BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo
2008

Universidade de São Paulo

Instituto de Química

Síntese e estudos de Diels-Alder de 2-sulfinil-3,6-dimetil-1,4-benzoquinonas visando a síntese de precursores enantiopuros do hirsuteno

Tese de Doutorado

Andrea Luzia Ferreira de Souza

Prof. Dr. Claudio Di Vitta

Orientador

São Paulo

2004

Síntese e estudos de Diels-Alder de 2-sulfinil-3,6-dimetil-1,4-benzoquinonas visando a síntese de precursores enantiopuros do hirsuteno"

ANDRÉA LUZIA FERREIRA DE SOUZA

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química - Área: Química Orgânica.

Aprovado (a) por:

Prof. Dr. CLAUDIO DI VITTA
IQ – USP
(Orientador e Presidente)

Prof. Dr. MASSUO JORGE KATO
IQ – USP

Profa. Dra. DAISY DE BRITO REZENDE
IQ – USP

Prof. Dr. JOSÉ RICARDO ROMERO
FFCLRP - USP

Profa. Dra. ROSSIMIRIAM PEREIRA DE FREITAS GIL
UFMG

SÃO PAULO
21 DE MAIO DE 2004

Dedico esta tese a minha mãe, Marlene, in Memorian.

Agradeço e dedico esta tese aos meus padrinhos,
Neuza e Ribas, por todo carinho e apoio de sempre
que vocês tem me dado ao longo desses anos. Amo vocês!

Um dia me disseram,que as nuvens não eram de algodão

Um dia me disseram, que os ventos as vezes erram a direção

E tudo ficou tão claro,um intervalo na escuridão

Uma estrela de brilho raro,um disparo para um coração

A vida imita o vídeo,garotos inventam um novo inglês

Vivendo num país sedento,Um momento de embriaguez

Somos quem podemos ser,Sonhos que podemos ter

Um dia me disseram,quem eram os donos da situação

Sem querer eles me deram,as chaves que abrem esta prisão

E tudo ficou tão claro,o que era raro ficou comum

Como um dia depois do outro,como um dia, um dia comum

A vida imita o vídeo,garotos inventam um novo inglês

Vivendo num país sonolento,um momento de embriaguez

Somos quem podemos ser,Sonhos que podemos ter.

(Humberto Gessinger)

O pessimista queixa-se do vento, o otimista espera que ele mude e o realista ajusta as velas.

(Willian George Ward)

Ao Prof. Claudio, meu orientador, tenho muito a agradecer, mas poucas linhas não vão expressar meu agradecimento, a admiração que tenho pó você, pessoa excelente, profissional mais do que competente e professor atencioso. Muito obrigada é pouco!

A Prof[a]. Helena Ferraz, pela oportunidade de ingressar no IQ da USP através do seu laboratório, o qual aprendi bastante.

A Prof[a]. Liliana, a pessoa mais simpática e prestativa de todo o Instituto, além de uma admirável professora. Muito obrigada!

Ao Prof. Ivan, pelo interesse e a colaboração em relação a alguns espectros de RMN.

Aos amigos do bloco 5; Aos Di Vitta, J. Eduardo (Edu), um amigão dentro e fora do laboratório, Tatiana (Tati), muito obrigada pela ajuda, que foi fundamental, durante o estágio e continue assim, simpática e esperta, você tem um belo futuro pela frente, as ex-estagiárias, Eliane (Eli) e Fabíola, agradáveis companhias em seus tempos; aos Wladislaw, Mauro e Biaggio, companheiros de laboratório, troca de idéias, químicas ou não, o importante foi que tivemos um ótimo convívio; aos Olivato, Alessandro, obrigada mesmo, pelas muitas vezes em que me ajudou, seja com reagente, vidraria ou equipamento, e a Adriana, Elisângela e o Nelson, valeu, pessoal! E por

último, aos Marzorati, que já são como se fossem da família Di Vitta, Giovana (Gi) e Eduardo (Du), muito obrigada por tudo, pela amizade, força e tudo mais, e Paty Di Vitta, que não é mais da família mas é como se fosse. Obrigada de coração, pessoas que não vou esquecer jamais!

Aos amigos do lab da Profª. Helena Ferraz, Marta, Luiz S., Luiz F., Miriam, Luiz R., Fernando, D. Rosinha – gracinha de pessoa – Fernanda, Andréa e Tiago, que cultivei uma bela amizade e o querido Joaquim, que não vou esquecer como me ajudou no início do Doutorado e mesmo depois, quando não estava mas no lab. 11. Valeu pela companhia no laboratório, aprendi um pouco e dei muitas risadas com vocês.

Aos funcionários do bloco 5, Ênio, Laerte, Nilza e Sandra, obrigada, sem vocês, pessoas prestativas e simpáticas, as coisas não funcionariam tão bem.

Aos amigos da Pós, colegas de curso, muito estudo, bate-papo no corredor, quer dizer, troca de idéias, e principalmente pelas "baladinhas".

As amigas, Adriana Velosa, Andréa Aguilar, Fernanda "bombom", Geise Ribeiro, Giovana Cappio, Sandra Maria e Andréa Quintão, sem vocês, com certeza, eu acharia São Paulo um saco! Conquistei um time de amigas, que pretendo levar comigo pra sempre! Obrigada, meninas, pela força e pela amizade sincera.

A *panela*, Ana Paula, André e Roberto (Beto), chegamos juntos até aqui, isso me alegra muito, apesar de nossos caminhos terem se dispersado um pouco, terei vocês comigo para sempre no meu coração, em especial, o Beto, que é mais que um amigo, um irmão. Amo vocês!

A amiga Mabel, que posso contar sempre, nas horas alegres, e nas tristes também. A nossa amizade é um dos bens mais preciosos que tenho comigo.

A minha família, pelo apoio e carinho de sempre e a mais nova "pimentinha" (minha afilhada) da casa, pela alegria e meiguice que nos contagia.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

Siglas e abreviações

Resumo

Abstract

1-Introdução.....1

1.1- 1,4-Quinonas em produtos naturais.....1

1.2- A reação de Diels-Alder 2

1.2.1- Reações de Diels-Alder de benzoquinonas com dienos não sililados.....6

1.2.2- Reações de Diels-Alder de 1,4-benzoquinonas utilizando dienos sililados.....23

1.2.3- Reações de Diels-Alder utilizando juglona como dienófilo.....33

1.2.4- Reações de Diels-Alder utilizando outras naftoquinonas.....38

1.3- Grupo sulfinila como auxiliar quiral em reações de Diels-Alder.....54

2-Objetivo.....62

3- Resultados e Discussão.....66

3.1- Obtenção das quinonas sulfiniladas.....66

3.2- Estudo das reações de Diels-Alder entre ciclopentadieno e as quinonas (±)-**279a-d.**.....70

3.3- Reação de fotociclização dos adutos de Diels-Alder.....82

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

3.4- Estudo de dessulfurização dos adutos de Diels-Alder..... .88

3.4.1- Reação de dessulfurização utilizando Ni_2B.....89

3.4.2- Reação de dessulfurização utilizando Al-Hg.....91

3.4.3- Reação de dessulfurização utilizando *n*-Bu_3SnH e AIBN.....93

3.4.4- Reação de dessulfurização utilizando Ni-Ra.....98

3.4.5- Reação de dessulfurização utilizando SmI_2.....100

3.5- Obtenção dos adutos de Diels-Alder enantiopuros.....102

4- Conclusão.....107

5-Parte Experimental.....110

5.1- Preparação dos reagentes.....111

5.1.1- Preparação do Sal de Fremy (Nitrosodissulfonato de potássio $NO(SO_3K)_2$).....111

5.1.3- *i*-propil dissulfeto (**310**).....112

5.1.4- cloreto de *i*-propilsulfinila ((±)-**311**).....112

5.1.5- (+)-(*R*)-*i*-propilssulfinato de DAG ((+)-**308**).....113

5.2- Preparação das quinonas sulfiniladas.....114

5.2.1- 2,5-dimetil-benzoquinona (**61**).....114

5.2.3- 2,5-dimetil-1,4-dimetóxi-benzeno (**283**).....115

5.2.4- 2-bromo-3,5-1,4-dimetóxi-benzeno (**284**).....116

5.2.5- 2-bromo-3,5-dimetil-hidroquinona (**286**).....118

5.2.6- 2-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dimetil-1,4-dimetóxi-benzeno (**285**).....119

5.2.7- 2-(*i*-propilsulfinil)-3,6-dimetil-1,4-dimetóxi-benzeno (**313**).....122

5.2.8- 2-(*p*-tolilsulfanil)-3,6-dimetil-hidroquinona (**287a**)..... 124

5.2.9- 2-(*t*-butilsulfanil)-3,6-dimetil-hidroquinona (**287b**).....125

5.2.10- 2-(*i*-butilsulfanil)-3,6-dimetil-hidroquinona (**287c**).....126

5.2.11- 2-(*i*-propilsulfanil)-3,6-dimetil-hidroquinona (**287d**).....127

5.2.12- (±)-2-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dimetil-hidroquinona (**288a**).....128

5.2.13- (±)-2-(*p*-tolilsulfonil)-3,6-dimetil-hidroquinona (**300**).....129

5.2.14- (±)-2-(t-butilsulfinil)-3,6-dimetil-hidroquinona (**288b**).....130

5.2.15- (±)-2-(*i*-butilsulfinil)-3,6-dimetil-hidroquinona (**288c**).....131

5.2.16- (±)-2-(*i*-propilsulfinil)-3,6-dimetil-hidroquinona (**288d**).....132

5.2.17- 2-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dimetil-benzoquinona (**279a**).....133

5.2.18- (±)-2-(*t*-butilsulfinil)-3,6-dimetil-benzoquinona (**279b**).....135

5.2.19- (±)-2-(*i*-butilsulfinil)-3,6-dimetil-benzoquinona (**279c**).....136

5.2.20- 2-(*i*-propilsulfinil)-3,6-dimetil-benzoquinona (**279d**).....137

5.2.21- 2-(*p*-tolilsulfanil)-3,6-dimetil-benzoquinona (**299**)..... 139

5.2.22- (±)-2-(*p*-tolilsulfonil)-3,6-dimetil-benzoquinona (**301**).....140

5.2.23- Tentativa de obtenção de 2-(2-metóxi-naftilsulfinil)-3,6-dimetil-hidroquinona (**290**).....141

5.3- Obtenção dos adutos de Diels-Alder.....142

5.3.1-(±)-(4aR,5S,8R,8aS,*SS*)-3,8a-dimetil-2-(*p*-tolilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**291a**) e (±)-(4aS,5R,8S,8aR,SS)-3,8a-dimetil-2-(*p*-tolilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**292a**).....143

5.3.2-(4aS,5R,8S,8aR,SS)-3,8a-dimetil-4a-(*p*-tolilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**293a**).....145

5.3.3-(±)-(4aR,5S,8R,8aS,*SS*)-3,8a-dimetil-2-(*t*-butilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**291b**) e (±)-(4aS,5R,8S,8aR,SS)-3,8a-dimetil-2-(*t*-butilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**292b**)....147

5.3.4-(±)-(4aR,5S,8R,8aS,*SS*)-3,8a-dimetil-2-(*i*-butilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**291c**) e (±)-(4aS,5R,8S,8aR,SS)-3,8a-dimetil-2-(*i*-butilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**292c**)....149

5.3.5-(±)-(4aS,5R,8S,8aR,*SS*)-3,8a-dimetil-4a-(*i*-butilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**293c**) 152

5.3.7-(±)-(4aR,5S,8R,8aS,*SS*)-3,8a-dimetil-2-(*i*-propilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**291d**) e (±)-(4aS,5R,8S,8aR,SS)-3,8a-dimetil-2-(*i*-propilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**292d**)....153

5.3.8-(±)-(4aS,5R,8S,8aR,SS)-3,8a-dimetil-2-(*p*-tolilsulfanil)-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**297**)....156

5.3.9-(±)-(4aR,5S,8R,8aS,*SS*)-3,8a-dimetil-2-(*p*-tolilsulfonil)-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**302**) e (±)-(4aS,5R,8S,8aR,SS)-3,8a-dimetil-2-(*p*-tolilsulfonil)-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**303**)....157

5.4- Reação de fotociclização....159

5.4.1- (±)-composto gaiola (**64**)....160

5.5- Reações de dessulfurização....161

5.5.1- Procedimento geral para dessulfurização usando Ni_2B....161

5.5.2- Procedimento geral para dessulfurização usando Bu_3SnH / AIBN....161

5.5.3- Procedimento geral para dessulfurização usando Al-Hg....162

5.5.4- Procedimento geral para dessulfurização usando Ni-Ra....162

5.5.5- Tentativa de dessulfurização com SmI_2....163

5.5.6-(±)-(4aR,5S,8R,8aS,*SS*)-3,8a-dimetil-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**304**)....164

5.5.7-(±)-(4aR,5S,8R,8aS,*SS*)-3,8a-dimetil-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**305**)....166

5.5.8-(±)-(4aR,5S,8R,8aS,*SS*)-3,8a-dimetil-2-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**307**)....168

5.5.9-(4aS,5R,8S,8aR,*SS*)-3,8a-dimetil-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**63**)....169

5.510--(4aS,5R,8S,8aR,*SS*)-3,8a-dimetil-2-hidróxi-4a,5,8,8a-tetraidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**306**)....173

6-Espectros....176

6.1-Espectro n^0 1....176

6.2-Espectro n^0 2....177

6.3-Espectro n^0 3....178

6.4-Espectro n^0 4....179

6.5-Espectro n^0 5....180

6.6-Espectro n^0 6....181

6.7-Espectro n^0 7....182

6.8-Espectro n^0 8.....183

6.9-Espectro n^0 9.....184

6.10-Espectro n^0 10.....185

6.11-Espectro n^0 11.....186

6.12-Espectro n^0 12.....187

6.13-Espectro n^0 13.....188

6.14-Espectro n^0 14..... 189

6.15-Espectro n^0 15.....190

6.16-Espectro n^0 16.....191

6.17-Espectro n^0 17.....192

6.18-Espectro n^0 18.....193

6.19-Espectro n^0 19.....194

6.20-Espectro n^0 20.....195

6.21-Espectro n^0 21.....196

6.22-Espectro n^0 22.....197

6.23-Espectro n^0 23.....198

6.24-Espectro n^0 24.....199

6.25-Espectro n^0 25.....200

6.26-Espectro n^0 26.....201

6.27-Espectro n^0 27.....202

6.28-Espectro n^0 28.....203

6.29-Espectro n^0 29.....204

7- *Curriculum vitae*.....205

AIBN – 2,2' –azobis(*iso*butironitrila)

$BF_3.Et_2O$ – trifluoreto de boro dietil eterato

^{13}C-RMN – ressonância magnética nuclear de carbono

CAN – nitrato de amônio e cério (IV)

CCD – cromatografia em camada delgada

CGL – cromatografia em fase gasosa

CTF – catálise de transferência de fase

d – dubleto

DAG – acetona-*D*-glucose

DBU – diazabicicloundeceno

dd – duplo dubleto

DDQ – diclorodicianobenzoquinona

DNA – ácido desóxiribonucléico

ee – excesso enantiomérico

Equiv. – equivalente

^{1}H-RMN – ressonância magnética nuclear de hidrogênio

HOMO – highest occupied molecular orbital

IV – infravermelho

J – constante de acoplamento

LDA – diisopropilamideto de lítio

Lit. – literatura

LUMO – lowest unoccupied molecular orbital

m – multipleto

***m*CPBA** – ácio *m*-cloroperbenzóico

NBS – *N*-bromossuccinimida

***n*-BuLi** – *n*-butil lítio

Ni-Ra – níquel de Raney

NOE – nuclear overhouser effect

P.E. – ponto de ebulição

P.F. – ponto de fusão

PCC – cloro cromato de piridínio

q - quarteto

s – singleto

SIDA (AIDS) – síndrome da imunodeficiência adquirida

t – tripleto

TBDMS - tributildimetilsilano

THF – tetrahidrofurano

TMS – tetrametilsilano

TMSCl – cloreto de trimetil silício

δ – deslocamento químico

Foram preparadas algumas 2-sulfinil-3,6-dimetil-1,4-benzoquinonas racêmicas (contendo substituintes *p*-tolila, *terc*-butila, *iso*-butila e *iso*-propila ligados ao enxofre) e estudadas as suas reações de Diels-Alder com ciclopentadieno, sob condições térmicas e catalíticas. Com estes estudos foi constatada a habilidade destas quinonas em gerar majoritariamente certos tipos de adutos, dependendo das condições utilizadas. Na ausência de catalisadores, formaram-se principalmente os adutos resultantes da aproximação do ciclopentadieno sobre a dupla C-C não sulfinilada, pela face da quinona para a qual não está voltado o par de elétrons do enxofre, quando a ligação C-S se encontra na conformação *s-cis*. O uso de $BF_3.Et_2O$ provocou uma inversão da face atacada, mas manteve a quimiosseletividade observada na ausência deste catalisador. Já, pelo emprego de $ZnBr_2$, houve preferência do ataque do ciclopentadieno sobre a dupla C-C da quinona sulfinilada. As conclusões de tal estudo permitiram selecionar as condições a serem utilizadas para a obtenção de certos adutos com vistas a serem estes depois empregados para a síntese de um precursor enantiopuro do hirsuteno.

Os trabalhos prosseguiram com ensaios para se determinar a melhor forma de obtenção de tal precursor:

i) fotoisomerização a compostos gaiola seguida de dessulfurização ou

ii) remoção do enxofre do aduto de Diels-Alder e fotociclização do produto dessulfurizado.

A reação de fotociclização do aduto de Diels-Alder formado pela reação do dieno sobre a dupla sulfinilada da quinona gerou o composto-gaiola dessulfurizado e também um novo aduto, cuja estrutura supõe-se ser a de uma enodiona hidroxilada, mas de configuração *trans* entre os anéis. Pela rota dessulfurizante ii), o mesmo composto foi obtido quando se empregou o hidreto de tributilestanho/AIBN, também ao lado do composto-gaiola.

As melhores condições para a obtenção de um precursor do hirsuteno enantiopuro foram estabelecidas como sendo aquelas que seguem a rota ii), isto é, dessulfurização do aduto de Diels-Alder resultante do ataque do ciclopentadieno sobre a dupla não sulfinilada, em condições catalíticas (BF_3Et_2O), quando o grupo sulfinila ligado à quinona está com a configuração *S* e contém um substituinte *iso*-propila, seguida de fotociclização do aduto sem enxofre.

Abstract

Some racemic 2-tolyl- or 2-alkylsulfinyl-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinones (alkyl is *terc*-butyl or *iso*-butyl or *iso*-propyl) were prepared and submitted to the Diels-Alder reactions with cyclopentadiene, under thermal or catalytic conditions. It was verified that the sulfinyl group is able to control the chemo- and diasterofaciaselectivity, giving rise to different adducts, depending on the reactions conditions. In the absence of catalyst, the above mentioned quinones underwent cycloaddition mainly on the non-sulfinylated quinoidic C-C double bond. The resulting adducts arised from the approach of diene from the more hindered face of the quinone, ie that one where the lone pair at sulfur is not located on, when the C-S bond is in a *s-cis* conformation. The use of $BF_3.Et_2O$ diverted the cycloaddition to the other face, but kept the same chemoselectivity. When $ZnBr_2$ was employed, the chemoselectivity was reversed, being the sulfinylated C-C double bond preferentially attacked by cyclopentadiene. The conclusions which arised from this study allowed the selection of the best set of conditions for obtaining the structurally more adequate sulfinyl-Diels-Alder adducts for the synthesis of enantiomerically pure hirsutene.

Two pathways were assayed in order to transform the sulfinylated Diels-Alder adducts into a structurally closely related precursor of hirsutene:
i) photoisomerization of the above mentioned Diels-Alder adducts followed by desulfurization of the resulting cage-compounds or
ii) removal of the sulfurated moiety from the sulfinyl-Diels-Alder adducts followed by photocyclization.

Irradiation of the Diels-Alder adduct containing a sulfinyl group at the ring junction led to the desired sulfur-free cage-compound in amixture with other product. The proposed structure for this new compound is based on a Diels-Alder adduct with a *trans* configuration, with an hydroxyl group linked to the enedionic system. This same compound was obtained, in amixture with the sulfur-free Diels-Alder adduct, when route ii) was tested using tributyltin hydride/AIBN as desulfurizating agent.

In summary, the best conditions for the synthesis of an enantiomerically pure precursor of hirsutene is desulfurization of the Diels-Alder adduct resulting from the $BF_3.Et_2O$ catalysed cycloaddition between the cyclopentadiene and 2-(*SS*)-*iso*-propylsulfinyl-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone, followed by photoisomerization of the sulfur-free product.

Introdução

1.1. 1,4-Quinonas em produtos naturais

A síntese de quinonas é um assunto que sempre desperta interesse porque as sub-unidades quinoídicas estão contidas em um número significativo de produtos naturais biologicamente importantes[1]. Compostos quinoídicos sintéticos e naturais são conhecidos por possuírem uma variedade de propriedades tais como atividade antibacteriana, antifúngica, antiprotozoária e antitumoral, além de inibirem a transcriptase reversa do vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1[2,3,4,5,6,7,8]. Alguns destes efeitos farmacológicos têm sido atribuídos aos danos causados no DNA pela ação de ânions-radicais intermediários formados através da biorredução do núcleo quinoídico[9].

A seguir, apresentaremos um apanhado da literatura somente sobre as sínteses de produtos naturais envolvendo núcleos quinoídicos como materiais de partida, em processos de cicloadição do tipo $4\pi + 2\pi$ (Diels-Alder), excluindo-se todos aqueles de outros tipos.

---

[1] Thomson, R. H.; *Naturally ocurring quinones III. Recent advances*, Chapman e Hall, Londres e Nova York, **1987**
[2] Liu, W. C.; Parker, W. L.; Slusarchyk, D. S.; Greenwood, G. L.; Graham, S. F. e Meyers, S. F.; *J. Antibiot.*, 23, 437, **1970**
[3] Croft, S. L.; Evans, A T.; Neal, R. A; *Ann. Trop. Med. Parasitol.*,79, 651, **1985**
[4] Wright, C. W. e Phillipson, J. D.; *Phytother. Res.*, 4, 127, **1990**
[5] Ribeiro-Rodrigues, R.; Santos, W. G.; Oliveira, A B.; Snieckus, V.; Aani, C. L. e Romanha, A J.; *Biiorg. Med. Chem. Lett.*, 5, 1509, **1999**
[6] De Riccardis, F.; Izzo, I.; Di Filippo, M.; Sodano, G.; D'Acquisto, F. e Carnuccio, R.; *Tetrahedron*, 53, 10871, **1997**
[7] Batke, E.; Ogura, R.; Vaupel, P.; Hummel, K.; Kallinowski, F.; Gasic, M. J.; Schröder, H. C. e Müller, W. E.; *Cell Biochem. Funct.*, 6, 123, **1988**
[8] Loya, S.; Tal, R.; Kashman, R. Y. e Hizi, A; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34, 2009, **1990**
[9] Hertzberg, R. P. e Dervan, P. B.; *Biochemistry*, 23, 3934, **1984**

1.2. A reação de Diels-Alder

A reação de Diels-Alder é um caso específico de cicloadição do tipo $2\pi + 4\pi$, no qual a formação das novas ligações C-C se dá de forma suprafacial entre as duas moléculas no processo[10]. O sistema 4π é propiciado por um dieno conjugado enquanto o 2π é parte do dienófilo, que na maioria das vezes é uma ligação dupla mas também pode ser uma tripla[11].

Cabe mencionar que as reações de Diels-Alder não estão restritas apenas à formação de novas ligações C-C, ainda que esta seja uma de suas maiores qualidades. São também conhecidas muitas reações nas quais se utilizaram heterodienófilos e se formaram novas ligações do carbono com nitrogênio[12], oxigênio[13] e enxofre[14].

Tanto as reações de Diels-Alder inter- como as intramoleculares têm sido amplamente utilizadas em síntese orgânica, devido à versatilidade e alto controle regio- e estereosseletivo na formação dos sistemas cíclicos de seis membros, nos quais podem, em apenas uma só etapa, ser gerados até quatro centros estereogênicos.

As regio- e diastereosseletividades da cicloadição de Diels-Alder são facilmente racionalizadas pelo exame dos orbitais moleculares de fronteira

---

[10] Woodward, R. B. e Hoffmann, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 8, 781, **1969**
[11] Carruthers, W.; *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Volume 8, Pergamon Press, **1991**
[12] Oppolzer, W.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 11, 1031, **1972**
[13] a) Weinrab, S. M. e Staib, R. R.; *Tetrahedron*, 39, 3087, **1982**; b) Weinrab, S. M. e Lewin, J. J.; *Heterocycles*, 12, 949, **1979**
[14] a) Vijas, D. M. e Hay, G. W.; *Can. J. Chem.*, 49, 3755, **1971**; b) Vedejs, E.; Arnost, M. J.; Dolphin, J. M. e Eustache, J.; *J. Org. Chem.*, 45, 2601, **1980**

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

(FMO)[15] do dieno e dienófilo. Orbitais de fronteira são os orbitais moleculares de ocupação mais alta (HOMO) e de ocupação mais baixa (LUMO). Woodward e Hoffmann[16] racionalizaram, em 1965, que se a cicloadição é concertada, durante uma reação de Diels-Alder normal, o HOMO do dieno interage em fase (sobreposição construtiva) com o LUMO do dienófilo.

Baseado na teoria da perturbação, Klopman[17] e Salem[18] descreveram uma expressão para energia ganha quando os orbitais de um reagente interagem com aqueles do outro. Existem três termos que contribuem para a mudança de energia: o primeiro corresponde a uma repulsão (orbitais ocupados do dieno repelem os orbitais ocupados do dienófilo), o segundo termo é a repulsão e atração de Coulomb (importante para reações iônicas) e o terceiro é a interação de todos os orbitais cheios com todos os orbitais vazios de simetria correta (especialmente o HOMO do dieno interagindo com o LUMO do dienófilo que faz a maior contribuição).

As estereoquímicas dos adutos obtidos nas reações de Diels-Alder, podem ser previstas tendo como base as duas regras empíricas formuladas por Alder e Stein. De acordo com a primeira delas, o princípio *cis*, a estereoquímica relativa dos substituintes em ambos, dienófilo e o dieno, fica retida no aduto. Um dienófilo com substituintes *trans* originará um aduto em que a relação *trans* de tais substituintes será mantida, enquanto um dienófilo dissubstituído *cis* formará um aduto em que os substituintes permanecerão

---

[15] Fukui, K.; *Acc. Chem. Res.*, 4, 57, **1971**
[16] Woodward, R. B. e Hoffmann, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 4388, **1965**
[17] Klopman, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 223, **1968**
[18] Salem, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 543, **1968**

cis, um em relação ao outro. Similarmente com os dienos, a configuração relativa dos substituintes nas posições 1,4 ficará retida no aduto; um dieno *trans*, *trans*-1,4-dissubstituído fornecerá adutos em que os tais substituintes estarão do mesmo lado do plano do anel formado; um dieno *cis-trans*-dissubstituído dará adutos com tais substituintes em *trans*. Tais fatos podem ser compreendidos com base na suprafacialidade da Diels-Alder.

A estereoquímica dos adutos também pode ser prevista pela segunda regra, o princípio *endo* formulado por Alder. Não somente as ligações duplas que realmente tomam parte na adição são importantes, mas também as ligações π de grupos ativantes ligados ao dienófilo. A regra parece ser aplicável somente para a adição de dienófilos cíclicos a dienos cíclicos. Nas reações de adição de dienos e dienófilos de cadeia aberta o aduto *endo* é o principal produto em temperatura moderada, mas na maioria dos casos a quantidade de isômero *exo* aumenta com a temperatura. O diastereoisômero *endo* é menos estável termodinamicamente (por causa das repulsões estéricas) que o isômero *exo*. O isômero *endo* é dito ser formado por controle cinético e o isômero *exo* é formado pelo controle termodinâmico.

Quanto à orientação, na adição de dienófilos a butadienos 1-substituídos o aduto (1,2)-'*orto*' é favorecido, independentemente da natureza eletrônica do substituinte. Similarmente, na adição de dienófilos a butadienos 2-substituídos o aduto (1,4)-'*para*' é formado predominantemente, independentemente da natureza eletrônica do substituinte. Com o uso de catalisador ácido de Lewis, a proporção de aduto '*para*' formado aumenta. A estereosseletividade entre *endo:exo* aumenta se um catalisador de Lewis é empregado.

INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

Uma explicação aceitável para uma regiosseletividade pode ser providenciada pelo exame do orbital de fronteira do dieno e do dienófilo. Se não há catalisador presente e há um efeito forte de solvente, um fator-chave para orientar a direção da cicloadição é o tamanho do coeficiente sobre os átomos individuais que estão formando as novas ligações. As novas ligações são formadas, preferencialmente, quando se sobrepõem os átomos com coeficientes "grande-grande" e "pequeno-pequeno" (regra de Houk[19]).

O uso de quinonas como dienófilos em reações de Diels-Alder, tanto em estudos mecanísticos como sintéticos, tem se mostrado bastante vasto[20]. No que tange ao uso de quinonas na síntese de produtos naturais, bons exemplos recentes podem ser encontrados na obtenção das estruturas policíclicas naturais das anguciclinonas[21] e [5]helicenoquinonas[22].

A seguir, iniciaremos uma revisão bibliográfica cronológica sobre 1,4-quinonas em reações de Diels-Alder na formação de produtos naturais. Os tópicos estão assim divididos: i) reações de Diels-Alder envolvendo 1,4-benzoquinonas e dienos não-sililados ii) reações de Diels-Alder envolvendo 1,4-benzoquinonas e dienos sililados, iii) reações de Diels-Alder utilizando 1,4-naftoquinonas como dienófilo e iv) uso do grupo sulfinila como auxiliar quiral, em reações de Diels-Alder.

---

[19] Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 4092, **1973**

[20] a) Finley, K. T.; *The Chemistry of Quinonoid Compounds*, Part 2, Chap. 17, 986, S. Patai, **1974**; b) Desimoni, G; Tacconi, G.; Barco, A. e Pollini, G. P.; *Natural Products Synthesis Through Pericyclic Reactions*, Chap. 5, ACS, **1983**

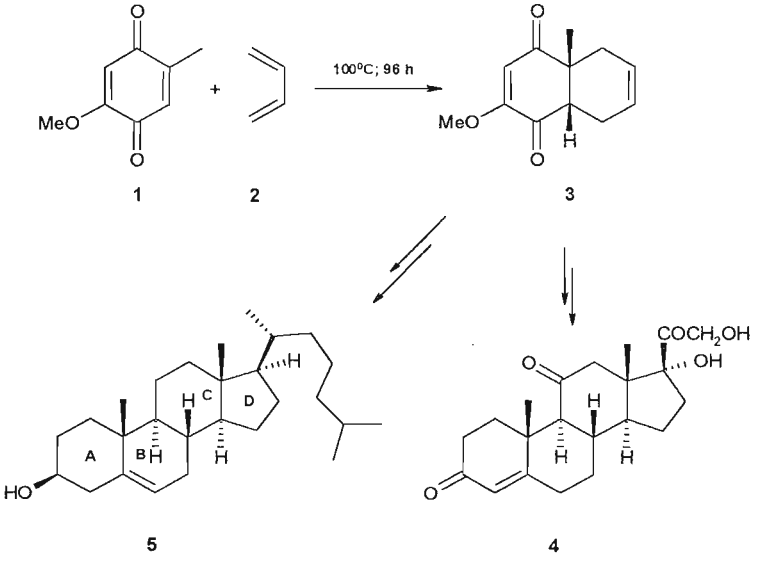
[21] a) Carreño, M. C.; Urbano, A. e Fischer, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 36, 1621, **1997**; b) Carreño, M. C.; Urbano, A. e Di Vitta, C.; *Chem. Commun*, 817, **1999**; c) Carreño, M. C.; Urbano, A. e Di Vitta, C., *Chem. Eur. J.*, 6, 906, **2000**

[22] a) Carreño, M. C.; Urbano, A e Sanches, R. H.; *J. Org. Chem.*, 64, 1387, **1999**; b) Carreño, M. C.; Cerrrada, S. G. e Urbano, A; *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 7929, **2001**

1.2.1. Reações de Diels-Alder de benzoquinonas com dienos não sililados

Em 1952, Woodward e colaboradores[23] sintetizaram, na sua forma racêmica, alguns esteróides de ocorrência natural. A primeira etapa foi uma reação de Diels-Alder entre a 5-metil-2-metóxi-1,4-benzoquinona (**1**) e o butadieno (**2**) para formar o aduto **3** que dá origem aos anéis C e D substituídos dos esteróides. Esta reação rendeu o produto do ataque do dieno na dupla metilada, que é menos desativada que a metoxilada (Esquema 1). A partir do aduto **3** pôde ser obtida uma série de esteróides tais como a progesterona, a desóxicorticosterona, a testosterona, a androsterona, a cortisona (**4**) (que é o membro chave da classe) e o colesterol (**5**), uma molécula com seis centros quirais.

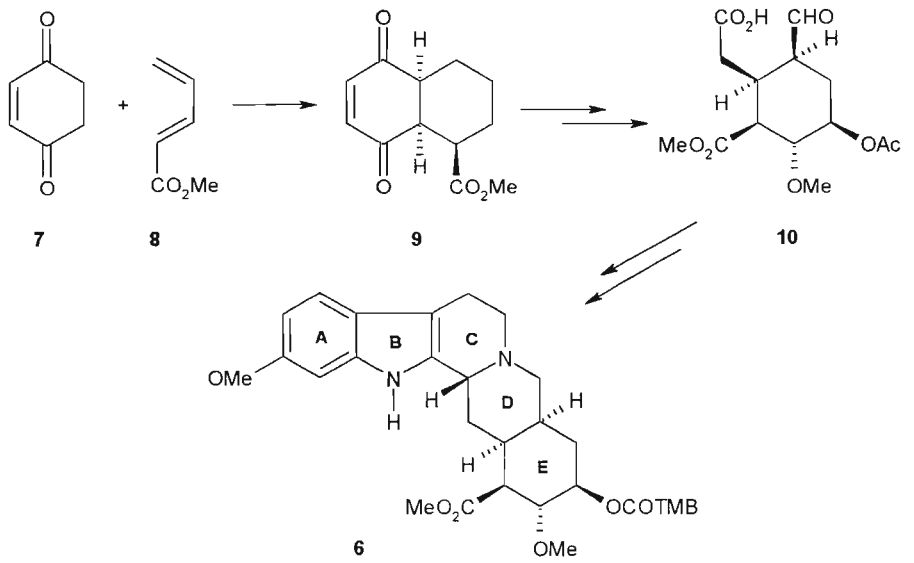
Esquema 1



[23] Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 4223, **1952**

Em 1958, a (±)-reserpina (**6**) foi também sintetizada pelo grupo de Woodward[24] (Esquema 2). Na primeira etapa, a reação da 1,4-benzoquinona (**7**) com o ácido vinilacrílico (**8**) resultou no aduto **9**, que foi em seguida transformado no intermediário **10**, que faz parte do anel E da molécula da reserpina. A importância da reação de Diels-Alder na primeira etapa da reação está na definição das configurações dos centros estereogênicos do aduto formado. O composto **10**, que constitui a parte mais funcionalizada da molécula, manteve a configuração formada no aduto **9**, com os hidrogênios da junção dos anéis em *cis* e em outro lado do plano em relação aos grupos carboxilados.

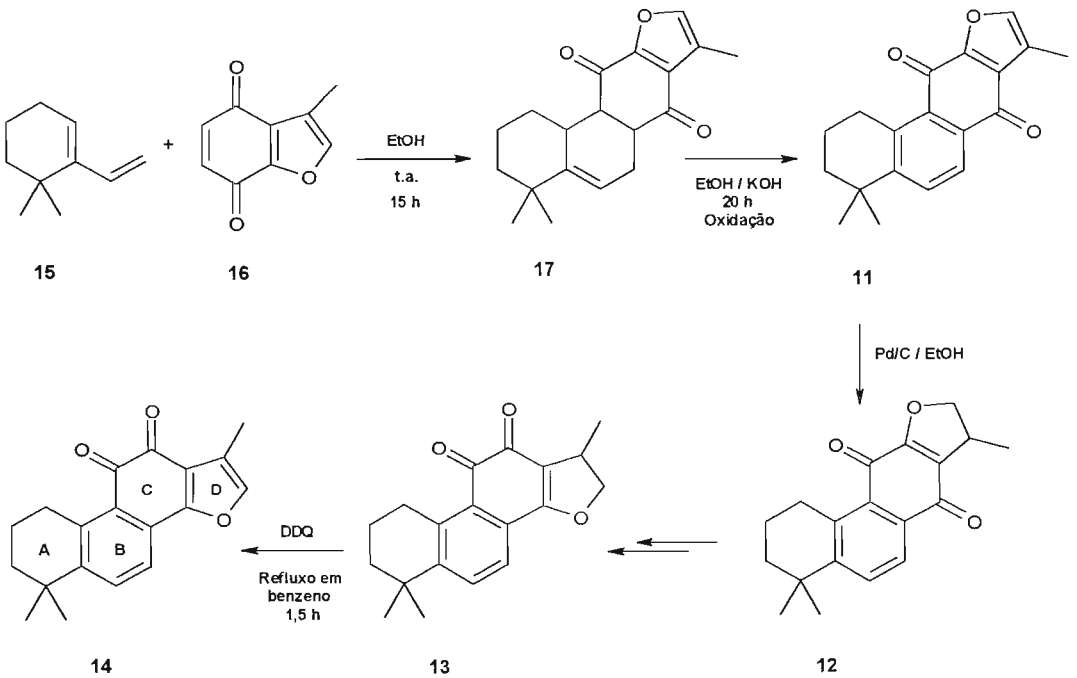
Esquema 2



[24] Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J. e Kierstead, R. W.; *Tetrahedron*, 2, 1, **1958**

Em 1969, Nouye e Karisawa[25] obtiveram quatro tanshinonas, que são pigmentos isolados das raízes da *Salvia miltiorrhiza*: a isotanshinona II (**11**), a (±)-isocriptotanshinona (**12**), a (±)-criptotanshinona (**13**) e a tanshinona II (**14**). A partir de uma reação de Diels-Alder, inicialmente o 6,6-dimetil-1-vinilciclohexeno (**15**) se adicionou à dupla menos substituída da 3-metilbenzofurano-4,7-quinona (**16**), o que forneceu o aduto **17**, um intermediário depois utilizado na síntese das tanshinonas **11** e **12** (Esquema 3). A tanshinona **11** foi obtida por aromatização de **17**, enquanto **12** adveio da hidrogenação de **11**. A partir de **12**, **13** foi gerado por abertura e reciclização da parte furânica; **14** foi obtido por desidrogenação do recém obtido **13**.

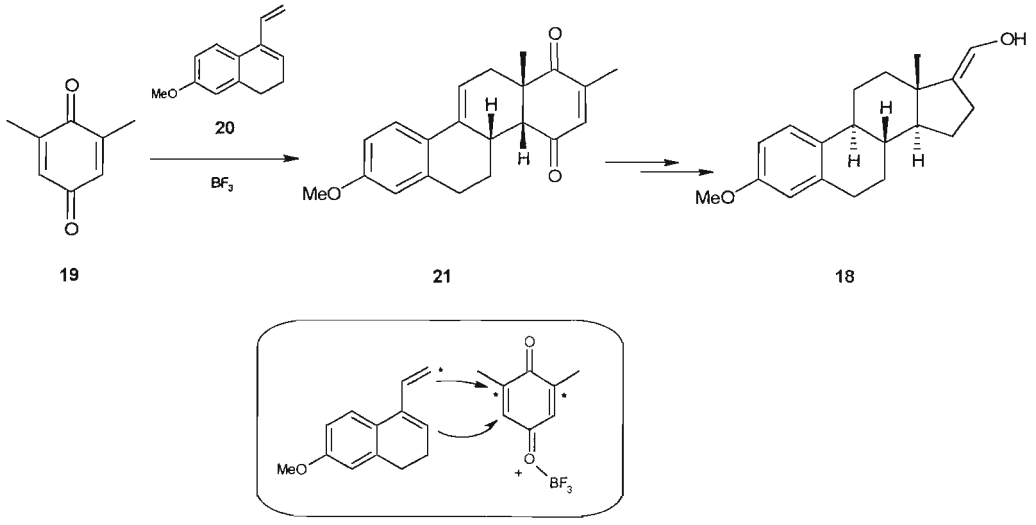
Esquema 3



[25] Nouye, Y. e Karisawa, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 42, 3318, **1969**

Em 1972, Dickinson e colaboradores[26] sintetizaram o éter metílico da estrona (**18**), um esteróide. A primeira etapa desta síntese foi uma cicloadição da 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona (**19**) com o dieno **20**, na presença de $BF_3.Et_2O$ (Esquema 4). O uso do BF_3 como catalisador, que se associou ao oxigênio do C_4 de **19**, resultou na formação de um único regioisômero **21** o qual, após algumas etapas, foi transformado em (±)-**18**. A associação do ácido de Lewis com a quinona deve ter perturbado o HOMO do dienófilo e aumentado o coeficiente no C_2 da quinona[27] (detalhe do Esquema 4).

Esquema 4

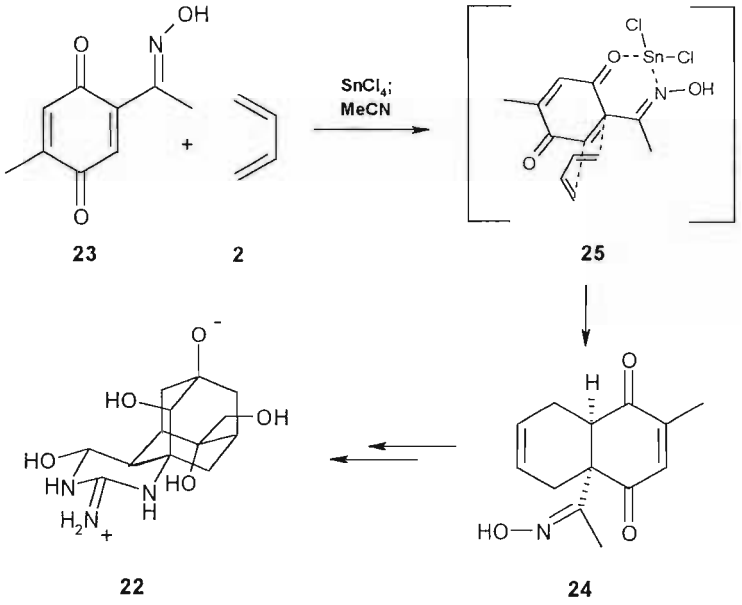


[26] Dickinson, R. A; Kubela, R.; MacAlpine, G. A; Stojanac, Z. e Valenta, Z.; *Can. J. Chem.*, 50, 2377, **1972**

[27] Stojanac, Z.; Dickinson, R. A.; Stojanac, N.; Woznow, R. J. e Valenta, Z.; *Can. J. Chem.*, 53, 616, **1975**

Kishi e colaboradores[28], em 1972, utilizaram a reação de Diels-Alder para obter a (±)-tetrodotoxina (**22**). A reação de cicloadição entre o butadieno (**2**) e a benzoquinona **23** resultou unicamente no aduto **24** (Esquema 5). O uso do $SnCl_4$, como catalisador, levou à formação do quelato **25**, com conseqüente ativação, para a reação de Diels-Alder, da ligação dupla C-C da quinona onde estava ligada a oxima, o que resultou na formação de um único isômero. A seguir, este último foi convertido, por uma série de reações, em (±)-**22**.

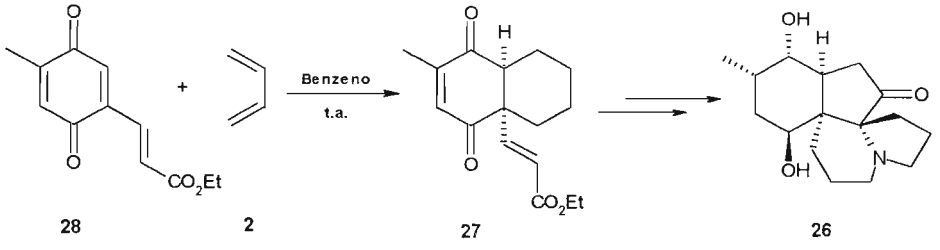
Esquema 5



[28] a) Kishi, Y.; Aratani, M.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Sugiura,S. e Kakoi, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 9217, **1972**. b) Kishi, Y.; Aratani, M.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Sugiura,S. e Kakoi, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 9219, **1972**

Em 1973, Harayama e colaboradores[29] sintetizaram a (±)-serratinina (**26**), o alcalóide majoritário da *Lycopodium serratum*. Inicialmente, como mostra o Esquema 6, foi obtido o aduto **27** a partir da reação de Diels-Alder entre a benzoquinona **28** e o butadieno (**2**). A obtenção da serratinina se deu após algumas etapas.

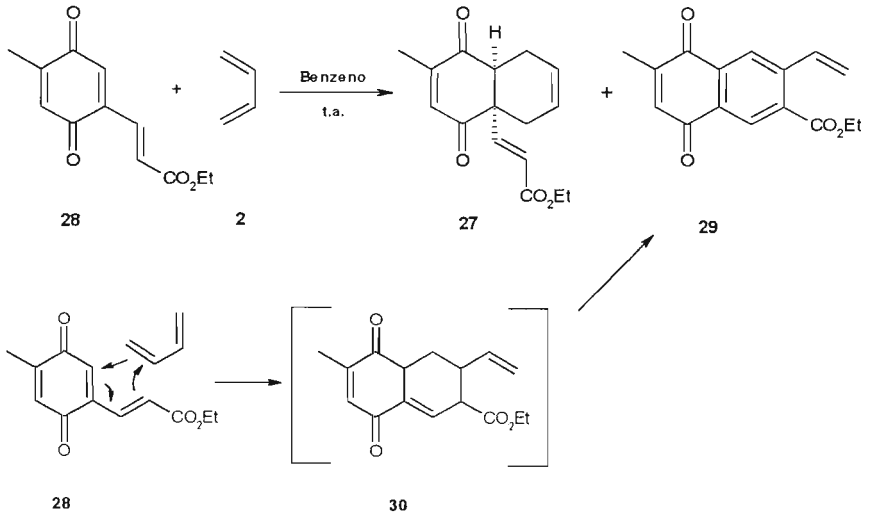
Esquema 6



A formação do aduto **27** se deu através da aproximação do dieno à ligação dupla que continha o grupamento vinil carboxilado. A ligação dupla do grupo vinila ativou a dupla dienofílica formando o aduto **27** como produto majoritário. A cicloadição também forneceu o composto **29** devido à ação de **28** como dieno frente a **2** como dienófilo, originando o intermediário **30** (Esquema 7).

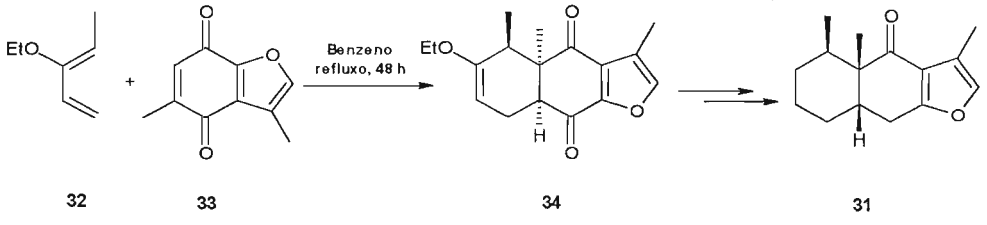
[29] a) Harayama, T.; Ohtani, M.; Oki, M. e Inubushi, M.; *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 1061, **1973**. b) Harayama, T.; Ohtani, M.; Oki, M. e Inubushi, M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 827, **1974**. c) Harayama, T.; Ohtani, M.; Oki, M. e Inubushi, M.; *Chem. Pharm. Bull.*, 23, 1511, **1975**

Esquema 7



Yamakawa e Satoh[30], em 1977, sintetizaram a (±)-ligularona (**31**), um sesquiterpeno isolado de *Ligularia sibirica* Cass, a partir da reação entre o 3-etóxi-penta-1,3-dieno (**32**) e a 3,5-dimetil-7-benzofurano-1,4-benzoquinona (**33**) (Esquema 8). Esta reação rendeu unicamente o aduto **34**, proveniente da aproximação em '*orto*' do dieno ao dienófilo. Após outras transformações (±)-**31** foi isolado.

Esquema 8

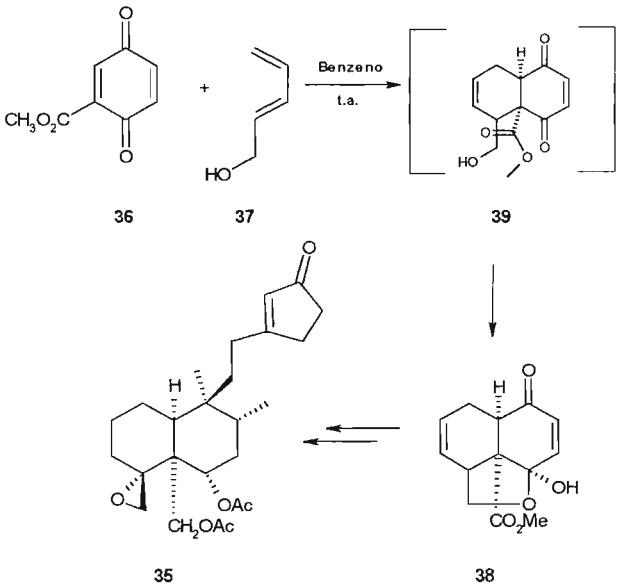


[30] Yamakawa, K. e Satoh, T.; *Chem. Pharm. Bull.*, 25, 2535, **1977**

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

A (±)-ajugarina I (**35**), isolada da *Ajuga remota* e que exibe uma significativa atividade antifágico contra certos vermes africanos, foi sintetizada por Goldsmith e colaboradores[31], em 1978. Inicialmente, a reação de Diels-Alder entre a carbometóxi-1,4-benzoquinona (**36**) e o dieno **37** forneceu o aduto **38**, via o intermediário **39** (Esquema 9). A cicloadição ocorreu na dupla quinoídica à qual estava ligado o grupo carbometoxila e com a regioquímica '*orto*' prevista para um dieno substituído na posição 1 do sistema conjugado. Após algumas transformações, foi obtida a ajugarina I.

Esquema 9

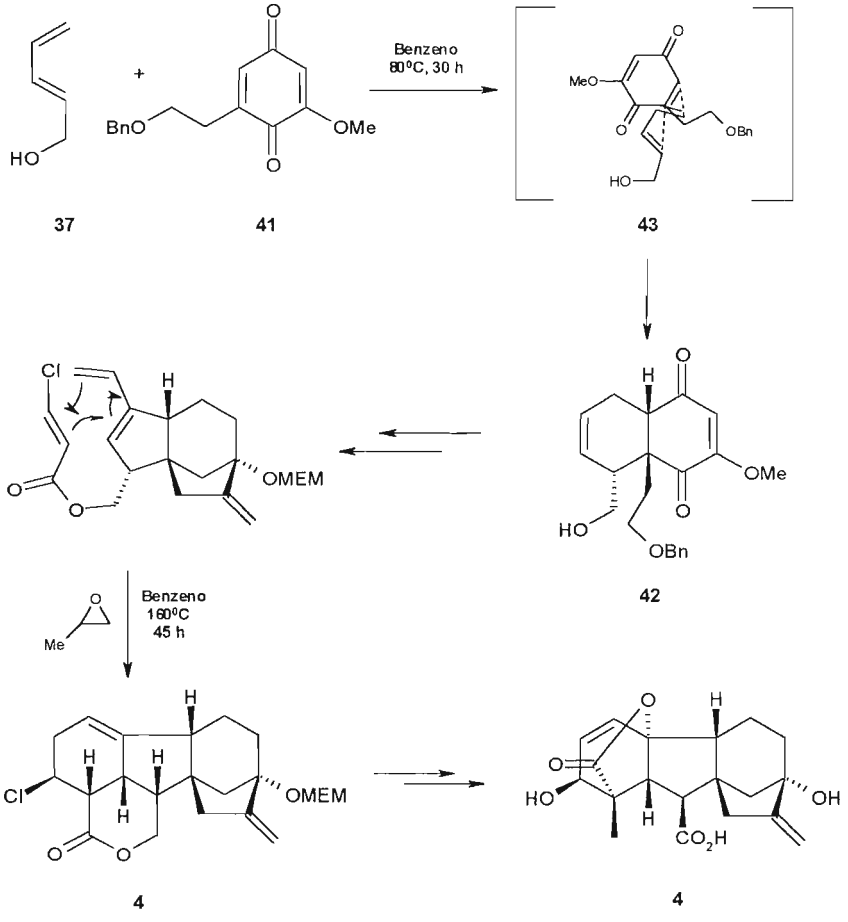


Em 1978, Corey e colaboradores[32] concluíram a síntese do (±)-ácido giberélico (**40**), um terpeno da família das giberelinas, de estrutura altamente complexa, que possui atividade biológica. A síntese de **40** foi iniciada com

[31] Goldsmith, D. J.; Srouji, G. e kwong, C.; *J. Org. Chem.*, 43, 3182, **1978**
[32] Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; Chandrasekaran, S.; Siret, P.; Keck, G. E. e Gras, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, 100, **1978**

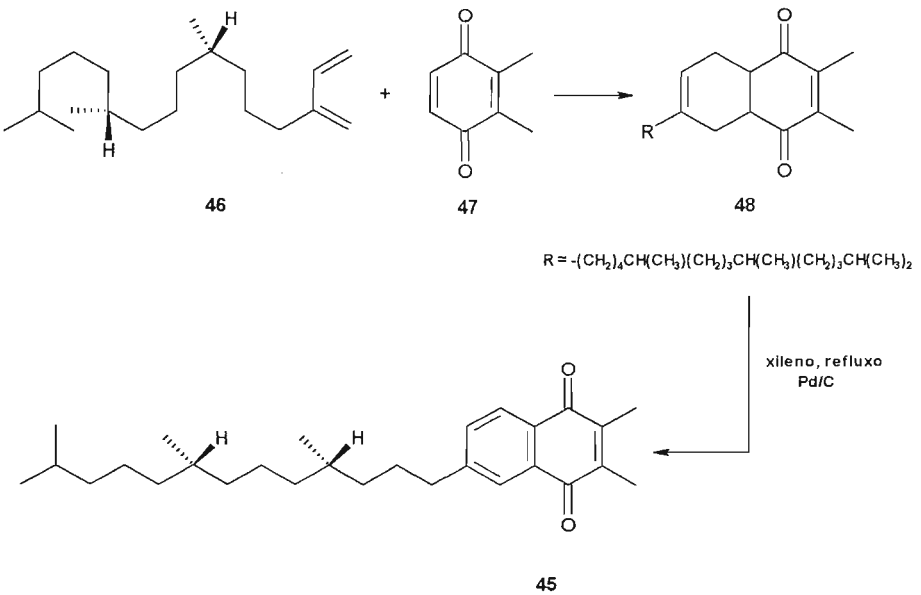
uma reação de Diels-Alder entre o *trans*-2,4-pentadien-1-ol (**37**) e a benzoquinona **41**, sob aquecimento, o que rendeu únicamente o aduto **42**, devido à aproximação do dieno à dupla quinoídica menos desativada, mostrada no estado de transição **43** (Esquema 10). O ataque do dieno na dupla que contêm o grupo benzila foi favorecido pela desativação da outra dupla pela metoxila. A regioquímica do aduto **42** se deve ao fato do dieno ser 1-substituído, o que leva à orientação '*orto*'. Após algumas transformações foi efetuada uma outra reação de Diels-Alder, desta vez intramolecular, na qual se formou o aduto **44**, o qual contém o esqueleto do ácido giberélico.

Esquema 10



Em 1978, Ferguson e colaboradores[33] obtiveram a solanoquinona (**45**), um constituinte do tabaco, a partir da cicloadição entre o neoftadieno (**46**) e a dupla ativada pelas metilas da 2,3-dimetil-1,4-benzoquinona (**47**) (Esquema 11). O aduto **48** assim obtido, após refluxo em xileno, com Pd/C, rendeu a solanoquinona.

Esquema 11

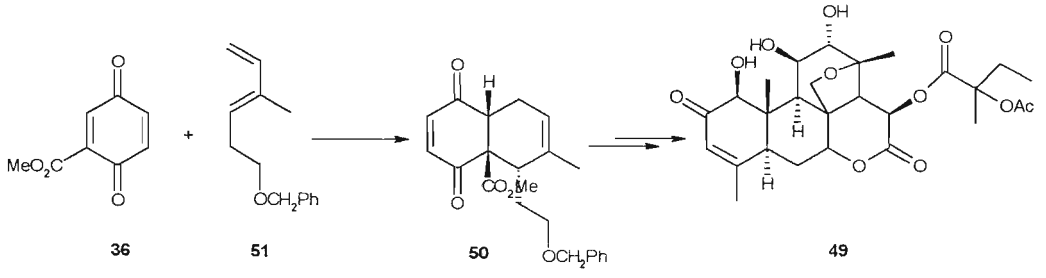


Em 1980, Kraus e Taschner[34] sintetizaram a (±)-quasimarina (**49**). O aduto **50** foi obtido a partir da reação de Diels-Alder da benzoquinona **36** (preparada *in situ*) com o dieno **51** (Esquema 12). Novamente deve-se ressaltar que a formação exclusiva deste último se deu graças à excelente quimio e regiosseletividade das Diels-Alder, haja vista que o dieno reagiu

[33] Ferguson, R. N.; Whidby, J. F.; Sanders, E. B.; Levins, R. L.; Katz, T.; DeBardeleben, J. F. e Einolf, W. N.; *Tetrahedron Lett.*, 2645, **1978**
[34] Kraus, G. A. e Taschner, M. J.; *J. Org. Chem.*, 45, 1175, **1980**

com a dupla C-C mais ativada da quinona, devido à presença do grupo carbometóxi e com a esperada regioquímica do tipo '*orto*'.

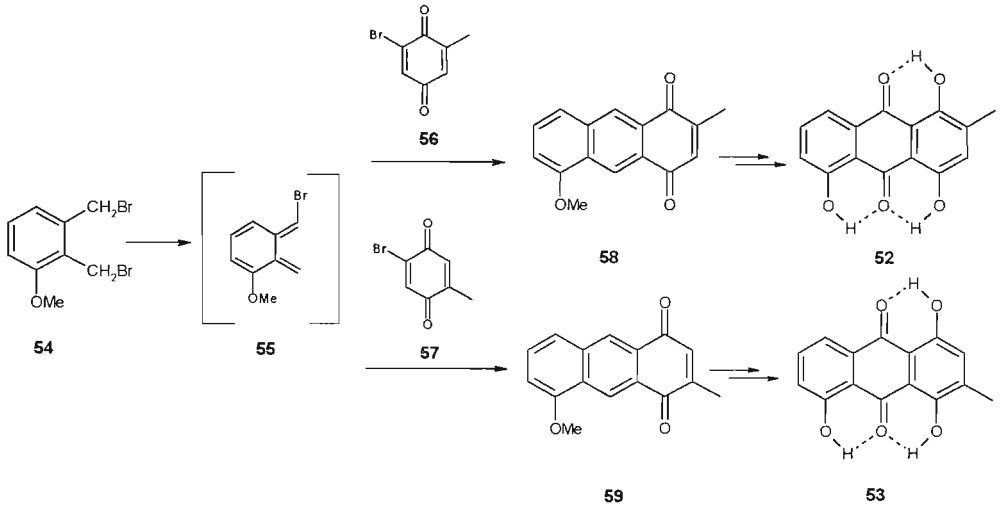
Esquema 12



Wiseman e colaboradores[35], em 1980, prepararam a (±)-islandicina (**52**), (uma antraquinona isolada da *Penicilium islandicum*) e a (±)-digitopurpona (**53**). A desidrobromação do *o*-xileno 1,2-dissubstituído **54** providenciou uma boa rota para *o*-xilileno **55**, que é um dieno muito reativo (Esquema 13). As reações deste último com a 6-bromo-toluoquinona (**56**) ou 5-bromo-toluoquinona (**57**) culminaram, na formação dos adutos **58** e **59**, em sínteses regiosseletivas de precursores da islandicina (**52**) e da digitopurpona (**53**), respectivamente. O ataque do dieno sobre as ligações duplas bromadas das duas quinonas ocorreu com total quimiosseletividade devido à desativação das outras duplas devido às metilas a elas ligadas. Já a regiosseletividade '*orto*' é esperada pela substituição do dieno na posição 1.

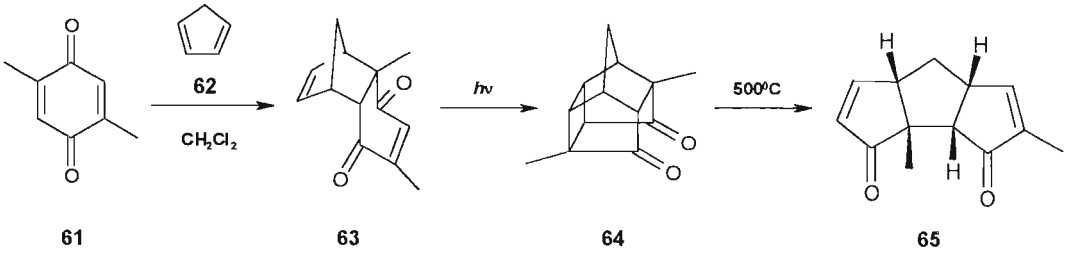
[35] Wiseman, J. R.; pendery, J. P.; Otto, C. A. e Chiong, K. G.; *J. Org. Chem.*, 45, 516, **1980**

Esquema 13



Em 1981, Mehta e Reddy[36] sintetizaram o (±)-hirsuteno (**60**) (Esquema 15), um sesquiterpeno isolado do basidiomiceto *Coriolus consors.* Inicialmente, uma reação de cicloadição entre a 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona (**61**) e o ciclopentadieno (**62**) forneceu o aduto **63** (Esquema 14). Por fotoisomerização de **63** foi obtido o composto gaiola **64**, o qual, por um processo de ciclorreversão [2+2], rendeu um triquinano linear racêmica **65**. A tal método os autores deram o nome de metátese olefínica fototérmica.

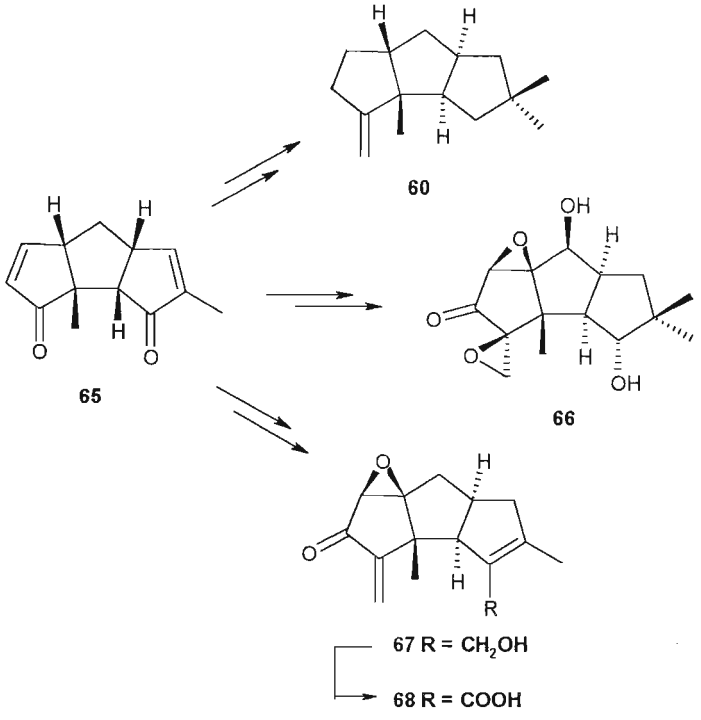
Esquema 14



[36] Mehta, G. e Reddy, V.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 756, **1981**

Após algumas etapas, **65** foi transformado no (±)-hirsuteno (**60**) (Esquema 15). Mehta e colaboradores[37], em 1986, também sintetizaram a (±)-coriolina (**66**), um sesquiterpeno com atividade antitumoral, a partir da mesma triquinana linear **65** (Esquema 15). Ainda a partir de **65**, em 2003, Mehta e Murthy[38] prepararam o (±)-pleurotelol (**67**) e o (±)-ácido pleurotélico (**68**), antibióticos sesquiterpenóides provenientes da cultura de micélios de *Pleurotellus hypnophilus*.

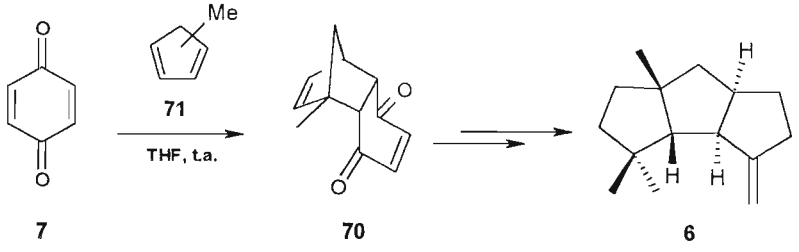
Esquema 15



[37] Mehta, G.; Murthy, N.; Reddy, D. S. e Reddy, V.; *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 3443, **1986**
[38] Mehta, G. e Murthy, S. K.; *Tetrahedron Lett.*, 44, 5423, **2003**

Já o (±)-capneleno (**69**), isolado do coral *Capnella imbricata*, foi sintetizado por Mehta e colaboradores[39] em 1983, a partir do aduto majoritário obtido pela reação entre a 1,4-benzoquinona (**7**) e o metilciclopentadieno (**71**) (Esquema 16). Também aqui foi empregada a metátese olefínica fototérmica.

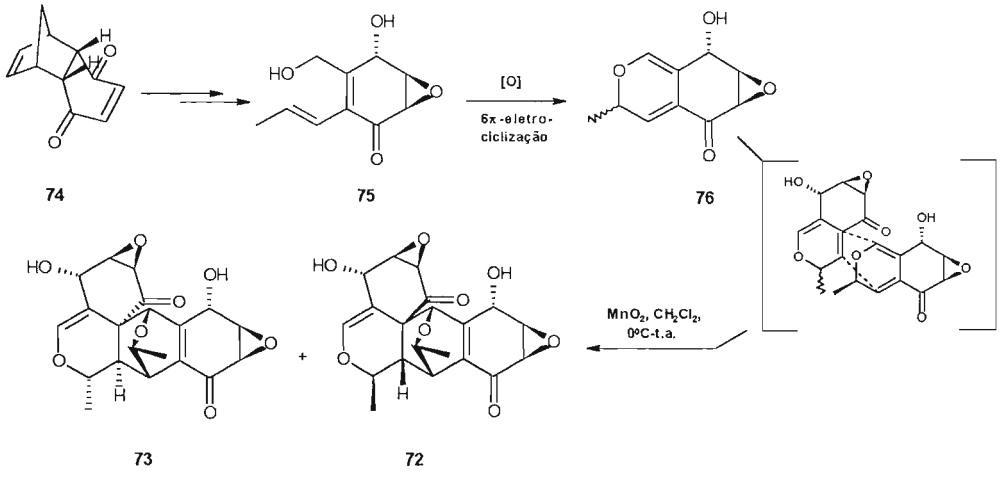
Esquema 16



Em 2003, Mehta e Islam[40] sintetizaram o (±)-epóxiquinol A (**72**) e (±)-B (**73**), isolados de um fungo desconhecido e que exibiram potente atividade anti-angiogênica. Eles utilizaram como material de partida o aduto de Diels-Alder **74**, que foi trabalhado para formar **75**, que foi convertido, por oxidação e eletrociclização, em **76**. Dimerização deste último, por cicloadição, forneceu os epoxiquinóis A e B (Esquema 17).

[39] Mehta, G.; Reddy, D. S e Murthy, A N.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 824, **1983**
[40] Mehta, G. e Islam, K.; *Tetrahedron Lett.*, 44, 3569, **2003**

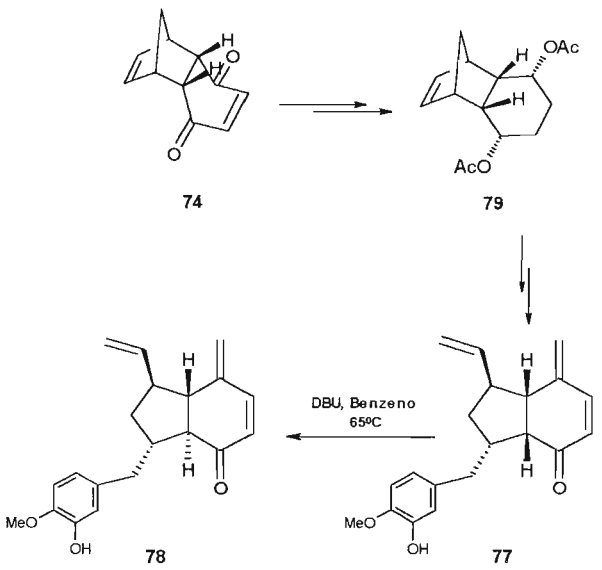
Esquema 17



Também no mesmo ano, Mehta e Islam[41] obtiveram as otelionas (+)-A (**77**) e (-)-B (**78**), que haviam sido isoladas da planta aquática *Ottelia alismoides*, e que possuem efeito antituberculose. O material de partida também foi o aduto (±)-**74**, que foi transformado no (+)-**79** através de redução e transesterificação (catalisada por lipase). Este composto, etapas depois, gerou (+)-**77** o qual, por sua vez, por epimerização com DBU, em benzeno, forneceu (-)-**78** (Esquema 18).

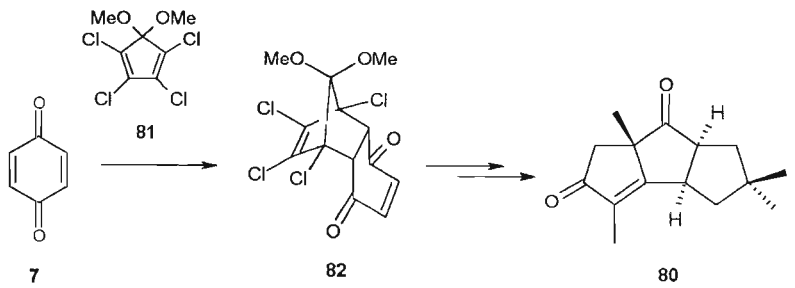
[41] Mehta, G. e Islam, K.; *Tetrahedron Lett.*, 44, 6733, **2003**

Esquema 18



Ainda no mesmo ano de 2003, Mehta e Umarye[42] sintetizaram a (±)-cucumina E (**80**), um sesquiterpeno triquinânico isolado das culturas de micélios de *Macrocystidia cucumis*. A etapa inicial foi uma reação de Diels-Alder entre **7** e o dimetóxi da tetraclorociclopentadienona (**81**), que forneceu o aduto **82** (Esquema 19).

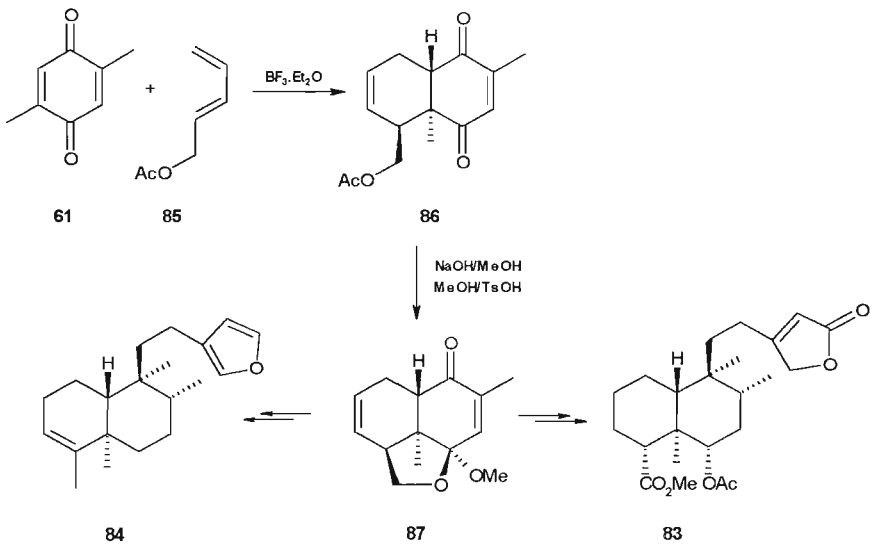
Esquema 19



[42] Mehta, G. e Umarye, J. D.; *Tetrahedron Lett.*, 42, 1991, **2001**

A (±)-ajugarina IV (**83**), um diterpeno clerodânico isolado da planta africana *Ajuga remota* (que possui atividade antifágica) e o (±)-anoneno (**84**), outro diterpeno clerodânico, foram obtidos por Goldsmith e Deshpande[43], em 1995, a partir da reação entre a 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona (**61**) e o dieno **85**, na presença de ácido de Lewis. Isto forneceu o aduto **86** de orientação '*orto*' e junção entre os anéis *trans* devido ao complexo com o BF_3. O grupo acetato deste aduto **86** foi, depois, removido por hidrólise alcalina sem que fosse afetada a estereoquímica da junção do anel; o álcool resultante foi tratado com metanol e ácido *p*-toluenossulfônico, o que rendeu o cetal **87**. Depois, porém por rotas diferentes, a ajugarina IV (**83**) e o anoneno (**84**) foram obtidos (Esquema 20).

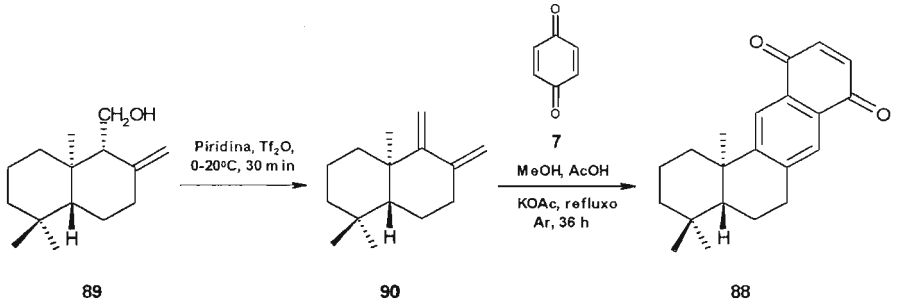
Esquema 20



[43] Goldsmith, D. J. e Deshpande, R.; *Synlett*, 495, **1995**

A quinona sesquiterpênica (-)-ciclozonarona (**88**), isolada da alga marinha marrom *Dictyopteris undulata*, foi sintetizada por Seifert e colaboradores[44] em 2001. Eles utilizaram, como dieno de partida, o (+)-albicanol (**89**)[45], um produto natural da classe dos drimanos. A eliminação de água, pela reação com piridina e anidrido tríflico, levou ao dieno **90** que, em uma cicloadição com a 1,4-benzoquinona (**7**), forneceu **88** em poucas etapas (Esquema 21).

Esquema 21



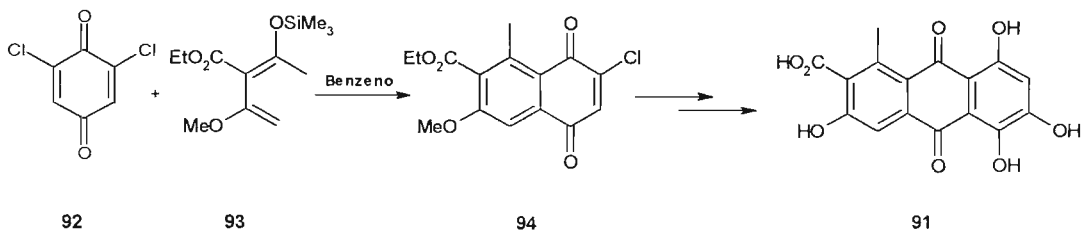
1.2.2. Reações de Diels-Alder de 1,4-benzoquinonas utilizando dienos sililados

Cameron e colaboradores[46,47], em 1978, sintetizaram o ácido kermésico (**91**), uma antraquinona usada como corante, isolada de um inseto. Na primeira etapa, uma reação de Diels-Alder entre a 2,6-dicloro-1,4-benzoquinona (**92**) e o dieno sililado **93**, resultou no aduto '*orto*' em relação

[44] Schröder, J.; Matthes, B. e Seifert, K.; *Tetrahedron Lett.*, 42, 8151, **2001**
[45] Nakano, T.; Villamizar, J. e Maillo, M. A; *J. Chem. Research (S)*, 330, **1995**
[46] Cameron, D. W.; Feutrill, G. I.; Griffiths, P. G. e Hodder, D. J.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 688, **1978**
[47] Cameron, D. W.; Feutrill, G. I.; Griffiths, P. G. e Hodder, D. J.; *Aust. J. Chem.*, 34, 2401, **1981**

ao cloro da quinona **92** e formou unicamente **94**, após a aromatização térmica do aduto intermediário (Esquema 22). Este último foi transformado no ácido kermésico por outra reação de Diels-Alder.

Esquema 22

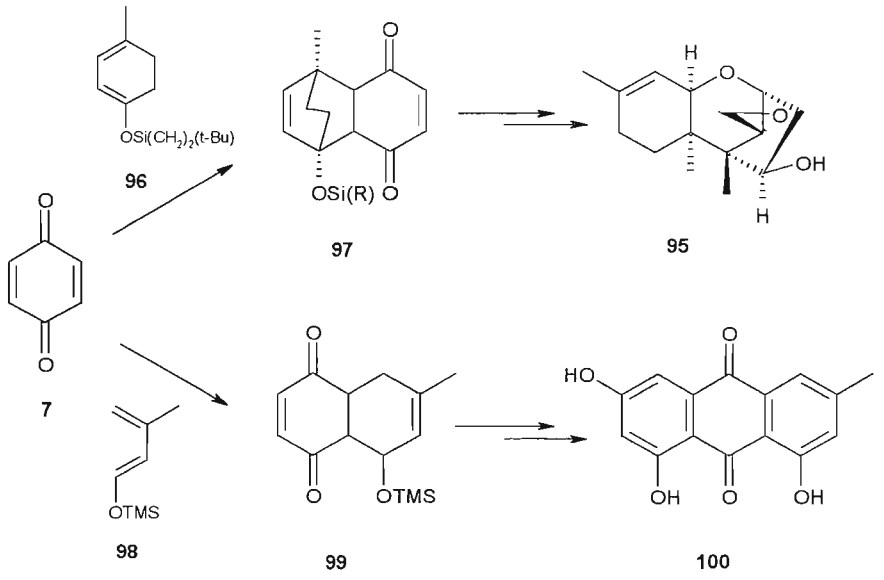


Em 1980, Clark e Tsai [48] utilizaram a 1,4-benzoquinona (**7**) como material de partida na síntese do antibiótico terpenoídico (±)-trichodermol (**95**). A reação de cicloadição entre o sililóxidieno **96** e a 1,4-benzoquinona (**7**) forneceu o aduto **97**, que depois foi transformado no trichodermol (Esquema 23).

No mesmo ano, Krohn[49] também utilizou a reação de Diels-Alder entre a 1,4-benzoquinona (**7**) e o dieno sililado **98** para obter várias antraciclinonas (Esquema 23). A reação forneceu um único aduto **99**, o qual, após algumas etapas, rendeu a emodina (**100**).

[48] Clark, W. S. e Tsai, M. Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 3653, **1980**
[49] Krohn, K.; *Tetrahedron Lett.*, 21, 3557, **1980**

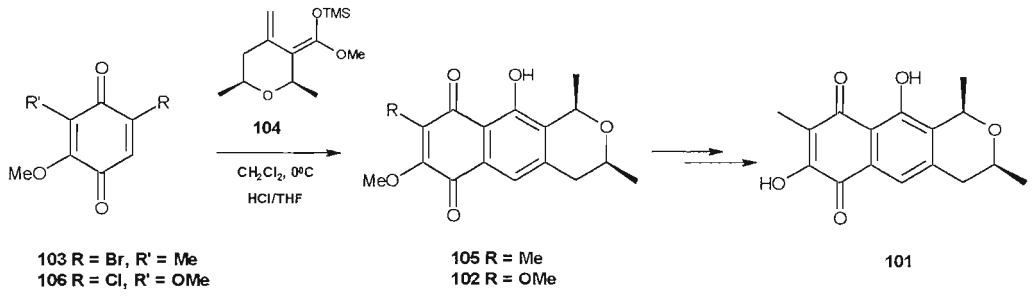
Esquema 23



Em 1990, Brassard e colaboradores[50] sintetizaram a (±)-ventilagona (**101**) e a (±)-ventiloquinona H (**102**), benzoquinonas benzoisocromânicas de ocorrência natural. A obtenção de tais produtos se deu através da reação de Diels-Alder envolvendo benzoquinonas halogenadas e dienos sililados, ricos em elétrons. A reação entre a quinona bromada **103** e o dieno (±)-**104** formou exclusivamente o aduto **105**, com a aproximação '*orto*' do dieno na dupla halogenada, que depois deu origem a (±)-**101** (Esquema 24). A reação entre a quinona clorada **106** e o dieno **104** rendeu, também unicamente, (±)-**102**.

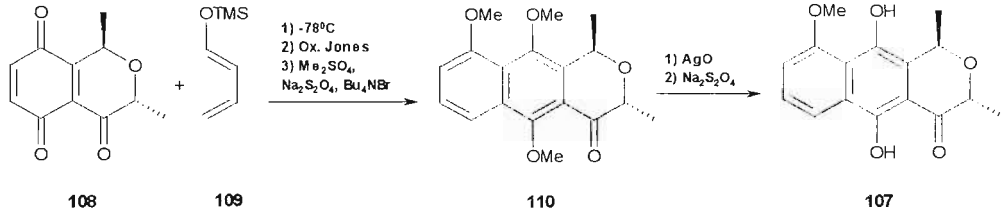
[50] Blouin, M.; Béland, M. e Brassard, P.; *J. Org. Chem.*, 55, 1466, **1990**

Esquema 24



Kraus e Li[51], em 1994, prepararam a (±)-hongconina (**107**), uma naftohidroquinona isolada de *Eleutherine americana*, exibidora de atividade cardioprotetora contra *angina pectoris*. A obtenção do produto natural se deu pela reação de cicloadição da quinona (±)-**108** ao dieno **109,** que forneceu unicamente o aduto **110**. Este último foi oxidado à quinona e depois reduzido para hidroquinona, o que rendeu (±)-**107** (Esquema 25).

Esquema 25

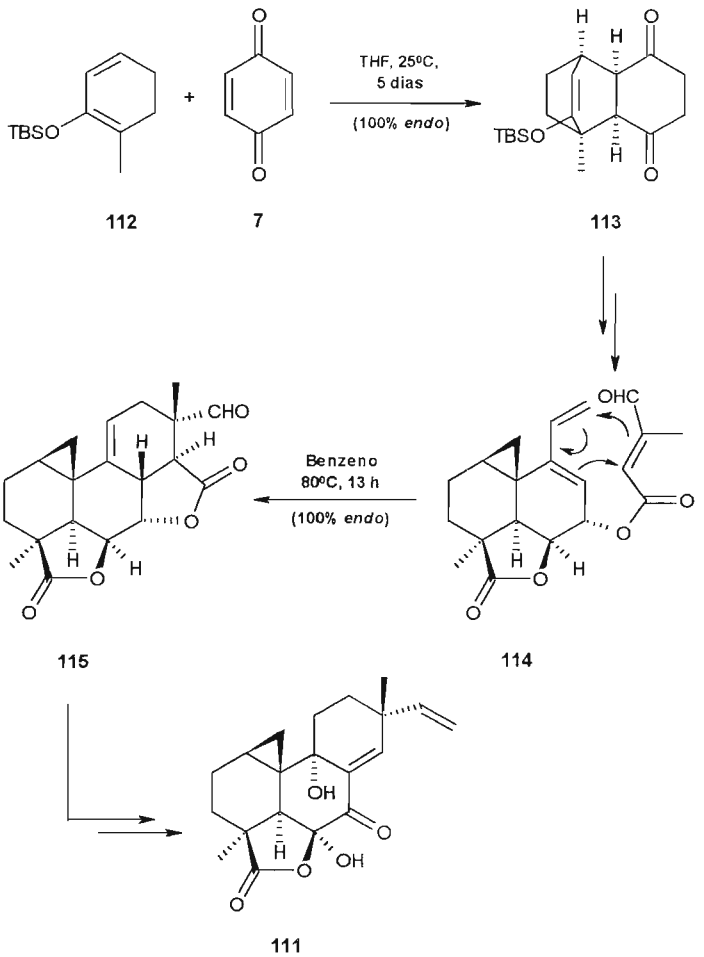


A síntese da (±)-mirocina C (**111**), um diterpeno isolado da cultura de fungos *Myrothecium verrucaria*, que apresentou atividade antitumoral, deu-se em 1994, por obra de Danishefsky e colaboradores[52]. A reação de Diels-Alder intermolecular da 1,4-benzoquinona (**7**) com o dieno cíclico (**112**)

[51] Kraus, G. A. e Li, J.; *J. Org. Chem.*, 59, 2219, **1994**
[52] Chu-Moyer, M. Y.; Danishefsky, S. J. e Schulte, G. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 11213, **1994**

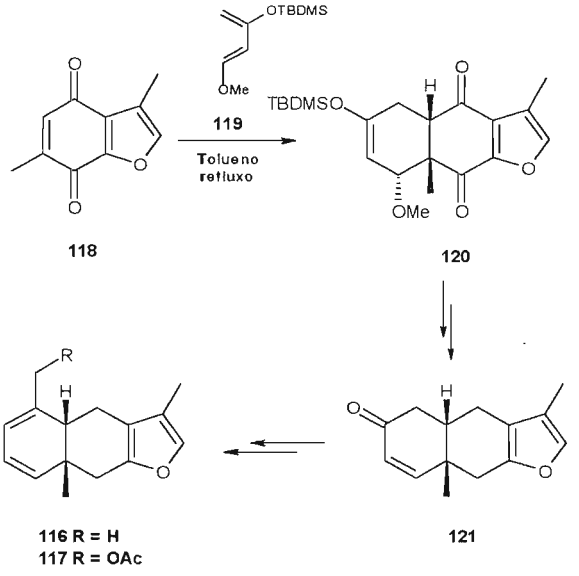
forneceu o cicloaduto **113**, que foi posteriormente transformado em **114**. Este último foi submetido a uma nova reação de Diels-Alder, desta vez intramolecular, a qual permitiu a obtenção de **115** (Esquema 26), que foi submetido a uma série de transformações para gerar (±)-**111**.

Esquema 26



Em 1994, Kanematsu e colaboradores[53] realizaram a primeira síntese total do (±)-tubipofurano (**116**) e do (±)-15-acetóxi-tubipofurano (**117**), dois furanoterpenóides marinhos, isolados de *Tubipora musica* e que são possuidores de uma potente atividade biológica. Estes furanoterpenóides são do tipo eudesmano, e possuem junção *cis* no anel decalínico e um sistema 1,3-diênico homoanular. O sistema furanodecalínico *cis* foi construído pela reação de Diels-Alder regiosseletiva entre a benzofuranoquinona **118** e o dieno de Danishefsky **119**, que forneceu uma mistura de adutos de aproximação '*orto*' e '*para*', na qual o produto majoritário era **120**, o aduto '*orto*'-*endo* (Esquema 27). O aduto **120** foi depois transformado em **121**, o intermediário comum para a obtenção de (±)-**116** e (±)-**117**.

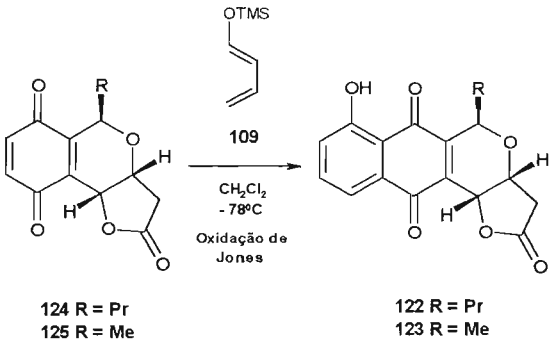
Esquema 27



[53] Ojida, A.; Tanoue, F. e Kanematsu, K.; *J. Org. Chem.*, 59, 5970, **1994**

Em 1995, Kraus e colaboradores[54] prepararam, pela primeira vez, as piranonaftoquinonas (+)-frenolicina B (**122**), um agente antifúngico, e a (±)-calafungina (**123**), um antibiótico. A quinona (+)-**124**, pelo tratamento com o 1-[(trimetilsilil)oxi]-butadieno (**109**) e imediata oxidação com excesso de reagente de Jones, forneceu a quinona (+)-**122** (Esquema 28). De forma análoga, a benzoquinona (±)-**125**, pelo tratamento com **109** e depois com reagente de Jones, forneceu (±)-**123**. As reações de Diels-Alder, em ambos os casos, forneceram um único isômero devido à boa regiosseletividade influenciada pela porção lactônica.

Esquema 28

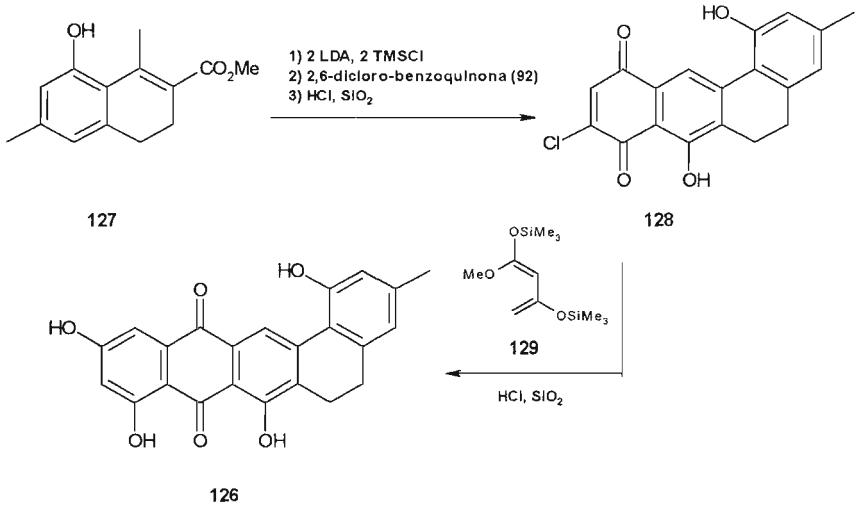


Em 1996, Kraus e Zhao[55] obtiveram a G-2N (**126**), uma quinona que exibe atividade inibitória da fosfodiesterase, anti-retroviral e contra fungos. A reação do éster **127** com LDA e cloreto de trimetilsilila rendeu um dieno sililado que foi convertido na naftoquinona **128** pela reação com a 2,6-dicloro-1,4-benzoquinona (**92**), seguida pela aromatização utilizando sílica

[54] Kraus, G. A; Li, J.; Gordon, M. S. e Jensen, J. H.; *J. Org. Chem.*, 60, 1154, **1995**
[55] Kraus, G. A e Zhao, G.; *J. Org. Chem.*, 61, 2770, **1996**

gel e HCl 6 N (Esquema 29). Posteriormente, a quinona **128** foi tratada com o dieno sililado **129**, o que resultou na formação de **126**.

Esquema 29

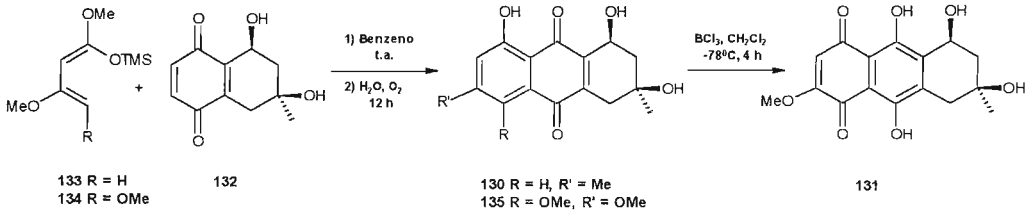


Em 2000, Gill e colaboradores[56] obtiveram as duas tetraidroantraquinonas (+)-(1*S*,3*S*)-austrocortiluteína (**130**) e (+)-(1*S*,3*S*)-austrocortirubina (**131**), que são os pigmentos amarelo e vermelho, respectivamente, isolados do fungo australiano *Dermocybe splendida* e que apresentam atividade contra células cancerosas. A partir da reação de cicloadição entre a quinona (+)-**132** e o dieno **133** foi obtida uma mistura de adutos na qual (+)-**130** era o majoritário (Esquema 30). A reação entre a mesma quinona **132** e o dieno **134** também rendeu uma mistura de adutos onde (+)-**135** era majoritário. Por remoção seletiva do 5-*O*-metil éter da quinona **135**, usando BCl_3, (+)-**131** foi gerado.

[56] Gill, M.; Harte, M. F. e Ten, A; *Aust. J. Chem.*, 53, 245, **2000**

INSTITUTO DE QUIMICA
Universidade de São Paulo

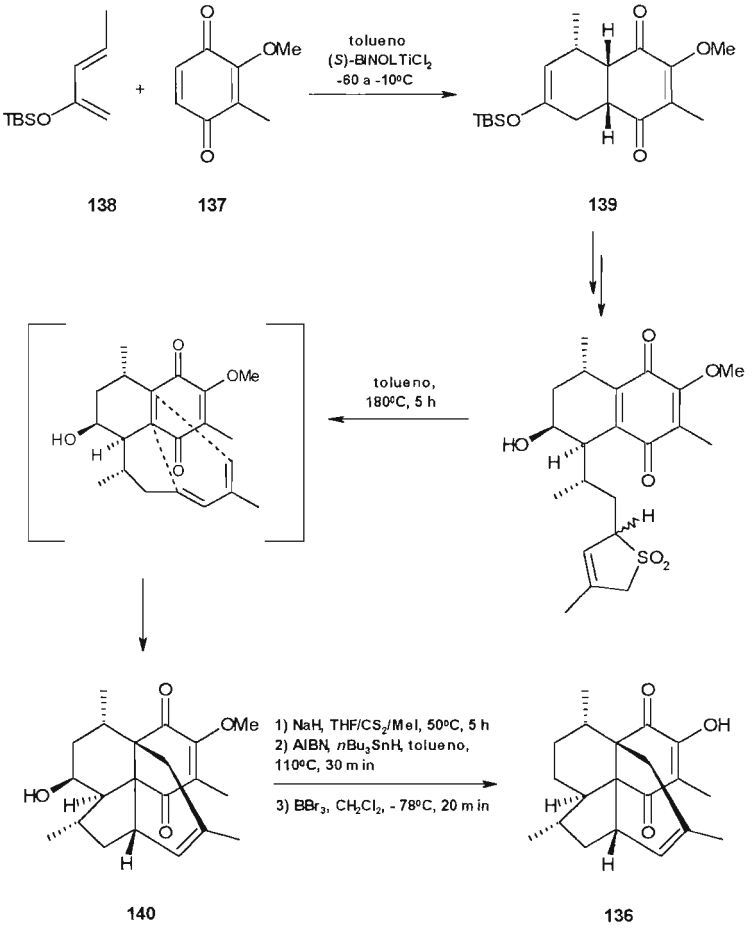
Esquema 30



Em 2001, Nicolaou e colaboradores[57] sintetizaram a (-)-colombiasina A (**136**), um novo diterpeno isolado recentemente do coral gorgoniano *Pseudopterogorgia elisabethae* e biologicamente ativo contra a *Mycobacterium tuberculosis*. Os autores utilizaram em algumas etapas chave a reação de Diels-Alder. A primeira reação se deu entre a quinona **137** e o dieno sililado **138**, utilizando um catalisador quiral ([(*S*)-BINOLTiCl_2]), o que rendeu unicamente o cicloaduto *endo* (-)-**139**. Novamente, após algumas etapas, foi efetuada uma cicloadição, desta vez intramolecular, o que rendeu o aduto (-)-**140**; a reação deste último com CS_2 e MeI levou à formação de um xantato, que permitiu a remoção do grupo OH de **140**. Por fim, a desmetilação levou a (-)-**136** (Esquema 31).

[57] Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Mägerlein, W. e Kranich, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40 (13), 2482, **2001**

Esquema 31

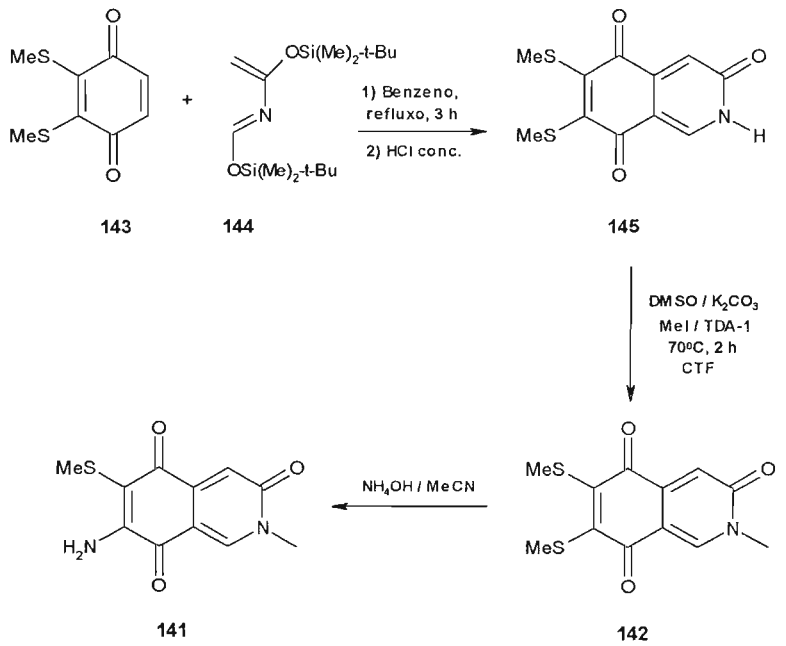


Em 2003, Schmitz e colaboradores[58] relataram as sínteses da perfragilina A (**141**) e da perfragilina B (**142**), compostos que constituem uma pequena classe de metabólitos marinhos, com um esqueleto quinoil-isoquinolínico. Inicialmente, a 2,3-di-(metilsulfanil)-1,4-benzoquinona (**143**) reagiu com o 2-aza-1,3-bis-(*t*-butildimetilsililoxi)-1,3-butadieno (**144**) e produziu um aduto que não foi isolado, mas que por dessililação permitiu o isolamento do aduto **145** (Esquema 32). A *N*-metilação de **145** foi realizada por CTF, quando foi obtido **142** que, em seguida, na presença de hidróxido

[58] Ferreira, V. F.; Park, A; Schmitz, F. J. e Valeriote, F. A; *Tetrahedron*, 59, 1349, **2003**

de amônio, em acetonitrila, sofreu substituição de apenas um grupo metilsulfanila por NH_2, rendendo **141**.

Esquema 32



1.2.3. Reações de Diels-Alder utilizando a juglona como dienófilo

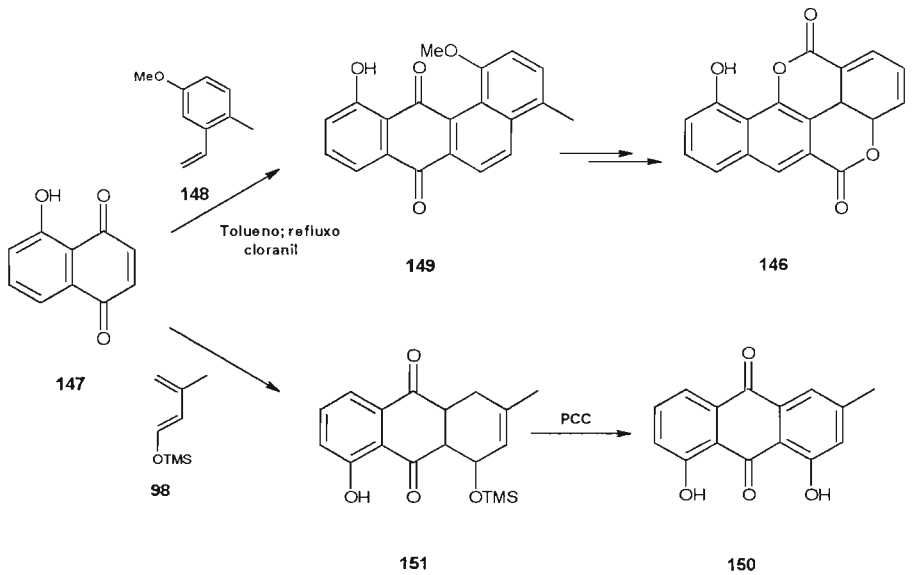
A utilização de 1,4-naftoquinonas para a preparação de produtos naturais tornou-se comum em sínteses orgânicas. As naftoquinonas apresentam o esqueleto básico das anguciclinonas. A naftoquinona mais utilizada como dienófilo é a juglona, um produto natural, isolado da *Carya ovata* (Juglandaceae)[59], de baixo custo. A seguir, veremos algumas sínteses de produtos naturais utilizando a juglona como material de partida.

[59] Gilbert, B. L..; Baker, J. E. e Norris, D. M.; *J. Insect Physiol.*, 13(10), 1453, **1967**

Em 1980, Kelly e colaboradores[60] sintetizaram a chartreusina (**146**), um antibiótico natural, a partir da cicloadição entre a juglona (**147**) e o derivado estirênico **148**, o que forneceu o aduto **149** após desidrogenação com cloranil (Esquema 33).

No mesmo ano, Krohn[61] preparou o crisofanol (**150**), uma quinona de ocorrência natural, também a partir de **147**, pela reação com o butadieno **94**. O aduto **151** foi oxidado com PCC, o que levou a **150** (Esquema 33).

Esquema 33



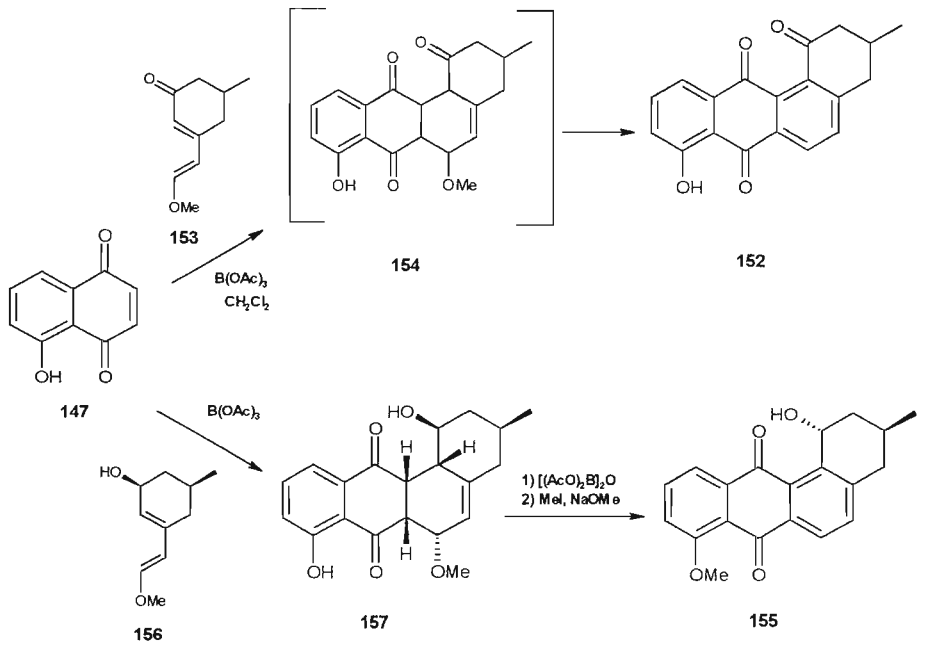
Em 1987, Guingant e Barreto[62] sintetizaram a (±)-ocromicinona (**152**), um antibiótico. A reação entre **147** e a dienona **153**, utilizando $B(OAc)_3$ como catalisador, forneceu exclusivamente a ocromicinona, por oxidação pelo ar e aromatização espontânea do cicloaduto **154** intermediariamente formado (Esquema 34).

---

[60] Kelly, R.T.; Magee, J. A e Weibel, F. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 798, **1980**
[61] Krohn, K.; *Tetrahedron Lett.*, 21, 3557, **1980**
[62] Guingant, A e Barreto, M. M.; *Tetrahedron Lett.*, 28, 3107, **1987**

Em 1993, Larsen e O'Shea[63] sintetizaram o antibiótico *epi*-(±)-rubiginona B_1 (**155**). A reação entre **147** e o dieno **156** em presença de ácido de Lewis ($B(OAc)_3$), forneceu o aduto **157**. A vantagem oferecida pelo dieno **156** foi que gerou o aduto **157**, relativamente estável, que não aromatizou espontaneamente como aquele obtido por Guingant e Barreto[62]. A aromatização de **157** para (±)-**155** foi depois induzida pelo tratamento do primeiro com $B_2O(OAc)_4$ (Esquema 34).

Esquema 34

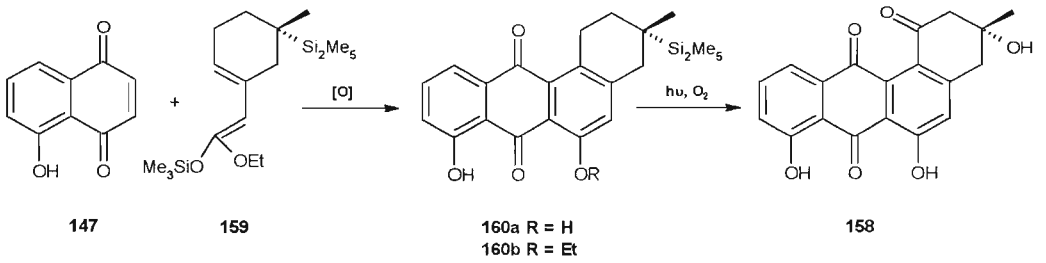


Em 1994, Krohn[64] utilizou, novamente, **147** para a realização da primeira síntese total racêmica da rabelomicina (**158**), um antibiótico antitumoral. A reação de Diels-Alder de **147** com o dieno sililado **159**

[63] Larsen, D. S. e O'Shea, M. D.; *Tetrahedron Lett.*, 34, 1373,**1993**
[64] Krohn, K.; Khanbabaee, K.; Flörke, U.; Jones, P. G. e Chrapkowski, A; *Liebigs Ann. Chem.*, 471, **1994**

forneceu uma mistura de adutos **160a** e **160b** que foram convertidos em (±)-**158** por hidroxilação e fotooxigenação (Esquema 35).

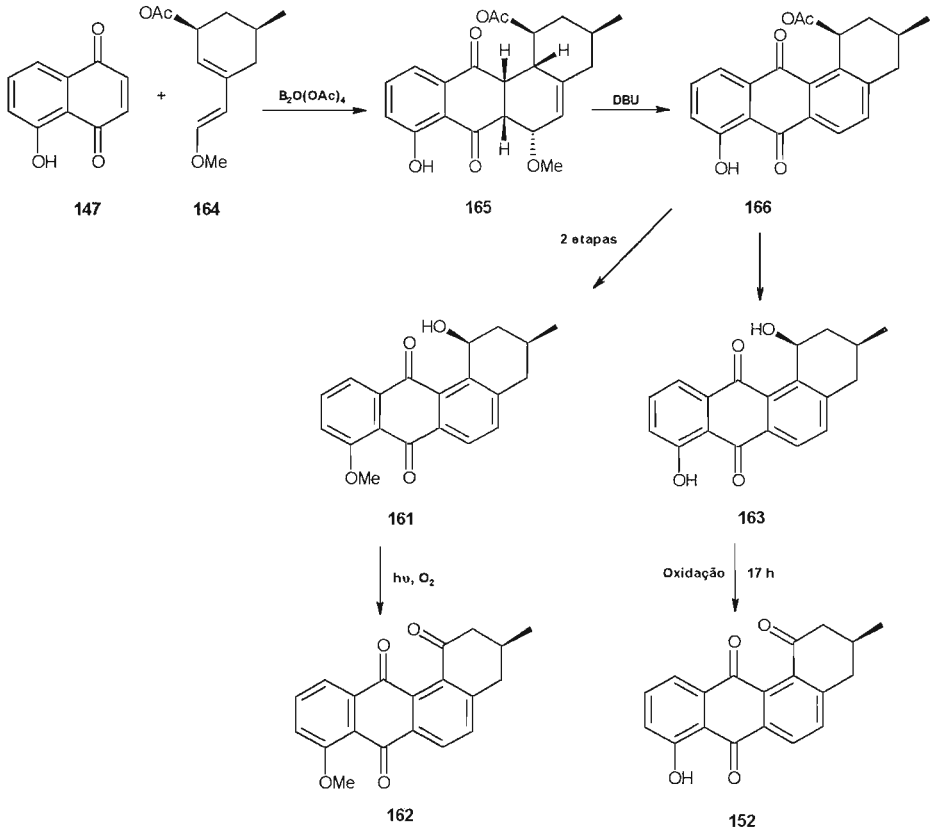
Esquema 35



Em 1995, Larsen e O'Shea[65] prepararam alguns antibióticos da classe das anguciclinonas: as (±)-rubiginonas B_1 (**161**) e B_2 (**162**), a (±)-ocromicinona (**152**) e a (±)-emicina A (**163**), todas a partir da juglona (**147**) (Esquema 36). A reação de Diels-Alder catalisada por $B_2O(OAc)_4$ entre **147** e o dieno **164** forneceu o aduto **165**, que foi depois aromatizado com DBU. O aromático **166**, assim obtido, teve o grupo acetato removido por hidrólise e o álcool (±)-**161** obtido foi fotooxidado a (±)-**162**. O composto **166** também foi desacetilado para conduzir ao (±)-**163** antes de ser fotooxidado a (±)-**152**.

[65] Larsen, D. S. e O'Shea, M. D.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1019, **1995**

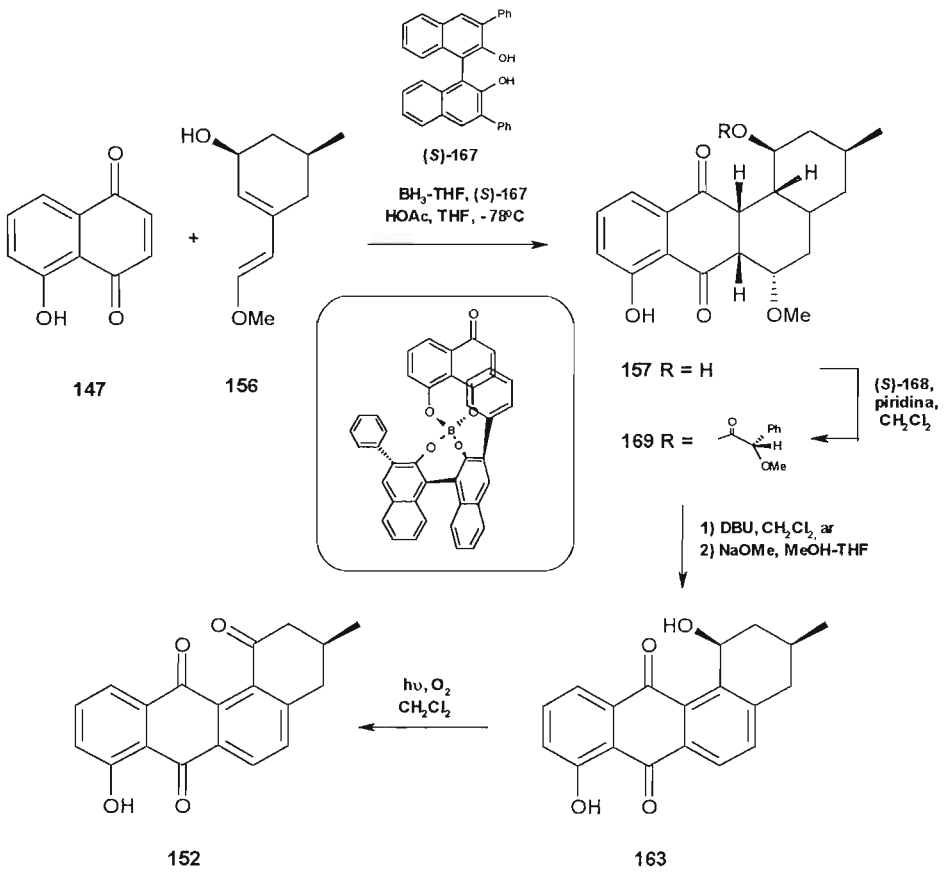
Esquema 36



Um ano depois, em 1996, Larsen e colaboradores[66] sintetizaram as formas enantiopuras da (+)-emicina A (**163**) e da (+)-ocromicinona (**152**). Eles obtiveram alta seletividade facial na cicloadição do dieno racêmico **156** com **147**, na presença do ácido de Lewis e o do (*S*)-binaftol (**167**) (Esquema 37). Foi verificada uma alta indução assimétrica (>98% *ee*), pois a derivatização de (+)-**157**, com o cloreto de (*S*)-*O*-metil-mandeloíla (**168**), forneceu unicamente o diastereoisômero **169**; aromatização de (+)-**169**, com DBU, forneceu (+)-**163**, que por fotooxidação levou a (+)-**152**.

[66] Larsen, D. S.; O'Shea, M. D. e Brooker, S.; *Chem. Commun.*, 203, **1996**

Esquema 37



1.2.4. Reações de Diels-Alder utilizando outras naftoquinonas

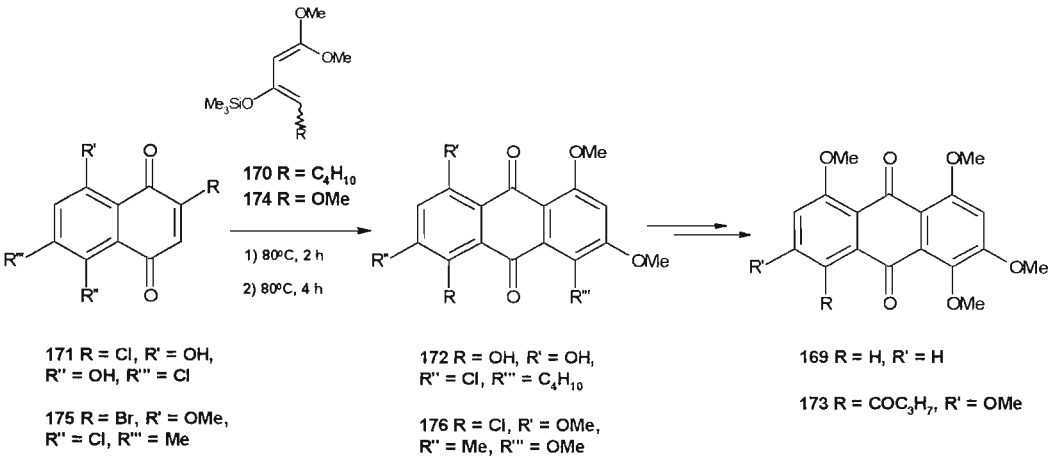
A penta-*O*-metil-rubrocomatulina (**169**), um tetrametil éter de um pigmento, foi sintetizada em 1978 por Grandmaison e Brassard[67]. A reação de cicloadição entre o dieno sililado **170** e a 2,6-dicloronaftazarina (**171**) forneceu o aduto **172**, que foi posteriomente transformado em **169** (Esquema 38).

Ainda em 1978, os mesmos autores[67] sintetizaram o pentametil-éter da xantorina (**173**), um produto natural, pela mesma sequência mostrada no

[67] Grandmaison, J. L. e Brassard, P.; *J. Org. Chem.*, 43, 1435, **1978**

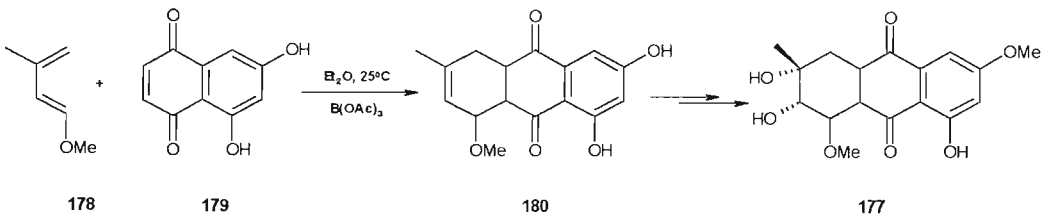
esquema 38, empregando o dieno **174** e a 2-bromo-5-cloro-8-metóxi-6-metil-naftoquinona (**175**). O produto **176** foi posteriormente transformado em **173** (Esquema 38).

Esquema 38



A síntese do (±)-altersolanol B (**177**), um produto natural, foi efetuada por Kelly e Montury[68], em 1978. O triacetato de boro catalisou a cicloadição do 3-metil-1-metóxi-butadieno (**178**) à 5,7-dihidróxi-1,4-naftoquinona (**179**), que rendeu o aduto (±)-**180**, em bom rendimento; após quatro etapas, este último foi convertido em (±)-**177** (Esquema 39).

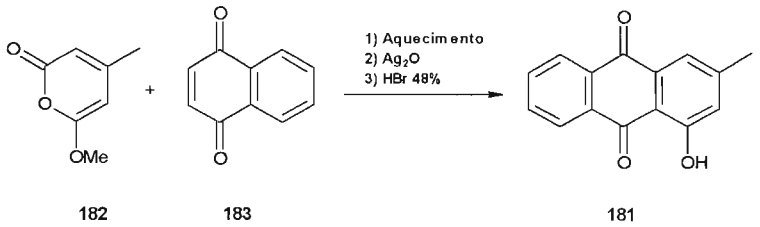
Esquema 39



[68] Kelly, T. R. E Montury, M.; *Tetrahedron Lett.*, 4309, **1978**

Derivados da pirona também foram utilizados como dienos em reações de Diels-Alder. Em 1978, Jung e Lowe[69] obtiveram a pachibasina (**181**), através da reação entre a 4-metil-6-metóxi-2-piranona (**182**) e a naftoquinona (**183**), seguida por oxidação e desmetilação, o que rendeu **181** (Esquema 40).

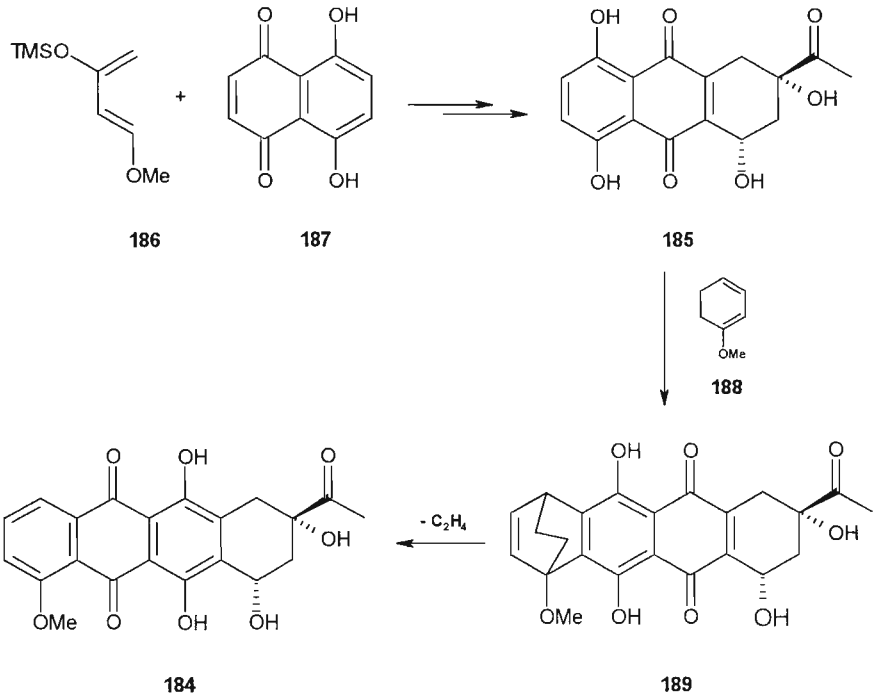
Esquema 40



Em 1979, Krohn e Tolkiehn[70] sintetizaram a (±)-daunomicinona (**184**), um importante antibiótico antitumoral da família das antraciclinas. O intermediário (±)-**185** foi obtido a partir da reação entre o dieno de Danishefsky (**186**) e a naftazarina (**187**) (Esquema 41). Uma segunda reação de cicloadição, envolvendo o 1-metóxi-1,3-ciclohexadieno (**188**) forneceu **189**, o qual após oxidação e uma retro Diels-Alder (com perda de etileno), rendeu a (±)-daunomicinona (**184**).

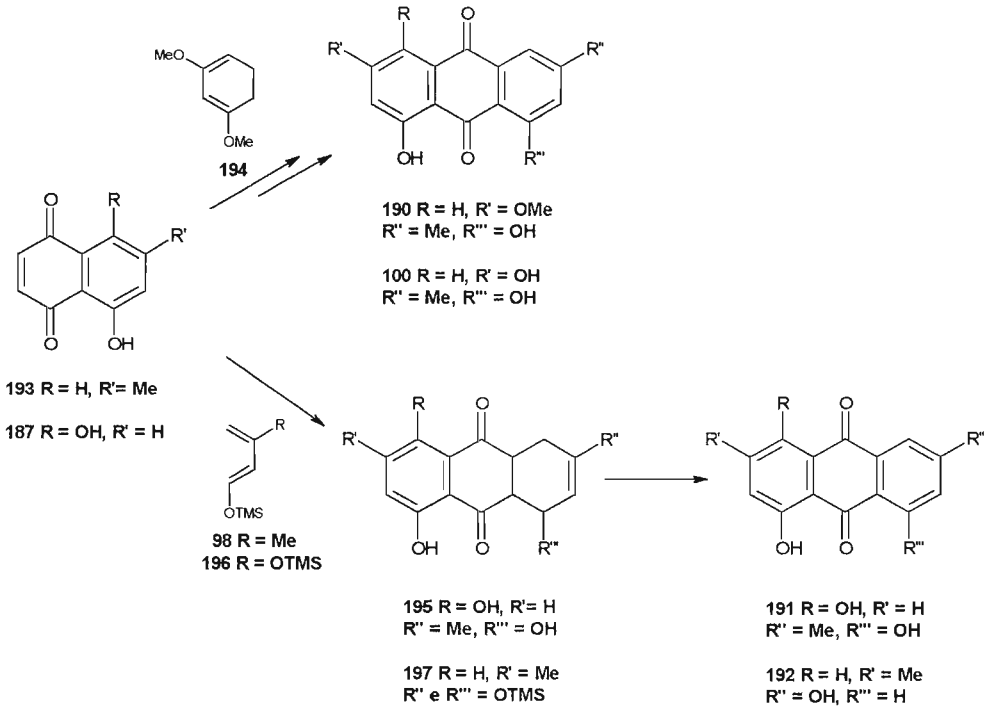
[69] Jung, M. E. e Lowe, J. A; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 95, **1978**
[70] Krohn, K. E Tolkiehn, K.; *Chem. Ber.*, 112, 3453, **1979**

Esquema 41



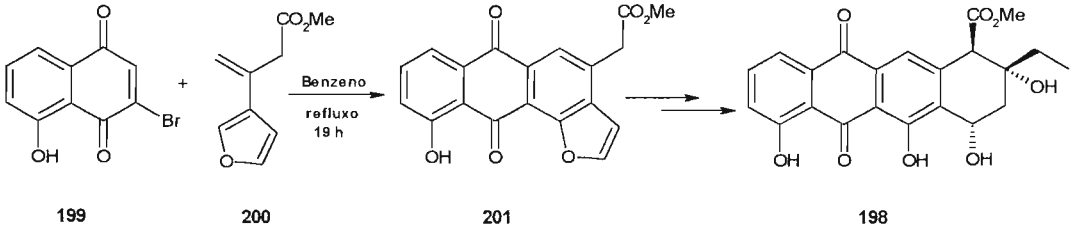
Em 1980, Krohn[60] preparou uma série de antraciclinonas: a emodina (**100**), a fisciona (**190**), a helmintosporina (**191**) e a fomarina (**192**). Inicialmente, a 7-metil-juglona (**193**) com o 1,3-dimetóxi-1,3-ciclohexadieno (**194**) rendeu um aduto que originou, algumas etapas depois, **100** e **190** (Esquema 42). A helmintosporina (**191**) foi sintetizada a partir da naftazarina (**187**) e do dieno **98**, reação que rendeu o aduto **195** o qual, após reação de metilação das hidroxilas e remoção do grupo sililóxi, forneceu **191** (Esquema 40). Na síntese da fomarina (**192**) foram utilizados a 7-metil-juglona (**193**) e o dieno **196,** que forneceram o aduto **197**, que foi depois oxidado a **192** (Esquema 42).

Esquema 42



A (+)-aclavinona (**198**), uma aglicona mais potente e de menor toxicidade cardíaca do que o antibiótico antitumoral aclacinomicina A, foi sintetizada em 1984 por McNamara e Kishi[71]. Inicialmente a reação processada foi entre a bromo-juglona (**199**) e o dieno **200**, o que forneceu o aduto **201**; após 4 etapas este último rendeu (+)-**198** (Esquema 43).

Esquema 43

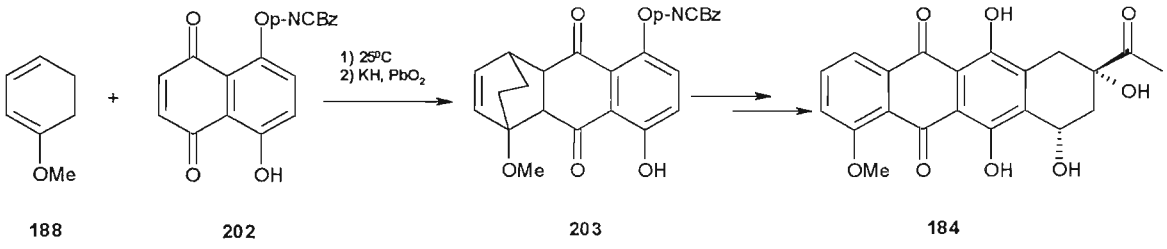


[71] McNamara, J. M. e Kishi, Y.; *Tetrahedron* , 40(22), 4685, **1984**

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

Em 1984, Kelly e colaboradores[72] obtiveram a (±)-daunomicinona (**184**) a partir do dieno **188** e do derivado **202**, da naftazarina; formou-se inicialmente o aduto **203**, no qual o grupo *p*-nitro-benzilóxi-carbonila (p-NBCz) foi utilizado como grupo de proteção de umas hidroxilas da naftazarina (Esquema 44). Após remoção de tal grupo protetor, (±)-**184** foi obtida.

Esquema 44

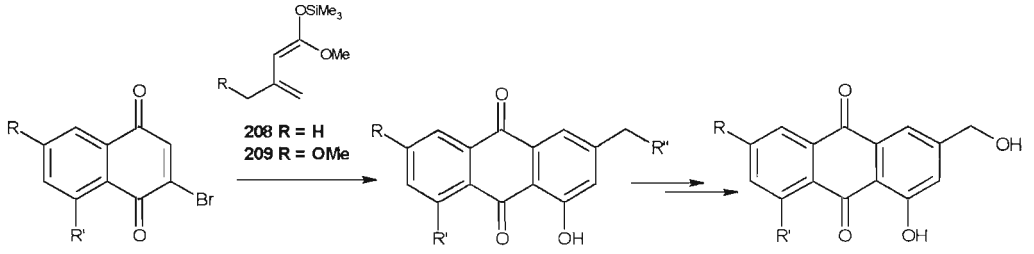


Grandmaison e Brassard[61] mostraram que as cicloadições de Diels-Alder de naftoquinonas a cetais trimetilsililados de vinilcetenos constituíram uma rota versátil para formação de hidróxi-antraquinonas substituídas. Esta metodologia foi adotada por Benfaremo e Cava[73] que, em 1985, sintetizaram uma série de antraciclinas: a pachibasina (**181**), a ω-hidroxipachibasina (**204**), a aloe-emodina (**205**) e o falacinol (**206**). Assim, a reação de cicloadição entre a bromo naftoquinona **207** e o dieno sililado **208** resultou em **181** (Esquema 45). O composto **206** foi obtido, de modo análogo, a partir do dieno **209** e da 3-bromo-5-hidróxi-7-metoxinaftoquinona (**210**), via o

[72] Kelly, T. R.; Ananthasubramanian, L.; Borah, K.; Gillard, J. W.; Goerner, R. N.; King, P. F.; Lyding, J. M.; Tsang, W. e Vaya, J.; *Tetrahedron*, 40(22), 4569, **1984**
[73] Benfaremo, N. e Cava, M. P.; *J. Org. Chem.*, 50, 139, **1985**

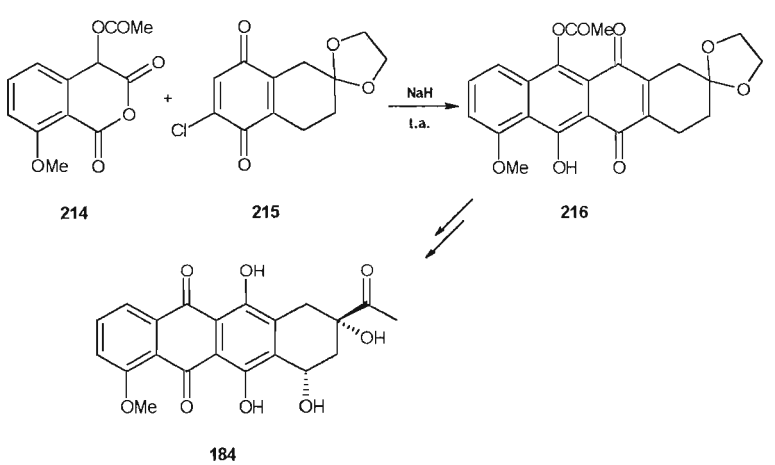
intermediário **211**. A partir da bromo-juglona **199** e do dieno **209**, **212** foi formado, o que depois permitiu a obtenção de **205**. Similarmente, **207** e a 3-bromo-5-hidróxi-7-metoxinaftoquinona (**210**) foram adicionados para a formação de **213**, que constituiu o precursor de **204**.

Esquema 45



Em 1987, Tamura e colaboradores[74] sintetizaram a (±)-daunomicinona (**184**), a partir da reação de cicloadição entre o anidrido 4-acetóxi-homoftálico **214** e a quinona clorada **215**, que rendeu o aduto **216**; quatro etapas depois foi obtido (±)-**184** (Esquema 46).

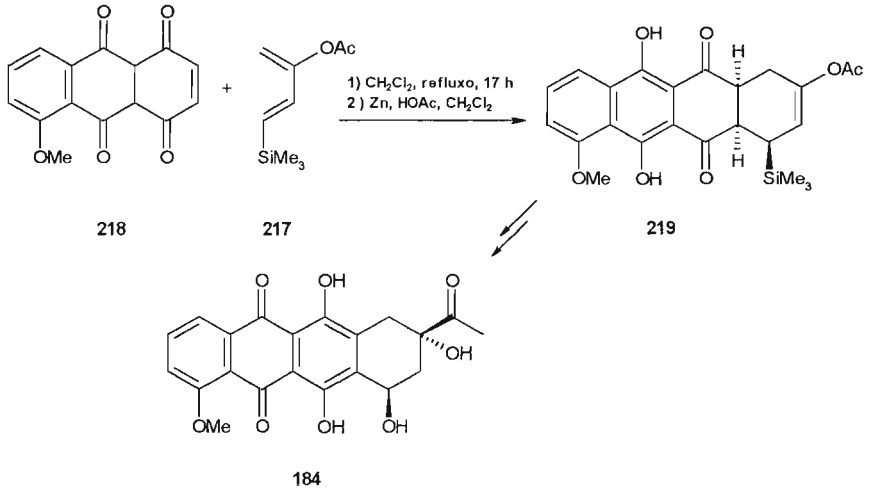
Esquema 46



[74] Tamura, Y.; Sasho, M.; Akai, S.; Kishimoto, H.; Sekihachi, J. e Kita, Y.; *Chem. Pharm. Bull.*, 35(4), 1405, **1987**

Em 1988, foi a vez de Hansen e colaboradores[75] prepararem a (±)-daunomicinona (**184**). A reação entre o *trans*-4-(trimetilsilil)-2-acetóxi-1,3-butadieno (**217**) e a 5-metóxi-1,4,9,10-antracenotetrona (**218**) forneceu o aduto **219**, precursor da daunomicinona (Esquema 47).

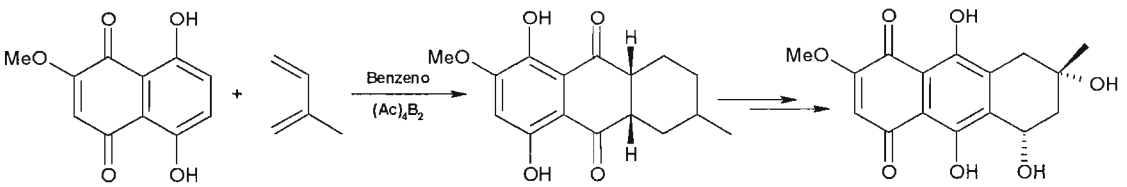
Esquema 47



A (±)-austrocortirubina (**220**), um pigmento vermelho obtido dos extratos do cogumelo venenoso australiano *Dermocybe splendida* Horak, foi obtida por Burns e Gill[76], em 1991. A reação de Diels-Alder entre a 2-metóxi-naftazarina (**221**) e o isopreno (**222**), utilizando o tetraacetil diboreto, deu uma mistura de adutos onde o principal era **223** (Esquema 48), que foi trabalhado para render (±)-**220**.

[75] Hansen, D. W.; Pappo, R. e Garland, R. B.; *J. Org. Chem.*, 53, 4244, **1988**
[76] Burns, C. J. e Gill, M.; *Aust. J. Chem.*, 44, 1447, **1991**

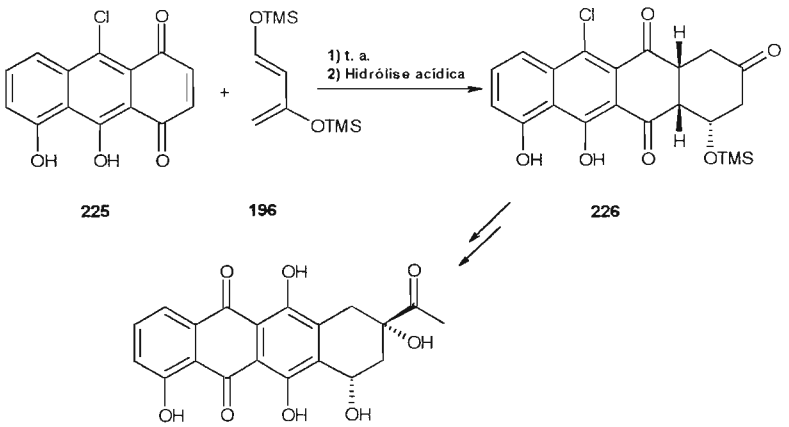
Esquema 48



221 222 223 220

Em 1991, Cameron e colaboradores[77] obtiveram a (±)-carminomicinona (**224**), um antibiótico da família das antraciclinas, baseado na cicloadição de um derivado da 1,4-antraquinona (**225**) com o (*E*)-1,3-bistrimetilsililóxi-1,3-butadieno (**196**), o que rendeu **226** como o único regioisômero (Esquema 49).

Esquema 49



225 196 226

224

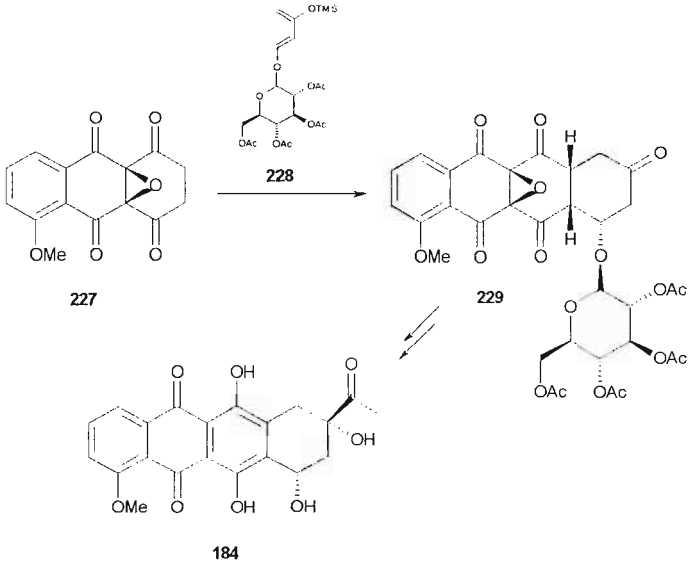
Em 1991, Stoodley e colaboradores[78] sintetizaram a forma enantiopura da daunomicinona (**184**). A preparação se deu pela reação entre a quinona **227** e o dieno sililado (+)-**228**, e rendeu uma mistura de adutos,

[77] Cameron, D. W.; Feutrill, G. I.; Griffiths, P. G. e O'Brien, D. G.; *Tetrahedron Lett.*, 32(43), 6179, **1991**

[78] Edwards, W. D.; Gupta, R. C.; Raynor, C. M. e Stoodley, R. J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1913, **1991**

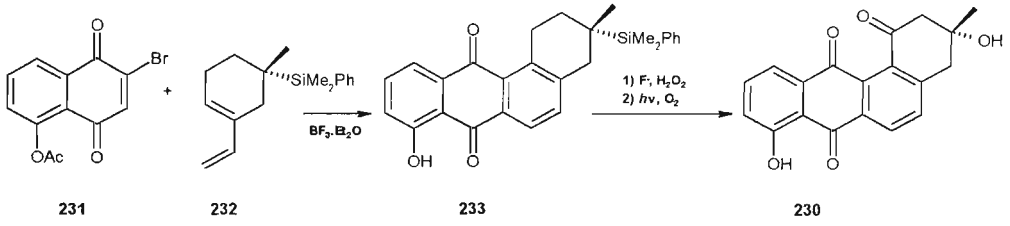
que por hidrólise ácida do cicloaduto de Diels-Alder bruto e por cristalização fracionada, forneceu o aduto (+)-**229**. Este último composto foi transformado em (+)-(**184**), após algumas etapas (Esquema 50).

Esquema 50



Em 1994, Krohn e Khanbabaee[79] prepararam a (±)-tetrangomicina (**230**), uma antraciclinona, a partir da reação de Diels-Alder entre o derivado bromado da juglona **231** e o dieno sililado **232**, em presença de $BF_3.Et_2O$, o que levou à formação do aduto **233**. A desproteção do grupo sililado e fotooxigenação forneceu (±)-**230** (Esquema 51).

Esquema 51

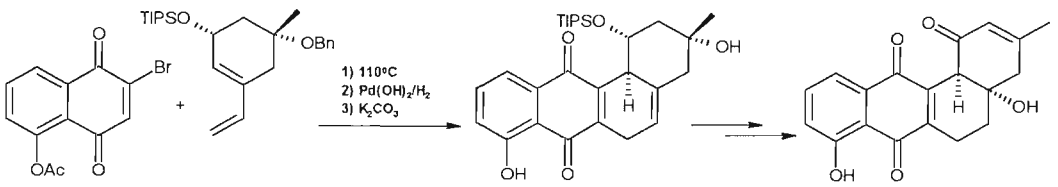


[79] Krohn, K.e Khanbabaee, K.; *Liebigs Ann. Chem.*, 1109, **1994**

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São

Em 1995, Kim e Sulikowski[80] sintetizaram o produto natural (+)-SF 2315 A (**234**). A síntese foi iniciada com uma reação de cicloadição entre a quinona **231** e o dieno **235**; desbenzilação do aduto de Diels-Alder, por hidrogenólise sob paládio na presença de carbonato de potássio (que auxilia na desbromação e saponificação do acetato), forneceu o álcool (+)-**236**; algumas etapas depois, (+)-**234** foi obtida (Esquema 52).

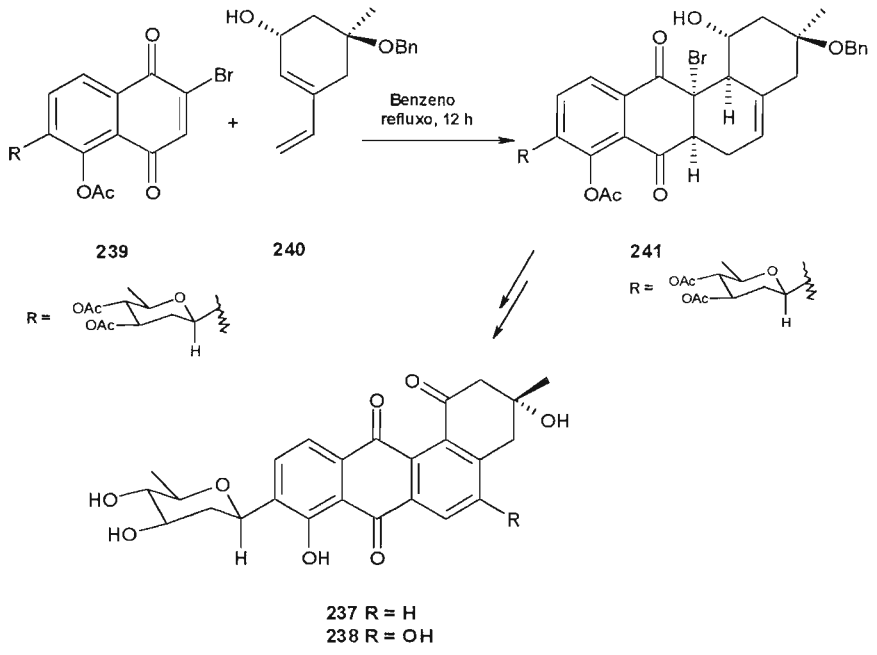
Esquema 52



No mesmo ano, Sulikowski e colaboradores[81,82] realizaram a síntese total de antibióticos da família das anguciclinas e metabólitos secundários do grupo de microorganismos *Actinomycete*, a (±)-urdamicinona B (**237**) e do metábolito derivado (±)-104-2 (**238**). As duas sínteses se iniciaram com a cicloadição de Diels-Alder entre o derivado glicosilado da bromo-juglona (**239**) e o dieno opticamente ativo (+)-**240**, este último derivado do (-)-ácido quínico, que rendeu o aduto glicosilado **241**. Este, após algumas etapas, forneceu (±)-**237** e (±)-**238** (Esquema 53).

[80] Kim, K. e Sulikowski, G. A.; *Angew. Chem.*, 107, 2587, **1995**
[81] Boyd, V. A e Sulikoswki, G. A; *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 8472, **1995**
[82] Kim, K.; Boyd, V. A; Sobti, A e Sulikowski, G. A; *Israel J. Chem.*, 37, 3, **1997**

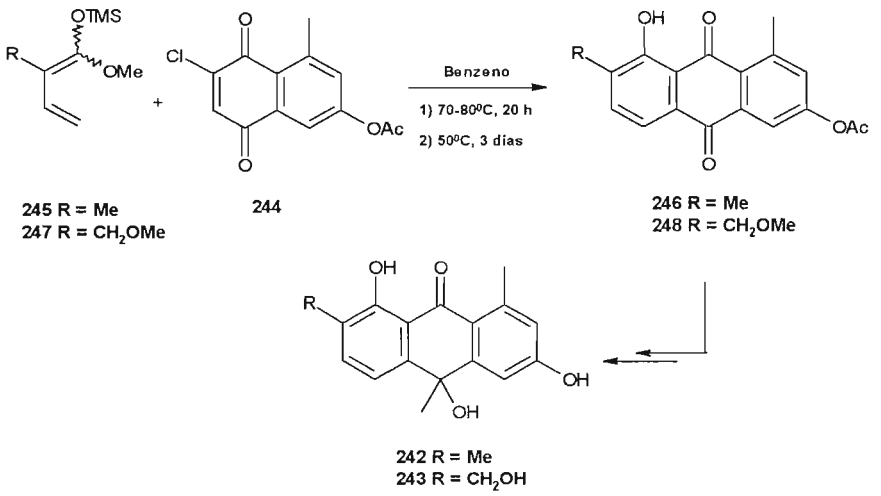
Esquema 53



Em 1996, Cameron e Skene[83] realizaram as primeiras sínteses de (±)-WS9761 A (**242**) e B (**243**), que são antagonistas não-esteroidais em receptores androgênicos. As sínteses destas antronas tiveram como etapa chave uma reação de Diels-Alder entre a naftoquinona substituída **244** e um dieno sililóxilado. Foi empregado o dieno **245**, que rendeu a antraquinona **246** que, após reação com MeMgI, e desacetilação forneceu (±)-**242** (Esquema 54). A reação de cicloadição entre a naftoquinona **244** e o dieno **247** forneceu **248**, que por um processo análogo produziu (±)-**243**.

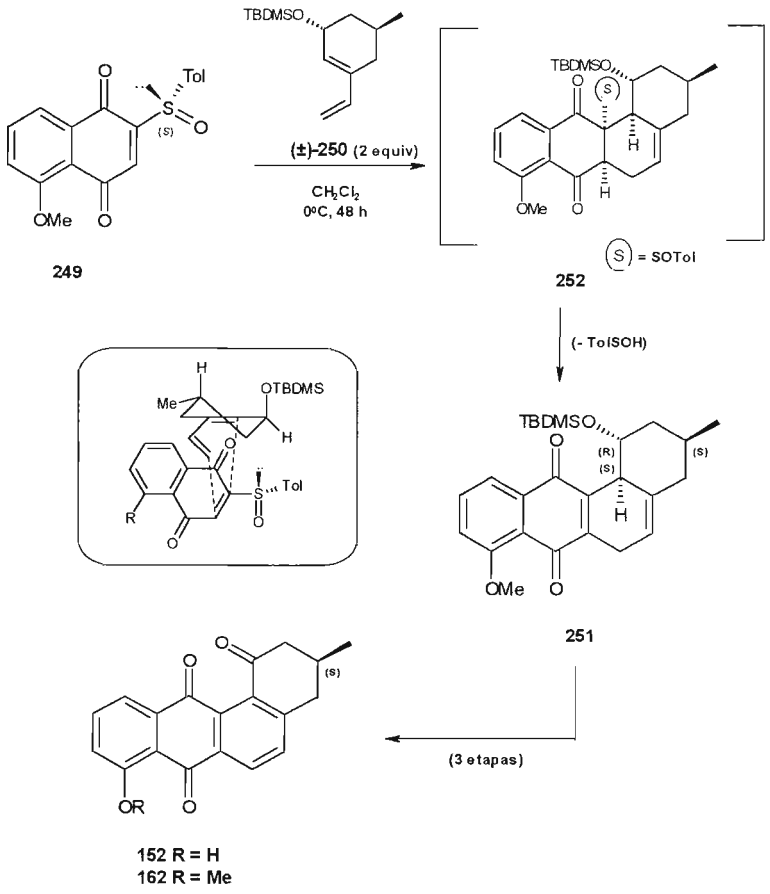
[83] Cameron, D. W. e Skene, C. E.; *Aust. J. Chem.*, 49, 617, **1996**

Esquema 54



Em 1999, Carreño e colaboradores[19b] obtiveram a (+)-ocromicinona (**152**) e a (+)-rubiginona B_2 (**162**), utilizando, como material de partida, a (+)-(*S*)-5-metóxi-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-naftoquinona (**249**) (Esquema 55). A cicloadição de (+)-**249** com o *trans*-3-[(*t*-butildimetilsilil)oxi]-5-metil-1-vinilciclohexeno (**250**) forneceu a 1,4-dihidroquinona **251**, que adveio de uma eliminação pirolítica espontânea do sulfóxido no aduto inicialmente formado **252**. O fato de ter sido obtido **251**, como o único regioisômero e diastereômero *anti*, revelou uma grande eficiência da sulfinilnaftoquinona **249** em controlar tanto a regio- como a diastereosseletividade π-facial na cicloadição. A racionalização da indução quiral será apresentado no tópico a seguir.

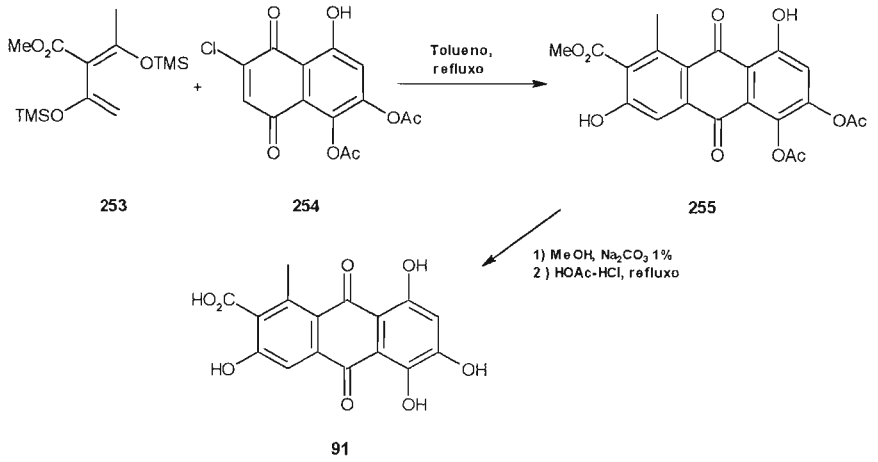
Esquema 55



O ácido kermésico (**91**), um pigmento vermelho, foi sintetizado por Bingham e Tyman[84], em 2000. A reação de Diels-Alder entre o dieno sililado **253** e a quinona acetilada **254** forneceu o aduto **255**, que após desacetilação e hidrólise ácida rendeu **91** (Esquema 56).

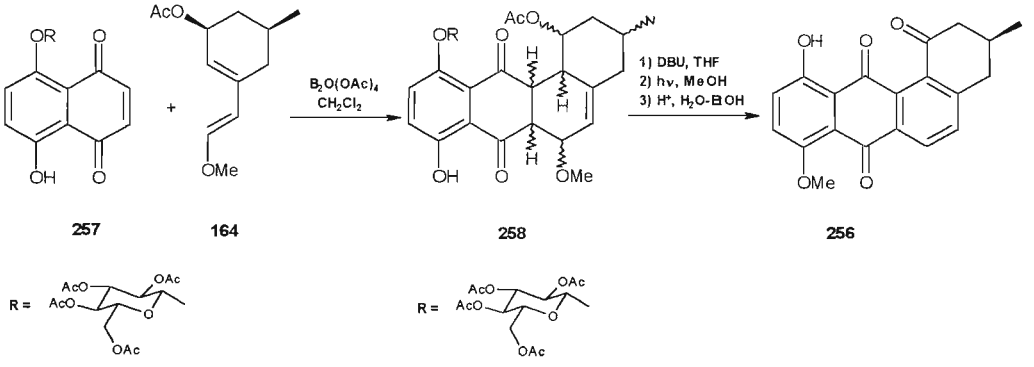
[84] Bingham, S. J. e Tyman, J. H. P.; *Chem. Comm.*, 925, **2000**

Esquema 56



Em 2001, Larsen e colaboradores[85] sintetizaram a (+)-hatomarubigina B (**256**), um antibiótico que potencializa a atividade da colchicina contra células cancerosas. A reação de cicloadição entre a quinona glicosilada **257** e o dieno sililado **164** forneceu uma mistura de adutos **258** que, após aromatização, fotooxidação e hidrólise da unidade glicosila, forneceu (+)-**256** (98% *ee*) (Esquema 57).

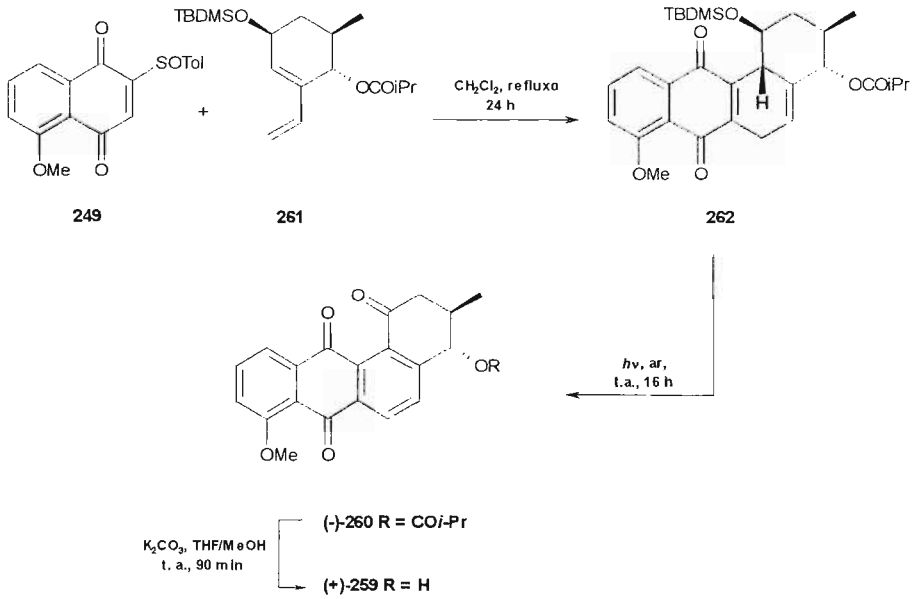
Esquema 57



[85] Caygill, G. B.; Larsen, D. S. e Brooker, S.; *J. Org. Chem.*, 66, 7427, **2001**

Em 2002, Carreño e colaboradores[86] prepararam os antibióticos do tipo anguciclinona, a (+)-rubiginona A_2 (**259**) e a (-)-C_2 (**260**). As rubiginonas A_2 e C_2 foram isoladas da fermentação da *Streptomyces griserubiginosus* e exibem potente citotoxicidade contra células tumorais resistentes a vários medicamentos. A rubiginona A_2, também chamada de fujianmicina B, também é usada para o tratamento da SIDA e do mal de Alzheimer[87]. A reação entre (+)-(*S*)-5-metóxi-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-naftoquinona (**249**) e o dieno **261** forneceu o aduto (+)-**262**; fotooxidação rendeu (-)-**260** e hidrólise com K_2CO_3 e THF-metanol permitiu a obtenção de (+)-**259** (Esquema 58).

Esquema 58



Como se pôde apreciar nos exemplos anteriores, a reação de Diels-Alder permitiu a construção de anéis complexos existentes em certos produtos naturais. Ao longo dos anos, esta reação teve sua seletividade

[86] Carreño, M. C.; Ribagorda, M.; Somoza, A e Urbano, A; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41(15), 2755, **2002**
[87] Kimura, K.; Kano, F.; Kurosawa, K. e Yoshima, M.; *Chem. Abstr.*, 122, 8155, **1995**

aumentada pelo uso de catalisadores[88,89,90] ou indutores quirais[91,92,93], que auxiliaram no ataque do dieno ao dienófilo formando, na maioria das vezes, um único isômero.

Reações de indução assimétrica envolvendo sulfóxidos enantiomericamente puros atraíram o interesse dos químicos sintéticos nas últimas décadas. A seguir, veremos como o grupo sulfinila pode ser um excelente indutor quiral em reações de Diels-Alder.

1.3. Grupo sulfinila como auxiliar quiral em reações de Diels-Alder

O grupo sulfinila tem sido objeto de interesse em reações de cicloadições convencionais devido à sua pouca habilidade como um grupo ativante de dienófilos. Entretanto, a sua possibilidade de quiralidade, estabilidade configuracional sob diferentes condições e a facilidade de ser introduzido nas moléculas orgânicas, em uma forma ópticamente pura, despertou a atenção dos que trabalham em sínteses assimétricas[94]. O grupo sulfinila tem a habilidade de controlar a seletividade π-facial, e o uso dos sulfóxidos α-β insaturados, ópticamente puros, como dienófilos, em reações de Diels-Alder assimétricas, é um dos exemplos[88].

---

[88] Mikami, K.; Terada, M.; Motoyama, Y. e Nakai, T.; *Tetrahedron: Asymm.*, 2(7), 643, **1991**
[89] Corey, E. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 1650, **2002**
[90] Evans, D. A e Wu, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 10163, **2003**
[91] Hiroi, K.; Umemura, M.; Tomikawa, Y.; Kaneko, M. e Kato, F.; *Chem. Pharm. Bull.*, 45(5), 759, **1997**
[92] Arai, Y.; Masuda, T. e Masaki, Y.; *Chem. Pharm. Bull.*, 46(7), 1078, **1998**
[93] Ferreira, M. L. G.; Pinheiro, S.; Perrone, C. C.; Costa, P. C. C. e Ferreira, V. F.; *Tetrahedron: Asymm.*, 9, 2671, **1998**
[94] Carreño, M. C.; *Chem. Rev.*, 95, 1717, **1995**

Estudos demonstraram que o grupo sulfinila tem um pequeno efeito sobre a reatividade, que pode ser aumentada utilizando um catalisador apropriado ou grupos ativantes adicionais como ésteres ou carbonilas[95]. Por outro lado, o grupo sulfinila é muito eficiente tanto no controle da regiosseletividade como da diastereosseletividade π-facial das cicloadições envolvendo vinilsulfóxidos ativados. Todas estas características conferem ao grupo sulfinila uma grande habilidade como indutor quiral.

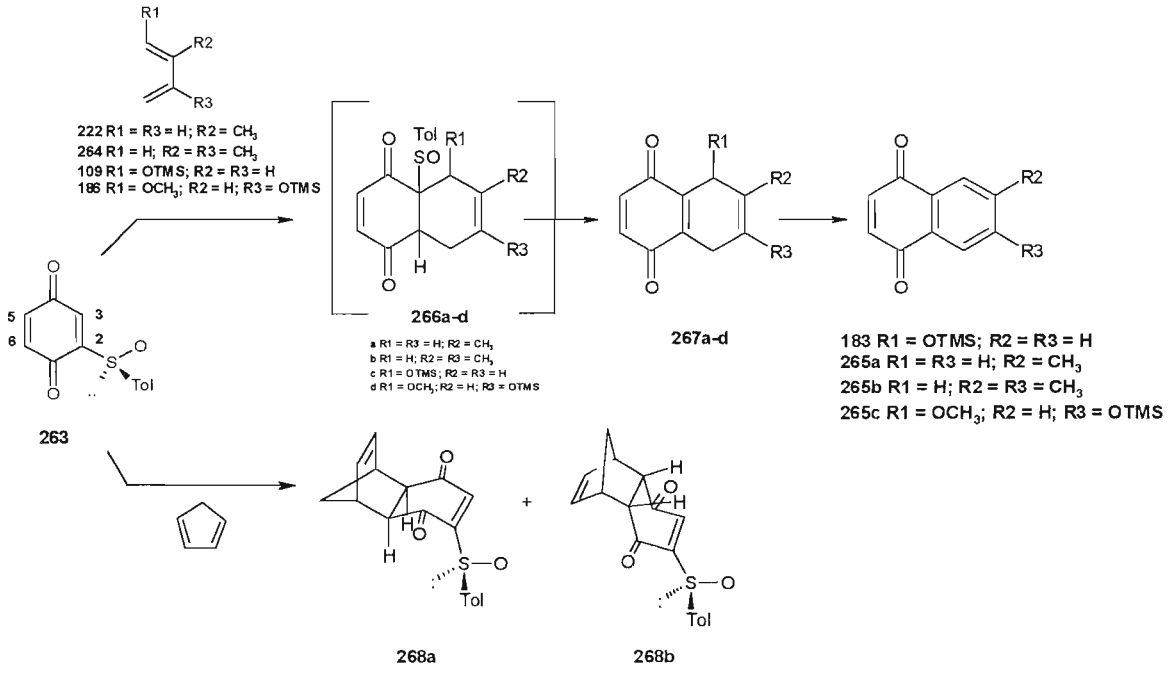
Carreño e colaboradores[96] utilizaram sulfóxidos quirais como auxiliares em reações de Diels-Alder assimétrica entre quinonas (dienófilo) e diferentes dienos (cíclicos, semi-cíclicos e acíclicos).

A (+)-2-(*SS*)-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona (**263**) foi inicialmente utilizada nestes estudos metodológicos. Sua preparação se deu a partir da sulfinilação do 1,4-dimetóxi-benzeno pelo método de Andersen[97]; em seguida, oxidação com CAN[98], forneceu (+)-**263**, em bons rendimentos, que foi submetida às cicloadições com ciclopentadieno e outros dienos acíclicos (**109, 186, 222, 264**), sob diversas condições (Esquema 59).

---

[95] García Ruano, J. L.; Carretero, J. C; Carreño, M. C; Cabrejas, M. e Urbano, A; *Pure & Appl. Chem.*, 68(4), 925, **1996**
[96] Carreño, M. C.; García Ruano, J. L. e Urbano, A; *Tetrahedron Lett.*, 30(30), 4003, **1989**
[97] Andersen, K. K.; *Tetrahedron Lett.*, 3, 93, **1962**
[98] Carreño, M. C.; García Ruano, J. L. e Urbano, A; *Synthesis*, 651, **1992**

Esquema 59



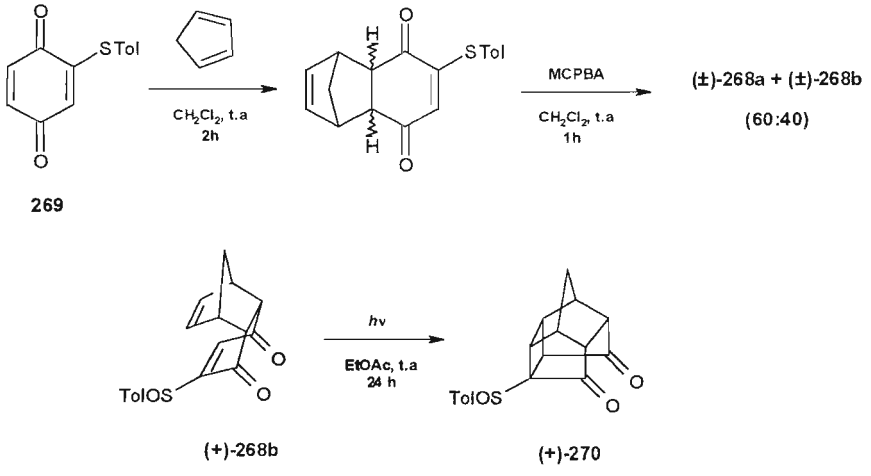
As reações de (+)-**263** com dienos acíclicos **109, 186, 222** e **264** forneceram as naftoquinonas **183**, **267d** e **265a-c**, resultantes da eliminação pirolítica do grupo sulfinila dos adutos **266a-d** (não isolados) e posterior aromatização dos intermediários **267a-c**. Estes intermediários foram detectados por ^{1}H-RMN na mistura reacional bruta, mas também não foram isolados.

Os estudos revelaram que o grupo sulfinila possui uma grande habilidade em controlar tanto a regioquímica como a diastereosseletividade π-facial das cicloadições na dupla ligação do dienófilo, gerando sempre adutos *endo*. As cicloadições em condições térmicas ocorreram na dupla não substituída da quinona, em uma alta diastereosseletividade facial.

A reação entre (+)-**263** e ciclopentadieno rendeu uma mistura dos adutos (+)-**268a** e (+)-**268b** (Esquema 59), resultantes da reação sobre a ligação dupla dienofílica C_5-C_6. A configuração *endo* destes últimos adutos

foi confirmada por comparação com os adutos que foram produzidos através da oxidação (com m-CPBA) do aduto *endo* obtido pela reação de Diels-Alder da 2-(*p*-tolilsulfanil)-1,4-benzoquinona (**269**) com ciclopentadieno (Esquema 60). Os espectros de ^{1}H-RMN destes sulfóxidos se mostraram relativos aos dos adutos **268a** e **268b**. Além disso, o aduto (+)-**268b** foi transformado, por irradiação, no composto gaiola (+)-**270**, que só pode ser obtido a partir de adutos de configuração *endo*.

Esquema 60



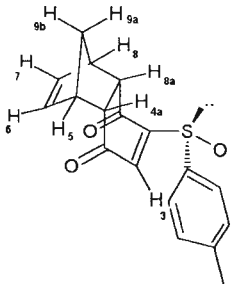
Carreño e colaboradores[99] deram continuidade aos estudos das reações de Diels-Alder da quinona (+)-**263** com ciclopentadieno e ciclohexadieno, variando temperatura, solvente e catalisador ($Eu(fod)_3$, $BF_3.(OEt)_2$ e $ZnBr_2$). Na tabela 1, abaixo, estão descritos apenas os resultados da reação da sulfinilquinona com o ciclopentadieno, em diclorometano.

[99] Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Toledo, M. A; Urbano, A; Remor, C. Z.; Stefani, V. e fisher, J.; *J. Org. Chem.*, 61(2), 503, **1996**

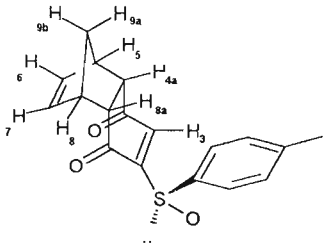
Tabela 1 Reações de Diels-Alder de (+)-**263** com ciclopentadieno em CH_2Cl_2

Ent.	Cat. (equiv)	T (^{0}C)	Tempo (h)	268a:268b	271	272	(%)
1	-	- 20	16	71:29	-	-	95
2	$BF_3.(OEt)_2$ (5)	t.a	0.1	13:87	-	-	80
3	$BF_3.(OEt)_2$ (5)	- 20	0.5	10:90	-	-	90
4	$Eu(fod)_3$ (2)	t.a	0.1	75:25	-	-	75
5	$Eu(fod)_3$ (2)	- 20	0.5	89:11	-	-	80
6	$ZnBr_2$ (2)	40	0.05	-	60	40	80
7	$ZnBr_2$ (2)	t.a	0.05	20:20	60	-	83
8	$ZnBr_2$ (2)	0	0.05	30:30	40	-	85
9	$ZnBr_2$ (2)	- 20	1	26:38	36	-	89
10	$ZnBr_2$ (2)	- 78	3	41:56	3	-	83

As configurações relativas de **268a** e **268b** foram estabelecidas com base em seus dados de ^{1}H-RMN, levando-se em conta que as ligações S-O e C_2-C_3 encontram-se na conformação s-*cis*, o que induz uma proteção dos hidrogênios H_6 e H_7 devido ao efeito anisotrópico do grupo tolila. A principal diferença entre os deslocamentos químicos dos dois adutos são os prótons olefínicos H_6 e H_7, que absorvem em 6,13 ppm em **268b** e em 5,85 e 4,82 ppm em **268a**. A proteção de H_7 em **268a** é produzida pelo anel aromático (*p*-tolila) e confirma a estereoquímica relativa destes adutos, proposta pelos autores.

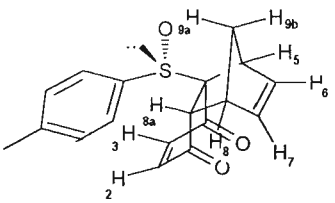


268a

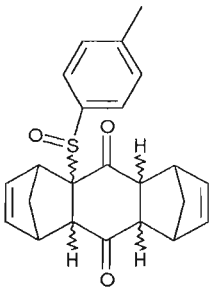


268b

Quando $ZnBr_2$ foi utilizado como catalisador, o aduto **271** foi obtido majoritariamente, como resultado da aproximação *endo* do ciclopentadieno à ligação dupla C_2-C_3 da quinona **263**. O bisaduto **272** foi obtido minoritariamente e sob certas condições.



271

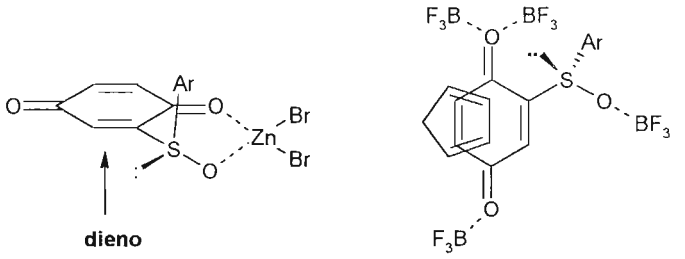


272

A aproximação do dieno ao dienófilo variou de acordo com a condição utilizada. Quando a reação foi catalisada por $BF_3.OEt_2$, a aproximação do ciclopentadieno ocorreu pela face oposta àquela das condições térmicas. Quando a reação foi catalisada por $ZnBr_2$, o ataque do dieno ocorreu, assim como na catálise com $BF_3.OEt_2$, pela face oposta à atacada em condições térmicas, porém reagindo com a dupla C_2-C_3. Um quelato com o oxigênio da quinona e o do sulfóxido envolvendo o zinco foi proposto pelos autores para explicar este resultado[100].

[100] Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Urbano, A; Remor, C. Z.; e Arroyo, Y.; *J.Org. Chem.*, 65, 453, **2000**

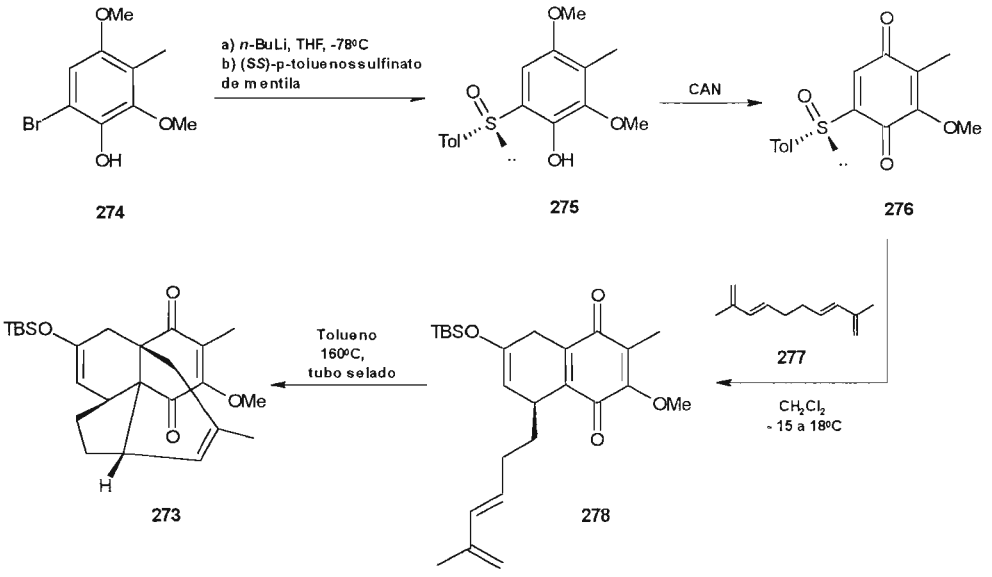
BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo



Recentemente, Chaplin e colaboradores[101] sintetizaram **273,** um análogo da Colombiasina A (**136**), utilizando, em uma das etapas, um sulfóxido como indutor quiral (Esquema 61). Uma reação de sulfinilação, utilizando *n*-BuLi, entre **274** e (-)-(S*S*)-*p*-toluenossulfinato de mentila forneceu o sulfóxido **275** que, após oxidação com CAN, rendeu a quinona **276**. Em seguida, a reação de Diels-Alder desta quinona com o dieno **277** forneceu **278**, que foi depois submetido novamente a uma reação de Diels-Alder intramolecular, por aquecimento, rendendo **273**, em excelente rendimento e enantiosseletividade (91%, 94:6 *ee*). O enantiômero majoritário (**278**) teve sua estereoquímica determinada com base nas reações de Diels-Alder assimétricas propostas por Carreño e colaboradores[94], envolvendo uma aproximação *endo* do dieno **277** à face estericamente menos impedida da conformação preferida s-*cis* do dienófilo **276**.

[101] Chaplin, J. H.; Edwards, A J. E Flynn, B. L.; *Org. B. Chem.*, , **2003**

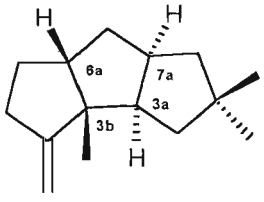
Esquema 61



Os fatos relatados permitem concluir que as reações de Diels-Alder são um método eficaz para obtenção de sistemas cíclicos com controle da quimio- e regiosseletividade. Porém, os casos para os quais foram até agora reportados algum excesso enantiomérico no produto obtido, foram aqueles em que um dos reagentes já se apresentava enantiomericamente enriquecido. O caso das quinonas sulfiniladas se apresenta com muito interesse, pois estas permitem a obtenção de produtos com elevado *ee* sem que se tivesse utilizado um dos reagentes já no estado enantiomericamente enriquecido. Além disso, o enxofre apresenta a capacidade de ter sua influência modulada pela presença de ácidos de Lewis.

Objetivo

A formação de produtos naturais enantiopuros, utilizando reações de Diels-Alder, conforme mostrado na revisão anterior, obteve sucesso somente quando foram usados materiais de partida enantiopuros ou catalisadores ou auxiliares quiral. Também conforme foi visto anteriormente, Carreño e colaboradores[1] utilizaram sulfinilquinonas enantiopuras para a obtenção de certos produtos naturais. A capacidade do grupo sulfinila, em tais compostos, nos fez imaginar seu uso para testar o método da metátese olefínica fototérmica desenvolvida por Mehta e colaboradores[2], porém em uma versão enantiomericamente enriquecida. Conforme foi mostrado no Esquema 14 da parte introdutória, Mehta e colaboradores[3] prepararam, por este método, o (±)-hirsuteno (**60**) a partir da 2,5-dimetilbenzoquinona e ciclopentadieno. Na natureza encontra-se a forma dextrógira[4] do hirsuteno ((3a*R*,3b*R*,6a*R*,7a*S*)-2,2,3b-trimetil-4-metilenodecahidro-1H-ciclopenta[a]penteleno) cuja estrutura pode ser apreciada na figura abaixo

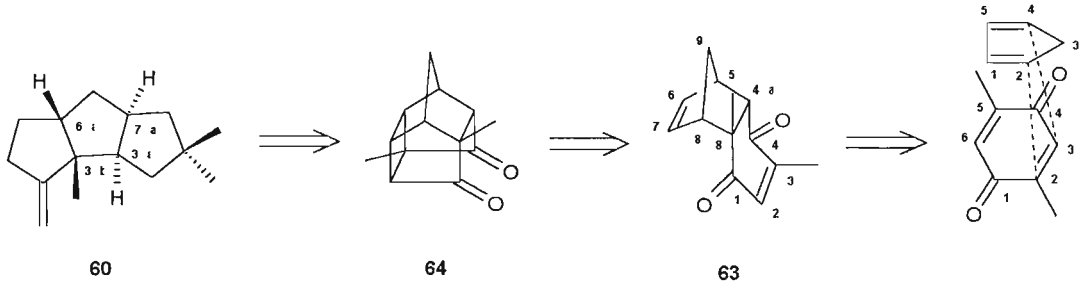


60

[1] a) Carreño, M. C.; Urbano, A. e Fischer, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 36, 1621, **1997**; b) Carreño, M. C.; Urbano, A. e Di Vitta, C.; *Chem. Commun*, 817, **1999**; c) Carreño, M. C.; Urbano, A. e Di Vitta, C., *Chem. Eur. J.*, 6, 906, **2000**
[2] Mehta, G.; Srikrishna, A; Reedy, A V. e Nair, M. S.; *Tetrahedron*, 37(25), 4543 , **1981**
[3] Mehta, G. e Reddy, V.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 756, **1981**
[4] Nozoe, S.; Furukawa, J.; Sankawa, U. e Shibata, S.; *Tetrahedron Lett.*, 3, 195, **1976**

A análise retrossintética para tal composto, segundo a metátese olefínica fototérmica, indica que tal estrutura resultaria da aproximação do ciclopentadieno pela face superior da 2,5-dimetilbenzoquinona, conforme mostrado no Esquema 62 abaixo, onde é possível notar que os carbonos 3a e 3b do hirsuteno originaram-se dos carbonos 2 e 3 da quinona e que os carbonos 6a e 7a do hirsuteno originaram-se do ciclopentadieno (carbonos 2 e 4), embora os cabonos 3b e 7a tenham sofrido inversão de configuração em uma etapa posterior da síntese do hirsuteno.

Esquema 62



A reação de Diels-Alder acima mostrada geraria, devido ao seu caráter suprafacial, o aduto (4a*S*,5*R*,8*S*,8a*R*)-3,8a-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (**63**), no qual pode-se observar que os carbonos 8a e 8 dariam origem, respectivamente, aos carbonos 3b e 6a do hirsuteno, enquanto que 4a e 5 originaram os carbonos de configuração oposta a 3a e 7a, do hirsuteno, respectivamente.

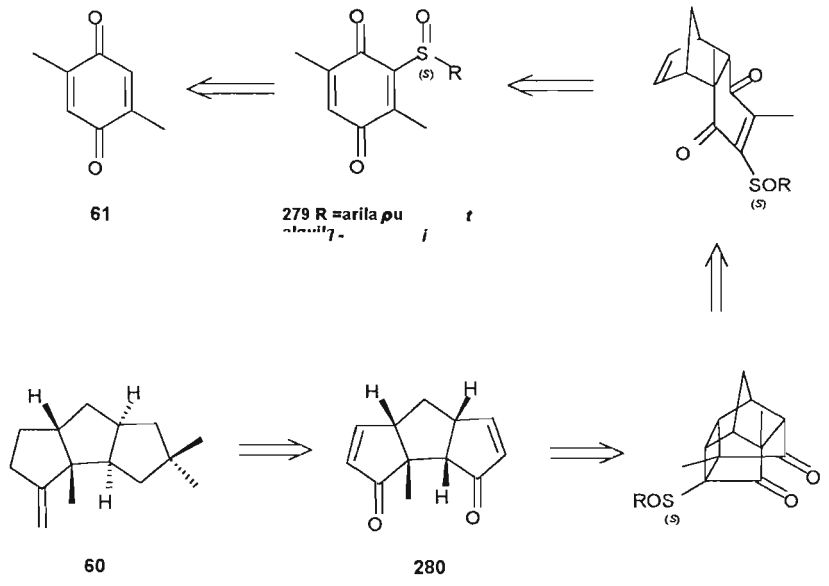
Porém, devido à simetria facial da 2,5-dimetilbenzoquinona, o ataque por tal face da quinona somente ocorreria caso nesta última molécula houvesse um grupo capaz de direcionar o ataque para uma das faces. A nosso ver, o grupo sulfinila poderá atuar por uma destas formas caso ele

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

esteja ancorado à quinona e com a configuração adequada. No Esquema 63 está mostrada a retrossíntese do (+)-hirsuteno a partir de uma (S*S*)-sulfinilquinona dimetilada (**279**). De acordo com os estudos de Carreño e colaboradores, em uma quinona não alquilada, o grupo sulfinila de configuração *S* no enxofre, deverá induzir a Diels-Alder preferencialmente sobre a dupla não sulfinilada, de tal modo que a aproximação se dê pela face superior da quinona, se for usado $BF_3.OEt_2$ como catalisador, estando o enxofre com confirguração *S* e a ligação C-S na conformação *s-cis*.

Uma vez formado o aduto de Diels-Alder sulfinilado, este poderá ser fotociclizado para produzir o composto-gaiola correspondente, conforme mostrado no Esquema 63, que depois poderá ser dessulfurizado e pirolisado para a obtenção da respectiva triquinana **280**. Alternativamente, a dessulfurização poderá preceder a fotociclização.

Esquema 63



Em vista da inexistência de estudos precedentes concernentes às Diels-Alder de dimetilquinonas alquil- ou arilsulfiniladas e à dessulfurização ou fotociclização dos correspondentes adutos, decidimos dar início aos trabalhos obedecendo-se à seguinte seqüência:

Inicialmente, seriam preparadas algumas sulfinilquinonas análogas a **279**, com grupos alquila ou arila ligados ao enxofre, com a intenção de se estudar a influência destes grupos sobre a quimio- e diastereosseletividade π-facial da Diel-Alder com o ciclopentadieno, sob influência de vários ácidos de Lewis, principalmente BF_3OEt_2. Uma vez optmizado o controle de tais fatores sobre a cicloadição, seriam empreendidos estudos para fotociclizar e depois dessulfurizar os adutos obtidos.

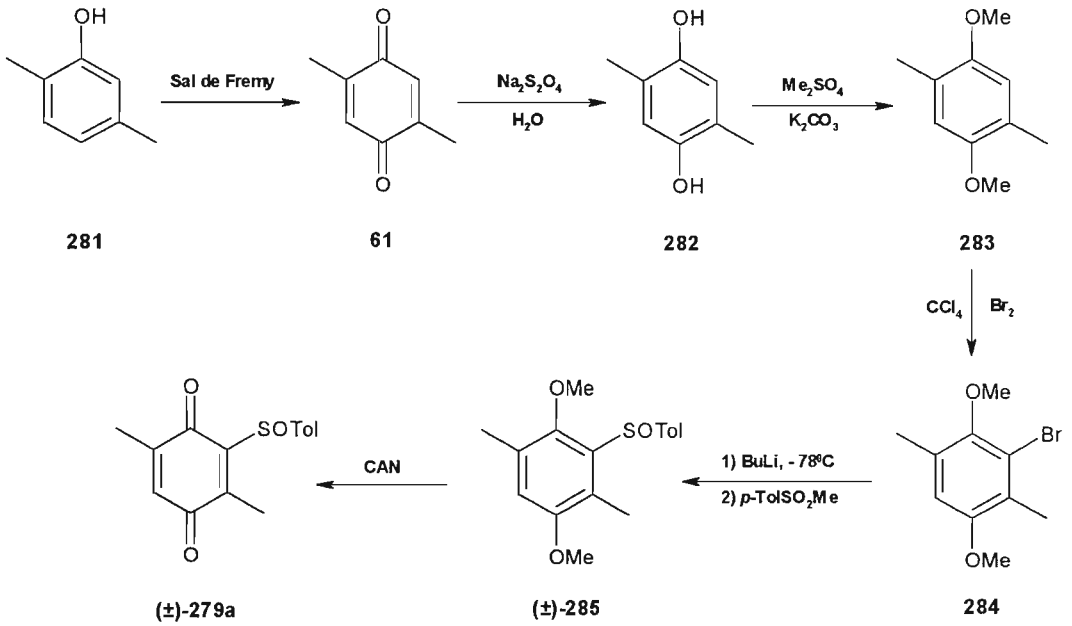
As quinonas supra mencionadas, análogas a **279**, seriam preparadas na forma racêmica para serem utilizadas nos estudos de quimio- e diastereosseletividade π-facial. Somente aquelas que apresentassem interesse seriam, no futuro, preparadas em forma enantiopura para originar os precursores do (+)-hirsuteno.

Resultados
e
Discussão

3.1. Obtenção das quinonas sulfiniladas

Demos início ao trabalho em epígrafe pela seqüência reacional mostrada no Esquema 64, para a obtenção da (±)-2-*p*-tolilsulfinil-3,6-dimetil-1,4-benzoquinona quinona ((±)-**279a**).

Esquema 64



Na primeira etapa, por oxidação do 2,5-dimetil-fenol (**281**) pelo uso do Sal de Fremy[1] (nitrosodissulfonato de potássio), obteve-se a 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona (**61**)[2]. Na etapa seguinte, **61** foi reduzida com ditionito de sódio e produziu a 2,5-dimetil-hidroquinona (**282**); esta hidroquinona foi alquilada pela reação com sulfato de dimetila, na presença de carbonato de potássio, em refluxo de acetona, fornecendo o composto dimetoxilado **283**[3].

[1] Cram, D.J. e Reeves, R.A; *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 3094, **1958**
[2] Teuber, H.J. e Rau, W.; *Ber.*, 86, 1036, **1953**
[3] Smith, L.I. e Opie, J.W.; *J. Org. Chem.*, 6, 427,**1941**

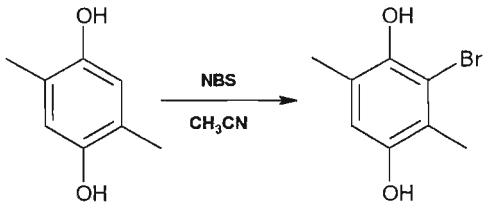
Após esta etapa, a bromação[3] do dimetóxi-xileno **283** foi efetuada utilizando-se 1,1 equivalentes de Br_2 em CCl_4, necessários para consumir todo material de partida. A reação foi acompanhada por CGL, quando se notou a formação de um subproduto, com elevado tempo de retenção, que se acreditou tratar do composto dibromado correspondente (na proporção de 13:87 em relação ao monobromado, por CGL). Tentou-se purificar o monobromado por recristalização em metanol, porém sem sucesso. Mesmo com **284** impuro, a reação de sulfinilação[4], utilizando o método de Andersen[5], foi tentada com *n*-BuLi (2,5 M) a - 78^{0}C. O processo de transmetalação foi acompanhado por CGL e, após ter se completado, a sulfinilação foi efetuada com (±)-*p*-toluenossulfinato de metila. O isolamento do produto, por cromatografia em coluna *flash*, rendeu o sulfinilado (±)-**285**. Na etapa final, (±)-**285** foi oxidado com CAN[6] (nitrato de amônio e cério IV) à sulfinilquinona racêmica **279a**.

Devido aos problemas encontrados durante a bromação, resolvemos empregar um outro halogenante, visando a obtenção de um produto monobromado. Alguns artigos na literatura[7,8] mencionaram o uso de NBS (*N*-bromosuccinimida), que então testamos na reação de bromação da 2,5-dimetil-hidroquinona (**282**). Esta reação forneceu apenas o produto monobromado (**286**), em bom rendimento (60%) (Esquema 65).

---

[4] Carreño, M.C.; García Ruano, J.L.; Mata, J.M. e Urbano, A; *Tetrahedron*, 47(4/5), 605, **1991**
[5] Andersen, K. K.; *Tetrahedron Lett.*, 3, 93, **1962**
[6] Carreño, M.C.; García Ruano, J.L. e Urbano, A; *Synthesis*, 651, **1992**
[7] Carreño, M.C.; García Ruano, J. L.; Sanz, G.; Toledo, M. A e Urbano, A; *J. Org. Chem.*, 60, 5328, **1995**
[8] Carreño, M.C.; García Ruano, J.L.; Sanz, G.; Toledo, M.A e Urbano, A; *Synlett.*, 1241, **1997**

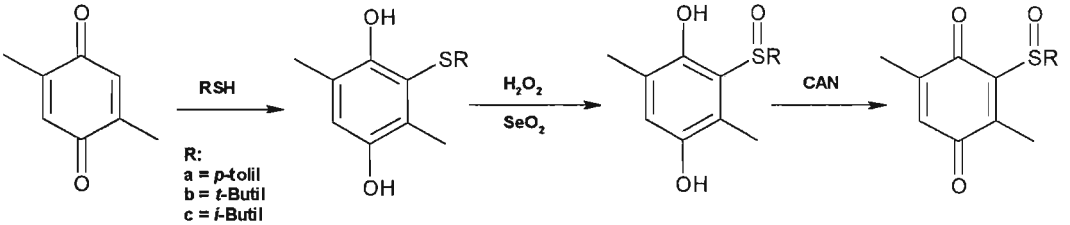
Esquema 65



282 **286**

Resolvemos, ainda, tentar outra rota, mais rápida, para a obtenção das sulfinilquinonas racêmicas. Conforme mostrado no Esquema 66, reagiu-se a 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona (**61**) com as respectivas mercaptanas, obtendo-se as hidroquinonas sulfaniladas **287a-d**; na etapa seguinte, o enxofre foi oxidado, pelo método de Drabowicz e colaboradores[9], rendendo os sulfóxidos (±)-**288a-d**, em bons rendimentos. A oxidação com CAN, das hidroquinonas, forneceu as sulfinilquinonas racêmicas **279a-d**, inéditas na literatura.

Esquema 66



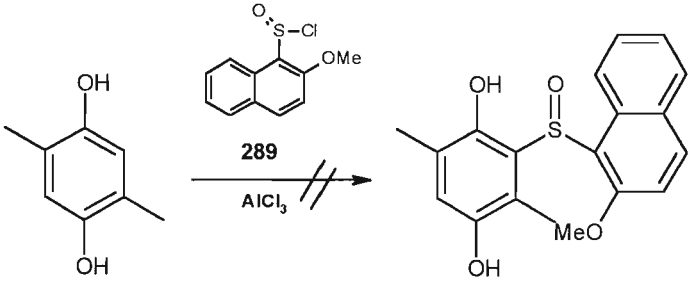
61 **287a-d** **(±)-288a-d** **(±)-279a-d**

Para a obtenção de uma quinona sulfinilada contendo um outro substituinte aromático (2-metoxinaftila) ligado ao enxofre, diferente do grupo tolila, procedemos de uma forma diferente da anteriormente mencionada

[9] Drabowicz, J. e Mikolajczik, M.; *Synthesis*, 758, **1978**

para a introdução do enxofre no anel aromático. Considerando que as reações de cloreto de arenossulfinilos com fenóis, para a obtenção de hidroxidiaril-sulfóxidos, foram realizadas com sucesso por Chasar e Pratt[10], a 2,5-dimetil-hidroquinona (**282**) foi tratada com (±)-cloreto de sulfinil-2-metóxi-naftila ((±)-**289**) (Esquema 67), em presença de $AlCl_3$ como catalisador. No entanto, a análise do produto bruto não indicou formação de (±)-**290**, mas uma mistura de produtos inseparáveis, conforme indicou a análise do produto bruto por ^{1}H-RMN. Possivelmente a não formação do produto esperado pode ter sido motivada pelos efeitos estéricos causados pelos grupos metilas ligados à quinona.

Esquema 67



[10] Chasar, D.W. e Pratt, T.M.; *Phosp. and Sulfur*, 5, 35, **1978**

3.2. Estudo das reações de Diels-Alder entre ciclopentadieno e as quinonas (±)-279a-d

Embora já tenham sido relatados[4,11-15] estudos de cicloadições de Diels-Alder da (*SS*)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona ((+)-**263**) com ciclopentadieno, que revelaram a habilidade do grupo sulfinila em controlar tanto a regioquímica como a diastereosseletividade π-facial na ligação dupla C-C do dienófilo, gerando sempre adutos *endo*, não foram ainda estudadas as reações com sulfinilquinonas dimetiladas, nas quais os grupos metilas podem tanto desativar as duplas quinoídicas para a cicloadição, como alterar a habilidade do sulfóxido em controlar a seletividade facial.

As nossas experiências iniciais, na ausência de catalisador ("condições térmicas"), foram conduzidas em diclorometano, como solvente, empregando-se um excesso de ciclopentadieno (3 equivalentes), à temperatura ambiente.

As sulfinilquinonas racêmicas e o ciclopentadieno forneceram uma mistura variada de diastereoisômeros. Para facilitar a apresentação dos resultados, mostraremos apenas os adutos com o enxofre de configuração *S* mas, na verdade, devemos lembrar que os produtos formados advieram de

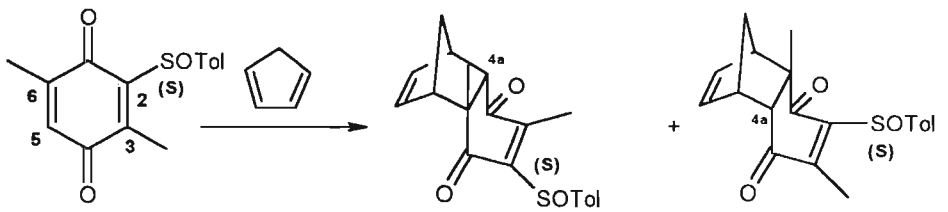
---

[11] Carreño, M.C.; García Ruano, J.L. e Urbano, A; *Tetrahedron Lett.*, 30(30), 4003, **1989**
[12] Carreño, M.C.; García Ruano, J.L., Toledo, M. A e Urbano, A; *Tetrahedron Lett.*, 35(52), 9759, **1994**
[13] Carreño, M.C.; García Ruano, J.L.; Urbano, A e Hoyos, M.A; *J.Org. Chem.*, 61(9), 2980, **1996**
[14] Carreño, M.C.; García Ruano, J.L.e Urbano, A; *J.Org. Chem.*, 63(23), 8320, **1998**
[15] Carreño, M.C.; García Ruano, J.L., Lafuente, C. e Toledo, M.A; *Tetrahedron : Asymm.*, 10, 1119, **1999**

sulfinilquinonas racêmicas, o que implica na existência de cada diastereoisômero mostrado, como um racemado.

Inicialmente, efetuamos as reações de Diels-Alder com a quinona (±)-**279a**. Em condições térmicas, formou-se uma mistura (4:1) de apenas dois adutos que não conseguimos separar, mas que identificamos, por H^1-RMN (ver espectro nº 1, pg. 176), como sendo os de ataque à dupla C_5-C_6 (Esquema 68), pois foi possível notar, no espectro de ^{1}H-RMN da mistura, a presença de dois dubletos (J = 3,9 Hz) em 2,81 e 2,87 ppm, atribuídos aos H_{4a}, característicos de hidrogênios de junção dos anéis. Estes dois produtos correspondem aos ataques do dieno por diferentes faces da quinona, indicando uma seletividade facial mediana.

Esquema 68



(±)-279a **(±)-291a** **(±)-292a**

8:2

As configurações relativas [4aS*,5R*,8S*,8aR*,*SS*] de (±)-**291a** e [4a*R*,5*S*,8*R*,8a*S*,*SS*] de (±)-**292a** foram atribuídas com base nos seus parâmetros de ^{1}H-RMN, levando-se em consideração que, em tais compostos, a conformação *s-cis*, entre as ligações S-O e C_2-C_3 deve a privilegiada. O aduto majoritário **291a**, apresentou o sinal correspondente aos hidrogênios olefínicos em 6,14 e 6,01 ppm, mais desprotegidos que os

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

que absorviam em 5,82 e 5,67 ppm, atribuímos a estrutura (±)-**291a**, resultante do ataque do dieno sobre a dupla C_5-C_6 pela face superior, lado para o qual se encontrava voltado o par de elétrons do enxofre, quando a ligação C-S estava em *s-cis* e o enxofre com a configuração *S*. Consequentemente, os sinais em 5,82 e 5,67 ppm foram atribuídos aos hidrogênios olefínicos de (±)-**292a**. Assim, a análise de sua estrutura o ataque do dieno ocorre pela face inferior da quinona, lado oposto ao qual se encontrava o par de elétrons do enxofre. O aduto formado indica a possibilidade de proteção dos hidrogênios olefínicos pelo efeito anisotrópico do grupo tolila, quando a ligação C-S está em *s-cis* e o enxofre com a configuração *S*. Tais atribuições de estereoquímicas relativas para (±)-**291a** e (±)-**292a** diferem daquelas obtidas por Carreño e colaboradores[13] com a quinona (+)-**263**. Estes últimos autores obtiveram, em condições térmicas, preferencialmente o aduto proveniente do ataque do dieno sobre a face da quinona oposta àquela para a qual se encontrava voltado o par de elétrons do enxofre de configuração *S*.

Pelo emprego de $BF_3.OEt_2$, a - 20^{0}C, formou-se, em nosso caso, uma mistura (3:7) dos mesmos produtos (ver espectro n° 2, pg. 177), sendo, porém, (±)-**292a** o majoritário.

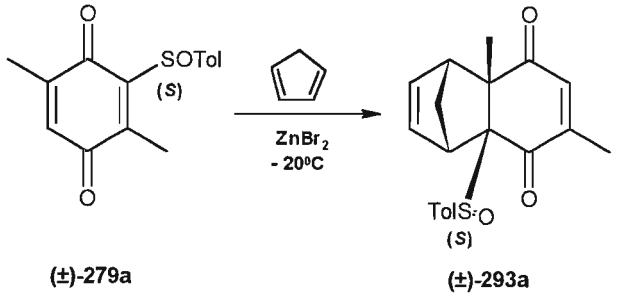
Deve-se aqui mencionar que, ou a metila ligada à dupla sulfinilada alterou o modo de atuação do sulfóxido, tanto em condição térmica como catalítica, contrastando este resultado com aqueles das entradas 2 e 3 da Tabela 1, da parte introdutória, ou a manifestação do efeito anisotrópico do

grupo tolila, na RMN, nos adutos (±)-**291a** e (±)-**292a**, está contrária à prevista por Carreño e col.

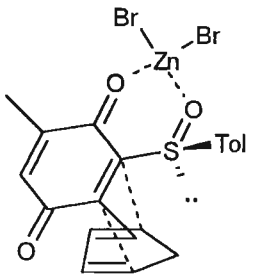
A incapacidade de separarmos (±)-**291a** de (±)-**292a** frustrou nossas expectativas de utilizar o primeiro (**291a**) na síntese do hirsuteno enantiopuro.

Porém, quando efetuamos a cicloadição de (±)-**279a**, na presença de $ZnBr_2$, formou-se apenas um produto, com quimiosseletividade diferente da anteriormente observada. No espectro de ^{1}H-RMN deste produto (ver espectro n° 3, pg. 178), não se observaram os sinais dos hidrogênios da junção dos anéis, observados nos adutos (±)-**291a** e (±)-**292a**. No mesmo espectro, notou-se também um sinal de hidrogênio olefínico, em 6,13 ppm, na forma de quarteto (J = 1,5 Hz), devido ao acoplamento de H_2 com a metila vizinha. Por sua vez, o dubleto registrado em 1,24 ppm (J = 1,5 Hz) foi atribuído à metila ligada à enodiona. Assim, a estrutura **293a**, com a configuração relativa [4a*S**,5*S**,8*R**,8a*R**,*SS*], que pode ser apreciada no Esquema 69, foi atribuída a tal aduto.

Esquema 69



A complexação do catalisador com a quinona, além de ter ativado a dupla C_2-C_3 para a Diels-Alder, também deve ter alterado a conformação C-S de *s-cis* para *s-trans*. Assim, a aproximação do ciclopentadieno deve ter se dado pela face inferior da quinona, lado para o qual se encontrava voltado o par de elétrons do enxofre de configuração *S*, conforme mostrado na figura que a seguir.

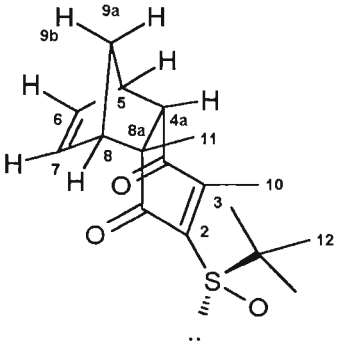


Deve-se aqui ressaltar que casos de adição exclusiva na dupla C_2-C_3 não haviam sido ainda descritos na literatura, conforme pode ser visto na Tabela 1 (pg. 58) na parte introdutória. Assim, em comparação com o aduto sulfinilado (+)-**271**, obtido na cicloadição de Diels-Alder da quinona (+)-**263** com ciclopentadieno, em refluxo, ou até mesmo a - 20^{0}C, esta reação da quinona (±)-**279a** e ciclopentadieno, a - 20^{0}C, foi extremamente quimio- e diastereosseletiva, visto que forneceu apenas um produto (95%).

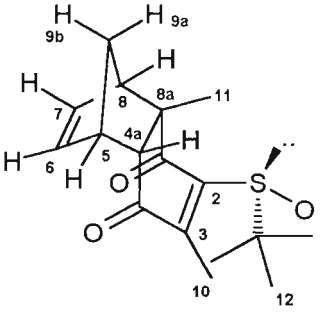
A cicloadição utilizando *terc*-butilsulfinilquinona (±)-**279b** e ciclopentadieno, à temperatura ambiente, rendeu uma mistura de dois adutos, na relação 3:2, (ver espectro n° 4, pg. 179), portanto com menor seletividade facial do que a apresentada por (±)-**279a**. No espectro de ^{1}H-RMN do aduto majoritário, notou-se a presença de um sinal em 2,87 ppm (dubleto; J = 3,9 Hz) que atribuímos a H_{4a}, da junção dos anéis. Os sinais dos hidrogênios olefínicos H_6 e H_7 estavam registrados em 6,13 e 6,06 ppm

(dois duplos dubletos com J = 3,0 Hz). Na análise do aduto minoritário observou-se o sinal de H_{4a}, da junção dos anéis, em 2,89 ppm (dubleto, J = 4,2 Hz) e os olefínicos em H_6 e H_7 em 6,19 e 6,02 ppm (dois duplos dubletos com J = 2,7 e 3,0 Hz).

Em analogia aos resultados da quinona (±)-**279a**, que rendeu, em condições térmicas, majoritariamente o aduto com os sinais dos hidrogênios olefínicos em campo mais baixo, na ^{1}H-RMN, atribuímos a estrutura (±)-**291b**, com as configurações relativas [4a*S**,5*R**,8*S**,8a*R**,*SS*], ao aduto majoritario obtido, neste caso da quinona (±)-**279b**. Este aduto (±)-**291b** também apresenta os hidrogênios olefínicos em campo mais baixo na ^{1}H-RMN. A estrutura com as configurações [4a*R**,5*S**,8*R**,8a*S**,*SS*] foi atribuída ao aduto obtido minoritariamente, isto é, (±)-**292b**. Deve-se no entanto ressaltar que, A falta de efeito anisotrópico intenso, devido à inexistência do anel aromático nestes compostos advindos de (±)-**279b**, faz com que estas designações de estruturas estejam sujeitas a reconsiderações.



(±)-291b

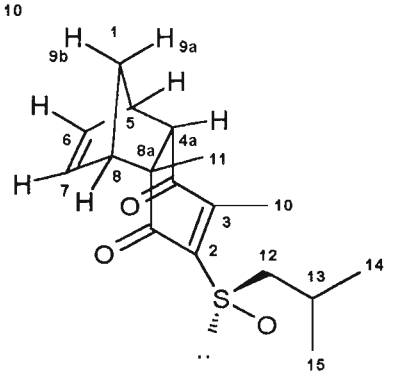


(±)-292b

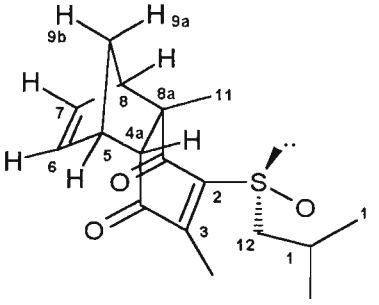
Na reação de Diels-Alder de (±)-**279b**, catalisada por $ZnBr_2$, diferentemente do que ocorreu com (±)-**279a**, não houve qualquer ataque do dieno em C_2-C_3, mas somente sobre a dupla ligação C_5-C_6, gerando novamente (±)-**291b** e (±)-**292b**, porém na relação 1:9, respectivamente (ver espectro nº 5, 180). Com isso, foi possível isolar (±)-**292b** puro, por cromatografia *flash*. O motivo mais provável para a falha da Diels-Alder na C_2-C_3 poderia ser a dificuldade de formação do quelato, entre os oxigênios carbonílico e sulfinílico e o $ZnBr_2$. O papel do $ZnBr_2$ foi semelhante ao do $BF_3.OEt_2$, no caso de (±)-**279a**.

Quando se trabalhou com o derivado isobutil-substituído (±)-**279c**, em condições térmicas, à temperatura ambiente, observou-se uma boa seletividade facial na formação de dois adutos (7,5:2,5, por ^{1}H-RMN) (ver espectro nº 6, pg. 181), a qual pouco se alterou (8:2), (ver espectro nº 7, pg. 182) quando se procedeu à Diels-Alder à baixa temperatura (-20°C). No espectro de ^{1}H-RMN do majoritário (**291c**) (ver espectro nº 8, 183), que pôde ser isolado por cromatografia em coluna *flash*, observou-se a presença do sinal correspondente ao hidrogênio H_{4a} em 2,92 ppm (um dubleto de J = 3,9 Hz). Os sinais dos prótons olefínicos H_6 e H_7, foram notados em 6,23 e 6,04 ppm; Identificou-se o grupo *iso*-butila pelos sinais em 3,20 e 2,69 ppm (dois duplos dubletos correspondentes aos dois hidrogênios de C_{12}; J = 12,5, 4,5, 4,2 e Hz) e as metilas H_{14} e H_{15}, pelos dois dubletos em 1,16 e 1,10 ppm (J = 6,6 Hz). No espectro de ^{1}H-RMN do aduto formado em menor quantidade (**292c**) (ver espectro nº 9, 184), que também foi isolado cor cromatografia em coluna *flash*, notaram-se sinais de hidrogênios olefínicos

em 6,14 e 6,04 ppm, além dos da junção dos anéis em 2,49 ppm e do grupo *iso*-butila (dois duplos dubletos correspondentes aos dois hidrogênios H_{12}; J = 12,5, 4,5, e 4,2 Hz em 3,07 e 2,90 ppm; dois dubletos em 1,07 e 1,08 ppm (J = 6,9 Hz) correspondentes aos hidrogênios H_{14} e $H_{14'}$ das metilas. Devido ao fato de ter se formado majoritariamente o aduto com os hidrogênios olefínicos mais desprotegidos, na ^{1}H-RMN, a este foi atribuída a estrutura (±)-**291c**, enquanto que a estrutura (±)-**292c** foi atribuída ao aduto formado em menor proporção. Estas atribuições são análogas àquelas dos adutos (±)-**291a** e (±)-**292a**.



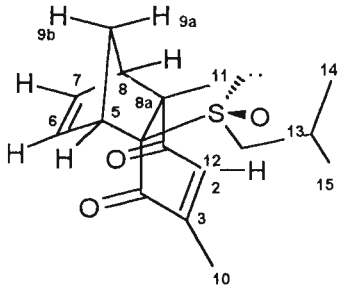
(±)-291c



(±)-292c

Na reação de Diels-Alder do ciclopentadieno com (±)-**279c**, utilizando-se $BF_3.OEt_2$ como catalisador, a - 20^{0}C, formaram-se novamente os adutos (±)-**291c** e (±)-**292c**, porém na relação inversa daquela obtida na condição isenta de catalisador (1:2) (ver espectro n° 10, pg. 185). Entretanto, quando se usou $ZnBr_2$, obteve-se, além de (±)-**292c**, majoritáriamente (3:7) (ver espectro n° 11, pg. 186), um aduto, que pôde ser isolado da mistura por cromatografia *flash*, ao qual atribuimos a estrutura (±)-**293c**. No espectro de

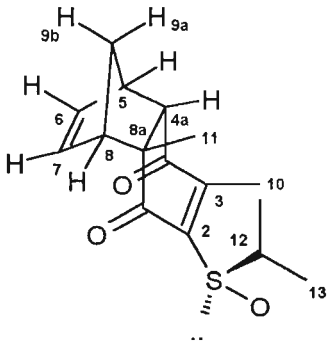
^{1}H-RMN de (±)-**293c** (ver espectro nº 12, pg. 187) constatamos a ausência do sinal correspondente a H_{4a}, da junção, e notamos a presença do sinal olefínico referente a H_2, em 6,50 ppm (um quarteto com J = 1,5 Hz). Os sinais do grupo *iso*-butila apresentaram-se como dois dubletos em 2,20 e 2,40 (J = 3,9 e 4,2 Hz). A estrutura proposta para (±)-**293c**, com estereoquímica relativa idêntica a (±)-**293a**, está mostrada abaixo e é coerente, portanto, com o ataque do dieno sob a dupla C_2-C_3 da quinona.



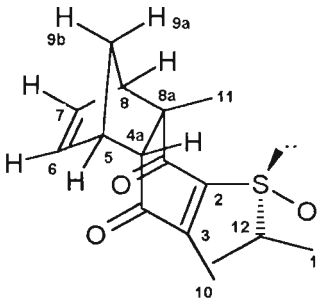
(±)-293c

Por fim, efetuamos as reações de Diels-Alder de (±)-**279d** com ciclopentadieno. Tal cicloadição, em condição térmica, conduziu a uma mistura de adutos, na proporção 7:3, revelando, para esta quinona, uma seletividade facial mediana, comparável à de (±)-**279a**. O espectro de ^{1}H-RMN (ver espectro nº 13, pg. 188) da mistura destes adutos revelou a presença dos sinais de H_{4a}, das junções dos anéis, na forma de dubletos em 2,91 e 2,90 ppm (J = 3,9 e 3,3 Hz, respectivamente), confirmando os ataques do dieno na dupla C_5-C_6. Os sinais olefínicos foram notados em 6,21 e 6,04 ppm e em 6,13 e 6,04 ppm (J = 2,7 e 3,0 Hz) para os dois adutos, respectivamente. Os sinais das metilas do grupo *iso*-propila foram

registrados em 1,35 e 1,29 ppm (dois dubletos com J = 6,6 e 8,4 Hz) e em 1,37 e 1,29 ppm (dubletos com J = 6,0 e 6,6 Hz). As estruturas propostas para tais adutos ((±)-**291d** para o aduto formado amioritariamente e (±)-**292d** para o minoritário) estão mostradas abaixo e apresentam estereoquímicas relativas análogas àquelas indicadas para (±)-**291a** e (±)-**292a**, podendo também estar invertidas.



(±)-291d



(±)-292d

Quando efetuamos as reações de (±)-**279d** com ciclopentadieno, sob catálise com $BF_3.OEt_2$ ou com $ZnBr_2$, obtivemos somente o aduto (±)-**292d**, podendo-se alegar, neste caso, a mesma razão que foi apresentada para a formação de (±)-**292b**, obtido na forma quase pura, no caso de catálise com $ZnBr_2$ sobre a quinona (±)-**279b**.

Ressalta-se novamente, que no caso de (±)-**291d** e (±)-**292d**, sua configuração relativa [4a*R**,5*S**,8*R**,8a*S**,*SS*] pode estar invertida e ser [4a*S**,5*R**,8*S**,8a*R**,*SS*].

Na Tabela 2 encontram-se resumidos os experimentos de Diels-Alder efetuados com as quinonas (±)-**279a-d**.

Observa-se na Tabela 2, nos casos das entradas 3, 11 e 12 que são únicos a fornecer apenas um produto.

Tabela 2 : Diels-Alder das sulfinilquinonas (±)-**279a-d** com ciclopentadieno

Entrada	R	Catalisador (5 equiv)	T (^{0}C)	Tempo (dias)	(±)-291	(±)-292	(±)-293
1	*p*-Tolil	---	t.a.	14	4	1	-
2	*p*-Tolil	$BF_3.OEt_2$	-20	14	3	7	-
3	*p*-Tolil	$ZnBr_2$	-20	3	-	-	1
4	*t*-Butil	---	t.a.	8	3	2	-
5	*t*-Butil	$ZnBr_2$	-20	10	1	9	-
6	*i*-Butil	---	t.a.	20	7,5	2,5	-
7	*i*-Butil	---	-20	4	8	2,5	-
8	*i*-Butil	$BF_3.OEt_2$	-20	8	1	2	-
9	*i*-Butil	$ZnBr_2$	-20	5		3	7
10	*i*-Propil	---	t.a.	7	7	3	-
11	*i*-Propil	$BF_3.OEt_2$	-20	4		-1	-
12	*i*-propil	$ZnBr_2$	- 20	3		-1	-

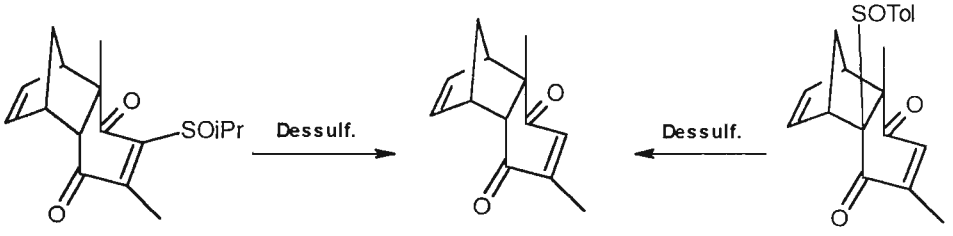
A atribuição da estereoquímica correta para os adutos majoritários (**292**) obtidos nos casos 11 ou 12 (Tabela 2), segundo nos parece, poderia ser esclarecida com base nas considerações abaixo.

A estereoquímica do aduto (±)-**293a** está bem estabelecida, pois a aproximação do dieno sobre a dupla C_2-C_3 deve obedecer às restrições

estéricas, ou seja, aproximar-se somente pela face da quinona oposta àquela para a qual está voltado o grupo tolila (isto é, pelo lado para o qual se encontra voltado o par de elétrons no enxofre) quando a ligação C-S está em *s-trans.*, devido à quelação com o zinco.

Se compararmos a estrutura que foi desenhada no Esquema 69 para (±)-**293a**, com a que foi desenhada para (±)-**292d**, poder-se-á conjectuar que ambas, por remoção do grupo sulfurado, darão origem ao mesmo composto **63**, conforme está mostrado no Esquema 70.

Esquema 70



(±)-292d 63 (±)-293a

O composto dessulfurizado, formado a partir de **293a**, apresentará a configuração relativa [4a*R**,5*S**,8*R**,8a*S**], oposta àquela mencionada no esquema 62 para isômero de **63** ([4a*S*,5*R*,8*S*,8a*R*]), que levaria ao (+)-hirsuteno. Assim, concluímos que nossos trabalhos, usando o aduto sulfinilado enantiopuro **293a** acima, podem levar à síntese de um precursor do (-)-hirsuteno ou, caso sejam usados do sulfóxidos de configuração *R*, ao do (+)-hirsuteno. Também a partir do aduto enantiopuro **292d**, com o uso de enxofre de configuração *S*, pode-se chegar ao (-)-hirsuteno.

Desta forma, o estudo de dessulfurização de **292d** e **293a**, em suas formas enantiopuras, em princípio preparáveis a partir das respectivas quinonas, também enantiomericamente puras (tópico 3.5), nos permitirá decidir a respeito das estruturas propostas para os compostos (±)-**292a-d** e, conseqüentemente, para (±)-**292a-d**, pela simples comparação dos valores de $[\alpha_D]$ dos adutos dessulfurizados (**63**) obtidos. Tais estudos serão apresentados após a discussão referente à fotociclização dos adutos de Diels-Alder acima obtidos.

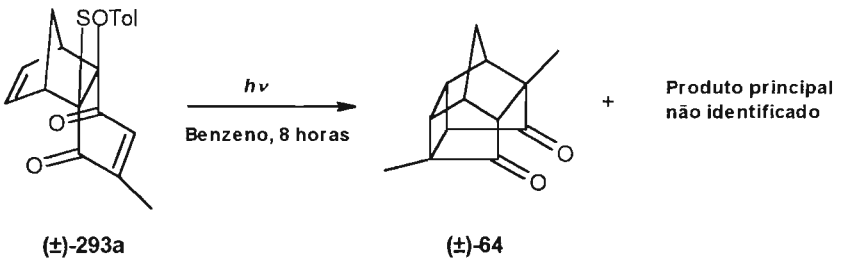
3.3. Reação de fotociclização dos adutos de Diels-Alder

Após a preparação dos adutos de Diels-Alder, foram iniciados as experiências de fotociclização dos mesmos. Conforme mencionado anteriormente, (±)-**293a** foi um dos adutos obtidos com melhor rendimento e seletividade, além de apresentar a estereoquímica relativa adequada para conduzir ao (-)-hirsuteno, razão pelo qual foi utilizado nas tentativas iniciais de fotociclização.

A reação de fotociclização de (±)-**293a**, dissolvido tanto em acetato de etila como em benzeno, foi tentada em um tubo de pyrex, por irradiação com uma lâmpada de mercúrio OSRAM HQL 125W, sob nitrogênio, por 8 horas. Obteve-se uma mistura da qual se isolou um produto principal. O espectro de ^{1}H-RMN (ver espectro n° 17, pg. 192) deste produto apresentou sinais de hidrogênios olefínicos mas não de aromáticos, do grupo *p*-toluenossulfinila. Este produto, no entanto, não se tratava do aduto 2,5-dimetilbenzoquinona-

ciclopentadieno nem, evidentemente, do produto fotociclizado. Sobre a estrutura deste composto, mais será discutido adiante, durante o estudo das reações de dessulfurização. Já o produto secundário obtido na reação acima, embora em baixo rendimento, era o composto-gaiola dessulfurizado (±)-**64** (Esquema 71). A identidade deste fotocíclico foi bem estabelecida pela comparação com (±)-**64** autêntico (ver espectro n° 18, pg. 193), que produzimos, conforme está descrito, pela reação de fotociclização do aduto de cicloadição entre a 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona e ciclopentadieno (Esquema 14).

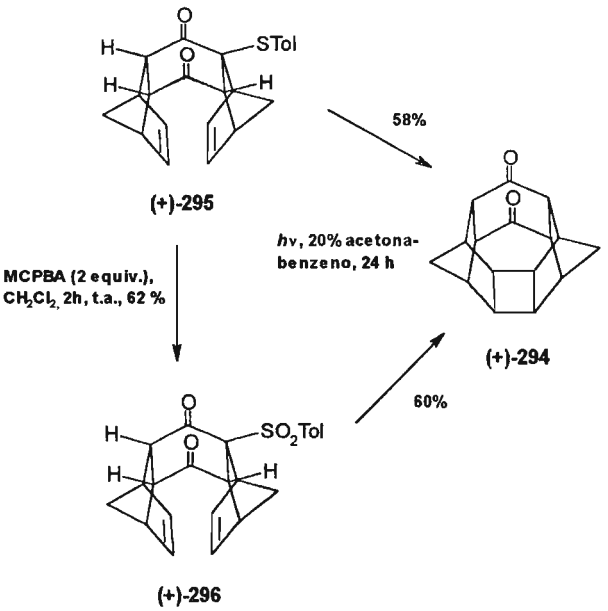
Esquema 71



Visando contornar os problemas acima e acreditando que o grupo sulfinila tivesse sido o responsável pelo comportamento anômalo observado, passamos então ao estudo das irradiações dos adutos *p*-tolilsulfanil ou *p*-tolilsulfonil substituídos, cujos bisadutos análogos sulfanilados (+)-**295** e sulfonilado (+)-**296**, mostrados no Esquema 72, permitiram a Carreño e colaboradores[16] a obtenção do correspondente composto gaiola (+)-**294**. É digno de nota que o produto obtido, por tais autores, estava dessulfurizado.

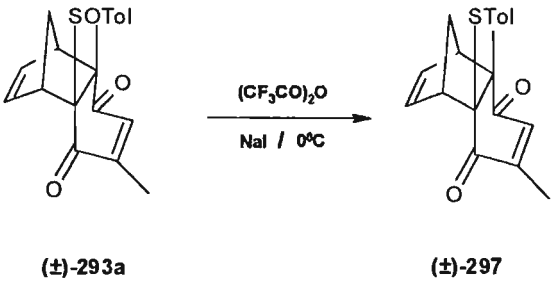
[16] Carreño, M. C.; García-Ruano, J. L.; Urbano, A e López-solera, M. I.; *J. Org. Chem.*, 62(4), 976, **1997**

Esquema 72



Preparamos o aduto (±)-**297** pela redução do sulfóxido (±)-**293a** (Esquema 73) fazendo-se uso de anidrido acético e iodeto de sódio. Após o término da reação, obteve-se (±)-**297** em 34 % de rendimento. A confirmação da formação de (±)-**297** deu-se pela análise de seu espectro de absorção no infra-vermelho, no qual não se observou a banda de deformação axial do sulfóxido.

Esquema 73

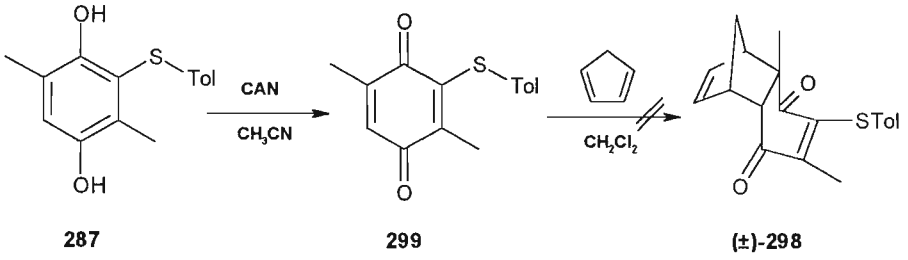


A fotociclização de (±)-**297** foi ensaiada em um tubo de vidro borossilicato, contendo o aduto dissolvido em benzeno, por irradiação com uma lâmpada de mercúrio, sob nitrogênio, por 8 horas. Formou-se uma complexa mistura de produtos, inseparáveis mesmo por cromatografia em coluna (ver espectro n° 21, pg. 196).

Os problemas que surgiram nas irradiações dos adutos sulfurados nas junções dos anéis, fizeram considerar o uso destes nas duplas enodiônicas, do tipo (±)-**291** e (±)-**292**. Em vista de resultados anteriores de Carreño e colaboradores[16], que foram bem sucedidos em efetuar a fotociclização do aduto (±)-**268** (o qual contém o grupo toluenossulfinila ligado à enodiona), a (±)-**270** (Esquema 60), foi decidido testar a fotociclização da mistura de adutos (±)-**291a** e (±)-**292a**, obtida na reação mostrada no Esquema 68. Com este ensaio pretendíamos avaliar se ocorreria a fotociclização com o conseqüente desaparecimento dos sinais dos hidrogênios olefínicos. Porém, a irradiação da mistura dos sulfinil-adutos (±)-**291a** e (±)-**292a** também não produziu o resultado esperado. Mesmo quando irradiamos o aduto (±)-**292b** puro, não fomos bem sucedidos em identificar, por ^{1}H-RMN, qualquer um dos produtos formados (ver espectro n° 22, pg. 197).

Voltando-se à estratégia anterior, de se irradiarem os correspondendtes sulfetos e sulfonas do adutos (±)-**292** ou (±)-**293**, decidimos obter o sulfanil-aduto (±)-**298** pela rota mostrada no Esquema 74, que nos pareceu ser mais produtiva do que a redução dos sulfóxidos (±)-**292**.

Esquema 74



A reação de oxidação de **287a**, com CAN, produziu a 2-(*p*-tolil-sulfanil)-3,6-dimetil-1,4-benzoquinona (**299**), em bom rendimento. Após esta etapa, o tratamento da quinona sulfanilada **299**, com ciclopentadieno, em CH_2Cl_2, à temperatura ambiente, não conduziu a (±)-**298**, mesmo sob refluxo por vários dias, provavelmente devido ao efeito desativador da Diels-Alder do grupo *p*-tolilsulfanila.

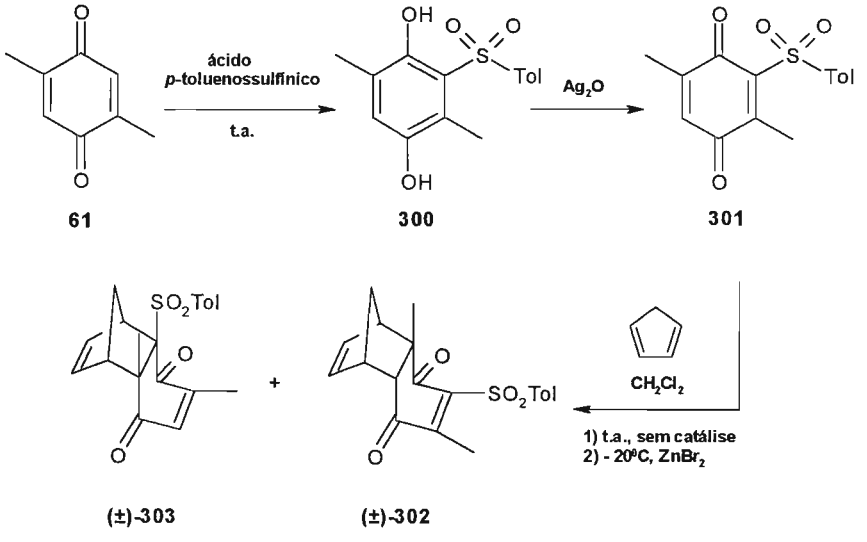
Face à dificuldade de se formar (±)-**298**, prosseguimos com a idéia de testar a influência de um grupo sulfonila na fotociclização. Conforme mostrado no Esquema 75, tratamos a 2,5-dimetil-benzoquinona (**61**) com o ácido *p*-toluenossulfínico, o que rendeu a hidroquinona sulfonilada (**300**). Esta foi oxidada com Ag_2O e forneceu a correspondente quinona (**301**), a qual foi depois submetida a cicloadição com ciclopentadieno, à temperatura ambiente e sem catalisador. Isto forneceu uma mistura (2:1) dos adutos (±)-**302** e (±)-**303**. No espectro de ^{1}H-RMN da mistura (ver espectro n°. 24, pg. 199), para o aduto (±)-**302** observamos o sinal de H_{4a}, da junção dos anéis, como um dubleto em 2,86 ppm (J = 3,9 Hz), indicando que se trata de um aduto *endo* e que o ataque do dieno ocorreu na ligação dupla C_2-C_3, onde

está o grupo *p*-tolilsulfonila. Notaram-se também os dois sinais olefínicos referentes a H_6 e H_7, em 5,97 e 6,08 ppm, enquanto que, no que concerne a (±)-**303**, não se observou qualquer sinal referente a H_{4a}, mas sim o do hidrogênio olefínico em 6,21 ppm, referente a H_2.

Numa tentativa de melhorar a seletividade, a fim de obtermos apenas um dos adutos sulfonilados, reagimos **301** e ciclopentadieno, na presença de $ZnBr_2$, mas não obtivemos qualquer melhora na quimiosseletividade do processo.

O resultado obtido da fotociclização dos adutos sulfonilados (±)-**302** e (±)-**303**, testados separadamente, foi uma complexa mistura de produtos.

Esquema 75



Em vista do conjunto de insucessos no trabalho com os adutos sulfanil- e sulfonil-substituídos, passamos aos estudos de dessulfurização dos adutos de Diels-Alder.

3.4. Estudo de dessulfurização dos adutos de Diels-Alder

Os complexos resultados obtidos nas tentativas de fotociclização dos adutos sulfurados nos levaram a considerar a possibilidade de, antes de fotociclizar, efetuar a remoção do enxofre dos adutos (±)-**293a**, (±)-**292c** e (±)-**292d**, que haviam sido isolados em forma pura, a partir das reações de Diels-Alder citadas anteriormente.

As tentativas de dessulfurização que descreveremos a seguir utilizaram níquel de Raney[17-20], boreto de níquel[21-25], amálgama de alumínio e mercúrio[26,27], hidreto de tributilestanho/AIBN[28-31] e iodeto de samário[32,33].

3.4.1. Reação de dessulfurização utilizando Ni_2B

[17] Mozingo, R.; Wolf, D. E.; Harris, S. A e Folkers, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1013,**1943**
[18] Bonner, W. A; *J. Chem. Soc.*, 5089,**1952**
[19] Corey, E. J. e Schimdt, G.; *Tetrahedron Lett.*, 25, 2317, **1979**
[20] Miyazaki, H.; Honda, Y.; Honda, K. e Inoue, S.; *Tetrahedron Lett.*, 41, 2643, **2000**
[21] Brown, C. A e Ahuja, V. K.; *J. Org. Chem.*, 38(**12**), 2226, **1973**
[22] Back, T. G.; Baron, D. L. e Yang, K.; *J. Org. Chem.*, 58(**9**), 2407,**1993**
[23] Alcaide, B.; Casarrubios, L.; Dominguez, G. e Sierra, M. A; *J. Org. Chem.*, 59(**25**), 7934, 1994
[24] Barton, D. H. R. e Liu, W.; *Tetrahedron*, 53, 12067,**1997**
[25] Escalettes, F.; Floretin, D.; Marquet, A.; Canlet, C. e Courtieu, J.; *Tetrahedron Lett.*, 39, 7499, **1998**
[26] Corey, E. J., *J. Am. Chem.*, 86, 1639,**1964**
[27] Corey, E. J. e Chaykovsky, M., *J. Am. Chem.*, 87, 1345, **1965**
[28] Gutierrez, C. G. e Summerhays, L. R.; *J. Org. Chem.*, 49(**26**), 5206, **1984**
[29] Brimble, M. A e Ireland, E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 3109, **1994**
[30] Jang, D. O.; Song, S. H. e Cho, D. H.; *Tetrahedron*, 55, 3479, **1999**
[31] Casey, M.; Gairns, R. S. e Walker, A J.; *Synlett*, 12, 1725, **2000**
[32] Takahashi, T.; Sugita, J.; Hirano, T. e Koizumi, T.; *Heterocycles*, 39(**1**), 305, 1994
[33] Yoda, H.; Ujihara, Y. e Takabe, K.; *Tetrahedron Lett.*, 42, 9225, **2001**

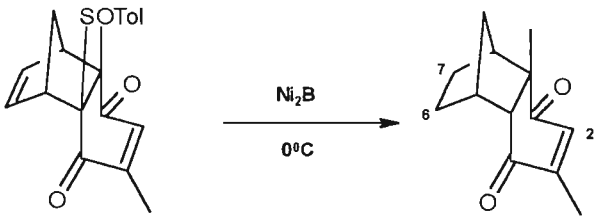
Schlesinger e colaboradores[34] relataram o uso do boroidreto de sódio como agente redutor, usando como acelerador catalítico o cloreto de cobalto (II) e o de níquel (II). Aparentemente ocorre a redução inicial dos sais de Ni (II) ou Co (II), pelo boroidreto de sódio, formando precipitados escuros, acompanhada de evolução vigorosa de hidrogênio. Estes precipitados foram identificados como os boretos de níquel e cobalto e foram utilizados por Truce e colaboradores[35] para reações de dessulfurização de mercaptanas, sulfetos e sulfóxidos, em rendimentos comparáveis àqueles obtidos com o níquel de Raney. Estes boretos têm a vantagem de não serem pirofóricos como o níquel de Raney, além de serem mais fáceis de preparar.

Assim, a uma solução do aduto (±)-**293a** e 2 equivalentes de cloreto de níquel hexaidratado, em metanol e THF, foram adicionados 3 equivalentes de boroidreto de sódio. Logo ao fim da adição não se notou mais, por CCD, a presença do material de partida. O produto identificado foi o aduto (±)-**304** (ver espectro no. 23, pg. 198) (Esquema 76). Este resultado não foi alterado à baixa temperatura (- 20^{0}C), enquanto que a - 78^{0}C não houve formação do boreto. O aduto (±)-**304** foi analisado por ^{1}H-RMN, onde pudemos notar a ausência dos sinais olefínicos (H_6 e H_7), restando apenas um sinal em 6,56 ppm, referente ao H_2. O sinal de H_{4a}, ausente em (±)-**293a**, devido à presença do grupo sulfinila, revelou-se agora como um duplo

[34] Schlesinger, H. I.; Brown, H. C.; Finholt, A E.; Gilbreath, J. R.; Hoekstra, H. R. e Hyde, E. K.; *J. Chem. Soc.*, 215, **1953**
[35] Truce, W. E. e Perry, F. M.; *J. Chem. Soc.*, 1316, **1965**

dubleto em 2,56 ppm (J = 1,5 e 1,8 Hz), não só devido ao acoplamento com H_5 mas com um dos H_6 também.

Esquema 76

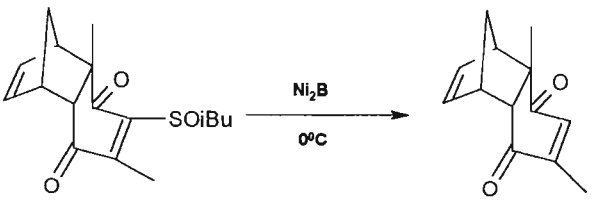


(±)-293a (±)-304

A formação de (±)-**304** pode ser explicada pela grande quantidade de hidrogênio liberada. A dessulfurização com boreto de níquel não foi seletiva para a parte olefínica do aduto, em conformidade com Back e colaboradores[22], que relataram resultados semelhantes nos seus estudos sobre seletividade, estereoquímica e mecanismo de ação dos boretos de níquel e cobalto.

Também as tentativas de dessulfurização do aduto *p*-tolilsulfanilado (±)-**298** não foram bem sucedidas, pois ocorreu a formação de uma mistura inseparável de produtos. Já o aduto (±)-**292c** (Esquema 77) forneceu, embora em baixo rendimento (25%), o aduto (±)-**63**, que é o produto por nós desejado para o prosseguimento de nosso trabalho.

Esquema 77



(±)-292c (±)-63

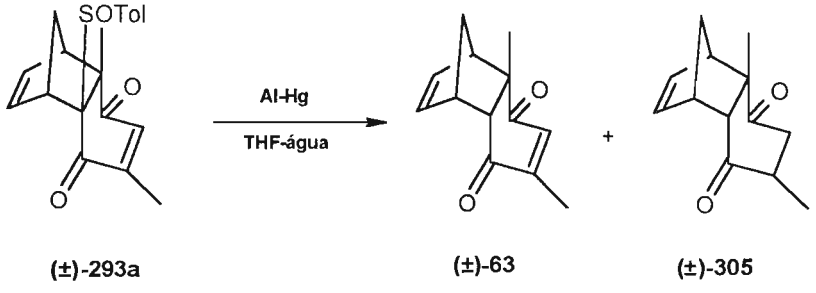
Na expectativa de se encontrar um dessulfurizante que apresentasse um melhor rendimento na formação de (±)-**63**, demos continuidade aos estudos de dessulfurização, empregando-se outros agentes.

3.4.2. Reação de dessulfurização utilizando Al-Hg

O uso da amálgama de alumínio e mercúrio, em reações de dessulfurização, além de muito difundido para a remoção do enxofre de sulfóxidos e sulfonas, também é bastante utilizado na clivagem redutiva de halogênios[36-39].

Assim, tratamos (±)-**293a** com a amálgama de alumínio e mercúrio, à temperatura ambiente e obtivemos uma mistura de dois produtos: o aduto (±)-**63**, desejado, e o aduto monoidrogenado (±)-**305**, sendo este último o produto majoritário (Esquema 78).

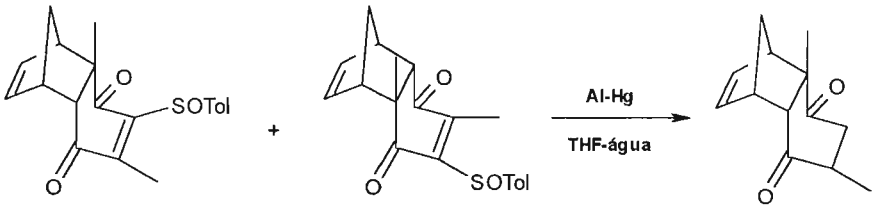
Esquema 78



[36] Wang, Y. e Yan, T.; *Chem. Commun.*, 545, **2000**
[37] Wang, Y.; Hwang, J.; Chen, Y.; Chuang, S. e Yan, T.; *Tetrahedron: Asym.*., 11, 1797, **2000**
[38] Nyasse, B.; Grehn, L.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S. e Ragnarsson, U.; *J. Org. Chem.*, 64, 7135, **1999**
[39] Bold, G.; Chao, S.; Bhide, R.; Wu, S.; Patel, D.V. e Sih, C. J.; *Tetrahedron Lett.*, 28, 1973, **1987**

Já a reação da mistura de adutos sulfinilados (±)-**291a** e (±)-**292a** com amálgama de alumínio e mercúrio (Esquema 79), em temperatura ambiente, forneceu apenas (±)-**305**, que foi isolado por cromatografia em coluna *flash*.

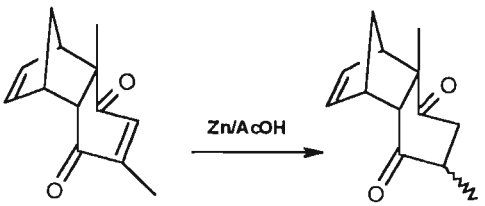
Esquema 79



(±)-292a (±)-291a (±)-306

Nos casos acima, o aduto (±)-**305** foi identificado por espectroscopia de ^{1}H-RMN (ver espectro nº. 25, pg. 200), pela comparação com o espectro do composto autêntico, descrito na literatura[40] (ver espectro nº 26), o qual também preparamos pela hidrogenação de (±)-**63** com zinco em ácido acético glacial (Esquema 80).

Esquema 80



(±)-63 (±)-306

[40] Schmidt, C.; *J. Org. Chem.*, 35, 1325, **1970**

O espectro de ^{1}H-RMN do epímero majoritário (±)-**305**, obtido na reação do Esquema 80, mostrou-se idêntico àqueles formados na reação de (±)-**293a** ou da mistura de adutos (±)-**291a** e (±)-**292a** com amálgama de alumínio e mercúrio. Em comparação com a reação mostrada no Esquema 80, que gerou (±)-**305** na forma de uma mistura de dois epímeros, as hidrogenações que efetuamos com Al-Hg, mostraram-se mais seletivas, com a proporção entre os epímeros de (±)-**305** da ordem de 9:1. Achamos de interesse aqui ressaltar tais resultados de hidrogenação seletiva pois, somado ao resultado do Esquema 76, quando a dessulfurização de (±)-**293a** com Ni_2B levou ao produto hidrogenado na dupla C-C norbonênica, temos agora formas seletivas de dessulfurização e hidrogenação de somente uma das duplas ligações do aduto, dependendo do reagente empregado.

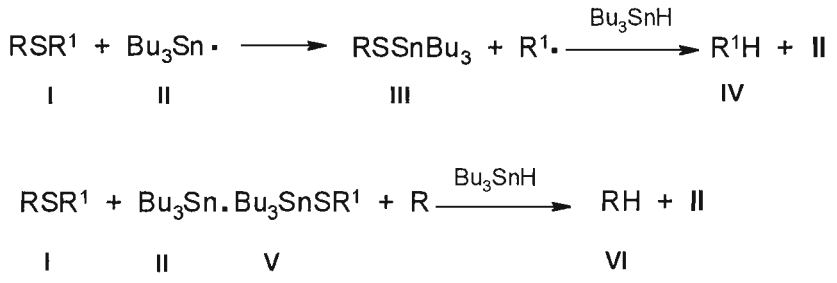
3.4.3. Reação de dessulfurização usando *n*-Bu_3SnH e AIBN

O uso do hidreto de tri-*n*-butilestanho (*n*-Bu_3SnH) foi descrito na literatura[28] para reduzir seletivamente 1,3-ditiolanos. A observação que este organoestanho pode discriminar entre as ligações C-S benzílicas, primárias e secundárias, fez deste composto um agente dessulfurizante seletivo. As reduções com *n*-Bu_3SnH, ocorrem por processos radicalares, iniciados por AIBN (2,2'-azobis(*iso*butironitrila)), e procedem pela substituição homolítica no enxofre do sulfeto assimétrico **I**, pelo radical tributilestanila **II**, cuja formação é iniciada por AIBN (Esquema 81). Desde que **I** apresente duas

BIBLIOTECA INSTITUTO DE QUÍMICA Universidade de São Paulo

ligações C-S diferentes, a reação com o radical organoestanho **II** pode ocorrer pelos dois caminhos mostrados no esquema 81.

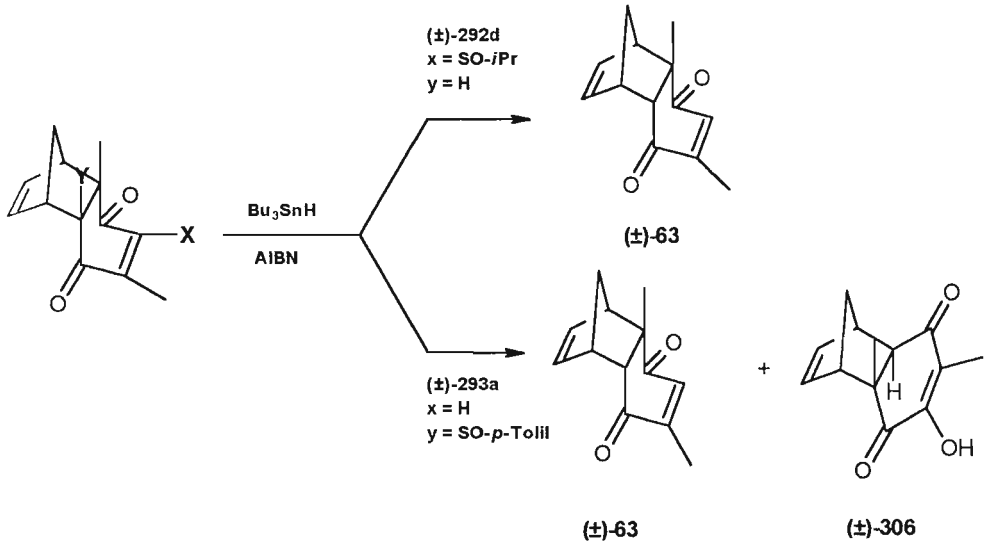
Esquema 81



O uso deste reagente é recomendado como uma alternativa mais adequada do que o níquel de Raney para a redução de mercaptanas e pode ser particularmente atraente quando estiverem presentes, na molécula do substrato, outros grupos como cetonas alifáticas, olefinas, alcóois benzílicos, etc.

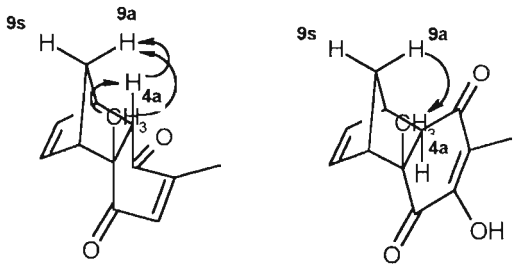
Em nossas mãos, a reação de (±)-**292d** com Bu_3SnH e AIBN, em refluxo de tolueno por 6 horas, forneceu o produto desejado (±)-**63** (33%), enquanto a dessulfurização de (±)-**293a**, em refluxo de benzeno por 13 horas forneceu, além do aduto (±)-**63** (24%), um outro produto também dessulfurizado, cujo espectro de ^{1}H-RMN mostrou-se idêntico ao do produto de estrutura não determinada, mostrado no Esquema 71. Os dados de ^{1}H-RMN (ver espectro n° 27, pg. 202) e análise elementar deste último composto nos levaram à proposta da estrutura (±)-**306** (Esquema 82).

Esquema 82



Embora os espectros de ^{1}H e ^{13}C-RMN de (±)-**306** sejam bastante semelhantes aos do aduto (±)-**63**, no que tange tanto ao número como às posições relativas dos sinais, no caso do primeiro composto os dos hidrogênios da dupla C-C, do sistema norbonênico, estão deslocados para campo mais alto (5,8 e 5,5 ppm *vs.* 5,9 e 6,1 ppm). Há também um sinal em 6,01 ppm que desaparece por adição de água deuterada. Porém, existe uma grande diferença entre as constantes de acoplamento do hidrogênio 4a da junção anéis nos adutos (±)-**63** (ver espectro n° 29, pg. 204) e (±)-**306**. No espectro de (±)-**63**, o sinal do hidrogênio 4a tem a forma de um dubleto com J = 3,9 Hz, característico de adutos de configuração *endo*, em 2,8 ppm. Enquanto isso, no espectro de (±)-**306,** o correspondente sinal apresenta a mesma forma, mas com J = 7,2 Hz, em 3,4 ppm. Assim, aventamos a possibilidade de que a junção dos anéis de (±)-**306** não mais fosse *cis*, mas

trans, com um elevado grau de torção da estrutura norbornênica. No que tange ao espectro de ^{13}C-RMN, a existência de dois carbonos em posições de carbonos carbonílicos, atesta a estrutura enodiônica de (±)-**306.** Somando-se a isso o fato de que foram observados quatro sinais de carbonos olefínicos, sendo dois deles de baixa intensidade, pode-se dizer que na estrutura de (±)-**306**, existem dois carbonos olefínicos ligados a hidrogênios e outros dois ligados a outros grupos diferentes de hidrogênio, como por exemplo uma metila e um grupo OH. Isto resulta na proposição de uma estrutura enólica, conforme mostrado na estrutura proposta para (±)-306. Tal enol justificaria o desaparecimento do sinal em 6,01 ppm por adição de água deuterada. Além disso, no mesmo espectro, nota-se a existência de apenas um sinal de carbono alifático quaternário, provavelmente correspondente ao carbono da junção dos anéis ao qual está ligada a metila. O espectro de NOESY do aduto (±)-**306** não revelou NOE entre o hidrogênio H_4 e o grupo CH_3 da junção dos anéis, permitindo-nos aventar que estes grupos não estejam espacialmente próximos (Figura abaixo). Também não se observou NOE entre hidrogênio 9a, da ponte metilênica, e o hidrogênio da junção, mas sim com o grupo metila desta última. Isto indica que tal grupo metila está voltado para o mesmo lado que a ponte metilênica; Estes efeitos NOEs foram todos comparados com os do aduto (±)-**63**, onde os hidrogênios 9a, 4a e os do grupo metila estão próximos.



(±)-63 (±)-306

A formação de (±)-**306**, tanto por via fotoquímica como no processo dessulfurizativo, que se acredita proceder por radicais livres, nos faz aventar a possibilidade de formação de (±)**306**, em ambos os casos, por um mecanismo radicalar, iniciado provavelmente pela cisão homolítica da ligação C-S[41] . Este tipo de evento está relatado para alquil-arilsulfóxidos e apresenta, em continuidade, as possibilidades de recombinação dos radicais, de forma a gerar ésteres sulfênicos, ou de desproporcionamentos, com a conseqüente formação de olefinas. Enquanto que estes últimos processos são comuns em sulfóxidos nos quais exista um hidrogênio em α à ligação C-S, no caso do aduto (±)**293a** tal eliminação não pode ocorrer, pois formar-se-ia uma dupla C-C em cabeça de ponte, o que é proibido pela regra de Bredt[42]. Desta forma, resta a difusão dos radicais pelo meio, com possível recombinação com o sistema enodiônico.

[41] Guo, Y. e Jenks, W. S. *J. Org. Chem.*, 62, 857, **1997**
[42] Bredt, J., *Justus Liebigs Ann Chemie*, 1, 437, **1924**

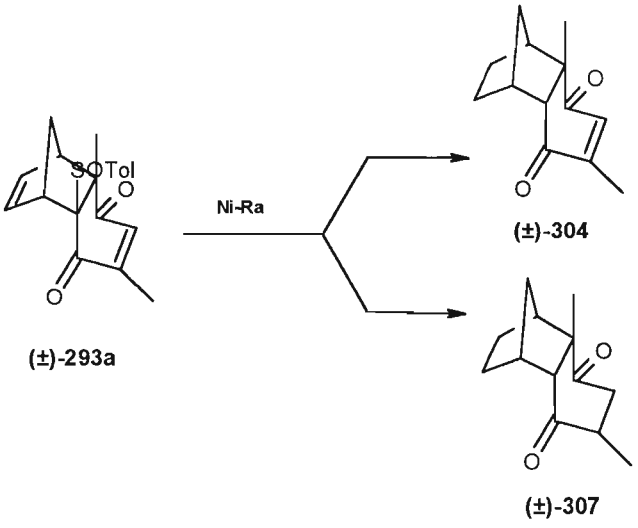
3.4.4. Reação de dessulfurização usando Ni-Ra

O uso do Níquel de Raney em processos dessulfurizativos é muito comum e bem conhecido há décadas[43].

O aduto (±)-**293a**, quando dissolvido em etanol e tratado, à temperatura ambiente, com níquel de Raney-W2 recém preparado, forneceu um produto ao qual atribuímos a estrutura (±)-**307**, correspondente a um aduto totalmente hidrogenado (Esquema 83). Pela análise do espectro de ^{1}H-RMN deste composto pudemos notar a ausência dos sinais referentes aos hidrogênios olefínicos e o sinal referente ao H_{4a}, da junção dos anéis. Este nostrou-se como um duplo dubleto em 2,41 ppm (J = 1,8 e 2,1 Hz). No espectro de infravermelho do aduto (±)-**307** não observamos a presença das bandas características de duplas ligações, somente de ligações simples e das carbonilas. Quando uma quantidade menor de níquel de Raney foi adicionada, o aduto (±)-**304**, mono-hidrogenado, foi obtido.

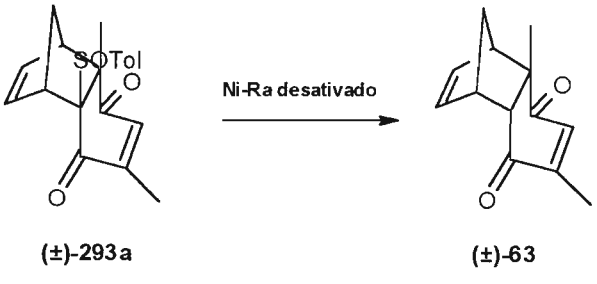
[43] W. A. Bonner, *J. Am Chem. Soc.*, 74, 1034, **1952**

Esquema 83



Somente quando o aduto (±)-**293a** foi submetido à dessulfurização com níquel de Raney desativado pelo refluxo em acetona[44], obtivemos o aduto desejado, (±)-**63**, em 50% de rendimento (Esquema 84). A reprodutibilidade deste resultado, no entanto, foi dependente do maior ou menor grau de desativação do níquel de Raney.

Esquema 84



[44] Djerassi, C. e Gorman, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 3704, **1953**

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

3.4.5. Reação de dessulfurização usando SmI_2

O fato de Carreño e colaboradores[45] terem utilizado, com sucesso, SmI_2 na dessulfurização de certos adutos sulfurados, levou-nos a tentar também o uso deste reagente. Porém, o tratamento do aduto (±)-**293a**, em THF anidro, com SmI_2 por 8 horas, não promoveu qualquer reação, mesmo quando o sistema foi posto em refluxo.

Concluindo-se o estudo de dessulfurização dos adutos sulfurados, podemos resumir, na Tabela 3, todos os experimentos realizados.

[45] Carreño, M. C.; García-Ruano, J. L.; Urbano, A e Hoyos, M. A; *J. Org. Chem.*, 61, 2980, 1996

Tabela 3 : Dessulfurizações* dos adutos de Diels-Alder

Entrada	Aduto (±)	Reagente	T (°C)	Tempo (h)	(±)-307	(±)-63	(±)-305	(±)-306	(±)-304
1	**293a**	Ni_2B	0	0,25	-	-	-	-	12
2	**291c**	Ni_2B	0	4	-	25	-	-	-
3	**293a**	Al-Hg	t. a.	3,5	-	1[a]	1[a]	-	-
4	**291a**	Al-Hg	t.a.	3	-	-	100[a]	-	-
5	**293a**	Ni-Ra W2	t. a.	10	26	-	-	-	-
6	**293a**	Ni-Ra W2	t. a.	6,5	74	-	-	-	-
7	**291a**	Ni-Ra W2	t. a.	2,5	-	-	-	-	100[a]
8	**293a**	Ni-Ra desat.	t. a.	12	-	60	-	-	-
9	**291d**	Bu_3SnH/AIBN	refluxo	6	-	33	-	-	-
10	**293a**	Bu_3SnH/AIBN	refluxo	13	-	24	-	26	-
11	**293a**	SmI_2	t.a/refl.	8	-	-	-	-	-

[a] determinado na mistura reacional bruta, por ^{1}H-RMN

* rendimento de produto isolado

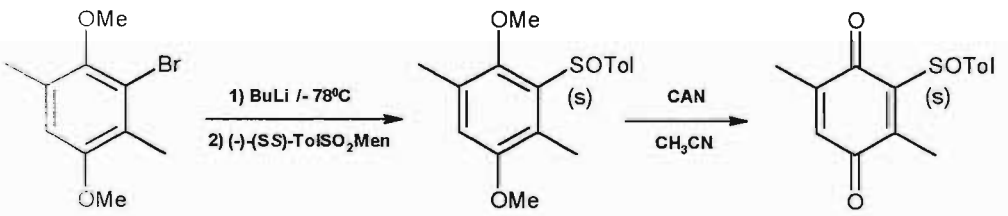
Conforme havíamos proposto no fim da discussão a respeito das estruturas dos adutos formados nas reações de Diels-Alder das quinonas (±)-279**a-d**, a comparação dos valores de $[\alpha_D]$ de **63**, obtidos a partir da dessulfurização de **292d** e **293a** enantiomericamente puros, nos permitiria estabelecer as estereoquímicas absolutas propostas para os **292a-d** e, consequentemente, também as dos adutos **291a-d**. Assim, as entradas 9 e 10 (ou eventualmente 7) (Tabela 3) podem fornecer os adutos enantiopuros **63**, a partir de diferentes precursores (**292d** e **293a**), nas formas enantiomericamente puras.

3.5. Obtenção dos compostos quirais

Após os estudos das reações de Diels-Alder das quinonas (±)-**279a-d**, fotociclização e dessulfurização dos seus adutos com ciclopentadieno, iniciamos a obtenção dos compostos homoquirais, para se tentar chegar ao precursor do (-)-hirsuteno (**60**).

A quinona (+)-**279a** foi obtida, após 3 etapas, pela rota mostrada no Esquema 85.

Esquema 85



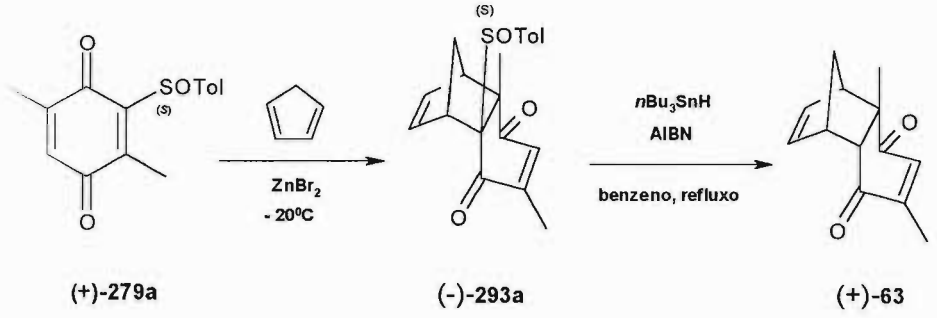
284 **(-)-285** **(+)-279a**

A sulfinilação de **284**, com (-)-*p*-toluenossulfinato de mentila, permitiu, após cromatografia em coluna *flash*, a obtenção de (-)-**285**, embora em baixo rendimento (14%), devido não à dificuldade de ocorrer o intercâmbio metal-halogênio, mas sim, provavelmente, por fatores estéricos. Após Ter sido preparado em quantidade suficiente, (-)-**285** foi oxidado, com CAN, à sulfinilquinona quiral (+)-**279a**.

A partir desta quinona obtivemos o aduto (-)-**293a** pela reação de Diels-Alder com ciclopentadieno, em CH_2Cl_2 e a - 20°C, catalisada por $ZnBr_2$, conforme já havíamos descrito para a quinona (±)-**279a**. A reação de

dessulfurização do respectivo aduto sulfinilado (-)-**293a**, com *n*-Bu_3SnH e AIBN, em refluxo, conduziu ao aduto (+)-2,5-dimetilbenzoquinona-ciclopentadieno (**63**) (Esquema 86).

Esquema 86

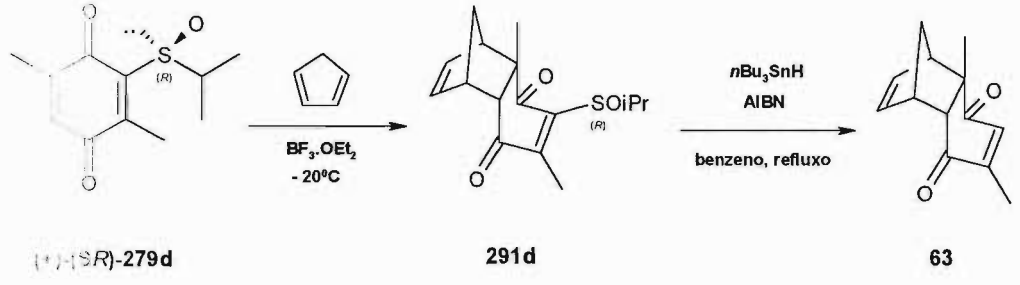


Em seguida, passamos à obtenção do aduto *iso*-propilsulfinilado **279d**. De forma diferente daquela que normalmente é utilizada para a introdução de um grupo *p*-toluenosulfinila, com o enxofre de configuração *S*, na qual se emprega o (-)-*p*-toluenossulfinato de mentila, no caso da introdução de um grupo alquilsulfinila, não se pode empregar o correspondente éster mentílico do ácido *iso*-propilsulfínico, haja vista a inexistência deste sulfinilante na forma de um único diastereoisômero. Para a tarefa a que nos propusemos, tornou-se necessário preparar o sulfinilante requerido pelo método de Alcudia e colaboradores[46], que produziram alquilsulfinatos de acetona-*D*-glucose com os enxofres nas configurações *R* ou *S*, embora os de configuração *R* tenha nos parecido mais exequíveis. Desta forma, em nosso caso, optamos por introduzir, na estrutura quinoídica,

[46] Fernandez, I.; Khiar, N.; Llera, J. M. e Alcudia, F.; *J. Org. Chem.*, 57, 6789, **1992**

o *iso*-propilsulfinila de configuração *R*, se nossas atribuições acerca da configuração de **292d** estiverem corretas, será gerado, pela reação de Diels-Alder com ciclopentadieno em presença de $BF_3.OEt_2$ (Esquema 87), um aduto com uma configuração tal que, após dessulfurização, dará origem a (-)-63, ou seja, o enantiômero de (+)-**63** que obtido a partir de (+)-**279a**.

Esquema 87

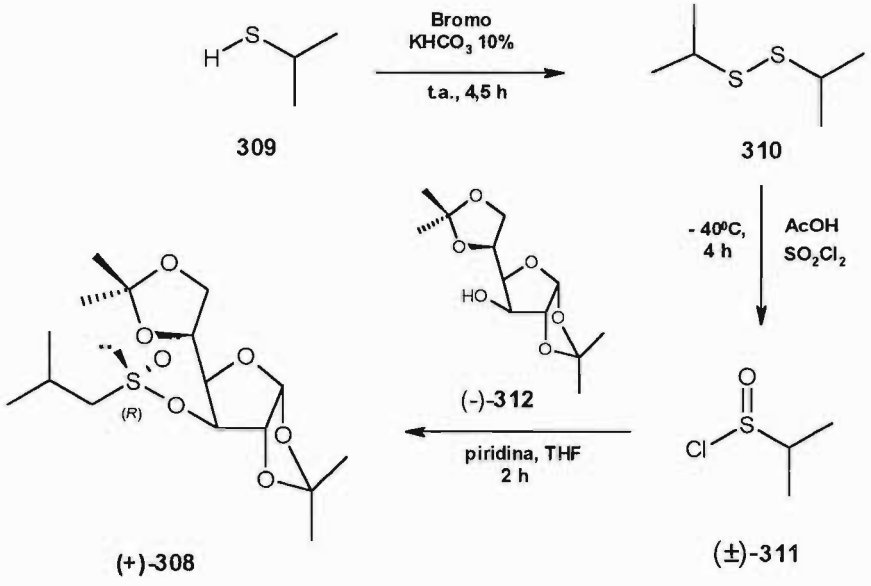


Esta previsão se baseia na premissa que, nesta quinona, sob condições de catálise com $BF_3.OEt_2$, o enxofre de configuração *R* induzirá o ataque do ciclopentadieno pela face da quinona oposta àquela para a qual estiver voltado o par de elétrons do enxofre, quando o oxigênio estiver complexado com o ácido de Lewis e a ligação S-O em *s-cis*. Isto está em conformidade com que foi proposto durante a explicação dada pela formação de (±)-**292b** a partir de (±)-**279b**.

A obtenção do sulfinilante (+)-**308** se deu através da reação de oxidação de 2-propanotiol (**309**) com Br_2 e em solução aquosa de $KHCO_3$ a 10%, o que forneceu o dissulfeto **310**; este foi tratado com ácido acético e cloreto de sulfurila e rendeu o cloreto de *iso*-propilsulfinila ((±)-**311**); reagiu-se este cloreto de ácido com a (-)-diacetona-*D*-glucose ((DAG)/(-)-**312**), na

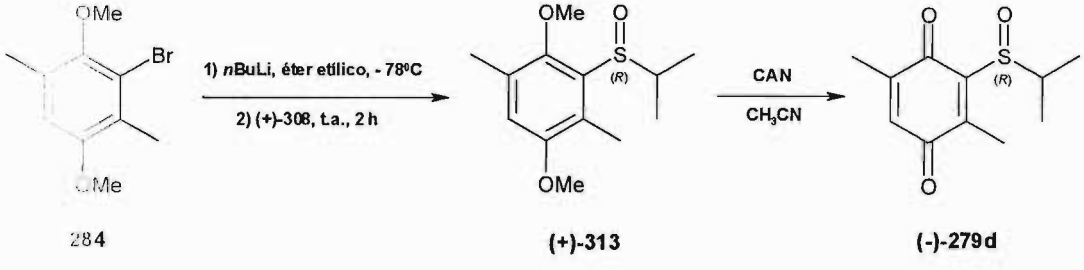
presença de piridina, originando-se majoritariamente o estereoisômero (+)-308 (Esquema 88).

Esquema 88



Com o sulfinilante desejado em mãos, iniciamos a obtenção da quinona *iso*-propilsulfinilada enantiopura (**279d**). A formação desta deu-se pela reação de sulfinilação do composto **284** com (+)-**308**. Após purificação do aromático dimetoxilado sulfinilado (+)-**313** obtido, este foi oxidado, com CAN, para render a quinona (-)-**279d** (Esquema 89).

Esquema 89



Na etapa seguinte, a reação de Diels-Alder entre a quinona (-)-**279d** e o ciclopentadieno, na presença de $BF_3.Et_2O$, forneceu o aduto enantiopuro (-)-292d, o qual foi, em seguida, submetido à dessulfurização com *n*-Bu_3SnH e AIBN, em tolueno, fornecendo, contrariamente a que fora antecipado no Esquema 87, o aduto (+)-**63**.

Conclusão

Conforme foi demonstrado, o ataque do dieno sobre a quinona (-)-**279d** ocorreu na dupla C_5-C_6, pela mesma face para a qual está voltado o par de elétrons do enxofre, com a conformação *s-cis* adotada pela ligação C-S, ficando desta forma definitivamente estabelecida a configuração (4a*R*,5*S*,8R,8a*S*,*SR*) para o aduto (-)-**292d**. O estabelecimento das estruturas **291** e **292b** pela analogia das posições de absorções dos hidrogênios olefínicos dos adutos **291** e **292a**, mostrou-se equivocada para estes adutos alquilsulfinilados, devendo-se então atribuir a configuração relativa [4a*R**,5*S**,8*R**,8a*S**,*SS*] para (±)-**291a-d** e [4a*S**,5*R**,8*S**,8a*R**,*SS*] para (±)-**292a-d**. Na verdade, as quinonas **279a-d** comportaram-se como a quinona (+)-**263** (estudada por Carreño e colaboradores) tanto em condições térmicas como em quase todas as condições catalíticas. Na ausência de catalisadores, o dieno aproximou-se da dupla C_5-C_6 pela face mais impedida da quinona, aquela para a qual está voltado o substituinte alquila ou tolila do enxofre, resultando assim principalmente nos adutos **292a-d**. A outra face foi atacada no caso de catálise por $BF_3.Et_2O$ quando foram obtidos principalmente os adutos **291a-d**, ocorrendo o ataque do dieno sempre pela face oposta àquela a que se volta o par de elétrons do enxofre.

No entanto os adutos **291** e **292** diferenciam-se daqueles advindos da quinona (+)-**263** no que tange ao efeito anisotrópico do grupo tolila, no espectro de ^{1}H-RMN. Para esta última quinona, os adutos majoritariamente formados, em condições térmicas, apresentaram os hidrogênios olefínicos mais protegidos do que aqueles dos adutos que eram majoritariamente

formados no caso de catálise por $BF_3.Et_2O$. A explicação residiu na proteção anisotrópica exercida pelo anel do grupo tolila quando a ligação C-S (enxofre de configuração *S*) adotava a conformação *s-cis*. No caso de nossos adutos, aparentemente o efeito de proteção anisotrópica se manifesta de forma contrária, isto é, os adutos formados majoritariamente na presença de $BF_3.Et_2O$ apresentam os hidrogênios olefínicos protegidos. Estes fatos somente poderão ser explicados se a ligação C-S (*SS*) se encontrar na conformação *s-trans*, quando então será possível observar o efeito de proteção da tolila sobre os hidrogênios olefínicos de **291a**, mas não de **292a**.

Com o resultado das reações de Diels-Alder discutidas neste tópico, constatamos que, de acordo com a configuração do enxofre do sulfinilante utilizado, podem-se obter diferentes adutos de Diels-Alder enantiomericamente puros. Estes resultados nos permitem afirmar que ambos os isômeros do hirsuteno podem ser obtidos a partir de quinonas sulfiniladas, dependendo da escolha do grupo ligado ao sulfóxido quinoídico e das condições reacionais.

Para a obtenção do (-)-hirsuteno, a síntese deve continuar a partir de (+)-**63** o qual, segundo vimos, pode tanto ser preparado a partir de (+)-**279a** ou de (-)-**279d**. No caso da primeira quinona, deve-se empregar, na Diels-Alder com ciclopentadieno, $ZnBr_2$ como catalisador. No caso da segunda quinona é suficiente o uso de $BF_3.Et_2O$. Se o alvo for o (+)-hirsuteno, é mais adequado o emprego de (+)-**279d**, que leva a (-)-**63**, pela reação de Diels-Alder com ciclopentadieno, na presença de $BF_3.Et_2O$. Não se recomenda empregar, para a obtenção deste isômero do hirsuteno, a quinona (-)-**279a**,

devido à dificuldade de introdução do enxofre de configuração *R* em tal molécula.

No tocante à dessulfurização, o uso de adutos *iso*-propilsulfinilados mostrou-se mais adequado do que o dos *p*-tolilsulfinilados.

Parte Experimental

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio foram registrados em um espectrômetro marca Varian modelo DPX-300 (300 MHz), utilizando como solvente $CDCl_3$ ou CD_3OD e TMS como referência interna. Os espectros de Carbono foram registrados a 75 MHz, no mesmo equipamento.

As bandas de absorção nos espectros de infravermelho estão apresentadas em cm^{-1}; os espectros foram obtidos em um espectrômetro marca BOMEM, modelo MB-100, utilizando-se pastilhas de KBr.

O monitoramento de reações por CGL foi efetuado com um cromatógrafo marca VanDen, modelo 5890, utilizando-se uma coluna do tipo "Megabore", de 15 m de comprimento, com fase estacionária de goma de metilsilicone.

As medidas de rotação óptica foram executadas em um polarímetro digital marca JASCO, modelo DIP-370, a 589 nm.

As análises elementares foram realizadas pela Central Analítica do Instituto de Química da USP, em um aparelho marca Perkin-Elmer, modelo 2400 CHN.

As determinações de "pontos de fusão" foram efetuadas em um aparelho dotado de microscópio da marca Kofler Optics AHT, utilizando-se lâminas de vidro, ou em um aparelho marca Eletrothermal, modelo 9100, em capilares de vidro.

Os solventes e os reagentes foram tratados de acordo com a literatura[1].

---

[1] Perrin, D. D. e Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Butterworth-Heinemann, 4ª Ed., **1996**

5.1- Preparação dos reagentes

5.1.1- Preparação do Sal de Fremy (Nitrosodissulfonato de potássio - $NO(SO_3K)_2)$[2]

Uma solução aquosa fortemente agitada de nitrito de sódio (5M; 25,0 mL; 120 mmol) foi resfriada em um banho de gelo e sal; gelo picado (50,0 g) foi adicionado, seguido de bissulfito de sódio (5M; 25,0 mL; 120 mmol). Ácido acético glacial (5,00 mL) foi então introduzido e a solução tornou-se amarelada. Após 0,1 h, adicionou-se hidróxido de amônio (25%; 6,50 mL; 60,0 mmol) e, logo a seguir, 100 mL de solução aquosa de permanganato de potássio (3,20 g; 20,0 mmol), durante 0,1 h. O dióxido de manganês precipitado foi removido por filtração e a fase líquida, resfriada em gelo, foi tratada com o mesmo volume de uma solução aquosa saturada, à temperatura ambiente, de cloreto de potássio (200 mL) A mistura foi armazenada no refrigerador, cristalizando um sólido laranja, que foi utilizado sem purificação nem secagem, devido à instabilidade do sal de Fremy.

- Rendimento: 26,0 g (110 mmol)

[2] Teuber, H.J. e Rau, W.; *Ber.*, 86, 1036, **1953**

5.1.3- *i*-propil dissulfeto (309)[3]

Em um balão contendo uma solução de 2-propanotiol (**308**) (3,7 mL; 40 mmol) em diclorometano (20 mL) e uma solução aquosa de $KHCO_3$ (10%; 20 mL; 20 mmol), foi vagarosamente adicionada, à temperatura ambiente, uma solução de bromo (0,52 mL; 10 mmol) em diclorometano (20 mL), sob intensa agitação magnética. Após 4,5 h, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas e secadas com $MgSO_4$. Eliminação do solvente rendeu o dissulfeto que foi purificado por destilação a vácuo. P.E.: 176-178^{0}C.

- **Rendimento:** 17% (1,00 g; 6,7 mmol)

5.1.4- cloreto de isopropil sulfinila (310)[4]

A uma solução de *i*-propil dissulfeto (**309**) (0,98 g; 6,5 mmol) em ácido acético (0,40 mL; 6,5 mmol), a - 40^{0}C, foi adicionado cloreto de sulfurila (2,0 mL; 20 mmol), agitando-se a mistura reacional por 4 h à mesma temperatura. Após 1 h de agitação, à tempertatura ambiente, refluxou-se a mistura por 1 h. O solvente foi eliminado a vácuo e o produto purificado por destilação. P.E.: 51-53^{0}C/12 mm.

- **Rendimento:** 84% (0,70 g; 5,5 mmol)

---

[3] Drabowicz, J. e Mikolajczik, M.; *Synthesis*, 32, **1980**
[4] Youn, J. e Herrmann, R.; *Tetrahedron Lett.*, 27(13), 1493, **1986**

5.1.5- (+)-(*R*)-*i*-propilssulfinato de DAG (307)[5]

Uma mistura do cloreto de isopropil sulfinila (**310**) (2,79 g; 22,0 mmol), DAG (**311**) (4,76 g; 18,3 mmol) e piridina (1,80 mL; 22,0 mmol), em THF (90,0 mL), foi mantida sob agitação por 2 h à temperatura ambiente. O solvente foi eliminado e a mistura foi submetida a uma separação cromatográfica em coluna *flash* (clorofórmio) que permitiu a obtenção de um óleo incolor.

- **Rendimento:** 84% (6,50 g; 19,0 mmol)
- **$[\alpha]_D$ =** + 9,5 (*c* 2,9, acetona) [Lit.[5] $[\alpha]_D$ = + 11 (*c* 2,9, acetona)]
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,26 (d, 3 H, *J* = 1,8 Hz), 1,29 (d, 3 H, *J* = 1,5 Hz), 1,31 (d, 6 H, *J* = 3,0 Hz), 1,42 (s, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 2,83 (m, 1 H), 3,97 (m, 1 H), 4,14 (m, 3 H), 4,71 (s, 1 H), 4,80 (d, 1 H, *J* = 3,6 Hz), 5,91 (d, 1 H, *J* = 3,9 Hz)

[5] Fernandez, I.; Khiar, N.; Llera, J. M. e Alcudia, F.; *J. Org. Chem.*, 57, 6789, **1992**

5.2- Preparação das quinonas sulfiniladas

5.2.1- 2,5-dimetil-benzoquinona[2] (61)

A uma solução do sal de Fremy (20,0 g; 11 mmol) em água (480 mL), adicionou-se uma solução aquosa de acetato de sódio (1N; 16,0 mL; 16,1 mmol) foi adicionada. A esta mistura foi adicionada uma solução de 2,5-dimetil-fenol (1,92 g; 16,2 mmol) em éter etílico (20,0 mL), agitando-se depois por 1 h, à temperatura ambiente. Formou-se um sólido amarelo que foi filtrado e usado sem purificação.

- **Rendimento:** 80% (1,55 g, 14,0 mmol)
- **P.F.:** 123-126^{0}C (Lit.[2] 123-125^{0}C)

5.2.2- 2,5-dimetil-hidroquinona (282)

Uma solução de 2,5-dimetil-benzoquinona (1,50 g; 11,0 mmol) em éter etílico (150 mL) e uma solução recém-preparada de ditionito de sódio (11,5 g; 66,1 mmol) em água (120 mL) foram agitadas em um funil de separação. A fase etérea foi separada e lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (60,0 mL). Após o solvente ter sido eliminado, obteve-se um sólido branco que foi usado sem purificação.

- **Rendimento:** 91% (1,47 g, 10,7 mmol)
- **P.F.:** 135-136^{0}C

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

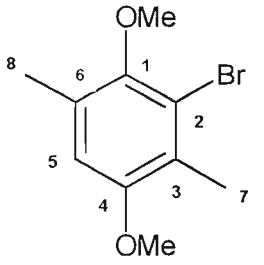
5.2.3- 2,5-dimetil-1,4-dimetóxi-benzeno[6] (283)

Em um balão contendo uma mistura intensamente agitada de 2,5-dimetil-hidroquinona (1,0 g; 7,2 mmol), carbonato de potássio (3,5 g; 25 mmol) e acetona (50 mL); adicionou-se sulfato de metila (3,8 mL; 40 mmol). A mistura foi refluxada, sob agitação, por 24 h, após o que o sólido foi removido por filtração. A fase líquida foi tratada com solução de hidróxido de sódio (1N; 20 mL) e, a seguir, extraída com diclorometano. O solvente foi eliminado e obteve-se um sólido branco que foi utilizado sem purificação.

- **Rendimento:** 65% (0,80 g, 4,8 mmol)
- **P.F.:** 108-111^{0}C

[6] Smith, L.I. e Opie, J.W.; *J. Org. Chem.*, 6, 427, **1941**

5.2.4- 2-bromo-3,5-dimetil-1,4-dimetóxi-benzeno[6] (284)



i) Utilizando bromo em CCl_4

O éter **283** (0,20 g; 1,2 mmol) foi dissolvido em de CCl_4 (0,5 mL) e tratado com uma solução de bromo (0,060 mL; 0,19 g; 2,4 mmol) em CCl_4 (0,60 mL). A mistura permaneceu sob agitação por 4,5 h à temperatura ambiente. A evolução da reação foi acompanhada por CGL, que indicou a formação de uma mistura 9:1 dos compostos mono- e dibromado. A solução foi lavada com água, com bissulfito de sódio (20%; 1 mL) e com hidróxido de sódio (10%; 1 mL). O solvente foi eliminado sob vácuo e o sólido formado foi recristalizado em metanol, rendendo um sólido branco, impuro.

- **Rendimento:** 80% (0,23 g) de produto bromado e dibromado
- **P.F.:** 55-59^{0}C

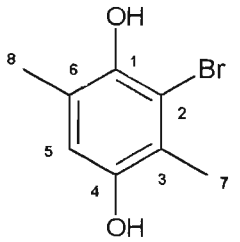
ii) Utilizando NBS[7-8]

A uma solução de **283** (0,10 g; 0,72 mmol) em acetonitrila (3,0 mL) foi adicionada uma solução de NBS (0,13 g; 0,72 mmol) também em acetonitrila (3,0 mL), à temperatura ambiente; a mistura permaneceu sob agitação por 3 h. Após o término da reação, que foi acompanhada por CCD, o solvente foi eliminado e CCl_4 (5,0 mL) foi adicionado. O precipitado branco foi removido por filtração e a fase líquida foi concentrada a vácuo, o que forneceu um sólido escuro. Após recristalização em clorofórmio obteve-se um sólido branco.

- **Rendimento:** 60% (0,10 g; 0,41 mmol)
- **P.F.:** 127-130^{0}C
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 2,29 e 2,32 (s, 6 H, H_7 / H_8), 3,75 e 3,79 (s, 6 H, 1,4-OMe), 6,65 (s, 1 H, H_5)

[7] Carreño, M.C.; García Ruano, J. L.; Sanz, G.; Toledo, M. A e Urbano, A; *J. Org. Chem.*, 60, 5328, **1995**
[8] Carreño, M.C.; García Ruano, J.L.; Sanz, G.; Toledo, M.A e Urbano, A; *Synlett.*, 1241, **1997**

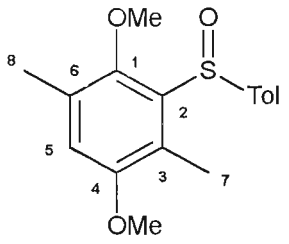
5.2.5- 2-bromo-3,5-dimetil-hidroquinona (286)



De acordo com o procedimento do item 5.2.4.ii, a uma solução de NBS (0,92 g; 5,2 mmol) em acetonitrila (20 mL), foi adicionada uma solução de **282** (0,86 g; 5,2 mmol) também em acetonitrila (20 mL), à temperatura ambiente; a mistura permaneceu sob agitação por 4,5 h. Após o término da reação (CGL), o solvente foi eliminado e CCl_4 foi adicionado. O precipitado formado foi removido por filtração e o solvente foi evaporado, fornecendo um precipitado escuro. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (9:1 hexano-acetato de etila) obteve-se um sólido branco.

- **Rendimento:** 60% (0,76g; 3,5 mmol)
- **P.F.:** 160-161^{0}C
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 2,24 (s, 3 H, H_8), 2,30 (s, 3 H, H_7), 4,50 (s, 1 H, O<u>H</u>-C_4), 5,28 (s, 1 H, O<u>H</u>-C_1), 6,57 (s, 1 H, H_5)

5.2.6- 2-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dimetil-1,4-dimetóxi-benzeno (285)



- (±)-2-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dimetil-1,4-dimetóxi-benzeno

Em um balão de 50 mL, flambado e sob atmosfera de nitrogênio, foi diluída uma solução de *n*-butil lítio (2,5 M em hexanos; 1,1 mL; 1,1 mmol) em éter etílico seco (5,0 mL). Através da cânula, adicionou-se uma solução de **284** (0,25 g; 1,0 mmol) em éter etílico seco (4,0 mL), permanecendo a mistura sob agitação magnética durante 1 h a - 20^{0}C. Após esse período, a mistura foi transferida, através de cânula, sobre uma solução de *p*-toluenossulfinato de metila (0,17 g; 1,0 mmol) em éter etílico seco (2,0 mL), à temperatura ambiente, e sob atmosfera de nitrogênio. Após a adição do sulfinilante, a mistura permaneceu sob agitação por 2 h, à temperatura ambiente. À mistura reacional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio gelada, extraíndo-se, a seguir, com diclorometano; secagem com sulfato de sódio anidro e eliminação do solvente a vácuo rendeu, após separação por cromatografia em coluna *flash* (3:1 hexano-acetato de etila), um sólido branco.

- **Rendimento:** 36% (0,22 g, 0,72 mmol)

- **P.F.:** 132-135^{0}C

- **Análise elementar:** ($C_{17}H_{20}SO_3$) C 67,10; H 6,58 (calculado); C 66,78; H 6,66 (encontrado)

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ, 2,28 (s, 3 H, H_8), 2,29 (s, 3 H, H_7), 2,36 (s, 3 H, Me-Tol), 3,70 e 3,81 (2 s, 6 H, 1,4-OMe), 6,77 (s, 1 H, H_5), 7,23 e 7,44 (sistema AA'BB', 4 H, C_6H_4-CH_3)

-**^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 10,39 (C_8), 16,05 (C_7), 21,25 (Me-Tol), 56,04 e 62,07 (1,4-OMe), 116,59 (C_5), 124,32 e 124,85 (C_3 / C_6), 127,01 / 129,45 / 136,774 / 139,70 (C_6H_4-Me), 141,63 e 154,39 (C_1 / C_2)

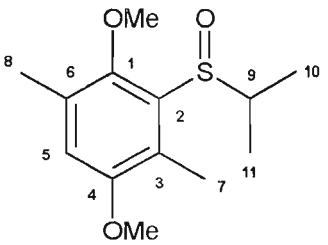
- (-)-2-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dimetil-1,4-dimetóxi-benzeno

Em um balão de 50 mL, flambado e sob atmosfera de nitrogênio, foi diluída uma solução de *n*-butil lítio (1,2 M em hexanos; 1,5 mL; 1,1 mmol) em éter etílico seco (5,0 mL). Através da cânula, adicionou-se uma solução de **284** (0,70 g; 2,9 mmol) em éter etílico seco (5,0 mL), permanecendo a mistura sob agitação durante 1 h a - 20^{0}C. Após tal período, a mistura foi adicionada, através de cânula, sobre uma solução de (-)- *p*-toluenossulfinato de mentila (1,0 g; 3,6 mmol) em éter etílico seco (5,0 mL), à temperatura ambiente, e sob atmosfera de nitrogênio. Após adição do sulfinilante, a mistura permaneceu sob agitação por 2 h. A mistura reacional foi hidrolisada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio gelada e extraída com diclorometano. Após secagem do extrato com sulfato de sódio, o solvente foi

eliminado. Após separação do resíduo por cromatografia em coluna *flash* (4,5:1 hexano-acetato de etila), isolou-se um sólido branco.

- **Rendimento:** 37% (0,32 g, 1,1 mmol)
- **P.F.:** 132-135^{0}C
- **$[\alpha]_D$:** - 123,7 (*c* 1.0, clorofórmio)

5.2.7- 2-(*i*-propilsulfinil)-3,6-dimetil-1,4-dimetóxi-benzeno (313)



- (±)-2-(*i*-propilsulfinil)-3,6-dimetil-1,4-dimetóxi-benzeno

Em um balão, uma mistura da hidroquinona sulfinilada **288d** (0,15 g; 0,66 mmol), acetona (55 mL), carbonato de potássio (0,32 g; 2,3 mmol) e sulfato de metila (0,40 mL; 4,0 mmol) foi agitada, sob refluxo, por 24 h. Após tal período, o sólido foi removido por filtração e o solvente da fase líquida foi evaporado a vácuo. O resíduo obtido foi submetido à separação por cromatografia em coluna *flash* (3:1 hexano-acetato de etila), rendendo um óleo amarelado.

- Rendimento: 6% (0,010 g; 0,040 mmol)

- (+)-2-(*i*-propilsulfinil)-3,6-dimetil-1,4-dimetóxi-benzeno

Em um balão de 50 mL, flambado, e sob atmosfera de nitrogênio, foi diluída uma solução de *n*-butil lítio (2,5 M em hexanos; 1,5 mL; 1,1 mmol.) em éter etílico seco (5,0 mL). Através da cânula, adicionou-se uma solução de **284** (0,70 g; 2,9 mmol) em éter etílico seco (5,0 mL), permanecendo a

mistura sob agitação durante 1 h a - 20^{0}C. Após tal período a mistura foi adicionada, através de cânula, sobre uma solução de (+)-*i*-propilssulfinato de DAG (1,2 g; 3,6 mmol) em éter etílico seco (5,0 mL), à temperatura ambiente, e sob atmosfera de nitrogênio. A mistura permaneceu sob agitação por 2 h e foi hidrolisada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio gelada e extraída com diclorometano; O extrato foi secado com sulfato de sódio e o solvente foi eliminado. O resíduo obtido foi submetido a cromatografia em coluna *flash* (4,5:1 hexano-acetato de etila), e obteve-se um óleo incolor.

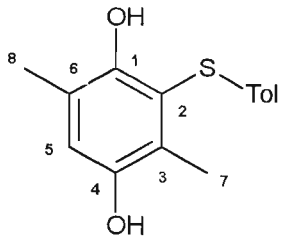
- **Rendimento:** 15% (0,11 g; 0,43 mmol)

- **$[\alpha]_D$:** + 90,7 (*c* 0.45, clorofórmio)

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,05 (d, 3 H, *J* = 6,9 Hz, H_{10}), 1,44 (d, 3 H, *J* = 6,9 Hz, H_{11}), 2,28 (s, 3 H, H_8), 2,45 (s, 3 H, H_7), 3,64 (m, 1 H, H_9), 3,80 (s, 3 H, C_4-O<u>Me</u>), 3,81 (s, 3 H, C_1-O<u>Me</u>), 6,75 (s, 1 H, H_5)

-**^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 10,88 (C_8), 15,82 (C_7), 16,59 (C_{10}), 16,69 (C_{11}), 52,05 (C_4-O<u>Me</u>), 55,95 (C_9), 61,75 (C_1-O<u>Me</u>), 115,76 (C_5), 127,15 (C_6), 129,36 (C_3), 133,95 (C_2), 150,71 (C_4), 154,13 (C_1)

5.2.8- 2-(*p*-tolilsulfanil)-3,6-dimetil-hidroquinona[9] (287a)

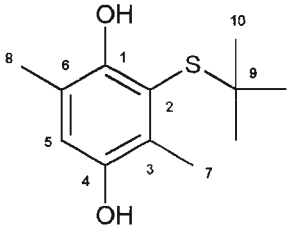


A uma solução de *p*-tiocresol (0,27 g; 2,2 mmol) em etanol (10 mL) foi adicionada uma solução de 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona (0,30 g; 2,2 mmol) em etanol (10 mL), à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 2 h e a seguir o solvente foi evaporado, rendendo um sólido acinzentado. Após recristalização de clorofórmio e *iso*-octano, obteve-se um sólido branco.

- **Rendimento:** 64% (0,36 g; 1,4 mmol)
- **P.F.:** 88-90^{0}C (Lit.[8] 87-88^{0}C)
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 2,25 (s, 3 H, H_8), 2,27 (s, 3 H, H_7), 2,28 (s, 3 H, Me-Tol), 4,36 (s, 1 H, OH-C_4), 6,60 (s, 1 H, H_5), 6,74 (s, 1 H, OH-C_1), 6,92 e 7,03 (sistema AA'BB', 4 H, C_6H_4-Me)
- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 13,85 (C_8), 16,35 (C_7), 20,85 (Me-Tol), 116,53 (C_6), 120,11 (C_5), 122,19 (C_3), 125,88 / 126,57 / 129,92 / 131,68 (C_6H_4-Me), 135,79 (C_2), 146,73 (C_4), 150,01 (C_1)

[9] Brown, E. R.; Finley, K. T. e Reeves, R. L.; *J. Org. Chem.*, 36, 2849, **1971**

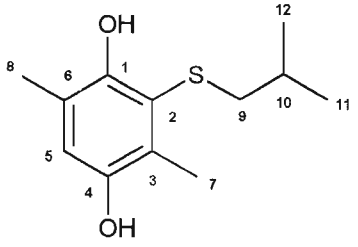
5.2.9- 2-(*t*-butilsulfanil)-3,6-dimetil-hidroquinona (287b)



A uma solução de 2,5-dimetil-benzoquinona (**61**) (0,20 g; 1,5 mmol) em 2-butanol (10 mL) foi adicionado a *t*-butilmercaptana (0,20 mL; 1,5 mmol). A mistura foi refluxada agitada por 25 h e a seguir o solvente foi evaporado, rendendo um sólido acinzentado Após purificação por cromatografia em coluna *dry-flash* (9:1 hexano-acetato de etila) obteve-se um sólido branco.

- **Rendimento:** 66% (0,22 g, 0,97 mmol)
- **P.F.:** 84-85^{0}C
- **^{1}H-RMN (CD_3OD):** δ 0,86 (s, 9 H, H_{10}), 1,75 (s, 3 H, H_8), 1,93 (s, 6 H, H_7), 4,47 (s, 1 H, O<u>H</u>-C_1 e O<u>H</u>-C_4), 6,23 (s, 1 H, H_5)
- **^{13}C-RMN (CD_3OD):** δ 15,00 (C_8), 16,64 (C_7), 31,52 (C_{10}), 50,25 (C_9), 118,31 (C_5), 120,17 (C_6), 121,86 (C_3), 128,65 (C_2), 149,01 (C_4), 151,37 (C_1)

5.2.10- 2-(*i*-butilsulfanil)-3,6-dimetil-hidroquinona (287c)



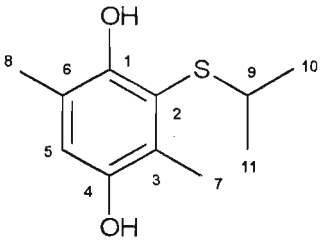
De acordo com o procedimento do ítem 5.2.9, uma mistura de **61** (0,32 g; 2,4 mmol) em metanol (8,0 mL) e *i*-butilmercaptana (0,30 mL; 2,4 mmol), foram refluxados por 3,5 h. O produto foi isolado por cromatografia em coluna *flash* (6:1 hexano-acetato de etila) obtendo-se um sólido branco.

-Rendimento: 96% (0,51 g; 2,0 mmol)

-^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ 1,02 (d, 6 H, *J* = 6,6 Hz, H_{11} e H_{12}), 1,76 (m, 1 H, *J* = 26,7 Hz, H_{10}), 2,21 (s, 3 H, H_8), 2,41 (s, 3 H, H_7), 2,48 (d, 2 H, *J* = 6,9 Hz, H_9), 4,30 (s, 1 H, O<u>H</u>-C_4), 6,62 (s, 1 H, H_5), 6,83 (s, 1 H, O<u>H</u>-C_1)

-^{13}C-RMN ($CDCl_3$): δ 14,46 (C_7), 16,71 (C_8), 22,39 (C_{11} e C_{12}), 29,20 (C_{10}), 45,54 (C_9), 119,23 (C_5), 120,20 (C_6), 121,89 (C_3), 125,58 (C_2), 146,95 (C_4), 149,94 (C_1)

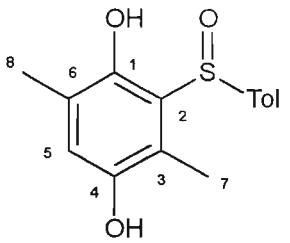
5.2.11- 2-(*i*-propilsulfanil)-3,6-dimetil-hidroquinona (287d)



De acordo com o procedimento do ítem 5.2.9, uma solução de **61** (0,50 g; 3,7 mmol) em metanol (10 mL) e *i*-propilmercaptana (0,40 mL; 3,7 mmol) foram refluxados por 12 h. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (6:1 hexano-acetato de etila) e obteve-se um sólido branco.

- **Rendimento:** 82% (0,64 g, 3,1 mmol)
- **P.F.:** 71-74^{0}C
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,24 (d, 6 H, J = 6,6 Hz, H_{10}), 4,43 (t, 3 H, J = 1,2 Hz, H_8), 2,40 (s, 3 H, H_7), 3,05 (m, 1 H, J = 27 Hz, H_9), 4,32 (s, 1 H, O$\underline{H}$-C_4), 6,64 (s, 1 H, H_5), 6,84 (d, 1 H, J = 0,6 Hz, O$\underline{H}$-C_1)
- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 14,70 (C_8), 16,74 (C_7), 23,63 (C_{10}), 40,25 (C_9), 118,84 (C_6), 119,41 (C_5), 121,78 (C_3), 125,95 (C_2), 146,88 (C_4), 150,42 (C_1)

5.2.12- (±)-2-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dimetil-hidroquinona (288a)



A uma solução de **287a** (0,28 g; 1,1 mmol) em metanol (3,0 mL), imersa em banho de água, foi adicionada uma solução de H_2O_2 (30%, 0,11 mL; 1,1 mmol) e SeO_2 (0,12 g; 1,1 mmol) em água (0,60 mL), vagarosamente e sob agitação. Após 1 h, adicionou-se água, extraíndo-se com clorofórmio (3x), secou-se com sulfato de magnésio. Após eliminação do solvente a vácuo, obteve-se um sólido branco, que foi posteriormente usado sem purificação.

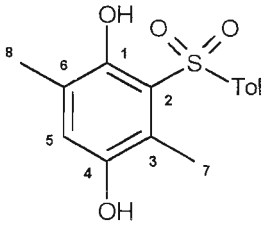
- **Rendimento:** 74% (0,22 g; 0,80 mmol)

- **P.F.:** 171-174^{0}C

-**^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 2,13 (s, 3 H, H_8), 2,22 (s, 3 H, H_7), 2,38 (s, 3 H, Me-Tol), 6,70 (1s, 1 H, H_5), 7,28 e 7,56 (sistema AA'BB', 4 H, C_6H_4-Me), 10,61 (s, 1 H, OH-C_1)

-**^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 11,64 (C_8), 15,19 (C_7), 21,41 (Me-Tol), 119,24 (C_6), 121,32 (C_3), 121,44 (C_5), 125,80 / 126,67 / 130,27 / 139,79 (C_6H_4-Me), 142,26 (C_2), 145,73 (C_4), 152,36 (C_1)

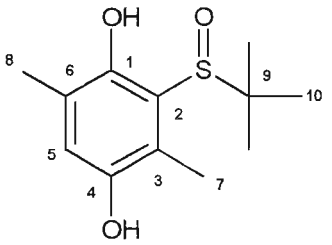
5.2.13- 2-(*p*-tolilsulfonil)-3,6-dimetil-hidroquinona (299)



A uma solução de **61** (0,50 g; 3,7 mmol) e ácido trifluoroacético (0,30 mL; 3,7 mmol) em diclorometano (5,0 mL) adicionou-se, sob agitação, à temperatura ambiente, uma solução de *p*-toluenossulfinato de sódio (0,72 g; 4,1 mmol) em água (4,5 mL). Após 4 h de agitação, formou-se um sólido acinzentado, que foi filtrado e posteriormente usado sem purificação.

- **Rendimento:** 68% (0,74 g; 2,5 mmol)
- **P.F.:** 161-163^{0}C
- **análise elementar:** ($C_{15}H_{16}SO_4$) C 61,64; H 5,48 (calculado); C 61,13; H 5,74 (encontrado)
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 2,12 (s, 3 H, H_8), 2,22 (s, 3 H, H_7), 2,38 (s, 3 H, Me-Tol), 6,70 (1s, 1 H, H_5), 7,28 e 7,56 (sistema AA'BB', 4 H, C_6H_4-Me), 10,58 (s, 1 H, OH-C_1)

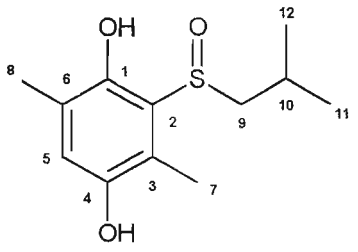
5.2.14- (±)-2-(t-butilsulfinil)-3,6-dimetil-hidroquinona (288b)



De acordo com o procedimento do ítem 5.2.12, usando-se **287b** (0,20 g; 0,97 mmol) em metanol (2,0 mL), H_2O_2 (30%, 0,10 mL; 0,97 mmol) e SeO_2 (0,11 g; 0,97 mmol) em água (0,50 mL) e agitando-se por 4 h, obteve-se um sólido branco.

- **Rendimento:** 64% (0,14 g, 0,58 mmol)
- **P.F.:** 172-175^{0}C
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,35 (d, 9 H, *J* = 0,9 Hz, H_{10}), 2,16 (s, 6 H, H_7 e H_8), 4,81 (s, 1 H, O<u>H</u>-C_4), 6,747 (s, 1 H, H_5), 10,03 (s, 1 H, O<u>H</u>-C_1)
- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 13,05 (C_8), 15,27 (C_7), 23,65 (C_{10}), 61,06 (C_9), 116,01 (C_5), 121,00 (C_6), 121,38 (C_3), 126,18 (C_2), 145,68 (C_4), 154,26 (C_1)

5.2.15- (±)-2-(*i*-butil-sulfinil)-3,6-dimetil-hidroquinona (288c)



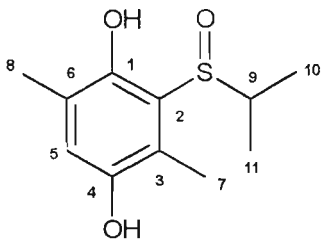
De acordo com o procedimento do ítem 5.2.12, usando-se **287c** (0,52 g; 2,3 mmol) em metanol (5,0 mL) e H_2O_2 30% (0,23 mL; 2,3 mmol) e SeO_2 (0,25 g; 2,3 mmol) em água (1,2 mL) e agitando-se por 0,5 h, obteve-se um sólido branco.

- **Rendimento:** 87 % (0,48 g; 1,8 mmol)

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,12 e 1,16 (2 d, 6 H, *J* = 6,6 Hz, H_{11} e H_{12}), 2,14 (s, 3 H, H_8), 2,16 (s, 3 H, H_7), 2,25 (m, 1 H, H_{10}), 2,59 e 2,63 (1 H, dd, *vic.* *J* = 9,3 Hz e *gem.* *J* = 13,2 Hz,), 3,36 e 3,40 (dd, 1 H, *vic.* *J* = 4,8 Hz e *gem.* *J* = 12,9 Hz, H_{9a} e H_{9b}), 4,62 (sl, 1 H, O<u>H</u>-C_4), 6,70 (s, 1 H, H_5), 10,51 (s, 1 H, O<u>H</u>-C_1)

- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 11,40 (C_8), 15,35 (C_7), 21,639 e 22,93 (C_{11} / C_{12}), 24,45 (C_{10}), 62,62 (C_9), 118,64 (C_6), 121,05 (C_3), 121,29 (C_5), 126,79 (C_2), 145,96 (C_4), 152,88 (C_1)

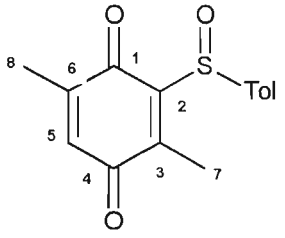
5.2.16- (±)-2-(*i*-propilsulfinil)-3,6-dimetil-hidroquinona (288d)



De acordo com o procedimento do ítem 5.2.12, usando-se **288d** (0,64 g; 3,0 mmol) em metanol (6,0 mL) e H_2O_2 (30%, 0,31 mL; 3,0 mmol) e de SeO_2 (0,33 g; 3,0 mmol) em de água (1,5 mL) e agitando-se por 0,75 h, obteve-se um sólido branco.

- **Rendimento:** 79 % (0,54 g; 2,4 mmol)
- **P.F.:** 129-132^{0}C
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,24 e 1,45 (d, 6 H, *J* = 6,6 e 6,9 Hz, H_{10} e H_{11}), 2,14 (s, 3 H, H_8), 2,16 (s, 3 H, H_7), 3,39 (m, 1 H, *J* = 27,6 Hz, H_9), 6,72 (s, 1 H, H_5)
- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 12,38 (C_8), 15,57 e 16,01 (C_{10} / C_{11}), 17,07 (C_7), 53,97 (C_9), 119,35 (C_6), 120,39 (C_3), 121,78 (C_5), 126,725 (C_2), 146,34 (C_4), 153,22 (C_1)

5.2.17- 2-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dimetil-benzoquinona (279a)



- (±)-2-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dimetil-benzoquinona

Uma solução de CAN (1,1 g; 2,0 mmol) em água (5,0 mL) foi adicionada a uma solução de (±)-**288a** (0,22 g; 0,80 mmol) em acetonitrila (4,5 mL), à temperatura ambiente, permanecendo a mistura, sob agitação, por 1,2 h. Após concentração a vácuo o resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano (5,0 mL), lavado com água e depois com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (5,0 mL). Após secagem da fase orgânica com Na_2SO_4 e remoção do solvente obteve-se um sólido vermelho, que foi posteriormente usado sem purificação.

- **Rendimento:** 82% (0,18 g, 0,66 mmol)
- **P.F.:** 136-139^{0}C
- **I.V.:** 1660, 1651, 1597, 1046
- **Análise elementar:** ($C_{15}H_{14}SO_3$) C 65,69; H 5,11 (calculado); C 65,14; H 5,35 (encontrado)

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 2,02 (d, 3 H, *J* = 1,8 Hz, H_8), 2,40 (s, 3 H, H_7), 2,49 (s, 3 H, Me-Tol), 6,64 (q, 1 H, *J* = 1,8 Hz, H_5), 7,31 e 7,64 (sistema AA'BB', 4 H, C_6H_4-Me)

- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ (C_7 e C_8), (Me-Tol), 125,32 / 130,48 / 134,11 / 139,99 (C_6H_4-Me), 142,02 (C_5), 146,11 e 146,54 (C_3 / C_6), 147,46 (C_2), 185,16 (C_4), 186,205 (C_1)

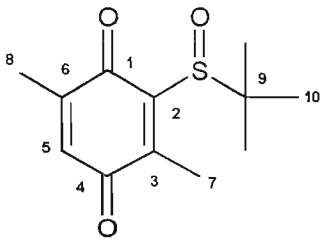
- (+)-(*S*)-2-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dimetil-benzoquinona

De acordo com o procedimento anterior, usando-se CAN (0,22 g; 0,40 mmol) em água (1,0 mL) e (-)-**285** (0,050 g; 0,16 mmol) em acetonitrila (1,0 mL), e agitando-se por 1 h, obteve-se um sólido vermelho que foi posteriormente usado sem purificação.

- **Rendimento:** 71% (0,030 g; 0,11 mmol)

- **$[\alpha]_D$:** + 440,2 (*c* 0.4, clorofórmio)

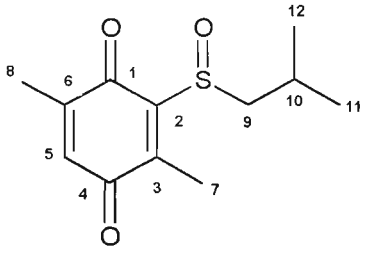
5.2.18- (±)-2-(*t*-butilsulfinil)-3,6-dimetil-benzoquinona (279b)



De acordo com o procedimento do item 5.2.17, usando-se (±)-**288b** (0,25 g; 1,0 mmol) em acetonitrila (5,0 mL) e CAN (1,4 g; 2,6 mmol) em água (6,5 mL) e agitando-se por 1,5 h, obteve-se um sólido vermelho, que foi posteriormente usado sem purificação.

- **Rendimento:** 77% (1,2 g, 5,0 mmol)
- **P.F.:** 107-110^{0}C
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,36 (s, 9 H, H_{10}), 2,48 (s, 3 H, H_7), 2,05 (d, 3 H, *J* = 1,8 Hz, H_8), 6,70 (q, 1 H, *J* = 1,5 Hz, H_5)
- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 10,09 (C_8), 15,57 (C_7), 24,58 (C_{10}), 61,12 (C_9), 133,75 (C_5), 145,68 (C_3 e C_6), 150,72 (C_2), 185,48 (C_4), 185,89 (C_1)

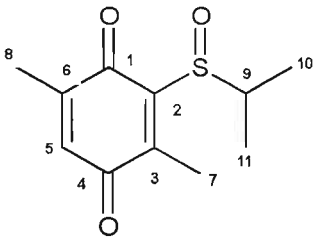
5.2.19- (±)-2-(*i*-butilsulfinil)-3,6-dimetil-benzoquinona (279c)



De acordo com o procedimento do item 5.2.17, usando-se (±)-**288c** (0,47 g; 1,9 mmol) em acetonitrila (9,0 mL), e CAN (2,7 g; 4,9 mmol) em água (12 mL) e agitando-se por 1,9 h, obteve-se um sólido vermelho, que foi posteriormente usado sem purificação.

- **Rendimento:** 87% (0,40 g, 1,5 mmol)
- **P.F.:** 75-78^{0}C
- **I.V.:** 1650, 1603, 1466, 1438, 1042
- **Análise elementar:** ($C_{12}H_{16}SO_3$) C 60,0; H 6,67 (calculado); C 59,21; H 6,46 (encontrado)
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,12 e 1,19 (2 d, 6 H, *J* = 6,6 e 6,9 Hz, H_{11} e H_{12}), 2,05 (d, 3 H, *J* = 1,5 Hz, H_8), 2,25 (m, 1 H, H_{10}), 2,45 (s, 3 H, H_7), 3,22 e 3,26 (dd, 1 H, *vic.* *J* = 4,8 e 4,5 Hz e *gem.* *J* = 12,9 e 12,3 Hz, H_{9a} e H_{9b}), 6,69 (q, 1 H, *J* = 1,8 Hz, H_5)
- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 9,45 (C_8), 15,75 (C_7), 21,64 e 23,18 (C_{11} / C_{12}), 24,94 (C_{10}), 63,45 (C_9), 134,33 (C_5), 145,92 (C_6), 146,29 (C_3), 148,42 (C_2), 185,55 (C_4), 185,78 (C_1)

5.2.20- 2-(*i*-propilsulfinil)-3,6-dimetil-benzoquinona (279d)



- (±)-2-(*i*-propilsulfinil)-3,6-dimetil-benzoquinona

De acordo com o procedimento do item 5.2.17, usando-se (±)-**288d** (0,52 g; 2,3 mmol) em acetonitrila (10 mL), e CAN (3,2 g; 5,8 mmol) em água (14 mL) e agitando-se por 1,5 h, obteve-se um sólido vermelho, que foi posteriormente usado sem purificação.

- Rendimento: 78% (0,40 g, 1,8 mmol)

- P.F.: 82-84^{0}C

- I.V.: 1665, 1650, 1595, 1465, 1432, 1059

- Análise elementar: ($C_{11}H_{14}SO_3$) C 58,41; H 6,19 (calculado); C 57,68; H 6,16 (encontrado)

- ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ 1,350-1,397 (2 d, 6 H, *J* = 6,9 e 7,2 Hz, H_{10} e H_{11}), 2,050-2,056 (d, 3 H, *J* = 1,8 Hz, H_8), 2,44 (s, 3 H, H_7), 3,43 (m, 1 H, *J* = 27,9 Hz, H_9), 6,70 (q, 1 H, *J* = 1,8 Hz, H_5)

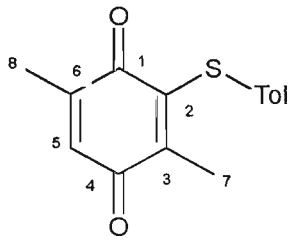
- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 9,75 (C_8), 15,19 e 15,76 (C_7 e C_{10}), 17,73 (C_{11}), 53,41 (C_9), 134,38 (C_5), 144,22 e 146,27 (C_3 / C_6), 149,88 (C_2), 185,74 e 185,78 (C_1 / C_4)

- **(-)-(*R*)-2-(*i*-propilsulfinil)-3,6-dimetil-benzoquinona**

De acordo com o procedimento do item 5.2.17, usando-se (+)-**313** (0,080 g; 0,31 mmol) em acetonitrila (1,5 mL), e CAN (0,41 g; 0,76 mmol) em água (2,0 mL) e agitando-se por 1,5 h, obteve-se um sólido vermelho, que foi posteriormente usado sem purificação.

- **Rendimento:** 79% (0,050 g; 0,23 mmol)
- **$[\alpha]_D$:** - 806 (*c* 0.2, clorofórmio)

5.2.21- 2-(*p*-tolilsulfanil)-3,6-dimetil-benzoquinona (298)



De acordo com o procedimento do item 5.2.17, usando-se **287a** (0,070 g; 0,27 mmol) em acetonitrila (1,5 mL), CAN (0,37 g; 0,68 mmol) em água (1,7 mL) e agitando-se por 1 h, obteve-se um sólido vermelho escuro, que foi recristalizado de éter etílico.

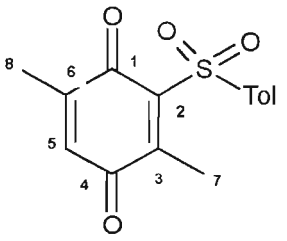
- **Rendimento:** 93% (0,060 g, 0,23 mmol)

- **P.F.:** 92-95^{0}C

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 2,01 (s, 3 H, *J* = 1,2 Hz, H_8), 2,17 (s, 3 H, H_7), 2,32 (s, 3 H, Me-Tol), 6,61 (q, 1 H, *J* = 1,2 Hz, H_5), 7,08 e 7,25 (sistema AA'BB', 4 H, C_6H_4-Me)

- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 15,33 (C_8), 16,64 (C_7), 21,50 (Me-Tol), 130,36 / 130,57 / 134,42 / 133,82 (C_6H_4-Me), 137,96 (C_5), 143,56 e 146,86 (C_3 / C_6), 146,98 (C_2), 183,58 (C_4), 185,82 (C_1)

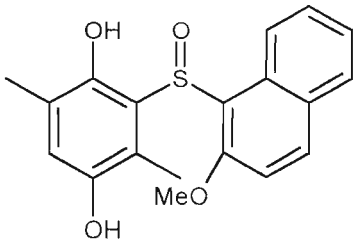
5.2.22- (±)-2-(*p*-tolilsulfonil)-3,6-dimetil-benzoquinona (301)



A uma solução de sulfonil hidroquinona **299** (0,50 g; 1,7 mmol) em benzeno (8,0 mL), foram adicionados Ag_2O (1,2 g; 5,1 mmol) e Na_2SO_4 (1,2 g; 8,5 mmol). Após agitação da mistura por 48 h, remoção do sólido por filtração e eliminação do solvente a vácuo, obteve-se um sólido marrom.

- **Rendimento:** 55% (0,27 g, 0,23 mmol)
- **P.F.:** 148-152^{0}C
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,98 (d, 3 H, *J* = 1,8 Hz, H_8), 2,44 (s, 3 H, H_7), 2,66 (s, 3 H, Me-Tol), 6,69 (q, 1 H, *J* = 1,8 Hz, H_5), 7,36 e 7,95 (sistema AA'BB', 4 H, C_6H_4-Me)

5.2.23- Tentativa de obtenção de 2-(2-metóxi-naftilsulfinil)-3,6-dimetil-hidroquinona[10] (290)



Uma solução de cloreto de 2-metóxi-naftilsulfinila (0,32 g; 1,5 mmol) em diclorometano (5,0 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma mistura de 2,5-dimetil-hidroquinona (**282**) (0,20 g; 1,5 mmol) e cloreto de alumínio anidro (0,19 g; 1,5 mmol) em diclorometano (10 mL), a 5^0C, sob nitrogênio. A mistura permaneceu sob agitação por 7 h, após o que, água (5,0 mL) foi adicionada, vagarosamente. A fase orgânica foi separada, secada com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi eliminado. Obteve-se um óleo.

[10] Chasar, D.W. e Pratt, T.M.; *Phosp. and Sulfur*, 5, 35, **1978**

5.3- Obtenção dos adutos de Diels-Alder

- Procedimento geral:

Método A – condições térmicas – A uma solução de sulfinilquinona em diclorometano seco foi adicionado o ciclopentadieno, sob atmosfera de nitrogênio; a mistura permaneceu em *freezer* (-20^{0}C) até a reação se completar, acompanhando-se o processo por CCD.

Método B – condições catalíticas – Uma solução de sulfinilquinona em diclorometano seco foi adicionada, sob nitrogênio, ao ácido de Lewis ($ZnBr_2$ ou $BF_3.(Et)_2O$) suspendido ou dissolvido em diclorometano. A mistura permaneceu sob agitação por 1 h a - 78^{0}C, adicionando-se, em seguida, o ciclopentadieno. A mistura foi deixada em *freezer* (- 20^{0}C) até a reação se completar. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com diclorometano. Após secagem do extrato com sulfato de sódio e remoção do solvente, o produto bruto foi submetido à separação por cromatografia em coluna.

5.3.1-(±)-(4a*R,5*S**,8*R**,8a*S**,*SS*)-3,8a-dimetil-2-(*p*-tolilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (291a) e (±)-(4a*S**,5*R**,8*S**,8a*R**,*SS*)-3,8a-dimetil-2-(*p*-tolilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (292a)**

i) Sem catálise

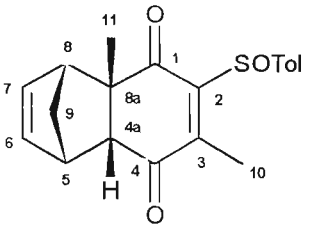
Seguiu-se o método A, usando-se (±)-**279a** (0,023 g; 0,090 mmol) e ciclopentadieno (0,015 mL; 0,17 mmol) dissolvidos em diclorometano (2,0 mL), sob agitação por 5 dias. Purificação por cromatografia em coluna *flash* (eluente 3,5:1 hexano-acetato de etila), rendeu uma mistura inseparável de (±)-**291a** e (±)-**292a** (4 : 1) na forma de um óleo amarelo.

- Rendimento: 39 % (0,011 g, 0,032 mmol)

ii) Catalisado por BF_3

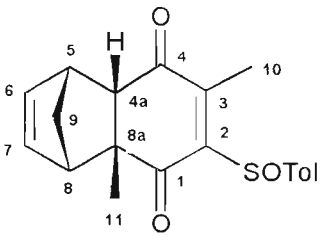
Seguiu-se o método B, usando-se (±)-**279a** (0,060 g; 0,22 mmol) e ciclopentadieno (0,053 mL; 0,66 mmol), $BF_3.OEt_2$ (0,14 mL; 1,11 mmol) dissolvidos em diclorometano (5,0 mL), no *freezer* por 3 dias. Purificação por cromatografia em coluna *flash* (eluente 3,5:1 hexano-acetato de etila), rendeu uma mistura inseparável de (±)-**291a** e (±)-**292a** (3 : 7) na forma de um óleo amarelo.

- **Rendimento:** 41 % (0,022 g, 0,064 mmol)



291a

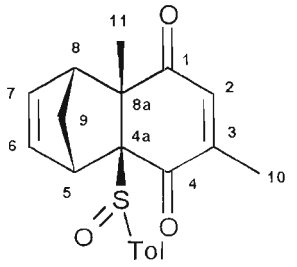
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,25 (s, 3 H, H_{11}), 1,55 (m, 2 H, H_{9a} e H_{9b}), 2,39 (s, 3 H, H_{10}), 2,40 (s, 3 H, Me-Tol), 2,80 (d, 1 H, J = 3,9 Hz, H_{4a}), 3,04 e 3,79 (m, 2 H, H_5 e H_8), 6,01 e 6,14 (m, 2 H, H_6 e H_7), 7,29 e 7,58 (sistema AA'B'B', 4 H, C_6H_4-Me)



292a

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,49 (s, H_{11}), 1,55 (m, 2 H, H_{9a} e H_{9b}), 2,35 (s, 3 H, H_{10}), 2,40 (s, 3 H, Me-Tol), 2,86 (d, 1 H, J = 3,9 Hz, H_{4a}), 3,04 e 3,40 (m, 2 H, H_5 e H_8), 5,67 e 5,82 (2 dd, 2 H, J = 3,0 e 2,4 Hz, H_6 e H_7), 7,58 e 7,49 (sistema AA'B'B', 4 H, C_6H_4-Me)

5.3.2-(4a*S*,5S,8*R*,8a*R*,*SS*)-3,8a-dimetil-4a-(*p*-tolilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (293a)



- **Análise elementar:** ($C_{20}H_{20}SO_3$) C 70,59; H 5,88 (calculado); C 70,69; H 5,95 (encontrado)

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,24 (d, 3 H, *J* = 1,5 Hz, H_{10}), 1,68 / 2,23 (m, 2 H, H_{9a} e H_{9b}), 1,85 (s, 3 H, H_{11}), 2,40 (s, 3 H, Me-Tol), 3,25 / 4,09 (m, 2 H, H_5 / H_8), 6,05 / 6,23 (m, 2 H, H_6 / H_7), 6,13 (q, 1 H, *J* = 1,5 Hz, H_2), 7,28 / 7,48 (sistema AA'B'B', 4 H, C_6H_4-Me)

- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 15,27 (C_{10}), 21,33 (C_{11}), 25,61 (Me-Tol), 43,296 (C_9), 50,17 / 54,41 (C_5 / C_8), 57,97 / 81,27 (C_{4a} / C_{8a}), 126,15 / 129,74 / 136,43 / 136,61 (C_6H_4-Me), 137,72 (C_3), 140,44 / 142,35 (C_6 / C_7), 153,18 (C_2), 192,01 / 200,40 (C_1 / C_4)

-(±)-(4a*S,5*R**,8*S**,8a*R**,*SS*)-3,8a-dimetil-4a-(*p*-tolilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (293a)**

Seguiu-se o método B, empregando-se (±)-**279a** (0,31 g; 1,1 mmol), dissolvido em diclorometano (10 mL), $ZnBr_2$ (1,3 g; 5,6 mmol) e

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

ciclopentadieno (0,28 mL; 3,4 mmol); obteve-se um sólido amarelo, que foi utilizado sem purificação.

- **Rend.:** 95% (0,37 g, 1,1 mmol)
- **P.F.:** 111-114^{0}C

-(-)-(4a*S*,5*R*,8*S*,8a*R*,*SS*)-3,8a-dimetil-4a-(*p*-tolilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (293a)

Seguiu-se o método B, empregando-se (+)-**279a** (0,20 g; 0,73 mmol), dissolvido em diclorometano (20 mL), $ZnBr_2$ (0,82 g; 3,7 mmol) e ciclopentadieno (0,18 mL; 2,2 mmol); obteve-se um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia *flash* (6:1 hexano-acetato de etila).

- **Rend.:** 36% (0,090 g, 0,26 mmol)
- **$[\alpha]_D$:** - 134,2 (*c* 0.5, clorofórmio)

5.3.3-(±)-(4a*S*,5*R***,8*S***,8a*R***,*SS*)-3,8a-dimetil-2-(*t*-butilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (291b) e (±)-(4a*S***,5*R***,8*S***,8a*R***,*SS*)-3,8a-dimetil-4a-(*t*-butilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (292b)**

i) Sem catálise

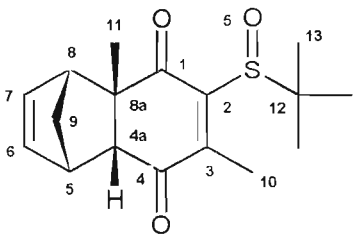
Seguiu-se o método A, empregando-se (±)-**279b** (0,050 g; 0,21 mmol), ciclopentadieno (0,090 mL; 1,1 mmol) dissolvidos em diclorometano (5,0 mL), sob agitação por 5 dias. Purificação por cromatografia em coluna *flash* (eluente 3:1 hexano-acetato de etila), rendeu uma mistura inseparável de (±)-**291b** e (±)-**292b** (6 : 4) na forma de um óleo amarelo.

- Rendimento: 11 % (0,0070 g)

ii) Catalisado por $ZnBr_2$

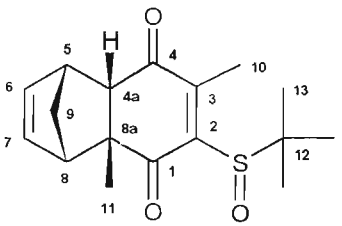
Seguiu-se o método B, empregando-se (±)-**279b** (0,050 g; 0,21 mmol), ciclopentadieno (0,054 mL; 0,63 mmol) e $ZnBr_2$ (0,24 g; 1,1 mmol) dissolvidos em diclorometano (5,0 mL), no *freezer* por 3 dias. Purificação por cromatografia em coluna *flash* (eluente 3,5:1 hexano-acetato de etila), rendeu uma mistura inseparável de (±)-**291a** e (±)-**292a** (9 : 1) na forma de um óleo amarelo.

- Rendimento: 55 % (0,035 g)



291b

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,31 (s, 9 H, H_{13}), 1,53 (s, 3 H, H_{11}), 1,71 (m, 2 H, H_{9a} e H_{9b}), 2,41 (s, 3 H, H_{10}), 2,87 (d, 1 H, *J* = 3,9 Hz, H_{4a}), 3,10 e 3,50 (m, 2 H, H_5 e H_8), 6,06 e 6,13 (m, 2 H, *J* = 3,0 Hz, H_6 e H_7)



292b

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,31 (s, 9 H, H_{13}), 1,48 (s, 3 H, H_{11}), 1,70 (m, 2 H, H_{9a} e H_{9b}), 2,37 (s, 3 H, H_{10}), 2,89 (d, 1 H, *J* = 4,2 Hz, H_{8a}), 3,10 e 3,46 (m, 2 H, H_5 e H_8), 6,02 e 6,19 (m, 2 H, *J* = 2,7 e 3,0 Hz, H_6 e H_7)

5.3.4-(±)-(4a*S*,5*R***,8*S***,8a*R***,*SS*)-3,8a-dimetil-2-(*i*-butilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (291c) e (±)-(4a*S***,5*R***,8*S***,8a*R***,*SS*)-3,8a-dimetil-2-(*i*-butilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (292c)**

i) Sem catálise à - 20^{0}C

Seguiu-se o método A, empregando-se (±)-**279c** (0,050 g; 0,21 mmol) e ciclopentadieno (0,052 mL; 0,63 mmol) dissolvidos em diclorometano (5,0 mL), a - 20^{0}C, por 5 dias. Obteve-se uma mistura de (±)-**291c** e (±)-**292c** (8 : 2). A separação de tal mistura deu-se por cromatografia em coluna *flash* (eluente 2:1 hexano-acetato de etila) e forneceu um óleo amarelo, (±)-**291c**.

- Rendimento: 22 % (0,014g)

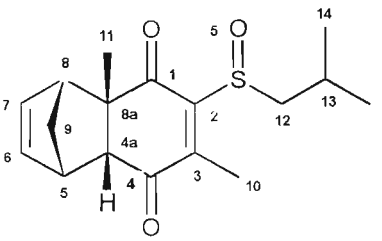
ii) Sem catálise à t.a.

Seguiu-se o método A, partindo-se de (±)-**279c** (0,050 g, 0,21 mmol) e ciclopentadieno (0,052 mL, 0,63 mmol) dissolvidos em diclorometano (5,0 mL), sob agitação por 5 dias. Obteve-se uma mistura de (±)-**291c** e (±)-**292c** (7,5 : 2,5). A separação de tal mistura deu-se por cromatografia em coluna *flash* (eluente 2:1 hexano-acetato de etila) e forneceu um óleo amarelo, (±)-**291c**.

iii) Catalisado por BF_3

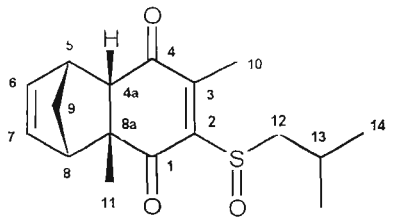
Seguiu-se o método B, empregando-se (±)-**279c** (0,10 g; 0,42 mmol), ciclopentadieno (0,1 mL; 1,3 mmol), e $BF_3.OEt_2$ (0,30 mL; 2,1 mmol), dissolvidos em diclorometano (10 mL), que foram mantidos no *freezer* por 3 dias. Purificação por cromatografia em coluna *flash* (eluente 2:1 hexano-acetato de etila) rendeu uma mistura de (±)-**291c** e (±)-**292c** (8 : 2) na forma de um óleo amarelo.

- Rendimento: 20 % (0,025 g)



291c

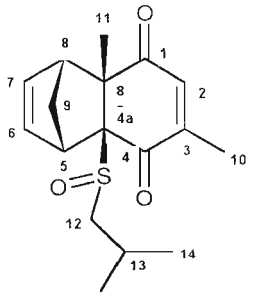
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,10 e 1,16 (2 H, 2 d, *J* = 6,6 Hz, $H_{14, 14'}$),1,49 (s, 3 H, H_{11}), 1,55 (m, 2 H, H_{9a} e H_{9b}), 2,20 (m, 1 H, H_{13}), 2,31 (s, 3 H, H_{10}), 2,92 (d, 1 H, *J* = 4,2 Hz, H_{4a}), 2,70 e 3,20 (2 H, 2 dd, *J* = 4,2, 4,5 e 12,6 Hz, $H_{12, 12'}$), 3,08 e 3,44 (m, 2 H, H_5 e H_8), 6,04 e 6,23 (m, 2 H, *J* = 2,7 e 3,0 Hz, H_6 e H_7)



292c

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,10 e 1,16 (2 H, 2 d, *J* = 6,6 Hz, $H_{14,\ 14'}$),1,49 (s, 3 H, H_{11}), 1,55 (m, 2 H, H_{9a} e H_{9b}), 2,20 (m, 1 H, H_{13}), 2,31 (s, 3 H, H_{10}), 2,92 (d, 1 H, *J* = 4,2 Hz, H_{4a}), 2,70 e 3,20 (2 H, 2 dd, *J* = 4,2, 4,5 e 12,6 Hz, $H_{12,\ 12'}$), 3,08 e 3,44 (m, 2 H, H_5 e H_8), 6,04 e 6,23 (m, 2 H, *J* = 2,7 e 3,0 Hz, H_6 e H_7)

5.5.5-(±)-(4a*S*,5*R***,8*S***,8a*R***,*SS*)-3,8a-dimetil-4a-(*i*-butilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (293c)**



- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,08 e 1,10 (2 d, 6 H, *J* = 6,9 Hz, $H_{14, 14'}$),1,50 (s, 3 H, H_{11}), 1,61 (m, 2 H, H_{9a} e H_{9b}), 2,02 (d, 3 H, J = 1,5 Hz, H_{10}), 2,25 (m, 1 H, H_{13}), 2,90 e 3,07 (2 dd, 2 H, *J* = 3,9 e 4,2, $H_{12, 12'}$), 3,20 e 3,95 (m, 2 H, H_5 e H_8), 6,04 e 6,14 (m, 2 H, *J* = 2,7 e 3,0 Hz, H_6 e H_7), 6,50 (q, 1 H, *J* = 1,5 Hz, H_3)

- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 15,94 (C_{14},$C_{14'}$), 21,71 (C_{11}), 22,85 (C_{10}), 23,45 (C_9), 25,44 (C_{12}), 43,17 (C_{13}), 50,35 (C_8), 55,17 (C_5), 57,65 (C_{8a}), 60,47 (C_{4a}), 136,48 (C_6), 138,37 (C_7), 140,50 (C_2), 153,11 (C_3), 193,10 (C_1), 200,56 (C_4)

Seguiu-se o método B, utilizando-se (±)-**279c** (0,050 g; 0,21 mmol), ciclopentadieno (0,052 mL; 0,63 mmol) e $ZnBr_2$ (0,24 g; 1,1 mmol) dissolvidos em diclorometano (5,0 mL), em *freezer* por 3 dias. Obteve-se um óleo amarelo constituído de uma mistura de (±)-**291c** e (±)-**293c** (7 : 3), que, após cromatografia em coluna *flash* (eluente 1:1 hexano-acetato de etila), permitiu o isolamento de (±)-**293c** puro, como um sólido amarelo.

- **Rendimento:** 34 % (0,022 g)

5.3.7-(±)-(4a*S*,5*R***,8*S***,8a*R***,*SS*)-3,8a-dimetil-2-(*i*-propilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (291d) e (±)-(4a*S***,5*R***,8*S***,8a*R***,*SS*)-3,8a-dimetil-2-(*i*-propilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (292d)**

i) Sem catálise

Seguiu-se o método A, partindo-se de (±)-**279d** (0,050 g; 0,22 mmol) e ciclopentadieno (0,055 mL; 0,66 mmol) dissolvidos em diclorometano (5,0 mL), sob agitação por 5 dias. Obteve-se uma mistura de (±)-**291d** e (±)-**292d** (7 : 3) na forma de um óleo amarelo.

ii) Catalisado por BF_3

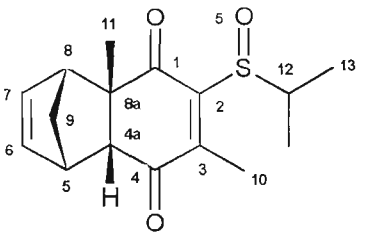
Seguiu-se o método B, utilizando-se (±)-**279d** (0,050 g; 0,21 mmol), ciclopentadieno (0,055 mL; 0,63 mmol) e $BF_3.OEt_2$ (0,14 mL; 1,1 mmol) dissolvidos em diclorometano (5,0 mL), em *freezer* por 3 dias. Obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (eluente 3:1 hexano-acetato de etila) rendendo (±)-**292d**.

- Rendimento: 13 % (0,025 g)

iii) Catalisado por $ZnBr_2$

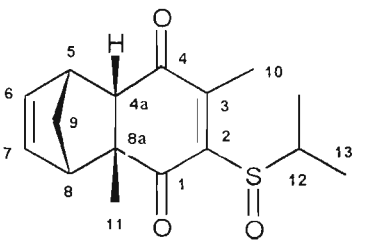
Seguiu-se o método B, utilizando-se (±)-**279d** (0,050 g; 0,21 mmol), ciclopentadieno (0,055 mL; 0,63 mmol) e $ZnBr_2$ (0,012 mg; 0,55 mmol) dissolvidos em diclorometano (5,0 mL), em *freezer* por 3 dias. Obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (eluente 3:1 hexano-acetato de etila) rendendo (±)-**292d**.

- Rendimento: 25 % (0,016 g, 0,055 mmol)



291d

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,29 e 1,35 (2 d, 6 H, *J* = 6,6 e 8,4 Hz, $H_{13,13'}$), 1,49 (s, 3 H, H_{11}), 1,59 (m, 2 H, H_{9a} e H_{9b}), 2,31 (s, 3 H, H_{10}), 2,91 (d, 1 H, *J* = 3,9 Hz, H_{4a}), 3,09 e 3,45 (m, 2 H, H_5 e H_8), 3,48 (m, 1 H, H_{12}), 6,04 e 6,21 (2 dd, 2 H, *J* = 2,7 e 3,0 Hz, H_6 e H_7)



292d

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,29 e 1,37 (2 d, 6 H, *J* = 6,0 e 6,6 Hz, $H_{13,13'}$), 1,52 (s, 3 H, H_{11}), 1,69 (m, 2 H, H_{9a} e H_{9b}), 2,38 (s, 3 H, H_{10}), 2,90 (d, 1 H, *J* = 3,3 Hz, H_{4a}), 3,09 e 3,47 (m, 2 H, H_5 e H_8), 3,50 (m, 1 H, H_{12}), 6,04 e 6,13 (2 dd, 2 H, *J* = 2,7 e 3,0 Hz, H_6 e H_7)

-**^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ9,64 (C_{13}), 18,84 (C_{11}), 18,01 (C_{10}), 26,89 (C_9), 46,82 (C_5), 49,60 (C_8), 53,81 (C_{4a}), 57,27 (C_{8a}), 135,55 (C_6), 138,66 (C_7), 149,43 (C_3), 155,71 (C_2), 197,77 (C_4), 200,85 (C_1)

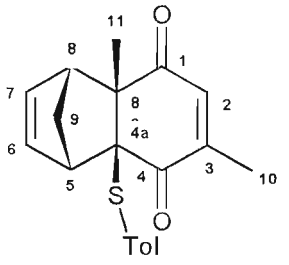
-(-)-(4a*S*,5*R*,8*S*,8a*R*,*RS*)-3,8a-dimetil-2-(*i*-propilsulfinil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (292d)

Seguiu-se o método B, utilizando-se (-)-**279d** (0,049 g; 0,22 mmol), ciclopentadieno (0,053 mL; 0,66 mmol) e $BF_3.OEt_2$ (0,25 mL; 1,1 mmol) dissolvidos em diclorometano (10 mL), em *freezer* por 3 dias. Obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (eluente 6:1 hexano-acetato de etila) rendendo (-)-**292d**.

- **Rendimento:** 56% (0,035 g, 0,11 mmol)

- **$[\alpha]_D$:** - 132 (*c* 0.5 clorofórmio)

5.3.8-(±)-(4a*S*,5*R***,8*S***,8a*R***,*SS*)-3,8a-dimetil-4a-(*p*-tolilsulfanil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (297)**



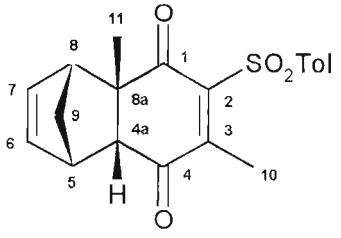
O anidrido trifluoroacético (0,20 mL; 1,5 mmol) foi adicionado, gota a gota, a uma solução do aduto (±)-**293a** (0,10 g; 0,29 mmol) e de NaI (0,13 g; 0,87 mmol) em acetona (15 mL), a 0^0C, sob nitrogênio. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 2 h a esta temperatura, quando um excesso de solução aquosa saturada de Na_2SO_3 e Na_2CO_3 (5,0 mL) foi adicionado. A mistura foi concentrada sob vácuo e extraída com éter etílico (10 mL). Após secagem e concentração, o resíduo foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (3:1 hexano-acetato de etila) e rendeu um sólido amarelado.

- **Rendimento:** 34% (0,030 g; 0,0093 mmol)

- **P.F.:** 103-107^{0}C

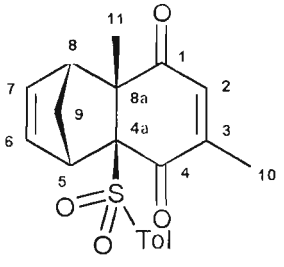
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,600-1,643 (dt, 1 H, *J* = 3,6 Hz, H_{9a}), 1,662 (s, 3 H, H_{11}), 2,067-2,072 (d, 3 H, *J* = 1,5 Hz, H_{10}), 2,330-2,367 (m, 1 H, H_{9s}), 2,392 (s, 3 H, Me-Tol), 3,115-3,127 (m, 2 H, H_5 / H_8), 5,810-5,839 e 6,114-6,143 (m, 2 H, H_6 / H_7), 6,377-6,382 (q, 1 H, *J* = 1,5 Hz, H_3), 7,179-7,265 (sistema AA'BB', 4 H, C_6H_4-Me)

5.3.9-(±)-(4a*R,5*S**,8*R**,8a*S**)-3,8a-dimetil-2-(*p*-tolilsulfonil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (302) e (±)-(4a*S**,5*S**,8*R**,8a*R**)-3,8a-dimetil-4a-(*p*-tolilsulfonil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (303)**



302

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,41 (s, 3 H, H_{11}), 1,56 (dt, 1 H, H_{9a}), 2,05 (m, 1 H, H_{9s}), 2,44 (s, 3 H, H_{10}), 2,46 (s, 3 H, Me-Tol), 2,89 (d, 1 H, *J* = 3,9 Hz, H_{4a}), 2,95 (s, 1 H, H_5), 3,90 (s, 1 H, H_8), 5,97 (dd, 1 H, *J* = 5,7 Hz, H_6), 6,08 (dd, 1 H, *J* = 5,4 Hz, H_7), 7,36 e 7,90 (sistema AA'BB', 4 H, C_6H_4-Me)



303

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ, 1,60 (dt, 1 H, H_{9a}), 1,89 (m, 1 H, H_{9s}), 2,04 (d, 3 H, *J* = 1,5 Hz, H_{10}), 2,06 (s, 3 H, H_{11}), 2,49 (s, 3 H, Me-Tol), 3,18 (s, 1 H, H_5), 3,41 (s, 1 H, H_8), 5,79 (dd, 1 H, *J* = 5,4 Hz, H_6), 6,18 (dd, 1 H, *J* = 5,4 Hz, H_7), 6,49 (q, 1 H, *J* = 1,2 Hz, H_2), 7,37 e 7,59 (sistema AA'BB', 4 H, C_6H_4-Me)

i) Sem catálise

Seguiu-se o método A, usando-se a quinona **301** (0,10 g, 0,34 mmol) e ciclopentadieno (0,084 mL, 1,1 mmol) dissolvidos em diclorometano (10 mL), sob agitação por 6 dias. Purificação por cromatografia em coluna *flash* (eluente 6:1 hexano-acetato de etila), rendeu uma mistura de (±)-**302** e (±)-**303** (2 : 1) na forma de um sólido amarelado.

- **Rendimento:** 11% (0,014g, 0,039 mmol) de **303** e 24% (0,030 g, 0,084 mmol) de **302**

ii) Catalisado por $ZnBr_2$

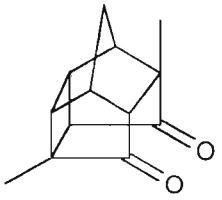
Seguiu-se o método B, usando-se a quinona **301** (0,10 g, 0,34 mmol) e ciclopentadieno (0,084 mL, 1,1 mmol), $ZnBr_2$ (0,38 g; 1,70 mmol) dissolvidos em diclorometano (10 mL), no *freezer* por 7 dias. Purificação por cromatografia em coluna *flash* (eluente 6:1 hexano-acetato de etila), rendeu uma mistura de (±)-**302** e (±)-**303** (3 : 1) na forma de um sólido amarelado.

- **Rendimento:** 12% (0,015 g, 0,040 mmol) de **303** e 30% (0,038 g, 0,11 mmol) de **302**

5.4- Reações de fotociclização

- Procedimento geral: o aduto foi dissolvido em acetato de etila ou benzeno em um tubo de ensaio de pyrex. Após borbulhamento de nitrogênio durante alguns minutos, através da solução, esta foi submetida à irradiação proveniente de uma lâmpada de mercúrio HQL OSRAM 125w, mantida a uma distância de *ca* de 10 cm do tubo. A evolução do processo foi acompanhada por CCD e, quando finalizado ou estacionado, o solvente foi eliminado e o resíduo foi submetido à separação por cromatografia em coluna.

5.4.1- (±)-composto gaiola (64)



- **P.F.:** 73-74^{0}C (Lit. 72-73^{0}C)

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,12 (s, 3 H), 1,40-3,30 (m, 8 H), 1,45 (s, 3 H)

Irradiou-se o aduto (±)-**293a** (0,028 g, 0,082 mmol) em acetato de etila (11 mL) por 8 h. Cromatografia em coluna *flash* (6:1 hexano-acetato de etila) forneceu (±)-**64** e (±)-**305**.

- **Rendimento:** 24 % (0,0040 g)

Irradiou-se o aduto (±)-**293a** (0,020 g, 0,060 mmol) em benzeno (13 mL) por 8 h. Cromatografia em coluna *flash* (6:1 hexano-acetato de etila) forneceu (±)-**64** e (±)-**305**.

- **Rendimento:** 50 % (0,0060 g)

5.5- Reações de dessulfurização

5.5.1- Procedimento geral para dessulfurização usando Ni_2B[1]

O aduto de Diels-Alder e $NiCl_2.6\ H_2O$ foram dissolvidos em metanol-THF (3:1), sob agitação magnética, a 0^0C. $NaBH_4$ foi então adicionado, ocorrendo imediatamente a formação de um precipitado preto. Após 15 minutos, a mistura reacional foi filtrada sobre Celite® e o solvente foi eliminado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água. Secou-se a fase orgânica com $MgSO_4$ e o solvente foi eliminado a vácuo. O produto bruto foi submetido à separação por cromatografia em coluna *flash*.

5.5.2- Procedimento geral para dessulfurização usando Bu_3SnH e AIBN[2]

Uma solução do aduto de Diels-Alder, Bu_3SnH e AIBN, em tolueno ou benzeno seco, foi mantida, sob refluxo, em atmosfera de nitrogênio, até que o processo tivesse se completado ou estacionado, segundo o indicado por CCD. O solvente foi então eliminado a vácuo e o produto bruto foi submetido à separação por cromatografia em coluna *flash*.

---

[1] Barton, D. H. R. e Liu, W.; *Tetrahedron*, 53, 12067, **1997**
[2] Brimble, M. A e Ireland, E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 3109, **1994**

5.5.3- Preparo da amálgama para dessulfurização usando Al-Hg[3]

A amálgama de alumínio e mercúrio foi preparada pela imersão da fita de "papel-alumínio" em uma solução aquosa de cloreto mercúrico (2 %) durante 2 min; em seguida, a fita foi lavada rapidamente com etanol e éter etílico e introduzida imediatamente na mistura reacional.

5.5.4- Procedimento geral para dessulfurização usando Ni-Ra[4]

O aduto de Diels-Alder, dissolvido em etanol, foi tratado, gota a gota, com uma suspensão etanólica de níquel de Raney recém preparado. Após o término da reação, o níquel de Raney foi filtrado, o solvente foi eliminado e o produto bruto foi submetido à separação por cromatografia em coluna *flash*.

---

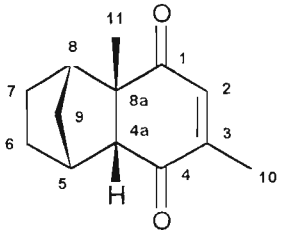
[3] Corey, E. J.; *J. Am. Chem.*, 86, 1639, **1964**
[4] Corey, E. J. e Schimdt, G.; *Tetrahedron Lett.*, 25, 2317, **1979**

5.5.5- Tentativa de dessulfurização com SmI_2[5]

A uma solução de (±)-**293a** (0,070 g; 0,20 mmol) em THF (5,0 mL) e *t*-butanol (0,20 mL; 2,0 mmol), à temperatura ambiente e sob nitrogênio, foi adicionada uma solução de SmI_2 (0,1 M em THF; 10 mL; 1,0 mmol) em THF (5,0 mL). A mistura permaneceu sob agitação por 12 h e depois foi refluxada por 3 h, mas não se notou a formação de qualquer produto.

[5] Carreño, M. C.; García-Ruano, J. L.; Urbano, A e Hoyos, M. A; *J. Org. Chem.*, 61, 2980, **1996**

5.5.6-(±)-(4a*R,5*S**,8*R**,8a*S**)-3,8a-dimetil-4a,5,8,8a-octahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona ((±)-304)**



- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,35 (m, 2 H, H_6 / H_7), 1,25 (s, 3 H, H_{11}), 1,34 (dt, 1 H, *J* = 2,7 e 3,0 Hz, H_{9s}), 1,69 (m, 1 H, H_{9a}), 2,02 (d, 3 H, *J* = 1,5 Hz, H_{10}), 2,48 (sl, 1 H, H_8), 2,56 (dd, 1 H, *J* = 1,5 e 1,8 Hz, H_{8a}), 2,86 (sl, 1 H, H_5), 6,56 (q, 1 H, *J* = 1,5 Hz, H_3)

i) Utilizando Ni_2B

De acordo com o procedimento descrito no item 5.5.1, utilizando-se (±)-**293a** (0,070 g; 0,21 mmol), $NiCl_2.6\ H_2O$ (0,10 g; 0,42 mmol), metanol-THF (12 mL) e $NaBH_4$ (0,05 g; 1,3 mmol) obteve-se, após purificação por cromatografia em coluna *flash* (3:1 hexano-acetato de etila), um óleo incolor.

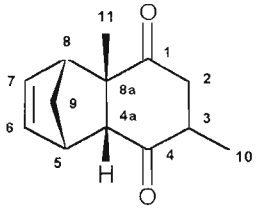
- **Rendimento:** 12% (0,005 g; 0,025 mmol)

ii) Utilizando Níquel de Raney

De acordo com o procedimento descrito no item 5.5.5, utilizando-se (±)-**293a** (0,15 g; 0,44 mmol) em etanol (10 mL) e níquel de Raney (0,60 g), durante 10 h, obteve-se, após purificação por cromatografia em coluna *flash* (3:1 hexano-acetato de etila), um óleo incolor.

- **Rendimento:** 26% (0,023 g; 0,11 mmol)

5.5.7-(±)-(4a*R,5*S**,8*R**,8a*S**)-3,8a-dimetil-4a,5,8,8a-octahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona ((±)-305)**



- **P.F.:** 58-62^{0}C

- **Análise elementar:** ($C_{13}H_{16}O_2$) C 76,54; H 7,84 (calculado); C 76,38; H 8,02 (encontrado)

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** □ 1,01 (d, 3 H, *J* = 6,6 Hz, H_{10}), 1,47 (dt, 1 H, *J* = 3,6 e 3,9 Hz, H_{9s}), 1,57 (m, 1 H, H_{9a}), 1,57 (s, 3 H, H_{11}), 1,90 (dd, 1 H, *J* = 18,0 e 18,3 Hz, H_3), 2,66 (dd, 1 H, *J* = 5,7 Hz, H_2), 2,72 (d, 1 H, *J* = 3,3 Hz, H_{8a}), 2,97 (s, 1 H, H_8), 3,41 (s, 1 H, H_5), 6,06 / 6,18 (m, 2 H, H_6 / H_7)

i) Utilizando Al-Hg

A uma solução do aduto (±)-**293a** (0,14 g; 0,42 mmol) em THF-água (9:1; 12 mL) foi adicionado o amálgama de alumínio e mercúrio, preparado de acordo com o procedimento descrito no item 5.5.3, mantendo-se a mistura sob intensa agitação magnética, à t.a., durante 3,5 h. A mistura foi filtrada, concentrada a vácuo e o resíduo foi extraído com diclorometano; após secagem do extrato com Na_2SO_4, o solvente foi eliminado; o resíduo foi submetido à separação por cromatografia em coluna *flash* (2:1 hexano-acetato de etila), rendendo (±)-**304**, como um sólido branco.

- **Rendimento:** 66% (0,060 g; 0,29 mmol)

ii) Utilizando Al-Hg

Seguindo-se o procedimento descrito no ítem anterior e empregando-se o aduto (±)-**291a** (0,037 g; 0,11 mmol) em THF-água (20 mL), durante 3 h, também se obteve (±)-**305**.

- **Rendimento:** 40% (0,0090 g, 0,044 mmol)

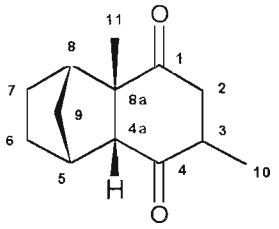
iii) Utilizando Zn e ácido acético[6]

Uma solução do aduto (±)-**63** (0,050 g; 0,26 mmol), em ácido acético (95%; 1,0 mL), foi adicionada a uma suspensão de zinco em pó (0,040 g; 0,78 mmol) em água (1,0 mL). Após 0,25 h, a mistura foi diluída com água e foi adicionado clorofórmio; removeu-se o sólido por filtração, o extrato clorofórmico foi lavado com solução aquosa de $NaHCO_3$ (5%; 5,0 mL), com solução aquosa saturada de NaCl (5,0 mL) e com água. Secou-se a fase orgânica com $MgSO_4$ e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo forneceu (±)-**305**, como uma mistura de dois epímeros.

- **Rendimento:** 43% (0,020 g; 0,098 mmol)

[6] Schmidt, C.; *J. Org. Chem.*, 35, 1325, **1970**

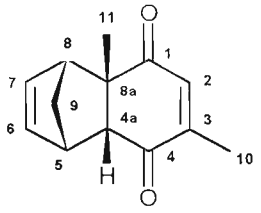
5.5.8-(±)-(4a*R,5*S**,8*R**,8a*S**)-3,8a-dimetil-4a,5,8,8a-decahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (307)**



De acordo com o procedimento do ítem 5.5.4, trataram-se (±)-**293a** (0,060 g; 0,19 mmol) em etanol (5,0 mL) com níquel de Raney (1,2 g), por 6,5 h. Após cromatografia em coluna *flash* (3:1 hexano-acetato de etila) obteve-se um sólido branco.

- **Rendimento:** 74% (0,030 g; 0,15 mmol)
- **P.F.:** 47-50^{0}C
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,09 (d, 3 H, *J* = 6,6 Hz, H_{10}), 1,30 (m, 2 H, H_6 / H_7), 1,29 (dt, 1 H, *J* = 2,7 e 3,0 Hz, H_{9s}), 1,37 (s, 3 H, H_{11}), 1,59 (m, 1 H, H_{9a}), 2,11 (dd, 1 H, *J* = 17,4 e 17,7 Hz, H_3), 2,39 (s, 1H, H_5), 2,41 (dd, 1 H, *J* = 1,8 e 2,1 Hz, H_{8a}), 2,75 (dd, 1 H, *J* = 5,4 Hz, H_2), 2,84 (s, 1 H, H_8)
- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 13,57 (C_{11}), 24,12 / 25,36 (C_6 / C_7), 28,59 (C_{10}), 36,12 (C_9), 40,495 /e 41,73 (C_5 / C_8), 46,96 (C_3), 49,00 (C_2), 55,02 (C_{4a}), 61,01 (C_{8a}), 210,27 / 214,22 (C_1 / C_4)

5.5.9-(4a*S*,5*R*,8*S*,8a*R*)-3,8a-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (63)[7]



- **P.F.:** 60-62^{0}C (Lit.[17] 62-64^{0}C)

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,46 (s, 3 H, H_{11}), 1,53 (dt, 1 H, *J* = 3,3 Hz, H_{9a}), 1,69 (m, 1 H, H_{9s}), 1,93 (d, 3 H, *J* = 1,5 Hz, H_{10}), 2,83 (dd, 1 H, *J* = 3,9 Hz, H_{4a}), 3,07 (s, 1 H, H_5), 3,42 (s, 1 H, H_8), 5,96 e 6,12 (2 q, 2 H, *J* =1,5 Hz, H_6 e H_7), 6,45 (q, 1 H, *J* = 1,5 Hz, H_2)

- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** □ 16,35 (C_{11}), 26,64 (C_{10}), 46,68 (C_9), 49,60 e 53,87 (C_5 e C_8), 53,52 (C_{8a}), 57,33 (C_{4a}), 134,66 (C_2), 138,52 / 139,51 (C_6 / C_7), 151,31 (C_3), 200,21 e 202,98 (C_1 e C_4)

-(±)-(4a*S,5*R**,8*S**,8a*R**)-3,8a-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (63)**

i) Utilizando Ni_2B

De acordo com o procedimento do item 5.5.1, utilizando-se (±)-**292c** (0,030 g; 0,10 mmol), $NiCl_2.6H_2O$ (0,050 g; 0,20 mmol) em metanol-THF (8,0 mL) e $NaBH_4$ (0,020 g; 0,60 mmol), obteve-se, após separação por

[7] Mehta, G.; Srikrishna, A; Reedy, A V. e Nair, M. S.; *Tetrahedron*, 37(25), 4543, **1981**

cromatográfica em camada delgada preparativa (3:1 hexano-acetato de etila), (±)-**63**, na forma de um sólido amarelo.

- **Rendimento:** 25% (0,0050 g; 0,025 mmol)

ii) Utilizando Bu_3SnH e AIBN

De acordo com o procedimento do item 5.5.2, partindo-se de (±)-**292d** (0,060 g; 0,20 mmol), Bu_3SnH (0,10 mL; 0,40 mmol) e AIBN (0,0070 g 0,040 mmol), em tolueno (15 mL), por 13 h, obteve-se, após separação por cromatografia em coluna *flash* (2:1 hexano-acetato de etila), um sólido amarelo.

- **Rendimento:** 33% (0,013 g; 0,064 mmol)

De acordo com o procedimento do item 5.5.2, partindo-se de (±)-**293a** (0,30 g; 0,90 mmol), Bu_3SnH (0,70 mL; 1,8 mmol) e AIBN (0,030 g; 0,18 mmol) em benzeno (15 mL) por 13,5 h, obtiveram-se, após separação por cromatografia em coluna *flash* (6:1 hexano-acetato de etila), o aduto (±)-**63**, na forma de um sólido amarelo e (±)-**306**, na forma de um sólido branco.

- **Rendimento:** 24% (0,040 g; 0,20 mmol) de (±)-**63** e 26% (0,050 g; 0,23 mmol) de (±)-**306**

iii) Utilizando Níquel de Raney

Seguindo-se o procedimento descrito no item 5.5.4 e partindo-se de (±)-**293a** (0,03 g; 0,09 mmol) em etanol (5 mL), durante 12 h, obtive-se um sólido amarelo após cromatografia em coluna *flash* (3:1 hexano-acetato de etila).

- **Rendimento:** 60% (0,01 g; 0,050 mmol)

Seguindo-se o procedimento do item 5.5.4 e partindo-se de (±)-**291a** (0,03 g; 0,09 mmol) em etanol (5 mL), durante 2,5 h, obteve-se, após separação por cromatografia em coluna *flash* (3:1 hexano-acetato de etila), um sólido amarelo.

-(+)-(4a*S*,5*R*,8*S*,8a*R*)-3,8a-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (63)

De acordo com o procedimento do item 5.5.2, empregando-se (-)-**293a** (0,075 g; 0,22 mmol), Bu_3SnH (0,12 mL; 0,44 mmol) e AIBN (0,0070 g; 0,044 mmol), em benzeno (15 mL), por 13 h, obtiveram-se, após separação por cromatografia em coluna *flash* (6:1 hexano-acetato de etila), os adutos (+)-**63** e (+)-**306**.

- **Rendimento:** 11% (0,0050 g; 0,025 mmol) de (+)-**63**, 21% (0,010 g; 0,046 mmol) de (+)-**306**

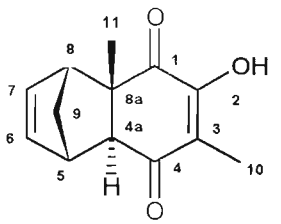
- **$[\alpha]_D$:** + 85 (c 0.2 clorofórmio)

De acordo com o procedimento do item 5.5.2, empregando-se (-)-**292d** (0,035 g; 0,12 mmol), Bu_3SnH (0,067 mL; 0,24 mmol) e AIBN (0,0060 g; 0,024 mmol), em tolueno (8 mL), por 8 h, obteve-se, após separação por cromatografia em coluna *flash* (6:1 hexano-acetato de etila), o aduto (+)-**63**.

- **Rendimento:** 13% (0,003 g; 0,015 mmol)

- **$[\alpha]_D$:** + 76 (c 0.25 clorofórmio)

5.5.10-(4a*S*,5*R*,8*S*,8a*R*)-3,8a-dimetil-2-hidróxi-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (306)



- **P.F.:** 137-140^{0}C

- **I.V. (KBr):** 1760, 1662, 1628, 1457, 1439, 1063

- **Análise elementar:** ($C_{13}H_{14}O_3$) C 71,53; H 6,50 (calculado); C 71,34; H 6,63 (encontrado)

- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$):** δ 1,35 (s, 3 H, H_{11}), 1,94 (s, 3 H, H_{10}), 2,15 (m, 1 H, H_{9s}), 2,48 (qq, 1 H, *J* = 6,3 e 6,6 Hz, H_{9a}), 2,70 (td, 1 H, *J* = 9,3 e 6,6 Hz, H_8), 3,38 (d, 1 H, *J* = 7,2 Hz, H_{8a}), 3,73 (m, 1 H, H_5), 5,43 / 5,80 (m, 2 H, H_6 / H_7), 6,01 (s, 1 H, H_3)

- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$):** δ 13,14 (C_{11}), 17,69 (C_{10}), 34,65 (C_9), 44,04 e 49,20 (C_5 / C_8), 56,55 (C_{8a}), 66,33 (C_{4a}), 128,03 / 135,58 (C_6 / C_7), 131,25 (C_2), 147,52 (C_3), 193,80 / 203,41 (C_1 / C_4)

-(±)-(4a*S,5*R**,8*S**,8a*R**)-3,8a-dimetil-2-hidróxi-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (306)**

i) Utilizando Bu_3SnH e AIBN

De acordo com o procedimento do item 5.5.2, empregando-se (±)-**293a** (0,30 g; 0,90 mmol), Bu_3SnH (0,70 mL, 1,8 mmol) e AIBN (0,030 g; 0,18 mmol), em benzeno (15 mL), por 13 h, obtiveram-se, após separação por cromatografia em coluna *flash* (6:1 hexano-acetato de etila), os adutos (±)-**63** e (±)-**306**.

- Rendimento: 24% (0,040 g; 0,20 mmol) de (±)-**63** e 26% (0,050 g; 0,23 mmol) de (±)-**306**

ii) Reação de fotociclização

De acordo com o procedimento 5.4.1, irradiou-se o aduto (±)-**293a** (0,028 g; 0,082 mmol) em acetato de etila (11 mL) por 8 h. Purificação por cromatografia em coluna *flash* (6:1 hexano-acetato de etila) forneceu uma mistura de (±)-**63** e (±)-**306**.

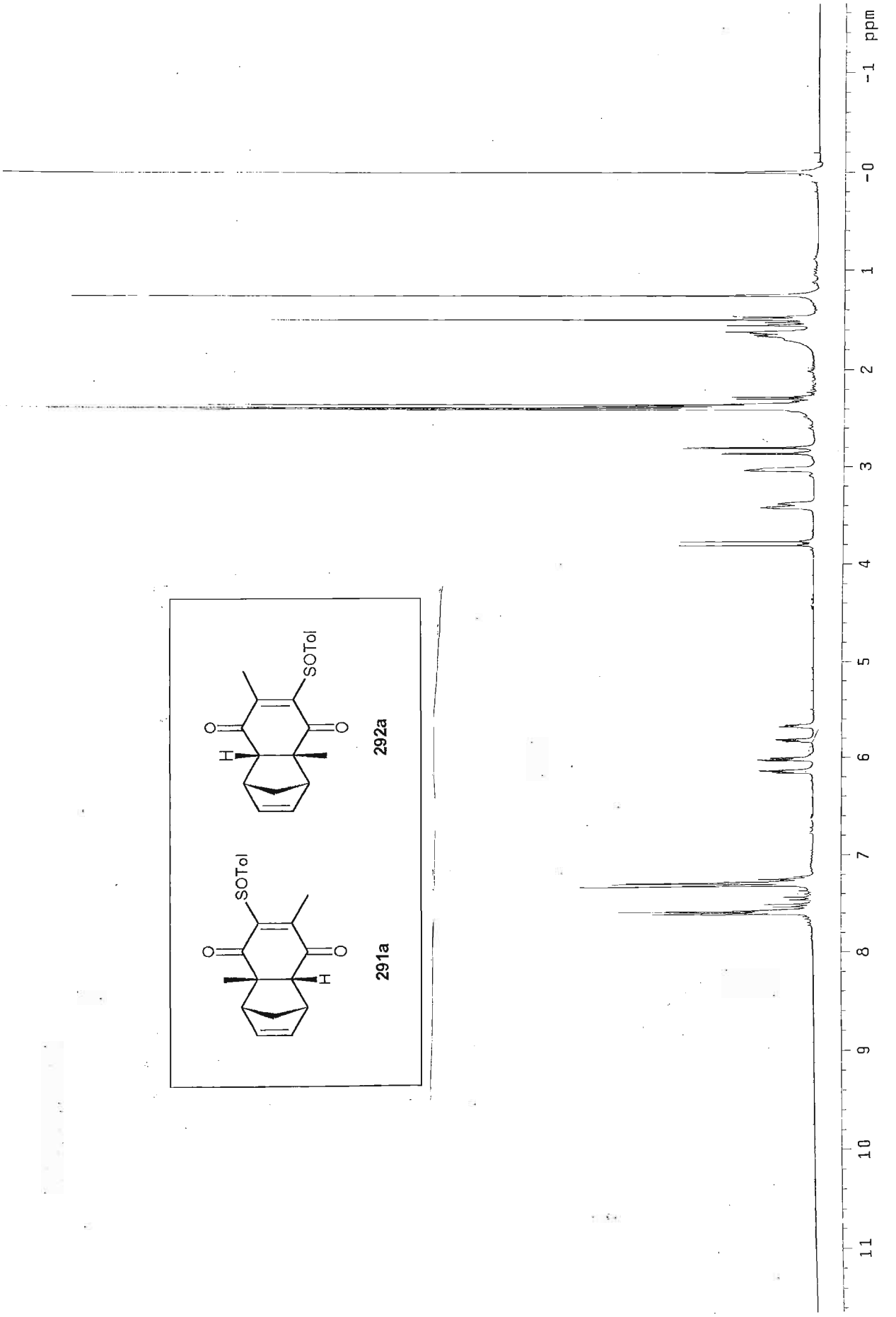
- Rendimento: 24 % (0,0040 g)

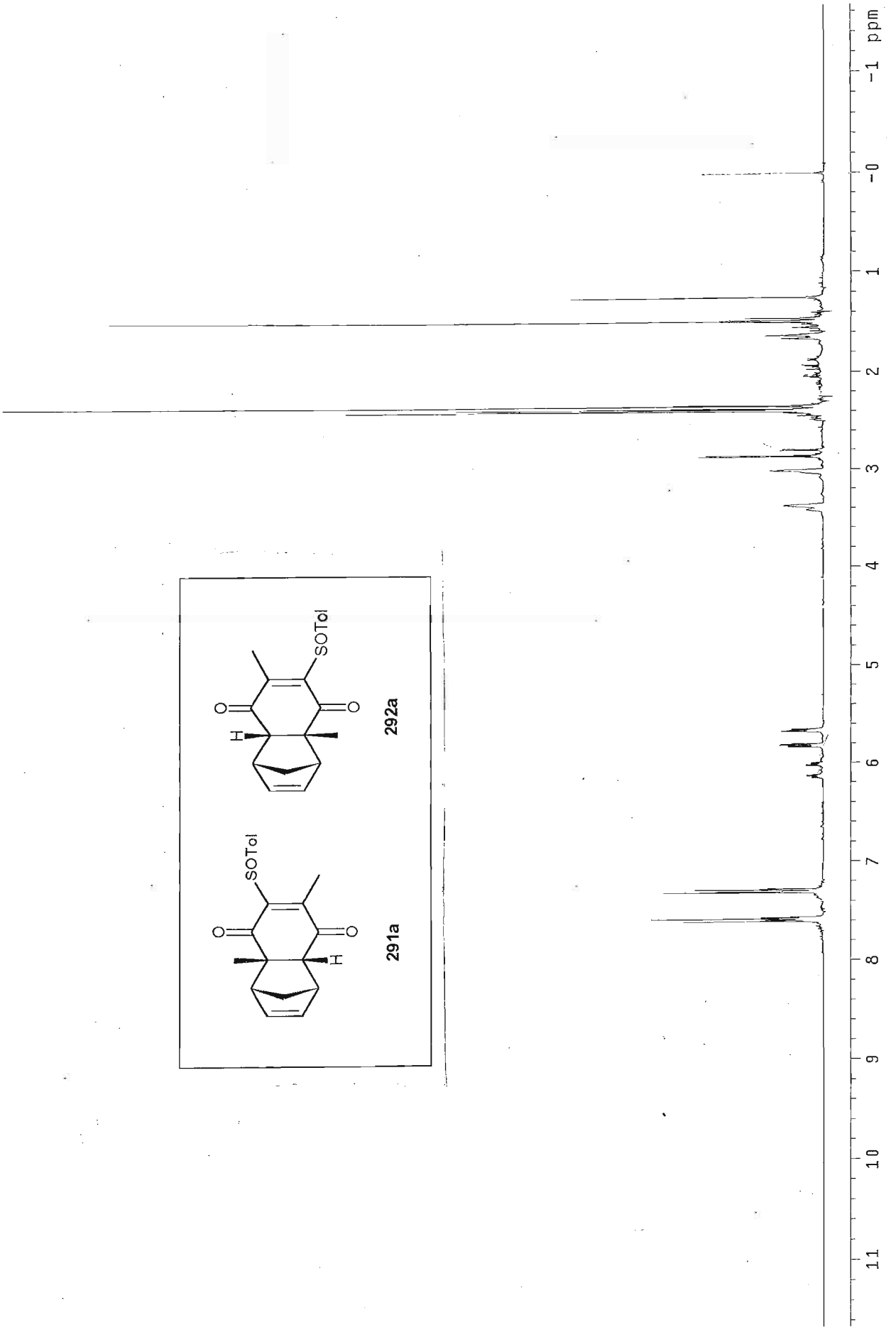
-(+)-(4a*S*,5*R*,8*S*,8a*R*)-3,8a-dimetil-2-hidróxi-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metanonaftaleno-1,4-diona (306)

De acordo com o procedimento do item 5.5.2, empregando-se (-)-**293a** (0,075 g; 0,22 mmol), Bu_3SnH (0,12 mL; 0,44 mmol) e AIBN (0,0070 g; 0,044 mmol), em benzeno (15 mL), por 13 h, obtiveram-se, após separação por cromatografia em coluna *flash* (6:1 hexano-acetato de etila), os adutos (+)-**63** e (+)-**306**.

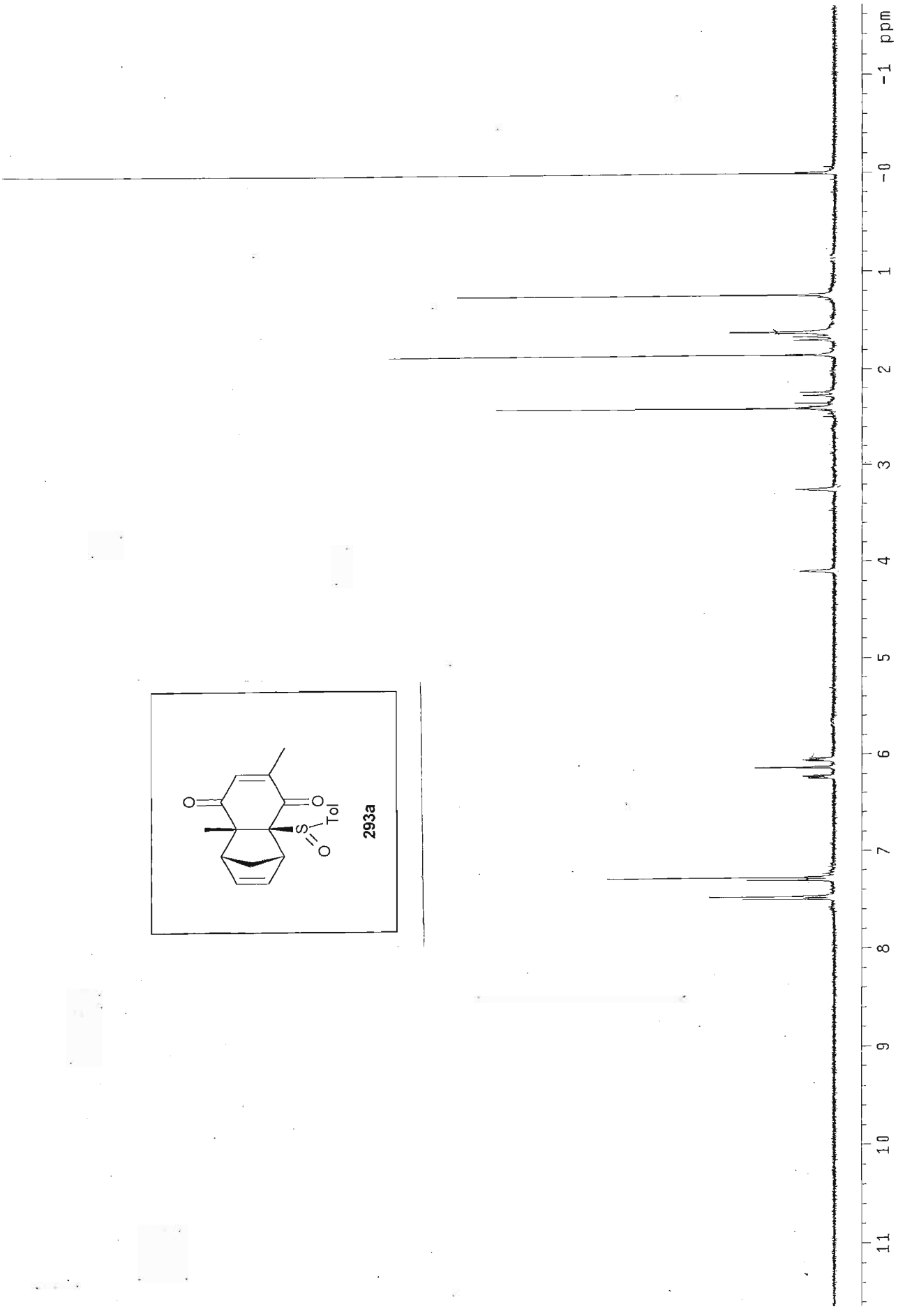
- **Rendimento:** 21% (0,010 g; 0,046 mmol) de (+)-**306** e 11% de (+)-**63**
- **$[\alpha]_D$:** + 19 (*c* 0.7 clorofórmio)

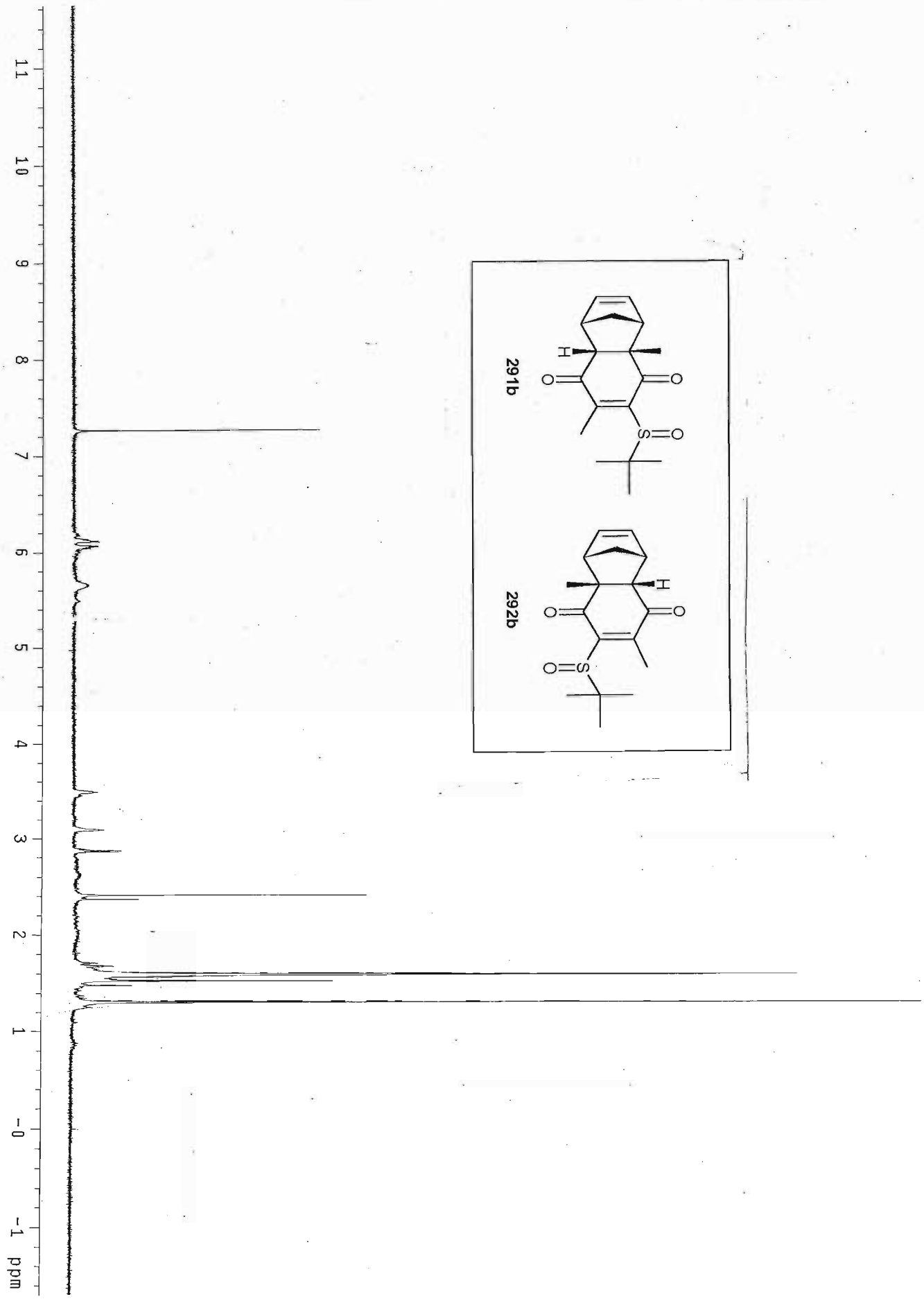
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo



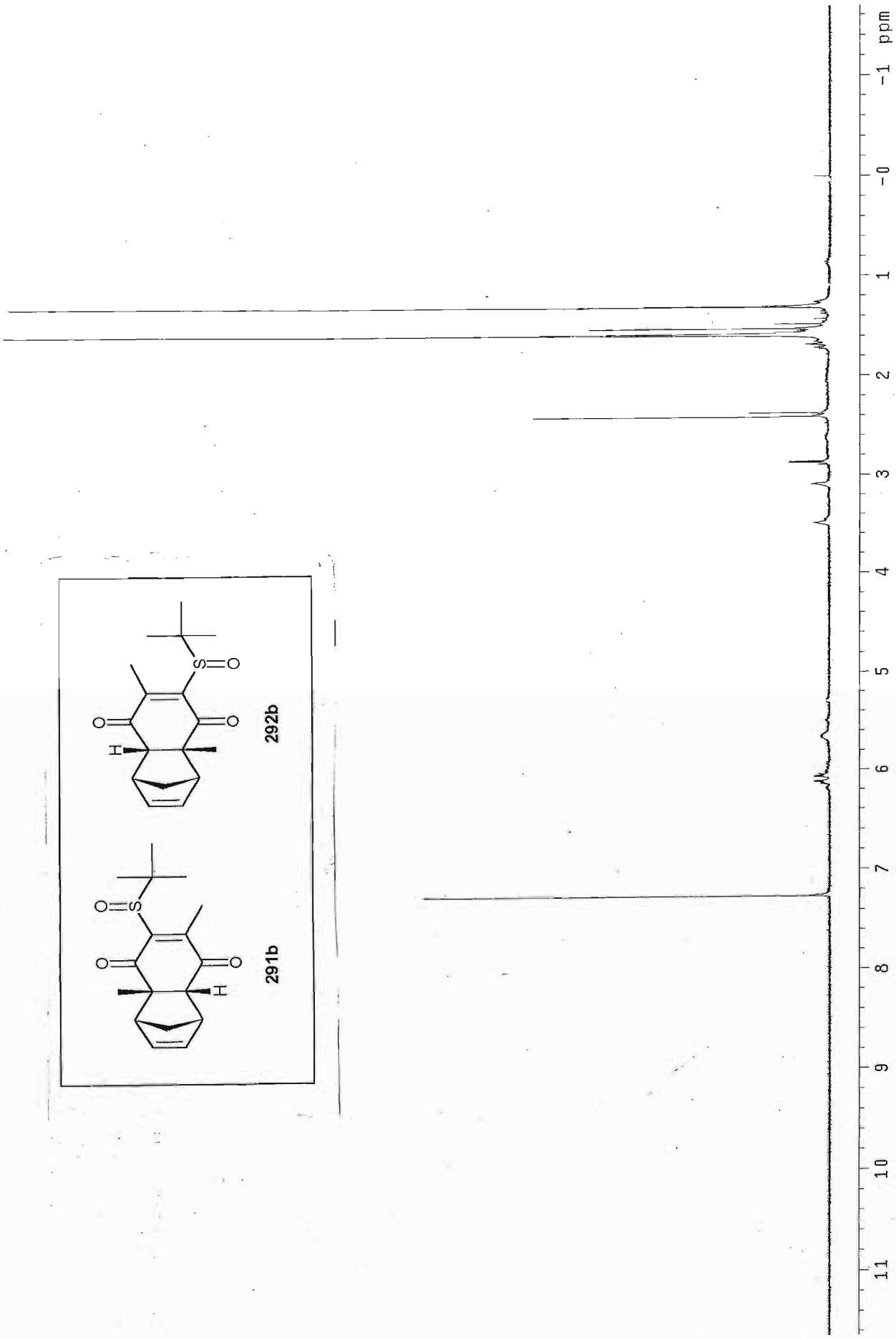

SOTol
H
O
O
292a
SOTol
O
O
H
291a
ppm
-1
-0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

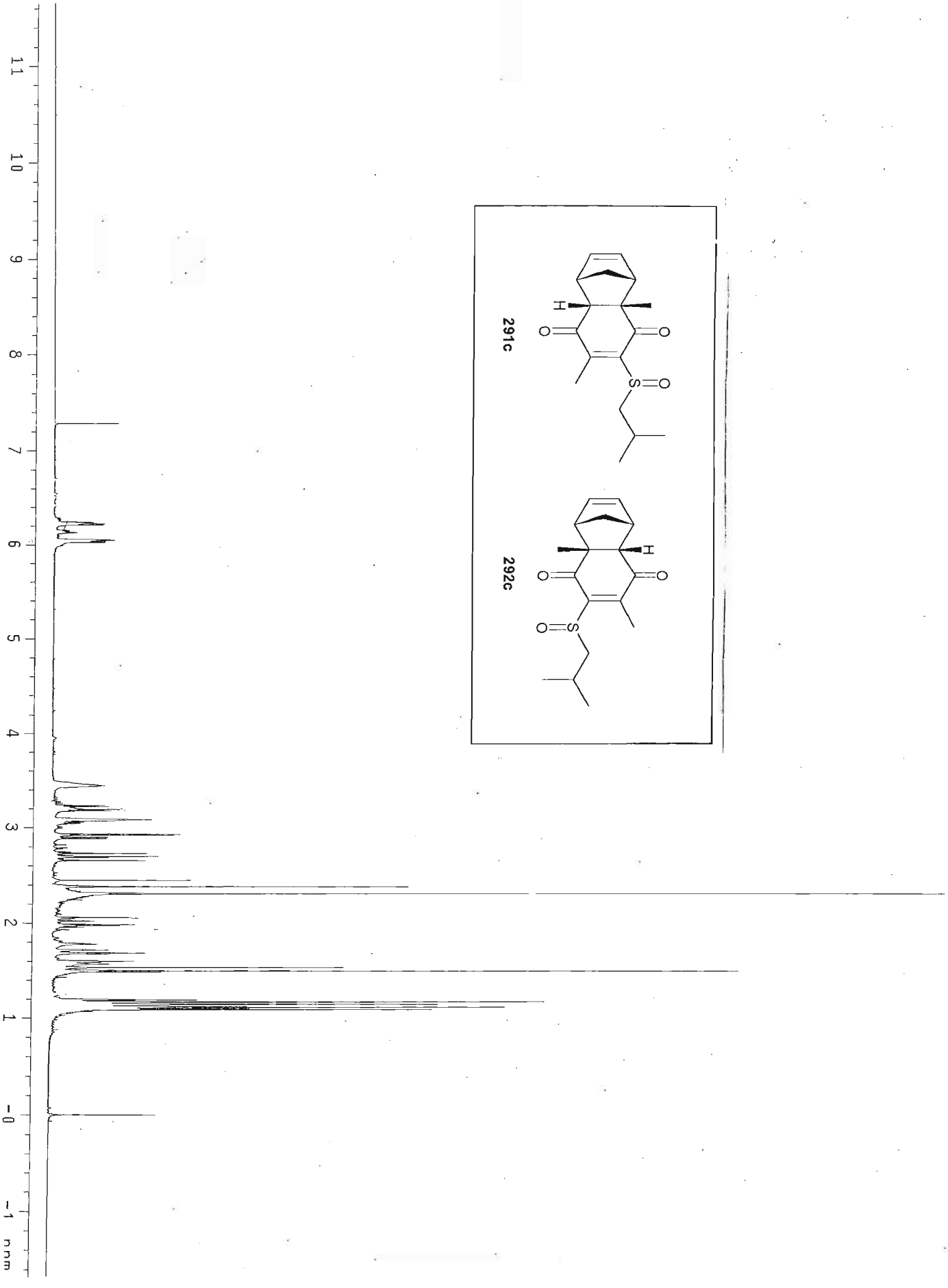
Espectro n^0 3

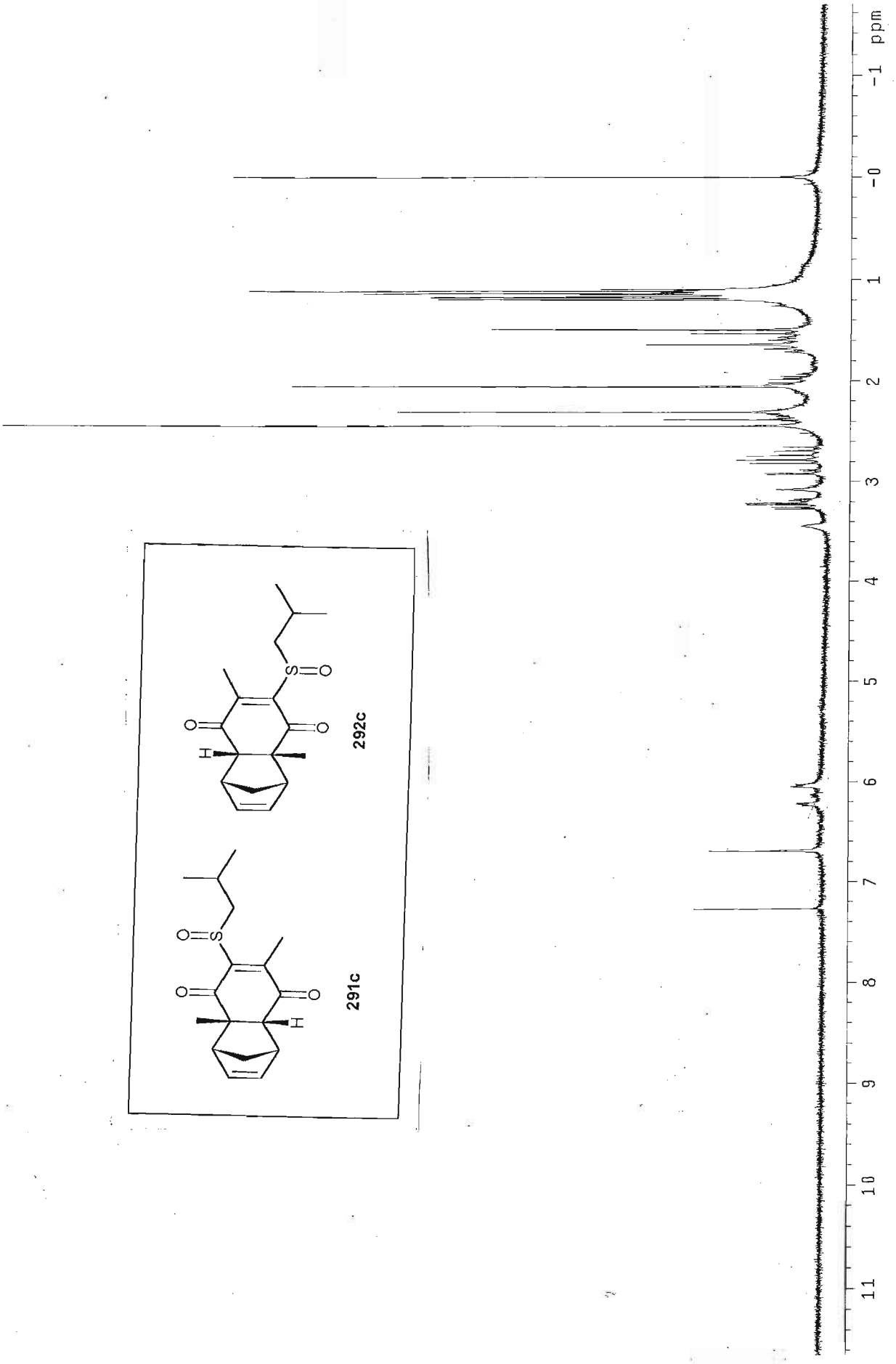



291b
292b
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
-0
-1
ppm

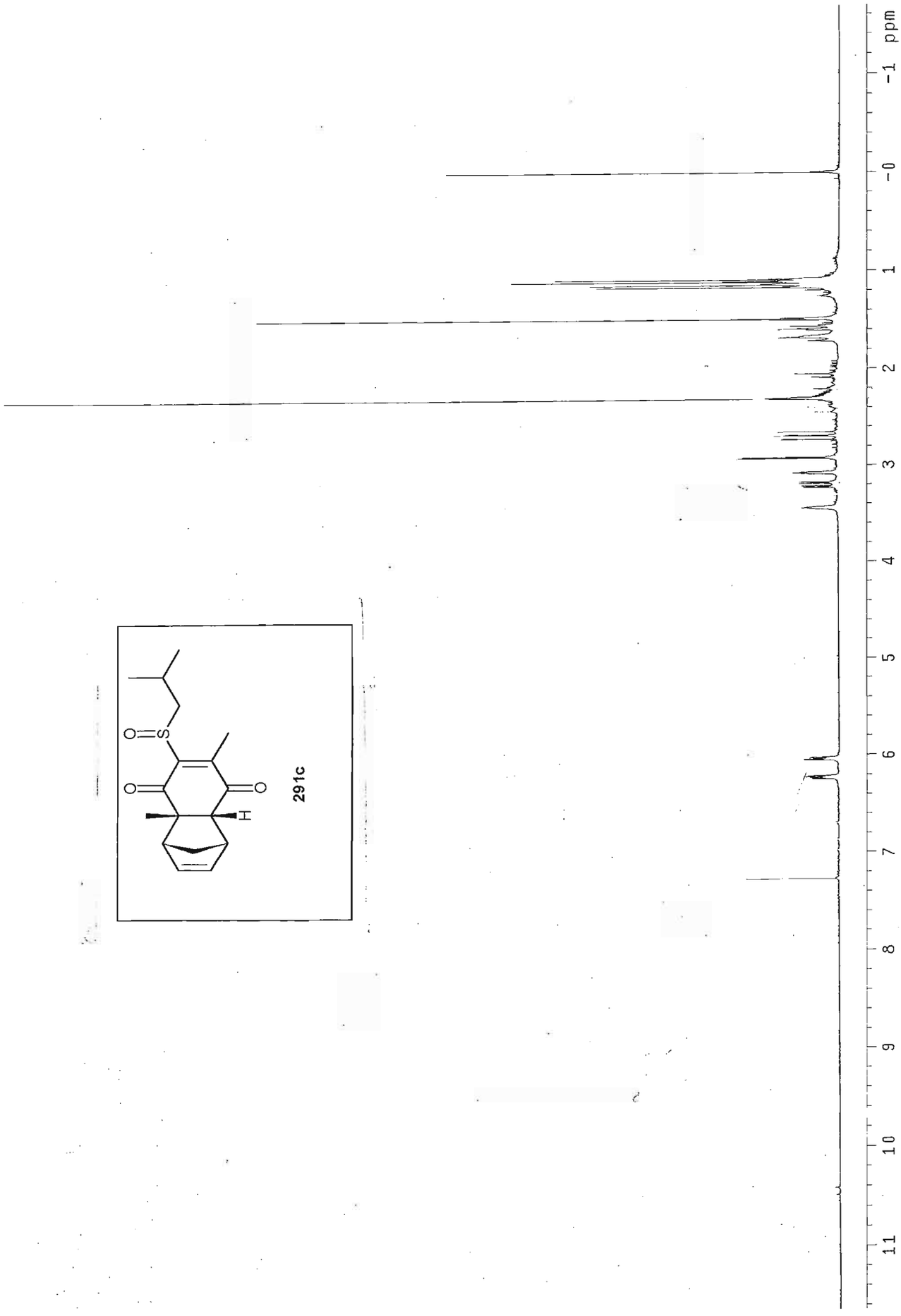
Espectro n^0 5



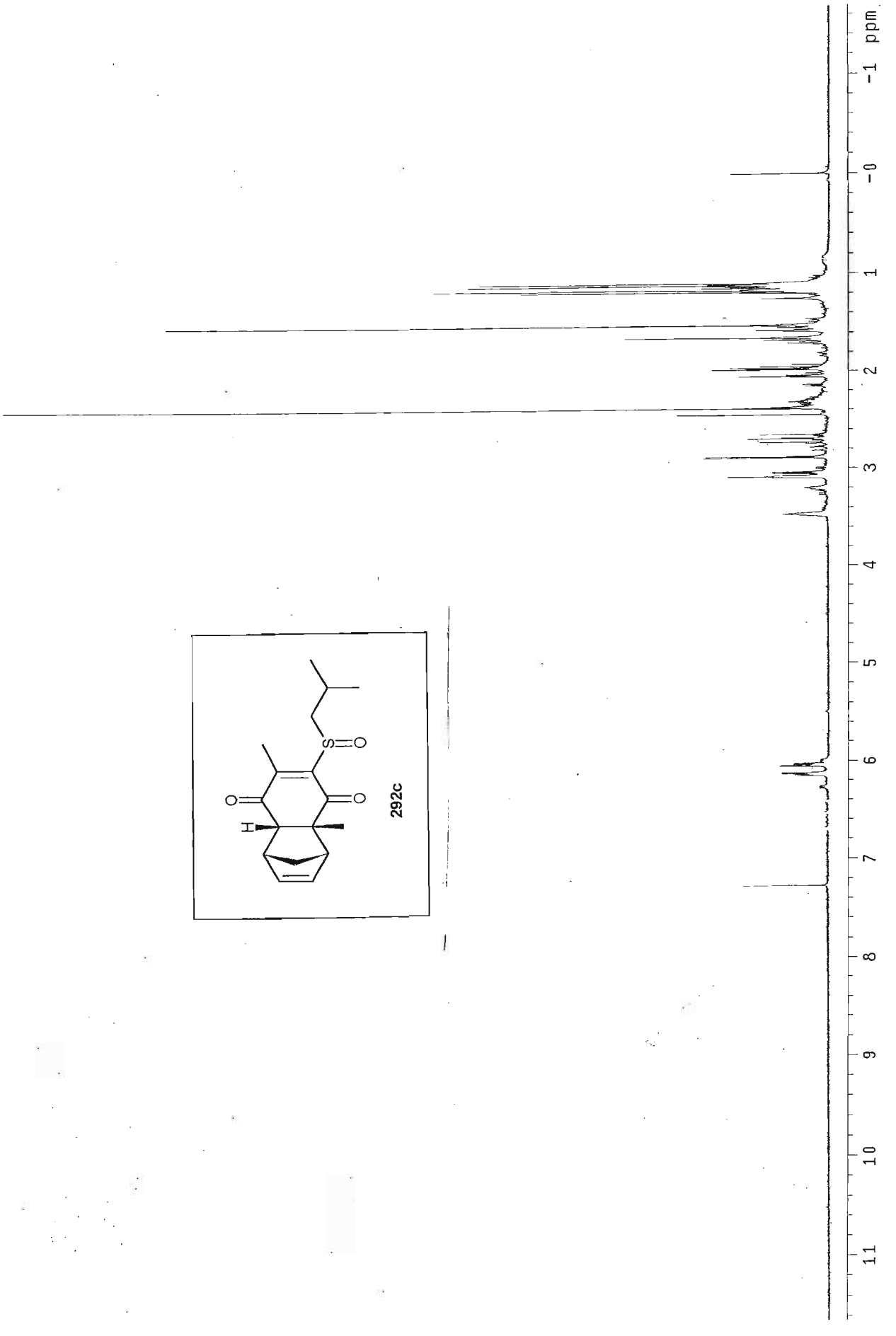

291c
292c
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
-0
-1
ppm

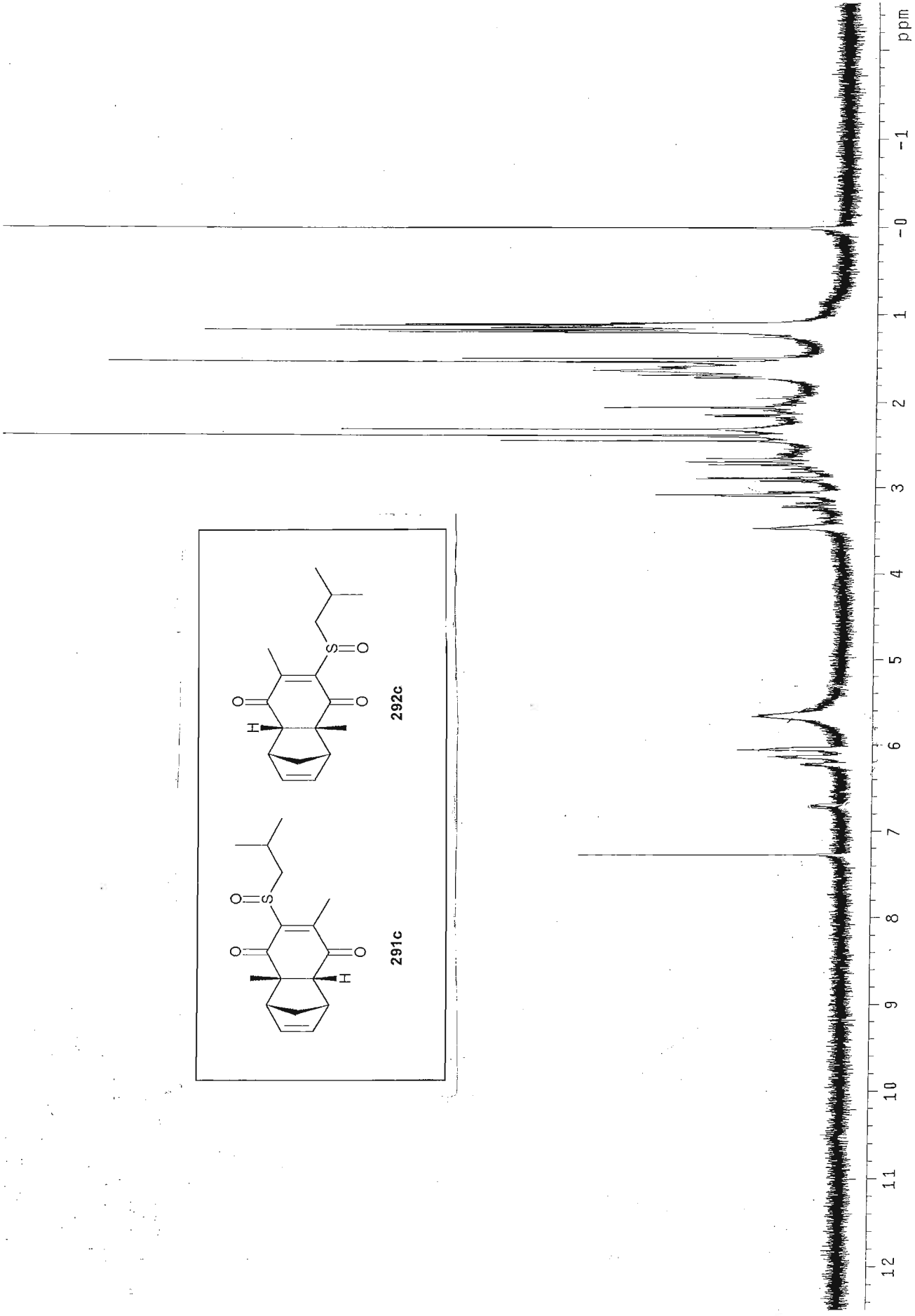

291c
292c
ppm
-1
-0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

Espectro n^0 8

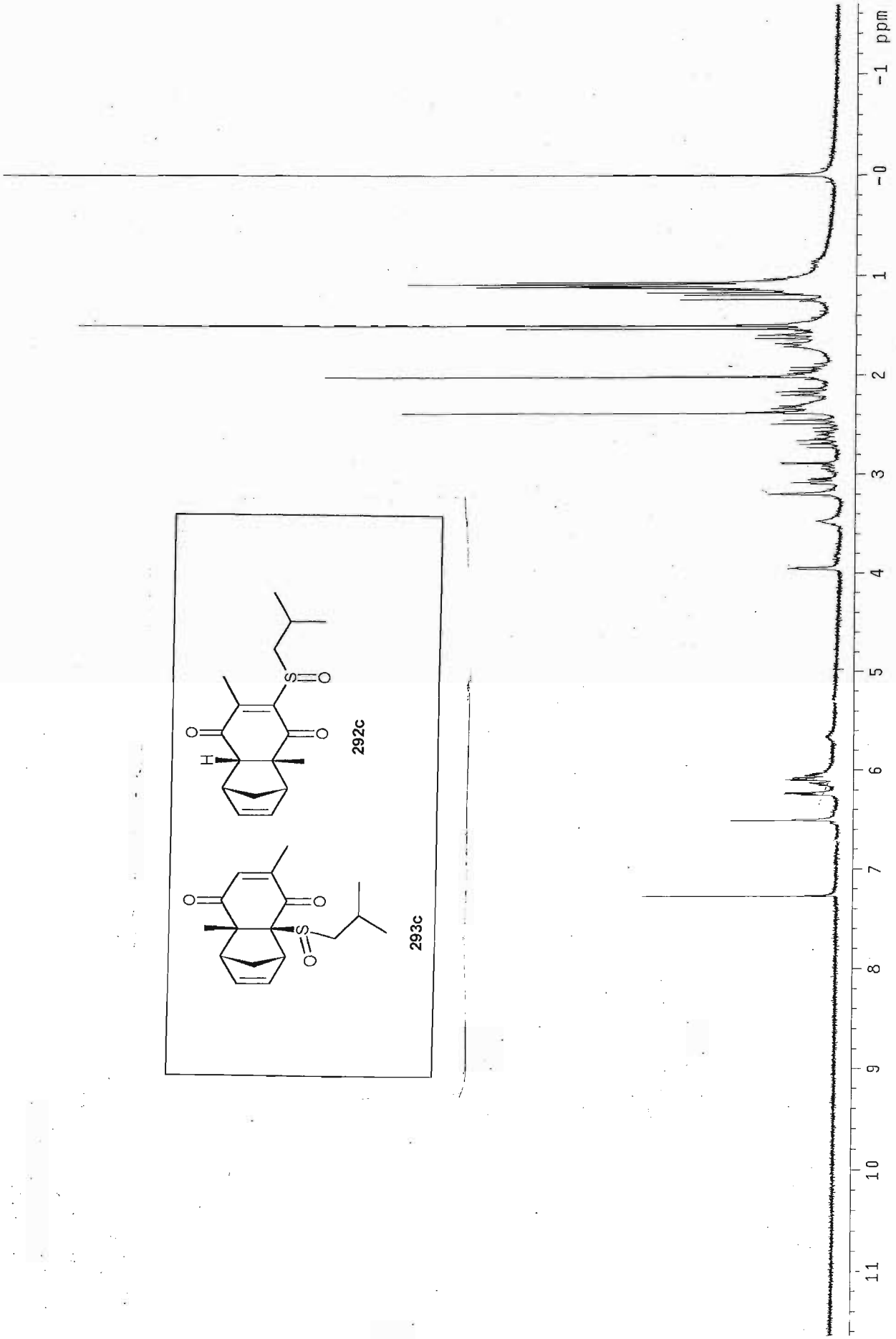


Espectro n^0 9

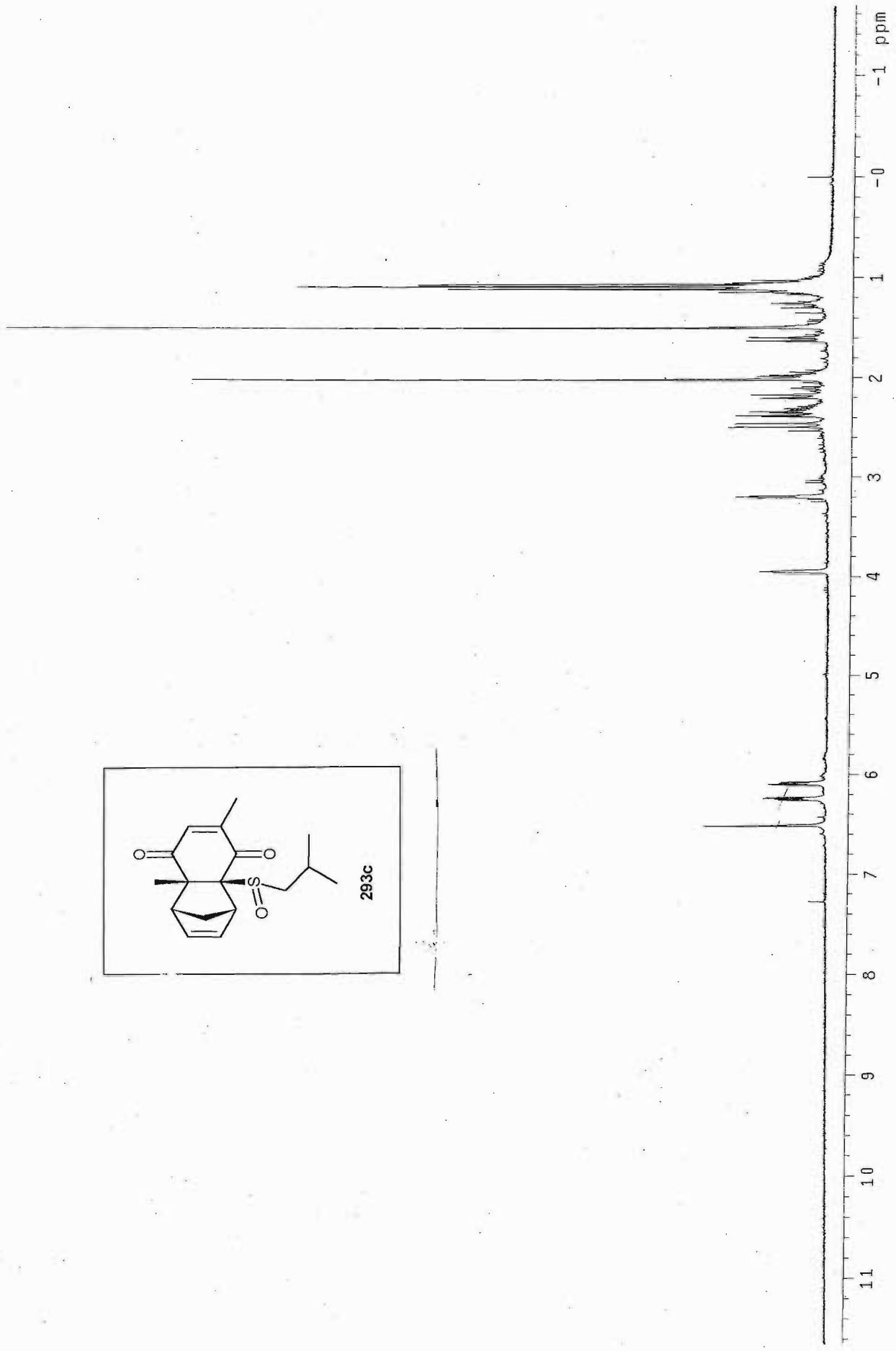



291c
292c
ppm
-0
-1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

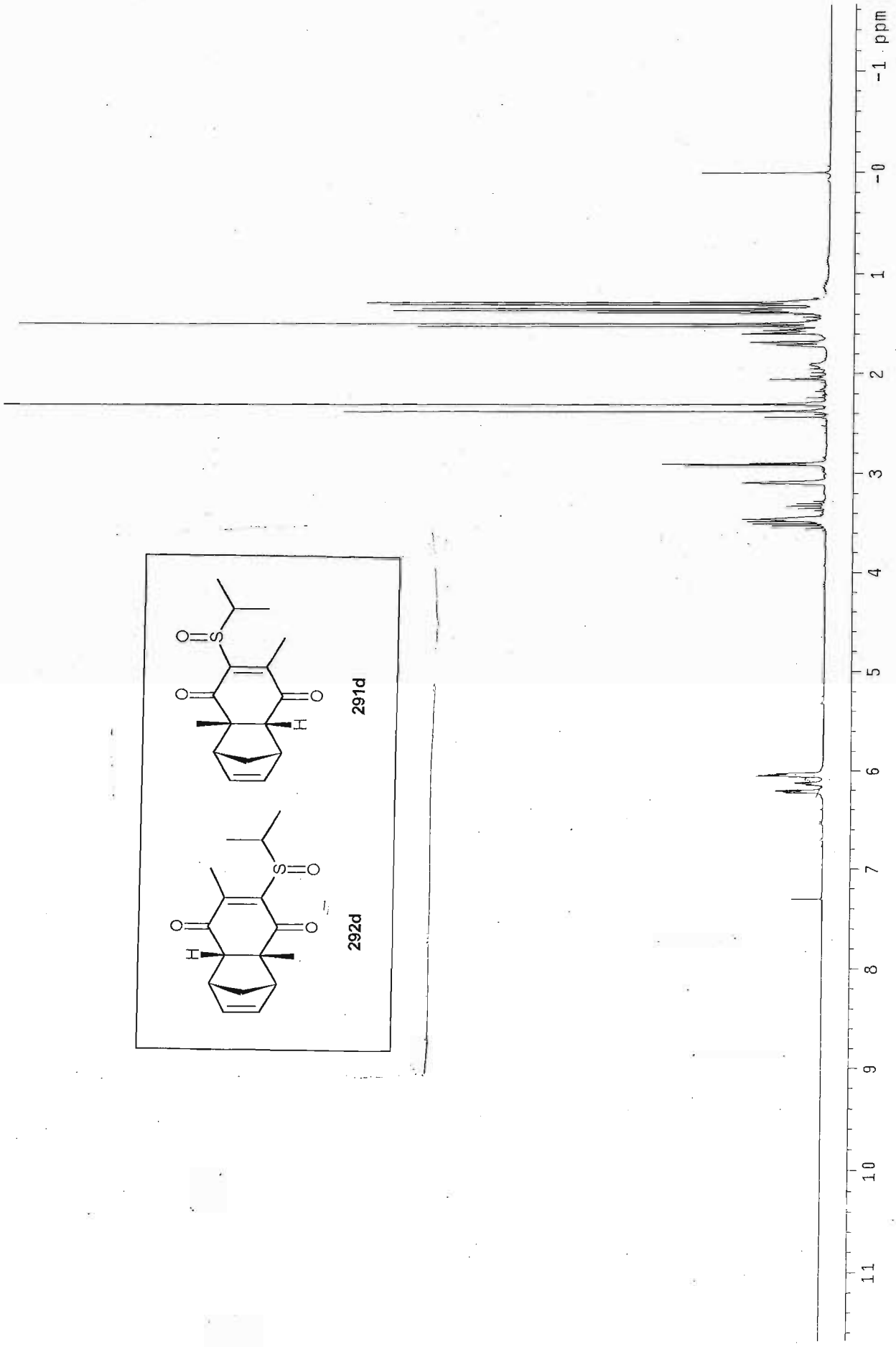
Espectro n^0 11

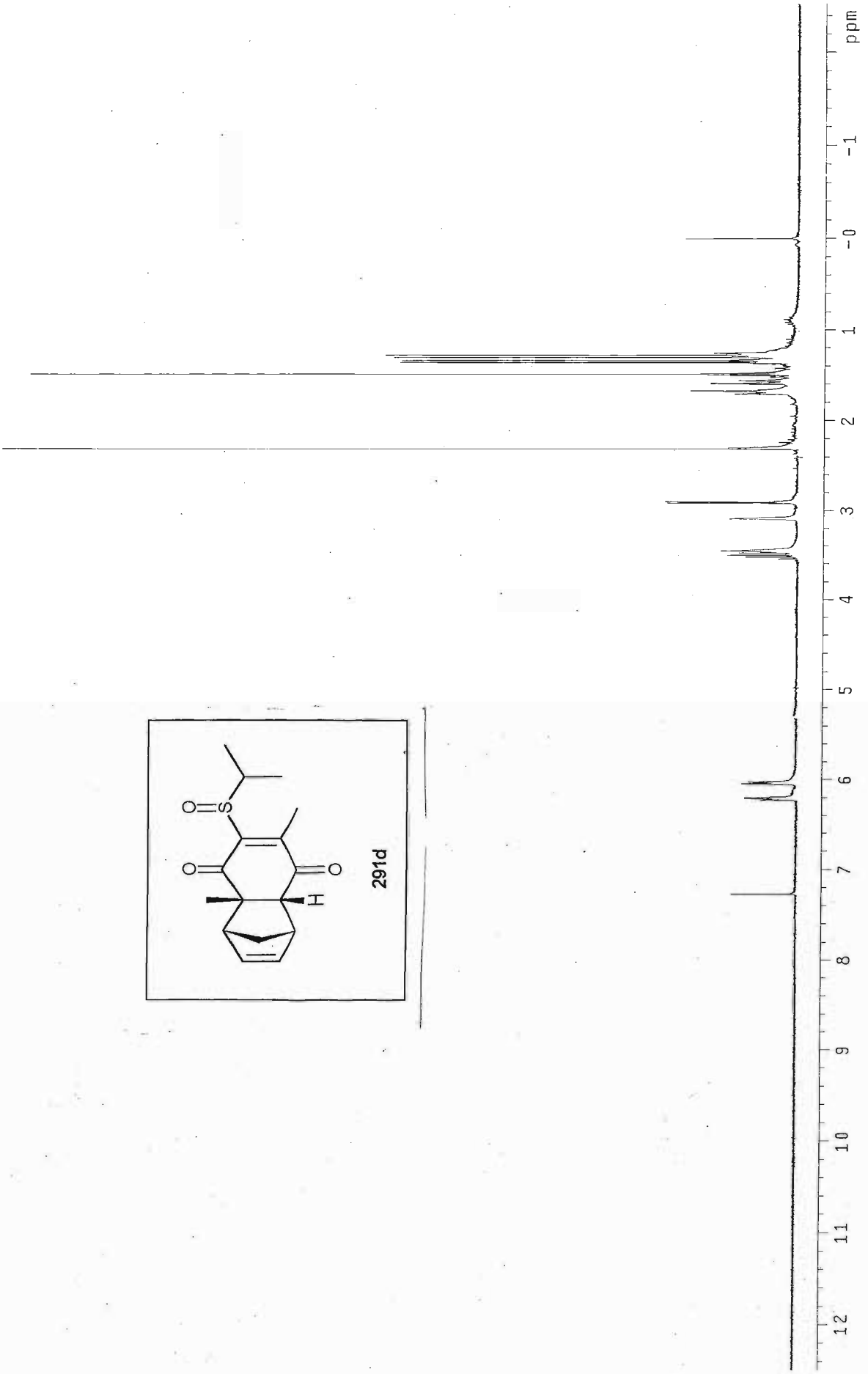


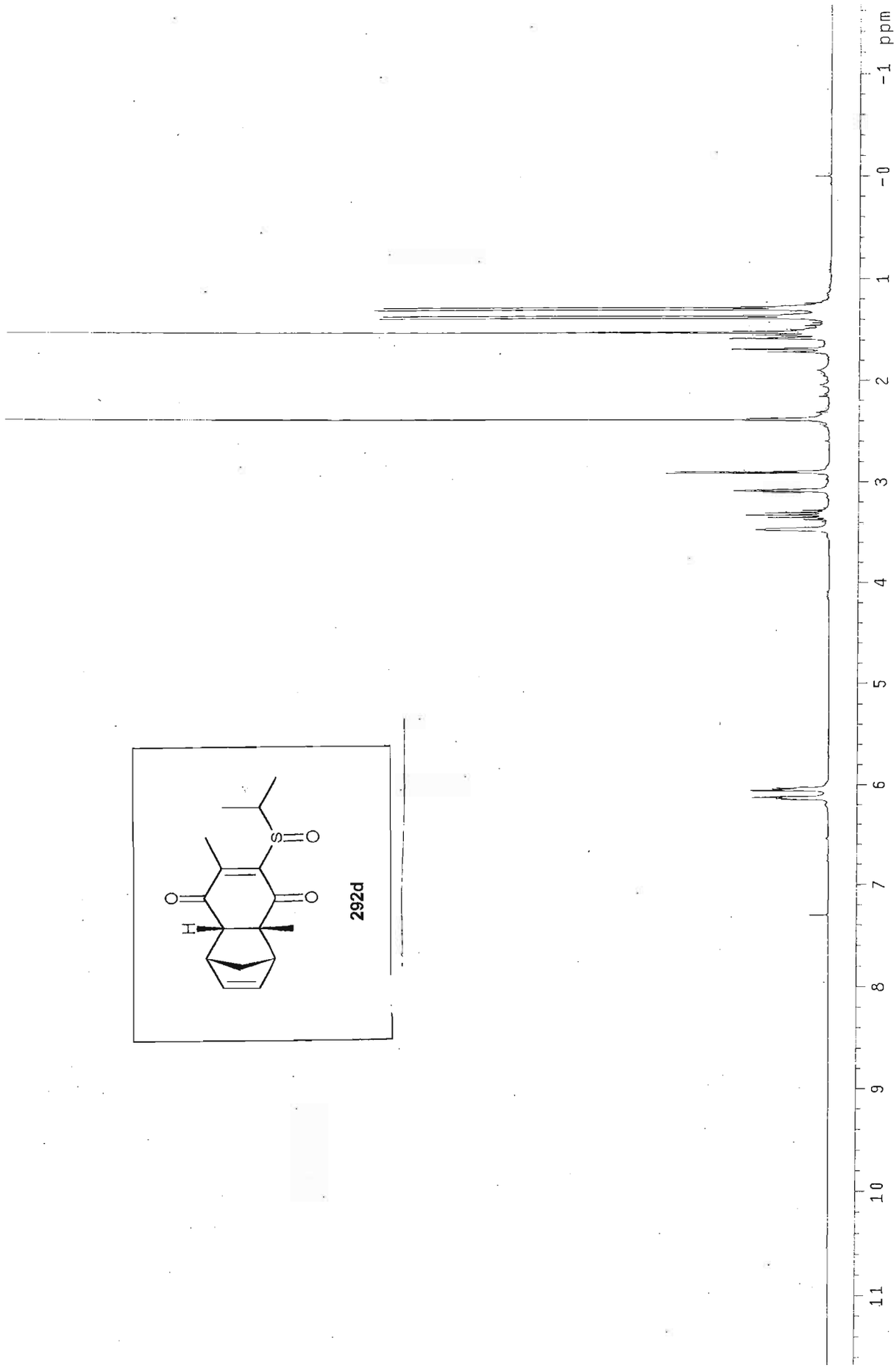
Espectro n^0 12

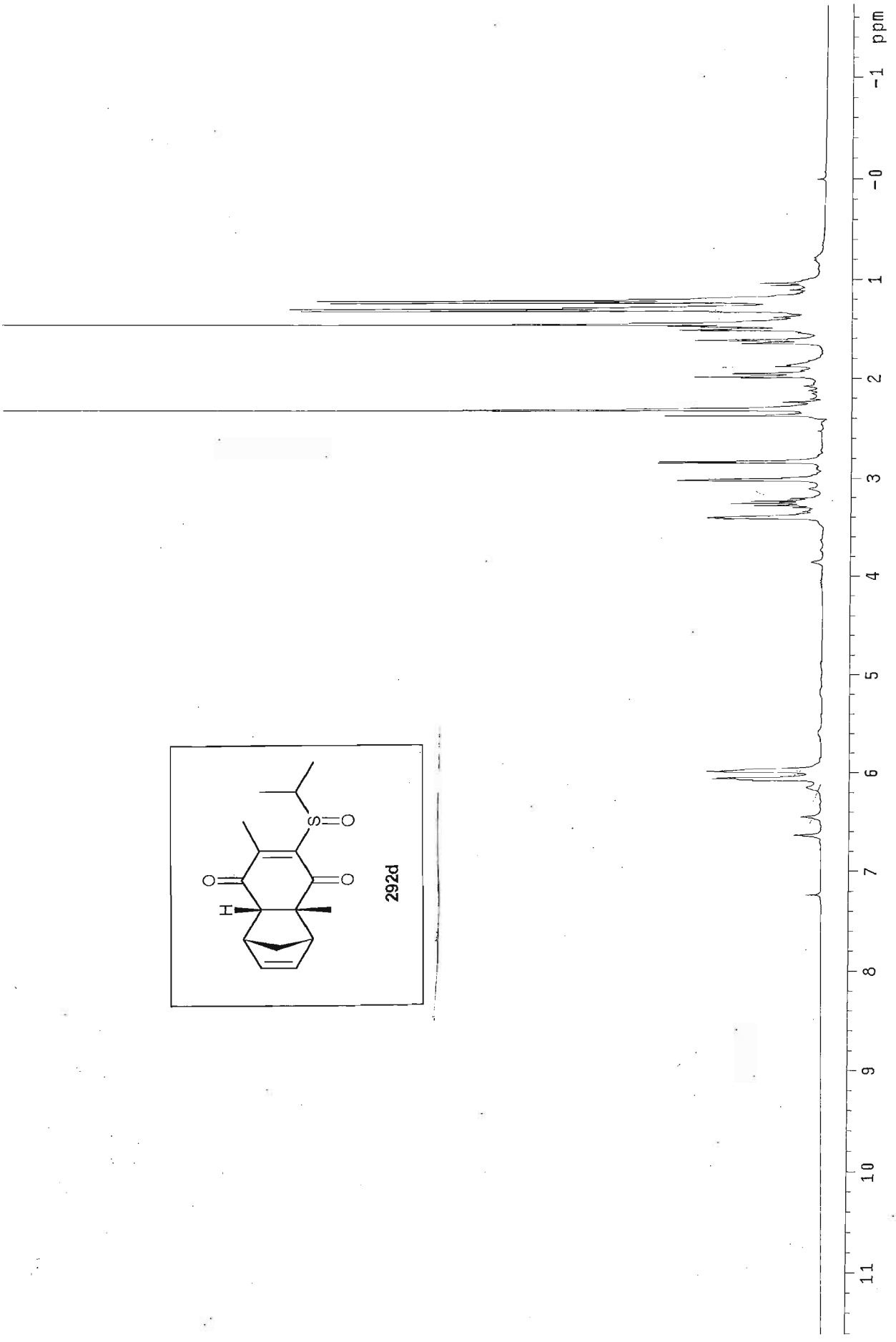


Espectro n^0 13

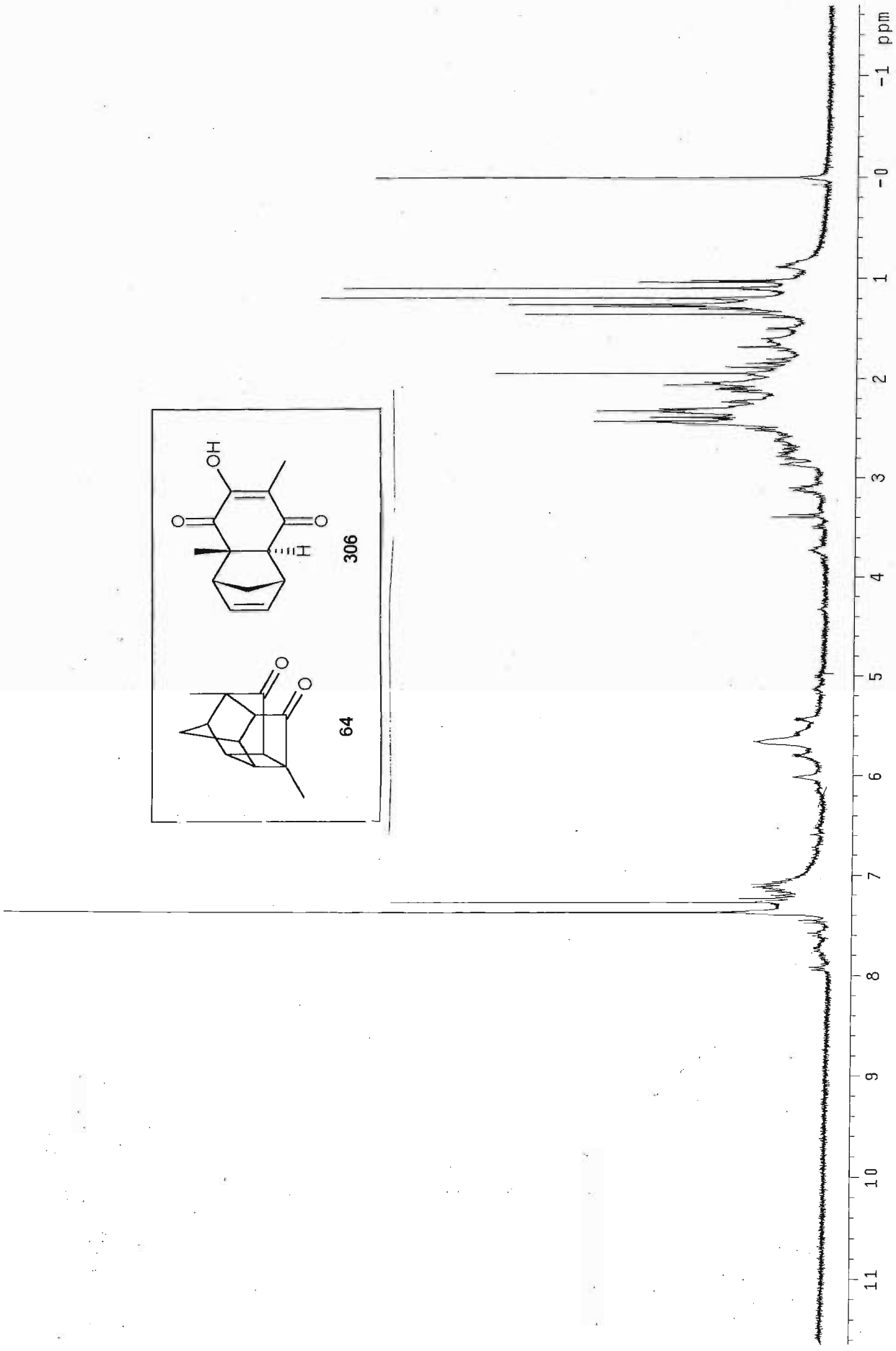



291d
ppm
-1
-0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

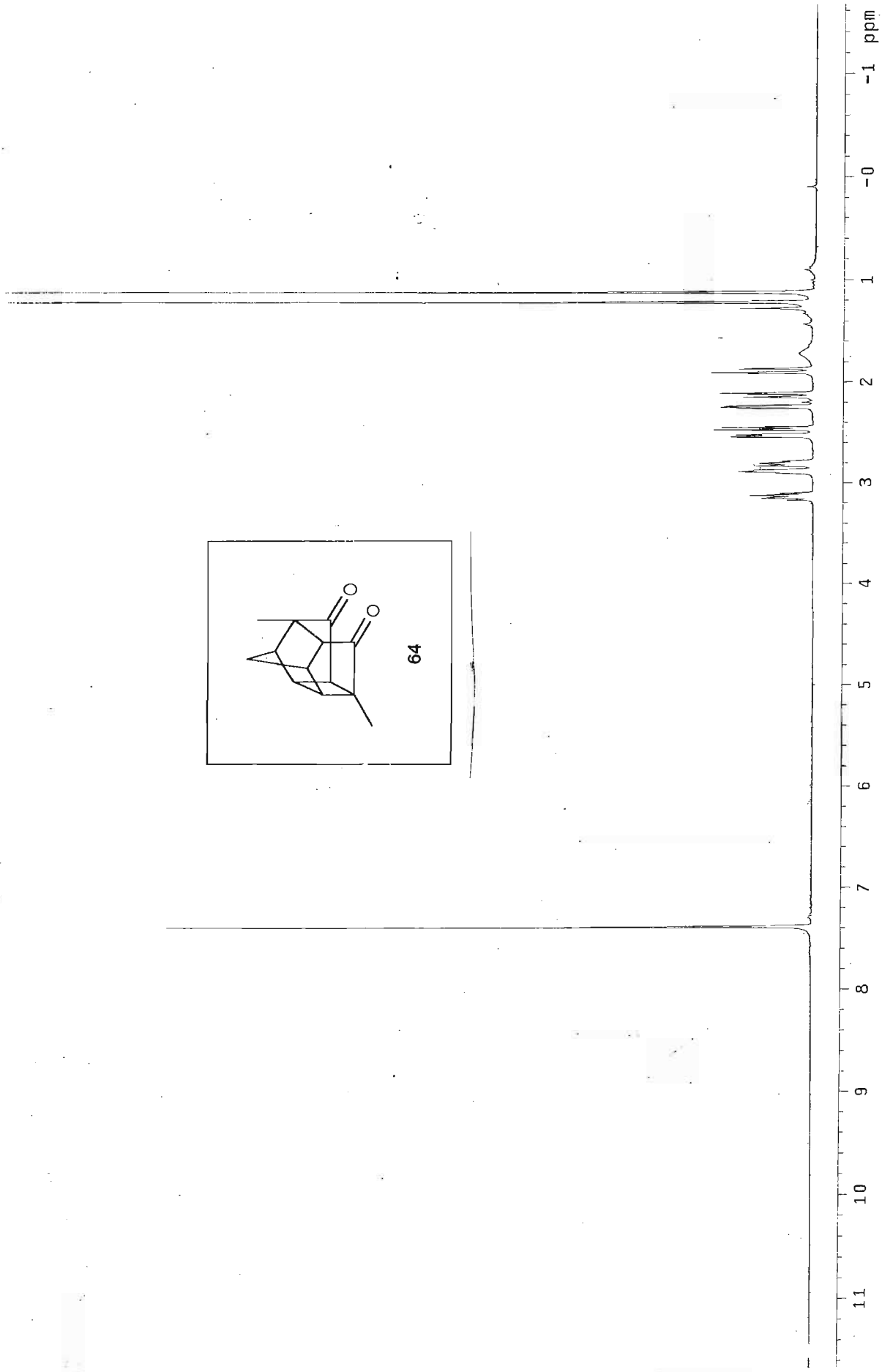

292d
ppm
-1
-0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

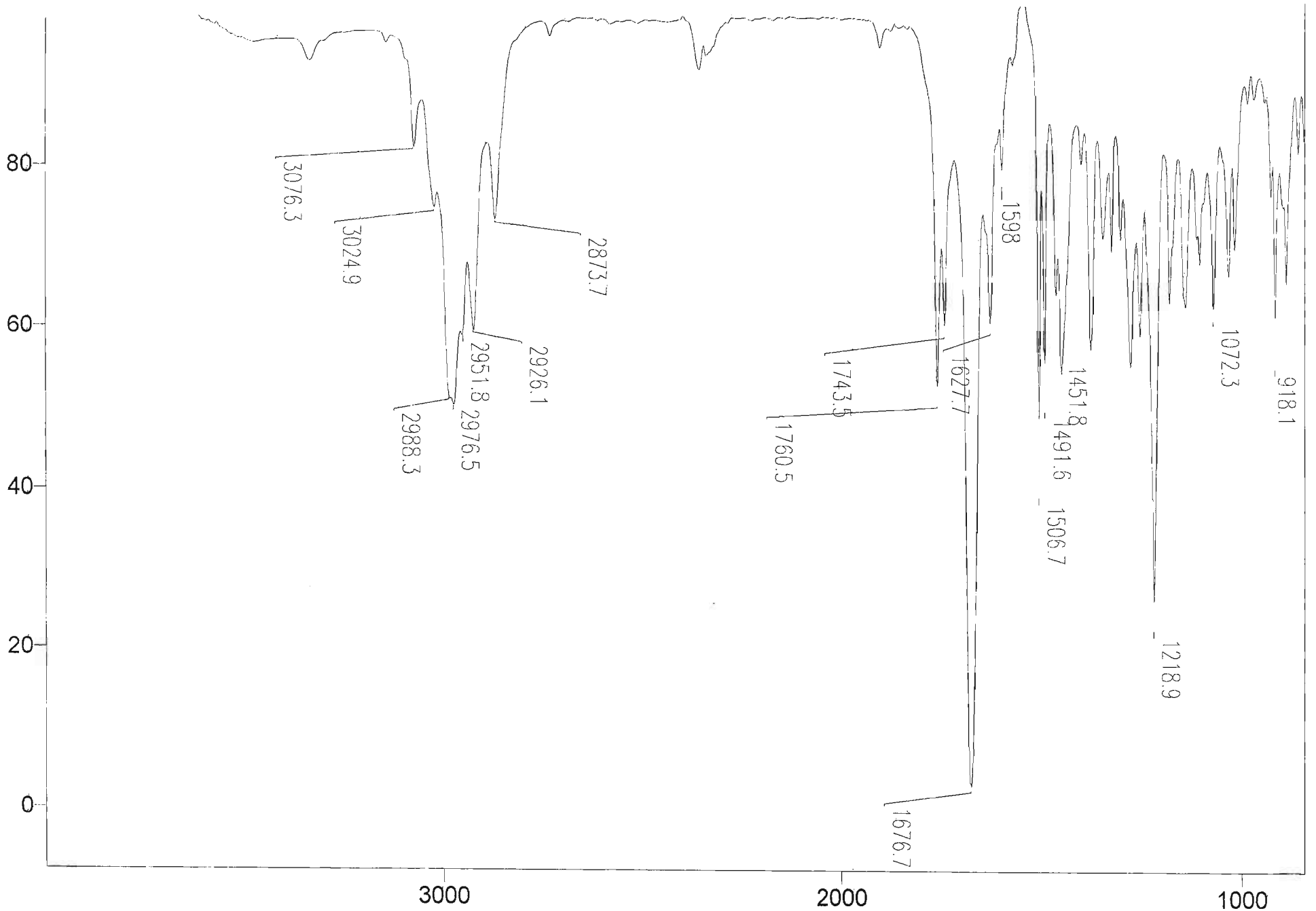

292d
ppm
-1
-0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

Espectro n^0 17

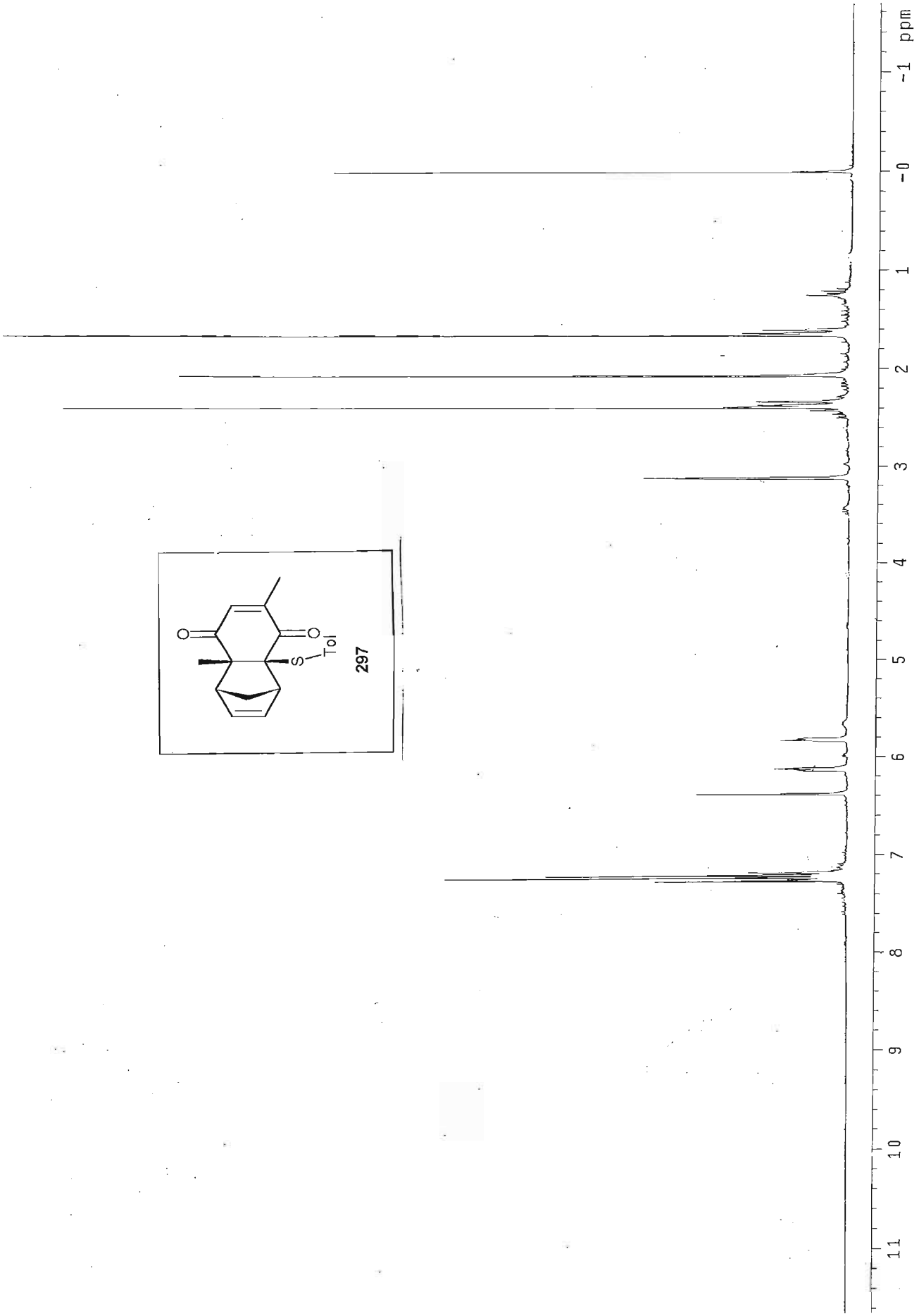


Espectro n^0 18

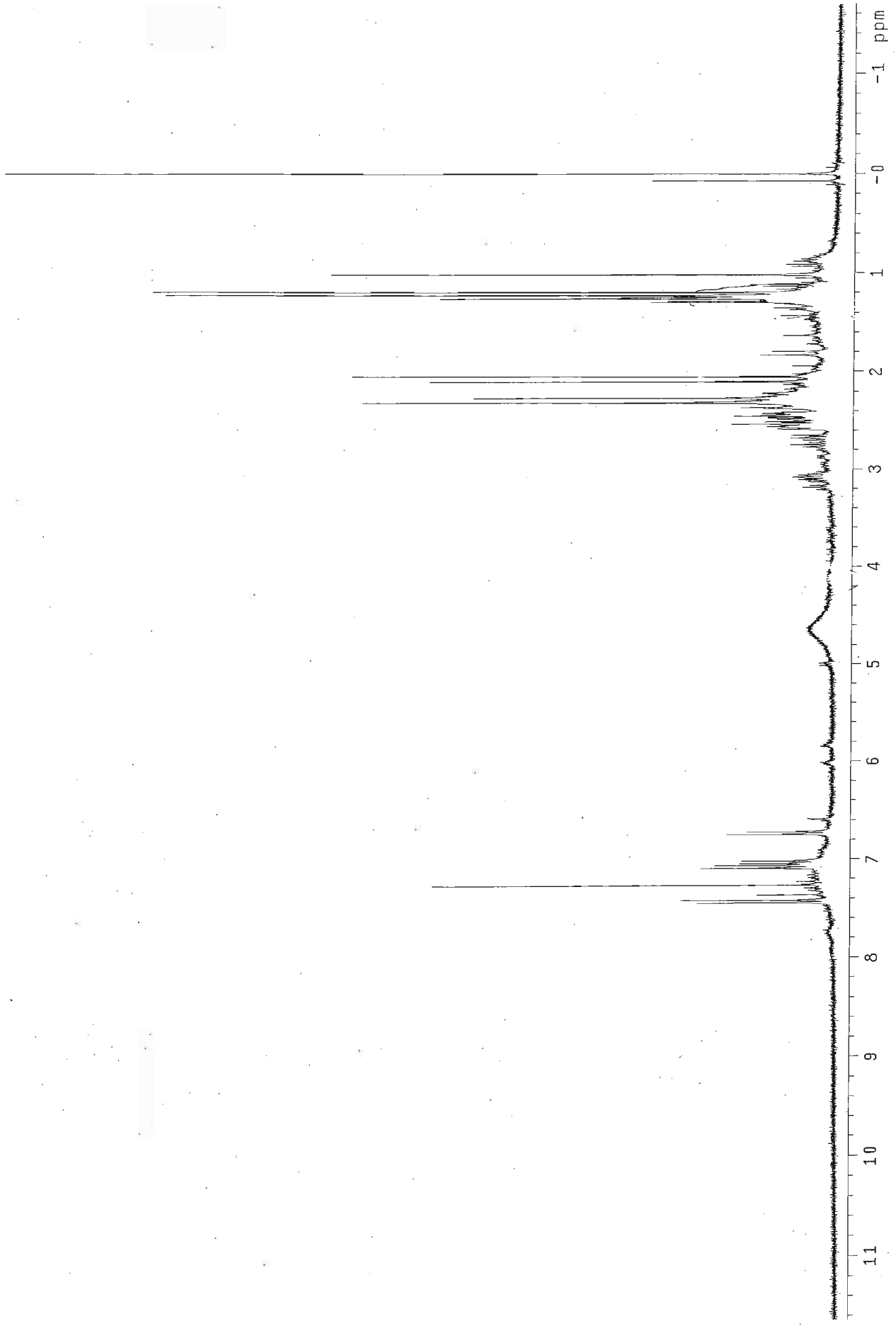


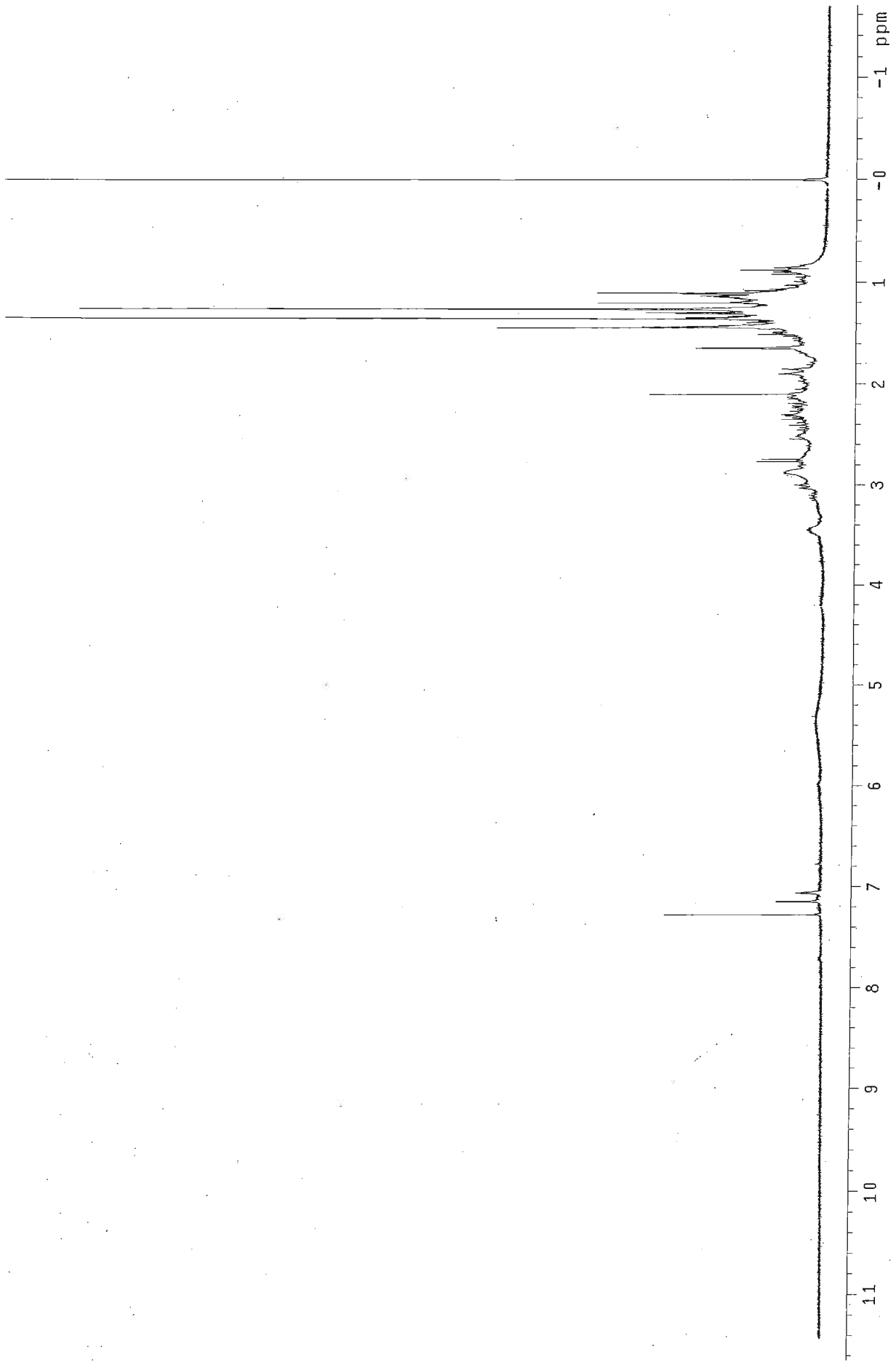


SULFETO ADUTO

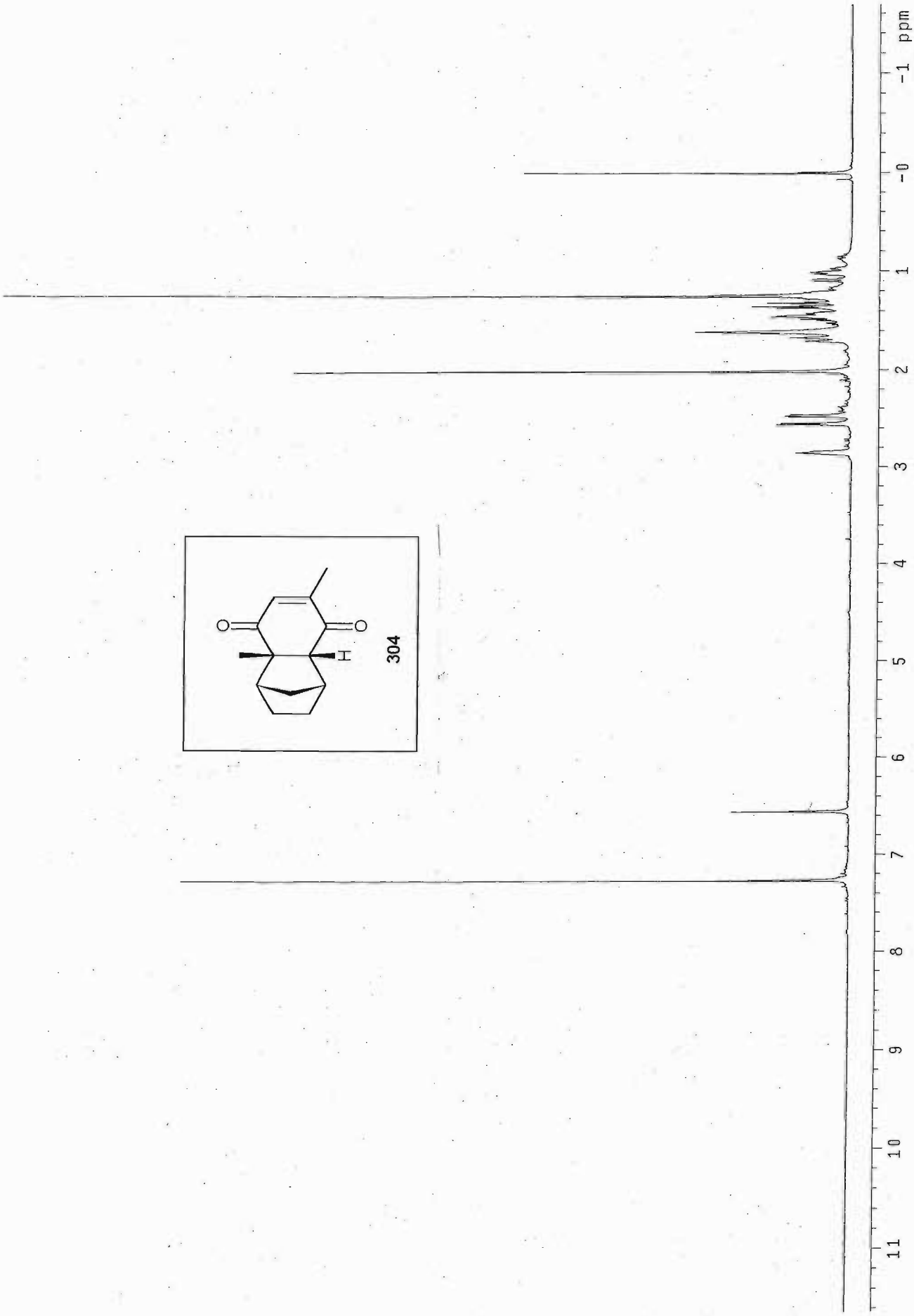

297
Tol
S
ppm
-1
-0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

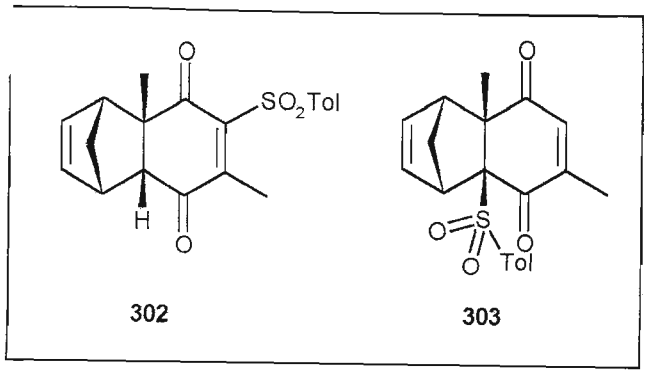
Espectro n^0 21



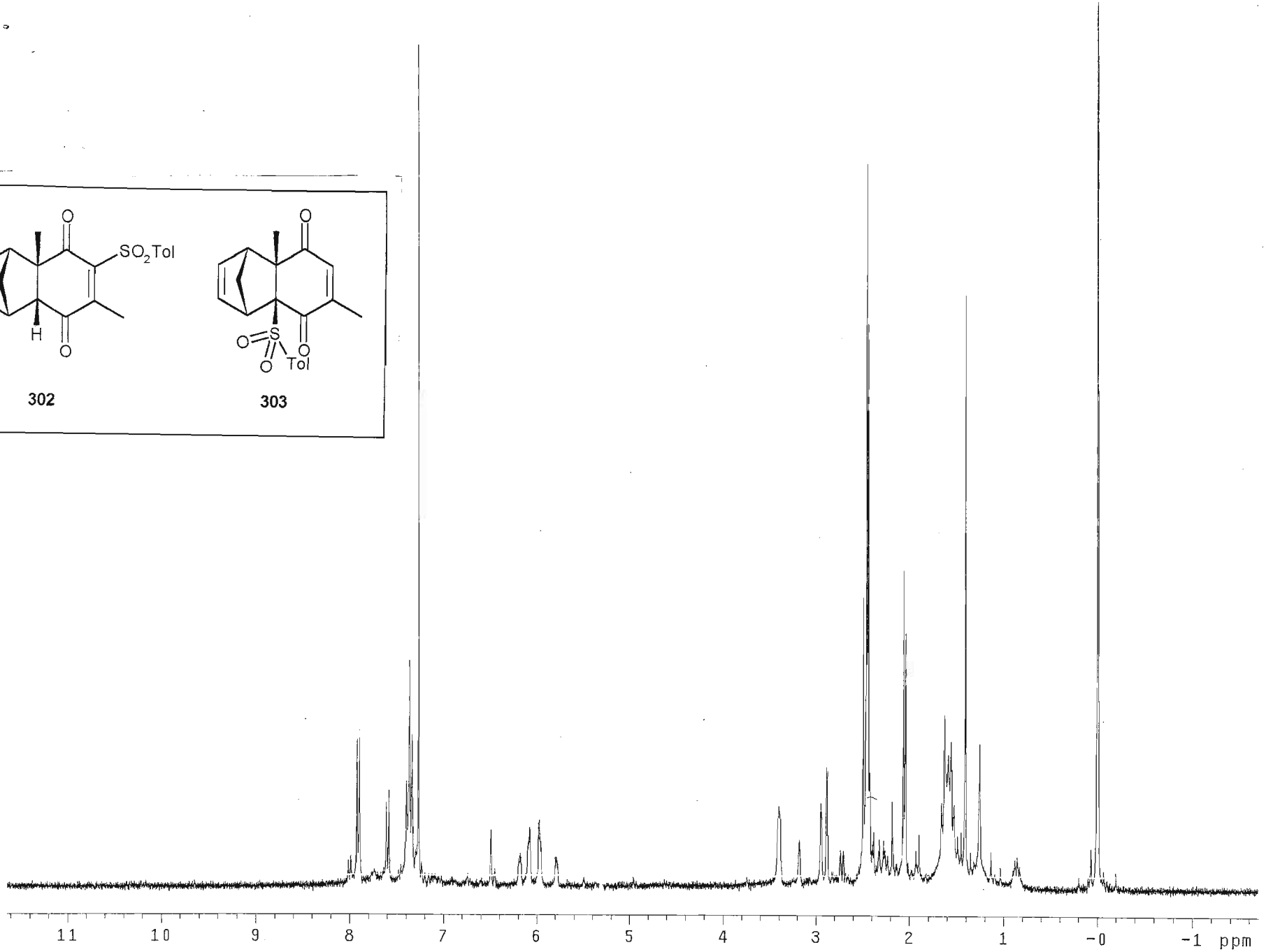

ppm
-1
-0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

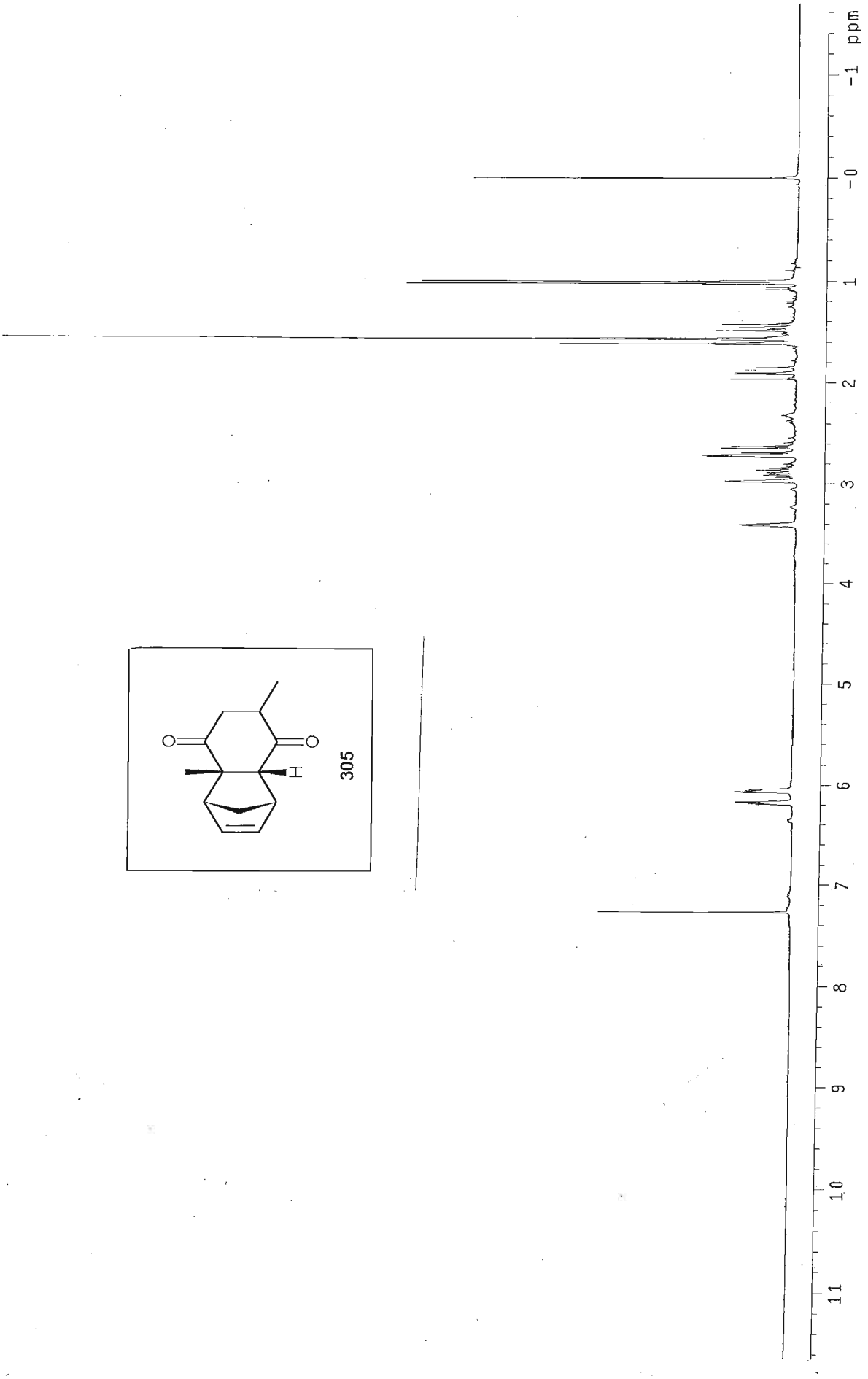
Espectro n^0 23



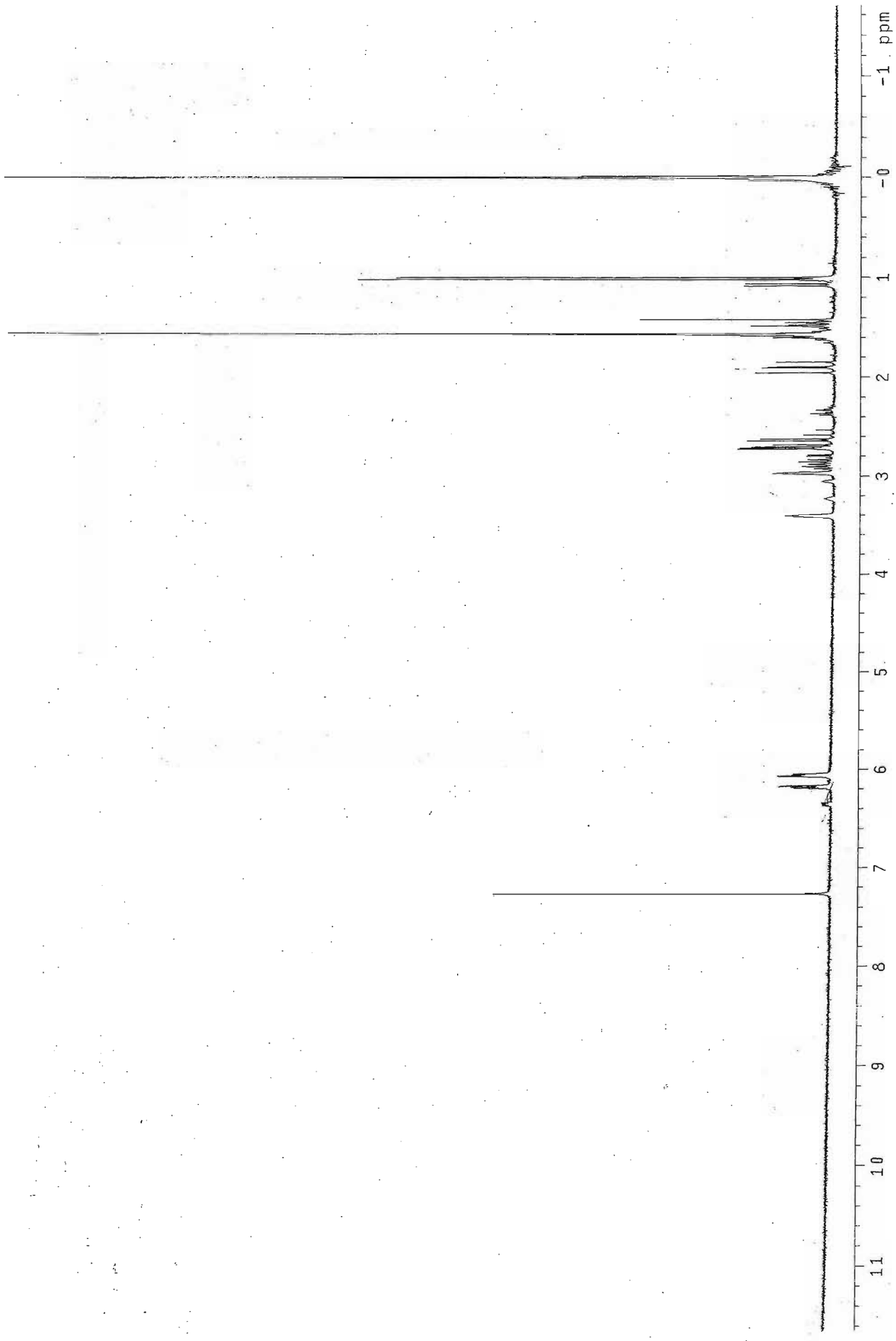


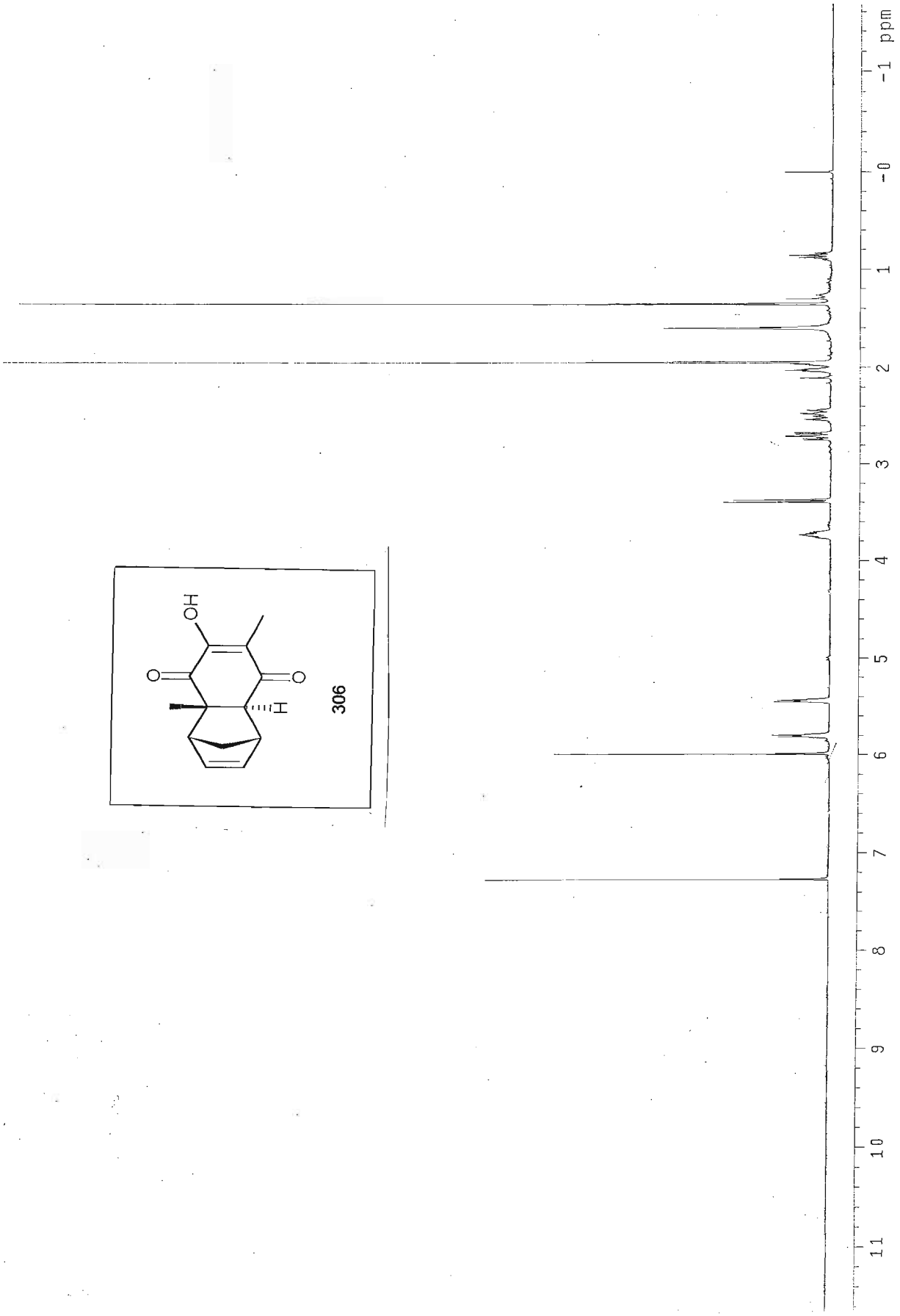
302 303

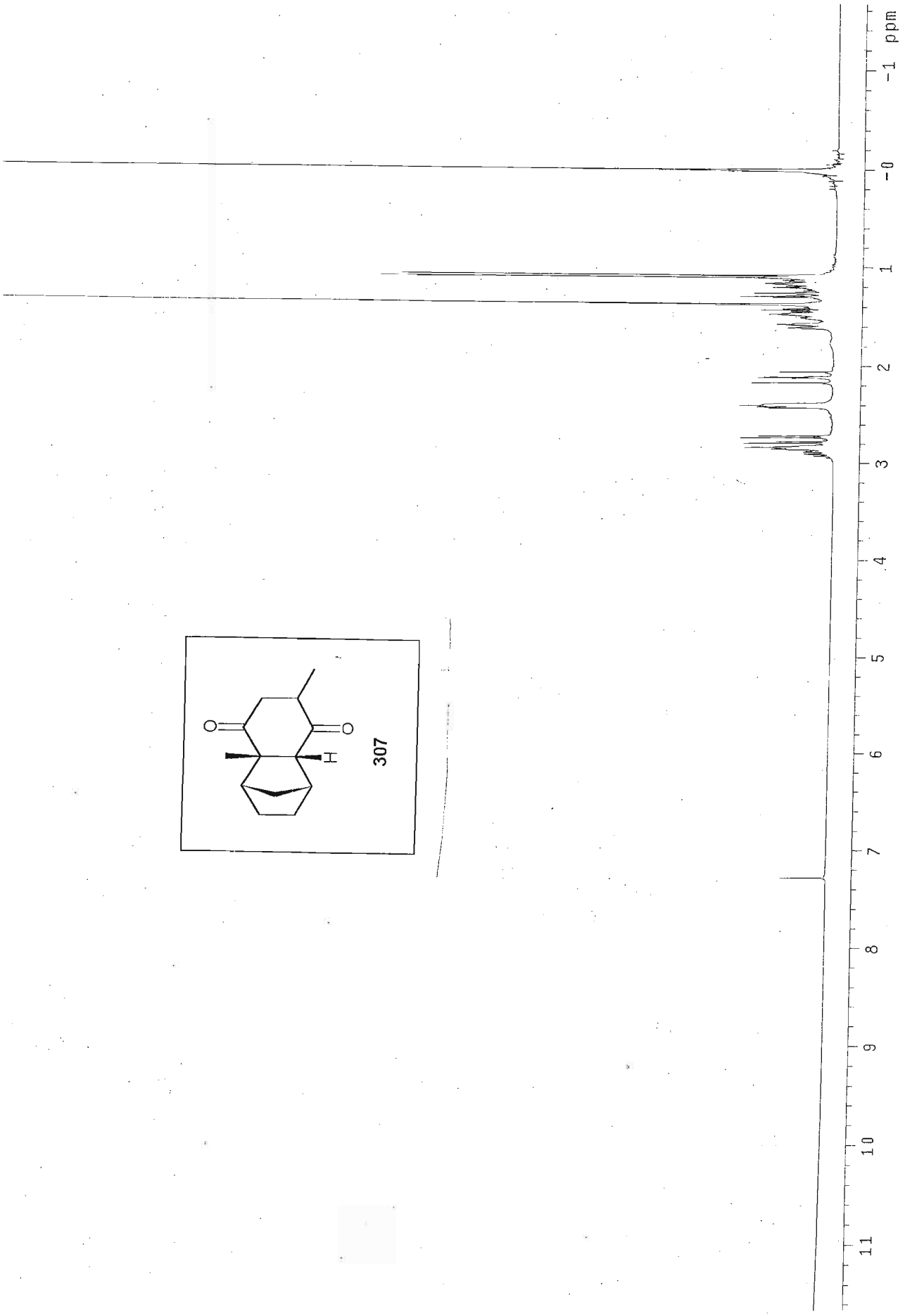
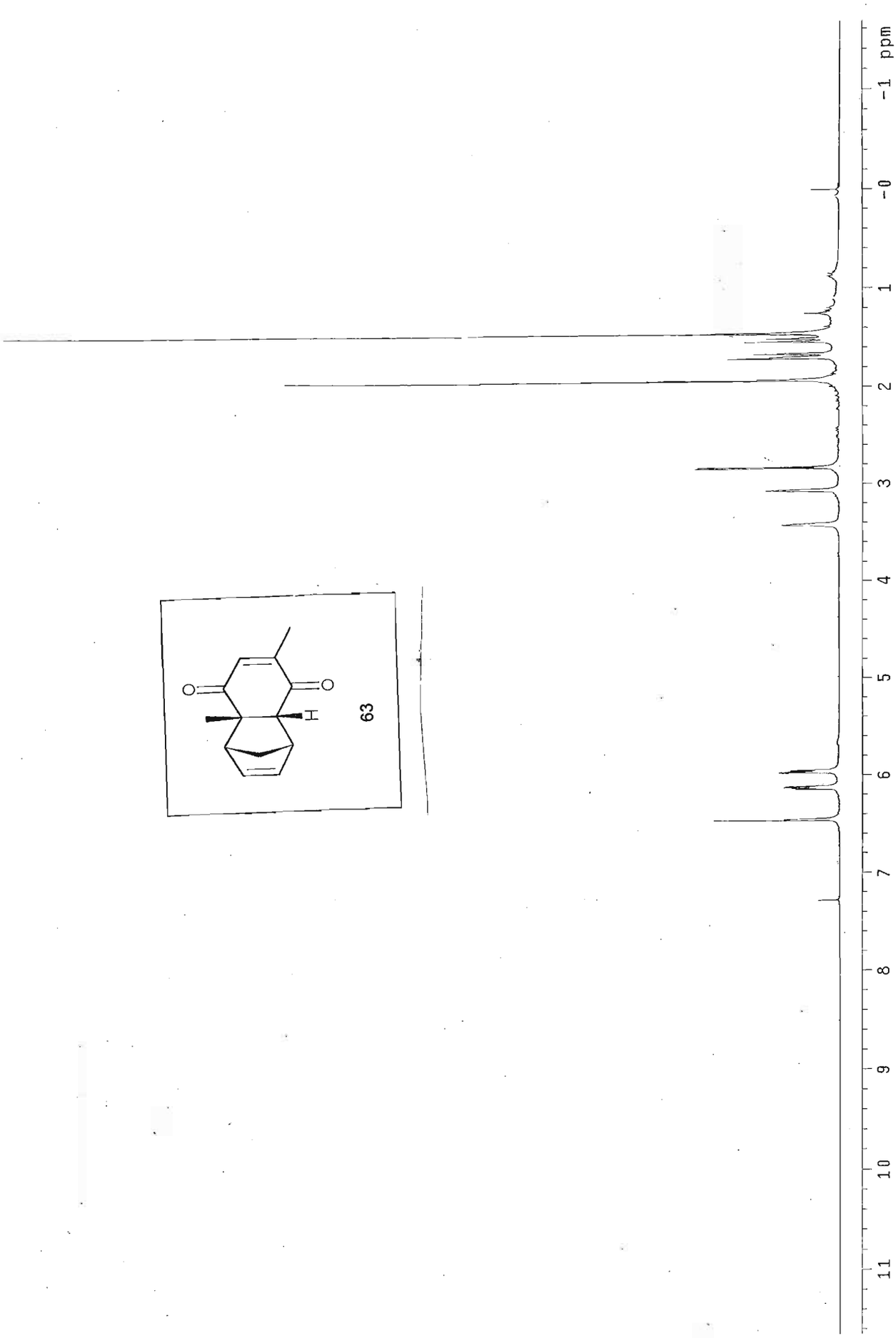



305
H
ppm
-1
-0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

Espectro n^0 26




OH
O
O
H
306
-1 ppm
-0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11


307
H
O
O
-1 ppm
-0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

Espectro n^0 29