

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS**

EVANDRO DE AZEVEDO ROCHA

**DESENVOLVIMENTO METODOLÓGICO EMPREGANDO DIAZOCETONAS
VISANDO A SÍNTESE DE ANÉIS BICÍCLICOS: CETONAS AROMÁTICAS
E NAFTÓIS**

Exemplar revisado

O exemplar original encontra-se em
acervo reservado na Biblioteca do IQSC-USP

SÃO CARLOS, SP

2021

EVANDRO DE AZEVEDO ROCHA

**DESENVOLVIMENTO METODOLOGICO EMPREGANDO DIAZOCETONAS
VISANDO A SÍNTESE DE ANEIS BICÍCLICOS: CETONAS AROMÁTICAS E
NAFTÓIS**

Dissertação apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Orgânica e Biológica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

SÃO CARLOS, SP

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Assinatura: Evandro de Azevedo Rocha
Data: 23 de Julho de 2021

Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao Usuário do SBI/IQSC

Rocha, Evandro de Azevedo

Desenvolvimento metodológico empregando diazocetonas visando a síntese de anéis bicíclicos: cetonas aromáticas e naftóis / Evandro de Azevedo Rocha. — São Carlos, 2021.

136 f.

Dissertação (Mestrado em Química Orgânica e Biológica) — Instituto de Química de São Carlos / Universidade de São Paulo, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

1. Diazocetona. 2. Friedel-Crafts intramolecular. 3. Rearranjo de Wolff. 4. Ceteno. I. Título.



DEDICATÓRIA

Aos meus pais Luiz Carlos e Irene, por todo apoio, dedicação e acima de tudo, pela contribuição e total incentivo nos meus estudos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Luiz Carlos e Irene, pelo amor incondicional, carinho, confiança, tempo, investimento, incentivo depositados em mim e claro, por me permitir chegar até aqui para realização de mais esse sonho.

À minha família, Eduardo, Patricia, Ana Lúcia em especial aos meus sobrinhos, Leonardo e Bernardo, pelos sorrisos fáceis arrancados do meu rosto e pela oportunidade de viver a minha infância até hoje.

Ao Rafael, pelo companheirismo ao longo desses anos, pela paciência comigo em momentos difíceis, e por me ensinar algo novo todo dia, por topar todas as minhas loucuras.

Ao meu orientador Antonio Burtoloso, primeiramente por me aceitar no seu grupo de pesquisa, por todo conhecimento transferido, pelas discussões dentro e fora do laboratório, por me incentivar a ser cada vez mais um pesquisador melhor e me influenciar positivamente.

A todos meus amigos e colegas, por estarem presentes e serem especiais na minha vida, partilhando momentos de alegria, descontração, choros, por sempre me incentivar nos estudos.

Aos meus colegas de Laboratório Warner Bruce Kover: Patrícia, Bruna, Anees, Alexander, Edson, João Victor, Nikolas, Rafael Gallo, Lucas, Camila, Clarice, Orlando, Eduardo, Tharik, Matheus, David e aos técnicos João Pedro e Marília, por deixarem os meus dias muito mais divertidos, mais leves, tornando o ambiente de fácil convívio.

À todos meus professores de uma vida inteira, que independente das condições, deram sempre o melhor de si para compartilhar conhecimento. Em especial: Prof. Diogo de Oliveira Silva, Prof. Marcus Craveiro e Prof. Adriana Karla.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (2018/03667-0), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- CNPq (165215/2017-8) pela concessão da bolsa de Mestrado e

pelo suporte ao grupo (2013/25504-1; 2013/18009-4; 303437/2015-4) e a Capes Código 001 pelo apoio financeiro.

A Central de Análises Química e Instrumental (CAQI) pelas análises realizadas.

Ao Instituto de Química de São Carlos - IQSC da Universidade de São Paulo - USP pela infraestrutura fornecida, apoio técnico e institucional.

EPÍGRAFE

[...] Porque a cabeça da gente é uma só, e as coisas que há e que estão para haver são demais de muitas, muito maiores diferentes, e a gente tem de necessitar de aumentar a cabeça, para o total. Todos os sucedidos acontecendo, o sentir forte da gente - o que produz os ventos [...]

João Guimarães Rosa

RESUMO

Diazocetonas e íldeos β -cetossulfoxônios são precursores sintéticos bastantes versáteis e podem sofrer diversas reações, como o rearranjo fotoquímico de Wolff. Sendo assim, a primeira parte desse trabalho consistiu no desenvolvimento de uma metodologia utilizando o rearranjo de Wolff em α -diazocetonas visando a preparação de cetonas aromáticas bicíclicas. Essas diazocetonas foram preparadas à partir de seus respectivos ácidos carboxílicos, através da metodologia de acilação do diazometano já descrita na literatura, obtendo-se doze exemplares, com rendimentos variando de 72-87%. No estudo fotoquímico, para a otimização da reação, foi utilizada a diazocetona que levaria a formação do anel de 5 membros (favorecido termodinamicamente). Dessa forma, com as melhores condições reacionais obtidas, as doze diazocetonas já sintetizadas, foram submetidas ao rearranjo de Wolff, onde para alguns exemplos obteve-se êxito na formação das cetonas aromáticas bicíclicas com rendimentos entre 38 a 44%. Como esse estudo demonstrou-se efetivo, foi possível ainda estudar as reações de ciclização quanto a diferentes aspectos como, o tamanho do anel biciclo formado e a influência na reatividade de grupos doadores densidade eletrônica no anel aromático, além de verificar a influência de diferentes grupos doadores no anel aromático. Nesse estudo, foi possível constatar a necessidade de um grupo doador, mesmo que fraco, na posição *meta* a cadeia da diazocetona para que ocorra a formação aduto bicíclico e que essa reação se mostrou como regioseletiva em detrimento a formação de um único regioisômero. A segunda parte desse trabalho consistiu na aplicação de diazocetonas α,β -insaturadas como blocos de construção na síntese de naftóis. Essa classe de diazocetonas foram preparadas através da reação do difenilfosfito com bromo acetato de benzila seguidos de 3 etapas para formação do diazofosfonato. O diazofosfonato foi submetido à reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons com o benzaldeído para a formação da diazocetona α,β -insaturada de geometria Z com rendimento de 53%. Essa diazocetona foi utilizada em um estudo inicial envolvendo o catalisador $Rh_2(OAc)_4$, a qual mediante reação de ciclização levaram a formação do núcleo naftol de interesse.

ABSTRACT

Diazoketones and β -ketosulfoxonium ylides are quite versatile synthetic precursors and may undergo sundry variations, such as Wolff's photochemical rearrangement, whom the ability to form nuclear ketone intermediates that can form adutes cycles. Thus, the first part of this work is the development of a methodology for the use of Rearrangement's Wolff in α -diazoketones in order to prepare aromatic bicyclic ketones. These diazoketones were prepared from their carboxylic effects through the diazometane acylation methodology already described in the literature, obtaining ten previous examples, with sundry variation of 72-87%. In the photochemical study, to find the best reactive condition to get a bicycle, the diazoketone would be used that would lead to a 5-membered ring formation, as a formation would be seriously favored by entropic and enthalpy factors, as well as nineteen diazoketones, already synthesized were subjected to the Wolff rearrangement, where some examples were recorded after the formation of bicyclic aromatic ketones with ranging from 38 to 44%. Since this initial demonstrative study is effective, it was possible to study the intramolecular cycling variations in bicycle ring size (ranging from 4 to 7 members) and the influence on the aromatic ring donor group reactivity in ortho, meta and para positions in relation to the diazo substituent group, in addition to verifying the influence of different donor groups on the aromatic ring, where it was found that a group of donors, even if weak, requires the position of the diazoketone chain target to occur the formation of the bicyclic aromatic ketone and that this reaction is shown to be regiselective to the detriment of the formation of a single regioisomer (ortho cyclization). The second part of this work consisted of the application of α , β -unsaturated diazoketones as building blocks in the synthesis of naphthols. This class of diazoketones was prepared by reacting diphenylphosphite with benzyl bromine acetate followed by 3 steps for the formation of diazophosphonate. The diazophosphonate was subjected to the Horner-Wadsworth-Emmons olefin reaction with benzaldehyde to form α , β -unsaturated diazoketone of Z geometry with a yield of 53%. This diazoketone was used in an initial study involving the catalyst $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, which, through a cyclization reaction, led to the formation of the naphthol nucleus of interest.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Rotas industriais que apresentam reações de Friedel-Crafts.....	19
Esquema 2. Gráfico de energia vs Coordenada de reação da reação de substituição eletrofilica aromática.....	21
Esquema 3. Reações derivadas do método clássico de Friedel-Crafts.	28
Esquema 4. Métodos pré-existentes na literatura visando à síntese de benzociclobutenonas.	29
Esquema 5. Metodologias pré-existentes na literatura visando à síntese de indanonas.	31
Esquema 6. Metodologias pré-existentes na literatura visando à síntese de tetralonas.	33
Esquema 7. Metodologias pré-existentes visando à síntese de benzosuberonas.	35
Esquema 8. Síntese de ilídeos β -cetossulfoxônios	43
Esquema 9. Rearranjo de Wolff em diazocetonas e ilídeos de enxofre	44
Esquema 10. Objetivo do primeiro capítulo, envolvendo diazocetonas e ilídeos de enxofre.	45
Esquema 11. Mecanismo de formação do diazometano à partir do Diazald.....	47
Esquema 12. Metodologias para síntese de diazocetonas.	48
Esquema 13. Síntese da diazocetona 4 a partir do respectivo ácido carboxílico.....	49
Esquema 14. Ativação de ácido carboxílico com cloreto cianúrico.....	50
Esquema 15. Escopo inicial para síntese de diazocetonas.....	50
Esquema 16. Mecanismo de formação da diazocetona e do sub-produto α -clorocetona	51
Esquema 17. Mecanismos possíveis para formação do intermediário ceteno	57
Esquema 18. Reação de ciclização com reagente de Eaton.....	57
Esquema 19. Otimização da Rearranjo de Wolff na diazocetona 4b.....	57
Esquema 20. Mecanismo e escopo do rearranjo de Wolff	59
Esquema 21. Escopo de diazocetonas variando a posição do grupo doador.....	61
Esquema 22. Anéis bicíclicos com respectivos rendimentos	61
Esquema 23. Escopo de diazocetonas variando o substituinte no anel aromático	62
Esquema 24. Anéis bicíclicos com respectivos rendimentos	63
Esquema 25. Formação de ilídeo β -cetossulfoxônio.....	64
Esquema 26. Formação de diazocetonas com geometria <i>E/Z</i> e seu amplo escopo	70
Esquema 27. Metodologias pré-existentes para a síntese de esqueletos naftóis	72
Esquema 28. Objetivo do segundo capítulo envolvendo α,β -diazocetonas insaturadas	73
Esquema 29. Condições reacionais para formação de diazocetonas de diferentes geometrias.....	74
Esquema 30. Rota sintética com rendimento para formação do diazofosfonato 13	74
Esquema 31. Mecanismo de formação do diazofosfonato com grupos retiradores.....	75
Esquema 32. Reação de Horner-Wadsworth-Emmons	77
Esquema 33. Ciclização da diazocetona α,β -insaturada para formação do naftol.....	80

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Material de partida e intermediário chave envolvido na síntese total do (+)-Phorbol.....	17
Figura 2. Estruturas canônicas de ressonância do anel benzênico frente a ativação/desativação do anel.	22
Figura 3. Esqueleto anel bicíclico presente em fármacos e produtos naturais.	26
Figura 4. Sítios reativos presentes numa cetona aromática bicíclica.	27
Figura 5. Transformações químicas que os diazocarbonílicos podem sofrer	37
Figura 6. Orbitais envolvidos nos intermediários cetenos.	38
Figura 7. Idéia inicial para sintetizar as cetonas bicíclicas	46
Figura 8. Esquema de montagem das vidrarias para destilar o diazometano.	47
Figura 9. Conformações das diazocetonas.....	51
Figura 10. Espectro de IV da diazocetona 4c.....	52
Figura 11. Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) da diazocetona 4c.....	52
Figura 12. Espectro de UV-Vis da diazocetona 4c.....	53
Figura 13. Esquematisação da formação do intermediário ceteno para formação da cetona aromática bicíclica.....	53
Figura 14. Rearranjo de Wolff e acompanhamento da reação por CCD.....	54
Figura 15. Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do aduto de cicloadição.....	55
Figura 16. Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do anel bicíclico.....	56
Figura 17. Transformações passíveis para α,β -diazocetona insaturada.....	68
Figura 18. Produtos naturais que contém o esqueleto naftol.....	70
Figura 19. Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do diazofosfonato 13.....	76
Figura 20. Espectro de RMN- ¹³ C (300 MHz) do diazofosfonato 13.....	77
Figura 21. Espectro de RMN- ¹ H(500 MHz, CDCl ₃) da α,β -diazocetona insaturada de geometria Z.....	78
Figura 22. Formação do estado de transição que leva as diazocetonas E e Z.....	79
Figura 23. Espectro de RMN- ¹ H(500 MHz, CDCl ₃) do naftol.....	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tabela de otimização para ativação dos ácidos carboxílicos.....	49
Tabela 2. Otimização das condições reacionais do rearranjo de Wolff.	58
Tabela 3. Condições do rearranjo de Wolff em íldeos β -cetossulfoxônio	64
Tabela 4. Condição reacional com respectivos rendimentos da reação HWE.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACN – acetonitrila
AcOEt - acetato de Etila
Bn - benzil
CCD - cromatografia de camada delgada
d - duplete
dd - duplo duplete
ddd - duplo duplo duplete
DCM - diclorometano
DMF - dimetilformamida
DMSO - demetilsulfóxido
dt - duplo tripleto
equiv. - equivalentes
Et - etil
Et₃N - trietilamina
Et₂O - éter etílico
EtOH - etanol
g – grama
HOMO – *High Occupied Molecular Orbital*
HWE - Horner Wadsworth Emmons
Hz - hertz
IV - infravermelho
J - constante de acoplamento (RMN)
Lit. - literatura
LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*
m - multiplete
Me - metil
MeOH - metanol
MHz - mega-hertz

mL - mililitro
Nu - nucleófilo
nm – nanometro
Pd – Paládio
P. F. - ponto de fusão
Ph - fenil
ppm - partes por milhão
q - quarteto
quint - quinteto
R.f. - fator de retenção
 $Rh_2(AOAc)_4$ - acetato de ródio II
RMN - ressonância magnética nuclear
s - simpleto
sept - septeto
sext - sexteto
t - tripleto
t.a. – temperatura ambiente
TBS - t-butildimetilsilil
TFA - trifluoroacetamida ou ácido trifluoroacético
TFAA - anidrido trifluoroacético
TMS - tetrametilsilano
tt - tripleto de tripletos
UV – ultravioleta
 ΔG – variação de energia livre de Gibbs
 ΔH – variação de entalpia
 ΔS – variação de entropia

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	16
Estudo do Rearranjo Fotoquímico de Wolff em α -diazocetonas visando a síntese de cetonas aromáticas bicíclicas	16
1.1. INTRODUÇÃO	17
1.1.1. Reações de Friedel-Crafts	18
1.1.2. Cetonas Aromáticas Bicíclicas	26
1.1.3. Compostos diazocarbonílicos	36
1.1.4. Química de Cetenos	38
1.2. OBJETIVOS	45
1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
1.3.1. Preparação de uma solução etérea de diazometano	46
1.3.2. Síntese da diazocetonas	48
1.3.3. Estudo do rearranjo de Wolff nas α -diazocetonas	53
1.3.4. Estudo do rearranjo de Wolff nos ilídeos β -cetossulfoxônios	64
1.4. CONCLUSÃO	65
CAPÍTULO II	66
Emprego de diazocetonas α,β -insaturadas na reação do tipo Buchner visando a síntese de naftóis substituídos	66
2.1. INTRODUÇÃO	67
2.1.1. Diazocetonas α,β -insaturadas	67
2.1.2. Química de naftóis	70
2.2. OBJETIVO	73
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	74
2.4. CONCLUSÃO	80
CAPÍTULO III	82
PARTE EXPERIMENTAL	82
3.1.1. Procedimento geral para reação de formação das diazocetonas	83
3.1.2. Procedimento geral para reação de formação dos ilídeos β -cetossulfoxônios	89
3.1.3. Procedimento geral para as reações fotoquímicas	90
3.1.4. Procedimento geral para os rearranjos de Wolff	90
3.1.5. Procedimento geral para formação do diazofosfonato	93
3.1.6. Procedimento geral para reação de Horner-Wadsworth-Emmons ...	95
3.1.7. Procedimento geral para reação do tipo Buchner	96

CAPÍTULO IV	105
APÊNDICE	105

CAPÍTULO I

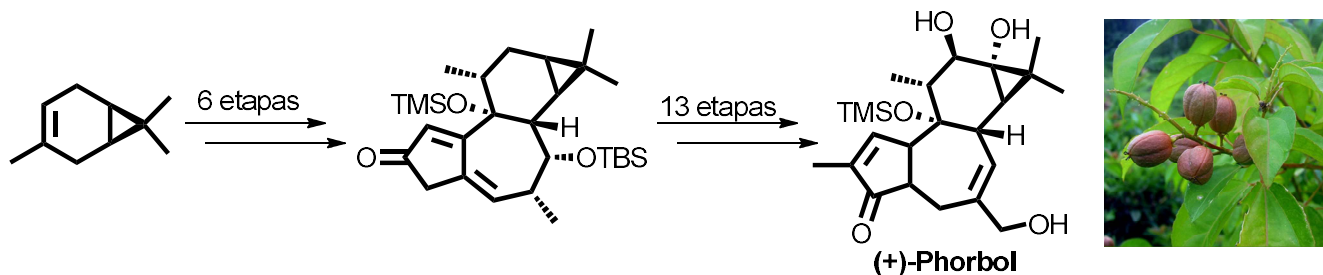
**Estudo do Rearranjo Fotoquímico de Wolff
em α -diazocetonas visando a síntese de
cetonas aromáticas bicíclicas**

1.1. INTRODUÇÃO

A ligação entre os átomos de carbono é considerada eminente, ou seja, ocupa uma posição importante dentre as diversas ligações covalentes presentes na natureza. Sua estabilidade associada à capacidade de formar longas cadeias, faz com que as ligações C-C sejam conexões ideais para construir novos compostos químicos.¹

Dentro da química orgânica sintética, a ligação C-C ganha um papel de destaque, devido à possibilidade da construção de moléculas complexas e multifuncionalizadas a partir de substratos simples e de baixos pesos moleculares, como pode-se ver na síntese do (+)-phorbol (**Figura 1**) descrita por Baran *et al*,² onde o pesquisador e colaboradores promoveram uma rota enantioespecífica a partir do abundante monoterpene (+)-3-careno. O (+)-phorbol tem capacidade de atuar como promotor de tumor através da alteração da proteína cinase C, podendo ser utilizado como uma ferramenta de investigação médica na área de oncogênese.²

Figura 1. Material de partida e intermediário chave envolvido na síntese total do (+)-Phorbol.

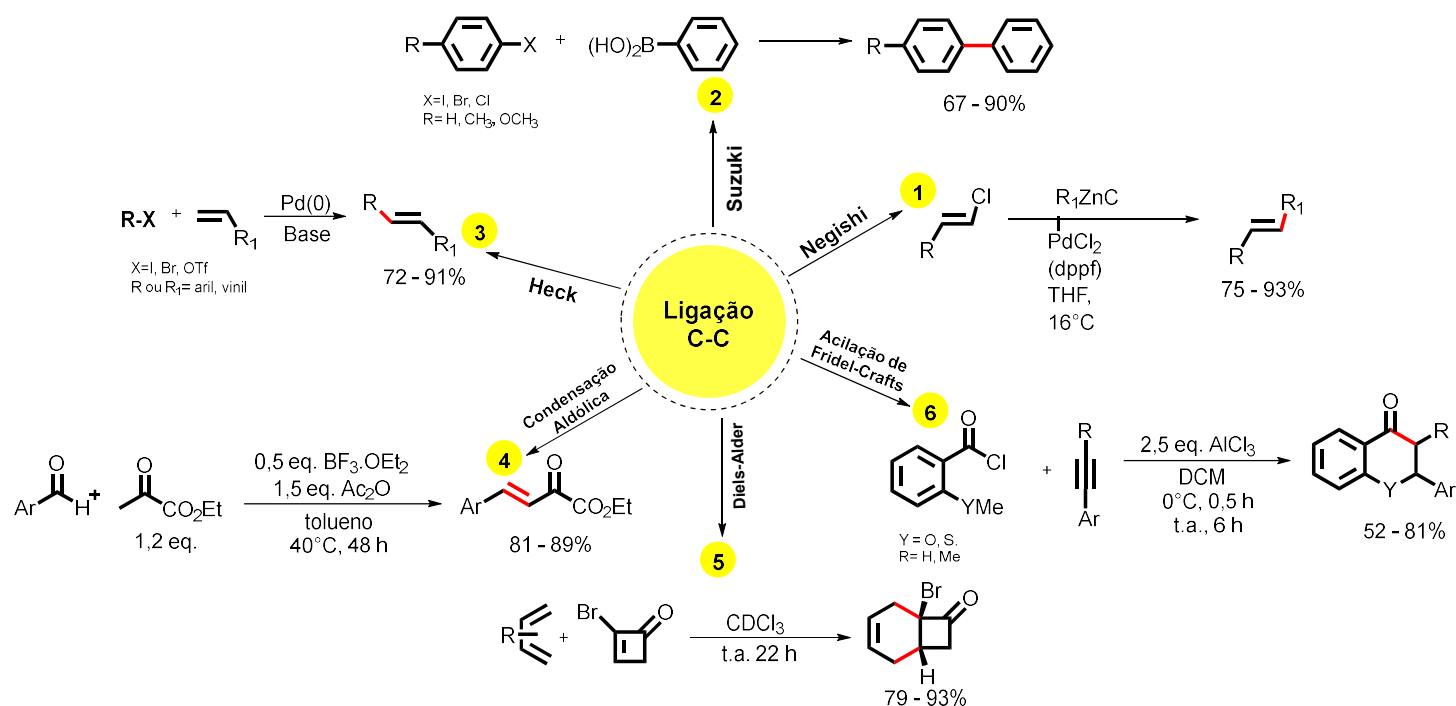


Existem uma gama de reações que promovem a ligação carbono-carbono, via diferentes métodos sintéticos como as reações de acoplamento de Negishi, Suzuki e Heck (**Figura 2 - rotas 1,2 e 3, respectivamente**) com metais de transição, as quais concederam a esses pesquisadores um prêmio Nobel de Química em 2010, além dessas metodologias que envolvem acoplamentos com metais de transição, temos metodologias como as reação de condensação aldólica, a reação de Diels-Alder e as reações de Friedel-Crafts (**Figura 2 - rotas 4,5 e 6, respectivamente**), dentre tantas outras.

¹ Hughes, D., Wheeler, P., & Ene, D. (2017). Olefin Metathesis in Drug Discovery and Development □ Examples from Recent Patent Literature. *Organic Process Research & Development*, v.21, n.12, p.1938-1962.

² Kawamura, S., Chu, H., Felding, J., & Baran, P. S. Nineteen-step total synthesis of (+)-phorbol. *Nature*, v. 532, n. 7597, p. 90, 2016.

Figura 2. Reações que promovem a ligação C-C



Nesse trabalho, demos destaque para as reações de Friedel-Crafts, visto seu grande potencial para formação de cetonas aromáticas, como já descrito na literatura.⁴

1.1.1. Reações de Friedel-Crafts

A reação de Friedel-Crafts é uma das transformações mais utilizadas para formação de ligação C-C, e mesmo após 143 anos da primeira publicação envolvendo esse tipo de reação, ela ainda se apresenta como um método bastante atrativo para inserção de substituinte em um anel aromático.³

De tal modo que, esse tipo de reação de substituição foi implantado em rotas industriais para sintetizar fármacos (principalmente em etapas que envolviam a síntese de cetonas aromáticas).⁴

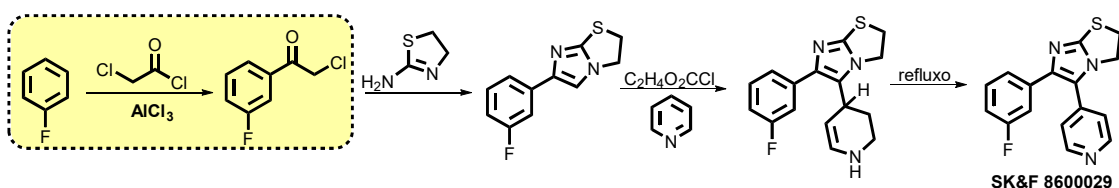
³ PRAJAPATI, S.; MISHRA, A.P.; SRIVASTAVA, A. Friedel-Craft Reaction: A Review. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, v. 2, p. 52-62, 2012.

⁴ TRAN, P.H.; NGUYEN, H.T.; HANSEN, P.E.; LE, T.N. An efficient and green method for regio- and chemo-selective Friedel-Crafts acylations using a deep eutectic solvent. *Royal Society of Chemistry Advances*, v. 6, p. 37031, 2016.

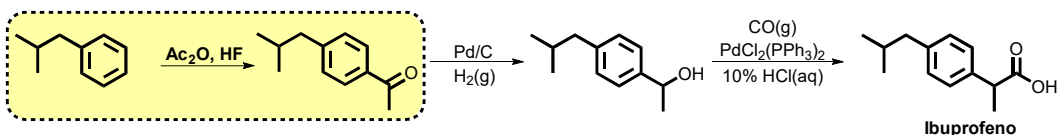
Como, por exemplo, na primeira etapa da rota sintética industrial do composto SK&F 8600029 (heterociclo da classe das imidazolotiazolidinas, utilizado no tratamento da asma)³ (**Esquema 1**) feita no laboratório *Smith Klyne & French* (SK&F), em 1987. E também na rota sintética do ibuprofeno (fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não esteroidais, utilizado para o tratamento da dor, febre e inflamação).⁵

Esquema 1. Rotas industriais que apresentam reações de Friedel-Crafts.

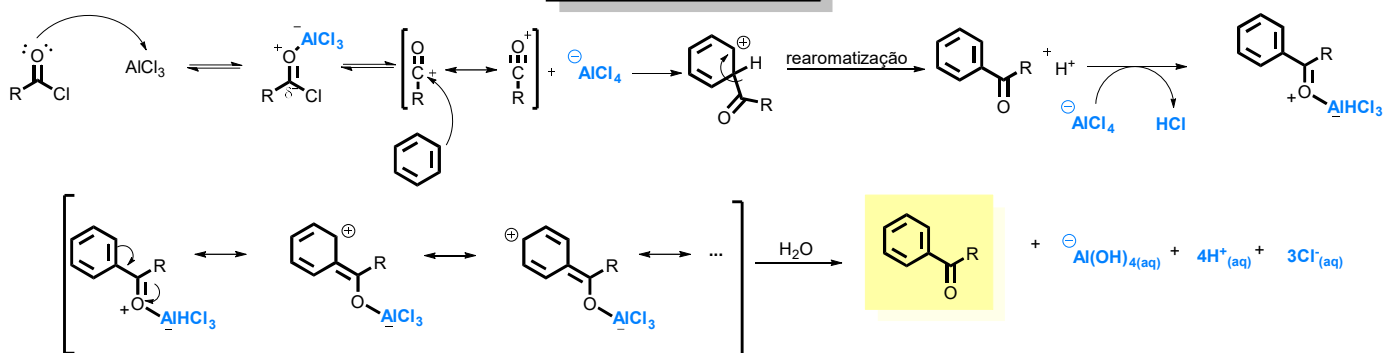
Rota industrial desenvolvida por *Smith Klyne & French* (SK&F)



Rota industrial desenvolvida por *Boots-Hoechst-Celanese company*



Exemplo geral de mecanismo

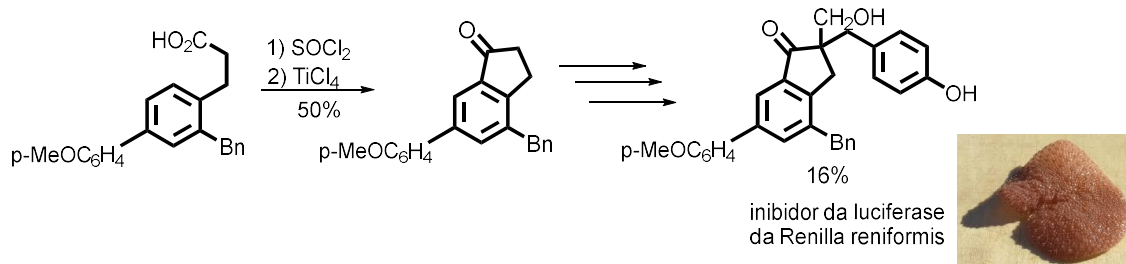


Essas metodologias também estão presentes na síntese de produtos naturais⁶, uma vez que na grande maioria deles há anéis fundidos, como podemos ver um exemplo na **Figura 03**.

⁵ The American Society of Health-System Pharmacists. Consultado em 05 de Agosto de 2019

⁶ Heravi, M. M., Zadsirjan, V., Saedi, P., & Momeni, T. (2018). Applications of Friedel–Crafts reactions in total synthesis of natural products. *RSC advances*, 8(70), 40061-40163.

Figura 3. Rota de síntese resumida do inibidor da luciferase da *Renilla reniformis*



Vale ressaltar que ao ocorrer uma reação de Friedel-Crafts em uma das etapas de produção de um fármaco e/ou de um produto natural, ela ocorre majoritariamente em uma das etapas iniciais, devido à baixa seletividade dos catalisadores utilizados nesse tipo de reação.

Desde a descoberta das reações de Friedel-Crafts até então, o escopo e a aplicação dessa metodologia dissiparam-se na literatura, cobrindo todas as variantes cabíveis como: reagentes, catalisadores e parâmetros reacionais.

Consequentemente, um grande número de reações eletrofílicas foram consideradas como uma reação do tipo Friedel-Crafts. Uma vez que, segundo *Olah e colaboradores*, qualquer reação de substituição, eliminação, isomerização, craqueamento, polimerização ou adição que ocorram sob efeito catalítico de um ácido de Lewis ou de Brønsted, podem ser consideradas como reação do tipo Friedel-Crafts.⁷

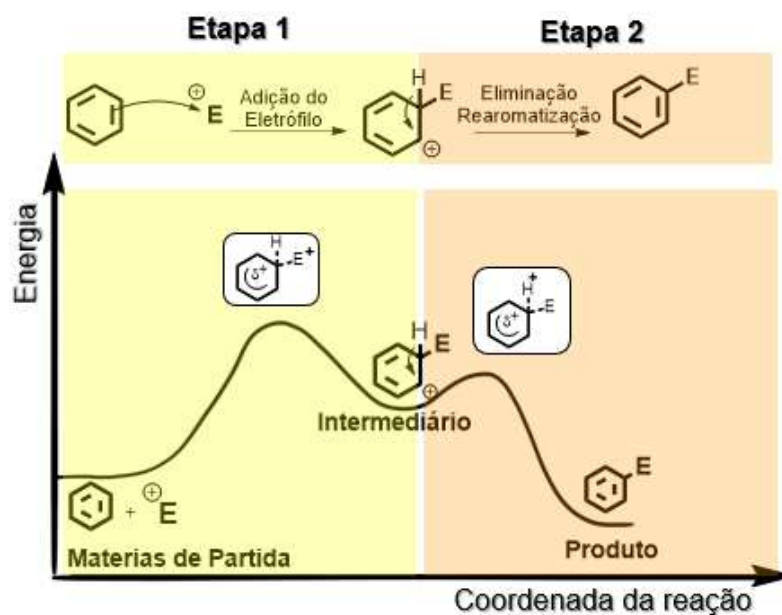
Ainda que exista uma grande variedade de tipos, conforme abordado no parágrafo anterior, as reações de Friedel-Crafts podem ser divididas em duas categorias mais abrangentes: alquilação e acilação.⁸ Ambas as categorias são consideradas reações de substituição eletrofílica aromática, cuja reação se processa com o ataque nucleofílico do anel aromático (utilizando os seus elétrons π da ligação dupla) a uma espécie eletrofílica reativa.⁹

O mecanismo geral ocorre por meio de duas etapas (**Esquema 2**): na primeira, ocorre o ataque ao eletrófilo originando um intermediário catiônico (cátion arênio) e, na segunda etapa, ocorre a perda de um próton, seguida da restauração da aromaticidade.⁷

⁷ Olah, G.A.; Meidar, D. "Friedel-Crafts Reactions" in ECT 3rd ed Vol. 11 pp.269-300, John Wiley & Sons Inc. New York, 1980.

⁸ Olah, G.A.; Ed., Friedel-Crafts and related reactions, Vols. 1-4, Wiley-Interscience New York, 1963-1965.

⁹ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; *Organic Chemistry*, Oxford University Press: Oxford, 2001.



Esquema 2. Gráfico de energia X Coordenada de reação da reação de substituição eletrofílica aromática.

Percebe-se, analisando esse gráfico de energia que a Etapa 1 dessa reação, corresponde a etapa lenta da reação, uma vez que a energia de ativação é muito grande para formar o intermediário, isso se deve ao fator de que, para ocorrer essa etapa reacional há uma quebra na aromaticidade do anel benzeno, fator esse que diminui a estabilidade conferida a esse tipo de anel.

Quando se fala em substituição eletrofílica em compostos aromáticos, dois fatores se mostram relevantes: a reatividade e a orientação. A reatividade varia nos compostos aromáticos mediante os diferentes grupos substituintes que estão presentes no anel, esses grupos substituintes podem ser ativantes ou desativantes.¹⁰ De modo geral, os grupos ativantes são grupos doadores de densidade eletrônica e que por efeito mesomérico ou indutivo, orientam as substituições no anel aromático nas posições *orto* (1,2), e *para* (1,4). Quando presentes, a carga positiva do carbocátion formado é deslocalizada dentro do anel aromático, levando a formação de um híbrido de ressonância estável (**Figura 4**).^{8,11} Já os grupos desativantes são grupos captadores de densidade eletrônica. Quando os grupos eletrofílicos são adicionados nas posições *orto* e *para*, ocorre um forte efeito de desativação,

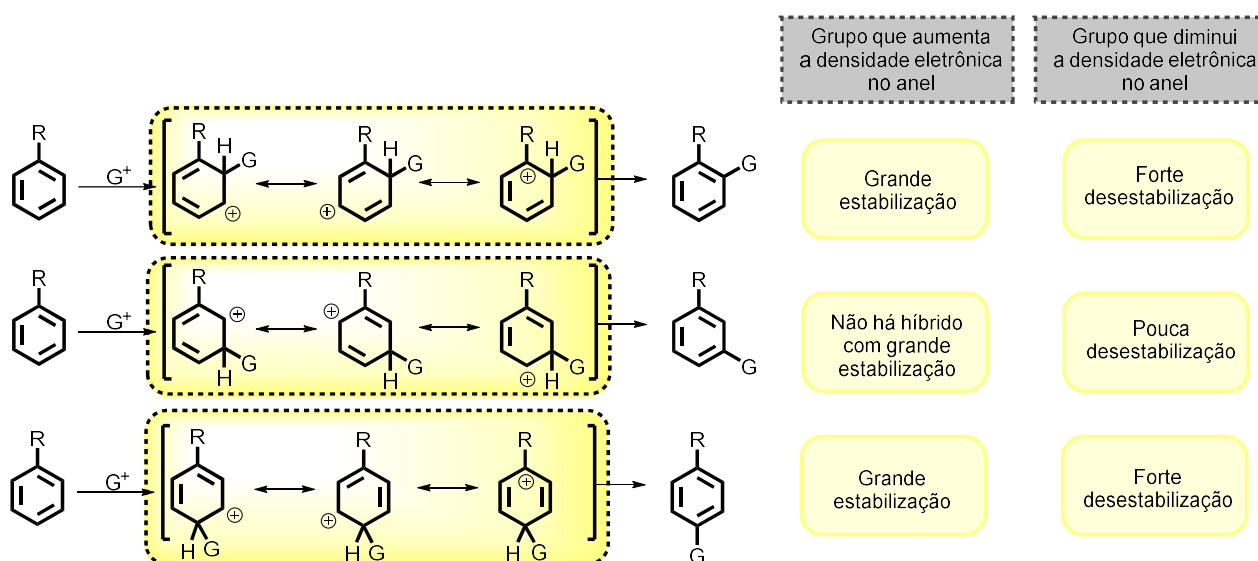
¹⁰ CONSTANTINO, M. G. Química orgânica curso básico universitário. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, c2008. 3v.

¹¹ MCMURRY, J. Química orgânica. 6.ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2005. 2 v.

todavia, quando a adição ocorre na posição *meta*, a desestabilização é menor, uma vez que não há híbrido de ressonância com a carga positiva no carbono do grupo receptor (**Figura 4**).^{8,9}

Destacando que os termos, doador e captor, podem ser considerados termos relativos, visto que para o resultado final deve ser levado em consideração a somatória dos feitos indutivos e mesoméricos.

Figura 4. Estruturas canônicas de ressonância do anel benzênico frente a ativação/desativação do anel.



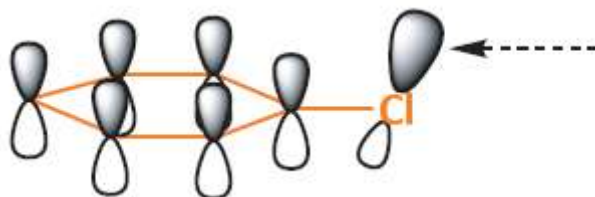
Na **Tabela 01** a seguir são descritos os grupos mais comuns e as suas respectivas características quanto à reatividade (ativantes ou desativantes) e orientação (*orto* e *para* dirigentes ou *meta* dirigentes).

Tabela 1. Principais grupos e suas respectivas reatividades e orientações

Grupos	Efeito Indutivo	Efeito Mesomérico	Reatividade	Orientação
Alquil	doador	doador	moderadamente ativante	<i>orto/para</i>
-OH e -OR	captor	fortemente doador	fortemente ativante	<i>orto/para</i>
Aminas	captor	fortemente doador	fortemente ativante	<i>orto/para</i>
Aromáticos	doador	fortemente doador	fortemente ativante	<i>orto/para</i>
-NO ₂	captor	captor	desativante	<i>meta</i>
-CN, -COOH, -COR e -CHO	captor	captor	desativante	<i>meta</i>
Haleto	captor	Moderadamente doador	desativante	<i>orto/para</i>

Ao analisarmos a tabela 1, percebe-se que os haletos, apesar de serem grupos desativantes do anel aromáticos, orientam a substituição na posições orto/para, nesse caso, os efeitos atuantes ocorrem de forma antagônicas: pois os halogênios retiram elétrons devido a grande eletronegatividade e compartilhamento dos pares de elétrons não ligantes com os orbitais p do anel.

Figura 5. Exemplo do compartilhamento dos elétron não ligantes dos orbital p do cloro com os orbitais do anel.



1.1.1.1. Alquilação de Friedel-Crafts versus Acilação de Friedel-Crafts

A reação de acilação, em geral, transcorre melhor que a de alquilação, pois não requer nenhum padrão de substituição especial, em relação a estabilidade do eletrófilo(carbocátion). O substituinte R pode ser praticamente qualquer grupo. Já na reação de alquilação, o grupo alquila deve formar um carbocátion relativamente estável e que tenha condições de ser formado.^{8,9,12} A estabilidade de um carbocátion aumenta com o aumento do número de substituintes(doadores de densidade eletrônica) ligados ao carbono carregado positivamente, uma vez que esses grupos doadores tem o efeito de diminuir a densidade de carga positiva no átomo de carbono, dispersando-a sobre mais de um átomo.¹²

Outro fator comparativo é em relação a regioseletividade, pois a reação de acilação se encerra com a formação de um único produto, enquanto que a reação de alquilação pode levar a mistura de isômeros. Além de todos esses fatores já mencionados, pode-se elencar o fato de que os produtos de acilação serem menos reativo que o composto aromático de partida, já o produto de alquilação é mais reativo que o derivado benzeno e, sendo assim, múltiplas substituições podem ocorrer.^{8,9,10} Porque o grupo carbonila retira elétrons do anel aromático, tornando-o menos reativo frente a eletrófilos, entretanto o grupo

¹² Olah, G. A., Schlosberg, R. H., Porter, R. D., Mo, Y. K., Kelly, D. P., & Mateescu, G. D. Stable carbocations. CXXIV. Benzenium ion and monoalkylbenzenium ions. *Journal of the American Chemical Society*, v.94, n.6, p.2034-2043.

alquila doa elétrons e, dessa maneira, deixa o anel aromático mais reativo para atuar como nucleófilo.^{8,9,10}

Um ponto que merece destaque quando se fala em reações de Friedel-Crafts é quanto aos catalisadores designados a conduzirem as reações. Os ácidos de Lewis (AlCl_3 , BF_3 , ZnCl_2 , SnCl_4 , FeCl_3 , Nb_2O_5 , etc), foram utilizados por muito tempo devido, entretanto eles podem apresentar algumas limitações, pois eles precisam ser utilizados em quantidades maiores que a estequiometria da reação, além de exigir, ao término da reação, a hidrólise do complexo formado entre a cetona aromática e o catalisador (no caso da reação de acilação). E como efeito inerente, geram resíduos que podem destruir o catalisador. Dessa forma, sempre que possível, a substituição desse tipo de catálise em metodologias sintéticas torna-se promissor do ponto de vista econômico e ambiental.

Outra classe de catalisadores bastante utilizada para esse tipo de reação, foram os ácidos de Brønsted-Lowry (ácido sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, etc). Todavia, esses catalisadores apresentaram uma série de deficiências metodológicas, tais como oxidação dos equipamentos devido a sua acidez, com isso fez-se necessário uma neutralização do bruto reacional ao término dessas reações e conseqüentemente, a adição dessa etapa no procedimento experimental, acaba gerando mais resíduos.

Para contornar esses efeitos *Laszlo et al*, na catálise de reações de Friedel-Crafts reutilizaram por cinco vezes consecutivas ácidos de Lewis suportados em zeólitas, sem que houvesse alteração no rendimento da reação. O fator que limita o uso desses catalisadores suportados em materiais inorgânicos como as zeólitas, está na preparação desse catalisador heterogêneo. Pois é necessário realizar tratamentos químicos, mecânicos e térmicos, para convertê-la efetivamente num catalisador.¹³

As limitações das reações de alquilação e acilação estão resumidas no Quadro 01.

¹³ CHANDRASEKHAR, S.; RAMASWAMY, S. Influence of mineral impurities on the properties of kaolin and its thermally treated products. *Appl. Clay Sci.*, v. 21, 3-4. p. 133- 142. 2002.

Quadro 01. Limitações das reações de alquilação e acilação de Friedel-Crafts

Alquilação de Friedel-Crafts

- O haleto deve ser um haleto de alquila, pois os halogenetos de vinila ou arila não reagem (seus carbocátions intermediários são muito instáveis).
- As reações de alquilação de Friedel-Crafts são propensas a rearranjos de carbocátions.
- Os benzeno desativados não são reativos às condições de Friedel-Crafts, portanto ele precisa ser tão ou mais reativo que um monohalobenzeno.
- A superalquilação pode ser um problema, pois o produto é mais reativo que o material de partida. Isso geralmente pode ser controlado com um excesso do aromático precursor.
- O catalisadores na forma de ácido de Lewis se complexam com as arilaminas, tornando-as muito reativas.

Acilação de Friedel-Crafts

- A acilação é comumente utilizada para se formar cetonas.
- Os benzenos desativados não são reativos às condições de Friedel-Crafts, o benzeno precisa ser tão ou mais reativo que um mono-halobenzeno
- O catalisadores na forma de ácido de Lewis se complexam com as arilaminas, tornando-as muito reativas.
- Aminas e álcoois podem fornecer acilações N ou O concorrentes, em vez de ocorrer a acilação no anel aromático.

Mediante esse conjunto de limitações apresentadas, associado a baixa conversão e seletividade dessa metodologia, surge uma necessidade na busca por catalisadores para a acilação de Friedel-Crafts, que melhorem a eficácia dessa reação e reduzam a reação de poli-alquilação.

Quando se fala em formação de anéis bicíclicos, a acilação de Friedel-Crafts intramolecular ganha um papel de destaque, pois é uma poderosa ferramenta sintética para formação de anéis bicíclicos que podem ser exemplificados por: benzociclobutenonas, indanonas, tetralonas, benzosuberonas, dentre outros.

Esses esqueletos estruturais provam sua utilidade sintética, em virtude de serem encontrados em diversos produtos naturais biologicamente ativos. Por exemplo, as Neo-lignan (extraídas de tecidos vasculares de angiospermas)¹⁴; a (+)-Domohinona (citotoxina extraída das folhas de *Domohinea perrieri* espécie endêmica de Madagascar)¹⁵ e a Colchicina (alcaloide venenoso extraída da planta *Colchicum*)¹⁶. E podem atuar como precursores na preparação de diversas classes de fármacos que atuam em

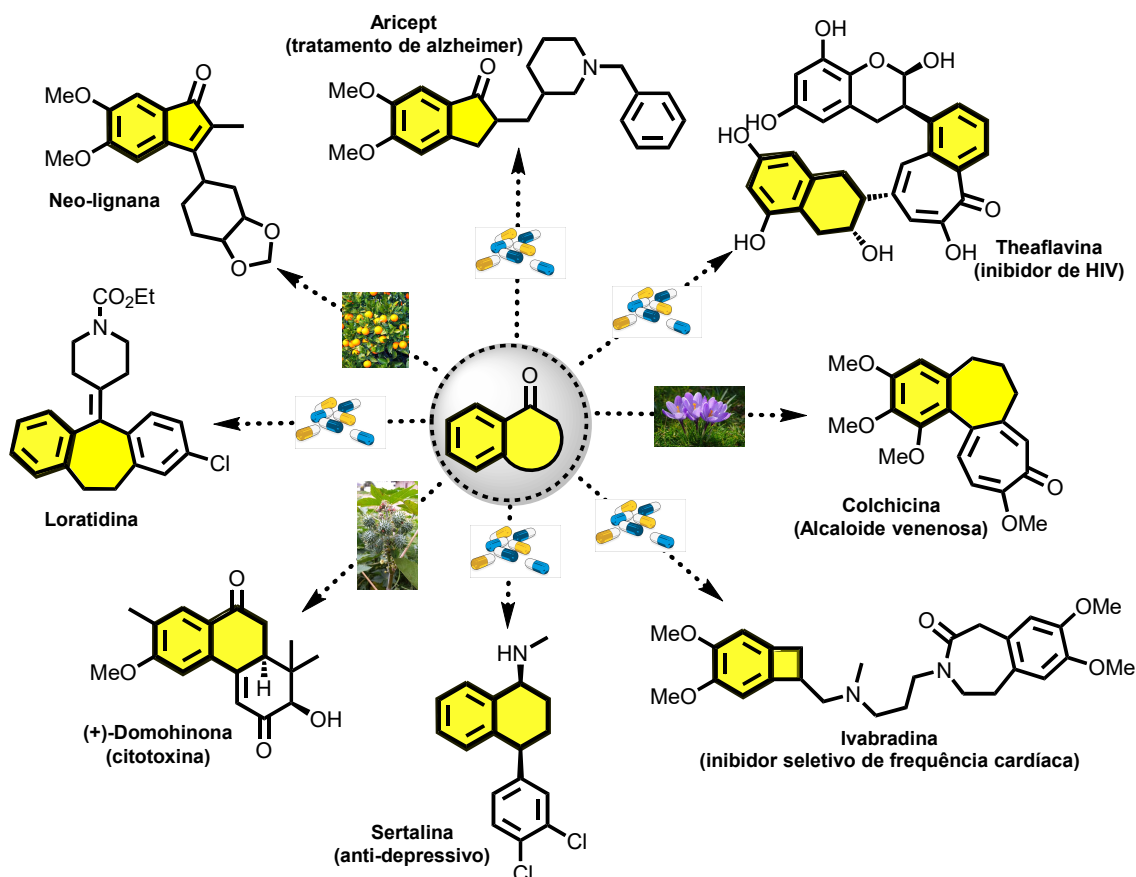
¹⁴ WU, X.F.; NEUMANN, H.; BELLER, M. Palladium-catalyzed carbonylative coupling reactions between Ar-X and carbon nucleophiles. *Chemical Society Review*, v. 40, p. 4986-5009, 2011.

¹⁵ LANG, L.; LEE, S.K.; CHAI, H. Novel bioactive phenanthrene derivatives from *domohinea perrieri*. *Tetrahedron*, v. 46, p. 15663-15670, 1997.

¹⁶ BORISY, G.G.; TAYLOR, E.W. The mechanism of action colchicine. *The Journal of Cell Biology*, v. 34, p. 535, 1967.

diferentes sistemas no corpo humano como: Loratidina¹⁷, Ivabradina¹⁸, Aricept¹⁹, Sertalina²⁰ e Theaflavina²¹ (Figura 5).

Figura 6. Esqueleto anel bicíclico presente em fármacos e produtos naturais.



Uma vez que esses esqueletos são abundantes em muitas moléculas biologicamente ativas, percebe-se que nas moléculas supracitadas eles podem ser derivados de cetonas aromáticas bicíclicas.

1.1.2. Cetonas Aromáticas Bicíclicas

O crescente interesse e aplicação de cetonas aromáticas bicíclicas estimularam a investigação de uma grande quantidade de trabalhos,

¹⁷ CAMELO-NUNES, I.C. New antihistamines: a critical view. *Jornal de pediatria*, v. 82, n. 5, p. S173-S180, 2006.

¹⁸ LI, Y.C.; QIN, L.; SHA, G.L.; HE-YI, C.; NA-DAN, Z.; TENG, Z.; XUE-QIANG, G.; JIA-FENG, L.. Ivabradine inhibits the production of proinflammatory cytokines and inducible nitric oxide synthase in acute coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 431, n. 3, p. 450-455, 2013.

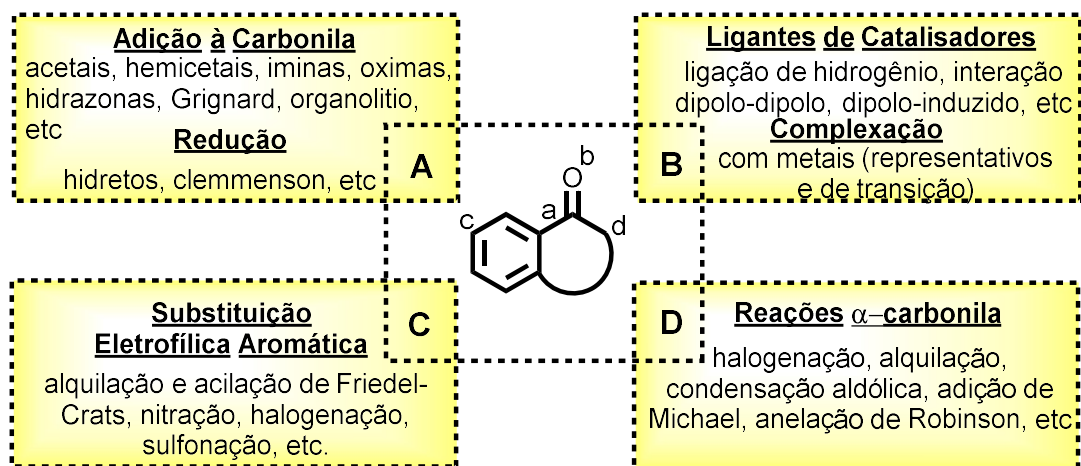
¹⁹ Ferraz, H. M., Aguilar, A. M., Silva, L. F., & Craveiro, M. V. Síntese de Indanos: Uma Seleção de Métodos Gerais e Eficientes. *Química Nova*, v. 28(4), p. 703, 2005.

²⁰ Castillo-Rangel, N., Pérez-Díaz, J. O. H., & Vázquez, A. An Expedient Synthesis of 8-Methoxy-1-tetralone. *Synthesis*, v. 48(13), p. 2050-2056, 2016.

²¹ Farghaly, T. A., Gomha, S. M., Dawood, K. M., & Shaaban, M. R. Synthetic routes to benzosuberone-based fused- and spiro-heterocyclic ring systems. *RSC Advances*, v. 6(22), p. 17955-17979, 2016.

descrevendo aspectos relacionados à reatividade dessas cetonas²², uma vez que, em seu protótipo geral, há pelo menos quatro sítios reativos (**Figura 6**) passíveis de sofrerem modificações químicas.

Figura 7. Sítios reativos presentes numa cetona aromática bicíclica.



Essa classe de moléculas pôde ser sintetizada a partir do trabalho pioneiro, desenvolvido por Friedel e Crafts em 1877, no qual envolveu a reação de um cloreto de ácido, anidrido ou derivados de ácidos carboxílicos com um anel aromático, catalisada por um ácido de Lewis muito reativo.²³

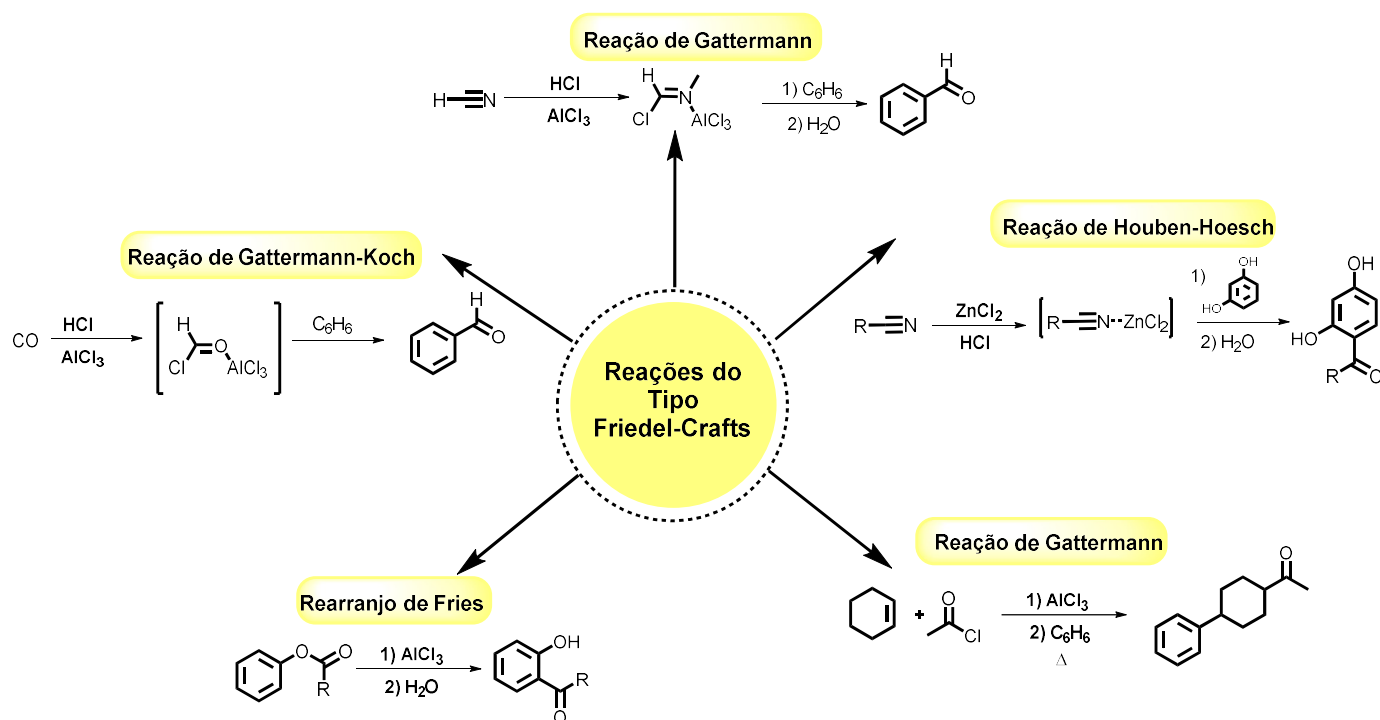
Após a divulgação dessa reação, surgiram na literatura uma sequência de trabalhos utilizando-se de variações da reação de Friedel-Crafts, como: reação de Gattermann (1897), na qual compostos aromáticos são formilados por uma mistura de ácidos cianídrico e clorídrico, na presença de um ácido de Lewis; ou reação de Gattermann-Koch (1907), que é uma variação da reação anterior, na qual o monóxido de carbono é utilizado no lugar do cianeto de hidrogênio; ou rearranjo de Fries (1908), que envolve a reação de um aril éster catalisada por um ácido de Lewis para formar acilfenóis, ou a reação de Houben-Hoesch (1915), a qual é uma reação onde uma nitrila reage com um areno para formar uma aril-cetona, catalisada por

²² Silveira, C. C., Braga, A. L., Kaufman, T. S., & Lenardao, E. J. Synthetic approaches to 2-tetralones. *Tetrahedron*, v. 60(38), p. 8295-8328, 2004.

²³ Friedel, C. and Crafts, JM. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences*, v. 84, p. 1450, 1877.

um ácido de Lewis; e a reação de Darzens-Nenitzescu (1939), dentre outras (**Esquema 3**).

Esquema 3. Reações derivadas do método clássico de Friedel-Crafts.



Como visto, existem diversas metodologias já descritas na literatura envolvendo a síntese de cetonas aromáticas bicíclicas, todavia essas rotas sintéticas se apresentam de modo muito similar ao método clássico, desenvolvido por Friedel e Crafts, no qual utiliza-se ácidos de Lewis ou de Brønsted bastantes reativos em quantidades supra-estequiométricas.²⁴

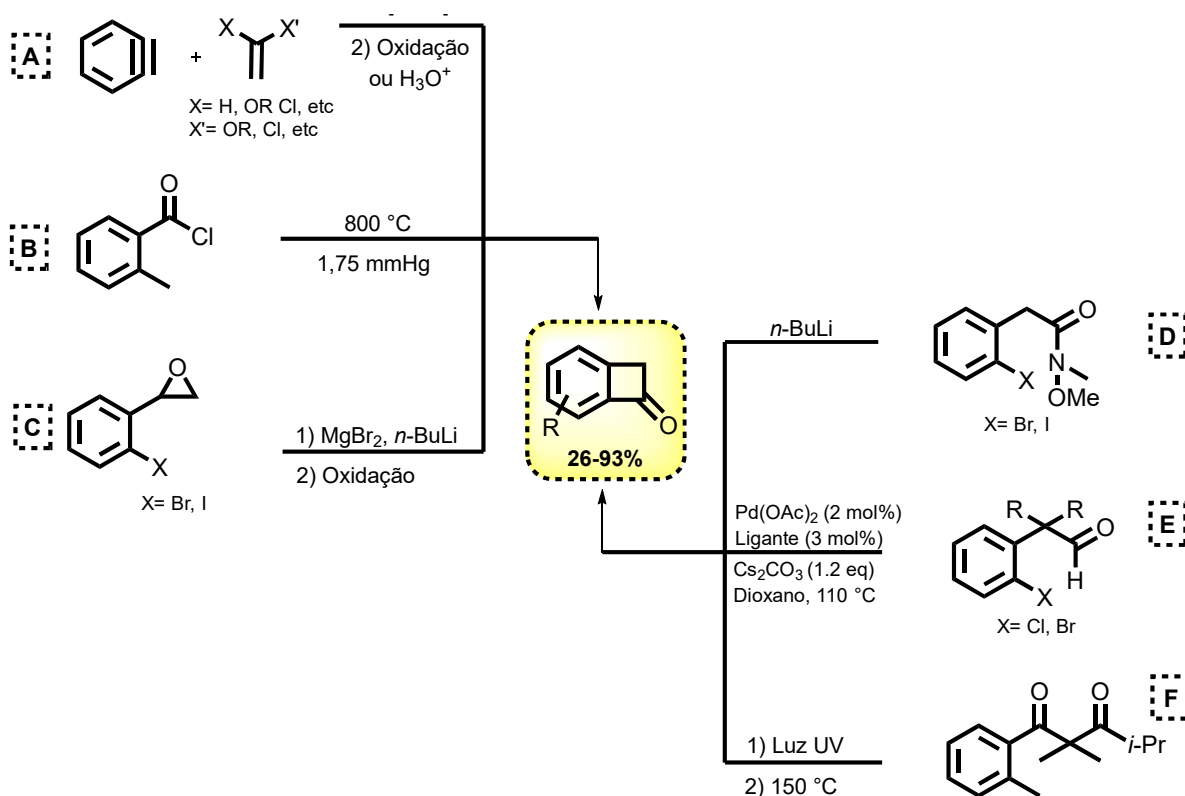
Nos próximos sub-tópicos serão abordadas metodologias pré-existent para a formação de anéis fundidos de diferentes tamanhos: quatro, cinco, seis e sete membros, por serem os anéis bicíclicos mais citados na literatura, com o intuito de compreender o que vem sendo feito de pesquisa nesse âmbito.

²⁴ MOTIWALA, Hashim F.; VEKARIYA, Rakesh H.; AUBE, Jeffrey. Intramolecular Friedel-Crafts acylation reaction promoted by 1, 1, 1, 3, 3, 3-hexafluoro-2-propanol. *Organic letters*, v. 17, n. 21, p. 5484-5487, 2015

1.1.2.1. Cetonas aromática bicíclica de 4 membros (Benzociclobutenonas)

A classe das benzociclobutenonas exibem uma reatividade interessante para abertura do anel de quatro membros, de modo a apresentar uma ampla gama de aplicações em síntese orgânica²⁵, polímeros termorrígidos²⁶ e produtos farmacêuticos.²⁷ Isso estimulou uma grande demanda para desenvolver métodos convenientes para sintetizar esse tipo de anel fundido a partir materiais facilmente acessíveis (Esquema 4).

Esquema 4. Métodos pré-existentes na literatura visando à síntese de benzociclobutenonas.



O método sintético mais utilizado (Esquema 4-a) envolveu uma reação de cicloadição [2 + 2] entre um arino e um derivado de enol, seguido de uma reação de oxidação ou hidrólise. Essa metodologia se mostrou bastante eficiente quando há um substituinte oxigênio na posição 6 do enol, pois a

²⁵ Sato, S., Sakata, K., Hashimoto, Y., Takikawa, H., & Suzuki, K. First Total Syntheses of Tetracenomycins C and X. *Angewandte Chemie*, 129(41), 12782-12787, 2017.

²⁶ Hayes, C. O.; Chen, P.-h.; Thedford, R. P.; Ellison, C. J.; Dong, G.; Willson, C. G. *Macromolecules*, v. 49, p. 3706, 2016.

²⁷ Zhang, C.; Li, F.; Yu, Y.; Huang, A.; He, P.; Lei, M.; Wang, J.; Huang, L.; Liu, Z.; Liu, J.; Wei, Y. *J. Med. Chem.*, v. 60, p. 3618, 2017.

presença desse grupo dita a regioseletividade da cicloadição. Nos casos de outras benzociclobutenonas, no entanto, é difícil manter o controle regioseletivo da reação.²⁸

Uma das primeiras metodologias sintéticas dessa classe de anéis (**Esquema 4-b**), foi descrita por *Suzzarini et al* em 1998, na qual consistia na pirólise instantânea no vácuo do 1,2 – cloreto de toluíla, obtendo-se assim, o anel bicíclico de 4 membros com 32% de rendimento. Esse tipo de reação requer elevadas temperaturas, o que diminui a praticidade do método, uma vez que, segundo os autores, não se pode aquecer a reação por longo períodos de tempo, pois podem ocorrer reações secundárias, além da necessidade da remoção do produto o mais rápido possível para evitar a sua decomposição térmica.²⁹

Além dessas metodologias, o anel de quatro membros pode ser construído por uma adição nucleofílica intramolecular de aril-lítio gerado por o-halofenilépóxido³⁰ e o-halofenilacetamida³¹ (**Esquema 4-c,d**).

A literatura mais recente relata uma abordagem de ciclização intramolecular de brometos de arila catalisada por acetato de Paládio (**Esquema 4-e**). Esse protocolo se distingue dos demais supracitados por apresentar maior versatilidade, posto que *Bercedo et al*³² sintetizaram um amplo escopo funcionalizado.

A luz UV induziu a ciclização de o-alquilfenil-cetonas seguida de uma indução térmica de uma reação retro-aldol. Esse método ganhou uma atenção especial por dispensar o uso de reagentes organo-lítio. Entretanto,

²⁸ (a) WASSERMAN, Harry H.; SOLODAR, John. Benzocyclobutene Derivatives from the Reactions of Benzyne with Vinyl Ethers and Esters. *Journal of the American Chemical Society*, v. 87, n. 17, p. 4002-4003, 1965. (b) DUERR, Heinz et al. Benzocyclobutenylidene-cycloadditions, reactivity, and multiplicity. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 45, n. 6, p. 973-980, 1980. (c) STEVENS, Robert V.; BISACCHI, Gregory S. An efficient and remarkably regioselective synthesis of benzocyclobutenones from benzyne and 1, 1-dimethoxyethylene. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 47, n. 12, p. 2393-2396, 1982. (d) HOSOYA, Takamitsu et al. [2+ 2] Cycloaddition of Benzyne and Ketene Silyl Acetal as an Efficient Route to Benzocyclobutenones. *Synlett*, v. 1995, n. 02, p. 177-179, 1995. (e) HOSOYA, Takamitsu et al. Silicon-Directed Regioselective [2+ 2] Cycloaddition of α -Alkoxybenzyne and Ketene Silyl Acetals. *Synlett*, v. 2000, n. 04, p. 520-522, 2000. (f) MAURIN, Philippe; IBRAHIM-OUALI, Malika; SANTELLI, Maurice. Reinvestigation relative to the regioselectivity of the aryne cycloaddition. Synthesis of the tricyclo [6.2. 0.02, 5]-1, 5, 7-triene-3, 10-dione. *Tetrahedron Letters*, v. 42, n. 46, p. 8147-8149, 2001.

²⁹ SUZZARINI, Laurence; LIN, Jian; WANG, Zhi Yuan. Improved synthesis of benzocyclobutenone by flash vacuum pyrolysis. *Tetrahedron letters*, v. 39, n. 13, p. 1695-1696, 1998.

³⁰ DHAWAN, Kasturi L.; GOWLAND, Barbara D.; DURST, Tony. Preparation of benzocyclobutenols from o-halostyrene oxides. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 45, n. 5, p. 922-924, 1980.

³¹ AIDHEN, Indrapal Singh; AHUJA, Jaimala R. A novel synthesis of benzocyclobutenones. *Tetrahedron letters*, v. 33, n. 37, p. 5431-5432, 1992.

³² ÁLVAREZ-BERCEDO, Paula et al. Pd-Catalyzed Intramolecular Acylation of Aryl Bromides via C–H Functionalization: A Highly Efficient Synthesis of Benzocyclobutenones. *Journal of the American Chemical Society*, v. 132, n. 2, p. 466-467, 2009.

a fotociclização sofre de baixos rendimentos, totalizando 8 exemplos com faixa de rendimento de 9 a 50% (**Esquema 4- f**).³³

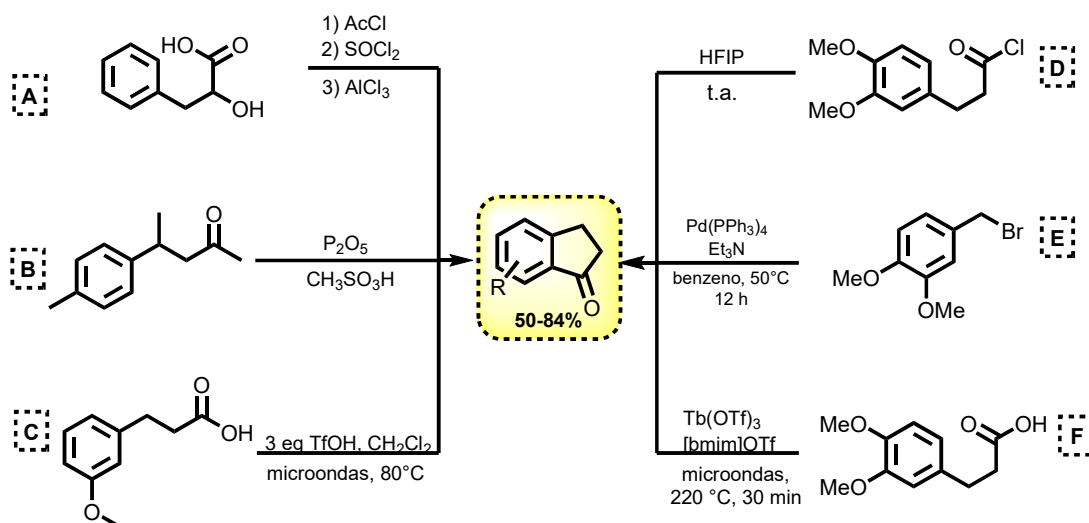
1.1.2.2. Cetonas aromáticas bicíclicas de 5 membros (Indanonas)

Os esqueletos derivados das indanonas exibem, em sua maioria, atividade biológica contra células cancerígenas e doença de Alzheimer; e além disso, podem ser utilizados como intermediários na síntese de vários medicamentos, e na síntese de produtos naturais.³⁴

A droga mais famosa que possui uma porção de indanona é provavelmente o donepezilcloridrato, que foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA para o tratamento da doença de Alzheimer leve a moderada.

As indanonas exibem uma facilidade de formação e, juntamente com as tetralonas, são os esqueletos bicíclicos que apresentam o maior número de estudos sobre suas sínteses, destacando-se os métodos de ciclização intramolecular promovidos por reação de acilação de Friedel Crafts, reação de cicloadição e reação de Heck³⁵, entre outras (**Esquema 5**).

Esquema 5. Metodologias pré-existentes na literatura visando à síntese de indanonas.



³³ ISHIDA, Naoki et al. Photoinduced Cyclization of (o-Alkylbenzoyl) phosphonates to Benzocyclobutenols. **Chemistry–An Asian Journal**, v. 12, n. 15, p. 1905-1908, 2017.

³⁴ Byrne, A.J.; Barlow, J.W.; Walsh, J.J. Synthesis and pharmacological evaluation of the individual stereoisomers of 3-[methyl(1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthalenyl)amino]-1-indanone, a potent mast cell stabilising agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 1191–1194.

³⁵ FERRAZ, H.M.C.; AGUILAR, A.M.; JUNIOR, L.F.S.; CRAVEIRO, M.V.; Síntese de Indanos: Uma seleção de métodos gerais e eficientes. **Química Nova**, v.28, p.703-712, 2005.

Uma sequência de três etapas permitiu realizar a acilação de ácido β -fenil- α -hidroxipropanoico, através de catálise com ácido de Lewis, fornecendo a 2-acetoxi-1-indanona (**Esquema 5-a**). Já *Ho et al.* sintetizaram sesquiterpenos fenólicos do mutisiantol, utilizando pentóxido de fósforo como ácido de Lewis (**Esquema 5-b**).³⁵

A proposta metodológica de *Oliverio et al* (**Esquema 5-c**) apresenta um método não convencional para sintetizar derivados de 1-indanona, via ciclização intramolecular de Friedel-Crafts de ácidos arilpropiónicos. Em comparação com outras metodologias até então disponíveis na literatura, essa se mostra uma alternativa válida em termos de eficiência e segurança, entretanto como pode ser visto no trabalho, ela não se mostra regioseletiva quanto as possibilidades de ciclização no anel aromático substituído, além do fato de que formou-se outro sub-produto, fruto da condensação aldólica entre duas cetonas bicíclicas formadas^{36, 37}

As reações D e F do **Esquema 5** apresentam o estudo partindo de substratos bem semelhantes e utilizam-se de ácidos de Lewis para promover a ciclização. Ambas as metodologias apresentaram limitações quanto a regioseletividade mais uma vez, pois quando há dois caminhos possíveis de ciclização, os dois são percorridos e formam-se dois adutos.³⁸

Dentre os métodos de preparação de indanonas, a reação de cicloadição e de Friedel-Crafts estão entre as mais utilizadas. A reação pericíclica de cicloadição [3+2] foi empregada por *Kaztrizky et al.* para preparação de indanonas substituídas através da reação do cátion benzílico com dicloreto (**Esquema 5-e**), numa sequência reacional de quatro etapas.³⁹

1.1.2.3. Cetonas aromática bicíclica de 6 membros (Tetralonas)

Há diversas metodologias na literatura para obtenção dessa classe de cetonas. Destacando-se o método clássico de Haworth⁴⁰, o uso da reação de

³⁶ Oliverio, M., Nardi, M., Costanzo, P., Cariati, L., Cravotto, G., Giofrè, S., & Procopio, A. Non-conventional methodologies in the synthesis of 1-indanones. *Molecules*, v. 19, n. 5, p. 5599-5610, 2014.

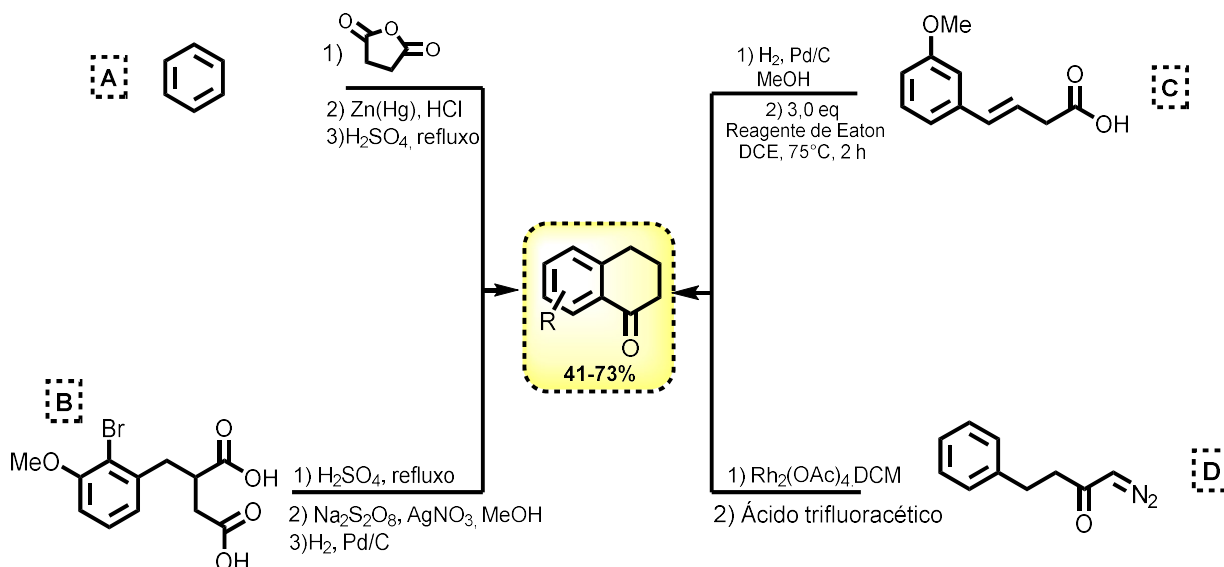
³⁷ Tran, P. H., Huynh, V. H., Hansen, P. E., Chau, D. K. N., & Le, T. N. An Efficient and Green Synthesis of 1-Indanone and 1-Tetralone via Intramolecular Friedel-Crafts Acylation Reaction. *Asian Journal of Organic Chemistry*, v. 4, n. 5, p. 482-486, 2015

³⁸ MOTIWALA, Hashim F.; VEKARIYA, Rakesh H.; AUBE, Jeffrey. Intramolecular Friedel-Crafts acylation reaction promoted by 1, 1, 1, 3, 3, 3-hexafluoro-2-propanol. *Organic letters*, v. 17, n. 21, p. 5484-5487, 2015.

³⁹ KATRIZKY, A.R.; ZHANG, G.; XIE, L. Enantioselective total synthesis of (-)-Mesembrine. *Synthesys Communication*, v. 27, p.2467, 1997

condensação de Michael-Dieckmann aplicado por Cabrera⁴² e os métodos via reação de Heck aplicados por Rangel¹⁸ e Buchner⁴³ (**Esquema 6**).

Esquema 6. Metodologias pré-existentes na literatura visando à síntese de tetralonas.



A síntese clássica de tetralonas dependia, principalmente, da reação de *Haworth*⁴⁰ que consistia numa sequência reacional de três etapas: acilação de Friedel-Crafts/ redução/ acilação de Friedel-Crafts (**Esquema 6-a**). A transformação proposta exigia o uso de uma quantidade estequiométrica de um ácido forte de Lewis ou de Brønsted, além de um agente redutor. Conseqüentemente, grupos funcionais suscetíveis, não toleravam as condições drásticas da reação, formando diferentes subprodutos⁴¹, limitando a aplicação desse método.

Cabrera e Banerjee (2010) descreveram uma rota sintética para a formação de tetralonas com 41% de rendimento a partir do ácido 2-metoxi-6-metilbenzoico com o uso estratégico das condensações de Michael-Dieckmann, simultaneamente⁴² (**Esquema 6-b**). Todavia, essa rota apresentou algumas desvantagens como a síntese do material de partida envolvendo seis etapas, além do acceptor de Michael (acrilato de metila) ter uma tendência a polimerizar-

⁴⁰ HAWORTH, R.D. Syntheses of alkylphenanthrenes. *Journal of the Chemical Society*, p. 1125-1128, 1932.

⁴¹ YU, J.; ZHAO, H.; LIANG, S.; BAO, X.; ZHU, C. A facile and regioselective synthesis of 1-tetralones via silver-catalyzed ring expansion. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v.13, p. 7924-7927, 2015.

⁴² CABRERA, E.V.; BANERJEE, A.K. A simple synthesis of 8-methoxy-1-tetralone. *Organic preparations and procedures international: The New journal for Organic Chemistry*, v.42, n.5, p. 499-502, 2010.

se, necessitando de purificação antes do uso e por fim nenhum dos produtos intermediários foram caracterizados.⁴²

A 6-metoxi-1-tetralona sintetizada por *Rangel*, foi preparada de forma concisa envolvendo uma reação de acoplamento cruzado sequencial (Heck) mediado por paládio, seguido de hidrogenação catalítica e acilação intramolecular mediada pelo reagente de Eaton¹⁸ (**Esquema 6-c**). Na primeira etapa o ácido 4-arylbutenoico foi obtido como uma mistura de isômeros na proporção de 10:1 (*E/Z*), determinada por espectroscopia de RMN. O diferencial dessa proposta de síntese esta no uso do reagente de Eaton, que consiste numa mistura de pentóxido de fósforo (P₂O₅) com ácido metanosulfônico promovendo a ciclização intramolecular, levando ao produto desejado.¹⁸

A decomposição de α -diazocetonas catalisada por ródio (II) concomitante ao rearranjo conhecido como reação de Buchner⁴³, foi descrita pela primeira vez como uma rota geral e conveniente para síntese de tetralonas polissubstituídas (**Esquema 6-d**). Essa metodologia foi desenvolvida após a descoberta de *Teysié* que os carboxilatos de ródio (II) facilitam fortemente a perda de nitrogênio de compostos diazo, presumivelmente, formando uma espécie de carbenoide, que após sofrer uma ciclização intramolecular seguida de um rearranjo, possibilitou a formação do produto desejado. Vários outros autores empregaram esse método para preparar tetralonas, como intermediários para as sínteses projetadas de alcalóides naturais.⁴⁴

Na metodologia desenvolvida por Buchner fez-se uso pela primeira vez de diazocarbonílicos como material de partida para a síntese de tetralonas. Essa nova proposta se tornou de grande interesse, visto que os diazocompostos são bem conhecidos e largamente aplicados em uma série de transformações químicas devido a sua multifuncionalidade.⁴⁵

⁴³ BUCHNER, E. Ueber Pseudophenyllessigsäure. *Chemische Berichte*, v.29, p. 106-112. 1896.

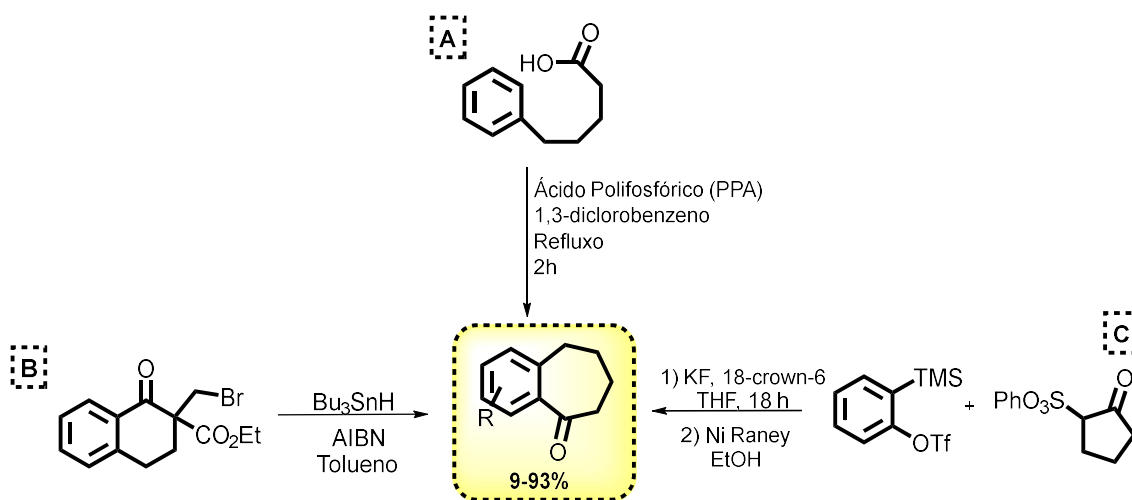
⁴⁴ SILVEIRA, C.C.; BRAGA, A.L.; KAUFMAN, T.S.; LENARDÃO, E.J. Synthetic approaches to 2-tetralones. *Tetrahedron*. v.60, p. 8295-8328, 2004.

⁴⁵ MILLER, R.B.; GUTIERREZ, C.G. Synthesis of 9, 9-dimethyl-2-methoxy-5-benzosuberone. An unexpected failure of benzylic oxidation. *The Journal of Organic Chemistry*, v.43, p.1569-1573, 1978.

1.1.2.4. Cetonas aromática bicíclica de 7 membros (Benzosuberona)

A quantidade de estudos na literatura para a síntese de benzosuberonas não é tão vasta como para as demais cetonas bicíclicas, sendo ainda o método clássico de acilação de Friedel-Crafts envolvendo ciclização intramolecular de ácidos carboxílicos promovidos por ácido de Brønsted-Lowry o mais utilizado (**Esquema 7-a**).⁴⁵

Esquema 7. Metodologias pré-existentes visando à síntese de benzosuberonas.



Bowman et al. (1992) tentaram obter essas moléculas por meio de expansão de anéis tetralônicos via radicalar, entretanto, o rendimento da reação foi de 9% (**Esquema 7-b**), tornando essa metodologia pouco atrativa.⁴⁶

Em 2009, *Zhang* (2009) et al. elaboraram uma rota de 2 etapas, envolvendo o 2-(trimetilsilil)fenil-trifluormetano sulfanatos e um derivado da ciclopentanona sulfonado na presença de 18-crown-6, produzindo fenilsulfonilsuberonas com rendimento razoável de 74%, seguido de uma hidrogenólise com excesso de Níquel-Raney produziu em rendimentos quantitativos a 1-suberona (**Esquema 7-c**).⁴⁷

Como pode ser visto, a maioria das metodologias já descritas utilizam-se de ácidos de Lewis e/ou de Brønsted para promover a reação de ciclização. Essa metodologia é pertinente quando se trata de substratos simples, todavia

⁴⁶ BOWMAN, W.R.; WESTLAKE, P.J. Ring expansion of benzocyclic ketones via transient alkoxyl radicals. *Tetrahedron*, v.48, p.4027-4038, 1992.

⁴⁷ ZHANG, T.; HUANG, X.; XUE, J.; SUN, S. Ring expansion reaction of α -sulfonyl cyclic ketones via insertion of arynes into C-C: a facile and mild access to medium- and large-sized benzannulated carbocycles *Tetrahedron Letters*. v.50, p.1290-1294.2009.

quando se está trabalhando com substratos mais complexos, isto quer dizer moléculas com elevado peso molecular e/ou com a presença de diversos grupos funcionais presentes, esse fator pode desencadear problemas na síntese.

Em detrimento a essas limitações citadas, novas metodologias se fazem necessárias para contornar essas barreiras e contribuir para a comunidade científica com alternativas que facilitem a síntese de molécula complexas que possam apresentar potencias biológicos ativos.

1.1.3. Compostos diazocarbonílicos

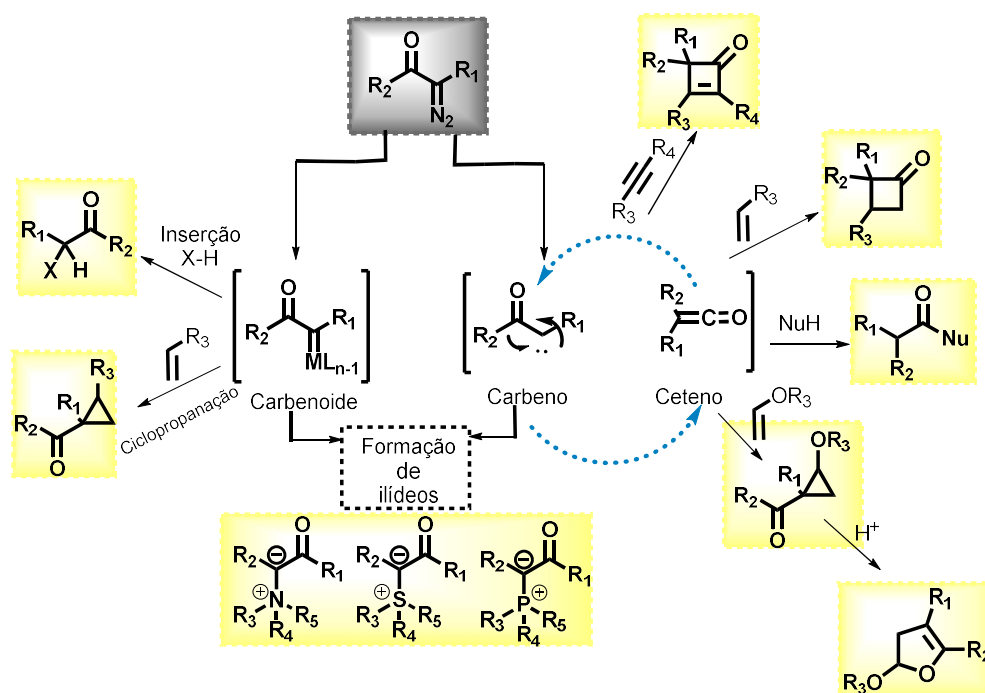
A química de compostos diazocarbonílicos, desde a primeira substância alifática contendo grupo diazo descrita por *Curtius* em 1883 continua progredindo e ganhando seu espaço nas mais diversas áreas da química. Há diversos estudos na literatura em relação ao seu preparo, propriedades físicas e químicas.

Com o progresso da química orgânica ao longo dos anos, diferentes tipos de reações foram desenvolvidas para atender a uma necessidade específica e em meio às novas descobertas, *Arndt* e *Eistert*⁴⁸ (1927) e posteriormente *Regitz* (1967) desenvolveram protocolos relevantes para a preparação de compostos diazocarbonílicos, os quais alavancaram o emprego desses diazocompostos como blocos de construção versáteis (**Figura 7**).⁴⁹

⁴⁸ ARNDT, F.; EISTERT, B.; PARTALE, W. Diazo-methan und o-nitroverbindungen, II.: N-Oxy-isatin aus o-Nitro-benzoylchlorid. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, v. 60, n. 6, p. 1364–1370, 1927.

⁴⁹ REGITZ, M. New methods of preparative organic chemistry. Transfer of diazo groups. *Angewandte Chemie International Edition in English*, v. 6, n. 9, p. 733–749, 1967.

Figura 8. Transformações químicas que os diazocarbonílicos podem sofrer

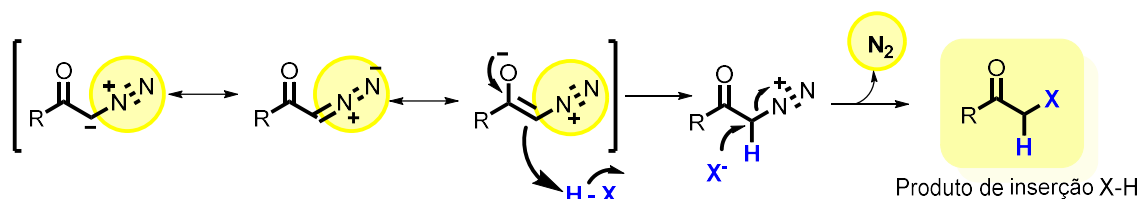


As reações mais significativas envolvendo as diazocetonas ocorrem via inserção da diazocarbonila sobre uma ligação específica. A grande potencialidade desse tipo de reação, está na diversidade de ligações polares do tipo X-H (X = C, N, O, S, P, Si, halogênio) que ela pode atingir. De modo que, devido ao caráter bivalente do carbono ligado ao grupo diazo, diferentes caminhos reacionais (dependendo das condições reacionais empregadas) podem fornecer os produtos de inserção.

As condições de reação que permitem a geração dos carbonos bivalentes, envolvem catálise ácida e metálica ou podem ser promovidas por luz e calor.

As reações de inserção utilizando ácido (**Esquema 8**) se iniciam com a protonação do carbono metínico da diazocetona, que atua como nucleófilo da reação, gerando uma espécie carregada positivamente com um excelente grupo de saída (molécula de N₂). Após essa etapa, esse mesmo carbono se torna eletrofílico, favorecendo o ataque por parte do grupo X⁻, levando ao produto de inserção X-H.

Esquema 8. Mecanismo da reação de inserção usando ácido

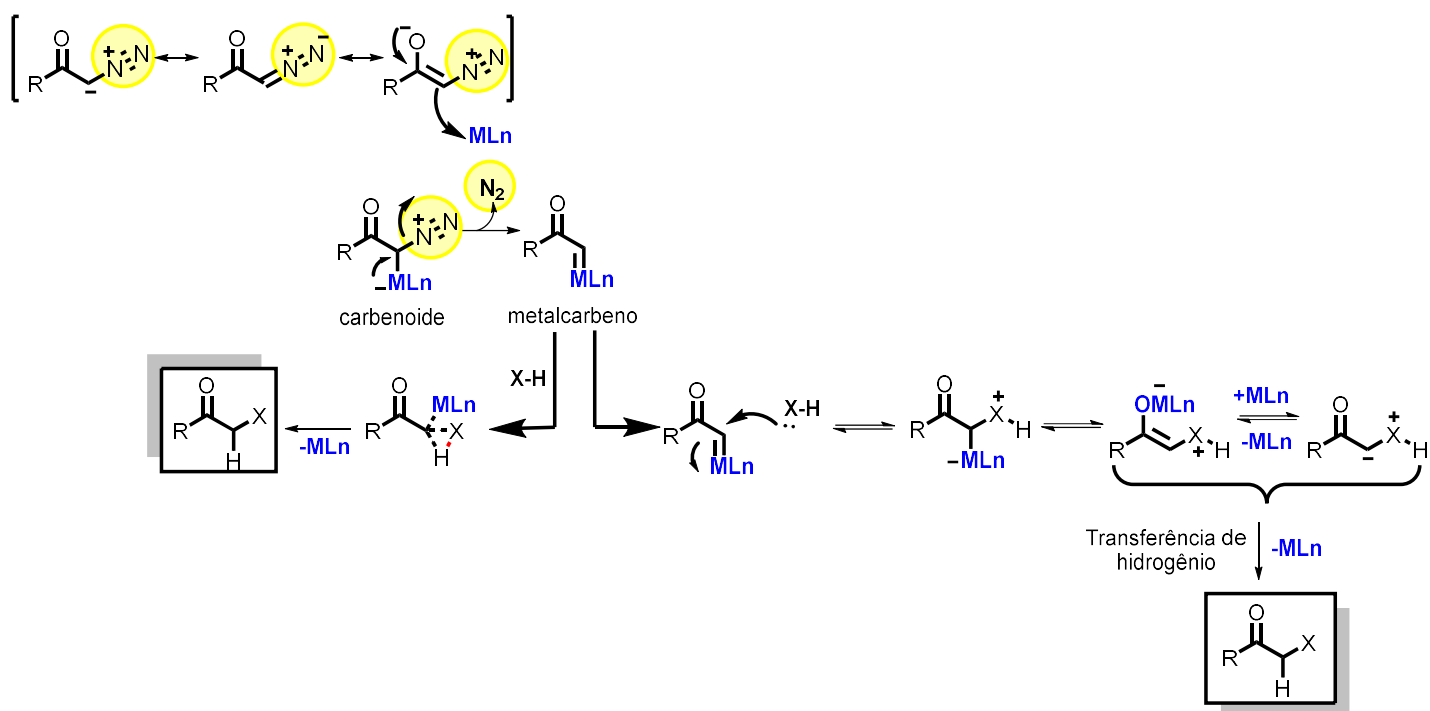


O produto obtido pela inserção X-H é um composto α -carbonila funcionalizado, que possui um alto valor agregado, podendo ser usado como bloco de construção em síntese de produtos naturais, uma vez que essa classe de compostos apresenta diversos exemplares com esse tipo de substituição.

Na catálise metálica, existem dois caminhos reacionais a serem percorridos dependendo do tipo de ligação onde a inserção ocorre. Inicialmente o diazocomposto reage com o metal de transição com a concomitante saída de nitrogênio gasoso para a formação de um metalcarbênio, que também é uma espécie bivalente. Essa espécie formada, apresenta um carbono eletrofílico a qual é vulnerável ao ataque de um nucleófilo (**Esquema 9**) Em ligações onde há pouca polarização como as ligações do tipo C-H ou Si-H, o produto de inserção é formado através de um mecanismo concertado, síncrono ou não.

A interação do metalcarbênio com a molécula de H-X passa por um estado de transição cíclico como é apresentado no **Esquema 9**. Contudo para ligações mais polarizadas como as do tipo N-H e O-H, o ataque ao metalcarbênio por parte do nucleófilo leva à formação de um ílideo que pode estar em sua forma de metal-associado ao carbono, metal-associado ao oxigênio ou na sua forma livre de metal (**Esquema 9**).

Esquema 9. Reações com metalcarbeno



1.1.3.1. Rearranjo de Wolff e a química de cetenos

As reações mais significativas envolvendo as diazocetonas, são aquelas que procedem com a liberação de $N_2(g)$, o qual atua como uma força motriz para favorecer a transformação, sendo capaz de conduzir a muitas reações potencialmente úteis. Nesta abordagem, a saída de nitrogênio deixa um orbital p vazio assim como um orbital sp^2 com um par de elétrons (dentre elas pode-se destacar o rearranjo de Wolff, que é um dos melhores métodos para reações de interconversão em cadeia ou mesmo para a expansão da cadeia carbônica, através de uma inserção de ligação C-H.⁴⁷

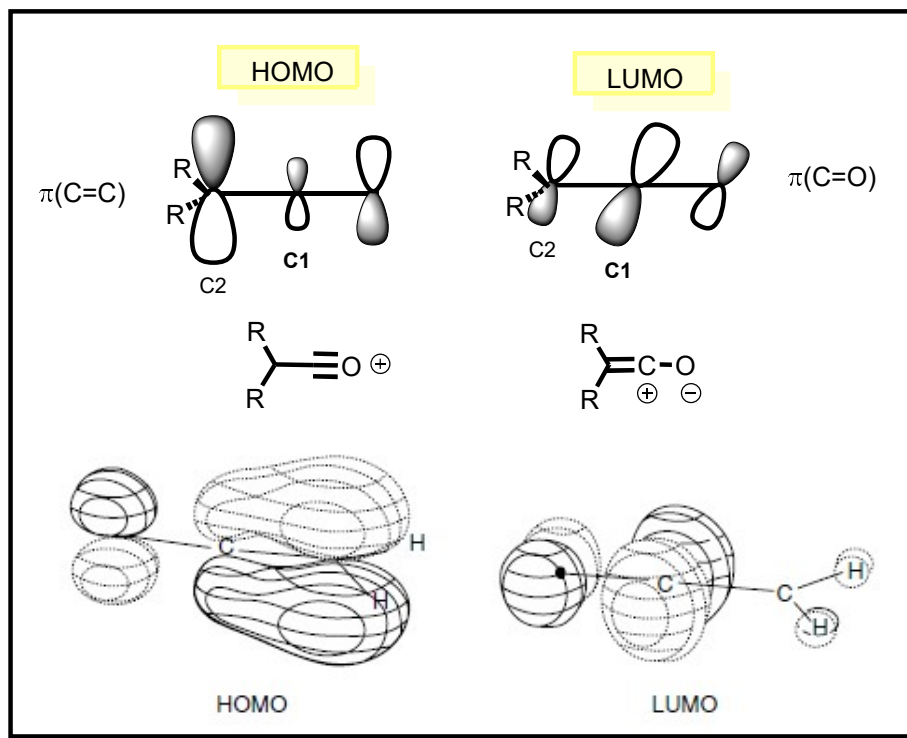
Desde a descoberta da primeira espécie de ceteno, reportada por Staudinger em 1905 a química de cetenos vem ganhando maturidade e se mostrando bastante interessante na química orgânica, devido a reatividade fascinante desse intermediário sintético difuncional.⁵⁰

A reatividade dos cetenos pode ser entendida com base na preferência por um ataque nucleofílico no carbono carbonílico (C1) no plano do ceteno, visto que esse ataque ocorre preferencialmente do lado do substituinte menos

⁵⁰ SAUER, J. C. Ketene dimers from acid halides. *Journal of the American Chemical Society*, 1947, 69.10: 2444-2448.

impedido estericamente, e um ataque eletrofílico no C2, perpendicular ao plano do ceteno, nesse caso esse ataque sofre menos influência do efeito estérico (**Figura 8**).⁵¹

Figura 9. Orbitais envolvidos nos intermediários cetenos.



Quando a diazocetona possui a conformação *s-cis*, o grupo de partida, N_2 , e o grupo migrante R_1 , assumem uma configuração antiperiplanar, a qual favorece o mecanismo concertado. E, dessa forma, a extrusão de nitrogênio ocorre simultaneamente com o rearranjo.⁵²

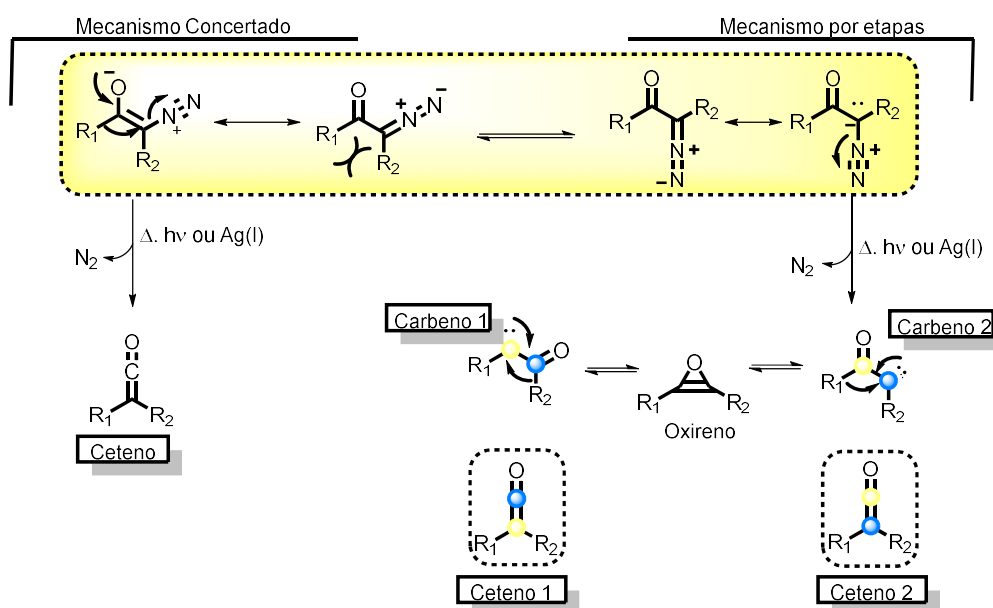
Em relação aos diazocarbonílicos *s-trans*, a relação antiperiplanar entre o grupo de saída e o grupo migrante não é observada, dessa forma o mecanismo preferencial ocorre em etapas. Uma das evidências dessa proposta, foi o experimento de ^{13}C , onde as diazocetonas marcadas no carbono carboxílico rearranjam para formar cetenos e que possuem a marcação em ambos os átomos de carbono (**Esquema 10**).^{58,53}

⁵¹ TIDWELL, Thomas T. Ketene chemistry: the second golden age. *Accounts of chemical research*, 1990, 23.9: 273-279.

⁵² KAPLAN, Fred; MELOY, Gilbert K. The Structure of Diazoketones. A Study of Hindered Internal Rotation 1, 2. *Journal of the American Chemical Society*, v. 88, n. 5, p. 950-956, 1966.

⁵³ ZELLER, K.-P.; BLOCHER, A.; HAISS, P. Oxirene Participation in the Photochemical Wolff Rearrangement. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, v. 1, n. 3, p. 291-308, 2004.

Esquema 10. Mecanismos possíveis para formação do intermediário ceteno



Na literatura, há diversas rotas disponíveis para a preparação de cetenos, a partir de diferentes precursores com variados grupos funcionais. A maioria dos cetenos não pode ser convenientemente isolado e, portanto, geralmente são gerados *in situ* com um reagente adicional para reagir com eles. As identificações de cetenos altamente reativos, os quais não podem ser isolados, são geralmente estabelecidas por observação direta por meios de espectroscopia e, às vezes, em uma matriz a baixas temperaturas.⁵⁴

Dentre as diversas metodologias para se preparar cetenos temos: via eliminação de ácidos carboxílicos e derivados, via oxidativa, via reductiva, processos com radicais livres e via rearranjo de Wolff que é um dos métodos mais utilizados.

O rearranjo de Wolff é uma reação clássica empregada para a geração de ceteno a partir de compostos carbonílicos. Estes intermediários formados, podem sofrer reações de inserção por diferentes nucleófilos para levar à formação de derivados de ácidos carboxílicos homologados em um carbono ou ainda por reação de cicloadição [2+2] com sistemas insaturados do tipo a=b, formando carbociclos.

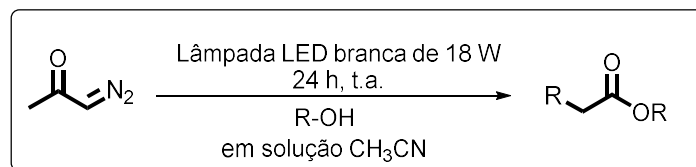
A formação do intermediário reativo pelo rearranjo de Wolff pode ocorrer de três maneiras: termicamente, via catálise metálica e fotoquimicamente. O

⁵⁴ KIRMSE, W. 100 years of the Wolff rearrangement. European Journal of Organic Chemistry, v.2002, n. 14. p.2193-2256, 2002.

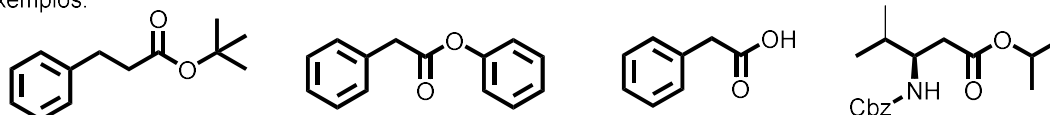
rearranjo de Wolff térmico é o método menos usual, visto que, o aquecimento a altas temperaturas pode levar a formação de produtos indesejáveis diante da sensibilidade dos substratos. Já o rearranjo via catálise metálica é o método mais usual, e em sua maioria ocorre a utilização de sais de prata, justificada pelas condições homogêneas obtidas na solução. Contudo, esses protocolos apresentam alguns pontos desfavoráveis quanto a quantidade relativamente grande de catalisador (20 – 50 mol%), sendo que estes apresentam elevado custo, em relação as demais metodologias. E, por fim, o emprego de luz para a decomposição do grupo diazo, apresenta-se como um promissor protocolo devido as condições mais brandas.

Neste sentido, Burtoloso e colaboradores, em 2015 fizeram importantes contribuições na síntese de produtos naturais envolvendo este rearranjo, através do uso de uma lâmpada LED comercial realizaram a síntese de diferentes produtos de homologação em rendimentos bons a excelentes na síntese de ésteres e ácidos β,γ -insaturados (**Esquema 11**).

Esquema 11. Rearranjo de Wolff promovido por LED, por Burtoloso *et al.*



Exemplos:



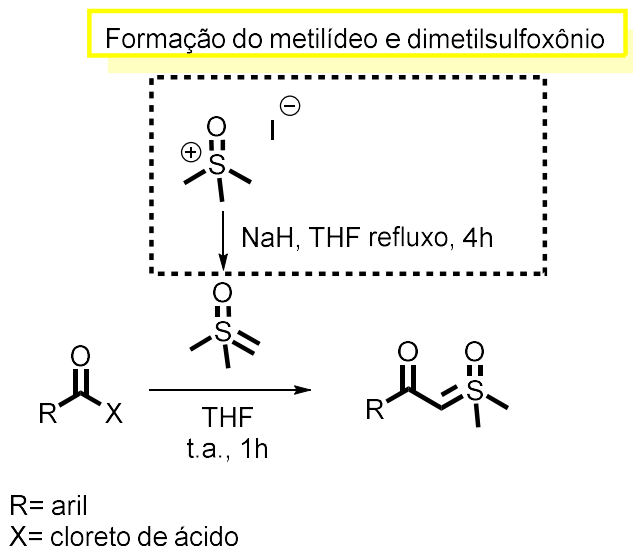
Uma classe de compostos que apresenta reatividade semelhante as diazocetonas são os ilídeos de enxofre, descrito pela primeira vez por *Ingold e Jessop* (1930), estes apresentam em sua estrutura um carbânion vizinho a um átomo de enxofre carregado positivamente.

A química dos ilídeos β -cetossulfoxônios teve seu primeiro relato nos anos 60 com os trabalhos de Corey e Chaykovsky⁵⁵, onde esses ilídeos foram preparados à partir do reagente de dimetilsulfoxônio e diferentes compostos

⁵⁵ Corey, E. J., & Chaykovsky, M. Dimethylsulfonium methylide, a reagent for selective oxirane synthesis from aldehydes and ketones. *Journal of the American Chemical Society*, v.84, n.19, p.3782-3783,1962.

carboxílicos (**Esquema 12**), uma vez sintetizado esses compostos, eles foram aplicados em algumas transformações, dentre elas o rearranjo de Wolff.

Esquema 12. Síntese de íldeos β -cetossulfoxônios



Segundo estudos realizados por Trost et al., os íldeos de enxofre, assim como os análogos da homologação de Arndt-Eistert podem produzir cetocarbenos e/ou cetenos intermediários apresentando tal comportamento quando expostos a sulfato de cobre, luz ou aquecimento.^{46,56}

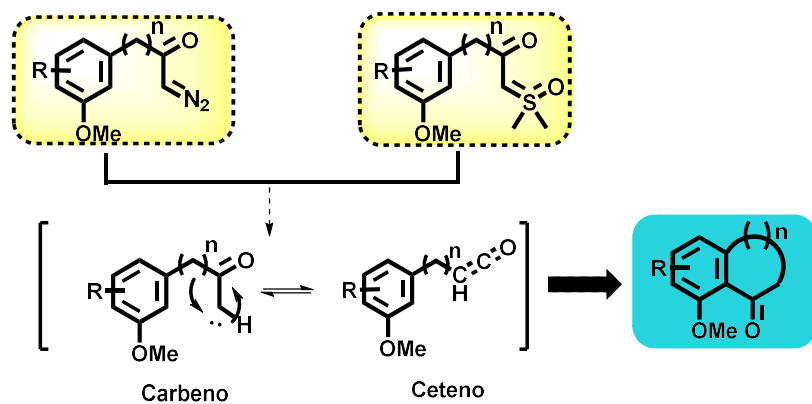
Conforme discutido no parágrafo anterior, tanto as diazocetonas quanto os íldeos de enxofre quando submetidos ao aquecimento com sais de prata ou sua exposição à luz promove a transposição 1,2 do grupo α -carbonila, levando a formação de um intermediário ceteno/carbeno⁵¹. O ceteno/carbeno formado é uma espécie instável (extremamente reativa) e, dessa forma, pode reagir com nucleófilos, ligações duplas e ligações triplas, e construir ciclo-derivados como os bicíclis.

Essa série de compostos, diazocetonas e íldeos β -cetossulfoxônios seriam alternativas vantajosas para obtenção de bicíclis (**Esquema 13**) em detrimento ao fato de que as metodologias pré-existentes visando à síntese de cetonas bíciclicas funcionam de maneira favorável para substratos simples, mas raramente podem ser aplicadas a precursores multifuncionalizados, uma vez que

⁵⁶ BURTOLOSO, A. C. B.; DIAS, R. M. P.; LEONARCZYK, I.A. Sulfoxonium and sulfonium ylides as diazocarbonyl equivalents in metal-catalyzed insertion reactions. *European Journal of Organic Chemistry*, p.5005, 2013.

condições brandas e catalíticas de acilação de compostos aromáticos com ampla tolerância a grupos funcionais ainda têm sido pouco descrito na literatura.

Esquema 13. Rearranjo de Wolff em diazocetonas e íldeos de enxofre

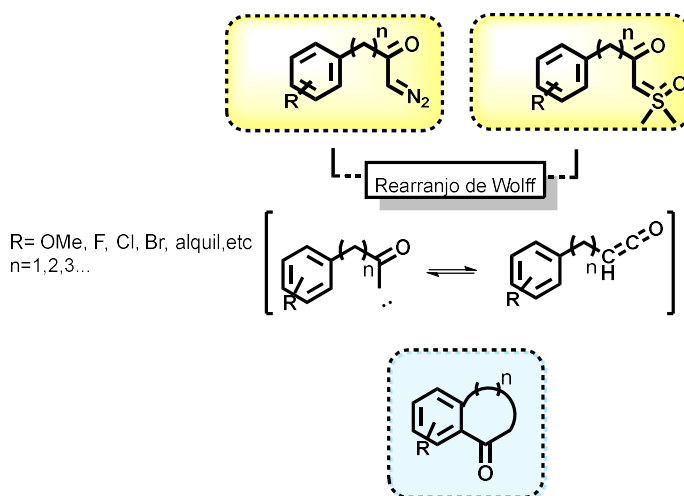


1.2. OBJETIVOS

Considerando o potencial reativo das diazocetonas e dos íldeos β -cetossulfoxônios como blocos de construção versáteis na obtenção de sistemas cíclicos, associado à limitação de métodos sintéticos na literatura que apresentem rotas sintéticas com poucas etapas reacionais e com condições brandas que superem problemas de tolerância a presença de outros grupos funcionais, tem-se como objetivo deste capítulo do trabalho seria avaliar novas transformações a partir destes compostos. Sendo os objetivos principais apresentados a seguir:

- 1) O **primeiro objetivo** consiste na avaliação da melhor condição reacional visando à formação de uma gama de α -diazocetonas;
- 2) O **segundo objetivo** fundamenta-se no desenvolvimento de uma metodologia sintética de acilação de Friedel-Crafts em poucas etapas visando à síntese de cetonas aromáticas bicíclicas. Esses anéis poderiam ser obtidos por meio de α -diazocetonas e íldeos β -cetossulfoxônios que atuam como precursores de cetenos gerados fotoquimicamente por rearranjo de Wolff (**Esquema 14**);
- 3) O terceiro objetivo é verificar a reatividade de ciclização quanto: diferentes tamanhos de anéis, diferentes grupos funcionais (doadores ou retiradores) e diferentes no anel aromático do grupo doador.

Esquema 14. Objetivo do primeiro capítulo, envolvendo diazocetonas e íldeos de enxofre.

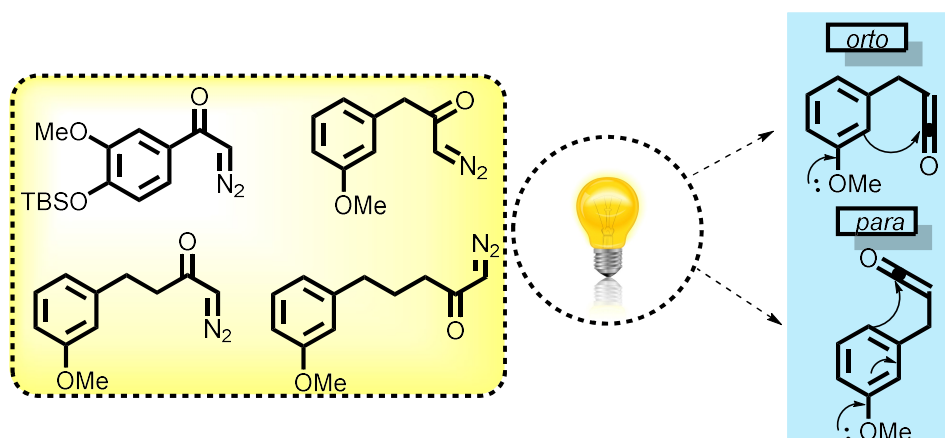


1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o estudo inicial das reações de ciclização, primeiramente, foram sintetizadas as diazocetonas presentes na **Figura 9**.

Nota-se que todas elas propositadamente foram selecionadas contendo um grupo metoxila (doador de densidade eletrônica) na posição 1,3 (*meta*) à cadeia da diazocetona, justamente para que, através de ressonância com o anel aromático, possa favorecer a ciclização nas posições 1,2 (*orto*) ou 1,4 (*para*).

Figura 10. Idéia inicial para sintetizar as cetonas bicíclicas



1.3.1. Preparação de uma solução etérea de diazometano

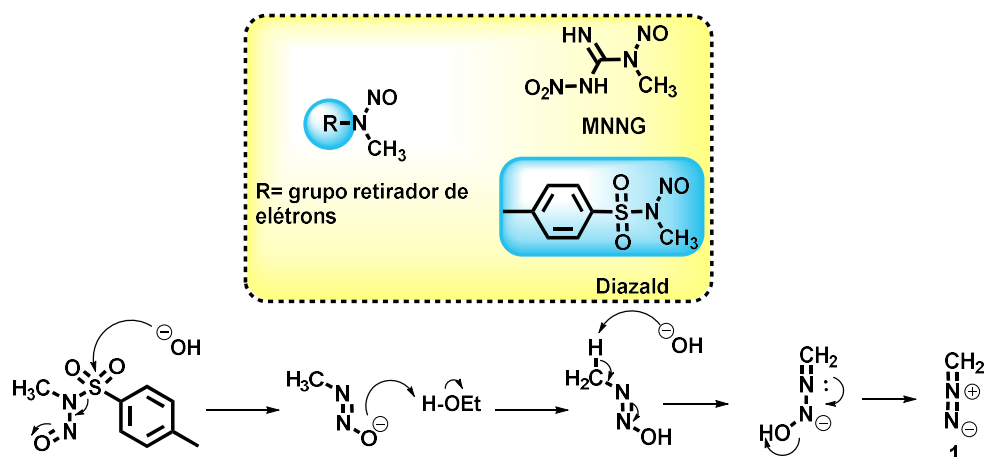
O diazometano é um bloco de construção valioso em química orgânica, ele pode atuar como um potente agente de metilação de ácidos carboxílicos, fenóis, álcoois e uma infinidade de outros nucleófilos, além de ser essencial para a reação de homologação de Arndt-Eistert via diazocetonas.⁵⁷

As reações com diazometano são muito rápidas e ocorrem sob condições brandas sendo favorecidas por fatores entrópicos devido à liberação de gás nitrogênio como subproduto. O precursor mais utilizado (Diazald) pode ser gerado no laboratório, através da decomposição de N-nitro-N-alkil derivados de

⁵⁷ MAAS, G.; New Synthesis of diazo compounds. *Angewandte Chemie International Edition in English*. v. 48, n. 44, p. 8186–8195, 2009.

ureias, carbamatos, amidas, sulfoamidas e cetonas, em meio básico (**Esquema 15**).⁵⁸

Esquema 15. Mecanismo de formação do diazometano à partir do Diazald



Para preparar essa solução de diazometano reagiu-se uma solução alcoólica de hidróxido de potássio com sal de Diazald. Devido aos perigos associados ao diazometano reportados por Arndt, quanto a sua toxicidade e característica explosiva, ele deve ser manuseado de maneira cuidadosa, utilizando vidrarias que apresentam algumas peculiaridades como a substituição de juntas esmerilhadas por juntas polidas, uma vez que o atrito entre as juntas poderia provocar a explosão do reagente, além da solução estar diluída em solução etérea⁵⁹ (**Figura 10**).

Figura 11. Esquema de montagem das vidrarias para destilar o diazometano.

⁵⁸ CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. Organic Chemistry. New York: Oxford. University Press, 2000. 1636p.

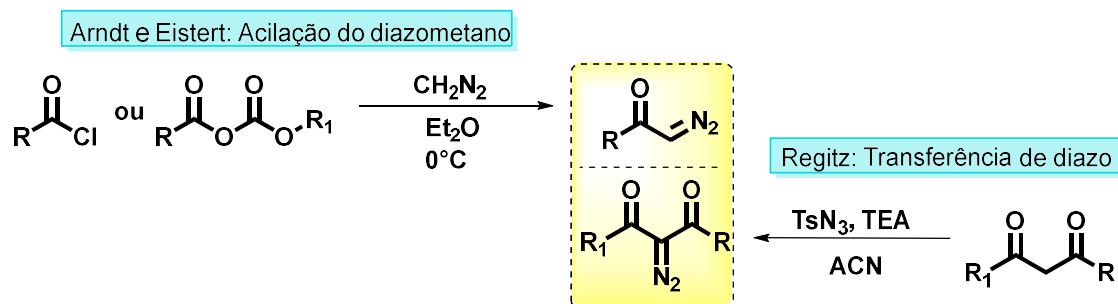
⁵⁹ MILLER, DAVID J.; MOODY, C.J. Synthetic applications of the OH insertion reactions of carbenes and carbenoids derived from diazocarbonyl and related diazo compounds. Tetrahedron 51.40 (1995): 10811-10843.



1.3.2. Síntese da diazocetonas

Há diversas metodologias já descritas na literatura para a preparação dos compostos diazocarbonílicos. Dentre elas, destacam-se duas por serem amplamente utilizadas. A primeira delas envolve a acilação do diazometano, conforme desenvolvido por Arndt e Eistert^{49,50} e a segunda envolve a transferência de diazo, desenvolvida por Regitz⁵¹ (**Esquema 16**). Como as diazocetonas de interesse nessa investigação inicial são terminais, optou-se pela metodologia de acilação do diazometano.

Esquema 16. Metodologias para síntese de diazocetonas.



No presente trabalho, os reagentes acilantes escolhidos são os cloretos de ácido por serem disponíveis comercialmente ou de fácil preparação. Os cloretos de ácido foram sintetizados através de protocolos já descritos na literatura a partir de seus respectivos ácidos carboxílicos. Sendo assim, realizou-se uma rápida investigação para avaliar qual seria a melhor condição reacional para a preparação destes cloretos de ácido (**Esquema 17**).

A **Tabela 2** ilustra essas tentativas. Como pode ser visto a **entrada 8**, utilizando cloreto de oxalila em refluxo à temperatura ambiente, foi a que permitiu melhor rendimento. Nesse sentido esse foi o protocolo escolhido para preparar todos os cloretos de ácido, com exceção do cloreto de ácido que leva a formação da diazocetona **4a**.

Esquema 17. Síntese da diazocetona **4** a partir do respectivo ácido carboxílico.

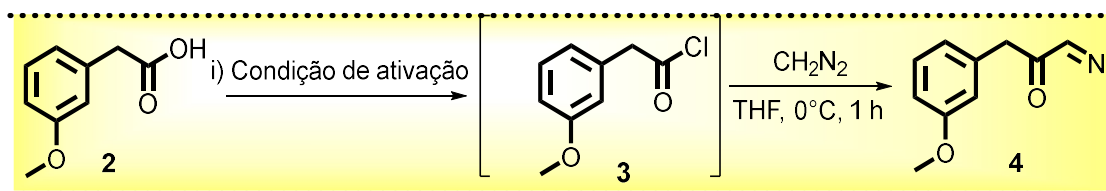


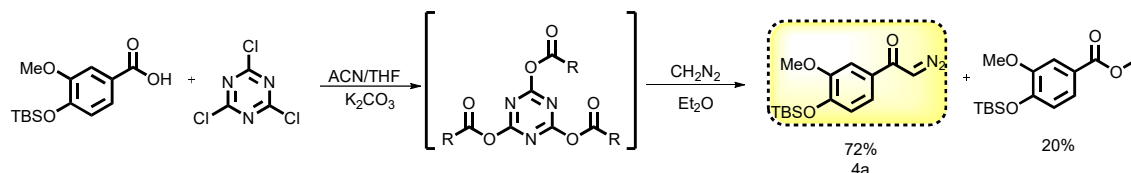
Tabela 2. Tabela de otimização para ativação dos ácidos carboxílicos.

Entrada	Método de ativação	Temperatura	Tempo	Solvente	Rend. % (4)
1	Cloreto cianúrico	0 °C – t.a.	3 h	CH ₂ Cl ₂	33
2	SOCl ₂	0 °C – 55 °C	3 h	CH ₂ Cl ₂	56
3	(COCl) ₂	0 °C – t.a.	3 h	CH ₂ Cl ₂	61
4	(COCl) ₂	0 °C – t.a.	2 h	CH ₂ Cl ₂	73
5	(COCl) ₂	0 °C – t.a.	2 h	acetona	60
6	(COCl) ₂	0 °C – t.a.	2 h	acetona + 1% DMF	64
7	(COCl) ₂	0 °C – t.a.	2 h	tolueno	57
8	(COCl) ₂	0 °C – t.a.	2 h	CHCl ₃	87
9	(COCl) ₂	0 °C – t.a.	2 h	THF	60
10	(COCl) ₂	0 °C – 45 °C	2 h	CHCl ₃	85
11	(COCl) ₂	0 °C – 45 °C	4 h	CHCl ₃	85

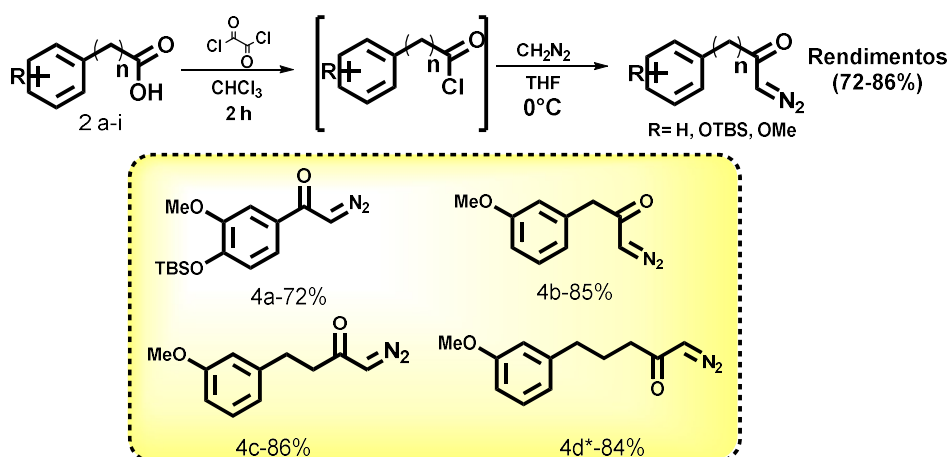
No caso específico de **4a** a utilização do cloreto de oxalila ou cloreto de tionila (ambos testados) acarretou na desproteção da porção fenol desse ácido carboxílico que adveio do ácido vanílico protegido com TBS (*t*-

butildimetilsilil). Por isso, nesse caso em particular a ativação foi feita por meio do cloreto cianúrico (**Esquema 18**).

Esquema 18. Ativação de ácido carboxílico com cloreto cianúrico



Esquema 19. Escopo inicial para síntese de diazocetonas



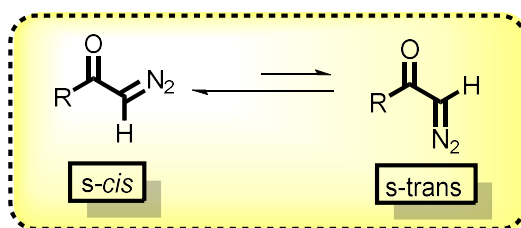
* realizado outro procedimento sintético: Partindo da diazocetona 4c reagiu-se com AgO, KOH e MeOH, para obter o ácido carboxílico correspondente, o qual foi submetido a protocolo otimizado.

Com o melhor protocolo de acilação encontrado as diazocetonas 4(a-d) foram sintetizadas com uma faixa de rendimento de 72% - 86% (**Esquema 19**).

As diazocetonas sintetizadas ou de forma geral apresentam duas formas conformacionais: *s-trans* e a *s-cis* (**Figura 11**), com relação a posição do grupo diazo em relação a carbonila. Dados na literatura indicam que o isômero de menor energia é o isômero *S-cis* sob o *S-trans*, e essa majoritariedade está associada a diferença de momento dipolo entre os isômeros conformacionais.⁶⁰

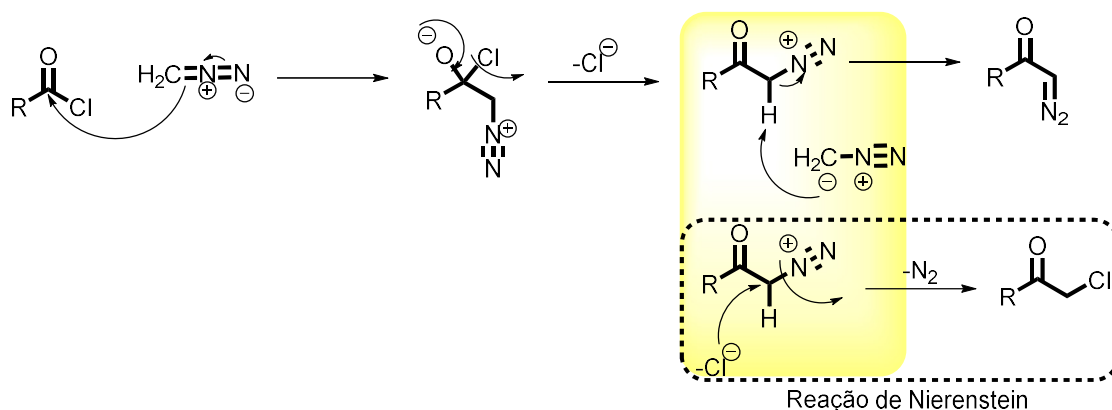
⁶⁰ PIAZZA, G.; SORRISO, S.; FOFFANI, A. Dipole moments and molecular conformation in aliphatic diazoketones. *Tetrahedron*, v. 24, n. 13, p. 4751-4758, 1968.

Figura 12. Conformações das diazocetonas



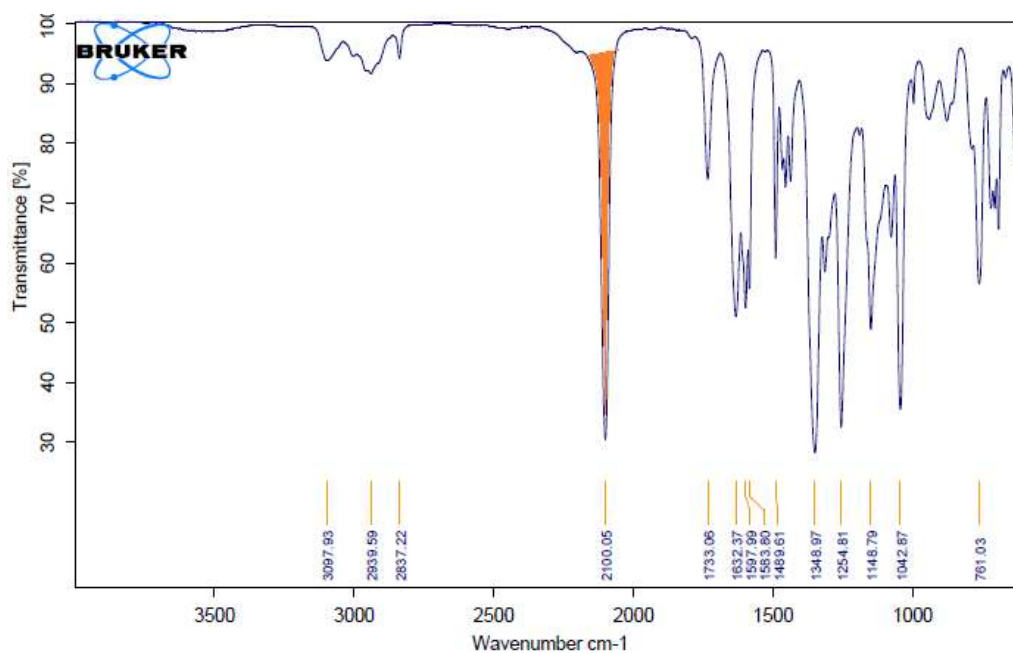
É importante ressaltar que a reação com diazometano deve ser feita imediatamente após a geração do cloreto de ácido, devido à sua instabilidade perante a umidade do ar. Outro ponto importante nessa reação é que se deve utilizar um excesso de diazometano em relação ao cloreto de ácido a fim de evitar a formação de ácido clorídrico (HCl), pois ele poderá reagir por substituição nucleofílica com a diazocetona, fornecendo uma clorocetona, conforme mecanismo representado no **Esquema 20**.

Esquema 20. Mecanismo de formação da diazocetona e do sub-produto α -clorocetona



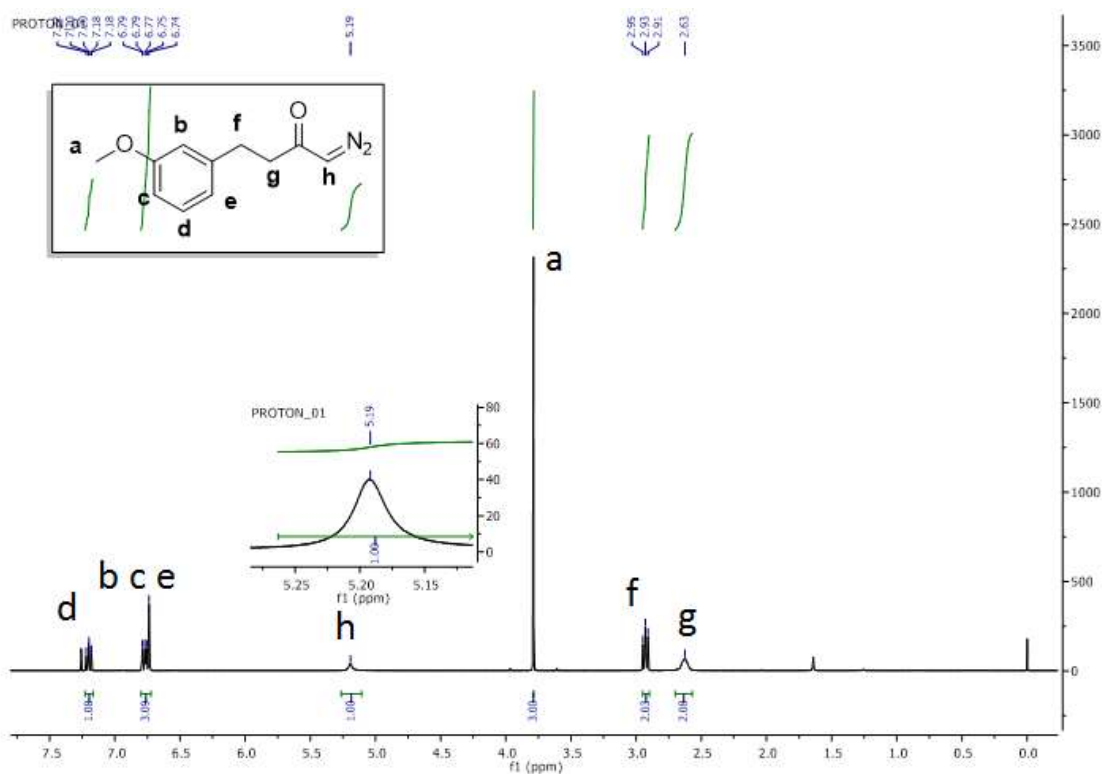
Todas as diazocetonas foram caracterizadas por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C além de espectroscopia de infravermelho e UV-vis. Na **Figura 12** está contido o espectro de IV do composto **4c** onde é possível observar a presença de duas bandas principais: uma em 1733 cm⁻¹ referente a deformação axial da carbonila da cetona e uma intensa em torno de 2100 cm⁻¹ referente à deformação axial do grupo diazo. Cabe ressaltar, que essa banda da deformação do grupo diazo é um forte indicativo que corrobora a formação de uma diazocetona.

Figura 13. Espectro de IV da diazocetona 4c



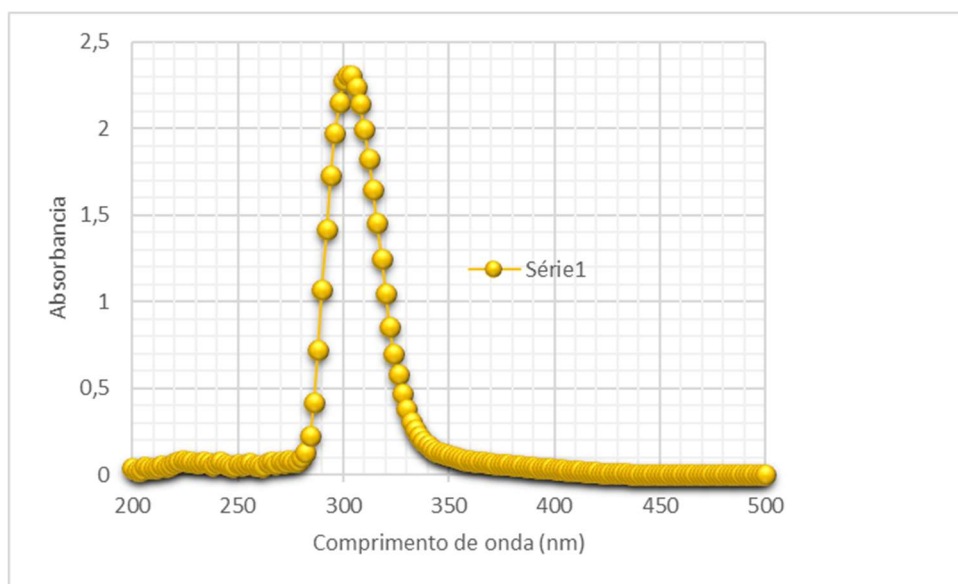
No caso da ressonância magnética nuclear de hidrogênio (**Figura 13**) a preparação da diazocetona foi confirmada através da observação do sinal com deslocamento químico de 5,21 ppm, característico do hidrogênio ligado do grupo diazo.

Figura 14. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) da diazocetona 4c



Conforme abordado na introdução desse capítulo, o emprego de luz para a decomposição do grupo diazo, apresenta-se como um promissor protocolo devido as condições mais brandas. Por esse motivo, o gráfico de UV-Vis (**Figura 14**) foi feito com o intuito de verificar qual a faixa de comprimento de onda a diazocetona tem maior absorvidade molar para escolher o tipo de lâmpada a ser utilizado no rearranjo fotoquímico de Wolff.

Figura 14. Espectro de UV-Vis da diazocetona 4c

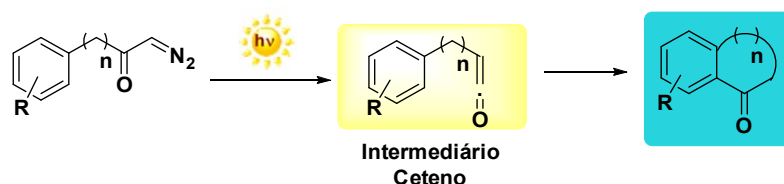


UV-Vis (200 – 500 nm/ ACN)

1.3.3. Estudo do rearranjo de Wolff nas α -diazocetonas

Uma vez sintetizadas as diazocetonas, a próxima etapa consistiu no rearranjo de Wolff (estudo da ciclização intramolecular que levará nas cetonas aromáticas bicíclicas) representado no **Figura 15**.

Figura 15. Esquematização da formação do intermediário ceteno para formação da cetona aromática bicíclica.

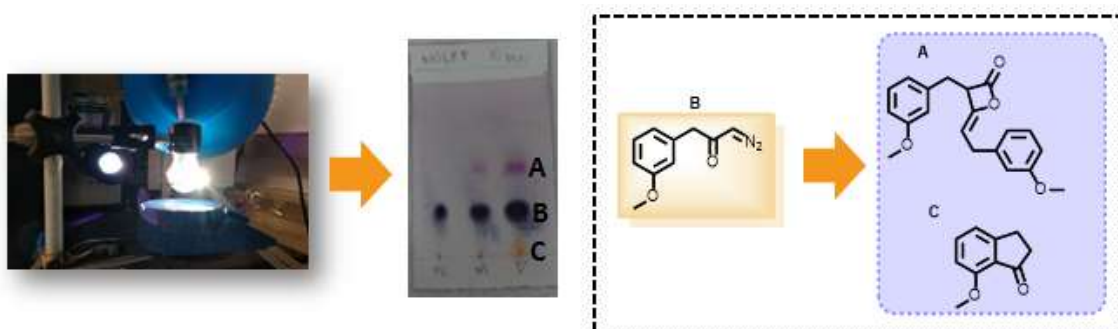


O estudo iniciou-se com a diazocetona **4b** que levaria à formação de um anel de 5 membros, o qual é favorecido por fatores entálpicos e entrópicos. Para

isso **4b** foi dissolvida em MeCN e submetida a uma lâmpada de Xenônio por um período de 2 horas até o consumo total da diazocetona.

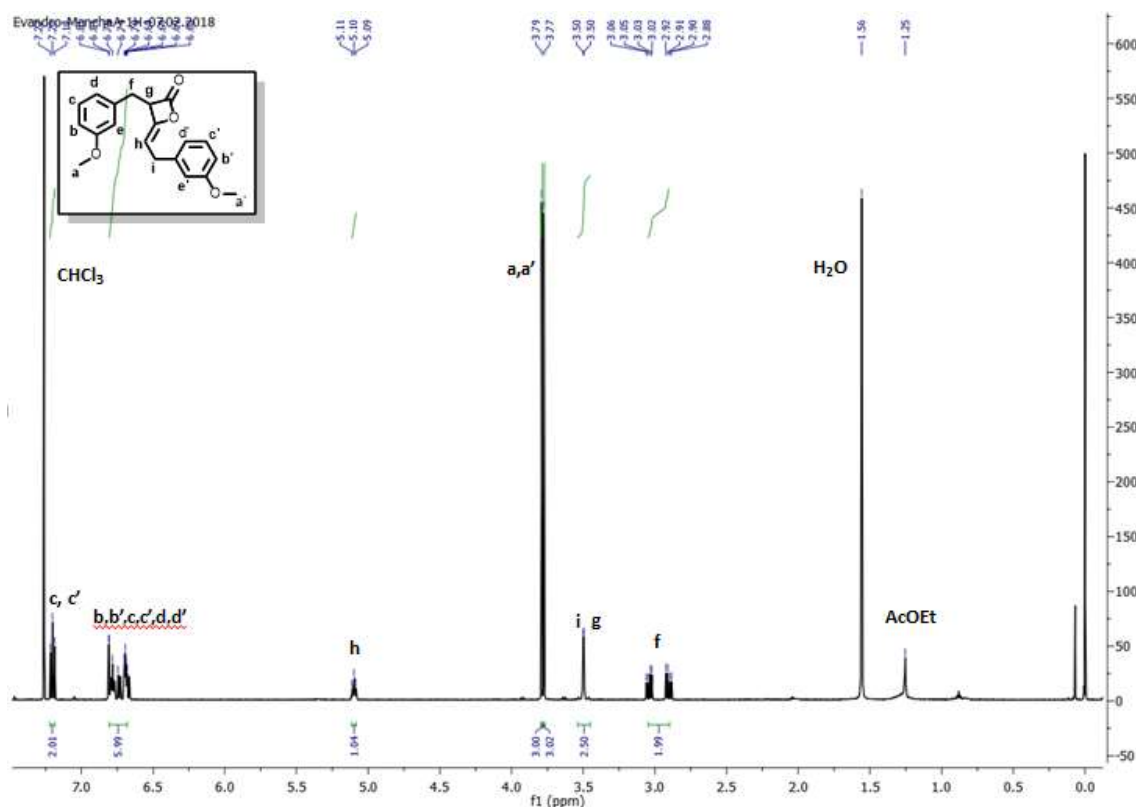
O acompanhamento da reação foi feito por cromatografia em camada delgada, onde foi constatada a formação de dois produtos A ($R_f = 0,43$) e C ($R_f = 0,12$) (**Figura 16**). Esses dois produtos foram caracterizados e analisados cuidadosamente por espectroscopia de RMN- ^1H e ^{13}C .

Figura 15. Rearranjo de Wolff e acompanhamento da reação por CCD



Analisando o espectro de RMN- ^1H do produto A (**Figura 17**) chegou-se a conclusão de que este é o produto corresponde da reação de cicloadição [2+2] entre os cetenos. O surgimento de um sinal com deslocamento químico de 5,11 ppm referente a um hidrogênio olefínico, associado a outros fatores como: a existência dos sinais referentes a duas metoxilas (δ 3,77 e 3,79 ppm) e o fato de existirem 8 hidrogênios na região dos aromáticos, demonstra que não houve ciclização e que o produto de cicloadição foi formado.

Figura 16. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do aduto de cicloadição

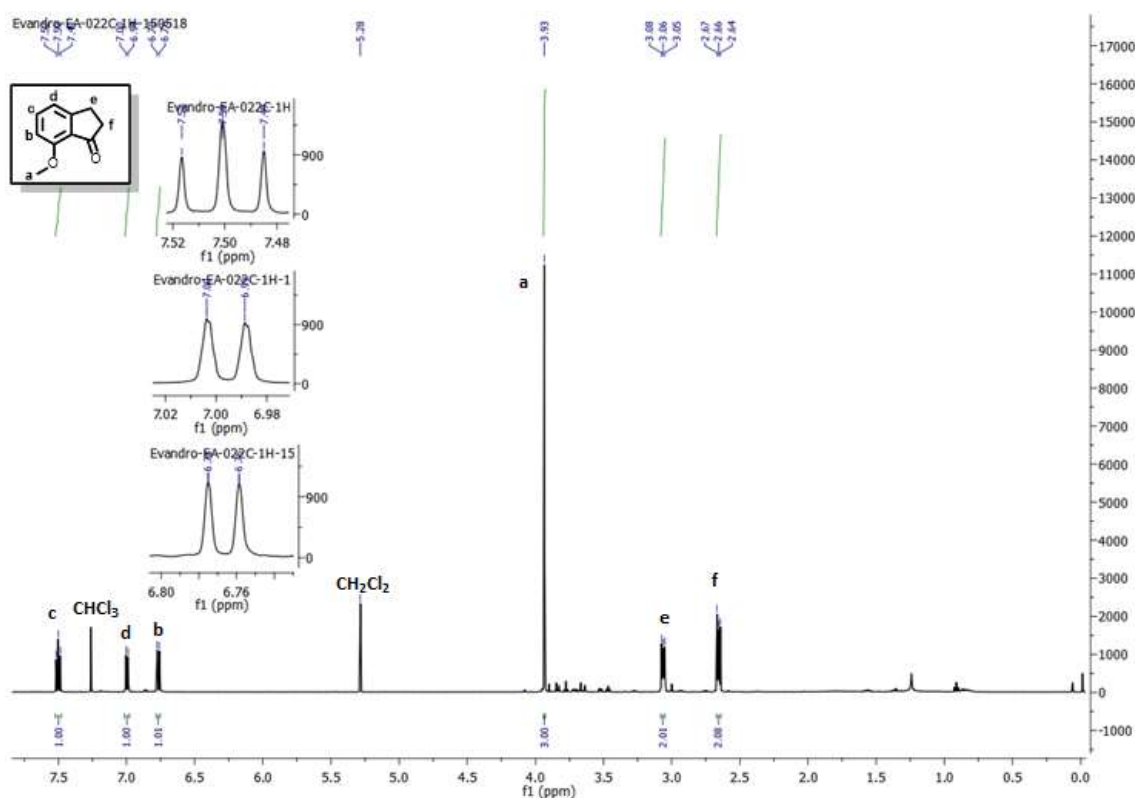


A análise do espectro de RMN-¹H do produto C - 6 (**Figura 18**) indica fortemente que o anel bicíclico de 5 membro foi formado. Uma vez que há menos sinais de hidrogênio na região dos aromáticos, totalizando 3 hidrogênios, sendo essa uma das evidências que a ciclização foi promovida.

No que diz respeito à ciclização em *orto* ou em *para*, a análise do padrão de substituição dos hidrogênios do anel aromáticos demonstra que a ciclização foi realizada na posição *orto*.

Essa ciclização foi evidenciada através dos deslocamentos químicos e multiplicidades dos hidrogênios na região do anel benzênico. Visto que, o tripleto C (**Figura 18**) cujo deslocamento químico de 7,50 ppm e constante de acoplamento (J) em torno de 8,0 Hz só poderia ser observado na ciclização na posição *orto*, uma vez que, se o produto obtido fosse resultante da ciclização em *para* seriam observados dois dubleto e um singleto na região do aromáticos.

Figura 17. Espectro de RMN-1H (500 MHz, CDCl₃) do anel biciclo

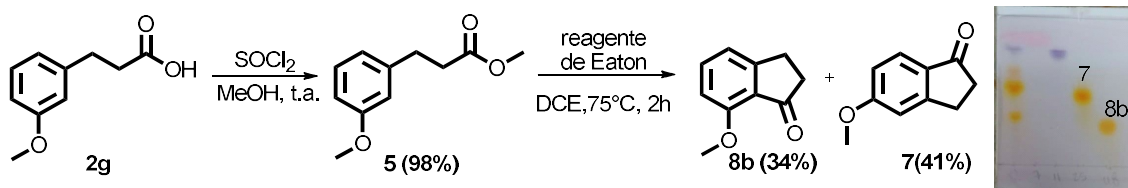


Como a reação fotoquímica levava a formação de vários produtos e com o intuito de verificar se o composto de ciclização em *para* também estava sendo formado (mesmo que em pequenas proporções), resolvemos sintetizar um padrão das indanonas ciclizadas em *orto* e em *para*.

Para promover essa reação recorreremos ao método clássico descrito por Rangel et al⁶¹ que usa como catalisador o reagente de Eaton composto por uma mistura de ácido metanossulfônico com Pentóxido de Fósforo.²⁷ (**Esquema 20**)

⁶¹ CASTILLO-RANGEL, Norma; PÉREZ-DÍAZ, José Oscar H.; VÁZQUEZ, Alfredo. An Expedient Synthesis of 8-Methoxy-1-tetralone. *Synthesis*, v. 48, n. 13, p. 2050-2056, 2016.

Esquema 20. Reação de ciclização com reagente de Eaton



A) Aplicação do bruto reacional ao finalizar a reação de acilação de Friedel-Crafts, utilizando o reagente de Eaton como catalisador.. B C e D) Frações da coluna cromatográficas, onde o 7 e 8b são os produtos de acilação de Friedel-Crafts

Na reação catalisada pelo reagente de Eaton, percebe-se que ela não se processou de forma regiosseletiva, formando dois isômeros: as indanonas **7** e **8b**, as quais foram utilizadas como padrão para a reação fotoquímica. A formação desses dois isômeros pelo método utilizando ácido de Lewis demonstra uma vantagem da nossa metodologia, em virtude da formação de uma única indanona via rearranjo de Wolff fotoquímico.

Comparando os Rf's, os espectros de Infravermelho e de RMN- ^1H das indanonas obtidas por via fotoquímica e pelo método clássico, houve mais uma evidência de que o produto obtido por meio do rearranjo de Wolff advém da ciclização da diazocetona na posição *orto* ao grupo metoxila (além de confirmar que o método é regiosseletivo, pois realmente não houve formação do produto ciclizado em *para*).

Com isso, seguiu-se para otimização (**Esquema 21**) conforme apresentado na **Tabela 3**, na qual a reação do Esquema 21 foi realizada até o total consumo da diazocetona, e os rendimentos apresentados, consistem nos rendimentos isolados, dessa forma a melhor condição pode ser encontrada na **entrada 8**.

Esquema 21. Otimização da Rearranjo de Wolff na diazocetona 4b

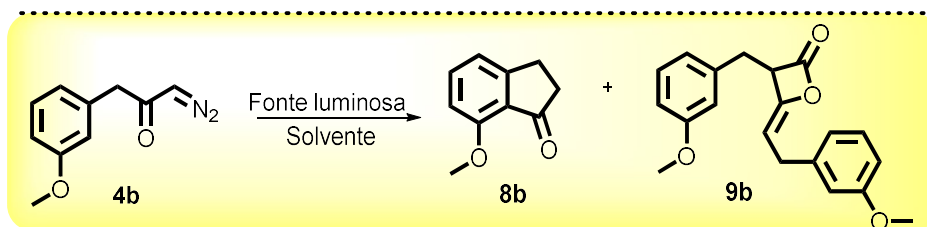
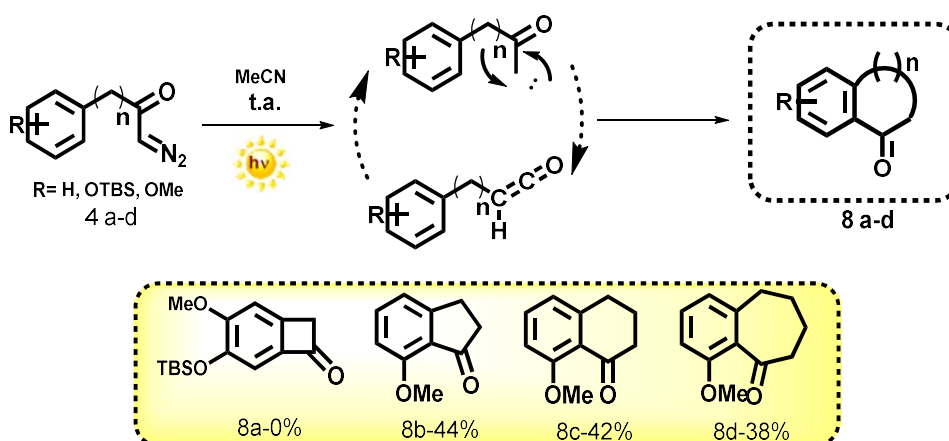


Tabela 3. Otimização das condições reacionais do rearranjo de Wolff.

Entrada	Fonte luminosa	Concentração (mol.L⁻¹)	Tempo (horas)	Solvente	Rend. 8b %	Rend. 9b%
1	Xenônio	0,001	2	MeCN	24	40
2	Xenônio	0,001	2	Tolueno	18	41
3	Xenônio	0,001	2	Benzeno	17	41
4	Xenônio	0,001	2	THF	18	37
5	Xenônio	0,001	2	DMF	13	31
6	Xenônio	0,0025	2	MeCN	26	40
7	Xenônio	0,025	2	MeCN	32	37
8	Xenônio	0,050	2	MeCN	41	33
9	Xenônio	0,10	2	MeCN	40	36
10	LED	0,050	12	MeCN	---	---
11	LED	0,050	24	MeCN	---	---
12	Térmico	0,050	8	MeCN	---	---
13	Microondas	0,050	0,25	Tolueno	---	52

Verificadas as melhores condições reacionais (**entrada 8- tabela 3**), tentou-se aplicar a metodologia para formação de anéis bicíclicos de diferentes tamanhos, aplicando o rearranjo de Wolff nas diazocetonas escolhidas para investigação inicial (**Esquema 22**).

Esquema 22 Mecanismo e escopo do rearranjo de Wolff



Ao promover uma ciclização, um dos ângulos da ligação em cada átomo de carbono não possui o valor esperado de um ângulo tetraédrico ($109,5^\circ$). Portanto, essas ligações são forçadas a se comprimir de modo a fechar o ciclo e gerar uma tensão angular de anel.⁶²

Quanto mais tensionado for esse anel, mais energético será o produto, conseqüentemente, maior a barreira energética a ser transposta para que ocorra de modo eficiente à formação do produto cíclico.⁶¹

Embora a tensão torsional seja importante, a formação de um anel está também relacionada com a energia livre de Gibbs (ΔG) que por sua vez está sob influência da entalpia (ΔH) e da entropia (ΔS). Estudos termodinâmicos relataram que a ciclização a qual leva à formação do anel de 5 ou 6 membros são as mais favoráveis, pois apresentam os menores valores de energia livre de Gibbs.⁶³

Os anéis bicíclicos obtidos, comportaram-se segundo Baldwin²⁵, a velocidade de ciclização na formação de anéis saturados segue a seguinte ordem crescente: $4 < 7 < 3 < 6 < 5$.^{8,41}

A velocidade das ciclizações será tanto maior quanto menor for a barreira de ativação, e em termos de energia, os fatores entálpicos e entrópicos influenciam nessa velocidade de ciclização.^{8,41}

O fator entálpico (ΔH) que se relaciona à tensão estérica introduzida pela ciclização, é resultante da energia necessária para aproximar os átomos,

⁶² Bergmeier, S. C., Katz, S. J., Huang, J., McPherson, H., Donoghue, P. J., & Reed, D. D. Intramolecular cyclization reactions of aziridines with π -nucleophiles. *Tetrahedron letters*, v. 45, n. 26, p. 5011-5014, 2004.

⁶³ SPENCER III, William T.; LEVIN, Mark D.; FRONTIER, Alison J. Oxidation-initiated Nazarov cyclization of vinyl alkoxyallenes. *Organic letters*, v. 13, n. 3, p. 414-417, 2010.

desafiando as forças repulsivas e a tensão anelar. Quanto menor o tamanho do anel, maior será o valor de ΔH , já que a tensão anelar em função do ângulo de ligação C–C é tanto maior quanto menor for este ângulo.^{8,41,62} O outro fator cinético que afeta o resultado das reações de ciclização é o termo de entropia ΔS . A entropia de ativação está relacionada às probabilidades de existência de diferentes estados do sistema. Ela é resultante da energia associada à facilidade para se formar um estado ordenado a partir de um estado aleatório. Isso quer dizer que quanto maior a cadeia molecular, maior a sua desordem, ou seja, maior o número de conformações que a molécula pode atingir, em razão do maior número de graus de liberdade conformacional existentes.^{8,41,62}

Combinando os fatores entálpico e entrópico, chega-se ao seguinte perfil: a formação de anéis de quatro membros é lenta e a variação de entalpia (ΔH) ainda é grande (existe tensão anelar), entretanto a variação de entropia (ΔS) não consegue compensar, devido à menor proximidade das extremidades que reagem.^{8,41,62}

Para os anéis de cinco membros a formação é bem mais rápida, a variação de entalpia (ΔH) é menor (tensão anelar significativamente menor) e a variação de entropia (ΔS) ainda é favorável, já que as extremidades que reagem ainda não estão tão distantes.^{8,41,62}

No caso de anéis de seis membros, a formação ainda é rápida, a variação de entalpia (ΔH) é pequena (não há tensão anelar) devido as várias conformações adotadas pelo ciclo de 6 membros, contudo a variação de entropia (ΔS) participa mais, devido ao afastamento das extremidades que reagem.^{8,41,62}

E por fim, os anéis de sete membros têm formação lenta, uma vez que a variação de entalpia (ΔH) é pequena (também sem tensão anelar), mas a variação de entropia (ΔS) influencia mais fortemente já que as extremidades que reagem estão ainda mais distantes.^{8,41,62}

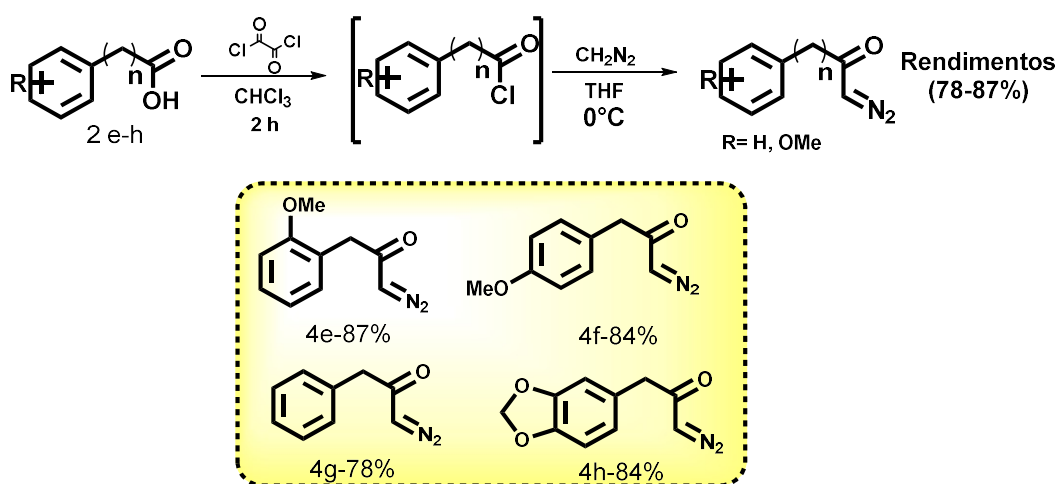
Percebe-se que a formação do anel **8a** não foi satisfatória, isso pode ser justificado pela dificuldade de formação de anel de 4 membros mediante tensão de anel como já citado acima, além de não apresentar geometria que favoreça o ataque do anel aromático ao orbital do ceteno. Já os outros anéis um pouco maiores **8c** e **8d** foram obtidos com rendimentos próximos ao estudo modelo.

Uma vez verificada a possibilidade de formação de anéis bicíclicos de diferentes tamanhos, decidiu-se então, verificar a influência do grupo doador de

densidade eletrônica em diferentes posições do anel aromático em relação a cadeia da diazocetona.

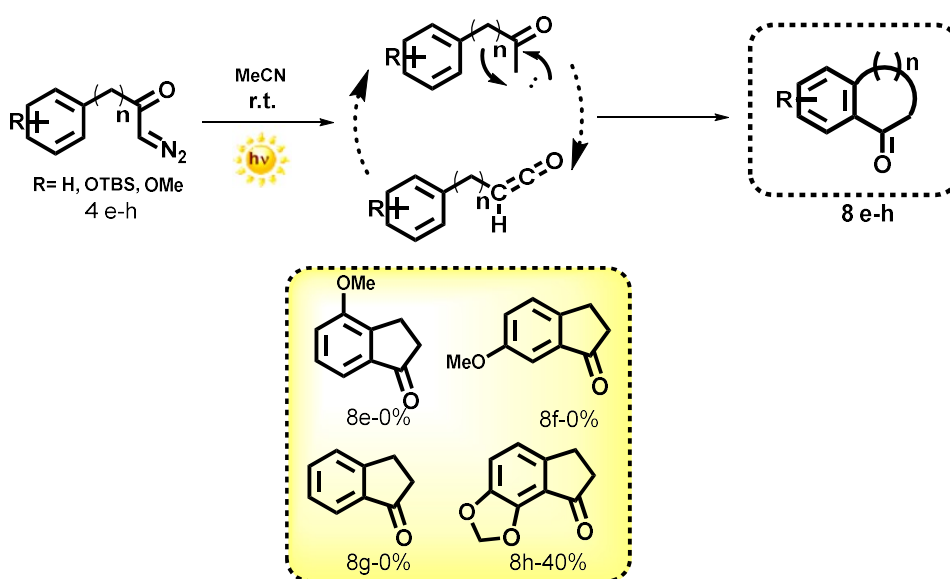
Nesse sentido, foram então sintetizadas diferentes diazocetonas com grupo metoxila em posições *orto*(1,2) e *para*(1,4). Também foi feito um estudo sem a presença do grupo doador e com dois grupos doadores, seguindo o protocolo otimizado no início dessa seção (**Esquema 23**).

Esquema 9. Escopo de diazocetonas variando a posição do grupo doador



Essas diazocetonas **4(e-h)** então foram submetidas ao rearranjo fotoquímico de Wolff (**Esquema 24**) para verificar a influência do grupo doador na diferentes posições do anel aromático.

Esquema 10. Anéis bicíclicos com respectivos rendimentos

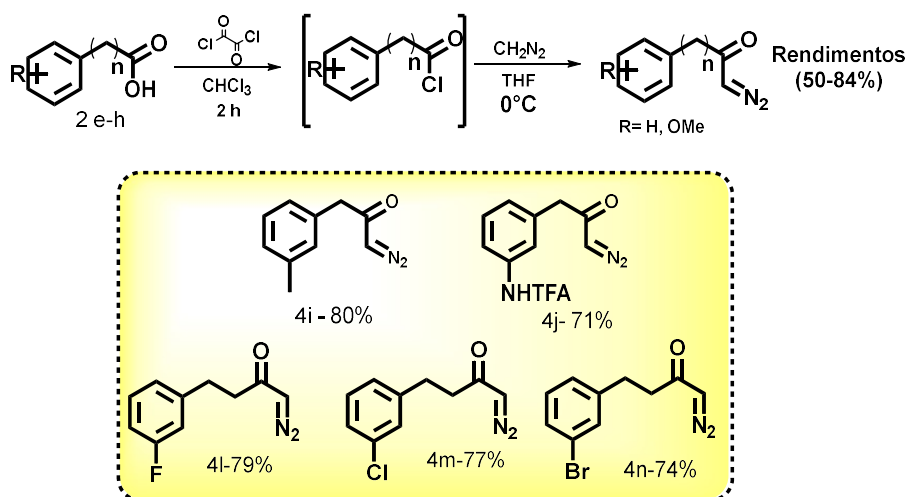


Em relação à influência do grupo metoxila é nítido que a formação destes anéis bicíclicos só ocorre quando este grupo está na posição *meta* a cadeia da diazocetona. Este fato ocorre, pois o grupo metoxila atua como um doador de densidade eletrônica para o anel aromático, ativando-o e possibilitando o ataque nucleofílico de uma das duplas ligações do anel ao carbono eletrofílico do ceteno a ponto de favorecer o ataque na posição *orto* e *para*, devido a estruturas de canônicas de ressonância.

Pode-se observar que quando esse grupo está localizado nas posições *orto* **8e** e *para* **8f** em relação à diazocetona ou até na ausência dele **8g** a formação do anel bicíclo não é observada.

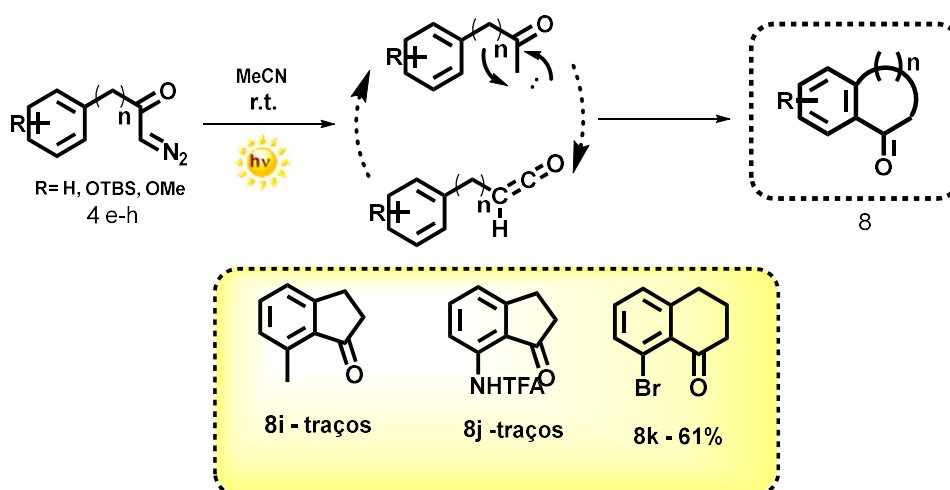
Após finalizar o estudo de formação de anéis bicíclicos de diferentes tamanhos, assim como a influência do grupo doador de densidade eletrônica em diferentes posições do anel aromático em relação a cadeia da diazocetona, ficou evidente que há uma necessidade de um grupo doador na posição *meta* a cadeia da diazocetona, sendo assim, decidiu então, sintetizar diazocetonas com diferentes grupos ligados ao anel aromático, para submetê-las ao rearranjo de Wolff (**Esquema 25**).

Esquema 25. Escopo de diazocetonas variando o substituinte no anel aromático



Essas diazocetonas **4(i-n)** então foram submetidas ao rearranjo fotoquímico de Wolff (**Esquema 26**).

Esquema 26. Anéis bicíclicos com respectivos rendimentos



No caso dos anéis bicíclicos 8i, 8j só foram obtidos traços desses produtos de modo que podemos comparar a reatividade e influencia dos grupos doares uma vez que nesses casos, os grupos doares são considerados moderados quando comparados com o grupo metoxila.

Na série dos halogenetos temos que levar em consideração que eles têm três pares de elétrons não compartilhados, sendo que, um deles pode conjugar com o anel, contudo dois outros aspectos devem ser levados em conta, o tamanho do orbital onde está alocado o par de elétrons e sua eletronegatividade.

64,65

No anel 8k, quando o Br atua como substituinte no anel aromático, ocorre uma incompatibilidade devido ao tamanho do orbital (carbono = orbital 2p, e o bromo = orbital 4p), e por isso não ocorre uma sobreposição tão efetiva. E quando se fala em eletronegatividade temos que quanto mais eletronegativo o é o substituinte, mais ele retira densidade eletrônica do anel por indução.^{29,30}

Vale ressaltar que as metodologias pré-existentes na literatura demonstraram ser eficientes e funcionam de maneira favorável para substratos simples, entretanto raramente podem ser aplicadas à precursores multifuncionalizados, uma vez que condições brandas e catalíticas de acilação de compostos aromáticos com ampla tolerância a grupos funcionais ainda têm

64 BUNNETT, Joseph F.; ZÄHLER, Roland E. Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions. Chemical Reviews, v. 49, n. 2, p. 273-412, 1951

65 Kromann, J. C., Jensen, J. H., Kruszyk, M., Jessing, M., & Jørgensen, M. Fast and accurate prediction of the regioselectivity of electrophilic aromatic substitution reactions. Chemical science, v. 9, n. 3, p. 660-665, 2018

vido pouco descrito na literatura.⁶⁶ Além do fato que não há na literatura metodologias descritas visando a síntese de cetonas aromáticas bicíclicas através da reação de Friedel-Crafts que sejam regioseletivas para ciclização em *orto*.

1.3.4. Estudo do rearranjo de Wolff nos íldeos β -cetossulfoxônios

Este mesmo tipo de reação foi avaliada para íldeos β -cetossulfoxônios, os quais foram obtidos mediante **Esquema 27**, entretanto o consumo do material de partida não foi observada, tanto para fonte luminosa de Xenônio, quanto para LED (**Tabela 4**).

Esquema 27. Formação de íldeo β -cetossulfoxônio

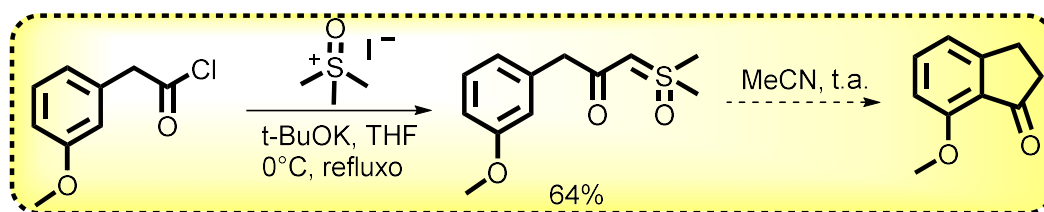


Tabela 4. Condições do rearranjo de Wolff em íldeos β -cetossulfoxônio

Fonte de Luz	Concentração (mol.L ⁻¹)	Tempo (h)	Solvente	Rendimento (%)
Xenônio	0,050	12 h	MeCN	0
LED	0,050	24 h	MeCN	0

Mediante os dados da tabela, não foi possível até então, aplicar essa metodologia empregada em α -diazocetonas para os íldeos β -cetossulfoxônios.

⁶⁶ VEKARIYA, Rakesh H.; AUBE, Jeffrey. Hexafluoro-2-propanol-promoted intermolecular Friedel-Crafts acylation reaction. *Organic letters*, v. 18, n. 15, p. 3534-3537, 2016.

1.4. CONCLUSÃO

No presente trabalho foi possível demonstrar o desenvolvimento de uma metodologia para a síntese de cetonas aromáticas bicíclicas utilizando-se as diazocetonas como materiais de partida. Foram sintetizadas 11 diazocetonas ao todos e essa metodologia permitiu a síntese de quatro cetonas aromáticas bicíclicas com rendimento de 38 a 44%, cabe ressaltar que esses rendimentos encontram-se um pouco baixos devido a formação do subproduto referente à reação de dimerização dos cetenos, portanto carece um pouco mais de estudo a ponto de minimizar a formação do dímero correspondente.

Além disso, foram evidenciadas algumas vantagens desse novo protocolo de síntese em detrimento metodologias existentes na literatura, uma vez que não foi utilizado qualquer tipo de catalisador metálico, nem ácidos fortes de Lewis ou de Brønsted, fazendo-se uso de poucas etapas reacionais e condições reacionais brandas proporcionando a formação de um único núcleo bicíclico, demonstrando-se, assim que o método é regioseletivo em relação a ciclização

Ademais, essa metodologia permitiu verificar a influência de grupos doares ligados ao anel aromáticos, concluindo que, é necessária a presença de um grupo doador na posição *meta* em relação a cadeia da diazocetona para ocorrer a ciclização. Desse modo, pretende-se testar outros grupos doares como cadeias alquílicas e aminas protegidas.

O rearranjo de Wolff de íldeos β -cetossulfoxônios não levou a formação das cetonas aromáticas bicíclicas, portanto, carece de alguns testes adicionais em diferentes condições, principalmente variando-se a fonte luminosa, uma vez que não houve geração de ceteno nas condições testadas, pois não houve consumo do material de partida.

CAPÍTULO II

Emprego de diazocetonas α,β -insaturadas na reação do tipo Buchner visando a síntese de naftóis substituídos

2.1. INTRODUÇÃO

2.1.1. Diazocetonas α,β -insaturadas

O trabalho pioneiro dessa classe de compostos foi desenvolvido por Theodor Curtius em 1883, na síntese do diazoacetato de etila, e desde então, o emprego de compostos diazocarbonílicos como ferramenta sintética continua sendo amplamente utilizado.⁶⁷

O principal interesse na aplicação desses compostos está na versatilidade que estes apresentam, podendo ser utilizados em diferentes classes de reações.⁶⁸ Dependendo das condições empregadas, os compostos diazocarbonílicos podem reagir de forma térmica, fotoquímica ou catalisada por metais para a geração de intermediários carbenos (ou metal carbenos). Estes por sua vez, podem ser utilizados nas reações de inserção em ligações C-H e X-H (X = N, O, S, P, Se), reações de ciclopropanação, cicloadições 1,3-dipolar, formação de íldeos e rearranjo de Wolff.

Apesar do primeiro relato na literatura referente à preparação de um composto diazocarbonílico ter sido realizado por Curtius, a aplicação desses compostos em metodologias sintéticas somente foi explorada em 1902 por Ludwig Wolff, no conhecido rearranjo de Wolff.⁶⁹

A partir da décadas de 30, a química envolvendo compostos diazocarbonílicos passou a ser mais investigada, isso pode ser atribuído ao desenvolvimento de protocolos experimentais que permitiram a síntese de compostos α -diazocarbonílicos de forma mais abrangente. Nesse intuito, Arndt e Eistert foram os pioneiros a relatar a reação de acilação do diazometano com ácidos carboxílicos previamente ativados na forma de cloretos de ácido.⁷⁰

⁶⁷ CURTIUS, T. Ueber Die Einwirkung von Salpetriger Säure Auf Salzsauren Glycocolläther. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, v. 16, p. 2230–2231, 1883.

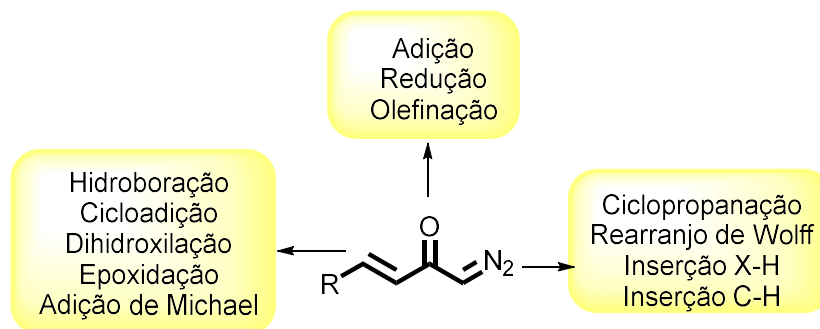
⁶⁸ FORD, A.; MIEL, H.; RING, A.; SLATTERY, C. N.; MAGUIRE, A. R.; MCKERVEY, M. A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. *Chemical Reviews*, v. 115, n. 18, p. 9981–10080, 2015

⁶⁹ WOLFF, L. Ueber Diazoanhydride. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, v. 325, p. 129–195, 1902.

⁷⁰ RNDT, F.; EISTERT, B.; PARTALE, W. Diazo-methan und o-Nitroverbindungen, II.: N-Oxy-isatin aus o-Nitro-benzoylchlorid. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, v. 60, n. 6, p. 1364–1370, 1927.

Dentre as classes de compostos diazocarbonílicos as diazocetonas α,β -insaturadas apresentam um grande potencial sintético. A versatilidade está em sua multifuncionalidade: A presença da porção olefínica, da carbonila e do grupo diazo, possibilitam que uma série de transformações subsequentes possam ser realizadas nesses compostos (**Figura 19**).

Figura 18. Transformações passíveis para α,β -diazocetona insaturada



Apesar da variedade de transformações possíveis sobre as diazocetonas α,β -insaturadas, inicialmente sua aplicação em síntese foi bem discreta devido à dificuldade de preparo dessas pelas metodologias disponíveis na época.

Buscando uma maior diversidade estrutural de diazocetonas α,β -insaturadas, especialmente, com controle da geometria da dupla ligação, Burtoloso e colaboradores relataram a síntese de um escopo variado de E- e Z-diazocetonas α,β -insaturadas, a partir da reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre diazofosfonatos e uma série de aldeídos.^{71,72} Os reagentes de olefinação de HWE, os diazofosfonatos 1 e 2 (**Esquema 27**), foram desenvolvidos em 2012 e 2013, respectivamente, pelo grupo de pesquisa de *Burtoloso*⁷¹. Ambos os diazofosfonatos foram preparados refluxando o correspondente ácido fosforilacético com cloreto de oxalila (COCl_2) para ativação da porção ácido, seguido da reação de acilação do diazometano.

⁷¹ PINHO, V. D.; BURTOLOSO, A. C. B. Preparation of α,β -Unsaturated Diazoketones Employing a Horner-Wadsworth-Emmons Reagent. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 76, n. 1, p. 289–292, 2011.

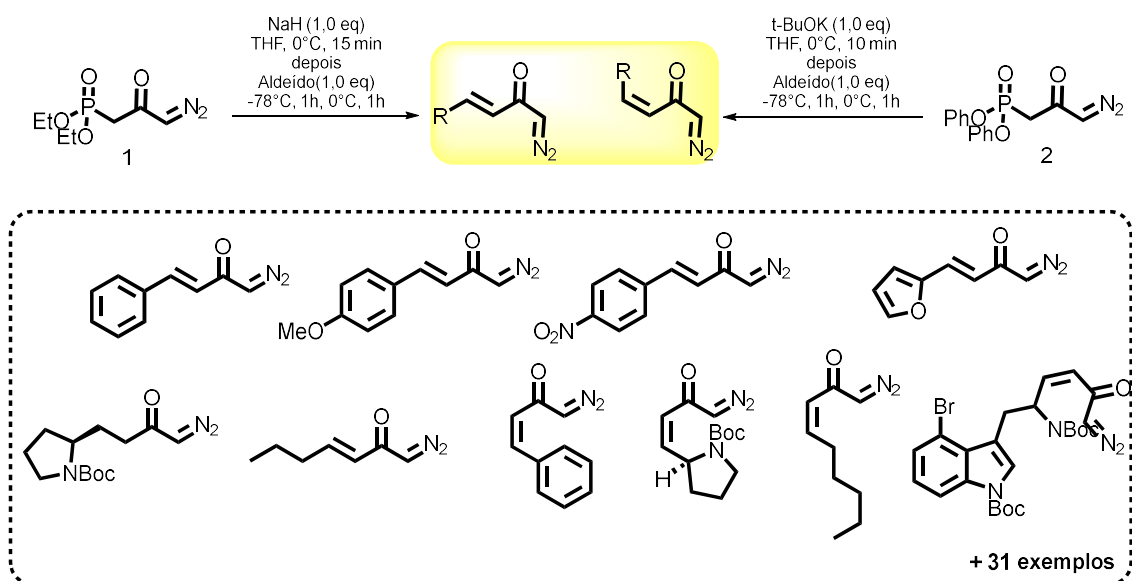
⁷² (a) BURTOLOSO, A. C. B.; DIAS, R. M. P.; BERNARDIM, B. α,β -Unsaturated Diazoketones as Useful Platforms in the Synthesis of Nitrogen Heterocycles. *Accounts of Chemical Research*, v. 48, n. 4, p. 921–934, 2015. (b) SANTIAGO, J. V.; CAIUBY, C.A.D.; BURTOLOSO, A.C.B. Synthesis of Heterocyclic Systems from α,β -Unsaturated Diazoketones. *Targets in Heterocyclic Systems*, v. 22, p. 377-408, 2018.

A principal contribuição da abordagem de Burtoloso et al foi a preparação de reagentes de olefinação que fornecem a porção diazo e ainda permitem a formação estereoespecífica da dupla ligação, dependendo do fosfonato utilizado. Assim, a síntese estereoespecífica de diazocetonas *E*- α,β -insaturadas foi realizada a partir do diazofosfonato 1, sendo a condição otimizada o uso de dois equivalentes do diazofosfonato, hidreto de sódio (NaH) como base e tetraidrofurano (THF) como solvente à -78°C . Esta condição experimental fornece apenas as diazocetonas *E*- α,β -insaturadas, não sendo observada a formação do isômero *Z*.⁷⁰ Vale ressaltar que a necessidade de utilizar o excesso de diazofosfonato é para evitar a formação do produto de acoplamento entre a diazocetona e o aldeído empregado (subproduto), além de garantir a obtenção das desejadas diazocetonas α,β -insaturadas como produtos majoritários

Por meio dessa estratégia um escopo variado de *E*- e *Z*-diazocetonas α,β -insaturadas, a partir da reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre diazofosfonatos e uma série de aldeídos.^{70,71,73} Desde aldeídos simples aos mais complexos, incluindo amino aldeídos enantiomericamente puros, um grande progresso alcançado por essa metodologia (**Esquema 27**).

⁷³ ROSSET, I. G.; BURTOLOSO, A. C. B. Preparation of *Z*- α,β -unsaturated diazoketones from aldehydes. Application in the construction of substituted dihydropyridin-3-ones. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 78, n. 18, p. 9464–9470, 2013.

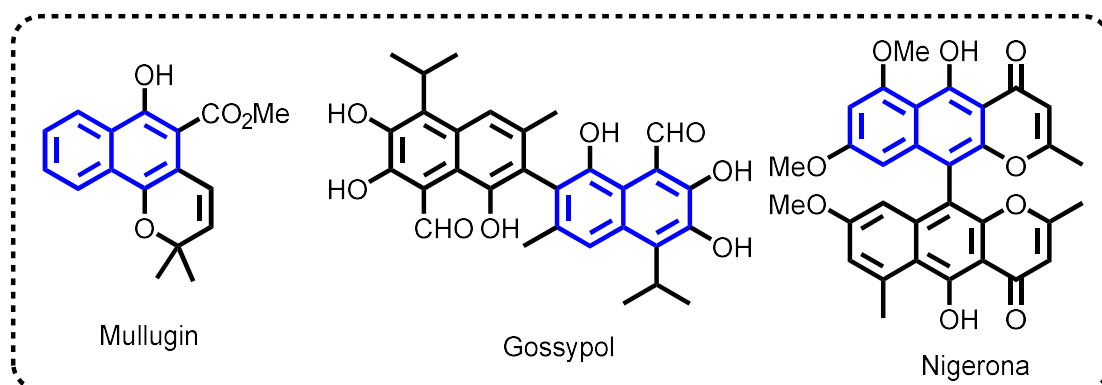
Esquema 27. Formação de diazocetonas com geometria E/Z e seu amplo escopo



2.1.2. Química de naftóis

Naftóis são uma classe de moléculas altamente importante como esqueletos estruturais, os quais estão existentes em numerosos em produtos naturais bioativos e reagentes farmacêuticos, como o mollugin, o gossypol, e o nigerona (**Figura 20**).

Figura 20. Produtos naturais que contém o esqueleto naftol



Assim, o desenvolvimento de metodologias eficientes para a síntese de naftóis atraiu muito a atenção dos pesquisadores. Eles podem ser sintetizados através da isomerização catalizada por ácido de Brønsted de alcenos 7-oxabicyclicos.

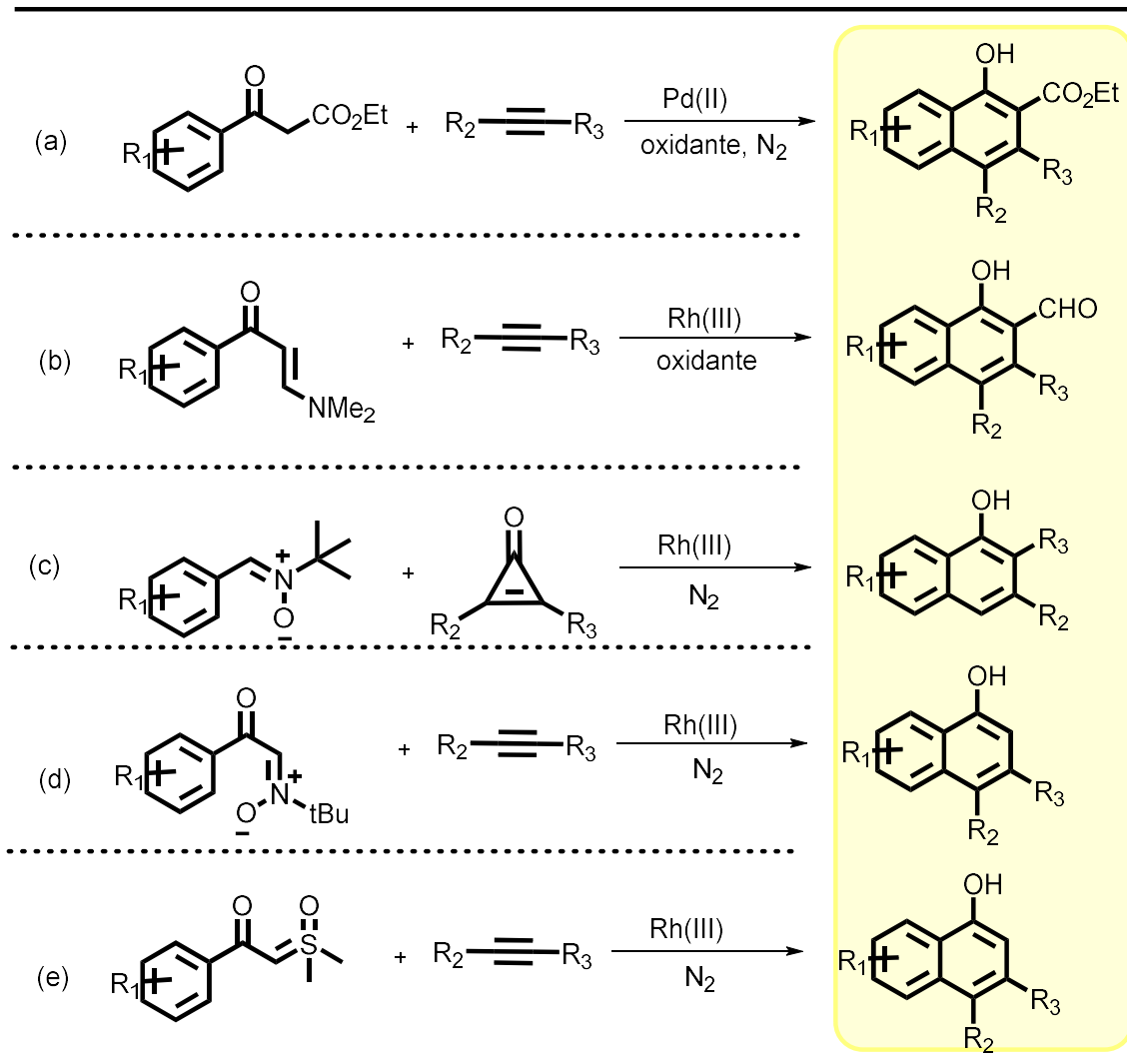
Embora esse método tenha se mostrado eficaz para a síntese de naftóis, o uso de ácidos próticos fortes poderia limitar a aplicação desta abordagem, particularmente em sistemas sensíveis ao ácido de Brønsted. Como resultado, os químicos têm desenvolvido vários métodos alternativos que não exigem ácidos próticos fortes para sintetizar 1-naftóis.

Em 2013, Wang et al relataram uma anulação oxidativa eficiente catalisada por Pd (II) de benzoilacetatos com alcinos internos para a síntese de 1-naftóis altamente substituídos (**Esquema 28a**). Em 2016, Zhu relatou uma síntese de derivados de 2-formil-1-naftol via acoplamento catalisado por Rh (III) de enamionas com alcinos internos (**Esquema 28b**). Nota-se que uma quantidade estequiométrica de oxidantes metálicos era indispensável para ambos os sistemas de reação.⁷⁴

Posteriormente, Li desenvolveu um acoplamento redoxneutral de nitronas com ciclopropenonas para dar naftóis substituídos (**Esquema 28c**). E recentemente em 2017, Li demonstrou outra estratégia de ativação C-H seguido de ciclização, catalisadas por Rh (III) para sintetizar derivados de naftóis 3,4-substituídos, nos quais empregou-se α -carbonil nitronas (**Esquema 28d**) e íldeos β -cetossulfoxônio (**Esquema 28e**) como materiais de partida.⁷³

⁷⁴ Y. Yu, Q. Wu, D. Liu, L. Yu, Z. Tan and G. Zhu, *Org. Chem. Front.*, 2019

Esquema 2811. Metodologias pré-existentes par a síntese de esqueletos naftóis

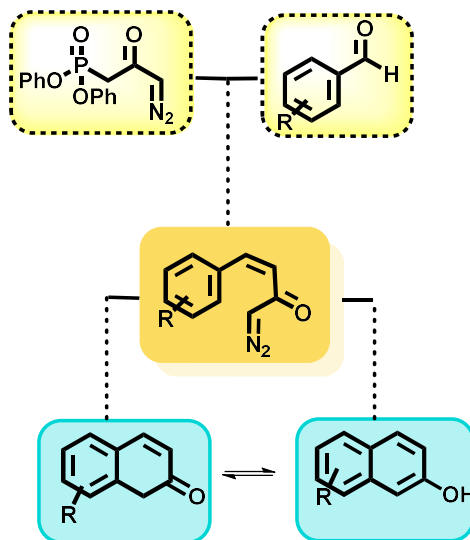


Tendo em vista a importância biológica e industrial dos naftóis, cada vez mais se faz necessário o desenvolvimento de metodologias alternativas visando a sua síntese, do modo mais eficiente possível e com menores custos.

2.2. OBJETIVO

O objetivo desse capítulo consiste no desenvolvimento de uma nova metodologia para a preparação de naftóis substituídos, à partir de diazocetonas α,β - insaturadas com geometria Z. Estas diazocetonas serão preparadas conforme já descrito na literatura, a partir de derivados do benzaldeído e do reagente de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (**Esquema 29**).

Esquema 29. Objetivo do segundo capítulo envolvendo α,β -diazocetonas insaturadas



2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para dar início aos estudos visando à síntese dos esqueletos naftóis, foi necessário preparar o reagente de olefinação, o qual foi empregado juntamente com o benzaldeído na reação de Horner-Wadsworth-Emmons.

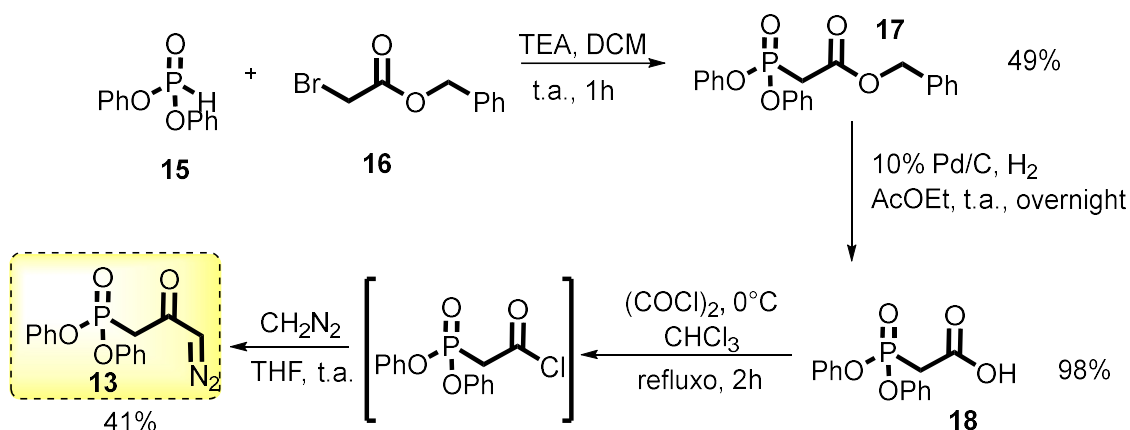
Uma vez mencionado na introdução desse capítulo, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu dois reagentes de olefinação, os quais quando são empregados na reação de HWE com aldeídos, apresentam como produtos as diazocetonas α,β -insaturadas, tanto de geometria *E* quanto de geometria *Z* (**Esquema 30**).

Esquema 30. Condições reacionais para formação de diazocetonas de diferentes geometrias



Neste trabalho somente a diazocetonas α,β -insaturada com geometria *Z* era interessante, dessa forma, através das metodologias já descritas pelo grupo iniciou-se sua síntese em três etapas reacionais (**Esquema 31**).

Esquema 31. Rota sintética com rendimento para formação do diazofosfonato 13

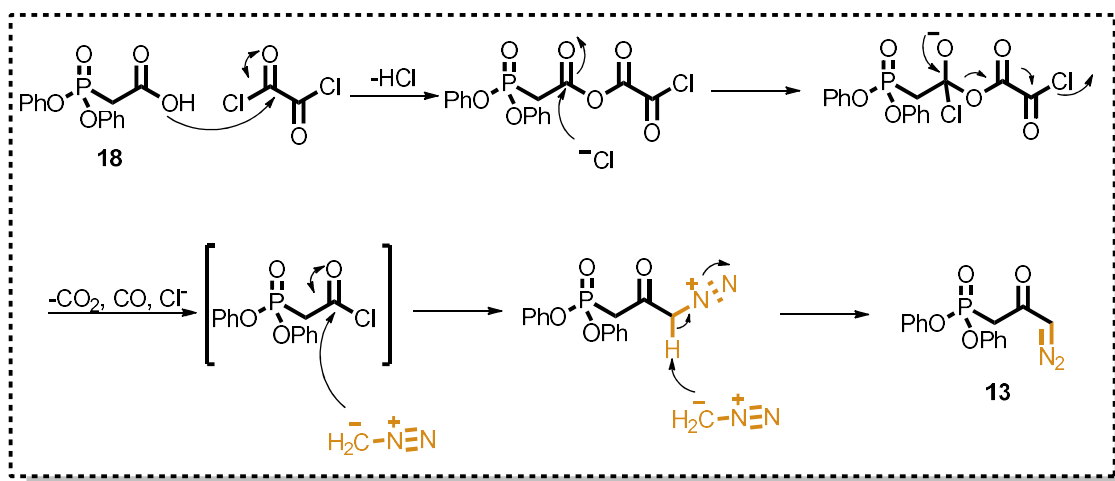


A primeira etapa de reação envolveu uma reação de Michaelis-Becker entre o difenilfosfito **15** e o bromo acetato de benzila **16** para se obter o acetato de benzil-2-(difenoxyfosforil) **17** em 49% de rendimento.

Em sequência, foi feita uma reação de hidrogenólise, utilizando-se atmosfera de H₂ e 10% Pd/C, obtendo-se o ácido 2-(difenoxyfosforil) acético **18** em 98% de rendimento. A escolha desse tipo de hidrólise mais branda se deve a possibilidade de que uma simples saponificação iria hidrolisar tanto a carboxila desejada quanto a fosforila do éster, pois a presença de grupos retiradores de elétrons deixa o átomo de fósforo mais eletrofílico.

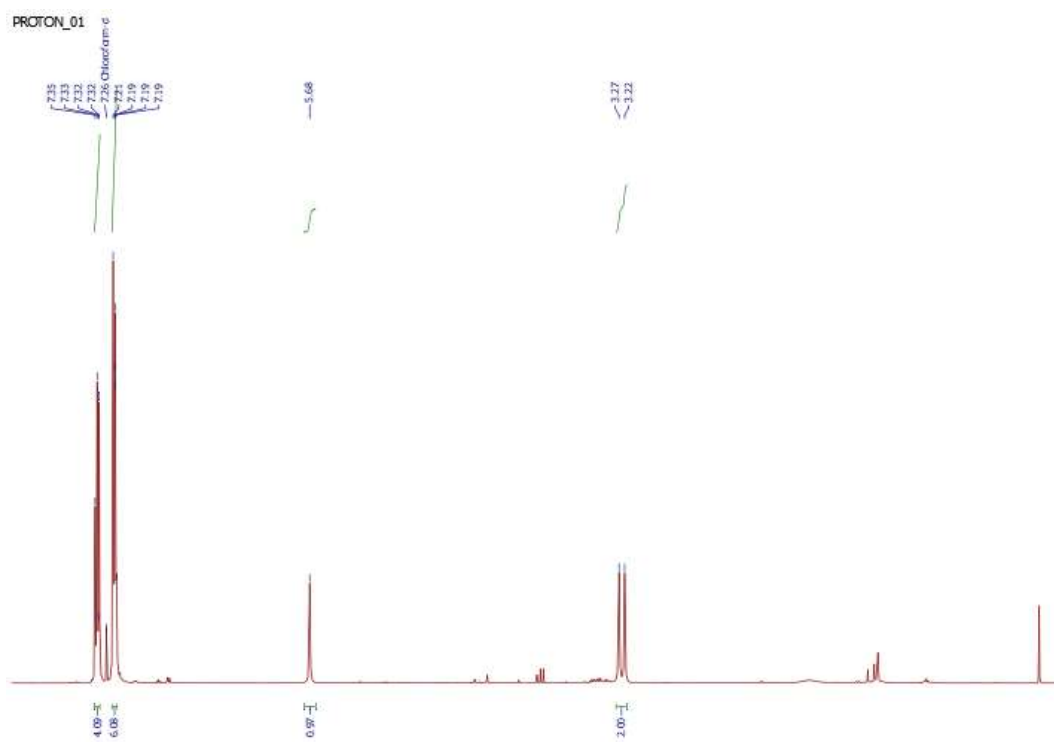
Na última etapa ocorreu a reação de ativação do ácido **18** utilizando-se cloreto de oxalila, seguida da reação com diazometano, resultou no diazofosfonato **13** em 41% de rendimento. O mecanismo dessa reação está representado no **esquema 32**.

Esquema 32. Mecanismo de formação do diazofosfonato com grupos retiradores



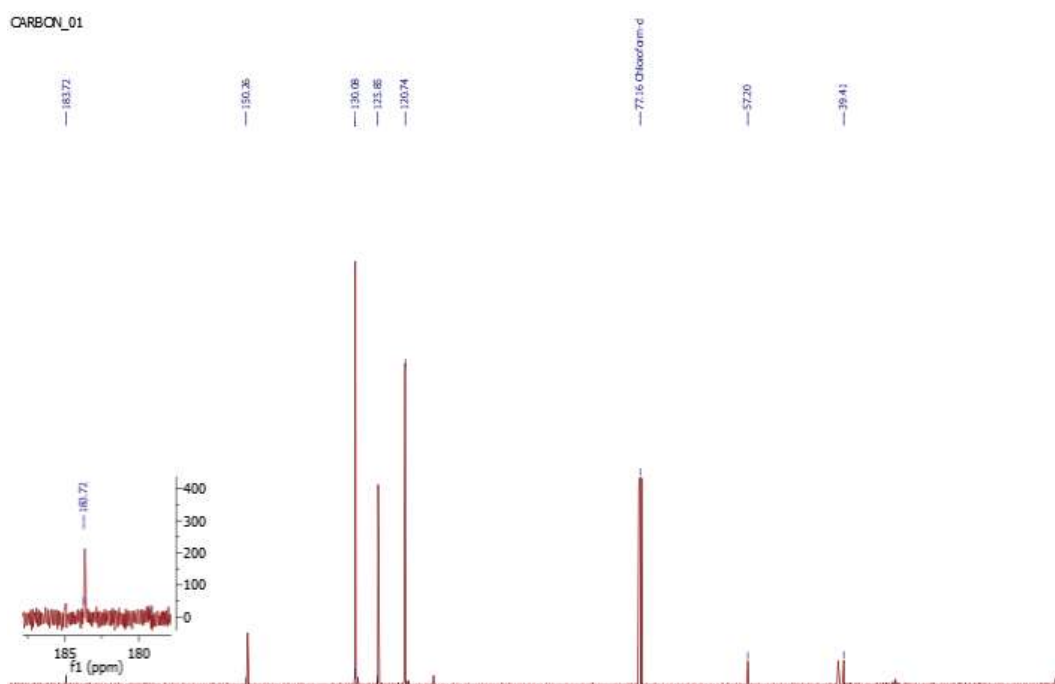
O diazofosfonato **13** foi purificado por cromatografia em camada delgada e caracterizado por RMN- ¹H e ¹³C, além da espectroscopia da região do infravermelho. No RMN de ¹H (**Figura 21**) o espectro apresenta um dubleto integrando para 2H em 3,3 ppm referente aos hidrogênios metilênicos vizinho a carbonila e ao fósforo, o qual se apresenta como dubleto devido ao acoplamento com o fósforo, além do singlete em 5,6 ppm referente ao hidrogênio da diazocetona.

Figura 21. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do diazofosfonato 13



Analisando o espectro de RMN ¹³C (**Figura 22**) também pode-se constatar a formação do diazofosfonato, devido a presença do sinal em 57 ppm característico do C-H da diazocetona, além da presença de um dubleto em torno de 40 ppm, referente ao carbono metileno.

Figura 22. Espectro de RMN-¹³C (300 MHz) do diazofosfonato 13



Com o diazofosfonato preparado, foi avaliada a reação de HWE (**Esquema 33**) a fim de obter a olefina *Z* como produto majoritário. E para isso foi utilizada a condição já otimizada pelo grupo, na qual utiliza-se *t*-BuOK como base, a reação foi feita em triplicata e os resultados estão compilados na **tabela 5**.

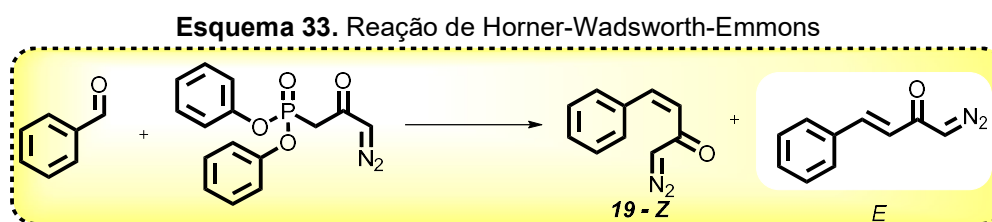


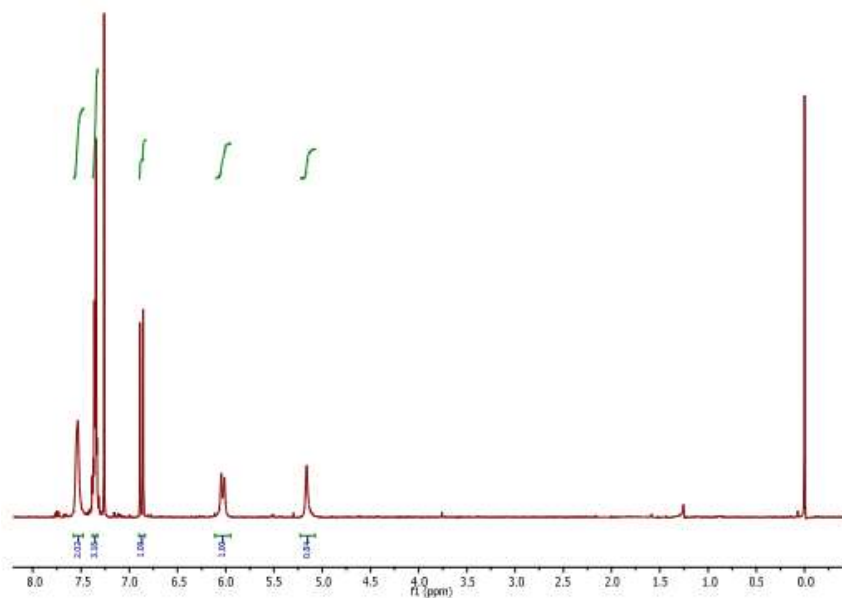
Tabela 5. Condição reacional com respectivos rendimentos da reação HWE.

Entrada	Condição	Rendimento (%)
1	0°C (10 min) → -78°C (1h) → 0° (1h)	81
2	0°C (10 min) → -78°C (1h) → 0° (1h)	76
3	0°C (10 min) → -78°C (1h) → 0° (1h)	84

Tendo finalizado a reação os produtos foram purificado por cromatografia em camada delgada, e foram analisando por técnicas espectroscópicas. Pelo RMN ¹H há indícios de que a transformação foi obtida com êxito pela presença do sinais em 6,0 ppm referente ao hidrogenios

olefinicos, além da sinal em 5,1 referente ao hidrogênio da diazocetona (**Figura 23**).

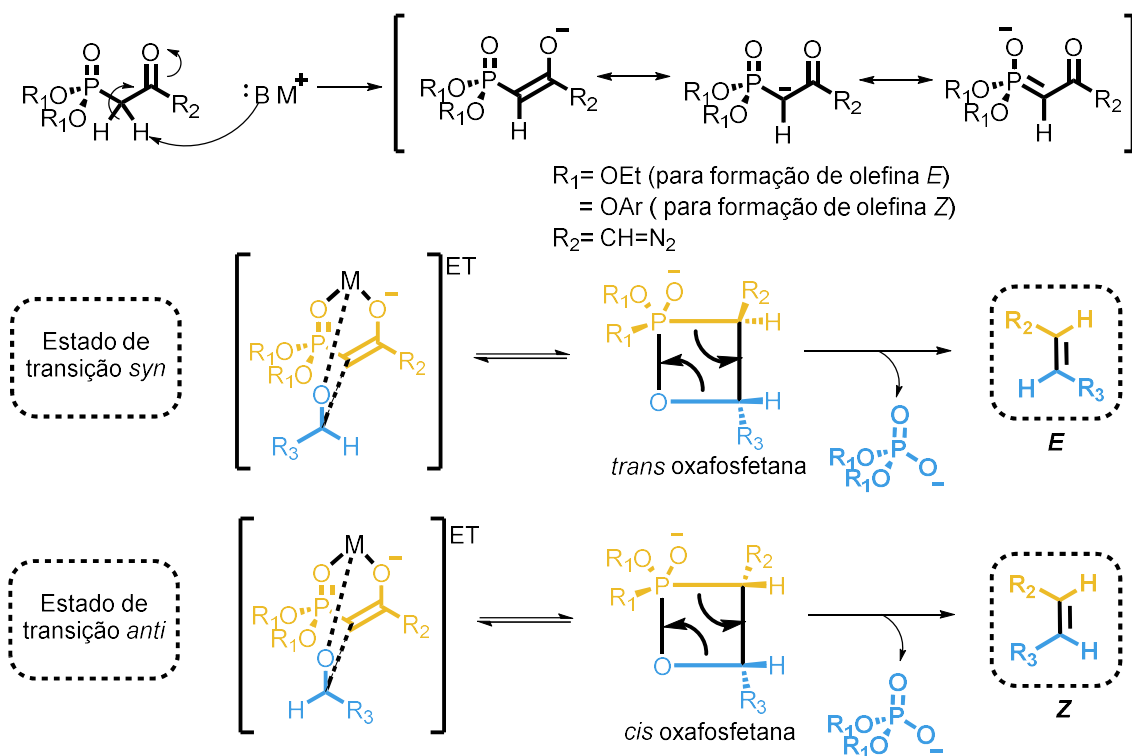
Figura 19. Espectro de RMN-¹H(500 MHz, CDCl₃) da α,β -diazocetona insaturada de geometria Z



A reação de Horner-Wadsworth-Emmons consiste em uma modificação da reação de Wittig, em que se emprega um carbânion de fosfonato e compostos carbonílicos para a síntese de olefinas.

A configuração da diazocetona α,β -insaturada dependerá do tipo de diazofosfonatos empregado, como já mencionado na introdução desse capítulo. Em sua maioria, é aceito que à estereosseletividade em reações de HWE é resultado tanto do controle cinético quanto do termodinâmico sobre a formação do aduto cis e trans e sua decomposição nas respectivas olefinas. Dessa forma, a estereoquímica é determinada por uma combinação da estereosseletividade na etapa inicial, na formação da ligação carbono-carbono (ataque do carbânion ao carbono do aldeído) e da reversibilidade dos adutos intermediários (**Figura 24**).

Figura 20. Formação do estado de transição que leva as diazocetonas E e Z

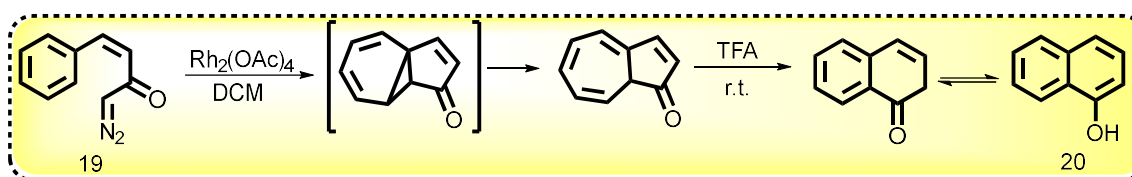


Olefinas *cis* obtidas majoritariamente, podem ser resultados do aumento da eletrofilicidade do fósforo, devido ao caráter retirador de elétrons dos grupos substituintes.

A adição nucleofílica ao aldeído pode favorecer a forma *syn* ou *anti* formando dois possíveis estados de transição. Contudo com o aumento da eletrofilicidade do átomo de fósforo, a reatividade aumenta para a formação do intermediários oxafosfetana, e conseqüentemente, o aumento da reatividade do intermediário resulta no abaixamento da taxa de decomposição para os materiais de partida o que de fato favorece a formação de quantidades consideráveis da olefina *Z*.

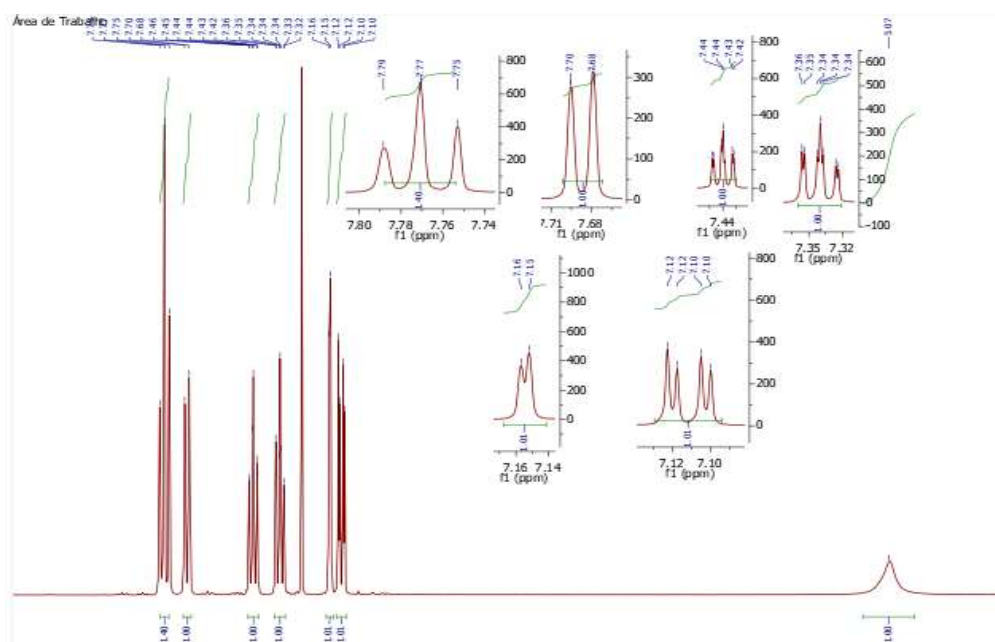
Com a diazocetona sintetizada deu início a estudo da inserção C-H utilizando catalisador de ródio, passando por uma reação do tipo Buchner (**Esquema 34**).

Esquema 34. Ciclização da diazocetona α,β -insaturada para formação do naftol



A confirmação do naftol (**20**) foi realizada através da espectroscopia no IV e RMN- ^1H . Onde, no espectro de RMN- ^1H (**Figura 25**), pode-se confirmar a transformação proposta, pelo desaparecimento dos picos com deslocamentos 5,1 e 6,0 ppm, referentes ao hidrogênio do grupo diazo e os hidrogênios olefínicos, respectivamente, e o surgimento de picos na região dos aromáticos (7,1-7,9 ppm) evidencia a formação do núcleo naftol.

Figura 21. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do naftol



2.4. CONCLUSÃO

Em relação à segunda parte desse projeto, até o presente momento foi sintetizado a diazocetona α,β -insaturada com 80% de rendimento segundo protocolos bem fundamentados no grupo de pesquisa e essa diazocetona foi utilizada para a investigação inicial para síntese de esqueletos naftóis. Foi obtido um exemplo com 62 % de rendimento, mas vale ressaltar que essa metodologia ainda vai ser otimizada, além de

serem sintetizados outras diazocetonas α,β -insaturada, visando a formação de naftois funcionalizados.

CAPÍTULO III

PARTE EXPERIMENTAL

Este relatório apresentado faz parte da área de conhecimento de Síntese Orgânica e Biológica, dessa forma o desenvolvimento do trabalho pode ser dividido em 3 etapas chaves: Síntese, purificação e caracterização.

Com relação à parte da síntese os reagentes foram adquiridos de fonte comercial, os solventes em grande parte dos experimentos foram secos por refluxo/destilação utilizando o agente dessecante apropriado de acordo com o solvente utilizado, conforme descrito na literatura.

As vidrarias foram secas sob alto-vácuo e aquecimento utilizando-se pistola e resfriadas sob atmosfera inerte. O reagente diazometano foi preparado a partir do Diazald® (comercial ou preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura). As análises de CCD foram realizadas em folhas cromatográficas com sílica gel 60 F254 suportada em placa de alumínio (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm).

A visualização dos compostos foi obtida utilizando-se os seguintes reveladores: Lâmpada de UV (254 nm), solução de p-anisaldeído e solução de permanganato de potássio em KOH aquoso.

A parte de purificação foi realizada para a maioria dos compostos, técnicas de recristalização, extração, destilação e cromatografia em coluna. Na purificação dos compostos realizada por cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia flash) utilizou-se sílica gel 230-400“mesh” 60A (Aldrich).

A caracterização dos compostos sintetizados foi realizada principalmente com as técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C (Agilent Technologies, Campo 500/54 Hz e 400/52 Hz).

3.1.1. Procedimento geral para reação de formação das diazocetonas

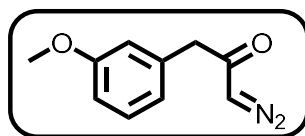
Primeira Etapa

Em uma balão de 50 mL foi adicionado o ácido carboxílico (0,89 g, 5 mmol) a este balão foi acoplado o condensador de refluxo e o sistema foi flambado em alto-vácuo sob atmosfera de argônio. Foi adicionado CHCl_3 (13 mL) e a mistura foi agitada. Após total solubilização do ácido foi adicionado gota a gota cloreto de oxalila (0,72 mL, 10 mmol). O sistema foi deixado sob refluxo

por 2 horas. Decorrido o tempo o solvente foi evaporado sobre pressão reduzida e em atmosfera de argônio, fornecendo o respectivo cloreto de ácido a qual foi diluído em solução de THF (6 mL).

Segunda etapa

Em um balão de 50 mL foi adicionado 25 mL de uma solução etérea de diazometano (0,04 mol/L), deixou-se em agitação a 0°C por 15 min e depois adicionou-se, gota a gota, a solução de cloreto de ácido. O sistema reacional ficou sob agitação por 30 minutos e o solvente foi evaporado sobre pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna flash (10% AcOEt/Hexano) forneceu a diazocetona como um óleo amarelo



Composto : 4b

Rendimento: 85%

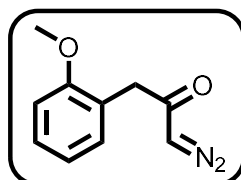
Óleo amarelado

CCD: R_f = 0,28 (85:15 Hexano:AcOEt)

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (s, 1H), 6,86 – 6,73 (m, 3H), 5,13 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 192,7; 159,9; 135,9; 129,8; 121,6; 114,9; 112,7; 55,2; 54,7; 48,1 ppm.

IV v_{max} (cm⁻¹): 3102, 3080, 3005, 2939, 2839, 2096, 1631, 1600, 1493, 1346, 1243, 1111, 1025, 756.



Composto : 4e

Rendimento: 87%

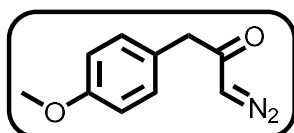
Óleo amarelado

CCD: R_f = 0,28 (85:15 Hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,15 – 7,11 (m, 3H); 6.86 (m, *J* = 15,7, 7,4 Hz, 1H); 5,11 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,51 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 193,2; 171, 158,7; 130,3; 126,4; 114,4; 113,8; 62,8; 56,8; 47,1; 41,8 ppm.

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 3103, 3080, 2925, 2838, 2100, 1732, 1632, 1493, 1243, 1024, 750.



Composto : 4f

Rendimento: 84%

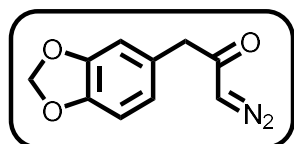
Óleo amarelado

CCD: R_f = 0,28 (85:15 Hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (dd, *J* = 14,8 Hz, 2H); 6.88 (dd, *J* = 15,7, 7,4 Hz, 2H); 5,15 (s, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,59 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 193,7; 177,3; 171,5; 160,7; 131,5; 123,6; 110,9; 60,7; 56,02; 51,14 ppm.

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 3105, 2954, 2919, 2103, 1729, 1634, 1502, 1442, 1350, 1243, 1033, 923.



Composto : 4h

Rendimento: 84%

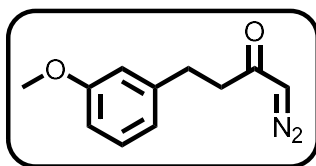
Óleo amarelado

CCD: R_f = 0,28 (85:15 Hexano:AcOEt)

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,78 – 6,67 (m, 3H); 5,95 (s, 2H); 5,14 (s, 1H); 3,52 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃): δ 195,9; 150,9; 149,7; 131,0, 125,5, 112,6, 111,4, 103,9, 56,3 ppm.

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 3099, 2956, 2934, 2909, 2837, 2100, 1730, 1631, 1610, 1501, 1354, 1300, 1244, 1176, 1029, 820.



Composto :4c

Rendimento: 86%

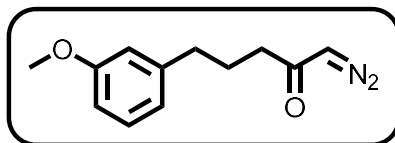
Óleo amarelado

CCD: Rf = 0,27 (85:15 Hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,23 – 7,14 (m, 1H); 6,80 – 6,70 (m, 3H); 5,20 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,98 – 2,87 (m, 2H); 2.63 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 194,3; 160,1; 142,6; 129,9; 121,1; 114,5; 111,9; 55,54 ppm.

IV v_{max} (cm⁻¹): 3100, 2958. 2939, 2856, 2837, 2102, 1730, 1639,1601, 1490, 1358, 1257, 1151, 1051.



Composto : 4d

Rendimento: 84%

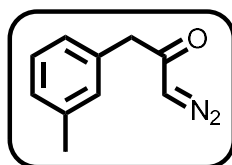
Óleo amarelado

CCD: Rf = 0,27 (85:15 Hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,23 – 7,11 (m, 1H); 6,80 – 6,54 (m, 3H); 5,20 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,62 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 2,38 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 1,70 – 1,66 (m, 2H) ppm.

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 194,6; 176,8; 160,2; 142,9; 129,2; 120,9; 114,6; 62,8; 56,7; 54,9; 38,5; 35,5 ppm.

IV v_{max} (cm⁻¹): 3105, 2954, 2913, 2103, 1729, 1633, 1602, 1442, 1350, 1243, 1033, 923.



Composto : 4i

Rendimento: 82%

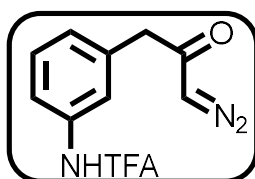
Óleo amarelado

CCD: Rf = 0,22 (85:15 Hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,16 – 7,10 (m, 2H); 5,20 (s, 1H); 2,92 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 2,61 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 193,3; 160,1; 142,9; 131,4; 130,1; 129,4; 127,1; 122,5; 53,9; 29,7 ppm.

IV v_{max} (cm⁻¹): 3102, 3081, 3006, 2939, 2838, 1631, 1601, 1493, 1343, 1243, 1111, 1025, 752.



Composto : 4j

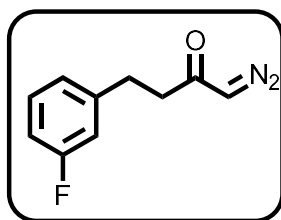
Rendimento: 71%

Óleo amarelado

CCD: Rf = 0,17 (85:15 Hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,50 – 7,49 (m, 2H); 7,38 – 7,35 (m, 1H); 7,12 – 7,11 (m, 1H); 5,22 (s, 1H); 3,62 (s, 2H) ppm.

IV v_{max} (cm⁻¹): 3352, 3116, 3091, 2985, 2115, 1732, 1638, 1525, 1348, 1258, 1191, 1161.



Composto : 4l

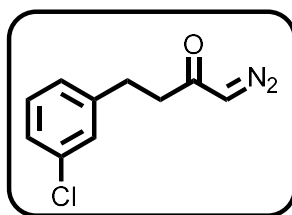
Rendimento: 80%

Óleo amarelado

CCD: Rf = 0,24 (85:15 Hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,26 – 7,19 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 2,95 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2,62 (s, 2H) ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3088, 2955, 2925, 2100, 1734, 1634, 1488, 1449, 1371, 1320, 1138, 781.



Composto : 4m

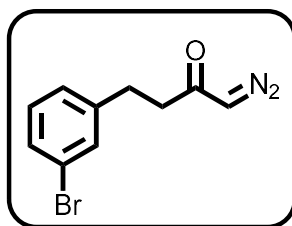
Rendimento: 79%

Óleo amarelado

CCD: Rf = 0,24 (85:15 Hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,24 – 7,15 (m, 3H); 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 5,21 (s, 1H); 2,93 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 2,61 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H) ppm

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3102, 2954, 2926, 2099, 1733, 1635, 1597, 1371, 1333, 1320, 1137, 1078, 783.



Composto : 4n

Rendimento: 85%

Óleo amarelado

CCD: Rf = 0,25 (85:15 Hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,23 – 7,11 (m, 1H); 6,97 – 6,87 (m, 3H); 5,21 (s, 1H); 2,96-2,93 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 2,63-2,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ppm.

IV v_{max} (cm⁻¹): 3280, 3232, 3101, 2955, 2922, 2106, 1716, 1617, 1596, 1562, 1177, 1147.

3.1.2. Procedimento geral para reação de formação dos ílideos β-cetossulfoxônios

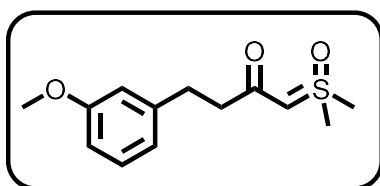
Primeira Etapa

Em uma balão de 50 mL foi adicionado o ácido carboxílico (0,89 g, 5 mmol) a este balão foi acoplado o condensador de refluxo e o sistema foi flambado em alto-vácuo sob atmosfera de argônio. Foi adicionado CHCl₃ (13 mL) e a mistura foi agitada. Após total solubilização do ácido foi adicionado gota a gota cloreto de oxalila (0,72 mL, 10 mmol). O sistema foi deixado sob refluxo por 2 horas. Decorrido o tempo o solvente foi evaporado sobre pressão reduzida e em atmosfera de argônio, fornecendo o respectivo cloreto de ácido a qual foi diluído em solução de THF (6 mL).

Segunda etapa

Em um balão de 125 mL previamente flambado e acoplado a um condensador de refluxo foram adicionados 3,0 g de *t*-butóxido de potássio (27,2 mmol; 4,0 eq). Em seguida adicionou-se 27,0 mL de THF anidro e 4,46 g de iodeto de trimetilsulfoxônio (20,4 mmol; 3,0 eq). A suspensão foi aquecida até o refluxo e permaneceu nessa temperatura por 2 horas. Decorrido tal tempo, houve o resfriamento da mistura até 0°C para adição lenta de uma solução contendo o cloreto de benzoíla (0,78 mL) em THF anidro (6,8 mmol; 1,0 eq em 9,0 mL de

THF). A mistura reacional foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 3 horas adicionais. O solvente foi removido em evaporador rotatório a pressão reduzida e 15,0 mL de água foram adicionados, com a subsequente extração do produto em AcOEt (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (2 x 10 mL) e secada com Na₂SO₄. O material bruto foi purificado por cromatografia flash empregando um sistema eluente 98:2 AcOEt:MeOH, obtendo o ílideo em 68% de rendimento.



Rendimento: 68%

Sólido Branco. P.F. = 140 – 144 °C.

CCD: R_f = 0,29 (95:5 AcOEt:MeOH)

3.1.3. Procedimento geral para as reações fotoquímicas

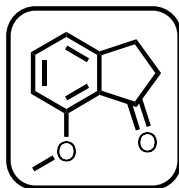
As reações fotoquímicas foram realizadas em cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico (3 mL). Células de quartzo de 10 mL e 15 mL foram também empregadas.

Utilizou-se luz ultravioleta gerada por uma lâmpada de arco de Xenônio 300 W (operando em 260 W), Osram 150 alojada em uma fonte Oriol Modelo 8500 Universal utilizando uma lente e quartzo como foco. A lâmpada de LED comercial branca e Philips Mestre LEDspot PAR 38 MV (18 W, 2700K, 50-60Hz typ, 90mA), nestes casos, o próprio balão ou frascos de vidro (pyrex) foram utilizados.

3.1.4. Procedimento geral para os rearranjos de Wolff

A uma solução de diazocetona (96 mg, 0,5 mmol) foi adicionada acetonitrila seca (10,0 mL) e então irradiada com uma lâmpada Osram 150 de Xenônio em forma de arco. A solução foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente e em seguida, o solvente foi removido em evaporador rotativo à

pressão reduzida. Purificação em cromatografia flash (30% AcOEt/hexano) forneceu o anel bicíclico (33 mg, 0.21 mmol, 41%).



Composto : 8b

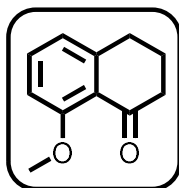
Rendimento: 44%

Oléo transparente

CCD: Rf= 0,12 (3:5 AcOEt:Hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,00 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,08 – 3,03 (m, 2H); 2,69 – 2,63 (m, 2H) ppm.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3005, 2953, 2923, 2851, 1697, 1593, 1479, 1275, 1234, 1066, 1021, 765.



Composto : 8c

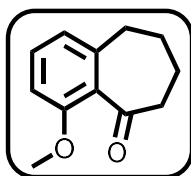
Rendimento: 42%

Oléo transparente

CCD: Rf= 0,10 (3:7 AcOEt:Hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 6,76 (dd, *J* = 16,3, 8,4 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,67 – 2,64 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,37 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,00 – 1,93 (m, 2H) ppm.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2954, 2919, 2868, 1735, 1511, 1374, 1251, 1180, 1086, 1030, 868, 809, 755.



Composto : 8d

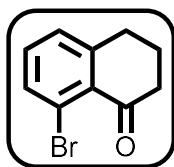
Rendimento: 38%

Oléo transparente

CCD: Rf=0,12 (3:7 AcOEt:Hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,74 (dd, *J* = 17,2, 6,1 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,62 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,31 (m, 2H); 2,01 – 1,87 (m, 2H); 1,37 (m, *J* = 7,1 Hz, 2H) ppm.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3054, 2954, 2927, 2856, 1693, 1597, 1512, 1454, 1423, 1289, 1263, 1229.



Composto : 8n

Rendimento: 61%

Oléo transparente

CCD: Rf= 0,14 (3:7 AcOEt:Hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,34-7,029 (m, 1H); 7,21-7,14 (m, 2H); 2,67-2,63 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,40-2,36 (m, 2H); 1,99-1,94 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H) ppm.

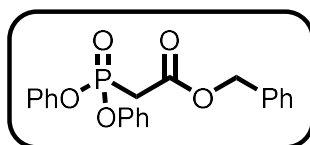
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 177,5; 143,6; 131,5; 130,2; 129,2; 127,2; 122,6; 34,6; 32,8; 26,0 ppm.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 2920, 2850, 1719, 1622, 1597, 1577, 1523, 1453, 1376, 1201, 1178, 1080, 783.

3.1.5. Procedimento geral para formação do diazofosfonato

Primeira Etapa

Uma solução 1M do difenilfosfito em CH_2Cl_2 seco (1,92 mL, 10,0 mmol) foi preparada em um balão, sob atmosfera de argônio, e resfriada a 0°C . A essa solução foi adicionado bromo acetato de benzila (1,57 mL, 10,0 mmol) e trietilamina seca (1,97 mL, 14 mmol). A mistura foi agitada, a 0°C , por 15 minutos e depois por mais 1 hora a temperatura ambiente. Ao término da reação, foi adicionado água (15 mL) e a parte orgânica foi extraída com uma mistura de solvente hexano:acetato de etila (3:1) (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com água (30 mL) e com solução saturada de NaCl (30 mL), seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado sobre pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica *flash* (30% AcOEt/Hexano) forneceu o éster como um óleo incolor.



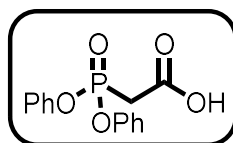
Rendimento: 49%

Sólido Branco. P.F. = 140 – 144 °C.

CCD: Rf= 0,18 (3:7 AcOEt:Hexano)

Segunda Etapa

Em uma solução do éster (4,0 g, 10,46 mmol) em acetato de etila (0,3 M) foi adicionada uma quantidade catalítica de Pd/C (10 mol %) e a solução permaneceu em atmosfera de H_2 por toda a noite. Ao término da reação, a mistura foi filtrada em celite com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Não foi necessária a purificação do produto que foi obtido.



Composto : 18

Rendimento: 98%

Sólido Branco. P.F. = 144 – 147 °C.

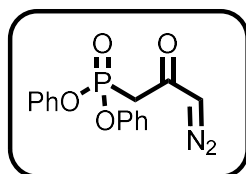
CCD: Rf= 0,12 (3:7 AcOEt:Hexano)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (m, 10H); 3,81 (s, 1H); 2,29 (d, 2H, *J* = 21,6 Hz) ppm.

IV v_{max} (cm⁻¹): 3067, 3044, 2963, 2920, 2696, 2667, 2592, 1732, 1641, 1587, 1489, 1421, 1367, 1306, 1238, 1192, 1163, 1151, 1024, 941, 904, 773, 768, 692, 598, 573, 494.

Terceira Etapa

Em um balão, previamente flambado em alto-vácuo, foi pesado 4,5 g (15,40 mmol) do ácido e em seguida esse ácido foi lavado 3 vezes com 20 mL de tolueno seco para retirada total de umidade. Após esse procedimento foi acoplado um condensador de refluxo a este balão e em seguida o sistema foi mantido em atmosfera de argônio. Foram adicionados 38,5 mL de clorofórmio seco e o sistema foi mantido sob agitação, em sequência foram adicionados 4,0 mL de cloreto de oxalila (46,2 mmol), a 0°C, e o sistema foi aquecido a temperatura de refluxo, sob agitação, por 2 horas. Após este período, o sistema foi concentrado em evaporador rotatório. O resíduo resultante foi solubilizado em THF seco e adicionado sobre 115 mL de uma solução de diazometano (0,4 M), a 0°C. Após o término da adição o sistema foi mantido sob agitação e a temperatura ambiente por 2 horas para garantir que todo o excesso de diazometano foi desprendido da solução. Após este período o solvente foi removido no evaporador rotatório. A purificação por coluna cromatográfica *flash* (80% Et₂O/Hexano).



Composto : 13

Rendimento: 41%

Sólido Amarelo. P.F. = 59-63 °C.

CCD: Rf= 0,34 (6:1 CHCl₃:éter etílico)

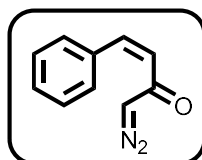
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36- 7,18 (m, 10H); 5,68 (s, 1H); 3,28 (d, *J* = 21,9 Hz, 2H) ppm

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 183.6, 149.8 (d, *J*_{C-P} = 8.8 Hz), 130.8 (d, *J*_{C-P} = 0.7 Hz), 125.6 (d, *J*_{C-P} = 1.2 Hz), 120.6 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz), 57.1, 39.8 (d, *J*_{C-P} = 132.2 Hz) ppm

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 3057, 2949, 2905, 2106, 1630, 1589, 1489, 1386, 1361, 1265, 1211, 1190, 1165, 1074, 1024, 947, 907, 853, 768, 687, 615, 527, 503.

3.1.6. Procedimento geral para reação de Horner-Wadsworth-Emmons

Em um balão de 10 mL previamente flambado em alto-vácuo, foi adicionado *t*-BuOK (1,1 eq., 40mg, 0,12 mmol) e em seguida foi mantido sob atmosfera de argônio. Então, foi adicionado THF seco (0,44 mL), a suspensão resultante foi resfriada a 0°C e em seguida foi adicionado uma solução 0,05M do diazofosfonato (0,12 mmol, 38 mg) em THF (2,4 mL). O sistema foi mantido sob agitação nesta temperatura por 10 minutos. Após este período, a solução foi resfriada a -78°C e adicionada lentamente uma solução 0,2 M do aldeído (40 mg, 0,12 mmol) em THF seco (0,62 mL), após a adição o sistema foi mantido sob agitação nesta temperatura por 1 hora e depois a 0°C por mais 30 minutos. Decorrido este período, foi adicionado 5 mL de solução saturada de NH₄Cl, e em seguida extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3x10 mL), as fases orgânicas foram combinadas e em seguida foi lavada com água (10 mL) solução saturada de NaCl (10 mL), seca com Na₂SO₄ e concentrada em evaporador rotatório. A purificação por coluna cromatográfica *flash* forneceu as diazocetonas α,β-insaturadas de interesse.



Composto : 19

Rendimento: 53%

Óleo Amarelo.

CCD: Rf= 0,60 (4:1 CHCl₃:éter etílico)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (m, 2H); 7,39-7,33 (m, 3H); 6,87 (d, J= 12,6 Hz, 1H); 6,03 (d, J =12,7 Hz, 1H); 5,16 (s, 1H) ppm

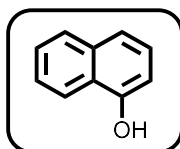
RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 186,5; 139,5; 135,0; 129,7; 129,1; 128,3; 127,3; 103,2; 57,3 ppm.

IV ν_{\max} (cm⁻¹): 3118, 2926, 2837, 2107, 1591, 1491, 1358, 1284, 1264, 1196, 1036.

3.1.7. Procedimento geral para reação do tipo Buchner

Em um balão de 25 mL foi adicionado uma solução da diazocetona α,β -insaturada (0,1722 g, 1 mmol) em diclorometano (3 ml), logo em seguida, foi adicionado a esta solução sob agitação constante foi adicionado uma solução de acetato de ródio (I1) (2 mg, 4,5 pmol) em diclorometano (6 ml) sob refluxo. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada e concluída em 20 min. A solução resultante foi resfriada e ao atingir a temperatura ambiente foi lavada com água, seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para fornecer como um óleo amarelo (0,18 g) usado em reações subseqüentes sem purificação.

Adicionado ácido trifluoroacético (0,2 ml) com agitação. Após 30 min a solução foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso a 2% e água, e seca. Remoção do solvente forneceu um sólido rosa que após purificação por coluna cromatográfica (Hexano/ AcOET 7:3) forneceu o naftol puro.



Composto : 20

Rendimento: 53%

Óleo Amarelo.

CCD: Rf= 0,60 (4:1 CHCl₃:éter etílico)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 1H), 7,34 (ddd, J = 8,1; 6,9; 1,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 153,3; 134,6; 129,9; 128,9; 127,8; 126,5; 126,4; 123,7; 117,7; 109,5 ppm.

IV v_{max} (cm⁻¹): 3288, 3053, 1630, 1601, 1512, 1466, 1407, 1264, 1172, 959, 543

REFERÊNCIAS

- 1 HUGLES, D.; WHEELER, P.; ENE, D. Olefin Metathesis in drug discovery and development. examples from recent patent literature. **Organic Process Research & Development**, Washington, v.21, n.12, p.1938-1962.
- 2 KAWAMURA, S.; CHU, H.; FELDING, J.; BARAN, P. S. Nineteen-step total synthesis of (+)-phorbol. **Nature**, London, v. 532, n. 7597, p.90, 2016.
- 3 PRAJATI, S.; MISHIRA, A.P.; SRIVASTAVA, A. Friedel-Craft reaction: a review. **International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences**, Hanamkonda, v. 2, p. 52-62, 2012.
- 4 TRAN, P.H.; NGUYEN, H.T.; HANSEN, P.E; LE, T.N. An efficient and green method for regio- and chemo-selective Friedel-Crafts acylations using a deep eutectic solvent. **Royal Society of Chemistry Advances**, Cambridge, v. 6, p. 37031, 2016.
- 5 MENEGATTI, R.; FRAGA, C.A.M.; BARREIRO, E.J. A importância da síntese de fármacos. **Química Nova na Escola**, São Paulo, v. 3, p. 16, 2001.
- 6 GILMER, T. P.; C. R., LACRO, J. P.; FOLSOM, D. P.; LINDAMER, L.; GARCIA, P.; JESTE, D. V. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, Washington, v. 161, n. 4, p. 692-699, 2004.
- 7 OLAH, G.A.; MEIDAR, D. **Friedel-Crafts Reactions in ECT**. 3. Ed. New York: John Wiley & Sons, 1980. v. 11, p. 269-300.
- 8 OLAH, G.A. (ed.). **Friedel-Crafts and related reactions in ECT**. New York: John Wiley & Sons, 1963. v. 34, p. 1031.
- 9 CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic chemistry**. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- 10 CONSTANTINO, M. G. **Química orgânica**. Curso básico universitário. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, c2008. 3 v.
- 11 MCMURRY, J. **Química orgânica**. 6. ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2005. 2 v.
- 12 OLAH, G. A.; SCHLOSBERG, R. H.; PORTER, R. D.; MO, Y. K.; KELLY, D. P.; MATEESCU, G. D. Stable carbocations. CXXIV. Benzenium ion and monoalkylbenzenium ions. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 94, n. 6, p. 2034-2043, 1972.

- 13 WU, X. F.; NEUMANN, H.; BELLER, M. Palladium-catalyzed carbonylative coupling reactions between Ar-X and carbon nucleophiles. **Chemical Society Reviews**, Cambridge, v. 40, p. 4986-5009, 2011.
- 14 LANG, L.; LEE, S. K.; CHAU, H. Novel bioactive phenanthrene derivatives from *domohinea perrieri*. **Tetrahedron**, Oxford, v. 46, p. 15663-15670, 1997.
- 15 BORISY, G. G.; TALOR, E. W. The mechanism of action colchicine. **The Journal of Cell Biology**, New York, v. 34, p. 535, 1967.
- 16 CAMELO-NUNES, I.C. New antihistamines: a critical view. **Jornal de Pediatria**, São Paulo, v. 82, n. 5, p. S173-S180, 2006.
- 17 LI, Y. C.; QIN, L.; SHA, G. L.; HE-YI, C.; NA-DAN, Z.; TENG, Z.; XUE-QIANG, G.; JIA-FENG, L. Ivabradine inhibits the production of proinflammatory cytokines and inducible nitric oxide synthase in acute coxsackievirus B3-induced myocarditis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Philadelphia, v. 431, n. 3, p. 450-455, 2013.
- 18 FERRAZ, H. M.; AGUILAR, A. M.; SILVA, L. F.; CRAVEIRO, M. V. Síntese de indanos: uma seleção de métodos gerais e eficientes. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 703, 2005.
- 19 CASTILLO-RANGEL, N.; PÉREZ-DÍAZ, J. O. H.; VÁZQUEZ, A. An expeditious synthesis of 8-Methoxy-1-tetralone. **Synthesis**, Stuttgart, v. 48, n. 13, p. 2050-2056, 2016.
- 20 FARGHALY, T. A.; GOMHA, S. M.; DAWOOD, K. M.; SHAABAN, M. R. Synthetic routes to benzosuberone-based fused-and spiro-heterocyclic ring systems. **Royal Society of Chemistry Advances**, Cambridge, v. 6, n. 22, p. 17955-17979, 2016.
- 21 SILVEIRA, C. C.; BRAGA, A. L.; KAUFMAN, T. S.; LENARDAO, E. J. Synthetic approaches to 2-tetralones. **Tetrahedron**, Oxford, v. 60, n. 38, p. 8295-8328, 2004.
- 22 FRIEDEL, C.; CRAFTS, J.M. Sur une méthode générale nouvelle de synthèse d'hydrocarbures, d'acétones, etc. **Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences**, Paris, v. 84, p. 1450, 1877.
- 23 MOTIWALA, H. F.; VERA, RAKESH H.; AUBE, J. Intramolecular Friedel–Crafts acylation reaction promoted by 1, 1, 1, 3, 3, 3-hexafluoro-2-propanol. **Organic Letters**, Washington, v. 17, n. 21, p. 5484-5487, 2015.
- 24 SATO, S.; SAKATA, K.; HASHIMOTO, Y.; TAKIKAWA, H.; SUZUKI, K. First total syntheses of Tetracenomycins C and X. **Angewandte Chemie**, Weinheim, v. 129, n. 41, p. 12782-12787, 2017.

- 25 HAYES, C. O.; CHEN, P.H.; THEDFORD, R. P.; ELLISON, C. J.; DONG, G.; WILSON, C. G. **Macromolecules**, Washington, v. 49, p. 3706, 2016.
- 26 ZHANG, C.; LI, F.; YU, Y.; HUANG, A.; HE, P.; LEI, M.; WANG, J.; HUANG, L.; LIU, Z.; LIU, J.; WEI, Y. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v. 60, p. 3618, 2017.
- 27 WASSERMAN, H.; SOLODAR, J. Benzocyclobutene derivatives from the reactions of benzyne with vinyl ethers and esters. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 87, n. 17, p. 4002-4003, 1965.
- 28 DUERR, H.; NICKELS, H.; PACALA, L. A.; JONES JUNIOR, M. Benzocyclobutenylidene-cycloadditions, reactivity, and multiplicity. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 45, n. 6, p. 973-980, 1980.
- 29 STEVENS, R. V.; BISACCHI, G. S. An efficient and remarkably regioselective synthesis of benzocyclobutenones from benzynes and 1, 1-dimethoxyethylene. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 47, n. 12, p. 2393-2396, 1982.
- 30 HOSOYA, T.; HASEGAWA, T.; KURIYAMA, Y.; MATSUMOTO, T.; SUZUKI, K. [2+2] cycloaddition of benzyne and ketene silyl acetal as an efficient route to benzocyclobutenones. **Synlett**, Stuttgart, v. 1995, n. 02, p. 177-179, 1995.
- 31 HOSOYA, T.; HAMURA, T.; KURIYAMA, Y. MIYAMOTO, M.; MATSUMOTO, M.; SUZUKI, K. Silicon-directed regioselective [2+2] cycloaddition of α -alkoxybenzyne and ketene silyl acetals. **Synlett**, Stuttgart, v. 2000, n. 4, p. 520-522, 2000.
- 32 MAURIN, P.; INRAHIM-QUALI, M.; SANTELLI, M. Reinvestigation relative to the regioselectivity of the aryne cycloaddition. Synthesis of the tricyclo [6.2. 0.02, 5]-1, 5, 7-triene-3, 10-dione. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 42, n. 46, p. 8147-8149, 2001.
- 33 SUZZARINNI, L.; LIN, J.; WANG, Z. Y. Improved synthesis of benzocyclobutenone by flash vacuum pyrolysis. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 39, n. 13, p. 1695-1696, 1998.
- 34 DHAWAN, K. L.; GOWLAND, B. D.; DURST, T. Preparation of benzocyclobutenols from o-halostyrene oxides. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 45, n. 5, p. 922-924, 1980.
- 35 AIDHEN, I. S.; AHUJA, J. R. A novel synthesis of benzocyclobutenones. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 33, n. 37, p. 5431-5432, 1992.

- 36 ÁLVAREZ-BERCEDO, P.; FLORES-GASPAR, A.; CORREA, A.; MARTIN, R. Pd-catalyzed intramolecular acylation of aryl bromides via C–H functionalization: a highly efficient synthesis of benzocyclobutenones. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 132, n. 2, p. 466-467, 2009.
- 37 ISHIDA, N.; YANO, T.; YUHKI, T.; MURAKAMI, M. Photoinduced cyclization of (o-alkylbenzoyl) phosphonates to benzocyclobutenols. **Chemistry: an Asian journal**, Weinheim, v. 12, n. 15, p. 1905-1908, 2017.
- 38 BYRNE, A. J.; BARLOW, J. W.; WALSH, J. J. Synthesis and pharmacological evaluation of the individual stereoisomers of 3-[methyl(1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthalenyl)amino]-1-indanone, a potent mast cell stabilising agent. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Oxford, v. 21, p. 1191–1194, 2011.
- 39 SHARMA, A. K.; SUBRAMANI, A. V.; GORMAN, C. B. Efficient synthesis of halo indanones via chlorosulfonic acid mediated Friedel-Crafts cyclization of aryl propionic acids and their use in alkylation reactions. **Tetrahedron**, Oxford, v. 63, p. 389–395, 2007.
- 40 FUKUOKA, M.; YOSHIHARA, K.; NATORI, S.; MIHASHI, K.; NISHI, M. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra of pterodin-sesquiterpenes and related indan-1-one derivatives. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 31, p. 3113–3128, 1983.
- 41 OLIVERIO, M.; NARDI, M.; COSTANZO, P.; CARIATI, L.; CRAVOTTO, G.; GIOFRÈ, S.; PROCOPIO, A. Non-conventional methodologies in the synthesis of 1-indanones. **Molecules**, Basel, v. 19, n. 5, p. 5599-5610, 2014.
- 42 TRAN, P. H.; HUYNH, V. H.; HANSEN, P. E.; CHAU, D. K. N.; LE, T. N. An efficient and green synthesis of 1-indanone and 1-tetralone via intramolecular Friedel–Crafts acylation reaction. **Asian Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, v. 4, n. 5, p. 482-486, 2015.
- 43 KATRIZKY, A. R.; ZHANG, G.; XIE, L. Novel route to functionalized indans via Formal [3 + 2] cycloadditions of 1-Benzylbenzotriazoles with alkenes. **Synthetic Communications**, New York, v. 27, p.2467-2478, 1997.
- 44 HAWORTH, R. D. Syntheses of alkylphenanthrenes. **Journal of the Chemical Society**, Cambridge, p. 1125-1128, 1932.
- 45 YU, J.; ZHAO, H.; LIANG, S.; BAO, X.; ZHU, C. A facile and regioselective synthesis of 1-tetralones via silver-catalyzed ring expansion. **Organic & Biomolecular Chemistry**, Cambridge, v. 13, p. 7924-7927, 2015.
- 46 CABRERA, E. V.; BANERJEE, A. K. A simple synthesis of 8-methoxy-1-tetralone. *Organic preparations and procedures international*. **New Journal for Organic Chemistry**, Cambridge, v. 42, n. 5, p. 499-502, 2010.

- 47 BUCHNER, E. Ueber Pseudophenyllessigsäure. **Chemische Berichte**, Berlin, v. 29, p. 106-112, 1896.
- 48 SILVEIRA, C. C.; BRAGA, A. L.; KAUFMANN, T. S.; LENARDÃO, E. J. Synthetic approaches to 2-tetralones. **Tetrahedron**, Oxford, v.60, p. 8295-8328, 2004.
- 49 MILLER, R. B.; GUTIERREZ, C. G. Synthesis of 9, 9-dimethyl-2-methoxy-5-benzosuberone. An unexpected failure of benzylic oxidation. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 43, p. 1569-1573, 1978.
- 50 BOWMAN, W. R.; WESTLAKE, P. J. Ring expansion of benzocyclic ketones via transient alkoxy radicals. **Tetrahedron**, Oxford, v. 48, p. 4027-4038, 1992.
- 51 ZHANG, T.; HUANG, X.; XUE, J.; SUN, S. Ring expansion reaction of α -sulfonyl cyclic ketones via insertion of arynes into C-C: a facile and mild access to medium- and large-sized benzannulated carbocycles. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 50, p. 1290-1294, 2009.
- 52 ARNDT, F.; EISTERT, B.; PARTALE, W. Diazomethan und o-nitroverbindungen, II.: N-Oxy-isatin aus o-Nitro-benzoylchlorid. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft** (A and B Series), Berlin, v. 60, n. 6, p. 1364-1370, 1927.
- 53 REGITZ, M. New methods of preparative organic chemistry. Transfer of diazo groups. **Angewandte Chemie International** (Edition in English), Weinheim, v. 6, n. 9, p. 733-749, 1967.
- 54 COREY, E. J.; CHAYKOVSKY, M. Dimethylsulfonium methylide, a reagent for selective oxirane synthesis from aldehydes and ketones. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 84, n. 19, p. 3782-3783, 1962.
- 55 BURTOLOSO, A. C. B.; DIAS, R. M. P.; LEONARCZYK, I.A. Sulfoxonium and sulfonium ylides as diazocarbonyl equivalents in metal-catalyzed insertion reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, v. 2013, n. 23, p.5005, 2013.
- 56 SAUER, J. C. Ketene dimers from acid halides. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 69, n. 10, p. 2444-2448, 1947.
- 57 TIDWELL, T. T. Ketene chemistry: the second golden age. **Accounts of Chemical Research**, Washington, v. 23, n. 9, p. 273-279, 1990.

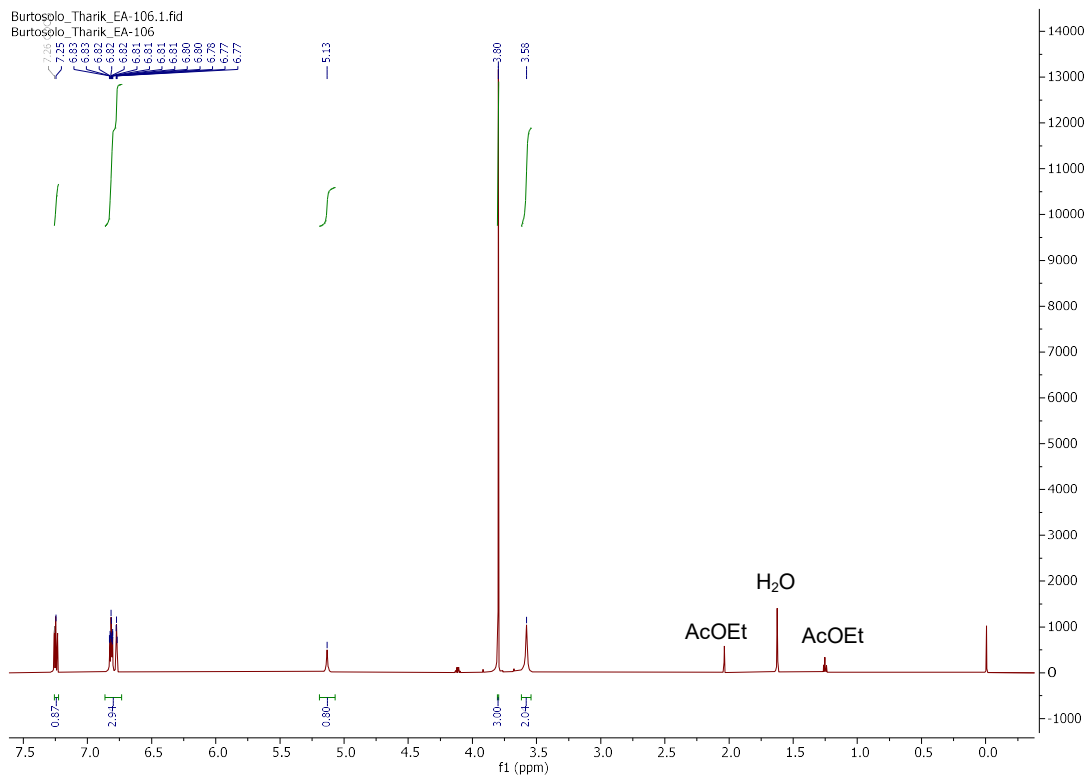
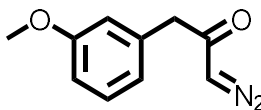
- 58 DIAS, R. M. D. **Adições de aza-Michael em diazocetonas α,β -insaturadas e reações de inserção em ilídeos β -cetossulfonídeos**. 2015. Tese (Doutorado em Química Orgânica e Biológica) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2015. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75133/tde-23032016-092522/pt-br.php>. Acesso em: 04 nov. 2019.
- 59 MAAS, G. New Synthesis of diazo compounds. **Angewandte Chemie International** (Edition in English), Weinheim, v. 48, n. 44, p. 8186–8195, 2009.
- 60 MILLER, D. J.; MOODY, C. J. Synthetic applications of the OH insertion reactions of carbenes and carbenoids derived from diazocarbonyl and related diazo compounds. **Tetrahedron**, Oxford, v. 51, n. 40, p. 10811-10843, 1995.
- 61 PIAZZA, G.; SORRISO, S.; FOFFANI, A. Dipole moments and molecular conformation in aliphatic diazoketones. **Tetrahedron**, Oxford, v. 24, n. 13, p. 4751-4758, 1968.
- 62 BURDZINSKI, G.; PLATZ, M. S. Ultrafast time-resolved studies of the photochemistry of diazo carbonyl compounds. **Journal of Physical Organic Chemistry**, Oxford, v. 23, n. 4, p. 308-314, 2010.
- 63 KAPLAN, F.; MELOY, G. K. The structure of diazoketones. A study of hindered internal rotation - 1,2. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 88, n. 5, p. 950-956, 1966.
- 64 ZELLER, K. P.; BLOCHER, A.; HAISS, P. Oxirene participation in the photochemical Wolff rearrangement. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, Sharjah, v. 1, n. 3, p. 291-308, 2004.
- 65 BERGMEIER, S. C.; KATZ, S. J.; HUANG, J.; MCPERSHON, H.; DONOGHUE, P. J.; REED, D. D. Intramolecular cyclization reactions of aziridines with π -nucleophiles. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 45, n. 26, p. 5011-5014, 2004.
- 66 SPENCER III, W. T.; LEVIN, M. D.; FRONTIER, A. J. Oxidation-initiated Nazarov cyclization of vinyl alkoxyallenes. **Organic Letters**, Washington, v. 13, n. 3, p. 414-417, 2010.
- 67 BUNNETT, J. F.; ZAHLER, R. E. Aromatic nucleophilic substitution reactions. **Chemical Reviews**, Washington, v. 49, n. 2, p. 273-412, 1951.
- 68 KROMANN, J. C.; JENSEN, J. H.; KRUSZYK, M.; JESSING, M.; JORGENSEN, M. Fast and accurate prediction of the regioselectivity of electrophilic aromatic substitution reactions. **Chemical Science**, Cambridge, v. 9, n. 3, p. 660-665, 2018.

- 69 VEKARIYA, R. H.; AUBE, J. Hexafluoro-2-propanol-promoted intermolecular Friedel–Crafts acylation reaction. **Organic Letters**, Washington, v. 18, n. 15, p. 3534-3537, 2016.
- 70 CURTIUS, T. Ueber Die Einwirkung von Salpetriger Säure Auf Salzsauren Glycocolläther. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, Berlin, v. 16, p. 2230–2231, 1883.
- 71 FORD, A.; MIEL, H.; RING, A.; SILATTERY, C. N.; MAGUIRE, A. R.; MCKERVEY, M. A. Modern organic synthesis with α -Diazocarbonyl compounds. **Chemical Reviews**, Washington, v. 115, n. 18, p. 9981–10080, 2015.
- 72 WOLFF, L. Ueber diazoanhydride. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, Weinheim, v. 325, p. 129–195, 1902.
- 73 PINHO, V. D.; BURTOLOSO, A. C. B. Preparation of α,β -unsaturated diazoketones employing a Horner–Wadsworth–Emmons Reagent. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 76, n. 1, p. 289–292, 2011.
- 74 BURTOLOSO, A. C. B.; DIAS, R. M. P.; BERNARDIM, B. α,β -unsaturated diazoketones as useful platforms in the synthesis of nitrogen heterocycles. **Accounts of Chemical Research**, Washington, v. 48, n. 4, p. 921–934, 2015.
- 75 SANTIAGO, J. V.; CAIUBY, C. A. D.; BURTOLOSO, A. C. B. Synthesis of heterocyclic systems from α,β -unsaturated diazoketones. **Targets in Heterocyclic Systems**, Cambridge, v. 22, p. 377-408, 2018.
- 76 ROSSET, I. G.; BURTOLOSO, A. C. B. Preparation of *Z*- α,β -unsaturated diazoketones from aldehydes. Application in the construction of substituted dihydropyridin-3-ones. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 78, n. 18, p. 9464–9470, 2013.
- 77 YU, Y.; WU, Q.; LIU, D.; YU, L.; TAN, Z.; ZHU, G. Synthesis of 1-naphthols via $Cp^*Co(II)$ -catalyzed C-H activation and cyclization of sulfoxonium ylides with alkynes. **Organic Chemistry Frontiers**, Cambridge, v. 6, n. 23, p. 3868-3873, 2019.

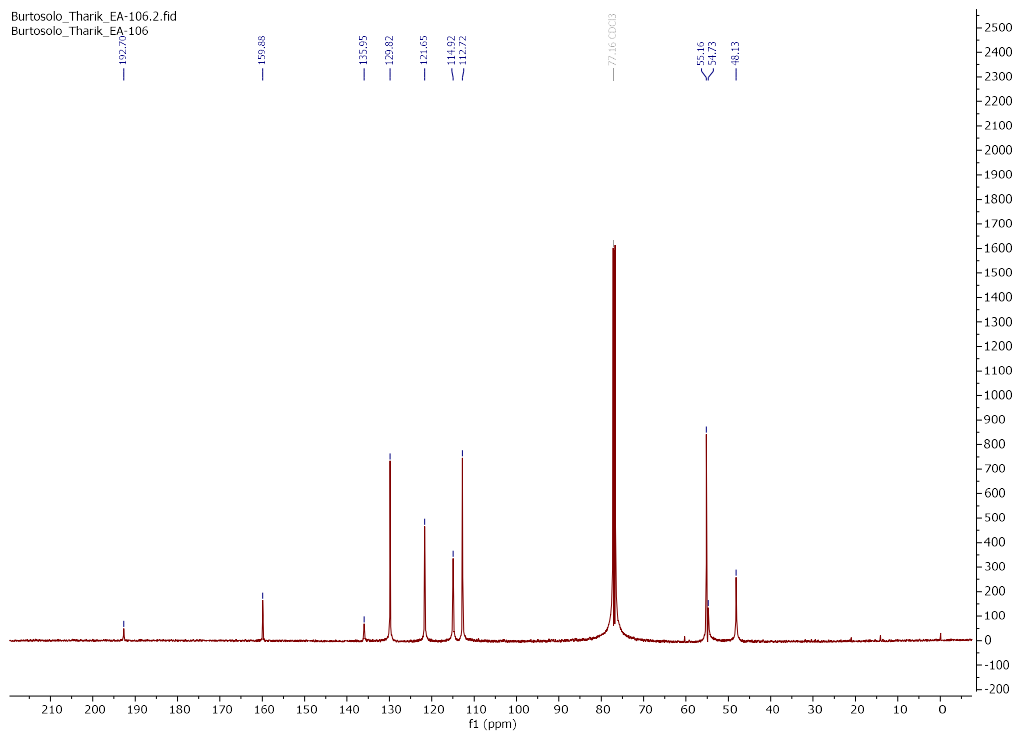
CAPÍTULO IV

APÊNDICE

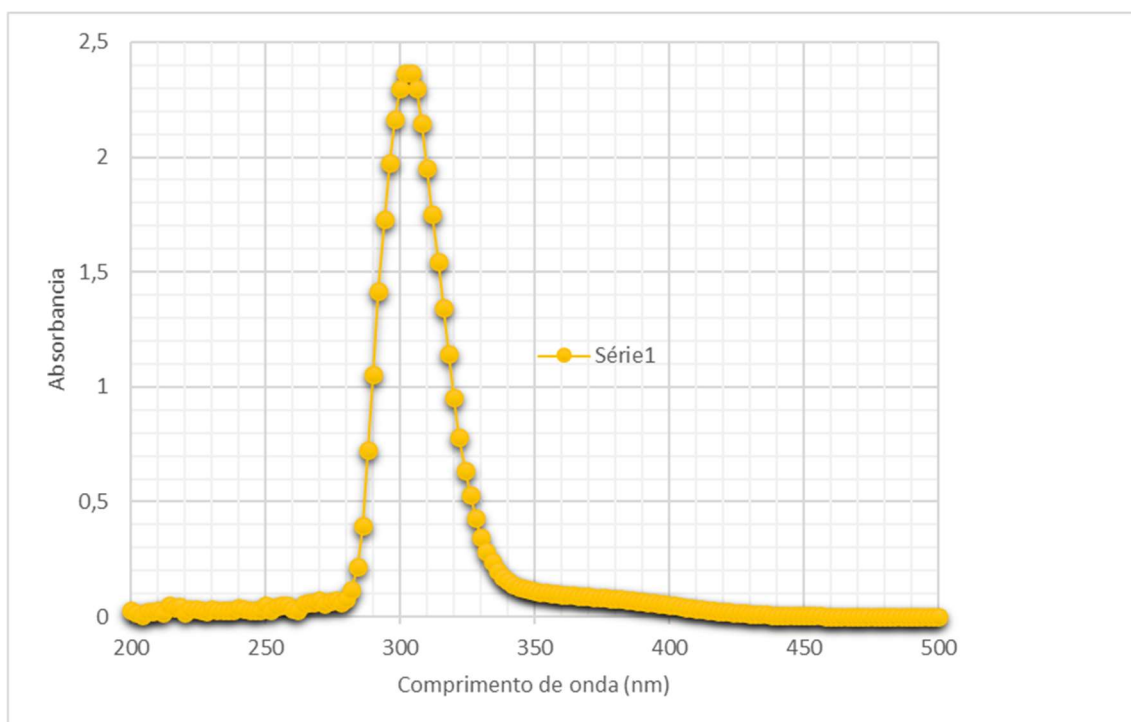
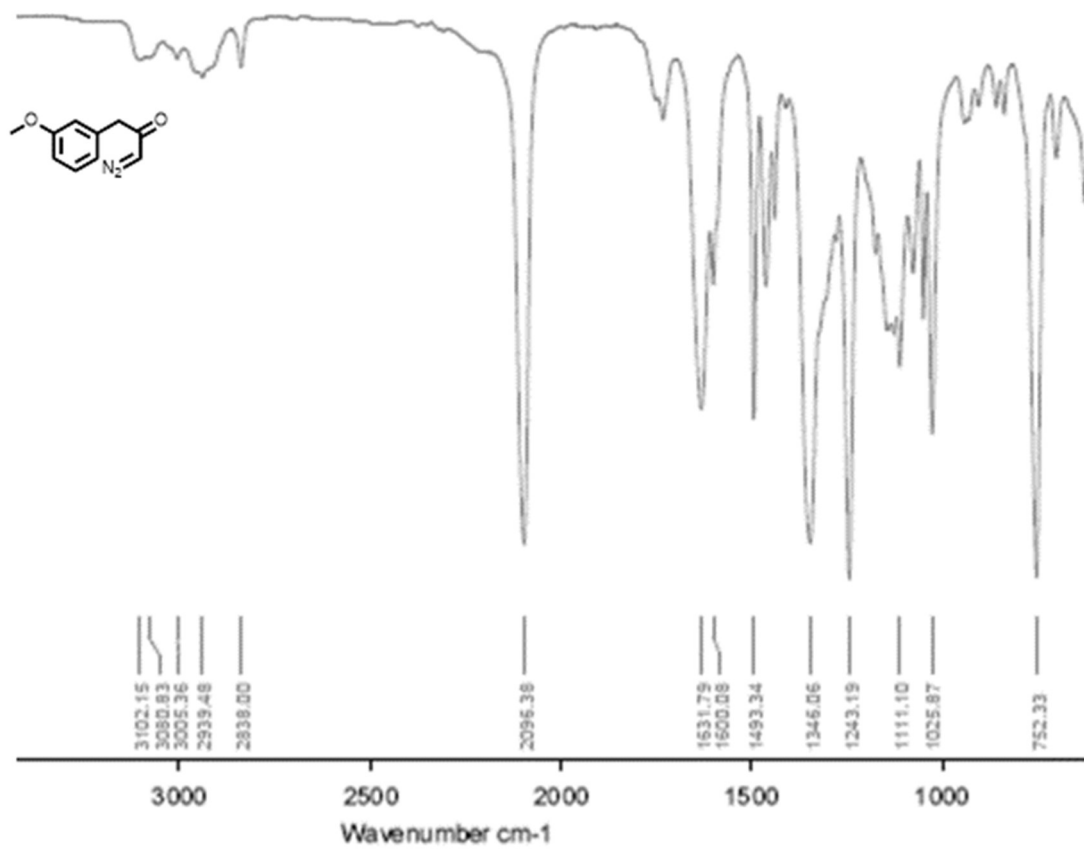
Composto : 4b



RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

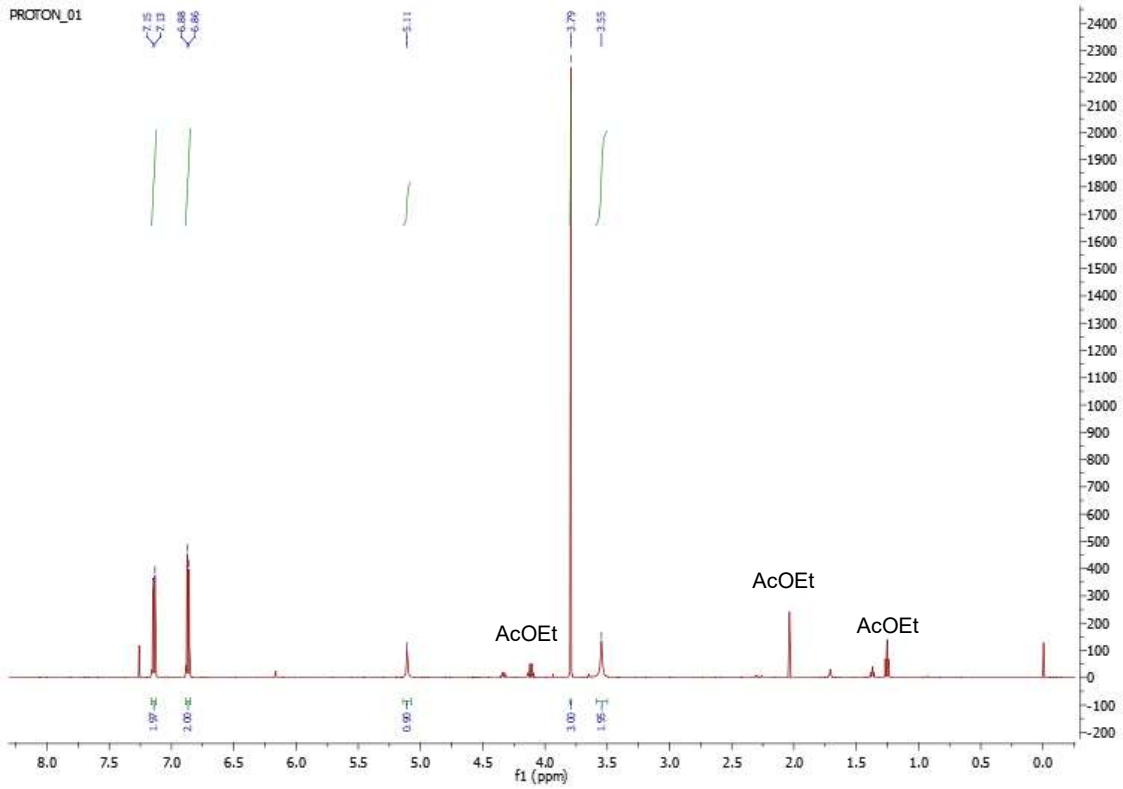
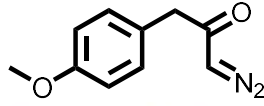


RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃)

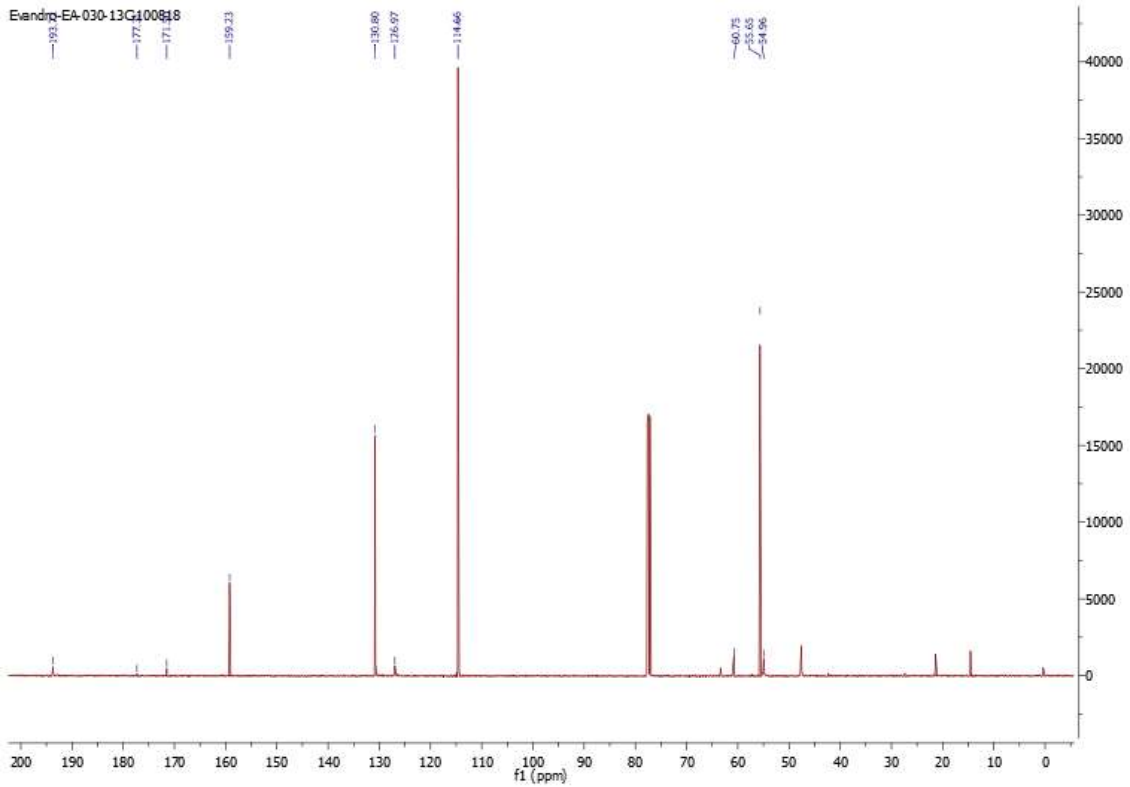


UV-Vis (200 – 500 nm/ ACN)

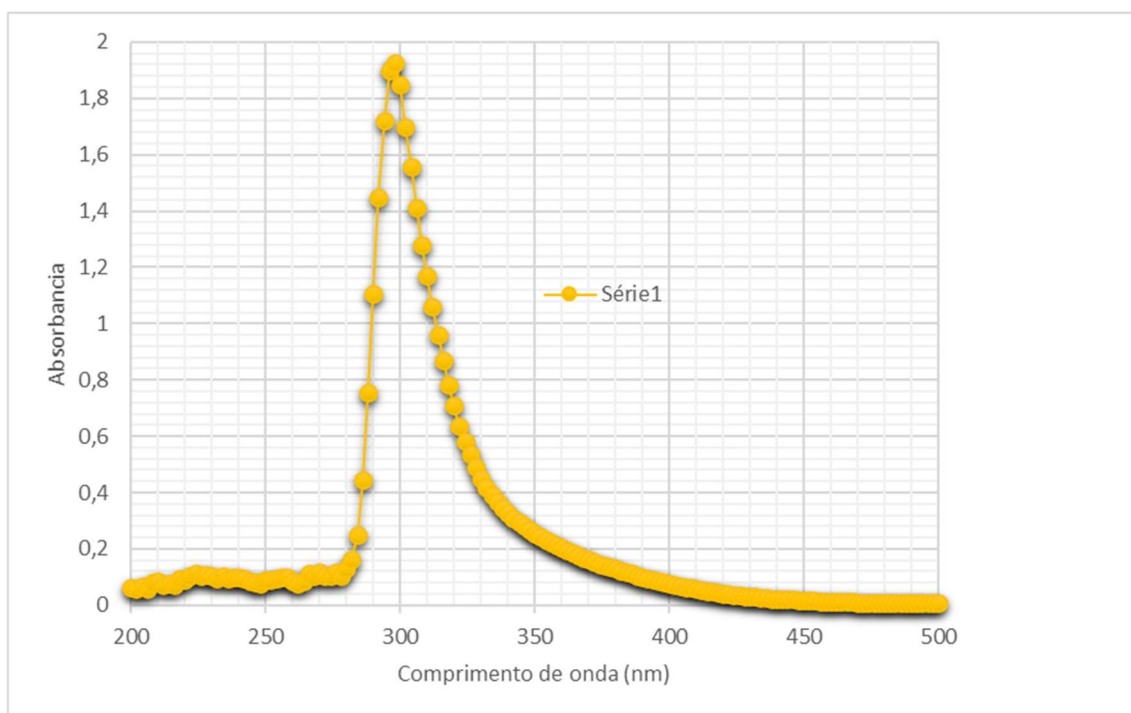
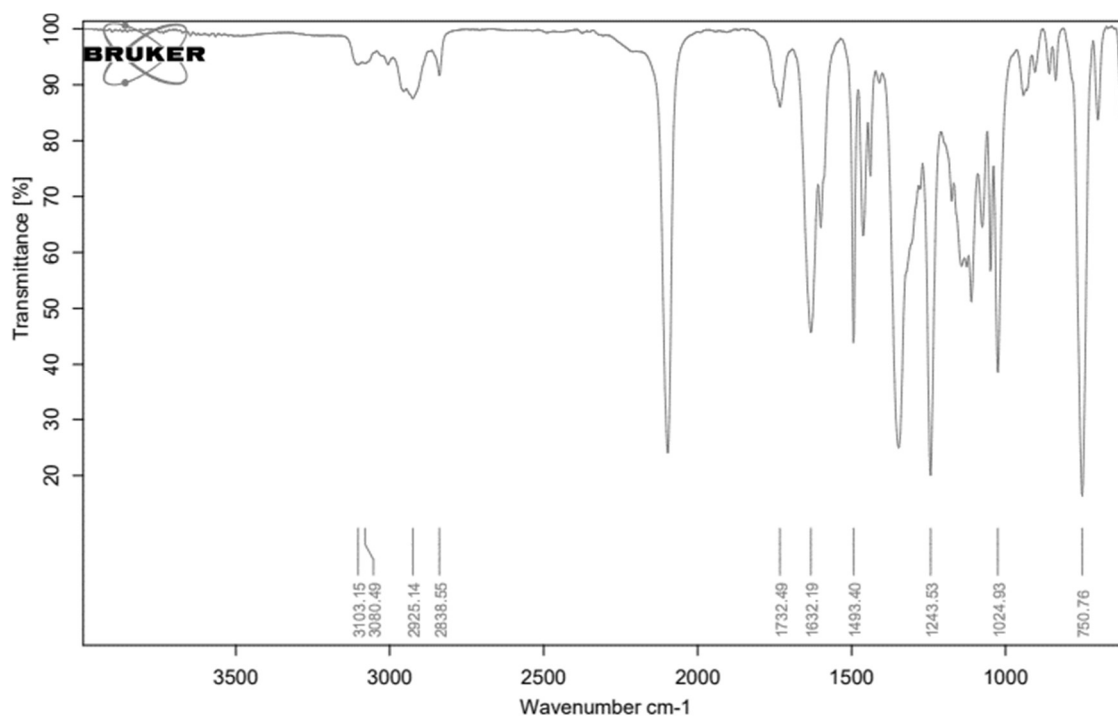
Composto : 4f



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

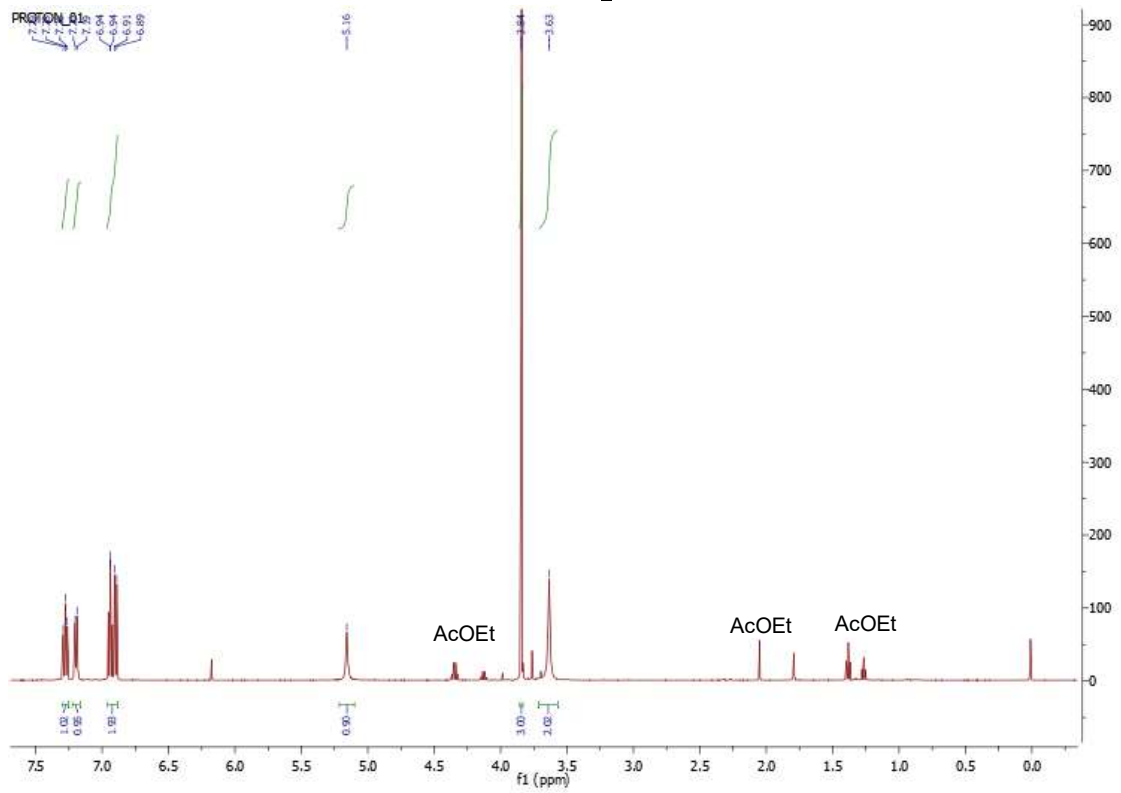
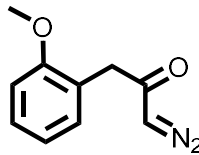


RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3)

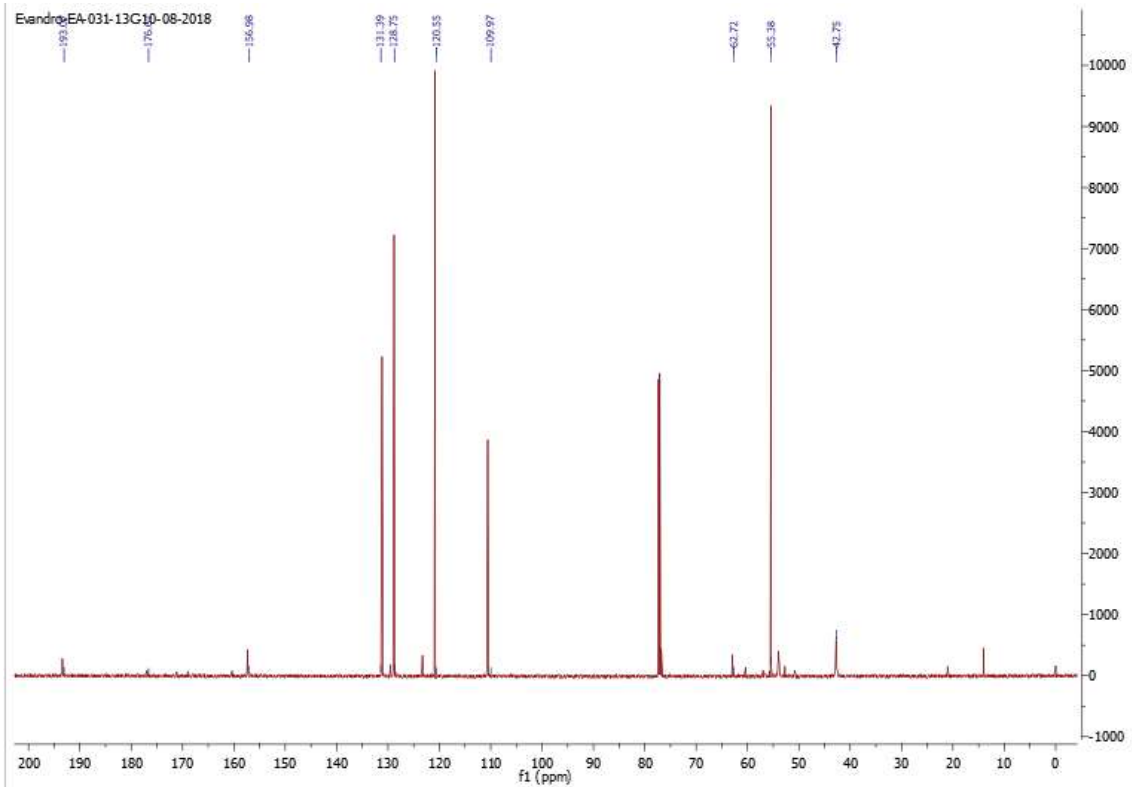


UV-Vis (200 – 500 nm/ ACN)

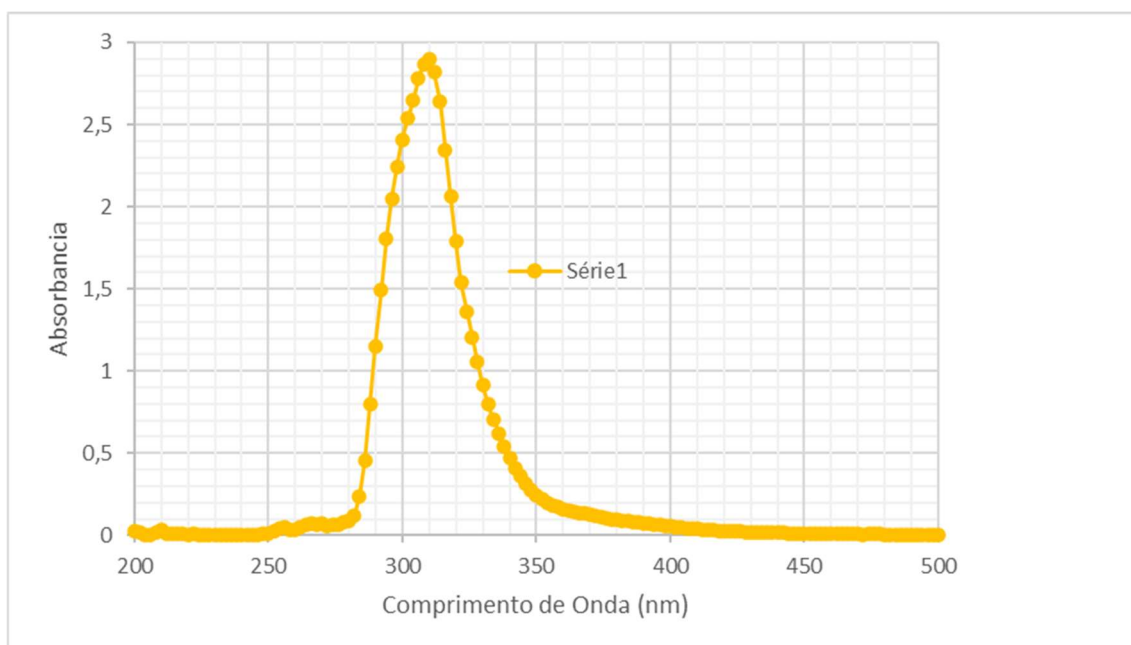
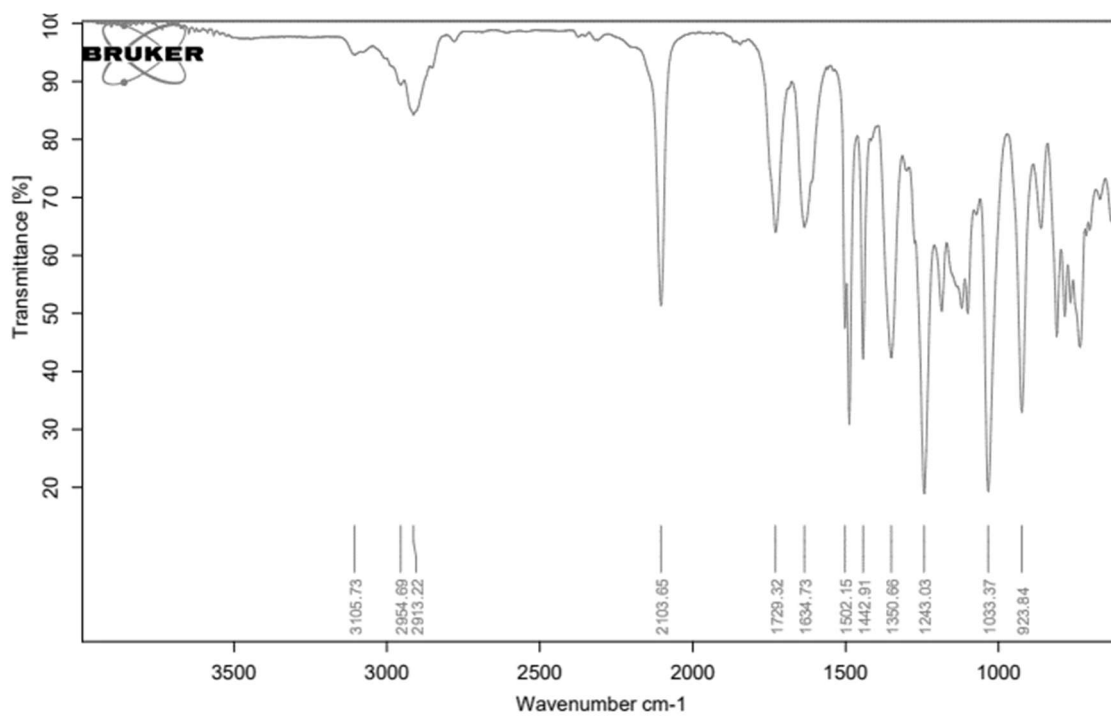
Composto : 4e



RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

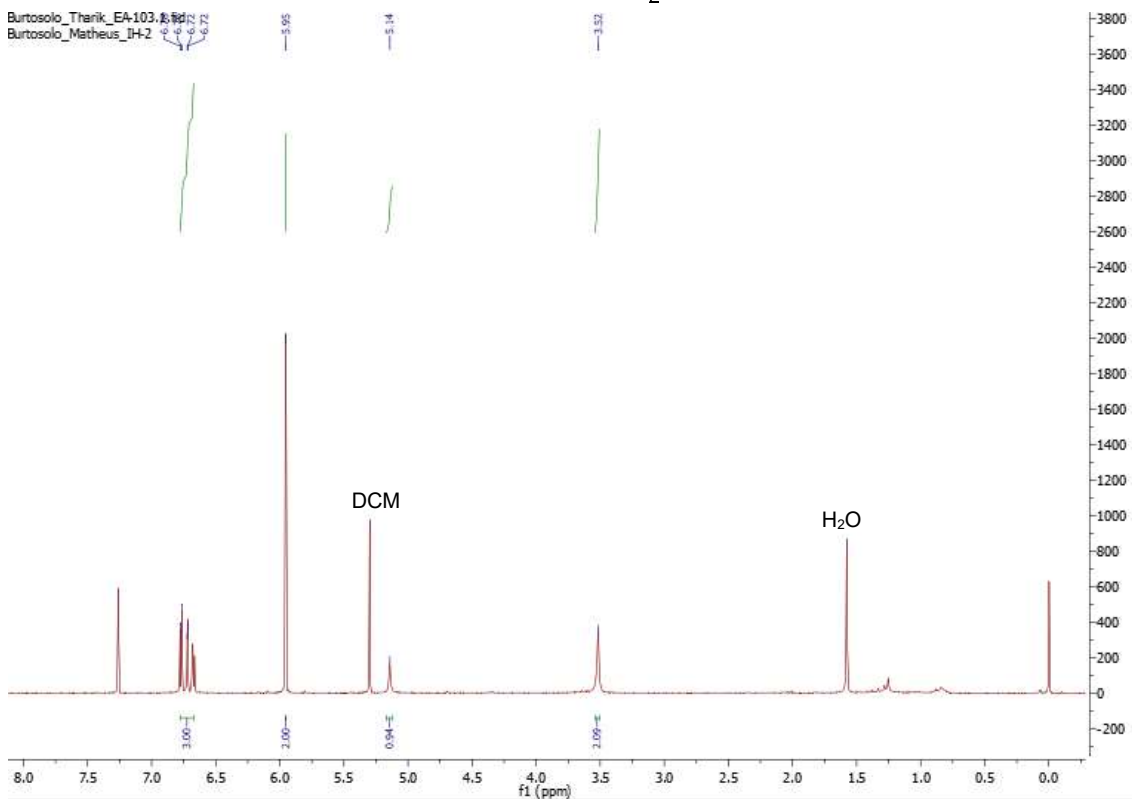
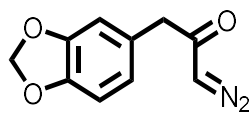


RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃)

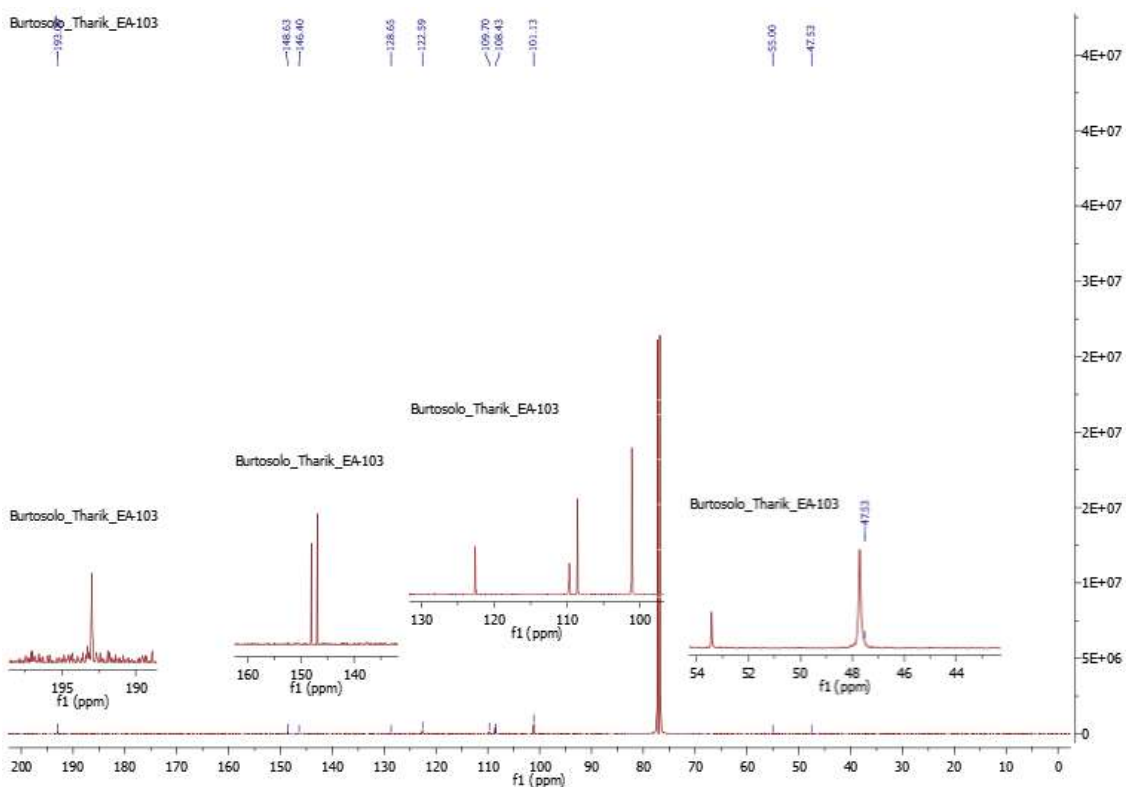


UV-Vis (200 – 500 nm/ ACN)

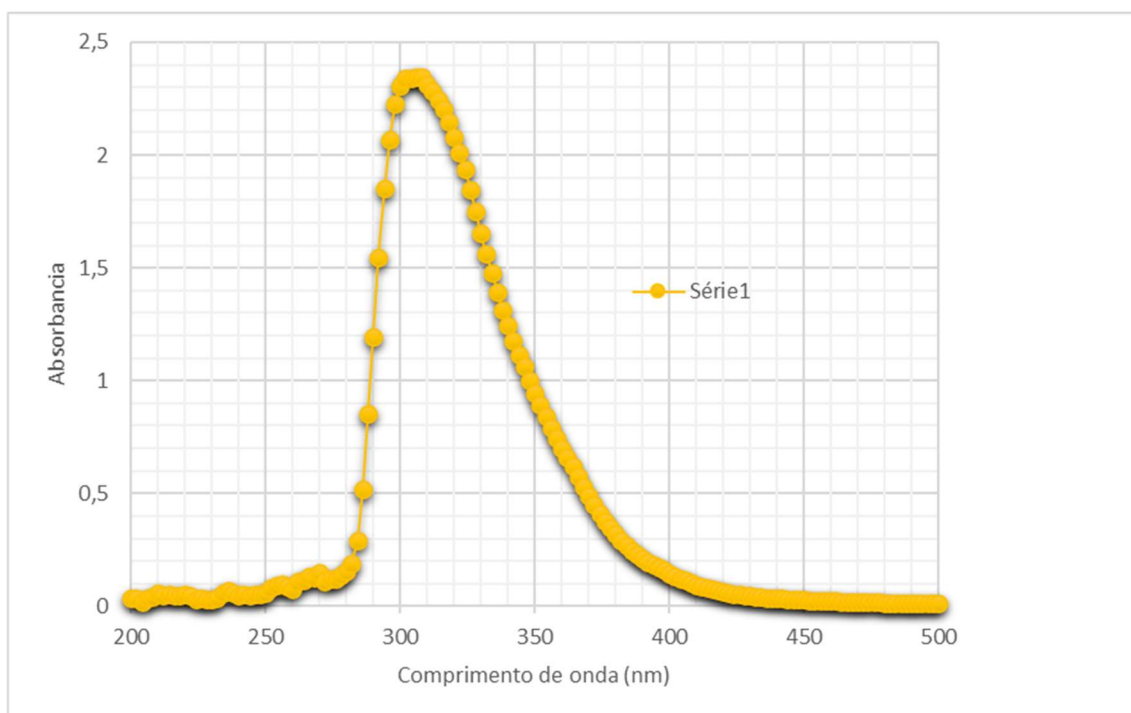
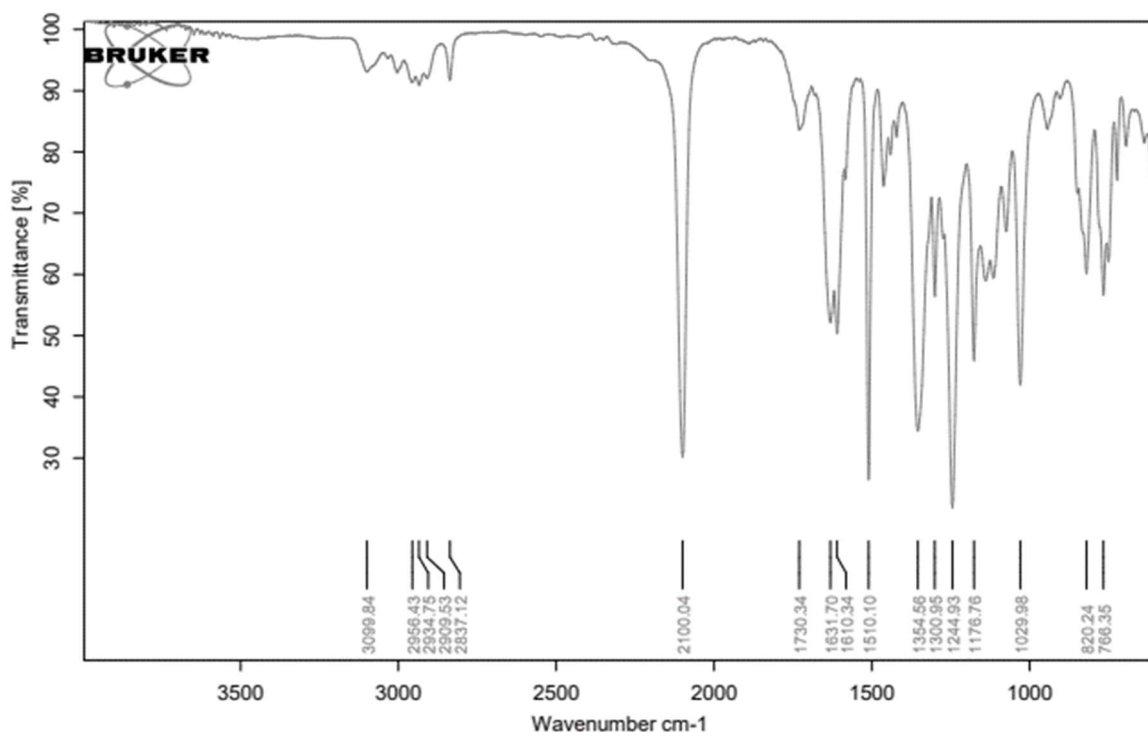
Composto : 4h



RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃)

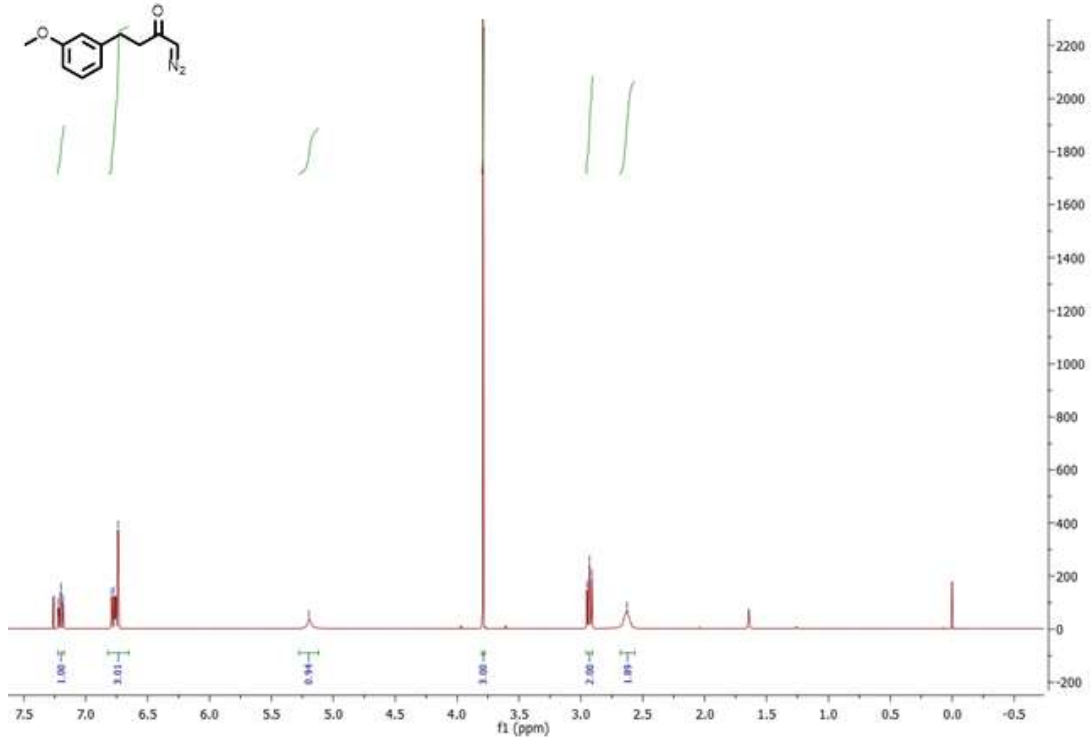
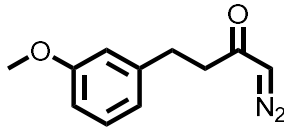


RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃)

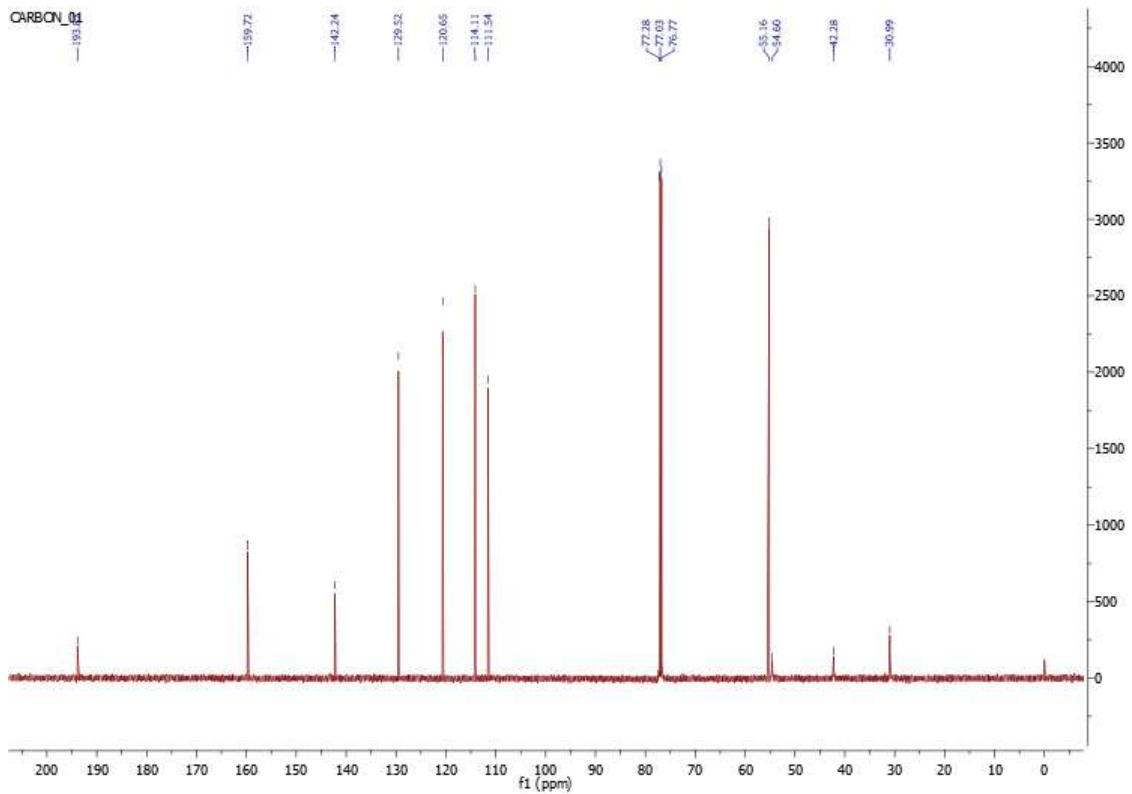


UV-Vis (200 – 500 nm/ ACN)

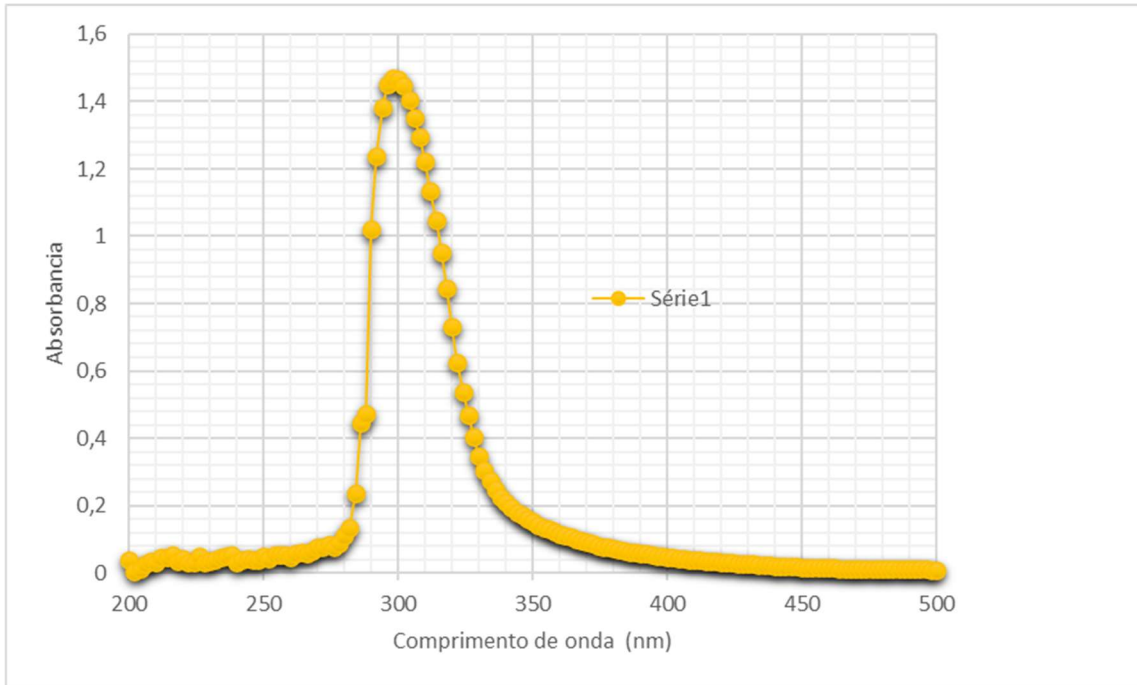
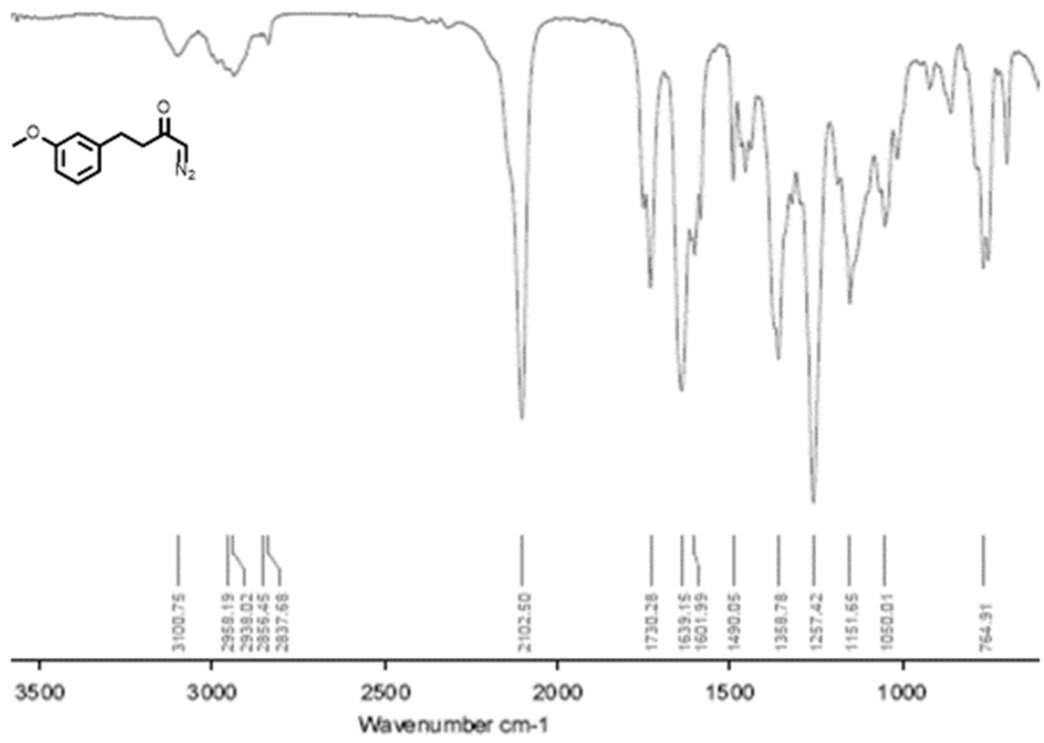
Composto : 4c



RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

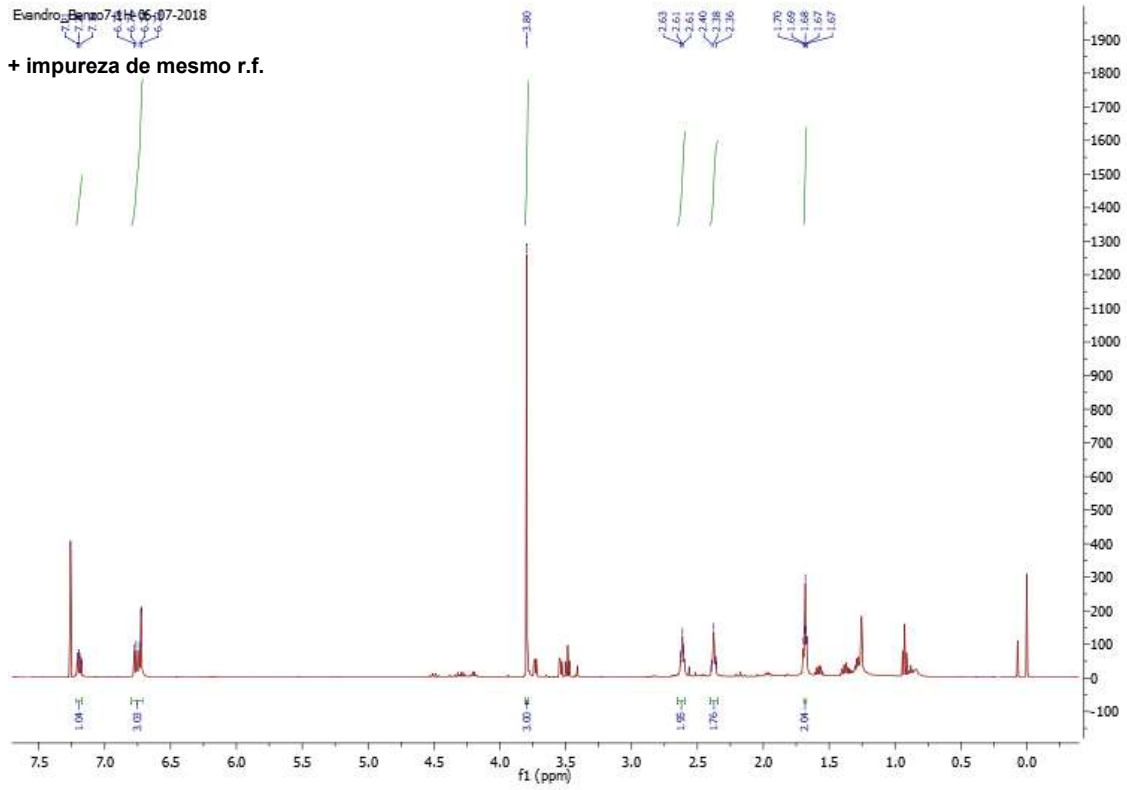
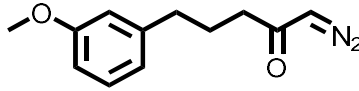


RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃)

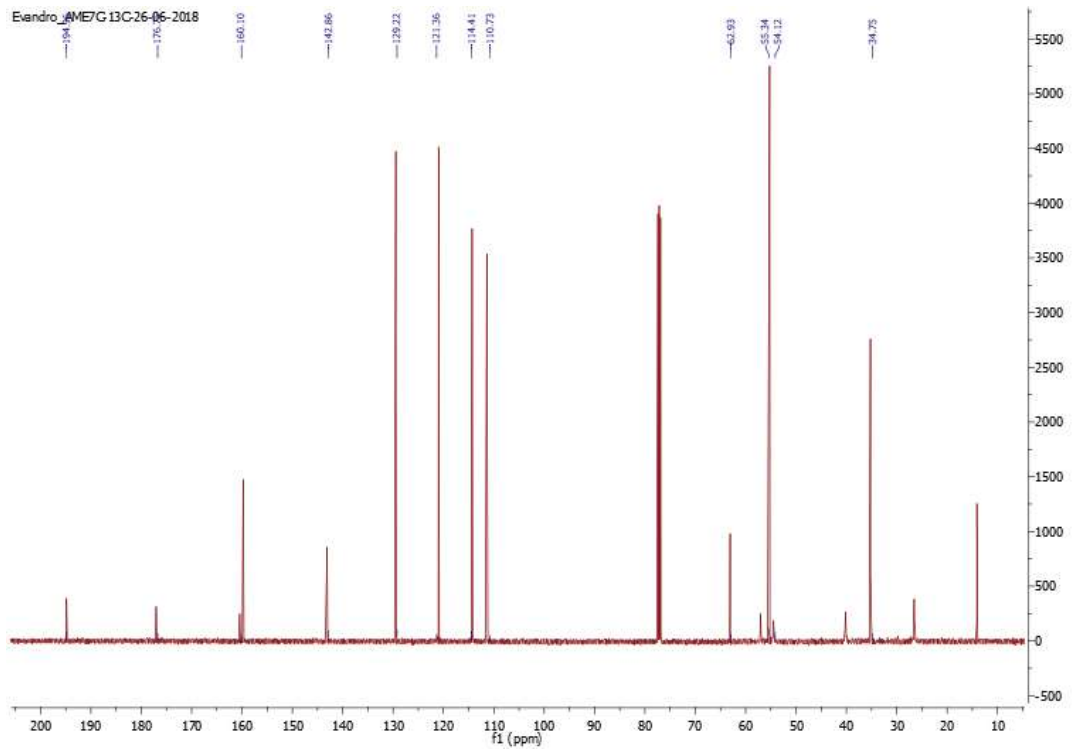


UV-Vis (200 – 500 nm/ ACN)

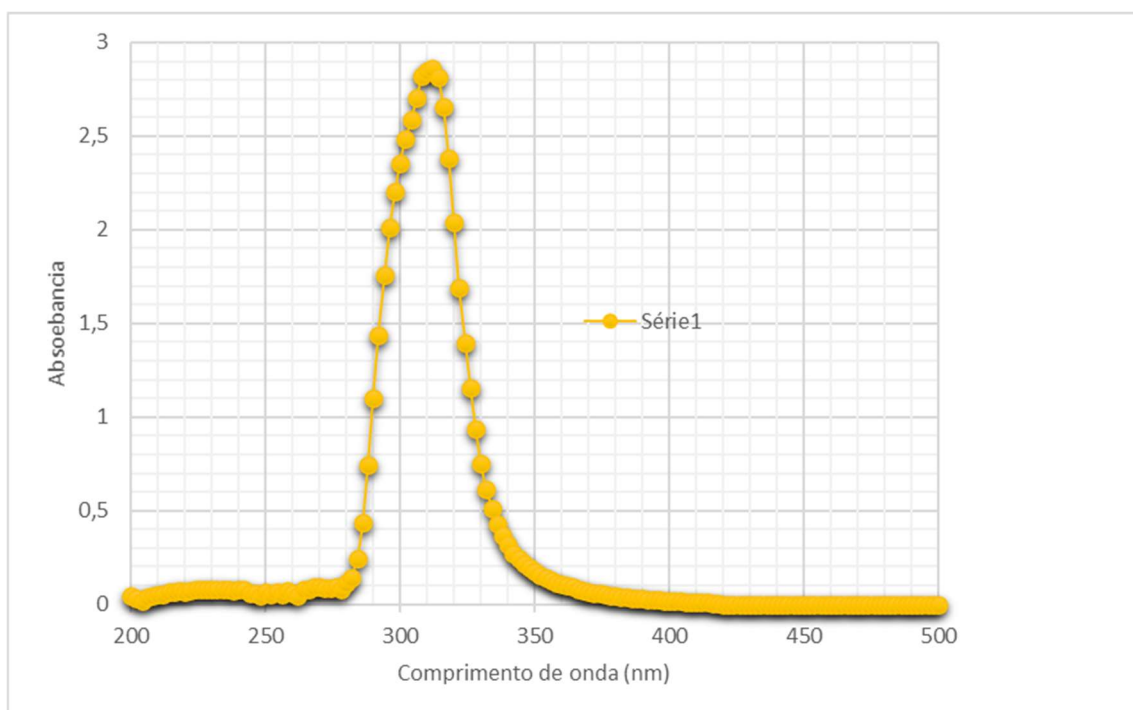
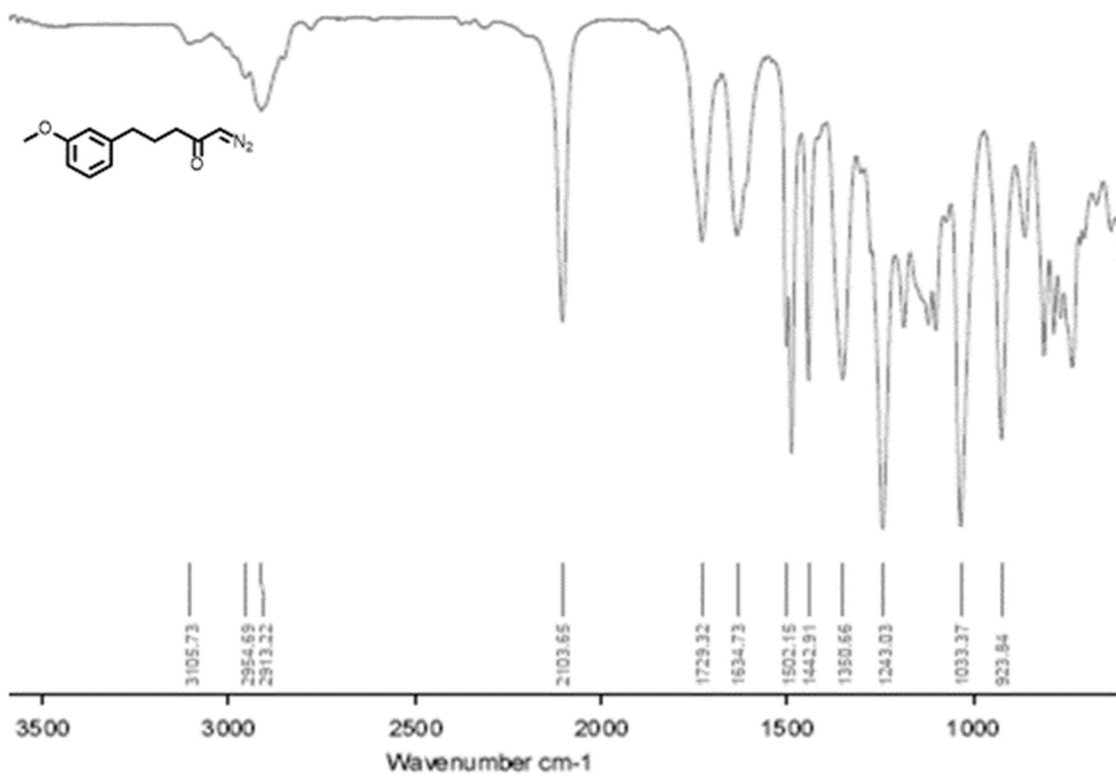
Composto : 4d



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

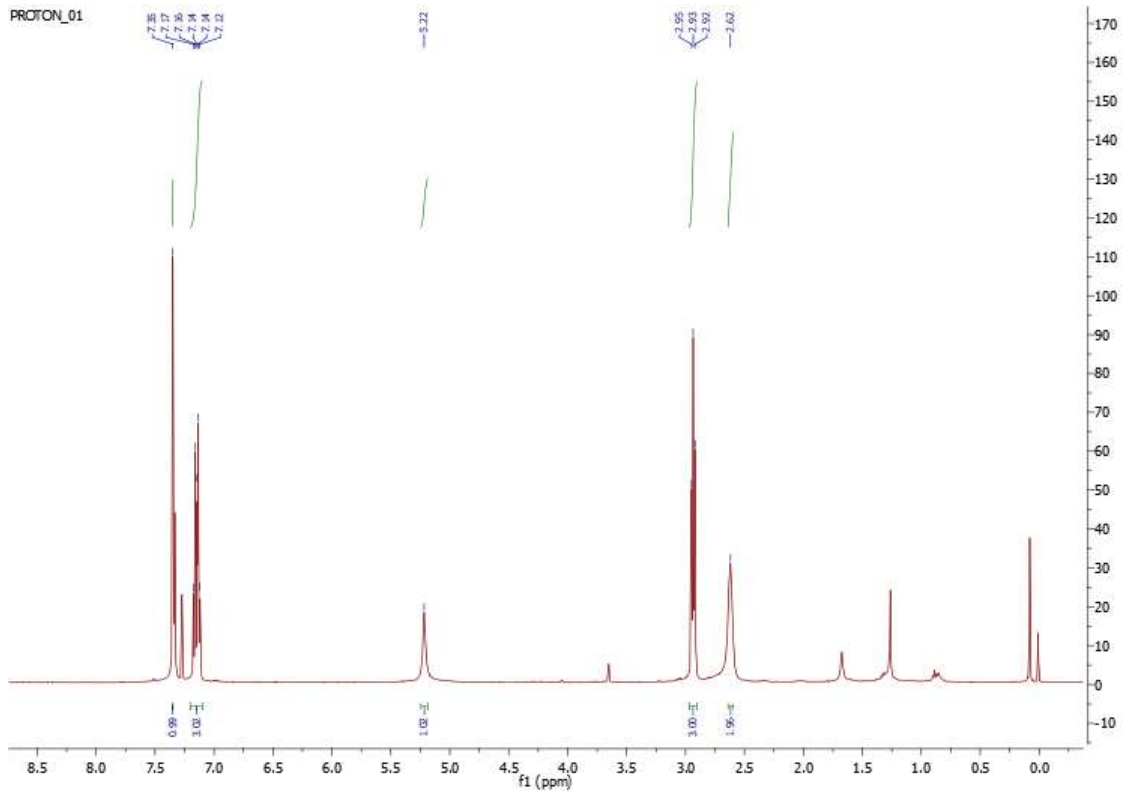
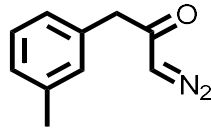


RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3)

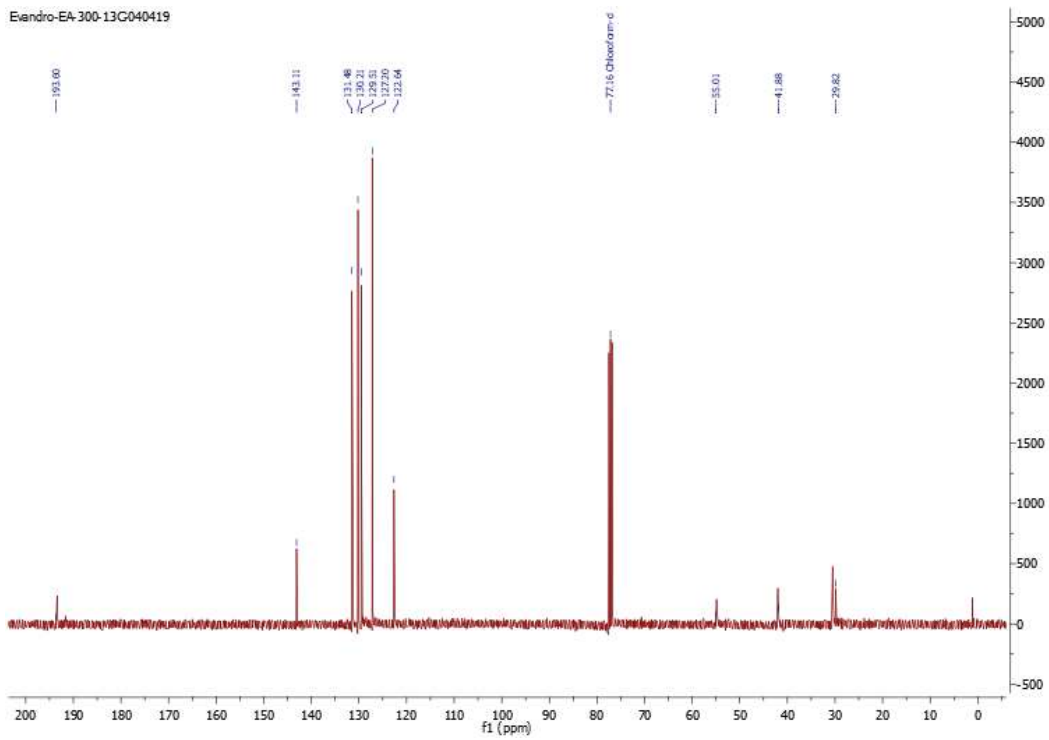


UV-Vis (200 – 500 nm/ ACN)

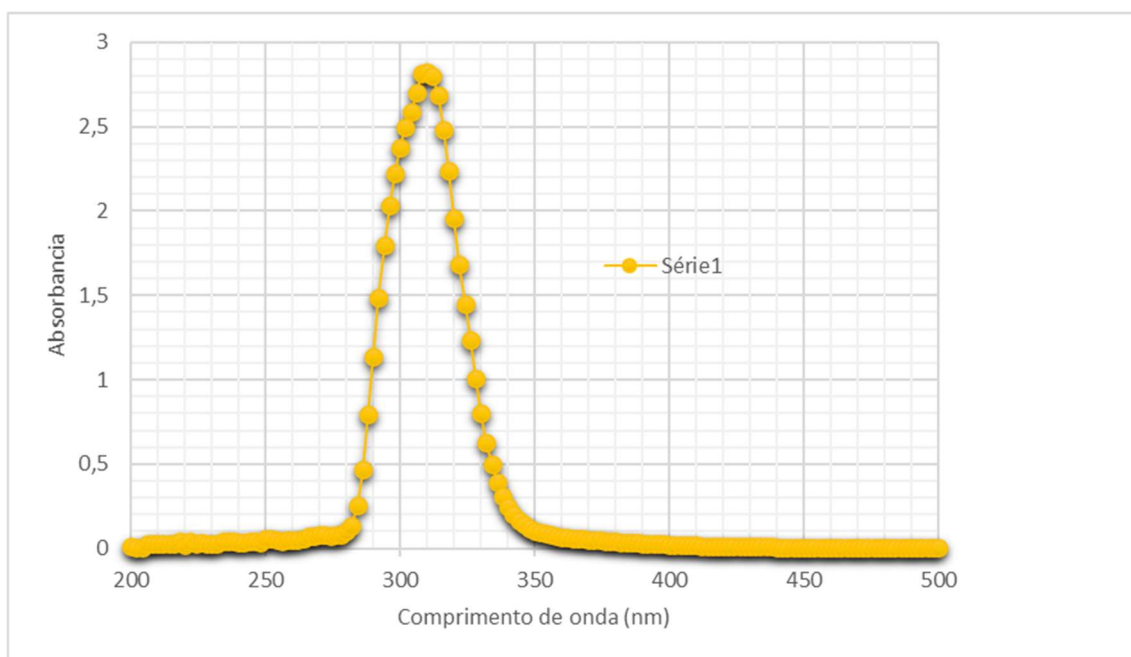
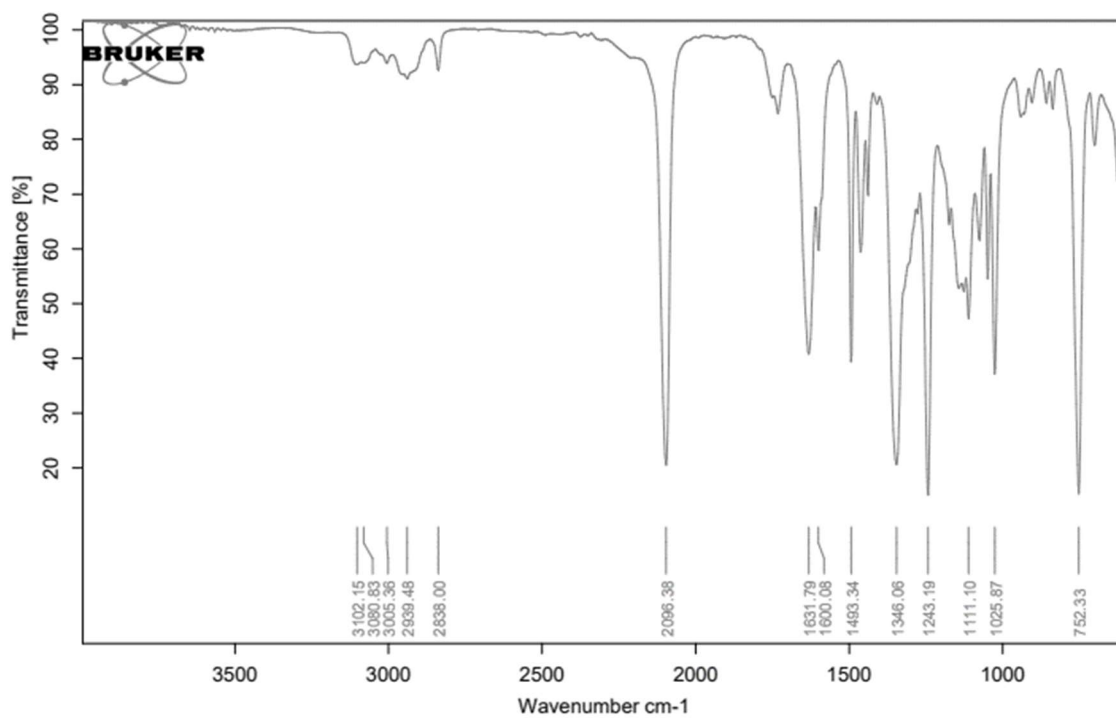
Composto : 4i



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

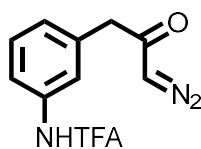


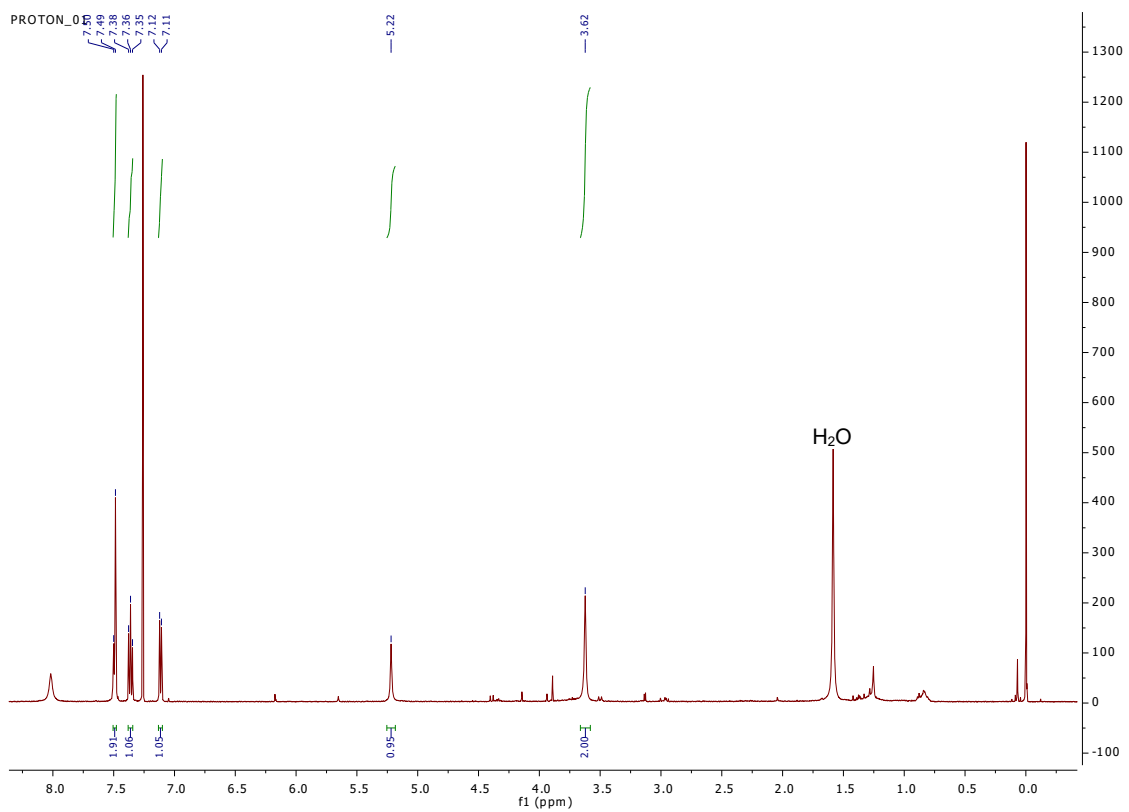
RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3)



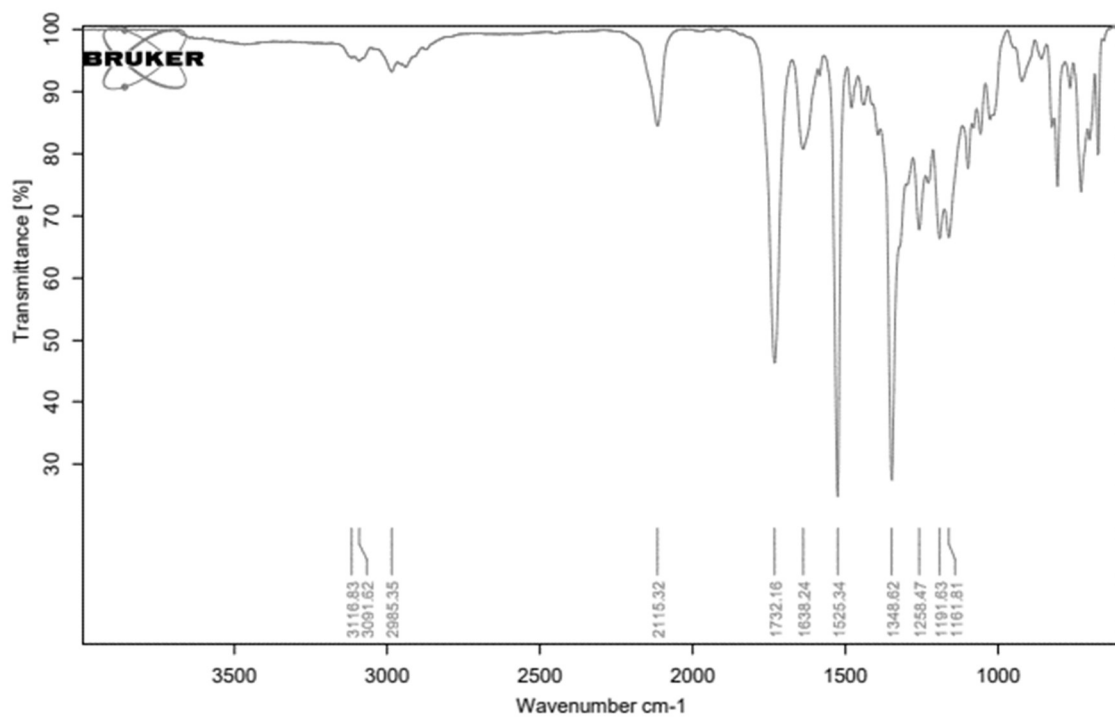
UV-Vis (200 – 500 nm/ ACN)

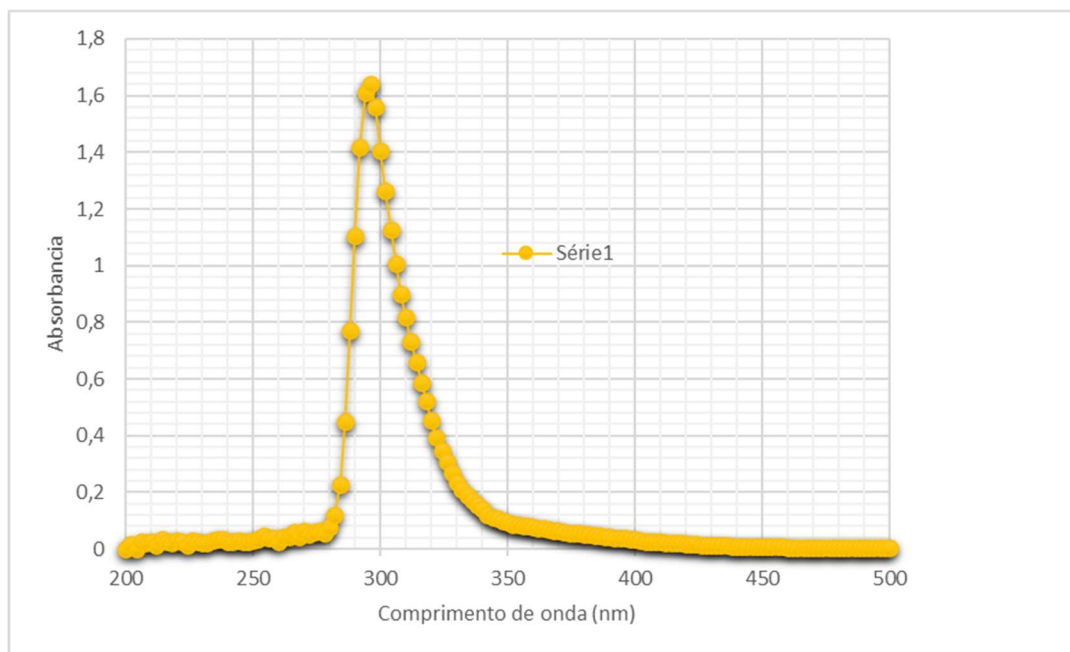
Composto : 4j





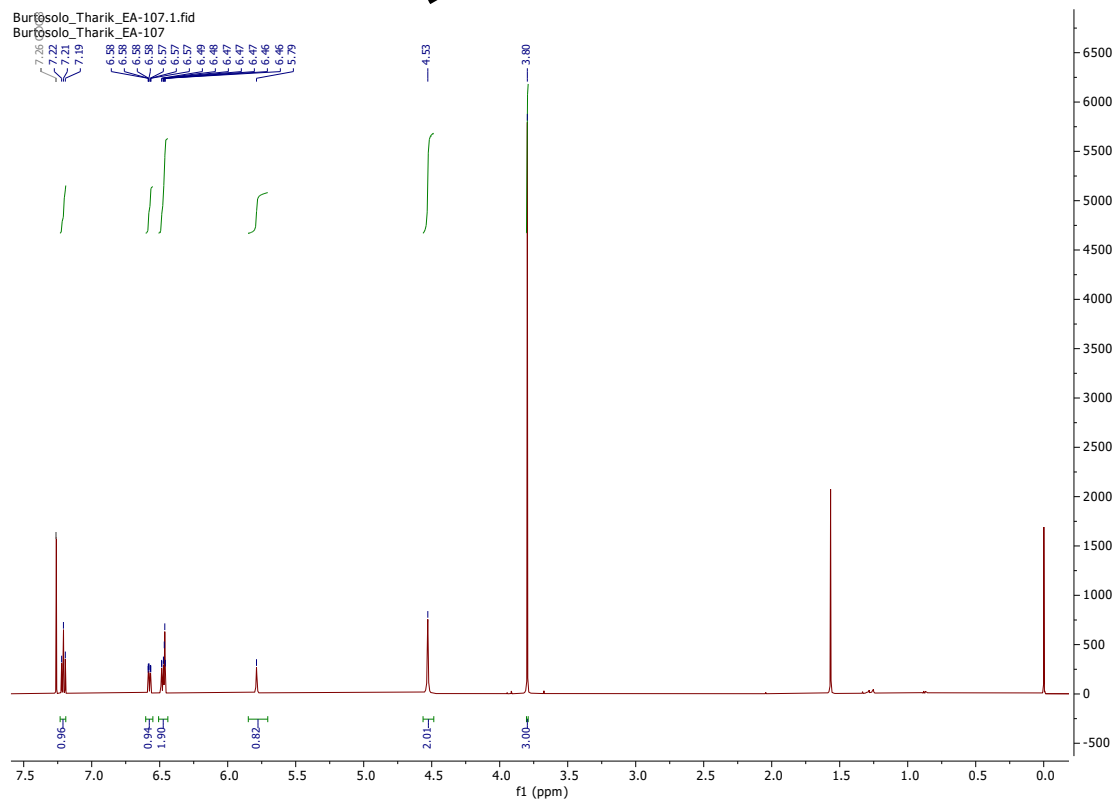
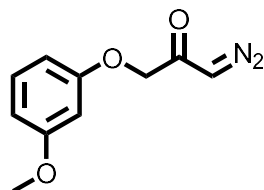
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)



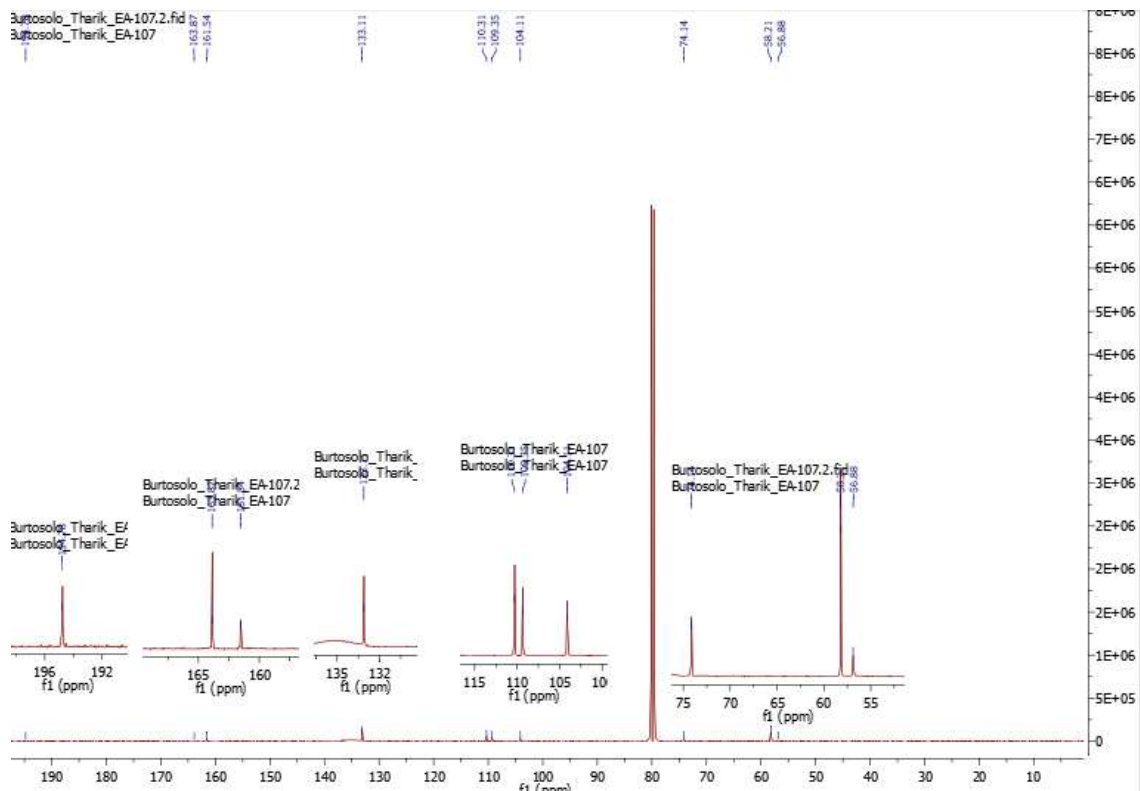


UV-Vis (200 – 500 nm/ ACN)

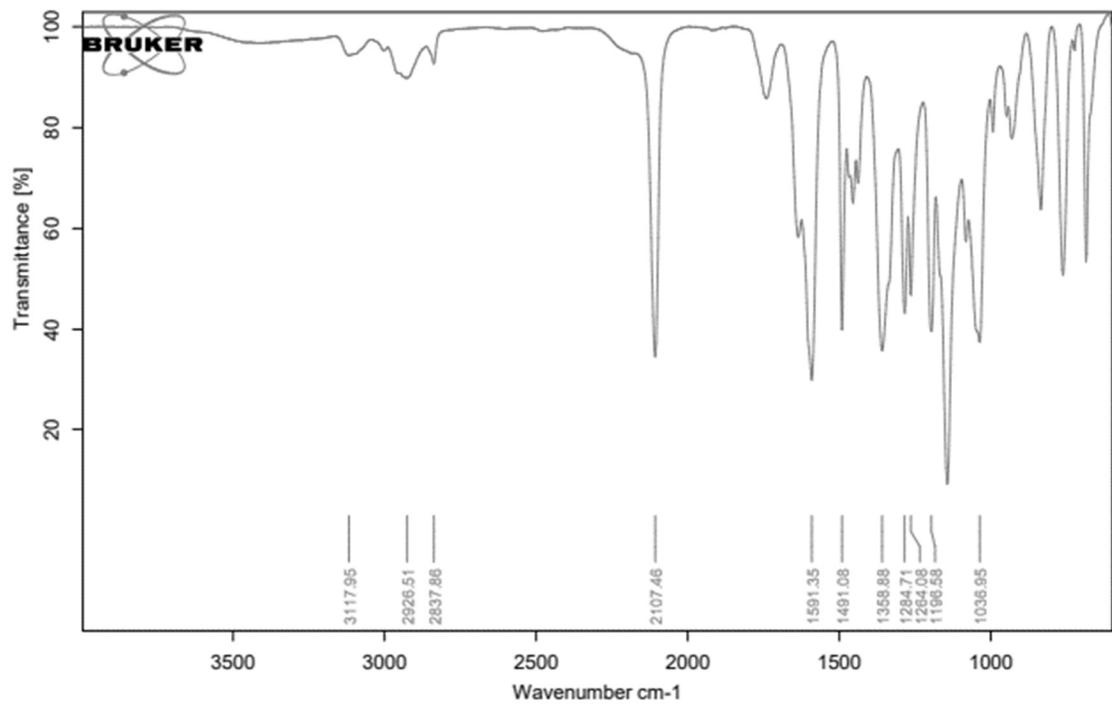
Composto : 4k

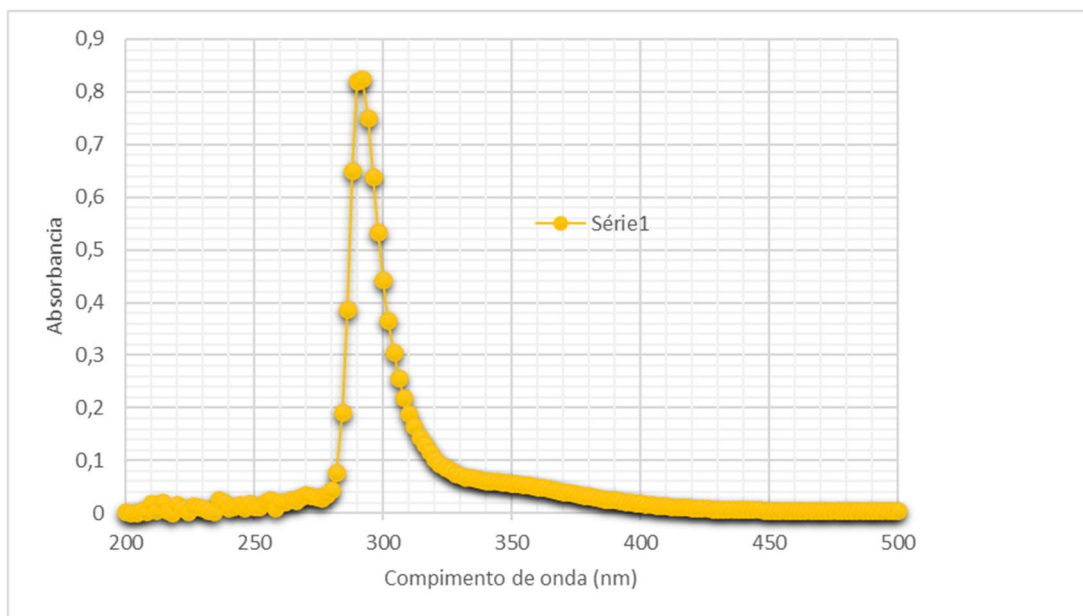


RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)



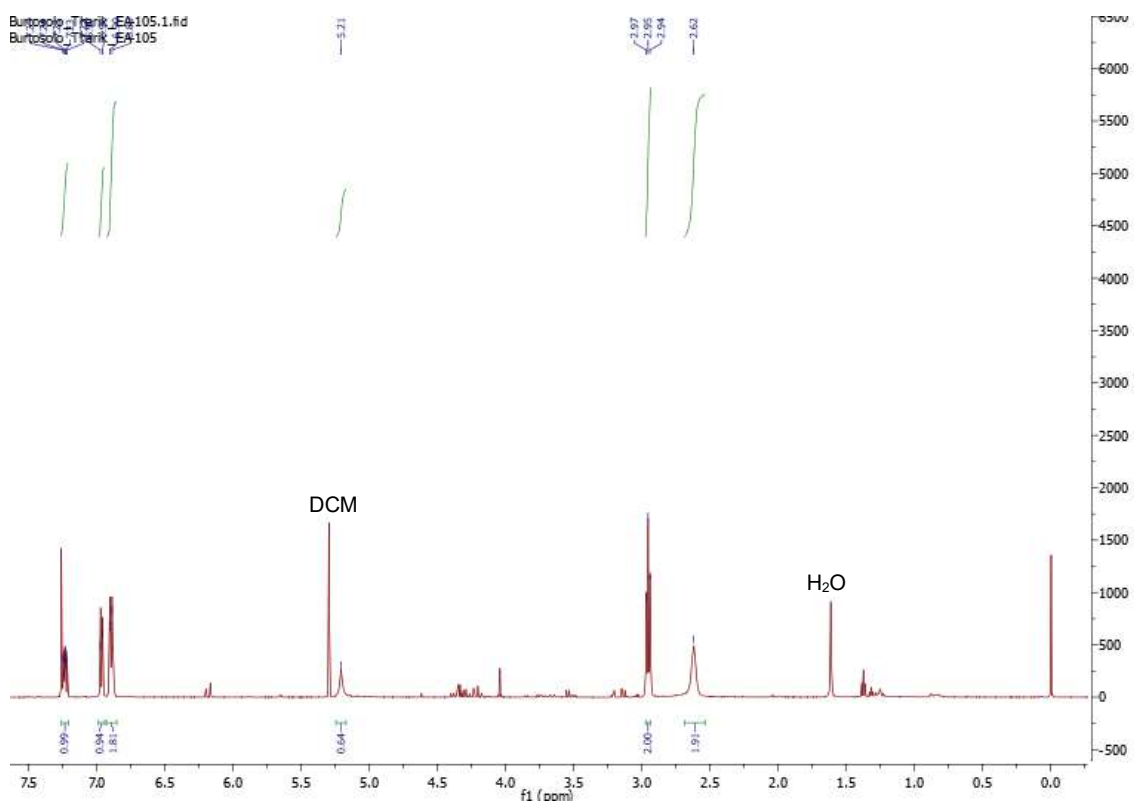
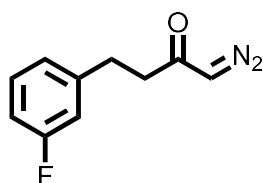
RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3)



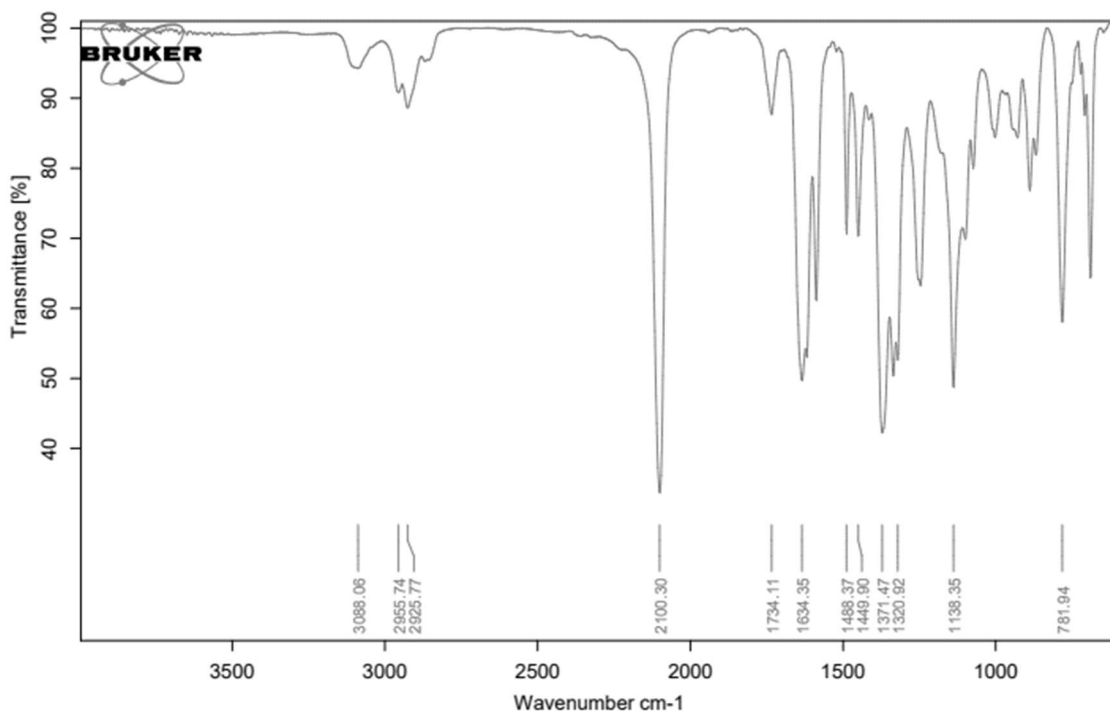


UV-Vis (200 – 500 nm/ ACN)

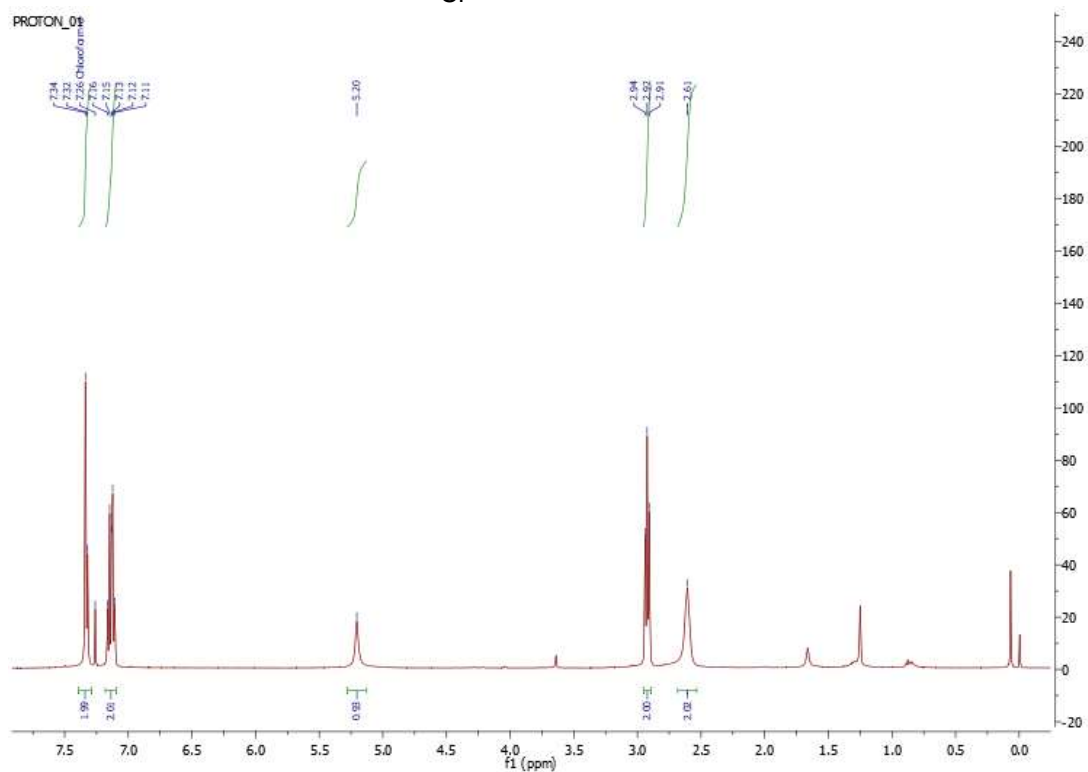
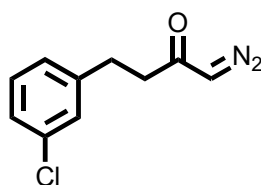
Composto : 4I



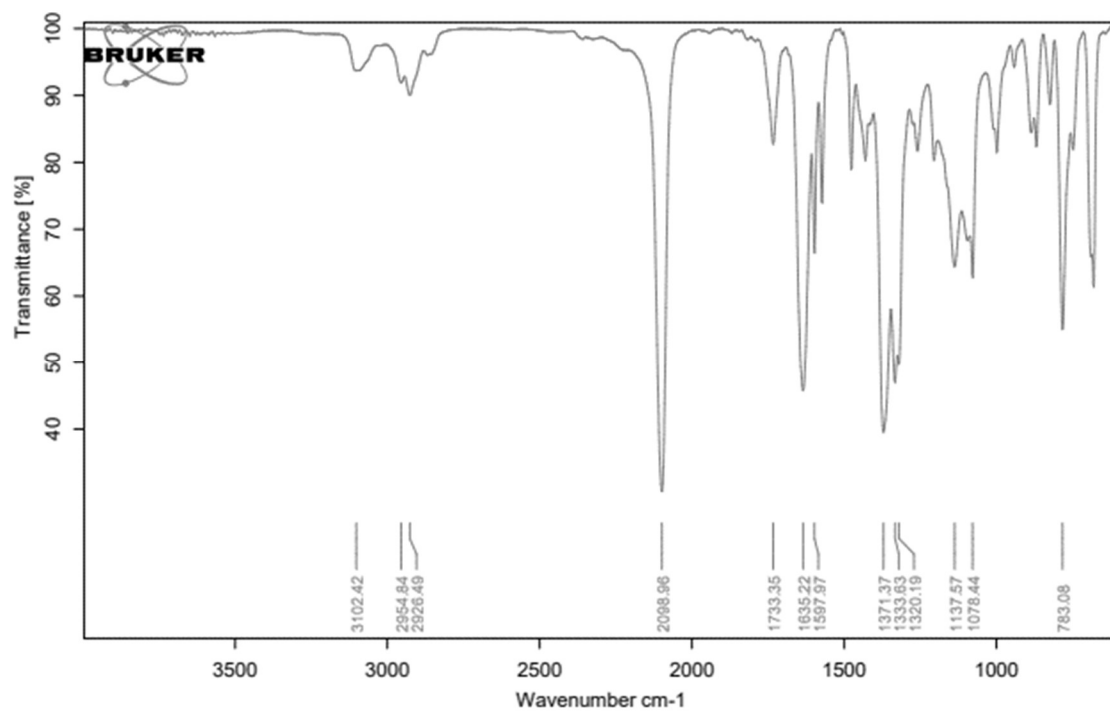
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃)



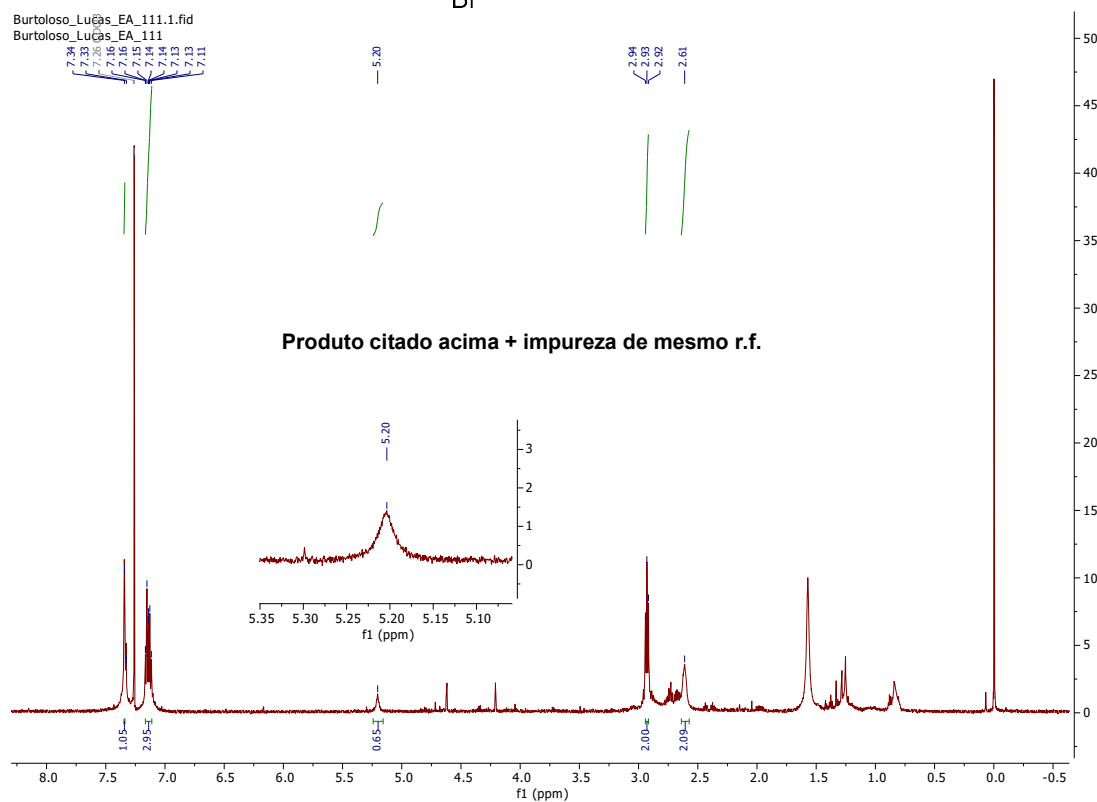
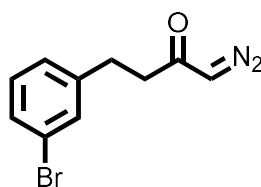
Composto : 4m



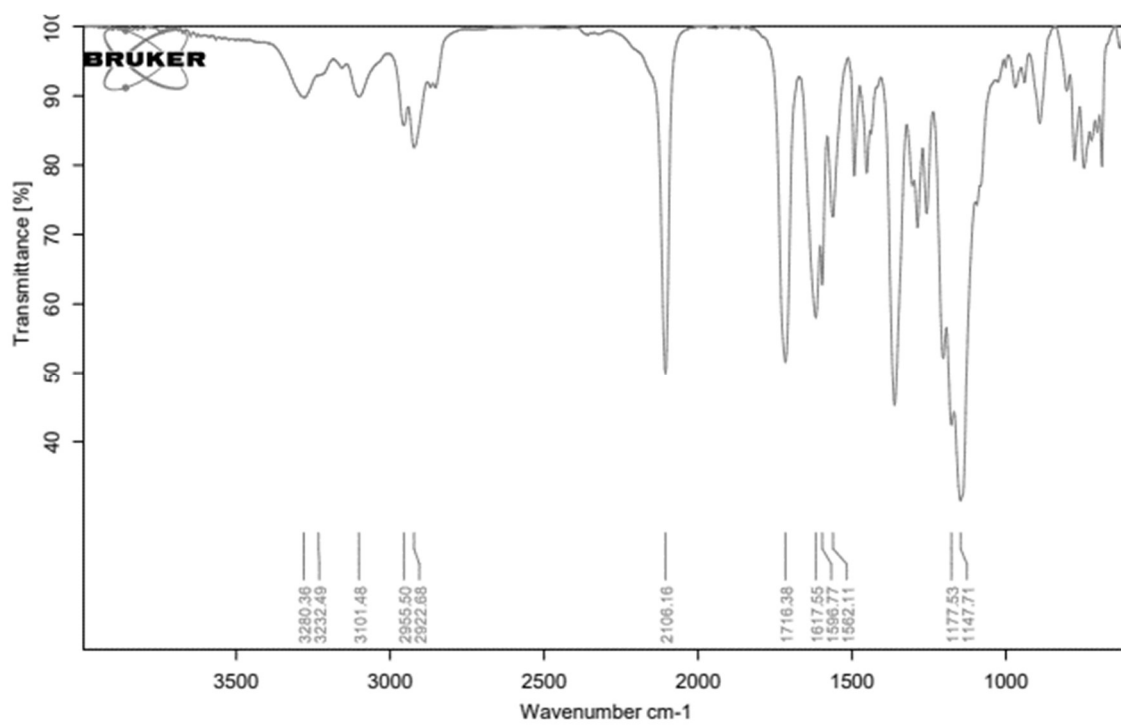
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)



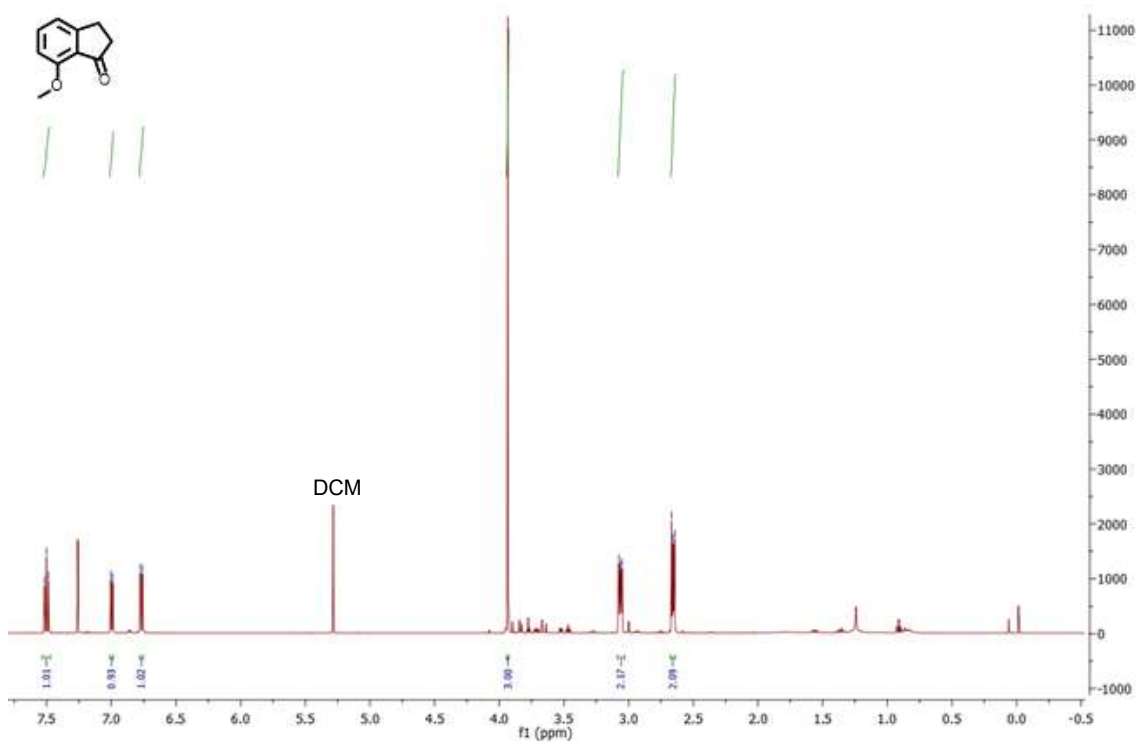
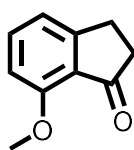
Composto : 4n



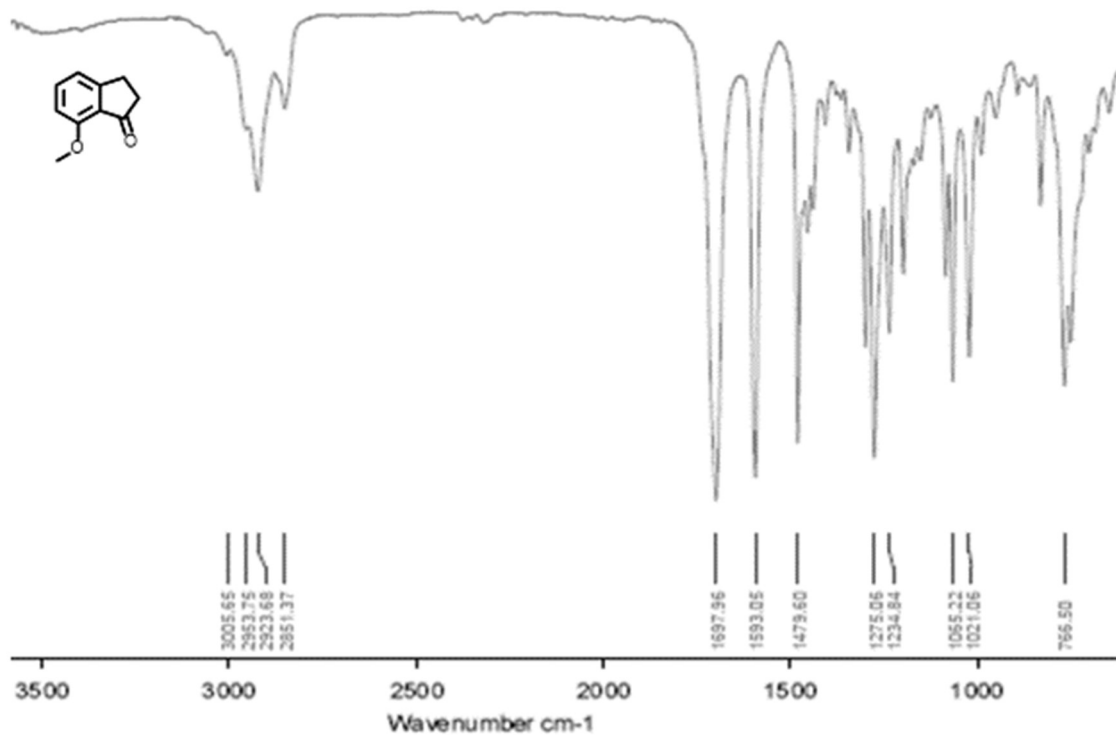
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)



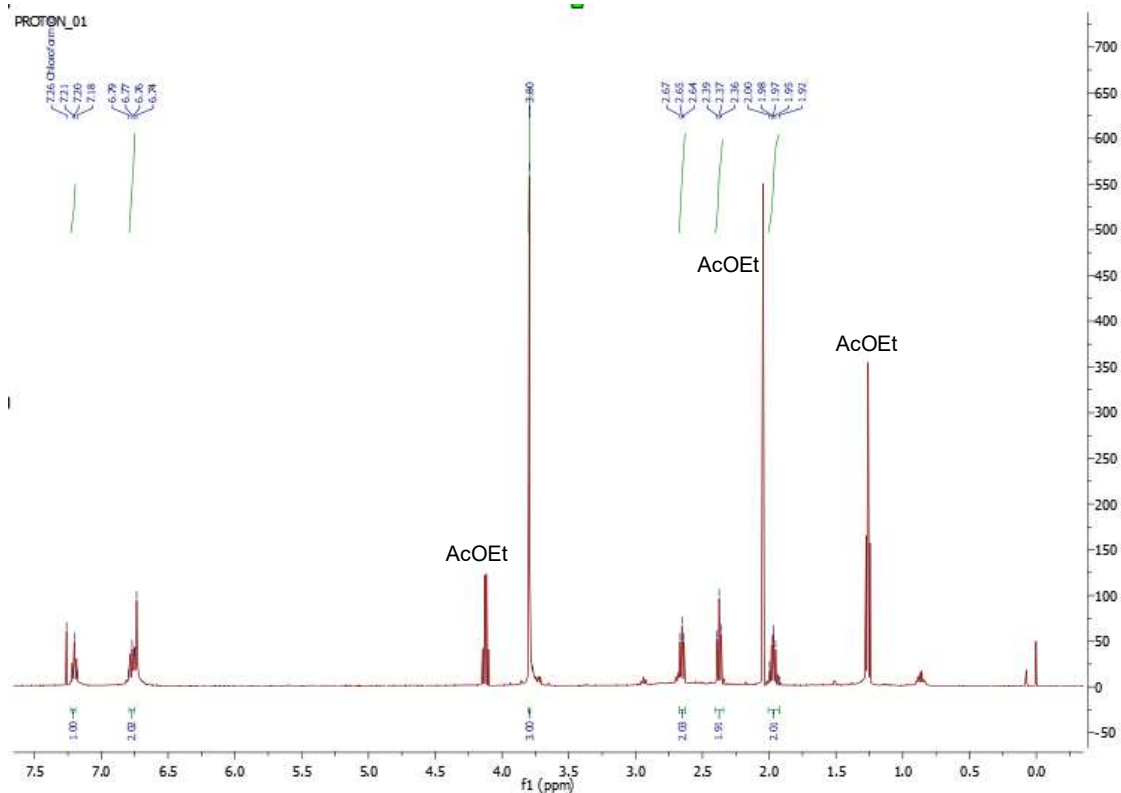
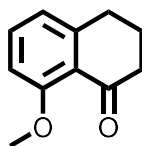
Composto : 8b



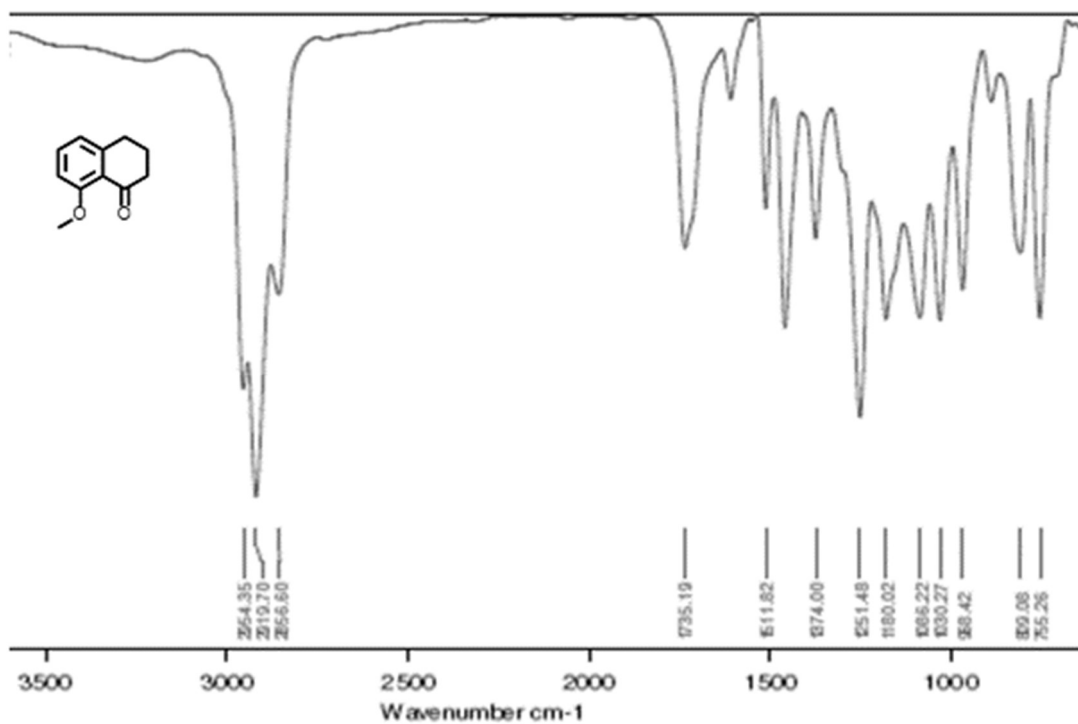
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)



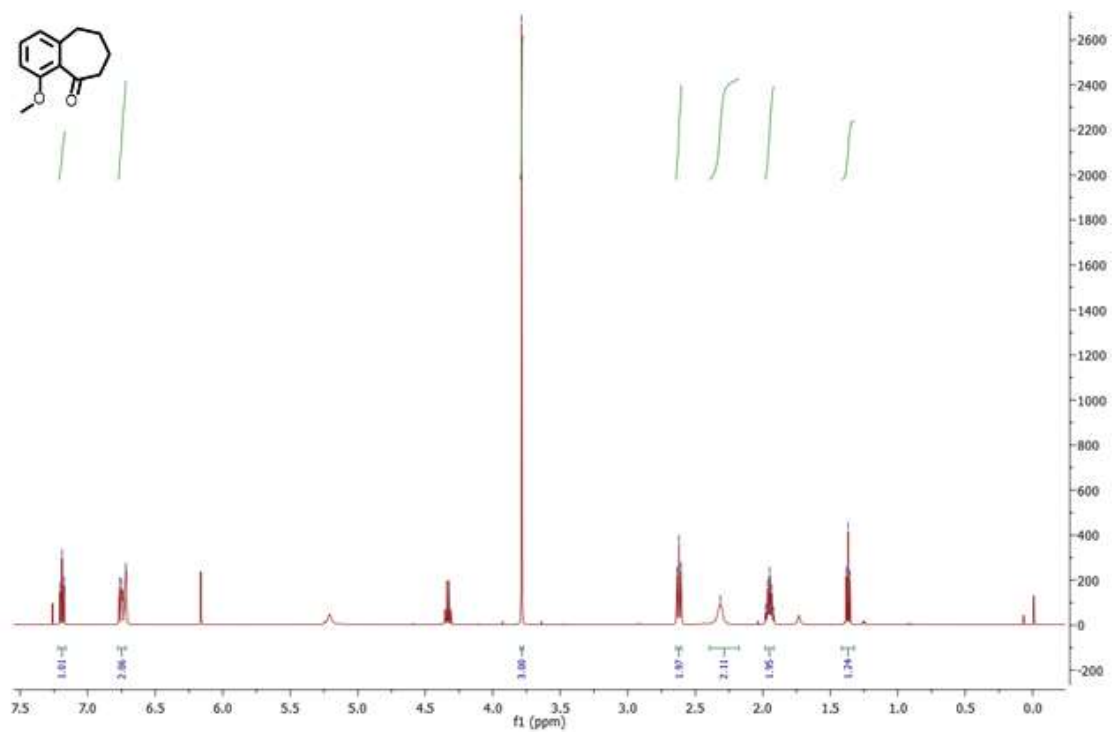
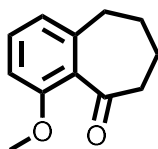
Composto : 8c



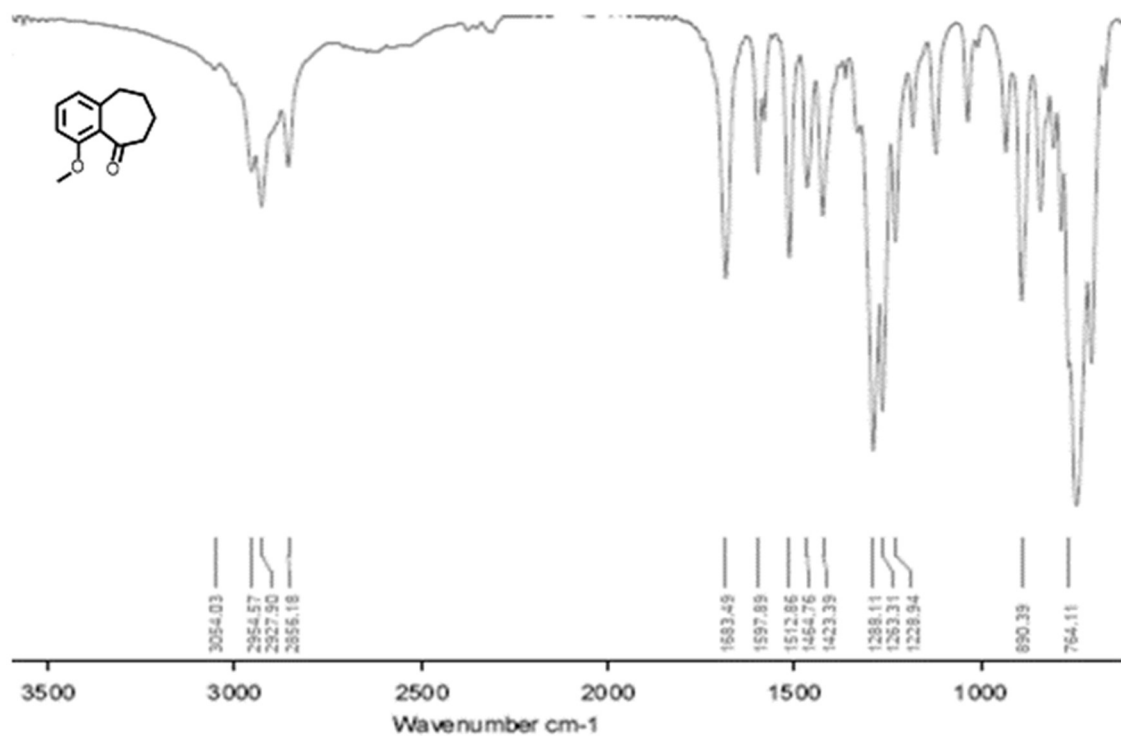
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)



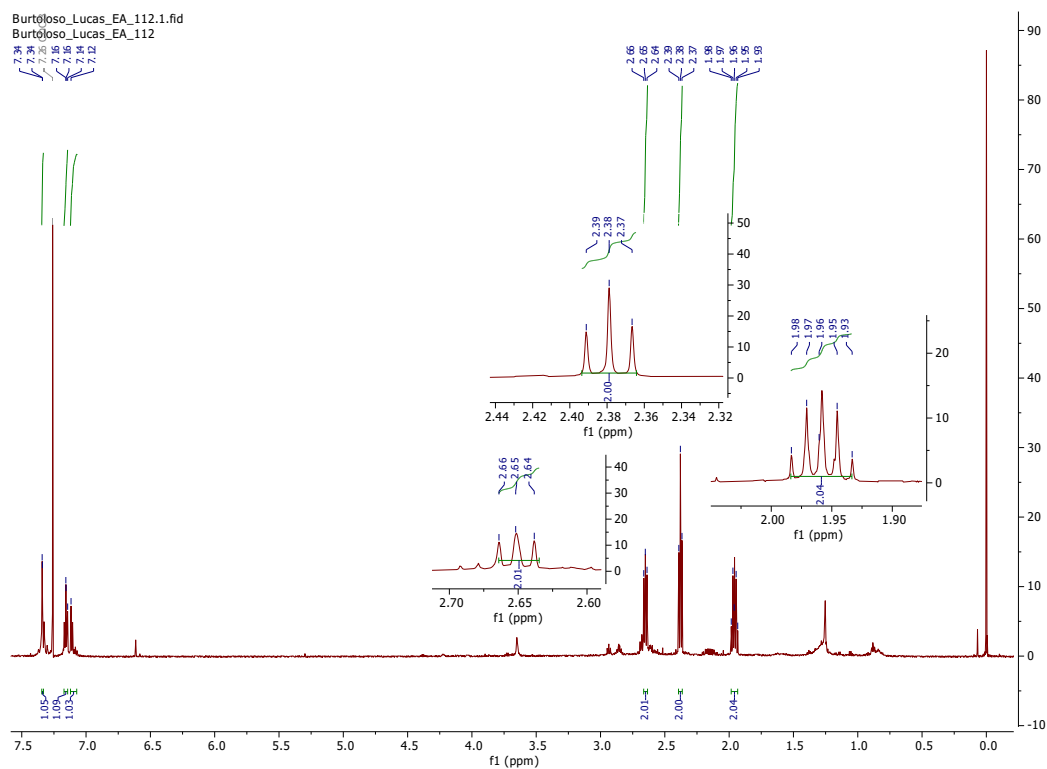
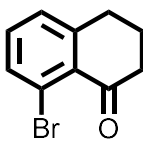
Composto : 8d



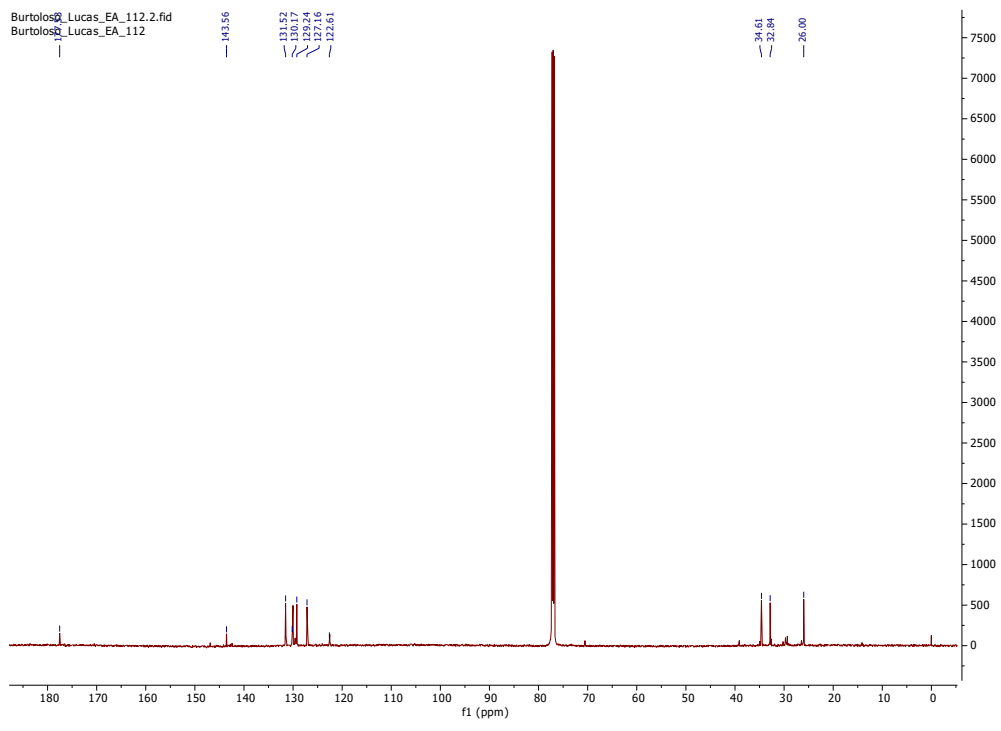
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)



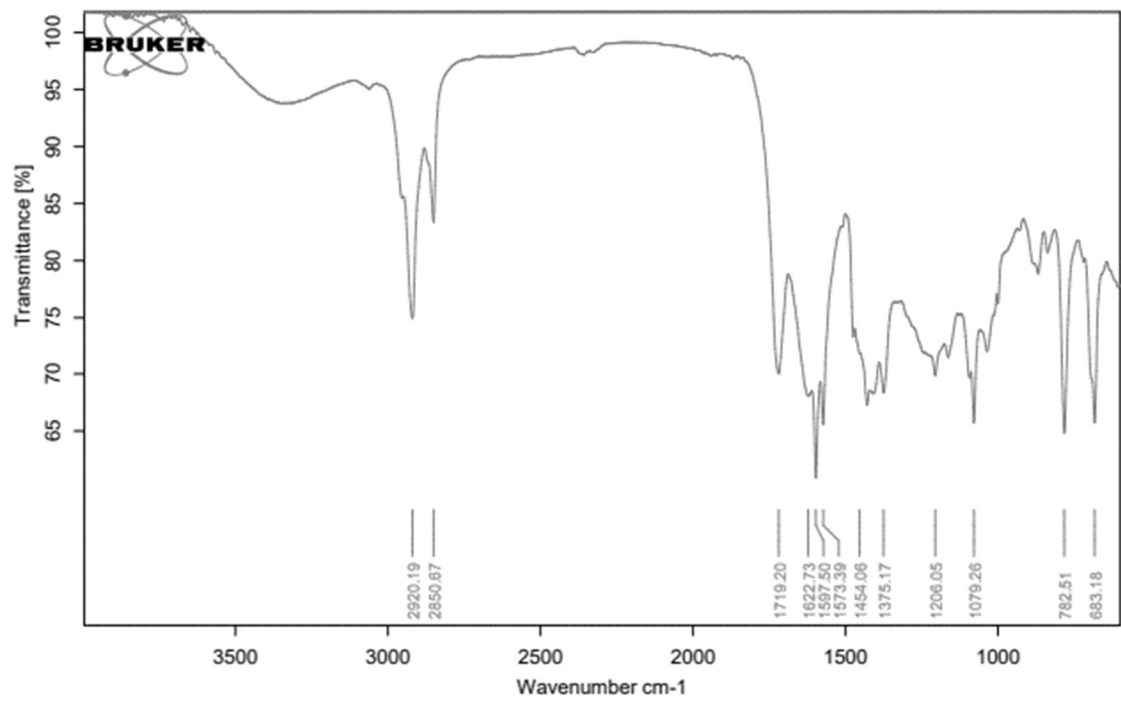
Composto : 8n



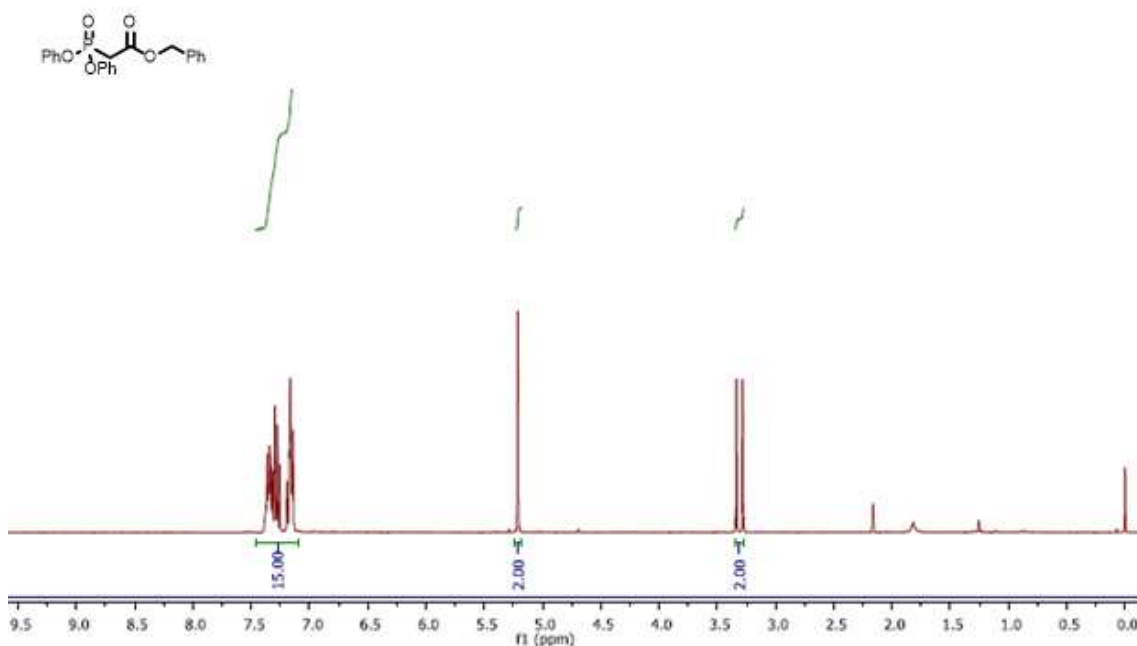
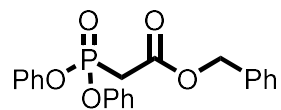
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃)



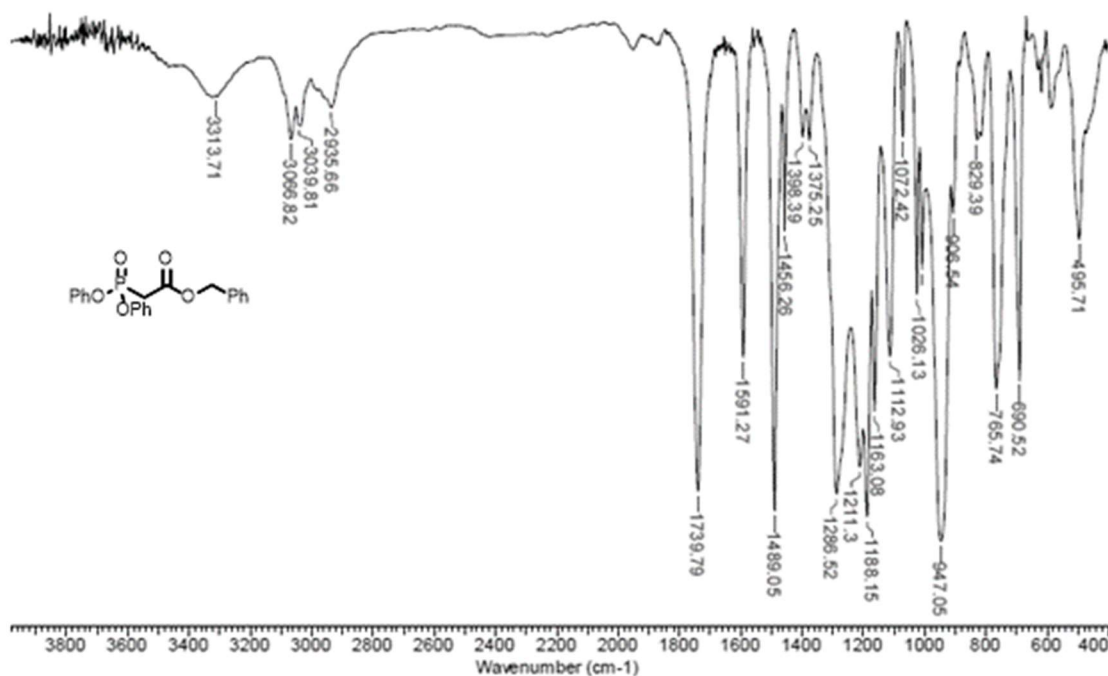
RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3)



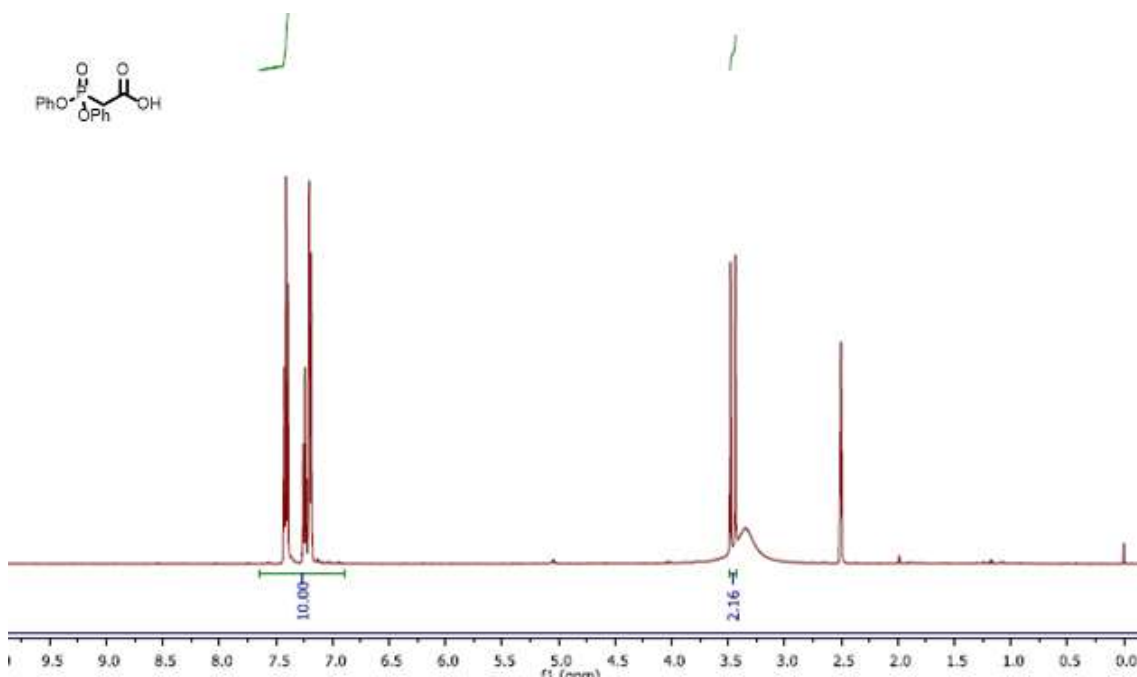
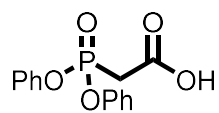
Composto :17



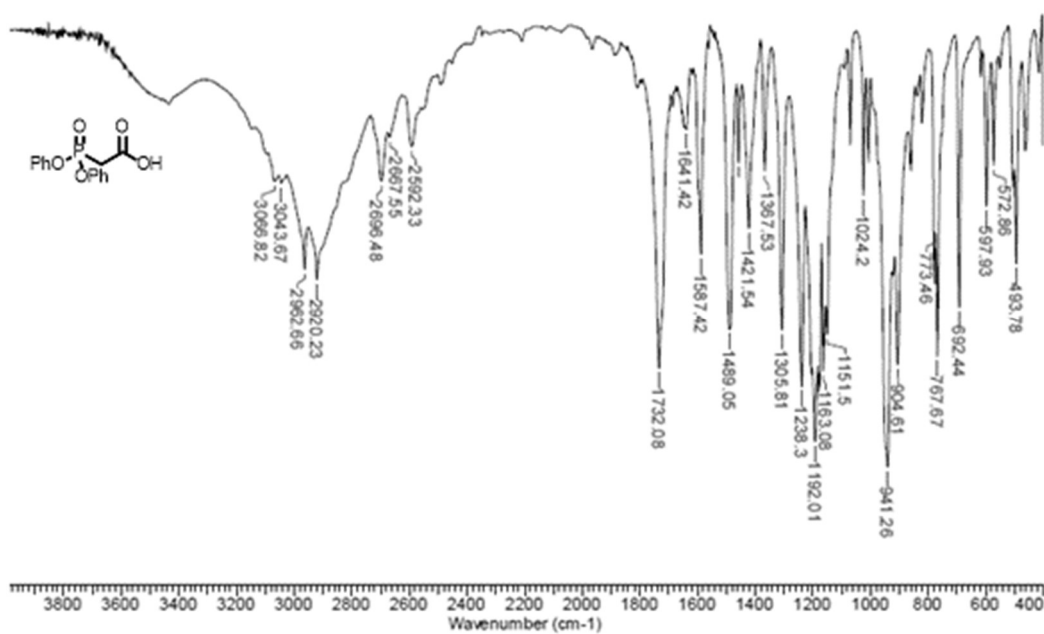
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)



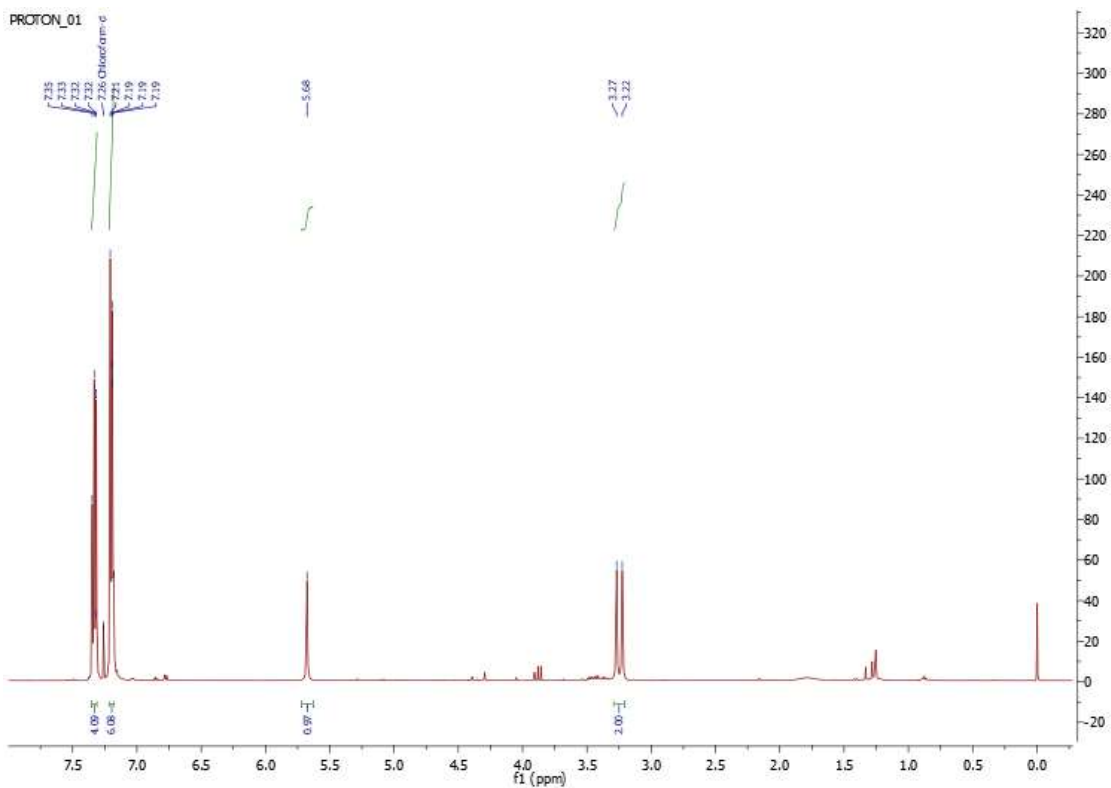
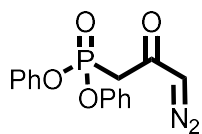
Composto : 18



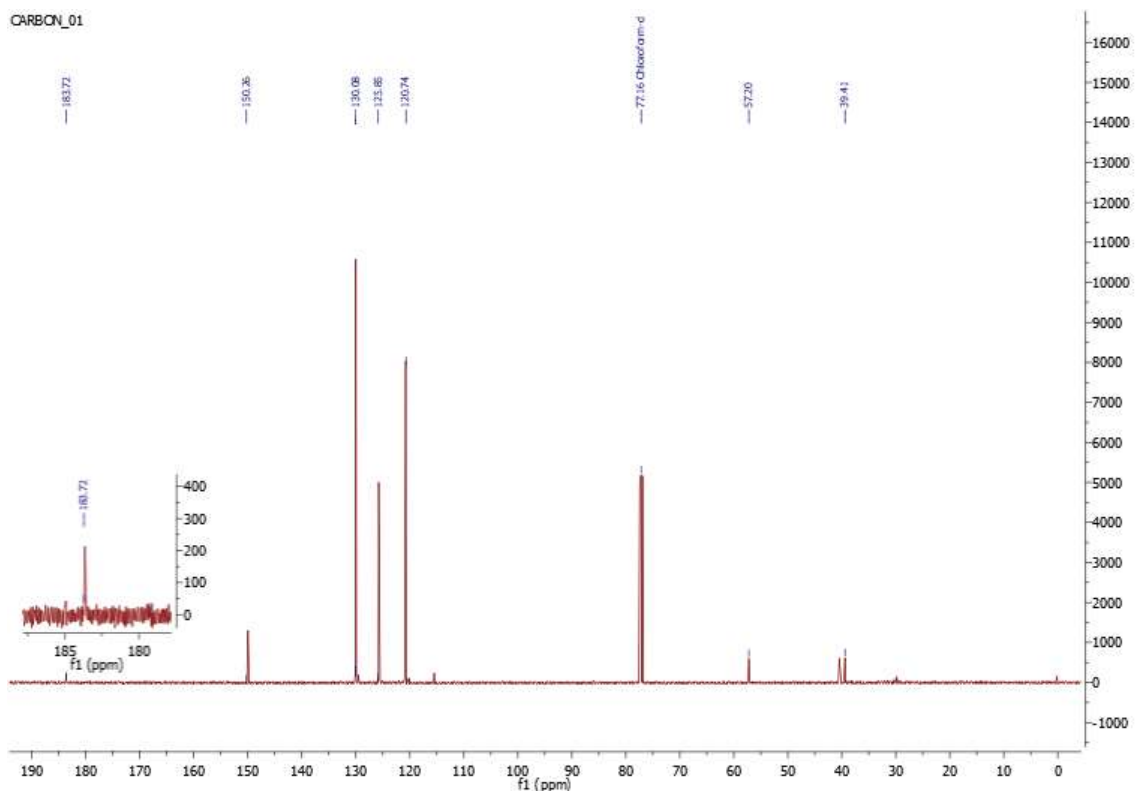
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)



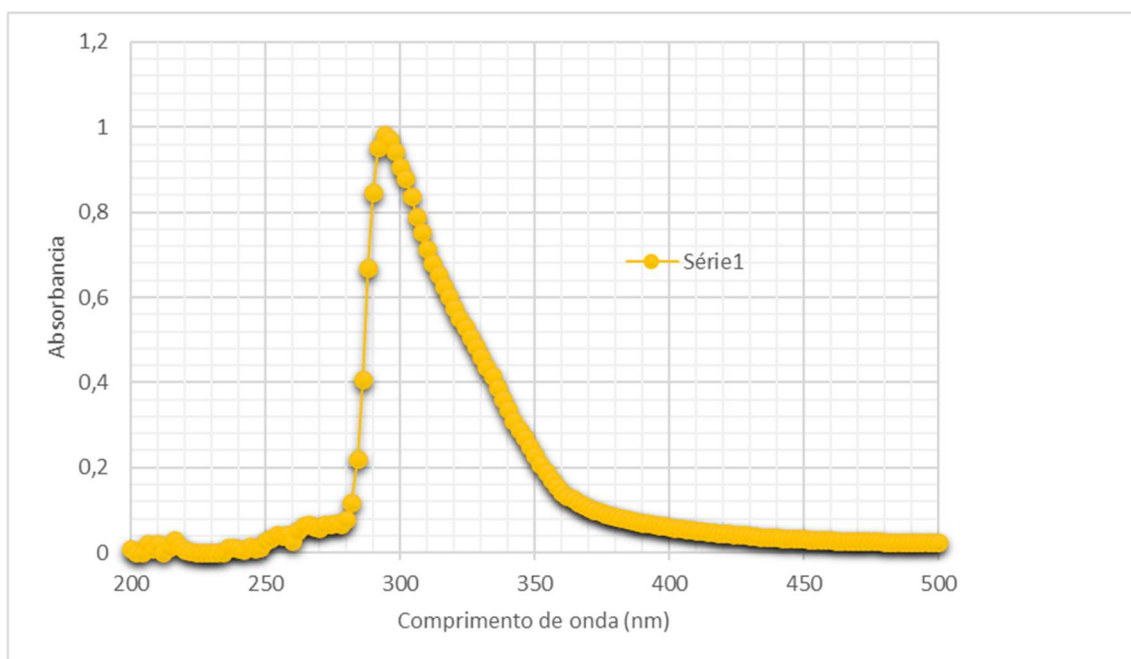
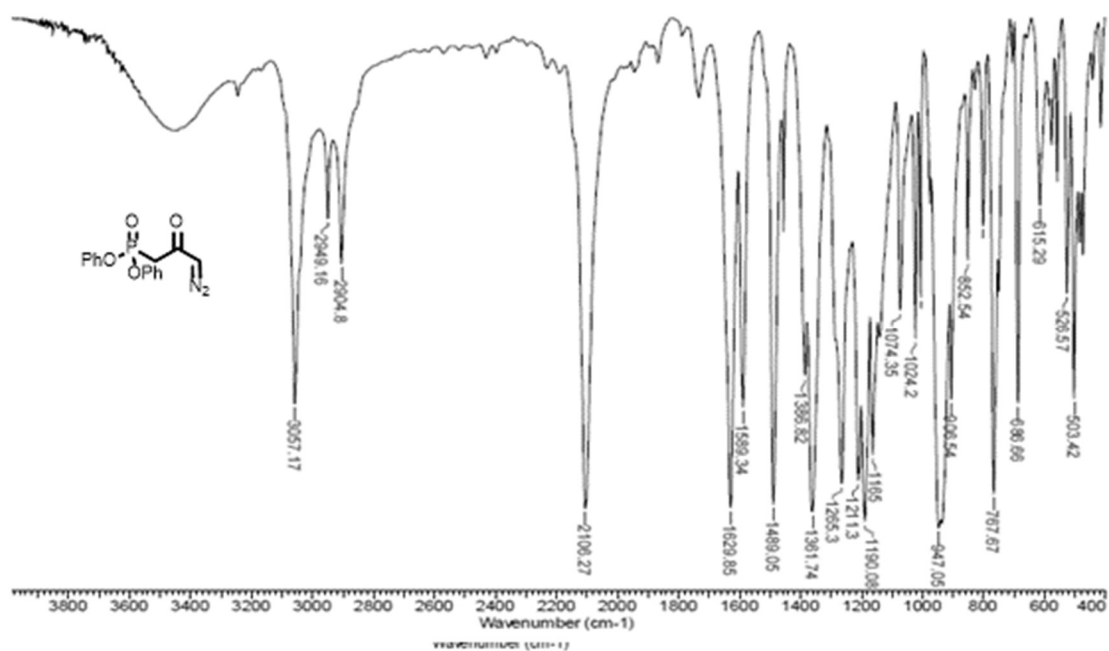
Composto : 13



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

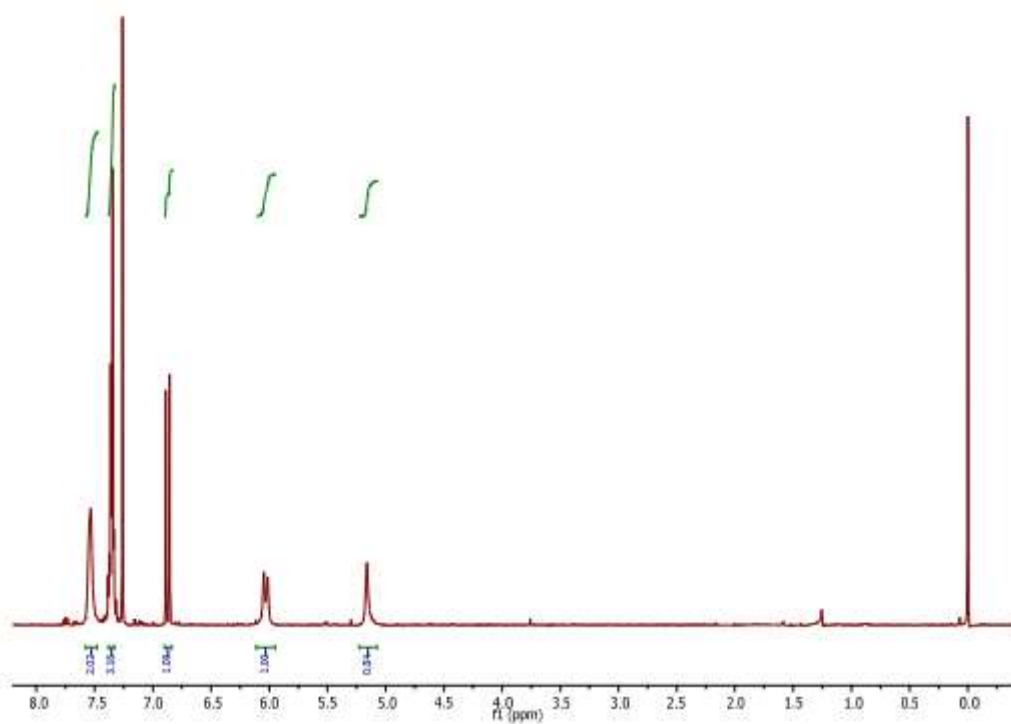
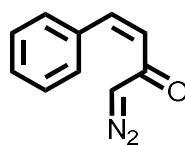


RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3)

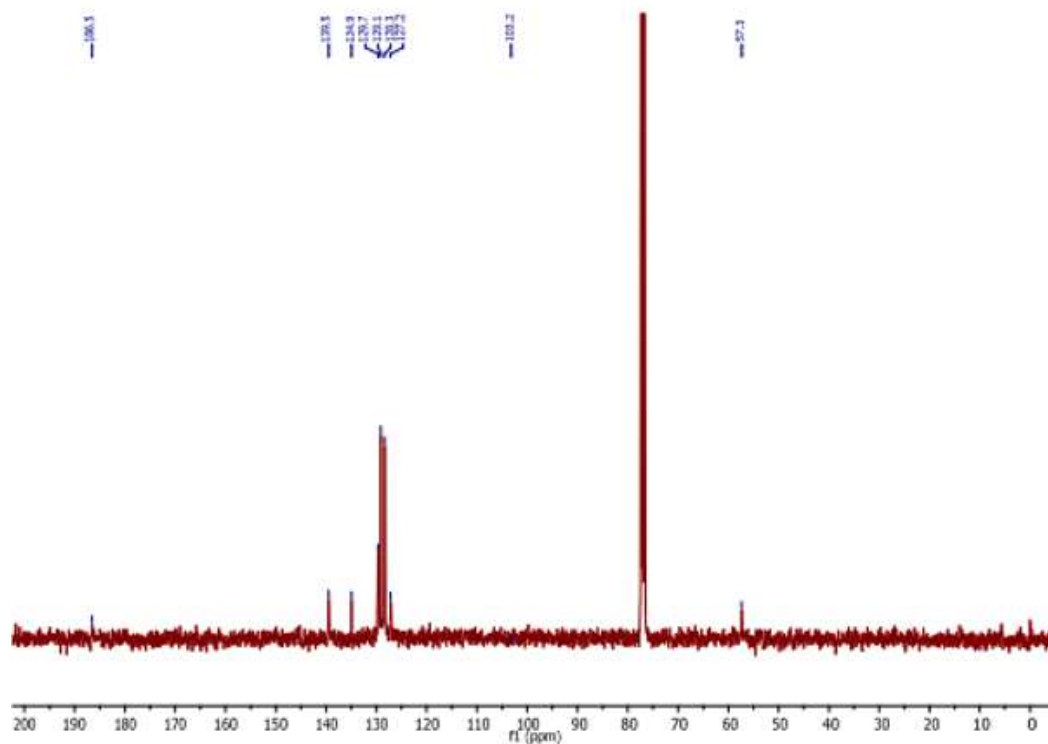


UV-Vis (200 – 500 nm/ ACN)

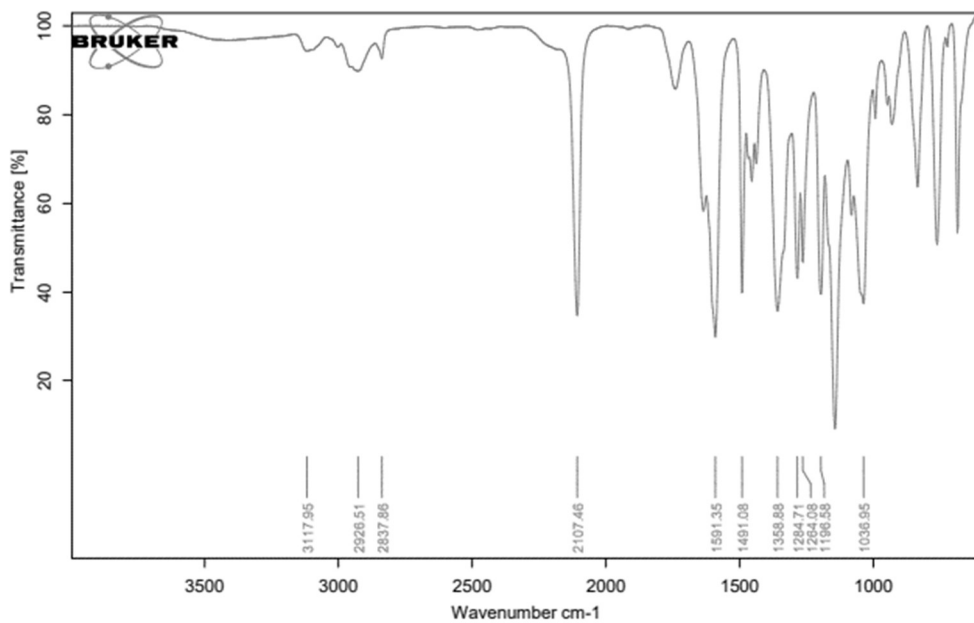
Composto : 19



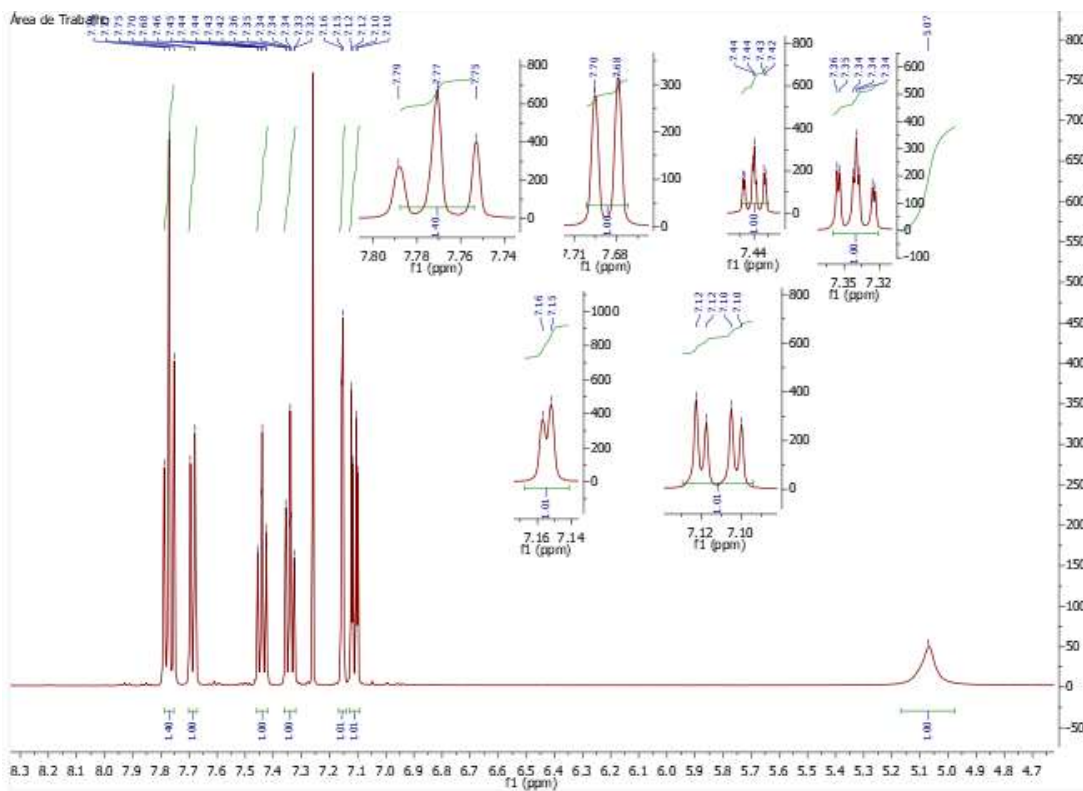
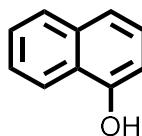
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)



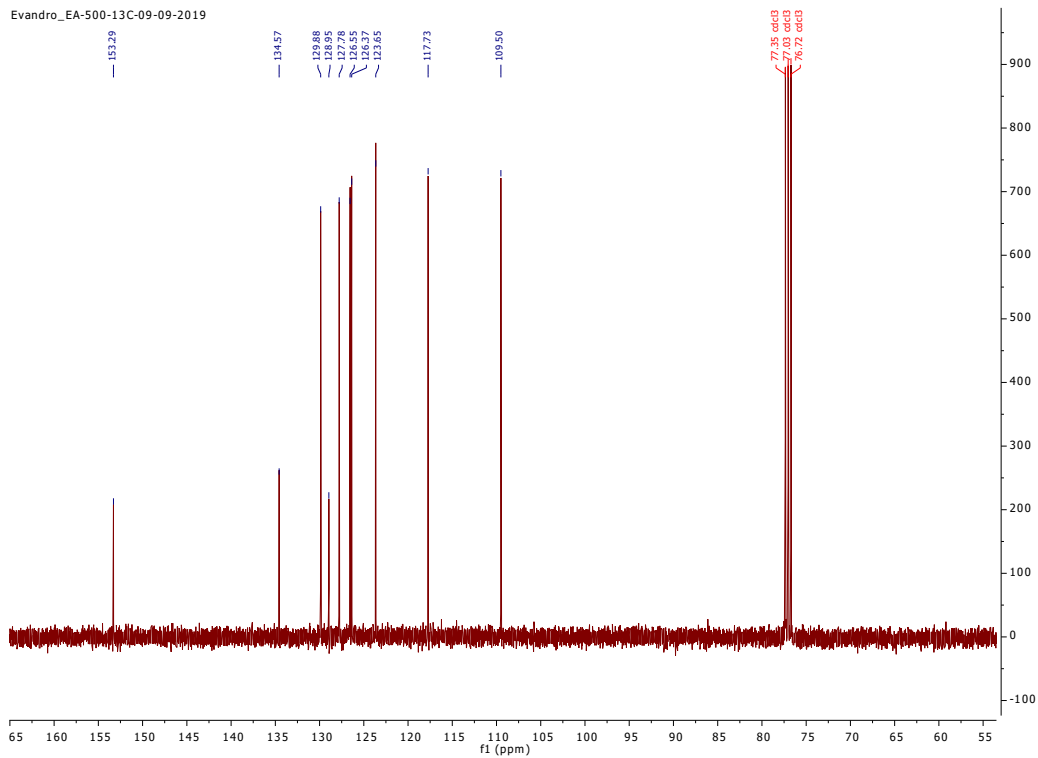
RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3)



Composto : 20



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)



RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3)

