

Índice

Resumo	i
Abstract	ii
1. Introdução: obtenção de indanos através de reações de contração de anel	1
1.1. Reações de contração de anel induzida por ácidos	3
1.2. Reações de contração de anel via rearranjo de Wolff.....	6
1.3. Reações de contração de anel via rearranjo oxidativo.....	8
2. Objetivos.....	26
3. Resultados e discussão	28
3.1. Oxidação de ésteres β,γ -insaturados com tálio(III)	28
3.1.1. Preparação dos ésteres β,γ -insaturados.....	28
3.1.2. Caracterização dos ésteres β,γ -insaturados	33
3.1.3. Reações de ésteres β,γ -insaturados com trinitrato de tálio	37
3.1.4. Caracterização dos indanos formados pela reação com tálio(III)	44
3.2. Oxidação de 1,2-di-hidronaftalenos com iodo(III).....	51
3.2.1. Preparação dos 1,2-di-hidronaftalenos	51
3.2.2. Caracterização dos 1,2-di-hidronaftalenos.....	54
3.2.3. Reações de 1,2-di-hidronaftalenos com reagentes de iodo(III)	55
3.2.4. Caracterização dos produtos formados nas reações com iodo(III).....	73
4. Conclusão.....	80
5. Parte Experimental.....	81
5.1. Preparação dos ésteres β,γ -insaturados	83
5.2. Reações de ésteres β,γ -insaturados com trinitrato de tálio.....	87
5.3. Preparação dos 1,2-di-hidronaftalenos.....	92
5.4. Reações de 1,2-di-hidronaftalenos com reagentes de iodo(III).....	94
6. Referências	102
Curriculum Vitae	105
Anexo: Espectros de RMN e de IV.....	108

Resumo

Esta dissertação apresenta um estudo sobre a contração de anel de ésteres β,γ -insaturados promovida por trinitrato de tálio (TTN) e de 1,2-di-hidronaftalenos promovida por hidroxi(tosiloxi)iodobenzeno (HTIB), também conhecido como reagente de Koser. Ambos estudos visaram à síntese de indanos funcionalizados.

A reação de uma série de ésteres β,γ -insaturados (por exemplo 2-(3,4-di-hidronaftalen-1-il)-propionato de etila) com TTN em ácido acético forneceu os correspondentes produtos de contração, formando indanos em bons rendimentos. A presença de grupos doadores de elétrons na posição 6 no anel aromático resultou no aumento do rendimento do produto de contração, enquanto que grupos atraentes de elétrons na posição 7 do anel aromático acarretou o decréscimo do rendimento do indano quando comparado a substratos que não são substituídos nesta posição. O aumento da cadeia alquílica na posição α -carbonila não interferiu no rendimento do produto desejado. O éster substituído por uma metila na posição 4 do anel ciclo-hexênico levou preferencialmente ao indano *trans*-1,3-dissubstituído.

A reação do 1,2-di-hidronaftaleno com HTIB em metanol levou ao produto de contração de anel 1-dimetoximetil-indano com rendimento moderado, além dos produtos de adição *cis* e *trans*-1,2-dimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno. No entanto, a reação desse substrato com HTIB em acetonitrila, diclorometano ou trimetil-ortoformiato forneceu o produto de aromatização (naftaleno). Contudo, os produtos de contração, 1-indano-1-il-etanona e 1-(3-metil-indan-1-il)-etanona foram formados em bons rendimentos quando o 4-metil-1,2-di-hidronaftaleno e o 1,4-dimetil-1,2-di-hidronaftaleno, respectivamente, foram tratados com HTIB em acetonitrila. No caso do 1,4-dimetil-1,2-di-hidronaftaleno há uma predominância na formação do isômero *trans*. Finalmente, para a reação de 4-metil-1,2-di-hidronaftaleno com HTIB em metanol foram formados os produtos de adição (*cis* e *trans*-1,2-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-metil-naftaleno) em ótimos rendimentos.

Abstract

This dissertation presents a study about the ring contraction of β,γ -unsaturated esters promoted by thallium trinitrate (TTN) and 1,2-dihydronaphthalenes promoted by hydroxy(tosyloxy)iodobenzene (HTIB). Both studies aimed the synthesis of functionalized indans.

The reaction of a series of β,γ -unsaturated esters with TTN in acetic acid led to the corresponding ring contraction products, giving indans in good yields. The presence of electron donating groups in the 6-position of the aromatic ring increases the yield of the ring contraction product. On the other hand, electron withdrawing groups in the 7-position of the aromatic ring leads to a decrease of the yield of the desired product, when compared to substrates which are not substituted in this position. The increasement of the alkane chain at the α -carbonyl position did not interfere in the yield of the ring contraction product. The esters substituted by an alkyl group at 4-position of the cyclohexene ring leads to the ring contraction product, where the *trans*-1,3-disubstituted indan is the major product.

The reaction of 1,2-dihydronaphthalene with HTIB in methanol gave the ring contraction product 1-dimethoxymethyl-indan with moderate yield, together with the addition products *cis*- and *trans*-1,2-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene. On the other hand, the reaction of 1,2-dihydronaphthalene with HTIB in acetonitrile, dichloro-methane or trimethyl orthoformate gave the aromatization product (naphthalene). The reaction of 4-methyl-1,2-dihydronaphthalene and 1,4-dimethyl-1,2-dihydronaphthalene with HTIB in acetonitrile leads to ring contraction products 1-indan-1-yl-ethanone and 1-(*trans*-3-methyl-indan-1-yl)-ethanone, respectively, in good yields. The reaction of 4-methyl-1,2-dihydronaphthalene with HTIB in methanol gave the addition products *cis*- and *trans*-1,2-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-naphthalene) with very good yield.

1. Introdução: obtenção de indanos através de reações de contração de anel

Esta introdução apresenta alguns trabalhos que levaram à preparação de indanos através de uma reação de contração de anel. Os artigos foram selecionados de forma a ilustrar a variedade de métodos que podem ser usados para promover esse tipo de rearranjo. Antes disso, contudo, serão apresentadas as definições de indano e de contração de anel.

Os indanos são caracterizados pela estrutura composta por um anel ciclopentânico fundido a um anel benzênico (Figura 1). Essa unidade está presente em várias moléculas que possuem atividade biológica, incluindo alguns fármacos disponíveis comercialmente, como o Indinavir[®] (2) e o Aricept[®] (3) (Figura 2).¹⁻⁴ Além disso, estão presentes na indústria de perfumes, pertencentes à classe de almíscares policíclicos, como o Traseolide[®] (4), o Fantolide[®] (5) e o Celestolide[®] ou Crisolide[®] (6) (Figura 3).⁵

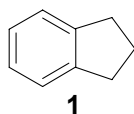


Figura 1. Esqueleto indânico

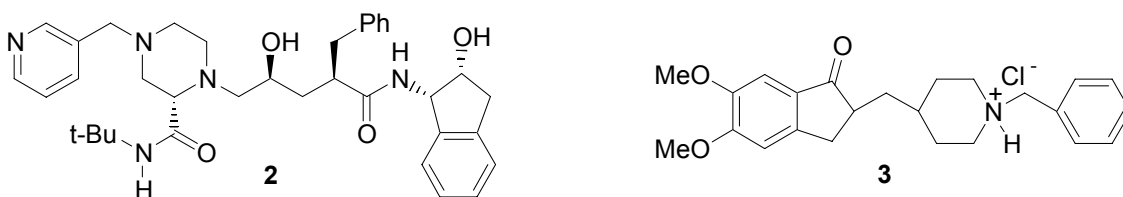


Figura 2. Esqueleto indânico presente em fármacos

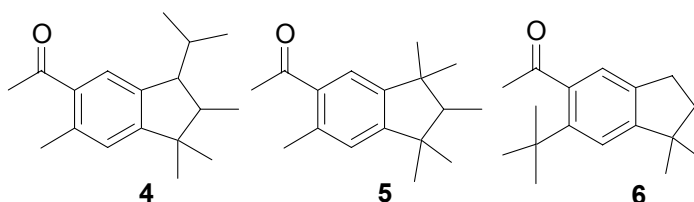
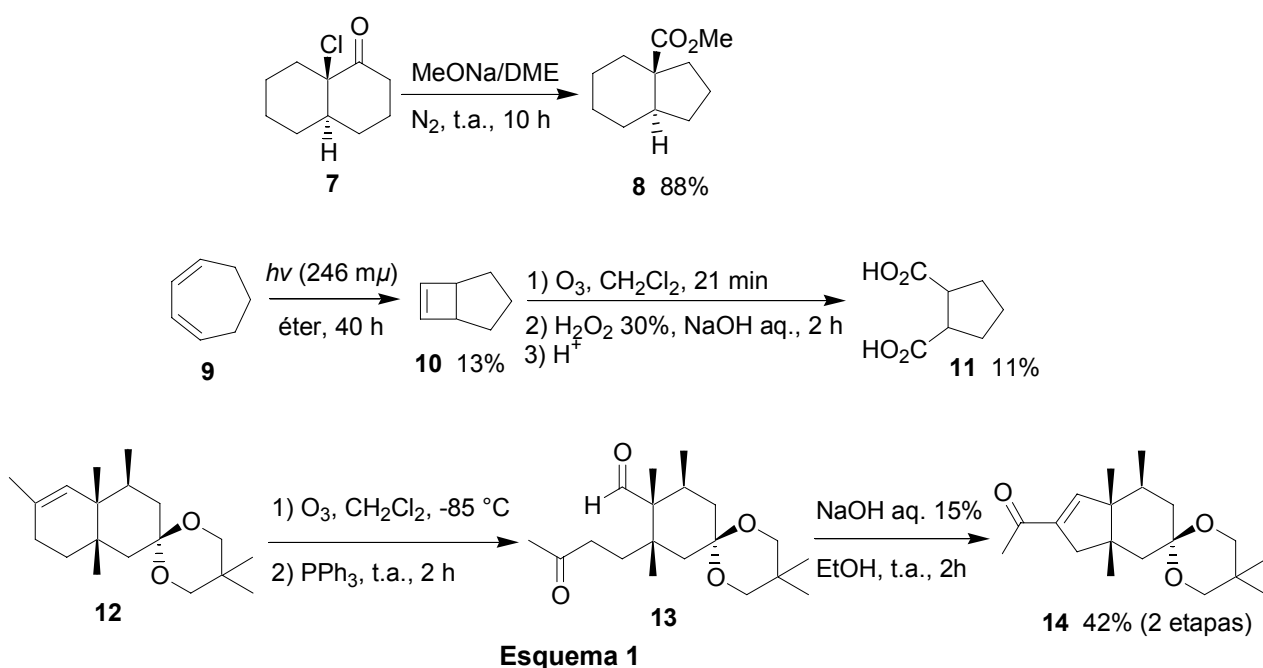


Figura 3. Esqueleto indânico presente em perfumes

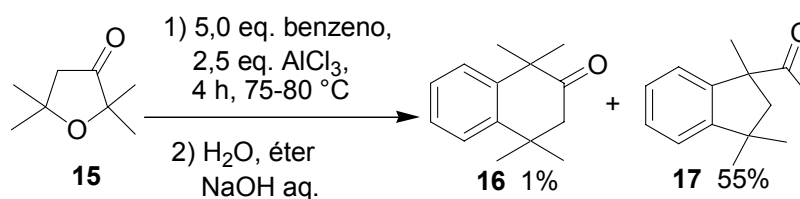
Diversas reações permitem a obtenção de indanos, destacando-se as de contração de anel, de acilação de Friedel-Crafts, de cicloadição e de ciclização.⁶

Reações de contração de anel envolvem uma reorganização das ligações que pode ocorrer com um alto grau de seletividade, levando a compostos que não são facilmente obtidos por outros métodos.⁷ Uma contração de anel é definida como uma reação, ou uma seqüência de reações, na qual nenhum intermediário isolável possui menos anéis que o substrato inicial. Além disso, o produto deve conter algum anel menor que o composto de partida com a formação de um novo grupo funcional. Finalmente, o átomo de carbono periférico do produto deve fazer parte do anel no substrato inicial.⁸ Um exemplo de contração de anel é a formação do carboxilato **8** a partir da decalona **7**, através de um rearranjo tipo Favorskii.⁹ Um outro exemplo consiste na preparação do ácido ciclopentano dicarboxílico **11** a partir do cicloheptadieno **9**.⁸ A ozonólise do composto **12** seguida por condensação aldólica levando ao produto **14** não é considerada uma seqüência de contração de anel, pois forma o intermediário **13** com menos anéis que o substrato inicial¹⁰ (Esquema 1).



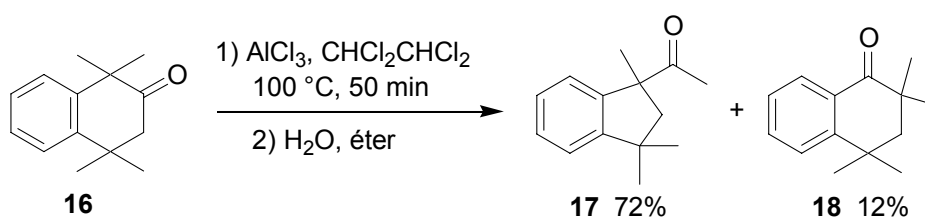
1.1. Reações de contração de anel induzida por ácidos

Em 1958, Bruson e col.¹¹, estudando a obtenção da tetralona estericamente impedida **16** pela alquilação do benzeno com a furanona **15**, na presença de AlCl_3 , perceberam a formação de um produto inesperado, a metil cetona **17** (Esquema 2). Grant e col.¹², em 1961, reinvestigaram esta reação de condensação, procurando realizar experimentos que comprovassem a formação do composto **17**.



Esquema 2

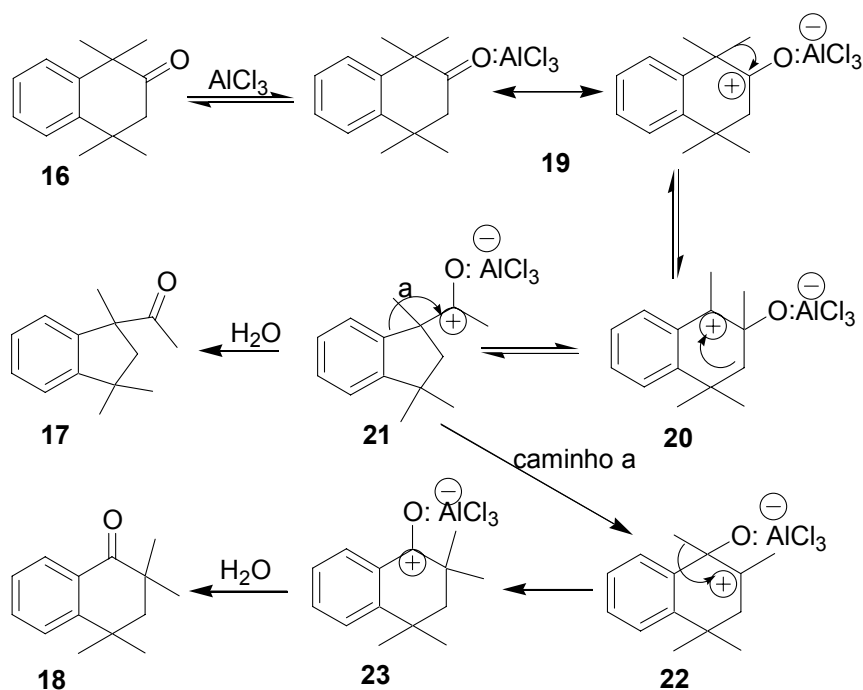
Tanto Bruson¹¹ quanto Grant¹² acreditavam que a formação da metil cetona **17** era independente da formação da tetralona **16**, propondo um tipo de rearranjo pinacol-pinacolona, seguido por fechamento de anel. Apenas em 1973, Barclay e col.¹³ provaram que a metil cetona **17** resulta diretamente do rearranjo da tetralona **16**, por um mecanismo de contração de anel (Esquema 3).



Esquema 3

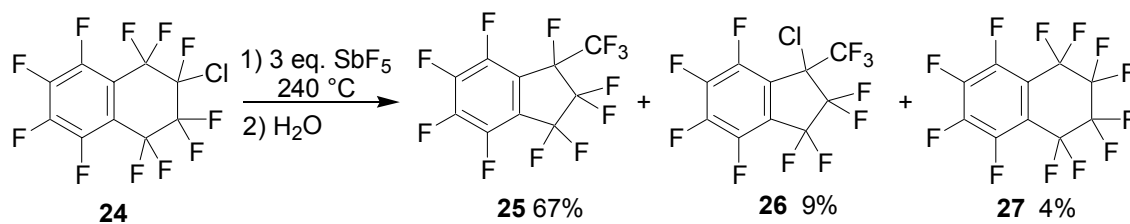
Para o mecanismo, Barclay¹³ sugere que inicialmente o cloreto de alumínio forma um complexo (**19**) com o oxigênio carbonílico da tetralona **16**, aumentando a deficiência de elétrons do carbono carbonílico. Devido a essa deficiência, ocorre uma migração 1,2 da metila, levando à formação do carbocátion **20**, onde a carga positiva é estabilizada pelo anel aromático. A contração de anel no carbocátion **20** permitiria chegar ao indano **21**, que fornece o produto **17**, após tratamento com H_2O . A tetralona **16** poderia ser convertida no produto

minoritário **18** por uma migração 1,2-arila no indano **21**, formando o carbocátion terciário **22**. A migração 1,2 da metila em **22** levaria a formação do cátion **23**, que daria a tetralona **18**, após a adição de H₂O (caminho a, Esquema 4).



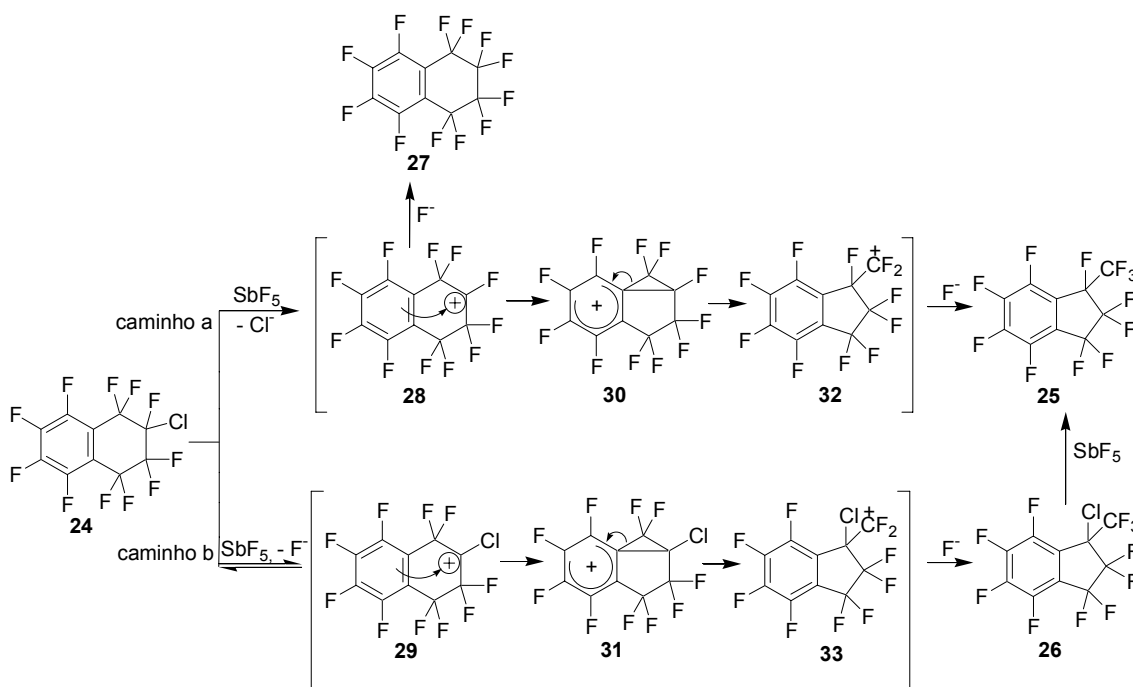
Esquema 4

Em 1979, Bardin e col.¹⁴ estudaram a reação de contração de anel de tetralinas polifluoradas, contendo cloro ou bromo na posição 2, as quais foram tratadas com pentafluoreto de antimônio, levando à formação de 1-metil-indanos polifluorados com rendimentos que variam de baixos a ótimos (9-67%). Um exemplo é a 2-clorotetralina **24** que foi dissolvida em SbF_5 , e aquecida a 240 °C fornecendo os indanos polifluorados **25** e **26**, em 67 e 9% de rendimento, respectivamente, após tratamento com H_2O . Além disso, foi observada a formação de uma pequena quantidade (4%) do produto **27**, devido a uma troca do átomo de cloro pelo de fluor em **24** (Esquema 5).

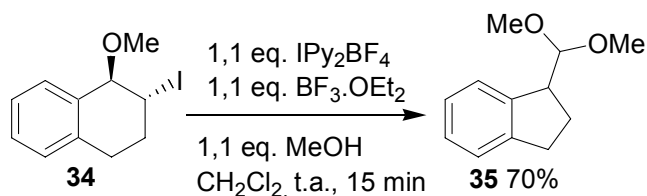


Esquema 5

Na conversão da 2-halopolifluortetralina **24** aos polifluorindanos **25** e **26**, ocorre a perda do átomo de cloro (caminho a) ou de fluor (caminho b) da posição 2 da tetralina, fornecendo os carbocátions **28** e **29**, respectivamente. Estes cátions sofrem rearranjo em decorrência do ataque do carbono do anel benzênico com a participação dos elétrons π deslocalizados do anel, levando aos íons fenônio **30** e **31**. O anel restabelece a sua aromaticidade com uma subsequente quebra de ligação, formando um indano com um carbocátion terminal (**32** e **33**). Finalmente, acontece o ataque do íon fluoreto chegando aos indanos **25** e **26** (Esquema 6). Além disso, os autores sugerem que o produto **27** seria originado pelo ataque de um íon fluoreto ao carbocátion **28**.

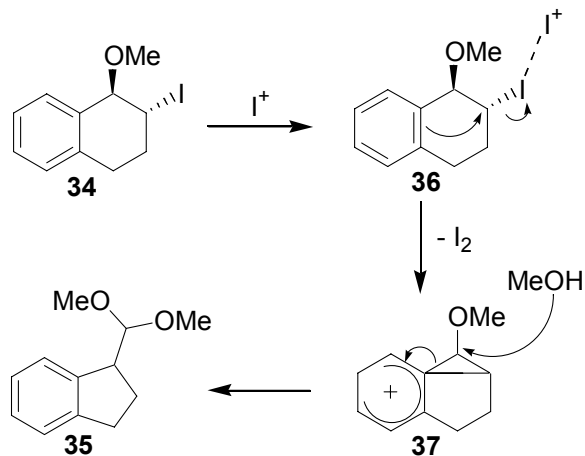


Uma outra abordagem para a formação de indanos via reações de contração de anel foi desenvolvida por Fañanas e col.¹⁵ em 2005, utilizando tetrafluorborato de bis(piridina)iodônio (IPy₂BF₄) (Esquema 7).



Esquema 7

Os autores sugerem que primeiramente ocorre a coordenação do íon iodônio, com o átomo de iodo do material de partida **34**, como representado no intermediário **36**. A subsequente eliminação de uma molécula de iodo assistida pelo grupo fenila leva ao íon fenônio **37**. Finalmente, o ataque de um nucleófilo presente no meio reacional (MeOH) deve ocorrer no carbono ligado ao grupo metoxila para formar o acetal **35** (Esquema 8).

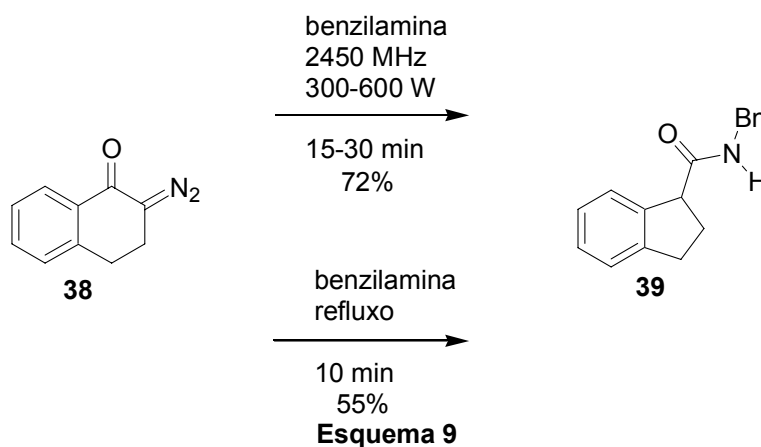


Esquema 8

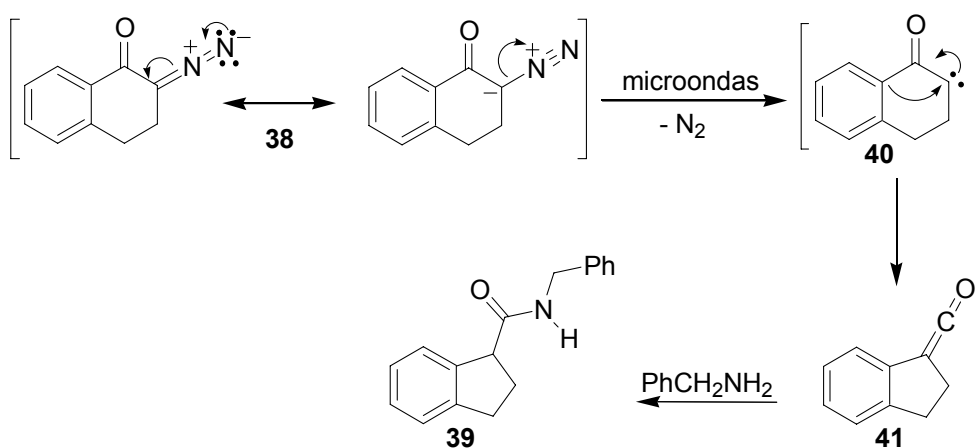
1.2. Reações de contração de anel via rearranjo de Wolff

Em 2002, Sudrik e col.¹⁶ compararam a contração de anel da α -diazocetona cíclica **38** mediada por irradiação por microondas em benzilamina com a promovida em condições térmicas, conseguindo obter o indano **39** em bom rendimento em ambos os casos. A liberação

do gás nitrogênio durante o curso da reação é usada para monitorar o tempo de decomposição da α -diazocetona (Esquema 9).



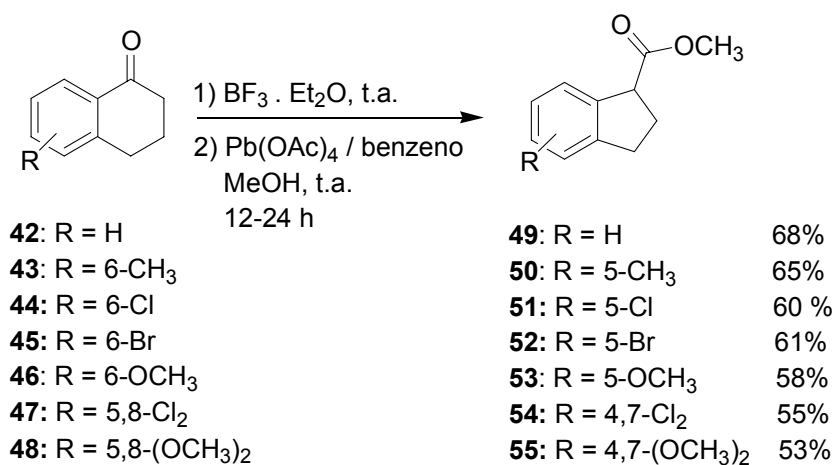
Sabe-se que α -diazocetonas são decompostas termica ou fotoquimicamente, envolvendo a perda de nitrogênio, para formar o ceto-carbênio **40**, que se rearranja posteriormente ao ceteno **41**. Essa reação é conhecida como o rearranjo de Wolff.¹⁷ No caso de α -diazocetonas cíclicas, o rearranjo de Wolff resulta na contração do anel. Estudos mecanísticos têm sido feitos para determinar se a migração seria concertada com a perda do nitrogênio. Os resultados indicam que o carbênio é gerado em reações fotoquímicas, enquanto que a reação poderia ser concertada sob condições térmicas. Pelo mecanismo apresentado por Sudrik¹⁶, a reação ocorreria via formação do carbênio, seguido de rearranjo (Esquema 10).



Esquema 10

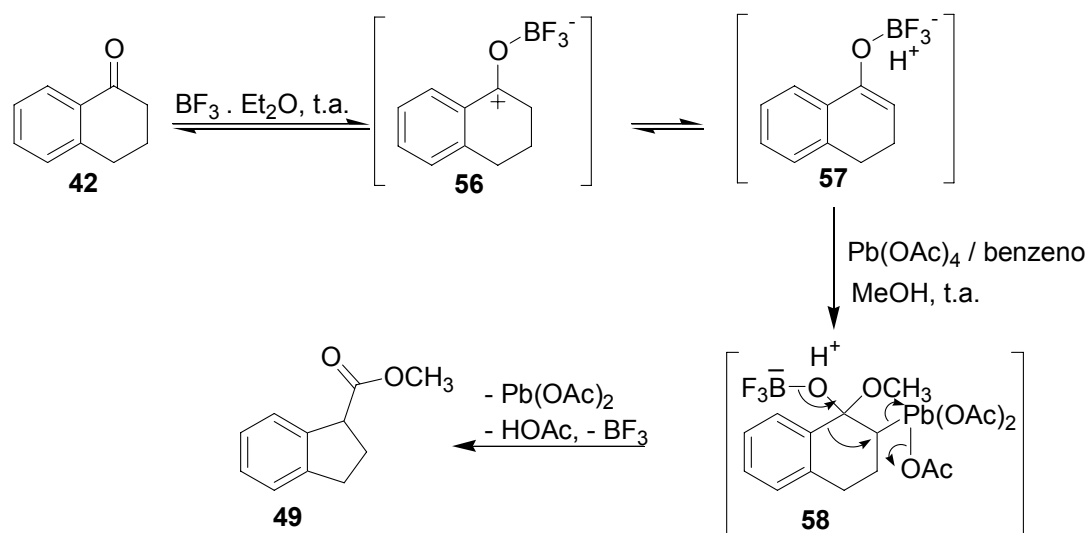
1.3. Reações de contração de anel via rearranjo oxidativo

Em 1987, Nongrum e Myrboh¹⁸ estudaram a reação de contração de anel das tetralonas **42-48** utilizando uma combinação de acetato de chumbo(IV) e trifluoreto de boro. Foram obtidos os produtos de contração **49-55** em bons rendimentos (53-68%), com pouca ou nenhuma formação de subprodutos. Os autores ressaltam a facilidade de purificação dos indanos, que foi realizada por destilação ou por recristalização (Esquema 11).



Esquema 11

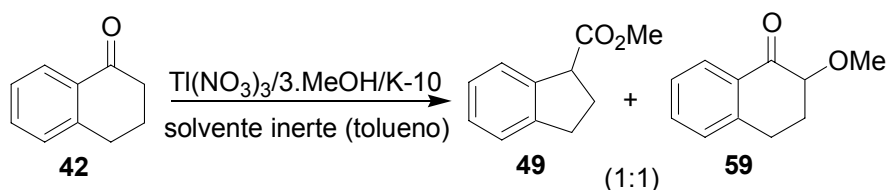
O mecanismo proposto, exemplificado para a 1-tetralona **42** no Esquema 12, envolve a enolização da carbonila assistida por trifluoreto de boro, seguida pela formação do aduto com chumbo(IV) **58**. O rearranjo subsequente leva ao produto de contração de anel **49** e acetato de chumbo(II).



Esquema 12

Os reagentes mais utilizados para promover a reação de contração de anel são os sais de tálio(III). São conhecidas várias reações de contração de anel promovidas por sais de tálio(III), apresentando rendimentos que variam de bons a excelentes.¹⁹ Para uma visão mais completa das reações envolvendo sais de tálio(III), há algumas revisões abordando as suas aplicações em síntese orgânica.²⁰⁻²³ A seguir serão discutidos alguns artigos que abordam esse tipo de reação na formação de indanos.

Em 1976, Taylor e col.²⁴ realizaram a reação da 1-tetralona (**42**) com trinitrato de tálio (TTN) adsorvido em K-10, obtendo a uma mistura 1:1 do 1-indanocarboxilato de metila (**49**) e da 2-metoxi-1-tetralona (**59**) (Esquema 13). A imobilização do TTN em K-10 tem como objetivo evitar a contaminação do solvente e/ou dos produtos de reação, fazendo com que o TTN que não reagiu, bem como o TINO_3 formado, permaneçam ligados fortemente a esse suporte.

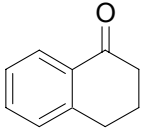
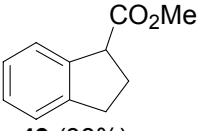
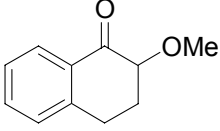
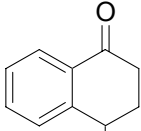
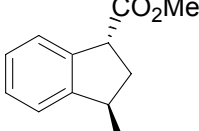
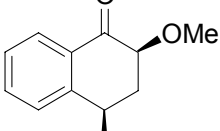
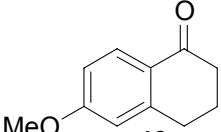
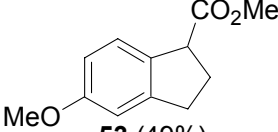
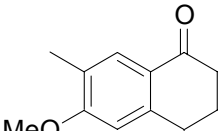
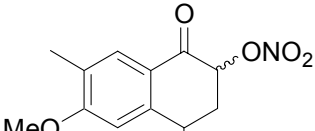
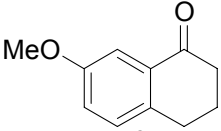
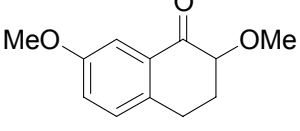
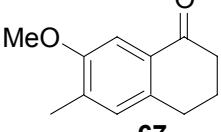
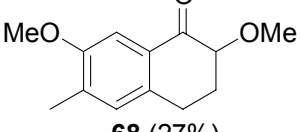


Esquema 13

Em 2001, Ferraz e col.²⁵ reinvestigaram a oxidação de 1-tetralonas com TTN/K-10, obtendo uma mistura de produtos de contração e de α -oxidação, de acordo com o material de

partida utilizado. Algumas 1-tetralonas, como as **63**, **65** e **67**, não sofreram rearranjos, obtendo-se apenas os produtos de α -oxidação **64**, **66** e **68**, respectivamente (Tabela 1).

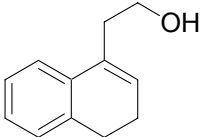
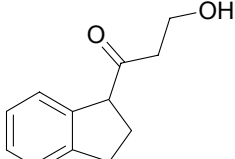
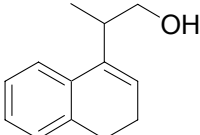
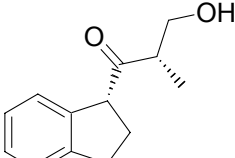
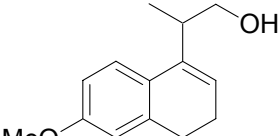
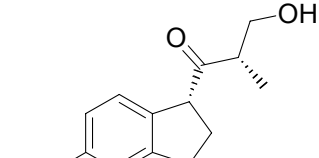
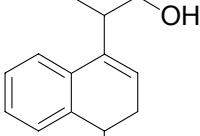
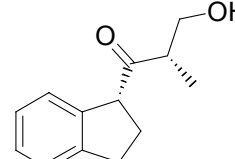
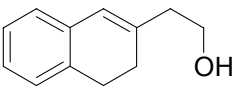
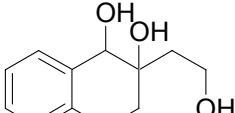
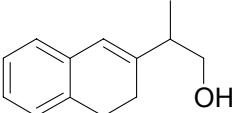
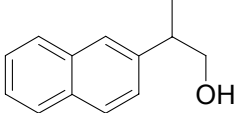
Tabela 1: Oxidação de tetralonas mediada por TTN/K-10*

Entrada	Substrato	Produto de contração de anel (rendimento)	Produto de α -oxidação (rendimento)
1	 42	 49 (38%)	 59 (7%)
2	 60	 61 <i>trans:cis</i> (3:1) (59%)	 62 (7%)
3	 46	 53 (49%)	_____
4	 63	_____	 64 (27%)
5	 65	_____	 66 (38%)
6	 67	_____	 68 (27%)

*Condições: 2 eq. TTN, 3 MeOH/K-10, pentano, t.a.

Além da oxidação das 1-tetralonas (Tabela 1) fez-se o rearranjo de álcoois homoalílicos primários, como **69-72**, mediado por TTN, obtendo, respectivamente, os indanos **75-78** em bons rendimentos (Tabela 2)²⁶⁻²⁷. Neste estudo obteve-se apenas o diastereoisômero *trans* para o álcool homoalílico substituído na posição 4 (Entrada 4). No caso dos álcoois homoalílicos **73** e **74** (Entradas 5 e 6), não se observou a formação do produto de contração de anel, ocorrendo a formação de um grande número de compostos, sendo que apenas os produtos **79** e **80** foram isolados.

Tabela 2: Rearranjo de álcoois homoalílicos primários mediado por TTN*

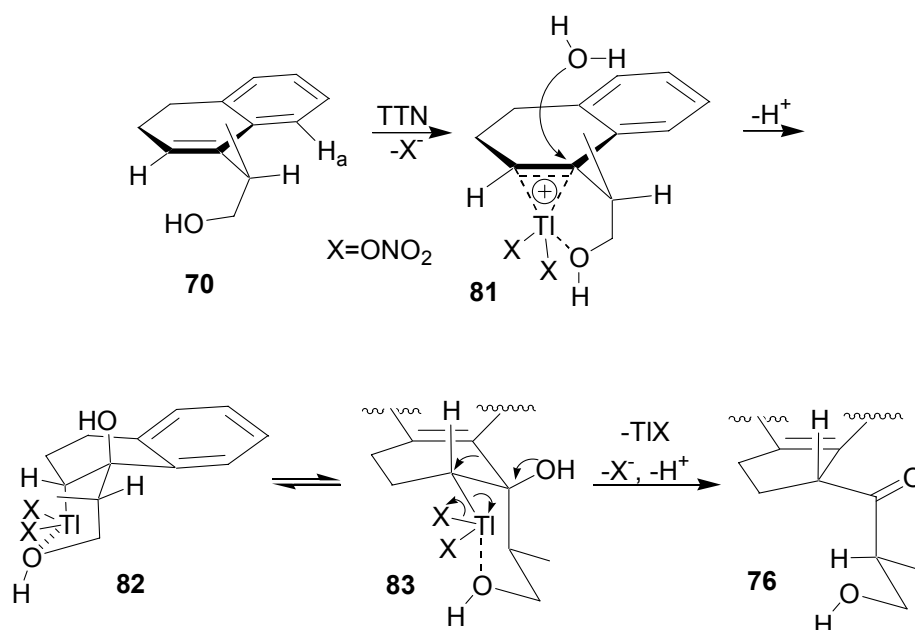
Entrada	Substrato	Produto (rendimento)
1	 69	 75 (73%)
2	 70	 76 (74%)
3	 71	 77 (79%)
4	 72	 78 (53%)
5	 73	 79 (9%)
6**	 74	 80 (10%)

* Condições: 1,1 eq TTN, AcOH/H₂O (2:1), t.a.

** Condições: 1,1 eq TTN, AcOH, t.a.

O mecanismo proposto para a contração de anel de álcoois homoalílicos está mostrado no Esquema 14. O álcool homoalílico **70** reage na sua conformação mais estável, formando o

intermediário **81**. Esta etapa é assistida pela coordenação do oxigênio da hidroxila com o tálio(III). O intermediário **81** sofre adição de uma molécula de solvente fornecendo o aduto oxitaliado **82**, que assume a conformação indicada em **83**. Essa mudança conformacional permite atingir a antiperiplanaridade necessária para que ocorra o rearranjo. Além disso, a metila que se encontrava na posição axial passa para a posição equatorial. Finalmente, contração de anel permite chegar ao indano **76**.²⁸

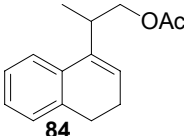
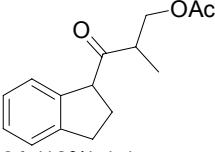
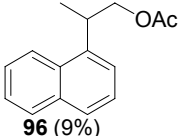
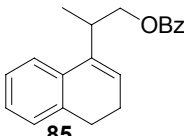
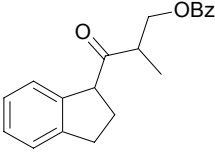
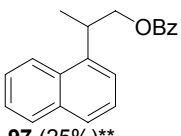
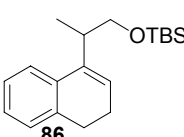
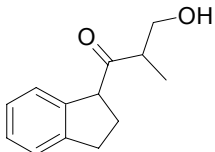
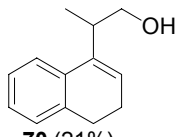
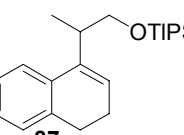
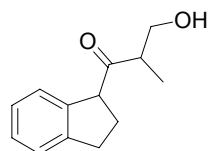
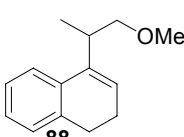
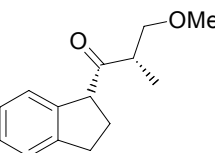
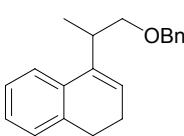
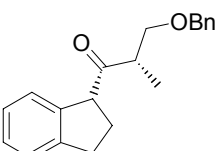
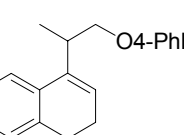
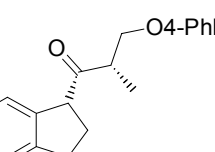


Esquema 14

Pelo mecanismo mostrado no Esquema 14 percebe-se que o grupo hidroxila deve desempenhar um importante papel no rearranjo de 3-alquenóis. Assim, foi investigada a reação com TTN de uma série de 3-alquenóis protegidos por diferentes grupos. A reação dos substratos contendo grupos protetores acetila e benzoíla (Entradas 1 e 2, Tabela 3) levou a produtos de contração e de aromatização, com baixo rendimento e diastereosseletividade. Isso se deve ao fato de que nestes substratos os pares de elétrons do oxigênio estão mais deslocalizados, o que dificulta a coordenação do oxigênio com o átomo de tálio(III). No caso dos substratos contendo os grupos protetores *tert*-butildimetilsilila (Entrada 3) e tri-isopropilsilila (Entrada 4), ocorreu a desproteção durante a reação, levando ao indanol com rendimento moderado. Para os ésteres alquílicos (Entradas 5-7) houve a formação diastereosseletiva do

produto de contração em bons rendimentos. Deste modo, nota-se que a coordenação do oxigênio com o átomo de tálio(III) (confira Esquema 14) é uma etapa muito importante do mecanismo de contração.²⁹

Tabela 3: Rearranjo de álcoois homoalílicos primários mediado por 2,0 eq. TTN em AcOH, t.a.

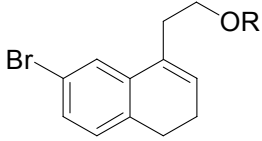
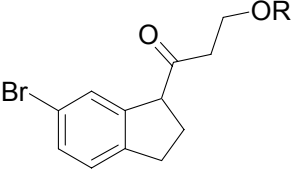
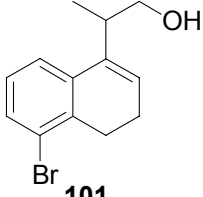
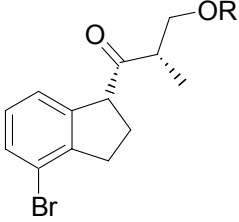
Entrada	Substrato	Indano formado	Outros produtos
		(rendimento) Diastereosseletividade	(rendimento)
1		 91 (12%) 1:1	 96 (9%)
2		 92 (21%) 1:1	 97 (25%)**
3*		 76 (57%) 1:1	 70 (21%)
4		 76 (37%) 1:1	_____
5		 93 (71%)	_____
6		 94 (63%)	_____
7		 95 (68%)	_____

*Condições: 2,0 eq TTN, AcOH/H₂O (2:1), t.a.

**Rendimento contendo uma mistura do produto de aromatização e do material de partida na proporção de 3,5:1.

A reação com TTN de álcoois homoalílicos primários que possuem bromo no anel aromático, que é um grupo atraente de elétrons, levou aos produtos de contração com rendimentos em torno de 50%. A presença do grupo elétron atraente diminuiu a reatividade dos álcoois homoalílicos, sendo necessário o uso de um excesso de TTN (Tabela 4).²⁸

Tabela 4. Rearranjo promovido por TTN de álcoois homoalílicos primários contendo bromo

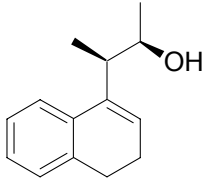
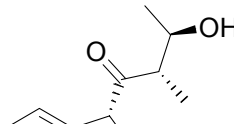
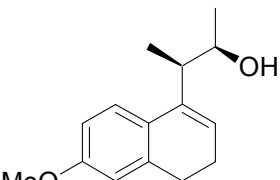
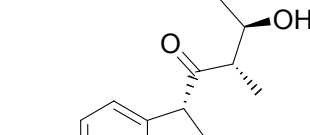
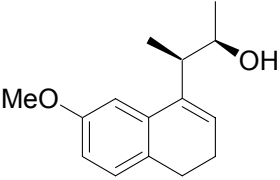
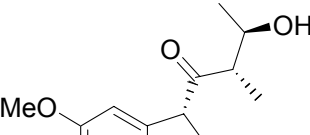
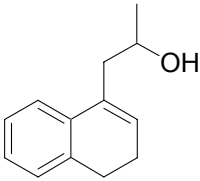
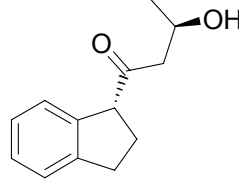
Entrada	Substrato	Produto (Rendimento)
1*	 <p>98</p>	 <p>99 R = H (43%) 100 R = Ac (12%)</p>
2**	 <p>101</p>	 <p>102 R = H (44%, 5:1) 103 R = Ac (8%, 5:1)</p>

* 2 eq. TTN, AcOH, t.a., 1h

**3 eq. TTN, AcOH, t.a., 40 min

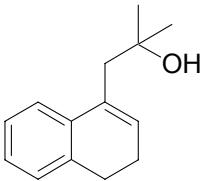
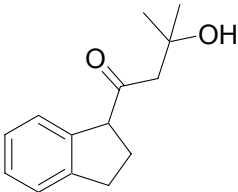
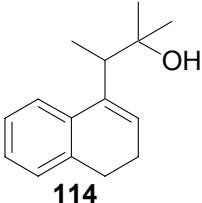
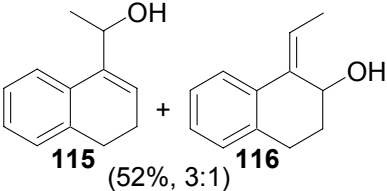
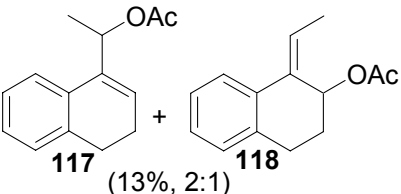
No caso da reação dos álcoois homoalílicos secundários, os indanos foram isolados com 43-53% de rendimento. Os indanos **108-110** (Entradas 1-3, Tabela 5) foram obtidos como um único diastereoisômero, enquanto que o indano **111** foi isolado como uma mistura diastereoisomérica 10:1 (Entrada 4).²⁸

Tabela 5. Rearranjo de álcoois homoalílicos secundários com 1,5 eq. de TTN, AcOH (2:1), t.a.

Entrada	Substrato	Produto (Rendimento)
1	 <p>104 <i>sin:anti</i> (10:1)</p>	 <p>108 (53%)</p>
2	 <p>105 <i>sin:anti</i> (5:1)</p>	 <p>109 (49%)</p>
3	 <p>106 <i>sin:anti</i> (5:1)</p>	 <p>110 (45%)</p>
4	 <p>107</p>	 <p>111 (43%, 10:1)</p>

Quando se fez a oxidação com TTN do álcool homoalílico terciário sem um grupo alquila na posição vicinal foram obtidos os produtos de contração de anel com rendimentos que variaram de 59-65%, como ilustrado na Entrada 1 da Tabela 6. No entanto, no caso da oxidação do álcool homoalílico terciário possuindo uma metila vicinal (**114**) ocorreu uma reação de fragmentação, levando a uma mistura de álcoois alílicos isoméricos, e seus correspondentes derivados acetilados (Entrada 2).³⁰

Tabela 6. Oxidação de álcoois homoalílicos terciários mediado por TTN

Entrada	Substrato	Produto (Rendimento)
1*	 112	 113 (63%)
2**	 114	 115 (52%, 3:1) 116  117 (13%, 2:1) 118

Condições:

*1,5 eq. de TTN em AcOH:H₂O (2:1), t.a.

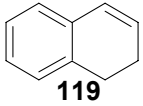
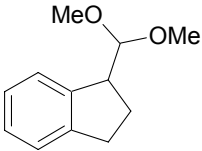
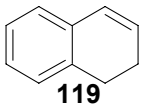
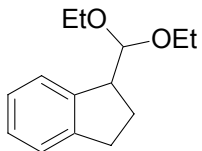
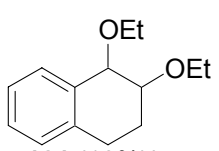
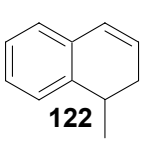
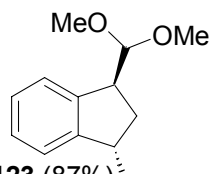
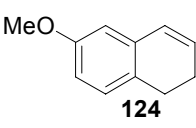
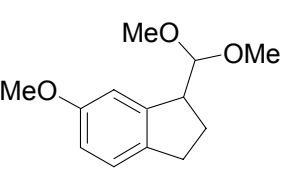
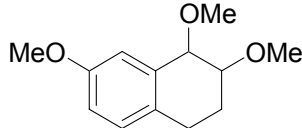
**1,1 eq. de TTN em AcOH:H₂O (2:1), t.a.

Percebe-se que o álcool homoalílico terciário **112** tem um comportamento semelhante aos dos correspondentes primários **69-72** (Tabela 2) e secundários **104-107** (Tabela 5), o que não acontece no caso do álcool homoalílico terciário **114**. Esta diferença de reatividade pode ser explicada se considerarmos o mecanismo de contração de anel proposto no Esquema 14, onde a reação do álcool **70** com TTN se deu com a assistência da coordenação do átomo de tálio(III) com o oxigênio da hidroxila, formando o intermediário **83** com um anel heterocíclico de

6 membros. Para o álcool **114** esta coordenação é dificultada devido à presença de três grupos metílicos próximos entre si e, assim, a formação de uma estrutura análoga ao intermediário **83** é estericamente impedida. Como resultado, os produtos de fragmentação são obtidos mais rapidamente do que os de rearranjo.

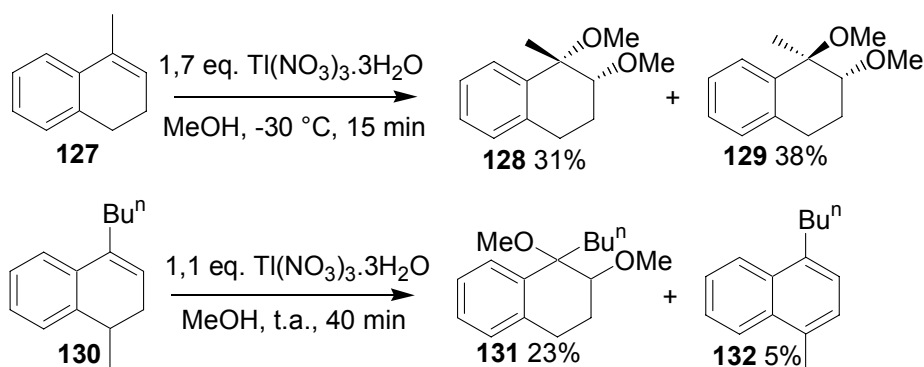
Além do estudo do rearranjo de álcoois homoalílicos, foi investigada a reação de contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos com TTN, que permitiu obter uma série de indanos com ótimos rendimentos, embora em alguns casos os produtos de adição tenham sido também isolados (Tabela 7).³¹

Tabela 7. Rearranjo de 1,2-di-hidronaftalenos mediado por TTN

Entrada	Substrato	Condições	Indano formado (rendimento)	Outros produtos formados
1	 119	1.1 eq $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ MeOH 0 °C / 5 min	 35 (77%)	_____
2	 119	1.1 eq $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ EtOH 0 °C / 7 min	 120 (75%)	 121 (10%)*
3	 122	1.1 eq $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ MeOH 0 °C / 5 min	 123 (87%)	_____
4	 124	1.1 eq $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ TMOF 0 °C / 5 min	 125 (74%)	 126 (8%)

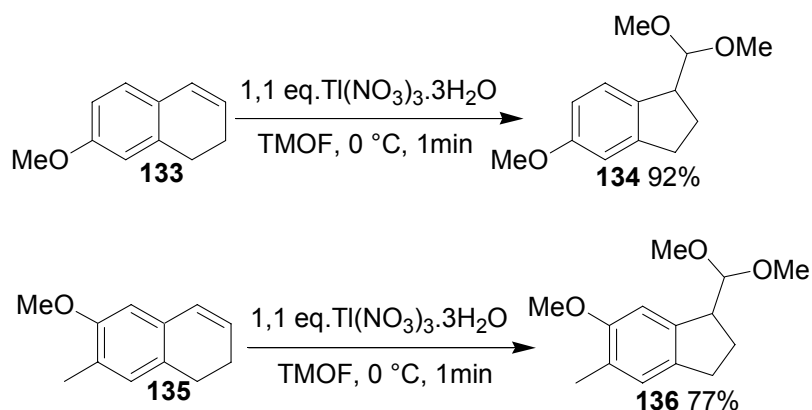
*Rendimento determinado por cromatografia gasosa.

Contudo, foi observado que os 1,2-di-hidronaftalenos substituídos na posição 4 (**127** e **130**) fornecem apenas os produtos de adição **128**, **129** e **131**, e de aromatização **132** (Esquema 15).³¹



Esquema 15

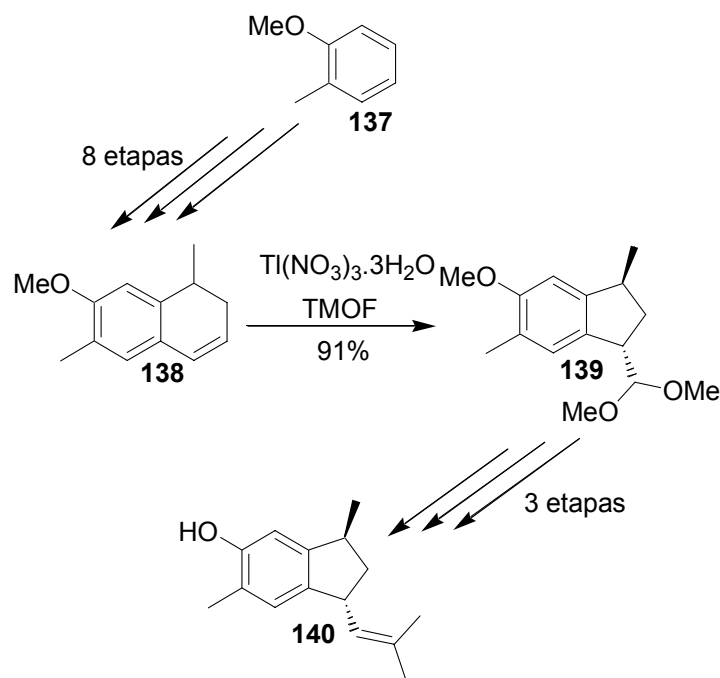
Continuando os estudos de contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos mediado por tálio(III), realizaram-se reações para a construção de indanos com estruturas relacionadas a indanos naturais. Estes resultados mostraram que a presença de um grupo doador de elétron em posição *para* ao carbono que vai migrar durante o rearranjo oxidativo tem um importante papel na contração de 1,2-di-hidronaftalenos, aumentando o rendimento do produto desejado (Esquema 16).³²



Esquema 16

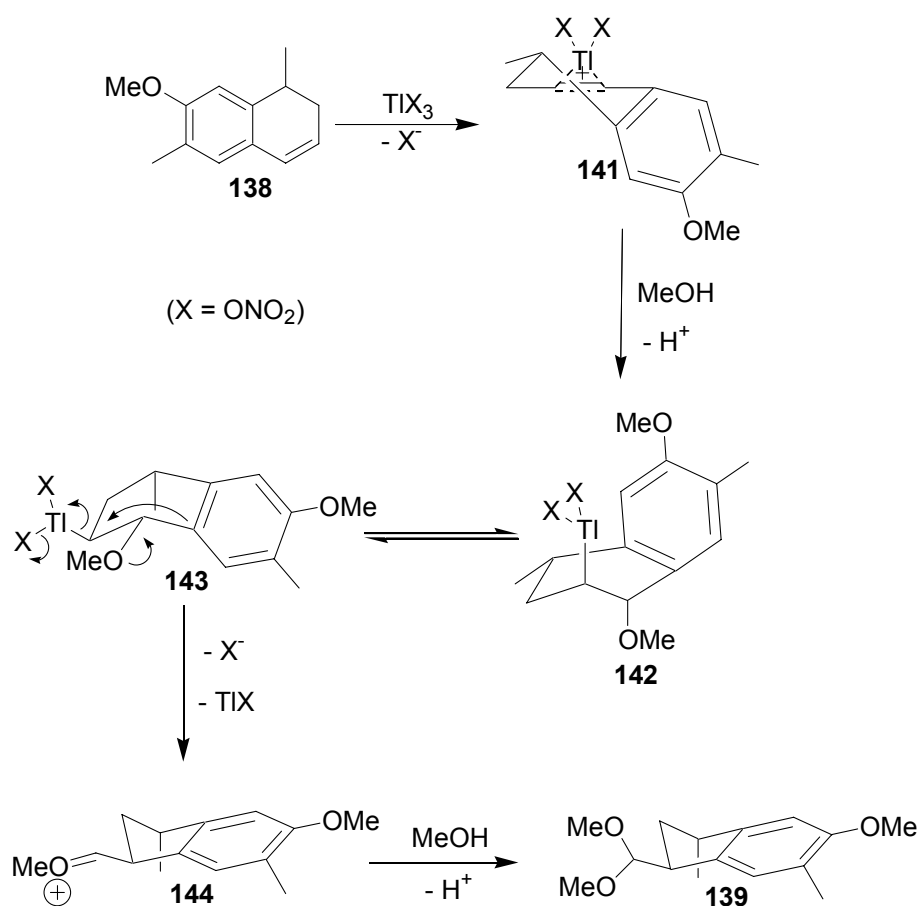
Em decorrência de todo o trabalho desenvolvido, foi realizada a síntese total diastereosseletiva do sesquiterpeno (\pm)-mutisiântol (**140**). A síntese foi realizada em 12 etapas,

sendo que a formação do indano 1,3-dissubstituído com a configuração *trans* desejada é a etapa chave da síntese (Esquema 17).³³



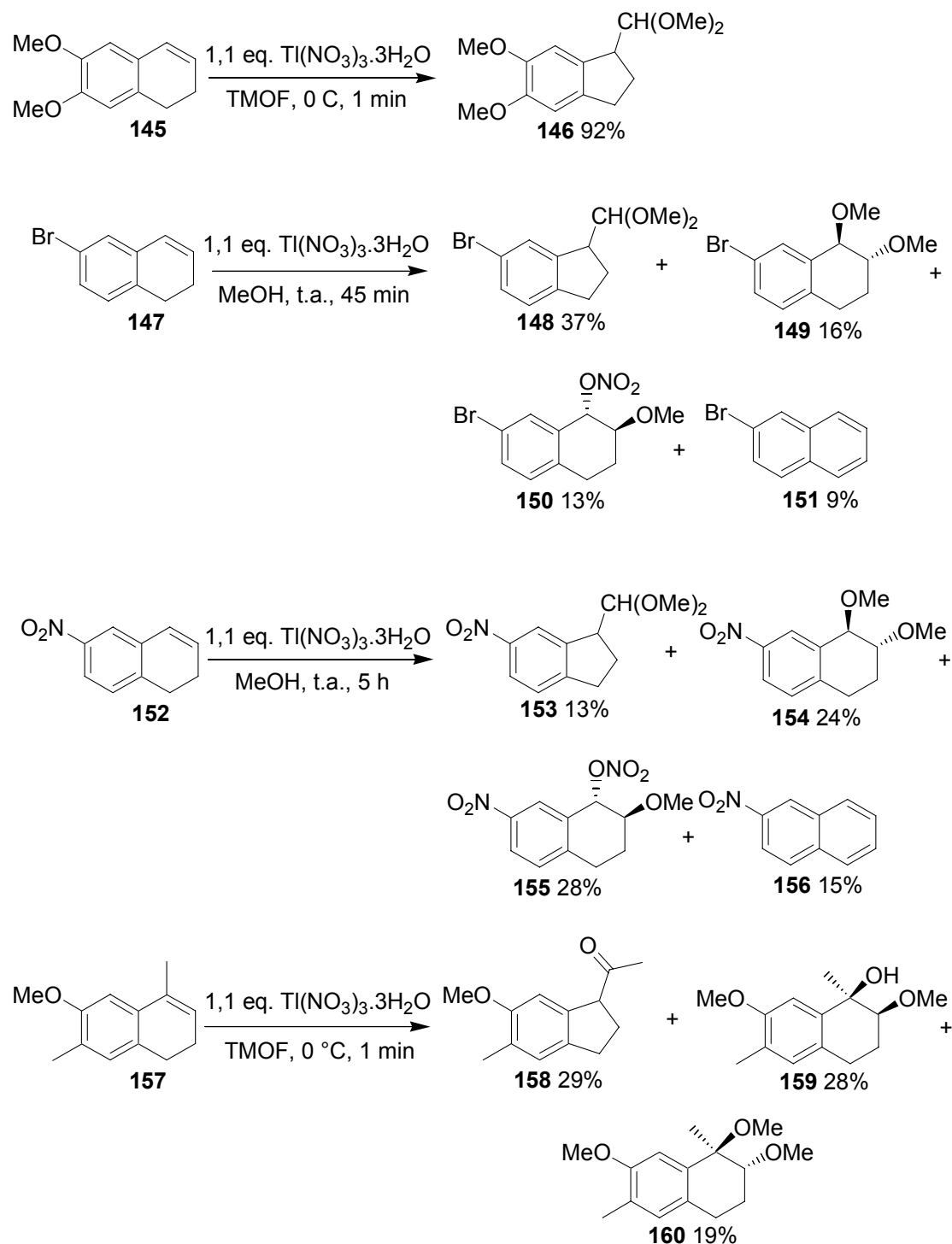
Esquema 17

Observa-se no Esquema 17 que a etapa de contração de anel ocorre com excelente rendimento. Atribui-se isso a presença de um grupo doador de elétrons em posição *para* ao carbono que vai migrar durante o rearranjo. A formação apenas do diastereoisômero *trans* do produto de contração pode ser explicada pelo mecanismo, onde a abertura do intermediário **141** levaria a um aduto oxitaliado *trans*-diaxial **142**. Inversão de conformação leva ao intermediário **143** permitindo atingir a antiperiplanaridade necessária para que ocorra o rearranjo. Após a contração, seguida de adição de metanol, o indano **139** foi obtido (Esquema 18).



Esquema 18

Em 2005, foi publicado um estudo de contração de anel para uma série de 1,2-dihidronaftalenos comparando o efeito elétron atraente e doador de substituintes no anel aromático. Novos indanos foram obtidos com rendimentos variando de baixos a ótimos (Esquema 19).³⁴



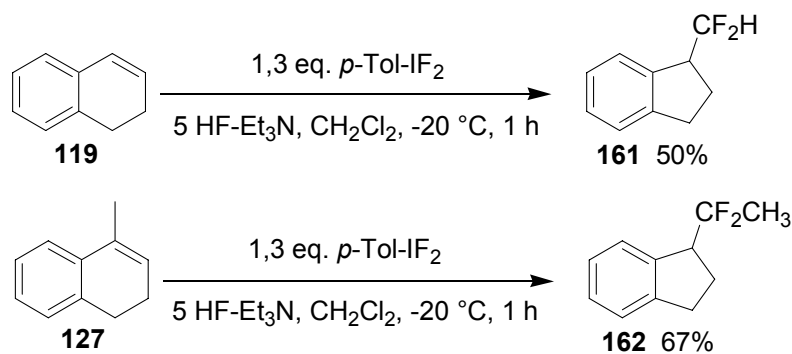
Esquema 19

Segundo o Esquema 19, para o di-hidronaftaleno **145**, que possui substituinte doador de elétrons, a formação do produto de contração **146** ocorreu com alto rendimento, como esperado. Já para o di-hidronaftaleno **147**, o qual possui um bromo como substituinte no anel aromático em posição *meta* ao carbono migrante, o produto de contração **148** foi obtido com um baixo rendimento. Isso se deve ao fato de que a presença de um grupo atraente de elétrons

em posição *meta* ao carbono migratório no rearranjo, faz com que diminua a densidade eletrônica neste carbono, diminuindo a aptidão migratória, o que desfavorece o rearranjo. Isso foi comprovado com o uso de um substrato contendo um substituinte que possui um efeito atraente de elétrons mais forte. Assim, para o di-hidronaftaleno **152**, que possui um grupo nitro, o produto de contração foi isolado em apenas 13%. Além disso, foi observada, tanto para o di-hidronaftaleno **147** quanto para o **152**, a formação dos produtos de aromatização (**151** e **156**, respectivamente) e de adição (**149-150** e **154-155**, respectivamente). Para o di-hidronaftaleno substituído na posição 4 (**157**), o produto de contração **158** foi isolado em baixo rendimento, juntamente com os produtos de adição **159-160**. Apesar do baixo rendimento, a obtenção do produto de contração de olefinas trissubstituídas não havia sido observada em trabalhos anteriores do grupo (confira Esquema 15). Essa mudança se deve à presença de um grupo doador de elétron em **157**, favorecendo o rearranjo, bem como a troca do solvente de MeOH para TMOF.³¹

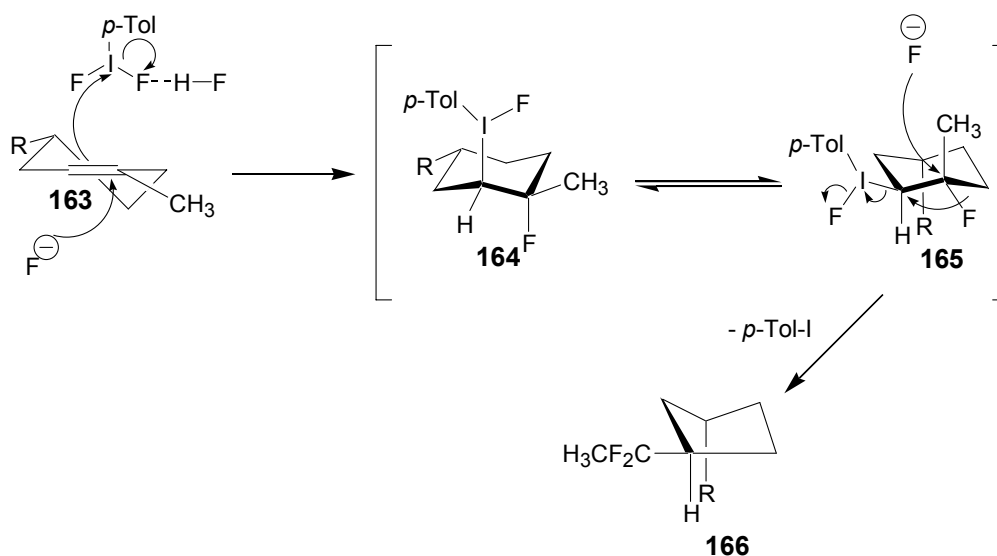
A reação de contração de anel também pode ser realizada utilizando reagentes de iodo(III). Estes compostos estão inseridos na classe de reagentes de iodo hipervalente, os quais tem sido amplamente utilizados nos últimos anos.^{35,36} Diversas metodologias são conhecidas para a contração de anel de cicloalcanonas e cicloalcenos utilizando compostos de iodo(III).³⁷

Em 1998, Hara e col.³⁸ estudaram a reação de contração de anel com o uso de difluoreto de *p*-iodotolueno na presença de Et₃N-5HF, obtendo os indanos **161** e **162**, em bons rendimentos, a partir de **119** e **127**, respectivamente. (Esquema 20).



Esquema 20

No mecanismo proposto pelo autor, representado de maneira simplificada para o rearranjo do cicloexeno **163** (Esquema 21), o ataque da dupla ligação ao reagente de iodo(III), que é ativado por HF, ocorre de maneira concertada à adição do íon fluoreto, formando o intermediário **164**. Após uma mudança de conformação, ocorrem o ataque do íon fluoreto, o rearranjo e a saída de iodo tolueno, chegando ao produto de contração de anel difluorado **166**.



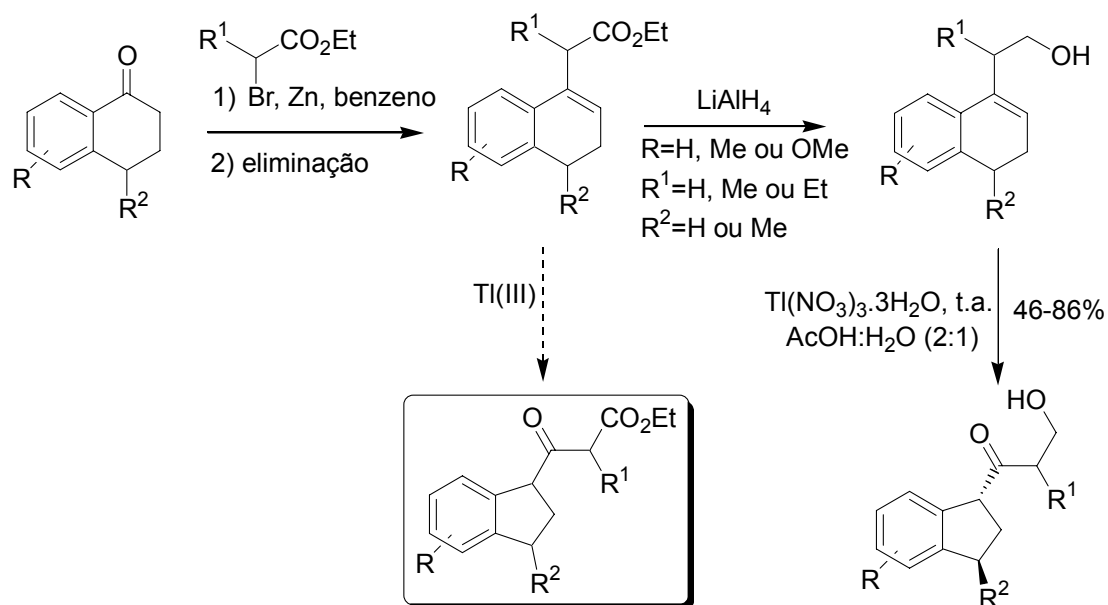
Esquema 21

Em resumo, uma série de métodos para a síntese de indanos utilizando uma reação de contração de anel foi descrita na literatura, como discutido acima.

2. Objetivos

Esta dissertação tem como objetivo desenvolver metodologias visando à síntese de indanos funcionalizados através de reações de contração de anel promovidas por tálio(III) e por iodo(III), utilizando as estratégias descritas a seguir.

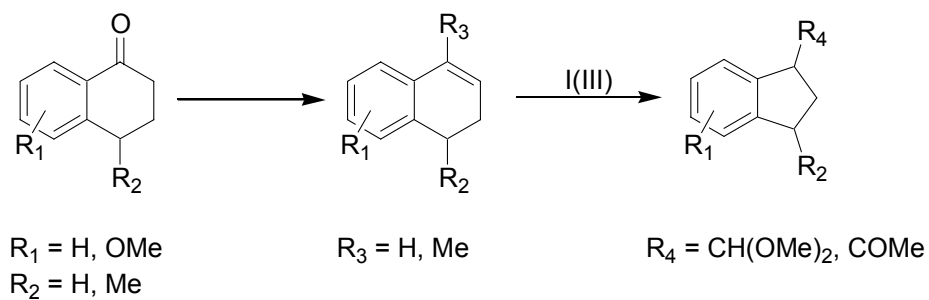
Nosso grupo de pesquisa tem estudado intensamente o uso de trinitrato de tálio (TTN) na construção de moléculas contendo uma unidade ciclopentânica.^{25-32,34} Entre esses trabalhos, o rearranjo de uma série de álcoois homoalílicos primários com tálio(III) foi estudada com detalhe formando os produtos de contração.^{26,27} Os 3-alquenóis, por sua vez, foram preparados a partir de 1-tetralonas,²⁷ passando por ésteres β,γ -insaturados. Percebemos que estes ésteres também poderiam ser substratos apropriados para a reação de contração de anel mediada por TTN, podendo levar a indanos em uma etapa a menos do que na seqüência utilizando o alquenol (Esquema 22).



Esquema 22

Diante do número de trabalhos que tem sido desenvolvidos recentemente com o uso de reagentes de iodo hipervalente em síntese orgânica³⁵⁻³⁷, decidimos estudar os rearranjos oxidativos promovidos por iodo(III), que possui uma reatividade similar á do tálio(III). O objetivo

foi explorar a reação de oxidação de 1,2-di-hidronaftalenos, procurando estabelecer um novo método para efetuar as reações de contração de anel, visando à síntese de indanos, bem como fazer comparações com a correspondente reação mediada por tálio(III)^{31,32,34} (Esquema 23).

**Esquema 23**

3. Resultados e discussão

3.1. Oxidação de ésteres β,γ -insaturados com tálio(III)

3.1.1. Preparação dos ésteres β,γ -insaturados

A escolha do padrão de substituição dos substratos a serem estudados foi feita em decorrência dos resultados obtidos durante o estudo da reação com tálio(III), bem como na disponibilidade dos materiais de partida. Os ésteres β,γ -insaturados **167**, **169-172** foram preparados conforme trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa.²⁷ Havia uma boa quantidade dos ésteres **168** e **173** disponível em nosso laboratório, sendo, portanto, desnecessária a preparação destes (Figura 4).

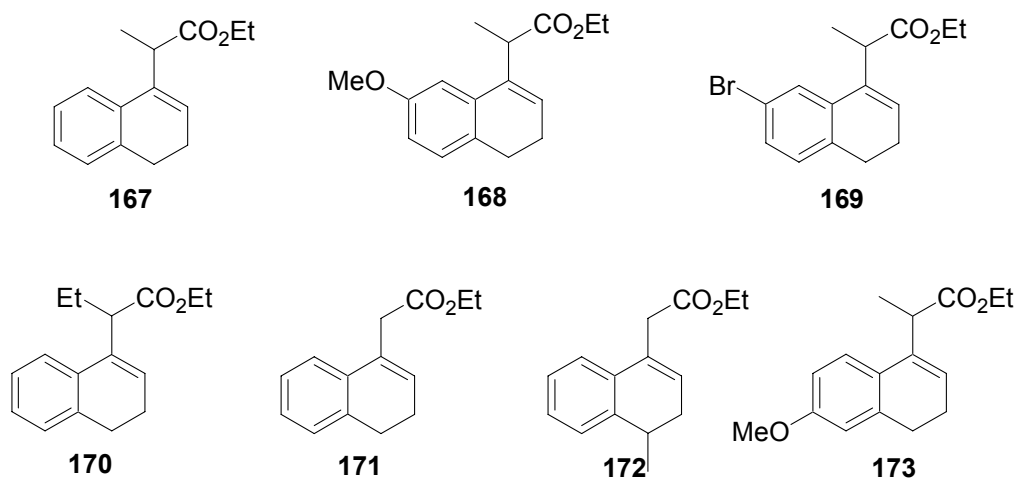
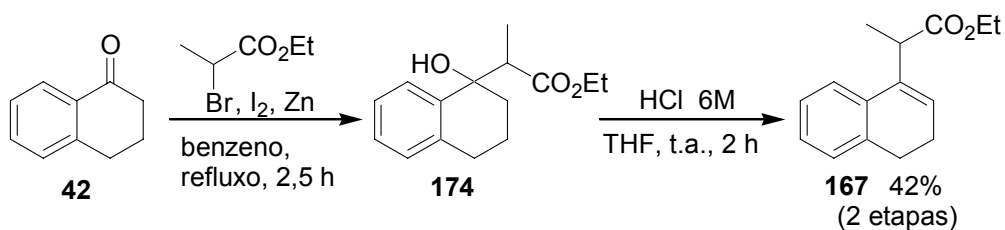


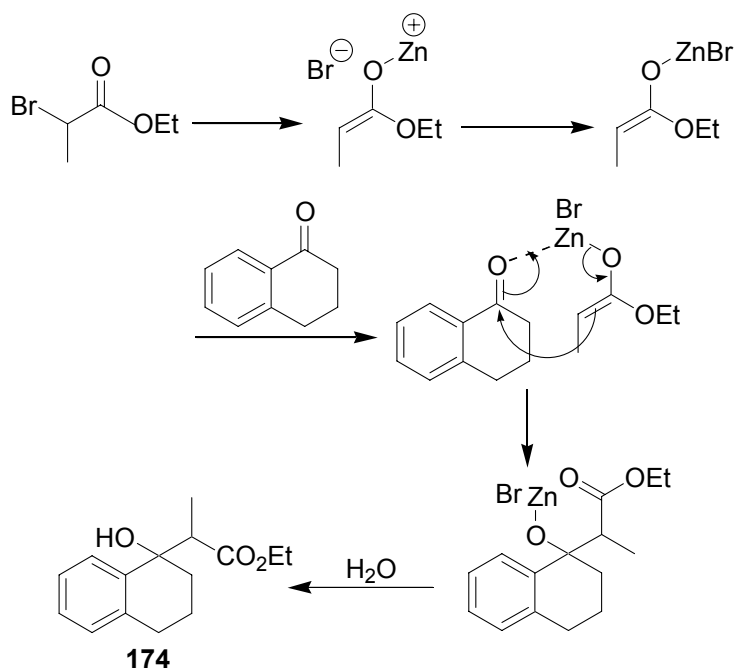
Figura 4. Substratos utilizados para testar a reatividade com tálio(III)

Iniciamos nosso estudo com a preparação do éster **167**, através da reação de Reformatsky entre a 1-tetralona (**42**) e o 2-bromo propionato de etila, seguido de desidratação (Esquema 24). A purificação do éster **167** foi feita por destilação à pressão reduzida.



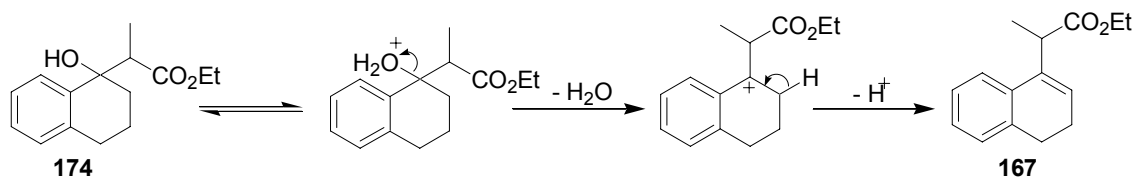
Esquema 24

A reação de Reformatsky consiste no tratamento da tetralona pelo éster α -bromado na presença de zinco metálico. O mecanismo proposto para esta reação envolve a formação de um enolato de zinco (reagente de Reformatsky), o qual ataca o carbono carbonílico da tetralona gerando um alcóxido de zinco que é hidrolisado para dar o éster β -hidroxilado **174** (Esquema 25).³⁹



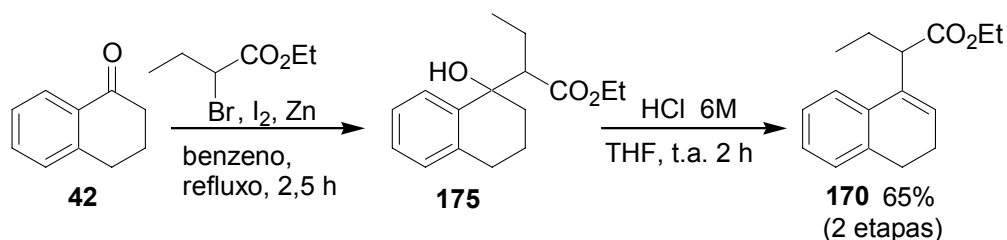
Esquema 25

A perda de uma molécula de água do éster β -hidroxilado **174** leva ao éster β,γ -insaturado **167**. Esta desidratação ocorre por um mecanismo E1, onde o ácido converte o grupo hidroxila em um melhor grupo de partida por protonação, gerando o carbocátion. Remoção de um próton em β fornece o produto **167** (Esquema 26).



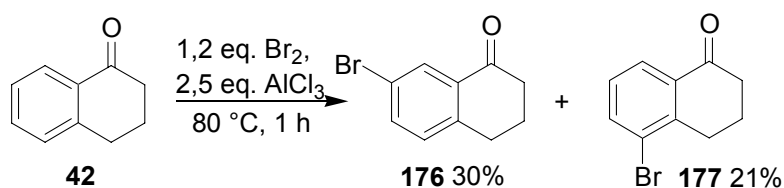
Esquema 26

A preparação do éster **170** foi realizada seguindo o mesmo procedimento que para a formação de **167**, mas utilizando 2-bromo butirato de etila no lugar do 2-bromo propionato de etila (Esquema 27). A purificação do éster **170**, no entanto, foi feita por coluna cromatográfica.



Esquema 27

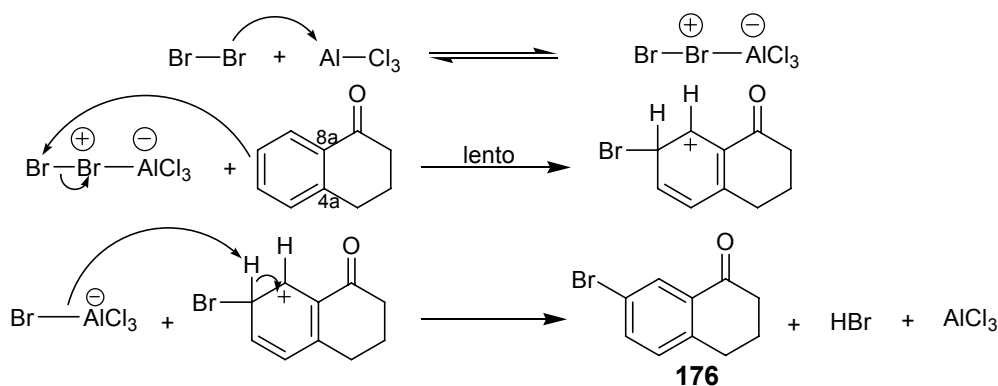
No caso do bromo-éster **169**, foi necessário fazer a bromação da 1-tetralona **42** formando as tetralonas **176** e **177** (Esquema 28).



Esquema 28

Na bromação, que ocorre via substituição eletrofílica aromática, a reação do ácido de Lewis com o bromo gera um complexo que sofre ataque do anel aromático, resultando num íon arênio. Este cátion perde um próton restabelecendo o anel aromático, como ilustrado no Esquema 29. A bromação se deu nos carbonos 5 e 7, devido à presença de um grupo

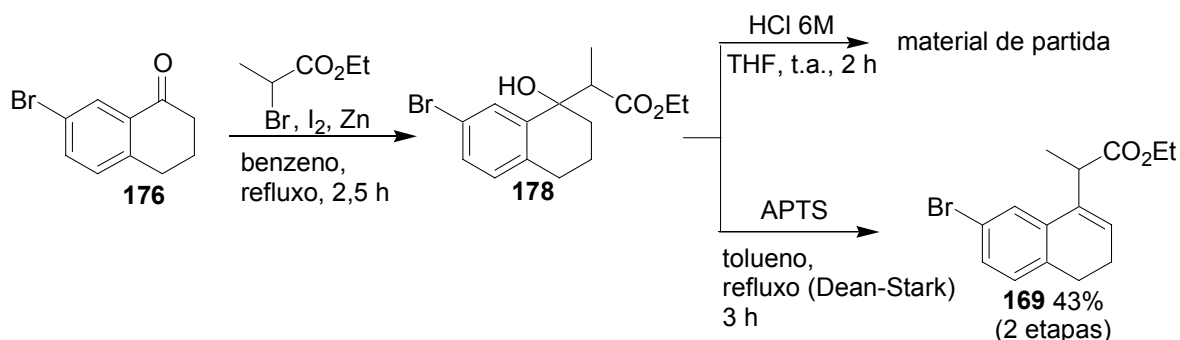
desativante (COR, R=alquila) na posição 8a, que orienta a substituição em *meta*. Além disso, existe um grupo ativante (alquila) na posição 4a, que orienta a substituição em *orto* e *para*.



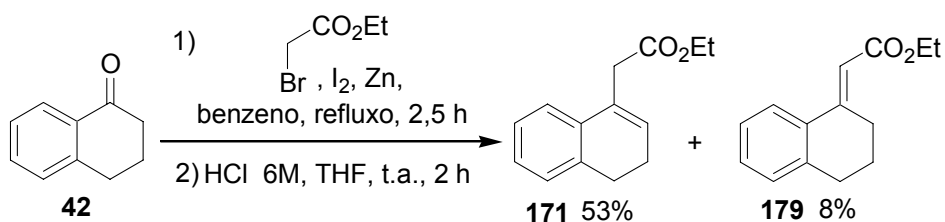
Esquema 29

O produto bruto foi destilado à pressão reduzida, fornecendo uma mistura de **176** e **177**, que foi separada por coluna cromatográfica. Para completar a preparação do éster **169**, fez-se a reação de Reformatsky e a desidratação do éster β-hidroxilado, como discutido a seguir.

A reação de Reformatsky entre a tetralona bromada **176** e o 2-bromo propionato de etila ocorreu como descrito anteriormente para a preparação dos ésteres **167** e **170**. No entanto, na reação utilizando HCl, não se observou a formação do produto desejado, sendo necessário o emprego do ácido *p*-tolueno sulfônico (APTS) em refluxo de tolueno (Esquema 30). A maior dificuldade de desidratação deve ter ocorrido devido à presença do grupo desativante (-Br), que causa um efeito indutivo retirador de elétrons, tornando a formação do carbocátion intermediário mais difícil. Na reação utilizando Dean-Stark ocorre a constante retirada de água, favorecendo a formação de **169**.

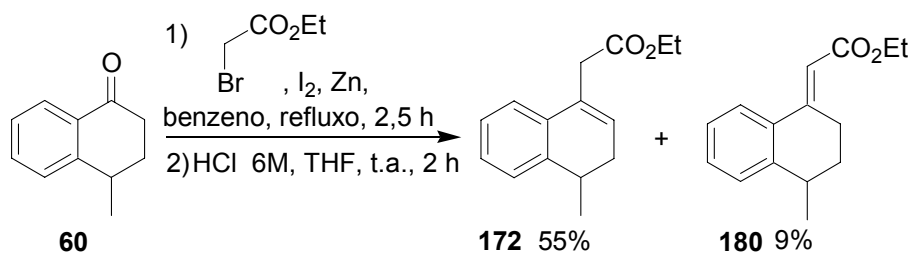


Na preparação do éster **171**, a reação de Reformatsky ocorreu entre a 1-tetralona **42** e o bromo acetato de etila, seguido de desidratação utilizando ácido clorídrico. O produto bruto foi destilado a pressão reduzida e a mistura resultante foi purificada por coluna cromatográfica, fornecendo o éster β,γ -insaturado **171** e o éster α,β -insaturado **179**, em 53 e 8% de rendimento, respectivamente. (Esquema 31).



Acredita-se que a ausência de um grupo substituinte alquila em α -carbonila é responsável pela formação dos dois produtos de eliminação, como já foi observado na preparação de outros ésteres com estrutura semelhante.²⁷

Do mesmo modo se deu a preparação do éster **172**, reagindo a 4-metil tetralona **60** com bromo acetato de etila, seguido de desidratação (Esquema 32). A separação dos ésteres **172** e **180** foi feita em coluna cromatográfica.



Esquema 32

3.1.2. Caracterização dos ésteres β,γ -insaturados

A caracterização das tetralonas bromadas **176** e **177** foi feita por RMN ^1H e por RMN ^{13}C . Pelo espectro de RMN ^1H , a diferenciação das tetralonas bromadas nas posições 5 (**177**) e 7 (**176**) foi feita pela análise das constantes de acoplamento (J) para os hidrogênios do anel aromático. Os valores típicos para as constantes de acoplamento de hidrogênio para benzenos substituídos são de 0-1 Hz para hidrogênios em posição *para*, de 1-3 Hz para hidrogênios em posição *meta* e de 6-10 Hz para hidrogênios em posição *orto*.⁴⁰

Os valores observados para o composto **176** foram: a) de um dubleto com $J = 2,1$ Hz, indicando um acoplamento com um hidrogênio em posição *meta*, b) um duplo dubleto com $J = 8,1$ e $2,4$ Hz, que está relacionado com acoplamentos de hidrogênios em posição *orto* e *meta*, e c) um dubleto com $J = 8,1$ Hz, mostrando um acoplamento com um hidrogênio em posição *orto*. Já para o composto **177**, os valores das constantes de acoplamento observados foram de dois duplos dubletos com $J = 7,8$ e $1,2$ Hz, respectivamente, indicando acoplamentos com hidrogênios em posição *orto* e *meta*. Além disso, nota-se um tripleto aparente com $J = 7,8$ Hz, que pode ser explicado pelo acoplamento com dois hidrogênios em posição *orto*. Desta maneira foi feita a atribuição dos dados de RMN de **176** e **177** (Figura 5).

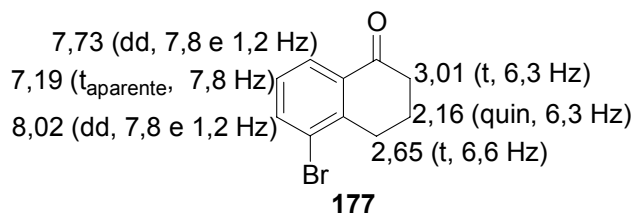
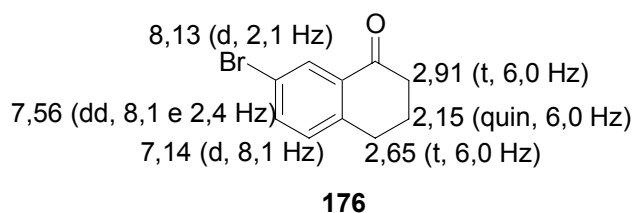


Figura 5. Deslocamentos químicos das tetralonas **176** e **177**

Com exceção do éster bromado **169** todos os demais ésteres já foram devidamente caracterizados pelo grupo,²⁷ fazendo-se necessário apenas à confirmação da estrutura por RMN ¹H e RMN ¹³C.

Para os ésteres **167** e **170**, destaca-se nos espectros de RMN ¹H um tripleto ou duplo tripleto em aproximadamente 6 ppm, que indicam a presença do próton olefínico (confirmando a desidratação). Verifica-se também um tripleto em 1,19 e um quarteto em 4,12 ppm, que mostram a presença do grupo etila do éster. Na Figura 6 estão atribuídos os valores dos deslocamentos químicos dos compostos **167** e **170**, os quais ilustram os sinais típicos dos ésteres β,γ-insaturados em RMN ¹H.

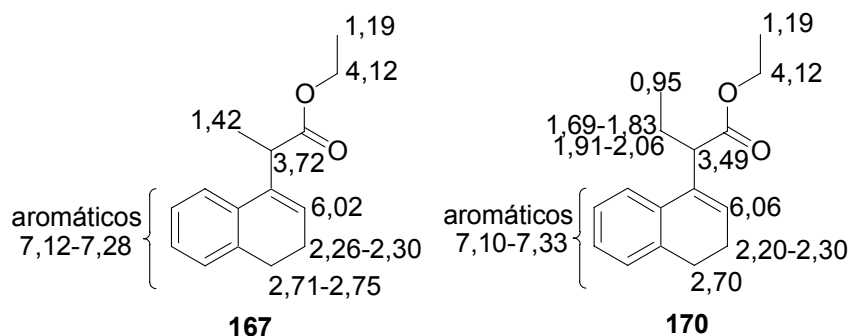


Figura 6. Deslocamentos químicos dos ésteres **167** e **170** (RMN ¹H)

Nos espectros de RMN ¹³C nota-se a presença da carbonila em 175,1 ppm para o éster **167** e em 174,2 ppm para o éster **170**. Além disso, sinais típicos do grupo etila do éster estão

presentes em aproximadamente 14 e 60 ppm. Além dos sinais dos seis carbonos aromáticos, há dois sinais em aproximadamente 122 e 134 ppm característicos dos carbonos olefínicos do éster β,γ -insaturado (Figura 7).

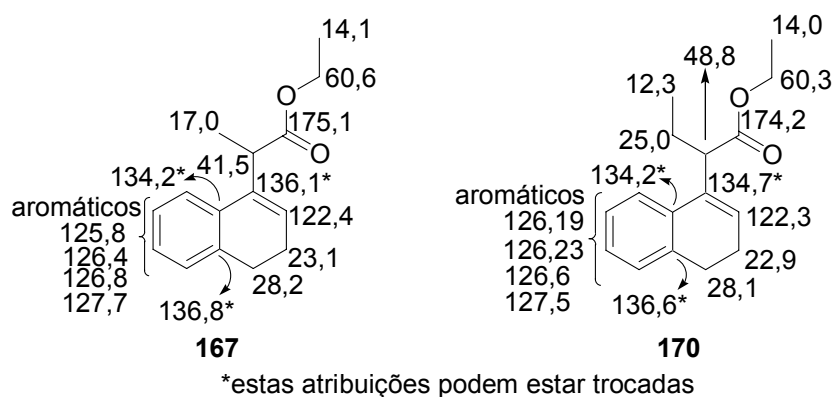


Figura 7. Deslocamentos químicos dos ésteres **167** e **170** (RMN ^{13}C)

Para o bromo-éster **169**, por se tratar de um composto inédito, foram também feitas as análises de IV, espectrometria de massa e análise elementar.

A principal diferença no espectro de RMN ^1H do éster **169** para os ésteres **167** e **170** se encontra na região dos aromáticos, já que a presença do bromo diminui a densidade eletrônica ao redor dos hidrogênios aromáticos, fazendo com que os hidrogênios mais próximos do bromo estejam mais desprotegidos do que em relação aos ésteres **167** e **170**. O que se observa no espectro de RMN ^{13}C é a diminuição do valor do deslocamento químico do sinal do carbono onde o bromo está ligado (120 ppm, Figura 8) em relação ao mesmo carbono nos ésteres **167** e **170** (cerca de 126 ppm, Figura 7).

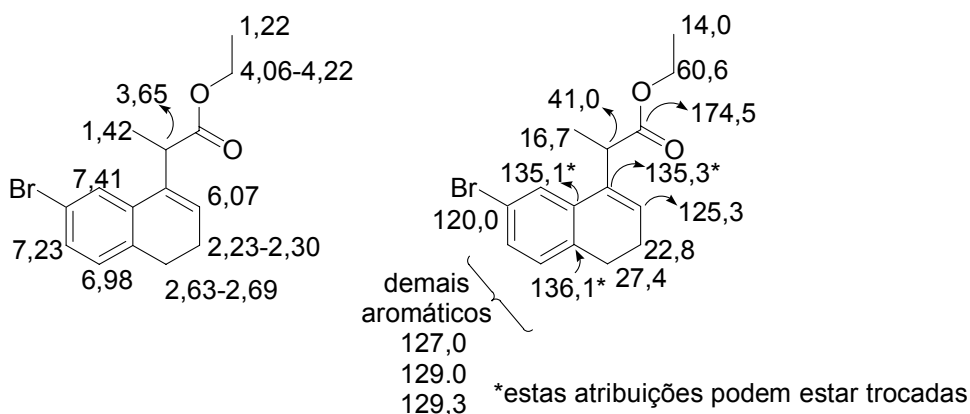


Figura 8. Deslocamentos químicos do éster **169**

Com o espectro de IV confirmou-se a presença da carbonila em 1735 cm^{-1} . Já o espectro de massa nos deu um pico molecular com $m/z = 309,05$ e um pico $M+2$ com $m/z = 311,05$, como esperado para compostos com bromo. Finalmente, a análise elementar apresentou um erro na ordem de 0,3%.

Para os ésteres **171** e **172**, no espectro de RMN ^1H , além dos sinais característicos dos hidrogênios aromáticos, olefínicos e da porção éster já discutidos para os compostos **167** e **170**, observa-se um duplo dubleto em 3,42 ppm (de **171**) e um multipletto entre 3,36-3,67 ppm (de **172**) dos 2 hidrogênios em α -carbonila. No caso do composto **172** observa-se também um dubleto em 1,21 ppm referente aos hidrogênios da metila na posição 4 (Figura 9).

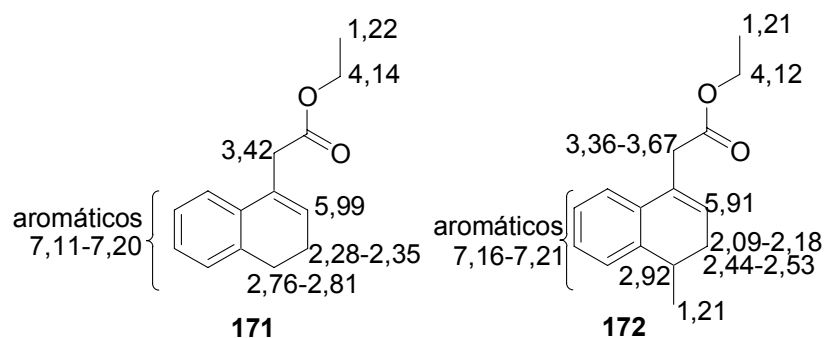


Figura 9. Deslocamentos químicos dos ésteres **171** e **172** (RMN ^1H)

No espectro de RMN ^{13}C do éster **172** observa-se um sinal em 20,1 ppm que foi atribuído a metila ligada ao carbono 4 (Figura 10).

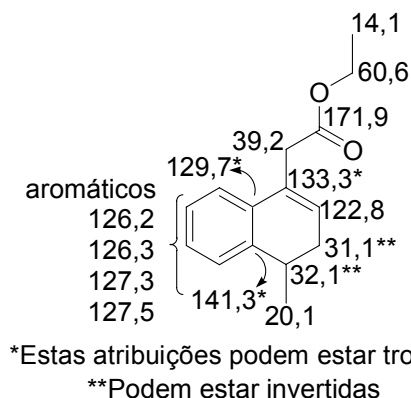


Figura 10. Deslocamentos químicos do éster **172** (RMN ^{13}C)

No espectro de RMN ^1H dos ésteres α,β -insaturados **179** e **180**, o hidrogênio olefínico α -carbonílico encontra-se em 6,33 e 6,30 ppm, respectivamente. Já no espectro de RMN ^{13}C , observa-se sinais em 112,5 e 154,6 ppm para o éster **179** e em 112,6 e 154,9 ppm no caso do éster **180**, referentes aos carbonos olefínicos.

3.1.3. Reações de ésteres β,γ -insaturados com trinitrato de tálio

As condições reacionais para a oxidação dos ésteres β,γ -insaturados promovidas por trinitrato de tálio (TTN) foram primeiro otimizadas para o substrato **167**.

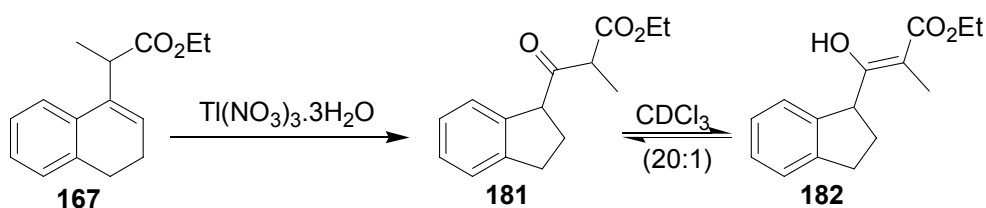
A primeira tentativa para a oxidação foi testar a mesma condição usada para os álcoois homoalílicos **69-72** (Tabela 2).^{26,27} Assim, uma mistura de **167** e TTN em ácido acético e água foi agitada à temperatura ambiente e a reação foi acompanhada por CCD. Após 21 h observou-se que o material de partida era o maior componente da mistura reacional (Tabela 8, entrada 1).

Então, considerando que a mistura reacional não se apresentava homogênea, tentou-se fazer a oxidação de **167** em ácido acético glacial procurando acelerar a reação, já que neste solvente a solubilidade do substrato deveria aumentar. Realmente, a reação com 1,2 equivalentes de TTN forneceu o produto desejado, porém com rendimento de 38% (Entrada 2). Além disso, recuperou-se uma quantidade significativa do material de partida.

Com o intuito de acelerar ainda mais a reação, o próximo passo foi aumentar o excesso de TTN, mantendo o ácido acético glacial como solvente. As primeiras tentativas foram de

aumentar para 1,5 eq. (Entrada 3), 2,0 eq. (Entrada 4) e 2,5 eq. (Entrada 5), conseguindo-se, obter **181** em 61% de rendimento. Para verificar se haveria um aumento do rendimento com o acréscimo de mais TTN, realizou-se a reação com 3,0 e 3,5 equivalentes. No entanto, percebeu-se que o rendimento não apresentou melhoras significativas, mantendo-se em uma média de 60% (Entradas 6 e 7). Por se tratar de um β -ceto-éster, também foi observada a formação da forma enólica **182** nos espectros de RMN.

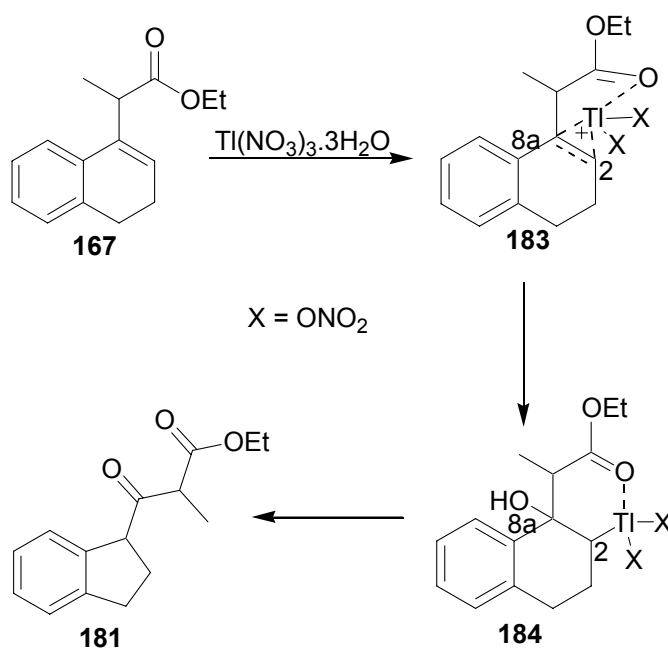
Tabela 8. Reação de **167** com TTN



Entrada	Condições	Resultado
1	1,2 eq $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, AcOH:H ₂ O (2:1), 21 h, t.a.	m.p.
2	1,2 eq. $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, AcOH, 8,5 h, t.a.	38% de 181 29% de m.p.
3	1,5 eq. $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, AcOH, 28 h, t.a.	50% de 181
4	2,0 eq. $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, AcOH, 2 h, t.a.	61% de 181
5	2,5 eq. $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, AcOH, 2 h, t.a.	60% de 181
6	3,0 eq. $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, AcOH, 2 h, t.a.	57 % de 181
7	3,5 eq. $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, AcOH, 1 h, t.a.	63 % de 181

Portanto, conclui-se que para a reação de contração de anel do éster **167**, a quantidade de TTN ideal seria a de 2,0 eq.. A partir dessa condição reacional (2,0 eq. $Ti(NO_3)_3 \cdot 3H_2O$, AcOH, 2 h, t.a.) fez-se a reação de contração de anel dos demais ésteres.

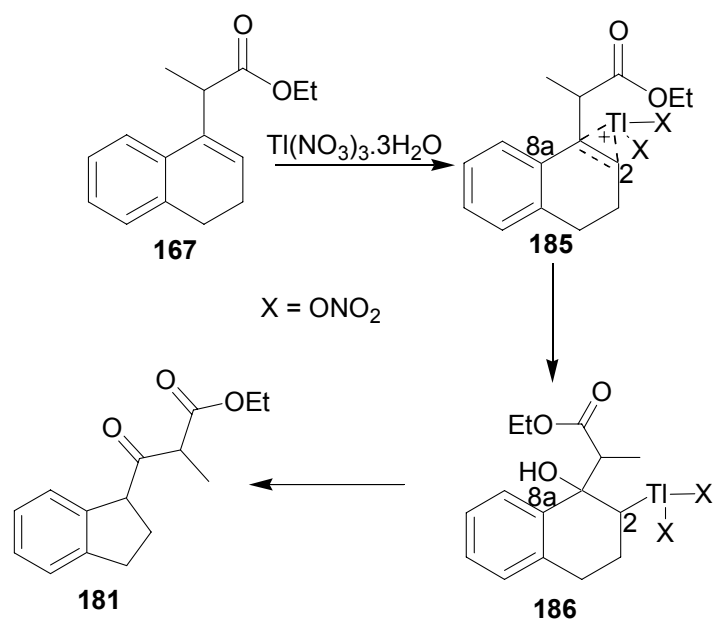
A contração do anel dos ésteres β,γ -insaturados mediados por TTN deve ocorrer por um mecanismo similar ao proposto no rearranjo dos álcoois homoalílicos **69-72** (confira esquema 14).²⁸ Assim, a primeira etapa envolveria a formação do aduto oxitaliado **184** produzido pela adição eletrofílica do tálio(III) na dupla ligação, que deve ocorrer via o intermediário **183**. A adição seria assistida pelo oxigênio carbonílico através da coordenação com o átomo de tálio(III). A migração do grupo fenila no aduto oxitaliado **184** resultaria na formação do produto esperado **181** (Esquema 33).



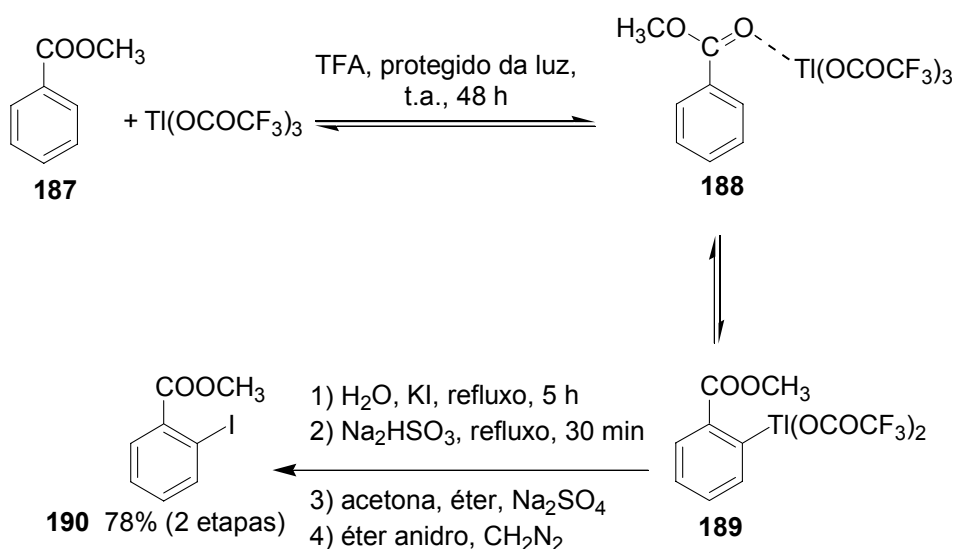
Esquema 33

Considerando o mecanismo proposto, poderia ser esperado que a formação do indano **181** fosse diastereosseletiva, similarmente ao observado na contração dos álcoois **69-72**.²⁷ No entanto, obviamente, os indanos foram isolados como uma mistura 1:1 dos diastereoisômeros, já que o estereocentro entre os dois grupos carbonílicos facilmente epimeriza.

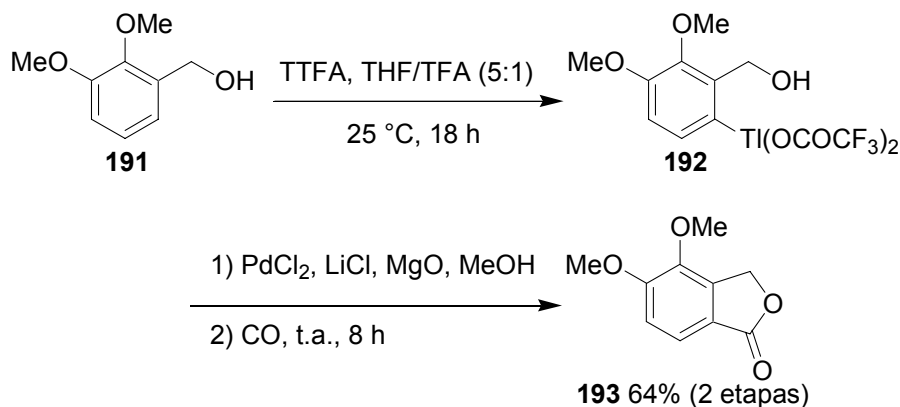
Uma outra proposta para o mecanismo não envolveria a coordenação do oxigênio carbonílico com o átomo de tálio(III) (Esquema 34),^{31,32,34} de maneira análoga ao proposto para os 1,2-di-hidronaftalenos (confira Esquema 18).



McKillop e Taylor⁴¹, com o objetivo de sintetizar compostos iodo aromáticos, utilizaram trifluoroacetato de tálio (TTFA) na reação de substituição eletrofílica aromática. Segundo os autores, o átomo de tálio(III) coordena com a carbonila do éster, orientando a substituição na posição *orto* (Esquema 35). Pelo mesmo princípio, Larock⁴² mostra a inserção de tálio(III) na posição *orto* de uma variedade de benzenos substituídos por grupos contendo oxigênio (ácido carboxílico, álcoois, amidas, cetonas e ésteres), através da coordenação de tálio(III) com o oxigênio (Esquema 36). Considerando os resultados de McKillop e Taylor e de Larock, que apresentam dados que apóiam a existência de uma coordenação do oxigênio de ácidos carboxílicos e seus derivados com o átomo de tálio(III), acreditamos que a proposta de mecanismo do Esquema 33 seja mais provável do que a do Esquema 34.



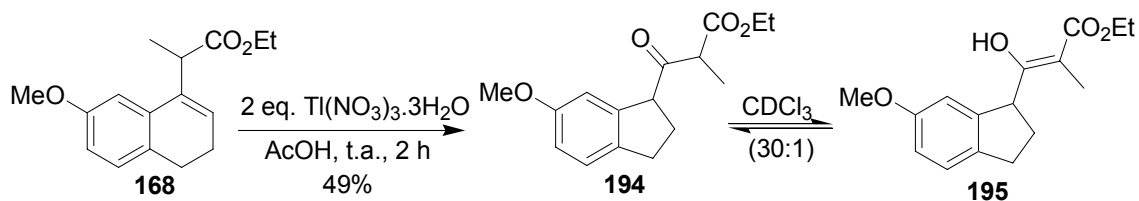
Esquema 35



Esquema 36

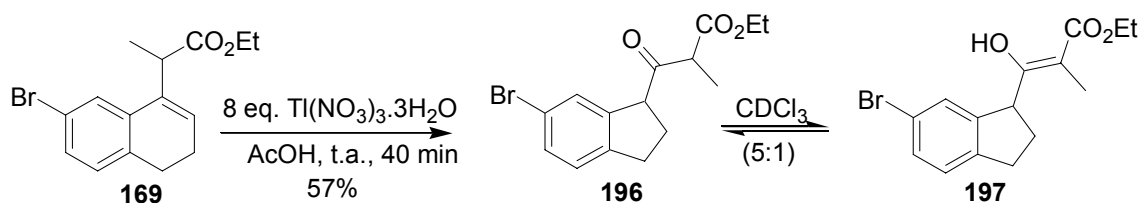
Após a otimização da reação de **167** com TTN, a oxidação dos substratos **168-173** com TTN foi investigada.

Reagindo o substrato **168** com 2 equivalentes de TTN, em ácido acético glacial por 2 h, obteve-se o produto de contração **194** com 49% de rendimento (Esquema 37). Observamos que o substrato **168** que possui um grupo metoxila em *meta* ao carbono que vai fazer a migração, apresentou um rendimento um pouco menor do que o substrato **167**, que não possui este grupo. Isto pode ser explicado considerando que no rearranjo de **168**, o efeito indutivo retirador de elétrons do grupo metoxila foi predominante, desfavorecendo a migração do carbono 8a (confira Esquema 33).



Esquema 37

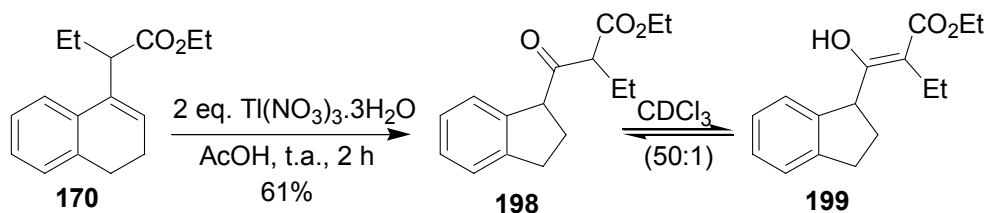
Já para o éster bromado **169**, a oxidação nas mesmas condições que para **167** e **168** não forneceu o produto desejado, sendo observado apenas o material de partida por CCD. Além disso, observou-se que mesmo deixando a reação por um período maior (12 h) não houve formação do produto de contração, sendo que o material de partida ainda era o maior componente da mistura. Assim, a opção foi de variar novamente a quantidade de TTN de 2,5 até 8 equivalentes, com a intenção de verificar se com esse substrato haveria a formação do produto de contração ou não. Como mostrado no Esquema 38, o indano foi formado em bom rendimento apenas quando um grande excesso de TTN foi utilizado. Neste caso, o efeito indutivo negativo do bromo, faz deste um grupo retirador de elétrons mais eficiente que o grupo metoxila, diminuindo ainda mais a densidade eletrônica do carbono 8a, e, como consequência, diminuindo a sua aptidão migratória (confira Esquema 33).



Esquema 38

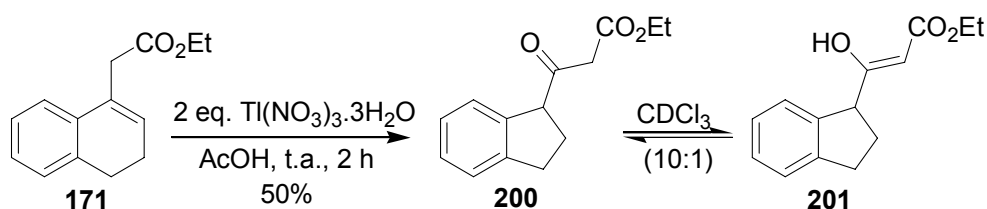
A oxidação de di-hidronaftalenos com TTN possuindo bromo foi estudada pelo nosso grupo,³⁴ tendo sido constatada a diminuição da formação do produto de contração, quando comparado ao substrato sem bromo (confira Tabela 7 e Esquema 19 da introdução).³¹

No caso do éster **170**, o objetivo era observar se o aumento da cadeia alquílica em α -carbonila, causaria dificuldades para a contração do anel. Felizmente, o aumento da cadeia não fez com que o rendimento fosse prejudicado em relação ao éster **167**, fornecendo o produto **198** em bom rendimento (Esquema 39).



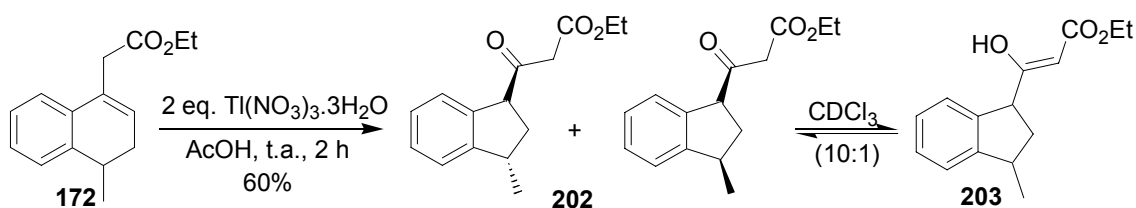
Esquema 39

A reação de **171** foi realizada utilizando 2,0 equivalentes de TTN, em ácido acético glacial, por um período de 2 h, fornecendo **200** em bom rendimento. No entanto, para o éster **171**, onde não há substituintes em α -carbonila, houve um pequeno decréscimo de 10% no rendimento quando comparado com **167**, que deve ter sido ocasionado pela formação de subprodutos em pequenas quantidades (observado por CCD) (Esquema 40).



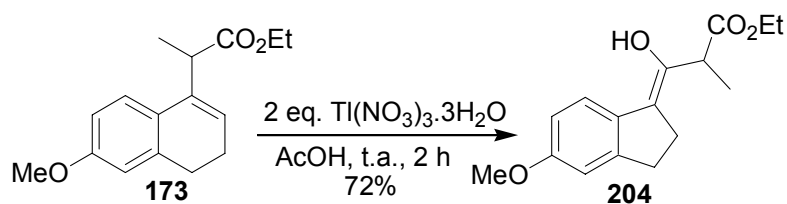
Esquema 40

O rearranjo oxidativo do éster β,γ -insaturado que possui um grupo metila no anel ciclohexênico (**172**), resultou no indano 1,3-dissubstituído **202** como uma mistura *cis/trans*, onde há a predominância do diastereoisômero *trans* (Esquema 41).



Esquema 41

Já o tratamento do éster **173** com TTN dá o produto de contração com o maior rendimento dos ésteres estudados (Esquema 42). A doação de elétrons pela metoxila ao anel aromático aumenta a densidade eletrônica no carbono 8a, tornando-o mais apto a fazer a migração (confira Esquema 33).



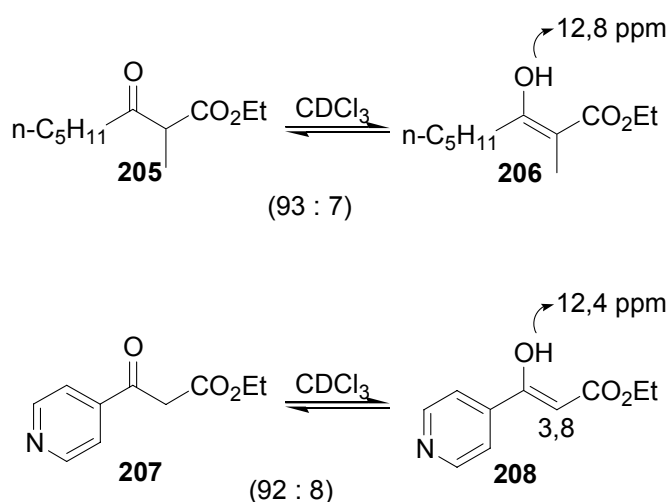
Esquema 42

Pela análise dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C , o produto de contração de anel **204** apresenta-se exclusivamente na forma enólica em uma solução de CDCl_3 . Esse dado será discutido no próximo item.

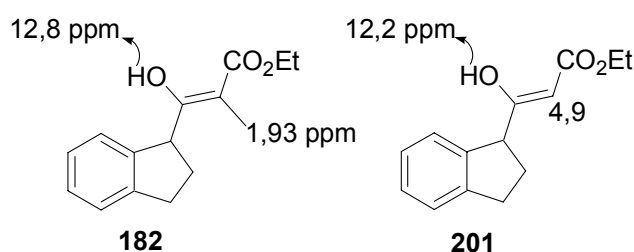
3.1.4. Caracterização dos indanos formados nas reações com tálio(III)

Para todos os indanos obtidos, por se tratarem de compostos inéditos, foi necessário realizar as análises de RMN ^1H , de RMN ^{13}C , de IV, de espectrometria de massa e de análise elementar (ou massa de alta resolução) para a completa caracterização.

Notou-se que além dos produtos de contração são observados nos espectros de RMN a presença das correspondentes formas enólicas. A porcentagem da forma enólica varia em solução de CDCl_3 , de acordo com a estrutura do β -ceto éster. As formas enólicas **182**, **195**, **197** e **199** apresentam um sinal em 12,8 ppm, correspondente ao hidrogênio do grupo $-\text{OH}$, o que está de acordo com os dados recentemente publicados por Katritzky e colaboradores para formas enólicas análogas (Esquema 43).⁴³ O grupo metila das formas enólicas **182**, **195** e **197** absorve como um singlete em 1,9 ppm. O hidrogênio do grupo $-\text{OH}$ das formas enólicas **201** e **203** absorve em cerca de 12,2 ppm e o hidrogênio vinílico em aproximadamente 4,9 ppm (Figura 11).



Esquema 43

Figura 11. Deslocamentos químicos dos indanos **182** e **201**

Para exemplificar a atribuição dos dados espectroscópicos dos indanos e de suas respectivas formas enólicas (**181-182**, **194-203**) serão discutidos os dados do indano **181** e da sua forma enólica **182**.

No espectro de RMN ^1H de **181**, observamos um multipletto entre 1,22-1,29 ppm dos 3 hidrogênios metílicos do éster, seguido por um outro multipletto entre 1,32-1,36 ppm correspondentes aos 3 hidrogênios do grupo 2-metil. Nas regiões entre 2,22-2,34 e entre 3,03-3,16 ppm existem quatro multiplétos referentes aos 4 hidrogênios do anel indânico, sendo que os 2 hidrogênios benzílicos estão mais desprotegidos do que os outros dois hidrogênios. Os quartetos em 3,73 e em 3,85 ppm são atribuídos ao hidrogênio do carbono entre as 2 carbonilas, confirma a formação de uma mistura 1:1 dos diastereoisômeros. Observa-se um multipletto entre 4,12-4,23 ppm dos dois hidrogênios do grupo CH_2 do éster, enquanto que em 4,28-4,34 ppm nota-se o hidrogênio α -carbonílico do anel indânico. Ainda no espectro de RMN ^1H do indano **181**, observa-se um multipletto em 7,12-7,31 ppm característico dos hidrogênios anel aromático. Há um singletto em 1,93 ppm do mesmo grupo 2-metil da forma enólica **182** e de um dubletto em 12,82 ppm do hidrogênio da hidroxila da forma enólica (Figura 12).

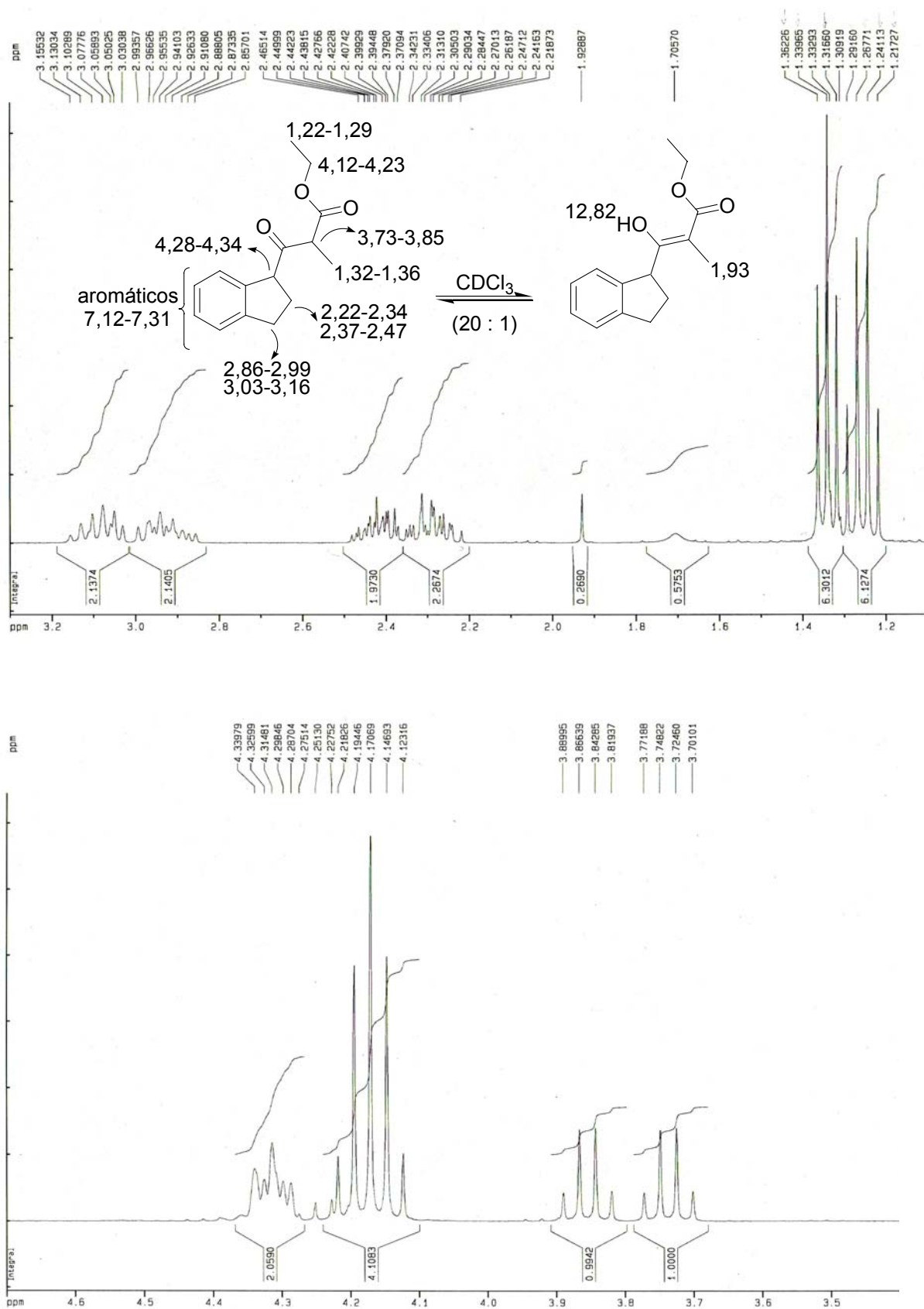


Figura 12. Deslocamentos químicos selecionados do indano 181 e 182

No espectro de RMN ^{13}C do indano **181** é característico a presença de dois sinais carbonílicos em 205,7 e 206,5 ppm referentes aos carbonos carbonílicos de cada diastereoisômero. Além disso, todos os demais sinais aparecem duplicados, caracterizando a formação da mistura diastereoisomérica. Uma atribuição completa dos dados de **181** está mostrada na Figuras 13. No primeiro conjunto de sinais, na faixa entre 13-32 ppm vemos o sinal, em 13,0 ppm, correspondente ao carbono do grupo 2-metil. Em seguida, nota-se o carbono metílico do éster, em 14,0 ppm. A proximidade deste carbono metílico em relação ao oxigênio do éster, faz com que o seu deslocamento químico seja um pouco desprotegido com relação à outra metila. Os próximos sinais em 29,0 e 32,0 ppm atribuem-se aos carbonos do tipo R-CH₂-R do anel indânico. Acreditamos que o sinal mais desprotegido esteja relacionado ao carbono benzílico. O segundo conjunto de sinais, na faixa entre 51-61 ppm, refere-se aos carbonos do tipo R-CH₂-C(O)-R, R-CH₂-C(O)-OR ou R-C(O)-O-CH₂-R. O sinal em 51 ppm corresponde ao carbono que se encontra entre as duas carbonilas. Já o sinal que aparece em 57,0 ppm é atribuído ao carbono do anel indânico ligado a carbonila, que além de ser carbonílico é também benzílico. O terceiro sinal desta faixa aparece em 61,0 ppm, relacionado ao carbono ligado diretamente ao oxigênio. O terceiro conjunto de sinais, na faixa entre 125,0-145 ppm, refere-se aos carbonos do anel benzênico. Considerando a intensidade relativa, os sinais em 140,5 e 144,7 ppm devem corresponder aos carbonos quaternários. Além disso, o sinal em 144,7 ppm deve ser do carbono mais próximo da carbonila. Finalmente, aparecem apenas os sinais da carbonila do grupo éster em 170,4 ppm e da carbonila da cetona em 206,0 ppm (Figura 13).

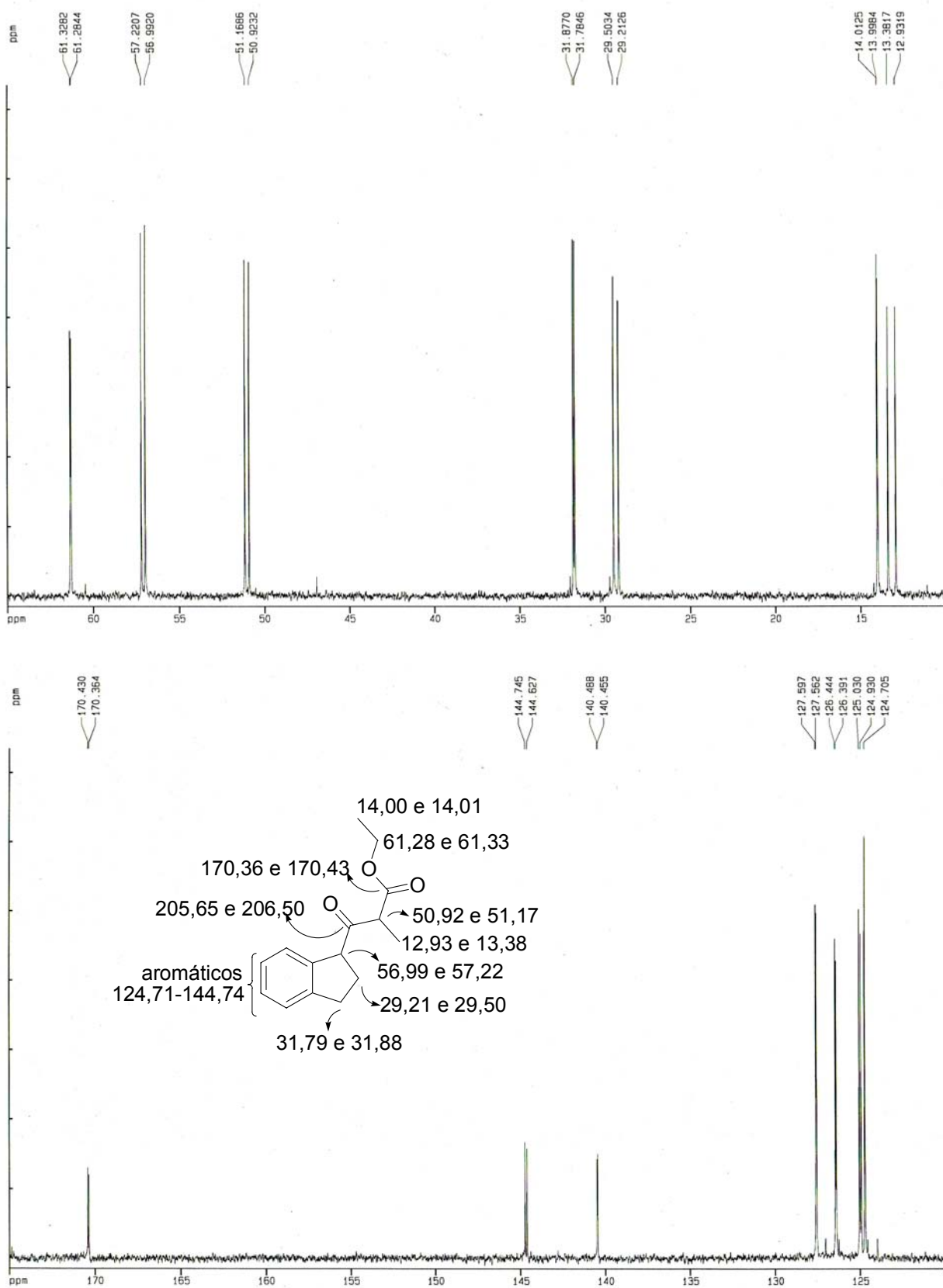


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C do indano 181

No espectro de massa de baixa resolução (EM-BR) do indano **181**, os fragmentos mais significativos encontram-se na razão m/z no valor de 246 para o íon molecular, e com valor de 117 para o pico base (Figura 14).

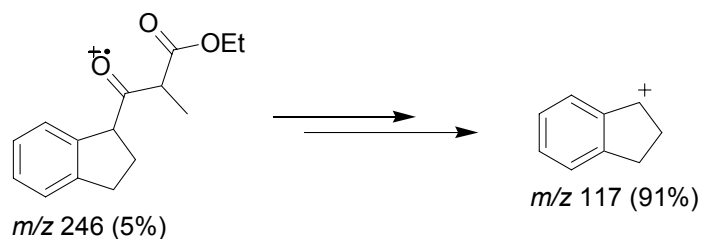


Figura 14. Fragmentação no EM-BR do indano **181**

Para o indano **181**, o espectro de IV indica principalmente a presença das carbonilas do grupo éster e do grupo cetona em 1744 e 1713 cm^{-1} , respectivamente.

O indano **202** apresenta dados espectroscópicos que o diferenciam dos demais indanos. Foi observada no espectro de RMN ^1H a presença das formas *cis/trans*, sendo o diastereoisômero *trans* o predominante. Esta conclusão se deu depois de analisar dados de RMN de indanos *cis* ou *trans*-3-metil-1-substituídos da literatura (Figura 15).^{44,45} Para os isômeros *cis*, os hidrogênios do grupo metila estão mais desprotegidos do que para o isômero *trans*.

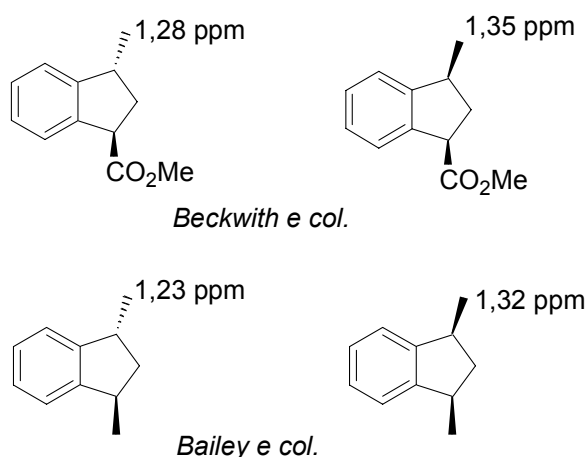


Figura 15. Relação entre sistemas *cis/trans* e deslocamento químico

Sendo assim, para o isômero *cis* do indano **202**, pode-se constatar no espectro de RMN ^1H que os hidrogênios do grupo metila estão mais desprotegidos do que para o isômero

trans (Figura 16). Como também é nítido que o isômero *cis* foi formado numa proporção bem menor que o isômero *trans*.

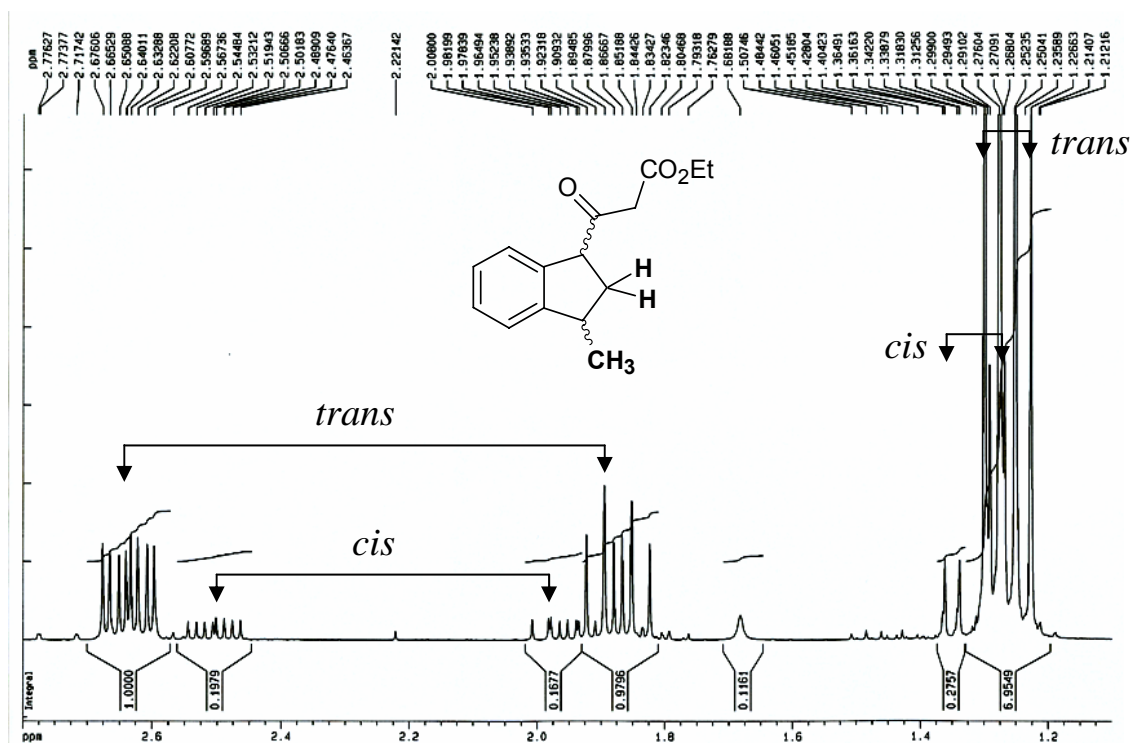


Figura 16. Ampliação do espectro de RMN ^1H do indano **202**

O indano **204** também apresenta dados espectroscópicos que o diferencia dos demais indanos. O RMN ^{13}C mostra 8 sinais entre 110 e 161 correspondentes a carbonos sp^2 e um sinal para o grupo carbonílico, em 172 ppm. Além disso, no espectro de RMN ^1H observa-se um dubleto em 1,6 ppm e um quarteto em 4,4 ppm, ambos possuindo uma constante de acoplamento de 7,2 Hz, indicando a presença de uma unidade $\text{CH}_3\text{-CH}$. Além disso, no espectro de IV, há o sinal de uma única carbonila, pertencente a um éster em 1735 cm^{-1} . Assim, a forma enólica $\Delta^{2,3}$ esperada, semelhantes às formas **182**, **195**, **197**, **199**, **201** e **203**, não encaixa com estes dados. Contudo, observa-se uma boa concordância entre os dados de RMN e a estrutura **204** (Figura 17).

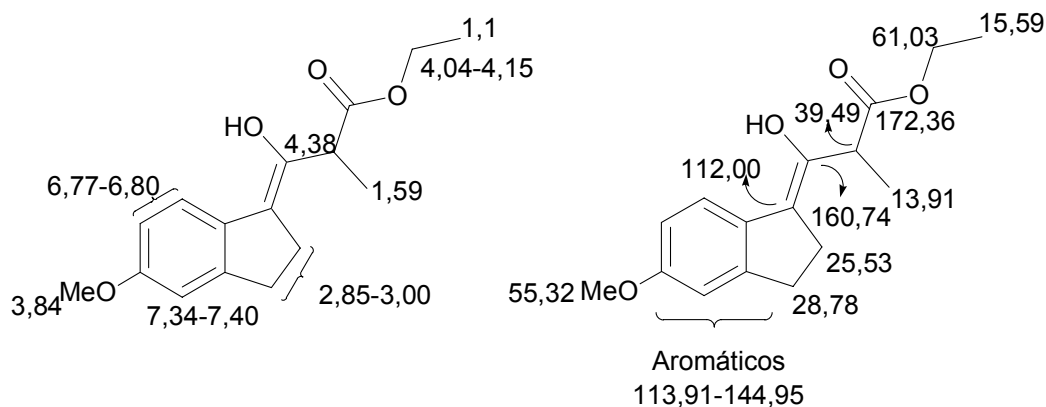


Figura 17. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C do indano **204**

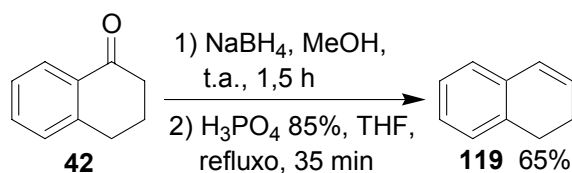
Acredita-se que a forma enólica **204**, a qual possui uma dupla ligação conjugada com o anel aromático, é mais estável devido à presença do grupo metoxila na posição *para*. Contudo, não temos uma explicação para esta maior estabilidade.

3.2. Oxidação de 1,2-dihidronaftalenos com iodo(III)

3.2.1. Preparação dos 1,2-dihidronaftalenos

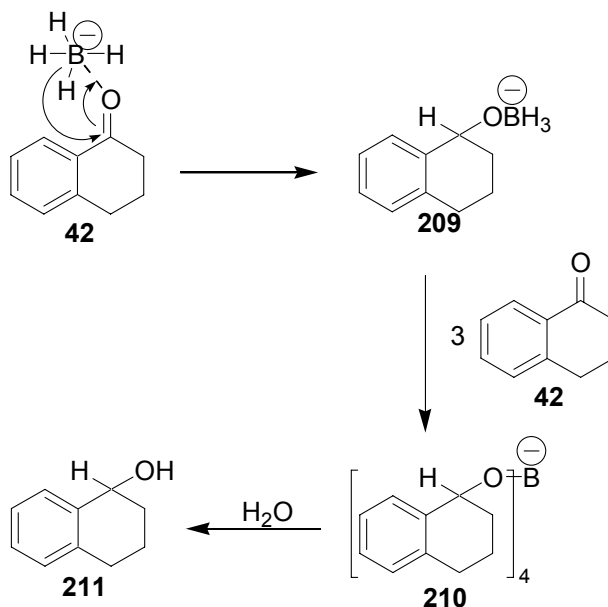
A escolha do padrão de substituição dos substratos a serem estudados foi feita em decorrência dos resultados obtidos durante o estudo da reação com iodo(III), bem como daqueles obtidos anteriormente com tálio(III).^{31,32,34}

Iniciamos pela preparação do substrato mais simples, o 1,2-dihidronaftaleno (**119**), que se deu pela redução da tetralona **42** com borohidreto de sódio para o correspondente tetralol, seguido de desidratação com ácido fosfórico. A purificação do 1,2-dihidronaftaleno **119** foi feita por coluna cromatográfica (Esquema 44).



Esquema 44

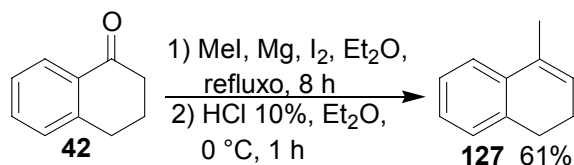
A etapa de redução com borohidreto de sódio ocorre pela transferência de um íon hidreto para o carbono carbonílico, onde todos os quatros átomos de hidrogênio presentes no borohidreto de sódio podem ser utilizados na redução. A reação é essencialmente irreversível e normalmente não há a ocorrência de reações laterais (Esquema 45).



Esquema 45

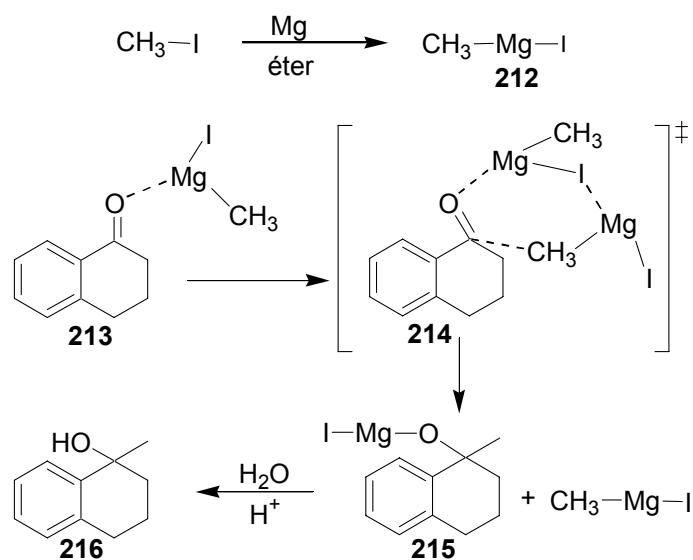
A eliminação do álcool **211** leva a formação do di-hidronaftaleno **119**, por um mecanismo E1, de maneira análoga ao discutido para o hidroxi-éster **174** (Esquema 26).

O segundo substrato preparado foi o 1,2-dihidronaftaleno substituído na posição 4 (**127**). Essa escolha foi feita considerando que na reação de contração de anel promovida por tálio(III) desse substrato não ocorreu a formação do produto de contração (Esquema 15).³¹ Quando a reação foi feita com substratos possuindo um padrão de substituição semelhante, o produto de contração formado apresentou um baixo rendimento (Esquema 19).³⁴ O 1,2-dihidronaftaleno **127** foi formado pela reação de Grignard entre a tetralona **42** e iodeto de metil magnésio, seguida de desidratação *in situ* com ácido clorídrico. A purificação do 1,2-dihidronaftaleno **127** foi realizada por coluna cromatográfica (Esquema 46).



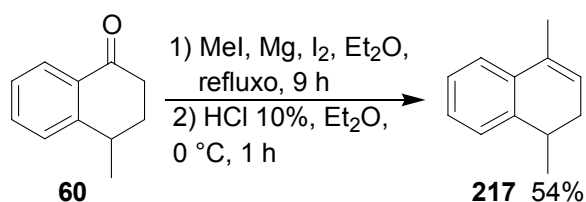
Esquema 46

A reação de Grignard inicia-se pela formação do organomagnésio **212**, que ocorre pela reação de um haleto de alquila com magnésio metálico. Em seguida, o oxigênio carbonílico coordena com o magnésio do reagente de Grignard, como representado pela estrutura **213**, que facilita o ataque do grupo alquila ao carbono carbonílico, formando o composto intermediário **214**. Esse estado de transição do reagente de Grignard é freqüentemente representado como uma estrutura cíclica contendo o grupo carbonila e duas moléculas do reagente de Grignard. Com a ligação do grupo alquila e a saída de uma molécula do reagente de Grignard ocorre a formação do alcóxido **215** que, finalmente, sofre hidrólise levando ao álcool **216** (Esquema 47). O mecanismo para a desidratação do álcool é semelhante ao mostrado no Esquema 26.



Esquema 47

Outra variável estudada foi a substituição no anel ciclo-hexênico, que permitirá analisar a diastereosseletividade do rearranjo oxidativo promovido por iodo(III). Assim, preparou-se o 1,2-di-hidronaftaleno **217**, de maneira análoga ao realizado para **127**. A purificação do 1,2-di-hidronaftaleno **217** se deu por coluna cromatográfica (Esquema 48).



Esquema 48

3.2.2. Caracterização dos 1,2-di-hidronaftalenos

A caracterização dos 1,2-di-hidronaftalenos **119**, **127** e **217** foi feita por RMN ^1H e RMN ^{13}C , já que todos os compostos são conhecidos.

Para o 1,2-di-hidronaftaleno **119**, o espectro de RMN ^1H mostra um multipletto entre 2,17-2,24 ppm e um tripletto em 2,70 ppm dos hidrogênios ligados a carbonos alifáticos. O multipletto entre 5,89-5,94 ppm e o duplo tripletto em 6,39 ppm, foram atribuídos aos hidrogênios ligados aos carbonos olefínicos. O multipletto entre 6,92-7,01 ppm está relacionado com os quatro hidrogênios aromáticos. No espectro de RMN ^{13}C , nota-se dois sinais em 23,1 e 27,4 ppm dos carbonos alifáticos, além de oito sinais entre 125,8 e 134,0 ppm que correspondem aos carbonos sp^2 (Figura 18).

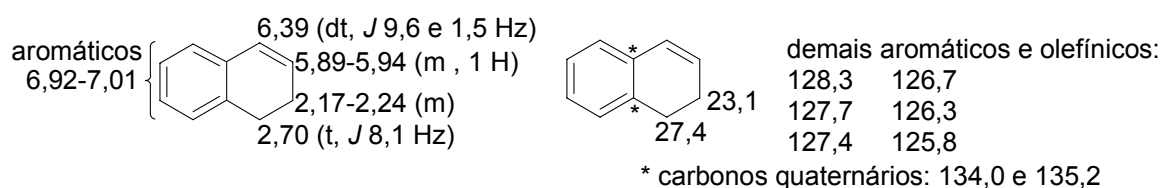


Figura 18. Deslocamentos químicos do 1,2-di-hidronaftaleno **119**

Para o 1,2-di-hidronaftaleno **127**, o espectro de RMN ^1H mostra um multipletto dos hidrogênios da metila em 2,00 ppm. O multipletto entre 2,14-2,22 ppm e o tripletto em 2,70 ppm foram atribuídos aos hidrogênios ligados a carbonos alifáticos. O hidrogênio ligado ao carbono olefínico aparece como um multipletto entre 5,76-5,80 ppm. Finalmente, o multipletto dos quatro hidrogênios aromáticos está entre 7,04-7,19 ppm. No espectro de RMN ^{13}C aparecem três sinais em 19,2, 23,1 e 28,3 ppm dos carbonos alifáticos, além dos sinais relacionados aos carbonos sp^2 (Figura 19).

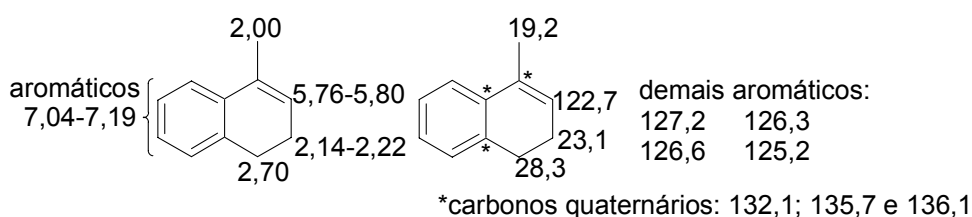


Figura 19. Deslocamentos químicos do 1,2-dihidronaftaleno **127**

O espectro de RMN de **217** é semelhante ao de **127**. A principal diferença é que o espectro de RMN ^1H mostra um dubleto em 1,21 ppm relacionado aos hidrogênios da metila. Além disso, nota-se um sexteto em 2,86 ppm do hidrogênio do carbono 1. No espectro de RMN ^{13}C , a principal diferença se deve ao sinal em 19,2 ppm da metila de C1. Verifica-se também o efeito de desproteção α e β da metila. Assim, os carbonos 1, 2 e 8a de **217**, possuem um deslocamento químico maior (32,2; 31,2 e 141,1 ppm, respectivamente, Figura 20) quando comparado aos carbonos na mesma posição em **127** (28,3; 23,1 e 136,1 ppm, respectivamente, Figura 19).

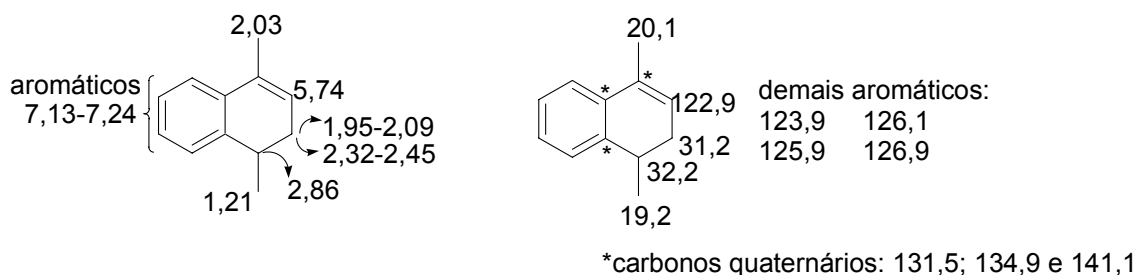


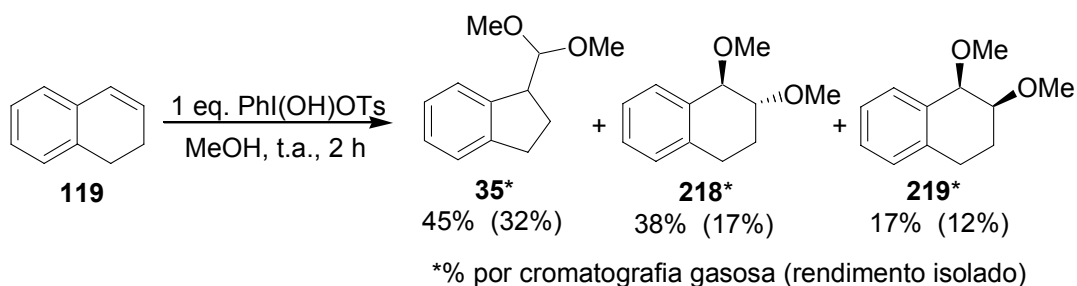
Figura 20. Deslocamentos químicos do 1,2-dihidronaftaleno **217**

3.2.3. Reações de 1,2-dihidronaftalenos com reagentes de iodo(III)

Os estudos para desenvolver uma metodologia para a contração de anel de olefinas cíclicas com reagentes de iodo hipervalente iniciou-se com a reação do 1,2-dihidronaftaleno **119** e o hidróxi(tosiloxi)iodobenzeno (ou reagente de Koser).⁴⁶ As reações foram acompanhadas por cromatografia gasosa, e as proporções dos produtos formados são dadas nas tabelas ou esquemas a seguir. Devido ao número de testes realizados, em algumas das

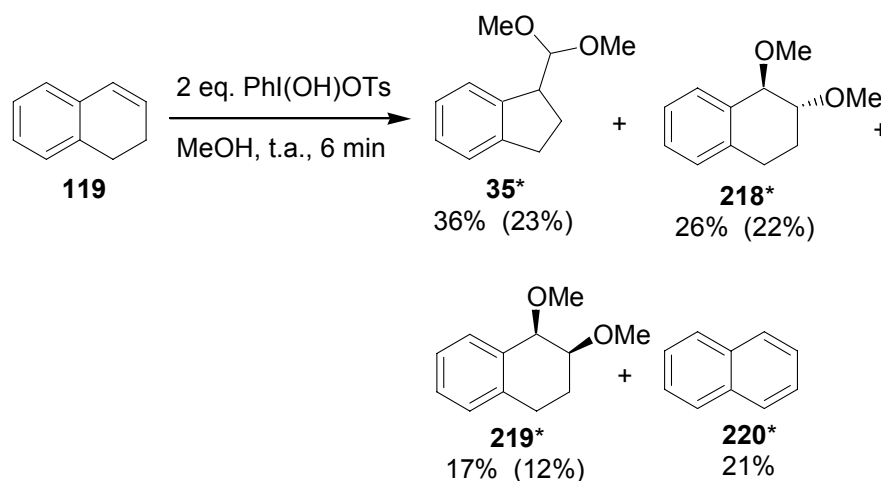
reações os produtos não foram isolados por purificação por coluna cromatográfica. Nos casos onde ocorreu a purificação, os rendimentos isolados estão mostrados entre parênteses.

Reagindo o 1,2-di-hidronaftaleno **119** com 1 equivalente de PhI(OTs)OH, em metanol à temperatura ambiente, foram isolados os produtos de contração **35** e os de adição **218** e **219** (Esquema 49). De maneira análoga ao observado nas reações com tálio(III) (Esquema 15), o produto de adição *trans* (**218**) foi formado em maior quantidade do que o *cis* (**219**).



Esquema 49

Procurando verificar se haveria um aumento do produto de contração, com um incremento da quantidade de reagente de iodo(III), fez-se a reação com excesso de PhI(OTs)OH. Observou-se que o material de partida foi consumido num tempo reacional bem menor, no entanto, houve uma pequena diminuição da formação do produto de contração **35**, provavelmente devido ao isolamento, que antes era desprezível, do produto de aromatização **220**. Não foi possível a separação do produto de aromatização do iodobenzeno, por isso não foi calculado o seu rendimento isolado (Esquema 50).



*% por cromatografia gasosa (rendimento isolado)

Esquema 50

Com o intuito de diminuir, ou até mesmo impedir, a formação do produto de aromatização usando excesso de reagente de iodo(III), fez-se a reação adicionando uma solução de iodo(III) gota a gota sob o material de partida, nas mesmas condições anteriores (metanol à temperatura ambiente), e com metanol absoluto sob nitrogênio. Contudo, nos dois casos não houve uma mudança significativa no rendimento do produto de contração **35**, com os produtos de aromatização (**220**) e de adição (**218**, **219**) sendo formados em uma proporção significativa (Tabela 9).

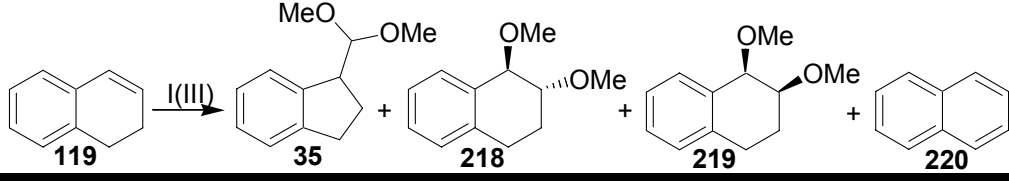
Tabela 9. Oxidação de **119** com PhI(OH)OTs em MeOH a t.a.

Entrada	Condições	Produto	Produto	Produto	Produto
		35*	218*	219*	220*
1	1,5 eq. PhI(OH)OTs, MeOH, t.a., adição gota a gota, 30 min	37%	30%	14%	19%
2	1,5 eq. PhI(OH)OTs, MeOH abs, N ₂ , t.a., adição gota a gota, 30 min	41%	29%	8%	21%

* % por cromatografia gasosa

Uma outra variável testada foi a diminuição da temperatura, tanto para o uso de 1 equivalente de reagente de iodo(III) quanto para o uso de um excesso desse reagente. Assim, fez-se a reação a 0 °C (Tabela 10, Entrada 1) e a -7 °C (Entrada 2), observando-se um pequeno decréscimo da formação do produto de contração a medida que a temperatura diminuía. Também ficou evidente que a formação do produto de aromatização ocorre em uma maior proporção quando a reação foi realizada com excesso de iodo(III), independente da temperatura (Entrada 3). O efeito da temperatura na proporção do produto de contração observado na reação de **119** com iodo(III) é oposto ao verificado na reação com tálio(III).³¹

Tabela 10. Oxidação de **119** com PhI(OH)OTs em MeOH a -7 e a 0 °C

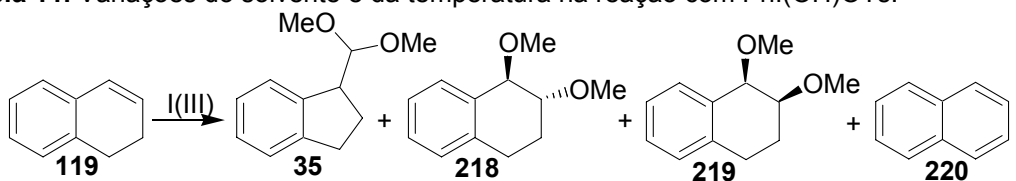


Entrada	Condições	Produto 35*	Produto 218*	Produto 219*	Produto 220*
1	1 eq. PhI(OH)OTs, MeOH, 0 °C, 1 h	(28%)	(24%)	(14%)	—
2	1 eq. PhI(OH)OTs, MeOH, -7 °C, 1,5 h	36% (24%)	41% (20%)	22% (15%)	—
3	2 eq. PhI(OH)OTs, MeOH, 0 °C, adição lenta, 40 min	31%	24%	14%	31%

* % por cromatografia gasosa
(rendimento isolado)

A influência do solvente na reação de contração de anel com iodo(III) também foi analisada. Inicialmente, fez-se a mudança de metanol para diclorometano, reagindo à temperatura ambiente por 2 horas (Tabela 11, Entrada 1). Nesta condição, ocorreu apenas a formação do produto de aromatização **220**. Utilizando acetonitrila como solvente em condições anidras, à baixa temperatura, também foi observado por cromatografia gasosa o produto de aromatização **220**, como principal produto (Entrada 2).⁴⁷ No entanto, quando a reação foi realizada em TMOF a 0 °C, levou aos produtos de contração **35** e de adição **218** e **219** (Entrada 3), de forma análoga ao observado com metanol. No entanto, os rendimentos dos produtos isolados estão inferiores à proporção indicada nos cromatogramas, provavelmente devido a perdas significativas no processo de extração e/ou purificação. Diminuindo um pouco mais a temperatura para -7 °C, observou-se que houve um aumento do tempo para o consumo total do material de partida. Além disso, constatou-se a formação do produto de aromatização **220**, que não tinha sido observado a 0 °C (Entrada 4).

Tabela 11. Variações do solvente e da temperatura na reação com PhI(OH)OTs.

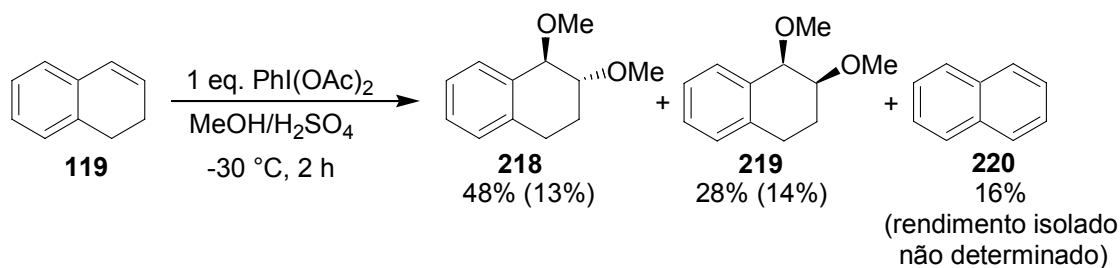


Entrada	Condições	Produto 35*	Produto 218*	Produto 219*	Produto 220*
1	1 eq. PhI(OH)OTs, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 20 min	—	—	—	80%
2	1,2 eq. PhI(OH)OTs, CH ₃ CN, peneira molecular 3A, N ₂ , adição a 0 °C, reação à t.a., 15 min	—	—	—	63%
3	1 eq. PhI(OH)OTs, TMOF, 0 °C, 30 min	39% (13%)	45% (4%)	11% (não determinado)	—
4	1 eq. PhI(OH)OTs, TMOF, -7 °C, 2 h	16% (14%)	23% (12%)	10% (2%)	15%

* % por cromatografia gasosa
(rendimento isolado)

Na reação de oxidação de 1,2-di-hidronaftalenos com tálio(III), o rendimento do produto de contração quando se utiliza TMOF como solvente é normalmente superior ao rendimento do produto obtido com MeOH.^{31,34} Entretanto, no caso da reação de oxidação do 1,2-di-hidronaftaleno com iodo(III), percebeu-se um decréscimo na formação do produto de contração alterando de MeOH para TMOF, ou seja, o oposto do observado com tálio(III).

A última variável que foi testada foi a mudança do reagente de iodo(III), de hidroxi(tosiloxi)iodobenzeno para iodobenzeno diacetato.⁴⁸ Fazendo-se a reação com 1 equivalente de PhI(OAc)₂ em uma mistura de metanol e ácido sulfúrico, a uma temperatura de -30 °C, ocorreu apenas a formação dos produtos de adição **218** e **219**, e do produto de aromatização **220** (Esquema 51).

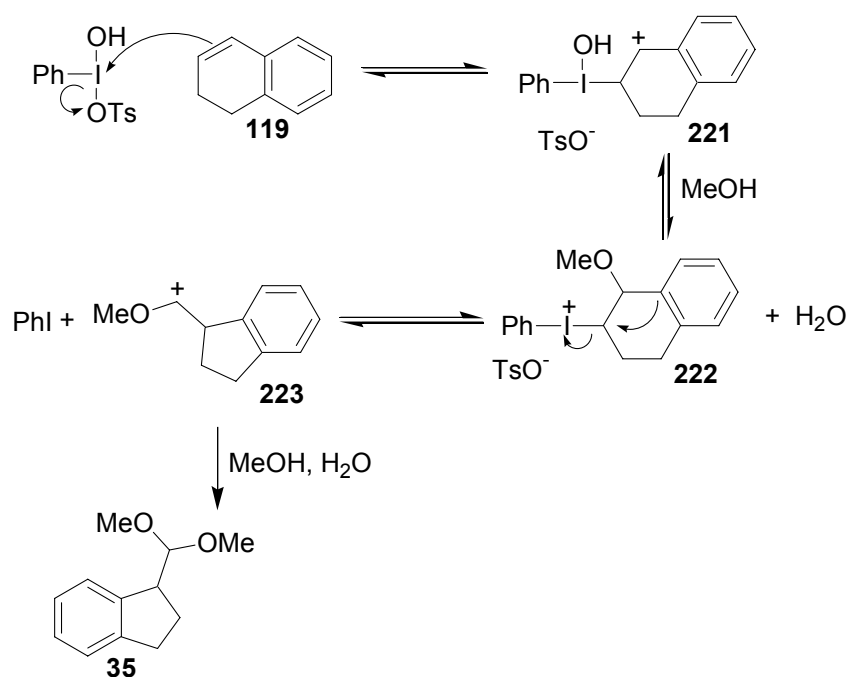


Esquema 51

Concluiu-se, portanto, que dentre as condições testadas até o momento, a melhor condição encontrada para a contração do 1,2-di-hidronaftaleno **119** foi usando 1 equivalente de PhI(OTs)OH, em metanol, à temperatura ambiente (Esquema 49).

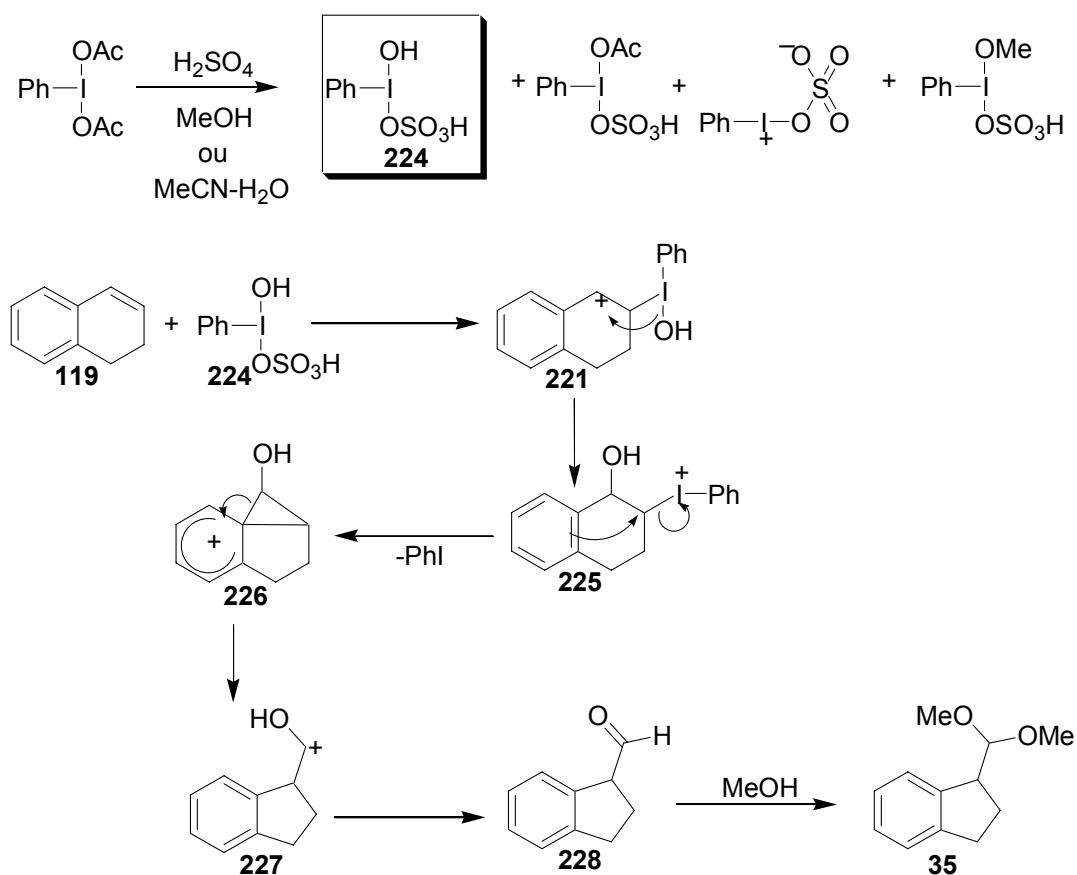
Neste ponto do desenvolvimento do projeto, decidiu-se testar a reatividade de outros 1,2-di-hidronaftalenos com iodo(III), considerando que as mudanças de solventes, temperaturas, quantidades e variação de reagente de iodo(III) não resultaram em uma melhora significativa no rendimento do produto de contração **35**.

Existem algumas propostas para o rearranjo oxidativo de olefinas usando reagentes de iodo(III), que poderiam ser utilizadas para explicar a contração de anel de **119**. Uma delas é a sugerida por Koser⁴⁶ para a reação de olefinas com $\text{PhI}(\text{OTs})\text{OH}$ em MeOH, onde a reação se iniciaria pelo ataque do 1,2-di-hidronaftaleno **119** ao reagente de iodo(III), ocasionando a saída do grupo tosila e a formação do carbocátion **221**. Esse carbocátion sofreria adição de uma molécula de solvente. A saída do grupo hidroxila ligado ao iodo(III) originando **222**, faz com que o carbono que contém o átomo de iodo(III) torne-se mais deficiente em elétron, favorecendo o rearranjo. Após a contração de anel, o oxônio **223** sofre adição de uma molécula de solvente resultando no acetal **35** (Esquema 52).



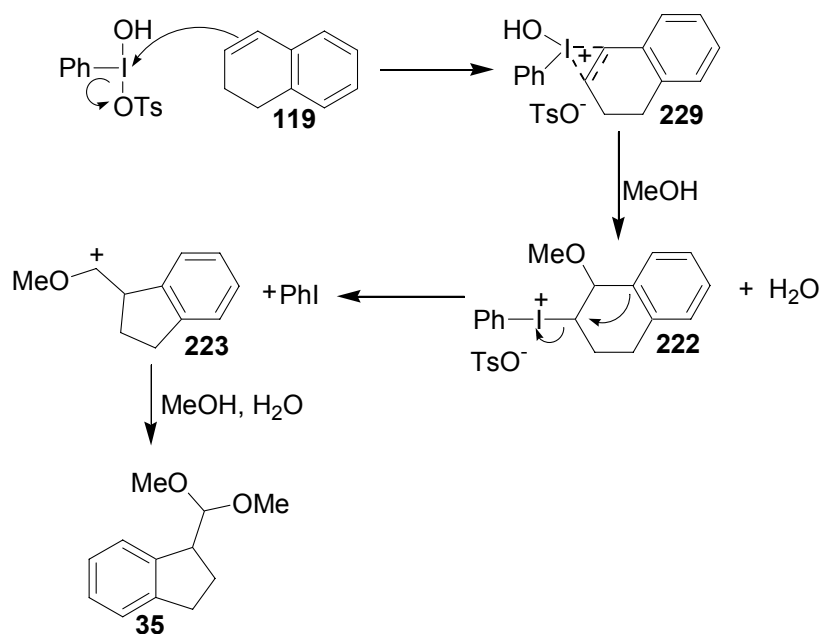
Esquema 52

Uma segunda proposta foi apresentada por Yusubov⁴⁸ para a reação de olefinas com $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ com ácido sulfúrico. Inicialmente, o $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ forma *in situ* alguns derivados de iodo hipervalente que são mais eletrofílicos que o acetato de partida. Assim, a espécie reativa seria **224**. O ataque do 1,2-di-hidronaftaleno **119** a **224**, levaria ao carbocátion **221**. Esse carbocátion sofreria um rearranjo pela migração do grupo hidroxila formando o intermediário **225**, o que ocasionaria num aumento da deficiência em elétrons no carbono que contém o átomo de iodo(III), formando o íon arênio **226**. Com o restabelecimento da aromaticidade, seria obtido o oxônio **227**, que forneceria o acetal **35** (Esquema 53).



Esquema 53

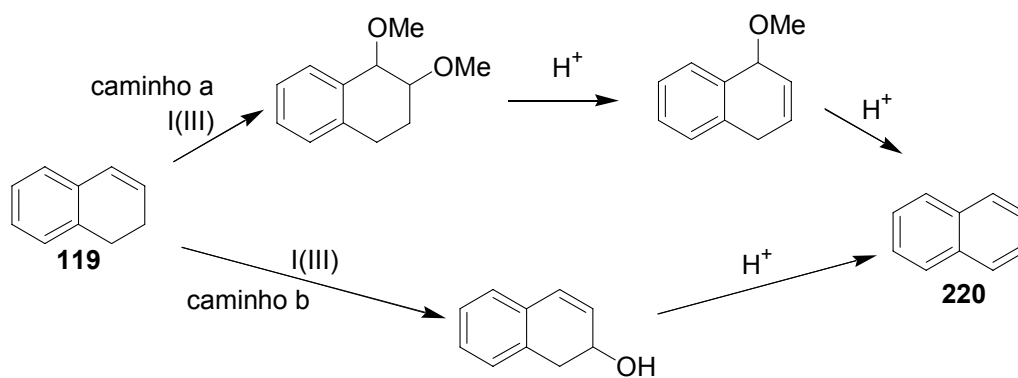
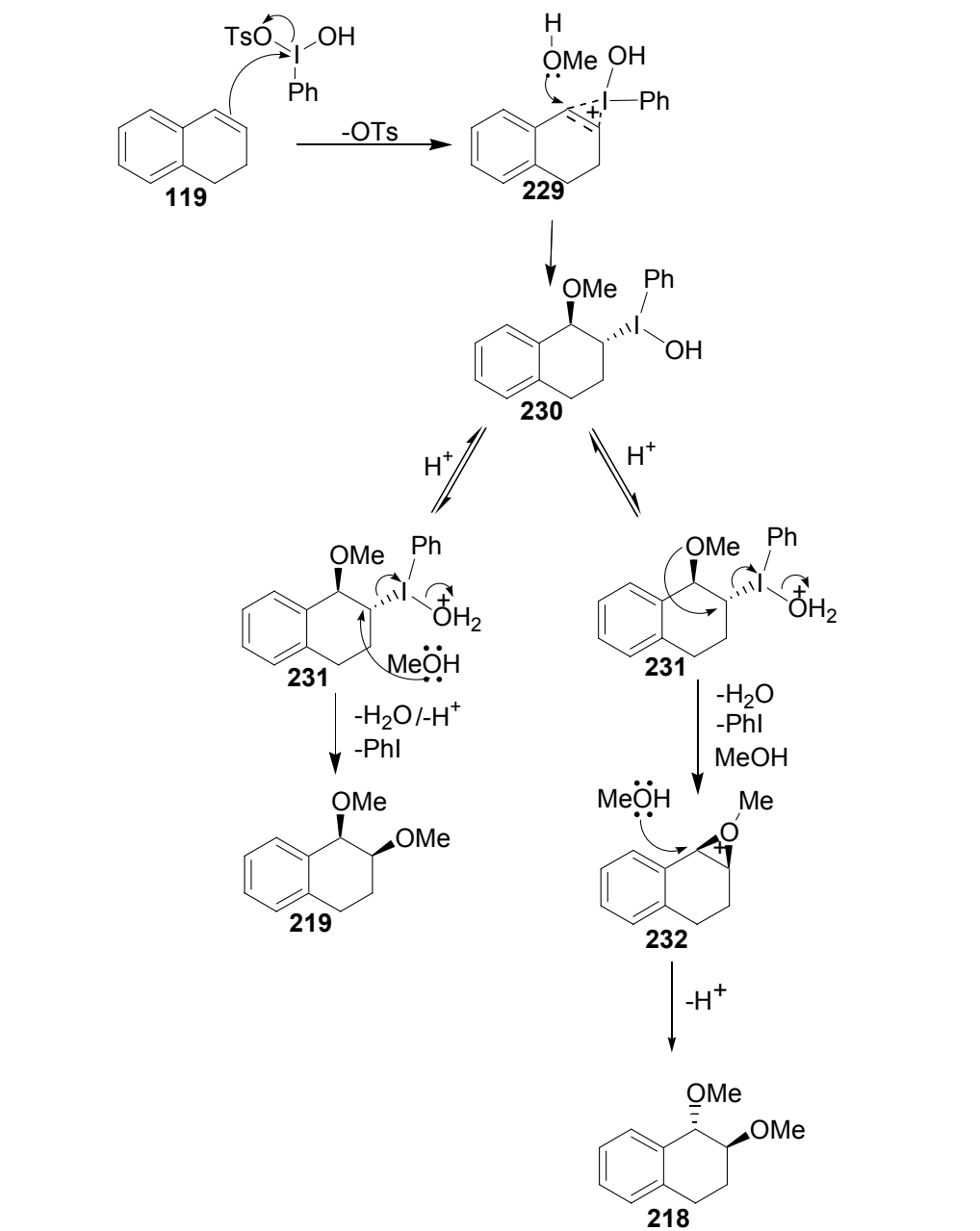
Uma terceira possibilidade para o mecanismo de rearranjo oxidativo seria uma proposta baseada no mecanismo de contração de anel promovido por tálio(III).³⁴ Para a reação com PhI(OTs)OH, haveria o ataque do 1,2-di-hidronaftaleno resultando no intermediário **229**, na qual ocorreria a adição de uma molécula de solvente, formando **222**. A presença do carbono deficiente em elétrons onde está ligado o átomo de iodo(III) faz com que ocorra a contração de anel e a liberação de iodobenzeno, resultando no carbocátion **223**. Finalmente, a adição de uma molécula de MeOH resultaria no produto **35** (Esquema 54).



Esquema 54

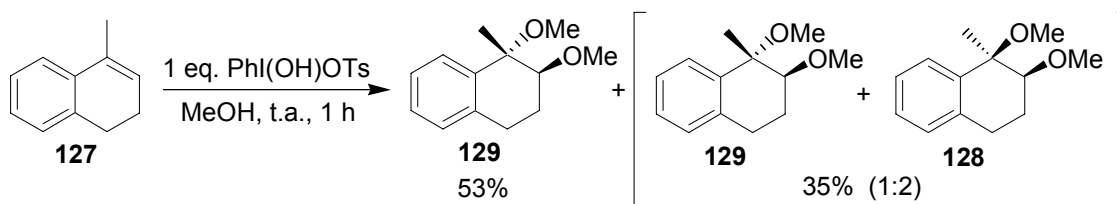
Baseado na terceira proposta de mecanismo de contração de anel, foi sugerido um mecanismo para a obtenção dos produtos de adição **218** e **219**. Como a abertura de **229** é *trans*-diaxial, o ataque intermolecular de uma segunda molécula de solvente no intermediário **230** levaria ao produto *cis* **219**. A formação do produto *trans* **218** ocorreria via abertura do íon oxônio **232** por MeOH. Este oxônio, por sua vez, seria originado do ataque intramolecular do grupo metoxila no intermediário **231** (Esquema 55).

Para a formação do produto de aromatização **220** são mostrados dois dos mecanismos possíveis. Onde o naftaleno poderia ser formado a partir dos produtos de adição **218** e **219** através de duas eliminações consecutivas de MeOH catalisada por ácido (caminho a, Esquema 55). Outra possibilidade seria via oxidação alílica do 1,2-di-hidronaftaleno seguido por desidratação catalisada por ácido (caminho b).



Esquema 55

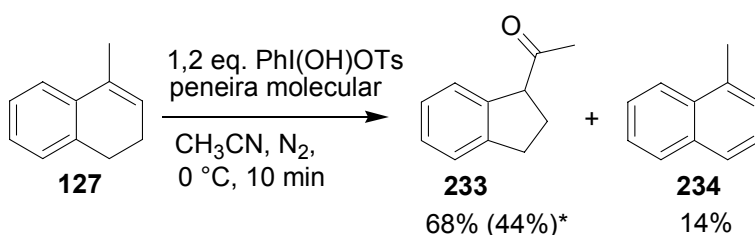
Apesar dos resultados pouco satisfatórios obtidos para a contração de anel do 1,2-dihidronaftaleno (**119**), passamos a estudar a reação com um segundo substrato, que foi o 4-metil-1,2-dihidronaftaleno (**127**). Isto foi realizado, pois sabemos que os dihidronaftalenos substituídos na posição 4 possuem um comportamento diferente dos não substituídos, em reações de contração de anel utilizando tálio(III) (compare Tabela 7 e Esquema 15). No caso do 1,2-dihidronaftaleno **127** testou-se inicialmente a melhor condição encontrada para o 1,2-dihidronaftaleno **119**, ou seja, utilizando 1 equivalente de PhI(OTs)OH em metanol à temperatura ambiente. Após uma hora de reação, o cromatograma mostrava dois picos na proporção de 74 e 25%, bem como que o material de partida havia sido totalmente consumido. Após a purificação por coluna cromatográfica, verificou-se que, diferentemente do que ocorreu com **119** (Vide esquema 49), foram isolados os produtos de adição **128** e **129**, em 88% de rendimento. Infelizmente, não foi possível separar totalmente os isômeros **128** e **129** (Esquema 56).



Esquema 56

Diante desse resultado, uma alternativa foi a de reagir o 1,2-dihidronaftaleno **127** em CH_3CN , condição em que o 1,2-dihidronaftaleno **119** não forneceu o produto de contração. Assim, poderíamos verificar se os dois substratos se comportam de maneira diferente para o mesmo meio reacional, como nas reações com tálio(III).³¹ Deste modo, o 1,2-dihidronaftaleno **127** foi tratado com 1,2 equivalentes de PhI(OTs)OH em acetonitrila, a temperatura ambiente, sob N_2 e na presença de peneira molecular 3A.⁴⁷ O cromatograma do produto bruto revelou que dois produtos com tempos de retenção diferentes dos obtidos em MeOH foram formados, em uma proporção de 68% e de 14%, além de algumas impurezas. Após a purificação por coluna cromatográfica, verificou-se que os produtos isolados tratavam-se do produto de contração **233** e de aromatização **234**. Apesar de o cromatograma indicar uma alta proporção do indano **233**, o seu rendimento isolado foi de apenas 44% (Esquema 57). Para conferir se

houve perdas no processo de purificação, foram feitas outras repetições, tanto nas mesmas condições quanto mudando o solvente no processo de extração. No entanto, o rendimento permaneceu em torno de 40%, enquanto os cromatogramas sempre indicavam a formação do produto de contração em cerca de 70%. Foi isolada apenas uma pequena quantidade do produto de aromatização **234**, sendo que o restante ficou contaminado pelo iodobenzeno após a purificação por coluna, impossibilitando o cálculo do rendimento isolado.



*% por cromatografia gasosa (rendimento isolado)

Esquema 57

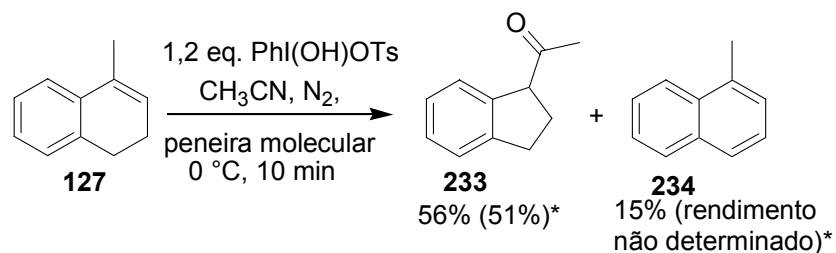
Acreditando-se ter encontrado uma boa condição para a contração de anel do dihidronaftaleno **127**, apesar do rendimento isolado em cerca de 40%, foram feitas pequenas mudanças no procedimento, com o intuito de verificar se todas as condições reacionais (como atmosfera inerte e peneira molecular) são realmente necessárias para a obtenção do indano em bom rendimento. A primeira mudança foi a retirada da peneira molecular, mantendo as demais condições. Nesta condição, o rendimento do produto de contração **233** foi de 43% (Tabela 12, Entrada 1). A segunda mudança foi a retirada da atmosfera inerte, que levou a **233** em 39% de rendimento (Entrada 2). Como o rendimento do produto isolado permaneceu, em ambos os casos, em torno de 40%, acreditava-se que não havia a necessidade do uso da peneira molecular e da atmosfera inerte. No entanto, fazendo a reação tanto sem a utilização da peneira molecular quanto da atmosfera inerte, o rendimento do produto de contração isolado **233** caiu para valores próximos a 30% (Entrada 3). Além disso, foi observado no cromatograma desta reação, um grande número de subprodutos em pequenas quantidades, o que não havia ocorrido anteriormente (Entradas 1 e 2). Assim, pode-se concluir que há a necessidade de se manter, por algum método, o meio seco para o bom andamento da reação.

Tabela 12. Uso de peneira molecular e N₂ na reação de **127** com PhI(OH)OTs em CH₃CN

Entrada	Condições	Rendimento do	Rendimento do
		produto de contração 233 *	produto de aromatização 234 *
1	1,2 eq. PhI(OH)OTs (adição rápida a 0 °C), sob N ₂ , CH ₃ CN, reação a t.a. 10 min	66% (43%)	24%
2	1,2 eq. PhI(OH)OTs (adição rápida a 0 °C), CH ₃ CN, peneira molecular 3A, reação a t.a. 10 min	65% (39%)	20%
3	1,2 eq. PhI(OH)OTs (adição rápida a 0 °C), CH ₃ CN, reação a t.a. 10 min	67% (33%)	15%

*% por cromatografia gasosa
(rendimento isolado)

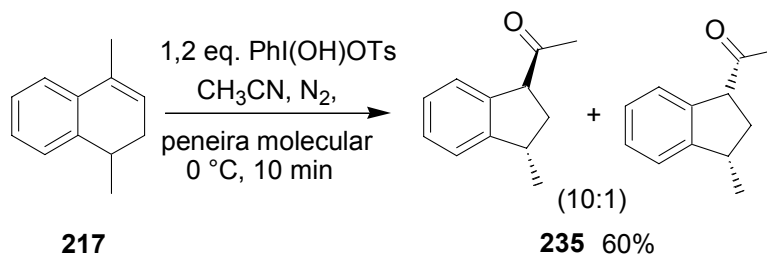
Outra vez, os esforços foram voltados para otimizar o rendimento do produto de contração **233**, procurando, desta vez, alterar o processo de extração e purificação. O melhor resultado obtido ocorreu quando se minimizou a quantidade de solução aquosa de NaHCO₃ no processo de extração (10 mL de solução aquosa para cada 1 mmol do material de partida), procurando evitar perdas para a fase aquosa. Além disso, o processo de purificação por coluna cromatográfica foi feito com uma menor quantidade de sílica, utilizando uma coluna de aproximadamente 2,0 cm de diâmetro e 15 cm de altura. Com essas alterações foram obtidos rendimentos para o produto de contração **233** de 51%. Uma outra diferença é que a reação ocorreu a 0 °C por todo o tempo, em vez da retirada do banho de gelo após a adição do PhI(OH)OTs (Esquema 58). Novamente, o produto de aromatização **234** isolado estava contaminado com iodobenzeno, impossibilitando o cálculo do rendimento. Para as reações descritas acima, a proporção do produto **234**, determinada por cromatografia gasosa, variou de 12-24%.



* % por cromatografia gasosa (rendimento isolado)

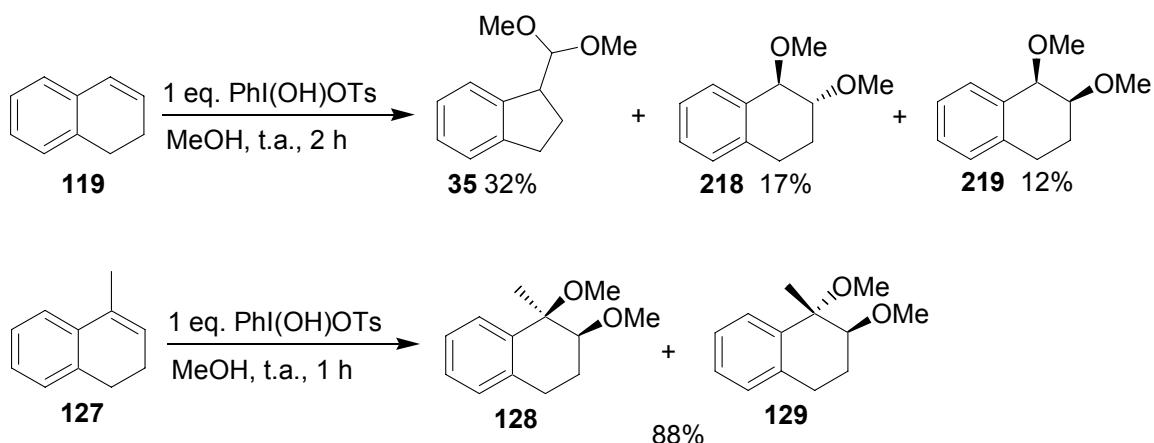
Esquema 58

Com as condições razoavelmente otimizadas para o di-hidronaftaleno **127**, passamos para um substrato que poderia fornecer dados a respeito da diastereosseletividade da reação com iodo(III). A reação do 1,4-dimetil-1,2-di-hidronaftaleno (**217**) foi realizada nas mesmas condições empregadas para a oxidação de **127**, sendo que a única mudança experimental foi feita em relação à ordem de adição dos reagentes, adicionando o substrato sobre o reagente de iodo(III), ambos em acetonitrila. Assim, deste modo, o produto de contração **235** foi obtido em 60% de rendimento, após purificação. O produto de contração foi obtido como uma mistura 10:1 das formas *trans/cis*, respectivamente. Nesta reação não foi isolado o produto de aromatização (Esquema 59).



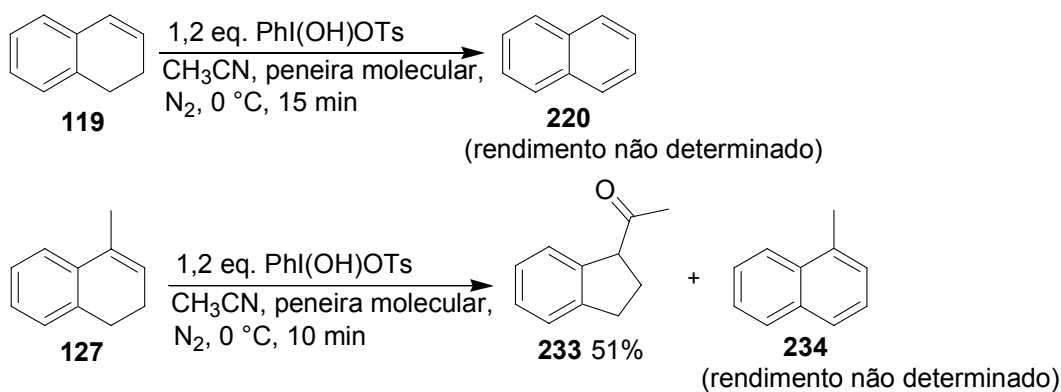
Esquema 59

Fazendo-se uma comparação entre as reações de **119** e **127** com reagentes de iodo(III), percebe-se o importante papel do solvente na reação. O di-hidronaftaleno **119** sem substituinte na posição 4 formou preferencialmente o produto de contração nas reações em metanol, enquanto que para o substrato **127** que possui uma metila na posição 4, apenas os produtos de adição foram formados (Esquema 60).



Esquema 60

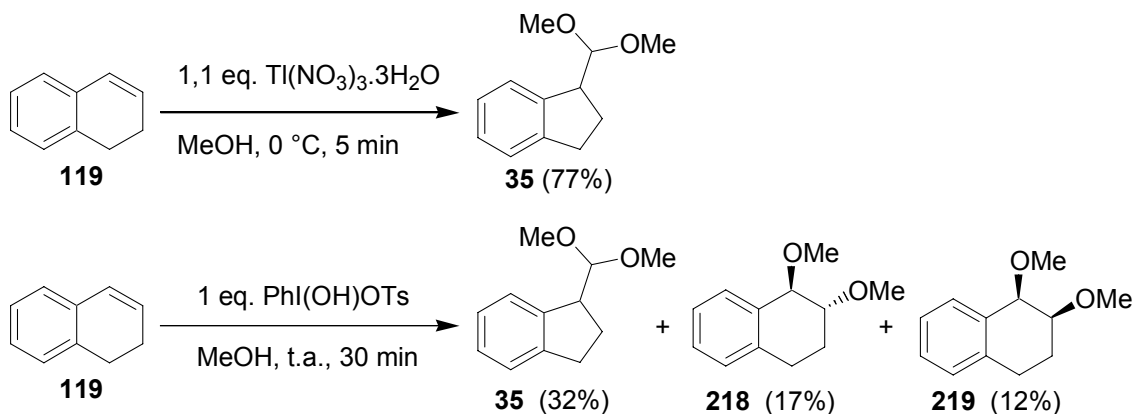
Já no caso da reação em acetonitrila como solvente, o di-hidronaftaleno **127** forneceu o indano como produto principal, enquanto que o di-hidronaftaleno **119** levou apenas ao produto de aromatização (Esquema 61).



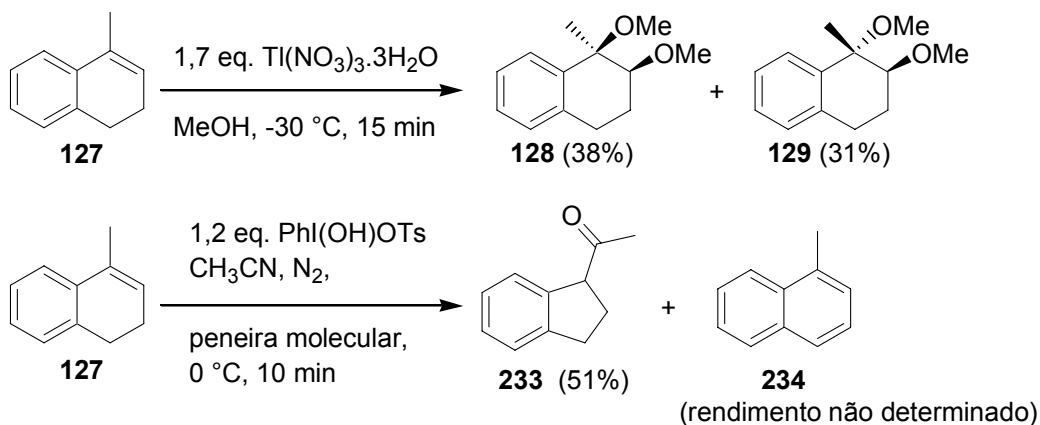
Esquema 61

Quando se comparam os resultados das reações de oxidação de 1,2-di-hidronaftalenos promovidas por iodo(III) com aquelas realizadas com sais de tálio(III) nas reações de oxidação

de 1,2-di-hidronaftalenos, percebe-se um maior rendimento do produto de contração utilizando tálio(III), para os 1,2-di-hidronaftalenos sem substituintes na posição 4 (Esquema 62). Contudo, para os substratos com substituintes na posição 4, o produto de contração se forma de maneira mais eficiente com reagentes de iodo(III) (Esquema 63).



Esquema 62



Esquema 63

3.2.4. Caracterização dos produtos formados nas reações com iodo(III)

Os dados das análises de RMN ^1H e RMN ^{13}C serão discutidos detalhadamente para cada um dos diferentes tipos de produtos formados.

Os espectros de RMN ^1H dos compostos **35**, **218** e **219** são muito semelhantes. Uma forma de diferenciação dos produtos pode ser feita pelas constantes de acoplamento de hidrogênio do grupo acetal do indano **35** e do hidrogênio do C1 dos produtos de adição *trans* **218** e *cis* **219**. No caso do indano **35**, a constante de acoplamento apresenta o maior valor entre os três produtos, com $J = 7,5$ Hz, o que corresponde a valores de acoplamento para acetais com estruturas semelhantes.⁴⁹ Segundo o diagrama de Karplus, sabe-se que constantes de acoplamento para isômeros *trans* são mais altas que para os isômeros *cis* em anéis de seis membros. Sendo assim, o produto **218** ($J = 5,1$ Hz) que possui uma constante de acoplamento maior que o produto **219** ($J = 2,4$ Hz) corresponde ao isômero *trans*.³⁴ A seguir serão discutidos os demais valores dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C para os produtos **35**, **218** e **219**.

Para o indano **35** foram feitas as análises de RMN ^1H e RMN ^{13}C . No espectro de RMN ^1H aparecem três multipletos entre 1,91-3,00 ppm dos quatro hidrogênios do anel ciclopentânico, seguidos por dois singletos dos hidrogênios dos grupos metoxila em 3,37 e 3,43 ppm. Entre 3,46-3,51 ppm aparece um multiplete correspondente ao hidrogênio benzílico, e um dubleto em 4,33 ppm ($J = 7,5$ Hz) do hidrogênio do grupo acetal. Os hidrogênios aromáticos aparecem como dois multipletos, sendo que um entre 7,15-7,20 ppm (para três dos hidrogênios), e outro entre 7,41-7,44 ppm (para o quarto hidrogênio aromático). No espectro de RMN ^{13}C aparecem dois sinais em 27,3 e 31,3 ppm dos carbonos alifáticos do anel ciclopentânico, e um sinal em 47,4 ppm do carbono ligado ao grupo acetal. Em 52,1 e 52,8 ppm aparecem os dois sinais correspondentes aos carbonos da metoxila. O carbono do grupo acetal aparece em 107,1 ppm, seguidos por seis sinais entre 124,3 e 144,8 ppm dos carbonos do anel aromático (Figura 21).

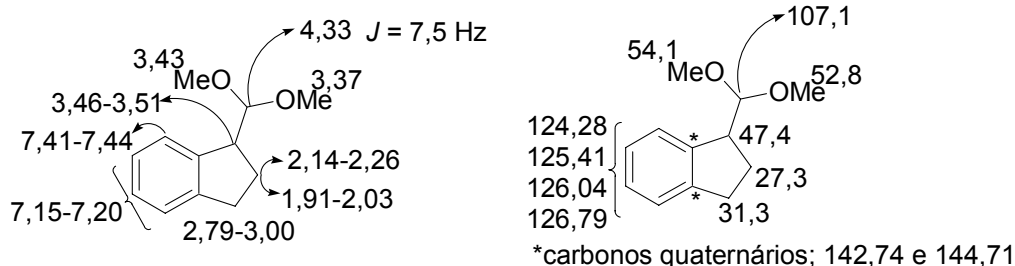


Figura 21. Deslocamentos químicos para o indano **35**

Para o produto de adição *trans* **218** foram feitas as análises de RMN ^1H e de RMN ^{13}C . No espectro de RMN ^1H nota-se três multipletos entre 1,61-2,89 ppm dos quatro hidrogênios do anel ciclohexânico, seguidos por dois singletos correspondentes aos hidrogênios dos grupos metoxila em 3,46 e 3,50 ppm. Um multipletto entre 3,70-3,75 ppm está relacionado ao hidrogênio do C2, enquanto que o dubleto em 4,26 ppm ($J = 5,1$ Hz) foi atribuído ao hidrogênio do C1. Os hidrogênios aromáticos encontram-se como três multipletos (7,09-7,16; 7,17-7,20 e 7,25-7,37 ppm). No espectro de RMN ^{13}C verifica-se dois sinais em 23,5 e em 25,4 ppm dos carbonos alifáticos do anel ciclohexânico. Em 56,6 e 57,5 ppm nota-se os dois sinais referentes aos grupos metoxila. Os carbonos do anel ligados aos grupos metoxilas estão localizados em 77,9 e 79,7 ppm, seguidos por seis sinais entre 125,9 e 136,9 ppm dos carbonos do anel aromático (Figura 22).

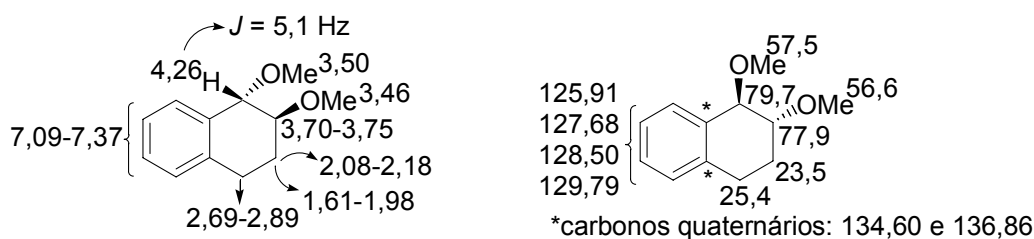


Figura 22. Deslocamentos químicos para o produto **218**

Para o produto de adição *cis* **219** foram feitas as análises de RMN ^1H e de RMN ^{13}C . As principais diferenças nos espectros de RMN ^1H dos isômeros *trans* **218** e *cis* **219** são: a) os singletos correspondentes aos hidrogênios dos grupos metoxila que estão mais próximos entre si em relação ao isômero *trans* **218**; b) os sinais correspondentes ao multipletto do hidrogênio do C2 entre 3,61-3,66 ppm estão mais desprotegidos que os análogos no isômero *trans*; c) o

dubleto em 4,36 ppm ($J = 2,4$ Hz) do C1. No espectro de RMN ^{13}C observa-se os dois sinais em 22,3 e 27,2 ppm dos carbonos alifáticos do anel ciclopentânico. Em 56,5 e 57,2 ppm nota-se os dois sinais correspondentes aos grupos metoxila. Os carbonos do anel ligados aos grupos metoxilas foram atribuídos em 77,9 e 78,3 ppm, seguidos por quatro sinais entre 125,4 e 129,9 ppm dos carbonos do anel aromático. Os dois carbonos quaternários do anel não foram registrados no espectro (Figura 23).

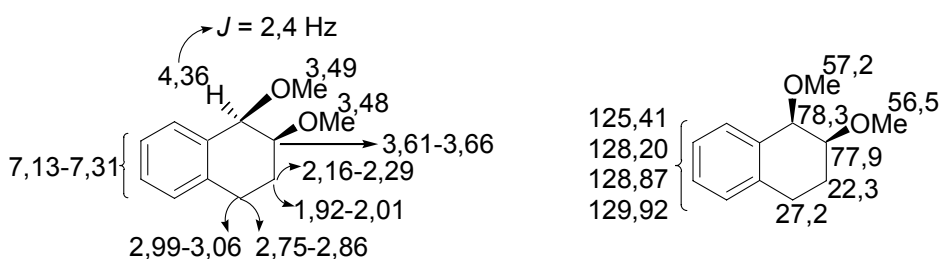


Figura 23. Deslocamentos químicos para o produto **219**

Para o indano **233** foram feitas as análises de RMN ^1H e de RMN ^{13}C . No espectro de RMN ^1H observa-se um singlete em 2,20 ppm correspondente aos hidrogênios da metila α -carbonila, seguido por um multiplete entre 2,29-2,34 ppm de dois dos hidrogênios do anel ciclopentânico. Outro multiplete entre 2,89-3,14 ppm referentes aos 2 hidrogênios benzílicos também foi observado. O hidrogênio α -carbonílico do anel indânico está relacionado com o tripleto em 4,08 ppm. Os hidrogênios aromáticos estão localizados entre 7,15-7,28 ppm como um multiplete. No espectro de RMN ^{13}C nota-se três sinais em 27,6, 28,5 e 31,8 ppm, referentes ao carbono da metila α -carbonila e dos carbonos alifáticos do anel indânico. O sinal em 58,9 ppm foi atribuído ao carbono do anel indânico α -carbonila. Os seis sinais entre 144,5-124,8 ppm correspondem aos carbonos do anel aromático. Por último, o sinal em 208,8 ppm está relacionado ao carbono carbonílico (Figura 24).

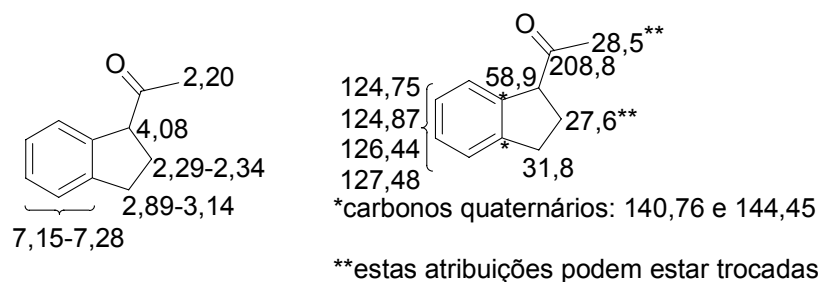


Figura 24. Deslocamentos químicos para o indano 233

Para diferenciar os produtos de adição *cis* 128 e *trans* 129 deve-se levar em consideração o deslocamento químico dos grupos metoxila dos carbonos 1 e 2. Segundo dados da literatura para compostos trissubstituídos similares, no espectro de RMN ^1H as metoxilas no isômero *cis* possuem uma diferença do deslocamento químico entre si menor do que os grupos metoxila do isômero *trans*.^{50,51} Para os compostos 128 e 129, os valores para os grupos metoxila são 3,22 e 3,46 ppm ($\Delta\delta = 0,24$ ppm) e de 3,07 e 3,54 ppm ($\Delta\delta = 0,47$ ppm), respectivamente. Podendo, assim, afirmar que os compostos 128 e 129 tratam-se dos isômeros *cis* e *trans*, respectivamente. As demais atribuições para 129 e 128 estão detalhadas nas Figuras 25 e 26, respectivamente.

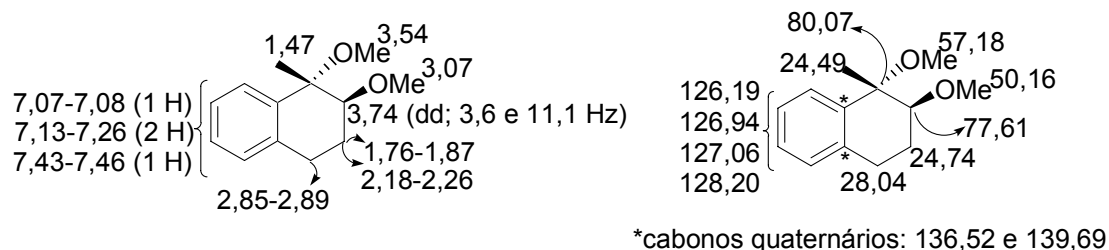


Figura 25. Deslocamentos químicos para o produto 129

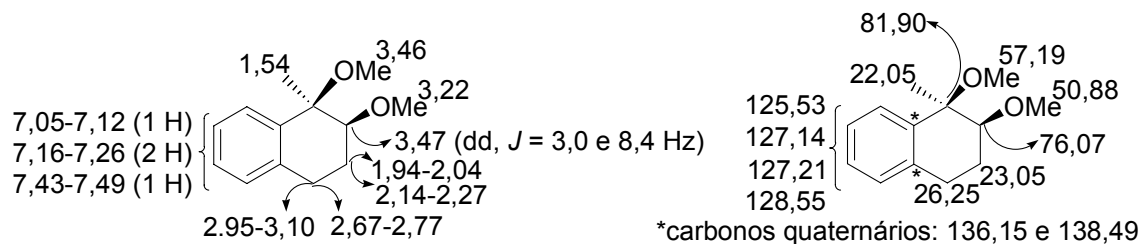


Figura 26. Deslocamentos químicos para o produto 128

Para os produtos de aromatização **220** e **234** por se tratarem de compostos bastante conhecidos e de fácil caracterização, foi feita apenas a análise pelo espectro de RMN ^1H . Sendo a atribuição comparada com os dados da literatura.^{52,53}

Para o produto de aromatização **220** observam-se dois multipletos, sendo que um entre 7,45-7,50 ppm correspondentes a quatro hidrogênios, e o outro entre 7,81-7,86 ppm dos outros quatro hidrogênios restantes (Figura 27).

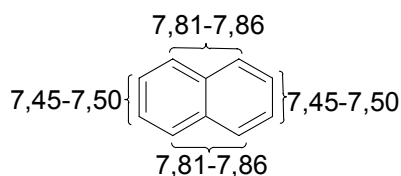


Figura 27. Deslocamentos químicos para o produto **220**

O espectro do produto de aromatização **234** é semelhante ao de **220**, mas destacando-se o singlete em 2,70 ppm referentes aos hidrogênios da metila (Figura 28).

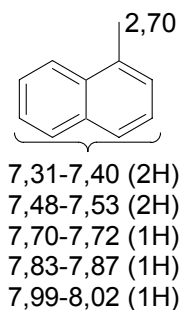


Figura 28. Deslocamentos químicos para o produto **234**

Para o indano **235** foram feitas as análises de RMN ^1H e RMN ^{13}C . Da mesma forma que para o indano **202**, foi observada no espectro de RMN ^1H a presença dos diastereoisômeros *cis/trans*, sendo o *trans* predominante. A diferenciação dos isômeros *cis* e *trans* foi feita de maneira análoga ao discutido anteriormente, ou seja, comparando os dados de RMN ^1H de **235** com o de indanos *cis*- e *trans*-3-metil-1-substituídos da literatura (confira Figura 16).^{44,45} Pode-se constatar no espectro de RMN ^1H que os hidrogênios do grupo metila do produto minoritário estão mais desprotegidos que para o isômero majoritário. Desta

maneira, concluímos que o isômero *cis* foi formado numa proporção menor que o isômero *trans* (Figura 29).

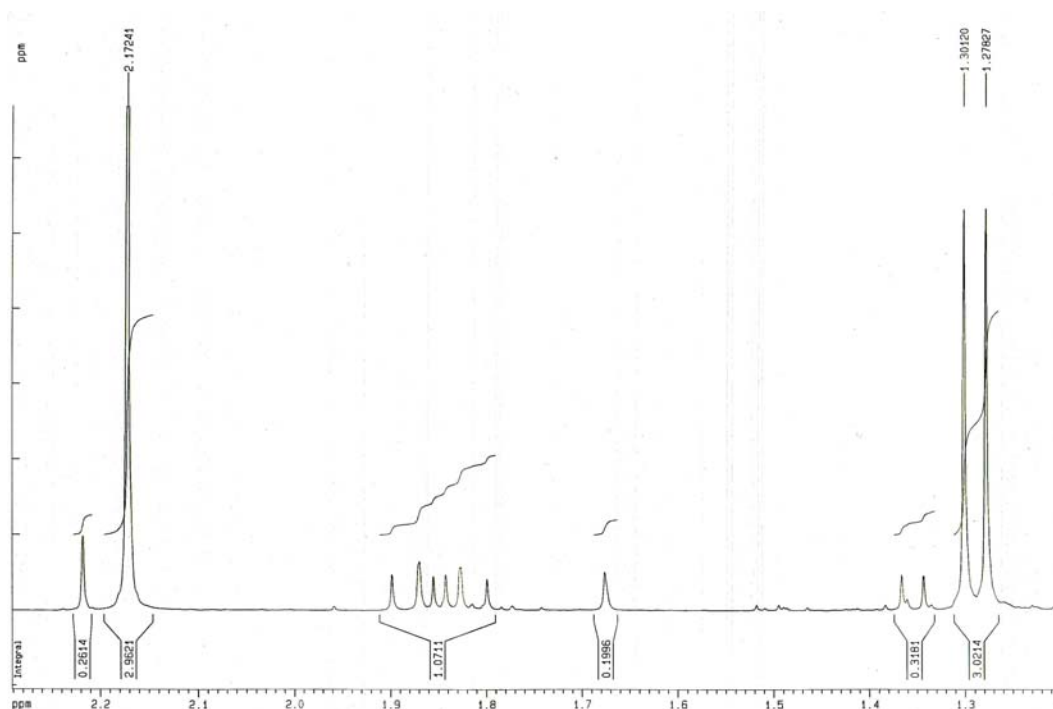


Figura 29. Espectro de RMN ^1H dos isômeros *cis* e *trans* **235**

Comparando os dados de RMN ^1H dos indanos **233** e **235**, é nítido o efeito de desproteção do grupo 3-metil no deslocamento químico do hidrogênio do C3, que passa de cerca de 3 ppm em **233** para 3,40 ppm em **235**. Além disso, o C2 e C3 no espectro de RMN ^{13}C também estão mais desprotegidos em **235** (37,6 e 38,3 em **235** vs. 31,8 e 28,5 em **233**). A atribuição completa está esquematizada na Figura 30.

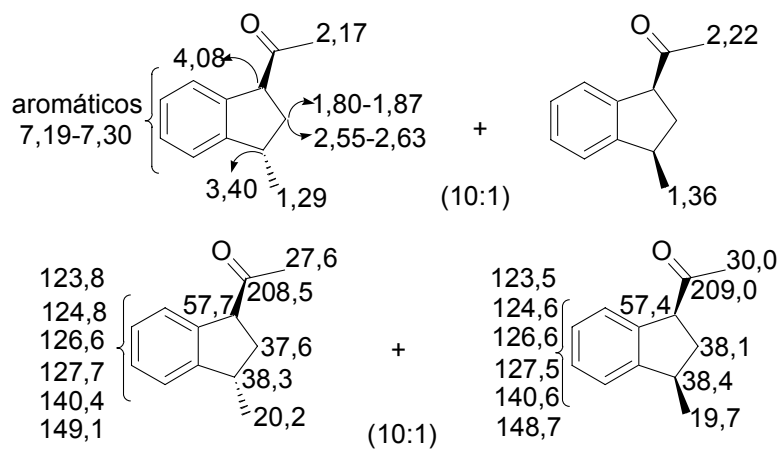


Figura 30. Deslocamentos químicos para o indano 235

4. Conclusão

A oxidação de uma série de ésteres β,γ -insaturados **167-173** trinitrato de tálio (TTN) em ácido acético glacial forneceu os correspondentes produtos de contração **181**, **182** e **194-204** com rendimentos que variaram de 49-72%. Estes produtos possuem na estrutura um anel indânico, que está presente em diversas moléculas com atividade biológica. Além disso, possuem uma unidade β -ceto éster que poderia ser utilizada para outras transformações.

Também se fez o estudo da reação de 1,2-di-hidronaftalenos com hidroxil(tosiloxi)iodobenzeno (HTIB), conseguindo-se obter o produto de contração com rendimentos de moderados a bons. Algumas comparações com a correspondente reação com tálio(III) puderam ser estabelecidas: i) observa-se um maior rendimento do indano utilizando tálio(III) para 1,2-di-hidronaftalenos sem substituintes na posição 4; ii) para 1,2-di-hidronaftalenos com substituintes na posição 4, o produto desejado se forma de modo mais eficiente com reagentes de iodo(III); iii) quando se formam os produtos de adição, o isômero *trans* se forma em maior quantidade que o *cis*, tanto empregando-se iodo(III) quanto tálio(III); iv) percebeu-se um decréscimo na formação do indano alterando o solvente de MeOH para TMOF na oxidação do 1,2-di-hidronaftaleno com iodo(III), o oposto observado com tálio(III).

Em resumo, esta dissertação apresentou um estudo sobre a contração de anel de ésteres β,γ -insaturados promovida por TTN e de 1,2-di-hidronaftalenos promovida por HTIB, fornecendo os indanos funcionalizados, com rendimentos que variaram de moderados a ótimos.

5. Parte Experimental

Informações gerais:

a) Reagentes:

Os seguintes reagentes foram destilados antes do uso: α -tetralona, bromo acetato de etila, bromo propionato de etila. Os demais reagentes comerciais foram usados como recebidos. Já os solventes foram tratados e, quando necessário, secos antes do uso conforme os métodos usuais.⁵⁴

b) Acompanhamento das reações:

As reações foram acompanhadas usando cromatografia de camada delgada analítica (25 TLC aluminium sheets 20 x 20 cm, sílica gel 60 F₂₅₄, Merk) utilizando como reveladores o ácido fosfomolibdico ou *p*-anisaldeído. E/ou por análises de cromatografia gasosa realizadas num cromatógrafo modelo HP 6890 (condições: coluna capilar 30 m x 0,25 mm x 2,50 μ m, rampa térmica de 10 °C/mim, temperatura inicial de 100 °C, temperatura final de 230 °C).

c) Purificação:

As purificações em coluna de sílica gel foram realizadas utilizando sílica gel Merk (70-230 Mesh) ou Acros[®] (230-400 Mesh).

d) Análises:

Todos os equipamentos utilizados para as análises pertencem à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram realizados na aparelho Varian 300 e Bruker DPX300. Todas as amostras foram preparadas usando como solvente clorofórmio deuterado (CDCl₃) contendo tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

As análises de infravermelho foram realizadas utilizando um equipamento para FTIR Bomem MB100.

As microanálises foram realizadas no aparelho Perkin-Elmer CHN 2400.

Os espectros de massa foram realizados com um cromatógrafo à gás acoplado a um analisador de massas CG-MS-Shimadzu 14B/QP5050A com analisador tipo quadrupolo.

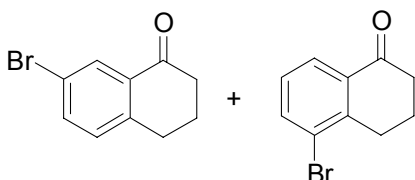
Os espectros de massa de alta resolução foram realizados em um equipamento LS-MS-Bruker Daltonics microTOF.

e) Critérios para a caracterização dos compostos obtidos:

Para todos os compostos obtidos foram feitas as análises por RMN ^1H e RMN ^{13}C . Apenas para os compostos inéditos foram realizadas as análises por I.V., de espectrometria de massa e de análise elementar (ou de massa de alta resolução).

5.1. Preparação dos ésteres β,γ -insaturados

Preparação de 7-bromo-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona (176) e 5-bromo-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona (177)



Em um balão de 3 bocas com condensador de refluxo contendo um tubo secante, agitador mecânico e septo, contendo AlCl_3 (6,67 g, 50,0 mmol) foi adicionado 1-tetralona (2,92 g, 20,0 mmol) gota a gota. Deixou-se agitar por 30 min. Em seguida, em banho de gelo, adicionou-se Br_2 (3,84 g, 24,0 mmol) com seringa de vidro. Aqueceu-se a mistura a 80 °C e deixou reagir por 1 h. Assim que o meio reacional chegou à temperatura ambiente foi adicionada uma solução de HCl (100 mL) em gelo (1,3 L) e deixou reagir por mais 1 h. Ao término desse período a fase aquosa foi extraída 3 vezes com éter (100 mL), e a fase orgânica foi lavada com água destilada, solução saturada de NaHCO_3 , solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO_4 anidro. Depois da evaporação do solvente, o resíduo foi purificado inicialmente por destilação à pressão reduzida (110–120 °C, 0,45 mmHg) e os dois compostos bromados foram separados através de coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/EtOAc, 10:1), obtendo-se as tetralonas **176** (1,15 g, 5,11 mmol, 30%) como um sólido branco, e **177** (0,949 g, 4,21 mmol, 21%), como um óleo incolor.

7-Bromo-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona (176)⁵⁵

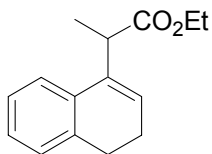
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,15 (quin, J 6,0 Hz, 2H); 2,65 (t, J 6,0 Hz, 2H); 2,91 (t, J 6,0 Hz, 2H); 7,14 (d, J 8,1 Hz, 1H); 7,56 (dd, J 8,1 e 2,4 Hz, 1H); 8,13 (d, J 2,1 Hz, 1H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,91; 29,09; 38,71; 120,56; 129,89; 130,58; 133,98; 136,02; 143,06; 196,91.

5-Bromo-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona (177)⁵⁵

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,16 (quin, J 6,3 Hz, 2H); 2,65 (t, J 6,6 Hz, 2H); 3,01 (t, J 6,3 Hz, 2H); 7,19 (t, J 7,2 Hz, 1H); 7,74 (dd, J 8,1 e 1,2 Hz, 1H); 8,01 (dd, J 7,8 e 1,2 Hz, 1H).

Preparação do 2-(3,4-dihidronaftalen-1-il)-propionato de etila (167). Procedimento geral para a preparação dos ésteres 167, 169-172.



A uma mistura de Zn (1,57 g, 24,0 mmol), benzeno anidro (40 mL), 1-tetralona (2,92 g, 20,0 mmol) e I₂ (alguns cristais) foi adicionado 2-bromo propionato de etila (4,04 g, 22,0 mmol), mantendo-se em refluxo por 2,5 h.

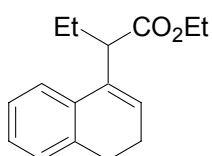
Em seguida, a mistura foi resfriada a 0 °C e uma solução aquosa de H₂SO₄ (40 mL, 10%) foi adicionada, deixando-se em agitação por 10 min. A fase aquosa foi extraída 3 vezes com acetato de etila (50 mL), e a fase orgânica foi lavada 3 vezes com solução saturada de NaCl (50 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a remoção do solvente, a mistura foi dissolvida em THF (20 mL) e uma solução aquosa de HCl (6 M, 20 mL) foi adicionada, mantendo-se a agitação por 2 h à temperatura ambiente. Ao fim desse período, a fase aquosa foi extraída 3 vezes com acetato de etila (50 mL), e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, água, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Depois da evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por destilação à pressão reduzida, obtendo-se o éster **167** (1,91 g, 8,29 mmol, 42%), como um óleo incolor.

2-(3,4-Di-hidronaftalen-1-il)-propionato de etila (167)²⁷

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,19 (t, *J* 7,1 Hz, 3H); 1,42 (d, *J* 7,1 Hz, 3H); 2,26-2,30 (m, 2H); 2,71-2,75 (m, 2H); 3,72 (dq, *J* 7,1 e 2,3 Hz, 1H); 4,12 (q, *J* 7,1 Hz, 2H); 6,02 (dt, *J* 4,7 e 0,87 Hz, 1H); 7,12-7,28 (m, 4H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 14,08; 16,95; 23,06; 28,15; 41,48; 60,59; 122,36; 125,78; 126,35; 126,79; 127,69; 134,17; 136,12; 136,73; 175,09.

2-(3,4-Di-hidronaftalen-1-il)-butirato de etila (170)

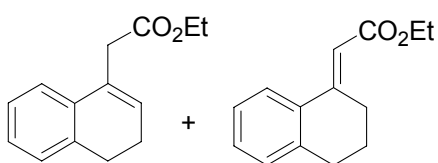


A reação foi feita seguindo o procedimento geral, usando Zn (1,57 g, 24,0 mmol), benzeno anidro (40 mL), 1-tetralona (3,29 g, 22,5 mmol), I₂ (alguns cristais) e 2-bromo butirato de etila (4,89 g, 25,0 mmol). A eliminação foi feita em THF (20 mL) e uma solução aquosa de HCl (6M, 20 mL) foi adicionada. O resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/EtOAc, 10:1), obtendo-se o éster **170** (3,57 g, 14,6 mmol, 65%), como um óleo incolor.

2-(3,4-Di-hidronaftalen-1-il)-butirato de etila (170)²⁷

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (t, *J* 7,4 Hz, 3H); 1,19 (t, *J* 7,1 Hz, 3H); 1,69-1,83 (m, 1H); 1,91-2,06 (m, 1H); 2,20-2,30 (m, 2H); 2,70 (t, *J* 7,8 Hz, 2H); 3,49 (dd, *J* 6,4 e 8,4 Hz, 1H); 4,12 (q, *J* 7,1 Hz, 2H); 6,06 (t, *J* 4,6 Hz, 1H); 7,10-7,20 (m, 3H); 7,33 (d, *J* 7,4 Hz, 1H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 12,29; 14,01; 22,95; 25,01; 28,07; 48,84; 60,31; 122,31; 126,19; 126,23; 126,64; 127,52; 134,25; 134,72; 136,57; 174,23.

2-(3,4-Di-hidronaftalen-1-il)-acetato de etila (171) e (179)

A reação foi feita seguindo o procedimento geral, usando Zn (1,60 g, 24,5 mmol), benzeno anidro (40 mL), 1-tetralona (2,92 g, 20,0 mmol), I₂ (alguns cristais) e bromo acetato de etila (3,61 g, 21,6 mmol). A eliminação

foi feita em THF (20 mL) e uma solução aquosa de HCl (6M, 20 mL) foi adicionada. O resíduo foi purificado inicialmente por destilação à pressão reduzida (121 °C, 0,4 mmHg), dando uma mistura dos produtos **171** e **179** (9:1), com 71% de rendimento global. Em seguida, fez-se a separação dos produtos por coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/EtOAc, 10:1), obtendo-se os ésteres **171** (2,30 g, 10,6 mmol, 53%), como um óleo incolor, e **179** (0,342 g, 1,58 mmol, 8%), como um óleo incolor.

2-(3,4-Di-hidronaftalen-1-il)-acetato de etila (171)²⁷

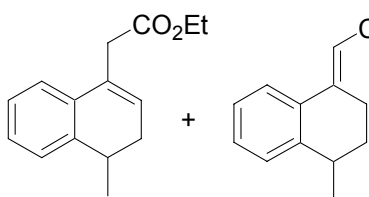
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,22 (t, *J* 7,1 Hz, 3H); 2,28-2,35 (m, 2H); 2,76-2,81 (m, 2H); 3,42 (q, *J* 1,2 Hz, 2H); 4,14 (q, *J* 7,1 Hz, 2H); 5,99 (tt, *J* 4,6 Hz, 1H); 7,11-7,20 (m, 4H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 14,13; 23,22; 27,99; 39,17; 60,68; 122,61; 126,39; 126,99; 127,57; 129,00; 130,22; 134,24; 136,30; 171,83.

2-(3,4-Di-hidro-2H-naftalen-1-ilidene)-acetato de etila (179)²⁷

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,32 (t, *J* 7,1 Hz, 3H); 1,85 (qui, *J* 6,2 Hz, 2H); 2,79 (t, *J* 6,2 Hz, 2H); 3,17-3,22 (m, 2H); 4,20 (q, *J* 7,1 Hz, 2H); 6,33 (t, *J* 1,9 Hz, 1H); 7,13-7,30 (m, 3H); 7,64-7,66 (m, 1H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 14,35; 22,69; 28,06; 30,19; 59,66; 112,50; 124,78; 126,30; 129,12; 129,50; 134,25; 140,28; 154,64; 167,04.

2-(4-Metil-3,4-di-hidronaftalen-1-il)-acetato de etila (172) e (180)

A reação foi feita seguindo o procedimento geral, usando Zn (0,392 g, 6,00 mmol), benzeno anidro (20 mL), 1-tetralona (0,801 g, 5,00 mmol), I₂ (1 cristal) e 2-bromo acetato de etila (0,918 g, 5,50 mmol). A

eliminação foi feita em THF (5 mL) e uma solução aquosa de HCl (6M, 5 mL) foi adicionada. O resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/AcOEt, 10:1), obtendo-se os ésteres **172** (0,628 g, 2,27 mmol, 55%) como um óleo incolor, e **180** (0,105 g, 0,459 mmol, 9%) como um óleo incolor.

2-(4-Metil-3,4-di-hidronaftalen-1-il)-acetato de etila (172)²⁷

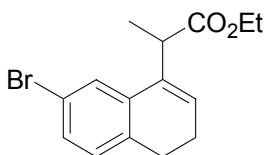
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,21 (m, 6H); 2,09-2,18 (m, 1H); 2,44-2,53 (m, 1H); 2,92 (sx, *J* 6,9 Hz, 1H); 3,36-3,67 (m, 2H); 4,12 (q, *J* 7,2 Hz, 2H); 5,91 (t, *J* 4,2 Hz, 1H); 7,16-7,21 (m, 4H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 14,12; 20,08; 31,05; 32,11; 39,18; 60,64; 122,76; 126,24; 126,26; 127,30; 127,53; 129,65; 133,33; 141,29; 171,85.

2-(4-Metil-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ilidene)-acetato de etila (180)²⁷

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,27-1,35 (m, 6H); 1,56-1,65 (m, 1H); 1,90-2,00 (m, 1H); 2,85-3,00 (m, 1H); 3,10-3,33 (m, 2H); 4,20 (q, *J* 7,1 Hz, 2H); 6,30 (t, *J* 2,0 Hz, 1H); 7,16-7,38 (m, 3H); 7,60-7,63 (m, 1H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 14,31; 20,80; 25,32; 29,89; 33,08; 59,60; 112,59; 124,90; 126,20; 127,47; 129,65; 133,87; 144,93; 154,93; 166,96.

2-(7-Bromo-3,4-di-hidronaftalen-1-il)-propionato de etila (169)

A uma mistura de Zn (0,219 g, 3,35 mmol), benzeno anidro (10 mL), 7-bromo-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-one (**176**) (0,627 g, 2,79 mmol) e I₂ (1 cristal) foi adicionado 2-bromo propionato de etila (0,558 g, 3,08 mmol),

mantendo-se em refluxo por 2,5 h. Em seguida, resfriada a 0°C, uma solução aquosa de H₂SO₄ (10mL, 10%) foi adicionada e deixou-se agitar por 10 min. Ao fim desse período, a fase aquosa foi extraída 3 vezes com acetato de etila (50 mL), e a fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após a remoção do solvente, a mistura foi dissolvida em tolueno anidro e adicionaram-se alguns cristais de APTS. Utilizando um Dean-

Stark a mistura foi refluxada por 3 h. Ao término desse tempo, a fase aquosa foi extraída 3 vezes com acetato de etila (50 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Depois da evaporação do solvente, o resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica (200-400 *Mesh*, hexano/EtOAc, 10:1), obtendo-se o éster **169** (0,368 g, 1,19 mmol, 43%) como um óleo incolor.

2-(7-Bromo-3,4-dihidronaftalen-1-il)-propionato de etila (169)

IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1735 (filme);

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,22 (t, *J* 7,2 Hz, 3H); 1,42 (d, *J* 7,2 Hz, 3H); 2,23-2,30 (m, 2H); 2,63-2,69 (m, 2H); 3,65 (dq, *J* 0,9 e 7,2 Hz, 1H); 4,06-4,22 (m, 2H); 6,07 (dt, *J* 0,9 e 4,8 Hz, 1H); 6,98 (d, *J* 7,8 Hz, 1H); 7,23 (dd, *J* 2,1 e 7,8 Hz, 1H); 7,41 (d, *J* 1,8 Hz, 1H);

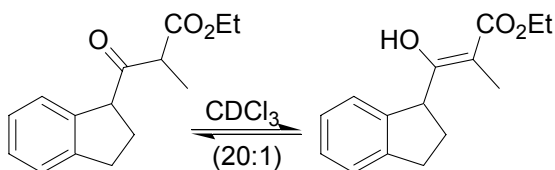
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 13,98; 16,66; 22,75; 27,37; 41,03; 60,59; 119,93; 125,34; 126,97; 129,03; 129,33; 135,10; 135,30; 136,07; 174,46;

EMBR *m/z* (int.rel.): 309 (M⁺, 4%); 156 (53); 141 (51); 128 (68); 102 (100);

Análise elementar. Calculado para C₁₅H₁₇O₂Br: C, 58,27; H, 5,54. Encontrado: C, 57,91; H, 5,25.

5.2. Reações de ésteres β,γ -insaturados com trinitrato de tálio

3-Indan-1-il-2-metil-3-oxo-propionato de etila (181). Procedimento geral para a oxidação dos ésteres 167-173.



Em uma solução de **167** (0,114 g, 0,495 mmol) em HOAc (2,4 mL) foi adicionado Tl(NO₃)₃·3H₂O (0,470 g, 1,06 mmol), o qual

dissolveu-se lentamente. A mistura foi agitada por 2,5 h e observou-se uma abundante precipitação. Ao fim desse período, a suspensão resultante foi filtrada através de uma coluna de sílica gel (70-230 *Mesh*, aprox. 20 cm), usando EtOAc (200 mL), como eluente. O filtrado foi lavado com solução saturada de NaHCO₃ e a fase aquosa foi extraída 3 vezes com EtOAc (50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (200-400 *Mesh*, hexano/EtOAc, 10:1), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo uma mistura diastereoisomérica 1:1 do indano **181** (0,0748 g,

0,304 mmol, 61%), como um óleo incolor. Uma pequena quantidade da forma enólica **182** foi detectada no espectro de RMN.

3-Indan-1-il-2-metil-3-oxo-propionato de etila (181)

IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1713, 1744 (filme);

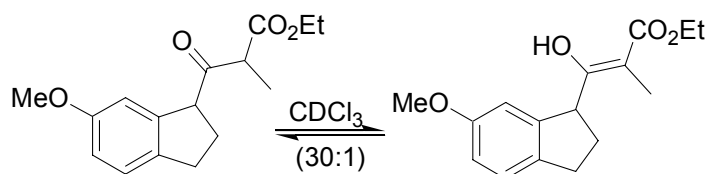
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ forma cetônica: 1,22-1,29 (m, 3H); 1,32-1,36 (m, 3H); 2,22-2,34 (m, 1H); 2,37-2,47 (m, 1H); 2,86-2,99 (m, 1H); 3,03-3,16 (m, 1H); 3,73 e 3,85 (q, J 7,1 Hz, 1H); 4,12-4,23 (m, 2H); 4,28-4,34 (m, 1H); 7,12-7,31 (m, 4H); sinais selecionados da forma enólica (outros sinais estão sobrepostos com a forma cetônica): 1,93 (s, 3H); 12,82 (d, J 1,5 Hz, 1H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ forma cetônica: 12,93; 13,38; 14,00; 14,01; 29,21; 29,50; 31,79; 31,88; 50,92; 51,17; 56,99; 57,22; 61,28; 61,33; 124,71; 124,93; 125,03; 126,39; 126,44; 127,56; 127,60; 140,46; 140,49; 144,63; 144,75; 170,36; 170,43; 205,65; 206,50;

EMBR m/z (int.rel.): 246 (M^+ , 5%); 200 (2); 144 (9); 117 (91);

EMAR: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 246,12560. Encontrado: 246,12562.

3-(6-Metoxi-indan-1-il)-2-metil-3-oxo-propionato de etila (194)



De acordo com o procedimento geral, uma solução de **168** (0,159 g, 0,611 mmol) em HOAc (2,5 mL) reagiu com $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,543

g, 1,22 mmol) por 2 h. A purificação do produto bruto por coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/ Et_2O , 15:1) deu uma mistura diastereoisomérica 1:1 do indano **194** (0,0819 g, 0,296 mmol, 49%), como um óleo incolor. Uma pequena quantidade da forma enólica **195** foi detectada no espectro de RMN.

3-(6-Metoxi-indan-1-il)-2-metil-3-oxo-propionato de etila (194)

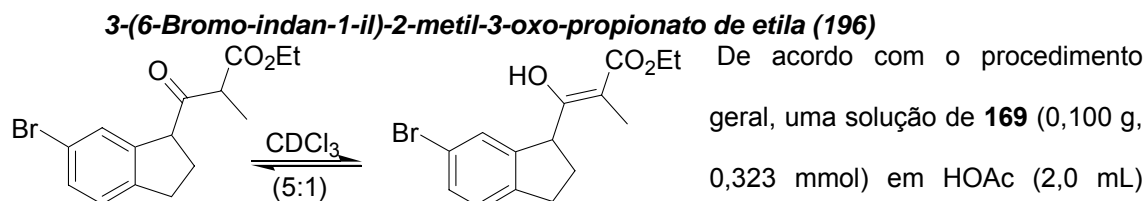
IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1713, 1744 (filme);

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ forma cetônica: 1,23 e 1,27 (t, J 7,1 Hz, 3H); 1,33 e 1,34 (d, J 7,1 Hz, 3H); 2,22-2,34 (m, 1H); 2,36-2,45 (m, 1H); 2,81-2,90 (m, 1H); 2,96-3,05 (m, 1H); 3,72 e 3,83 (q, J 7,1 Hz, 1H); 3,77 e 3,78 (s, 3H); 4,17 e 4,18 (q, J 7,1 Hz, 1H); 4,25-4,29 (m, 1H); 6,74-6,85 (m, 2H); 7,13-7,16 (m, 1H); sinais selecionados da forma enólica (outros sinais estão sobrepostos com a forma cetônica): 1,92 (s, 3H); 12,82 (d, J 1,5 Hz, 1H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ forma cetônica: 13,00; 13,45; 14,00; 29,80; 29,98; 30,93; 30,99; 50,83; 51,16; 55,41; 55,43; 57,17; 57,51; 61,30; 61,33; 110,35; 110,48; 113,49; 113,88; 125,15; 125,31; 136,55; 136,67; 141,77; 141,83; 158,72; 158,78; 170,36; 170,42; 205,60; 206,42;

EMBR m/z (int. rel.): 276 (M^+ , 18%); 174 (19); 147 (100);

EMAR: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 276,13616. Encontrado: 276,13622.



reagiu com $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1,15 g, 2,59 mmol) por 40 min. A purificação do produto bruto por coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/ Et_2O , 10:1) deu uma mistura diastereoisomérica 1:1 do indano **196** (0,0600 g, 0,185 mmol, 57%), como um óleo incolor. Uma pequena quantidade da forma enólica **197** foi detectada no espectro de RMN.

3-(6-Bromo-indan-1-il)-2-metil-3-oxo-propionato de etila (196)

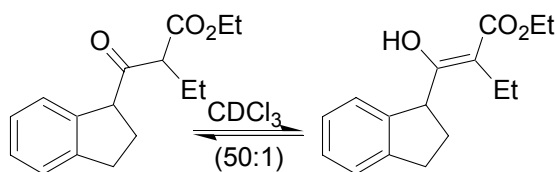
IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1714, 1744 (filme);

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ forma cetônica: 1,25-1,31 (m, 3H); 1,35-1,39 (m, 3H); 2,18-2,49 (m, 2H); 2,80-2,92 (m, 1H); 2,95-3,10 (m, 1H); 3,71-3,82 (m, 1H); 4,15-4,24 (m, 2H); 4,26-4,36 (m, 1H); 7,11 (d, J 8,4 Hz, 1H); 7,22-7,40 (m, 2H); sinais selecionados da forma enólica (outros sinais estão sobrepostos com a forma cetônica): 1,92 (s, 3H); 12,91 (d, J 1,2 Hz, 1H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ forma cetônica: 13,02; 13,16; 14,06; 29,72; 29,99; 31,32; 31,47; 51,38; 56,60; 56,71; 61,54; 119,99; 120,06; 126,09; 126,34; 127,94; 128,26; 130,58; 130,65; 142,85; 142,90; 143,59; 143,76; 170,25; 170,26; 205,33; 205,81;

EMBR m/z (int. rel.): 326 (M^+ , 5%); 324 (M^+ , 5); 224 (12); 222 (11); 197 (27); 195 (30); 129 (15); 116 (100);

Análise elementar. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Br}$: C, 55,40; H, 5,27. Encontrado: C, 55,34; H, 5,20.

2-(Indano-1-carbonil)-butirato de etila (198)

De acordo com o procedimento geral, uma solução de **170** (0,166 g, 0,679 mmol) em HOAc (4,0 mL) reagiu com $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,604 g, 1,36 mmol) por 2 h. A purificação do

produto bruto por coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/EtOAc, 10:1) deu uma mistura diastereoisomérica 1:1 do indano **198** (0,107 g, 0,412 mmol, 61%) como um óleo incolor. Uma pequena quantidade da forma enólica **199** foi detectada no espectro de RMN.

2-(Indano-1-carbonil)-butirato de etila (198)

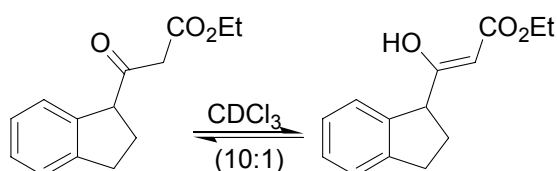
IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1714, 1743 (filme);

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ forma cetônica: 0,91 e 0,87 (t, J 7,5 Hz, 3H); 1,24 e 1,26 (t, J 7,2 Hz, 3H); 1,83-1,96 (m, 2H); 2,18-2,47 (m, 2H); 2,85-2,98 (m, 1H); 3,02-3,16 (m, 1H); 3,59 e 3,70 (t, J 7,2 Hz, 1H); 4,12-4,19 (m, 2H); 4,21-4,32 (m, 1H); 7,13-7,30 (m, 4H); sinais selecionados da forma enólica (outros sinais estão sobrepostos com a forma cetônica): 12,82 (d, J 1,5 Hz, 1H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ forma cetônica: 11,83; 11,99; 14,02; 21,57; 21,85; 29,12; 29,36; 31,68; 31,83; 57,28; 57,37; 58,76; 58,80; 61,18; 61,21; 124,64; 124,75; 124,89; 125,05; 126,26; 126,34; 127,48; 127,55; 140,26; 144,56; 144,71; 169,51; 169,58; 204,93; 205,54;

EMBR m/z (int. rel.) 260 (M^+ , 5%); 144 (11); 117 (100,0);

EMAR. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 260,1412. Encontrado: 260,1488.

3-Indano-1-il-3-oxo-propionato de etila (200)

De acordo com o procedimento geral, uma solução de **171** (0,225 g, 1,04 mmol) em HOAc (4,0 mL) reagiu com $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,926 g, 2,09 mmol) por 2 h. A purificação do

produto bruto por coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/ Et_2O , 10:1) deu uma mistura diastereoisomérica 1:1 do indano **200** (0,120 g, 0,517 mmol, 50%) como um óleo incolor. Uma pequena quantidade da forma enólica **201** foi detectada no espectro de RMN.

3-Indano-1-il-3-oxo-propionato de etila (200)

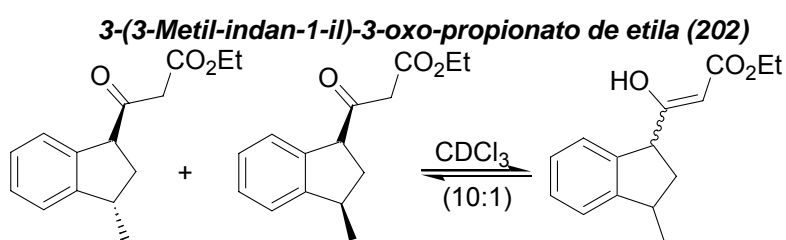
IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1713, 1744 (filme);

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ forma cetônica: 1,26 (t, J 7,1 Hz, 3H); 2,33-2,40 (m, 2H); 2,9-3,1 (m, 2H); 3,52 (sistema AB, J 15,7 Hz, 2H); 4,14-4,24 (m, 3H); 7,18-7,30 (m, 4H); sinais selecionados da forma enólica (outros sinais estão sobrepostos com a forma cetônica): 1,27 (t, J 7,1 Hz, 3H); 3,8-3,9 (m, 1H); 4,98 (s, 1H); 12,16 (s, 1H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ forma cetônica: 14,07; 28,60; 31,76; 47,00; 58,26; 61,34; 124,96; 125,00; 126,64; 127,83; 139,94; 144,65; 167,20; 202,83;

EMBR m/z (rel. int.): 232 (M^+ , 6%); 144 (12); 117 (100);

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3 + \text{H}^+]$: 232,1178. Encontrado: 233,1184 (MH^+).



De acordo com o procedimento geral, uma solução de **172** (0,158 g, 0,686 mmol) em HOAc (2,5

mL) reagiu com $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,610 g, 1,37 mmol) por 2 h. A purificação do produto bruto por coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/ Et_2O , 15:1) deu **202** (0,102 g, 0,412 mmol, 60%) como um óleo incolor. Uma pequena quantidade da forma enólica **203** foi detectada no espectro de RMN.

3-(3-Metil-indan-1-il)-3-oxo-propionato de etila (202)

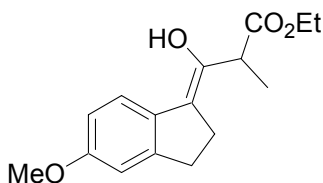
IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1713, 1744 (filme);

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ forma cetônica: 1,23-1,31 (m, 6H); 1,76-2,02 (m, 1H); 2,60-2,68 (m, 1H); 3,33-3,45 (m, 1H); 3,52 (sistema AB, J 18 Hz, 2H); 4,13-4,24 (m, 3H); 7,17-7,32 (m, 4H); sinais selecionados da forma enólica (outros sinais estão sobrepostos com a forma cetônica): 4,88 (m, 1H); 12,15 (m, 1H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ forma cetônica (diastereoisômero *trans*): 14,03; 20,01; 37,57; 38,21; 46,92; 57,02; 61,29; 123,91; 124,92; 126,76; 128,04; 139,50; 149,27; 167,19; 202,61;

EMBR m/z (int. rel.): 246 (M^+ , 7%); 228 (1); 158 (12); 143 (1); 131 (100);

Análise elementar. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 73,15; H, 7,37. Encontrado: C, 73,03; H, 7,17.

3-Hidroxi-3-(5-metoxi-indan-1-ilidene)-2-metil-propionato de etila (204)

De acordo com o procedimento geral, uma solução de **173** (0,111 g, 0,426 mmol) em HOAc (2,4 mL) reagiu com $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,379 g, 0,853 mmol) por 2 h. A purificação do produto bruto por coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/EtOAc, 10:1) deu **204** (0,0853 g, 0,307 mmol, 72%), como um óleo amarelo.

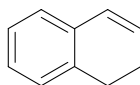
3-Hidroxi-3-(5-metoxi-indan-1-ilidene)-2-metil-propionato de etila (204)

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1734 (filme);

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (t, J 7,2 Hz, 3 H); 1,59 (d, J 7,2 Hz, 3 H); 2,85-3,00 (m, 4 H); 3,84 (s, 3 H); 4,04-4,15 (m, 2 H); 4,38 (q, J 7,2 Hz, 1 H); 6,77-6,80 (m, 2 H); 7,34-7,40 (m, 1 H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 13,91; 15,59; 25,53; 28,78; 39,49; 55,32; 61,03; 112,00; 113,91; 124,51; 127,80; 139,04; 139,49; 144,95; 160,74; 172,36;

EMBR m/z (int. rel.): 276 (M^+ , 7%); 217 (53); 202 (69); 184 (10); 174 (21); 159 (24); 144 (14); 130 (19); 115 (25); 102 (10); 91 (9); 77 (13); 65 (11); 43 (100).

5.3. Preparação dos 1,2-di-hidronaftalenos**1,2-Di-hidronaftaleno (119)**

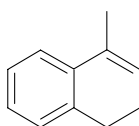
Em um balão com agitação magnética contendo 1-tetralona (3,00 g, 20,5 mmol), em metanol (120 mL), adicionou-se borohidreto de sódio (0,776 g, 20,5 mmol) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1,5 h. Cerca de 200 mL de água destilada foram adicionados e a extração foi feita com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 , água destilada, uma solução saturada de NaCl, e por fim seca com MgSO_4 . A eliminação foi feita em THF (10 mL) usando H_3PO_4 85% (16 mL), em refluxo por 35 min. Após o término da reação, adicionou-se NaHCO_3 sólido e posteriormente extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 , água destilada, uma solução saturada de NaCl, e por fim seca com MgSO_4 . O resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano), obtendo-se o di-hidronaftaleno **119** (1,74 g, 13,4 mmol, 65%) como um óleo incolor.

1,2-Di-hidronaftaleno (119)³¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,17-2,24 (m, 2H); 2,70 (t, *J* 8,1 Hz, 2H); 5,89-5,95 (m, 1H); 6,39 (dt, *J* 9,6 e 1,5 Hz, 1H); 6,92-7,10 (m, 4H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 23,07; 27,36; 125,76; 126,29; 126,70; 127,36; 127,73; 128,32; 133,97; 135,22.

1-Metil-1,2-di-hidronaftaleno (127). Procedimento geral para a preparação dos di-hidronaftalenos 127 e 217.

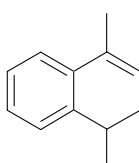


Em um balão de 3 bocas com condensador de refluxo, atmosfera de N₂ e agitação magnética, adicionou-se Mg em aparas (1,06 g, 43,8 mmol) e alguns cristais de iodo. Aqueceu-se a mistura até observar o desprendimento de um gás violeta. Adicionou-se éter etílico anidro (9 mL) e aqueceu novamente. Mel (2,70 mL, 42,6 mmol) foi adicionado gota a gota, agitando por 3 h e aquecendo-se eventualmente. Neste intervalo foi adicionado mais éter etílico para manter o volume de solvente constante. Adicionou-se lentamente uma solução da tetralona (2,10 mL, 2,31 g, 15,8 mmol) em éter etílico (9 mL), e agitou-se por 6 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução de HCl 10% gota a gota, sob banho de gelo, até pH ácido. Agitou-se por 1 h e extraiu-se com éter etílico. Lavou-se com solução saturada de Na₂S₂O₃, solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. O resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano), obtendo-se o di-hidronaftaleno **127** (1,40 g, 9,68 mmol, 61%) como um óleo incolor.

1-Metil-1,2-di-hidronaftaleno (127)³¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,01 (q, *J* 1,8, 3H); 2,14-2,22 (m, 2H); 2,70 (t, *J* 7,8 2H); 5,76-5,80 (m, 1H); 7,04-7,19 (m, 4H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 19,19; 23,15; 28,29; 122,66; 125,24; 126,25; 126,58; 127,24; 132,09; 135,72; 136,14.

1,4-Dimetil-1,2-di-hidronaftaleno (217)

De acordo com o procedimento geral, em um balão adicionou-se Mg em aparas (0,92 g, 37,9 mmol) e alguns cristais de iodo, éter etílico anidro (9 mL) e Mel (2,40 mL, 36,4 mmol) e agitou-se por 3 horas a temperatura ambiente. Depois,

adicionou-se a tetralona (2,00 mL, 13,5 mmol) em éter etílico (8 mL), e agitou-se por 6 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução de HCl 10%, até pH ácido, e agitou-se por 1 h. O resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica (200-400 *Mesh*, hexano), obtendo-se o di-hidronaftaleno **217** (1,15 g, 7,27 mmol, 54%) como um óleo incolor.

1,4-Dimetil-1,2-di-hidronaftaleno (217)⁵⁶

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,21 (d, *J* 6,9, 3H); 2,03 (q, *J* 1,5, 3H); 1,95-2,09 (m, 1H); 2,32-2,45 (m, 1H); 2,86 (sex, *J* 7,2 1H); 5,72-5,76 (m, 1H); 7,13-7,24 (m, 4H);

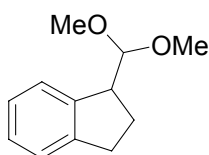
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 19,22; 20,13; 31,18; 32,21; 122,90; 123,91; 125,89; 126,13; 126,94; 131,48; 134,93; 141,09.

5.4. Reações de 1,2-di-hidronaftalenos com reagentes de iodo(III)

Oxidação do 1,2-di-hidronaftaleno (119) com hidroxi(tosiloxi)iodobenzeno em metanol a t.a.

A uma solução de **119** (0,0640 g, 0,490 mmol) em metanol (2,2 mL) foi adicionado Ph(OH)OTs (0,195 g, 0,496 mmol), o qual dissolveu-se lentamente. A mistura foi agitada por 2 h. Ao fim desse período, adicionou-se NaHCO₃ (aq) e posteriormente extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl, e por fim seca com MgSO₄. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (200-400 *Mesh*, hexano/EtOAc, 10:1), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo o indano **35** (0,0347 g, 0,155 mmol, 32%), o produto de adição **218** (0,0188 g, 0,0838 mmol, 17%) e o produto de adição **219** (0,0136 g, 0,0606 mmol, 12%) como óleos incolores.

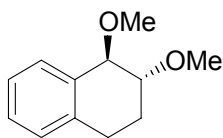
1-Dimetoximetil-indano (35)³¹



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,91-2,03 (m, 1H); 2,14-2,26 (m, 1H); 2,79-3,00 (m, 1H); 3,37 (s, 3H); 3,43 (s, 3H); 3,46-3,51 (m, 1H); 4,33 (d, *J* 7,5 Hz, 1H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,41-7,44 (m, 1H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 27,3; 31,3; 47,4; 52,8; 54,1; 107,1; 124,3; 125,4; 126,0; 126,8; 142,7; 144,7;

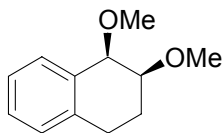
***Trans*-1,2-dimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (218)³¹**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,61-1,98 (m, 1H); 2,08-2,18 (m, 1H); 2,69-2,89 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,70-3,75 (m, 1H); 4,26 (d, J 5,1 Hz, 1H); 7,09-7,37 (m, 4H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 23,5; 25,4; 56,6; 57,5; 77,9; 79,7; 125,9; 127,7; 128,5; 129,8; 134,6; 136,9;

***Cis-1,2-dimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (219)*³¹**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,92-2,01 (m, 1H); 2,16-2,29 (m, 1H); 2,75-2,86 (m, 1H); 2,99-3,06 (m, 1H); 3,48 (s, 3H); 3,49 (s, 3H); 3,61-3,66 (m, 1H); 4,36 (d, J 2,4 Hz, 1H); 7,13-7,31 (m, 4H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 22,3; 27,2; 56,5; 57,2; 77,9; 78,3; 125,4; 128,2; 128,9; 129,9.

Oxidação do 1,2-di-hidronaftaleno (119) com hidroxil(tosiloxi)iodobenzeno em metanol a 0 °C

A uma solução de **119** (0,104 g, 0,796 mmol) em metanol (4,0 mL) a 0 °C foi adicionado $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ (0,314 g, 0,801 mmol), o qual dissolveu-se lentamente. A mistura foi agitada por 1 h. Ao fim desse período, a mistura foi neutralizada com solução saturada de NaHCO_3 e a extraiu-se 3 vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl , e por fim seca com MgSO_4 . O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (200-400 *Mesh*, hexano/ EtOAc , 10:1), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo o indano **35** (0,0508 g, 0,227 mmol, 28%), o produto de adição **218** (0,0432 g, 0,193 mmol, 24%) e o produto de adição **219** (0,0243 g, 0,108 mmol, 14%) como óleos incolores.

Oxidação do 1,2-di-hidronaftaleno (119) com hidroxil(tosiloxi)iodobenzeno em metanol a -7 °C

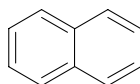
A uma solução de **119** (0,0625 g, 0,480 mmol) em metanol (2,0 mL) a -7 °C foi adicionado $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ (0,189 g, 0,481 mmol), o qual dissolveu-se lentamente. A mistura foi agitada por 1,5 h. Ao fim desse período, a mistura foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 e extraiu-se 3 vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl , e por fim seca com MgSO_4 . O resíduo foi purificado por coluna

cromatográfica (200-400 *Mesh*, hexano/EtOAc, 10:1), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo o indano **35** (0,0253 g, 0,113 mmol, 24%), o produto de adição **218** (0,0213 g, 0,0950 mmol, 20%) e o produto de adição **219** (0,0164 g, 0,0731 mmol, 15%) como óleos incolores.

Oxidação do 1,2-di-hidronaftaleno (119) com hidroxi(tosiloxi)iodobenzeno em diclorometano a t.a.

A uma solução de **119** (0,0548 g, 0,421 mmol) em diclorometano (2,0 mL) foi adicionado PhI(OH)OTs (0,198 g, 0,505 mmol). A mistura foi agitada por 20 min. Ao fim desse período, a mistura foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ e a extraiu-se 3 vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl, e por fim seca com MgSO₄. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (200-400 *Mesh*, hexano), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo uma mistura do produto de aromatização **220** com iodobenzeno, como um óleo incolor.

Naftaleno (220)⁵²



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,50 (m, 4H); 7,81-7,86 (m, 4H).

Oxidação do 1,2-di-hidronaftaleno (119) com hidroxi(tosiloxi)iodobenzeno em acetonitrila.

A uma solução de **119** (0,0580 g, 0,446 mmol) em acetonitrila (10 mL), contendo peneira molecular (3A; 0,5 g/g do substrato) sob N₂ e a 0 °C, foi adicionado PhI(OH)OTs (0,210 g, 0,535 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 15 min. Ao fim desse período, a mistura foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ e extraiu-se 3 vezes com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl, e por fim seca com MgSO₄. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (200-400 *Mesh*, hexano), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo uma mistura do produto de aromatização **220** com iodobenzeno, como um óleo incolor.

Oxidação do 1,2-di-hidronaftaleno (119) com hidroxi(tosiloxi)iodobenzeno em TMOF a 0 °C

A uma solução de **119** (0,0561 g, 0,431 mmol) em TMOF (2,2 mL) a 0 °C, foi adicionado PhI(OH)OTs (0,169 g, 0,431 mmol). A mistura foi agitada por 30 min. Ao fim desse período, a mistura foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ e extraiu-se 3 vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl, e por fim seca com MgSO₄. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/EtOAc, 10:1), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo o indano **35** (0,0130 g, 0,0580 mmol, 13%) e o produto de adição **218** (0,0040 g, 0,0180 mmol, 4%), como óleos incolores.

Oxidação do 1,2-di-hidronaftaleno (119) com hidroxi(tosiloxi)iodobenzeno em TMOF a -7 °C

A uma solução de **119** (0,0564 g, 0,433 mmol) em TMOF (2,0 mL) a -7 °C, foi adicionado PhI(OH)OTs (0,170 g, 0,434 mmol). A mistura foi agitada por 2 h. Ao fim desse período, a mistura foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ e a extraiu-se 3 vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl, e por fim seca com MgSO₄. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/EtOAc, 10:1), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo o indano **35** (0,0135 g, 0,0602 mmol, 14%), o produto de adição **218** (0,0114 g, 0,0508 mmol, 12%) e o produto de adição **219** (0,0022 g, 0,00980 mmol, 2%) como óleos incolores.

Oxidação do 1,2-di-hidronaftaleno (119) com diacetato de iodobenzeno em metanol/H₂SO₄ a -30 °C

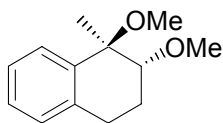
A uma solução de **119** (0,0887 g, 0,678 mmol) em metanol (2,0 mL) a -30 °C foi adicionado PhI(OAc)₂ (0,240 g, 0,746 mmol). Adicionou-se uma solução de 50% H₂SO₄/metanol (0,2 mL) com uma seringa. A mistura foi agitada por 2 h. Ao fim desse período, a mistura foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ e a fase aquosa foi extraída 3 vezes com éter. A fase orgânica foi lavada com água destilada, uma solução saturada de NaCl, e por fim seca com MgSO₄. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (200-400 Mesh,

hexano/EtOAc, 10:1), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo os produto de adição **218** (0,0199 g, 0,0887 mmol, 13%) e **219** (0,0214 g, 0,0954 mmol, 14%) como óleos incolores.

Oxidação do 4-metil-1,2-di-hidronaftaleno (127) com hidroxi(tosiloxi)iodobenzeno em metanol a t.a.

A uma solução de **127** (0,119 g, 0,827 mmol) em metanol (2,0 mL) foi adicionado PhI(OH)OTs (0,330 g, 0,841 mmol), o qual dissolveu-se lentamente. A mistura foi agitada por 1 h. Ao fim desse período, adicionou-se NaHCO₃ (aq) e posteriormente extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl, e por fim seca com MgSO₄. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/EtOAc, 10:1), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo o produto de adição **129** (0,091 g, 0,440 mmol, 53%) e uma mistura dos produtos de adição **128** e **129** (0,0599 g, 0,294 mmol, 35%) como óleos incolores.

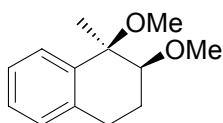
Trans-1,2-dimetoxi-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (129)³¹



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,76-1,87 (m, 1H); 2,18-2,86 (m, 1H); 2,85-2,89 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,74 (dd, *J* 3,6 e 11,1 Hz, 1H); 7,07-7,08 (m, 1H); 7,13-7,26 (m, 2H); 7,43-7,46 (m, 1H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 24,49; 24,74; 28,04; 50,16; 57,18; 77,61; 80,07; 126,19; 126,94; 127,06; 128,20; 136,52; 139,69;

Cis-1,2-dimetoxi-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (128)³¹



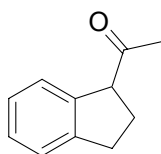
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,94-2,04 (m, 1H); 2,14-2,27 (m, 1H); 2,67-2,77 (m, 1H); 2,95-3,10 (m, 1H); 3,22 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 3,47 (dd, *J* 3,0 e 8,4 Hz, 1H); 7,05-7,12 (m, 1H); 7,16-7,26 (m, 2H); 7,43-7,49 (m, 1H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 22,05; 23,05; 26,25; 50,88; 57,19; 76,07; 81,90; 125,53; 127,14; 127,21; 128,55; 136,15; 138,49.

Oxidação do 4-metil-1,2-di-hidronaftaleno (127) com hidroxil(tosiloxi)iodobenzeno em acetonitrila sob N₂

A uma solução de **127** (0,110 g, 0,762 mmol) em acetonitrila (2,0 mL), a 0 °C sob N₂, foi adicionado PhI(OH)OTs (0,361 g, 0,920 mmol), seguido pela retirada do banho de gelo. A mistura foi agitada por 10 min. Ao fim desse período, adicionou-se NaHCO₃(aq) e posteriormente extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl, e por fim seca com MgSO₄. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/EtOAc, 10:1), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo o indano **233** (0,0523 g, 0,326 mmol, 43%) como um óleo incolor, além de pequena quantidade do produto de aromatização **234**.

1-Indano-1-il-etanona (233)⁵⁷

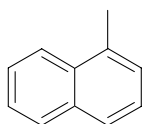


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,20 (s, 3H); 2,29-2,34 (m, 2H); 2,89-3,14 (m, 2H); 4,08 (t, *J* 7,8 Hz, 1H); 7,15-7,28 (m, 4H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 27,6; 28,5; 31,8; 58,9; 124,75; 124,87; 126,44;

127,48; 140,76; 144,45; 208,8.

1-Metil-naftaleno (234)⁵³



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,70 (s, 3H); 7,31-7,40 (m, 2H); 7,48-7,53 (m, 2H);

7,70-7,72 (m, 1H); 7,83-7,87 (m, 1H); 7,99-8,02 (m, 1H).

Oxidação do 4-metil-1,2-di-hidronaftaleno (127) com hidroxil(tosiloxi)iodobenzeno em acetonitrila com peneira molecular

A uma solução de **127** (0,107 g, 0,742 mmol) em acetonitrila (8 mL), contendo peneira molecular 3A (0,0503 g), a 0 °C, foi adicionado PhI(OH)OTs (0,354 g, 0,903 mmol), seguido pela retirada do banho de gelo. A mistura foi agitada por 10 min. Ao fim desse período, adicionou-se NaHCO₃(aq) e posteriormente extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl, e por fim seca com MgSO₄. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/EtOAc, 10:1), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo o indano **233** (0,0464 g, 0,289 mmol, 39%) como um óleo incolor, além de pequena quantidade do produto de aromatização **234**.

Oxidação do 4-metil-1,2-di-hidronaftaleno (127) com hidroxi(tosiloxi)iodobenzeno em acetonitrila

A uma solução de **127** (0,107 g, 0,742 mmol) em acetonitrila (8 mL), a 0 °C, foi adicionado PhI(OH)OTs (0,351 g, 0,895 mmol), seguido pela retirada do banho de gelo. A mistura foi agitada por 10 min. Ao fim desse período, adicionou-se NaHCO₃(aq) e posteriormente extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl, e por fim seca com MgSO₄. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (200-400 *Mesh*, hexano/EtOAc, 10:1), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo o indano **233** (0,0390 g, 0,243 mmol, 33%) como um óleo incolor, além de pequena quantidade do produto de aromatização **234**.

Oxidação do 4-metil-1,2-di-hidronaftaleno (127) com hidroxi(tosiloxi)iodobenzeno em acetonitrila, sob N₂ e peneira molecular

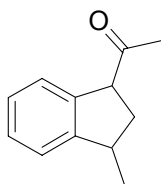
A uma solução de **127** (0,122 g, 0,845 mmol) em acetonitrila (8 mL), contendo peneira molecular 3A (0,0607 g), sob N₂, a 0 °C, foi adicionado PhI(OH)OTs (0,401 g, 1,02 mmol), seguido pela retirada do banho de gelo. A mistura foi agitada por 10 min. Ao fim desse período, adicionou-se 10 mL de NaHCO₃(aq) e posteriormente extraiu-se com 50 mL de acetato de etila. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (200-400 *Mesh*, hexano/EtOAc, 10:1), depois da retirada do solvente por pressão reduzida, fornecendo o indano **233** (0,0689 g, 0,430 mmol, 51%) como um óleo incolor, além de pequena quantidade do produto de aromatização **234**.

Oxidação do 1,4-dimetil-1,2-di-hidronaftaleno (217) com hidroxi(tosiloxi)iodobenzeno em acetonitrila, sob N₂ e peneira molecular

A uma mistura de PhI(OH)OTs (0,374 g, 0,942 mmol) em acetonitrila (4 mL), contendo peneira molecular 3A (0,0614 g), sob N₂, a 0 °C, foi adicionado uma solução de **217** (0,124 g, 0,785 mmol) em acetonitrila (4 mL). A mistura foi agitada por 10 min. Ao fim desse período, adicionou-se NaHCO₃(aq) e posteriormente extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl, e por fim seca com MgSO₄. O resíduo foi purificado

por coluna cromatográfica (200-400 Mesh, hexano/EtOAc, 10:1), fornecendo o indano **235** (0,0815 g, 0,468 mmol, 60%), como um óleo incolor.

1-(3-Metil-indan-1-il)-etanona (235)



IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 757, 1709, 1355, 1476, 2959 (filme);

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ isômero *trans*: 1,29 (d, J 6,9 Hz, 3H); 1,80-1,87 (m, 1H); 2,17 (s, 3H); 2,55-2,63 (m, 1H); 3,40 (s, J 7,3 Hz, 1H); 4,08 (dd, J 3,3 e 8,7 Hz, 1H); 7,19-7,30 (m, 4H); isômero *cis*: 1,36 (d, J 6,8 Hz, 3H); 2,22 (s, 3H);

os demais sinais encontram-se sobrepostos ao do isômero *trans*;

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ isômero *trans*: 20,2; 27,6; 37,6; 38,3; 57,7; 123,8; 124,8; 126,6; 127,7; 140,4; 149,1; 208,5; isômero *cis*: 19,7; 30,0; 38,1; 38,4; 57,4; 123,5; 124,6; 126,6; 127,5; 140,6; 148,7; 209,0;

EMBR m/z (int. rel.): 174 (M^+ , 7), 131 (100);

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O} + \text{H}]^+$: 175.1123. Encontrado: 175.1126.

6. Referências

- (1) Sugimoto, H. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 2031-2037.
- (2) Dorsey, B. D.; Levin, R. B.; McDaniel, S. L.; Vacca, J. P.; Guare, J. P.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleif, W. A.; Quintero, J. C.; Lin, J. H.; Chen, I.-W.; Holloway, M. K.; Fitzgerald, P. M. D.; Axel, M. G.; Ostovic, D.; Anderson, P. S.; Huff, J. R. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3443-3451.
- (3) Sugimoto, H.; Imura, Y.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4821-4829.
- (4) Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Schiltz, G. *Synthesis* **2001**, 2203-2229.
- (5) Rimkus, G. G.; Wolf, M. *Chemosphere* **1996**, *33*, 2033-2043.
- (6) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 703-721.
- (7) Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9137-9161.
- (8) Gutsche, C. D.; Redmore, D. In *Advances in alicyclic chemistry* 1971; Vol. 3, p 2.
- (9) House, H. O.; Frank, G. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2948.
- (10) Mori, K.; Matsushima, Y. *Synthesis* **1995**, 845-850.
- (11) Bruson, H. A.; Grant, F. W.; Bobko, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3633-3636.
- (12) Ames, L.; Chaitman, E.; Grant, F. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1299-1300.
- (13) Barclay, L. R. C.; Young, R. H.; Adams, K. L.; Foote, H. M. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1598-1609.
- (14) Bardin, V. V.; Furin, G. G.; Yakobson, G. G. *J. Fluorine Chem.* **1979**, *14*, 455-466.
- (15) Fañanás, F. J.; Álvarez-Pérez, M.; Rodríguez, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5938-5944.
- (16) Sudrik, S. G.; Chavan, S. P.; Chandrakumar, K. R. S.; Pal, S.; Date, S. K.; Chavan, S. P.; Sonawane, H. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1574-1579.
- (17) Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *36*, 5778-5785.
- (18) Nongrum, F. M.; Myrboh, B. *Synthesis* **1987**, 845-846.
- (19) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 216-224.

-
- (20) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O. *Synthesis* **1999**, 2001-2023.
- (21) McKillop, A.; Taylor, E. C.; Wilkinson, G. In *Comprehensive organomet. chem.* 1982; Vol. 7, p 465.
- (22) McKillop, A.; Taylor, E. C.; De Jonge, W. J.; Cornelis, R. H. I. In *Organic synthesis by oxidation with metal compounds* 1986, p 695.
- (23) Uemura, S.; Horwood, E. In *Synthetic reagents* 1983; Vol. 5, p 164.
- (24) Taylor, E. C.; Chiang, C. S.; McKillop, A.; White, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6750-6752.
- (25) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Aguilar, A. M.; Vieira, T. O. **2001**, 12, 680-684.
- (26) Ferraz, H. M. C.; Santos, A. P.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O. *Synth. Comm.* **2000**, 30, 751-762.
- (27) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9939-9949.
- (28) Silva, L. F., Jr.; Quintiliano, S. A. P.; Craveiro, M. V.; Vieira, F. Y. M.; Ferraz, H. M. C. *Synthesis* **2006**, no prelo.
- (29) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Synthesis* **2002**, 1033-1036.
- (30) Silva, L. F., Jr.; Quintiliano, S. A. P.; Ferraz, H. M. C.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 981-988.
- (31) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1709-1713.
- (32) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr. *Synthesis* **2003**, 1031-1034.
- (33) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5817-5821.
- (34) Silva, L. F., Jr.; Sousa, R. M. F.; Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 1160-1173.
- (35) Wirth, T. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3722-3731.
- (36) Moriarty, R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2893-2903.
- (37) Silva, L. F., Jr. *Molecules* **2006**, 11, 421-434.
- (38) Hara, S.; Nakahigashi, J.; Ishi-i, K.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2589-2592.
- (39) Ocampo, R.; Doldier, W. R., Jr. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9325-9374.
- (40) Silverstein, R. M.; Webster, F. X. In *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*; 6 ed., p 199.

-
- (41) Taylor, E. C.; Kienzle, F.; Robey, R. L.; McKillop, A.; Hunt, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4845-4850.
- (42) Larock, R. C.; Fellows, C. A. **1982**, *104*, 1900-1907.
- (43) Katritzky, A. R.; Wang, Z.; Wang, M.; Wilkerson, C. R.; Hall, C. D.; Akhmedov, N. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6617-6622.
- (44) Beckwith, A. L. J.; Gerba, S. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 289-308.
- (45) Bailey, W. F.; Mealy, M. J.; Wiberg, K. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 791-794.
- (46) Justik, M. W.; Koser, G. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6159-6163.
- (47) Harders, J.; Garming, A.; Jung, A.; Kaiser, V.; Monenschein, H.; Ries, M.; Rose, L.; Schöning, K.-U.; Weber, T.; Kirschning, A. *Liebigs Ann.* **1997**, 2125-2132.
- (48) Yusubov, M. S.; Zholobova, G. A.; Filimonava, I. L.; Chi, K.-W. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 1735-1742.
- (49) Antus, S.; Gottsegen, A.; Nógrádi, M.; Gergely, A. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3879.
- (50) Crotti, P.; Bussolo, V.; Favero, L.; Pineschi, M.; Sergiampietri, D.; Renzi, G.; Ricciutelli, M.; Roselli, G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5515-5536.
- (51) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, *118*, 827-836.
- (52) Wannere, C.; Schleyer, P. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 605-608.
- (53) Ernst, L.; Schulz, P. *Mag. Res. Chem.* **1992**, *30*, 73-76.
- (54) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*; 2 ed.
- (55) Smolders, R. R.; Geessels, H.; Hanuise, J.; Brouyere, C.; Lemaire, B.; Wins, A. *Chimia* **1971**, *25*, 59-60.
- (56) *Zhurmal Org. Khimii* **1971**, *7*, 416-417.
- (57) Quere, J. P.; Marechal, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, *6*, 2227-2234.

Curriculum Vitae

Eliane Corrêa Pedrozo

Dados Pessoais

Data de nascimento: 26/03/1976

Naturalidade: Osasco, São Paulo

Nacionalidade: brasileira

Formação Acadêmica

Graduação:

Bacharelado em Química no Instituto de Química da Universidade de São Paulo

Período: 1997-2003

Iniciação científica: *Síntese de novas 2-metilsulfinil-1-fenil-propenonas*

Instituto de Química da Universidade de São Paulo

Período: agosto de 1999 a dezembro de 2002

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Di Vitta

Pós-Graduação:

Mestrado: *Reações de ésteres β,γ -insaturados com tálio(III) e de 1,2-dihidronaftalenos com iodo(III)*

Instituto de Química da Universidade de São Paulo

Período: agosto/2004 a agosto/2006

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Junior

Publicações:

Rearrangement of β,γ -Unsaturated Esters with Thallium Trinitrate: Synthesis of Indans Bearing a β -Keto Ester Moiety. Silva, L. F., Jr.; Pedrozo, E. C.; Ferraz, H. M. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 200.

Trabalhos apresentados em congressos:

1) 2001 - 9º Simpósio Internacional de Iniciação Científica da USP - São Paulo, SP, Brasil. *Síntese de novas 2-metilsulfinil-1-fenil-propenonas*. Eliane C. Pedrozo, Blanka Wladislaw, Cláudio Di Vitta.

2) 2002 - 10º Simpósio Internacional de Iniciação Científica da USP - São Carlos, SP, Brasil. *Síntese de novas 2-metilsulfinil-1-fenil-propenonas*. Eliane C. Pedrozo, Blanka Wladislaw, Cláudio Di Vitta.

3) 2005 - 11º Brazilian Meeting on Organic Synthesis - Canela, RS, Brasil. *Oxidation of β,γ -unsaturated esters with thallium trinitrate (TTN): synthesis of functionalized indans*. Luiz F. Silva Jr., Eliane C. Pedrozo, Helena M. C. Ferraz.

4) 2006 - 3º Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry - São Pedro, SP, Brasil. *Iodine(III)-mediated the synthesis of indans through the ring contraction of 1,2-dihydronaphthalenes*. Luiz F. Silva Jr., Eliane C. Pedrozo.

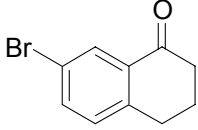
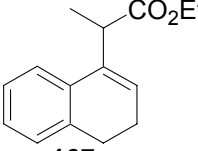
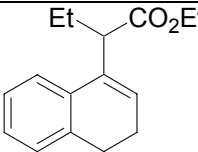
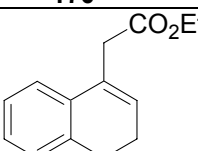
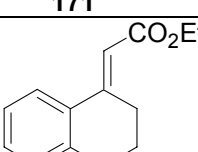
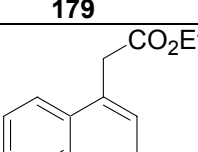
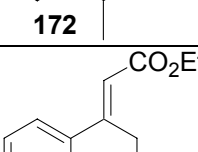
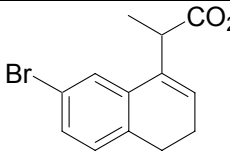
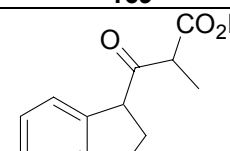
Bolsas recebidas:

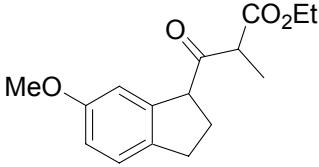
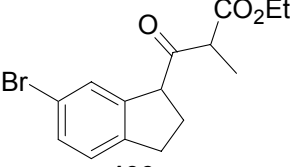
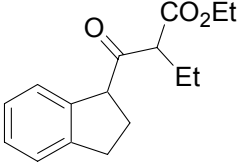
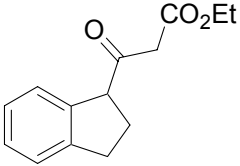
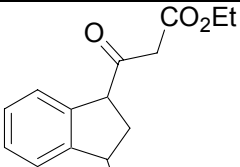
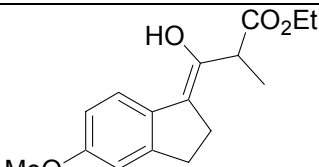
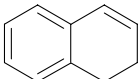
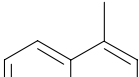
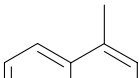
CNPQ/USP/PIBIC: maio de 1999 a dezembro de 2002

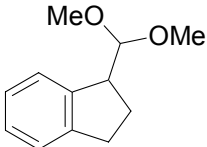
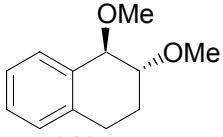
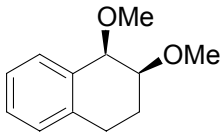
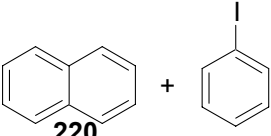
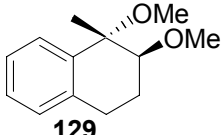
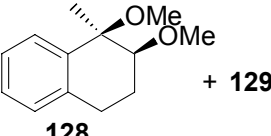
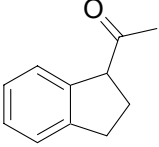
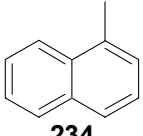
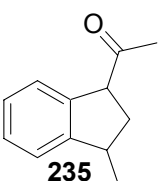
Capes: agosto de 2004 a julho de 2006

Anexo: Espectros de RMN e de IV

Índice das análises

Composto	Espectros	Páginas
 176	RMN ¹ H RMN ¹³ C	A1 A3
 167	RMN ¹ H RMN ¹³ C	A5 A8
 170	RMN ¹ H RMN ¹³ C	A10 A12
 171	RMN ¹ H RMN ¹³ C	A13 A15
 179	RMN ¹ H RMN ¹³ C	A17 A19
 172	RMN ¹ H RMN ¹³ C	A21 A23
 180	RMN ¹ H RMN ¹³ C	A25 A27
 169	RMN ¹ H RMN ¹³ C IV	A29 A31 A32
 181	RMN ¹ H RMN ¹³ C IV	A33 A37 A40

 194	RMN ¹ H	A41
	RMN ¹³ C	A45
	IV	A48
 196	RMN ¹ H	A49
	RMN ¹³ C	A54
	IV	A61
 198	RMN ¹ H	A62
	RMN ¹³ C	A66
	IV	A71
 200	RMN ¹ H	A72
	RMN ¹³ C	A76
	IV	A80
 202	RMN ¹ H	A81
	RMN ¹³ C	A86
	IV	A90
 204	RMN ¹ H	A91
	RMN ¹³ C	A96
	IV	A99
 119	RMN ¹ H	A100
	RMN ¹³ C	A102
 127	RMN ¹ H	A103
	RMN ¹³ C	A105
 217	RMN ¹ H	A106
	RMN ¹³ C	A108

 <p>35</p>	RMN ¹ H RMN ¹³ C	A109 A111
 <p>218</p>	RMN ¹ H RMN ¹³ C	A112 A115
 <p>219</p>	RMN ¹ H RMN ¹³ C	A116 A118
 <p>220</p>	RMN ¹ H	A119
 <p>129</p>	RMN ¹ H RMN ¹³ C	A120 A122
 <p>128</p>	RMN ¹ H RMN ¹³ C	A123 A125
 <p>233</p>	RMN ¹ H RMN ¹³ C	A126 A128
 <p>234</p>	RMN ¹ H	A130
 <p>235</p>	RMN ¹ H RMN ¹³ C IV	A131 A133 A136