INSTITUTO DE QUÍMICA

USP

Universidade de São Paulo
Instituto de Química

**APLICAÇÃO DE TRINITRATO DE TÁLIO NA
PREPARAÇÃO DE INDANOS E NA SÍNTESE TOTAL
DO MUTISANTOL**

ANDREA MARIA AGUILAR

Tese de Doutorado

Orientadora: Profa. Dra. Helena Maria Carvalho Ferraz

**São Paulo – SP
2003**

*“Aplicação de Trinitrato de Tálho na Preparação
de Indanos e na Síntese Total do Mutisiantol”*

ANDREA MARIA AGUILAR

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

Aprovada por:

Prof. Dra. HELENA MARIA CARVALHO FERRAZ
IQ – USP
(Orientadora e Presidente)

Prof. Dr. HANS VIERTLER
IQ – USP

Prof. Dra. LILIANA MARZORATI
IQ – USP

Prof. Dr. JOSÉ RICARDO ROMERO
FFCL - RP – USP

Prof. Dr. FERNANDO ANTÔNIO SANTOS COELHO
IQ – UNICAMP

SÃO PAULO
08 DE MAIO 2003.

OS ACROBATAS

Vinicius de Moraes

Subamos !

Subamos acima

Subamos além, subamos

Acima do além, subamos !

Com a posse física dos braços

Inelutavelmente galgaremos

O grande mar de estrelas

Através de milênios de luz.

Subamos !

Como dois atletas

O rosto petrificado

No pálido sorriso do esforço

Subamos acima

Com a posse física dos braços

E os músculos desmesurados

Na calma convulsa da ascensão.

Oh, acima

Mais longe que tudo

Além, mais longe que acima do além !

Como dois acrobatas

Subamos, lentíssimos

Lá onde o infinito

De tão infinito

Nem mais nome tem

Subamos !

Tensos

Pela corda luminosa

Que pende invisível

E cujos nós são astros

Queimando nas mãos

Subamos à tona

Do grande mar de estrelas

Onde dorme a noite

Subamos !

Tu e eu, herméticos

As nádegas duras

A carótida nodosa

Na fibra do pescoço

Os pés agudos em ponta

Como no espasmo.

E quando

Lá, acima

Além, mais longe que acima do além

Adiante do véu de Betelgeuse

Depois do país de Altair

Sobre o cérebro de Deus

Num último impulso

Libertados do espírito

Despojados da carne

Nós nos possuiremos

E morreremos

Morreremos alto, imensamente

Imensamente alto

À minha família,

Mãe, Pai, Adriana, Cristina e José.

A quem eu devo todas as minhas conquistas e tudo que sou.

A vocês que sempre fizeram com que tudo fosse mais fácil e mais tranquilo, por todo amor, apoio e solidariedade, eu ofereço e dedico este trabalho.

Ao Wendel ...

Por tantos bons momentos, tantas alegrias e tanta felicidade !

A você que participou intensamente de toda minha vida durante este trabalho e que me emprestou o ombro em tantos momentos de fraqueza. A você, por todo o imenso incentivo e por todo o amor !

Agradecimentos

À Helena Ferraz, pela orientação e por toda a liberdade concedida para a realização deste trabalho. Por permitir que todos participem intensamente de toda a rotina do laboratório e também por tornar o ambiente tão aconchegante com sua alegria e simplicidade, meu agradecimento especial !

Ao Luiz Fernando, com quem tive o prazer de trabalhar e aprender durante todo esse período. Por todas as sugestões e empenho em solucionar os problemas que surgiram. Por todo o incentivo profissional e pela IMENSA ajuda ! Muito obrigada !

Aos colegas de laboratório, os atuais e os que já fecharam seu ciclo (por ordem de bancada) : Fernanda, Grazi, Marcus, Cláudia, Luiz S., Karina, Myrian, Erika, D. Rosa, Borin, Marta, Fernando e Israel, por toda ajuda e amizade. De uma forma mais especial, ao Joaquim e ao Tiago (Ser do Mal) por inúmeros favores prestados, pelos vários convites de churrascos, jantares e pelas dicas de etiqueta que aprendi com o Tiago. A vocês todos que tornam esse mundinho o mais agradável e, ao mesmo tempo, o mais competitivo, muito obrigada pela paciência e cooperação !

À Raquel, que merece além do meu agradecimento especial, toda minha admiração, pela ótima habilidade em executar os experimentos, dos mais difíceis aos mais fedorentos (que dureza !), pela imensa ajuda prestada e contribuição neste trabalho. Muita sorte a minha de ter você como minha “*meia*” aluna de iniciação !

Aos colegas do laboratório do Comasseto e ex-Comassetos : Maurício, Lauri, Rafael, Fabiano, Rodrigo, Priscila, Natália, Cadu, Denis, Giuliano, Cristiano, Takeo, André e Leandro, por tantos empréstimos e vários bons conselhos químicos.

Aos amigos de Ribeirão Preto (quanta saudade !) : Elaine, Celize, Lilian, Ana Paula, Daniel Cobra Criada e Valdemar, pela amizade e inúmeros favores prestados.

Aos Professores Comasseto, Nicola Petragani e Willi pelas gentilezas nas traduções de alemão e pelas dicas químicas. Ao Professor Massuo e ao Daniel Vassão pelos empréstimos.

Aos amigos dos outros blocos (em ordem crescente de número) : Sofia, Marcus, Marcos Damasceno, Gisele, Geise, Chang, Alessandro, Leonardo, Renato, Ana Paula e Bete pela amizade e favores, em especial à Sandra e à Andrea L. pela ótima companhia nas baladas e inúmeras hospedagens.

À república “Trem de Doido”, Guilherme e Onassess, pelas hospedagens, pela amizade e simpatia. De uma forma mais especial ao Marcone, pelo belo sorriso sempre estampado no rosto e por tanto incentivo nos vários bate-papos de corredor.

Aos funcionários do IQ, em especial ao Chico, Fernando e Márcio, pela competência nos serviços prestados, ajuda e pela amizade.

À Ariete e Célia, minhas amigas de infância, por todo o carinho !

À FAPESP, pela bolsa concedida.

ÍNDICE

Resumo	i
Abstract	ii
1. Introdução	1
1.1. O esqueleto indânico	1
1.2. Breve revisão bibliográfica sobre a preparação de Indanos	2
1.3. Contração de anel em substratos aromáticos utilizando Tálho(III)	18
1.4. Mutisiantol: estrutura e síntese	20
2. Objetivos	23
3. Resultados e Discussão	24
3.1. Preparação da tetralona 112	24
3.2. Redução e desidratação das tetralonas 112 e 126	25
3.3. Síntese do composto-modelo 138	32
3.3.1. Reação do diidronaftaleno 128 com TTN	32
3.3.2. Hidrólise do acetal 135	33
3.3.3. Reação de Wittig	34
3.3.4. Olefinação de Peterson	36
3.3.5. Preparação do β -hidroxi-seleneto 152	39
3.3.6. Desproteção do éter metílico	41
3.4. Síntese do Mutisiantol (111)	44
3.4.1. Reação do diidronaftaleno 114 com TTN	44
3.4.2. Hidrólise do acetal 115	46
3.4.3. Reação de Wittig	48
3.4.4. Desproteção do éter metílico	49
3.5. Rota Alternativa para a síntese do Mutisiantol (111)	51
3.5.1. Preparação do éter 163 e do iodeto 164	51

3.6. Estudos sobre as reações de 1- tetralonas e 1,2-diidronaftalenos com TTN	55
3.6.1. Reações de 1-tetralonas com TTN	57
3.6.2. Reações de 1,2-diidronaftalenos com TTN	60
a) Preparação dos 1,2-diidronaftalenos	61
b) Reação dos 1,2-diidronaftalenos 174 , 175 , 176 e 122 com TTN	63
4. Conclusões	67
5. Parte Experimental	68
a) Introdução	68
b) Esquema das principais reações descritas	69
5.1. Preparação de tetralona 112	75
5.2. Reações de redução e desidratação	81
5.3. Síntese do composto-modelo 138	90
5.4. Síntese do Mutisiantol (111)	103
5.5. Rota alternativa para a síntese do Mutisiantol	108
5.6. Reações de 1- tetralonas e 1,2-diidronaftalenos com TTN	112
6. Espectros Seleccionados	127
7. Referências	192
Curriculum Vitae	196

RESUMO

Esta tese apresenta a primeira aplicação sintética da metodologia desenvolvida em nosso grupo de pesquisa, que se trata da contração de anel de 1,2-diidronaftalenos promovida por trinitrato de tálio (TTN) para fornecer derivados indânicos.

A molécula-alvo da abordagem sintética é o Mutisiantol, um sesquiterpeno fenólico, que foi isolado da *Mutisia homoeantha* em 1979, e que possui substituintes nas posições 1 e 3 do anel ciclopentânico, com uma relação estereoquímica *trans* entre os mesmos.

A rota proposta foi otimizada primeiramente na síntese de um composto-modelo e depois aplicada na síntese total do Mutisiantol.

O material de partida escolhido para a síntese do Mutisiantol foi o 2-metil-anisol, que é um composto comercial e bastante acessível economicamente. A etapa chave da sequência envolveu a contração de anel do 1,6-dimetil-7-metóxi-1,2-diidronaftaleno promovida por TTN, que forneceu um derivado indânico com bom rendimento e elevada diastereosseletividade. Três etapas posteriores completaram a sequência sintética, fornecendo o Mutisiantol em um total de 12 etapas.

Descrevemos também o estudo de contração de anel de uma série de 1-tetralonas e 1,2-diidronaftalenos promovida por TTN, visando à obtenção de outros indanos e à complementação de estudos iniciados anteriormente.

ABSTRACT

This thesis presents the first synthetic application of the methodology developed in our research group, which involves the ring contraction of 1,2-dihydronaphthalenes promoted by thallium trinitrate (TTN) to afford indane derivatives.

The target molecule of the synthetic approach is Mutisianthol, a phenolic sesquiterpene, isolated from *Mutisia homoeantha* in 1979, which embodies a *trans*-1,3-disubstituted cyclopentyl unit.

The proposed route was first optimized in the synthesis of a model compound and then applied to the total synthesis of Mutisianthol.

The starting material chosen for the Mutisianthol synthesis was the commercially available and cheap 2-methyl-anisol. The key step of the sequence involved the ring contraction of the 1,6-dimethyl-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalene promoted by TTN, which furnished a functionalized indan with good yield and with high diastereoselectivity. The indan derivative was transformed into the final product in 3 steps. Overall, the total synthesis of Mutisianthol was accomplished in 12 steps.

The TTN-promoted ring contraction of a series of 1-tetralones and of 1,2-dihydronaphthalenes was also studied in this thesis, with the aim to prepare other indanes and to extend earlier studies.

1. INTRODUÇÃO

1.1. O esqueleto indânico.

O esqueleto indânico (Figura 1) está presente em diversos compostos - naturais ou não - com atividades biológicas relevantes. Além disso, alguns derivados indânicos possuem aplicação industrial.

Figura 1. Esqueleto indânico.

Dentre os produtos naturais, podemos destacar a Fredericamicina A (**1**), que possui atividade potente contra diversos tipos de tumores¹ (Figura 2). O Indinavir (**2**), por sua vez, um produto não natural,² é utilizado no tratamento de AIDS desde março de 1996. Um outro produto não natural contendo o esqueleto indânico é o Aricept® (**3**), que é utilizado no tratamento do mal de Alzheimer.³

Figura 2. Exemplos de compostos que possuem o esqueleto indânico.

A busca de novos compostos pela indústria de fragrâncias tem como objetivo sua utilização em perfumes, colônias, produtos de higiene pessoal e produtos de limpeza. Dentro deste aspecto, os derivados indânicos exemplificados por **4** (Figura 3) foram estudados em novas formulações de fragrância e demonstraram aumentar, melhorar ou modificar a eficácia das formulações em que foram incorporados.⁴

Figura 3. Exemplos de compostos utilizados em fragrâncias.

Diante da importância dos compostos que possuem o esqueleto indânico, um grande número de métodos sintéticos tem sido desenvolvidos e publicados recentemente. No item seguinte faremos uma breve revisão dos métodos gerais e eficientes de preparação de indanos, que foram publicados no período entre 1997 – 2003.

1.2. Breve revisão bibliográfica sobre a preparação de Indanos.

1.2.1. Reações de cicloadição

Dentre os métodos de preparação de indanos, as reações de cicloadição são as mais utilizadas. Hong e col.⁵ descreveram, em 1997, uma nova estratégia para a preparação de indanos, que utiliza a reação de cicloadição [6+3] do fulveno **6** com cátions 2-oxalílicos **5** mediada por $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ (esquema 1). Neste procedimento, os adutos **7**, após leve aquecimento, forneceram os adutos isomerizados **8**. A hidrólise dos respectivos cetais forneceu os indenos **9** em bom rendimento.

A cicloadição formal [3+2] foi utilizada por Katritzky e col.⁶ para a preparação de indanos 1,3-dissubstituídos, através da reação de cátions benzílicos (**10**) com estireno (esquema 2).

Katritzky e col., ref. 6

A cicloadição formal intermolecular [3+2] foi também utilizada na reação entre *p*-quinometanos, gerados *in situ*, e alcenos alifáticos.⁷ A proposta mecanística para este procedimento envolve a oxidação do fenol **12** com DDQ, em nitrometano e LiClO₄, que deve fornecer o *p*-quinometano **15**. O ataque nucleofílico do alceno **13** ao *p*-quinometano **15** fornece o carbocátion terciário **16**, que após uma alquilação de Friedel-Crafts fornece o indano **17** em bom rendimento (esquema 3).

Chiba e col., ref. 7

Evidências para a reação de cicloadição intramolecular [2+4] entre um 1,3-diino e um alcino foram descobertas por Johnson e col.⁸ Utilizando este método foi possível preparar uma mistura do indano **18** e do indeno **19** (esquema 4).

Uma outra estratégia utilizada na preparação de derivados de aminoácidos, que possuem o esqueleto indânico em sua estrutura, foi descrita em 1998 e faz uso da reação de cicloadição formal [4+2] para fornecer o derivado de aminoácido **22** (esquema 5).⁹ Neste procedimento o dieno **21** foi preparado através da reação intramolecular de metátese de **20**. A vantagem deste método encontra-se na possibilidade de preparação de derivados de aminoácidos α,α -disubstituídos, pois existem poucos métodos de preparação descritos na literatura para os mesmos.¹⁰

A cicloadição [2+2+2] catalisada por ródio, seguida de uma ciclização catalisada por paládio, foi realizada em uma única etapa por Grigg e col., em 1999.¹¹ Utilizando esta metodologia foi possível obter derivados indânicos altamente funcionalizados, através do tratamento do iodeto de arila **23** com o catalisador de ródio,

seguido da adição do catalisador de paládio. O solvente que se mostrou adequado para tal combinação foi o tolueno (esquema 6).

Esquema 6

Grigg e col., ref. 11

Um outro procedimento descrito para a cicloadição intermolecular [2+2+2] de alcinos foi desenvolvido utilizando paládio como catalisador.¹² A vantagem desta técnica é que foi possível usar quantidades quase equimolares do mono-alcino e do diino, uma vez que os procedimentos comuns fazem uso de um grande excesso do mono-alcino para suprimir a dimerização do diino. Dessa maneira, foi possível obter o indano **26** através da formação de um paládio-ciclopentadieno, seguido da coordenação seletiva entre o paládio e o mono-alcino (esquema 7).

Esquema 7

Yamamoto e col., ref. 12

Uma outra modificação interessante para a ciclotrimerização [2+2+2] foi descrita na preparação de indanos, através da reação de cicloadição de diinos, simétricos e assimétricos, catalisada por níquel.¹³ Utilizando este procedimento foi possível obter indanos em bom rendimento e elevada regioseletividade, como exemplificado no esquema 8.

Esquema 8

Cheng e col., ref. 13

Uma outra estratégia descrita para a síntese de indanos envolve a anelação [4+1] de silil-aril-cetenos com trimetil-silil-diazometano.¹⁴ Através deste procedimento foi possível obter indanonas em bom rendimento, sendo que o substituinte de silício evita que ocorra a dimerização e a cicloadição [2+2] do aril-ceteno. O esquema 9 exibe o mecanismo proposto para esta anelação, que envolve a adição nucleofílica do silil-diazometano ao ceteno **29** formando o enolato respectivo. O fechamento eletrocíclico deste enolato forma o derivado **30** que após isomerização fornece a indanona **31**. O tratamento da indanona **31** com sílica gel fornece a mono-silil-indanona **32**.

Esquema 9

Danheiser e col., ref. 14

Com base nos exemplos mostrados neste item podemos concluir que a reação de cicloadição é uma metodologia eficiente para fornecer indanos funcionalizados em bom rendimento, mas com diastereosseletividade moderada, a qual foi observada em apenas um exemplo.

1.2.2. Reações de ciclizações 5-exo

A ciclização intramolecular de enamidas com iodetos de arila (**33**), catalisada por paládio (reação de Heck) foi descrita por Hallberg e col.¹⁵ Com esta estratégia foi possível obter espiro-indanos em bom rendimento (esquema 10). Esta espiro-ciclização intramolecular foi realizada na presença de um ligante de arsênio e também com acetato de tálio, sendo que este último suprimiu a isomerização da dupla ligação e forneceu o indano **35** em rendimento maior.

Um outro exemplo de ciclização intramolecular catalisada por paládio foi descrita por Kündig, que utilizou o complexo de haloareno-crômio **38** como material de partida para preparação de indanos (esquema 11). Nos experimentos realizados, observou-se que a coordenação com $\text{Cr}(\text{CO})_3$ no indano **39a** permaneceu inalterada e não houve isomerização ao indeno respectivo.¹⁶ Realizando-se a ciclização na presença de CO e metanol comprovou-se a influência dos elementos quirais presentes no complexo **38**, o qual forneceu o indano **39b** em bom rendimento e elevada diastereosseletividade. Esta última foi governada pela quiralidade planar de **38** e não pelo centro estereogênico benzílico, como proposto para outras ciclizações. Isto pode ser explicado pelo impedimento estérico ocasionado entre o grupo $\text{Cr}(\text{CO})_3$ e um dos ligantes do paládio, no estado de transição proposto para a reação de Heck.¹⁷

Esquema 11

a) Pd(OAc)₂, PPh₃, Et₃N, MeCN

b) Pd(PPh₃)₄, Et₃N, MeOH, CO (4 bar), MeCN, benzeno

Kündig e col., ref. 16, 17

A preparação de um radical arila em um anel coordenado com Cr(CO)₃ e seu uso em uma reação de ciclização foi realizada pela primeira vez em 2001 pelos mesmos autores¹⁷ (esquema 12). Este procedimento forneceu uma mistura diastereoisomérica do indano **41** em bom rendimento, mas sem nenhuma diastereosseletividade, que neste caso não foi influenciada pela quiralidade planar do material de partida ou pelo estereocentro benzílico.

Esquema 12

AIBN: azo-bis-isobutyronitrila

Kündig e col., ref. 17

Outros metais utilizados nas reações de ciclização intramolecular, além do paládio, são o níquel e o cobre. Estes três metais foram empregados na ciclização 5-exo de ω -haloésteres na presença de CO e acetonitrila para preparação de indanonas (esquema 13).¹⁸

Esquema 13

Negish e col., ref. 18

Um processo de carbociclicização "tandem" utilizando um catalisador de ródio solúvel em água foi empregado para a preparação de indanos. O processo "tandem" ou "cascata" envolve a formação de várias ligações na molécula do substrato fazendo uso de 1 equivalente do catalisador. O tratamento do boronato **44** com o catalisador de ródio, em meio aquoso, forneceu indanos funcionalizados com alta diastereosseletividade e em alto rendimento (esquema 14).¹⁹ A vantagem deste método consiste do uso de água como co-solvente, o que proporciona benefícios ambientais e econômicos.

Esquema 14

Lautens e col., ref. 19

A síntese do indano **46** foi efetuada por Smith e col.,²⁰ aplicando-se o procedimento descrito por Shibasaki-Mori para a transmetalização-ciclicização "tandem" do iodeto de arila **45**. A conversão do triflato de vinila à correspondente estanana, com subsequente ciclicização, forneceu o indano **46**, que após desproteção da amina forneceu a unidade estrutural **47** (esquema 15). A unidade estrutural **47** está presente no Ácido Nodulispórico A (**48**), um produto natural que apresenta atividade inseticida comprovada, além de atividade oral potente para o tratamento de pulgas em cachorros.

Esquema 15

Smith e col., ref. 20

A preparação de cianoenaminas foi descrita por Murahashi e col.,²¹ que descobriram um novo método para a adição nucleofílica em nitrilas utilizando um complexo de irídio de baixa valência. O catalisador de irídio ativa simultaneamente as ligações $\alpha\text{-C-H}$ e a ligação tripla das nitrilas, promovendo dessa forma a adição de nitrilas à tripla ligação CN. Este processo leva à formação de cianoenaminas, que são intermediários sintéticos bastante versáteis (esquema 16).

Esquema 16

Takaya e col., ref. 21

Uma nova metodologia de ciclização 5-exo foi investigada por Bailey e col.,²² na ciclização intramolecular de um intermediário benzino-lítio. Este intermediário benzino (52) foi preparado em 3 etapas a partir de 51 e a ciclização 5-exo-dig forneceu o indano-lítio 53. A reação de 53 com benzaldeído como eletrófilo forneceu o indano-4-substituído 54 em bom rendimento em um procedimento "one-pot" (esquema 17).

Esquema 17

Bailey e col., ref. 22

Uma estratégia descrita pelo mesmo autor para a preparação de indanos 1,3-dissubstituídos envolve a ciclização do alquil-lítio **56**. Esta ciclização forneceu o indano **57** em bom rendimento e elevada estereosseletividade *cis*, conforme delineado no esquema 18. A explicação proposta para esta seletividade *cis* baseia-se nos cálculos computacionais realizados para o estado de transição proposto para a reação. Com este método foi possível calcular que a energia livre de ativação para a ciclização do complexo de menor energia *cis*, para fornecer o respectivo indano (**57a**), é menor do que para o *trans*, favorecendo, portanto, a formação do indano *cis*.²³

Esquema 18

Bailey e col., ref. 23

A alta estereosseletividade obtida no procedimento anterior contrasta com a baixa estereosseletividade da reação radicalar do iodeto **55** com hidreto de tributil estanho e AIBN para a preparação do indano 1,3-dissubstituído **57** (esquema 18).²³ A reação apresentou elevada regioseletividade no fechamento de anel do radical primário gerado.

Um método interessante para a preparação de indanos foi descrito recentemente por Tsuboi e colaboradores.²⁴ Neste procedimento a adição nucleofílica intramolecular do anel aromático ao epóxido (composto **58**), na presença de AlCl₃, forneceu

derivados indânicos em bons rendimentos (esquema 19). O mecanismo proposto pelos autores mostra a importância do cloreto para formação do produto de ciclização, uma vez que as mesmas condições reacionais empregadas em substratos que não apresentam cloro em sua estrutura forneceram produtos de abertura do epóxido em vez do produto de ciclização.

Esquema 19

a) 3 eq. AlCl_3 , 0°C -85% - 40/60 (*sin/anti*); b) H_2O

Tsuboi e col., ref. 24

Concluimos que as reações de ciclização 5-exo constituem uma metodologia eficiente para a preparação de indanos a partir de substratos aromáticos *orto*-substituídos (na maioria dos exemplos) e com boa diastereosseletividade, exceto nos procedimentos em que são utilizadas reações radiculares.

1.2.3. Reações de ciclizações 5-endo

A reação de ciclização 5-endo foi empregada na síntese enantiosseletiva dos antagonistas do receptor da endotelina, **63** e **64** (esquema 20).²⁵ A endotelina é um peptídeo que possui atividade vasoconstritora potente dos músculos vasculares lisos e, por isso, acredita-se que a mesma seja responsável por diversas doenças cardiovasculares e pulmonares. Uma possibilidade para o tratamento destas doenças seria a inibição das ações biológicas da endotelina.²⁶

Os antagonistas da endotelina **63** e **64** foram preparados através da ciclização 5-endo-trig do brometo **61**, catalisada por paládio, o que levou à formação da indenona **62** em bom rendimento. Após 7 etapas, foi possível obter os antagonistas **63** e **64** com elevada estereosseletividade.

Esquema 20

Clark e col., ref. 25

Um outro exemplo de ciclização 5-endo para preparação assimétrica de indanos foi descrita por Déziel e col.²⁷ Neste procedimento, o sal de trifluorometanossulfonato do reagente quiral de selênio **B** foi gerado *in situ* e a adição eletrofílica do reagente de selênio à olefina **65** forneceu o intermediário seleno-metoxilado **66**. O tratamento de **66** com BF_3 produz o intermediário selenirânio **67**, cuja ciclização fornece o indano **68** em bom rendimento e alta diastereosseletividade (esquema 21). A presença de metanol no meio reacional mostrou-se essencial para se obter os produtos ciclizados em bom rendimento e alta diastereosseletividade.

Esquema 21

Déziel e col., ref. 27

Podemos concluir que a ciclização 5-endo é um bom método para a síntese assimétrica de indanos.

1.2.4. Reações de contração de anel

A contração de anel de alkenos cíclicos com difluoreto de iodotolueno foi empregada na preparação estereosseletiva de compostos fluorados como, por exemplo, **69**. As mesmas condições reacionais utilizadas foram empregadas na contração de 1,2-diidronaftalenos, levando à formação de indanos em bom rendimento (esquema 22).²⁸

Esquema 22

a) *p*-Tol-IF₂, NEt₃-5HF, CH₂Cl₂

Hara e col., ref. 28

A contração de anel foi a metodologia usada também por Kita e col.,^{1,29} na primeira síntese assimétrica da Fredericamicina A (**1**). Neste exemplo, o tratamento do epóxido dissustituído **71** com BF₃ promoveu a contração de anel, fornecendo o indano **72** com estereosseletividade elevada (esquema 23).

Esquema 23

Kita e col., ref. 1, 29

Uma outra metodologia para a preparação de indanos, através da contração de anel envolvendo o uso de sais de tálio(III), será apresentada no item 3 (Resultados e Discussão).

1.2.5. Acilação de Friedel-Crafts

A ciclização intramolecular de Friedel-Crafts foi utilizada na preparação da indanona **73**, que é um intermediário na síntese diastereosseletiva do *cis* e do *trans* 1,2-indano-diol (esquema 24).³⁰ Estes dióis são intermediários-chave na síntese do Indinavir (**2**), e podem também ser utilizados na preparação de auxiliares quirais em reações assimétricas.^{31,32}

Esquema 24

Sengupta e col., ref. 30

A indanona **75** também foi preparada através da acilação de Friedel-Crafts. Neste procedimento, a conversão do ácido carboxílico **74** ao cloreto de ácido correspondente, seguida da reação de Friedel-Crafts, forneceu a indanona **75** em bom rendimento. Transformações subsequentes forneceram o indano enantiomericamente puro **76** (esquema 25).³³

Esquema 25

Hanessian e col., ref. 33

A síntese da indanona **79** foi descrita em 2001, para utilizá-la como inibidor da *Renilla* luciferase. Esta enzima catalisa a reação de bioluminescência de organismos marinhos, para emitir luz azul.³⁴ A indanona **79** foi preparada através da acilação de Friedel-Crafts do ácido carboxílico **77**, como mostrado no esquema 26.

Esquema 26

Wu e col., ref. 34

A acilação de Friedel-Crafts foi também utilizada na síntese da Indatralina (**82**), um composto não natural,³⁵ que tem sido estudado por diversos grupos de pesquisa. A Indatralina tem mostrado alta afinidade pelos transportadores de neurotransmissores (serotonina, dopamina, noradrenalina). Acredita-se que o bloqueio destes transportadores pode contribuir no tratamento de viciados em drogas, como por exemplo a cocaína.³⁶ No esquema 27 encontra-se delineada a preparação assimétrica do anel indânico da Indatralina a partir do ácido carboxílico **80**.³⁷

Esquema 27

Davies e col. ref. 37

Os exemplos acima mostram que as reações de Friedel-Crafts são procedimentos adequados para a preparação de indanos assimétricos, desde que o substrato contenha o centro esteoquímico definido previamente.

1.2.6. Reações de condensação

Um outro modo encontrado na literatura para se preparar indanos envolve a ciclização do brometo **83**.³⁸ Esta ciclização foi promovida pela reação de transmetalização do brometo com *n*-BuLi, seguido do ataque nucleofílico do carbânion formado à carbonila da 1,3-oxazolidina, o que levou à formação da indanona **84** em bom rendimento (esquema 28). Este procedimento foi empregado na síntese assimétrica da (+)-Ribasina (**85**), um alcalóide isolado de plantas da família *Papaveraceae* e *Fumariaceae*.

Esquema 28

Dominguez e col., ref. 38

A preparação de derivados de aminoácidos que apresentam o esqueleto indânico foi descrita novamente por Kota e col. em 2000,¹⁰ desta vez utilizando catálise de transferência de fase. Com este procedimento foi possível preparar derivados de aminoácidos, que possuem o esqueleto indânico, através da bis-alkilação do isocianoacetato de etila, utilizando K_2CO_3 como base e hidrogênio-sulfato de tetrabutil-amônio como catalisador de transferência de fase (esquema 29).

Esquema 29

Kotha e col., ref. 10

Um procedimento para a preparação diastereosseletiva de compostos policíclicos foi desenvolvido utilizando-se o complexo areno-crômio **88**. A partir deste complexo foi possível preparar indanos em bom rendimento e diastereosseletividade, através de um processo que engloba três estágios: adição do enolato à carbonila, migração 1,4 do substituinte silil (rearranjo de Brook) e ciclização, conforme descrito no esquema 30).³⁹ A análise de RMN-¹H da mistura reacional detectou a presença de apenas um diastereoisômero.

Esquema 30

Moser e col., ref. 39

Assim como as reações de ciclização 5-exo, as reações de condensação fazem uso de um material de partida aromático e *orto* substituído para a preparação de indanos em bons rendimentos.

1.3. Contração de anel em substratos aromáticos utilizando tálio(III).

Os exemplos pioneiros da reação de sais de tálio(III) com olefinas e cetonas datam dos anos sessenta e início dos setenta,⁴⁰ sendo que a maioria dos trabalhos então desenvolvidos visava à elucidação do mecanismo da reação. Com a introdução do trinitrato de tálio (TTN) – reagente facilmente acessível por tratamento do óxido de tálio(III) com ácido nítrico – no início da década de setenta, por McKillop e Taylor,⁴¹ pode-se dizer que foi iniciado um estudo mais sistemático sobre a oxidação de substratos insaturados com sais de tálio(III).

A contração de substratos aromáticos bicíclicos utilizando TTN tem sido assunto de um número bastante limitado de publicações na literatura.⁴² Taylor et al.⁴³ foram os primeiros a realizar a contração da 1-tetralona utilizando TTN adsorvido em K-10 (Montmorilonite), obtendo o 1-indano-carboxilato de metila (**91**) juntamente com a 2-metoxi-1-tetralona (**92**) (esquema 31). A reação deste mesmo substrato com TTN em metanol levou a uma mistura de mais de dez produtos.⁴³

Esquema 31

* Nenhuma menção foi feita se estes números se referem aos rendimentos químicos ou cromatográficos

A reação de uma série de cromanonas foi estudada em 1982 por Ciattini et al.⁴⁴ A reação mostrou-se extremamente dependente do padrão de substituição dos dois anéis, e nenhuma generalização pôde ser feita. Dois exemplos ilustrativos, utilizando a cromanona **93**, encontram-se no esquema 32.

Esquema 32

Grisar et al.⁴⁵ realizaram a contração das cromanonas **94** aos compostos **95**, utilizando TTN em TMOF/MeOH (esquema 33).

Esquema 33

O rearranjo oxidativo de algumas flavononas⁴⁶ foi feito utilizando-se TTN na presença de HClO₄ e TMOF (esquema 34).

Esquema 34

Os trabalhos publicados pelo nosso grupo de pesquisa, que envolvem as reações com substratos aromáticos bicíclicos e tálio(III), serão citados no item 3 (Resultados e Discussão).⁴⁷⁻⁵⁰

1.4. Mutisiantol: estrutura e síntese.

O Mutisiantol é um sesquiterpeno fenólico que foi isolado das raízes da *Mutisia homoeantha* em 1979, por Bohlmann e colaboradores.⁵¹ Baseando-se em dados espectroscópicos, tais pesquisadores propuseram a estrutura do novo produto natural como sendo **96**, o qual apresenta uma relação estereoquímica *cis* entre os substituintes do anel ciclopentânico. Um outro produto natural havia sido isolado em 1977, da *Jungia malvaefolia*, pelos mesmos pesquisadores.⁵² Este produto, denominado Jungianol (**97**) apresenta características estruturais bastante similares à estrutura proposta para o Mutisiantol, como pode ser observado na Figura 4.

Figura 4. Estruturas propostas para o Mutisiantol (**96**) e Jungianol (**97**) por Bohlmann.

Do ponto de vista biossintético,⁵² propõe-se que o Mutisiantol e o Jungianol são provenientes do bisaboleno, sendo que **C** deve ser o precursor comum de ambos (Figura 5).

Figura 5. Proposta para a biossíntese do Mutisiantol e Jungianol.

Em 1997, Ho e col.⁵³ publicaram uma síntese do Mutisiantol, sendo que a proposta sintética descrita poderia também ser utilizada para a síntese do Jungianol.

O material de partida utilizado em tal síntese (indanona **101**), foi preparado a partir da *p*-metil-acetofenona.⁵⁴ A reação de Reformatsky entre esta última e bromoacetato de etila forneceu o hidróxi-éster **98**, que após desidratação forneceu **99**. A hidrogenação de **99** a **100**, seguida do fechamento de anel, forneceu a indanona **101** (esquema 35).

Esquema 35

Uma outra reação de Reformatsky entre a indanona **101** e bromoacetato de etila forneceu uma mistura do álcool **102** e dos alcenos **103** e **104**, que foi submetida às condições de desidratação, seguida da hidrogenação catalítica, fornecendo **105** (esquema 36).

Esquema 36

Neste ponto os autores observaram a discrepância entre os valores de RMN- ^1H do composto sintetizado **105** e os valores descritos para o Mutisiantol e o Jungianol. Os deslocamentos químicos correspondentes aos prótons metilênicos do ciclopentano, em 1,24 e 2,57 δ , estavam muito diferentes de 1,93, conforme descrito para o Mutisiantol, e 1,98 δ , para o Jungianol. Com base nos dados de RMN, os autores concluíram que os compostos realmente possuíam o esqueleto indânico, mas que a estereoquímica dos substituintes no anel ciclopentânico era *trans*, e não *cis* conforme proposto. Esta conclusão foi reforçada

obtendo-se o produto **106** e seus respectivos espectros de RMN, que foram novamente comparados com os valores de deslocamento químico dos produtos naturais.

Foi então proposta, pelos mesmos autores, uma segunda rota alternativa para a síntese do Mutisiantol, desta vez com a estereoquímica correta (*trans*), partindo-se do composto **103**. As tentativas realizadas para sintetizar o Jungianol, partindo-se de **103**, falharam.

Dessa maneira, o composto **103** foi submetido às transformações descritas no esquema 37, fornecendo o Mutisiantol (**111**).

Esquema 37

A obtenção do intermediário **108** (análogo *trans* do éster etílico **105**, esquema 36), foi efetuada em 3 etapas a partir de **103**. Acilação do anel aromático, seguida de uma reação de Baeyer-Villiger, forneceu o acetato **109**. Este foi então transformado em **110** em 2 etapas, pois houve necessidade de uma esterificação do fenol intermediariamente formado durante a reação com excesso de MeLi . Finalmente, **110** forneceu o Mutisiantol (**111**) em mais 2 etapas.

2. OBJETIVOS

O objetivo principal do presente projeto consiste na síntese total do Mutisiantol (**111**), conforme a seqüência sumarizada no esquema 38.

Em nossa proposta de síntese, a etapa chave consiste da contração de anel do 1,2-diidronaftaleno **114** promovida por TTN, para fornecer o indano **115** com a configuração *trans* entre os dois substituintes do anel ciclopentânico, de acordo com estudos preliminares realizados em nosso laboratório.⁴⁷

Esquema 38

Paralelamente, planejamos também o estudo da reação de contração de anel de uma série de 1,2-diidronaftalenos e de 1-tetralonas com sais de tálio(III), visando ampliar e complementar os estudos iniciados anteriormente em nosso grupo de pesquisa.⁵⁵

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Preparação da tetralona 112.

A tetralona **112**, material de partida mostrado no esquema 38, foi preparada a partir do 2-metil anisol (**118**), empregando reações descritas na literatura por Ayyangar e col.⁵⁶ (esquema 39). Em algumas etapas, os procedimentos foram modificados, em vista dos baixos rendimentos obtidos utilizando as condições descritas.

Esquema 39

A primeira etapa delineada no esquema 39 consiste em uma acilação de Friedel-Crafts de **118** com anidrido succínico na presença de AlCl_3 .

A metoxila do 2-metil-anisol (**118**) é um ativante moderadamente forte das posições *orto* e *para*, mas foi obtido apenas o produto de substituição eletrofílica aromática na posição *para* (**119**) em 80% de rendimento, utilizando-se nitrobenzeno como solvente e mantendo-se a temperatura do meio reacional entre 0-5°C.

A redução da carbonila de **119**, para fornecer o ácido carboxílico **120** foi feita utilizando-se as condições de Clemmensen, que consistem do uso de amálgama de zinco (Zn/Hg) em ácido clorídrico. A reação foi feita seguindo o procedimento descrito,⁵⁷ em vez do método descrito por Ayyangar e col.,⁵⁶ pois neste último os autores não deixam claro se a amálgama de zinco foi utilizada na reação.

A ciclização do composto **120** à tetralona **121** foi feita utilizando-se uma mistura de ácido trifluoroacético e anidrido trifluoroacético. A ativação da carbonila do ácido carboxílico **120** através da formação do anidrido **124** (esquema 40), promove uma acilação do tipo Friedel-Crafts,⁵⁸ levando à formação da tetralona **121** em excelente rendimento.

A reação da tetralona **121** com iodeto de metil magnésio, seguida do tratamento com solução aquosa de HCl 10% (em vez de H₂SO₄ 50% como descrito por Ayyangar ⁵⁶) forneceu o diidronaftaleno **122** em excelente rendimento (90%).

A hidrogenação do diidronaftaleno **122**, utilizando Pd/C 10% como catalisador e sob pressão (6 atm), forneceu o composto **123** em 94% de rendimento

A oxidação benzílica de **123** foi realizada com trióxido de crômio em meio ácido para fornecer a tetralona **112** em 55% de rendimento.

3.2. Redução e desidratação das tetralonas **112** e **126**.

Dando seqüência à síntese do Mutisiantol (**111**) delineada no esquema 38 (pag. 23), as próximas etapas são a redução da tetralona **112** e a desidratação do álcool assim obtido. Como primeira tentativa da redução seguiu-se um procedimento que faz uso de NaBH₄ em metanol, e que foi utilizado por Silva Jr.⁴⁷ na redução de 1-tetralonas semelhantes.

NaBH₄ é um reagente bastante seletivo, e por isso bastante utilizado, reduzindo aldeídos, cetonas e cloretos de ácido na presença de outros grupos funcionais susceptíveis à redução. Metanol e etanol são os solventes mais utilizados nas reduções com NaBH₄, devido à excelente solubilidade do hidreto nos mesmos.⁵⁸

A tetralona **112** foi então tratada com 1 equivalente de NaBH₄ em metanol anidro e a temperatura ambiente por 4 horas. Após os procedimentos normais de extração dos produtos, obteve-se o álcool **113** em 10% de rendimento, juntamente com uma mistura contendo o éter metílico **125** e o produto de desidratação **114** em 53% de rendimento, na proporção de 4:1, respectivamente, que foi determinada através da análise do espectro de RMN-¹H da mistura obtida. Houve recuperação de 21% do material de partida (experimento 1). Foram testadas outras condições reacionais, com o objetivo de obtermos apenas o álcool **113** e os resultados estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados obtidos nas reduções de 1-tetralonas com NaBH₄.

Exp.	Tetralona	Eq. de NaBH ₄	Solvente	M.P. recup. (%)	Produtos obtidos
1		1,0	MeOH	21	10% (4:1) - 53%
2	112	1,7	MeOH	3	113 - 10% 125+114 (4:1) - 77%
3		1,1	EtOH	14	37%
4	126	1,0	MeOH	35	127 - 9% 49%

Elevando-se a quantidade de NaBH₄ para 1,7 equivalentes (experimento 2), aumentou-se o rendimento da mistura do éter metílico **125** e do produto de desidratação **114** (4:1) para 77%. Também neste caso houve recuperação do material de partida (3%).

Em vista destes resultados insatisfatórios, resolvemos estudar outras condições reacionais de redução, utilizando a 6-metóxi-1-tetralona (**126**), que é um composto comercial, como molécula-modelo, já que ela apresenta o grupo metoxila em *para*, assim como na tetralona **112** (Figura 6).

Figura 6. 6-metóxi-1-tetralona (**126**) como molécula-modelo para a tetralona **112**.

Um outro solvente bastante utilizado, além do metanol, nas reduções com NaBH₄, é o etanol, no qual a solubilidade do NaBH₄ é menor (4g/100g) do que em metanol (16,4g/100g).⁵⁸ Assim, etanol foi utilizado e a adição de NaBH₄ foi feita a -5°C, segundo um

procedimento descrito,⁵⁹ buscando desse modo evitar a formação do éter metílico e elevar o rendimento reacional. No entanto, não se obteve sucesso nos experimentos realizados nestas condições reacionais, conforme discutido a seguir.

Na primeira tentativa adicionaram-se 1,1 equivalente de NaBH₄ a uma solução da 6-metóxi-1-tetralona (**126**) a -5°C, utilizando-se etanol como solvente. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e cromatografia gasosa e, após os procedimentos normais de extração e purificação dos produtos, obteve-se o álcool **127** em apenas 37% de rendimento, além de outros subprodutos não identificados (experimento 3). Houve recuperação de 14% do material de partida **126**.

Numa outra tentativa, utilizou-se metanol como solvente, 1 equivalente de NaBH₄ e a -5°C. O álcool **127** foi obtido em 9% de rendimento e o éter metílico respectivo em 49% de rendimento. Houve recuperação de 35% do material de partida (experimento 4). O tratamento do éter metílico obtido com H₃PO₄ não forneceu o produto de desidratação esperado.

Buscando-se na literatura procedimentos de redução da 6-metóxi-1-tetralona (**126**), encontrou-se um método que utiliza 0,5 equivalente de NaBH₄ em etanol e refluxo, seguido da desidratação do álcool correspondente (**127**) com ácido *p*-toluenossulfônico (APTS) e refluxo em benzeno com eliminação azeotrópica de água.⁶⁰

Estas condições foram utilizadas e, após 15 minutos de refluxo, o álcool **127** foi isolado e em seguida submetido às condições de desidratação com APTS em benzeno, utilizando-se Dean-Stark. Após os procedimentos normais de extração, obteve-se o diidronaftaleno **128** em 70% de rendimento, calculado a partir da 6-metóxi-1-tetralona. Recuperou-se, no entanto, 21% do material de partida (entrada 1, esquema 41).

Na tentativa de que o material de partida fosse totalmente consumido, elevou-se o tempo de refluxo da redução para 3 horas. Desse modo, após a etapa de desidratação e extração dos produtos, obteve-se o diidronaftaleno **128** em 43% de rendimento e o dímero **131** em 17% de rendimento (entrada 2, esquema 41).

Esquema 41

Este dímero se formou, provavelmente, durante a etapa de desidratação e, o mecanismo sugerido para tal formação está resumido no esquema 42, onde o ataque nucleofílico do diidronaftaleno **128** ao álcool protonado **129**, leva à formação do carbocátion benzílico **130**, que após abstração de um próton fornece o dímero **131**.

Esquema 42

Outros testes foram realizados para determinar o tempo de refluxo ideal durante a redução e a desidratação, de modo que o material de partida fosse totalmente consumido e não houvesse formação do dímero **131**, mas todos sem sucesso. A Tabela 2 resume os resultados acima descritos.

Tabela 2. Resultados obtidos nas reduções de 1-tetralonas com NaBH₄ em etanol e sob refluxo.

Exp.	Tetralona	Eq. de NaBH ₄	Tempo	M.P. recup. (%)	Diidronaftaleno (%)	Dímero (%)
1	126	0,5	15 min	21	70	-
2	126	0,5	3 h	-	43	17
3	112	0,5	3 h	27	48	-
4	112	0,7	3 h	27	41	-

Com base nos resultados resumidos nas tabelas 1 e 2, concluímos que a melhor condição reacional é a descrita no experimento 1 da tabela 2, apesar da recuperação de material de partida, o que nos levou a testar o comportamento da tetralona **112** frente a estas condições reacionais (experimento 3, tabela 2). Neste caso, somente após 3 horas de refluxo a tetralona **112** deixou de ser consumida e o álcool **113** foi então isolado em seguida submetido às condições de desidratação. Após os procedimentos normais de extração dos produtos e purificação, obteve-se o diidronaftaleno **114** em 48% de rendimento, com recuperação de 27% do material de partida (entrada 1, esquema 43).

Buscando o consumo total do material de partida, aumentou-se a quantidade de NaBH₄ para 0,7 equivalentes. O álcool **113** foi isolado e submetido às condições de desidratação, obtendo-se o diidronaftaleno **114** em 41% de rendimento, com recuperação de 27% do material de partida (entrada 2, esquema 43).

Esquema 43

Em vista da proporção da tetralona **112** (27%) que, assim como a 6-metóxi-1-tetralona (**126**), não foi consumida nas reações descritas acima, resolvemos utilizar o LiAlH_4 como agente redutor nos testes seguintes, mas primeiro utilizando a 6-metóxi-1-tetralona (**126**) como molécula-modelo.

O LiAlH_4 é um dos reagentes redutores mais poderosos para substratos orgânicos. Ele rapidamente reduz a maior parte dos compostos carbonílicos, incluindo aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos, anidridos, cloretos de ácidos, ésteres, lactonas, etc.⁵⁸ É razoavelmente solúvel em éteres e, assim, usualmente utilizado com éter etílico, THF e dioxano. Em geral, 1 equivalente de LiAlH_4 ou mais são adicionados ao composto carbonílico para redução completa.

Dessa forma, a 6-metóxi-1-tetralona (**126**) foi tratada com 1 equivalente de LiAlH_4 em THF. Após os procedimentos normais de extração dos produtos, obteve-se o álcool **127** em 96% de rendimento bruto. O álcool **127** obtido foi então submetido às condições de desidratação, refluxando-se em benzeno, com uma quantidade catalítica de APTS e com o uso de Dean-Stark. Após a extração dos produtos, obteve-se 95% de rendimento do dímero **131** (entrada 1, esquema 44).

Desse modo, resolvemos testar um outro procedimento que utiliza H_3PO_4 85% em THF e refluxo na desidratação de álcoois semelhantes.⁴⁷

Utilizando-se essas condições, a reação de desidratação forneceu o diidronaftaleno **128** em 81% de rendimento bruto, sendo o rendimento bruto para as duas etapas (redução e desidratação) igual a 78% (entrada 2, esquema 44).

Esquema 44

O mesmo procedimento descrito na entrada 2 foi utilizado para a redução e desidratação da tetralona **112**, que foi então tratada com 1 equivalente de LiAlH_4 em THF, obtendo-se o álcool **113** em 89% de rendimento bruto. Este álcool foi então refluxado com H_3PO_4 85% em THF, levando à formação do diidronaftaleno **114** em 9% de rendimento e do dímero **134** em 35% de rendimento (esquema 45), sendo, portanto, um método ineficiente para a redução e desidratação da tetralona **112**.

Esquema 45

O mecanismo para formação do dímero **134** é análogo ao mecanismo proposto para a formação do dímero **131** (esquema 42) e está delineado no esquema 46.

Esquema 46

Um outro método encontrado para redução e desidratação de 1-tetralonas utiliza um grande excesso de NaBH_4 (5,1 equivalentes) e uma mistura de THF e metanol (1:4) como solvente.⁶¹ O álcool bruto isolado é então diluído em benzeno e após a adição de alguns cristais de APTS, o meio reacional é agitado à temperatura ambiente até a desidratação se completar. Este procedimento foi utilizado na redução e desidratação da 6-metóxi-1-tetralona (**126**), obtendo-se o diidronaftaleno **128** em 71% de rendimento a partir da tetralona **126**.

Em vista desse bom resultado, a tetralona **112** foi então submetida às mesmas condições reacionais. O álcool **113** obtido foi diluído em benzeno e agitado com uma quantidade catalítica de APTS à temperatura ambiente. Após os procedimentos normais de extração e purificação, obteve-se o diidronaftaleno **114** em 74% de rendimento a partir da tetralona **112** (esquema 47).

Esquema 47

Dessa maneira, as etapas de redução e desidratação foram finalmente otimizadas, utilizando-se 5 equivalentes de NaBH_4 e uma mistura de THF e metanol. Neste ponto, decidimos testar a seqüência sintética proposta no esquema 38 (pag. 23) primeiramente na síntese do composto-modelo **138**, através da rota delineada no esquema 48. Uma vez otimizadas as condições reacionais, as mesmas poderiam ser utilizadas na síntese do Mutisiantol (**111**).

Esquema 48

3.3. Síntese do composto-modelo 138.

3.3.1. Reação do diidronaftaleno 128 com TTN

Nosso grupo de pesquisa descreveu recentemente a utilização do TTN na contração de diidronaftalenos,⁴⁷ fornecendo compostos indânicos em ótimos rendimentos.

De todas as condições testadas, a que fornece maior proporção do produto de contração **140**, em relação ao derivado glicólico **141**, é a que faz uso do trimetilortoformiato (TMOF) como solvente (esquema 49).

Substratos contendo a metoxila em *para*, como os compostos **114** e **128**, ainda não haviam sido estudados frente às condições de contração de anel com TTN. Assim, o diidronaftaleno **128** foi submetido ao tratamento com 1,1 equivalente de TTN em TMOF a 0°C, agitando-se até precipitação do sal de tálio(I) o que levou 1 minuto. Após os procedimentos de extração e purificação, obteve-se o acetal **135** em excelente rendimento (92%). O esquema 50 apresenta um possível mecanismo para esta reação, sendo que o metanol presente no meio reacional é proveniente da reação do TMOF com as moléculas de água presentes na esfera de coordenação do sal de tálio ($\text{Ti}(\text{NO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$).⁴³ O mecanismo proposto envolve a adição eletrofílica do tálio(III) à dupla ligação o que leva à formação do íon talônio I, que seguido do ataque nucleofílico pelo metanol forma o aduto oxitaliado II. A inversão conformacional do anel de 6 proporciona a anti-periplanaridade adequada ao rearranjo (III). O intermediário IV sofre um novo ataque nucleofílico pelo metanol formando o indano **135**.

Esquema 50

Comparando-se os esquemas 49 e 50, podemos observar que a presença da metoxila em *para* do carbono que migra no anel aromático favorece o rearranjo, devido ao seu efeito doador de elétrons. Como consequência, obtém-se o produto de contração em rendimento maior do que no esquema 49.

Com o bom resultado obtido na preparação do acetal **135**, prosseguiu-se para o estudo da próxima etapa, que é a hidrólise do citado acetal ao aldeído **136**.

3.3.2. Hidrólise do acetal **135**

A hidrólise do acetal **135** foi realizada utilizando-se ácido trifluoroacético em clorofórmio a 0°C.⁶² Após 14 horas de agitação sob essa temperatura, foi possível obter o aldeído **136** (esquema 51) em 86% de rendimento e 100% de pureza (determinada por CG), sendo desnecessária, portanto, a purificação em coluna cromatográfica.

Esquema 51

Elevando-se a temperatura do meio reacional até a temperatura ambiente, obteve-se o aldeído **136** em rendimento maior (98%) e com tempo reacional menor (3 horas). A pureza neste caso também foi de 100% (CG). Em vista deste bom resultado, iniciamos os estudos da reação de Wittig entre o aldeído **136** e a ilida de fósforo **143**.

3.3.3. Reação de Wittig

A reação de Wittig é um dos métodos sintéticos mais importantes em síntese orgânica, pois através dela é possível preparar olefinas a partir de aldeídos ou cetonas, em bons rendimentos.⁵⁸

A ilida de fósforo a ser utilizada para a preparação dos compostos **117** (esquema 38, pag. 23) e **137** (esquema 48, pag. 31) foi obtida através da sequência mostrada no esquema 52.⁶³

Esquema 52

A preparação do sal de fosfônio **142** foi feita em ampola selada, uma vez que o 2-bromo-propano tem ponto de ebulição de 59°C. Após 24 horas de aquecimento a 150°C, obteve-se o sal de fosfônio **142** em rendimento quantitativo. O tratamento deste com *n*-BuLi em THF ^{63,64} forneceu a ilida **143**.

Nos testes preliminares da reação de Wittig, uma solução da ilida **143** em THF, contendo 20% de excesso estequiométrico, foi adicionada a uma solução do aldeído **136** em THF.^{64,65} Após os procedimentos de extração, obteve-se a olefina **137** em apenas 8% de rendimento, junto à indanona **144** em 33% de rendimento, e vários outros subprodutos não identificados (esquema 53).

Esquema 53

Um dos motivos que poderia explicar esse baixo rendimento é a presença de um hidrogênio α carbonílico no aldeído **136**, que na presença de bases fortes, como a ilida **143**, formaria o enolato correspondente, promovendo desse modo condensações aldólicas e reações relacionadas.

Para evitar que essas condensações do tipo aldol ocorram, é necessário que o controle seja cinético.⁵⁸ Desse modo, o aldeído deve ser adicionado à solução da ilida **143** lentamente e em baixa temperatura, para que assim que entre em contato com o meio reacional, seja rapidamente consumido, fornecendo a olefina e evitando as reações de

condensação. Além disso, devem ser utilizados tempos reacionais curtos, para que o controle cinético seja favorecido.⁶⁶

O mecanismo através do qual ocorre a formação da indanona **144** não foi esclarecido por nós, mas a comparação dos espectros de RMN e de massas obtidos com os desse produto comercial⁶⁷ não deixa dúvidas a respeito da atribuição feita para essa estrutura.

Foram testadas outras condições reacionais, com o objetivo de aumentar o rendimento e evitar a formação da indanona **144**. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados obtidos nas reações de Wittig com a ilida **143** e o aldeído **136**.

Exp.	Nº de eq. 143	Tempo	Solvente	Temp. (°C)	Rend. 144 (%)	Rend. 137 (%)	m.p (%)
1	1,2	3 h	THF	0	33	8	-
2	1,0	50 min	THF	10	9	22	22
3	1,2	1,5 h	THF	10	-	12	-
4	1,0	3 h	THF	ta	7	20	-
5	1,0	25 min	THF	10	-	33	15
6	1,0	10 min	THF	10	-	13	-
7	1,0	8 h	THF	-40	25	11	11
8	1,0	1,5 h	Éter etílico	10	-	13	-
9 ^a	1,0	30 min	THF	10	2	54	20

a) Neste experimento foi utilizada forte pressão de nitrogênio

O aumento da temperatura para 10°C e a diminuição do tempo reacional para 50 minutos (experimento 2), conforme procedimento encontrado na literatura⁶⁶ (que envolve aldeídos alifáticos que também possuem hidrogênio α carbonílico), proporcionou um rendimento maior para o produto **137** (22%). No entanto, como houve recuperação de material de partida (22%), no experimento seguinte elevou-se o número de equivalentes do sal de fosfônio **142** para 1,2, para garantir dessa forma a formação de pelo menos 1 equivalente da ilida **143**. O tempo reacional também foi aumentado e a olefina **137** foi obtida em apenas 12%.

No experimento 4, aumentaram-se o tempo reacional e a temperatura, mas utilizou-se 1 equivalente da ilida, o que levou à formação do produto desejado **137** em 20% de rendimento e da indanona **144** em 7%.

No experimento seguinte, foi utilizado um tempo reacional menor (25 min), para favorecer o controle cinético e evitar a formação de subprodutos, e 1 equivalente da ilida, obtendo-se o produto desejado em 33% de rendimento, com recuperação de 15% do material de partida. Com essa pequena melhora no rendimento, outro teste foi realizado,

diminuindo-se o tempo reacional para 10 min (experimento 6), mas o produto **137** foi obtido em 13% de rendimento.

A redução da temperatura para valores inferiores a 10°C prejudicou a reação, como mostra o experimento 7, onde foi utilizada a temperatura de -40°C. Nesse caso, o tempo reacional precisou ser elevado para 8 horas e, mesmo assim, recuperou-se 11% do material de partida. Nestas condições, a formação da indanona **144** foi favorecida (25% de rendimento), enquanto que a olefina **137** foi obtida em 11%.

A mudança de solvente de THF para éter etílico, utilizado nos procedimentos descritos para aldeídos alifáticos,⁶⁶ também não forneceu bons resultados, pois a olefina **137** foi obtida em apenas 13% de rendimento.

A reação de Wittig com o aldeído **136** foi repetida outras vezes para prosseguirmos com a rota sintética, e em um dos experimentos foi possível constatar a importância de uma forte pressão de nitrogênio sobre a mistura reacional. Sob estas condições, o produto **137** foi obtido em 54% de rendimento, com recuperação de 20% do material de partida impuro. A indanona **144** foi obtida em apenas 2% de rendimento (experimento 9).

Apesar do rendimento da reação ter sido bem melhorado, recuperamos uma quantidade significativa do material de partida (20%). Dessa maneira, resolvemos testar outras alternativas para a preparação da olefina **137**, com o intuito de obter resultados melhores.

3.3.4. Olefinação de Peterson

A olefinação de Peterson envolve a reação de um α -lítio-silano com um aldeído ou cetona, seguida da eliminação de HOSiR_3 . É uma alternativa bastante útil para a reação de Wittig, mas o método é limitado, pois muitas vezes os compostos de silício precisam ser preparados.⁶⁸ No nosso caso, o α -lítio-silano necessário para a olefinação de Peterson é o organo-lítio terciário **145**, que reagindo com o aldeído **136** deve fornecer o álcool **146**. Este, por sua vez, é então tratado com KH em THF⁶⁸ para fornecer a olefina **137** (esquema 54).

Esquema 54

Um método bastante comum para a preparação de organo-lítios é a litiação redutiva.⁶⁹ Desde sua descoberta, em 1978,⁷⁰ esse método demonstrou ser bastante versátil, sendo inclusive um dos raros métodos para a preparação de organo-lítios terciários.⁶⁹ Nesta metodologia é gerado um ânion-radical aromático, utilizando lítio como contra-íon, e na presença de THF como solvente.

A metodologia encontrada na literatura⁶⁸ para a preparação do organo-lítio **145** faz uso da litiação redutiva, promovida pelo 1-(dimetilamino)naftaleneto de lítio (LDMAN), e do α -(feniltio)silano **147**, como mostrado no esquema 55. O LDMAN é preparado *in situ* por tratamento do 1-(dimetilamino)naftaleno (DMAN) com lítio.

Esquema 55

O composto **147**, por sua vez, foi obtido através da sequência mostrada no esquema 56.^{68,71}

Esquema 56

O tratamento da acetona com 2 equivalentes de tiofenol e HCl gasoso,⁷¹ gerado durante a reação,⁵⁷ forneceu o cetal de enxofre **148** em 83% de rendimento. O cetal **148** foi então tratado com 2,6 equivalentes de LDMAN e após 15 min de agitação a -72°C, foi adicionado cloro-trimetilsilano, obtendo-se após 1 min de reação, o composto **147** em 59% de rendimento (as reações de litiação redutivas devem ser feitas em temperaturas baixas para evitar a remoção de um próton da posição 2 do THF⁷⁰).

Um mecanismo proposto para a litiação redutiva é mostrado no esquema 57. O passo determinante da velocidade é a transferência do elétron do íon radical aromático para o sulfeto.⁷⁰

Esquema 57

Assim, a uma solução do organo-lítio **145** em THF foi adicionado o aldeído **136**, obtendo-se o álcool desejado **146** como componente minoritário (4%) de uma mistura complexa de produtos (esquema 58). Houve recuperação de 6% do aldeído **136**.

Esquema 58

A purificação em coluna cromatográfica do produto bruto obtido também possibilitou o isolamento de um dos subprodutos em 9% de rendimento. Através da análise de seus espectros de RMN, foi possível sugerir a estrutura **149**, pois o espectro de RMN-¹³C apresentou 3 metoxilas (55,81; 55,87; 55,91 δ) e o espectro de RMN-¹H apresentou 2 singletos de prótons aromáticos (6,57; 6,86 δ). Outro subproduto isolado em 10% de rendimento foi a indanona **144**, obtida também na reação de Wittig (esquema 53, pag. 34). Não foi possível esclarecer o mecanismo de formação desses produtos.

Normalmente, nas reações de litiação redutiva é utilizado um excesso de 2,4-2,5 equivalentes de LDMAN, para compensar o efeito da formação de óxido de lítio que cobre os fios de lítio metálico quando estes ficam estocados em óleo mineral. O óxido de lítio pode evitar a formação do ânion-radical e por isso deve ser retirado antes do lítio ser utilizado na reação. No experimento realizado acima (esquema 58), utilizou-se um excesso de 6,6 equivalentes de LDMAN, uma vez que na presença de 2,4 equivalentes de LDMAN restaram 48% do cetil de silício **147** no meio reacional, 31% do aldeído **136** e houve formação de apenas 3% do álcool **146** (proporções determinadas por CG). Neste caso houve também a formação de 9% do éter **149**.

A cor da solução de LDMAN em THF é azul-esverdeada e dessa maneira é fácil visualizar se o reagente foi formado ou não. No entanto, sua preparação é bastante trabalhosa, devido ao reaparecimento da capa de óxido de lítio (retirada anteriormente) e à alta sensibilidade do reagente às condições de umidade do laboratório, temperatura e velocidade de agitação do meio reacional. Houve bastante dificuldade na preparação do mesmo e, devido ao baixo rendimento obtido do álcool **146**, esta alternativa foi descartada.

3.3.5. Preparação do β -hidroxi-seleneto 152

Os β -hidroxi-selenetos são importantes intermediários em síntese orgânica, pois através deles é possível preparar diversas classes de compostos, como álcoois alílicos, epóxidos, compostos carbonílicos α,β -insaturados e olefinas. A preparação de β -hidroxi-selenetos, seguida da eliminação de PhSeOH para fornecer olefinas, pode então ser uma alternativa interessante para a reação de Wittig.⁷²

Os β -hidroxi-selenetos podem ser preparados através da reação entre um α -selenoalquil-lítio e um composto carbonílico. O α -selenoalquil-lítio, por sua vez, pode ser preparado através da clivagem de cetais (ou acetais) de selênio com *n*-BuLi.⁷³

O cetal de selênio **150** foi preparado através de uma metodologia descrita na literatura,⁷⁴ que faz uso de selenofenol e HCl gasoso, gerado durante a reação.⁵⁷ Obteve-se, dessa maneira, o cetal **150** em 85% de rendimento (esquema 59). O α -selenoalquil-lítio **151** foi gerado *in situ* através do tratamento do cetal **150** com 1 equivalente de *n*-BuLi em THF.⁷⁵

Esquema 59

O aldeído **136** foi então adicionado a uma solução do α -selenoalquil-lítio **151** e, após 30 minutos de reação,⁷⁵ obteve-se o produto desejado **152** em 42% de rendimento. Outras condições reacionais foram testadas com o objetivo de aumentar o rendimento de **152**, conforme está resumido na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados obtidos nas reações com o α -selenoalquil-lítio **151** e o aldeído **136**.

Exp.	BuLi	Solvente	Temp.(°C)	Tempo	152 (%)	m.p. (%) [*]
1	<i>n</i>	THF	-72	30 min	42	13
2	<i>n</i>	THF/hexano	-72	1,5 h	42	6
3	<i>n</i>	THF	-40	2 h	38	5
4	<i>sec</i>	éter etílico	-72	2,5 h	36	-

^{*}Valores determinados por CG

Os melhores rendimentos de β -hidroxi-selenetos são obtidos nas temperaturas mais baixas possíveis e em solventes menos polares, pois essas condições diminuem a basicidade do α -selenoalquil-lítio e aumentam sua nucleofilicidade.⁷² Desse modo, no experimento 2 foi adicionado um volume de hexano igual ao do procedimento encontrado na literatura, que faz uso de THF-hexano (2:0,6) na reação entre o α -selenoalquil-lítio **151** e benzaldeído.⁷⁵ Dessa maneira, o produto desejado **152** foi obtido com o mesmo rendimento do experimento 1 (42%).

Com o objetivo de que todo o aldeído fosse consumido durante a reação, aumentou-se a temperatura do meio reacional para -40°C (experimento 3) o que forneceu o produto **152** em rendimento um pouco menor (38%) que os obtidos anteriormente (42%). Houve ainda recuperação de 5% do aldeído **136** e, possivelmente, uma pequena decomposição do α -selenoalquil-lítio **151**, uma vez que em temperaturas entre -50°C e 0°C a maioria dos α -selenoalquil-lítios tende a se decompor.⁷⁵

A mudança de solvente de THF para éter etílico é muitas vezes uma boa alternativa para fornecer β -hidroxi-selenetos em bons rendimentos.⁷² Por exemplo, na reação do α -selenoalquil-lítio **151** com a 2,2,6-trimetil-cicloexanona em éter etílico obteve-se o β -hidroxi-seleneto desejado em 84%, enquanto que em THF o produto não foi formado.⁷⁶ No experimento 4 utilizou-se éter etílico em vez de THF, sendo que neste solvente o α -selenoalquil-lítio **151** deve ser preparado com *sec*-BuLi.⁷⁵ No entanto, o produto desejado **152** foi obtido com rendimento inferior aos outros (36%).

Um grande número de reagentes é adequado para a conversão de β -hidroxi-selenetos em olefinas, e todos estes convertem o grupo hidroxila em um "leaving-group" melhor. A preparação da olefina **137** foi primeiro realizada com cloreto de mesila e trietilamina utilizando diclorometano como solvente,⁷³ o que levou à formação da olefina **137** em 41% de rendimento (esquema 60).

A mesma conversão foi realizada utilizando cloreto de tionila e trietilamina em diclorometano como solvente.⁷⁷ Este procedimento mostrou-se superior ao anterior, pois forneceu a olefina **137** em rendimento melhor (73%).

Considerando-se os melhores valores de rendimentos obtidos na preparação do β -hidroxi-seleneto **152** e da olefina **137**, obteve-se 31% de rendimento para as duas etapas, valor este bastante inferior ao rendimento obtido na reação de Wittig, que foi igual a

54%. Por este motivo, consideramos que a reação de Wittig continua sendo o melhor procedimento, em comparação aos outros estudados, para a preparação da olefina **137**.

3.3.6. Desproteção do éter metílico

Em vista dos resultados acima discutidos, retomamos a nossa proposta para a síntese do composto-modelo **138**, que está descrita no esquema 48 (pag. 31). Nessa proposta, a próxima etapa é a desproteção do éter metílico, para fornecer o fenol correspondente (esquema 61).

A desproteção de aril metil éteres pode ser feita por diversos reagentes,^{78,79} dentre estes, HBr, Me₃SiI e AlCl₃/EtSH. No entanto, um reagente que é muito utilizado, pois as condições reacionais são suaves (as reações são realizadas em temperatura ambiente ou abaixo) e, em geral, os rendimentos são bons, é o BBr₃.⁸⁰⁻⁸⁴ Por isso, este foi o reagente escolhido para os primeiros testes.

A molécula-modelo utilizada nos primeiros experimentos com BBr₃ foi o diidronaftaleno **153**⁴⁷, pois pretendíamos empregar o fenol correspondente (**154**) nos estudos da reação de contração de anel promovida por TTN, como será descrito no item 3.6. O mecanismo da desproteção da olefina **153** com BBr₃ está mostrado no esquema 62.

Assim, o diidronaftaleno **153** foi submetido ao tratamento com 2 equivalentes de BBr₃ a 0°C e, após "quenching" com metanol,⁸⁰ obteve-se uma solução marrom, que por adição de diclorometano ocasionou a precipitação de cristais negros na mistura. A placa

cromatográfica apresentou diversas manchas, o que nos levou a descartar a purificação e análise da mistura de subprodutos obtida nesta reação (experimento 1 da Tabela 5).

Tabela 5. Resultados obtidos nas reações de **153** com BBr_3 ou Me_3SiI .

Exp.	reagente - nº de eq.	tempo (hs)	temp. (°C)	154 (%)
1	BBr_3 – 2,0	5	0	-
2	BBr_3 – 2,0	2,5	-78 a 0	6
3	BBr_3 – 1,1	15	ta	-
4	Me_3SiI – 2,0	17,5	55	-
5	Me_3SiI – 2,0	17,5	ta	-

Como a reação com BBr_3 produz H_3BO_3 e HBr como produtos secundários (esquema 62), realizou-se outro teste, onde o BBr_3 foi adicionado a -78°C e, em vez de metanol, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO_3 ⁸¹ para finalizar a reação, o que levou à formação do fenol desejado **154** em apenas 6% de rendimento (experimento 2).

Reduzindo-se o número de equivalentes de BBr_3 para 1,1 equivalente (experimento 3) e realizando-se a reação à temperatura ambiente,⁸² obtiveram-se vários sub-produtos não identificados. A adição de CDCl_3 em amostras destes subprodutos, para obtenção de espectros de $\text{RMN-}^1\text{H}$, promoveu a precipitação de cristais negros.

A desproteção do diidronaftaleno **153** foi também testada com Me_3SiI ⁸⁵ sob refluxo e a temperatura ambiente (experimentos 4 e 5), mas em ambos os casos obteve-se uma mistura complexa de produtos.

Resolvemos estudar a reação da olefina **137** com BBr_3 visando à obtenção do produto **138**. A reação foi realizada segundo o procedimento descrito no experimento 2 da Tabela 5. Após os procedimentos de extração e análise dos espectros de RMN e massas do produto obtido, identificou-se o composto **156** (esquema 63), proveniente da desproteção da metoxila do anel aromático, e concomitante reação da dupla ligação com BBr_3 , seguida pelo ataque do brometo do próprio BBr_3 ou, então, pela reação da olefina com o HBr que poderia estar presente no meio reacional.

Esquema 63

Em um segundo teste, utilizou-se apenas 1 equivalente de BBr_3 , com o intuito de que houvesse reação somente na metoxila e, novamente, observou-se a formação do produto **156** e de uma pequena quantidade do fenol **138** (proporção de 6:1), em rendimento de 71% para a mistura.

No terceiro experimento, utilizou-se 0,5 equivalente de BBr_3 e, neste caso, houve reação principalmente com a olefina, obtendo-se o produto **157** em 72% de rendimento e o composto **156** em 15% de rendimento. Os resultados dos testes descritos acima estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados obtidos nas reações de **137** com BBr_3 .

Exp.	nº de eq. BBr_3	Tempo (hs)	Temp.(°C)	Produtos	Rend. (%)
1	2,0	4,5	-78 - 0	156	67
2	1,0	4,0	-78 - 0	156 + 138 (6 : 1)	71
3	0,5	4,0	-78 - 0	156 + 157	15 72

Com base no bom rendimento obtido para o composto **157**, supõe-se que a dupla ligação seja potencialmente básica para complexar com BBr_3 e que isso leve à formação do brometo **157**, pois em vista dos cuidados tomados para que as condições no meio reacional fossem anidras, é pouco provável que houvesse HBr suficiente no meio reacional para fornecer um rendimento de 72% para o composto **157**.

Uma alternativa encontrada para a desproteção da metoxila faz uso de etanotiolato de sódio (NaSEt) em DMF. Esse reagente foi então preparado, utilizando-se

NaH e EtSH em DMF, seguido pela adição da olefina **137**.⁸¹ Obteve-se assim, o produto desejado **138** em 63% de rendimento.

Dessa maneira, foi possível otimizar as condições reacionais que levam à síntese do composto-modelo **138**, através da seqüência sintética delineada no esquema 64. Após seis etapas obteve-se o fenol **138** com rendimento global igual a 22% e rendimento médio por etapa igual a 63%.

As mesmas condições reacionais utilizadas no esquema acima foram empregadas na síntese do Mutisiantol (**111**), como será discutido no próximo item.

3.4. Síntese do Mutisiantol (**111**).

3.4.1 Reação do diidronaftaleno **114** com TTN

No estudo das reações de 1,2-diidronaftalenos com TTN,⁴⁷ demonstrou-se que o tratamento do diidronaftaleno **158** com 1,1 equivalentes de TTN em metanol e a 0°C levou à formação do indano **159** em bom rendimento e alta diastereosseletividade, obtendo-se apenas o diastereoisômero *trans* (esquema 65).

A atribuição da estereoquímica *trans* ao produto **159** foi feita inequivocamente, através da oxidação do acetal **159** ao ácido **160**. A comparação dos valores de deslocamentos químicos do produto obtido com os da literatura⁸⁶ está em plena concordância (Figura 7).

Figura 7. Valores espectroscópicos de indanos *cis* e *trans*. Os valores entre parênteses correspondem aos valores de ^{13}C .

Uma característica importante, que pode ser observada na Figura 7, é que o dubleto correspondente aos prótons metílicos do anel indânico *trans*, assim como o hidrogênio do metileno em *cis* com esta metila, são mais protegidos do que o do isômero *cis*. Outra característica importante se observa nos valores de deslocamentos químicos de ^{13}C das mesmas metilas. No caso do isômero *trans*, as metilas estão ligeiramente mais desprotegidas do que no isômero *cis*.

O mesmo procedimento utilizado na preparação do indano 135 (esquema 50, pag. 33) foi empregado na contração do diidronaftaleno 114 (preparado conforme descrito no esquema 47, pag. 31), utilizando-se 1,1 equivalente de TTN em TMOF. Desta maneira, foi obtido o acetal 115 em 91% de rendimento (esquema 66).

A análise dos espectros de RMN confirmou a alta diastereosseletividade desta contração de anel promovida pelo TTN, pois foi obtido apenas um diastereoisômero (115). A diastereosseletividade pode ser explicada através do mecanismo proposto no esquema 66, onde a abertura de anel *trans*-diaxial do íon talônio I forma o intermediário oxitaliado II, que sofre uma inversão conformacional do anel de 6 para atingir a conformação anti-periplanar adequada ao rearranjo (III). O rearranjo forma o intermediário IV em que os dois substituintes do anel ciclopentânico estão em relação *trans*. O ataque nucleofílico do metanol ao intermediário IV forma o diastereoisômero 115.

Esquema 66

A comparação dos valores de deslocamentos químicos obtidos nos espectros de RMN do acetal **115** com os do composto análogo **159** (esquema 65) mostra plena concordância. Portanto, podemos afirmar que a estereoquímica do acetal **115** é *trans* (Figura 8).

Figura 8. Valores espectroscópicos dos indanos **115** e **159**. Os valores entre parênteses correspondem aos valores de ^{13}C .

Com os bons resultados obtidos na preparação do acetal **115**, prosseguiu-se para o estudo da próxima etapa, que é a hidrólise ácida.

3.4.2. Hidrólise do acetal **115**

As mesmas condições reacionais utilizadas na preparação do aldeído **136** (esquema 51, pag. 33) foram utilizadas com o acetal **115**. O tratamento do acetal **115** com ácido trifluoracético em clorofórmio levou à formação do aldeído **116** em bom rendimento (97%), conforme descrito no experimento 1 da Tabela 7.

Tabela 7. Resultados obtidos na hidrólise do acetal **115**.

Exp.	Condições	Tempo	Rendimento (%)	Proporção <i>trans:cis</i>
1	TFA CHCl ₃ /ta	2 h	97	7:2 ^a
2	Amberlyst-15 acetona/água	99 h	94	2:1 ^b
3	AcOH refluxo brando	40 min	86	apenas traços do <i>cis</i>

^a Proporção determinada por CG

^b Proporção determinada por RMN-¹H

O espectro de RMN-¹H do produto bruto obtido mostrou a presença de dois dubletos, correspondentes à metila do ciclopentano, localizados em $\delta=1,29$ e $1,34$ ppm. Através da análise cuidadosa de todo o espectro e comparação com os dados espectroscópicos⁵³ do Mutisiantol (**111**) e do seu derivado O-acetilado *cis* **106** (esquema 36, pag. 21), foi possível identificar a presença dos diastereoisômeros *trans* e *cis* na proporção de 7:2 (determinada por CG) e atribuir o dubleto em $1,34$ δ ao diastereoisômero *cis*, proveniente da epimerização do aldeído **116** (Figura 9).

Figura 9. Valores espectroscópicos dos Indanos **116** *trans* e *cis*. Os valores entre parênteses correspondem aos valores de ¹³C.

A epimerização ocorreu durante a hidrólise ácida, conforme foi observado acompanhando-se a reação por cromatografia gasosa, e pode ser explicada através da formação do carbocátion **161** (esquema 67), intermediário presente no mecanismo de catálise ácida específica para acetais.⁸⁷ O carbocátion **161** poderia sofrer um rearranjo, formando o também estável carbocátion benzílico **162**. Este se rearranjiaria novamente para **161** e, dessa forma, o hidrogênio poderia entrar do mesmo lado da metila do ciclopentano, formando o diastereoisômero *trans*, ou do lado oposto, formando o *cis* (esquema 67).

Esquema 67

Dessa maneira, foi testado um outro método para a hidrólise do acetal **115**, que faz uso de Amberlyst-15 (resina de troca catiônica com base de poliestireno e com grupos ácidos sulfônicos) em acetona e água. Com essa resina a epimerização pode ocorrer em proporção menor, ou talvez não ocorra.⁸⁸ Esse procedimento foi utilizado para a hidrólise de 0,22 mmol do acetal **115**, obtendo-se dessa maneira o aldeído *trans*, juntamente com traços do aldeído *cis* (detectado através do espectro de RMN-¹H), em 76% de rendimento.

No entanto, aumentando-se a escala do acetal **115** para 0,43 mmol, o resultado não foi reprodutível, obtendo-se uma mistura dos aldeídos *trans* e *cis* na proporção de 2:1 (determinada por RMN-¹H) em 94% de rendimento (experimento 2 da Tabela 7). Portanto, essa alternativa foi descartada e resolvemos testar um procedimento que faz uso de ácido acético e refluxo brando.

O acetal **115** foi submetido a essas condições reacionais e, após os procedimentos normais de extração dos produtos, isolou-se o aldeído **116** em 86% de rendimento bruto (experimento 3). O espectro de RMN-¹H do produto bruto apresentou apenas traços do epímero *cis* e, dessa maneira, concluiu-se que esse foi o melhor procedimento testado, pois forneceu o aldeído **116** em bom rendimento e bom grau de pureza e, principalmente, forneceu praticamente apenas o diastereoisômero *trans*.

3.4.3. Reação de Wittig

Uma vez concluído que o melhor procedimento para a preparação da olefina **137** (esquema 53, pag. 34) foi a reação de Wittig, esta metodologia foi empregada na preparação da olefina **117**, precursor do Mutisiantol. As condições reacionais otimizadas anteriormente foram utilizadas na reação do aldeído **116** com a ílida **143** (esquema 68). Dessa maneira, o aldeído **116** foi submetido ao tratamento com 1 equivalente da ílida **143**, sob forte pressão de nitrogênio, fornecendo a olefina **117** em 63% de rendimento, com recuperação de 10% do material de partida impuro.

Esquema 68

3.4.4. Desproteção do éter metílico

A desproteção do éter metílico de **117** foi feita utilizando-se o mesmo procedimento empregado anteriormente (esquema 64, pag. 44), que faz uso de NaSEt em DMF sob refluxo (esquema 69).

Esquema 69

Neste experimento a olefina **117** foi adicionada à solução contendo o NaSEt⁸⁹ (e não o inverso, como realizado anteriormente), o que levou à formação do Mutisiantol (**111**) em 89% de rendimento (valor calculado com base na recuperação de 19% do material de partida). Os dados espectroscópicos do Mutisiantol sintetizado estão em plena concordância com os dados da literatura.⁵³ É interessante observar que, após a purificação em coluna cromatográfica, o Mutisiantol (**111**) foi obtido na forma de cristais, fato este que não foi observado por outros autores.^{51,53}

Dessa maneira, concluiu-se a síntese do Mutisiantol (esquema 70) com rendimento global igual a 8% (13 etapas, rendimento médio por etapa igual a 68%), um pouco acima do rendimento obtido na outra síntese descrita na literatura,⁵³ que foi de 3% (15 etapas, rendimento médio por etapa igual a 48%).

Os dados de RMN obtidos para o Mutisiantol sintetizado neste trabalho estão em completa concordância com os dados descritos na literatura. Uma observação importante é que a síntese deste produto natural descrita neste trabalho empregou uma metodologia desenvolvida no nosso grupo de pesquisa, que envolve a contração de diidronaftalenos promovida por TTN para preparação do esqueleto indânico. Este procedimento é bastante raro na literatura para este tipo de preparação e representa a diferença principal entre nosso trabalho e a síntese descrita por Ho e col.,⁵³ que foi realizada utilizando-se uma indanona como material de partida (esquema 37, pag. 22).

Esquema 70

3.5. Rota alternativa para a síntese do Mutisiantol (111).

Apesar dos bons rendimentos obtidos na rota sintética proposta para o Mutisiantol (esquema 70), resolvemos testar uma outra sequência, que está sumarizada no esquema 71.

Nesta rota o acetal **115** (preparado de acordo com o esquema 70), após tratamento com LiAlH_4 e AlCl_3 em éter etílico, deveria fornecer o éter **163**, que com excesso de Me_3SiI forneceria o iodeto **164**. Este, por sua vez, seria tratado com magnésio e acetona para então fornecer o álcool **165**. A desidratação do álcool **165** com ácido *p*-toluenossulfônico em tolueno deveria fornecer a olefina **117**, de acordo com o procedimento descrito na primeira síntese do Mutisiantol.⁵³

Essa proposta apresenta uma etapa a mais que a síntese descrita no esquema 70, no entanto não haveria risco de epimerização, como ocorreu em um dos experimentos da preparação do aldeído **116** (Tabela 7, pag. 47).

3.5.1. Preparação do éter **163** e do iodeto **164**

A redução do acetal **115** ao éter **163** (esquema 71) foi primeiro testada com uma mistura de 0,5 equivalente de LiAlH_4 e 2 equivalentes de AlCl_3 em éter etílico.⁹⁰⁻⁹² Através desse procedimento obteve-se, em vez do éter desejado **163**, uma mistura diastereoisomérica do aldeído **116** na proporção de 3 : 1 (*trans* : *cis*; determinada por RMN- ^1H) em 28% de rendimento.

Esse fato pode ser explicado pela complexação do átomo de alumínio, presente nos hidretos clorados que se formam sob as condições reacionais empregadas (Cl_2AlH ou ClAlH_2)⁵⁸ ou do próprio AlCl_3 , com o átomo de oxigênio (complexo **166**), que pode favorecer a formação do carbocátion **161** (esquema 72), promovendo em seguida os rearranjos exibidos no esquema 67 (pag. 48), que levam à formação dos diastereoisômeros

cis e *trans*. Dessa maneira, concluímos que não seria possível efetuar a redução do acetal **115** com ácidos de Lewis que promovam a formação do carbocátion **161**.

Esquema 72

Um outro procedimento testado para a redução do acetal **115** faz uso de excesso de DIBAL-H (6 equivalentes) em diclorometano,⁹³ e dessa maneira foi possível obter o éter **163** em 87% de rendimento (esquema 73). Neste caso, não foi detectada a presença do aldeído **116**, devido ao caráter fortemente redutor do DIBAL-H e ao uso de excesso do mesmo, facilitando desse modo a transferência do hidreto, seguida da expulsão da metoxila.

Esquema 73

A próxima etapa seria a clivagem do éter **163** com excesso de Me₃Sil⁸⁵ para fornecer o iodeto **164** (esquema 71). O éter **163** foi então tratado com 1,6 equivalente de Me₃Sil, o que levou à formação de uma mistura de dois produtos. A análise cuidadosa dos espectros de RMN e massas da mistura obtida, assim como a comparação com os dados da literatura,^{94,95} permitiram identificar uma mistura dos compostos **164** e **168** em 55% de rendimento e na proporção de 1:5 (determinada por RMN-¹H), respectivamente, conforme está resumido no experimento 1 da Tabela 8.

Tabela 8. Resultados obtidos na reação de **163** com Me₃Sil.

Exp.	Eq. de Me ₃ Sil	tempo (hs)	Produto obtido	Rend. (%)	m.p. (%)
1	1,6	4	1:5	55	-
2	1,8 (destilado antes do uso)	4	1:2	59	11
3	2 eq Me ₃ SiCl + 2 eq NaI	6	169	34	50

A obtenção da mistura dos produtos **164** e **168** pode ser explicada através do mecanismo proposto na literatura⁸⁵ para a clivagem de éteres com Me₃Sil, onde o intermediário sililado **167** é formado através de um equilíbrio rápido com Me₃Sil, seguido de uma etapa lenta e irreversível para formar os iodetos **164** e **168**, através de um mecanismo do tipo S_N1 ou S_N2 (esquema 74).

A formação da tetralina **168** pode ser explicada através da migração do carbono benzílico e expulsão de MeOSiMe₃, com subsequente ataque pelo iodeto a apenas um dos lados da molécula, uma vez que os espectros de RMN mostram a presença de apenas 1 diastereoisômero para o composto **168**. Propusemos a estereoquímica *trans* ao produto, pois provavelmente o iodeto ataca pela face oposta à da metila.

Com o intuito de se evitar a formação da tetralina **168**, no experimento 2 foi utilizado 1,8 equivalente de Me₃Sil recém destilado e, neste caso, a proporção obtida do

indano **164** e da tetralina **168** foi de 1:2 (determinada por RMN- ^1H), em 59% de rendimento e com recuperação de 11% do material de partida. O uso de Me_3SiI recém destilado favoreceu a formação do indano **164**, devido a uma menor concentração de HI no meio reacional. A presença de HI parece, portanto, facilitar a formação da tetralina **168**, além de aumentar a velocidade da reação,^{85,96} pois no experimento 1 não houve recuperação do material de partida.

Devido à alta susceptibilidade à hidrólise da ligação Si-I do Me_3SiI , que leva à formação de HI na própria embalagem do reagente e no meio reacional, e como este, por sua vez, parece aumentar a proporção da tetralina indesejada **168**, decidiu-se preparar TMSI *in situ* a partir de 2 equivalentes de Me_3SiCl e NaI em acetonitrila.⁹⁷ Desta maneira, tentou-se diminuir a quantidade de HI presente na reação e favorecer a formação do iodeto **164**. No entanto, esse procedimento forneceu o álcool **169** (esquema 75), em 34% de rendimento e com recuperação de 50% do material de partida, conforme está resumido no experimento 3 da Tabela 8.

Esquema 75

Como não houve a formação do iodeto em uma única etapa e o álcool **169** deveria ser submetido novamente ao tratamento com excesso de Me_3SiI , decidimos não investir no estudo dessa reação, pois a rota sintética proposta no esquema 71 seria aumentada em uma etapa. Diante desses resultados, a rota proposta foi abandonada.

3.6. Estudos sobre as reações de 1-tetralonas e 1,2-diidronaftalenos com TTN.

Nosso grupo de pesquisa descreveu, nos últimos anos, a aplicação do TTN na contração de cetonas monocíclicas, levando à formação de ácidos carboxílicos,⁹⁸ e na contração de uma série de *trans*-10-metil-2-decalonas, para formação do sistema hidrindânico,⁹⁹ conforme ilustrado no esquema 76.

Esquema 76

Foram estudados também alguns substratos aromáticos, no caso 1-tetralonas⁵⁵ (esquema 77) e 1,2-diidronaftalenos (esquema 77, veja também esquemas 49 e 65, pag. 32 e 44),⁴⁷ onde a contração forneceu compostos indânicos.

Com o intuito de estabelecer uma relação entre o padrão de substituição do anel aromático e a reatividade, e também comparar a formação preferencial do produto de contração ou do produto de α -oxidação, foram estudados outros substratos, conforme será discutido nos itens seguintes.

Esquema 77

Reagentes e condições : a) 2 eq. TTN.3MeOH/ K-10, pentano, ta.

b) 1,1 eq TTN.3H₂O, MeOH, 0°C.

3.6.1. Reações de 1-tetralonas com TTN

As tetralonas **121** e **112**, preparadas de acordo com o esquema 70 (pag. 50), foram submetidas à reação com TTN, visando à formação dos indanos **170** e **171** correspondentes (esquema 78).

Esquema 78

Foram utilizadas as condições descritas por Silva Jr.⁵⁵ na contração de tetralonas semelhantes, que faz uso de TTN adsorvido em K-10 (Montmorillonite), que é um suporte ácido⁴³ bastante acessível. O reagente TTN.3MeOH/K-10 é facilmente preparado agitando-se o K-10 com uma solução de TTN em uma mistura de metanol e TMOF, seguido de remoção do solvente.

A oxidação da tetralona **121** foi feita através do tratamento de uma solução do substrato em pentano com 2 equivalentes de TTN.3MeOH/K-10 por 26 horas à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa e após os procedimentos normais de extração, obteve-se uma mistura complexa de produtos em baixo rendimento. Através da análise dos espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C das amostras obtidas, constatou-se que não houve formação do produto de contração desejado **170**, mas sim do produto de α -oxidação **172** (esquema 79), em 27% de rendimento (com recuperação do material de partida). No esquema 79 está delineado o mecanismo proposto para a formação dos produtos.

Esquema 79

O mecanismo exato de como o suporte sólido atua nas reações de contração não é totalmente esclarecido.⁴³ Sabe-se que a reação de TTN (que é triidratado, $Ti(ONO_2)_3 \cdot 3H_2O$) com TMOF resulta na remoção de água da esfera de coordenação do tálio e o reagente de $TTN \cdot 3MeOH/K-10$ então parece consistir de nitrato de tálio(III) não hidratado e metanol adsorvido na superfície do suporte.⁴³ Um ponto importante é que em solventes apolares, o nitrato de tálio(III) e o nitrato de tálio(I), que é gerado durante a reação, permanecem adsorvidos no suporte durante toda a reação, conseqüentemente não há contaminação do solvente ou do produto por tálio.

Na tentativa de obter o produto de contração, outras condições reacionais foram testadas e os resultados estão resumidos na Tabela 9.

Tabela 9. Resultados obtidos nas reações de 1-tetralonas com TTN.3MeOH/K-10.

Exp.	1-tetralona	tempo (hs)	Produto obtido	Rend. (%)	m.p. (%)
1	121	27		27	51
2	121	47	172	26	35
3	112	48		27	60
4	112	70	173	10	7

No experimento 2 elevamos o tempo reacional para 47 horas, mas sem sucesso. Novamente foi obtida uma mistura complexa de subprodutos em baixo rendimento, dentre estes, o produto de α -oxidação **172** em 26% de rendimento (com recuperação do material de partida).

A reação da tetralona **112** com dois equivalentes de TTN.3MeOH/K-10 em pentano também não forneceu resultados satisfatórios (experimento 3). A tetralona **112** foi mantida no meio reacional por 48 horas a temperatura ambiente, acompanhando-se a reação através de cromatografia gasosa. Obteve-se dessa maneira uma mistura complexa de subprodutos em baixo rendimento, onde foi identificada, através da análise dos espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C , uma mistura diastereoisomérica do nitrato **173**, na proporção de 7:2, em 27% de rendimento (com recuperação do material de partida). Os deslocamentos químicos observados para **173** estão de acordo com outros nitratos orgânicos encontrados na literatura.¹⁰⁰ O mecanismo proposto para a formação do nitrato **173** está descrito no esquema 80.

Esquema 80

Em um segundo teste utilizando a tetralona **112** (experimento 4), o tempo reacional foi elevado para 70 horas. Novamente foi obtida uma mistura complexa de subprodutos em baixo rendimento, dentre os quais foi identificado apenas um dos diastereoisômeros do nitrato **173**, em rendimento menor do que o obtido no experimento 3 (10%, com recuperação do material de partida).

Embora fosse esperado que grupos doadores de elétrons na posição *para* da carbonila (exemplo 2, esquema 77), favorecessem o rearranjo, levando à formação dos produtos de contração de anel, este fato não se confirmou para a tetralona **112** (experimentos 3 e 4).

Uma aptidão migratória menor seria esperada para as tetralonas que possuem um grupo metoxi na posição *meta* (exemplo 3, esquema 77). De fato, a tetralona **121** não forneceu produto de contração de anel, como descrito anteriormente.

Tendo em vista estes resultados, juntamente com os anteriormente obtidos por Silva Jr., concluímos que as reações de 1-tetralonas com tálio(III) não são uma metodologia adequada para a obtenção de derivados indânicos.¹⁰¹ Desta maneira, demos início ao estudo com derivados diidronaftalênicos, que se mostraram bastantes promissores nos testes já efetuados.⁴⁷

3.6.2. Reações de 1,2-diidronaftalenos com TTN *

Uma aplicação sintética da reação de 1,2-diidronaftalenos com tálio(III) foi efetuada nas sínteses do composto-modelo **138** (esquema 64, pag. 44) e do Mutisiantol (**111**, esquema 70, pag. 50). Em ambos os casos, a contração de anel promovida pelo tálio(III) foi realizada em substratos contendo uma metoxila em *para* da dupla ligação, fornecendo resultados excelentes, conforme descrito nos itens 3.3.1 (pag. 32) e 3.4.1 (pag. 44).

Substratos contendo hidroxilas ou metilas ligadas ao anel aromático, como as olefinas **122**, **154** e **174-176** (Figura 10), ainda não haviam sido estudados frente às condições de contração de anel com TTN. Por isso, decidimos prepará-los, complementando o estudo iniciado por nosso grupo de pesquisa.⁴⁷

Figura 10. Proposta para substratos que serão testados nas reações com TTN.

* Este trabalho foi realizado em conjunto com a aluna de IC Raquel M. F. de Sousa (processo Fapesp 02/03514-0), orientada pelo Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Junior.

O fenol **154** seria preparado a partir do éter metílico correspondente. Neste ponto, justificam-se os testes feitos com BBr_3 e Me_3Si para desproteção da metoxila (esquema 62, pag. 41). No entanto, não se obteve sucesso nos experimentos realizados como mostra os resultados da Tabela 5 (pag. 42). Os substratos **174** e **175** foram preparados a partir das 1-tetralonas correspondentes, que após o tratamento com NaBH_4 , seguido da desidratação fornece os diidronaftalenos **174** e **175**. A olefina **176** assim como a **122**, foram preparadas a partir da tetralona **121**, sendo que esta última foi obtida durante a síntese do Mutisiantol (esquema 70, pag. 50). Cabe notar que o composto **122** possui uma dupla ligação trissubstituída.

a) Preparação dos 1,2-diidronaftalenos

O diidronaftaleno **174** foi preparado a partir da tetralona correspondente (**177**), utilizando o mesmo procedimento descrito para a preparação do diidronaftaleno **114** (esquema 47, pag. 31), que faz uso de 5 equivalentes de NaBH_4 em metanol e THF (esquema 81). Dessa maneira obteve-se o álcool **178** em 94% de rendimento.

Esquema 81

Submetendo-se o álcool **178** às condições de desidratação com APTS em benzeno, como realizado anteriormente para a preparação de **114**, obteve-se uma mistura complexa de produtos de difícil identificação. Por outro lado, o aquecimento brando (80°C) do álcool **178** com H_3PO_4 ⁴⁷ forneceu o diidronaftaleno **174** em 85% de rendimento.

O mesmo procedimento da redução foi utilizado na preparação do álcool **180** a partir da tetralona **179** (esquema 82). No entanto, neste caso obteve-se o álcool **180** em apenas 21% de rendimento e o éter metílico **149** em 65%.

Esquema 82

Desse modo, foi testado um outro procedimento descrito na literatura¹⁰² para a preparação da olefina **175**, que faz uso de 1,2 equivalente de NaBH_4 em etanol. O álcool bruto obtido na reação foi então submetido às condições de desidratação com APTS em

tolueno e refluxo, o que levou à formação do dímero **181** em 64% de rendimento, de maneira análoga ao observado na preparação da olefina **128** (esquema 42, pag. 28). O mecanismo proposto para a formação do dímero **181** está descrito no esquema 83.

Esquema 83

Outros testes foram realizados para a desidratação do álcool **180** e os resultados estão resumidos na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados obtidos na desidratação do álcool **180**.

Exp.	Reagente	tempo	Produto obtido	Rend.(%)
1	APTS	2,5 hs	181	64
2	H ₃ PO ₄	15 min	175	89
3	H ₃ PO ₄	15 min	181	92
4	APTS	30 min	175 +	45
			181	41

No experimento 2, utilizou-se H₃PO₄, como foi realizado para a preparação de **174**, e neste caso obteve-se o diidronaftaleno desejado **175** em 89% de rendimento. No entanto, esse mesmo resultado não foi alcançado no experimento 3, que forneceu o dímero **181** em 92% de rendimento. Foram utilizadas as mesmas condições reacionais descritas do experimento 2, com exceção da escala, que foi aumentada 4 vezes.

Dessa maneira, realizamos novamente a reação de desidratação com APTS em tolueno, mas com controle do tempo de refluxo da mesma, para tentar evitar a formação de grandes quantidades do dímero **181**. Assim, no experimento 4 o tempo de refluxo foi diminuído de 2,5 horas para 30 minutos, obtendo-se o diidronaftaleno **175** em 45% de rendimento e o dímero **181** em 41% de rendimento.

O diidronaftaleno **176** foi preparado a partir da tetralona correspondente (**121**). Esta última, por sua vez, foi obtida durante a síntese do Mutisiantol (esquema 70, pag. 50). O tratamento da cetona **121** com 1,3 equivalente de NaBH₄ em etanol, forneceu o álcool **182** em 80% de rendimento. O álcool **182**, por sua vez, foi submetido às condições de desidratação com APTS em benzeno, como realizado anteriormente para a preparação de **114**, obtendo-se, dessa maneira, o diidronaftaleno **176** em 74% de rendimento (esquema 84).

Esquema 84

O diidronaftaleno **122** foi obtido conforme descrito no esquema 70 (pag. 50).

b) Reação dos 1,2-diidronaftalenos **174**, **175**, **176** e **122** com TTN

O diidronaftaleno **174** foi tratado com 1,1 equivalente de TTN em TMOF⁴⁷ e, após isolamento e purificação dos produtos, obteve-se o acetal **183** em 82% de rendimento (esquema 85). Uma pequena porcentagem do derivado glicólico **184** *cis* e *trans* (5%; 4:1) foi também isolada e sua estereoquímica atribuída através das análises dos espectros de RMN e comparação com outros tetraidronaftalenos.⁴⁷

Esquema 85

A purificação em coluna de sílica gel pela segunda vez do acetal **183** não foi suficiente para eliminar a presença de traços do derivado glicólico **184** presente nos espectros de RMN. A destilação do mesmo sob pressão reduzida também foi ineficiente para tal objetivo. Por isso, testamos a hidrólise ácida do acetal **183** com ácido trifluoroacético, seguindo o mesmo procedimento utilizado para a hidrólise do acetal **135** (esquema 51, pag. 33). Esperava-se, com isso, aumentar a diferença de polaridade entre o indano e o sub-produto **184**. Este procedimento forneceu o aldeído **185** em 73% de rendimento (esquema 86), sendo que a purificação do aldeído **185** em coluna de sílica gel também não foi suficiente para eliminar as impurezas indesejadas. Finalmente, a purificação do indano **183** só foi efetuada com êxito através de placa preparativa.

Esquema 86

O tratamento do diidronaftaleno **175** com 1,1 equivalente de TTN forneceu o acetal **186** em 88% de rendimento e com ótimo grau de pureza, avaliada através dos espectros de RMN (esquema 87).

Esquema 87

O didronaftaleno **176** foi submetido ao tratamento com TTN, fornecendo o indano **187** em 77% de rendimento (esquema 88).

Esquema 88

O diidronaftaleno **176** apresentou um comportamento análogo ao observado com o diidronaftaleno **175**, pois ambos forneceram apenas o produto de contração em rendimentos bons (88 e 77%, respectivamente). Provavelmente este fato pode ser explicado pela presença de substituintes doadores de elétrons que estão posicionados em *para* em relação ao carbono que migra (veja mecanismo no esquema 50, pag. 33). Estes substituintes devem aumentar a aptidão migratória do carbono, fornecendo desse modo, apenas o produto de contração de anel.

Por outro lado, o comportamento de **174** pode ser comparado ao exemplo 5 (esquema 77, pag. 56), pois nestes casos obteve-se, juntamente com o produto de contração de anel, uma pequena porcentagem do derivado glicólico. Nestes casos, ambos substratos não possuem substituintes doadores de elétrons na posição *para*.

Substratos possuindo duplas ligações trissubstituídas já foram testados nas mesmas condições de contração anel discutido acima. No entanto, os mesmos não forneceram produtos de contração e, sim, os derivados glicólicos **189** e **190** (esquema 89).

Esquema 89

O substrato **122** foi preparado conforme ilustrado no esquema 70 (pag. 50) e submetido às condições reacionais com TTN. Após extração e purificação dos produtos, obteve-se a cetona **194**, produto de contração do anel e posterior clivagem do cetal **191**, em apenas 29% de rendimento (esquema 90). Foram obtidos também o derivado glicólico *cis* **192** e *trans* **193** em 19% e 28% de rendimento, respectivamente. A estereoquímica dos compostos **192** e **193** foi atribuída através dos espectros de RMN e comparação com outros tetraidronaftalenos.⁴⁷

Esquema 90

A obtenção de uma pequena quantidade do produto de contração **194** mostrou que este substrato forneceu resultados melhores do que no caso do esquema 89, onde se obteve apenas o derivado glicólico. Podemos justificar este fato devido à presença de um substituinte doador de elétrons na posição *para* do carbono que migra no substrato **122**.

Outros estudos foram realizados no nosso grupo de pesquisa e a contração de anel de substratos contendo duplas ligações trissubstituídas somente forneceu bons resultados quando estes compostos apresentavam uma hidroxila na cadeia alquílica lateral (esquema 91).⁴⁸

Esquema 91

Acreditamos que a presença da hidroxila na cadeia alquílica facilita a solubilização do substrato e uma possível coordenação da hidroxila com o tálio também facilitaria a adição eletrofílica do tálio(III) à dupla ligação.⁴⁸

As reações discutidas acima confirmam os resultados obtidos anteriormente em nosso grupo, mostrando que a contração de anel de 1,2-diidronaftalenos, promovida por TTN, é um método eficiente para obtenção de indanos funcionalizados em bons rendimentos.

4 – CONCLUSÕES

Neste trabalho apresentamos a síntese total do Mutisiantol, um sesquiterpeno fenólico que possui o esqueleto indânico. A outra síntese desta molécula, relatada na literatura em 1997, utiliza uma abordagem bastante diferente da nossa.

A etapa chave da nossa proposta sintética baseia-se na contração de anel de um derivado 1,2-diidronaftaleno promovida por trinitrato de tálio (TTN), a qual fornece um indano 1,3-dissubstituído, com relação estereoquímica *trans* entre os dois substituintes do anel ciclopentânico, com bom rendimento e alta diastereosseletividade.

A rota sintética efetuada utiliza como material de partida o 2-metil anisol, que é um composto comercial e bastante acessível economicamente. A abordagem proposta foi primeiramente testada na síntese de um composto-modelo, que forneceu resultados bastante satisfatórios.

Uma vez otimizadas as condições, a metodologia foi aplicada na síntese total do Mutisiantol, obtendo-se o produto natural em 13 etapas, com 8% de rendimento global e com rendimento médio por etapa igual a 68%. A etapa chave da síntese empregou a contração do 1,6-dimetil-7-metóxi-1,2-diidronaftaleno promovida por TTN para preparação do esqueleto indânico. Este procedimento é bastante raro na literatura para este tipo de preparação e representa a diferença principal entre nosso trabalho e a síntese descrita por Ho e col., que foi realizada utilizando-se uma indanona como material de partida.

Neste trabalho foi também estudado o comportamento de uma série de 1-tetralonas e 1,2-diidronaftalenos nas reações com sais de tálio(III), visando ampliar e complementar os estudos iniciados anteriormente em nosso laboratório.

Como base nos resultados descritos nesta tese, é possível concluir que os derivados de 1,2-diidronaftalenos sofrem contração de anel com facilidade, fornecendo o correspondente indano em bons rendimentos. A reação com TTN se processa rapidamente (1 minuto), não sendo observada a formação de sub-produtos com os substratos que possuem substituintes na posição *para* do anel aromático. Por outro lado, as reações de 1-tetralonas com TTN/K-10 não forneceram os indanos esperados e sim, os produtos de α -oxidação e outros não identificados.

Conclui-se, também, que a contração de anel de 1,2-diidronaftalenos promovida por TTN é uma metodologia adequada para a obtenção de indanos, cuja primeira aplicação sintética – a síntese do Mutisiantol – foi efetuada com êxito neste trabalho.

5 – PARTE EXPERIMENTAL

a) Introdução

As reações foram acompanhadas utilizando o cromatógrafo a gás modelo HP 6890 (coluna capilar HP-5, não polar - 5% difenil e 95% dimetilpolisiloxano). Além disso, foi utilizada cromatografia em camada delgada que foi realizada utilizando-se placas de sílica gel 60 da Merck.

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

Os espectros de RMN foram realizados utilizando os aparelhos Varian 300, Bruker AC-200, Bruker DPX-300 e Bruker DPX-500. Todas as amostras foram preparadas utilizando-se CDCl_3 como solvente e TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

Os espectros no infravermelho, espectros de massas, bem como as microanálises foram realizadas pelos técnicos da Central Analítica do Instituto de Química da USP-SP utilizando-se, respectivamente, os seguintes aparelhos : Perkin-Elmer 1750-FT; Finigan-MAT INCOS 50B acoplado a um CG Varian 3400 equipado; Perkin-Elmer-2400/CHN.

As análises de EMAR foram realizadas em um equipamento VG Autospec/Fission da Unicamp.

As purificações em coluna de sílica gel foram efetuadas utilizando sílica gel da Merck (70-230 mesh) ou Acros (200-400 mesh).

Os solventes foram tratados e, quando necessário, secos antes do uso conforme os métodos usuais.¹⁰³

Para fins de atribuição dos espectros de RMN, a numeração dos compostos foi feita arbitrariamente.

A nomenclatura dos compostos foi atribuída de acordo com o Beilstein, utilizando-se o programa ChemDraw 6.0.

b) Esquema das principais reações descritas

Pag.

5.1. Preparação da tetralona 112.

5.1.1. Ácido 4-(3-metilfenil-4-metóxi)-4-oxobutanóico (119).

Em uma solução de 2-metil anisol (**118**) (147 g, 1,20 mol) e anidrido succínico (131 g, 1,31 mol) em nitrobenzeno (500 mL), a 0-5°C e sob agitação, foi gradualmente adicionado AlCl_3 (349 g, 2,62 mol), de modo que a temperatura do meio reacional não ultrapassasse 5°C. Depois da adição, foi obtida uma solução límpida, que foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Uma solução de HCl 50% resfriada em gelo foi adicionada e o sólido então obtido foi filtrado e lavado com éter etílico. Secou-se na bomba de vácuo, obtendo-se um sólido de cor creme.

Rendimento : 80% (214 g; 0,963 mol).

- IV (KBr) : 1720, 1700 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 222 (M^+ , 7), 149 (100).
- RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) : δ : 2,24 (s, 3H, H-8); 2,79 (t, 2H, $J=6,7$ Hz, H-3); 3,26 (t, 2H, $J=6,7$ Hz, H-2); 3,89 (s, 3H, H-9); 6,85 (d, 1H, $J=8,6$ Hz, H-7); 7,79 (m, 1H, H-6); 7,85 (dd, 1H, $J=8,6$; 2,2 Hz, H-13).
- RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) : δ : 16,2 (C-8); 28,3 (C-3); 32,8 (C-2); 55,6 (C-9); 109,3 (C-7); 126,9 e 129,1 (C-10 e C-12); 128,2 e 130,7 (C-6 e C-13); 162,0 (C-11); 178,2 (C-4); 196,7 (C-1).

5.1.2. Ácido 4-(3-metilfenil-4-metóxi) butanóico (**120**).

Zinco (120 g), previamente tratado,⁵⁷ foi amalgamado por agitação com HgCl_2 (9 g), água destilada (150 mL) e HCl (6 mL), adicionado aos poucos, por 5 minutos. A solução foi decantada e o amálgama separado.

Em um balão de 3 bocas (1 L), provido de um condensador de refluxo e agitação mecânica, adicionou-se o amálgama de zinco e, na seguinte ordem, água destilada (75 mL), HCl (180 mL), tolueno (100 mL), e o composto **119** (66,2 g, 0,280 mol). A reação foi mantida sob vigoroso refluxo por 6 dias, adicionando-se HCl (50 mL) a cada 6 horas. Resfriou-se a mistura reacional e separaram-se as duas fases. A fase aquosa foi diluída com água (200 mL) e extraída com éter etílico (3 vezes). Combinaram-se as duas fases orgânicas (etílica e com tolueno), lavou-se com água, com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . O solvente foi evaporado, obtendo-se um sólido creme que foi recristalizado de éter de petróleo.

Rendimento : 68% (39,4 g; 0,189 mol).

- IV (KBr) : 1702 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 208 (M^+ , 16), 135 (100).
- RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) : δ : 1,92 (quinteto, 2H, $J=7,5\text{ Hz}$, H-2); 2,19 (s, 3H, H-8); 2,32-2,40 (m, 2H, H-1); 2,54-2,62 (m, 2H, H-3); 3,80 (s, 3H, H-9); 6,71-6,76 (m, 1H, H-7); 6,94-6,97 (m, 2H, H-6 e H-13).
- RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) : δ : 16,1 (C-8); 26,5 (C-2); 33,3 (C-1); 34,1 (C-3); 55,4 (C-9); 110,0 (C-7); 126,5 e 130,9 (C-13 e C-6); 126,6 e 132,9 (C-10 e C-12); 156,2 (C-11); 179,9 (C-4).

5.1.3. 6-metil-7-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenona (**121**).

Em um balão de 3 bocas provido de um tubo secante e contendo o composto **120** (10,2 g, 49,2 mmol), adicionou-se, gota a gota, uma mistura de ácido trifluoracético (3,8 mL, 5,6 g, 49 mmol) e de anidrido trifluoracético (25,7 mL, 38,2 g, 182 mmol) sob agitação magnética e a 0°C. Agitou-se por 10 minutos, adicionando-se então, lentamente, uma solução de NaHCO₃ saturada até pH neutro. Extrai-se com éter etílico, lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. O solvente foi então evaporado restando um sólido amarelo claro.

Rendimento : 97% (9,03 g; 47,5 mmol).

- IV (KBr) : 1673 cm⁻¹.
- EM m/z (%) : 190 (M⁺, 26), 57 (100).
- RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) : δ: 2,09 (quinteto, 2H, J=6,2 Hz, H-2); 2,24 (s, 3H, H-8); 2,60 (t, 2H, J=6,2 Hz, H-1); 2,85 (t, 2H, J=6,2 Hz, H-3); 3,85 (s, 3H, H-9); 7,00 (s, 1H, H-6); 7,44 (s, 1H, H-7).
- RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) : δ: 16,5 (C-8); 23,7 (C-2); 28,9 (C-1); 38,9 (C-3); 55,5 (C-9); 106,9 (C-7); 130,9 (C-6); 131,5 e 133,8 (C-10 e C-12); 137,1 (C-13); 156,7 (C-11); 198,2 (C-4).

5.1.4. 4,7-dimetil-6-metóxi-1,2-diidronaftaleno (122).

Em um balão de 3 bocas, provido de um condensador de refluxo, atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionou-se Mg⁰ em aparas (1,06 g, 43,8 mmol) e alguns cristais de iodo. Aqueceu-se com um secador até que se observasse a formação de vapor violeta e, então, adicionou-se éter etílico anidro (9 mL) e aqueceu-se novamente. Mel recentemente destilado (2,70 mL, 6,04 g, 42,6 mmol) foi adicionado, gota a gota, agitando-se por uma hora e aquecendo-se eventualmente com o secador (durante este intervalo foi adicionado mais éter etílico (5 mL)). Adicionou-se uma solução da tetralona **121** (3,00 g, 15,8 mmol) em éter etílico (9 mL), lentamente e, agitou-se a temperatura ambiente por 5 horas. Transferiu-se o conteúdo do balão para um erlenmeyer utilizando-se éter como solvente. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de HCl 10%, sob banho de gelo, até pH ácido. Agitou-se por 1 h e extraiu-se com éter etílico. Lavou-se com solução saturada de Na₂S₂O₃, solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. O óleo amarelo claro obtido foi purificado em coluna “flash” utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (9:1).

Rendimento : 90% (2,68 g; 14,2 mmol).

- IV (filme) : 2830, 1613, 1266, 1053 cm⁻¹.
- EM m/z (%) : 188 (M⁺, 68), 173 (100).
- RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) : δ: 2,05 (m, 3H, H-5); 2,18-2,23 (m, 5H, H-2 e H-8); 2,65 (t, 2H, J=8,1 Hz, H-1); 3,83 (s, 3H, H-9); 5,80 (td 1H, J=4,4; 1,4 Hz, H-3); 6,73 (s, 1H, H-7); 6,89 (s, 1H, H-6).
- RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) : δ: 15,7 (C-8); 19,3 (C-5); 23,5 (C-2); 27,4 (C-1); 55,5 (C-9); 105,6 (C-7); 124,6 (C-3); 124,7 (C-10); 128,0 (C-4); 129,7 (C-6); 132,1 e 134,4 (C-12 e C-13); 156,3 (C-11).

5.1.5. 1,6-dimetil-7-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftaleno (**123**).

Em um sistema de autoclave e sob agitação magnética, adicionaram-se Pd/C 10% (0,0621 g), metanol anidro (15 mL) e o composto **122** (0,628 g, 3,34 mmol), introduzindo-se então hidrogênio até que a pressão do sistema fosse igual a 6 atm. Estas condições foram mantidas por 16 horas, quando então o sistema foi aberto e o resíduo filtrado em sílica “flash”, lavando-se com diclorometano. Secou-se com MgSO₄ e evaporou-se o solvente, restando um óleo incolor que foi purificado em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (8:2).

Rendimento : 94% (0,594 g; 3,12 mmol).

- IV (filme) : 2855, 1250 cm⁻¹.
- EM m/z (%) : 190 (M⁺, 34), 175 (100).
- RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) : δ: 1,28 (d, 3H, J=7,0 Hz, H-5); 1,48-1,54 (m, 1H, H-2); 1,64-1,72 (m, 1H, H-2); 1,80-1,93 (m, 2H, H-3); 2,15 (s, 3H, H-8); 2,61-2,69 (m, 2H, H-1); 2,87 (m, 1H, H-4); 3,80 (s, 3H, H-9); 6,65 (s, 1H, H-7); 6,82 (s, 1H, H-6).
- RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) : δ: 15,7 (C-8); 20,7 (C-2); 23,0 (C-5); 29,1 (C-1); 31,6 (C-3); 32,6 (C-4); 55,4 (C-9); 109,7 (C-7); 124,0 (C-10); 128,4 (C-12); 131,1 (C-6); 140,3 (C-13); 155,9 (C-11).

5.1.6. 4,7-dimetil-6-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenona (**112**).

Em um balão de 25 mL contendo o composto **123** (0,345 g, 1,81 mmol), foram adicionados ácido acético (2,40 mL) e uma solução de CrO_3 (0,842 g, 8,42 mmol) em ácido propiônico (3,40 mL), gota a gota, mantendo-se a temperatura do meio reacional entre 18-20°C. A reação prosseguiu por 4 horas sob esta temperatura, acompanhando-se através de cromatografia gasosa e em camada delgada. Diluiu-se então com água destilada (200 mL) e extraiu-se com éter etílico (4 vezes). Neutralizou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO_3 até pH neutro. Separaram-se as fases e lavou-se a fase etérea com solução saturada de NaCl . Secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente, obtendo-se um sólido amarelo.

Rendimento : 55% (0,203 g; 0,995 mmol).

- IV (KBr) : 1675 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 204 (M^+ , 100).
- RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) : δ : 1,39 (d, 3H, $J=7,0\text{ Hz}$, H-5); 1,88 (dddd, 1H, $J=13,1; 8,2; 7,0; 4,6\text{ Hz}$, H-3a); 2,20 (s, 3H, H-8); 2,20-2,26 (m, 1H, H-3b); 2,53 (ddd, 1H, $J=17,3; 8,2; 4,8\text{ Hz}$, H-2a); 2,73 (ddd, 1H, $J=17,3; 9,0; 4,6\text{ Hz}$, H-2b); 3,01-3,07 (m, 1H, H-4); 3,89 (s, 3H, H-9); 6,67 (s, 1H, H-7); 7,83 (s, 1H, H-6).
- RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) : δ : 15,7 (C-8); 20,8 (C-5); 30,8 (C-3); 33,1 (C-4); 35,8 (C-2); 55,4 (C-9); 107,6 (C-7); 124,9 (C-10); 125,5 (C-12); 129,6 (C-6); 149,4 (C-13); 162,2 (C-11); 197,3 (C-1).

5.2. Reações de redução e desidratação.

5.2.1. 4,7-dimetil-6-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol (**113**).

1) Utilizando NaBH₄

(Tabela 1, pag. 81, exp. 1)

A uma solução da tetralona **112** (209 mg, 1,02 mmol) em metanol anidro (7 mL) e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado, sob agitação magnética, NaBH₄ (38,9 mg; 1,03 mmol). Agitou-se a mistura por 5 horas a temperatura ambiente, acompanhando-se através de cromatografia gasosa e em camada delgada. Adicionou-se água destilada (15 mL) mantendo-se a mistura em banho de gelo. Extraíu-se com acetato de etila, lavou-se com água destilada, com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. Evaporou-se o solvente e purificou-se o óleo obtido em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : diclorometano : acetato de etila (6:3:1), obtendo-se um óleo incolor.

Rendimento : 10% (21,5 mg; 0,104 mmol).

Recuperou-se 21% do material de partida **112** (43,8 mg, 0,214 mmol).

- IV (filme) : 3379, 1251 cm⁻¹.
- EM m/z (%) : 206 (M⁺, 80), 164 (100).
- ❖ Isômero principal (*trans*)
 - RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 1,34 (d, 3H, J=7,0Hz, H-5); 1,63-1,99 (m, 4H, H-2+H-3a+ROH); 2,02-2,16 (m, 1H, H-3b); 2,18 (s, 3H, H-8), 2,79 (sexteto, 1H, J=7,0Hz, H-4); 3,82 (s, 3H, H-9); 4,67 (m, 1H, H-1); 6,68 (s, 1H, H-7); 7,16 (s, 1H, H-6).
 - RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 15,7 (C-8); 22,2 (C-5); 27,3 (C-3); 30,4 (C-2); 32,7 (C-4); 55,4 (C-9); 68,1 (C-1); 108,7 (C-7); 124,9 (C-10); 130,3 (C-12); 130,9 (C-6); 140,7 (C-13); 157,4 (C-11).
- ❖ Isômero minoritário (*cis*)
 - RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 1,24 (d, 3H, J=7,1Hz, H-5); 1,41-1,56 (m, 1H, H-2a); 1,63-1,99 (m, 4H, H-2b+H-3+ROH); 2,18 (s, 3H, H-8), 2,92 (m, 1H, H-4); 3,82 (s, 3H, H-9); 4,67 (m, 1H, H-1); 6,61 (s, 1H, H-7); 7,16 (s, 1H, H-6).
 - RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 15,8 (C-8); 22,6 (C-5); 26,5 (C-3); 29,1 (C-2); 32,5 (C-4); 55,4 (C-9); 67,8 (C-1); 109,4 (C-7); 124,8 (C-10); 130,1 (C-12); 130,8 (C-6); 140,7 (C-13); 157,4 (C-11).

2) Utilizando LiAlH_4 .

(Esquema 45, pag. 30)

A uma suspensão de LiAlH_4 (19,4 mg; 0,511 mmol) em THF anidro (2,0 mL) foi adicionado, lentamente e a 0°C , uma solução da tetralona **112** (103 mg; 0,503 mmol) em THF anidro (2,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 20 min, acompanhando-se através de cromatografia em camada delgada. Resfriou-se novamente a 0°C , adicionou-se água destilada (2 mL) e, em seguida, H_2SO_4 10%, gota a gota, até $\text{pH} \sim 1$. Extraíu-se com éter, lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . Evaporou-se o solvente obtendo-se um óleo incolor.

Rendimento : 89% (92,4 mg; 0,448 mmol).

5.2.2. 6-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol (127).

1) Utilizando NaBH₄ e etanol como solvente.

(Tabela 1, pag. 26, exp. 3)

A uma solução da 6-metóxi-1-tetralona (**126**) (155,7 mg; 0,884 mmol) em etanol anidro (4 mL), previamente destilado, e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado, sob agitação magnética, NaBH₄ (36,6 mg, 0,967 mmol) a -5°C. Retirou-se o banho de gelo e agitou-se a mistura por 3 horas a temperatura ambiente, acompanhando-se a reação através de cromatografia gasosa e em camada delgada. Resfriou-se a mistura com banho de gelo e adicionou-se então uma solução de HCl 10%, gota a gota, até pH neutro. Evaporou-se o solvente e o resíduo aquoso foi extraído com acetato de etila. Lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. Evaporou-se o solvente e purificou-se o óleo obtido em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : diclorometano (6:3:1), obtendo-se um óleo incolor.

Rendimento : 37% (57,5 mg; 0,323 mmol).

Recuperou-se 14% do material de partida **126** (21,7 mg, 0,123 mmol).

- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 1,74-1,81 (m, 1H, H-3a); 1,89-1,99 (m, 3H, H-2+H-3b); 2,64-2,86 (m, 2H, H-4); 3,79 (s, 3H, H-8); 4,74-4,77 (m, 1H, H-1); 6,62 (d, 1H, J=2,4 Hz, H-7); 6,77 (dd, 1H, J=8,7; 2,4 Hz, H-6); 7,34 (d, 1H, J=8,7 Hz, H-5).

2) Utilizando NaBH₄ e metanol como solvente.

(Tabela 1, pag. 26, exp. 4)

Realizou-se reação segundo o procedimento descrito no item 5.2.1.1, mas utilizando a 6-metóxi-1-tetralona (**126**) (128,4 mg; 0,729 mmol), metanol (5 mL), NaBH₄ (27,6 mg, 0,730 mmol) e agitando-se por 6 horas.

Rendimento : 9% (12,1 mg; 0,0679 mmol).

Recuperou-se 35% do material de partida **126** (44,5 mg, 0,123 mmol).

3) Utilizando LiAlH₄.

(Esquema 44, pag. 30)

Realizou-se reação segundo o procedimento descrito no item 5.2.1.2, mas utilizando a 6-metóxi-1-tetralona (**126**) (512 mg; 2,90 mmol) em THF anidro (6 mL) e LiAlH₄ (109 mg; 2,88 mmol) e agitando-se por 50 min.

Rendimento : 96% (496 mg; 2,78 mmol).

5.2.3. 7-metóxi-1,2-diidronaftaleno (**128**).

1) Redução de **126** com 0,5 equivalente de NaBH_4 seguida da desidratação com APTS.
(Esquema 41, pag. 27, exp. 1)

A uma solução da 6-metóxi-1-tetralona (**126**) (503 mg, 2,86 mmol) em etanol anidro (7 mL), e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado NaBH_4 (54,7 mg; 1,45 mmol) em pequenas porções e sob agitação magnética. Quando a adição foi completada, a reação foi aquecida sob refluxo por 15 min, acompanhando-se através de cromatografia gasosa e em camada delgada. Adicionou-se água destilada (7 mL) e evaporou-se o solvente. O resíduo aquoso foi extraído com benzeno (2 x 11 mL), lavado com solução saturada de NaCl e seco com Na_2SO_4 . Evaporou-se o solvente até obter um volume de aproximadamente 20 mL, quando então adicionou-se alguns cristais de APTS e refluxou-se com Dean-Stark por 3 horas. Diluiu-se com benzeno, lavou-se com solução aquosa de NaHCO_3 5% (2 vezes), com solução saturada de NaCl e secou-se com Na_2SO_4 . Evaporou-se o solvente e purificou-se o óleo obtido em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (8:2), obtendo-se um óleo incolor.

Rendimento⁶⁰: 70% (320 mg; 2,00 mmol).

Recuperou-se 21% da tetralona **126** (106 mg, 0599 mmol).

- IV (filme) : 1607, 1253, 1039 cm^{-1} .
- EM m/z : 160 (M^+ , 100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 2,23-2,31 (m, 2H, H-3); 2,73-2,79 (m, 2H, H-4); 3,77 (s, 3H, H-8); 5,88 (dt, 1H, J=9,6; 4,4 Hz, H-2); 6,40 (dt, 1H, J=9,6; 1,8 Hz, H-1); 6,65-6,69 (m, 2H, H-6+H-7); 6,92-6,95 (m, 1H, H-5).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 23,0 (C-3); 28,0 (C-4); 55,2 (C-8); 111,1 e 113,8 (C-6 e C-7); 125,9 e 126,9 e 127,2 (C-1 e C-5 e C-2); 127,4 (C-10); 137,2 (C-11); 158,6 (C-9).
- Análise elementar calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}$: C, 82,46; H, 7,55. Encontrado C, 82,32; H, 7,42.

2) Redução de **126** com 5 equivalentes de NaBH₄ seguido da desidratação com APTS.
(Esquema 47, pag. 31)

Em um balão de duas bocas (25 mL), provido de um condensador de refluxo e contendo uma solução da 6-metóxi-1-tetralona (**126**) (3,00 g; 17,0 mmol) em THF anidro (51 mL) e MeOH anidro (70 mL) sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se NaBH₄ (3,23 g; 85,2 mmol) em pequenas porções e a 0°C. Agitou-se a 0°C por 10 min e a temperatura ambiente por 2 h. Adicionou-se água destilada (90 mL) e HCl 10% até pH~7. Extraíu-se com éter etílico, lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. Evaporou-se o solvente obtendo um óleo amarelo que foi diluído em benzeno (80 mL). Adicionaram-se alguns cristais de APTS e agitou-se a temperatura ambiente por 16 h. Extraíu-se com benzeno, lavou-se com solução de NaHCO₃ 5% (2 vezes), com solução saturada de NaCl e secou-se com Na₂SO₄. Evaporou-se o solvente e purificou-se o óleo obtido em coluna de sílica "flash" utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (9,5:0,5), obtendo-se um óleo incolor.

Rendimento : 71% (1,94 g; 12,1 mmol).

5.2.4. Desidratação do álcool 127.

1) com APTS em benzeno.

(Esquema 44, pag. 30, exp. 1)

Em uma solução do álcool **127** (m=207 mg, 1,16 mmol) em benzeno (10 mL), adicionou-se alguns cristais de APTS, refluxando-se com Dean-Stark por 20 min. Diluiu-se com benzeno, lavou-se com solução de NaHCO₃ 5% (2 vezes), com solução saturada de NaCl e secou-se com Na₂SO₄. Evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo incolor que foi identificado como o dímero **131**.

Rendimento : 95% (178 mg; 0,556 mmol).

- IV (filme) : 1605, 1254, 1038 cm⁻¹.
- EM m/z (%) : 320 (M⁺, 45), 160 (100).
- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 1,64-1,83 (m, 2H, RCHCH₂CH₂R); 1,85-1,96 (m, 2H, RCHCH₂CH₂R); 2,01-2,22 (m, 2H, RCH=C-CH₂R); 2,71-2,80 (m, 4H, ArCH₂CH₂R); 3,58-3,61 (m, 1H, RCHCH₂CH₂R); 3,77 (s, 3H, MeOAr); 3,78 (s, 3H, MeOAr); 6,14 (s, 1H, RCH=C-CH₂R); 6,63-6,69 (m, 4H, ArH); 6,90-6,93 (m, 1H, ArH); 7,09 (d, 1H, J=8,3 Hz, ArH).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 21,5; 25,0; 28,8; 29,1; 30,2; 46,5; 55,2; 55,3; 111,1; 112,0; 113,4; 113,5; 124,2; 126,5; 128,1; 130,3; 130,3; 136,5; 138,9; 143,1; 157,7; 158,3.

2) com H₃PO₄.

(Esquema 44, pag. 30, exp. 2)

Em um balão de duas bocas (25 mL) contendo uma solução do álcool **127** (288 mg, 1,62 mmol) em THF (2,5 mL), adicionou-se H₃PO₄ 85% (1,3 mL). Refluxou-se em banho de óleo de silicone a 95°C por 50 min, acompanhando-se a reação através de cromatografia gasosa e em camada delgada. Transferiu-se a mistura reacional para um erlenmeyer, diluiu-se com éter etílico e adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ até pH neutro. Extraiu-se com éter etílico, lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. Evaporou-se o solvente obtendo-se um óleo incolor, que foi identificado como o produto desejado **128**.

Rendimento : 81% (210 mg; 1,31 mmol).

Dados espectroscópicos descritos no item 5.2.3.

5.2.5. 1,6-dimetil-7-metóxi-1,2-diidronaftaleno (**114**).

1) Redução de **112** com NaBH₄ seguida da desidratação com APTS.

(Esquema 43, pag. 29, exp. 1)

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.2.3.1, mas utilizando a tetralona **112** (196 mg; 0,961 mmol), etanol (7 mL) e NaBH₄ (18,3 mg; 0,484 mmol). Refluxou-se por 3 h na etapa de redução e por 20 min na etapa de desidratação. Purificou-se o produto bruto conforme descrito em 5.2.3.1, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : diclorometano : acetato de etila (6:3,5:0,5). Obteve-se um óleo incolor. Observou-se também que o diidronaftaleno **114** é bastante volátil a pressão reduzida (aproximadamente 2 mmHg).

Rendimento : 48% (85,9 mg; 0,456 mmol).

Recuperou-se 27% da tetralona **112** (53,0 mg, 0,259 mmol).

- IV (filme) : 2956, 1611, 1256 cm⁻¹.
- EM m/z (%): 188 (M⁺, 57), 173 (100).
- RMN ¹H, 300MHz, (CDCl₃) : δ(ppm): 1,22 (d, 3H, J=7,0 Hz, H-5); 2,08 (dddd, 1H, J=16,9; 7,0; 4,4; 1,5 Hz, H-3a); 2,17 (s, 3H, H-8); 2,39-2,49 (m, 1H, H-3b); 2,88 (sexteto, 1H, J=7,0 Hz, H-4); 3,83 (s, 3H, H-9); 5,79 (dt, 1H, J=9,2; 4,4 Hz, H-2); 6,35 (dt, 1H, J=9,2; 1,7 Hz, H-1); 6,66 (s, 1H, H-7); 6,82 (s, 1H, H-6).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 15.7 (C-8), 20.3 (C-5), 31.2 (C-3), 32.1 (C-4), 55.5 (C-9), 108.6 (C-7), 124.0 e 124.2 (C-10 e C-2), 126.0 (C-12), 126.8 (C-1), 128.7 (C-6), 139.4 (C-13), 156.9 (C-11).
- Análise elementar calculado para C₁₃H₁₆O : C, 82,94; H, 8,57. Encontrado C, 82,97; H, 8,28.

2) Desidratação do álcool **113** com H₃PO₄.

(Esquema 45, pag. 30)

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito no item 5.2.4.2, utilizando o álcool **113** (206 mg; 1,0 mmol) em THF (2 mL) e H₃PO₄ 85% (0,82 mL). Refluxou-se em banho de óleo de silicone a 97°C por 20 min. Purificou-se em coluna “flash” utilizando como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (9,5:0,5).

Rendimento : 9% (17,0 mg; 0,0903 mmol).

3) Redução de 112 com 5 equivalentes de NaBH₄ seguida da desidratação com APTS.
(Esquema 47, pag. 31)

Realizou-se a redução segundo o procedimento descrito no item 5.2.3.2, utilizando a tetralona **112** (471 mg; 2,31 mmol) em THF anidro (7 mL) e metanol anidro (10 mL) e NaBH₄ (427 mg, 11,3 mmol). Agitou-se por 1h:45 min. Adicionou-se água destilada (13 mL) e acidificou-se com HCl 10%. Extraíu-se como descrito em 5.2.3.2, obtendo-se o álcool **113** como um óleo incolor que foi diluído em benzeno (17 mL). Adicionaram-se alguns cristais de APTS e agitou-se por 1h10min. Purificou-se o óleo obtido após a extração, em coluna de sílica "flash" utilizando hexano como eluente.

Rendimento : 74% (319 mg; 1,69 mmol).

5.3. Síntese do composto-modelo 138.

5.3.1. 1-(dimetoximetil)-5-metóxi-indano (135).

Em um balão (50 mL) contendo uma solução do diidronaftaleno **128** (2,26 g; 14,1 mmol) em TMOF (70 mL), mantido a 0°C, adicionou-se o TTN (6,90 g, 15,5 mmol), o qual foi imediatamente dissolvido. Agitou-se por 1min, quando o sal branco de tálio(I) se depositou no fundo do balão. Tornou-se a solução em uma coluna de filtração (~10 cm de comprimento) utilizando-se como suporte sílica “flash” e eluindo-se com diclorometano.* A solução filtrada foi então lavada com água destilada (2 vezes), com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄. Evaporou-se o solvente e o óleo amarelo obtido foi em seguida purificado em coluna “flash” utilizando como eluente uma mistura de hexano : diclorometano : acetato de etila (8:1:1). O produto apresentou-se como um óleo incolor.

Rendimento **135**: 92% (2,87 mg; 12,9 mmol).

- IV (filme) : 2831, 1254 cm⁻¹
- EM m/z (%) : 222 (M⁺, 3), 75 (100)
- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 1,93-2,00 (m, 1H, H-3a); 2,17-2,24 (m, 1H, H-3b); 2,78-2,84 (m, 1H, H-4a); 2,88-2,94 (m, 1H, H-4b); 3,36 (s, 3H, MeO-C-1); 3,36-3,42 (m, 1H, H-2); 3,42 (s, 3H, MeO-C-1); 3,77 (s, 3H, H-8); 4,27 (d, 1H, J=4,5 Hz, H-1); 6,71 (dd, 1H, J=5,0; 1,5 Hz, H-6); 6,75 (d, 1H, J=1,5 Hz, H-7); 7,30 (d, 1H, J=5,0 Hz, H-5).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 27,8 (C-3); 31,6 (C-4); 46,6 (C-2); 52,9 (MeO-C-1); 54,1 (MeO-C-1); 55,3 (C-8); 107,5 (C-1); 109,7 (C-7); 112,1 (C-6); 126,0 (C-5); 134,9 (C-10); 146,3 (C-11); 159,2 (C-9).
- Análise elementar calculado para C₁₃H₁₈O₃: C, 70.24; H, 8.16. Encontrado C, 70.11; H, 7.85

* O uso de acetato de etila leva à formação de ácido acético, pela reação com ácido nítrico liberado na reação.

5.3.2. 5-metóxi-indano-1-carbaldeído (136).

A uma solução do acetal **135** (390 mg, 1,76 mmol) em clorofórmio (5 mL), foi adicionada uma solução de ácido trifluoroacético 50% em água (2,5 mL) a 0°C. Agitou-se a mistura reacional nessa temperatura por 20 minutos e depois por 2,5 h a temperatura ambiente, acompanhando-se através de cromatografia gasosa. Adicionou-se então solução saturada de NaHCO_3 , lentamente e em banho de gelo, até pH neutro. Extraíu-se com clorofórmio, lavou-se novamente com solução saturada de NaHCO_3 , água destilada, com solução saturada de NaCl e secou-se com Na_2SO_4 . Evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo amarelo claro.

Rendimento : 98% (303 mg; 1,72 mmol).

- IV (filme) : 1720 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 176 (M^+ , 7), 147 (100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 2,26-2,49 (m, 2H, H-3); 2,89-3,07 (m, 2H, H-4); 3,79 (s, 3H, H-8); 3,86 (ddd, 1H, $J=8,5$; 5,8; 3,0 Hz, H-2); 6,77 (dd, 1H, $J=8,3$; 2,5 Hz, H-6); 6,83-6,84 (m, 1H, H-7); 7,17 (d, 1H, $J=8,3$ Hz, H-5); 9,62 (d, 1H, $J=3,0$ Hz, H-1).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 25,9 (C-3); 32,0 (C-4); 55,4 (C-8); 57,1 (C-2); 110,6 (C-7); 112,7 (C-6); 125,5 (C-5); 130,4 (C-10); 146,5 (C-11); 160,1 (C-9); 200,7 (C-1).
- EMAR calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$: 176.0837, encontrado 176.0816.

5.3.3. 5-metóxi-1-(2-metil-propenil)-indano (137).

Em um balão de duas bocas (25 mL) contendo uma solução do sal de fosfônio **142**⁶³ (418 mg; 1,09 mmol) em THF anidro (6 mL) e sob forte pressão de nitrogênio, adicionou-se *n*-BuLi (2,09 M em hexano, 0,52 mL, 1,1 mmol), gota a gota e a 10°C. Obteve-se uma solução vermelha que foi agitada a 10°C por 25 min. A esta solução foi então adicionada, lentamente, uma solução do aldeído **136** (190 mg; 1,08 mmol) em THF anidro (2 mL). Agitou-se por 30 minutos a 10°C, acompanhando-se através de cromatografia gasosa e em camada delgada. Adicionou-se água destilada (5 mL) e extraiu-se com éter etílico (3 vezes). Lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. O solvente foi evaporado, restando um sólido amarelo que foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : diclorometano : acetato de etila (8:1:1). O produto apresentou-se como um óleo incolor.

Rendimento : 54% (117 mg; 0,578 mmol).

Recuperou-se 39 mg do material de partida **136** impuro.

- IV (filme) : 1606, 805 cm⁻¹.
- EM m/z (%): 202 (M⁺, 47), 187 (100).
- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 1,64-1,75 (m, 1H, H-3a); 1,76 e 1,77 (s, 3H, H-13 e H-14); 2,26-2,36 (m, 1H, H-3b); 2,76-2,93 (m, 2H, H-4) 3,78 (s, 3H, H-8); 3,85-3,94 (m, 1H, H-2); 5,12-5,17 (m, 1H, H-1); 6,70 (dd, 1H, J=8,2; 2,5 Hz, H-6); 6,77-6,78 (m, 1H, H-7); 6,95-6,98 (m, 1H, H-5).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 18,2 (C-13); 25,8 (C-14); 32,0 (C-3); 34,4 (C-4); 43,5 (C-2); 55,5 (C-8); 109,9 (C-7); 112,0 (C-6); 124,5 (C-5); 128,5 (C-1); 132,0 (C-12); 139,4 (C-10); 145,4 (C-11); 158,8 (C-9).
- EMAR calculado para C₁₄H₁₈O: 202.1358, encontrado 202.1370.

5.3.4. 2,2-bis(feniltio)propano (**148**).

Em um balão de 3 bocas equipado com um entrada de nitrogênio, uma entrada de HCl gasoso e um condensador com tudo secante contendo CaCl_2 , adicionou-se acetona previamente tratada e destilada (3,70 mL; 2,90 g; 50,0 mmol) e em seguida, sob atmosfera de nitrogênio e em banho de gelo e NaCl, adicionou-se tiofenol (10,3 mL; 11,0 g; 100 mmol) lentamente. Uma corrente lenta de nitrogênio e outra de HCl gasoso foram então passadas na mistura reacional durante 1 hora. Após esse período, as entradas de nitrogênio e HCl foram fechadas e, colocou-se uma bexiga contendo nitrogênio no lugar do tubo secante. A mistura reacional foi agitada por 3 horas em banho de gelo e NaCl. Diluiu-se então em éter etílico, lavou-se com solução de hidróxido de sódio 2M e depois com água destilada até pH neutro. Secou-se com Na_2SO_4 e evaporou-se o solvente, obtendo-se um sólido branco que foi recristalizado de hexano.

Rendimento⁷¹: 83% (10,8 g; 41,6 mmol).

- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,51 (s, 6H, H-1+H-2); 7,29-7,42 (m, 6H, H-4+H-6); 7,63-7,69 (m, 4H, H-5).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 30,9 (C-1+C-2); 59,5 (C-7); 128,6 (C-4); 129,1 (C-6); 132,4 (C-3); 136,9 (C-5).

5.3.5. 2-(feniltio)-2-(trimetilsilil)propano (**147**).

Em um balão de 3 bocas (100 mL) contendo uma barra de agitação magnética encapada com vidro, secos adicionalmente com a pistola de ar quente, adicionou-se THF (25 mL) e lítio metálico (104 mg; 14,9 mmol) sob atmosfera de nitrogênio. Antes do lítio ser pesado, foi retirada a capa de óxido de lítio que recobre o mesmo, utilizando-se um estilete e com o lítio mergulhado em óleo mineral. Lavaram-se os pequenos pedaços cortados em hexano, pesaram-se os mesmos em um béquer tarado contendo óleo mineral e novamente os pedaços foram lavados em hexano e, em seguida, adicionados ao meio reacional.

Resfriou-se a mistura reacional até -50°C e adicionou-se, lentamente e com rápida agitação, DMAN (2,20 mL; 13,1 mmol). (Neste ponto, uma solução escura verde azulada deve aparecer dentro de 10 minutos e o LDMAN estará completamente formado após 3,5 horas de agitação.)

Agitou-se a solução verde azulada por 4 horas, abaixando-se em seguida a temperatura até -78°C. Adicionou-se então uma solução do tiocetal **148** (1,31 g, 5,02 mmol) em THF (5 mL) e após 15 minutos, adicionou-se Me₃SiCl (0,74 mL; 0,63 g; 5,8 mmol) previamente destilado sob nitrogênio. Agitou-se por 1 minuto e adicionou-se água destilada. Retirou-se o banho de gelo seco e após a temperatura atingir a temperatura ambiente, extraiu-se com éter etílico, lavou-se com solução de NaOH 5% (2 vezes), com solução de H₂SO₄ 5% (2 vezes), com solução saturada de NaHCO₃ e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ e evaporou-se o solvente, restando um óleo amarelo que foi purificado através de cromatografia “flash”, utilizando-se gradiente de eluição acetato de etila:hexano (0-20%). Obteve-se um óleo incolor.

Rendimento⁶⁸ : 59% (664 mg; 2,96 mmol).

- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 0,12 (s, 9H, H-8); 1,16 (s, 6H, H-1+H-2); 7,27-7,37 (m, 3H, H-4+H-6); 7,48-7,52 (m, 2H, H-5).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: -3,88 (C-8); 25,2 (C1+C-2); 33,9 (C-7); 128,2 (C-4); 128,4 (C-6); 130,7 (C-3); 138,0 (C-5).

5.3.6. 1-(5-metóxi-indano-1-il)-2-metil-2-trimetilsilanil-propan-1-ol (**146**).

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito no item 5.3.5 para a preparação do LDMAN.

De uma solução de LDMAN preparada utilizando as mesmas quantidades descritas no item 5.3.5, retiraram-se 15 mL, restando no balão aproximadamente 12 mL do volume original. Adicionou-se então uma solução do composto **147** (230 mg, 1,02 mmol) em THF (1 mL) e após 15 minutos, adicionou-se uma solução do aldeído **136** (179 mg; 1,01 mmol) em THF (1 mL). Agitou-se por 30 minutos, adicionando-se em seguida água destilada. Retirou-se o banho de gelo seco e após a temperatura atingir a temperatura ambiente, extraiu-se como descrito no item 5.3.5.

O óleo amarelo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica "flash", utilizando-se gradiente de eluição acetato de etila:hexano (20-30%), fornecendo um sólido branco em forma de agulhas.

Rendimento : 4% (11,6 mg; 0,0397 mmol).

- IV (KBr) : 3542, 1249, 1037 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 274 (M^+ -18,1), 148 (100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 0,05 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{Si-C-12}$); 0,98 e 1,02 (s, 3H, H-13 e H-14); 1,17 (sl, 1H, C-1-OH); 2,03-2,17 (m, 1H, H-3a); 2,19-2,32 (m, 1H, H-3b); 2,78-2,98 (m, 2H, H-4); 3,36-3,42 (m, 1H, H-2); 3,78 (s, 3H, H-8); 4,07 (m, 1H, H-1); 6,74-6,77 (m, 2H, H-6+H-7); 7,08 (d, 1H, $J=7,8$ Hz, H-5).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : -2,8 ($\text{Me}_3\text{Si-C-12}$); 19,8 e 20,8 (C-13 e C-14); 26,0 (C-3); 26,3 (C-12); 32,7 (C-4); 46,2 (C-2); 55,4 (C-8); 78,4 (C-1); 109,9 (C-7); 112,7 (C-6); 123,6 (C-5); 137,5 (C-10); 146,4 (C-11); 159,2 (C-9).

5.3.7. 2,2-bis(fenilseleno)propano (**150**).

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.3.4, utilizando-se acetona (0,83 mL; 0,65 g; 11 mmol) e selenofenol (3,5 g; 23 mmol). Uma corrente lenta de nitrogênio e outra de HCl gasoso foram passadas na mistura reacional durante 30 minutos a 0°C. Após esse período, as entradas do nitrogênio e ácido clorídrico foram fechadas, e colocou-se uma bexiga contendo nitrogênio no lugar do tubo secante. A mistura reacional foi agitada por 1 hora a 20°C. Diluiu-se então em éter etílico (30 mL), lavou-se com pequenas porções de solução saturada de NaHCO₃ até pH básico, com água destilada (2 vezes) e secou-se com MgSO₄. Evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (9,5:0,5). Após evaporação do solvente, obteve-se um sólido amarelo claro.

Rendimento⁷⁴ : 85% (3,61 g; 10,2 mmol).

- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 1,73 (s, 6H, H-1+H-2); 7,28-7,41 (m, 6H, H-4+H-6); 7,69-7,73 (m, 4H, H-5).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 33,1 (C-1+C-2); 46,7 (C-7); 128,7 (C-4); 128,9 (C-6); 129,2 (C-3); 137,8 (C-5).

5.3.8. 1-(5-metóxi-indano-1-il)-2-fenilselenil-2-metil-propan-1-ol (**152**).

Em um balão de duas bocas (25 mL) contendo uma solução do cetal de selênio **150** (211 mg; 0,595 mmol) em THF anidro (1 mL) e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se *n*-BuLi (2,35 M em hexano, 0,25 mL, 0,59 mmol), gota a gota e a -72°C . Agitou-se por 7 min, quando então adicionou-se, lentamente, uma solução do aldeído **136** (105 mg; 0,594 mmol) em THF anidro (1,5 mL). Agitou-se por 30 minutos a -72°C , acompanhando-se através de cromatografia gasosa e em camada delgada. Adicionou-se solução saturada de NH_4Cl (3 mL) e permitiu-se o aquecimento até temperatura ambiente. Extraíu-se com éter etílico (3 vezes), lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . O solvente foi evaporado, restando um óleo amarelo que foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (8:2). Obteve-se um óleo amarelo claro. Rendimento : 42% (93,0 mg; 0,248 mmol).

- IV (filme) : 3492, 1112 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 376 (M^+ , 0,5), 147 (100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,48 e 1,49 (s, 3H, H-13 e H-14); 1,99-2,10 (m, 1H, H-3a); 2,30 (sl, 1H, C-1-OH); 2,25-2,38 (m, 1H, H-3b); 2,76-2,87 (m, 1H, H-4a); 2,91-3,00 (m, 1H, H-4b); 3,44-3,49 (m, 1H, H-2); 3,76 (s, 3H, H-8); 3,97 (d, 1H, $J=1,4$ Hz, H-1); 6,69-6,76 (m, 2H, H-6+H-7); 6,89-6,91 (m, 1H, H-5); 7,30-7,44 (m, 3H, C-12-SePh); 7,65-7,69 (m, 2H, C-12-SePh).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 25.2 e 27.4 (C-13 e C-14), 25.9 (C-3), 32.5 (C-4), 45.0 (C-2), 54.6 (C-12), 55.4 (C-8), 77.5 (C-1), 109.9 (C-7), 112.6 (C-6), 123.4 (C-5), 127.2 (C-12-SePh), 128.9 (C-12-SePh), 128.9 (C-12-SePh), 137.4 (C-10), 138.3 (C-12-SePh), 145.9 (C-11), 159.1 (C-9).
- Análise elementar calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Se}$: C, 64,00; H, 6,44. Encontrado C, 64,17; H, 6,40.

5.3.9. 5-metóxi-1-(2-metil-propenil)-indano (**137**).

1) Utilizando cloreto de mesila e trietileamina.

Em um balão de duas bocas (25 mL) contendo uma solução do β -hidróxi-seleneto **152** (0,0864 g; 0,230 mmol) em diclorometano anidro (1 mL), adicionou-se trietileamina (0,16 mL, 0,12 g; 1,2 mmol) sob atmosfera de nitrogênio. Abaixou-se a temperatura até 0°C e adicionou-se cloreto de mesila (0,05 mL; 0,08 g; n=0,7 mmol) lentamente e com intervalos, totalizando um período de adição de 10 minutos. Retirou-se o banho de gelo e agitou-se por 1,5 horas a temperatura ambiente, acompanhando-se através de cromatografia gasosa e em camada delgada. Adicionou-se água destilada e em seguida uma mistura de hexano-éter etílico 50% (10 mL). A fase aquosa foi extraída mais duas vezes com essa mistura e a fase orgânica foi então lavada com solução de HCl 10%, com solução de NH_4OH 3N e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente, restando um óleo amarelo que foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (8:2). O produto apresentou-se como um óleo incolor.

Rendimento : 41% (0,0192 g; 0,0950 mmol).

Dados espectroscópicos descritos no item 5.3.3.

2) Utilizando cloreto de tionila e trietileamina.

Em um balão de duas bocas (25 mL) contendo uma solução do β -hidróxi-seleneto **152** (89,4 mg; 0,238 mmol) em diclorometano anidro (2 mL), adicionou-se trietileamina (0,23 mL, 170 mg; 1,7 mmol) sob atmosfera de nitrogênio e a 20°C. Adicionou-se, lentamente, uma solução de cloreto de tionila (0,03 mL; 60 mg; 0,5 mmol) em diclorometano (1 mL) e agitou-se por 1 hora a 20°C, acompanhando-se através de cromatografia gasosa. Adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 até pH neutro, evaporou-se o solvente da reação e diluiu-se em éter etílico. Lavou-se com solução saturada de NaHCO_3 , com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . Evaporou-se o solvente, restando um óleo amarelo que foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica “flash”, utilizando-se hexano como eluente.

Rendimento : 73% (35,3 mg; 0,175 mmol).

Dados espectroscópicos descritos no item 5.3.3.

5.3.10. 7,8-diidronaftalen-1-ol (**154**).

1) Utilizando BBr₃

Em um balão de duas bocas (25 mL) contendo uma solução do diidronaftaleno **153** (0,115 g; 0,718 mmol) em diclorometano anidro (12 mL), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se BBr₃ (0,14 mL, 1,4 mmol), gota a gota e a -75°C. Agitou-se nessa temperatura por 1,5 h, permitindo-se aquecer até -60°C. Agitou-se por mais 50 minutos a 0°C, acompanhando-se através de cromatografia gasosa e em camada delgada. Adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ (5 mL) e agitou-se até atingir a temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente e diluiu-se com acetato de etila. Lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (2 vezes), solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. O solvente foi evaporado, restando um óleo marrom que foi imediatamente purificado através de cromatografia em coluna de sílica "flash", utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (8:2). O produto apresentou-se como um óleo amarelo.

Rendimento **154**: 6% (6,7 mg; 0,046 mmol).

- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 1,26 (s, 1H, C-8-OH); 2,30-2,37 (m, 2H, H-3); 2,76 (t, 2H, J=8,3 Hz, H-4); 6,02 (dt, 1H, J=9,6; 4,4 Hz, H-2); 6,43 (dt, 1H, J=9,6; 1,9 Hz, H-1); 6,65 (d, 2H, J=7,8Hz, H-5+H-7); 7,01 (t, 1H, J=7,8Hz, H-6).

2) Utilizando Me₃Sil

Em um balão de duas bocas (25 mL) contendo uma solução do diidronaftaleno **153** (0,106 g; 0,663 mmol) em clorofórmio anidro (4 mL) e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se Me₃Sil (0,19 mL, 1,3 mmol), gota a gota e a temperatura ambiente. Aqueceu-se a 55°C por 18 horas, acompanhando-se através de cromatografia gasosa em camada delgada. Adicionou-se metanol (5 mL) e evaporou-se o solvente. Diluiu-se o resíduo marrom em éter etílico, lavou-se com solução saturada de NaHSO₃, NaHCO₃, NaCl e secou-se com MgSO₄. O solvente foi evaporado, restando um óleo marrom escuro que foi descartado, pois a placa cromatográfica apresentava diversas manchas.

5.3.11. 1-(2-bromo-2-metil-propil)-indan-5-ol (**156**).

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito no item 5.3.10.1, utilizando-se uma solução da olefina **137** (52,3 mg, 0,259 mmol) em diclorometano (2 mL) e sob atmosfera de nitrogênio. Uma solução de BBr_3 (0,05 mL, 0,5 mmol) em diclorometano (0,5 mL) foi adicionada a -78°C , agitando-se nessa temperatura por 1 hora e em seguida a 0°C por 3,5 horas. Extraíu-se como descrito no item 5.3.10.1, mas utilizando éter etílico no lugar do acetato de etila. O óleo marrom obtido foi imediatamente purificado através de cromatografia em coluna de sílica “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (7:3). Obteve-se um óleo marrom.

Rendimento **156**: 67% (46,6 mg; 0,173 mmol).

- IV (filme): 3371, 1221, 527 cm^{-1} .
- EM (m/z): 188 ($\text{M}^+ - 80$, 46), 173 (100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,72-1,94 (m, 2H, H-3); 1,85 e 1,88 (s, 3H, H-13 e H-14); 2,45-2,56 (m, 2H, H-1); 2,72-2,93 (m, 2H, H-4); 3,28-3,39 (m, 1H, H-2); 4,33 (sl, 1H, C9-OH); 6,65 (dd, 1H, $J=8,0$; 2,4 Hz, H-6); 6,70 (m, 1H, H-7); 7,05 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, H-5).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 31,8 (C-3); 34,4 e 35,4 (C-13 e C-14); 35,3 (C-4); 42,3 (C-2); 53,9 (C-1); 68,1 (C-12); 111,3 (C-7); 113,3 (C-6); 124,1 (C-5); 139,5 (C-10); 145,3 (C-11); 154,5 (C-9).

5.3.12. 1-(2-bromo-2-metil-propil)-5-metóxi-indano (**157**).

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito no item 5.3.10.1, utilizando-se uma solução da olefina **137** (44,6 mg, 0,221 mmol) em diclorometano (2 mL) e sob atmosfera de nitrogênio. Uma solução de BBr_3 (0,01 mL, 0,1 mmol) em diclorometano (0,1 mL) foi adicionada a -78°C , agitando-se nessa temperatura por 1 hora e em seguida a 0°C por 3 horas. Extraíu-se como descrito no item 5.3.10.1, mas utilizando éter etílico no lugar do acetato de etila. O óleo verde escuro obtido foi imediatamente purificado através de cromatografia em coluna de sílica "flash", utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (7:3). O produto apresentou-se como um óleo verde escuro.

Rendimento : 72% (45,1 mg; 0,159 mmol).

- IV (filme) : 1251, 1034, 583 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 282 (M^+ , 5), 284 (M^++2 , 4), 147 (100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,73-1,95 (m, 2H, H-3); 1,86 e 1,88 (s, 3H, H-13 e H-14); 2,46-2,57 (m, 2H, H-1); 2,77-2,96 (m, 2H, H-4); 3,30-3,38 (m, 1H, H-2); 3,78 (s, 3H, H-8); 6,73 (dd, 1H, $J=8,2$; 2,5 Hz, H-6); 6,77 (m, 1H, H-7); 7,11 (d, 1H, $J=8,2$ Hz, H-5).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 32,0 (C-3); 34,5 e 35,4 (C-13 e C-14); 35,3 (C-4); 42,3 (C-2); 54,0 (C-1); 55,4 (C-8); 68,0 (C-12); 109,8 (C-7); 112,2 (C-6); 123,9 (C-5); 139,3 (C-10); 145,0 (C-11); 158,9 (C-9).

5.3.13. 1-(2-metil-propenil)-indan-5-ol (**138**).

Uma solução de EtSH (0,40 mL, 5,4 mmol) em DMF seco (3 mL), foi resfriada a 0°C e tratada com NaH (60% em óleo mineral, 204 mg, 5,10 mmol), agitando-se por 30 minutos a temperatura ambiente. Esta solução de NaSEt foi então adicionada lentamente a uma solução da olefina **137** (46,1 mg, 0,228 mmol) em DMF (1 mL), agitando-se a mistura resultante por 3 horas a 140°C. Observou-se que a cor do meio reacional tornou-se preta. Resfriou-se a temperatura ambiente e adicionou-se solução saturada NH₄Cl (4 mL). Diluiu-se com acetato de etila, lavou-se com água destilada e com solução saturada NaCl. Secou-se com MgSO₄ e evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo preto que foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (7:3). O produto apresentou-se como um sólido amarelo.

Rendimento: 63% (27,0 mg; 0,144 mmol).

Recuperou-se 26 mg do material de partida **137** impuro.

- p.f. : 61.5-62.3 °C.
- IV (filme) : 3786, 1222, 1671, 815 cm⁻¹.
- EM m/z (%) : 188 (M⁺, 37), 173 (100).
- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 1,66-1,73 (m, 1H, H-3a); 1,76 e 1,77 (s, 3H, H-13 e H-14); 2,25-2,35 (m, 1H, H-3b); 2,74-2,91 (m, 2H, H-4); 3,83-3,92 (m, 1H, H-2); 4,56 (sl, 1H, C-9-OH); 5,11-5,16 (m, 1H, H-1); 6,61 (dd, 1H, J=8,0; 2,4 Hz. H-6); 6,69 (m, 1H, H-7); 6,90 (d, 1H, J=8,0 Hz, H-5).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ : 18,1 (C-13); 25,8 (C-14); 31,8 (C-3); 34,3 (C-4); 43,4 (C-2); 111,3 (C-7); 113,1 (C-6); 124,7 (C-5); 128,4 (C-1); 132,0 (C-12); 139,4 (C-10); 145,7 (C-11); 154,4 (C-9).
- EMAR calculado para C₁₃H₁₆O: 188.1201, encontrado 188.1243.

5.4. Síntese do Mutisiantol (111).

5.4.1. 1-dimetoximetil-3,6-dimetil-5-metóxi-indano (115).

Realizou-se reação segundo o procedimento descrito em 5.3.1, mas utilizando o diidronaftaleno **114** (0,546 g; 2,90 mmol), TMOF (15 mL) e TTN (1,42 g, 3,20 mmol). Purificou-se o produto bruto conforme descrito em 5.3.1, obtendo-se um óleo incolor. Rendimento : 91% (0,660 g; 2,64 mmol).

- IV (filme) : 2953, 2830, 1465 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 250 (M^+ , 9), 75 (100)
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,23 (d, 3H, $J=6,9$ Hz, H-5); 1,76 (ddd, 1H, $J=13,0$; 8,5; 6,7 Hz, H-3a); 2,19 (s, 3H, H-8); 2,22-2,31 (m, 2H, H-3b); 3,18-3,27 (m, 1H, H-4); 3,35 (s, 3H, MeO-C-1); 3,40 (s, 3H, MeO-C-1); 3,35-3,40 (m, 1H, H-2); 3,81 (s, 3H, H-9); 4,23 (d, 1H, $J=7,3$ Hz, H-1); 6,65 (s, 1H, H-7); 7,12 (s, 1H, H-6).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 16,4 (C-8); 20,9 (C-5); 36,8 (C-3); 38,1 (C-4); 45,6 (C-2); 53,1 (MeO-C-1); 54,5 (MeO-C-1); 55,4 (C-9); 105,1 e 107,5 (C-7 e C-1); 124,6 (C-10); 127,6 (C-6); 133,6 (C-12); 148,2 (C-13); 157,5 (C-11).
- Análise elementar calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 71.97; H, 8.86. Encontrado C, 71.85; H, 8.60.

5.4.2. 3,6-dimetil-5-metóxi-indano-1-carbaldeído (116).

1) Utilizando TFA

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito no item 5.3.2, utilizando o acetal **115** (1,13 g; 4,51 mmol) em clorofórmio (13 mL) e uma solução de ácido trifluoroacético 50% em água (6,4 mL). Agitou-se por 30 min a 0°C e por 1h:45min a temperatura ambiente. Extraíu-se como descrito no item 5.3.2, obtendo-se um óleo amarelo claro que foi identificado como sendo uma mistura do aldeído **116** e de seu isômero *cis* (proporção de 7:2, determinada por CG).

Rendimento global: 97% (0,892 g; 4,37 mmol).

❖ Diastereoisômero *trans*

- IV (filme) : 1721 cm⁻¹.
- EM m/z (%) : 204 (M⁺, 11), 175 (100).
- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 1,29 (d, 3H, J=7,3 Hz, H-5); 1,86 (ddd, 1H, J=13,2; 7,2; 7,3 Hz, H-3a); 2,20 (s, 3H, H-8); 2,66 (ddd, 1H, J=13,2; 7,8; 3,8 Hz, H-3b); 3,30 (m, 1H, H-4); 3,80-3,86 (m, 1H, H-2); 3,83 (s, 3H, H-9); 6,71 (s, 1H, H-7); 7,04 (s, 1H, H-6); 9,58 (d, 1H, J=2,9 Hz, H-1).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 16,3 (C-8); 20,8 (C-5); 35,1 (C-3); 38,7 (C-4); 55,5 (C-9); 56,2 (C-2); 105,8 (C-7); 125,6 (C-10); 126,8 (C-6); 129,0 (C-12); 148,3 (C-13); 158,3 (C-11); 200,6 (C-1).
- EMAR calculado para C₁₃H₁₆O₂ : 204,1150, encontrado 204,1149.

❖ Diastereoisômero *cis* (dados obtidos dos espectros da mistura *cis-trans*)

- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 1,34 (d, 3H, J=6,9 Hz, H-5); 1,82-1,93 (m, 1H, H-3a); 2,20 (s, 3H, H-8); 2,52 (dt, 1H, J=13,0; 8,0 Hz, H-3b); 3,19-3,36 (m, 1H, H-4); 3,76-3,86 (m, 4H, H-9+H-2); 6,67-6,98 (m, 2H, H-7+H-6).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 16,3 (C-8); 20,5 (C-5); 35,1 (C-3); 39,0 (C-4); 55,5 (C-9); 56,2 (C-2); 105,7 (C-7); 125,6 (C-10); 126,5 (C-6); 129,4 (C-12); 148,2 (C-13); 158,2 (C-11); 201,6 (C-1).

2) Utilizando Amberlyst-15

Em um balão (15 mL) contendo o acetal **115** (108 mg, 0,434 mmol) em acetona (1,7 mL), adicionou-se água destilada (0,06 mL) e em seguida Amberlyst-15 (25,9 mg). Agitou-se por 99 horas a temperatura ambiente, acompanhando-se através de cromatografia gasosa. Secou-se a mistura com K_2CO_3 e filtrou-se, lavando-se com diclorometano. O solvente foi evaporado, restando um óleo amarelo, o qual foi identificado como sendo uma mistura do aldeído **116** e de seu isômero *cis* (proporção de 2:1, determinada por RMN- 1H).

Rendimento : 94% (83,1 mg; 0,407 mmol).

3) Utilizando ácido acético.

Em um balão (25 mL) contendo o acetal **115** (55,8 mg; 0,223 mmol), adicionou-se ácido acético glacial (0,7 mL) e água destilada (2 gotas). Aqueceu-se cuidadosamente, por 40 min, a 75-80°C, acompanhando-se através de cromatografia gasosa. Diluiu-se com éter etílico e adicionou-se, lentamente, solução saturada de $NaHCO_3$ até pH neutro. Lavou-se novamente com solução de $NaHCO_3$ saturada (2 vezes), com solução saturada de $NaCl$ e secou-se com $MgSO_4$. O solvente foi evaporado, restando um óleo amarelo, o qual foi identificado, através de RMN- 1H , como sendo o aldeído **116**, contendo traços do aldeído *cis*.

Rendimento : 86% (39,1 mg; 0,192 mmol).

5.4.3. 3,6-dimetil-5-metóxi-1-(2-metil-propenil)-indano (**117**).

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito no item 5.3.3, utilizando uma solução de **142**⁶³ (151 mg; 0,392 mmol) em THF anidro (3 mL). Sob forte pressão de nitrogênio, adicionou-se *n*-BuLi (2,09 M em hexano, 0,18 mL, 0,38 mmol), gota a gota e a 10°C. Obteve-se uma solução vermelha que foi agitada a 10°C por 20 min. A esta solução foi então adicionada, lentamente, uma solução do aldeído **116** (78,6 mg; 0,385 mmol) em THF anidro (2 mL). Agitou-se por 30 minutos a 10°C. Extraíu-se como descrito no item 5.3.3, obtendo-se um sólido amarelo que foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : diclorometano : acetato de etila (8:1:1). O produto apresentou-se como um óleo incolor.

Rendimento : 63% (56,2 mg; 0,244 mmol)

Recuperou-se 8,1 mg do material de partida **116** impuro.

- IV (filme) : 1614, 844 cm⁻¹.
- EM m/z (%) : 230 (M⁺, 40), 215 (100).
- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 1,23 (d, 3H, J=7,0 Hz, H-5); 1,74 (d, 3H, J=1,3 Hz, H-15 ou H-16); 1,78 (d, 3H, J=1,3 Hz, H-15 ou H-16); 1,87-2,02 (m, 2H, H-3); 2,18 (s, 3H, H-8), 3,18-3,29 (m, 1H, H-4); 3,81 (s, 3H, H-9); 3,95-4,03 (m, 1H, H-2); 5,10-5,14 (m, 1H, H-1); 6,67 (s, 1H, H-7); 6,83 (s, 1H, H-6).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 16,3 (C-8); 18,1 (C-15); 21,0 (C-5); 25,8 (C-16); 38,5 (C-4); 41,6 (C-2); 42,5 (C-3); 55,6 (C-9); 105,6 (C-7); 124,9 (C-10); 126,2 (C-1); 128,8 (C-6); 131,1 (C-14); 138,0 (C-12); 147,2 (C-13); 157,1 (C-11).
- EMAR calculado para C₁₆H₂₂O : 230,1671, encontrado 230,1667.

5.4.4. Mutisiantol (**111**).

NaH (60% em óleo mineral, 328 mg, 8,20 mmol) foi lavado com hexano seco (1 mL; 2 vezes), permitindo-se em seguida a passagem de um fluxo forte de nitrogênio para secagem do mesmo por aproximadamente 5 minutos. Adicionou-se então DMF seco (5 mL) e em seguida uma solução de EtSH (0,40 mL, n=5,5 mmol) em DMF (0,40 mL) lentamente e a 0°C. Agitou-se por 20 minutos a temperatura ambiente, quando então adicionou-se uma solução da olefina **117** (41,9 mg, 0,182 mmol) em DMF (1 mL) à solução amarelo claro de NaSEt. Aqueceu-se a 140°C por 5 horas, notando-se que a cor do meio reacional tornou-se marrom claro. Resfriou-se a temperatura ambiente e adicionou-se solução saturada NH₄Cl (5 mL). Extraíu-se com éter etílico (3 vezes), lavou-se com água destilada e com solução saturada NaCl. Secou-se com MgSO₄ e evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo marrom que foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (7:3). O óleo obtido foi novamente purificado através de cromatografia em coluna de sílica “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (9:1), fornecendo um sólido branco.

Rendimento : 89% (28,5 mg; 0,13 mmol).

Recuperou-se 19% do material de partida **117** (7,8 mg, 0,034 mmol).

- pf : 82,1-83,0 °C.
- IV (filme) : 3371, 1619, 1259, 813 cm⁻¹.
- EM m/z (%) : 216 (M⁺, 42), 187 (100).
- RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) : δ: 1,20 (d, 3H, J=7,0Hz, H-5); 1,74 e 1,78 (d, 3H, J=1,3Hz, H-15 e H-16); 1,88-1,97 (m, 2H, H-3); 2,21 (s, 3H, H-8), 3,17-3,23 (m, 1H, H-4); 3,95-3,99 (m, 1H, H-2); 4,55 (sl, 1H, C-11-OH); 5,10-5,13 (m, 1H, H-1); 6,61 (s, 1H, H-7); 6,81 (s, 1H, H-6).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 15,8 (C-8); 18,1 (C-15); 20,9 (C-5); 25,8 (C-16); 38,1 (C-4); 41,5 (C-2); 42,4 (C-3); 110,1 (C-7); 121,6 (C-10); 126,3 (C-1); 128,6 (C-6); 131,2 (C-14); 138,7 (C-12); 147,9 (C-13); 152,8 (C-11).

5.5. Rota alternativa para a síntese do Mutisiantol.

5.5.1. 3,6-dimetil-5-metóxi-1-metoximetil-indano (163).

1) Utilizando AlCl_3 e LiAlH_4

Uma solução de AlCl_3 (55,5 mg, 0,416 mmol) em éter etílico (1 mL) foi agitada por 30min, sob atmosfera de nitrogênio e em banho de gelo e água. Durante esse período uma suspensão de LiAlH_4 (3,9 mg, 0,10 mmol) em éter etílico (1 mL) e sob atmosfera de nitrogênio, foi também vigorosamente agitada por 30 min. Essa suspensão de LiAlH_4 foi então adicionada à solução de AlCl_3 , lentamente, através de uma seringa. Lavou-se o resíduo restante de LiAlH_4 com mais éter etílico (1 mL) e agitou-se a mistura resultante por mais 30 min, adicionando-se em seguida uma solução do acetal **115** (52,1 mg, 0,208 mmol) em éter etílico (1 mL). Retirou-se o banho de gelo e agitou-se por 1 hora a temperatura ambiente, acompanhando-se através de cromatografia gasosa e em camada delgada. Adicionou-se então H_2O , lentamente e sob banho de gelo, e algumas gotas de H_2SO_4 5% até pH levemente ácido. Extraíu-se com éter etílico, lavou-se com solução saturada de NaHCO_3 , com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . Evaporou-se o solvente, obtendo-se o aldeído **116** juntamente com seu isômero *cis* (proporção de 3:1, determinada por RMN- ^1H).

Rendimento **116**: 28% (11,8 mg; 0,0578 mmol). Óleo amarelo claro.

Dados espectroscópicos descritos no item 5.4.2.

2) Utilizando DIBAL-H

A uma solução do acetal **115** (53,2 mg, 0,213 mmol) em diclorometano (2 mL), foi adicionada uma solução de DIBAL-H (1M em hexano, 1,3 mL, 1,3 mmol) sob atmosfera de nitrogênio e a 10 °C. Agitou-se a mistura reacional nessa temperatura por 2 horas, acompanhando-se através de cromatografia gasosa e em camada delgada. Adicionou-se então HCl 5%, lentamente e sob banho de gelo, e H_2O até pH neutro. Evaporou-se o solvente e extraíu-se com éter etílico. Lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . O solvente foi evaporado, restando um óleo amarelo claro que foi purificado através de cromatografia em coluna "flash", utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (9,5:0,5). Obteve-se um óleo amarelo claro.

Rendimento : 87% (40,9 mg; 0,186 mmol).

- IV (filme) : 2828 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 220 (M^+ , 26), 175 (100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,25 (d, 3H, $J=6,9$ Hz, H-5); 1,76-1,85 (m, 1H, H-3a); 2,12-2,17 (m, 1H, H-3b); 2,19 (s, 3H, H-8); 3,23 (sexteto, 1H, $J=7,1$ Hz, H-4); 3,31-3,51 (m, 3H, H-1+H-2); 3,37 (s, 3H, C-1-OMe); 3,81 (s, 3H, H-9); 6,67 (s, 1H, H-7); 7,02 (s, 1H, H-6).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 16,3 (C-8); 20,6 (C-5); 37,9 (C-4); 38,4 (C-3); 43,2 (C-2); 55,4 (C-9); 58,8 (C-1-OMe); 76,8 (C-1); 105,4 (C-7); 124,7 (C-10); 126,3 (C-6); 135,3 (C-12); 147,6 (C-13); 157,4 (C-11).
- Análise elementar calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 76,33; H, 9,15. Encontrado C, 75,86; H, 9,16.

5.5.2. 1-iodometil-3,6-dimetil-5-metóxi-indano (**164**).

Em um balão de duas bocas (25 mL) contendo uma solução do éter **163** (43,6mg; 0,198 mmol) em diclorometano anidro (2 mL) e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se Me_3SiI recentemente destilado (0,05 mL, 0,4 mmol), gota a gota e a temperatura ambiente. Agitou-se por 4 horas, acompanhando-se através de cromatografia em camada delgada. Adicionou-se metanol (4 mL) e evaporou-se o solvente. Diluiu-se o resíduo marrom em éter etílico, lavou-se com solução saturada de NaHSO_3 , NaHCO_3 , NaCl e secou-se com MgSO_4 . O solvente foi evaporado, restando um óleo marrom que foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica "flash", utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (9,7: 0,3). Obteve-se um sólido amarelo que foi identificado como sendo uma mistura dos compostos **164** e **168** na proporção de 1:2 (determinada por RMN- ^1H).

Rendimento **164** + **168** : 59% (37,2 mg; 0,118 mmol).

- IV (KBr) : 1237, 1059, 495 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 316 (M^+ , 13), 189 (100).

❖ Indano **164** (dados obtidos dos espectros da mistura)

- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,25 (d, 3H, $J=6,9$ Hz, H-5); 1,88-2,03 (m, 1H, H-3a); 2,19 (s, 3H, H-8); 2,18-2,23 (m, 1H, H-3b); 3,01-3,48 (m, 4H, H-4+H2+H-1); 3,82 (s, 3H, H-9); 6,64 (s, 1H, H-7); 6,99 (s, 1H, H-6).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 13,1 (C-1); 16,4 (C-8); 20,6 (C-5); 37,1 (C-4); 42,3 (C-3); 45,9 (C-2); 55,4 (C-9); 105,5 (C-7); 125,1 (C-10); 125,9 (C-6); 135,5 (C-12); 147,5 (C-13); 157,7 (C-11).

❖ Tetralina **168** (dados obtidos dos espectros da mistura)

- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,34 (d, 3H, $J=7,1$ Hz, H-5); 1,88-2,03 (m, 1H, H-3a); 2,15 (s, 3H, H-8); 2,41 (ddd, 1H, $J=13,6$; 9,2; 5,9 Hz, H-3b); 3,01-3,48 (m, 3H, H-4+H-1); 3,80 (s, 3H, H-9); 4,69-4,77 (m, 1H, H-2); 6,62 (s, 1H, H-7); 6,76 (s, 1H, H-6).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 15,7 (C-8); 23,0 (C-5); 25,1 (C-2); 33,7 (C-4); 41,9 (C-3); 43,2 (C-1); 55,3 (C-9); 109,4 (C-7); 124,8 (C-10); 125,9 (C-12); 130,5 (C-6); 137,9 (C-13); 156,5 (C-11).

5.5.3. (3,6-dimetil-5-metóxi-indan-1-il)-metanol (**169**).

Em um balão contendo o éter **163** (40,4 mg, 0,184 mmol) e NaI (55,1 mg, 0,368 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se acetonitrila seca e recentemente destilada (2 mL) e, em seguida, Me_3SiCl recentemente destilado (0,05 mL, 0,04 g, 0,4 mmol). Agitou-se por 6 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se água destilada (3 mL), extraiu-se com éter etílico (3 vezes), lavou-se com água destilada, com solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10%, com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . O solvente foi evaporado, restando um óleo amarelo que foi purificado através de cromatografia em coluna de “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (8: 2). Obteve-se um óleo amarelo claro.

Rendimento **169** : 34% (12,7 mg; 0,0616 mmol).

Recuperou-se 50% do material de partida **163** (20,2 mg, 0,0918 mmol).

- IV (filme) : 3367, 1203, 1029 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 206 (M^+ , 23), 175 (100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,26 (d, 3H, $J=6,9$ Hz, H-5); 1,52 (sl, 1H, C-1-OH); 1,82 (ddd, 1H, $J=12,9$; 8,2; 7,4 Hz, H-3a); 2,15-2,23 (m, 1H, H-3b); 2,19 (s, 3H, H-8); 3,19-3,31 (m, 2H, H-4+H-2); 3,69 (d, 2H, $J=6,3$ Hz, H-1); 3,83 (s, 3H, H-9); 6,68 (s, 1H, H-7); 7,02 (s, 1H, H-6).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 16,3 (C-8); 20,7 (C-5) 38,0 (C-4); 38,1 (C-3); 45,7 (C-2); 55,5 (C-9); 66,4 (C-1); 105,6 (C-7); 124,9 (C-10); 126,2 (C-6); 134,6 (C-12); 148,0 (C-13); 157,6 (C-11).

5.6. Reações de 1- tetralonas e de 1,2-diidronaftalenos com TTN.

5.6.1. Preparação do TTN.3MeOH/K-10

Em um balão de 250 mL provido de um tubo secante e agitação magnética, adicionaram-se TMOF (12,4 g, 0,117 mol), metanol anidro (10 mL) e TTN.3H₂O (5,00 g, 11,3 mol), agitando-se até dissolução do sal de tálio. Adicionou-se então o K-10 (Montmorilonite) (11,2 g) e agitou-se por 5 minutos. O solvente foi evaporado e o sólido foi seco mantendo-se o balão na bomba de vácuo. O reagente foi obtido como um sólido fino de cor amarelo pálido.

5.6.2. 6-metil-2,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenona (**172**).

A uma solução da tetralona **121** (152 mg, 0,797 mmol) em pentano (25 mL), adicionou-se TTN.3MeOH/K-10 (2,36 g, 1,60 mmol). Agitou-se a mistura por 47 horas a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada através de cromatografia gasosa. Filtrou-se o resíduo em celite, lavando-se com acetato de etila. Lavou-se então com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. Evaporou-se o solvente e purificou-se o óleo marrom obtido em coluna de sílica "flash" utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : diclorometano : acetato de etila (6:3:1). O produto apresentou-se como um sólido branco.

Rendimento : 26% (30,2 mg; 0,137 mmol).

Recuperou-se 35% do material de partida **121** (52,9 mg, 0,278 mmol).

- pf : 67-68°C.
- IV (KBr) : 1689, 1112 cm⁻¹.
- EM m/z (%) : 220 (M⁺, 20), 190 (100).
- RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) : δ: 2,12-2,20 (m, 1H, H-2), 2,24 (s, 3H, H-8); 2,32-2,38 (m, 1H, H-2); 2,88-2,94 (m, 1H, H-1); 3,00-3,05 (m, 1H, H-1); 3,57 (s, 3H, C-3-OMe); 3,86 (s, 3H, H-9); 3,90 (dd, 1H, J=10,6; 4,2 Hz, H-3); 7,00 (s, 1H, H-7); 7,42 (s, 1H, H-6).
- RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) : δ: 16,6 (C-8); 26,5 (C-1); 29,8 (C-2); 55,6 (C-9); 58,2 (C-3-OMe); 81,6 (C-3); 107,1 (C-7); 130,6 (C-10); 130,7 (C-6); 134,2 (C-12); 136,0 (C-13), 156,8 (C-11), 196,4 (C-4).
- Análise elementar calculado para C₁₃H₁₆O₃ : C, 70,89; H, 7,32. Encontrado C, 70,49; H, 7,22.

5.6.3. 4,7-dimetil-6-metóxi-2-nitrato-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenona (**173**).

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.6.2., mas utilizando a tetralona **112** (112 mg, 0,550 mmol), pentano (20 mL), TTN.3MeOH/K-10 (1,64 g, 1,11 mol) e agitando-se por 48 horas. Purificou-se o produto bruto conforme descrito em 5.6.2, obtendo-se um óleo amarelo.

Rendimento **173**: 27% (38,9 mg; 0,147 mmol). Óleo amarelo.

Recuperou-se 60% do material de partida **112** (67,4 mg, 0,330 mmol).

▪ EM m/z (%) : 206 (M^+ -59, 1), 204 (100).

❖ Isômero principal

▪ RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) : δ : 1,54 (d, 3H, $J=7,4$ Hz, H-5); 2,20 (s, 3H, H-8); 2,24-2,51 (m, 3H, H-3 e H-4); 3,91 (s, 3H, H-9); 5,82 (dd, 1H, $J=13,6$; 5,0 Hz, H-2); 6,61 (s, 1H, H-7); 7,78 (s, 1H, H-6).

▪ RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) : δ : 15,8 (C-8); 22,2 (C-5); 32,7 (C-4); 33,3 (C-3); 55,7 (C-9); 77,2 (C-2); 108,4 (C-7); 122,6 (C-10); 126,8 (C-12); 130,2 (C-6); 148,3 (C-13); 163,2 (C-11); 189,8 (C-1).

❖ Isômero minoritário

▪ RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) : δ : 1,50 (d, 3H, $J=6,8$ Hz, H-5); 2,21 (s, 3H, H-8); 2,24-2,51 (m, 3H, H-3+H-4); 3,92 (s, 3H, H-9); 5,60 (dd, 1H, $J=13,7$; 4,9 Hz, H-2); 6,76 (s, 1H, H-7); 7,82 (s, 1H, H-6).

▪ RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) : δ : 15,7 (C-8); 20,7 (C-5); 32,3 (C-4); 35,6 (C-3); 55,7 (C-9); 80,8 (C-2); 106,9 (C-7); 125,8 (C-10); 128,3 (C-12); 130,2 (C-6); 147,4 (C-13); 163,2 (C-11); 190,0 (C-1).

5.6.4. 5,7-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol (**178**).

Em um balão de duas bocas (25 mL) contendo uma solução da 5,7-dimetil-1-tetralona (**177**) (348 mg; 2,00 mmol) em THF anidro (2 mL) e metanol anidro (6 mL), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se NaBH_4 (378 mg; 10,0 mmol) em pequenas porções e a 0°C. Agitou-se a temperatura ambiente por 50 minutos, acompanhando-se através de cromatografia gasosa e em camada delgada. Adicionou-se água destilada (7 mL) e HCl 10% até pH neutro. Extraíu-se com acetato de etila, lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . Evaporou-se o solvente obtendo-se um sólido branco.

Rendimento¹⁰⁴: 94% (330,6 mg; 1,9 mmol).

- IV (filme) : 3385, 1064 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 176 (M^+ , 53), 143 (100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,67 (sl, 1H, C-1-OH); 1,77-2,03 (m, 4H, H-2+H-3); 2,19 e 2,29 (s, 3H, H-11 e H-12); 2,45-2,55 (m, 1H, H-4a); 2,61-2,71 (m, 1H, H-4b); 4,74 (m, 1H, H-1); 6,92 e 7,11 (s, 1H, H-7 e H-9).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 18,5 e 19,4 (C-11 e C-12); 20,8 (C-3); 26,2 (C-2); 31,8 (C-4); 68,6 (C-1); 126,8 e 130,1 (C-7 e C-9); 132,4 e 135,2 (C-6 e C-8); 136,4 e 138,7 (C-5 e C-10).

5.6.5. 6,8-dimetil-1,2-diidronaftaleno (**174**).

O álcool **174** (2,19 g, 12,0 mmol), obtido conforme descrito no item 5.6.4, foi diluído em THF (18 mL), adicionando-se em seguida H_3PO_4 85% (10 mL). Refluxou-se em banho de óleo de silicone a 80°C por 10 min, acompanhando-se a reação através de cromatografia em camada delgada. Neutralizou-se o meio reacional com solução saturada de NaHCO_3 até pH neutro. Extraiu-se com acetato de etila, lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . Evaporou-se o solvente obtendo-se um óleo marrom que foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica "flash", utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (9,5:0,5). Obteve-se um óleo amarelo claro.

Rendimento¹⁰⁵: 85% (1,63 g; 10,3 mmol).

- IV (filme) : 3033, 1446, 686 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 158 (M^+ , 64), 143 (100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 2,22 e 2,25 (s, 3H, H-11 e H-12); 2,27-2,33 (m, 2H, H-3); 2,69 (m, 2H, H-4); 5,97 (ddt, 1H, $J=9,6$; 4,3 Hz, H-2); 6,39 (dt, 1H, $J=9,6$; 1,8 Hz H-1), 6,70 e 6,82 (s, 1H, H-7 e H-9).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 19,1 e 20,8 (C-11 e C-12); 23,1 (C-3); 23,2 (C-4); 124,9 (C-2); 127,9 (C-1); 128,2 e 129,7 (C-7 e C-9); 130,5 e 133,8 (C-6 e C-8); 134,8 e 135,1 (C-5 e C-10).
- Análise elementar calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}$: C, 91,08; H, 8,92. Encontrado C, 91,07; H, 9,07.

5.6.6. 6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ol (180).

Realizou-se reação segundo o procedimento descrito em 5.6.4, mas utilizando a 6,7-dimetoxi-1-tetralona **179** (516 mg; 2,50 mmol), THF (7,5 mL), metanol (12,5 mL) e NaBH_4 (473 mg; 12,5 mmol). Agitou-se a 0°C por 10 min e a temperatura ambiente por 2 horas. Extraíu-se como descrito no item 5.6.4 e os produtos foram separados através de coluna “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (7:3). O produto apresentou-se como um óleo incolor.

Rendimento¹⁰⁶: 21% (111 mg; 0,534 mmol).

- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,69-2,20 (m, 4H, H-2+H-3); 2,58-2,83 (m, 2H, H-4); 3,85 e 3,86 (s, 3H, H-11 e H-12); 4,69-4,72 (m, 1H, H-1); 6,57 e 6,93 (s, 1H, H-6 e H-9).

5.6.7. 6,7-dimetóxi-1,2-diidronaftaleno (175).

1) Redução de **179** com 1,2 equivalente de NaBH_4 seguido da desidratação com APTS em tolueno.

A uma solução da 6,7-dimetóxi-1-tetralona (**179**) (206 mg, 1,00 mmol) em etanol anidro (2 mL) e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado NaBH_4 (507 mg; 1,21 mmol) em pequenas porções e sob agitação magnética. Quando a adição foi completada (10 minutos), agitou-se por 14 h a temperatura ambiente. Após remover o solvente por evaporação, adicionou-se água destilada (2 mL) e aqueceu-se por 45 minutos a 45°C . Extraíu-se com diclorometano, lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . Evaporou-se o solvente obtendo-se um óleo amarelo que foi dissolvido em tolueno (2 mL), adicionando-se em seguida alguns cristais de APTS. Aqueceu-se sob refluxo por 2,5 h, acompanhando-se a reação através de cromatografia em camada delgada. Resfriou-se a mistura reacional a temperatura ambiente e em seguida adicionou-se hexano. Lavou-se com solução saturada de NaHCO_3 (2 vezes), com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . Evaporou-se o solvente e purificou-se o óleo obtido através de cromatografia em coluna de sílica "flash", utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (7:3). Obteve-se um óleo marrom claro, que foi identificado como sendo o dímero **181**.

Rendimento **181**: 64% (123 mg; 0,323 mmol).

- IV (KBr) : 1253 cm^{-1} .
- EM m/z (%): 380 (M^+ , 42), 190 (100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,63-1,83 (m, 2H, $\text{RCHCH}_2\text{CH}_2\text{R}$); 1,85-1,94 (m, 2H, $\text{RCHCH}_2\text{CH}_2\text{R}$); 2,04-2,24 (m, 2H, $\text{RCH}=\text{CCH}_2\text{R}$); 2,68-2,73 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{R}$); 3,58-3,62 (m, 1H, $\text{RCHCH}_2\text{CH}_2\text{R}$); 3,76 (s, 3H, MeOAr); 3,85 (s, 3H, MeOAr); 3,86 (s, 6H, MeOAr); 6,10 (s, 1H, $\text{RCH}=\text{CCH}_2\text{R}$); 6,58 (s, 1H, ArH); 6,60 (s, 1H, ArH); 6,67 (s, 1H, ArH); 6,68 (s, 1H, ArH).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 21,3; 25,4; 28,4; 28,6; 29,4; 46,7; 55,8; 55,9; 56,0; 56,1; 109,7; 111,4; 111,6; 112,1; 124,4; 127,1; 127,7; 129,7; 129,9; 143,7; 147,1; 147,3; 147,4; 147,4.

2) Redução de **179** com 1,2 equivalente de NaBH₄ seguido da desidratação com H₃PO₄.

Realizou-se a redução segundo o procedimento descrito em 5.6.7.1, utilizando-se a tetralona **179** (414 mg, 2,01 mmol), sendo que o álcool **180** obtido foi diluído em THF (3,0 mL), adicionando-se em seguida H₃PO₄ 85% (1,6 mL). Refluxou-se em banho de óleo de silicone a 80°C por 10 min. Neutralizou-se e extraiu-se como descrito no item 5.6.5. Evaporou-se o solvente obtendo-se um óleo marrom claro, que foi identificado como sendo o dímero **181**.

Rendimento **181**: 92% (351 mg; 0,923 mmol).

3) Redução de **179** com 1,2 equivalente de NaBH₄ seguido da desidratação com APTS em tolueno.

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.6.7, em que a uma solução da 6,7-dimetóxi-1-tetralona (**179**) (207 mg, 1,00 mmol) em etanol anidro (2 mL) e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado NaBH₄ (50,4 mg; 1,20 mmol). Agitou-se a temperatura ambiente por 6 horas. Após remover o solvente por evaporação, adicionou-se água destilada (2 mL) e HCl 10% até pH neutro. Extraíu-se com éter etílico, lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. Evaporou-se o solvente obtendo-se um óleo amarelo que foi diluído em tolueno (2 mL). Adicionaram-se alguns cristais de APTS e aqueceu-se sob refluxo 30 minutos. Resfriou-se a temperatura ambiente, adicionou-se hexano, lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (2 vezes), com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. O solvente foi evaporado, restando um óleo que foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica "flash", utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (7:3). O produto apresentou-se como um óleo incolor.

Rendimento¹⁰²: 45% (84,4 mg; 0,444 mmol).

- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 2,24-2,32 (m, 2H, H-3); 2,72 (t, 2H, J=8,4 Hz, H-4); 3,85 e 3,86 (s, 3H, H-11 e H-12); 5,92 (dt, 1H, J=9,6; 4,4 Hz, H-2); 6,37 (dt, 1H, J=9,6; 1,8 Hz, H-1), 6,59 e 6,66 (s, 1H, H-6 e H-9).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 23,2 (C-3); 27,1 (C-4); 55,9 e 56,0 (C-11 e C-12); 109,8 e 111,5 (C-6 e C-9); 126,4 e 127,2 (C-1 e C-2); 126,8 e 127,8 (C-5 e C-10); 147,3 e 147,6 (C-7 e C-8).

5.6.8. 6-metil-7-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ol (**182**).

A uma solução da tetralona **121** (176 mg, 0,927 mmol) em etanol anidro (2 mL) e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado NaBH_4 (44,2 mg; 1,17 mmol) a 0°C. Agitou-se por 26 h a temperatura ambiente. Adicionou-se água (3 mL) a 0°C e HCl 10% até pH~5. Extraíu-se com éter etílico (3 vezes), lavou-se com solução saturada de NaHCO_3 (2 vezes), com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . O solvente foi evaporado, restando um sólido branco que foi purificado através de cromatografia em coluna “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (8:2). O produto apresentou-se como um sólido branco.

Rendimento : 80% (142 mg; 0,739 mmol).

- p.f. : 66,8-67,6°C.
- IV (KBr) : 3392, 1108 cm^{-1} .
- EM m/z (%): 192 (M^+ , 100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,68-2,01 (m, 5H, H-3+H-2+C-4-OH); 2,17 (s, 3H, H-8); 2,55-2,75 (m, 2H, H-1); 3,80 (s, 3H, H-9); 4,70 (t, 1H, J= 4,9 Hz, H-4); 6,85 (s, 1H, H-7); 6,88 (s, 1H, H-6).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 15,8 (C-8); 19,1 (C-2); 28,3 (C-3); 32,6 (C-1); 55,4 (C-9); 68,4 (C-4); 109,6 (C-7); 126,3 (C-10); 128,5 (C-12); 131,0 (C-6); 137,0 (C-13); 156,2 (C-11).

5.6.9. 7-metil-6-metóxi-1,2-diidronaftaleno (**176**).

Realizou-se reação segundo o procedimento descrito para desidratação no item 5.2.3, em que a uma solução do álcool **182** (117 mg, 0,610 mmol) em benzeno (3 mL), adicionaram-se alguns cristais de APTS e agitou-se a temperatura ambiente por 4 h. Extraíu-se com hexano, lavou-se com solução de NaHCO₃ 5% (2 vezes), com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. O solvente foi evaporado, restando um óleo incolor que foi purificado através de cromatografia em coluna “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (9,5:0,5). O produto apresentou-se como um sólido branco.

Rendimento : 74% (78,4 mg; 0,450 mmol).

- p.f. : 49,6 - 50,4°C.
- IV (KBr) : 1609, 1460, 707 cm⁻¹.
- EM m/z (%): 174 (M⁺, 100).
- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 2,18 (s, 3H, H-8); 2,23-2,31 (m, 2H, H-2); 2,66-2,71 (m, 2H, H-1); 3,80 (s, 3H, H-9); 5,97 (dt, 1H, J=9,6; 4,4 Hz, H-3); 6,41 (dt, 1H, J= 9,6; 1,8 Hz, H-4); 6,53 (s, 1H, H-7); 6,86 (s, 1H, H-6).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 15,9 (C-8); 23,6 (C-2); 26,6 (C-1); 55,5 (C-9); 108,3 (C-7); 124,8 (C-10); 127,1 (C-12); 127,8 e 128,0 (C-3 e C-4), 129,9 (C-6); 132,6 (C-13); 156,3 (C-11).
- Análise elementar calculado para C₁₂H₁₄O : C, 82,72; H, 8,10. Encontrado C, 82,51; H, 7,91.

5.6.10. 4,6-dimetil-1-dimetoximetil-indano (**183**).

Realizou-se reação segundo o procedimento descrito em 5.3.1, em que a uma solução do diidronaftaleno **174** (166,0 mg; 1,05 mmol) em TMOF (5,2 mL), adicionou-se o TTN (518,1 mg, 1,20 mmol) a 0°C. Agitou-se por 1 min. Extraíu-se como descrito em 5.3.1, obtendo-se um sólido amarelo que foi em seguida purificado em coluna “flash” utilizando como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (9,5:0,5). O produto apresentou-se como um sólido branco.

Rendimento : 82% (181 mg; 0,860 mmol).

- pf : 37°C.
- IV (KBr) : 2831, 1052 cm⁻¹.
- EM m/z (%) : 220 (M⁺, 1), 75 (100).
- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ(ppm): 1,90-2,02 (m, 1H, H-3a); 2,14-2,25 (m, 1H, H-3a); 2,21 e 2,31 (s, 3H, H-11 e H-12); 2,64-2,86 (m, 2H, H-4); 3,37 (s, 3H, C-1-OMe); 3,43 (s, 3H, C-1-OMe); 3,42-3,48 (m, 1H, H-2); 4,33 (d, 1H, J=7,4 Hz, H-1); 6,83 e 7,07 (s, 1H, H-7 e H-9).
- RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ: 19,0 e 21,2 (C-11 e C-12); 27,1 (C-3); 29,5 (C-4); 47,6 (C-2); 53,0 e 54,1 (C-1-OMe); 107,4 (C-1); 123,4 e 128,7 (C-7 e C-9); 133,3 e 135,9 (C-6 e C-8); 140,6 e 142,7 (C-5 e C-10).
- EMAR calculado para C₁₄H₂₀O₂ : 220,1463, encontrado 220,1381.

5.6.11. 4,6-dimetil-indano-1-carbaldeído (**185**).

Realizou-se reação segundo o procedimento descrito em 5.3.2, em que a uma solução do acetal **183** (150 mg, 0,716 mmol) em clorofórmio (2 mL), foi adicionado uma solução de ácido trifluoroacético 50% em água (1,0 mL) a 0°C. Agitou-se a mistura reacional nessa temperatura por 20 minutos a 0°C e depois por 40 minutos a temperatura ambiente, acompanhando-se através de cromatografia gasosa. Adicionou-se então solução saturada de NaHCO₃, lentamente e sob banho de gelo, até pH neutro. Extraíu-se com éter etílico, lavou-se novamente com solução saturada de NaHCO₃, água destilada, com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. Evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo amarelo claro.

Rendimento : 73% (90,8 mg; 0,521 mmol).

- RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ: 2,20-2,48 (m, 2H, H-3); 2,23 e 2,31 (s, 3H, H-11 e H-12); 2,79-2,97 (m, 2H, H-4); 3,87-3,93 (m, 1H, H-2); 6,90 e 6,93 (s, 1H, H-7 e H-9); 9,62 (d, 1H, J=3,0 Hz, H-1)

5.6.12. 5,6-dimetóxi-1-dimetoximetil-indano (**186**).

Realizou-se reação segundo o procedimento descrito em 5.3.1, em que a uma solução do diidronaftaleno **175** (101 mg; 0,533 mmol) em TMOF (2,70 mL), adicionou-se o TTN (259 mg, 0,583 mmol) a 0°C. Agitou-se por 1 min e extraiu-se como descrito em 5.3.1. Purificou-se em coluna “flash” utilizando como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (8:2). Obteve-se um óleo amarelo claro.

Rendimento : 88% (118 mg; 0,467 mmol).

- IV (filme): 2859, 2830, 1154 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 252 (M^+ , 9), 75 (100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,91-2,03 (m, 1H, H-3a); 2,16-2,27 (m, 1H, H-3b); 2,74-2,94 (m, 2H, H-4); 3,38 (s, 3H, C-1-OMe); 3,39-3,42 (m, 1H, H-2); 3,44 (s, 3H, C-1-OMe); 3,85 e 3,87 (s, 3H, H-11 e H-12); 4,28 (d, 1H, $J=7,6$ Hz, H-1); 6,75 e 6,99 (s, 1H, H-6 e H-9).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 27,7 (C-3); 31,2 (C-4); 47,4 (C-2); 52,7 (C-1-OMe); 54,4 (C-1-OMe); 55,9 e 56,0 (C-11 e C-12); 107,5 (C-1); 107,6 e 109,0 (C-6 e C-9); 134,4 e 136,5 (C-5 e C-10); 147,8 e 148,5 (C-7 e C-8).
- EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 252,1362, encontrado 252,1330.

5.6.13. 1-dimetoximetil-6-metóxi-5-metil-indano (**187**).

Realizou-se reação segundo o procedimento descrito em 5.3.1, em que a uma solução do diidronaftaleno **176** (51,0 mg; 0,293 mmol) em TMOF (1,50 mL), adicionou-se o TTN (143 mg, 0,322 mmol) a 0°C. Agitou-se por 1 min e extraiu-se com descrito em 5.3.1. Purificou-se em coluna “flash” utilizando como eluente uma mistura de hexano : diclorometano : acetato de etila (8:1:1). Obteve-se um óleo incolor. Rendimento **187**: 77% (53,3 mg; 0,226 mmol).

- IV (filme): 2830, 1121 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 236 (M^+ , 8), 75 (100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 1,90-2,02 (m, 1H, H-2a); 2,14-2,26 (m, 1H, H-2b); 2,18 (s, 3H, H-8); 2,70-2,90 (m, 2H, H-1); 3,38 (s, 3H, C-1-OMe); 3,41-3,44 (m, 1H, H-3); 3,44 (s, 3H, C-1-OMe); 3,82 (s, 3H, H-9); 4,30 (d, 1H, $J=7,7$ Hz, H-4); 6,95 (s, 1H, H-7); 6,97 (s, 1H, H-6).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 16,3 (C-8); 27,9 (C-2); 30,6 (C-1); 47,6 (C-3); 52,6 (C-1-OMe); 54,3 (C-1-OMe); 55,5 (C-9); 107,4 (C-4); 107,6 (C-7); 125,3 (C-10); 126,1 (C-6); 136,1 (C-12); 141,2 (C-13); 156,6 (C-11).
- Análise elementar calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 71,16; H, 8,53. Encontrado C, 71,22; H, 8,55.

5.6.14. 1-(5-metil-6-metóxi-indan-1-il)-etanona (**194**).

Realizou-se reação segundo o procedimento descrito em 5.3.1, mas utilizando o diidronaftaleno **122** (152 mg; 0,806 mmol), TMOF (4 mL) e TTN (394 mg; 0,887 mmol). Agitou-se por 1 min e extraiu-se com descrito em 5.3.1. Purificou-se o produto bruto em coluna cromatográfica de sílica "flash", utilizando-se como eluente primeiro uma mistura de hexano : acetato de etila : diclorometano (8:1:1) e depois hexano : acetato de etila (8:2). Obteve-se um óleo incolor.

Rendimento : 29% (47,7 mg; 0,234 mmol).

- IV (filme): 1707 cm^{-1} .
- EM m/z (%) : 204 (M^+ , 37), 161 (100).
- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ : 2,15 (s, 3H, H-8); 2,19 (s, 3H, H-5); 2,22-2,43 (m, 2H, H-2); 2,82-3,06 (m, 2H, H-1); 3,80 (s, 3H, H-9); 4,03 (dd, 1H, $J=8,3$; 5,9 Hz, H-3); 6,71 (s, 1H, H-7); 7,03 (s, 1H, H-6).
- RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ : 16,4 (C-8); 27,3 (C-5); 29,2 (C-2); 31,2 (C-1); 55,6 (C-9); 59,4 (C-3); 106,6 (C-7); 126,4 (C-10); 126,7 (C-6); 135,8 (C-12); 139,2 (C-13); 157,0 (C-11); 209,5 (C-4).
- Análise elementar calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 76,44; H, 7,90. Encontrado C, 76,25; H, 7,88.

6. ESPECTROS SELECCIONADOS

Espectro de RMN-¹H de **119** (CDCl₃, TMS, 500 MHz, δ)

Espectros de RMN-¹³C e DEPT-135 de **119** (CDCl₃, TMS, 125 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de **120** (CDCl₃, TMS, 200 MHz, δ)

Espectros de RMN-¹³C e DEPT-135 de **120** (CDCl₃, TMS, 50 MHz, δ)

Espectro de RMN- ^1H de **121** (CDCl_3 , TMS, 500 MHz, δ)

Espectros de RMN-¹³C e DEPT-135 de **119** (CDCl₃, TMS, 125 MHz, δ)

Espectros de RMN-¹³C e DEPT-135 de **122** (CDCl₃, TMS, 125 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de **123** (CDCl₃, TMS, 500 MHz, δ)

Espectros de RMN- ^{13}C e DEPT-135 de **123** (CDCl_3 , TMS, 125 MHz, δ)

Espectros de RMN- ^{13}C e DEPT-135 de **112** (CDCl_3 , TMS, 125 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de **128** (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

Espectros de RMN- ^{13}C e DEPT-135 de 128 (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de 114 (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

Espectros de RMN- ^{13}C e DEPT-135 de 114 (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ)

Espectros de RMN-¹³C e DEPT-135 de **136** (CDCl₃, TMS, 75 MHz, δ)

Espectros de RMN-¹³C e DEPT-135 de **137** (CDCl₃, TMS, 75 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de **146** (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de **152** (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

Espectro de RMN- ^1H de **156** (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de 157 (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

Espectros de RMN- ^{13}C e DEPT-135 de 157 (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ)

Espectro de RMN- ^1H de **138** (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de **115** (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

Espectros de RMN- ^{13}C e DEPT-135 de 116 (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de 117 (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de 111 (CDCl₃, TMS, 500 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de **163** (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de **164** + **168** (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

Espectros de RMN-¹³C e DEPT-135 de **164** + **168** (CDCl₃, TMS, 75 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de 172 (CDCl₃, TMS, 500 MHz, δ)

Espectros de RMN-¹³C e DEPT-135 de 173 (CDCl₃, TMS, 125 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de 174 (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

135.132
134.750
133.819
130.496
129.706
129.093
128.528
128.204
127.869
127.530
125.447
124.845
124.542

77.425
77.203
77.001
76.578

47.583
28.124
26.699
25.293
24.307
23.218
23.100
21.330
20.820
19.563
19.102

Espectros de RMN- ^{13}C e DEPT-135 de 174 (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de 175 (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

Espectros de RMN-¹³C e DEPT-135 de **175** (CDCl₃, TMS, 75 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de **176** (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

Espectros de RMN-¹³C e DEPT-135 de 176 (CDCl₃, TMS, 75 MHz, δ)

Espectro de RMN- ^1H de **183** (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de **186** (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

Espectros de RMN-¹³C e DEPT-135 de **187** (CDCl₃, TMS, 75 MHz, δ)

Espectro de RMN-¹H de **194** (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ)

7. REFERÊNCIAS

- (1) Kita, Y.; Higuchi, K.; Yoshida, Y.; Iio, K.; Kitagaki, S.; Ueda, K.; Akai, S.; Fujioka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3214.
- (2) 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.
- (3) Sugimoto, H.; Iimura, Y.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4821.
- (4) Sprecker, M. A.; Weiss, R. A.; Belko, R. P.; Molner, E. A.; International Flavors & Fragrances Inc. US 6.342.612 B1: EUA, 2002.
- (5) Hong, B.-c.; Sun, S.-s.; Tsai, Y.-c. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7717.
- (6) Katrizky, A. R.; Zhang, G.; Xie, L. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2467.
- (7) Kim, S.; Kitano, Y.; Tada, M.; Chiba, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7079.
- (8) Bradley, A. Z.; Johnson, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9917.
- (9) Kotha, S.; Sreenivasachary, N.; Brahmachary, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2805.
- (10) Kotha, S.; Brahmachary, E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1359.
- (11) Grigg, R.; Sridharan, V.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8277.
- (12) Yamamoto, Y.; Nagata, A.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5035.
- (13) Jeevanandam, A.; Korivi, R. P.; Huang, I.-w.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 807.
- (14) Dalton, A. M.; Zhang, Y.; Davie, C. P.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2465.
- (15) Ripa, L.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 595.
- (16) Crousse, B.; Xu, L.-H.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P. *Synlett* **1998**, 658.
- (17) Kündig, E. P.; Ratni, H.; Crousse, B.; Bernardinelli, G. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1852.
- (18) Negishi, E.; Makabe, H.; Shimoyama, I.; Wu, G.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1095.
- (19) Lautens, M.; Mancuso, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2105.
- (20) Smith, A. B., III; Ishiyama, H.; Cho, Y. S.; Ohmoto, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3967.
- (21) Takaya, H.; Naota, T.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4244.
- (22) Bailey, W. F.; Longstaff, S. C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 432.
- (23) Bailey, W. F.; Mealy, M. J.; Wiberg, K. B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 791.
- (24) Lin, J.-R.; Gubaidullin, A. T.; Mamedov, V. A.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1781.
- (25) Clark, W. M.; Tickner-Eldridge, A. M.; Huang, G. K.; Pridgen, L. N.; Olsen, M. A.; Mills, R. J.; Lantos, I.; Baine, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4550.
- (26) Morimoto, H.; Fukushima, C.; Yamauchi, R.; Hosino, T.; Kikkawa, K.; Yasuda, K.; Yamada, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 255.
- (27) Déziel, R.; Malenfant, E.; Thibault, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5493.
- (28) Hara, S.; Nakahigashi, J.; Ishi-i, K.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2589.

- (29) Kita, Y.; Higuchi, K.; Yoshida, Y.; Iio, K.; Kitagaki, S.; Akai, S.; Fujioka, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 683.
- (30) Sengupta, S.; Mondal, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3469.
- (31) Nakano, S.; Igarashi, Y.; Nohira, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 59.
- (32) Kato, Y.; Asano, Y. *J. Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2001**, 13, 27.
- (33) Hanessian, S.; Ma, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8785.
- (34) Wu, C.; Nakamura, H.; Murai, A.; Inouye, S. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9575.
- (35) Bogeso, K. P.; Chirstensen, A. V.; Hyttel, J.; Liljefors, T. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1817.
- (36) Gu, X.-H.; Yu, H.; Jacobson, A. E.; Rothman, R. B.; Dersch, C. M.; George, C.; Flippen-Anderson, J. L.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4868.
- (37) Davies, H. M. L.; Gregg, T. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4951.
- (38) Ollero, L.; Castedo, L.; Domínguez, D. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4445.
- (39) Moser, W. H.; Zhang, J.; Lecher, C. S.; Frazier, T. L.; Pink, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1981.
- (40) McKillop, A.; Taylor, E. C. In *Comprehensive Organomet. Chem.*; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon Press: New York, 1982; Vol. 7, p 465.
- (41) McKillop, A.; Hunt, J. D.; Taylor, E. C.; Kienzle, F. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5275.
- (42) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Quim. Nova* **2000**, 23, 216.
- (43) Taylor, E. C.; Chiang, C.-S.; McKillop, A.; White, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6750.
- (44) Ciattini, G.; Morera, E.; Ortar, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, 19, 395.
- (45) Grisar, J. M.; Bolkenius, F. N.; Petty, M. A.; Verne, J. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 453.
- (46) Khanna, M. S.; Singh, O. V.; Garg, C. P.; Kapoor, R. P. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 585.
- (47) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1709.
- (48) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9939.
- (49) Ferraz, H. M. C.; Santos, A. P.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 751.
- (50) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Synthesis* **2002**, 1033.
- (51) Bohlmann, F.; Zdero, C.; Le Van, N. *Phytochemistry* **1979**, 18, 99.
- (52) Bohlmann, F.; Zdero, C. *Phytochemistry* **1977**, 16, 239.
- (53) Ho, T.-L.; Lee, K.-Y.; Chen, C.-K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3365.
- (54) Rupe, H.; Wiederkehr, F. *Helv. Chim. Acta* **1924**, 7, 654.
- (55) Silva, L. F., Jr. Tese de doutorado, IQ-USP, 1999.
- (56) Zubaidha, P. K.; Chavan, S. P.; Racherla, U. S.; Ayyangar, N. R. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5759.

- (57) Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*; 5th ed.; Longman Group: London, 1989.
- (58) Smith, M. B. *Organic Synthesis*; 1st ed.; McGraw-Hill: Singapura, 1994.
- (59) Micheli, R. A.; Hajos, Z. G.; Cohen, N.; Parrish, D. R.; Portland, L. A.; Sciamanna, W.; Scott, M. A.; Wehrli, P. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 675.
- (60) Hauser, F. M.; Prasanna, S. *Synthesis* **1980**, 621.
- (61) Utermohlen, C. M.; Singh, M.; Lehr, R. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5574.
- (62) Ellison, R. A.; Lukenbach, E. R.; Chiu, C.-w. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 499.
- (63) Fagerlund, U. H. M.; Idler, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6473.
- (64) Frimer, A. A.; Pizem, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12175.
- (65) Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-t.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741.
- (66) Hauser, C. F.; Brooks, T. W.; Miles, M. L.; Raymond, M. A.; Butler, G. B. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 372.
- (67) Pouchert, C. J.; Behnke, J. *The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FTNMR spectra*; 1st ed.; Aldrich Chemical Company: EUA, 1993; Vol. II.
- (68) Cohen, T.; Sherbine, J. P.; Matz, J. R.; Hutchins, R. R.; McHenry, B. M.; Willey, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3245.
- (69) Cohen, T.; Kreethadumrongdat, T.; Liu, X.; Kulkarni, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3478.
- (70) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064.
- (71) Schönberg, A.; Praefcke, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 778.
- (72) Krief, A. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2531.
- (73) Reich, H. J.; Chow, F.; Shah, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6638.
- (74) Clarembeau, M.; Cravador, A.; Dumont, W.; Hevesi, L.; Krief, A.; Luchetti, J.; Van Ende, D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4783.
- (75) Krief, A.; Dumont, W.; Clarembeau, M.; Bernard, G.; Badaoui, E. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2005.
- (76) Labar, D.; Krief, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 564.
- (77) Rémon, J.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3743.
- (78) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*; 2nd ed.; Wiley-VCH: EUA, 1999.
- (79) Greene, T. W.; Wuts, P. G. *Protective Groups in Organic Synthesis*; 3rd ed.; John Wiley & Sons: EUA, 1999.
- (80) Bringmann, G.; Pabst, T.; Henschel, P.; Michel, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1269.
- (81) Inoue, M.; Carson, M. W.; Frontier, A. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1878.
- (82) McOmie, J. F. W.; Watts, M. L.; West, D. E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289.

- (83) Wang, Y.; Tan, W.; Li, W. Z.; Li, Y. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 196.
- (84) Kopcho, J. J.; Schaeffer, J. C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1620.
- (85) Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3761.
- (86) Beckwith, A. L. J.; Gerba, S. *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 289.
- (87) March, J. *Advanced Organic Chemistry*; 4th ed.; John Wiley & Sons: EUA, 1992.
- (88) Coppola, G. M. *Synthesis* **1984**, 1021.
- (89) Schow, S. R.; Bloom, J. D.; Thompson, A. S.; Winzenberg, K. N.; Smith, A. B., III *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2662.
- (90) Daignault, R. A.; Eliel, E. L. In *Org. Synth. Coll. Vol. 5*; John Wiley and Sons: New York, 1973; Vol. 5, p 303.
- (91) Danishefsky, S.; Bernan, E. M.; Ciufolini, M.; Etheredge, S. J.; Segmuller, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3891.
- (92) Eliel, E. L.; Badding, V. G.; Rerick, M. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2371.
- (93) Ishihara, K.; Mori, A.; Arai, I.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 26, 983.
- (94) Beckwith, A. L. J.; Meijs, G. F. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1922.
- (95) Ferraz, H. M. C.; Sano, M. K.; Nunes, M. R. S.; Bianco, G. G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4122.
- (96) Nagaoka, M.; Kunitama, Y.; Numazawa, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 334.
- (97) Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1247.
- (98) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1899.
- (99) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1716.
- (100) Stoss, P.; Schlüter, G.; Axmann, R. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* **1990**, 40, 13.
- (101) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Aguilar, A. M.; Vieira, T. O. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 680.
- (102) Michaelides, M. R.; Hong, Y.; DiDomenico Jr., S.; Bayburt, E. K.; Asin, K. E.; Britton, D. R.; Lin, C. W.; Shiosaki, K. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1585.
- (103) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*; 2nd ed.; Pergamon: Inglaterra, 1980.
- (104) Zhang, X.; Taketomi, T.; Yoshizumi, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Mashima, K.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3318.
- (105) Heimgartner, H.; Zsindely, J.; Hansen, H. J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 2924.
- (106) Schmalz, H. G.; Millies, B.; Bats, J. W.; Duerner, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, 31, 631.

Curriculum Vitae

Andrea Maria Aguilar

Data de Nascimento : 11 de maio de 1973

Local : São Caetano do Sul, SP

1. Educação

a) Iniciação Científica: DQ-FFCLRP/USP-Ribeirão Preto **mar/95 – dez/95**

PROJETO: “Síntese de Furanos 3-Substituídos”

Orientador : Gil Valdo José da Silva

Bolsa : FAPESP

b) Graduação: FFCLRP/USP-Ribeirão Preto **fev/92 – dez/95**

Bacharelado em Química

c) Mestrado: DQ-FFCLRP/USP-Ribeirão Preto **mar/96 – nov/98**

DISSERTAÇÃO: “Estudos sobre a Síntese Assimétrica de Furanos 3-Substituídos”

Orientador : Gil Valdo José da Silva

Bolsa : FAPESP

d) Doutorado : IQ/USP-SP **mar/99 – maio/03**

TESE: “Aplicação de Trinitrato de Tálio na Preparação de Indanos e na Síntese Total do Mutisiantol”

Orientador : Helena Maria Carvalho Ferraz

Bolsa : FAPESP

2. Publicações

- a) Ferraz, H. M. C; Silva, L. F., Jr; Aguilar, A. M.; Vieira, T. O.; "The Reaction of 1-tetralones with Thallium Trinitrate Supported on Clay: Ring Contraction vs α -Oxidation", *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 680.
- b) Ferraz, H. M. C; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr; "Model Studies toward the Synthesis of Natural Indans Utilizing a Thallium(III) Mediated Ring Contraction Reaction", *Synthesis* **2003**, 1031.
- c) Ferraz, H. M. C; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr; "A Diastereoselective Total Synthesis of the Sesquiterpene ($\pm$)-Mutisianthol", *artigo aceito pela revista Tetrahedron*.

3. Apresentações em congressos

- a) Silva, G. V. J.; Aguilar, A. M.; Vieira, L. P. C. "Adição de bis(fenilchalcogeno)metil lítio a ésteres do ácido (4S)-Z-4,5-(isopropilidenodióxi)-2-pentenóico", 19^a Reunião Anual da SBQ - QO-027. Poços de Caldas, **1996**
- b) Silva, G. V. J.; Aguilar, A. M.; "Síntese de Furanos 3-Substituídos", 21^a Reunião Anual da SBQ - QO-005. Poços de Caldas, **1998**
- c) Silva, G. V. J.; Aguilar, A. M.; Cunha, A., Neto; "Adição de Michael Diastereosseletiva de Bis(fenilseleno) Metil Lítio aos Enoatos Derivados do D-Manitol", 22^a Reunião Anual da SBQ - QO-047. Poços de Caldas, **1999**.
Este trabalho também foi apresentado na sessão coordenada de Química Orgânica.
- d) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr; "Studies Toward the Synthesis of Mutisianthol", 9th BMOS - PS-074. Curitiba, **2001**
- e) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr; "Estudos Visando à Síntese do Mutisiantol", 25^a Reunião Anual da SBQ - QO-008. Poços de Caldas, **2002**

f) Ferraz, H. M. C.; Aguiar, A. M.; Silva, L. F., Jr; "Síntese Total do Mutisiantol", 26^a Reunião Anual da SBQ – QO-023. Poços de Caldas, **2003**

Este trabalho também foi apresentado na sessão coordenada de Química Orgânica.

g) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr ; Aguiar, A. M.; Sousa, R. M. F. "Construção de Indanos via Reação de 1,2-diidronaftalenos com Trinitrato de Tálho", 26^a Reunião Anual da SBQ – QO-024. Poços de Caldas, **2003**

4. Participação no Programa de Aperfeiçoamento de Ensino

a) Disciplina: Química Orgânica I

Local: Departamento de Química -FFCLRP- USP- RP

Supervisor: Prof. Dr. Maurício Gomes Constantino

Período : 2º semestre de **1997**

b) Disciplina: Química Orgânica Experimental

Local: Departamento de Química -FFCLRP- USP- RP

Supervisores: Profs. Drs. Antônio Cláudio Tedesco e João Batista Sargi Bonilha

Período : 1º semestre de **1998**

c) Disciplina: Princípios de Química Orgânica

Local: IQ-USP

Supervisor: Prof. Dr. Luiz Henrique Catalani

Período : 2º semestre de **2000**

d) Disciplina: Química Orgânica I

Local: IQ-USP

Supervisor: Profa. Dra. Liliana Marzorati

Período : 2º semestre de **2001**

e) Disciplina: Fundamentos de Química - Transformações

Local: IQ-USP

Supervisor: Profa. Dra. Ana Maria da Costa Ferreira

Período : 1º semestre de **2002**