Universidade de São Paulo
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Vânia Maria Teixeira Carneiro

**Síntese total da (+)-baquenolida A, oxidação de *cis*-octalinas
e de 1,2-di-hidronaftalenos com tálio(III) e síntese de
reagentes de Koser**

São Paulo

Data de Depósito na CPG:
10/12/2010

Vânia Maria Teixeira Carneiro

**Síntese total da (+)-baquenolida A, oxidação de *cis*-octalinas
e de 1,2-di-hidronaftalenos com tálio(III) e síntese de
reagentes de Koser**

*Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do Título
de Doutor em Química (Química Orgânica)*

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Jr.

São Paulo
2010

Vânia Maria Teixeira Carneiro

Síntese total da (+)-baquenolida A, oxidação de *cis*-octalinas e de 1,2-di-hidronaftalenos com tálio(III) e síntese de reagentes de Koser

*Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
Título de Doutor em Química Orgânica*

Aprovado em: _____

Banca examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

*À Prof.^a. Dr.^a. Helena Maria Carvalho Ferraz (in memoriam)
por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa e pela
orientação no primeiro ano do doutoramento.*

*Aos meus pais, família e amigos pelo apoio
incondicional em todos os momentos.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço os meus pais, Vitolina e Walter, pelo amor e apoio incondicionais durante as mais difíceis decisões. Sou especialmente grata por eles terem compreendido a minha ausência durante a realização deste trabalho e demais atividades acadêmicas.

À minha querida irmã Wilza pelo apoio, incentivo, exemplo de esforço e coragem, pelos seus conselhos jurídicos preciosíssimos, mesmo quando eu decido fazer “tudo ao contrário” e pela sua paciência em discutir questões gramaticais, ortográficas e de concordância. Também não posso deixar de agradecer por cuidar dos nossos pais enquanto eu estou longe.

Ao Volnir pela sua “paciência infinita” e palavras de incentivo. Por sempre estar disposto a me ajudar nos momentos que preciso e também nos momentos que não preciso, mas peço assim mesmo.

A toda minha família e aos amigos por me aconselhar e acreditar em mim.

À Prof^a. Helena Ferraz por ter me orientado no primeiro ano do doutoramento e por ter encontrado tempo para se preocupar com a minha formação acadêmica, mesmo passando por todos os problemas de saúde que enfrentava.

Ao Prof. Luiz Fernando pela sua colaboração desde o início do meu doutoramento, por ter dado continuidade ao projeto de síntese da (+)-baquenolida A e por ter me aceitado como orientanda. Sua confiança, colaboração, paciência, conselhos e conhecimentos repassados foram de primordial importância para meu amadurecimento profissional.

Aos amigos que adquiri durante minha jornada na USP. Em especial aos meus companheiros de laboratório da “velha guarda”: Fernanda Bombonato (Bombom), Fernanda Amaral (Fernandinha), Marcus, Graziela (Grazi), Alexsandra (Coisinha), Samir e Ramon, pelos conselhos e discussões a respeito de projetos, estratégias sintéticas, identificação e caracterização de compostos, publicações, ética, organização de laboratório, respeito, lealdade e muitos outros assuntos que entravam em pauta nas discussões corriqueiras na “salinha”.

À experiência repassada pelos professores Luiz Longo e Andrea Aguillar durante conversas no laboratório.

À convivência agradável e muitas vezes divertida com os alunos de IC que já passaram pelo laboratório (Fabiana, Mário, André e Carlos), com aqueles que ainda permanecem (Bruno, Bruna, Valéria, Aline e Andrés) e com os novos colegas Kishore e Annes.

À Eloisa (Elô) e Andréia (Deinha), alunas de IC que tive a oportunidade de acompanhar, pela dedicação, amizade e confiança.

À Íris e ao Rafael pela amizade e pelas boas lembranças, principalmente durante a viagem para a França.

Ao Joaquim (Joca) por toda a ajuda técnica, pela amizade e pela organização das “festinhas” do laboratório.

À Dona Rosa pela paciência e por contribuir para a organização e limpeza do laboratório.

À Prof^a. Berit Olofsson por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa na Universidade de Estocolmo durante o período de três meses, onde pude aprimorar meus conhecimentos.

Aos meus companheiros de laboratório da Suécia pela paciência e amizade: Marcin, Nazli, Joel, Tue. Em especial à Eleanor por ter me ajudado e aconselhado durante todo o período que estive lá.

À Universidade de São Paulo e ao Instituto de Química pelo espaço e suporte concedidos.

Aos professores do Instituto de Química pela contribuição durante os últimos anos da minha formação.

Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação e da Central Analítica pelo excelente trabalho que vêm realizando.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Técnico (CNPq) pela bolsa concedida.

À “The Swedish Foundation for International Cooperation in Research and Higher Education” (STINT) pelo apoio financeiro durante minha estadia na Suécia e participação na Conferência Internacional sobre química de iodo hipervalente.

Por fim, gostaria de agradecer aos professores do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa por contribuírem de maneira crucial para minha formação, principalmente ao meu orientador de mestrado o Prof. Elson Alvarenga.

"Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow.

The important thing is not to stop questioning."

Albert Einstein

RESUMO

Carneiro, V. M. T. **Síntese total da (+)-baquenolida A, oxidação de *cis*-octalinas e de 1,2-dihidronaftalenos com tálio(III) e síntese de reagentes de Koser.** 2010. 399p. Tese. Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A primeira parte deste trabalho teve como objetivo a síntese da (+)-baquenolida A empregando uma reação de contração de anel como etapa chave. A molécula alvo foi alcançada diastereosseletivamente em 15 etapas e com rendimento global de 6,2% a partir da cetona de Wieland-Miescher opticamente ativa, que foi preparada por meio de uma reação de anelação de Robinson assimétrica. Estudos realizados para a otimização da etapa chave exibiram melhores resultados quando trinitrato de tálio (TTN) foi empregado como oxidante. Contudo, o reagente de iodo(III) (diacetóxi)iodobenzeno (DIB) também pôde ser empregado para realizar esta transformação na presença de ácido ou quantidade catalítica de TTN, mas com baixos rendimentos.

Foi estudada a oxidação de *cis*-octalinas e derivados com TTN em acetonitrila. A reação de diversos derivados de *cis*-octalinas com tálio(III) levou a diferentes produtos, dependendo principalmente do padrão de substituição do substrato. Os resultados mais promissores foram a obtenção de *cis*-hidrindanos funcionalizados a partir dos substratos 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-4a-metilnaftaleno e 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-4a,7-dimetilnaftaleno. Considerando que o grupo metoxila é muito estável e mesmo assim a reação do substrato 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-1-metóxi-6,8a-dimetilnaftaleno com TTN levou ao produto de contração em baixo rendimento, concluímos que a presença de grupos funcionais contendo oxigênio na posição C-1 prejudica o rearranjo oxidativo para a formação do produto de contração.

A utilização de acetonitrila como solvente nas reações de oxidação de 1,2-dihidronaftalenos mediadas por TTN proporcionou a obtenção de produtos de contração a partir de substratos contendo ligação dupla trissubstituída. Uma vez que produtos de contração são isolados nas reações de di-hidronaftalenos trissubstituídos com tálio(III) ou com iodo(III) em acetonitrila, mas são obtidos apenas produtos de adição nas reações em metanol ou trimetilortoformiato, podemos concluir que o sucesso da reação de contração depende essencialmente da natureza do solvente.

Finalmente, este trabalho apresenta os resultados obtidos durante a preparação do reagente de Koser [hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno, HTIB] e derivados a partir de iodo molecular e arenos ou iodoarenos. O emprego de um procedimento “one-pot” em duas etapas foi uma boa alternativa para a preparação do HTIB a partir de benzeno, mas forneceu piores resultados que o procedimento em uma única etapa quando arenos contendo grupos doadores de elétrons foram utilizados como substratos. Não foi possível preparar derivados do reagente de Koser a partir de arenos contendo grupos retiradores de elétrons. De acordo com os resultados obtidos para a preparação de derivados do reagente de Koser a partir de iodoarenos, verificamos a promissora utilização de 1,1,1-trifluoroetanol (TFE) como co-solvente.

Palavras chave: síntese orgânica, síntese total, contração de anel, (+)-baquenolida A, tálio(III), iodo hipervalente.

ABSTRACT

Carneiro, V. M. T. **Total Synthesis of (+)-Bakkenolide A, oxidation of *cis*-octalins and 1,2-dihydronaphthalenes with thallium(III) and synthesis of Koser's reagent.** 2010. 399p. PhD Thesis. Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The first part of this work aimed the synthesis of (+)-bakkenolide A employing a ring contraction reaction as key step. The target molecule was achieved, with high diastereoselectivity, in 15 steps and in 6.2% overall yield from the optically active Wieland-Miescher ketone, which was prepared by an asymmetric Robinson annulation. Studies to optimize the key step showed better results when thallium trinitrate (TTN) was used as oxidant. However, the iodine(III) reagent (diacetoxy)iodobenzene (DIB) could also be employed to promote this transformation in the presence of acid or catalytic amounts of TTN, but with low yields.

We studied the oxidation of *cis*-octalins and derivatives with TTN in acetonitrile. The reaction of several *cis*-octalins derivatives with thallium(III) furnished different products, depending mainly on the substitution pattern of the substrate. The most promising results were the preparation of functionalized *cis*-hydrindanes from 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-4a-methylnaphthalene and from 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-4a,7-dimethylnaphthalene. Since methoxy group is one of the more stable protecting groups for alcohols and still the reaction of the 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-1-methoxy-6,8a-dimethylnaphthalene with TTN led to the ring contraction product in low yield, we conclude that the presence of oxygen-containing functional groups at the C-1 affect the oxidative rearrangement.

The use of acetonitrile as solvent in TTN-mediated oxidation of 1,2-dihydronaphthalenes furnished ring contraction products from substrates containing trisubstituted double bond. Since ring contraction products are isolated in the reactions of trisubstituted dihydronaphthalenes either with thallium(III) or with iodine(III) in acetonitrile, but only addition products are obtained from reactions in methanol or in trimethylorthoformate, we concluded that the success of the ring contraction reaction depends on the nature of the solvent.

Finally, this thesis presents the results obtained during the preparation of the Koser's reagent [hydroxy(tosyloxy)iodobenzene, HTIB] and derivatives from molecular iodine and arenes or iodoarenes. The use of a one-pot two-step procedure was a good alternative for the preparation

of HTIB from benzene, but gave worse results than the procedure in one-step when arenes containing electron donor groups were used as substrates. We could not prepare Koser's reagent derivatives from arenes containing electron-withdrawing groups. According to the results obtained for the preparation of Koser's reagent derivatives from iodoarenes, we could observe the promising use of 1,1,1-trifluoroethanol (TFE) as co-solvent.

Keywords: organic synthesis, total synthesis, ring contraction, (+)-bakkenolide A, thallium(III), hypervalent iodine.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Acetila
AcOH	Ácido acético
Ang	2-Metil-2(Z)-butenoil éster
ArSeCN	1-Nitro-2-selenocianato-benzeno
atm	Atmosferas
Bu ₃ P	Tributil fosfina
calc.	Calculado
cat.	Catalítico
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG	Cromatografia Gasosa
CG-EM	Cromatografia Gasosa Acoplada com Espectrometria de Massas
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
conc.	Concentrado
COSY	Espectroscopia de Correlação "Correlation Spectroscopy"
dd	Duplo dubleto
ddd	Dubleto de duplo dubleto
dddd	Dubleto de duplo duplo dubleto
ddt	Dubleto de duplo tripleto
DIB	(Diacetóxi)iodobenzeno
dil.	Diluída
DMAP	4-N,N-Dimetilaminopiridina
DME	Éter dimetílico
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMP	Periodinana de Dess-Martin
DMPU	N,N'-Dimetil-N,N'-propileno uréia
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
dt	Dubleto de tripletos
dtd	Dubleto de triplo dubleto
e.e.	Excesso enantiomérico
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
EMBR	Espectrometria de Massas de Baixa Resolução
eq.	Equivalentes
Et	Etila
Et ₂ O	Éter dietílico

Et ₃ N	Trietilamina
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol
HMDS	Hexametildisilazano
HMPA	Hexametilfosforamida
HSQC	Coerência Heteronuclear Simples Quântica “Heteronuclear Single Quantum Coherence”
HTIB	Hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno ou Reagente de Koser
<i>i</i> -Bu	Isobutila
IBX	Ácido 2-iodóxi-benzóico
int. rel.	Intensidade relativa
<i>i</i> -Pr	Isopropila
IV	Infravermelho
<i>i</i> -Val	Isovalerato
KHMDS	<i>Bis</i> (trimetilsilil)amideto de potássio
LiBHEt ₃	Trietil-boro-hidreto de lítio ou Super hidreto®
LiHMDS	<i>Bis</i> (trimetilsilil)amideto de lítio
Lit.	Literatura
M	Molar, mol.L ⁻¹
<i>m</i> -CBA	Ácido <i>meta</i> -clorobenzóico
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
Me	Metila
MeAlCl ₂	Dicloreto de dimetilalumínio
MeCN	Acetonitrila
MeLi	Metil-lítio
MeOH	Metanol
MVK	Metil-vinil-cetona
NaHMDS	<i>Bis</i> (trimetilsilil)amideto de sódio
<i>n</i> -BuLi	Butil-lítio
NMO	N-óxido de morfolina
NOE	Efeito Nuclear Overhauser “Nuclear Overhauser effect”
NOESY	Espectroscopia do Efeito Nuclear Overhauser “Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy”
Ph	Fenila
pH	Potencial hidrogeniônico
PhH	Benzeno
PhMe	Tolueno
PhNHMe	N-metilanilina
PIFA	<i>Bis</i> (trifluoroacetóxi)iodobenzeno

pir	Piridina
PM	Peneira molecular
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluenosulfônico
q	Quarteto
quint	Quinteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Singleto
sept	Septeto
sext	Sexteto
t.a.	Temperatura ambiente
TBS	<i>Tert</i> -Butilsilila
td	Tripleto de dubletos
tdd	Tripleto de duplo dubleto
Pe	Ponto de ebulição
TES	Trietilsilila
Pf	Ponto de fusão
TFA	Ácido trifluoroacético
TFE	2,2,2-Trifluoroetanol
TfOH	Ácido triflico
THF	Tetrahidrofurano
Tigl	2-Metil-2(<i>E</i>)-butenoil éster
TMOF	Trimetilortoformiato
TMS	Tetrametilsilano
TMSCl	Clorotrimetilsilano
TMSI	Iodotrimetilsilano
TMSO	Trimetilsililóxi
tq	Tripleto de quartetos
T _R	Tempo de retenção
Ts	Tosila
TTA	Triacetato de tálio
TTN	Trinitrato de tálio
UV	Ultravioleta
V	Volume

ÍNDICE RESUMIDO

PARTE 1: SÍNTESE TOTAL DIASTEREOSSELETIVA DA (+)-BAQUENOLIDA A	21
1. INTRODUÇÃO	23
1.1. SESQUITERPENOS BACANOS	23
1.2. SÍNTESES ASSIMÉTRICAS DA (+)-BAQUENOLIDA A	34
2. OBJETIVOS	43
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
3.1. ESTRATÉGIA PARA A SÍNTESE DA (+)-BAQUENOLIDA A	44
3.2. PREPARAÇÃO DA OCTALONA OPTICAMENTE ATIVA (+)- 43	49
3.3. PREPARAÇÃO DA OCTALONA RACÊMICA ($\pm$)- 43	63
3.4. ETAPA CHAVE DA SÍNTESE: CONTRAÇÃO DE ANEL DA OCTALONA 43	64
3.5. A UTILIZAÇÃO DO PRODUTO DE CONTRAÇÃO (+)- 44 PARA A PREPARAÇÃO DA METIL-CETONA 48	76
3.6. CONSTRUÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DO CENTRO QUATERNÁRIO EM C-7	82
3.7. REAÇÃO DE ALFA-HIDROXILAÇÃO DA METIL-CETONA (+)- 46	86
3.8. FINALIZAÇÃO DA SÍNTESE DA (+)-BAQUENOLIDA A, (+)- 1	93
4. CONCLUSÕES	97
PARTE 2: OXIDAÇÃO DE C/S-OCTALINAS PROMOVIDA POR TTN EM ACETONITRILA	101
1. INTRODUÇÃO	103
2. OBJETIVOS	109
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	110
3.1. PREPARAÇÃO DOS SUBSTRATOS	110
3.2. IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS SUBSTRATOS	115
3.3. REAÇÕES DE OXIDAÇÃO DE DERIVADOS DE C/S-OCTALINAS COM TTN EM ACETONITRILA	117
3.4. IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS PRODUTOS DE CONTRAÇÃO DE ANEL	123
3.5. IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS PRODUTOS DE ADIÇÃO	125
4. CONCLUSÕES	127
PARTE 3: CONTRAÇÃO DE ANEL DE 1,2-DI-HIDRONAFTALENOS PROMOVIDA POR TTN EM ACETONITRILA	129
1. INTRODUÇÃO	131
2. OBJETIVOS	137
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	138
3.1. PREPARAÇÃO DOS 1,2-DI-HIDRONAFTALENOS	138
3.2. IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS 1,2-DI-HIDRONAFTALENOS	140
3.3. REAÇÕES DE OXIDAÇÃO DOS 1,2-DI-HIDRONAFTALENOS COM TTN EM ACETONITRILA	142
3.4. IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL PRODUTOS DE OXIDAÇÃO DOS 1,2-DI-HIDRONAFTALENOS COM TTN	148
4. CONCLUSÕES	153
PARTE 4: SÍNTESE RÁPIDA E EFICIENTE DE REAGENTES DE KOSER E DERIVADOS A PARTIR DE IODO/ARENOS OU IODOARENOS	155
1. INTRODUÇÃO	157
2. OBJETIVOS	161
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	162
3.1. PREPARAÇÃO DO REAGENTE DE KOSER (HTIB) A PARTIR DE BENZENO E I ₂	162
3.2. PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO REAGENTE DE KOSER A PARTIR DE ARENOS E I ₂	168
3.3. PREPARAÇÃO DO REAGENTE DE KOSER E DERIVADOS A PARTIR DE IODOARENOS	174
3.4. IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DO REAGENTE DE KOSER E SEUS DERIVADOS	175
4. CONCLUSÕES	179
PARTE EXPERIMENTAL	181
ESPECTROS DE RMN	237
REFERÊNCIAS	383
SÚMULA CURRICULAR	393

ÍNDICE DETALHADO

PARTE 1: SÍNTESE TOTAL DIASTEREOSSELETIVA DA (+)-BAQUENOLIDA A.....	21
1. INTRODUÇÃO.....	23
1.1. SESQUITERPENOS BACANOS	23
1.2. SÍNTESES ASSIMÉTRICAS DA (+)-BAQUENOLIDA A	34
1.2.1. <i>Síntese de Greene e colaboradores</i> ^{53,62}	34
1.2.2. <i>Síntese de Kato e colaboradores</i> ^{63,64}	38
2. OBJETIVOS	43
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
3.1. ESTRATÉGIA PARA A SÍNTESE DA (+)-BAQUENOLIDA A	44
3.2. PREPARAÇÃO DA OCTALONA OPTICAMENTE ATIVA (+)- 43	49
3.3. PREPARAÇÃO DA OCTALONA RACÊMICA (±)- 43	63
3.4. ETAPA CHAVE DA SÍNTESE: CONTRAÇÃO DE ANEL DA OCTALONA 43	64
3.5. A UTILIZAÇÃO DO PRODUTO DE CONTRAÇÃO (+)- 44 PARA A PREPARAÇÃO DA METIL-CETONA 48	76
3.6. CONSTRUÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DO CENTRO QUATERNÁRIO EM C-7	82
3.7. REAÇÃO DE ALFA-HIDROXILAÇÃO DA METIL-CETONA (+)- 46	86
3.8. FINALIZAÇÃO DA SÍNTESE DA (+)-BAQUENOLIDA A, (+)- 1	93
4. CONCLUSÕES	97
PARTE 2: OXIDAÇÃO DE C/S-OCTALINAS PROMOVIDA POR TTN EM ACETONITRILA.....	101
1. INTRODUÇÃO.....	103
2. OBJETIVOS	109
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	110
3.1. PREPARAÇÃO DOS SUBSTRATOS	110
3.2. IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS SUBSTRATOS.....	115
3.3. REAÇÕES DE OXIDAÇÃO DE DERIVADOS DE C/S-OCTALINAS COM TTN EM ACETONITRILA	117
3.4. IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS PRODUTOS DE CONTRAÇÃO DE ANEL.....	123
3.5. IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS PRODUTOS DE ADIÇÃO	125
4. CONCLUSÕES	127
PARTE 3: CONTRAÇÃO DE ANEL DE 1,2-DI-HIDRONAFTALENOS PROMOVIDA POR TTN EM ACETONITRILA	129
1. INTRODUÇÃO.....	131
2. OBJETIVOS	137
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	138
3.1. PREPARAÇÃO DOS 1,2-DI-HIDRONAFTALENOS	138
3.2. IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS 1,2-DI-HIDRONAFTALENOS.....	140
3.3. REAÇÕES DE OXIDAÇÃO DOS 1,2-DI-HIDRONAFTALENOS COM TTN EM ACETONITRILA	142
3.4. IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL PRODUTOS DE OXIDAÇÃO DOS 1,2-DI-HIDRONAFTALENOS COM TTN	148
4. CONCLUSÕES	153
PARTE 4: SÍNTESE RÁPIDA E EFICIENTE DE REAGENTES DE KOSER E DERIVADOS A PARTIR DE IODO/ARENOS OU IODOARENOS	155
1. INTRODUÇÃO.....	157
2. OBJETIVOS	161
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	162
3.1. PREPARAÇÃO DO REAGENTE DE KOSER (HTIB) A PARTIR DE BENZENO E I ₂	162

3.2.	PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO REAGENTE DE KOSER A PARTIR DE ARENOS E I ₂	168
3.3.	PREPARAÇÃO DO REAGENTE DE KOSER E DERIVADOS A PARTIR DE IODOARENOS	174
3.4.	IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DO REAGENTE DE KOSER E SEUS DERIVADOS	175
4.	CONCLUSÕES	179
PARTE EXPERIMENTAL		181
1.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	183
2.	SÍNTESE TOTAL DIASTEREOSSELETIVA DA (+)-BAQUENOLIDA A	183
2.1.	PREPARAÇÃO DA 2-METIL-CICLO-HEXANO-1,3-DIONA (21)	183
2.2.	PREPARAÇÃO DA CETONA DE WIELAND-MIESCHER (+)- 72	184
2.3.	PREPARAÇÃO DA (4'AS)-4',4'A,7',8'-TETRA-HIDRO-4'A-METILESPIRO[1,3-DITOLANO-2,2'(3'H)-NAFTALEN]-5'(6'H)-ONA (73)	185
2.4.	PREPARAÇÃO DO (4'AR,5'S)-4',4'A,5',6',7',8'-HEXA-HIDRO-4'A-METILESPIRO[1,3-DITOLANA-2,2'(3'H)-NAFTALENO]-5'-CARBOXALDEÍDO (74) E DE SEU EPÍMERO 75	186
2.5.	PREPARAÇÃO DO ÁLCOOL 76	187
2.6.	PREPARAÇÃO DO MESILATO 78	188
2.7.	PREPARAÇÃO DO TIOACETAL 79	189
2.8.	PREPARAÇÃO DA (4AR,5S)-4,4A,5,6,7,8-HEXA-HIDRO-4A,5-DIMETIL-2(3H)-NAFTALENONA (+)- 43 EMPREGANDO TTN...189	
2.9.	PREPARAÇÃO DA (4AR,5S)-4,4A,5,6,7,8-HEXA-HIDRO-4A,5-DIMETIL-2(3H)-NAFTALENONA (+)- 43 EMPREGANDO PIFA: PRIMEIRA CONDIÇÃO	190
2.10.	PREPARAÇÃO DA (4AR,5S)-4,4A,5,6,7,8-HEXA-HIDRO-4A,5-DIMETIL-2(3H)-NAFTALENONA (+)- 43 EMPREGANDO PIFA: SEGUNDA CONDIÇÃO	191
2.11.	PREPARAÇÃO DA 2,3-DIMETIL-CICLO-HEXANONA (61)	191
2.12.	PREPARAÇÃO DA (CIS)-4,4A,5,6,7,8-HEXA-HIDRO-4A,5-DIMETIL-2(3H)-NAFTALENONA (±)- 43	192
2.13.	PREPARAÇÃO DO (2R,7S,7AR)-METIL-1,2,4,5,6,7,7A-HEPTA-HIDRO-7,7A-DIMETIL-2H-INDENO-2-CARBOXILATO (+)- 44 E DE SEU EPÍMERO 98 EMPREGANDO DIB: PROCEDIMENTO SELECIONADO	193
2.14.	PREPARAÇÃO DO (2R,7S,7AR)-METIL-1,2,4,5,6,7,7A-HEPTA-HIDRO-7,7A-DIMETIL-2H-INDENO-2-CARBOXILATO (+)- 44 EMPREGANDO TTN: PROCEDIMENTO SEMELHANTE À LITERATURA	194
2.15.	PREPARAÇÃO DO METIL-1,2,4,5,6,7,7A-HEPTA-HIDRO-7,7A-DIMETIL-2H-INDENO-2-CARBOXILATO (±)- 44 EMPREGANDO TTN E MISTURA DE TMOF E TFE	195
2.16.	PREPARAÇÃO DO (2R,7S,7AR)-METIL-1,2,4,5,6,7,7A-HEPTA-HIDRO-7,7A-DIMETIL-2H-INDENO-2-CARBOXILATO (+)- 44 EMPREGANDO TTN: PROCEDIMENTO QUE PROPORCIONOU MAIOR RENDIMENTO	195
2.17.	PREPARAÇÃO DO (2R,7S,7AR)-METIL-1,2,4,5,6,7,7A-HEPTA-HIDRO-7,7A-DIMETIL-2H-INDENO-2-CARBOXILATO (+)- 44 E DE SEU EPÍMERO 98 EMPREGANDO DIB E TTN	196
2.18.	PREPARAÇÃO DO ((1S,8AR)-(1,2,3,4,8,8A-HEXA-HIDRO-1,8A-DIMETILNAFTALEN-6-ILÓXI)TRIMETILSILANO (105)	197
2.19.	REAÇÃO DE CONTRAÇÃO DE ANEL DO ((1S,8AR)-(1,2,3,4,8,8A-HEXA-HIDRO-1,8A-DIMETILNAFTALEN-6-ILÓXI)TRIMETILSILANO (105)	197
2.20.	PREPARAÇÃO DO (2S,3AR,4S,7AR)-METIL-OCTA-HIDRO-3A,4-DIMETIL-1H-INDANO-2-CARBOXILATO (+)- 109	198
2.21.	PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (2S,3AR,4S,7AR)-OCTA-HIDRO-3A,4-DIMETIL-1H-INDANO-2-CARBOXÍLICO (+)- 110	199
2.22.	REAÇÃO DE METILAÇÃO DO ÁCIDO OCTA-HIDRO-3A-METIL-1H-INDANO-2-CARBOXÍLICO (112)	200
2.23.	PREPARAÇÃO DAS 1-((2R,3AR,4S,7AR)- E 1-((2S,3AR,4S,7AR)-OCTA-HIDRO-3A,4-DIMETIL-1H-INDEN-2-IL)ETANONAS (48)	201
2.24.	PREPARAÇÃO DO ((Z)-1-((3AR,7S,7AR)-HEXA-HIDRO-7,7A-DIMETIL-1H-INDEN-2(3H)-ILIDENO)ETÓXI)TRIMETILSILANO (47)...	203
2.25.	PREPARAÇÃO DO (2R,3AR,4S,7AR)-2-ACETIL-OCTA-HIDRO-3A,4-DIMETIL-1H-INDANO-2-CARBOXILATO DE METILA (+)- 46	203
2.26.	PREPARAÇÃO DA γ-LACTONA 119	204
2.27.	DESCARBOXILAÇÃO DE (+)- 46	205
2.28.	PREPARAÇÃO DO ÁCIDO O-IODOSOBENZÓICO (126)	206
2.29.	PREPARAÇÃO DA ALFA-HIDRÓXI-ACETOFENONA (129) EM DUAS ETAPAS.....	206
2.30.	PREPARAÇÃO DA ALFA-HIDRÓXI-ACETOFENONA (28) EM UMA ETAPA	207

2.31.	PREPARAÇÃO DA ALFA-HIDRÓXI-CETONA 130	208
2.32.	PREPARAÇÃO DA (2'R,3A'R,4'S,7A'R)-3A',4'-DIMETIL-OCTA-HIDRO-2H-ESPIRO[FURAN-3,2'-INDANO]-2,4(5H)-DIONA (+)- 118	209
2.33.	PREPARAÇÃO DA (+)-BAQUENOLIDA A, (+)- 1	209
2.34.	PREPARAÇÃO DO 1,2,3,4-TETRA-HIDRO-1-METILENO-NAFTELENO (132)	210
3.	OXIDAÇÃO DE CIS-OCTALINAS PROMOVIDA POR TTN EM ACETONITRILA	211
3.1.	PREPARAÇÃO DA 2-METIL-CICLO-HEX-2-ENONA (8).....	211
3.2.	PREPARAÇÃO DA 3,4,4A,5,8,8A-HEXA-HIDRO-6,8A-DIMETILNAFTALEN-1(2H)-ONA (163)	212
3.3.	PREPARAÇÃO DO 1,2,3,4,4A,5,8,8A-OCTA-HIDRO-4A,7-DIMETILNAFTALENO (69)	213
3.4.	PREPARAÇÃO DO 1,2,3,4,4A,5,8,8A-OCTA-HIDRO-8A-METILNAFTALEN-1-OL (164)	213
3.5.	PREPARAÇÃO DO 1,2,3,4,4A,5,8,8A-OCTA-HIDRO-6,8A-DIMETILNAFTALEN-1-OL (165)	214
3.6.	PREPARAÇÃO DO 1,2,3,4,4A,5,8,8A-OCTA-HIDRO-1-METÓXI-6,8A-DIMETILNAFTALENO (166)	214
3.7.	PREPARAÇÃO DO (1,2,3,4,4A,5,8,8A-OCTA-HIDRO-4A,7-DIMETILNAFTALEN-4-ILÓXI)TRIMETILSILANO (167)	215
3.8.	PREPARAÇÃO DA OCTA-HIDRO-3A-METIL-1H-INDANO-2-CARBALDEÍDO (154): PROCEDIMENTO GERAL PARA A OXIDAÇÃO DE OLEFINAS COM TÁLIO(III) EM MECN.....	216
3.9.	PREPARAÇÃO DA 1-(OCTA-HIDRO-3A-METIL-1H-INDEN-2-IL)ETANONA (71)	217
3.10.	PREPARAÇÃO DO DECA-HIDRO-6,8A-DIMETILNAFTALENO-1,6,7-TRIOL (175) A PARTIR DE 165	217
3.11.	PREPARAÇÃO DA 1-(OCTA-HIDRO-4-METÓXI-3A-METIL-1H-INDEN-2-IL)ETANONA (176)	218
3.12.	PREPARAÇÃO DO DECA-HIDRO-6,8A-DIMETILNAFTALENO-1,6,7-TRIOL (175) A PARTIR DE 167	219
3.13.	PREPARAÇÃO DA OCTA-HIDRO-6-NITRATO-7-HIDRÓXI-8A-METILNAFTALEN-1(2H)-ONA (177)	219
3.14.	PREPARAÇÃO DA OCTA-HIDRO-6,7-DI-HIDRÓXI-6,8A-DIMETILNAFTALENO-1(2H)-ONA (178).....	220
4.	CONTRAÇÃO DE ANEL DE 1,2-DI-HIDRONAFTALENOS PROMOVIDA POR TTN EM ACETONITRILA.....	221
4.1.	PREPARAÇÃO DO 4-METIL-1,2-DI-HIDRONAFTALENO (206).....	221
4.2.	PREPARAÇÃO DO 1,4-DIMETIL-1,2-DI-HIDRONAFTALENO (214)	221
4.3.	PREPARAÇÃO DO 4-ISOPROPIL-1-METIL-1,2-DI-HIDRONAFTALENO (217).....	222
4.4.	PREPARAÇÃO DO 4-FENIL-1-METIL-1,2-DI-HIDRONAFTALENO (218)	222
4.5.	PREPARAÇÃO DO 1,2-DI-HIDRONAFTALENO (192)	223
4.6.	PREPARAÇÃO DO 6-NITRO-1,2-DI-HIDRONAFTALENO (201).....	224
4.7.	PREPARAÇÃO DO 9-METIL-6,7-DI-HIDRO-5H-BENZO[7]ANULENO (221)	224
4.8.	OXIDAÇÃO DE 206 COM TTN: PROCEDIMENTO GERAL PARA A OXIDAÇÃO DE 1,2-DI-HIDRONAFTALENOS COM TTN EM MECN	225
4.9.	PREPARAÇÃO DO 1-(TRANS-2,3-DI-HIDRO-1-METIL-1H-INDAN-3-IL)METANONA (215)	226
4.10.	PREPARAÇÃO DA 2-METIL-1-(TRANS-1-METIL-2,3-DI-HIDRO-1H-INDAN-3-IL)PROPAN-1-ONA (223)	226
4.11.	PREPARAÇÃO DO (TRANS-2,3-DI-HIDRO-1-METIL-1H-INDAN-3-IL)(FENIL)METANONA (225)	227
4.12.	PREPARAÇÃO DO 2,3-DI-HIDRO-1H-INDANO-1-CARBALDEÍDO (226)	228
4.13.	PREPARAÇÃO DA 1-(1,2,3,4-TETRA-HIDRONAFTALEN-4-IL)ETANONA (227)	228
5.	SÍNTESE RÁPIDA E EFICIENTE DE REAGENTES DE KOSER E DERIVADOS A PARTIR DE IODO/ARENOS OU IODOARENOS	229
5.1.	SECAGEM E TITULAÇÃO DO M-CPBA	229
5.2.	PREPARAÇÃO DO HTIB A PARTIR DE IODO (I ₂) E BENZENO: PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DE HTIBS A PARTIR DE ARENOS EMPREGANDO DUAS ETAPAS REACIONAIS.	229
5.3.	REAÇÃO COM TOLUENO EM DUAS ETAPAS	230
5.4.	REAÇÃO COM MESITILENO EM DUAS ETAPAS.....	230
5.5.	PREPARAÇÃO DO 1-[HIDRÓXI(TOSILÓXI)IODO]-4-TERT-BUTILBENZENO (251) EM DUAS ETAPAS.....	231
5.6.	REAÇÃO COM BROMOBENZENO EM DUAS ETAPAS	231
5.7.	REAÇÃO COM TOLUENO EM UMA ETAPA: PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DE HTIBS A PARTIR DE IODO (I ₂) E ARENOS EMPREGANDO UMA ETAPA REACIONAL	232
5.8.	PREPARAÇÃO DO 1-[HIDRÓXI(TOSILÓXI)IODO]-2,4,6-TRIMETILBENZENO (248)	232
5.9.	PREPARAÇÃO DO 1-[HIDRÓXI(TOSILÓXI)IODO]-4-TERT-BUTILBENZENO (251) EM UMA ETAPAS.....	233

5.10.	PREPARAÇÃO DO 1-[HIDRÓXI(TOSILÓXI)IODO]-4-METÓXI-BENZENO (252).....	233
5.11.	REAÇÃO COM BROMOBENZENO EM UMA ETAPA	234
5.12.	PREPARAÇÃO DO [HIDRÓXI(TOSILÓXI)IODO]BENZENO (HTIB) A PARTIR DE IODOBENZENO: PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DO REAGENTE DE KOSER E DERIVADOS A PARTIR DE IODOARENOS.....	234
5.13.	PREPARAÇÃO DO 1-[HIDRÓXI(TOSILÓXI)IODO]-4-METILBENZENO (242) A PARTIR DO 4-METIL-IODOBENZENO.....	235
5.14.	PREPARAÇÃO DO 1-[HIDRÓXI(TOSILÓXI)IODO]-2-METILBENZENO (244) A PARTIR DO 2-METIL-IODOBENZENO.....	235
ESPECTROS DE RMN		237
REFERÊNCIAS		383
SÚMULA CURRICULAR.....		393

Parte 1

Síntese Total Diastereosseletiva da (+)-Baquenolida A

1. Introdução

1.1. Sesquiterpenos Bacanos

Em 1968, dois grupos de pesquisa isolaram e caracterizaram independentemente um sesquiterpeno a partir de brotos da planta japonesa *Petasites japonicus*, conhecida popularmente pelos nomes *Bakke* ou *Fuki* (Figura 1).^{1,2} Em suas pesquisas, Abe e colaboradores¹ basearam-se no nome *Bakke* para denominar o novo produto natural de “*bakkenolide A*”, traduzido para o português como baquenolida A. De maneira curiosa, o grupo de Naya² escolheu o outro nome popular (*Fuki*) como ponto de partida para chamar este composto de “*fukinanolide*”, traduzido como fuquinanolida. Apesar de terem sido dois trabalhos simultâneos, resolvemos adotar a nomenclatura escolhida por Abe, visto que, esta encontrou uma maior aceitação no meio científico.^{3,4}

Figura 1. (a) Planta adulta de *Petasites japonicus* (nomes locais: Bakke ou Fuki); (b) Florescência de *Petasites japonicus*; (c) Estrutura da baquenolida A.

A baquenolida A e os compostos estruturalmente relacionados, que foram isolados posteriormente, deram origem a uma classe bem definida de sesquiterpenos naturais conhecida atualmente como bacanos (em inglês: bakkanes).^{3,4} O segundo membro descrito desta classe de compostos foi chamado de baquenolida B, o terceiro de baquenolida C e assim por diante.^{4,5} Alguns representantes dos bacanos foram denominados de acordo com o nome das espécies a

partir das quais foram isolados, como, por exemplo, as homoginolidas A e B (em inglês: *homogynolide A* e *homogynolide B*) cuja espécie originária é a *Homogyne alpina*.^{6,7}

Os bacanos^{3,4} são caracterizados em sua maioria pela presença de um sistema *cis*-hidrindânico, ou seja, um anel de seis átomos de carbono fundido a outro contendo cinco por meio de uma junção *cis*. Outra característica estrutural marcante é a existência de dois grupos metílicos também em *cis*: um na junção entre os anéis e o outro no carbono visinho pertencente ao anel de seis átomos. Estes compostos possuem em geral dois centros quaternários (C-5 e C-7), sendo que o centro em C-7 corresponde a uma junção espiro entre o sistema *cis*-hidrindânico e um anel γ -butirolactônico. A maioria dos representantes dos bacanos contém um grupo *exo*-metilênico na posição β do anel lactônico. Embora a unidade β -metilênica- γ -butirolactônica (Figura 2a) não esteja presente em todos os membros desta classe,⁸⁻¹⁰ ela pode ser considerada parte estrutural bastante importante. A numeração do esqueleto carbônico dos bacanos (Figura 2b) foi estabelecida considerando a sua provável relação biogenética com os eremofilanos (Figura 2c),^{3,4,11} cujos detalhes serão discutidos posteriormente.

Figura 2. (a) Estrutura da unidade β -metileno- γ -butirolactônica; (b) Esqueleto da classe de compostos sesquiterpenóides denominada bacanos; (c) Esqueleto dos eremofilanos que são considerados os prováveis precursores biogenéticos dos bacanos.

A estereoquímica de C-7 não foi representada na Figura 2b porque ambas configurações podem ser observadas entre os bacanos.^{1,9,10} Entretanto, é interessante notar que o grupo β -metilênico se encontra em *trans* aos grupos metila vicinais em todos os compostos que possuem a unidade β -metileno- γ -butirolactônica. As Tabelas 1 e 2 apresentam um sumário dos compostos pertencentes à classe dos bacanos, juntamente com as respectivas fontes naturais, localização das espécies e referências.

Tabela 1: Sesquiterpenos bacanos isolados a partir de diversas fontes naturais. (Continuação)

Entrada	Bacanos ^a	Espécie ^b (Localização)
1	<p>Baquenolida A (ou Fuquinanolid A)</p>	<i>Petasites japonicus</i> (Japão), ^{1,2,12-17} <i>Petasites albus</i> (antiga Tchecoslováquia, ¹² Escócia ¹⁸), <i>Cacalia hastata</i> (Japão), ¹⁹ <i>Ligularia hodgsonii</i> (Japão), ²⁰ <i>Petasites hidridus</i> (Escócia) ¹⁸ <i>Petasites fragrans</i> (Escócia), ¹⁸ <i>Homogyne alpina</i> (Tchecoslováquia, ⁶ Suíça ⁷), <i>Cetraria islandica</i> (Noruega), ²¹ <i>Petasites palmatus</i> (Pacífico Norte), ²² <i>Ligularia persica</i> (Iran), ²³ <i>Hertia cheirifolia</i> (França), ²⁴ <i>Ligularia sagitta</i> (China), ²⁵ <i>Ligularia intermedia</i> (China), ²⁶ <i>Mnium hornum</i> (Alemanha), ²⁷ <i>Hertia cheirifolia</i> (Tunísia) ^{24,28}
2	<p>Baquenolida B (ou Fuquinolida B)</p>	<i>Petasites japonicus</i> (Japão), ^{2,5,13-15} <i>Petasites formosanus</i> (Taiwan), ²⁹ <i>Petasites tricholobus</i> (China), ^{30,31} <i>Petasites tatewakianus</i> (China, Japão, Coreia, Rússia) ³²
3	<p>Baquenolida C</p>	<i>Petasites japonicus</i> (Japão) ^{5,13,14}
4	<p>Baquenolida D (ou S-Fuquinolida)</p>	<i>Petasites japonicus</i> (Japão), ^{2,5,13-15} <i>Petasites formosanus</i> (Taiwan), ^{29,33} <i>Petasites tricholobus</i> (China) ^{30,31}
5	<p>Baquenolida E</p>	<i>Petasites japonicus</i> (Japão), ^{13,14,34} <i>Petasites tricholobus</i> (China) ³⁰
6	<p>9-Acetóxi-fuquinanolid A</p>	<i>Petasites japonicus</i> (Japão) ³⁵

Tabela 1: Sesquiterpenos bacanos isolados a partir de diversas fontes naturais. (Continuação)

Entrada	Bacanos ^a	Espécie ^b (Localização)
7	<p>Homofuquinolida</p>	<i>Petasites japonicus</i> (Japão) ¹⁵
8	<p>Di-hidrofuquinolida</p>	<i>Petasites japonicus</i> (Japão) ¹⁵
9	<p>Homoginolida A</p>	<i>Homogyne alpine</i> (antiga Tchecoslováquia, ⁶ Suíça ⁷)
10	<p>Homoginolida B</p>	<i>Homogyne alpine</i> (antiga Tchecoslováquia, ⁶ Suíça ⁷)
11	<p>Homoginolida C^b</p>	<i>Homogyne alpine</i> (Suíça) ⁷
12	<p>Palmosalida C</p>	<i>Coelogorgia palmosa</i> ^c (Oceano Índico) ⁹
13	<p>Senauricolida</p>	<i>Senecio urícula</i> (Espanha) ⁸
14	<p>Baquenolida D à III (Veja Tabela 2)</p>	<i>Petasites formosanus</i> (Taiwan) ^{29,33}

Tabela 1: Sesquiterpenos bacanos isolados a partir de diversas fontes naturais. (Continuação)

Entrada	Bacanos ^a	Espécie ^b (Localização)
15	<p>Peribicina E</p>	<i>Periconia byssoides</i> ^d (Japão) ^{36,37}
16	<p>9-Hidroxi-isobaquenolida</p>	<i>Petasites hyridus</i> (Europa, Ásia, America do Norte) ¹⁰
17	<p>Baquenolida Ia</p>	<i>Petasites tricholobus</i> (China) ³⁸
18	<p>Baquenolida IIa</p>	<i>Petasites tricholobus</i> (China) ³⁸
19	<p>Baquenolida IIIa</p>	<i>Petasites tricholobus</i> (China) ^{31,38}
20	<p>Baquenolida IVa</p>	<i>Petasites tricholobus</i> (China) ^{31,38}

Tabela 1: Sesquiterpenos bacanos isolados a partir de diversas fontes naturais. (Continuação)

Entrada	Bacanos ^a	Espécie ^b (Localização)
21	<p>Baquenolida Va</p>	<i>Petasites tricholobus</i> (China) ³⁰
22	<p>Baquenolida VIa^e</p>	<i>Petasites tatewakianus</i> (China, Japão, Coreia, Russia) ³²

^aPara as estruturas de OAng, OTigl, O-i-Bu, R₁ e R₂, veja Tabela 2. ^bA maioria são plantas. ^cUma espécie de coral. ^dUma espécie de fungo marinho. ^eNomeado neste trabalho de acordo com a ordem cronológica de isolamento e identificação.

Tabela 2: Sesquiterpenos bacanos isolados a partir da planta taiwanesa *Petasites formosanus* (B = Baquenolida).^{29,33}

<p>Baquenolida D à III</p>
B	R ₁	R ₂	B	R ₁	R ₂
Db	(R)-cis- OCOCH=CHSMe	OAc	G	OAc	O-i-Val
Dc	(S)-cis- OCOCH=CHSMe	OAc	H	O-i-Bu	O-i-Bu
Dd	OAc	(R)-cis- OCOCH=CHSMe	I	H	O-i-Bu
De	OAc	(R)-trans- OCOCH=CHSMe	J	H	O-i-Val
Df	(R)-trans- OCOCH=CHSMe	OAc	K	O-i-Bu	OAng
Dg	OAc	(R)-cis- OCOCH=CHSMe	L	OAc	OAc
Dh	OAc	(S)-cis- OCOCH=CHSMe	M	OCOCH(Me)CH ₂ Me	O-i-Bu
Fa	OAng	O-i-Val	Na	O-i-Val	O-i-Bu
Fb	O-i-Val	OAng	Nb	O-i-Bu	O-i-Val

Tabela 2: Sesquiterpenos bacanos isolados a partir da planta taiwanesa *Petasites formosanus* (B = Baquenolida).^{29,33} (Continuação)

B	R ₁	R ₂	B	R ₁	R ₂
O	OCOCH(Me)CH ₂ Me	O- <i>i</i> -Val	V	O- <i>i</i> -Val	OH
P	OCOCH(Me)CH ₂ Me	OAng	W	OCOC(=CH ₂)CHOHMe	OAc
Q	O- <i>i</i> -Val	O- <i>i</i> -Val	X	OAc	OH
R	OH	OAng	Ya	OH	<i>cis</i> -OCOCH=CHSMc
S	H	OH	Yb	<i>cis</i> -OCOCH=CHSMc	OH
T	(<i>R</i>)- <i>cis</i> -OCOCH=CHSMc	O- <i>i</i> -Val	Za	O- <i>i</i> -Bu	OCOCH=CMe ₂
Ua	OH	O- <i>i</i> -Bu	Zb	OCOCH=CMe ₂	O- <i>i</i> -Bu
Ub	O- <i>i</i> -Bu	OH	III	OH	OH
Uc	H	O- <i>i</i> -Bu			

Como os eremofilanos e os bacanos são compostos frequentemente encontrados nas mesmas fontes naturais, por exemplo, na espécie *Petasites japonicus*,^{2,16,39,40} acredita-se que ambas classes de compostos estejam biogeneticamente relacionadas. O Esquema 1 apresenta uma proposta para a biossíntese dos bacanos, indicando sua relação biossintética provável com os eremofilanos, eudesmanos, germacranos e finalmente com o pirofosfato de farnesila.^{3,4,11} Devemos destacar que os sesquiterpenos bacanos não seguem a “regra do isopreno”, pois sofrem rearranjos moleculares em etapas avançadas da biossíntese, como mostrado a seguir.

Esquema 1^{3,4,11}

Diversas atividades biológicas podem ser atribuídas aos bacanos, dentre as quais podemos citar a atividade citotóxica apresentada pelas baquenolidas A^{18,41}, B³², D²⁹, G²⁹, H²⁹, Uc²⁹

e VIa³². A baquenolida A também apresenta efeito inibidor do apetite de algumas espécies de insetos⁴²⁻⁴⁸ e do crescimento de larvas,⁴⁷ além do efeito espasmolítico²⁸ recentemente estudado. As baquenolidas G e H mostram também atividade inibitória contra o fator de ativação de plaquetas (sigla inglesa PAF, *Platelet Activation Factor*),^{33,49} enquanto a baquenolida Uc inibe a agregação de plaquetas induzida por ácido aracdônico ou colágeno.¹⁴ As baquenolidas Ia, IIa, IIIa e IVa mostram significativas atividades antioxidante e neuroprotetora,³⁸ sendo esta última também apresentada pela baquenolida Va.³⁰

Embora cerca de 56 bacanos tenham sido isolados até o momento, apenas alguns membros desta classe foram sintetizados (Tabela 3). Não será feito aqui, portanto, um detalhamento de todas as rotas sintéticas empregadas. Uma discussão completa dos trabalhos publicados até 2001 pode ser encontrada em um artigo de revisão sobre síntese total de bacanos.⁴ Em 2008, outro artigo de revisão elaborado por Brocksom e colaboradores³ discutiu os trabalhos publicados entre 2001 e 2006, além de contar a história dos projetos sobre a síntese de bacanos desenvolvidos com a contribuição de pesquisadores e alunos brasileiros.

Tabela 3: Sesquiterpenos bacanos sintetizados até 2010.

Entrada	Bacanos	Referências
1	(±)-Baquenolida A	Evans (1973), ^{50,51} Hayashi (1973, biomimética), ¹¹ Petragani e Silva (1984), ⁵² Greene (1985, formal e total), ^{53,54} Back (1999), ^{55,56} Reddy (2004), ^{57,58} Constantino e Oliveira (2006), ^{59,60} Ghosh (2009, formal) ⁶¹
2	(+)-Baquenolida A	Greene (1988), ^{53,62} Kato (2008), ^{63,64}
3	(±)-7-Epi-baquenolida A	Srikrishna (1994) ⁶⁵
4	(-)-7-Epi-baquenolida A	Srikrishna (1998) ⁶⁶
5	(±)-4-Epi-baquenolida A	Srikrishna (1995) ⁶⁷

Tabela 3: Sesquiterpenos bacanos sintetizados até 2010. (Continuação)

Entrada	Bacanos	Referências
6	(±)-Homoginolida B	Greene (1989), ^{53,68} Srikrishna (1999), ⁶⁹
7	(±)-Homoginolida A	Greene (1991) ^{53,70}
8	(-)-Homoginolida A	Greene (1993), ^{53,71} Mori (1995), ⁷² Srikrishna (2001, formal), ⁷³
9	(+)-Homoginolida A	Srikrishna (2001, formal), ⁷³
10	(±)-Palmosalida C	Greene (1993) ^{53,74}
11	(±)-9-Acetoxi-fuquinanolida	Greene (1996) ^{53,75}
12	(-)-9-Acetoxi-fuquinanolida	Greene (1997) ^{53,76}
13	(-)-Baquenolida III	Greene (2000), ^{53,77} Sha (2007), ⁷⁸
14	(-)-Baquenolida B	Greene (2000) ^{53,77}
15	(-)-Baquenolida C	Greene (2000) ^{53,77}

Tabela 3: Sesquiterpenos bacanos sintetizados até 2010. (Continuação)

Entrada	Bacanos	Referências
16	(-)-Baquenolida H	Greene (2000) ^{53,77}
17	(-)-Baquenolida L	Greene (2002) ⁵³
18	(-)-Baquenolida V	Greene (2002) ⁵³
19	(-)-Baquenolida X	Greene (2002) ⁵³
20	(+)-Peribicina E	Danishefsky (2007) ^{79,80}
21	(-)-Peribicina E	Danishefsky (2007) ^{79,80}
22	(-)-Baquenolida I	Scheidt (2010) ⁸¹
23	(-)-Baquenolida J	Scheidt (2010) ⁸¹
24	(-)-Baquenolida S	Scheidt (2010) ⁸¹

Dentre todas as abordagens sintéticas realizadas, devemos destacar o trabalho de Greene em colaboração com pesquisadores e estudantes brasileiros, que desenvolveram uma estratégia geral para a síntese de bacanos.^{53,54,62,68,70,71,74-77} A abordagem em questão empregou como etapa chave uma reação de ciclo-adição [2+2] entre dicloroceteno e dimetil-ciclo-hexenos (Esquema 2). Desta forma, o intermediário α,α -dicloro-ciclo-butanona **2** foi formado de maneira estéreo- e regioseletiva, apresentando três dos estereocentros presentes nos bacanos com a configuração relativa adequada. É importante frisar que esta metodologia foi desenvolvida nas versões racêmica e assimétrica dependendo da natureza do dimetil-ciclo-hexeno empregado. O diácido **3**, originado pela clivagem oxidativa de **2**, pôde ser usado para a preparação da Palmosalida C e do bis-eletrófilo **4** que deu origem à baquenolida A e às homoginolidas A e B. O produto de expansão de anel **5**, formado em duas etapas a partir de **2**, foi usado como ponto de partida para a preparação do intermediário β -metilênico- γ -butirolactônico **6**. Este último, por sua vez, foi empregado na preparação da 9-acetóxi-fuquinanolida e das baquenolidas III, B, C, H, L, V e X, após sofrer, entre outras transformações, uma isomerização em C-7.

Esquema 2

A baquenolida A é o representante estruturalmente mais simples e melhor estudado de sua classe.^{3,4} Além de ter sido o primeiro a ser isolado^{1,2} e sintetizado,^{50,51} este composto pode ser

encontrado em um maior número de fontes naturais (Tabela 1) e apresenta também um maior número de sínteses (Tabela 3). Antes da finalização e publicação do presente trabalho, existiam para este alvo seis sínteses totais racêmicas,⁵⁰⁻⁵⁹ uma biomimética,¹¹ duas formais^{54,61} e duas assimétricas^{53,62-64} (Tabela 3, entradas 1 e 2). Dentro deste contexto, alguns estudos culminaram na síntese de derivados não naturais da baquenolida A (Tabela 3, entradas 3 e 4).⁶⁵⁻⁶⁷

1.2. Sínteses assimétricas da (+)-baquenolida A

Neste tópico discutiremos as duas sínteses assimétricas desenvolvidas para a preparação da (+)-baquenolida A, (+)-**1**, apontando os pontos fortes e fracos de cada abordagem, bem como as etapas chave.

1.2.1. Síntese de Greene e colaboradores^{53,62}

Após realizar uma síntese formal e a segunda síntese racêmica da baquenolida A,⁵⁴ o grupo de Greene publicou a primeira síntese assimétrica deste produto natural através do emprego da metodologia de ciclo-adição [2+2] entre o dicloroceteno e um dimetil-ciclo-hexeno opticamente ativo.⁶² O Esquema 3 resume as etapas utilizadas neste trabalho.

A 2-metil-ciclo-hex-2-enona (**8**) foi preparada pela cloração regioseletiva da 2-metil-ciclo-hexanona **7** com cloreto de sulfurila seguida pela eliminação de HCl promovida pela 2,4,6-colidina.⁸² Em seguida, **8** foi assimetricamente reduzido com hidreto de lítio e alumínio modificado com (-)-*N*-metilefedrina e 2-(etilamino)piridina. O álcool **9** foi tratado com isocianato de fenila e o *N*-fenilcarbamato **10** resultante foi recristalizado e reagido com dimetilcuprato de lítio, originando o (S)-1,6-dimetil-ciclo-hex-1-eno **11** (Esquema 3).

Esquema 3⁶²

Devido a sua forte tendência para polimerização, o dicloroceteno foi gerado *in situ* na presença de **11** pela redução do cloreto de tricloroacetila por uma liga de zinco e cobre (Esquema 3). Uma vez que o mecanismo concertado clássico de adição [2+2] não é capaz de explicar a regioseletividade observada durante formação da α,α -dicloro-ciclo-butanona **12** e os dados cinéticos, o mecanismo proposto por Baldwin para reações entre cetenos e olefinas passou a ser aceito.^{83,84} Como observado no Esquema 4, esta reação envolve dois processos sincronizados, fazendo com que o processo total seja simultâneo. No primeiro processo, indicado como **a**, o par de elétrons do alceno ataca o carbono da carbonila do ceteno e o par de elétrons da ligação dupla $\text{C}=\text{O}$ é deslocado para o oxigênio. No segundo processo, indicado como **b**, o par de elétrons dos carbonos olefínicos do ceteno ataca o carbono que ficou deficiente em elétrons do alceno ao passo que um par de elétrons desemparelhado do oxigênio regenera a ligação dupla $\text{C}=\text{O}$. A

geração de uma carga parcial positiva em um dos carbonos da olefina no estado de transição concorda com a existência de uma relação linear de Hammett e com a dependência da velocidade da reação com a polaridade do solvente.⁸⁴ Assim, como a carga parcial positiva gerada no estado de transição é melhor estabilizada no carbono terciário, a reação ocorre de maneira regiosseletiva. Já a estereosseletividade pode ser explicada pela adição do dicloroceteno ao lado menos estericamente impedido da ligação dupla, ou seja, o lado oposto ao grupo metila ligado ao carbono alílico. Mais detalhes sobre a reação de ciclo-adição [2+2] de dicloroceteno e sua aplicação na síntese de produtos naturais podem ser encontrados no artigo de revisão publicado por Lima e Coelho.⁸⁴

Esquema 4

A α,α -dicloro-ciclo-butanona **12** foi eficientemente convertida ao diácido **13** em um processo “one-pot” detalhado no Esquema 5. Inicialmente, o enolato **18** foi formado pelo tratamento de **12** com *n*-butil-lítio sob temperatura reduzida e sem racemização do centro α -carbonílico da junção dos anéis. Em seguida, **18** foi acetilado com a adição de anidrido acético. Finalmente, a clivagem oxidativa da ligação dupla do acetato enólico **19** forneceu de forma estereosseletiva o diácido vicinal **13**.⁸⁴

Esquema 5⁸⁴

O diodeto **14** foi obtido pela redução de **13** com hidreto de lítio e alumínio seguida pela exposição prolongada do diol a um excesso de iodotrimetilsilano. A ciclo-alquilação do derivado de acrilato **15** com o *bis*-eletrófilo **14**, mediada por *bis*(trimetilsilil)amideto de lítio (LiHMDS), levou a uma mistura epimérica dos hidrindanos **16** e **17** na proporção de 3:1. Esta mistura foi tratada com ácido fluorídrico para fornecer a (+)-baquenolida A, (+)-**1**, juntamente com seu epímero em C-7, após desproteção do grupo sililado e lactonização (Esquema 3).

O Esquema 6 mostra uma proposta para o mecanismo da etapa de ciclo-alquilação onde são necessários dois equivalentes de LiHMDS para realizar a transformação. A diastereosseletividade observada nesta etapa, embora baixa, pode ser explicada uma vez que o dienolato formado após desprotonação de **15** assume uma forma em U e interage com **14** de maneira a evitar a proximidade do grupo volumoso sililado com os grupos metila, minimizando as interações estéricas.⁵⁴

Esquema 6

Utilizando esta metodologia a molécula alvo foi obtida em 11 etapas e com rendimento global de 9%. Apesar de (+)-**1** ser o produto principal e facilmente separado de seu epímero por recristalização, a baixa estereosseletividade durante a formação do centro quaternário em C-7 é um ponto desfavorável desta abordagem sintética.

1.2.2. Síntese de Kato e colaboradores^{63,64}

A segunda síntese assimétrica para a (+)-baquenolida A, (+)-**1**, foi realizada por Kato e colaboradores, empregando como etapa chave uma reação de resolução cinética paralela.^{63,64}

O substrato racêmico **20** foi preparado em quatro etapas a partir da 2-metil-ciclo-hexano-1,3-diona **21**.⁸⁵ Como mostrado no Esquema 7, uma reação de alquilação de **21** forneceu o derivado diceto propargílico **22** que foi mono-acetalizado para dar origem à **23**. A redução da cetona **23** com boro-hidreto de sódio levou aos isômeros **24** e **25**, que foram separados por cromatografia em coluna. A 3-hidroxi-cetona cíclica **20** foi obtida após hidrólise do grupo acetal presente em **25**.

Esquema 7⁸⁵

A etapa de resolução cinética paralela consiste em uma reação de ciclização/alcóxi-carbonilação do substrato **20** em presença de trifluoroacetato de paládio, **26** como ligante, *p*-benzoquinona e atmosfera de monóxido de carbono. Esta reação forneceu uma mistura do álcool **27** e da cetona **28**. A mistura foi tratada com periodinana de Dess-Martin (DMP) levando ao produto **29** com elevado e.e., juntamente com **28** (Esquema 8).⁶³

Esquema 8⁶³

Os Esquemas 9 e 10 ilustram um possível mecanismo para a resolução cinética, onde cada um dos enantiômeros de **20** reage de maneira distinta.⁶³

Na reação do enantiômero *2R,3R*-**20**, a natureza do álcool presente na mistura reacional afeta fortemente a enantiosseletividade da formação do produto, sugerindo que o álcool seja incorporado ao substrato como um hemiacetal antes da ciclização. Dois tipos de hemiacetal podem ser formados sendo que o grupo hidroxila pode ficar em *trans* (**30**) ou em *cis* (**31**) ao grupo propargílico. Quando se encontra na posição *cis* este grupo hidroxila é significativamente mais reativo frente ao ataque à ligação tripla ativada pela coordenação com Pd(II), levando ao intermediário vinil-paládio **32**. À medida que **31** é consumido pela reação de ciclização o equilíbrio entre **30**, **20** e **31** é deslocado no sentido do consumo de **30**. Na sequência, **27** é formado a partir de **32** após a inserção de CO e subsequente reação com outra molécula de álcool (Esquema 9).⁶³ Por motivo de simplificação do Esquema 9 os hemiacetais **30** e **31** foram representados já coordenados com Pd(II).

Esquema 9⁶³

No caso do enantiômero **2S,3S-20**, o grupo hidroxila secundário ataca o alquino coordenado com Pd(II) para formar o intermediário vinil-paládio **33**. Este, por sua vez, origina a cetona **28** após uma reação de alcóxi-carbonilação (Esquema 10).⁶³

Esquema 10⁶³

O mecanismo exato da diferenciação enantiomérica ainda é uma questão que está em aberto. Quatro possíveis estados de transição (T_1 - T_4) mostrados na Figura 3 foram baseados na estereoquímica absoluta descrita acima. Logo, acredita-se que a reação pode ocorrer via T_3 e T_4 para evitar a repulsão estérica e/ou eletrônica entre o anel fenila e o grupo hidroxila em T_1 ou o grupo carbonila em T_2 . O estado de transição T_1 também é desfavorecido pelo efeito de repulsão entre o grupo alcóxi volumoso e outro anel fenila.

Figura 3. Possíveis estados de transição para a discriminação enantiomérica.⁶³

As etapas que levaram à síntese da (+)-baquenolida, (+)-**1**, a partir do intermediário **29** foram sumarizadas no Esquema 11. Primeiramente, **29** foi submetido a uma reação de Wittig seguida de uma hidrólise ácida para formar o correspondente β -ceto éster, que sofreu uma condensação de Knoevenagel dando origem ao hidrindeno **34**. Uma reação de transesterificação transformou o éster isopentílico **34** no éster metílico **35**. O *cis*-hidrindano **36** foi diastereosseletivamente obtido a partir da hidrogenação de **35** sob catalisador de paládio-carvão. A descarboxilação de **36** forneceu o composto **37**,⁶³ que na sua forma racêmica é um intermediário chave da síntese de Evans^{50,51} para a ($\pm$)-baquenolida A.

Poucos meses após o primeiro artigo, os autores publicaram as etapas finais da rota sintética.⁶⁴ Uma condensação Knoevenagel de **37** com o diisopropil malonato forneceu o diéster **38**. O centro quaternário da unidade espirolactônica foi construído através da adição diastereosseletiva do grupo cianeto à face convexa de **38**, menos impedida estericamente, originando **40**. A redução dos grupos ésteres de **40** seguida por lactonização forneceu a hidróxi-metil-lactona **42** como uma mistura epimérica 1:1. O tratamento de **42** com selenocianato de *o*-nitrofenila e tri-*n*-butilfosfina levou ao seleneto que forneceu (+)-**1** após oxidação com peróxido de hidrogênio (Esquema 11). O uso de dietil malonato em lugar do diisopropil malonato resultou em um decréscimo no rendimento do ciano diéster **41** devido a uma descarboxilação parcial.

Esquema 11⁶⁴

A segunda síntese assimétrica para (+)-1 utilizando a abordagem proposta pelo grupo de Kato foi completada em 13 etapas e com rendimento global de 1,1%. São pontos positivos desta rota as elevadas diastereo- e enantiosseletividade alcançadas durante a formação da molécula alvo. Como ponto negativo podemos apontar o baixo rendimento da etapa chave mostrada no Esquema 8.

2. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo principal realizar uma nova síntese assimétrica para a (+)-baquenolida A, (+)-**1**, empregando como etapa chave uma reação de contração de anel a partir da octalona opticamente ativa (+)-**43** (Esquema 12), cuja preparação foi bem descrita por dois grupos de pesquisa independentes.⁸⁶⁻⁹⁰

Esquema 12

Também faz parte do escopo deste trabalho a utilização dos conhecimentos adquiridos pelo nosso grupo de pesquisa em relação a reações de contração de anel empregando compostos de tálio(III)^{91,92} e de iodo(III)⁹³ na busca de reagentes e condições reacionais que pudessem levar ao produto **44** de maneira eficiente a partir do rearranjo oxidativo do substrato (+)-**43**.

3. Resultados e Discussão

Para auxiliar na discussão dos resultados este item foi dividido em quatro partes. Em um primeiro momento, apresentaremos a proposta sintética empregada. Em seguida, serão discutidos os resultados que levaram à síntese da octalona (+)-**43** de maneira enantio- e diastereosseletiva. Uma parte deste trabalho será dedicada ao estudo da reatividade do intermediário (+)-**43** frente ao tratamento com trinitrato de tálio tri-hidratado (TTN.3H₂O) e reagentes de iodo hipervalente sob diversas condições reacionais. Finalmente, discutiremos as demais etapas da síntese que culminaram na preparação de (+)-**1**.

3.1. Estratégia para a síntese da (+)-baquenolida A

Baseada na vasta experiência que nosso grupo de pesquisa adquiriu ao longo dos anos em relação a reações de contração de anel promovidas por sais de tálio(III)^{91,92,94,95} e nos estudos recentes relacionados à substituição destes reagentes por compostos de iodo hipervalente,^{93,96} a proposta desenvolvida neste trabalho de doutoramento para a síntese da (+)-baquenolida A, (+)-**1**, tem como ponto de partida uma reação de contração de anel da octalona opticamente ativa (+)-**36**.⁸⁶⁻⁹⁰

O Esquema 13 apresenta a retrosíntese vislumbrada para (+)-**1**. Esta molécula alvo poderia ser alcançada a partir do intermediário **45** através de algumas seqüências alternativas para formação do anel β -metilênico- γ -butirolactônico. A primeira seria a oxidação alílica de **45** gerando um álcool que sofreria lactonização *in situ*. Esta transformação empregaria cloreto de fenilselenila e peróxido de hidrogênio⁵² ou dióxido de selênio e boro-hidreto de sódio.^{11,58} A segunda seqüência englobaria a bromação alílica de **45** e ciclização mediada por óxido de prata.⁹⁷ Uma reação de Wittig seria empregada para a preparação de **45** a partir de **46** que já conteria o centro quaternário em C-7 com a configuração relativa correta.^{11,52,58,97} Este intermediário **46**, por sua vez, poderia ser preparado por meio de uma adição diastereosseletiva do grupo metóxi-carbonil a um enolato de lítio obtido a partir do enol-éter de silício termodinâmico **47** que viria da

cetona **48**. Neste caso poderia ser empregado o procedimento inicialmente descrito por Mori e Matsushima⁷² e adaptado por Reddy⁵⁸ durante a síntese racêmica da (±)-baquenolida A. Seria também uma alternativa para esta transformação o a utilização das condições reacionais otimizadas por Vieira^{98,99} em seus estudos visando à 4-*nor*-baquenolida A, mas que também tiveram como ponto de partida o trabalho de Mori e Matsushima.⁷² O sistema *cis*-hidrindânico da cetona **48** seria alcançado por uma reação de hidrogenação catalítica sobre paládio-carvão, que ocorreria de maneira diastereosseletiva devido a estrutura tridimensional de **49**. O intermediário **49** seria obtido pela hidrólise de **44** seguida pelo tratamento do ácido carboxílico correspondente com hidreto de lítio e metil-lítio. O produto de contração de anel **44**, contendo um anel de seis membros ligado a outro de cinco, seria originado pelo rearranjo oxidativo da octalona opticamente ativa (+)-**43**.

Esquema 13

A escolha de (+)-**43** como material de partida foi sustentada, em princípio, por suas características estruturais tais como a presença das duas metilas vicinais em relação *cis* e pela existência de métodos bem estabelecidos para a sua preparação de maneira enantiosseletiva.^{86,87}

O trabalho desenvolvido por Mincione e colaboradores¹⁰⁰ também contribuiu para a escolha do material de partida (+)-**43**, uma vez que demonstrou que produtos de contração de anel análogos ao éster **44** podem ser preparados a partir do rearranjo oxidativo de algumas

octalonas submetidas à reação com TTN (Esquema 14). Entretanto, não existia nenhum precedente na literatura sobre reações de rearranjo de octalonas promovidas por reagentes de iodo hipervalente.

A respeito da reatividade de enonas, devemos destacar que enquanto os produtos de contração de anel **53**, **54** e **55** foram obtidos, ainda que com rendimentos moderados, quando TTN foi utilizado nas reações com as octalonas **50**, **51** e **52** (Esquema 14), o tratamento dos substratos **50**, **56** e **57** com triacetato de tálio mono-hidratado (TTA.H₂O) em ácido acético levou exclusivamente aos produtos de desidrogenação **58**, **59** e **60** (Esquema 15).¹⁰¹

Em complementação ao trabalho de Mincione um estudo metodológico utilizando a octalona ($\pm$)-**43** na sua forma racêmica já havia sido iniciado em nosso grupo de pesquisa durante o doutorado do Dr. Tiago de Oliveira Vieira.⁹⁸ Nesta ocasião, o substrato foi preparado em oito etapas a partir da 2,3-dimetil-ciclo-hexanona **61** (Esquema 16). Inicialmente foi feito o bloqueio de umas das posições α -carbonílicas através de uma reação de formilação, originando **62**. Em seguida, este foi transformado na respectiva enamina **63**. A alquilação da remanescente posição α com 3-bromoacetato de metila, hidrólise do grupo enamina com ácido clorídrico e do grupo éster com hidróxido de sódio forneceram **64** após adição de ácido. Uma reação de ciclização do ácido **64** levou a uma mistura das lactonas **65** e **66** que puderam ser separadas por recristalização em hexano. O epímero *cis* **65** foi tratado com metil-lítio para formar a dicetona **67** que foi submetida a uma condensação aldólica intramolecular dando origem à octalona racêmica ($\pm$)-**43**.⁹⁸

Esquema 16⁹⁸

Ao utilizar para o substrato ($\pm$)-**43** uma condição experimental adaptada da metodologia desenvolvida por Mincione,¹⁰² o produto desejado foi obtido por Vieira⁹⁸ com rendimento de apenas 36%. O emprego de trimetilortoformiato (TMOF) na ausência de metanol levou a um rendimento de 38% (Esquema 17). Finalmente, com a utilização de diclorometano ou ácido

perclórico como solventes, foi possível observar, respectivamente, a recuperação do material de partida e a formação de uma mistura complexa de produtos.⁹⁸

Esquema 17⁹⁸

Devido aos modestos rendimentos obtidos para a reação de contração de anel empregando a octalona (±)-**43**, Vieira direcionou seus esforços para as reações de rearranjo oxidativo de octalinas tais como **68** e **69**, cujos produtos de contração **70** e **71** foram empregados nos estudos visando à síntese racêmica da 4-*nor*-baquenolia A, que recebe este nome por não conter um grupo metila em C-4 (Esquema 18).^{98,99}

Esquema 18^{98,99}

Apesar de Vieira não ter prosseguido com o estudo da reatividade da octalona (±)-**43** e também não ter concluído a síntese racêmica da 4-*nor*-baquenolida, seu trabalho levou a alguns esqueletos indânicos devidamente funcionalizados, que podem ser considerados precursores "adiantados" desta molécula.^{98,99} Mais detalhes sobre as reações de contração de anel de

octalinas e sobre a rota sintética resumida no Esquema 18 são discutidos na segunda parte desta Tese.

Considerando os trabalhos de Mincione¹⁰² (Esquema 14) e Vieira⁹⁸ (Esquema 17), o desenvolvimento da rota sintética em questão necessitaria de uma reinvestigação das condições reacionais da etapa chave, além de tentar substituir TTN por oxidantes menos tóxicos tais como reagentes de iodo(III).

3.2. Preparação da octalona opticamente ativa (+)-43

Até o momento foram publicadas duas rotas sintéticas para a preparação do substrato (+)-43.^{86,88} A primeira, publicada em 1994 por Paquete e colaboradores,⁸⁶ forneceu a octalona em seis etapas partindo da cetona de Wieland-Miescher (+)-72 (Esquema 19). Neste trabalho, inicialmente o grupo enona de (+)-72 foi protegido de maneira quimiosseletiva. Os aldeídos **74** e **75** foram obtidos como uma mistura *cis:trans* 7:1 a partir do tioacetal **73**, por meio de uma reação de Wittig seguida por hidrólise ácida. A mistura epimérica dos alcoóis **76** e **77** foi preparada por redução com boro-hidreto de sódio e separada utilizando CLAE. Uma reação de mesilação do álcool *cis* **76** e tratamento do mesilato **78** com super-hidreto (LiBHEt₃) levou ao intermediário **79**. Finalmente, a desproteção de **79** com TTN forneceu a octalona (+)-43.

Esquema 19⁸⁶

A segunda rota sintética, publicada em 1998, envolveu sete etapas para a preparação de (+)-**43** partindo da *S*-carvona (Esquema 20).⁸⁸⁻⁹⁰ Na primeira etapa, a *S*-carvona sofreu adição conjugada de um grupo metila de maneira diastereosseletiva. O enol-éter de silício **80** foi transformado na dicetona **81** que foi ciclizada dando origem à enona **82**. O grupo isopropenila foi removido, através de um rearranjo de Criegee, resultando na δ -acetóxi-enona **83** que foi tratada com metóxido de sódio para formar a dienona **84**. Uma redução conjugada de **84** com L-selectride® seguida pelo tratamento com metóxido de sódio forneceu a octalona (+)-**43** opticamente ativa.

Esquema 20⁸⁸⁻⁹⁰

Como a abordagem partindo da *S*-carvona ocorre com menor economia de átomos devido à perda de três carbonos durante o rearranjo de Criegee⁸⁸⁻⁹⁰ (Esquema 20), foi escolhida a rota sintética que emprega a cetona de Wieland-Miescher (+)-**72** como material de partida (Esquema 19).⁸⁶

Apesar de ser disponível comercialmente como racemato ou enantiômeros puros*, a cetona **72** é um composto bastante caro. Felizmente, existem métodos bem estabelecidos para a

* Valores encontrados em reais no catálogo eletrônico da empresa Sigma-Aldrich (19/11/2010): 10 g de (±)-**72** = R\$ 1248,00; 100 mg de *S*-(+)-**72** = R\$ 454,00 e 500 mg de *R*-(-)-**72** = R\$ 2190,00.

sua preparação, tais como, o procedimento desenvolvido por Buchschacher e colaboradores¹⁰³ para a obtenção do enantiômero *S*-(+)-**72** empregando *S*-prolina como organocatalisador.

A 2-metil-ciclo-hexano-1,3-diona **21**, usada na preparação de (+)-**72**, apesar de também ser um reagente comercial, foi preparada a partir da ciclo-hexano-1,3-diona **85** por um método clássico de reação de *C*-alquilação (Esquema 21).^{98,104}

Esquema 21

Uma reação de adição de Michael entre **21** e metil-vinil-cetona, usando-se água como solvente e em presença de ácido acético, forneceu a triona **86**. Este produto foi submetido, sem purificação prévia, a uma reação de condensação aldólica intramolecular enantiosseletiva catalisada por *S*-prolina (Esquema 22).¹⁰³ Após cinco dias de reação a cetona (+)-**72** foi obtida em 73% e.e. empregando-se DMSO como solvente e 5 mol % de catalisador. O rendimento para as duas etapas reacionais foi de 70% e o e.e. foi aumentado por meio de recristalização em éter dietílico.¹⁰³

Esquema 22

Inicialmente foram necessárias seis recristalizações sucessivas para que fosse obtida uma pequena fração de cristais com elevado e.e. (> 99,9%). Estes cristais foram utilizados para induzir a cristalização preferencial do enantiômero majoritário ao serem adicionados à “água mãe” durante repetições do protocolo para a preparação de maiores quantidades de (+)-**72**. Assim, para a obtenção da cetona (+)-**72** com e.e. adequado para dar continuidade à síntese e com rendimento de 45%, calculado a partir de **21**, foram necessárias uma ou duas recristalizações (Esquema 22).

Os excessos enantioméricos para (+)-**72** foram determinados através de cromatografia gasosa empregando coluna quiral empacotada com β -ciclo-dextrina. Em um primeiro momento, utilizou-se uma amostra racêmica, preparada previamente no laboratório, para o ajuste das condições experimentais que proporcionassem uma separação adequada dos dois enantiômeros (Figura 4a). Em seguida, foram analisadas as amostras obtidas diretamente após a reação (Figura 4b) e após recristalização (Figura 4c).

Figura 4. Cromatogramas da cetona de Wieland-Miescher **72**. Coluna empacotada com β -ciclo-dextrina, temperatura da coluna de 150 °C (120 min) e t_R = tempo de retenção em min. Outras informações estão descritas na Parte Experimental.

No espectro de RMN de ^1H , observou-se um dubleto em δ 5,82 (d; J = 1,8 Hz; 1H) atribuído ao hidrogênio olefínico de (+)-**72**. No espectro de RMN de ^{13}C , os principais indícios que

confirmam a formação da cetona de Wieland-Miescher são os sinais em δ 125,7 e δ 165,7 referentes aos carbonos olefínicos e os sinais em δ 198,2 e δ 210,9 atribuídos, respectivamente, aos carbonos carbonílicos dos grupos enona e cetona.

A transformação que engloba uma reação de adição de Michael seguida de uma condensação aldólica intramolecular é conhecida pelo nome de anelação de Robinson e pode ser realizada nas versões racêmica e assimétrica. Já a reação aldólica intramolecular assimétrica que utiliza aminoácidos como catalisadores foi inicialmente publicada em 1971 e recebeu o nome de reação de Hajos-Parrish em homenagem aos seus criadores.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ O modelo estereoquímico inicialmente proposto por Hajos e Parrish¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ para o intermediário chave deste tipo de reação, está representado na Figura 5a. A Figura 5b mostra o modelo proposto por Agami e colaboradores,¹⁰⁸ que envolve duas moléculas de *S*-prolina e foi amplamente aceito no meio científico por vários anos. Posteriormente, os estudos teóricos, cinéticos, estereoquímicos e de diluição realizados por Houk e colaboradores¹⁰⁹ em relação às reações aldólicas intra- e intermoleculares catalisadas por *S*-prolina sustentaram o modelo mostrado na Figura 5c.

Figura 5. Intermediários para a reação aldólica intramolecular catalisada por *S*-prolina propostos com base nos modelos de: (a) Hajos e Parrish¹⁰⁵⁻¹⁰⁷; (b) Agami e colaboradores¹⁰⁸ e (c) Houk e colaboradores¹⁰⁹.

Apesar das opiniões divergentes a respeito do mecanismo da reação de Hajos-Parrish o modelo ilustrado na Figura 5c é o mais aceito atualmente. Desta forma, baseado neste modelo, o mecanismo proposto para a formação da cetona (+)-**43** de maneira enantiosseletiva foi representado no Esquema 23. Primeiramente, a *S*-prolina reagiria com a triona **86** levando ao intermediário imínio **87** que daria origem a **88**. A enamina **88** determinaria a enantiosseletividade da reação ao assumir a conformação preferencial anteriormente mostrada na Figura 5c. Esta conformação seria favorecida pela formação de ligação de hidrogênio entre os grupos ácido

carboxílico e cetona. Em seguida, ocorreria uma ciclização intramolecular dando origem ao imínio **89** que sofreria hidrólise para recuperação do catalisador *S*-prolina e liberação do intermediário *S,S*-**91**. A subsequente eliminação de água forneceria a cetona de Wieland-Miescher (+)-**72** com configuração *S*.

Esquema 23

Ao assumir a conformação menos favorecida mostrada no Esquema 24, onde não seria possível a formação de ligação de hidrogênio como mostrado na Figura 5c, a enamina **88** levaria ao intermediário *R,R*-**91** que forneceria a cetona de Wieland-Miescher com configuração *R*, após eliminação de água.

Esquema 24

Devido à ampla aplicabilidade dos produtos obtidos durante as reações aldólicas enantiosseletivas, a busca de catalisadores mais eficientes tem sido objeto de estudo de um grande número de grupos de pesquisa.¹¹⁰⁻¹¹² Apesar do método descrito no Esquema 22 ser demorado e demandar bastante trabalho no laboratório, este mostrou-se eficiente uma vez que possibilitou a preparação do produto desejado em elevado e.e. e em quantidade suficiente para prosseguir o trabalho. Além disso, a disponibilidade comercial da S-prolina, o seu relativo baixo custo e simplicidade estrutural são aspectos vantajosos em relação aos demais catalisadores capazes de realizar a mesma transformação. Dentre os quais podemos citar o anticorpo “Ab38C2”¹¹⁰, as birmorfolinas¹¹¹ e o β-aminoácido cispentacina¹¹² (Figura 6), responsáveis por excessos enantioméricos de 95% (no caso dos dois primeiros) e 86% (para o último).

Figura 6. (a) birmorfolinas; (b) β-aminoácido cispentacina.

A etapa seguinte da rota sintética foi a proteção quimiosseletiva do grupo carbonílico α,β-insaturado presente em (+)-**72**. Sob as mesmas condições reacionais anteriormente descritas,^{86,115} observamos a formação do tioacetel **73** contaminado com o ditioacetel **92** (Tabela 4, entrada 1). A proporção de 6:1 entre os dois produtos foi determinada por CG-EM e por RMN de ¹H. Com base neste resultado, o procedimento original foi modificado com o intuito de aumentar a regiosseletividade da reação de proteção. Desta forma, a quantidade de etano-1,2-ditiol foi reduzida para 1 equivalente e foi feita uma adição lenta de uma mistura deste reagente, ácido *para*-toluenosulfônico (*p*-TsOH) e AcOH sobre uma solução do substrato em AcOH, com o auxílio de um funil de adição. Assim, observou-se a formação de uma mistura de **73** e **92** na proporção de 14:1 quando a adição foi feita durante 3 h e a reação foi mantida sob agitação por mais 2 h (entrada 2). Ao aumentar o tempo de adição da solução contendo etano-1,2-ditiol para 16 h foi possível obter uma proporção de 25:1 entre os produtos (entrada 3).

Tabela 4: Resultados obtidos durante a proteção do grupo carbonílico α,β -insaturado presente em (+)-**72**.

Entrada	Quantidade de $(\text{HSCH}_2)_2$	Tempo gasto para adição de $(\text{HSCH}_2)_2$	Tempo Total	Produtos (Proporção) ^a
1	1,1 eq.	----	5 h	73:92 (6:1)
2	1,0 eq.	3 h	5 h	73:92 (14:1)
3	1,0 eq.	16 h	18 h	73:92 (25:1)

^aO rendimento desta etapa não foi determinado.

Como o subproduto diprotetido **92** é inerte perante as condições reacionais da etapa sintética seguinte, optamos por utilizar este material sem purificação prévia e calcular o rendimento global das duas etapas. Logo, apenas uma pequena fração foi purificada por coluna cromatográfica, permitindo que os dados de RMN e rotação específica fossem obtidos a partir de uma amostra pura do tioacetal **73** para comparação com a literatura.^{86,115}

No espectro de RMN de ^1H , observou-se o aparecimento dos sinais em δ 3,32-3,40 (m; 3H) e δ 3,19-3,29 (m; 1H) atribuídos aos hidrogênios do grupo tioacetal de **73**. A ausência do sinal em δ 198,2, referente à carbonila α,β -insaturada de **72**, e o surgimento dos sinais em δ 64,9, δ 40,1 e δ 39,7, atribuídos respectivamente ao carbono quaternário e aos carbonos metilênicos ligados aos átomos de enxofre, são dados que confirmam a formação do produto através do espectro de RMN de ^{13}C .

A reação de **73**, contendo 4% do dithioacetal **92**, com (metóxi-metil)trifenilfosforana e hidrólise ácida *in situ* forneceram uma mistura dos aldeídos *cis* **74** e *trans* **75** na proporção de 12,5:1 (Esquema 25). O rendimento global de 85% foi calculado partindo-se da cetona (+)-**72**.

Esquema 25

O procedimento empregado nesta reação foi idêntico ao descrito por Paquete,⁸⁶ no qual a ilida de fósforo foi utilizada imediatamente após a sua preparação através do tratamento de cloreto de (metóxi-metil)trifenilfosfônio com *bis*(trimetilsilil)amideto de potássio (KHMDs) em THF a - 40 °C. Mesmo sob as mesmas condições reacionais, a relação entre os diastereoisômeros foi um pouco diferente da proporção de 7:1 encontrada no trabalho original.⁸⁶ Vale a pena destacar que Danishefsky e colaboradores observaram uma proporção epimérica de 13:1 ao empregar este mesmo protocolo para um substrato sensivelmente diferente, ao realizar a síntese da Peribisina E.⁷⁹

A análise do espectro de RMN de ^1H permitiu a determinação da proporção diastereoisomérica. Nele foi possível observar dois dubletos referentes aos hidrogênios dos grupos aldeído em δ 9,86 ($J = 4,8$ Hz) e δ 9,81 ($J = 1,8$ Hz), sendo que o primeiro foi atribuído ao epímero *trans* **75** e o segundo ao epímero *cis* **74**. Foram observados também os singletos referentes ao hidrogênio olefínico e ao grupo metila de cada um dos isômeros, enquanto que os sinais aparecem sobrepostos (Figura 7).

Figura 7. Atribuições dos sinais do espectro de RMN de ^1H .

Os sinais do aldeído *cis* **74** juntamente com os sinais pouco intensos do seu epímero foram identificados no espectro de RMN de ^{13}C . No qual, foi observado o deslocamento do sinal

referente a um grupo carbonílico de δ 212,9 (substrato **73**) para δ 207,9 (**75**) ou para δ 204,5 (**74**). Também apresenta destaque neste espectro o surgimento dos sinais em δ 60,6 (**74**) e δ 57,2 (**75**) que são atribuídos a carbonos terciários α -carbonílicos.

A redução da mistura de aldeídos com dois equivalentes de boro-hidreto de sódio⁸⁶ forneceu uma mistura dos alcoóis **76** e **77** na mesma proporção do material de partida e com rendimento de 95% (Esquema 26). A proporção do diastereoisômero majoritário *cis* **76** foi significativamente enriquecida (49:1) através de coluna cromatográfica, tornando desnecessária a separação dos diastereoisômeros por CLAE conforme descrito na literatura.⁸⁶ Considerando a elevada quantidade do álcool **76** necessária para dar continuidade à rota sintética, o emprego de cromatografia em coluna apresenta vantagens operacionais e financeiras quando comparada à separação por CLAE preparativo.

A proporção epimérica *cis:trans* de 49:1 para a mistura dos alcoóis foi determinada por CG-EM e através da análise do espectro de RMN de ^1H , no qual foi possível observar um pequeno singleto em δ 5,60 referente ao hidrogênio olefínico do isômero minoritário. A partir deste ponto, considerando a elevada proporção do epímero *cis* **76**, a presença do *trans* **77** será desconsiderada durante a discussão dos resultados.

Esquema 26

Nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do álcool **76** a redução do grupo aldeído foi confirmada pelo desaparecimento dos sinais referentes ao hidrogênio e à carbonila deste grupo. Outro aspecto importante presente no RMN de ^1H foi que um dos hidrogênios carbinólicos apresentou um duplo dubleto em δ 3,82 (dd; J = 10,6 e 3,1 Hz; 1H) e o outro ficou sobreposto pelo multiplete em δ 3,32-3,42 (m; 4H), que foi atribuído também a três dos hidrogênios metilênicos do grupo tioacetal.

Uma reação de mesilação⁸⁶ de **76** forneceu o correspondente mesilato **78** com pureza suficiente para a adequada identificação estrutural e para ser utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia (Esquema 27).

Esquema 27

Comparando o espectro de RMN de ^1H do produto **78** com o espectro do material de partida **76**, foi possível observar o surgimento de um sinal em δ 3,01 (s; 3H) atribuído aos hidrogênios do grupo mesilato e o efeito de desblindagem sofrido pelos hidrogênios do grupo metileno vizinho ao oxigênio. Este efeito foi evidenciado pelo deslocamento dos sinais de δ 3,82 (dd; J = 10,6 e 3,1 Hz; 1H) e δ 3,32-3,42 (m; 1H), no espectro de **76**, para δ 4,34 (dd; J = 9,6 e 3,9 Hz; 1H) e δ 4,00 (dd; J = 9,6 e 8,7 Hz; 1H), no espectro de **78**. O deslocamento do sinal de δ 63,6 (**76**) para δ 70,6 (**78**) caracterizou o efeito de desblindagem sofrido pelo carbono metilênico vizinho ao oxigênio, observado nos espectros de RMN de ^{13}C .

Com o objetivo de preparar o produto **79** de maneira eficiente, a redução do mesilato **78** com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) foi estudada empregando diferentes condições reacionais. Na primeira tentativa empregou-se 2 equivalentes de LiAlH_4 em THF, a adição do agente redutor foi feita a 0 °C e a mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 20 h. Após este período, foi possível recuperar apenas o material de partida (Tabela 5, entrada 1). Na

segunda tentativa foi utilizada a mesma quantidade de LiAlH_4 e manteve-se a mistura reacional sob refluxo por 2 h. Neste caso, observou-se hidrólise parcial de **78** ao álcool **76** (entrada 2). Na terceira tentativa foram empregados quatro equivalentes do agente redutor, Et_2O como solvente e a mistura reacional foi mantida sob refluxo por 2 h. Assim, o produto esperado **79** foi obtido com rendimento global de 79%, calculado para as etapas de mesilação e redução (entrada 3). A diminuição da quantidade de LiAlH_4 para 2 equivalentes levou a um aumento do rendimento global para 89% (entrada 4). Este efeito pode ser facilmente explicado pela elevada capacidade de adsorção do hidróxido de alumínio formado durante a elaboração da reação.

Tabela 5: Resultados obtidos durante a redução do mesilato **78**.

Entrada	Condições	Produto (Rendimento) ^a
1	LiAlH_4 (2 eq.), THF, 0 °C à t.a., 20 h	Recuperação de 78
2	LiAlH_4 (2 eq.), THF, refluxo, 2 h	78 + 76
3	LiAlH_4 (4 eq.), Et_2O , refluxo, 2 h	79 (79%)
4	LiAlH_4 (2 eq.), Et_2O , refluxo, 2 h	79 (89%)

^aRendimento global das etapas de mesilação e redução.

No espectro de RMN de ^1H , podem ser destacados fortes indícios da formação do produto desejado, tais como, a ausência dos sinais em δ 4,34 (dd; J = 9,6 e 3,9 Hz; 1H), δ 4,00 (dd; J = 9,6 e 8,7 Hz; 1H) e δ 3,01 (s; 3H) referentes ao material de partida **78** e a presença de um dubleto em δ 0,83 (d; J = 6,3 Hz; 3H) atribuído aos hidrogênios da metila formada em **79**. A principal característica observada no espectro de RMN de ^{13}C foi o desaparecimento do sinal em δ 70,6 referente ao carbono vizinho ao grupo mesilato do material de partida.

A desproteção do grupo tioacetal de **79** promovida por TTN⁸⁶ forneceu a octalona (+)-**43** com rendimento de 87% (Tabela 6, entrada 1). Devido à elevada toxicidade do tálio¹¹⁶⁻¹²² e existência de protocolos para a clivagem de tioacetais utilizando-se

bis(trifluoroacetóxi)iodobenzeno (PIFA),^{79,123} resolvemos testar a substituição de TTN por PIFA.

Em um primeiro momento, foi empregado um procedimento similar ao que foi descrito por Danishefsky e colaboradores⁷⁹ durante a desproteção de **93** para a obtenção de **94** (Esquema 28). Assim, ao submeter o tioacetal **79** às condições mostradas no Esquema 28, a octalona (+)-**43** foi isolada com rendimento de apenas 67% (entrada 2). Uma modificação deste procedimento, com a redução da quantidade de PIFA para 1,1 equivalentes e utilização de uma mistura equivolúmica de metanol e CH₂Cl₂ na presença de H₂O em pequena quantidade, levou a um aumento significativo do rendimento para 81% (entrada 3).

Tabela 6: Resultados obtidos durante a desproteção do grupo tioacetal.

Entrada	Condições	Rendimento
1	TTN.3H ₂ O (1,2 eq.), MeOH/THF (2:1), H ₂ O gotas, t.a., 10 min	87%
2	PIFA (1,5 eq.), MeOH/CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (8:4:1), t.a., 15 min	67%
3	PIFA (1,1 eq.), MeOH/CH ₂ Cl ₂ (1:1), H ₂ O gotas, t.a., 15 min	81%

Esquema 28⁷⁹

Apesar da reação de desproteção promovida por PIFA proporcionar rendimentos inferiores quando comparada à reação promovida por TTN, a diferença de toxicidade entre os dois reagentes foi o fator que determinou a escolha do protocolo que emprega o reagente de iodo(III).

Baseando-se na proposta desenvolvida por Nicolaou e colaboradores¹²⁴ para a clivagem de tioacetais mediada por ácido *o*-iodóxi benzóico (IBX), o Esquema 29 apresenta um possível mecanismo para a reação de desproteção de **79** utilizando PIFA. Inicialmente, a reação de **79** com PIFA levaria a **95**. O intermediário **96** seria obtido pelo ataque de uma molécula de água ao íon sulfônio **95** e subsequente eliminação de ácido trifluoroacético e iodobenzeno. A perda de uma molécula de 1,2-dietilano, seguida pela desprotonação de **97**, daria origem à octalona (+)-**43**.

Esquema 29

A análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do produto (+)-**43** confirma o sucesso da reação de desproteção. Assim, verificou-se no RMN de ^1H a ausência de sinais entre δ 3,17 e δ 3,40 referentes aos hidrogênios do grupo tioacetal. Já no RMN de ^{13}C foi possível observar: (i) o aparecimento do sinal em δ 199,7 atribuído à carbonila α,β -insaturada de **43**; (ii) o efeito de desblindagem sofrido pelo carbono olefínico da junção de anel, evidenciado pelo deslocamento do sinal de δ 146,5 (no espectro de **79**) para δ 171,4; e (iii) o desaparecimento do sinal em δ 66,0 correspondente ao carbono quaternário ligado aos átomos de enxofre do material de partida.

O rendimento global das 9 etapas empregadas para a preparação da octalona opticamente ativa (+)-**43** a partir da ciclo-hexano-1,3-diona **85** foi de 11,3%. É importante destacar que todas as etapas sintéticas discutidas neste tópico foram repetidas inúmeras vezes com o intuito de fornecer (+)-**43** em quantidade suficiente para o estudo da etapa de contração de anel e para conclusão da síntese de (+)-**1**. Neste contexto, duas modificações do procedimento original desenvolvido por Paquete⁸⁶ foram importantes. A primeira foi a separação dos epímeros **76** e **77**

por meio de cromatografia em coluna, evitando a utilização de CLAE que é uma técnica consideravelmente mais cara. A segunda foi a substituição de TTN por PIFA durante a desproteção do grupo tioacetetal, minimizando de forma drástica a produção de resíduos tóxicos.

3.3. Preparação da octalona racêmica ($\pm$)-**43**

A octalona **43** foi preparada também na forma racêmica devido à grande demanda deste substrato para a otimização da etapa de contração e ao significativo número de etapas necessárias para a obtenção de sua forma opticamente ativa (item 3.2).

Assim, a abordagem para a preparação de ($\pm$)-**43** empregou uma reação de anelação de Robinson partindo da 2,3-dimetil-ciclo-hexanona **61**, preparada pela oxidação do 2,3-dimetil-ciclo-hexanol **98** com reagente de Jones (Esquema 30).^{98,125-127}

Esquema 30

O reagente de Jones foi obtido através da dissolução de trióxido de cromo em ácido sulfúrico concentrado e diluição da mistura em água (levando à formação de ácido crômico). Após a adição deste reagente à solução do material de partida em acetona, o álcool **98** e o ácido crômico formaram o éster cromato **99** que deu origem ao correspondente produto carbonilado **61** (Esquema 31).

Esquema 31

A confirmação da estrutura da cetona **61** e a determinação de sua proporção diastereoisomérica foram feitas pela comparação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C com os dados encontrados na literatura.^{128,129}

A 2,3-dimetil-ciclo-hexanona **61** foi submetida à reação com metil-vinil-cetona em tolueno e sob catálise ácida para fornecer a octalona racêmica ($\pm$)-**43** com rendimento de 24%, como uma mistura dos isômeros *cis* e *trans* na proporção de 9:1 (Esquema 32).^{98,125,127} Neste caso, a formação de ($\pm$)-**43** ocorreu via reação de anelação de Robinson, ou seja, uma adição conjugada do enol formado a partir de **61** à metil-vinil-cetona (adição de Michael) seguida por uma condensação aldólica intramolecular.

Esquema 32

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da octalona ($\pm$)-**43** foram comparados com os espectros obtidos anteriormente para o material opticamente ativo, confirmando o sucesso da reação de anelação. A proporção diastereoisomérica de 9:1 foi determinada por CG.

3.4. Etapa chave da síntese: Contração de anel da octalona **43**

Os resultados dos testes de reatividade da octalona (+)-**43** frente a reagentes de iodo(III) foram resumidos na Tabela 7. Os compostos de iodo hipervalente testados foram o hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno (HTIB), o PIFA e o (diacetóxi)iodobenzeno (DIB). Para a estrutura destes reagentes veja a Figura 29 da Parte 4. Nestas reações o produto de contração **44** foi obtido juntamente com seu epímero **98** em uma proporção de aproximadamente 1:1.

O substrato (+)-**43** mostrou-se inerte frente ao tratamento com HTIB em acetonitrila, ao passo que em TMOF foi possível observar a formação de uma mistura complexa de produtos imediatamente após o início da reação (entradas 1-4).

Quando 2 equivalentes de PIFA ou DIB foram utilizados na presença de pequena quantidade de ácido perclórico (solução aquosa 10% v/v) observou-se a formação dos produtos de contração **44/98** com rendimentos de 8% e 24%, respectivamente, determinados via CG (entradas 5 e 6). O aumento da quantidade de DIB não alterou o resultado enquanto a redução deste reagente proporcionou uma elevação do rendimento (entradas 7 e 8). Entretanto, o rendimento isolado para os produtos de contração foi bem inferior ao valor determinado por CG (entrada 8).

O emprego de *p*-TsOH durante as reações realizadas com DIB (em TMOF) levaram aos produtos de contração **44/98** com rendimentos baixos após ajuste das condições reacionais (entradas 9 e 10). Assim, a reação que utilizou 1 equivalente de *p*-TsOH proporcionou um rendimento de 28% (entrada 9) e a condição que empregou uma quantidade maior de *p*-TsOH (1,5 eq.) levou a um rendimento de 25% (entrada 10).

O aumento da quantidade de solvente por mmol de substrato, aliando à utilização de uma mistura de TMOF e metanol na proporção de 7:3, favoreceu a formação dos produtos de contração. Este efeito pôde ser observado quando a reação foi conduzida na presença de 1 equivalente de *p*-TsOH (entrada 11). A substituição do *p*-TsOH por ácido nítrico também contribuiu para o aumento do rendimento da reação de contração de anel (entrada 12). Contudo, quando a reação foi conduzida sem a adição de ácido observou-se apenas a recuperação do material de partida (entrada 13).

Tabela 7: Reações da octalona (+)-**43** com reagentes de iodo(III).

<p>The reaction scheme shows (+)-43 (a bicyclic ketone) reacting with Iodo(III) to produce a 1:1 mixture of products 44 and 98, which are bicyclic enones with a methoxy group.</p>		
Entrada	Condições ^a	Produto (Rendimento) ^b
1	HTIB (1 eq.), MeCN, t.a., 24 h	Material de partida ^c
2	HTIB (1 eq.), TMOF, t.a., 1 min	Mistura complexa
3	HTIB (2 eq.), TMOF, t.a., 1 min	Mistura complexa
4	HTIB (2 eq.), TMOF, 0 °C, 1 min	44/98 (CG: 6%)

Tabela 7: Reações da octalona (+)-**43** com reagentes de iodo(III). (Continuação)

Entrada	Condições ^a	Produto (Rendimento) ^b
5	PIFA (2 eq.), HClO ₄ (10%), TMOF, t.a., 30 min	44/98 (CG: 8%)
6	DIB (2 eq.), HClO ₄ (10%), TMOF, t.a., 20 h	44/98 (CG: 24%)
7	DIB (4 eq.), HClO ₄ (10%), TMOF, t.a., 4 h	44/98 (CG: 23%)
8	DIB (1,2 eq.), HClO ₄ (10%), TMOF, t.a., 20 h	44/98 (CG: 54%) e (10%) ^c
9	DIB (2 eq.), <i>p</i> -TsOH (1 eq.), TMOF, 0 °C a t.a., 2 h	44/98 (28%) ^c
10	DIB (2 eq.), <i>p</i> -TsOH (1,5 eq.), TMOF, 0 °C, 1 min	44/98 (25%) ^c
11	DIB (2 eq.), <i>p</i> -TsOH (1 eq.), TMOF/MeOH (7:3), t.a., 1 h ^d	44/98 (36%) ^c
12	DIB (2 eq.), HNO ₃ (1 eq.), TMOF/MeOH (7:3), t.a., 17,5 h ^d	44/98 (40%) ^c
13	DIB (2 eq.), TMOF/MeOH (7:3), t.a., 4 dias ^d	Material de partida

^aVolume total de solvente: 7 mL/1 mmol; adição do oxidante sobre a solução contendo o substrato. ^bO produto foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros *cis:trans* 1:1. ^crendimento isolado. ^dVolume total de solvente: 20 mL/1 mmol.

A partir dos trabalhos desenvolvidos por Mincione e colaboradores (Esquema 14)¹⁰⁰ e dos resultados prévios obtidos no nosso grupo de pesquisa (Esquema 17)⁹⁸ iniciamos um estudo visando à otimização da reação de contração de anel da octalona opticamente ativa (+)-**43** mediada por TTN.

Sob exatamente as mesmas condições reacionais de Mincione¹⁰⁰ o rendimento do produto de contração (+)-**44** foi de 48% (Tabela 8, entrada 1). Durante a repetição do protocolo desenvolvido por Vieira⁹⁸ os rendimentos para o produto (+)-**44** variaram entre 36-38% (entrada 2). Em um procedimento análogo, mas empregando apenas TMOF como solvente, o produto de contração foi obtido com rendimentos de 36-40% (entrada 3). Utilizando como solvente uma mistura de acetonitrila, metanol e TMOF (1:1:1), (+)-**44** foi obtido com rendimento de 38% (entrada 4). Ao testar a mesma condição reacional empregada para a desproteção de **79**, mostrada na entrada 1 da Tabela 6, foi possível recuperar o material de partida (entrada 5). Nenhuma reação foi observada quando acetonitrila ou uma mistura equimolar de acetonitrila e metanol (1:1) foram utilizadas como solventes (entradas 6 e 7).

Tabela 8: Resultados obtidos para o rearranjo oxidativo da octalona (+)-**43** com TTN.

Entrada	Condições ^a	Produto (Rendimento)
1	TMOF/MeOH (4:3), 0 °C, 30 min	(+)- 44 (48%) ^b
2	TMOF/MeOH (4:3), 0 °C, 15 min	(+)- 44 (36-38%)
3	TMOF, 0 °C, 15 min	(+)- 44 (36-40%)
4	MeCN/MeOH/TMOF (1:1:1), t.a., 10 min	(+)- 44 (38%)
5	MeOH/THF (6:1), H ₂ O cat., t.a., 4 h	Material de partida
6	MeCN, t.a., 3 h	Material de partida
7	MeCN/MeOH (1:1), t.a., 1 h	Material de partida

^aVolume total de solvente: 7 mL/1 mmol; 1,1 eq. de TTN; adição do oxidante sobre a solução contendo o substrato.

^bVolume total de solvente: 12 mL/1 mmol; 1,2 eq. de TTN; adição de uma solução do substrato sobre uma solução contendo o oxidante.

Trabalhos que estão sendo desenvolvidos atualmente em nosso laboratório têm demonstrado a promissora utilização de solventes fluorados em reações de contração de anel de di-hidronaftalenos.¹³⁰⁻¹³² Assim, uma série de testes qualitativos foram elaboradas para indicar as condições experimentais que poderiam levar a melhores rendimentos do produto de contração a partir de (±)-**43**. Nestes testes foram empregados como oxidantes TTN, HTIB e PIFA. Os solventes utilizados foram 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) e misturas de cada um destes alcoóis fluorados com TMOF. Os experimentos foram conduzidos utilizando 0,05 mmol de substrato, 350 µL de solvente, 1,1 equivalentes de oxidante e temperatura ambiente. As condições experimentais testadas foram sumarizadas na Tabela 9.

Tabela 9: Condições reacionais empregadas nos testes qualitativos para a reação de contração de (±)-**43** utilizando misturas de solventes fluorados e TMOF.

(±)-**43** → (±)-**44**

Entrada	Oxidante	Proporção de TFE/TMOF*	Entrada	Oxidante	Proporção de HFIP/TMOF*
1	TTN	1:0	10	TTN	1:0
2	TTN	9:1	11	TTN	9:1
3	TTN	1:1	12	TTN	1:1
4	HTIB	1:0	13	HTIB	1:0
5	HTIB	9:1	14	HTIB	9:1
6	HTIB	1:1	15	HTIB	1:1
7	PIFA	1:0	16	PIFA	1:0
8	PIFA	9:1	19	PIFA	9:1
9	PIFA	1:1	18	PIFA	1:1

*Os resultados foram avaliados qualitativamente por CCD.

Após a análise dos resultados por meio de CCD, observamos que a condição que empregou TTN e uma mistura de TFE e TMOF na proporção de 1:1 (entrada 3) apresentou maior potencial para levar ao produto de contração em um melhor rendimento. Desta forma, a reação foi conduzida novamente sob estas condições e em uma maior escala (Esquema 33). Como o produto de contração (±)-**44** foi isolamento com rendimento de 15%, decidimos abandonar as tentativas de utilização de solventes fluorados.

Esquema 33

Para avaliar o efeito da inversão da ordem de adição dos reagentes durante as reações de contração promovidas por TTN, foi feita a adição de uma solução do substrato sobre uma solução

previamente preparada do oxidante, uma vez que anteriormente era efetuada a adição do agente oxidante sobre uma solução contendo o material de partida. Em um primeiro momento, observou-se um pequeno aumento da mancha relativa ao produto **44** através da análise por CCD. Este efeito pareceu mais expressivo ao empregar uma mistura de TMOF e metanol na proporção de 7:3 quando comparado à utilização de uma proporção de 4:3 ou de somente TMOF.

Posteriormente, decidimos verificar o efeito da diluição aliada à inversão da ordem de adição dos reagentes e à mudança da proporção entre os solventes. Baseando-se nos resultados listados na Tabela 10, foi verificado que condições mais diluídas favoreceram a formação do produto de contração em detrimento dos demais subprodutos. A realização da reação empregando 10 mL de solvente por mmol de substrato levou a rendimentos de aproximadamente 50%, independentemente da temperatura empregada (entradas 1 e 2). O aumento da temperatura tornou a reação mais rápida, apesar de não ter alterado significativamente o rendimento. Quando o volume de solvente foi duplicado, o rendimento do produto de contração foi de 59% (entrada 3). O aumento da quantidade de solvente para 40 mL (por mmol de substrato) forneceu um rendimento de 58% (entrada 4).

Tabela 10: Efeito da diluição sobre o rendimento da reação de contração.

Entrada	Volume (mL) ^a	Temperatura	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	10	0 °C	15	51
2	10	t.a.	5	52
3	20	t.a.	10	59
4	40	t.a.	30	58

^aVolume para cada 1 mmol de substrato; adição de uma solução do substrato sobre uma solução contendo o oxidante.

Os resultados mostrados na Tabela 10 podem ser entendidos uma vez que condições mais diluídas são capazes de favorecer os rearranjos intramoleculares em relação a outras oxidações intermoleculares e, em consequência, aumentar o rendimento do produto de contração.

Quando o substrato **43** foi utilizado na sua forma opticamente ativa, a condição descrita na entrada 4 da Tabela 10 forneceu resultados semelhantes aos encontrados para o material racêmico (Esquema 34). Logo, dentre todas as condições reacionais testadas, esta foi a que proporcionou melhor resultado.

Esquema 34

Inúmeros trabalhos têm sido publicados empregando DIB como oxidante terminal em reações de oxidação catalisadas por paládio(II) e por ouro(I).^{133,134} Desta forma, decidimos testar condições reacionais que empregassem DIB juntamente com TTN. Assim, a condição que utilizou uma mistura de 2 equivalentes de DIB e 0,2 equivalentes de TTN levou ao produto de contração com cerca de 40% de rendimento, após 4 dias de reação. A adição de 1 equivalente de ácido nítrico reduziu o tempo reacional para 2 h, mas não alterou o rendimento do produto de contração (Esquema 35).

Esquema 35

Como o DIB não é capaz de oxidar a octalona (+)-**43** na ausência de ácido (Tabela 7, entrada 13) podemos supor que sob a “condição a” este reagente de iodo(III) foi capaz de reoxidar o tálio(I), formado durante a contração de anel, ao tálio(III). Logo a reação de contração de anel

poderia ser realizada na presença de quantidade catalítica de TTN e empregando DIB como oxidante terminal. Entretanto, uma vez que o potencial de redução padrão (E°) do sistema Ti^{3+}/Ti^{1+} é + 2,06 eV¹³⁵ e do sistema $(AcO)_2IPh/IPh + 2 AcO^-$ é + 1,53 eV¹³⁶, o efeito catalítico da presença de TTN poderia ser também resultado da liberação de ácido durante sua reação com parte do substrato. O ácido liberado poderia assim catalisar a oxidação do restante do substrato mediada por DIB.

Comparando o tempo reacional de 2 h da “condição b” com o tempo de 17,5 h necessário para o consumo de todo material de partida durante a reação conduzida na ausência de TTN (Tabela 7, entrada 12) verificamos o efeito catalítico do sal de tálio(III) mesmo na presença de ácido.

Para uma melhor compreensão do papel do TTN nas reações mostradas no Esquema 35 seria necessário um estudo mais detalhado. Contudo, como estas reações levaram a rendimentos inferiores aos obtidos empregando apenas TTN, optamos por não investir mais tempo neste estudo.

Apesar dos espectros de RMN de 1H e de ^{13}C do produto racêmico ($\pm$)-**44** terem sido obtidos anteriormente por Vieira,⁹⁸ a confirmação estrutural de (+)-**44** foi realizada através da análise dos dados de RMN, IV, EMBR e EMAR.

A atribuição inequívoca dos sinais presentes nos espectros de RMN de 1H e de ^{13}C mostrada na Figura 8 e a determinação da configuração do centro assimétrico formado durante a contração de anel foram realizadas com o auxílio das técnicas de COSY, HSQC e NOESY 2D.

Figura 8. Atribuições dos sinais de RMN de 1H e de ^{13}C do produto de contração (+)-**44**.

Podemos destacar no espectro de RMN de 1H alguns sinais característicos do produto de contração tais como os sinais em δ 3,69 (s; 3H) e δ 3,54 (tdd; $J = 8,67; 4,01$ e $1,78$ Hz; 1H),

atribuídos respectivamente ao grupo metoxila e ao hidrogênio α -carbonílico. No espectro de RMN de ^{13}C , o surgimento dos sinais em δ 176,1 e δ 51,7, referentes respectivamente aos grupos carbonila e metoxila, assim como, o desaparecimento do sinal em δ 199,7, relativo à carbonila do grupo cetona do material de partida, foram fortes indícios para a formação do produto de contração.

A Figura 9 mostra as principais correlações observadas no espectro de NOESY 2D. A forte correlação entre o hidrogênio α -carbonílico e o grupo metila ligado à junção dos anéis indica que estes dois grupos possuem uma relação *cis*. Logo, considerando o composto opticamente ativo (+)-**44**, a configuração do centro assimétrico criado durante a reação de contração de anel foi determinada como sendo *R*.

Figura 9. Principais correlações de NOE do produto (+)-**44**

O espectro de IV apresentou uma banda intensa em 1740 cm^{-1} relativa à deformação axial da ligação $\text{C}=\text{O}$ conjugada à ligação dupla $\text{C}=\text{C}$. No espectro de massas de baixa resolução, o sinal do íon molecular foi observado em m/z 208 com intensidade de 19% do sinal base em m/z 149. No espectro de massas de alta resolução foi possível observar o sinal correspondente ao aduto (+)-**44** protonado (EMAR calc. para $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 209,1536. Encontrado: 209,1535).

O mecanismo proposto no Esquema 36, baseado nos mecanismos sugeridos para as reações de contração de ciclo-hexanonas¹³⁷ e *trans*-2-decalonas⁹⁴, pode explicar a diastereosseletividade da reação de contração de anel da octalona **43** promovida por TTN. Primeiramente, o enol-éter **99** seria formado através de um equilíbrio ceto-enólico. O íon talônio **100** seria obtido a partir da complexação do tálio(III) com a ligação dupla de maior densidade eletrônica presente em **99**. A abertura *trans*-diaxial de **100** seria promovida pelo ataque nucleofílico de uma molécula de metanol e forneceria **101**. A saída de tálio(I) ocorreria pelo ataque intramolecular do oxigênio metoxílico para formar o íon oxônio **102**. Este último, por sua vez,

sofreria rearranjo para dar origem ao intermediário **103**, que levaria ao produto desejado **44**. A reação de contração promovida por iodo(III) ocorreria através de um mecanismo análogo. Entretanto, a acidez do meio reacional provocaria a isomerização do produto.

Esquema 36

Nas condições que empregaram apenas TMOF como solvente, o metanol consumido durante o rearranjo foi produzido pela reação entre TMOF e água, que é proveniente do sal de tálio(III) tri-hidratado.¹³⁸

Partindo do pressuposto que a contração de anel da octalona **43** ocorra pelo ataque do reagente de tálio(III) ao enol-éter cinético (**99**) formado *in situ*, o baixo rendimento obtido para o produto **44** poderia ser explicado pela formação preferencial do enol-éter termodinâmico (**104**), mostrado na Figura 10.

Figura 10. Dois possíveis enol-éteres formados a partir de **43**.

Uma vez que os protocolos conhecidos para preparação de enol-éteres metílicos a partir de octalonas levam ao produto termodinâmico,^{86,139,140} concluímos que não seria possível preparar

de maneira eficiente o enol-éter metílico favorecido cineticamente (**99**). Assim, optamos por produzir o enol-éter de silício **105** através de um procedimento adaptado de métodos encontrados na literatura.^{141,142}

Em um primeiro momento, a octalona (+)-**43** foi tratada sob temperatura reduzida com 2 equivalentes de LiHMDS para a formação preferencial do enolato de lítio cinético. Em seguida, a adição de 2,2 equivalentes de clorotrimetilsilano (TMSCl) forneceu exclusivamente o enol-éter de silício desejado **105** (Esquema 37).

A elevada instabilidade de **105** impediu a obtenção da maioria dos dados espectroscópicos, exceto o RMN de ¹H que foi obtido imediatamente após a preparação de uma solução do produto em clorofórmio deuterado. Desta forma, a formação do composto **105** foi indicada pela presença dos sinais em δ 4,68-4,74 (m; 1H) e δ 5,30-5,33 (m; 1H), atribuídos aos hidrogênios olefínicos do produto. A obtenção do enol-éter de silício cinético foi confirmada através da comparação entre os valores típicos dos deslocamentos químicos de hidrogênios olefínicos de enol-éteres cinéticos e termodinâmicos encontrados na literatura.^{86,139-143}

O composto **105** foi submetido à oxidação com TTN sem purificação prévia (Esquema 38). O produto majoritário desta reação foi o composto (+)-**106**, formado com rendimento de 42%, enquanto que o produto de contração (+)-**44** foi obtido como produto minoritário, com rendimento de 35%.

Esquema 38

O Esquema 39 mostra o mecanismo proposto para a formação do produto principal (+)-**106**. O reagente de tálio(III) seria complexado com o substrato **105** levando ao íon talônio **107** que, em seguida, daria origem ao intermediário **108**. O produto (+)-**106** seria formado a partir da eliminação de um próton e redução de tálio(III) ao tálio(I).

Esquema 39

O enantiômero levógiro da dienona **106**, [α]_D²⁴ = - 12,4 (c = 1,0; CHCl₃), é um trinorsesquiterpeno de ocorrência natural isolado a partir da planta *Senecio Humillimus* e cuja configuração absoluta foi sugerida como sendo (S,S) com base na configuração de outros produtos naturais relacionados.¹⁴⁴ Entretanto, uma vez que as etapas mostradas nos Esquemas 37 e 38 não alteram os centros assimétricos presentes em (+)-**43**, a configuração do enantiômero (+)-**106** é (S,S). Logo, podemos concluir que a configuração absoluta do produto natural (-)-**106** é na verdade (R,R).

Quando a octalona racêmica (±)-**46** foi utilizada como substrato, as reações mostradas nos Esquemas 37 e 38 forneceram resultados semelhantes aos descritos acima. As estruturas dos

\produtos (±)-**106** e (+)-**106** foram confirmadas pela análise dos dados de RMN e comparação com a literatura.¹⁴⁴

Na Parte Experimental desta Tese optamos por colocar apenas os espectros de RMN do produto opticamente ativo (+)-**106**, visto que estes são idênticos aos espectros obtidos para o material racêmico. Assim, no espectro de RMN de ^1H , os sinais em δ 6,09 (s; 1H), δ 6,24 (dd; J = 10 e 1,2 Hz; 1H) e δ 7,06 (d; J = 10 Hz; 1H) correspondem aos hidrogênios olefínicos de **106**. No espectro de RMN de ^{13}C , podemos observar o efeito de blindagem sofrido pelo sinal referente ao carbono carbonílico: que foi deslocado de δ 199,6 (sinal presente no espectro da octalona **43**) para δ 186,7. Os sinais em δ 169,1 e em δ 124,2 são atribuídos aos carbonos olefínicos da ligação dupla trissubstituída, sendo que o primeiro se refere ao carbono não hidrogenado. Já os sinais em δ 155,9 e δ 127,5 são relativos ao carbono β e ao carbono α da ligação dupla dissustituída, respectivamente. O espectro de RMN de DEPT 135 foi obtido para auxiliar na atribuição dos sinais de RMN de ^{13}C .

3.5. A utilização do produto de contração (+)-**44** para a preparação da metil-cetona **48**

Nesta etapa do trabalho decidimos realizar a hidrogenação do produto de contração (+)-**44** ao invés de transformá-lo no intermediário **49**, como planejado anteriormente (Reveja o Esquema 13).

No primeiro teste visando à hidrogenação do éster (+)-**44** foram empregados 10% g/g de catalisador de Pd-C, metanol como solvente e pressão do gás hidrogênio entre 1,2 e 1,5 atm. A reação foi mantida sob agitação vigorosa por 1,5 h, assim, após filtração da mistura reacional e evaporação do solvente, o produto (+)-**109** foi isolado juntamente com pequena quantidade do material de partida (proporção de 14:1, respectivamente) e com rendimento de 70% (Tabela 11, entrada 1). Ao utilizar pressão de 1 atm e 20% g/g de catalisador, mantendo-se a agitação por 3,5 h, todo o material de partida foi consumido e o rendimento do produto (+)-**109** foi de 94% (entrada 2). A substituição do solvente da reação por etanol levou a um resultado semelhante ao obtido com metanol (entrada 3). A reação não se completou após 3,5 h quando acetato de etila foi utilizado como solvente, sendo possível isolar uma mistura do produto (+)-**109** e do material de

partida na proporção de 3:1. O rendimento aproximado de 97% foi calculado considerando a conversão total do reagente no produto esperado (entrada 4).

O aumento da pressão do gás hidrogênio não alterou a diastereosseletividade da reação, uma vez que o produto (+)-**109** foi obtido com rendimento de 95% sob pressão de 6 atm (entrada 5).

A redução da quantidade de catalisador para 10% g/g de Pd-C, empregando pressão de 2,5 atm, forneceu o produto (+)-**109** com rendimento de 96% (entrada 6). Quando a quantidade de catalisador foi diminuída para 5% ocorreu uma pequena variação deste rendimento (entrada 7).

Tabela 11: Resultados obtidos durante a hidrogenação de (+)-**44**.

Entrada	Condições reacionais	Produto (Rendimento) ^c
1	10% Pd-C, MeOH, 1,2-1,5 atm, 1,5 h ^a	(+)- 109 /(+)- 44 14:1 (70%)
2	20% Pd-C, MeOH, 1 atm, 3,5 h ^b	(+)- 109 (94%)
3	20% Pd-C, EtOH, 1 atm, 3,5 h ^b	(+)- 109 (96%)
4	20% Pd-C, AcOEt, 1 atm, 3,5 h ^b	(+)- 109 /(+)- 44 3:1 (97%)
5	20% Pd-C, MeOH, 6 atm, 3,5 h ^a	(+)- 109 (95%)
6	10% Pd-C, MeOH, 2,5 atm, 3,5 h ^a	(+)- 109 (96%)
7	5% Pd-C, MeOH, 2,5 atm, 3,5 h ^a	(+)- 109 (94%)

^aA reação foi conduzida em um hidrogenador. ^bUma bexiga com hidrogênio que foi ligada ao balão contendo a reação.

^cRendimento do produto bruto.

A diastereosseletividade da formação do esqueleto *cis*-hidrindânico em (+)-**109**, observada em todas as condições reacionais testadas, pode ser explicada pela adição preferencial de hidrogênio à face convexa do material de partida (+)-**44**, menos estericamente impedida que a face côncava.

O éster (+)-**109** foi obtido com ótima pureza a partir das reações de hidrogenação, exceto sob as condições descritas nas entradas 1 e 4, não sendo necessária sua purificação para dar

continuidade à rota sintética. Logo, apenas uma pequena fração deste material foi purificada por meio de coluna cromatográfica para ser utilizada na obtenção dos dados analíticos.

No espectro de RMN de ^1H do composto (+)-**109** observou-se a ausência do sinal referente ao hidrogênio olefínico do material de partida. O sinal relativo ao hidrogênio α -carbonílico apareceu em δ 2,85 (dddd; $J = 11,4; 9,5; 8,8$ e $5,3$ Hz; 1H). O sucesso da reação de hidrogenação foi confirmado através do espectro de RMN de ^{13}C , onde se verificou o desaparecimento dos sinais referentes aos carbonos olefínicos do material de partida. O espectro de IV mostrou uma banda intensa de deformação axial da ligação C=O em 1737 cm^{-1} . No espectro de massas de baixa resolução foi possível observar o sinal do íon molecular em m/z 210 com intensidade de 11% do sinal base (m/z 81). O sinal correspondente ao aduto (+)-**109** protonado (EMAR calc. para $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 211,1693. Encontrado: 211,1689), foi observado no espectro de massas de alta resolução.

O éster (+)-**109** foi dissolvido em MeOH e tratado com solução aquosa de KOH (10% m/v) para dar origem ao seu correspondente ácido carboxílico (+)-**110**, após 5 h de reação (Esquema 40).

Esquema 40

O composto (+)-**110** foi obtido com pureza suficiente para a realização da reação seguinte. Entretanto, uma pequena parte deste material foi submetida à purificação por coluna cromatográfica e utilizado para as análises espectroscópicas e determinação da rotação específica.

A principal característica observada nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C que confirma a formação do composto (+)-**110** foi o desaparecimento dos sinais referentes à metoxila do material de partida (+)-**109**. Uma banda larga e intensa relativa à deformação axial de ligações O-H de

dímeros do ácido carboxílico foi observada entre 3300-2500 cm^{-1} no espectro de IV, ao mesmo tempo em que a banda de deformação axial da carbonila foi observada em 1696 cm^{-1} . O sinal do íon molecular em m/z 196 apresentou intensidade de 14% do sinal base (m/z 81) no espectro de massas de baixa resolução. Finalmente, o sucesso da reação de hidrólise foi confirmado pela observação do sinal referente ao aduto de (+)-**110** cationizado com sódio no espectro de massas de alta resolução (EMAR calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 219,1356. Encontrado: 219,1358).

A configuração *cis* do esqueleto hidrindânico dos compostos (+)-**109** e (+)-**110** foi confirmada por comparação do deslocamento químico apresentado pelos hidrogênios do grupo metila ligado à junção dos anéis. Estes hidrogênios aparecem entre δ 0,85 e δ 1,05 nos sistemas hidrindânicos contendo configuração *cis* e entre δ 0,60 e δ 0,80 nos que apresentam configuração *trans*.^{58,94,95,127} A Figura 11 apresenta os principais sinais observados nos espectros de RMN de ^1H dos compostos *cis*-hidrindânicos (+)-**109** e (+)-**110** e do composto *trans*-hidrindânico **111** preparado anteriormente no nosso grupo de pesquisa.^{94,127}

Figura 11. Principais sinais observados nos espectros de RMN de ^1H dos compostos (+)-**109**, (+)-**110** e **111**^{94,127}.

Antes de dar continuidade à rota sintética, decidimos testar a etapa de formação da metil-cetona utilizando o composto modelo **112**, que estava disponível no laboratório. Assim, empregando um procedimento adaptado da literatura,¹⁴⁵ o ácido **112** foi dissolvido em éter dietílico e tratado com 3 equivalentes de metil-lítio a temperatura ambiente. Após refluxo por 2,5 h, a adição de água levou à cetona **113** e ao álcool terciário **114** com rendimentos de 83% e 10%, respectivamente (Esquema 41). A metil-cetona **113** foi obtida na forma de uma mistura de diastereoisômeros *trans*:*cis* na proporção de 19:1.

Esquema 41

A Figura 12 mostra os principais sinais observados nos espectros de RMN de ¹H do material de partida **112**^{94,127} e dos produtos **113** e **114**. Contudo, no espectro da mistura **113** foi possível observar apenas os sinais referentes ao isômero majoritário.

Figura 12. Principais sinais observados nos espectros de RMN de ¹H dos compostos **112**^{94,127}, **113** e **114**.

A proporção diastereoisomérica da mistura **113** foi determinada através da análise por CG-EM. Entretanto, uma vez que não foi possível detectar os sinais referentes ao isômero minoritário no espectro de RMN de ¹H, a configuração dos isômeros foi sugerida através da comparação do espectro de RMN de ¹³C da mistura com os dados presentes na literatura para o material de partida **112**.^{94,127} A configuração relativa do álcool terciário **114** foi proposta como sendo *trans* também através da comparação dos dados de RMN de ¹³C. A Figura 13 mostra as atribuições dos sinais referentes a cada um destes compostos.

Figura 13. Comparação entre os dados de RMN de ¹³C dos compostos **112**^{94,127}, **113** e **114**.

Utilizando-se um procedimento análogo ao que foi descrito no Esquema 41, mas reduzindo a quantidade de metil-lítio e fazendo sua adição sob temperatura reduzida (0 °C), o ácido carboxílico (+)-**110** deu origem à cetona **48** e ao álcool terciário **115** com rendimentos de 91% e 5%, respectivamente (Esquema 42). Estes rendimentos foram calculados com base na massa inicial do éster (+)-**109**. A metil-cetona **48** foi obtida na forma de uma mistura de epímeros *trans:cis* na proporção de 7:1.

Esquema 42

A proporção epimérica do produto **48** foi determinada através de CG-EM e RMN de ¹H. A relação *trans* entre o grupo metil-cetona e os demais substituintes do produto majoritário foi sugerida com base na configuração do material de partida (+)-**110** e através da comparação dos espectros de RMN da mistura **48** com os dados encontrados na literatura para o composto *trans*-**48** racêmico.⁵⁸

Os sinais que mais se distinguiram nos espectros de RMN de ¹H dos produtos **48** e **115** foram listados na Figura 14. Dentre eles, podemos destacar os singletos em δ 2,15 e δ 2,14 atribuídos aos hidrogênios dos grupos metil-cetona dos epímeros majoritário e minoritário de **48**, respectivamente. Apesar de se tratarem de grupos pró-quirais, as duas metilas carbinólicas de **115** apresentaram o mesmo deslocamento químico (δ 1,18).

Figura 14. Principais sinais observados nos espectros de RMN de ¹H dos compostos **48** e **115**.

A formação de **48** foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ^{13}C , onde se observou o efeito de desblindagem sofrido pelo carbono carbonílico, cujo sinal foi deslocado de δ 182,5 (presente no espectro de **110**) para δ 211,1. Os sinais referentes ao isômero minoritário puderam ser facilmente identificados neste espectro. No espectro de IV foi possível observar a banda relativa à deformação axial da ligação carbonílica em 1711 cm^{-1} . Através de CG-EM foram obtidos os espectros de massas de baixa resolução de ambos os epímeros de **48**, sendo que as intensidades relativas do sinal referente ao íon molecular m/z 196 foram de 0,3% e 2% para o isômero majoritário e o minoritário, respectivamente. O espectro de massas de alta resolução apresentou o sinal correspondente ao aduto **48** protonado (EMAR calc. para $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O} + \text{H}]^+$: 195,1743. Encontrado: 195,1741).

No espectro de RMN de ^{13}C do álcool **115** foi possível observar o sinal em δ 71,9 atribuído ao carbono carbinólico e o desaparecimento do sinal relativo à carbonila do material de partida. O centro da banda larga relativa à deformação axial da ligação O-H foi observado em 3420 cm^{-1} no espectro de IV. O sinal do íon molecular não apareceu no espectro de massas de baixa resolução, onde o fragmento observado de maior massa foi aquele referente à perda de um grupo metila (m/z 195). No espectro de massas de alta resolução foi possível observar o sinal correspondente a **115** cationizado com sódio (EMAR calc. para $[\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O} + \text{Na}]^+$: 233,1881. Encontrado: 233,1885).

Uma vez que a estratégia empregada para a preparação da cetona **48** através dos intermediários (+)-**110** e (+)-**109** proporcionou ótimos resultados, decidimos não investir na rota sintética proposta inicialmente que sugeria a obtenção de **48** a partir do intermediário **49** (Esquema 13).

3.6. Construção diastereosseletiva do centro quaternário em C-7

A reação de **48** com 3 equivalentes de hexametildisilazano (HMDS) e 2 equivalentes de iodotrimetilsilano (TMSI), sob temperatura reduzida, levou ao enol-éter de silício **47** (Esquema 42).^{58,72,98,99} Esta condição reacional foi escolhida por favorecer a formação do éter enólico termodinâmico, não sendo observada a formação do éter enólico cinético.

Esquema 43

Devido à instabilidade de **47**, os dados de RMN de ^1H foram obtidos imediatamente após a preparação de uma solução deste material bruto em clorofórmio deuterado, não sendo possível realizar o experimento de RMN de ^{13}C .

Analisando o espectro de RMN de ^1H , podemos verificar a ausência dos sinais referentes aos hidrogênios α -carbonílicos do material de partida e a presença de um singlete em δ 1,72 atribuído ao grupo metil alílico de **47**.

Para evitar a decomposição do intermediário **47** durante processos de purificação por cromatografia em coluna, o material bruto foi filtrado rapidamente na presença de pequena quantidade de sílica gel. Assim, após evaporação do pentano utilizado para a lavagem, o resíduo foi obtido com pureza suficiente para ser empregado na próxima etapa sintética.

É importante destacar que quando a etapa seguinte foi realizada sem a filtração prévia do material de partida, observou-se a formação de uma mistura complexa de produtos, em lugar do produto esperado.

O tratamento de **47** com 3 equivalentes de metil-lítio em THF, sob temperatura reduzida, proporcionou a troca silício-lítio. Em seguida, a carboxilação do enolato de lítio foi realizada pela adição lenta de 3,3 equivalentes de cianoformiato de metila. Desta forma, empregando um procedimento adaptado dos demais encontrados na literatura,^{58,72,98,99} o produto (+)-**46** foi isolado com rendimento de 64%, calculado a partir de **48** (Esquema 44).

Esquema 44

O Esquema 45 mostra o mecanismo proposto para a reação de carboxilação partindo do enol-éter de silício **47**. Inicialmente, ocorreria a troca silício-lítio pelo tratamento de **47** com metil-lítio, levando ao enolato de lítio **116**. O ataque do par de elétrons da ligação dupla do enolato **116** ao cianoformiato de metila forneceria o intermediário **117**. Finalmente, o produto (+)-**46** seria obtido a partir de **117** pela eliminação de cianeto de lítio.

Esquema 45

A diastereosseletividade da formação deste centro quaternário em C-7 se deve à conformação mais estável assumida pelo enolato de lítio **116** (Figura 15). No qual a carboxilação ocorre pela face convexa, estericamente menos impedida que a face côncava.

Figura 15. Conformação do enolato de lítio **116**.

As atribuições dos sinais presentes nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto (+)-**46** foram feitas com o auxílio de experimentos de COSY, HSQC e NOESY 2D. Estas atribuições estão indicadas na Figura 16, juntamente com quatro importantes interações observadas no espectro de NOESY.

Figura 16. Atribuições dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C do intermediário (+)-**46** e quatro principais interações encontradas no espectro de NOESY.

Como principais indícios da formação do produto (+)-**46**, podemos destacar no espectro de RMN de ^1H o singlete atribuído aos hidrogênios da metoxila do grupo éster (δ 3,72) e no espectro de RMN de ^{13}C os sinais referentes aos carbonos carbonílico (δ 174,6) e metoxílico (δ 52,6) deste grupo. O espectro de IV apresentou duas bandas de deformação axial de ligações $\text{C}=\text{O}$, sendo uma bem intensa em 1715 cm^{-1} e outra de intensidade média em 1745 cm^{-1} . Com base nos valores típicos de número de onda podemos atribuir a primeira banda à carbonila do grupo cetona e a segunda à carbonila do grupo éster. No espectro de massas de baixa resolução o sinal do íon molecular (m/z 252) foi observado com intensidade relativa de 0,55% do sinal base (m/z 43). O sinal correspondente ao aduto (+)-**46** cationizado com sódio (EMAR calc. para $[\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 275,1618. Encontrado: 275,1628) foi observado no espectro de massas de alta resolução.

A configuração do centro quaternário em C-7 do intermediário (+)-**46** foi sugerida como sendo *R* por comparação dos espectros de RMN com os dados encontrados na literatura para o material racêmico.⁵⁸

3.7. Reação de α -hidroxilação da metil-cetona (+)-46

Após a preparação do intermediário avançado (+)-46, decidimos modificar a proposta apresentada no Esquema 13 para a finalização da síntese da (+)-baquenolida A, (+)-1. Desta forma, a rota sintética alternativa incluiria uma reação de α -hidroxilação do grupo metil-cetona de (+)-46, utilizando como oxidante um reagente de iodo hipervalente,¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ seguida por lactonização *in situ* levando ao composto 118. A (+)-baquenolida A, (+)-1, seria finalmente obtida a partir da lactona 118 por meio de olefinação de Wittig (Esquema 46).

As duas primeiras tentativas para realizar a reação de α -hidroxilação do grupo metil-cetona presente em (+)-46, utilizando HTIB¹⁴⁷ ou PIFA¹⁴⁶, levaram à recuperação do material de partida (Esquema 47).

O tratamento de (+)-46 com 1,1 equivalentes de DIB¹⁴⁸, em presença de 3 equivalentes de hidróxido de potássio e utilizando metanol como solvente, forneceu o acetal 119 com rendimento de 47% e após 24 h de reação (Esquema 48).

Esquema 48

A estrutura de **119** foi sugerida através da análise dos dados de RMN de CG-EM. No espectro de RMN de ^1H , observou-se a ausência dos singletos atribuídos aos hidrogênios dos grupos metoxila e metil-cetona de (+)-**46**. A presença dos dubletos em δ 3,98 (d; J = 9,9 Hz; 1H) e em δ 4,13 (d; J = 9,9 Hz; 1H), referentes ao grupo metilênico do anel espiro-lactônico, e dos singletos em δ 3,35 (s; 3H) e δ 3,39 (s; 3H), atribuídos aos hidrogênios do grupo acetal, indicam a formação de **119**. Alguns aspectos importantes confirmam a estrutura de **119** através do seu espectro de RMN de ^{13}C : o desaparecimento dos sinais em δ 203,7 e δ 52,6 que correspondem respectivamente aos carbonos dos grupos cetona e metoxila do material de partida; a presença dos sinais relativos ao carbono quaternário (δ 104,9) e às metoxilas (δ 50,4 e δ 50,3) do grupo acetal; o surgimento de um sinal em δ 67,4 atribuído ao carbono metilênico do anel espiro-lactônico; e o efeito de blindagem sofrido pelo sinal referente ao carbono espiro, evidenciado pelo deslocamento do sinal de δ 64,4 (em **46**) para δ 55,1. O espectro de massas de baixa resolução apresentou o sinal do íon molecular em m/z 282 com intensidade de 29% em relação ao sinal base.

O mecanismo para a formação de **119** foi proposto de acordo com o mecanismo sugerido para a reação de α -hidroxilação mediada por DIB descrito na literatura.¹⁴⁸ Primeiramente, o reagente de iodo hipervalente reagiria com 2 equivalentes molares de hidróxido de potássio, formando *in situ* iodosobenzeno, como mostrado na Equação 1.

Equação 1

O substrato (+)-**46** reagiria com o terceiro equivalente de hidróxido de potássio dando origem ao enolato **120**, que levaria ao intermediário **121** pela reação com o iodosobenzeno. O intermediário tipo-epóxido **122** seria formado a partir de **121** e daria origem a **123** por uma reação de abertura do anel de três membros. Finalmente, **119** seria formado pela lactonização *in situ* de **123** (Esquema 49).

Esquema 49

Como a lactona **118** seria obtida pela hidrólise do grupo acetal de **119**, tentou-se prepará-la em apenas uma etapa a partir do intermediário (+)-**46**. Assim, foi feita novamente a oxidação de (+)-**46** empregando DIB.¹⁴⁸ Após completado o tempo de reação, adicionou-se lentamente solução de ácido clorídrico 5% (v/v) e manteve-se a mistura reacional sob agitação por 24 h. Esta metodologia não levou ao produto esperado, sendo possível isolar apenas a cetona **48** como uma mistura de diastereoisômeros *cis:trans* 2:1 e com rendimento de 68% (Esquema 50).

Esquema 50

A análise do espectro de RMN de ^1H e dos dados de CG-EM confirmaram a formação da cetona **48** a partir de (+)-**46**. A proporção diastereoisomérica foi determinada pela comparação com os dados adquiridos anteriormente (Figura 14).

Provavelmente no momento da adição da solução de ácido clorídrico o intermediário **119** ainda não havia sido formado. Logo, a cetona **48** foi obtida pela hidrólise do grupo éster de (+)-**46** seguida por uma reação de descarboxilação. O mecanismo proposto para esta transformação foi ilustrado no Esquema 51.

Esquema 51

Com base nos resultados descritos nos Esquemas 47, 48 e 50, decidimos testar a utilização de ácido *o*-iodosobenzóico (**126**) como oxidante durante a reação de α -hidroxilação do grupo metil-cetona de (+)-**46**. A oxidação do ácido *o*-iodobenzóico com metaperiodato de sódio em água levou ao composto **126**¹⁴⁹ com rendimento de 64%, após 16 h de refluxo (Esquema 52). Apesar de ser encontrado comercialmente, este reagente de iodo(III) foi preparado devido a sua indisponibilidade no laboratório e ao elevado preço quando comparado com o material de partida.

Esquema 52

A formação do reagente de **126** foi confirmada pela comparação do ponto de fusão e do espectro de IV com os dados da literatura.¹⁴⁹

Considerando o trabalho e tempo necessários para preparar o intermediário (+)-**46**, resolvemos testar o procedimento da α -hidroxilação mediada por **126** utilizando acetofenona (**127**)

como substrato, exatamente como descrito na literatura (Esquema 53).¹⁵⁰ Esta reação foi feita para verificar a qualidade do reagente de iodo(III) preparado. Assim, o substrato **127** foi oxidado com 1,1 equivalentes de **126**, em presença de 3 equivalentes de hidróxido de potássio e metanol como solvente. Esta reação deu origem a uma mistura contendo o α -hidróxi-acetal **128** como produto majoritário, contaminado com α -hidróxi-acetofenona (**129**). O acetal **128** foi totalmente convertido no produto **129** pelo tratamento com solução de ácido sulfúrico 5% (v/v) em diclorometano, sob temperatura reduzida.

Esquema 53

Em seguida, a reação de α -hidroxilação de **127** foi testada empregando um procedimento “one-pot”, como mostrado no Esquema 54. Desta forma, o substrato foi oxidado sob as mesmas condições descritas na primeira etapa do Esquema 53 e o acetal **128** foi hidrolisado *in situ*, após a adição de solução de ácido sulfúrico 5% (v/v). Nestas condições, **129** foi preparado com rendimento de 54%.

Esquema 54

A formação de **129** foi confirmada através da comparação do ponto de fusão e dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C com os dados encontrados na literatura.¹⁵⁰

Finalizados os testes de reatividade empregando acetofenona (**127**), o intermediário (+)-**46** foi submetido às mesmas condições descritas na primeira etapa do Esquema 53. Entretanto, mesmo após 48 h, não se observou reação, sendo possível apenas efetuar a recuperação do

material de partida. Ao dobrar as quantidades dos reagentes ocorreu a formação de uma mistura complexa de produtos (Esquema 55).

Analisando todos os resultados discutidos acima, julgamos mais promissora a condição que empregou DIB como oxidante, mostrada no Esquema 48. Desta forma, resolvemos aumentar as quantidades dos reagentes para 2 equivalentes de DIB e 6 de hidróxido de potássio. Após 45 min de reação sob temperatura reduzida, foi possível verificar por meio de CG que todo material de partida havia sido consumido, com a formação de um produto majoritário. A adição de uma solução de ácido sulfúrico 5% (v/v) a 0 °C levou ao produto **130** com rendimento de 62%, após 35 min de reação (Esquema 56).

A formação do acetal como intermediário da reação mostrada no esquema anterior foi evidenciada pelos tempos de retenção diferentes apresentados pelo produto majoritário nos cromatogramas obtidos antes e depois da adição de ácido sulfúrico.

A Figura 17 mostra as atribuições dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C do intermediário **130**, realizadas através da comparação com as atribuições dos sinais do composto (+)-**46** e com o auxílio do RMN de DEPT 135. Como principal característica do espectro de RMN de ^1H podemos

ressaltar o desaparecimento do singlete referente ao grupo metil-cetona e a presença dos dubletos em δ 4,27 (d; $J = 18,5$ Hz; 1H) e em δ 4,36 (d; $J = 18,5$ Hz; 1H) atribuídos aos hidrogênios do grupo metilênico carbinólico e α -carbonílico. O carbono deste grupo foi observado em δ 66,4 no espectro de RMN de ^{13}C . No espectro de IV foram identificadas as bandas de deformação axial da ligação O-H (3490 cm^{-1}), da ligação C=O do grupo éster (1752 cm^{-1}) e da ligação C=O do grupo cetona (1716 cm^{-1}). Não foi possível observar o sinal do íon molecular no espectro de massas de baixa resolução, mas sim um sinal referente à perda de uma molécula de metanol (m/z 236) com intensidade de 0,5% do sinal referente ao sinal base (m/z 123). No espectro de massas de alta resolução observou-se o sinal do íon molecular cationizado com sódio (EMAR calc. para $[\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4 + \text{Na}]^+$: 291,1567. Encontrado: 291,1574).

Figura 17. Atribuições dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C do intermediário **130**.

Como o intermediário **130** não sofreu ciclização *in situ* sob as condições reacionais descritas no Esquema 56, este foi tratado com ácido trifluoroacético (TFA) para fornecer o composto (+)-**118** com rendimento de 99% (Esquema 57).¹⁵¹ Logo, o rendimento global para a preparação de (+)-**118** a partir de (+)-**46** foi de 61% de rendimento.

Esquema 57

Nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do produto (+)-**118**, o desaparecimento dos sinais referentes ao grupo metoxila do material de partida é um forte indício do sucesso da reação de ciclização. As atribuições mostradas no Esquema 18 foram feitas com o auxílio do espectro de DEPT 135 e por comparação com as atribuições dos sinais de (+)-**46**.

Figura 18. Atribuições dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C do intermediário (+)-**118**.

A banda referente à deformação axial da ligação O-H do material de partida não foi observada no espectro de IV do produto ciclizado. Neste espectro foram detectadas as bandas de deformação axial da carbonila de γ -lactona (1794 cm^{-1}) e da carbonila do grupo cetona contido no anel de cinco membros (1749 cm^{-1}). Estes resultados estão de acordo com as absorções típicas de ligações C=O de γ -lactonas, que geralmente ocorrem entre 1760 cm^{-1} a 1795 cm^{-1} , e de ciclo-pentanonas, observadas próximo a 1751 cm^{-1} .¹⁵²

No espectro de massas de baixa resolução, o sinal do íon molecular em m/z 236 foi observado com intensidade de 1% do sinal base (m/z 123). O sinal do aduto (+)-**118** protonado foi identificado no espectro de massas de alta resolução (EMAR calc. para $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 237,1485. Encontrado: 237,1488).

3.8. Finalização da síntese da (+)-baquenolida A, (+)-1

As olefinações de Wittig descritas na literatura para análogos do intermediário (+)-**118** apresentam rendimentos entre 54% a 60%.^{56,72} Uma vez que estes rendimentos moderados resultam do impedimento estérico sofrido pela carbonila cetônica, que dificulta a aproximação da

ilida de fósforo, resolvemos testar a reação de olefinação de Tebbe, conhecida por proporcionar bons resultados para substratos pouco reativos ou estericamente impedidos.¹⁵³⁻¹⁵⁵

O reagente de Tebbe pode ser obtido a partir da reação entre dicloreto de titanoceno e 2 equivalentes de trimetil-alumínio, contudo, é estável em solução e disponível comercialmente (Esquema 58).^{153,155} Ao ser tratado com base de Lewis este reagente produz o metilideno de titanoceno, que além de ser capaz de reagir com aldeídos e cetonas, da mesma forma que as ilidas de fósforo, pode transformar ésteres, lactonas e amidas nos seus correspondentes enol-éteres e enaminas.¹⁵⁵

Considerando que cetonas são mais reativas que lactonas esperávamos que a reação de olefinação do intermediário (+)-**118** empregando apenas 1 equivalente do reagente de Tebbe poderia levar à (+)-baquenolida A, (+)-**1**, como produto principal. Assim, para testar o reagente adquirido comercialmente realizamos inicialmente a reação com a 1-tetralona (**131**), exatamente sob as mesmas condições reacionais descritas na literatura (Esquema 59).¹⁵⁶ Como resultado deste teste o produto olefinado **132** foi obtido com rendimento de 66%, um pouco abaixo do rendimento de 73% descrito anteriormente para esta reação.

Entretanto, quando foram empregadas as mesmas condições reacionais para o substrato (+)-**118** foi observada apenas a recuperação do material de partida parcialmente decomposto

(Esquema 60). A realizar a reação empregando 4 equivalentes do reagente de Tebbe observou-se a formação de uma mistura de produtos onde foi possível identificar por CG a provável formação de pequena quantidade da (+)-baquenolida A (< 8%).

Esquema 60

Uma vez que o intermediário (+)-118 não apresentou bons resultados ao ser tratado com o reagente de Tebbe, a finalização da síntese da (+)-baquenolida A, (+)-1, foi realizada através de uma reação de olefinação de Wittig. Quando a ilida de fósforo foi preparada empregando-se butil-lítio, o produto (+)-1 foi obtido com rendimento de apenas 20% (Tabela 12, entrada 1). A utilização de KHMDS como base levou a um rendimento de 55% (entrada 2). Finalmente, observou-se o aumento do rendimento para 62% quando NaHMDS foi empregado. (entrada 3).

Tabela 12: Olefinação de Wittig do intermediário (+)-118.

<p style="text-align: center;"> $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 16,9$ (c 0,95; MeOH) $\text{Lit}^{20} [\alpha]_{\text{D}}^{20} + 17$ (c 1,0; MeOH) </p>		
Entrada	Condições reacionais	Rendimento de (+)-1
1	$\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (4 eq.), BuLi (4 eq.) THF, 0 °C à t.a., 1 h	20%
2	$\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (3,3 eq.), KHMDS (3 eq.) THF, 0 °C à t.a., 1 h	55% ^a
3	$\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (3,3 eq.), NaHMDS (3 eq.) THF, 0 °C à t.a., 1 h	62% ^b

^aRecuperação de 13% do material de partida. ^bRecuperação de 6% à 8% do material de partida.

A confirmação estrutural da baquenolida foi feita através da análise dos dados espectroscópicos e comparação com a literatura.^{15,58} As atribuições dos sinais presentes nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , mostradas na Figura 19, foram realizadas com o auxílio dos espectros de DEPT 135, COSY e HSQC. O espectro de DEPT 135 foi obtido previamente, mas contém informações que também estão presentes no HSQC.

Figura 19. Atribuições dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C da (+)-baquenolida A, (+)-1.

No espectro de RMN de ^1H , os hidrogênios olefínicos de (+)-1 exibiram sinais em δ 5,03 (td; $J = 2,2$ e $0,7$ Hz; 1H) e em δ 5,11 (td; $J = 2,2$ e $0,7$ Hz; 1H). Os hidrogênios metilênicos do anel β -metilênico- γ -butirolactônico foram atribuídos aos sinais em δ 4,74 (dt; $J = 12,8$ e $2,2$ Hz; 1H) e δ 4,80 (dt; $J = 12,8$ e $2,2$ Hz; 1H). As principais características presentes no espectro de RMN de ^{13}C que indicam a formação de (+)-1 são o desaparecimento do sinal referente ao carbono do grupo cetona de (+)-118 e a presença dos sinais atribuídos aos carbonos olefínicos em δ 150,4 e em δ 105,8. No espectro de IV foi possível observar uma banda intensa em 1777 cm^{-1} relativa à deformação axial da ligação $\text{C}=\text{O}$ do anel γ -butirolactônico. Foi possível observar o sinal do íon molecular (m/z 234) no espectro de massas de baixa resolução, cuja intensidade relativa foi de 1,8%. O sinal do íon molecular cationizado com sódio (EMAR calc. para $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 257,1512. Encontrado: 257,1509) foi identificado no espectro de massas de alta resolução, confirmando a obtenção da molécula alvo.

4. Conclusões

O Esquema 61 resume a rota utilizada para a síntese assimétrica da (+)-baquenolida, (+)-**1**, a partir da ciclo-hexano-1,3-diona, em 18 etapas e com rendimento global de 1,4%. Considerando a rota sintética a partir da cetona de Wieland-Miescher (+)-**72**, que é disponível comercialmente, a molécula alvo foi alcançada em 15 etapas e com rendimento global de 6,2%.

A cetona (+)-**72** foi utilizada para a preparação da octalona opticamente ativa (+)-**43**, aplicando a metodologia desenvolvida por Paquette (Esquema 19),⁸⁶ com algumas adaptações. A principal delas foi a substituição de TTN por PIFA durante a desproteção do grupo tioacetil de **79**. Outras modificações da metodologia original foram a redução do grupo mesilato de **78** empregando hidreto de lítio e alumínio no lugar de Super-hidreto e a separação dos isômeros **76** e **77** por meio de coluna cromatográfica. Inúmeras condições reacionais foram testadas com o objetivo de realizar a reação de contração de anel da octalona **43**. Dentre os reagentes de iodo(III) empregados como oxidantes, DIB mostrou melhores resultados (Tabela 7). Contudo, melhores rendimentos foram obtidos quando TTN foi utilizado como oxidante. Além disso, condições reacionais mais diluídas favoreceram a formação do produto de contração **44** em detrimento de outros subprodutos (Tabela 10). As reações mediadas por TTN mostraram elevada diastereosseletividade ao passo que quando DIB foi utilizado como oxidante o produto de contração foi obtido como uma mistura de isômeros na proporção de 1:1.

Também foram realizadas de maneira diastereosseletiva a reação de hidrogenação responsável pela construção da junção *cis* do esqueleto hidrindânico (Tabela 11) e a construção do centro quaternário em C-7 (Esquema 44).

A finalização da síntese da molécula alvo (+)-**1** foi efetuada por meio de uma reação de α -hidroxilação do intermediário avançado (+)-**46**, seguida de ciclização e olefinação de Wittig. Esta síntese foi publicada juntamente com outros resultados obtidos pelo grupo de pesquisa a respeito das reações de contração de octalonas.¹⁵⁷

Esquema 61

O composto (+)-S,S-**106** foi obtido como produto principal da oxidação do enol-éter de silício **105** com TTN (Esquema 38). Este resultado permitiu a atribuição da configuração absoluta do trinorsesquiterpeno (-)-R,R-**106**, que foi isolado da planta *Senecio Humillimus*, cuja configuração havia sido sugerida como sendo S,S com base em outros compostos relacionados.¹⁴⁴

Oxidação de *Cis*-Octalinas Promovida por TTN em Acetonitrila

1. Introdução

Muitos produtos naturais contêm um sistema *cis*-hidrindânico como importante característica de sua estrutura molecular, dentre os quais podemos destacar a classe de sesquiterpenóides bacanos (Parte 1).^{1,2,4} Outros exemplos de substâncias biologicamente ativas que possuem este arranjo de anéis são os tapsanos (Figura 20a)^{158,159} e alguns produtos naturais relacionados com os eremofilanos (Figura 20b).¹⁶⁰

Figura 20. Exemplos de produtos naturais contendo o sistema *cis*-hidrindânico. (a) Tapsanos e (b) Eremofilanos.

Diversas estratégias têm sido utilizadas para a construção do sistema *cis*-hidrindânico, sendo que uma parte significativa dos trabalhos estão relacionados à síntese de bacanos.^{11,50-56,58,59,61-81,161-164}

Uma das clássicas abordagens é a condensação aldólica intramolecular de uma dicetona levando a uma hidrindenona, que, após ser submetida a uma reação de hidrogenação catalítica, dá origem a um *cis*-hidrindano (Esquema 62).^{50,51,63-67,69,72,73}

As reações de Diels-Alder intermoleculares^{58,59,161-164} ou intramoleculares^{55,56} ocupam também um lugar de destaque na construção desta unidade estrutural, como exemplificado no Esquema 63.

A reação de ciclo-adição entre dicloroceteno e dimetil-ciclo-hexenos possui um papel importante na construção de sistemas *cis*-hidrindânicos, visto que, esta abordagem foi utilizada como etapa chave na síntese de diversos bacanos (Esquemas 2 e 3, Parte 1).⁵³

Outra estratégia que se destaca dentro deste contexto é o emprego de reações de rearranjo molecular. Neste caso, por exemplo, o esqueleto *cis*-hidrindânico pode ser obtido a partir de reações de contração de anel empregando sistemas bicíclicos onde dois anéis contendo seis átomos de carbono estão fundidos em *cis*.^{11,52,79,80} O primeiro exemplo mostrado no Esquema 64 foi uma reação empregada por Hayashi e colaboradores durante a síntese biomimética da (+)-baquenolida A, onde o epóxido **137** sofreu um rearranjo de Favorskii dando origem a uma mistura de três produtos.¹¹ O segundo exemplo foi um rearranjo de Wolff, sofrido pela α -diazocetona **141**, empregado por Silva e Petragnani durante a realização de uma síntese racêmica para a baquenolida A.⁵² Já o terceiro exemplo compreende uma reação de rearranjo do epóxido **142**, utilizada pelo grupo de Danishefsky durante a síntese da Peribicina E.^{79,80}

Esquema 64^{11,52,79,80}

Alguns anos atrás, nosso grupo de pesquisa investigou algumas abordagens para a formação de *cis*- e *trans*-hidrindanos através de reações de contração de anel mediadas por TTN.^{94,95,99,165} A reação de *trans*-2-decalonas com TTN em diclorometano levou a *trans*-hidrindanos funcionalizados com excelente rendimento e diastereosseletividade.⁹⁴ Contudo, quando *cis*-2-decalonas foram utilizadas como materiais de partida, os produtos de contração foram obtidos em baixa regio- e diastereosseletividade (Esquema 65), provavelmente devido a flexibilidade do sistema *cis*.⁹⁵

Esquema 65⁹⁵

Visando à síntese de bacanos, uma estratégia investigada por nosso grupo de pesquisa utilizou as *cis*-octalinas **68** e **69** como substratos para a reação de contração de anel mediada por TTN (Esquema 18).^{98,99} Esta nova abordagem permitiu a preparação regioseletiva dos *cis*-hidrindanos **70** e **71**, os quais puderam ser transformados de maneira diastereosseletiva em intermediários avançados da 4-*nor*-baquenolia A. Ao ser tratada com TTN a octalina dissubstituída **68** levou ao acetal **70**. Este foi hidrolisado ao aldeído **154** e transformado no álcool **155** pela reação com metil-lítio. A oxidação de **155** com reagente de Jones forneceu **71** como uma mistura de isômeros na proporção de 5:1 (Esquema 66).^{98,99}

Esquema 66^{98,99}

Já a octalina trissubstituída **69** forneceu diretamente a cetona **71** após tratamento com TTN, neste caso como uma mistura de isômeros *cis:trans* na proporção de 1:1 (Esquema 67).^{98,99}

Esquema 67^{98,99}

A cetona *cis*-hidrindânica **71** foi utilizada no estudo sobre a síntese de esqueletos *nor*-bacanos. Assim, o enol-éter de silício termodinâmico **156**, obtido a partir de **71**, foi tratado com metil-lítio e cianoformiato de metila para fornecer o intermediário **157** contendo o centro quaternário

em C-7. Este foi transformado em **158** através de uma reação de Wittig (Esquema 68). Mas, infelizmente, as tentativas de oxidação alílica de **158** para conclusão da síntese racêmica da 4-*nor*-baquenolida A não levaram à molécula alvo.

Esquema 68^{98,99}

Logo, em uma rota alternativa, o intermediário **157** foi transformado em duas etapas no seu correspondente α -hidroxilado **160** que sofreu ciclização catalisada por ácido, originando a lactona **161** (Esquema 69). Neste ponto do trabalho, Vieira pretendia finalizar a síntese empregando uma reação de Wittig a partir de **161**, mas este substrato mostrou-se inerte frente às condições reacionais testadas. Assim, após inúmeros esforços frustrados na tentativa de completar a síntese racêmica da 4-*nor*-baquenolia A o trabalho foi encerrado sem alcançar a molécula alvo.^{98,99}

Esquema 69^{98,99}

Recentemente desenvolvemos uma nova estratégia para a construção do sistema *cis*-hidrindânico durante a realização da síntese total da (+)-baquenolida A. Como discutido na Parte 1 desta Tese, o *cis*-hidrindano **109** foi obtido após rearranjo oxidativo da octalona (+)-**43**, seguida pela hidrogenação catalítica do produto de contração **44** (Esquema 61).

Conforme exemplificado acima, além das abordagens clássicas que incluem condensação aldólica intramolecular e Diels-Alder, as reações de contração de anel de compostos bicíclicos, contendo anéis de seis átomos de carbono fundidos, tem mostrado resultados interessantes para a preparação de *cis*-hidrindanos.

2. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo investigar a reatividade de uma série de derivados de *cis*-octalinas contendo ligações duplas di- e trissubstituídas frente às reações de oxidação promovidas por TTN, visando à síntese de *cis*-hidrindanos substituídos (Esquema 70).

Esquema 70

O sucesso desta reação de contração de anel poderia viabilizar futuras aplicações na síntese total de produtos naturais, incluindo bacanos.

3. Resultados e Discussão

Inicialmente discutiremos os procedimentos utilizados para a preparação dos substratos derivados das cis-octalinas. Em seguida, serão apresentados os testes de reatividade destes substratos frente à oxidação com TTN.

3.1. Preparação dos substratos

Como parte de seus trabalhos de doutoramento, o Dr. Tiago de Oliveira Vieira havia empregado reações de Diels-Alder entre a 2-metil-ciclo-hex-2-enona **8** e o 1,3-butadieno ou o 2-metil-1,3-butadieno para a construção do sistema bicíclico dos substratos.^{98,99} Os grupos carbonila das octalonas **162** e **163** foram reduzidos a grupos metilênicos empregando-se reações de redução de Wolff-Kishner, fornecendo as octalinas **68** e **69**.^{98,99} Os octalóis **164** e **165** foram alcançados de maneira diastereosseletiva pela redução das octalonas **162** e **163** com boro-hidreto de sódio.^{98,166} O Esquema 71 apresenta um resumo dos resultados obtidos por Vieira.

Esquema 71^{98,99,166}

Não foi necessário preparar novamente os compostos **162** e **68**, que estavam armazenados sob refrigeração em quantidades suficientes para serem utilizados neste trabalho. Já os substratos **163**, **164**, **69** e **165** foram obtidos empregando a mesma metodologia utilizada anteriormente pelo grupo.

Tendo em mãos os substratos cuja preparação foi mostrada no Esquema 71, a preparação dos substratos inéditos **166** e **167** seria alcançada através de reações de proteção a partir do octalol **165** (Esquema 72).

Esquema 72

Apesar de ser um reagente comercial, a enona **8**, utilizada como substrato para a preparação da octalona **163**, foi preparada através de uma reação de α -bromação regioseletiva no carbono terciário da 2-metil-ciclo-hexanona (**168**), seguida por desidro-halogenação (Esquema 73).

Esquema 73

A reação de α -bromação de **168** foi feita utilizando-se *N*-bromosuccinimida (NBS) em éter dietílico e na presença de um catalisador heterogêneo preparado a partir de sílica gel (200-400 Mesh) impregnada com hidrogenosulfato de sódio.^{167,168} Comparado com o procedimento clássico que utiliza NBS em tetracloreto de carbono sob refluxo,^{98,169} Este procedimento alternativo tem como vantagem não utilizar solvente clorado e proporcionar uma redução no tempo reacional, visto que, a reação catalisada por $\text{SiO}_2 \cdot \text{NaHSO}_4$ se completa em 2 h ao passo que a reação clássica demora 13 h. Dessa forma, a bromo-ciclo-hexanona **169**, contaminada com 5% do produto secundário **170**, foi isolada após filtração da mistura reacional (para remoção do catalisador heterogêneo) e evaporação do solvente. Este produto bruto foi usado na reação de desidro-halogenação,^{98,169} levando a obtenção da 2-metil-ciclo-hex-2-enona (**8**) em 78% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica.

A reação de Diels-Alder entre o dienófilo **8** e o 2-metil-1,3-butadieno, catalisada por cloreto de alumínio,^{98,170} forneceu a *cis*-octalona **163** com rendimento de 50% (Esquema 74).

Esquema 74

A octalina **69** foi preparada a partir de **163** através de uma redução de Wolff-Kishner (Esquema 75).^{98,99} O rendimento de 30% alcançado para esta reação foi bem inferior ao valor esperado (85%). Acreditamos que esta diferença se deve a volatilidade do produto e, conseqüentemente, sua evaporação durante a remoção do excesso de solvente após etapas de extração e purificação por meio de coluna cromatográfica. Contudo, como a olefina **69** foi obtida em quantidade suficiente para os testes de reatividade com tálio(III), esta reação não foi otimizada.

Esquema 75

A octalonas **162** e **163** foram reduzidas diastereosseletivamente com boro-hidreto de sódio, fornecendo os alcoóis **164** e **165** com ótimos rendimentos, empregando temperatura reduzida como descrito na literatura (Esquema 76).^{98,171}

Esquema 76

Devido à mobilidade conformacional dos substratos, bem maior quando se trata de sistemas *cis*-decalínicos do que sistemas *trans*, estes podem assumir as duas conformações mostradas no Esquema 77. Dentre elas, a conformação mais estável é aquela em que a metila presente na junção dos anéis está na posição equatorial, pois os efeitos estéricos estão minimizados. Desta maneira, o hidreto atacaria a conformação mais estável preferencialmente em axial, fazendo com que a hidroxila formada esteja em *trans* ao grupo metila.⁹⁸

Esquema 77⁹⁸

O octalol **165** foi submetido a uma reação de metilação levando ao composto **166** (Esquema 78). Em um primeiro momento, tentou-se realizar a reação por meio de um método clássico que utiliza hidróxido de potássio e iodeto de metila em DMSO,¹⁷² mas mesmo após 14 h de reação foi possível recuperar apenas o material de partida parcialmente decomposto. Uma alternativa para a preparação do metil-alkil-éter **166** seria a utilização de uma base mais forte. Logo, decidimos realizar a desprotonação do álcool **165** com butil-lítio em THF anidro e, em seguida, adicionar excesso de iodeto de metila para reagir com o alcóxido formado. Este procedimento forneceu o éter **166** com rendimento de 78% (Esquema 78).

Esquema 78

O substrato **167** foi preparado com rendimento de 90% a partir do octalol **165**, utilizando-se HMDS em acetonitrila e na presença de brometo de potássio em quantidade catalítica (Esquema 79), seguindo o procedimento para trimetilsililação de alcoóis formulado por Shirini e Mollarazi.¹⁷³

Esquema 79

O mecanismo desta reação de trimetilsililação de alcoóis não está completamente elucidado. Mas, de acordo com os autores¹⁷³, como o KBr pode ser removido do meio reacional por filtração para ser reutilizado sucessivas vezes, tem-se um forte indício que ele atue como um catalisador. Outro indício que sustenta o mecanismo proposto por Shirini e Mollarazi e ilustrado no Esquema 80 é a rápida evolução de amônia durante a reação. A primeira etapa deste mecanismo

seria a produção do intermediário reativo **172**, pela polarização da ligação Si-N do HMDS promovida por KBr. A rápida reação deste intermediário com o álcool levaria a formação de **173**, que pode reagir novamente com outra molécula de álcool dando origem a um complexo instável de amônia-KBr **174**. A clivagem irreversível de **174** provocaria a liberação de amônia na forma de gás e recuperação do sal que entraria novamente no ciclo catalítico.¹⁷³ De acordo com este mecanismo é necessário apenas 0,5 equivalente molar de HMDS para a conversão total do álcool ao éter sililado. Assim, o emprego de 0,7 equivalente (Esquema 79) constitui um pequeno excesso de reagente.

Esquema 80

3.2. Identificação estrutural dos substratos

Nos próximos parágrafos foi realizada uma breve discussão apontando as principais características presentes nos espectros de RMN e os demais dados utilizados para a adequada identificação e caracterização dos compostos cuja preparação foi descrita no item anterior.

Neste momento, devemos frisar que a obtenção dos produtos **163**, **164**, **69** e **165** foi confirmada através da comparação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C com os dados encontrados na literatura.^{98,170} Os compostos inéditos **166** e **167** foram identificados e caracterizados por RMN, IV, CG-EM e EMAR.

A Figura 21 apresenta os sinais característicos, presentes nos espectros de RMN de ^1H , dos derivados de *cis*-octalinas preparados neste trabalho. Os singletos referentes aos grupos metila ligados às junções *cis* dos anéis apareceram na região entre δ 0,87 e δ 1,10. Os sinais relativos aos hidrogênios olefínicos foram encontrados entre δ 5,24 e δ 5,64. No caso dos alquenos trissubstituídos, foram observados na faixa de δ 1,62 a δ 1,68 os sinais atribuídos aos grupos metila ligados às ligações duplas. Duplo dubletos entre δ 2,77 e δ 3,33, correspondentes a hidrogênios carbinólicos, foram encontrados nos espectros dos compostos **164**, **165**, **166** e **167**.

Figura 21. Principais sinais encontrados nos espectros de RMN de ^1H dos derivados de *cis*-octalinas.

Além das características importantes do espectro de RMN de ^1H da octalona **163**, no espectro de RMN de ^{13}C foram observados os sinais em δ 116,9 e 130,9, correspondentes aos carbonos olefínicos, e o sinal em δ 215,6, referente ao carbono carbonílico.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da octalina **69** confirmaram o sucesso da reação de redução do grupo carbonílico ao grupo metilênico. No RMN de ^{13}C podemos destacar a ausência de sinais entre δ 200,0 e δ 215,0, que é a região típica para sinais de carbonos carbonílicos.

Os sinais referentes aos hidrogênios carbinólicos dos octalóis **164** e **165**, observados respectivamente em δ 3,31 (dd, $J = 10,7$ e $4,6$ Hz, 1H) e em δ 3,33 (dd, $J = 11,0$ e $4,5$ Hz, 1H), são os principais indícios da redução dos grupos carbonila, presentes nos espectros de RMN de ^1H . A formação destes alcoóis foi confirmada pela análise dos espectros de RMN de ^{13}C , nos quais se observou a ausência de sinais entre δ 200,0 e δ 215,0 (indicando a redução dos grupos cetona

presentes nos materiais de partida **162** e **163**) e a presença dos sinais correspondentes aos carbonos carbinólicos que aparecem em δ 78,2 para ambos os octalóis.

Os sinais referentes aos grupos protetores de **166** e **167** puderam ser identificados nos espectros de RMN, indicando a eficácia das reações de proteção. Nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **166**, foi possível observar, respectivamente, a presença dos sinais em δ 3,36 (s, 3H) e em δ 57,7, que correspondem ao grupo metoxila. Os principais indícios da formação do éter sililado **167** foram o singlete em δ 0,10 (s; 9H) e o sinal intenso em δ 0,5, presentes respectivamente nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , que se referem aos grupos metila ligados ao átomo de silício.

Os picos correspondentes aos adutos cationizados com sódio foram identificados nos espectros de massas de alta resolução obtidos a partir de **166** (EMAR calc. para $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O} + \text{Na}]^+$: 217,1563. Encontrado: 217,1562) e de **167** (EMAR calc. para $[\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{OSi} + \text{Na}]^+$: 275,1802. Encontrado: 275,1803). Em ambos os casos a diferença para o valor calculado foi menor que o valor máximo usualmente aceito que é de 5 ppm.

3.3. Reações de oxidação de derivados de *cis*-octalinas com TTN em acetonitrila

Após vários estudos metodológicos, descobrimos que acetonitrila pode ser um excelente solvente para realizar reações de contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos mediadas por iodo(III).⁹³ Como iodo(III) possui uma reatividade similar ao tálio(III) e existem alguns relatos de rearranjos utilizando este mesmo solvente com sais de tálio(III),^{174,175} decidimos investigar o comportamento de *cis*-octalinas frente ao tratamento com TTN em acetonitrila (Tabela 13). As reações foram conduzidas sob temperatura reduzida e na presença de peneira molecular 3Å, mantendo as mesmas condições reacionais empregadas para os 1,2-di-hidronaftalenos (Parte 3).

Tabela 13: Oxidação de olefinas com TTN.3H₂O em MeCN a 0 °C.

Entrada	Substrato	Tempo	Produto (Rendimento)
1	68	8 min	154 (50%)
2	69	10 min	71 (40%) <i>cis:trans</i> 1:1
3	165	10 min	175 (20%)
4	164	8 min	Mistura complexa
5	166	30 min	176 (17%)
6	167	5 min	175 (54%)
7	162	8 min	177 (16%)
8	163	5 min	178 (30%)

Com o objetivo de verificar o efeito da mudança do solvente durante as reações das octalinas com TTN, os primeiros substratos estudados foram as olefinas **68** e **69**. Desta forma, os

resultados obtidos para as reações empregando acetonitrila foram comparados com os resultados anteriormente descritos nos Esquemas 66 e 67, onde foram utilizados como solventes TMOF e MeOH.

A reação de **68** com TTN em acetonitrila forneceu o produto de contração de anel **154** com rendimento de 50%, como uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 9:2, cuja configuração relativa não foi determinada (Tabela 13, entrada 1). Embora o rendimento seja um pouco inferior ao observado em TMOF (65%), utilizando acetonitrila foi obtido o aldeído **154** enquanto que em TMOF isolou-se o aldeído protegido na forma do acetal **70** (Esquema 66). Ao empregar esta reação em uma síntese, dependendo da etapa subsequente, a obtenção direta do aldeído pode representar vantagem ao evitar uma etapa de desproteção. Uma interessante observação foi que produto **154** sofreu oxidação aos ácidos carboxílicos correspondentes **146** após ser armazenado em geladeira durante trinta dias, evidenciando a instabilidade deste aldeído (Esquema 81).

Esquema 81

Quando a octalina **69** foi utilizada como substrato da oxidação promovida por TTN em acetonitrila (Tabela 13, entrada 2), o produto de contração de anel **71** foi obtido com um rendimento e diastereosseletividade comparável ao da reação em metanol descrita anteriormente no Esquema 67.

Considerando que o comportamento das olefinas **68** e **69** foi semelhante tanto em acetonitrila quanto em metanol ou TMOF, decidimos realizar a reação de **165** neste solvente. Como **165** forneceu o éter cíclico **179**⁹⁸ ao ser tratado com TTN em TMOF (Esquema 82), imaginou-se que este mesmo produto seria obtido. Contudo, ao reagir **165** com TTN em acetonitrila foi obtida uma mistura de diversos produtos, da qual foi possível isolar e caracterizar apenas o derivado glicólico **175**, como uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 5:1 e

com rendimento de 20% (Tabela 13, entrada 3). Em condições semelhantes, a reação do octalol **164** com tálio(III) também levou a um grande número de substâncias, embora neste caso não tenha sido possível isolar na forma pura nenhum dos produtos de oxidação formados (Tabela 13, entrada 4).

Esquema 82⁹⁸

Durante o estudo da reatividade de 3-alquenóis com tálio(III) foi observada que a proteção do grupo hidroxila na forma de éter metílico forneceu o produto de contração de anel em bom rendimento.¹⁷⁶ Deste modo, o éter metílico insaturado **166** foi tratado com TTN em acetonitrila. Sob esta condição, o produto de contração de anel **176** foi isolado, porém com rendimento de apenas 17% (Tabela 13, entrada 5). A configuração relativa de **176** não foi determinada embora este tenha sido isolado como um único diastereoisômero. Devido ao baixo rendimento desta reação, não é possível afirmar se realmente ocorreu a formação de um único diastereoisômero ou se apenas um foi isolado.

O grupo protetor TMS não resiste às condições reacionais de oxidações com tálio(III).^{174,176} Porém, a proteção de alquenóis na forma de um éter de silício pode levar a melhores rendimentos durante o rearranjo oxidativo de olefinas.¹⁷⁴ Realmente, a reação do octalol protegido **167** com TTN foi mais limpa do que a do substrato não protegido **165**. Entretanto, no lugar do produto de rearranjo foi formado o produto de adição **175** (Tabela 13, entrada 6), de maneira análoga ao observado para o substrato **165**. Apesar da proporção diastereoisomérica ter sido idêntica, o rendimento da reação com **167** (54%) foi superior ao da reação com **165** (20%).

Ao submeter as octalonas **162** e **163** às mesmas condições reacionais descritas na Tabela 13, foi possível isolar os produtos de adição **177** e **178**, respectivamente, ambos como um único diastereoisômero (Tabela 13, entradas 7 e 8). Através da análise dos dados de RMN foi possível estabelecer uma relação *trans* entre os grupos hidroxila e nitrato no produto **177**. Uma explicação

para o baixo rendimento destas duas últimas reações pode ser a presença de mais de um grupo funcional (cetona e olefina) oxidável pelo tálio(III).

Uma proposta de mecanismo para a formação dos produtos de contração de anel **154**, **71** e **176** está exemplificada para **69** no Esquema 83. A primeira etapa seria a complexação do tálio(III) com a ligação dupla do substrato. Como esta interação poderia ocorrer em ambas as faces da ligação dupla, dois íons talônio **180** e **181** seriam formados. O ataque de uma molécula de água, proveniente do sal de tálio(III) que é tri-hidrato, ao carbono mais substituído dos íons talônio provocaria uma abertura *trans*-diáxial destes intermediários, formando **182** e **183**. A interação do tálio(III) com as duas faces da ligação dupla explica a baixa diastereosseletividade da reação. A etapa de rearranjo que leva a formação do anel de cinco membros ocorreria através da migração de um grupo alquila para o carbono ao qual está ligado o tálio(III), provocando a redução deste a tálio(I) e levando à mistura de isômeros **71**, após desprotonação dos intermediários **184** e **185**.

Esquema 83

Os produtos de adição à ligação dupla (**175**, **177** e **178**) devem ser originados por mecanismos análogos aos sugeridos para as reações de 1,2-di-hidronaftalenos com tálio(III).¹⁷⁷ Como não foi possível determinar a configuração relativa dos centros assimétricos dos produtos de adição, o Esquema 84 ilustra o mecanismo para a formação de quatro possíveis derivados glicólicos. Optamos por usar o substrato **165** como exemplo. As duas primeiras etapas desta proposta seriam análogas às etapas mostradas no Esquema 83. Neste ponto, dois caminhos são possíveis. Uma primeira possibilidade seria o ataque direto da água aos intermediários *trans*

oxitaliados **188** e **189**, com a redução do tálio(III) ao tálio(I), levando aos produtos *cis* glicólicos **175a** e **175c** (caminho a). Outra possibilidade seria a formação dos epóxidos **190** e **191** a partir dos intermediários *trans* oxitaliados. Em seguida, poderia ocorrer a adição de água aos epóxidos levando à formação dos produtos *trans* glicólicos **175b** e **175d** (caminho b).

Esquema 84

Como as configurações relativas não foram determinadas para os dois diastereoisômeros que compõem a mistura **175** e para o composto **178**, não é possível afirmar qual dos mecanismos é o mais provável (via a formação de epóxidos ou não). Mesmo no caso da formação de **177**, cuja configuração entre os grupos hidroxila e nitrato foi determinada como *trans*, apenas podemos supor que este produto foi formado via epóxido, mas é impossível afirmar que a oxidação também

não ocorreu via ataque direto da água aos adutos *trans* oxitaliados, já que a reação forneceu uma grande quantidade de produtos que não puderam ser isolados.

3.4. Identificação estrutural dos produtos de contração de anel

A formação dos produtos de contração de anel **154** e **71** foi confirmada através da comparação dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C com os dados da literatura.^{98,99} O composto inédito **176** e a mistura de ácidos carboxílicos **146** foram identificados e caracterizados por RMN, IV, CG-EM e EMAR.

A Figura 22 apresenta os principais sinais encontrados nos espectros de RMN de ^1H dos *cis*-hidrindanos obtidos neste trabalho. Uma característica marcante destes espectros foi a presença de um multiplete entre δ 2,86 e δ 3,10 que se refere ao hidrogênio α -carbonílico presente no anel de cinco membros. Os sinais referentes aos grupos metila ligados às junções de anel apresentam valores típicos¹²⁷ para compostos que possuem junção *cis* e aparecem na faixa de δ 0,98 à δ 1,08.

Figura 22. Principais sinais encontrados nos espectros de RMN de ^1H dos compostos *cis*-hidrindânicos.

Através da análise dos dados de RMN de ^1H e de ^{13}C observou-se que o produto **154** foi obtido na forma de uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 9:2. Como a maioria dos sinais no espectro de RMN de ^1H apareceram sobrepostos, exceto os singletos em δ 0,99 e em δ 1,01 atribuídos aos hidrogênios metílicos e os sinais em δ 9,65 (d, $J = 2,1$ Hz) e em δ 9,70 (d, $J =$

2,1 Hz) referentes aos hidrogênios dos grupos aldeído de ambos diastereoisômeros, não foi possível determinar a configuração dos isômeros majoritário e minoritário.

A oxidação de **154** originando **146** foi observada após submissão da amostra armazenada em geladeira às análises espectroscópicas por RMN, IV, CG-EM e EMAR. No espectro de RMN de ^1H da mistura **146**, verificou-se o desaparecimento dos sinais relativos aos hidrogênios dos grupos aldeído de ambos isômeros que compõem a mistura **154**. No espectro de RMN de ^{13}C , o efeito de blindagem sofrido pelos grupos carbonila, evidenciado pelo deslocamento dos sinais em δ 204,0 e δ 204,5 para δ 183,5 e δ 183,3, respectivamente, confirmaram a conversão dos grupos aldeído a ácidos carboxílicos. O espectro de massas de alta resolução apresentou o aduto cationizado com sódio (EMAR calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 205,1199. Encontrado: 205,1197). Foi possível observar no espectro de IV uma banda larga de deformação axial de O-H dos dímeros dos ácidos carboxílicos entre $3300\text{-}2564\text{ cm}^{-1}$ e a banda de deformação axial da carbonila em 1703 cm^{-1} .

A proporção diastereoisomérica de 1:1 para a mistura **71** foi determinada pela análise do espectro de RMN de ^1H , no qual, encontraram-se duplicados o singleto referente aos hidrogênios do grupo metila ligado à junção dos anéis (em δ 0,98 e em δ 0,99) e o singleto atribuído aos hidrogênios do grupo metil-cetona (em δ 2,14 e em δ 2,16).

Além dos sinais referentes ao hidrogênio α -carbonílico presente no anel de cinco membros e ao grupo metila ligado à junção *cis*, foram facilmente visualizados no espectro de RMN de ^1H do produto inédito **176** os sinais em δ 2,15 (s; 3H) e em δ 3,34 (s; 3H), atribuídos respectivamente aos grupos metil-cetona e metoxila. O sinal relativo ao hidrogênio geminal ao grupo metoxila ficou sobreposto ao sinal correspondente ao hidrogênio α -carbonílico em δ 2,98-3,05 (m; 2H). No espectro de RMN de ^{13}C destacaram-se os sinais em δ 57,3, em δ 86,1 e em δ 210,8, correspondentes à metoxila, ao carbono que está ligado a este grupo e à carbonila, respectivamente. O sinal do produto cationizado com sódio (EMAR calc. para $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 233,1512. Encontrado: 233,1509) foi identificado no espectro de massas de alta resolução. A banda de deformação axial da carbonila cetônica foi observada em 1710 cm^{-1} no espectro de IV.

3.5. Identificação estrutural dos produtos de adição

As estruturas dos produtos inéditos **175**, **177** e **178** foram confirmadas através da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , IV, CG-EM e EMAR. As atribuições dos sinais dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , mostradas na Figura 23, foram feitas com base nos espectros de COSY e HSQC.

Figura 23. Atribuições dos sinais dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos produtos de adição.

Os sinais referentes aos hidrogênios carbinólicos dos produtos de adição foram identificados nos espectros de RMN de ^1H na faixa de δ 3,44 à δ 3,96. No espectro do produto **175** foi possível observar também um sinal em δ 3,56-3,59 (m; 1H) correspondente ao hidrogênio carbinólico presente também no material de partida **165**. O sinal em δ 5,11 presente no espectro de **177** refere-se ao hidrogênio geminal ao grupo nitrato.

Através da análise do espectro de RMN de ^{13}C , observou-se que o produto **175** foi isolado como uma mistura de dois diastereoisômeros. A proporção diastereoisomérica de 5:1 foi estimada através de CG, mas as configurações relativas destes produtos não foram determinadas. No espectro de massas de alta resolução foi possível observar o sinal correspondente ao produto cationizado com sódio e que sofreu perda de uma molécula de H_2O (EMAR calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3 - \text{H}_2\text{O} + \text{Na}]^+$: 219,1356. Encontrado: 219,1353).

De acordo com os sinais dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C observou-se que os produtos **177** e **178** foram isolados como diastereoisômeros únicos. A configuração relativa *trans* entre os grupos hidroxila e nitrato do produto **177** foi determinada considerando as constantes de acoplamento dos sinais referentes aos hidrogênios geminais a estes grupos e que aparecem respectivamente em δ 3,95 (q; $J = 4,5$ Hz; 1H) e em δ 5,11 (q; $J = 4,5$ Hz; 1H). O valor de 4,5 Hz para as constantes de acoplamento indicou que ambos os hidrogênios estão na posição equatorial, visto que, os valores típicos para o acoplamento axial-axial encontram-se entre 6-14 Hz e para os acoplamentos equatorial-equatorial e equatorial-axial encontram-se entre 0-5 Hz.¹⁵² Logo, se ambos os hidrogênios estão na posição equatorial significa que estes se encontram em *trans*. No caso do composto **178**, a configuração relativa entre os grupos hidroxila não foi determinada.

Os picos correspondentes à cationização com sódio foram observados nos espectros massas de alta resolução do produto **177** (EMAR calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+$: 266,0999. Encontrado: 266,0996) e do glicol **178** (EMAR calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 235,1305. Encontrado: 235,1303). Em ambos os caso a diferença para o valor calculado ficou abaixo do valor máximo aceito.

4. Conclusões

Além dos resultados obtidos durante as reações de oxidação usando TTN, foram descritos os métodos de preparação para uma série de octalonas, octalóis e octalinas. Estes resultados poderão ser úteis na síntese de terpenóides contendo o esqueleto *cis*-decalínico, tais como, os clerodanos,^{178,179} kalihinenos,¹⁸⁰⁻¹⁸² telepoganos¹⁸³ e eremofilanos.^{10,17,184,185} Este estudo foi publicado juntamente com o trabalho inicial realizado pelo Dr. Tiago de Oliveira Vieira no número especial da revista *Química Nova* em homenagem à Prof. Dra. Helena Ferraz.¹⁸⁶

A reação de diversos derivados de *cis*-octalinas com tálio(III) levou a diferentes produtos, dependendo principalmente do padrão de substituição do substrato. Os resultados mais promissores para futuras aplicações aparentemente são a obtenção de *cis*-hidrindanos funcionalizados a partir dos substratos **68** e **69**. A formação direta do aldeído **154** a partir do substrato **68** pode representar vantagens dependendo da etapa sintética seguinte empregada para preparação de uma determinada molécula alvo.

Considerando que o grupo metoxila é um dos grupos protetores mais estáveis para alcoóis e mesmo assim a reação do substrato **166** com TTN levou ao produto de contração **176** em baixo rendimento, concluímos que a presença de grupos funcionais contendo oxigênio na posição C-1 prejudica o rearranjo oxidativo que levaria ao produto de contração.

Contração de Anel de 1,2-Di-hidronaftalenos Promovida por TTN em Acetonitrila

1. Introdução

O esqueleto indânico, no qual um anel benzênico se encontra fundido a um anel ciclo-pentânico, está presente em diversas moléculas que apresentam atividades biológicas destacadas, dentre as quais podemos citar o Indinavir[®] e o Aricept[®] (Figura 24).¹⁸⁷

Figura 24. Fármacos em comercialização contendo o esqueleto indânico. (a) Indinavir[®] - inibidor da HIV-protease; (b) Aricept[®] - utilizado no tratamento do mal de Alzheimer.

Devido à importância dos compostos derivados do indano, várias metodologias sintéticas têm sido desenvolvidas.¹⁸⁷ Dentre elas, podemos destacar as reações de contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos mediadas por sais de tálio(III) ou reagentes de iodo(III), que foram estudadas por nosso grupo de pesquisa e cujos principais resultados serão discutidos a seguir.

Em geral, os 1,2-di-hidronaftalenos contendo ligação dupla dissustituída reagem com TTN levando a produtos de contração de anel em bons rendimentos (Esquema 85).¹⁸⁸ Os solventes mais utilizados nestas transformações são o metanol e o TMOF, sendo que este último gera metanol *in situ* ao reagir com a água proveniente do reagente de tálio(III) que é tri-hidratado. Essas reações também ocorrem com elevada diastereosseletividade, visto que, a formação do sistema indânico *trans*-1,3-dissustituído é favorecida em relação ao sistema *cis*, como observado para o substrato **194**.¹⁸⁸

Esquema 85¹⁸⁸

O mecanismo proposto no Esquema 86 mostra a formação preferencial do isômero *trans*. Inicialmente, ocorreria a complexação do sal de tálio(III) com a ligação dupla pela face oposta ao grupo metila, seguida por uma abertura *trans*-diaxial promovida pelo ataque de uma molécula de metanol ao carbono benzílico do íon talônio, formando o intermediário **196**. A ligação preferencial do tálio(III) à face oposta ao grupo metila provavelmente se deve à minimização dos efeitos torcionais sofridos pelo estado de transição, de maneira análoga ao que foi observado durante as reações de epoxidação estereosseletiva de 1,2-di-hidronaftalenos.^{189,190} Através de um equilíbrio conformacional, **196** daria origem ao confômero **197**, contendo a antiperiplanaridade requerida para o rearranjo. Este, por sua vez, ocorreria com a migração do grupo arila e eliminação de tálio(I), levando ao oxônio **198**. Em seguida, o acetal **195** seria formado a partir do indano *trans*-1,3-dissubstituído **198**.

Esquema 86

Foi observado experimentalmente que a natureza dos substituintes ligados ao anel aromático pode influenciar o sucesso das reações de contração de anel dos 1,2-di-hidronaftalenos mediadas por TTN (Esquema 87).^{177,188} Assim, os substratos contendo substituintes doadores de elétrons reagiram com TTN levando aos produtos de contração de anel em ótimos rendimentos.^{177,188} Já os compostos contendo substituintes retiradores de elétrons forneceram os produtos de contração em baixos rendimentos, juntamente com produtos de adição e de aromatização.¹⁷⁷ A explicação para este fenômeno se baseia no efeito positivo exercido pelos substituintes doadores de elétrons sob a aptidão migratória do grupo aromático durante o rearranjo e, em contrapartida, no efeito negativo exercido pelos substituintes retiradores de elétrons.

Esquema 87^{177,188}

O estudo da reatividade dos 1,2-di-hidronaftalenos contendo ligação dupla trissubstituída sob condições semelhantes às que foram descritas nos Esquemas 85 e 87 mostraram que produtos de adição e de aromatização são obtidos no lugar dos produtos de contração de anel desejados (Esquema 88).¹⁸⁸

Esquema 88¹⁸⁸

Empregando metanol como solvente, a substituição de TTN pelo reagente de iodo(III) HTIB forneceu produtos de contração a partir dos 1,2-di-hidronaftalenos dissustituídos com rendimentos significativamente menores, juntamente com produtos de adição à ligação dupla.⁹³ Quando o substrato trissustituído **206** foi testado sob condições semelhantes, apenas os produtos de adição foram isolados, de forma similar aos resultados obtidos quando TTN foi utilizado como oxidante (Esquema 89).⁹³

Ao empregar acetonitrila a formação dos produtos de adição foi desfavorecida, sendo possível isolar apenas produtos de contração de anel a partir de 1,2-di-hidronaftalenos trissustituídos (Esquema 90).⁹³ Esta condição reacional não se apresentou promissora para os substratos dissustituídos, pois o composto **192** forneceu o naftaleno com rendimento de 30% e uma pequena quantidade do produto de contração cujo rendimento não foi determinado devido a dificuldades nas etapas de isolamento e purificação.

Esquema 90⁹³

*PM = Peneira Molecular 3Å

É importante destacar que nosso grupo de pesquisa realizou a síntese diastereosseletiva de três produtos naturais a partir dos estudos metodológicos discutidos acima.^{93,130,191,192} Assim, foram concluídas as sínteses racêmicas do multisiantol,¹⁹² da indatralina⁹³ e da *trans*-triquentrina A¹³⁰ e as sínteses enantiosseletivas do (+)- e do (-)-multisiantol.¹⁹¹ Estes trabalhos foram mostrados de maneira resumida no Esquema 91.

Esquema 91^{93,130,191,192}

Tendo em vista os resultados discutidos neste item, a contração de anel de 1,2-dihidronaftalenos tem se mostrado um excelente método para a preparação de esqueletos indânicos, uma vez que estes compostos podem ser obtidos com elevados rendimentos e diastereosseletividade em grande parte dos casos estudados.

2. Objetivos

Este trabalho tem como propósito verificar a reatividade dos 1,2-di-hidronaftalenos com TTN sob as mesmas condições reacionais descritas no Esquema 90, ou seja, empregando acetonitrila como solvente, na presença de peneira molecular 3Å, sob atmosfera inerte e sob temperatura reduzida (como indicado no Esquema 92).

Esquema 92

*PM = Peneira Molecular 3Å

Será dado maior enfoque aos substratos contendo ligação dupla trissubstituída, pois estes compostos originam apenas produtos de adição e aromatização quando tratados com TTN em MeOH ou em TMOF (Esquema 88), ao passo que, os substratos cuja ligação dupla encontra-se dissustituída fornecem produtos de contração de anel com elevados rendimentos sob estas condições reacionais (Esquema 85).

Também faz parte do escopo deste trabalho confirmar se o sucesso das reações de contração empregando como substratos os 1,2-di-hidronaftalenos trissubstituídos (mostradas no Esquema 90) depende essencialmente do solvente ou da troca do oxidante de TTN para HTIB.

3. Resultados e Discussão

Neste item será discutido inicialmente a preparação dos 1,2-di-hidronaftalenos a partir das tetralonas correspondentes. Em seguida, apresentaremos os testes de reatividade destes 1,2-di-hidronaftalenos com TTN, empregando acetonitrila como solvente.

3.1. Preparação dos 1,2-di-hidronaftalenos

Os 1,2-di-hidronaftalenos contendo ligação dupla trissubstituída foram preparados a partir das 1-tetralonas correspondentes empregando-se reações de Grignard seguidas por desidratação *in situ* com solução de ácido clorídrico.^{93,193,194} Já os compostos contendo ligação dupla dissustituída foram obtidos por redução das tetralonas com boro-hidreto de sódio e utilização dos respectivos tetralóis, sem purificação prévia, em reações de desidratação catalisadas por *p*-TsOH.^{177,192,193,195} Alguns detalhes das condições reacionais empregadas para a preparação dos 1,2-di-hidronaftalenos di- e trissubstituídos estão mostrados na Tabela 14.

Os reagentes de Grignard foram preparados a partir de iodeto de metila, brometo de isopropila ou brometo de fenila. Assim, os haletos alquila ou arila foram reagidos com magnésio metálico, em quantidades catalíticas de iodo molecular e empregando éter dietílico como solvente. As tetralonas foram adicionadas às misturas reacionais após a extinção de todo magnésio metálico e as reações foram acompanhadas por CCD. Observado o consumo dos materiais de partida, as misturas resultantes foram tratadas com ácido clorídrico, promovendo a desidratação *in situ* dos alcoóis terciários formados como intermediários.

As reações empregando as tetralonas **131** e **216** e iodeto de metil-magnésio levaram respectivamente aos produtos **206** e **214** em bons rendimentos (Tabela 14, entradas 1 e 2). Quando o brometo de isopropil-magnésio foi utilizado como reagente de Grignard, o produto **217** foi obtido em apenas 36% a partir da 4-metil-1-tetralona (**216**) (entrada 3). O mesmo substrato ao ser tratado com brometo de fenil-magnésio forneceu o composto **218** com rendimento de 80% (entrada 4).

As tetralonas **131** e **219** deram origem respectivamente aos 1,2-di-hidronaftalenos **192** (70% de rendimento) e **201** (83% de rendimento) após duas etapas reacionais, sendo uma etapa de redução do grupo carbonila e outra de desidratação do álcool formado na primeira etapa (entradas 5 e 6).

Para completar a lista de substratos, o composto **221** foi preparado a partir da 1-benzossuberona (**220**) com rendimento de 72%, também por meio de uma reação de Grignard seguida por desidratação *in situ* (entrada 7).

Tabela 14: Preparação dos 1,2-di-hidronaftalenos a partir de 1-tetralonas.

Entrada	Substrato	Condições Reacionais*	Produto (Rendimento)
1	131	i) MeI (2,7 eq.), Mg (2,7 eq.), I ₂ , Et ₂ O, 5 h ii) HCl 10%, 0 °C, 2 h	206 (78%)
2	216	i) MeI (2,7 eq.), Mg (2,7 eq.), I ₂ , Et ₂ O, 5 h ii) HCl 10%, 0 °C, 2 h	214 (90%)
3	216	i) <i>i</i> -PrBr (4 eq.), Mg (4 eq.), I ₂ , Et ₂ O, 20 h ii) HCl 6 M, 0 °C, 1 h	217 (39%)
4	216	i) PhBr (1,3 eq.), Mg (1,3 eq.), I ₂ , Et ₂ O, 2 h ii) HCl 6 M, 0 °C, 1 h	218 (80%)
5	131	1) NaBH ₄ (1 eq.), MeOH, t.a., 1 h 2) <i>p</i> -TsOH cat., PhMe, refluxo, 1 h	192 (70%)

Tabela 14: Preparação dos 1,2-di-hidronaftalenos a partir de 1-tetralonas. (Continuação)

Entrada	Substrato	Condições Reacionais*	Produto (Rendimento)
6	219	1) NaBH ₄ (1 eq.), MeOH, t.a., 2 h 2) <i>p</i> -TsOH cat., PhMe, refluxo, 1,5 h	201 (83%)
7	220	i) MeI (2,8 eq.), Mg (2,7 eq.), I ₂ , Et ₂ O, 5 h ii) HCl 6 M, 0 °C, 1 h	221 (72%)

*As numerações i) e ii) indicam etapas "one-pot" e as numerações 1) e 2) indicam que a segunda etapa foi feita após elaboração da primeira.

3.2. Identificação estrutural dos 1,2-di-hidronaftalenos

As estruturas dos 1,2-di-hidronaftalenos e do alceno **221** listados na Tabela 14 foram confirmadas através da comparação dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C com os dados previamente obtidos em nosso grupo de pesquisa.^{93,177,193,194} A Figura 25 apresenta as atribuições dos principais sinais encontrados nos espectros de RMN de ¹H destes substratos.

Os sinais característicos dos hidrogênios ligados às ligações duplas trissubstituídas foram encontrados entre δ 5,73 e δ 6,03. Já os hidrogênios presentes nas ligações duplas dissustituídas dos compostos **192** e **201** são observados entre δ 6,02 e δ 6,52, ambos como doubletos de tripletos (dt).

Foi possível observar sinais entre δ 2,04 e δ 2,09, referentes aos grupos metila ligados às ligações duplas, nos espectros dos compostos **206**, **214** e **221**.

Os 4-metil-1,2-di-hidronaftalenos **214**, **217** e **218** apresentaram um sexteto aparente em δ 2,87, δ 2,82 e δ 2,98, respectivamente. Este sinal se refere ao hidrogênio benzílico capaz de acoplar com os hidrogênios da metila e do metilênico com uma constante de acoplamento de aproximadamente 7 Hz. Para os compostos **206**, **192**, **201** e **221**, os sinais atribuídos aos hidrogênios benzílicos apresentaram-se como tripletos entre δ 2,56 e δ 2,89.

Em todos os substratos, os hidrogênios metilênicos alílicos mostraram sinais na faixa de δ 1,90 à δ 2,60 e os hidrogênios aromáticos apresentaram sinais entre δ 7,04 e δ 7,96.

Finalmente, as metilas geminais diastereotópicas do grupo isopropila de **217** exibiram, como esperado, deslocamentos químicos distintos (em δ 1,15 e em δ 1,16).

Figura 25. Atribuições dos sinais de RMN de ^1H dos 1,2-di-hidronaftalenos e do alceno **221**.

Nos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos mostrados na Figura 25 foi possível observar dois grupos de sinais, um referente aos carbonos saturados (entre δ 19,2 e δ 34,6) e outro referente aos carbonos aromáticos e olefínicos (entre δ 119,7 e δ 143,0). Para os substratos **206** e **214**, o sinal relativo ao grupo metila presente na ligação dupla pôde ser observado em δ 19,2. Os grupos metila na posição C-1 dos compostos **214**, **217** e **218** apresentaram sinais em δ 20,1, δ 19,7 e δ 19,8, respectivamente. Sendo facilmente identificados devido à baixa intensidade do sinal causada pelo elevado tempo de relaxação, os carbonos quaternários de todos os 1,2-di-hidronaftalenos e do alceno **221** apresentaram deslocamento químico acima de δ 131,5. Mais dados sobre os espectros de RMN de ^{13}C destes compostos podem ser encontrados na Parte Experimental.

3.3. Reações de oxidação dos 1,2-di-hidronaftalenos com TTN em acetonitrila

Foram resumidos na Tabela 15 os resultados das reações dos 1,2-di-hidronaftalenos e do alceno **221** com TTN.

Tabela 15: Contração de 1,2-di-hidronaftalenos com TTN.3H₂O em MeCN a 0 °C.

Entrada	Substrato	Tempo	Produto (Rendimento) ^a
1	206	10 min	+ (70%, 3:1) 222
2	214	10 min	215 (80%) <i>trans:cis</i> 21:1
3	217	6 h	+ 223 (63%) 224 (5%)
4	218	24 h ^b	225 (40%)
5	192	10 min	226 (97%) ^c
6	201	24 h ^b	mistura complexa
7	221	30 min	+ 227 (76%) 228 (4%)

^aRendimento isolado; ^b6 h a 0 °C e 18 h a temperatura ambiente; ^cProduto bruto.

O primeiro substrato a ser investigado foi o 1,2-di-hidronaftaleno **206**, que forneceu uma mistura do produto de contração **213** e da 2-tetralona **222** na proporção de 3:1 e com rendimento de 70% (Tabela 15, entrada 1). Comparando este resultado com os resultados prévios do nosso grupo de pesquisa (mostrados nos Esquemas 88, 89 e 90), observamos que, independente da utilização de tálio(III) ou iodo(III), a oxidação de **206** em acetonitrila levou ao produto de contração ao passo que a oxidação deste substrato em metanol levou a produtos de adição. Logo, confirmamos que a troca do solvente teve maior influência sobre os produtos formados do que a natureza do oxidante empregado. Contudo, a formação do produto **222** foi observada apenas utilizando tálio(III) como oxidante. Apesar de ambos os produtos **213** e **222** apresentarem um coeficiente de eluição muito próximo, foi possível separar uma pequena fração contendo o produto majoritário **213** na sua forma pura, que foi utilizada para identificação espectroscópica.

O Esquema 93 mostra o mecanismo proposto para o rearranjo oxidativo de **206** levando ao produto de contração **213** e à 2-tetralona **222**. A primeira etapa seria o ataque eletrofílico do tálio(III) à ligação dupla do substrato levando ao íon talônio **229**. Em seguida, **229** sofreria um ataque nucleofílico de uma molécula de água, já que o TTN é tri-hidratado, levando ao aduto *trans* oxitaliado **230**. Neste momento, a reação poderia ocorrer por dois possíveis caminhos. No caminho *a*, o intermediário *trans* oxitaliado **230** sofreria diretamente um rearranjo oxidativo para dar origem ao produto de contração de anel **213**. No caminho *b*, **230** daria origem ao oxônio **232**. A abertura do oxônio para formar o cátion terciário benzílico **233**, migração de hidreto e desprotonação levariam à cetona **222**. As etapas propostas para formação deste subproduto foram baseadas no mecanismo de rearranjo de epóxidos promovido por índio(III).¹⁹⁶

Esquema 93

O resultado obtido para o substrato **206** motivou o estudo da reatividade de outros 1,2-dihidronaftalenos trissubstituídos. Para nosso deleite, a reação de **214** com TTN em acetonitrila forneceu apenas o produto de contração desejado **215** com rendimento de 80% e como uma mistura dos diastereoisômeros *trans* e *cis* na proporção de 21:1 (Tabela 15, entrada 2). Este novo resultado evidenciou o efeito positivo sobre o rendimento do produto de contração exercido pela presença de um grupo alquila ligado ao C-1 e a seletiva formação do isômero *trans*, como previamente observado pelo grupo.^{93,130,188,191,192} A reação de **214** com TTN levou o produto de contração **215** em maior rendimento e diastereosseletividade do que a reação com HTIB,⁹³ mostrada no Esquema 90.

A formação preferencial dos produtos de contração de anel contendo uma relação *trans* entre os substituintes presentes nas posições C-1 e C-3 foi discutida anteriormente e pode ser entendida através da análise do mecanismo mostrado no Esquema 86. A obtenção dos produtos de contração 1,3-*cis*-dissubstituídos pode ser explicada pelo ataque do tálio(III) à mesma face contendo o grupo alquila em C-1 ou pela isomerização dos produtos 1,3-*trans*-substituídos.

Quando o substrato **217** foi submetido às mesmas condições reacionais, o produto de contração de anel **223** foi formado com rendimento de 63% e como um único diastereoisômero, apresentando relação *trans* entre os substituintes (Tabela 15, entrada 3). Entretanto, neste caso, o produto de aromatização **224** foi também isolado como um produto secundário. A formação de naftalenos durante as oxidações com TTN havia sido observada em pequena escala quando testes de reatividade foram feitos em 1,2-dihidronaftalenos contendo grupos retiradores de

elétrons ligados ao anel aromático.¹⁷⁷ Na reação de **217** com HTIB em acetonitrila, **224** também foi isolado juntamente com o produto de contração **223** e os rendimentos foram de 13% e 48%, respectivamente.¹⁹⁴

O Esquema 94 apresenta o mecanismo proposto para a formação de **224**. Inicialmente, a formação do intermediário oxitaliado **235** ocorreria de maneira similar ao que foi mostrado no Esquema 93. Em lugar do rearranjo oxidativo, **235** sofreria eliminação de um próton (mediada pela presença de água que atuaria como base), de nitrato de tálio(I) e de um íon nitrato. Em seguida, o grupo hidroxila do intermediário **236** seria protonado e transformado em um grupo abandonador. Finalmente, a aromatização do intermediário **237** ocorreria através de uma segunda etapa de eliminação, na qual observaríamos a perda de um próton e de uma molécula de água.

Esquema 94

Ao ser tratado com TTN em acetonitrila, o 1,2-di-hidronaftaleno **218** levou ao produto de contração **225** com rendimento de 40% (Tabela 15, entrada 4). Quando este substrato foi reagido com HTIB em condições reacionais semelhantes, o composto **225** foi obtido em apenas 26%, juntamente com outros produtos.¹⁹⁴

O tempo requerido para o consumo dos materiais de partida **214**, **217** e **218** (10 min, 6 h e 24 h, respectivamente) foi significativamente diferente, evidenciando a diferença de reatividade entre eles. Este comportamento está em acordo com as observações anteriores sobre a sensibilidade das reações de contração mediadas por tálio(III) em relação aos efeitos estéricos e eletrônicos.^{94,177,188,192,197,198} Logo, a diferença de reatividade entre **214** e **217** e o menor rendimento de **223** (63%) quando comparado com **215** (80%) podem ser explicados pelo maior

impedimento estérico causado pelo grupo isopropila. Já a diferença de reatividade entre **214** e **218**, juntamente com o baixo rendimento do produto de contração **225** (40%), se devem tanto a fatores estéricos quanto eletrônicos.

Após a investigação da reatividade dos 1,2-di-hidronaftalenos trissubstituídos **206**, **214**, **217** e **218**, decidimos verificar se acetonitrila seria um bom solvente para a reação de contração de anel de substratos dissustituídos. Assim, quando o 1,2-di-hidronaftaleno (**192**) foi utilizado como material de partida na reação com TTN em acetonitrila, o aldeído **226** foi obtido como único produto e com rendimento elevado (Tabela 15, entrada 5). Observou-se que o material obtido diretamente após elaboração da reação apresentou alto grau de pureza, não sendo necessária a purificação deste por coluna cromatográfica. A oxidação do mesmo substrato com TTN em metanol deu origem ao produto de contração protegido na forma de um acetal (**193**), como mostrado no Esquema 85.¹⁸⁸ Esta diferença entre os produtos isolados deve ao baixo caráter nucleofílico da acetonitrila quando comparado com o metanol.

Nas reações cujo oxidante foi o HTIB, o substrato **192** forneceu o produto de contração **193**, com rendimento de 36%, quando metanol foi utilizado como solvente, ao passo que, o produto de aromatização (30%) foi formado predominantemente em acetonitrila, juntamente com pequena quantidade do produto de contração de anel **226**, que, devido às dificuldades e durante o isolamento e purificação, não teve seu rendimento determinado.^{93,132}

A formação direta do produto de contração na forma de um aldeído (como o **226**) ao invés de um acetal (como o **193**) pode ser vantajosa uma vez que dispensa a etapa de desproteção quando estes compostos são empregados como intermediários em rotas sintéticas para a preparação de derivados de indanos.¹⁹² Em contrapartida, a elevada instabilidade dos aldeídos dificultam seu armazenamento e as separações por meio de cromatografia em coluna, configurando uma desvantagem em alguns casos.

A reação do 1,2-di-hidronaftaleno **201** com 1,1 equivalentes de TTN em acetonitrila produziu uma mistura complexa de produtos (Tabela 15, entrada 6). O mesmo resultado foi verificado aumentando-se a quantidade de TTN de 1,1 para 2,5 equivalentes, desencorajando a execução de novos testes de reatividade empregando substratos contendo substituintes retiradores de elétrons.

Finalmente, esta metodologia foi estendida para um análogo trissubstituído contendo um anel de sete membros, a olefina **221**, que, forneceu o produto de contração **227** com rendimento de 76% e pequena quantidade do produto de adição **228** (Tabela 15, entrada 7). Sob as mesmas condições reacionais, mas utilizando HTIB como oxidante, este substrato forneceu apenas o produto de contração com um rendimento ligeiramente inferior (52%).¹⁹⁴

A configuração relativa dos substituintes em **228** foi inferida com base na proposta mecanística para a formação de produtos de adição.^{177,188,192,197,199} Esta proposta foi ilustrada no Esquema 95. Neste caso, o íon oxônio **240** seria formado a partir do intermediário oxitaliado **239** e sofreria o ataque do íon nitrato pela face oposta ao átomo de oxigênio, resultando em um produto de adição *anti* (**228**).

Esquema 95

Produtos de adição *sin* também costumam ser isolados durante as reações de oxidação promovidas por tálio(III) ou por iodo(III), mas em menor quantidade quando comparado com os produtos de adição *anti*.^{93,177,188} Desta forma, propomos que a configuração relativa mais provável para o produto **228** seria aquela na qual os grupos hidroxila e nitrato estariam em lados opostos do anel.

Posteriormente a este trabalho, outra estudante de doutorado (hoje Prof^a. Dr^a. Graziela Gallego Bianco) demonstrou que a metodologia discutida neste capítulo também forneceu produtos de contração isolados diretamente como aldeídos e com rendimentos elevados a partir de 1,2-di-hidronaftalenos dissustituídos contendo grupos doadores de elétrons ligados ao anel

aromático. Estes resultados contribuíram para a redução de uma etapa reacional durante a otimização da síntese do produto natural (+)-multisiantol e de seu enantiômero.^{191,200} Além disso, também foi verificado que a exclusão de peneira molecular e atmosfera inerte proporcionou um aumento do rendimento da reação para substratos contendo grupos doadores de elétrons.^{191,200}

3.4. Identificação estrutural produtos de oxidação dos 1,2-di-hidronaftalenos com TTN

As estruturas dos compostos **213**, **215**, **222**, **223**, **224**, **225**, **226** e **227** listados na Tabela 15 foram confirmadas através da comparação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C com os dados da literatura.^{93,194,201-206}

As atribuições dos sinais de RMN de ^1H dos produtos de contração de anel foram sumarizadas na Figura 26 e serão discutidas a seguir.

Todos os espectros de RMN de ^1H dos produtos de contração exibiram sinais entre δ 7,05 e δ 8,06 que correspondem aos hidrogênios aromáticos. Estes compostos apresentaram também um sinal característico referente ao hidrogênio α -carbonílico que apareceu em δ 4,09 no caso das metil-cetonas **213** e **215**, em δ 4,26 para a isopropil-cetona **223** e em δ 5,06 para a fenil-cetona **225**. Para o aldeído **226** o sinal do hidrogênio α -carbonílico apresentou-se mais blindado que para as cetonas, sendo observado em δ 3,94. O sinal relativo a este hidrogênio no espectro do composto **227** foi observado em δ 3,83.

O desdobramento do sinal referente aos hidrogênios α -carbonílicos dependeu do padrão de substituição do anel ciclo-pentânico ou ciclo-hexânico: no caso dos indanos 1,3-dissubstituídos (**215**, **223** e **225**) este sinal apresentou-se como um duplo dubleto (dd); para os compostos monossubstituídos **213** e **227** este sinal exibiu características de um tripleto aparente (t); para o aldeído **226** o sinal α -carbonílico desdobrou-se como um dubleto de duplo dubleto (ddd) devido ao acoplamento com os hidrogênios metilênicos geminais e com o hidrogênio do grupo aldeído.

No espectro de RMN de ^1H do composto **213** foi possível observar um quarteto aparente em δ 2,32 (q; $J = 7,2$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos em β ao grupo carbonílico e um multipletto em δ 2,98-3,14 atribuído ao grupo metilênico benzílico.

Nos espectros dos compostos 1,3-dissubstituídos, os dois hidrogênios do grupo metilênico β -carbonílico apresentaram sinais distintos, um multipeto entre δ 1,80 e δ 2,07 e um dubleto de duplo dubleto entre δ 2,55 e δ 2,71. Além disso, como o hidrogênio benzílico acoplou de maneira semelhante com os hidrogênios do grupo metila geminal e do grupo metilênico vizinho, este exibiu um sinal desdobrado como um sexteto, com constante de acoplamento igual a 7,2 Hz, para todos os três compostos 1,3-dissubstituídos. Estes compostos exibiram também como característica marcante um dubleto próximo a δ 1,30 (d; J = 7,2 Hz; 3H), que se refere ao grupo metila ligado ao carbono benzílico.

Para os compostos **226** e **227**, ambos os grupos metilênicos apresentaram-se como multipetos nos espectros de RMN de ^1H .

As metil-cetonas **213**, **215** e **227** mostraram singletos em δ 2,18, δ 2,17 e δ 2,11, respectivamente. Já o produto **226** exibiu um sinal em δ 9,66 (d; J = 2,7 Hz; 1H) referente ao hidrogênio do grupo aldeído, que acopla com o hidrogênio α -carbonílico.

Além dos sinais característicos do esqueleto 1,3-dissubstituído, o composto **223** apresentou sinais referentes ao grupo isopropil-cetona. Assim, foi possível observar dois sinais distintos em δ 1,06 (d; J = 6,7 Hz; 3H) e em δ 1,13 (d; J = 6,7 Hz; 3H) referentes às metilas diastereotópicas e um septeto aparente em δ 2,93 (sept; J = 6,7 Hz; 1H) atribuído ao hidrogênio α -carbonílico geminal às duas metilas.

Figura 26. Atribuições dos sinais de RMN de ^1H dos indanos e do tetra-hidronaftaleno **227**.

A configuração *trans* entre os substituintes dos compostos **215**, **223** e **225** e as atribuições dos hidrogênios metilênicos H-2 e H'-2 foram determinadas por comparação com compostos encontrados na literatura.²⁰⁶ A Figura 27 mostra os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento dos sinais referentes aos indanos *cis*- e *trans*-1,3-dissubstituídos **241**.

Figura 27. Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento de indanos *trans*- e *cis*-1,3-dissubstituídos em espectros de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₇).²⁰⁶

No caso do composto *cis*-**241**, a observação de que um dos hidrogênios metilênicos H-2 acoplou com os demais hidrogênios vizinhos H-1 e H-3 com a mesma intensidade ($J_{1-2} = J_{2-3} = 7,7$ Hz) e que o mesmo pôde ser observado para o outro hidrogênio metilênico H'-2 ($J_{1-2'} = J_{2'-3} = 9,6$ Hz) sugerem que H-1 e H-3 tenham a mesma relação estereoquímica com o H-2 e com o H'-2, ou seja, que H-1 e H-3 estejam em *cis*. Como para este tipo de sistema os acoplamentos em *cis* são em geral maiores que os acoplamentos em *trans*, podemos atribuir o sinal em δ 2,56 (dt; $J = 12,7$ e $7,7$ Hz) ao H-2 em *trans* e o sinal em δ 1,96 (dt; $J = 12,7$ e $9,6$ Hz) ao hidrogênio H'-2 em *cis*.

Para o composto *trans*-**241**, as intensidades bastante diferentes observadas durante o acoplamento de um dos hidrogênios metilênicos H-2 com os demais hidrogênios vizinhos ($J_{1-2} = 3,5$ Hz e $J_{2-3} = 7,5$ Hz) sugerem que H-1 e H-3 tenham uma relação estereoquímica diferente com o H-2, indicando que H-1 e H-3 possuem uma relação *trans*. Pela grandeza destas constantes de acoplamento podemos supor uma relação *cis* entre H-2 e H-3 e *trans* entre H-2 e H-1. Um raciocínio semelhante pode ser adotado para o H'-2, indicando que o mesmo se encontra em *trans* ao H-3 e *cis* ao H-1.

Nos espectros de RMN de ¹³C dos produtos de contração presentes na Figura 26, podemos apontar como principais características: (i) os sinais referentes aos carbonos benzílicos e α -carbonílicos entre δ 51,4 e δ 58,9; e (ii) os sinais atribuídos aos carbonos carbonílicos na faixa

de δ 208,4 à δ 210,7 para as metil-cetonas **213**, **215** e **227**, em δ 214,5 para a isopropil-cetona **223**, em δ 200,4 para **225** e em δ 200,6 para o aldeído **226**.

A Figura 28 apresenta os principais sinais presentes nos espectros de RMN de ^1H dos subprodutos obtidos durante os testes de reatividade dos 1,2-di-hidronaftalenos com TTN em acetonitrila, assim como, as atribuições para estes sinais.

Figura 28. Principais sinais encontrados nos espectros de RMN de ^1H dos subprodutos obtidos pela oxidação dos 1,2-di-hidronaftalenos com TTN.

Não foi possível isolar nenhuma fração pura do produto **222**, desta forma, sua estrutura foi confirmada através da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da mistura (**213** + **222**) e comparação dos sinais referentes ao produto minoritário com os dados da literatura.²⁰⁵ Dois sinais característicos da cetona **222** apresentaram destaque no RMN de ^1H , sendo um dubleto em δ 1,47 (d; $J = 10,5$ Hz) e um quarteto em δ 3,52 (q; $J = 10,5$ Hz), cujas integrais possuíam uma proporção de 3:1. Estes sinais foram atribuídos respectivamente ao grupo metila e ao hidrogênio benzílico e α -carbonílico. A proporção entre os compostos **213** e **222** foi determinada através dos valores das integrais dos sinais em δ 2,18 e 4,09, referentes ao produto majoritário, e dos sinais em δ 1,47 e 3,52, referentes ao produto minoritário, presentes do espectro de RMN de ^1H da mistura.

O produto aromatizado **224** foi identificado por comparação dos dados de RMN com a literatura.²⁰³ No espectro de RMN de ^1H , observamos, além dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, um dubleto em δ 1,39 (d; $J = 6,9$ Hz; 6H) e um septeto em δ 3,74 (sept; $J = 6,9$ Hz; 1H), atribuídos respectivamente às metilas e ao hidrogênio terciário do grupo isopropila. Um singlete em δ 2,67 (s; 3H), relativo à metila ligada ao C-4, também constituiu uma característica marcante deste espectro. No espectro de RMN de ^{13}C , foi possível notar três sinais em δ 19,5, δ 23,6 e δ 28,3, sendo que o sinal do meio apresentou-se bem mais intenso que os demais. Com base nos deslocamentos químicos e intensidades destes sinais, estes foram atribuídos ao grupo

metila ligado ao C-4, aos grupos metila geminais e ao carbono terciário do grupo isopropila, respectivamente. À esquerda do espectro, foi possível observar quatro sinais menos intensos referentes aos carbonos quaternários e seis sinais mais intensos referentes aos outros carbonos aromáticos.

A estrutura de **228** foi determinada através da análise dos espectros de RMN, CG-EM e EMAR. No espectro de RMN de ^1H , observou-se um sinal em δ 4,70 (dd; $J = 12,3$ e $3,3$ Hz; 1H) referente ao hidrogênio ligado ao carbono vizinho ao grupo nitrato e um sinal em δ 1,83 (s; 3H) atribuído aos hidrogênios do grupo metila. No espectro de RMN de ^{13}C , a presença dos sinais em δ 75,7 e 94,7 referentes ao carbono carbinólico e ao carbono ligado ao grupo $-\text{ONO}_2$, respectivamente, foram fortes indícios da formação de **228**. O sinal relativo ao íon molecular não foi identificado no espectro de massas de baixa resolução, constituindo um comportamento característico dos nitratos alifáticos quando submetidos a técnicas de ionização por impacto de elétrons.^{152,177} Já no espectro de massas de alta resolução foi possível observar o sinal correspondente ao aduto cationizado com sódio (EMAR calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$: 260,0893. Encontrado: 260,0889), com uma pequena diferença entre os valores calculado e encontrado (1,5 ppm).

4. Conclusões

Os testes de reatividade dos 1,2-di-hidronaftalenos discutidos neste capítulo, cujos resultados foram resumidos na Tabela 15, foram publicados no periódico *Synthesis* no início de 2009.¹³⁰

Os resultados mostraram que é possível obter produtos de contração de anel a partir da oxidação de 1,2-di-hidronaftalenos contendo ligação dupla trissubstituída, utilizando tálio(III) como oxidante e acetonitrila como solvente. Além disso, o método empregado demonstrou ser uma ferramenta importante para a preparação diastereosseletiva de indanos *trans*-1,3-dissubstituídos.

Na presença de acetonitrila, o substrato dissustituído **192** forneceu diretamente o aldeído **226** em lugar do acetal **193**⁹⁵ formado na presença de metanol (Esquema 85).

O 1,2-di-hidronaftaleno **201**, contendo um grupo altamente retirador de elétrons ligado ao anel aromático, levou a uma mistura complexa de produtos sobre as condições reacionais testadas.

Podemos concluir que a natureza do solvente constitui um fator determinante para o sucesso das reações de contração, pois, independentemente do oxidante empregado, os substratos trissubstituídos forneceram apenas produtos de adição na presença de metanol^{93,188} e produtos de contração com o emprego de acetonitrila^{93,130}.

Quando comparamos a eficácia dos oxidantes, as reações com TTN levaram, em geral, a maiores rendimentos do produto de contração que as reações com HTIB.

**Síntese Rápida e Eficiente de Reagentes de Koser e Derivados a partir de
Iodo/Arenos ou Iodoarenos**

1. Introdução

Nos últimos anos, os reagentes de iodo hipervalente têm sido amplamente utilizados como oxidantes para a síntese de compostos orgânicos.²⁰⁷⁻²¹² O grande interesse em relação a esta classe de compostos, além de estar relacionado com suas propriedades oxidantes, pode ser explicado pela baixa toxicidade em relação aos oxidantes usuais e pela disponibilidade comercial.²⁰⁷ Dentre os representantes mais importantes desta classe de reagentes temos os compostos de iodo(III) e de iodo(V) listados na Figura 29.

Figura 29. Reagentes de iodo(III) e de iodo(V) mais comuns em síntese orgânica.

Também conhecido como reagente de Koser,²¹⁰ o hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno (HTIB) pode ser empregado como oxidante em várias transformações químicas, tais como, α -oxidação de compostos carbonílicos, rearranjo oxidativo de olefinas, dearomatização de fenóis e síntese de sais de iodônio.^{207,213-216} Nosso grupo de pesquisa tem estudado a utilização deste reagente para a preparação de indanos a partir da contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos, sendo que alguns dos principais resultados foram mostrados nos Esquemas 89, 90 e 91.^{93,132,191,194} O HTIB também mostrou-se eficiente nas reações de expansão de anel de derivados de 1-vinil-cicloalcanos, proporcionando um método eficiente para a preparação de anéis de sete membros.²¹⁷

O reagente de Koser e seus derivados usualmente são preparados em duas etapas. A primeira etapa consiste na oxidação de um iodoareno ao correspondente (diacetóxi)iodoareno ou a uma espécie similar contendo iodo(III). Em seguida, o tratamento com ácido *para*-

toluenosulfônico (*p*-TsOH) fornece o composto alvo por meio de uma reação de troca de ligante (Esquema 96).^{202,207,218}

Em 1980, Koser & Wettach demonstraram que o HTIB pode ser utilizado na síntese de seus análogos substituídos ao ser mantido por longos períodos de tempo na presença de iodoarenos em solução de diclorometano (Esquema 97). Este método forneceu bons rendimentos empregando 4-cloro-, 4-bromo-, 4-iodo-, 4-metil e 4-fenil-iodobenzeno.²¹⁹

O primeiro procedimento “one-pot” para a obtenção do reagente de Koser e de seu derivado **242** a partir de iodoarenos empregou Selectfluor (**243**) como oxidante e foi publicado em 2005 pelo grupo de Shreeve (Esquema 98).²²⁰ Apesar dos autores afirmarem que os produtos foram obtidos em bons rendimentos, seus valores não foram descritos no artigo.

Alguns meses depois, Yamamoto & Togo relataram a preparação do HTIB e derivados através da oxidação direta de iodoarenos com ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA), cujos principais resultados foram listados na Tabela 16.²²¹ Condições similares foram empregadas pelo mesmo grupo de pesquisa para a formação catalítica desses compostos de iodo(III) durante reações de α -tosiloxilação de substratos carbonílicos.^{222,223}

Tabela 16: Preparação do HTIB e derivados a partir da oxidação de iodoarenos com *m*-CPBA em presença de *p*-TsOH.²²¹

Entrada	Substrato	Produto (Rendimento)	Entrada	Substrato	Produto (Rendimento)
1		HTIB (95%)	4		245 (75%)
2		242 (100%)	5		246 (85%)
3		244 (95%)	6		241 (96%)

Recentemente, durante seu trabalho de pós-doutorado, Dr^a. Eleanor Merritt observou a formação do HTIB como intermediário da síntese “one-pot” de sais de alquínil(aril)iodônio. Desta forma, após pequenas variações do procedimento inicial, o HTIB foi preparado de maneira rápida (15 min) por meio da oxidação do iodobenzeno com 1 equivalente de *m*-CPBA, em presença de 1 equivalente de *p*-TsOH e empregando-se como solvente uma mistura de diclorometano e de 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) na proporção de 1:1. O rendimento foi de 88% quando a reação foi

realizada em uma escala de 0,25 mmol de iodobenzeno, não havendo alteração significativa deste valor quando a escala foi aumentada para 10 mmol (Esquema 99).²²⁴

Esquema 99²²⁴

Condições semelhantes àsquelas descritas no Esquema 99 foram utilizadas na tentativa de preparação do HTIB a partir de benzeno e iodo molecular (I₂). Logo, tendo como base a quantidade de I₂, foram utilizados 2 equivalentes de benzeno, 3 equivalentes de *m*-CPBA e 4 equivalentes de *p*-TsOH. De maneira intrigante, além do produto esperado, verificou-se a formação do subproduto **242**, cuja proporção apresentou um pequeno aumento ao longo do tempo reacional (Esquema 100).²²⁴

Esquema 100²²⁴

Embora pareça óbvio que o subproduto **242** seja formado a partir do *p*-TsOH, o mecanismo pelo qual ocorre esta transformação ainda não foi completamente entendido. Recentemente Togo e colaboradores propuseram que o mecanismo para a desulfonilação/iodação de ácidos arenosulfônicos em presença de *m*-CPBA e I₂ englobaria uma reação de substituição eletrofílica *ipso* provocada por uma espécie de iodônio formada no meio reacional.²²⁵ Entretanto, a variação da proporção entre os produtos ao longo do tempo empregado na reação evidenciou uma maior velocidade de formação do produto principal quando comparado com o subproduto.

2. Objetivos

A versatilidade do reagente de Koser (HTIB) e de seus derivados justifica a busca por métodos mais rápidos e eficientes para a preparação destes compostos. Apesar da maior parte dos procedimentos empregarem duas etapas reacionais, foram desenvolvidas metodologias “one-pot” para a oxidação de iodoarenos empregando Selectfluor²²⁰ ou *m*-CPBA²²¹.

Testes realizados recentemente pela Dr^a. Merritt mostraram que o emprego de TFE como co-solvente proporcionou resultados promissores durante as preparações de HTIB. Empregando estes resultados como ponto de partida, o trabalho em questão tem como objetivo principal desenvolver procedimentos eficientes para a síntese do HTIB e seus derivados a partir de arenos e iodo molecular ou de iodoarenos (Esquema 101).

Esquema 101

Desta forma, fazem parte do escopo deste trabalho: (a) desenvolver um método eficaz para a síntese do reagente de Koser a partir de benzeno e iodo molecular; (b) estender esta metodologia para a preparação de derivados do reagente de Koser a partir de diversos arenos; e (c) estudar a preparação do reagente de Koser e derivados a partir de iodoarenos.

3. Resultados e Discussão

O trabalho apresentado nesta parte da Tese foi realizado na Universidade de Estocolmo sob a supervisão da Prof^a. Berit Olofsson. Inicialmente, discutiremos os resultados que levaram à preparação do reagente de Koser empregando benzeno e iodo molecular como materiais de partida. Em seguida, apresentaremos os resultados obtidos durante a tentativa de expandir esta metodologia para a preparação dos derivados do reagente de Koser. Finalmente, serão discutidos os resultados alcançados durante a preparação do HTIB e análogos a partir de iodoarenos.

3.1. Preparação do reagente de Koser (HTIB) a partir de benzeno e I₂

Na tentativa de minimizar a formação do subproduto **242** durante a preparação do HTIB a partir de benzeno e iodo, como mostrado anteriormente no Esquema 100, resolvemos reduzir pela metade a quantidade de *p*-TsOH, ou seja, diminuir de 4 para 2 equivalentes. Infelizmente, esta modificação não alterou significativamente a proporção entre os produtos, sendo que, o HTIB foi obtido juntamente com o subproduto **242** em uma proporção de 1:0,35, após 25 min de reação, como mostrado no Esquema 102. Uma vez que os compostos HTIB e **242** não puderam ser separados, não foi possível calcular o rendimento desta reação.

Esquema 102

Em seguida, decidimos testar o uso de ácido trifílico (TfOH) para ativar a formação de uma espécie intermediária contendo iodo(III)²²⁶, que, seria convertida no HTIB através da adição de *p*-TsOH à mistura reacional. Desta forma, teríamos uma sequência “one-pot”, mas em duas etapas.

Assim, a primeira etapa foi realizada empregando 2 equivalentes de benzeno, 1 equivalente de I_2 , 3 equivalentes de *m*-CPBA, 2 equivalentes de TfOH e uma mistura de diclorometano e TFE na proporção de 1:1. Após dez minutos de agitação vigorosa sob temperatura ambiente, observou-se o desaparecimento da coloração violeta presente na mistura reacional. Esta mudança de cor, de violeta para amarelo claro, indicou que todo o iodo molecular havia sido convertido na espécie intermediária contendo iodo(III), cuja estrutura ainda não foi determinada. A seguir, foi realizada a adição de 2 equivalentes de *p*-TsOH e a agitação foi mantida por duas horas. A reação foi finalizada com a evaporação do solvente e recristalização do material bruto em éter dietílico, fornecendo o HTIB como o único produto e com rendimento de 51% (Esquema 103).

Esquema 103

Os resultados obtidos durante a otimização desta reação foram sumarizados nas Tabelas 17, 18 e 19.

Inicialmente, verificamos que o tempo empregado após a adição do *p*-TsOH influenciou diretamente o rendimento da reação. Quando a segunda etapa reacional foi realizada utilizando-se 6 h ou 4 h, o HTIB foi obtido com rendimentos de aproximadamente 40% (Tabela 17, entradas 1 e 2). Após a repetição do procedimento inicial, sob as mesmas condições reacionais descritas no Esquema 103, obteve-se um rendimento de 49% (entrada 3). Os tempos reacionais de 1 h, 30 min ou 10 min levaram a rendimentos próximos a 60% (entradas 4-6).

A utilização de 3 equivalentes de benzeno não alterou significativamente o rendimento da reação (entrada 7). Já o incremento da quantidade de *p*-TsOH proporcionou uma redução do rendimento de 61% para 53% (entrada 8).

Como não foi observada uma significativa variação do rendimento para os tempos abaixo de 1 h, optamos por dar continuidade a este estudo fixando o tempo da segunda etapa em 10 min.

O aumento do tempo empregado na primeira etapa, ou seja, antes da adição do *p*-TsOH, influenciou negativamente a formação do HTIB (entrada 9). Entretanto, quando a reação foi realizada em apenas uma etapa, fazendo-se a adição do *p*-TsOH imediatamente após a adição do TfOH, observou-se a formação do produto esperado com rendimento de apenas 23% (entrada 10).

Tabela 17: Efeito do tempo reacional durante a preparação da HTIB a partir de benzeno e iodo molecular empregando um procedimento “one-pot” em duas etapas.

HTIB

Entrada	eq. de PhH	eq. de <i>p</i> -TsOH	Tempo da 1 ^a etapa	Tempo da 2 ^a etapa	Rendimento do HTIB
1	2	2	10 min	6 h	42%
2	2	2	10 min	4 h	41%
3	2	2	10 min	2 h	49-51%*
4	2	2	10 min	1 h	58%
5	2	2	10 min	30 min	61%
6	2	2	10 min	10 min	60%
7	3	2	10 min	30 min	59%
8	2	3	10 min	30 min	53%
9	2	2	35 min	10 min	45%
10	2	2	1 h (Somente 1 etapa)		23%

*Resultados obtidos após repetições do procedimento descrito no Esquema 103.

Resumidamente, os resultados listados na Tabela 17 mostraram a necessidade de realização da reação em duas etapas e o efeito positivo exercido pela redução dos tempos reacionais. Observamos também que o emprego de uma maior quantidade de benzeno não favoreceu a reação e que um aumento da quantidade de *p*-TsOH causou redução no rendimento do HTIB.

Decidimos verificar se seria necessário utilizar uma mistura dos solventes diclorometano e TFE na preparação do HTIB. Logo, quando a reação foi realizada empregando apenas diclorometano observou-se um aumento do rendimento para 68% (Tabela 18, entrada 1). Já

quando apenas TFE foi utilizado, não foi possível observar o desaparecimento da coloração violeta referente ao iodo molecular mesmo após 5 dias (entrada 2).

A redução da quantidade de TfOH pela metade não alterou o rendimento da reação (entrada 3). Mas, ao diminuir esta quantidade para apenas 0,4 equivalentes, foi verificada uma redução considerável do rendimento para 39% (entrada 4). Em contrapartida, a utilização de 3 equivalentes de TfOH levou a uma mistura complexa de produtos, onde foi possível identificar uma pequena quantidade do triflato de difeniliodônio $[(Ph)_2I^+TfO^-]$ (entrada 5).

Desta forma, optamos por dar continuidade aos estudos empregando apenas 1 equivalente de TfOH, considerando que o rendimento não foi alterado com a diminuição da quantidade deste reagente de 2 para 1 equivalente.

O efeito do tempo foi novamente verificado nas reações utilizando apenas diclorometano como solvente e 1 equivalente de TfOH. Assim, o produto desejado foi formado com rendimento de 65% quando o tempo da primeira etapa foi aumentado para 35 min (entrada 6), evidenciando uma baixa influência causada pela variação do tempo empregado nesta etapa sobre o rendimento. Da mesma forma que aconteceu anteriormente (veja Tabela 17, entradas 5 e 6), o aumento do tempo da segunda etapa, de 10 min para 30 min, não alterou significativamente o rendimento da reação (entrada 7).

A realização desta reação sob refluxo ou em banho de gelo provocou uma redução do rendimento (entradas 8 e 9). Quando foi empregada novamente uma mistura de diclorometano e TFE, mas com uma proporção de 3:1 entre estes dois solventes, o produto esperado foi formado com rendimento semelhante ao obtido na presença apenas de diclorometano (entrada 10).

Tabela 18: Diferentes condições reacionais para a preparação do HTIB a partir de benzeno e iodo molecular empregando um procedimento “one-pot” em duas etapas.

Entrada	eq. de TfOH	Solvente	Tempo da 1ª etapa	Tempo da 2ª etapa	Temperatura	Rendimento do HTIB
1	2	CH ₂ Cl ₂	10 min	10 min	t.a.	68%
2	2	TFE	10 min	5 dias	t.a.	---*

Tabela 18: Diferentes condições reacionais para a preparação do HTIB a partir de benzeno e iodo molecular empregando um procedimento “one-pot” em duas etapas. (Continuação)

Entrada	eq. de TfOH	Solvente	Tempo da 1ª etapa	Tempo da 2ª etapa	Temperatura	Rendimento do HTIB
3	1	CH ₂ Cl ₂	10 min	10 min	t.a.	68%
4	0,4	CH ₂ Cl ₂	10 min	10 min	t.a.	39%
5	3	CH ₂ Cl ₂	10 min	10 min	t.a.	--- [†]
6	1	CH ₂ Cl ₂	35 min	10 min	t.a.	65%
7	1	CH ₂ Cl ₂	10 min	30 min	t.a.	67%
8	1	CH ₂ Cl ₂	10 min	10 min	40-44 °C	62%
9	1	CH ₂ Cl ₂	10 min	10 min	0 °C	61%
10	1	CH ₂ Cl ₂ :TFE 3:1	10 min	10 min	t.a.	67%

*A reação não se completou mesmo após 5 dias; [†]Observou-se a formação de uma mistura complexa de produtos.

Considerando os resultados discutidos até este momento, a condição reacional mais simples e que proporcionou um melhor resultado foi aquela descrita na entrada 3 da Tabela 18, onde foram empregados apenas diclorometano como solvente e 1 equivalente de TfOH.

Com a substituição do *m*-CPBA presente no laboratório por um material recém comprado e produzido pela mesma empresa, as reações passaram a fornecer o HTIB com rendimentos significativamente menores (Tabela 19, entrada 1). Inicialmente supomos que a causa para este problema estaria no processo de secagem e/ou titulação do material comercial, visto que este é obtido com pureza de aproximadamente 74% e deve ser secado até atingir uma porcentagem de 80% (para detalhes destes processos consulte a Parte Experimental). Desta forma, estes procedimentos foram repetidos inúmeras vezes com o objetivo de confirmar a porcentagem de oxidante presente na mistura, contudo, não foi possível verificar mudanças nos resultados.

Mesmo após substituição deste reagente por outro, também recém comprado, não foi possível obter os rendimentos originais para as reações de formação do HTIB. Logo, optamos por realizar outro estudo empregando este “novo” reagente. A Tabela 19 resume os resultados obtidos.

Quando a quantidade de oxidante foi aumentada para 5 equivalentes o produto foi obtido com rendimento um pouco acima do rendimento original empregando apenas 3 equivalentes (entrada 2).

Os resultados descritos nas entradas 3-5 mostram que o aumento considerável da quantidade de benzeno (de 2 para 10 equivalentes) forneceu o produto esperado com rendimentos um pouco maiores. Além disso, apesar da alteração da quantidade de oxidante de 3 para 5 equivalentes ter acarretado um melhora no rendimento, este voltou a diminuir com a utilização de 9 equivalentes.

Sob excesso de benzeno e na presença de 9 equivalentes de oxidante, um pequeno aumento da quantidade de *p*-TsOH proporcionou uma melhora no rendimento da reação (entradas 5 e 6). Entretanto, quando foram empregados 5 equivalentes de *m*-CPBA, o aumento da quantidade de *p*-TsOH não causou mudança no rendimento (entradas 4 e 7).

Verificou-se que a adição de água á mistura reacional influenciou de forma negativa o rendimento da reação, como mostrado nas entradas 8 e 9.

Finalmente foram testados 3,5 e 4 equivalentes de oxidante, observando-se uma pequena melhora do rendimento quando comparado com as reações empregando 5 equivalentes (entradas 10 e 11). Desta forma, podemos verificar que um pequeno excesso de *m*-CPBA contribuiu para o aumento do rendimento da reação ao passo que excessos maiores causaram uma diminuição deste rendimento.

Tabela 19: Diferentes condições reacionais para a preparação do HTIB a partir de benzeno e iodo molecular empregando um procedimento “one-pot” em duas etapas.

$2 \text{ PhH} + \text{I}_2 \xrightarrow[\text{(1 eq.)}]{\text{m-CPBA, TfOH (1 eq.)}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{t.a., 10 min}} [\text{Ar-I}^{\text{III}}] \xrightarrow[\text{t.a., 10 min}]{\text{p-TsOH.H}_2\text{O}} 2 \text{ HTIB}$

Entrada	eq. de PhH	eq. de <i>m</i> -CPBA	eq. de <i>p</i> -TsOH.H ₂ O	Rendimento do HTIB
1	2	3	2	61-62%
2	2	5	2	70%
3	10	3	2	64%
4	10	5	2	78%
5	10	9	2	66%
6	10	9	2,5	70%
7	10	5	2,5	78%
8	2	3 (1 eq. de H ₂ O)	2	48%
9	2	3 (2 eq. de H ₂ O)	2	46%
10	2	3,5	2	72%
11	2	4	2	75%

A condição mais eficiente para a preparação do HTIB foi descrita na entrada 11 da Tabela 19. Neste caso, os reagentes iodo molecular, benzeno e *p*-TsOH não foram empregados em excesso e evitou-se a utilização de uma mistura de solventes. Apenas 1 equivalente de TfOH foi utilizado e os tempos reacionais foram reduzidos. Dentro deste contexto, o emprego de um pequeno excesso de oxidante não apresenta um grande problema para esta metodologia.

Em todos os testes mostrados nas Tabelas 17, 18 e 19, observou-se apenas a presença do *m*-CBA e do *p*-TsOH no material bruto proveniente da evaporação da água mãe que foi obtida após a recristalização do HTIB.

3.2. Preparação de derivados do reagente de Koser a partir de arenos e I₂

Após a otimização das condições para a obtenção do HTIB procuramos estender esta metodologia para a preparação dos seus derivados.

O primeiro areno a ser testado foi o tolueno, que, sob as condições descritas na entrada 1 da Tabela 19, forneceu uma mistura dos produtos **242**, **244** e **247** na proporção de 5:1:0,3 e com rendimento de 35%, calculado com base no material de partida (Esquema 104). Ao realizar esta reação empregando-se 4 equivalentes de oxidante, a proporção entre os produtos formados foi de 2:1:0,5 e o rendimento total de 53%.

Esquema 104

Considerando que o produto esperado é o subproduto da reação mostrada nos Esquemas 100 e 102, o procedimento em uma única etapa foi empregado para o tolueno. Com a utilização de 3 equivalentes de oxidante e uma mistura de diclorometano e TFE (1:1) foram obtidos os produtos **242** e **244** em uma proporção de 6:1 e com rendimento de 73% (Tabela 20, entrada 1). Quando apenas diclorometano foi utilizado como solvente, o produto **242** foi obtido com

rendimento de 14% (entrada 2). O aumento da quantidade de oxidante, mantendo-se a mistura de solvente, levou a uma proporção de 4:1 entre os produtos **242** e **244** e a um pequeno aumento do rendimento para 78% (entrada 3). Visando aumentar o rendimento descrito na entrada 2, a reação foi realizada empregando apenas diclorometano e a agitação foi mantida por 19 h. Contudo, independentemente da quantidade de oxidante utilizada, 3 ou 4 equivalentes, não foi possível observar a formação do produto esperado (entradas 4 e 5).

Tabela 20: Reatividade do tolueno empregando o procedimento “one-pot” em uma etapa.

Entrada	eq. de <i>m</i> -CPBA	Solvente	Tempo	Produtos	Rendimento Total
1	3	CH ₂ Cl ₂ :TFE 1:1	30 min	242:244 (6:1)	73%
2	3	CH ₂ Cl ₂	45 min	somente 242	14%
3	4	CH ₂ Cl ₂ :TFE 1:1	30 min	242:244 (4:1)	78%
4	3	CH ₂ Cl ₂	19 h	----	----
5	4	CH ₂ Cl ₂	19 h	----	----

A reação em duas etapas empregando mesitileno forneceu uma mistura dos produtos **248** e **249** na proporção de 1,2:1 (Esquema 105). O rendimento desta reação não foi calculado, pois os produtos não foram separados.

Esquema 105

A reação em apenas uma etapa levou ao produto desejado **248** com rendimento de 33%, após 30 min. O aumento do tempo reacional para 2,5 h forneceu uma mistura dos produtos **248** e **250** em uma razão de 1:1,5 (Esquema 106).

Esquema 106

O baixo rendimento observado para o produto **248** pode ser explicado pela repulsão estérica causada pelas duas metilas em *orto* ao iodo(III). Este efeito também foi observado durante a preparação dos sais de diariliodônio, uma vez que o composto **249** foi produzido com rendimento moderado (52%) a partir do mesitileno.²²⁶

A utilização do *tert*-butilbenzeno como material de partida para a reação em duas etapas levou ao produto **251** com rendimento de 47%. Contudo, quando a reação foi realizada em uma única etapa o rendimento aumentou para 85% (Esquema 107).

Esquema 107

O procedimento em uma etapa empregando anisol levou a uma mistura complexa de produtos, apresentando coloração marrom escuro, a partir da qual não foi possível detectar a formação do derivado de Koser esperado. Este resultado pode estar relacionado com os baixos

rendimentos observados para as reações de oxidação promovidas por reagentes de iodo hipervalente com substratos contendo grupo metoxila.^{194,227} Considerando a elevada reatividade do anisol frente a reações de substituição eletrofílica aromática, proveniente do efeito doador de elétrons por ressonância exercido pelo grupo metoxila, a reação foi conduzida na ausência de TFE. Assim, quando foram empregados 3 equivalentes de oxidante o produto **252** foi obtido com rendimento de 22% (Esquema 108).

Esquema 108

Visando a obtenção de maiores rendimentos, a quantidade de oxidante empregada na reação com anisol foi aumentada para 4 equivalentes. De acordo com os resultados listados na Tabela 21, podemos notar que o tempo empregado durante a etapa de recristalização em éter influenciou o rendimento da reação (entradas 1 e 2). Assim, um tempo menor de exposição ao éter proporcionou um rendimento superior, uma vez que o produto **252** é bastante instável, como observado anteriormente por outro grupo de pesquisa.²²⁸ Uma redução do tempo reacional de 30 min para 15 min levou a uma queda no rendimento da reação (entrada 3), confirmando que 30 min é o tempo ideal para esta transformação.

Tabela 21: Preparação do derivado do reagente de Koser **252** a partir do anisol.

Entrada	Tempo	Tempo durante "work-up"	Rendimento*
1	30 min	2 h em Et ₂ O	65%
2	30 min	15 min em Et ₂ O	78%
3	15 min	15 min em Et ₂ O	67%

*O produto sofre decomposição rápida quando mantido sob vácuo e/ou sob temperatura ambiente, devendo ser manipulado e armazenado sob temperatura reduzida.

Não foi possível detectar a formação do derivado do reagente de Koser a partir do bromobenzeno quando as reações foram conduzidas empregando procedimentos em duas etapas. Nestes casos, observou-se apenas a presença de traços de **253** e de **254** nos produtos brutos obtidos após elaboração da reação (Tabela 22).

Tabela 22: Resultados obtidos empregando bromobenzeno e um procedimento "one-pot" em duas etapas.

Entrada	eq. de <i>m</i> -CPBA	eq. de TfOH	Solvente	Temperatura	Tempo da 1ª etapa	Produtos*
1	3	1	CH ₂ Cl ₂	t.a.	15 min	253
2	4	1	CH ₂ Cl ₂	t.a.	10 min	253 e 254
3	3	1	CH ₂ Cl ₂	t.a.	17,5 h	253
4 [†]	3	1	CH ₂ Cl ₂	80 °C	10 min	254
5	3	2	CH ₂ Cl ₂	t.a.	19 h	254
6	3	2	CH ₂ Cl ₂ :TFE 1:1	t.a.	19 h	253
7 [†]	3	2	CH ₂ Cl ₂	80 °C	3 h	253
8 [†]	3	2	CH ₂ Cl ₂ :TFE 1:1	80 °C	3 h	253
9	4	2	CH ₂ Cl ₂	t.a.	18 h	253 e 254
10	4	2	CH ₂ Cl ₂ :TFE 1:1	t.a.	18 h	253
11 [†]	4	2	CH ₂ Cl ₂ :TFE 1:1	80 °C	3 h	253

*Produtos detectados em pequena quantidade no material bruto obtido após elaboração da reação. [†]As temperaturas de 80 °C foram alcançadas utilizando tubos selados.

A realização do procedimento em uma etapa a partir do bromobenzeno também não forneceu o derivado do reagente de Koser. No lugar do produto esperado, observou-se a formação do composto **242** com um rendimento de 59% (Esquema 109).

Esquema 109

A baixa reatividade do bromobenzeno frente às condições empregadas é resultado do efeito retirador de elétrons exercido pelo bromo sobre o anel aromático, tornando-o pouco reativo perante as reações de substituição eletrofílica aromática.

O nitrobenzeno foi o último areno a ser testado, e, como esperado, mostrou baixa reatividade frente às condições empregadas no procedimento em duas etapas (Esquema 110). Assim, quando foi realizada a primeira parte do experimento, a coloração violeta não desapareceu mesmo após 24 horas de reação e sob aquecimento. Uma vez que o iodo molecular não foi totalmente consumido, a reação foi encerrada sem a realização da segunda etapa.

Esquema 110

A condição em uma única etapa não foi testada para o nitrobenzeno porque este possui uma menor reatividade quando comparado com o bromobenzeno, visto que, o grupo nitro apresenta um maior efeito retirador de elétrons que o grupo bromo.

Durante as preparações dos derivados do reagente de Koser foi possível notar que os arenos contendo grupos doadores de elétrons foram bons substratos para estas reações ao passo que os arenos contendo grupos retiradores de elétrons mostraram-se não reativos.

Os resultados obtidos neste trabalho evidenciaram que a formação do composto **242** foi desfavorecida na presença de substratos contendo grupos doadores de elétrons e favorecida na presença de substratos contendo grupos retiradores de elétrons. Assim, a condição em uma etapa proporcionou melhores resultados para os arenos contendo grupos doadores que a condição em duas etapas, não sendo detectada a formação do subproduto **242**. Este comportamento foi diferente do observado durante o emprego de benzeno como substrato, sendo que, neste caso, a reação em uma etapa levou a uma mistura dos produtos HTIB e **242**. O composto **242** foi o único produto isolado na reação empregando o bromobenzeno.

3.3. Preparação do reagente de Koser e derivados a partir de iodoarenos

As reações resumidas na Tabela 23, empregando iodoarenos como substratos, foram realizadas para dar continuidade aos resultados mostrados no Esquema 99.

Assim, o aumento do tempo reacional de 15 min para 30 min proporcionou uma elevação no rendimento de 88% para 94%, em uma escala de 0,25 mmol de iodobenzeno (entrada 1). A reação utilizando o 4-metil-iodobenzeno levou ao produto **242** com rendimento de 95% (entrada 2). Quando o 2-metil-iodobenzeno foi empregado como substrato, o produto **244** foi isolado em 87% de rendimento (entrada 3).

A diferença nos rendimentos obtidos para os compostos **242** e **244** pode ser explicada pela maior repulsão estérica presente em **244**, visto que neste composto a metila se encontra em *orto* ao grupo contendo iodo(III).

Tabela 23: Preparação do reagente de Koser e seus derivados a partir da oxidação de iodoarenos.

Entrada	Iodoareno	Produto (Rendimento)*
1		HTIB (94%)
2		242 (95%)
3		244 (87%)

*Rendimento Isolado; Escala: 0,25 mmol de iodoareno.

Comparando os resultados descritos neste item com os resultados obtidos por Yamamoto & Togo (Tabela 16),²²¹ verificamos que o uso do TFE como co-solvente aumentou a velocidade da reação, resultando em tempos reacionais menores que os tempos previamente publicados.

3.4. Identificação estrutural do reagente de Koser e seus derivados

A formação dos compostos HTIB, **242** e **244** foi confirmada pela comparação dos pontos de fusão e dos espectros de RMN de ¹H com os dados encontrados na literatura.^{220,221,229}

Apesar de sua preparação já ter sido publicada, os dados analíticos do composto **252** não haviam sido descritos anteriormente devido a sua elevada instabilidade.²²⁸ Contudo, conseguimos obter um espectro de RMN de ¹H deste composto ao realizar o experimento imediatamente após a sua preparação.

A Figura 30 mostra as atribuições dos sinais presentes nos espectros de RMN de ¹H dos compostos HTIB, **242**, **244** e **252**, utilizando dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) como solvente.

Assim, os sinais referentes ao grupo tosilato ligado ao iodo(III) apresentaram deslocamentos químicos idênticos para todos os quatro compostos: os hidrogênios em *orto* e em *meta* ao enxofre foram observados respectivamente em δ 7,47 e em δ 7,11 e a metila apareceu em δ 2,29. As constantes de acoplamento para os hidrogênios aromáticos do grupo tosilato foram de aproximadamente 8 Hz.

Outra característica marcante destes espectros foram os deslocamentos químicos observados acima de δ 8,11 para os hidrogênios em *orto* ao iodo(III), evidenciando o pronunciado efeito de desblindagem sofrido por estes núcleos. No caso dos iodoarenos os hidrogênios em *orto* ao iodo(I) apresentam deslocamentos químicos na faixa de δ 7,55-7,70.¹⁵²

Figura 30. Atribuição dos sinais de RMN de ¹H do HTIB e seus derivados, empregando DMSO-*d*₆ como solvente.

O composto **248** havia sido anteriormente publicado sem os dados analíticos,²³⁰ logo, foram obtidos para este produto os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, além da determinação do ponto de fusão. Já a estrutura do produto inédito **251** foi confirmada através da análise dos espectros de RMN e EMAR.

A aquisição dos dados de RMN para **248** e para **251** foi realizada empregando metanol deuterado (CD₃OD). Esta modificação do solvente foi necessária uma vez que em DMSO-*d*₆ estes compostos não apresentaram estabilidade suficiente para a realização do experimento de RMN de ¹³C.

As atribuições dos sinais presentes nos espectros de RMN de ^1H dos produtos **249** e **252** estão mostradas na Figura 31.

Assim, podemos notar que os sinais referentes aos hidrogênios pertencentes ao grupo tosilato apresentaram deslocamentos semelhantes para ambos os compostos, mas consideravelmente diferentes dos deslocamentos observados na Figura 30, quando $\text{DMSO-}d_6$ foi empregado como solvente. Os hidrogênios em *orto* ao enxofre apresentaram sinais em δ 7,62 (**248**) e em δ 7,68 (**251**). Os sinais referentes aos hidrogênios em *meta* foram observados em δ 7,20 (**248**) e em δ 7,22 (**251**). Já o singlete referente à metila do grupo tosilato apareceu em δ 2,37 para ambos os compostos.

No caso de **248** foi possível observar ainda três singletos, sendo que o sinal em δ 7,30 se refere aos dois hidrogênios aromáticos em *meta* ao iodo(III) e os sinais em δ 2,73 e em δ 2,42 correspondem respectivamente aos dois grupos metila em *orto* ao iodo(III) e ao grupo metila presente na posição *para*.

O composto **251** apresentou também um singlete integrado para nove hidrogênios em δ 1,38 que foi atribuído às metilas do grupo *tert*-butila. Além disso, foi possível observar dois dubletos contendo constante de acoplamento de 8,7 Hz, dos quais o sinal em δ 8,27 foi atribuído aos hidrogênios em *orto* ao iodo(III) e o sinal em δ 7,74 foi atribuído aos hidrogênios em *meta*.

Figura 31. Atribuição dos sinais de RMN de ^1H dos derivados do HTIB, empregando CD_3OD como solvente.

No espectro de massas de alta resolução do produto **251** foi possível observar o sinal correspondente à perda do grupo tosilato (EMAR calc. para $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{IO} - \text{OTs}]^+$: 277,0084. Encontrado: 277,0072), que é um comportamento característico dos derivados do HTIB.²³⁰

A formação dos sais de diariliodônio **247**, **249**, **250** e **254** foi verificada através da comparação dos sinais presentes nos espectros de RMN das misturas, obtidas após a elaboração

das reações, com os dados encontrados na literatura.^{226,231} A presença de **253** no material bruto resultante das reações empregando bromobenzeno foi confirmada através da comparação dos espectros de RMN deste material com os espectros obtidos a partir de uma amostra comercial do composto.

4. Conclusões

Como resultado dos inúmeros testes realizados, verificamos que o procedimento “one-pot” em uma etapa descrito no Esquema 100 apresentou resultados promissores quando foram utilizados arenos contendo grupos doadores de elétrons. Entretanto, quando benzeno foi empregado como substrato, esta condição reacional proporcionou a formação de uma quantidade considerável do subproduto **242** juntamente com o HTIB.

O emprego de um procedimento “one-pot” em duas etapas foi uma boa alternativa para a preparação do HTIB a partir de benzeno e iodo molecular. Assim, a condição mais eficiente para a preparação deste composto levou a um rendimento de 75%, empregando apenas diclorometano como solvente e um pequeno excesso do oxidante *m*-CPBA (Tabela 19, entrada 11).

Esta metodologia em duas etapas forneceu piores resultados (menores rendimentos ou maior número de subprodutos) que o procedimento em uma única etapa quando arenos contendo grupos doadores de elétrons foram utilizados como substratos.

Infelizmente, não foi possível preparar derivados do reagente de Koser a partir de arenos contendo grupos retiradores de elétrons, uma vez que estes se mostraram pouco reativos sob todas as condições reacionais empregadas. Quando a metodologia em uma etapa foi realizada utilizando bromobenzeno, observou-se a formação do composto **242** (59%) como produto único da reação (Esquema 109).

De acordo com os resultados mostrados na Tabela 23, concluímos que esta nova condição reacional empregando TFE como co-solvente seria bastante promissora para a preparação de derivados do reagente de Koser a partir de iodoarenos. De fato, este trabalho foi continuado pela Dr^a. Eleanor Merritt, que demonstrou a eficácia deste procedimento também para iodoarenos contendo grupos retiradores de elétrons. Assim, os resultados descritos nesta parte da Tese foram publicados juntamente com os obtidos pela Dr^a. Merritt.²²⁴

Parte Experimental

1. Considerações Gerais

Todos os solventes e reagentes usados foram purificados de acordo com métodos usuais.^{232,238} As cromatografias em coluna foram feitas usando-se gel de sílica Acros 200-400 Mesh. As análises de CCD foram feitas com placas de gel de sílica Merck, e reveladas utilizando-se luz UV-254 nm e soluções de vanilina, *p*-anisaldeído ou ácido fosfomolibdico. Os espectros de RMN foram feitos em DMSO-*d*₆ ou CDCl₃ com TMS como padrão interno e utilizando espectrômetros Bruker e Varian. Os espectros de IV foram medidos em espectrômetro Perkin-Elmer 1750-FT. As análises de CG-EM foram feitas em um cromatógrafo a gás equipado com um analisador de massas Shimadzu 14B/QP5050A. Os espectros de massas de alta resolução foram feitos em espectrômetro Bruker Daltonics Microtof Eletrospray. Os pontos de fusão dos compostos sólidos foram determinados em aparelhos de ponto de fusão BUCHI B-545 e Stuart® SMP3. Para determinação de e.e., utilizou-se um Cromatógrafo HP-6890 series II equipado com coluna quiral AG100-2000 [empacotada com β-ciclodextrina (30m x 0.32 mm x 0.25 μm) – Agilent-HP] e nas seguintes condições: temperatura do injetor de 250 °C; temperatura do detector de 350 °C; temperatura da coluna de 150 °C (120 min); fluxo de 1,4 mL/min; pressão de H₂(g) constante de 10 psi; split de 1:50; *t*_R = tempo de retenção em min. As demais análises de cromatografia gasosa foram realizados nos cromatógrafos a gás modelos HP 6890 ou Shimadzu 2010 com coluna capilar HP-5, 5% difenil e 95% dimetilpolisiloxano.

2. Síntese total diastereosseletiva da (+)-baquenolida A

2.1. Preparação da 2-metil-ciclo-hexano-1,3-diona (21)

A uma solução de KOH (30,0 g; 530 mmol) em uma solução aquosa de MeOH a 50% (180 mL) adicionou-se a ciclo-hexano-1,3-diona (**85**) (60,0 g; 535 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética até total dissolução dos reagentes. O sistema foi mantido sob banho de gelo e adicionou-se Mel (88,8 g; 620 mmol). O banho de gelo foi retirado e a solução foi mantida sob refluxo por 17 h. A mistura reacional foi resfriada até atingir t.a. e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e os dois resíduos foram dissolvidos em solução de NaOH a 3% (m/v, 550 mL). A solução resultante foi acidulada com HCl 4M até pH = 4. O precipitado foi filtrado, recristalizado em MeOH a quente e seco sob vácuo por 8 h, fornecendo a 2-metilciclo-hexano-1,3-diona (**21**)^{98,104} (33,7 g; 267 mmol; 50%), como um sólido amarelado.

Pf = 204-206 °C; Lit.¹⁰⁴ 204-205 °C.

2.2. Preparação da cetona de Wieland-Miescher (+)-72

A uma suspensão de 2-metil-ciclo-hexano-1,3-diona (**21**) (12,6 g; 0,100 mol) em água destilada (30 mL) adicionou-se ácido acético (0,30 mL), hidroquinona (0,110 g) e metil-vinil-cetona (14,0 g; 0,200 mol) recentemente destilada. A reação foi agitada a 75 °C por 1 h, resfriada a t.a., tratada com NaCl (10,3 g) e extraída com AcOEt (40 + 2 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (2 x 20 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi utilizado diretamente na etapa de condensação aldólica.

O resíduo bruto foi dissolvido em DMSO (100 mL) anidro e adicionou-se S-prolina (0,575 g; 5,00 mmol). A mistura foi mantida sob agitação a t.a. por 120 h. O solvente foi destilado produzindo um resíduo roxo escuro que foi purificado por cromatografia em coluna (Hexanos/AcOEt 5:1). Após evaporação do solvente, a cetona (+)-**72** (14,8 g; 0,704 mmol; 70%) foi obtida como um óleo alaranjado. O e.e. deste resíduo foi de 73%, determinado por meio de CG quiral. O resíduo foi recristalizado em éter etílico (- 20 °C) por sucessivas vezes (6 recristalizações) obtendo-se uma fração do produto (+)-**72**¹⁰³ (2,00 g; 11,2 mmol; 11 %) com e.e. >

99,9%. Estes cristais com elevado e.e. foram utilizados para induzir a cristalização preferencial do enantiômero majoritário ao serem adicionados à “água mãe” durante repetições do protocolo para a preparação de maiores quantidades de (+)-**72**. Nestes casos, foram necessárias uma ou duas recristalizações para a obtenção da cetona (+)-**72** (> 99,9% e.e.) com rendimento de 45%, calculado a partir de **21**.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (s; 3H); 1,60-1,76 (m; 1H); 2,07-2,17 (m; 3H); 2,40-2,52 (m; 4H); 2,63-2,76 (m; 2H); 5,82 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,8; 23,2; 29,6; 31,7; 33,5; 37,6; 50,5; 125,7; 165,7; 198,2; 210,9.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 97,3$ (c 1,0; tolueno); Lit.¹⁰³ $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 97,3$ (c 1,0; tolueno).

2.3. Preparação da (4'aS)-4',4'a,7',8'-tetra-hidro-4'a-metilespiro[1,3-ditiolano-2,2'(3'H)-naftalen]-5'(6'H)-ona (**73**)

A uma solução de (+)-**72** (3,89 g; 21,9 mmol) em AcOH glacial (9 mL), adicionou-se sob agitação vigorosa e a t.a. uma solução de etano-1,2-ditioal (2,06 g; 21,9 mmol) e $p\text{-TsOH}$ (1,90 g; 11,0 mmol) em AcOH glacial (20 mL). A adição dos reagentes foi feita com o auxílio de um funil de adição e teve duração de 16 h. Em seguida, a mistura reacional foi mantida sob agitação por 2 h, adicionou-se água (50 mL) e manteve-se a agitação por mais 15 min. O sólido formado foi separado por filtração, lavado com água (20 mL), solução diluída de NaHCO_3 (20 mL) e água (20 mL) e finalmente secado sob vácuo dando origem a uma mistura 25:1 do tioacetal **73**^{86,115} e do ditioacetal **92** (5,20 g), como um sólido branco. O produto **73** foi utilizado na próxima etapa da síntese sem purificação prévia, mas uma pequena fração foi purificada por coluna cromatográfica (Hexanos: AcOEt 6:1) para obtenção dos dados espectroscópicos e determinação da rotação específica.

Tioacetal **73**

Pf: 137-139 °C; Lit.⁸⁶ 138 °C.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,30 (s; 3H); 1,51-1,69 (m; 1H); 1,71-1,82 (m; 1H); 1,97-2,27 (m; 5H); 2,32-2,40 (m; 1H); 2,47-2,69 (m; 2H); 3,19-3,29 (m; 1H); 3,32-3,40 (m; 3H); 5,67 (s; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 24,6; 24,8; 30,7; 30,8; 37,6; 38,0; 39,7; 40,1; 49,5; 64,9; 128,1; 141,3; 212,9.

EMBR (IE) *m/z* (int. rel.): 254 (M⁺, 35%); 239 (12); 193 (19); 118 (100); 105 (24).

[α]_D²⁴ + 111 (c 1,1; CHCl₃); Lit.⁸⁶ [α]_D²⁴ + 112 (c 1,15; CHCl₃).

Ditioacetal 92

EMBR (IE) *m/z* (int. rel.): 330 (M⁺, 14%); 133 (9); 131 (100).

2.4. Preparação do (4'aR,5'S)-4',4'a,5',6',7',8'-hexa-hidro-4'a-metilespiro[1,3-ditiolana-2,2'(3'H)-naftaleno]-5'-carboxaldeído (74) e de seu epímero 75

A uma suspensão de cloreto de (metóxi-metil)trifenilfosfônio (4,05 g; 11,8 mmol) em THF (40 mL), resfriada a - 40 °C, adicionou-se solução de KHMDS (19,7 mL; 0,5 M em tolueno; 9,85 mmol). A solução vermelha resultante foi mantida sob agitação a 0 °C por 15 min e adicionou-se uma solução do tioacetal **73** contendo pequena quantidade de **92** (1,00 g; 3,94 mmol) em THF (10 mL). A mistura reacional foi agitada a t.a. por 24 h. Após este período, a mistura foi resfriada a 0 °C e adicionou-se uma solução de MeOH:THF (1:1, 10 mL) e uma solução aquosa de HCl (4 M, 10 mL). A solução resultante foi mantida sob agitação a t.a. por 36 h, adicionou-se água (40 mL) e fez-se extração com Et₂O (4 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (40 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (gradiente de eluição: 0-7% de AcOEt em hexanos), obtendo-se uma mistura 12,5:1 do aldeído **74**⁸⁶ e seu epímero **75** (0,897 g; 3,35 mmol; 85%). A mistura de produtos apresentou-se como um sólido branco e o rendimento foi calculado a partir da cetona (+)-**72**.

Pf: 98-99 °C; Lit.⁸⁶ 98 °C.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: (diastereoisômero majoritário) 1,14 (s; 3H); 1,21-1,40 (m; 1H); 1,69-1,78 (m; 2H); 1,82-1,94 (m; 1H); 1,95-2,08 (m; 3H); 2,11-2,24 (m; 4H); 3,19-3,29 (m; 1H); 3,34-3,42 (m; 3H); 5,57 (s; 1H); 9,81 (d; *J* = 1,8 Hz; 1H); (diastereoisômero minoritário) 1,21 (s; 3H); 5,75 (s; 1H); 9,86 (d; *J* = 4,8 Hz; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: (diastereoisômero majoritário) 19,6; 22,1; 25,9; 31,7; 36,8; 37,2; 37,3; 39,6; 40,1; 60,6; 65,1; 125,9; 143,3; 204,5; (diastereoisômero minoritário) 22,8; 24,8; 25,0; 31,3; 35,1; 35,3; 37,5; 39,6; 40,1; 57,2; 65,1; 128,0; 140,8; 207,9.

EMBR (IE) *m/z* (int. rel.): (diastereoisômero majoritário) 268 (M⁺, 100%); 240 (24); 105 (57); 91 (44).

2.5. Preparação do álcool 76

A uma solução dos aldeídos **74/75** (3,10 g; 11,6 mmol) em MeOH (65 mL) e THF (13 mL), resfriada a 0 °C, adicionou-se NaBH₄ (0,875 g; 23,1 mmol) em pequenas porções. A suspensão resultante foi mantida sob agitação por 30 min. Após o término da reação, adicionou-se solução saturada de NH₄Cl (30 mL) e o excesso de solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com AcOEt (3 x 100 mL) que, em seguida, foi lavado com H₂O (30 mL), seco com MgSO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se uma mistura dos alcoóis **76** e **77** (2,98 g; 11,0 mmol; 95%), na proporção de 12,5:1 e como um óleo viscoso amarelado. Os alcoóis foram purificados por coluna cromatográfica (Hexanos:AcOEt 3:1), fornecendo **76**⁸⁶ (2,57 g; 9,52 mmol; 82%) como um sólido branco e contendo pequena quantidade de seu isômero **77** (proporção de 49:1).

Pf: 75-76 °C; Lit.⁸⁶ 76 °C.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,98 (s; 3H); 1,21-1,50 (m; 4H); 1,69-1,91 (m; 4H); 1,99-2,05 (m; 1H); 2,09-2,22 (m; 3H); 3,17-3,27 (m; 1H); 3,32-3,42 (m; 4H); 3,82 (dd; $J = 10,6$ e $3,1$ Hz; 1H); 5,52 (s; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 18,6; 25,5; 26,8; 32,5; 36,4; 37,2; 37,8; 39,5; 40,0; 51,4; 63,6; 65,5; 124,8; 145,5.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): 270 (M^{+} , 100%); 242 (34); 210 (78); 159 (85); 105 (74); 91 (64).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 177^\circ$ (c 1,12; CHCl_3); Lit.⁸⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 179^\circ$ (c 1,19; CHCl_3).

2.6. Preparação do mesilato **78**

A uma solução do álcool **76** (2,55 g; 9,44 mmol) em CH_2Cl_2 (46 mL), resfriada a 0°C , adicionou-se trietilamina (2,73 mL; $d = 0,728 \text{ g/cm}^3$; 19,6 mmol) e cloreto de mesila (1,41 mL; $d = 1,474 \text{ g/cm}^3$; 18,1 mmol). A solução amarelada resultante foi mantida sob agitação a t.a. por 30 min. Após o término da reação, a solução foi diluída com CH_2Cl_2 (150 mL), lavada com H_2O (25 mL) e solução saturada de NaCl (25 mL), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se o mesilato **78**⁸⁶ (3,28 g), como um óleo viscoso amarelado. O produto foi utilizado na próxima etapa da síntese sem purificação prévia.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,02 (s; 3H); 1,20-1,50 (m; 2H); 1,56-1,65 (m; 1H); 1,69-1,90 (m; 4H); 2,00-2,20 (m; 4H); 3,01 (s; 3H); 3,17-3,27 (m; 1H); 3,33-3,41 (m; 3H); 4,00 (dd; $J = 9,6$ e $8,7$ Hz; 1H); 4,34 (dd; $J = 9,6$ e $3,9$ Hz; 1H); 5,55 (s; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 18,6; 25,4; 26,3; 32,2; 36,3; 37,1; 37,3; 37,5; 39,5; 40,1; 47,9; 61,5; 70,6; 125,6; 144,1.

2.7. Preparação do tioacetal **79**

A uma solução do mesilato **78** (3,28 g; 9,43 mmol) em Et₂O (85 mL) adicionou-se LiAlH₄ (0,717 g; 18,9 mmol). A suspensão resultante foi mantida sob agitação e refluxo por 2 h. Após o término da reação, a mistura reacional foi diluída com Et₂O (150 mL) e resfriada a 0 °C. Em seguida, foi feita a adição lenta de H₂O (0,72 mL), solução aquosa de NaOH 15% m/v (0,72 mL) e H₂O (2,15 mL). A mistura foi agitada por 15 min a t.a., MgSO₄ anidro foi adicionado e a agitação foi mantida por mais 15 min. Após filtração e lavagem do precipitado com Et₂O (2 x 50 mL) o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida levando ao produto **79**⁸⁶ (2,14 g; 8,43 mmol; 89% para duas etapas) como um sólido branco. Este material foi obtido com pureza suficiente para adequada identificação espectroscópica e utilização na próxima etapa da síntese.

Pf: 85-86 °C; Lit.⁸⁶ 86 °C.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,83 (d; *J* = 6,3 Hz; 3H); 0,94 (s; 3H); 1,16-1,46 (m; 4H); 1,53-1,63 (m; 1H); 1,68-1,82 (m; 2H); 1,94-2,03 (m; 1H); 2,07-2,19 (m; 3H); 3,17-3,27 (m; 1H); 3,32-3,40 (m; 3H); 5,49 (s; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 15,5; 17,1; 27,3; 30,8; 32,5; 37,1; 37,1; 38,0; 39,5; 40,0; 43,4; 66,0; 124,3; 146,5.

[α]_D²⁴ + 162 (c 1,13; CHCl₃); Lit.⁸⁶ [α]_D²⁵ + 162,5 (c 1,09; CHCl₃).

2.8. Preparação da (4a*R*,5*S*)-4,4a,5,6,7,8-hexa-hidro-4a,5-dimetil-2(3*H*)-naftalenona (+)-**43** empregando TTN

A uma solução do tioacetal **79** (0,583 g; 2,30 mmol) em THF (10 mL) e H₂O (0,1 mL) adicionou-se uma solução de TTN.3H₂O (1,16 g; 2,76 mmol) em MeOH (20 mL). Observou-se

imediatamente a formação abundante de um precipitado branco e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 10 min. A suspensão resultante foi filtrada, sob vácuo, em um funil de vidro sinterizado contendo sílica gel usando Et₂O (100 mL) para lavagem do sólido. O filtrado foi lavado com H₂O (25 mL), solução saturada de NaHCO₃ (25 mL) e solução saturada de NaCl (25 mL). Em seguida, este foi seco com MgSO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos:AcOEt 9:1), fornecendo a octalona (+)-**43**⁸⁶ (0,357 g; 2,00 mmol; 87%), como um óleo incolor.

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2934; 2860; 1674; 1615; 1235.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,89 (d; J = 6,3 Hz; 3H); 1,08 (s; 3H); 1,33-1,58 (m; 4H); 1,70 (td; J = 13,6 e 5,2 Hz; 1H); 1,80-1,88 (m; 1H); 2,01 (ddd; J = 13,6; 4,8 e 3,4 Hz; 1H); 2,19-2,48 (m; 4H); 5,71-5,72 (m; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 15,2; 16,0; 26,5; 30,4; 33,3; 34,0; 35,5; 38,9; 43,1; 124,0; 171,4; 199,7.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): 178 (M⁺, 77%); 136 (100); 135 (52); 121 (98); 107 (82); 93 (60); 79 (71).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 184$ (c 1,1; CHCl₃); Lit.⁸⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 185,6$ (c 1,63; CHCl₃).

2.9. Preparação da (4a*R*,5*S*)-4,4a,5,6,7,8-hexa-hidro-4a,5-dimetil-2(3*H*)-naftalenona (+)-**43** empregando PIFA: Primeira condição

A uma solução do tioacetal **79** (0,748 g; 2,95 mmol) em MeOH (24 mL), CH₂Cl₂ (12 mL) e H₂O (3 mL), adicionou-se PIFA (1,90 g; 4,42 mmol) em THF (2 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a t.a. por 15 min e o término da reação foi detectado por meio de CCD. Em seguida, adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e fez-se extração com Et₂O (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos:AcOEt 9:1), obtendo-se a octalona (+)-**43**⁸⁶ (0,351 g; 1,97 mmol; 67%), como um óleo incolor.

Os dados espectroscópicos de (+)-**43** foram descritos no “item 2.8”.

2.10. Preparação da (4a*R*,5*S*)-4,4a,5,6,7,8-hexa-hidro-4a,5-dimetil-2(3*H*)-naftalenona (+)-**43** empregando PIFA: Segunda condição

A uma solução do tioacetal **79** (1,24 g; 4,88 mmol) em MeOH (20 mL), CH₂Cl₂ (20 mL) e H₂O (0,1 mL), adicionou-se PIFA (2,30 g; 5,35 mmol) em pequenas porções. A mistura reacional foi mantida sob agitação a t.a. por 15 min e o término da reação foi detectado por meio de CCD. Adicionou-se Na₂SO₃ (0,600 g; 4,76 mmol) e evaporou-se a excesso de solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com H₂O (40 mL) e extraído com AcOEt (100 + 2 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos:AcOEt 9:1) para fornecer a octalona (+)-**43**⁸⁶ (0,703 g; 3,95 mmol; 81%), como um óleo incolor.

Os dados espectroscópicos de (+)-**43** foram descritos no “item 2.8”.

2.11. Preparação da 2,3-dimetil-ciclo-hexanona (**61**)

A uma solução de 2,3-dimetil-ciclo-hexanol (**98**) (22 mL; 20,7 g; 162 mmol) em acetona (100 mL), resfriada a 0 °C, adicionou-se lentamente o reagente de Jones (25 g de CrO₃ dissolvido, utilizando banho de gelo, em 22 mL de H₂SO₄ concentrado e diluição da solução com H₂O até o volume para 200 mL) até persistir uma coloração marrom na mistura reacional. A mistura foi mantida sob agitação por 10 min, *i*-PrOH foi adicionado para consumir o excesso de oxidante e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre H₂O (100 mL) e AcOEt (200 mL) e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a solução resultante foi lavada com soluções saturadas de NaHCO₃ (60 mL) e de NaCl (60 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi destilado (73

°C; 30 mmHg) levando à 2,3-dimetil-ciclo-hexanona (**61**)^{126,127} (16,3 g; 129 mmol; 80%), como um óleo incolor e na forma de uma mistura de diastereoisômeros *trans:cis* 22:5.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: (diastereoisômero *trans*) 1,03 (d; *J* = 6,6 Hz; 3H); 1,06 (d; *J* = 6,3 Hz; 3H); 1,42-2,63 (m; 8H); (diastereoisômero *cis*) 0,83 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H); 0,99 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H); 1,42-2,63 (m; 8H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: (diastereoisômero *trans*) 11,8; 20,7; 26,1; 34,2; 41,1; 41,5; 51,8; 213,2; (diastereoisômero *cis*) 14,5; 23,3; 31,1; 37,3; 40,6; 41,5; 49,3; 214,2.

2.12. Preparação da (Cis)-4,4a,5,6,7,8-hexa-hidro-4a,5-dimetil-2(3H)-naftalenona (±)-43

A uma solução de 2,3-dimetil-ciclo-hexanona (**29**) (11,7 g; 92,9 mmol) e metil-vinil-cetona (8,5 mL; 7,34 g; 105 mmol) em tolueno (70 mL), resfriada a 0°C e sob agitação mecânica, adicionou-se H₂SO₄ concentrado (2 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação, uma segunda porção de metil-vinil-cetona (4 mL; 3,46 g; 49,4 mmol) e H₂SO₄ concentrado (1 mL) foi adicionada após 2,5 h e uma terceira porção de metil-vinil-cetona (4 mL; 3,46 g; 49,4 mmol) e H₂SO₄ concentrado (1 mL) foi adicionada após 4,5 h. O sistema foi mantido sob agitação e temperatura reduzida por mais 12 h. Adicionou-se Et₂O (200 mL) e a solução contendo o produto foi separada por decantação. O resíduo polimérico foi lavado com Et₂O (2 x 50 mL) e as fases etéreas reunidas foram lavadas com solução de NaOH (1 M; 100 mL) e solução saturada de NaCl (100 mL). As fases aquosas foram extraídas com Et₂O (2 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi destilado (85–95°C; 0,3 mmHg) e o óleo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/Et₂O 9:1), dando origem a (±)-43^{125,127} (3,97 g; 22 mmol; 24%) como um óleo levemente amarelado e na forma de uma mistura de diastereoisômeros *cis:trans* 9:1.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,89 (d; $J = 6,3$ Hz; 3H); 1,08 (s; 3H); 1,33-1,58 (m; 4H); 1,70 (td; $J = 13,6$ e $5,2$ Hz; 1H); 1,80-1,88 (m; 1H); 2,01 (ddd; $J = 13,6$; 4,8 e $3,4$ Hz; 1H); 2,19-2,48 (m; 4H); 5,70-5,71 (m; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 15,2; 15,9; 26,5; 30,4; 33,3; 33,9; 35,5; 38,9; 43,1; 124,0; 171,3; 199,6.

2.13. Preparação do (2*R*,7*S*,7*aR*)-metil-1,2,4,5,6,7,7*a*-hepta-hidro-7,7*a*-dimetil-2*H*-indeno-2-carboxilato (+)-**44** e de seu epímero **98** empregando DIB: Procedimento selecionado

A uma solução da octalona (+)-**43** (0,0445 g; 0,250 mmol) em TMOF (3,5 mL) e MeOH (1,5 mL) adicionou-se DIB (0,161 g; 0,502 mmol) e *p*-TsOH (0,043 g; 0,25 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação a t.a. por 1 h. Após este período, adicionou-se Na_2SO_3 (50 mg), solução saturada de NaHCO_3 (5 mL) e H_2O (5 mL). A mistura resultante foi extraída com CH_2Cl_2 (20 + 10 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (gradiente de eluição: 0-5% de Et_2O em hexanos) para fornecer uma mistura 1:1 dos epímeros **44** e **98** (0,019 g; 0,091 mmol; 36%), como um óleo incolor. Quando o *p*-TsOH foi substituído por HNO_3 o rendimento da mistura 1:1 de epímeros foi de 40% e a reação foi completada após 17,5 h.

Os dados espectroscópicos de (+)-**44** foram descritos no “item 2.14”.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : (epímero **44**) 0,84 (d; $J = 6,3$ Hz; 3H); 0,91 (s; 3H); 1,19-1,48 (m; 4H); 1,71-1,79 (m; 1H); 1,80-2,35 (m; 4H); 3,51-3,58 (m; 1H); 3,69 (s; 3H); 5,17 (t; $J = 2,1$; 1H); (epímero **98**) 0,85 (d; $J = 6,2$ Hz; 3H); 0,98 (s; 3H); 3,35-3,46 (m; 1H); 3,67 (s; 3H); 5,17 (t; $J = 2,1$; 1H).

2.14. Preparação do (2*R*,7*S*,7*aR*)-metil-1,2,4,5,6,7,7*a*-hepta-hidro-7,7*a*-dimetil-2*H*-indeno-2-carboxilato (+)-**44** empregando TTN: Procedimento semelhante à literatura

A uma mistura de TMOF (0,95 mL) e MeOH (0,71 mL) resfriada a 0 °C adicionou-se TTN.3H₂O (0,133 g; 0,300 mmol). A solução resultante foi mantida sob agitação por 30 min. Em seguida, foi feita a adição de uma solução contendo a octalona (+)-**43** (0,445 g; 0,250 mmol) em TMOF (0,71 mL) e MeOH (0,5 mL). Aproximadamente 2 min após o início da reação observou-se a formação abundante de um precipitado branco e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 30 min. A suspensão resultante foi diluída em solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e extraída com Et₂O (20 + 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (gradiente de eluição: 0-10% de Et₂O em hexanos), obtendo-se (+)-**44** (0,025 g; 0,12 mmol; 48%), como um óleo levemente amarelado.

R_f: 0,70 (10% AcOEt em hexanos).

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2956; 2931; 2859; 1740; 1436; 1201; 1172.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,85 (d; $J = 6,6$ Hz; 3H); 0,91 (s; 3H); 1,19-1,48 (m; 4H); 1,71-1,79 (m; 1H); 1,87 (dd; $J = 12,8$ e 9,0 Hz; 1H); 1,90-2,09 (m; 1H); 2,04 (dd; $J = 12,8$ e 8,1 Hz; 1H); 2,26-2,33 (m; 1H); 3,54 (tdd; $J = 8,67$; 4,01 e 1,78 Hz; 1H); 3,69 (s; 3H); 5,17 (t; $J = 1,9$ Hz; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 16,5; 16,9; 25,8; 26,7; 30,3; 42,9; 44,0; 47,5; 49,6; 51,7; 117,0; 153,7; 176,1.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): 208 (M⁺; 19); 149 (100); 148 (51); 133 (29); 93 (66); 91 (40).

EMAR calc. para [C₁₃H₂₀O₂ + H]⁺: 209,1536. Encontrado: 209,1535. Desvio: 0,5 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 56,2 \text{ (c 1,0; CHCl}_3\text{)}$.

2.15. Preparação do metil-1,2,4,5,6,7,7a-hepta-hidro-7,7a-dimetil-2H-indeno-2-carboxilato (±)-44 empregando TTN e mistura de TMOF e TFE

A uma solução resfriada a 0 °C de (±)-43 (0,178 g; 1,0 mmol) em TMOF (3,5 mL) e TFE (3,5 mL) adicionou-se TTN.3H₂O (0,490 g; 1,1 mmol) e este foi prontamente dissolvido. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 5 min e a suspensão resultante foi filtrada em uma coluna de sílica gel usando CH₂Cl₂ (100 mL) como eluente. O filtrado foi lavado com soluções saturadas de NaHCO₃ (30 mL) e de NaCl (30 mL), seco com MgSO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/Et₂O 9:1) e o produto de contração (±)-44⁹⁸ (0,031 g; 0,15 mmol; 15%) foi obtido como um óleo levemente amarelado.

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2956; 2931; 2859; 1739; 1634; 1277; 1205.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,84 (d; J = 6,3 Hz; 3H); 0,91 (s; 3H); 1,19-1,48 (m; 4H); 1,71-1,79 (m; 1H); 1,86 (dd; J = 12,8 e 9,0 Hz; 1H); 1,90-2,00 (m; 1H); 2,04 (dd; J = 12,8 e 8,1 Hz; 1H); 2,26-2,33 (m; 1H); 3,51-3,58 (m; 1H); 3,69 (s; 3H); 5,17 (t; J = 2,1; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 16,5; 16,9; 25,8; 26,7; 30,3; 42,9; 44,0; 47,5; 49,5; 51,7; 117,0; 153,7; 176,1.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): (diastereoisômero majoritário) 208 (M⁺, 18%); 193 (6); 149 (100); 148 (51); 133 (32); 93 (65); 91 (53); (diastereoisômero minoritário) 208 (M⁺, 14%); 193 (6); 149 (100); 148 (68); 133 (37); 105 (30); 93 (74); 91 (69).

EMAR calc. para [C₁₃H₂₀O₂ + Na]⁺: 231,1356. Encontrado: 231,1356. Desvio: 0 ppm.

2.16. Preparação do (2R,7S,7aR)-metil-1,2,4,5,6,7,7a-hepta-hidro-7,7a-dimetil-2H-indeno-2-carboxilato (+)-44 empregando TTN: Procedimento que proporcionou maior rendimento

A uma mistura de TMOF (6 mL) e MeOH (6 mL) a t.a. adicionou-se TTN.3H₂O (0,488 g; 1,10 mmol) e manteve-se a solução resultante sob agitação por 10 min. Uma solução contendo a octalona (+)-**43** (0,179 g, 1,01 mmol) em TMOF (8 mL) foi adicionada a t.a. Aproximadamente 2 min após o início da reação observou-se a formação abundante de um precipitado branco e a mistura reacional foi agitada por 10 min. A suspensão resultante foi filtrada em uma pequena coluna de sílica gel (10 cm), empregando CH₂Cl₂ (100 mL) como eluente. O filtrado foi lavado com solução saturada de NaHCO₃ (30 mL) e com solução saturada de NaCl (30 mL). Após secagem com MgSO₄ anidro o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/Et₂O 9:1) imediatamente após a remoção do solvente, levando ao produto (+)-**44** (0,123 g; 0,591 mmol; 59%), como um óleo levemente amarelado.

Os dados espectroscópicos de (+)-**44** foram descritos no “item 2.14”.

2.17. Preparação do (2*R*,7*S*,7*aR*)-metil-1,2,4,5,6,7,7*a*-hepta-hidro-7,7*a*-dimetil-2*H*-indeno-2-carboxilato (+)-**44** e de seu epímero **98** empregando DIB e TTN

A uma solução da octalona (+)-**43** (0,0449 g; 0,252 mmol) em TMOF (3,5 mL) e MeOH (1,5 mL) adicionou-se DIB (0,164 g; 0,509 mmol) e TTN.3H₂O (0,022 g; 0,050 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação a t.a. por 4 dias. Após este período, adicionou-se Na₂SO₃ (50 mg), solução saturada de NaHCO₃ (5 mL) e H₂O (5 mL). A mistura resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (20 + 10 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (gradiente de eluição: 0-5% de Et₂O em hexanos), levando a uma mistura 1:1 dos epímeros **44** e **98** (0,0214 g; 0,103 mmol; 41%), como um óleo levemente amarelado. Ao adicionar HNO₃ (0,25 mmol) à mistura reacional o rendimento da mistura 1:1 de epímeros foi de 40% e a reação foi completada após 2 h.

Os dados espectroscópicos da mistura **44** e **98** foram descritos no “item 2.13”.

2.18. Preparação do ((1*S*,8*aR*)-(1,2,3,4,8,8*a*-hexa-hidro-1,8*a*-dimetilnaftalen-6-ilóxi)trimetilsilano (**105**)

A uma solução da octalona (+)-**43** (0,178 g; 1,0 mmol) em THF anidro (5 mL), resfriada a - 78°C e sob atmosfera de N₂, adicionou-se lentamente LiHMDS (1 M em THF; 2 mL; 2 mmol) e manteve-se a mistura reacional sob agitação por 30 min. Em seguida, adicionou-se TMSCl (282 µL; 0,240 g; 2,2 mmol) a - 78°C e manteve-se o sistema sob agitação a t.a. por 19 h. A mistura reacional foi dissolvida em pentano (20 mL) e lavada com solução de NaHCO₃ (5 mL) e solução saturada de NaCl (5 mL). As fases aquosas foram reunidas e extraídas com pentano (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas para subsequente secagem com MgSO₄ anidro e concentração sob pressão reduzida, fornecendo o enol-éter de sílcio **105**. Este produto bruto foi utilizado para a reação com TTN.

Observação: TMSCl foi destilado²³² na presença de CaH₂ e armazenado em balão Schlenk.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,05 (s; 9H); 0,83 (d; *J* = 6,4 Hz; 3H); 0,87 (s; 3H); 1,28-1,51 (m; 4H); 1,67-1,77 (m; 1H); 2,14-2,18 (m; 4H); 4,68-4,74 (m; 1H); 5,30-5,33 (m; 1H).

2.19. Reação de contração de anel do ((1*S*,8*aR*)-(1,2,3,4,8,8*a*-hexa-hidro-1,8*a*-dimetilnaftalen-6-ilóxi)trimetilsilano (**105**)

A uma solução de **105** (bruto da reação anterior) em TMOF (4 mL) e MeOH (3 mL), resfriada a 0 °C, adicionou-se TTN.3H₂O (0,488 g; 1,1 mmol) e este foi prontamente dissolvido. Após o início da reação observou-se a formação abundante de um precipitado branco e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 1 h. O término da reação foi determinado por CCD e a suspensão resultante foi filtrada em uma coluna de sílica gel usando CH₂Cl₂ (100 mL) como

eluente. O filtrado foi lavado com solução saturada de NaHCO_3 (30 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL), seco com MgSO_4 anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/ Et_2O 9:1), obtendo-se (+)-**44** (0,072 g; 0,35 mmol; 35%) e (+)-**106**¹⁴⁴ (0,074 g; 0,42 mmol; 42%), ambos como óleos levemente amarelados.

Os dados espectroscópicos de (+)-**44** foram descritos no “item 2.14”.

(4a*S*,5*S*)-5,6,7,8-Tetra-hidro-4a,5-dimetilnaftalen-2(4a*H*)-ona (+)-106¹⁴⁴

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2937; 2862; 1663; 1627; 1621.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,07 (d; $J = 5,7$ Hz; 3H); 1,15 (s; 3H); 1,36-1,60 (m; 4H); 1,96-2,01 (m; 1H); 2,31-2,45 (m; 2H); 6,09 (s; 1H); 6,24 (dd; $J = 10,0$ e 1,2 Hz; 1H); 7,06 (d; $J = 10,0$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 16,2; 17,1; 28,0; 30,2; 33,2; 41,6; 43,8; 124,2; 127,5; 155,9; 169,1; 186,7.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): 176 (M^+ , 30%); 161 (14); 147 (13); 133 (32); 121 (40); 105 (33); 91 (100); 77 (41).

EMAR calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O} + \text{Na}]^+$: 199,1093. Encontrado:199,1088. Desvio: 2,5 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12,3$ (c 1,1; CHCl_3).

2.20. Preparação do (2*S*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-metil-octa-hidro-3a,4-dimetil-1*H*-indano-2-carboxilato (+)-109

Um hidrogenador catalítico preenchido com (+)-**44** (0,175 g; 0,841 mmol), MeOH (2,7 mL) e 10% (m/m) Pd-C (0,009 g; 5% g/g) foi purgado três vezes com gás H_2 . A suspensão resultante foi mantida sob agitação por 3,5 h a uma pressão de H_2 de 2,5 atm. O término da reação foi determinado através de CG. A mistura foi filtrada utilizando-se Et_2O (30 mL) como solvente para lavagem. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida para dar origem ao éster (+)-**109** (0,166 g; 0,790 mmol; 94%), como um óleo incolor. O produto foi

obtido com pureza suficiente para adequada identificação espectroscópica e utilização na próxima etapa da síntese. Uma pequena fração deste material foi purificada por meio de coluna cromatográfica (Hexanos/Et₂O 9:1) para ser utilizada na obtenção dos dados analíticos

R_f: 0,70 (10% AcOEt em hexanos).

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2958; 2927; 2865; 1737; 1199; 1172.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 0,79 (d; J = 7,0 Hz; 3H); 0,88 (s; 3H); 1,06-1,16 (m; 1H); 1,37-1,60 (m; 7H); 1,67-1,73 (m; 1H); 1,79-1,85 (m; 1H); 2,05-2,13 (m; 2H); 2,85 (dddd; J = 11,4; 9,5; 8,8 e 5,3 Hz; 1H); 3,67 (s; 3H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 16,4; 19,9; 21,1; 24,2; 30,7; 32,8; 33,7; 40,6; 41,6; 43,0; 47,3; 51,6; 177,7.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): 210 (M⁺, 11%); 178 (59); 151 (48); 109 (45); 95 (65); 81 (100); 41 (62).

EMAR calc. para [C₁₃H₂₂O₂ + H]⁺: 211,1693. Encontrado: 211,1689. Desvio: 1,9 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 25,9$ (c 0,85; CHCl₃).

2.21. Preparação do ácido (2S,3aR,4S,7aR)-octa-hidro-3a,4-dimetil-1H-indano-2-carboxílico (+)-110

A uma solução de **19** (0,166 g; 0,790 mmol) em MeOH (1,6 mL) adicionou-se gota a gota solução 10% (m/v) de KOH (1,6 mL). A solução amarelada resultante foi mantida sob agitação a t.a. por 5 h e o término da reação foi determinado através de CG. Adicionou-se solução 10% de HCl (até pH < 3) observando-se a formação de um precipitado branco que foi dissolvido pela adição de H₂O (20 mL). A solução resultante foi extraída com AcOEt (3 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O ácido carboxílico (+)-**110** (0,155 g) foi obtido como um óleo incolor e foi usado na próxima etapa sintética sem purificação. Uma pequena fração deste produto foi

purificada por coluna cromatográfica (gradiente de eluição: 10-20% de AcOEt em hexanos) para ser utilizado na determinação dos dados analíticos.

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2957; 2920; 2855; 1696.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,78 (d; $J = 6,9$ Hz; 3H); 0,89 (s; 3H); 1,03-1,28 (m; 2H); 1,37-1,60 (m; 7H); 1,67-1,76 (m; 1H); 1,81-1,90 (m; 1H); 2,05-2,19 (m; 2H); 2,90 (dddd; $J = 14,2; 11,5; 9,2$ e $5,2$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 16,4; 19,9; 21,1; 24,2; 30,7; 32,6; 33,7; 40,6; 41,5; 43,1; 47,3; 182,7.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): 196 (M^{++} , 14%); 178 (29); 151 (30); 109 (37); 95 (64); 81 (100).

EMAR calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 219,1356. Encontrado: 219,1358. Desvio: 0,9 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 18,7$ (c 0,42; CHCl_3).

2.22. Reação de metilação do ácido octa-hidro-3a-metil-1H-indano-2-carboxílico (112)

A uma solução de **112** (0,161 g; 0,885 mmol) em Et_2O (3 mL) adicionou-se gota a gota solução de MeLi (0,90 mL; 3 M em dietóxi-metano; 2,7 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo por 2,5 h. Após este período, o sistema foi resfriado em banho de gelo, adicionou-se H_2O (6 mL), manteve-se a agitação por mais 10 min e fez-se extração com Et_2O (40 + 2 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos: Et_2O 9:1), fornecendo a cetona **113** (0,132 g; 0,733 mmol; 83%) e o álcool terciário **114** (0,017; 0,087 mmol; 10%), ambos como óleos incolores. A metil-cetona **113** foi obtida na forma de uma mistura de diastereoisômeros *trans:cis*, em relação a metila da junção do anel, na proporção de 19:1.

Metil-cetona 113

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : (diastereoisômero majoritário) 0,78 (s; 3H); 1,11-1,59 (m; 9H); 1,67-1,80 (m; 3H); 1,94 (ddd; $J = 12,5$; 6,9 e 3,1 Hz; 1H); 2,14 (s; 3H); 2,97-3,07 (m; 1H); (diastereoisômero minoritário) 2,55-2,66 (m; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : (diastereoisômero majoritário) 16,9; 21,6; 25,5; 26,4; 28,8; 30,3; 38,9; 41,5; 44,2; 47,3; 48,0; 211,1; (diastereoisômero minoritário) 17,4; 21,4; 24,9; 25,2; 26,3; 29,9; 39,2; 39,6; 41,9; 51,4; 54,2; 212,5.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): (diastereoisômero majoritário) 180 (M^{+} , 1%); 122 (9); 110 (37); 95 (18); 81 (31); 67 (25); 55 (17); 43 (100); (diastereoisômero minoritário) 180 (M^{+} , 4%); 135 (8); 122 (8); 95 (18); 81 (23); 67 (15); 55 (13); 43 (100).

EMAR calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O} + \text{H}]^+$: 181,1587. Encontrado: 181,1583. Desvio: 2,2 ppm.

Álcool Terciário 114

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3399; 2970; 2829; 2858; 1450; 1376; 1168; 1131.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,76 (s; 3H); 1,15 (s; 3H); 1,18 (s; 3H); 1,02-1,56 (m; 12H); 1,63-1,74 (m; 2H); 2,07-2,19 (m; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 17,0; 21,7; 25,8; 26,7; 27,0; 28,3; 30,1; 39,3; 41,1; 43,4; 46,1; 48,0; 73,0.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): 181 ($\text{M}^{+} - \text{CH}_3$, 1%); 163 (3); 138 (4); 95 (8); 81 (13); 67 (13); 59 (100); 41 (31).

EMAR calc. para $[\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O} + \text{Na}]^+$: 219,1719. Encontrado: 219,1695. Desvio: 11 ppm.

2.23. Preparação das 1-((2*R*,3*aR*,4*S*,7*aR*)- e 1-((2*S*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-octa-hidro-3*a*,4-dimetil-1*H*-inden-2-il)etanonas (**48**)

A uma solução de (+)-**110** (0,155 g; 0,791 mmol) em Et_2O (4 mL), resfriada a 0 °C e sob atmosfera de N_2 , adicionou-se gota a gota solução de MeLi (0,60 mL; 3 M em dietóxi-metano; 1,8

mmol). Após 5 min sob agitação, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo por 2,5 h. O sistema foi resfriado em banho de gelo, adicionou-se H₂O (6 mL) e manteve-se a agitação por mais 10 min. A solução resultante foi extraída com Et₂O (3 x 25 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro. Após concentração do solvente sob pressão reduzida o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos:Et₂O 9:1), obtendo-se a cetona **48**⁵⁸ (0,140 g; 0,722 mmol; 91%; duas etapas) e o álcool terciário **115** (0,008; 0,038 mmol; 5%), ambos como óleos incolores. A metil-cetona **48** foi obtida como uma mistura de diastereoisômeros *trans:cis* na proporção de 7:1

Metil-cetona **48**

R_f: 0,50 (10% Et₂O/hexanos).

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2958; 2925; 2873; 1711; 1462; 1358; 1174.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : (diastereoisômero majoritário) 0,77 (d; J = 6,6 Hz; 3H); 0,89 (s; 3H); 1,00-1,14 (m; 1H); 1,24-1,58 (m; 7H); 1,69-1,81 (m; 2H); 1,97-2,11 (m; 2H); 2,15 (s; 3H); 2,89-3,06 (m; 1H); (diastereoisômero minoritário) 0,80 (d; J = 6,6 Hz; 3H); 2,14 (s; 3H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : (diastereoisômero majoritário) 16,4; 19,9; 21,1; 24,3; 28,9; 30,7; 31,5; 33,5; 39,9; 43,0; 47,3; 49,5; 211,1; (diastereoisômero minoritário) 16,7; 19,0; 20,9; 23,9; 28,7; 29,6; 30,4; 32,6; 41,4; 44,3; 45,7; 48,2; 211,1.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): (diastereoisômero majoritário) 194 (M⁺•, 0,3%); 176 (3); 109 (8); 95 (7); 81 (10); 67 (8); 55 (9); 43 (100); (diastereoisômero minoritário) 194 (M⁺•, 2%); 124 (23); 109 (34); 95 (19); 81 (22); 71 (17); 67 (15); 55 (14); 43 (100).

EMAR calc. para [C₁₃H₂₂O + H]⁺: 195,1743. Encontrado: 195,1741. Desvio: 1,0 ppm.

Álcool Terciário **115**

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3420; 2958; 2929; 2873; 1461; 1379; 939.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,78 (d; J = 3,9 Hz; 3H); 0,90 (s; 3H); 1,10-1,13 (m; 1H); 1,18 (s; 6H); 1,25-1,50 (m; 7H); 1,54-1,58 (m; 3H); 1,64-1,72 (m; 2H); 2,03-2,11 (m; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 16,4; 20,8; 21,7; 24,8; 27,9; 28,3; 31,0; 31,3; 35,3; 40,0; 42,1; 47,5; 48,7; 71,9.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): 195 (M⁺•- CH₃, 0,3%); 177 (2); 152 (5); 109 (8); 81 (10); 79 (6); 59 (100); 41 (41).

EMAR calc. para $[C_{14}H_{26}O + Na]^+$: 233,1881. Encontrado: 233,1885. Desvio: 1,7 ppm.

2.24. Preparação do ((*Z*)-1-((3*aR*,7*S*,7*aR*)-hexa-hidro-7,7*a*-dimetil-1*H*-inden-2(3*H*)-ilideno)etóxi)trimetilsilano (**47**)

A uma solução da cetona **48** (0,089 g; 0,46 mmol) em CH_2Cl_2 (4,5 mL) anidro, resfriada a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ e mantida sob atmosfera de N_2 , adicionou-se HMDS (292 μL ; 0,222 mg; 1,38 mmol) e TMSI (131 μL ; 0,184 g; 0,92 mmol). A solução levemente amarelada foi agitada a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ por 10 min e $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min. A mistura reacional foi vertida em uma mistura de pentano (25 mL) e solução saturada de NaHCO_3 (10 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com pentano (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a solução resultante foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi filtrado em uma pequena coluna de sílica gel (2,5 cm) utilizando pentano (70 mL). Após evaporação do solvente, **47** foi obtido como um óleo incolor. O produto bruto foi utilizado na etapa seguinte da rota sintética.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,17 (s; 9H); 0,77 (d; $J = 6,4\text{ Hz}$; 3H); 0,88 (s; 3H); 1,17-2,53 (m; 12H); 1,72 (s; 3H).

2.25. Preparação do (2*R*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-2-acetil-octa-hidro-3*a*,4-dimetil-1*H*-indano-2-carboxilato de metila (+)-**46**

A uma solução contendo o produto bruto **47** em THF anidro (4,5 mL), resfriada a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ e mantida sob atmosfera de N_2 , adicionou-se solução de MeLi (0,460 mL; 3 M em dietóxi-metano; 1,38 mmol) e a mistura resultante foi agitada por 10 min a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ e 10 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Adicionou-se

cianoformiato de metila (120 μ L; 128 mg; 1,51 mmol) mantendo-se o sistema sobre agitação a -40 °C por 15 min e a 0°C por 45 min. O resíduo foi particionado entre H₂O (10 mL) e Et₂O (25 mL) e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 13 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a solução resultante foi lavada solução saturada de NaHCO₃ (6 mL) e solução saturada de NaCl (6 mL). Após secagem com Na₂SO₄ anidro e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/Et₂O 9:1), fornecendo o produto (+)-**46**⁵⁸ (0,074 g; 0,29 mmol; 64%), como um óleo incolor.

R_f: 0,55 (10% Et₂O/hexanos).

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2958; 2927; 1745; 1715; 1251; 1235; 1152.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 0,77 (d; J = 6,5 Hz; 3 H); 0,91 (s; 3H); 1,02-1,10 (m; 1H); 1,15-1,21 (m; 1H); 1,32-1,37 (m; 1H); 1,42-1,46 (m; 2H); 1,53-1,56 (m; 2H); 1,75 (d; J = 14,0 Hz; 1H); 1,87-1,93 (m; 1H); 2,11-2,16 (m; 1H); 2,13 (s; 3H); 2,30 (t; J = 13,3 Hz; 1H); 2,52 (d; J = 14,0 Hz; 1H); 3,72 (s; 3H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 16,3; 19,4; 20,9; 23,5; 26,5; 30,5; 32,9; 35,3; 43,5; 44,0; 46,2; 52,6; 64,4; 174,6; 203,7.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): 252 (M⁺, 0,6%); 210 (75); 192 (9); 129 (26); 109 (35); 100 (20); 43 (100).

EMAR calc. para [C₁₅H₂₄O₃ + Na]⁺: 275,1618. Encontrado: 275,1628. Desvio: 3,6 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 60,8$ (c 1,0; CHCl₃).

2.26. Preparação da γ -lactona **119**

A uma solução contendo KOH (0,0111 g; 0,196 mmol) em MeOH anidro (100 μ L), resfriada a 0 °C, adicionou-se solução de (+)-**46** (0,015 g; 0,060 mmol) em MeOH (50 μ L) e a mistura resultante foi agitada por 15 min. Adicionou-se DIB (0,021 g; 0,065 mmol) mantendo-se o sistema sobre agitação a 0 °C por 15 min e a t.a. por 24 h. O resíduo foi dissolvido em H₂O (1 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a solução resultante foi

lavada com H₂O (3 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 9:1), fornecendo o produto **119** (0,0079 g; 0,028 mmol; 47%), como um óleo amarelado.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,83 (d; *J* = 6,9 Hz; 3 H); 1,00 (s; 3H); 1,09-1,65 (m; 9H); 2,19-2,29 (m; 1H); 3,35 (s; 3H); 3,39 (s; 3H); 3,98 (d; *J* = 9,9 Hz; 1H); 4,13 (d; *J* = 9,9 Hz; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 16,3; 19,9; 21,6; 23,8; 31,1; 34,8; 36,1; 41,9; 42,6; 44,0; 50,3; 50,4; 55,1; 67,4; 104,9; 180,8.

EMBR (IE) *m/z* (int. rel.): 282 (M⁺, 29%); 172 (13); 109 (19); 104 (43); 103 (28); 88 (100).

2.27. Descarboxilação de (+)-**46**

A uma solução contendo KOH (0,011 g; 0,20 mmol) em MeOH anidro (100 µL), resfriada a 0 °C, adicionou-se solução de (+)-**46** (0,015 g; 0,060 mmol) em MeOH (50 µL) e a mistura resultante foi agitada por 15 min. Adicionou-se DIB (0,021 g; 0,065 mmol) mantendo-se o sistema sobre agitação a 0 °C por 15 min e a t.a. por 24 h. A mistura foi novamente resfriada a 0 °C, adicionou-se solução 5% (v/v) de HCl (150 µL) e manteve-se a agitação por 24 h sob t.a.. O resíduo foi dissolvido em H₂O (1 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a solução resultante foi lavada com H₂O (3 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 9:1), fornecendo a metil-cetona **48** (0,0079 g; 0,040 mmol; 68%), como um óleo incolor e na forma de uma mistura de diastereoisômeros *cis:trans* 2:1.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: (diastereoisômero majoritário) 0,80 (d; *J* = 6,4 Hz; 3H); 0,89 (s; 3H); 1,00-1,58 (m; 8H); 1,69-2,11 (m; 4H); 2,14 (s; 3H); 2,89-3,06 (m; 1H); (diastereoisômero minoritário) 0,77 (d; *J* = 6,8 Hz; 3H); 2,15 (s; 3H).

EMBR (IE) m/z (int. rel.): (diastereoisômero majoritário) 194 (M^{+} , 2%); 124 (23); 109 (34); 95 (19); 81 (22); 71 (17); 67 (15); 55 (14); 43 (100); (diastereoisômero minoritário) 194 (M^{+} , 0,3%); 176 (3); 109 (8); 95 (7); 81 (10); 67 (8); 55 (9); 43 (100).

2.28. Preparação do ácido *o*-iodosobenzóico (**126**)

A uma suspensão de NaIO_4 (23,5 g; 110 mmol) em H_2O (100 mL), sob agitação vigorosa, adicionou-se ácido iodobenzóico (12,4 g; 50 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo por 16 h. A suspensão resultante foi vertida sob água gelada (250 mL) e agitada até o sistema atingir t.a. O sólido formado foi separado por filtração, lavado com água gelada (2 x 50 mL) e acetona (3 x 50 mL) e seco sob vácuo. Finalmente, o ácido *o*-iodosobenzóico (**126**)¹⁴⁹ foi obtido como um sólido branco (8,53 g; 32 mmol; 64%).

Pf: 231,5-233,2 °C; Lit.¹⁴⁹ 234 °C.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1613; 1563; 1343; 742; 585.

2.29. Preparação da α -hidróxi-acetofenona (**129**) em duas etapas

Primeira etapa: A uma solução de hidróxido de potássio (0,168 g; 3,0 mmol) em MeOH (1,6 mL), resfriada a 0 °C, adicionou-se uma solução de acetofenona (**127**) (0,120 g; 1,0 mmol) em MeOH (0,4 mL) e manteve-se a agitação por 15 min. Em seguida, adicionou-se **126** (0,290 g; 1,1 mmol) e a suspensão resultante foi agitada por 20 h. O término da reação foi determinado por CCD e a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em H_2O (5 mL) e extraído com CH_2Cl_2 (20 + 2 x 13 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a solução resultante foi lavada com H_2O (10 mL), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão

reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 8:2), obtendo-se uma mistura do 2,2-dimetóxi-2-feniletanol (**128**)¹⁵⁰ e da α -hidróxi-acetofenona (**129**)¹⁵⁰ na proporção de 3:1 (0,118 g), como um óleo levemente amarelado.

Segunda etapa: A uma solução contendo a mistura obtida na etapa anterior (0,118 g) em CH_2Cl_2 (1,5 mL), resfriada a 0°C, adicionou-se uma solução 5% (v/v) de H_2SO_4 (1,5 mL) e a solução resultante foi mantida sob agitação por 30 min. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a solução resultante foi lavada com H_2O (2 x 5 mL), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 9:1) para fornecer a α -hidróxi-acetofenona **129**¹⁵⁰ (0,065 g; 0,48 mmol; 48%), como um sólido branco.

2,2-Dimetóxi-2-feniletanol (**128**)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2,04 (s; 1H); 3,26 (s; 6H); 3,79 (s; 2H); 7,27-7,95 (m; 5H).

α -Hidróxi-acetofenona (**129**)

Pf: 83-85 °C; Lit.¹⁵⁰ 86-87 °C.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,88 (s; 2H); 7,26-7,53 (m; 2H); 7,60-7,66 (m; 1H); 7,90-7,94 (m; 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 65,4; 127,7; 127,7; 128,9; 128,9; 133,3; 134,3; 196,4.

2.30. Preparação da α -hidróxi-acetofenona (**28**) em uma etapa

A uma solução de hidróxido de potássio (0,168 g; 3,0 mmol) em MeOH (1,6 mL), resfriada a 0°C, adicionou-se uma solução de acetofenona (0,120 g; 1,0 mmol) em MeOH (0,4 mL) e manteve-se a agitação por 15 min. Em seguida, adicionou-se **126** (0,290 g; 1,1 mmol) e a suspensão resultante foi agitada por 22 h. A formação do intermediário acetal **128** foi indicada por CCD. O sistema foi resfriado em banho de gelo, adicionou-se uma solução 5% (v/v) de H_2SO_4 (2 mL) e a mistura reacional foi agitada a t.a. por 18 h. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a solução resultante foi

lavada com H₂O (2 x 5 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 8:2), levando à α -hidróxi-acetofenona **129**¹⁵⁰ (0,074 g; 0,54 mmol; 54%), como um sólido branco.

Os dados espectroscópicos de **129** foram descritos no “item 2.29”.

2.31. Preparação da α -hidróxi-cetona **130**

Uma solução de (+)-**46** (0,052 g; 0,21 mmol) em MeOH (1,6 mL) anidro foi adicionada gota a gota e sob agitação a uma solução resfriada (0 °C) de KOH (0,070 g; 1,25 mmol) em MeOH (1 mL) anidro. Após agitação por 15 min, DIB (0,133 g; 0,413 mmol) foi adicionado em pequenas porções e a mistura reacional foi agitada a 0 °C por 45 min. Uma solução aquosa 5% (v/v) de H₂SO₄ (1,3 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada a 0 °C por 35 min. Adicionou-se H₂O (3 mL) e fez-se extração com CH₂Cl₂ (20 + 2 x 6 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (5 mL) e secas com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos:Et₂O 9:1), dando origem a **130** (0,036 g; 0,13 mmol; 62%), como um óleo incolor.

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3490; 2959; 2927; 1752; 1716; 1255; 1051.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 0,79 (d; J = 6,6 Hz; 3H); 0,92 (s; 3H); 1,03-1,58 (m; 7H); 1,82 (d; J = 14,2 Hz; 1H); 1,88-1,95 (m; 1H); 2,20 (dd; J = 13,3 e 7,1 Hz; 1H); 2,31 (t; J = 13,2 Hz; 1H); 2,57 (d; J = 14,2 Hz; 1H); 3,72 (s; 3H); 4,27 (d; J = 18,5 Hz; 1H); 4,36 (d; J = 18,5 Hz; 1H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 18,3; 19,3; 20,8; 23,3; 30,4; 33,1; 35,7; 43,6; 44,6; 46,1; 52,9; 61,3; 66,4; 173,8; 206,7.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): 236 ($M^{+\bullet}$ - MeOH; 0,5%); 124 (17); 123 (100); 109 (39); 79 (26); 41 (42).

EMAR calc. para [C₁₅H₂₄O₄ + Na]⁺: 291,1567. Encontrado: 291,1574. Desvio: 2,4 ppm.

2.32. Preparação da (2'*R*,3*a'**R*,4'*S*,7*a'**R*)-3*a'*,4'-dimetil-octa-hidro-2*H*-espiro[furan-3,2'-indano]-2,4(5*H*)-diona (+)-118

O composto **130** (0,036 g; 0,13 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (1,2 mL) e acidificado com TFA (12 µL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a t.a. por 16,5 h. A solução resultante foi diluída com CH₂Cl₂ (10 mL), lavada com solução saturada de NaHCO₃ (3 mL) e seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida levando à (+)-**118** (0,0301 g; 0,129 mmol; 99%) como um sólido branco, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

Pf: 96,0-97,1 °C.

IV (HBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2959; 2920; 2853; 1794; 1750; 1052.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,81 (d; $J = 6,7$ Hz; 3H); 0,99 (s; 3H); 1,06-1,20 (m; 1H); 1,46-1,59 (m; 6H); 1,73-1,85 (m; 1H); 1,79 (d; $J = 13,6$ Hz; 1H); 1,90-2,01 (m; 1H); 2,11 (d; $J = 13,6$ Hz; 1H); 2,27-2,30 (m; 1H); 4,62 (d; $J = 20,2$ Hz; 1H); 4,69 (d; $J = 20,2$ Hz; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 16,4; 19,0; 20,7; 23,3; 30,6; 32,3; 39,6; 45,2; 46,8; 47,0; 51,5; 72,4; 179,2; 210,6.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): 236 (M⁺; 1,0%); 124 (18); 123 (100); 109 (30); 81 (19); 41 (35).

EMAR calc. para [C₁₄H₂₀O₃ + H]⁺: 237,1485. Encontrado: 237,1488. Desvio: 1,3 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 43,1$ (c 1,0; CHCl₃).

2.33. Preparação da (+)-Baquenolida A, (+)-1

A uma solução de $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (0,130 g; 0,36 mmol) em THF (3 mL) anidro, sob forte fluxo de N_2 e a 0°C , foi adicionada gota a gota uma solução de NaHMDS (330 μL ; 1 M em hexanos; 0,33 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 45 min dando origem a uma solução amarela. Em seguida, foi adicionada gota a gota uma solução de (+)-**128** (0,026 g; 0,11 mmol) em THF (0,5 mL) anidro. A solução resultante amarela clara foi agitada a t.a. por 1 h. A reação foi finalizada com H_2O (10 mL) e extraída com Et_2O (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (5 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Depois da evaporação do solvente o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 9:1) para fornecer a (+)-baquenolida A, (+)-**1** (0,016 g; 0,068 mmol; 62%), como um sólido branco.

Pf: $80,3\text{--}80,6^\circ\text{C}$ (Lit²⁰ $80,5\text{--}80,6^\circ\text{C}$).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2959; 2923; 2853; 1777; 1655; 1021.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,85 (d; $J = 6,8$ Hz; 3H); 0,99 (s; 3H); 1,12–1,21 (m; 1H); 1,41–1,50 (m; 3H); 1,50–1,64 (m; 3H); 1,94–1,99 (m; 3H); 2,09 (t; $J = 13,1$ Hz; 1H); 2,24–2,30 (m; 1H); 4,74 (dt; $J = 12,8$ e $2,2$ Hz; 1H); 4,80 (dt; $J = 12,8$ e $2,2$ Hz; 1H); 5,03 (td; $J = 2,2$ e $0,7$ Hz; 1H); 5,11 (td; $J = 2,2$ e $0,7$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 16,3; 19,2; 21,0; 23,3; 30,9; 33,9; 42,3; 44,0; 46,2; 48,5; 49,8; 70,4; 105,8; 150,4; 182,6.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): 234 (M^{++} ; 1,8%); 124 (58); 122 (34); 109 (87); 111 (52); 95 (20); 41 (100).

EMAR calc. para $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 257,1512. Encontrado: 257,1509. Desvio: 2,4 ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 16,9$ (c 0,95; MeOH); Lit²⁰ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 17$ (c 1,0; MeOH).

2.34. Preparação do 1,2,3,4-tetra-hidro-1-metileno-naftaleno (**132**)

A uma solução da 1-tetralona (**131**) (30 mg; 0,21 mmol) em THF (1 mL) anidro, sob atmosfera inerte e a 0°C , foi adicionada a solução do reagente de Tebbe (0,5 M em PhMe; 420 μL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 0°C por 30 min e adicionou-se Et_2O (10 mL) e

solução 0,1 M de NaOH (3 gotas). A mistura foi filtrada em celite, lavada com Et₂O (10 mL) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi filtrado em alumina básica empregando Et₂O (30 mL) como solvente para lavagem e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (gradiente de eluição: 0-5% de Et₂O em hexanos) para dar origem a **132** (19,8 mmg; 0,138 mmol; 66%), como um óleo incolor.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,83 (m; 2H); 2,50 (m; 2H); 2,81 (t; *J* = 6,0 Hz; 2H); 4,80 (d; *J* = 1,1 Hz; 1H); 5,33 (d; *J* = 1,1 Hz; 1H); 6,90-7,55 (m; 4H).

3. Oxidação de *Cis*-Octalinas Promovida por TTN em Acetonitrila

3.1. Preparação da 2-metil-ciclo-hex-2-enona (**8**)

A uma mistura de 2-metil-ciclo-hexanona (**168**) (9,24 g; 82,4 mmol) e NBS recém cristalizado (30,0 g; 94,3 mmol) em éter etílico (200 mL) adicionou-se NaHSO₄·SiO₂ (2,5 g). A suspensão resultante foi mantida sob agitação a t.a. por 2 h. Foi observado o aparecimento gradual de uma coloração alaranjada ao longo da reação e uma brusca descoloração da solução após 1,5 h de reação. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida originando um óleo alaranjado (15,6 g). O resíduo foi dissolvido em DMF anidro (150 mL) e adicionou-se Li₂CO₃ (18,3 g; 247 mmol) e LiBr (21,5 g; 247 mmol). A suspensão foi agitada sob refluxo e atmosfera de N₂ durante 3 h. A mistura reacional foi resfriada até t.a. e o sólido decantado. O sobrenadante foi diluído em H₂O (200 mL) e a solução extraída com éter etílico (3 x 200 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão

reduzida. O resíduo foi destilado à pressão atmosférica (Pe: 172-178 °C), levando à 2-metil-ciclohex-2-enona (**8**)^{98,169} (7,08 g; 64,3 mmol; 78%), como um líquido incolor.

A preparação do catalisador NaHSO₄.SiO₂ foi efetuada da seguinte maneira: A uma solução de NaHSO₄.H₂O (4,14g) em H₂O (20 mL) foi adicionada sílica gel 200-400 Mesh (10 g). A mistura foi agitada por 15 min e aquecida até evaporação do excesso de água para obtenção de um pó branco finamente dividido. O catalisador foi seco em estufa (120 °C) por 48 h e posteriormente utilizado para a reação de bromação.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,75 (q; *J* = 2,0 Hz; 3H); 1,95 (q; *J* = 8,0 Hz; 2H); 2,29-2,36 (m; 2H); 2,42 (dd; *J* = 5,6 e 5,0 Hz; 2H); 6,73-6,77 (m; 1H).

3.2. Preparação da 3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-6,8a-dimetilnaftalen-1(2H)-ona (**163**)

A uma suspensão de AlCl₃ (2,15 g; 16,1 mmol) em tolueno anidro (120 mL), foi adicionada a enona **8** (7,00 g; 64,3 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 20 min e adicionou-se isopreno (12,9 mL; 257 mmol) sob banho de gelo. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação a t.a. por 24 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Adicionou-se H₂O (50 mL) ao resíduo e fez-se extração com éter (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (30 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi destilado em trompa de vácuo (Pe: 135-140 °C; 1 mmHg) levando à octalona **163**^{98,170} (5,70 g; 32,1 mmol; 50%), como um óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,10 (s; 3H); 1,67 (s; 1H); 1,57-1,77 (m; 8H); 1,99-2,03 (m; 1H); 2,16-2,34 (m; 2H); 2,54-2,57 (m; 1H); 2,58-2,62 (m; 1H); 5,30-5,32 (m; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 20,4; 23,7; 25,2; 27,9; 31,7; 33,1; 37,2; 41,6; 47,4; 116,9; 130,9; 215,6.

3.3. Preparação do 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-4a,7-dimetilnaftaleno (69)

A uma solução da octalona **163** (0,891 g; 5,00 mmol) em trietilenoglicol (5 mL) adicionou-se $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,25 mL; 25,0 mmol). A solução resultante foi mantida sob refluxo e agitação por 1,5 h. A mistura foi resfriada até t.a., adicionou-se KOH em pastilhas (1,67 g; 29,8 mmol) e manteve-se o sistema sob refluxo por 4,5 h. A mistura reacional foi vertida em gelo, acidificada com solução aquosa de HCl (6 M) e extraída com hexanos (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (30 mL), seca com MgSO_4 anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos como eluente) para a obtenção do produto **69**^{98,99} (0,246 g; 1,50 mmol; 30%), como um óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,87 (s; 3H); 1,10-1,70 (m; 11H); 1,68 (s; 3H); 2,24-2,30 (m; 2H); 5,24 (s; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,4; 22,7; 23,7; 26,4; 28,5; 29,5; 31,6; 34,8; 39,0; 40,5; 118,4; 130,5.

3.4. Preparação do 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-8a-metilnaftalen-1-ol (164)

A uma solução da octalona **162** (1,64 g; 10,0 mmol) em MeOH (30 mL), resfriada a - 78 °C, adicionou-se NaBH_4 (0,380 g; 10,0 mmol). A suspensão resultante foi mantida sob agitação por 1 h. Após o término da reação, adicionou-se H_2O (30 mL) e fez-se extração com AcOEt (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se o octalol **164**^{98,171} (1,50 g; 9,02 mmol; 90%), como um óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,05 (s; 3H); 1,22-1,77 (m; 10H); 2,13-2,39 (m; 2H); 3,31 (dd; J = 10,7 e 4,6 Hz; 1H); 5,50-5,64 (m; 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,3; 24,0; 25,9; 28,6; 29,0; 30,5; 37,1; 39,2; 78,1; 123,8; 124,0.

3.5. Preparação do 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-6,8a-dimetilnaftalen-1-ol (**165**)

A reação foi realizada seguindo o procedimento descrito no “item 3.4”, mas empregando a octalona **163** (1,78 g; 10,0 mmol). O octolol **165**^{98,171} (1,66 g; 9,22 mmol; 92%) foi obtido como um óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,02 (s; 3H); 1,20-1,35 (m; 4H); 1,64 (s; 3H); 1,64-1,76 (m; 6H); 2,13-2,33 (m; 2H); 3,33 (dd; J = 11,0 e 4,5 Hz; 1H); 5,28 (s; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,4; 23,6; 24,0; 26,1; 28,8; 30,6; 34,0; 36,8; 39,9; 78,2; 117,7; 130,7.

3.6. Preparação do 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-1-metóxi-6,8a-dimetilnaftaleno (**166**)

A uma solução do octolol **165** (0,180 g; 1,00 mmol) em THF anidro (3,0 mL), mantida em banho de gelo e sob atmosfera de N_2 , adicionou-se solução 2,5 M de BuLi (1,0 mL; 2,5 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 5 min e adicionou-se MeI (0,50 mL; 8,0 mmol). O banho de gelo foi removido e o sistema foi mantido sob agitação a t.a. por 16 h. Adicionou-se H_2O (10 mL) à mistura reacional e fez-se extração da solução resultante com AcOEt (3 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 6:1), dando origem ao éter **166** (0,150 g; 0,773 mmol; 78%), como um óleo incolor.

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2964; 2930; 2857; 1466; 1102.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,01 (s; 3H); 1,18-1,33 (m; 5H); 1,49-1,54 (m; 1H); 1,58-1,62 (m; 1H); 1,62 (s; 3H); 1,70-1,75 (m; 1H); 1,89-1,93 (m; 1H); 2,14-2,18 (m; 1H); 2,27-2,31 (m; 1H); 2,77 (dd, $J = 11,0$ e $4,5$ Hz; 1H); 3,36 (s; 3H); 5,25-5,26 (m; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,7; 23,9; 24,0; 25,7; 26,7; 29,0; 34,0; 36,9; 40,4; 57,7; 87,8; 118,1; 130,2.

EMBR (IE) m/z (int. rel.) 194 ($\text{M}^{+\bullet}$, 13%); 162 (85); 147 (57); 119 (64); 106 (97); 105 (100); 91 (59).

EMAR calc. para $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O} + \text{Na}]^+$: 217,1563. Encontrado: 217,1562. Desvio: 0,46 ppm.

3.7. Preparação do (1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-4a,7-dimetilnaftalen-4-ilóxi)trimetilsilano (167)

A uma mistura do octalol **165** (0,190 g; 1,10 mmol) e KBr (0,05 g; 0,1 mmol) em MeCN (3,0 mL), adicionou-se gota a gota HMDS (0,30 mL; 0,70 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética a t.a. por 30 min. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Adicionou-se H_2O (10 mL) ao resíduo e fez-se extração com hexanos (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer **167** (0,243 g; 0,949 mmol; 90%), como um óleo incolor.

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2962; 2932; 2857; 1250; 1092; 838.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,10 (s; 9H); 0,92 (s; 3H); 1,14-1,31 (m; 4H); 1,47-1,75 (m; 6H); 1,62 (s; 3H); 2,14 (d; $J = 17,5$ Hz; 1H); 2,29 (d; $J = 17,5$ Hz; 1H); 3,29 (dd; $J = 11,5$ e $5,0$ Hz; 1H); 5,27 (s; 1 H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 0,5; 23,7; 23,9; 24,2; 26,5; 28,9; 31,2; 34,4; 37,2; 40,1; 78,8; 118,4; 130,2.

EMBR (IE) m/z (int. rel.) 252 ($\text{M}^{+\bullet}$, 3%); 162 (100); 147 (59); 119 (66); 106 (77); 105 (80); 91 (36); 74 (58); 73 (68).

3.8. Preparação da octa-hidro-3a-metil-1*H*-indano-2-carbaldeído (**154**): Procedimento geral para a oxidação de olefinas com tálio(III) em MeCN

A uma mistura da olefina **68** (0,149 g; 0,993 mmol) e peneira molecular 3Å (0,070 g) em MeCN (5,0 mL), mantida em banho de gelo, adicionou-se TTN.3H₂O (0,460 g; 1,09 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 8 min e o término da reação foi verificado por CCD. A suspensão resultante foi filtrada, sob pressão, em uma coluna de gel de sílica (15 cm) usando CH₂Cl₂ (150 mL) como eluente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (15 mL) e seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/AcOEt 5:1), obtendo-se **154**⁹⁹ (0,0830 g; 0,500 mmol; 50%), como um óleo incolor e como uma mistura de diastereoisômeros, cuja proporção de 9:2 foi determinada por RMN.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: (diastereoisômero majoritário) 0,99 (s; 3H); 1,20-1,63 (m; 10H); 1,76-2,05 (m; 3H); 2,86-2,94 (m; 1H); 9,65 (d; *J* = 2,1 Hz; 1H); (diastereoisômero minoritário) 1,01 (s; 3H); 9,70 (d; *J* = 2,1 Hz; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: (diastereoisômero majoritário) 21,8; 22,2; 25,6; 26,0; 29,4; 33,6; 39,5; 40,9; 44,4; 48,2; 204,0; (diastereoisômero minoritário) 22,2; 22,8; 26,8; 26,9; 30,2; 34,0; 38,0; 44,4; 44,8; 48,7; 204,5.

O produto **154** sofreu oxidação ao ácido octa-hidro-3a-metil-1*H*-indano-2-carboxílico (**146**) após ser mantido em geladeira por 10 dias:

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3300-2564; 1703; 1291; 1233.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: (diastereoisômero majoritário) 1,03 (s; 3H); 1,17-1,75 (m; 11H); 1,85-2,08 (m; 3H); 2,90-3,03 (m; 1H); (diastereoisômero minoritário) 0,98 (s; 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : (diastereoisômero majoritário) 21,6; 22,1; 25,3; 25,8; 32,6; 33,3; 39,9; 41,1; 43,4; 44,4; 183,5; (diastereoisômero minoritário) 22,3; 22,9; 26,8; 26,9; 33,5; 34,2; 30,4; 41,0; 44,4; 45,1; 183,3.

EMBR (IE) m/z (int. rel.) 182 ($\text{M}^{+\bullet}$, 4%); 110 (100); 95 (37); 81 (53); 67 (33).

EMAR calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 205,1199. Encontrado: 205,1197. Desvio: 0,98 ppm.

3.9. Preparação da 1-(octa-hidro-3a-metil-1*H*-inden-2-il)etanona (**71**)

A reação foi feita seguindo o procedimento geral descrito no “item 3.8”, mas usando a olefina **69** (0,0911 g; 0,555 mmol), peneira molecular 3Å (0,040 g), MeCN (5,0 mL) e TTN.3H₂O (0,255 g; 0,605 mmol). O tempo de reação foi de 10 min e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 9:1), fornecendo **71**^{98,99} (0,0394 g; 0,220 mmol; 40%), como um óleo incolor e como uma mistura dos diastereoisômeros *cis:trans* 1:1, cuja proporção foi determinada por RMN.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,98 (s; 3H); 0,99 (s; 3H)*; 1,15-2,05 (m; 26H); 2,14 (s; 3H); 2,16 (s; 3H)*; 2,99-3,09 (m; 2H)*.

* sinais do outro diastereoisômero.

3.10. Preparação do deca-hidro-6,8a-dimetilnaftaleno-1,6,7-triol (**175**) a partir de **165**

A reação foi feita seguindo o procedimento geral descrito no “item 3.8”, mas usando o álcool **165** (0,180 g; 1,00 mmol), peneira molecular 3Å (0,070 g), MeCN (5,0 mL) e TTN.3H₂O

(0,463 g; 1,10 mmol). O tempo de reação foi de 5 min e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/AcOEt 2:1) para levar ao triol **175** (0,0430 g; 0,201 mmol; 20%), como um sólido branco. O produto **175** foi obtido como uma mistura de dois diastereoisômeros, cuja proporção de 5:1 foi estimada por CG.

Pf: 93,4-94,1 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3444; 2937; 2859; 1444; 1067.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,86 (s; 3H); 1,15 (s; 3H); 1,23-1,40 (m; 4H); 1,46-1,93 (m; 8H); 1,98 (dd; $J = 14,0$ e $9,8$ Hz; 1H); 2,14 (dd; $J = 14,1$ e $11,4$ Hz; 1H); 3,56-3,59 (m; 1H); 3,74 (ddd; $J = 9,8$; 5,0 e 2,0; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : (diastereoisômero majoritário) 14,2; 21,8; 22,9; 26,7; 27,2; 31,4; 31,7; 34,0; 44,9; 70,8; 71,9; 76,0; (diastereoisômero minoritário) 14,3; 20,7; 24,7; 26,5; 28,9; 34,3; 37,9; 38,0; 39,9; 73,7; 81,3; 82,2.

EMBR (IE) m/z (int. rel.) (diastereoisômero majoritário) 196 ($\text{M}^{+} - 18$, 71%); 139 (47); 109 (38); 94 (100); 43 (98); (diastereoisômero minoritário) 196 ($\text{M}^{+} - 18$, 29%); 121 (52); 108 (47); 95 (80); 43 (100).

EMAR calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3 - \text{H}_2\text{O} + \text{Na}]^+$: 219,1356. Encontrado: 219,1353. Desvio: 1,4 ppm.

3.11. Preparação da 1-(octa-hidro-4-metóxi-3a-metil-1H-inden-2-il)etanona (**176**)

A reação foi feita seguindo o procedimento geral descrito no “item 3.8”, mas usando a olefina **166** (0,120 g; 0,619 mmol), peneira molecular 3Å (0,070 g), MeCN (5,0 mL) e TTN.3H₂O (0,287 g; 0,681 mmol). O tempo de reação foi de 30 min e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 6:1), obtendo-se **176** (0,0230 g; 0,105 mmol; 17%), como um óleo levemente amarelado.

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2932; 2874; 2820; 1710; 1450; 1359; 1099.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,98-1,01 (m; 2H); 1,08 (s; 3H); 1,08-2,08 (m; 9H); 2,15 (s; 3H); 2,98-3,05 (m; 2H); 3,34 (s; 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,8; 25,2; 25,4; 29,0; 29,5; 31,2; 33,3; 46,1; 47,5; 48,9; 57,3; 86,1; 210,8.

EMBR (IE) m/z (int. rel.) 210 (M^+ , 8%); 195 (20); 135 (75); 111 (45); 71 (68); 43 (100).

EMAR calc. para $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 233,1512. Encontrado: 233,1509. Desvio: 1,3 ppm.

3.12. Preparação do deca-hidro-6,8a-dimetilnaftaleno-1,6,7-triol (**175**) a partir de **167**

A reação foi feita seguindo o procedimento geral descrito no “item 3.8”, mas usando a olefina **167** (0,252 g; 1,00 mmol), peneira molecular 3Å (0,070 g), MeCN (5,0 mL) e TTN.3H₂O (0,463 g; 1,10 mmol). O tempo de reação foi de 5 min e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 2:1), para fornecer **175** (0,115 g; 0,540 mmol; 54%), como um sólido branco. Os dados espectroscópicos do produto foram listados no “item 3.10”.

3.13. Preparação da octa-hidro-6-nitrato-7-hidróxi-8a-metilnaftalen-1(2H)-ona (**177**)

A reação foi feita seguindo o procedimento geral descrito no “item 3.8”, mas usando a olefina **162** (0,164 g; 1,00 mmol), peneira molecular 3Å (0,070 g), MeCN (5,0 mL) e TTN.3H₂O (0,463 g; 1,10 mmol). O tempo de reação foi de 8 min e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 1:1), obtendo-se **177** (0,0396 g; 0,200 mmol; 16%), como um sólido branco.

Pf: 139,6-140,5 °C.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3361; 2942; 2889; 1689; 1628; 1278; 865.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,31 (s; 3H); 1,49 (dd; $J = 15,0$ e $4,5$ Hz; 1H); 1,58-1,63 (m; 1H); 1,71 (dt; $J = 14,5$ e $4,5$ Hz; 1H); 1,91-2,05 (m; 3H); 2,11-2,26 (m; 2H); 2,32 (dd; $J = 15,0$ e $4,5$ Hz; 1H); 2,37 (dtd; $J = 14,0$; $5,0$ e $1,0$ Hz; 1H); 2,63 (ddd; $J = 14,5$; $9,5$ e $7,5$ Hz; 1H); 3,77 (sl; 1H); 3,95 (q; $J = 4,5$ Hz; 1H); 5,11 (q; $J = 4,5$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 23,4; 25,9; 26,0; 27,0; 35,5; 40,0; 40,2; 49,3; 65,8; 81,5; 218,9.

EMBR (IE) m/z (int. rel.) 198 ($\text{M}^{+\bullet} - 45$, 2%); 180 (13); 124 (44); 111 (47); 55 (75); 41 (100).

EMAR calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+$: 266,0999. Encontrado: 266,0996. Desvio: 1,1 ppm.

3.14. Preparação da octa-hidro-6,7-di-hidróxi-6,8a-dimetilnaftaleno-1(2H)-ona (**178**)

A reação foi feita seguindo o procedimento geral descrito no “item 3.8”, mas usando a olefina **163** (0,178 g; 1,00 mmol), peneira molecular 3Å (0,070 g), MeCN (5,0 mL) e TTN.3H₂O (0,463 g; 1,10 mmol). O tempo de reação foi de 10 min e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (AcOEt), fornecendo **178** (0,0634 g; 0,300 mmol; 30%), como um sólido branco.

Pf: 89,6-90,7 °C.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3393; 2956; 2918; 1684; 1077.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,17 (ddd; $J = 14,0$; $3,3$ e $1,6$ Hz; 1H); 1,26 (s; 3H); 1,29 (s; 3H); 1,40-1,47 (m; 1H); 1,71 (dd; $J = 14,0$ e $13,6$ Hz; 1H); 1,71 (dd; $J = 15,1$ e $3,7$ Hz; 1H); 1,89-1,99 (m; 2H); 2,21-2,44 (m; 6H); 2,69 (ddd; $J = 14,3$; $13,2$ e $7,6$ Hz; 1H); 3,44-3,47 (m; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,1; 26,0; 27,4; 27,6; 35,5; 35,8; 38,2; 40,2; 49,0; 72,3; 73,4.

EMBR (IE) m/z (int. rel.) 212 ($\text{M}^{+\bullet}$, 10%); 194 (12); 168 (19); 111 (43); 97 (33); 55 (29); 43 (100).

EMAR calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 235,1305. Encontrado: 235,1303. Desvio: 0,85 ppm.

4. Contração de Anel de 1,2-Di-hidronaftalenos Promovida por TTN em Acetonitrila

4.1. Preparação do 4-metil-1,2-di-hidronaftaleno (206)

Um balão equipado com um condensador, contendo Mg (1,48 g; 60,9 mmol) e I_2 (alguns cristais) sob atmosfera de N_2 , foi aquecido até desprendimento de um gás de cor violeta. O sistema foi resfriado e adicionou-se Et_2O anidro (12 mL). Manteve-se a mistura sob agitação e aquecimento brando por 2 h após adição gota a gota de MeI (3,8 mL; 61 mmol). O sistema foi resfriado a t.a. e adicionou-se gota a gota uma solução de **131** (3,29 g; 22,5 mmol) em Et_2O (10 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 5 h. Adicionou-se solução 10% (v/v) de HCl (até pH < 3) e manteve-se a agitação por mais 2 h. Fez-se extração com Et_2O (100 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de $Na_2S_2O_5$ (25 mL) e solução saturada de NaCl (25 mL). Após secagem com $MgSO_4$ anidro o solvente foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 9:1) para fornecer **206**^{93,233} (2,53 g; 17,5 mmol; 78%), como um óleo incolor.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,04 (q; $J = 1,8\ Hz$; 3H); 2,19-2,27 (m; 2H); 2,74 (t; $J = 7,8\ Hz$; 2H); 5,81-5,85 (m; 1H); 7,08-7,23 (m; 4H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 19,2; 23,2; 28,3; 122,7; 125,3; 126,3; 126,7; 127,3; 132,2; 135,8; 136,3.

4.2. Preparação do 1,4-dimetil-1,2-di-hidronaftaleno (214)

A reação foi feita seguido o procedimento descrito no “item 4.1”, mas usando Mg (0,370 g; 10,8 mmol), MeI (0,68 mL; 11 mmol) e **216** (0,641 g; 4,00 mmol). O resíduo foi purificado por

coluna cromatográfica (Hexanos), obtendo-se **214**^{93,234} (0,570 g; 3,61 mmol; 90%), como um óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,21 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H); 1,93-2,09 (m; 1H); 2,03-2,05 (s; 3H); 2,35-2,45 (m; 1H); 2,87 (sext; *J* = 6,9 Hz; 1H); 5,73-5,77 (m; 1H); 7,15-7,25 (m; 4H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 19,2; 20,1; 31,2; 32,2; 122,9; 124,0; 125,9; 126,1; 126,9; 131,5; 135,0; 141,1.

4.3. Preparação do 4-isopropil-1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (**217**)

A reação foi feita seguido o procedimento descrito no “item 4.1”, mas usando Mg (1,44 g; 59,2 mmol), *i*-PrBr (7,38 g; 60,0 mmol) e **216** (2,40 g; 15,0 mmol). O tempo de reação da primeira etapa foi de 2 h e utilizou-se solução 6 M de HCl (até pH < 3) para a etapa de desidratação que teve duração de 1 h. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos), levando ao composto **217**²³⁵ (1,08 g; 5,80 mmol; 39%), como um óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,15 (d; *J* = 6,6 Hz; 3H); 1,16 (d; *J* = 6,6 Hz; 3H); 1,20 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H); 2,01-2,11 (m; 1H); 2,35-2,45 (m; 1H); 2,82 (sext; *J* = 6,9 Hz; 1H); 2,90-3,02 (m; 1H); 5,79 (td; *J* = 4,7 e 1,2 Hz; 1H); 7,16-7,23 (m; 3H); 7,30-7,34 (m; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 19,7; 22,1; 22,3; 28,0; 30,9; 32,3; 119,7; 122,6; 126,0; 126,2; 126,6; 134,1; 141,9; 142,0.

4.4. Preparação do 4-fenil-1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (**218**)

A reação foi feita seguindo o procedimento descrito no “item 4.1”, mas usando Mg (0,125 g; 5,21 mmol), PhBr (0,819 g; 5,22 mmol) e **216** (0,641 g; 4,00 mmol). O tempo de reação da primeira etapa foi de 2 h e utilizou-se solução 6 M de HCl (até pH < 3) para a etapa de desidratação que teve duração de 1 h. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos) para fornecer **218**²³⁶ (0,704 g; 3,20 mmol; 80%), como um óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,30 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H); 2,20 (ddd; *J* = 16,8; 7,2 e 4,6 Hz; 1H); 2,54 (ddd; *J* = 16,8; 7,2 e 4,6 Hz; 1H); 2,98 (sext; *J* = 7,2 Hz; 1H); 5,99 (t; *J* = 4,6 Hz; 1H); 7,04 (dd; *J* = 7,7 e 1,0 Hz; 1H); 7,09 (td; *J* = 7,2 e 1,5 Hz; 1H); 7,15-7,50 (m; 7H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 19,8; 31,4; 32,2; 125,7; 125,9; 126,0; 126,2; 127,0; 127,1; 127,2; 127,3; 128,2; 128,7; 134,2; 139,4; 140,8; 141,6.

4.5. Preparação do 1,2-di-hidronaftaleno (**192**)

A uma solução de **131** (1,46 g; 10,0 mmol) em MeOH (30 mL) adicionou-se NaBH₄ (0,381 g; 10,0 mmol). A suspensão resultante foi mantida sob agitação por 1 h. Após o término da reação, adicionou-se H₂O (30 mL) e fez-se extração com AcOEt (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em tolueno (25 mL) e adicionou-se *p*-TsOH (alguns cristais). O sistema foi mantido sob refluxo por 1 h e resfriado até t.a.. A mistura resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (20 mL) e solução saturada de NaCl (20 mL). Após secagem da fase orgânica com MgSO₄ anidro e evaporação do solvente sob pressão reduzida o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos), levando ao composto **192**¹⁹³ (0,911 g; 7,01 mmol; 70%), como um óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,27-2,34 (m; 2H); 2,79 (t; *J* = 8,4 Hz; 2H); 6,02 (dt; *J* = 9,3 e 4,5 Hz; 1H); 6,45 (dt; *J* = 9,3 e 1,8 Hz; 1H); 6,99-7,17 (m; 4H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 23,2; 27,5; 125,9; 126,4; 126,8; 127,5; 127,8; 128,6; 134,1; 135,4.

4.6. Preparação do 6-nitro-1,2-di-hidronaftaleno (**201**)

A reação foi feita seguindo o procedimento descrito no “item 4.5”, mas usando na primeira etapa a tetralona **219** (1,91 g; 10,0 mmol), NaBH₄ (0,380 g; 10,0 mmol) e MeOH (90 mL). Na segunda etapa empregou-se PhMe (50 mL) e alguns cristais de *p*-TsOH. Os tempos reacionais foram de 2 h para a primeira etapa e 1,5 h para a segunda. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 8:2) para dar origem ao di-hidronaftaleno **201**¹⁹⁵ (1,45 g; 8,29 mmol; 83%), como um sólido amarelo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,38 (tdd; *J* = 5,1; 2,7 e 0,9 Hz; 2H); 2,89 (t; *J* = 5,1 Hz; 2H); 6,19 (dt; *J* = 5,4 e 2,7 Hz; 1H); 6,52 (dt; *J* = 5,4 e 0,9 Hz; 1H); 7,22 (d; *J* = 4,8 Hz; 1H); 7,85 (d; *J* = 1,2 Hz; 1H); 7,96 (dd; *J* = 4,8 e 1,5 Hz; 1H);

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 22,6; 27,5; 120,2; 121,7; 126,4; 128,1; 131,3; 135,2; 143,0; 146,9.

4.7. Preparação do 9-metil-6,7-di-hidro-5*H*-benzo[7]anuleno (**221**)

A reação foi feita seguindo o procedimento descrito no “item 4.1”, mas usando Mg (0,407 g; 16,7 mmol), Mel (1,10 mL; 17,7 mmol) e 1-benzosuberona (**220**) (0,991 g; 6,22 mmol). O tempo de reação da primeira etapa foi de 5 h e utilizou-se solução 6 M de HCl (até pH < 3) para a etapa de desidratação que teve duração de 1 h. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos), originando o anuleno **221**²³⁷ (0,708 g; 4,48 mmol; 72%), como um óleo incolor.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,78-1,85 (m; 2H); 2,02-2,11 (m; 2H); 2,09 (s; 3H); 2,56 (t; *J* = 6,9 Hz; 2H); 5,96 (tq; *J* = 6,9 e 1,5 Hz; 1H); 7,08-7,29 (m; 4H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 22,6; 24,9; 32,6; 34,5; 125,9; 126,1; 126,4; 126,5; 128,8; 136,8; 140,9; 141,9.

4.8. Oxidação de **206** com TTN: Procedimento geral para a oxidação de 1,2-dihidronaftalenos com TTN em MeCN

A uma mistura de **206** (0,144 g; 1,00 mmol) e peneira molecular 3 Å (0,072 g; 0,5 g/g de substrato) em MeCN (5,0 mL), mantida em banho de gelo, adicionou-se TTN.3H₂O (0,463 g; 1,10 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 10 min e o término da reação foi detectado por meio de CCD. A suspensão resultante foi filtrada sob pressão em uma coluna de sílica (15 cm) usando CH₂Cl₂ (150 mL) como eluente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (15 mL), seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/Et₂O 9:1) para fornecer uma mistura dos produtos **213**²⁰¹ e **222**²⁰² na proporção de 3:1 (0,112 g; 0,703 mmol; 70%). Foi possível isolar pequena quantidade do produto majoritário **213** para identificação espectroscópica, mas não foi possível obter nenhuma fração pura do produto minoritário **222**.

1-(2,3-Di-hidro-1H-indan-3-il)etanona (**213**)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,18 (s; 3H); 2,32 (q; *J* = 7,2 Hz; 2H); 2,89-3,14 (m; 2H); 4,09 (t; *J* = 6,9 Hz; 1H); 7,18-7,29 (m; 4H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 27,6; 28,6; 31,9; 58,9; 124,8; 124,9; 126,5; 127,5; 140,8; 144,5; 208,8.

1-Metil-2,4-di-hidronaftalen-2(1H)-ona (**222**)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (d; *J* = 10,5 Hz; 3H); 3,52 (q; *J* = 10,5 Hz; 1H). Os demais sinais ficaram sobrepostos aos sinais do produto majoritário.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 14,1; 27,9; 37,1; 47,4; 126,0; 126,6; 126,9; 127,4; 136,7; 137,9; 212,2.

4.9. Preparação do 1-(*trans*-2,3-di-hidro-1-metil-1*H*-indan-3-il)metanona (215)

A reação foi feita seguido o procedimento geral descrito no “item 4.8”, mas usando a olefina **214** (0,158 g; 1,01 mmol). O produto foi purificado por coluna cromatográfica (gradiente de eluição: 0-5% de AcOEt em hexanos), fornecendo o indano **215**⁹³ (0,139 g; 0,798 mmol; 80%), como uma mistura de diastereoisômeros *trans:cis* na proporção de 21:1 e como um óleo incolor. A proporção dos isômeros na mistura foi determinada por RMN.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,29 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H); 1,80-1,90 (m; 1H); 2,17 (s; 3H); 2,59 (ddd; *J* = 12,9; 7,2 e 3,3 Hz; 1H); 3,40 (sext; *J* = 7,2 Hz; 1H); 4,09 (dd; *J* = 12,9 e 3,3 Hz; 1H); 7,19-7,30 (m; 4H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 20,2; 27,6; 37,7; 38,4; 57,7; 123,9; 124,8; 126,6; 127,7; 140,4; 149,1; 208,6.

4.10. Preparação da 2-metil-1-(*trans*-1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-indan-3-il)propan-1-ona (223)

A reação foi feita seguido o procedimento geral descrito no “item 4.8”, mas usando a olefina **217** (0,186 g; 1,00 mmol). A mistura reacional foi agitada a 0 °C por 6 h. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (gradiente de eluição: 0-5% de AcOEt em hexanos), obtendo-se **223** (0,127 g; 0,628 mmol; 63%) e **224**²⁰³ (0,009 g; 0,005 mmol; 5%), ambos como óleos incolores.

2-Metil-1-(*trans*-1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-indan-3-il)propan-1-ona (223)

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2964; 2929; 2871; 1709; 1466; 1052; 755.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,06 (d; $J = 6,7$ Hz; 3H); 1,13 (d; $J = 6,7$ Hz; 3H); 1,28 (d; $J = 7,2$ Hz; 3H); 1,81-1,87 (m; 1H); 2,55 (ddd; $J = 12,5$; 7,2 e 3,5 Hz; 1H); 2,93 (sept; $J = 6,7$ Hz; 1H); 3,41 (sext; $J = 7,2$ Hz; 1H); 4,26 (dd; $J = 8,7$ e 3,5 Hz; 1H); 7,15–7,18 (m; 1H); 7,20–7,25 (m; 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 18,4; 18,9; 20,2; 38,1; 38,4; 38,9; 54,9; 123,8; 124,5; 126,4; 127,5; 140,8; 149,4; 214,5.

EMBR (IE) m/z (int. rel.) 202 (M^{+} , 8%); 131 (100).

EMAR calc. para $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O} + \text{H}]^+$: 203,1430. Encontrado: 203,1434. Desvio: 2,0 ppm.

1-Isopropil-4-metil-naftaleno (224)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (d; $J = 6,9$ Hz; 6H); 2,67 (s; 3H); 3,74 (sept; $J = 6,9$ Hz; 1H); 7,29–7,31 (m; 2H); 7,49–7,53 (m; 2H); 8,00–8,05 (m; 1H); 8,13–8,17 (m; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 19,5; 23,6; 23,6; 28,3; 121,3; 123,8; 124,9; 125,1; 125,3; 126,4; 131,4; 132,0; 132,9; 142,8.

4.11. Preparação do (*trans*-2,3-di-hidro-1-metil-1*H*-indan-3-il)(fenil)metanona (225)

A reação foi feita seguindo o procedimento geral descrito no “item 4.8”, mas usando **218** (0,222 g; 1,01 mmol). A reação foi conduzida a 0 °C por 6 h e a t.a. por mais 18 h. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 9:1), levando ao indano **225**¹⁹⁴ (0,0945 g; 0,400 mmol; 40%), como um óleo incolor.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (d; $J = 7,2$ Hz; 3H); 1,97-2,07 (m; 1H); 2,71 (ddd; $J = 12,6$; 7,8 e 4,2 Hz; 1H); 3,50 (sext; $J = 7,2$ Hz; 1H); 5,06 (dd; $J = 8,7$ e 4,2 Hz; 1H); 7,05-7,11 (m; 2H); 7,22-7,25 (m; 2H); 7,48-7,63 (m; 3H); 8,03-8,06 (m; 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 20,5; 38,5; 38,6; 51,2; 123,8; 125,1; 126,4; 127,5; 128,7; 128,9; 128,9; 133,1; 136,8; 140,8; 149,4; 200,4.

4.12. Preparação do 2,3-di-hidro-1*H*-indano-1-carbaldeído (**226**)

A reação foi feita seguindo o procedimento geral descrito no “item 4.8”, mas usando **192** (0,132 g; 1,01 mmol). O produto bruto **226**²⁰⁴ (0,143 g; 0,979 mmol; 97%) apresentou pureza adequada para a confirmação estrutural e cálculo do rendimento. Foi observada decomposição parcial do produto durante a realização de coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 9:1).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,26-2,50 (m; 2H); 2,93-3,10 (m; 2H); 3,94 (ddd; *J* = 8,7; 6,0 e 2,7 Hz; 1H); 7,18-7,31 (m; 4H); 9,66 (d; *J* = 2,7 Hz; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 25,4; 31,8; 57,9; 124,9; 125,1; 126,7; 128,0; 138,4; 144,8; 200,6.

4.13. Preparação da 1-(1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-4-il)etanona (**227**)

A reação foi feita seguindo o procedimento geral descrito no “item 4.8”, mas empregando a olefina **221** (0,158 g; 1,00 mmol). O produto foi purificado por coluna cromatográfica (Hexanos/AcOEt 9:1), obtendo-se o produto **227**²⁰⁴ (0,132 g; 0,759 mmol; 76%), como um óleo incolor, e pequena quantidade do subproduto **228** (9 mg; 0,04 mmol; 4%), como um sólido branco.

1-(1,2,3,4-Tetra-hidronaftalen-4-il)etanona (**227**)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,65-1,78 (m; 1H); 1,85-2,08 (m; 3H); 2,11 (s; 3H); 2,71-2,88 (m; 2H); 3,83 (t; *J* = 6,7 Hz; 1H); 6,96-7,00 (m; 1H); 7,10-7,20 (m; 3H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 20,8; 26,2; 27,7; 29,2; 53,7; 125,9; 126,8; 129,2; 129,5; 133,6; 137,4; 210,7.

6,7,8,9-Tetra-hidro-6-nitrato-5-metil-5*H*-benzo[7]anulen-5-ol (**228**)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,47-1,65 (m; 1H); 1,83 (s; 3H); 2,07-2,18 (m; 1H); 2,34-2,43 (m; 1H); 2,48-2,62 (m; 1H); 2,82-2,89 (m; 1H); 2,99-3,08 (m; 1H); 4,70 (dd; $J = 12,3$ e $3,3$ Hz; 1H); 7,11 (dd; $J = 7,2$ e $0,9$ Hz; 1H); 7,21 (td; $J = 7,2$ e $1,5$ Hz; 1H); 7,29 (td; $J = 7,8$ e $1,2$ Hz; 1H); 7,81 (dd; $J = 7,8$ e $1,5$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,5; 25,7; 32,1; 36,1; 75,7; 94,7; 124,9; 127,2; 128,2; 131,4; 138,1; 143,3.

EMBR (IE) m/z (int. rel.): 191 ($\text{M}^{+\bullet} - \text{NO}_2$, 1%); 145 (55); 131 (34); 43 (100).

EMAR calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$: 260,0893. Encontrado: 260,0889.

5. Síntese Rápida e Eficiente de Reagentes de Koser e Derivados a partir de Iodo/Arenos ou Iodoarenos

5.1. Secagem e titulação do *m*-CPBA

O ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA), adquirido comercialmente, foi seco sob vácuo durante 1,5 h e titulado para a determinação da porcentagem de oxidante presente.²³⁸ Inicialmente foi feita uma mistura de *m*-CPBA (100 mg), NaI (1,5 g), AcOH (5 mL), CHCl_3 (5 mL) e água (50 mL). Esta mistura apresentou coloração castanha e foi titulada com solução 0,1 M de tiosulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). O ponto de viragem foi determinado pelo desaparecimento da coloração. A quantidade em mol de *m*-CPBA foi calculada com base no volume gasto da solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e a porcentagem em massa deste oxidante foi 80%.

5.2. Preparação do HTIB a partir de iodo (I_2) e benzeno: Procedimento geral para a Preparação de HTIBs a partir de arenos empregando duas etapas reacionais.

A uma solução de benzeno (36 μL ; 0,40 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foram adicionados respectivamente I_2 (51 mg; 0,20 mmol), *m*-CPBA (80% de oxidante ativo; 174 mg; 0,80 mmol) e

TfOH (18 μ L; 0,20 mmol). A mistura foi agitada a t.a. por 10 min, observando-se o desaparecimento da coloração violeta. Em seguida, adicionou-se *p*-TsOH.H₂O (77 mg; 0,40 mmol) e manteve-se novamente o sistema sob agitação a t.a. durante 10 min. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em Et₂O (2 mL) e mantido sob agitação a t.a. por 30 min. O precipitado formado após este período foi separado por filtração, lavado com Et₂O (2 x 1 mL) e seco sob vácuo para fornecer o HTIB²²¹ (118 mg; 0,300 mmol; 75%) como um sólido levemente amarelado.

Pf: 132-134 °C. Lit.²²¹: 132-135 °C

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2,29 (s; 3H); 7,11 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H); 7,47 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H); 7,59-7,72 (m; 3H); 8,22 (d; *J* = 7,2 Hz; 2H).

5.3. Reação com tolueno em duas etapas

A reação foi realizada empregando o procedimento descrito no “item 5.2”, mas usando tolueno (43 μ L; 0,40 mmol) e três equivalentes de *m*-CPBA (80% de oxidante ativo; 129 mg; 0,60 mmol). Após precipitação em Et₂O foi obtida uma mistura de **242**²²⁰, **244**²²⁹ e **247**²²⁶ (56,7 mg; 35%), cuja proporção de 5:1:0,6 foi determinada por RMN. O rendimento foi calculado baseando-se no produto majoritário.

5.4. Reação com mesitileno em duas etapas

A reação foi realizada empregando o procedimento descrito no “item 5.2”, mas usando mesitileno (56 μ L; 0,40 mmol) e três equivalentes de *m*-CPBA (80% de oxidante ativo; 128 mg;

0,59 mmol). Após precipitação em Et₂O foi obtida uma mistura de **248**²³⁰ e **249**²²⁶ (113,7 mg), cuja proporção de 1,2:1 foi determinada por RMN. Os dois produtos não foram separados e o rendimento não foi calculado.

5.5. Preparação do 1-[Hidróxi(tosilóxi)iodo]-4-*tert*-butilbenzeno (**251**) em duas etapas

A reação foi realizada empregando o procedimento descrito no “item 5.2”, mas usando *tert*-butilbenzeno (62 µL; 0,40 mmol) e três equivalentes de *m*-CPBA (80% de oxidante ativo; 128 mg; 0,59 mmol). Após precipitação em Et₂O foi obtido o produto **251** (84,1 mg; 0,188 mmol; 47%), como um sólido branco.

Pf: 135-137 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,38 (s; 9H); 2,37 (s; 3H); 7,22 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 7,68 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 7,74 (d; *J* = 8,7 Hz; 2H); 8,27 (d; *J* = 8,7 Hz; 2H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ: 21,3; 31,3; 36,5; 127,0; 129,8; 130,1; 137,2; 138,3; 141,8; 143,3; 159,6.

EMAR calc. para [C₁₀H₁₄IO - OTs]⁺: 277,0084. Encontrado: 277,0072. Desvio: 4,3 ppm.

5.6. Reação com bromobenzeno em duas etapas

A reação foi realizada empregando o procedimento descrito no “item 5.2”, mas usando bromobenzeno (42 µL; 0,40 mmol) e três equivalentes de *m*-CPBA (80% de oxidante ativo; 130 mg; 0,60 mmol). Não se observou precipitação em Et₂O e o bruto da reação foi analisado por

RMN, observando-se a presença de traços de 1-bromo-4-iodobenzeno (**253**). A realização da reação empregando quatro equivalentes de oxidante levou a traços do sal de diariliodônio **254**.

5.7. Reação com tolueno em uma etapa: Procedimento geral para a preparação de HTIBs a partir de iodo (I_2) e arenos empregando uma etapa reacional

Após dissolução de I_2 (51 mg; 0,20 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) adicionou-se TFE (1 mL). A solução resultante foi mantida sob agitação para a adição do tolueno (43 μL ; 0,40 mmol), seguida pela adição de *m*-CPBA (128 mg; 0,59 mmol) e *p*-TsOH.H₂O (77 mg; 0,40 mmol). A mistura foi agitada a t.a. por 30 min. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em Et₂O (2 mL) e mantido sob agitação a t.a. por 30 min. O precipitado formado após este período foi separado por filtração, lavado com Et₂O (2 x 1 mL) e seco sob vácuo para fornecer uma mistura de **242**²²⁰ e **244**²²⁹ (117,9 mg; 0,290 mmol; 73%), como um sólido incolor e cuja proporção de 6:1 foi determinada por RMN de ¹H.

Os dados espectroscópicos de **242** e **244** estão descritos nos “itens 5.11 e 5.14”, respectivamente.

5.8. Preparação do 1-[Hidróxi(tosilóxi)iodo]-2,4,6-trimetilbenzeno (**248**)

A reação foi realizada seguindo o procedimento descrito no “item 5.7”, mas usando mesitileno (56 μL ; 0,40 mmol). O produto **248**²³⁰ (58 mg; 0,13 mmol; 33%) foi obtido como um sólido branco após precipitação em Et₂O.

Pf: 104-105 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ : 2,37 (s; 3H); 2,42 (s; 3H); 2,73 (s; 6H); 7,20 (d; J = 8,0 Hz; 2H); 7,30 (s; 2H); 7,62 (d; J = 8,0 Hz; 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ : 21,2; 21,3; 26,6; 126,8; 129,8; 130,5; 141,9; 142,6; 144,0; 147,2.

5.9. Preparação do 1-[Hidróxi(tosilóxi)iodo]-4-*tert*-butilbenzeno (**251**) em uma etapas

A reação foi realizada seguindo o procedimento descrito no “item 5.7”, mas usando *tert*-butilbenzeno (62 μL ; 0,40 mmol). O produto **251** (152,6 mg; 0,3406 mmol; 85%) foi obtido como um sólido branco após precipitação em Et_2O .

Os dados espectroscópicos de **251** foram descritos no “item 5.5”.

5.10. Preparação do 1-[Hidróxi(tosilóxi)iodo]-4-metóxi-benzeno (**252**)

A reação foi realizada seguindo o procedimento descrito no “item 5.7”, mas usando anisol (44 μL ; 0,40 mmol), quatro equivalentes de *m*-CPBA (80% de oxidante ativo; 169 mg; 0,783 mmol) e apenas CH_2Cl_2 (2 mL) como solvente. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em Et_2O (2 mL) e mantido sob agitação a t.a. por 15 min. O precipitado formado após este período foi separado por filtração e lavado com Et_2O (2 x 1 mL) para fornecer **252**²²⁸ (131,7 mg; 0,3121 mmol; 78%), como um sólido amarelo claro. Este produto mostrou-se instável a t.a., sob vácuo e em contato com o ar.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,29 (s; 3H); 3,85 (s; 3H); 7,10-7,15 (m; 4H); 7,47 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 8,18 (d; $J = 9,0$ Hz; 2H).

5.11. Reação com bromobenzeno em uma etapa

A reação foi realizada seguindo o procedimento descrito no “item 5.7”, mas usando bromobenzeno (42 μL ; 0,40 mmol). O composto **242**²²⁰ (47,6 mg; 0,117 mmol; 59%) foi obtido como um sólido branco após precipitação em Et_2O .

Pf: 134-135 $^\circ\text{C}$. Lit.²²⁰: 137-138 $^\circ\text{C}$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,29 (s; 9H); 2,42 (s; 3H); 7,11 (d; $J = 7,9 \text{ Hz}$; 2H); 7,42 (d; $J = 8,2 \text{ Hz}$; 2H); 7,47 (d; $J = 7,9 \text{ Hz}$; 2H); 8,11 (d; $J = 8,2 \text{ Hz}$; 2H).

5.12. Preparação do [Hidróxi(tosilóxi)iodo]benzeno (HTIB) a partir de iodobenzeno:

Procedimento geral para a síntese do reagente de Koser e derivados a partir de iodoarenos

A uma solução de iodobenzeno (28 μL ; 51 mg; 0,25 mmol) em uma mistura de CH_2Cl_2 :TFE (1:1 v/v; 1 mL) foram adicionados respectivamente *m*-CPBA (54 mg; 0,10 mmol) e *p*-TsOH. H_2O (48 mg; 0,25 mmol). A mistura resultante foi agitada a t.a. por 30 min e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em Et_2O (2 mL) e mantido sob agitação a t.a. por 30 min. O precipitado formado após este período foi separado por filtração, lavado com Et_2O (2 x 1 mL) e seco sob vácuo para fornecer o HTIB²²¹ (92,0 mg; 0,235 mmol; 94%) como um sólido levemente amarelado.

Os dados espectroscópicos do HTIB foram descritos no “item 5.2”

5.13. Preparação do 1-[Hidróxi(tosilóxi)iodo]-4-metilbenzeno (**242**) a partir do 4-metil-iodobenzeno

A reação foi realizada seguindo o procedimento descrito no “item 5.12”, mas utilizando o 4-metil-iodobenzeno (54,5 mg; 0,25 mmol). Após recristalização em Et₂O, filtração e secagem, o produto **242**²²⁰ (96,1 mg; 0,237 mmol; 95%) foi obtido como um sólido branco.

Os dados espectroscópicos de **242** foram descritos no “item 5.11”

5.14. Preparação do 1-[Hidróxi(tosilóxi)iodo]-2-metilbenzeno (**244**) a partir do 2-metil-iodobenzeno

A reação foi realizada seguindo o procedimento descrito no “item 5.12”, mas utilizando o 2-metil-iodobenzeno (32 µL; 55 mg; 0,25 mmol). Após recristalização em Et₂O, filtração e secagem, o produto **244**²²⁹ (88,1 mg; 0,217 mmol; 87%) foi obtido como um sólido branco.

Pf: 107-109 °C. Lit.²²⁹: 108-110 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,29 (s; 9H); 2,68 (s; 3H); 7,11 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H); 7,33-7,42 (m; 1H); 7,47 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H); 7,58-7,70 (m; 2H); 8,34 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H).

Espectros de RMN

Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-72 (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)-72 (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H da mistura **73** e **92** (6:1) (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **73** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **73** (75 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^1H da mistura **74** e **75** (12,5:1) (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C da mistura **74** e **75** (12,5:1) (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **76** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **76** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **78** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **78** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ¹H do composto **79** (300 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ¹³C do composto **79** (75 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-**43** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)-43 (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **61** (*trans:cis* 22:5) (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **61** (*trans*:*cis* 22:5) (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto ($\pm$)-**43** (*cis:trans* 9:1) (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto (±)-43 (*cis:trans* 9:1) (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H da mistura de **44** e **98** (proporção 1:1) (200 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)-44 (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de COSY do composto (+)-**44** (300 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de HSQC do composto (+)-**44** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de HSQC do composto (+)-**44** (300 MHz, CDCl₃) – expansão selecionada

Espectro de RMN de NOESY 2D do composto (+)-**44** (300 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de ^1H do composto ($\pm$)-**44** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ¹³C do composto (±)-44 (75 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^1H do composto **105** (200 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-**106** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)-**106** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de DEPT 135 do composto (+)-**106** (75 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-**109** (500 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)-**109** (125 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-110 (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)-110 (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de DEPT 135 do composto (+)-**110** (75 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^1H do composto **113** (*trans:cis* 19:1) (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **113** (*trans:cis* 19:1) (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **114** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **114** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **48** (*trans*:*cis* 7:1) (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **115** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **115** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **47** (200 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-**46** (500 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)-**46** (125 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)-46 (125 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de COSY do composto (+)-**46** (500 MHz, CDCl₃) – expansão selecionada

Espectro de RMN de HSQC do composto (+)-**46** (500 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de NOESY 2D do composto (+)-**46** (500 MHz, CDCl₃) – expansão selecionada

Espectro de RMN de ¹H do composto **119** (300 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **119** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ¹H do composto **129** (300 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ¹³C do composto **129** (75 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ¹H do composto **130** (500 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **130** (125 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de DEPT 135 do composto **130** (125 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-118 (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)-118 (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de DEPT 135 do composto (+)-**118** (75 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^1H da (+)-baquenolida A, (+)-1 (500 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C da (+)-baquenolida A, (+)-1 (125 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de DEPT 135 da (+)-baquenolida A, (+)-1 (125 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de COSY da (+)-baquenolida A, (+)-1 (500 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de HSQC da (+)-baquenolida A, (+)-1 (500 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de HSQC da (+)-baquenolida A, (+)-1 (500 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de ^1H do composto **163** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **163** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **69** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **69** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **164** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **164** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **165** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **165** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **166** (500 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **166** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **167** (500 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **167** (125 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **154** (proporção de isômeros 9:2) (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **154** (proporção de isômeros 9:2) (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **146** (proporção de isômeros 9:2) (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **146** (proporção de isômeros 9:2) (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **71** (*cis:trans* 1:1) (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **175** (proporção de isômeros 5:1) (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **175** (proporção de isômeros 5:1) (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de COSY do composto **175** (proporção de isômeros 5:1) (300 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de HSQC do composto **175** (proporção de isômeros 5:1) (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de HSQC do composto **175** (proporção de isômeros 5:1) (300 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de HSQC do composto **175** (proporção de isômeros 5:1) (300 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de ^1H do composto **176** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **176** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ¹H do composto **177** (500 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **177** (75 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de COSY do composto **177** (300 MHz, CDCl₃) – expansão selecionada

Espectro de RMN de COSY do composto **177** (300 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de HSQC do composto **177** (300 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de HSQC do composto **177** (300 MHz, CDCl₃) – expansão selecionada

Espectro de RMN de ¹H do composto **178** (300 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **178** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de COSY do composto **178** (300 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de HSQC do composto **178** (300 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de HSQC do composto **178** (300 MHz, CDCl_3) – expansão selecionada

Espectro de RMN de ^1H do composto **206** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **206** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **214** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **214** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ¹H do composto **217** (300 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ¹³C do composto **217** (75 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^1H do composto **218** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **218** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **192** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **192** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ¹H do composto **201** (300 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **201** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **221** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **221** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **213** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **213** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H da mistura **213** e **222** (proporção 3:1) (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **215** (*trans:cis* 21:1) (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **215** (*trans:cis* 21:1) (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **223** (500 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **223** (125 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **224** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **224** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H do composto **225** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ¹³C do composto **225** (75 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^1H do composto **226** (300 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ¹³C do composto **226** (75 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ¹H do composto **227** (300 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **227** (75 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ¹³C do composto **228** (75 MHz, CDCl₃)

Espectro de RMN de ¹H do HTIB (400 MHz, DMSO-*d*₆)

Espectro de RMN de ¹H do composto **242** (400 MHz, DMSO-*d*₆)

Espectro de RMN de ^1H do composto **244** (400 MHz, DMSO-*d*₆)

Espectro de RMN de ^1H do composto **248** (400 MHz, CD_3OD)

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **248** (100 MHz, CD_3OD)

Espectro de RMN de ¹H do composto **251** (400 MHz, CD₃OD)

Espectro de RMN de ¹³C do composto **251** (100 MHz, CD₃OD)

Referências

-
- (1) Abe, N.; Onoda, R.; Shirahata, K.; Kato, T.; Woods, M. C.; Kitahara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 369.
 - (2) Naya, K.; Takagi, I.; Hayashi, M.; Nakamura, S.; Kobayashi, M.; Katsumura, S. *Chem. Ind.* **1968**, 318.
 - (3) Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Constantino, M. G. *Quim. Nova* **2008**, 31, 937.
 - (4) Silva Jr., L. F. *Synthesis* **2001**, 671.
 - (5) Abe, N.; Onoda, R.; Shirahata, K.; Kato, T.; Woods, M. C.; Kitahara, Y.; Ro, K.; Kurihara, T. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1993.
 - (6) Harmatha, J.; Samek, Z.; Synáckova, M.; Novotný, L.; Herou, V.; Sorm, F. *Coll. Cze. Chem. Commun.* **1976**, 41, 2047.
 - (7) Jakupovic, J.; Grenz, M.; Bohlmann, F. *Planta Med.* **1989**, 55, 571.
 - (8) Torres, P.; Ayala, J.; Grande, C.; Macías, M. J.; Grande, M. *Phytochemistry* **1998**, 47, 57.
 - (9) Wiemer, D. F.; Wolfe, L. K.; Fenical, W.; Strobel, S. A.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1973.
 - (10) Bodensieck, A.; Kunert, O.; Haslinger, E.; Bauer, R. *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 183.
 - (11) Hayashi, K.; Nakamura, H.; Mitsunashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21, 2806.
 - (12) Novotný, L.; Kotva, K.; Toman, J.; Herout, V. *Phytochemistry* **1972**, 11, 2795.
 - (13) Shirahata, K.; Kato, T.; Kitahara, Y.; Abe, N. *Tetrahedron* **1969**, 25, 3179.
 - (14) Shirahata, K.; Kato, T.; Kitahara, Y.; Abe, N. *Tetrahedron* **1969**, 25, 4671.
 - (15) Naya, K.; Hayashi, M.; Takagi, I.; Nakamura, S.; Kobayashi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 3673.
 - (16) Miyazawa, M.; Teranishi, A.; Ishikawa, Y. *Flavour Fragr. J.* **2003**, 18, 231.
 - (17) Liu, S.-J.; Liu, J.-Q.; Zhang, M.; Zhang, C.-F.; Wang, Z.-T. *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**, 35, 245.
 - (18) Jamieson, G. R.; Reid, E. H.; Turner, B. P.; Jamieson, A. T. *Phytochemistry* **1976**, 15, 1713.
 - (19) Hayashi, K.; Nakamura, H.; Mitsunashi, H. *Phytochemistry* **1973**, 12, 2931.
 - (20) Ishizaki, Y.; Tanahashi, Y.; Moriyama, Y.; Takahashi, T.; Koyama, H. *Phytochemistry* **1974**, 13, 674.
 - (21) Solberg, Y. *J. Hattori Bot. Lab.* **1986**, 60, 391.
 - (22) Hayashi, K. *Phytochemistry* **1989**, 28, 3373.
 - (23) Marco, J. A.; Sanz, J. F.; García-Sarrion, A.; Rustaiyan, A. *Phytochemistry* **1991**, 30, 2325.
 - (24) Aclinou, P.; Benkouider, A.; Massiot, G.; Le Men-Olivier, L. *Phytochemistry* **1991**, 30, 2083.
 - (25) Chen, H.; Jia, Z.; Yang, L. *Phytochemistry* **1992**, 31, 2146.
 - (26) Chen, H.-M.; Cai, M.-S.; Jia, Z.-J. *Phytochemistry* **1997**, 45, 1441.
 - (27) Saritas, Y.; Sonwa, M. M.; Iznaguen, H.; König, W. A.; Muhle, H.; Mues, R. *Phytochemistry* **2001**, 57, 443.
 - (28) Ammar, S.; Edziri, H.; Mahjoub, A. M.; Chatter, R.; Bouraoui, A.; Mighri, Z. *Phytomedicine* **2009**, 16, 1156.
-

Referências

- (29) Wu, T.-S.; Kao, M.-S.; Wu, P.-L.; Lin, F.-W.; Shi, L.-S.; Liou, M.-J.; Li, C.-Y. *Cherm. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 375.
- (30) Zhang, N.; Guo, M.-L.; Zhang, G.; Li, R.-P. *Chinese Chem. Lett.* **2008**, *19*, 841.
- (31) Wang, Y.-L.; Guo, M.; Wang, Y. *Chromatographia* **2009**, *70*, 1367.
- (32) Dong, X. W.; Li, R. J.; Gao, X.; Rowc, K. H. *Fitoterapia* **2010**, *81*, 153.
- (33) Wu, T.-S.; Kao, M.-S.; Wu, P.-L.; Lin, F.-W.; Shi, L.-S.; Teng, C.-M. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 901.
- (34) Shirahata, K.; Abe, N.; Kato, T.; Kitahara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 1732.
- (35) Naya, K.; Kawai, M.; Naito, M.; Kasai, T. *Chem. Lett.* **1972**, 241.
- (36) Yamada, T.; Doi, M.; Miura, A.; Harada, W.; Hiramura, M.; Minoura, K.; Tanaka, R.; Numata, A. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 185.
- (37) Yamada, T.; Iritani, M.; Doi, M.; Minoura, K.; Ito, T.; Numata, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3046.
- (38) Wang, Y.-L.; Li, R.-P.; Guo, M.-L.; Zhang, G.; Zhang, N.; Ma, Y.-L. *Planta Med.* **2009**, *75*, 230.
- (39) Naya, K.; Kobayashi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 258.
- (40) Naya, K.; Nakagawa, M.; Hayashi, M.; Tsuji, K.; Naito, M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2961.
- (41) Kano, K.; Hayashi, K.; Mitsuhashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1198.
- (42) Nawrot, J.; Bloszyk, E.; Harmatha, J.; Novotny, L. *J. Appl. Entomol.* **1984**, *98*, 394.
- (43) Nawrot, J.; Bloszyk, E.; Harmatha, J.; Novotny, L.; Drozd, B. *Acta Entomol. Bohemoslov.* **1986**, *83*, 327.
- (44) Nawrot, J.; Harmatha, J.; Novotný, L. *Biochem. Syst. Ecol.* **1984**, *12*, 99.
- (45) Nawrot, J.; Koul, O.; Isman, M. B.; Harmatha, J. *J. Appl. Entomol.* **1991**, *112*, 194.
- (46) Kreckova, J.; Krecek, J.; Harmatha, J. *Pr. Nauk. Inst. Chem. Org. Fiz. Politech. Wroclaw.* **1988**, *33*, 105.
- (47) Rosinski, R.; Bloszyk, E.; Harmatha, J.; Knapik, A. *Pr. Nauk. Inst. Chem. Org. Fiz. Politech. Wroclaw.* **1988**, *33*, 91.
- (48) Harmatha, J.; Nawrot, J. *Biochem. Syst. Ecol.* **1984**, *12*, 95.
- (49) Liao, C.-H.; Ko, F.-N.; Wu, T.-S.; Teng, C.-M. *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, *49*, 1248.
- (50) Evans, D. A.; Sims, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4691.
- (51) Evans, D. A.; Sims, C. L.; Andrews, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5453.
- (52) Da Silva, G. V. J. Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, **1984**.
- (53) Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Depres, J. P.; Greene, A. E.; Lima, M. E. F.; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Y., W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313.
- (54) Greene, A. E.; Deprés, J.-P.; Coelho, F.; Brocksom, T. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3943.
- (55) Back, T. G.; Nava-Salgado, V. O.; E., P. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4361.
- (56) Back, T. G.; Payne, J. E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 663.
- (57) Reddy, D. S.; Kozmin, S. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4860.
- (58) Reddy, D. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3345.

-
- (59) Constantino, M. G.; Oliveira, K. T.; Polo, E. C.; Silva, G. V. J.; Brocksom, T. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9880.
- (60) Oliveira, K. T. Tese de Doutorado, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, **2006**.
- (61) Maity, S.; Ghosh, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9202.
- (62) Greene, A. E.; Coelho, F.; Deprés, J. P.; Brocksom, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5661.
- (63) Kato, K.; Motodate, S.; Takaishi, S.; Kusakabe, T.; Akita, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4627.
- (64) Kusakabe, T.; Kato, K.; Motodate, S.; Takaishi, S.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1436.
- (65) Srikrishna, A.; Reddy, T. J.; Nagaraju, S.; Sattigeri, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7841.
- (66) Srikrishna, A.; Reddy, T. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11517.
- (67) Srikrishna, A.; Viswajanani, R.; Sattigeri, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 469.
- (68) Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Brocksom, T. J.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 565.
- (69) Srikrishna, A.; Nagaraju, S.; Venkateswarlu, S.; Hiremath, U. S.; Reddy, T. J.; Venugopalan, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2069.
- (70) Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 767.
- (71) Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3875.
- (72) Mori, K.; Matsushima, Y. *Synthesis* **1995**, 845.
- (73) Srikrishna, A.; Reddy, T. J. *Arkivoc* **2001**, 9.
- (74) Hartmann, B.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; de Lima, M. E. F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1487.
- (75) Hamelin, O.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; Tinant, B.; Declercq, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9992.
- (76) Hamelin, O.; Deprés, J.-P.; Heidenhain, S.; Greene, A. E. *Nat. Prod. Lett.* **1997**, *10*, 99.
- (77) Hamelin, O.; Wang, Y.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4314.
- (78) Jiang, C. H.; Bhattacharyya, A.; Sha, C. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3241.
- (79) Angeles, A. R.; Dorn, D. C.; Kou, C. A.; Moore, M. A. S.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1451.
- (80) Angeles, A. R.; Waters, S. P.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13765.
- (81) Phillips, E. M.; Roberts, J. M.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2830.
- (82) Warnhoff, E. W.; Martin, D. G.; Johnson, W. S. *Org. Synth.* **1963**, *4*, 162.
- (83) Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4868.
- (84) Lima, M. E. F.; Coelho, F. A. S. *Quim. Nova* **1996**, *20*, 279.
- (85) Bourgeois, D.; Prunet, J.; Pancrazi, A.; Prangé, T.; Lallemand, J.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4029.
- (86) Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Phillippo, C. M. G.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3367.
- (87) Jansen, B. J. M.; Kreuger, J. A.; De Groot, A. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1447.
- (88) Jenniskens, L. H. D.; De Groot, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5617.
- (89) Jenniskens, L. H. M.; De Groot, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7463.
- (90) Verstegen-Haaksma, A. A.; Swarts, H. J.; Jansen, B. J. M.; De Groot, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10073.
-

-
- (91) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F.; Vieira, T. O. *Synthesis* **1999**, 2001.
- (92) Silva Jr., L. F.; Carneiro, V. M. T. *Synthesis* **2010**, 1059.
- (93) Silva Jr., L. F.; Siqueira, F. A.; Pedrozo, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Doriguetto, A. C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1433.
- (94) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1716.
- (95) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 548.
- (96) Silva Jr., L. F.; Craveiro, M. V. *Molecules* **2005**, 10, 1419.
- (97) Campbell, S. F.; Canstantino, M. G.; Brocksom, T. J.; Petragnani, N. *Synth. Commun.* **1975**, 5, 353.
- (98) Vieira, T. O. Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, **2005**.
- (99) Ferraz, H. M. C.; Vieira, T. O.; Silva Jr., L. F. *Synthesis* **2006**, 2748.
- (100) Mincione, E.; Bovicelli, P.; Gil, J. B.; Forcelllese, M. L. *Gazz. Chim. Ital.* **1985**, 115, 37.
- (101) Barnerjee, A. K. *Thallium(III) Acetate*; e-EROS ENcyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, **2001**.
- (102) Mincione, E.; Barraco, P.; M.L., F. *Gazz. Chim. Ital.* **1980**, 110, 515.
- (103) Buchschacher, P.; Fürst, A.; Gutzwiller, J. *Org. Synth.* **1985**, 63, 37.
- (104) Barrack, S. A.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3201.
- (105) Agami, C.; Levisalles, J.; Puchot, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 8, 441.
- (106) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- (107) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. W. German, 1971; Vol. Patente: 2102623.
- (108) Agami, C.; Puchot, C.; Sevestre, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1501.
- (109) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273.
- (110) Zhong, G.; Hoffmann, T.; Lerner, R. A.; Danishefsky, S.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8131.
- (111) Kriis, K.; Kanger, T.; Laars, M.; Kailas, T.; Müürisepp, A.-M.; Pehk, T.; Lopp, M. *Synlett* **2006**, 1699.
- (112) Davies, S. G.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Chem. Commun.* **2005**, 3802.
- (113) Kanger, T.; Kriis, K.; Pehk, T.; Müürisepp, A.-M.; Lopp, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 857.
- (114) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Lenoir, I.; Walters, I. A. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1411.
- (115) Bosh, M. P.; Camps, F.; Coll, A.; Guerrero, A.; Tatsuoka, T.; Meinwald, J. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 773.
- (116) Galván-Arzate, S.; Santamaria, A. *Toxicology Lett.* **1998**, 99, 1.
- (117) Léonard, A.; Gerber, G. B. *Mutation Res.* **1997**, 387, 47.
- (118) Leung, K. M.; Ooi, V. E. C. *Chemosphere* **2000**, 41, 155.
- (119) Lan, C.-H.; Lin, T.-S. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **2005**, 61, 432.
- (120) Hoffman, R. S.; Stringer, J. A.; Feinberg, R. S.; Goldfrank, L. R. *Clinical Toxicology* **1999**, 37, 833.
- (121) Atsmon, J.; Taliansky, E.; Landau, M.; Neufeld, M. Y. *Am. J. Med. Sci.* **2000**, 5, 327.
- (122) Hoffman, R. S. *Clinical Toxicology* **2000**, 38, 767.
- (123) Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 287.
-

-
- (124) Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5192.
- (125) Zoretic, P. A.; Golen, J. A.; Saltzman, M. D. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3554.
- (126) Kleinfelter, D. C.; R. Schleyer, P. R. *Org. Synth.* **1962**, 42, 79.
- (127) Silva Jr., L. F. Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, **1999**.
- (128) Mace, L. H.; Shanmugham, M. S.; White, J. D.; Drew, M. G. B. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1020.
- (129) Augustin, M. V.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9647.
- (130) Ferraz, H. M. C.; Carneiro, V. M. T.; Silva Jr., L. F. *Synthesis* **2009**, 385.
- (131) Faccio, A. T.; Carneiro, V. M. T.; Silva Jr., L. F. *33^a RASBQ - CD de resumos* **2010**.
- (132) Silva Jr., L. F.; Siqueira, F. A.; Ishikawa, E. E.; Almeida, A. F.; Faccio, A. T.; Carneiro, V. M. T.; Soares, R. R. S.; Bielawski, M.; Olofsson, B. *Submetido*. **2010**.
- (133) Li, Z.; Ding, X.; He, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5876.
- (134) Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9542.
- (135) Lee, J. D. *Química Inorgânica não tão Concisa*; Quinta ed.; Editora Edgard Blücher Ltda., **1999**; Vol. Único.
- (136) Baran, P. S.; DeMartino, M. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 7083.
- (137) McKillop, A.; Bromley, D.; Taylor, E. C. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 88.
- (138) Kesslin, G.; Bradshaw, R. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1966**, 5, 27.
- (139) Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Wang, S.; Philippo, C. M. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3523.
- (140) Carruthers, W.; Pooranamoorthy, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2405.
- (141) Govindan, S. V.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2593.
- (142) Tanabe, M.; Crowe, D. F. *J. C. S. Chem. Comm.* **1973**, 16, 564.
- (143) Burkhart, J. P.; Huber, E. W.; Laskovics, F. M.; Peet, N. P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5150.
- (144) Bohlmann, F.; Zdero, C.; Pickard, J.; Robinson, H.; King, R. M. *Phytochemistry* **1981**, 20, 1323.
- (145) Adcock, W.; Abeywickrema, A. N. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2951.
- (146) Moriarty, R. M.; Berglund, B. A.; Penmasta, R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6065.
- (147) Katrizky, A. R.; Zhang, G.; Xie, L. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2467.
- (148) Moriarty, R. M.; Engerer, S. C.; Prakash, O.; Prakash, I.; Gill, U. S.; Freeman, W. A. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 153.
- (149) Kazmierczak, P.; Skulski, L.; Kraszkiewicz, L. *Molecules* **2001**, 6, 881.
- (150) Moriarty, R. M.; Hou, K.-C.; Prakash, I.; Arora, S. K. *Org. Synth.* **1986**, 64, 138.
- (151) Ferraboschi, P.; Casati, S.; Grisenti, P.; Santaniello, E. *Tetrahedron* **1994**, 50, 3251.
- (152) Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; Sétima ed.; John Wiley & Sons, Inc., **2005**; Vol. Único.
- (153) Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2386.
- (154) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611.
- (155) Hartley, R. C.; Li, J.; Main, C. A.; McKiernan, G. J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4825.
-

-
- (156) Pine, S. H.; Pettit, R. J.; Geib, G. D.; Cruz, S. G.; Gallego, C. H.; Tijerina, T.; Pine, R. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1212.
- (157) Carneiro, V. M. T.; Ferraz, H. M. C.; Vieira, T. O.; Ishikawa, E. E.; Silva Jr., L. F. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2877.
- (158) Rasmussen, U.; Christensen, S. B.; Sandberg, F. *Planta Medica* **1981**, *43*, 336.
- (159) Smitt, U. W.; Cornet, C.; Norup, E.; Christensen, S. B. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 873.
- (160) Fei, D. Q.; Li, S. G.; Liu, C. M.; Wu, G.; Gao, K. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 241.
- (161) Reddy, D. S.; Palani, K.; Balasubrahmanyam, D.; Kamath, V. B.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5211.
- (162) Mehta, G.; Ramesh, S. S. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 581.
- (163) Mehta, G.; Reddy, D. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1399.
- (164) Back, T. G.; Gladstone, P. L.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3806.
- (165) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *Quím. Nova* **2000**, *23*, 216.
- (166) Ferraz, H. M. C.; Vieira, T. O.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1990.
- (167) Breton, G. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8952.
- (168) Das, B.; Venkateswarlu, K.; Mahender, G.; Mahender, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3041.
- (169) Hua, D. H.; Chen, Y.; Sin, H. S.; Maroto, M. J.; Robinson, P. D.; Newell, S. W.; Perchellet, E. M.; Ladesich, J. B.; Freeman, J. A.; Perchellet, J. P.; Chiang, P. K. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6888.
- (170) Nagakura, I.; Ogata, H.; Ueno, M.; Kitahara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2995.
- (171) Vieira, T. O.; Ferraz, H. M. C.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1990.
- (172) Johnstone, R. A. W.; Rose, M. E. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2169.
- (173) Shirini, F.; Mollarazi, E. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1109.
- (174) Kim, S.; Uh, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3865.
- (175) Kaye, A.; Neidle, S.; Reese, C. B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1841.
- (176) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *Synthesis* **2002**, 1033.
- (177) Silva Jr., L. F.; Sousa, R. M. F.; Ferraz, H. M. C.; Aguiar, A. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1160.
- (178) Butler, A. R.; Sanderson, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 1214.
- (179) Geis, W.; Buschauer, B.; Becker, H. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 643.
- (180) Okino, T.; Yoshimura, E.; Hirota, H.; Fusetani, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8637.
- (181) Fusetani, N.; Yasumuro, K.; Kawai, H.; Natori, T.; Brinen, L.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3599.
- (182) Rodriguez, J.; Nieto, R. M.; Hunter, L. M.; Diaz, M. C.; Crews, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11079.
- (183) Shoji, N.; Umeyama, A.; Teranaka, M.; Arihara, S. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 448.
- (184) Fei, D. Q.; Li, S. G.; Liu, C. M.; Wu, G.; Gao, K. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 241.
- (185) Ishii, H.; Tozyo, T.; Minato, H. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2605.
- (186) Ferraz, H. M. C.; Carneiro, V. M. T.; Vieira, T. O.; Silva Jr., L. F. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 781.
-

-
- (187) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva Jr., L. F.; Craveiro, M. V. *Quim. Nova* **2005**, 28, 703.
- (188) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F.; Vieira, T. O. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1709.
- (189) Martinelli, M. J.; Peterson, B. C.; Khau, V. V.; Hutchison, D. R.; Leanna, M. R.; Audia, J. E.; Droste, J. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2204.
- (190) Lucero, M. J.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6973.
- (191) Bianco, G. G.; Ferraz, H. M. C.; Costa, A. M.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Schrems, M. G.; Pfaltz, A.; Silva Jr., L. F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2561.
- (192) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva Jr., L. F. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5817.
- (193) Pedrozo, E. C. Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, **2006**.
- (194) Siqueira, F. A. Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, **2008**.
- (195) Nichols, D. E.; Cassady, J. M.; Persons, P. E.; Yeung, M. C.; Clemens, J. A.; Smalstig, E. B. *J. Med. Chem.* **1988**, 32, 2128.
- (196) Ranu, B. C.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8212.
- (197) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva Jr., L. F. *Synthesis* **2003**, 1031.
- (198) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1899.
- (199) Freppel, C.; Favier, R.; Richer, J.-C.; Zador, M. *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 2586.
- (200) Bianco, G. G. Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, **2008**.
- (201) Jackson, R. W.; Rae, I. D.; Wong, M. G. *Aust. J. Chem.* **1986**, 39, 303.
- (202) Justik, M. W.; Koser, G. F. *Molecules* **2005**, 10, 217.
- (203) Kraus, G. A.; Jeon, I. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5315.
- (204) Lezhen, L.; Cai, P.; Guo, Q.; Xue, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3516.
- (205) Banks, H.; Ziffer, H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3743.
- (206) Beckwith, A. L. J.; Gerba, S. *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 289.
- (207) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5299.
- (208) Wirth, T. *Hypervalent Iodine Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*; Primeira ed.; Ed. Springer: Berlim, Alemanha, **2003**; Vol. Único.
- (209) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic Press: São Diego, Estados Unidos, **1997**.
- (210) Koser, G. F. *Aldrichim. Acta* **2001**, 34, 89.
- (211) Zhdankin, V. V. *Arkivoc* **2009**, 1, 1.
- (212) Koser, G. F.; Ollevier, T.; Desyroy, V. *[Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene*; e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Ltda.: Chichester, Reino Unido, **2001**.
- (213) Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 9052.
- (214) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Koser, G. F. *Synlett* **1990**, 365.
- (215) Kita, Y.; Morimoto, K.; Ito, M.; Ogawa, C.; Goto, A.; Dohi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1668.
- (216) Silva Jr., L. F. *Molecules* **2006**, 11, 421.
- (217) Silva Jr., L. F.; Vasconcelos, R. S.; Nogueira, M. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1017.
- (218) Koser, G. F.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1476.
-

Referências

- (219) Koser, G. F.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1542.
- (220) Ye, C.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3961.
- (221) Yamamoto, Y.; Togo, H. *Synlett* **2005**, 2486.
- (222) Yamamoto, Y.; Togo, H. *Synlett* **2006**, 798.
- (223) Tanaka, A.; Togo, H. *Synlett* **2009**, 3360.
- (224) Merritt, E. A.; Carneiro, V. M. T.; Silva Jr., L. F.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7416.
- (225) Suzuki, Y.; Ishiwata, Y.; Moriyama, K.; Togo, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5950.
- (226) Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610.
- (227) Miyamoto, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1382.
- (228) Papoutsis, I.; Spyroudis, S.; Varvoglis, A.; Raptopoulou, C. P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6097.
- (229) Carman, C. S.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2534.
- (230) Dohi, T.; Ito, M.; Morimoto, K.; Minamitsuji, Y.; Takenaga, N.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 4152.
- (231) Zhu, M.; Jalalian, N.; Olofsson, B. *Synlett* **2008**, 592.
- (232) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Quinta ed.; Elsevier Science, **2003**; Vol. Único.
- (233) Adamczyk, M.; Watt, D. S.; Netzel, D. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4226.
- (234) Kloetzel, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1708.
- (235) Bhonsle, J. B. *Indian J. Chem. Sec. B* **1995**, *34B*, 372.
- (236) Newman, M. S.; Anderson, H. V.; Takemura, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 347.
- (237) Cockerill, G. S.; Kocienski, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1985**, *10*, 2101.
- (238) Vogel, A. I.; Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Rogers, V.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, **1978**.

Súmula Curricular

Dados Pessoais

Nome Vânia Maria Teixeira Carneiro
Filiação Walter Cotta Carneiro e Vitolina Maria Teixeira Carneiro
Nascimento 06/02/1982 - Alvinópolis/MG - Brasil
Carteira de Identidade MG-12563976 / SSP – Minas Gerais - 16/05/2002.

Formação Acadêmica/Titulação

08/2006 Doutorado em Química Orgânica.
Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil
Com período sanduíche na Universidade de Estocolmo (Orientadora: Berit Olofsson)
Título: Síntese total da (+)-baquenolida A, oxidação de *cis*-octalinas e de 1,2-di-hidronaftalenos com tálio(III) e síntese de reagentes de Koser
Orientadores: Helena Maria de Carvalho Ferraz e Luiz Fernando da Silva Jr.

08/2004 – 07/2006 Mestrado em Agroquímica.
Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, Brasil
Título: Síntese de piretróides e estudo de sua atividade inseticida.
Orientador: Elson Santiago de Alvarenga

02/2000 – 07/2004 Graduação em Licenciatura em Química.
Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, Brasil

02/2000 - 07/2004 Graduação em Bacharelado em Química.
Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, Brasil
Trabalho de conclusão de curso: Síntese de um precursor utilizado na produção de piretróides
Orientador: Elson Santiago de Alvarenga

Atuação Profissional

08/2010 – 12/2010 Atuação como professora do Ensino de Jovens e Adultos (EJA) na Escola Estadual Prof. Daniel Paulo Verano Pontes. Carga horária semanal: 18 h.

Monitorias Realizadas

1. Universidade de São Paulo (USP)

03/2008 – 07/2008 Atuação como monitora da disciplina QFL2342 - Reatividade de Compostos Orgânicos I. Carga horária semanal: 8 h.

03/2007 -07/ 2007 Atuação como monitora da disciplina QFL2129 - Química Inorgânica. Carga horária semanal: 8 h.

2. Universidade Federal de Viçosa (UFV)

09/2003 – 07/2004 Atuação como monitora das disciplinas QUI138 - Fundamentos de Química Orgânica - e QUI139 - Laboratório de Química Orgânica. Carga horária semanal: 12 h.

03/2002 – 07/2002 Atuação como monitora da disciplina MAT 147 - Cálculo II. Carga horária semanal: 12 h.

Bolsas Recebidas

08/2006 – 07/2010 Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq.

08/2004 – 07/2006 Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

08/2002 – 07/2003 Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq. Carga horária semanal: 16 h.

03/2001 – 02/2002 Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG. Carga horária semanal: 16 h.

Idiomas

Inglês	Compreende Razoavelmente, Fala Razoavelmente, Escreve Razoavelmente, Lê Bem.
Português	Compreende Bem, Fala Bem, Escreve Bem, Lê Bem.

Prêmios e títulos

2004	Honra ao Mérito (Patrono: Prof. Milton Vieira Campos), Conselho Regional de Química de Minas Gerais.
2004	Medalha de Prata Presidente Bernardes, Universidade Federal de Viçosa (UFV).
2004	Votos de Louvor, Universidade Federal de Viçosa (UFV) / Centro de Ciências Exatas e Tecnológicas.

Publicações

Artigos completos publicados em periódicos

1. MERRITT, E. A., CARNEIRO, V. M. T., SILVA Jr., L. F., OLOFSSON, B.
Facile Synthesis of Koser's Reagent and Derivatives from Iodine or Aryl Iodides. *Journal of Organic Chemistry*, v. 75, p. 7416-7419, 2010.
 2. CARNEIRO, V. M. T., FERRAZ, H. M. C., VIEIRA, T. O., ISHIKAWA, E. E., SILVA Jr., L. F.
A Ring Contraction Strategy toward a Diastereoselective Total Synthesis of (+)-Bakkenolide A. *Journal of Organic Chemistry*, v. 75, p. 2877-2882, 2010.
 3. SILVA Jr., L. F., CARNEIRO, V. M. T.
Thallium(III) in Organic Synthesis. *Synthesis (Stuttgart)*, p.1059-1074, 2010.
 4. FERRAZ, H. M. C., CARNEIRO, V. M. T., SILVA Jr., L. F.
Ring Contraction of 1,2-Dihydronaphthalenes Promoted by Thallium(III) in Acetonitrile: A Diastereoselective Approach to Indanes. *Synthesis (Stuttgart)*, p. 385-388, 2009.
 5. FERRAZ, H. M. C., CARNEIRO, V. M. T., VIEIRA, T. O., SILVA Jr., L. F.
Reações de oxidação de derivados de *cis*-octalinas promovidas por trinitrato de tálio (TTN). *Química Nova*, v. 31, p. 781-787, 2008.
-

6. ALVARENGA, E. S., CARNEIRO, V. M. T., SILVERIO, F. O., SALIBA, W. A.

A high yield synthesis of 1,2:5,6-Di-O-isopropylidene-D-mannitol. *Journal of the Chilean Chemical Society*, v.51, p. 986-988, 2006.

Capítulos de livros publicados

1. SILVA Jr., L. F., CARNEIRO, V. M. T.

Thallium(III) Acetate In: *e-Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*: John Wiley & Sons, Ltd, 2008.

2. SILVA Jr., L. F., CARNEIRO, V. M. T.

Thallium(III) Nitrate Trihydrate In: *e-Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*: John Wiley & Sons, Ltd, 2008.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. MERRITT, E. A., CARNEIRO, V. M. T., SILVA Jr., L. F., OLOFSSON, B.

Facile Synthesis of Koser's Reagent Derivatives from Iodine or Aryl Iodine In: *ICHIC2010 - 3rd International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry*, 2010, Bordô.

Book of Abstracts, 2010. p. PP8.

2. CARNEIRO, V. M. T., FERRAZ, H. M. C., ISHIKAWA, E. E., SILVA Jr., L. F.

Hypervalent Iodine(III) Reagents in the Synthesis of (+)-Bakkenolide A In: *ICHIC2010 - 3rd International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry*, 2010, Bordô.

Book of abstracts, 2010. p. PP17.

3. SILVA Jr., L. F., SIQUEIRA, F. A., ISHIKAWA, E. E., FOGAÇA, A., FACCIO, A. T., CARNEIRO, V. M. T.

Iodine(III)-Mediated Ring Contraction of 1,2-Dihydronaphthalenes In: *ICHIC2010 - 3rd International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry*, 2010, Bordô.

Book of abstracts, 2010. p. OC-5.

4. FACCIO, A. T., CARNEIRO, V. M. T., SILVA Jr., L. F.

Oxidação de 1,2-di-hidronaftalenos com I(III) em alcoóis fluorados In: *33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, 2010, Águas de Lindóia.

5. CARNEIRO, V. M. T., FERRAZ, H. M. C., ISHIKAWA, E. E., SILVA Jr., L. F.

Síntese total diastereosseletiva da (+)-baquenolida A In: 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2010, Águas de Lindóia.

33ª Reunião Anual da SBQ - A química construindo um futuro melhor, 2010. p. ORG-241.

6. ISHIKAWA, E. E., SILVA Jr., L. F., ALMEIDA NETO, A. F., CARNEIRO, V. M. T.

Contração de Olefinas Cíclicas Mediadas por Iodo(III) em CF₃CH₂OH In: 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Fortaleza.

32ª Reunião Anual da SBQ, 2009. p. QO-126.

7. FERRAZ, H. M. C., CARNEIRO, V. M. T., SILVA Jr., L. F.

Studies toward the Total Synthesis of (+)-Bakkenolide A In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro.

13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009. p.113.

8. FERRAZ, H. M. C., CARNEIRO, V. M. T., SILVA Jr., L. F.

Reações de Oxidação de Derivados de *cis*-Octalinas Mediadas por TTN In: 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2008, Águas de Lindóia.

31ª Reunião Anual da SBQ, 2008. p. QO-141.

9. DESIDERA, A. L., ALVARENGA, E. S., CARNEIRO, V. M. T., SANGI, D. P.

Síntese de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona In: XVI Simpósio de iniciação científica, 2007

CD de Resumos. Viçosa: UFV - Gráfica Universitária, 2007.

10. FERRAZ, H. M. C., SILVA Jr., L. F., CARNEIRO, V. M. T.

Thallium(III)-Mediated Ring Contraction of 1,2-Dihydronaphthalenes in Acetonitrile In: 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007, Itapema.

12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007.

11. DESIDERA, A. L., ALVARENGA, E. S., CARNEIRO, V. M. T., SANGI, D. P.

Síntese de 6,6-dimetil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexa-2-ona In: 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2006, Águas de Lindóia.

29ª Reunião Anual da SBQ, 2006.

12. SANGI, D. P., CARNEIRO, V. M. T., DESIDERA, A. L., ALVARENGA, E. S.

Adição fotoquímica de isopropanol a gama-lactonas insaturadas In: XIX Encontro Regional da SBQ - MG, 2005, Ouro Preto.

CD de Resumos. Belo Horizonte: SBQ - MG, 2005.

13. CARNEIRO, V. M. T., ALVARENGA, E. S., SALIBA, W. A., SILVERIO, F. O.

Síntese Otimizada de 1,2:5,6-di-O-Isopropilideno-D-manitol In: XVIII Encontro Regional da SBQ - MG, 2004, Lavras.

CD de Resumos. Lavras: SBQ - MG, 2004.

14. CARNEIRO, V. M. T., ALVARENGA, E. S.

Síntese de um Potencial Precursor do Ácido (1*R*,3*S*)-*cis*-Crisantêmico In: XIII Simpósio de Iniciação Científica, 2003, Viçosa.

Livro de Resumos. Viçosa: UFV - Gráfica Universitária, 2003.

15. ALVARENGA, E. S., CARNEIRO, V. M. T., OLIVEIRA, D. A., CANTUARIA, L. C. O.

Síntese de um Potencial Precursor do Ácido (1*R*,3*S*)-*cis*-Crisantêmico In: XVI Encontro Regional da SBQ - MG, 2002, Viçosa.

Livro de Resumos. Viçosa: UFV - Gráfica Universitária, 2002.

16. CARNEIRO, V. M. T., ALVARENGA, E. S.

Síntese de Potenciais Inceticidas Análogos ao Ácido (1*R*,3*S*)-*cis*-Crisantêmico In: XI Simpósio de Iniciação Científica (A Ciência: um projeto para o Brasil), 2002, Viçosa.

Livro de Resumos. Viçosa: UFV - Gráfica Universitária, 2002. p. 402.

Participações em eventos

1. **ICHIC2010 - 3rd International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry**, 2010, Bordô, França.

2. **33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2010, Águas de Lindóia, SP, Brasil.

3. **13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis**, 2009, São Pedro, SP, Brasil.

4. **Workshop "Catálise a serviço da química verde"**, 2009, Campinas, SP, Brasil.

5. **II ESSO - II Escola Superior de Síntese Orgânica**, 2009, Campinas, SP, Brasil.

6. **31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2008, Águas de Lindóia, SP, Brasil.

-
7. **12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis**, 2007, Itapema, SC, Brasil.
 8. **XVIII Encontro Regional da SBQ - MG**, 2004, Lavras, MG, Brasil.
 9. **XIII Simpósio de Iniciação Científica**, 2003, Viçosa, MG, Brasil.
 10. **III Encontro Mineiro de Ensino em Química**, 2003, Viçosa, MG, Brasil.
 11. **I Semana Acadêmica das Licenciaturas em Ciências Exatas**, 2003, Viçosa, MG, Brasil.
 12. **XVI Encontro Regional da SBQ - MG**, 2002, Viçosa, MG, Brasil.
 13. **XI Simpósio de Iniciação Científica (A Ciência: um projeto para o Brasil)**, 2002, Viçosa, MG, Brasil.