UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

AMAURI DA PAIXÃO SANTOS

A Ação De Nucleófilos Sobre O Aduto Cloranil-
Ciclopentadieno

São Paulo
data do Depósito na SPG:
13/02/2008

AMAURI DA PAIXÃO SANTOS

**A Ação De Nucleófilos Sobre O Aduto Cloranil-
Ciclopentadieno**

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do Título de
Mestre em
Química (Química Orgânica)

Orientador: Prof. Dr. Claudio Di Vitta

São Paulo
2008

Amauri da Paixão Santos

A Ação De Nucleófilos Sobre O Adduto Cloranil-Ciclopentadieno

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do Título de
Mestre em

.....

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

*Dedico esse trabalho a minha esposa Nice e ao meu filho Fernando, pelos
muitos finais de semana nos quais não pudemos estar juntos, por causa dessa
pesquisa.*

*A todos os colegas e professores que de alguma forma contribuíram para a
realização desse trabalho.*

*Aos funcionários do bloco 5 do IQ-USP que deram todo o apoio necessário
durante o período de pesquisa.*

*Ao meu orientador, Dr. Claudio Di Vitta, que esteve firmemente ao meu lado,
apoando, ensinando, guiando meus passos e, acima de tudo, me ajudando a
superar as dificuldades encontradas nessa caminhada.*

*Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder o dom da perseverança e
não me deixar desanimar diante das dificuldades.*

Agradeço à Rubberart Artefatos de Borracha Ltda., que liberalmente permitiu que eu deixasse o trabalho na fábrica, para dedicar horas preciosas a esta pesquisa.

*Agradeço às professoras Dra. Blanka Wladislaw e Dra. Liliana Marzorati, que
muito me incentivaram a participar desta comunidade de pós-graduandos.*

Agradeço à Profa. Dra. Patricia B. Di Vitta, cujos ensinamentos, em outra instituição de ensino superior, foram fundamentais para que eu pudesse ingressar no IQ-USP.

RESUMO

(Santos, A.P.) A Ação de Nucleófilos Sobre O Aduto Cloranil-Ciclopentadieno. 2008. 101p. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Química (Química Orgânica). Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Efetuaram-se as reações de nucleófilos de oxigênio (MeONa, EtONa, PhONa e *t*-BuOK) com o aduto de Diels-Alder cloranil-ciclopentadieno, com o objetivo de se obterem os correspondentes adutos poli-substituídos. Nas reações com MeONa e EtONa foram empregadas tanto quantidades estequiométricas como excesso destes alcóxidos. Nestes últimos casos, foram obtidos dois produtos. Um destes, quando se empregou MeONa, apresentou a mesma estrutura que o aduto *cis,endo*-2,5-dicloro-3,6-dimetóxi-*p*-benzoquinona-ciclopentadieno. O outro produto (**B**), isolado na forma de óleo, apresentou dados de RMN e de composição que indicaram tratar-se do aduto *trans*-2,5-dicloro-3,6-dimetóxi-*p*-benzoquinona-ciclopentadieno ou *trans*-2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-*p*-benzoquinona-ciclopentadieno, com os grupos OMe e Cl em posições *endo* e *exo*, respectivamente. Experiências conduzidas com EtONa levaram a produtos semelhantes.

As tentativas de substituir o átomo de cloro ligado ao sistema enodiônico de **B** foram bem sucedidas quando se empregaram PhSNa ou MeSNa, mas falharam quando se usou o PhSO₂Na. Estes produtos de substituição, **B-SPh** e **B-SMe**, foram isolados como sólidos amorfos, o que não permitiu que tivessem as suas estruturas determinadas por difração de raios-X.

Outros experimentos com o aduto de Diels-Alder cloranil-ciclopentadieno envolveram o uso de PhONa, PhSO₂Na e dimetilamina como nucleófilos. Enquanto no caso de PhONa e dimetilamina obtiveram-se os adutos mono-substituídos correspondentes, no caso de PhSO₂Na, em metanol, obteve-se a substituição dos

dois átomos de cloro do aduto de Diels-Alder cloranil-ciclopentadieno pelos grupos OMe e PhSO₂.

Palavras-chave: Enodiona; Benzoquinona; Quinona; Substituição Nucleofílica; Diels-Alder.

ABSTRACT

(Santos, A.P.) **The Action Of Nucleophiles On The Chloranil-Cyclopentadiene Adduct.** 2008.101p. Masters Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The reactions between the chloranil-cyclopentadiene Diels-Alder adduct and alkoxides (MeONa, EtONa, PhONa e t-BuOK) were carried out aiming the synthesis of the corresponding poly-substituted adducts. In the case of reactions with MeONa and EtONa, equimolar and excess of such nucleophiles were employed. When MeONa was in excess, two products were obtained. One of them was proved to be the *cis,endo*-2,5-dichloro-3,6-dimethoxy-*p*-benzoquinone-cyclopentadiene adduct. The other product (**B**), isolated as an oil, exhibited elemental composition and NMR data that indicate its structural identity with the *trans*-2,5-dichloro-3,6-dimethoxy-*p*-benzoquinone-cyclopentadiene or the *trans*-2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-*p*-benzoquinone-cyclopentadiene adduct, lying the OMe and Cl groups in an *endo* and *exo* positions, respectively. The experiments conducted with EtONa lead to the similar products.

Aiming the substitution of the chlorine atom that remains attached to the enedionic system of **B**, this latter compound was successfully reacted with PhSNa and MeSNa, but was unable to react with PhSO₂Na. The corresponding **B-SPh** and **B-SMe** derivatives were isolated as amorphous solids thus precluding their use for their structural determination by X-ray crystallography.

Other reactions with chloranil-cyclopentadiene Diels-Alder adduct included the use of PhONa, PhSO₂Na and dimethylamine as nucleophiles. In the case of PhONa and dimethylamine the corresponding mono-substituted derivatives were obtained. However, the reaction of chloranil-cyclopentadiene Diels-Alder adduct and PhSO₂Na,

in methanol, lead to the substitution of both enodionic chlorine atoms by the OMe and PhSO₂ groups.

Keywords: Enedione; Benzoquinone; Quinone; Nucleophilic Substitution; Diels-Alder.

Abreviaturas e Siglas

^1H RMN: ressonância magnética nuclear de hidrogênio

^{13}C RMN: ressonância magnética nuclear do isótopo 13 do carbono

ccd: cromatografia em camada delgada

d: duplete

DABCO: 1,4-diazo-biciclo(2,2,2)octano

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

e.g.: por exemplo (*exempli gratia*)

enO: efeito nuclear Overhauser

et al.: e outros (*et alii*)

fr: fator de retenção

g: grama

h: horas

Hz: Hertz

J: constante de acoplamento

m: multiplete

MHz: mega-Hertz

mL: mililitros

mmol: milimol

PF: ponto de fusão

ppm: partes por milhão

RMN: ressonância magnética nuclear

s: singleto

S_{N} : substituição nucleofílica

tr: tempo de retenção (em minutos)

t: tripleto

THF: tetra-hidrofurano

TMS: tetrametilsilano

SUMÁRIO

Introdução	19
Capítulo 1	20
1 - As reações de substituição nucleofílica de átomos de halogênios ligados a sistemas enodiônicos	21
1.1 - Reações de S _N em 1,4-naftoquinonas halogenadas	21
1.2 - Reações de substituição nucleofílica em 1,4-benzoquinonas halogenadas.....	38
1.3 - Reações de substituição nucleofílica em adutos de Diels-Alder entre 1,4-benzoquinonas halogenadas e 1,3-dienos	47
Capítulo 2	53
2 - Discussão e Resultados	54
2.1 - Conclusão	72
Capítulo 3	73
3 - Parte Experimental.....	74
3.1 - Equipamentos	74
3.2 - Solventes e reagentes.....	74
3.3 - Experimentos Realizados.....	75
3.3.1 - Preparação de benzoquinonas	75
3.3.1.1 - 2,6-Dicloro-3,5-dimetóxi- <i>p</i> -benzoquinona	75
3.3.1.1.1 - Preparação do 1,2,3-trimetoxibenzene	75
3.3.1.1.2 - Oxidação do 1,2,3-trimetóxi-benzene.....	75
3.3.1.1.3 - Cloração da 2,6-dimetóxi- <i>p</i> -benzoquinona	76
3.3.1.2 - 2,5-Dicloro-3,6-dimetóxi- <i>p</i> -benzoquinona	77
3.3.1.2.1 - Preparação da 2,5-dicloro-3,6-dimetoxi- <i>p</i> -benzoquinona	77
3.3.1.2.2 - Preparação da 2,5-dimetóxi- <i>p</i> -benzoquinona	78
3.3.1.2.3 - Preparação da 1,4-di-hidróxi-2,5-dimetóxi-benzene	78
3.3.1.2.4 - Cloração da 1,4-di-hidróxi-2,5-dimetóxi-benzene	79
3.3.2 - Preparação dos adutos de Diels-Alder	79
3.3.2.1 - Aduto 2,4,5,7-tetraclorotriciclo[6.2.1.0 ^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (85)..	79
3.3.2.2 - Aduto 2,4-dicloro-5,7-dimetoxitriciclo[6.2.1.0 ^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona.....	80
3.3.2.3 - Aduto 2,5-dicloro-4,7-dimetoxitriciclo[6.2.1.0 ^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona.....	81
3.3.3 - Reações de adutos benzoquinonas-ciclopentadieno com nucleófilos	82
3.3.3.1 - Reações do aduto 85 com nucleófilos.....	82
3.3.3.1.1 - Empregando-se metóxido de sódio como nucleófilo	82
3.3.3.1.1.1 - Empregando-se 1 equivalente de metóxido de sódio.....	82
3.3.3.1.1.2 - Empregando-se 2 equivalentes de metóxido de sódio.....	83
3.3.3.1.1.3 - Empregando-se 4 equivalentes de metóxido de sódio.....	83
3.3.3.1.2 - Empregando-se etóxido de sódio como nucleófilo	84
3.3.3.1.2.1 - Empregando-se 1 equivalente de etóxido de sódio.....	84
3.3.3.1.2.2 - Empregando-se 2 equivalentes de etóxido de sódio.....	84
3.3.3.1.2.3 - Empregando-se 3 equivalentes de etóxido de sódio.....	85
3.3.3.1.2.4 - Empregando-se 5 equivalentes de etóxido de sódio.....	86
3.3.3.1.3 - Empregando-se fenóxido de sódio como nucleófilo	86
3.3.3.1.3.1 - Em metanol absoluto.....	86
3.3.3.1.3.2 - Em THF	87
3.3.3.1.4 - Empregando-se benzenossulfonato de sódio como nucleófilo.....	87
3.3.3.1.5 - Empregando-se dimetilamina como nucleófilo	88

3.3.3.1.5.1 - Empregando-se 3 equivalentes de dimetilamina como nucleófilo	88
3.3.3.1.5.2 - Empregando-se 3 equivalentes de dimetilamina como nucleófilo	89
3.3.3.1.6 - Empregando-se t-butóxido de potássio como nucleófilo	89
3.3.3.2 - Reação do aduto 2,4,5-tricloro-7-metoxitriciclo[6.2.1.0 ^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (89) com metóxido de sódio potássio como nucleófilo	90
3.3.3.2.1 - Empregando-se 1 equivalente de metóxido de sódio.....	90
3.3.3.2.2 - Empregando-se 2 equivalentes de metóxido de sódio.....	90
3.3.3.3 - Reação do composto B com nucleófilos	91
3.3.3.3.1 - Empregando-se tiofenolato de sódio como nucleófilo	91
3.3.3.3.2 - Empregando-se metanotiolato de sódio como nucleófilo	92
3.3.3.3.3 - Empregando-se benzenossulfonato de sódio como nucleófilo.....	93
3.3.4 - Oxidação do composto B-SMe	93
3.3.5 - Reação do aduto 97 com 3 equivalentes de metóxido de sódio.	93
Referências Bibliográficas	94
Lista de Anexos	99

Introdução

A presente dissertação resultou do nosso interesse em conhecer a reatividade relativa de substituição dos átomos de cloro do aduto cloranil-ciclopentadieno frente a diferentes nucleófilos. O objetivo de tal estudo era a obtenção, por pirólise dos adutos substituídos, de novas estruturas de 1,4-benzoquinonas, cujas atividades biológicas poderiam ser depois estudadas, nas quais os grupos introduzidos por substituição nucleofílica estivessem em posição *orto*.

Estudos anteriores (DI VITTA; WLADISLAW; MARZORATI, 2000), envolvendo o aduto cloranil-ciclopentadieno, mostraram que era possível efetuar a substituição seletiva dos átomos de cloro ligados ao sistema enodiônico de tal aduto, dependendo de qual nucleófilo era empregado: metóxido e aziridina mostraram-se capazes de substituir apenas um átomo de cloro, enquanto os nucleófilos de enxofre não se ativeram apenas a uma substituição, conduzindo sempre aos compostos *orto*-ditioossustituídos.

No presente trabalho, usando o aduto cloranil-ciclopentadieno, investigamos tanto o emprego de nucleófilos de carbono e nitrogênio, como de condições mais drásticas de reação com nucleófilos de oxigênio.

Esta dissertação contém 3 capítulos. No primeiro está apresentada uma revisão bibliográfica dos trabalhos mais relevantes concernentes à substituição nucleofílica de halogênios em *p*-quinonas halogenadas e em seus adutos de Diels-Alder. No capítulo 2, discutiremos os resultados por nós obtidos e, no último (capítulo 3), está a parte experimental desenvolvida.

Capítulo 1

1 - As reações de substituição nucleofílica de átomos de halogênios ligados a sistemas enodiônicos

Neste capítulo apresentam-se, em ordem cronológica, os resumos de artigos científicos publicados que envolvem reações de substituição nucleofílica (S_N) por nitrogênio, oxigênio, carbono e enxofre, de um ou mais átomos de halogênio (geralmente cloro ou bromo) ligados ao sistema enodiônico de 1,4-quinonas. Para facilitar a compreensão dos fatos, os trabalhos foram separados de acordo com o substrato sobre o qual se processaram as substituições. Assim, este capítulo está dividido em reações de S_N de halogênios em i) 1,4-naftoquinonas halogenadas; ii) 1,4-benzoquinonas halogenadas e iii) adutos de Diels-Alder entre 1,4-benzoquinonas halogenadas e 1,3-dienos.

1.1 - Reações de S_N em 1,4-naftoquinonas halogenadas

As reações de substituição nucleofílica na 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (**1**) têm sido bastante exploradas. Plageman (1882) obteve as naftoquinonas **2**, resultantes da substituição de apenas um átomo de cloro de **1**, pelo tratamento desta última com aminas. Já Zincke e Schmidt (1895) obtiveram o composto **3** pela reação da 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona com *o*-diaminobenzeno.

Liebermann (1898), ao efetuar a reação entre a 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**4**) e excesso do sal de sódio do éster malônico, obteve, exclusivamente, o produto monossustituído **5** (Esquema 1). Segundo o autor, a dissustituição não ocorreu devido a fatores estéricos.

Esquema 1

Em 1900, foram realizadas as reações de **1** com sais de sódio de vários compostos contendo metilenas ativas, também fornecendo os produtos de exclusiva monossustituição (**6 a-g**), conforme havia sido previsto anteriormente por Liebermann (MICHEL, 1900).

	R	R'
a	CO ₂ Et	CO ₂ Et
b	COCH ₃	CO ₂ Et
c	CO ₂ Me	CO ₂ Me
d	Ph	C≡N
e	COPh	CO ₂ Me
f	COMe	COPh
g	CO ₂ Et	COCO ₂ Et

O interesse pela substituição dos átomos de halogênio, em di-halogeno-naftoquinonas, por nucleófilos de enxofre, teve, como marco inicial, os trabalhos de Brass e Köhler (1921), que trataram **1** ou **4** com sulfeto de sódio e obtiveram o dissulfeto cíclico **7** (Esquema 2). O modo de formação de **7** foi elucidado, mais tarde (BRASS; KÖHLER, 1922), pela constatação de que a reação se processava em

etapas, com a produção inicial do intermediário **8**, uma forma reduzida de **7**, que era *in situ* oxidado por **1** ou **4** ao produto final.

Esquema 2

Ullmann e Ettisch (1921), ao tratarem **1** com fenóxido de sódio, um nucleófilo de oxigênio, obtiveram o produto de diss substituição **9** (R = Ph).

A obtenção de uma naftoquinona substituída por um grupo nitrogenado e um sulfurado foi relatada por Fries e Kerkow (1922). Os pesquisadores trataram a 2-anilino-3-cloronaftoquinona (**2**; R = H; R' = Ph) com sulfeto de sódio e isolaram a naftoquinona **10** (R = H; R' = Ph; R'' = H), que, depois de alquilada com sulfato de metila, formou outra naftoquinona **10** (R = H; R' = Ph; R'' = Me) (Esquema 3).

Esquema 3

O produto de dissustituição **11** ($\text{R}=\text{o-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$) também foi conseguido pelo grupo de Fries (1923), quando os autores trataram **1** com *o*-nitro-tiofenol. Porém, utilizando nucleófilos de nitrogênio, os mesmos autores não obtiveram êxito, exceto quando empregaram azida de sódio como nucleófilo, que, neste caso, rendeu a diazido-naftoquinona **12**.

11 ($\text{R}=\text{o-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$) **12**

Ademais, os autores acima constataram que era possível introduzir um novo grupo amino nos compostos **2** ($\text{R} = \text{H}$; $\text{R}'=\text{Ac}$), nos quais o grupo aminado estava acetilado. Desta forma, os autores obtiveram uma série de naftoquinonas nitrogenadas mistas **13** (FRIES; BILLIG, 1925) (Esquema 4).

Esquema 4

Buscando substâncias ativas contra o bacilo de Koch, Buu-Hoi (1944) preparou uma série de novas naftoquinonas 2-halogeno-3-amino-substituídas **2** ou **14**, a partir de **1** ou **4**.

2 (X=Cl)

14 (X= Br)

(R=H; R'= 2-naftil, C₆H₄OMe;
R, R'= C₅H₁₀)

Calandra e Adams (1950), animados pelos trabalhos relatados por Buu-Hoi (1944) e Fosdick (FOSDICK; FANCHER; CALANDRA, 1942; CALANDRA; FANCHER; FOSDICK, 1944), que haviam pesquisado a utilidade das 1,4-naftoquinonas como inibidoras da formação de ácidos por bactérias orais, a partir de carboidratos, sintetizaram outros amino-derivados **2**, visando também o estudo das suas atividades biológicas. Mais tarde, a série destes compostos nitrogenados seria aumentada com os novos trabalhos de Buu-Hoi *et al.* (1952; 1954), nos quais foram descritas as sínteses de mais 26 novas naftoquinonas **2**. Oeriu e Benesch (1962) também deram sua contribuição à série de compostos mono-aminoderivados.

Fieser e Brown (1949) estudaram, detalhadamente, a ação de tióis e tiolatos sobre a 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona, relatando a obtenção de uma série de naftoquinonas mono (**15**) e dissulfuradas simples (**11**) ou mistas (**16**), além das mono-oxigenadas (**17**) (Esquema 5). Assim, reagindo **1** com tióis alifáticos, obtiveram exclusivamente os produtos de monossustituição por enxofre (**15 a-f**). Entretanto, quando conduziram a reação com tióis aromáticos, a dissustituição foi observada (**11**), não sendo possível isolar o produto da monossustituição, mesmo usando excesso da naftoquinona **1**. O mesmo ocorreu empregando-se tiolatos, inclusive com os não aromáticos. Quanto às naftoquinonas ditiossubstituídas mistas (**16 a-c**), estas foram sintetizadas pelo tratamento de **15** com ariltióis, cuja habilidade em substituir o segundo átomo de cloro já *havia* sido verificada antes. Também foi investigado, nesse trabalho, a ação de nucleófilos de oxigênio sobre a 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (**1**). Utilizando um equivalente do alcóxido, os autores puderam isolar os monoalcóxiderivados **17**. Com excesso do mesmo nucleófilo, a 2,3-dimetóxi-1,4-naftoquinona **9** (R=Me) foi obtida.

Esquema 5

Hoover e Day (1954), interessados na síntese de compostos contendo estruturas semelhantes ao imidazol, trataram a naftoquinona mista **13** ($\text{R} = \text{H}$; $\text{R}' = \text{Ac}$) (FRIES; BILLIG, 1925) com *orto*-formiato de etila, a quente, na presença de ácido sulfúrico concentrado e obtiveram a nova naftoquinona **18** (Esquema 6).

Esquema 6

A ocorrência de produtos de ciclização também foi relatada nos casos das reações de **1** com nucleófilos de carbono. Luckenbaugh e Erickson (1954) obtiveram os derivados cíclicos **19a-d** e **20a,b** ao tratarem a 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (**1**) com compostos que apresentavam metilenas ativas, tais como o

ácido acetilacético, na presença de piridina ou quinolina. A série foi estendida, mais tarde, com a síntese das naftoquinonas **19e-h** (PRATT; RICE; LUCKENBAUGH, 1957a).

Pratt e Rice (1957) descreveram, ainda, uma rota que possibilitava a obtenção dos furanos **21**, em um único passo sintético, a partir da reação entre a 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (**1**) e nucleófilos de carbono, na presença de *terc*-butilamina.

Petersen *et al.* (1955) constataram que a naftoquinona **1**, quando tratada com aziridina, produzia apenas o composto mono-aziridinilsubstituído **2** (R, R' = (CH₂)₂; Esquema 7). Entretanto, tal quinona, quando posteriormente tratada com nucleófilos de oxigênio e enxofre, forneceu os diversos novos derivados **22** e **10** (PETERSEN; GAUSS; URBSCHAT, 1955), respectivamente.

Esquema 7

Com a comprovação da atividade anticancerígena de compostos aziridínicos, Gauss e Petersen (1957) dedicaram-se a substituir os dois átomos de cloro da 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (**1**) por nucleófilos de nitrogênio. Isso foi conseguido pelo tratamento de certos derivados mono-nitrogenados **2** com aziridina, o que levou ao isolamento das naftoquinonas dinitrogenadas mistas **13** (Esquema 8).

Esquema 8

Oeriu e Benesch (1962) sintetizaram algumas naftoquinonas, semelhantes às **10**, algumas com atividade tuberculostática, tratando compostos mono-aminossustituídos **2** (R' = H; Esquema 9) com vários tióis alifáticos e aromáticos, na presença de NaOH.

Esquema 9

Dentre as quinonas **10**, cujas atividades biológicas foram estudadas, a mais pronunciada ação anti-tuberculostática observada foi a da 2-metiltio-3-aminonaftoquinona (**10**; R= H; R´=Me).

A obtenção de uma outra série de naftoquinonas nitrogenadas mistas foi relatada por VanAllan, Reynolds e Adel (1963a), que reagiram diversas 2-anilino-3-cloronaftoquinonas do tipo **2**, com azida de sódio (Esquema 10). Os compostos **23**, que foram desta forma obtidos, sofreram ciclização quando aquecidos, originando as quinonas **24**.

Esquema 10

Os mesmos autores, ainda em 1963, relataram a obtenção do derivado misto 2,3-dissubstituído **25**, quando trataram a 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona com *p*-nitroanilina, na presença de piridina, conforme ilustra o Esquema 11. Este derivado misto, quando tratado com bicarbonato de sódio, converteu-se na naftoquinona **26** (VANALLAN; REYNOLDS; ADEL, 1963b).

Esquema 11

Fokin, Ryuhina e Makshina (1963) demonstraram a dependência da temperatura na ação de nucleófilos de nitrogênio sobre a dicloronaftoquinona **1**. Fazendo-a reagir com piperidina ou anisidina, na proporção de 1:2 e variando a temperatura da reação, obtiveram tanto os mono (**2**) quanto os diaminoderivados (**27**) correspondentes (Esquema 12).

Esquema 12

Reagindo **1** com cianetos de metais alcalinos, em etanol, acetonitrila ou dimetilformamida, Reynolds e VanAllan (1964) obtiveram um produto solúvel em água, o qual acreditaram ser o sal de sódio, ou potássio, de 2,3-diciano-naftaleno-1,4-diol (**28**) (Esquema 13). O produto inicialmente formado era, provavelmente, a 2,3-diciano-1,4-naftoquinona (**29**), que era *in situ* reduzida, pelo cianeto, ao

composto **28**. Isso foi depois demonstrado pela preparação da naftoquinona **28a**, correspondente a **28**, seguido de oxidação com ácido nítrico, o que levou a **29**. Este último, quando tratado com cianeto de sódio aquoso, formou, imediatamente, o mesmo produto solúvel em água (**28**). A natureza da redução de **29** pelo íon cianeto não foi investigada.

Esquema13

Continuando a investigação da ação de nucleófilos de carbono sobre **1**, Reynolds *et al.* (1965), ao efetuarem a reação deste composto com acetoacetato de etila em meio básico, se depararam com o novo produto cíclico **30**, provavelmente formado de modo análogo ao do furano **21**, obtido por Pratt e Rice (1957b). O mecanismo proposto por Reynolds *et al.* (1965), para a formação de **30**, envolve a ciclização do produto dissustituído **31**, mostrado no Esquema 14.

Esquema 14

Ainda trabalhando com nucleófilos de carbono, VanAllan, Reynolds e Adel (1966) sintetizaram a naftoquinona monossubstituída **32**, pelo tratamento de **1** com indandiona.

32

Visando estudar a decomposição térmica ou fotolítica de azido-nafto- ou xiloquinonas, VanAllan *et al.* (1968) conseguiram sintetizar as monoazido-naftoquinonas **33**, **34** e **36**, mostradas nos Esquemas 15 e 16.

Esquema 15

Esquema 16

A decomposição das azidonaftoquinonas acima, em solventes inertes e secos (tolueno, xileno ou benzeno), ocorreram em temperaturas muito mais baixas ($90-120^\circ\text{C}$) do que as reportadas tanto para *alfa*-azidocetonas ($180-220^\circ\text{C}$) como para o *o*-diazidobenzeno ($160-170^\circ\text{C}$).

O ácido mercaptoacético foi empregado por Oediger e Joop (1972) para a substituição nucleofílica nas di-halogenonaftoquinonas **1** ou **4** e levou, em ambos os casos, ao composto ditiossubstituído **11** ($\text{R}=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$).

Imidazóis e pirazóis foram empregados como nucleófilos de nitrogênio nas reações com **1**, por Gauss, Heitzer e Petersen (1972), para obter, após oxidações, as naftoquinonas nitrogenadas **37**.

37

Katz, Borovkov e Evstigneeva (1992) estudaram a aplicação de naftoquinonas substituídas na modificação de eletrodos. Devido à forte adsorção sobre superfícies de eletrodos de ouro e platina amalgamada, o monotioderivado **15** (R=nBu), preparado pela reação de **1** com 1-butanotiol, formou uma monocamada estável de cobertura. Em contraste, a aminoquinona similar **2** (R=H; R'=nBu), que foi preparada pela adição de 1-aminobutano sobre **1**, não pôde ser usada para a modificação química de eletrodos, uma vez que era facilmente removida da superfície destes por solventes orgânicos ou por medição cíclica de potencial em solução aquosa.

15
(R=nBu) **2**
R=H; R'=nBu)

Shrestha-Dawadi *et al.* (1996) estudaram a síntese de aminoácidos heterocíclicos derivados de naftoquinona, pois, na opinião dos autores, tais compostos poderiam servir como blocos construtivos na síntese de novos peptídeos

de potencial valor terapêutico. As reações de **1** com L-histidina e L-triptofano e outros compostos heterocíclicos nitrogenados foram realizadas em metanol, na presença de quantidade equivalente de KOH, e renderam os derivados **2**, mostrados no Esquema 17.

Esquema 17

Na reação da L-histidina com 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (**1**), também foi observada a formação do subproduto **2** (mostrado abaixo), o qual resultou do ataque nucleofílico do nitrogênio imidazólico sobre a naftoquinona **1**.

Visando obter isocianatos reativos, derivados de naftoquinonas, os quais poderiam abrir uma nova rota para a preparação de novas naftouréias, naftocarbamatos e diferentes derivados heterocíclicos, Bittner *et al.* (2000) efetuaram

a reação de cianato de potássio com **1**, em DMSO ou DMF, o que gerou o composto **38** (Esquema 18).

Esquema 18

As tentativas de isolamento de **38** resultaram em decomposição e formação de vários produtos, principalmente no de hidrólise, o 2-cloro-3-amino-1,4-naftoquinona (**2**; R=R'=H; Esquema 18). Quando foram usados álcoois, em DMSO, para captura do naftoisocianato **38**, foram obtidos os carbamatos **2** (R= H; R'= CO₂Me; CO₂Et; CO₂*i*-Pr; CO₂*n*-Bu; CO₂Bn), em bons rendimentos (Esquema 18). Segundo os autores, a formação de **38** procede, provavelmente, *via* adição de Michael do ânion isocianato ao sistema enodiônico, seguida da eliminação de KCl. Esta etapa é seguida por uma reação rápida de **38** com o álcool, levando à formação do carbamato **2**. Os principais subprodutos são o de hidrólise (**2**; R=R'=H) e **39**, que é um produto reacional entre o produto de hidrólise e a naftoquinona diclorada de partida (**1**). Ambos foram formados em pequenas quantidades.

2

R=R'=H

39

1.2 - Reações de substituição nucleofílica em 1,4-benzoquinonas halogenadas

Smith e Austin (1942) estudaram as reações entre 1,4-benzoquinonas halogenadas e certos enolatos. Quando os autores efetuaram a adição, sob atmosfera inerte, de uma solução de sal de sódio do éster malônico, em dioxano seco, sobre a 2,3-dibromo-*o*-xiloquinona (**40**), também dissolvida em dioxano, foi obtido, em bom rendimento, um óleo amarelo, com características espectroscópicas de uma *p*-benzoquinona e com a composição correspondente a **41** (Esquema 19). Quando os autores empregaram um tempo maior de reação, um composto amarelo, sem halogênio, de composição coerente com **42**, foi obtido.

Esquema 19

Certas vinilamino-benzoquinonas foram sintetizadas, em bons rendimentos, a partir de benzoquinonas halogenadas, acetaldeído e aminas secundárias, sem a necessidade de isolar as correspondentes enaminas. Assim, Buckley, Henbest e Slade (1957) condensaram cloranil, dietilamina e acetaldeído (relação molar 1:2:1) em benzeno, à temperatura ambiente (Esquema 20). A reação se completou em 10 minutos, formando a quinona **43** (rendimento de 80%), de cor azul. Com quantidades maiores de acetaldeído e dietilamina, formou-se um composto de cor púrpura, ao qual foi atribuída a estrutura *para*-dissubstituída **44**.

Esquema 20

Hancock, Morrel e Rhum (1962) reportaram a substituição de átomos de cloro do cloranil por íons hidróxido, numa reação em duas etapas, conforme ilustrado no Esquema 21. O cloranil, insolúvel em água fria ou quente, dissolveu-se rapidamente quando tratado com uma solução 2 M de hidróxido de sódio gelado. Após cuidadosa acidificação a baixa temperatura, obteve-se o composto **45**, passando-se pelo intermediário **46**, o qual é relativamente estável em pH elevado (Esquema 21). Quando tratado com hidróxido de sódio quente, o cloranil foi convertido,

prontamente e em bom rendimento, no composto **47**, *via*, segundo os autores, o intermediário **48**.

Esquema 21

Durante os retro mencionados estudos da decomposição térmica e fotolítica de azidonaftoquinonas **33**, **34** e **36**, apresentado nos Esquemas 15 e 16, VanAllan *et al.* (1968) também sintetizaram a 2,3-diazido-5,6-dimetil-1,4-benzoquinona (**49**) com a mesma finalidade anteriormente citada.

O sulfeto cíclico **50** foi sintetizado por Fickentscher (1969), ao tratar a xiloquinona **51** com sulfeto de sódio (Esquema 22). Posteriormente, o composto **50** foi oxidado à bisquinona **52**.

Esquema 22

Wladislaw *et al.* (1987a; 1987b), trabalhando com di-haloxiloquinonas **40** e **51**, submeteram-nas às reações com dois nucleófilos de nitrogênio (aziridina e anilina) e diversos de enxofre (tióis alifáticos e aromáticos), e obtiveram as correspondentes xiloquinonas **53-55** (Esquema 23). Nestes processos de substituição nucleofílica, ficou clara a incapacidade dos nucleófilos de nitrogênio empregados em efetuarem a S_N de ambos os átomos de halogênio nas xiloquinonas.

Esquema 23

Dzielendziak e Butler (1989) descreveram um método de obtenção de 2,5-diaziridinil-1,4-benzoquinonas **56**, contendo diferentes grupos nas posições 3,6, as quais se mostraram ativas contra uma variedade de tumores animais. Assim,

partindo da diaminobenzoquinona **57**, basearam seu método no fato de que a correspondente hidroquinona **58** reagia, prontamente, com clorocarbonatos de alquila, formando o carbamatos **59**, que são estáveis (Esquema 24). Após a oxidação, os carbamatos foram tratados com aziridina para a obtenção das 2,5-diaziridinil-1,4-benzoquinonas **56**.

Esquema 24

Com a finalidade de conhecerem os potenciais de oxi-redução de *p*-benzoquinonas com diferentes graus de substituição, Kitagawa *et al.* (1990) estudaram 16 compostos, dos quais alguns, que eram inéditos (**61-66**), foram sintetizados por etapas, por meio de reações de S_N em fluoranil ou cloranil (Esquema 25).

Esquema 25

Pérez *et al.* (1994) estudaram as reações da ilida **67** com tetra-halo-*p*-benzoquinonas, e produziram os produtos monossubstituídos **68** em bons rendimentos (Esquema 26).

Esquema 26

A cinética e o mecanismo dessas reações foram estudados intensivamente, para as quinonas com X= Cl, Br e I e, em alguma extensão, com X= F. A conclusão foi que a reação procedeu pela adição da ilida à quinona (etapa limitante), seguida

pela eliminação de haleto de hidrogênio, por um mecanismo E1, E2 ou E1cb, dependendo do halogênio. Deve-se mencionar que foi notado, durante os estudos acima, que o composto monossustituído, de cor azul brilhante, continuava a reagir na presença de excesso de ilida **67**, formando uma mistura de compostos também intensamente coloridos, os quais provavelmente tratavam-se das quinonas dissustituídas **69** e/ou **70**, mostradas no Esquema 27.

Esquema 27

Sultan *et al.* (1995) empregaram a tetrabromo-1,4-benzoquinona na síntese dos sistemas heterocíclicos polifundidos **71**. Assim, agitando à temperatura ambiente o composto **72** com tetrabromo-1,4-benzoquinona, em etanol aquoso, obtiveram o produto correspondente **73**, o qual foi então reagido com uma série de aminas aromáticas primárias, formando os compostos **71**, mostrados no Esquema 28.

Esquema 28

Uma série de compostos contendo grupos metilênicos ativos, incluindo malononitrila, cianoacetato de etila, malonato de dietila, acetoacetato de etila e acetilacetona, foram refluxados com as quinonas **71**, em DMF, na presença de um equivalente de trietanolamina, resultando nos correspondentes sistemas **74**, de anéis polifundidos (Esquema 29). Em cada caso, o mecanismo de reação envolveu uma S_N vinílica do átomo de bromo na benzoquinona, *via* um processo de adição/eliminação. Uma subsequente ciclização rendeu os sistemas de anéis heterocíclicos.

Esquema 29

Alnabari e Bittner (2000) descreveram as sínteses e as propriedades de sistemas quinoídicos conjugados que poderiam exibir propriedades ópticas e, portanto, serem usados em dispositivos eletrônicos moleculares. Os autores efetuaram as reações de benzoquinonas halogenadas (cloranil, bromanil e 2,3-

dicloro-5,6-dicianobenzoquinona) com uma variedade de aminas secundárias, na presença de acetaldeído, e constataram que a espécie nucleofílica era a enamina formada intermediariamente. Os produtos obtidos foram as enaminoxonas **75** (Esquema 30).

Esquema 30

Os autores propuseram o mecanismo apresentado no Esquema 31 para o ataque nucleofílico da enamina sobre benzoquinonas.

Esquema 31

Reagindo o produto de monossustituição **75** com outras enaminas geradas *in situ*, Albanari e Bittner, no mesmo trabalho, sintetizaram também as benzoquinonas dissustituídas **76**.

76

R=Me, Et, Bn; R'=Et, Bn, c-C₆H₁₁
 R''=Me, Et; R'''=Et, Bn

1.3 - Reações de substituição nucleofílica em adutos de Diels-Alder entre 1,4-benzoquinonas halogenadas e 1,3-dienos.

Wladislaw *et al.* (1983), almejando a síntese de novas 1,4-benzoquinonas contendo grupos sulfurados em posição *orto*, prepararam o aduto **77**, pela reação de Diels-Alder entre a 2,3-diclorobenzoquinona e o ciclopentadieno. Em seguida, trataram-no com alguns tiolatos de sódio (Esquema 32). O processo somente apresentou bons resultados quando a adição do nucleófilo foi cuidadosamente controlada para evitar excesso do nucleófilo no meio, pois isto provocava a transformação do produto **78**, resultante da substituição dos átomos de cloro do sistema enodiônico de **77**, no seu correspondente derivado aromático **79**. Uma vez obtidos os adutos **78**, estes foram pirolisados e forneceram as 2,3-ditiobenzoquinonas **80** (Esquema 32).

Esquema 32

Wladislaw *et al.* (1985; 1987), visando determinar a generalidade do método anteriormente publicado (WLADISLAW, 1983) para a substituição de átomos de cloro do aduto **77** por nucleófilos de enxofre, posteriormente estenderam a reação para um número maior de tiolatos, obtendo mais compostos dissustituídos **78** (R= *n*-Pr, *t*-Bu, Bn, CPh₃, *p*-Tol, *p*-C₆H₄Cl, *p*-C₆H₄OMe, *p*-C₆H₄NH₂, *p*-C₆H₄NO₂, 2-Naftil) .

Wladislaw *et al.* (1985) também conseguiram obter o novo aduto **81** (Esquema 33), pelo emprego de um nucleófilo de selênio, gerado *in situ* pela reação do difenil disseleneto com NaBH₄ . Entretanto, a tentativa de se obter a dissustituição dos átomos de cloro de **77**, usando nucleófilos de oxigênio ou nitrogênio, falhou levando ao composto aromatizado **82** (Esquema 33).

Esquema 33

Wladislaw *et al.* (1990), interessados em obter adutos de benzoquinona-ciclopentadieno monossulfenilados e monosselenilado para alguns estudos de fotociclização, sintetizaram diversos adutos monossustituídos **83**, a partir da reação do aduto clorobenzoquinona-ciclopentadieno (**84**) com nucleófilos de enxofre e selênio (Esquema 34).

Esquema 34

No curso de suas pesquisas por novos adutos de Diels-Alder substituídos por nucleófilos de enxofre, Wladislaw *et al.* (1994) submeteram o aduto cloranil-ciclopentadieno (**85**) à reação com excesso de metilsulfeto de sódio (Esquema 35). Entretanto, ao invés de obter, como esperado, o composto dissustituído **86** (Esquema 35), no qual o dois átomos de cloro da junção dos anéis ainda estariam

presentes, isolaram, como único produto da reação, o correspondente composto trissubstituído **87**, sem átomos de cloro.

Esquema 35

A formação de **87** foi explicada, mais tarde (DI VITTA; WLADISLAW; MARZORATI, 2000), em termos de uma substituição inicial dos átomos de cloro vinílicos, seguida da eliminação dos cloros angulares, induzida pelo mercapteto de sódio, e subsequente adição-1,4 do metanotiol à quinona intermediária **88** (Esquema 36).

Esquema 36

Em outra ocasião, foi mostrado que a reação de substituição dos átomos de cloro do aduto **85**, por nucleófilos, ocorria em etapas (DI VITTA; WLADISLAW;

MARZORATI, 2000). Assim, puderam-se isolar os adutos **86**, resultantes de substituição dos átomos de cloro do sistema enodiônico por enxofre, sem que fossem substituídos os átomos de cloro ligados aos carbonos das junções dos anéis (Esquema 37). Além disso, também foi aproveitado o fato dos nucleófilos de oxigênio e nitrogênio serem capazes de substituir apenas um dos átomos de cloro ligado ao sistema enodiônico do aduto **85**, o que gerou os compostos **89** e **90**. Estes últimos foram, depois, convertidos nos adutos **91**, pela ação de nucleófilos de enxofre sobre os carbonos enodiônicos contendo cloros (Esquema 37).

Esquema 37

Quando o aduto **86** (R=Et) foi tratado com 2 equivalentes de etilmercapteto de sódio, o correspondente composto trissubstituído abaixo, análogo a **87** foi obtido.

87 (R = Et)

As pirólises dos adutos **86**, **87**, **89-91** permitiram a obtenção das novas 1,4-benzoquinonas **92**, contendo substituintes iguais ou diferentes em *orto*, (Esquema 38) (DI VITTA; WLADISLAW; MARZORATI, 2000).

Esquema 38

A=SMe, SEt, SPh; B=SMe, SEt, SPh, Aziridinil, OMe
 X=Cl, SMe, ; Y=H, Cl

Kallmayer e Doerr (2000), após fracassarem na tentativa de introduzir um grupo alquilamino no aduto de Diels-Alder 1,4-benzoquinona-ciclopentadieno, trataram o aduto ciclopentadieno-cloranil (**85**) e ciclopentadieno-bromanil (**93**) com diversas aminas, obtendo os respectivos adutos monossustituídos **94**, análogos a **90**, conforme apresentado no Esquema 39.

Esquema 39

X= Cl, Br

R= Ph, p-C₆H₄Br, p-C₆H₄OMe, p-C₆H₄NMe₂, p-Tol, n-Pr, n-Pen, n-Bu;
 R'= H, n-Pr, n-Bu; R, R'=CH₂CH₂OCH₂CH₂, (CH₂)₅

Capítulo 2

2 - Discussão e Resultados

Pela leitura do Capítulo 1, pode-se notar que, embora as reações de S_N tenham sido amplamente estudadas em naftoquinonas e, em alguma extensão sobre xiloquinonas, existem poucos trabalhos sobre as reações de S_N dos cloros ligados aos carbonos da enodiona de adutos de Diels-Alder entre benzoquinonas halogenadas e 1,3-dienos. De fato, o nosso grupo de pesquisa tornou-se pioneiro nos estudos de tais reações com os adutos 2,3-diclorobenzoquinona-ciclopentadieno (**77**) e cloranil-ciclopentadieno (**85**) (WLADISLAW *et al.*, 1983; 1985; 1987; 1990; 1994; DI VITTA *et al.*, 2000). No curso destes estudos, foi constatado que, quando se empregaram nucleófilos de enxofre, sempre se obteve a substituição exaustiva de tais átomos de cloro (Esquemas 32, 33 e 35-37). Porém, os nucleófilos de oxigênio e nitrogênio, menos hábeis que os de enxofre, não foram capazes de produzir mais do que a substituição de apenas um desses átomos de cloro do aduto **85** (DI VITTA *et al.*, 2000; Esquema 37) e, no caso do aduto **77**, comportaram-se como bases, promovendo a sua enolização/aromatização (WLADISLAW *et al.* 1985; Esquema 33).

Deve-se aqui ressaltar que, uma característica importante dos adutos de Diels-Alder é a facilidade com que podem ser pirolisados para gerar os correspondentes dieno e dienófilo (CARRUTHERS, 1970). De fato, muitas benzoquinonas e outros compostos semelhantes já foram preparados por este método (DESIMONI *et al.*, 1983). Em se tratando de benzoquinonas, é importante frisar que muitas delas apresentam atividades biológicas, as quais, acredita-se que possam ser alcançadas pela introdução de diferentes substituintes no anel (ZEE-CHENG; CHENG, C.C., 1970). Isto sempre torna atraente qualquer estudo que possa gerar novas quinonas, cujas atividades biológicas possam ser elucidadas.

Com base no acima exposto, nos pareceu interessante investigar a possibilidade de obter novos adutos pela S_N dos átomos de cloro de **85**. Tais adutos conteriam diferentes tipos e graus de substituição no anel enodiônico e poderiam, no futuro, gerar novas benzoquinonas por pirólise.

Um aspecto que deve ser aqui lembrado, a partir dos trabalhos apresentados no Capítulo 1, é a dificuldade de introdução de dois nucleófilos de oxigênio ou nitrogênio em “*orto*”, no sistema quinoídico ou enodiônico em geral. Apenas no caso do uso de fenóxido de sódio sobre a naftoquinona **1** (ULLMANN; ETTISCH, 1921), ou de azida de sódio sobre o mesmo composto (FRIES, 1923) ou sobre a 2,3-dibromoxiloquinona (VANALLAN *et al.*, 1968), foi possível obter os compostos dissustituídos **9**, **12** e **49** em uma única etapa. Tal dificuldade deve ter sua origem na interação eletrônica do par de elétrons do átomo de oxigênio (ou nitrogênio), introduzido pela primeira S_N de um halogênio. Estes elétrons devem causar uma diminuição na reatividade do sistema para a segunda S_N do átomo de halogênio remanescente. Conforme foi anteriormente mencionado, embora os nucleófilos de oxigênio e nitrogênio tenham produzido efeitos anômalos sobre o aduto **77**, as reações entre quantidades equivalentes de metóxido de sódio ou aziridina e o aduto **85**, conduziram aos produtos de S_N esperados. Assim, decidimos inicialmente investigar o impacto de quantidades maiores de nucleófilos de oxigênio e nitrogênio sobre **85**, na esperança de obtermos os compostos dissustituídos **95** (Esquema 40), que poderiam depois ser convertidos nas quinonas inéditas **96**, cujos destinos seriam tanto a S_N dos átomos de cloro remanescentes, quanto os estudos de suas atividades biológicas.

Esquema 40

Para dar início à nossa pesquisa decidimos investigar a ação de excesso dos nucleófilos de oxigênio sobre o aduto de Diels-Alder cloranil-ciclopentadieno (**85**), pois, embora a monossustituição por metóxido (originando **89**) já estivesse relatada (DI VITTA; WLADISLAW; MARZORATI, 2000), não se encontraram menções da reação de **85** com alcóxidos de sódio em condições mais drásticas (e.g., com excesso de nucleófilo).

Submetemos, inicialmente, o aduto **85** à ação de dois equivalentes de metóxido de sódio (Capítulo 3, item 3.3.3.1.1.2), à temperatura ambiente, e observou-se que todo o material de partida havia sido consumido ao final de 4,5 h, conforme demonstrou a ccd. Porém, à medida em que desaparecia o aduto **85**, notava-se, também por ccd, o surgimento de duas novas manchas com valores de fatores de retenção diferentes daquele do aduto **85**, indicando a formação de dois novos produtos.

Após finalizar o processo e isolar a mistura de produtos por extração, o material bruto foi analisado por RMN de hidrogênio (Anexo 1), indicando o aparecimento de quatro sinais, na forma de singletos, na região de 3,4-4,2 ppm, pelos quais atribuímos a presença de grupos metoxila nos componentes da amostra.

A existência de quatro sinais de grupos metoxila, associado à informação cromatográfica, de que se tratava de uma mistura de dois compostos, nos impôs a necessidade de separarmos e caracterizarmos os componentes da mistura. Cabe aqui mencionar que, nenhum dos sinais de RMN de hidrogênio observados na mistura, atribuídos às metoxilas (em 3,43; 3,82; 4,07 e 4,14 ppm), coincidia com o sinal da metoxila do aduto mono-metoxilado **89** (Anexo 2), em 4,15 ppm, que havia sido obtido, em nosso laboratório, pela reação de **85** com um equivalente de metóxido de sódio (DI VITTA; WLADISLAW; MARZORATI, 2000; Esquema 37). Esta constatação nos fez imaginar que um dos produtos obtidos, na experiência com excesso de metóxido de sódio, poderia ser o aduto dimetoxilado **95** (R=Me), mas não oferecia explicação estrutural para o outro componente da mistura.

Para resolvermos o dilema, separamos os componentes da mistura em coluna cromatográfica *dry-flash*, usando uma mistura de n-hexano:acetato de etila. Nas primeiras frações que foram eluídas da coluna, obteve-se um sólido amarelado, que apresentou dois sinais, na forma de singletos, no espectro de RMN de hidrogênio (conforme Capítulo 3, item 3.3.3.1.1.2), em 3,43 e 4,14 ppm (Anexo 3). Além disso, também foram notados, entre outros, sinais com forma de multipletos, na região de hidrogênios olefínicos (6,00-6,15 ppm) e em 1,91 e 2,29 ppm, na forma de dupletos com $J = 9,2$ Hz. Estes sinais, sendo característicos dos hidrogênios olefínicos e da ponte metilênica do sistema norbornênico, indicaram que, provavelmente se tratava de um aduto derivado de **85**, doravante denominado composto **A**. Porém, estes dados descartaram a possibilidade de se tratar do aduto **95**, uma vez que, para este aduto, dever-se-ia notar a existência de apenas um sinal de metoxila, devido à existência de um plano de simetria bilateral em tal molécula.

Das frações que foram em seguida eluídas da coluna cromatográfica, isolou-se um óleo amarelo. A análise por RMN de hidrogênio (Anexo 4) deste material revelou também a presença de dois grupos metoxila, em 3,82 e 4,07 ppm, além de sinais em 6,12 e 6,22, com a forma de multipletos, e dois dupletos, em 2,11 e 2,60 ppm, com constantes de acoplamento de 9,8 Hz, cada. Estes dados também indicam tratar-se de um composto, doravante denominado composto **B**, que contém um sistema norbornênico, sendo, portanto, um derivado de **85**, mas também descartam a possibilidade de se tratar de **95**.

O fato destes produtos sob análise apresentarem grupos metoxila em 4,07 e 4,14 ppm, nos fez ponderar que estes poderiam ser grupos ligados a sistemas enodiônicos, pois, no caso do aduto **89**, a absorção do grupo metoxila ocorre em 4,15 ppm. O fato dos outros grupos apresentarem deslocamentos químicos em campo magnético mais alto (3,43 e 3,82 ppm), nos fez aventar que se tratariam de grupos ligados a carbonos menos eletronegativos, provavelmente de hibridização sp^3 .

Buscando-se, na literatura, estruturas que poderiam corresponder aos compostos **A** e **B**, deparamo-nos os adutos **97** e **98**, de configuração *cis-endo*, que foram obtidos por Mehta *et al* (1981) pelas cicloadições entre o ciclopentadieno e a 2,5-dicloro-3,6-dimetóxi-benzoquinona (**99**) e a 2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-benzoquinona (**100**), respectivamente.

97 **98**

Os dados de RMN de hidrogênio descritos para estes adutos apregoavam sinais em 3,38 e 4,10 ppm para os grupos metoxila do aduto **97**, enquanto que, para o aduto **98**, estes se encontrariam em 3,40 e 4,06 ppm. Estes valores, tanto para os grupos em campo magnético mais baixo, como para aqueles em campo mais alto, são próximos, embora não coincidentes, com os valores de absorção das metoxilas (3,43 e 4,14 ppm) do composto **A**. Além disso, outros sinais, do sistema norbornênico do composto **A** e dos adutos **97** e **98**, que estão apresentados na Tabela 1 abaixo, embora mostrem uma maior coincidência com os do aduto **97**, não permitem a atribuição inequívoca da estrutura de **97** ao composto **A**.

Tabela 1-Valores de deslocamentos químicos (ppm) para alguns hidrogênios do sistema norbornênico de adutos

Aduto	A	B	97*	98*
H da ponte metilênica	1,91 e 2,29	2,11 e 2,60	1,90 e 2,28	1,92 e 2,22
H das junções dos anéis	3,53	3,22 e 3,47	3,10 a 3,90	3,20 a 3,60
H olefínicos	6,00 e 6,15	6,12 e 6,22	5,80 a 6,30	5,80 a 6,20

*(MEHTA *et al.*, 1981).

Assim, para atribuir inequivocamente ao composto **A** a estrutura **97** ou **98**, decidimos, com fins de comparação, preparar estes dois últimos compostos.

A obtenção do aduto **97** está descrita, na literatura (MEHTA *et al.*, 1981) pela reação de Diels-Alder entre a 2,5-dicloro-3,6-dimetoxibenzoquinona (**99**) e o ciclopentadieno. A indisponibilidade desta quinona, em nosso laboratório, nos obrigou a tentar sintetizá-la, inicialmente, pela reação direta do cloranil com metóxido de sódio (Capítulo 3, ítem 3.3.1.2.1), em meio alcalino, conforme está mostrado no Esquema 41 (WALLENFELS *et al.*, 1957).

Esquema 41

Entretanto, nas condições relatadas, tal reação não se mostrou seletiva, formando-se, uma mistura, de cor alaranjada, contendo 3 compostos, segundo indicou a ccd. Aumentando-se o tempo de reação e aplicando-se duas horas de refluxo (Capítulo 3, ítem 3.3.1.2.1), obteve-se uma mistura, também de cor alaranjada, mas com apenas dois componentes, na proporção de 62:38 %, segundo mostrou a análise por cromatografia gás-líquido (Anexo 5; isoterma a 180 °C). A análise da mistura, por RMN de hidrogênio, revelou a presença de sinais, com forma singletos, em 4,19 e 4,26 ppm, na proporção, obtida por integração destes sinais, de 3:2, o que seria esperado para uma mistura das quinonas dimetoxiladas **99** e **100**, embora isto não descartasse a possibilidade, ainda que remota, da presença de 2,3-dicloro-5,6-dimetóxi-benzoquinona. Devido à proximidade de valores de fatores de retenção para os componentes da mistura, a separação destes, em coluna cromatográfica *dry-flash* permitiu a obtenção de quantidades bem pequenas das quinonas **99** e **100**, suficientes apenas para que estas fossem caracterizadas pelos seus pontos de fusão.

Em vista da dificuldade em se obterem quantidades maiores da quinona **99**, pela rota indicada por Mehta *et al.* (1981) para este composto, decidimos testar a rota alternativa apresentada abaixo (Esquema 42), na qual as duas primeiras etapas já estavam descritas na literatura.

Esquema 42

Na primeira etapa, tratamos a 1,4-benzoquinona com paraformaldeído, em metanol, usando-se quantidades catalíticas de DABCO (Capítulo 3, item 3.3.1.2.2), conforme havia sido descrito por Colletti (1991). O produto obtido, um sólido marrom, apresentou sinais na RMN de hidrogênio (Anexo 6) em 3,85 (singleto) e 5,88 ppm, que são coerentes com a estrutura da 2,5 dimetóxi-*p*-benzoquinona. Esta quinona foi então reduzida (Capítulo 3, item 3.3.1.2.3), rendendo a correspondente hidroquinona, cujo ponto de fusão se mostrou idêntico àquele relatado por Benington *et al.* (1955) para o 1,4-dimetóxi-2,5-di-hidróxi-benzeno. Além disso, o composto que preparamos exibiu sinais, no espectro de RMN de hidrogênio (Anexo 7), em 3,82, 5,24 e 6,58 ppm, coerentes com a presença, na molécula, de grupos metoxila, OH e de hidrogênios ligados a anéis aromáticos. Na última etapa, que não estava descrita na literatura para a cloração do 1,4-dimetóxi-2,5-di-hidróxi-benzeno, verificou-se que, este último, ao ser tratado com cloro, em ácido acético glacial (Capítulo 3, item 3.3.3.1.2.4), sofreu duas clorações no anel e também foi oxidado, *in situ*, diretamente à benzoquinona **99**. Esta afirmação baseia-se no fato de termos isolado um sólido de cor vermelha, que apresentou o mesmo ponto de fusão que estava descrito por Wallenfels *et al.* (1957) para a quinona **99**. Além disso, o

composto que isolamos exibiu um único sinal no espectro de RMN de hidrogênio (Anexo 8), em 4,26 ppm e apenas 4 sinais no de RMN de ^{13}C (Anexo 9), todos em posições coerentes com a estrutura da benzoquinona **99**.

No que concerne à preparação da quinona **100**, decidimos desenvolver a rota mostrada no Esquema 43.

Esquema 43

A etapa de metilação (Capítulo 3, item 3.3.1.1.1) foi cumprida de acordo com o descrito por Asolkar *et al.* (2001), obtendo-se um sólido de cor marrom, cujo ponto de fusão concordou com o descrito para o 1,2,3-trimetóxi-benzeno. Também registramos, para o produto, dados de RMN de hidrogênio (Anexo 10) coerentes com a estrutura esperada para o composto trimetoxilado. Na etapa seguinte, em que o material aromático seria oxidado, pelo método desenvolvido por Baker (1941), à 2,6-dimetóxi-1,4-benzoquinona, já se sabia (BOLKER *et al.*, 1969), que também seria formado o 1,2,3-trimetóxi-5-nitrobenzeno. De fato, ao efetuarmos tal oxidação, obtivemos uma mistura de dois compostos, em proporções quase iguais, que foram separados pela forma descrita por Bolker, isolando-se, porém, quantidades muito pequenas da quinona desejada. Visando-se minimizar a quantidade formada do nitro-composto, aumentamos a proporção de ácido nítrico empregado como oxidante

(Capítulo 3, item 3.3.1.1.2) e obtivemos o produto desejado, quase isento do composto aromático nitrado, que foi facilmente removido por lavagem do produto bruto com éter etílico, rendendo, em 81 %, um sólido amarelo. Este sólido sublimou a 253 °C, exatamente com estava descrito que deveria ocorrer para a 2,6-dimetóxi-1,4-benzoquinona. Também exibiu apenas dois sinais no espectro de RMN de hidrogênio (Anexo 11), em 3,83 e 5,86 ppm, na forma de singletos, o que reforça a obtenção da quinona desejada. Na etapa final, a cloração descrita por Lindberg (1953) foi conduzida em metanol e o produto foi tratado com bicarbonato de sódio, mas obteve-se uma quantidade muito pequena da quinona **100**, após uma difícil cristalização. Em vista disto, decidimos efetuar a cloração, em clorofórmio (Capítulo 3, item 3.3.1.1.3). Obteve-se um óleo de cor âmbar, que foi submetido à separação cromatográfica em coluna *dry flash*, rendendo maiores quantidades de um sólido de cor alaranjada, que fundiu em temperatura concordante com a da literatura (MUKHERJEE, 1996) e também apresentou propriedades espectroscópicas (um sinal em 4,19 ppm no espectro de RMN de hidrogênio (Anexo 12) e 5 sinais no de RMN de ^{13}C (Anexo 13)) coerentes com a estrutura da quinona **100**.

Tendo-se em mão as quinonas **99** e **100**, efetuamos as reações com ciclopentadieno, em benzeno, sob refluxo (Capítulo 3, itens 3.3.2.3 e 3.3.2.2), conforme as descrições de Mehta *et al.* (1981). Em ambos os casos, as reações se mostraram muito lentas, nunca chegando ao consumo total das quinonas de partida, o que nos obrigou a isolar os cicloadutos por cromatografia em coluna.

Tanto no caso da quinona **99** (Capítulo 3, item 3.3.2.3), como no da quinona **100** (Capítulo 3, item 3.3.2.2), obtiveram-se materiais sólidos, de cor amarelada, que apresentaram pontos de fusão idênticos aos relatados para os adutos **97** e **98**, respectivamente.

Na Tabela 2 estão expostos alguns dados de RMN de hidrogênio por nós coletados para os dois adutos acima obtidos.

Tabela 2. Valores de deslocamentos químicos (ppm) para alguns hidrogênios dos adutos **97** e **98**.

Aduto	97	98
H das metoxilas	3,43 e 4,14	3,48 e 4,14
H da ponte metilênica	1,91 e 2,30	1,90 e 2,28
H das junções dos anéis	3,53	3,51
H olefínicos	6,00 e 6,15	6,00 e 6,13

Comparando-se os dados de RMN de hidrogênio do composto **A** (Anexo 3) com os dos adutos **97** (Anexo 14) e **98** (Anexo 15), pôde-se, inequivocamente, atribuir a estrutura do aduto **97** ao composto **A**, que fôra por nós obtido na reação de **85** com dois equivalentes de metóxido de sódio (Capítulo 3, ítem 3.3.3.1.1.2).

Uma vez estabelecida a estrutura de **A**, chamou-nos a atenção o fato de que ela apresenta os substituintes Cl e OMe, nas junções dos anéis, em *cis-exo*, já que o aduto **97** deve, por resultar de uma cicloadição, apresentar a configuração *cis-endo* (CARRUTHERS, 1970). Desta forma, fomos compelidos a formular uma explicação mecanística para a formação de **97**, na reação de **85** com metóxido de sódio em excesso, que sustentasse a substituição do átomo de Cl pelo grupo OMe, com retenção de configuração. Assim, um mecanismo que nos pareceu possível para explicar tal fato está apresentado no Esquema 44.

Esquema 44

Para o outro produto obtido na reação de **85** com excesso de metóxido de sódio, ao qual atribuímos o nome **B**, não se encontraram propostas de estruturas além daquelas nas quais os anéis estivessem unidos em *exo* (**I** ou **II**) ou *trans* (**III** ou **IV**).

Segundo a nossa óptica, as estruturas **I** e **II**, nas quais os grupos Cl e OMe estão em *cis-endo*, devem ser descartadas, por serem altamente improváveis, já que não conseguimos conceber explicações cabíveis para a mudança de configuração do carbono ao qual está ligado o átomo de cloro na junção dos anéis. No entanto, qualquer uma das estruturas **III** e **IV**, nas quais os anéis estão unidos de forma *trans*, estando o grupo OMe em *endo*, poderia, segundo nossa visão, ser atribuída ao

produto **B**. Isto nos leva à conjectura de que **B** poderia ter sido formado por um mecanismo de S_N2 , atuando o metóxido como nucleófilo sobre o carbono da junção dos anéis de **89**, de modo a expulsar o íon cloreto. Esta hipótese mecanística é reforçada pelos seguintes fatos:

i) quando o aduto monometoxilado **89** foi tratado com dois equivalentes de metóxido de sódio (Capítulo 3, ítem 3.3.3.2), obtiveram-se, conforme demonstrou o espectro de RMN de hidrogênio da mistura reacional bruta (Anexo 16), os mesmos compostos **97** e **B**, o que indica que **89** é o precursor destes compostos dimetoxilados.

ii) quando tratamos o aduto **85** com um grande excesso de metóxido de sódio (Capítulo 3, ítem 3.3.3.1.1.3), verificamos que se formou exclusivamente o composto **B**, por espectroscopia de RMN de hidrogênio (Anexo 17). A predominância deste produto de S_N2 em relação ao de substituição (**97**) mostrado no Esquema 44, encontra paralelismo no caso da mudança de mecanismo que ocorre na S_N de brometo por hidróxido no ácido (*R*)-2-bromo-propanóico. Este último composto, em meio levemente alcalino sofre S_N com retenção, mas se o meio for muito alcalino, ocorre a inversão (COWDREY, 1937; GOULD, 1962; SYKES, 1985).

iii) o composto **B** é formado em processo paralelo àquele que gera o aduto **97**, não se originando deste, pois, quando **97** foi tratado com grande excesso de metóxido de sódio (Capítulo 3, ítem 3.3.5), não se formou o composto **B**.

Neste ponto cabe mencionar que a determinação da composição elementar e os dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C (Anexo 18), que obtivemos para o composto **B**, apenas reforçam a hipótese de ser este uma das estruturas **III** ou **IV**, haja vista que se contaram treze sinais, sendo dois na região de carbonilas e quatro na de olefínicos. Dentre estes quatro últimos, dois parecem não estar ligados a

hidrogênios devido às suas baixas intensidades. Quanto aos sete sinais observados na região de carbonos alifáticos, dois destes também devem ser quaternários pois exibem baixa intensidade.

Para obter mais evidências estruturais sobre o composto **B**, decidimos registrar o seu espectro de *n*Oesy (Anexo 19) e compará-lo com dos adutos **97** (Anexo 20) e **98** (Anexo 21). No entanto estes últimos adutos não apresentaram *enO* entre os hidrogênios das metoxilas unidas aos carbonos das junções dos anéis e os hidrogênios das pontes metilênicas para elas voltados, o que de antemão inviabilizou o uso desta técnica na elucidação da estrutura do composto **B**.

Com o objetivo de se transformar o composto **B** em um derivado sólido, que pudesse ser analisado por difração de raios-X, para a determinação de sua estrutura, planejamos substituir o átomo de cloro, supostamente ligado ao carbono enodiônico de **B**, por um outro grupo. Assim, tratamos o composto **B** com nucleófilos de enxofre tais como o tiofenolato (Capítulo 3, item 3.3.3.3.1), o metanotiolato (Capítulo 3, item 3.3.3.3.2) e o benzenossulfinato (Capítulo 3, item 3.3.3.3.3). Nos dois primeiros casos, verificamos que houve consumo de material de partida e formação de produtos, enquanto que, no caso do benzenossulfinato, não houve reação. Os produtos das reações com tiofenolato e metanotiolato, doravante denominados **B-SPh** e **B-SMe**, respectivamente, foram isolados na forma de sólidos não cristalinos, o que descartou a possibilidade de utilizá-los para difração de raios-X. Mesmo assim, o fato de ter ocorrido a reação de S_N de um átomo de cloro de **B** por um grupo sulfurado, parece indicar que, existe em **B**, de fato, um átomo de cloro enodiônico, o que reforça a propositura das estruturas **III** ou **IV** para este composto.

O produto **B-SPh** apresentou sinais de RMN de hidrogênio (Anexo 22) semelhantes ao do composto de partida, acrescidos de sinais na região de

hidrogênios aromáticos; obteve-se, para o produto **B-SMe**, além da composição elementar esperada, sinais de RMN de hidrogênio (Anexo 23) coerentes com a estrutura **III** ou **IV** acrescida de um grupo SMe.

Com a intenção de transformar o produto **B-SMe**, acima obtido, em material cristalino, submetemo-lo à ação de Oxone (Capítulo 3, item 3.3.4), conforme havia feito Trost (1981) para obter várias sulfonas - que geralmente são compostos cristalinos, a partir dos sulfetos correspondentes. No nosso caso, porém, obtivemos um material oleoso que acreditamos tratar-se do correspondente sulfóxido, pois o sinal do grupo metila ligado ao enxofre deslocou-se, no espectro de RMN de hidrogênio (Anexo 24), de 2,50 ppm, no do sulfeto **B-SMe**, para campo mais baixo, em 3,12 ppm, no do produto oxidado. Este é um valor próximo daqueles observados para os grupos metilsulfinila ligados a sistemas enodiônicos de adutos de Diels-Alder e de quinonas, previamente relatados por Wladislaw *et al.* (1987).

Dando continuidade aos estudos das reações do aduto **85** com nucleófilos, empregamos um equivalente de etóxido de sódio (Capítulo 3, item 3.3.3.1.2.1). Foi obtido um sólido branco, com a composição elementar e as características espectroscópicas (Anexos 25 e 26) esperadas para o aduto monoetoxilado **101**.

101

Ao se tratar **85** com dois equivalentes de etóxido de sódio (Capítulo 3, item 3.3.3.1.2.2), isolaram-se dois produtos, doravante nomeados de **C** e **D**, na forma de óleos amarelados. Apenas um destes produtos, o **D**, foi obtido quando tratamos o aduto **85** com um grande excesso de etóxido de sódio. Estes fatos estão em

concordância com aqueles observados por ocasião das reações de **85** com metóxido de sódio.

A fim de tentarmos estabelecer alguns aspectos estruturais de **C** e **D**, lançamos, na Tabela 3, alguns dados de RMN de hidrogênio para estes compostos (Anexos 27 e 28), além de alguns dados do aduto **97** e do composto **B**, este último obtido nas reações de **85** com metóxido de sódio.

Tabela 3. Valores de deslocamentos químicos (ppm) para alguns hidrogênios do aduto **97** e dos compostos **B**, **C** e **D**.

Aduto ou composto	97	C	B	D
H da ponte metilênica	1,91 e 2,29	1,91 e 2,33	2,11 e 2,60	2,10 e 2,61
H-C-O- (do grupo alcoxila)	3,43 e 4,14	4,27 e 4,65	3,82 e 4,07	4,31

Comparando-se os dados da Tabela 3, nota-se que o composto **C** apresenta deslocamentos dos hidrogênios da ponte metilênica muito semelhantes aos do aduto **97**. Já o composto **D**, apresenta dados semelhantes, para os mesmos hidrogênios, aos do composto **B**. No que tange aos hidrogênios ligados aos carbonos unidos aos oxigênios dos grupos alcoxila, nota-se que, no caso do aduto **97**, estes apresentam deslocamentos químicos muito diferentes, acontecendo o mesmo para os hidrogênios análogos no composto **C**. No composto **B**, estes hidrogênios apresentam-se com deslocamentos químicos bastante mais próximos, observando-se o mesmo no caso do composto **D**. Desta forma desejamos propor a estrutura **102** para o composto **C**, restando as estruturas **V** ou **VI** para o composto **D**.

Nos experimentos seguintes, do aduto **85** com nucleófilos de oxigênio, empregamos o *tert*-butóxido de potássio comercial (Capítulo 3, item 3.3.3.1.6) e o fenóxido de sódio (Capítulo 3, itens 3.3.3.1.3.1 e 3.3.3.1.3.2). Para gerar o íon fenóxido, reagimos o fenol com metóxido de sódio, em metanol ou com hidreto de sódio, em THF. Enquanto que a reação com *tert*-butóxido de potássio falhou, provavelmente devido a fatores estéricos, no caso do fenóxido de sódio, em metanol (Capítulo 3, item 3.3.3.1.3.1), houve reação com o íon metóxido, formando-se o aduto monometoxilado **89**, conforme evidenciou o espectro de RMN de hidrogênio da amostra reacional bruta (Anexo 29). Para evitar a presença dos íons metóxido, no meio reacional, adicionamos o fenol a uma suspensão de hidreto de sódio em THF e a suspensão resultante foi adicionada a uma quantidade equivalente do aduto **85** (Capítulo 3, item 3.3.3.1.3.2). Sob tais condições, formou-se o aduto monofenóxi-substituído **103**, conforme ficou evidente pela análise do espectro de RMN de hidrogênio do produto oleoso que foi obtido (Anexo 30).

O ensaio de S_N dos cloros do aduto **85** por um nucleófilo bidentado, o benzenossulfonato de sódio (Capítulo 3, item 3.3.3.1.4), foi conduzida em metanol,

empregando-se dois equivalentes deste sal. A reação não se processou completamente mesmo depois de 6 horas de agitação à temperatura ambiente. O produto isolado desta reação, por cromatografia em coluna, apresentou sinais de hidrogênios aromáticos, no espectro de RMN de hidrogênio (Anexo 31), o que indicou a substituição, na molécula de **85**, de um átomo de cloro por um grupo SO₂Ph. No entanto, também se notou, no mesmo espectro, a existência de um singlete, em 4,07 ppm, característico de hidrogênios metoxílicos. Portanto, com base no acima exposto e na composição elementar encontrada para o produto da reação, acreditamos que este composto apresente a estrutura **104**, na qual estão os grupos SO₂Ph e OMe ligados aos carbonos enodiônicos.

104

Para ampliarmos os estudos de S_N dos cloros de **85** por nucleófilos de nitrogênio, decidimos empregar a dimetilamina. Esta amina é comercializada na forma de solução aquosa a 40 %, e foi desta forma adicionada sobre uma solução de **85** em THF. Empregando-se 3 (Capítulo 3, ítem 3.3.3.1.5.1) ou 5 (Capítulo 3, ítem 3.3.3.1.5.2) equivalentes deste nucleófilo, obteve-se, após 2 horas de contacto, um sólido amarelo, cuja composição indicava tratar-se do produto de mono-substituição **105**. A análise por RMN de hidrogênio (Anexo 32) também confirmou esta suposição. Desta forma pôde-se notar o menor caráter nucleofílico das aminas em comparação aos alcóxidos, certamente advinda da neutralidade elétrica dos primeiros compostos.

105

Dos trabalhos acima descritos, acreditamos que os resultados mais interessantes foram aqueles obtidos nas reações do aduto **85** com nucleófilos de oxigênio. Embora as estruturas dos produtos **B** e **D** não tenham sido comprovadas, a obtenção do aduto **97**, e do seu análogo oxigenado **C**, está consolidada. A formação de todos estes compostos acima contrasta com os produtos de reação de **85** com tiolatos (Esquemas 35 e 36), pois, no caso destes nucleófilos, os átomos de cloro das junções dos anéis foram eliminados.

2.1 – Conclusão

Portanto, nesta dissertação foi comprovado que os nucleófilos de oxigênio, além de serem incapazes de substituírem os dois átomos de cloro do sistema enodiônico do aduto **85**, também agem de forma diferente daquela observada para os tiolatos, no que tange à ação sobre os cloros ligados aos carbonos das junções dos anéis do aduto **85**. Os alcóxidos efetuam S_N sobre tais carbonos terciários, ainda que estas sejam do tipo bimolecular ou do tipo mostrado no Esquema 44.

Os adutos novos aqui obtidos (**102-105**) poderão, no futuro, nos servir para as sínteses de novas quinonas.

Capítulo 3

3 - Parte Experimental

3.1 - Equipamentos

Os espectros de RMN de hidrogênio e de carbono-13 (^{13}C RMN) foram registrados a 200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C (Bruker AC200 ou Varian Inova 200) ou a 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C (Bruker DPX 300 ou Varian Inova 300). Os experimentos de nOesy foram registrados em um aparelho Bruker DPX 300.

As análises elementares foram realizadas em um aparelho Perkin-Elmer, modelo 2400.

As determinações de temperaturas de fusão foram efetuadas num microscópio dotado de bloco de Kofler Optics AHT, com termômetro não aferido.

As massas foram determinadas pelo emprego de balanças Marte AS 5500 e Mettler-Toledo (analítica).

Os solventes das frações de colunas e de extração foram evaporados em evaporador rotativo Fisaton, operando com pressão reduzida.

As análises cromatográficas gás-líquido foram realizadas em um cromatógrafo Van-den 5890, equipado com coluna capilar de 15 m, revestida internamente por goma de metil-silicone, usando-se N_2 como gás de arraste e um detector de ionização de chama para detecção.

3.2 - Solventes e reagentes

Os seguintes solventes foram utilizados após serem tratados de acordo com a literatura (PERRIN *et al.*, 1996): diclorometano; acetato de etila; *n*-hexano; éter de petróleo; clorofórmio; THF; acetona; metanol absoluto; etanol absoluto; DMF; DMSO. O benzeno comercial foi empregado sem purificação.

3.3 - Experimentos Realizados

3.3.1 - Preparação de benzoquinonas

3.3.1.1 - 2,6-Dicloro-3,5-dimetóxi-*p*-benzoquinona (100)

3.3.1.1.1 - Preparação do 1,2,3-trimetoxibenzeno (ASOLKAR *et al.*, 2001)

Adicionou-se K_2CO_3 anidro (11 g, 80 mmol) a uma solução de 1,2,3-trihidroxibenzeno (3,0 g, 24 mmol) em acetona anidra (22 mL). A seguir, adicionou-se sulfato de dimetila (7,8 mL, 80 mmol) e a mistura heterogênea foi agitada, mecanicamente, por 1 h à temperatura ambiente e depois refluxada, ainda sob agitação, por mais 24 h. A seguir, a mistura foi resfriada e filtrada. O sólido foi lavado com acetona e os filtrados foram reunidos e evaporados a vácuo, obtendo-se um óleo marrom (3,4 g; 84%), que posteriormente solidificou.

PF: 44-45 °C

Lit.: 41-42 °C (BOLKER *et al.*, 1969)

$^1\text{HRMN}$ (200 MHz, $CDCl_3$, TMS, ppm): 3,86 (3H, s); 3,87 (6H, s); 6,58-6,61 (2H, d); 6,91-7,09 (1H, t)

3.3.1.1.2 - Oxidação do 1,2,3-trimetóxi-benzeno

A uma solução de 1,2,3-trimetóxi-benzeno (4,0 g, 24 mmol), em 20 mL de etanol absoluto, adicionaram-se, lentamente, 25 mL de ácido nítrico a 65%,

resfriando-se a mistura reacional em banho de água/gelo e agitando-se esporadicamente. Após 5 h, o sólido amarelo formado foi filtrado a vácuo, lavado com etanol gelado e, posteriormente, com éter etílico (para remoção do 1,2,3-trimetóxi-5-nitrobenzeno, conforme indicado por Bolker (1969)). Obteve-se um sólido amarelo (3,3 g; 81%). identificado como sendo a 2,6-dimetóxi-*p*-benzoquinona.

PF: 253 °C (sublimação)

Lit.: 256-257 °C (HUISMAN, 1950)

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 3,83 (6H, s); 5,86 (2H, s)

3.3.1.1.3 - Cloração da 2,6-dimetóxi-*p*-benzoquinona (LINDBERG, 1953)

A uma solução de 2,6-dimetóxi-*p*-benzoquinona (0,50 g, 3,0 mmol), em 25 mL de clorofórmio, foi borbulhado com gás cloro, proveniente de um torpedo, durante 1 h, à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por mais 1 h, para remoção do HCl formado e, a seguir, o solvente foi evaporado a vácuo, restando um óleo cor âmbar (0,60 g), que depois se tornou pastoso. O produto foi purificado em coluna cromatográfica *dry-flash*, eluída com a mistura hexano : acetato de etila (9:1). Obtiveram-se cristais alaranjados (0,14 g; 20%) de 2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-*p*-benzoquinona (**100**).

PF: 157-158 °C

Lit.: 155-156 °C (MUKHERJEE et al, 1996)

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 4,19 (6H, s)

¹³CRMN (200 MHz, CDCl₃, ppm): 61,74; 124,72; 153,19 (2C olefínicos); 173,94; 175,85 (2C carbonílicos)

3.3.1.2 - 2,5-Dicloro-3,6-dimetóxi-*p*-benzoquinona (99)

3.3.1.2.1 - Preparação da 2,5-dicloro-3,6-dimetoxi-*p*-benzoquinona (WALLENFELS *et al.*, 1957)

Uma dispersão de cloranil (1,0 g; 4,1 mmol; fr 0,80; piridina:álcool amílico:água, 3:2:1,5) em metanol absoluto (50 mL) e fluoreto de potássio seco (1,0 g; 10,6 mmol) foi agitada por 12 h à temperatura ambiente. O acompanhamento da reação por ccd revelou a formação de três compostos. A mistura foi, então, refluxada por mais 2 h, filtrada, mantida por uma noite e, a seguir, evaporada à vácuo. Os cristais alaranjados formados (0,89 g) foram analisados por cromatografia gasosa (isoterma a 180°C), revelando tratar-se de mistura de dois compostos (tr 3,2; 62% e tr 3,5; 38%). A mistura também foi revelada por ccd (fr 0,95 e fr 0,82; piridina:álcool amílico:água, 3:2:1,5). Os compostos foram submetidos a diversas colunas cromatográficas *dry-flash* (*n*-hexano:diclorometano, 4:1) mas não foi possível isolar benzoquinonas puras.

3.3.1.2.2 - Preparação da 2,5-dimetóxi-*p*-benzoquinona (BENINGTON *et al.*, 1955; COLLETTI *et al.*, 1991)

Uma solução da 1,4-benzoquinona (3,5 g; 32 mmol), em metanol (35 ml), foi aquecida a 60 °C usando-se um banho de água. Adicionou-se, sob agitação, paraformaldeído (1,0 g; 32 mmol) e DABCO (0,23 g; 2,1 mmol). Ao final de 6 h de reação, a mistura foi filtrada a vácuo e o sólido marrom (1,2 g; 22%), identificado como sendo a 2,5-dimetóxi-*p*-benzoquinona, foi coletado.

PF: 243-245 °C

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 3,85 (6H, s); 5,88 (2H, s)

3.3.1.2.3 - Preparação da 1,4-di-hidróxi-2,5-dimetóxi-benzeno (BENINGTON *et al.*, 1955; COLLETTI *et al.*, 1991)

Uma solução da 2,5-dimetóxi-*p*-benzoquinona bruta (item 3.3.1.2.2) (1,0 g; 6,0 mmol), em 500 mL de clorofórmio, foi adicionada a uma solução aquosa saturada de ditionito de sódio (100 mL) e agitada vigorosamente num funil de extração. A fase

orgânica foi seca (MgSO_4) e o solvente evaporado a vácuo, resultando um sólido violáceo (0,8 g; 78%), identificado com sendo a 2,5-dimetóxi-hidroquinona.

PF: 166-168 °C

Lit.: 166-171 °C (BENINGTON *et al.*, 1955)

$^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 3,82 (6H,s); 5,24 (2H,s); 6,58 (2H,s)

3.3.1.2.4 - Cloração da 1,4-di-hidróxi-2,5-dimetóxi-benzeno

Borbulhou-se gás cloro, proveniente de um torpedo, em uma suspensão de 2,5-dimetóxi-*p*-hidroquinona (0,85 g; 5,0 mmol) em ácido acético glacial (15 mL), à temperatura ambiente, durante 5 h. A mistura foi agitada por mais 0,5 h para exaustão dos gases da reação e, a seguir, concentrada em evaporador rotativo a vácuo. Purificação, por cromatografia em coluna *dry-flash*, com mistura eluente de *n*-hexano:acetato de etila (20:1), rendeu um sólido vermelho (0,39 g; 32%), identificado como a 2,5-dicloro-3,6-dimetóxi-*p*-benzoquinona.

PF: 139-141 °C; Lit.: 141-143 °C (WALLENFELS *et al.*, 1957)

$^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 4,26 (6H,s)

$^{13}\text{CRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 62,11; 122,30; 154,11; 175,05 (4C)

3.3.2 - Preparação dos adutos de Diels-Alder

3.3.2.1 - Aduto 2,4,5,7-tetraclorotriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (85) (RUSSEL, 1954)

A uma suspensão de cloranil (11,0 g; 45,0 mmol) em benzeno (100 mL) foi adicionado ciclopentadieno recém craqueado (7,5 mL; 90 mmol). A mistura foi refluxada por cerca de 10 h e concentrada a vácuo. Após dissolução do produto bruto em n-heptano em ebulição e tratamento da solução quente com carvão ativo, obtiveram-se cristais amarelos (11,7 g; 84%) do aduto **85**, após resfriamento.

PF 145-148 °C; Lit.: 143-147 °C (RUSSEL, 1954)

¹HRMN (300 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 2,08 (1H, *d*, J= 10 Hz); 2,49 (1H, *d*, J= 10 Hz); 3,66 (2H, *s*); 6,18 (2H, *s*)

3.3.2.2 - Aduto 2,4-dicloro-5,7-dimetoxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona; aduto 98 (MEHTA *et al.*, 1981)

A 0,070 g de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxibenzoquinona (0,30 mmol), em 10 mL de benzeno, foram adicionados 0,075 mL (0,90 mmol) de ciclopentadieno recém craqueado. A mistura foi refluxada, em banho de óleo, por cerca de 12 h. A seguir, a mistura foi evaporada a vácuo, obtendo-se um óleo de cor âmbar. O produto foi purificado por cromatografia em placa preparativa, utilizando-se, como eluente, uma mistura hexano:diclorometano (3:1). Obteve-se um sólido amarelado (0,030 g; 32%) identificado como sendo o aduto 2,6-dicloro-3,5-dimetoxibenzoquinona-ciclopentadieno (**98**).

PF: 93-95 °C; Lit.: 94-95 °C (MEHTA *et al.*, 1981)

$^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 1,90 (1H, *d*, $J = 9,7$ Hz); 2,28 (1H, *d*, $J = 9,7$ Hz); 3,48 (3H, *s*); 3,51 (2H, *s*); 4,14 (3H, *s*); 6,00 (1H, *m*); 6,13 (1H, *m*)

$^{13}\text{CRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 43,76; 45,46; 53,55; 53,58; 60,57; 75,58; 84,79 (7C alifáticos); 127,85; 136,90; 138,46; 160,63 (4C olefínicos); 184,69; 185,31 (2C carbonílicos)

$^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm; MEHTA, 1981): 1,92 (1H, *d*); 2,22 (1H, *d*); 3,20-3,60 (2H, *s*); 3,40 (3H, *s*); 4,06 (3H, *s*); 5,80-6,20 (2H, *m*)

3.3.2.3 - Aduto 2,5-dicloro-4,7-dimetoxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona; aduto 97 (MEHTA *et al.*, 1981)

A 0,13 g da 2,5-dicloro-3,6-dimetoxibenzoquinona (0,55 mmol) em 5 mL de benzeno, adicionou-se ciclopentadieno recém craqueado (0,1 mL; 1,1 mmol). A mistura foi refluxada em banho de óleo por cerca de 12 h. A seguir, a mistura foi concentrada a vácuo, obtendo-se um óleo âmbar. O produto foi purificado por cromatografia em placa preparativa, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:diclorometano (3:1). Obteve-se um sólido amarelado (0,05 g; 30%) identificado como sendo o aduto 2,5-dicloro-3,6-dimetoxibenzoquinona-ciclopentadieno (**97**).

PF: 77-80°C; Lit.: 79-80 °C (MEHTA *et al.*, 1981)

$^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 1,91 (1H, *d*, $J = 9,2$ Hz); 2,30 (1H, *d*, $J = 9,2$ Hz); 3,43 (3H, *s*); 3,53 (2H, *s*); 4,14 (3H, *s*); 6,00 (1H, *m*); 6,15 (1H, *m*)

3.3.3 - Reações de adutos benzoquinonas-ciclopentadieno com nucleófilos

Procedimento geral: A uma suspensão do aduto de Diels-Alder entre a benzoquinona halogenada e ciclopentadieno, em metanol anidro, adicionou-se uma solução do nucleófilo (e.g. alcóxido de sódio- recém preparado através da reação de sódio metálico com álcool anidro). A mistura reacional foi agitada continuamente, à temperatura ambiente por 4,5 h e, ao final, foi adicionada a uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. Quando formado um sólido, este foi filtrado a vácuo e secado em dessecador. No caso de formação de óleo, a mistura foi extraída com diclorometano. Mesmo no caso de formação de sólido, extraíu-se a fase aquosa com diclorometano. As fases orgânicas foram secadas sobre MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas a vácuo.

3.3.3.1 - Reações do aduto **85** com nucleófilos

3.3.3.1.1 - Empregando-se metóxido de sódio como nucleófilo

3.3.3.1.1.1 - Empregando-se 1 equivalente de metóxido de sódio

Conforme o procedimento geral, utilizando-se 1,0 g (3,2 mmol) de aduto **85**, em 10 mL de metanol anidro e 3,2 mmol de metóxido de sódio, obtiveram-se 0,80 g (81%) de um sólido branco que foi recristalizado de metanol e identificado como sendo a 2,4,5-tricloro-7-metoxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (**89**) (DI VITTA *et al.*, 2000).

PF: 152-154 °C; Lit.: 150-152 °C (DI VITTA *et al.*, 2000)

¹HRMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 2,05 (1H, *d* J= 10 Hz); 2,45 (1H, *d* J= 10 Hz); 3,55 (1H, s); 3,63 (1H, s); 4,16 (3H, s); 6,17 (2H, s)

3.3.3.1.1.2 - Empregando-se 2 equivalentes de metóxido de sódio

Utilizando-se, de acordo com o procedimento geral, 1,5 g (4,8 mmol) de aduto **85**, em 10 mL de metanol anidro e 9,6 mmol de metóxido de sódio, obteve-se um sólido amarelo; da fase aquosa, obteve-se um óleo. O sólido amarelo foi purificado em coluna cromatográfica *dry-flash*, eluída com a mistura hexano:acetato de etila (40:1), fornecendo de um sólido amarelo (0,94 g; 65%), do aduto **97**.

PF: 76-78 °C

Lit.: 79-80 °C (MEHTA *et al.*, 1981)

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 1,91 (1H, *d*, J= 9,2 Hz); 2,29 (1H, *d*, J= 9,2 Hz); 3,43 (3H, *s*); 3,53 (2H, *s*); 4,14 (3H, *s*); 6,00 (1H, *m*); 6,15 (1H, *m*)

¹³CRMN (200 MHz, CDCl₃, ppm): 43,97; 46,55; 52,60; 54,21; 57,25; 60,64; 76,29 (7C); 85,16; 136,89; 138,99; 161,19 (4C olefínicos); 183,59; 185,45 (2C carbonílicos)

Da fase aquosa foi obtido, por extração, um óleo amarelo (0,22 g, 15%).

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 2,11 (1H, *d*, J= 9,3 Hz); 2,60 (1H, *d*, J= 9,3 Hz); 3,22 (1H, *s*); 3,47 (1H, *s*); 3,82 (3H, *s*); 4,07 (3H, *s*); 6,12 (1H, *m*); 6,22 (1H, *m*)

3.3.3.1.1.3 - Empregando-se 4 equivalentes de metóxido de sódio

Seguindo-se o procedimento geral e utilizando-se 1,0 g (3,2 mmol) de aduto **85**, em 12 mL de metanol anidro e 12,8 mmol de metóxido de sódio, obtiveram-se 0,93 g de um óleo marrom, que foi purificado em coluna cromatográfica *dry-flash* com mistura eluente *n*-hexano:diclorometano (3:1). Assim, isolou-se um óleo amarelo (0,87 g; 87%), com características do composto **B**.

C₁₃H₁₂O₄Cl₂ (teórico) - Calculado: 51,5%C; 4,0% H; 23,4% Cl

- Determinado: 51,6%C; 4,1% H; 23,8% Cl

$^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 2,11 (1H, *d*, $J = 9,8$ Hz); 2,60 (1H, *d*, $J = 9,8$ Hz); 3,22 (1H, *s*); 3,44 (1H, *s*); 3,81 (3H, *s*); 4,04 (3H, *s*); 6,13 (1H, *m*); 6,20 (1H, *m*).

$^{13}\text{CRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , ppm): 48,55; 51,62; 53,13; 54,39; 58,90; 66,90; 74,83 (7C); 135,59; 138,10; 142,96; 151,63 (4C olefínicos); 169,32; 191,16 (2C carbonílicos).

3.3.3.1.2 - Empregando-se etóxido de sódio como nucleófilo

3.3.3.1.2.1 - Empregando-se 1 equivalente de etóxido de sódio

Valendo-se do procedimento geral, 0,40 g (1,3 mmol) do aduto **85** foram tratados com 1,3 mmol de etóxido de sódio em 2 mL de etanol anidro. Após 6,0 h obtiveram-se 0,24 g (57%) de um sólido branco pela filtração a vácuo, o qual foi caracterizado como sendo o aduto **101**.

PF: 139-140 °C

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}_3$ - Calculado: 48,5%C; 3,4% H; 33,1% Cl

- Determinado: 48,3%C; 3,4% H; 32,8% Cl

$^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 1,45 (3H, *t*); 2,03 (1H, *d*); 2,44 (1H, *d*); 3,55 (1H, *s*); 3,62 (1H, *s*); 4,26 (1H, *m*); 4,66 (1H, *m*); 6,15 (2H, *m*)

$^{13}\text{CRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , ppm): 15,64; 44,59; 53,56; 54,34; 69,64; 74,62; 75,08 (7C); 126,98; 137,70; 138,26; 160,36 (4C olefínicos); 182,19; 183,19 (2C carbonílicos)

3.3.3.1.2.2 - Empregando-se 2 equivalentes de etóxido de sódio

Conforme o procedimento geral, o aduto **85** (0,40 g; 1,3 mmol), em 20 mL de etanol absoluto, foi tratado com 2,6 mmol de etóxido de sódio. Após 6,0 h, extraíram-se 0,34 g de óleo amarelo escuro. Esta mistura foi separada em placa

cromatográfica preparativa, por eluição com hexano:diclorometano (2:1), obtendo-se dois compostos:

i) Óleo amarelo escuro (**C**) (fr 0,44; 0,21 g; 51%)

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 1,21 (3H, *m*); 1,43 (3H, *m*); 1,88 (1H, *d*, J= 9,7 Hz); 2,33 (1H, *d*, J= 9,7 Hz); 3,44 (2H, *d*, J= 9,7 Hz); 3,58 (2H, *m*); 4,27 (1H, *m*); 4,65 (1H, *m*); 6,00 (1H, *m*); 6,12 (1H, *m*)

ii) Óleo amarelo escuro (**D**) (fr 0,21; 0,030 g; 7%)

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 1,30 (6H, *t*, J= 7,2 Hz); 2,10 (1H, *d*, J= 9,5 Hz); 2,61 (1H, *d*, J= 9,5 Hz); 3,22 (1H, *s*); 3,43 (1H, *s*); 4,31 (4H, *m*); 6,10 (1H, *m*); 6,23 (1H, *m*)

3.3.3.1.2.3 - Empregando-se 3 equivalentes de etóxido de sódio

De acordo com o procedimento geral, o aduto **85** (0,40 g; 1,3 mmol), em 20 mL de etanol absoluto, foi tratado com 3,9 mmol de etóxido de sódio. Após 6 h, extraíram-se 0,47 g de óleo amarelo escuro. A separação dos produtos desta mistura foi efetuada por cromatografia em placa preparativa, utilizando hexano:acetato de etila (20:1). Foram obtidos dois compostos:

i) Óleo amarelo (**C**)(fr 0,54; 0,22 g; 52%)

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 1,24 (3H, *m*); 1,42 (3H, *m*); 1,89 (1H, *d*, J= 9,7 Hz); 2,33 (1H, *d*, J= 9,7 Hz); 3,44 (2H, *d*, J= 9,7 Hz); 3,60 (2H, *m*); 4,27 (1H, *m*); 4,66 (1H, *m*); 5,99 (1H, *m*); 6,12 (1H, *m*)

ii) Óleo amarelo (**D**)(fr 0,40; 0,09g; 21%)

$^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 1,30 (6H, *t*, $J = 7,1$ Hz); 2,10 (1H, *d*, $J = 9,5$ Hz); 2,60 (1H, *d*, $J = 9,5$ Hz); 3,23 (1H, *s*); 3,45 (1H, *s*); 4,34 (4H, *m*); 6,12 (1H, *m*); 6,20 (1H, *m*)

3.3.3.1.2.4 - Empregando-se 5 equivalentes de etóxido de sódio

Uma dispersão do aduto **85** (0,60 g; 1,9 mmol), em etanol sêco (15 mL), foi tratada com solução recém preparada de etóxido de sódio (9,5 mmol; 5 mL). A reação foi encerrada pelo uso de 100 mL de solução saturada de NH_4Cl , após cerca de 6 h. O composto formado foi extraído com diclorometano, sêco (MgSO_4) e concentrado a vácuo. O óleo marrom formado foi purificado em coluna cromatográfica *dry-flash*, com mistura eluente de *n*-hexano:diclorometano (2:1), obtendo-se um óleo amarelo escuro (0,47 g; 74%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_4$ - Calculado: 54,4%C; 4,9% H; Determinado: 54,4%C; 4,7% H;

$^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 1,30 (6H, *t*, $J = 7,1$ Hz); 2,12 (1H, *d*, $J = 9,7$ Hz); 2,61 (1H, *d*, $J = 9,7$ Hz); 3,22 (1H, *s*); 3,44 (1H, *s*); 4,31 (4H, *m*); 6,09 (1H, *m*); 6,22 (1H, *m*)

$^{13}\text{CRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , ppm): 14,28; 15,66; 48,59; 52,25; 54,52; 62,91; 66,95; 67,22; 74,72 (9C); 135,45; 138,20; 144,91; 151,42 (4C olefínicos); 168,95; 191,96 (2C carbonílicos)

3.3.3.1.3 - Empregando-se fenóxido de sódio como nucleófilo

3.3.3.1.3.1 - Em metanol absoluto

Uma solução do aduto **85** (0,25 g; 0,80 mmol) em metanol absoluto (10 mL) foi tratada com um equivalente de fenóxido de sódio, recém preparado pela reação de fenol (0,19 g; 2,0 mmol) com metóxido de sódio (sódio metálico; 0,020 g; 0,80

mmol; 2 mL metanol anidro). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e o processo foi encerrado conforme descrito no procedimento geral, rendendo um material pastoso marrom (0,36 g), com características de aduto monometoxilado (**89**) misturado com fenol.

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 1,95 (*m*); 2,12 (*m*); 2,48 (*m*); 3,42-3,80 (*m*); 4,15 (*s*); 6,17 (*m*); 6,90-7,44 (*m*)

3.3.3.1.3.2 - Em THF

Uma solução do aduto **85** (0,10 g; 0,32 mmol) em THF anidro (10 mL) foi tratada com um equivalente de fenóxido de sódio, recém preparado pela reação de fenol (0,031 g; 0,32 mmol) com hidreto de sódio (0,013 g; 0,32 mmol) em 10 mL de THF. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e o processo foi encerrado conforme descrito no procedimento geral, rendendo um sólido amarelo claro (0,095 g; 81 %).

PF: 153-154 °C

C₁₇H₁₁Cl₃O₃.½H₂O (PM 378,5):

Calculado: 53,9% C; 3,2% H; Determinado: 54,26% C; 2,94% H;

¹HRMN (300 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 2,02 (1H; *m*); 2,46 (1H; *m*); 3,48 (1H; *m*); 3,66 (1H; *m*); 6,12 (1H; *m*); 6,18 (1H; *m*); 7,08-7,42 (5H; *m*)

3.3.3.1.4 - Empregando-se benzenossulfinato de sódio como nucleófilo

A uma suspensão do aduto **85** (0,48 g; 1,5 mmol) em 30 mL de metanol absoluto, adicionou-se benzenossulfinato de sódio sólido (0,50 g; 3,0 mmol) e agitou-se, à temperatura ambiente, por 6 h. A mistura foi adicionada a uma solução

aquosa de cloreto de amônio (30 mL). O sólido branco formado foi coletado por filtração a vácuo, e eluído em coluna cromatográfica *dry-flash*, com mistura eluente de n-hexano:diclorometano (2:1), obtendo-se dois produtos:

i) Sólido amarelo (fr 0,65; 0,21 g) caracterizado como sendo o aduto **85**.

PF: 140-143 °C

Lit.: 143-147 °C (RUSSEL, 1954)

¹HRMN (300 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 2,08 (1H, *d*, J= 10,5 Hz); 2,48 (1H, *d*, J= 10,5 Hz); 3,66 (2H, *s*); 6,20 (2H, *s*)

ii) Sólido branco (fr 0,10; 0,26g; 41%) com características do aduto 2-metóxi-5,6-dicloro-3-fenilsulfonilbenzoquinona-ciclopentadieno (**104**).

PF: 140-141 °C

C₁₈H₁₄Cl₂O₅S (PM 413):

Calculado: 52,3% C; 3,4% H; Determinado: 52,1% C; 3,3% H

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 2,09-2,18 (1H, *d*); 2,53-2,59 (1H, *d*); 3,21 (1H, *s*); 3,41 (1H, *s*); 4,07 (3H, *s*); 5,75 (1H, *s*); 6,20 (1H, *s*); 7,62 (3H, *m*); 8,00 (2H, *d*)

¹³CRMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 50,62; 53,99; 55,45; 57,17; 75,75; 129,27; 129,49; 134,84; 135,11; 137,72; 138,23; 140,80; 162,53; 163,16; 190,17.

3.3.3.1.5 - Empregando-se dimetilamina como nucleófilo

3.3.3.1.5.1 - Empregando-se 3 equivalentes de dimetilamina como nucleófilo

Uma solução do aduto **85** (0,30 g; 0,97 mmol) em THF (9 mL) foi tratada com solução aquosa de dimetilamina a 40% (0,36 mL; 3,0 mmol). Ocorreu o imediato amarelamento da mistura reacional, que foi agitada por mais 2 h, à temperatura

ambiente. O produto obtido da concentração a vácuo foi recristalizado de n-heptano, rendendo um sólido amarelo (**105**) (0,28 g; 91%).

PF: 92- 95°C

$C_{13}H_{12}Cl_3NO_2$ (PM 320,5)

Calculado: 48,7% C; 3,7% H; 4,4% N; Determinado: 48,6% C; 3,6% H; 4,2% N

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$, TMS, ppm): 1,97-2,03 (1H, *dt*, $J = 9,8$ e $1,7$ Hz); 2,37-2,43 (1H, *d*, $J = 9,8$ Hz); 3,31 (6H, *s*); 3,44 (1H, *m*); 3,57 (1H, *m*); 6,14-6,16 (1H, *m*); 6,17-6,19 (1H, *m*)

^{13}C RMN (200 MHz, $CDCl_3$, TMS, ppm): 43,84; 44,80; 53,29; 54,71; 74,88; 76,26; 108,50; 138,02; 138,27; 156,34; 181,81; 182,34

3.3.3.1.5.2 - Empregando-se 3 equivalentes de dimetilamina como nucleófilo

Usando o procedimento descrito em 3.3.3.1.5.1, porém empregando-se 0,60 mL de solução aquosa de dimetilamina a 40% (5,0 mmol), obteve-se o mesmo produto **105** (0,27 g; 88%) descrito em 3.3.3.1.5.1.

3.3.3.1.6 - Empregando-se *t*-butóxido de potássio como nucleófilo

Uma dispersão do aduto **85** (0,30 g; 0,96 mmol) em *t*-butanol (20 mL) foi tratada com *t*-butóxido de potássio comercial em banho de água a aproximadamente 40 °C por duas horas. O acompanhamento por ccd não revelou formação de novos compostos. A dispersão foi, então, submetida a refluxo por mais 3 h. Conforme indicou a ccd, nenhuma reação ocorreu.

3.3.3.2 - Reação do aduto 2,4,5-tricloro-7-metoxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (**89**) com metóxido de sódio potássio como nucleófilo

3.3.3.2.1 - Empregando-se 1 equivalente de metóxido de sódio

Em analogia ao descrito no procedimento geral (Capítulo 3, item 3.3.3), utilizaram-se 0,12 g (0,40 mmol) do aduto **89**, em 15 mL de metanol anidro e 0,40 mmol de metóxido de sódio. Depois de 6 h, obteve-se um produto pastoso amarelo, que foi purificado em coluna cromatográfica *dry-flash*, usando-se hexano:diclorometano (3:1). Foi obtido um sólido amarelo (0,10 g; 85%).

PF: 80-83 °C

Lit.: 79-80 °C (MEHTA *et al.*, 1981)

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 1,94 (1H, *d*); 2,27 (1H, *d*); 3,43 (3H, *s*); 3,53 (2H, *s*); 4,14 (3H, *s*), 6,02-6,20 (2H, *m*)

3.3.3.2.2 - Empregando-se 2 equivalentes de metóxido de sódio

Pelo mesmo procedimento geral (Capítulo 3, item 3.3.3), 0,50 g (1,6 mmol) do aduto **89** foram tratados com 3,2 mmol de metóxido de sódio. Depois de 6h, a reação foi encerrada conforme procedimento geral. O óleo, extraído com diclorometano, foi purificado em coluna cromatográfica *dry-flash*, empregando-se hexano:acetato de etila (10:1), isolando-se dois compostos:

i) Sólido amarelado (fr 0,51; 0,26 g, 53%)

PF: 81-83 °C

Lit.: 79-80 °C (MEHTA *et al.*, 1981)

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 1,94 (1H, *d*, J= 9,5 Hz); 2,27 (1H, *d*, J= 9,5 Hz); 3,43 (3H, *s*); 3,53 (2H, *s*); 4,14 (3H, *s*), 6,02 (1H, *m*); 6,20 (1H, *m*)

ii) Óleo marrom (fr 0,43; 0,05 g; 10%)

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 2,10 (1H, *d*, J= 9,8 Hz); 2,60 (1H, *d*, J= 9,8 Hz); 3,22 (1H, *s*); 3,44 (1H, *s*); 3,81 (3H, *s*); 4,04 (3H, *s*); 6,14 (1H, *m*); 6,22 (1H, *m*)

3.3.3.3 - Reação do composto B com nucleófilos

3.3.3.3.1 - Empregando-se tiofenolato de sódio como nucleófilo

Uma solução do composto **B** (0,48 g; 1,6 mmol) em metanol absoluto (7 mL) foi tratada gota-a-gota, com solução recém preparada de tiofenolato de sódio (obtida pela adição de tiofenol (0,6 mL; 5,9 mmol) a uma solução de sódio metálico (0,13 g; 5,7 mmol) dissolvido em metanol absoluto (2 mL)). Após 1,5 h de agitação, à temperatura ambiente, a mistura foi submetida a refluxo por mais 8 h e depois adicionada a uma solução saturada de NH₄Cl (100 mL). O sólido marrom que se formou (0,80 g) foi coletado por filtração a vácuo. A fase aquosa foi extraída com diclorometano, rendendo um óleo âmbar (0,12 g). Esses produtos foram purificados, separadamente, por cromatografia em coluna *dry-flash*, usando hexano:diclorometano (1:1) como eluente, tendo sido isoladas frações com as seguintes características:

i) Sólido branco amarelado (fr 0,83; 0,5 g) caracterizado como sendo o difenil dissulfeto.

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 7,17-7,36 (*m*); 7,44-7,57 (*m*)

ii) Óleo amarelo claro (fr 0,33; 0,11 g) caracterizado o sendo composto **B**.

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 2,10 (1H, *d*, J= 9,7 Hz); 2,61 (1H, *d*, J= 9,7 Hz); 3,22 (1H, *s*); 3,45 (1H, *s*); 3,80 (3H, *s*); 4,05 (3H, *s*); 6,11 (1H, *m*); 6,23 (1H, *m*)

iii) Sólido branco (**B-SPh**) (fr 0,21; 0,17 g; 29%)

PF: 82-84 °C

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 1,86 (1H, *d*, J= 9,5 Hz); 2,33 (1H, *d*, J= 9,5 Hz); 2,85 (1H, *s*); 3,07 (1H, *s*); 3,59 (3H, *s*); 3,78 (3H, *s*); 6,03 (1H, *s*); 6,24 (1H, *s*); 7,19-7,52 (5H, *m*)

¹³CRMN (200 MHz, CDCl₃, ppm): 48,8; 51,7; 52,4; 53,9; 58,2; 65,8; 75,9 (7C); 126,4; 127,7; 128,8; 130,2; 134,1; 135,0; 135,9; 137,8; 151,5; 153,4 (10C olefínicos); 170,2; 189,7 (2C carbonílicos)

3.3.3.3.2 - Empregando-se metanotiolato de sódio como nucleófilo

Uma solução do composto **B** (0,55 g; 1,8 mmol) em metanol absoluto (5 mL) foi tratada com solução recém preparada de metanotiolato de sódio (obtida por adição de metanotiol (0,30 mL; 5,3 mmol) sobre uma solução de sódio metálico (0,19 g; 8,3 mmol) em metanol absoluto (4 mL)). Após 6h de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi adicionada a uma solução saturada de NH₄Cl, extraída com diclorometano, secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo, rendendo um óleo amarelo (0,49 g). Após lixiviação deste com *n*-heptano quente, obteve-se, por resfriamento, um sólido amarelado (0,39 g; 68%) que deve se tratar do dimetoxilado monossulfurado **B-SMe**.

PF: 69-72 °C

C₁₄H₁₅ClO₄S (PM 314,5)

Calculado: 53,4% C; 4,8% H; 11,3% Cl; 10,2% S

Determinado: 53,5% C; 4,8% H; 10,7% Cl; 9,5% S

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 2,05 (1H, *d*); 2,50 (3H, *s*); 2,57 (1H, *d*); 3,18 (1H, *s*); 3,43 (1H, *s*); 3,81 (3H, *s*); 3,92 (3H, *s*); 6,12 (1H, *m*); 6,22 (1H, *m*)

3.3.3.3.3 - Empregando-se benzenossulfonato de sódio como nucleófilo

A uma solução do composto **B** (0,30 g; 1,0 mmol) em 15 mL de metanol absoluto, adicionou-se benzenossulfonato de sódio sólido (0,33 g; 2,0 mmol) e agitou-se, à temperatura ambiente, por 6 h. O acompanhamento da reação por ccd não indicou a formação de novos compostos. A mistura foi levada a refluxo por mais duas horas. Não se observou a formação de novos compostos ou consumo do composto de partida.

3.3.4 - Oxidação do composto B-SMe

Uma solução de **B-SMe** (obtido em 3.3.3.3.2; 0,25 g; 0,79 mmol) em metanol absoluto (10 mL) foi agitada, durante 3h, com 7 mL de solução aquosa 0,30 M de Oxone, a 0 °C. A seguir, adicionou-se NaHSO₃ (0,50 g) dissolvido em 7 mL água destilada. Após extração da mistura resultante com diclorometano, secagem (MgSO₄) e concentração a vácuo, obteve-se um óleo amarelo (0,26 g; 93%).

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 2,12 (1H, *d*, J= 9,9 Hz); 2,73 (1H, *d*, J= 9,9 Hz); 3,12 (3H, *s*); 3,35 (1H, *s*); 3,85 (1H, *s*); 3,84 (3H, *s*); 4,22 (3H, *s*); 6,07 (1H, *m*); 6,36 (1H, *m*)

3.3.5 - Reação do aduto 97 com 3 equivalentes de metóxido de sódio.

A uma solução do aduto **97** (0,27 g; 0,89 mmol), em 7 mL de metanol absoluto, foi tratada com metóxido de sódio, preparado pela reação de metanol (3 mL) com sódio metálico (0,06 g; 2,7 mmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, por 18 h. O encerramento da reação foi feito conforme procedimento geral (Capítulo 3, item 3.3.3). Obteve-se um óleo amarelo (0,19 g), cujo espectro de RMN de hidrogênio não apresentou sinais característicos do composto **B**.

Referências Bibliográficas

- Alnabari, M.; Bittner, S., *Synthesis*, **2000**, 8, 1087-1090.
- Asolkar, R.N.; Kamat, V.P.; KirtanY, J.K.; *J.Chem.Research (S)*, **2001**, 549-550.
- Baker, W.; *J.Chem.Soc.*, **1941**, 662-670.
- Benington, F; Morin, R. D.; Clark Jr., L. C., *J.Org.Chem.*, **1955**, 20, 102-108.
- Bittner, S.; Temtsin, G.; Sasson, Y., *Synthesis*, **2000**, 8, 1084-1086.
- Bolker, H.I.; Kung, F.L.; *J.Chem.Soc.(C)*, **1969**, 2298-2304.
- Brass, K.; Köhler, L., *Ber.*, **1921**, 54, 594.
- Brass, K.; Köhler, L., *Ber.*, **1922**, 55, 2543.
- Buckley, D.; Henbest, H.B.; Slade, P., *J.Chem.Soc.(Dec)*, **1957**, 4891-4900.
- Buu-Hoi, N.P., *Bull.Soc.Chim.Fr.*, **1944**, 11, 578.
- Buu-Hoi, N.P., Royer, R.; Eckert, B., *Recueil des Trav.*, **1952**, 71, 1059.
- Buu-Hoi, N.P., Royer, R.; Hubert-Habart, M., *Recueil des Trav.*, **1954**, 73 (3), 188.
- Calandra, J.C.; Fancher, O.F.; Fosdick, L.S., *J.Dent.Res.*, **1944**, 23, 31
- Calandra, J.C.; Adams Jr, E.C., *J. Am.Chem. Soc.*, **1950**, 72, 4804.
- Carruthers, W., *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, Cambridge University Press, **1970**, 144.
- Colletti, R. F.; Stewart, M. J.; Taylor, A. E.; MacNeill, N. J.; Mathias, L. J., *J.Polym.Sci.*, **1991**, Part A, 29, 1633-1638.
- Corey, E.J.; Wu, L.I., *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35 (5), 663-664.
- Cowdrey, W.A.; Hughes, E.D.; Ingold, C.K., *J. Chem. Soc.*, **1937**, 1208-1236.
- Desimoni, G.; Tacconi, G., Barco, A.; Pollini, G.P. *Natural Products Synthesis Through Pericyclic Reactions*, ACS Monograph 180, American Chemical Society, Washington, **1983**, 203.

- Di Vitta, C.; Wladislaw, B.; Marzorati, L. *Synthetic Commun*, **2000**, 30 (18), 3413-3422.
- Dzielendziak, A.; Butler, J., *Communications*, **1989**, 643-645.
- Fieser, L.; Brown, R., *J.Am.Chem.Soc.*, **1949**, 71, 3609.
- Fickentscher, K., *Chem.Ber.*, **1969**, 102, 1739.
- Fokin, E.P.; Ryuhina, A.I.; Makshina, K.I., *Chem.Abs.*, **1963**, 60, 13221b.
- Fosdick, L.S.; Fancher, O.F.; Calandra, J.C., *Science*, **1942**, 96, 45.
- Fries, K.; Billig, K., *Ber.*, **1925**, 58, 1128.
- Fries, K.; Kerkow, F., *Justus Liebigs Ann. der Chem.*, **1922**, 427, 281.
- Fries, K.; Ochwatt, P., *Ber.*, **1923**, 56, 1291.
- Gauss, W.; Petersen, S., *Ang.Chem.*, **1957**, 69, 252.
- Gauss, W.; Heitzer, H.; Petersen, S., *Justus Liebigs Ann. der Chem.*, **1972**, 764, 131.
- Gould, E.S., *Mechanism and Structure in Organic Chemistry*, Holt, Rinehart and Winston: New York, **1962**, 270.
- Hancock, J.W.; Morrel, C.E.; Rhum, D., *Tetrahedron*, **1962**, 22, 987-988.
- Hoover, J.R.; Day, A.R., *J.Am.Chem.Soc.*, **1954**, 76, 4148.
- Huisman, H.O., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique*, **1950**, 69, 1133-1157.
- Kallmayer, H.J.; Doerr, M., *Sci.Pharm.*, **2000**, 68, 87-100.
- Katz, E.Y.; Borovkov, V.V.; Evstigneeva, R.P., *J. Electroanal. Chem.*, **1992**, 326(1-2), 197-212.
- Kitagawa, T.; Toyoda, J.; Nakasuji, K.; Yamamoto, H.; Murata, I., *Chem.Letters*, **1990**, 897-900.
- Liebermann, C., *Ber.*, **1898**, 31, 2903.
- Liebermann, C., *Ber.*, **1899**, 32, 916.

- Lindberg, B., *Svensk Kem. Tidskr.*, **1953**, 65, 113-18.
- Luckenbaugh, R.W.; Erickson, R.L., *J.Org.Chem.*, **1954**, 19, 176.
- Mehta, G.; Srikrishna, A.; Reddy, A.V.; Nair, M.S.; *Tetrahedron*, **1981**, 37 (25-N), 4543-4559.
- Michel, F., *Ber.*, **1900**, 33, 2402.
- Mukherjee, S.; Bisht, K.S.; Parmar, V.S.; Errington, W., *Acta Cryst.*, **1996** (C), 1211-1213.
- Oediger, H.; Joop, N., *Justus Liebigs Ann.der Chem.*, **1972**, 758, 1.
- Oeriu, I.; Benesch, H.; *Bull.Soc.Chim.Biol.*, **1962**, 44 (1), 91.
- Oeriu, I., *Chem.Abs.*, **1963**, 59, 6327b.
- Pérez Pla, F.; Hall, C.D.; Valero, R.; Pons, M., *J.Chem.Soc (Perkin Trans. 2)*, **1994**, 2217-2227.
- Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Butterworth-Heinemann, 4^a ed., **1996**.
- Petersen, S.; Gauss, W.; Urbschat, E., *Ang.Chem.*, **1955**, 67, 217.
- Plagemann, A., *Ber.*, **1882**, 15, 484.
- Pratt, E.F.; Rice, R.G.; Luckenbaugh, *J.Am.Chem.Soc.*, **1957a**, 79, 1212.
- Pratt, E.F.; Rice, R.G., *J.Am.Chem.Soc.*, **1957b**, 79, 5489.
- Reynolds, G.A.; VanAllan, J.A., *J.Org.Chem.*, **1964**, 29, 3591.
- Reynolds, G.A.; VanAllan, J.A.; Adel, R.E., *J.Org.Chem.*, **1965**, 30, 3819-3824.
- Russel, G.J., *J.Am.Chem.Soc.*, **1954**, 76, 6150.
- Shrestha-Dawadi, P.B.; Bittner, S.; Fridkin, M.; Rahimipour, S., *Synthesis*, **1996**, 1468-1472.
- Smith, L.I.; Austin, F.L.; *J.Am.Chem.Soc.*, **1942**, 64, 528.

- Sultan, A.A.; Soliman, A.M.; El-Shafei, K., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1995**, 101, 95-102.
- Sykes, P., *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*, 6th ed., Longman Scientific and Technical: New York, **1985**, 94.
- Trost, B.M.; Curran, D.P., *Tetrahedron Letters*, **1981**, 22(14), 1287-1290.
- Ullmann, F.; Ettisch, M., *Ber.*, **1921**, 54, 259.
- VanAllan, J.A.; Reynolds, G.A. ; Adel, R.E., *J.Org.Chem.*, **1963a**, 28, 524.
- VanAllan, J.A.; Reynolds, G.A. ; Adel, R.E., *J.Org.Chem.*, **1963b**, 28, 1019.
- VanAllan, J.A.; Reynolds, G.A., Adel, R.E., *J.Org.Chem.*, **1966**, 31, 62.
- VanAllan, J.A.; *J.Org.Chem.*, **1968**, 33(3), 1100.
- Wallenfels, K.; Draber, W., *Ber.*, **1957**, 90, 2819-32.
- Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; *Synthesis* **1983**, 464-466.
- Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1985**, 25, 147-154.
- Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Lima Netto, S.; Di Vitta, C.; *An.Acad.Brasil.Ci.* **1987a**, 59, 9-12.
- Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Lima Netto, S., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1987b**, 33, 173-177.
- Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Campos, I.P.A., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1990**, 47, 153-156.
- Wladislaw, B.; Di Vitta, C.; Marzorati, L. e Campos, I.P.A.; *J.Chem.Research (S)* **1994**, 438-439.
- Wladislaw, B.; Di Vitta, C.; Marzorati, L.; Campos, I.P.A; Lucchini, V., *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38 (15), 2625-28.
- Yuen, K.; Cheng, Z.; Cheng, C.C.; *J.Med.Chem.*, **1970**, 13 (2), 264-268.

Zee-Cheng, K.Y.; Cheng, C.C., *J.Med.Chem.*, **1970**, 13(2), 264-268.

Zincke, T.; Schmidt, M., *Justus Liebigs Ann. der Chem.*, **1895**, 286, 27.

Lista de Anexos

- 1- Espectro de RMN de hidrogênio da mistura bruta obtida da reação de **85** com dois equivalentes de metóxido de sódio
- 2- Espectro de RMN de hidrogênio de aduto **89**
- 3- Espectro de RMN de hidrogênio das primeiras frações eluídas da coluna cromatográfica durante a separação dos componentes da reação de **85** com dois equivalentes de metóxido de sódio
- 4- Espectro de RMN de hidrogênio das últimas frações eluídas da coluna cromatográfica durante a separação dos componentes da reação de **85** com dois equivalentes de metóxido de sódio
- 5- Cromatograma da mistura de reação entre cloranil e metanol, na presença de KF-obtido a 180 °C
- 6- Espectro de RMN de hidrogênio do produto de reação entre *p*-benzoquinona e paraformaldeído
- 7- Espectro de RMN de hidrogênio do produto de redução da 2,5-dimetóxi-*p*-benzoquinona
- 8- Espectro de RMN de hidrogênio do produto de cloração do 1,4-dimetóxi-2,5-di-hidróxi-benzeno
- 9- Espectro de RMN de ^{13}C do produto de cloração do 1,4-dimetóxi-2,5-di-hidróxi-benzeno
- 10- Espectro de RMN de hidrogênio do produto de metilação do 1,2,3-tri-hidróxi-benzeno
- 11- Espectro de RMN de hidrogênio do produto de oxidação do 1,2,3-trimetóxi-benzeno

- 12- Espectro de RMN de hidrogênio do produto de cloração da 2,6-dimetóxi-*p*-benzoquinona
- 13- Espectro de RMN de ^{13}C do produto de cloração da 2,6-dimetóxi-*p*-benzoquinona
- 14- Espectro de RMN de hidrogênio do aduto **97**
- 15- Espectro de RMN de hidrogênio do aduto **98**
- 16- Espectro de RMN de hidrogênio do produto de reação do aduto **89** com 2 equivalentes de metóxido de sódio
- 17- Espectro de RMN de hidrogênio do produto de reação do aduto **85** com 4 equivalentes de metóxido de sódio
- 18- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **B**
- 19- Espectro de nOesy do composto **B**
- 20- Espectro de nOesy do aduto **97**
- 21- Espectro de nOesy do aduto **98**
- 22- Espectro de RMN de hidrogênio do composto **B-SPh**
- 23- Espectro de RMN de hidrogênio do composto **B-SMe**
- 24- Espectro de RMN de hidrogênio do produto de oxidação do composto **B-SMe**
- 25- Espectro de RMN de hidrogênio do aduto **101**
- 26- Espectro de RMN de ^{13}C do aduto **101**
- 27- Espectro de RMN de hidrogênio do composto **C**
- 28- Espectro de RMN de hidrogênio do composto **D**
- 29- Espectro de RMN de hidrogênio da mistura reacional bruta entre o aduto **85** e fenóxido de sódio em metanol
- 30- Espectro de RMN de hidrogênio do produto de reação entre o aduto **85** e fenóxido de sódio, em THF

31- Espectro de RMN de hidrogênio do aduto **104**

32- Espectro de RMN de hidrogênio do aduto **105**

33- Súmula Curricular