UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

**“SÍNTESE E ESTUDO DE DIASTEREOSSELETIVIDADE FACIAL,
EM REAÇÕES DE DIELS-ALDER, DE METILBENZOQUINONAS
SULFINILADAS VISANDO A OBTENÇÃO DE PRECURSORES DE
PRODUTOS NATURAIS TERPÊNICOS”**

José Eduardo Pandini Cardoso Filho

Dissertação de Mestrado

Prof. Dr. Cláudio Di Vitta

Orientador

São Paulo

2003

*Com muito amor dedico este trabalho aos meus pais
e meu irmão por estarem presentes em minha
vida nos momentos mais difíceis*

*A todos os colegas e professores que de alguma
forma participaram e ajudaram neste trabalho*

*Aos funcionários do bloco
5 e deste instituto*

*Com imensa gratidão ao meu orientador, amigo e
grande mestre Prof. Cláudio, que me recebeu
muito bem em seu laboratório, ensinando-me
a difícil tarefa da pesquisa científica em
química com toda sua dedicação*

Agradeço ao CNPq pela bolsa concedida

Sumário

Resumo

Abstract

1. Introdução	1
2. Objetivos	12
3. Resultados e Discussão	19
4. Conclusão	41
5. Parte Experimental	42
Materiais e Métodos	42
5.1. Preparação do dienos	43
5.1.1. 1-metilciclopentadieno	43
5.1.2. Preparação do 1,3-cicloexadieno	45
5.1.2.1. Cicloexeno	45
5.1.2.2. 1,2-dibromocicloexano	46
5.1.2.3. 1,3-cicloexadieno	47
5.1.2.3.i. Utilizando etilenoglicol e hidróxido de sódio	47
5.1.2.3.ii. Utilizando quinolina	48
5.2. Preparação das quinonas	49
5.2.1. 1,4-benzoquinona	49
5.2.2. 2-(<i>p</i> -tolilsulfenil)-1,4-benzoquinona	50
5.2.3. (±)-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona	51
5.2.4. 2-(<i>p</i> -tolilsulfonil)-1,4-hidroquinona	52
5.2.5. 2-(<i>p</i> -tolilsulfonil)-1,4-benzoquinona	53
5.3. Tentativas de preparação do dimetil-zinco	55

5.3.1. Pela reação entre cloreto de zinco e cloreto de metil-magnésio	55
5.3.2. Pela reação entre cloreto de zinco e metil-lítio	55
5.3.3. Pelo uso liga de zinco/cobre	56
5.3.4. Pela geração de zinco ativado através do uso de sódio ou potássio	57
5.3.5. Pela reação de lítio com brometo de zinco em banho de ultrassom	57
5.4. Preparação das metil-benzoquinonas sulfiniladas	58
5.4.1. Ensaios para preparação da (±)-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3-metil-1,4-hidroquinona	58
5.4.1.1. Sem a utilização de catalisador	58
5.4.1.2. Com a utilização de catalisador	59
5.4.2. Preparação da (±)-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3-metil-1,4-benzoquinona	60
5.4.3. Preparação da (±)-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3-etil-1,4-hidroquinona	61
5.4.4. Preparação do 2-metil-1,4-dimetóxi-benzeno	62
5.4.5. Preparação do 2-bromo-5-metil-1,4-dimetóxi-benzeno	63
5.4.6. Preparação do (-)-(SS)-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-5-metil-1,4-dimetóxi-benzeno	64
5.4.7. Preparação da (+)-(SS)-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-5-metil-1,4-benzoquinona	66
5.4.8. Preparação da 2-bromo-6-metil-1,4-hidroquinona	67
5.4.9. Preparação do 2-bromo-6-metil-1,4-dimetóxi-benzeno	68
5.4.10. Preparação do (-)-(SS)-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-6-metil-1,4-dimetóxi-benzeno	69
5.4.11. Preparação da (+)-(SS)-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-6-metil-1,4-benzoquinona	70
5.4.12. Preparação da (-)-(SS)-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3-cloro-5-metil-1,4-hidroquinona	71
5.4.13. Preparação da (+)-(SS)-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-3-cloro-5-metil-1,4-benzoquinona	73
5.5. Preparação dos adutos de Diels-Alder	74
5.5.1. Procedimento para as reações de Diels-Alder	74
5.5.1.1. Sem uso de catalisador	74
5.5.1.2. Com o uso de ZnBr ₂ como catalisador	74

5.5.1.3. Com o uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalisador	75
5.5.2. Reação entre a quinona 3 e 1,3-cicloexadieno	76
5.5.3. Reação entre a quinona 21 e 1,3-cicloexadieno	77
5.5.4. Reação entre a quinona 3 e 1,3-cicloexadieno	78
5.5.5. Reação entre a quinona 3 e 1,3-cicloexadieno	79
5.5.6. Reação entre a benzoquinona 3 e o ciclopentadieno	80
5.5.7. Reação entre a benzoquinona 21 e o ciclopentadieno	81
5.5.8. Reação entre a benzoquinona 39 e o ciclopentadieno	82
5.5.9. Reação entre a benzoquinona 39 e o cicloexadieno	83
5.5.10. Tentativa de dessulfurização do aduto 37 utilizando Bu_3SnH	84
5.5.11. Preparação do 4-metiltriciclo[6.2.2.0 ^{2,7}]dodeca-2,4,9-trieno-3,6-diona	85
5.5.11.i. Reação entre a benzoquinona 34 e 1,3-cicloexadieno	85
5.5.11.ii. Aromatização seguida de oxidação do aduto 35	86
6. Espectros	87
7. Referências Bibliográficas	101

Abreviaturas e Siglas

CAN: nitrato de amônio e cério

c.c.d.: cromatografia em camada delgada

equiv.: equivalentes

h: horas

I.V.: infravermelho

Lit.: literatura

^1H -RMN: ressonância magnética nuclear de hidrogênio

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

NBS: N-bromossuccinimida

P. E.: ponto de ebulição

P. F.: ponto de fusão

Rend.: rendimento

THF: tetraidrofurano

TMS: tetrametilsilano

δ : deslocamento químico

J: constante de acoplamento

s: singlete

d: dubleto

dd: duplo dubleto

q: quarteto

m: multiplete

RESUMO

Nosso objetivo principal é aproveitar a bem conhecida diastereosseletividade π -facial das (SS)-2-tolilsulfinil-1,4-benzoquinonas, em reações de Diels-Alder, para obter, via metátese olefínica fototérmica, precursores enantiopuros do capneleno e da icarugamicina.

Devido à formação de uma inseparável mistura de produtos na reação da (SS)-2-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona com 1-metilciclopentadieno comercial, esta rota se tornou inviável para obtenção do capneleno.

Visando-se a síntese do precursor da icarugamicina, foram preparadas as 5 e 6-metil-2-tolilsulfinil-1,4-benzoquinonas mas, apesar dos bons resultados de seletividade π -facial que estas apresentaram com o 1,3-cicloexadieno, a eliminação espontânea de ácido sulfênico nos adutos de Diels-Alder formados impediu o uso destes últimos. Numa tentativa de sobrepujar este inconveniente, uma nova quinona clorada foi preparada mas esta se mostrou um oxidante frente ao 1,3-cicloexadieno.

ABSTRACT

Our main objective is to take advantage of the well known π -facial diastereoselectivity of (SS)-2-tolylsulfinyl-1,4-benzoquinones, in the Diels-Alder reactions, to obtain, via photo-thermal olefin metathesis, enantiopure precursors of capnellene and ikarugamycin.

The formation of an inseparable mixture of products in the reaction of commercially available methylcyclopentadiene and (SS)-2-tolylsulfinyl-1,4-benzoquinone made this route unsuitable for obtaining capnellene.

For the synthesis of ikarugamycin, the 5 and 6-methyl-2-(SS)-tolylsulfinyl-1,4-benzoquinones were prepared but, in spite of the good π -diastereoselectivity they exhibited, in the reaction with 1,3-cyclohexadiene, spontaneous elimination of sulfenic acid from the formed adducts precluded their use. In an attempt to overcome this very easy elimination, a chlorinated quinone was synthesized but it showed oxidizing properties in the presence of 1,3-cyclohexadiene.

CURRICULUM VITAE

José Eduardo Pandini Cardoso Filho

1. Dados pessoais:

Nascimento: 18/10/1978 (Santos-SP)

Estado civil: solteiro

2. Formação acadêmica:

Curso superior: (1997-2000)

Farmácia pela Universidade Católica de Santos

Ingresso na Pós-Graduação: 2001

3. Bolsas recebidas:

CNPq: Bolsa de Mestrado (2001-2003)

1. INTRODUÇÃO

A reação de Diels-Alder (DIE, 1928), descrita em 1928, pode ser classificada como uma das mais poderosas ferramentas para construir anéis cicloexênicos altamente funcionalizados, de uma forma direta, totalmente regio e estereocontrolada. Diversas revisões publicadas (ONI, 1964; WOL, 1970; SAU, 1966; SAU, 1967; OPP, 1977; BRI, 1980; BLE, 1980; PET, 1981) tornaram-se clássicas para o estudo desta reação e, ao lado de uma excelente monografia (CARRU, 1990), ilustraram a importância que a reação de Diels-Alder adquiriu. Suas aplicações em síntese assimétrica constituem outro aspecto de destaque que vem concentrando o esforço de numerosos grupos de investigação, devido à possibilidade que este processo oferece para gerar quatro centros estereogênicos em uma única etapa sintética. As cicloadições de Diels-Alder assimétricas têm sido amplamente estudadas com dienófilos quirais (PAQ, 1983; HEL, 1986a; MUL, 1991; OPP, 1991) e, em menor medida, com dienos quirais (PAQ, 1983; HEL, 1986a; MUL, 1991; OPP, 1991; WIN, 1993; AVE, 1997). Os processos de catálise assimétrica também têm sido objeto de investigações (PAQ, 1983; HEL, 1986a; MUL, 1991; OPP, 1991; KAG, 1992; COR, 2002), se bem que suas aplicabilidades se encontrem restringidas, no momento, devido às dificuldades em se predizerem as interações entre os catalisadores e os substratos.

Entre os dienófilos enantiomericamente puros, são os derivados do ácido acrílico aqueles que melhores e mais gerais resultados têm proporcionado. Estes compostos incorporam um auxiliar quiral procedente de um álcool simples (OPP, 1990; HEL, 1986b; CAT, 1993), um açúcar (KUN, 1987; NOU, 1991), ou uma amina (WAL, 1988; WAL, 1989). Outros auxiliares quirais que dão lugar a

excelentes induções assimétricas, nestas cicloadições, são os derivados de oxazolidinonas (MAT, 1991; KIM, 1992) (inicialmente descritos por Evans (EVA, 1988)), oxazolinas (LUT, 1984) (em princípio utilizadas por Meyers em outras reações de formação da ligação C-C) e sultamas (OPP, 1994). Em todos estes casos, o centro estereogênico do indutor quirál não se encontra diretamente unido à ligação dupla do dienófilo. As γ -mentiloxibutenolidas (FER, 1988; FER, 1990; FER, 1991) possuem também esta característica estrutural.

Os sulfóxidos vinílicos constituem, sem nenhuma dúvida, os dienófilos mais estudados. O grupo sulfinila, quando incorporado à dupla ligação no dienófilo ativado, tem permitido a execução de cicloadições altamente estereosseletivas, como consequência de sua bem conhecida capacidade de diferenciar as faces diastereotópicas de centros reacionais próximos. Sua eficácia no controle da diastereosseletividade, não só das cicloadições de Diels-Alder mas também de muitos outros processos (CAR, 1995), como na redução de β -cetossulfóxidos (SOL, 1995) e nas adições a cetonas α,β - insaturadas (POS, 1988; POS, 1987; POS, 1983), deve-se, fundamentalmente, às diferenças estéricas e eletrônicas existentes entre os substituintes do átomo de enxofre estereogênico: um par de elétrons não compartilhado, um oxigênio e os outros dois carbonos diferentes. Estes substituintes são freqüentemente capazes de fixar uma conformação para o sistema. Isto provoca uma diferenciação efetiva entre as duas faces diastereotópicas dos centros reacionais. Por outro lado, a elevada estabilidade configuracional dos sulfóxidos (MIS, 1984; SOL, 1981), assim como a notável metalofilia do oxigênio sulfinílico, têm permitido a utilização de uma ampla variedade de ácidos de Lewis como catalisadores, o que tem

melhorado e, em certas ocasiões, invertido a estereosseletividade destas reações (ALO, 1993; ALO, 1994; CAR, 1992a; ARA, 1985).

Embora as quinonas estejam entre os melhores dienófilos, em reações de Diels-Alder, foram descritos poucos exemplos de aplicação de seus derivados quirais em síntese assimétrica, apesar do seu potencial na construção de moléculas complexas em formas enantiopuras. Carreño e seus col. foram os primeiros a descrever um processo rápido e eficiente de síntese de um derivado quiral de quinona, a (SS)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona (**1**) (CAR, 1991) enantiomericamente pura e iniciaram o estudo do comportamento desta como dienófilo (CAR, 1995).

O comportamento da quinona **1**, como dienófilo, foi estudado frente a dienos cíclicos e acíclicos. Com os primeiros, a reação ocorreu exclusivamente na dupla ligação não sulfinilada, com total seletividade *endo*, como mostra o Esquema 1. O uso de catalisadores aumentou a seletividade facial obtida, que chegou a valores que podemos considerar muito elevados (*e.d.* 80%), se levarmos em conta a distância existente entre o indutor quiral (enxofre sulfinílico) e o centro da reação. Por outro lado, a seletividade facial pôde ser invertida mediante a utilização do catalisador adequado (CAR, 1989; CAR, 1991; CAR, 1992b; CAR, 1996).

Esquema 1

Quando foram utilizados dienos acíclicos (isopreno, 2,3-dimetilbutadieno, 1-trimetilsililoxibutadieno e o dieno de Danishefsky) a cicloadição ocorreu exclusivamente na dupla ligação em que está o grupo sulfinila (CAR, 1989), como mostra o Esquema 2. O aduto inicialmente formado não pôde ser isolado em nenhum caso, devido à rápida eliminação pirolítica do sulfóxido, que ocorreu mesmo a -20°C . Estes substratos se aromatizaram posteriormente com a perda da quiralidade, o que impediu que se determinasse a regioseletividade e estereosseletividade em que estas cicloadições ocorreram.

Esquema 2

Já nos casos das reações de 2-(*p*-tolilsulfinil)-5-alkil-1,4-benzoquinonas, como por exemplo a (*SS*)-2-(*p*-tolilsulfinil)-5-metil-1,4-benzoquinona (**3**), foi possível afirmar que a regioseletividade destes processos foi totalmente controlada pelo grupo sulfinila (TOL, 1998), como mostra a reação com piperileno, no Esquema 3.

Esquema 3

No entanto, os aspectos relativos à seletividade facial das reações com estes dienos acíclicos mostraram-se confusos e contraditórios com respeito àqueles observados com os dienos cíclicos. Nas cicloadições com piperileno, os adutos isolados (4), em condições térmicas e em presença de diferentes ácidos de Lewis, mostraram um poder rotatório muito parecido, indicando que não se alterou a seletividade facial das reações (com dienos cíclicos a seletividade facial se invertia em presença de ZnBr₂ e Eu(fod)₃). Estes resultados pareceram indicar que os fatores que governaram a seletividade facial dependiam das diferenças das duplas ligações com as quais o dienófilo reage (a do grupamento sulfinila ou a não substituída) e da estrutura cíclica ou acíclica do dieno.

Uma informação indireta sobre a estereosseletividade foi obtida a partir do estudo de uma série de naftoquinonas e benzoquinonas sulfiniladas (CAR, 1992a). Foi mostrado um comportamento similar das duplas ligações quinoídicas sulfiniladas frente aos dienos cíclicos: a seletividade facial observada nas cicloadições térmicas era oposta àquela obtida com ZnBr₂. Pôde-se assim estabelecer que a seletividade facial das cicloadições que ocorreram na dupla ligação sulfinilada, com dienos cíclicos, era controlada principalmente por

efeitos estéricos, sendo favorecido o ataque pela face menos impedida da quinona (aquela para qual está voltado o par de elétrons não compartilhado do enxofre) na conformação *s-cis*. As inversões de estereosseletividade observadas em presença de determinados ácidos de Lewis foram associadas às mudanças de conformação *s-cis* para *s-trans*. Sobre os fatores governantes da seletividade facial das reações dos dienos cíclicos na dupla ligação em que não está o indutor quiral, a situação pareceu menos clara. A grande distância existente entre o grupo sulfinila quiral e a dupla ligação reativa parecia sugerir que os efeitos estéricos eram pouco importantes e que outros fatores adicionais deveriam ser considerados. Além do mais, a 6-(*p*-tolilsulfinil)-5,8-diidroxinaftoquinona (**5**), que apresenta um equilíbrio tautomérico entre as formas **5a** e **5b**, reagiu com ciclopentadieno, em presença de BF₃.OEt₂, originando uma mistura 70:30 de adutos *endo*, diastereoméricos, resultantes da aproximação exclusiva à dupla ligação não substituída no tautômero **5a**, como mostra o Esquema 4. Ainda que moderada, a seletividade facial que ocorreu neste processo, sobre a dupla ligação do dienófilo, à grande distância do grupo sulfinila, não poderia ser justificada baseando-se somente nos efeitos estéricos.

Esquema 4

Foi então proposto que seriam os efeitos eletrônicos os responsáveis pela seletividade observada. Devido à repulsão eletrônica entre o par de elétrons não compartilhado do enxofre, e a nuvem π da quinona, ocorreria a dissimetriação desta nuvem, na dupla ligação que atuasse como dienófilo (GAR, 1996).

No caso da (*SS*)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-naftoquinona (**6**), os resultados obtidos nas cicloadições foram também altamente *endo*- e π -facial-diastereosseletivos (CAR, 1995; CAR, 1992a), sendo possível obter, nas reações com ciclopentadieno, os adutos *endo* de configurações absolutas opostas, dependendo das condições reacionais: térmica ou em presença de ZnBr_2 , como mostra o Esquema 5.

Esquema 5

Recentemente, foi observada a capacidade do grupo sulfinila, ligado ao fragmento quinoídico, para promover uma dupla indução no processo de cicloadição. Foi estudado o comportamento de dienos semicíclicos, com um centro estereogênico alílico, na reação de Diels-Alder com a naftoquinona **6** (CAR, 1997a; CAR, 1998). Observou-se, em vários casos, uma total diastereosseletividade na cicloadição, além da eficiente resolução cinética do dieno racêmico, como mostra um exemplo no Esquema 6.

Esquema 6

Também foram estudadas aplicações sintéticas destes processos, visando-se a síntese assimétrica de algumas quinonas naturais da família das anguciclinonas (CAR, 1997a), antibióticos de estrutura tetracíclica angular.

SF 2315A

(+)-Ocromicinona (R = H)

(+)-Rubiginona (R = CH₃)

A reação indicada no Esquema 6, na qual ocorreu um processo de dupla indução na reação de Diels-Alder, apresentou difícil interpretação, pois estavam em jogo as diastereosseletividades faciais em cada um dos componentes quirais envolvidos na cicloadição. Entre as diferentes características stereoquímicas

das cicloadições de Diels-Alder assimétricas, que ocorrem com apenas um componente quiral, a diastereosseletividade π -facial tem sido objeto de grande atenção, tanto do ponto de vista sintético, como teórico (CARRU, 1990; PAQ, 1983; HEL, 1986b; OPP, 1984). Os antecedentes a estes processos se referem ao uso de dienos (WAT, 1983; OPP, 1991) e dienófilos (CAR, 1997b) com faces reativas diastereotópicas, podendo-se explicar os resultados observados com base em fatores estéricos (COR, 1994; BUR, 1991; TSU, 1991; ISH, 1994; MIK, 1994; XID, 1998), eletrônicos (KAN, 1987; FOT, 1990; ROU, 1992; COX, 1993; PAQ, 1995), torsionais (HOU, 1992; BRO, 1985), estabilidade dos produtos (AVN, 1983; PIN, 1984), interações de orbitais (GLE, 1983; ISD, 1990) e hiperconjugação (WEN, 1988; MAC, 1990; LI, 1992). Apesar dos inúmeros dados disponíveis, não foi possível tirar conclusões gerais sobre os fatores responsáveis pela diastereosseletividade facial observada, tornando-se necessário estudar cada sistema independentemente.

Considerando-se os fatos acima expostos, pode-se perceber o potencial das quinonas sulfiniladas enantiopuras, com suas faces dissimetrizadas, como substratos para a construção de sistemas mais complexos, inclusive aqueles encontrados em produtos naturais.

Recentemente, uma quinona sulfinilada foi utilizada para a obtenção de um produto natural, a colombiasina A (CHA, 2003), através de um processo que envolvia duas reações de Diels-Alder consecutivas.

2. OBJETIVOS

A década de 70 experimentou um intenso interesse no desenvolvimento de metodologias sintéticas para a construção de uma larga variedade de sistemas policiclopentanoídicos, visto que tais esqueletos encontram-se em uma vasta gama de produtos naturais de plantas, fungos e seres marinhos (MEH, 1997). Muitos destes produtos naturais apresentam a exótica simetria do tipo *cis-anti-cis* na junção de anéis, que pode ser apreciada no hirsuteno (**7**) e no capneleno (**8**), representados abaixo.

(±)-Hirsuteno

7

(±)-Capneleno

8

O hidrocarboneto sesquiterpênico hirsuteno (**7**) foi isolado de Basidomicete *Coriolus consors* (NOZ, 1976) e é o membro mais simples do grupo dos hirsutanos. O capneleno (**8**) foi isolado do coral *Capnella imbricata* (AYA, 1978; AYA, 1979) e, assim como o hirsuteno, possui potencial atividade biológica, motivo pelo qual são moléculas de interesse da química sintética. Tais compostos já foram sintetizados por diversos métodos (MEH, 1997) em suas formas racêmicas.

Desejamos aqui destacar o método da “metátese olefínica fototérmica”, que foi desenvolvido por Mehta e col. (MEH, 1981; MEH, 1983), e que consiste na ciclorreversão térmica [2+2] das dionas substituídas **9**, obtidas como mostra o Esquema 7.

Esquema 7

Os compostos do tipo **10** acima foram utilizados como intermediários na síntese de vários produtos naturais racêmicos, como por exemplo, o hirsuteno (**7**) (MEH, 1981), o capneleno (**8**) (MEH, 1983), além do fragmento carbocíclico **11** da icarugamicina (MEH, 1987), como mostra o Esquema 8.

Esquema 8

É digno de nota que, com o método da metátese olefínica foto-térmica, o esqueleto poliquinânico **10**, de configuração *cis-syn-cis*, foi formado em poucas etapas, de maneira simples e eficaz, partindo-se de uma benzoquinona e de um dieno cíclico, reagentes facilmente acessíveis. A isomerização à configuração *cis-anti-cis*, encontrada nos produtos naturais, não constituiu um problema, visto que esta última era termodinamicamente mais estável.

Uma análise do processo supra citado nos permite imaginar que a obtenção do capneleno e do fragmento da icarugamicina, em formas enantiomericamente enriquecidas, seria factível, desde que se pudessem obter compostos com a estrutura **10** em formas enantiomericamente puras. Isto poderia ser conseguido se fossem preparados os adutos precursores dos compostos-gaiola **9** nas suas formas enantiopuras. Estes adutos, no entanto, são

os resultados formais das reações de Diels-Alder entre benzoquinonas e dienos cíclicos, reagentes simétricos, o que impossibilita a obtenção de apenas um de seus enantiômeros. Uma forma de se suplantar este inconveniente seria a introdução de um auxiliar quiral em um dos reagentes envolvidos na cicloadição.

Assim, utilizando o método desenvolvido por Mehta e com introdução de um auxiliar quiral na quinona, como por exemplo um sulfóxido de configuração pré-estabelecida, tornou-se nosso objetivo construir sistemas poliquinânicos do tipo **10**, enantiomericamente enriquecidos, tendo em mente a capacidade do grupo sulfinila em controlar a seletividade facial nas Diels-Alder, conforme exposto no item 1 desta dissertação.

Inicialmente, enfocaram-se as sínteses de dois precursores enantiopuros de produtos naturais: a triquinana **12** (Esquema 9) como substrato para o capneleno (**8**) e a poliquinana **13** (Esquema 10) como precursora do fragmento **11** da icarugamicina.

Esquema 9

Esquema 10

Nossos estudos para o desenvolvimento de tais rotas justificam-se pois, enquanto as reações de Diels-Alder de quinonas sulfiniladas **1** já foram efetuadas com dienos como o ciclopentadieno e 1,3-cicloexadieno, com os quais não surgiram problemas de regioquímica, com o 1-metilciclopentadieno (Esquema 9) tais aspectos deverão ser levados em consideração. Além disso, uma vez determinada a regioquímica do processo, o aduto deverá ser submetido à dessulfurização e fotociclização. Enquanto o segundo processo já está consagrado (CAR, 1996), o primeiro deverá ser objeto de estudos. A remoção do enxofre em sistemas enônicos encontra precedentes no uso de níquel de Raney (COR, 1979) ou de hidreto de tributilestanho/AIBN (BRM, 1994). Porém a escolha das condições de trabalho deverá ser bem estabelecida de modo a se evitar a aromatização e a retro-Diels-Alder do cicloaduto.

A rota do Esquema 10 também merecerá estudos mais detalhados para a escolha da metil-benzoquinona isomérica mais adequada. Embora o uso de 1,3-cicloexadieno exclua problemas de regioquímica, a quimiosseletividade em tais cicloadições deverá ser considerada. Como consequência, deverão ser abordados novos aspectos da dessulfurização dos adutos obtidos, nos quais o enxofre poderá estar ligado ao sistema enediônico ou na junção dos anéis.

Embora não esteja mostrado nos Esquemas 9 e 10, a obtenção dos compostos-gaiola análogos a **9** poderia ser conseguida por uma rota de fotociclização dos adutos de Diels-Alder, seguida da dessulfurização dos fotocíclicos. Porém, a influência do grupo sulfinila em processos fotoquímicos é pouco conhecida, devendo-se considerar apenas os precedentes descritos por Carreño e colaboradores (CAR, 1996) que obtiveram sucesso na ciclização dos adutos mostrados no Esquema 1 (item 1), mas apontaram dificuldades nos casos

em que o enxofre estava nas junções dos anéis ou quando estas últimas continham substituintes como cloro, bromo ou metila (FOR, 1993).

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Deu-se início à seqüência reacional mostrada no Esquema 9 visando-se a síntese de **12**, precursor do capneleno. Tendo como objetivo inicial estudar o comportamento regioquímico do metilciclopentadieno com a quinona **1**, procedemos à síntese desta última, na sua forma racêmica, conforme está mostrado no Esquema 11.

Esquema 11

Partiu-se da hidroquinona comercial, que foi oxidada com trióxido de crômio, gerando a *p*-benzoquinona (**14**) (VOG, 1956); esta foi depois tratada com *p*-tiocrésol e rendeu a 2-(*p*-tolilsulfenil)-1,4-benzoquinona (**15**) (SNE, 1939), a qual depois submeteu-se à oxidação do enxofre com ácido *m*-

cloroperbenzóico, em analogia à oxidação da 2-fenilsulfenil-1,4-benzoquinona (GRE, 1991).

A reação acima visava a oxidação de um sulfeto, para produzir o seu respectivo sulfóxido, utilizando-se um excesso do agente oxidante à baixa temperatura. Durante esta oxidação observamos, por ^1H -RMN, a formação de uma impureza que apresentou sinais diferentes daqueles descritos para o sulfóxido. Estes sinais pareciam ser da sulfona correspondente, a qual não foi possível separar do sulfóxido por cromatografia em coluna. Esta impureza sempre era formada, por mais que variássemos a temperatura ou o tempo reacional. Decidiu-se então trabalhar sem excesso de oxidante, quando foi possível obter o sulfóxido **1** desejado ao lado de pequenas quantidades do sulfeto de partida, que pôde ser separado por cromatografia em coluna.

Com o intuito de provar que a impureza era realmente a sulfona correspondente, inédita na literatura, optou-se por obtê-la através de um método em que se adicionou ácido *p*-toluenossulfínico à *p*-benzoquinona (**14**) (OGA, 1969), conforme o Esquema 12. Isto forneceu a 2-(*p*-tolilsulfonil)-1,4-hidroquinona (**16**) que foi depois oxidada com óxido de prata, rendendo a 2-(*p*-tolilsulfonil)-1,4-benzoquinona (**17**) (BRU, 1992). Os dados de ^1H -RMN deste produto indicaram tratar-se da impureza da oxidação de **15**, pois apresentou sinais em 7,38 e 7,97 ppm (referentes ao grupo *p*-tolila) coincidentes com aqueles encontrados no espectro do produto bruto da oxidação com excesso de ácido *m*-cloroperbenzóico.

Esquema 12

Com o sulfóxido **1** em mãos, iniciamos os estudos das reações de Diels-Alder.

Inicialmente, procedeu-se à Diels-Alder entre a quinona **1** e o metilciclopentadieno comercial, que é composto de uma mistura de 1- e 2-metilciclopentadieno, esperando-se poder separar diastereômeros formados, por cromatografia em coluna. Porém esta separação não foi possível devido ao grande número de isômeros formados. Assim tentou-se obter o 1-metilciclopentadieno (**18**) pela isomerização do produto de metilação do ciclopentadieno (**19**), conforme o Esquema 13. Gerou-se, inicialmente, o ânion ciclopentadienílico pela reação de ciclopentadieno com sódio metálico sob refluxo, seguida da adição de sulfato de dimetila (MCL, 1965).

Esquema 13

A reação visava a obtenção inicial do 5-metilciclopentadieno (**19**), que naturalmente se isomeriza ao 1-metilciclopentadieno (**18**) e a apenas 5% de 2-metilciclopentadieno (**20**) (MIR, 1963). Porém, a análise do espectro de ^1H -RMN do produto destilado mostrou tratar-se de uma mistura em partes iguais de ciclopentadieno (sinais em 2,80; 6,30 e 6,40 ppm), 1-metilciclopentadieno (**18**) (sinais em 1,98; 2,70; 6,00; 6,07 e 6,25 ppm) e 5-metilciclopentadieno (**19**) (sinais em 1,10; 3,10 e 6,40 ppm). Não foi possível a separação destes dienos por destilação.

Em vista das dificuldades acima descritas em se obter o aduto precursor de **12**, optou-se por um outro produto natural que requeresse um dieno menos elaborado. Decidiu-se então preparar a poliquinana **13** conforme ilustrado no Esquema 10.

Baseando-se em modelos já descritos (CAR, 1996) para outras benzoquinonas, imaginou-se ser possível obter **13** a partir das quinonas **21** e **22**, com o uso de ZnBr_2 , conforme mostram os Esquemas 14 e 15, respectivamente. Pelo uso de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, ou na ausência de catalisador, também seria possível obter **13** a partir da quinona **3**, como mostra o Esquema 16.

Esquema 14

O Esquema 14 mostra a forma de aproximação esperada entre o dieno e a quinona 21. Um quelato com ZnBr₂ deve fazer com que o par de elétrons não compartilhado do enxofre fique voltado para a face inferior da quinona, lado em que se dará a aproximação do dieno. A quimiosseletividade esperada é compatível com a desativação pela metila ligada à dupla não sulfinilada.

Esquema 15

No Esquema 15 está mostrada a forma de aproximação esperada entre o dieno e a quinona 22, também quelada com ZnBr_2 . Neste caso, o efeito desativador da metila não deve permitir a Diels-Alder na dupla sulfinilada e metilada. Da mesma forma que no Esquema 14, a aproximação do dieno deve ocorrer pela face em que está o par de elétrons não compartilhado do enxofre.

Esquema 16

Para a quinona **3**, espera-se que, na ausência de catalisador ou na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, o dieno se aproxime como está mostrado no Esquema 16. Deve ser assumida a conformação onde os oxigênios quinoídico e sulfoxídico estejam repelidos ao máximo, fazendo com que o par de elétrons não compartilhado do enxofre esteja voltado para a face superior, pela qual se deve então dar a aproximação do dieno. Pelos mesmos motivos comentados no Esquema 14, a cicloadição deve ocorrer na dupla sulfinilada.

A primeira quinona que se tentou sintetizar foi a (SS)-2-(*p*-tolilsulfinil)-3-metil-1,4-benzoquinona (**22**), que é inédita. Planejou-se obtê-la de forma análoga à descrita para a (SS)-2-(*p*-tolilsulfinil)-3-etil-1,4-benzoquinona, pela rota desenvolvida por Carreño e col. (CAR, 1994), que sulfinilaram o composto

aromático **24** e depois oxidaram **25** à quinona **1**. A adição de ZnMe_2 sobre esta quinona deveria levar à hidroquinona **23** correspondente, que depois poderia dar origem à quinona **22**, após reação com CAN, como mostra o Esquema 17.

Esquema 17

Aproveitando-se a disponibilidade da quinona **1** em nosso laboratório, que havia sido preparada para os estudos das reações de Diels-Alder com o 1-metilciclopentadieno, iniciou-se o nosso trabalho com esta quinona em forma racêmica (Esquema 11), visto que, não havia a necessidade desta última ser enantiomericamente pura para se testar a reação de metilação com dimetil-zinco.

Para se produzir o dimetil-zinco *in situ*, efetuou-se a reação entre cloreto de metil-magnésio e cloreto de zinco (BUS, 1992). Sobre a benzoquinona **1**, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionada esta mistura, mas a análise por cromatografia em camada delgada do produto reacional bruto revelou apenas a presença da quinona de

partida. Atribuindo-se a falha da reação à não produção do dimetil-zinco, optou-se pela reação entre cloreto de zinco e metil-lítio (NOL, 1943). Porém, da mesma forma, não ocorreu reação com a quinona. Ainda supondo-se que a causa da não reatividade estivesse na dificuldade de formação do dimetil-zinco, decidiu-se tentar produzi-lo utilizando tanto uma liga de zinco/cobre, na presença de iodeto de metila (FIE, 1972), como pela reação de zinco ativado (formado pela reação de brometo de zinco com lítio metálico) com iodeto de metila (PEI, 1985). Enquanto no primeiro caso não se obteve um produto de ponto de ebulição esperado, no segundo o lítio mostrou-se inerte. O uso de lítio também não foi capaz de produzir o naftaleto de lítio, que poderia ter sido empregado para gerar o zinco ativado pela reação com ZnCl_2 (ZHU, 1991). Utilizaram-se, depois, outros metais alcalinos (Na^0 , K^0) para reagir com brometo de zinco, quando se percebeu que ocorria a esperada formação do zinco metálico, mas este último não era consumido pela reação com iodeto de metila.

O reagente comercial foi por fim adquirido e deu-se continuidade ao estudo planejado.

Com dois equivalentes deste organometálico, tratou-se então, sob diversas temperaturas ($-78\text{ }^\circ\text{C}$; $-25\text{ }^\circ\text{C}$; $0\text{ }^\circ\text{C}$ e temp. ambiente), a benzoquinona **1**, dissolvida em THF. Formou-se, porém, uma mistura de produtos que não foi possível separar por cromatografia em coluna. O $\text{Ni}(\text{acac})_2$, que foi utilizado como catalisador para promover a adição de Michael entre uma enona α,β -insaturada e dimetil-zinco (PEI, 1985), não melhorou o resultado anterior. Somente quando se efetuou a reação em diclorometano, na presença de brometo de zinco (CAR, 1996), conseguiu-se isolar um produto, em 23% de rendimento,

que apresentou as características espectroscópicas esperadas para o produto metilado **23**.

O espectro de ^1H -RMN para este composto apresentou, para os hidrogênios do sistema hidroquinoídico, sinais em 6,65 e 6,80 ppm, na forma de dubletes, com $J = 8,7$ Hz. Este valor de J é característico para o acoplamento de hidrogênios posicionados em *orto* em um sistema aromático e evidencia que a introdução do grupo metila ocorreu na dupla quinoídica sulfinilada.

Por oxidação da hidroquinona **23**, com CAN, obteve-se, em 42 % de rendimento, a quinona **22** na qual, por ^1H -RMN, observaram-se sinais em 6,70 e 6,80 ppm. Estes sinais exibiram a forma de dubletes com $J = 10,2$ Hz, valor característico do acoplamento *orto-cis* em sistemas olefínicos.

As dificuldades na obtenção de **22** nos fizeram imaginar se não estariam sendo empregadas condições inadequadas no processo de metilação com ZnMe_2 . Assim, decidiu-se testar o método e reproduzir a etilação da 2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona (**1**) (CAR, 1994), utilizando o dietil-zinco comercial. Obteve-se o produto esperado, em rendimento coerente com a literatura, devendo-se então à baixa reatividade do dimetil-, em relação à do dietil-zinco, a falha neste processo de metilação.

Visando-se empregar um nucleófilo mais efetivo que o ZnMe_2 , decidiu-se tentar a metilação da quinona **1** utilizando cloreto de metil-magnésio. A reação foi efetuada com e sem catalisador (ZnBr_2), em diversas condições de temperatura mas, mesmo assim, o rendimento obtido, na melhor das tentativas, foi de apenas 10% da quinona **22**.

Com os resultados insatisfatórios na obtenção da quinona **22**, em seguida passou-se às sínteses das outras duas metil-quinonas sulfiniladas (**21** e **3**) que, de acordo com os Esquemas 14 e 16, também poderiam dar origem a **13**.

Preparou-se à (SS)-2-(*p*-tolilsulfinil)-5-metil-1,4-benzoquinona (**3**), que já havia sido sintetizada por Carreño (CAR, 1997c), como mostra o Esquema 18.

Esquema 18

O composto **24**, anteriormente preparado (Esquema 17), foi desprotonado com butil-lítio e alquilado com iodeto de metila, gerando o composto aromático **26**. Este, pelo tratamento com NBS, foi bromado regioespecificamente na posição *para* em relação à metila, rendendo **27**. O bromado **27** foi transmetalado com butil-lítio e sulfinilado, produzindo o sulfóxido **28** que foi, por fim, submetido à oxidação com CAN, para gerar a quinona **3**.

Cabe mencionar que, tanto no espectro de ^1H -RMN de **27**, como no de **28**, obtiveram-se sinais com a forma de singletes para os hidrogênios do anel aromático oxigenado, o que caracterizou o posicionamento *para* destes. A quinona **3** exibiu um singlete em 7,39 ppm, referente ao hidrogênio vinílico da dupla sulfinilada e um sinal com a aparência de um quarteto ($J \sim 1,8$ Hz) para o hidrogênio vinílico da dupla metilada. O grupo metila ligado à quinona apresentou um sinal duplicado ($J = 1,5$ Hz), devido ao acoplamento com o hidrogênio vinílico.

Já a inédita (*SS*)-2-(*p*-tolilsulfinil)-6-metil-1,4-benzoquinona (**21**), foi preparada como mostra o Esquema 19.

Esquema 19

A 2-metil-6-bromo-1,4-benzoquinona (**29**) (IDD, 1940; SMI, 1941), que estava disponível em nosso laboratório, foi reduzida com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (URB, 1991) para render **30**, na forma de um sólido levemente amarelado, que escurece rapidamente quando exposto à luz. Esta hidroquinona **30** foi metilada, sob refluxo, utilizando-se uma suspensão de K_2CO_3 em acetona, junto com Me_2SO_4 (URB, 1991). Após 12 horas de reação, e acompanhando-se o processo por C.C.D., obteve-se um óleo incolor, cuja a análise por ^1H -RMN mostrou ser o composto **31**. Procedeu-se à sulfinilação de **31** utilizando-se como agente sulfinilante (-)-*p*-toluenossulfonato de mentila. Esta sulfinilação foi efetuada como está descrito para a sulfinilação da quinona **27** (CAR, 1997c) e rendeu um óleo identificado como **32**.

O espectro de ^1H -RMN deste produto apresentou os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático metoxilado em 6,77 e 7,25 ppm, nas formas de dubletes com $J \sim 3$ Hz, valor característico do acoplamento *meta* entre hidrogênios de anéis aromáticos.

Por fim, a oxidação de **32**, com CAN, levou à quinona **21** desejada.

O espectro de ^1H -RMN desta quinona exibiu sinais em 6,63 e 7,38 ppm para os hidrogênios quinoídeos. Enquanto o primeiro sinal se apresentou como um multiplete, o segundo exibiu a forma de dublete ($J \sim 2,7$ Hz). O sinal da metila ligada ao anel da quinona (1,99 ppm) também mostrou a forma de um dublete ($J = 1,5$ Hz). Desta forma pudemos atribuir o sinal em 7,38 ppm ao hidrogênio vinílico na dupla sulfinilada enquanto o que aparece em 6,63 ppm pôde ser atribuído ao hidrogênio vinílico da dupla metilada.

Para dar início ao estudo das reações de Diels-Alder das quinonas **3** e **21** com 1,3-cicloexadieno, fez-se necessário preparar este último. Isto foi

Efetuaram-se as reações de Diels-Alder primeiramente entre a quinona **3** e o 1,3-cicloexadieno, tanto em condições térmicas como catalíticas, utilizando-se ZnBr_2 e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Em ambos os casos não se obtiveram os adutos de Diels-Alder esperados mas sim a nova quinona **33**, resultante da cicloadição seguida da eliminação pirolítica de ácido *p*-toluenossulfênico. O mesmo produto foi obtido ao se reagir a quinona **21** com o 1,3-cicloexadieno, como mostra o Esquema 20.

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound **33** from compound **3** and compound **21**.

Compound **3** (2-(4-methyl-1,4-cyclohexadien-1-ylidene)-1,1-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene) reacts with benzene to form compound **33** (2-(4-methyl-1,4-cyclohexadien-1-ylidene)-1,1-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene).

Compound **21** (2-(4-methyl-1,4-cyclohexadien-1-ylidene)-1,1-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene) reacts with benzene to form compound **33**.

Levando-se em consideração os valores de α_D mostrados na tabela 1, para os produtos obtidos a partir da quinona **3** (em condição térmica e na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) e da quinona **21** em condição térmica ou da quinona **3** na presença de ZnBr_2 , concluiu-se que se tratavam de enantiômeros.

Tabela 1 – Valores de $[\alpha]_D$ dos produtos da cicloadição/eliminação (**33**) obtidos a partir das quinonas **3** e **21** e 1,3-cicloexadieno

QUINONA	CATALISADOR	$[\alpha]_D$ - CH_2Cl_2
3	-----	-5° (c=0,7)
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	-10° (c=0,8)
3	ZnBr_2	$+22^\circ$ (c=0,5)
21	-----	$+38^\circ$ (c=0,35)

Para se tentar determinar, por ^1H -RMN, as relações enantioméricas entre os produtos advindos das duas quinonas quirais, foi necessária a preparação de **33** na forma racêmica, o que foi conseguido pela sequência de reações mostrada no Esquema 21.

Esquema 21

Efetuuou-se a reação de Diels-Alder de **34** com o 1,3-cicloexadieno, sob refluxo em benzeno, e obteve-se o aduto **35** (MEH, 1987), que foi depois aromatizado com carbonato de potássio. Foi gerada a hidroquinona **36** que, em seguida, se submeteu à oxidação com CAN, rendendo **33**.

Assim, com a utilização de reagente quiral de deslocamento, foi possível determinar a diastereosseletividade facial das quinonas **3** e **21** nas reações com 1,3-cicloexadieno. Na tabela 2 encontram-se as relações enantioméricas dos adutos obtidos nas Diels-Alder das quinonas **3** e **21** com o 1,3-cicloexadieno.

Tabela 2 – Relações enantioméricas dos produtos da cicloadição/eliminação (**33**) obtidos a partir das quinonas **3** e **21** e 1,3-cicloexadieno

QUINONA	CATALISADOR	RELAÇÃO ENANT.
3	-----	83:17
3	BF ₃ .OEt ₂	88:12
3	ZnBr ₂	17:83
21	-----	12:88

Nota: as relações enantioméricas foram determinadas utilizando-se (+)-Yt(hfc)₃

Os dados acima demonstram os bons resultados de seletividade π -facial exercida pelo grupo sulfinila na Diels-Alder de **3** e **21** com o 1,3-cicloexadieno.

Para se verificar se a eliminação do grupo sulfinila, durante a formação do aduto **33**, estaria ocorrendo devido às condições reacionais empregadas ou se a razão estava na estrutura do produto formado, decidiu-se utilizar o ciclopentadieno (Esquema 22).

Esquema 22

Trabalhando-se tanto em condições térmicas como catalíticas, foi possível isolar os adutos de Diels-Alder **37** e **38**, sem que ocorresse a eliminação do grupo sulfinila, o que indicou ser a estrutura do produto formado com o 1,3-cicloexadieno a responsável pela eliminação.

O espectro de ^1H -RMN do aduto **37** mostrou-se idêntico ao descrito na literatura (CAR, 1999), e os sinais do aduto **38** evidenciaram a estereoquímica proposta no Esquema 22: um sinal em 5,98 ppm (q, $J = 1,2$ Hz) e outro em 1,57 (d, $J = 1,2$ Hz) que permitiram afirmar que a dupla C=C atacada na Diels-Alder foi a sulfinilada. A estereoquímica *endo* se revela pelo valor de 3,9 Hz encontrado para o acoplamento entre o hidrogênio da junção de anéis e o hidrogênio vicinal da cabeça de ponte.

Apenas para se testar a viabilidade da metodologia proposta no Esquema 7 para a obtenção de adutos de Diels-Alder dessulfurizados, tentou-se a dessulfurização do aduto **37** com hidreto de tributilestânio (BRM, 1994). Porém, a análise por ^1H -RMN do produto bruto de reação, mostrou tratar-se de uma mistura na qual não se encontrou o produto dessulfurizado (OBR, 1965), devido à ausência dos sinais dos hidrogênios olefínicos em 6,48 e 6,00 ppm, a metila em 1,92 ppm, os hidrogênios da junção dos anéis em 3,22 ppm e os da ponte metilênica em 1,50 ppm.

Os resultados até agora obtidos nos levaram a propor uma forma de direcionar a reação de Diels-Alder para a dupla quinoídica alquilada, ou então impedir que ocorresse a eliminação pirolítica de ácido sulfênico. Uma quinona que atenderia esta última expectativa seria a (SS)-2-(*p*-tolilsulfinil)-3-cloro-5-metil-1,4-benzoquinona (**39**), que é inédita mas que se pôde obter pela reação

entre a quinona **3** e tetracloreto de titânio, seguida de oxidação com CAN (CAR, 1994), como mostra o Esquema 23.

Esquema 23

No entanto, ao se tentar a Diels-Alder da quinona **39** com o 1,3-cicloexadieno, em vez do aduto esperado obteve-se o produto de redução à hidroquinona correspondente, como mostra o Esquema 24.

Esquema 24

Este tipo de redução apresenta precedentes na preparação da colombiasina A (CHA, 2003). Foi naquela ocasião sugerido que o ácido sulfênico formado na eliminação do grupo toluenossulfinila funcionava como agente redutor. No entanto, no caso da quinona **39**, a total ausência de produto de eliminação indica que não deve ser o ácido *p*-toluenossulfênico o responsável pela redução. A redução deve-se provavelmente ao cicloexadieno que se oxida formando benzeno. Porém não foi possível comprovar a formação de benzeno por ¹H-RMN, durante a reação de 1 equiv. da quinona **39** com 1 equiv. de 1,3-cicloexadieno, em acetonitrila deuterada, já que, nestas condições, o sistema permaneceu inerte mesmo a 90° C (tubo selado).

Novamente, testaram-se as condições reacionais por nós utilizadas, reagindo-se a quinona **39** com ciclopentadieno, obtendo-se o aduto de Diels-Alder **41** esperado como mostra o Esquema 25, o que indicou ser o 1,3-cicloexadieno o responsável pela redução da quinona clorada.

O aduto formado **41** corresponde à reação de Diels-Alder na dupla ligação não alquilada, como era de se esperar, visto que o átomo de cloro e o grupo sulfinila são aceptores de elétrons e facilitam a cicloadição na dupla C=C à qual estão ligados, enquanto que a metila, por ser um cedente de elétrons, desativa a outra dupla.

Esquema 25

Evidências de que o aduto **41** apresenta a estrutura proposta no Esquema 25 foram conseguidas pela comparação de seu espectro de ^1H -RMN com os dos adutos **42** e **43**.

O aduto **41** apresenta um sinal em 1,76 ppm na forma de um dublete ($J=1,5$ Hz) que está em posição próxima à do sinal da metila ligada à dupla $\text{C}=\text{C}$ do aduto **42** (1,94 ppm; $J=1,5$ Hz); este valor está mais afastado daquele em 1,46 ppm, na forma de um singlete correspondente à metila na junção dos anéis de **42**. Além disso, no espectro de ^1H -RMN de **41**, também observa-se um sinal duplicado em 5,71 ppm ($J=1,5$ Hz) semelhante aquele em 6,45 ppm para o

hidrogênio olefínico da parte enediônica de **42**. Por outro lado, o aduto **43**, preparado por Carreño e col. (CAR, 1994), que contém grupos atraentes de elétrons na dupla (SOTol e Cl), apresenta os sinais dos hidrogênios da ponte metilênica em 1,43 e 1,53 ppm. Já no aduto **41**, os hidrogênios da ponte metilênica, localizam-se em 1,94 e 2,62 ppm, o que é mais coerente com o fato destes substituintes estarem ligados nas junções dos anéis.

4. CONCLUSÃO

Embora não se tenha conseguido avançar rumo às sínteses dos produtos naturais propostos, pudemos comprovar a boa diastereosseletividade π -facial das quinonas metiladas nas posições 5 e 6 da 2-tolilsulfinil-benzoquinona. Ainda que estas tenham produzido, na reação de Diels-Alder com 1,3-cicloexadieno, adutos que eliminaram espontaneamente ácido sulfênico, este fato não obscureceu a proposta inicial, que poderia ter levado a adutos diastereomericamente selecionados com conseqüente formação dos adutos enantiopuros após a dessulfurização.

5. PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAIS E MÉTODOS

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio foram registrados em um espectrômetro Varian, modelo DPX-300 (300 MHz), utilizando como solvente CDCl_3 e TMS como referência interna. Os de carbono foram registrados a 75 MHz, no mesmo equipamento.

Os espectros de I.V. foram registrados em um espectrômetro BOMEM modelo MB-100, utilizando pastilha de KBr.

As medidas de rotação óptica foram executadas em polarímetro digital JASCO, modelo DIP-370.

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

As determinações de ponto de fusão foram efetuadas em um microscópio dotado de bloco de Kofler Optics AHT ou num aparelho Electrothermal, modelo 9100.

Solventes e reagentes foram tratados de acordo com a literatura (PER, 1996).

5.1 - PREPARAÇÃO DOS DIENOS

5.1.1 - 1-METILCICLOPENTADIENO (18) (MCL, 1965, MIR, 1963)

18

Em um balão de 50 mL, acoplado a um condensador de bolas, foram colocados 1,6 g (24 mmol) de ciclopentadieno recém craqueado, 0,58 g (25 mmol) de sódio metálico e 20 mL de diglima. Aqueceu-se a mistura sob refluxo por duas horas, enquanto em um outro balão tribulado, equipado com um funil de adição, tubo secante e sob atmosfera de N₂, mantido à temperatura de –10 °C, sob agitação magnética constante, foram adicionados 5,1g (40 mmol) de sulfato de metila. Transferiu-se, após duas horas de refluxo, o conteúdo do primeiro balão para o funil do segundo balão. O conteúdo do funil foi adicionado lentamente, esfriando-se, a seguir, o conteúdo do balão em banho de CCl₄/gelo seco e destilando-se o conteúdo a vácuo para um receptor resfriado à –78 °C. Coletaram-se 0,90 g de um líquido incolor cuja análise por ¹H-RMN revelou tratar-se de uma mistura de ciclopentadieno e dos 1- e 5-metilciclopentadienos.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)

Ciclopentadieno: δ 2,80; 6,30 e 6,40.

1-metilciclopentadieno: δ 1,98; 2,70; 6,00; 6,07 e 6,25.

5-metilciclopentadieno: δ 1,10; 3,10 e 6,40.

5.1.2 – PREPARAÇÃO DO 1,3-CICLOEXADIENO

5.1.2.1 – CICLOEXENO (VOG, 1956)

Em um balão tribulado de 200 mL, contendo 20,0 g (200 mmol) de cicloexanol, foram adicionados, vagarosamente, 0,60 mL de ácido sulfúrico concentrado. Após alguns minutos de agitação, adaptou-se ao balão uma coluna de fracionamento, acoplada a um condensador de destilação; o balão foi aquecido, em banho de óleo a uma temperatura de 130-140 °C, e coletou-se o destilado entre 81-83 °C. O produto destilado foi transferido para um funil de separação e tratado com 2,0 mL de solução de carbonato de sódio a 5 %. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e novamente destilada, obtendo-se 6,6 g (80 mmol) de um líquido viscoso incolor de P. E. = 81 – 82 °C (Lit. 81 – 83 °C).

Rend. = 41 %

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,61 (4 H, m), 1,98 (4 H, m), 5,65 (2 H, d).

5.1.2.2 – 1,2-DIBROMOCICLOEXANO (SYN, 1943)

Em um balão tribulado de 250 mL, equipado com um funil de adição e mantido a uma temperatura de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, em banho de gelo seco e isopropanol, sob agitação magnética, foram colocados 6,6 g (80 mmol) de cicloexeno, 16 mL de tetracloreto de carbono e 0,8 mL de etanol absoluto. Quando a temperatura no interior do balão atingiu $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12,8 g (80 mmol) de bromo foram adicionados lentamente pelo funil de adição, durante 2 h, mantendo-se a temperatura entre -25 e $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ao final da adição o solvente foi evaporado no evaporador rotativo, e o conteúdo do balão foi destilado à pressão reduzida (16 mmHg), a uma temperatura de $102\text{ }^{\circ}\text{C}$. Obtiveram-se 12,5 g (51,7 mmol) de um líquido viscoso incolor.

Rend. = 64 %

P. E. = $102\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 16 mmHg (Lit. $99 - 103\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 16 mmHg)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,41 – 1,56 (2 H, m), 1,68 – 1,94 (4 H, m), 2,35 – 2,50 (2 H, m), 4,44 (2 H, m).

5.1.2.3 – 1,3-CICLOEXADIENO

i) Utilizando etililenoglicol e hidróxido de sódio (HIN, 1955)

Em um balão tritubulado de 100 mL, equipado com um termômetro, uma coluna de destilação e um funil de adição, foram colocados 7,40 g (120 mmol) de etilenoglicol e 3,7 g (93 mmol) de hidróxido de sódio. O sistema foi aquecido por manta, sob agitação magnética, até que a temperatura atingisse 230 °C, quando foram destilados aproximadamente 0,70 mL de água. Neste momento foram adicionados, lentamente, 7,4 g (31 mmol) de 1,2-dibromocicloexano, através do funil (durante de 3 h). Destilou-se um líquido incolor, a uma temperatura que variou entre 80 - 90 °C. O destilado foi secado com sulfato de magnésio e fracionado, coletando-se, entre 79 - 82 °C, 0,52 g de um líquido incolor, cuja análise por ^1H -RMN revelou tratar-se de uma mistura de 1,3-cicloexadieno, cicloexeno e benzeno.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)

Benzeno: δ 7,26.

Cicloexeno: δ 1,61 (4 H, m), 1,98 (4 H, m), 5,65 (2 H, d).

1,3-Cicloexadieno: δ 2,15 (4 H, m) e 5,85 (4 H, m).

ii) Utilizando quinolina (DOM, 1955)

Em um balão tritubulado de 50 mL, equipado com uma coluna de destilação e um funil de adição, foram colocados 2,5 g (20 mmol) de quinolina seca. Iniciou-se o aquecimento desta por manta, sob agitação magnética, até que ocorresse ebulição. Foi então iniciada a adição lenta de 2,0 g (8,0 mmol) de 1,2-dibromocicloexano, pelo funil de adição. Coletaram-se 2,1 g de líquido incolor, destilado entre 80 - 84 °C; a análise por ^1H -RMN revelou tratar-se de uma mistura de cicloexadieno, cicloexeno e benzeno, de composição semelhante à da reação com etilenoglicol.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) idêntico àquele obtido em 5.1.2.3i.

5.2 – PREPARAÇÃO DAS QUINONAS

5.2.1 - 1,4-BENZOQUINONA (14) (VOG, 1956)

14

Em um balão de 50 mL foram dissolvidos 3,3 g de hidroquinona em 15 mL de ácido acético 60 %, e esta mistura foi resfriada a 5 °C com banho de gelo. Foi então adicionada uma solução de 4,2 g (42 mmol) de anidrido crômico em 10 mL de ácido acético a 70 %, de modo que a temperatura não ultrapassasse 10 °C. Após o término da adição, o sólido foi filtrado em funil de Büchner, lavado com algumas porções de água fria e seco em papel filtro. Obtiveram-se 2,1 g (19 mmol) um sólido cristalino, de cor amarela escura.

Rend. = 64 %

P. F. = 115 – 116 °C (Lit. 115 °C)

5.2.2 - 2-(*p*-TOLILSULFENIL)-1,4-BENZOQUINONA (15) (SNE, 1939)

15

Em um balão de 100 mL, equipado com um funil de adição carregado com 0,62 g (5,0 mmol) de *p*-tiocresol dissolvidos em 20 mL de etanol a 95 % e mantido a temperatura ambiente (banho de água) e sob agitação magnética, foram dissolvidos 1,1 g (10 mmol) da quinona **14** em 20 mL de etanol a 95 %. Adicionou-se a solução de *p*-tiocresol de uma só vez, deixando-se a mistura sob agitação por 30 minutos. Ao final, o sólido escuro formado foi filtrado em funil de Büchner e o produto bruto foi seco em papel filtro. O líquido foi evaporado pela metade no evaporador rotativo e, em seguida, foi deixado em freezer. Após algumas horas, o sólido formado foi filtrado em Büchner e juntado ao produto da primeira filtração. Obtiveram-se 0,57 g (2,5 mmol) de um sólido cristalino amarelo escuro.

Rend. = 50 %

P. F. = 105 – 108 °C (Lit. 107 – 109 °C)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,41 (3 H, s), 5,88 (1 H, d, *J*= 2,4 Hz), 6,67 (1 H, dd, *J*= 2,4 e 9,9 Hz), 6,82 (1 H, d, *J*= 10,2 Hz), 7,27 (2 H, d, *J*= 8,1 Hz), 7,34 (2 H, d, *J*= 8,1 Hz).

5.2.3 - (±)-2-(*p*-TOLILSULFINIL)-1,4-BENZOQUINONA (**1**) (GRE, 1991)

Em um balão de 100 mL, equipado com um tubo secante e funil de adição, mantido à temperatura ambiente (banho de água) e sob agitação magnética, foram dissolvidos 0,38 g (1,6 mmol) da quinona **15** em 25 mL de diclorometano. Uma solução de 0,31 g (1,6 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzóico em 25 mL de diclorometano foi então adicionada pelo funil, sobre a solução da quinona **15**. A evolução da reação foi monitorada por c.c.d. (hexano/acet. etila 6:1). Ao final, o conteúdo do balão foi lavado com 50 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e secado com sulfato de magnésio; solvente foi evaporado no evaporador rotativo. Após separação por cromatografia *dry-flash* (hexano/acet. etila 6:1), obtiveram-se 0,32 g (1,3 mmol) de um sólido escuro avermelhado.

Rend. = 79 %

P. F. = 124 – 126 °C (Lit. 128 – 129 °C; CAR, 1989)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (3 H, s), 6,72 (1 H, d, *J*= 10,5 Hz), 6,80 (1 H, dd, *J*= 2,7 e 10,2 Hz), 7,30 (2 H, d, *J*= 8,1 Hz), 7,43 (1 H, d, *J*= 2,4 Hz), 7,66 (2 H, d, *J*= 8,1 Hz).

5.2.4 - 2-(*p*-TOLILSULFONIL)-1,4-HIDROQUINONA (16) (OGA, 1969)

16

Em um balão de 50 mL foram dissolvidos 0,22 g (1,4 mmol) de ácido *p*-toluenossulfínico em 22 mL de uma solução aquosa tamponada (0,40 g de ácido acético e 0,54 g de acetato de sódio), sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Foram então adicionados 0,17 g (1,6 mmol) da quinona **14** sólida, formando-se um sólido que foi filtrado e recristalizado de metanol/ água. Obtiveram-se 0,23g (0,9 mmol) de um sólido cristalino branco.

Rend. = 58 %

P. F. = 202 – 203 °C (Lit. 211 – 212 °C)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,42 (3 H, s), 4,86 (1 H, s, OH), 6,88 (1 H, d, *J*= 9,3 Hz), 6,96 (1 H, dd, *J*= 9 Hz), 7,08 (1 H, d, *J*= 3 Hz), 7,32 (2 H, d, *J*= 8,1 Hz), 7,82 (2 H, d, *J*= 8,4 Hz), 8,76 (1 H, s, OH associado).

5.2.5 - 2-(*p*-TOLILSULFONIL)-1,4-BENZOQUINONA (17)

17

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 0,050 g (0,19 mmol) da hidroquinona **16** em 1,0 mL de benzeno. A esta solução foram adicionados 0,14 g (0,98 mmol) de sulfato de sódio e 0,15 g (0,65 mmol) de óxido de prata I. A mistura foi agitada magneticamente, à temperatura ambiente, durante 12 h. Após filtração sobre celite e evaporação do solvente a vácuo, obtiveram-se 0,036g (0,14 mmol) de um sólido amarelo claro.

Rend. = 72 %

P. F. = 147 – 151 °C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,45 (3 H, s), 6,73 (1 H, d, *J*= 9,9 Hz), 6,84 (1 H, dd, *J*= 10,2 Hz), 7,38 (2 H, d, *J*= 7,8 Hz), 7,59 (1 H, d, *J*= 2,4 Hz), 7,97 (2 H, d, *J*= 8,4 Hz).

5.2.6 - 1,4-DIMETÓXIBENZENO (24) (BEI, 6 (2))

24

Em um balão de 50 mL, acoplado a um condensador de bolas, foram colocados 5,5 g (50 mmol) de hidroquinona, 40 mL de hidróxido de sódio 5 N e 10 mL de sulfato de metila. A mistura foi aquecida a refluxo em manta e acompanhou-se a reação por c.c.d. (hexano/acet. etila 6:1). Ao final de 4 h observou-se que a reação não evoluía mais; sendo assim, foram adicionados mais 4 mL de sulfato de dimetila e retomou-se refluxo por mais duas horas, após o que, a mistura foi dissolvida em 50 mL de solução 1 N de hidróxido de sódio e extraída com 50 mL de éter etílico. A análise cromatográfica por c.c.d. do extrato mostrou a presença de apenas um produto. A solução foi então secada com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada no evaporador rotativo. Obtiveram-se 4,9 g (36 mmol) de um sólido cristalino branco.

Rend. = 71 %

P. F. = 55 – 56 °C (Lit. 55 °C)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,77 (6 H, s), 6,84 (4 H, s).

5.3 – TENTATIVAS PREPARAÇÃO DO DIMETIL-ZINCO

5.3.1 – Pela reação entre cloreto de zinco e cloreto de metil-magnésio

(BUS, 1992)

Em um balão de 25 mL, flambado e mantido sob atmosfera de nitrogênio, foram dissolvidos, sob agitação magnética, 0,27 g (2,0 mmol) de cloreto de zinco em 1,6 mL de THF seco. Esta solução foi transferida, através de cânula, sobre 1,3 mL (4,0 mmol) de uma solução 3 M de cloreto de metil-magnésio em THF, permanecendo depois à temperatura ambiente por 2 h, sob agitação magnética. Ao final desse período esta solução foi adicionada, através de cânula, sobre uma solução de 0,050 g (0,20 mmol) da 2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona (**1**), em THF, à -78 °C. A análise por c.c.d. (hexano/acet. etila 3:1) da mistura reacional revelou somente a presença da quinona de partida.

5.3.2 – Pela reação entre cloreto de zinco e metil-lítio (NOL, 1943)

Em um balão de 25 mL, flambado e mantido sob atmosfera de nitrogênio e sob agitação magnética constante, foram dissolvidos 0,030 g (0,22 mmol) de cloreto de zinco em 1,0 mL de THF seco. A esta solução foram adicionados, através de seringa, 0,80 mL de uma solução 1 M (0,86 mmol) de metil-lítio, permanecendo a mistura sob agitação por 2 h. Ao final desse período, esta solução foi adicionada, através de cânula, sobre uma solução de 0,050 g (0,20 mmol) da quinona **1**, em THF, à -78 °C. A análise por c.c.d. (hexano/acet. etila 3:1) revelou somente a presença da quinona de partida.

5.3.3 – Pelo uso liga de zinco/cobre (FIE, 1972)

Em um balão de 150 mL foram colocados 0,40 g (2,2 mmol) de acetato de cobre II e 30 mL de ácido acético, aquecendo-se a mistura até que entrasse em ebulição, quando ocorreu a dissolução do sal. Neste momento foi retirado o aquecimento e, após 1 minuto, adicionaram-se 25,0 g (382 mmol) de zinco em pó. A coloração azul desapareceu imediatamente e formou-se uma massa cinza, da qual o ácido acético foi removido por decantação. O resíduo sólido foi lavado com de 25 mL de ácido acético e depois com 4 porções de 15 mL de éter etílico. O sólido formado foi secado dentro do próprio balão, através da passagem de uma corrente de hidrogênio e sob aquecimento com uma pistola de ar, durante 15 minutos. A esta liga de Zn-Cu, após resfriamento, foram adicionados, de uma só vez, 3,1 mL (50 mmol) de iodeto de metila e 0,10 g (1,4 mmol) de acetato de metila. O balão foi equipado com um condensador de refluxo acoplado a um dedo frio, mantido sob atmosfera de nitrogênio e aquecido em banho de óleo de silicone a uma temperatura entre 60 – 65 °C. Após 3 h o condensador foi retirado, o balão foi equipado com uma coluna de destilação e aquecido até que destilou, entre 230 – 240 °C, um líquido amarelo. (Lit. P. E.= 46 °C).

5.3.4 – Pela geração de zinco ativado através do uso de sódio ou potássio

(ZHU, 1991)

Em um balão tribulado de 50 mL, equipado com um condensador e mantido à temperatura ambiente, sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio, foram colocados 8,8 mmol do metal alcalino. Foram então adicionados 0,60 g (4,4 mmol) de cloreto de zinco dissolvidos em 5,0 mL de THF seco. Após o consumo do metal alcalino, com consequente formação de zinco metálico, foram adicionados, 0,27 mL (4,4 mmol) de iodeto de metila, mas não se notou o consumo do zinco.

5.3.5 – Pela reação de lítio com brometo de zinco em banho de ultrassom

(PEI, 1985)

Em um balão de 25 mL, flambado e mantido sob atmosfera de nitrogênio, foram colocados 0,48 g (2,1 mmol) de brometo de zinco, 0,25 mL (4,0 mmol) de iodeto de metila, 0,060 g (8,6 mmol) de lítio metálico e 9,0 mL de uma mistura de THF:tolueno (5:1). O conteúdo do balão foi sonificado em banho de ultrassom mas, mesmo ao final de 8 horas, o metal ainda não havia sido consumido.

5.4 – PREPARAÇÃO DAS METIL-BENZOQUINONAS SULFINILADAS

5.4.1 – ENSAIOS PARA PREPARAÇÃO DA ($\pm$) 2-(*p*-TOLILSULFINIL)-

3-METIL-1,4-HIDROQUINONA (23)

23

5.4.1.1 – Sem a utilização de catalisador (CAR, 1994)

Em um balão de 25 mL, flambado, mantido sob agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio a -78 °C, foram dissolvidos 0,050 g (0,20 mmol) da quinona **1** em 1,5 mL de THF seco. A este balão foram adicionados 0,20 mL (0,40 mmol) de solução 2 M, em tolueno, de dimetil-zinco; a mistura permaneceu sob agitação por 2 h (acompanhamento por c.c.d. (hexano/acet. etila 3:1)). Após esse período, hidrolisou-se a mistura com solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com diclorometano, secou-se o extrato com sulfato de magnésio, e evaporou-se o solvente. A análise por ^1H -RMN do produto bruto não revelou os sinais esperados para a hidroquinona metilada.

5.4.1.2 – Com a utilização de catalisador (CAR, 1996)

Flambaram-se 0,090 g (0,40 mmol) de brometo de zinco, em um balão de 25 mL que depois foram dissolvidos em 1,0 mL de diclorometano seco, introduzido através de uma seringa. Adicionaram-se 0,050 g (0,20 mmol) da quinona **1**, dissolvidos em 1,0 mL de diclorometano seco, através de seringa e a mistura permaneceu por 1 h sob agitação magnética. Após esse período a mistura reacional foi resfriada a -78 °C, quando então introduziram-se 0,20 mL (0,40 mmol) de solução 2 M, em tolueno, de dimetil-zinco, permanecendo o sistema sob agitação até que não restasse quinona de partida (acompanhamento por c.c.d. (hexano/acet. etila 3:1) por cerca de 1 h). Após o término da reação, hidrolisou-se com solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se o produto com diclorometano; secou-se o extrato com sulfato de magnésio, e evaporou-se o solvente. O produto foi separado por cromatografia *flash* (hexano/acet. etila 3:1), obtendo-se 0,013g (0,05 mmol) de um óleo incolor.

Rend. = 23 %

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,23 (3 H, s), 2,38 (3 H, s), 5,2 (1 H, s, OH), 6,65 (1 H, d, *J*= 8,7 Hz), 6,80 (1 H, d, *J*= 8,7 Hz), 7,29 (2 H, d, *J*= 8,1 Hz), 7,59 (2 H, d, *J*= 8,1 Hz), 10,60 (1 H, s, OH associado).

5.4.2 – PREPARAÇÃO DA (±) 2-(*p*-TOLILSULFINIL)-3-METIL-1,4-BENZOQUINONA (22)

22

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 0,013 g (0,050 mmol) da hidroquinona **23** em 0,60 mL de acetonitrila; manteve-se a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente por 10 minutos. Foram então adicionados 0,065 g (0,12 mmol) de nitrato de amônio-cério (CAN) dissolvidos em 0,60 mL de água destilada, em uma vez. A mistura tornou-se imediatamente vermelha escura e prosseguiu-se a agitação por mais 1 h. Ao final deste período a mistura foi concentrada no evaporador rotativo e o produto foi extraído com diclorometano; o extrato foi secado com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado. Obtiveram-se 0,005g (0,02 mmol) de um óleo avermelhado.

Rend. = 42 %

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (3 H, s), 2,50 (3 H, s), 6,70 (1 H, d, *J*= 10,2 Hz), 6,80 (1 H, d, *J*= 10,2 Hz), 7,31 (2 H, d, *J*= 8,1 Hz), 7,63 (2 H, d, *J*= 8,1 Hz).

5.4.3 – PREPARAÇÃO DA (±) 2-(p-TOLILSULFINIL)-3-ETIL-1,4-HIDROQUINONA (CAR, 1994)

Seguiu-se o procedimento do item 5.4.1.1, partindo-se de 0,20 g (0,80 mmol) da quinona **1** dissolvidos em 8,0 mL de THF seco e adicionando-se, sobre esta solução, 1,6 mL (1,6 mmol) de solução de dietil-zinco (1 M, em THF). Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acet. etila 3:1), obtiveram-se 0,20 g (0,72 mmol) de um óleo incolor.

Rend. = 90 %

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (3 H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,39 (3 H, s), 2,69 (2 H, m), 6,66 (1 H, d, $J = 9$ Hz), 6,80 (1 H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,58 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 10,55 (1 H, s, OH associado).

5.4.4 – PREPARAÇÃO DO 2-METIL-1,4-DIMETOXIBENZENO (26)

(CAR, 1995)

26

Em um balão de 25 mL, flambado e mantido sob atmosfera de nitrogênio, foram diluídos 1,9 mL (3,9 mmol) de butil-lítio 2 M, em 2,5 mL de THF seco. Em um segundo balão de 25 mL, também flambado e mantido sob atmosfera de nitrogênio, foram dissolvidos 0,50 g (3,6 mmol) de **24** em 3,0 mL de THF seco. À temperatura ambiente, a solução de **24** foi adicionada sobre o butil-lítio através de cânula, permanecendo a mistura sob agitação por 1,5 h. Após este período, a mistura foi resfriada a -78 °C e então, através de seringa, foram adicionados 0,91 mL (15 mmol) de iodeto de metila. Terminada a adição, o banho foi retirado e a mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. Ao final da reação hidrolisou-se a mistura com solução saturada de cloreto de amônio; o produto foi extraído com diclorometano, o extrato lavado com solução saturada de cloreto de sódio e secado com sulfato de sódio; o solvente foi evaporado. Obtiveram-se 0,50 g (3,3 mmol) de um óleo amarelo claro.

Rend. = 90 %

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,20 (3 H,s), 3,75 (3 H, s, OCH₃), 3,78 (3 H, s, OCH₃), 6,65 - 6,75 (3 H, s).

5.4.5 – PREPARAÇÃO DO 2-BROMO-5-METIL-1,4-DIMETOXIBENZENO

(27) (MCH, 1958)

27

Em um balão de 50 mL foram dissolvidos 0,40 g (2,6 mmol) de **26** em 4,0 mL de acetonitrila. Foram então adicionados, à temperatura ambiente e sob agitação magnética, 0,52 g (2,9 mmol) de NBS dissolvidos em 8,0 mL de acetonitrila. Após cerca de 1 h de reação (acompanhamento por c.c.d. (hexano/acet. etila 9:1)), a acetonitrila foi evaporada e o resíduo obtido foi tratado com tetracloreto de carbono e a succinimida foi removida por filtração. O solvente foi evaporado e o produto recristalizado em etanol/água. Obtiveram-se 0,65g (2,8 mmol) de um sólido cinza claro.

Rend. = 82 %

P. F. = 81 – 83 °C (Lit. 91 °C)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,19 (3 H, s), 3,78 (3 H, s, OCH₃), 3,84 (3 H, s, OCH₃), 6,75 (1 H, s), 7,00 (1 H, s).

5.4.6 – PREPARAÇÃO DO (-)-(SS)-2-(*p*-TOLILSULFINIL)-5-METIL-1,4-DIMETOXIBENZENO (28) (CAR, 1997c)

28

Em um balão de 50 mL, flambado, mantido sob agitação magnética a -20 °C e sob atmosfera de nitrogênio, foram diluídos 3,9 mL (4,8 mmol) de butil-lítio 1,2 M, em 12 mL de éter etílico seco. Através de cânula, adicionou-se uma solução de 1,0 g (4,4 mmol) de **27** dissolvido em 17 mL de éter etílico seco, permanecendo a mistura sob agitação durante 1 h a -20 °C. Após esse período, a mistura foi adicionada, através de cânula, sobre uma solução de 1,6 g (5,4 mmol) de (-)-*p*-toluenossulfonato de mentila, dissolvidos em 11 mL de éter etílico seco, à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. Após a adição do sulfinilante, a mistura permaneceu sob agitação por 2 h. A mistura reacional foi hidrolisada com solução saturada de cloreto de amônio, extraída com diclorometano, secada com sulfato de magnésio e o solvente foi eliminado no evaporador rotativo. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acet. etila 4,5:1), obtiveram-se 0,77 g (2,7 mmol) de um sólido incolor.

Rend. = 60 %

P. F. = 100,5 – 102 °C (Lit. 107,5 – 108,5 °C)

$[\alpha]_D^{20} = -27$ ($c = 1$, CHCl_3), (Lit. - 28, $c = 1$, CHCl_3)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,22 (3 H, s), 2,35 (3 H, s), 3,72 (3 H, s, OCH_3),
3,87 (3 H, s, OCH_3), 6,68 (1 H, s), 7,21 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,38 (1 H, s), 7,58 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz).

5.4.7 – PREPARAÇÃO DA (+)-(SS)-2-(p-TOLILSULFINIL)-5-METIL -1,4-BENZOQUINONA (3) (CAR, 1997c)

3

Em um balão de 100 mL foram dissolvidos 0,77 g (2,7 mmol) de **28** em 14 mL de acetonitrila, sob agitação magnética à temperatura ambiente. A este balão foram adicionados, de uma só vez, 5,1 g (9,3 mmol) de CAN dissolvidos em 14 mL de água destilada. A mistura reacional tornou-se imediatamente vermelha escura e assim deixou-se por mais 1 h. A acetonitrila foi evaporada e o produto foi extraído com diclorometano; o extrato foi secado com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado. Obtiveram-se 0,56 g (2,2 mmol) de um óleo alaranjado.

Rend. = 82 %

$[\alpha]_D^{20} = + 820$ ($c = 1$, CHCl_3), (Lit. $+ 822$, $c = 1$, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,06 (3 H, d, $J = 1,5$ Hz), 2,38 (3 H, s), 6,54 (1 H, q, $J = 1,8$ Hz), 7,28 (2 H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,39 (1 H, s), 7,65 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz).

5.4.8 – PREPARAÇÃO DA 2-BROMO-6-METIL-1,4-HIDROQUINONA

(30)

30

Uma solução de 1,48 g (7,35 mmol) de **29** em 75 mL de éter etílico foi tratada 2 vezes, sob agitação em funil de separação, com uma solução de 7,85 g (45 mmol) de ditionito de sódio em 75 mL de água. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio e depois concentrada. Obtiveram-se 1,2 g (5,9 mmol) de um sólido levemente amarelado.

Rend. = 82 %

P.F. = 78 – 82 °C

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,25 (3 H, s), 4,55 (1 H, s, OH), 5,18 (1 H, s, OH), 6,60 (1 H, d, J = 2,7 Hz), 6,80 (1 H, d, J = 2,7 Hz).

5.4.9 – PREPARAÇÃO DO 2-BROMO-6-METIL-1,4-DIMETOXIBENZENO

(31)

31

Em um balão de 300 mL, acoplado a um condensador de bolas, foram colocados 1,15 g (5,67 mmol) de **30** dissolvidos em 28 mL de acetona, uma suspensão de 10,5 g (75,7 mmol) de carbonato de potássio em 115 mL de acetona e 2,40 mL (25,2 mmol) de sulfato de dimetila. A mistura foi aquecida a refluxo com manta, acompanhando-se a reação por c.c.d. (hexano/acet. etila 6:1). Ao final de 12 h observou-se que a reação havia terminado. Após resfriamento da mistura, hidrolizou-se o excesso de sulfato de dimetila com 25 mL de solução de hidróxido de amônio a 25 % e neutralizou-se com ácido clorídrico 10 % até pH quase neutro; extraiu-se o produto com diclorometano, secou-se o extrato com sulfato de sódio e o solvente foi evaporado no evaporador rotativo. Após destilação a vácuo, obtiveram-se 0,88 g de um óleo incolor.

Rend. = 67 %

P. E. = 118 °C/6 mmHg

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,30 (3 H, s), 3,74 (3 H, s, OCH₃), 3,76 (3 H, s, OCH₃), 6,66 (1 H, d, *J* = 3 Hz), 6,91 (1 H, d, *J* = 3 Hz).

**5.4.10 – PREPARAÇÃO DO (-)-(SS)-2-(p-TOLILSULFINIL)-6-METIL -
1,4-DIMETOXIBENZENO (32)**

32

Seguiu-se o procedimento do item 5.4.6, partindo-se de 0,85 g (3,7 mmol) de **31** dissolvidos em 15 mL de THF seco, 3,32 mL (4,1 mmol) de solução de butil-lítio 1,2 M e 1,4 g (4,6 mmol) de (-)-*p*-toluenossulfonato de mentila. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acet. etila 4,5:1), obtiveram-se 0,46 g (1,6 mmol) de um óleo levemente amarelado.

Rend. = 45 %

$[\alpha]_D^{20} = -48$ ($c = 1$, CH_2Cl_2)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,23 (3 H, s), 2,34 (3 H, s), 3,73 (3 H, s, OCH_3), 3,81 (3 H, s, OCH_3), 6,77 (1 H, d, $J = 3,3$ Hz), 7,23 (2 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,26 (1 H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,60 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 15,7; 21,3; 55,7; 61,0; 105,6; 120,4; 125,2; 129,7; 132,8; 139,2; 141,3; 142,6; 148,3; 156,6.

Análise Elementar - Calculado : C = 66,2 %; H = 6,3 %

Encontrado: C = 65,7 %; H = 6,5 %

5.4.11 – PREPARAÇÃO DA (+)-(SS) -2-(p-TOLILSULFINIL) -6-METIL -
1,4-BENZOQUINONA (21)

21

Seguiu-se o procedimento do item 5.4.8, partindo-se de 0,45 g (1,6 mmol) de **32** dissolvidos em 7,5 mL de acetonitrila, adicionando-se sobre esta solução, 3,0 g (5,4 mmol) CAN em 7,5 mL de água. Obtiveram-se 0,31 g (1,2 mmol) de um sólido alaranjado.

Rend. = 76 %

P. F. = 91 – 93 °C

$[\alpha]_D^{20} = + 561$ ($c = 1$, CH_2Cl_2)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,99 (3 H, d, $J = 1,5$ Hz), 2,39 (3 H, s), 6,63 (1 H, m), 7,30 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,38 (1 H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,67 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 15,2; 21,4; 125,8; 130,2; 131,9; 134,2; 138,5; 142,8; 145,9; 155,2; 184,1; 185,0.

Análise Elementar - Calculado : C = 64,6 %; H = 4,7 %

Encontrado: C = 64,3 %; H = 5,2 %

**5.4.12 – PREPARAÇÃO DA (-)-(SS) -2-(p-TOLILSULFINIL) -3-CLORO-
5-METIL- 1,4-HIDROQUINONA (40)**

40

Em um balão de 25 mL, flambado, mantido sob agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio a -78 °C, foram dissolvidos 0,55 g (2,1 mmol) de **3** em 10 mL de diclorometano seco. A este balão foram adicionados 0,5 mL (4,2 mmol) de tetracloreto de titânio; a mistura permaneceu sob agitação por 2 h (acompanhamento por c.c.d. (hexano/acet. etila 3:1)). Após esse período, hidrolisou-se a mistura com solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com diclorometano, secou-se o extrato com sulfato de magnésio, e evaporou-se o solvente. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acet. etila 3:1), obtiveram-se 0,47 g (1,6 mmol) de um sólido cristalino incolor.

Rend. = 75 %

P. F. = 146 –147 °C

$[\alpha]_D^{20} = - 88$ ($c = 0,5$, CH₂Cl₂)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,23 (3 H, s), 2,40 (3 H, s), 5,18 (1 H, s, OH), 6,63 (1 H, s), 7,30 (2 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,72 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz), 10,76 (1 H, s, OH).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 16,6; 21,4; 115,0; 117,2; 120,5; 125,9; 130,2;
131,2; 139,9; 142,9; 143,2; 153,8.

Análise Elementar - Calculado : C = 56,6 %; H = 4,4 %

Encontrado: C = 56,5 %; H = 4,5 %

5.4.13 – PREPARAÇÃO DA (+)-(SS)-2-(p-TOLILSULFINIL) –3-
CLORO-5-METIL-1,4-BENZOQUINONA (39)

39

Seguiu-se o procedimento do item 5.4.2, partindo-se de 0,37 g (1,2 mmol) de **40** dissolvidos em 6,5 mL de acetonitrila, adicionando-se sobre esta solução, 2,4 g (4,4 mmol) CAN em 6,5 mL de água. Obtiveram-se 0,30 g (1,0 mmol) de um sólido vermelho escuro.

Rend. = 83 %

P. F. = 91 – 92 °C

$[\alpha]_D^{20} = + 88$ ($c = 0,98$, CH_2Cl_2)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,10 (3 H, d, $J = 1,8$ Hz), 2,40 (3 H, s), 6,60 (1 H, m), 7,52 (2 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,72 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 16,3; 21,4; 125,1; 130,1; 133,8; 138,2; 142,3; 143,5; 145,8; 146,0; 178,8; 181,2.

Análise Elementar : Associação de uma molécula do composto com meia de água

Calculado : C = 55,3 %; H = 4,0 %

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClSO}_3 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

Encontrado: C = 55,1 %; H = 3,9 %

5.5 – PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE DIELS-ALDER

5.5.1 - Procedimento para as reações de Diels-Alder

5.5.1.1 - Sem uso de catalisador (CAR, 1996)

A quinona foi dissolvida em diclorometano (10 mL/ equiv.), sob atmosfera de nitrogênio, à temperatura indicada para cada caso e sob agitação magnética. A esta solução foi adicionado o dieno (ciclopentadieno – 2 equiv.; cicloexadieno – 5 equiv.). Ao final da reação (análise por c.c.d.), o solvente foi evaporado.

5.5.1.2 - Com o uso de ZnBr_2 como catalisador (CAR, 1996)

Em um balão foram flambados 2 equiv. de ZnBr_2 . Após resfriamento o sólido foi suspenso em diclorometano e tratado com uma solução de 1 equiv. da quinona em 10 mL de diclorometano, sob atmosfera de nitrogênio e sob agitação magnética, por 1 h. À temperatura indicada para cada caso, foi adicionado o dieno (ciclopentadieno – 2 equiv.; cicloexadieno – 5 equiv.). Ao final da reação (análise por c.c.d.), hidrolisou-se a mistura, extraíu-se com diclorometano; a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e o solvente evaporado.

5.5.1.3 - Com o uso de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ como catalisador (CAR, 1996)

A quinona foi dissolvida em diclorometano (10 mL/ equiv.), sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética. Adicionaram-se, sobre esta solução 5 equiv. do catalisador mantendo-se a agitação por uma hora. Após esse período, o dieno foi adicionado (ciclopentadieno – 2 equiv.; cicloexadieno – 5 equiv.). Ao final da reação (análise por c.c.d.), hidrolisou-se a mistura e extraíu-se com diclorometano; a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e o solvente evaporado.

5.5.2 – REAÇÃO ENTRE A QUINONA **3** E 1,3-CICLOEXADIENO

33

Seguiu-se o procedimento do ítem 5.5.1.2, a partir da quinona **3** (0,030 g; 0,12 mmol), à temperatura ambiente. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acet. etila 20:1), foram obtidos 0,005 g (0,03 mmol) de **33**, como um óleo amarelo claro.

Rend. = 22 %

$[\alpha]_D^{20} = +22$ ($c = 0,5$, CH₂Cl₂)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (2 H, m), 1,48 (2 H, m), 2,03 (3 H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,30 – 4,40 (2 H, m), 6,37 – 6,40 (2 H, m), 6,44 (1 H, q, $J = 1,5$ Hz).

5.5.3 – REAÇÃO ENTRE A QUINONA **21** E 1,3-CICLOEXADIENO

33

Seguiu-se o procedimento do item 5.5.1.1, a partir da quinona **21** (0,030 g; 0,12 mmol), à temperatura ambiente. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acet. etila 20:1), foram obtidos 0,006 g (0,03 mmol) de **33**, como um óleo amarelo claro.

Rend. = 26 %

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 38$ ($c = 0,35$, CH₂Cl₂)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) idêntico ao obtido no item 5.5.2.

5.5.4 – REAÇÃO ENTRE A QUINONA **3** E 1,3-CICLOEXADIENO

33

Seguiu-se o procedimento do item 5.5.1.1, a partir da quinona **3** (0,030 g; 0,12 mmol), à temperatura ambiente. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acet. etila 20:1), foram obtidos 0,008 g (0,04 mmol) de **33**, como um óleo amarelo claro.

Rend. = 35 %

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5$ ($c = 0,7$, CH₂Cl₂)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) idêntico ao obtido no item 5.5.2.

5.5.5 – REAÇÃO ENTRE A QUINONA **3** E 1,3-CICLOEXADIENO

33

Seguiu-se o procedimento do item 5.5.1.3, a partir da quinona **3** (0,030 g; 0,12 mmol), à temperatura ambiente. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acet. etila 20:1), foram obtidos 0,008 g (0,04 mmol) de **33**, como um óleo amarelo claro.

Rend. = 35 %

$[\alpha]_D^{20} = -10$ ($c = 0,8$, CH₂Cl₂)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) idêntico ao obtido no item 5.5.2.

5.5.6 - REAÇÃO ENTRE A BENZOQUINONA **3 E O
CICLOPENTADIENO (CAR, 1999)**

Seguiu-se o procedimento do item 5.5.1.1, a partir da quinona **3** (0,030 g; 0,12 mmol), à temperatura ambiente. Foram obtidos 0,038 g (0,12 mmol) de **37**, como um óleo amarelo claro, que não pôde ser purificado por cromatografia em coluna devido à decomposição do produto.

Rend. = 100 %

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (1 H, da, $J = 9$ Hz), 1,57 (3 H, d, $J = 1,2$ Hz), 2,28 (1 H, da, $J = 9$ Hz), 2,34 (3 H, s), 3,52 (1 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,79 (1 H, m), 5,94 (1 H, q, $J = 1,2$ Hz), 6,17 (2 H, m), 7,21 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,33 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz).

5.5.7 - REAÇÃO ENTRE A BENZOQUINONA **21** E O
CICLOPENTADIENO

38

Seguiu-se o procedimento do item 5.5.1.1, a partir da quinona **21** (0,030 g; 0,12 mmol), à temperatura ambiente. Foram obtidos 0,038 g (0,12 mmol) de **38**, como um óleo amarelo claro, que não pôde ser purificado por cromatografia em coluna devido à decomposição do produto.

Rend. = 100 %

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (1 H, da, $J = 9$ Hz), 1,57 (3 H, d, $J = 1,2$ Hz), 2,27 (1 H, da, $J = 8,7$ Hz), 2,35 (3 H, s), 3,51 (1 H, m), 3,76 (1 H, d, $J = 3,9$ Hz), 3,82 (1 H, m), 5,98 (1 H, q, $J = 1,2$ Hz), 6,16 (2 H, m), 7,19 (2 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,32 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz).

5.5.8 - REAÇÃO ENTRE A BENZOQUINONA **39** E O
CICLOPENTADIENO

41

Seguiu-se o procedimento do item 5.5.1.1, a partir da quinona **39** (0,030 g; 0,10 mmol), à temperatura ambiente. Foram obtidos 0,036 g (0,10 mmol) de **41**, como um óleo alaranjado, que não pôde ser purificado por cromatografia em coluna devido à decomposição do produto.

Rend. = 100 %

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,76 (3 H, d, *J*= 1,5 Hz), 1,94 (1 H, m), 2,40 (3 H, s), 2,62 (1 H, m), 3,74 (1 H, m), 4,07 (1 H, m), 5,71 (1 H, q, *J*= 1,5 Hz), 6,11 (1 H, m); 6,26 (1 H, m); 7,28 (2 H, d, *J*= 8,4 Hz), 7,71 (2 H, d, *J*= 8,4 Hz)

5.5.9 - REAÇÃO ENTRE A BENZOQUINONA **39** E O
CICLOEXADIENO

Seguiu-se o procedimento do item 5.5.1.1, a partir da quinona **39** (0,030 g; 0,10 mmol), à temperatura ambiente. Após separação por cromatografia *flash* (hexano/acet. etila 3:1), foram obtidos 0,022 g (0,07 mmol) de **40**, como um sólido branco.

Rend. = 75 %

P. F. = 146 –147 °C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) idêntico ao obtido no item 5.4.12.

5.5.10 – TENTATIVA DE DESSULFURIZAÇÃO DO ADUTO 37
UTILIZANDO HIDRETO DE TRIBUTILESTANHO (BRM, 1994)

Uma mistura de 0,078g (0,24 mmol) de **37**, 0,0015 g de AIBN e 0,074 mL (0,27 mmol) de hidreto de tributilestano em 2,0 mL de benzeno seco foi refluxada em banho de óleo de silicone até o consumo de todo o aduto. A mistura reacional foi hidrolisada, extraída com diclorometano, secada com sulfato de magnésio e concentrada no evaporador rotativo.

**5.5.11- PREPARAÇÃO DO 4-METILTRICICLO[6.2.2.0^{2,7}]DODECA-
2,4,9-TRIENO-3,6-DIONA (33)**

i) REAÇÃO ENTRE BENZOQUINONA 34 E 1,3-CICLOEXADIENO
(MEH, 1987)

35

Seguiu-se o procedimento 5.5.1.1, a partir de **34** (0,40 g; 3,3 mmol) e benzeno como solvente. A reação foi efetuada sob refluxo por 8 horas. Obtiveram-se 0,66 g (3,3 mmol) de **35** na forma de um óleo marrom claro.

Rend. = 100 %

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (2 H, m); 1,70 (2 H, m); 1,94 (3 H, d, *J*= 1,5 Hz), 2,97 (2 H, s), 3,20 (2 H, s), 6,20 (2 H, m), 6,55 (1 H, q, *J*= 1,5 Hz).

ii) AROMATIZAÇÃO SEGUIDA DE OXIDAÇÃO DO ADUTO 35

33

Em um balão de 200 mL, uma mistura de 0,5 g (2,5 mmol) de **35** em 40 mL de THF e 3,45 g (25,0 mmol) de carbonato de potássio em 40 mL água, foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Após esse período, a mistura reacional foi neutralizada com ácido clorídrico 10 % e concentrada a vácuo. O composto aromático foi extraído com éter etílico, e o extrato foi secado com sulfato de magnésio, removendo-se o solvente no evaporador rotativo. Obtiveram-se 0,40 g (2,0 mmol; 80 %) de **36**, um óleo incolor. Esse foi imediatamente oxidado, conforme procedimento do item 5.4.2, utilizando-se 10 mL de acetonitrila e 3,8 g (7,0 mmol) de CAN em 10 mL de água. Obtiveram-se 0,36 g (1,8 mmol) de **33** na forma de um óleo amarelo claro.

Rend. = 90 %

I. V. (cm⁻¹; KBr): 1650 (ν C=O)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (2 H, m), 1,48 (2 H, m), 2,03 (3 H, d, *J*= 1,8 Hz), 4,30 – 4,40 (2 H, m), 6,37 – 6,40 (2 H, m), 6,44 (1 H, q, *J*= 1,5 Hz).

Análise Elementar - Calculado : C = 78,0 %; H = 6,1 %

Encontrado: C = 77,3 %; H = 6,4 %

6. ESPECTROS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ◆ Alonso, I.; Carretero, J. C.; Garcia Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3231.
- ◆ Alonso, I.; Carretero, J. C.; Garcia Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1499.
- ◆ Arai, Y.; Kuwayama, S.; Takeuchi, Y.; Koizumi, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6205.
- ◆ Avenati, M.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1279.
- ◆ Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 1339.
- ◆ Ayanoglu, E.; Gebreyesus, T.; Beechan, C. M.; Djerassi, C.; Kaisin, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1671.
- ◆ Ayanoglu, E.; Gebreyesus, T.; Beechan, C. M.; Djerassi, C. *Tetrahedron* **1979**, 35, 1035.
- ◆ Beilstein, 6 (2), 843.
- ◆ Beilstein, 6 (1), 640.
- ◆ Blechert, S. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1980**, 28, 167.
- ◆ Brieger, G.; Bennett, J. N. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 63.
- ◆ Brimble, M. A.; Ireland, E. *J. Chem Perkin Trans. I* **1994**, 3109.
- ◆ Brown, F. K.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1971.
- ◆ Bruce, J. M.; Williams, P. L. *J. Chem Perkin Trans. I* **1992**, 2877.
- ◆ Burnell, D. J.; Valenta, Z. *Can. J. Chem.* **1991**, 69, 179.
- ◆ Bussche-Hunnefeld, J. L. v. d.; Seebach, D.; *Tetrahedron*, **1992**, 48(27), 5719-30.
- ◆ Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 9, 1257.
- ◆ Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Urbano, A.; Mata, J. M. *Tetrahedron: Symposia in Print* **1991**, 47, 605.

- ◆ Carreño, M. C; Garcia Ruano, J. L.; Urbano, A. a- *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6870.
- ◆ Carreño, M. C; Garcia Ruano, J. L.; Urbano, A. b- *Synthesis* **1992**, 651.
- ◆ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. C.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(52), 9759.
- ◆ Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717.
- ◆ Carreño, M. C; Garcia Ruano, J. L.; Toledo, M. A.; Urbano, A.; Remor, C. Z.; Stefani, V. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 503.
- ◆ Carreño, M. C; Fischer, J.; Urbano, A. a- *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1621.
- ◆ Carreño, M. C; Garcia Ruano, J. L.; Urbano, A.; López-Solera, M. I. b- *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 976.
- ◆ Carreño, M. C; Garcia Ruano, J. L.; Urbano, A.; Toledo, A. c- *Tetrahedron Asymmetry.* **1997**, 8 (6), 913.
- ◆ Carreño, M. C; Di Vitta, C.; Urbano, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8320.
- ◆ Carreño, M. C. *Tetrahedron Asymetry* **1999**, 10, 4357.
- ◆ Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 8, Pergamon Press, **1990**.
- ◆ Cativiela, C.; Figueras, F.; Garcia, J. L.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Royo, A. J. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, 4, 621.
- ◆ Chaplin, J. H.; Edwards, A. J.; Flynn, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1842.
- ◆ Corey, E. J.; Sarshar, S.; Lee, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12089.
- ◆ Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 25, 2317.
- ◆ Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41(10), 1651.
- ◆ Coxon, J. M.; Fong, S. T.; McDonald, D. Q.; Steel, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 163.

- ◆ Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
- ◆ Dommin, N. A.; Beletskaya, A. S. *Chemical Abstracts* **1955**, 49, 11572h.
- ◆ Evans, D. A., Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1238.
- ◆ Feringa, B. L.; De Jong, J. C. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1127.
- ◆ Feringa, B. L.; De Jong, J. C.; Jansen, J. F. G. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3047.
- ◆ Feringa, B. L.; De Jong, J. C.; Van Bolhuis, F. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 1247.
- ◆ Fieser, L. F.; Fieser, M.; *Reagents for Organic Synthesis*, **1972**, 3, 128-9.
- ◆ Forman, M. A.; Dailey, W. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1501.
- ◆ Fotiadu, F.; Michel, F.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4863.
- ◆ Garcia Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Carretero, J. C.; Martin Cabrejas, L. M.; Urbano, A. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 925.
- ◆ Gleiter, R.; Paquette, L. A. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 328.
- ◆ Grennberg, H.; Gogoll, A.; Backvall, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5808.
- ◆ Helmchen, G.; Karge, R.; Weetman, J. a- *Modern Synthetic Methods*; Sheffold, R., Ed. Springer-Verlag: New York, **1986**, Vol. 4, p. 26. b- *Modern Synthetic Methods*; Sheffold, R., Ed. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, **1986**, Vol. 4, p. 261.
- ◆ Hine, J.; Brown, J. A.; Zalkow, L. H., Gardner, W. E.; Hine, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 597.
- ◆ Houk, K. N.; Li, Y.; Evanseck, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 682.
- ◆ Iddles, H. A.; Miller, W. H.; Powers, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 71.
- ◆ Ishida, M.; Beniya, Y.; Inagaki, S.; Kato, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8980.
- ◆ Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1561.
- ◆ Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007.
- ◆ Kahn, S. D.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 663.

- ◆ Kimura, K.; Murata, K.; Otsuka, K.; Ishizaka, T.; Haratake, M.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4461.
- ◆ Kunz, H.; Muller, B.; Schanzenbach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 267.
- ◆ Li, H.; Le Noble, W. J. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, 115, 199.
- ◆ Lutomski, K.; Meyers, A. I. *Asymmetric Synthesis*. Morrison, J. D., Ed. Academic Press: New York, **1984**, Vol. 3, p.217.
- ◆ Macaulay, J. B.; Fallis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1136.
- ◆ Matsunage, H.; Kimura, K.; Ishizaka, T.; Haratake, M.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7715.
- ◆ McLean, S.; Haynes, P. *Tetrahedron* **1965**, 21, 2313.
- ◆ McHale, D.; Mammalis, P.; Green, J.; Marcinkiewicz, S. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1600.
- ◆ Mehta, G.; Reddy, V. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1981**, 756.
- ◆ Mehta, G.; Reddy, D. S.; Murty, A. N. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 824.
- ◆ Mehta, G.; Reddy, D. S.; Murty, A. N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (13), 1467.
- ◆ Mehta, G.; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 671.
- ◆ Mikami, K.; Motoyama, Y.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2812.
- ◆ Mironov, V. A.; Sobolev, E. V.; Elizarova, A. N. *Tetrahedron* **1963**, 19, 1939.
- ◆ Mislow, K.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3319.
- ◆ Mulzer, J.; Altenbach, H. J.; Braun, M.; Krohn, K.; Ressig, H. *Organic Synthesis Highlights*; VCR Verlag-Sgesellschaft: Weinheim, **1991**, p. 54.
- ◆ Noller, C. R.; *Org. Synth. Coll.*, **1943**, 2, 184.
- ◆ Nougier, R.; Gras, J. L.; Giraud, B.; Ceimprich, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5529.
- ◆ Nozoe, S.; Furakawa, J.; Sankawa, U.; Shibata, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 195.
- ◆ O'Brien, D. F.; Gates, J. W. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2593.

- ◆ Ogata, Y.; Sawaki, Y.; Isono, M. *Tetrahedron* **1969**, 25, 2715.
- ◆ Onishchenko, A. S.; *Diene Synthesis*. Israel Program for Scientific Translations, Jerusalem, **1964**.
- ◆ Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 10.
- ◆ Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 876.
- ◆ Oppolzer, W.; Wills, M.; M. J.; Signer, M.; Blagg, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5015.
- ◆ Oppolzer, W. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Ed. Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 5, p. 352.
- ◆ Oppolzer, W.; Seletsky, B. M.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3509.
- ◆ Paquette, L. A. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed. Academic Press: New York, **1983**, Vol. 3B, p. 455.
- ◆ Paquette, L. A.; Branan, B. M.; Rogers, R. D.; Bond, A. H.; Lange, H.; Gleiter, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5992.
- ◆ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Butterworth-Heinemann, 4^a ed., **1996**.
- ◆ Petrier, C.; Barbosa, J. C. de S.; Dupuy, C.; Luche, J. L.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5761-65.
- ◆ Petrzilka, M.; Grayson, J. I. *Synthesis* **1981**, 753.
- ◆ Posner, G. H. *Asymmetry Synthesis*; Morrison, J. D. Ed. Academic: New York, **1983**, Vol. 2, p. 225.
- ◆ Posner, G. H. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 72.
- ◆ Posner, G. H. *The Chemistry of Sulfoxes and Sulfoxides*; Patai, S; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M., Eds. John Wiley & Sons: New York, **1988**, Cap. 16, p. 823.
- ◆ Roush, W.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3380.

- ◆ Sauer, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 211.
- ◆ Sauer, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 16.
- ◆ Smith, L. M.; Byers, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 612.
- ◆ Snell, J. M.; Weissberger, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 450.
- ◆ Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.
- ◆ Solladié, G.; Carreño, M. C. *Organosulphur Chemistry Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed. Academic Press: New York, **1995**, Cap. 1, p. 1-47.
- ◆ Synder, H. R.; Brooks, L. A. *Organic Synthesis Coll.* **1943**, 2, 171.
- ◆ Toledo, M. A. *Tesis Doctoral*. Universidad Autónoma de Madrid, **1998**.
- ◆ Tsuji, T.; Ohkita, M.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 997.
- ◆ Urbano, A. *Tesis Doctoral*. Universidad Autónoma de Madrid, **1991**.
- ◆ Vogel, A I. *A text book of pratical organic chemistry* **1956**, 3^a ed., 745.
- ◆ Xidos, J. D.; Poirier, R.A.; Pye, C. C.; Burnell, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 105.
- ◆ Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6133.
- ◆ Waldmann, H.; Drager, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4227.
- ◆ Watson, W. H. *Stereochemistry and Reactivity of Systems Containing π Electrons*; Verlag Chemie International: Deerfield Beach, FL, **1983**.
- ◆ Wen-Sheng, C.; Turro, N. J.; Srivastava, S.; Li, H.; Le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7822.
- ◆ Winterfeldt, E.; *Chem. Rev.* **1993**, 93, 827.
- ◆ Wollweber, H.; Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4th Edn., E. Muller, Ed., Vol. 5/1c, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1970**, p. 977.
- ◆ Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1445