UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

**Estudos Visando à Síntese Assimétrica de Indanos
Através de Reações de Contração de Anel Promovidas
por Tálíio(III)**

Marcus Vinicius Craveiro

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: *Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Jr.*

SÃO PAULO - SP
2004

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

C898e Craveiro, Marcus Vinicius
Estudos visando à síntese assimétrica de indanos através de
reações de contração de anel promovidas por tálio (III) /
Marcus Vinicius Craveiro. -- São Paulo, 2005.
120p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade
de São Paulo. Departamento de Química Fundamental
Orientador: Silva Junior, Luiz Fernando da

1. Síntese : Química orgânica 2. Oxidação : Química orgânica
I. T. II Silva Junior, Luiz Fernando da, orientador.

547.2 CDD

“Estudos visando à síntese assimétrica de indanos através de reações de contração de anel promovidas por tálio(III)”

MARCUS VINICIUS CRAVEIRO

Dissertação de Mestrado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química – Área: Química Orgânica.

Aprovado (a) por:

Prof. Dr. LUIZ FERNANDO DA SILVA JUNIOR
IQ – USP
(Orientador e Presidente)

Prof. Dr. MASSUO JORGE KATO
IQ – USP

Prof. Dr. FERNANDO ANTONIO SANTOS COELHO
IQ – UNICAMP

SÃO PAULO
29 DE JULHO DE 2004

A minha pequena grande família: Wilson, Cleide e Tatiane com imenso amor...

Sem a força e o apoio incondicional por vocês dados,

não chegaria até aqui

Obrigado

À Grazi pelo amor, paciência e incentivo...

Por estar sempre presente com o belo sorriso que me conquistou...

Por todo amor...

Te amo ;)

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luiz F. S. Jr pela confiança depositada no decorrer deste trabalho, pelo exemplo de profissionalismo e pela paciência.

À Profª Drª Helena M. C. Ferraz pela receptividade desde o primeiro instante. Pelos conselhos e palpites sempre muito bem vindos.

Aos amigos do grupo, que do riso aos lamentos, sempre estiveram dispostos a aconselhar e ajudar... como uma família faz! Obrigado Andréa, Bombom, Claudinha, Carla, Érika, Fabiana, Fernanda A., Karina, Myrian, Pedro, Raquel, Samir e Tiago.

Ao Joaquim por tornar o ambiente do laboratório mais descontraído e pela ótima convivência.

À Dona Rosa, pela assistência nos bastidores do laboratório sempre muito importante.

Ao Dr. Leandro H. Andrade pelos conselhos e dicas nas reações enzimáticas e também pelas análises de CG-quiral.

Ao Sandro e a minha avó Maria, que estão sempre dispostos a uma farra. Quantos churrascos de comemoração aos acontecimentos deste mestrado fizemos Agora, mais um motivo pra comemorar

A minha família "in law" Pércio, Cida, Natália e Marina pelos momentos alegres e pelo carinhoso acolhimento.

Ao Luiz Sidney e a Lúcia, que junto comigo formam meu lar paulistano, pelo ótimo convívio e amizade.

Aos amigos(as) de São Carlos: Paulo, Lúcio, Ana Cláudia, Geoffrey, Jaine, Juliana, Priscila, Churrasco e Máster que com muita saudade me recordo.

Aos amigos do "lab-ao-lado" (comassetos) pela amizade e diversas ajudas em análises e reagentes.

Ao grupo do Prof. Paulo Olivato (IQ-USP) pelas análises no infravermelho.

À Profª Liliana pelas medidas de $[\alpha]_D$.

À FAPESP e à CAPES pelo apoio financeiro.

ÍNDICE

Resumo	i
Abstract	ii
1. Introdução	1
1.1. Síntese de Indanos Oticamente Ativos	2
1.1.1. Considerações Gerais Sobre Indanos	2
1.1.2. Indanos Oticamente Ativos e Atividade Biológica	3
1.1.3. Preparação de Indanos Oticamente Ativos	9
1.1.3.1. Indanos Oticamente Ativos Por Catálise Enzimática	9
1.1.3.2. Indanos Oticamente Ativos Por Catálise Metálica	11
1.2. Reações de contração de anel de 3-Alquenóis Promovidas por Tálcio(III)	16
2. Objetivo	21
3. Resultados e Discussão	23
3.1. Preparação e Caracterização dos Sais de Tálcio(III)	24
3.1.1. Preparação do (S)-(-)-triacetoxipropionato de Tálcio (TTAP)	24
3.1.1.a Preparação do Ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico	24
3.1.1.b Preparação do Triacetoxipropionato de Tálcio (TTAP)	25
3.1.2. Caracterização do TTAP	26
3.1.3. Preparação do Tripropionato de Tálcio (TTP)	30
3.2. Reações do 3-Alquenol 15 com Tálcio(III)	34
3.3. Resolução Enzimática de Indanos	57
3.3.1. Considerações Gerais	57
3.3.2. Tentativas de Resolução do Ceto-álcool 16	58
4. Conclusão	63
5. Parte Experimental	65
6. Espectros de RMN	81
7. Referências	118
Currículo Vitae	121

RESUMO

Esta dissertação apresenta estudos visando à síntese de indanos opticamente ativos, através da contração de anel de 3-alquenóis promovida por tálio(III).

Dois novos sais de tálio(III) foram preparados – o (S)-(-)-triacetoxipropionato de tálio (TTAP) e o tripropionato de tálio (TTP) – a partir do triacetato de tálio (TTA) e dos ácidos (S)-(-)-2-acetoxipropiônico e propiônico, respectivamente.

A ciclização do isopulegol foi realizada com TTAP e com TTP, em rendimentos similares aos obtidos com TTA e com trinitrato de tálio (TTN).

O rearranjo oxidativo do 2-(3,4-diidronaftalen-1-il)-etanol, que é um 3-alquenol, também pôde ser efetuado com o TTAP e com o TTP, embora rendimentos inferiores aos obtidos com TTN, com TTA, ou com trifluoroacetato de tálio (TTFA) tenham sido alcançados. Nestas contrações de anel, fica evidente que a ordem de reatividade segue a força elétron atraente dos ânions ligados ao tálio. Além disso, as melhores condições reacionais obtidas foram as que utilizam como solvente uma mistura de água e do ácido correspondente ao ligante do sal de tálio(III). Finalmente, na reação de contração de anel com o sal de tálio(III) quiral TTAP, o produto de contração de anel foi obtido como uma mistura racêmica.

Os testes preliminares de resolução enzimática do 3-hidroxi-1-indan-1-il-propan-1-ona realizados com lipases mostraram-se promissores, abrindo novas perspectivas para a obtenção de indanos opticamente ativos com bom excesso enantiomérico.

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

ABSTRACT

This dissertation presents a study toward the synthesis of optically active indans by the thallium(III) promoted ring contraction of 3-alkenols.

Two new thallium(III) salts were prepared – thallium (S)-(-)-triacetoxypionate (TTAP) and thallium tripropionate (TTP) – from thallium triacetate (TTA) and (S)-(-)-2-acetoxypionic acid and propionic acid, respectively.

The cyclization of isopulegol was performed using TTAP or TTP. The isolated yields for these reactions are similar to that obtained with TTA or with thallium trinitrate (TTN)

The oxidative rearrangement of the 2-(3,4-dihydro-naphthalen-1-yl)-ethanol, which is a 3-alkenol, could also be performed by TTAP or by TTP, although the isolated yields were lower from that in a similar reaction with TTN, TTA or thallium trifluoroacetate (TTFA). In these ring contractions, the reactivity clearly depends on the electron-withdrawing ability of the anion bonded to the thallium atom. In addition, the best reaction conditions are those where the solvent is a mixture of H₂O and the acid corresponding to the ligand of the thallium(III) salt. Finally, in the reaction using the chiral non-racemic TTAP, the ring contraction product was obtained as a racemic mixture.

The preliminary results on the enzymatic resolution of 3-hydroxy-1-indan-1-yl-propan-1-one using lipases show that optically active indan might be obtained in good e.e. using this approach.

INTRODUÇÃO

1. Introdução

Na primeira parte da introdução serão discutidos exemplos selecionados de trabalhos recentes que ilustram alguns aspectos da estrutura, das propriedades biológicas e da síntese de indanos oticamente ativos. Na segunda parte serão descritos os trabalhos relacionados a reações de contração de anel de 3-alquenóis promovida por tálio(III).

1.1. Síntese de Indanos Oticamente Ativos

1.1.1. Considerações Gerais sobre Indanos

A unidade indânica consiste de um benzeno fundido a um anel ciclopentânico, podendo conter substituintes tanto no anel aromático quanto no alifático (Figura 1). A rigidez e a planaridade são características importantes deste esqueleto, que está presente em diversas moléculas com atividade biológica de interesse, incluindo fármacos em comercialização, como o Crixivan[®] um inibidor da HIV-protease¹ e o Aricept[®] utilizado no tratamento do mal de Alzheimer² (Figura 2).

Figura 1. Estrutura do esqueleto indânico

Crixivan[®] (Merck)

Aricept[®] (Pfizer)

Figura 2. Exemplos de Indanos em fármacos comerciais

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

Indanos oticamente ativos encontram-se como parte estrutural de diversas moléculas de interesse farmacológico. Alguns exemplos são citados a seguir.

1.1.2. Indanos Oticamente Ativos e Atividade Biológica

No contexto de indanos, diversas moléculas com atividades das mais variadas podem ser citadas. Na Figura 2 foi mostrado o Crixivan[®] (Merck) que possui em sua estrutura a unidade *cis*-1-amino-2-indanol, o qual é disponível comercialmente (Figura 3). Esta unidade estrutural é encontrada em diversas outras moléculas com atividade biológica, algumas delas disponíveis comercialmente. Um exemplo é um inibidor potente e seletivo da agrecanase, que foi sintetizado por Yao e colaboradores³. A agrecanase é uma enzima que cliva a proteína agrecano, cujos fragmentos são encontrados nos líquidos extracelulares das juntas de pessoas com processo inflamatório degenerativo, tal como artrite e artrose. Tal clivagem é tida como um dos primeiros eventos dessas degenerações. Portanto, existe interesse no desenvolvimento de um inibidor para a agrecanase na prevenção deste processo. Neste estudo prepararam-se diversos compostos com a unidade 1-amino-2-indanol, bem como com diferentes substituintes em posição β à carbonila, sendo que o composto **1** mostrou-se com a melhor resposta (Figura 4). A estereoquímica da unidade 1-amino-2-indanol é importante, já que o composto **1**, que possui a unidade *cis*-(1*S*)-(2*R*)-1-amino-2-indanol, é ativa na inibição da agrecanase, enquanto que o composto **2**, que contém o grupo *cis*-(1*R*)-(2*S*)-indanol, não é ativo³.

Figura 3. Estrutura do 1-amino-2-indanol

Figura 4. Inibidores da enzima agrecanase

A preparação destes compostos não fez uso de uma etapa assimétrica específica para gerar a unidade 1-amino-2-indanol. Houve uma condensação do ácido 3-(3-benziloxifenil)-propiónico **3** com o 1-amino-2-indanol, já com os centros estereogênicos definidos. Esta inserção foi realizada com BOP, o qual é um auxiliar para a formação de ligações peptídicas (Esquema 1).

Esquema 1

Bop: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio

A melatonina age na modulação cardíaca e nos ritmos sazonais do organismo, como o sono, por exemplo. Uma série de agonistas para receptores de melatonina, foi sintetizada por Fukatsu e colaboradores⁴. Por serem agonistas sua estrutura é similar à da melatonina sendo que

estudos anteriores^{5,6} mostraram que o anel pirrólico da melatonina não era essencial para a interação com o receptor. Porém, o grupo amida na cadeia lateral e o grupo metóxi no anel benzênico são importantes. Além disso, constatou-se que há variações na atividade biológica ao mudar o tamanho do anel alifático. Os exemplos contendo o esqueleto indânico ($n = 1$) são os mais ativos quando comparados com os exemplos que possuem anéis de seis e sete membros. A relação configuração absoluta/atividade biológica foi investigada, sendo verificada maior atividade para os enantiômeros *S* em todos os exemplos estudados (Figura 5).

Figura 5. Melatonina e seus agonistas modificados

Para obter os dois enantiômeros, os autores partiram da indanona substituída e chegaram em compostos com a dupla ligação *E/Z* exocíclica. Estes compostos sofreram hidrogenação e o produto racêmico foi resolvido por CLAE. Porém, em maior escala, os compostos com dupla *E/Z* exocíclica foram inicialmente separados por cromatografia e submetidos a uma hidrogenação assimétrica, utilizando um complexo de rutênio. Nestas condições, o composto contendo a dupla *E* gera o enantiômero *S*, enquanto que o composto contendo a dupla *Z* gera o enantiômero *R* (Esquema 2).

Esquema 2

Em outro estudo, Ksander e colaboradores⁷ prepararam e testaram derivados de diaminoindanos, como inibidores da proteína de transferência de triglicerídeos microsossomais (MTP). Esta proteína acelera a transferência de triglicerídeos, de ésteres de colesterol e de fosfolípidios das membranas do retículo endoplasmático de certas células (hepatócitos e enterócitos) para lipoproteínas do retículo endoplasmático rugoso. A inibição da MTP e a conseqüente redução da ação das lipoproteínas reduzem os níveis de triglicerídios e de colesterol no plasma sanguíneo. Resultados *in vitro* e *in vivo* mostraram que os carbamatos ($R_4 = \text{CO}_2\text{Me}$) de configuração *R* são mais ativos que os de configuração *S*. Para os enantiômeros dos derivados de tienil-sulfonamida e de fenil-sulfonamidas em R_4 , há uma inversão neste padrão, pois o enantiômero *S* possui maior atividade. A obtenção dos enantiômeros é citada por meio de duas rotas. Uma por uma acilação de Friedel-Crafts intramolecular dos enantiômeros da fenilalanina, cujas condições não são citadas, e outra por uma resolução de um sal do 5-bromo-2-aminoindano pela reação de troca aniônica utilizando o ácido (*S*)-(+)-10-canforsulfônico (Esquema 3).

Esquema 3

Doenças vasculares têm motivado diversos grupos de pesquisa no estudo da vasoconstrição e da vasodilatação sanguínea. Alguns peptídeos agem modulando as funções fisiológicas. A angiotensina (All) e a endotelina (ET-1) atuam como vasoconstritores. Na direção oposta, participam a bradiquinina (Bk) e o peptídeo natriurético atrial (ANP), que atuam como vasodilatadores. Portanto, inibir as peptidases geradoras de All e ET-1 e ativar as geradoras da Bk do ANP é de grande importância no controle das disfunções de pressão sanguínea. Inguibert *et al.*⁸ prepararam o composto **4**, o qual possui a atividade desejada (Esquema 4). Sua preparação é feita com material de partida contendo o esqueleto indânico substituído racêmico. Após diversas transformações, seus quatro estereoisômeros foram separados por CLAE e suas configurações atribuídas por comparação com dados anteriores⁹. Separadamente, os estereoisômeros sofreram acoplamento com o aminoácido triptofano para gerar o terceiro centro estereogênico. Todos os produtos foram testados *in vitro*, sendo que a ordem decrescente de atividade foi a seguinte: 2S,3R; 2S,3S; 2R,3R e 2R,3S.

Esquema 4

A (+)-(1*R*,3*S*)-indatralina é uma droga sintética utilizada no tratamento de dependentes de drogas de abuso, como a cocaína^{10,11}. Estudos em macacos mostraram que a indatralina reduz a auto-administração de cocaína¹². Além disso, o enantiômero (+)-(1*R*,3*S*) mostrou-se 20 vezes mais potente que o enantiômero (-)-(1*S*,3*R*)¹³. A única síntese assimétrica da indatralina foi realizada por Davies e colaboradores¹⁴. A formação do centro assimétrico foi feita através de uma reação de inserção promovida por um complexo de ródio entre o (3,4-diclorofenil)-diazoacetato **5** e o 1,4-cicloexadieno. A construção do indano foi realizada por uma acilação de Friedel-Crafts intramolecular (Esquema 5).

Esquema 5

1.1.3. Preparação de Indanos Oticamente Ativos

Catalisadores enzimáticos ou metálicos são uma poderosa ferramenta nas transformações de grupos funcionais que geram produtos enantiomericamente puros. Nos próximos parágrafos, serão discutidos alguns exemplos de síntese de indanos, utilizando a idéia acima.

1.1.3.1. Indanos Oticamente Ativos por Catálise Enzimática

A acetilação enzimática da ($\pm$)-3-hidroxi-1-indanona foi estudada por Joly e Nair¹⁵ mostrando-se de baixa eficiência para duas das três enzimas utilizadas (Esquema 6). A enzima *Porcine pancreatic lipase* (PPL) não produziu a transformação desejada. Nas mesmas condições a *Amano PS* e a *Candida cylindracea* lipase (CCL) produziram o álcool desejado, sendo a primeira com maior eficiência.

Esquema 6

A síntese enantiosseletiva da unidade *cis*-1-amino-2-indanol, cuja estrutura foi citada anteriormente (vide Figura 3, pg 3) é de grande utilidade. Nakano *et al.* realizaram uma acetilação enzimática do ($\pm$)-*cis*-1,2-indanodiol usando lipase PS em diferentes solventes¹⁶, resultando nos monoacetatos **6** e **7** enantiomericamente puros. Cada um destes monoacetatos foi submetido à reação de Ritter, seguida de hidrólise da amida gerada, levando, assim, aos dois enantiômeros do 1-amino-2-indanol (Esquema 7).

Esquema 7

Conceição *et al.*¹⁷ estudaram a redução assimétrica da 1,2-indanodiona para a obtenção do (1*S*,2*R*)-1,2-indanodiol. Submetendo-se este produto à reação de Ritter, o 1-amino-2-indanol também pôde ser formado. A redução enzimática foi realizada com o microorganismo *Trichosporon cutaneum* CCT 1903, obtendo-se somente o *cis*-diol enantiomericamente puro (>99% e.e.). É sugerida a formação racêmica da benzoína por uma redutase não seletiva. Os dois enantiômeros deste composto estariam em equilíbrio, que seria deslocado pelo consumo do enantiômero R, através da ação de uma segunda redutase (Esquema 8).

Esquema 8

BIBLIOTECA
 INSTITUTO DE QUÍMICA
 Universidade de São Paulo

Tarui e colaboradores¹⁸ fizeram a resolução enzimática de um derivado indânico, que é um intermediário da síntese de um agonista do receptor da melatonina (Figura 5, pg 3). O melhor resultado deste estudo foi obtido utilizando a bactéria *Bacillus* sp. SUI-12, que forneceu o produto desejado com excesso enantiomérico maior que 95% (Esquema 9).

Esquema 9

1.1.3.2. Indanos Oticamente Ativos por Catálise Metálica

Catalisadores metálicos são geralmente complexos de metais de transição podendo ter ligantes quirais ou não. Nishibayashi e colaboradores¹⁹ realizaram uma resolução oxidativa de álcoois racêmicos catalisada por complexos de rutênio quirais. Uma mistura racêmica do 1-indanol foi submetida à reação de transferência de hidrogênio, utilizando-se um complexo de rutênio em quantidades catalíticas e isopropóxido de sódio. Nestas condições a oxidação do (*R*)-1-indanol é 15 vezes mais rápida que a do enantiômero *S*, permitindo a obtenção do (*S*)-1-indanol, com excesso enantiomérico de 98% (Esquema 10).

Esquema 10

Braun e Kotter²⁰ propuseram uma resolução dinâmica de indanóis e seus sililéteres utilizando um complexo quiral de titânio como catalisador. O 1-metil-1-indanol (ou seu silil-derivado) foi tratado com aliltrimetilsilano na presença de quantidades catalíticas do complexo quiral de titânio, sofrendo uma reação de substituição. A forma racêmica do composto interage com o complexo quiral gerando dois diastereoisômeros. Eles se relacionam por um rápido equilíbrio com um carbocátion planar aquiral como intermediário. Na subsequente reação com o aliltrimetilsilano, a forma diastereoisomérica S é presumidamente mais reativa que o outro diastereoisômero formado. Portanto, o alilsilano ataca a face não ocupada pelo complexo de titânio, resultando no produto observado (Esquema 11).

Esquema 11

Hayashi e colaboradores²¹ obtiveram indanos assimétricos pela hidrossililação assimétrica de estirenos catalisada por complexos de paládio. A hidrossililação do estireno **8** foi realizada com triclorossilano e com um catalisador, que foi gerado *in situ* misturando $[\text{PdCl}(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$ e uma fosfina quiral. Foram obtidos os produtos de ciclização **9** e de adição **10** e **11**, em 74% de rendimento global, nas proporções de 47:42:21, respectivamente. O *trans*-1-metil-2-(triclorossililmetil)indano **9** foi oxidado, primeiramente por peróxido de hidrogênio e posteriormente por PCC. Após as oxidações, o produto foi submetido a uma desformilação com quantidades estequiométricas de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, gerando o (S)-1-metilindano **12** (Esquema 12).

Esquema 12

A proposta mecanística para a seletividade está mostrada no Esquema 13. O complexo quiral de paládio liga-se à dupla ligação, havendo equilíbrio entre as formas **13** e **14**. O diastereoisômero **14** é muito mais reativo que o **13** frente à eliminação redutiva, que gera o composto **10** e seu isômero **11**. Já o diastereoisômero **13** gera o composto ciclizado **9**, pela inserção do carbono 2 do substituinte propenil no carbono contendo o paládio.

Esquema 13

Os exemplos mostrados nesta breve introdução permitem ilustrar que:

- i) O esqueleto indânico é parte estrutural de diversas moléculas biologicamente ativas.
- ii) A relação entre atividade biológica e configuração absoluta é de grande importância para vários indanos.
- iii) A preparação de indanos opticamente ativos segue três grandes vertentes:
 - a) A catálise, que pode ser enzimática ou por complexos metálicos (Esquema 2 e item 1.3.1.).
 - b) A utilização do material de partida contendo os centros estereogênicos definidos, o qual é transformado em um indano através de reações que não modificam o estereocentro (Esquema 1).
 - c) Uma resolução tradicional de um dos intermediários ou do produto final (Esquemas 3 e 4).

A seguir, uma breve revisão sobre a contração de anel de 3-alquenóis promovida por tálio(III) será apresentada, justificando o uso de tal reação neste trabalho.

1.2. Reações de Contração de Anel de 3-Alquenóis Promovida por Tálcio(III)

A reação de 3-alquenóis, ou álcoois homoalílicos, com tálcio(III) pode seguir três diferentes caminhos dependendo, principalmente, da estrutura do substrato. Reações de ciclização para a obtenção de éteres cíclicos são as mais usuais^{22,23}. Já substratos contendo uma dupla ligação endocíclica podem sofrer um rearranjo oxidativo resultando em um produto de contração de anel^{24,25}. Há, também, um terceiro caminho que resulta em produtos de fragmentação^{26,27} (Esquema 14).

Esquema 14

Ferraz e colaboradores investigaram a aplicação de sais de tálcio(III) na construção de éteres cíclicos de cinco membros pela ciclização de álcoois homoalílicos²⁴. A reação de 3-alquenóis nas mesmas condições utilizadas para a ciclização resultou no indano, produto de contração de anel (Esquema 15). Posteriormente, Ferraz e colaboradores^{25,28} estudaram a reação de diversos 3-alquenóis com trinitrato de tálcio (TTN), o que permitiu estabelecer um método eficiente para a síntese de indanos e de ciclopentanos (Esquema 16).

Esquema 15

Esquema 16

Notadamente, a contração de anel ocorre com alto nível de diastereosseletividade, levando exclusivamente a um dos dois possíveis diastereoisômeros, embora a configuração relativa não tenha sido determinada. O mecanismo sugerido para explicar tal diastereosseletividade é mostrado no Esquema 17. Com a coordenação do tálio(III) com o oxigênio, o aduto oxitaliado poderia

assumir a conformação cadeira, deixando o grupo metila em posição equatorial. Este aduto sofre o rearranjo, fornecendo o produto de contração de anel. Portanto, a coordenação do tálio(III) com o oxigênio deve controlar o rearranjo de 3-alquenóis.

Esquema 17

A coordenação do oxigênio com o tálio na etapa de formação do íon talônio confirma-se importante. A reação de 3-alquenóis protegidos por grupos metila, benzila e 4-fenilbenzila manteve bons rendimentos e alta diastereosseletividade (Tabela 1, entradas 1 a 3)²⁹. Os substratos contendo grupos protetores de silício, como *tert*-butildimetilsilila (TBS) e tri-isopropilsilila (TIPS), foram desprotegidos durante a reação e posteriormente sofreram rearranjo com rendimentos medianos (entradas 4 e 5). Já substratos contendo grupos protetores como acetila e benzoíla não mantiveram este padrão, apresentando baixos rendimentos e baixa diastereosseletividade (entradas 6 e 7). Há, nestes grupos, um comprometimento dos pares de elétrons do oxigênio que estariam delocalizados, afetando a coordenação com o átomo de tálio do sal utilizado.

Tabela 1. Reação de 3-alquenóis protegidos com TTN²⁹

Entrada	R	Condições	Rendimento(%)	Diastereosseletividade
1	Me	TTN, AcOH/H ₂ O (2:1), t.a.	71	1:0
2	Bn	TTN, AcOH/H ₂ O (2:1), t.a.	63	1:0
3	4-PhBn	TTN, AcOH/H ₂ O (2:1), t.a.	68	1:0
4	TBS	TTN, AcOH/H ₂ O (2:1), t.a.	57	1:0
5	TIPS	TTN, AcOH, t.a.	37	1:0
6	Ac	TTN, AcOH/H ₂ O (2:1), t.a.	12	1:1
7	Bz	TTN, AcOH/H ₂ O (2:1), t.a.	21	1:1

Reações com alquenóis contendo um grupo metila no anel cicloexênico também foram estudadas²⁸ (Esquema 18). Apesar do baixo rendimento, esta reação é de significativo interesse, já que somente o indano *trans*-1,3 dissustituído foi obtido.

Esquema 18

A formação do único produto *trans* pode ser explicada pelo mecanismo mostrado no Esquema 19. A abertura *trans* diaxial do íon talônio leva ao aduto oxitaliado. Depois de uma inversão de conformação, para alcançar a necessária conformação antiperiplanar entre o carbono migrante e a ligação tálio-carbono, acontece o rearranjo que leva ao isômero *trans*.

Esquema 19

OBJETIVO

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

2. Objetivo

O objetivo do presente trabalho foi o de iniciar um estudo visando à síntese assimétrica de indanos, através da reação de contração de anel de 3-alquenóis promovida por tálio(III). Para que o objetivo fosse alcançado, um sal de tálio(III) quiral, que defina o centro estereogênico formado durante o rearranjo, foi preparado. Em analogia a resultados obtidos por Arseniyadis e colaboradores em transformações oxidativas assimétricas utilizando um sal de chumbo(IV), com o ligante quiral (*S*)-(-)-acetoxipropionato³⁰, o sal de tálio(III) quiral preparado possui o mesmo ligante. Sua reatividade foi comparada frente aos sais de tálio(III) comerciais já utilizados anteriormente nesta reação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3. Resultados e Discussão

3.1. Preparação e Caracterização dos Sais de Tálho(III)

Foram preparados e caracterizados dois sais de tálho(III) inéditos: o (S)-(-)-triacetoxipropionato de tálho (TTAP) e o tripropionato de tálho (TTP).

3.1.1. Preparação do (S)-(-)-triacetoxipropionato de tálho (TTAP)

A preparação do TTAP foi feita utilizando triacetato de tálho (TTA) e ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico, ambos disponíveis comercialmente. Este ácido, embora comercial, pode também ser preparado pela acetilação do ácido (S)-L-(+)-lático, como mostrado a seguir.

3.1.1.a Preparação do ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico

A primeira tentativa de acetilação foi realizada utilizando ácido (S)-L-lático da Aldrich, o qual contém cerca de 20% de produtos de esterificação intermolecular. Neste caso, não foi possível obter o produto desejado. Cabe notar que, tanto o produto desejado quanto o material de partida não são revelados nas análises de cromatografia em camada delgada, tornando a purificação mais complexa que o usual. Foi feita, então, uma tentativa de purificação do reagente antes da reação, através de uma extração quimicamente ativa. Em uma solução básica (NaHCO_3) foi adicionado o ácido lático impuro, formando o lactato de sódio. Após a separação da fase orgânica, a fase aquosa foi acidificada fornecendo o ácido. Porém, a extração não foi efetiva, havendo significativas perdas de material na extração do ácido lático.

Com o reagente puro (ácido (S)-L-(+)-lático 99%, Fluka), novas tentativas foram efetuadas com sucesso. Porém, a alta solubilidade em água, tanto do produto quanto do material de partida, prejudicou muito o rendimento da reação nas condições mostradas no Esquema 20, provavelmente devido a alta solubilidade em água do produto.

Esquema 20

O contorno do problema da alta solubilidade dos ácidos em água foi evitar a extração do ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico de uma solução aquosa. A rota alternativa seguida passa pela preparação do cloreto de acetila utilizando cloreto de tionila, onde foi adicionado o ácido láctico em THF. O produto final foi obtido após a acetilação, com a evaporação do solvente, seguida de destilação horizontal, evitando-se, assim, a utilização de água. A análise ótica do produto foi feita a 23 °C e o valor obtido foi de $[\alpha]_D^{23} = -47,7^\circ$, que está de acordo com a literatura³¹ ($[\alpha]_D^{23} = -47,8^\circ$) (Esquema 21).

Esquema 21

3.1.1.b Preparação do triacetoxipropionato de tálcio (TTAP)

A obtenção do TTAP foi feita com sucesso de acordo com o procedimento relatado por Mosher e Kehr, que prepararam diversos carboxilatos de chumbo(IV), a partir do tetraacetato de chumbo³². A reação foi realizada sem excesso de ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico. A mistura reacional foi agitada sob pressão reduzida (0,8 mmHg) por três horas. O final da reação é

caracterizado pelo desaparecimento de bolhas na mistura reacional, que são geradas pela liberação de ácido acético durante a troca de ligantes (Esquema 22).

Esquema 22

3.1.2. Caracterização do TTAP

Antes de testar o novo sal de tálio(III) em reações de oxidação, sua caracterização foi feita. Observações sobre seu comportamento frente a diversos solventes orgânicos foram efetuadas, como mostrado na Tabela 2. As diferentes colorações mostram que, em alguns solventes, pode ter ocorrido a decomposição do sal. Portanto, diclorometano e seus análogos foram eleitos como os melhores solventes para as análises do sal.

Tabela 2. Comportamento do TTAP frente a diversos solventes orgânicos

Solvente	Acetona	Etanol	Metanol	Tolueno	Diclorometano
Massa do Sal (mg)	12,6	13,8	12,4	13,1	11,7
Vol. do solvente (mL)	1	1	1	1	1
Resultado	Solúvel	Solúvel	Parc. solúvel	Insolúvel	Solúvel
Coloração	Laranja	Laranja	Amarela	Incolor	Incolor

A análise ótica do produto foi feita a 25°C e o valor obtido foi de $[\alpha]_D = -70,6^\circ$. Outra caracterização importante foi a determinação da porcentagem de Tl(I) no sal sintetizado. Para isso,

titulou-se o sal em uma mistura de solução ácida aquosa e de clorofórmio, com iodato de potássio (KIO_3)³³. Este procedimento foi realizado em quase todas as preparações do TTAP feitas e os resultados obtidos estão na Tabela 3. Nota-se que há uma quantidade razoável de tálio(I) nas amostras analisadas. Possivelmente, tal porcentagem é atribuída à decomposição deste sal, visto que os dados espectroscópicos, discutidos a seguir, mostram apenas um conjunto de sinais.

Tabela 3. Porcentagem de Tl(I) no TTAP

Rendimento (%)	Tl(I) %
I) 67	14
II) 53	22
III) 59	20

Os sinais de RMN- ^1H e de ^{13}C do sal obtido (Figura 6 e Figura 7) estão de acordo com o esperado, mostrando ainda que o uso de três equivalentes do ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico foi ideal. Não houve sinais de resquícios do ácido e nem do singlete referente à metila do ligante acetato, indicando a troca eficiente de ligantes. É provável que o sal de tálio(I) pudesse gerar sinais diferentes daqueles gerados pelo carboxilato de tálio(III). No entanto, só um conjunto de sinais foi observado, levando-nos a concluir que o sal de tálio(III) quiral preparado pode ser instável, decompondo-se ao análogo com tálio no estado de oxidação (I). Portanto, da preparação à análise por titulação, uma porcentagem razoável do sal preparado pode ter sido decomposta.

Figura 6. Espectro de RMN- ^1H (200 MHz) do TTAP

Figura 7. Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz) do TTAP

A Tabela 4 mostra os deslocamentos químicos do ácido utilizado como ligante e o seu correspondente carboxilato de tálio(III). Pode-se observar que não há mudanças significativas nos valores de seus deslocamentos de ^1H , contudo algumas diferenças são observadas com relação aos dados de ^{13}C , principalmente para C.2.

Tabela 4. Valores de deslocamento químico do TTAP e do ac. (S)-(-)-2-acetoxipropiônico

^1H	δ para o ác. (S)-(-)-2-acetoxipropiônico	δ TTAP	^{13}C	δ para o ác. (S)-(-)-2-acetoxipropiônico	δ TTAP
H-C.1	1,53 (d; J=7,1 Hz; 3H)	1,52 (d; J=7,0 Hz; 3H)	C.1	16,7	17,6
H-C.2	5,10 (q; J=7,1 Hz; 1H)	5,11 (q; J=7,0 Hz; 1H)	C.2	68,2	70,5
HO-C.3	9,12 (s; 1H)	--	C.3	176,2	177,1
H-C.5	2,14 (s; 3H)	2,11 (s; 3H)	C.4	170,5	171,3
			C.5	20,5	20,9

O espectro no infravermelho (Figura 8), feito em pastilha de KBr, mostra as bandas características para os grupos funcionais do novo ligante. Em 1722 cm^{-1} , há a banda referente à carbonila do grupo éster. A banda larga referente à deformação axial assimétrica do carboxilato aparece em 1594 cm^{-1} . A banda intensa em 1260 cm^{-1} refere-se à deformação axial do conjunto $[(\text{C}=\text{O})-\text{O}]$. Há também as bandas de deformação axial simétrica da ligação O-C entre 1000 e 1100 cm^{-1} .

Figura 8. Espectro no infravermelho do TTAP

3.1.3. Preparação do tripropionato de tálio (TTP)

Como alguns resultados mostraram baixa reatividade do TTAP, fez-se a síntese do TTP a partir de TTA e de ácido propiônico. A primeira tentativa foi feita como na síntese do TTAP, utilizando três equivalentes de ácido propiônico para cada equivalente de TTA. Assim, a mistura reacional foi submetida à pressão reduzida (0,8 mmHg) até a remoção total do ácido acético. Com a adição de éter e fricção do líquido altamente viscoso, houve formação do sólido branco que foi seco e caracterizado.

A primeira análise de RMN- ^1H mostrou que a troca de ligantes não foi efetiva, pois o singlete característico dos hidrogênios da metila do acetato ($\delta = 2,17$) estava presente no espectro (Figura 9).

Figura 9. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do TTP impuro

Outra tentativa foi feita utilizando três equivalentes de ácido propiônico, porém, a mistura reacional foi deixada em atmosfera de nitrogênio à pressão e temperatura ambientes por 12 horas antes de submeter o sistema à pressão reduzida (0,8 mmHg). Tal procedimento é justificado já que se o sistema for submetido à pressão reduzida desde o início há a saída de ácido acético, aumentando consideravelmente a viscosidade do meio reacional, não permitindo sua agitação. Deixando a mistura reacional à pressão ambiente, a agitação foi efetiva e em tempo suficiente para promover a troca total de ligantes (Esquema 23).

Esquema 23

Os espectros de RMN (Figura 10 e Figura 11) do sólido resultante mostram que, com este novo procedimento, a troca de ligantes foi total, não sendo observado o singlete característico do acetato em cerca de 2 ppm no espectro de ^1H .

Figura 10. Espectro de RMN- ^1H (200 MHz) do TTP

Figura 11. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) do TTP

A tabela 5 mostra os valores de deslocamento químico do ácido propiônico e do TTP. De maneira análoga ao TTAP, pode-se observar que não há mudanças significativas nos valores de seus deslocamentos para os valores de ^1H , contudo pequenas diferenças são observadas em relação aos dados de ^{13}C como, principalmente, entre os valores de deslocamento para o carbono C.1.

Tabela 5. Valores de deslocamento químico do TTP e ac. propiônico

^1H	δ ácido propiônico*	δ TTP	^{13}C	δ ácido propiônico*	δ TTP
H-C.1	1,2	1,18 (d; J=7,4 Hz; 3H)	C.1	9	10,1
H-C.2	2,4	2,43 (q; J=7,4 Hz; 2H)	C.2	27	26,9
HO-C.3	2,1	--	C.3	181	182,6

* The Aldrich Library - ^{13}C and ^1H FT-NMR; Pouchert, C.; Behnke, J.

O espectro no infravermelho (Figura 12), feito em pastilha de KBr, mostra bandas entre 2884 e 2981 cm^{-1} referentes à deformação axiais C-H, cuja deformação angular gera a banda em 1464 cm^{-1} . As deformações axiais simétrica e assimétrica do carboxilato geram as bandas em 1410 e 1564 cm^{-1} , respectivamente.

Figura 12. Espectro no infravermelho do TTP

3.2. Reações do 3-alquenol (15) com tálio(III)

A preparação do 3-alquenol **15** foi realizada em três etapas: reação de Reformatsky da 1-tetralona com o 2-bromoacetato de etila, seguida de desidratação e, por último, redução com hidreto de lítio e alumínio (Esquema 24).

Esquema 24

A reprodutibilidade das reações de Reformatsky pode ser um problema, o que é atribuído à etapa de ativação do zinco metálico. O mecanismo será discutido a seguir.

Zinco, como magnésio, é um doador de um par de elétrons. Na Reformatsky, a doação do par de elétrons é feita para o oxigênio carbonílico, formando um enolato, após a saída do brometo. O enolato formado é frequentemente chamado de reagente de Reformatsky. A etapa subsequente é a adição nucleofílica do enolato à carbonila da 1-tetralona, formando um hidroxí-éster (Esquema 25), que é desidratado *in situ* formando a mistura de ésteres insaturados (Esquema 24).

Esquema 25

Os espectros de RMN (Figuras 13 e 14) mostram a formação do éster β,γ -insaturado desejado. Há o tripleto ($\delta = 5,97$, $J = 4,3$ Hz, 1H) na região característica de prótons olefínicos, confirmando a desidratação. A confirmação do produto majoritário foi feita pela presença do singlete referente aos hidrogênios metilênicos vizinhos ao grupo carbonila ($\delta = 3,41$; 2H). O éster α,β -insaturado (o produto minoritário), não possui este sinal.

O espectro de ^{13}C também confirma a formação do produto desejado, com os sinais esperados, como em $\delta = 172,1$ referente ao carbono da carbonila, $\delta = 14,5$ e $61,0$ referentes ao grupo etila do éster, três picos de carbonos alifáticos na faixa de $\delta = 23,5$ a $39,5$ e oito picos na faixa de carbonos olefínicos e aromáticos ($\delta = 122,9$ a $136,6$).

Figura 13. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do éster β,γ insaturado

Figura 14. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) do éster β,γ insaturado

O alquenol **15** também foi caracterizado por RMN de ^1H e de ^{13}C (Figura 15 e Figura 16). Observa-se o singlete referente ao grupo hidroxila em $\delta = 1,76$ e não mais os sinais referentes ao grupo etila do éster de partida. No espectro de ^{13}C há o desaparecimento dos sinais referentes ao carbono do grupo carbonila e dos carbonos do grupo etila, bem como o aparecimento do sinal referente ao carbono carbinólico em $\delta = 61,4$.

Figura 15. Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) para o 3-Alquenol 15

Figura 16. Espectro de RMN-¹³C (75 MHz) para o 3-Alquenol **15**

Reações de 3-alquenóis com sais de tálio(III) já foram estudadas, como citado anteriormente. Em dados não publicados, Ferraz e Silva Jr³⁴ testaram diversas condições reacionais na otimização da reação de contração de anel do 3-alquenol **15**. Tanto o trinitrato de tálio quanto o triacetato de tálio foram testados, sendo o primeiro mais eficiente, como mostrado no Esquema 26. Este comportamento era esperado, já que o TTN é um sal com maior reatividade, pois os ânions nitrato são grupos elétron atraentes mais eficientes que os ânions acetato.

Esquema 26

* Proporção do produto de contração determinada por CG

O sal de tálio(III) quiral preparado possui ligantes que são estruturalmente parecidos com os do TTA (Figura 17). Portanto, foi suposto que sua reatividade também seria semelhante. Assim, com a finalidade de obter primeiramente um padrão de reatividade na contração de anel do alquenol **15**, foi realizada a reação com o TTA em dois solventes diferentes (Esquema 27). De acordo com o esperado, houve a formação do produto de contração **16**, com rendimento de 57% que é um valor abaixo do obtido na contração do mesmo alquenol com TTN²⁸. O produto **17** formado pela adição à dupla ligação pelo solvente foi obtido, preferencialmente, quando a reação foi realizada em metanol. Estes resultados estão de acordo com os resultados anteriores³⁵.

Figura 17. Estruturas do TTA e do TTAP

Esquema 27

O espectro de RMN-¹H do produto de adição à dupla ligação **17** (Figura 18) mostra os sinais característicos das metoxilas em $\delta = 3,10$ e $3,53$. O espectro de RMN-¹³C também mostra os sinais esperados para o composto dimetoxilado **17**. Os sinais das metoxilas encontram-se em $\delta = 56,7$ e $53,0$, enquanto que em $\delta = 81,6$ e $79,7$ observam-se os sinais referentes aos carbonos ligados aos grupos metoxila. Há também o sinal referente ao carbono ligado à hidroxila em $\delta = 59,5$ (Figura 19).

Figura 18. Espectro de RMN- ^1H do composto 17

Figura 19. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) do composto **17**

Esta reação foi realizada nestas condições outras três vezes sendo que em uma delas foram obtidos o produto de contração de anel **16** e o de adição **17** em 12% e em 42% de rendimento, respectivamente.

Para o produto de contração **16**, os espectros de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C (Figura 21 e Figura 21) comprovam sua formação, pois não há o sinal referente ao hidrogênio olefínico do 3-alquenol. Há também o desdobramento dos sinais em dois multipletos, $\delta = 2,85 - 3,11$, dos hidrogênios ligados ao carbono **b**. Para o espectro de RMN- ^{13}C há o surgimento de um sinal em $\delta = 212,0$ referente ao carbono **j** carbonílico e seus respectivos carbonos α : **a** ($\delta = 42,3$) e **k** ($\delta = 58,7$).

Figura 20. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **16**

Figura 21. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) do composto **16**

Após estabelecer as condições para a obtenção do produto de contração **16** utilizando TTA, considerávamos que a reação com o TTAP deveria ocorrer nas mesmas condições. Contudo, a utilização das mesmas condições empregadas na reação com TTA resultou em uma mistura complexa, onde não foi observada a formação do produto de contração (Esquema 29).

Esquema 29

A diferença de comportamento entre o TTA e o TTAP mostrou que mais informações sobre a reatividade de sais de tálio(III) deveriam ser obtidas, para que o rearranjo de **15** com TTAP pudesse ser realizado. Assim, o tripropionato de tálio foi preparado, como discutido anteriormente (Item 3.3.3. pág 30). O propionato foi escolhido por dois motivos: i) disponibilidade do ácido propiônico; ii) estrutura intermediária entre o TTA e o TTAP (Figura 22).

Figura 22. Estruturas dos sais TTA, TTP e TTAP

Após a preparação do TTP, a reação de **15** foi realizada nas mesmas condições que com o TTA e com o TTAP. Pôde-se notar que o comportamento do TTP foi similar ao do TTAP, já que uma mistura complexa de produtos, onde não foi detectada a presença do indano **16**, foi obtida (Esquema 30).

Esquema 30

Estes resultados mostram que pequenas alterações na estrutura do sal de tálio(III) podem modificar consideravelmente a sua reatividade. Assim, decidimos testar a reação com outro substrato: o 1,2-diidronaftaleno.

A reação do 1,2-diidronaftaleno com TTN foi investigada anteriormente³⁵⁻³⁷. Produtos de contração de anel são normalmente obtidos com bons rendimentos, como mostrado no Esquema 31. Nesta reação também ocorre a formação de um estereocentro e, assim, procurou-se verificar o comportamento do 1,2-diidronaftaleno frente ao TTAP.

Esquema 31

A preparação do 1,2-diidronaftaleno foi realizada em duas etapas³⁵ (Esquema 32). Reduzindo a 1-tetralona com NaBH_4 , chegou-se ao 1-tetralol, em excelente rendimento. A seguir, a desidratação do 1-tetralol foi feita utilizando H_3PO_4 em THF, obtendo a olefina, com bom rendimento.

Esquema 32

Os espectros de RMN mostram a transformação efetiva nas etapas mostradas no Esquema 32. A Figura 23 mostra o espectro de RMN- ^1H do 1-tetralol, preparado pela redução da 1-tetralona. Pode-se observar os sinais esperados para todos os prótons do produto desejado.

Figura 23. Espectro de RMN-¹H (300 MHz) do 1-tetralol

A Figura 24 mostra o espectro de RMN-¹H do produto de desidratação. Há o aparecimento dos sinais na região característica de prótons olefínicos. Como pode ser observado na expansão, há o desdobramento do sinal de Ha em um duplo tripleto. Esta característica se deve ao acoplamento deste Ha com Hb ($J_{ab} = 9,6$ Hz) e Hc ($J_{ac} = 1,8$ Hz) sendo este último chamado acoplamento alílico. O sinal do outro próton olefínico, Hb, também é um duplo tripleto referente ao acoplamento com Ha ($J_{ba} = 9,6$ Hz) e Hc ($J_{bc} = 4,5$ Hz).

Figura 24. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do 1,2-diidronaftaleno

A reação do 1,2-diidronaftaleno com tálio(III) foi feita primeiramente com TTAP, sendo que não houve transformação do material de partida. Com este resultado, fez-se a reação do mesmo substrato com TTA, nas mesmas condições utilizadas para a reação com TTN³⁵, obtendo-se um resultado análogo ao da reação com TTAP. Uma terceira tentativa foi realizada utilizando trimetilortoformiato (TMOF) como solvente, sendo recuperado apenas o material de partida. Os resultados estão mostrados no Esquema 33.

Esquema 33

Após esta série de resultados negativos, decidimos realizar um teste de reatividade com o TTAP e com o TTP, utilizando uma das reações promovidas por tálio(III) que ocorre com maior facilidade em uma grande variedade de condições experimentais. Esta reação é a ciclização do isopulegol **18**, que gera o composto **19**. As condições utilizadas foram similares àsquelas utilizadas na ciclização deste substrato com TTA²² (Esquema 34). O resultado, que está mostrado no Esquema 35, revelou que os dois novos sais de tálio(III) possuem uma certa reatividade, o que nos motivou a continuar buscando condições em que a contração de anel pudesse ser realizada.

Esquema 34

Esquema 35

O mecanismo da cicização de **18** a **19** é mostrado no Esquema 36³⁴. Após a formação do íon talônio há o ataque intramolecular do grupo hidroxila formando o aduto oxitaliado. O próprio par de elétrons do oxigênio ataca o centro diretamente ligado ao tálio, gerando um intermediário tricíclico. Com um posterior ataque de um nucleófilo há a formação do produto final.

Esquema 36

Os espectros de RMN-¹H e de ¹³C (Figura 25 e Figura 26) mostram a formação de **19**, contendo os sinais característicos dos hidrogênios do carbono i que são diastereotópicos e acoplam geminalmente, gerando os dubletos em $\delta = 3,68$ e $\delta = 3,88$. No espectro de RMN-¹³C, não há sinais na região correspondente a carbonos olefínicos, que estão presentes no material de partida. Além disso, nota-se os carbonos ligados a oxigênio na região de 80.

Figura 25. Espectro de RMN-¹H (200 MHz) do composto 19 Figura 26. Espectro de RMN-¹³C (50 MHz) do composto 19

Ao investigar outras possibilidades de reações promovidas por tálio(III), decidimos utilizar outro sal de tálio(III) comercial para comparar sua reatividade. De acordo com as reações feitas por McKillop para taliação e substituição de anéis aromáticos, bem como de outros substratos³⁸, o *tris*-trifluoroacetato de tálio (TTFA) também é bastante eficiente. Assim, resolvemos utilizar duas condições descritas por este grupo para o alquenol **15**. Como mostrado no Esquema 37, bons rendimentos de **16** foram obtidos tanto em TFA/H₂O, quanto em CH₂Cl₂.

Esquema 37

Estes resultados mostraram um interessante padrão reacional. Nota-se que a reação com triacetato de tálio foi realizada com sucesso em ácido acético/H₂O (Esquema 27) e com TTFA em ácido trifluoroacético/H₂O (Esquema 37). Ou seja, o solvente da reação foi uma mistura de água com o ácido correspondente ao ligante do sal de tálio(III). Assim, a reação com TTP foi realizada novamente, porém, utilizando ácido propiônico/H₂O 2:1 como solvente. Neste caso, houve a formação do produto de contração, com 59% de rendimento. Fez-se, em seguida, nova tentativa com o sal quiral utilizando ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico/H₂O, como solvente, sendo que após 18 horas todo o material de partida havia sido consumido, formando o produto de contração desejado, em 32% de rendimento (Esquema 38).

Esquema 38

Em busca de uma possível indução de quiralidade do produto formado em condições quirais, fez-se a análise por cromatografia gasosa utilizando coluna quiral (HP, β -ciclodextrina, 30 m, 0,32 mm, 0,25 μ m). Primeiramente uma corrida de referência foi feita com o produto racêmico, para achar as melhores condições de separação (Figura 27). Acertadas as condições, o produto obtido na reação com o TTAP foi analisado (Figura 28).

Figura 27. Cromatograma do padrão racêmico do composto **16**

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	59.469	BV	0.1181	818.40698	109.27807	49.45602
2	59.760	VB	0.1250	836.41089	105.99846	50.54398

Figura 28. Cromatograma do composto **16** obtido em coluna quiral

Com os dados do cromatograma, que mostra uma pequena diferença na área dos picos obtidos, e da medida de $[\alpha]_D$ pode-se afirmar que nestas condições o sal quiral TTAP não induziu quiralidade no produto **16** formado. A formação do íon talônio pode se dar pelas duas faces da dupla ligação do alquenol **15** formando dois diastereoisômeros, sendo que o sal quiral poderia induzir a formação de apenas um deles, dando origem ao produto de contração de anel quiral não racêmico. Porém, com os resultados obtidos, a formação do íon talônio não foi seletiva utilizando-se o sal quiral (TTAP), havendo a formação de uma mistura racêmica (Esquema 39).

Esquema 39

Outras duas condições foram testadas, trocando-se o solvente da reação para o ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico puro e para diclorometano. Tais tentativas não foram produtivas, fornecendo apenas o material de partida. Estes resultados estão mostrados no Esquema 40.

Esquema 40

A partir dos resultados obtidos, pode-se notar uma relação de reatividade, frente às reações de oxidação realizadas, para os sais testados. Com relação tanto no tempo reacional quanto em rendimento, pode-se sugerir que os sais ordenam-se em reatividade: TTN>TTFA>TTA>TTP>TTAP.

3.3. Resolução Enzimática de Indanos

3.3.1. Considerações Gerais

Diversas transformações orgânicas em seres vivos utilizam-se de enzimas para gerar com muita eficiência compostos quirais. Além do alto excesso enantiomérico geralmente obtido, as enzimas são muito versáteis, pois, dependendo do meio reacional, podem transformar ou gerar diversos grupos funcionais. O emprego de enzimas em sínteses assimétricas vem se destacando nos laboratórios de pesquisa do Brasil, pois são catalisadores altamente específicos, atuando em condições moderadas de temperatura, pH e pressão, podendo resultar em um processo limpo.

Em colaboração com o Dr. Leandro H. Andrade do IQ-USP, decidimos explorar algumas transformações enzimáticas que poderiam ser realizadas no produto de contração de anel **16**, o qual é obtido da reação do 3-alquenol **15** com TTN. Uma possibilidade que poderia ser explorada no substrato **16** seria a acetilação do grupo hidroxila em posição γ ao centro estereogênico (Esquema 41).

Esquema 41

No entanto, a distância de quatro ligações químicas entre o grupo a ser transformado e o centro a ser diferenciado poderia ser um obstáculo considerável. Contudo, um trabalho recente mostrou que este artifício poderia ser viável. Kamei e colaboradores³⁹ relataram a primeira síntese total do (-)-helianuol C, utilizando em uma das suas etapas a acetilação enantiosseletiva de um dos grupos hidroxila pela enzima Lipase PS (Esquema 42).

Esquema 42

3.3.2. Tentativas de Resolução do Ceto-Álcool 16

Duas amostras de lipases foram utilizadas para este estudo: Lipase PS e CAL-B (*Cândida antártica lipase da linhagem B*).^{*} Essas lipases foram testadas na acetilação do substrato **16**, fazendo-se o acompanhamento reacional por cromatografia gasosa em coluna quiral (HP, β-ciclodextrina, 30 m, 0,32 mm, 0,25 μm).

Antes de realizar as transformações enzimáticas, o produto de contração de anel **16** foi esterificado com cloreto de acetila, com o objetivo de obter o éster racêmico **20**, que seria utilizado como padrão cromatográfico (Esquema 43). O espectro de RMN-¹H mostra a formação do produto pois há o singlete em $\delta = 1,98$ referente aos três hidrogênios da metila do grupo acetato inserido (Figura 29).

Esquema 43

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

^{*} Cedido pelo grupo de pesquisa do Prof. Dr. João Valdir Comassetto do IQ-USP

Figura 29. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do ceto-éster **20**

A análise do éster **20** por CG com coluna quiral, em diversas condições, forneceu como resultado um cromatograma onde um único pico é observado (Figura 30). Mesmo não conseguindo separar os enantiômeros do produto acetilado, fizeram-se os testes da transformação enzimática.

Figura 30. Cromatograma padrão do ceto-éster **20**

A primeira tentativa fez uso da Lipase PS em *terc*-butilmetiléter. Após o período de oito horas, foi verificado que a relação entre o material de partida e o produto era de cerca 1:1. Neste ponto a reação foi interrompida e a análise por CG revelou que houve o consumo seletivo de um dos enantiômeros do material de partida (Esquema 44 e Figura 31). A medida de $[\alpha]_D^{25}$ dos compostos **16** e **20** foi de -5,42 e +4,30, respectivamente. Consideramos provável que o éster **20** tenha sido obtido com um excesso enantiomérico similar ao do material de partida.

Esquema 44

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	33.899	BV	0.1110	870.13580	103.60917	16.12459
2	34.187	VB	0.1370	1941.15564	210.70093	35.97178
3	42.121	VB	0.1655	2585.03784	214.07399	47.90363

Figura 31. Cromatograma da acetilação com Lipase PS - 8 horas

Os testes preliminares com a enzima CAL-B, sem utilização de coluna quiral, mostraram que o tempo reacional nas mesmas condições reacionais usadas para a Lipase PS é muito menor. Análises em coluna quiral mostraram que, nestas condições, a proporção 1:1 entre material de partida e produto havia sido alcançada em apenas 10 minutos de reação (Esquema 45 e Figura 32). Após uma hora de reação, a análise mostrou que a reação não estava sendo mais seletiva, já que ambos os enantiômeros haviam sido consumidos. Um ponto relevante a ser observado na

comparação entre os cromatogramas (Figura 31 e Figura 32) é o consumo do enantiômero oposto durante a reação com as diferentes enzimas.

Esquema 45

Figura 32. Cromatograma da acetilação com CAL-B - 10 min

As tentativas de resolução enzimática realizadas com o ceto-álcool **16** por acetilação mostram que tal transformação é viável, ainda que o grupo funcional a ser modificado enzimaticamente esteja a quatro ligações do centro estereogênico a ser definido. Experimentos adicionais futuros poderão estabelecer esta abordagem para a obtenção de indanos oticamente ativos com bom excesso enantiomérico.

CONCLUSÃO

4. Conclusão

Neste trabalho, dois novos sais de tálio – o triacetoxipropionato de tálio (TTAP) e o tripropionato de tálio (TTP) – foram preparados. Estes sais mostraram-se sensíveis à umidade, que somada à toxicidade elevada, tornou seu manuseio delicado.

Com os novos sais preparados, pôde-se comparar a reatividade destes frente a dois diferentes substratos: o isopulegol **18** e o 3-alquenol **15**. Com relação tanto no tempo reacional quanto em rendimento, pode-se sugerir que os sais ordenam-se em reatividade: TTN>TTFA>TTA>TTP>TTAP.

A ciclização do isopulegol foi realizada com TTAP e TTP em rendimentos similares aos obtidos com os sais de tálio(III) comerciais TTA e TTN.

O rearranjo oxidativo do 3-alquenol **15** também pôde ser efetuado com o TTAP e TTP, embora rendimentos inferiores aos obtidos com TTN, TTA ou TTFA tenham sido alcançados. Nesta reação, fica evidente que a ordem de reatividade segue a força elétron atraente dos ânions ligados ao tálio. Além disso, as melhores condições reacionais obtidas foram as que utilizam como solvente uma mistura de água com o ácido correspondente ao ligante do sal de tálio(III). Na reação com o sal de tálio(III) quiral TTAP, o produto foi obtido como uma mistura racêmica.

Os testes de resolução enzimática realizados mostraram-se promissores, abrindo novas perspectivas para a obtenção de indanos funcionalizados oticamente ativos, com bom excesso enantiomérico.

PARTE EXPERIMENTAL

B I B L I O T E C A
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

5. Parte Experimental

5.1. Informações Gerais

As análises de cromatografia gasosa foram realizadas utilizando um cromatógrafo a gás modelo HP 6890 (coluna capilar HP-5, não polar com 5% difenil e 95% dimetilpolisiloxano – condições: rampa térmica: 10 °C/min, temperatura inicial: 100 °C por 1 min, temperatura final: 230 °C – ou coluna quiral HP, β -ciclodextrina, 30 m, 0,32 mm, 0,25 μ m – condições: rampa térmica: 1 °C/min, temperatura inicial: 130 °C , temperatura final: 180 °C). Análises de cromatografia em camada delgada (CCD), foram realizadas com placas de sílica gel 60 da Merck®, utilizando soluções de *p*-anisaldeído ou vanilina para revelação.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Electrothermal série IA 9100.

Os espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C foram realizados em aparelhos Varian 300, Bruker AC-200 ou Bruker DPX-300. Todas as amostras foram preparadas utilizando clorofórmio deuterado (CDCl₃), como solvente e tetrametilssilano (TMS), como padrão interno.

As microanálises foram realizadas pelos técnicos da Central Analítica do Instituto de Química da USP, utilizando o aparelho Perkin-Elmer 2400/CHN. As análises de infravermelho foram realizadas tanto pelos técnicos da Central Analítica IQ-USP quanto no laboratório do Prof. Paulo Olivato IQ-USP, ambos em aparelho Perkin-Elmer 1750FT.

As purificações em coluna de sílica gel foram efetuadas utilizando sílica gel da Merck® (70-230 mesh) ou Acros (230-400 mesh).

Os solventes foram tratados e, quando necessário, secos antes do uso conforme os métodos usuais⁴⁰.

As medidas de atividade ótica foram realizadas em um aparelho JASCO Digital Polarimeter Model DIP-370 no grupo da Profª Liliana Marzorati.

Para fins de atribuição dos espectros de RMN, os compostos foram arbitrariamente sinalizados por letras.

5.2. Preparação do cloreto de acetila³¹

Em um balão de duas bocas provido de condensador de refluxo e de funil de adição contendo cloreto de tionila (66,8 mL, 108 g, 0,920 mol), foi adicionado ácido acético (1,0 eq.; 52,5 mL, 55,1 g; 0,920 mol) gota a gota e a 0 °C . Depois da adição, a mistura reacional foi refluxada por 30 min a 60 °C até que a liberação de dióxido de enxofre cessasse. A mistura resultante foi destilada (48 °C – 52 °C; Lit³¹: 51 °C) fornecendo o cloreto de acetila (50,2 mL; 55,2 g; 0,707 mol; 77%) como um líquido incolor.

5.3. Preparação do ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico – Método 1⁴¹

Em um balão provido de tubo secante e em banho de gelo contendo ácido L-(+)-lático (0,104 g; 1,12 mmol) e piridina (0,20 mL; 2,5 mmol), foi adicionado anidrido acético (5,0 eq.; 0,55 g; 5,5 mmol). A mistura reacional foi agitada por 2 h. A mistura reacional foi vertida em um béquer contendo H₂O/gelo com agitação. Após 30 min esta mistura aquosa foi extraída com AcOEt e a fase orgânica lavada com solução aquosa de HCl diluído, seguida de lavagem com H₂O. Secou-se a fase orgânica resultante com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado, fornecendo o ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico (0,132 g; 0,987 mmol; 87%), como um líquido incolor.

$$[\alpha]_D^{23} = -47,7^\circ \text{ (lit}^{31}: [\alpha]_D^{25} = 47,8^\circ \text{)}$$

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃, δ): a: 9,12 (sl; 1H); b: 5,10 (q; J=7,1 Hz; 1H); c: 1,53 (d; J=7,1 Hz; 3H); e: 2,14 (s; 3H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ): a: 176,2; b: 68,2; c: 16,7; d: 170,5; e: 20,5.

5.4. Preparação do ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico – Método 2

Em um balão provido de tubo secante contendo ácido L-(+)-lático (1,27 g; 14,2 mmol) e THF anidro (2 mL), foi adicionado cloreto de acetila (2,25 g; 28,2 mmol). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 2 h. O THF foi removido por pressão reduzida e o líquido incolor resultante foi destilado (100 °C–103 °C; 0,7 mmHg; Lit³¹: 77-78 °C; 0,05 mmHg), fornecendo o ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico (1,81 g; 13,7 mmol; 98%), como um líquido incolor.

5.5. Preparação do (S)-(-)-triacetoxipropionato de tálio (TTAP)

A um balão de 35 mL em banho de silicone acoplado a um sistema de destilação com saída para N₂ e vácuo, contendo triacetato de tálio (0,787 g; 1,92 mmol), foi adicionado ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico (3,0 eq.; 0,77 g; 5,8 mmol) sob atmosfera inerte. Após a adição, o sistema reacional foi submetido à pressão reduzida (0,8 mmHg). Após alguns minutos, a temperatura do banho foi aumentada para 60 °C e a mistura reacional foi agitada por 3 horas. Houve a formação

de um líquido amarelo de alta viscosidade que foi lavado e friccionado em éter etílico. Após filtração a vácuo, TTAP foi obtido como um sólido branco floculento (0,784 g; 1,31 mmol; 67%).

p.f.: 60,6 – 61,9 °C

$[\alpha]_D^{25} = -70,6^\circ$

IV (KBr, cm^{-1}): 2990; 1722; 1594; 1408; 1374; 1260; 1094; 1043; 853; 702; 526.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ): **b**: 5,11 (q; $J=7,0$ Hz; 1H); **c**: 1,52 (d; $J=7,0$ Hz; 3H); **e**: 2,11 (s; 3H).

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ): **a**: 177,1; **b**: 70,5; **c**: 17,6; **d**: 171,3; **e**: 20,9.

Análise Elementar foi realizada, porém o resultado foi discrepante em relação ao esperado, provavelmente devido à presença de sais na forma de tálio(I).

5.6. Preparação do tripropionato de tálio (TTP)

A um balão de 35 mL em banho de silicone acoplado a um sistema de destilação com saída para N_2 e vácuo, contendo triacetato de tálio (3,67 g; 9,01 mmol), foi adicionado ácido propiônico (3 eq.; 2,0 g; 27 mmol). A mistura reacional foi agitada sob atmosfera inerte por 12 h. Após este período, a temperatura do banho foi aumentada para 60 °C e o sistema foi mantido sob agitação por 3 h a uma pressão de 0,8 mmHg. Houve a formação de uma mistura de líquido amarelo de alta viscosidade e um sólido branco. Esta mistura foi lavada e friccionada em éter etílico. TTP foi obtido como um sólido branco (3,78 g; 26,4 mmol; 98%) isolado com a evaporação do éter.

p.f.: 111,5 – 112,1 °C

IV (KBr, cm⁻¹): 2981; 2942; 2884; 1564; 1464; 1410; 1293; 1078; 1011; 903; 812; 658.

Análise Elementar: Calculado para C₉H₁₅O₆Tl: C: 25,33%; H: 3,54%. Encontrado: C: 25,23%; H: 3,49%.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃, δ): **b:** 2,43 (q; J=7,4 Hz; 2H); **c:** 1,18 (d; J=7,4 Hz; 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ): **a:** 182,6; **b:** 26,9; **c:** 10,1.

5.7. Preparação do 1-tetralol³⁵

Em um balão com agitação magnética contendo MeOH (60 mL), foi adicionada a 1-tetralona (1,46 g; 10,1 mmol) e o boroidreto de sódio, (0,382 g; 10,1 mmol). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 1,5 h. Após este período, H₂O destilada (100 mL) foi adicionada e a extração feita com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃, com água destilada e com solução saturada de NaCl e posteriormente seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado por coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt; gradiente 9:1 - 1:1), fornecendo o 1-tetralol³⁵ (1,46 g; 9,80 mmol; 98%), como um líquido incolor.

RMN-¹H (200 MHz): 1,76-1,78 (m; 2H); 1,88-2,00 (m; 3H); 2,72-2,80 (m; 2H); 4,76 (t; J=3,1; 1H); 7,07-7,34 (m; 4H)

5.8. Preparação do 1,2-diidronaftaleno³⁵

Em um balão de duas bocas provido de condensador de refluxo contendo THF (5 mL), foi adicionado o 1-tetralol (1,15 g; 7,81 mmol), seguido pela adição de H_3PO_4 (85%; 8 mL). O meio reacional foi agitado a 80 °C por 35 minutos. Após este período, adicionou-se NaHCO_3 sólido na mistura reacional que foi posteriormente extraída com AcOEt. A fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com solução de NaHCO_3 , com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO_4 anidro e o solvente foi evaporado. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt; gradiente 9:1 - 7:3), obtendo-se o 1,2-diidronaftaleno³⁵ (0,790 g; 6,08 mmol, 78%), como um líquido incolor.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ): a: 6,43 (dt; $^1J=9,6$, $^2J=1,8$ Hz; 1H); b: 6,0 (dt; $^1J=9,6$, $^2J=4,5$ Hz; 1H)
c: 2,24 - 2,31 (m; 2H); d: 2,74 - 2,79 (m; 2H); e, f, g e h: 6,97 - 7,15 (m; 4H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl_3 , δ): a: 128,8; b: 128,0; c: 23,4; d: 27,7; e, f, g e h, 126,1; 126,6; 127,1 e 127,7; i: 135,6; j: 134,3.

5.9. Preparação do 2-(1,2-diidronaftalenil)acetato de etila²⁸

Em um balão de duas bocas, provido de condensador de refluxo e banho de óleo de silicone, colocou-se zinco previamente ativado (0,381 g) e benzeno anidro (50 mL). A esta suspensão foi adicionado o bromoacetato de etila (1,35 g; 7,80 mmol), seguido de aquecimento do banho de silicone até 80 °C. A partir deste ponto adicionou-se lentamente a 1-tetralona (1,08 g; 7,38 mmol) e um refluxo vigoroso foi observado. A mistura reacional foi agitada por 1,5 h. Após este período, a mistura foi colocada em banho de gelo para a adição de ácido sulfúrico 10%. A extração foi feita com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, com água destilada e seca com MgSO₄ anidro.

O resíduo foi dissolvido em THF e HCl (5N; 10 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Ao término da reação, acompanhada por CCD, a fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com solução de NaHCO₃, com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt, gradiente 9:1 - 1:1), obtendo-se o produto (1,17 g; 5,41 mmol, 73%), como um líquido incolor²⁸.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): **b**: 5,97 (t; J=4,3 Hz; 1H); **c**: 2,29 (m; 2H); **d**: 2,76 (t; J=8,1 Hz; 2H); **e, f, g e h**: 7,07 - 7,17 (m; 4H); **k**: 3,40 (s, 2H); **m**: 4,12 (q, J=7,0 Hz; 2H); **n**: 1,20 (t; J=7,0 Hz; 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ): **a**: 130,5; **b**: 129,3; **c**: 23,5; **d**: 28,3; **e, f, g e h**, 122,9; 126,7; 127,3 e 127,9; **i**: 136,6; **j**: 134,5 **k**: 39,5; **l**: 172,1; **m**: 61,0; **n**: 14,4.

5.10. Preparação do 2-(1,2-diidro-4-naftalenil)-1-etanol²⁸

Em um balão de duas bocas provido de tubo secante, agitação magnética e banho de gelo colocam-se THF anidro (7 mL) e LiAlH_4 (0,204 g; 5,41 mmol). A esta suspensão foi adicionado, com auxílio de uma seringa, o éster β,γ -insaturado (1,17 g; 5,41 mmol) dissolvido em THF anidro (7 mL). Após 2 h, adicionou-se vagarosamente água destilada. Após 5 minutos, adicionou-se 50 mL de ácido sulfúrico 10%. A solução tornou-se límpida e a fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com solução de NaHCO_3 , com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO_4 anidro e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt ; gradiente 9:1 - 1:1), obtendo-se **15** (0,610 g; 3,55 mmol; 66%), na forma de um líquido incolor²⁸.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): b: 5,95 (t; $J=4,4$ Hz; 1H); c: 2,24 - 2,30 (m; 2H); d e k: 2,71 - 2,77 (m; 4H); e, f, g e h: 7,13 - 7,24 (m; 4H); i: 3,77 (t, $J=6,6$ Hz; 2H); i-OH: 1,76 (sl; 1H).

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ): a: 133,0; b: 127,9; c: 23,5; d: 28,5; e, f, g e h, 122,8; 126,6; 127,1 e 127,9; i: 136,9; j: 134,5 k: 39,2; l: 61,4.

5.11. Reação do 3-alquenol **15** com TTA em AcOH/ H_2O 2:1

Em uma mistura contendo o 3-alquenol **15** (0,117 g; 0,718 mmol) e ácido acético/ H_2O (2:1; 3,5 mL), foi adicionado TTA (0,35 g; 0,78 mmol; 1,1 eq.). A mistura reacional foi agitada 4 h. Após este período, solução saturada de NaHCO_3 foi adicionada e a extração feita com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO_3 , com água destilada e com solução saturada de NaCl.

Secou-se com MgSO_4 anidro e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt ; gradiente 9:1 - 1:1) fornecendo o produto de contração **16**²⁸ (0,0774 g; 0,410 mmol; 57%), como um líquido incolor.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ): a: 4,08 (t; $J=7,0$ Hz; 1H); b: 2,85 - 3,11 (m; 2H); c: 2,31 (dd; $J=2,4$, $J=14,2$ Hz; 2H); d, e, f e g: 7,12 - 7,26 (m; 4H); k: 2,63 - 2,81 (m; 2H); l: 3,79 (t, $J=5,1$ Hz; 2H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl_3 , δ): a: 42,3; b: 28,8; c: 32,13; d, e, f e g: 125,0; 125,3; 126,8 e 127,9; h: 144,8; i: 140,6; j: 212,0; k: 58,7; l: 58,1.

5.12. Reação do 3-alquenol **15** com TTA em MeOH

A uma solução contendo 3-alquenol **15** (0,115 g; 0,683 mmol) em metanol (3 mL) adicionou-se TTA (0,27 g; 0,75 mmol; 1,1 eq.). A mistura foi agitada por 4 h. Após este período, a mistura reacional foi filtrada em uma coluna com aproximadamente 10 cm de sílica (70-230 mesh) usando-se diclorometano, como eluente. A solução foi lavada com H_2O , NaCl e seca com MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado e produto bruto purificado por coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt; gradiente 85:15 - 1:1), obtendo-se **17** (0,100 g; 0,430 mmol; 63%), como um líquido incolor.

IV (Filme, cm^{-1}): 3520; 3070; 2940; 1463; 1427; 1104; 1073.

Análise Elementar: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C: 71,16%; H: 8,53%. Encontrado: C: 71,40%; H: 8,45%.

CGMS m/z (%): 220 ($\text{M}^+ - 16$; 1,2); 163 (80); 119 (100).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): **b:** 3,67 (m; 1H); **c:** 2,22 - 2,37 (2m; 2H); **d:** 2,85 - 2,97 (m; 2H); **e, f, g e h:** 7,09 - 7,43 (m; 4H); **k:** 3,10 (s; 3H); **l e n-OH:** 3,53 (s, 4H); **m:** 1,88 - 1,97 (m; 2H); **n:** 3,80 - 3,90 (2m; 2H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ): **a:** 79,7; **b:** 81,6; **c:** 22,9; **d:** 26,1; **e, f, g e h,** 126,1; 127,6; 127,7 e 129,1; **i:** 137,3; **j:** 136,9 **k:** 53,0; **l:** 56,8; **m:** 41,3; **n:** 59,5.

5.13. Reação do 3-alquenol (**15**) com TTAP em ác. 2-(S)-acetoxipropiônico/ H_2O 2:1

A uma solução do 3-alquenol **15** (0,102 g; 0,581 mmol) em ácido 2-(S)-acetoxipropiônico/ H_2O (2:1; 3 mL), foi adicionado TTAP (0,81 g; 1,4 mmol; 2,3 eq.). A mistura reacional foi agitada por 18 h. Após este período, solução saturada de NaHCO_3 foi adicionada e a extração feita com AcOEt . A fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO_3 , com água destilada e com solução saturada de NaCl . Secou-se com MgSO_4 anidro e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexano/ AcOEt ; gradiente 9:1 - 1:1), fornecendo o produto de contração **16** (0,0406 g; 0,180 mmol; 32%), como um líquido incolor.

5.14. Reação do 3-alquenol 15 com TTP em ácido propiônico/H₂O 2:1

A uma solução do 3-alquenol **15** (0,142 g; 0,791 mmol) em ácido propiônico/H₂O (2:1; 4 mL), TTP (0,37 g; 0,87 mmol; 1.1 eq.) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada por 6 h. Após este período, solução saturada de NaHCO₃ foi adicionada e a extração feita com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃, com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt; gradiente 85:15 - 1:1), fornecendo o produto de contração **16** (0,0974 g; 0,460 mmol; 59%), como um líquido incolor.

5.15. Reação do 3-alquenol (15) com TTFA em ácido trifluoroacético/H₂O 2:1

A uma solução do 3-alquenol **15** (0,152 g; 0,861 mmol) em ácido trifluoroacético/H₂O (2:1; 5 mL), foi adicionado o TTFA (0,51 g; 0,94 mmol; 1.1 eq.). Após 2 h de agitação, o meio reacional foi neutralizado com NaHCO₃ e extraído com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃, com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt; gradiente 85:15 - 1:1), obtendo-se do produto de contração **16** (0,123 g; 0,631 mmol; 67%), como um líquido incolor.

5.16. Reação do 3-alquenol **15** com TTFA em diclorometano

A uma solução do 3-alquenol **15** (0,156 g; 0,910 mmol) em diclorometano (5 mL) adicionou-se TTFA (0,53 g; 0,97 mmol; 1,1 eq.) e deixou-se reagir por 2 h. Após este período, a mistura reacional foi filtrada em uma coluna com aproximadamente 10 cm de sílica (70-230 mesh), usando-se diclorometano, como eluente. Após a purificação por coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt; gradiente 85:15 - 1:1), obteve-se o produto de contração **16** (0,120 g; 0,610 mmol; 63%).

5.17. Reação do Isopulegol com TTAP

A uma solução do isopulegol (**18**) (0,108 g; 0,718 mmol) em AcOH/H₂O (2:1; 3 mL), adicionou-se TTAP (0,44 g; 0,72 mmol; 1,1 eq.) e deixou-se reagir por 4 h. O meio reacional foi neutralizado com NaHCO₃ e extraído com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃, com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado, obtendo-se o produto de ciclização **19**²² (0,0776 g; 0,502 mmol; 69%), na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃, δ): **c:** 3,24 (dt; J=12 Hz, J=2,6 Hz; 1H); **g:** 0,98 (d; J=4,4 Hz; 3H); **i:** 3,68 (d; J=6,2 Hz; 1H) e 3,88 (d; J=6,2 Hz; 1H); **j:** 1,26 (s; 3H); 1,10-1,16 (m; 2H); 1,46-1,51 (m; 3H) 1,74-1,86 (m; 4H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ): **a:** 31,0; **b:** 22,9; **c:** 82,3; **d:** 56,7; **e:** 22,76; **f:** 34,4; **g:** 21,9; **h:** 78,1; **i:** 81,3; **j:** 40,42.

5.18. Reação do Isopulegol com TTP

A uma solução do isopulegol (**18**) (0,101 g; 0,650 mmol) em AcOH/H₂O (2:1; 3 mL), adicionou-se TTP (0,30 g; 0,72 mmol; 1,1 eq.) e deixou-se reagir por 2 h. O meio reacional foi neutralizado com NaHCO₃ e extraído com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃, com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado, obtendo-se o produto de ciclização **19**²² (0,0783 g; 0,460 mmol; 71%), na forma de um líquido incolor.

5.19. Preparação do (±)-3-(2,3-diidro-1H-inden-3-il)-3-oxopropilacetato (20)

A uma solução do álcool **16** (0,0422 g; 0,200 mmol) em THF anidro (2 mL), em banho de gelo, foi adicionado o cloreto de acetila (1 mL). Após a adição, a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. Após este período o THF foi removido a pressão reduzida e o produto purificado por coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt; gradiente 8:2 - 6:4), obtendo-se o acetato **20** (0,0435 g; 0,182 mmol; 93%), como um líquido incolor.

IV (Filme, cm^{-1}): 3070; 2951; 1742; 1715; 1459; 1367; 1244; 1042; 754.

CGMS m/z (%): 232 (M^+ ; 0,9); 172 (14); 117 (100); 55 (32).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): a: 4,10 (t; $J=7,0$ Hz; 1H); b: 2,89 - 3,14 (m; 2H); c: 2,72 - 2,87 (m; 2H); d, e, f e g: 7,17 - 7,27 (m; 4H); k: 2,27 - 2,39 (m; 2H); l: 4,32 (t; $J=6,3$ Hz; 2H); m: 1,98 (s; 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ): a: 39,0; b: 28,5; c: 32,1; d, e, f e g: 125,0; 125,3; 126,8 e 127,9; h: 144,8; i: 140,5; j: 207,8; k: 59,6; l: 58,7; m: 171,0; n: 21,0.

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

5.20. Acetilação enzimática do composto 16 com Lipase PS

A uma solução do álcool **16** (0,075 g; 0,36 mmol) em *tert*-butilmetiléter (3 mL) e acetato de vinila (40 μ L), foi adicionada, a temperatura ambiente, a enzima Lipase PS (14 mg). Após 8 horas foi observada a proporção de cerca de 1:1 para os picos correspondentes aos compostos **16** e **20** na análise por CG com coluna quiral (HP, β -ciclodextrina, 30 m, 0,32 mm, 0,25 μ m). Após filtração e evaporação do solvente, fez-se a purificação em coluna cromatográfica (Eluente: Hexano/AcOEt gradiente 8:2 - 6:2), obtendo-se os compostos (**16**: 0,032 g; 0,17 mmol; 46%; **20**: 0,031 g; 0,17 mmol; 45%) na forma de líquido incolor.

5.21. Acetilação enzimática do composto **16** com CAL-B

A uma solução do álcool **16** (0,042 g; 0,23 mmol) em *tert*-butilmetiléter (2 mL) e acetato de vinila (25 μ L), foi adicionada, a temperatura ambiente, a enzima CAL-B (9 mg). Após 10 minutos, foi observada a proporção de cerca de 1:1 para os picos correspondentes aos compostos **16** e **20** na análise por CG com coluna quiral (HP, β -ciclodextrina, 30 m, 0,32 mm, 0,25 μ m). Após filtração e evaporação do solvente, fez-se a purificação por coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt; gradiente 8:2 - 6:2), obtendo-se os compostos (**16**: 0,024 g; 0,11 mmol; 46%; **20**: 0,022 g; 0,10 mmol; 45%), na forma de líquido incolor.

6. ESPECTROS DE RMN

Espectro de RMN-¹H (200 MHz) do ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiônico

Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (200 MHz) do TTAP

Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz) do TTAP

Espectro de RMN- ^1H (200 MHz) do TTP

```

P48
expl std13c
SAMPLE
date Mar-26-2003 DEC. & VT
solvent ODC13 dn 289.948
file exp 35
ACQUISITION
sfrq 75.429 dm
nu 1.265 dmf yyy 0
np 66560 dseq 6292
sw 18858.0 dres 1.0
fb 10000 homo. n
bs 16 lb PROCESSING n
tpwr 49 lb wfile 1.00
pw 6.6 wproc ft
ql 0.258 fproc f
nt 1024 meth not used
ct 816
alock n werr
gain not used wexp
flags n wbs
il n wnt
in n
ds y
hs DISPLAY mn
sp -1880.4
wp 18859.0
vs 110
sc 240
hzmm 78.58
ls 500.00
rf1 7892.9
rfp 5807.5
th 14
ins 100.000
nm no ph

```

Espectro de RMN-¹³C (75 MHz) do TTP

Espectro de RMN- ^1H (200 MHz) do 1-tetralol

Ampliações do Espectro de RMN-¹H (200 MHz) do 1-tetralol

Espectro de RMN^1H (300 MHz) do 1,2-diidronaftaleno

Expansão do Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (300 MHz) do 1,2-diidronaftaleno

Ampliação do Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do 1,2-diidronaftaleno

Espectro de RMN-¹³C (75 MHz) do 1,2-diidronaftaleno

Ampliação do Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) do 1,2-diidronaftaleno

Espectro de RMN-¹H (300 MHz) do 2-(1,2-diidronaftalenil)acetato de etila

Ampliações do Espectro de RMN^1H (300 MHz) do 2-(1,2-diidronaftalenil)acetato de etila

Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) do 2-(1,2-dihidronaftalenil)acetato de etila

Espectro de RMN-¹³C (300 MHz) para o 3-alqueno1 15

Ampliação do espectro de RMN-¹H (300 MHz) para o 3-alcohol **15**

Ampliação do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) para o 3-álquenol **15**

Espectro de RMN-¹³C (50 MHz) para o 3-alquenol 15

Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do ceto-álcool **16**

Ampliação do espectro de RMN-¹H (300 MHz) do ceto-álcool **16**

Espectro de RMN-¹³C (75 MHz) do ceto-álcool **16**

Ampliação do Espectro de RMN-¹H (300 MHz) do 2-(1,2,3,4-tetraidro-1,2-dimetoxinaftalen-1-il)etanol (17)

Ampliação do Espectro de RMN-¹H (300 MHz) do 2-(1,2,3,4-tetraidro-1,2-dimetoxinaftalen-1-il)etanol (17)

Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) do 2-(1,2,3,4-tetraidro-1,2-dimetoxinaftalen-1-il)etanol (**17**)

Espectro de RMN-¹H (200 MHz) do éter cíclico (19)

Ampliação do Espectro de RMN-¹H (200 MHz) do éter cíclico (**19**)

Ampliação do Espectro de RMN-¹H (200 MHz) do éter cíclico (19)

Espectro de RMN-¹³C (50 MHz) do éter cíclico (19)

Ampliação do Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz) do éter cíclico (19)

Espectro de RMN-¹H (300 MHz) do 3-(2,3-dihidro-1H-inden-3-il)-3-oxopropilacetato (20)

Ampliação do Espectro de RMN-¹H (300 MHz) do 3-(2,3-diidro-1H-inden-3-il)-3-oxopropilacetato (20)

Espectro de RMN-¹³C (75 MHz) do 3-(2,3-dihidro-1H-inden-3-il)-3-oxopropilacetato (20)

7. Referências

- (1) Dorsey, B. D.; Levin, R. B.; McDaniel, S. L.; Vacca, J. P.; Guare, J. P.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleif, W. A.; Quintero, J. C.; Lin, J. H.; Chen, I.-W.; Holloway, M. K.; Fitzgerald, P. M. D.; Axel, M. G.; Ostovic, D.; Anderson, P. S.; Huff, J. R. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3443.
- (2) Sugimoto, H.; Iimura, Y.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4821.
- (3) Yao, W.; Wasserman, Z. R.; Chao, M.; Reddy, G.; Arner, E. C.; Pratta, M. A.; Tortorella, M.; Magolda, R. L.; Newton, R.; Qian, M.; Ribadeneira, M. R.; D., C.; Wexler, R. R.; Decicco, C. P. L. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3347.
- (4) Fukatsu, K.; Uchikawa, O.; Kawada, M.; Yamano, T.; Yamashita, M.; Kato, K.; Hirai, K.; Hinuma, S.; Miyamoto, M.; Ohkawa, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4212.
- (5) Grol, C. J.; Jansen, J. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1333.
- (6) Mor, M.; Rivara, S.; Silva, C.; Bordi, F.; Plazzi, P. V.; Spadoni, G.; Diamantini, G.; Balsamini, C.; Tarzia, G.; Fraschini, F.; Lucini, V.; Nonno, R.; Stankov, B. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3831.
- (7) Ksander, G. M.; Jesus, R.; Yuan, A.; Fink, C.; Moskal, M.; Carlson, E.; Kukkova, P.; Bilci, N.; Wallace, E.; Neubert, A.; Feldman, D.; Mogelesky, T.; Poirier, K.; Jeune, M.; Steele, R.; Wasvery, J.; Stephan, Z.; Cahill, E.; Webb, R.; Navarrete, A.; Lee, W.; Gibson, J.; Alexander, N.; Sharif, H.; hospattankar, A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4677.
- (8) Inguibert, N.; Coric, P.; Poras, H.; Meudal, H.; Teffot, F.; Fornié-Zaluski, M.; Roques, B. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1477.
- (9) Fournié-Zaluski, M. C.; Coric, P.; Turcaud, S.; Rousselet, N.; Gonzalez, W.; Barbe, B. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1070.
- (10) Bogeso, K. P.; Christensen, A. V.; Hytell, J.; Liljefors, T. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1817.
- (11) Hytell, J.; Larsen, J. J. *J. Neurochem.* **1985**, *44*, 1615.

-
- (12) Negus, S. S.; Brandt, M. R.; Mello, N. K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, 291, 60.
- (13) Rosenzweig-Lipson, S.; Bergman, J.; Spealman, R. D.; Madras, B. K. *Psychopharmacology* **1992**, 107, 186.
- (14) Davies, H. M. L.; Gregg, T. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4951.
- (15) Joly, S.; Nair, M. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2283.
- (16) Nakano, S.; Igarashi, Y.; Nohira, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 59.
- (17) Conceição, G. J. A.; Moram, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2327.
- (18) Tarui, N.; Nagano, Y.; Sakane, T.; Matsumoto, K.; Kawada, M.; Uchikawa, O.; Ohkawa, S.; Nakahama, K. *J. Bioci. Bioeng.* **2002**, 93, 44.
- (19) Nishibayashi, Y.; Yamauchi, A.; Onodera, G.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5875.
- (20) Braun, M.; Kotter, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 514.
- (21) Hayashi, T.; Hirate, S.; Kitayama, K.; Tsuji, H.; Rorii, A.; Uozumi, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1441.
- (22) Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R.; Grazini, M. V. A.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1497.
- (23) Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Ribeiro, C. M. R.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2606.
- (24) Ferraz, H. M. C.; Santos, A. P.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 751.
- (25) Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zucherman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.
- (26) Kocovský, P.; Baines, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6139.
- (27) Kocovský, P.; Baines, R. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5439.
- (28) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9939.
- (29) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *Synthesis* **2002**, 1033.

- (30) Lena, J. I. C.; Sesenoglu, O.; Birlıkaris, N.; Arseniyadis, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 21.
- (31) Gresham, T. L.; Jansen, J. E.; Shaver, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 72.
- (32) Mosher, W.; Kehr, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3176.
- (33) Vogel, A. I. *Química Inorgânica Quantitativa*; 4 ed.; Guanabara Dois: Rio de Janeiro, 1981.
- (34) Silva Jr, L. F., Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 1999.
- (35) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F. J.; Vieira, T. O. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1709.
- (36) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva Jr, L. F. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5817.
- (37) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva Jr, L. F. *Synthesis* **2003**, 7, 1031.
- (38) McKillop, A.; Taylor, E. C. In *Comprehensive Organomet. Chem.*; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon Press: New York, 1982; Vol. 7, p 465.
- (39) Kamei, T.; Shindo, M.; Shishido, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8505.
- (40) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*; 2nd ed ed.; Pregamon Press Ltd.: Inglaterra, 1980.
- (41) Atkinson, R. S. *Tetrahedron* **1992**, 48, 7713.