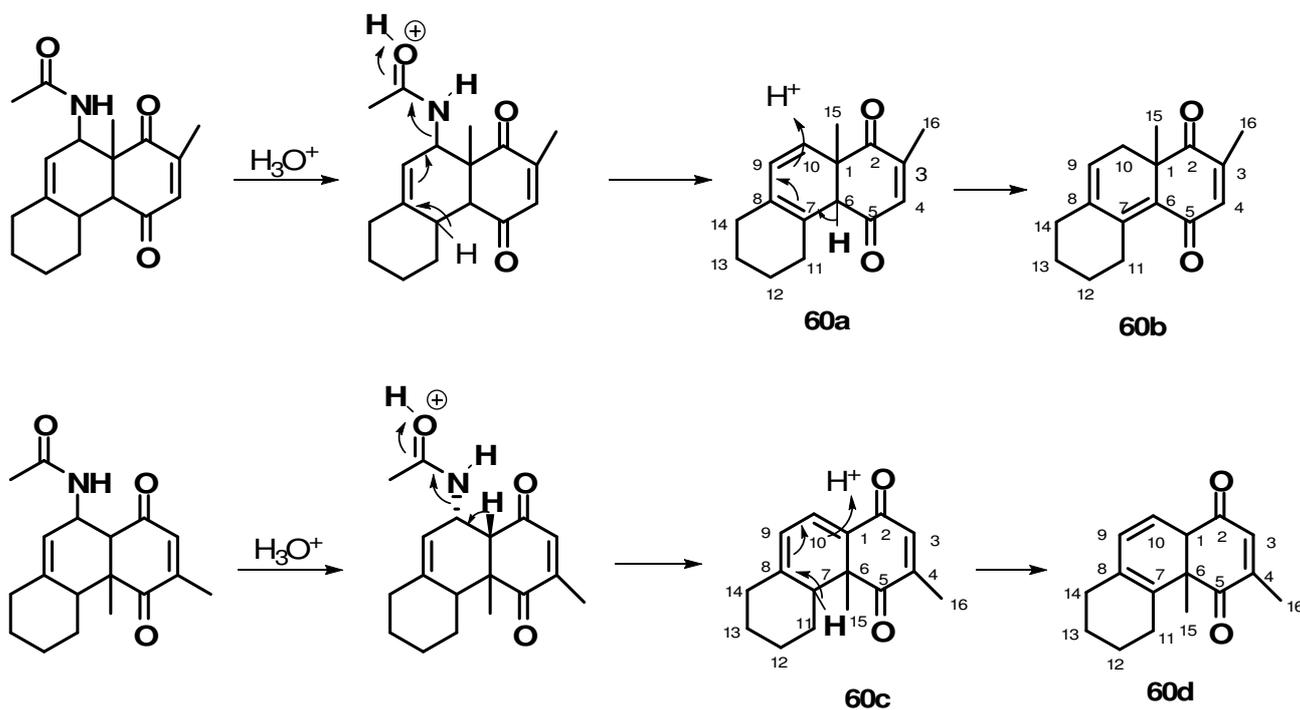
Número	RMN ¹ H (400 MHz-CDCl ₃)	RMN ¹³ C (100 MHz-CDCl ₃)
	δ ppm (multiplicidade, integração, J (Hz))	δ (ppm)
1	-	49,78
2	-	200,97
3	6,51 (d, 1H, J = 1,66)	136,47
4	-	150,12
5	-	204,44
6	3,29 (d, 1H, J = 7,91)	52,07
7	2,52 (m, 1H)	35,69
8	-	140,11
9	5,36 (m, 1H)	120,73
10	4,83 (m, 1H)	58,61
11	1,76 (m, 2H)	33,62
12	1,21 – 1,33 (m, 2H)	27,13
13	1,04 – 1,14 (m, 1H); 1,21 – 1,33 (m, 1H)	27,74
14	1,97 (m, 1H); 2,23 – 2,28 (m, 1H)	40,15
15	-	167,12
16	-	134,25
17	7,87 – 7,89 (m, 1H)	128,59
18	7,46 – 7,56 (m, 1H)	127,03
19	7,46 – 7,56 (m, 1H)	131,58
20	7,46 – 7,56 (m, 1H)	127,03
21	7,87 – 7,89 (m, 1H)	128,59
22	1,45 (s, 3H)	26,30
23	2,02 (d, 3H, J = 1,66)	15,57
NH	8,22 (d, 1H, J = 9,36)	-

2.3.3.3. MCR com a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (50)

Após separação por coluna cromatográfica, as frações com produto da reação da 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona **50** com a acetamida **55** foram analisadas por CG/MS. Verificou-se a presença do pico do íon molecular com m/z 242, correspondendo ao cicloaduto sem o grupo amida.

Em seguida, foi realizada a análise por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN. No espectro de ^1H -RMN, confirmou-se a perda do grupo amida ao se observar a ausência do dubleto, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio e ausência do sinal dos átomos de hidrogênio da metila do grupo acetamida. No espectro de ^{13}C -RMN, foi observada, também, a ausência do sinal do carbono da carbonila da amida.

Em relação a regioseletividade da reação, havia a possibilidade de formação do isômero *orto* **60a** ou *meta* **60c** e ainda a possibilidade de formação de isômeros destes dois, **60b** e **60d**, provenientes dos rearranjos das duplas ligações (Esquema 40), similar ao resultado obtido no estudo de Vieira.²²



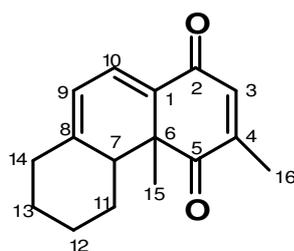
Esquema 40: Possíveis regioisômeros formados na MCR com 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona e acetamida.

Analisando o espectro de ^1H -RMN, notou-se a presença de dois dubletos em 7,06 e 5,94 ppm e um quadrupletto em 6,82 ppm. Assim, já foi possível

descartar o isômero **60b**, pois ele apresentaria apenas dois sinais nesta região de carbono sp^2 . Já o isômero **60d** possivelmente apresentaria um duplo dubleto nesta região correspondente ao hidrogênio da posição 10 sendo este duplo dubleto gerado a partir do acoplamento de H-10 com os átomos de hidrogênio H-1 e H-9. Porém não foi observado nenhum sinal semelhante a este no espectro de ^1H -RMN do produto obtido e portanto pode-se concluir que o produto formado não foi o cicloaduto **60d**. Assim, restaram apenas os isômeros **60a** e **60c** sendo necessário analisar outra região do espectro para concluir qual o isômero formado.

O isômero **60a** apresentaria um sinal característico do hidrogênio da junção de anel na posição 6, entre 3,0 e 3,5 ppm, o que não foi encontrado no espectro. Portanto, conclui-se que o isômero formado foi o **60c**, proveniente do cicloaduto *meta* em relação ao grupo amida posteriormente perdido.

A Tabela 19 apresenta os dados espectroscópicos de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN obtidos para o cicloaduto **60c**.



60c

Tabela 19: Dados espectroscópicos do composto **60c**.

Número	RMN ¹ H (400 MHz-CDCl ₃)	RMN ¹³ C (100 MHz-CDCl ₃)
	δ ppm (multiplicidade, integração, J (Hz))	δ (ppm)
1	-	140,21
2	-	184,87
3	6,82 (q, 1H, J = 1,52)	121,30
4	-	158,20
5	-	200,99
6	-	48,28
7	2,65 (dd, 1H, J = 8,84; 3,28)	50,72
8	-	146,84
9	5,94 (d, 1H, J = 5,81)	114,80
10	7,06 (d, 1H, J = 5,81)	131,73
11	1,72 – 1,79 (m, 2H)	32,19
12	1,51 – 1,63 (m, 2H)	29,80
13	1,00 – 1,10 (m, 1H); 1,38 – 1,42 (m, 1H)	27,59
14	2,22 – 2,30 (m, 1H); 2,41 – 2,45 (m, 1H)	37,51
15	1,35 (s, 3H)	26,38
16	2,03 (d, 3H, J = 1,52)	16,51

O composto **60c** foi obtido com 45% de rendimento.

Foi realizado posteriormente a reação de Diels-Alder em versão multicomponente da 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**50**) com a benzamida (**56**) e o aldeído **47**. O produto bruto dessa reação foi purificado por coluna cromatográfica e

as frações obtidas nessa purificação foram submetidas a análise por CG/MS. A análise dos espectros de massa obtidos permitiu identificar a presença do pico do íon molecular com relação m/z de 242, semelhante ao que foi encontrado no caso da reação da *p*-benzoquinona **50** com a acetamida.

Ao analisar os resultados obtidos da fração com o produto por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN, observou-se uma mistura de substâncias que não foi possível ser separada. Porém, identificou-se a presença de dois isômeros do cicloaduto contendo o grupo amida, que seriam o cicloaduto *orto* **61a** e o *meta* **61b** considerando a metila em relação ao grupo amida (Figura 16).

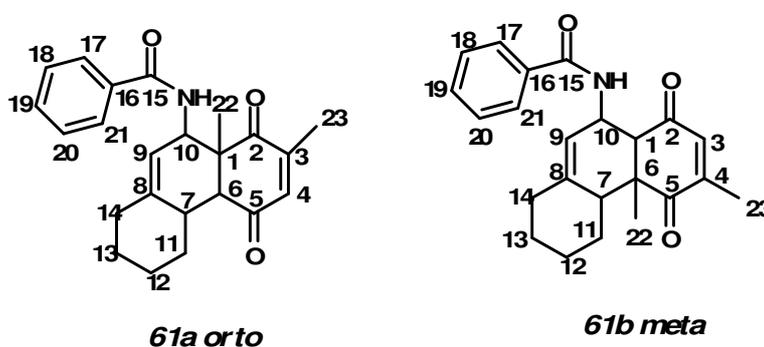


Figura 16: Produtos da MCR com 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona e benzamida.

No espectro de ^1H -RMN, pela presença de dois dubletos em 8,04 e 8,06 ppm, verificou-se a presença dos dois isômeros contendo o grupo amida, pois o sinal encontrado é característico do hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo amida que acopla com H-10. Os sinais entre 7,30 e 7,88 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio dos anéis aromáticos provenientes dos grupos benzamida dos dois regioisômeros obtidos, o que comprova mais uma vez a permanência do grupo. Verificou-se também dois quadrupletos com intensidades diferentes em 6,56 e 6,83 ppm, referentes ao H-4 do isômero *orto* e H-3 de isômero *meta* que acoplam com a metila. Foram identificados novamente os dois isômeros pela presença de dois dubletos em 2,04 e 2,06 ppm, com diferentes intensidades referentes aos sinais dos H-23 das metilas e em 1,28 e 1,36 ppm referentes aos átomos de hidrogênio H-22 das metilas das junções de anéis.

Através da análise das metilas em 1,28 e 1,36 ppm, verificou-se que o isômero majoritariamente formado foi o *meta* já que o sinal em 1,28 apresentou maior intensidade e foi atribuído ao isômero *meta* pois sua metila na posição 22

encontra-se em uma região mais blindada que a metila na posição 22 do isômero orto ficando, portanto, em campo mais alto.

Na análise do espectro de ^{13}C -RMN foi identificado os sinais referentes as duas carbonilas da amida na posição 15 em 163,89 e 165,69 ppm.

Devido a todos esses sinais encontrados na análise por RMN, concluiu-se que a análise por CG/MS identificou apenas a fragmentação dos cicloadutos formados, o que pode ser explicado pela perda do grupo no processo de ionização.

A proporção obtida de cada isômero foi calculada através da integração dos sinais em 6,56 e 6,83 ppm obtendo-se a relação de 1,7 do regioisômero *meta* para 1 do regioisômero *orto*.

O rendimento encontrado para a mistura dos isômeros *orto* e *meta* foi de 26%.

2.3.3.4. MCR com 2-metil-*p*-benzoquinona (48)

O produto bruto da reação entre a 2-metil-*p*-benzoquinona **48** e acetamida **55** foi purificado através de coluna cromatográfica e as frações obtidas foram analisadas primeiramente por CG/MS, encontrando-se picos do íon molecular com m/z 226 e 228, tendo o produto com a massa 226 em maior proporção. A massa 226 seria a do cicloaduto com a perda do grupo amida e aromatização do anel e a massa 228, a do cicloaduto com perda do grupo sem aromatização do anel, formando uma mistura de produtos que não foi possível separar.

Para confirmar o produto obtido foi feita a análise por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN. No espectro de ^1H -RMN, foi observado que o grupo amida realmente havia sido perdido pela ausência de sinais em torno de 4,5 ppm, referente ao hidrogênio H-10 (Figura 17) caso o carbono C-10 estivesse ligado ao nitrogênio do grupo amida, e a ausência de sinal do átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio. Essa eliminação do grupo amida também foi confirmada pela análise do espectro de ^{13}C -RMN, onde não foi encontrado sinal referente a carbono carbonílico do grupo amida.

A aromatização do cicloaduto formado foi confirmada pela presença de sinais entre 7,38 e 7,98 ppm no espectro de ^1H referentes aos átomos de hidrogênio do anel aromático.

Conclui-se que foram obtidos dois regioisômeros, referentes à reação do dieno na dupla ligação não substituída da quinona **48** (Figura 17). Essa confirmação pode ser feita pela análise do espectro de ^1H -RMN que apresentou dois dubletos, um em 2,14 ppm e o outro em 2,16 ppm em proporções diferentes, referentes as duas metilas na posição 15 de cada isômero, e dois quadrupletos em 6,71 e 6,75 ppm em proporções diferentes, referentes ao H-4 do isômero **62a** e H-3 do isômero **62b**.

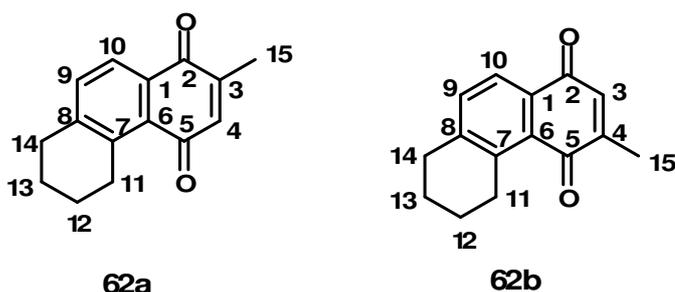


Figura 17: Produtos formados na MCR com 2-metil-*p*-benzoquinona e acetamida.

A presença de dois isômeros também foi confirmada pelos quatro sinais das carbonilas nas posições 2 e 5 de cada isômero no espectro de ^{13}C -RMN.

Pelo espectro de ^1H -RMN foi verificada também a possível formação de dois cicloadutos formados a partir da reação do lado substituído da quinona pela presença de dois singletos em 1,27 e 1,29 ppm referentes às metilas de junção de anel que ficam em campo mais alto. A formação destes isômeros explicaria também a presença do pico do íon molecular com massa 228 pois o grupo amida pode ser eliminado nestes cicloadutos, mas não é possível ocorrer aromatização do anel já que a metila se encontra em uma junção, sendo o carbono ligado a ela quaternário. Porém, não foi possível verificar a presença dos carbonos referentes às carbonilas na posição 2 e 5 devido, provavelmente, a menor proporção formada destes isômeros.

Na reação com a benzamida **56**, o produto bruto também foi purificado por coluna cromatográfica e as frações obtidas analisadas primeiramente por CG/MS. Nesta análise foram encontrados picos do íon molecular com m/z 226 e 228 indicando a formação de produtos sem o grupo amida, com aromatização do anel e sem aromatização do anel.

Para confirmar os produtos obtidos, foram analisados os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN.

Pela análise do espectro de ^1H -RMN pode-se notar uma semelhança grande nos sinais encontrados neste espectro e no espectro da mistura de cicloadutos obtidos da reação com a acetamida. Foram encontrados dois dubletos em 2,12 e 2,14 ppm, referentes às metilas na posição 15 de cada isômero e dois quadrupletos em 6,70 e 6,73 ppm, referentes aos átomos de hidrogênio H-4 do isômero **62a** e H-3 do isômero **62b**. Também foram observados os sinais entre 7,36 e 7,98 ppm, referentes aos átomos de hidrogênio dos anéis aromáticos confirmando a formação dos mesmos produtos, **62a** e **62b**, semelhantes aos da reação da *p*-benzoquinona **48** com a acetamida **55**. Porém, este espectro apresentou uma complexidade maior. Isto indica a presença de mais produtos que poderiam ser cicloadutos que não perderam o grupo amida ou que perderam o grupo, mas não houve aromatização do anel explicando a massa com *m/z* 228 encontrada no espectro de massas.

A região dos átomos de hidrogênio do anel aromático, acima de 7,38 ppm, apresentou uma maior complexidade no espectro de ^1H -RMN na reação com a benzamida do que na reação com a acetamida indicando possivelmente a presença do grupo benzamida. Este fato também pode ser concluído pela análise do espectro de ^{13}C -RMN que apresentou sinal em 171,20 ppm referente à carbonila do grupo benzamida. Além deste sinal, foi observado também um sinal em 4,16 ppm que pode ser referente ao H-10 se houver a presença do grupo amida na molécula.

Como não foi possível a separação desta mistura de produtos, não se pode determinar com certeza os cicloadutos formados além dos isômeros **62a** e **62b**.

2.3.3.5. MCR com a timoquinona (53)

O produto bruto obtido na reação entre a timoquinona **53** e a acetamida **55** foi purificado por coluna cromatográfica e as frações obtidas foram analisadas por CG/MS. Nesta análise observou-se a presença do pico do íon molecular com *m/z* 270 indicando a massa do cicloaduto sem o grupo amida.

Porém, ao analisar os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foi observado claramente a formação do cicloaduto contendo o grupo amida pelos sinais em 4,56 ppm referente ao H-10, que cai em campo mais baixo devido ao C-10 estar ligado ao nitrogênio, e em 7,30 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (Figura 18). No espectro de ^{13}C -RMN observou-se o sinal em 170,12 ppm, referente à carbonila do grupo amida.

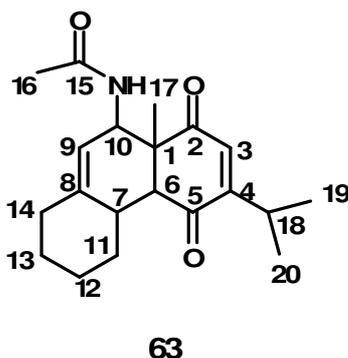


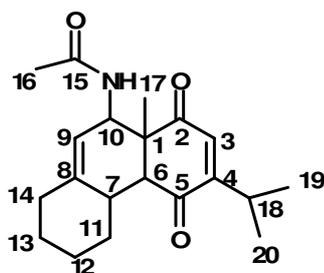
Figura 18: Produto da MCR com timoquinona e acetamida.

Novamente o pico do íon molecular da massa do produto com o grupo amida não foi observado, provavelmente pela possibilidade do grupo ser perdido no processo de ionização.

O deslocamento observado para a metila em 1,36 ppm confirma a formação do cicloaduto, já que o deslocamento desta metila na quinona apresenta-se em campo mais baixo, em torno de 2,0 ppm. Isto também confirma que a cicloadição foi quimiosseletiva ocorrendo na dupla ligação da quinona contendo a metila. Se a reação ocorresse na dupla contendo o grupo isopropila, o deslocamento da metila também estaria em torno de 2,0 ppm.

A reação também foi regioseletiva, observando-se apenas um regioisômero o qual assumiu-se que seja o *orto* pela regras de regioseletividade das reações de Diels-Alder. Também, não foi observado a presença de um duplo dubleto em torno de 2,6 ppm (como obtido na reação com a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona com a acetamida, onde foi obtido o produto *meta*) no espectro de ^1H -RMN que seria referente ao acoplamento entre o H-7 e H-11, se o produto fosse o *meta* com relação a metila e o grupo amida.

A Tabela 20 apresenta os dados espectroscópicos encontrados para o cicloaduto **63**.



63

Tabela 20: Dados espectroscópicos do composto **63**.

Número	RMN ¹ H (400 MHz-CDCl ₃)	RMN ¹³ C (100 MHz-CDCl ₃)
	δ ppm (multiplicidade, integração, <i>J</i> (Hz))	δ (ppm)
1	-	58,63
2	-	200,21
3	6,40 (d, 1H; 1,04)	133,88
4	-	158,82
5	--	204,73
6	3,19 (d, 1H; 7,91)	49,56
7	2,48 (m, 1H)	40,11
8	-	139,91
9	5,24 (m, 1H)	120,70
10	4,56 (m, 1H)	51,47
11	1,72 (m, 2H)	33,42
12	1,25 (m, 2H)	26,85
13	0,97 (m, 1H); 1,25 (m, 1H)	27,09
14	1,96 (m, 1H); 2,20 (m, 1H)	35,70
15	-	170,12
16	2,04 (s, 3H)	26,18
17	1,36 (s, 3H)	23,59
18	2,96 (hept, 1H; 1,04)	27,74
19	1,13 (d, 3H; 6,66)	21,28*
20	1,13 (d, 3H; 6,66)	21,58*
NH	7,30 (d, 1H, 8,74)	-

* valores intercambiáveis.

O composto **63** foi obtido com rendimento de 20%.

Na reação com a benzamida **56**, o produto bruto obtido também foi purificado por coluna cromatográfica e as frações obtidas analisadas por CG/MS. Para esta reação foi encontrado o mesmo pico do íon molecular com m/z 270.

Para se confirmar a estrutura do produto obtido foram analisados os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN e, por esta análise, verificou-se uma mistura complexa de produtos que não foi possível de ser separados.

Porém, foi possível identificar sinais que demonstraram que, em um dos produtos formados, não houve a eliminação do grupo amida. Os sinais que permitiram chegar a essa conclusão foram dois dubletos em 8,20 e 8,21 ppm, referentes ao átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio; multipletos entre 7,39 e 7,87 ppm, referentes aos átomos de hidrogênio de anéis aromáticos e um sinal em 4,86 ppm, referente ao H-10 do anel que acopla com o hidrogênio ligado ao nitrogênio (Figura 19).

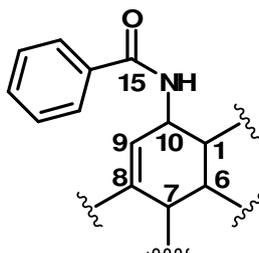


Figura 19: Parte de um cicloaduto com o grupo amida.

A formação do produto da cicloadição também pode ser confirmada pelos sinais de um dubleto em 3,25 ppm, referente ao H-6 da junção de anel, um multipletos em 5,34 ppm, referente ao H-9 e dois singletos em 1,42 e 1,44 ppm, referentes a metila na posição 1 ou 6.

Foi possível identificar também a presença de mais do um isômero pelos dois dubletos em 8,20 e 8,21 ppm, mencionados acima e pela presença de mais de um duplo dubleto na região de 1,10 a 1,30 ppm, referente as metilas do grupo isopropil.

Apesar da complexidade do espectro de ^1H -RMN observou-se que não havia duplos dubletos abaixo de 1,0 ppm, o que indica que a reação ocorreu apenas do lado da dupla ligação da quinona contendo o grupo metila.

Se a reação ocorresse do lado da dupla que contem o grupo isopropila, as metilas deste grupo cairiam em campo mais alto, abaixo de 1,0 ppm, pois o grupo isopropila estaria ligado a um carbono sp^3 e não mais a um carbono sp^2 . Assim, foi possível concluir que a reação foi quimiosseletiva.

2.3.3.6. MCR com a 2-isopropil-*p*-benzoquinona (49)

Após realizar a MCR com a 2-isopropil-*p*-benzoquinona **49** e acetamida **55**, o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica e as frações obtidas foram analisadas por CG/MS. Através desta análise, verificou-se o pico do íon molecular com m/z 254 e 256 referentes a cicloadutos com perda dos grupos amida, com aromatização do anel e sem aromatização do anel, respectivamente.

Para confirmar a formação destes produtos foram realizadas análises de 1H -RMN e ^{13}C -RMN.

Através da análise do espectro de 1H -RMN verificou-se primeiramente que o grupo amida realmente havia sido perdido pela ausência de sinal em torno de 4,5 ppm, característico do cicloaduto com o grupo amida, referente ao H-10 quando o nitrogênio do grupo amida está ligado ao C-10 (Figura 19) e pela presença de sinais entre 7,34 e 7,92 ppm, referentes aos átomos de hidrogênio de anéis aromáticos. A perda do grupo também foi confirmada pelo espectro de ^{13}C -RMN onde não se observou sinal de carbonila da amida.

Observou-se também no espectro de 1H -RMN a formação de quatro isômeros pela presença de quatro duplos dubletos em 0,90; 0,98; 1,17 e 1,21 ppm referentes as metilas do grupo isopropila. A análise destes sinais leva a conclusão de que foram formados dois isômeros do produto da cicloadição provenientes da reação na dupla não substituída da quinona e outros dois isômeros provenientes de reação na dupla substituída com o grupo isopropil da quinona (Figura 20). Isto se deve aos deslocamentos químicos encontrados para os dubletos, sendo os que ficaram abaixo de 1,0 ppm, referentes aos cicloadutos **64a** e **64b**, pois o grupo isopropil está ligado a um carbono sp^3 , e os que ficaram acima de 1,0 ppm são referentes aos cicloadutos **64c** e **64d** onde os grupos isopropil estão ligados a carbonos sp^2 menos blindados.

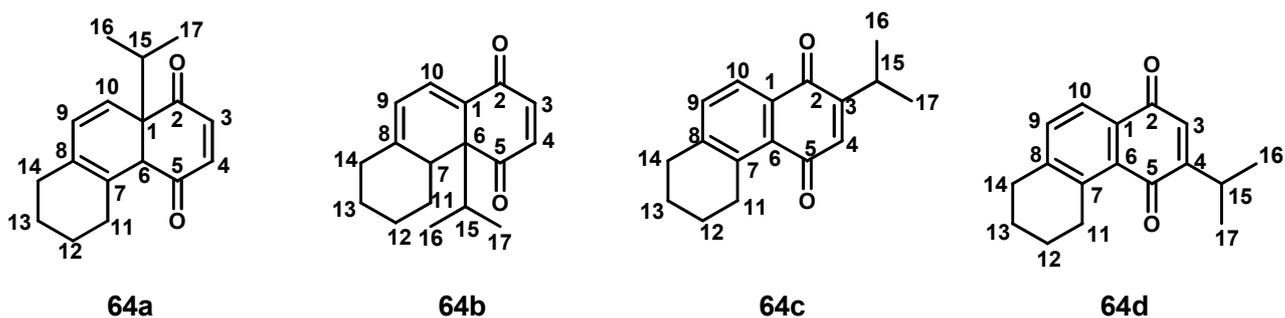


Figura 20: Isômeros formados na MCR com 2-isopropil-*p*-benzoquinona e acetamida.

Na reação com a benzamida **56**, o produto bruto também foi purificado por coluna cromatográfica e as frações obtidas foram analisadas por CG/MS. Através desta análise foi encontrado o pico do íon molecular com m/z 256 indicando a perda do grupo amida sem aromatização do anel e outro com m/z 254 indicando a perda do grupo com aromatização do anel.

Para confirmar os produtos formados foram realizadas análises de $^1\text{H-RMN}$ e $^{13}\text{C-RMN}$.

Através da análise dos espectros observou-se que havia sido formada uma mistura de produtos. Porém, foi possível identificar a presença de um produto formado a partir da cicloadição do dieno na dupla não substituída da 2-isopropil-*p*-benzoquinona com a presença do grupo amida (Figura 21). Essa conclusão foi feita através da análise do espectro de $^1\text{H-RMN}$ dessa mistura, onde foi possível observar a presença de um multiplete em 4,34 ppm, o qual foi atribuído ao átomo de hidrogênio H-10; um dubleto em 8,19 ppm, referente ao átomo hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio; um multiplete em 5,30 ppm, o qual foi atribuído ao H-9 e pelos multipletos na região entre 7,39 e 7,72 ppm, referentes aos átomos de hidrogênio do anel aromático do grupo amida, confirmando, assim, a formação do cicloaduto.

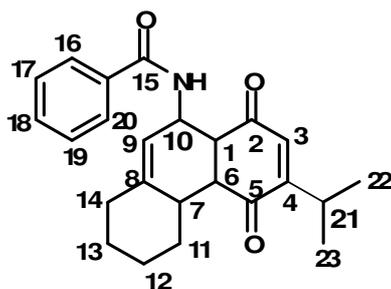


Figura 21: Produto da reação entre a 2-isopropil-*p*-benzoquinona com a benzamida.

Apesar de uma das massas encontradas ter apresentado relação m/z de 256, indicando à perda do grupo amida, a identificação do produto com grupo pode ser explicada pela perda deste no processo de ionização, sendo identificada apenas à massa do cicloaduto sem o grupo amida na análise por CG/MS.

Já os sinais referentes ao produto com m/z 254 não puderam ser identificados devido aos deslocamentos dos átomos de hidrogênio do cicloaduto com eliminação do grupo amida, e com aromatização do anel apresentarem-se nas mesmas regiões do espectro que os sinais do cicloaduto com o grupo amida.

2.3.3.7. MCR com a 2,6-di-*tert*-butil-*p*-benzoquinona (51)

Os produtos brutos obtidos para as reações multicomponente, com a 2,6-di-*tert*-butil-*p*-benzoquinona (51), utilizando a acetamida (55) e outra utilizando a benzamida (56), foram separados por coluna cromatográfica e as frações obtidas, analisadas por CG/MS.

Nestas análises não foi encontrado nenhum pico do íon molecular com a massa do cicloaduto com o grupo amida ou sem ele indicando que não houve a reação com a quinona 51.

A falta de reatividade encontrada para estas reações pode estar relacionada ao efeito estérico provocado pelos grupos volumosos *tert*-butil ligados em ambas as duplas ligações da 2,6-di-*tert*-butil-*p*-benzoquinona 51. A presença de dois grupos *tert*-butil na quinona provavelmente provoca um grande impedimento estérico na aproximação com o dieno, que, neste caso,

também apresenta grupos volumosos nas duas extremidades, que são o cicloexano e o grupo amida, fazendo com que a aproximação entre dieno e dienófilo não seja suficiente para a reação ocorrer por nenhuma das faces do dieno.

Outra explicação possível para a falta de reatividade da quinona **51** frente à reação de cicloadição de Diels-Alder/ MCR com o dieno gerado *in situ* é o efeito eletrônico de doação de elétrons dos grupos terc-butil às duplas ligações do dienófilo as quais estão ligados, por hiperconjugação. Esse efeito leva a um aumento da energia do orbital LUMO do dienófilo fazendo que a diferença de energia entre este orbital com o orbital HOMO do dieno seja suficientemente grande para que a energia de ativação da reação não seja ultrapassada nas condições reacionais utilizadas, levando à não ocorrência de reação.

Para conseguir a formação do cicloaduto, se a barreira energética for a única dificuldade encontrada para a reação não ocorrer, poderia ser testada a reação em temperaturas mais altas ou com catálise.

Analisando os resultados obtidos para todas as reações realizadas, pode-se observar que as quinonas simétricas (*p*-benzoquinona, 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona) são mais estereosseletivas do que as não simétricas sendo formado, na maioria das reações, tanto com a acetamida quanto com a benzamida, apenas um produto nas reações com as quinonas simétricas.

Das quinonas não simétricas, a mais quimiosseletiva foi a timoquinona onde as reações MCR efetuadas com esta quinona e a acetamida e com a benzamida, separadamente, apresentaram a formação de cicloadutos onde a reação ocorreu apenas na dupla ligação contendo o grupo metila. O fato desta quinona não simétrica ser a mais quimiosseletiva talvez esteja ligado ao maior volume do grupo isopropila que causa um maior efeito estérico do que a metila quando ele se encontra na junção de anéis, além de ser mais difícil o dieno se aproximar de um grupo mais volumoso.

Comparando-se as quinonas não simétricas mono-substituídas, 2-metil- e 2-isopropil-*p*-benzoquinona, notou-se que a reação ocorre em ambos os lados delas sendo formados vários produtos tanto na reação com a benzamida como na reação com a acetamida. As reações com estas quinonas

apresentaram, portanto, quimio- e regioseletividade menores na formação de compostos tricíclicos.

Em relação à utilização da acetamida ou da benzamida, foi possível notar que não há uma grande diferença de reatividade entre as duas pois houve a formação de produtos da cicloadição, tanto utilizando uma como a outra. Quando foi possível calcular os rendimentos, estes não apresentaram diferenças significativas comparando-se as reações entre a mesma quinona utilizando a acetamida ou utilizando a benzamida. Porém, foi possível observar que a eliminação do grupo amida ocorre com maior frequência quando a reação é feita com a acetamida. Nas reações com a benzamida, todas formaram pelo menos um produto que manteve o grupo amida na molécula, com exceção da reação com a *p*-benzoquinona **54**.

2.4. Conclusão e perspectivas

Foi possível concluir que a metodologia das reações multicomponentes de Diels-Alder utilizando-se o aldeído **47**, as amidas **55** e **56** e as p-benzoquinonas **48**, **49**, **50**, **52**, **53** para síntese de compostos tricíclicos apresentou-se bastante viável, sendo um método simples e rápido de obter estes compostos funcionalizados.

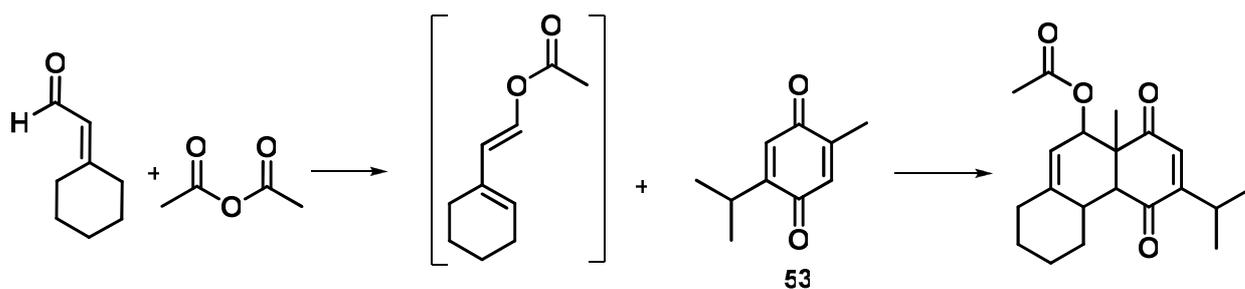
A metodologia para obtenção do aldeído α,β -insaturado **47** partindo-se da reação de Wittig e, na seqüência, realizando uma reação de redução e outra de oxidação, apresentou-se também bastante viável e com bons rendimentos. O único inconveniente é que este aldeído sofre decomposição rapidamente tendo-se a necessidade de utilizá-lo nas MRCs dentro de poucos dias após sua obtenção.

Pela formação dos cicloadutos, concluiu-se que o dieno é gerado *in situ* de forma eficiente e satisfatória reagindo na seqüência com a quinona presente no meio formando-se os cicloadutos.

As reações multicomponentes apresentaram rendimentos razoáveis podendo, como perspectivas para futuros estudos, alterar o solvente e diminuir a temperatura da reação na tentativa de evitar a formação de outros produtos da condensação do aldeído com a amida e verificar se há uma melhora na seletividade das reações formando-se uma menor quantidade de isômeros.

Uma outra condição que poderia ser testada é a catálise com ácidos de Lewis na reação multicomponente utilizando a di-t-butil-p-benzoquinona a fim de se verificar se ativando a quinona é possível ocorrer a reação e, conseqüentemente, a formação do cicloaduto.

Além das reações multicomponentes com as amidas descritas, foi realizada também uma MCR entre o aldeído **47**, a timoquinona **53** e anidrido acético, ao invés de se utilizar a amida. Nesta reação o dieno é gerado *in situ*, através da condensação do aldeído com o anidrido, apresentando um grupo éster no lugar do grupo amida no dieno (Esquema 41). Esta reação foi testada com o intuito de formar um cicloaduto contendo um grupo éster, pela maior facilidade deste grupo sofrer transformações em relação ao grupo amida, sendo possível alterar a estrutura do cicloaduto formado para se chegar a estruturas cada vez mais próximas de diterpenos naturais tricíclicos.



Esquema 41: MCR entre a timoquinona, aldeído α,β -insaturado e anidrido acético.

Ao purificar o produto bruto desta reação, as frações foram analisadas por CG/MS onde foi observado que sobrou uma grande quantidade da quinona **53**. Observou-se também a formação do produto desejado com m/z 330 que corresponde exatamente à massa do cicloaduto tricíclico com o grupo éster. Como não foi possível purificar totalmente o produto obtido, não se obteve os dados de RMN para este cicloaduto. No entanto, a fragmentação do produto com m/z 330 confirma a formação do cicloaduto.

Este foi um resultado preliminar demonstrando que as MCRs também podem ser realizadas com as *p*-benzoquinonas e anidrido acético na síntese de compostos tricíclicos.

Como perspectivas futuras, pretende-se melhorar as condições desta reação até que se encontre as melhores, fornecendo rendimentos satisfatórios e possibilitando a síntese de estruturas com esqueleto de diterpenos naturais.

2.5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

2.5.1. Generalidades

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

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono 13 foram obtidos em espectrômetro Bruker ARX-400 (DQ-UFSCar) e Bruker ARX-200 (DQ-UFSCar). O solvente utilizado foi o CDCl_3 e como padrão de referencia interna foi utilizado o trimetilsilano (TMS).

Os valores de deslocamento químico foram referidos em unidade 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), m (multiplete), q (quadruplete), dd (duplo dubleto), hept (hepteto).

As fases orgânicas obtidas após as extrações das reações foram secas com sulfato de sódio ou magnésio anidros e concentradas sob pressão reduzida, utilizando evaporador rotatório.

Para cromatografia em camada delgada (CCD) analítica, foram preparadas placas de sílica (sílica-gel 60 G – F254 com indicador de fluorescência) com 0,25 mm de espessura, por meio de uma mistura na proporção 1:2 de sílica/água.

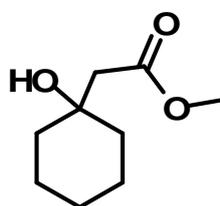
Os produtos de reação foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel Aldrich 230-400 mesh ASTM (sílica “flash”).

As análises por cromatografia em fase gasosa foram realizadas com uma coluna capilar D.B – 5 (30 metros; 0,25 mm de diâmetro interno) acoplada a um cromatógrafo a gás SHIMADZU GC-17 A, provido de um detector por ionização em chama, com uma rampa de aquecimento de 70 a 250° C, a uma taxa de 8° C/mim. Para as análises das reações multicomponentes a rampa de aquecimento foi de 70 a 280 °C, com uma taxa de aquecimento de 9 °C/min. Utilizou-se nitrogênio como gás de arraste.

Os espectros de massa foram obtidos em um cromatógrafo gasoso SHIMADZU CG 17 A em coluna capilar D.B – 5 (30 metros; 0,25 mm de diâmetro interno) acoplado a um detector de espectrometria de massas SHIMADZU-QP5000 (DQ-UFSCar) com ionização por impacto eletrônico (70 eV).

2.5.2. Preparação do aldeído α,β -insaturado

2.5.2.1. Síntese do metil 2-(1-hidroxicicloexil)acetato ²⁸



44

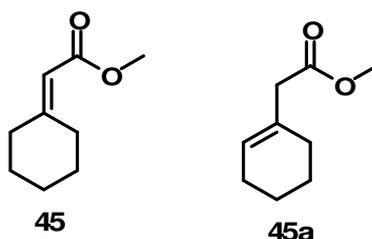
Em um balão de duas bocas de 50 mL adaptado com condensador de refluxo, foram adicionados THF seco (6,40 mL), 0,67g (10,20 mmol) de zinco em pó e uma quantidade catalítica de iodo sob atmosfera inerte. Esta suspensão foi agitada e aquecida a 65° C por 30 minutos. Adicionou-se à esta suspensão uma solução contendo 0,50g (5,10 mmol) de ciclohexanona e 0,70 mL (7,65 mmol) de metil bromoacetato em 3,80 mL de THF seco, gota a gota sob constante agitação.

Após o início da reação exotérmica, o aquecimento foi cessado e a adição dos reagentes foi ajustada para garantir um refluxo suave. Quando a reação se estabeleceu, a mistura foi aquecida novamente por 1 hora e depois resfriada. O zinco que não reagiu foi filtrado com Celite e lavado com acetato de etila (50 mL). A fase orgânica composta foi lavada com solução de HCl 5% (20 mL) e com solução saturada de NaCl (10 mL) e, em seguida, foi seca com sulfato de magnésio e concentrada. O rendimento da reação foi de 93% obtendo-se 0,81g do produto.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ : 1,42 (m, 2H); 1,48 (m, 2H); 1,65 (m, 6H); 2,49 (m, 2H); 3,64 (m, 1H); 3,71 (s, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ : 21,90; 25,49; 37,33; 45,04; 53,00; 69,98; 187,46.

2.5.2.2. Síntese do metil 2-cicloexilideno acetato e metil 2-cicloexenilacetato



Em um balão de 100 mL adaptado com um condensador de refluxo, barra magnética e septo de borracha, adicionou-se 0,81 g (4,73 mmol) do β -hidroxiéster, 74,00 mL de tolueno seco e 2,11 g (13,24 mmol) de CuSO₄ desidratado na estufa, sob atmosfera inerte. Colocou-se então o balão em banho de óleo a 145 °C com agitação constante.

Após 14 horas, o aquecimento foi cessado e o balão resfriado. A solução resultante foi filtrada com funil analítico e o solvente foi evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna com eluente hexano/acetato de etila 9:1.

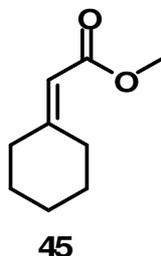
Foi obtido 0,51 g da mistura de isômeros com 70% de rendimento.

Isômero **45a** (majoritário)

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ : 1,58 (m, 4H); 1,99 (m, 4H); 2,94 (s, 2H); 3,66 (s, 3H); 5,59 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ : 25,24; 26,52; 28,11; 29,84; 49,32; 52,10; 123,80; 130,65; 172,46.

2.5.2.3. Síntese do metil 2-cicloexilideno acetato através da reação de Wittig²⁹



Uma solução de metil fosfonoacetato (0,76g; 4,20 mmol) em THF seco (1 mL) foi adicionada gota a gota durante 30 minutos à uma suspensão, sob agitação constante, de NaH (0,10 g; 4,40 mmol) em THF seco (8 mL) à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. Após 45 minutos, uma solução de ciclohexanona (0,39 g; 4,00 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada gota a gota durante 30 minutos. A mistura foi refluxada por 24 horas, resfriada a 5 °C e uma solução saturada de NH₄Cl (4 mL) foi adicionada gota a gota. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (10 mL) e a fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de NaCl (2 vezes de 10 mL), seca com sulfato de magnésio e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia em coluna com eluente hexano/acetato de etila 9:1.

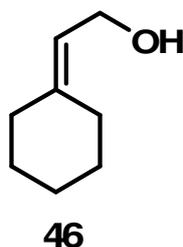
Foi obtido 0,44 g do produto, um óleo levemente amarelado, com 71% de rendimento.

Isômero **45** (majoritário)

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ : 1,62 (m, 6H); 2,20 (m, 2H); 2,83 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 5,61 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ : 26,16; 27,73; 28,54; 29,77; 37,90; 49,22; 112,51; 163,78; 167,12

2.5.2.4. Síntese do 2-cicloexiliden-1-ol ²⁹



Uma solução do éster conjugado **45** (0,10 g; 0,65 mmol) em THF seco (0,30 mL) foi adicionada gota a gota durante 15 minutos à uma suspensão de LiAlH₄ (0,017 g; 0,45 mmol) em THF seco (1,50 mL) a 0° C sob atmosfera de nitrogênio. Deixou-se, então, a mistura chegar à temperatura ambiente e a mesma foi agitada durante 1 hora na temperatura ambiente. Após este período, a mistura foi resfriada em banho de gelo e foi adicionado sucessivamente, gota a gota, água (0,10 mL), solução de NaOH 15% (0,10 mL) e novamente água (0,30 mL).

A solução resultante foi filtrada a vácuo para retirar o sólido formado, em seguida a solução foi extraída com acetato de etila adicionando solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna com eluente hexano/acetato de etila 9:1.

Foi obtido 0,056 g do produto, um óleo levemente amarelado, com 69% de rendimento.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ : 1,55 (m, 6H); 1,72 (m, 2H); 2,15 (m, 2H); 3,68 (m, 1H); 4,14 (m, 2H); 5,36 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ : 26,65; 28,37; 28,81; 30,68; 30,86; 58,49; 121,94; 146,11.

2.5.2.5. Síntese do dióxido de manganês (MnO₂)³⁰

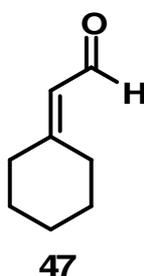
Uma solução de sulfato de manganês tetraidratado (22,20 g; 0,10 mol) em água (30,00 mL) e uma solução de hidróxido de sódio (40%, 23,40 mL) foram adicionadas simultaneamente durante 1 hora à uma solução de

permanganato de potássio (19,20 g, 0,12 mol) em água (120,00 mL) aquecida a 50 °C sob agitação vigorosa. Após a adição, a solução foi agitada por mais 1 hora e, em seguida, a solução foi resfriada. O sólido formado foi filtrado a vácuo e lavado com água até que a água de lavagem ficasse incolor.

O produto sólido marrom foi macerado e seco em estufa a 100 °C até que ficasse completamente seco para ser usado na reação.

Foi obtido 19,38g do produto.

2.5.2.6. Síntese do 2-cicloexilideno acetaldeído ²⁹



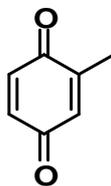
Em um balão de 50 mL contendo uma barra magnética foi adicionado CH₂Cl₂ seco (6,25 mL), o enol (0,020 g; 0,16 mmol) e, em seguida, MnO₂ (0,97 g; 0,011 mol) sintetizado e seco previamente. A solução foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente durante 1 hora. Após este período, a solução foi filtrada com Celite e o sólido lavado com CH₂Cl₂. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna com eluente hexano/acetato de etila 9:1.

Foi obtido 0,012 g de um óleo amarelo. O rendimento foi de 60%.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ : 1,69 (m, 6H); 2,30 (m, 2H); 2,72 (m, 2H); 5,31 (m, 1H); 10,01 (m, 1H).

2.5.3. Síntese das *p*-benzoquinonas

2.5.3.1. Síntese da 2-metil-*p*-benzoquinona



48

A um balão de fundo redondo de duas vias, sob agitação magnética constante, adicionou-se 50 mL de N-N-dimetilformamida (DMF), *o*-cresol (2,00 g; 18,90 mmol) e o catalisador Co(II)Salen (0,065 g; 0,2 mmol). Em seguida, borbulhou-se gás oxigênio na solução, diretamente do cilindro, por meio de um tubo de vidro. Estebeleceu-se um fluxo contínuo de gás que foi monitorado pelo “trap” com silicone entre o cilindro de O₂ e o balão reacional. Após 3 horas adicionou-se mais uma porção do catalisador com a mesma quantidade da primeira adição. No total foram feitas três adições do catalisador com intervalo de 3 horas cada.

Passadas 3 h após a última adição de catalisador, a reação foi finalizada pela adição de 40 mL de água destilada. O produto foi extraído com éter etílico (3 x 50 mL) e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de HCl 10% (2 x 25 mL) e em seguida com água destilada (2 x 50 mL). Esta foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e então o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

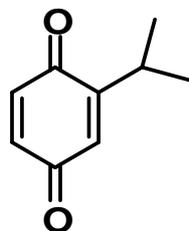
Purificou-se o produto por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente, obtendo-se 1,03 g de um sólido com 45% de rendimento.

Ponto de fusão experimental = 65 – 68°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,90 (s, 3H); 6,62 (s, 1H); 6,75 (d, 1H); 6,77 (d, 1H);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) δ : 15,8; 133,3; 136,4; 136,5; 145,9; 187,5; 187,7.

2.5.3.2. Síntese da 2-isopropil-*p*-benzoquinona



49

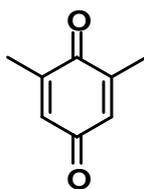
Na preparação da 2-isopropil-*p*-benzoquinona, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na preparação da 2-metil-*p*-benzoquinona.

A reação foi realizada partindo-se do 2-isopropilfenol (2,0 mL; 14,70 mmol) em DMF (50 mL), e três porções de Co(II)Salen (0,065 g, 0,20 mmol). Após a extração, o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando-se hexano/acetato de butila (9:1) como eluente, fornecendo 0,88 g da quinona 49, um óleo marrom, com 40% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1,14 (d, 6H); 3,05 (hept, 1H); 6,55 (m, 1H); 6,73 (d, 1H); 6,74 (d, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) δ : 130,3; 135,9; 137,0; 154,9; 187,1; 188,1.

2.5.3.3. Síntese da 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona



50

Para preparação da 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na preparação da 2-metil-*p*-benzoquinona.

Na reação foram utilizados o 2,6-dimetilfenol (10,00 g; 0,082 mol), 200 mL de DMF, e três porções do catalisador Co(II)Salen (0,30 g; 1,00 mmol).

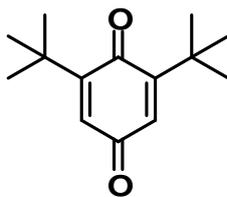
O produto bruto foi purificado por sublimação, obtendo-se 9,51 g de um sólido cristalino amarelo com rendimento da reação de 86%.

Ponto de fusão experimental = 69 – 70 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 2,06 (d, 6H); 6,59 (q, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ: 15,9; 133,2; 145,8; 187,6; 188,1.

2.5.3.4. Síntese da 2,6-di-terc-butil-*p*-benzoquinona



51

Para preparação da 2,6-di-terc-butil-*p*-benzoquinona, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na preparação da 2-metil-*p*-benzoquinona.

Na reação foram utilizados o 2,6-di-terc-butilfenol (1,00 g; 4,85 mmol), 25 mL de DMF, e uma porção do catalisador Co(II)Salen (0,032 g; 0,10 mmol).

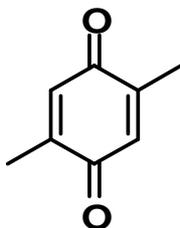
O produto bruto foi purificado por sublimação, obtendo-se 1,03 g de um sólido cristalino amarelo com rendimento da reação de 97%.

Ponto de fusão experimental = 64 – 66 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1,28 (s, 18H); 6,51 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ: 29,3; 35,5; 130,1; 157,9; 188,7; 189,0.

2.5.3.5. Síntese da 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona



52

Para preparação da 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na preparação da 2-metil-*p*-benzoquinona.

Na reação foram utilizados o 2,5-dimetilfenol (10,00 g; 0,082 mol), 200 mL de DMF, e três porções do catalisador Co(II)Salen (0,30 g; 1,00 mmol).

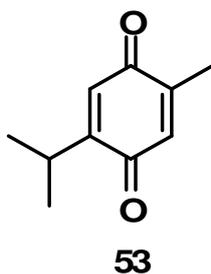
Purificou-se o produto bruto por sublimação, obtendo-se 9,25 g de um sólido cristalino amarelo com rendimento da reação de 83%.

Ponto de fusão experimental = 122 – 124 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 2,04 (d, 6H); 6,59 (q, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ: 15,4; 133,3; 145,8; 188,0.

2.5.3.6. Síntese da timoquinona



Para preparação da timoquinona, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na preparação da 2-metil-*p*-benzoquinona.

Na reação foram utilizados o timol (2,00 g; 13,5 mmol), 50 mL de DMF, e três porções do catalisador Co(II)Salen (0,065 g; 0,2 mmol).

O produto bruto foi purificado por sublimação, obtendo-se 1,90 g de um sólido cristalino amarelo com rendimento da reação de 85%.

Ponto de fusão experimental = 42 – 45 °C.

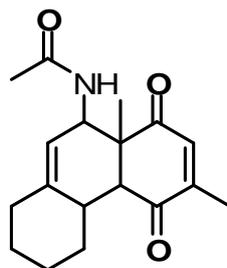
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1,13 (d, 6H); 2,04 (d, 3H); 3,03 (hept, 1H); 6,52 (d, 1H); 6,59 (q, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ: 15,3; 21,4; 26,5; 130,3; 133,8; 145,1; 154,9; 187,4; 188,5.

2.5.4. Procedimentos das reações multicomponente

2.5.4.1. MCR utilizando a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona 52

a) Com acetamida



58

A um balão de fundo redondo de duas bocas de 15 mL contendo uma barra magnética, conectado a um Dean-Starck e condensador de refluxo, adicionou-se a 2,5-dimetil-p-benzoquinona (0,068 g; 0,50 mmol), o aldeído α, β -insaturado **47** (0,093 g; 0,75 mmol), a acetamida (0,041 g; 0,75 mmol) e ácido p-tolueno sulfônico (pequeno cristal) em tolueno seco (1,50 mL) sob atmosfera inerte. A mistura foi aquecida a 120 °C por 24 horas.

Após este período, abaixou-se a temperatura até que se chegasse à temperatura ambiente e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida.

O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2).

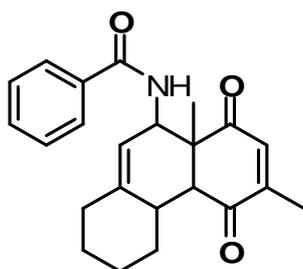
Foi obtido 0,030 g de um sólido amarelo com rendimento da reação de 37 %.

I.V (pastilha; $v_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3423, 2931, 1681, 1504, 1217, 733, 565.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 0,97 – 1,07 (m, 1H); 1,13 – 1,33 (m, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,73 (m, 2H); 1,93 – 1,96 (m, 1H); 1,99 (d, 3H, $J = 1,50$); 2,05 (s, 3H); 2,19 – 2,23 (m, 1H); 2,46 (m, 1H); 3,20 (d, 1H, $J = 8,04$); 4,56 (m, 1H); 5,24 (m, 1H); 6,47 (d, 1H, $J = 1,50$); 7,32 (d, 1H, $J = 9,72$).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 15,46; 23,54; 25,98; 27,05; 27,66; 33,44; 35,60; 40,00; 49,58; 51,53; 58,58; 120,83; 136,39; 139,80; 149,95; 170,08; 200,85; 204,09.

b) Com benzamida



59

Para esta reação com a benzamida, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na reação com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e a acetamida (item 2.5.4.1. a).

Nesta reação foram utilizados a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (0,068 g; 0,50 mmol), o aldeído α,β -insaturado **47** (0,093 g; 0,75 mmol) e a benzamida (0,091 g; 0,75 mmol) em tolueno seco (1,5 mL)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (8:2).

Foi obtido 0,074 g de um sólido amarelo com rendimento da reação de 41%.

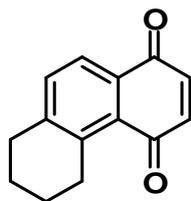
I.V (pastilha; $v_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3411, 2931, 1677, 1513, 1484, 1216, 713, 691.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,04 – 1,14 (m, 1H); 1,21 – 1,33 (m, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,76 (m, 2H); 1,97 (m, 1H); 2,02 (d, 3H, $J = 1,66$); 2,23 – 2,28 (m, 1H); 2,52 (m, 1H); 3,29 (d, 1H, $J = 7,91$); 4,83 (m, 1H); 5,36 (m, 1H); 6,51 (d, 1H, $J = 1,66$); 7,46 – 7,56 (m, 3H); 7,87 – 7,89 (m, 2H); 8,22 (d, 1H, $J = 9,36$).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 15,57; 26,30; 27,13; 27,74; 33,62; 35,69; 40,15; 49,78; 52,07; 58,61; 120,73; 127,03; 128,59; 131,58; 134,25; 136,47; 140,11; 150,12; 167,12; 200,97; 204,44.

2.5.4.2. MCR utilizando a *p*-benzoquinona **54**

a) Com acetamida



57

Para esta reação, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na reação com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e a acetamida (item 2.5.4.1. a).

Nesta reação foram utilizados a *p*-benzoquinona (0,054 g; 0,50 mmol), o aldeído α,β -insaturado **47** (0,093 g; 0,75 mmol) e a acetamida (0,041 g; 0,75 mmol) em tolueno seco (1,5 mL).

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (8:2).

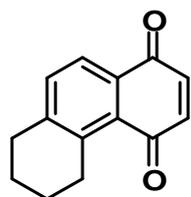
Foi obtido 0,018 g de um sólido marrom com rendimento da reação de 17%.

I.V (pastilha; $\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 1560, 1450, 1290, 832, 555

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,77 – 1,87 (m, 4H); 2,89 (t, 2H, $J = 6,57$); 3,26 (t, 2H, $J = 6,32$); 6,85 (d, 2H, $J = 1,52$); 7,43 (d, 1H, $J = 8,08$); 7,90 (d, 1H, $J = 8,08$).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 21,83; 22,97; 28,61; 31,20; 124,26; 129,40; 134,49; 136,38; 140,61; 145,61; 185,57; 187,65

b) Com benzamida



57

Para esta reação, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na reação com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e a acetamida (item 2.5.4.1. a).

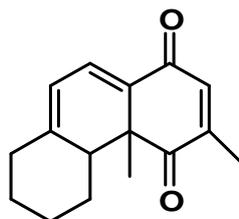
Nesta reação foram utilizados a *p*-benzoquinona (0,054 g; 0,50 mmol), o aldeído α,β -insaturado **47** (0,093 g; 0,75 mmol) e a benzamida (0,091 g; 0,75 mmol) em tolueno seco (1,5 mL).

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2).

Foi obtido 0,015 g de um sólido marrom com rendimento da reação de 14%.

2.5.4.3. MCR utilizando a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona **50**

a) Com acetamida



60c

Para esta reação, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na reação com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e a acetamida (item 2.5.4.1. a).

Nesta reação foram utilizados a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (0,068 g; 0,50 mmol), o aldeído α,β -insaturado **47** (0,032 g; 0,26 mmol) e a acetamida (0,041 g; 0,75 mmol) em tolueno seco (1,5 mL).

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1).

Foi obtido 0,033 g de um líquido amarelo com rendimento da reação de 45%.

I.V (pastilha; $v_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3431, 2929, 2362, 1653, 1553, 1299, 843.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,00 – 1,10 (m, 1H); 1,35 (s, 3H); 1,38 – 1,42 (m, 1H); 1,51 – 1,63 (m, 2H); 1,72 – 1,79 (m, 2H); 2,03 (d, 3H, J = 1,52); 2,22 – 2,30 (m, 1H); 2,41 – 2,45 (m, 1H); 2,65 (dd, 1H, J = 8,84; 3,28); 5,94 (d, 1H, J = 5,81); 6,82 (q, 1H, J = 1,52); 7,06 (d, 1H, J = 5,81).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 16,51; 26,38; 27,59; 29,80; 32,19; 37,51; 48,28; 50,72; 114,80; 121,30; 131,73; 140,21; 146,84; 158,20; 184,87; 200,99.

c) Com benzamida

Para esta reação, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na reação com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e a acetamida (item 2.5.4.1. a).

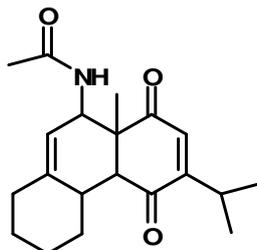
Nesta reação foram utilizados a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (0,068 g; 0,50 mmol), o aldeído α,β -insaturado **47** (0,093 g; 0,75 mmol) e a benzamida (0,091 g; 0,75 mmol) em tolueno seco (1,5 mL)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (9:1).

Foi obtido 0,047 g de um líquido amarelo correspondendo a mistura de dois isômeros com rendimento da reação de 26%.

2.5.4.4. MCR utilizando a timoquinona **53**

a) Com acetamida



63

Para esta reação, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na reação com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e a acetamida (item 2.5.4.1. a).

Nesta reação foram utilizados a timoquinona (0,082 g; 0,50 mmol), o aldeído α,β -insaturado **47** (0,093 g; 0,75 mmol) e a acetamida (0,041 g; 0,75 mmol) em tolueno seco (1,5 mL).

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1).

Foi obtido 0,033 g de um sólido amarelo com rendimento da reação de 20%.

I.V (pastilha; $v_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3423, 2931, 1680, 1503, 1213, 730, 561.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 0,97 (m, 1H); 1,13 (dd, 6H; $J = 6,66$); 1,25 (m, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,72 (m, 2H); 1,96 (m, 1H); 2,04 (s, 3H); 2,20 (m, 1H); 2,48 (m, 1H); 2,96 (hept, 1H; $J = 1,04$); 3,19 (d, 1H; $J = 7,91$); 4,56 (m, 1H); 5,24 (m, 1H); 6,40 (d, 1H; $J = 1,04$); 7,30 (d, 1H, 8,74; 6,66).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 21,28; 21,58; 23,59; 26,18; 26,85; 27,09; 27,74; 33,42; 35,70; 40,11; 49,56; 51,47; 58,63; 120,70; 133,88; 139,91; 158,82; 170,12; 200,21; 204,73.

d) Com benzamida

Para esta reação, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na reação com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e a acetamida (item 2.5.4.1. a).

Nesta reação foram utilizados a timoquinona (0,082 g; 0,50 mmol), o aldeído α,β -insaturado **47** (0,093 g; 0,75 mmol) e a benzamida (0,091 g; 0,75 mmol) em tolueno seco (1,5 mL).

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1).

Foi obtido 0,010 g de um líquido marrom correspondendo a uma mistura de produtos.

2.5.4.5. MCR utilizando a 2-metil-*p*-benzoquinona 48

a) Com acetamida

Para esta reação, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na reação com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e a acetamida (item 2.5.4.1. a).

Nesta reação foram utilizados a 2-metil-*p*-benzoquinona (0,061 g; 0,50 mmol), o aldeído α, β -insaturado **47** (0,093 g; 0,75 mmol) e a acetamida (0,041 g; 0,75 mmol) em tolueno seco (1,5 mL).

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1).

Foi obtido 0,035 g de um sólido marrom correspondente a uma mistura do produtos.

b) Com benzamida

Para esta reação, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na reação com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e a acetamida (item 2.5.4.1. a).

Nesta reação foram utilizados a 2-metil-*p*-benzoquinona (0,061 g; 0,50 mmol), o aldeído α, β -insaturado **47** (0,093 g; 0,75 mmol) e a benzamida (0,091 g; 0,75 mmol) em tolueno seco (1,5 mL)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1).

Foi obtido 0,043 g de um líquido marrom correspondendo a uma mistura de produtos.

2.5.4.6. MCR com a 2-isopropil-*p*-benzoquinona 49

a) Com acetamida

Para esta reação, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na reação com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e a acetamida (item 2.5.4.1. a).

Nesta reação foram utilizados a 2-isopropil-*p*-benzoquinona (0,055 g; 0,37 mmol), o aldeído α,β -insaturado **47** (0,072 g; 0,56 mmol) e a acetamida (0,033 g; 0,56 mmol) em tolueno seco (1,5 mL).

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1).

Foi obtido 0,094 g de um líquido amarelo correspondente a uma mistura de quatro isômeros.

c) Com benzamida

Para esta reação, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na reação com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e a acetamida (item 2.5.4.1. a).

Nesta reação foram utilizados a 2-isopropil-*p*-benzoquinona (0,075 g; 0,50 mmol), o aldeído α,β -insaturado **47** (0,093 g; 0,75 mmol) e a benzamida (0,091 g; 0,75 mmol) em tolueno seco (1,5 mL).

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1).

Foi obtido 0,091 g de um líquido amarelo correspondendo a uma mistura de produtos.

2.5.4.7. MCR utilizando a 2,6-di-terc-butil-*p*-benzoquinona 51

a) Com acetamida

Para esta reação, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na reação com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e a acetamida (item 2.5.4.1. a).

Nesta reação foram utilizados a 2,6-di-*tert*-butil-*p*-benzoquinona (0,10 g; 0,45 mmol), o aldeído α,β -insaturado **47** (0,084 g; 0,68 mmol) e a acetamida (0,037 g; 0,68 mmol) em tolueno (1,5 mL).

Não foi verificada a formação de produtos para esta reação.

d) Com benzamida

Para esta reação, empregou-se a mesma metodologia experimental utilizada na reação com a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona e a acetamida (item 2.5.4.1. a).

Nesta reação foram utilizados a 2,6-di-*tert*-butil-*p*-benzoquinona (0,10 g; 0,45 mmol), o aldeído α,β -insaturado **47** (0,084 g; 0,68 mmol) e a benzamida (0,082 g; 0,68 mmol) em tolueno seco (1,5 mL)

Não foi verificada a formação de produtos para esta reação.

2.5.4.8. MCR utilizando anidrido acético com a timoquinona

À um balão de fundo redondo de duas bocas de 15 mL contendo uma barra magnética, conectado a um Dean-Starck e condensador de refluxo, adicionou-se a timoquinona (0,25 g; 1,50 mmol), o aldeído α,β -insaturado **47** (0,12 g; 1,00 mmol), o anidrido acético (0,15 g; 1,50 mmol) e ácido *p*-tolueno sulfônico (0,0038 g; 2 mol%) em tolueno seco (4,00 mL) sob atmosfera inerte. A mistura foi aquecida a 120 °C por 21 horas.

Após este período, abaixou-se a temperatura até que se chegasse a temperatura ambiente e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida.

O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1).

Foi obtido 0,50 g de produto bruto, um líquido amarelo.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *Quim. Nova*, **2005**, 28, 4, 692-702.
- 2) Hoveyda, A. H., Zhugralin, A. R.; *Nature*, **2007**, 450, 8, 243-251.
- 3) Lee, H. Y.; Kim, H. Y.; Tae, H.; Kim, B. G.; Lee, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 19, 3439.
- 4) Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; Veldhuizen, J. J. V.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 8.
- 5) Thayer, A. M. *Chemical & Engineering News*, 2007, n° 7, 85, 37.
- 6) Bates, D. K.; Li, X.; Jog, P. V. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2750.
- 7) Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Frederico, D.; *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 9289.
- 8) Faria, M. L.; Magalhães, R. A.; Silva, F. C.; Matias, L. G. O.; Ceschi, M. A.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 4093.
- 9) Pradhan, R.; Patra, M.; Behera, A. K.; Mishra, B. K.; Behera, R. K. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 779.
- 10) a) White, D. E.; Stewart, I. C.; Ludlow, B. A. S.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4668. b) Kotha, S.; Deb, A. C.; Lahiri, K.; Manivannan, E. *Synthesis*, **2009**, 2, 165.
- 11) Srikrishna, A.; Pardeshi, V. H.; Thriveni, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 1392.
- 12) Faria, M. L., *Síntese de sesquiterpenos do tipo guaiano e de alcalóides sesquiterpênicos*. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, **1998**. Tese de doutorado.
- 13) Sousa, D. P. de, *Síntese e caracterização farmacológica de intermediários para sesquiterpenos guaianos*. São Carlos, Programa de Pós-graduação em Química – UFSCar, **2004**. Tese de doutorado.
- 14) a) Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brockson, U. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 5, 597. b) Brocksom, T. J.; Donatoni, M. C.; Uliana, M. P.; Vieira, Y. W. *Quim. Nova*, **2010**, 33, 10, 2211.
- 15) Spino, C. *Some Features of [4+2] and [2+2] Cycloadditions*, Editora da UFSCar, São Carlos, **2001**.

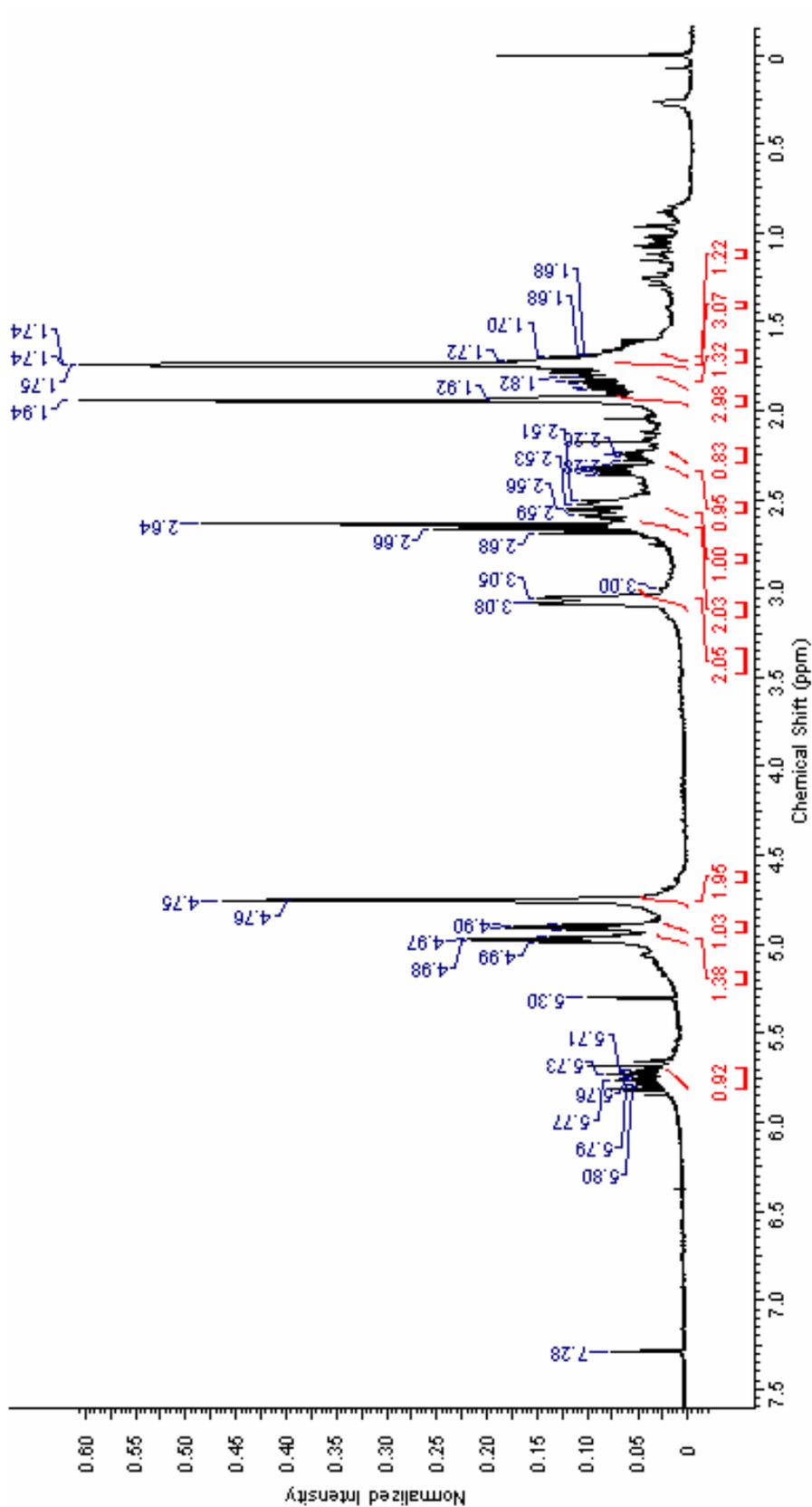
- 16) Brocksom, T.J.; Brocksom, U.; Corrêa, A. G.; Naves, R. M., Silva, F.; Catani, V.; Ceschi, M. A.; Zukerman-Schpector, J.; Toloï, A.P.; Ferreira, M. L. “*Diels-Alder Reaction in the Synthesis of Higher Terpenes*” in *Organic Synthesis: Theory and Applications*, ed. T. Hudlicky, v. 5, Elsevier Science, **2001**, p. 39-87.
- 17) *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, 1^a edição, **2005**.
- 18) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879.
- 19) a) Wangelin, A. J. von; Neumann, H.; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Beller, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 18, 2895; b) Neumann, H.; Wangelin, A. J. von; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8398; c) Neumann, H.; Wangelin, A. J. von; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Baumann, W.; Beller, M. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2381; d) Gordes, D.; Wangelin, A. J. von; Klaus, S.; Neumann, H.; Strubing, D.; Hubner, S.; Jiao, H.; Baumann, W.; Beller, M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 845; e) Strubing, D.; Neumann, H.; Hubner, S.; Klaus, S.; Beller, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 20, 4321; f) Strubing, D.; Neumann, Wangelin, A. J. von; Klaus, S.; Hubner, S.; Beller, M. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 10962.
- 20) Vieira, Y. W.; Nakamura, J.; Finelli, F. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 2, 448.
- 21) Nakamura, J. “*Reações de Diels-Alder intramolecular na síntese de bacanos. Reações de Diels-Alder Multicomponente na síntese de sistemas decalínicos*” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2003**.
- 22) Vieira, Y. W. “*A Reação de Diels-Alder de p-benzoquinonas em Versão Multicomponente*” Programa de Pós-Graduação em Química – Dissertação de Mestrado – UFSCar, São Carlos, **2005**.
- 23) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, 14, 245.
- 24) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.*, **2002**, 19, 1.
- 25) Jassbi, A. R.; Mehrdad, M.; Eghtesadi, F.; Ebrahimi, S N.; Baldwin, I.T. *Chemistry & Biodiversity*, **2006**, 3, 916.
- 26) Anjaneyulu, V.; Makarieva, T. N.; Ilyin, S. G.; Dmitrenok, A. S.; Radhika, P.; Subbarao, P. V.; Nesterov, V. V.; Antipin, M. Y.; Stonik, V. A. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 109.
- 27) a) Uliana, M. P.; Vieira, Y. W.; Donatoni, M. C.; Corrêa, A. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2008**, 19, 8, 1484. b) Dockal, E. R.; Cass, Q. B.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Corrêa, A. G. *Synth. Commun.*, **1985**, 15, 1033.

28) Fuganti, C.; Joulain, D.; Maggioni, F.; Malpezzi, L.; Serra, S.; Vecchione, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 2425.

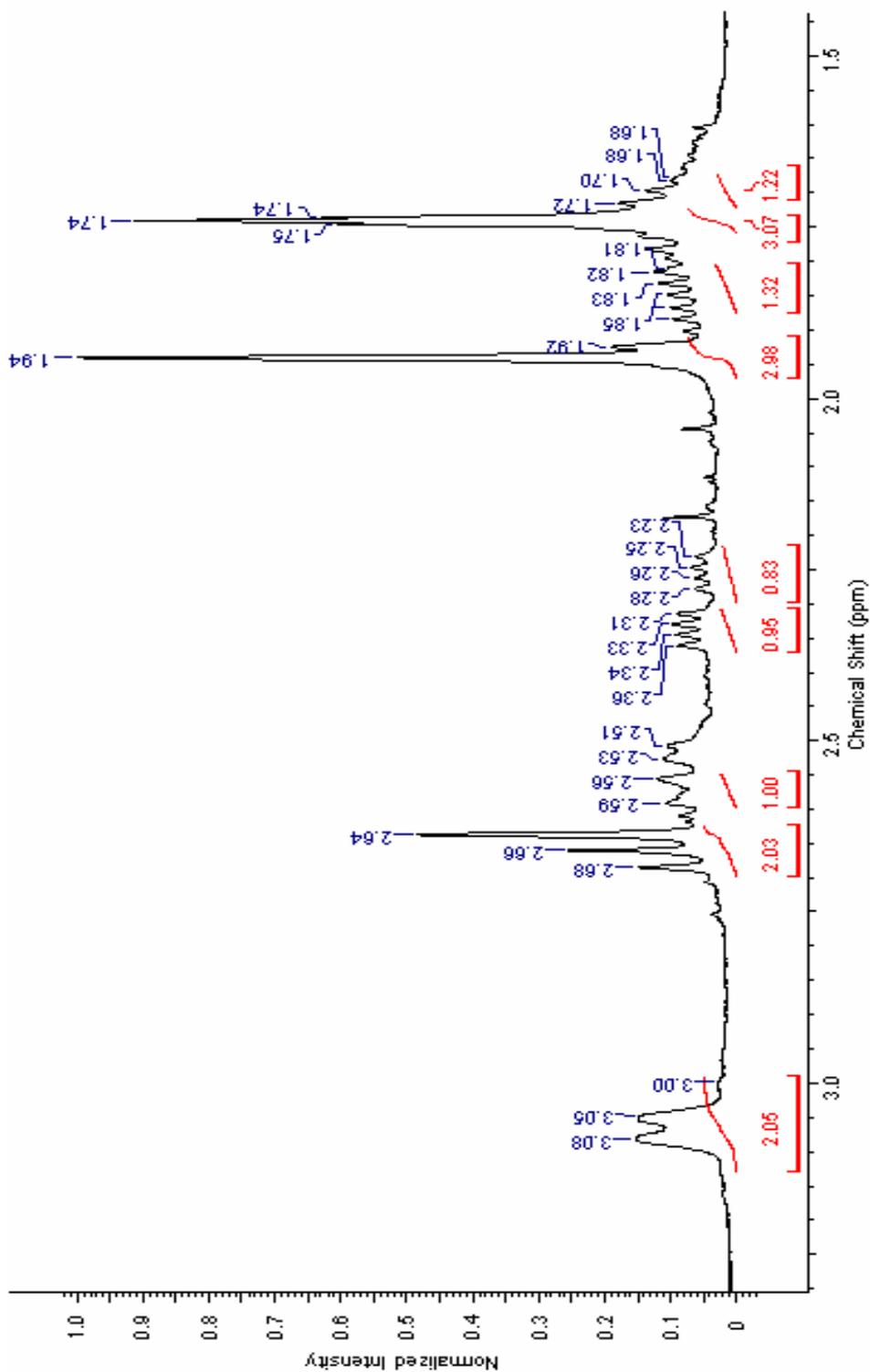
29) Snowden, R. L.; Linder, S. M.; Wust, M. *Helvetica Chimica Acta*, **1989**, 72, 892.

30) Attenburrow, J.; Cameron, A. F. B.; Chapman, J. H.; Evans, R M.; Hems, B. A.; Jansen, A. B. A.; Walker, T. *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1094.

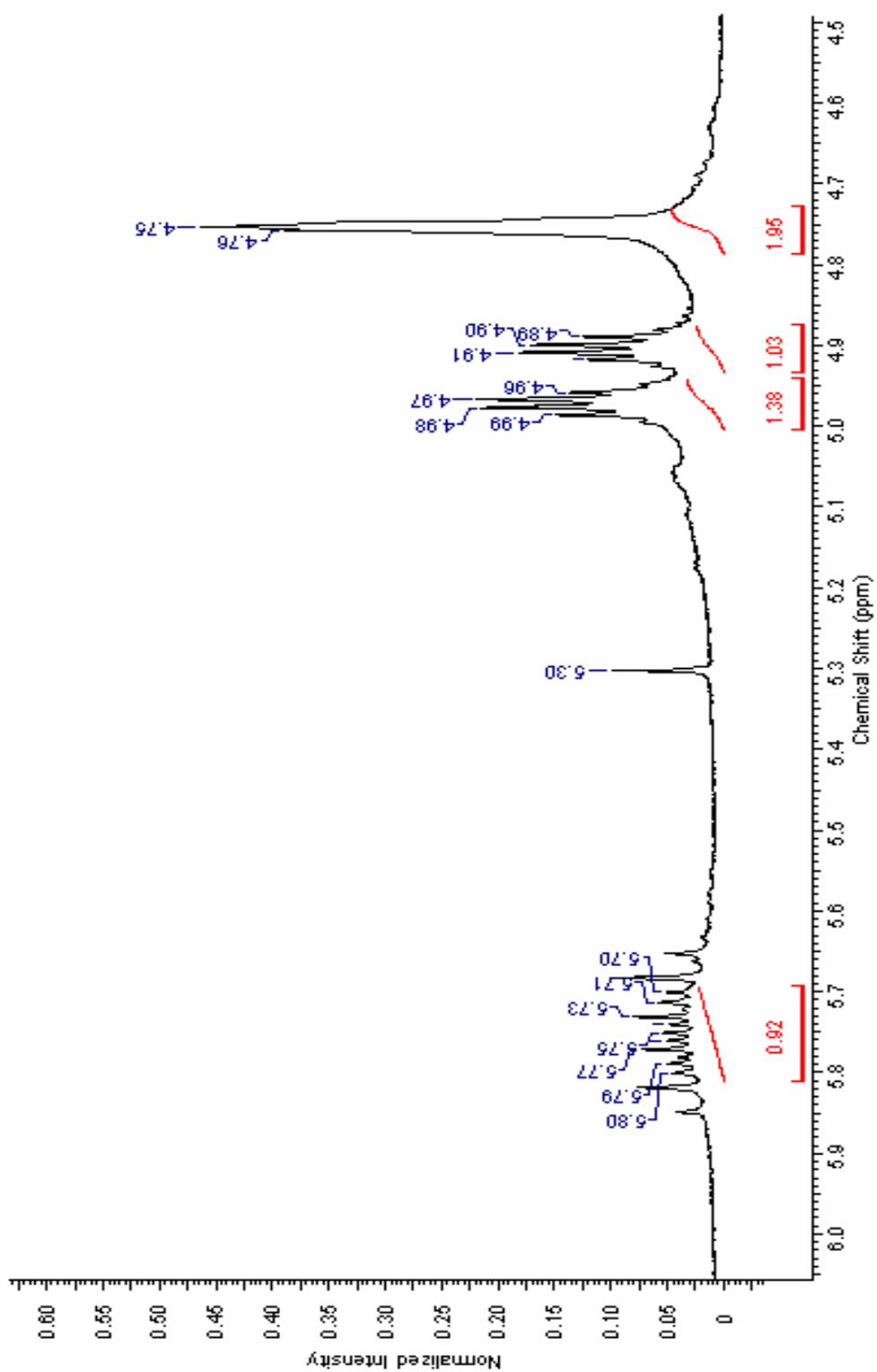
4. ESPECTROS SELECCIONADOS



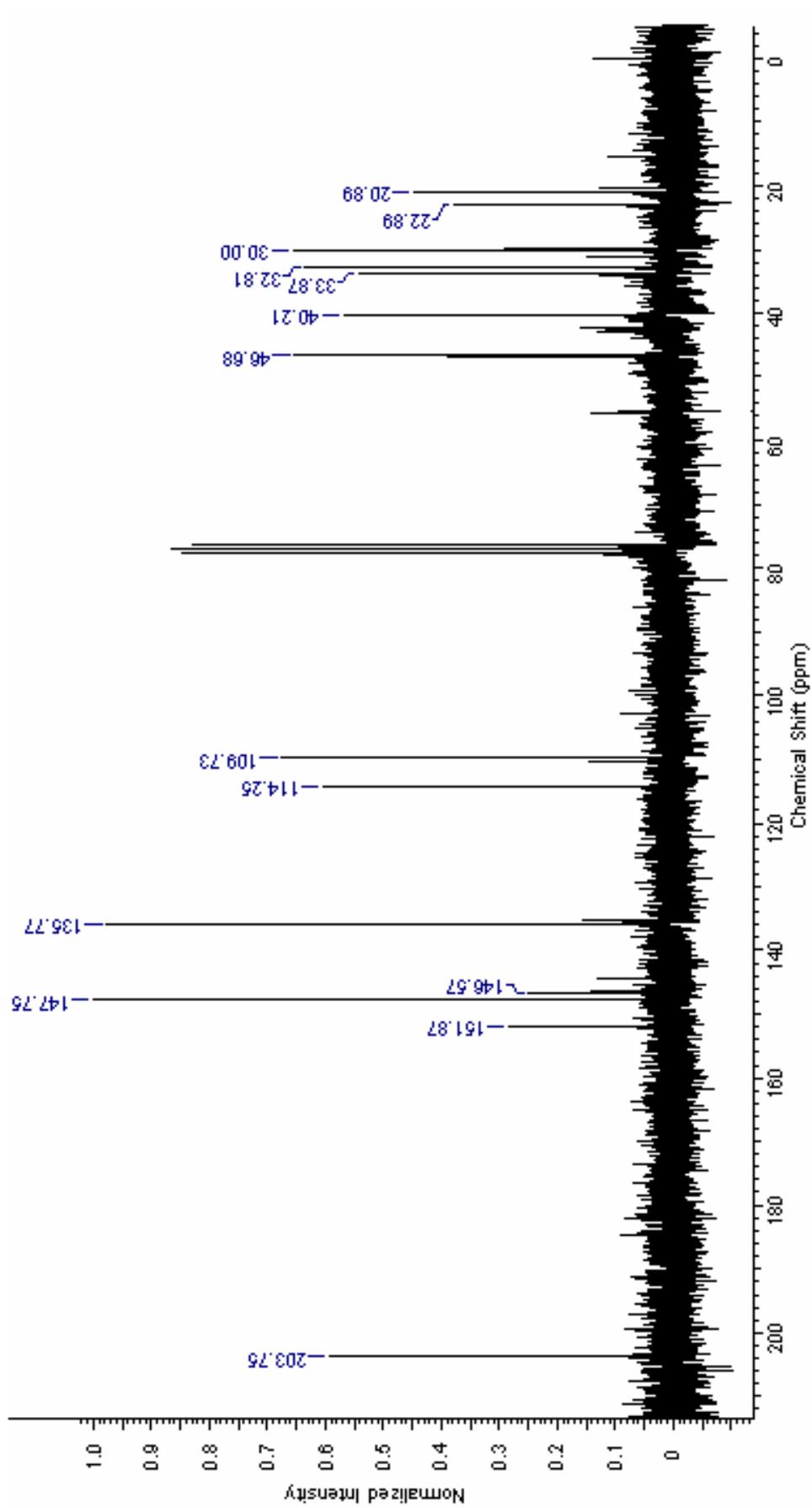
Espectro de RMN ¹H do composto **21**.



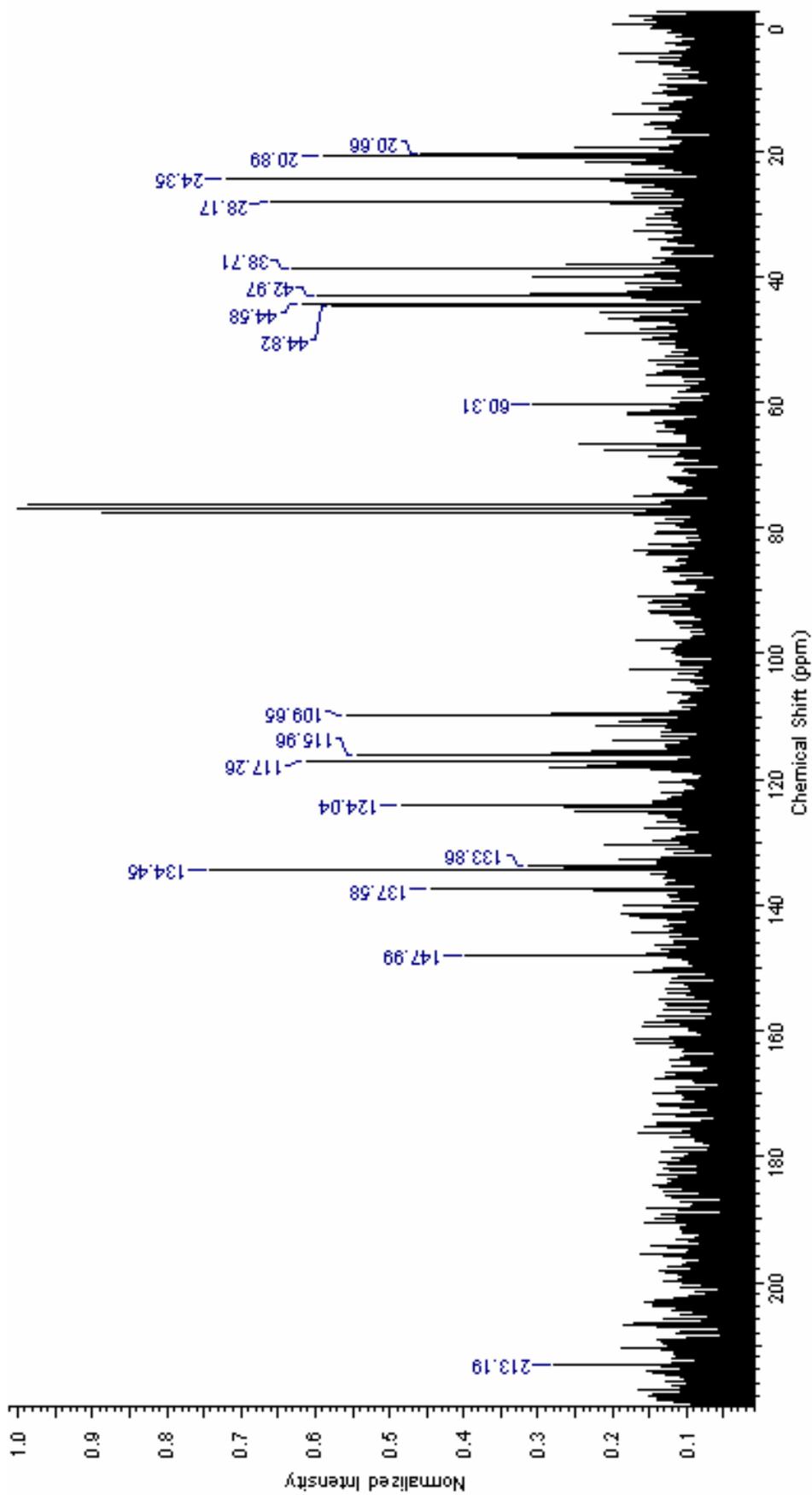
Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **21** de 1,5 a 3,0 ppm.



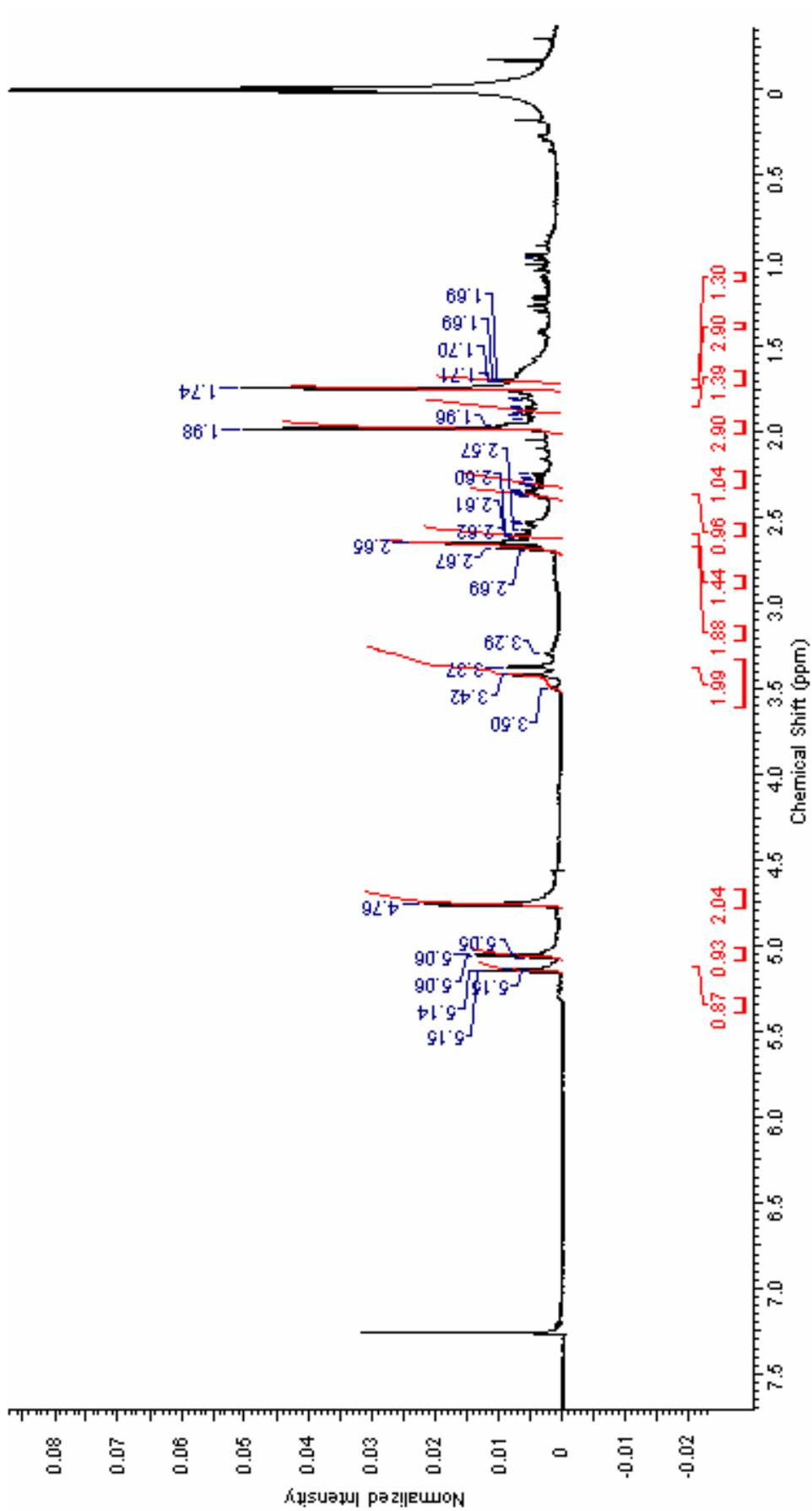
Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **21** de 4,5 a 6,0 ppm.



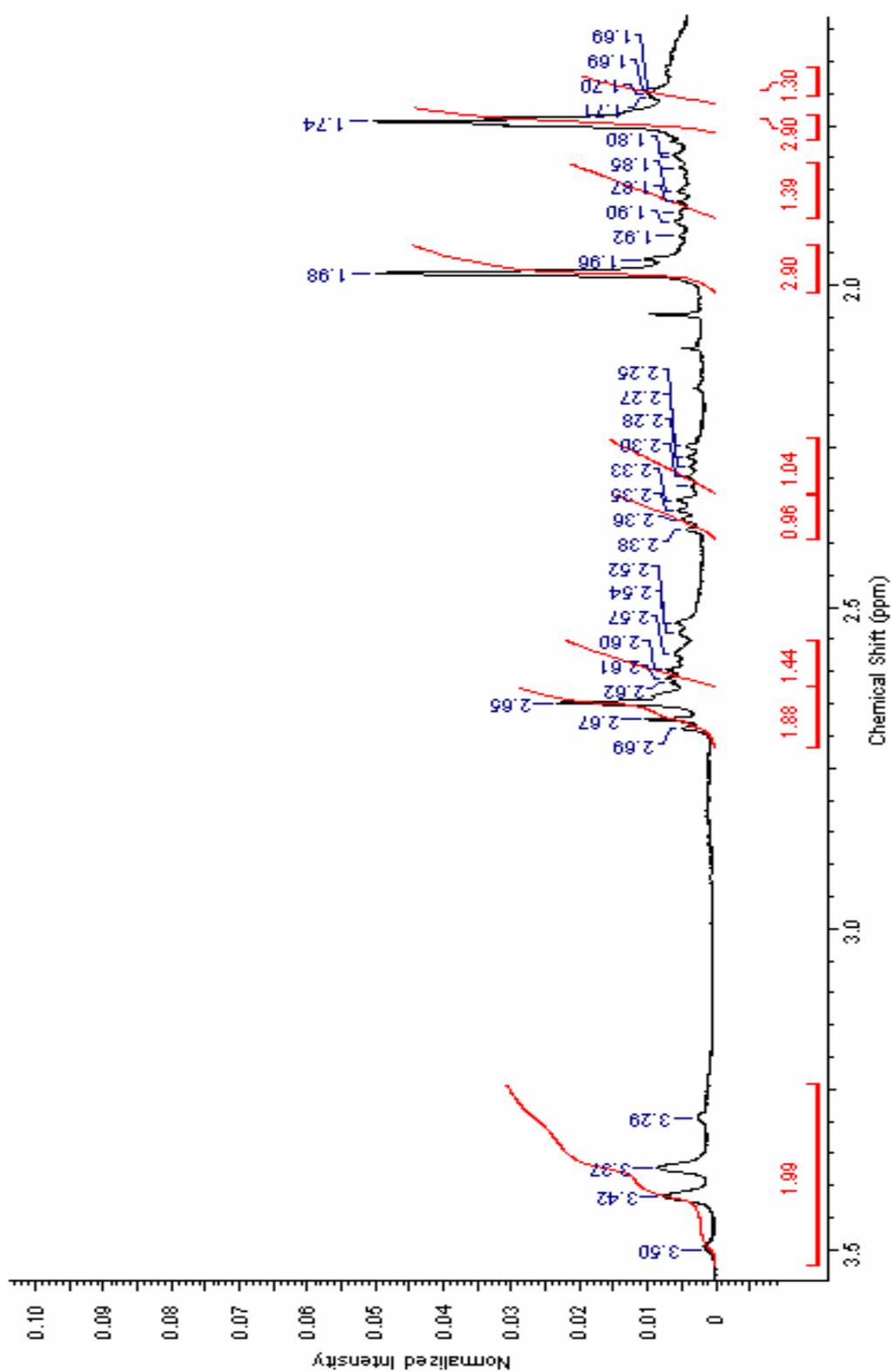
Espectro de RMN ^{13}C do composto **21**.



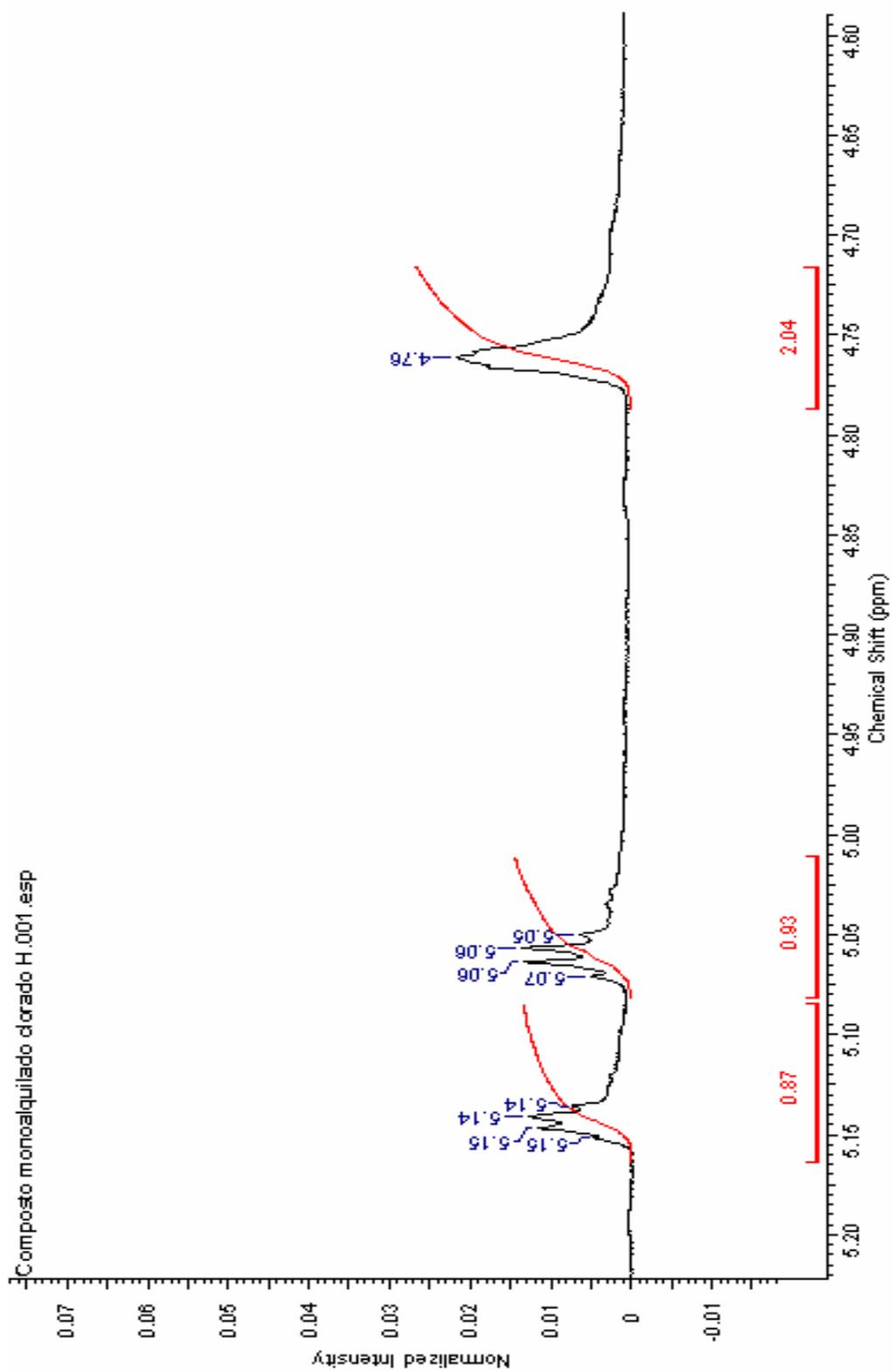
Espectro de RMN ^{13}C do composto **25**.



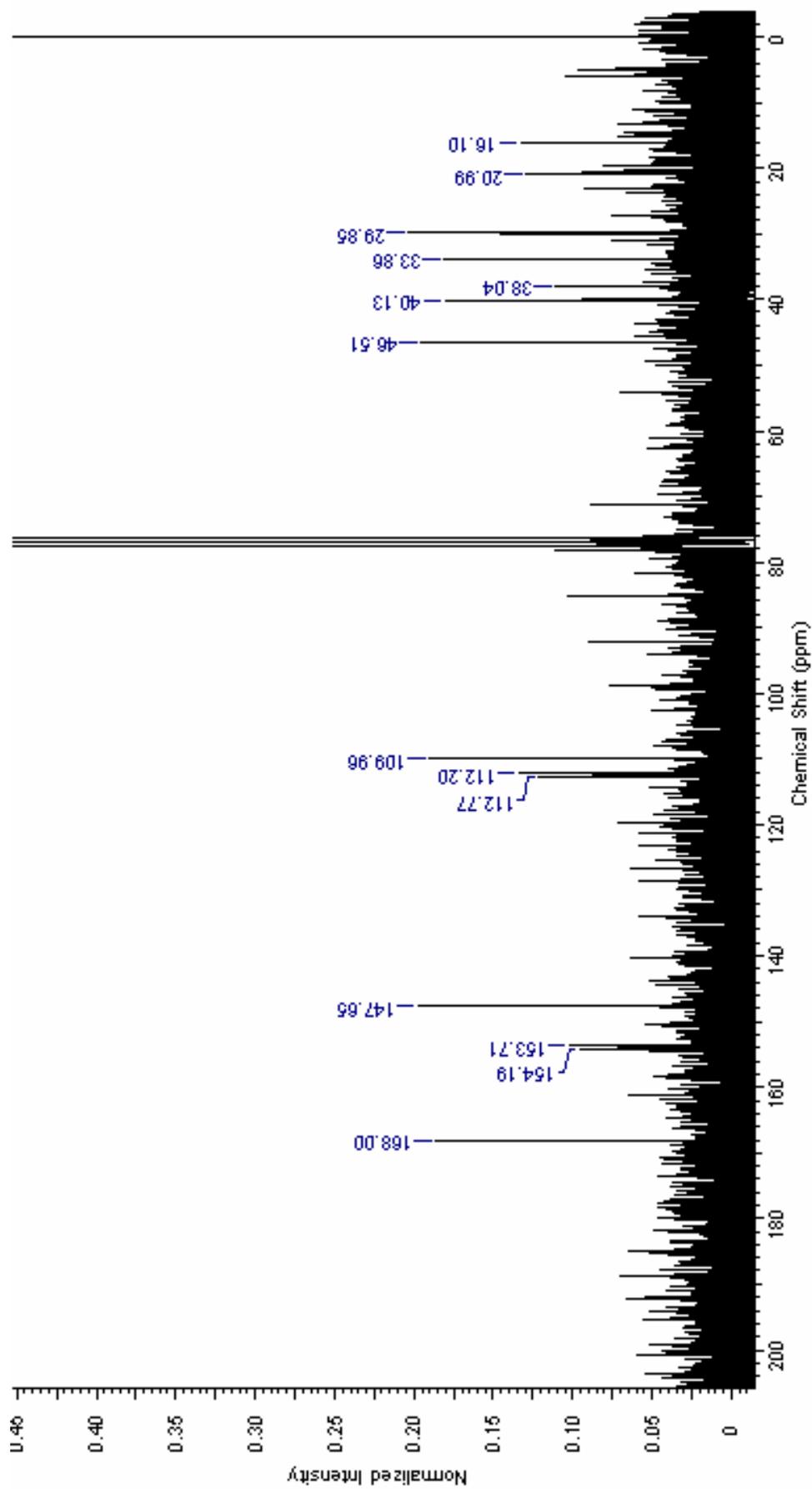
Espectro de RMN ^1H do composto **27**.



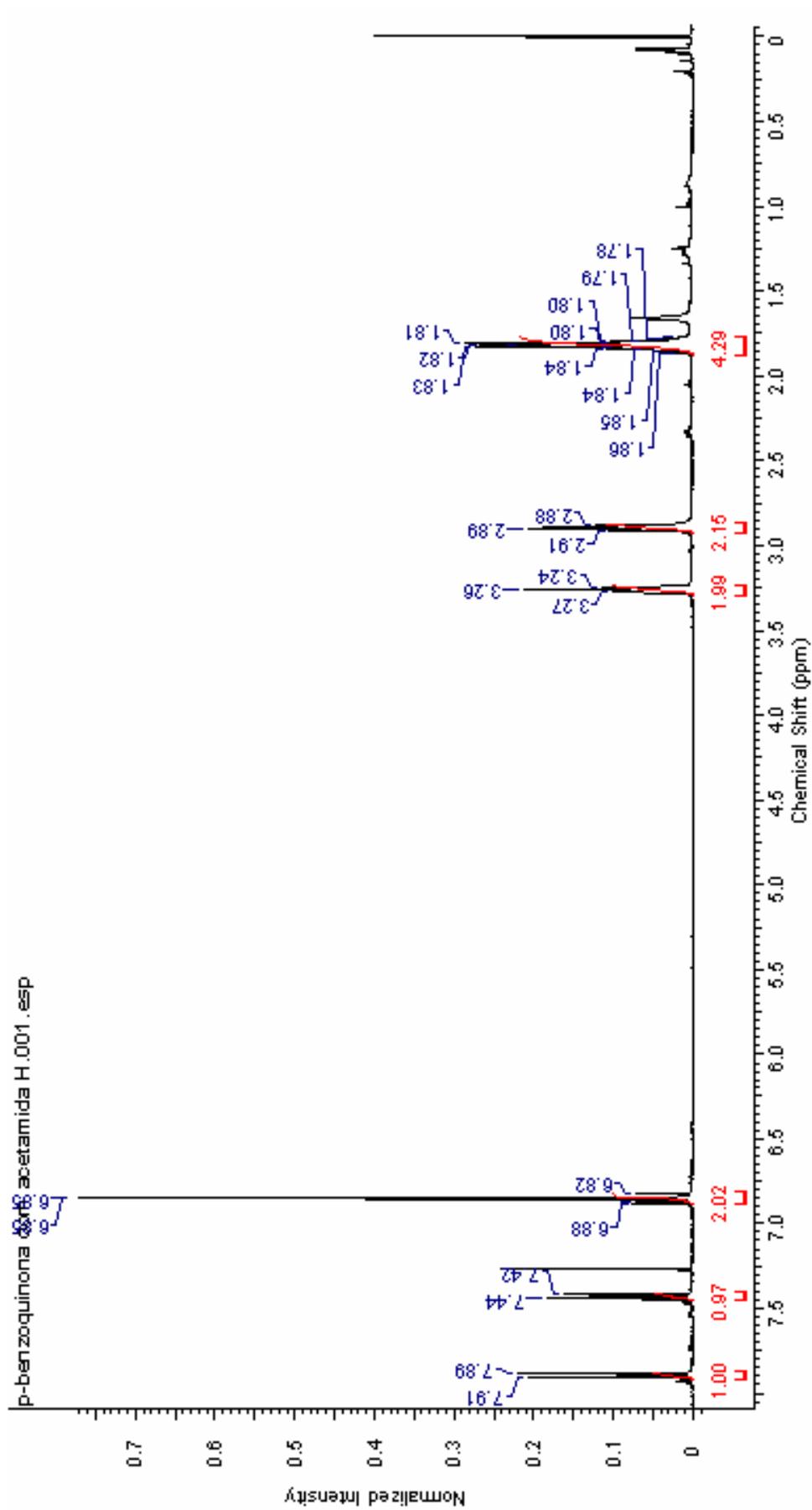
Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **27** de 1,6 a 3,5 ppm.



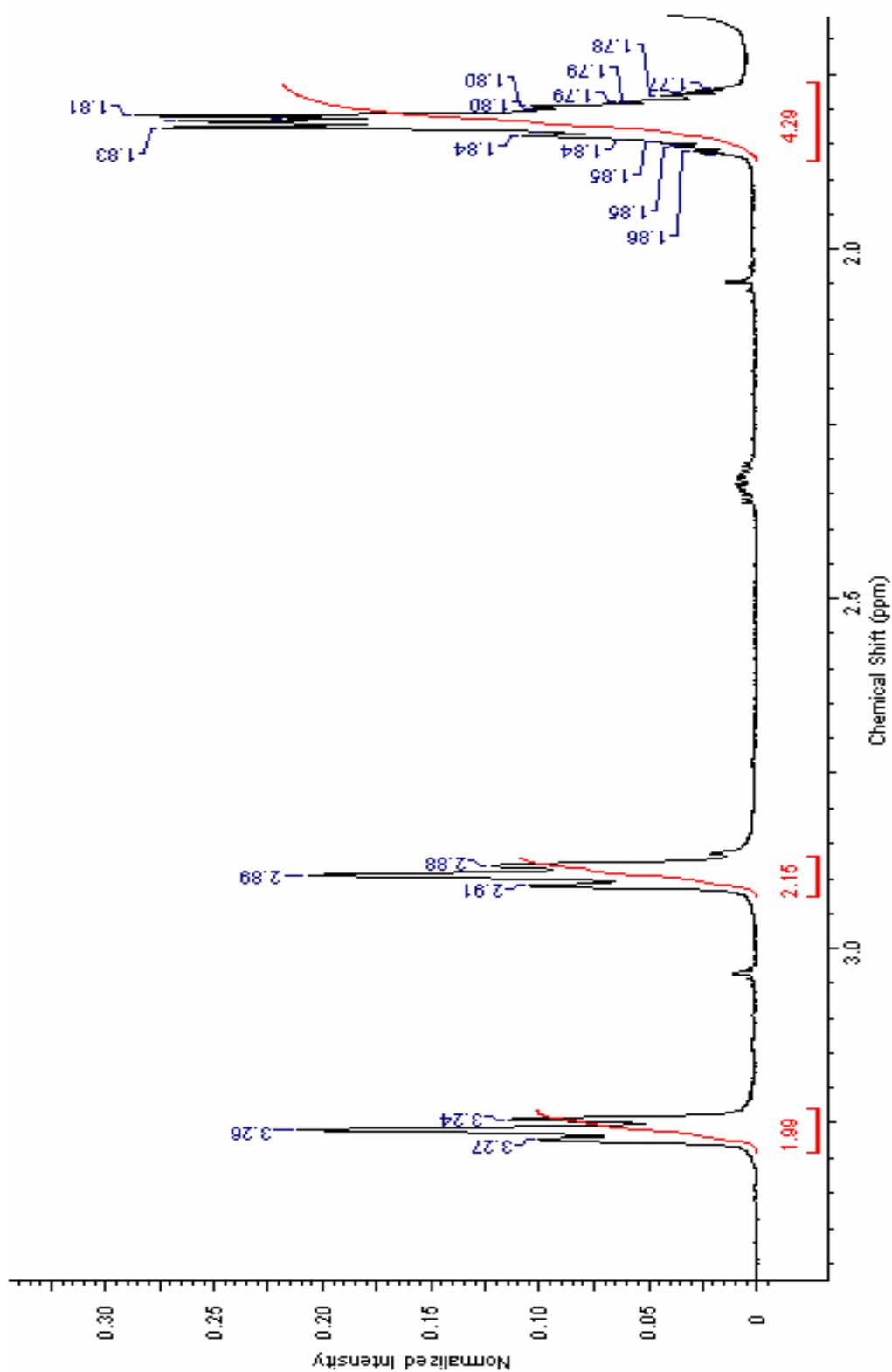
Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **27** de 4,6 a 5,2 ppm.



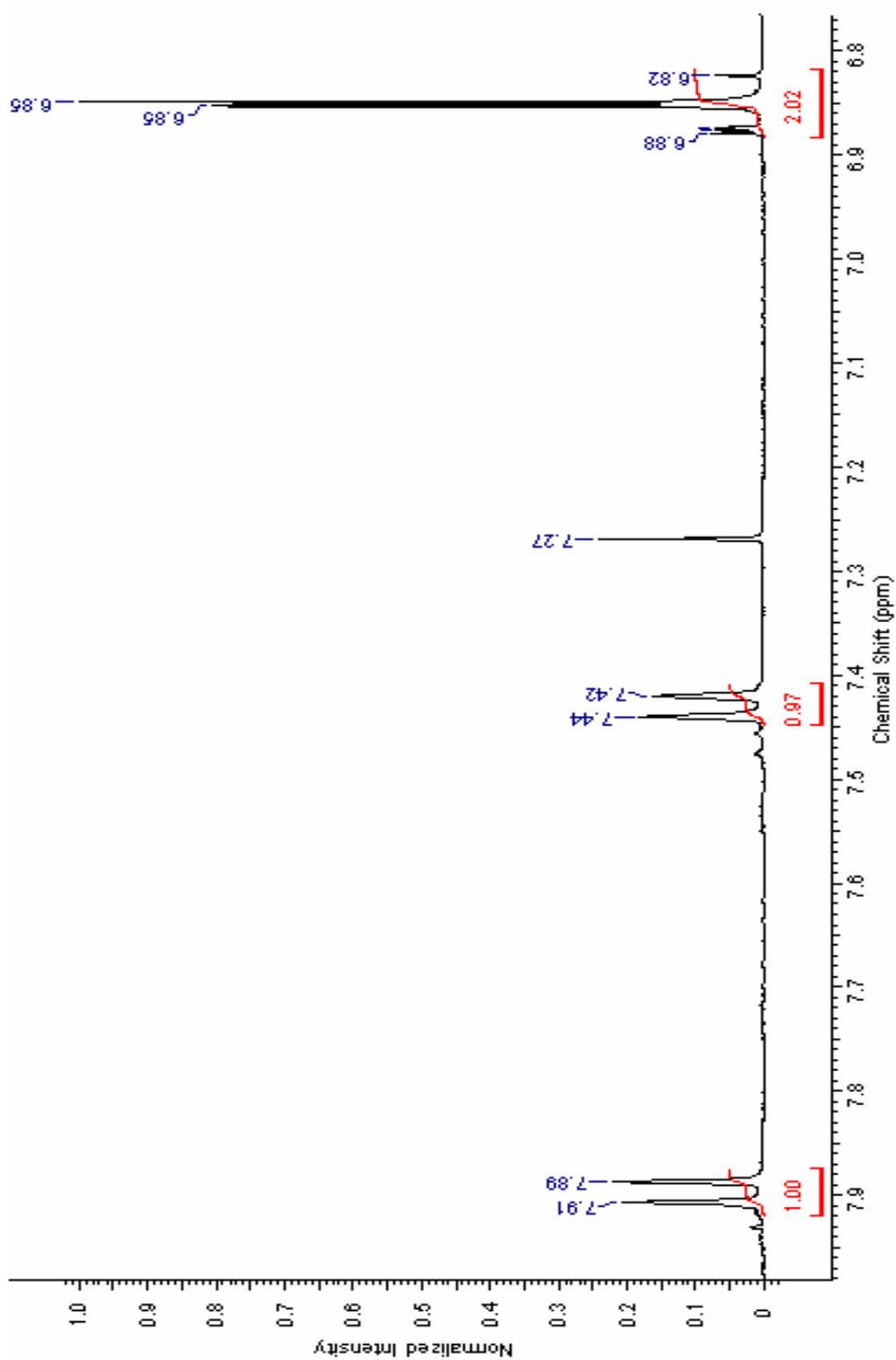
Espectro de RMN ^{13}C do composto 27.



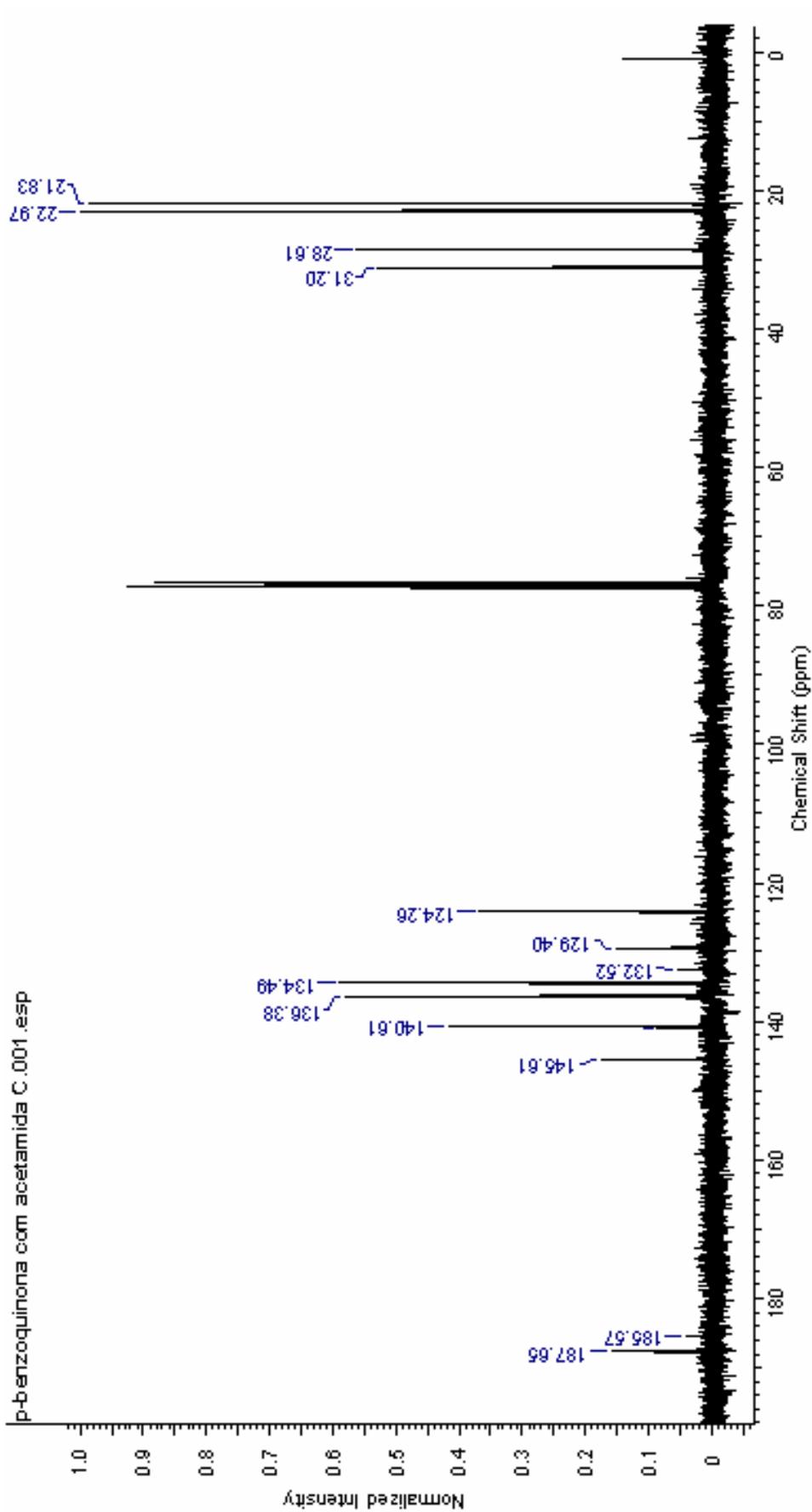
Espectro de RMN ^1H do composto **57**.



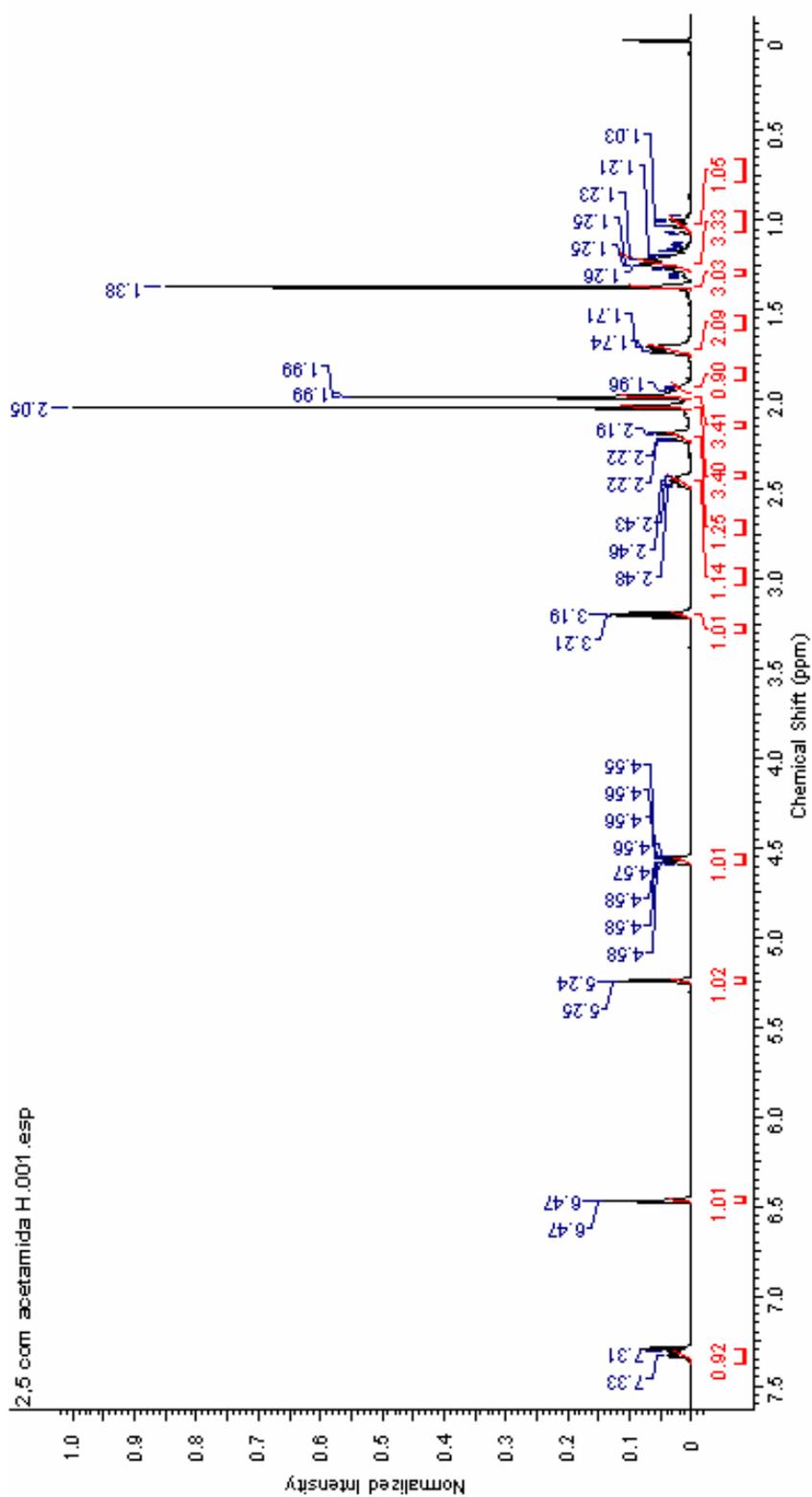
Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **57** de 1,7 a 3,5 ppm.



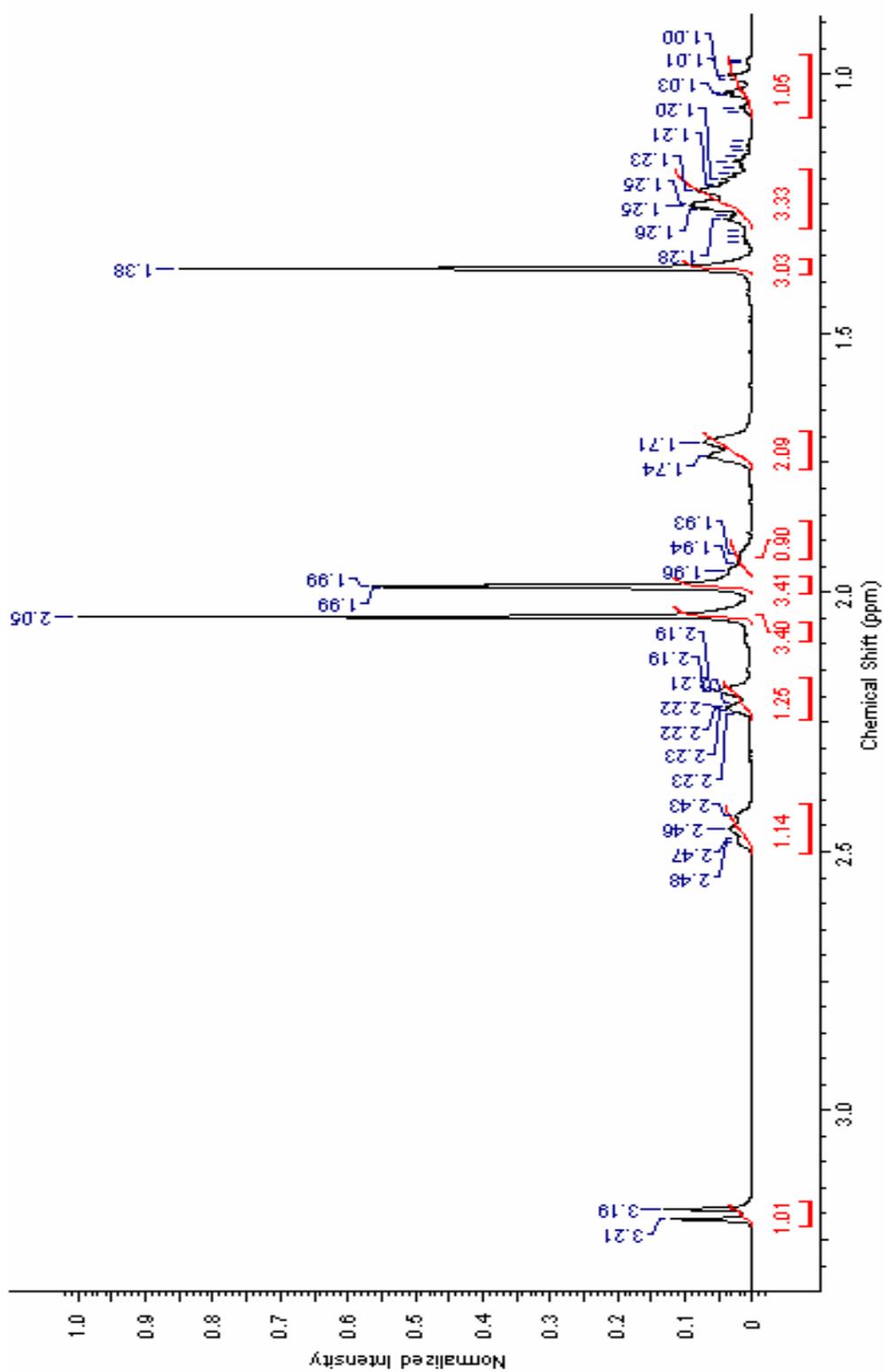
Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **57** de 6,8 a 8,0 ppm.



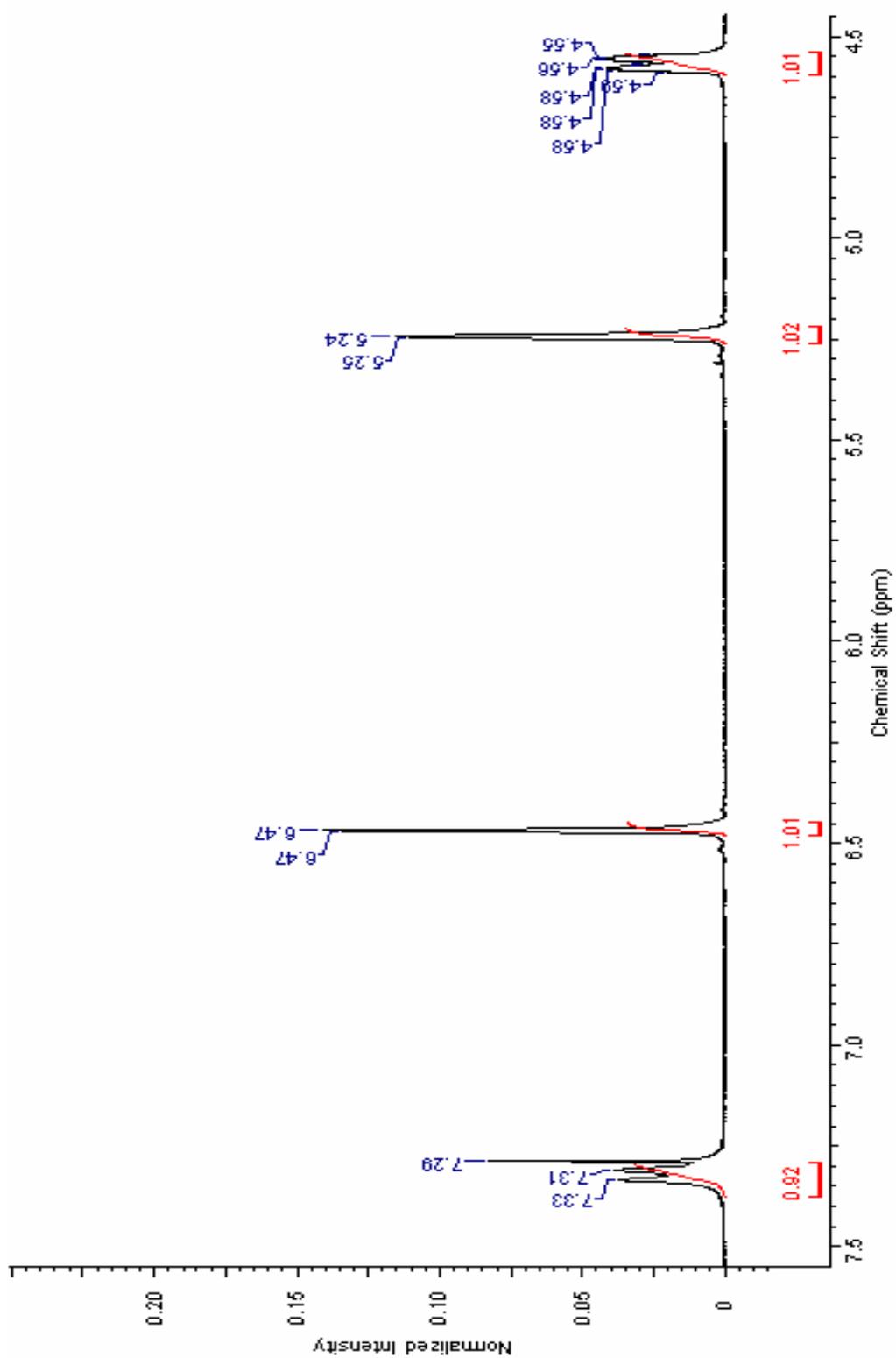
Espectro de RMN ^{13}C do composto **57**.



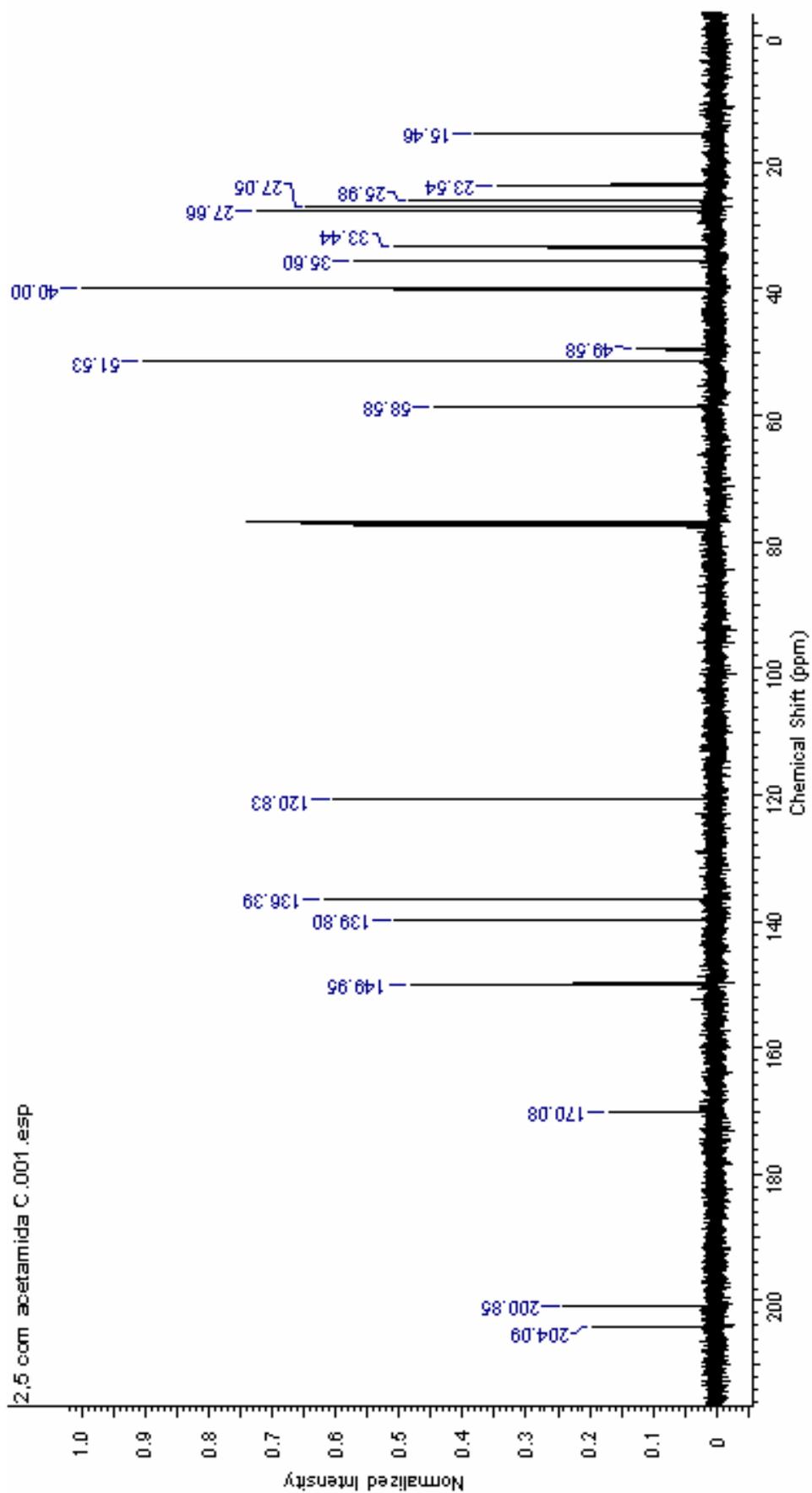
Espectro de RMN ^1H do composto **58**.



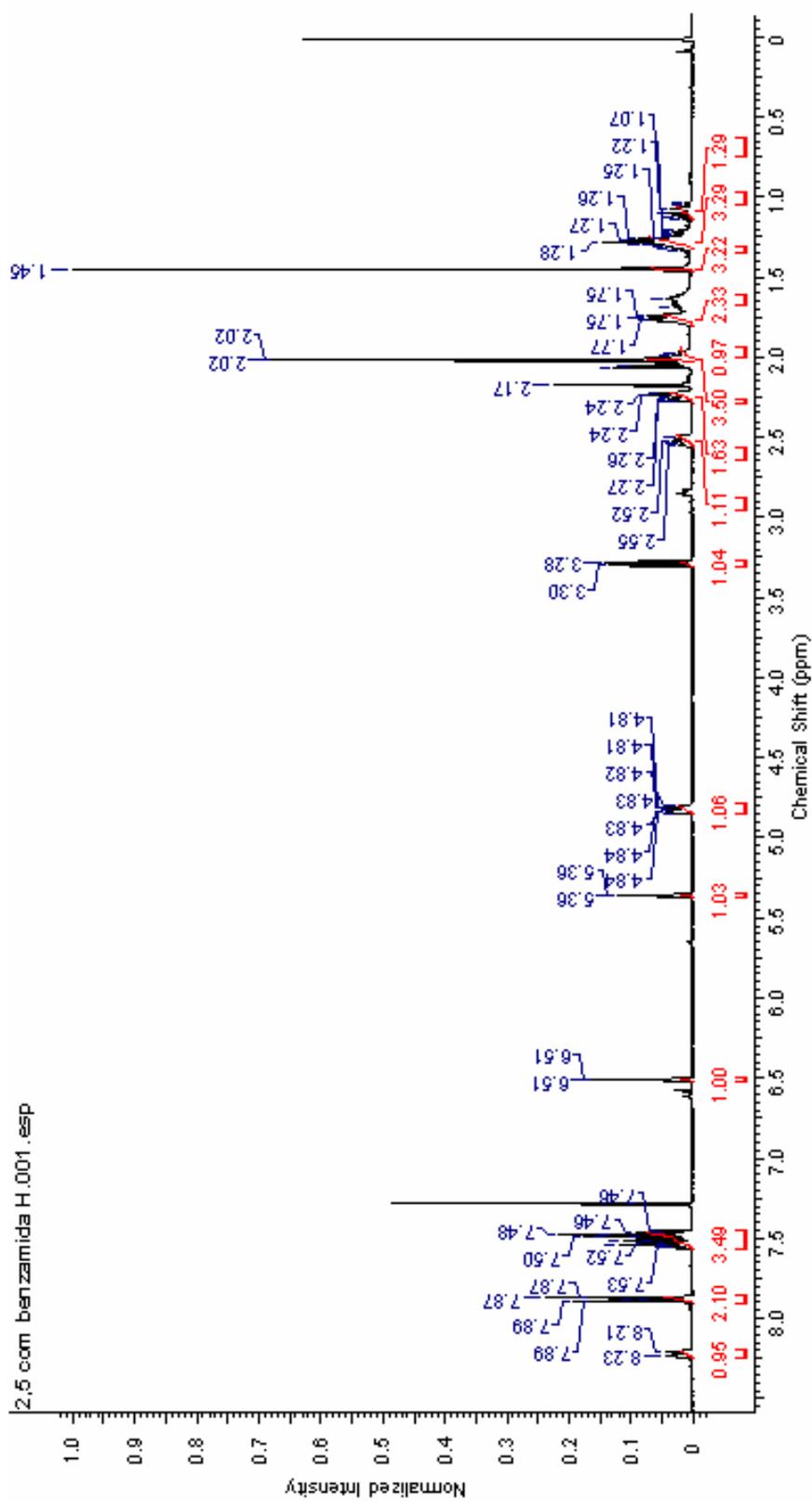
Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **58** de 0,9 a 3,3 ppm.



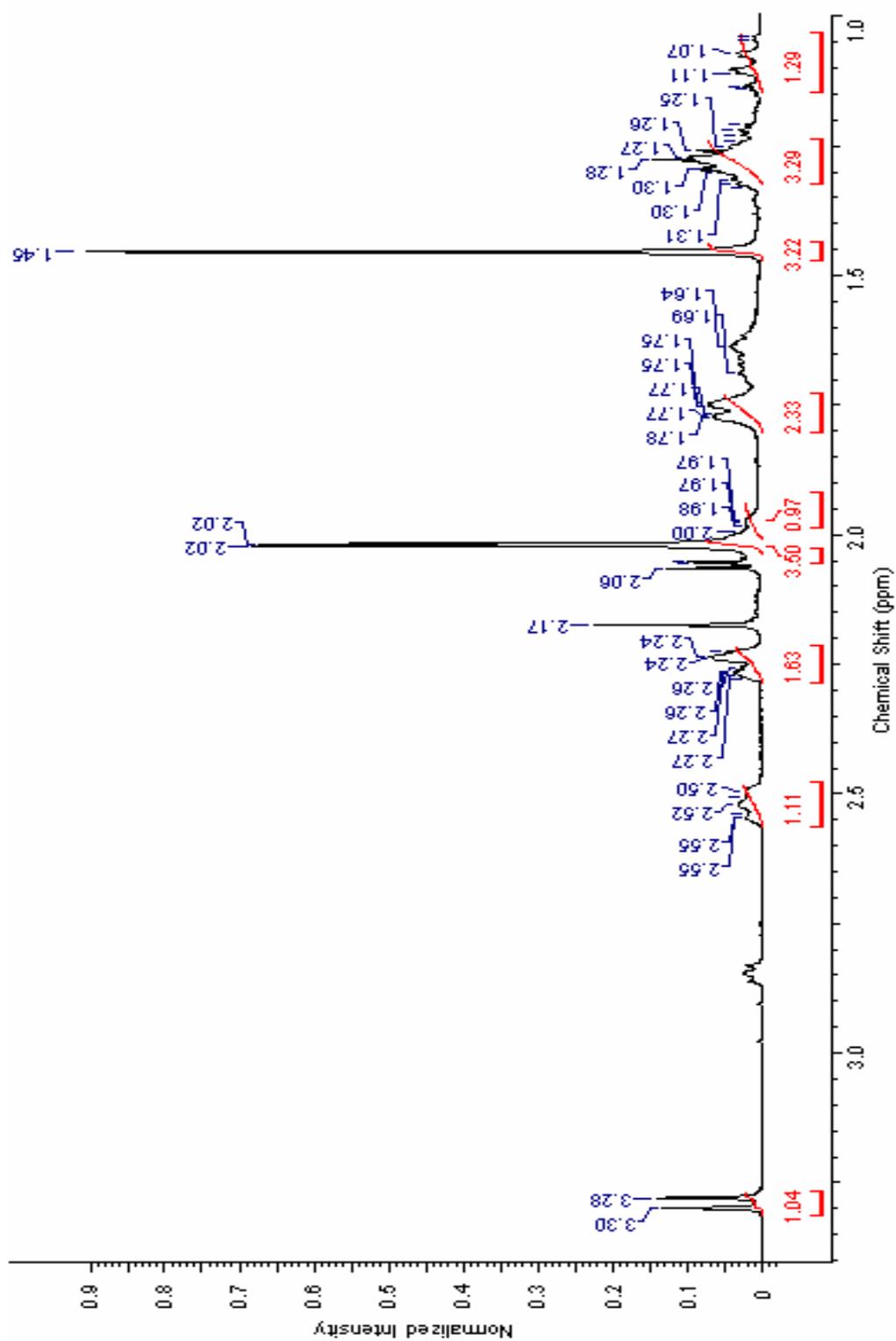
Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **58** de 4,5 a 7,5 ppm.



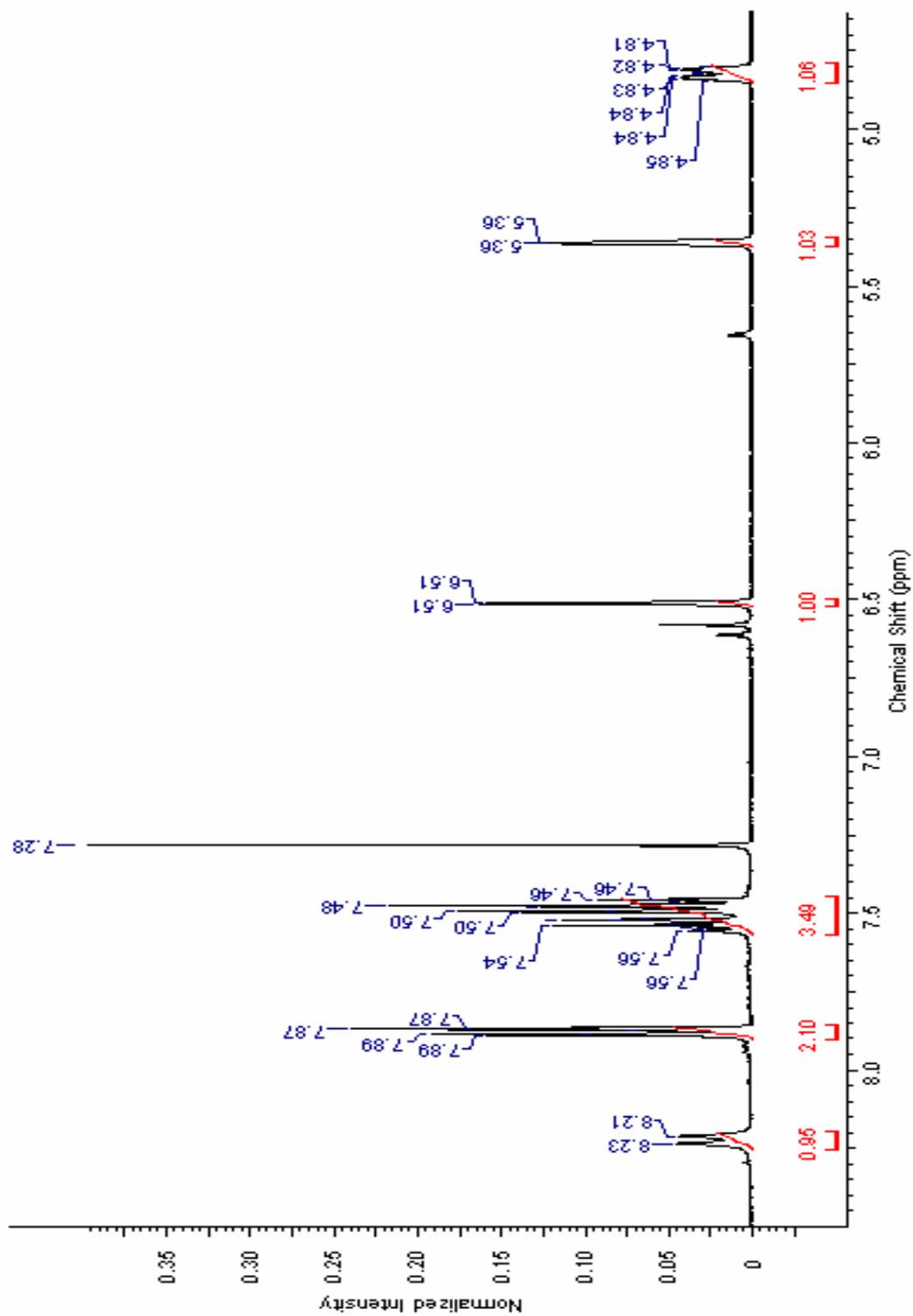
Espectro de RMN ^{13}C do composto **58**



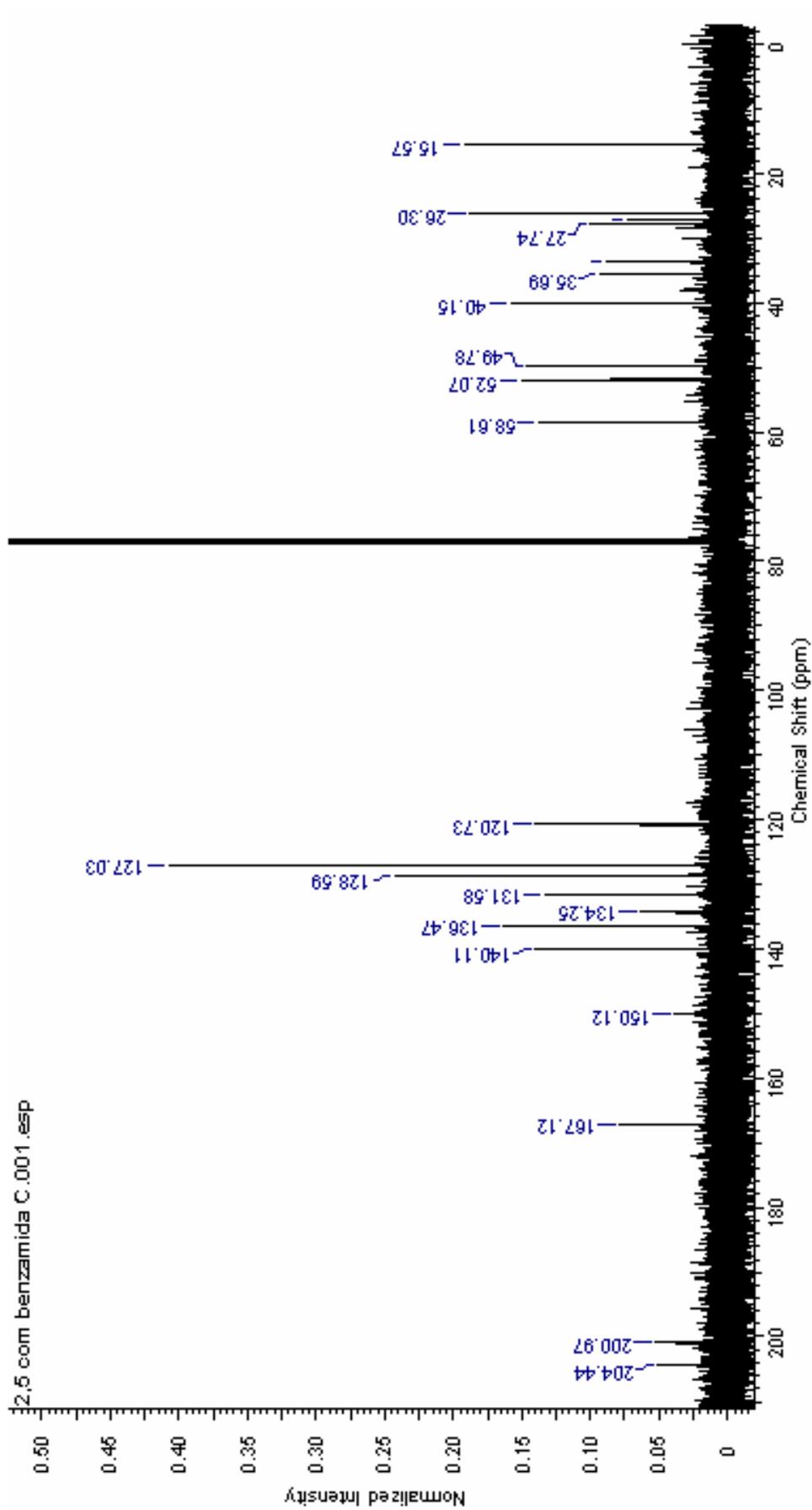
Espectro de RMN ¹H do composto **59**.



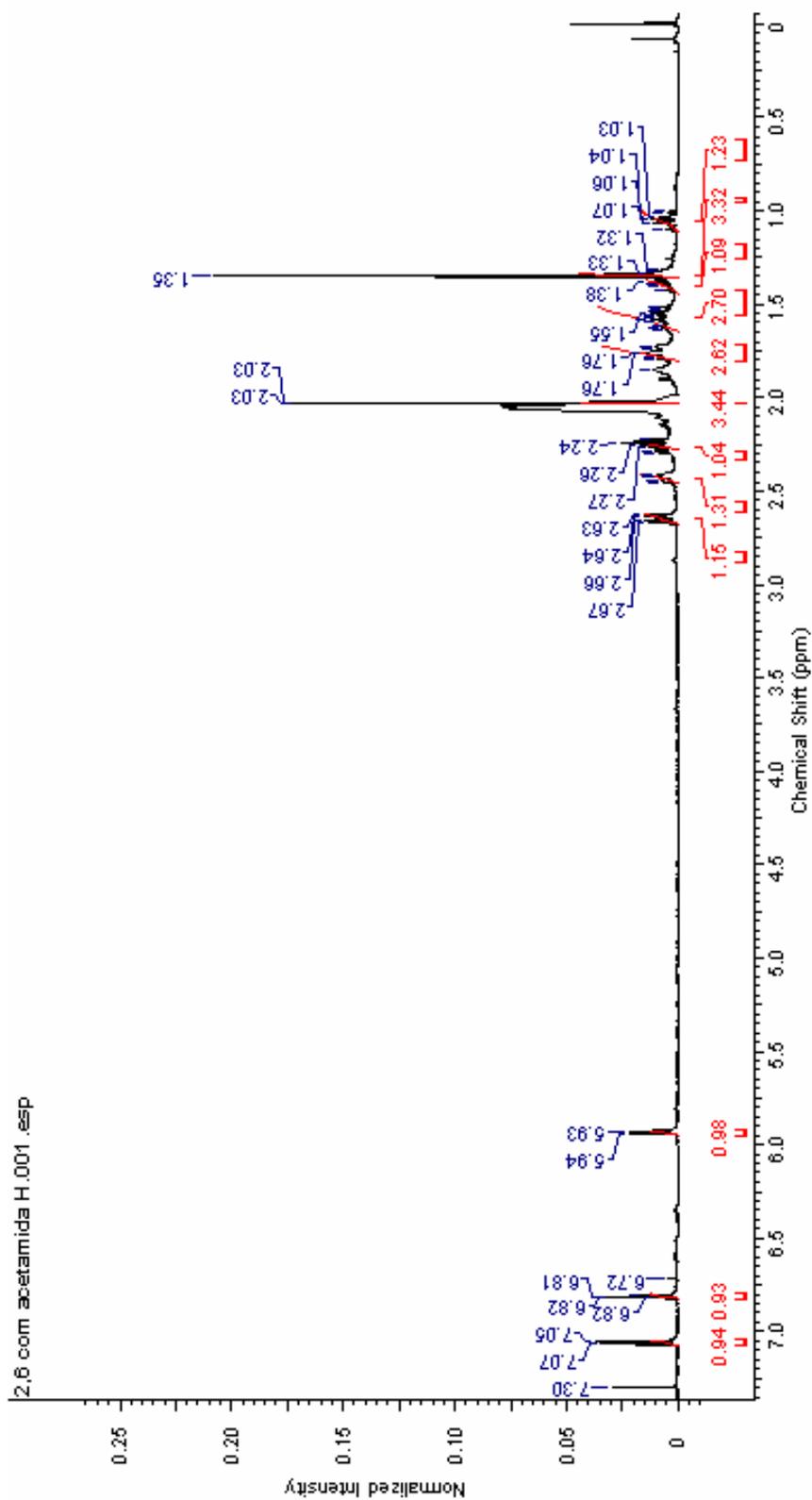
Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **59** de 1,0 a 3,3 ppm.



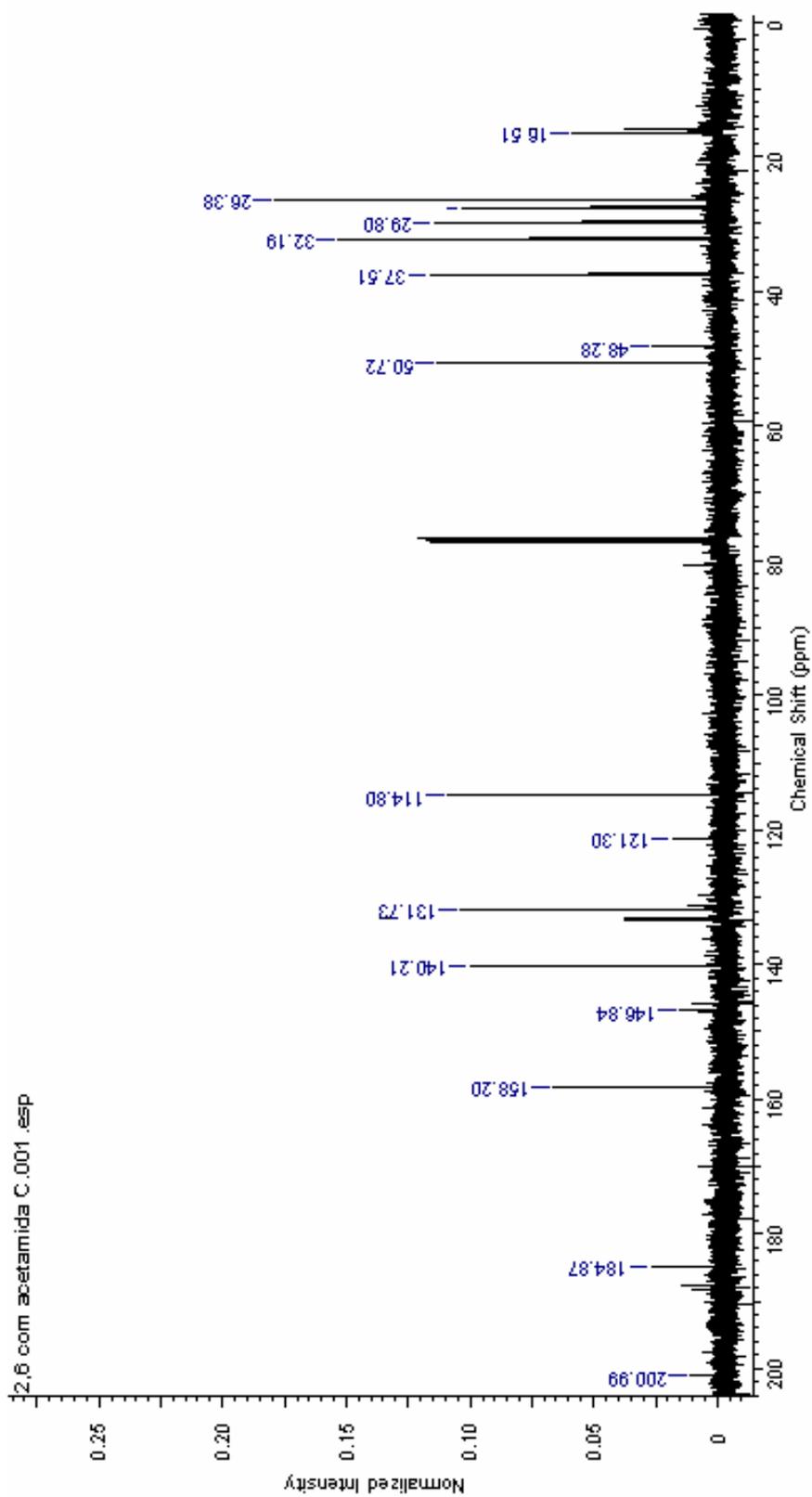
Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **59** de 4,7 a 8,3 ppm.



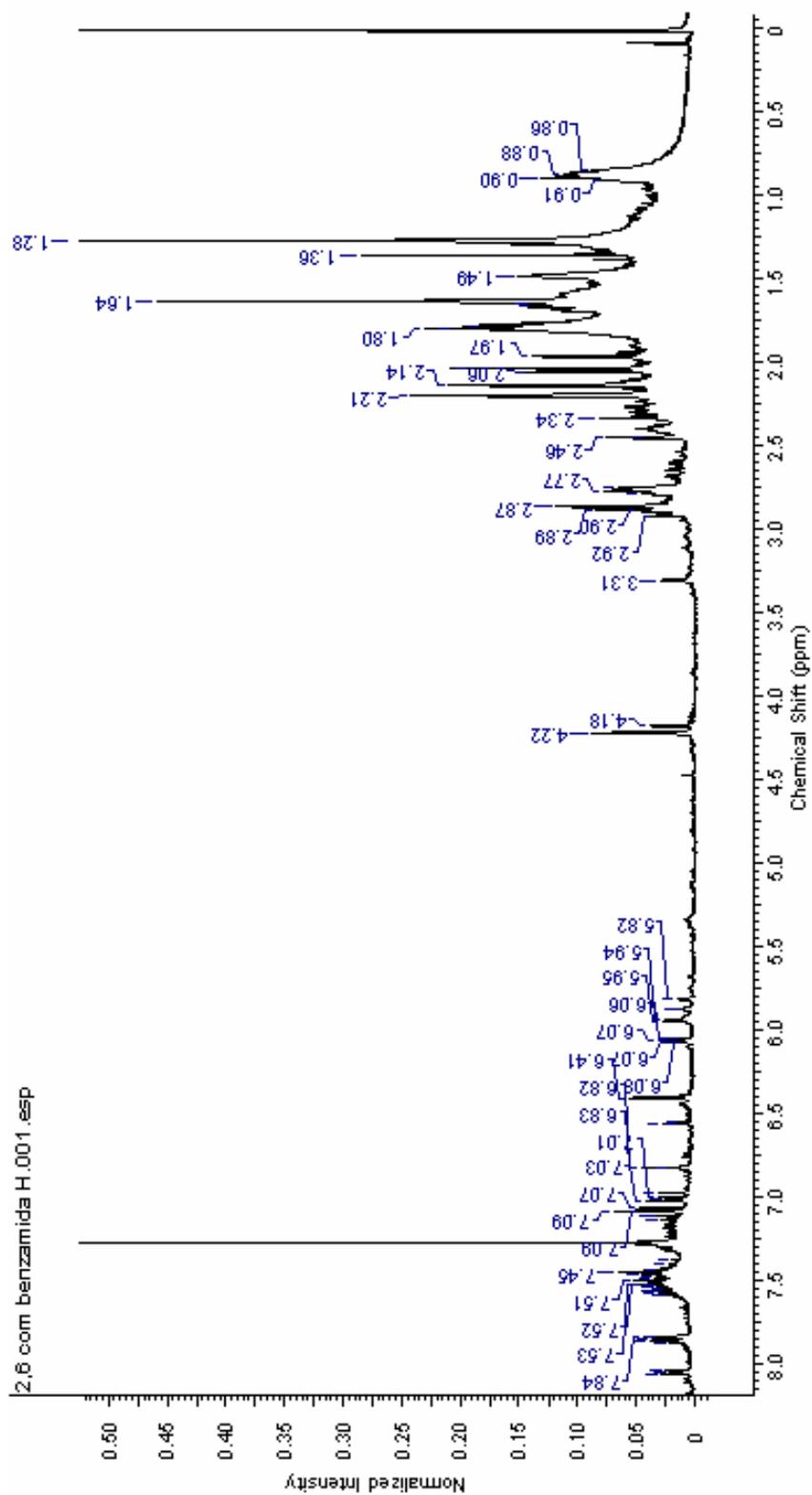
Espectro de RMN ^{13}C do composto **59**.



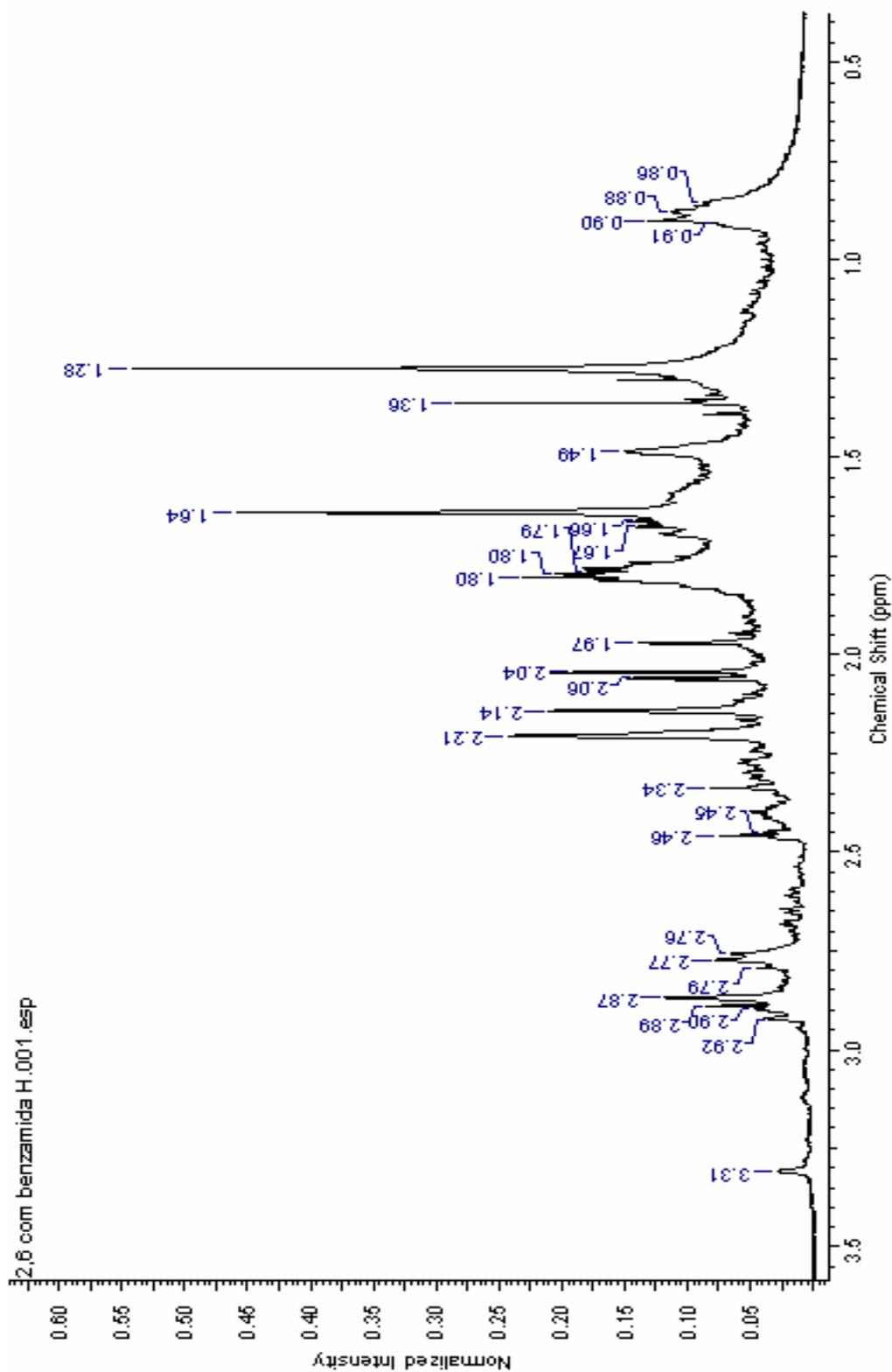
Espectro de RMN ^1H do composto **60c**.



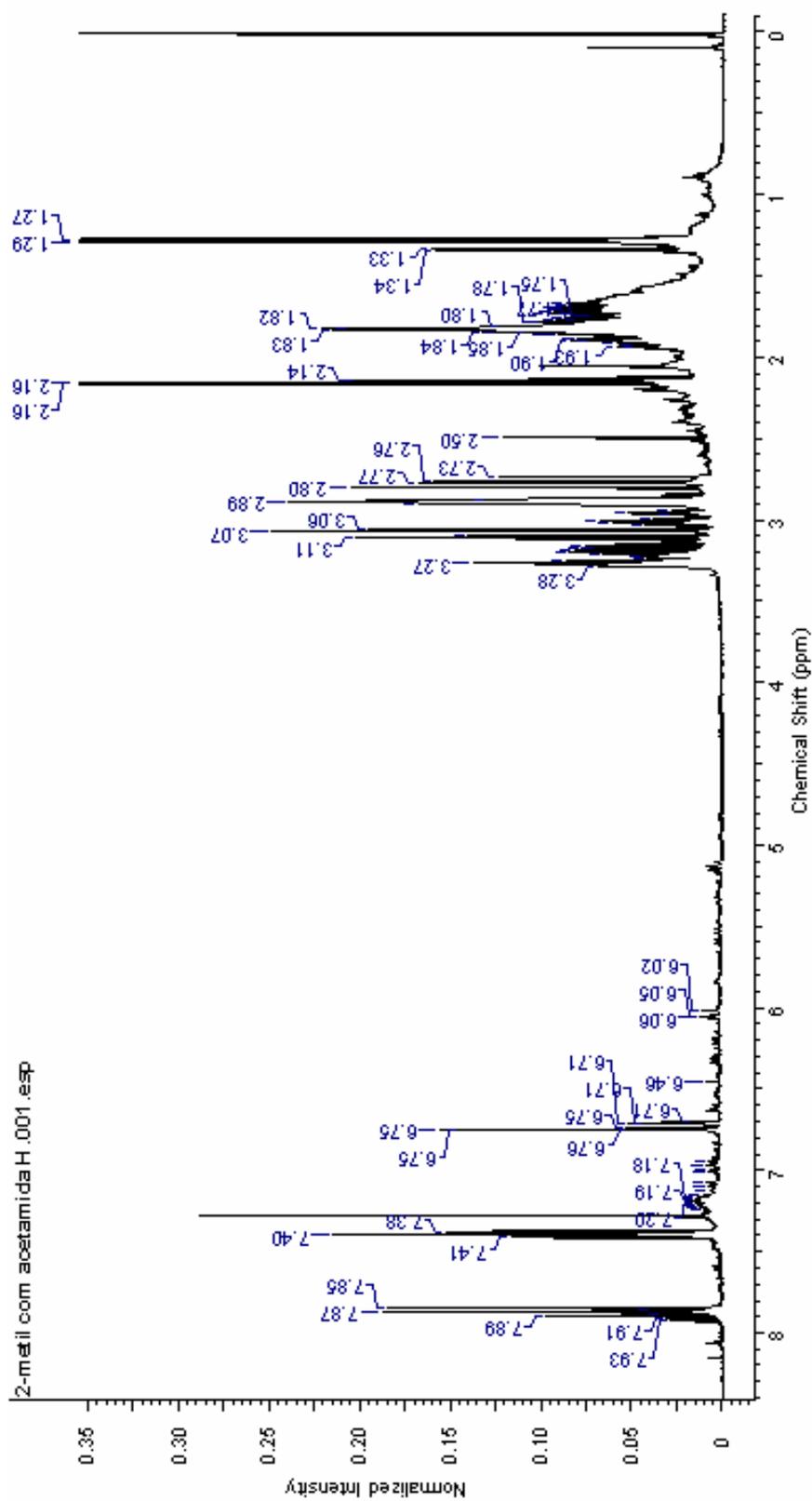
Espectro de RMN ^{13}C do composto **60c**.



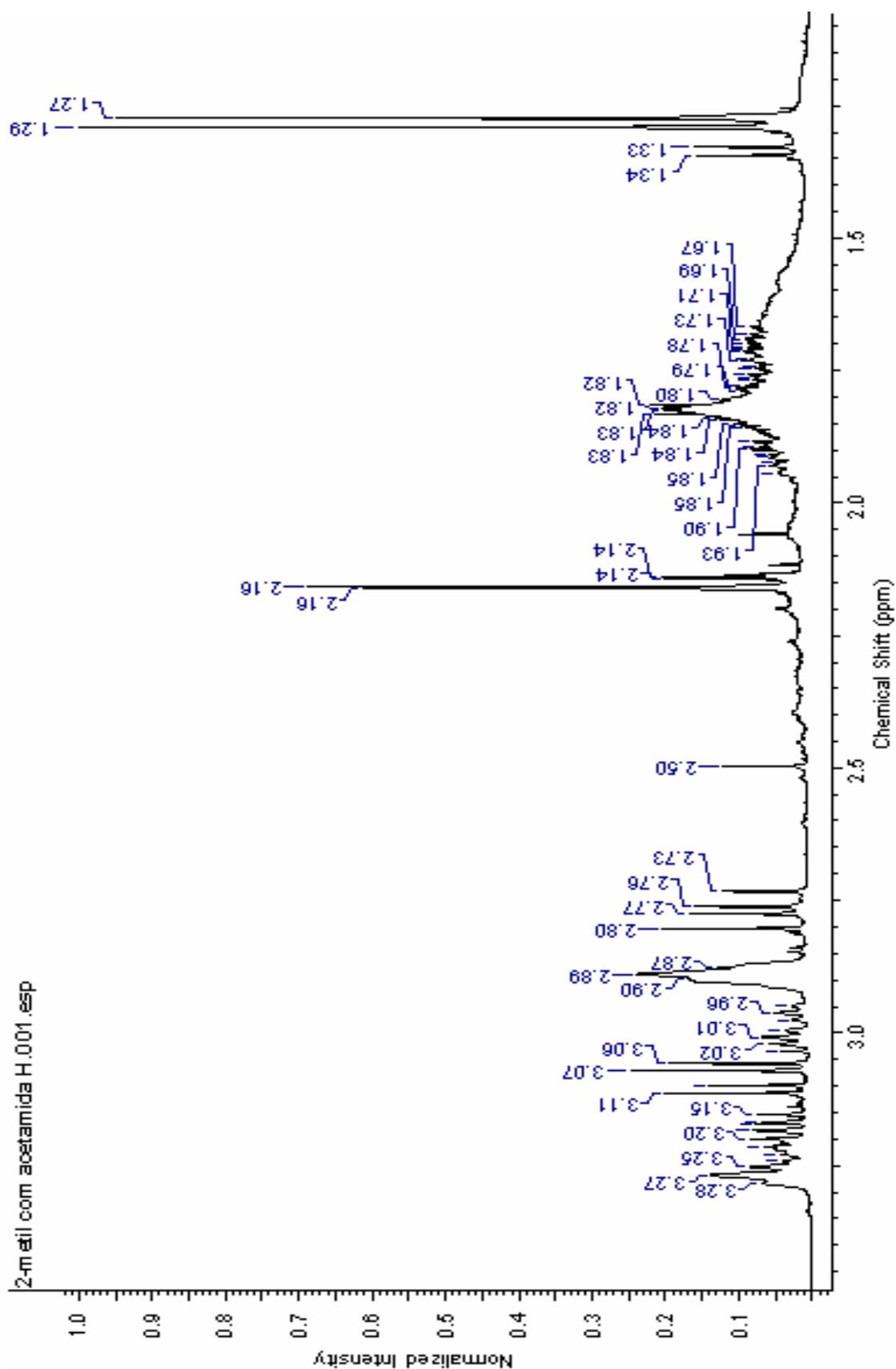
Espectro de RMN ^1H da mistura de compostos **61a** e **61b**.



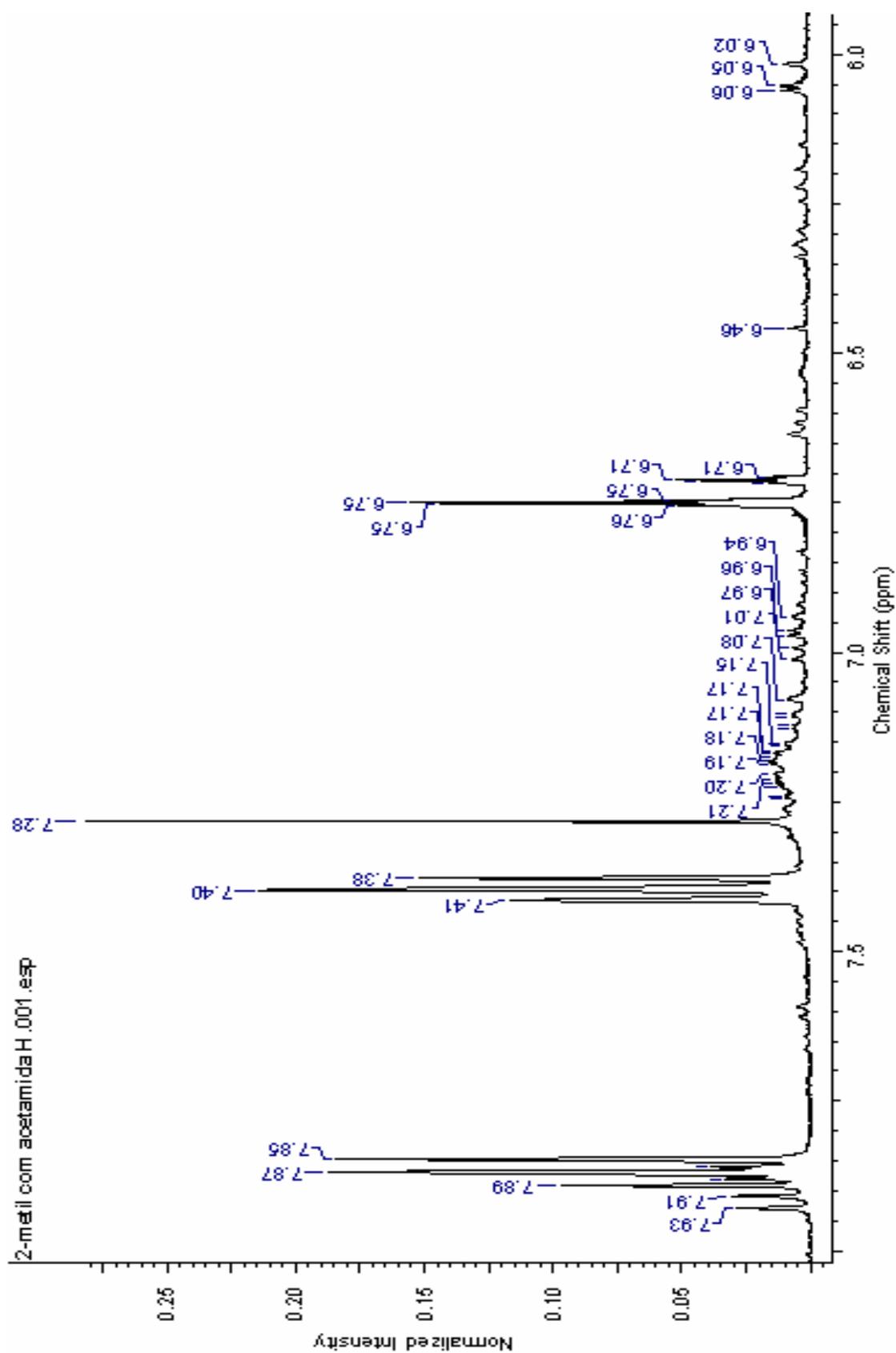
Expansão do espectro de RMN ^1H da mistura de compostos **61a** e **61b** de 0,5 a 3,5 ppm.



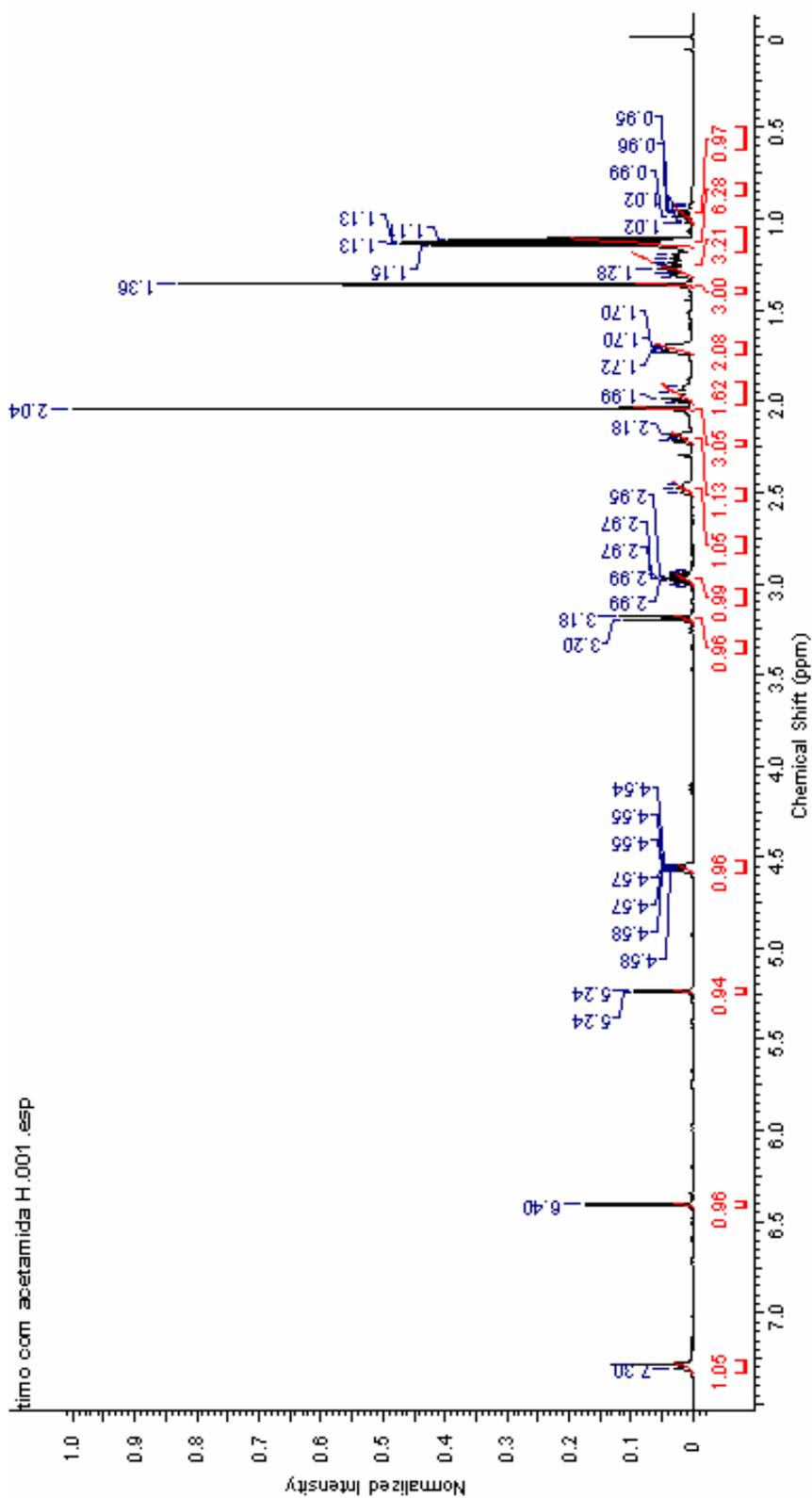
Espectro de RMN ¹H da mistura de compostos 62a e 62b.



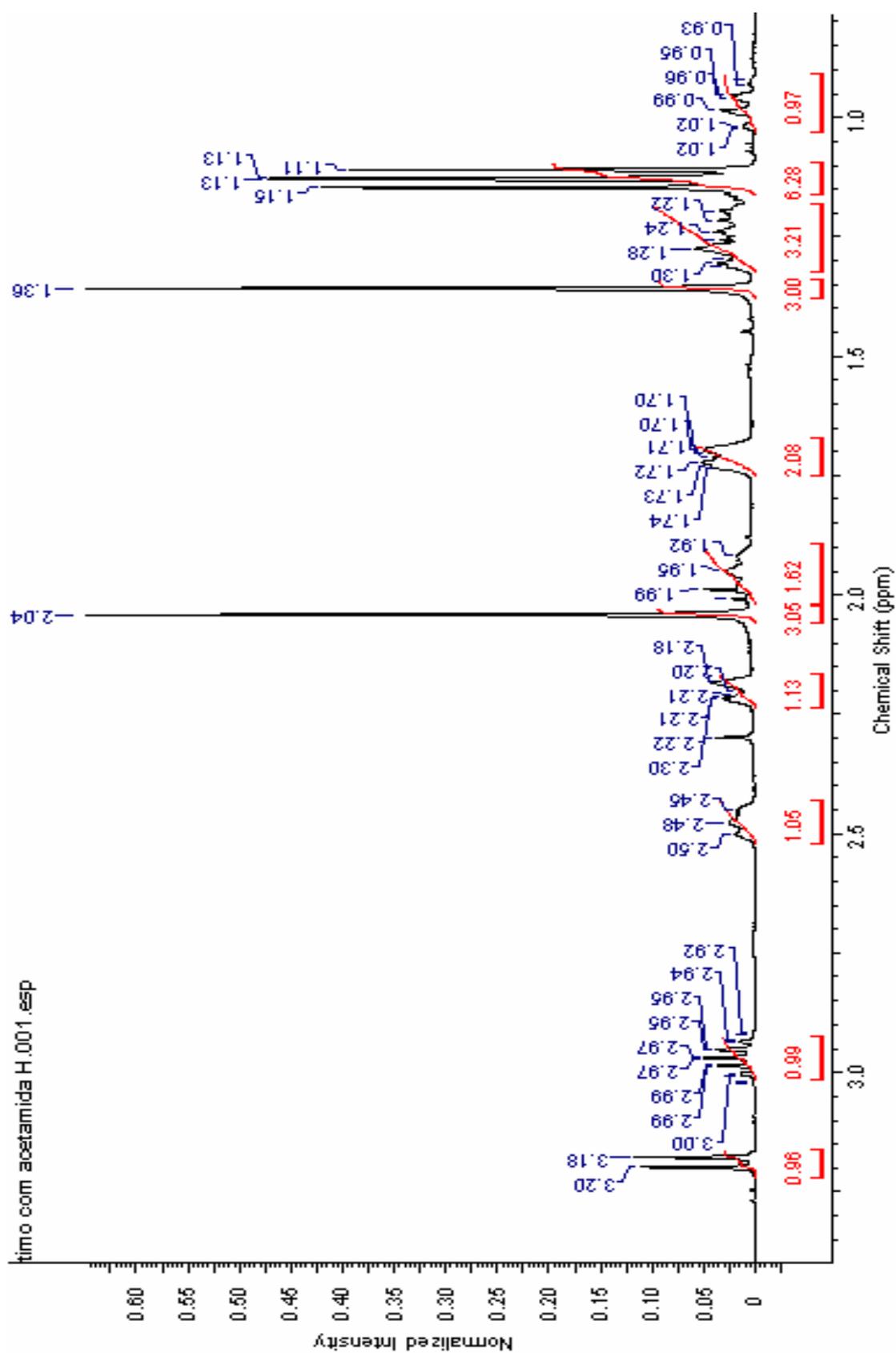
Expansão do espectro de RMN ^1H da mistura de compostos **62a** e **62b** de 1,1 a 3,4 ppm.



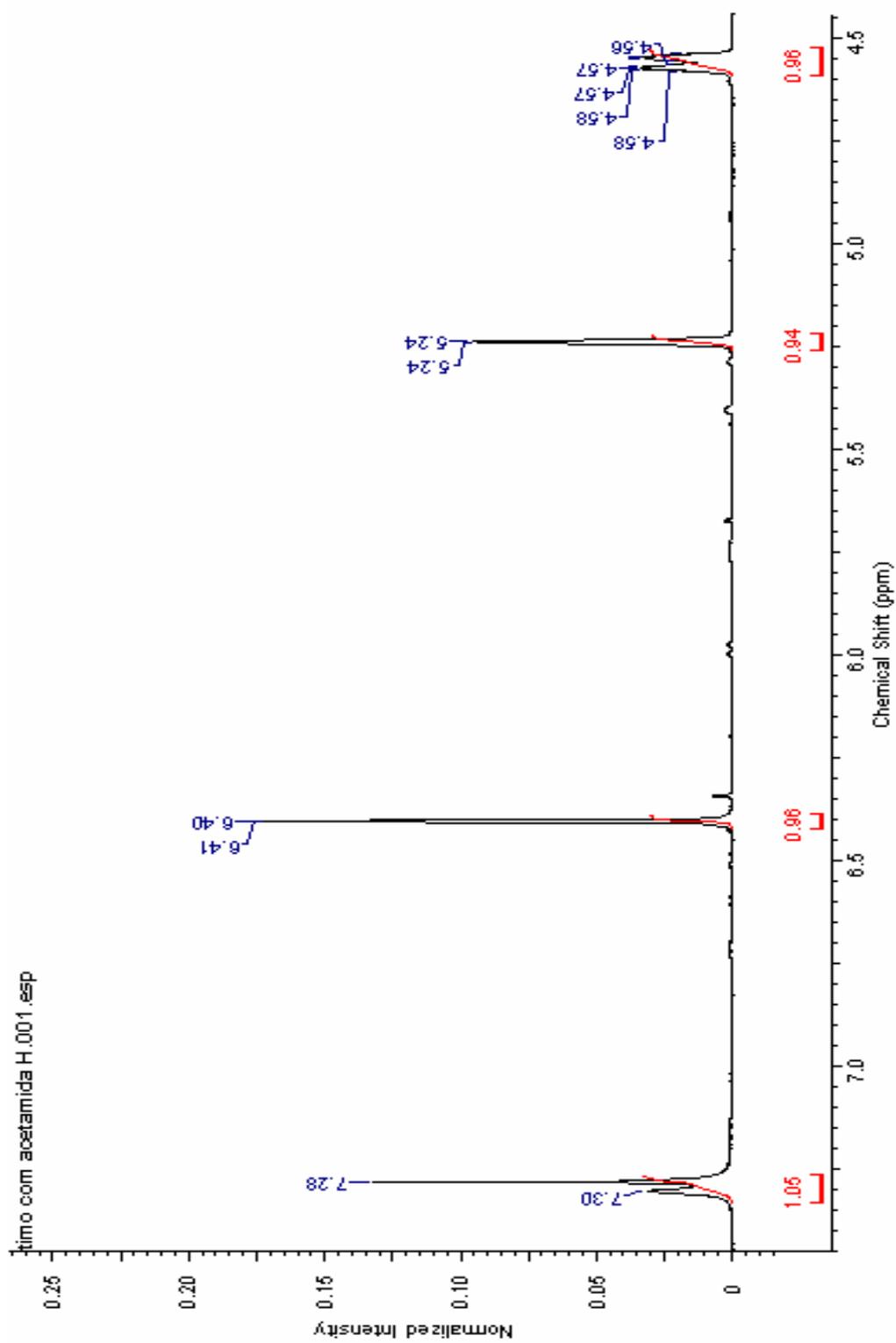
Expansão do espectro de RMN ^1H da mistura de compostos **62a** e **62b** de 6,0 a 8,0 ppm.



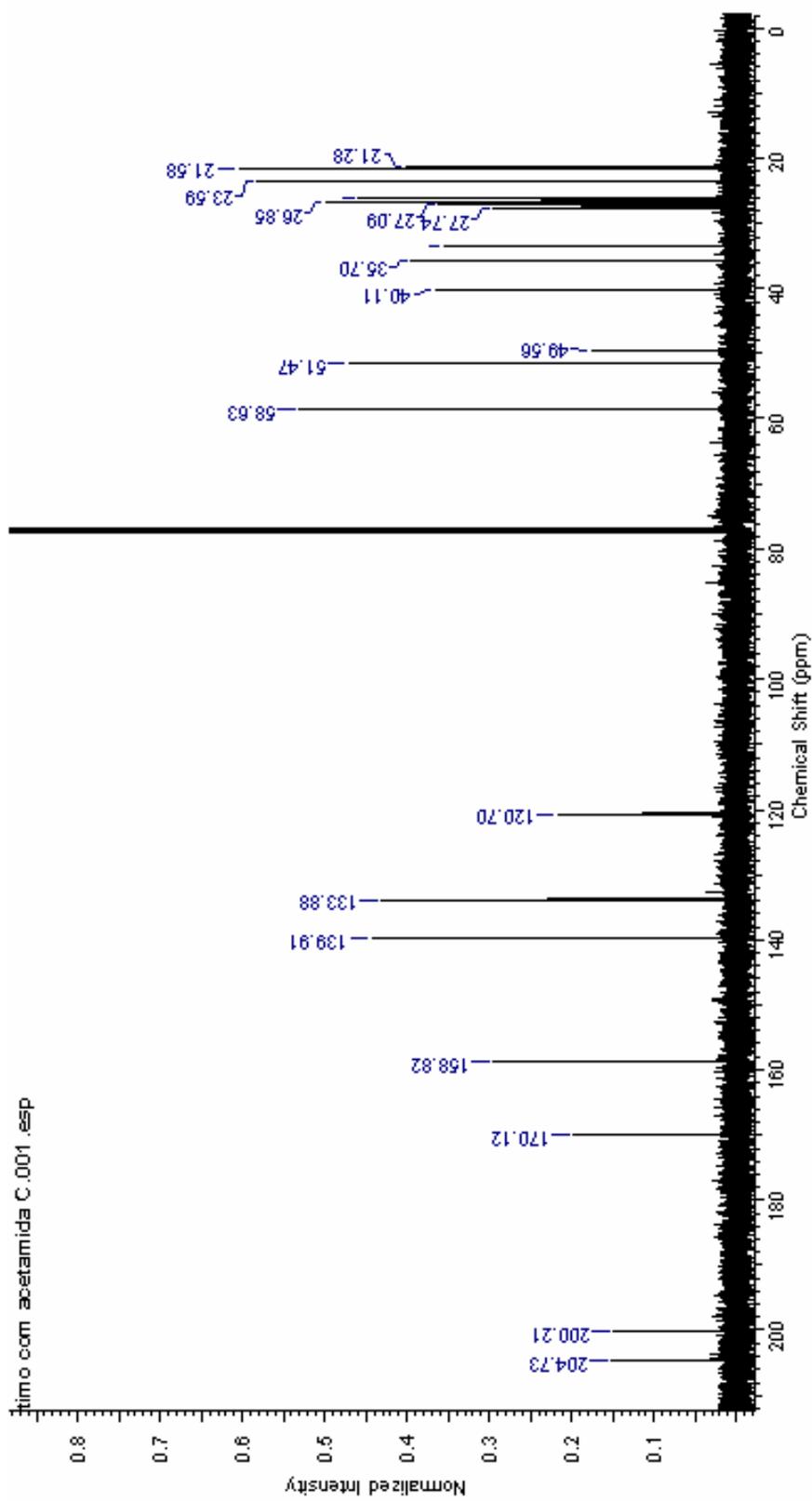
Espectro de RMN ^1H do composto **63**.



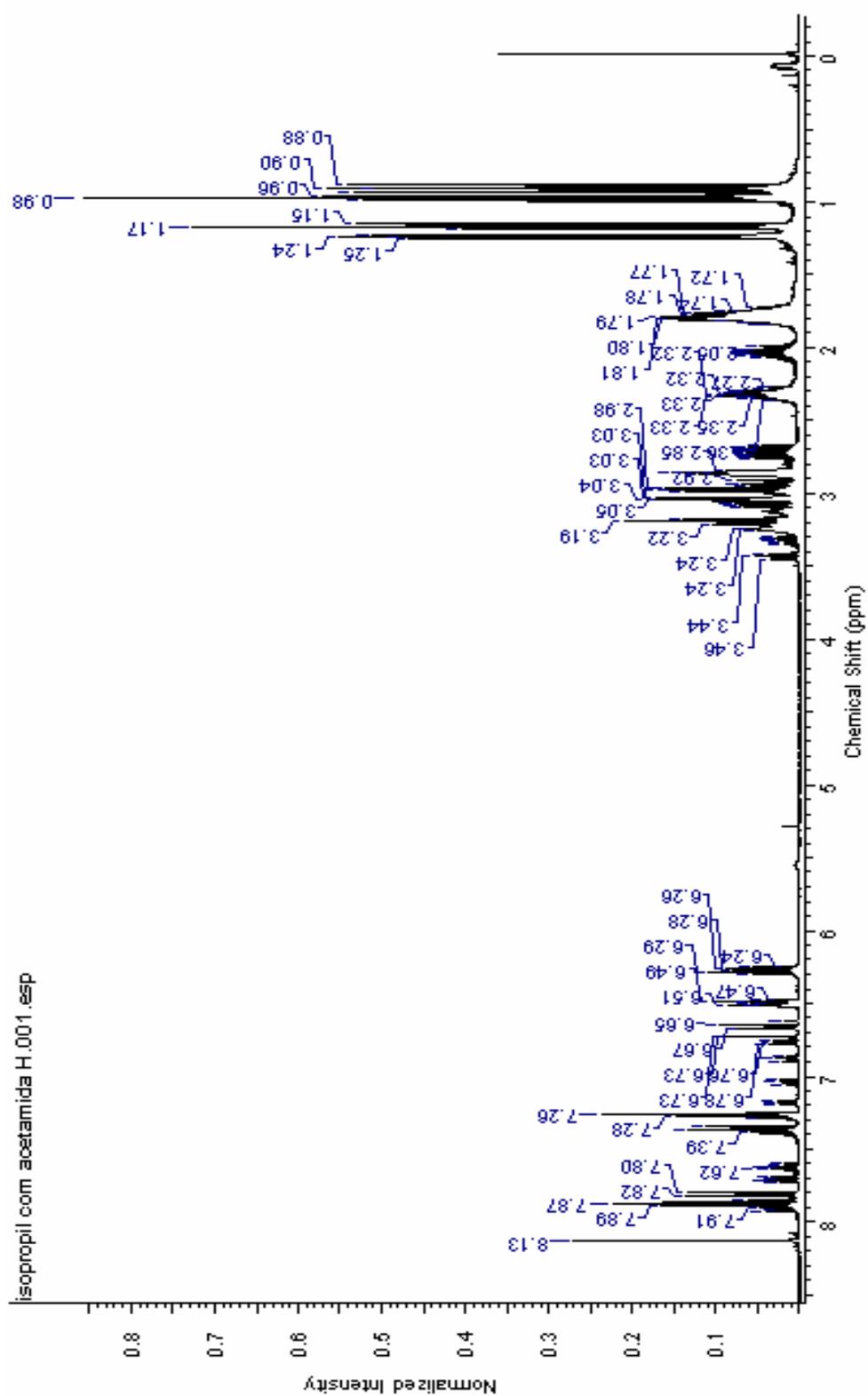
Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **63** de 0,8 a 3,3 ppm.



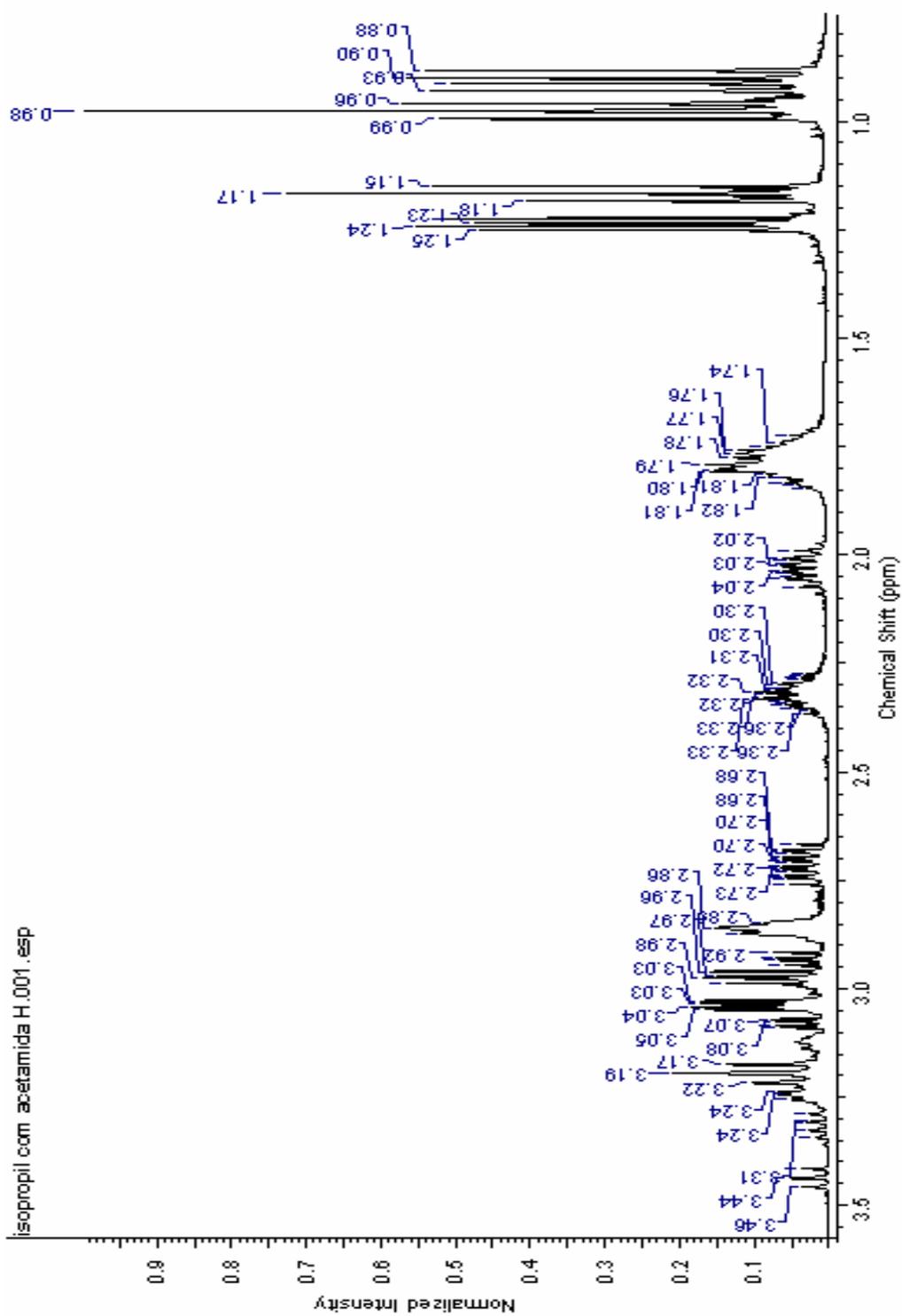
Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **63** de 4,5 a 7,4 ppm.



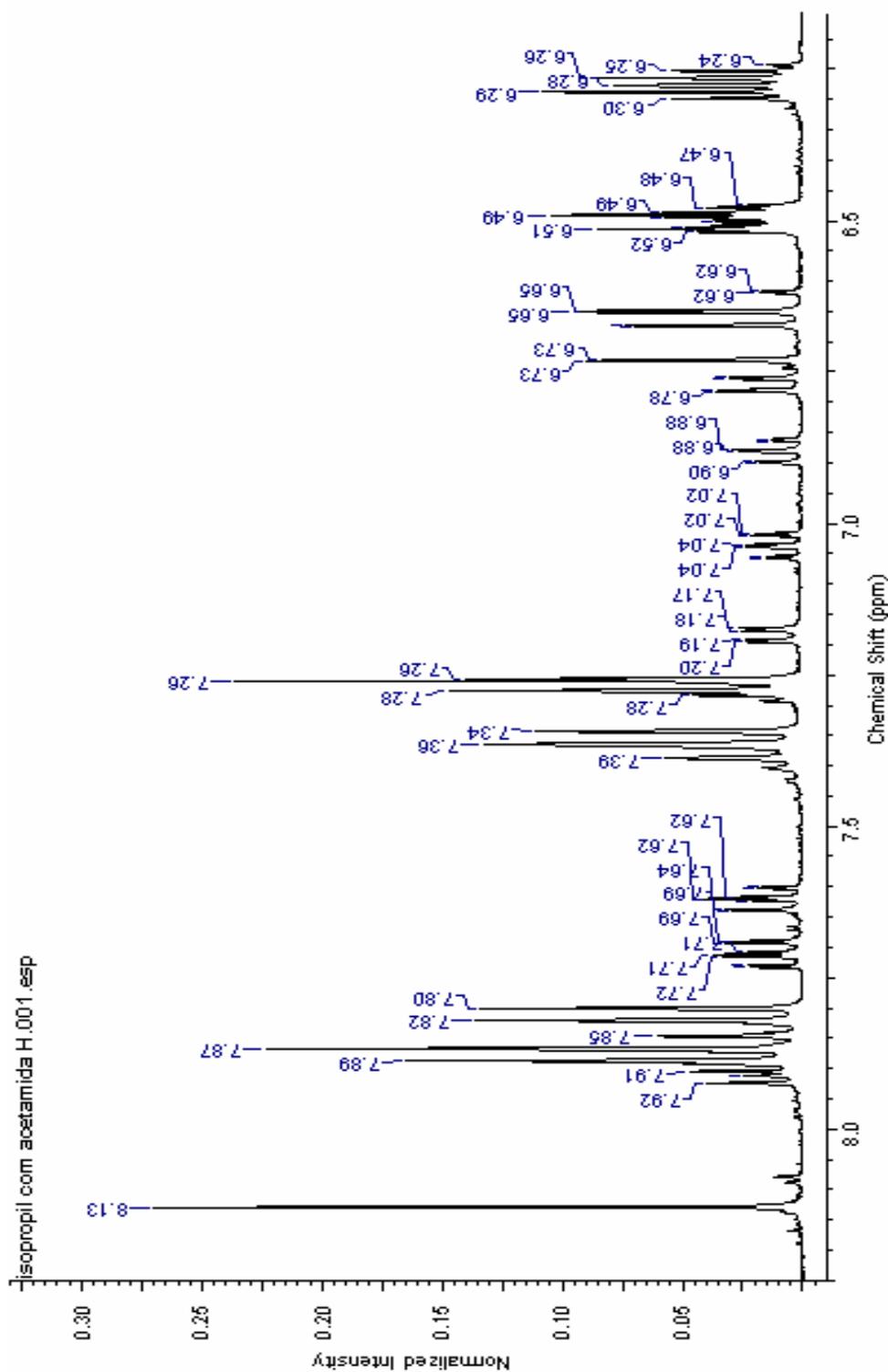
Espectro de RMN ¹³C do composto **63**.



Espectro de RMN ^1H da mistura de compostos **64a**, **64b**, **64c** e **64d**.



Expansão do espectro de RMN ^1H da mistura de compostos **64a**, **64b**, **64c** e **64d** de 0,8 a 3,5 ppm.



Expansão do espectro de RMN ^1H da mistura de compostos **64a**, **64b**, **64c** e **64d** de 6,2 a 8,2 ppm.