

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

**A REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE *p*-BENZOQUINONAS
1,3-PENTADIENOS-1-SUBSTITUÍDOS**

FERNANDA GADINI FINELLI*

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

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Ursula Brocksom

* Bolsista FAPESP

SÃO CARLOS – SP

2004

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

F495rd

Finelli, Fernanda Gadini.

A reação de Diels-Alder entre *p*-Benzoquinonas 1,3-Pentadienos-1-Substituídos / Fernanda Gadini Finelli. -- São Carlos : UFSCar, 2005.

168 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2004.

1. Síntese orgânica. 2. Reações multicomponente. 3. Sesquiterpenos Eudesmanos. 4. Coeficiente orbitalar. 5. Diels-Alder. 6. *para*-Benzoquinonas. I. Título.

CDD: 547.2 (20^a)

À minha mãe...
pelo amor, apoio e incentivo.

Agradecimentos

- * À Prof.^a Ursula Brocksom pela orientação e por todos estes anos de amizade e incentivo...
- * Ao Prof. Timothy J. Brocksom por todos os conhecimentos transmitidos.
- * Ao Prof. Mauro Amorim, Prof. Gomide, Ricardo e Tiago pela ajuda nos cálculos.
- * Ao Prof. Julio Zukerman-Schpector pela realização da análise de difração de raios-X.
- * Ao corpo docente, técnico e administrativo do DQ-UFSCar; em especial ao Seu Antônio por estar sempre pronto a nos ajudar; ao Ademir que ajudou a selar as ampolas até em suas férias; à Lú, ao Paulo e aos alunos do RMN.
- * À minha mãe e às minhas irmãs, Gabriela e Juliana e a minha família, que estão sempre me apoiando.
- * À Thaís, por todos os momentos alegres e tristes que passamos sempre juntas todos estes anos em São Carlos e ainda vamos passar com certeza em Campinas...
- * Aos meus amigos de laboratório Vivi, Paula, Malu, Damião, Ygor, Daniel, Lya, Graziella, Lia, Vanessa, Flávia, Tiago e em especial à Joanita e ao Daniel, por sempre me ajudarem e por todos os nossos bons momentos compartilhados.
- * A todas as minhas amigas de república, em especial à Miriam, à Wlad e à Olga por este último ano de tão agradável convivência, sentirei falta dos nossos brigadeiros...
- * Aos meus amigos em geral, que são muitos depois destes anos; sentirei falta de vocês.
- * À FAPESP pelo apoio financeiro concedido.

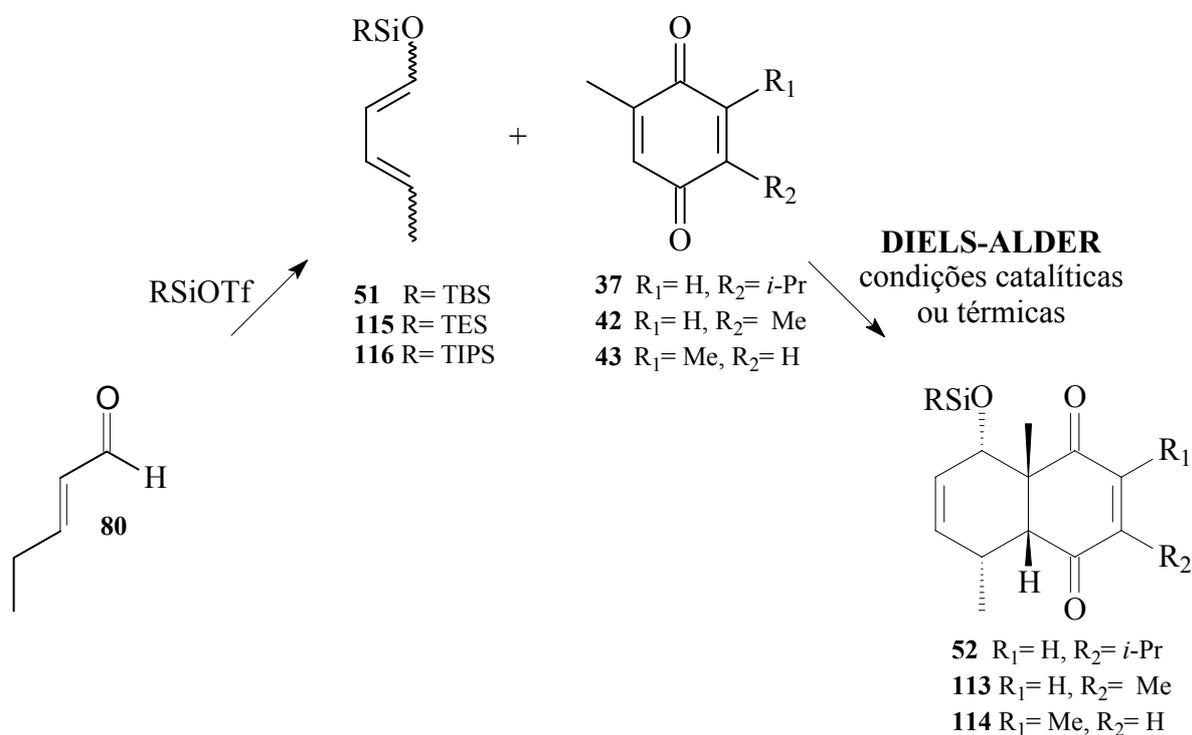
À minha mãe...
pelo amor, apoio e incentivo.

RESUMO

RESUMO

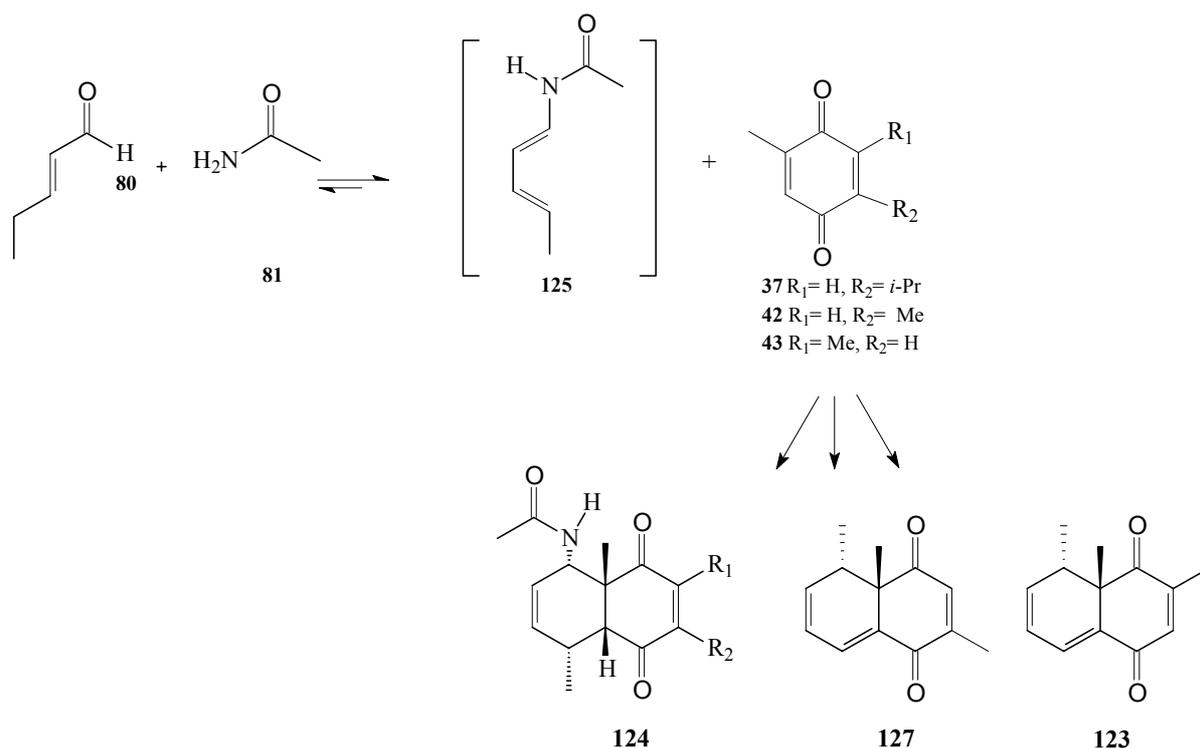
Nesta dissertação foram estudadas reações de Diels-Alder empregando 1-sililóxi-1,3-pentadienos e 1-acilamino-1,3-pentadienos e *para*-benzoquinonas como dienófilos, utilizando duas metodologias.

A primeira envolve a metodologia de cicloadição sob condições catalíticas e térmicas empregando os dienos **51**, **115** e **116** e os dienófilos **37**, **42** e **43** (esquema 1).



ESQUEMA 1 – Reação de Diels-Alder empregando 1-sililóxi-1,3-pentadienos e *para*-benzoquinonas

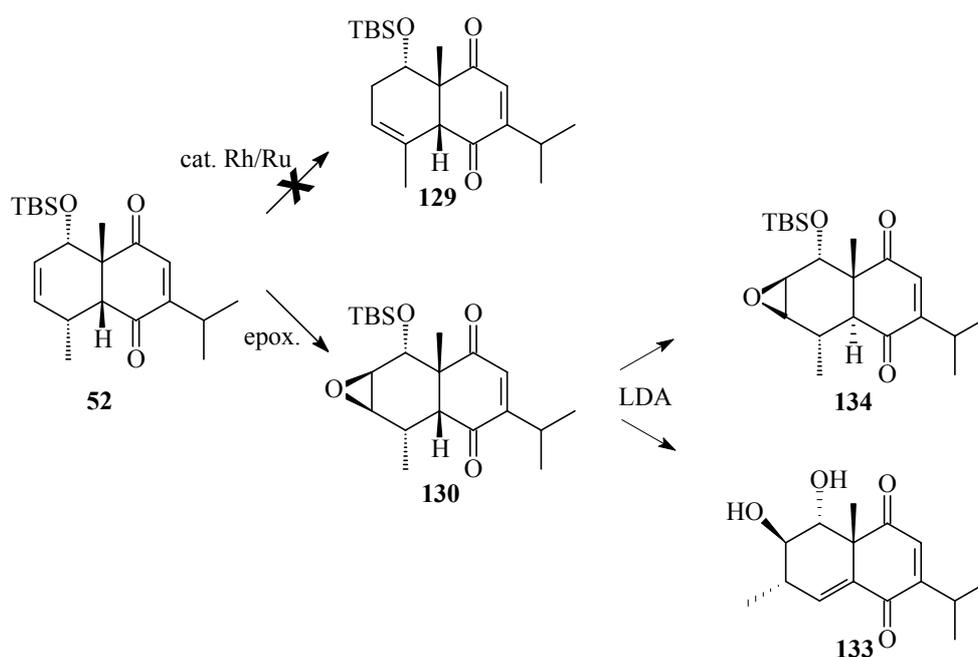
A segunda metodologia, utilizando reações de Diels-Alder versão multicomponente, envolve o preparo do dieno *in situ* a partir do aldeído α,β -insaturado (**80**) e da amida (**81**), na presença dos dienófilos **37**, **42** e **43** (esquema 2).



ESQUEMA 2 – Reações de Diels-Alder versão multicomponente

Foram feitos cálculos teóricos de energia dos orbitais de fronteira e do coeficiente orbital dos dienos e dienófilos das reações de Diels-Alder e estes resultados comparados aos resultados experimentais.

Estudos com o cicloaduto **52** foram realizados, com o objetivo de atingir a funcionalidade dos sesquiterpenos eudesmanos (**esquema 3**).



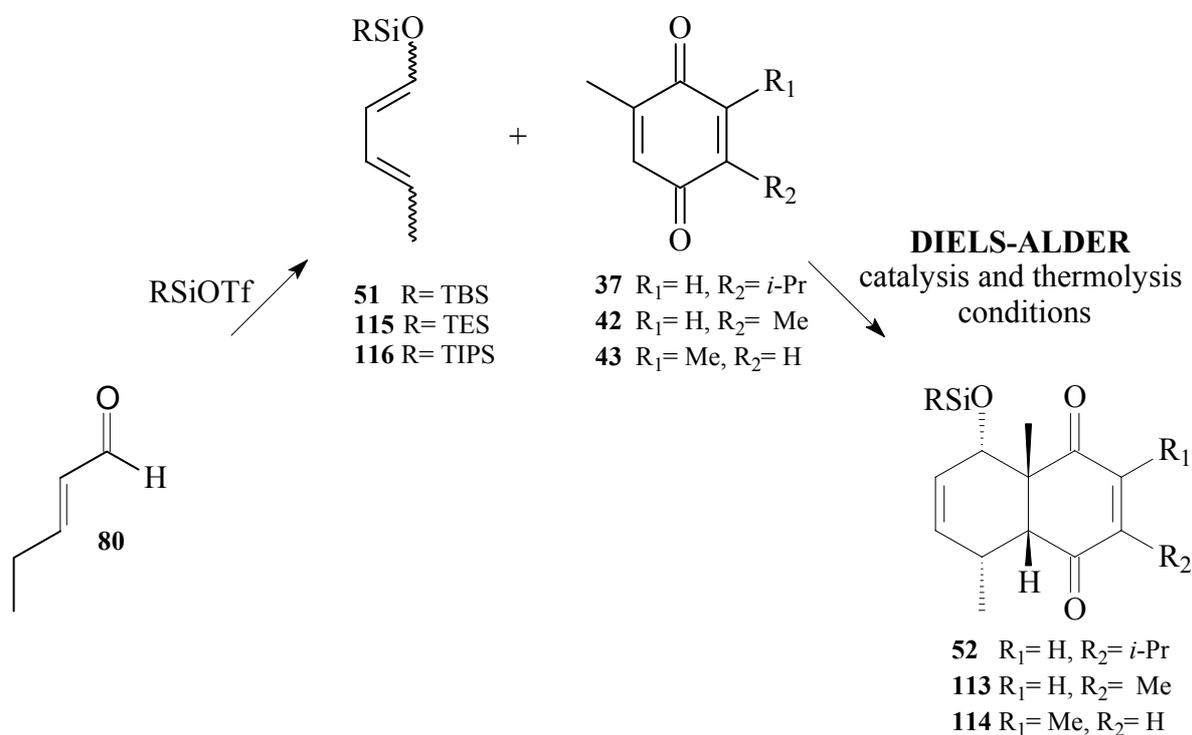
ESQUEMA 3 – Estudos com o cicloaduto **52**

ABSTRACT

ABSTRACT

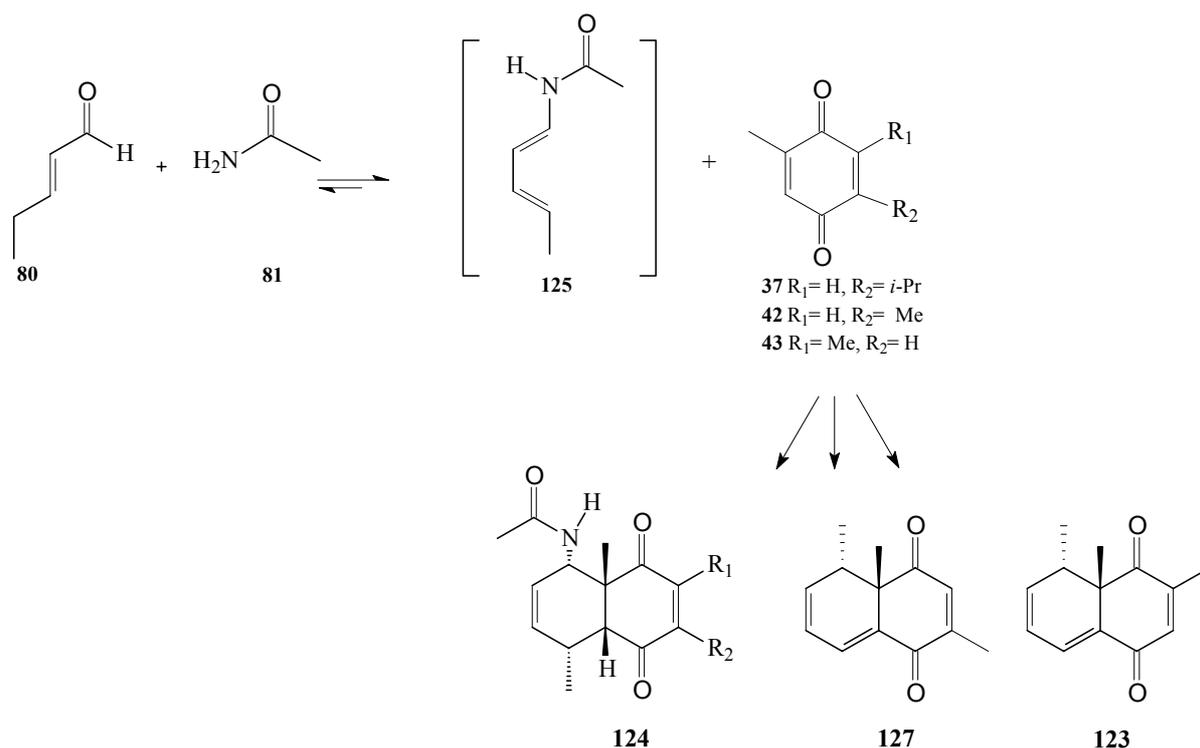
In this dissertation, studies are described on the cycloaddition of 1-silyloxy-pentadiene-1,3 and 1-acylamino-pentadiene-1,3 with alkylated *para*-benzoquinones.

The first methodology involves cycloaddition reactions of dienes **51**, **115** and **116**, under catalysis and thermolysis conditions, with *para*-benzoquinones **37**, **42** and **43** (scheme 1).



SCHEME 1 – Diels-Alder reactions between 1-silyloxy-pentadiene-1,3 (**51**, **115**, **116**) and alkylated *para*-benzoquinones **37**, **42** and **43**

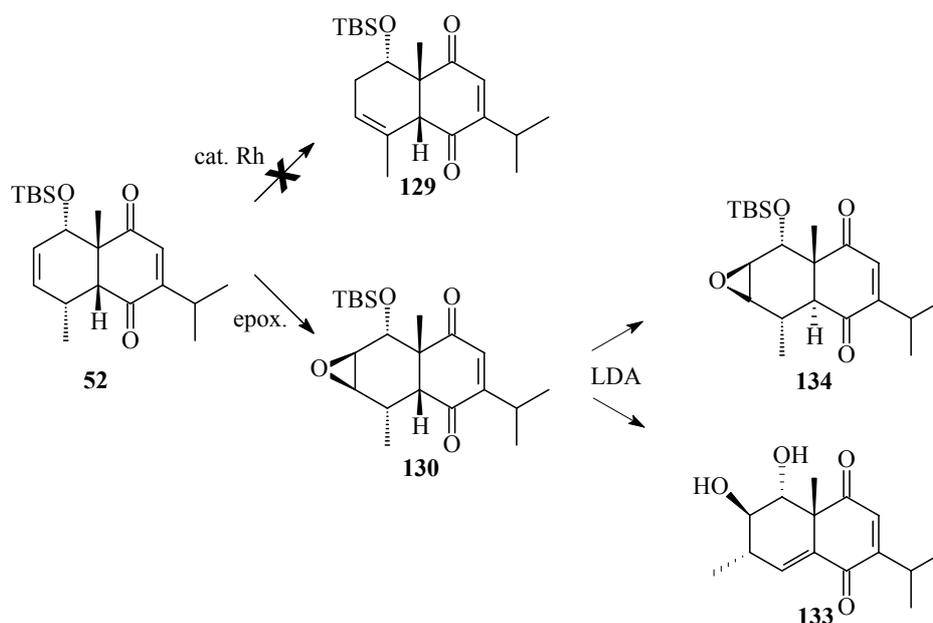
The second methodology involves the preparation of the diene *in situ* from the α,β -unsaturated aldehyde (**80**) and the amide (**81**) in the presence of the *p*-benzoquinones **37**, **42** and **43** (scheme 2).



SCHEME 2 – Multicomponent version of the Diels-Alder reactions

Theoretical calculations have been carried out on the frontier orbital energies, and the coefficients of the dienes and dienophiles employed in this work, and then compared with the experimental results.

Cycloadduct **52** has been studied chemically with the objective of attaining the functionality of common eudesmane sesquiterpenes as shown in **Scheme 3**.



SCHEME 3 – Studies with cycloadduct **52**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	42
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
3.1 – OBTENÇÃO DOS DIENÓFILOS.....	45
3.2 – OBTENÇÃO DOS DIENOS.....	46
3.2.1 – Tentativa de preparação do sililóxidieno 112	46
3.2.2 – Preparação do sililóxidieno 51	48
3.3 – REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE AS <i>p</i> -BENZOQUINONAS e o DIENO 51	51
3.3.1 – Cicloadições Catalíticas.....	51
3.3.1.1 – Cicloadição Catalítica entre a timoquinona (37) e 51a,b	51
3.3.1.2 – Cicloadição Catalítica entre 2,5-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona (42) e o dieno 51 ...	53
3.3.1.3 – Cicloadição Catalítica entre 2,6-dimetil- <i>p</i> -benzoquinona (43) e o dieno 51	53
3.3.2 – Cicloadições Térmicas.....	53
3.4 – REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE A TIMOQUINONA (37) E OUTROS SILILÓXI-DIENOS.....	54
3.4.1 – Preparação dos sililóxi-dienos 112 , 115 e 116	55
3.4.2 – Reação de Diels-Alder entre os sililóxi-dienos 115 e 116 e a timoquinona (37).....	56
3.5 – ASPECTOS TEÓRICOS.....	57
3.6 – REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE A N-TOSILIMINA DA TIMOQUINONA 119 E O DIENO 51	62
3.7 – REAÇÕES MULTICOMPONENTE.....	64
3.7.1 – MCR: <i>trans</i> -2-pentenal (80), acetamida (81) e a timoquinona (37).....	66

3.7.2 – MCR: <i>trans</i> -2-pentenal (80), acetamida (81) e a 2,6-dimetil- <i>para</i> -benzoquinona (43).....	67
3.7.3 – MCR: <i>trans</i> -2-pentenal (80), acetamida (81) e a 2,5-dimetil- <i>para</i> -benzoquinona (42).....	68
3.8 – CÁLCULOS TEÓRICOS.....	69
3.8.1 – Cálculos de energia dos orbitais de fronteira.....	69
3.8.2 – Cálculos dos coeficientes orbitales dos átomos no HOMO _{dieno} e no LUMO _{dienófilo}	71
3.9 – MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS NO CICLOADUTO (52) PROVENIENTE DA TIMOQUINONA (37).....	75
3.9.1 – Reações de Isomerização da dupla ligação.....	76
3.9.2 – Reação de epoxidação e posterior abertura do epóxido com LDA.....	77
3.9.2.1 – Reação de epoxidação.....	78
3.9.2.2 – Reação do epóxido com LDA.....	79
3.10 – ESTUDOS DO EQUILÍBRIO <i>ENDO/EXO</i> EM REAÇÕES DE DIELS-ALDER.....	81
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	85
5. ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA	88
5.1 – Caracterização Estrutural da timoquinona (37), da 2,5-dimetil- <i>para</i> -benzoquinona (42) e da 2,6-dimetil- <i>para</i> -benzoquinona (43).....	88
5.2 – Caracterização Estrutural dos dienos 51a,b	90
5.3 – Caracterização Estrutural dos dienos 115a,b e 116a,b	92
5.4 – Caracterização Estrutural do cicloaduto 52	93
5.5 – Caracterização Estrutural do cicloaduto 114	96

5.6 – Caracterização Estrutural do cicloaduto 113	101
5.7 – Caracterização Estrutural dos cicloadutos 19 e 20	103
5.8 – Caracterização Estrutural do cicloaduto 120	104
5.9 – Caracterização Estrutural do cicloaduto 124	107
5.10 – Caracterização Estrutural do cicloaduto 123	110
5.11 – Caracterização Estrutural do cicloaduto 127	113
5.12 – Caracterização Estrutural do epóxido 130	115
5.13 – Caracterização Estrutural do epóxido 131	117
5.14 – Caracterização Estrutural do epóxido 134	119
5.15 – Caracterização Estrutural do diol 133	122
6. PARTE EXPERIMENTAL	126
6.1 – GENERALIDADES.....	126
6.2 – PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	127
6.2.1 – Preparação da 2-isopropil-5-metil- <i>p</i> -benzoquinona (57).....	127
6.2.2 – Preparação da 2-isopropil-5-metil- <i>p</i> -benzoquinona (42).....	128
6.2.3 – Preparação da 2,6-dimetil- <i>para</i> -benzoquinona (43).....	129
6.2.4 – Tentativa de preparação do 1-trimetilsililóxi-1,3-pentadieno (112).....	130
6.2.5 – Preparação do 1- <i>terc</i> -butildimetilsililóxi-1,3-pentadieno (51).....	131
6.2.6 – Preparação do 1- trietilsililóxi -1,3-pentadieno (115).....	135
6.2.7 – Preparação do 1- triisopropilsililóxi -1,3-pentadieno (116).....	136
6.2.8 – Preparação do (±)-(1 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 10 <i>R</i>)-4-isopropil-1,7-dimetil-10- <i>terc</i> -butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2,5-dienona (52).....	137
6.2.9 – Preparação do (±)-(1 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 10 <i>R</i>)-1, 4, 7-trimetil-10- <i>terc</i> -butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2,5-dienona (113).....	140

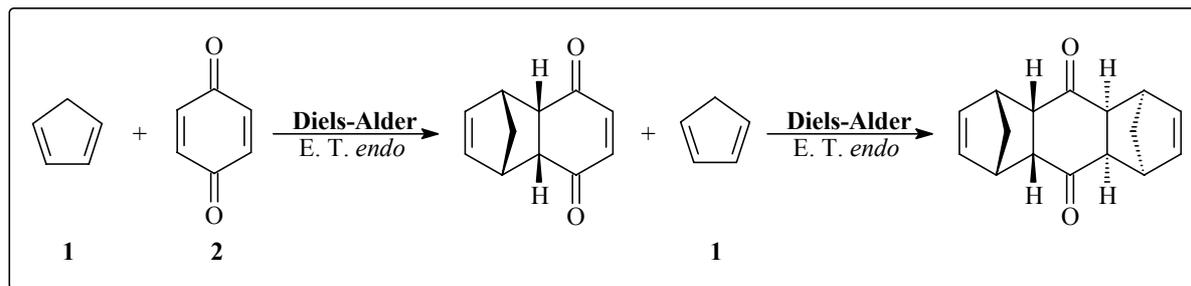
6.2.10 – Preparação do (±)-(1 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 10 <i>R</i>)-1, 3, 7-trimetil-10- <i>terc</i> -butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2,5-dienona (114).....	142
6.2.11 – Preparação do (±)-(1 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 10 <i>R</i>)-4-isopropil-1,7-dimetil-10-trietilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2,5-dienona (117).....	144
6.2.12 – Preparação do (±)-(1 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 10 <i>R</i>)-4-isopropil-1,7-dimetil-10-triisopropilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2,5-dienona (118).....	145
6.2.13 – Preparação do (±)-(1 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 10 <i>R</i>)-4-isopropil-1,7-dimetil-10- <i>terc</i> -butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2- <i>N</i> -tosil-5-enona (120).....	146
6.2.14 – Preparação do (±)-(1 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 10 <i>R</i>)-4-isopropil-1,7-dimetil-10-acetamida-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2,5-dienona (124).....	148
6.2.15 – Preparação do (±)-(1 <i>S</i> , 10 <i>R</i>)-1, 3, 10-trimetil-biciclo-[4.4.0]- dec-3, 6, 8-trien-2,5-diona (123).....	150
6.2.16 – Preparação do (±)-(1 <i>S</i> , 10 <i>R</i>)-1, 4, 10-trimetil-biciclo-[4.4.0]- dec-3, 6, 8-trien-2,5-diona (127).....	152
6.2.17 – Tentativa de preparação do (±)-(1 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 10 <i>R</i>)-4-isopropil-1,7-dimetil-10- <i>terc</i> -butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-7-decen-2,5-dienona (129).....	153
6.2.18 – Preparação do (±)-(1 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>R</i> , 10 <i>R</i>)-8, 9-epóxi-4-isopropil-1,7-dimetil-10- <i>terc</i> -butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-dec-2,5-dienona (130).....	154
6.2.19 – Preparação do (±)-(1 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 8 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>R</i>)- 8, 9-epóxi-4-isopropil-1,10-dimetil-7- <i>terc</i> -butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-dec-2,5-dienona (131).....	155
6.2.20 – Preparação do (±)-(1 <i>R</i> , 8 <i>S</i> , 9 <i>R</i> , 10 <i>R</i>)-4-isopropil-9,10-diol-1,8-dimetil-biciclo-[4.4.0]-6-decen-2,5-dienona (133).....	156
6.2.21 –Preparação do (±)-(1 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 7 <i>S</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>R</i> , 10 <i>R</i>)-8, 9-epóxi-4-isopropil-1,7-dimetil-10- <i>terc</i> -butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-dec-2,5-dienona (134).....	157
6.2.22 – Estudos do equilíbrio <i>endo/exo</i> em reações de Diels-Alder.....	158
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	160

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 – Reações de Diels-Alder

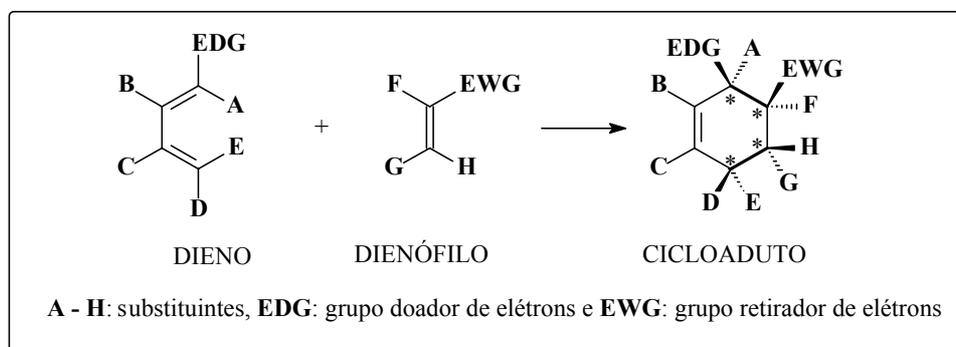
O professor Otto Diels e seu aluno Kurt Alder, que vinham realizando estudos a respeito das reações de cicloadição $[4\pi_s + 2\pi_s]$, identificaram os produtos da reação entre o ciclopentadieno (**1**) e a *p*-benzoquinona (**2**) e, em 1928, publicaram esta descoberta, dando importância a sua aplicação na síntese de produtos naturais (**esquema 1.1**).



ESQUEMA 1.1 – Primeiros produtos identificados de uma cicloadição $[4\pi_s + 2\pi_s]$

Devido a esta reação, que levou seus nomes, Diels e Alder ganharam em 1950 o Prêmio Nobel de Química e desde então, esta é uma das reações mais estudadas e mais importantes no campo de Química Orgânica. No ano de 2002, em comemoração ao centenário de aniversário de Kurt Alder (1902-1958); Corey¹ e Nicolaou², importantes nomes nesta área, publicaram duas interessantes revisões a respeito desta reação.

A reação de Diels-Alder envolve a cicloadição de um dieno conjugado com um dienófilo (que pode possuir uma tripla ou uma dupla ligação) e em uma única etapa gera duas novas ligações σ C-C e um anel de 6 membros com até 4 centros estereogênicos contíguos e potencialmente funcionalizados, de maneira quimio-, regio- e estereosseletiva; com total economia de átomos (**esquema 1.2**).

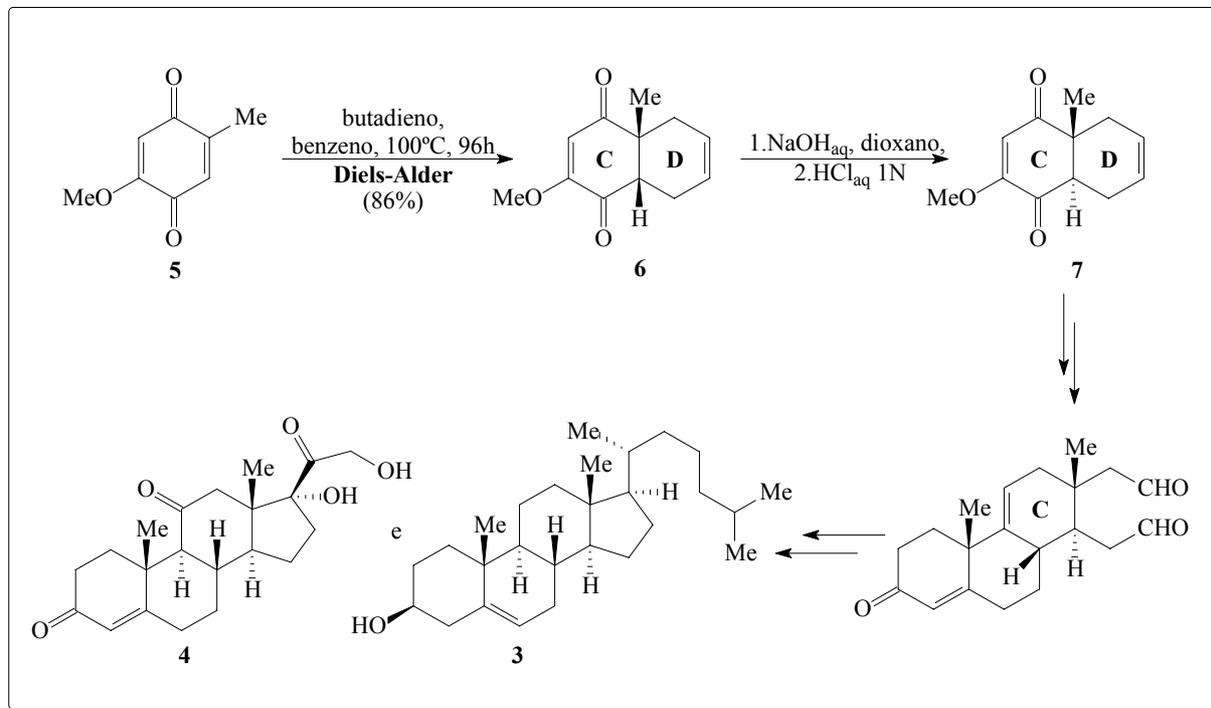


ESQUEMA 1.2 – Cicloadição de Diels-Alder – versão intermolecular

¹ Corey, E.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1650-1667.

² Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1668-1698.

O emprego da reação de Diels-Alder em síntese orgânica é bastante diversificado; uma das primeiras aplicações de destaque desta reação em síntese total foi realizada por Woodward e cols. em 1952, na síntese dos esteróides colesterol (**3**) e cortisona (**4**) (esquema 1.3).³



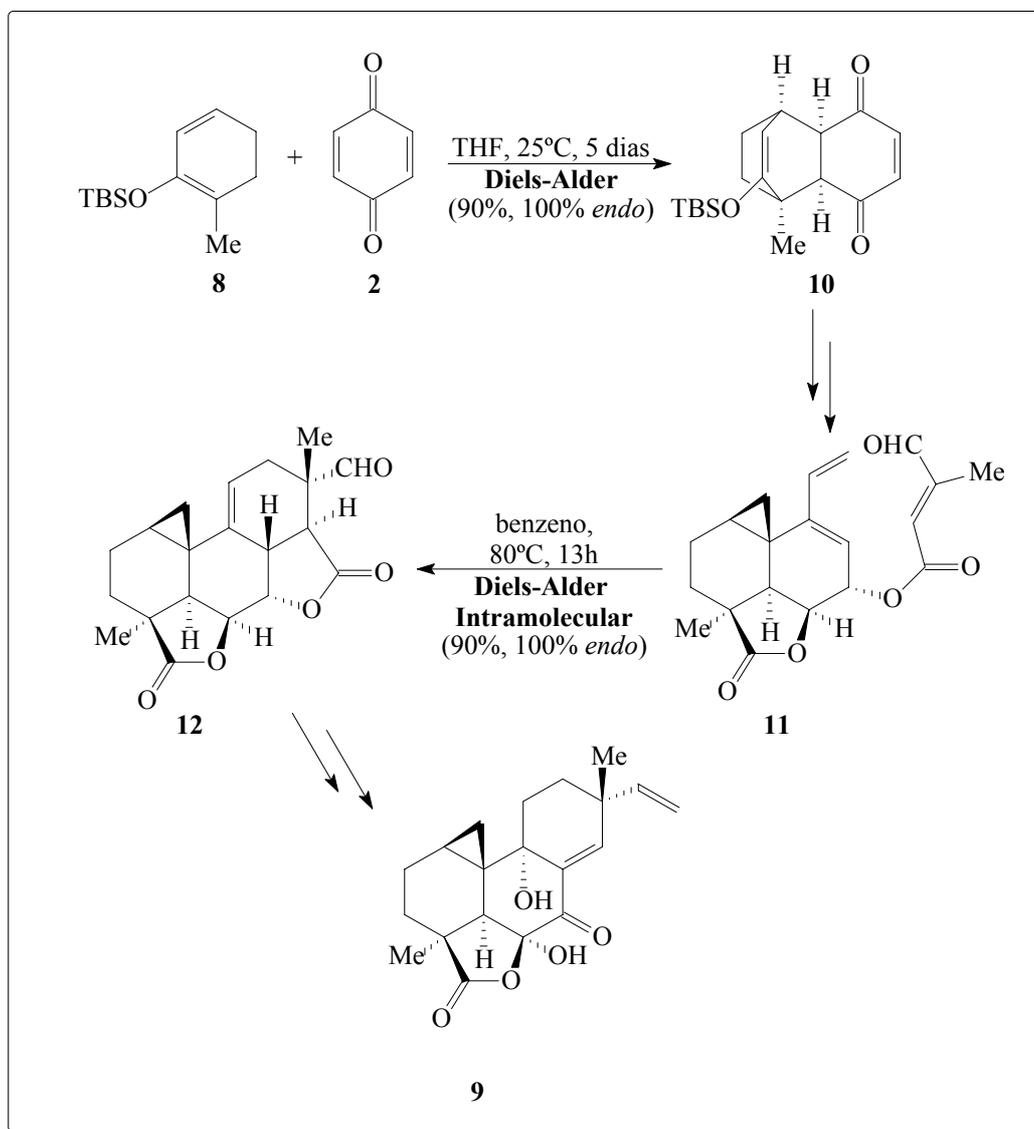
ESQUEMA 1.3 – Síntese do colesterol (**3**) e da cortisona (**4**)

O passo inicial desta síntese consistiu na cicloadição [4+2] da quinona **5** com o butadieno em condições térmicas, que procedeu através do estado de transição *endo*. A reação foi quimiosseletiva à dupla metilada, devido a olefina metóxi-substituída ser mais rica em elétrons e, portanto, um pior dienófilo. O cicloaduto **6**, com junção *cis*, foi epimerizado ao aduto **7**, termodinamicamente mais estável (com junção *trans*) que é comumente encontrado nas estruturas de produtos naturais, como o esqueleto dos esteróides colesterol (**3**) e cortisona (**4**).

Esta síntese realizada por Woodward ilustra a ampla habilidade da reação de Diels-Alder em construir moléculas complexas e com alta seletividade.

³ Woodward, R. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 4223-4251.

Danishefsky e cols. estudaram como esta seletividade poderia ser aumentada: desenvolveram o sililóxi-dieno **8**, preparado facilmente a partir da cetona correspondente e relativamente estável em meio ácido, o que possibilita sua utilização sob condições catalíticas. Este dieno teve uma ampla aplicação, sendo mais tarde utilizado na síntese total do myrocin C (**9**), um composto que possui atividade anti-tumoral (**esquema 1.4**).⁴

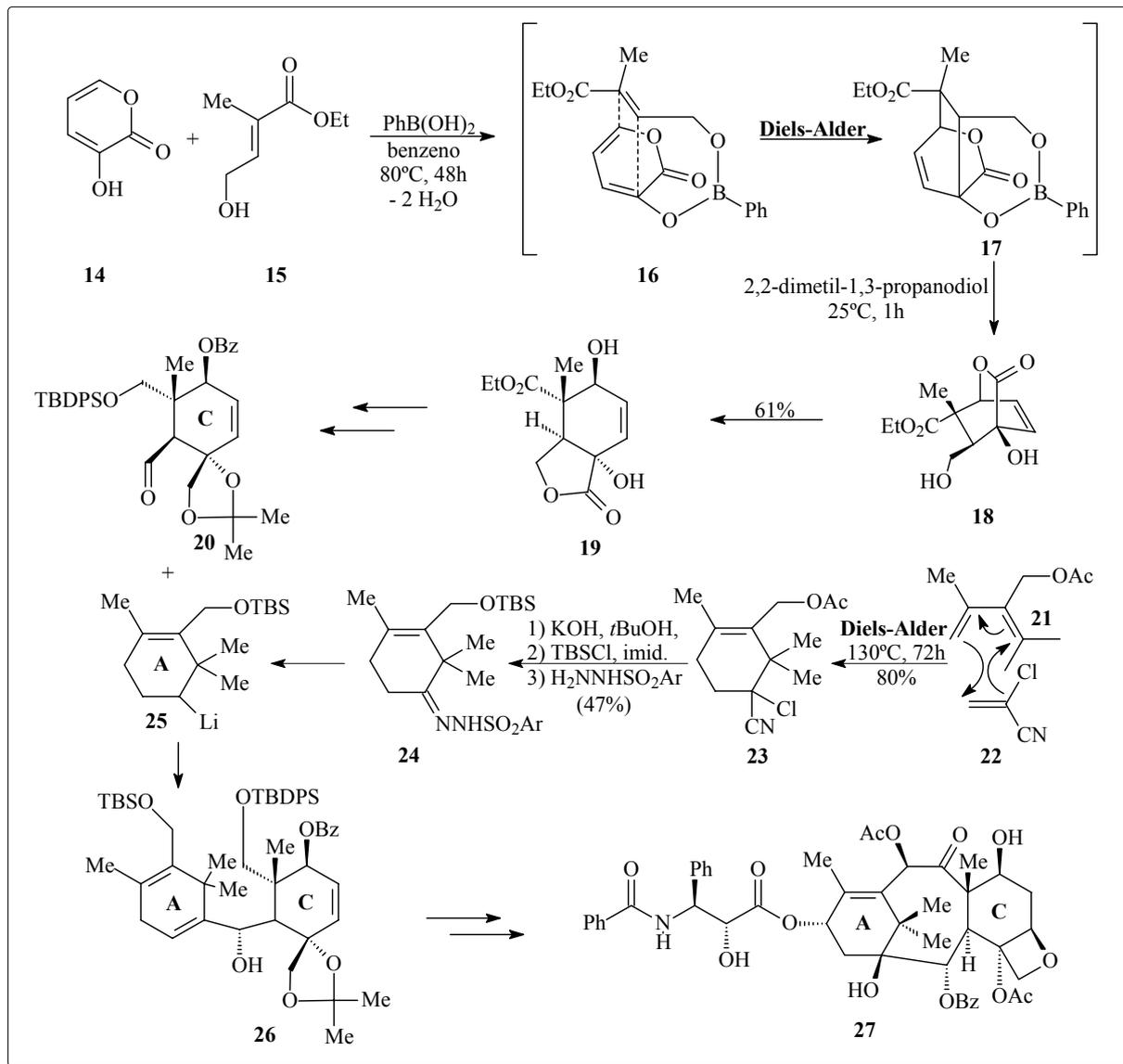


ESQUEMA 1.4 – Síntese do myrocin C (**9**)

Esta síntese consistiu no emprego do dieno de Danishefsky **8** numa reação de Diels-Alder com a *p*-benzoquinona (**2**) levando ao aduto **10** com total estereosseletividade. Após algumas etapas Danishefsky e cols. obtiveram **11** que forneceu após uma reação de Diels-Alder intramolecular o aduto **12**, com uma estrutura bem próxima do myrocin C (**9**).

⁴ a) Danishefsky, J., Chumoyer, M. Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8333-8334; b) Danishefsky, J.; Chumoyer, M. Y.; Schulte, G. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11213-11228.

Uma das aplicações da reação de Diels-Alder que mais se destaca é a primeira síntese total publicada do taxol (**13**), utilizado até os dias de hoje no tratamento de câncer. Nesta síntese, Nicolaou e cols. empregaram duas diferentes cicloadições [4+2] para construir os dois anéis de 6 membros presentes na molécula alvo (**esquema 1.5**).⁵



ESQUEMA 1.5 – Síntese do taxol (**13**)

O tratamento de **14** e **15** com o reagente de boro levou ao intermediário **16**, pela perda de duas moléculas de água. Este intermediário possui em sua estrutura um dieno e um dienófilo, separados por um espaçador (o boronato), que reagiram seletivamente através de uma reação de Diels-Alder intramolecular, levando ao aduto **17**. Após algumas etapas, dois

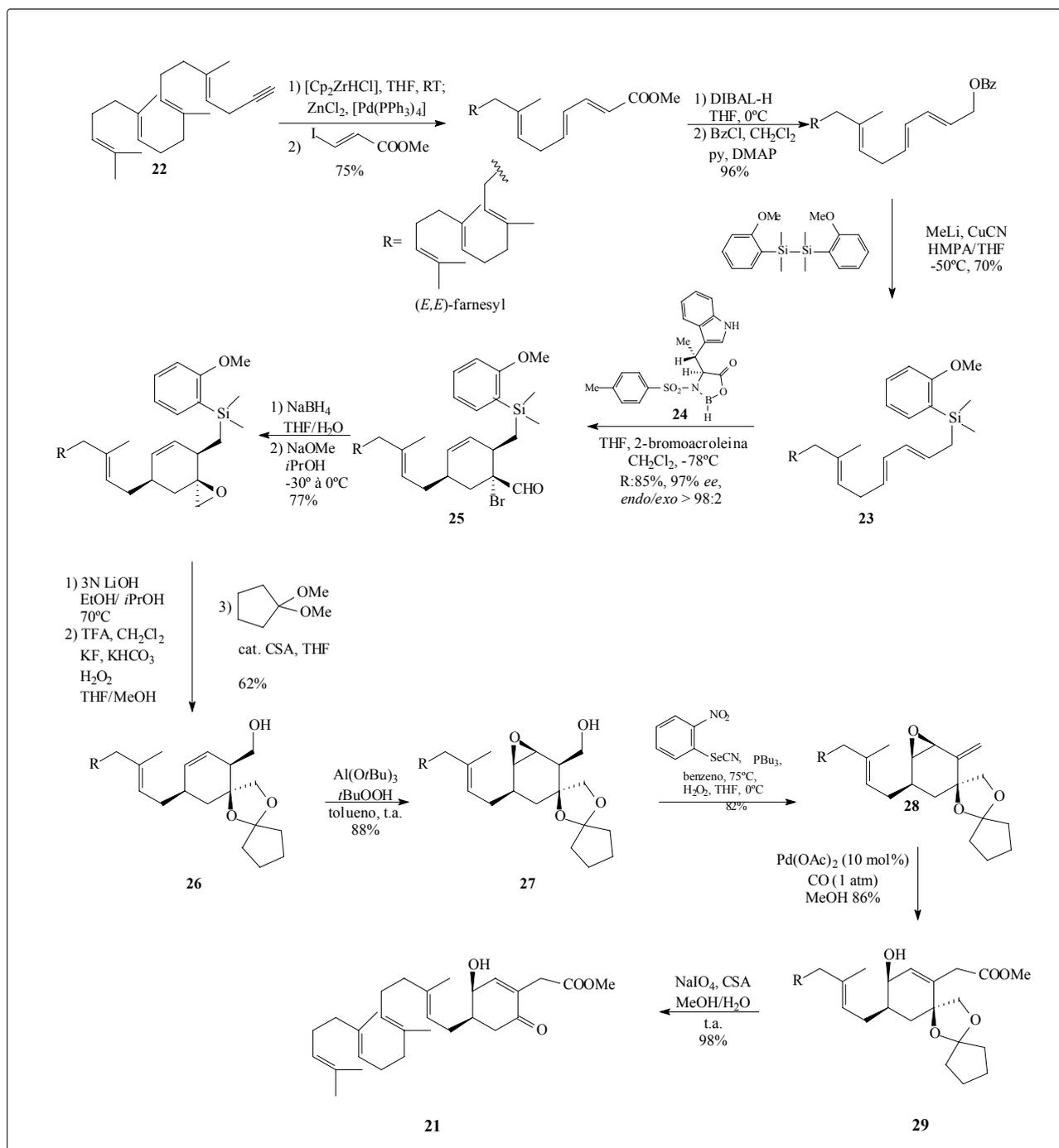
⁵ Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J; *Nature*, **1994**, *367*, 630-634.

anéis polifuncionalizados e quatro centros estereogênicos contíguos foram criados, chegando próximo a um dos anéis de 6 membros (anel C) presente no taxol (**13**).

A construção do outro anel de 6 membros (anel A) também é realizada através de uma reação de Diels-Alder, entre o dieno **18** com o 2-cloroacrilonitrila (**19**), levando de maneira regio- e estereosseletiva, exclusivamente ao aduto **20** em 80% de rendimento.

Importantes sínteses envolvendo reações de Diels-Alder também foram realizadas pelo grupo do prof. Corey; como exemplo, podemos citar a síntese assimétrica da eunicenone A (**21**), um metabolito isolado da gorgonian *Eunicea* sp. (**esquema 1.6**).⁶

⁶ Corey, E. J., Lee, T. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1872-1873.

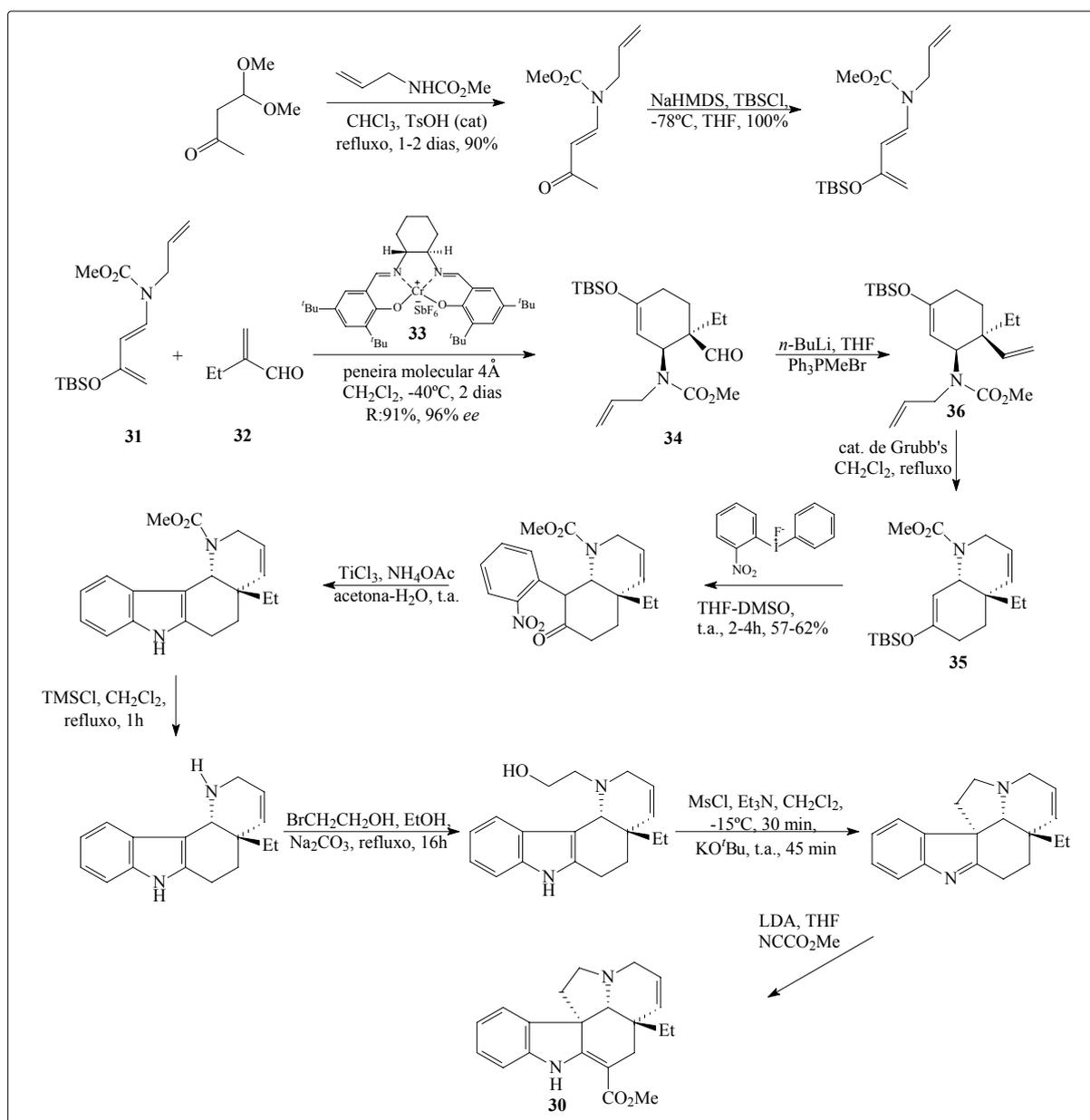


ESQUEMA 1.6 – Síntese da eunicenone A (21)

A síntese assimétrica da eunicenone A (21) é realizada em 14 etapas partindo do geranylgeranylacetileno (22). A etapa chave desta síntese é executada através de uma reação de Diels-Alder entre o dieno 23 e 2-bromoacroleína utilizando o ácido de Lewis quiral 24 como catalisador, fornecendo 25 em 85% de rendimento, 97% ee e >98:2 *endo-exo*. A síntese emprega um novo reagente de silício para ativar o dieno 23, dirigir a reação de Diels-Alder e posteriormente fornecer o álcool homoalílico 26 sob suaves condições. Outras importantes

etapas nesta síntese incluem a epoxidação diastereosseletiva de **26** a **27**, a metoxicarbonilação com transposição alílica de **28** a **29** e a clivagem hidrolítica do glicol **29** a **21**.⁶

Uma das maiores evoluções da reação de Diels-Alder nos últimos tempos tem sido realizada pelo grupo do prof. Rawal. Eles vêm inserindo nitrogênio nas estruturas dos cicloadutos resultantes das reações de Diels-Alder, através da utilização de 1-amino-3-sililóxidienos, aproximando estes cicloadutos dos esqueletos de alcalóides. Um interessante exemplo do trabalho deste grupo é a síntese em grande escala da (+)-tabersonine (**30**), um alcalóide da família *Aspidosperma* (esquema 1.7).⁷



ESQUEMA 1.7 – Síntese da (+)-tabersonine (**30**)

⁶ Corey, E. J., Lee, T. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1872-1873.

⁷ Rawal, V. H. Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4628-4641.

A (+)-tabersonine (**30**) foi sintetizada em grande escala (1g) e com aproximadamente 95% ee, através de 12 etapas e apenas 4 purificações. A etapa chave desta síntese assimétrica e altamente estereocontrolada consistiu numa cicloadição [4+2] entre o 1-amino-3-sililóxidieno **31** e etacroleína **32**, catalisada pelo reagente quiral **33**, fornecendo o cicloaduto **34** em 91% de rendimento e 95% ee. Outra importante etapa desta síntese consistiu na reação de RCM (do inglês: *ring closing metathesis*) utilizando o catalisador de Grubb's fornecendo **35** a partir da olefina **36**.

Estes são apenas alguns exemplos em que demonstramos a ampla aplicação da reação de Diels-Alder em Síntese Orgânica e embora esta reação já seja conhecida há mais de 70 anos, ela ainda é uma das reações mais eficientes e versáteis, amplamente utilizada, visto pela vasta literatura em que é encontrada.

1.2 – Reações de Diels-Alder em Sínteses de Terpenos empregando *para*-benzoquinonas substituídas

O nosso grupo, que vem demonstrando a notável eficiência das reações de Diels-Alder, emprega principalmente dienos simples e *para*-benzoquinonas como dienófilos, na construção quimio-, regio- e estereosseletiva de cicloadutos polifuncionalizados, intermediários chave para a síntese dos mais diversos grupos de alcalóides e terpenos bioativos.

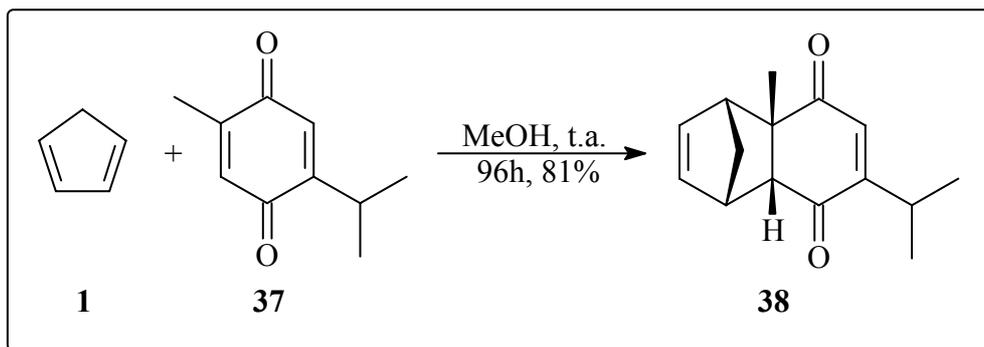
A reação de Diels-Alder com *para*-benzoquinonas geralmente apresenta excelentes rendimentos químicos, alta estereosseletividade *endo* no estado de transição, alta quimio- e regioseletividade, além de ser executada em condições experimentais bastante simples. Por outro lado, apresenta como desvantagens o fato dos dienófilos *p*-benzoquinonas serem aquirais, não permitindo, portanto, cicloadições enantiosseletivas, a não ser com dienos quirais e enantiopuros; da dificuldade em reverter a regioseletividade observada simplesmente mudando as condições experimentais de termólise para catálise, como era sugerida na literatura desde a década de setenta⁸ e do cicloaduto obtido possuir uma função complexa enediona que geralmente reage quimiosseletivamente em cada um dos dois grupos carbonílicos, mas sem a desejada previsão; porém estas desvantagens vêm sendo superadas pelo grupo ao longo destes anos.⁹

A primeira reação de Diels-Alder envolvendo *p*-benzoquinonas estudada em nosso laboratório foi a reação entre o ciclopentadieno (**1**) e a timoquinona (5-metil-2-isopropil-*para*-benzoquinona) (**37**), com o intuito de observar o comportamento desta *p*-benzoquinona frente a um dieno altamente disponível, reativo, simétrico e amplamente conhecido (**esquema 1.8**).¹⁰

⁸ a) Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, *12*, 597-622; b) Schmidt, C.; *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1324-1328; c) Sims, J. J.; Honwad, V. K.; *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2155-2158; d) Stojanac, Z.; Dickinson, R. A.; Stojanac, N.; Woznow, R. J.; Valenta, Z.; *Can. J. Chem.*, **1975**, 616-618; e) Bohlmann, F.; Forster, H. J.; Fischer, C. H.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, 1487-1513; f) Bohlmann, F.; Eickeler, E.; *Chem. Ber.*, **1980**, *113*, 1189-1191; g) Tou, J.S.; Reusch, W.; *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5012-5014; h) Liotta, D.; Saindane, M.; Sunay, U.; Jamison, W. C. L.; Grossman, J.; Phillips, P.; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3241-3243; i) Bold, G.; Chao, S.; Bhide, R.; Wu, S. H.; Patel, D. V.; Sih, C. J.; Chidester, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1973-1976; j) Stevens, R.V.; Vinogradoff, A. P.; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4056-4062; l) Arseniyadis, S. Rodriguez, R.; Yashunsky, D. V.; Camara, J.; Ourisson, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4843-4846.

⁹ Brocksom, T.J. et al, "Diels-Alder Reactions in the Synthesis of Higher Terpenes", em *Organic Synthesis: Theory and Applications*, ed. T. Hudlicky, vol. 5, Elsevier Science, **2001**, p. 39-87.

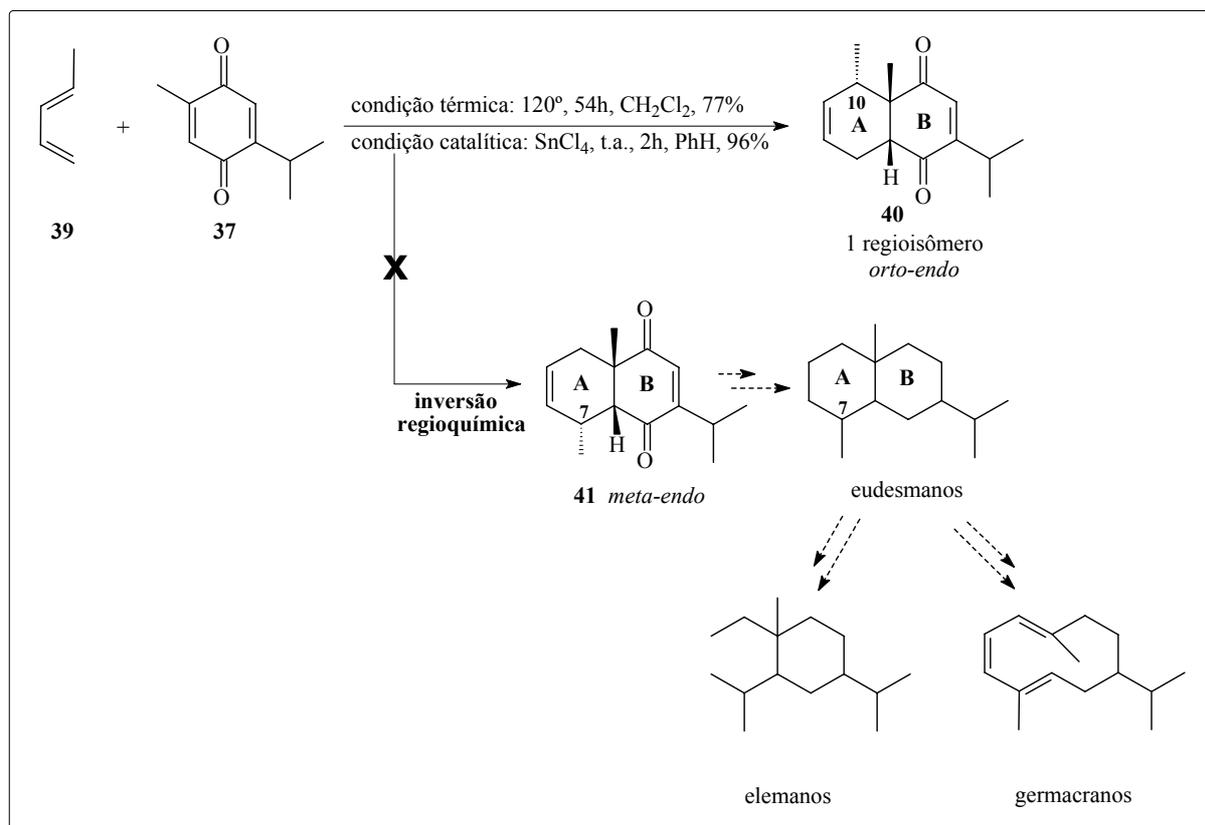
¹⁰ Corrêa, A. G.; "*Síntese de Esqueletos Sesquiterpênicos Eudesmanos, Elemantos e Hidrindanos*", Programa de Pós-Graduação em Química- Dissertação de Mestrado - UFSCar, São Carlos, **1988**.



ESQUEMA 1.8 – Reação de Diels-Alder entre CPD (**1**) e timoquinona (**37**)

Esta reação, quando executada em metanol, a temperatura ambiente por 96h leva a um único produto de cicloadição **38** em mais de 80% de rendimento com quimiosseletividade à dupla metilada e estereosseletividade passando pelo estado de transição *endo*, sendo uma maneira rápida e simples de se preparar hidrindanos *cis*-fundidos, intermediários chave para a síntese de picrotoxanos.

Uma vez estabelecida a quimio- e estereosseletividade da reação, decidiu-se estudar a regioquímica, passando a utilizar o *trans*-piperileno (**39**) como dieno (esquema 1.9).¹⁰

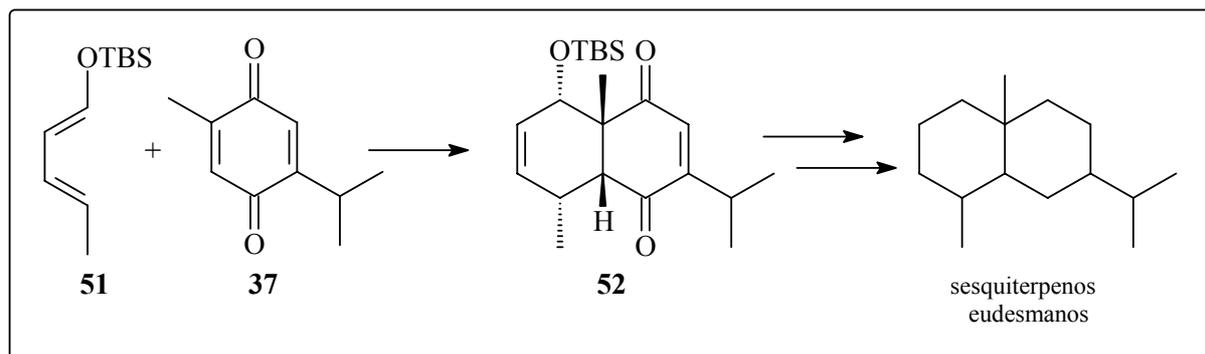


ESQUEMA 1.9 – Estudo da regioseletividade usando o *trans*-piperileno (**39**)

¹⁰ Corrêa, A. G.; "Síntese de Esqueletos Sesquiterpênicos Eudesmanos, Elemanos e Hidrindanos", Programa de Pós-Graduação em Química- Dissertação de Mestrado - UFSCar, São Carlos, 1988.

secundários **46** a **50**; reforçando que a regioquímica destas reações não é invertida alterando-se a condição reacional.

Ainda na tentativa de sintetizar estes esqueletos sesquiterpênicos, Tolo¹² realizou estudos preliminares empregando a timoquinona (**37**) e o 1-*t*-butildimetilsililóxi-1,3-pentadieno (**51**) e obteve como cicloaduto majoritário o cicloaduto “*orto-alcóxi*” **52**, com o grupo sililóxi dirigindo a regioquímica da reação frente a metila do dieno **51**. Esta estratégia possibilita a síntese dos esqueletos sesquiterpênicos eudesmanos (**esquema 1.11**).

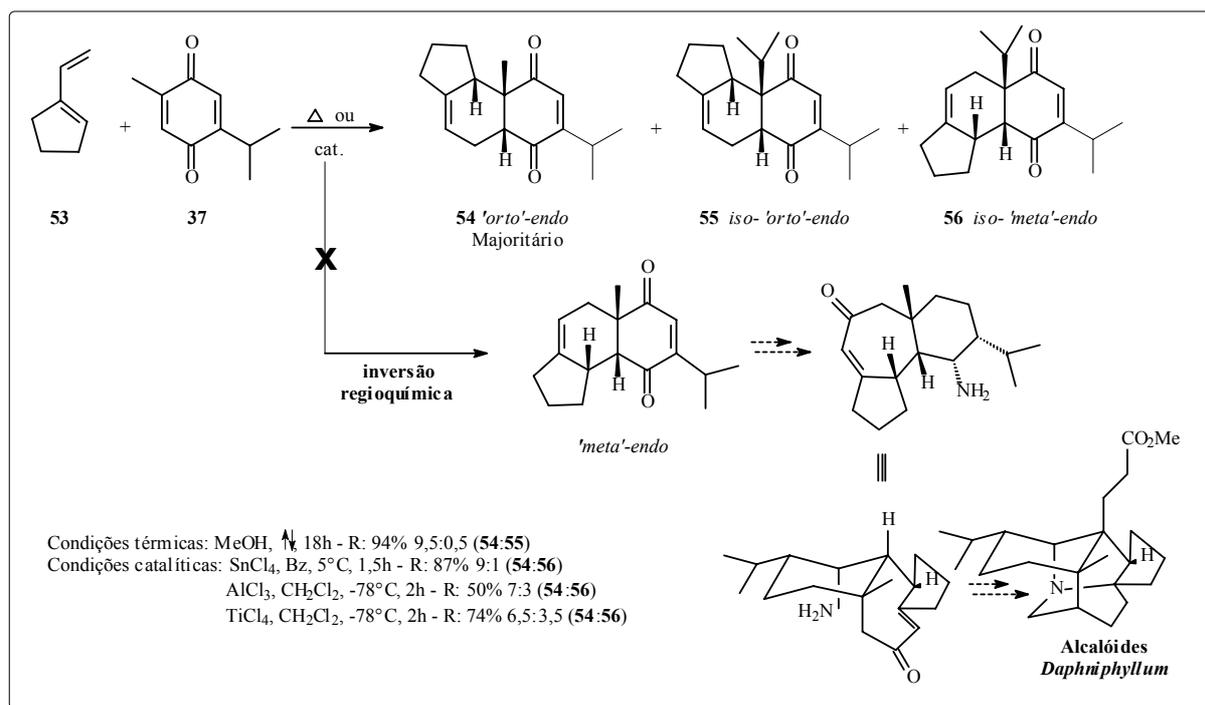


ESQUEMA 1.11 – Reação de Diels-Alder entre o sililóxi-dieno **51** e a timoquinona (**37**)

Estudos empregando vinilciclopenteno (**53**) e timoquinona (**37**) também foram realizados e forneceram como produto principal o cicloaduto ‘*orto-endo*’ **54** e como produtos secundários **55** e **56** (**esquema 1.12**).¹³

¹² Tolo, A. P.; “*Aplicações sintéticas do Isopulegol e da Timoquinona*” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2002**.

¹³ Catani, V.; “*Caminhos para síntese de alcalóides Daphniphyllum*”, Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **1991**.

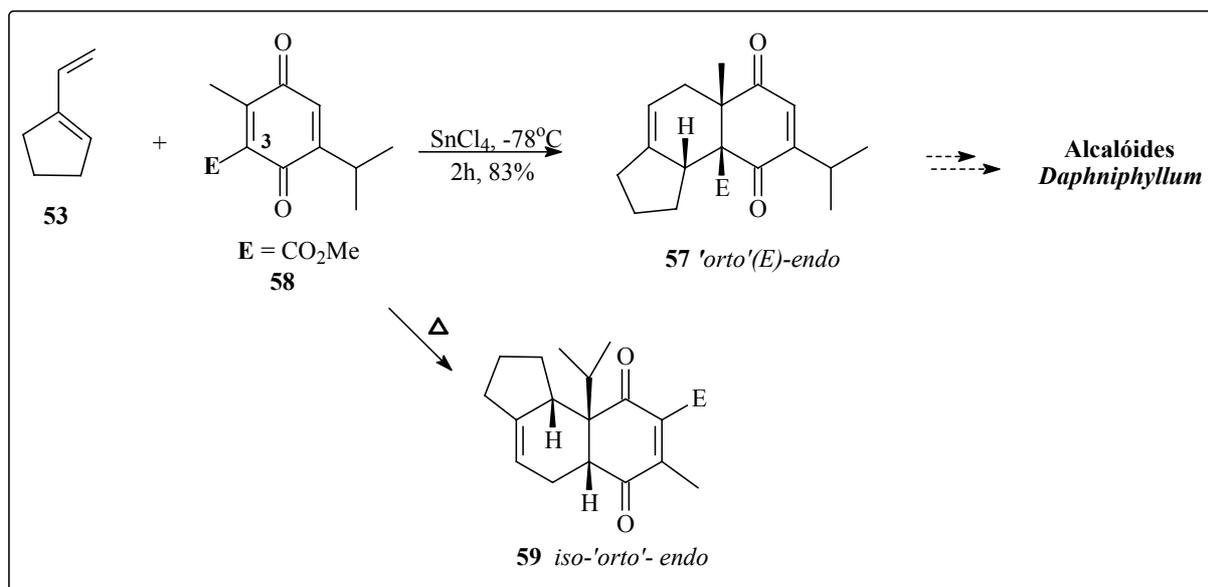


ESQUEMA 1.12 – Reação de Diels-Alder entre timoquinona (37) e vinilciclopenteno (53)

Neste caso também não se observou a inversão da regioquímica conforme alteração das condições experimentais, fato que inviabilizou estudos posteriores visando à síntese de alcalóides policíclicos *Daphniphyllum*.

A regioquímica foi estrategicamente invertida através da incorporação do grupo carbometóxi (E = CO₂Me) na posição C-3 da timoquinona 37, um grupo doador de elétrons que dirigiu a quimio- e a regiosseletividade da adição sob condições catalíticas em favor do isômero desejado 57 (esquema 1.13).¹³

¹³ Catani, V.; “Caminhos para síntese de alcalóides *Daphniphyllum*”, Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, 1991.

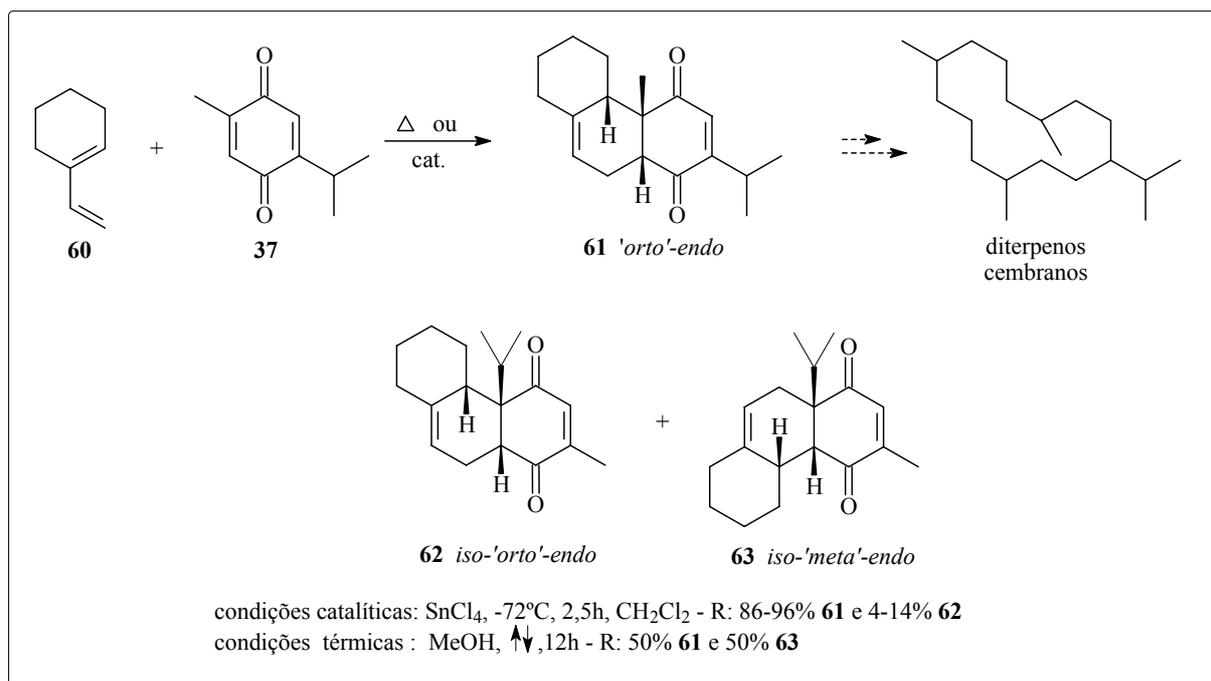


ESQUEMA 1.13 – Reação de Diels-Alder entre **53** e a carbometóxi-timoquinona **58**

Sob condições térmicas formou-se o aduto **59**, apesar do grupo carbometóxi ativar mais a dupla metílica da timoquinona (**58**) frente à adição, a reação foi controlada por fatores estéreo, contrariamente à reação catalisada por ácido de Lewis, onde o efeito eletrônico da complexação simultânea do ácido de Lewis com o grupo carbometóxi e o carbonílico vizinho predominou sobre o efeito estéreo. O sucesso desta estratégia permitiu, deste modo, o prosseguimento dos estudos sintéticos visando a construção de alcalóides *Daphniphyllum*.

Outro trabalho que merece destaque envolveu a reação da timoquinona (**37**) com 1-vinilcicloexeno (**60**). Este dieno é bastante interessante, pois além de viabilizar o estudo da reatividade e seletividade de dienos 1,2-dissubstituídos também proporciona a construção de esqueletos de sesquiterpenos cembranos e diterpenos tricíclicos rearranjados (**esquema 1.14**).¹⁴

¹⁴ Ferreira, M. L.; “Cicloadição da Timoquinona com (+)-(R)-5-metil-1-vinilcicloexeno: síntese de intermediários para diterpenos hidrofenantrênicos e avaliação da atividade fitotóxica”, Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2002**.

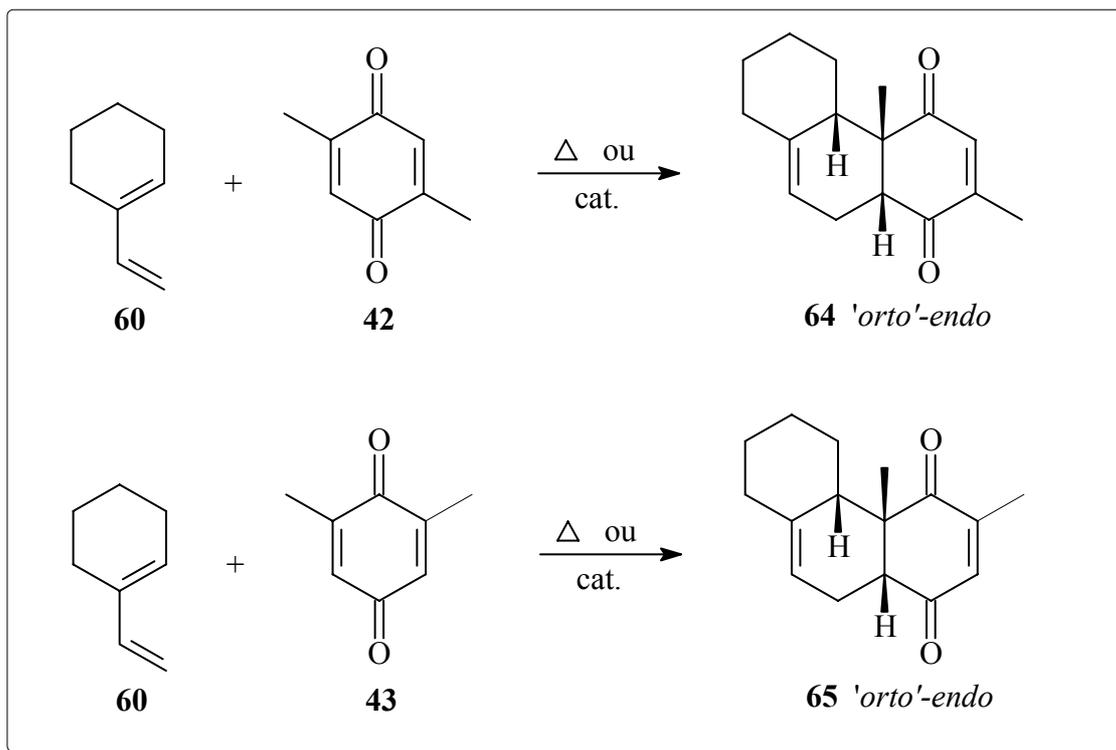


ESQUEMA 1.14 – Reação de Diels-Alder entre o vinilcicloexeno (**60**) e a timoquinona (**37**)

A reação entre **37** e **60** levou majoritariamente ao aduto 'orto' **61** e minoritariamente aos adutos **62** e **63**. Este resultado não apenas comprovou a exclusiva estereosseletividade *endo* do processo de cicloadição e a elevada quimiosseletividade pela dupla menos impedida da timoquinona (**37**), como também confirmou a regioquímica esperada da cicloadição com o dieno 1,2-dissubstituído **60**.

Relatos de literatura¹⁵ revelam que as cicloadições térmicas entre o vinilcicloexeno (**60**) e as quinonas 2,5 e 2,6-dissubstituídas (metil e metóxi-quinonas) conduzem seletivamente a adutos 'orto'. Reações de cicloadição [4+2] entre o dieno **60** e as *para*-benzoquinonas **42** e **43** também forneceram majoritariamente os adutos 'orto' **64** e **65** (esquema 1.15).

¹⁵ Hendrickson, J.B., Singh, V.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 15, 837-838.



ESQUEMA 1.15 – Reação de Diels-Alder entre o vinilcicloexeno (**60**) e as *p*-benzoquinonas **42** e **43**

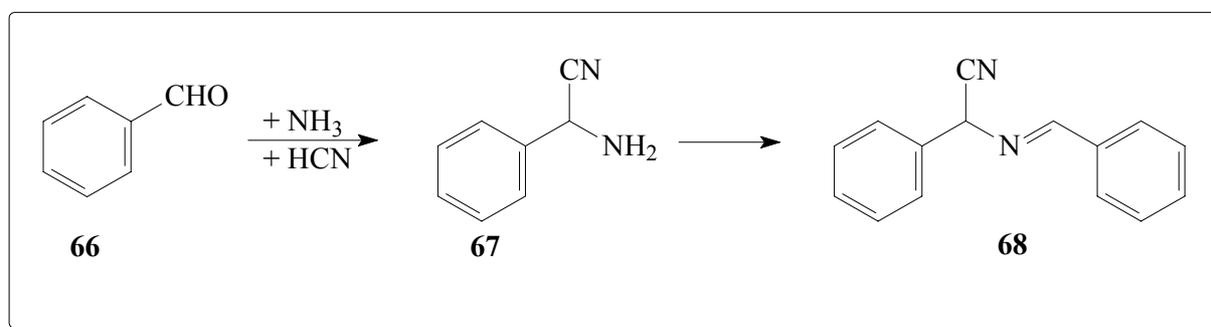
Todos os estudos apresentados mostram claramente a eficiência da reação de Diels-Alder das *para*-benzoquinonas com dienos simples na preparação de compostos altamente funcionalizados e como o nosso grupo vem contornando algumas dificuldades encontradas ao utilizar *para*-benzoquinonas como dienófilos.

1.3 – Reações Multicomponente – MCRs

São consideradas reações multicomponente (MCRs – do inglês: *multicomponent reactions*) reações em que mais de dois materiais de partida reagem, em um único pote e em sequência, para formar um produto, onde os principais átomos do material de partida são encontrados no produto final.

Os químicos orgânicos sintéticos sempre procuram meios de aumentar a eficiência de suas reações químicas e, recentemente ressurgiu o interesse em estudar reações em tandem (dominó ou em cascata) bem como as reações multicomponente.¹⁶ Este interesse justifica-se pela capacidade destas reações em fornecer uma série de análogos de maneira rápida e eficiente a partir de matérias primas relativamente simples. Tanto as reações em tandem quanto as reações multicomponente visam reunir moléculas simples e através de modificações estruturais em sequência, ou pela continuidade de reação de novos intermediários ou pela inclusão de mais moléculas durante o desenvolvimento da reação, alcançar compostos complexos.

A primeira síntese considerada multicomponente foi a síntese de Strecker de um α -aminoácidos via α -aminocianidas, publicada em 1850. Entretanto, 12 anos antes, Laurent e Gerhardt isolaram um produto da reação entre óleo de amêndoa e amônia também envolvendo MCR (esquema 1.16).¹⁷



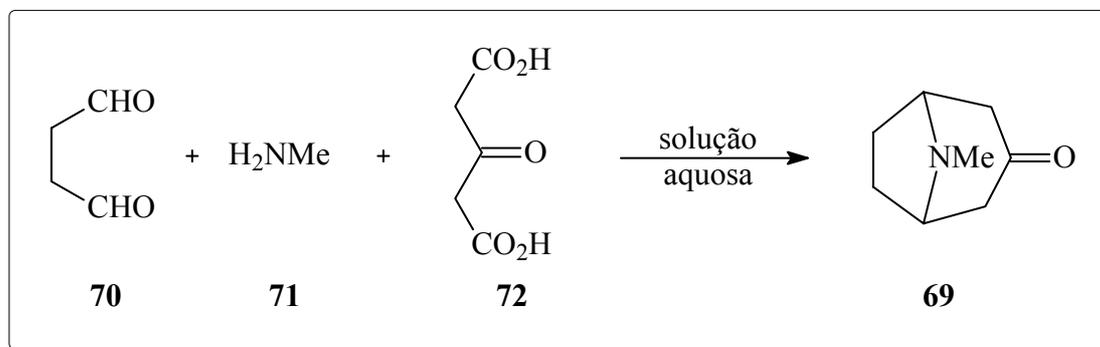
ESQUEMA 1.16 – Primeira reação multicomponente

Nesta reação, o óleo bruto da amêndoa, contendo ácido cianídrico e benzaldeído (66), reagiu através de uma reação de Strecker com amônia, fornecendo o cianeto de aminobenzil (67) que ao reagir com benzaldeído (66) rendeu 68.

¹⁶ Bienayme, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P.; *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 3321-3329.

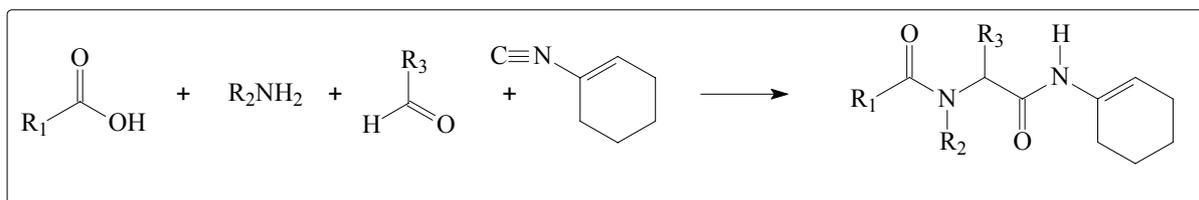
¹⁷ Ugi, I.; Domling, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3169-3210.

A primeira importante aplicação de MCRs em síntese de produtos naturais foi a síntese do alcalóide tropinona (**69**) realizada por Willstatter, Robinson e seus colaboradores em 1917 a partir do aldeído succínico (**70**), metilamina (**71**) e 3-ceto-1,5-pentanodióico (**72**) (esquema 1.17).¹⁸



ESQUEMA 1.17 – Síntese da tropinona (**69**)

Apesar do sucesso e da óbvia importância desta abordagem, houve pouco estudo sistemático das possibilidades de reações envolvendo três componentes ou mais. O grupo do Prof. Ugi, por outro lado, mostrou certas aplicações na síntese de moléculas complexas iniciadas pela reatividade de isocianetos (esquema 1.18).^{17, 19}



ESQUEMA 1.18 – MCRs com isocianetos

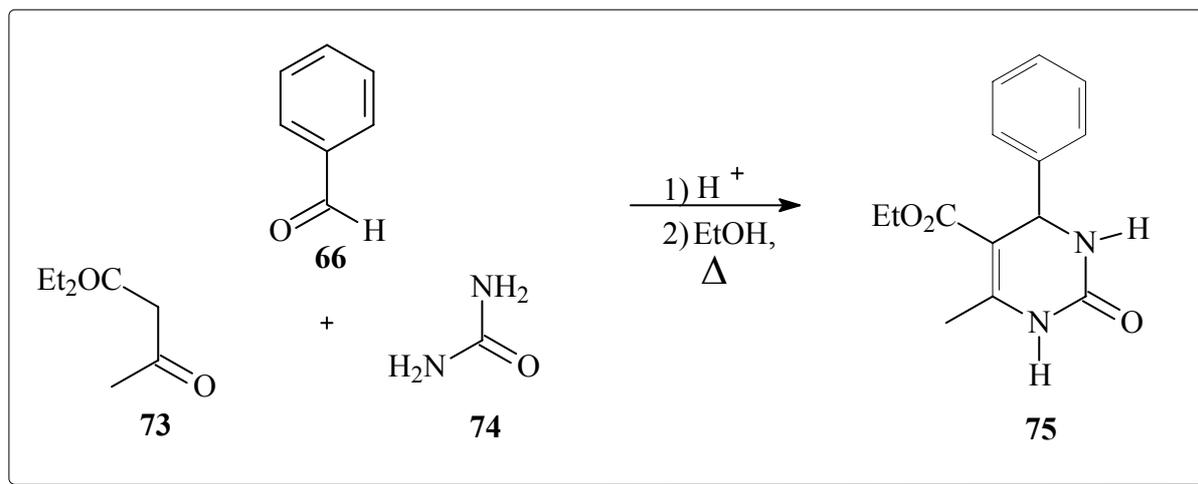
Outro trabalho clássico, mas de grande relevância é a reação de Biginelli, uma reação de ciclocondensação do benzaldeído (**66**), do ácido do acetoacetato de etila (**73**) e uréia (**74**) (esquema 1.19).²⁰

¹⁷ Ugi, I.; Domling, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3169-3210.

¹⁸ Robinson, R.; *J. Chem. Soc. (London)*, **1917**, *111*, 876.

¹⁹ Ugi, I.; Werner, B.; Domling, A.; *Molecules*, **2003**, *8*, 53-66.

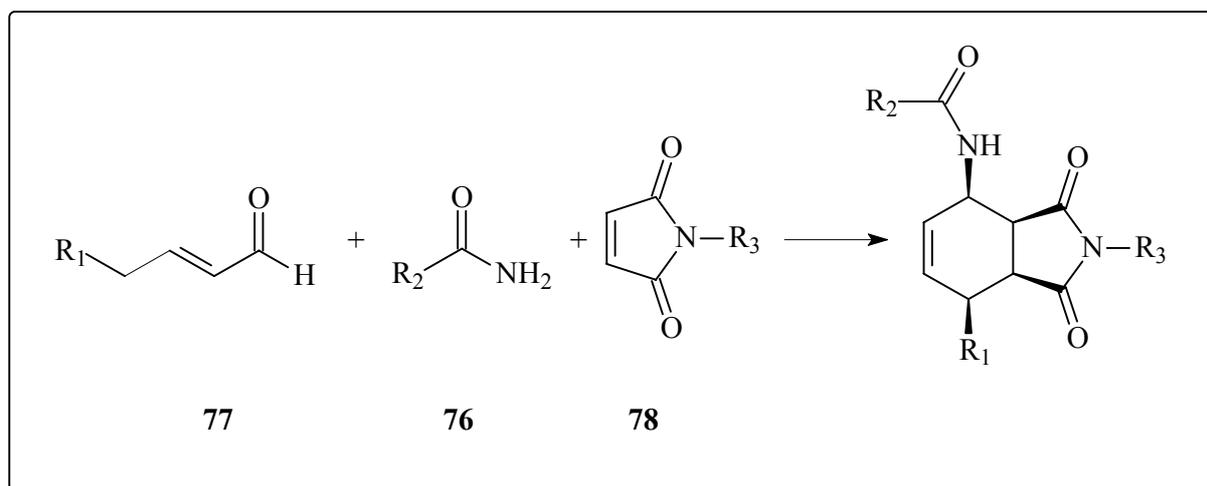
²⁰ Kappe, C. O.; *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 879-888.



ESQUEMA 1.19 – Reação de Biginelli

O produto desta reação, a dihidropirimidina (**75**) apresenta importantes atividades farmacológicas, tais como anti-viral, anti-tumoral, anti-bacterial e anti-inflamatória.

Em 2001 Beller publicou um dos primeiros trabalhos envolvendo MCR e a reação de Diels-Alder, ele consiste na síntese de cicloexenos, onde o intermediário é um produto de condensação entre uma amida (**76**) e um aldeído α,β -insaturado (**77**), conduzindo a 1-acilamino-1,3-dieno, que *in situ*, sofre cicloadição [4+2] com dienófilos do tipo **78** (esquema 1.20).²¹

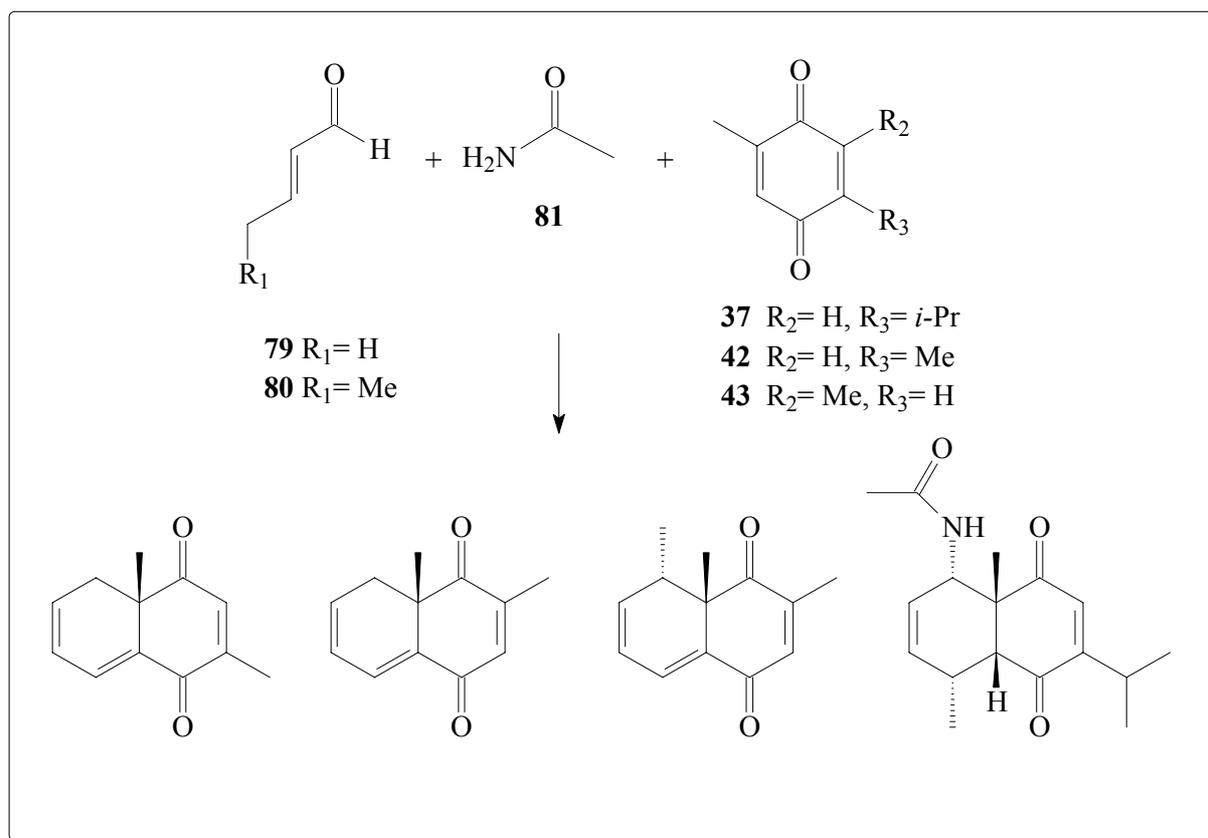


ESQUEMA 1.20 – Reação de Diels-Alder aliada a MCR

²¹ Beller, M. A.; Neumann, H.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2001**, *123*, 8398-8399.

A utilização das duas reações em conjunto concilia a eficiência da reação de Diels-Alder com a praticidade das MCRs e parece ser ideal para pesquisar a síntese de novos compostos e até mesmo melhorar a síntese de alvos já alcançados.

Devido a isso, decidiu-se empregar esta metodologia em nosso laboratório utilizando aldeídos α,β -insaturados (**79/80**), acetamida (**81**) e *p*-benzoquinonas (**37**, **42** e **43**). Estudos iniciais desenvolvidos por Nakamura,²² revelaram resultados bastante interessantes, sendo que em certos casos houve a perda do grupo amida e também alteração da regioseletividade conforme o dienófilo empregado (**esquema 1.21**).



ESQUEMA 1.21 – Reações Multicomponente realizadas em nosso laboratório

Estes resultados são altamente promissores, oferecendo a possibilidade de utilização desta metodologia na síntese de produtos naturais, como uma rota alternativa para melhorar e viabilizar os estudos que vêm sendo realizados por nosso grupo.

²² Nakamura, J.; “Resultados de Diels-Alder Intramolecular na Síntese de Bacanos. Reações de Diels-Alder Multicomponente na Síntese de Sistemas Decalinos” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2003**.

1.4 – Sesquiterpenos Eudesmanos, Elemanos e Germacranos

Sesquiterpenos eudesmanos, elemanos e germacranos (**figura 1.1**) são bastante comuns na natureza e possuem significantes propriedades biológicas. Anualmente, Fraga publica uma extensa revisão sobre sesquiterpenos naturais na *Natural Product Reports*²³ onde aproximadamente 30% das referências citadas são a respeito desta três classes de produtos naturais.

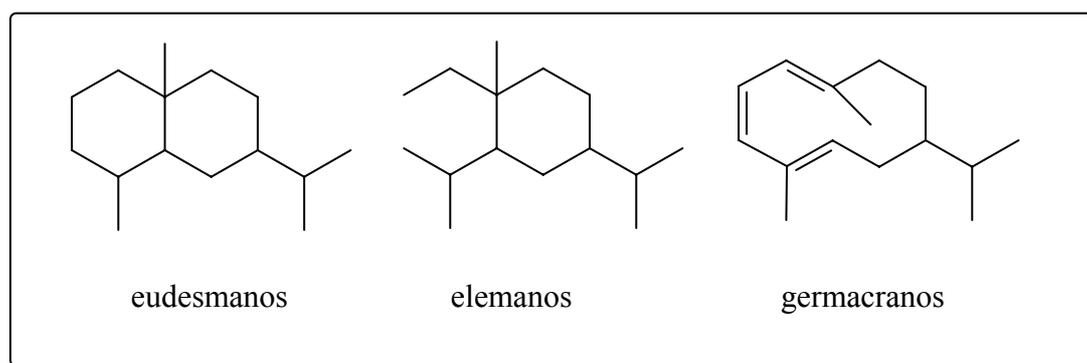


FIGURA 1.1 – Esqueletos dos Sesquiterpenos eudesmanos, elemanos e germacranos

Várias atividades biológicas têm sido atribuídas a estes sesquiterpenos. Os eudesmanos kikkanol B (**82**) e kikkanol C (**83**), isolados do extrato das flores da *Chrysanthemum indicum* apresentam atividades inibitórias contra a aldose redutase²⁴, o elemano **84** isolado da *Centaurea genius* possui atividade citotóxica a células humanas *in vitro*²⁵ e o germacrano (+)-eremantholide A (**85**) também possui propriedades citotóxicas²⁶ (**figura 1.2**).

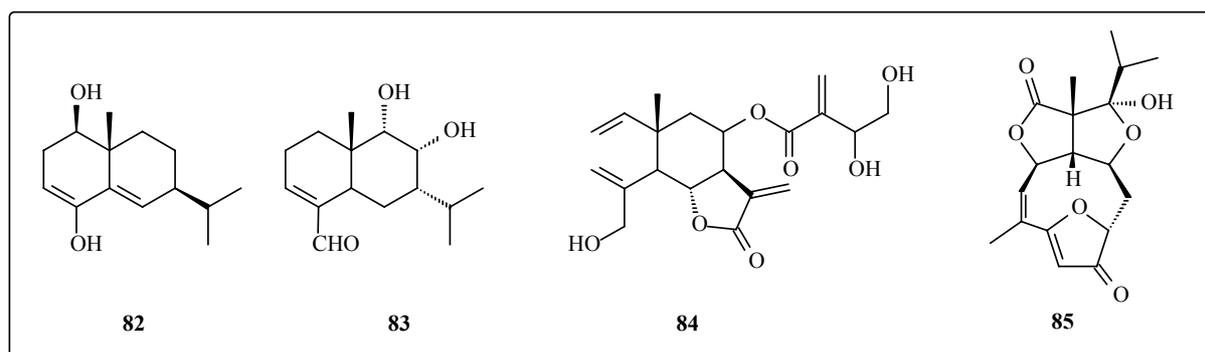


FIGURA 1.2 – Eudesmanos, elemanos e germacranos que apresentam atividades biológicas

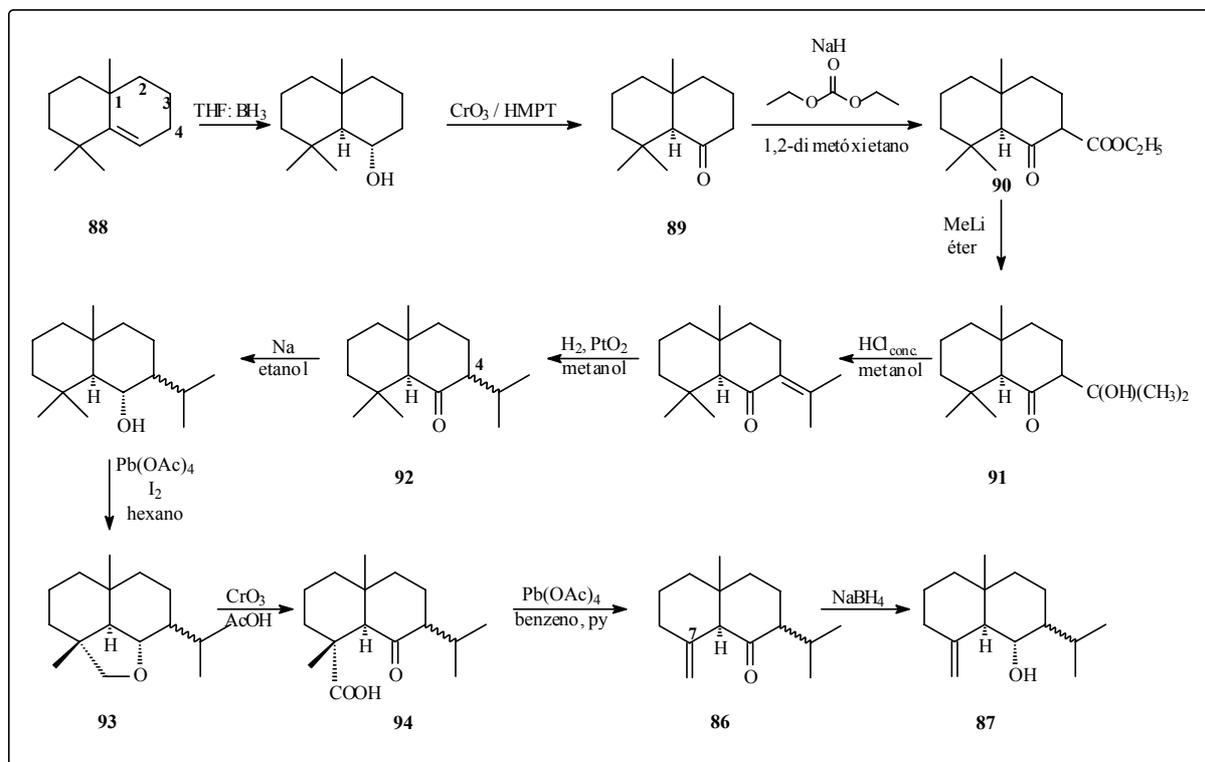
²³ Fraga, B. M.; *Nat. Prod. Rep.*, **2003**, *20*, 392-413.

²⁴ Yoshikawa, M.; Morikawa, T.; Murakami, T.; Toguchida, I.; Harima, S.; Matsuda, H.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, *47*, 340-345.

²⁵ Koukoulitsa, H. Skaltsa, H.; Karioti, A.; *Planta Med.*, **2002**, *68*, 649-652.

²⁶ Takao, K.; Ochiai, H.; Hashizuka, T.; Koshimura, H.; Tadano, K.; Ogawa, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1487-1490.

Inúmeras sínteses desta classe de produtos naturais têm sido realizadas. Em 1980, Banerjee e cols. publicaram a síntese dos eudesmanos (\pm)-acolamona (**86**) e (\pm)-juneol (**87**) (esquema 1.22).²⁷

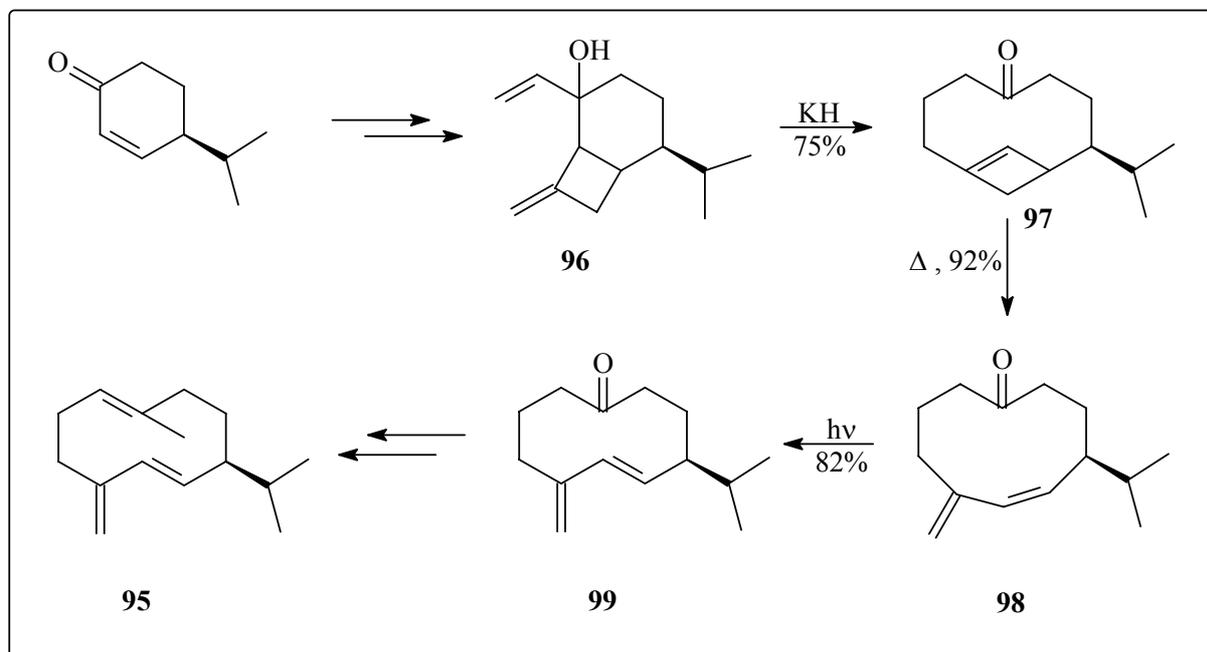


ESQUEMA 1.22 – Síntese da (\pm)-acolamona (**86**) e do (\pm)-juneol (**87**)

Utilizando a olefina **88** como material de partida, (\pm)-acolamona (**86**) e (\pm)-juneol (**87**) foram sintetizados em 10 etapas. A primeira parte consistiu na introdução do grupo isopropila no carbono C-4 de **88**, realizada em 5 etapas. Para tanto, foi empregado hidroboração seguido de oxidação de **88** levando à cetona **89**, possibilitando a formação do β -cetoéster **90**. O tratamento de **90** com MeLi rendeu **91** que após desidratação seguida de hidrogenação foi levado à cetona **92**. O passo seguinte consistiu na introdução da dupla terminal no carbono C-7, para tanto a cetona **92** foi reduzida e tratada com tetraacetato de chumbo na presença de I₂, levando ao éter **93**. O éter foi oxidado ao ceto-ácido **94** e através de descarboxilação oxidativa, **94** rendeu a (\pm)-acolamona (**86**) em 7% de rendimento. Redução com NaBH₄ da acolamona (**86**) rendeu o (\pm)-juneol (**87**) em 28% de rendimento.

²⁷ Banerjee, A. K. Hurtado, H. H.; Carrasco, M. C.; *Synth. Commun.*, **1980**, *10*, 261-266.

Os sesquiterpenos germacranos, considerados precursores biossintéticos dos sesquiterpenos eudesmanos²⁸, têm recebido atenção especial na química orgânica moderna. Em 1999 Groot e cols.²⁹ publicaram uma revisão a respeito das sínteses realizadas deste grupo de sesquiterpenos. Dentre os vários exemplos demonstrados nesta ampla revisão podemos citar a síntese do (±)-germacrene D (**95**) (esquema 1.23).



ESQUEMA 1.23 – Síntese do (±)-germacrene D (**95**)

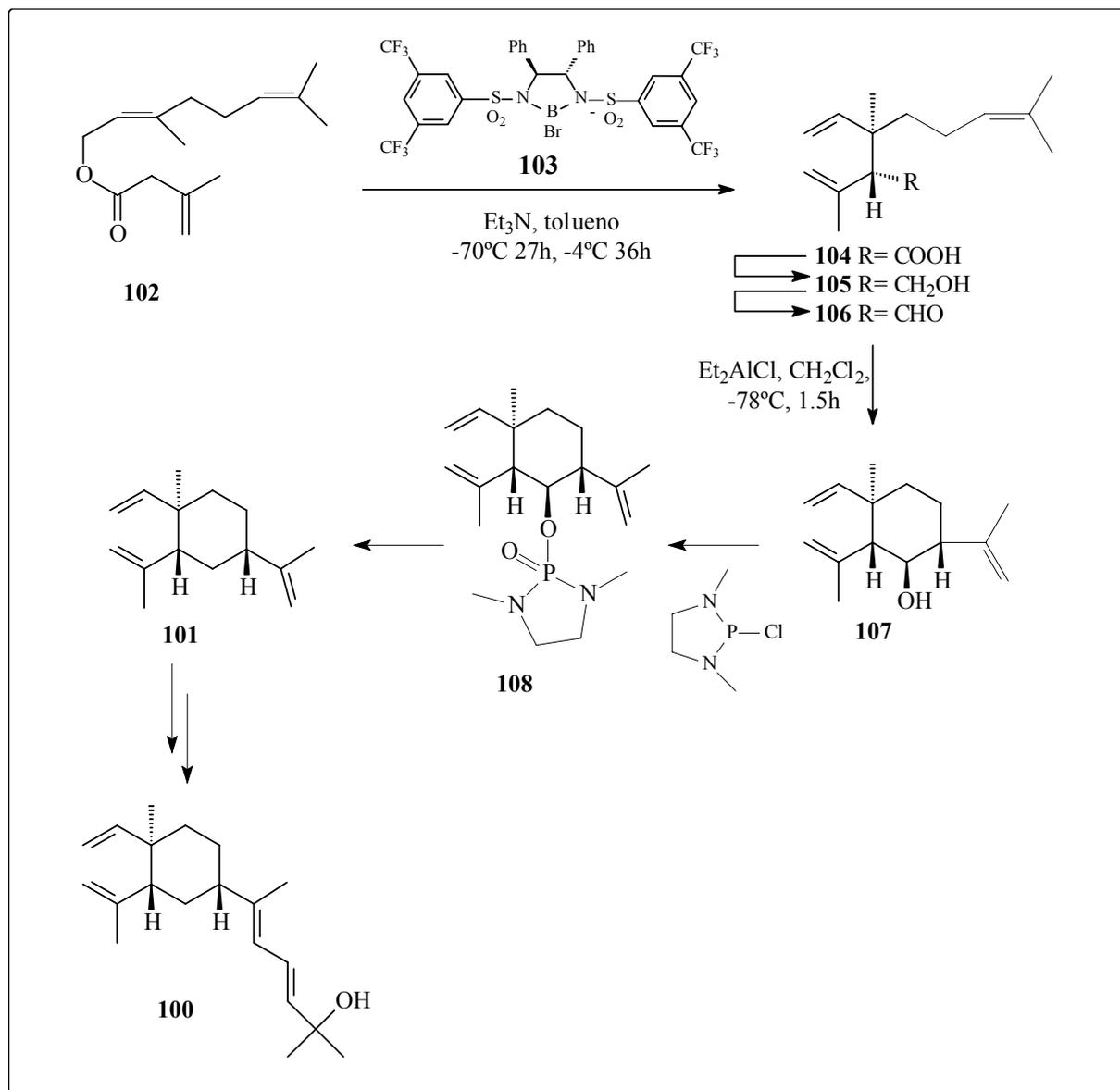
Nesta síntese, a etapa chave consistiu na construção da unidade butadieno presente em germacrene D (**95**). Ela consiste num Rearranjo aniônico oxi-Cope pelo tratamento de **96** com base fornecendo **97**, seguido da abertura do anel ciclobuteno por aquecimento fornecendo **98** e posterior isomerização da dupla *Z* para dupla *E* mais estável levando a **99**.

Para exemplificar a síntese dos sesquiterpenos elemanos, escolhemos a síntese enantiosseletiva do fuscol (**100**), realizada pelo Corey e seus cols.³⁰ Este derivado elemano é um potente antiinflamatório e a rota sintética teve como intermediário o (+)-β-elemano (**101**) (esquema 1.24).

²⁸ de Groot, A.; Minnaard, A. J.; Stork, G. A.; Wijnberg, J. B. P. A.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2344-2349.

²⁹ de Groot A. Minnaard, A. J.; Wijnberg; J. B. P. A.; The synthesis of germacrane sesquiterpenes and related compounds; *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2115-2146.

³⁰ Corey E. J. Roberts, B. E.; Dixon, B. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 193-196.



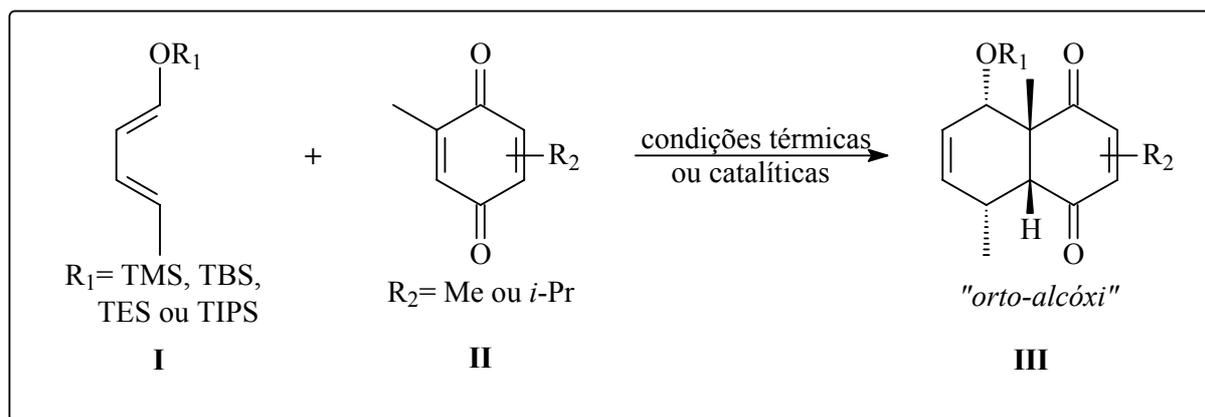
ESQUEMA 1.24 – Síntese do fuscil (100)

O tratamento do éster **102** com o reagente quiral **103** forneceu o ácido **104** em 85% de rendimento, proveniente de um Rearranjo de Ireland-Claisen. Após redução de **104** a **105** e posterior oxidação por Dess-Martin obteve-se o correspondente aldeído **106**, que foi ciclizado para o álcool **107**. Este álcool foi tratado com 2-cloro-1,3-dimetil-1,3,2-diazafosfolano e Et_3N e após oxidação com H_2O_2 forneceu **108** que foi reduzido ao (+)- β -elemano (**101**). Após algumas etapas obteve-se o fuscil (**100**).

2. OBJETIVOS

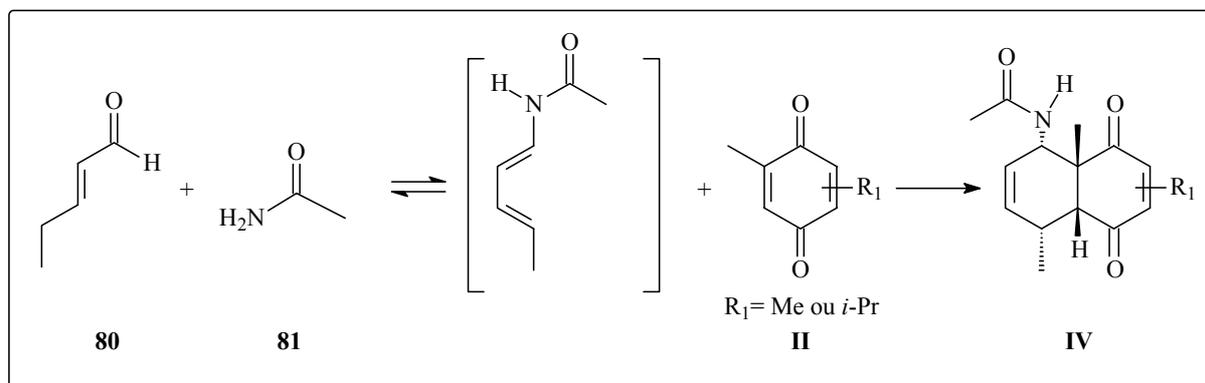
2. OBJETIVOS

Um dos objetivos deste projeto consistiu em estudar a reação de cicloadição entre *para*-benzoquinonas simples (**II**) e diversos 1-sililóxi-1,3-pentadienos (**I**), visando investigar a quimio, regio e estereosseletividade destas reações. Este objetivo tem como embasamento trabalhos anteriores desenvolvidos em nosso laboratório por Corrêa¹⁰ e Tolo¹².



ESQUEMA 2.1 – Estudo das reações de Diels-Alder entre *para*-benzoquinonas simples (**II**) e diversos 1-sililóxi-1,3-pentadienos (**I**)

Outro objetivo deste trabalho consistiu em estudar reações multicomponente entre *trans*-2-pentenal (**80**), acetamida (**81**) e as *para*-benzoquinonas (**II**), com o intuito de desenvolver um procedimento para a síntese dos cicloadutos acetilamino derivados (**IV**), comparando esta metodologia com a síntese realizada em etapas. Estudos preliminares destas reações foram realizadas por Nakamura²², e mostraram resultados bastante interessantes, com inversão de regioseletividade e perda do grupo amida.



ESQUEMA 2.2 – Reação de Diels-Alder versão multicomponente

Estudos de modificação estrutural com os cicloadutos obtidos também são de nosso interesse, com o objetivo de aproximá-los às estruturas de produtos naturais.

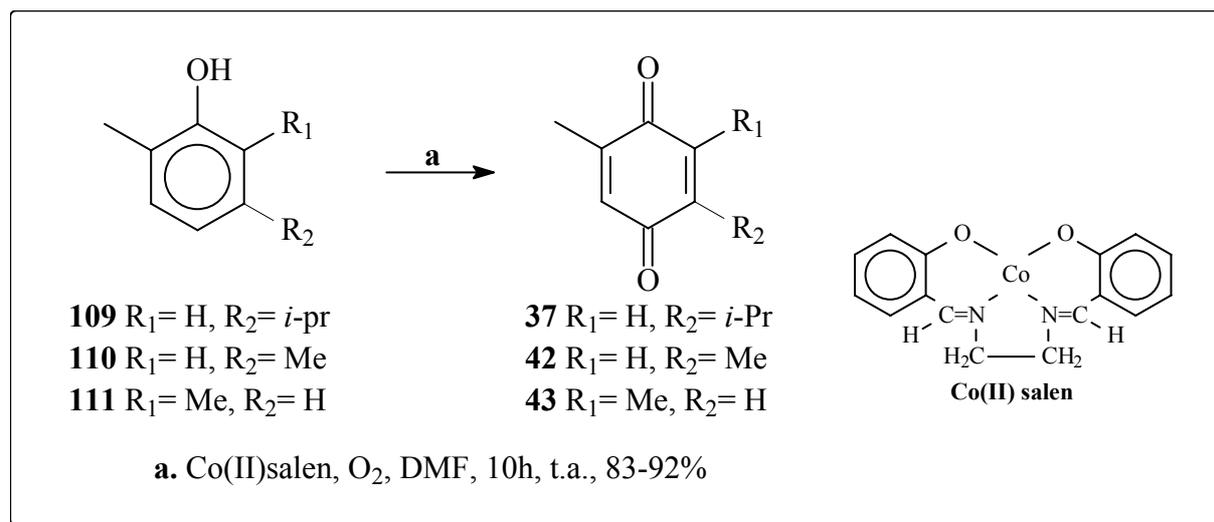
Todos os estudos experimentais foram acompanhados por estudos computacionais de análises conformacionais dos compostos envolvidos nas reações e também por cálculos de energia dos orbitais de fronteira e de coeficientes orbitales atômicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1- OBTENÇÃO DOS DIENÓFILOS

A primeira etapa de nosso trabalho consistiu na síntese dos dienófilos. Os dienófilos escolhidos para o estudo da reação de Diels-Alder foram as *para*-benzoquinonas **37**, **42** e **43**, obtidas por oxidação a partir dos respectivos fenóis (**esquema 3.1**).



ESQUEMA 3.1 – Obtenção dos dienófilos

Timol (**109**); 2,5-dimetilfenol (**110**) e 2,6-dimetilfenol (**111**) foram oxidados a timoquinona (**37**); 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**42**) e 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**43**), com oxigênio molecular na presença de Co(II)salen como catalisador, uma metodologia já desenvolvida em nosso laboratório,³¹ com rendimento de 92%, 83% e 88% de produtos isolados, respectivamente.

Essa metodologia caracterizou-se pela sua eficiência e simplicidade reacional, um fato incomum em reações de oxidação. As reações foram feitas adicionando-se três porções do catalisador à solução reacional, num período de 3 em 3 horas, borbulhando O₂ proveniente diretamente do cilindro, e são reações limpas, de fácil extração e purificação.

As estruturas de **37**, **42** e **43** foram confirmadas por I.V., ¹H RMN (200MHz) e ¹³C RMN (50MHz), estas análises espectroscópicas encontram-se detalhadamente discutidas na página 82.

³¹ Dockal, E. R.; Cass, Q. B.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Correa, A. G.; *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 1033-1036.

3.2- OBTENÇÃO DOS DIENOS

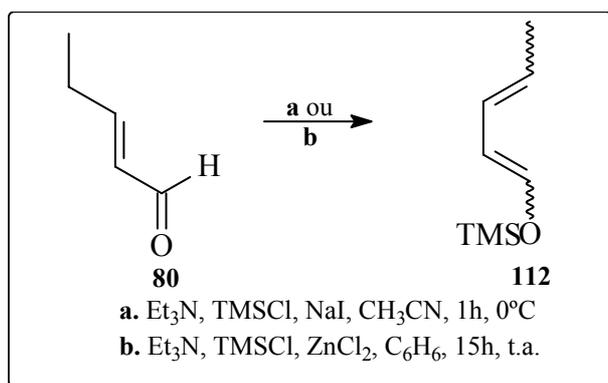
O dieno escolhido por Toloí¹² em seus estudos foi o 1-*t*-butildimetilsililóxi-1,3-pentadieno (**51**). Para a obtenção deste dieno, foi utilizada uma metodologia descrita por White,³² que consistiu na sililação do *trans*-2-pentenal (**80**) com triflato de *t*-butildimetilsilil (preparado através da reação entre CF₃SO₃H e TBSCl),³³ na presença de trietilamina como base.

Este procedimento, embora leve ao dieno desejado em bons rendimentos (75-85%), possui algumas desvantagens: o ácido trifílico utilizado no preparo do reagente sililante é altamente reativo e armazenado em ampola, perdendo sua reatividade gradativamente conforme esta ampola é aberta, além de ser um reagente de alto custo; e o triflato de *t*-butildimetilsilil deve ser utilizado logo após sua obtenção e purificação (sua reação de obtenção é de aproximadamente 10h e sua purificação é feita por destilação a vácuo) pois também perde sua reatividade com o tempo.

Devido a isso, decidiu-se realizar um estudo sistemático para encontrar a melhor metodologia de preparação destes dienos.

3.2.1 – Tentativa de preparação do 1-trimetilsililóxi-1,3-pentadieno (**112**)

O primeiro dieno escolhido foi o **112** e para tanto foram utilizados dois procedimentos diferentes (a e b) na tentativa de sua preparação (**esquema 3.2**).



ESQUEMA 3.2 – Preparação do 1-trimetilsililóxi-1,3-pentadieno (**112**)

¹² Toloí, A. P.; “Aplicações sintéticas do Isopulegol e da Timoquinona” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2002**.

³² White, J.; Shin, H.; Kim, T. S.; Cutshall, N. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2404-2419.

³³ Corey, E. J.; Cho, H.; Rucker, C.; Hua, D. H.; Studies With Trialkylsilyltriflates - New Syntheses And Applications; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3455-3458.

a. Primeiramente seguiu-se um procedimento descrito por Cazeau e cols.,³⁴ este procedimento já foi realizado em nosso laboratório,³⁵ com o emprego de óxido de mesitila, fornecendo o dieno puro em 84% de rendimento.

Trans-2-pental (80) comercial foi reagido em meio básico (triethylamina) com cloreto de trimetilsilil e NaI (formando *in situ* iodo de trimetilsilil que possui um maior caráter eletrofilico que o cloreto de trimetilsilil, devido ao iodo ser um melhor grupo abandonador) em CH₃CN, por 1h à temperatura ambiente. Tentou-se purificar o produto desta reação por destilação; porém ele é altamente instável e de fácil polimerização. O produto obtido foi analisado por ¹H RMN, onde se observou a presença dos hidrogênios olefínicos em δ 6,54 – 5,82 ppm e dos hidrogênios das metilas ligadas ao silício em δ 0,08 ppm; porém não se pôde atribuir corretamente os valores aos demais hidrogênios devido às impurezas ainda presentes.

b. Ainda na tentativa de se obter o dieno 112 seguiu-se um outro procedimento, descrito por Petrzilka e cols.³⁶ empregando-se ZnCl₂; que atua como ácido de Lewis nesta reação, complexando com a carbonila do aldeído tornando-a ainda mais deficiente em elétrons e conseqüentemente mais reativo.

Neste trabalho, 80 foi reagido em meio básico (triethylamina), com ZnCl₂ e cloreto de trimetilsilil por 15h, em benzeno à temperatura ambiente. Porém, nestas condições não se obteve o resultado esperado, mas apenas um polímero. Acredita-se que o ZnCl₂, neste caso, não atue somente como catalisador; mas também esteja reagindo com o éter de silício, promovendo sua polimerização.

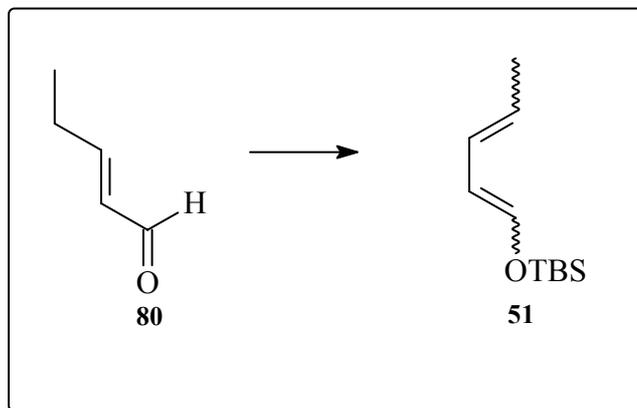
³⁴ Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J.; *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2075-2088.

³⁵ Nakamura, J.; “*Síntese de Decalinas Polimetiladas Precursoras de Terpenos Drimanos e Labdanos via Reação de Diels-Alder*”, Programa de Pós-Graduação em Química – Dissertação de Mestrado – UFSCar, São Carlos, **1998**.

³⁶ Petrzilka, M., Grayson, J. I., *Synthesis-Stuttgart*, *10*, 753-786; Rhone-Poulenc S. A., *French Patent* 1436568, **1966**; *Chemical Abstracts*, **1967**, *66*, 18764.

3.2.2 – Preparação do 1-*t*-butildimetilsililóxi-1,3-pentadieno (**51**)

A partir dos resultados obtidos anteriormente, decidiu-se trocar o cloreto de trimetilsilil, que é um reagente bastante lábil, reativo e de difícil manipulação, pelo cloreto de *t*-butildimetilsilil, que é um reagente sólido e de manuseio mais simples (**esquema 3.3**).



ESQUEMA 3.3 – Preparação do 1-*t*-butildimetilsililóxi-1,3-pentadieno (**51**)

a. Inicialmente seguiu-se o mesmo procedimento descrito por Cazeau e cols.,³⁴ reagindo *trans*-2-pentenal (**80**) em meio básico (triethylamina) com cloreto de *t*-butildimetilsilil e NaI (formando iodeto de *t*-butildimetilsilil, mais reativo, *in situ*) em CH₃CN, por 1h30. Tentou-se purificar o produto desta reação através de coluna cromatográfica com sílica dopada com Et₃N 2%, porém, obteve-se o dieno **51** ainda impuro com um rendimento de 16%.

O composto **51** foi analisado por ¹H RMN, onde se observou a presença dos hidrogênios olefinicos em δ 6,67 – 5,54 ppm, dos hidrogênios das metilas ligadas ao silício em δ 0,02 ppm e dos hidrogênios das metilas do grupo *t*-butil em δ 0,86 ppm, não sendo possível atribuir corretamente os demais valores devido às impurezas ainda presentes.

Alterou-se o tempo reacional, reagindo **80** em meio básico (triethylamina) com iodeto de *t*-butildimetilsilil formado *in situ*, durante a noite à temperatura ambiente e posteriormente à temperatura de refluxo durante 4h. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica seguida de uma destilação horizontal a vácuo e o produto obtido foi analisado por ¹H RMN, o resultado obtido foi semelhante ao anterior. Repetiu-se o mesmo procedimento alterando a base de Et₃N para piridina e não se observou nenhuma modificação.

A partir dos resultados acima, realizou-se um estudo desta reação, alterando-se a ordem de adição dos reagentes; buscando um maior rendimento reacional e maior pureza do produto formado.

³⁴ Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J.; *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2075-2088.

Preparou-se inicialmente o iodeto de *t*-butildimetilsilil (através da mistura de TBSCl e NaI em CH₃CN) e o adicionou gota a gota ao enolato do *trans*-2-pentenal (**80**), formado através da mistura de **80** e Et₃N, agitando-se a reação por 6 horas à temperatura ambiente. Após purificação por uma coluna cromatográfica com sílica dopada com Et₃N 2% obteve-se ainda uma mistura. Através de análise por CG observou-se que a mistura continha 86% de iodeto de *t*-butildimetilsilil que não reagira, e apenas 12% do dieno **51** desejado.

Frente a estes resultados, alterou-se a proporção de TBSCl em relação aos demais reagentes: a proporção que anteriormente era de 1:2,5:5 de *trans*-2-pentenal (**80**), TBSCl e Et₃N, respectivamente; foi alterada para 1:1,5:5. O mesmo procedimento foi adotado e a mistura obtida foi analisada por CG, onde observou-se 74% de iodeto de *t*-butildimetilsilil e 21% do dieno **51**. Alterou-se então o tempo reacional de 6h para 8h e 21h, porém ainda foi encontrada uma grande quantidade do reagente de silício com o dieno **51**.

Então, supôs-se que o grande excesso de base (Et₃N) utilizado, poderia estar favorecendo a autocondensação do *trans*-2-pentenal (**80**) ao invés da reação de formação do enolato. Para tanto, alterou-se a proporção para 1:1,5:3 e 1:1,5:1,5 (*trans*-2-pentenal, TBSCl e Et₃N, respectivamente). Adotou-se o mesmo procedimento, utilizando um tempo reacional de 21h. A análise dos produtos por cromatografia gasosa mostrou que quanto menor a proporção de Et₃N utilizada, maior foi a porcentagem encontrada do dieno **51** frente ao TBSI. A estrutura de **51** foi confirmada por ¹H RMN e ¹³C RMN, sendo que a duplicação de alguns sinais nestes espectros indica a presença de mais de um isômero na mistura. Não foi possível calcular o rendimento desta reação, pois o produto final não se encontrava totalmente puro, contendo ainda TBSI.

b. Realizou-se uma tentativa de se obter o dieno **51** seguindo o procedimento descrito por Petrzilka e cols.,³⁶ reagindo **80** em meio básico (trietilamina), com ZnCl₂ e cloreto de *t*-butildimetilsilil; por 8h30 em benzeno à temperatura ambiente. O produto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica dopada com Et₃N 2% obtendo-se **51** com um rendimento de 5% e ainda impuro.

³⁶ Petrzilka, M., Grayson, J. I., *Synthesis-Stuttgart*, 10, 753-786; Rhone-Poulenc S. A., *French Patent* 1436568, 1966; *Chemical Abstracts*, 1967, 66, 18764.

c. Devido aos procedimentos utilizados acima não levarem ao dieno **51** puro e em alto rendimento, encontrando-se sempre o reagente sililante no final da reação, decidiu-se utilizar o procedimento descrito por White e cols.³² A troca do cloreto ou iodeto pelo triflato de *t*-butildimetilsilil como reagente sililante deve favorecer a formação do éter de silício, já que o triflato é um dos melhores grupos abandonadores, fazendo com que o ataque do enolato de **80** ao silício seja preferido frente a reação de autocondensação do aldeído.

Após purificação, feita através de coluna cromatográfica, a mistura diastereoisomérica dos dienos **51a** (*E,Z*) e **51b** (*E,E*) foi obtida na proporção de 2,1:1, respectivamente (proporção determinada por ¹H RMN), em 82% de rendimento. Os dienos **51a,b** apresentaram o mesmo tempo de retenção em CCD e CG. A análise por CG indicou a presença dos dienos **51a,b** em 95% de pureza sendo que as demais porcentagens foram atribuídas aos outros estereoisômeros, devido ao tempo de retenção semelhantes a **51a,b**. Este resultado foi semelhante aos de Tolo¹² e de White³², que relatam a presença do dieno mais reativo **51b** (*E,E*) em mistura e na faixa de 25-30%; e utilizam essa mistura diastereoisomérica em reações de Diels-Alder, observando que o dieno menos reativo **51a** (*E,Z*) se interconverte, durante a reação, no dieno mais reativo **51b** (*E,E*).

As estruturas destes dienos, que se encontram em mistura, foram determinadas por ¹H RMN (400MHz) e ¹³C RMN (50MHz), as análises espectroscópicas estão detalhadamente discutidas na página 84.

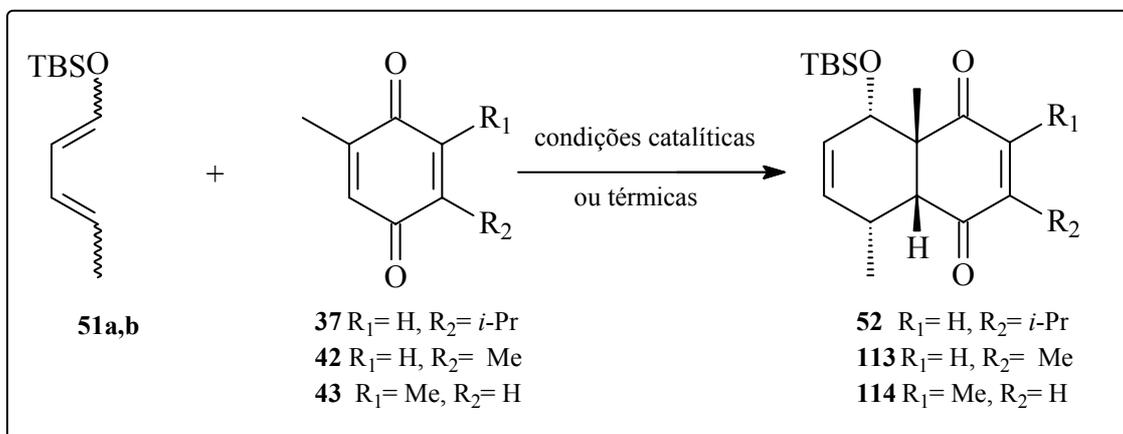
Cabe aqui ressaltar que estes dienos devem ser armazenados a baixas temperaturas (-20°C) e por um período máximo de 5 dias devido a problemas de polimerização.

¹² Tolo¹², A. P.; “*Aplicações sintéticas do Isopulegol e da Timoquinona*” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2002**.

³² White, J.; Shin, H.; Kim, T. S.; Cutshall, N. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2404-2419.

3.3 – REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE AS *p*-BENZOQUINONAS E O DIENO 51

Uma vez que tanto os dienófilos quanto o dieno foram preparados, iniciou-se o estudo das reações de Diels-Alder.



ESQUEMA 3.4 – Reações de Diels-Alder entre as *p*-benzoquinonas e o dieno 51

3.3.1 – Cicloadições Catalíticas

As reações de Diels-Alder dos dienófilos: timoquinona (**37**), 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**42**) e 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**43**) com a mistura isomérica dos sililóxi-dienos **51a,b** foram inicialmente investigadas sob condições catalíticas.

As reações foram realizadas em diclorometano, à temperatura ambiente e na presença de ZnCl_2 (1 eq.) como catalisador, sendo o mesmo, um ácido de Lewis fraco; uma vez que sililóxi-dienos são compostos facilmente polarizáveis.

3.3.1.1 – Cicloadição Catalítica entre timoquinona (**37**) e **51a,b**

Com o intuito de se encontrar condições reacionais ideais, foram realizadas inúmeras reações, variando-se as proporções entre dienófilo / dieno e o tempo reacional. Para tanto, escolheu-se inicialmente timoquinona (**37**) como dienófilo e a mistura diastereoisomérica dos dienos **51a,b** (tabela 3.1).

Tabela 3.1 – Estudo da Reação de Diels-Alder entre os compostos **37** e **51a,b** sob condições catalíticas

	PROPORÇÃO		CONDIÇÃO REACIONAL	TEMPO (h)	R% ^a
	37	51a,b			
1	1	1	ZnCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a.	20	6
2	3	1	ZnCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a.	50	17
3	5	1	ZnCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a.	71	31
4	8.5	1	ZnCl₂, CH₂Cl₂, t.a.	22	80

a. Rendimentos após purificação por coluna

Na primeira condição estudada, empregou-se a mistura dos sililóxi-dienos **51a,b** e a timoquinona (**37**) na mesma proporção e após 20h de reação, observou-se à formação de um novo produto e grande quantidade de polímero. O produto bruto foi analisado por CCD onde se observou o consumo dos dienos, a presença da quinona de partida e de um novo produto que foi isolado em 6% de rendimento, através de coluna cromatográfica e caracterizado por RMN 1D, que indicou ser o cicloaduto **52**.

Visto que parte do dieno estava polimerizando-se, aumentou-se gradativamente a proporção da mistura dos dienos **51a,b** frente a timoquinona (**37**) e resultados mais favoráveis foram obtidos quando uma proporção de 8,5:1 de dieno / dienófilo foi empregada; e forneceu, após purificação por coluna cromatográfica, o aduto **52** em 80% de rendimento e 97% de pureza.

Devido ao grande excesso de dieno utilizado, realizou-se a reação empregando as mesmas quantidades dos reagentes, porém, adicionando-se o dieno gota a gota durante metade do tempo reacional (11h) na tentativa de evitar a polimerização. Porém, a polimerização do dieno continuou sendo observada e o rendimento do cicloaduto foi inferior aos outros procedimentos, 50%.

A estrutura do cicloaduto “*orto-endo-cis-52*” (óleo viscoso amarelo) foi determinada por RMN 1D (¹H, ¹³C), RMN-2D (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) e IV, as análises espectroscópicas encontram-se detalhadamente discutidas na página 87.

Uma observação importante deve ser considerada: para que esta reação ocorra de maneira eficiente, é imprescindível que o ácido de Lewis seja rigorosamente tratado,³⁷ seco e armazenado sob vácuo, na presença de KOH e sílica.

3.3.1.2 – Cicloadição Catalítica entre 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (42) e o dieno 51

A partir da otimização das condições reacionais relatadas acima, prosseguiu-se o estudo, utilizando como dienófilo a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (42), numa proporção de 8,5:1 de dieno/dienófilo. Esta reação mostrou-se muito semelhante a anterior e forneceu, após purificação por coluna cromatográfica, o aduto 113 em 74% de rendimento e 95% de pureza.

A estrutura do cicloaduto “*orto-endo-cis-113*” (sólido amarelo com Pf.:52-53,7°C) foi determinada por RMN 1D (¹H, ¹³C), RMN-2D (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) e IV, as análises espectroscópicas encontram-se detalhadamente discutidas na página 95.

3.3.1.3 – Cicloadição Catalítica entre 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (43) e o dieno 51

A reação de cicloadição sob as mesmas condições foi realizada, utilizando como dienófilo a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (43). Esta reação forneceu, após purificação por coluna cromatográfica, o aduto 114 em 64% de rendimento e 90% de pureza.

A estrutura do cicloaduto “*orto-endo-cis-114*” (sólido branco com Pf.:111,1-113,4°C) foi determinada por RMN 1D (¹H, ¹³C), RMN-2D (COSY, HSQC, HMBC, NOESY), I.V. e confirmada por difração de raios-X, as análises espectroscópicas e a análise por raios-X encontram-se detalhadamente discutidas na página 90.

3.3.2 – Cicloadições Térmicas

As reações de Diels-Alder entre timoquinona (37), 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (42) e 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (43) e a mistura isomérica dos sililóxi-dienos 51a,b foram então investigadas sob condições térmicas, sendo realizadas em tolueno à 110°C, variando-se a proporção dienófilo / dieno e o tempo reacional. Estas reações foram inicialmente realizadas em balão acoplado a um condensador de refluxo e depois foram realizadas em ampola de vidro selada sob vácuo (tabela 3.2).

³⁷ Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. “*Purification of Laboratory Chemicals*”, 1988, 3ª ed., Pergamon Press, New York.

Tabela 3.2 – Estudo da Reação de Diels-Alder entre os compostos 37, 42, 43 e 51a,b sob condições térmicas

	PROPORÇÃO		CONDIÇÃO REACIONAL	TEMPO (h)	R% ^c
	51a,b	37, 42 e 43			
1	5	1	tolueno, 110°C ^a	70 h	18, 13 e 21
2	5	1	tolueno, 110°C ^b	72 h	69, 96 e 87
3	3,5	1	tolueno, 110°C ^b	72 h	60, 54 e 72
4	2,5	1	tolueno, 110°C ^b	72 h	68, 90 e 71

a. Realizada em balão acoplado a um condensador de refluxo

b. Realizada em ampola de vidro selada sob vácuo

c. Rendimentos após purificação por coluna cromatográfica

Na primeira condição estudada, empregou-se uma proporção de 5:1 da mistura dos dienos **51a,b** frente aos dienófilos **37**, **42** e **43**, realizando-se a reação em balão acoplado a um condensador de refluxo sob N₂; porém os adutos foram obtidos em baixos rendimentos.

Em virtude destes resultados, realizou-se as reações em ampolas de vidro seladas sob vácuo, obtendo os adutos em bons rendimentos, mesmo diminuindo a proporção dieno / dienófilo para 3,5:1 e 2,5:1.

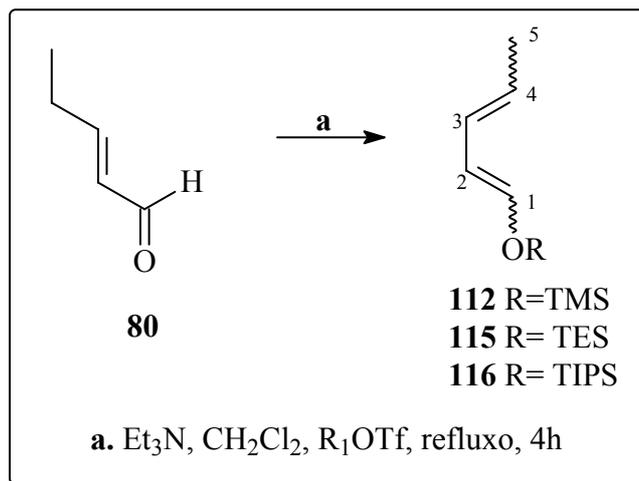
As estruturas dos cicloadutos “*orto-endo-cis-52, 113 e 114*” foram determinadas por co-injeção no CG, utilizando como padrão os adutos obtidos nas condições catalíticas acima e por RMN 1D (¹H, ¹³C). Os adutos **52**, **113** e **114** foram obtidos, após purificação por coluna cromatográfica, em 88, 87 e 81% de pureza determinada por CG, atribuindo as outras porcentagens aos outros isômeros, devido a tempos de retenção muito próximos.

3.4 – REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE A TIMOQUINONA (37) E OUTROS SILILÓXI-DIENOS

Para efeito de comparação, outros sililóxi-dienos foram preparados, conforme a disponibilidade dos reagentes sililantes em nosso almoxarifado, e empregados em reações de Diels-Alder com a timoquinona (**37**).

3.4.1 – Preparação dos sililóxi-dienos **112**, **115** e **116**

O mesmo procedimento³² empregado para preparar o 1-*t*-butildimetilsililóxi-1,3-pentadieno (**51**) foi utilizado para preparar o 1-trimetilsililóxi-1,3-pentadieno **112**, o 1-trietilsililóxi-1,3-pentadieno (**115**) e o 1-trisopropilsililóxi-1,3-pentadieno (**116**) e consistiu na sililação do *trans*-2-pental (80) em meio básico de Et₃N, com os triflatos correspondentes (preparados através da reação entre CF₃SO₃H e o devido cloreto de silil) (esquema 3.5).



ESQUEMA 3.5 – Preparação dos dienos **16**, **17** e **18**

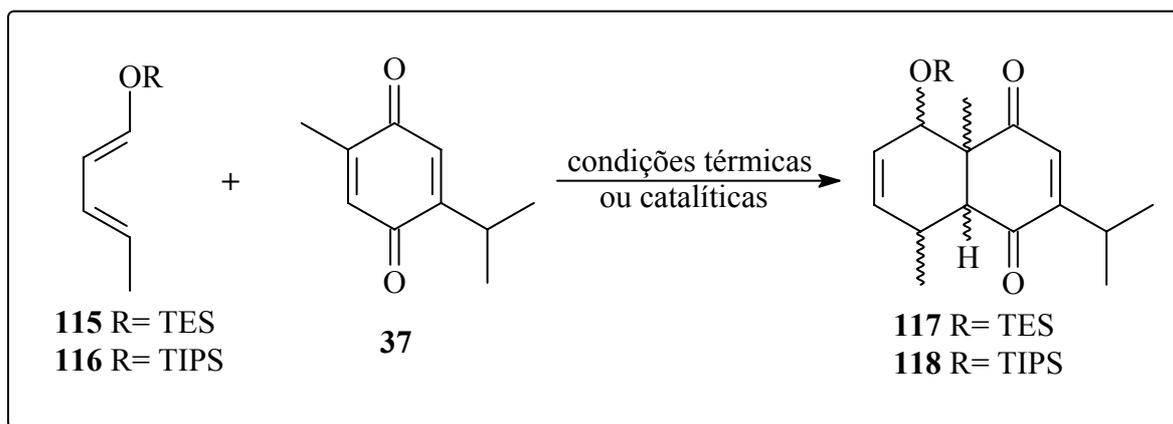
O dieno **112** não foi preparado com sucesso, obtendo-se apenas um polímero através deste procedimento. Os demais dienos, **115** e **116**, após purificação feita através de coluna cromatográfica, foram obtidos com 74% e 90% de rendimento, respectivamente; e em mistura (*E,Z*) : (*E,E*) na proporção de 2,4:1 (proporção determinada por ¹H RMN), semelhante à mistura dos dienos **51a,b**.

As estruturas da mistura diastereoisomérica do dieno **115** e da mistura diastereoisomérica do dieno **116** foram determinadas por ¹H RMN (400MHz) e esta análise encontra-se discutida na página 86.

³² White, J.; Shin, H.; Kim, T. S.; Cutshall, N. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2404-2419.

3.4.2 – Reação de Diels-Alder entre os sililóxi-dienos 115 e 116 e a timoquinona (37)

Os dienos 115 e 116 foram empregados em reações de Diels-Alder com a timoquinona (37) tanto sob condições catalíticas quanto térmicas, utilizando as melhores condições encontradas quando as reações de Diels-Alder foram realizadas com o dieno 51 (esquema 3.6) e (tabela 3.3).



ESQUEMA 3.6 – Reações de Diels-Alder entre os dienos 115 e 116 e a timoquinona (37)

Tabela 3.3 – Estudo da Reação de Diels-Alder entre os compostos 115, 116 e 37

	DIENO	PROPORÇÃO		CONDIÇÃO REACIONAL	TEMPO (h)	R% ^c 117 ou 118
		Dieno	Dienófilo			
1	115	8,5	1	ZnCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a. ^a	22	10
2	115	2,5	1	tolueno, 120°C ^b	72	---
3	116	8,5	1	ZnCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a. ^a	22	5
4	116	2,5	1	tolueno, 120°C ^b	72	---

a. Realizada em balão acoplado a um condensador de refluxo

b. Realizada em ampola de vidro selada sob vácuo

c. Rendimentos após purificação por coluna cromatográfica

As reações sob condições catalíticas forneceram os adutos 117 e 118 em rendimentos muito baixos e ainda impuros e foram determinadas por ¹H RMN (400MHz), estas análises encontram-se discutidas na página 97. Sob condições térmicas, recuperou-se timoquinona (37) e não se observou formação de cicloaduto.

3.5 – ASPECTOS TEÓRICOS³⁸

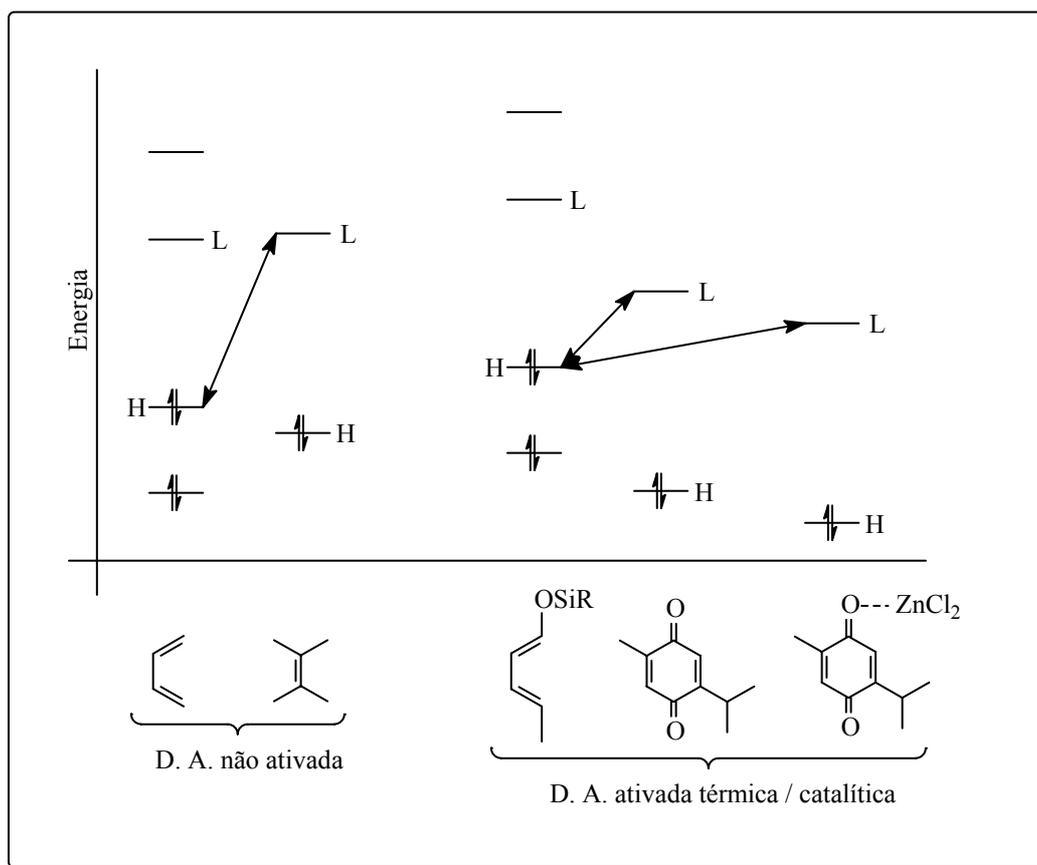
Nesta seção, são abordadas algumas teorias comumente utilizadas para explicar o curso das reações de Diels-Alder, comparando-as com os resultados experimentais obtidos.

As reações de Diels-Alder procedem via um rápido estado de transição, sendo que as duas novas ligações σ formadas são muito longas e fracas neste estágio, fazendo com que o estado de transição seja muito mais próximo em energia aos materiais de partida do que ao produto. As principais interações que ocorrem entre o dieno e o dienófilo envolvem somente elétrons π e, em particular, somente os orbitais moleculares que são próximos em energia (os orbitais moleculares de fronteira). Isto é uma aproximação, obviamente; porém, a Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira pode ser utilizada para explicar a reatividade relativa do par dieno / dienófilo (quimiosseletividade), bem como a regioquímica do cicloaduto obtido e a estereosseletividade da reação (estado de transição *endo* versus *exo*); sendo que, interações estéreas também podem afetar a reatividade e a seletividade desta reação, atuando em concordância ou em oposição às interações dos orbitais moleculares de fronteira.

As reações de Diels-Alder entre dienos e dienófilos não ativados são extremamente lentas e procedem a altíssimas temperaturas (300°C) ou não ocorrem, devido à diferença de energia entre o orbital molecular de mais alta energia (HOMO – highest occupied molecular orbital) do dieno e o orbital de mais baixa energia (LUMO – lowest unoccupied molecular orbital) do dienófilo ser muito grande. Sendo assim, são empregados nestas reações, dienos e dienófilos ativados, visto que dienos contendo grupos doadores de elétrons têm a energia do HOMO aumentada frente a dienos não ativados e que dienófilos contendo grupos retiradores de densidade eletrônica têm a energia do LUMO diminuída frente a dienófilos não ativados, e isto faz com que a diferença de energia entre HOMO do dieno e LUMO do dienófilo diminua; tornando-os mais reativos.

³⁸ a) Carruthers, W. “Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis” Pergamon, Oxford, 1990; b) Spino, C. “Some Features of [4+2]- and [2+2]- Cycloadditions” EdUFSCar, São Carlos, Brasil, 1993; c) Smith, M. B. “Organic Synthesis” McGRAW-HILL, Inc., 1994; d) Fleming, I. “Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions”, John Wiley & Sons, 1935.

Os dienos utilizados nas reações de cicloadição deste trabalho contêm um grupo sililóxi, doador de densidade eletrônica, e os dienófilos contêm grupos carbonílicos, retiradores de densidade eletrônica; fazendo com que este par dieno / dienófilo reaja a $\sim 110^{\circ}\text{C}$ em 72h. Porém, a presença do ácido de Lewis – ZnCl_2 (sob condições catalíticas) nestas reações, as torna mais rápida (22h à temperatura ambiente), uma vez que este ácido complexa com a carbonila do dienófilo, deixando-a ainda mais deficiente em elétrons, diminuindo ainda mais a energia do LUMO (esquema 3.7).



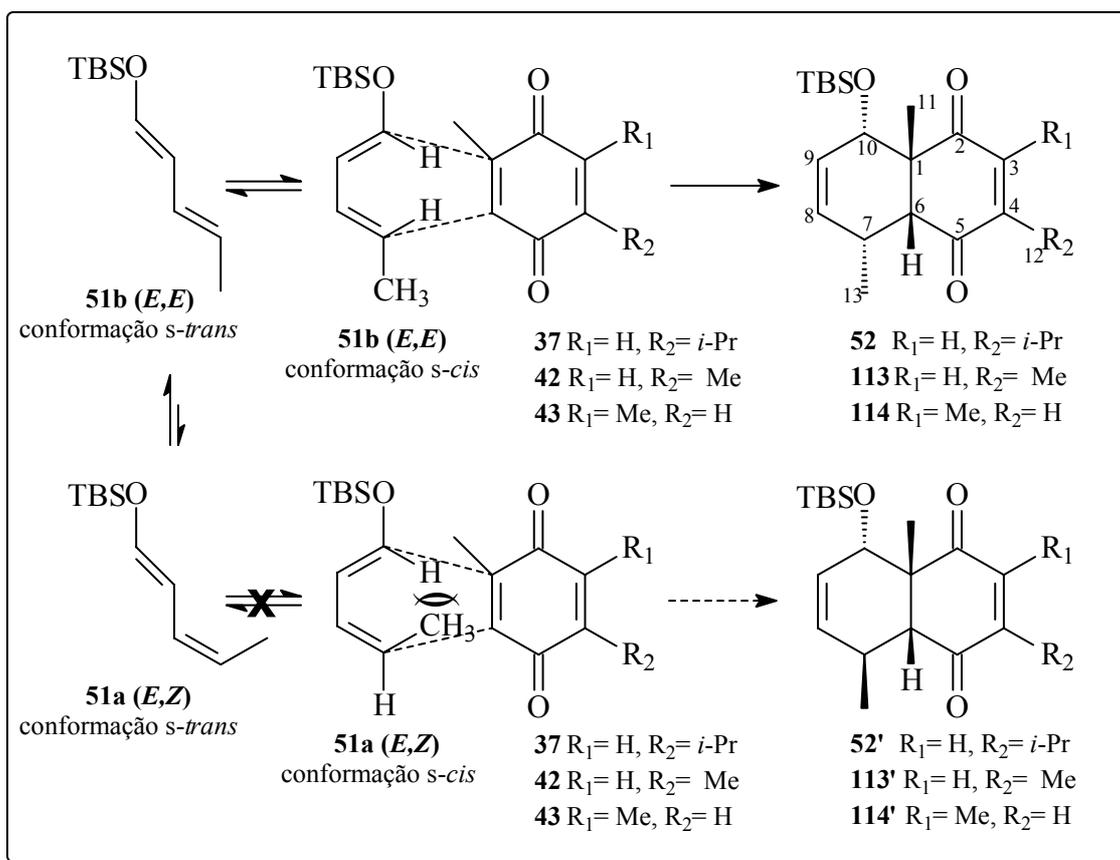
ESQUEMA 3.7 – Diagrama de energia dos orbitais de fronteira

Quando o 1-trietilsililóxi-1,3-pentadieno (**115**) e o 1-triisopropil-1,3-pentadieno (**116**) foram empregados em reações de Diels-Alder com a timoquinona (**37**), observou-se uma menor reatividade destes dienos quando comparados ao 1-*t*-butildimetilsililóxi-1,3-pentadieno (**51**). Cálculos teóricos das energias do HOMO do dieno e do LUMO do dienófilo foram realizados para serem comparados aos resultados obtidos no laboratório. Estes cálculos encontram-se discutidos na página 66.

Quanto a quimiosseletividade da reação de Diels-Alder entre os sililóxi-dienos **51a,b** e a timoquinona (**37**) dá-se pela dupla metilada ao invés da dupla que contém o grupo isopropila

deve-se ao fato do impedimento estéreo causado pela isopropila, uma vez que ambas as duplas contêm grupos retiradores de elétrons que ativam o dienófilo.

O fato do dieno **51b** – *E,E* (minoritário na mistura) ser o mais reativo na reação de Diels-Alder pôde ser comprovado pela estereoquímica relativa *cis* entre o grupo – OTBS e o grupo metílico CH₃-13, observada através da análise dos espectros de RMN nos adutos **52**, **113** e **114**. Isto ocorre devido à conformação *s-cis*, necessária para que aconteça a cicloadição, ser dificultada pela presença da metila no isômero **51a** – *E,Z*; porém este isômero se interconverte no isômero **51b** – *E,E* durante a reação (esquema 3.8).

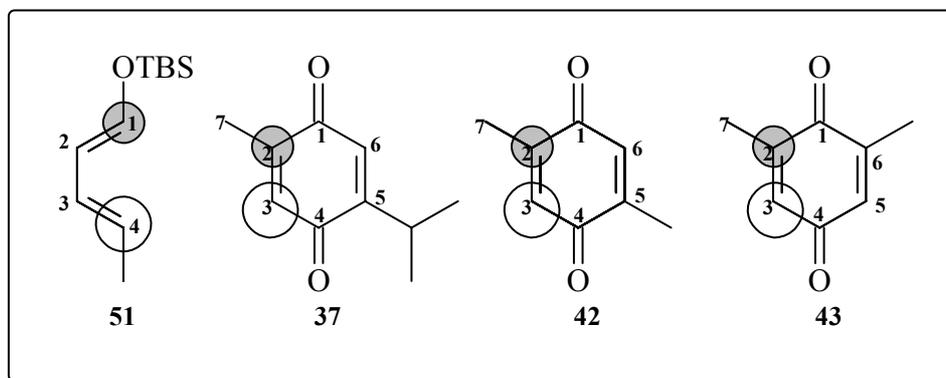


ESQUEMA 3.8 – Reatividade dos dienos **51a,b**

A Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira também pode ser utilizada para prever a regioquímica destas reações de Diels-Alder. Os orbitais atômicos de cada átomo, tanto no dieno, quanto no dienófilo; têm diferentes contribuições para o orbital molecular formado, sendo que os átomos que têm uma maior contribuição possuem um maior coeficiente de orbital molecular e os que contribuem menos têm um menor coeficiente. Devido ao fato de que um ganho máximo de energia ocorre quando orbitais de coeficientes próximos se sobrepõem, o carbono de maior coeficiente no dieno reagirá com o carbono de maior

coeficiente no dienófilo, explicando a regioquímica destas reações. Estes coeficientes de orbitais moleculares podem ser calculados teoricamente.

Frente aos resultados experimentais encontrados neste trabalho, pode-se dizer que o carbono C-1 do sililóxi-dieno **51** e o carbono C-2 dos dienófilos **37**, **42** e **43** possuem coeficientes orbitales de mesma magnitude, assim como os carbonos C-4 do dieno e C-3 dos dienófilos (**esquema 3.9**). O carbono C-4 do dieno deve possuir no HOMO um maior coeficiente orbitalar frente a C-1, pois ele é mais rico em elétrons devido à densidade eletrônica doada pelo grupo sililóxi por efeito de ressonância. Conseqüentemente os carbonos C-3 dos dienófilos devem possuir no LUMO um maior coeficiente orbitalar frente aos carbonos C-2; ou seja, os carbonos C-3 dos dienófilos devem ser mais deficientes em elétrons do que os carbonos C-2.

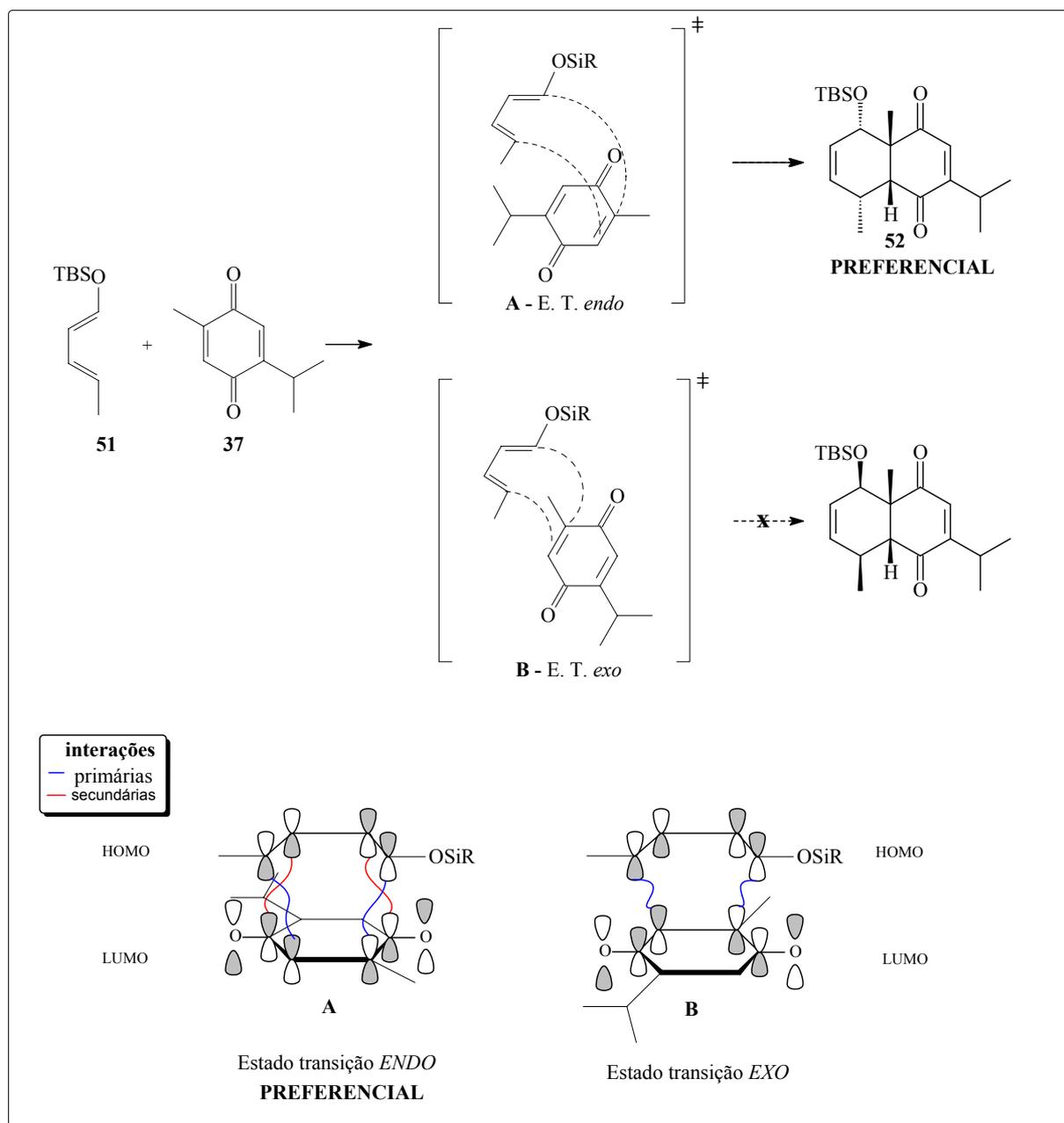


ESQUEMA 3.9 – Coeficientes orbitales

Teoricamente as reações realizadas sob condições catalíticas devem ter sua regioseletividade aumentada, pois a complexação do ácido de Lewis com o dienófilo não só aumenta a reatividade da reação como também aumenta a diferença entre os coeficientes orbitales uma vez que com esta complexação, os carbonos C-2 e C-3 do dienófilo tornam-se ainda mais polarizados. Os cicladutos **52**, **113** e **114** obtidos nas reações de Diels-Alder catalíticas são mais puros que os cicloadutos obtidos nas reações térmicas (resultados observados por CG), o que pode indicar que as reações térmicas levam a outros isômeros e são, portanto menos seletivas; porém, como estes isômeros não foram devidamente isolados e caracterizados, não podemos afirmar que em nosso caso as reações catalíticas mostraram-se mais seletivas.

Cálculos teóricos dos coeficientes orbitales foram realizados e estão discutidos na página 66.

A estereoquímica das reações de Diels-Alder é controlada por fatores estéreos e pela regra *endo*, esta regra prediz que os dienófilos adotam no estado de transição uma conformação em que os orbitais π do seu grupo ativante interajam com os orbitais π internos do dieno; embora não resultem em formação de ligação, estas interações orbitales, chamadas de interações orbitales secundárias, diminuem a energia do estado de transição *endo* em relação ao *exo*. As reações estudadas neste trabalho tiveram excelente estereosseletividade, passando pelo estado de transição *endo*, levando a cicloadutos com estereoquímica relativa *trans* entre o grupo metílico CH₃-15 e o grupo –OTBS (esquema 3.10).



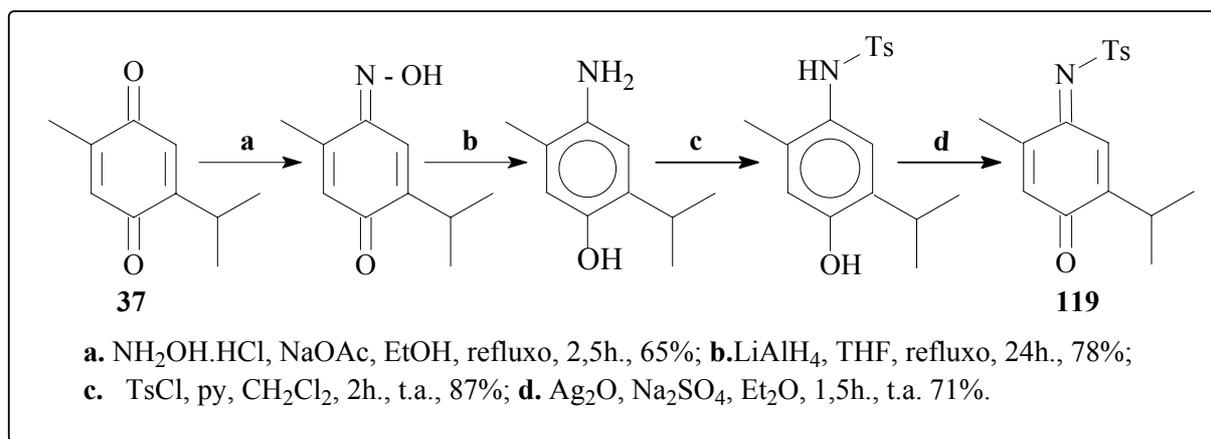
ESQUEMA 3.10 – Interações orbitales nos estados de transição

As reações sob condições catalíticas também devem apresentar uma maior estereosseletividade, devido às interações orbitales secundárias serem mais pronunciadas nestas condições, uma vez que o coeficiente orbitalar no carbono carbonílico complexado ao ácido de Lewis é aumentado. Porém, em nossos estudos, assim como no caso da regioseletividade, não podemos afirmar que sob condições catalíticas melhor estereosseletividade foi obtida.

3.6 – REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE A N-TOSILIMINA DA TIMOQUINONA 119 E O DIENO 51

Como já citado anteriormente, a reação de Diels-Alder de *para*-benzoquinonas apresenta como desvantagem o fato do cicloaduto obtido possuir uma função complexa enediona que geralmente reage quimiosseletivamente em cada um dos dois grupos carbonílicos, mas com difícil previsão. Frente a isso, Alexopoulos³⁹ vem desenvolvendo em seu Mestrado modificações estruturais nas *p*-benzoquinonas de modo a resolver este problema e também com o intuito de torná-las ainda mais reativas.

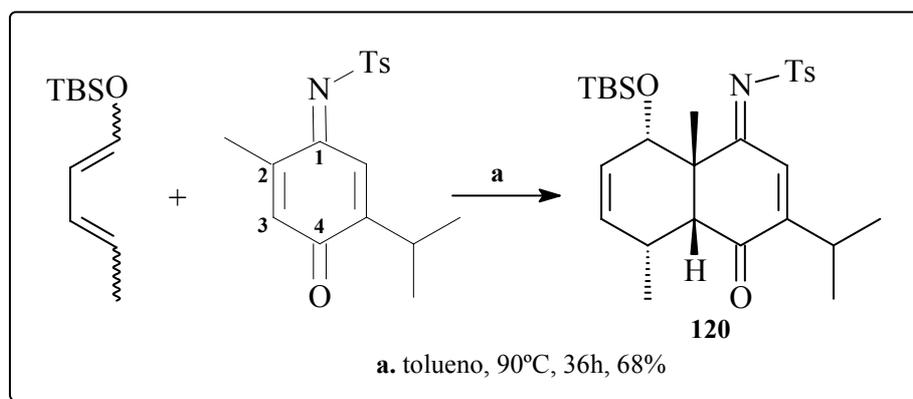
Um dos dienófilos em estudo em nosso laboratório³⁹ é a N-tosilimina da timoquinona **119**, que foi obtida a partir da timoquinona (**37**) pela troca de uma carbonila por um grupo imina e posterior introdução do grupo tosila (**esquema 3.11**). O grupo tosila é bastante retirador de elétrons, o que torna o dienófilo mais reativo, pois a energia de seu LUMO é diminuída. Com isso, este dienófilo deve ser mais reativo que a timoquinona (**37**) e suas reações de Diels-Alder mais regio- e estereosseletivas; uma vez que este grupo, retirando uma maior densidade eletrônica, polariza ainda mais o dienófilo e aumenta a diferença entre os coeficientes orbitales.



ESQUEMA 3.11 – Preparação da N-tosilimina da timoquinona **119**³⁹

³⁹ Alexopoulos, O. G.; "A Reação de Diels-Alder da Timoquinona: Derivados Nitrogenados" Programa de Pós-Graduação em Química – Dissertação de Mestrado – UFSCar, São Carlos, em andamento.

Diante da disponibilidade deste dienófilo em nosso laboratório, decidiu-se estudar a reação de Diels-Alder entre o dieno **51** e a N-tosilimina da timoquinona **119** (esquema 3.12). A utilização deste dienófilo em reações de cicloadição leva a um cicloaduto que além de não possuir a função enediona, possui em sua estrutura um átomo de nitrogênio que possibilita a síntese de esqueletos de alcalóides sesquiterpênicos.



ESQUEMA 3.12 – Reação de Diels-Alder entre a N-tosilimina da timoquinona **119** e o dieno **51**

A reação de cicloadição foi inicialmente realizada em diclorometano, à temperatura ambiente e 72 horas, utilizando uma proporção de 2:1 dieno / dienófilo; porém, após este tempo, observou-se por CCD a presença somente dos materiais de partida. Repetiu-se a reação utilizando as mesmas condições iniciais, alterando-se a temperatura para ~ 45°C; mas ainda observou-se a presença somente dos materiais de partida.

A reação foi então realizada em tolueno, à 90°C e após 36 horas e purificação por coluna cromatográfica flash, obteve-se o cicloaduto **120** em 68% de rendimento.

A estrutura do cicloaduto (óleo viscoso marrom) foi determinada por RMN 1D (¹H, ¹³C), RMN-2D (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) e I.V., as análises espectroscópicas encontram-se detalhadamente discutidas na página 98.

A pureza do produto não pôde ser determinada, uma vez que o mesmo não é detectado pelo CG.

Através deste estudo, pôde-se verificar que a N-tosilimina da timoquinona **119** comporta-se como um dienófilo mais reativo em reações de Diels-Alder de que a própria timoquinona (**37**), frente ao sililóxi dieno **51**; devido ao fato dele reagir num menor tempo (36h frente à 72h quando o dienófilo é a timoquinona) e da temperatura necessária para reação ocorrer ser menor (90°C frente à 120°C quando o dienófilo é a timoquinona).

A excelente quimiosseletividade da reação pela dupla metil-substituída da N-tosilimina da timoquinona **119** ao invés da dupla que contém o grupo isopropila deve-se ao

fato do impedimento estérico causado por este grupo isopropila, uma vez que ambas as duplas contêm grupos retiradores de elétrons ativando o dienófilo. A excelente estereosseletividade da reação ocorre devido a ela passar pelo estado de transição *endo*, onde ocorrem interações orbitales secundárias que diminuem sua energia. A regioseletividade da reação mostra que o carbono C-3 do dienófilo **119**, vizinho à carbonila; deve possuir um maior coeficiente orbitalar, fazendo com que o grupo sililóxi no dieno **51** dirija a cicloadição em favor do aduto **120**.

3.7 – REAÇÕES MULTICOMPONENTE

As reações multicomponente (MCR) têm sido utilizadas na síntese orgânica para sintetizar uma série de compostos de maneira rápida e eficiente. Além da redução do custo e do tempo gastos quando se utiliza esta metodologia, uma série de análogos pode ser obtida utilizando-se das várias possibilidades de substituição dos três ou mais componentes da reação.¹⁹

Nas reações de *p*-benzoquinonas com sililóxi-dienos pôde-se observar que a obtenção e armazenamento destes dienos são uma tarefa bastante meticulosa, e embora excelentes rendimentos e alta seletividade tenham sido atingidos nas reações de cicloadição, elas requerem a utilização de um grande excesso de dieno, uma vez que eles são compostos altamente polimerizáveis.

A estratégia geral das reações de Diels-Alder versão multicomponente consiste em gerar o dieno *in situ*, através de uma reação de condensação reversível entre um aldeído α,β -insaturado e uma amida em meio ácido, e reagí-lo com o dienófilo que já se encontra no meio, gerando o cicloaduto de interesse. Uma vez que o cicloaduto é formado, o equilíbrio do sistema é deslocado favorecendo a constante reposição do dieno, tornando desnecessário o seu uso em grande excesso.²¹

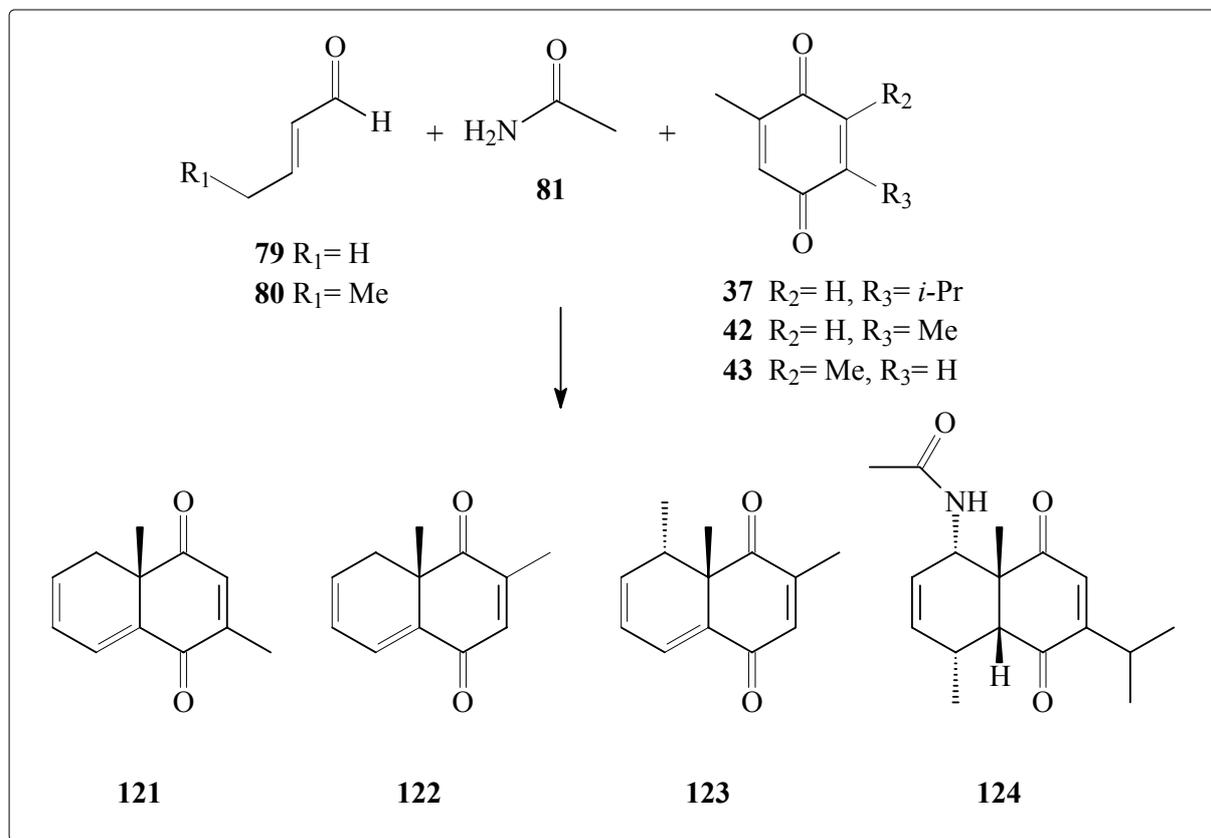
Os primeiros estudos de reações multicomponente realizados em nosso laboratório, foram os de Nakamura,²² que utilizou o crotonaldeído (**79**), acetamida (**81**) e as *para*-benzoquinonas **42** e **43** nas reações de Diels-Alder que forneceram os adutos **121** e **122**,

¹⁹ a) Ugi, I., Domling, A.; Multicomponent reactions with isocyanides; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3169-3210; b) Ugi, I.; Werner, B.; Domling, A.; The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries; *Molecules*, **2003**, *8*, 53-66.

²¹ Beller, M. A.; Neumann, H.; Jacobi von Wangelin, A.; Spannenberg, A.; Goerdes, D; *J. Am. Chem. Soc.*; **2001**, *123*, 8398-8399.

²² Nakamura, J.; “Resultados de Diels-Alder Intramolecular na Síntese de Bacanos. Reações de Diels-Alder Multicomponente na Síntese de Sistemas Decalinos” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2003**.

respectivamente, observando a eliminação do grupo amida e conseqüentemente a perda de informações quanto a regioseletividade destas reações. Foram então realizados estudos com o *trans*-2-pentenal (**80**), a acetamida (**81**) e as *para*-benzoquinonas **43** e **37**; obtendo-se os compostos **123** e **124**, observando-se que com o emprego da quinona **43** ocorre a eliminação do grupo amida e a inversão da regioseletividade da reação (**esquema 3.13**).

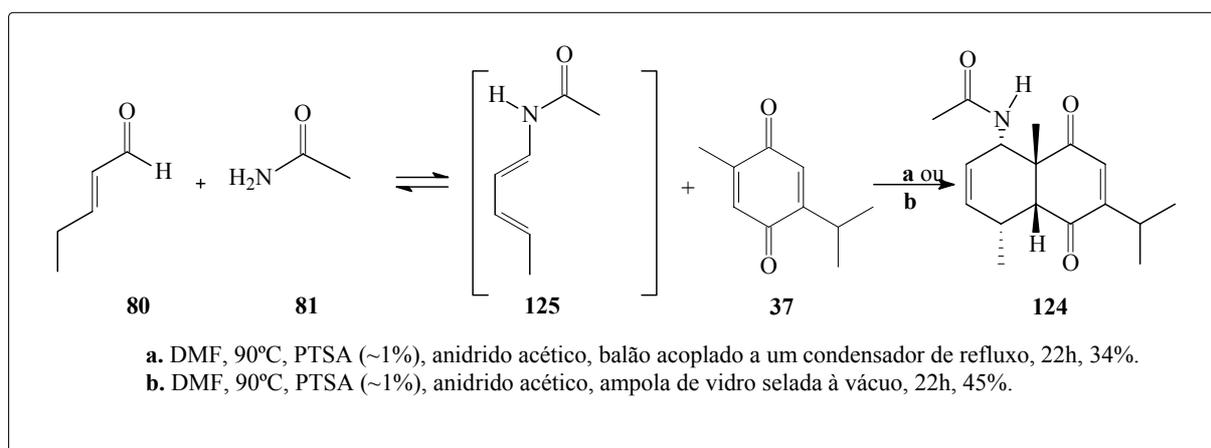


ESQUEMA 3.13 – Reações de Diels-Alder versão multicomponente realizadas por Nakamura²²

Com o intuito de verificar a viabilidade destas reações multicomponente, realizou-se neste trabalho um estudo utilizando o *trans*-2-pentenal (**80**), a acetamida (**81**) e as *p*-benzoquinonas **37**, **42** e **43**, sendo que a quinona **42** ainda não havia sido empregada anteriormente com o *trans*-2-pentenal (**80**).

Nestas reações, o aldeído **80** e a amida **81** geram *in situ* o dieno **125**, através de uma reação de condensação reversível, que reage com as *p*-benzoquinonas **37**, **42** e **43** gerando os cicloadutos de interesse.

²² Nakamura, J.; “Resultados de Diels-Alder Intramolecular na Síntese de Bacanos. Reações de Diels-Alder Multicomponente na Síntese de Sistemas Decalinos” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2003**.

3.7.1 – MCR: *trans*-2-pentenal (**80**), acetamida (**81**) e a timoquinona (**37**)

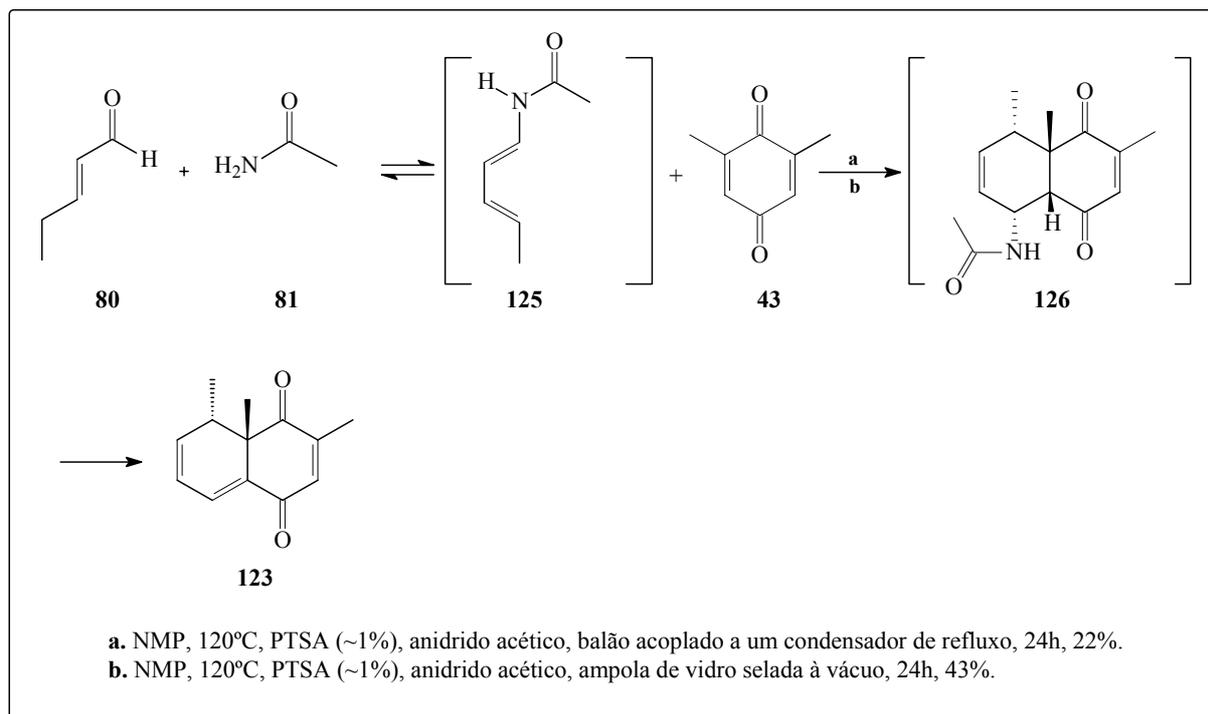
ESQUEMA 3.14 – Reação Multicomponente entre *trans*-2-pentenal (**80**), acetamida (**81**) e timoquinona (**37**)

Esta reação foi realizada utilizando-se DMF como solvente, uma temperatura de 90°C, PTSA (~ 1%), anidrido acético e um excesso de 1.5 equivalentes do aldeído e da amida em relação a timoquinona (**37**). Inicialmente utilizou-se um balão acoplado a um condensador de refluxo, porém melhores resultados foram encontrados quando estas reações foram conduzidas em ampola de vidro selada sob vácuo (**esquema 3.14**).

Observou-se a formação de uma mistura complexa de produtos, e após purificação por coluna cromatográfica, obteve-se o cicloaduto **124**, um sólido amarelo (com P_f: 115 – 117°C) bastante polar, cuja estrutura foi determinada por IV, RMN 1D e 2D; estas análises encontram-se discutidas na página 101.

Pode-se notar que a quimiosseletividade da reação de Diels-Alder entre o dieno **125** e a timoquinona (**37**) ocorre pela dupla metilada ao invés da dupla que contém o grupo isopropila, similar aos resultados encontrados quando se reagiu a mistura dos dienos **51a,b** e a quinona **37**. A estereoquímica do cicloaduto **124** confirma que a cicloadição passou por um estado de transição *endo*, como esperado. A reação foi regioseletiva levando ao cicloaduto **124** com o grupo amida do dieno **125** e a metila do dienófilo **37** em *orto*.

3.7.2 – MCR: *trans*-2-pentenal (**80**), acetamida (**81**) e a 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (**43**)



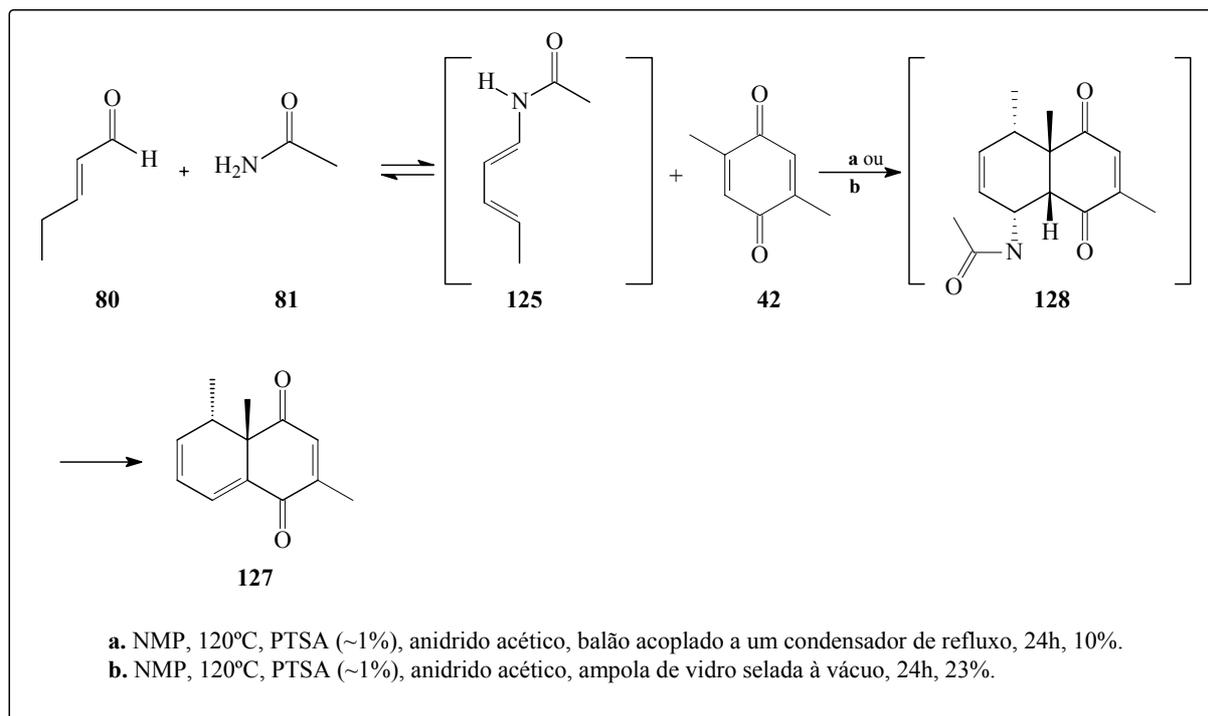
ESQUEMA 3.15 – Reação Multicomponente entre *trans*-2-pentenal (**80**), acetamida (**81**) e 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (**43**)

A MCR entre o *trans*-2-pentenal (**80**), a acetamida (**81**) e a 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (**43**) foi realizada em faixas de aquecimento de 90° à 120°C, tempos reacionais de 12 à 24h e utilizando DMF ou NMP (N-metil-pirrolidinona) como solvente. Dentre os testes realizados, a melhor condição encontrada foi a que se aqueceu em NMP os três componentes, anidrido acético e quantidade catalítica de PTSA à 120°C por 24h com rendimento de 43% (**esquema 3.15**).

Após purificação por coluna cromatográfica, isolou-se o composto **123**, um óleo viscoso amarelo, cuja estrutura foi determinada por IV, RMN 1D e 2D; estas análises encontram-se discutidas na página 104.

A cicloadição entre o dieno **125** e a quinona **43** levou ao cicloaduto **126** (não isolado) que após a perda do grupo amida forneceu o composto **123**. A estereoquímica do composto isolado demonstra que a reação de Diels-Alder passou por um estado de transição *endo*, similar às outras reações de Diels-Alder realizadas. A regioseletividade desta reação, porém, foi invertida quando comparada aos resultados anteriores.

3.7.3 – MCR: *trans*-2-pental (80), acetamida (81) e a 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (42)



ESQUEMA 3.16 – Reação Multicomponente entre *trans*-2-pental (80), acetamida (81) e 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (42)

A MCR entre o aldeído **80**, a amida **81** e a 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (**42**) foi inicialmente realizada a 90°C, utilizando como solvente DMF, variando-se o tempo reacional entre 22h à 72h; porém, sob estas condições isolou-se somente o dieno **125**.

Aumentou-se a temperatura da reação e alterou-se o solvente para NMP aquecendo-se os três componentes, o anidrido acético e quantidade catalítica de PTSA à 120°C por 22h. Após purificação por coluna cromatográfica, isolou-se o composto **127** em 23% de rendimento (esquema 3.16).

O composto **127**, um óleo viscoso amarelo, foi analisado por IV e RMN 1D e estas análises encontram-se discutidas na página 107.

Esta reação teve resultados similares aos da reação em que se empregou a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**43**) como dienófilo, levando ao cicloaduto **128** (não isolado) que após a perda do grupo amida forneceu o composto **127**. A obtenção deste composto demonstra que a reação de Diels-Alder teve a regioseletividade invertida quando comparada aos resultados anteriores, assim como em 3.7.2.

Buscando uma explicação para esta inversão da regioseletividade, cálculos teóricos de energia dos orbitais de fronteira e dos coeficientes orbitales do dieno e dos dienófilos empregados foram realizados e encontram-se na página 66.

Estes resultados são bastante interessantes, porém ainda preliminares. Estudos empregando outros dienos e dienófilos em Diels-Alder versão multicomponente encontram-se em andamento em nosso laboratório.⁴⁰

Cabe aqui ressaltar que estas reações multicomponente, mesmo quando realizadas em ampola de vidro selada, devem ser realizadas em escalas de no máximo 4 mmol; pois a realização destas reações em maior escala diminui bruscamente o rendimento. Além disso, a purificação destas reações é bastante trabalhosa, isolando muitas vezes o produto ainda impuro.

3.8 – CÁLCULOS TEÓRICOS

Cálculos teóricos de energia dos orbitais de fronteira dos dienos e dienófilos e dos coeficientes orbitales dos átomos dos dienos no HOMO e dos dienófilos no LUMO empregados nas reações de Diels-Alder deste trabalho, utilizando o programa Gaussian 03®, foram realizados para que os resultados experimentais encontrados pudessem ser comparados com resultados teóricos.

Para tanto inicialmente foram feitos cálculos de otimização da geometria das estruturas em nível semi-empírico (Hamiltoniano PM3) e posteriormente os cálculos de energia dos orbitais de fronteira e dos coeficientes orbitales atômicos foram realizados em nível *ab initio* RB3LYP/6-31G(d).

3.8.1 – Cálculos de energia dos orbitais de fronteira

Na **tabela 3.4** abaixo estão listadas as energias dos orbitais de fronteira dos seguintes dienos e dienófilos empregados neste trabalho, sendo que o etileno e o butadieno foram incluídos para servirem como padrão: timoquinona (**37**); 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**42**), 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**43**), N-tosilimina da timoquinona **119**, 1-*t*-butildimetilsililóxi-1,3-pentadieno (**51**), 1-trietilsililóxi-1,3-pentadieno (**115**), 1-triisopropilsililóxi-1,3-pentadieno (**116**) e 1-acetamida-1,3-pentadieno (**125**).

⁴⁰ 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, em andamento.

Tabela 3.4 – Energia dos orbitais de fronteira dos dienos e dienófilos

DIENÓFILOS	Etileno	37	42	43	119
HOMO (Hartree)	-0.26208	-0.25846	-0.26037	-0.25770	-0.25261
LUMO (Hartree)	-0.01421	-0.11677	-0.11646	-0.11550	-0.12053
DIENOS	Butadieno	51	115	116	125
HOMO (Hartree)	-0.22434	-0.18594	-0.18468	-0.18526	-0.19981
LUMO (Hartree)	-0.02839	-0.00863	-0.00677	-0.00880	-0.02322

A partir destes resultados teóricos pode-se notar que o etileno, um dienófilo não ativado, possui uma energia do LUMO mais alta que todos os dienófilos utilizados neste trabalho. Como já discutido anteriormente, na **seção 3.5 – esquema 3.7**, os dienófilos são ativados quando neles existem grupos retiradores de elétrons; devido a isso, as *p*-benzoquinonas **37**, **42** e **43** e a N-tosilimina da timoquina **119** possuem LUMO's de menor energia que o etileno e são mais reativos em reações de Diels-Alder. Em relação aos dienos, pode-se notar que os sililóxi-dienos **51**, **115**, **116** e o acilaminodieno **125** possuem HOMO's de maior energia que o butadieno, isso se deve ao fato dos grupos sililóxi e acilamina serem doadores de elétrons fazendo com que estes dienos sejam mais reativos.

Na **tabela 3.5** abaixo encontram-se as diferenças entre o LUMO_{dienófilo} e o HOMO_{dieno} dos pares dieno / dienófilo empregados neste trabalho.

Tabela 3.5 – Diferença de energia entre HOMO_{dieno} e LUMO_{dienófilo}

DIENÓFILO/DIENO	Etileno/Butadieno	37 e 51	37 e 115	37 e 116	37 e 125
ΔE (Kcal/mol)	149.69	43.40	42.61	42.98	52.11
DIENÓFILO/DIENO	119 e 51	42 e 51	42 e 125	43 e 51	43 e 125
ΔE (Kcal/mol)	41.05	43.60	53.30	44.20	52.91

Pode-se notar que o par dieno / dienófilo mais reativo é o par em que o dienófilo **119**, ativado com o grupo N-tosil, fortemente retirador de elétrons, é reagido com o sililóxi-dieno **51**. E este resultado teórico corrobora com os resultados experimentais obtidos, uma vez que esta reação quando comparada com a reação da timoquinona (**37**) com o mesmo dieno é

executada na metade do tempo (36h versus 72h), numa temperatura um pouco mais baixa (90°C versus 120°C).

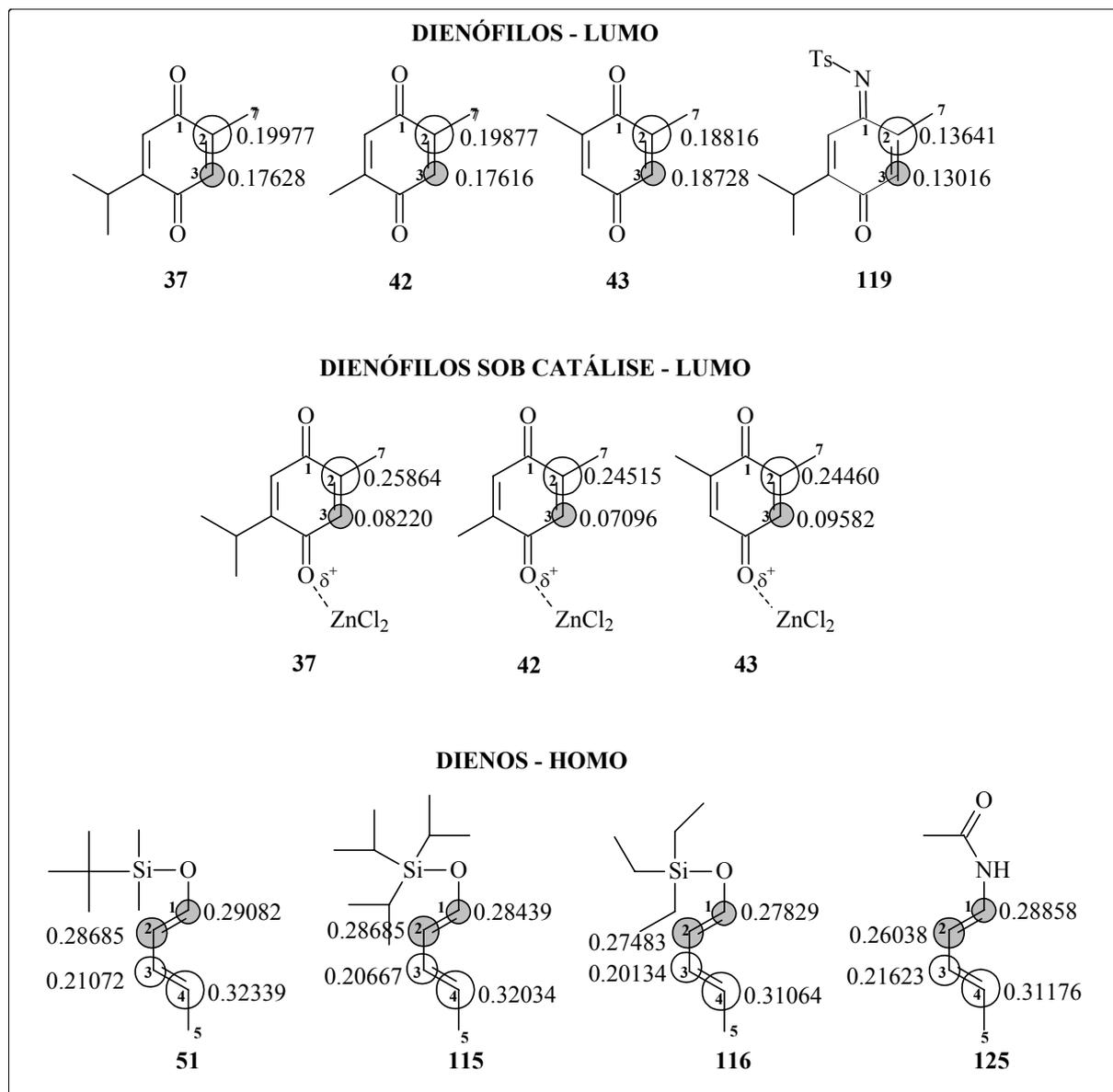
Considerando os efeitos eletrônicos, a reatividade entre a timoquinona (**37**) e o 1-trietilsililóxi-1,3-pentadieno (**115**) e o 1-triisopropilsililóxi-1,3-pentadieno (**116**) é maior quando comparada ao 1-*t*-butildimetilsililóxi-1,3-pentadieno (**51**); porém, experimentalmente observou-se resultados menos satisfatórios ao empregar os dienos **115** e **116**. A menor reatividade dos dienos **115** e **116** com a timoquinona (**37**) frente a maior reatividade do dieno **51** com **37** pode ser atribuída aos efeitos estéreos causados pelos três grupos triisopropil e trietil destes dienos.

Estes cálculos são bastante úteis e têm sido utilizados em nosso laboratório⁴¹ para a elaboração e acompanhamentos de projetos de pesquisa utilizando pares de dieno / dienófilo mais reativos e com resultados bastante satisfatórios.

3.8.2 – Cálculos dos coeficientes orbitales dos átomos no HOMO_{dieno} e no LUMO_{dienófilo}

Os coeficientes orbitales dos átomos dos dienos no HOMO e dos átomos dos dienófilos no LUMO foram calculados para que a regiosseletividade prevista por estes cálculos pudesse ser comparada aos resultados experimentais (**esquema 3.17**).

⁴¹ Moda, T. L.; “*A Reação de Diels-Alder de Para-Benzoquinonas e Suas Mono-Oximas: Um Estudo Teórico e Experimental*”, Iniciação Científica – bolsista Fapesp, UFSCar, São Carlos, **2003**.



ESQUEMA 3.17 – Coeficientes orbitales

Como já discutido anteriormente, **seção 3.5 – esquema 3.9**, a regioquímica das reações de Diels-Alder pode ser prevista a partir dos cálculos dos coeficientes orbitales de cada átomo, tanto no dieno, quanto no dienófilo; sendo que os átomos que têm coeficientes próximos se sobrepõem.

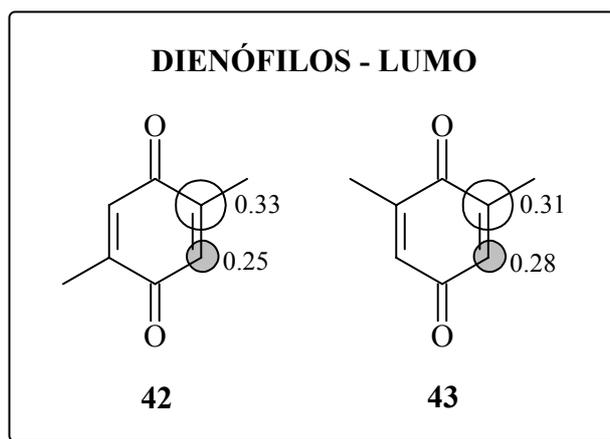
Através dos cálculos, pôde-se notar que em todos os dienos, o carbono de maior coeficiente é o carbono C-4, e está de acordo com a previsão realizada no **esquema 3.9**, uma vez que o grupo sililóxi e o grupo acilamino doam elétrons por conjugação para este carbono, fazendo com que ele fique com uma maior densidade eletrônica.

Nos dienófilos, segundo estes cálculos, o carbono de maior coeficiente orbitalar é o carbono C-2; sendo que em alguns casos os coeficientes dos carbonos C-2 e C-3 são bem próximos.

Através destes resultados teóricos, esperar-se-ia mistura de regioisômeros, devido à proximidade dos valores de coeficientes dos carbonos C-2 e C-3 destes dienófilos, tendo em alguns casos, como produto principal, cicloadutos com as metilas C-7 dos dienófilos em *orto* com as metilas C-5 dos dienos, provenientes das reações entre os carbonos C-2 (de maior coeficiente no LUMO) tanto das *p*-benzoquinonas **37**, **42** e **43** quanto da N-tosilimina **119** com os carbonos C-4 (de maior coeficiente no HOMO) dos dienos **51**, **115**, **116** e **125**. Experimentalmente, os resultados observados não corroboram; uma vez que, excluindo os resultados obtidos das reações multicomponente entre o dieno **125** e as *p*-benzoquinonas **42** e **43**, foram isolados somente cicloadutos que possuem os grupos sililóxi e acilamino em *orto* com as metilas C-7 dos dienófilos.

Também foram realizados cálculos de coeficientes para as *p*-benzoquinonas complexadas, uma vez que as reações de Diels-Alder foram realizadas sob condições de catálise com ácido de Lewis; a complexação foi feita com o oxigênio de maior coeficiente orbitalar no HOMO. Conforme o esperado, a complexação aumenta a diferença entre os coeficientes orbitales dos carbonos dos dienófilos, o que torna a reação de Diels-Alder mais regioseletiva.

Em 1983, Hendrickson¹⁵ realizou cálculos de coeficientes para diversos dienos e dienófilos utilizando o programa MM-2 (desenvolvido pelo Prof. Clark Still); dentre os dienófilos estão as *p*-benzoquinonas **42** e **43** e seus resultados foram bastante semelhantes aos resultados encontrados neste trabalho (**esquema 3.18**).



ESQUEMA 3.18 – Cálculos realizados por Hendrickson

Embora os cálculos prevejam uma regioseletividade invertida ao que se observou através dos resultados experimentais, inúmeras reações de Diels-Alder realizadas por outros

¹⁵ Hendrickson, J.B., Singh, V.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 15, 837-838.

grupos^{15, 42} demonstram resultados semelhantes aos resultados obtidos neste trabalho, fornecendo cicloadutos com os substituintes dos dienos em *orto* com as metilas das *p*-benzoquinonas. Além disso, Carruthers,^{38a} Spino,^{38b} Smith,^{38c} e Fleming^{38d} apresentam em seus livros previsões qualitativas de regioseletividade que estão de acordo com os nossos resultados experimentais obtidos.

Em seu trabalho, Valenta e cols. utilizaram as *p*-benzoquinonas **42** e **43** em reações catalíticas e térmicas e afirmam que estes dienófilos são anômalos, quando comparados a dienófilos simples, quanto à direção da regioseletividade em suas reações de Diels-Alder.⁴³

Recentemente, Domingo e cols.⁴⁴ utilizaram uma outra metodologia teórica para prever a reatividade de diferentes pares dieno / dienófilo em reações de Diels-Alder através do cálculo do índice global de eletrofilicidade ω (uma medida da estabilização em energia quando o sistema adquire uma carga eletrônica adicional). Além disso, há também o cálculo do índice de eletrofilicidade local, que pode servir como ferramenta para explicar a regioseletividade destas reações. Esta metodologia tem se mostrado bastante condizente com os resultados experimentais e pode ser uma alternativa para os casos em que os cálculos clássicos de coeficiente orbitalar não estão de acordo com os resultados experimentais.

¹⁵ Hendrickson, J.B., Singh, V.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 15, 837-838.

⁴² a) Alder, K.; Haydn, J.; Kruger, B.; Zur Kenntnis Der Dien-Synthese.39. Uber Die Addition Von Itaconsaure, Citraconsaure Und Mesaconsaure An Trans-Alpha-Phenylbutadien (Zur Kenntnis Der Dien-Synthese Mit Unsymmetrischen Addenden); *Chem. Ber.*, **1953**, 86, 1372-1380; b) Dickinson, R. A.; Macalpin, G. A.; Stojanac, Z.; Valenta, Z.; Kubela, R.; Stereospecific Synthesis of Ring A-Aromatic Steroids; *Can. J. Chem.*, **1972**, 50, 2377; c) Rastetter, W. H.; Erickson, T. J.; Venuti, M. C.; Synthesis of Enterobactin and Enantioenterobactin; *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5011-5012; d) Dunams, T.; Hoekstra, W.; Pentaleri, M.; Liotta, D.; Molecular Aggregation and its Applicability to Synthesis - The Diels-Alder Reaction; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3745-3748; e) Engler, T. A. Wei, D. D.; Letavic, M. A.; Combrink, K. D.; Reddy, J. P.; Regioselective Lewis Acid-Directed Reactions Of 2-Alkoxy-5-Alkyl-1,4-Benzoquinones With Styrenes - Synthesis Of Burchellin And Guianin Neolignans; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6588-6599.

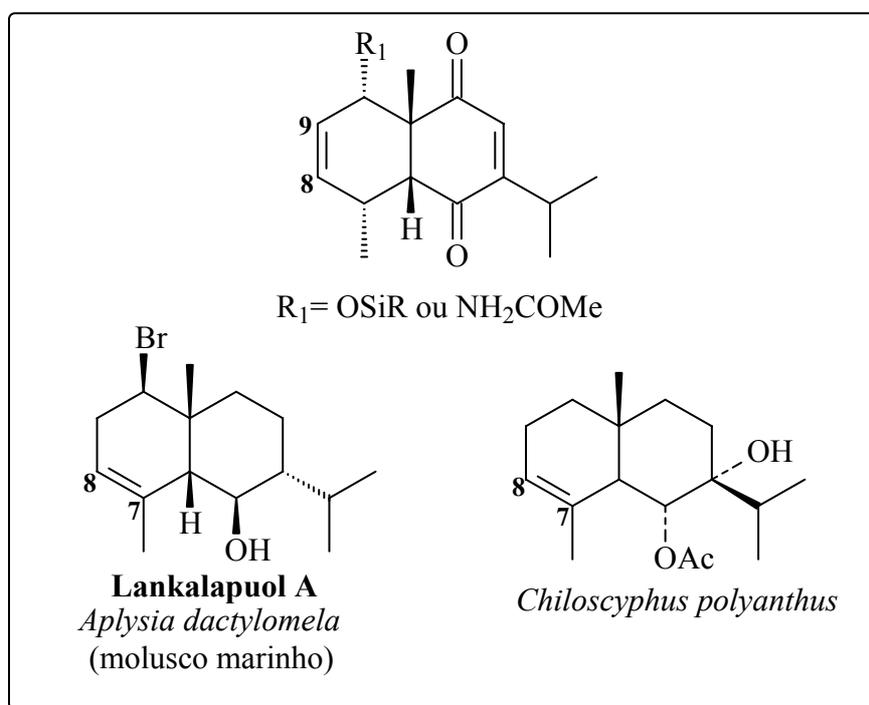
³⁸ a) Carruthers, W. "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis" Pergamon, Oxford, **1990**; b) Spino, C. "Some Features of [4+2]- and [2+2]- Cycloadditions" EdUFSCar, São Carlos, Brasil, **1993**; c) Smith, M. B. "Organic Synthesis" McGRAW-HILL, Inc., **1994**, d) Fleming, I. "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions", John Wiley & Sons, **1935**.

⁴⁴ Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Perez, P.; Contreras, R.; *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 3884-3890.

3.9 – MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS NO CICLOADUTO (52) PROVENIENTE DA TIMOQUINONA (37)

Estudos de modificações estruturais nos cicloadutos obtidos das reações de Diels-Alder em que se utilizou a timoquinona (37) como dienófilo foram realizados, uma vez que estes cicloadutos possuem os esqueletos sesquiterpênicos eudesmanos, com o objetivo de aproximá-los de estruturas de produtos naturais.

No **esquema 3.19** encontram-se dois exemplos de produtos naturais com esqueletos sesquiterpênicos eudesmanos.⁴⁵ Pode-se notar que suas estruturas são bem próximas às estruturas dos cicloadutos obtidos neste trabalho; porém, eles possuem uma dupla ligação entre o carbono C-7 e C-8.



ESQUEMA 3.19 – Exemplos de produtos naturais

Devido a isso, decidiu-se realizar estudos de transposição da dupla ligação C-8/C-9 para os carbonos C-7/C-8.

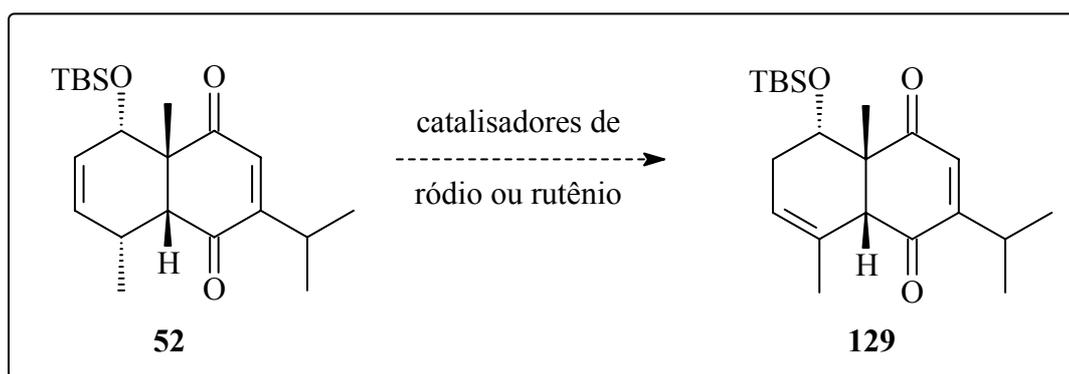
Para a obtenção do cicloaduto em maior escala escolheu-se, dentre as duas metodologias estudadas, preparar inicialmente o 1-*t*-butildimetilsililóxi-1,3-pentadieno (51) e posteriormente reagí-lo sob condições térmicas com a timoquinona (37). Esta escolha deve-se ao fato que as reações de Diels-Alder multicomponente são de purificação mais elaborada e as reações sob condições catalíticas exigem um grande excesso do dieno.

⁴⁵ a) Ratnapala, L.; Mahindaratne, M. P. D.; Desilva, E. D.; Tillekeratne, L. M. V.; Jeong, J. H.; Scheuer, P. J.; Seff, K.; *Tetrahedron*, **1988**, *15*, 4695-4701; b) Li, G. Y.; Ma, B.; Lou, H. X.; *Nat. Prod. Res. Dev.*, **2002**, *14*, 5.

3.9.1 – Reações de Isomerização da dupla ligação

Isomerizações de duplas ligações podem ser realizadas, entre inúmeros procedimentos, através de reações catalisadas por sais ou complexos de ródio.⁴⁶ Estas reações são conhecidas desde a década de 70, porém cada sistema necessita de um complexo específico, sendo que em certos casos as isomerizações não ocorrem.

Devido a disponibilidade destes reagentes em nosso laboratório, decidiu-se testar a reação de isomerização do cicloaduto **52** com RhCl_3 , $\text{RhCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ e com o catalisador de Grubb's (esquema 3.20).



ESQUEMA 3.20 – Reação de isomerização

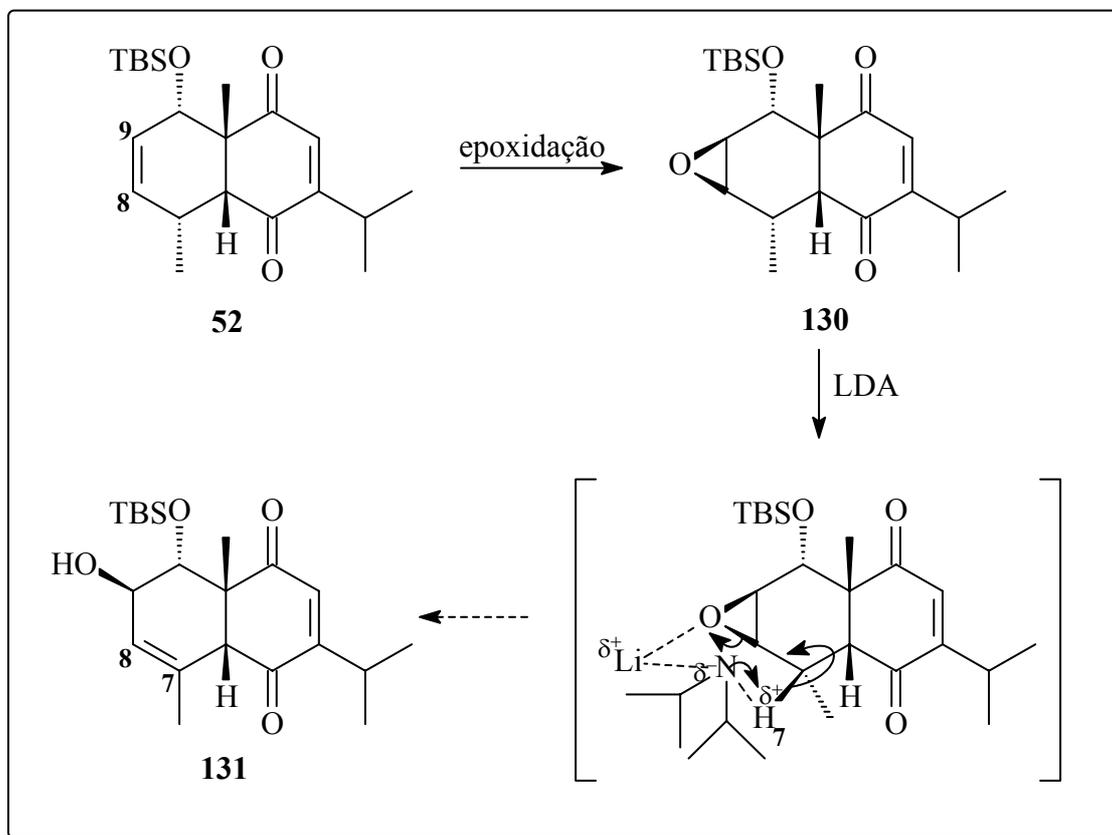
As mesmas condições reacionais foram empregadas para cada um dos três catalisadores. Inicialmente as reações foram realizadas em CH_2Cl_2 , 10% do catalisador e temperatura ambiente, porém após 12h nenhuma transformação foi observada. Então se aqueceu o sistema a temperatura de refluxo e acompanhou a reação por mais 24h, após este período ainda nenhuma transformação foi observada. Modificou o solvente da reação para etanol e aqueceu-se a temperatura de refluxo por 24h e recuperou-se o cicloaduto **52** sem nenhuma alteração. As reações foram então realizadas em tolueno, aquecendo-se o sistema a 110°C e após 12h obteve-se apenas um polímero.

Devido a estes resultados e à indisponibilidade de outros catalisadores para testar a reação de isomerização, decidiu-se adotar outra estratégia para realizar a transposição da dupla ligação.

⁴⁶ a) Corey, E. J., Suggs, J. W.; Selective Cleavage of Allyl Ethers under Mild Conditions by Transition-Metal Reagents; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3224; b) Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Marinovic, N.; Ehmann, W. J.; Remote Double-Bond Migration Via Rhodium Catalysis - Novel Enone Transposition; *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 7102-7104; c) Braddock, D. C., Wildsmith, A. J., On the use of tandem allylic acetate isomerisation and ring-closing metathesis with palladium(0) phosphine complexes and ruthenium benzylidenes as orthogonal catalysts; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 3239-3242; d) Gurjar, M. K.; Yakamram, P.; Temperature-dependent isomerisation versus net fragmentation of secondary allylic alcohols with Grubbs' catalyst; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 3633-3636; e) Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J.; Olefin isomerization by a ruthenium carbenoid complex. Cleavage of allyl and homoallyl groups; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 1839-1841; f) Kotha, S.; Mandal, K.; Metathetic approach to naphthoxepin and spirocyclic molecular frameworks; *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1391-1394.

3.9.2 – Reação de epoxidação e posterior abertura do epóxido com LDA

A nova estratégia adotada consistiu em epoxidar a dupla ligação C-8/C-9 e posteriormente abrir o epóxido utilizando LDA (esquema 3.21).

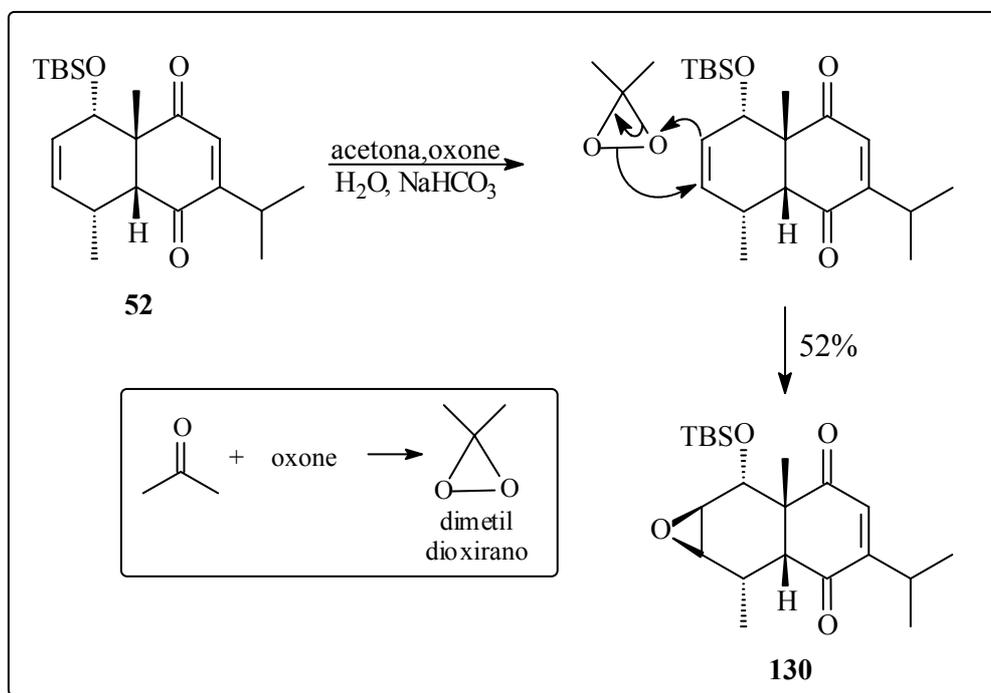


ESQUEMA 3.21 – Reação de epoxidação e posterior abertura do epóxido com LDA

Espera-se que na reação com LDA, o lítio complexe com o oxigênio do epóxido e que a base capture o hidrogênio H-7, formando um anel de 6 membros; com posterior abertura do epóxido e formação da dupla ligação entre os carbonos C-7 e C-8.

3.9.2.1 – Reação de epoxidação

O epóxido foi preparado seguindo um procedimento descrito por Hashimoto e cols.,⁴⁷ a partir da reação do cicloaduto com acetona e oxone, conforme mostrado no **esquema 3.22**.

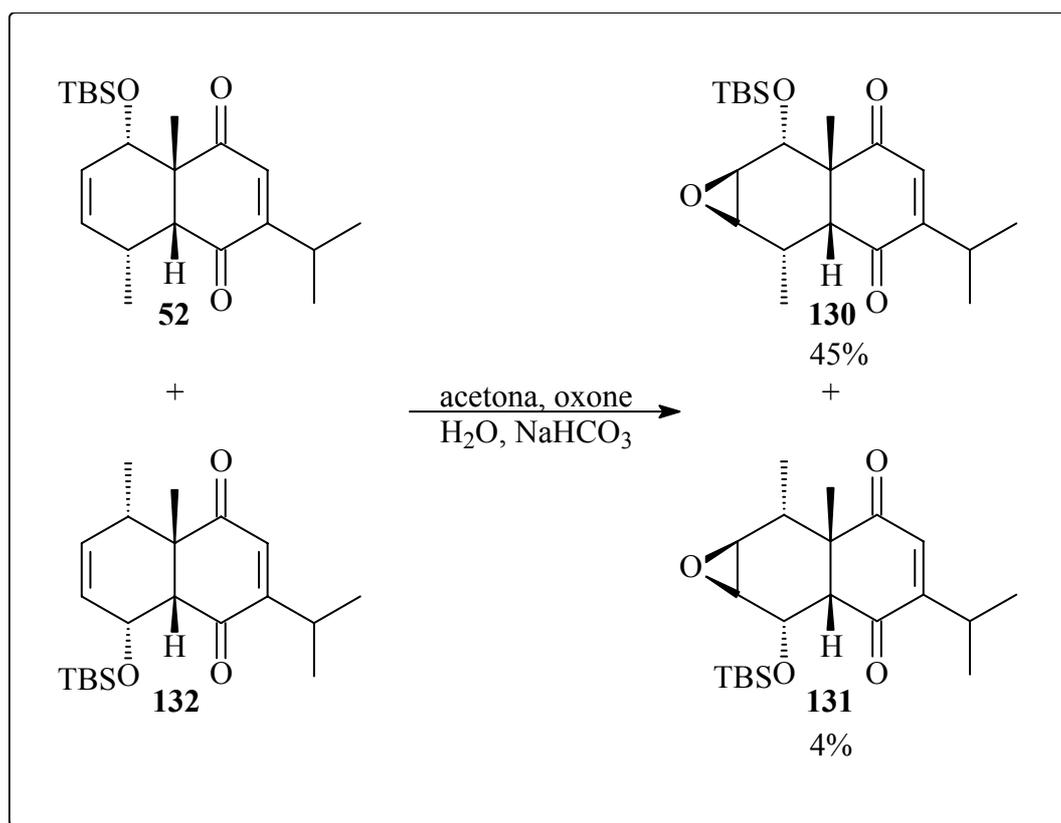


ESQUEMA 3.22 – Reação de Epoxidação do cicloaduto **52**

A reação foi realizada a temperatura ambiente, durante 3h utilizando um excesso de 3:1 do dimetil dioxirano formado *in situ* em relação ao cicloaduto **52** fornecendo, após purificação utilizando o Chromatotron®, o epóxido **130** em 52% de rendimento e 98% de pureza, recuperando-se 35% de material de partida.

Em todas as reações de epoxidação realizadas com o cicloaduto **52** proveniente de uma reação de Diels-Alder catalítica, observou-se a formação apenas do epóxido **130**. Porém, ao se realizar a reação de epoxidação com o cicloaduto **52** proveniente de uma reação de Diels-Alder térmica, observou-se a formação do epóxido **130** em 45% de rendimento e um outro produto minoritário que foi isolado em 4% de rendimento e pelas análises espectroscópicas propôs-se à estrutura do epóxido **131**. A obtenção do epóxido **131** sugere que ele seja proveniente do composto **132** (regioisômero do cicloaduto **52**) formado em uma reação de cicloadição térmica, impossível de ser isolado e identificado anteriormente (**esquema 3.23**).

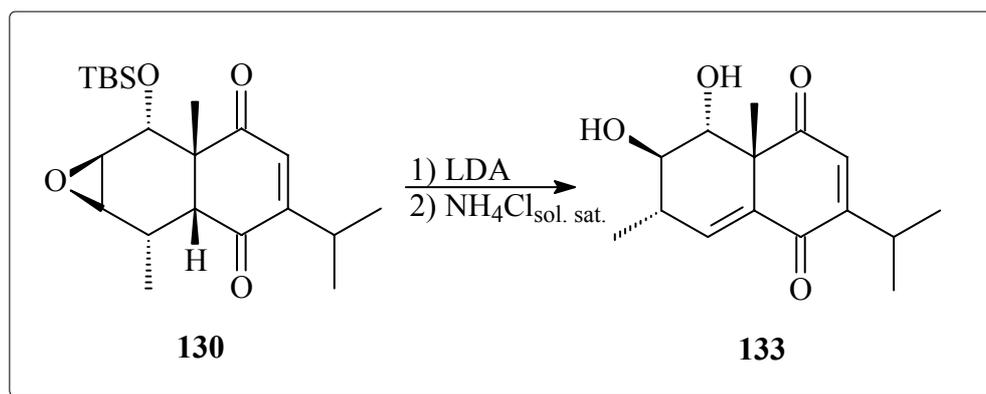
⁴⁷ Hashimoto, N.; Kanda, A.; Practical and environmentally friendly epoxidation of olefins using oxone; *Organic Process Research & Development*, **2002**, 6, 405-406.

ESQUEMA 3.23 – Reação de epoxidação do cicloaduto **132**

As estruturas dos epóxidos **130** (sólido amarelo com Pf.:99,6°C – 101,3°C) e **131** (sólido amarelo com Pf.:98,4°C – 102,1°C) foram determinadas por RMN 1D (^1H , ^{13}C), RMN-2D (COSY, HMBC, NOESY) e I.V., as análises espectroscópicas encontram-se discutidas na página 109.

3.9.2.2 – Reação do epóxido com LDA

O epóxido **130** foi reagido com LDA em THF, a -30°C durante 17h, por este período a reação foi acompanhada por CG e nenhum produto foi formado. Aumentou-se a temperatura para 0°C e por 2h nenhuma modificação foi observada. A reação foi então aquecida à temperatura ambiente e após 5h observou-se a formação de produto. Após um tempo total de 70h a reação foi finalizada com solução de cloreto de amônio saturada e após purificação realizada com o Chromatotron® verificou-se a formação do produto **133** em 40% de rendimento e 95% de pureza, recuperando-se 42% de material de partida (**esquema 3.24**).



ESQUEMA 3.24 – Reação do epóxido **130** com LDA e extração com NH_4Cl

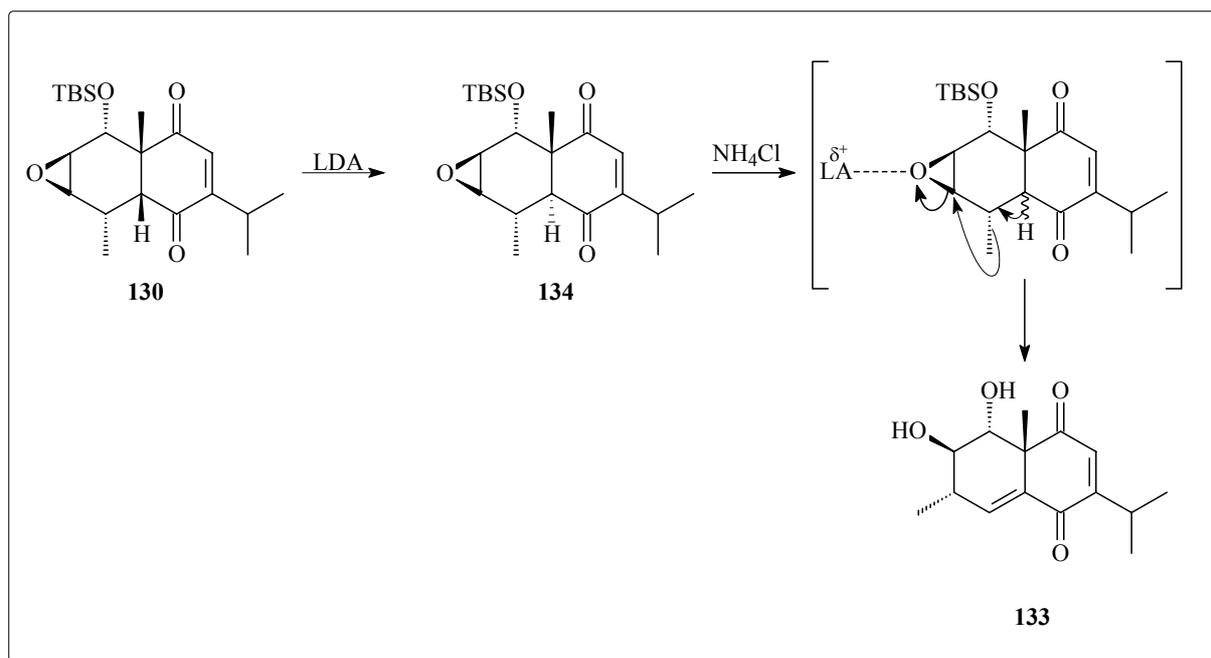
A estrutura do produto **133** foi proposta baseada em análises espectroscópicas de RMN 1D (^1H , ^{13}C), RMN-2D (COSY, HMBC, HSQC, NOESY), I.V. e U.V., as análises espectroscópicas encontram-se discutidas na página 116.

Segundo análises espectroscópicas, o produto formado desta reação é o diol **133**. A proposta mecanística para a formação deste produto a partir de um epóxido é um rearranjo de Wagner-Meerwein, porém, ele ocorre na presença de Ácido de Lewis.

Decidiu-se acompanhar a reação e comparar a mistura reacional com o diol **133** isolado. Através de análises por CCD e por CG verificou-se que o diol **133** não era formado com o decorrer da reação. O produto formado era mais apolar e com *rf* e tempo de retenção muito próximos ao epóxido **130**. Após 26h finalizou-se a reação, extraindo uma parte com solução saturada de cloreto de amônio e outra parte com água destilada. Da extração com cloreto de amônio obteve-se uma mistura de produtos que por CCD verificou-se ser do epóxido **130** e do diol **133**. Da extração com água obteve-se uma mistura de produtos que por CCD e por CG verificou-se ser do epóxido **130** e de um novo produto, sendo o mesmo que se formava durante a reação.

Análises espectroscópicas da mistura proveniente da extração com água permitiram a caracterização do novo produto formado como sendo o composto **134**, epímero do epóxido **130**. Estas análises encontram-se discutidas na página 113.

A partir deste estudo a seguinte proposta mecanística para a formação do diol **133** foi realizada (**esquema 3.25**).



ESQUEMA 3.25 – Proposta Mecanística para a formação do diol 133 (rearranjo de Wagner-Meerwein do epóxido 130 ou 134)

3.10 – ESTUDOS DO EQUILÍBRIO *ENDO/EXO* EM REAÇÕES DE DIELS-ALDER

Todas as reações de Diels-Alder estudadas neste trabalho conduziram a cicloadutos provenientes de um estado de transição *endo*. A preferência pela formação deste produto cinético é justificada pelas interações orbitales secundárias que ocorrem no estado de transição *endo*, fazendo com que ele tenha uma menor energia em relação ao estado de transição *exo*, como já fora discutido anteriormente (esquema 3.10).

Porém, sabe-se que o cicloaduto *exo* uma vez formado, é energeticamente mais estável que o cicloaduto *endo* e isto pôde ser comprovado através de cálculos (em nível semi-empírico – Hamiltoniano PM3, Gaussian 03 ®) que mostram uma diferença de energia entre os produtos provenientes dos estados de transição *exo/endo* de 4,1 Kcal/mol. Esta diferença de energia leva; após o equilíbrio final, caso ele aconteça, a 25° C a quase 100% do cicloaduto *exo*.⁴⁸ Yates e cols.⁴⁹ conseguiram obter o cicloaduto *exo* proveniente da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e a *p*-benzoquinona sem substituintes e recentemente este assunto foi motivo de estudos teóricos mais aprofundados.⁵⁰

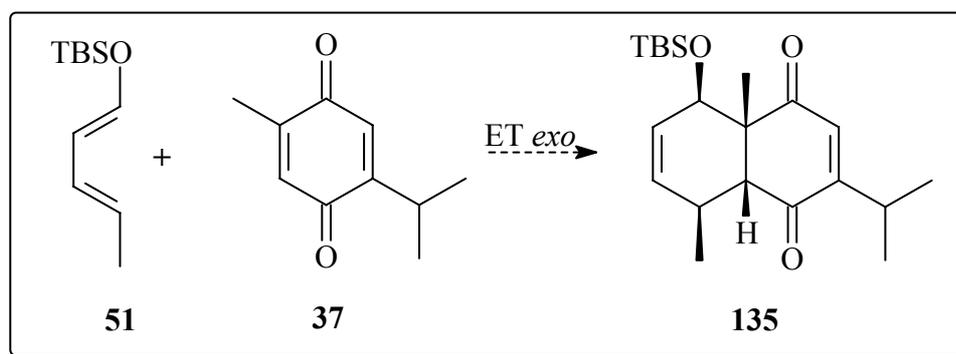
⁴⁸ Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, 1962, p. contra capa.

⁴⁹ Yates, P., Switlak, K.; *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 1894-1900.

⁵⁰ Arrieta, A.; Cossio, F. P.; Lecea, B.; *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6178-6180.

Decidiu-se estudar o equilíbrio *endo/exo* visando à possibilidade de controlar o curso da reação de Diels-Alder pelos dois estados de transição, disponibilizando os dois adutos para serem empregados na síntese de produtos naturais.

Para tanto, utilizou-se um excesso de timoquinona (**37**) (o reagente mais barato) em relação ao 1-*t*-butildimetilsililóxi-1,3-pentadieno (**51**) de 3:1 e em ampola de vidro selada a vácuo utilizando tolueno como solvente, aqueceu-se o meio reacional a 120°C durante 6 dias visando a formação do cicloaduto **135** (esquema 3.26). Porém, análise por CG do produto bruto indicou a formação majoritária do cicloaduto *endo* **52** e por co-injeção com cicloaduto padrão proveniente de Diels-Alder térmica a formação minoritária do outro regioisômero **132**, na proporção de 10:1.



ESQUEMA 3.26 – Tentativa de obtenção do cicloaduto *exo* **32**

Modificou-se a temperatura para 150°C e após 6 dias a reação foi finalizada. Análises por CG e ¹H RMN mostraram uma grande quantidade de polímero do dieno **51**.

Estes estudos preliminares foram limitados pela alta sensibilidade do dieno **51** empregado. Uma vez que ele polimeriza-se facilmente, não há muitas possibilidades de alterar as condições reacionais para atingir as condições de equilíbrio, como por exemplo, altas temperaturas ou a utilização de solventes que possam catalisar a reação.

Porém, este estudo nos parece bastante promissor e vem sendo desenvolvido em nosso laboratório,⁵¹ utilizando as *p*-benzoquinonas alquil substituídas e o ciclopentadieno (**1**), um dieno menos lábil que o dieno **51**.

⁵¹ Nascimento, V.; “*A Diastereoseletividade e o Efeito do Solvente das Reações de Diels-Alder de para-Benzoquinonas*” Iniciação Científica – UFSCar, São Carlos, em andamento.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

4. CONCLUSÕES e PERSPECTIVAS

As cicloadições entre as quinonas **37**, **42** e **43** e a mistura dos sililóxi-dienos **51a,b** forneceram os cicloadutos **52**, **113** e **114** com eficiência e alta quimio-, regio e estereosseletividade, confirmando os resultados obtidos por Tolo¹² ao empregar a quinona **37**. Esta estratégia possibilita a obtenção do esqueleto dos sesquiterpenos eudesmanos e conseqüentemente, dos sesquiterpenos elemanos e germacranos.

A cicloadição de Diels-Alder entre a N-tosilimina da timoquinona **119** e a mistura dos sililóxi-dienos **51a,b** forneceu o cicloaduto **120** também com alta quimio-, regio- e estereosseletividade. Este dienófilo demonstrou-se mais reativo que as quinonas, uma vez que a reação de cicloadição ocorreu na metade do tempo e numa temperatura mais baixa, quando comparada à reação do mesmo dieno com a timoquinona (**37**).

A reação multicomponente envolvendo *trans*-2-pental (80), acetamida (81) e a timoquinona (37), embora tenham exigido elaborada purificação, apresenta-se como uma excelente alternativa de metodologia de síntese dos esqueletos sesquiterpênicos eudesmanos, uma vez que reduz os custos e o tempo gastos (não é necessário sintetizar o dieno, uma substância altamente instável). As reações envolvendo *trans*-2-pental (80), acetamida (81) e as quinonas **42** e **43** exigiram uma maior temperatura e tiveram a regioseletividade invertida quando comparada às reações anteriores e eliminação do grupo amida. Estes resultados estão em consonância com os resultados anteriormente obtidos por Nakamura²² e estudos sistemáticos destas reações estão em andamento em nosso laboratório⁴⁰.

Dentre as duas metodologias estudadas; a reação convencional de Diels-Alder, por hora, ainda é a melhor alternativa para sintetizar os cicloadutos; sendo que as duas condições estudadas possuem vantagens e desvantagens em sua utilização:

- ✓ Reações sob condições térmicas: exigem um menor excesso de dieno, porém, são menos seletivas e são executadas em um maior tempo reacional;
- ✓ Reações sob condições catalíticas: exigem um grande excesso de dieno, porém, são mais seletivas.

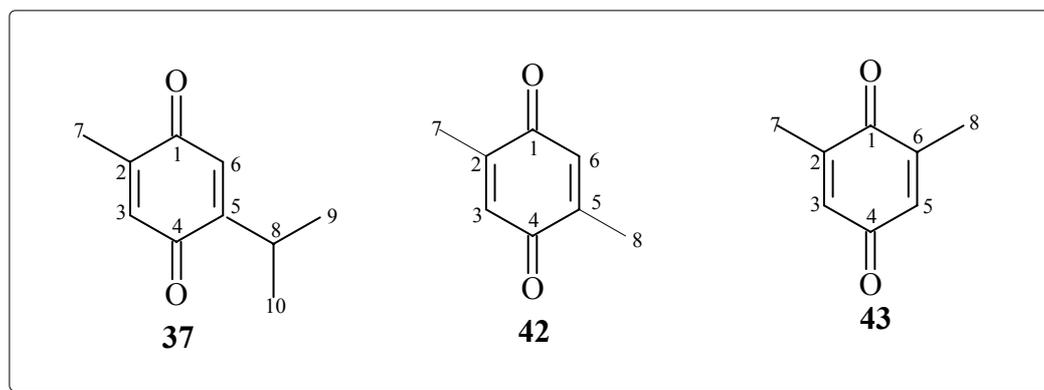
Estudos subseqüentes realizados com o cicloaduto **52** foram feitos com o intuito de transpor a dupla ligação dos carbonos C-8 e C-9 para os carbonos C-7 e C-8, comumente encontrados em sesquiterpenos eudesmanos. Na tentativa de isomerizar a dupla ligação com catalisadores de ródio recuperou-se somente material de partida. Outra estratégia adotada consistiu em epoxidar a dupla ligação C-8/C-9 e posteriormente abrir o epóxido com LDA, porém, observou-se que sob estas condições somente a epimerização do epóxido de partida

130 é obtida. Observou-se também que na finalização desta reação, adicionando solução saturada de NH_4Cl , ocorre o rearranjo de Wagner-Meerwein, obtendo-se o diol **133**.

5. ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA

5. ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA

5.1 – Caracterização Estrutural da timoquinona (37), da 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (42) e da 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (43)

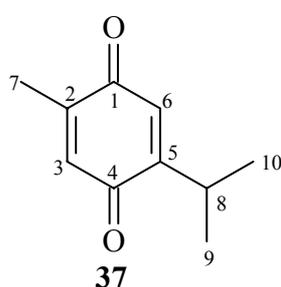


As estruturas de **37**, **42** e **43** foram confirmadas por I.V., ^1H RMN (200MHz) e ^{13}C RMN (50MHz).

A análise por I.V. confirmou a ocorrência da oxidação dos respectivos fenóis, pela absorção na região de $1640 - 1660\text{ cm}^{-1}$ referente às carbonilas de quinonas.

Através de análises por RMN também se observou a presença das carbonilas devido aos sinais em $\sim \delta_{\text{C}}188$ ppm no espectro de ^{13}C RMN. Os sinais em $\sim \delta_{\text{H}}6,5$ ppm no espectro de ^1H RMN confirmaram a presença dos hidrogênios vinílicos. Dados adicionais de RMN encontram-se nas **tabelas 5.1.1, 5.1.2 e 5.1.3** e os respectivos espectros, apresentados no apêndice.

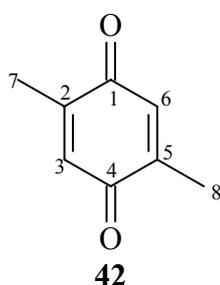
TABELA 5.1.1 – Dados de RMN^a da timoquinona (37) em CDCl₃



Posição	δ_H mult., J (Hz)	δ_C
1	---	187,4
2	---	145,1
3	6,59 (q, 1H, J=1,6)	130,3*
4	---	188,5
5	---	154,9
6	6,52 (d, 1H, J=1,2)	133,8*
7	2,04 (d, 3H, J=1,6)	15,3
8	3,06 (d hept, 1H, J=1,2 J=6,9)	26,5
9/10	1,11 (d, 6H, J=6,9)	21,3

a. 200MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C

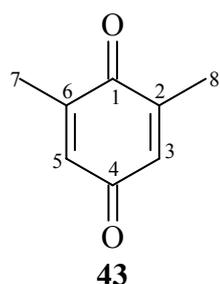
TABELA 5.1.2 – Dados de RMN^a da 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (42) em CDCl₃



Posição	δ_H mult., J (Hz)	δ_C
1 e 4	---	188,0
2 e 5	---	145,8
3 e 6	6,59 (q, 1H, J=1,6)	133,3
7 e 8	2,03 (s, 3H, J=1,6)	15,4

a. 200MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C

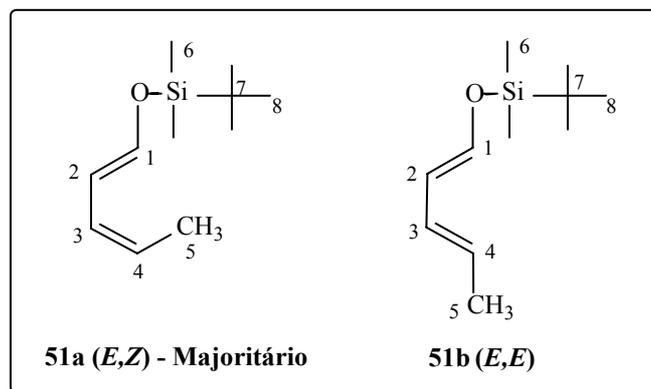
TABELA 5.1.3 – Dados de RMN^a da 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (43) em CDCl₃



Posição	δ_H mult., J (Hz)	δ_C
1 e 4	---	188,2
2 e 6	---	145,8
3 e 5	6,54 (q, 1H, J=1)	133,3
7 e 8	2,05 (d, 3H, J=1)	15,9

a. 200MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C

5.2 – Caracterização Estrutural dos dienos 51a,b



As estruturas dos dienos **51a,b** (isolados em mistura estereoisomérica de 2,1:1) foram determinadas por IV, ^1H RMN (400MHz) e ^{13}C RMN (50MHz) e comparados aos espectros bastante semelhantes que encontram-se detalhadamente discutidos por Toloi.¹²

As absorções intensas em 1654 e 1611 cm^{-1} nos espectros de I.V., características de deformação axial de dupla ligação de dienos conjugados assimétricos, confirmaram a presença do sistema olefínico conjugado. As bandas intensas em 1174 e 786 cm^{-1} características de deformação axial Si-O confirmaram a presença do grupo sililóxi.

Através da análise por RMN 1D, pôde-se confirmar a presença do grupo *t*-butildimetilsililóxi pelos singletos em δ_{H} 0.16 e δ_{H} 0.14 ppm no espectro de ^1H -RMN e pelos sinais em δ_{C} -3.6 e δ_{C} -5.3 ppm referentes às metilas C-6 ligada diretamente ao átomo de silício; pelo sinal em δ_{C} 22.6 ppm referente ao carbono quaternário C-7 e pelo sinal em δ_{H} 0.93 ppm e δ_{C} 25.7 referente às metilas C-8 do grupo *t*-butil.

A estereoquímica foi proposta através das constantes de acoplamento apresentadas pelos hidrogênios olefínicos no espectro de ^1H -RMN.

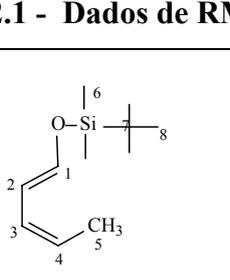
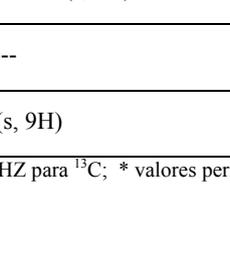
O composto minoritário **51b** apresentou o hidrogênio H-1 mais desprotegido (δ_{H} 6.46 ppm) com uma constante de acoplamento $^3J_{1,2} = 11.8$ ppm característica de acoplamento *trans* em sistemas olefínicos oxigenados, atribuindo à dupla H-1/H-2 a configuração **1E**. O hidrogênio H-4 (δ_{H} 5.45 ppm) apresentou uma constante $^3J_{4,3} = 15.0$ Hz atribuindo à dupla H-3/H-4 a configuração **E**.

¹² Toloi, A. P.; “Aplicações sintéticas do Isopulegol e da Timoquinona” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2002**.

O composto majoritário **51a** também apresentou o hidrogênio H-1 mais desprotegido (δ_H 6.54 ppm) com uma constante de acoplamento $^3J_{1,2} = 11.0$ ppm, podendo-se atribuir à dupla H-1/H-2 a configuração **IE**. Já o hidrogênio H-4 (δ_H 5.26 ppm) apresentou uma constante $^3J_{4,3} = 10.4$ Hz, característico de acoplamento *cis*, atribuindo à dupla H-3/H-4 a configuração **Z**.

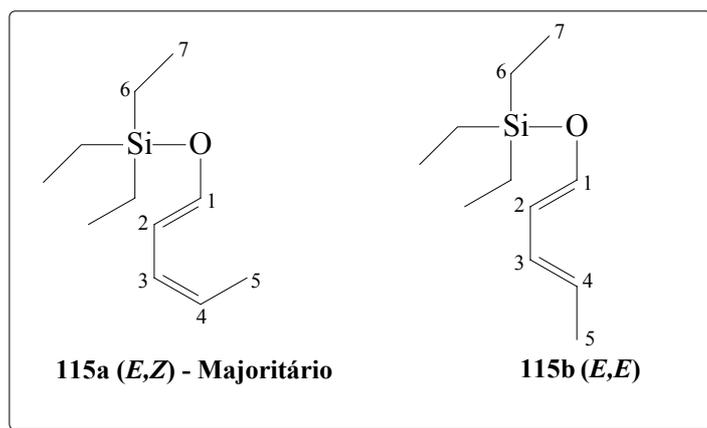
Dados adicionais de RMN encontram-se na **tabela 5.2.1** e os respectivos espectros, apresentados no apêndice.

TABELA 5.2.1 - Dados de RMN^a da mistura 51a,b (2.1 : 1) em CDCl₃

 <p>51a (E,Z) - Majoritário</p>		 <p>51b (E,E)</p>		
Posição	δ_H mult., J (Hz)	δ_C	δ_C	δ_H mult., J (Hz)
1	6.54 (d hept., 1H, J=11.0 e 0.5)	144.4	142.6	6.46 (d sext., 1H, J=11.8 e 0.7)
2	5.97 (td, 1H, J=11.0 e 0.8)	109.1	113.6	5.68 (t largo, 1H, J=11.8)
3	5.84-5.91 (m, 2H)	121.1	123.7	5.84-5.91 (m, 2H)
4	5.26 (dqt, 1H, J=10.4, 7.0 e 0.6)	125.1	127.1	5.45 (dqt [#] , 1H, J=15.0, 6.7 e 0.7)
5	1.68 (ddd, 3H, J=7.0, 1.7 e 0.6)	13.1*	14.1*	1.71 (ddd, 3H, J=6.7, 1.6, 0.6)
6	0.14 (s, 6H) e 0.16 (s, 6H)	-3.6 e -5.3	-3.6 e -5.3	0.14 (s, 6H) e 0.16 (s, 6H)
7	---	22.6	22.6	---
8	0.93 (s, 9H)	25.7	25.7	0.91 (s, 9H)

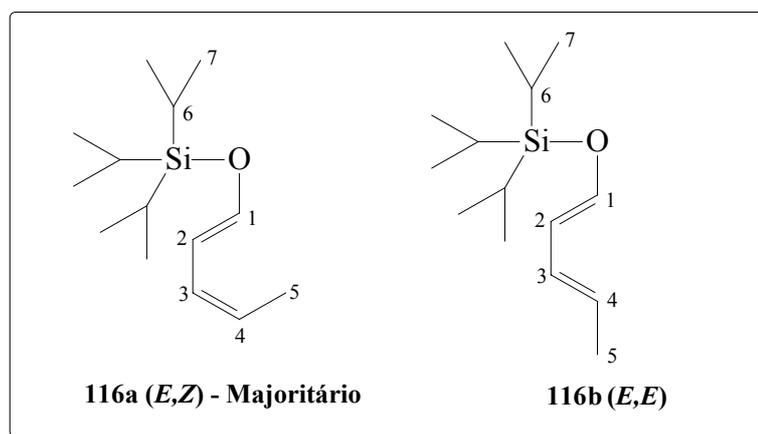
a. 400MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C; * valores permutáveis; # ddq = duplo quadruplo de tripletos.

5.3 – Caracterização Estrutural dos dienos 115a,b e 116a,b



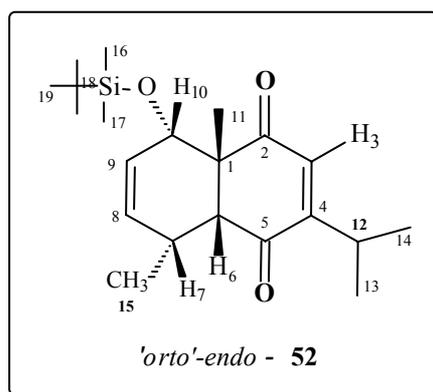
As estruturas da mistura diastereoisomérica do dieno **115** foram determinadas por ^1H RMN (400MHz) e por comparação com os espectros da mistura dos dienos **51a,b**.

Os espectros são bastante semelhantes, diferindo apenas na região de δ_{H} 0-1 ppm. Enquanto os dienos **51a,b** apresentam singletos em δ_{H} 0.14, 0.16 e 0.93 ppm referentes ao grupo *t*-butildimetilsililóxi; os dienos **115** apresentam quadrupletos em δ_{H} 0.52 e 0.69 ppm com constante de acoplamento de $^3J_{6,7} = 7.9\text{Hz}$ referentes ao hidrogênio dos metilenos C-6 do isômero majoritário e do isômero minoritário, respectivamente; e tripletos em δ_{H} 0.93 e 0.98 ppm com constante de acoplamento de $^3J_{6,7} = 7.9\text{Hz}$ referentes aos hidrogênios das metilas C-7 de **115a** e **115b**, respectivamente.



As estruturas da mistura diastereoisomérica do dieno **116** também foram determinadas por ^1H RMN (400MHz) e por comparação com os espectros da mistura dos dienos **51a,b**. Os espectros também só diferem na região de δ_{H} 0-1 ppm, apresentando dois dubletos em δ_{H} 1.08 ppm referente às metilas C-7 do grupo isopropil e na região de δ_{H} 1.6-1.7 ppm encontram-se os sinais referentes aos hidrogênios H-6 da isopropila sobrepostos aos sinais dos hidrogênios da metila C-5.

5.4 – Caracterização Estrutural do cicloaduto 52



A estrutura do cicloaduto “*orto-endo-cis-52*” foi determinada por RMN 1D (^1H , ^{13}C), RMN-2D (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) e IV e por comparação aos espectros obtidos por Toloí.¹²

A presença do sistema enediona foi confirmada pela absorção no espectro de IV em 1676 cm^{-1} característica de carbonila α,β insaturada. A absorção em 1707 cm^{-1} , indicou que um dos grupos carbonílicos não conjuga com o sistema e portanto, deve estar fora do plano do sistema enediona. As bandas intensas em 1064 e 837 cm^{-1} características de deformação axial Si-O confirmaram a presença do grupo sililóxi.

Através da análise de RMN 1D e 2D, pôde-se determinar a quimio-, regio e estereosseletividade da reação.

A quimiosseletividade da reação pela dupla metilada da timoquinona (**37**) foi comprovada pela presença do dubleto em δ_{H} 6.26 ppm atribuído ao hidrogênio H-3 (bastante semelhante ao hidrogênio H-6 da quinona **37** – **tabela 5.1.1**) acoplando com o hidrogênio H-12 do grupo isopropila (acoplamento comprovado por COSY), e pela ausência de um quadrupeto em $\delta_{\text{H}} \sim 6,59$ ppm presente na quinona de partida acoplando com o hidrogênio metílico H-11, no lugar do sinal deste hidrogênio observou-se a presença de um duplo dubleto em δ_{H} 2.87 ppm referente ao hidrogênio H-6, acoplando com os hidrogênios H-7 ($^3J_{6,7} = 4.9\text{Hz}$) (confirmado por COSY) e H-10 ($^4J_{6,10} = 0.8\text{Hz}$ – acoplamento em W).

A regioseletividade da reação *orto-alcóxi* foi confirmada por este acoplamento $^3J_{6,7} = 4.9\text{Hz}$ a três ligações, mais intenso que o acoplamento $^4J_{6,10} = 0.8\text{Hz}$ a quatro ligações.

¹² Toloí, A. P.; “*Aplicações sintéticas do Isopulegol e da Timoquinona*” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2002**.

Quanto a estereosseletividade *endo* da reação, foi confirmada pelos experimentos de NOESY que mostram os hidrogênios H-6, H-7, H-10 e H-11 na mesma face.

Cálculos de otimização da geometria da estrutura **52** em nível semi-empírico (Hamiltoniano PM3) foram realizados e encontram-se na (**figura 5.4.1**).

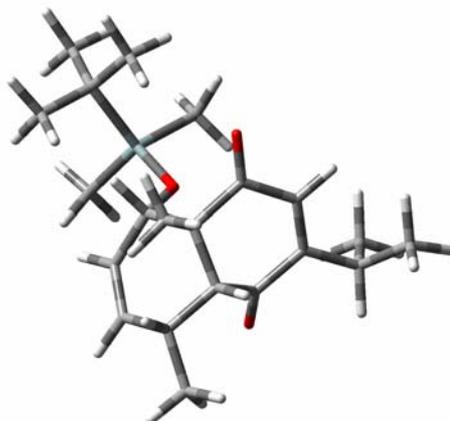
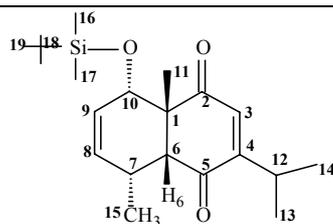


FIGURA 5.4.1 – Conformação de menor energia de **52** otimizada pelo programa Gaussian / Método PM3

Através desta simulação pôde-se notar que o hidrogênio H-6 encontra-se entre os hidrogênios H-7 e H-15. O experimento de NOESY confirma esta proposta uma vez que existe correlação entre o hidrogênio H-6 e os hidrogênios H-7 e H-15.

A presença do grupo *t*-butildimetilsililóxi foi confirmada pelos singletos em δ_H -0.10 e δ_H -0.35 ppm no espectro de 1H -RMN e pelos sinais em δ_C -4.6 e δ_C -5.2 ppm referentes às metilas C-16 e C-17 ligadas diretamente ao átomo de silício; pelo sinal em δ_C 17.1 ppm referente ao carbono quaternário C-18 e pelo sinal em δ_H 0.72 ppm e δ_C 25.5 ppm referente às metilas C-19 do grupo *t*-butil.

Dados adicionais de RMN encontram-se na **tabela 5.4.1** e os respectivos espectros, apresentados no apêndice.

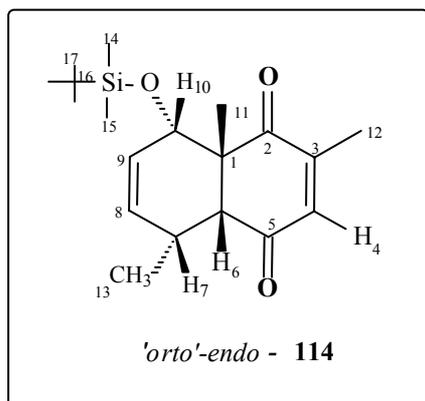
TABELA 5.4.1 – Dados de RMN^a do cicloaduto 52 em CDCl₃

52

Posição	δ_{H} mult., J (Hz)	δ_{C}	COSY	HMBC		NOESY
				$^2\text{J}_{\text{H-C}}$	$^3\text{J}_{\text{H-C}}$	
1	---	54.7	---	---	---	---
2	---	201.9	---	---	---	---
3	6.26 (d, 1H, J=1.5)	132.2	12	---	1, 5, 12	13, 19
4	---	163.4	---	---	---	---
5	---	198.8	---	---	---	---
6	2.87 (dd, 1H, J= 4.9 e 0.8)	54.9	7	1, 5	---	7, 11, 15
7	2.44-2.48 (m, 1H)	28.6	6, 9, 15	---	---	6, 8, 11, 15
8	5.74 (d, 1H, J=10.1)	132.9	9	---	6, 10	7, 9, 15
9	5.56 (ddd, 1H, J=10.1, 4.5 e 3.1)	125.0	7, 8, 10	---	---	8, 10, 19
10	3.86 (d, 1H, J=4.5)	71.4	9	---	---	9, 11
11	1.29 (s, 3H)	21.5	---	1	2, 10	6, 7, 10
12	2.98 (dhept., 1H, J=6.9 e 1.5)	27.9	3, 13, 14	14	---	13, 14, 19
13*	1.09 (d, 3H, J=6.8)	19.4	12	12	4, 14	3, 12
14*	1.01 (d, 3H, J=6.8)	22.7	12	12	4, 13	3, 12
15	1.41 (d, 3H, J=7.5)	14.1	7	7	6, 8	6, 7
16#	-0.10 (s, 3H)	-4.6	---	---	---	---
17#	-0.35 (s, 3H)	-5.2	---	---	---	---
18	---	17.1	---	---	---	---
19	0.72 (s, 9H)	25.5	---	---	---	---

a. 400MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C; *, # valores permutáveis.

5.5 – Caracterização Estrutural do cicloaduto 114



A estrutura do cicloaduto “*orto-endo-cis-114*” foi determinada por difração de raios-X e confirmada por RMN 1D (^1H , ^{13}C), RMN-2D (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) e IV.

Os espectros de RMN e IV são bastante semelhantes aos espectros do cicloaduto **52**, observando apenas a ausência de um duplo dubleto em δ_{H} 2.87 ppm referentes a H-12 do cicloaduto **52** e dos singletos em δ_{H} 1.09 e 1.01 ppm referentes aos hidrogênios H-13 e H-14 da isopropila no cicloaduto **52**, em substituição observam-se dois dubletos, um em δ_{H} 6.58 ppm e com constante de $^4J_{4,12} = 1.5\text{Hz}$ e outro em δ_{H} 1.92 ppm com a mesma constante, referentes aos hidrogênios H-4 e H-12, respectivamente. Os dados de RMN encontram-se na **tabela 5.5.1** e os respectivos espectros são apresentados no apêndice.

A determinação por raios-X (**figuras 5.5.1 e 5.5.2**), realizada pelo prof.º Dr.º Julio Zukerman-Schpector no DQ-UFSCar, comprovou não somente a quimio-, regio- e estereosseletividade da reação de Diels-Alder como também forneceu a melhor conformação da molécula. A partir desta determinação, os espectros deste cicloaduto **114** servem como padrão de comparação a cicloadutos similares.

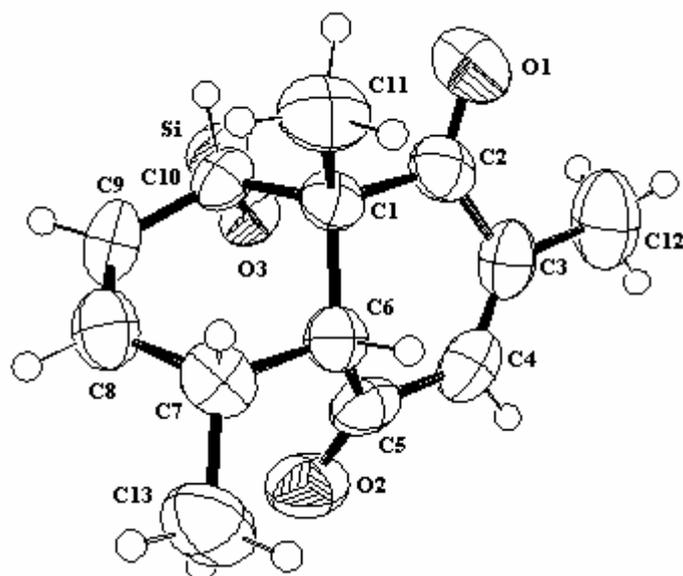


FIGURA 5.5.1 – Representação ORTEP do cicloaduto 114 obtida da difração por raios-X

Nesta representação, o grupo *t*-butildimetil foi omitido para uma melhor visualização da molécula. Pode-se notar que o carbono C-11 é vizinho ao carbono C-10, ligado ao silício, confirmando a regioseletividade da reação. Os hidrogênios H-10 e H-7 encontram-se na mesma face do hidrogênio H-6 e da metila C-11, confirmando a estereosseletividade *endo*. A conformação adotada pela molécula mostrou que os hidrogênios H-10 e H-6 estão em *W*, permitindo este acoplamento. Também se nota que o hidrogênio axial H-6 encontra-se entre o hidrogênio H-7 e a metila C-15 concordando com a correlação entre eles no experimento de NOESY; além disso, pode-se verificar que uma das carbonilas está fora do plano de conjugação o que explica a absorção no espectro de IV referente a um grupo carbonílico saturado (absorção em 1707 cm^{-1}).

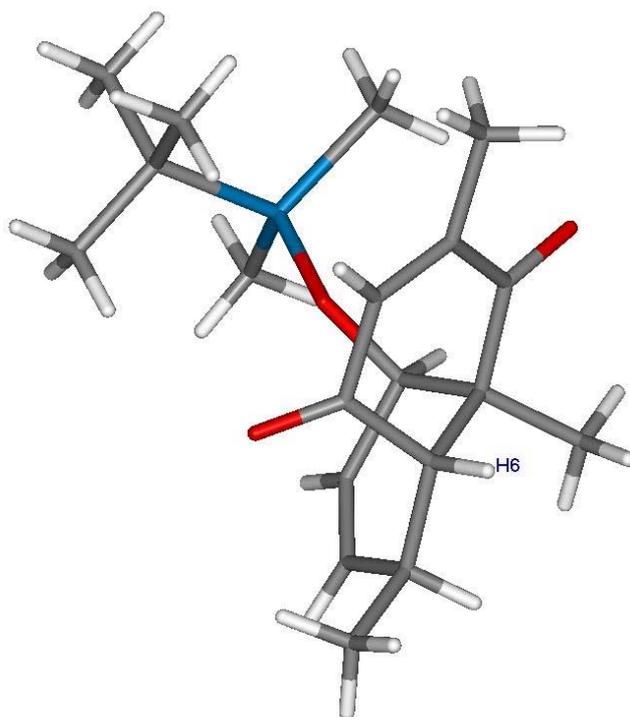


FIGURA 5.5.2 – Representação do cicloaduto **114** conforme determinação por cristalografia de raios-X visto de outro ângulo

Na representação acima, foi incluído o grupo *t*-butildimetil e pode-se observar a molécula por um outro ângulo.

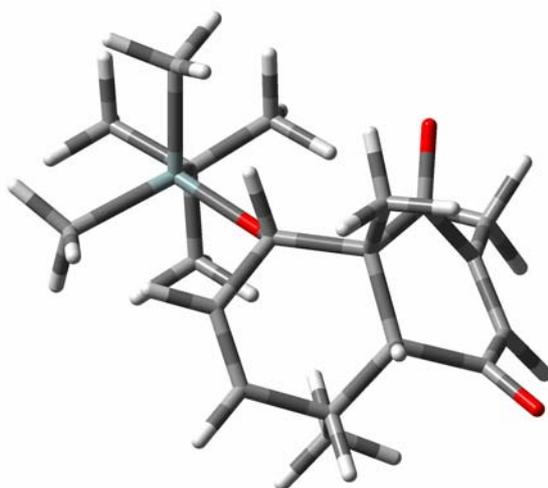
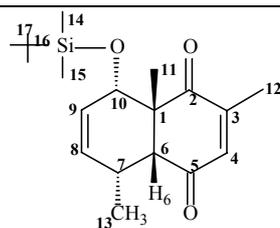


FIGURA 5.5.3 – Conformação de menor energia de **114** otimizada pelo programa Gaussian / Método PM3

A otimização da geometria realizada pelos cálculos (**figura 5.5.3**) corrobora com os resultados experimentais observados pela análise da difração por raios-X.

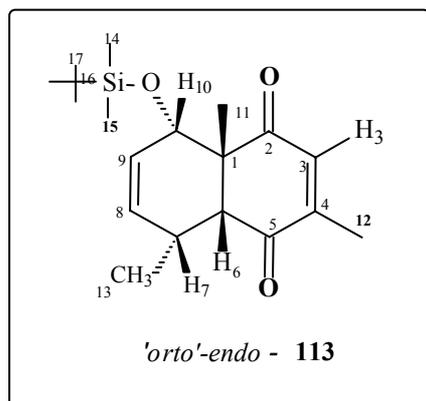
TABELA 5.5.1 – Dados de RMN^a do cicloaduto 114 em CDCl₃

114

Posição	δ_{H} mult., J (Hz)	δ_{C}	COSY	HMBC		NOESY
				$^2\text{J}_{\text{H-C}}$	$^3\text{J}_{\text{H-C}}$	
1	---	54.2	---	---	---	---
2	---	202.1	---	---	---	---
3	---	147.4	---	---	---	---
4	6.58 (d, 1H, J=1.5)	141.1	12	---	5, 12	8, 9, 12, 17
5	---	197.7	---	---	---	---
6	2.90 (d, 1H, J=5.1)	53.4	7	1, 5	---	7, 8, 11, 13
7	2.43-2.49 (m, 1H)	28.8	6, 13	6, 8	---	6, 11, 13
8	5.73 (d, 1H, J=10.1)	133.1	9	7	6, 10	4, 7, 11, 13, 17
9	5.63 (ddd, 1H, J=10.1, 4.4 e 3.1)	125.1	8, 10	---	7	4, 10, 14, 15, 17
10	3.85 (d, 1H, J=4.4)	71.6	9	---	8	9, 11, 14, 15, 17
11	1.32 (s, 3H)	19.4	---	---	2	6, 7, 10
12	1.92 (d, 3H, J=1.5)	16.2	4	3	2, 4	4
13	1.45 (d, 3H, J=7.6)	17.2	7	---	8	6, 7
14*	-0.13 (s, 3H)	-5.2	---	---	---	9, 10
15*	-0.03 (s, 3H)	-4.6	---	---	---	9, 10
16	---	17.8	---	---	---	---
17	0.73 (s, 9H)	25.5	---	---	---	4, 8, 9, 10

a. 400MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C; * valores permutáveis.

5.6 – Caracterização Estrutural do cicloaduto 113



A estrutura do cicloaduto “*orto-endo-cis-113*” foi determinada por RMN 1D (¹H, ¹³C), RMN-2D (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) e IV e por comparação com os espectros bastante similares do cicloaduto **114**.

Cálculos de otimização da geometria da estrutura **113** em nível semi-empírico (Hamiltoniano PM3) foram realizados e encontram-se na (**figura 5.6.1**)

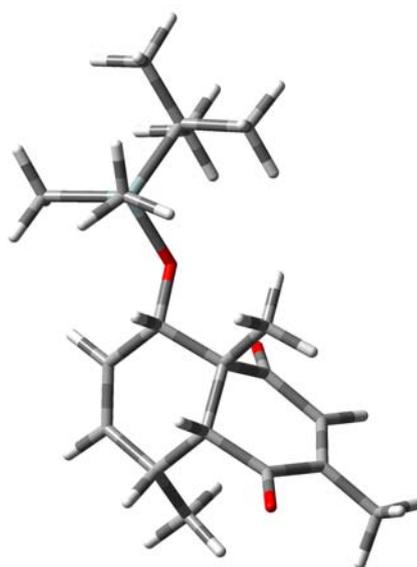
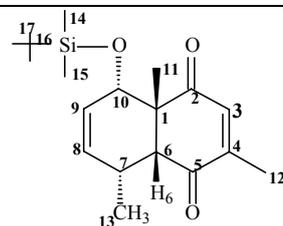


FIGURA 5.6.1 – Conformação de menor energia de **113** otimizada pelo programa Gaussian / Método PM3

Os dados de RMN encontram-se na **tabela 5.6.1** e os respectivos espectros, apresentados no apêndice.

TABELA 5.6.1 – Dados de RMN^a do cicloaduto 113 em CDCl₃

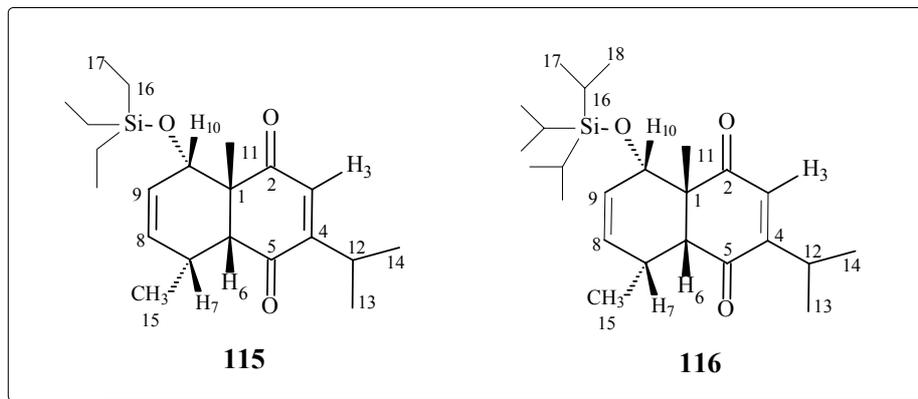


113

Posição	δ_{H} mult., J (Hz)	δ_{C}	COSY	HMBC		NOESY
				$^2\text{J}_{\text{H-C}}$	$^3\text{J}_{\text{H-C}}$	
1	---	54.7	---	---	---	---
2	---	201.3	---	---	---	---
3	6.41 (q, 1H, J=1.5)	136.4	12	---	1, 5, 12	8, 9, 12, 17
4	---	153.7	---	---	---	---
5	---	198.6	---	---	---	---
6	2.88 (dd, 1H, J= 4.9 e 1.3)	53.2	7	1, 5	8, 10	7, 11, 13
7	2.44-2.50 (m, 1H)	28.5	6, 9, 13	---	---	6, 11, 13
8	5.73 (d, 1H, J= 10.1)	132.8	9	7	6, 10, 13	3, 7, 13
9	5.55 (ddd, 1H, J=10.1, 4.5 e 3.1)	124.8	7, 8, 10	---	---	3, 10, 17
10	3.84 (dd, 1H, J=4.5 e 1.3)	71.2	9	---	8	9, 11
11	1.29 (s, 3H)	19.0	---	---	2, 6, 10	6, 7, 10
12	1.96 (d, 3H, J=1.5)	16.3	3	4	3, 5	3
13	1.44 (d, 3H, J=7.6)	17.1	7	7	6, 8	6, 7, 8
14*	-0.10 (s, 3H)	-5.4	---	---	---	---
15*	-0.04 (s, 3H)	-4.6	---	---	---	---
16	---	17.6	---	---	---	---
17	0.76 (s, 9H)	25.4	---	16	---	3, 9

a. 400MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C; * valores permutáveis.

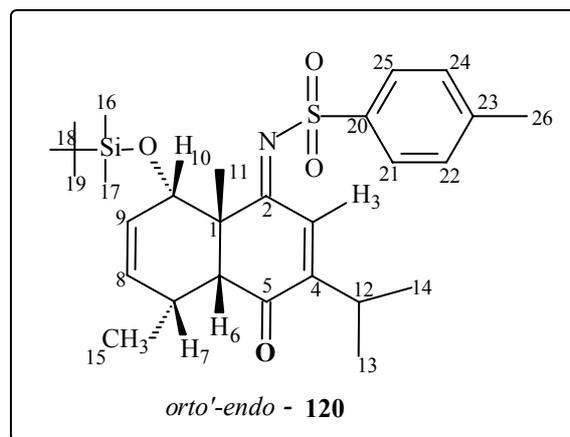
5.7 – Caracterização Estrutural dos cicloadutos 117 e 118



As estruturas dos cicloadutos **117** e **118** foram determinadas por ^1H RMN (400MHz) e por comparação com os espectros do cicloaduto **52**.

Os espectros são bastante semelhantes aos do cicloaduto **52**, diferindo apenas na região de δ_{H} 0-1 ppm. Nesta região, os espectros assemelham-se aos espectros dos seus respectivos dienos.

5.8 – Caracterização Estrutural do cicloaduto 120



A estrutura do cicloaduto “*orto'-endo-cis-120*” foi determinada por RMN 1D (^1H , ^{13}C), RMN-2D (COSY, HSQC, NOESY) e IV.

Através de análises do espectro de IV confirmou-se a presença do grupo N-tosil, pelas absorções em 1156 e 1319 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos das ligações $\text{R}(\text{SO}_2)\text{R}'$, e pelas absorções em 1568 e 1615 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos das ligações $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático e $\text{C}=\text{N}$, respectivamente. A presença do grupo sililóxi foi confirmada pela absorção em 1060 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação $\text{Si}-\text{O}$. Observou-se absorção em 1707 cm^{-1} , característica de um grupo carbonílico saturado que deve estar fora do plano da conjugação.

Os espectros de RMN 1D e 2D são bastante semelhantes aos espectros dos cicloadutos **52**, **113** e **114**, o que garante que a reação de Diels-Alder foi quimiosseletiva à dupla metilada da N-tosilimina da timoquinona (**119**); que a reação foi regioseletiva, fornecendo o cicloaduto **120** com a metila C-11 do dienófilo em *orto* com o grupo sililóxi do dieno e também que a reação foi estereosseletiva passando por um estado de transição *endo*.

A única diferença apresentada por este composto em relação ao cicloaduto **52** foi o sinal em $\delta_{\text{H}} 7.65$ ppm espectro de ^1H -RMN referente ao hidrogênio H-3, sendo que em **52** ele encontra-se em $\delta_{\text{H}} 6.26$ ppm. Esta desproteção pode ser explicada pelo maior efeito retirador de elétrons do grupo N-tosil de **120** em relação a carbonila de **52** e também por este hidrogênio cair no cone de desproteção da sulfonila, como pode ser visto na **figura 5.8.1**.

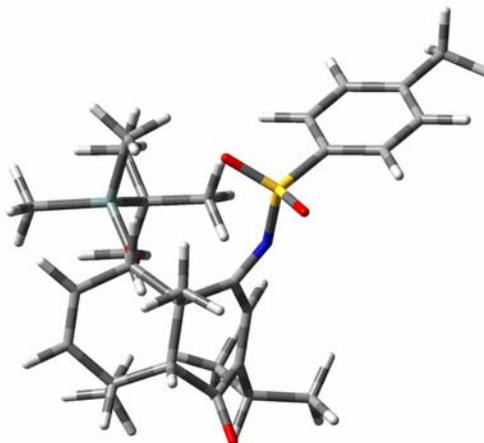
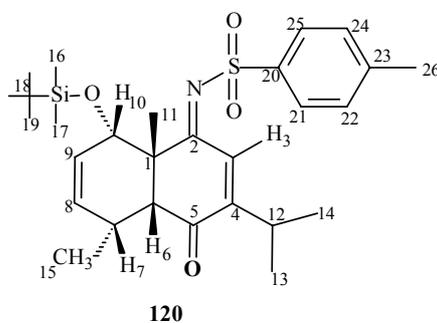


FIGURA 5.8.1 – Conformação de menor energia de **120** otimizada pelo programa Gaussian / Método PM3

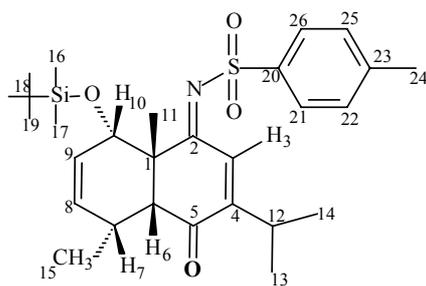
Dados adicionais de RMN encontram-se na **tabela 5.8.1** e os respectivos espectros, apresentados no apêndice.

TABELA 5.8.1 – Dados de RMN^a do cicloaduto **120** em CDCl₃



Posição	δ_H mult., J (Hz)	δ_C	COSY	NOESY
1	---	53.9	---	---
2	---	197.8	---	---
3	7.65 (d, 1H, J=1.5)	127.1	12	12, 13
4	---	162.8	---	---
5	---	181.5	---	---
6	2.79 (dd, 1H, J= 5.0 e 0.8)	54.7	7	11
7**	2.44 (m, 4H)	28.9	6, 9	8

a. 400MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C; * e # valores permutáveis; ** sinais de ¹H-RMN sobrepostos.

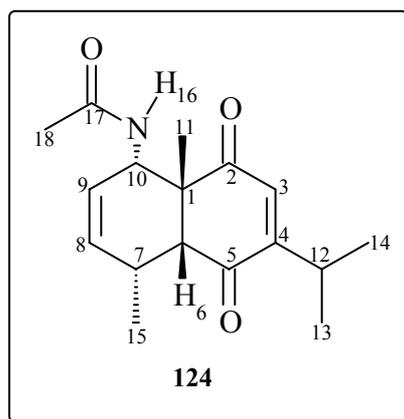
TABELA 5.8.1 – Dados de RMN^a do cicloaduto 120 em CDCl₃

120

Posição	δ_H mult., J (Hz)	δ_C	COSY	NOESY
8	5.71 (d, 1H, J= 10.2)	132.7	9	7, 15
9	5.57 (ddd, 1H, J=10.2, 4.4 e 3.0)	125.3	7, 8, 10	16, 17, 19
10	3.78 (d, 1H, J=4.4)	72.8	9	11, 16, 17
11	1.31 (s, 3H)	21.1	---	6, 10
12	3.04 (dhept, 3H, J=1.5 e 6.7)	28.8	3, 13 e 14	3, 13, 14
13*	1.03 (d, 3H, J=6.7)	21.6	12	3, 12
14*	1.18 (d, 3H, J=6.7)	19.0	12	3, 12
15	1.40 (d, 3H, J=7.4)	17.0	7	8
16#	-0.06 (s, 3H)	-4.4	---	9, 10
17#	-0.08 (s, 3H)	-5.0	---	9, 10
18	---	17.8	---	---
19	0.74 (s, 9H)	25.7	---	9
20	---	143.3	---	---
21 e 25	7.89 (d, 2H, J=8.2)	126.6	22 e 24	14, 22 e 24
22 e 24	7.33 (d, 2H, J=8.2)	129.4	21 e 25, 26	21 e 25, 26
23	---	138.9	---	---
26**	2.44 (m, 4H)	21.5	22 e 24	22 e 24

a. 400MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C; * e # valores permutáveis; ** sinais de ¹H-RMN sobrepostos.

5.9 – Caracterização Estrutural do cicloaduto 124



A estrutura de **124** foi confirmada por RMN 1D (^1H , ^{13}C), RMN-2D (COSY, HMBC, NOESY), IV e por comparação aos espectros obtidos por Nakamura.²²

A análise do espectro de I.V. mostrou a presença da absorção característica da função amida (sobreposição com as absorções da carbonila da amida e da função enediona na região de 1680 cm^{-1}).

Através de análises por RMN, pôde-se comprovar a existência do grupo amida, pelos sinais em δ_{H} 2,04 e 7,12 ppm no espectro de ^1H RMN referentes aos hidrogênios H-18 e H-16, respectivamente; e pelos sinais em δ_{C} 25,7 e 170,0 ppm no espectro de ^{13}C RMN referentes aos carbonos C-18 e C-17.

Por comparação com os espectros do cicloaduto **52**, pôde-se observar deslocamentos semelhantes, a não ser pelos sinais em δ_{H} 4.57 ppm referente ao hidrogênio H-10 (em **52** H-10 tem um deslocamento de δ_{H} 3.86 ppm) e em δ_{H} 0.82 ppm referente aos hidrogênios da metila C-15 (em **52** H-15 tem um deslocamento de δ_{H} 1.41 ppm).

O deslocamento de H-15 em campo mais alto deve-se ao fato deste hidrogênio no cicloaduto **124** cair no cone de proteção da carbonila, como pode ser visto na **figura 5.9.1**.

²² Nakamura, J.; “Resultados de Diels-Alder Intramolecular na Síntese de Bacanos. Reações de Diels-Alder Multicomponente na Síntese de Sistemas Decalinos” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2003**.

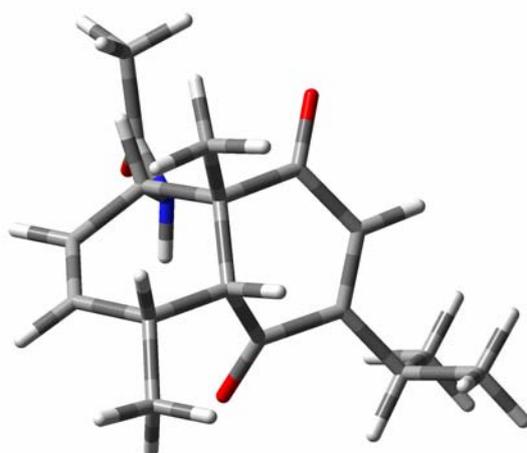
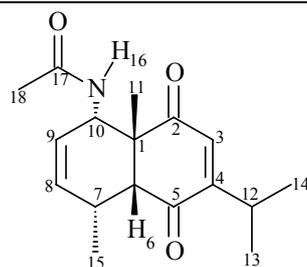


FIGURA 5.9.1 – Conformação de menor energia de **124** otimizada pelo programa Gaussian / Método PM3

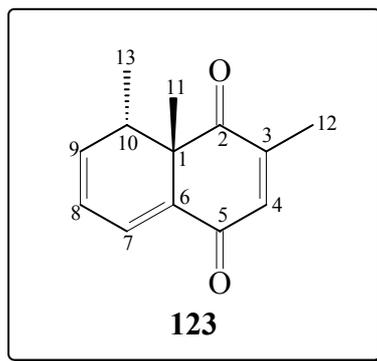
Dados adicionais de RMN encontram-se na **tabela 5.9.1** e os respectivos espectros, apresentados no apêndice.

TABELA 5.9.1 – Dados de RMN^a do cicloaduto 124 em CDCl₃

124

Posição	δ_{H} mult., J (Hz)	δ_{C}	COSY	HMBC		NOESY
				$^2\text{J}_{\text{H-C}}$	$^3\text{J}_{\text{H-C}}$	
1	---	49.7	---	---	---	---
2	---	200.0	---	---	---	---
3	6,41 (d, 1H, J=0,9)	133.8	12	2	1, 5, 12	13 e 14
4	---	159.3	---	---	---	---
5	---	204.4	---	---	---	---
6	3.18 (d, 1H, J=8.2)	57.7	7	1, 5, 7	2, 4, 11, 15	7, 10, 11
7	2.73 (m, 1H)	31.4	6, 15	15	---	6, 8, 15
8	5.52 (dt, 1H, J=1.8 e 10.1)	127.9	7, 9	7	---	7, 15
9	5.59 (dt, 1H, J=2.8 e 10.1)	131.6	8, 10	---	1	10
10	4.57 (ddd, 1H, J=2.8, 4.7 e 9.9)	51.2	9, 16	1	2, 8	6, 9, 11
11	1.38 (s, 3H)	19.4	---	---	2, 6, 10	6, 10
12	2.99 (d hept, 1H, J=0.9 e 6.8)	27.0	3, 13 e 14	4	3, 13 e 14	13 e 14
13 e 14	1.14 (t, 6H, J= 6.8)	21.5 e 21.3	12	12	---	3, 12
15	0.82 (d, 3H, J=7.6)	23.5	7	7	6, 8	7, 8
16	7.12 (d, 1H, J=9.9)	---	10	---	---	18
17	---	170.0	---	---	---	---
18	2.04 (s, 3H)	25.7	---	17	---	16

a. 400MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C.

5.10 – Caracterização Estrutural do cicloaduto **123**

A estrutura de **123** foi confirmada por RMN 1D (^1H , ^{13}C), RMN-2D (COSY, HMBC, NOESY) IV e por comparação aos espectros obtidos por Nakamura.²²

Através da análise por IV pôde-se observar a ausência do grupo amida, uma vez que **123** apresenta uma absorção bem menos intensa na região de 1680 cm^{-1} comparada ao espectro de IV de **120**, sendo atribuída apenas à carbonila conjugada do sistema enediona.

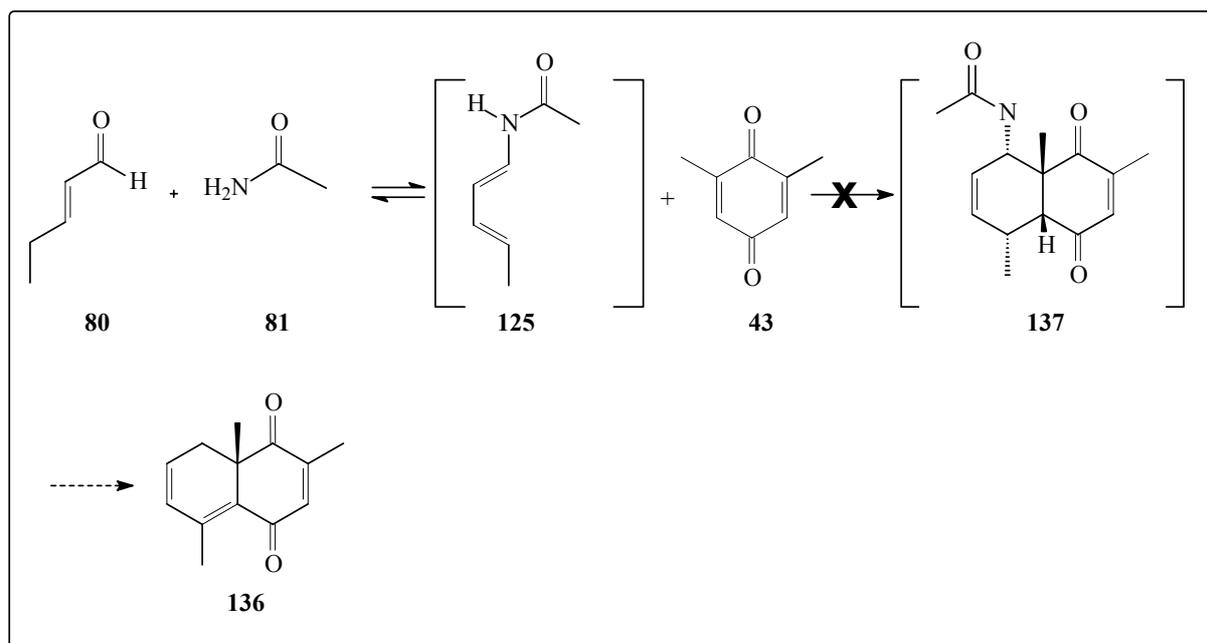
Nos espectros de RMN, também se pôde notar a ausência do grupo amida presente em **120**, não apresentando sinal em $\delta_{\text{H}} 7,12$ ppm referente ao hidrogênio NH.

A formação da dupla ligação H-6/H-7 pôde ser comprovada pela ausência do dubleto em $\delta_{\text{H}} 3.18$ ppm (referente ao hidrogênio H-6 da junção de anel do cicloaduto **120**) e pela presença de um sinal em $\delta_{\text{H}} 7.08$ ppm referente a mais um hidrogênio olefínico, H-7 de **123**.

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

A regioseletividade da reação pôde ser comprovada pela multiplicidade do hidrogênio metílico H-13. Este hidrogênio apresenta-se como um dubleto ($\delta_{\text{H}} 0.84$ ppm, $J=6.5\text{Hz}$) e acopla com H-10 ($\delta_{\text{H}} 2.87$ ppm, quint, $J= 6.5$). Caso tivesse formado o composto **136** proveniente da perda do grupo amida, com a formação da dupla e posterior migração; do regioisômero **137**, o hidrogênio metílico H-13 deveria apresentar-se como um singlete por tratar-se agora de uma metila vinílica (**esquema 5.1**).

²² Nakamura, J.; “Resultados de Diels-Alder Intramolecular na Síntese de Bacanos. Reações de Diels-Alder Multicomponente na Síntese de Sistemas Decalinos” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2003**.



Cálculos de otimização da geometria da estrutura **123** em nível semi-empírico (Hamiltoniano PM3) foram realizados e encontram-se na **figura 5.10.1**.

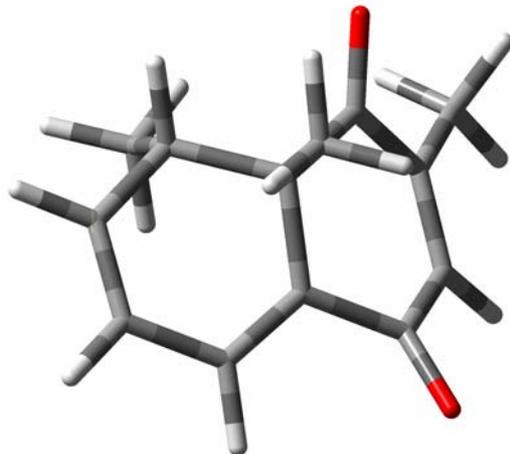
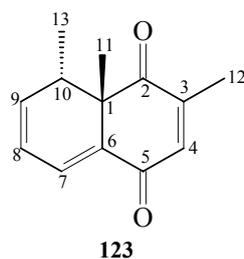


FIGURA 5.10.1 – Conformação de menor energia de **123** otimizada pelo programa Gaussian / Método PM3

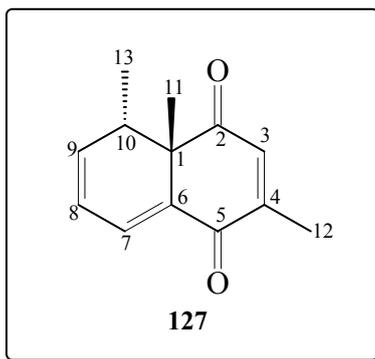
Dados adicionais de RMN encontram-se na **tabela 5.10.1** e os respectivos espectros, apresentados no apêndice.

TABELA 5.10.1 – Dados de RMN^a do cicloaduto 123 em CDCl₃

Posição	δ_{H} mult., J (Hz)	δ_{C}	COSY	HMBC		NOESY
				$^2\text{J}_{\text{H-C}}$	$^3\text{J}_{\text{H-C}}$	
1	---	49.0	---	---	---	---
2	---	200.6	---	---	---	---
3	---	148.1	---	---	---	---
4	6.83 (q, 1H, J=1.4)	140.8	12	---	2, 6	12
5	---	185.0	---	---	---	---
6	---	133.8	---	---	---	---
7	7.08 (dd, 1H, J=5.5 e 1.0)	130.1	8, 9	---	1, 5, 9	8
8	6.13 (dd, 1H, J=9.6 e 5.5)	121.6	7, 9	7	6, 10	7
9	6.30 (ddd, 1H, J=9.6, 6.5 e 1.0)	139.9	7, 8, 10	---	1, 7, 10	10, 13
10	2.87 (quint, 1H, J= 6.5)	37.0	9, 13	1, 9, 13	6, 8, 11	9, 11, 13
11	1.35 (s, 3H)	13.3	---	1	2, 6	10
12	2.06 (d, 3H, J=1.4)	25.5	4	3	2	4
13	0.84 (d, 3H, J=6.5)	16.6	10	10	1, 9	9, 10

a. 400MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C.

5.11 – Caracterização Estrutural do cicloaduto **127**



A estrutura de **127** foi determinada por ^1H RMN e IV e por comparação aos espectros do composto **123**, bastante semelhante aos espectros deste composto.

Dados de RMN encontram-se na **tabela 5.11.1** e o respectivo espectro é apresentado no apêndice.

Cálculos de otimização da geometria da estrutura **127** em nível semi-empírico (Hamiltoniano PM3) foram realizados e encontram-se na **figura 5.11.1**.

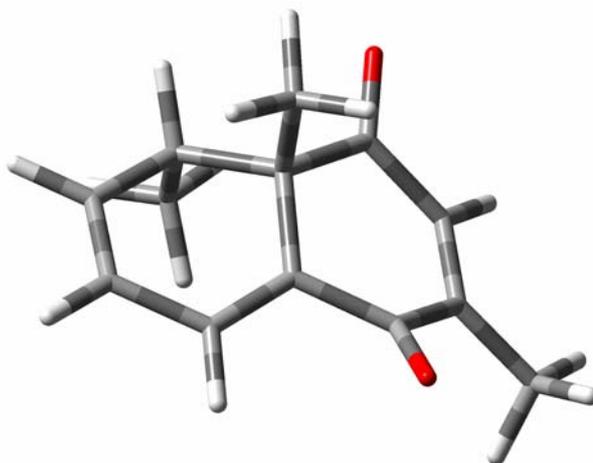
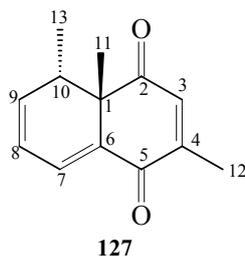
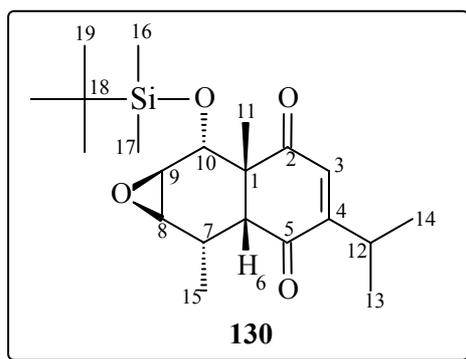


FIGURA 5.11.1 – Conformação de menor energia de **127** otimizada pelo programa Gaussian / Método PM3

TABELA 5.11.1 – Dados de RMN^a do cicloaduto 127 em CDCl₃

Posição	δ_H mult., J (Hz)	Posição	δ_H mult., J (Hz)
1	---	8	6.14 (dd, 1H, J=9.4 e 5.4)
2	---	9	6.30 (ddd, 1H, J=9.4, 6.4 e 1.0)
3	6.61 (q, 1H, J=1.4)	10	2.84 (quint, 1H, J= 6.4)
4		11	1.42 (s, 3H)
5	---	12	2.11 (d, 3H, J=1.4)
6	---	13	0.96 (d, 3H, J=6.4)
7	7.12 (dd, 1H, J=5.4 e 1.0)		

a. 400MHz para ¹H.

5.12 – Caracterização Estrutural do epóxido **130**

A estrutura do epóxido **130** foi determinada por RMN 1D (^1H , ^{13}C), RMN-2D (COSY, HSQC, NOESY) e IV.

Através de análises do espectro de IV confirmou-se a presença do epóxido, pelas absorções em 831 cm^{-1} atribuídas às deformações axiais assimétricas do anel e pela banda 12μ em 751 cm^{-1} .

A análise por RMN também confirmou a formação do epóxido pelos sinais em δ_{H} 2.97 e 3.22 ppm atribuídos aos hidrogênios H-8 e H-9 e pela ausência de sinal em δ_{H} 5.5-5.8 ppm onde localizam-se os sinais dos hidrogênios olefinicos do cicloaduto **52**. A estereoquímica do epóxido pôde ser comprovada por experimentos de NOESY que apresentam correlação entre os hidrogênios H-9 e H-15.

Dados adicionais de RMN encontram-se na **tabela 5.12.1** e os respectivos espectros, apresentados no apêndice.

Cálculos de otimização da geometria da estrutura **130** em nível semi-empírico (Hamiltoniano PM3) foram realizados e encontram-se na **figura 5.12.1**.

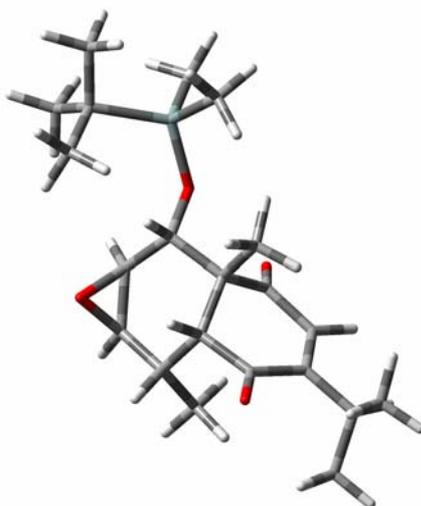
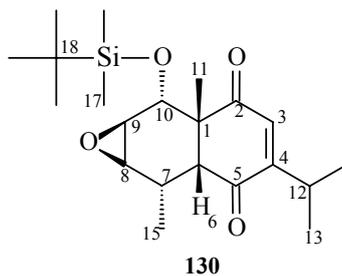


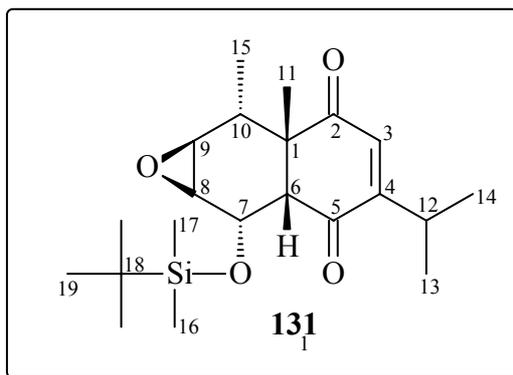
FIGURA 5.12.1 – Conformação de menor energia de **130** otimizada pelo programa Gaussian / Método PM3

TABELA 5.12.1 – Dados de RMN^a do epóxido 130 em CDCl₃

Posição	δ_{H} mult., J (Hz)	δ_{C}	COSY	NOESY
1	---	54.9	---	---
2	---	201.2	---	---
3	6.19 (d, 1H, J=1.5)	132.2	---	13
4	---	162.5	---	---
5	---	200.2	---	---
6	2.76 (dd, 1H, J= 4.4 e 0.9)	55.8	7	7, 11
7	2.20 (ddq, 1H, J= 7.5, 4.4 e 1.1)	27.9	6, 15	6, 11
8	2.97 (dd, 1H, J=3.8 e 1.1)	56.0	9	9
9	3.22 (d, 1H, J=3.8)	56.8	8	8, 15
10	4.00 (d, 1H, J=0.9)	71.0	---	11
11	1.32 (s, 3H)	19.7	---	7, 10
12	2.95 (dhept., 1H, J=6.8 e 1.5)	27.9	13, 14	13, 14
13*	1.00 (d, 3H, J=6.8)	19.0	12	12
14*	1.07 (d, 3H, J=6.8)	21.2	12	12
15	1.40 (d, 3H, J=7.6)	16.5	7	9
16#	0.02 (s, 3H)	-5.1	---	---
17#	-0.12 (s, 3H)	-5.1	---	---
18	---	17.7	---	---
19	0.73 (s, 9H)	25.4	---	---

a. 400MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C; * e # valores permutáveis.

5.13 – Caracterização Estrutural do epóxido **131**



A estrutura do composto **131** foi proposta baseada em análises por RMN 1D (^1H , ^{13}C) e RMN 2D (HSQC, NOESY).

Por comparação aos espectros do epóxido **130**, pôde-se notar que o hidrogênio H-6 da junção do anel (δ_{H} 2.79 ppm, d, $J = 4.3\text{ Hz}$) em **131** acopla com o hidrogênio carbinólico (δ_{H} 4.45 ppm, dd, $J = 4.3$ e 1.9 Hz) e em **130** H-6 acopla com o hidrogênio H-7 (δ_{H} 2.20, ddq, $J = 7.5, 4.4$ e 1.1 Hz). Este fato evidenciou que os epóxidos **130** e **131** originaram de cicloadutos com regioquímica contrária.

Dados de NOESY comprovaram a estereoquímica de **132**, através das correlações entre os hidrogênios H-6, H-7, H-10 e H-11 e entre os hidrogênios H-8 e H-15.

Dados adicionais de RMN encontram-se na **tabela 5.13.1** e os respectivos espectros, apresentados no apêndice.

Cálculos de otimização da geometria da estrutura **131** em nível semi-empírico (Hamiltoniano PM3) foram realizados e encontram-se na **figura 5.13.1**.

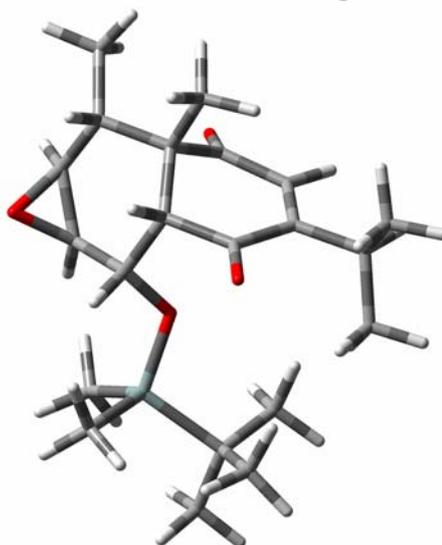
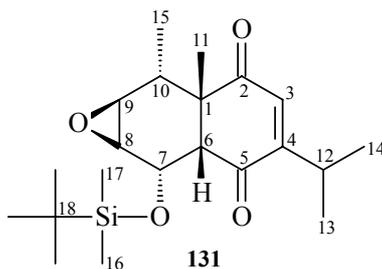
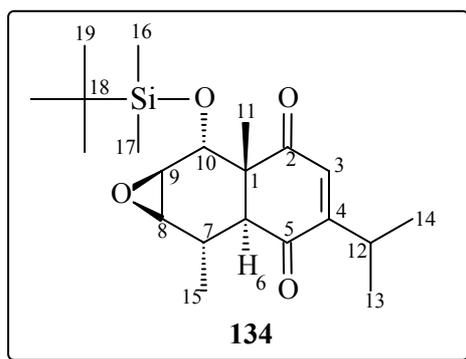


FIGURA 5.13.1 – Conformação de menor energia de **131** otimizada pelo programa Gaussian / Método PM3

TABELA 5.13.1 – Dados de RMN^a do epóxido 131 em CDCl₃

Posição	δ_{H} mult., J (Hz)	δ_{C}	NOESY
1	---	47.2	---
2	---	201.7	---
3	6.37 (d, 1H, J=1.2)	135.0	13 e 14
4	---	157.0	---
5	---	199.4	---
6	2.79 (d, 1H, J= 4.3)	58.0	7, 10, 11
7	4.45 (dd, 1H, J= 4.3 e 1.9)	68.5	6, 16, 17
8	3.09 (dd, 1H, J=4.0 e 1.9)	55.0	15, 16, 19
9	3.12 (d, 1H, J=4.0)	56.8	15, 16, 19
10	1.84 (q, 1H, J=7.8)	38.9	6, 11, 15
11	1.33 (s, 3H)	29.0	6, 10
12	2.91 (dhept., 1H, J=6.8 e 1.2)	26.6	13 e 14
13*	1.10 (d, 3H, J=6.8)	19.4	3, 12
14*	1.09 (d, 3H, J=6.8)	22.7	3, 12
15	1.48 (d, 3H, J=7.8)	14.3	8, 9, 10
16#	0.06 (s, 3H)	-5.0	7, 8, 9
17#	-0.14 (s, 3H)	-5.2	7, 8, 9
18	---	17.9	---
19	0.80 (s, 9H)	25.6	8, 9

a. 400MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C; *, # valores permutáveis.

5.14 – Caracterização Estrutural do epóxido **134**

O composto **134** encontra-se em mistura com o epóxido **130** na proporção de 1:6 e sua estrutura foi proposta com base em análises por RMN 1D (^1H , ^{13}C).

No espectro de ^1H -RMN a maioria dos sinais dos hidrogênios dos epóxidos **130** e **134** estão sobrepostos, porém, observa-se um dubleto em δ_{H} 6.15 ppm com constante de acoplamento de 1.2 Hz atribuído ao hidrogênio H-3 e um outro dubleto em δ_{H} 4.55 ppm com constante de acoplamento de 2.5 Hz atribuído ao hidrogênio H-10.

No epóxido **130** o sinal correspondente ao hidrogênio H-10 apresenta somente uma constante de acoplamento de 0.9 Hz referente ao acoplamento em W com o hidrogênio H-6, e não apresenta acoplamento com o hidrogênio H-9 vizinho, pois o ângulo diedro entre eles é de aproximadamente 90°C ($J=0$ Hz). No entanto, no composto **134** o sinal do hidrogênio H-10 apresenta uma constante de acoplamento de 2.5 Hz referente ao acoplamento com H-9; portanto o ângulo diedro entre H-10 e H-9 não é de 90°C , e não há mais acoplamento em W com o hidrogênio H-6, que encontra-se agora na outra face do anel; como pode ser visto na **figura 5.14.1**.

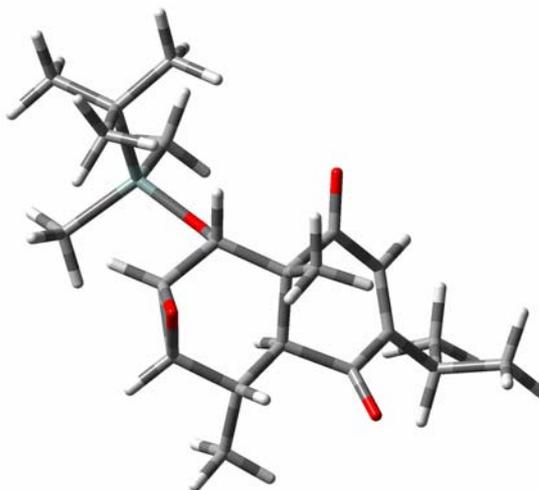
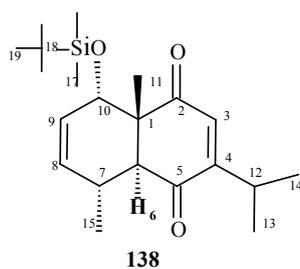


FIGURA 5.14.1 – Conformação de menor energia de **134** otimizada pelo programa Gaussian / Método PM3

Estes hidrogênios também podem ser comparados aos espectros de RMN do cicloaduto **138**, epímero do cicloaduto **52**, obtidos por Tolo¹² em seu trabalho de Doutorado. Os dados de RMN do cicloaduto *orto-endo-trans* **138** encontram-se na **tabela 5.14.1** e dados adicionais de RMN do epóxido **134** encontram-se na **tabela 5.14.2** e seus espectros no apêndice.

TABELA 5.14.1 – Dados de RMN^a do cicloaduto 138 em CDCl₃

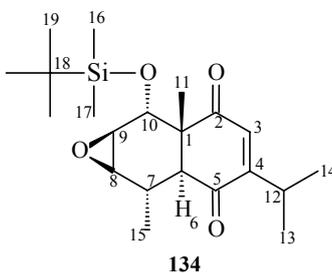


Posição	δ_{H} mult., J (Hz)	δ_{C}	Posição	δ_{H} mult., J (Hz)	δ_{C}
1	---	54.1	11	0.95 (s, 3H)	18.2
2	---	201.5	12	2.98 (dhept., 1H, J=6.9 e 1.2Hz)	27.8
3	6.23 (d, 1H, J=1.2Hz)	130.9	13*	1.13 (d, 3H, J=6.8Hz)	20.6
4	---	161.1	14*	1.07 (d, 3H, J=6.9Hz)	21.3
5	---	202.4	15	1.10 (d, 3H, J=6.8Hz)	19.8
6	3.24 (d, 1H, J= 9.8Hz)	53.5	16#	0.08 (s, 3H)	-3.9
7	2.64 - 2.70 (m, 1H)	28.0	17#	0.06 (s, 3H)	-5.0
8		135.1	18	---	17.9
9	5.64 - 5.70 (m, 2H)	124.8	19	0.80 (s, 9H)	25.7

a. 400MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C; *, # valores permutáveis.

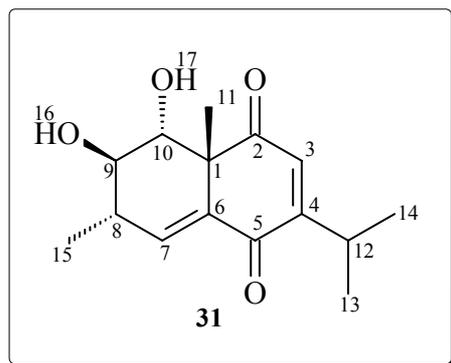
¹² Toloⁱ, A. P.; “Aplicações sintéticas do Isopulegol e da Timoquinona” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2002**.

TABELA 5.14.2 – Dados de RMN^a do epóxido 134 em CDCl₃



Posição	δ_{H} mult., J (Hz)	δ_{C}
1	---	52.6
2	---	201.26
3	6.15 (d, 1H, J=1.2)	129.9
4	---	160.9
5	---	200.8
6	---	55.7
7	---	29.3
8	---	55.8
9	---	56.1
10	4.55 (d, 1H, J=2.5)	68.8
11	---	22.6
12	---	31.1
13	---	21.3
14	---	25.5
15	---	17.7
16	---	-4.2
17	---	-4.2
18	---	19.0
19	---	25.8

a. 200MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C.

5.15 – Caracterização Estrutural do diol **133**

A estrutura do composto **133** foi proposta baseada em análises por RMN 1D (^1H , ^{13}C), RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC, NOESY), IV e UV.

A presença do sistema enediona foi confirmada pela absorção no espectro de IV em 1674 cm^{-1} característica de carbonila α,β insaturada, e a presença do diol foi identificada por uma banda larga e pouco intensa em 2970 cm^{-1} sugerindo ligação hidrogênio intramolecular.

Análise por espectrometria no UV realizada em MeOH também permitiu caracterizar o sistema enediona através de duas bandas intensas (banda K) em 223 nm ($\epsilon_{\text{max}} 1558$) e 248 nm ($\epsilon_{\text{max}} 1591$), característica deste sistema.

Através de comparações entre os espectros de ^1H RMN do epóxido **130** e o composto **133**, foi observado em **133** a presença de um multipeto com deslocamento de $\delta_{\text{H}} 7.17\text{ ppm}$ que foi atribuído ao hidrogênio H-7 β -enona. Observou-se também, um dubleto $\delta_{\text{H}} 0.77\text{ ppm}$ ($J=6.9\text{ Hz}$) acoplando com $\delta_{\text{H}} 2.81\text{ ppm}$ (ddq, $J=6.8, 1.8$ e 1.4 Hz) que foram atribuídos aos hidrogênios H-15 e H-8, respectivamente.

A ausência dos sinais entre $\delta_{\text{H}} 0-1\text{ ppm}$ referentes aos hidrogênios do grupo sililóxi e a presença do singlete em $\delta_{\text{H}} 1.61\text{ ppm}$ (2H) atribuídos aos hidrogênios H-15 e H-16, sugerem a eliminação do grupo silil.

Experimentos de ^1H RMN do composto **133** em CDCl_3 agitando-o com algumas gotas de D_2O foram realizados e observou-se o desaparecimento dos sinais em $\delta_{\text{H}} 1.61\text{ ppm}$ referentes às hidroxilas.

A estereoquímica do carbono C-8 foi proposta com base no experimento de NOESY que mostra correlação entre H-8 e H-11. A estereoquímica dos carbonos C-9 e C-10 foi proposta através do mecanismo da reação, uma vez que os experimentos de NOESY foram inconclusivos neste caso.

Dados adicionais de RMN encontram-se na **tabela 5.15.1** e os respectivos espectros, apresentados no apêndice.

Cálculos de otimização da geometria da estrutura **133** em nível semi-empírico (Hamiltoniano PM3) foram realizados e se encontram na **figura 5.15.1**.

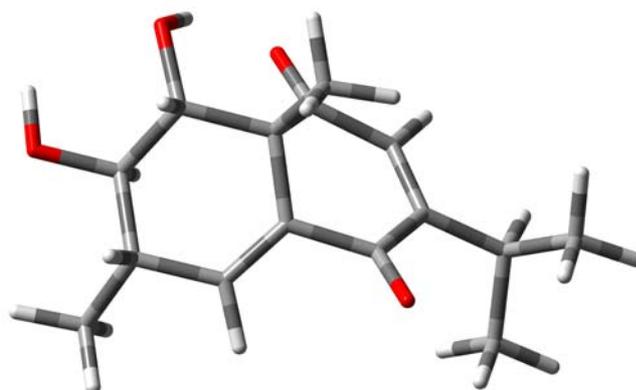
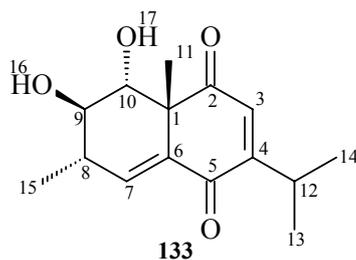


FIGURA 5.15.1 – Conformação de menor energia de **133** otimizada pelo programa Gaussian / Método PM3

TABELA 5.15.1 – Dados de RMN^a do diol 133 em CDCl₃

Posição	δ_{H} mult., J (Hz)	δ_{C}	COSY	HMBC		NOESY
				$^2\text{J}_{\text{H-C}}$	$^3\text{J}_{\text{H-C}}$	
1	---	52.6	---	---	---	---
2	---	200.1	---	---	---	---
3	6.49 (d, 1H, J=1.0)	133.5	12	---	1, 5, 12	13, 14
4	---	159.5	---	---	---	---
5	---	185.0	---	---	---	---
6	---	140.2	---	---	---	---
7	7.17 (m, 1H)	133.5	---	---	---	---
8	2.81 (ddq, 1H, J=6.8, 1.8 e 1.4)	33.1	9 ou 10, 15	---	---	9 ou 10, 11, 15
9	3.52 (dd, 1H, J=4.8 e 1.8)	60.7	---	---	---	---
10	3.51 (d, 1H, J=4.8)	52.6	8	8	---	8, 11, 15
11	1.50 (s, 3H)	32.0	---	1	2, 6	8, 9 ou 10
12	3.12 (dhept., 1H, J=6.8 e 1.0)	27.0	3, 13, 14	13, 14	---	13, 14
13*	1.13 (d, 3H, J=6.9)	21.3	12	12	14	3, 12
14*	1.09 (d, 3H, J=6.9)	21.1	12	12	13	3, 12
15	0.77 (d, 3H, J=6.9)	13.1	8	8	9	8, 9 ou 10
16 e 17	1.61 (s, 2H)	---	---	---	---	---

a. 400MHz para ¹H e 50MHz para ¹³C; *, # valores permutáveis.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 – GENERALIDADES

O desenvolvimento das reações e a formação de produtos foram acompanhados através de cromatografia em camada delgada (CCD) realizada em placas de espessura de 0,25 mm, preparadas com sílica gel 60 da Merck® (Art 1167, TLC-Kieselgel 60G) como fase estacionária e através da realização de cromatografia em fase gasosa em coluna capilar DB-1 (30 metros de comprimento x 0,25 mm de diâmetro interno) acoplada a um aparelho Shimadzu GC-17A, provido de um detector por ionização em chama, utilizando um fluxo do gás de arraste (N₂) de 1.5mL/min. e uma programação de temperatura de 70°C (10min) a 250°C (1min), com uma taxa de aquecimento de 8°C/min.

As reações que necessitaram atmosfera inerte foram realizadas em N₂ anidro.

Os substratos e solventes necessários foram utilizados após tratamento segundo metodologias descritas pela literatura³⁷.

As purificações em colunas cromatográficas foram realizadas com sílica gel 230-400mesh ASTM (sílica flash). As purificações por cromatografia radial foram realizadas em um equipamento Chromatotron Harrison Research – Modelo 8924.

As purificações através de destilação horizontal a vácuo foram realizadas em um aparelho de destilação evaporativa horizontal Kugelrohrfen Büchi modelo GKR-50.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (¹H RMN) de 400 e 200MHz e de Carbono (¹³C RMN) 50MHz foram obtidos em espectrômetro Bruker ARX-400 e ARX-200 (DQ-UFSCar), utilizando como solvente CDCl₃ e TMS (padrão interno).

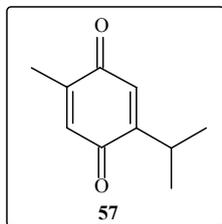
Os espectros de absorção na região do infravermelho foram realizados em um espectrofotômetro Bomem Michelson modelo MB102, em celas de KBr para líquidos (filme) e em pastilhas de KBr para sólidos.

Os pontos de fusão (Pf.) foram determinados num equipamento Micro Química modelo APF-301.

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

6.2 – PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.2.1 – Preparação da 2-isopropil-5-metil-*p*-benzoquinona (57)³¹



A uma solução do timol (**109**) (4,0g, 26,6mmol) em DMF (75mL) à temperatura ambiente, borbulhou-se O₂ diretamente do cilindro. Após ser atingido um fluxo constante do gás, adicionou-se 3 porções de Co(II)-Salen (294mg, 0,906mmol) em intervalos de 3 horas. Após a última adição, a mistura reacional foi agitada por mais 4h, sendo finalizada com a adição de Et₂O (100mL) e HCl (0,1mol/L). A fase orgânica foi extraída em éter (500mL), lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo.

O produto bruto (óleo marrom) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9:1) como eluente, obtendo-se a timoquinona (**37**) (4,03g; 24,47mmol), um sólido amarelo, em 92% de rendimento.

Dados físicos de 57

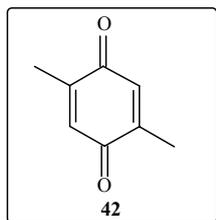
I.V. (pastilha; ν_{max} , cm^{-1}): 2958, 1645, 1614, 1462, 1362, 1250, 1134, 933.

¹H RMN (200MHz, CDCl₃) δ : 6.59 (q, 1H, J=1.6Hz), 6.52 (d, 1H, J=1.2Hz), 3.06 (dhept, 1H, J=6.9 e 1.2Hz), 2.04 (d, 3H, J=1.6Hz), 1.11 (d, 6H, J=6.9Hz).

¹³C RMN (50MHz, CDCl₃) δ : 188.5, 187.4, 154.9, 145.1, 133.8, 130.3, 26.5, 21.3, 15.3.

Pf.: 45,8 – 47,0° C

6.2.2 – Preparação da 2, 5-dimetil-*p*-benzoquinona (**42**)³¹



A uma solução do 2,5-dimetilfenol (**110**) (4,0g, 32,7mmol) em DMF (75mL) à temperatura ambiente, borbulhou-se O₂ diretamente do cilindro. Após ser atingido um fluxo constante do gás, adicionou-se 3 porções de Co(II)-Salen (294mg, 0,906mmol) em intervalos de 3 horas. Após a última adição, a mistura reacional foi agitada por mais 4h, sendo finalizada com a adição de Et₂O (100mL) e HCl (0,1mol/L). A fase orgânica foi extraída em éter (500mL), lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo.

O produto bruto (óleo marrom) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9:1) como eluente, obtendo-se a 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**42**) (3,70g; 27,14mmol), um sólido amarelo, em 83% de rendimento.

Dados físicos de 42

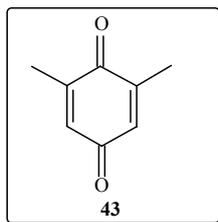
I.V. (pastilha; ν_{max} , cm^{-1}): 2950, 1643, 1610, 1440, 1379, 1254, 1155, 927.

¹H RMN (200MHz, CDCl₃) δ : 6.59 (q, 1H, J=1.6Hz), 2.03 (q, 3H, J=1.6Hz).

¹³C RMN (50MHz, CDCl₃) δ : 188.0, 145.8, 133.3, 15.4.

Pf.: 120,3 – 122,8° C

6.2.3 – Preparação da 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (43) ³¹



A uma solução do 2,6-dimetilfenol (**11**) (4,0g, 32,7mmol) em DMF (75mL) à temperatura ambiente, borbulhou-se O₂ diretamente do cilindro. Após ser atingido um fluxo constante do gás, adicionou-se 3 porções de Co(II)-Salen (294mg, 0,906mmol) em intervalos de 3 horas. Após a última adição, a mistura reacional foi agitada por mais 4h, sendo finalizada com a adição de Et₂O (100mL) e HCl (0,1mol/L). A fase orgânica foi extraída em éter (500mL), lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo.

O produto bruto (óleo marrom) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9:1) como eluente, obtendo-se a 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**43**) (3,92g; 28,78mmol), um sólido amarelo, em 88% de rendimento.

Dados físicos de 43

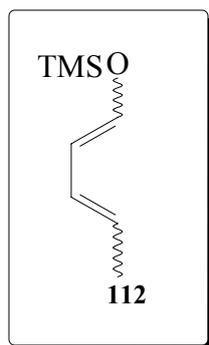
I.V. (*pastilha; ν_{max} , cm⁻¹*): 2950, 1643, 1610, 1489, 1379, 1350, 1253, 1156, 928.

¹H RMN (200MHz, CDCl₃) δ : 6.54 (q, 1H, J=1Hz), 2.05 (d, 3H, J=1Hz).

¹³C RMN (50MHz, CDCl₃) δ : 188.2, 145.8, 133.3, 15.9.

Pf.: 64,9 – 65,9° C

6.2.4 – Tentativa de preparação do 1–trimetilsililóxi–1,3–pentadieno (112)



6.2.4.1 – Tentativa com TMSI^{34, 35}

Sob atmosfera de N₂, em um balão de fundo redondo contendo *trans*-2-pentenal (**80**) (1,96mL, 20mmol) e Et₃N (14,2mL), adicionou-se cloreto de trimetilsilil (6,35mL; 50mmol) sob banho de gelo. Após 15 minutos, adicionou-se uma solução de NaI (7,55g; 50mmol) em acetonitrila (62mL). Agitou-se à temperatura ambiente por 1 hora.

A reação foi finalizada pela adição de H₂O destilada. A mistura resultante foi extraída com hexano (3x). Lavou-se a fase orgânica com solução de NaCl. A fase orgânica resultante foi seca sob Na₂SO₄ anidro e concentrada em um rotaevaporador.

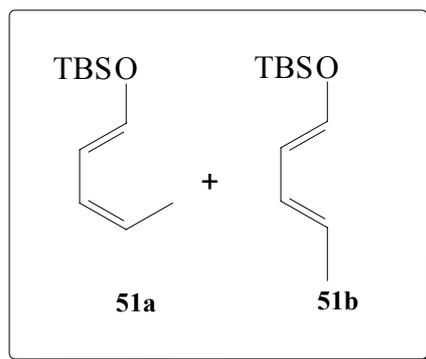
O produto resultante foi purificado por destilação horizontal e analisado por ¹H RMN, onde observou-se a presença dos hidrogênios olefínicos em δ 6,54 – 5,82 ppm e dos hidrogênios das metilas ligadas ao silício em δ 0,08 ppm, não podendo atribuir os demais valores devido às impurezas ainda presentes.

6.2.4.2 – Tentativa com ZnCl₂³⁶

Adicionou-se a um balão, sob atmosfera de N₂, *trans*-2-pentenal (**80**) (0,196mL; 2mmol), Et₃N (0,308mL), benzeno (0,167mL) e ZnCl₂ (0,001g). À mistura, sob agitação, foi adicionado TMSCl (0,110mL; 2mmol) durante 15 minutos.

Após 15 horas, a mistura foi gelada e filtrada para remover Et₃N – HCl. A fase orgânica foi extraída com hexano, seca sob Na₂SO₄ anidro e concentrada em um rotaevaporador. Porém, obteve-se como produto um polímero.

6.2.5 – Preparação do 1-*tert*-butildimetilsililóxi-1,3-pentadieno (**51**)



6.2.5.1 – Tentativa com TBSI^{34, 35}

Sob atmosfera de N₂, em um balão de fundo redondo de duas bocas contendo *trans*-2-pentenal (**80**) (0,196mL; 2mmol) e Et₃N (1,4mL), adicionou-se, através de um saquinho de adição, cloreto de *t*-butildimetilsilil (0,7537g; 5mmol) sob banho de gelo. Após 15 minutos, adicionou-se uma solução de NaI (0,755g; 5mmol) em acetonitrila (6,2mL) e agitou-se à temperatura ambiente por 1h30.

A reação foi finalizada pela adição de H₂O destilada e a fase orgânica extraída com hexano, lavada com solução saturada de NaCl, seca sob Na₂SO₄ anidro e concentrada em um rotaevaporador.

O produto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel dopada com 2% de Et₃N utilizando-se hexano e acetato de etila (9:1) como eluente, fornecendo **51** (0,066g; 0,3mmol) em 16% de rendimento com uma pureza de 40%.

O mesmo procedimento foi utilizado, deixando reagir durante a noite à temperatura ambiente e 4h à temperatura de refluxo e a purificação realizada através de coluna cromatográfica em coluna de sílica gel dopada com 2% de Et₃N utilizando-se hexano e acetato de etila (9:1) como eluente seguida de uma destilação horizontal, porém, não se obteve resultados satisfatórios.

Repetiu-se o mesmo procedimento alterando a base utilizada para piridina (0,2mL; 2,48mmol), também não obtendo resultados satisfatórios.

Sob atmosfera de N₂, foram adicionados TBSCl (3,195g; 20mmol), NaI (3,533g; 20mmol) e 25mL de CH₃CN agitando-se até a dissolução total dos sólidos.

Em um balão de duas bocas, com um funil de adição e sob banho de gelo, adicionou-se *trans*-2-pental (0,783mL; 8mmol; 0,673g), Et₃N (5,68mL; 40mmol) e agitou-se por 15 minutos.

Transferiu-se a solução de TBSI em CH₃CN para o funil de adição e adicionou-se lentamente ao balão contendo *trans*-2-pental e Et₃N.

Após 6 horas de agitação, a reação foi finalizada com água destilada e a fase orgânica extraída com hexano, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada num rotaevaporador.

O produto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel dopada com 2% de Et₃N utilizando-se hexano e acetato de etila (9:1) como eluente.

A mistura obtida foi analisada por CG onde observando 86% de iodeto de *t*-butildimetilsilil que não reagira, e apenas 12% do dieno **51** desejado.

Repetiu-se o procedimento utilizando os reagentes nas seguintes proporções: 1:1,5:5 de *trans*-2-pental, TBSCl e Et₃N, respectivamente. A mistura obtida foi analisada por CG, onde observou-se 74% de iodeto de *t*-butildimetilsilil e 21% do dieno **51**.

Alterou-se então o tempo reacional de 6h para 8h e 21h, porém ainda foi encontrada uma grande quantidade do reagente de silício com o dieno **51**.

Repetiu-se o mesmo procedimento, alterando-se o tempo reacional de 6h para 8h e 21h, porém ainda foi encontrada uma grande quantidade do reagente TBDSI.

Repetiu-se o mesmo procedimento, alterando-se a proporção de Et₃N frente aos demais reagentes, para 1:1,5:3 e 1:1,5:1,5 de *trans*-2-pental, TBSCl e Et₃N, respectivamente; utilizando um tempo reacional de 21h. A análise dos produtos por CG indicou a presença do dieno **51**, com uma pureza de 77 – 83%. A estrutura de **51** foi confirmada por ¹H RMN e ¹³C RMN, sendo que a duplicação de alguns sinais nestes espectros confirma a presença de mais de um isômero na mistura. Não foi possível calcular o rendimento desta reação, pois o produto final não se encontrava totalmente puro, contendo ainda TBSI.

6.2.5.2 – Tentativa com ZnCl₂³⁶

Adicionou-se a um balão de fundo redondo de duas bocas, sob atmosfera de N₂, *trans*-2-pentalal (**80**) (0,196mL; 2mmol), Et₃N (0,308mL), benzeno (1mL) e ZnCl₂ (0,001g). À mistura, sob agitação, TBSCl (0,110mL; 2mmol) foi adicionado lentamente, através de um saquinho de adição. Após 1h30 adicionou-se mais TBSCl (0,1507g; 1mmol) e após 30 minutos mais ZnCl₂ (0,001g) foi adicionado.

Após 6h30, a mistura foi gelada e filtrada para remover Et₃N – HCl. A fase orgânica foi extraída com hexano, seca sob Na₂SO₄ anidro e concentrada em um rotaevaporador.

O produto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel dopada com 2% de Et₃N utilizando-se hexano e acetato de etila (9:1) como eluente, fornecendo **51** (0,022g; 0,1mmol) em 5% de rendimento.

O produto obtido nesta reação foi analisado por CCD e comparado com o produto acima obtido, o que demonstrou serem os mesmos produtos, ambos ainda impuros.

6.2.5.3 – Preparação com triflato de *terc*-butildimetilsilil^{12, 32}

a. Síntese do triflato de *t*-butildimetilsilil³³

A um balão de duas bocas (acoplado a um condensador de refluxo com um tubo secante) contendo TBSCl (5,268g; 34,95mmol); adicionou-se lentamente ácido trifluorometanosulfônico – CF₃SO₃H (3,1mL; 34,95mmol). A mistura reacional de coloração amarela foi aquecida a 60°C por 10h. Após este período, foi resfriada à t.a. e destilada sob pressão reduzida. Obteve-se o TBSOTf (6,20mL; 26,91mmol; 7,113g) (p. e.: 88-90°C, 20mmHg), um líquido incolor fumegante, em 77% de rendimento.

b. Síntese do dieno **11**

A uma solução do *trans*-2-pentalal (**80**) (1,095g; 1,273mL; 13,02mmol) e Et₃N (2,75mL; 19,53mmol) em diclorometano (23mL) a 0°C sob N₂; adicionou-se gota à gota TBSOTf (3,1mL; 13,45mmol; 3,56g). Finalizada a adição, a mistura reacional foi aquecida à temperatura de refluxo e mantida sob agitação durante 4h. A reação foi finalizada pela adição da solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na₂SO₄ e concentrada num rotaevaporador.

O produto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9,5:0,5) como eluente, fornecendo **51a,b** em 82% de

rendimento (2,118g; 10,68mmol) com 95% de pureza, numa proporção de 2,1:1 de **51a:51b** (determinada por ^1H RMN).

Dados físicos de 51a

I.V. (*filme*; ν_{max} , cm^{-1}) : 2959, 2933, 2862, 1654, 1611, 1256, 1174, 840, 786.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 6.54 (d hept., 1H, J=11.0 e 0.5Hz), 5.97 (td, 1H, J=11.4 e 0.8Hz), 5.84-5.91 (m, 2H), 5.26 (dqt, 1H, J=10.4, 7.0 e 0.6Hz), 1.68 (ddd, 3H, J=7.0, 1.7 e 0.5Hz), 0.93 (s, 9H), 0.16 (s, 6H) e 0.14 (s, 6H).

^{13}C RMN (50MHz, CDCl_3) δ : 144.4, 125.1, 121.1, 109.1, 25.7, 22.6, 13.1, -3.6 e -5.3.

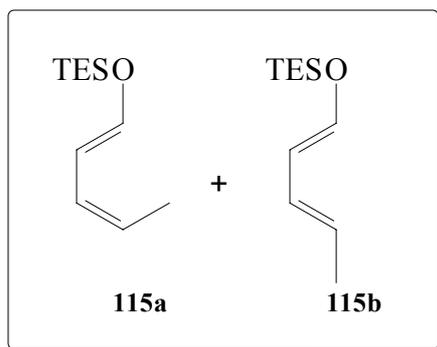
Dados físicos de 51b

I.V. (*filme*; ν_{max} , cm^{-1}) : 2959, 2933, 2862, 1654, 1611, 1256, 1174, 840, 786.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 6.46 (d sext., 1H, J=11.8 e 0.7Hz), 5.68 (tlargo, 1H, J=11.4Hz), 5.84-5.91 (m, 2H), 5.45 (dqt, 1H, J=15.0, 6.7 e 0.7Hz), 1.71 (ddd, 3H, J=6.6, 1.6 e 0.7Hz), 0.91 (s, 9H), 0.16 (s, 6H) e 0.14 (s, 6H).

^{13}C RMN (50MHz, CDCl_3) δ : 142.6, 127.1, 123.7, 113.6, 25.7, 22.6, 14.1, -3.6 e -5.3.

6.2.6 – Preparação do 1–trietsilsilóxi–1,3–pentadieno (**115**)^{12, 32}



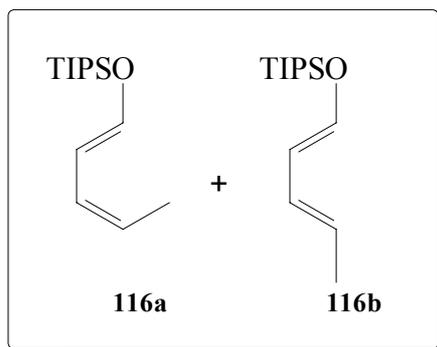
a. Síntese do triflato de trietilsilil

A um balão de duas bocas (acoplado a um condensador de refluxo com um tubo secante) contendo cloreto de trietilsil (2,93mL; 17,47mmol); adicionou-se lentamente ácido trifluorometanosulfônico – CF₃SO₃H (1,55mL; 17,47mmol). A mistura reacional de coloração amarela foi aquecida a 60°C por 10h. Após este período, foi resfriada à t.a. e destilada sob pressão reduzida. Obteve-se o TESOTf (3,00g; 11,26mmol), um líquido incolor fumegante, em 65% de rendimento.

b. Síntese do dieno **115**

A uma solução do *trans*-2-pentenal (**80**) (0,917g; 1,10mL; 10,90mmol) e Et₃N (2,30mL; 16,35mmol) em diclorometano (19mL) a 0°C sob N₂; adicionou-se gota à gota TESOTf (3,00g; 11,26mmol). Finalizada a adição, a mistura reacional foi aquecida à temperatura de refluxo e mantida sob agitação durante 4h. A reação foi finalizada pela adição da solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na₂SO₄ e concentrada num rotaevaporador.

O produto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9,5:0,5) como eluente, fornecendo **115a,b** em 74% de rendimento (1,600g; 8,07mmol) numa proporção de 2,4:1 de **115a:115b** (determinada por ¹H RMN).

6.2.7 – Preparação do 1–triisopropilsilóxi–1,3–pentadieno (116)^{12, 32}**a. Síntese do triflato de triisopropilsilil**

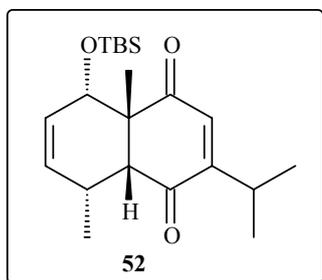
A um balão de duas bocas (acoplado a um condensador de refluxo com um tubo secante) contendo cloreto de triisopropilsilil (7,98mL; 37,24mmol); adicionou-se lentamente ácido trifluorometanosulfônico – CF₃SO₃H (3,50mL; 39,34mmol). A mistura reacional de coloração amarela foi aquecida a 60°C por 10h. Após este período, foi resfriada à t.a. e destilada sob pressão reduzida. Obteve-se o TIPSOTf (6,28g; 20,48mmol), um líquido incolor fumegante, em 55% de rendimento.

b. Síntese do dieno 116

A uma solução do *trans*-2-pentenal (**80**) (1,228g; 1,43mL; 14,56mmol) e Et₃N (3,04mL; 21,83mmol) em diclorometano (29mL) a 0°C sob N₂; adicionou-se gota à gota TIPSOTf (4,607g; 15,02mmol). Finalizada a adição, a mistura reacional foi aquecida à temperatura de refluxo e mantida sob agitação durante 4h. A reação foi finalizada pela adição da solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na₂SO₄ e concentrada num rotaevaporador.

O produto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9,5:0,5) como eluente, fornecendo **116a,b** em 90% de rendimento (3,150g; 13,10mmol) numa proporção de 2,4:1 de **116a:116b** (determinada por ¹H RMN).

6.2.8 – Preparação do (±)-(1R, 6R, 7S, 10R)-4-isopropil-1,7-dimetil-10-terc-butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2,5-dienona (**52**)¹²



6.2.8.1 – Reações Catalíticas

a. À timoquinona (**37**) (60mg, 0,36mmol) em CH₂Cl₂ anidro (0,71mL) à temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂, adicionou-se ZnCl₂ (54mg, 0,36mmol) através de um saquinho de adição. Após agitação por um período de 40 minutos, adicionou-se lentamente a mistura diastereoisomérica dos sililóxi-dienos **51a,b** (71mg, 0,36mmol). Após 20h de agitação, a mistura reacional de coloração verde (em alguns casos marrom) foi finalizada pela adição de uma solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com Na₂SO₄ e concentrada num rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (98 : 2) como eluente, obtendo-se o cicloaduto **52** (8mg, 0,02mmol), um óleo viscoso amarelo, em 6% de rendimento (97% de pureza por C.G.).

b. Idem procedimento (**a**), variando-se a proporção timoquinona (**37**)/ dienos **51a,b** ⇒ **1** : **3**. Quantidades empregadas: timoquinona (**37**) (100mg, 0,61mmol); CH₂Cl₂ (1,2mL); ZnCl₂ (91,5mg, 0,61mmol); dienos **51a,b** (0,36g, 1,83mmol). Tempo reacional: 50h. Rendimento de **52** após purificação: 17% (38mg, 0,10mmol).

c. Idem procedimento (**a**), variando-se a proporção timoquinona (**2**)/ dienos **51a,b** ⇒ **1** : **5**. Quantidades empregadas: timoquinona (**2**) (100mg, 0,61mmol); CH₂Cl₂ (1,2mL); ZnCl₂ (91,5mg, 0,61mmol); dienos **51a,b** (0,61g, 3,05mmol). Tempo reacional: 71h. Rendimento de **52** após purificação: 31% (69mg, 0,19mmol).

d. Idem procedimento (**a**), variando-se a proporção timoquinona (**2**)/ dienos **51a,b** ⇒ **1** : **8.5**. Quantidades empregadas: timoquinona (**2**) (100mg, 0,61mmol); CH₂Cl₂ (1,2mL); ZnCl₂

(91,5mg, 0,61mmol); dienos **51a,b** (1,03g, 5,18mmol). Tempo reacional: 22h. Rendimento de **52** após purificação: 80% (179mg, 0,49mmol).

6.2.8.2 – Reações Térmicas

a. Em um balão reacional de duas bocas de 50mL acoplado a um condensador de refluxo, à temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂, adicionou-se timoquinona (**37**) (378mg, 2,3mmols), tolueno (3,83mL) e a mistura diastereoisomérica dos dienos **51a,b** (2,275g, 11,5mmol). Completada a adição, a mistura reacional de coloração amarela foi aquecida à temperatura de refluxo do sistema (~110°C) e mantida sob agitação por 70 horas. Após esse período, foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente evaporado. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9.8 : 0.2) como eluente, obteve-se o cicloaduto **52** (149mg, 0,414mmol) (óleo viscoso amarelo) em 18% de rendimento (88% de pureza por CG).

b. À uma solução da timoquinona (**37**) (378mg, 2,3mmol) em tolueno (3,83mL) à temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂, adicionou-se a mistura diastereoisomérica dos dienos **51a,b** (2,275g, 11,5mmol). Completada a adição, a mistura reacional de coloração amarela foi transferida para uma ampola de vidro, congelada em N₂ líquido e a ampola, selada à vácuo. A mistura foi aquecida a uma temperatura de ~110°C em uma estufa, por 72 horas. Após esse período, resfriou-se a mistura à temperatura ambiente, abriu-se a ampola e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9.8 : 0.2) como eluente, obteve-se o cicloaduto **52** (571mg, 1,59mmol) em 69% de rendimento.

c. Idem procedimento (**b**), variando-se a proporção timoquinona (**2**)/ dienos **51a,b** ⇒ **1 : 3,5**. Quantidades empregadas: timoquinona (**2**) (156mg, 0,95mmol); tolueno (1,58mL); dienos **51a,b** (660mg, 3,325mmol). Tempo reacional: 72h. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9.8 : 0.2) como eluente, obteve-se o cicloaduto **52** (205mg, 0,57mmol) em 60% de rendimento.

d. Idem procedimento (**b**), variando-se a proporção timoquinona (**2**)/ dienos **51a,b** ⇒ **1 : 2,5**. Quantidades empregadas: timoquinona (**2**) (156mg, 0,95mmol); tolueno (1,58mL); dienos **51a,b** (472mg, 2,37mmol). Tempo reacional: 72h. Após purificação por cromatografia em

coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9.8 : 0.2) como eluente, obteve-se o cicloaduto **52** (232mg, 0,65mmol) em 68% de rendimento.

Dados físicos de 52

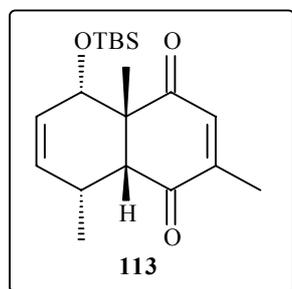
I.V. (*filme; ν_{max} , cm^{-1}*) : 2961, 2859, 1706, 1678, 1464, 1374, 1259, 1064, 838, 778, 669.

1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ : 6.26 (d, 1H, J=1.5Hz), 5.73-5.76 (m, 1H), 5.56 (ddd, 1H, J=10.1, 4.5 e 3.1Hz), 3.86 (d, 1H, J=4.2Hz), 2.98 (dhept., 1H, J=6.9 e 1.5Hz), 2.87 (dd, 1H, J= 4.9 e 0.8Hz), 2.44-2.48 (m, 1H), 1.41 (d, 3H, J=7.5Hz), 1.29 (s, 3H), 1.09 (d, 3H, J=6.8Hz), 1.01 (d, 3H, J=6.9Hz), 0.72 (s, 9H), -0.10 (s, 3H) e -0.35 (s, 3H).

^{13}C RMN (50MHz, $CDCl_3$) δ : 201.9, 198.8, 163.4, 132.9, 132.2, 125.0, 71.4, 54.9, 54.7, 28.6, 27.9, 25.5, 22.7, 21.5, 19.4, 17.1, 14.1, -4.6 e -5.2.

Análise Elementar: $C_{21}H_{34}O_3Si$: Calculado – C: 69,56 e H: 9,45; Obtido – C:70,68 e H: 9,64

6.2.9 – Preparação do (±)-(1R, 6R, 7S, 10R)-1, 4, 7-trimetil-10-terc-butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2,5-dienona (113)



6.2.9.1 – Reações Catalíticas

a. Idem procedimento **6.2.8.1d** empregando 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**42**) (83mg, 0,61mmol), CH₂Cl₂ anidro (1,2mL), ZnCl₂ (91,5mg, 0,61mmol) e a mistura diastereoisomérica dos sililóxi-dienos **51a,b** (71mg, 0,36mmol). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (98 : 2) como eluente. A fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, seca com Na₂SO₄ anidro e evaporada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (98 : 2) como eluente, obtendo-se o cicloaduto **113** (151mg, 0,45mmol), um sólido amarelo, em 74% de rendimento (95% de pureza por C.G.).

6.2.9.2 – Reações Térmicas

a. Idem procedimento **6.2.9.2a** empregando 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**42**) (313mg, 2,3mmols), tolueno (3,83mL) e a mistura diastereoisomérica dos dienos **51a,b** (2,275g, 11,5mmol). Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9.8 : 0.2) como eluente, obteve-se o cicloaduto **113** (100mg, 0,299mmol) (sólido amarelo) em 13% de rendimento (87% de pureza por C.G.).

b. Idem procedimento **6.2.8.2b** empregando 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**42**) (313mg, 2,3mmols), tolueno (3,83mL) e a mistura dos dienos **51a,b** (2,275g, 11,5mmol). Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9.8 : 0.2) como eluente, obteve-se o cicloaduto **113** (739mg, 2,21mmol) em 96% de rendimento.

c. Idem procedimento **6.2.9.2b**, variando-se a proporção 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**6**)/ dienos **51a,b** \Rightarrow **1** : **3,5**. Quantidades empregadas: 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**6**) (129mg, 0,95mmol); tolueno (1,58mL); dienos **51a,b** (660mg, 3,325mmol). Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9.8 : 0.2) como eluente, obteve-se o cicloaduto **113** (172mg, 0,51mmol) em 54% de rendimento.

d. Idem procedimento **6.2.9.2b**, mediante variação na proporção 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**6**)/ dienos **51a,b** \Rightarrow **1** : **2,5**. Quantidades empregadas: 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (**6**) (129mg, 0,95mmol); tolueno (1,58mL); dienos **51a,b** (471mg, 2,375mmol). Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9.8 : 0.2) como eluente, obteve-se o cicloaduto **113** (286mg, 0,85mmol) em 90% de rendimento.

Dados físicos de 113

I.V. (*filme*; ν_{max} , cm^{-1}): 2954, 2848, 1706, 1677, 1463, 1374, 1260, 1065, 838, 781.

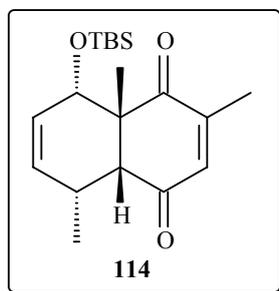
¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ : 6.41 (q, 1H, J=1.5Hz), 5.73 (d, 1H, J= 10.1), 5.55 (ddd, 1H, J=10.1, 4.5 e 3.1Hz), 3.84 (dd, 1H, J=4.5 e 1.5Hz), 2.88 (dd, 1H, J= 4.9 e 1.0Hz), 2.44-2.50 (m, 1H), 1.96 (d, 3H, J=1.5Hz), 1.44 (d, 3H, J=7.6Hz), 1.29 (s, 3H), 0.76 (s, 9H), -0.04 (s, 3H) e -0.10 (s, 3H).

¹³C RMN (50MHz, CDCl₃) δ : 201.3, 198.6, 153.7, 136.4, 132.8, 124.8, 71.2, 54.7, 53.2, 28.5, 25.4, 19.0, 17.6, 17.1, 16.3, -4.6 e -5.4.

Pf.: 52-53,7°C

Análise Elementar: C₁₉H₃₀O₃Si. Calculado – C: 68,22 e H: 9,04; Obtido – C:68,82 e H: 9,17

6.2.10 – Preparação do (±)-(1R, 6R, 7S, 10R)-1, 3, 7-trimetil-10-terc-butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2,5-dienona (**114**)



6.2.10.1 – Reações Catalíticas

a. Idem procedimento **6.2.8.1a** empregando 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**43**) (83mg, 0,61mmol), CH₂Cl₂ anidro (1,2mL), ZnCl₂ (91,5mg, 0,61mmol) e a mistura diastereoisomérica dos sililóxi-dienos **51a,b** (71mg, 0,36mmol). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (98 : 2) como eluente, obtendo-se o cicloaduto **114** (131mg, 0,39mmol), um sólido branco, em 64% de rendimento (90% de pureza por C.G.).

6.2.10.2 – Reações Térmicas

a. Idem procedimento **6.2.8.2a** empregando 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**43**) (313mg, 2,3mmols), tolueno (3,83mL) e a mistura diastereoisomérica dos dienos **51a,b** (2,275g, 11,5mmol). Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9.8 : 0.2) como eluente, obteve-se o cicloaduto **114** (162mg, 0,483mmol) (sólido branco) em 21% de rendimento (81% de pureza por C.G.).

b. Idem procedimento **6.2.8.2b** empregando 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**43**) (313mg, 2,3mmols), tolueno (3,83mL) e a mistura diastereoisomérica dos dienos **51a,b** (2,275g, 11,5mmol). Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9.8 : 0.2) como eluente, obteve-se o cicloaduto **114** (669mg, 2,00mmol) em 87% de rendimento.

c. Idem procedimento **6.2.10.2b**, variando-se a proporção 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**43**)/dienes **51a,b** ⇒ **1** : **3,5**. Quantidades empregadas: 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**43**) (129mg, 0,95mmol); tolueno (1,58mL); dienos **51a,b** (660mg, 3,325mmol). Tempo reacional: 72h.

Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9.8 : 0.2) como eluente, obteve-se o cicloaduto **114** (229mg, 0,68mmol) em 72% de rendimento.

d. Idem procedimento **6.2.10.2b**, variando-se a proporção 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**43**)/dienos **51a,b** \Rightarrow **1** : **2,5**. Quantidades empregadas: 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (**43**) (129mg, 0,95mmol); tolueno (1,58mL); dienos **51a,b** (471mg, 2,375mmol). Tempo reacional: 72h. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9.8 : 0.2) como eluente, obteve-se o cicloaduto **114** (226mg, 0,67mmol) em 71% de rendimento.

Dados físicos de 114

I.V. (*filme; ν_{max} , cm^{-1}*) : 2958, 2855, 1675, 1461, 1251, 1050, 831, 779.

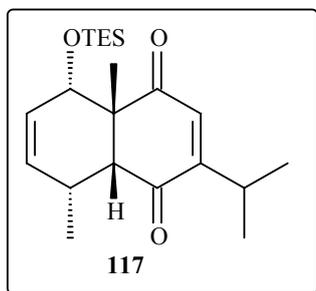
1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ : 6.58 (d, 1H, J=1.5Hz), 5.73 (d, 1H, J= 10.1), 5.63 (ddd, 1H, J=10.1, 4.4 e 3.1Hz), 3.85 (d, 1H, J=4.4), 2.90 (d, 1H, J= 4.9), 2.43-2.49 (m, 1H), 1.92 (d, 3H, J=1.5Hz), 1.45 (d, 3H, J=7.6Hz), 1.32 (s, 3H), 0.73 (s, 9H), -0.03 (s, 3H) e -0.13 (s, 3H).

^{13}C RMN (50MHz, $CDCl_3$) δ : 202.1, 197.7, 147.4, 141.1, 133.1, 125.1, 71.6, 54.2, 53.4, 28.8, 25.5, 19.4, 17.8, 17.2, 16.2, -4.6 e -5.2.

Pf.: 111,1-113,4°C

Análise Elementar: $C_{19}H_{30}O_3Si$. Calculado – C: 68,22 e H: 9,04; Obtido – C:68,00 e H: 9,21

6.2.11 – Preparação do (±)-(1R, 6R, 7S, 10R)-4-isopropil-1,7-dimetil-10-trietilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2,5-dienona (117)



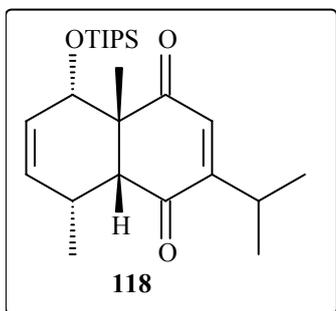
6.2.11.1 – Reação Catalítica

Idem procedimento **6.2.8.1d** empregando timoquinona (**37**)/ dienos **115a,b** \Rightarrow **1** : **8.5**.
 Quantidades empregadas: timoquinona (**37**) (63mg, 0,39mmol); CH₂Cl₂ (0,8mL); ZnCl₂ (58mg, 0,39mmol); dienos **115a,b** (658mg, 3,31mmol). Tempo reacional: 22h. Rendimento de **117** após purificação: 10% (14mg, 0,04mmol).

6.2.11.2 – Reação Térmica

Idem procedimento **6.2.8.1d** empregando timoquinona (**37**)/ dienos **X** \Rightarrow **1** : **2,5**.
 Quantidades empregadas: timoquinona (**37**) (63mg, 0,39mmol); tolueno (0,8mL); dienos **115a,b** (193mg, 0,98mmol). Tempo reacional: 72h. Não obteve-se o cicloaduto **117**.

6.2.12 – Preparação do (±)-(1R, 6R, 7S, 10R)-4-isopropil-1,7-dimetil-10-triisopropilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2,5-dienona (118)



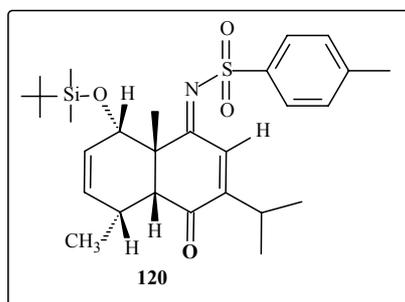
6.2.12.1 – Reação Catalítica

Idem procedimento **6.2.8.1d** empregando timoquinona (**37**)/ dienos **116a,b** ⇒ **1** : **8.5**.
 Quantidades empregadas: timoquinona (**37**) (63mg, 0,39mmol); CH₂Cl₂ (0,8mL); ZnCl₂ (58mg, 0,39mmol); dienos **116a,b** (796mg, 3,31mmol). Tempo reacional: 22h. Rendimento de **118** após purificação: 5% (8mg, 0,02mmol).

6.2.12.2 – Reação Térmica

Idem procedimento **6.2.8.1d** empregando timoquinona (**37**)/ dienos **116a,b** ⇒ **1** : **2,5**.
 Quantidades empregadas: timoquinona (**2**) (63mg, 0,39mmol); tolueno (0,8mL); dienos **116a,b** (236mg, 0,98mmol). Tempo reacional: 72h. Não obteve-se o cicloaduto **118**.

6.2.13 – Preparação do (±)-(1R, 6R, 7S, 10R)-4-isopropil-1,7-dimetil-10-terc-butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2-N-tosil-5-enona (**120**)



a. A uma solução da N-tosilimina da timoquinona **119** (686mg, 2,2mmols) em diclorometano (5mL) à temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂, adicionou-se a mistura diastereoisomérica dos dienos **51a,b** (844mg, 4,2mmol). Completada a adição, a mistura reacional de coloração amarela foi mantida sob agitação por 72h; porém observou-se por CCD a presença dos materiais de partida.

b. Em um balão reacional de duas bocas de 50mL acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se a uma solução da N-tosilimina da timoquinona **119** (686mg, 2,2mmols) em diclorometano (5mL) à temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂, a mistura diastereoisomérica dos dienos **51a,b** (844mg, 4,2mmol). Completada a adição, a mistura reacional de coloração amarela foi aquecida à temperatura de refluxo do sistema (~40°C) e mantida sob agitação por 72h; mas ainda observou-se por CCD a presença dos materiais de partida.

c. Em um balão reacional de duas bocas de 50mL acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se a uma solução da N-tosilimina da timoquinona **119** (686mg, 2,2mmols) em tolueno (5mL) à temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂, a mistura diastereoisomérica dos dienos **51a,b** (844mg, 4,2mmol). Completada a adição, a mistura reacional de coloração amarela foi aquecida à 90°C e mantida sob agitação por 36h. Após esse período, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel flash utilizando-se diclorometano e hexano (7:3) como eluente, obteve-se o cicloaduto **120** (770mg, 1,5mmol) (óleo viscoso amarelo) em 68% de rendimento.

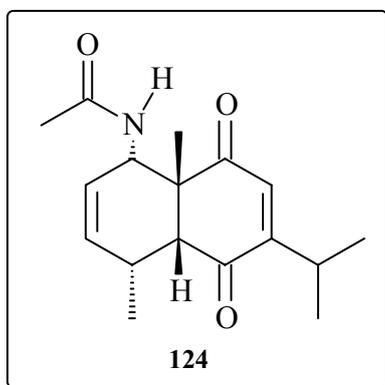
Dados físicos de 120

I.V. (*filme; ν_{max} , cm^{-1}*) : 2958, 2858, 1707, 1615, 1657, 1568, 1466, 1319, 1257, 1156, 1060, 859, 779, 704.

1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.89 (d, 2H, $J=8.2Hz$), 7.65 (d, 1H, $J=1.5Hz$), 7.33 (d, 2H, $J=8.2Hz$), 5.71 (d, 1H, $J=10.2Hz$), 5.57 (ddd, 1H, $J=3.0$; 4.7Hz e 10.2Hz), 3.78 (d, 1H, $J=4.4Hz$), 3.04 (dhept, 1H, $J=1.5$ e 6.7Hz), 2.44 (s, 1H), 2.79 (dd, 1H, $J=0.8$ e 5.0Hz), 2.44 (1H), 1.40 (d, 3H, $J=7.4Hz$), 1.31 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, $J=6.7Hz$), 1.03 (d, 3H, $J=6.7Hz$), 0.74 (s, 9H), -0.06 (s, 3H) e -0.08 (s, 3H)

^{13}C RMN (50MHz, $CDCl_3$) δ : 197.8, 181.4, 162.8, 143.4, 139.0, 132.7, 129.4, 127.1, 126.6, 125.3, 72.8, 54.8, 54.0, 29.0, 28.8, 25.7, 21.5, 21.4, 21.1, 19.1, 17.8, 17.0, -4.4 e -5.0.

6.2.14 – Preparação do (±)-(1R, 6R, 7S, 10R)-4-isopropil-1,7-dimetil-10-acetamida-biciclo-[4.4.0]-8-decen-2,5-dienona (**124**)²²



a. Em um balão de duas bocas acoplado a um condensador de refluxo, *trans*-2-pentenal (**80**) (0,1mL; 1mmol), acetamida (**81**) (60mg; 2,6mmol), timoquinona (**37**) (113mg; 0,7mmol), anidrido acético (0,1mL; 1mmol) e ácido *p*-tolueno sulfônico (1% mol) e DMF (1mL) foram aquecidos à 90°C. Após 22h a reação foi finalizada com a adição de 5mL de solução saturada de NH₄Cl. A fase orgânica foi extraída com éter etílico, seca sob agitação com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (7:3) como eluente, obteve-se o cicloaduto **19** (69mg, 0,24mmol) (sólido amarelo) em 34% de rendimento.

b. As mesmas quantidades de reagentes foram empregadas, transferindo a mistura reacional para uma ampola de vidro que foi congelada em N₂ líquido selada à vácuo. A mistura foi aquecida a uma temperatura de ~90°C em estufa, por 22 horas. No final deste período, adicionou-se 5mL de solução saturada de NH₄Cl. A fase orgânica foi extraída com éter etílico, seca sob agitação com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (7:3) como eluente, obteve-se o cicloaduto **124** (126mg, 0,43mmol) (sólido amarelo) em 62% de rendimento.

Dados físicos de 124

I.V. (*filme; ν_{max} , cm^{-1}*) : 3396, 3034, 2970, 1750, 1682, 1611, 1039, 915, 727, 598.

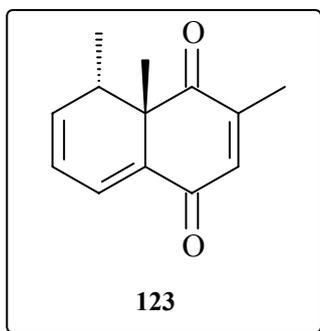
1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7,12 (d, 1H, J=9,9), 6,41 (d, 1H, J=0,9), 5,59 (dt, 1H, J=2,8 e 10,1), 5,52 (dt, 1H, J=1,8 e 10,1), 4,57 (ddd, 1H, J=2,8; 4,7 e 9,9), 3,18 (d, 1H, J=8,2), 2,99 (d hept, 1H, J=0,9 e 6,8), 2,73 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,14 (t, 6H, J= 6,8) e 0,82 (d, 3H, J=7,6).

^{13}C RMN (50MHz, $CDCl_3$) δ : 200,6; 185,0; 148,1; 140,8; 139,9; 133,8; 130,1; 121,6; 49,0; 37,0; 25,5; 16,6 e 13,3.

Pf.: 115 – 117°C

Análise Elementar: $C_{17}H_{23}NO_3$: Calculado – C: 70,56 e H: 8,01; Obtido – C:70,37 e H: 8,10

6.2.15 – Preparação do (±)-(1S, 10R)-1, 3, 10-trimetil-biciclo-[4.4.0]-dec-3, 6, 8-trien-2,5-diona (**123**)²²



a. Em um balão de duas bocas acoplado a um condensador de refluxo, *trans*-2-pentenal (**80**) (0,1mL; 1mmol), acetamida (**81**) (60mg; 2,6mmol), 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (**43**) (107mg; 0,78mmol), anidrido acético (0,1mL; 1mmol) e ácido *p*-tolueno sulfônico (1% mol) e N-metil-pirrolidona (1mL) foram aquecidos à 120°C. Após 24h a reação foi finalizada adicionando-se 5mL de solução saturada de NH₄Cl. A fase orgânica foi extraída com hexano, por meio de extração contínua durante 2 dias, seca sob agitação com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9,5:0,5) como eluente, obteve-se o composto **123** (34mg, 0,17mmol) (óleo amarelo viscoso) em 22% de rendimento.

b. As mesmas quantidades de reagentes foram empregadas, transferida para uma ampola de vidro, congelada em N₂ líquido e selada à vácuo. A mistura foi aquecida a ~120°C em estufa. Após 24 horas a reação foi finalizada, adicionando-se 5mL de solução saturada de NH₄Cl. A fase orgânica foi extraída com hexano, por meio de extração contínua durante 2 dias, seca sob agitação com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9,5:0,5) como eluente, obteve-se o composto **123** (68mg, 0,34mmol) (óleo amarelo viscoso) em 43% de rendimento.

Dados físicos de 123

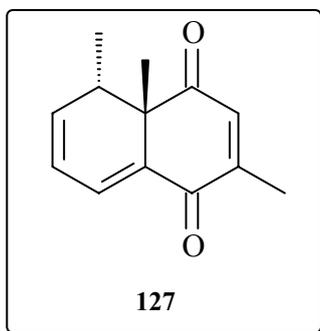
I.V. (filme; ν_{max} , cm^{-1}) : 2969, 2935, 1685, 1656, 1552, 1296.

1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7,08 (dd, 1H, J=5,4 e 1,0), 6,83 (q, 1H, J=1,4), 6,30 (ddd, 1H, J=9,6; 6,5 e 1,0), 6,13 (dd, 1H, J=9,6 e 5,5), 2,87 (quint, 1H, J=6,5), 2,06 (d, 3H, J=1,4), 1,35 (s, 3H), 0,84 (d, 3H, J=6,5).

^{13}C RMN (50MHz, $CDCl_3$) δ : 200,6; 185,0; 148,1; 140,8; 139,9; 133,8; 130,1; 121,6; 49,0; 37,0; 25,5; 16,6 e 13,3.

Análise Elementar: $C_{13}H_{14}O_2$: Calculado – C: 77,20 e H: 6,98; Obtido – C:74,61 e H: 8,80

6.2.16 – Preparação do (±)-(1S, 10R)-1, 4, 10-trimetil-biciclo-[4.4.0]- dec-3, 6, 8-trien-2,5-diona (127)



a. Idem procedimento **6.2.15a** empregando *trans*-2-pentenal (**80**) (0,1mL; 1mmol), acetamida (**81**) (60mg; 2,6mmol), 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (**42**) (107mg; 0,78mmol), anidrido acético (0,1mL; 1mmol) e ácido *p*-tolueno sulfônico (1% mol) e N-metil-pirrolidona (1mL). Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9,5:0,5) como eluente, obteve-se o composto **127** (16mg, 0,08mmol) (óleo amarelo viscoso) em 10% de rendimento.

b. Idem procedimento **6.2.15b** empregando as mesmas quantidades e reagentes do item **6.2.16a**. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano e acetato de etila (9,5:0,5) como eluente, obteve-se o composto **127** (36mg, 0,18mmol) (óleo amarelo viscoso) em 23% de rendimento.

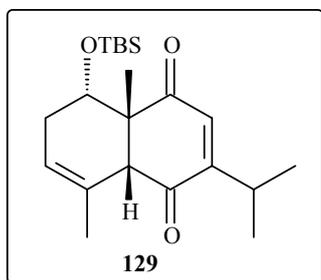
Dados físicos de 127

I.V. (*filme*; ν_{max} , cm^{-1}): 2961, 2925, 1675, 1619, 1551, 1261.

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

Análise Elementar: C₁₃H₁₄O₂: Calculado – C: 77,20 e H: 6,98; Obtido – C:83,38 e H: 5,27

6.2.17 – Tentativa de preparação do (±)-(1R, 6R, 10R)-4-isopropil-1,7-dimetil-10-terc-butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-7-decen-2,5-dienona (129)⁴⁶



6.2.17.1 – Procedimento empregando RhCl_3 como catalisador

Sob atmosfera de N_2 , a uma solução do cicloaduto **52** (100mg, 0,276mmol) em diclorometano (6mL), através de um saquinho de adição adicionou-se RhCl_3 (6mg, 0,028mmol) a temperatura ambiente. Após 12h de reação, analisou-se o produto bruto por CCD e por CG e nenhuma modificação foi observada. Evaporou-se o solvente da reação, adicionou-se etanol (6mL) e aqueceu-se o meio reacional a temperatura de refluxo por 24h sem nenhuma alteração no material de partida. Alterou-se o solvente para, aquecendo-se o sistema a 110°C e após 12h obteve-se apenas um polímero.

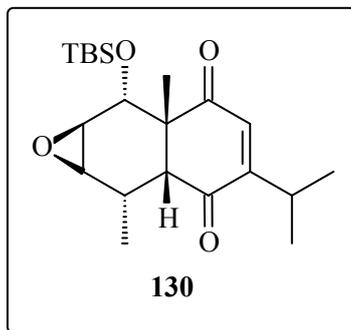
6.2.17.2 – Procedimento empregando $\text{RhCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ como catalisador

Repetiu-se o procedimento **6.2.17.1** empregando as mesmas quantidades de reagentes, alterando o catalisador para $\text{RhCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (26mg, 0,028mmol) sem resultados satisfatórios.

6.2.17.3 – Procedimento empregando o catalisador de Grubb's

Repetiu-se o procedimento **6.2.17.1** empregando as mesmas quantidades de reagentes, alterando o catalisador para o catalisador de Grubb's (22mg, 0,028mmol) sem resultados satisfatórios.

6.2.18 – Preparação do (±)-(1R, 6R, 7S, 8R, 9R, 10R)-8, 9-epóxi-4-isopropil-1,7-dimetil-10-*terc*-butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-dec-2,5-dienona (130) ⁴⁷



A uma solução do cicloaduto **52** (93mg, 0,265 mmol) em acetona (1,1mL), adicionou-se NaHCO₃ (179mg, 2.12mmol), água destilada (1,1mL) e oxone (490mg; 0,795mmol). A mistura reacional heterogênia foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas e finalizada com a adição de água destilada após este tempo. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado num rotaevaporador. Após purificação utilizando o Chromatotron® e hexano e acetato de etila (9,5:0,5) como eluente obteve-se o epóxido **130** (52mg, 138mmol) em 52% de rendimento e 98% de pureza determinada por CG, recuperando-se 35% do cicloaduto **52** (33mg, 0,087mmol).

Dados físicos de 130

I.V. (*pastilha*, ν_{max} , cm^{-1}): 2931, 2962, 1706, 1677, 831, 751.

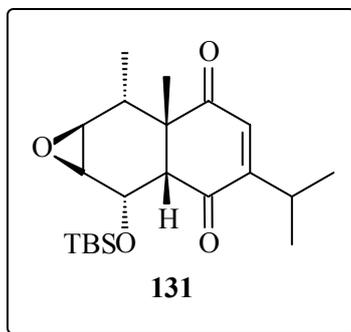
¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ : 6.19 (d, 1H, J=1.5), 4.00 (d, 1H, J=0.9), 3.22 (d, 1H, J=3.8), 2.97 (dd, 1H, J=3.8 e 1.1), 2.95 (dhept., 1H, J=6.8 e 1.5), 2.76 (dd, 1H, J= 4.4 e 0.9), 2.20 (ddq, 1H, J= 7.5, 4.4 e 1.1), 1.40 (d, 3H, J=7.6), 1.32 (s, 3H), 1.07 (d, 3H, J=6.8), 1.00 (d, 3H, J=6.8), 0.73 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

¹³C RMN (50MHz, CDCl₃) δ : 201.2, 200.2, 162.5, 132.2, 71.0, 56.8, 56.0, 55.8, 54.9, 27.9, 25.4, 21.2, 19.7, 19.0, 17.7, 16.5, -5.1.

Pf.: 99,6°C – 101,3°C

Análise Elementar: C₂₁H₃₄O₄Si: Calculado – C: 66,62 e H: 9,05; Obtido – C:66,28 e H: 8,71

6.2.19 – Preparação do (±)-(1R, 6R, 7S, 8S, 9S, 10R)-8, 9-epóxi-4-isopropil-1,10-dimetil-7-*terc*-butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-dec-2,5-dienona (131)



Idem ao procedimento **6.2.18** empregando o cicloaduto **52** (93mg, 0,265 mmol) proveniente de uma reação de Diels-Alder térmica (procedimento **6.2.8.2**). Após purificação utilizando o Chromatotron®, empregando hexano e acetato de etila (9,5:0,5) como eluente obteve-se o epóxido **131** (4mg, 0,011mmol) em 4% de rendimento, o epóxido **130** (45mg, 0,119 mmol) em 45% de rendimento por CG e recuperando-se 30% do cicloaduto **52** (28mg, 0,080mmol).

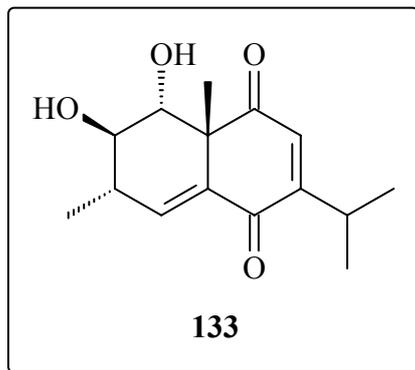
Dados físicos de 131

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ : 6.37 (d, 1H, J=1.2), 4.45 (dd, 1H, J= 4.3 e 1.9), 3.09 (dd, 1H, J=4.0 e 1.9), 3.12 (d, 1H, J=4.0), 2.91 (dhept., 1H, J=6.8 e 1.2), 2.79 (d, 1H, J= 4.3), 1.84 (q, 1H, J=7.8), 1.48 (d, 3H, J=7.8), 1.33 (s, 3H), 1.10 (d, 3H, J=6.8), 1.09 (d, 3H, J=6.8), 0.80 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.14 (s, 3H).

¹³C RMN (50MHz, CDCl₃) δ : 201.7, 199.4, 157.0, 135.0, 68.5, 58.0, 56.8, 55.0, 47.2, 38.9, 29.0, 26.6, 25.6, 22.7, 19.4, 17.9, 14.3, -5.0, -5.2.

Pf.: 98,4°C – 102,1°C

6.2.20 – Preparação do (±)-(1R, 8S, 9R, 10R)-4-isopropil-9,10-diol-1,8-dimetilbiciclo-[4.4.0]-6-decen-2,5-dienona (133)



Sob atmosfera de N₂, THF (0,5mL), diisopropilamina (0,02mL; 0,149mmol) e BuLi 1,6M (0,085mL) foram misturados a 0°C. Após 30 min resfriou-se a reação a -30°C e adicionou-se lentamente uma solução do epóxido **130** (45mg, 0,119mmol) em THF (0,5mL). Após 17 horas a temperatura da reação foi aumentada para 0°C. Após 2 horas aumentou-se a temperatura para temperatura ambiente. Decorridas 51 horas finalizou-se a reação com a adição de solução saturada de NH₄Cl, a fase orgânica foi extraída com acetato de etila, seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado num rotaevaporador. Após purificação utilizando o Chromatotron®, empregando hexano e acetato de etila (8:2) como eluente, obteve-se o diol **133** (12mg, 0,048mmol) em 40% de rendimento e recuperou-se 42% do epóxido **130** (19mg, 0,050mmol).

Dados físicos de 133

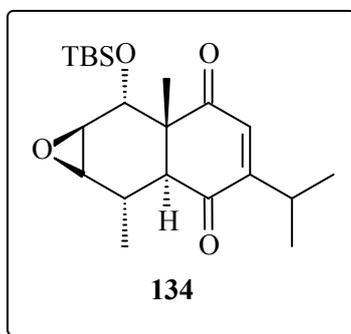
I.V. (filme; ν_{max} , cm⁻¹): 2966, 2360, 1674, 1611, 1229, 882, 763.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ : 7.17 (m, 1H), 6.49 (d, 1H, J=1.0), 3.52 (dd, 1H, J=4.8 e 1.8), 3.51 (d, 1H, J=4.8), 3.12 (dhept., 1H, J=6.8 e 1.0), 2.81 (ddq, 1H, J=6.8, 1.8 e 1.4), 1.61 (s, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, J=6.9), 1.09 (d, 3H, J=6.9), 0.77 (d, 3H, J=6.9).

¹³C RMN (50MHz, CDCl₃) δ : 200.1, 185.0, 159.5, 140.2, 133.5, 60.7, 52.6, 33.1, 32.0, 27.0, 21.3, 21.1, 13.1.

Análise Elementar: C₁₅H₂₀O₄: Calculado – C: 68,16 e H: 7,63; Obtido – C:67,61 e H: 7,29

6.2.21 –Preparação do (±)-(1R, 6S, 7S, 8R, 9R, 10R)-8, 9-epóxi-4-isopropil-1,7-dimetil-10-*terc*-butildimetilsililóxi-biciclo-[4.4.0]-dec-2,5-dienona (134)



Sob atmosfera de N₂, THF (0,5mL), diisopropilamina (0,02mL; 0,149mmol) e BuLi 1,6M (0,085mL) foram misturados a 0°C. Após 30 min resfriou-se a reação a -30°C e adicionou-se lentamente uma solução do epóxido **130** (45mg, 0,119mmol) em THF (0,5mL). Após 1 horas a temperatura da reação foi aumentada para temperatura ambiente. Decorridas 25 horas finalizou-se a reação com a adição de água destilada, a fase orgânica foi extraída com acetato de etila, seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado num rotaevaporador. Obteve-se 30mg da mistura do epóxido **130** e do epóxido **134** na proporção de 6:1 (determinada por RMN).

6.2.22 – Estudos do equilíbrio *endo/exo* em reações de Diels-Alder

A uma solução de timoquinona (**37**) (0,621g; 3,78) em tolueno (3,8mL) adicionou-se a mistura diastereoisomérica dos dienos (**51a,b**) (250mg, 1,26mmol) e transferiu-se para uma ampola de vidro que foi congelada sob N₂ líquido e selada a vácuo. Aqueceu-se o meio reacional a 120°C em estufa durante 6 dias. Análise por CG do produto bruto indicou a formação majoritária do cicloaduto *endo* **52** e por co-injeção com cicloaduto padrão proveniente de Diels-Alder térmica a formação minoritária do outro regioisômero **132**, na proporção de 10:1.

Repetiu-se o mesmo procedimento, modificando a temperatura para 150°C e após 6 dias a reação foi finalizada. Análises por CG e ¹H RMN mostraram uma grande quantidade de polímero do dieno **51**.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corey, E.; Catalytic enantioselective Diels-Alder reactions: Methods, mechanistic fundamentals, pathways, and applications; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1650-1667.
2. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; The Diels-Alder reaction in total synthesis; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1668-1698.
3. Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McIlamore, W. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 4223-4251.
- 4.a) Danishefsky, J., Chumoyer, M. Y.; A Remarkable Cyclopropanation - The Total Synthesis of Myrocine-C; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8333-8334; b) Danishefsky, J.; Chumoyer, M. Y.; Schulte, G. K.; Total Synthesis of (+/-)-Myrocine-C; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11213-11228.
5. Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J.; Total Synthesis of Taxol; *Nature*, **1994**, *367*, 630-634.
6. Corey, E. J., Lee, T. W.; Enantioselective total synthesis of eunicenone A ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1872-1873.
7. Rawal, V. H. Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; An efficient approach to Aspidosperma alkaloids via [4+2] cycloadditions of aminosiloxydienes: Stereocontrolled total synthesis of (+/-)-tabersonine. Gram-scale catalytic asymmetric syntheses of (+)-tabersonine and (+)-16-methoxytabersonine. Asymmetric syntheses of (+)-aspidospermidine and (-)-quebrachamine; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4628-4641.
- 8.a) Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U.; The Diels-Alder reaction: an update; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, *12*, 597-622; b) Schmidt, C.; Substituent Effects on Orientation of Diels-Alder Reactions.1; *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1324-1328; c) Sims, J. J.; Honwad, V. K.; *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2155-2158; d) Stojanac, Z.; Dickinson, R. A.; Stojanac, N.; Woznow, R. J.; Valenta, Z.; Catalyzed Orientation Reversals in Diels-Alder Reactions; *Can. J. Chem.*, **1975**, 616-618; e) Bohlmann, F.; Forster, H. J.; Fischer, C. H.; Naturally Occurring Terpene Derivatives. 64. Synthesis of Furanoeremophilanes; *Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, 1487-1513; f) Bohlmann, F.; Eickeler, E.; Naturally-Occurring Terpene Derivatives. 269. Note on the Synthesis of Cinalbicol; *Chem. Ber.*, **1980**, *113*, 1189-1191; g) Tou, J.S.; Reusch, W.; Selective Catalysis of Diels-Alder Reactions of "2-Methoxy-5-Methyl-1,4-Benzoquinone; *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5012-5014; h) Liotta, D.; Saindane, M.; Sunay, U.; Jamison, W. C. L.; Grossman, J.; Phillips, P.; Acetylide Additions To Enediones - Regioselectivity Based On

Stereoelectronic Control; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3241-3243; **i)** Bold, G.; Chao, S.; Bhide, R.; Wu, S. H.; Patel, D. V.; Sih, C. J.; Chidester, C.; A Chiral Bicyclic Intermediate for the Synthesis of Forskolin; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1973-1976; **j)** Stevens, R.V.; Vinogradoff, A. P.; Quassinoids - An Approach to the BCDE Rings of Bruceantin; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4056-4062; **l)** Arseniyadis, S. Rodriguez, R.; Yashunsky, D. V.; Camara, J.; Ourisson, G.; Regiochemical and Stereochemical Variations in Diels-Alder Reactions; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4843-4846.

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

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

11. Naves, R. M.; "Regiosseletividade da reação de Diels-Alder com *p*-benzoquinonas e Aplicações Sintéticas", Programa de Pós-Graduação em Química- Dissertação de Mestrado - UFSCar, São Carlos, **1991**.

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

13. Catani, V.; "Caminhos para síntese de alcalóides *Daphniphyllum*", Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **1991**.

14. Ferreira, M. L.; "Cicloadição da Timoquinona com (+)-(R)-5-metil-1-vinilcicloexeno: síntese de intermediários para diterpenos hidrofenantrênicos e avaliação da atividade fitotóxica", Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2002**.

15. Hendrickson, J.B., Singh, V.; Catalysis and Regioselectivity of Quinone Diels-Alder Reactions; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, *15*, 837-838.

16. Bienayme, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P.; Maximizing synthetic efficiency: Multi-component transformations lead the way, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 3321-3329.

17. Ugi, I., Domling, A.; Multicomponent reactions with isocyanides; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3169-3210.

18. Robinson, R.; A Theory of the Mechanism of the Photochemical Synthesis of certain Alkaloids; *J. Chem. Soc. (London)*, **1917**, *111*, 876.

19. Ugi, I.; Werner, B.; Domling, A.; The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries; *Molecules*, **2003**, *8*, 53-66.
20. Kappe, C. O.; Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis; *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 879-888.
21. Beller, M. A.; Neumann, H.; Jacobi von Wangelin, A.; Spannenberg, A.; Goerdes, D; A new multicomponent coupling of aldehydes, amides, and dienophiles: Atom-efficient one-pot synthesis of highly substituted cyclohexenes and cyclohexadienes; *J. Am. Chem. Soc.*; **2001**, *123*, 8398-8399.
22. Nakamura, J.; “Resultados de Diels-Alder Intramolecular na Síntese de Bacanos. Reações de Diels-Alder Multicomponente na Síntese de Sistemas Decalinos” Programa de Pós-Graduação em Química – Tese de Doutorado – UFSCar, São Carlos, **2003**.
23. Fraga, B. M.; Natural sesquiterpenoids; *Nat. Prod. Rep.*, **2003**, *20*, 392-413.
24. Yoshikawa, M.; Morikawa, T.; Murakami, T.; Toguchida, I.; Harima, S.; Matsuda, H.; Medicinal flowers. I. Aldose reductase inhibitors and three new eudesmane-type sesquiterpenes, kikkanols A, B, and C, from the flowers of *Chrysanthemum indicum L.*; *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, *47*, 340-345.
25. Koukoulitsa, H. Skaltsa, H.; Karioti, A.; Bioactive sesquiterpene lactones from *Centaurea* species and their cytotoxic/cytostatic activity against human cell lines in vitro; *Planta Med.*, **2002**, *68*, 649-652.
26. Takao, K.; Ochiai, H.; Hashizuka, T.; Koshimura, H.; Tadano, K.; Ogawa, S.; A Total Synthesis of (+)-Eremantholide-A; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1487-1490.
27. Banerjee, A. K. Hurtado, H. H.; Carrasco, M. C.; Total Synthesis of (+)-Juneol and (+)-Acolamone; *Synth. Commun.*, **1980**, *10*, 261-266.
28. de Groot, A.; Minnaard, A. J.; Stork, G. A.; Wijnberg, J. B. P. A.; Total synthesis of neohedycaryol. Its possible role in the biosynthesis of eudesmane sesquiterpenes; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2344-2349.
29. de Groot A. Minnaard, A. J.; Wijnberg; J. B. P. A.; The synthesis of germacrane sesquiterpenes and related compounds; *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2115-2146.

- 30.** Corey E. J. Roberts, B. E.; Dixon, B. R.; Enantioselective Total Synthesis of Beta-Elemene and Fuscol Based on Enantiocontrolled Ireland-Claisen Rearrangement; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 193-196.
- 31.** Dockal, E. R.; Cass, Q. B.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Correa, A. G.; A Simple and Efficient Synthesis of Thymoquinone and Methyl *para*-Benzoquinone; *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 1033-1036.
- 32.** White, J.; Shin, H.; Kim, T. S.; Cutshall, N. S.; Total synthesis of the sesquiterpenoid polyols (+/-)-euonyminol and (+/-)-3,4-dideoxymaytol, core constituents of esters of the Celastraceae; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2404-2419.
- 33.** Corey, E. J.; Cho, H.; Rucker, C.; Hua, D. H.; Studies With Trialkylsilyltriflates - New Syntheses And Applications; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3455-3458.
- 34.** Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J.; A New Practical Synthesis of Silyl Enol Ethers. 1. From Simple Aldehydes and Ketones; *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2075-2088.
- 35.** Nakamura, J.; “*Síntese de Decalinas Polimetiladas Precursoras de Terpenos Drimanos e Labdanos via Reação de Diels-Alder*”, Programa de Pós-Graduação em Química – Dissertação de Mestrado – UFSCar, São Carlos, **1998**.
- 36.** Petrzilka, M., Grayson, J. I., *Synthesis*, *10*, 753-786; Rhone-Poulenc S. A., *French Patent* 1436568, **1966**; *Chemical Abstracts*, **1967**, *66*, 18764.
- 37.** Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. “*Purification of Laboratory Chemicals*”, 1988, 3^a ed., Pergamon Press, New York.
- 38.a)** Carruthers, W. “*Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*” Pergamon, Oxford, **1990**; **b)** Spino, C. “*Some Features of [4+2]- and [2+2]- Cycloadditions*” EdUFSCar, São Carlos, Brasil, **1993**; **c)** Smith, M. B. “*Organic Synthesis*” McGRAW-HILL, Inc., **1994**; **d)** Fleming, I. “*Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*”, John Wiley & Sons, **1935**.
- 39.** Alexopoulos, O. G.; “*A Reação de Diels-Alder da Timoquinona: Derivados Nitrogenados*” Programa de Pós-Graduação em Química – Dissertação de Mestrado – UFSCar, São Carlos, em andamento.
- 40.** 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, em andamento.

41. Moda, T. L.; “*A Reação de Diels-Alder de Para-Benzoquinonas e Suas Mono-Oximas: Um Estudo Teórico e Experimental*”, Iniciação Científica – bolsista Fapesp, UFSCar, São Carlos, **2003**.

42.a) Alder, K.; Haydn, J.; Kruger, B.; Zur Kenntnis Der Dien-Synthese.39. Über Die Addition Von Itaconsaure, Citraconsaure und Mesaconsaure an *trans*-Alpha-Phenylbutadien (Zur Kenntnis Der Dien-Synthese Mit Unsymmetrischen Addenden); *Chem. Ber.*, **1953**, *86*, 1372-1380; **b)** Dickinson, R. A.; Macalpin, G. A.; Stojanac, Z.; Valenta, Z.; Kubela, R.; Stereospecific Synthesis of Ring A-Aromatic Steroids; *Can. J. Chem.*, **1972**, *50*, 2377; **c)** Rastetter, W. H.; Erickson, T. J.; Venuti, M. C.; Synthesis of Enterobactin and Enantioenterobactin; *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5011-5012; **d)** Dunams, T.; Hoekstra, W.; Pentaleri, M.; Liotta, D.; Molecular Aggregation and its Applicability to Synthesis - The Diels-Alder Reaction; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3745-3748; **e)** Engler, T. A. Wei, D. D.; Letavic, M. A.; Combrink, K. D.; Reddy, J. P.; Regioselective Lewis Acid-Directed Reactions Of 2-Alkoxy-5-Alkyl-1,4-Benzoquinones With Styrenes - Synthesis Of Burchellin And Guianin Neolignans; *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6588-6599.

43. Das, J.; Kubela, R.; Macalpine, G. A.; Stojanac, Z.; Valenta, Z.; Total Synthesis of Steroids .1. Ring-A Aromatic-Compounds - Regiocontrol in Diene Additions with 6-Methoxy-1-Vinyl-3,4-Dihydronaphthalene; *Can. J. Chem.*, **1979**, *57*, 3308-3319.

44. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Perez, P.; Contreras, R.; Origin of the synchronicity on the transition structures of polar Diels-Alder reactions. Are these reactions [4+2] processes?; *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 3884-3890.

45.a) Ratnapala, L.; Mahindaratne, M. P. D.; Desilva, E. D.; Tillekeratne, L. M. V.; Jeong, J. H.; Scheuer, P. J.; Seff, K.; Lankalapuol-A and Lankalapuol-B - 2 Cis-Eudesmanes from the Sea Hare *Aplysia-Dactylorella*; *Tetrahedron*, **1988**, *15*, 4695-4701; **b)** Li, G. Y.; Ma, B.; Lou, H. X.; Studies on the Chemical constituents of Chinese Liverwort *Chiloscyphus polyanthis*; *Nat. Prod. Res. Dev.*, **2002**, *14*, 5.

46.a) Corey, E. J., Suggs, J. W.; Selective Cleavage of Allyl Ethers under Mild Conditions by Transition-Metal Reagents; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3224; **b)** Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Marinovic, N.; Ehmann, W. J.; Remote Double-Bond Migration Via Rhodium Catalysis - Novel Enone Transposition; *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 7102-7104; **c)** Braddock, D. C., Wildsmith, A. J., On the use of tandem allylic acetate isomerisation and ring-closing metathesis with palladium(0) phosphine complexes and ruthenium benzylidenes as orthogonal catalysts; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 3239-3242; **d)** Gurjar, M. K.; Yakambram, P.; Temperature-dependent isomerisation versus net fragmentation of secondary allylic alcohols with Grubbs' catalyst; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 3633-3636; **e)** Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J.; Olefin isomerization by a ruthenium carbenoid complex. Cleavage of allyl and homoallyl groups; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 1839-1841; **f)** Kotha, S.; Mandal, K.; Metathetic approach to naphthoxepin and spirocyclic molecular frameworks; *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1391-1394.

47. Hashimoto, N.; Kanda, A.; Practical and environmentally friendly epoxidation of olefins using oxone; *Organic Process Research & Development*, **2002**, *6*, 405-406.
48. Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, 1962, p. contra capa.
49. Yates, P., Switlak, K.; The 1-1 and 2-1 Adducts of Cyclopentadiene with *para*-Benzoquinone; *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 1894-1900.
50. Arrieta, A.; Cossio, F. P.; Lecea, B.; Direct evaluation of secondary orbital interactions in the Diels-Alder reaction between cyclopentadiene and maleic anhydride; *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6178-6180.
51. Nascimento, V.; “*A Diasterosseletividade e o Efeito do Solvente das Reações de Diels-Alder de para-Benzoquinonas*” Iniciação Científica – UFSCar, São Carlos, em andamento.

8. APÊNDICE

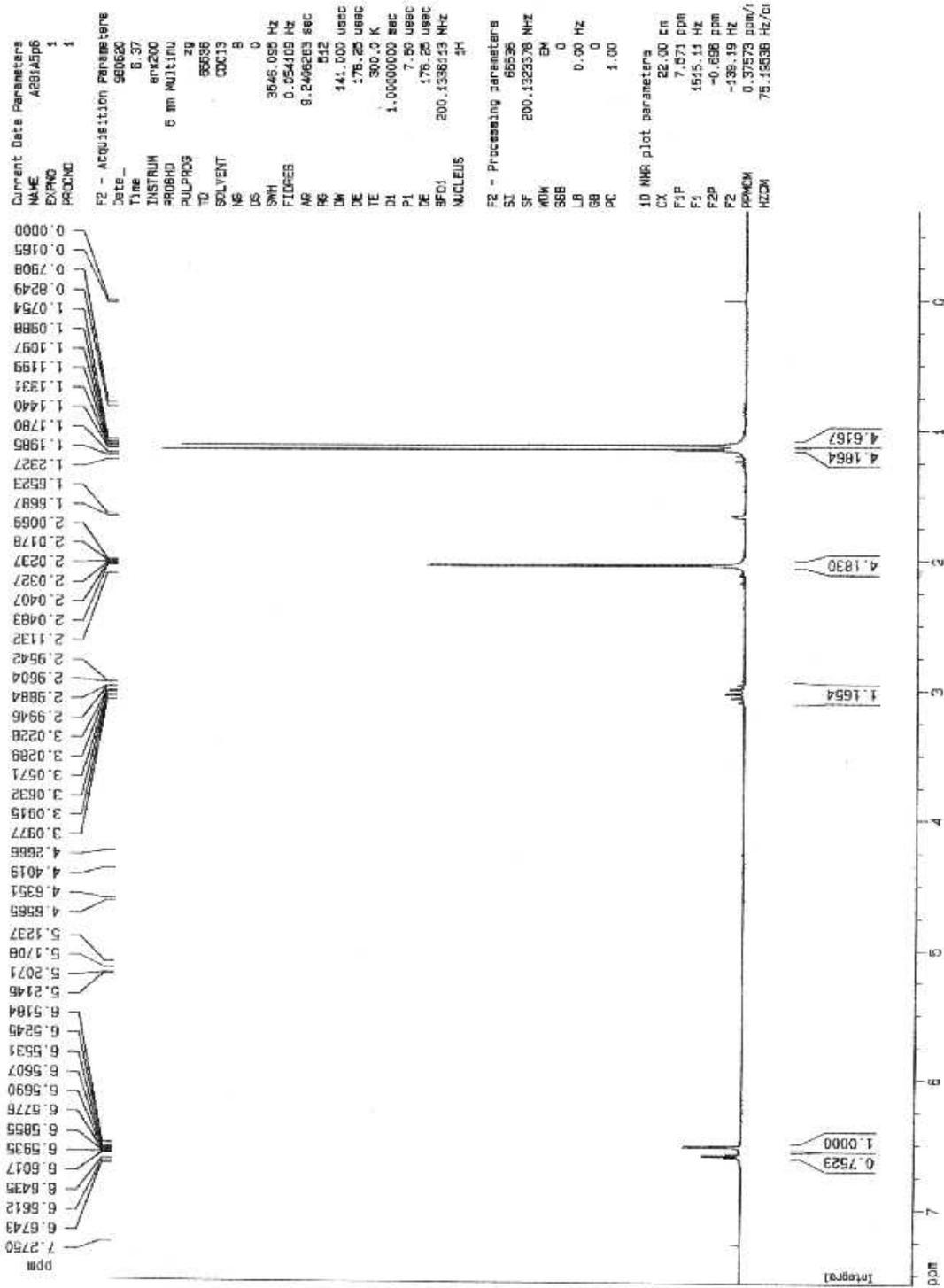


FIGURA 8.1 - Espectro de ¹H RMN (400MHz) referente a timoquinona (37)

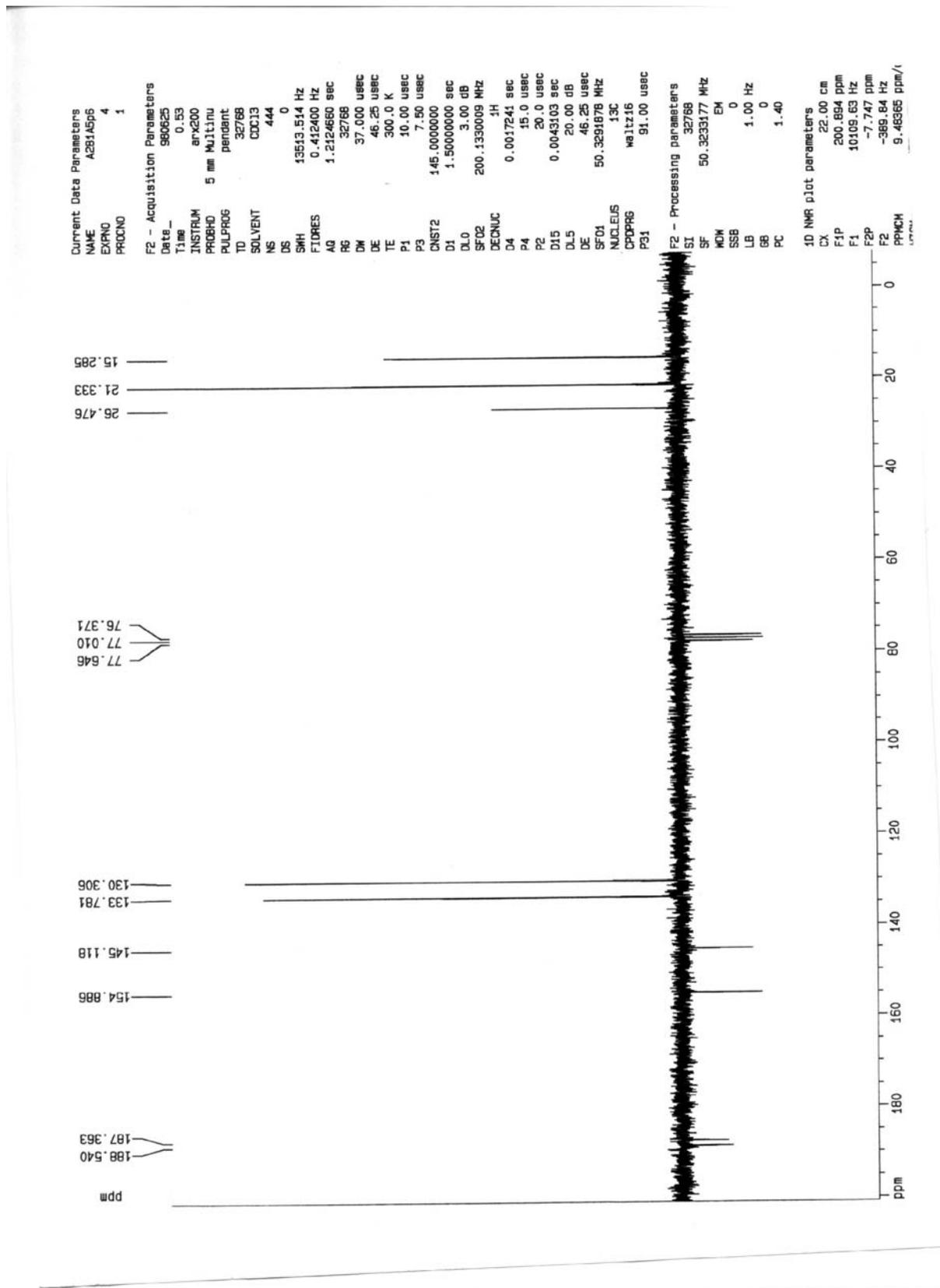


FIGURA 8.2 - Espectro de ¹³C RMN (50MHz) referente a timoquinona (37)

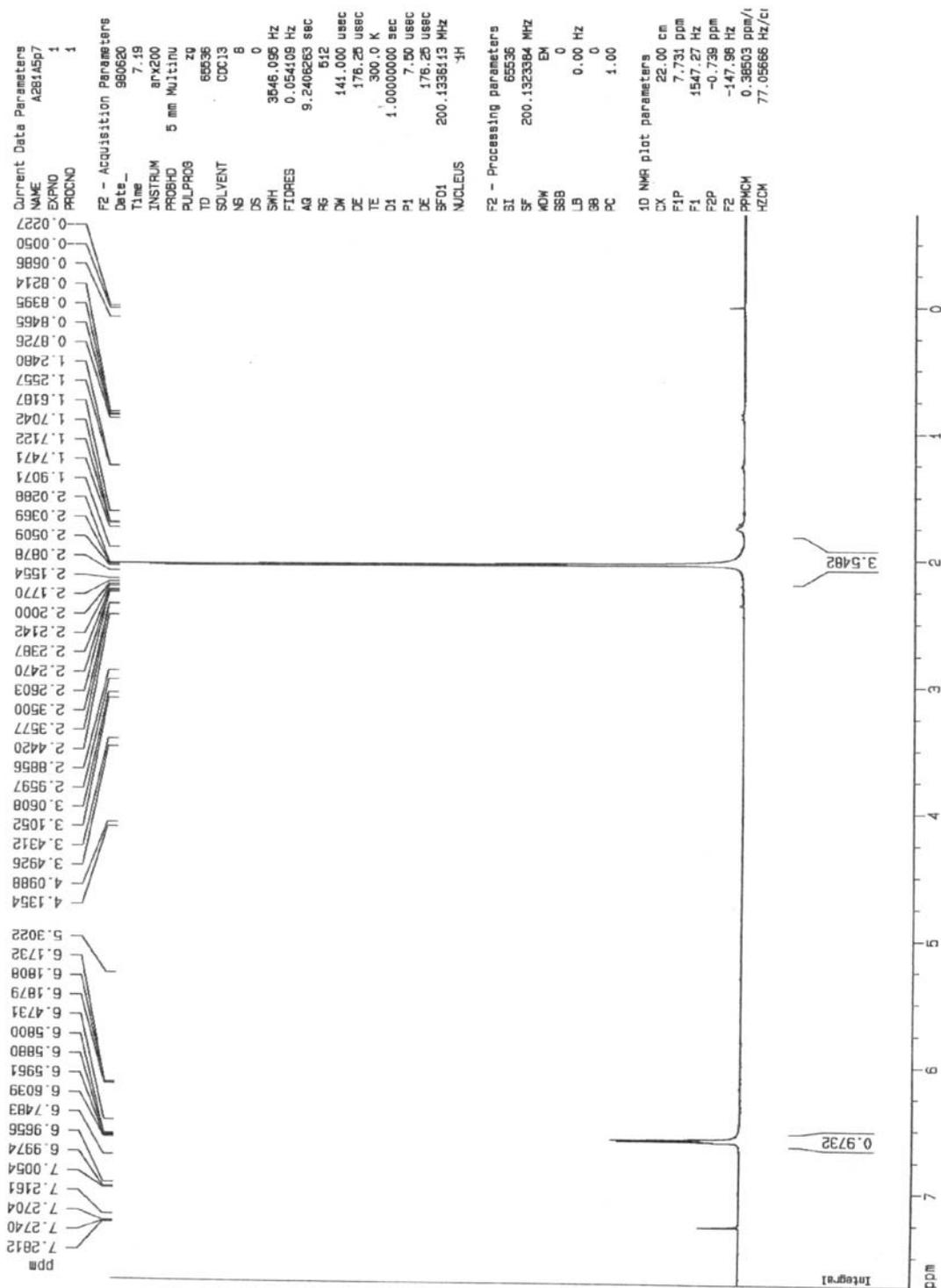


FIGURA 8.3 - Espectro de ¹H RMN (400MHz) referente a 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (42)

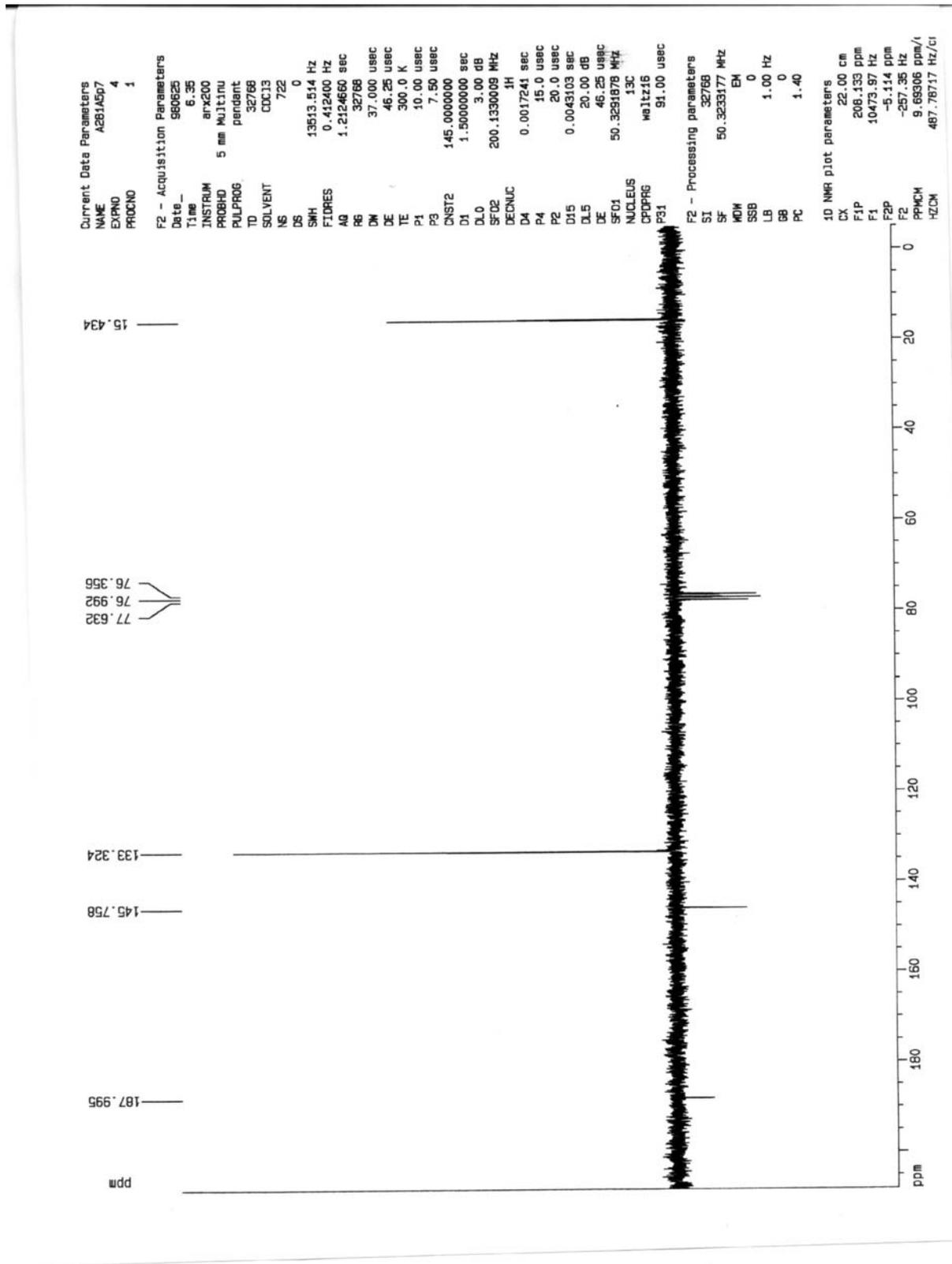


FIGURA 8.4 - Espectro de ^{13}C RMN (50MHz) referente a 2,5-dimetil-*para*-benzoquinona (42)

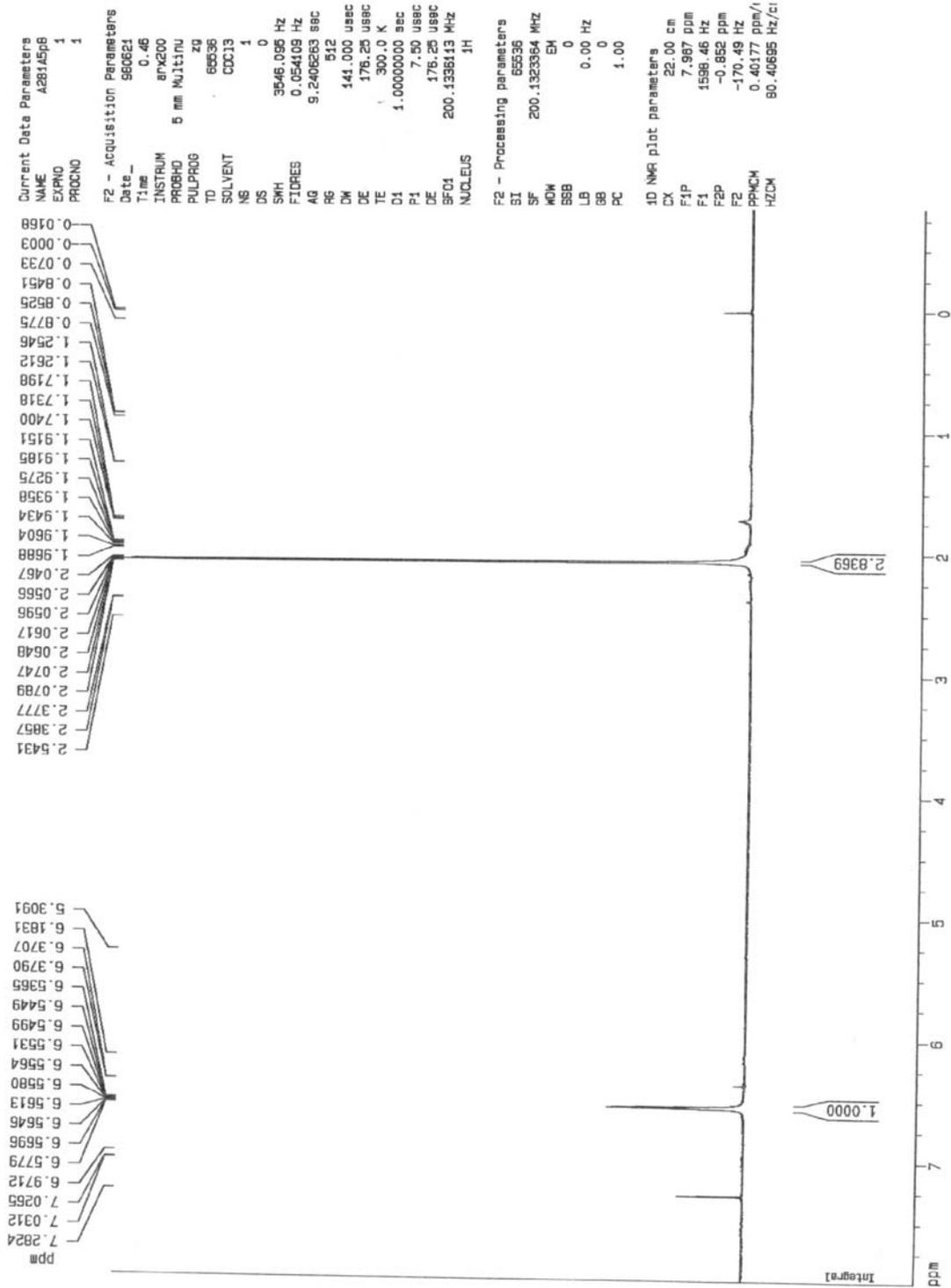


FIGURA 8.5 -Espectro de ^1H RMN (400MHz) referente a 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (43)

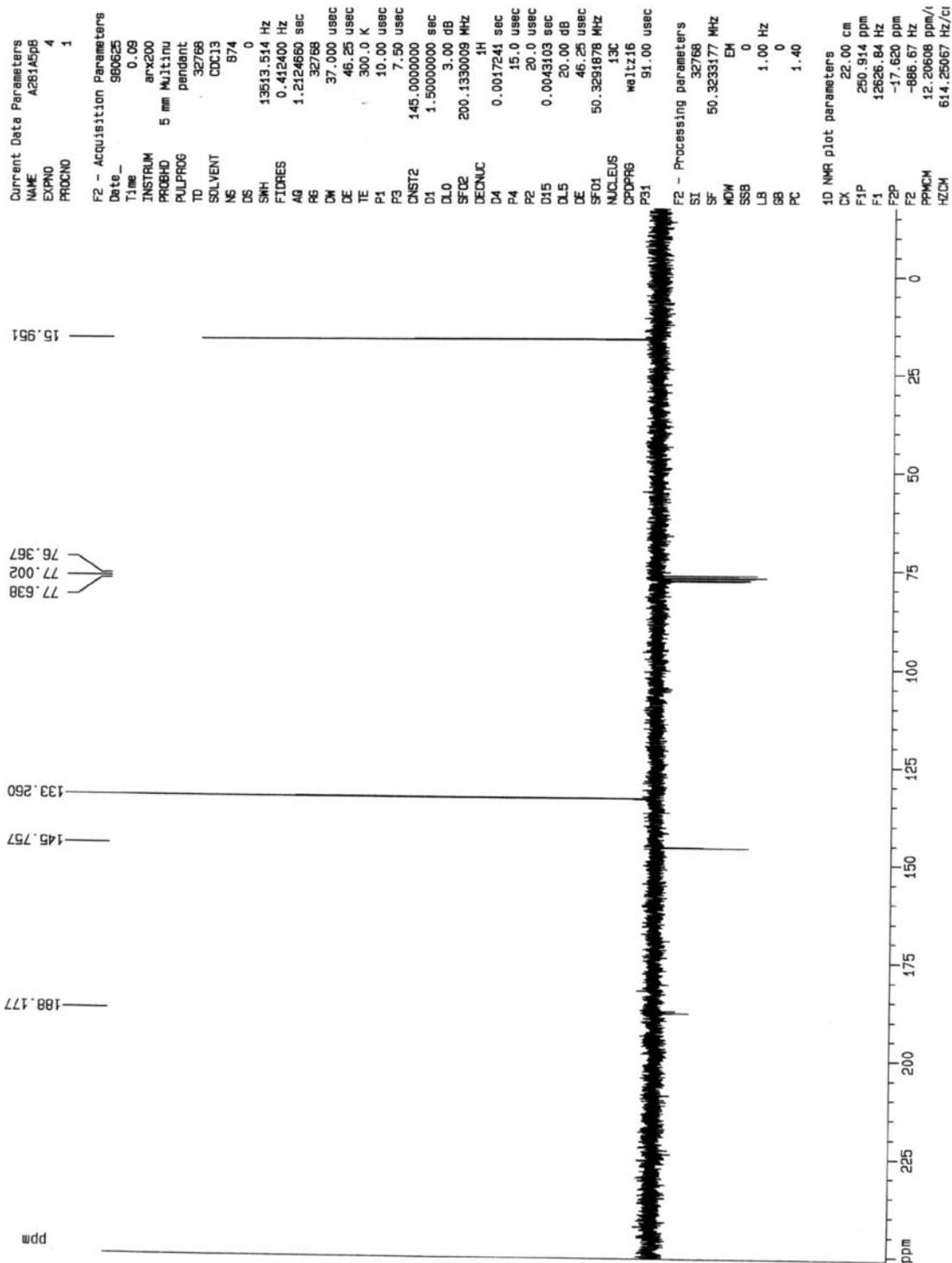


FIGURA 8.6 - Espectro de ^{13}C RMN (50MHz) referente a 2,6-dimetil-*para*-benzoquinona (43)

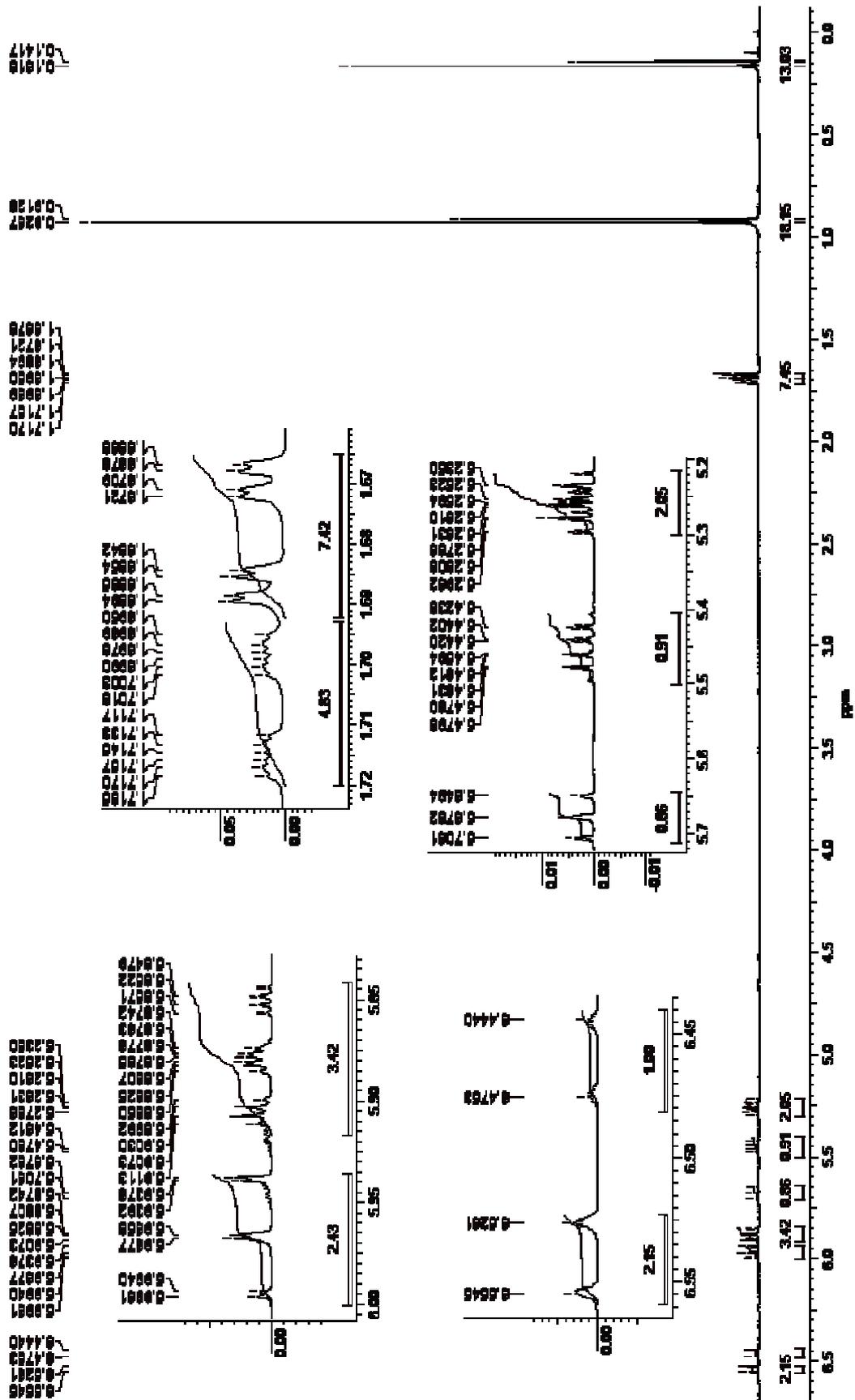


FIGURA 8.7 – Espectro de ^1H RMN (400MHz) referente a mistura isomérica dos dienos (51a,b)

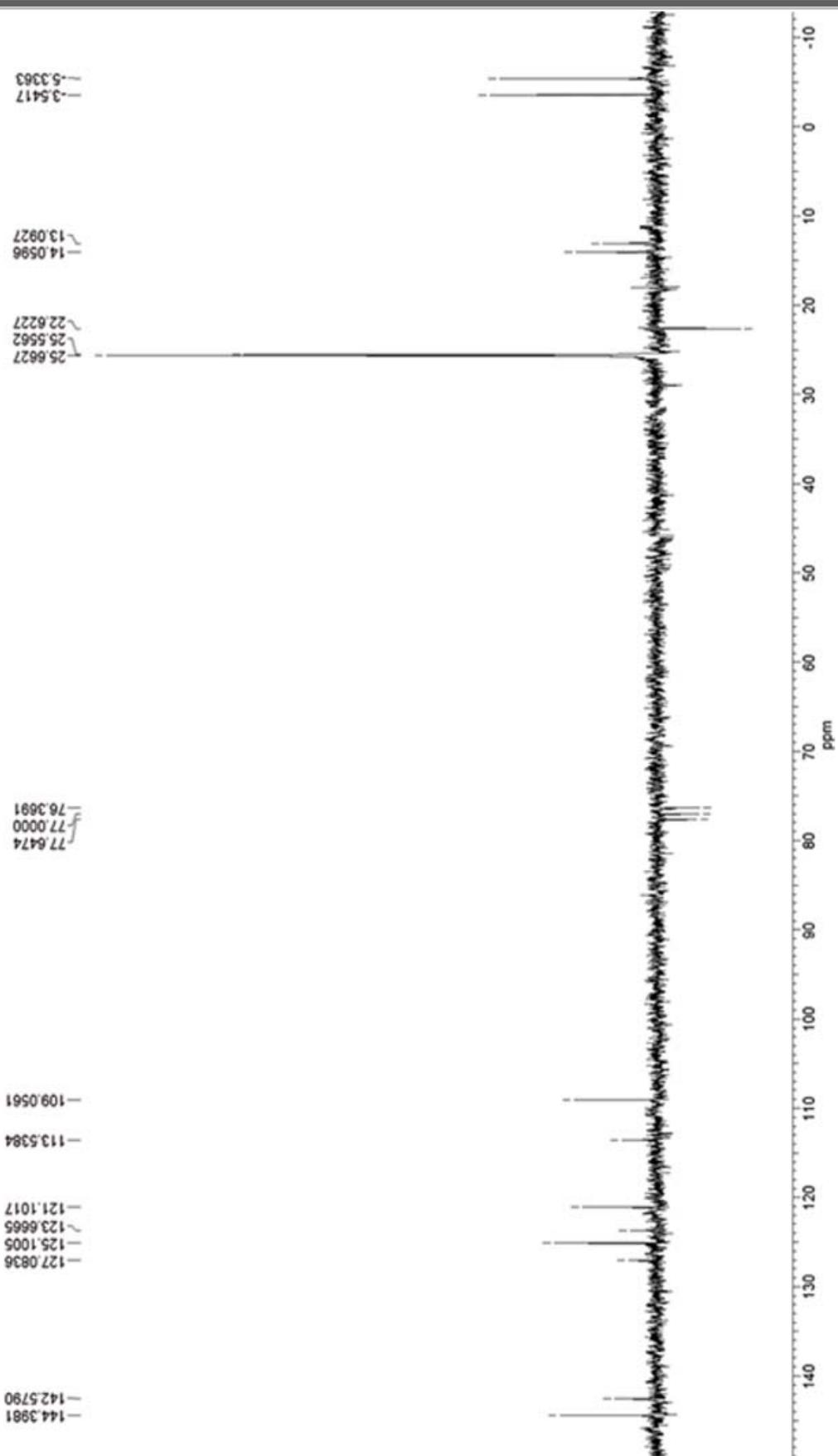


FIGURA 8.8 - Espectro de ^{13}C RMN (50MHz) referente a mistura isomérica dos dienos (51a,b)

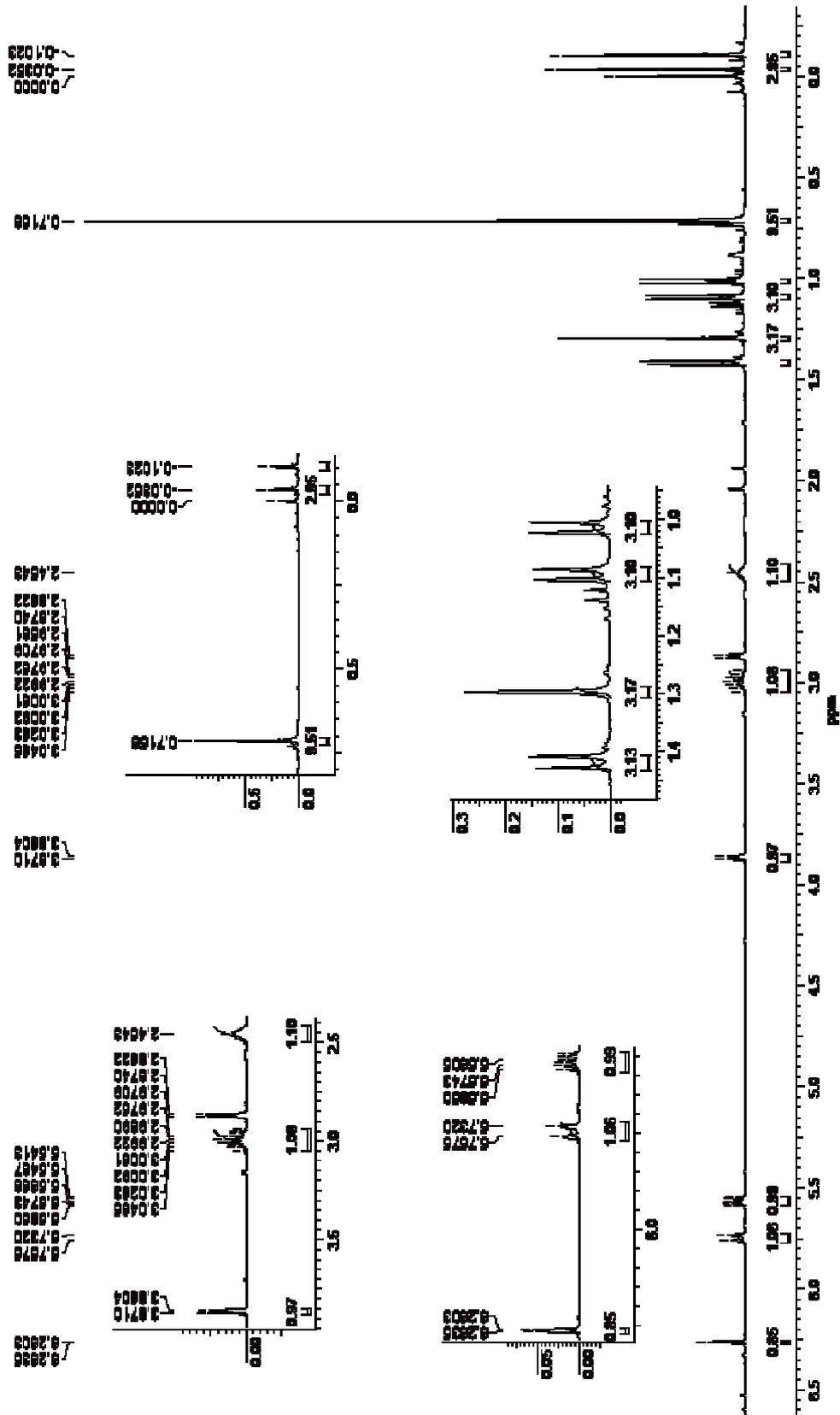


FIGURA 8.9 – Espectro de ^1H RMN (400MHz) referente ao cicloaduto (52)

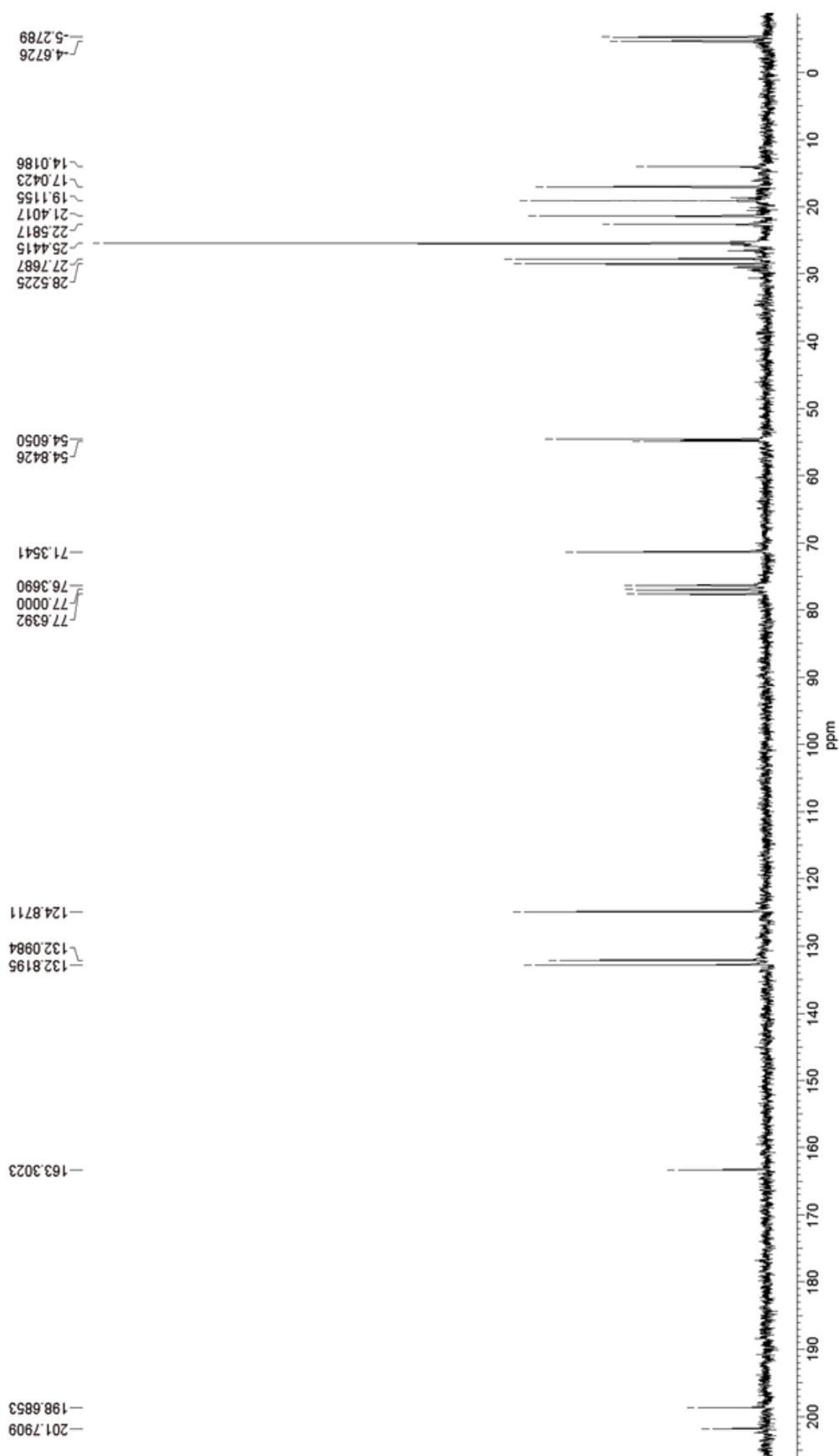


FIGURA 8.10 – Espectro de ^{13}C RMN (50MHz) referente ao cicloaduto (52)

COSY/6S

Current Data Parameters
 NAME UCIL1872
 PROCNO 150
 F2 - Acquisition Parameters
 DATE_ 20030321
 TIME 14.44
 INSTRM spect
 PULPROG zgpg30
 F1 F2 100.625 MHz
 SOLVENT cdm3
 NS 2
 DS 16
 SWH 3445.000 Hz
 FWHM 3.000 Hz
 AQ 0.1880004 sec
 RG 16
 DM 51.800 MHz
 TE 300.0 K
 DE 1.0000000
 D0 0.0000000 sec
 D1 2.0000000 sec
 D13 0.0000000 sec
 D15 0.0000000 sec
 TMR 0.0001800 sec
 CHANNEL f1
 NU1 1
 P0 8.00 MHz
 P1 8.00 MHz
 PL1 0.00 dB
 SF01 400.1300004 MHz
 SF15 1000.00 MHz
 GRABENT CHANNEL
 F1 - Acquisition parameters
 NS 100
 TO 120
 SF01 400.13000 MHz
 FWHM 42.551743 Hz
 DM 51.800 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 400.1288411 MHz
 SW 328
 SFO 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00
 F1 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 400.1288411 MHz
 SW 328
 SFO 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 2D NMR plot parameters
 CX2 15.00 cm
 CY2 15.00 cm
 F2D0 8.000 MHz
 F2D1 3609.13 Hz
 F2D2 -0.381 ppm
 F2D3 -120.48 Hz
 F2D4 3044.96 Hz
 F2D5 -0.411 ppm
 F2D6 -184.48 Hz
 F2D7 3044.96 Hz
 F2D8 224.10000 Hz/cm
 F2D9 0.89906 ppm/cm
 F2D10 227.28634 Hz/cm

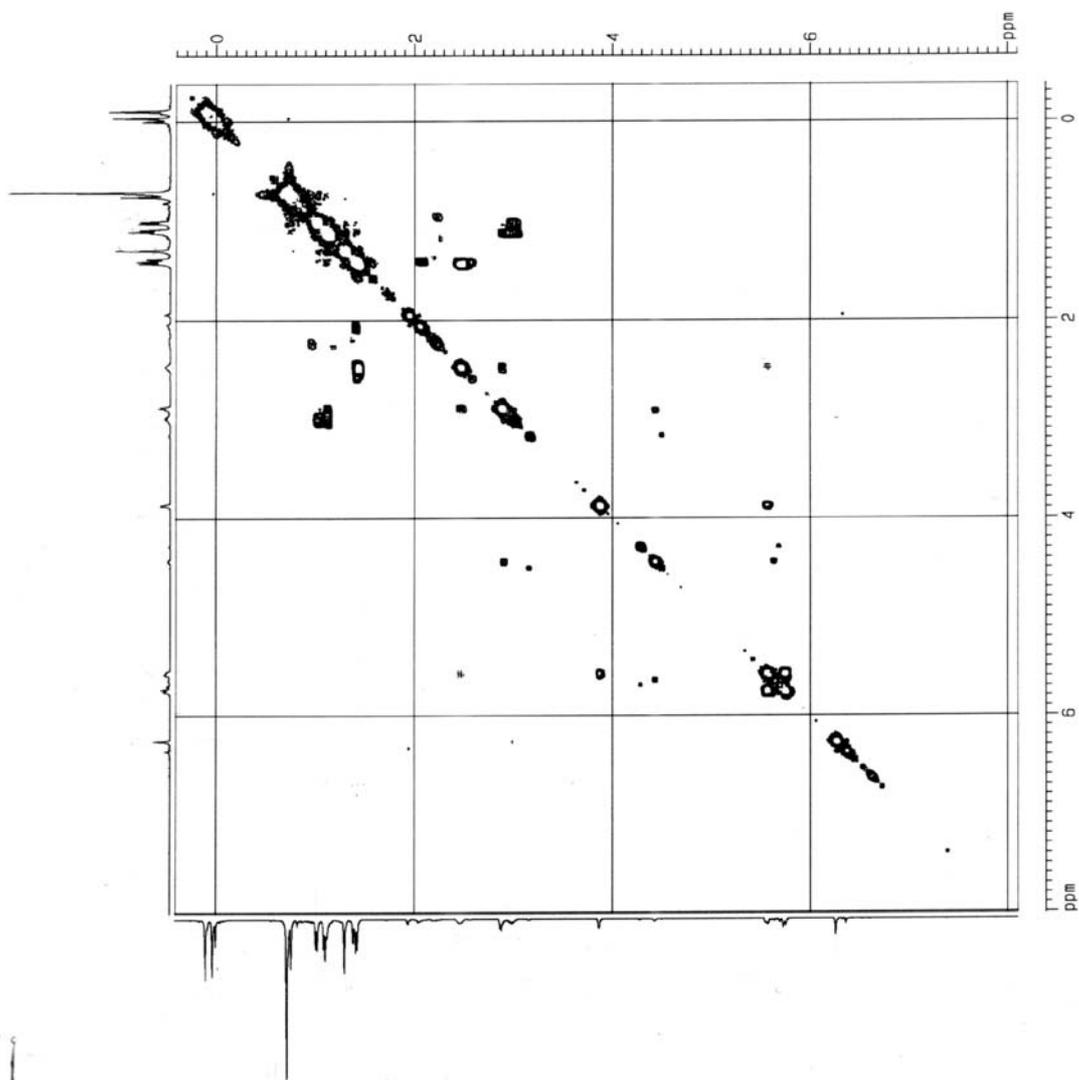


FIGURA 8.11 – Espectro de COSY referente ao cicloaduto (52)

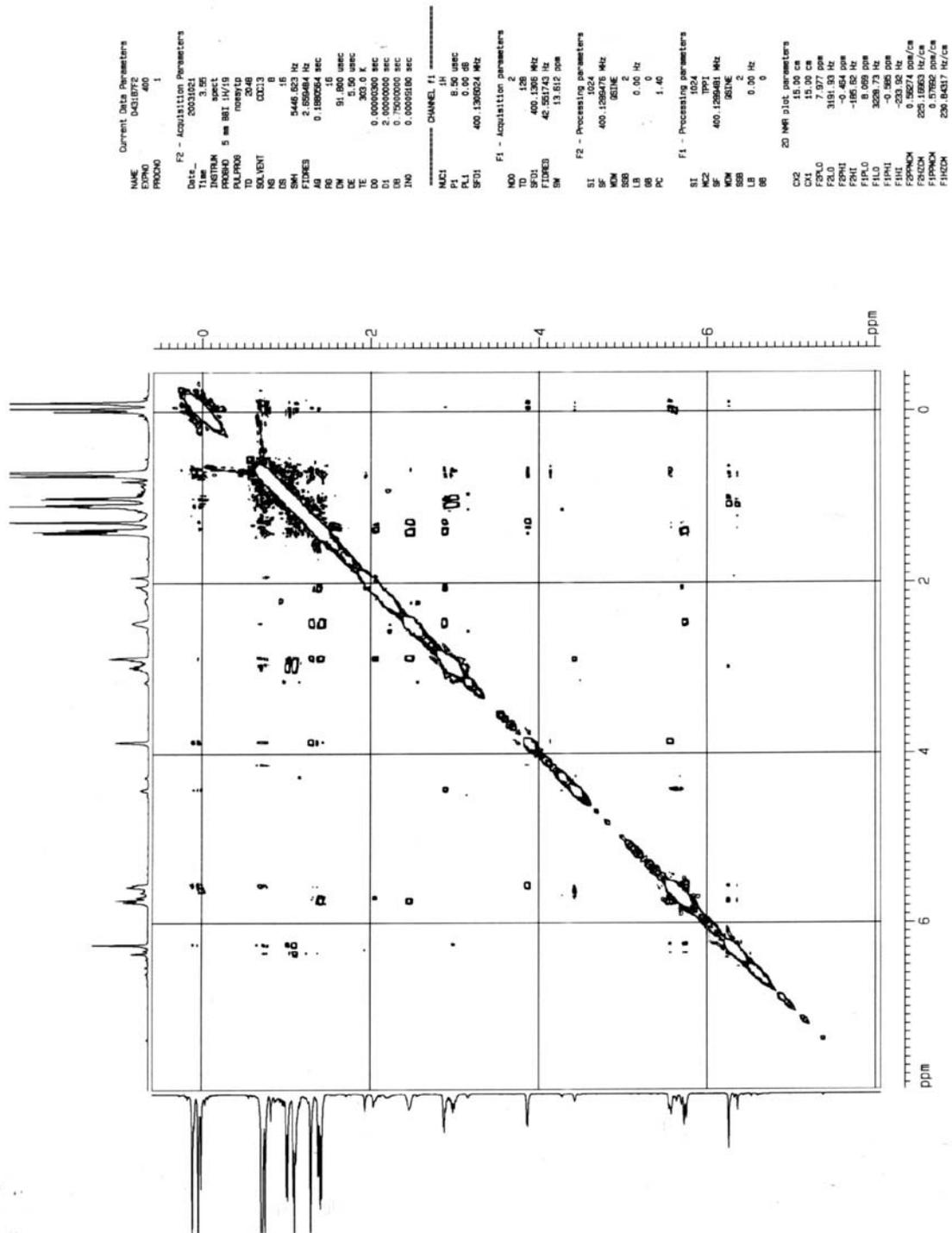


FIGURA 8.13 – Espectro de NOESY referente ao cicloaduto (52)

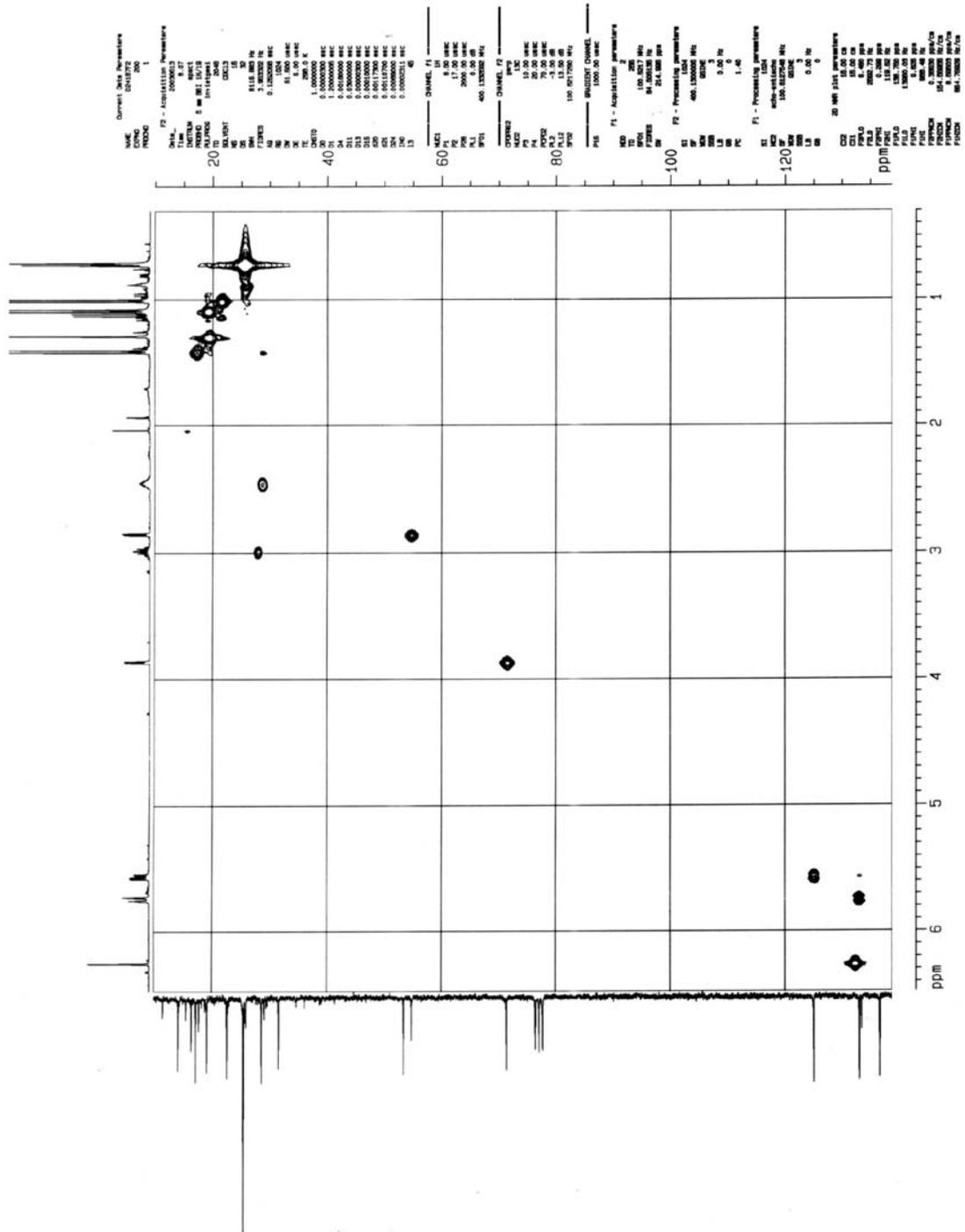


FIGURA 8.14 – Espectro de HSQC referente ao cicloaduto (52)

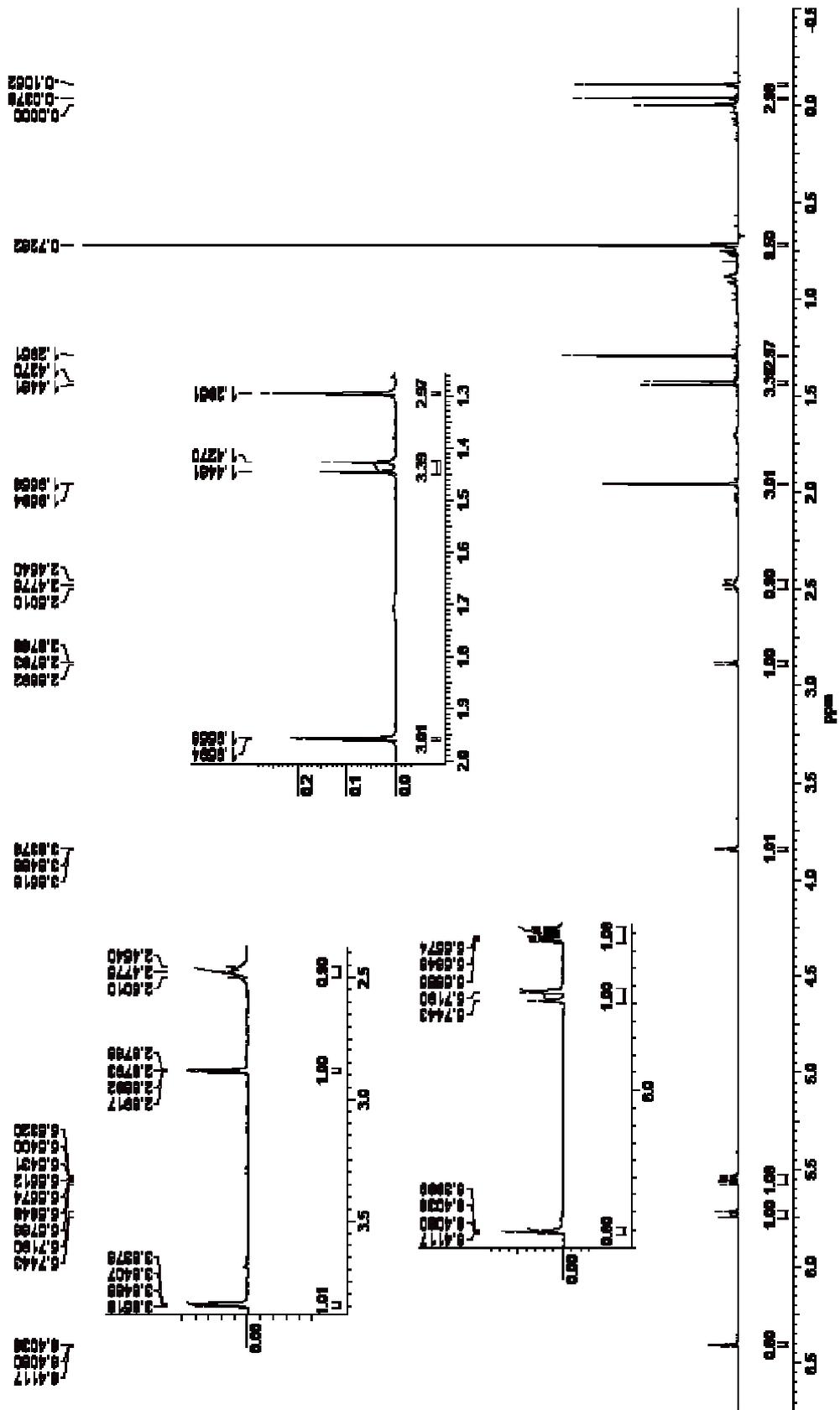


FIGURA 8.15 – Espectro de ^1H RMN (400MHz) referente ao cicloaduto (113)

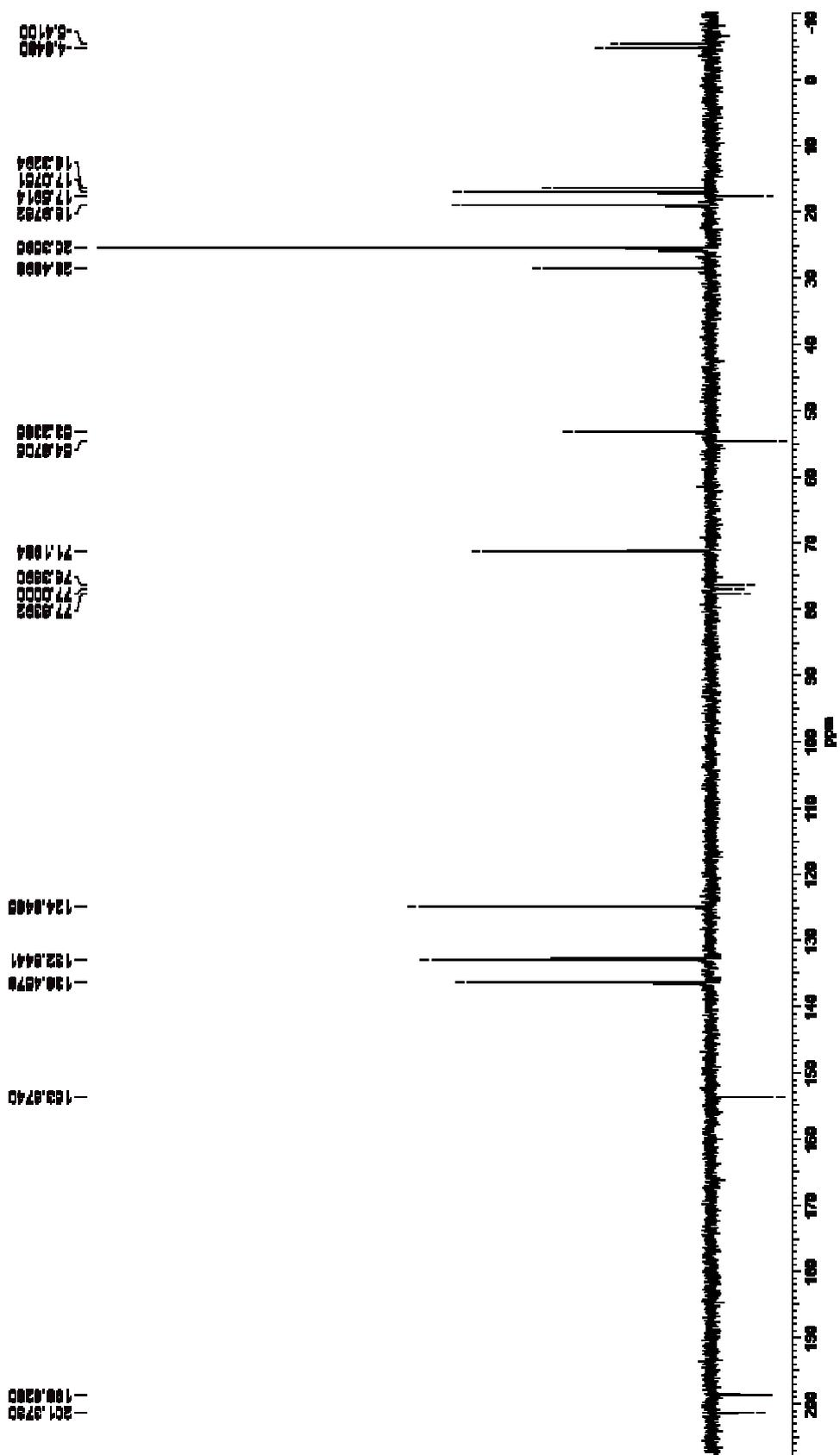


FIGURA 8.16 – Espectro de ^{13}C RMN (50MHz) referente ao cicloaduto (113)

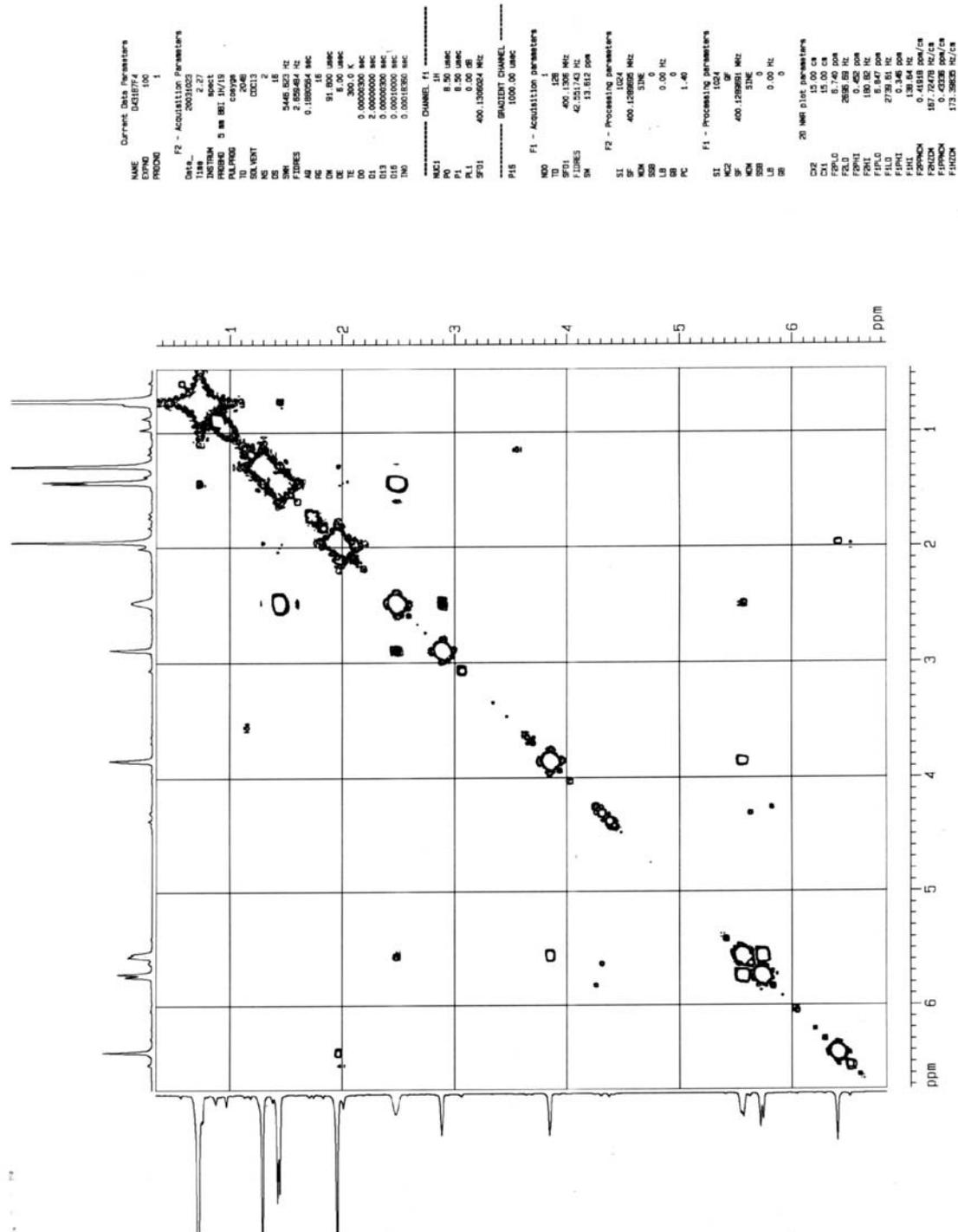


FIGURA 8.17 – Espectro de COSY referente ao ciclohexano (113)

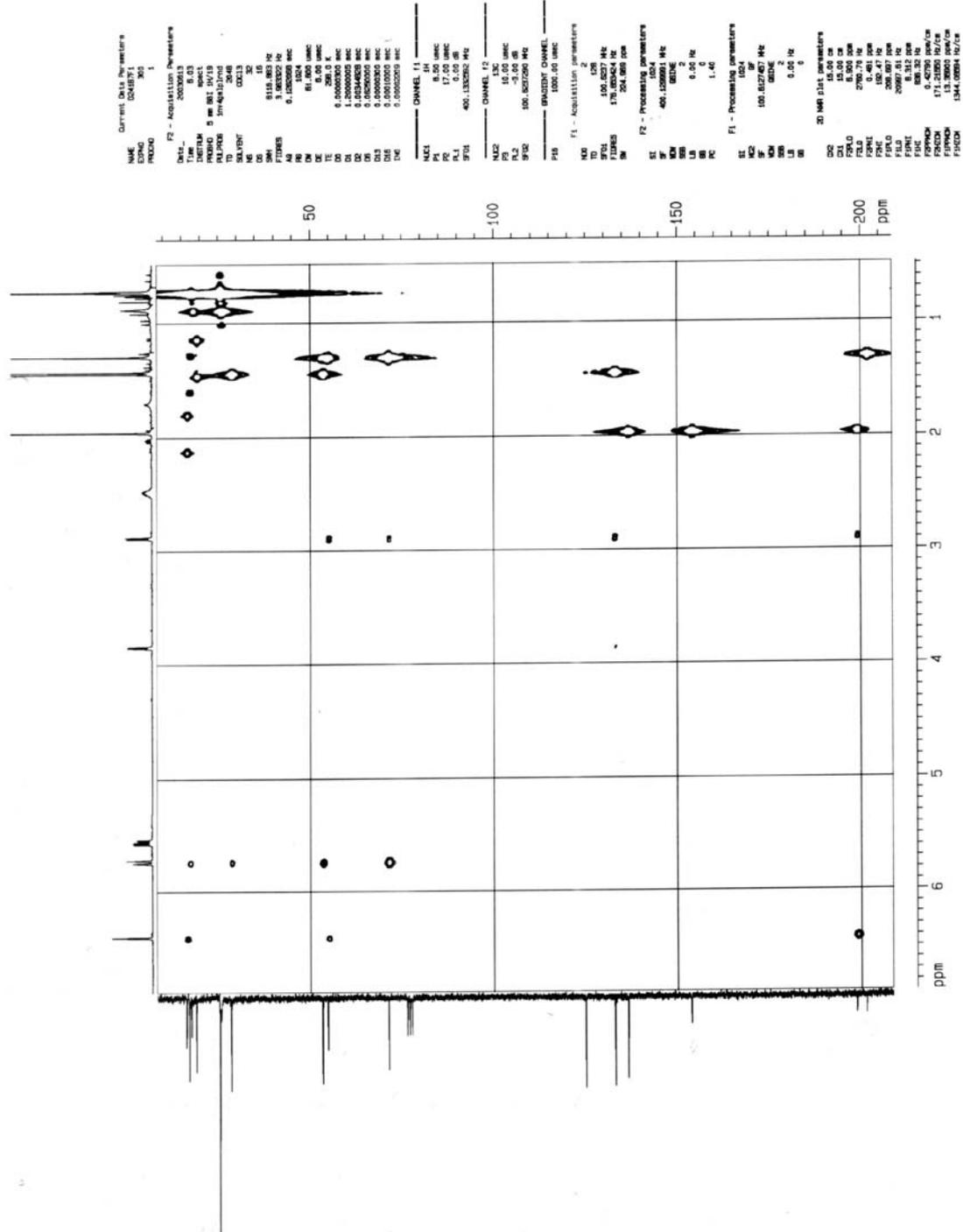


FIGURA 8.18 – Espectro de HMBC referente ao cicloaduto (113)

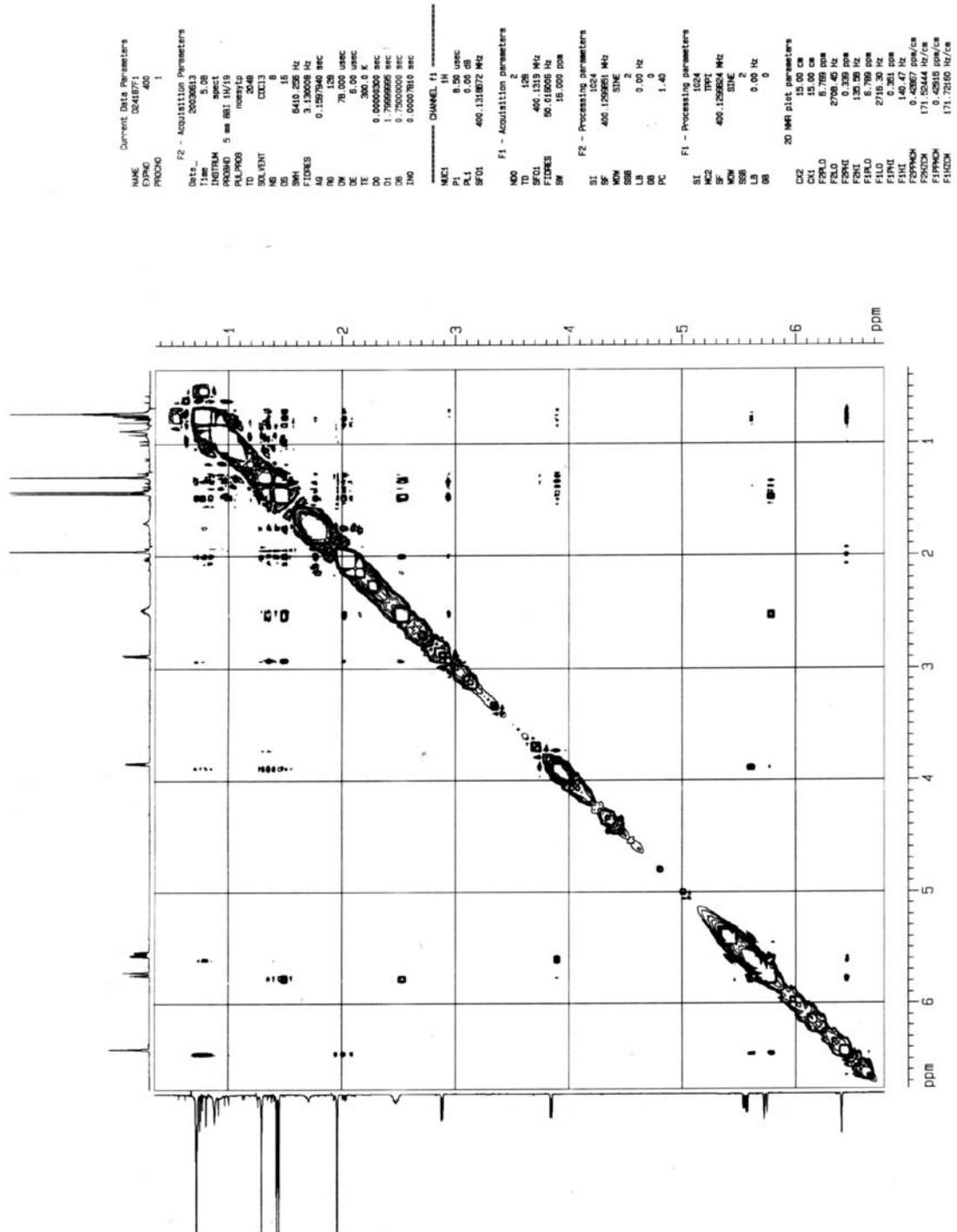


FIGURA 8.19 – Espectro de NOESY referente ao cicloaduto (113)

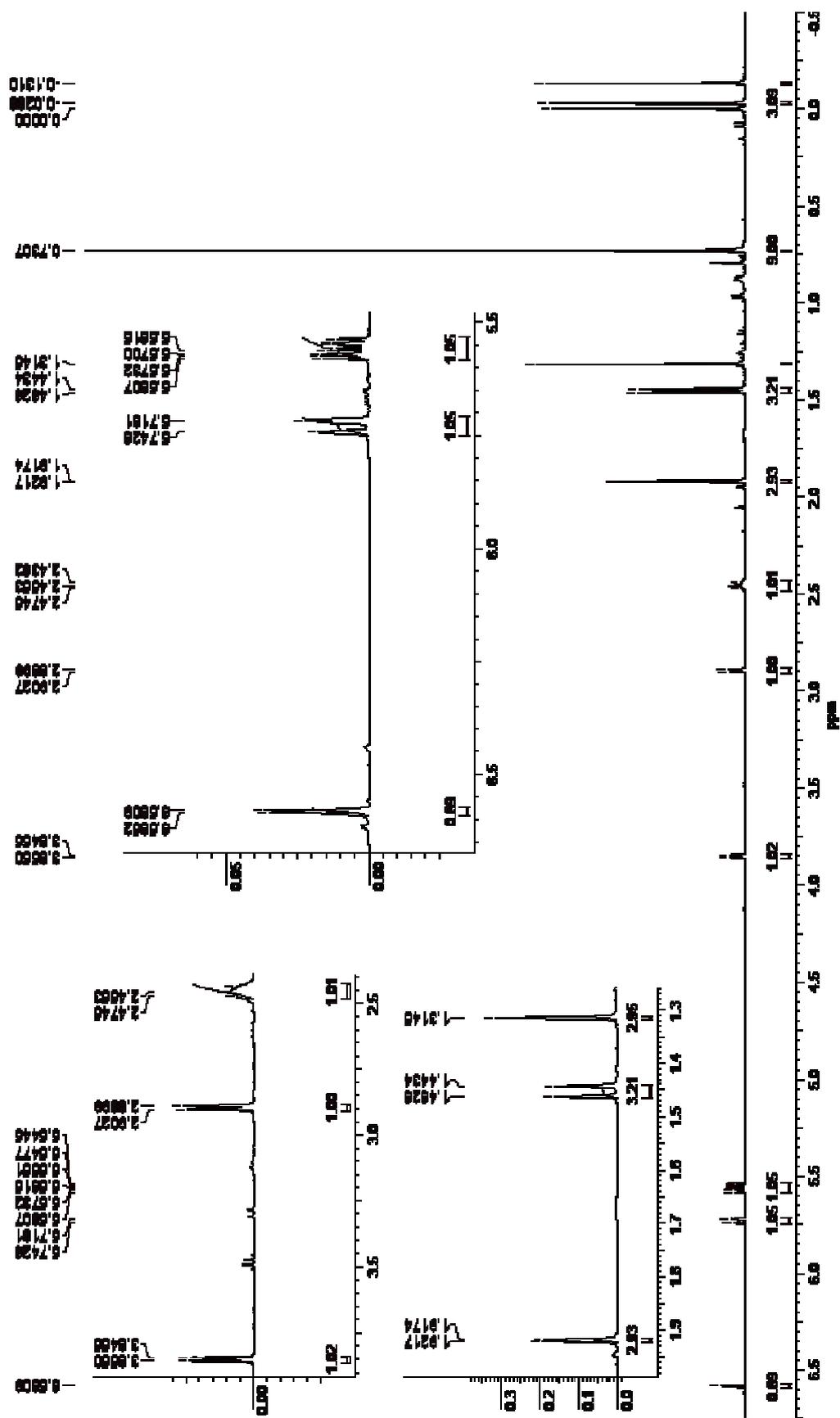


FIGURA 8.21 – Espectro de ^1H RMN (400MHz) referente ao cicloaduto (114)

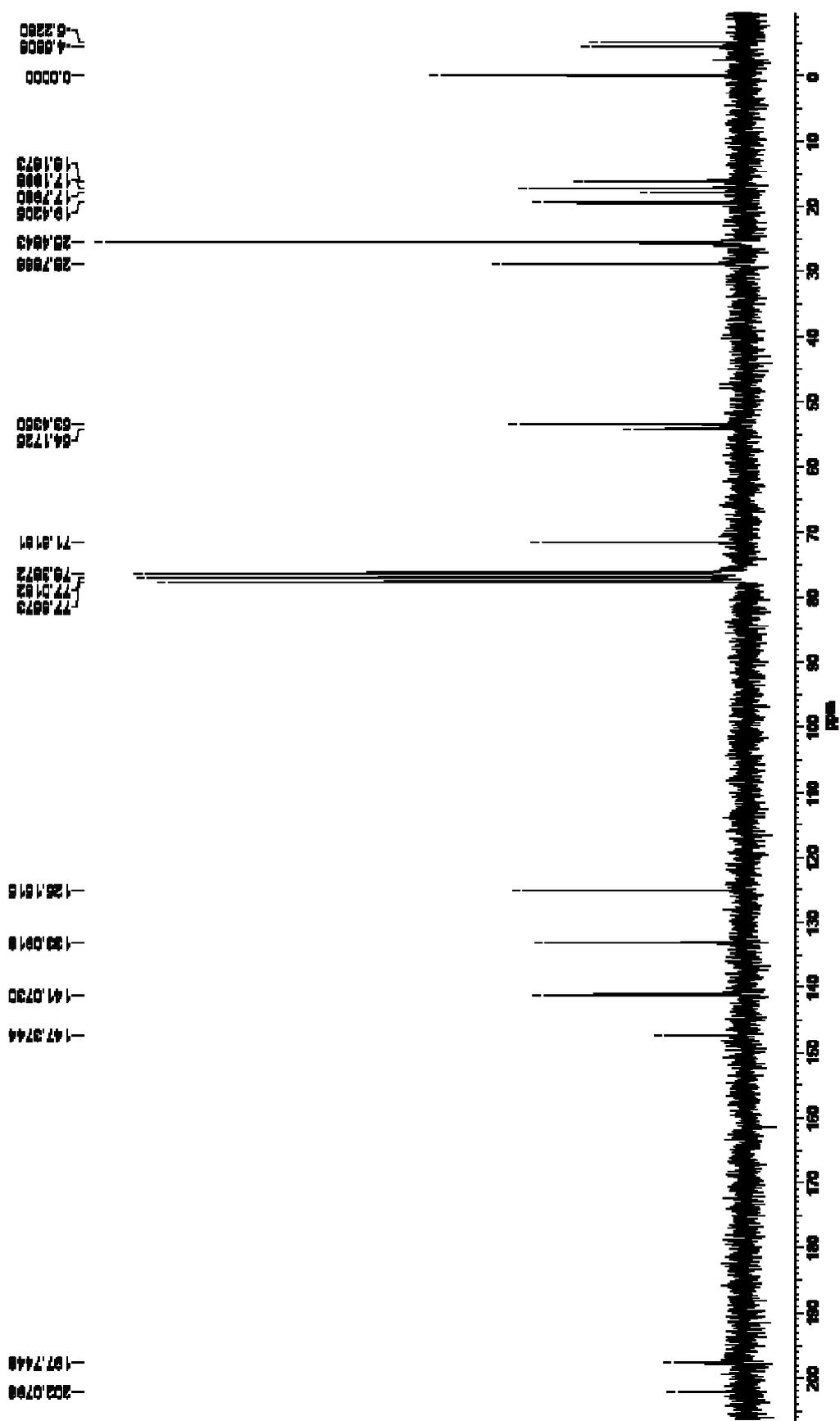


FIGURA 8.22 – Espectro de ^{13}C RMN (50MHz) referente ao ciclohexano (114)

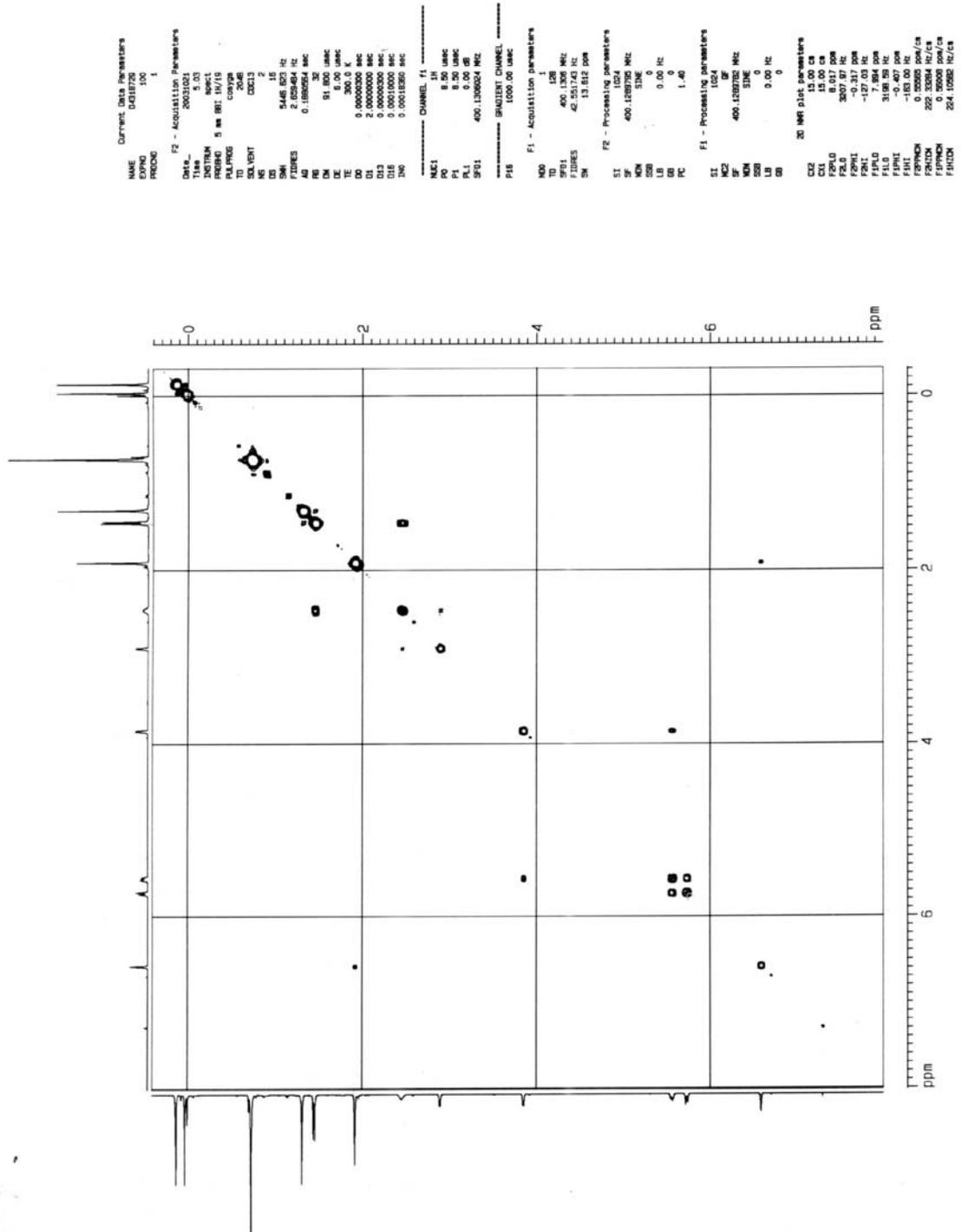


FIGURA 8.23 – Espectro de COSY referente ao cicloaduto (114)

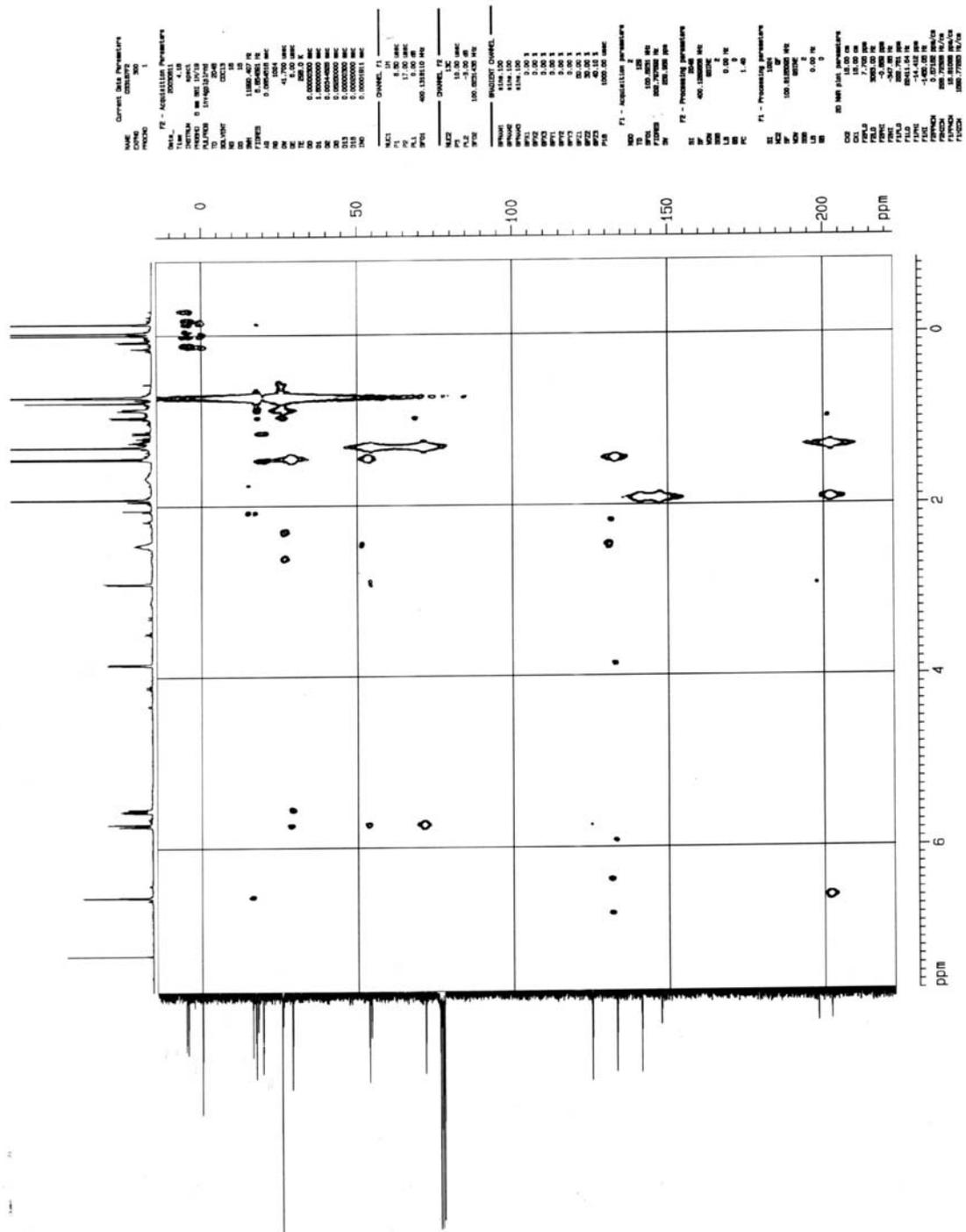


FIGURA 8.24 – Espectro de HMBC referente ao cicloaduto (114)

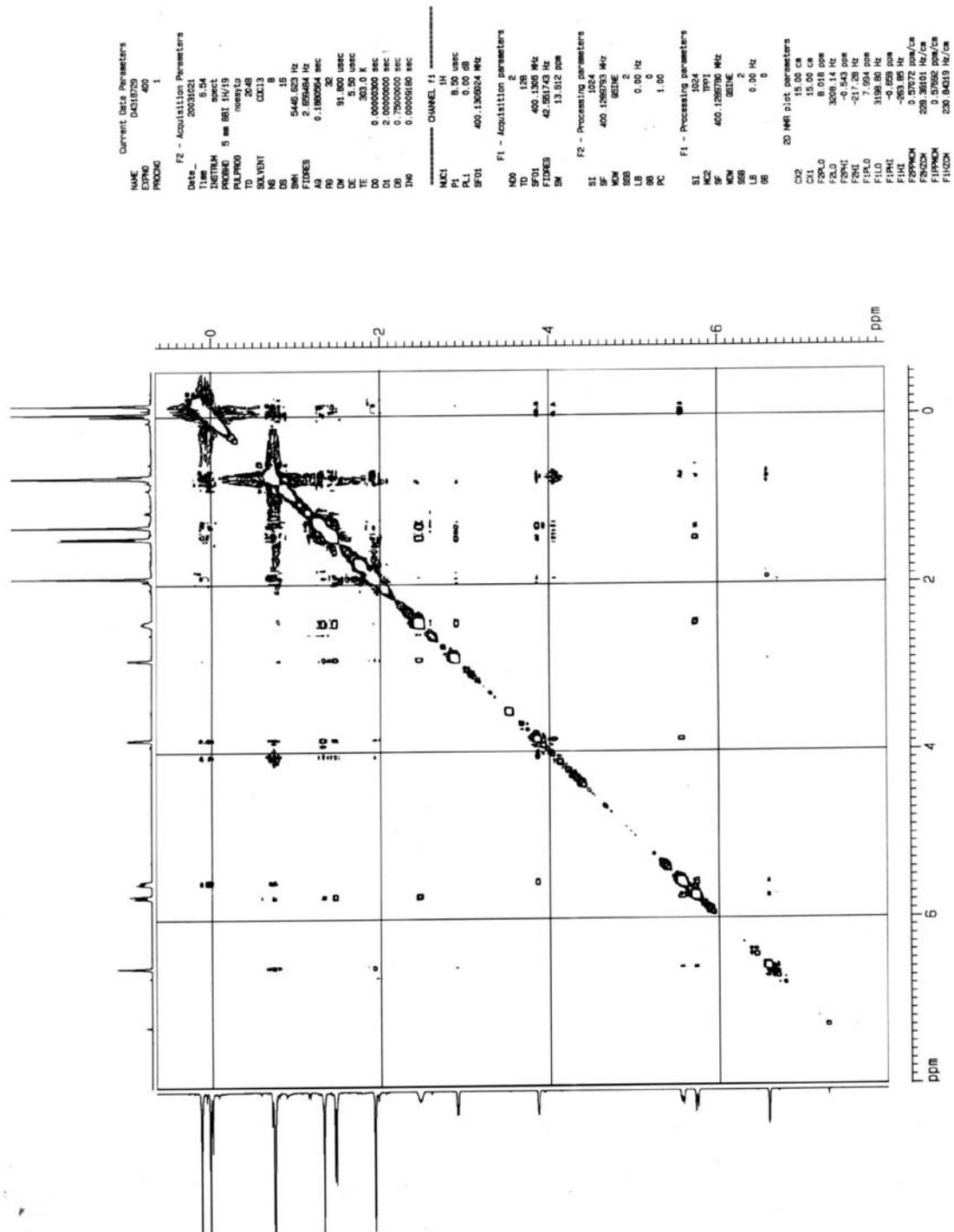


FIGURA 8.25 – Espectro de NOESY referente ao cicloaduto (114)

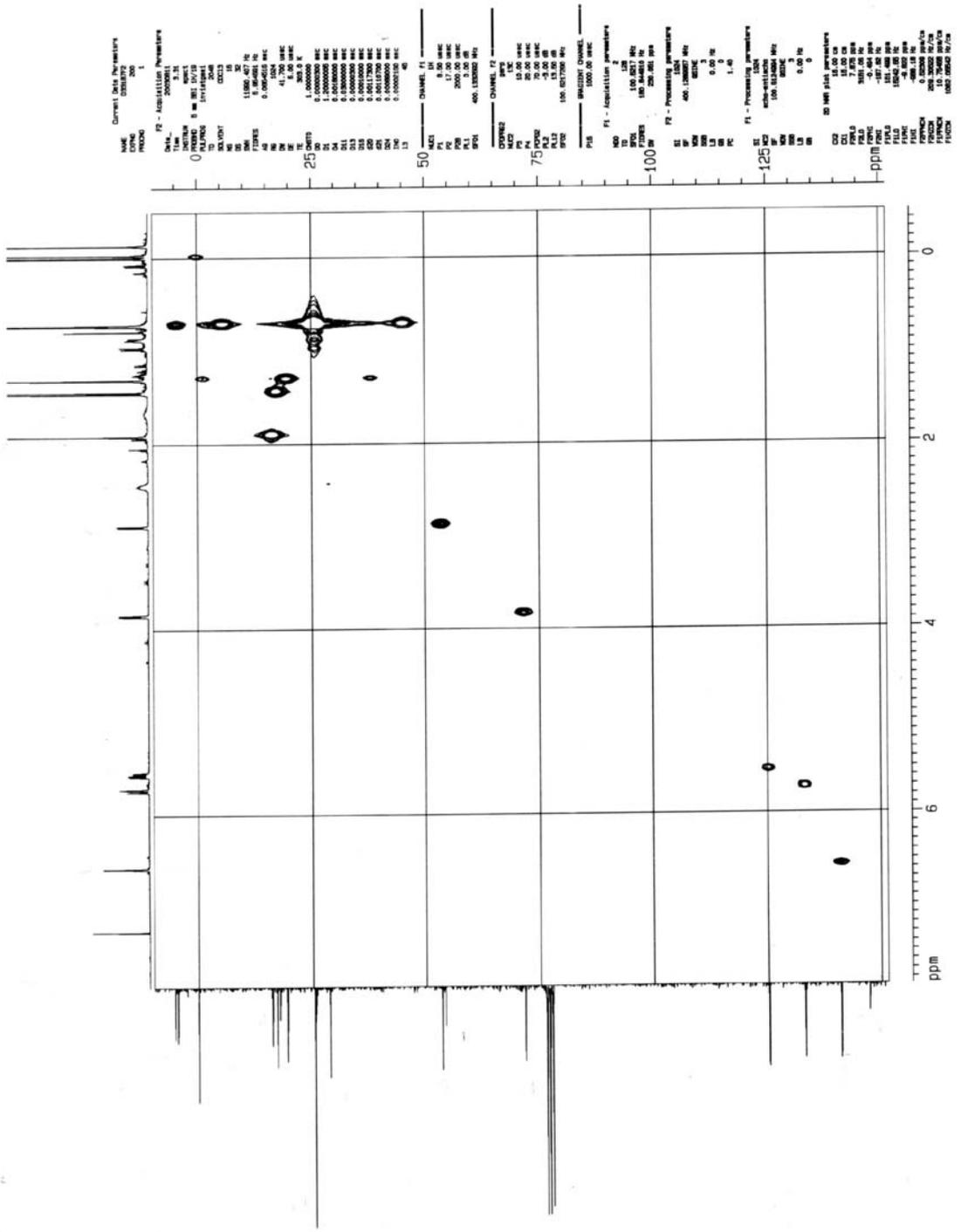


FIGURA 8.26 – Espectro de HSQC referente ao cicloaduto (114)

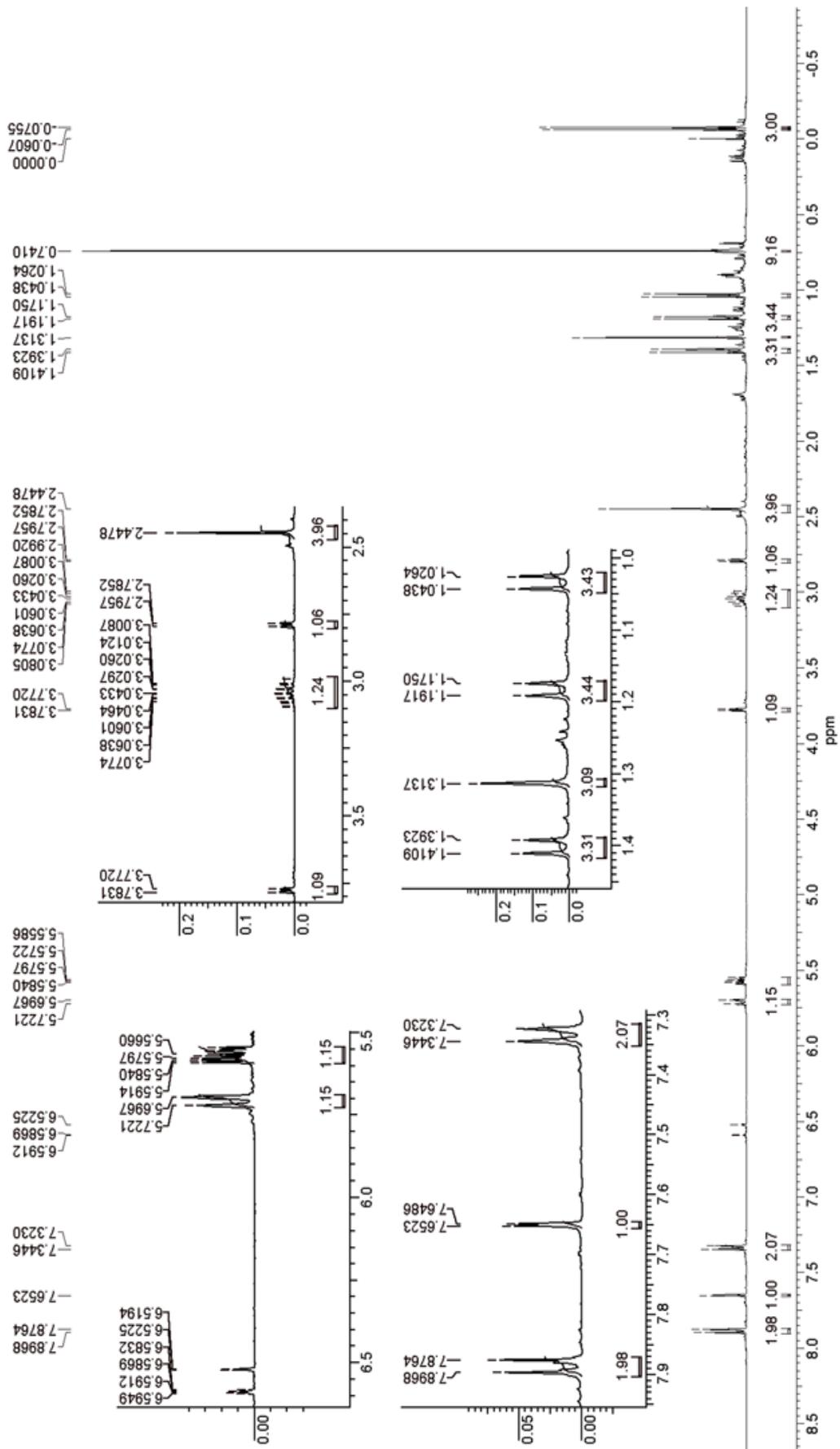


FIGURA 8.27 – Espectro de ^1H RMN (400MHz) referente ao cicloaduto (120)

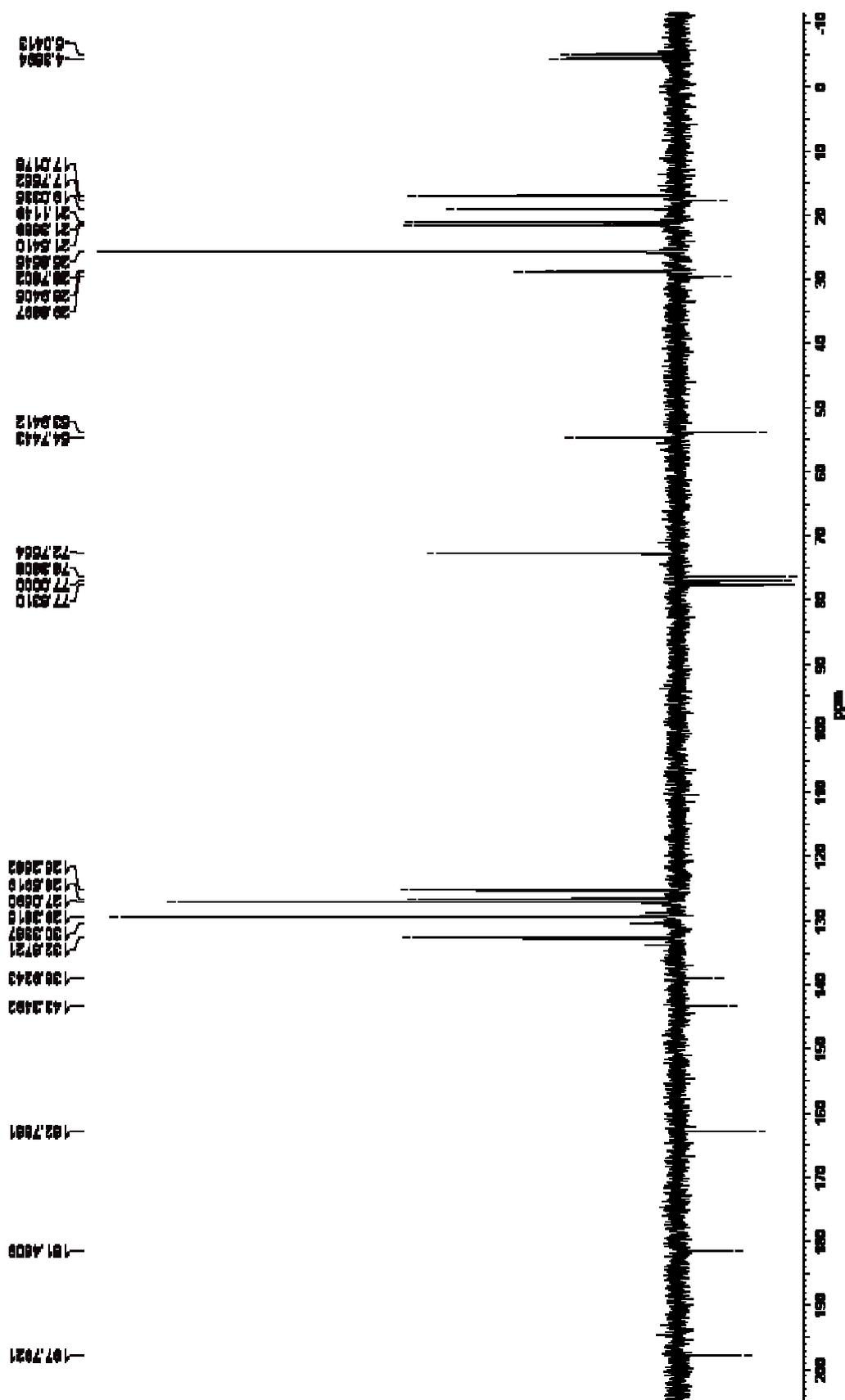


FIGURA 8.28 – Espectro de ^{13}C RMN (50MHz) referente ao cicloaduto (120)

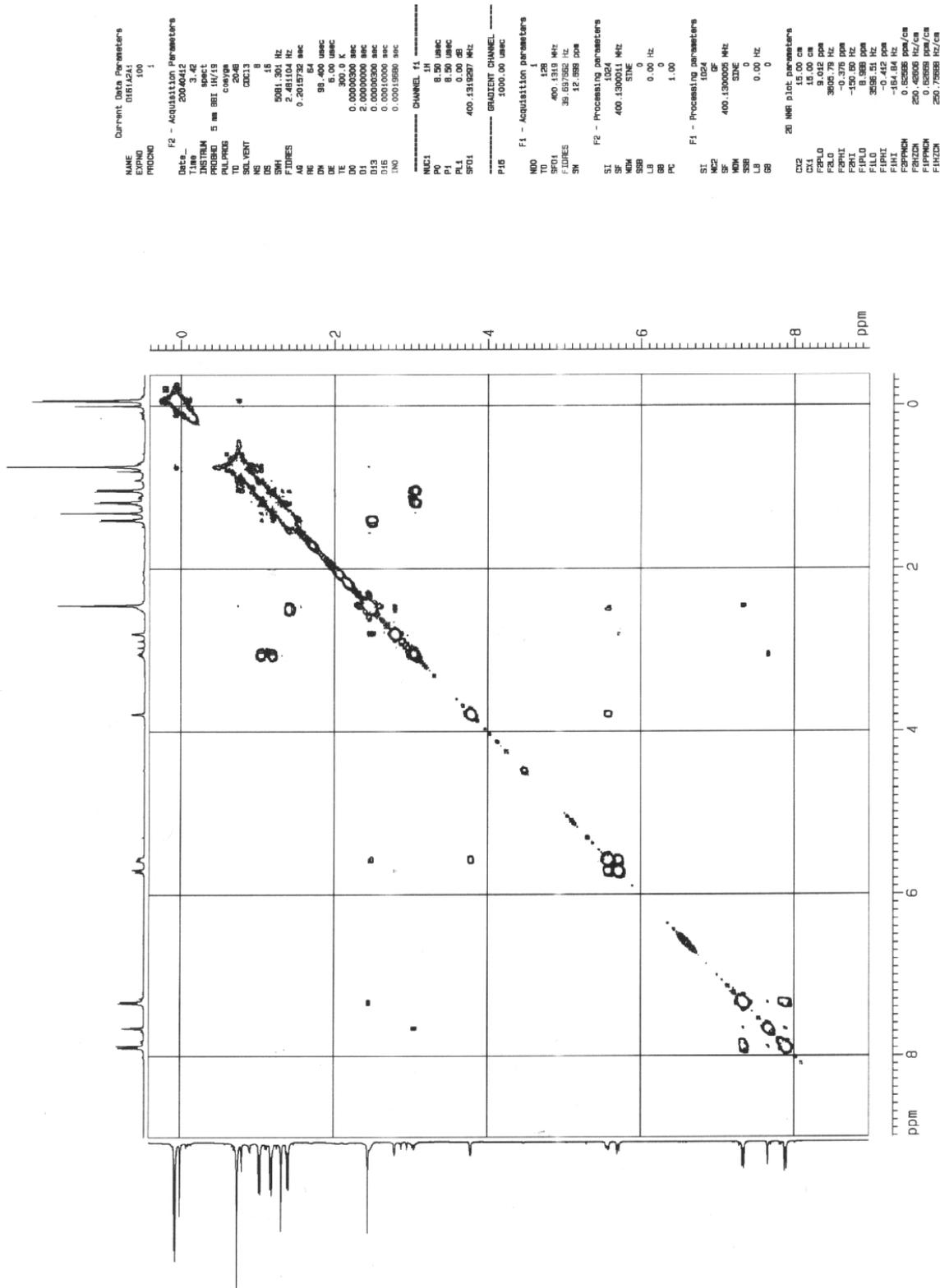


FIGURA 8.29 – Espectro de COSY referente ao cicloaduto (120)

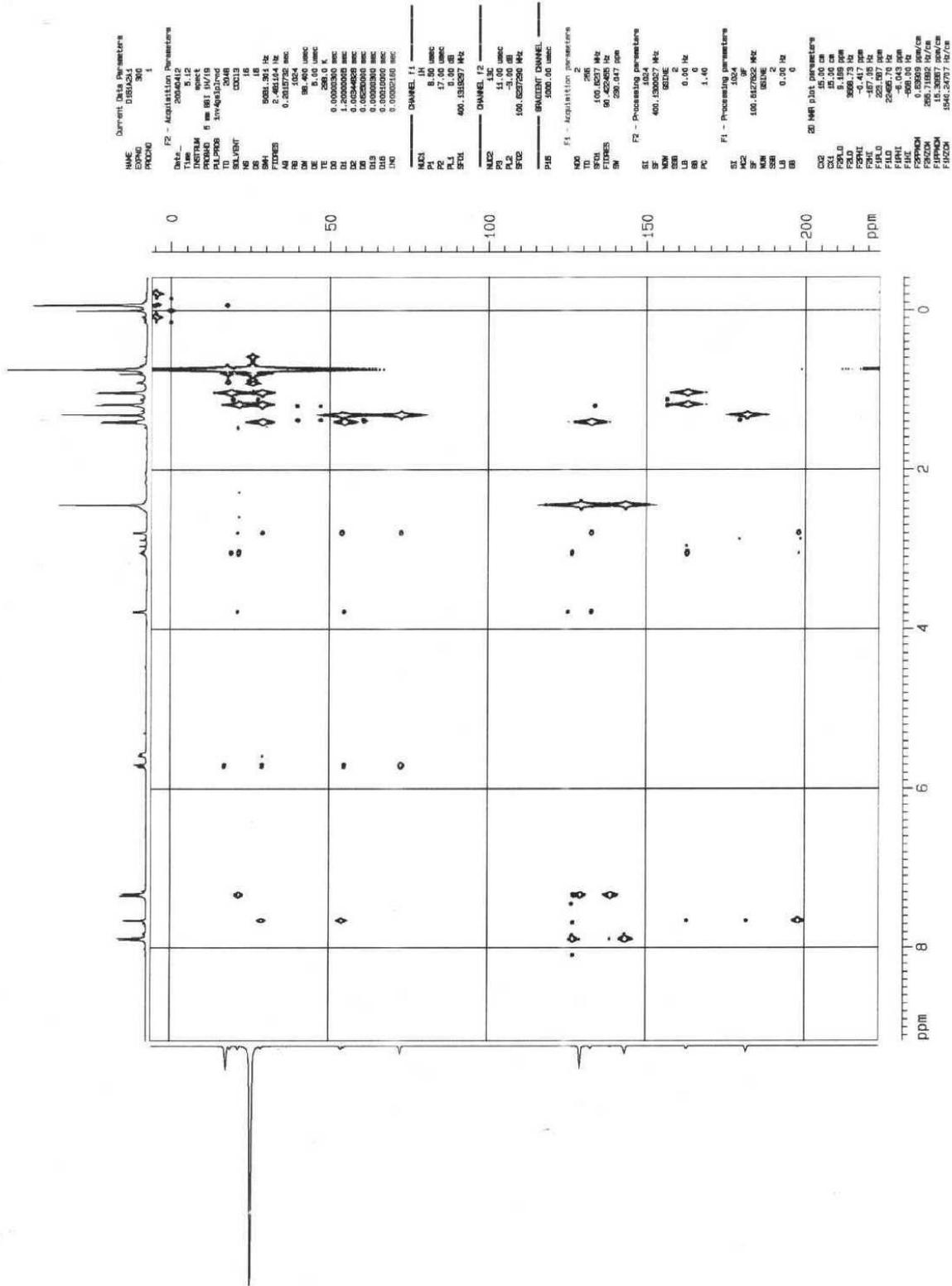


FIGURA 8.30 – Espectro de HMBC referente ao cicloaduto (120)

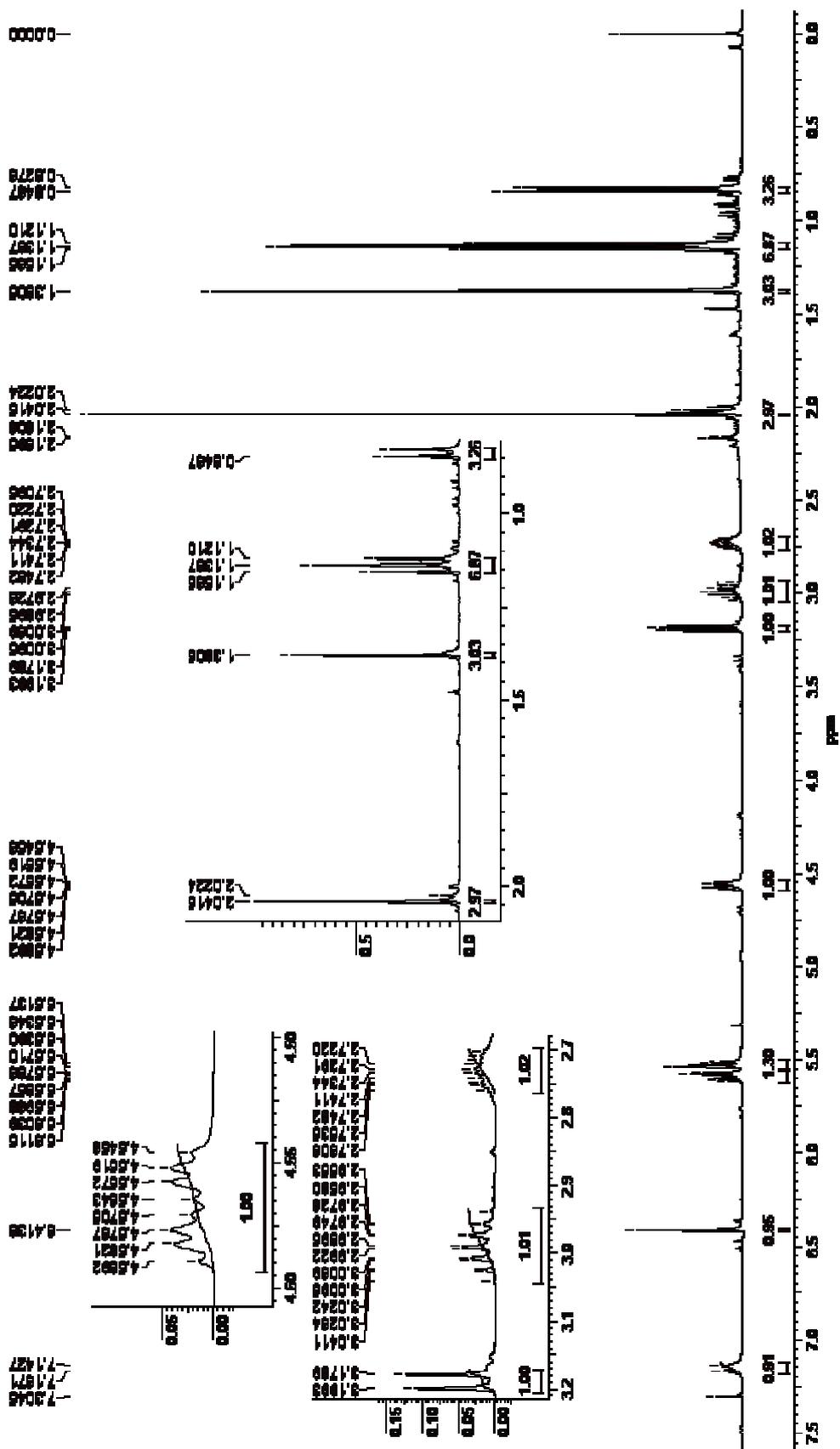


FIGURA 8.33 – Espectro de ^1H RMN (400MHz) referente ao composto (124)

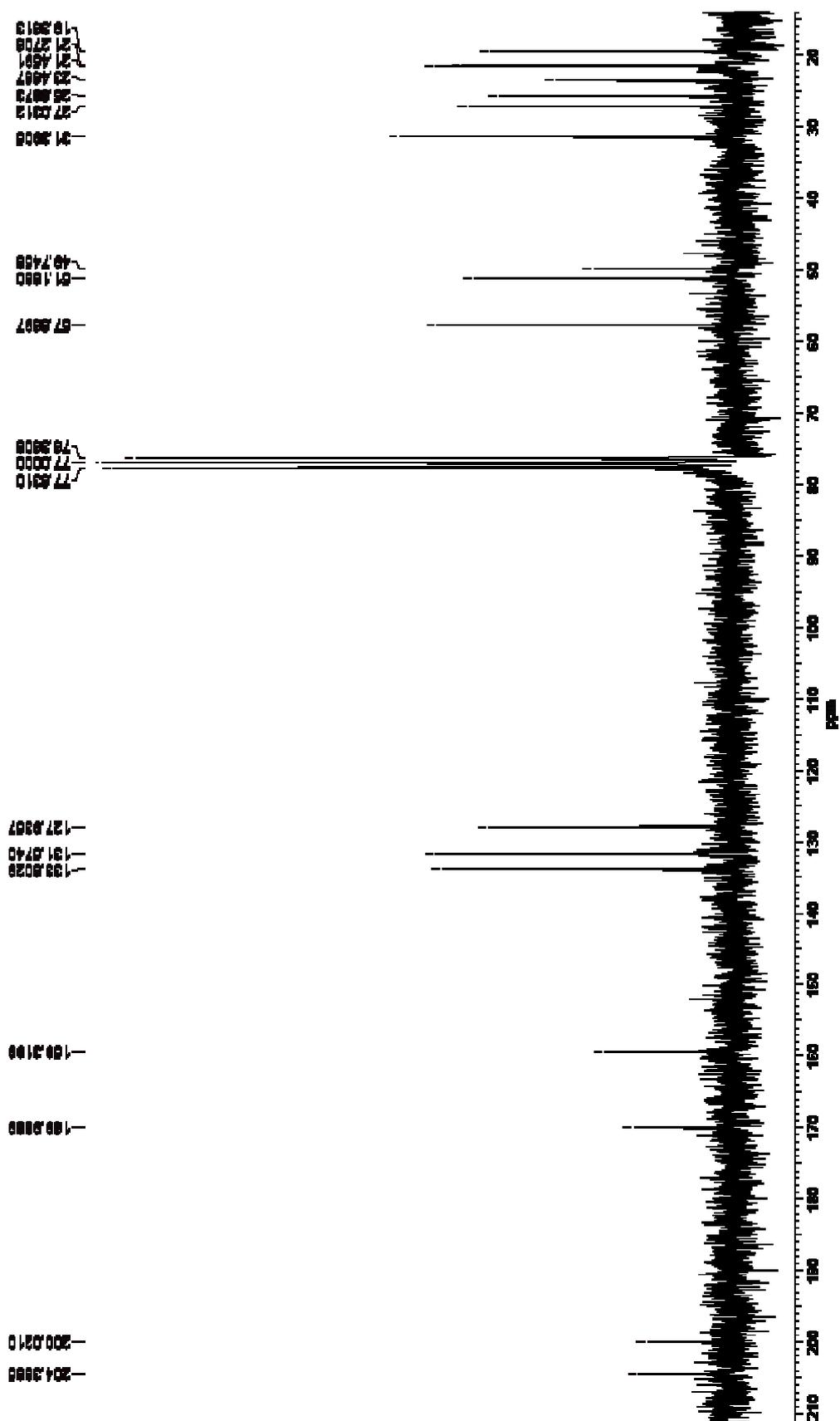


FIGURA 8.34 – Espectro de ^{13}C RMN (50MHz) referente ao composto (124)

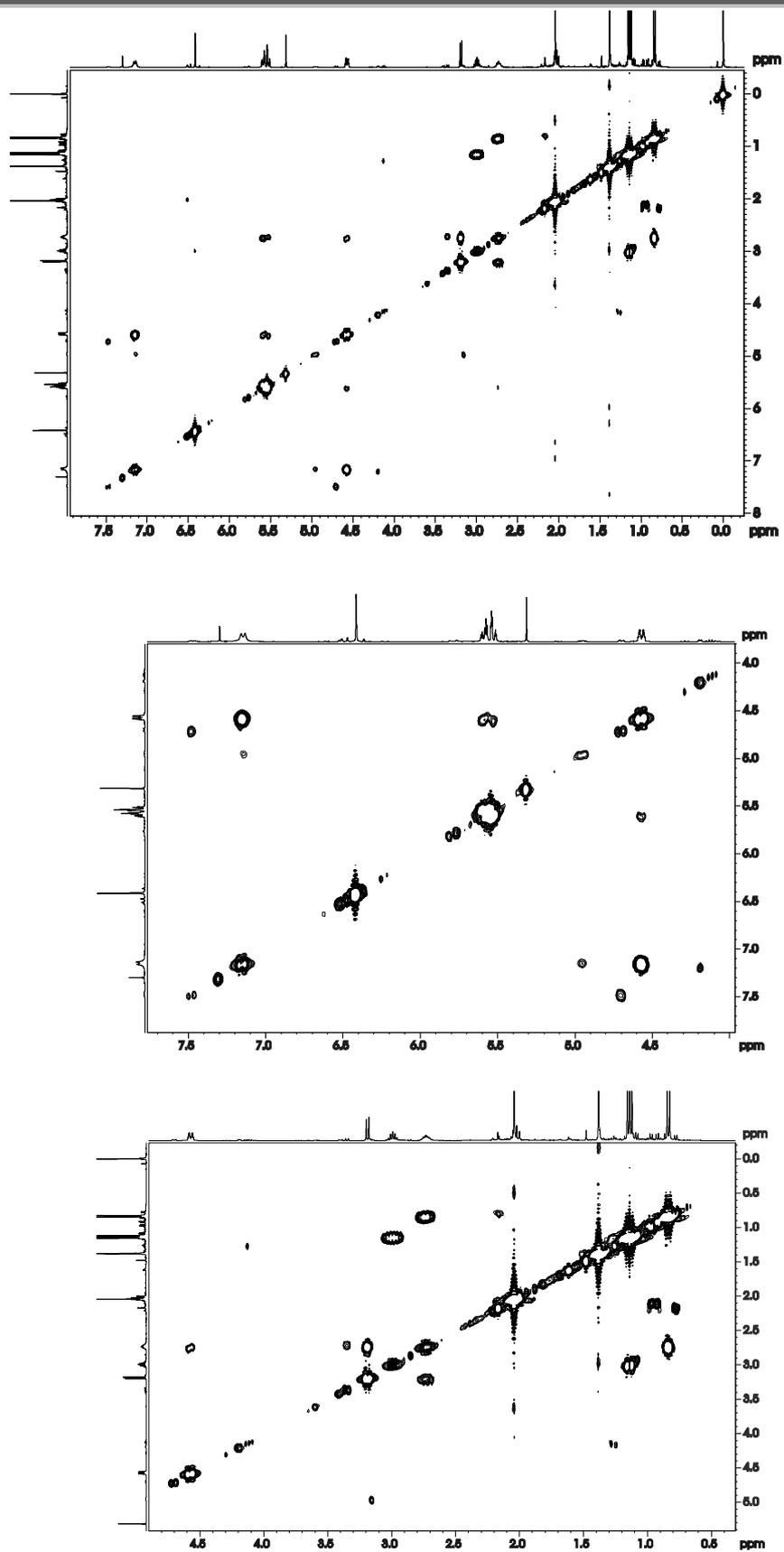


FIGURA 8.35 – Espectro de COSY referente ao composto (124)

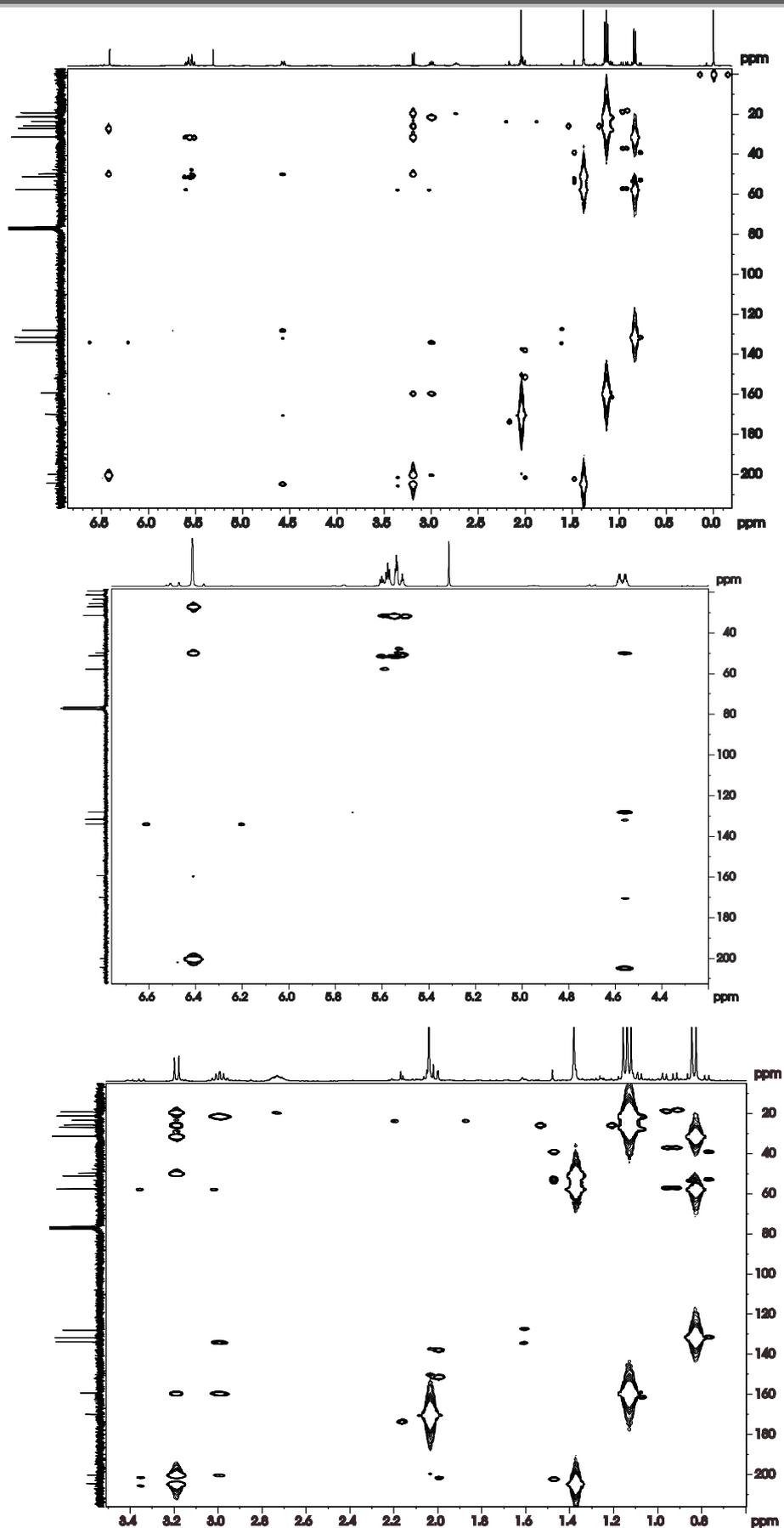


FIGURA 8.36 – Espectro de HMBC referente ao composto (124)

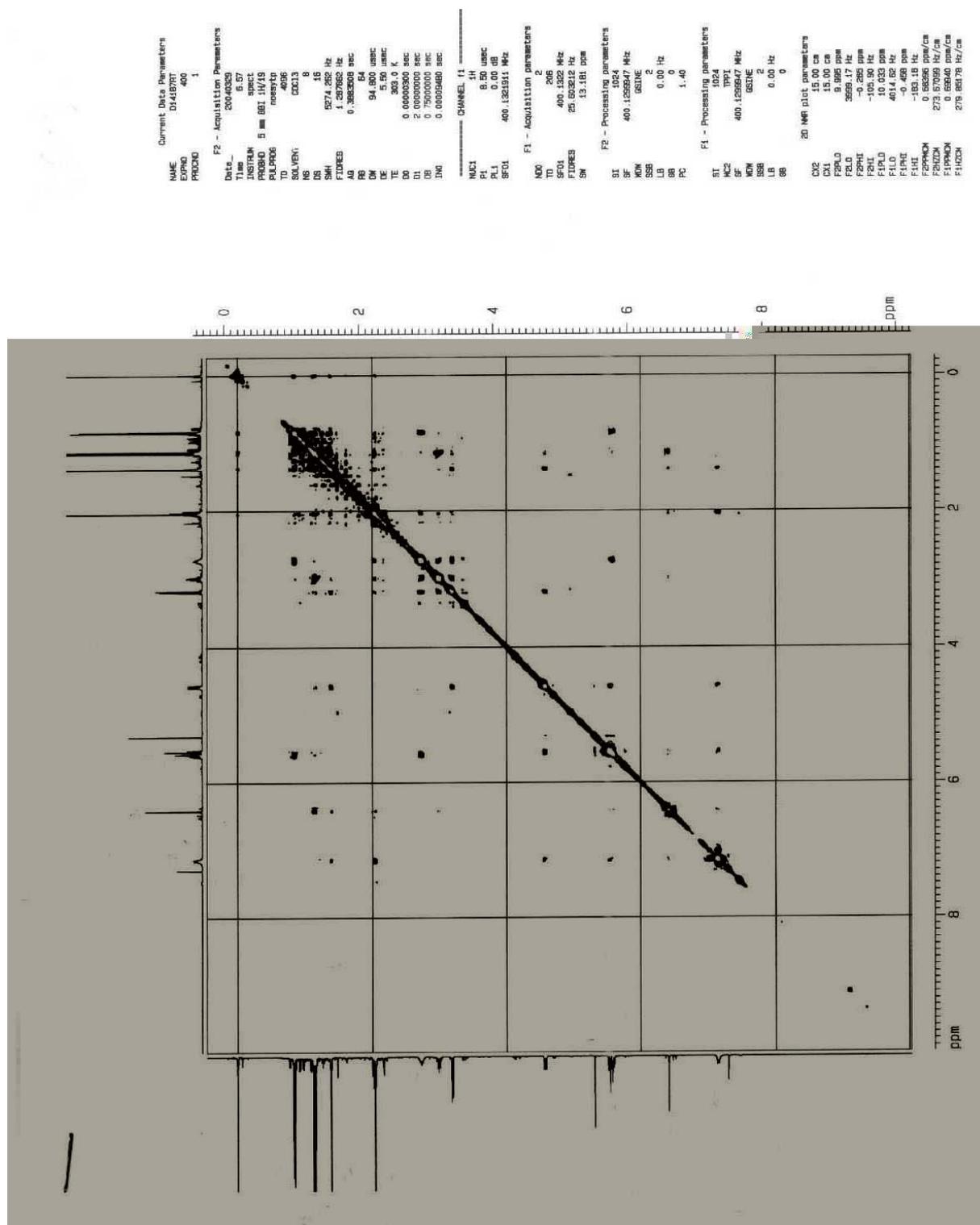


FIGURA 8.37 – Espectro de NOESY referente ao composto (124)

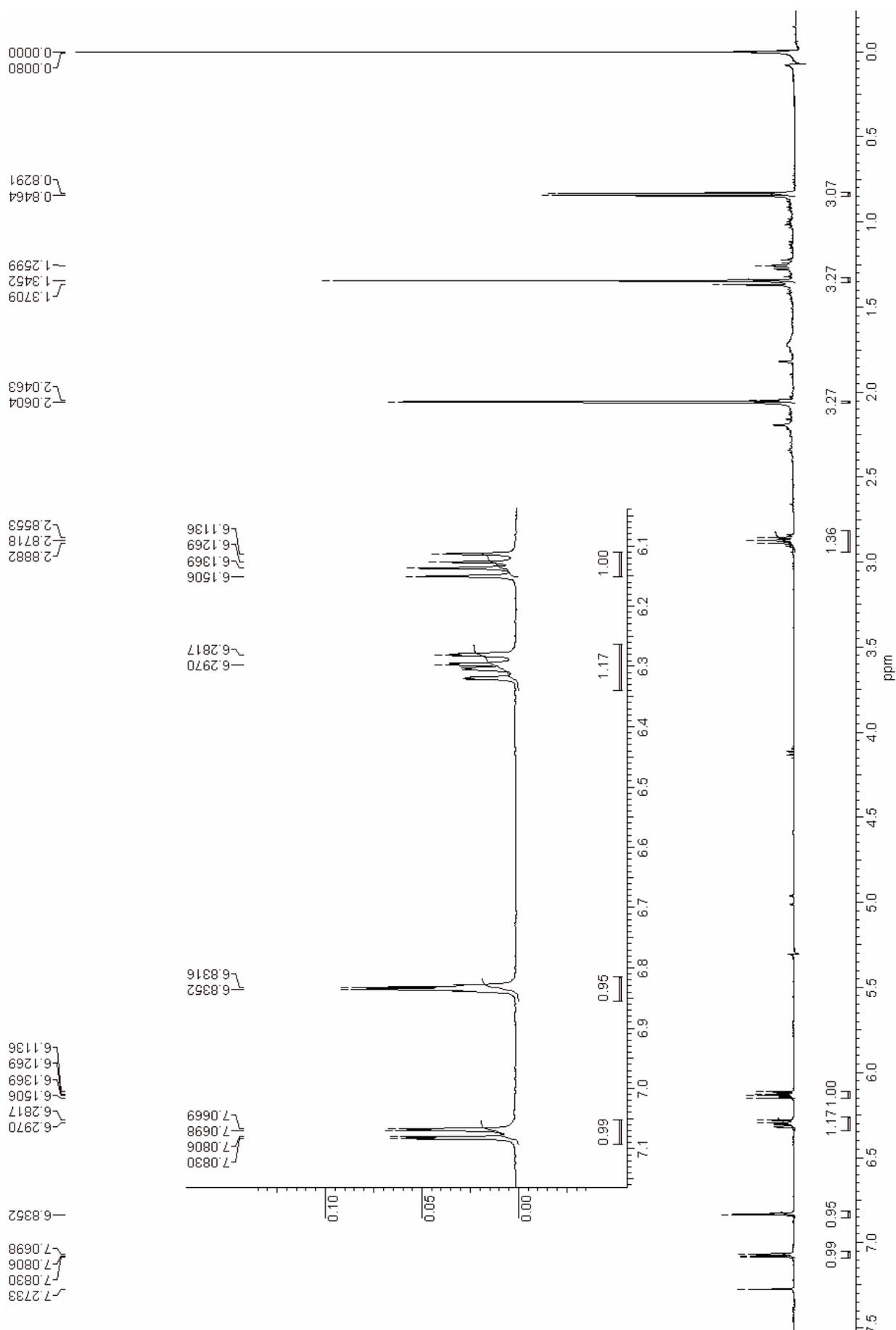


FIGURA 8.38 – Espectro de ^1H RMN (400MHz) referente ao composto (123)

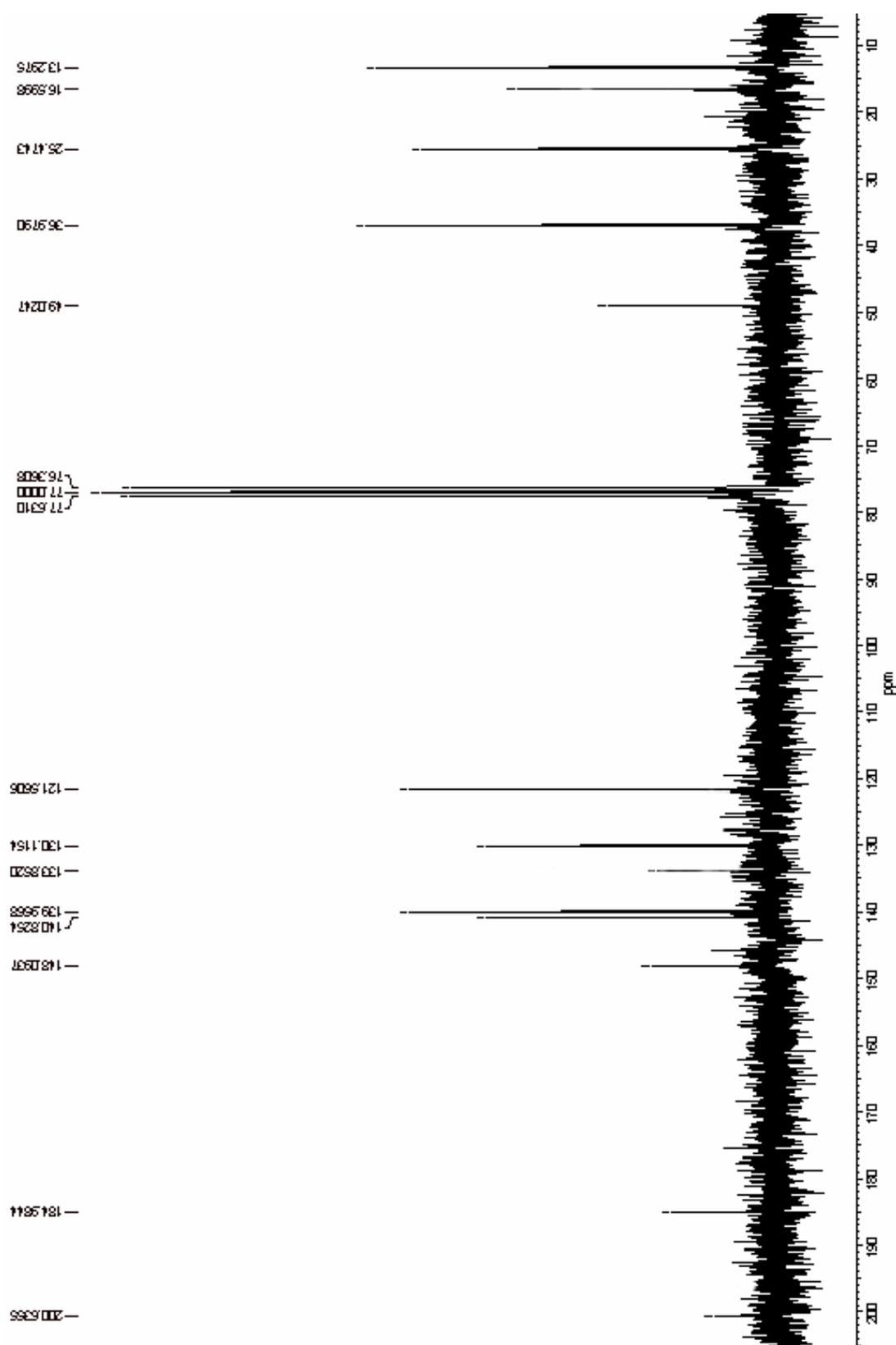


FIGURA 8.39 – Espectro de ^{13}C RMN (50MHz) referente ao composto (123)

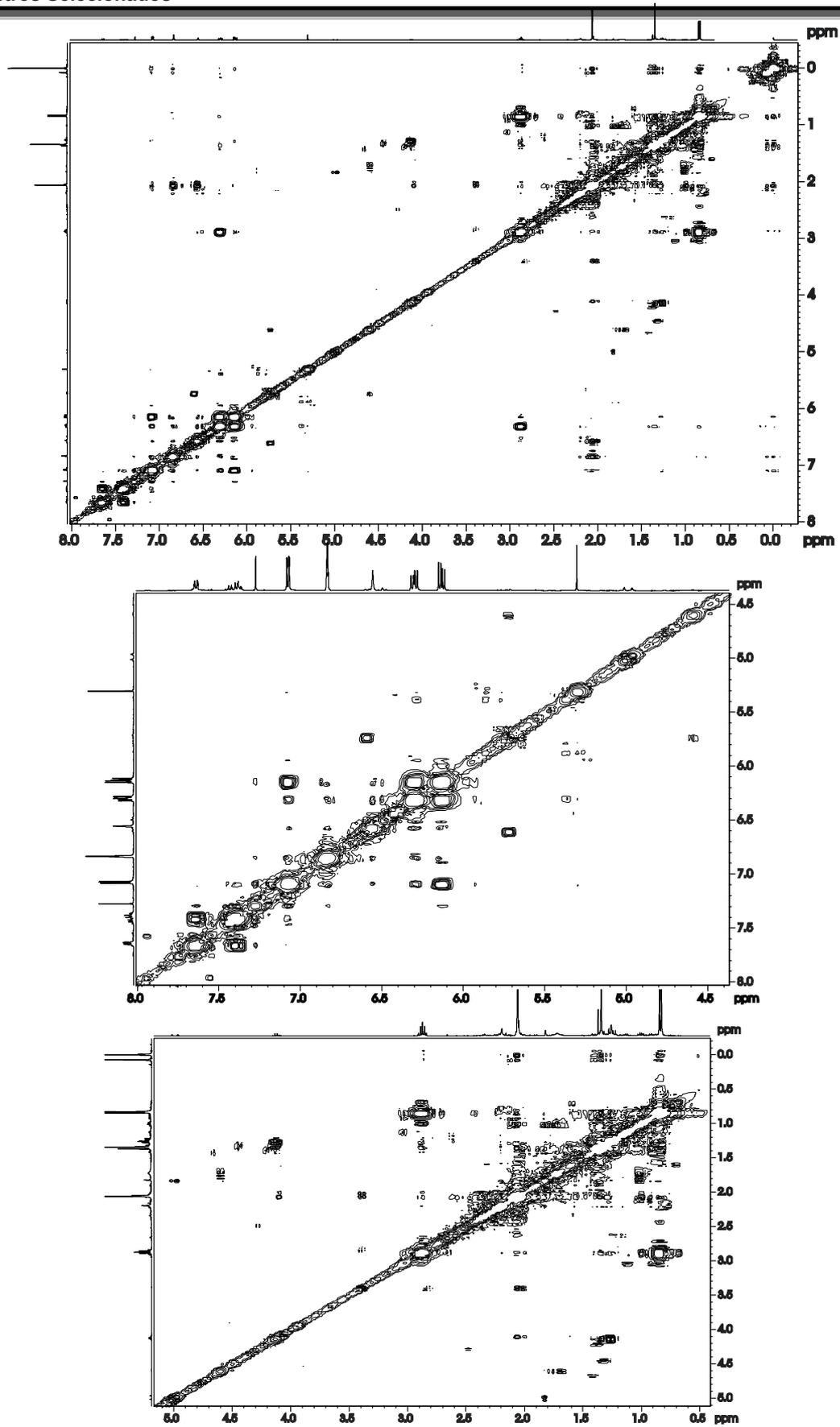


FIGURA 8.40 – Espectro de COSY referente ao composto (123)

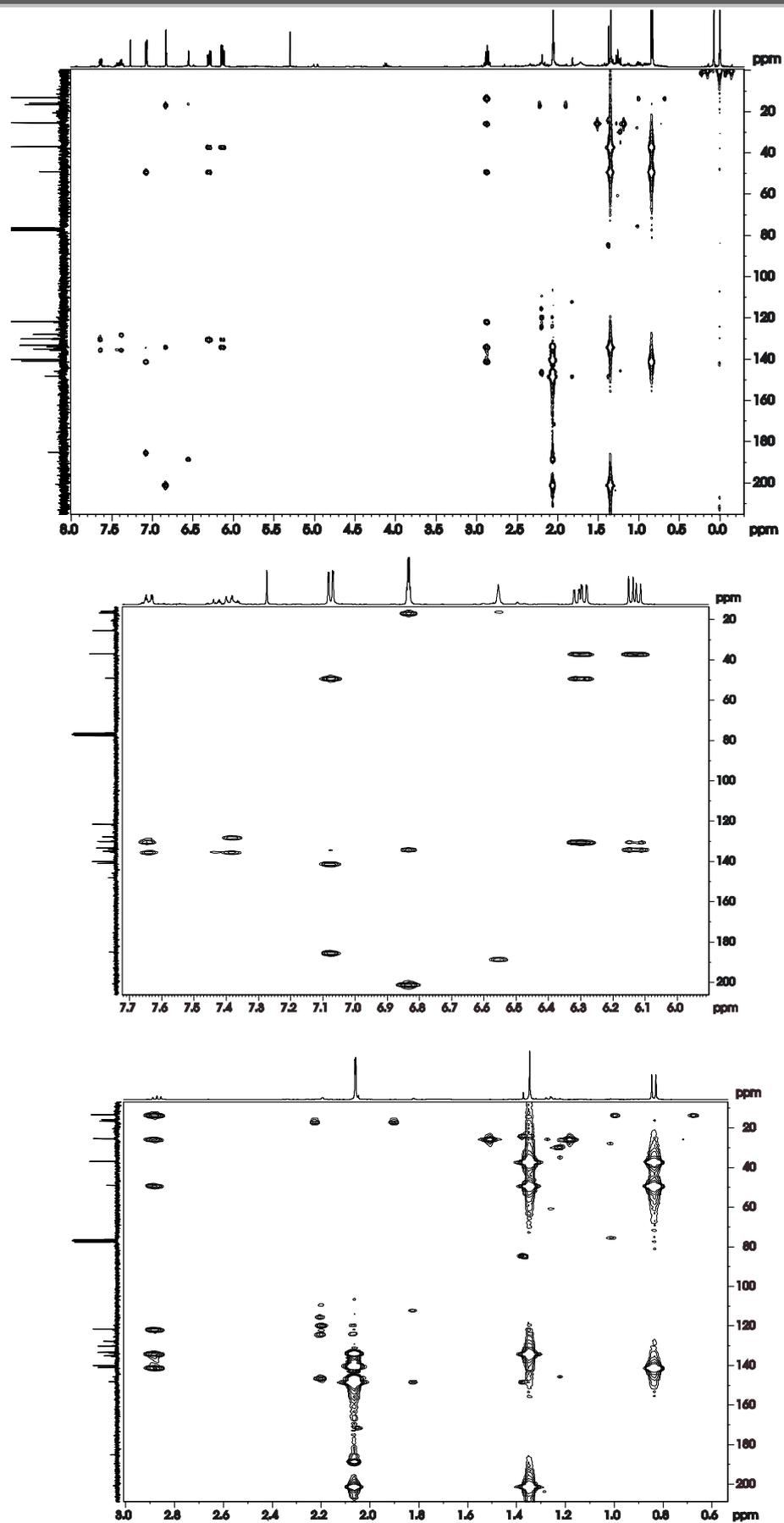


FIGURA 8.41 – Espectro de HMBC referente ao composto (123)

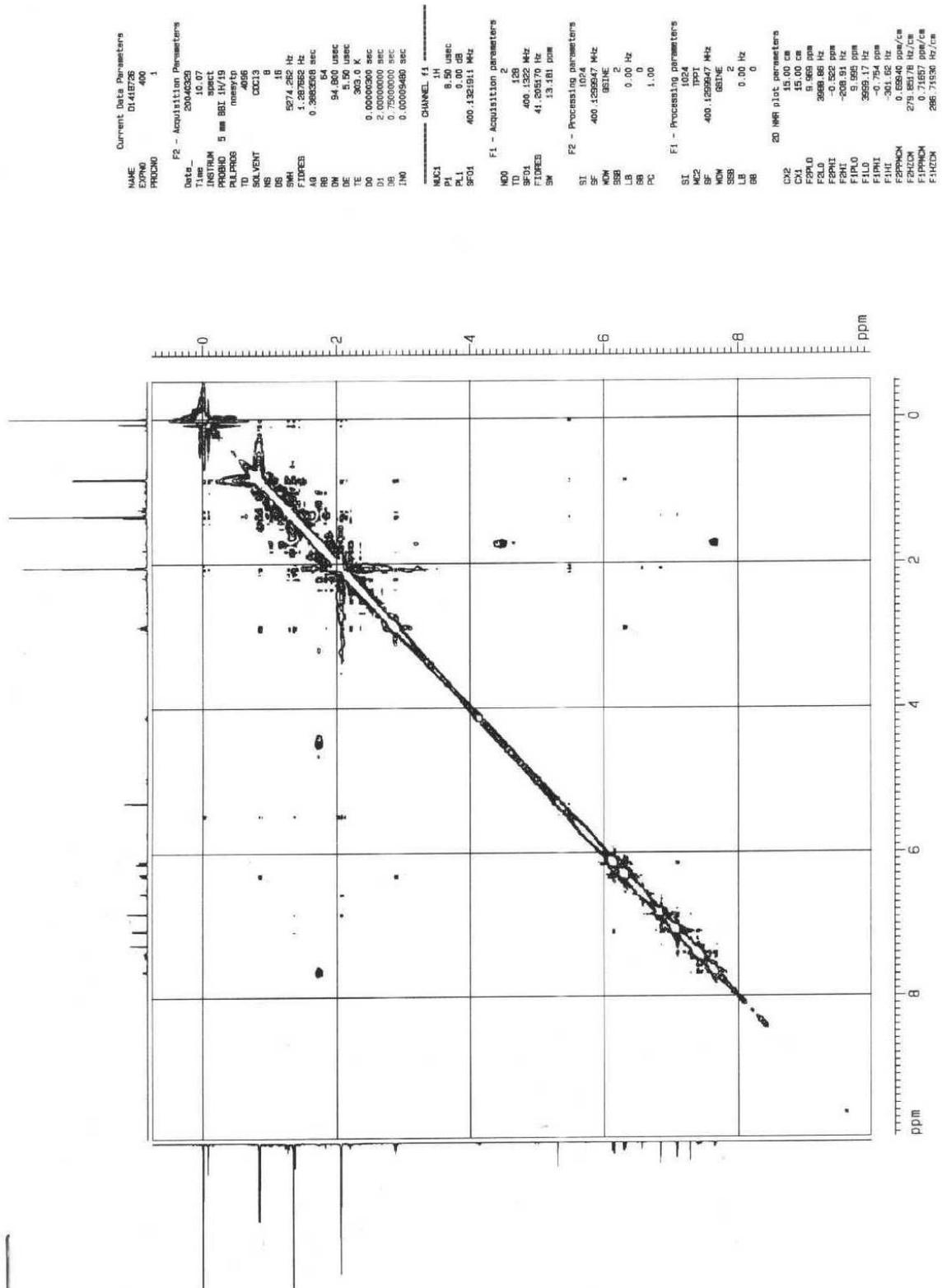


FIGURA 8.42 – Espectro de NOESY referente ao composto (123)

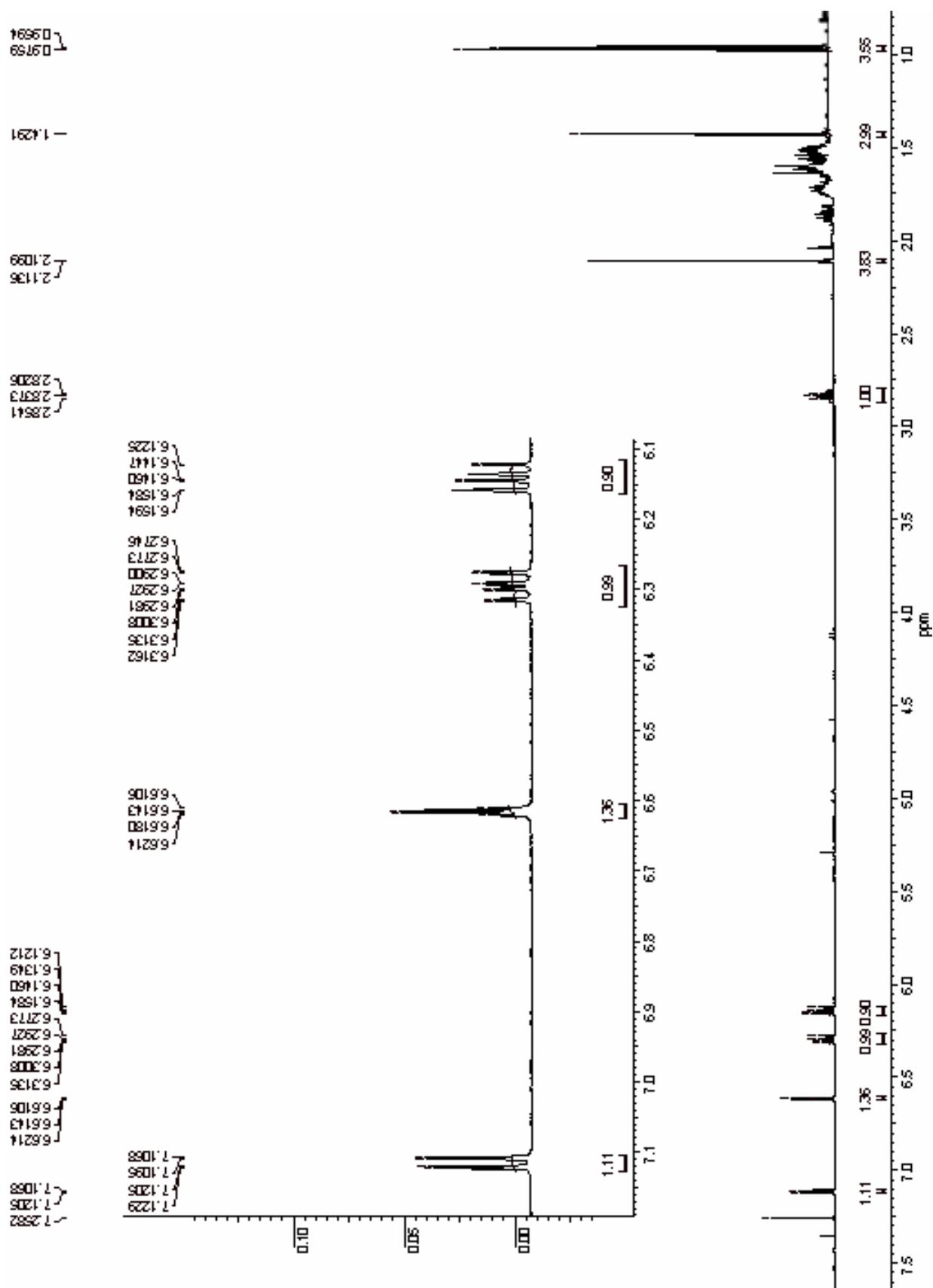


FIGURA 8.43 – Espectro de ^1H RMN (400MHz) referente ao composto (127)

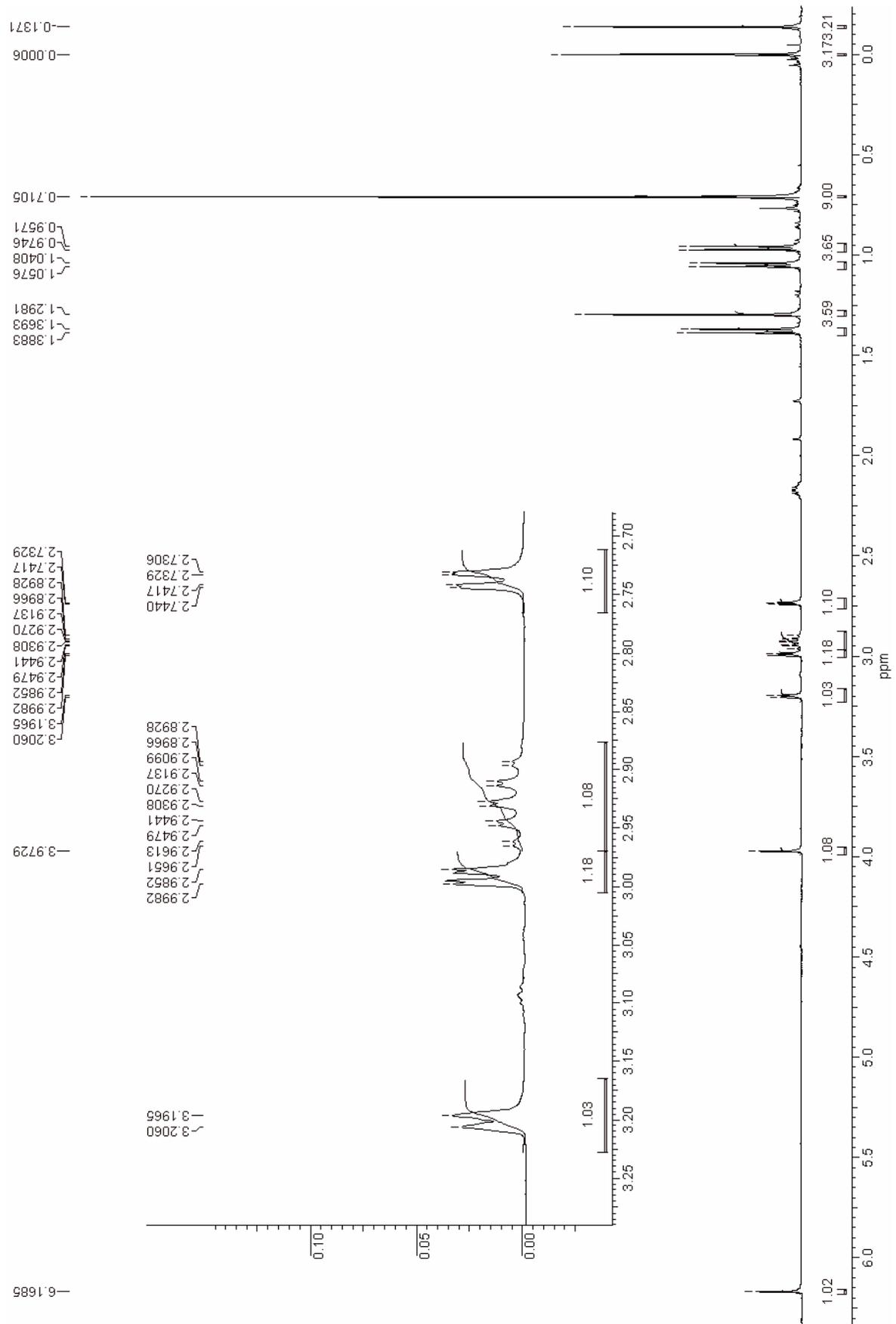


FIGURA 8.44 – Espectro de ^1H RMN (400MHz) referente ao epóxido (130)

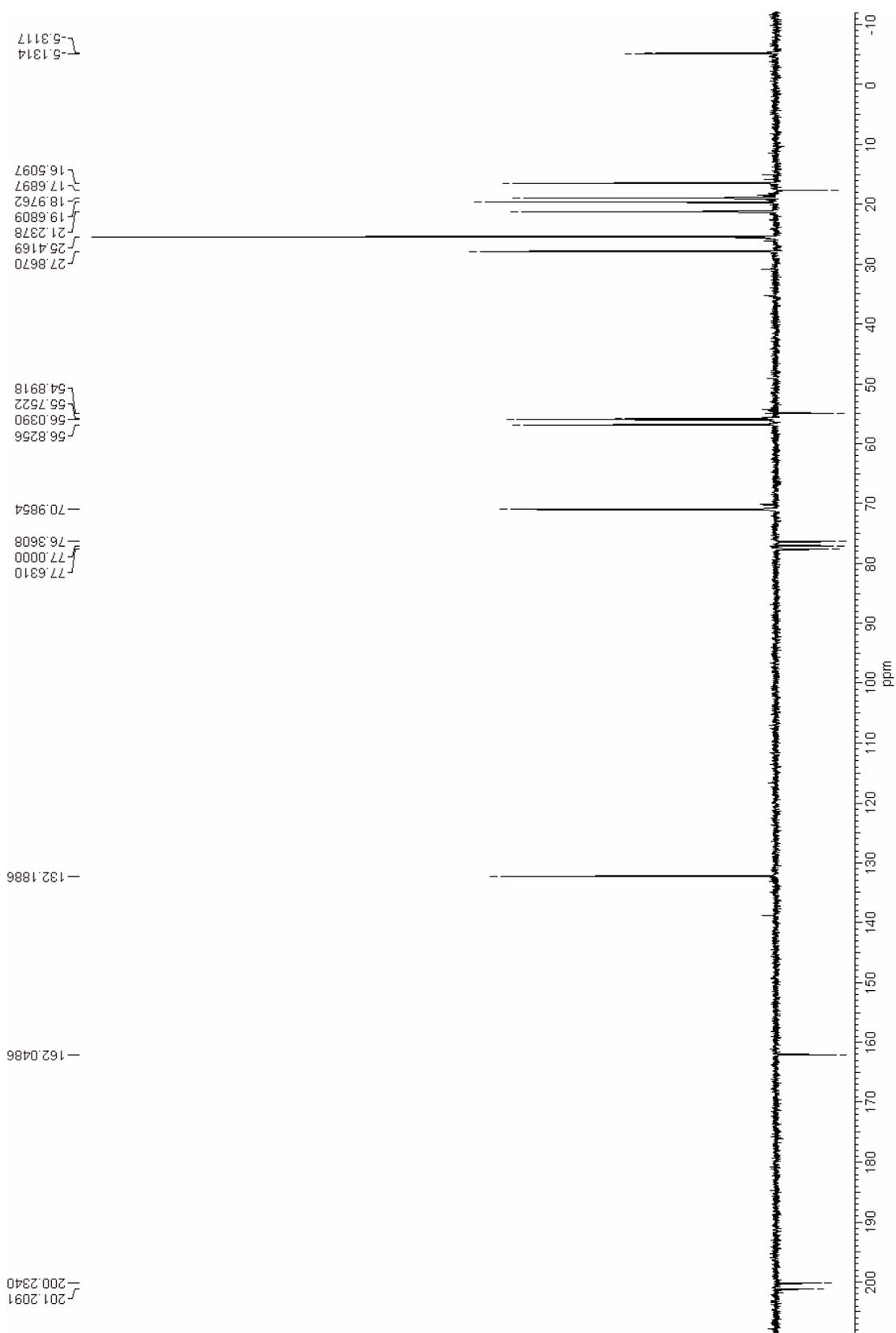


FIGURA 8.45 – Espectro de ^{13}C RMN (50MHz) referente ao epóxido (130)

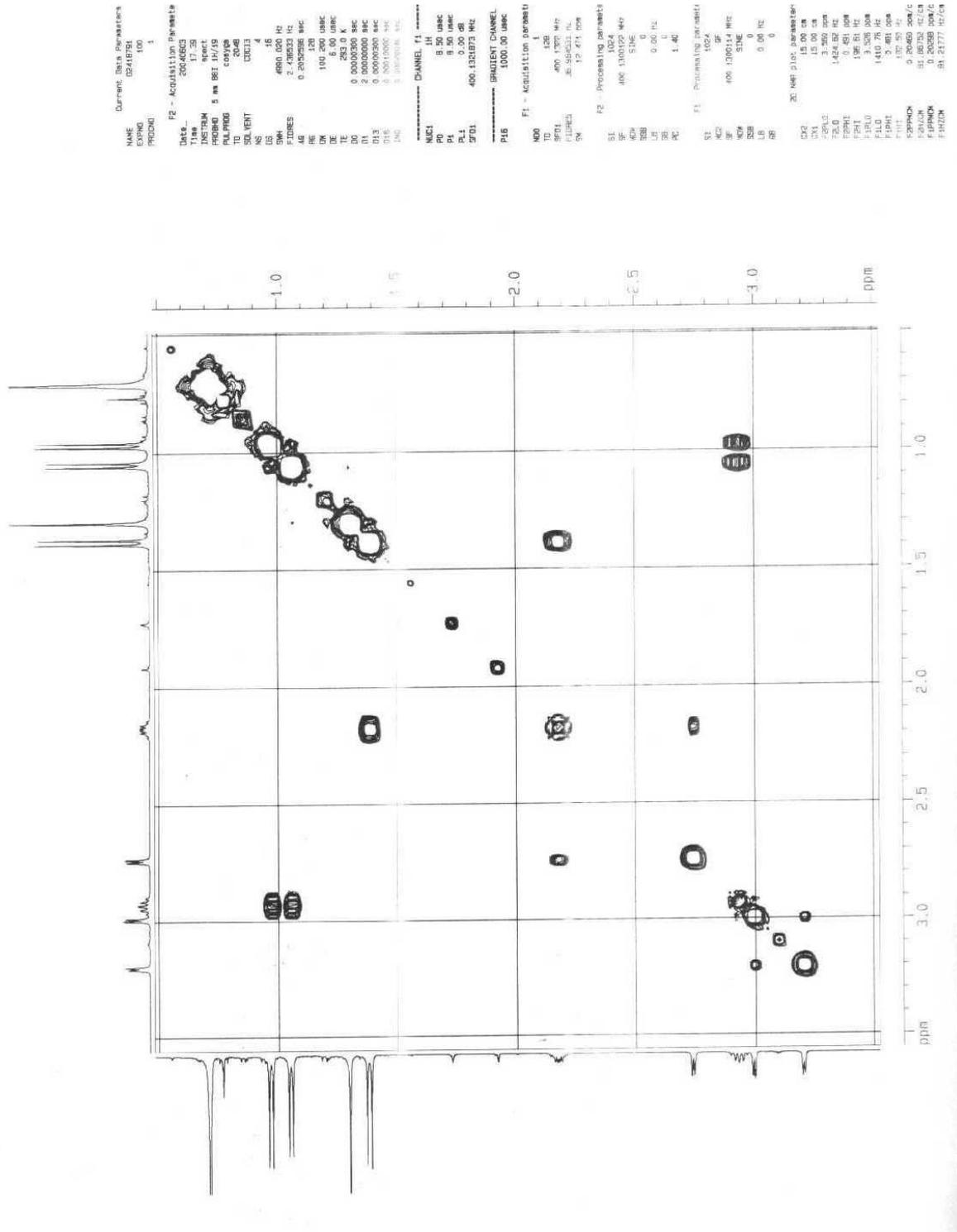


FIGURA 8.46 – Espectro de COSY referente ao epóxido (130)

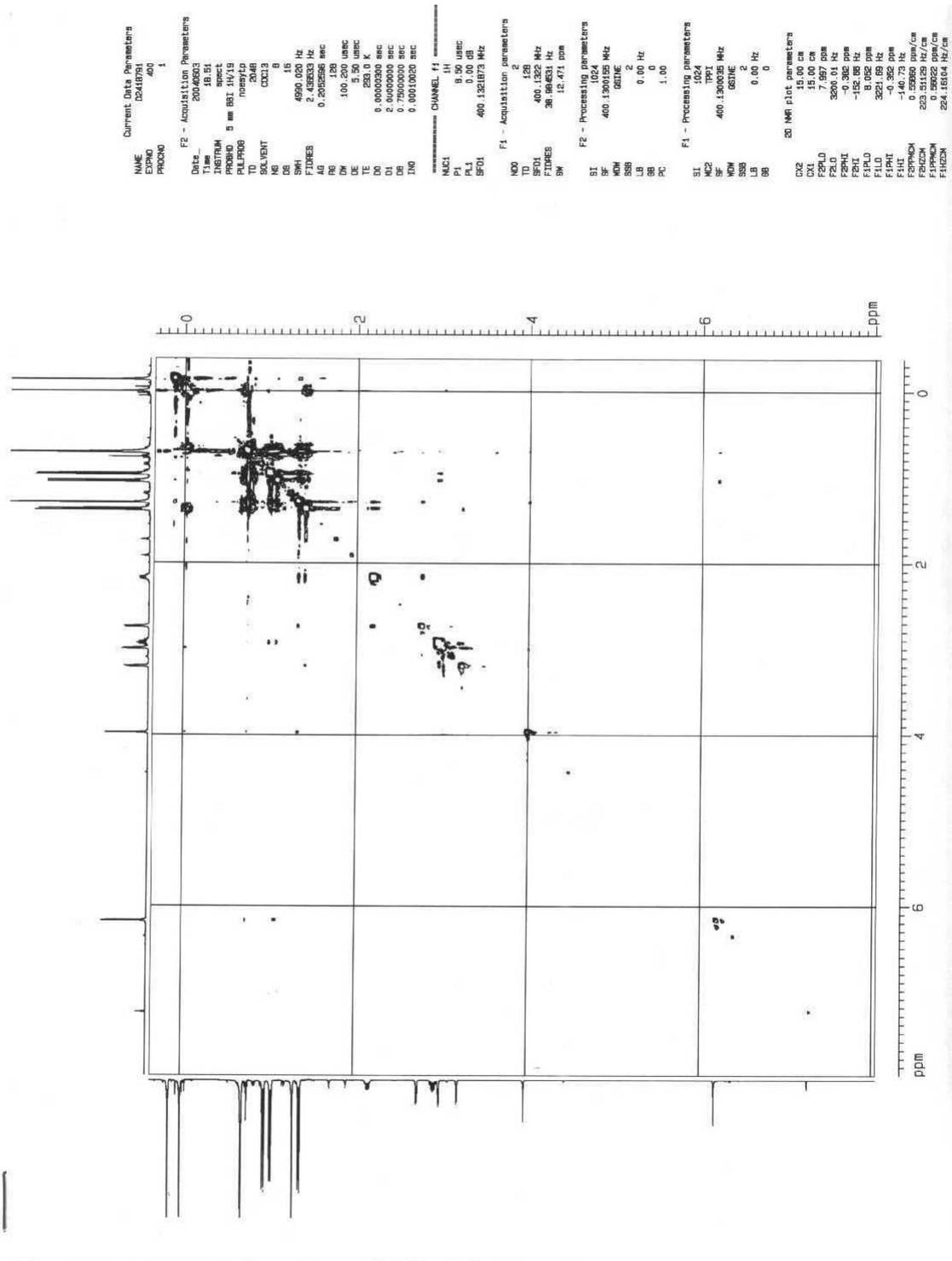


FIGURA 8.47 – Espectro de NOESY referente ao epóxico (130)

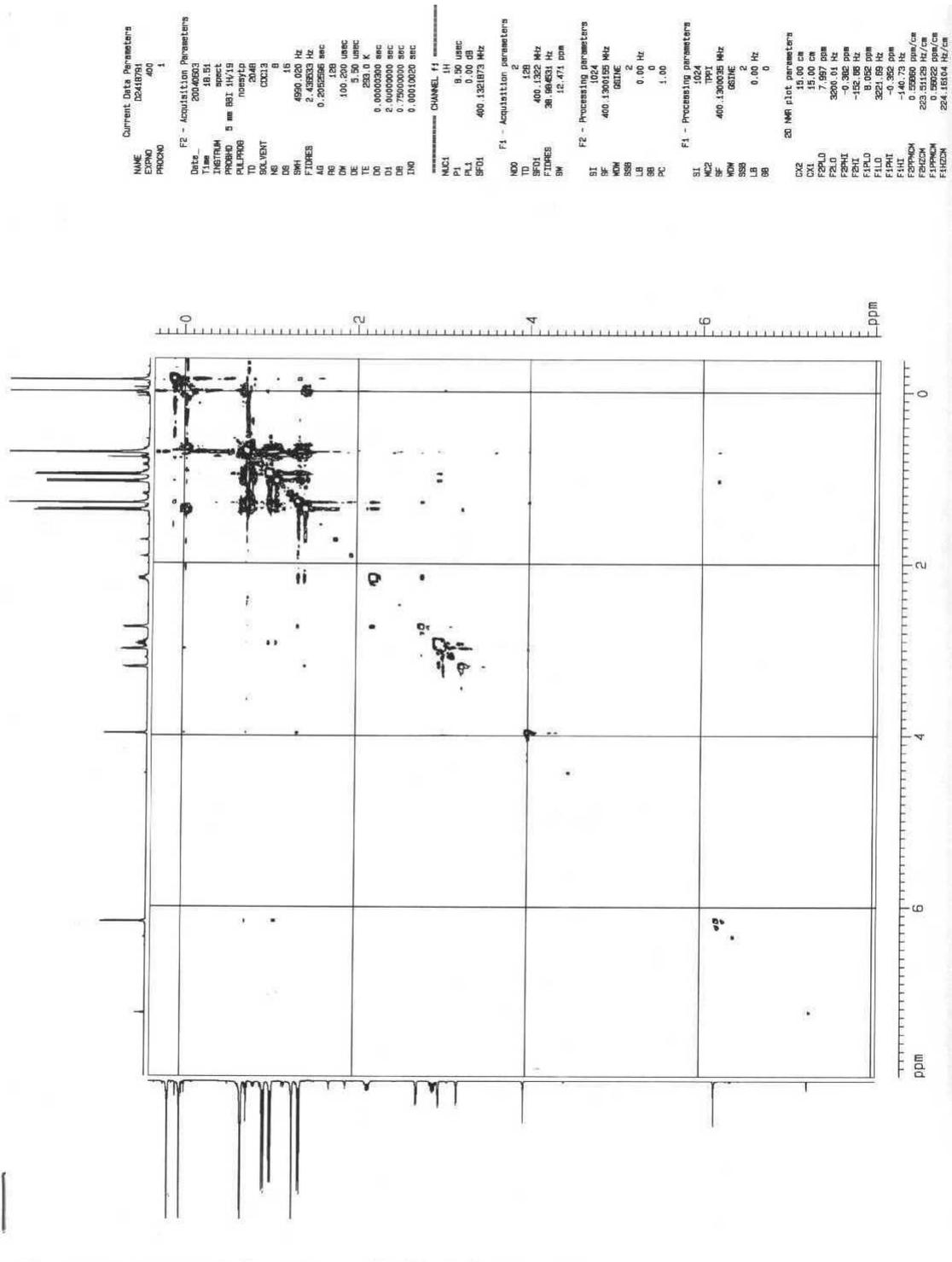


FIGURA 8.48 – Espectro de HSQC referente ao epóxido (130)

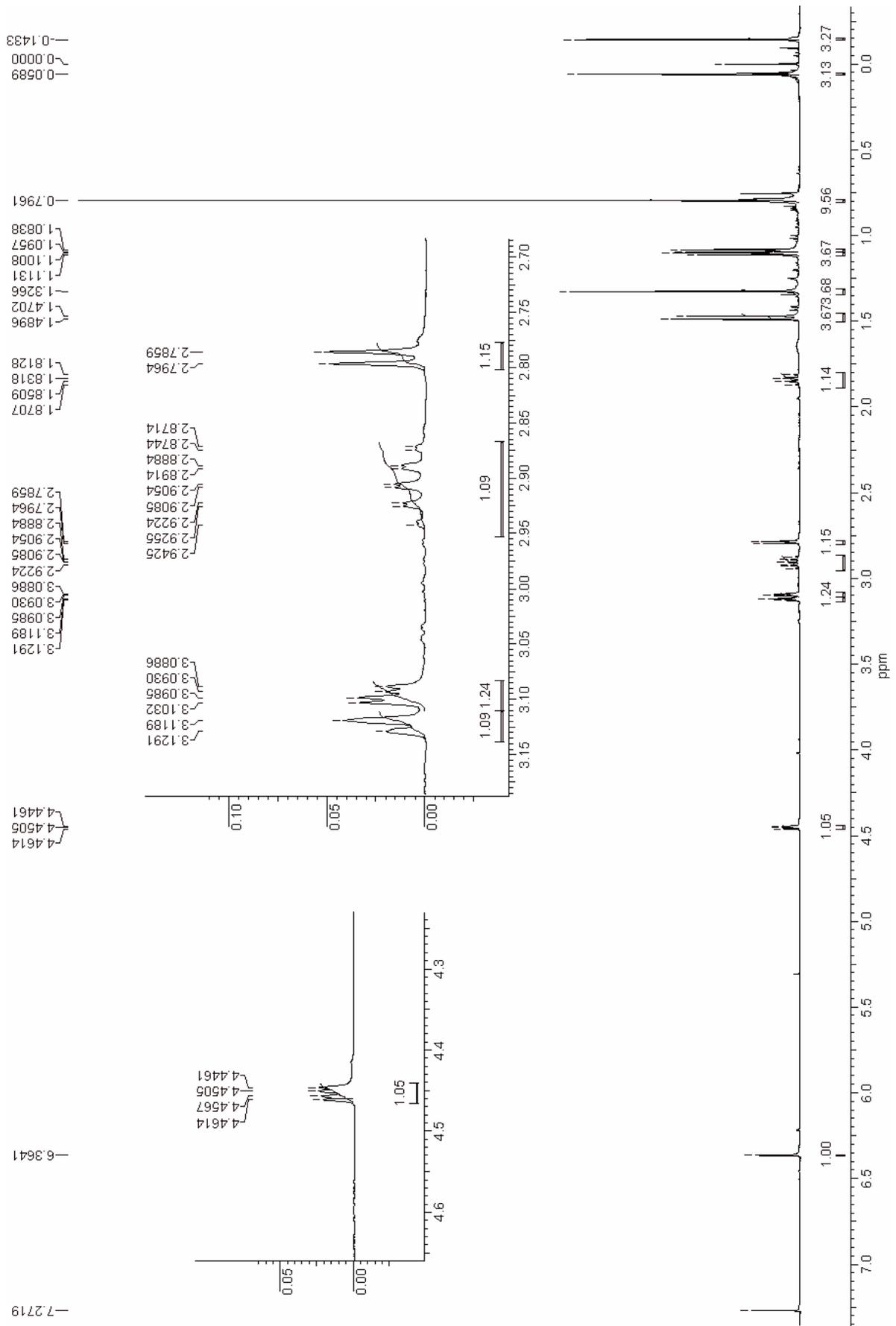


FIGURA 8.49 – Espectro de ^1H RMN (400MHz) referente ao epóxido (131)

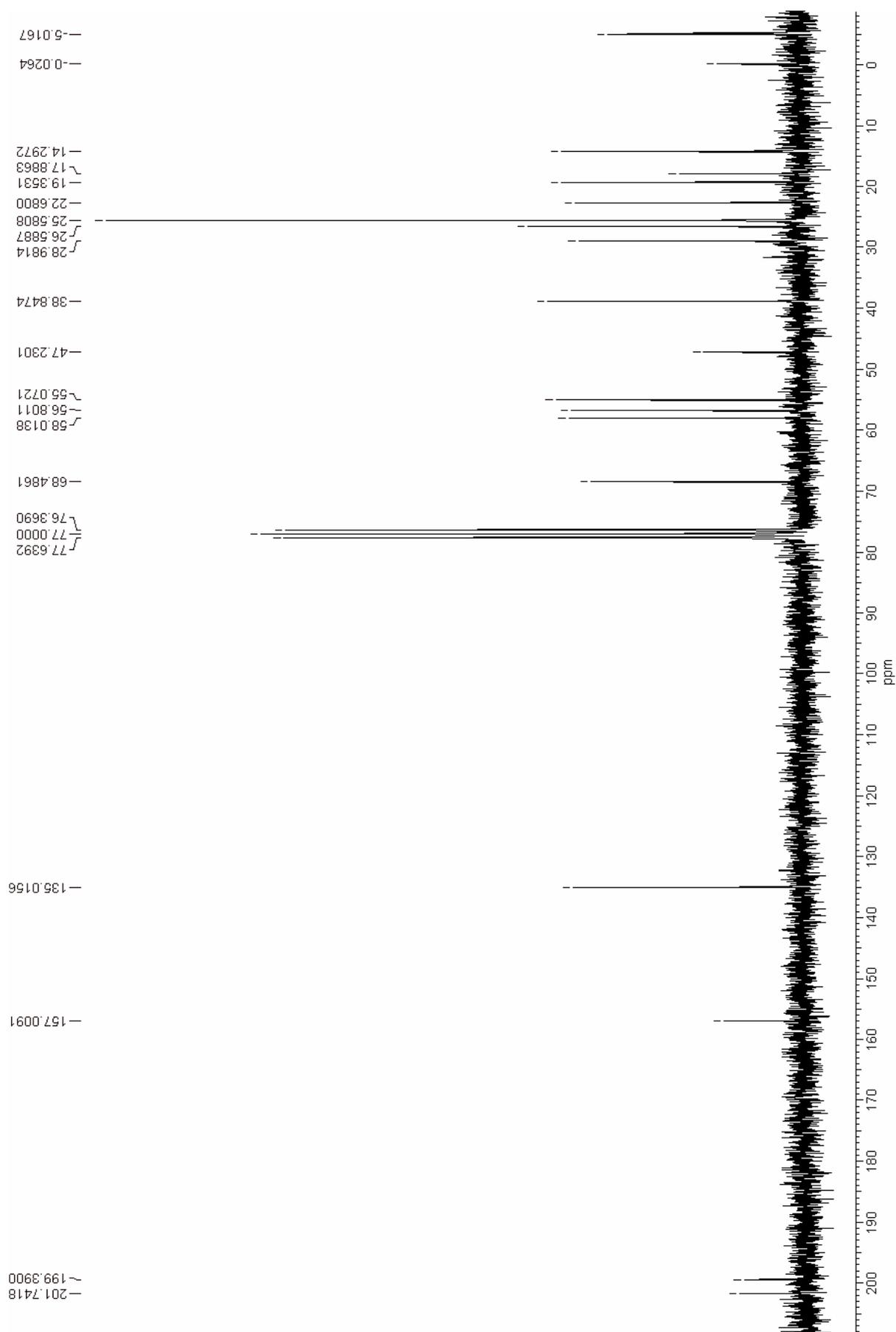


FIGURA 8.50 – Espectro de ^{13}C RMN (50MHz) referente ao epóxido (131)

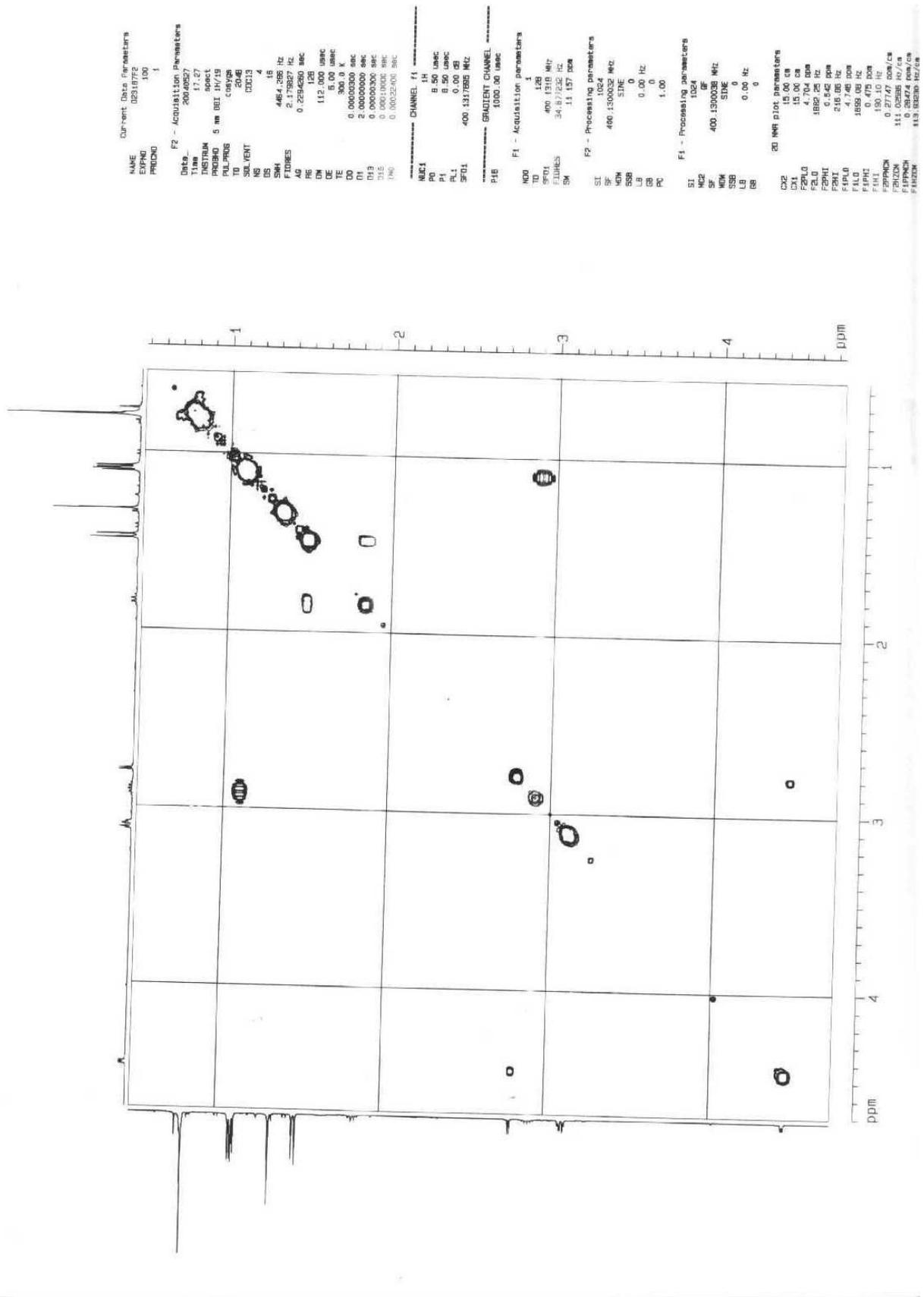


FIGURA 8.51 – Espectro de COSY referente ao epóxido (131)

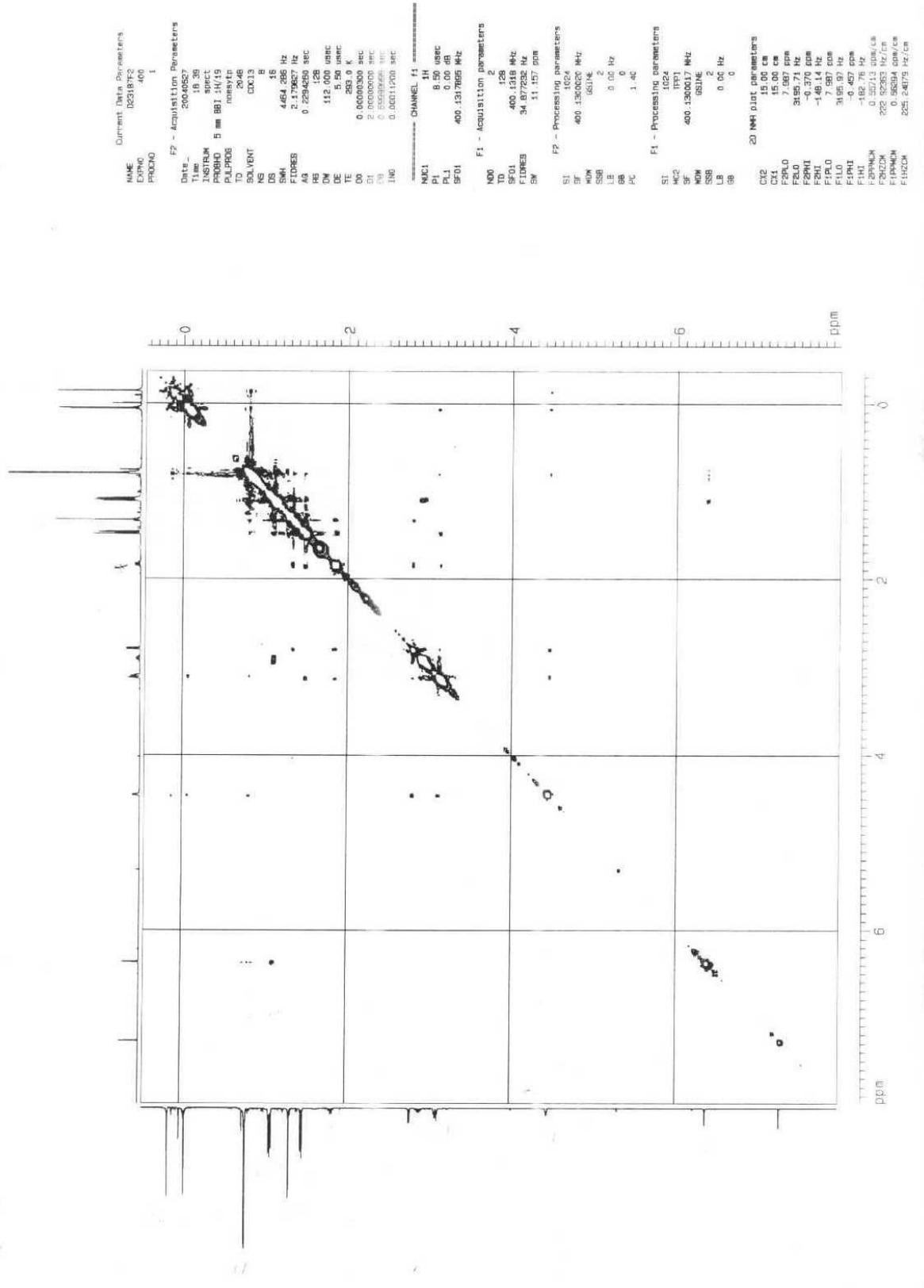


FIGURA 8.52 – Espectro de NOESY referente ao epóxido (131)

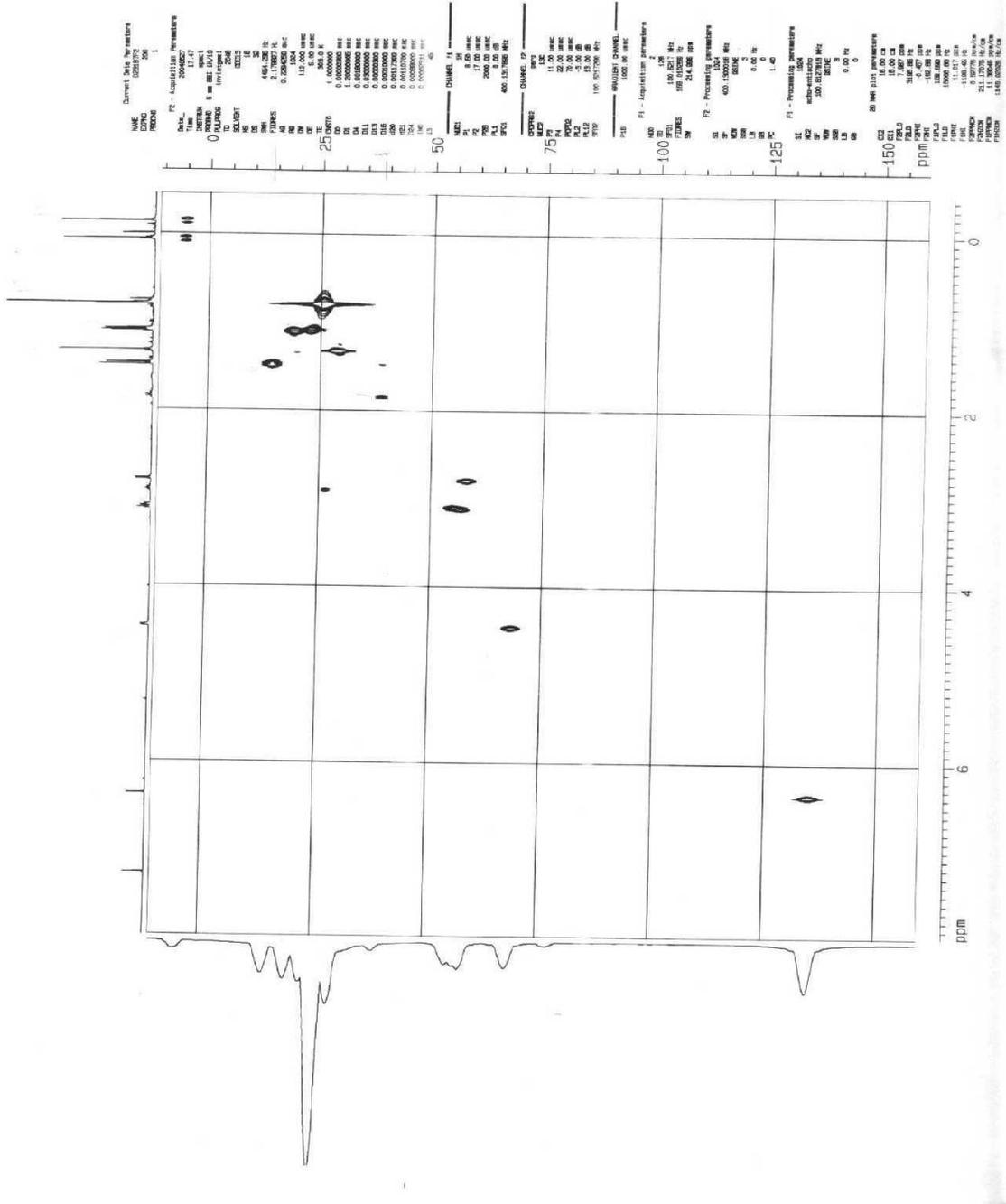


FIGURA 8.53 – Espectro de HSQC referente ao epóxido (131)

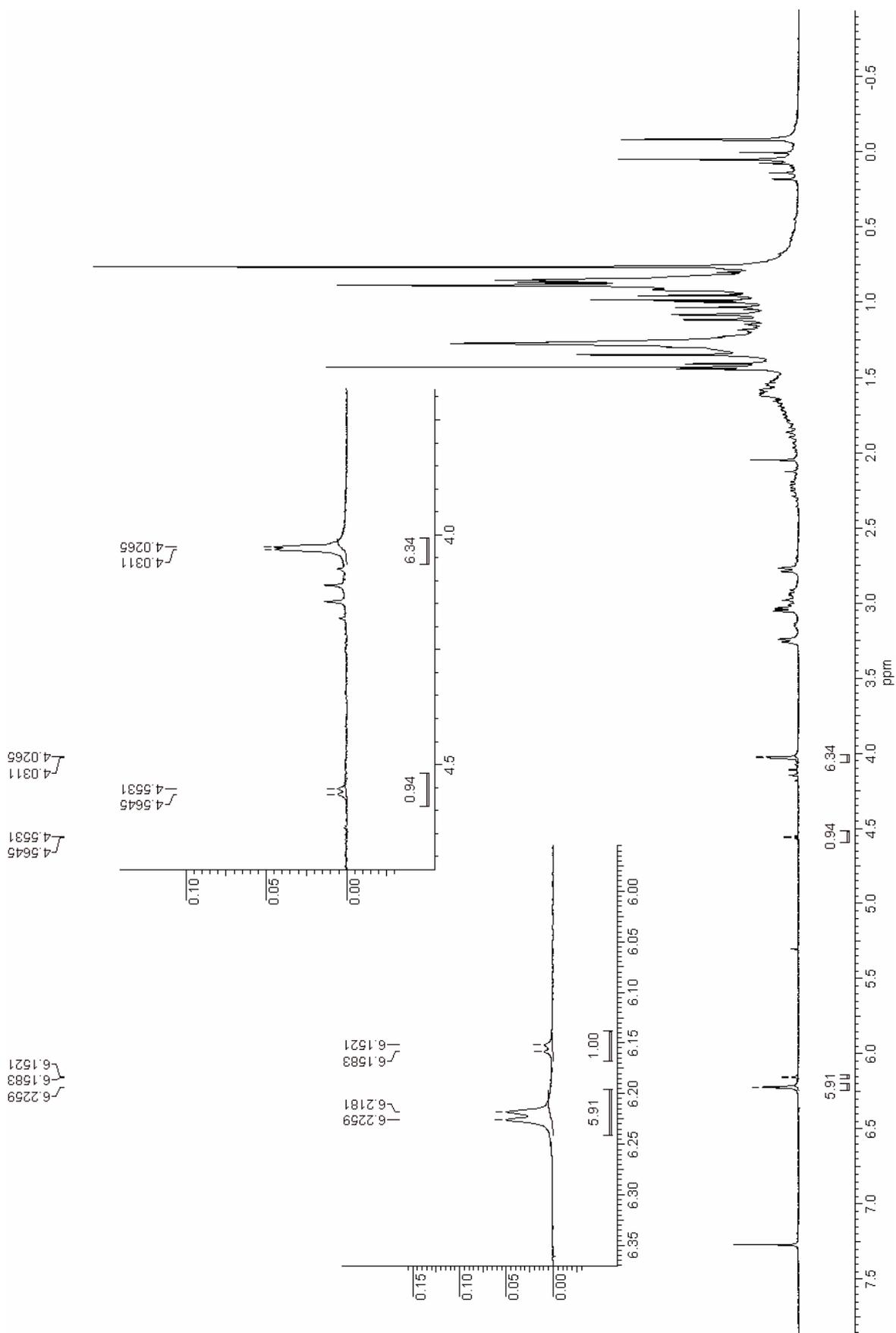


FIGURA 8.54 – Espectro de ^1H RMN (200MHz) referente ao epóxico (134)

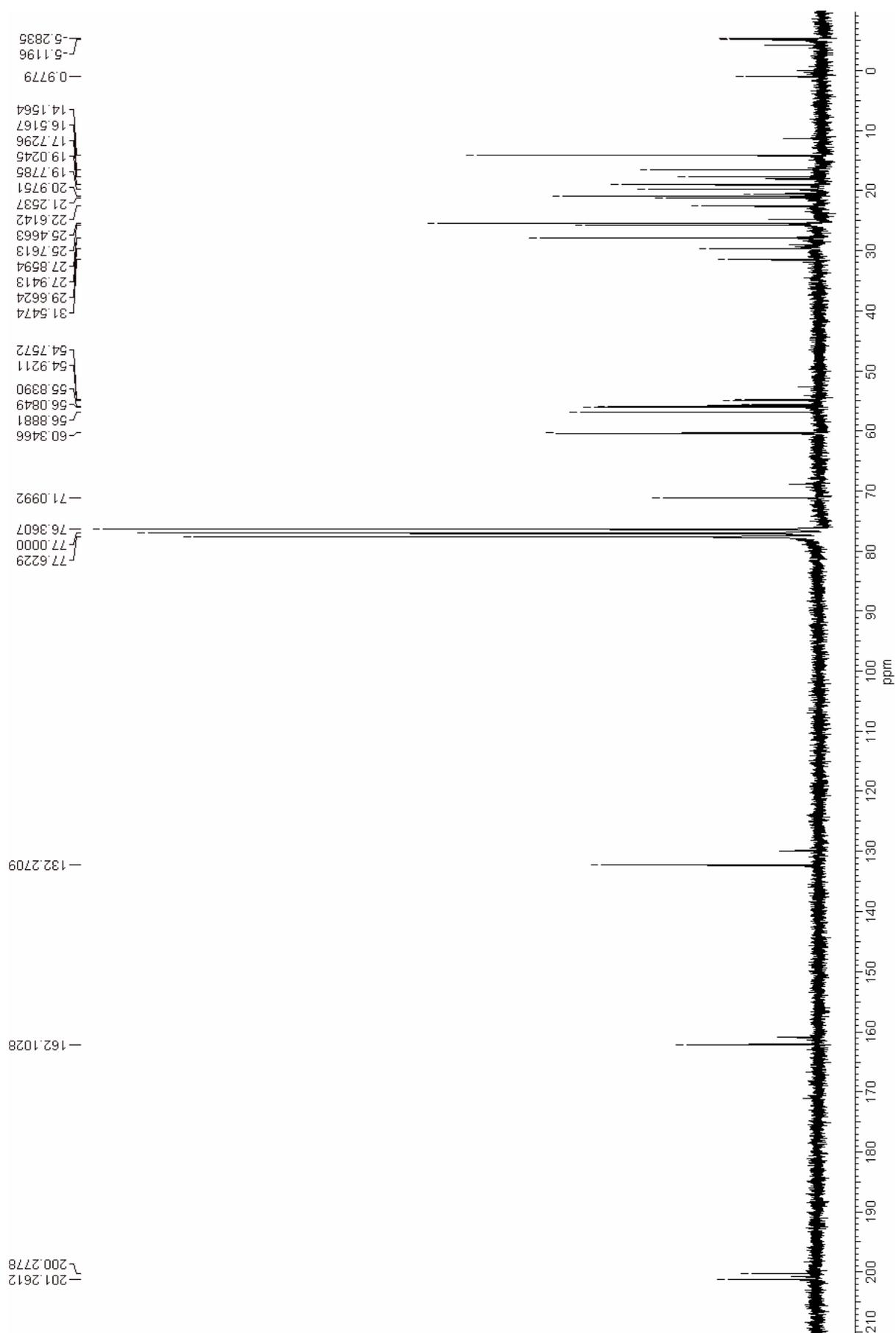


FIGURA 8.55 – Espectro de ^{13}C RMN (50MHz) referente ao epóxido (134)

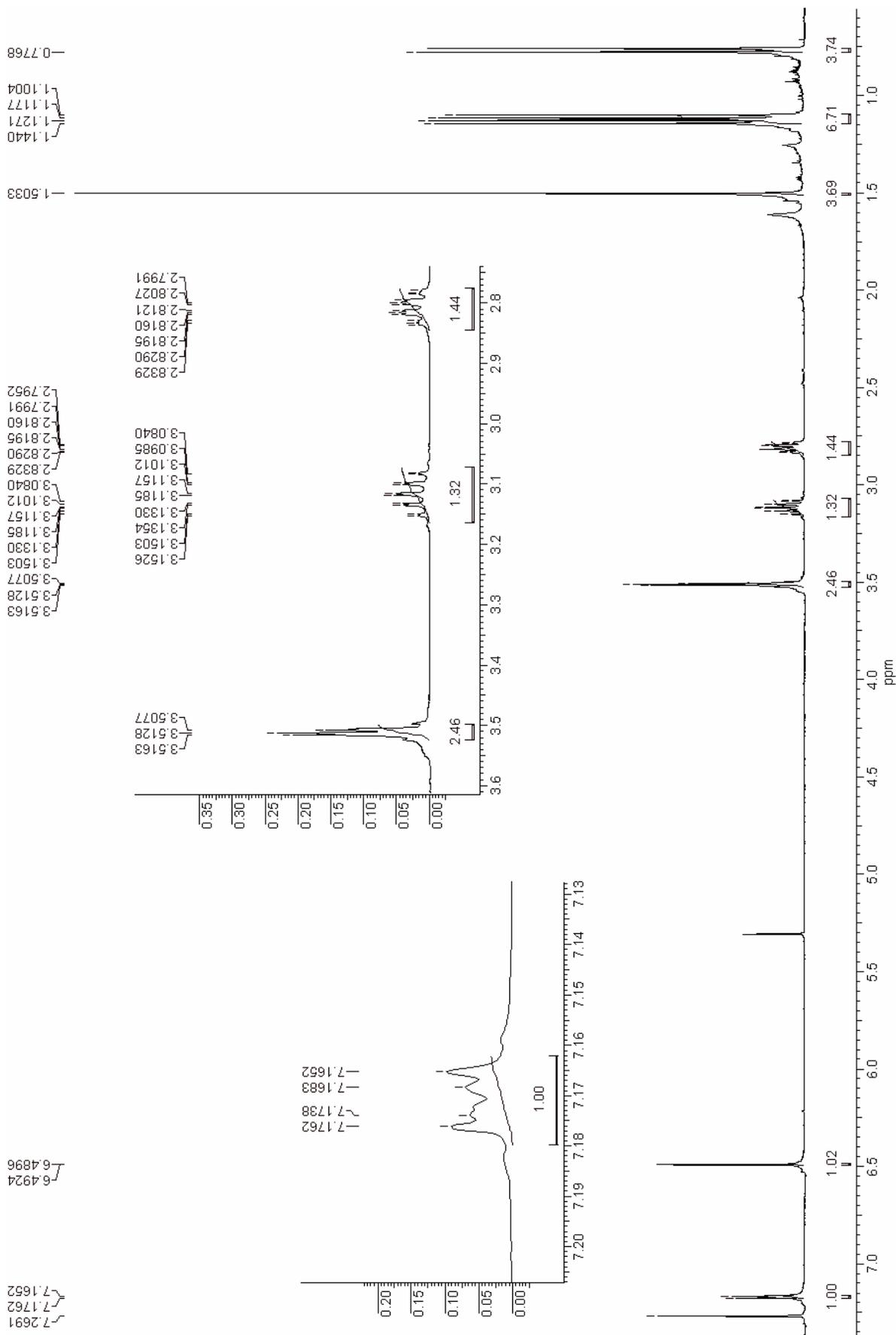


FIGURA 8.56 – Espectro de ¹H RMN (400MHz) referente ao diol (133)

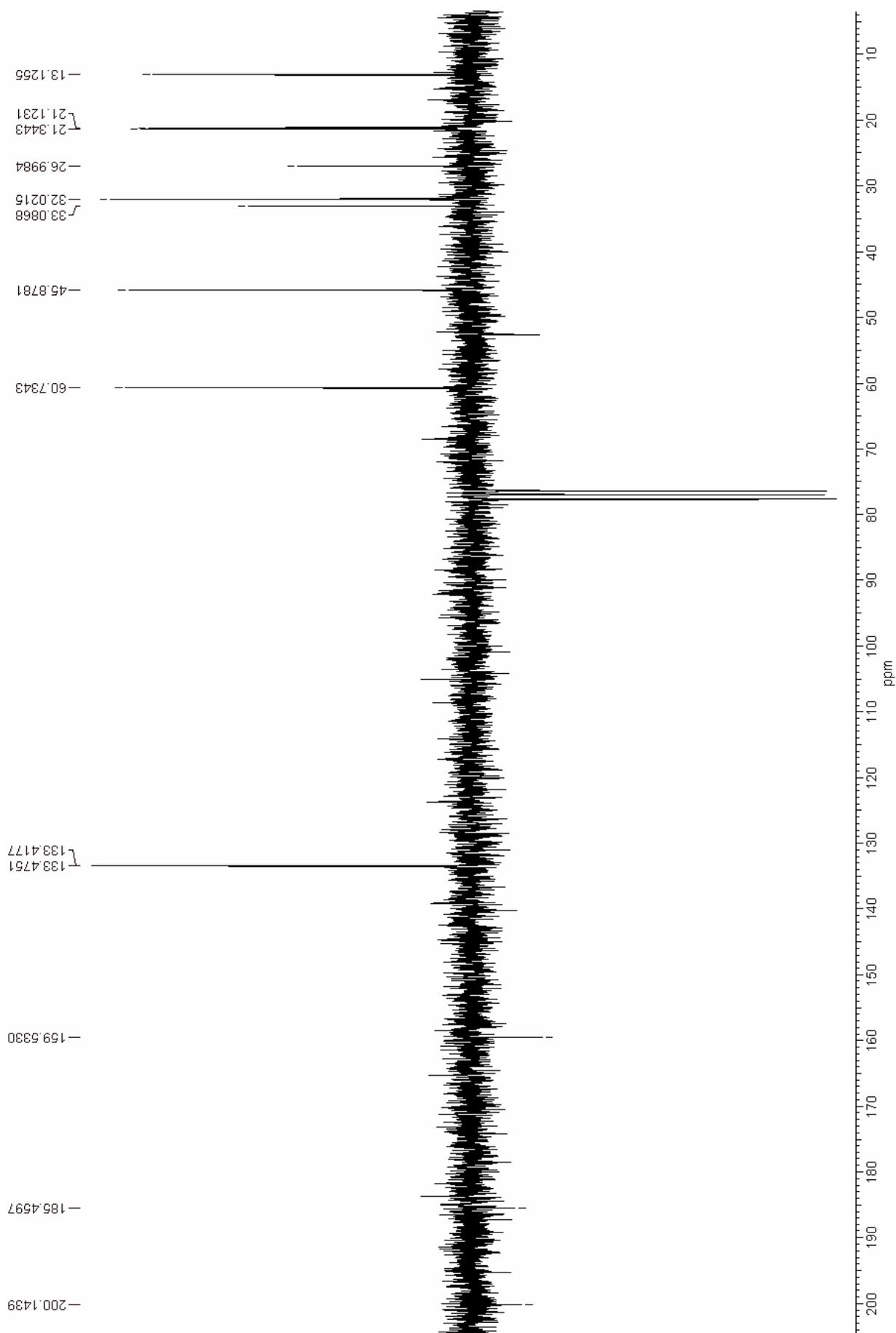


FIGURA 8.57 – Espectro de ^{13}C RMN (50MHz) referente ao diol (133)

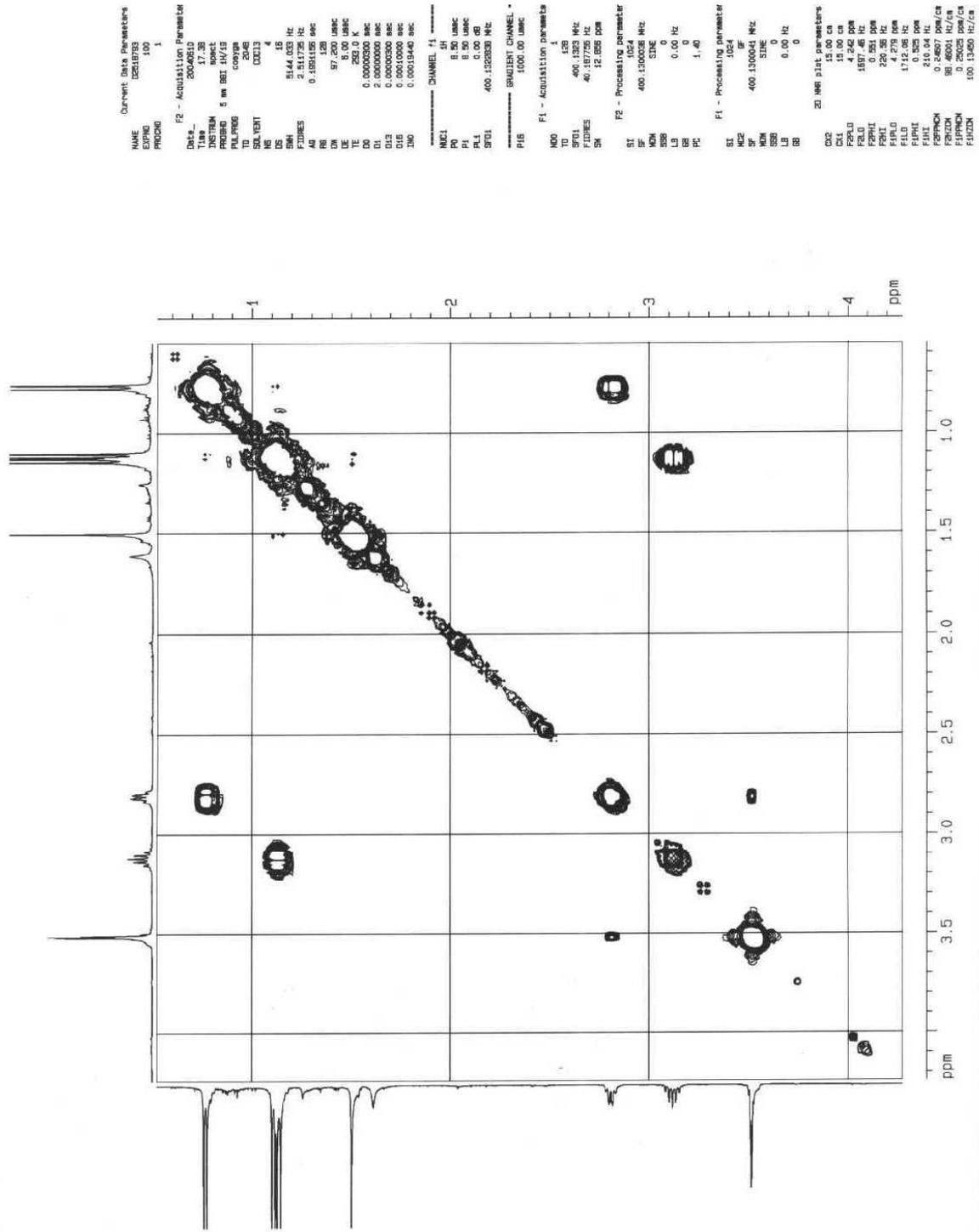


FIGURA 8.58 – Espectro de COSY referente ao diol (133)

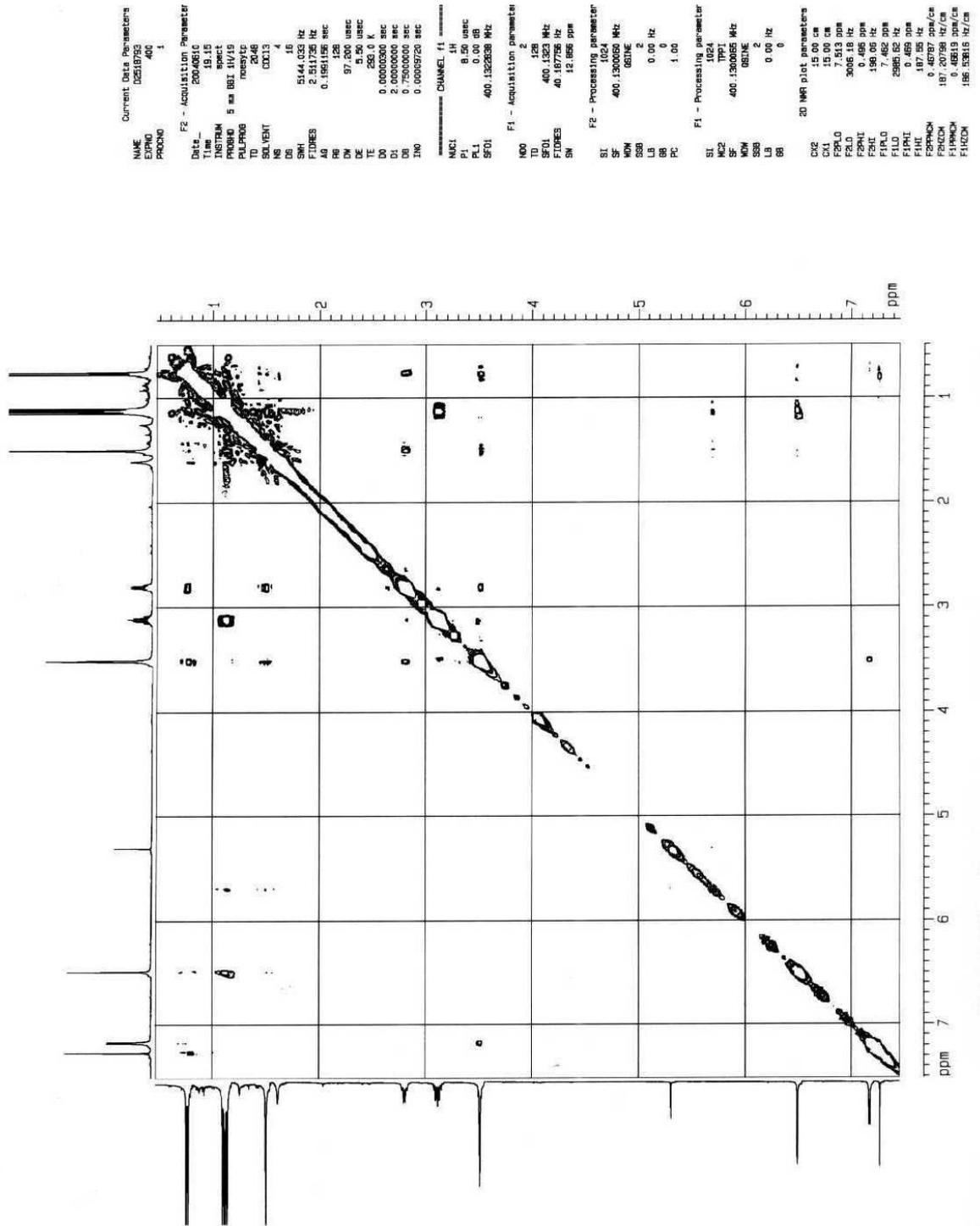


FIGURA 8.60 – Espectro de NOESY referente ao diol (133)

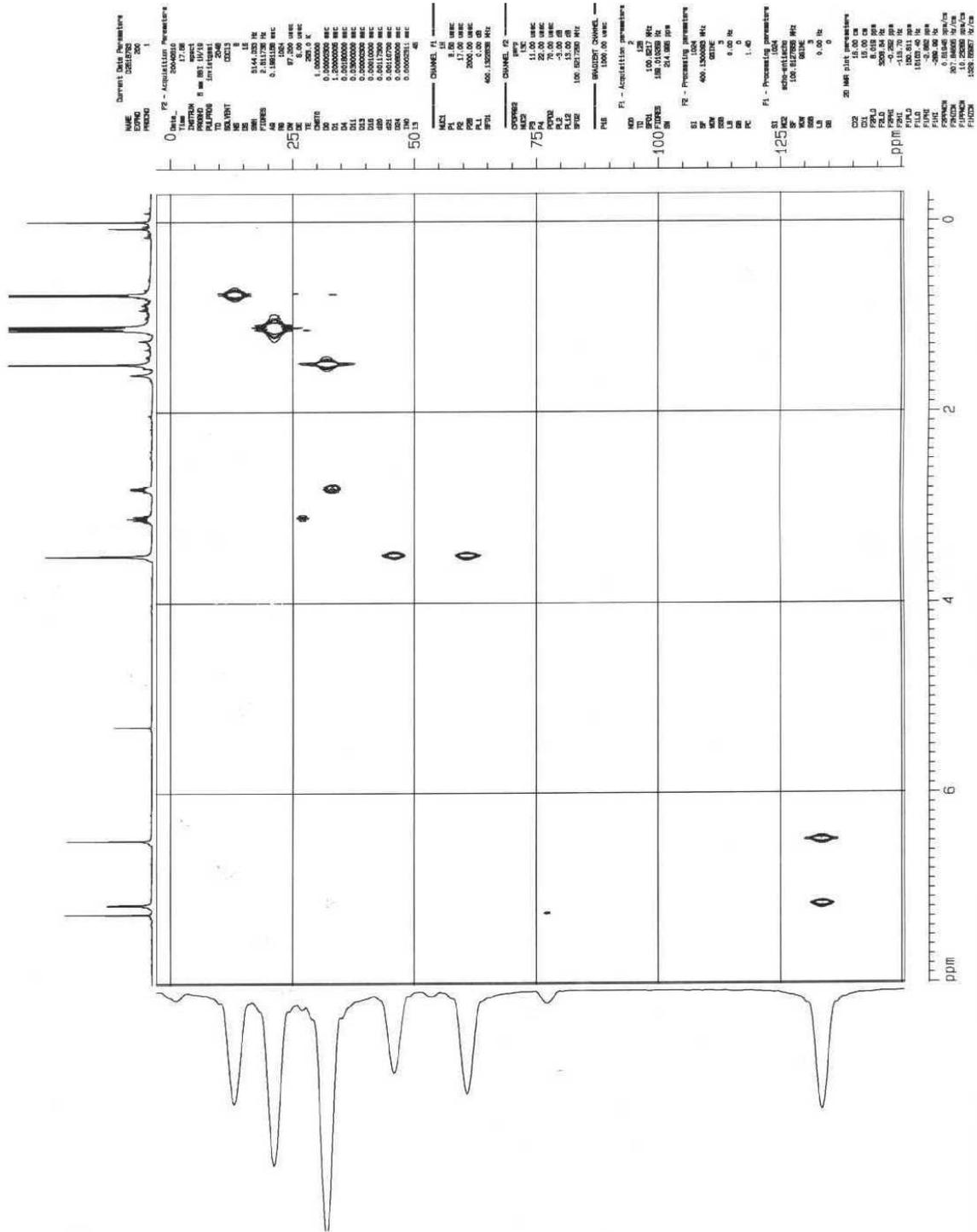


FIGURA 8.61 – Espectro de HSQC referente ao diol (133)