
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

FERNANDA AMARAL DE SIQUEIRA

**Reação de Contração de Anel de 1,2-Di-
hidronaftalenos com Iodo(III) e sua Aplicação
na Síntese Total da ($\pm$)-Indatralina**

São Paulo
Data do Depósito na SPG:
19/03/2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FERNANDA AMARAL DE SIQUEIRA

**Reação de Contração de Anel de 1,2-Di-hidronaftalenos com
Iodo(III) e sua Aplicação na Síntese Total da (±)-Indatralina**

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

Orientador(a): Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Júnior

São Paulo
2008

Fernanda Amaral de Siqueira

“Reação de Contração de Anel de 1,2-Di-hidronaftalenos com Iodo(III) e sua Aplicação na Síntese Total da (±)-Indatralina”

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

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

A Estrada

Composição: Toni Garrido.

Você não sabe o quanto eu caminhei
Para chegar até aqui...
Percorri milhas e milhas antes de dormir
Eu não cochilei...
Os mais belos montes escalei!!!
Nas noites escuras de frio chorei...

A vida ensina e o tempo traz o tom
Para nascer uma canção

Com a fé o dia-a-dia
Encontro a solução, encontro a solução!!!

Quando bate a saudade
Eu vou pro mar
Fecho os meus olhos
e sinto você chegar, você chegar

Meu caminho só meu pai pode mudar
Meu caminho só meu pai...
meu caminho só meu pai...

Meu caminho só meu pai pode mudar
Meu caminho só meu pai...
Meu caminho só meu pai...

Como é grande o meu amor por vocês...

Composição: Roberto Carlos e Erasmo Carlos
(com algumas modificações)

Eu tenho tanto pra lhes falar
Mas com palavras não sei dizer
Como é grande o meu amor por vocês
E não há nada para comparar
Para poder lhe explicar
Como é grande o meu amor por vocês

Nem mesmo o céu, nem as estrelas
Nem mesmo o mar e o infinito
Não é maior que o meu amor, nem mais bonito

Me desespero a procurar
Alguma forma de lhes falar
Como é grande o meu amor por vocês

Nunca se esqueça nem um segundo
Que eu tenho o amor maior do mundo
Como é grande o meu amor por vocês
Nunca se esqueça nem um segundo
Que eu tenho o amor maior do mundo
Como é grande o meu amor por vocês
Mas como é grande o meu amor por vocês!!!

Aos meus pais,
Margarida e José Correia
E ao meu irmão Leonardo
Por todo amor, carinho e apoio...

Ao Celso,

Por fazer parte da minha vida!

Te amo!

Linha do equador

Composição: Djavan e Caetano Veloso

(com algumas modificações)

Luz das estrelas
Laço do infinito
Gosto tanto dele assim
Rosa amarela
Voz de todo grito
Gosto tanto dele assim

Esse imenso, desmedido amor
Vai além de seja o que for
Vai além de onde eu vou
Do que sou, minha dor
Minha linha do Equador
Esse imenso, desmedido amor
Vai além que seja o que for
Passa mais além do

Céu de Brasília
Traço do arquiteto
Gosto tanto dele assim

Gosto de filha música de preto
Gosto tanto dele assim

Essa desmesura de paixão
É loucura de coração
Minha foz do Iguaçu
Pólo sul, meu azul
Luz do sentimento nu

Esse imenso, desmedido amor
Vai além que seja o que for
Vai além de onde eu vou
Do que sou, minha dor
Minha linha do equador

Mas é doce morrer nesse mar de lembrar
E nunca esquecer
Se eu tivesse mais alma pra dar
Eu daria, isso pra mim é viver.

Esta tese é também dedicada
à Profa. Helena Ferraz (*in memoriam*),
por quem tenho eterna admiração!

Agradecimentos

Ao Prof. Luiz Fernando, pela excelente orientação, pelos ensinamentos científicos e pela ótima recepção em seu grupo de pesquisa, meus sinceros agradecimentos!!!

Aos Drs. Huw M. L. Davies e Timothy M. Gregg (State University of New York, Buffalo, NY), que gentilmente enviaram uma cópia do espectro de RMN de ^1H da (+)-indatralina.

À Dra. Janine Cossy (CNRS, Paris, França), que também nos enviou uma cópia do espectro de RMN de ^1H da ($\pm$)-indatralina.

À Profa. Maria Teresa de Araújo Silva, do Instituto de Psicologia da USP, e à sua aluna de iniciação científica Márcia Kameyama, pela colaboração nos ensaios biológicos da ($\pm$)-indatralina em ratos.

Ao Prof. Antônio Carlos Doriguetto, da Universidade Federal de Alfenas, pela colaboração nas análises de difração de Raio-X.

Aos amigos do Laboratório de Síntese Orgânica: Alexssandra, André, Claudinha, Eloisa, Érika, Fabiana, Fernanda Bombonato, Grazi, Marcus, Mário, Ramon, Raquel, Samir, Tiago e Vânia por toda a ajuda, pelos conselhos e agradável convívio durante estes anos. Como não poderia deixar de mencionar, vocês são uma família para mim!!!

Ao Luiz Sidney, pela amizade e inúmeras discussões científicas...

À Andréa e à Myriam, pessoas com as quais não tive muito convívio, mas que mesmo assim ajudaram com dicas, conselhos e com a agradável companhia nas festas!

Ao Joaquim, pela disposição nos favores prestados que certamente contribuíram para o desenvolvimento deste projeto.

À D. Rosa, pelos deliciosos cafés na copa!

Ao Prof. Comasseto e aos seus alunos, em especial: Rodrigo (Peta), Cristiano, Fabiano, Rogério (Tico), Artur, Alcindo e Fabrício pelos vários empréstimos de reagentes, pelos cafés e pelas conversas descontraídas no corredor que tornaram nosso convívio bastante agradável.

À minha família “in law” Luiza, Hiroshi, Cecília, Ana, Sérgio e Lucas pelo acolhimento carinhoso!

À Carlinha, minha amiga “louca” e companheira de baladas....

À Priscilla, minha amiga de longa data!!!

Aos amigos da Fersol Carlos e Valdinéia, pela amizade recentemente conquistada, muito especial para mim.

Ao CNPq e à FAPESP, pelas bolsas concedidas.

Índice

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
1. Indatralina: Propriedades biológicas e sínteses.....	1
1.1. Propriedades biológicas da indatralina.....	1
1.1.1. Introdução.....	1
1.1.2. Avaliações biológicas em ratos.....	7
1.1.3. Avaliações biológicas em macacos.....	10
1.2. Sínteses totais da indatralina.....	13
2. Reações de 1,2-Di-hidronaftalenos com Tálí(III) e com Iodo(III).....	18
2.1. Reação de 1,2-Di-hidronaftalenos com Tálí(III).....	18
2.2. Reações de 1,2-Di-hidronaftalenos com Iodo(III).....	33
3. Objetivos.....	42
4. Resultados e discussão.....	43
4.1. Síntese Racêmica da Indatralina.....	43
4.1.1. Análise retrosintética para a Indatralina.....	43
4.1.2. Síntese da (±)-Indatralina.....	45
4.1.2.1. Preparação da tetralona 146	45
4.1.2.2. Redução e desidratação da 4-fenil-1-tetralona 146	49
4.1.2.3. Reações de contração de anel do 1,2-di-hidronaftaleno 145	52
4.1.2.4. Preparação do ácido carboxílico 176	61
4.1.2.5. Preparação da amida 143	66
4.1.2.6. Preparação da amina 142	72
4.1.2.7. Síntese da (±)-indatralina a partir da 3-fenil-1-indanamina 142	77
4.1.2.7.1. Amina Redutiva.....	77
4.1.2.7.2. Alquilação da amina 142	78
4.1.2.7.3. Reduções de carbamatos e do grupo formila.....	90
4.1.2.7.3.1. Tentativas de redução do grupo Boc.....	90
4.1.2.7.3.2. Redução do carbamato 220 com Red-Al®.....	92
4.1.2.7.3.3. Tentativas de redução do grupo formila.....	95
4.1.3. Rota alternativa para a preparação da tetralona 146	97
4.1.3.1. Preparação de tetralonas via oxidação benzílica de tetralinas.....	97
4.1.3.2. Tentativa de preparação da 4-fenil-1-tetralona 254	99
4.2. Estudo sobre a reatividade de 1,2-di-hidronaftalenos com iodo(III).....	104

4.2.1.	Olefinas dissustituídas	104
4.2.1.1.	Preparação dos 1,2-di-hidronaftalenos	104
4.2.1.2.	Reações de 1,2-di-hidronaftalenos dissustituídos com HTIB.....	105
4.2.1.3.	Caracterização dos produtos das reações das olefinas dissustituídas com iodo(III).....	110
4.2.1.3.1.	Caracterização dos indanos	110
4.2.1.3.2.	Caracterização dos produtos de adição.....	111
4.2.2.	Olefinas trissustituídas.....	114
4.2.2.1.	Preparação dos 1,2-di-hidronaftalenos	114
4.2.2.2.	Reações de 1,2-di-hidronaftalenos trissustituídos com HTIB	116
4.2.2.3.	Caracterização dos produtos das reações das olefinas trissustituídas com iodo(III).....	124
4.2.2.3.1.	Caracterização dos produtos de contração.....	124
4.2.2.3.2.	Caracterização dos produtos provenientes da migração da fenila	130
4.2.2.3.3.	Caracterização dos naftalenos	133
5.	Conclusões.....	136
6.	Parte Experimental.....	137
6.1.	Considerações Gerais	137
6.2.	Procedimentos Experimentais	138
6.2.1.	Ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-oxobutanóico (148) ⁸⁰	138
6.2.2.	5-(3,4-Diclorofenil)di-hidro-2-(3 <i>H</i>)-furanona (149) ⁸⁰	138
6.2.3.	4-(3,4-Diclorofenil)-3,4-di-hidro-1(2 <i>H</i>)-naftalenona (146) ⁸⁰⁻⁸²	139
6.2.3.1.	A partir da lactona 146 ⁸⁰	139
6.2.3.2.	A partir do α -naftol ^{81,82}	140
6.2.3.2.1.	A temperatura ambiente ⁸¹	140
6.2.3.2.2.	Em refluxo ⁸²	141
6.2.4.	4-(3,4-Diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-ol (164)	141
6.2.5.	1-(3,4-Diclorofenil)-1,2-di-hidronaftaleno (145).....	142
6.2.5.1.	A partir da desidratação de 164 com H ₃ PO ₄	142
6.2.5.2.	A partir da desidratação de 164 com APTS	143
6.2.6.	1-(3,4-Diclorofenil)-2,3-di-hidro-3-(dimetoximetil)-1 <i>H</i> -indano (144)	143
6.2.6.1.	A partir da reação de 145 com TTN em MeOH.....	143
6.2.6.2.	A partir da reação de 145 com TTN em TMOF.....	144
6.2.6.3.	A partir da reação de 145 com HTIB em MeOH	145
6.2.7.	Ácido 3-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -indano-carboxílico (176)	146
6.2.8.	Reação do 1-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-3-(dimetóximetil)-1 <i>H</i> -indano (144) com ácido 2-iodobenzóico e oxone.....	149
6.2.9.	3-(3,4-Diclorofenil)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -indano-1-carboxamida (143).....	150
6.2.9.1.	Utilizando NH ₃ (l).....	150
6.2.9.2.	Utilizando NH ₄ OH.....	153
6.2.10.	1,3- <i>Trans</i> -3-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -indeno-1-carbaldeído (181)	153

6.2.11.	1,3- <i>Trans</i> -3-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -indeno-1-carbonitrila (206).....	154
6.2.12.	Cloridrato de ciclo-hexenilmetanamina (211).....	155
6.2.13.	Cloridrato de <i>trans</i> -3-(3,4-diclorofenil)2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-amina (142)	155
6.2.14.	<i>Terc</i> -butil benzilcarbamato (219).....	157
6.2.14.1.	Utilizando dioxano como solvente.....	157
6.2.14.2.	Utilizando CH ₂ Cl ₂ como solvente	158
6.2.15.	<i>Terc</i> -butil 1-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-3-ilcarbamato (220).....	158
6.2.15.1.	Utilizando dioxano como solvente.....	158
6.2.15.2.	Utilizando CH ₂ Cl ₂ como solvente	159
6.2.16.	<i>Terc</i> -butil benzilmetilcarbamato (221)	159
6.2.17.	Cloridrato de metilbenzilamina (222).....	160
6.2.17.1.	Hidrólise do carbamato 221 utilizando AcCl:MeOH (1:1).....	160
6.2.17.2.	Hidrólise do carbamato 221 utilizando HCl	161
6.2.18.	Alquilação do <i>terc</i> -butil 1-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-3-ilcarbamato (220), seguido da hidrólise do carbamato 223	161
6.2.19.	Indatralina	163
6.2.19.1.	Alquilação da <i>N</i> -Boc amina 220	163
6.2.19.2.	Hidrólise do carbamato 232	163
6.2.20.	Reação do <i>terc</i> -butil 1-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-3-ilcarbamato (220) com LiAlH ₄ 164	
6.2.21.	1,3- <i>Trans</i> -1-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-3-ilcarbamato de etila	165
6.2.22.	<i>N</i> -benzilformamida (236).....	165
6.2.23.	<i>N</i> -1-(3,4-diclorofeni)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-3-il-formamida (237).....	166
6.2.24.	4-Fenil-1,2-di-hidronaftaleno (252)	166
6.2.25.	1-Fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (253).....	167
6.2.26.	4-Fenil-4-hidróxi-3,4-di-hidronaftalen-1(2 <i>H</i>)-ona (259).....	167
6.2.27.	8-Metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (33)	168
6.2.28.	6-Metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (34)	169
6.2.29.	6,8-Dimetil-1,2-di-hidronaftaleno (55).....	169
6.2.30.	Oxidação do 8-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (33) com HTIB	170
6.2.31.	Oxidação do 6-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (34) com HTIB	172
6.2.32.	Oxidação do 6,7-dimetóxi-1,2-di-hidronaftaleno (54) com HTIB	173
6.2.33.	Oxidação do 6,8-dimetil-1,2-di-hidronaftaleno (55) com HTIB	174
6.2.34.	7-Metóxi-4-metil-1,2-di-hidronaftaleno (241)	176
6.2.35.	4,6,8-Trimetil-1,2-di-hidronaftaleno (278)	176
6.2.36.	4- <i>n</i> -Butil-1,2-di-hidro-1-metilnaftaleno (36).....	177
6.2.37.	1,2-Di-hidro-4-isopropil-1-metilnaftaleno (280).....	178
6.2.38.	1-Metil-4-fenil-1,2-di-hidronaftaleno (281)	179
6.2.39.	6,7-Di-hidro-9-metil-5 <i>H</i> -benzo[7]-anuleno (282).....	179
6.2.40.	Oxidação do 4-metil-7-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (241) com HTIB	180
6.2.41.	Oxidação do 4,7-dimetil-6-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (71) com HTIB	181
6.2.42.	Oxidação do 4- <i>n</i> -butil-1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (36) com HTIB.....	182

6.2.43.	Oxidação do 4-isopropil-1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (280) com HTIB	184
6.2.44.	Oxidação do 4-fenil-1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (281) com HTIB	185
6.2.45.	1-(1,2,3,4-Tetra-hidronaftalen-4-il)etanona (295).	187
7.	Espectros de RMN Seleccionados.....	188
8.	Referências	302

Resumo

Siqueira, F. A. “**Reação de Contração de Anel de 1,2-Di-hidronaftalenos com Iodo(III) e sua Aplicação na Síntese Total da (±)-Indatralina**” 2008. (314p.). Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica. Instituto de Química – Universidade de São Paulo, São Paulo.

Esta tese mostra a síntese total da (±)-indatralina, representando uma aplicação sintética das reações de contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos mediadas por iodo(III). A molécula alvo é uma *trans*-3-fenil-1-indanamina, que é uma candidata para o tratamento de viciados em cocaína. Na rota proposta para a síntese da (±)-indatralina, o material de partida escolhido foi uma 4-fenil-1-tetralona, que foi transformada em um 1,2-di-hidronaftaleno. A etapa chave foi a contração de anel do 1-(3,4-diclorofenil)-1,2-di-hidronaftaleno, promovida por hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno (HTIB), que forneceu o indano *trans* em rendimento moderado e alta diastereosseletividade. A seqüência sintética foi concluída em 10 etapas.

Descrevemos também a reação de contração de anel de uma série de 1,2-di-hidronaftalenos mediadas por iodo(III). As reações dos 1,2-di-hidronaftalenos dissustituídos com iodo(III) foram realizadas em MeOH. Os substratos metoxilados no anel aromático conduziram aos produtos de contração em rendimentos baixos. O 6,8-dimetil-1,2-di-hidronaftaleno foi o substrato que forneceu o indano em maior proporção. As reações das olefinas trissustituídas com iodo(III) foram realizadas em CH₃CN, fornecendo indanos em rendimentos moderados. A presença da fenila na ligação dupla levou à formação de um outro produto de rearranjo. Os substratos estudados permitiram avaliar a influência do tamanho do anel e do substituinte no rearranjo. A presença de substituinte na posição 4 favoreceu a formação dos indanos.

Palavras-chave: (±)-indatralina, iodo(III), 1,2-di-hidronaftalenos, contração de anel, indanos.

ABSTRACT

Siqueira, F. A. “**Ring Contraction of 1,2-Di-hydronaphthalenes with Iodine(III) and its Application in Total Synthesis of (±)-Indatraline**” 2008. (314p.). PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

This thesis presents the total synthesis of (±)-indatraline, representing a synthetic application of the ring contraction reaction of 1,2-dihydronaphthalenes mediated by iodine(III). The target molecule is a 3-phenyl-1-indanamine, which is a candidate for the treatment of cocaine abuse. In the proposed route, we chose a 4-phenyl-1-tetralone as a starting material, which was converted into the corresponding 1,2-dihydronaphthalene. The key step was a ring contraction of 1-(3,4-dichlorophenyl)-1,2-dihydronaphthalene, promoted by hydroxyl(tosiloxy)iodobenzene (HTIB), which furnished the *trans* indan in moderate yield and high diastereoselectivity. The synthetic sequence was concluded in 10 steps.

We also described studies toward the oxidation of a series of 1,2-dihydronaphthalenes mediated by iodine(III), aiming the synthesis of indans through a ring contraction reaction. The reactions of disubstituted dihydronaphthalenes was performed in MeOH. The substrates containing a methoxy group at the aromatic ring led to desired indans in poor yields. The 6,8-dimethyl-1,2-dihydronaphthalene was the substrate that gave the ring contraction product in higher yield. The reactions of trisubstituted olefins with iodine(III) was performed in CH₃CN, furnishing indans in moderated yields. The presence of the phenyl group at the olefin led to another product of rearrangement. These results allowed to evaluate the influences of the ring size and of the substituents at the rearrangement. The presence of a methyl group at the 4-position contributed for the formation of indan.

Keywords: (±)-indatraline, iodine(III), 1,2-dihydronaphthalenes, ring contraction, indans.

1. Indatralina: Propriedades biológicas e sínteses

1.1. Propriedades biológicas da indatralina

1.1.1. Introdução

O uso de drogas de abuso como cocaína, heroína, anfetaminas e metanfetaminas (Figura 1) constitui um sério problema social, que atinge a saúde pública no mundo todo, para o qual ainda não foi estabelecido um tratamento efetivo.¹ Entre estas drogas, a cocaína é uma das mais comuns entre os usuários.^{2,3}

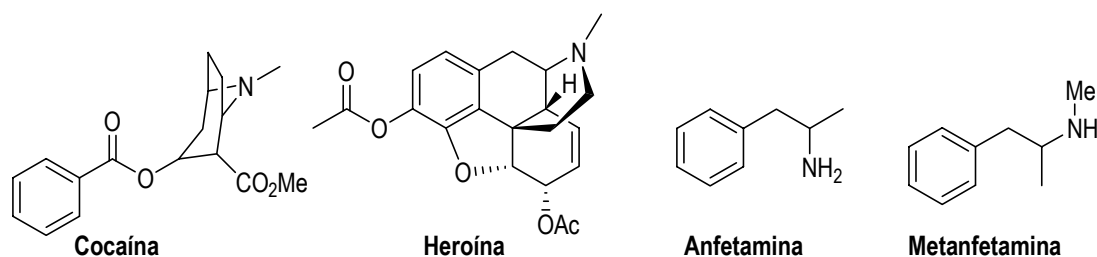


Figura 1. Exemplos de drogas de abuso.

Os neurotransmissores dopamina (DA), serotonina (5-HT) e noradrenalina (NE) são monoaminas sintetizadas por células nervosas a partir de aminoácidos, que agem em certas regiões do cérebro e promovem, entre outros efeitos, a sensação de bem-estar e prazer. Após a síntese, estes neurotransmissores são armazenados nas vesículas pré-sinápticas (verde). Um impulso elétrico no nervo terminal faz com que as vesículas sejam direcionadas para a membrana do neurônio e liberem, por exemplo, a dopamina na fenda pré-sináptica (espaço entre os dois neurônios). A dopamina atravessa a fenda e se liga aos seus receptores específicos no

neurônio pós-sináptico, sendo posteriormente recaptada pelos seus sítios transportadores, situados no neurônio pré-sináptico (Figura 2).

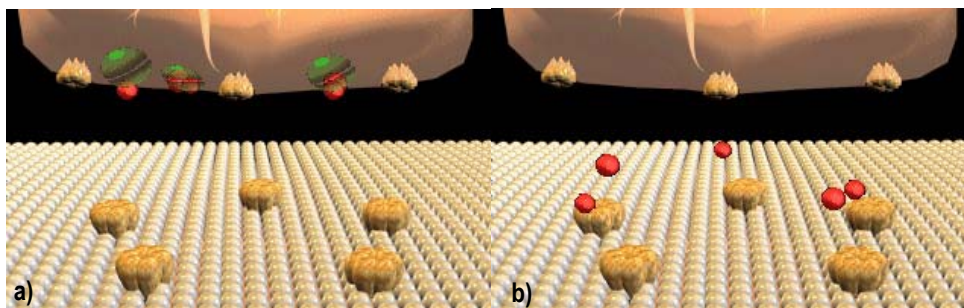


Figura 2. Função normal da dopamina no cérebro: a) Liberação da dopamina na fenda pré-sináptica; b) Ligação da dopamina com os receptores pós-sinápticos.

A cocaína, as anfetaminas e as metanfetaminas atuam como estimulantes do sistema nervoso central. As metanfetaminas são “carregadas” pelos mesmos transportadores das monoaminas neurotransmissoras até o nervo terminal, onde ocorre a sinapse.⁴ A cocaína apresenta a habilidade de se ligar não-seletivamente aos transportadores destas monoaminas e, portanto, bloqueia a recaptação dos neurotransmissores nos neurônios pré-sinápticos. Como consequência, ocorre um aumento na concentração destes neurotransmissores na fenda pré-sináptica, o que ativa o cérebro e desencadeia a sensação de euforia (Figura 3).⁵⁻⁷

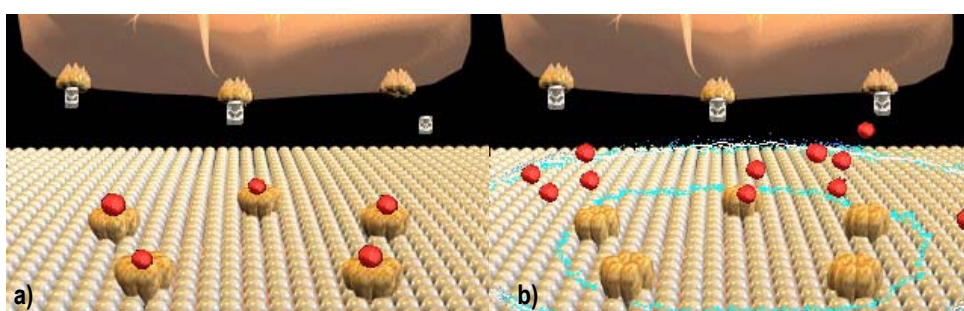


Figura 3. Efeito da cocaína no cérebro: a) Bloqueio dos sítios transportadores de dopamina pela cocaína; b) Excesso de neurotransmissores na fenda sináptica.

Vários grupos de pesquisa têm trabalhado na busca de um fármaco que atue na prevenção ou até mesmo no bloqueio do efeito estimulante causado pelas drogas de abuso.⁸ Uma proposta viável seria a utilização de uma molécula que seja não-seletiva na ligação com os transportadores de DA, NE e 5-HT, bloqueie a ligação da cocaína com estes transportadores e não impeça a recaptação das monoaminas neurotransmissoras. Esta droga seria um antagonista da cocaína com relação à ligação com os transportadores, porém sem seu efeito farmacológico.⁹

Na década de 80, Bogeso e colaboradores¹⁰ publicaram estudos sobre compostos com potenciais atividades inibidoras da captação das monoaminas neurotransmissoras, através de uma série de 3-fenil-1-indanaminas substituídas nos anéis aromáticos (Figura 4).

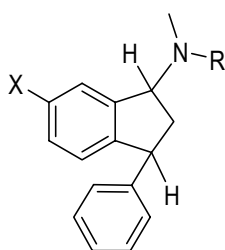


Figura 4. Estrutura de 3-fenil-1-indanaminas.

Com relação a estereoquímica, foi observado que os isômeros *trans* se ligam não-seletivamente aos receptores das monoaminas, atuando como potentes inibidores da recaptação destes neurotransmissores. Os isômeros *cis* apresentaram certa seletividade com o sítio de recaptação da serotonina (5-HT). A substituição no nitrogênio também revela um outro padrão de atividade biológica. As monometilaminas, em geral, são inibidoras mais potentes de noradrenalina (NE) do que as dimetilaminas correspondentes. Compostos monoetil, dietil e monopropil *N*-substituídos apresentaram atividade *in vitro* semelhante à dos correspondentes substratos metilados, mas *in vivo* todos foram menos ativos. Para os compostos substituídos no anel aromático e que também possuem substituinte na posição 3 do esqueleto indânico, foi observado que os que contêm cloro na posição 4' foram nitidamente mais ativos do que os

correspondentes compostos não-substituídos. As moléculas 3',4'-dicloro substituídas foram as mais ativas das séries estudadas. Entre elas, as que contêm substituintes como flúor, metoxila ou hidroxila na posição 6 do indano, apresentaram atividade *in vitro* semelhante à dos compostos não-substituídos. *In vivo*, somente os compostos 6-metóxi-substituídos apresentaram atividade similar. Já as substâncias 2',4'-dicloro substituídas apresentaram seletividade na recaptação da serotonina.

Após os estudos de relação entre estrutura e atividade, a ($\pm$)-indatralina (**1**) (Figura 5) foi escolhida para caracterização farmacológica. Testes biológicos e bioquímicos revelaram que das formas enantiomericamente puras o enantiômero (+) é 20 vezes mais potente do que o (-).¹¹

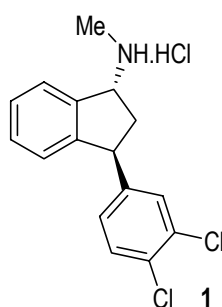


Figura 5. Estrutura da ($\pm$)-indatralina (**1**).

Assim como a cocaína, a indatralina é não-seletiva na ligação com os receptores de DA, 5-HT e NE, o que a torna uma droga inibidora competitiva na recaptação das monoaminas neurotransmissoras. A baixa concentração utilizada e o longo tempo de duração de seu efeito são características que fazem da indatralina uma candidata a medicamento no tratamento de viciados em cocaína.

Em 2000, Rice e colaboradores¹² realizaram as sínteses de derivados da indatralina metoxilados em diversas posições (Figura 6), determinando suas correspondentes afinidades nas ligações com os sítios transportadores da dopamina, serotonina e noradrelina. Os autores verificaram que todos os derivados metoxilados sintetizados apresentaram afinidades de ligação

com os sítios transportadores das monoaminas neurotransmissoras inferiores à indatralina, com exceção do composto que contém a metoxila na posição 6 (**2c**), que manteve alta afinidade. Os compostos contendo átomos de oxigênio fora do anel aromático do indano, como o 6,2'-dimetoxilado (**2e**) e o 2-hidróxi-6-metóxi (**3**), foram os que apresentaram as mais baixas afinidades com os sítios de dopamina. A presença da metoxila na posição 4 conferiu ao composto **2a** a mais alta afinidade com o sítio da dopamina, comparado aos outros análogos, porém uma seletividade ao sítio da dopamina foi observada. O composto **2b**, que possui a metoxila na posição 5, apresentou alta afinidade com os sítios de dopamina e de serotonina, porém em 6 e 16 vezes menos eficaz para estes transportadores, respectivamente, comparado com a indatralina. A introdução do grupo metoxila na posição 7 (**2d**) levou a uma diminuição de afinidade com os sítios de dopamina e de serotonina em 18 e 256 vezes. O composto 5,6-dimetóxi (**2f**) apresentou maior afinidade com os sítios de dopamina do que todos os derivados monometoxilados, com exceção do análogo 4-metóxi.

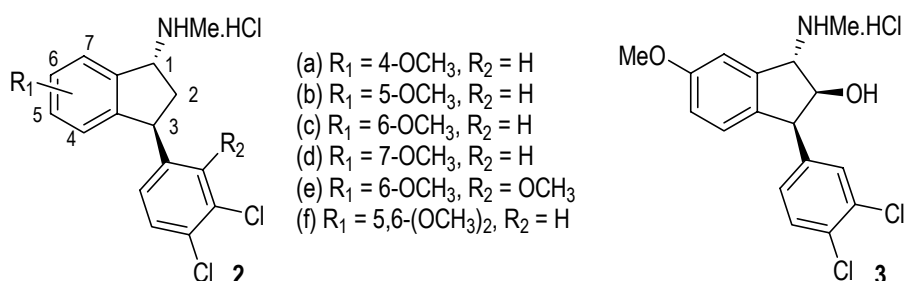


Figura 6. Estruturas de derivados metoxilados da indatralina.

Com os dados obtidos, os autores concluíram que a presença de substituintes na posição 2 do indano ou no anel do diclorobenzeno inibe a ligação com o sítio de dopamina, mas com efeitos menos pronunciados na ligação com os sítios de serotonina.

Uma vez demonstrado que a atividade biológica do composto contendo a metoxila na posição C-6 foi a que apresentou os menores efeitos negativos sobre a afinidade de ligação com os receptores das monoaminas neurotransmissoras, o mesmo grupo de pesquisa¹³ realizou a

síntese de outros análogos para que as propriedades biológicas pudessem ser avaliadas (Figura 7).

Os resultados das avaliações biológicas quanto à ligação com os receptores indicaram que todos os compostos testados apresentaram ótima afinidade na ligação com os sítios dos transportadores de serotonina, seguidos dos sítios da dopamina e da noradrenalina, respectivamente. Os compostos *N,N*-dietil-1-indanaminas *cis*-**4b**, *trans*-**4b** e **4d** se ligaram fracamente aos transportadores da noradrenalina, enquanto que as *N*-metil-1-indanaminas geralmente apresentam alta potencialidade na ligação com os receptores dos 3 transportadores. Assim, como já havia sido observado por Bogeso,¹⁰ o isômero *trans* de **4a** apresentou maior potência do que o seu isômero *cis*. As propriedades biológicas do *trans*-**4a** nas formas enantiomericamente puras também foram avaliadas. Para a série metóxi, o (+)-(1*R*,3*S*)-**4a**.HCl foi o enantiômero mais potente na ligação com os receptores dos 3 transportadores, enquanto que para a série fenólica o enantiômero (-)-(1*R*,3*S*)-**4c** foi o que forneceu melhores resultados.

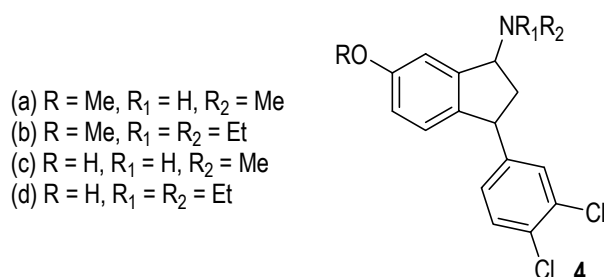


Figura 7. Análogos fenólicos e metoxilados da indatralina.

1.1.2. Avaliações biológicas em ratos

Vários trabalhos relacionados à avaliação biológica da indatralina em ratos foram publicados até o momento.^{1,9,14-21} Alguns detalhes serão discutidos a seguir.

Em 1995, Tirelli e colaboradores¹⁴ estudaram os efeitos de agonistas dopaminérgicos na indução do comportamento de roer e na atividade locomotora de ratos. A ($\pm$)-indatralina e a (-)-cocaína foram utilizadas na execução destes estudos, por meio de aplicações intravenosas. Comparada à cocaína, a ($\pm$)-indatralina apresentou maior potência na indução destes efeitos. Além disso, foi observado que a ($\pm$)-indatralina apresentou efeitos tóxicos em ratos que receberam dosagens entre 20 e 30 mg/Kg. Os animais que receberam a dose de 50 mg/Kg morreram 48 h após a injeção da droga. Em outro trabalho realizado pelo mesmo grupo de pesquisa,¹⁶ a ($\pm$)-indatralina, em conjunto com o cloridrato de gaboxadol (Figura 8), também gerou um aumento na indução deste comportamento.

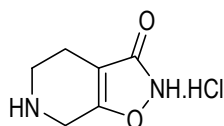


Figura 8. Estrutura do Gaboxadol.

Os efeitos dopaminérgicos de 10 monoaminas bloqueadoras da recaptação de dopamina foram avaliados por Terry e colaboradores,¹⁵ comparando com os efeitos causados pelo bupropion, que é um antidepressivo que apresenta ação farmacológica semelhante à dos inibidores das monoaminas neurotransmissoras, como a cocaína. O bupropion (Figura 9) se liga moderadamente aos receptores dopaminérgicos e o efeito comportamental causado por esta droga está relacionado com a inibição da recaptação da noradrenalina. Foram realizados experimentos para verificar o efeito discriminativo do bupropion e de outros bloqueadores

dopaminérgicos. Entre os compostos utilizados, foram substituídos pelo bupropion, com exceção da ($\pm$)-indatralina que foi parcialmente substituída (71%).

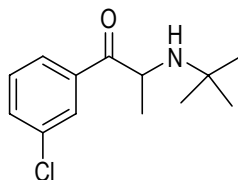


Figura 9. Estrutura do Bupropion.

A ação da cocaína no sistema nervoso central não se resume apenas em efeitos comportamentais. Entre outros, a cocaína pode também apresentar efeitos cardiovasculares. Em 1998, Tella e colaboradores¹⁷ estudaram os efeitos da cocaína e de vários inibidores da recaptação das monoaminas neurotransmissoras sobre a pressão arterial em ratos. A administração intravenosa da (-)-cocaína (0,3-3 mg/Kg) em ratos previamente tratados com o antagonista de receptor de dopamina SCH-23390 (Figura 10), produziu dependência e aumentou a pressão arterial de ratos conscientes. A administração da ($\pm$)-indatralina na dosagem de 3 mg/Kg, produziu uma pequena diminuição da pressão arterial dos ratos.

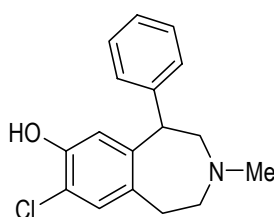


Figura 10. Estrutura do SCH-23390.

Em 1998, Kleven e Koek¹⁸ publicaram estudos sobre a avaliação de compostos com propriedades de bloquear a recaptação de serotonina e/ou noradrenalina. Inicialmente os ratos foram treinados a discriminar doses menores (2,5 mg/Kg) de uma maior (10 mg/Kg), durante

sucessivos períodos em que as doses baixas foram substituídas por salina. A discriminação da (+)-cocaina foi maior na presença da (±)-indatralina, sendo observado que os animais apresentaram um melhor desempenho nas doses altas. Além disso, foi verificado que este efeito é dose dependente: quanto maior a dose, melhor a discriminação entre doses baixas e altas de (±)-indatralina.

Os efeitos ansiolíticos causados por agonistas dopaminérgicos foram estudados através de testes de vocalização ultrassônica realizados em ratos.¹⁹ Apenas os agonistas que se ligam especificamente aos receptores de dopamina apresentaram efeitos inibidores com relação à vocalização ultrassônica. Como a (±)-indatralina pode se ligar aos receptores de outros neurotransmissores (como a serotonina e a noradrelina), ela não foi capaz de inibir este efeito.

Os estudos sobre os efeitos da (±)-indatralina e de seu análogo fenólico (-)-HY038 (Figura 11) na neutralização dos efeitos estimulantes do tipo anfetamínicos foram realizados por Partilla e colaboradores.²⁰ Foi observado que, assim como a indatralina, esta droga atua na inibição da liberação de DA, NE e 5-HT pelas anfetaminas e metanfetaminas. Além disso, notou-se que o (-)-HY038 possui o potencial de neutralizar os efeitos colaterais de drogas estimulantes, como os neurotóxicos e cardiovasculares.

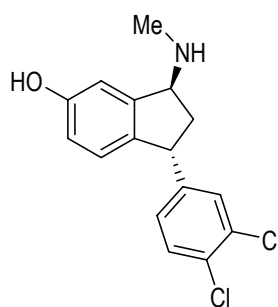


Figura 11. Estrutura do (-)-HY038.

Em 2002, Schenck²¹ realizou um estudo sobre o efeito da vanoxerina (GBR 12909), da WIN 35,428 (Figura 12) e da (±)-indatralina na auto-administração da cocaína e no

comportamento de ratos em procurar pela droga. Entre as substâncias testadas, a (±)-indatralina foi a que apresentou menor eficácia na inibição do uso de cocaína, comparada aos efeitos do GBR 12909 ou do WIN 35,428.

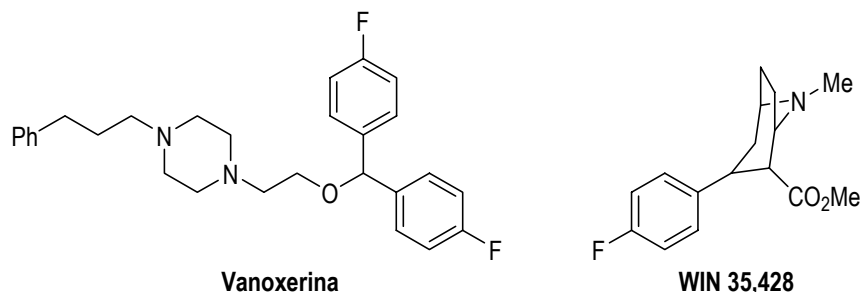


Figura 12. Estruturas da Vanoxerina e do WIN 35,428.

Recentemente, Li e colaboradores¹ analisaram o efeito discriminativo em ratos dos inibidores da recaptação ou de liberadores de dopamina em relação à cocaína. A (±)-indatralina foi mais potente do que a cocaína na inibição da recaptação de dopamina.

1.1.3. Avaliações biológicas em macacos

Constam também na literatura testes biológicos relacionados à indatralina, realizados em macacos,^{2,3,22-24} cujos detalhes serão discutidos a seguir.

Negus e colaboradores² estudaram os efeitos da (±)-indatralina e de outras drogas na auto-administração de cocaína em macacos Rhesus. Estes animais foram treinados a discriminar a cocaína (0,4 mg/Kg) de uma solução salina contendo a droga. A (±)-indatralina (0,1-1,0 mg/Kg) produziu efeitos adequados para que pudesse substituir a cocaína. Na dosagem de 1,0 mg/Kg, foi observado um pico de ação após 30 minutos, cujo efeito se estendeu por 24 horas. Em macacos treinados a auto-administrar 0,032 mg/Kg de cocaína por injeção e em pelotas de ração em dias alternados, a (±)-indatralina (0,0032-0,032 mg/Kg/injeção) não causou efeitos sobre a cocaína. Quando a dosagem foi aumentada para 0,1-0,56 mg/Kg/dia durante 7

dias, observou-se uma diminuição na dependência do uso de cocaína em doses de 0,0032-0,1 mg/Kg/injeção. A dose mais alta utilizada (0,56 mg/Kg/injeção) praticamente eliminou a taxa de resposta mantida pela cocaína. No entanto, foi observado que as doses da (±)-indatralina que diminuem a dependência de cocaína provocam anorexia, comportamentos estereotípicos e uma tendência de perda de peso e anemia. Estes efeitos colaterais da (±)-indatralina são fatores limitantes para seu uso clínico no tratamento de viciados.

Os estudos sobre o efeito de uma combinação da (±)-indatralina com a buprenorfina (Figura 13) na auto-administração de uma mistura de cocaína e heroína denominada *Speedball*, em macacos Rhesus foram realizados por Mello e colaboradores.³ *Speedballs* (0,01 mg/Kg/inj cocaína + 0,0032 mg/Kg/inj heroína) e alimento (1 g de banana em pedaços, contendo o speedball) ficavam disponíveis em quatro sessões diárias. Os macacos receberam injeções da solução salina da combinação de (±)-indatralina e buprenorfina em doses ascendentes, durante 10 dias. Foi observado que as combinações de (±)-indatralina (0,32 e 0,56 mg/Kg/dia) e buprenorfina (0,10 e 0,18 mg/Kg/dia) diminuíram significativamente a auto-administração do *speedball*, em comparação com cada uma das drogas isoladamente.

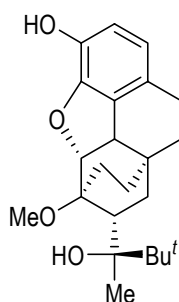


Figura 13. Estrutura da Buprenorfina.

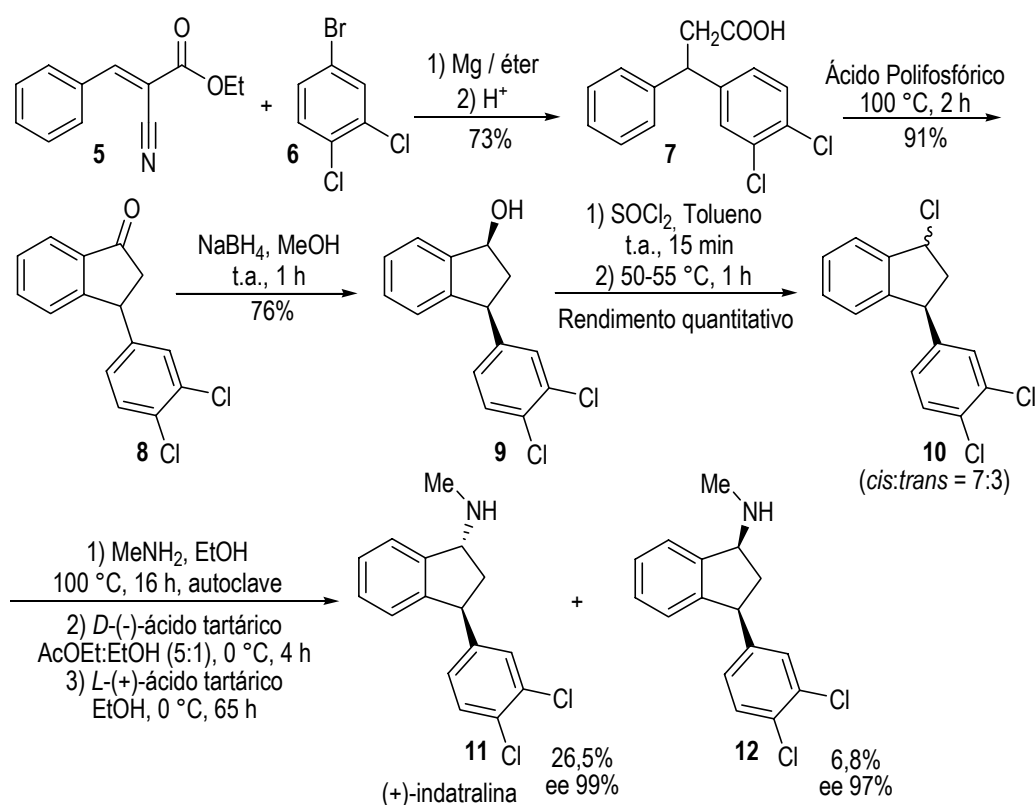
Os estudos sobre as propriedades biológicas da indatralina *in vitro*, em conjunto com as avaliações *in vivo* realizadas tanto em ratos quanto em macacos, evidenciam que esta droga possa ser uma candidata a fármaco para o tratamento de viciados em drogas de abuso, como a

cocaína. Visto a importância biológica da (+)-indatralina, alguns estudos relacionados à sua síntese foram também realizados, como será discutido a seguir.

1.2. Sínteses totais da indatralina

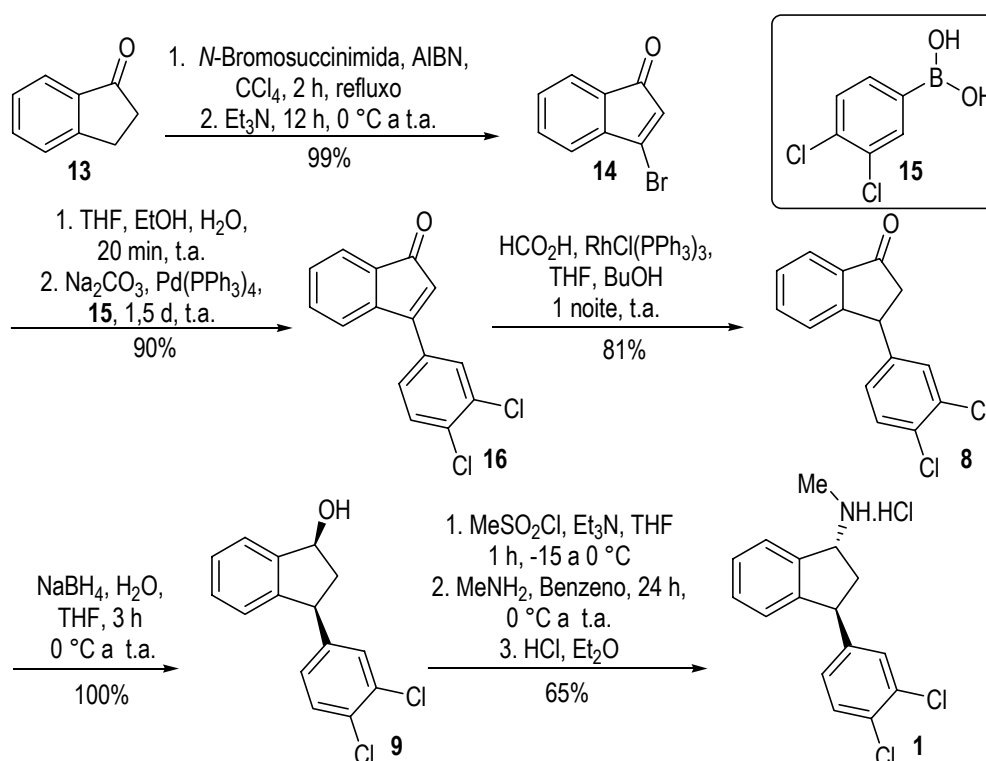
A primeira síntese da ($\pm$)-indatralina foi efetuada por Bogeso e colaboradores, numa sequência de 5 etapas, a partir do 2-ciano-3-fenil-2-propenoato de etila (**5**) (Esquema 1).¹⁰ Nesta estratégia, a etapa chave da síntese foi a ciclização do ácido 3,3-difenilpropanóico (**7**) com ácido polifosfórico, conduzindo à 3-fenil-1-indanona (**8**). A redução de **8** com NaBH₄ levou ao indanol **9**, em proporção superior a 99:1 em favor do isômero *cis*. O indanol **9** foi convertido ao 1-cloro-3-fenilindano (**10**) com cloreto de tionila. Esta reação ocorreu com inversão parcial de configuração, resultando numa mistura *cis:trans* do 1-cloro-3-fenilindano **10**, de aproximadamente 7:3. A reação de **10** com excesso de metilamina em autoclave, forneceu uma mistura diastereoisomérica, contendo ($\pm$)-**1** sob a forma de amina livre. Finalmente, uma resolução com *L*- e *D*-ácido tartárico, forneceu a indatralina na forma da amina livre (**11**) e o seu correspondente isômero *cis* (**12**), ambos opticamente ativos.

Esquema 1



A segunda síntese da indatralina foi realizada por Cossy e colaboradores,²⁵ em 5 etapas, a partir da indanona **13**. As etapas chave envolvem uma reação de Suzuki e uma hidrogenação quimiosseletiva. Como os átomos de cloro podem ser facilmente reduzidos na presença de catalisadores metálicos, a presença de cloro na enona **16** tornou a etapa de hidrogenação preocupante. No entanto, o catalisador de Wilkinson em uma mistura THF:*t*-BuOH (1:1) como solvente, funcionou com ótima quimiosseletividade, fornecendo a indanona **8**, em 81% de rendimento. A redução de **8** com NaBH₄ forneceu uma mistura *cis:trans* dos indanóis e em proporção 97:3 em favor do isômero *cis*. Após a separação dos isômeros, o indanol *cis* foi mesilado e reagido com excesso de metilamina, fornecendo a (±)-indatralina como uma amina livre. O tratamento desta amina com HCl, seguido de recristalização, forneceu a (±)-indatralina (**1**) em 65% de rendimento (para as 3 etapas) (Esquema 2).

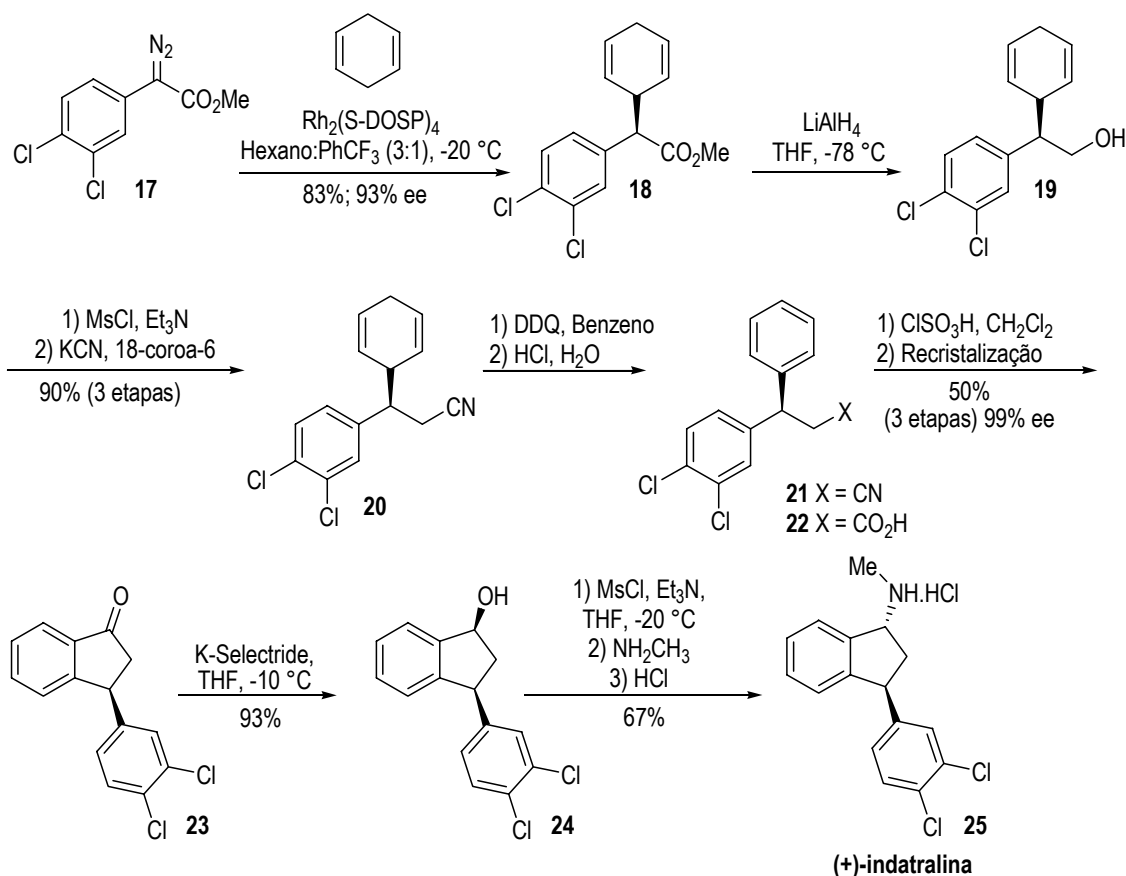
Esquema 2



A única síntese assimétrica da (+)-indatralina (**25**) foi feita por Davies e Gregg,²⁶ em 11 etapas, a partir do 3,4-diclorofenil-diazoacetato (**17**). A etapa chave da síntese foi a inserção enantiosseletiva do 1,4-ciclo-hexadieno, catalisada por um complexo quiral de ródio (Rh₂(S-DOSP)₄), que levou ao éster **18**, em 83% de rendimento e em 93% de excesso enantiomérico. O éster metílico do ciclo-hexadienila **18** foi reduzido ao correspondente álcool **19** com LiAlH₄. O álcool primário **19** foi convertido ao mesilato correspondente, seguido de reação com KCN o que forneceu a nitrila **20** em 90% de rendimento (calculado para estas 3 etapas). A aromatização do 1,4-ciclo-hexadieno em **20** com DDQ (diclorodicianoquinona), seguido da hidrólise da nitrila **21** forneceu o ácido carboxílico **22**. A 3-fenil-1-indanona (**23**) foi obtida em 92% ee a partir da ciclização de **22** com ácido clorossulfônico. Após purificação por recristalização, obteve-se **23** em 50% de rendimento e 99% ee. A redução de **23** foi promovida por K-selectride[®] e conduziu ao indanol *cis* **24** em 93% de rendimento. A reação deste indanol com cloreto de mesila, seguido da

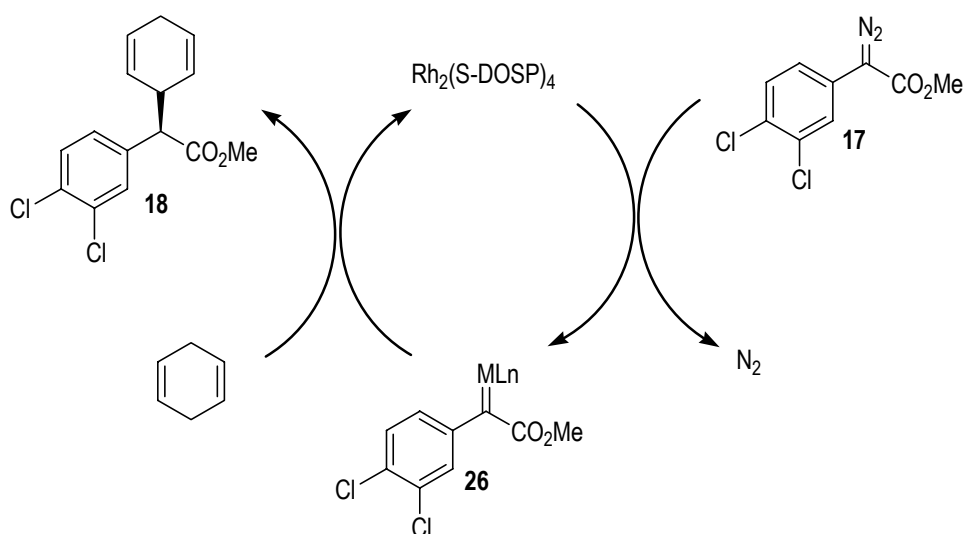
adição de metilamina conduziu à (+)-indatralina, sob a forma de amina livre. O tratamento desta com HCl em éter forneceu um sólido amarelo, que após recristalização levou ao cloridrato da (+)-indatralina (**25**), em 67% no final das 3 etapas (Esquema 3).

Esquema 3



A reação enantiosseletiva de **17** com 1,4-ciclo-hexadieno envolve a ativação de uma ligação C-H através da inserção de um intermediário carbenóide, cujo ciclo catalítico é bastante favorável.²⁷ A força motriz deste ciclo catalítico seria proveniente do diazocomposto **17**, cuja decomposição geraria nitrogênio molecular e energia para a formação do intermediário carbenóide **26**, o qual conduziria à etapa de inserção de C-H, levando ao produto **18** enantiosseletivamente (Esquema 4).

Esquema 4



Em resumo, até o momento foram realizadas 3 sínteses totais da indatralina, sendo duas racêmicas^{10,25} e uma assimétrica.²⁶ A síntese racêmica de Bogeso¹⁰ e a assimétrica de Davies²⁶ utilizam a ciclização dos ácidos 3,3-difenilpropanóicos **7** e **22** na preparação de indanonas. A síntese de Cossy²⁵ também envolve a preparação de uma indanona, mas por meio do acoplamento de Suzuki, seguido de uma hidrogenação.

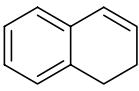
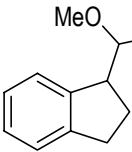
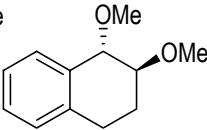
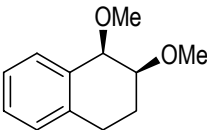
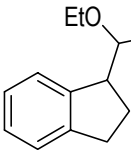
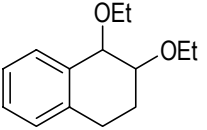
2. Reações de 1,2-Di-hidronaftalenos com Tálio(III) e com Iodo(III)

2.1. Reação de 1,2-Di-hidronaftalenos com Tálio(III)

Sais de tálio(III) podem promover uma grande diversidade de reações, sendo por isso considerados reagentes versáteis em síntese orgânica.²⁸⁻³⁰ Entre as transformações que estes reagentes podem promover, a contração de anel de olefinas cíclicas tem sido bastante explorada.³¹⁻⁴² Os primeiros estudos sobre o rearranjo oxidativo de 1,2-di-hidronaftalenos com sais de tálio(III) foram realizados por nosso grupo de pesquisa.⁴³ Os substratos mais similares aos 1,2-di-hidronaftalenos, cujas reatividades com tálio(III) haviam sido estudadas até aquele momento foram alguns cromenos, que forneceram os produtos de contração em rendimentos de baixo a moderado,⁴⁴ ou os correspondentes produtos de adição de solvente.⁴⁵

Os estudos sobre a reatividade dos 1,2-di-hidronaftalenos com tálio(III) foram iniciados com a reação do composto **27** com trinitrato de tálio [Ti(NO₃)₃·3H₂O, TTN] em metanol e à temperatura ambiente.⁴³ Nestas condições, observou-se a formação do produto de contração **28** e dos produtos de adição de metanol **29a** e **29b** em 5 e 3% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, entrada 1). Para verificar a influência da temperatura, a reação foi realizada a 0 °C, sendo observado que a diminuição da temperatura contribui para formação do produto de contração **28** (entrada 2). O efeito do solvente foi investigado através da substituição do MeOH por EtOH. No entanto, estas condições não levaram a mudanças significativas, fornecendo o produto de contração de anel **30** em rendimento similar (entrada 3).

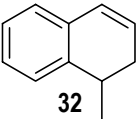
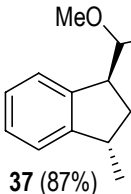
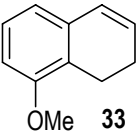
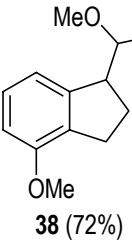
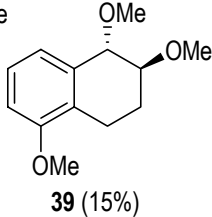
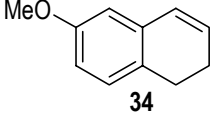
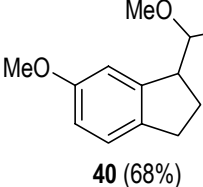
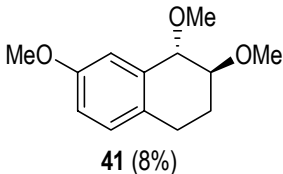
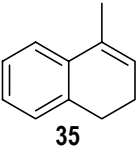
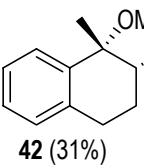
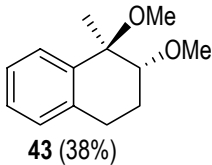
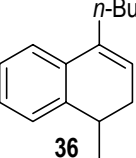
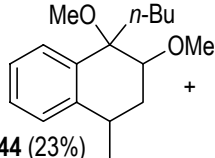
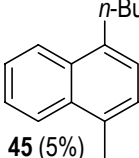
Tabela 1. Reação do 1,2-di-hidronaftaleno (**27**) com 1,1 equiv de TTN.

Entrada	Substrato	Condições	Produtos (Rendimento)		
1		MeOH, t.a., 1 min	 28 (60%)	 29a (5%) <i>trans</i>	 29b (3%) <i>cis</i>
2	27	MeOH, 0 °C, 5 min	28 (77%)		
3	27	EtOH, 0 °C, 7 min	 30 (75%)	 31 (10%) ^a	

^a Proporção cromatográfica determinada por CG, a partir do produto bruto.

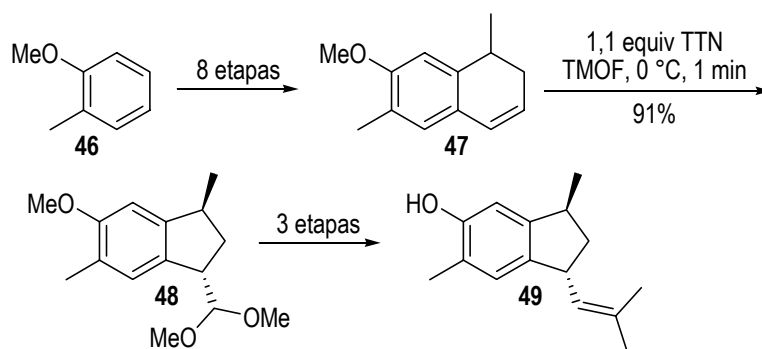
A reação do 1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (**32**) com TTN em metanol forneceu o acetal **37** como único produto, em excelente rendimento e alta diastereosseletividade (Tabela 2, entrada 1). Já os di-hidronaftalenos metoxilados nas posições 6 e 8 (**33** e **34**, respectivamente), em condições similares, levaram aos correspondentes produtos de contração **38** e **40** em bons rendimentos (entradas 2 e 4). Uma vez que a diminuição da temperatura levou à formação do indano **28** em melhor rendimento, a reação da olefina **33** foi realizada a uma temperatura ainda menor (-78 °C). Nestas condições foi possível observar que o efeito desta temperatura gerou uma diminuição na proporção de **38** (entrada 3). No entanto, a mudança do solvente para trimetilortoformiato (TMOF) levou a um aumento na proporção do produto de contração (entradas 4 e 6). As reações dos 1,2-di-hidronaftalenos **35** e **36**, os quais contêm uma dupla ligação trissubstituída, com TTN não forneceram os produtos de contração desejados. O substrato **35** conduziu somente aos produtos de adição de metanol **42** e **43** (entrada 7). Já o composto **36** levou ao derivado glicólico **44** e ao produto de aromatização **45** (entrada 8).

Tabela 2. Reações de 1,2-di-hidronaftalenos com 1,1 equiv de TTN.

Entrada	Substrato	Condições	Produtos (Rendimento)
1		MeOH, 0 °C, 5 min	 37 (87%)
2		MeOH, 0 °C, 5 min	 38 (72%) +  39 (15%)
3	33	MeOH, -78 °C, 30 min	38 (44%) 39 (13%)
4	33	TMOF, 0 °C, 5 min	38 (77%) 39 (10%)
5		MeOH, 0 °C, 5 min	 40 (68%) +  41 (8%)
6	34	TMOF, 0 °C, 5 min	40 (74%) 41 (6%)
7		MeOH, -30 °C, 15 min	 42 (31%) +  43 (38%)
8		MeOH, t .a., 40 min	 44 (23%) +  45 (5%)

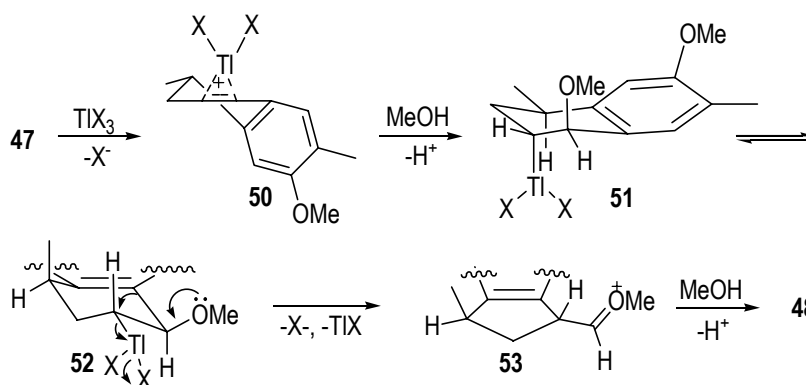
Como decorrência dos bons resultados obtidos nas reações de contração de anel mediadas por tálio(III), esta reação foi empregada na etapa chave da síntese total do produto natural ($\pm$)-mutisiantol (**49**)^{46,47} (Esquema 5).

Esquema 5



A diastereosseletividade *trans* foi explicada com base no mecanismo proposto para a contração de anel. A abertura *trans*-di axial do íon talônio **50** levaria ao aduto oxitaliado **51**, que após uma mudança conformacional, forneceria o intermediário **52**, que tem a antiperiplanaridade necessária para o rearranjo. A contração originaria o anel ciclopentânico de **53**, com os substituintes em uma relação *trans*. Por fim, a adição nucleofílica de uma molécula de metanol ao íon oxônio **53** levaria ao acetal **48** (Esquema 6).

Esquema 6



Dando continuidade aos estudos das reações de 1,2-di-hidronaftalenos com tálio(III),⁴⁸ foi realizada a investigação sobre a reatividade de compostos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático. Em todos os casos foi observada a formação dos produtos de contração de anel, em rendimentos variáveis, dependendo da natureza do substituinte no anel aromático. Em alguns casos, foi observada também a formação dos produtos de adição e de aromatização. Os compostos contendo grupos metoxilas e metilas no anel aromático (**54** e **55**) forneceram os produtos de contração (**59** e **60**, respectivamente) em excelentes rendimentos (Tabela 3, entradas 1 e 2). O grupo metoxila em *para* ao carbono migrante aumenta sua aptidão migratória por efeito mesomérico. Os grupos metilas também aumentam a aptidão migratória do carbono migrante, através do efeito de hiperconjugação. Estes efeitos explicam o alto rendimento do produto de contração. A reação do 1,2-di-hidronaftaleno nitrogenado **56** com tálio(III) forneceu o indano **62** em rendimento moderado (52%), juntamente com os produtos de adição de metanol (**63** e **64**) e o de aromatização **66** contaminado com o composto **65** (entrada 3). Os compostos **57** e **58**, contendo grupos retiradores de elétrons em *meta* ao átomo de carbono migrante forneceram os produtos de contração de anel **67** e **69** em baixos rendimentos. A presença de grupos retiradores de elétrons faz com que a densidade eletrônica do carbono migrante seja menor, diminuindo sua aptidão migratória. Por este motivo, o produto de contração seria desfavorecido.

Tabela 3. Oxidação de 1,2-di-hidronaftalenos substituídos no anel aromático com TTN.

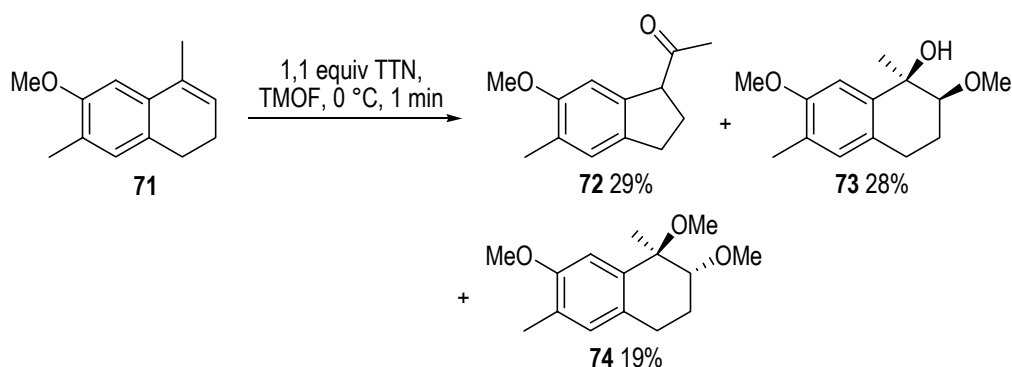
Entrada	Substrato	Produtos (Rendimento)
1a		 59 (92%)
2a		 60 (82%) + 61 (Traços)
3b		 62 (52%) + 63 (11%) + 64 (2%) + 65* + 66*
4b		 67 (37%) + 68 (16%) + (13%) + (9%)
5b		 69 (13%) + 70 (24%) + (28%) + (15%)

Condições: (a) TMOF, 0 °C, (b) MeOH, t.a.

* 65 e 66 foram obtidos como uma mistura inseparável.

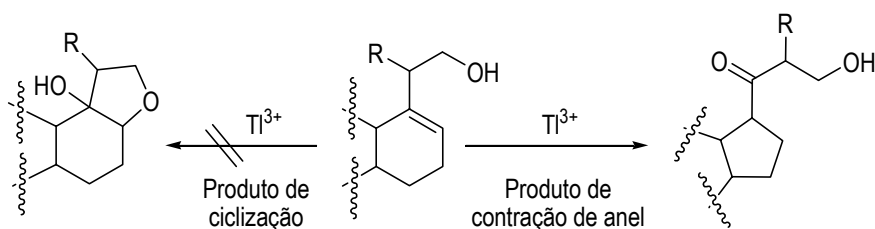
A reação do 1,2-di-hidronaftaleno **71** com TTN permitiu avaliar o efeito de grupos doadores de elétrons e do solvente em uma olefina trissubstituída. Nas condições utilizadas, foi possível obter o produto de contração de anel **72** em 29% de rendimento (Esquema 7). Além disso, foi observada a formação dos produtos de adição **73** e **74** em 28 e 19% de rendimento, respectivamente. Ao compararmos a reatividade de **71** com os substratos **35** e **36** (Tabela 2, entradas 7 e 8), nota-se que a presença da metila no anel aromático de **71** contribuiu para a formação do indano **72**. Por outro lado, o padrão de substituição da olefina **71**, comparado com os substratos da Tabela 3, foi responsável pelo menor rendimento do produto de contração.

Esquema 7



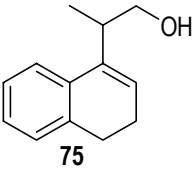
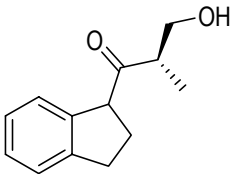
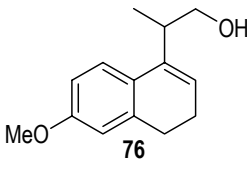
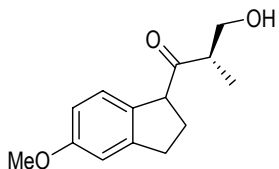
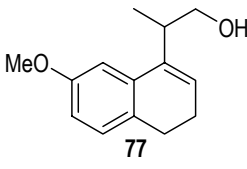
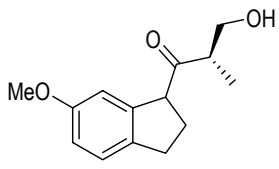
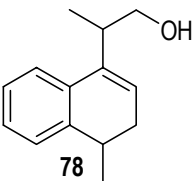
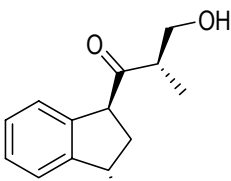
Os primeiros estudos sobre as reações de 3-alquenóis, como **75** (Tabela 4), com TTN foram realizados em nosso grupo de pesquisa.⁴⁹ Baseados nas reações de outros álcoois insaturados com TTN,^{43,50-57} esperava-se que os correspondentes éteres cíclicos pudessem ser obtidos por uma reação de ciclização. No entanto, foi observada a formação exclusiva dos produtos de contração, conforme será discutido a seguir (Esquema 8).

Esquema 8



As reações dos álcoois homolíticos contendo esqueletos de 1,2-di-hidronaftalenos com sais de tálio(III), levaram aos correspondentes indanos em rendimentos de moderados a ótimos (Tabela 4).⁴³ A reação do 3-alquenol **75** com TTN em uma mistura de AcOH:H₂O conduziu ao produto de contração **79**, como único diastereoisômero (entrada 1). Condições similares foram aplicadas a substratos contendo diferentes substituintes na porção do anel aromático. A presença de grupos metoxila nas posições *para* em relação ao carbono migrante em **76** (entrada 2), ou em *meta* em **77** (entrada 3), não resultou em diferenças significativas na reatividade dos 3-alquenóis, ao contrário do observado com os 1,2-di-hidronaftalenos.⁴⁸ A reação do alquenol **78** com TTN, forneceu o produto de contração **82** que tem os substituintes no anel ciclopentânico em *trans* (entrada 4).

Tabela 4. Rearranjo de álcoois homoalílicos primários mediado por TTN*

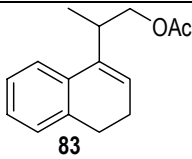
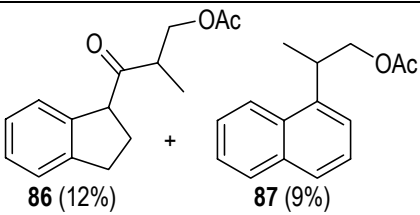
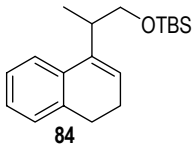
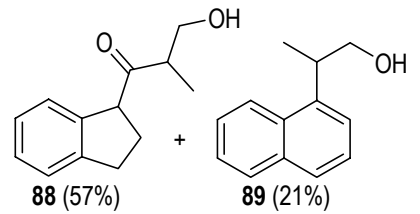
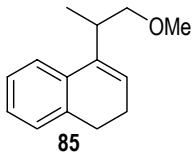
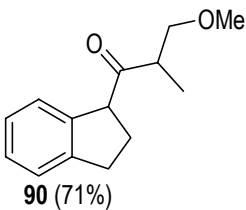
Entrada	Substrato	Produto (Rendimento)
1	 75	 79 (74%)
2	 76	 80 (79%)
3	 77	 81 (82%)
4	 78	 82 (53%)

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

Considerando a presença de 2 centros quirais nos produtos de contração, seria esperado que o rearranjo produzisse uma mistura de diastereoisômeros. No entanto, foi observado espectroscopicamente a formação de todos os produtos de contração como um único diastereoisômero. A diastereosseletividade é explicada através da possível formação de um quelato entre o grupo hidroxila e o átomo de tálio(III). Esta hipótese foi confirmada através do estudo sobre a reatividade dos álcoois homoalílicos protegidos **83-85** (Tabela 5).⁵⁸ A reação do substrato protegido com o grupo acetila **83** com TTN levou ao produto de contração **86** em baixo rendimento, juntamente com uma pequena quantidade do naftaleno **87** (entrada 1). Os pares de

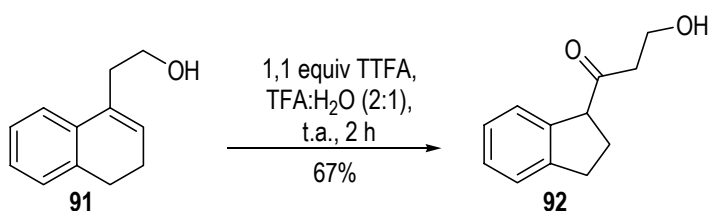
elétrons do oxigênio estão deslocalizados, o que comprometeria a coordenação com o átomo de tálio(III), dificultando a formação do produto de contração de anel. Já o substrato **84** contendo o grupo protetor de silício TBS (*tert*-butildimetilsilila) sofreu uma desproteção no meio reacional e, em seguida, foi oxidado conduzindo ao indano **88**, juntamente com o naftaleno **89** (entrada 2). No entanto, o éter metílico **85** proporcionou o indano **90** em alta diastereosseletividade (entrada 3). Os pares de elétrons do oxigênio em **85**, comparados com o substrato **83**, estariam disponíveis à coordenação com o átomo de tálio(III), o que explicaria o melhor rendimento e a alta diastereosseletividade na formação do indano **90**.

Tabela 5. Efeito do grupo protetor nas reações de 3-alquenóis com TTN.

Entrada	Substrato	Condições	Produto (Rendimento)
1		3,1 equiv TTN, AcOH, t.a., 46 h	 86 (12%) + 87 (9%)
2		1,2 equiv TTN, AcOH:H ₂ O (2:1), t.a., 20 min	 88 (57%) + 89 (21%)
3		1,1 equiv TTN, AcOH, t.a., 46 h	 90 (71%)

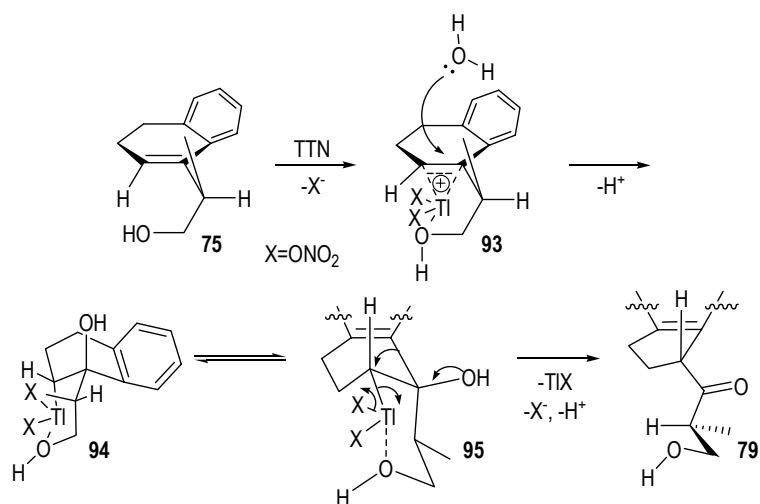
Em 2005, foi realizado um estudo sobre a reação do 3-alquenol **91** com diferentes sais de tálio(III).⁵⁹ Os melhores resultados foram obtidos com trifluoroacetato de tálio (TTFA) em TFA:H₂O (2:1), que levou ao indano **92** em 67% de rendimento (Esquema 9).

Esquema 9



O mecanismo de rearranjo oxidativo para álcoois homoalílicos mostra a participação da hidroxila no rearranjo (Esquema 10).⁶⁰ A adição do tálio(III) deve ocorrer no confôrmero mais estável do álcool homoalílico **75**. Após a coordenação do tálio(III) com o átomo de oxigênio, ocorreria a adição *trans* de uma molécula de água, gerando o aduto oxitaliado **94** que sofreria inversão de conformação, atingindo a antiperiplanaridade requerida para o rearranjo, cuja conformação está representada por **95**. Ocorreria então o rearranjo, com a saída de tálio(I) e a formação do indano **79**.

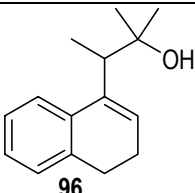
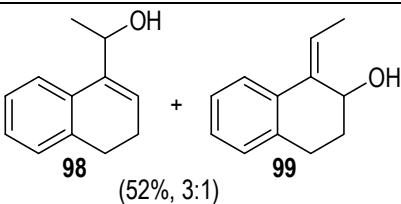
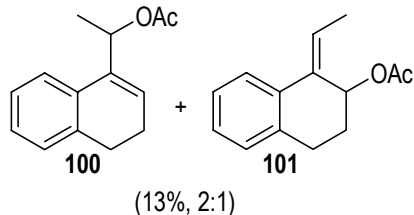
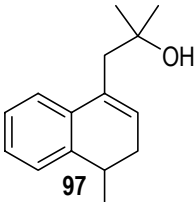
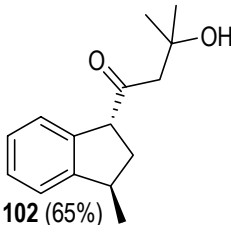
Esquema 10



Recentemente, nosso grupo de pesquisa realizou um estudo sobre a reatividade de uma série de álcoois homoalílicos terciários, análogos ao composto **75**, com tálio(III).⁶¹ As reações destes álcoois homoalílicos em condições semelhantes às utilizadas para o substrato **75**,

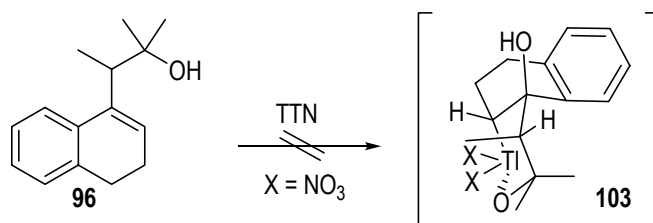
fornececeram os produtos de fragmentação ou de contração de anel, dependendo da estrutura do substrato (Tabela 6). A reação do composto **96**, o qual contém uma metila alílica, levou aos produtos de fragmentação (entrada 1). Para os substratos que não possuíam a metila nesta posição, as reações dos álcoois homoalílicos terciários com TTN conduziram aos indanos em bons rendimentos (entrada 2).

Tabela 6. Reações de álcoois homoalílicos terciários com TTN.

Entrada	Substrato	Condições	Produto (Rendimento)
1	 96	1,1 equiv TTN, AcOH:H ₂ O 2:1, t.a., 1 h.	 98 + 99 (52%, 3:1)
			 100 + 101 (13%, 2:1)
2	 97	1,5 equiv TTN, AcOH:H ₂ O 2:1, t.a., 1 h.	 102 (65%)

A diferença de reatividade entre os compostos **75** e **96** foi explicada, levando-se em consideração o mecanismo proposto no Esquema 10, através do qual observamos a coordenação do tálio(III) com o grupo hidroxila, que conduz à formação do intermediário heterocíclico de 6 membros **94**. No entanto, a formação de um intermediário análogo (**103**) a partir do substrato **96** seria estericamente impedida, devido à presença de 3 metilas, sendo que 2 destas estariam na posição axial (Esquema 11).

Esquema 11



O rearranjo oxidativo de álcoois homoalílicos secundários mediado por tálio(III), proporcionou indanos contendo 3 centros estereogênicos com alta diastereosseletividade (Tabela 7).⁶⁰

Tabela 7. Rearranjo de álcoois homoalílicos secundários com TTN*

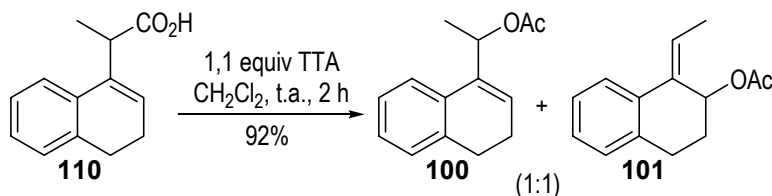
Entrada	Substrato	Produto (Rendimento)
1		107 (53%)
2		108 (49%)
3		109 (45%)

*Condições: 1,5 equiv. TTN, AcOH:H₂O (2:1)

A reação de 1,2-di-hidronaftalenos contendo uma unidade de ácido carboxílico α,β -insaturado (como **110**) com triacetato de tálio (TTA) conduziu a uma mistura isomérica dos

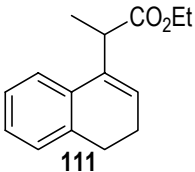
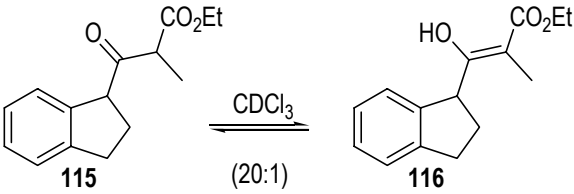
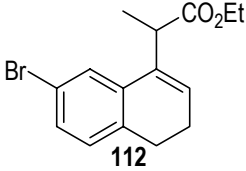
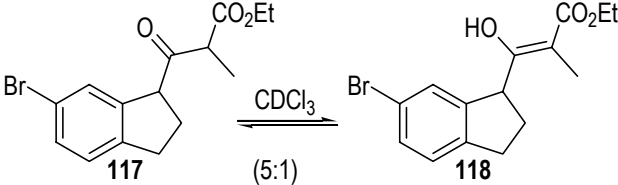
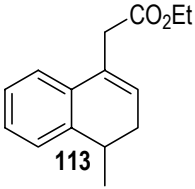
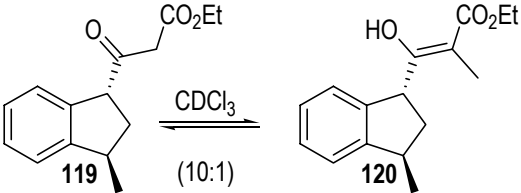
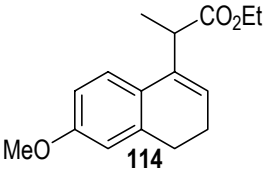
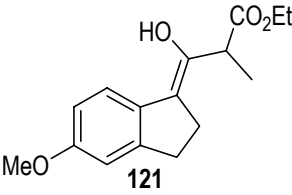
acetatos alílicos **100** e **101**, provenientes da descarboxilação oxidativa do ácido α,β -insaturado (Esquema 12).⁴³

Esquema 12



O rearranjo de ésteres α,β -insaturados promovido por TTN, levou a indanos através da reação de contração de anel (Tabela 8).⁶² A oxidação do éster **111** com tálio(III) proporcionou a formação do produto de contração **115** em rendimento moderado (entrada 1). Analogamente aos 1,2-di-hidronaftalenos, a presença de grupos retiradores de elétrons no anel aromático do éster desfavoreceu o rearranjo. Por exemplo, a reação do composto **112**, contendo bromo em posição *meta* ao carbono migrante, forneceu o produto de contração **117** somente quando excesso de TTN foi utilizado e em rendimento inferior ao substrato **111**, que não contém substituinte nesta posição (entrada 2). O rearranjo oxidativo do éster α,β -insaturado **113** conduziu ao indano 1,3-di-substituído **119** com predominância do isômero *trans* (entrada 3). O rearranjo oxidativo do éster **114** levou ao correspondente indano (**121**) em rendimento melhor do que o obtido para os outros substratos estudados (entrada 4). Este resultado seria decorrente do efeito da metoxila em *para* ao carbono migrante, conforme discutido anteriormente (Tabela 3, entrada 1). A contração de anel de ésteres α,β -insaturados mediada por TTN provavelmente ocorre por um mecanismo similar ao proposto no rearranjo dos álcoois homoaalílicos.

Tabela 8. Reações de ésteres α,β -insaturados com 2 equiv de TTN em AcOH a t.a.

Entrada	Substrato	Produto	Rendimento
1	 111	 115 $\xrightleftharpoons[(20:1)]{\text{CDCl}_3}$ 116	61%
2	 112	 117 $\xrightleftharpoons[(5:1)]{\text{CDCl}_3}$ 118	57% ^a
3	 113	 119 $\xrightleftharpoons[(10:1)]{\text{CDCl}_3}$ 120	60% ^b
4	 114	 121	72%

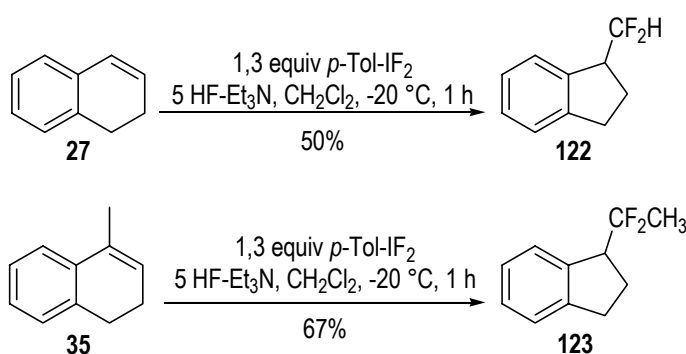
^a Condições: 8 equiv TTN, AcOH, 30 min, t.a.; ^bContaminado com o isômero *cis*.

2.2. Reações de 1,2-Di-hidronaftalenos com iodo(III)

Compostos de iodo hipervalente são reagentes versáteis em síntese orgânica,⁶³⁻⁶⁹ possuindo baixa toxicidade quando comparada aos oxidantes metálicos comumente utilizados, sendo assim menos agressivos ao meio ambiente. Outros atrativos são a facilidade de manipulação e a tolerância a diversos grupos funcionais. A seguir são discutidos os artigos que tratam da reação de 1,2-di-hidronaftalenos com iodo(III), destacando as reações de contração de anel. Uma recente revisão sobre reações de contração de anel de alcenos e cetonas cíclicas promovidas por diferentes compostos de iodo(III) pode ser consultada para outros detalhes.⁷⁰

A reação de 1,2-di-hidronaftalenos com difluoreto de *p*-iodotolueno (*p*-Tol-IF₂) foi estudada por Hara e colaboradores,⁷¹ utilizando *p*-Tol-IF₂ na presença de Et₃N·5HF. Nas condições utilizadas foi observada a obtenção dos indanos fluorados **122** e **123** em bons rendimentos, a partir dos di-hidronaftalenos **27** e **35**, respectivamente (Esquema 13)

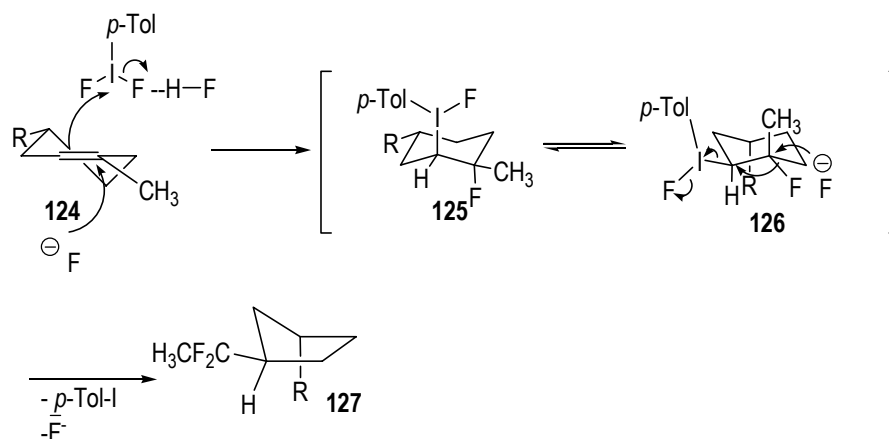
Esquema 13



Segundo o mecanismo sugerido pelos autores, a dupla ligação da olefina **124** sofreria o ataque eletrofílico do difluoreto de iodotolueno ativado com HF em direção axial, originando o intermediário **125**. Após a inversão da conformação e adição de um íon fluoreto em **126**,

ocorreria o rearranjo com a conseqüente saída de iodotolueno, dando origem ao produto de contração **127** (Esquema 14).

Esquema 14



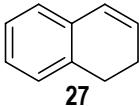
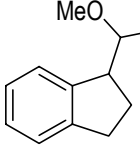
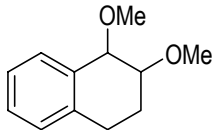
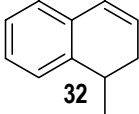
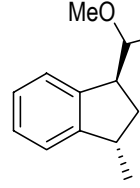
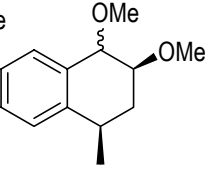
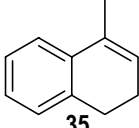
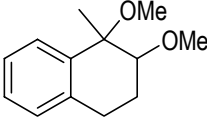
Recentemente, a contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos utilizando PhI(OTs)OH (HTIB ou regente de Koser) em metanol foi investigada.^{72,73†} A reação da olefina **27** com HTIB foi realizada sob várias condições. Os melhores resultados encontrados para a formação do indano **28** foram obtidos com 1,0 equivalente de HTIB e à temperatura ambiente (Tabela 9, entrada 1). Nestas condições, o produto de contração **28** foi obtido em 36% de rendimento, juntamente com os produtos de adição de MeOH *trans* (**29a**) e *cis* (**29b**), em 28 e 14% de rendimento, respectivamente. Quando esta reação foi realizada a -10 °C, o rendimento global da reação foi menor, sendo observada a formação de **28** em 24% de rendimento, juntamente com **29b** e **29a** em 15 e 20% de rendimento, respectivamente (entrada 2). A substituição do solvente por TMOF causou uma diminuição no rendimento global da reação, levando ao indano **28** em 14% de rendimento e aos compostos **29a** e **29b** em 12 e 2% de rendimento, respectivamente (entrada 3).

† Estes resultados foram obtidos em nosso grupo de pesquisa pela aluna de mestrado Eliane C. Pedrozo e pela aluna de iniciação científica Fabiana M. Y. Vieira, em paralelo ao presente projeto de doutorado.

Com base nestas informações é possível notar que as reações com iodo(III) se comportam de maneira diferente das reações com tálio(III), nas quais a diminuição da temperatura e a troca de solvente por TMOF favoreceram a formação do produto de contração (Tabela 1).

A reação do 1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (**32**) com HTIB, nas condições otimizadas (MeOH e t.a.), forneceu o *trans*-indano **37** como produto majoritário, juntamente com o produto de adição **128**, em 12% de rendimento (entrada 4). A reação deste mesmo substrato com TTN forneceu apenas o *trans* indano **37** (Tabela 2, entrada 1). Além disso, a comparação dos rendimentos dos produtos de contração **28** e **37** das entradas 1 e 2 da Tabela 9 mostra que a presença da metila na posição 1 favorece a formação do produto de rearranjo. O mesmo foi observado nas reações com tálio(III) (Tabela 1, entrada 2 e Tabela 2, entrada 1). Considerando que a reação do 1,2-di-hidronaftaleno **35** com tálio(III) forneceu apenas os derivados glicólicos **42** e **43** (Tabela 2, entrada 7), a reatividade da olefina **35** com iodo(III) foi investigada. No entanto, a reação de **35** com HTIB em MeOH também levou apenas aos produtos de adição **42** e **43** (entrada 5), com um rendimento global superior ao observado com TTN (Tabela 2, entrada 2).

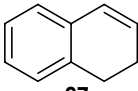
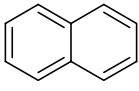
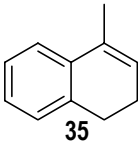
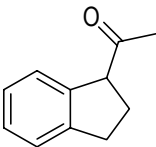
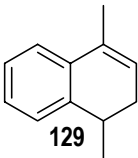
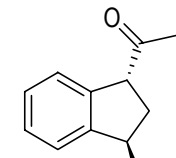
Tabela 9. Oxidação de 1,2-di-hidronaftalenos com HTIB em MeOH*

Entrada	Substrato	Condições	Produtos (Rendimento)	
1	 27	1,0 equiv HTIB MeOH, t.a., 2 h	 28 (36%)	 29a (<i>trans</i> : 28%) 29b (<i>cis</i> : 14%)
2	27	1,0 equiv HTIB MeOH, -10 °C, 1,5 h	28 (24%)	29a (<i>trans</i> : 20%) 29b (<i>cis</i> : 15%)
3	27	1,0 equiv HTIB TMOF, -10 °C, 2 h	28 (14%)	29a (<i>trans</i> : 12%) 29b (<i>cis</i> : 2%)
4	 32	1,0 equiv HTIB MeOH, t.a.	 37 (55%)	 128 (12%) <i>cis:trans</i> = 3:4
5	 35	1,0 equiv HTIB MeOH, t.a.	 43 (<i>trans</i> : 60%) 42 (<i>cis</i> : 31%)	

Na busca de mais informações sobre a reatividade de 1,2-di-hidronaftalenos com iodo(III), o comportamento das olefinas **27**, **35** e **129** foi investigada nas condições utilizadas por Kirschning e colaboradores na oxidação de carboidratos, ou seja, em CH₃CN, sob atmosfera inerte de N₂ e na presença de peneira molecular.^{74,75} A reação do 1,2-di-hidronaftaleno **27** com HTIB nestas condições levou ao naftaleno (**130**) como único produto, em 30% de rendimento (Tabela 10, entrada 1). Quando esta reação foi realizada em CH₂Cl₂, o naftaleno (**130**) foi obtido em 48% de rendimento. A reação da olefina trissubstituída **35** com HTIB levou ao produto de

contração **131** em 51% de rendimento (entrada 2). Para verificar a necessidade do N₂ e da peneira molecular na obtenção do indano, foram realizadas reações na ausência de cada um destes componentes isoladamente. Na ausência de N₂ ou de peneira molecular, o rendimento do produto de contração sofreu uma pequena diminuição (entradas 3 e 4). No entanto, na ausência tanto da peneira molecular quanto da atmosfera de N₂, o indano foi obtido em apenas 33% de rendimento (entrada 5). Sendo assim, a reação do 1,2-di-hidronaftaleno **129** foi realizada na presença de peneira molecular e de N₂, levando ao indano **132** em bom rendimento, como uma mistura *trans:cis* (10:1) (entrada 6).

Tabela 10. Oxidação de 1,2-di-hidronaftalenos com HTIB em CH₃CN*

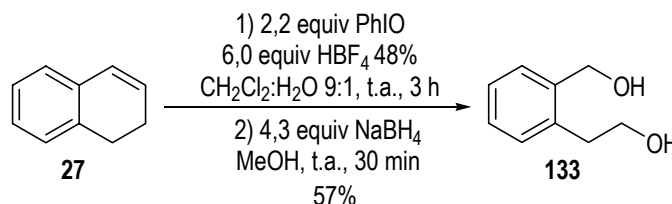
Entrada	Substrato	Condições	Produto (Rendimento)
1	 27	1,0 equiv de HTIB, peneira molecular 3Å, N ₂ , 0 °C, 10 min	 130 (30%)
2	 35	1,0 equiv de HTIB, peneira molecular 3Å, N ₂ , 0 °C, 10 min	 131 (51%)
3	35	1,0 equiv de HTIB, N ₂ , 0 °C, 10 min	131 (43%)
4	35	1,0 equiv de HTIB, peneira molecular 3 Å, 0 °C, 10 min	131 (39%)
5	35	1,0 equiv de HTIB, 0 °C, 10 min	131 (33%)
6	 129	1,0 equiv de HTIB, peneira molecular 3 Å, N ₂ , 0 °C, 10 min	 132 (60%) (<i>trans:cis</i> = 10:1)

Os resultados obtidos nas reações dos substratos **27**, **35** e **129** com iodo(III) em CH₃CN, mostram que o 1,2-di-hidronaftaleno com dupla dissustituída **27** não levou ao indano desejado, sendo isolado apenas o naftaleno (**130**). As reações deste mesmo substrato em MeOH tanto com tálio(III) quanto com iodo(III) forneceram resultados mais satisfatórios com relação à formação do produto de contração desejado **28** (Tabela 1, entrada 2 e Tabela 9, entrada 1). No entanto, para os 1,2-di-hidronaftalenos com a dupla trissustituída **35** e **129**, a formação dos respectivos produtos de contração ocorreu em rendimentos de moderados a bons, contrastando com as reações de **35** em MeOH (tanto com tálio(III) quanto com iodo(III)) que forneceram

apenas os produtos de adição do solvente (Tabela 2, entrada 7 e Tabela 9, entrada 5). A presença da metila na posição 1 de **129** contribuiu para um maior rendimento do produto de contração **132**, quando comparado ao substrato **35** que não contém substituinte nesta posição. Este resultado foi similar ao observado na reação dos di-hidronaftalenos com a dupla ligação dissustituída (Tabela 9, entradas 1 e 4)

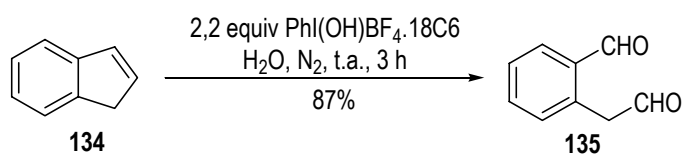
Recentemente, Ochiai e colaboradores⁷⁶ mostraram a clivagem oxidativa de ligações duplas de olefinas mediadas por monômeros protonados de iodosilbenzeno (PhIO), o qual é normalmente encontrado em sua forma polimérica (PhIO)_n. Entre os exemplos estudados, o composto **27** é o único que consta para 1,2-di-hidronaftalenos (Esquema 15).

Esquema 15



Resultados semelhantes foram obtidos pelo mesmo grupo de pesquisa nas reações do monômero protonado de iodosilbenzeno complexado com o éter 18-coroa-6. Este complexo atua como um eficiente oxidante para uma série de grupos funcionais, como olefinas, alcinos, enonas, éteres enólicos de silício, sulfetos e fenóis, em condições brandas e com o uso de H₂O como solvente.⁷⁷⁻⁷⁹ Sua reatividade está relacionada com a coordenação do éter de coroa com o átomo de iodo central como um ligante tridentado, o que confere um aumento da estabilidade térmica ao iodano.⁷⁷ A reação do indeno **134** com este complexo de iodo(III) resultou na clivagem oxidativa da ligação dupla, gerando o di-aldeído correspondente (**135**) (Esquema 16).

Esquema 16



Estes compostos de iodo(III) complexados com 18-coroa-6 apresentam reatividade diferente do HTIB. A reação do 1-fenil-ciclo-hexeno (**136**) com HTIB conduziu à α -fenilcetona em 84% de rendimento (Tabela 11, entrada 1), enquanto que utilizando iodosilbenzeno na presença de HBF_4 , ocorreu a clivagem oxidativa da dupla ligação (entrada 2). O composto **137** apresentou reatividade semelhante a **136**, fornecendo o produto de clivagem oxidativa **140** em bom rendimento (entrada 3).

Tabela 11. Reações de olefinas com HTIB ou PhIO.

Entrada	Substrato	Condições	Produto (Rendimento)
1	 136	0,9 equiv HTIB, MeOH 95%, t.a., 20 min	 138 (84%)
2	136	1) 2,2 equiv PhIO, CH_2Cl_2 , 6,0 equiv HBF_4 48%, N_2 , t.a., 5 min 2) H_2O , 135, t.a., 2 h	 139 (75%)
3	 137	2,3 equiv PhIO, CH_2Cl_2 , 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol, H_2O , 2,3 equiv HBF_4 48%, N_2 , t.a., 4 h	 140 (71%)

As condições descritas na Tabela 11 constituem um método eficiente para a clivagem oxidativa de olefinas. A adição de HBF_4 promove a geração do iodano **141** *in situ* a partir do iodosilbenzeno em H_2O , sem a necessidade de adição do éter 18-coroa-6. Quando o iodano é

gerado em meio aquoso, ocorre a coordenação de duas moléculas de H₂O ao átomo de iodo central,⁷⁸ que atua como espécie reativa (Figura 14).

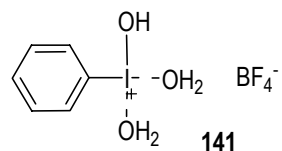


Figura 14. Espécie monomérica de PhIO em solução aquosa ácida.

3. Objetivos

O principal objetivo desta tese consiste na síntese total da ($\pm$)-indatralina (**1**). A proposta sintética inclui como etapa-chave uma reação de contração de anel de um 1,2-di-hidronaftaleno mediada por iodo(III), que forneceria o indano 1,3-*trans* dissustituído necessário para a síntese.

Além disso, considerando que as informações sobre a etapa-chave não eram tão conhecidas, um estudo sobre a reação de contração de anel de uma série de 1,2-di-hidronaftalenos com HTIB foi também realizado.

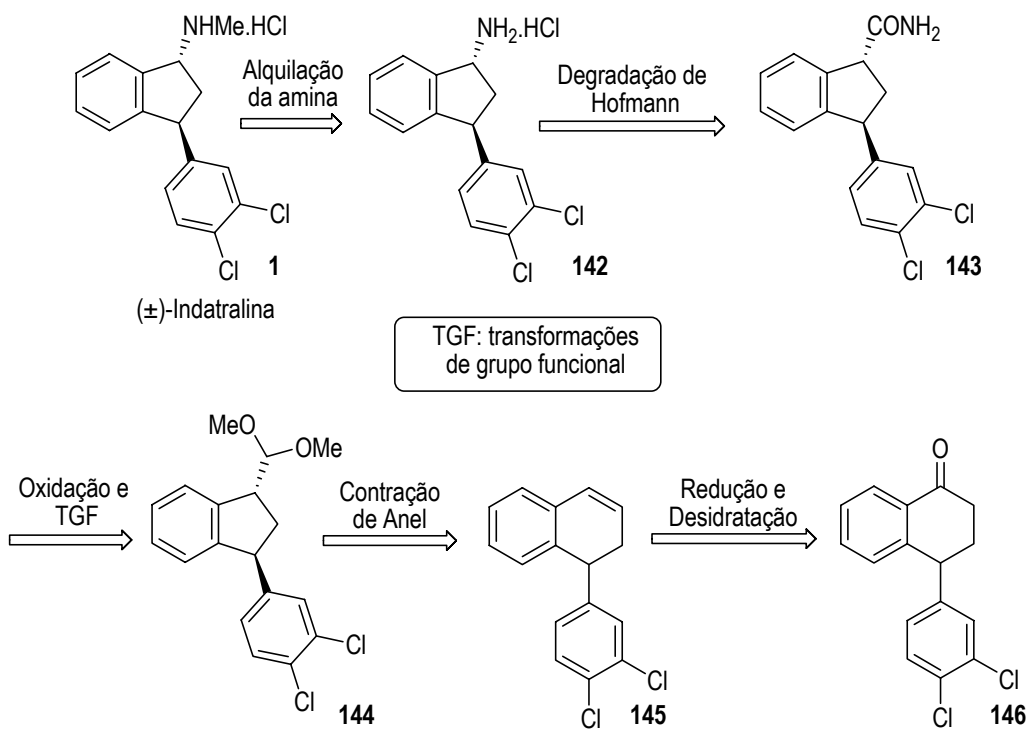
4. Resultados e discussão

4.1. Síntese Racêmica da Indatralina

4.1.1. Análise retrossintética para a Indatralina

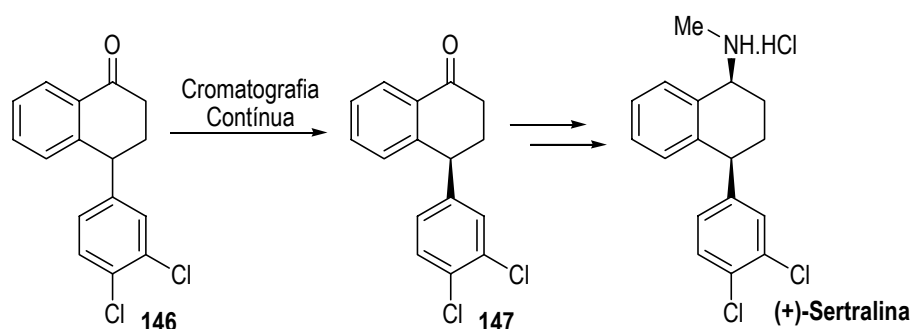
A síntese proposta para a ($\pm$)-indatralina envolveria a reação de alquilação da amina **142**, a qual seria obtida através do rearranjo do tipo Hofmann da amida **143**. Esta, por sua vez, seria proveniente do ácido carboxílico correspondente, o qual poderia ser preparado a partir do acetal **144**, que pode ser considerado o intermediário chave da síntese. A reação de contração de anel do 1,2-di-hidronaftaleno **145** forneceria o acetal **144**. A olefina **145** seria proveniente da desidratação de um tetralol, o qual seria obtido pela redução da tetralona **146** (Esquema 17).

Esquema 17



A tetralona **146** é um material de partida interessante, uma vez que sua preparação encontra-se descrita na literatura tanto na versão racêmica⁸⁰⁻⁸² quanto na assimétrica.⁸³⁻⁸⁵ Além disso, a cetona **146** é utilizada pela Pfizer na síntese da (+)-sertralina em escala industrial. A (+)-sertralina é um bloqueador seletivo dos canais de recaptação de serotonina, sendo usada no tratamento de sintomas depressivos, assim como dependência e outras desordens relacionadas à ansiedade.⁸² Esta droga constitui um importante fármaco e esteve na lista dos 10 mais vendidos em 2003 com faturamento acima de 3,4 bilhões/ano.[†] Por este motivo, pesquisadores desta empresa⁸⁶ desenvolveram um método de resolução do composto **146** por cromatografia contínua, também conhecida como leito móvel simulado. Este processo envolve o uso de várias colunas com diferentes fases estacionárias, as quais são ligadas em série, promovendo a separação do racemato **146**, levando a tetralona opticamente ativa **147** e seu correspondente enantiômero. Em situações ideais, o enantiômero indesejado passaria por uma unidade de racemização e conduziria a **146**, o qual poderia ser novamente resolvido para fornecer **147** (Esquema 18).

Esquema 18

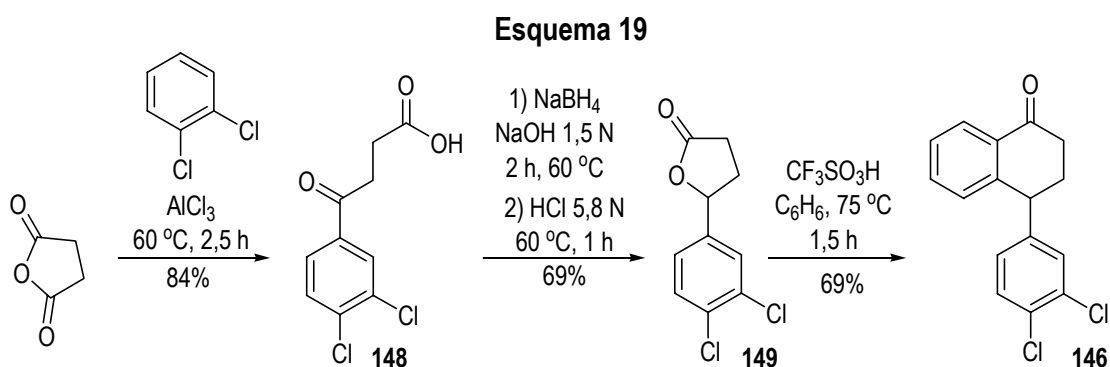


[†](www.forbes.com/tecnology/2004/03/16/cx_mh_0316bestselling.html) – Data de acesso: 14/03/2008.

4.1.2. Síntese da (±)-Indatralina

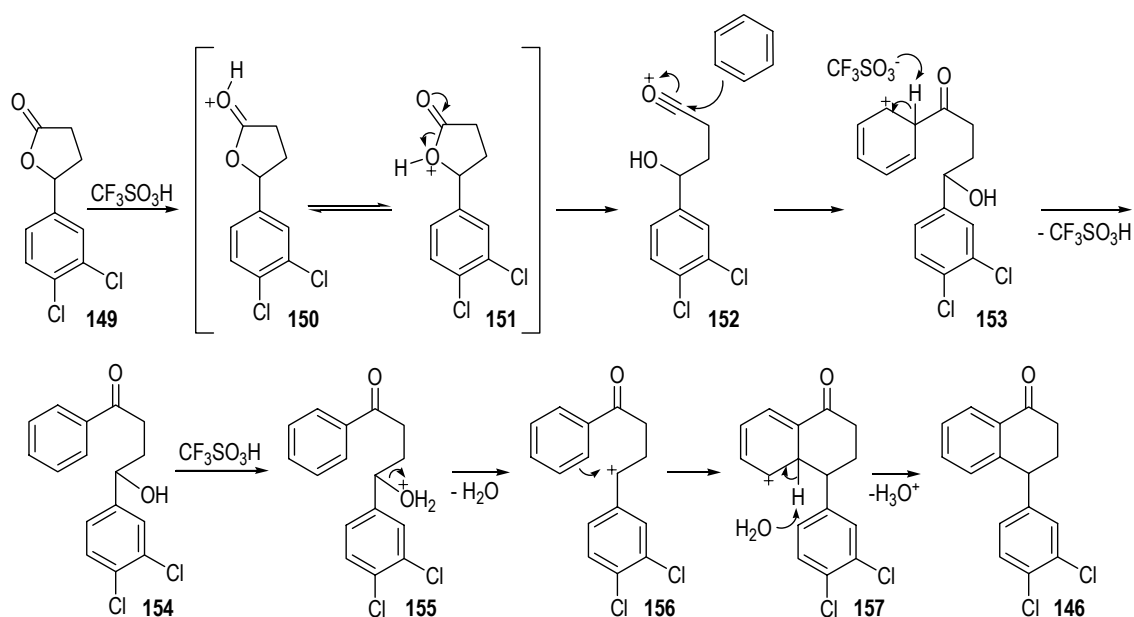
4.1.2.1. Preparação da tetralona 146

A preparação da tetralona **146** foi realizada em 3 etapas, a partir da reação de Friedel-Crafts do 1,2-diclorobenzeno com o anidrido succínico.⁸⁰ A redução do ceto-ácido **148** com NaBH₄ forneceu a lactona **149** em 69% de rendimento. Nesta transformação ocorreria primeiro a redução da carbonila da cetona de **148**, fornecendo um hidróxi-ácido que sofreria ciclização após tratamento com ácido, levando à lactona **149**. A reação de **149** com ácido trifílico em benzeno levou à tetralona desejada **146** em 69% de rendimento (Esquema 19).



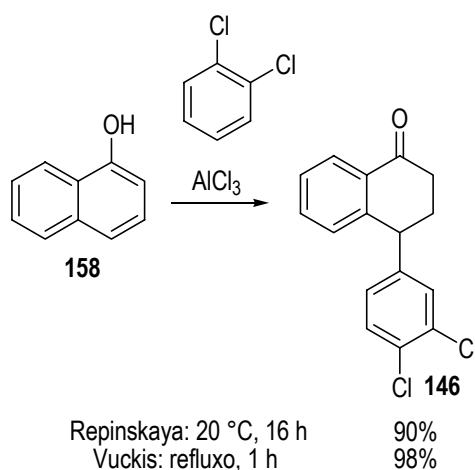
O tratamento de **149** com ácido trifílico levaria ao íon acílio **152**, que reagiria como eletrófilo com o benzeno, formando **153**. Após a perda de um próton em **153**, a aromaticidade do anel seria reconstituída, o que conduziria a **154**. Em meio ácido, a hidroxila de **154** seria protonada, com a saída de uma molécula de H₂O, levando ao carbocátion benzílico **156**. Este reagiria com a ligação dupla do anel aromático vindo do benzeno, levando a **157** após fechamento do anel. A perda de um próton do íon arênio em **157** reconstituiria a aromaticidade do anel, levando à 4-fenil-1-tetralona **146** (Esquema 20).

Esquema 20



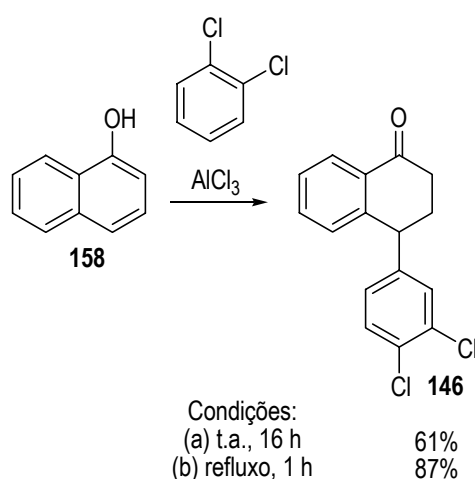
Uma outra maneira de preparar a tetralona **146** foi a partir da reação do 1-naftol (**158**) com 1,2-diclorobenzeno, na presença de AlCl_3 .^{81,82} Esta reação é regioseletiva e promove a formação de uma nova ligação C-C em 1 única etapa, fornecendo como produtos 4-fenil-1-tetralonas.⁸¹ Repinskaya e colaboradores⁸¹ realizaram a preparação de **146** por este método a temperatura ambiente, obtendo a tetralona desejada (**146**) em 90% de rendimento. Recentemente, este mesmo composto (**146**) foi sintetizado por Vukics e colaboradores⁸² em grande escala (150 mmol), utilizando um protocolo bastante parecido com o empregado por Repinskaya, diferenciando apenas com relação à temperatura da reação (Esquema 21). A tetralona **146** foi obtida em excelente rendimento, sendo utilizada como um intermediário chave para a síntese da (+)-sertralina.

Esquema 21



Inicialmente, preparamos a tetralona **146** utilizando o procedimento descrito por Repinskaya e colaboradores.⁸¹ Após purificação, o composto **146** foi obtido em 61% de rendimento. Quando a reação foi realizada segundo o procedimento descrito por Vuckis e colaboradores,⁸² obteve-se **146** em 87% de rendimento (Esquema 22).

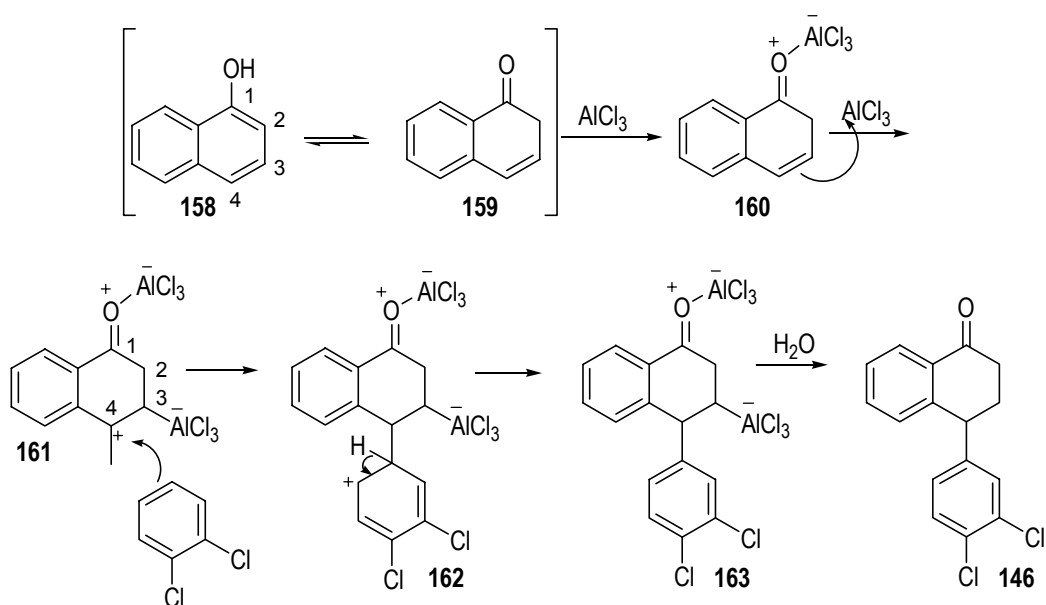
Esquema 22



Conforme o mecanismo proposto no Esquema 23, a forma cetônica do 1-naftol (**159**) reagiria com AlCl_3 , formando o intermediário **160**. A reação da ligação dupla de **160** com uma

outra molécula de AlCl_3 levaria à formação de **161**, que atuaria como eletrófilo na reação com o 1,2-diclorobenzeno.⁸¹ O átomo de carbono C-4 de **161** faria a adição eletrofílica ao anel aromático do 1,2-diclorobenzeno, levando à formação da aril-tetralona **162**. Após desprotonação, com a reconstituição da aromaticidade, o intermediário **162** seria convertido a **163**. O tratamento de **163** com H_2O levaria à 4-fenil-1-tetralona esperada (**146**).

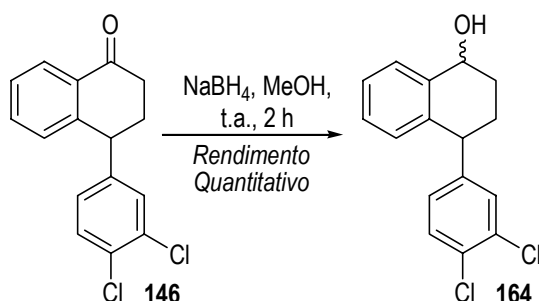
Esquema 23



4.1.2.2. Redução e desidratação da 4-fenil-1-tetralona **146**

Dando sequência à síntese da ($\pm$)-indatralina, realizou-se a redução da tetralona **146** com o emprego de um procedimento que já havia sido utilizado em nosso grupo de pesquisa na redução de 1-tetralonas semelhantes, através da reação com NaBH_4 em MeOH .^{47,87} A redução da tetralona **146** forneceu o tetralol **164**, como uma mistura diastereoisomérica *cis:trans* (1:1) (Esquema 24).

Esquema 24



Este resultado difere da redução da indanona análoga **8**, que levou a uma mistura 97:3 *cis:trans* do indanol **9** (Esquema 2). Acreditamos que na tetralona **146**, a carbonila encontra-se no mesmo plano do anel aromático e a aproximação de hidreto ocorreria por qualquer uma das faces diastereotópicas, levando à formação de uma mistura de diastereoisômeros. Por outro lado, o impedimento estérico causado pela fenila no anel de 5 membros da indanona **8** é bastante pronunciado, o que leva a adição do hidreto pela face menos impedida, tornando a formação do *cis*-indanol **9** favorecida, comparado com a tetralona **146** (Figura 15).

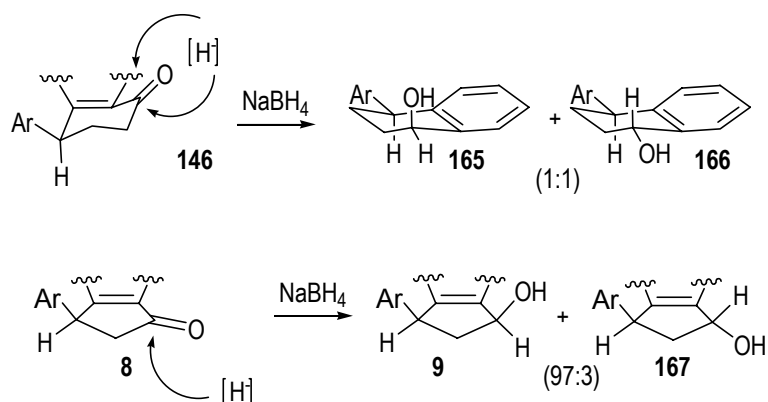
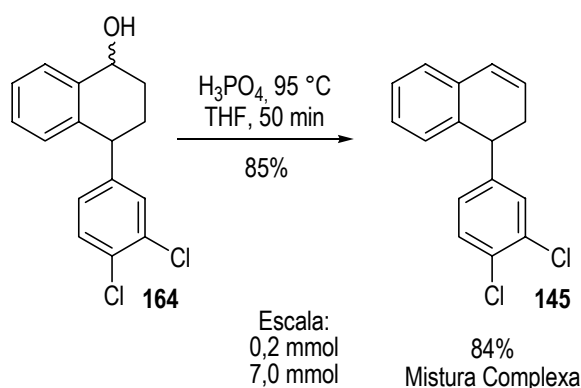


Figura 15. Redução da tetralona **146** e da indanona **8** com NaBH_4 .

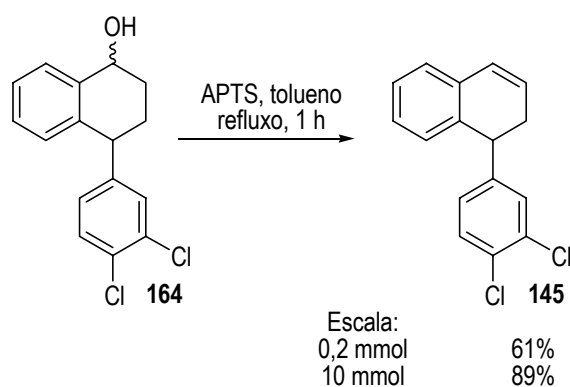
A desidratação do tetralol **164** foi realizada com H_3PO_4 ou com ácido *p*-toluenossulfônico (APTS), de modo análogo ao realizado na desidratação de outros 1-tetralóis.^{47,48,87} Os primeiros testes da reação de desidratação do tetralol **164** foram realizados em escalas inferiores a 1 mmol utilizando H_3PO_4 , o que forneceu a olefina **145** em 84% de rendimento. Contudo, quando esta reação foi realizada em escala superior a 1 mmol, foi observada a formação de uma mistura complexa (Esquema 25).

Esquema 25



Alternativamente, realizamos a etapa de desidratação com APTS, a princípio em pequena escala (inferior a 1 mmol) e em seguida aumentamos para cerca de 10 mmol. Em ambas as situações o 1,2-di-hidronaftaleno **145** foi obtido de maneira satisfatória (Esquema 26).

Esquema 26

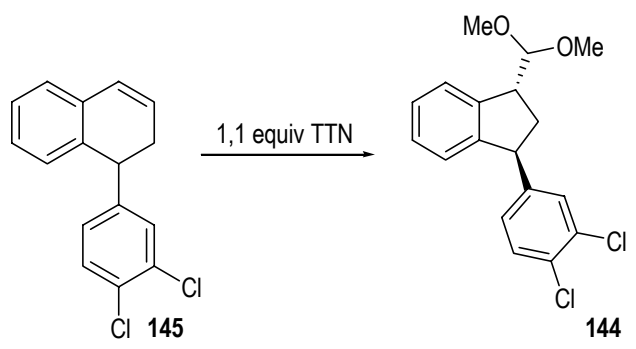


Considerando os resultados obtidos, verificou-se que a condição de desidratação com APTS em tolueno constitui o melhor método para a preparação do 1,2-di-hidronaftaleno **145**. Portanto, esta reação foi utilizada para obter **145**.

4.1.2.3. Reações de contração de anel do 1,2-di-hidronaftaleno **145**

Iniciamos o estudo da reação de contração de anel do 1,2-di-hidronaftaleno **145**, utilizando TTN nas condições reacionais que forneceram indanos em melhor rendimento em estudos anteriores,⁸⁷ ou seja, em TMOF e a 0 °C (Tabela 12, entrada 1). Nestas condições, o acetal **144** foi obtido em excelente rendimento e como um único diastereoisômero, conforme esperado. A contração de **145** também foi realizada em MeOH e a temperatura ambiente, conduzindo ao indano **144** em rendimento inferior (entrada 2).

Tabela 12. Reação de contração de anel de **145** mediada por TTN.



Entrada	Condições	Rendimento
1	TMOF, 0 °C, 2 min	88%
2	MeOH, t.a., 2 min	80%

O mecanismo envolvido nesta reação deve ser semelhante ao descrito no Esquema 6. A molécula de metanol presente no meio reacional seria proveniente da reação do TMOF com a água de coordenação do TTN.⁸⁸

O espectro de RMN de ¹H de **144** tem como sinais característicos um duplete em 4,35 δ do hidrogênio do acetal, que acopla com o hidrogênio benzílico com *J* de 6,8 Hz. Além disso, são observados um multiplete na região de 3,54-3,60 δ correspondente ao hidrogênio benzílico e um

triplete aparente em 4,40 δ do hidrogênio bis-benzílico, que acopla com os hidrogênios do CH₂ com *J* de 8,1 e de 7,8 Hz. Os hidrogênios do CH₂ são vistos no espectro como dois duplos duplos dubletos, sendo um em 2,12 δ com *J* de 13,4; 8,5 e 7,4 Hz e o outro em 2,59 δ com *J* de 13,4; 8,4 e 4,3 Hz. O espectro de RMN de ¹³C tem o sinal característico de carbono do acetal em 107,1 δ , além de todos os outros esperados para o indano **144**, como os sinais das metoxilas em 53,4 e em 54,8 δ , o sinal do CH₂ do indano em 37,8 δ , dos carbonos benzílicos em 46,8 δ e em 49,3 δ (Figura 16). A configuração relativa de **144** foi assumida com base nos resultados anteriores^{47,87} e também pela comparação com os espectros de RMN de compostos semelhantes, conforme será discutido mais adiante (Figura 27).

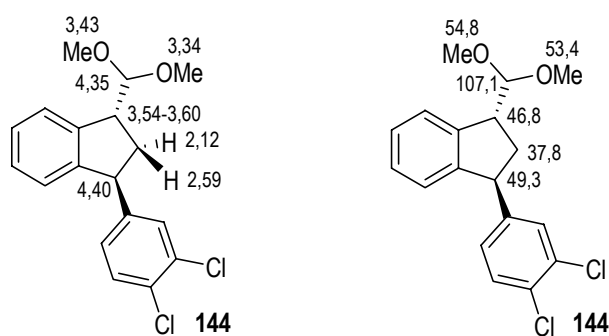


Figura 16. Deslocamentos químicos selecionados para o indano **144**.

O espectro de massas obtido para o indano **144** revelou o fragmento em *m/z* 306 característico da perda de MeOH (*M*⁺• + 1). Já o espectro na região do infravermelho revelou como sinais característicos as bandas em 1061, 1121 e 1470 cm⁻¹, provenientes de deformações axiais de ligações C-O de éter.

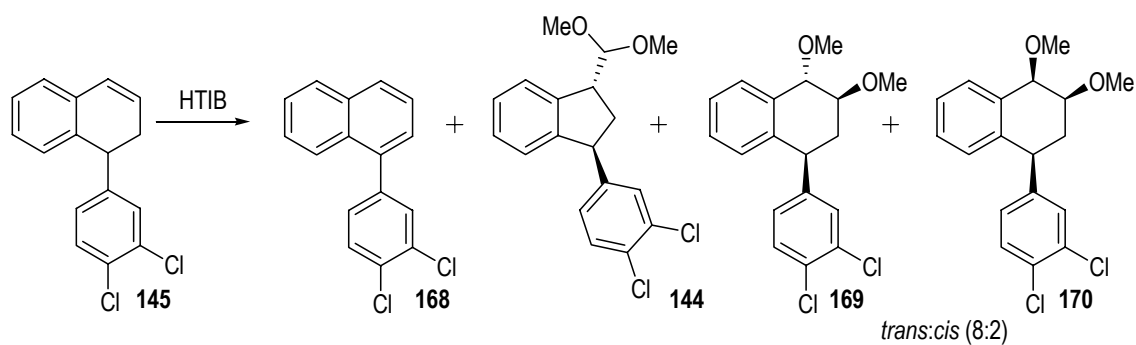
Baseados em resultados de nosso grupo de pesquisa sobre as reações de 1,2-dihidronaftalenos com HTIB (Tabela 9),⁷² decidimos empregar a reação de contração de anel mediada por iodo(III) na síntese da (±)-indatralina, na tentativa de evitar o uso do TTN, que é um

sal de tálio(III) altamente tóxico. Assim, realizamos um estudo sobre as condições que levassem ao indano **144** em melhor rendimento.

Dependendo das condições reacionais utilizadas, a reação do di-hidronaftaleno **145** com HTIB em MeOH anidro forneceu, além do acetal **144**, o naftaleno **168** e uma mistura diastereoisomérica dos produtos de adição (**169** e **170**). Utilizando 0,9 equiv de HTIB, verificou-se que **144** foi obtido em apenas 25% de rendimento, juntamente com o produto de eliminação **168** e uma mistura dos derivados glicólicos (**169** e **170**) em 17 e 26% de rendimento, respectivamente (Tabela 13, entrada 1).

Uma maneira de tentar favorecer a formação do produto de contração em relação aos produtos de aromatização e de adição é tornar a reação mais rápida, já que existe uma correlação entre o tempo de reação e o rendimento de rearranjo.⁴⁸ Uma maneira através da qual isto pode ser feito é aumentando a quantidade do agente oxidante. Assim, utilizando 1,4 equiv de HTIB, o tempo reacional diminuiu para 3,5 horas. Nestas condições, o produto de contração **144** foi isolado em melhor rendimento (35%), porém os produtos principais ainda foram os de adição **169** e **170** (entrada 2). Aumentando a quantidade de HTIB para 2,8 equiv, o tempo reacional diminuiu para 1 hora. O produto principal foi o de contração **144**, obtido em 50% de rendimento, enquanto que os produtos de adição **169** e **170** foram isolados em 39% de rendimento (entrada 3). O emprego de 3,7 equiv de HTIB levou à formação do indano **144**, após 15 minutos reacionais, em 62% de rendimento, juntamente com uma mistura dos derivados glicólicos em 35% (entrada 4). Quando a reação da olefina **145** foi realizada com 5,5 equiv de HTIB, a temperatura foi alterada para 0 °C. Nestas condições o material de partida **145** e o reagente são insolúveis. O banho de gelo foi retirado e a reação continuou a temperatura ambiente por 20 minutos. No entanto, foi observada a formação de **144** em apenas 30%. O naftaleno **168** e a mistura contendo **169** e **170** foram obtidos em 17 e 39% de rendimento, respectivamente (entrada 5).

Foram também realizadas reações em MeOH 95%. Entretanto, nestas condições o 1,2-di-hidronaftaleno **145** apresentou baixa solubilidade, o que comprometeu o rendimento global da reação. Na presença de 1,2 equiv de HTIB o indano **144** foi obtido em apenas 16% de rendimento (entrada 6). O uso de 2,0 equiv de HTIB levou a **144** em 26% de rendimento (entrada 7).

Tabela 13. Reação de contração de anel de **145**, promovida por HTIB em MeOH.

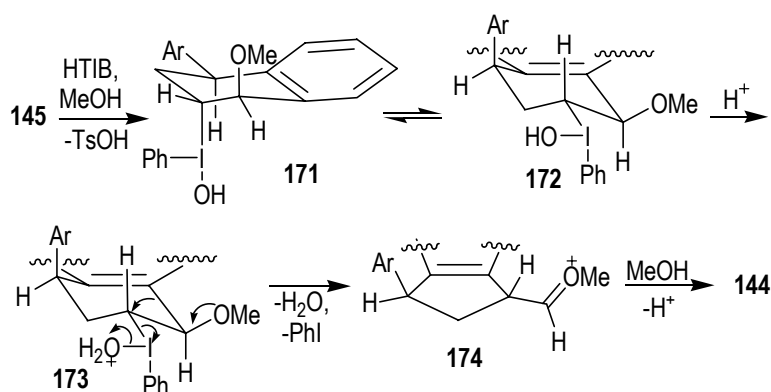
Entrada	HTIB	MeOH	Temperatura	Tempo	Produto (Rendimento)
1	0,9 equiv	anidro	t.a.	24 h	168 (17%); 144 (25%); 169 + 170 (26%).
2	1,4 equiv	anidro	t.a.	3,5 h	144 (35%); 169 + 170 (39%).
3	2,8 equiv	anidro	t.a.	1 h	144 (50%); 169 + 170 (39%).
4	3,7 equiv	anidro	t.a.	15 min	144 (62%); 169 + 170 35%.
5	5,5 equiv	anidro	0 °C a t.a.	70 min	168 (17%); 144 (30%); 169 + 170 (39%).
6	1,2 equiv	95%	t.a.	30 min	144 (16%); 169 + 170 (9%)
7	2,0 equiv	95%	t.a.	30 min	144 (26%); 169 + 170 (35%)

Comparando as reações do 1,2-di-hidronaftaleno **145** mediada por HTIB com a promovida TTN, nota-se que a reação com tálio(III) ocorre com maior eficiência, fornecendo o indano desejado **144** como único produto em excelente rendimento. Já a reação com iodo(III) conduziu ao indano **144** em rendimento moderado, juntamente com os produtos de adição. No entanto, levando em consideração o fator toxicidade, a substituição de tálio(III) por iodo(III) parece ser vantajosa. Comparando a reatividade dos compostos **27**, **32** e **145** com HTIB foi possível notar que a presença de um substituinte na posição 1 do di-hidronaftaleno favorece o rearranjo. A reação do di-hidronaftaleno mais simples (**27**) com HTIB conduziu ao indano **28** em apenas 36% de rendimento (Tabela 9, entrada 1). A reação com os substratos **32** e **145**, os quais contêm substituintes na posição 1, forneceram os indanos desejados em 55 e 62% de rendimento.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C de **144** foram comparados com os obtidos nas reações do 1,2-di-hidronaftaleno **145** com TTN. Como estes espectros foram idênticos, concluímos que o rearranjo oxidativo do composto **145** promovido por iodo(III) também forneceu o *trans* indano **144**. Não foi possível efetuar a separação da mistura diastereoisomérica de **169** e **170** de maneira quantitativa. Contudo, através de purificação por coluna cromatográfica foi possível obter quantidades analíticas puras dos isômeros *cis* (**170**) e *trans* (**169**).

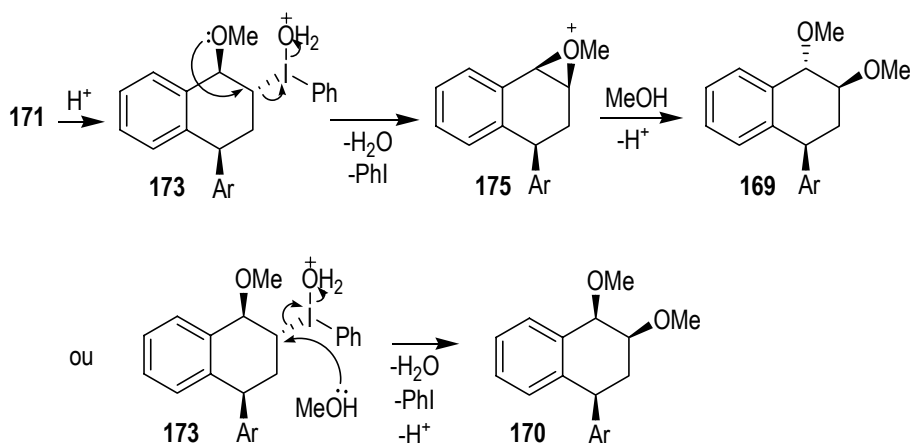
No rearranjo da olefina **145** mediado por iodo(III) inicialmente ocorreria a adição eletrofílica de HTIB *anti* à dupla ligação, o que conduziria ao intermediário **171**. Este aduto estaria em equilíbrio com o confômero **172**, conferindo a antiperiplanaridade para que o rearranjo ocorra. A migração do grupo arila em **173** expulsaria PhI, gerando o oxônio **174**, que após a adição de MeOH forneceria o indano **144** (Esquema 27).

Esquema 27



Na formação dos produtos de adição **169** e **170**, após a adição eletrofílica do HTIB à dupla ligação e formação do intermediário **173**, conforme explicado no Esquema 27, o par de elétrons do oxigênio da metoxila poderia fazer um ataque intramolecular no átomo de carbono C2, expulsando PhI e H₂O, o que levaria ao oxônio **175**. A adição *anti* de uma molécula de MeOH em **175** ocorreria no carbono C1 e geraria o isômero *trans* **169**. Se a molécula de MeOH reagir com o intermediário **173**, levaria à formação do isômero *cis* **170** (Esquema 28).

Esquema 28



O espectro de RMN de ¹H do composto **170** tem um dubleto em 4,42 δ, correspondente ao hidrogênio benzílico H-1, que acopla com o hidrogênio H-2 com *J* de 2,6 Hz. Este, por sua

vez, aparece no espectro como um multipeto entre 3,56-3,65 δ . Os hidrogênios do CH₂ são vistos como um multipeto entre 2,26-2,33 δ . O H-4 é observado como um tripeto em 4,06 δ com J de 9,1 Hz. Para o isômero *trans* (**169**), o deslocamento químico do hidrogênio benzílico H-1 é 4,47 δ com J de 7,1 Hz. Os sinais que para o isômero *cis* (**170**) são vistos como multipetos, para o isômero *trans* (**169**) são sinais bem definidos. Por exemplo, os hidrogênios do CH₂ do anel são observados como um duplo tripeto em 1,83 δ , com J de 13,2 e de 10,5 Hz e como um duplo duplo dubleto em 2,46 δ com J de 13,2, de 5,5 e de 3,7 Hz. O H-2 também é visto como um duplo duplo dubleto, mas com J de 10,8, de 7,2 e 3,7 Hz (Figura 17).

A configuração relativa dos derivados glicólicos **169** e **170** foi sugerida com base nos valores das constantes de acoplamento dos dubletos dos hidrogênios benzílicos, onde foi assumido que os isômeros *trans* apresentam o maior valor de J e que os isômeros *cis* possuem o valor de J em torno de 2,2 e 3,0 Hz.⁴⁸

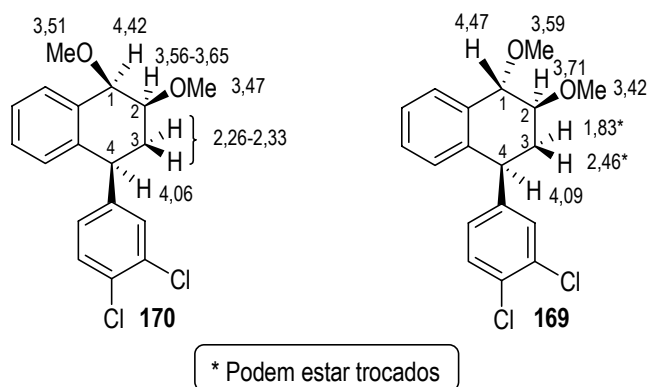


Figura 17. Deslocamentos químicos selecionados de RMN de ¹H para os compostos **170** e **169**.

Os espectros de RMN de ¹³C dos produtos de adição **169** e **170** também apresentaram algumas diferenças. Em geral, os deslocamentos químicos dos carbonos do isômero *trans* são vistos em regiões mais desprotegidas, com exceção do carbono bis-benzílico que para o isômero *cis* é observado numa região mais desprotegida por 1 δ . O deslocamento químico do carbono C1 é 78,8 δ para **170** e 81,8 δ para **169**. Estes dados estão de acordo com a literatura,⁴⁸ onde é

assumido para compostos semelhantes que o carbono C1 nos isômeros *cis* pode ser visto entre 78,3-78,8 δ . Já nos isômeros *trans* este carbono pode ser observado em torno de 78,8-80,1 δ (Figura 18).

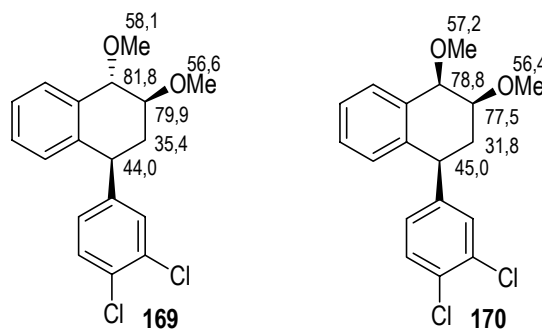


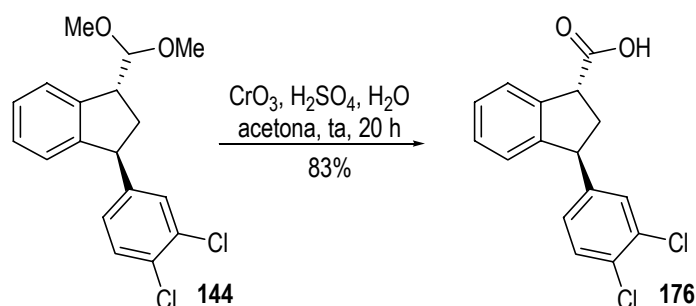
Figura 18. Deslocamentos químicos selecionados de RMN de ^{13}C para os compostos **169** e **170**.

O espectro de massas obtido para o isômero *cis* **170** revelou o pico do íon molecular em m/z 336 ($\text{M}^{+\bullet}$) e o fragmento em m/z 304 característico da perda de MeOH. Para o isômero *trans* **169**, este espectro não apresentou o pico do íon molecular. O sinal característico foi o fragmento em m/z 304, que corresponde à perda de MeOH. O espectro na região do infravermelho para o produto de adição *cis* **170** tem as bandas em 1078 e 1107 cm^{-1} , as quais seriam provenientes de deformações axiais de ligações C-O de éter. Para o isômero *trans* **169** estas bandas foram observadas em 1093 e 1126 cm^{-1} .

4.1.2.4. Preparação do ácido carboxílico 176

A preparação do ácido carboxílico **176** foi realizada a partir da reação do acetal **144** com o reagente de Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$) em acetona, em condições análogas às utilizadas por nosso grupo de pesquisa na oxidação de um acetal similar.⁸⁹ Nesta transformação deve ocorrer inicialmente a desproteção do acetal, levando ao aldeído correspondente, que em sua forma de hidrato seria oxidado pelo cromo(VI) ao ácido carboxílico **176** (Esquema 29).

Esquema 29



O espectro de RMN de ^1H de **176** apresenta na região dos hidrogênios alifáticos os sinais dos hidrogênios benzílicos, como um duplo dubleto em 4,18 δ com J de 8,5 e de 3,7 Hz e como um tripleto em 4,60 δ , com J de 7,9 Hz. A análise do espectro de RMN de ^{13}C revela a presença de um sinal em 175,2 δ , característico de carbonila.

O espectro de massas de **176** revelou o pico do íon molecular em m/z 306 e o fragmento em m/z 261 característico da perda de CO_2H . Já o espectro de infravermelho apresentou como sinal característico uma banda intensa em 1705 cm^{-1} , a qual se refere à carbonila do ácido carboxílico.

A análise por difração de Raio-X do ácido carboxílico **176** corroborou a configuração relativa 1,3-*trans* (Figura 19).

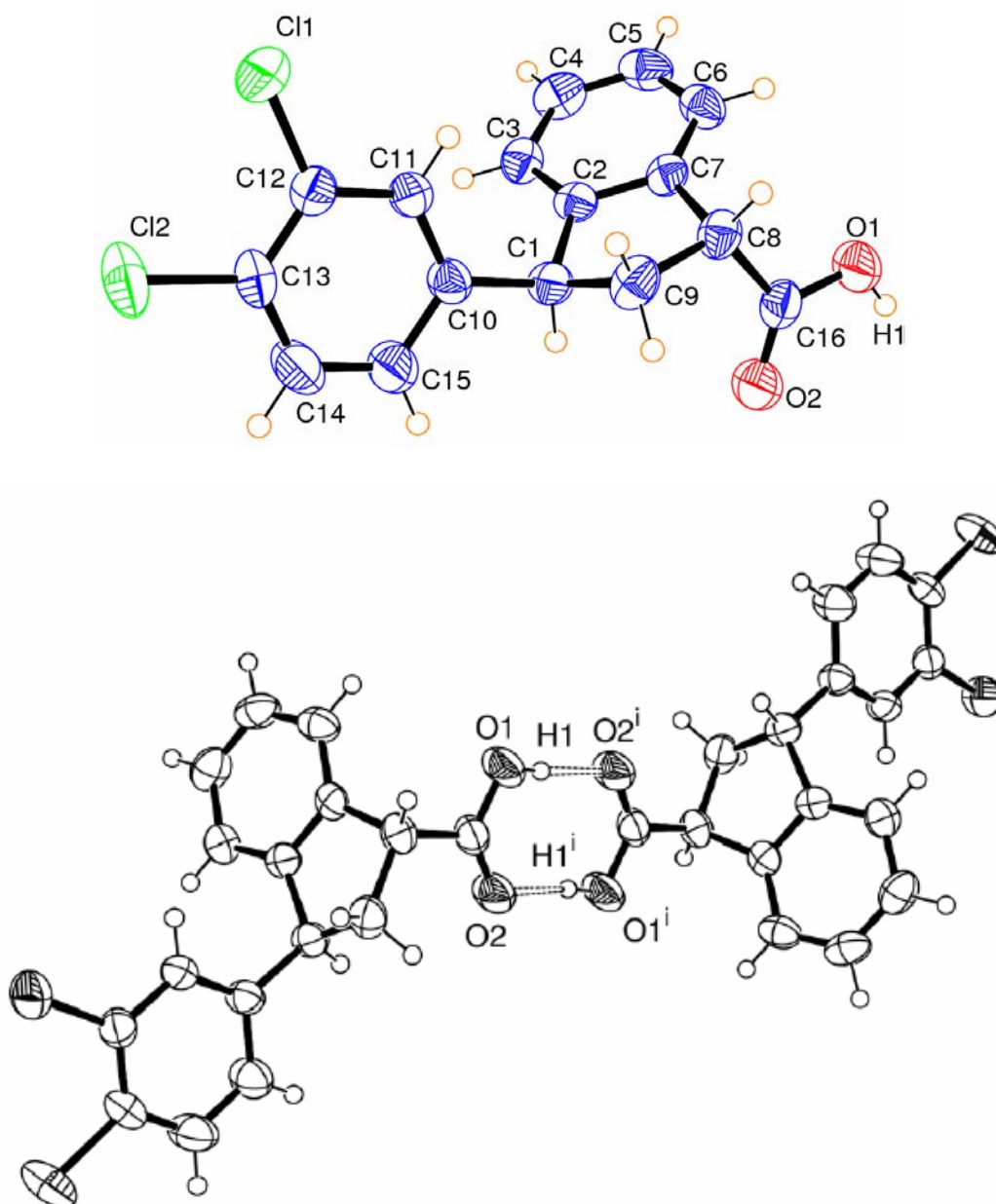
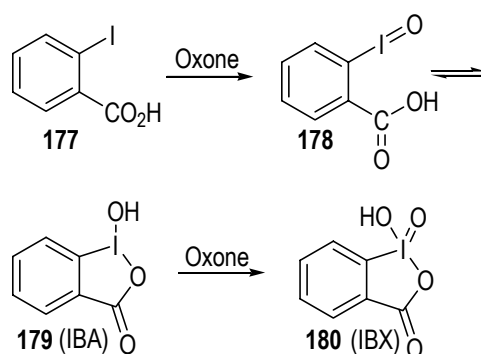


Figura 19. Diagramas ORTEP do ácido carboxílico **176**.

O IBX (ácido 2-iodoxibenzóico - **180**) é um importante reagente de iodo hipervalente em síntese orgânica, por ser um reagente brando e seletivo, possibilitando que o uso de metais pesados seja evitado.⁹⁰ Este reagente é facilmente preparado a partir da oxidação do ácido 2-iodobenzóico (**177**) com oxone® em meio aquoso.⁹¹ Além disso, as reações com IBX podem ser realizadas na presença de quantidades catalíticas de **177** e de quantidades molares de oxone®

(2KHSO₅-KSO₄-K₂SO₄).⁹² Nesta condição, o ácido 2-iodobenzóico (**177**) seria oxidado pelo oxone® ao ácido 2-iodosobenzóico (IBA) (**178**), que estaria em equilíbrio com sua forma tautomérica cíclica **179**. Finalmente, a oxidação de **179** pelo oxone® levaria ao ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) (**180**), que após promover a desejada oxidação forneceria **179**, fechando assim o ciclo catalítico (Esquema 30).

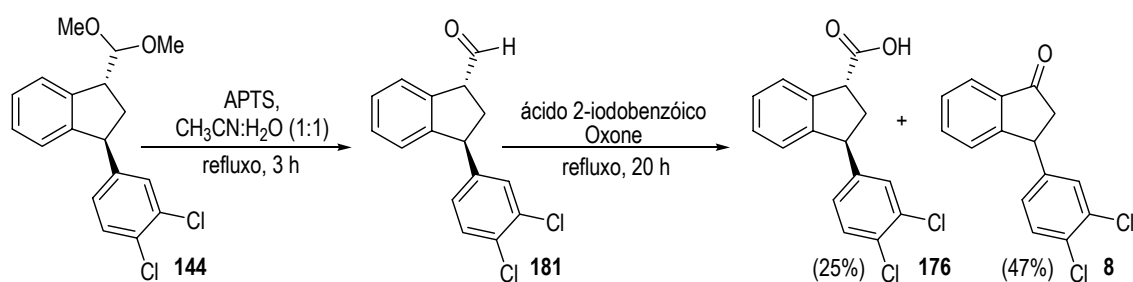
Esquema 30



Entre outras aplicações, o IBX é utilizado em síntese orgânica na oxidação de aldeídos aos correspondentes ácidos carboxílicos.⁹³ Em 2002, Giannis e colaboradores⁹⁴ mostraram a transformação de álcoois primários aos correspondentes ácidos carboxílicos, mediada por IBX, à temperatura ambiente e em excelentes rendimentos.

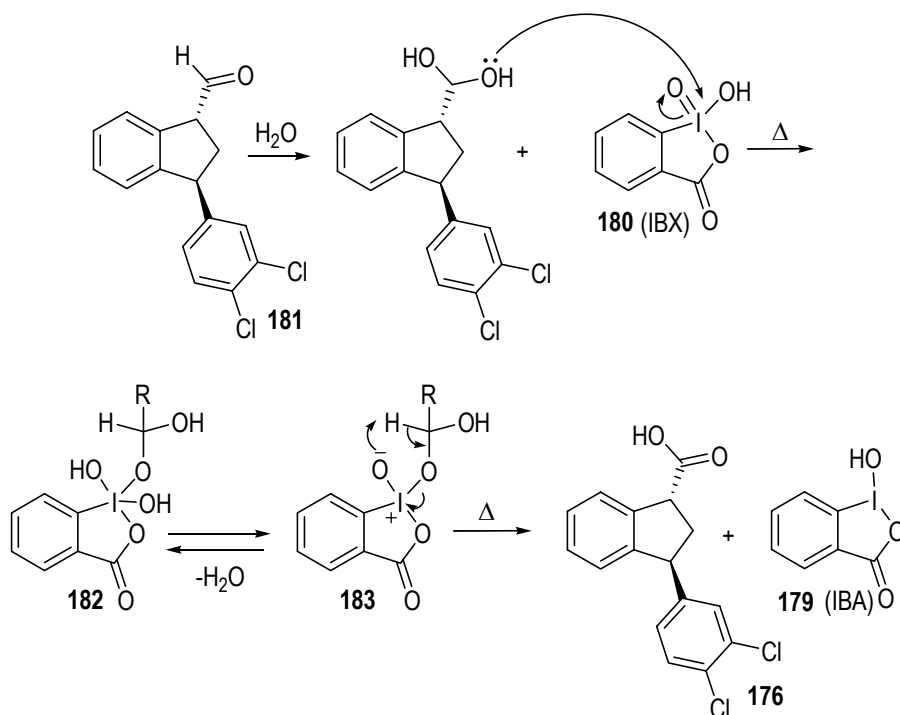
Decidimos investigar a possibilidade de utilizar o IBX na preparação do composto **176**, na tentativa de substituir o uso de crômio(VI) na síntese da (±)-indatralina. O acetal **144** foi desprotegido com quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenossulfônico em uma mistura 1:1 de MeCN e de H₂O, fornecendo o aldeído **181**, que foi utilizado diretamente na reação seguinte. A etapa de oxidação foi realizada com a adição do ácido 2-iodobenzóico (**177**) e do oxone® à mistura reacional.⁹⁵ Após purificação por cromatografia, o ácido **176** foi isolado em apenas 25% de rendimento, sendo que o produto principal foi a indanona **8**, obtida em 46% de rendimento (Esquema 31).

Esquema 31



O mecanismo para a oxidação do aldeído **181** ao ácido carboxílico **176** mediado por iodo(V) envolveria o ataque nucleofílico do correspondente hidrato ao IBX, conduzindo ao intermediário **182**, que após a perda de uma molécula de H₂O levaria a **183**. O íon alcóxido de **183** captaria o hidrogênio em α ao grupo R e a oxidação ocorreria de maneira concertada, gerando o ácido carboxílico **176** e liberando IBA (**179**), onde o iodo está no estado de oxidação III (Esquema 32).

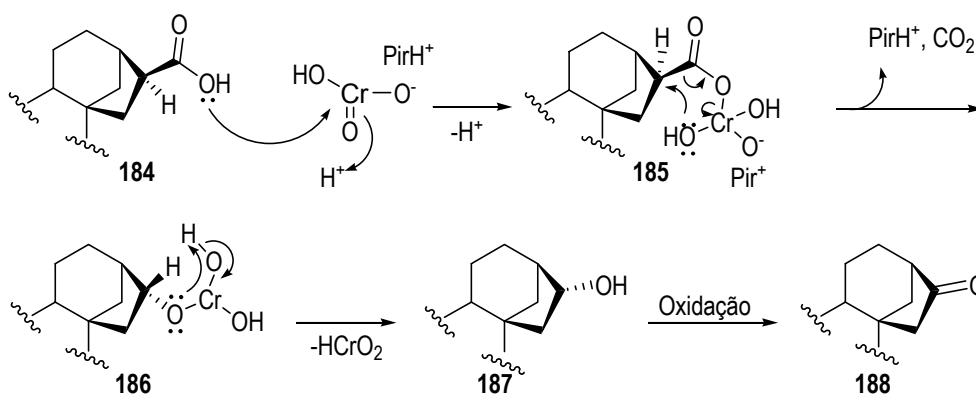
Esquema 32



Acreditamos que a formação da indanona **8** possa ter ocorrido após a etapa de oxidação do aldeído **181** ao ácido carboxílico **176**, por meio de uma descarboxilação oxidativa. Exemplos encontrados na literatura mostraram que o iodobenzeno diacetato (DIB) pode promover a descarboxilação oxidativa em aminoácidos,^{96,97} carboidratos⁹⁸ e outros derivados de ácidos carboxílicos.⁹⁹⁻¹⁰¹ Similarmente, a formação de **8** pode ter sido promovida pelo ácido iodoso benzóico (**178**), que também é uma espécie de iodo(III), e é liberado no meio reacional após a etapa de oxidação.

O mecanismo de descarboxilação oxidativa promovido por PDC (dicromato de piridínio), o qual foi proposto por Batista e colaboradores¹⁰² para a oxidação de **184** e de **187** (Esquema 33), envolve como etapas principais a reação entre o HCrO_3^- e o ácido carboxílico **184**, o que conduziria ao intermediário **185**, seguido de um rearranjo intramolecular para que a etapa de descarboxilação ocorra. O par de elétrons de uma das hidroxilas de **185** faria um ataque intramolecular na posição α -carbonílica, levando à saída de CO_2 e à redução do Cr(IV) para Cr(III) para fornecer **186**, que após a liberação de HCrO_2 conduziria ao álcool **187**. A oxidação de **187** levaria então à formação de **188**.

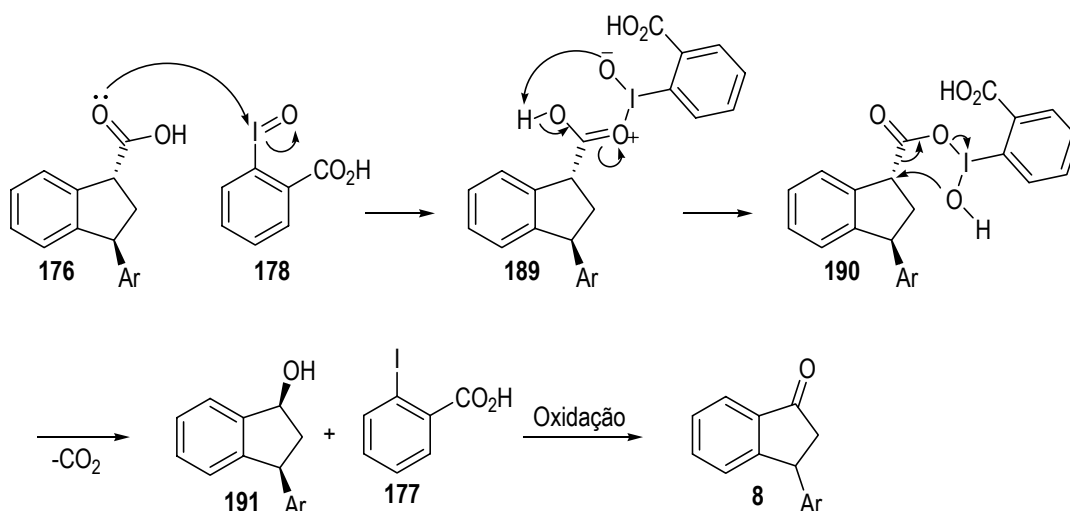
Esquema 33



Por similaridade, propomos um mecanismo para justificar a formação da indanona **8**, por meio da descarboxilação oxidativa promovida por iodo(III). O ácido **176** faria uma adição

nucleofílica ao ácido iodoso benzóico **178**, dando origem ao intermediário **189**. O ânion de **189** captaria o hidrogênio da hidroxila, cujos elétrons seriam responsáveis pela estabilização do oxônio, conduzindo a **190**. A aproximação da hidroxila de **190** ao carbono α -carbonílico iniciaria um rearranjo intramolecular com conseqüente descarboxilação e liberação do ácido iodobenzóico (**177**), levando ao indanol **191**. A oxidação de **191** conduziria então à indanona **8** (Esquema 34).

Esquema 34



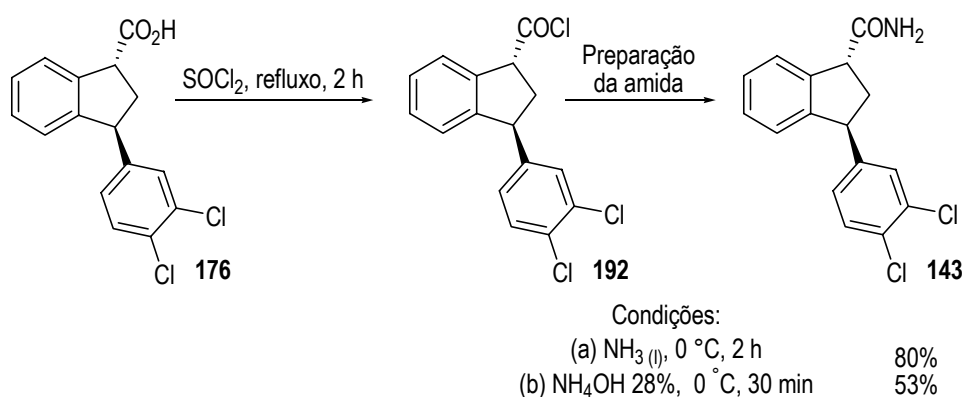
As condições utilizadas nesta reação não foram otimizadas. Priorizou-se os estudos mostrados no item a seguir, onde utilizamos iodo molecular para promover a oxidação, o que conduziria diretamente à amida **143**, economizando uma etapa na síntese, além de evitar o crômio(VI).

4.1.2.5. Preparação da amida **143**

A preparação da amida **143** foi realizada por meio de métodos convencionais. O ácido carboxílico **176** foi tratado com cloreto de tionila, levando ao cloreto de ácido **192** que forneceu a

amida **143** em 80% de rendimento, após reação com amônia. Alternativamente, a preparação da amida **143** foi realizada com a adição de NH_4OH ao cloreto de ácido. No entanto, nesta condição a formação de **143** ocorreu em apenas 53% de rendimento (Esquema 35).

Esquema 35



No espectro de RMN de ^1H de **143** é observada a presença de 2 singletos largos em 5,83 e 6,92 δ , correspondentes aos hidrogênios ligados ao nitrogênio, o que indicou a incorporação do grupo amino à molécula. O sinal do hidrogênio benzílico é visto como um duplo dubleto em 4,04 δ com J de 9,0 e de 3,3 Hz. O bis-benzílico é observado como um tripleto em 4,53 δ com J de 8,1 Hz. O espectro de RMN de ^{13}C de **143** tem um sinal de carbonila na região de aproximadamente 177 δ .

O espectro de massas de **143** revelou o pico do íon molecular em m/z 305 e o fragmento em m/z 261 característico da perda de CONH_2 . O espectro na região do infravermelho de **143** apresentou uma banda intensa em 1691 cm^{-1} , característico da carbonila e uma banda larga em 3403 cm^{-1} das ligações N-H da amina.

A difração de Raio-X novamente corroborou com a configuração relativa esperada para a amida **143** (Figura 20).

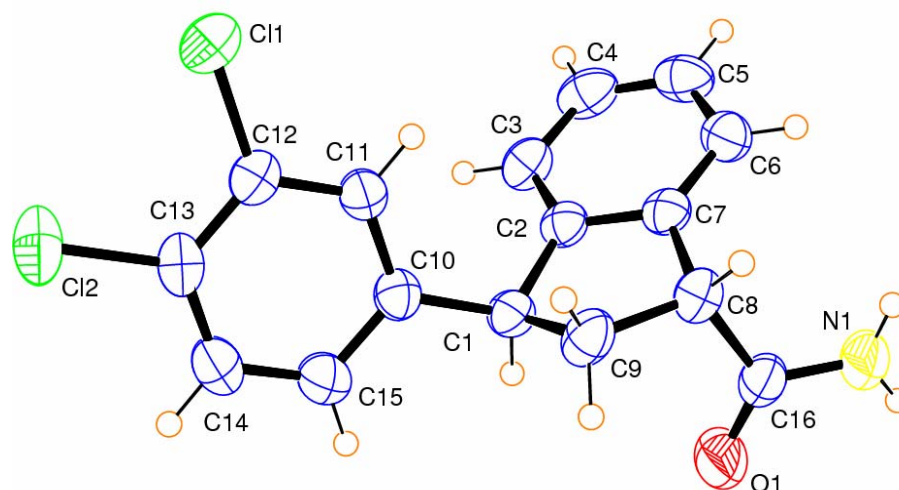
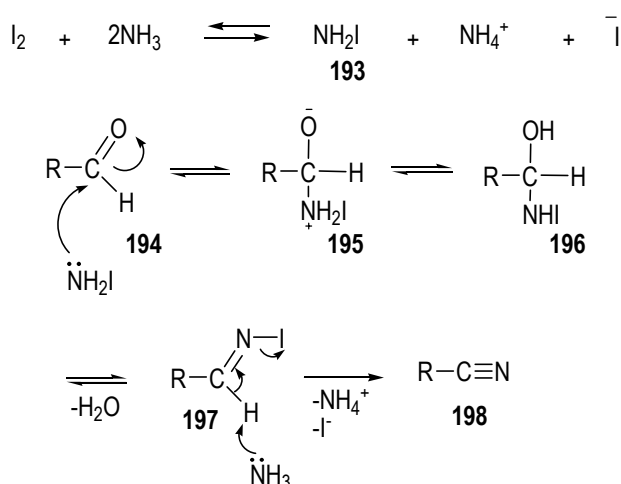


Figura 20. Diagrama ORTEP da amida **143**.

O tratamento de aldeídos com iodo e solução aquosa de amônia promove a conversão à correspondente nitrila em bons rendimentos.¹⁰³ Nesta transformação ocorreria inicialmente a formação da iodoamina **193**, que se adicionaria ao aldeído **194**, gerando a *N*-iodo imina **197**, que em meio básico sofreria eliminação, fornecendo a nitrila **198** (Esquema 36).^{104,105,106,107}

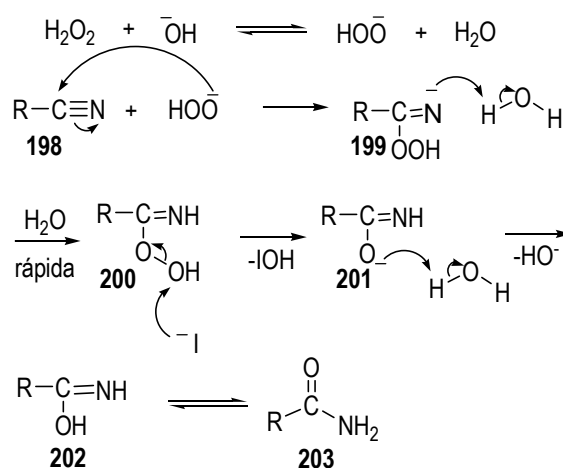
Esquema 36



As nitrilas, por sua vez, podem ser convertidas a amidas pela reação com H_2O_2 .^{108,109} A hidratação da nitrila seria iniciada pela adição nucleofílica do íon HOO^- ao grupo ciano de **198**,

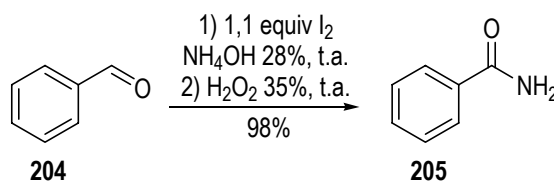
gerando **199**, que após reação com H_2O levaria ao ácido peroxicarboximídico **200**. O iodeto gerado na reação do aldeído com $\text{I}_2/\text{NH}_3(\text{aq})$, reagiria com o oxigênio eletrofílico de **200**, facilitando sua degradação e conduzindo a **201**, o qual na presença de H_2O conduziria ao ácido imídico **202**, que é um tautômero da amida **203** (Esquema 37).

Esquema 37



O Esquema 38 ilustra o descrito acima, através da transformação do aldeído **204** na amida **205** em excelente rendimento.¹⁰³

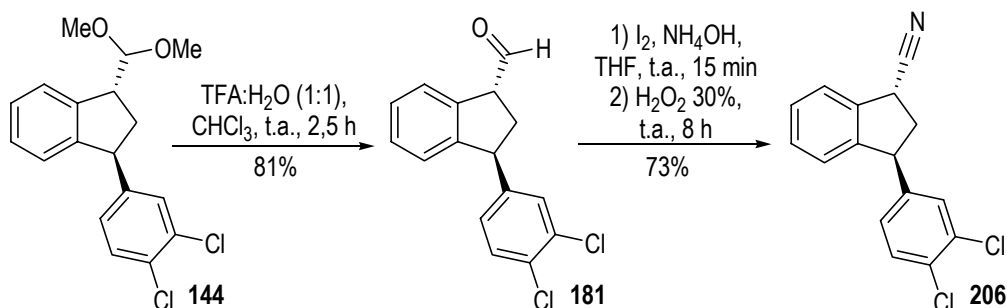
Esquema 38



Decidimos tentar utilizar esta reação na síntese da ($\pm$)-indatralina, pois assim seria possível evitar o uso do CrO_3 na oxidação do acetal **144**, além de diminuir uma etapa na síntese. A reação foi realizada utilizando o acetal **144**, o qual foi desprotegido com ácido trifluoro

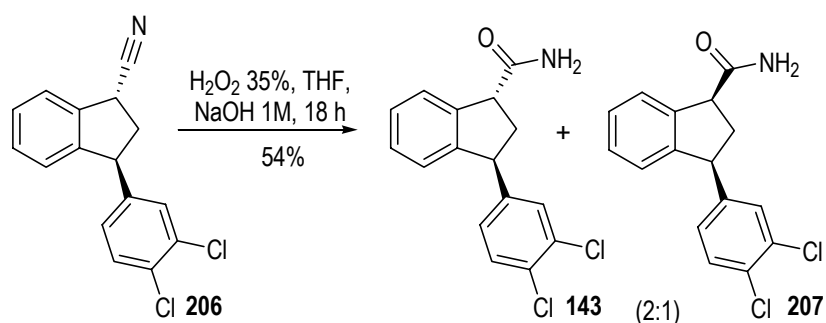
acético,¹¹⁰ fornecendo o aldeído **181**, em 81% de rendimento. O espectro de RMN de ^1H de **181** revela a presença de um dubleto em 9,72 δ com J 2,1 Hz, característico do hidrogênio de aldeído. Já no espectro de RMN de ^{13}C observa-se o sinal em 199,3 δ , referente a carbonila de aldeído. A reação de **181** com iodo foi realizada em THF e hidróxido de amônio, seguido da adição de H_2O_2 . Após purificação, verificou-se a formação da nitrila **206** em 73% de rendimento. No espectro de RMN de ^1H de **206** são observados os sinais de CH_2 do indano em 2,43 e em 2,90 δ . Os hidrogênios benzílicos são vistos em 4,26 e em 4,58 δ . No espectro de RMN de ^{13}C é possível notar um sinal em 120,4 δ , característico de carbono de nitrila. O espectro de massas de **206** apresenta o pico do íon molecular em m/z 288 e a fragmentação em m/z 262 característico da perda de CN. Este resultado indicou que a segunda etapa da reação (formação da amida) não ocorreu nas condições utilizadas (Esquema 39).

Esquema 39



Para tentar efetuar a hidrólise da nitrila, optamos por aumentar a basicidade do meio reacional com a adição de NaOH. Nesta condição foi observado o consumo de todo o material de partida após 18 horas. Desta forma, a amida **143** foi obtida em 54% de rendimento, juntamente com seu isômero *cis* **207** (Esquema 40).

Esquema 40



O espectro de RMN de ^1H da mistura (Figura 21) apresenta um tripleto em 4,54 δ com J de 8,1 Hz, e um duplo dubleto em 4,06 δ com J de 8,7 e 3,0 Hz, que foram selecionados para o isômero presente em maior proporção. A comparação destes dados de ressonância com os obtidos anteriormente para **143** estão em plena concordância. Isto significa que a amida *trans* foi obtida majoritariamente. Além disso, estão presentes neste mesmo espectro um tripleto em 4,29 δ com J de 8,7 Hz e um tripleto aparente em 4,00 δ com J de 8,7 Hz que podem ser de **207**, e indicam a ocorrência de epimerização.

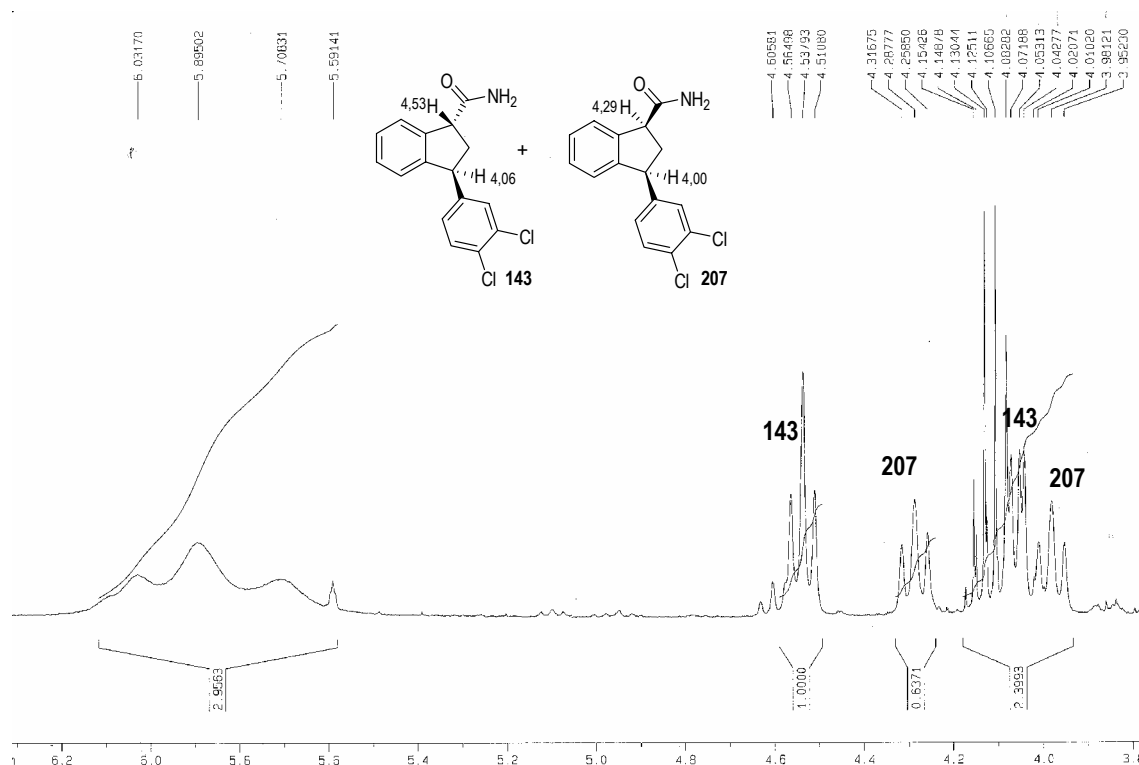


Figura 21. Sinais de RMN de ¹H selecionados para os compostos **143** e **207**, contaminado com AcOEt (300 MHz, CDCl₃, δ).

Considerando a epimerização, os estudos relacionados à preparação da amida **143** a partir do aldeído **181** foram interrompidos.

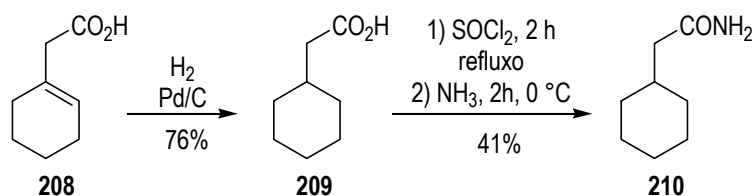
4.1.2.6. Preparação da amina **142**

O reagente *l,l*-Bis(trifluoroacetoxi)iodobenzeno [PhI(OCOCF₃)₂ ou PIFA] é um composto de iodo(III) capaz de promover um rearranjo oxidativo de amidas alifáticas a aminas em meio ácido (pH 1-3). Este é um rearranjo do tipo Hofmann, ocorrendo com retenção de configuração do grupo migrante.¹¹¹

Inicialmente preferimos testar a etapa do rearranjo de Hofmann utilizando um composto modelo, a fim de verificarmos a eficácia da reação. O ácido insaturado **208**, disponível em nosso laboratório, foi hidrogenado ao ácido saturado **209**, o qual foi posteriormente transformado na

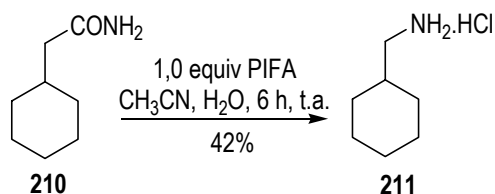
correspondente amida (**210**). Após purificação, a amida **210** foi obtida em 41% de rendimento, calculado para as 2 etapas (Esquema 41).

Esquema 41



A reação da amida **210** foi realizada com PIFA em CH_3CN e H_2O , a temperatura ambiente, conduzindo ao produto de rearranjo de Hofmann, em 42% de rendimento (Esquema 42). Este rendimento não foi otimizado.

Esquema 42



A comparação dos espectros de ressonância dos compostos **210** e **211** evidenciou a formação do produto desejado. No espectro de RMN de ^1H da amida **210** os sinais dos hidrogênios ligados ao nitrogênio são vistos como dois singletos largos em 5,45 e em 5,70 δ . Já no espectro da amina **211** estes hidrogênios aparecem como um único sinal largo em 7,72 δ . No espectro de RMN de ^{13}C de **210** é observado o sinal do carbono de carbonila em 174,9 δ . O espectro de **211** não possui um sinal de carbonila, apresentando um sinal de carbono a menos do que a amida **210** (Figura 22). Estes dados confirmaram a formação do produto do rearranjo de Hofmann.

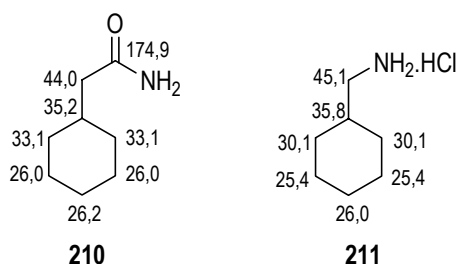
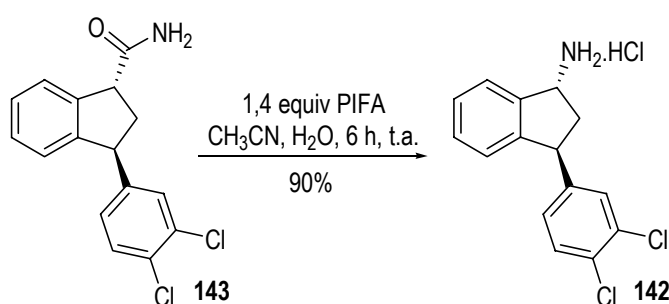


Figura 22. Deslocamentos químicos de ^{13}C selecionados para **210** e **211**.

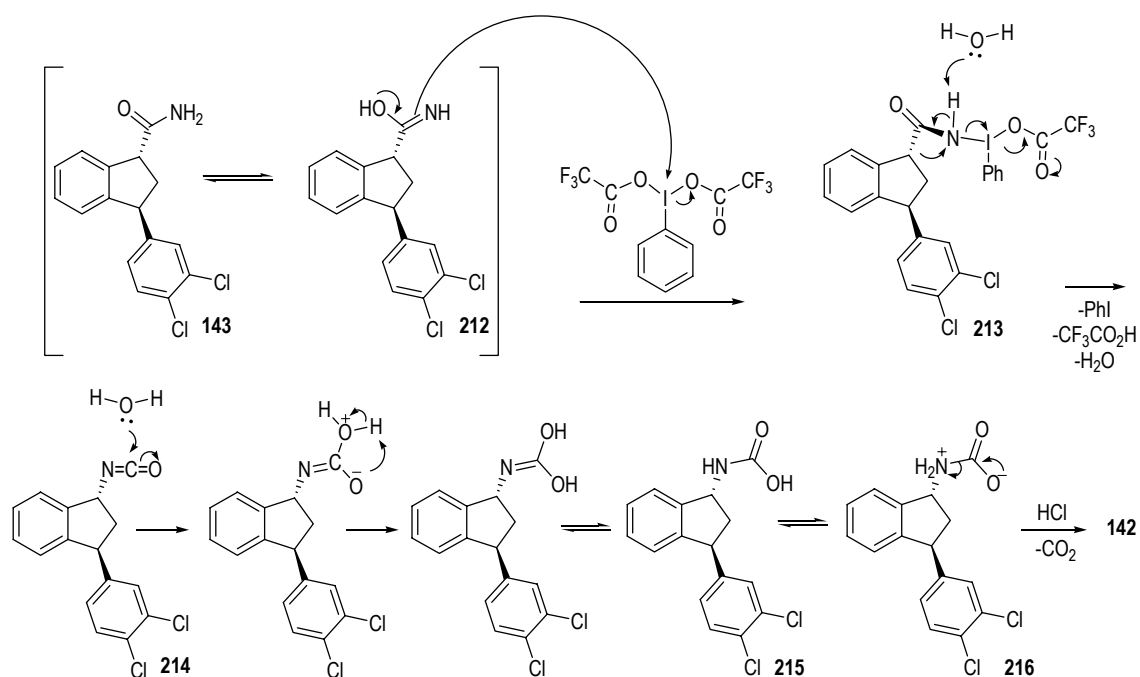
A reação da amida **143** foi realizada nas mesmas condições descritas anteriormente, e forneceu o cloridrato da amina primária **142**, em excelente rendimento após otimizações (Esquema 43).

Esquema 43



O mecanismo proposto para o rearranjo do tipo Hofmann, promovido por iodo(III), está ilustrado no Esquema 44. Uma vez que PIFA reage como eletrófilo frente a duplas ligações, é plausível considerar a adição eletrofílica deste composto de iodo(III) ao ácido imídico **212**, que é um tautômero da amida **143**. Após a liberação do íon trifluoroacetato ocorreria a formação da *N*-iodoamida **213**, que na presença de H_2O sofreria um rearranjo do tipo Hofmann, gerando o isocianato **214**. A hidrólise de **214** levaria à espécie **215**, que captaria um próton vindo da molécula de H_2O e conduziria a **215a** que é o tautômero de **216**. o íon carbamato **216** que sofreria descarboxilação espontânea, levando à amina **142**, após o tratamento com HCl.

Esquema 44



No espectro de RMN de ^1H da amina **142** é possível observar a presença dos hidrogênios benzílicos como um tripleto em 4,99 δ e como um tripleto aparente em 4,76 δ . Os hidrogênios do CH_2 do indano são vistos como um duplo tripleto em 2,53 δ , com J de 14,5 e de 7,7 Hz e como um duplo duplo dubleto em 2,71 δ , com J de 14,5, de 8,0 e de 3,0 Hz. O espectro de RMN de ^{13}C de **142** apresenta o sinal em 56,0 δ , característico de carbono ligado a nitrogênio, o que indicou a formação do produto esperado. O espectro na região do infravermelho apresentou como sinal característico uma banda larga em 3402 cm^{-1} da deformação axial das ligações N-H da amina. A difração por Raio-X corroborou a estrutura do cloridrato **142**, sendo possível observar ainda a presença de duas moléculas ligadas por uma água de coordenação (Figura 23).

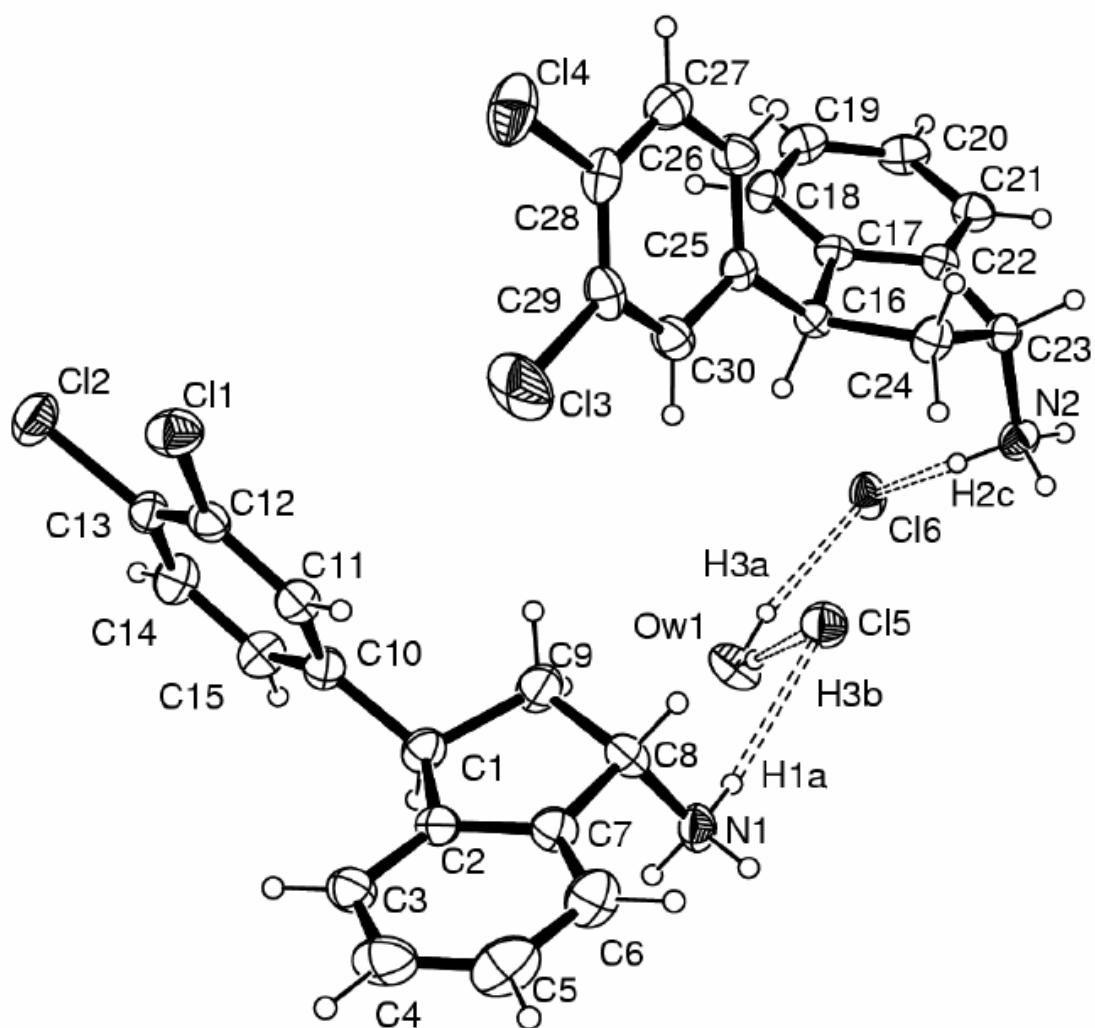
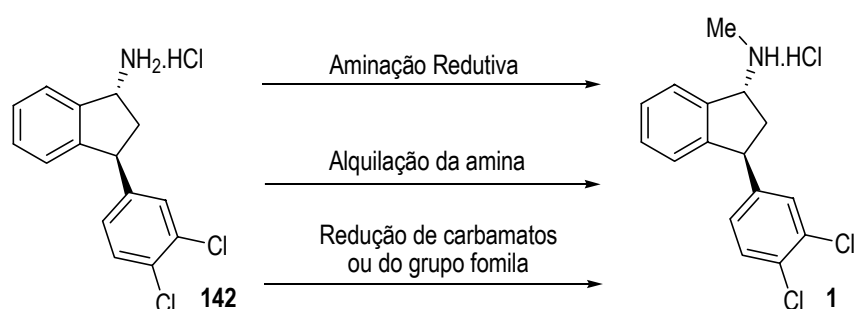


Figura 23. Diagrama ORTEP da amina 142.

4.1.2.7. Síntese da (±)-indatralina a partir da 3-fenil-1-indanamina **142**

A preparação da indatralina (**1**) poderia ser imaginada de três modos diferentes: aminação redutiva, alquilação da amina **142** ou redução de um carbamato ou de um grupo formila inseridos em **142** (Esquema 45). A seguir discutiremos cada uma destas abordagens no contexto da síntese da indatralina.

Esquema 45



4.1.2.7.1. Aminação Redutiva

A aminação redutiva é o processo mais direto, o qual é bastante utilizado na síntese de aminas secundárias e terciárias. A reação de uma amina primária com um aldeído ou cetona em meio ácido, seguido da redução da imina formada é a sequência que descreve esta transformação.

A reação da amina **142** com formaldeído levaria à indatralina por meio da reação de aminação redutiva. No entanto, foram notadas algumas limitações para o uso desta reação na síntese da indatralina. Seria necessário a presença de excesso do cloridrato **142**, que é um intermediário avançado da síntese, em relação ao formaldeído. Além disso, esta transformação requer condições reacionais anidras. A forma monomérica deste aldeído encontra-se disponível em solução aquosa 37%, o que impediria a formação da imina. Entretanto, a sua forma polimerizada (*para*-formaldeído) seria uma alternativa para evitar a presença de água. Porém,

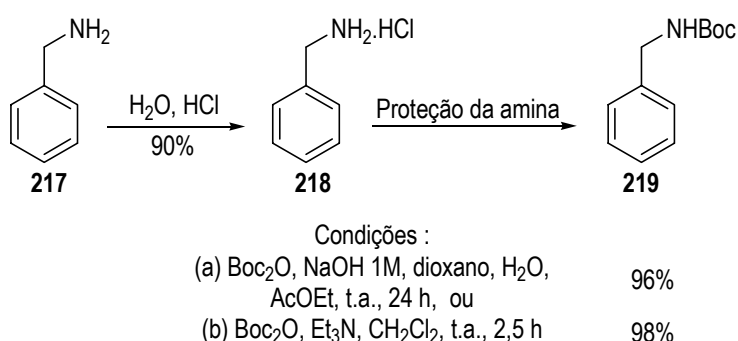
exemplos encontrados na literatura sugerem que a reação da amina com *para*-formaldeído levaria ao produto dimetilado.¹¹² Portanto, priorizamos os outros métodos para realizar a síntese da ($\pm$)-indatralina.

4.1.2.7.2. Alquilação da amina 142

Para promover a monoalquilação da amina **142** torna-se necessária a proteção de um dos hidrogênios ligados ao nitrogênio para evitar que ocorra a polialquilação.

Os primeiros estudos relacionados com a proteção e alquilação da amina **142** foram realizados com o cloridrato da benzilamina **218**, que foi obtido pelo tratamento de **217** com HCl. A proteção do cloridrato **218** foi realizada com di-*t*-butil-dicarbonato (Boc_2O), em duas condições diferentes. A primeira, em dioxano e solução de NaOH 1M forneceu a amina protegida **219** em 96% de rendimento. Ainda que esta transformação tenha ocorrido em excelente rendimento, a utilização de dioxano, um solvente caro e tóxico, motivou a procurar por uma outra condição. A condição descrita por Jacquemard e colaboradores,¹¹³ utilizando CH_2Cl_2 e Et_3N forneceu **219** em 98% de rendimento, constituindo uma alternativa ao primeiro método (Esquema 46).

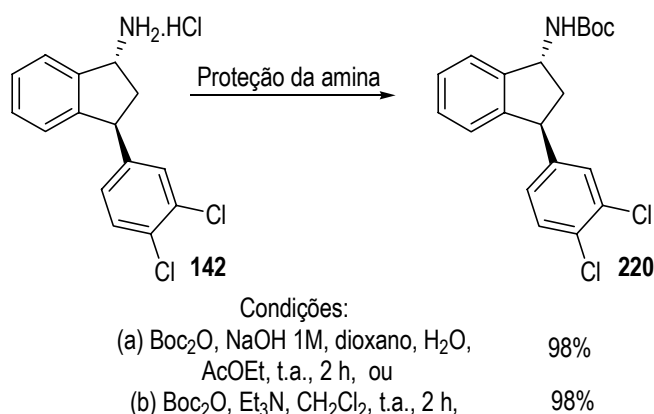
Esquema 46



Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do carbamato **219** apresentam sinais característicos, como o singlete na região de 1,48 δ cujo valor da integral é 9, referente ao *t*-butil carbamato, indicando a incorporação do grupo Boc à molécula.

A amina **142** foi submetida a essas duas condições, sendo observada a obtenção do composto **220** em excelentes rendimentos (Esquema 47).

Esquema 47



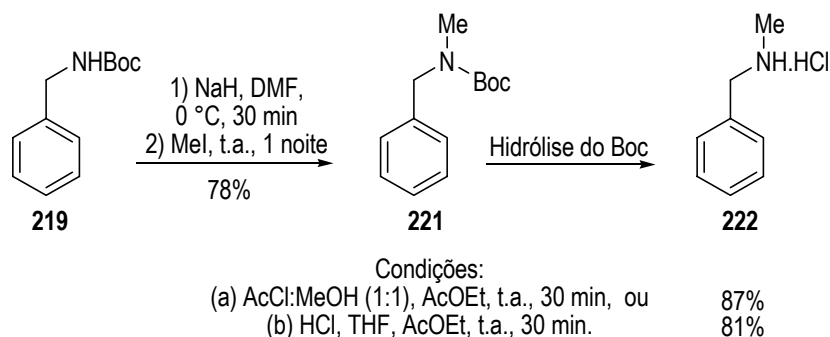
O espectro de RMN de ^1H do carbamato **220** apresenta dois multipletos entre 4,77-4,79 δ e entre 5,30-5,33 δ , referentes ao hidrogênio benzílico ligado ao nitrogênio e ao hidrogênio do NH, respectivamente. Um outro sinal característico é o singlete em 1,48 δ , cujo valor da integral é 9, indicando a presença do grupo *t*-butil-carbamato em **220**. Já no espectro de RMN de ^{13}C é observado um sinal de carbono quaternário em 79,6 δ e um sinal intenso de CH_3 em 28,4 δ , atribuídos ao grupo Boc. O espectro de massas de **220** revela o pico do íon molecular em m/z 379 e a fragmentação em m/z 319 proveniente da perda do grupo *t*-butila. Já o espectro na região do infravermelho apresenta como sinais característicos a banda da carbonila em 1695 cm^{-1} e uma banda larga em 3430 cm^{-1} referente a ligação N-H.

Dando prosseguimento à etapa de alquilação, a reação da *N*-Boc-amina **219** foi realizada na presença de 5 equiv de NaH em DMF e à temperatura de 0 $^\circ\text{C}$,¹² seguido da adição

de iodeto de metila. Após purificação, o produto alquilado **221** foi obtido em 42% de rendimento. O espectro de RMN de ^1H de **221** apresenta, como sinal característico, um singlete em 2,83 δ , referente ao CH_3 inserido na molécula. Além disso, observou-se na região dos hidrogênios alifáticos um singlete em 1,48 δ referente às metilas do grupo Boc e um outro singlete em 4,42 δ , atribuído ao CH_2 . No espectro de RMN de ^{13}C a metila aparece como dois sinais, sendo um em 52,6 e o outro em 51,9 δ . Este desdobramento de sinal ocorre devido a ocorrência de rotâmeros, comumente observados em espectros de compostos protegidos com o grupo Boc.

A remoção do grupo Boc foi realizada com cloreto de acetila em metanol, que gera HCl gasoso *in situ*,¹¹⁴ promovendo a hidrólise do carbamato **221** em bom rendimento. Alternativamente, a hidrólise de **221** foi feita pela reação com HCl concentrado, levando à metilamina **222** em rendimento um pouco inferior (Esquema 48).

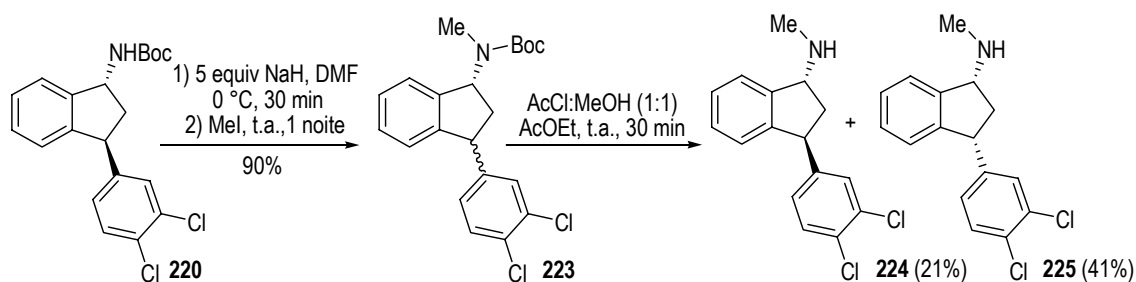
Esquema 48



Dando continuidade à síntese da ($\pm$)-indatralina, a *N*-Boc-amina **220** foi alquilada em condições análogas às utilizadas para o composto modelo **219**. A análise dos espectros de RMN obtidos não permitiu determinar a formação de **223** de maneira inequívoca. No entanto, o cromatograma obtido no experimento de CG-MS revelou a presença de dois picos, cujos espectros de massas revelaram a mesma relação m/z de 290 ($M^{+\bullet}-100$), que corresponde a massa de **223** com a perda do grupo *t*-butilcarbamato. A etapa de desproteção foi então

realizada segundo as condições que forneceram os melhores resultados para o composto modelo, ou seja, com AcCl em MeOH. Após purificação, os compostos **224** e **225** foram isolados em 21 e 41% de rendimento, respectivamente (Esquema 49).

Esquema 49



Os isômeros **224** e **225** foram analisados por RMN de ^1H . Os espectros obtidos para **224** (Figura 24) e para **225** (Figura 25) foram comparados com o espectro da (+)-indatralina (**25**), enviado por Davies e Gregg (Figura 26).²⁶

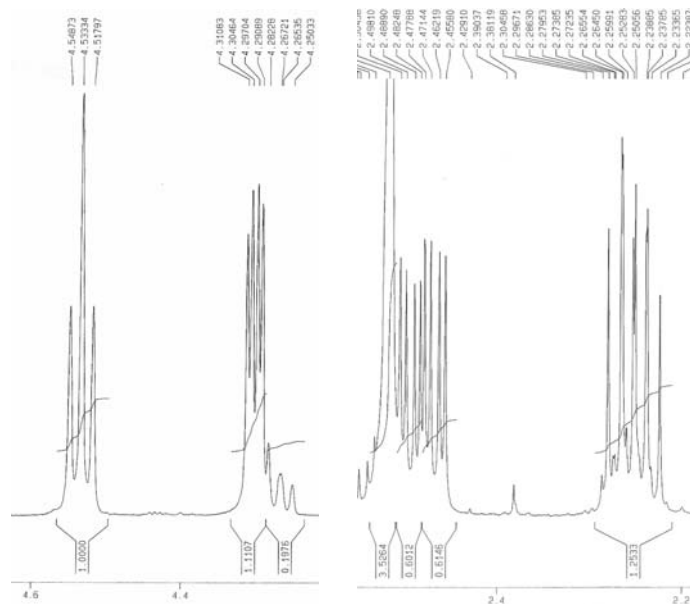


Figura 24. Regiões selecionadas do espectro de RMN de ^1H de **224** impuro (CDCl_3 , TMS, 500 MHz, δ).

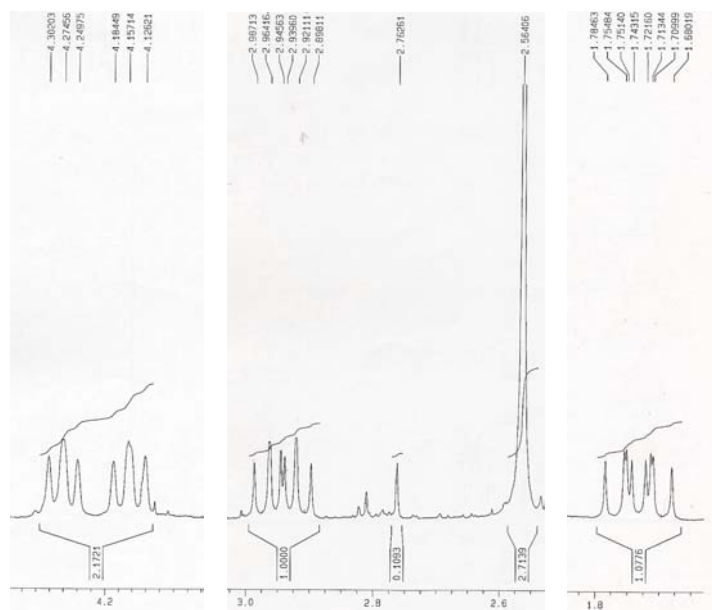


Figura 25. Regiões selecionadas do espectro de RMN de ^1H de **225** impuro (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ).

No espectro de RMN de ^1H da (+)-indatralina obtida por Davies,^{26#} observa-se a presença de um tripleto em 4,5 δ e de um duplo dubleto em 4,3 δ , referentes aos hidrogênios benzílicos. No espectro de **224**, estes sinais também foram observados. Já no espectro de **225**, no lugar de um duplo dubleto foi observado um outro tripleto. Este foi um dos fatores que permitiu inferir que o composto **225** deva ser o isômero *cis* de **224**. Um outro indício foi a distância entre os dois sinais de CH_2 observados nos dois espectros, conforme será discutido a seguir (Figura 28).

[#] Os sinais de interrogação no espectro da Figura 26 foram assinalados pelos autores.

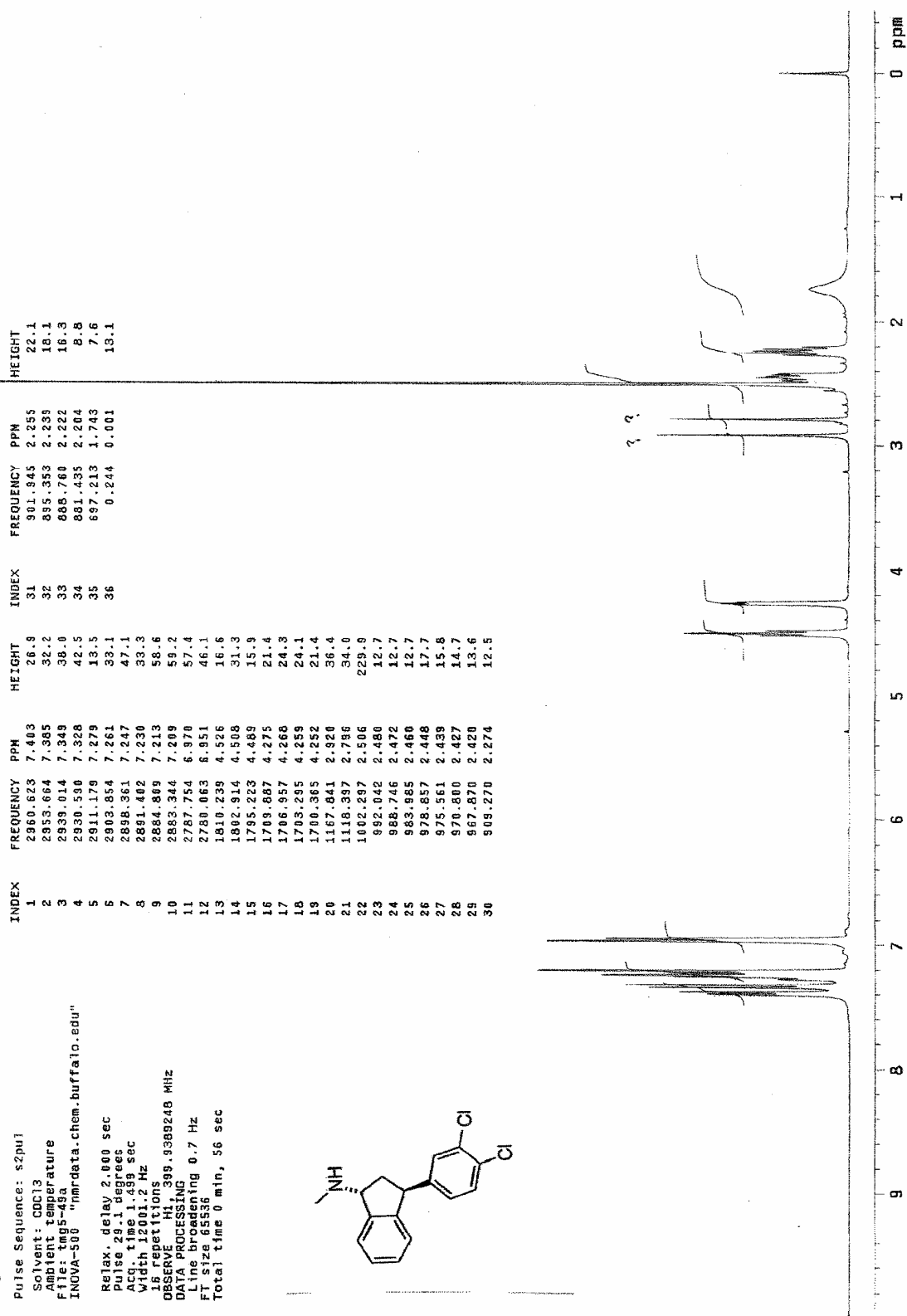


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H de 11 (CDCl₃, TMS, 500 MHz, δ), enviado por Davies.

Dados da literatura permitem a atribuição da estereoquímica dos intermediários contendo a unidade indânica com base em RMN de ^1H .^{110,115} Para os compostos **226** e **227** o sinal correspondente aos hidrogênios metílicos do anel indânico *trans*, assim como o hidrogênio do metileno em *cis* com esta metila, são mais protegidos do que o do isômero *cis*. No caso de **228** e de **229** foi observado o sinal dos prótons da metila em 1,29 δ para o isômero *trans* e em 1,34 δ para o *cis*. Além disso, consta também na literatura que em sistemas indânicos 1,3-dissubstituídos é comum observar que para compostos com configuração relativa *cis*, a diferença de deslocamento químico entre os hidrogênios metilênicos é menor que no isômero *trans*.¹¹⁶ Por exemplo, para o isômero *trans* **226** a distância entre os deslocamentos do CH_2 é de 0,81 δ , enquanto que para o *cis* **227** este valor é 0,60 δ . O mesmo efeito pode ser observado para os compostos **228** e **229** (Figura 27).

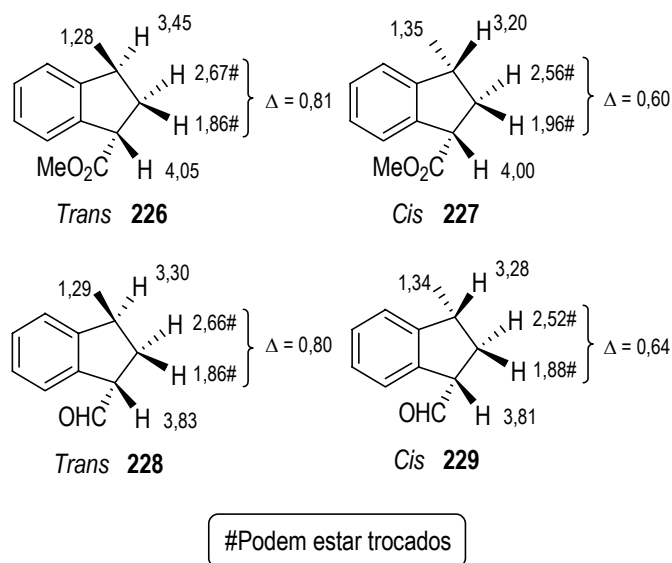


Figura 27. Valores de RMN de ^1H de indanos *trans* e *cis*.

O ácido carboxílico **176** e a amida **143** tiveram a configuração relativa 1,3-*trans* comprovada por análise de difração de Raio-X. Seus correspondentes espectros apresentam os sinais dos hidrogênios metilênicos separados por uma distância de 0,56 e de 0,58 δ ,

respectivamente. No indano **144** esta distância é de 0,47 δ e está em uma ordem de grandeza comparável aos valores encontrados para **176** e para **143**, concordando com a estereoquímica proposta anteriormente. Contudo, as indanaminas apresentam um comportamento diferenciado. A amina *trans* **142** também teve sua estrutura analisada por difração de raio-X. O espectro de RMN de ^1H de **142** apresenta os sinais dos hidrogênios metilênicos distanciados por 0,18 δ . O valor desta distância encontrado para **224** foi de 0,23 δ , que é idêntico ao observado para **25** no espectro obtido por Davies está na mesma ordem de grandeza encontrada para **142**. Desta forma, a configuração relativa de **224** foi atribuída como *trans*. Para o composto **225**, o qual foi identificado como o isômero *cis*, a diferença entre os deslocamentos dos hidrogênios do CH_2 é maior que para o *trans* e possui o valor de 1,21 δ (Figura 28).

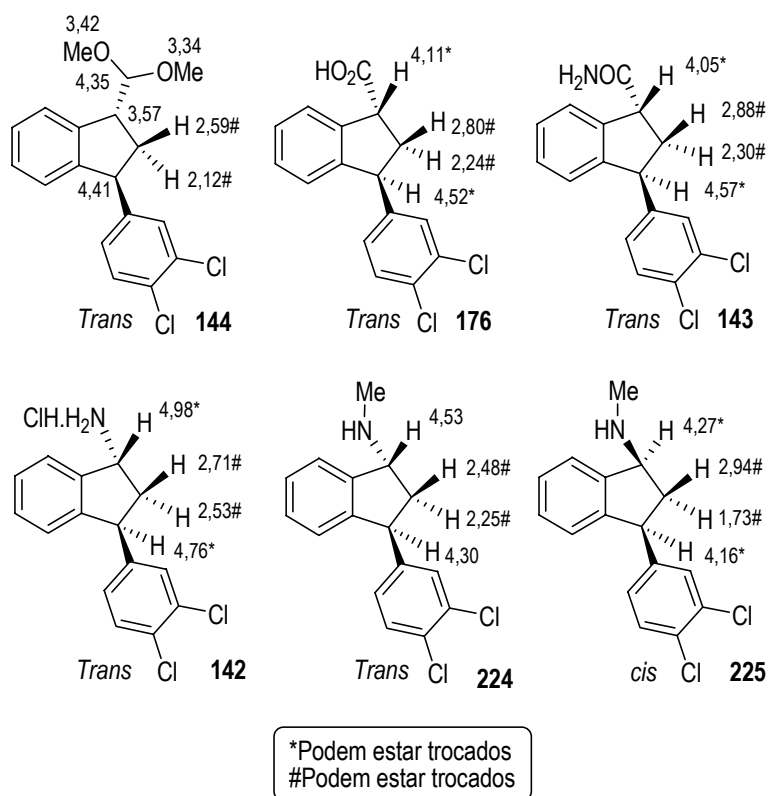


Figura 28. Deslocamentos químicos de indanos e de indanaminas.

Acreditamos que a isomerização tenha ocorrido devido ao excesso de NaH (5 equiv) em solução, o que levou à abstração tanto do próton ligado ao nitrogênio quanto do próton bis-benzílico situado na posição 3 do anel indânico. O valor do pK_a encontrado para o hidrogênio do carbamato **230** é cerca de 12.¹¹⁷ Para os hidrogênios bis-benzílicos de **231**, cuja vizinhança é bastante parecida com os de **220**, o valor de pK_a é cerca de 33¹¹⁸ (Figura 29). Assim, na presença de base forte de hidreto cujo ácido conjugado tem o valor de pK_a em torno de 35,¹¹⁹ poderia ser possível também a abstração do hidrogênio bis-benzílico do carbamato **220**.

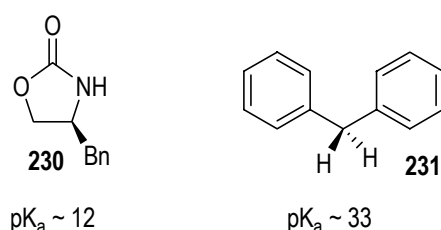
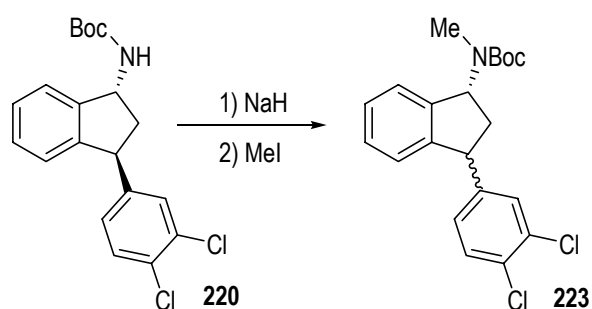


Figura 29. Valores de pK_a para substâncias semelhantes a **220**.

Inicialmente, a quantidade de NaH foi diminuída para 2,0 equiv, mantendo as mesmas condições de solvente e temperatura. No entanto, o produto de alquilação não foi formado, sendo recuperado o material de partida (Tabela 14, entrada 1). Posteriormente, o solvente foi alterado de DMF para uma mistura THF:DMF (10:1), mantendo a mesma temperatura, uma vez que a alquilação de substratos semelhantes ocorreram com sucesso na presença desta mistura de solventes.^{120,121} Nestas condições, utilizando 3,2 equiv de NaH, novamente a epimerização foi observada (entrada 2). Quando a quantidade de NaH foi substituída por 1,5 equiv houve apenas a recuperação da *N*-boc-amina **220** (entrada 3).

Tabela 14. Alquilação da *N*-Boc amina **220**.

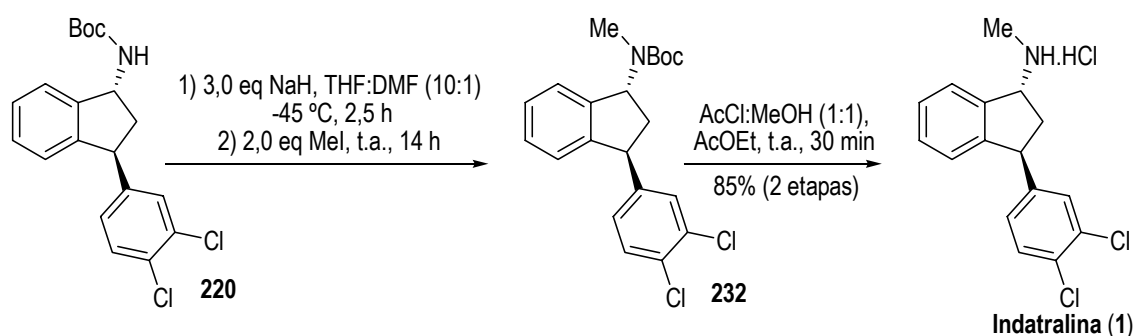
Entrada	Condições	Produto (Rendimento)
1	1) 2,0 equiv NaH, DMF, 0 °C, 30 min 2) MeI, t.a., 1 noite	Material de partida
2	1) 3,2 equiv NaH, THF:DMF 10:1, 0 °C, 30 min. 2) MeI, t.a., 3 h.	223 (96%)*
3	1) 1,5 equiv NaH, THF:DMF 10:1, 0 °C, 30 min. 2) MeI, t.a., 3 h.	Material de partida

*Não foi possível determinar as proporções dos diastereoisômeros.

Finalmente, a desprotonação foi realizada a partir do carbamato **220** a uma menor temperatura, mantendo-se a mistura de THF e DMF como solvente. Após a adição de 2,0 equiv de MeI, o produto de alquilação desejado foi obtido. A análise do espectro de RMN de ^1H do produto bruto revelou que a epimerização não havia ocorrido.

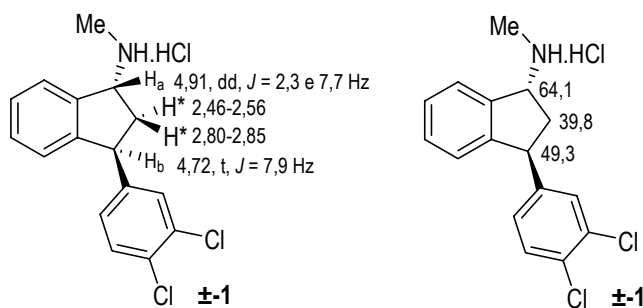
A etapa de desproteção foi realizada sem purificação de **232**, com uma mistura 1:1 de AcCl:MeOH, fornecendo a indatralina **1** em 85% de rendimento para as duas etapas (Esquema 50).

Esquema 50



O espectro de RMN de ^1H da ($\pm$)-indatralina obtida está de acordo com o enviado por Davies. Sua análise revela a presença de um duplo dubleto em 4,91 δ com J 7,7 e 2,3 Hz, que foi atribuído ao hidrogênio benzílico. O sinal do hidrogênio bis-benzílico aparece como um tripleto em 4,71 δ com de J 8,0 Hz. Um dos hidrogênios do CH_2 do anel ciclopentânico é observado entre 2,76-2,82 δ como um multipeto, juntamente com o singlete da metila. Em 2,51 δ nota-se um duplo tripleto com J de 14,9 e de 7,9 Hz, correspondente ao outro hidrogênio de CH_2 do indano. Doze sinais de carbonos aromáticos estão presentes no espectro de RMN de ^{13}C . Além disso, são observados os seguintes sinais: o da metila em 31,4 δ , o do CH_2 em 39,8 δ e o do carbono benzílico ligado ao nitrogênio em 64,1 δ . O sinal do carbono bis-benzílico é visto em 49,3 δ , junto com o sinal do solvente (CD_3OD). Pelo DEPT 135, a atribuição deste último sinal foi feita de forma mais fácil.

A atribuição dois sinais correspondentes aos hidrogênios benzílicos (4,91 e 4,71 δ) foi feita a partir da análise do espectro de HSQC. O carbono em 49,3 δ se correlaciona com o tripleto em 4,71 δ , enquanto que o carbono em 64,1 δ se correlaciona com o duplo dubleto em 4,91 δ . Como o sinal em 64,1 δ se refere ao carbono ligado ao nitrogênio, pode ser feita a atribuição mostrada na Figura 30.

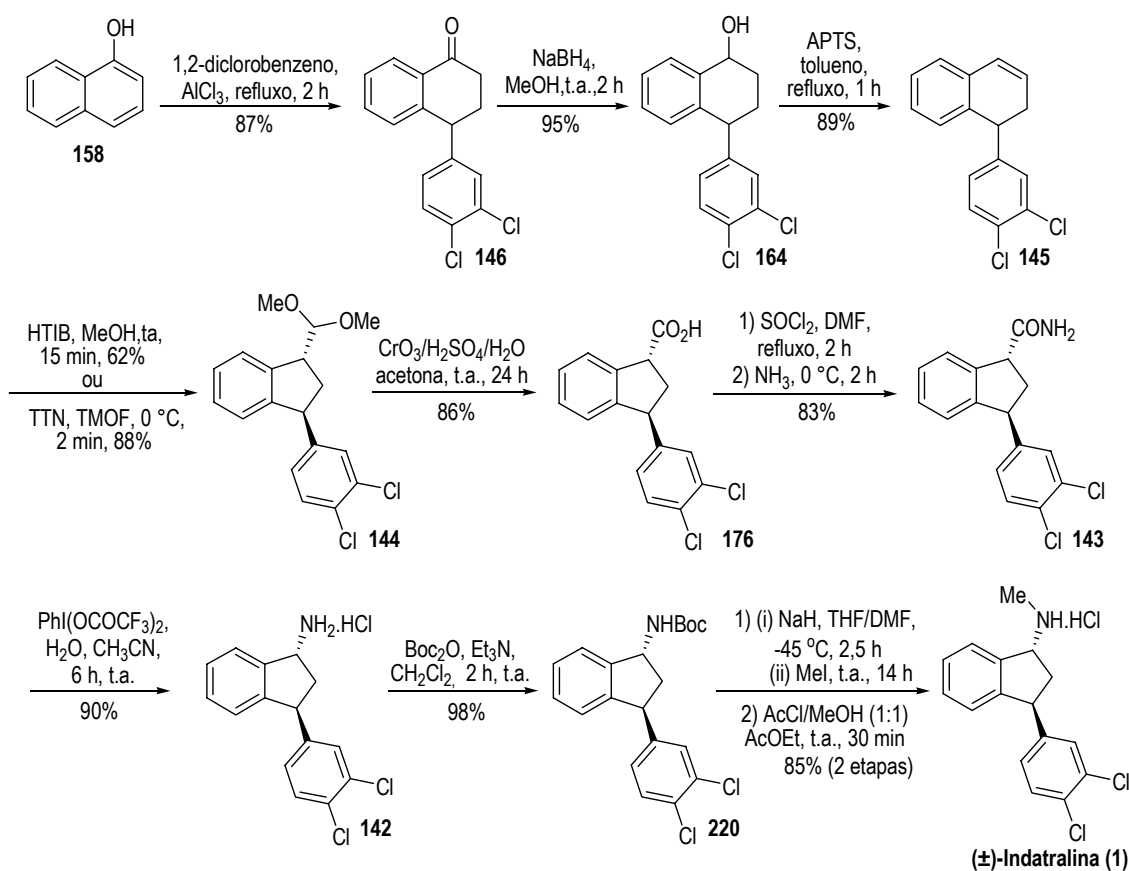


*Podem estar trocados

Figura 30. Deslocamentos químicos selecionados de ^1H e de ^{13}C para a estrutura da ($\pm$)-indatralina (**1**).

Em resumo, a síntese da ($\pm$)-indatralina (**1**) foi concluída em 10 etapas a partir do 1-naftol, com rendimento global de 35% e rendimento médio por etapa igual a 89% (Esquema 51).

Esquema 51

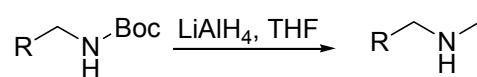


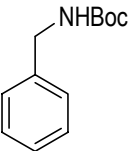
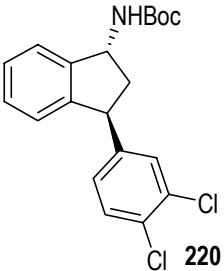
4.1.2.7.3. Reduções de carbamatos e do grupo formila*

4.1.2.7.3.1 Tentativas de redução do grupo Boc

A reação de carbamatos com agentes redutores como LiAlH_4 ou Red-Al® ($\text{C}_3\text{H}_9\text{AlNaO}_2$) pode fornecer as correspondentes metilaminas. Baseados nas informações encontradas na literatura,^{122,123} tentamos promover as reduções da *N*-Boc-benzilamina **219** e do carbamato **220** com LiAlH_4 em THF. A reação da *N*-Boc benzilamina **219** foi realizada com 1,0 equiv de LiAlH_4 em THF e à temperatura ambiente.¹²² No entanto, o material de partida foi recuperado (Tabela 15, entrada 1). Quando esta reação foi feita em refluxo, tanto com 1,0 quanto com 2,0 equiv de LiAlH_4 , o material de partida foi recuperado (entradas 2 e 3). Mesmo não obtendo sucesso nas reações com o composto modelo **219**, decidimos investigar a reatividade do carbamato **220** com LiAlH_4 . Assim como para a *N*-Boc benzilamina, as reações com 1,0 ou 2,0 equiv de LiAlH_4 em refluxo de THF, levaram apenas à recuperação de material de partida (entradas 4 e 5). Entretanto, quando a quantidade de LiAlH_4 foi aumentada para 10 equiv, foi observada a formação de uma mistura que continha a indatralina, porém como não foi possível a purificação, o rendimento da reação não foi determinado (entrada 6). A Figura 31 traz as expansões referentes aos sinais provenientes de **224**, obtida pela redução do carbamato **220**.

* Estes estudos foram realizados em paralelo às reações de alquilação da amina.

Tabela 15. Reações de redução com LiAlH₄ em THF.

Entrada	Substrato	LiAlH ₄ (mol/equiv)	Temperatura	Tempo	Resultado
1	 219	1,0	t.a.	4,5 h	MP
2	219	1,0	Refluxo	24 h	MP
3	219	2,0	Refluxo	24 h	MP
4	 220	1,0	Refluxo	24 h	MP
5	220	2,0	Refluxo	24 h	MP
6	220	10	Refluxo	1 noite	224 impuro

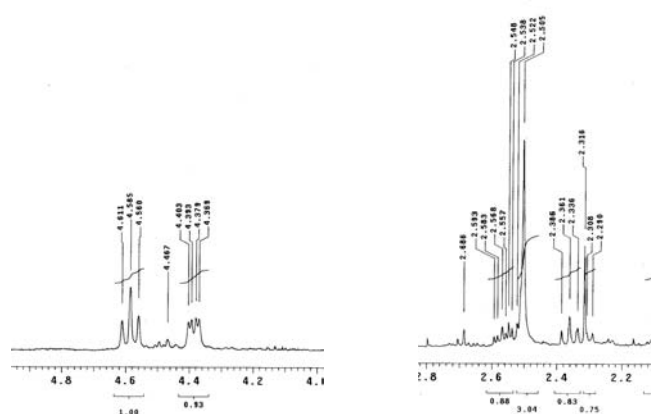
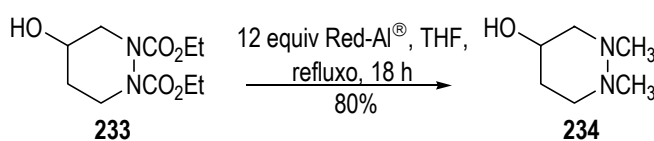


Figura 31. Regiões selecionadas do espectro de RMN de ^1H de **224** (impuro) - (CDCl_3 , 300 MHz, δ), obtido na redução de **220** com LiAlH_4 .

4.1.2.7.3.2 Redução do carbamato **220** com Red-Al[®]

A preparação do composto **234** foi realizada por Kornet e colaboradores, a partir do carbamato de etila **233**, utilizando hidreto de sódio bis(2-metoxietoxi)alumínio (Red-Al[®]) com rendimento de 80% (Esquema 52). Além disso, o autor comenta que a reação com LiAlH_4 em THF levou ao composto **234** em rendimento muito baixo.¹²⁴

Esquema 52

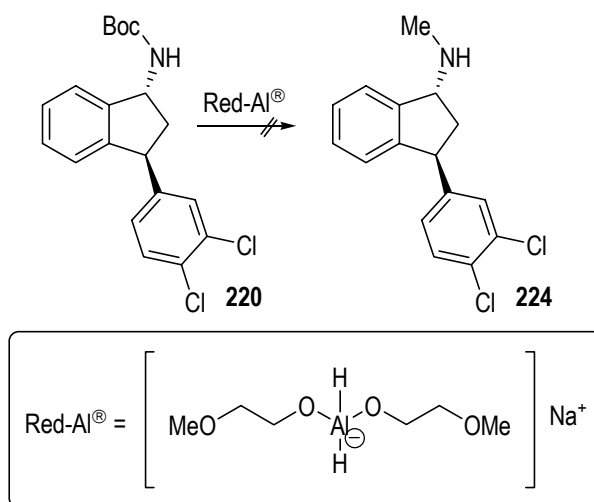


O Red-Al[®] atua como um agente redutor com reatividade comparável à do LiAlH_4 , apresentando a vantagem de ser menos sensível ao contato com ar e com oxigênio e de reagir menos fortemente com água do que o LiAlH_4 .¹²⁵

Decidimos tentar a redução do carbamato de *t*-butila **220** com Red-Al[®], utilizando um excesso de 12 equivalentes deste agente redutor em THF, conforme o procedimento utilizado por Kornet.¹²⁴ Após uma noite em refluxo observou-se o consumo de todo o material de partida.

O produto obtido foi purificado 2 vezes por coluna cromatográfica, mas mesmo assim não foi possível isolar e caracterizar algum produto (Tabela 16, entrada 1). Entre os vários exemplos de reduções de carbamatos promovidas por Red-Al[®], foi observado que em refluxo de tolueno a conversão destes às correspondentes metilaminas ocorre com bons rendimentos.^{126,127,128,129} A reação do carbamato **220** foi realizada com 5 equiv de Red-Al[®] em refluxo de tolueno,¹²⁶ ocorrendo também a decomposição (entrada 2). Em outra tentativa de reduzir **220**, diminuiu-se o tempo reacional, mas após 2 horas só havia material de partida em solução (entrada 3).

Tabela 16. Tentativas de redução do carbamato **220** com Red-Al[®].

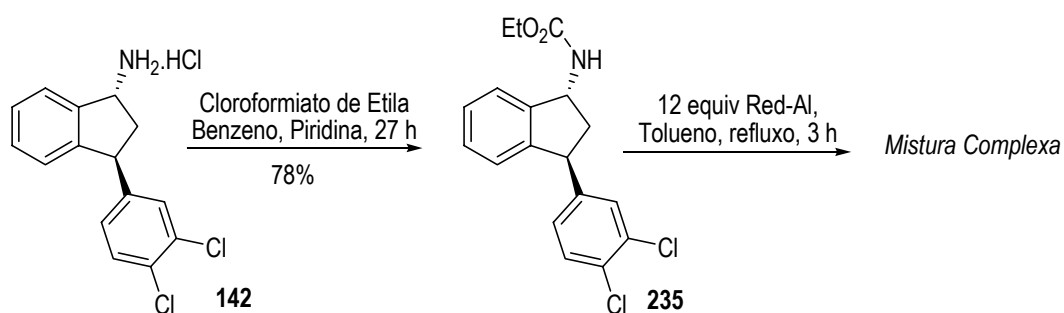


Entrada	Substrato	Condições	Produto
1	220	12 equiv Red-Al [®] , THF, refluxo, 18 h	Mistura Complexa
2	220	5 equiv Red-Al [®] , Tolueno, 20 h	Mistura Complexa
3	220	5 equiv Red-Al [®] , Tolueno, 2 h	MP

Uma vez que existem na literatura muito mais exemplos de redução de carbamatos de etila do que de grupos Boc, decidimos investigar também esta alternativa. Assim, o carbamato de etila **235** foi preparado a partir da reação da amina **142** com cloroformiato de etila em benzeno anidro.¹³⁰ O composto **235** foi caracterizado por RMN de ¹H. A análise deste espectro revela a presença de um tripleto em 1,28 δ , que se refere aos hidrogênios da metila do grupo carbamato inserido. Na região de 4,14-4,21 δ observa-se um multipeto, dos hidrogênios do CH₂ de **235** e de um dos hidrogênios benzílicos. O outro hidrogênio benzílico é visto em 4,60 δ como um tripleto com *J* de 8,3 Hz.

Para promover a redução de **235** foram utilizados 12 equiv de Red-Al[®] em refluxo de tolueno, conforme o procedimento descrito por Tan e colaboradores.¹²⁷ Após 3 horas a reação foi interrompida e as análises por CG e RMN de ¹H do produto bruto revelaram novamente a degradação do material de partida (Esquema 53).

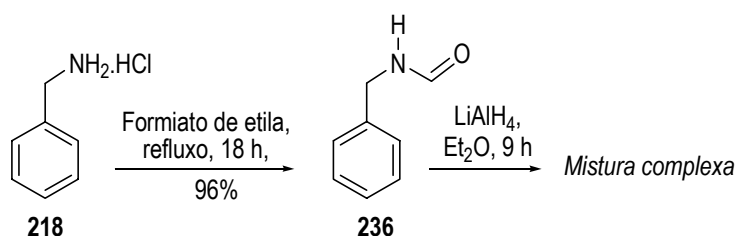
Esquema 53



4.1.2.7.3.3 Tentativas de redução do grupo formila

A *N*-formilbenzilamina foi preparada a partir da reação da amina **218** com excesso de formiato de etila, mantendo a mistura reacional em refluxo.¹³¹ Após 18 horas obteve-se o produto formilado **236** em 96% de rendimento. A etapa de redução foi realizada sem a purificação de **236**, com 1,0 equiv de LiAlH_4 em Et_2O e a temperatura ambiente. O espectro de RMN de ^1H do produto bruto indicou a formação de uma mistura complexa (Esquema 54).

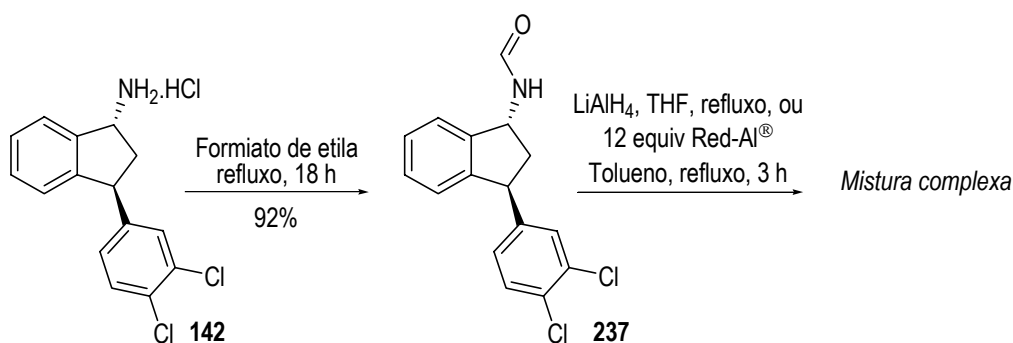
Esquema 54



A formilação da amina **142** foi realizada de maneira análoga a de **218**, e levou ao composto desejado **237** em 92% de rendimento. O espectro de RMN de ^1H de **237** apresenta um singlete largo em 8,46 δ , característico do hidrogênio do grupo *N*-formila. O hidrogênio benzílico vizinho ao nitrogênio também é visto como um singlete largo em 4,94 δ . Em 4,72 δ observa-se a presença de um tripleto com J de 7,5 Hz, do hidrogênio bis-benzílico na posição 3 do anel indânico.

A etapa de redução do grupo *N*-formila foi feita sem purificação de **237**, utilizando 10 equiv de LiAlH_4 em THF e em refluxo, sendo observada a formação de uma mistura complexa. A reação foi então realizada na presença de 12 equiv de Red-Al[®] em refluxo de tolueno. A análise do espectro de RMN de ^1H do produto bruto indicou a obtenção de uma mistura complexa, de maneira análoga ao observado para o carbamato **220** em THF (Esquema 55).

Esquema 55



O produto obtido foi caracterizado por RMN e por espectrometria de massa. No espectro de RMN de ^1H observa-se a presença de sinais que poderiam pertencer à **224**. No entanto, a dificuldade de obtenção de um espectro sem contaminantes, dificultou também a interpretação de alguns sinais. Já no espectro de RMN ^{13}C foram observados 12 sinais de carbonos aromáticos e quatro de alifáticos. Entre os alifáticos são vistos os carbonos em 62,1, 48,8, 48,2 e em 34,1 δ os quais poderiam ser o carbono benzílico ligado ao nitrogênio, o bis-benzílico, o CH_2 do indano e o CH_3 ligado ao nitrogênio, respectivamente. Contudo, o espectro de massas não apresenta o pico do íon molecular de m/z 291 esperado para a metilamina **224**.

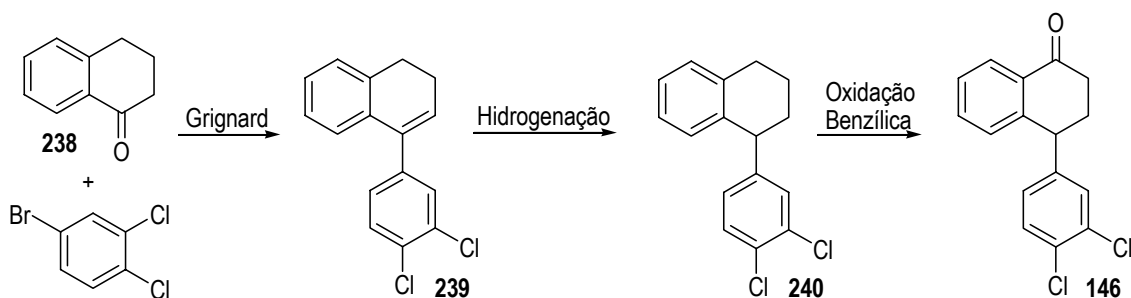
Nos diversos testes de redução de carbamatos e de derivados formilados realizados, não foi possível encontrar uma maneira que levasse à indatralina ou a **224** satisfatoriamente. Acreditamos que esta transformação seja possível, porém em todas as condições testadas ocorreu a recuperação do material de partida ou a formação de uma mistura complexa. Entretanto, a alquilação da *N*-Boc amina **220** forneceu a ($\pm$)-indatralina em excelente rendimento (Esquema 50). Sendo assim, preferimos abandonar o presente estudo, dando prioridade às reações de 1,2-di-hidronaftalenos com iodo(III).

4.1.3. Rota alternativa para a preparação da tetralona 146

4.1.3.1. Preparação de tetralonas via oxidação benzílica de tetralinas

Uma estratégia diferente para a preparação do material de partida **146**, também foi testada (Esquema 56). Esta rota teria como principal etapa a hidrogenação do 1,2-di-hidronaftaleno **239**, que poderia ser realizada tanto para a versão racêmica da indatralina, quanto para a assimétrica.

Esquema 56

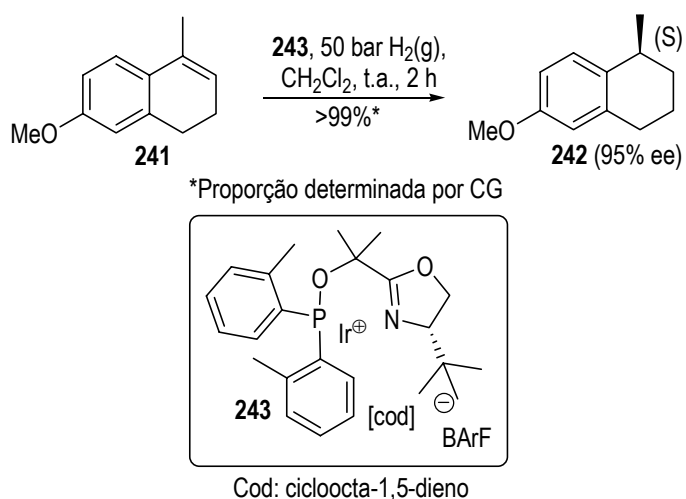


Além disso, esta nova rota possibilitaria a síntese de uma série de 3-fenil-1-indanaminas substituídas no anel aromático, a partir de diferentes 1-tetralonas disponíveis comercialmente e um brometo de arila apropriado.

A hidrogenação assimétrica de olefinas é uma reação muito utilizada na síntese de compostos opticamente ativos. Contudo, uma das limitações é a necessidade da presença de um grupo funcional polar no substrato, para que ocorra a coordenação com a espécie metálica do catalisador (tipicamente ródio e rutênio). Entretanto, Pfaltz e colaboradores recentemente desenvolveram uma nova classe de catalisadores de irídio contendo ligantes quirais com P ou N, os quais fornecem os produtos de hidrogenação em alta enantiosseletividade para olefinas trissubstituídas não funcionalizadas.¹³²⁻¹³⁴ Entre os vários exemplos de alcenos estudados por

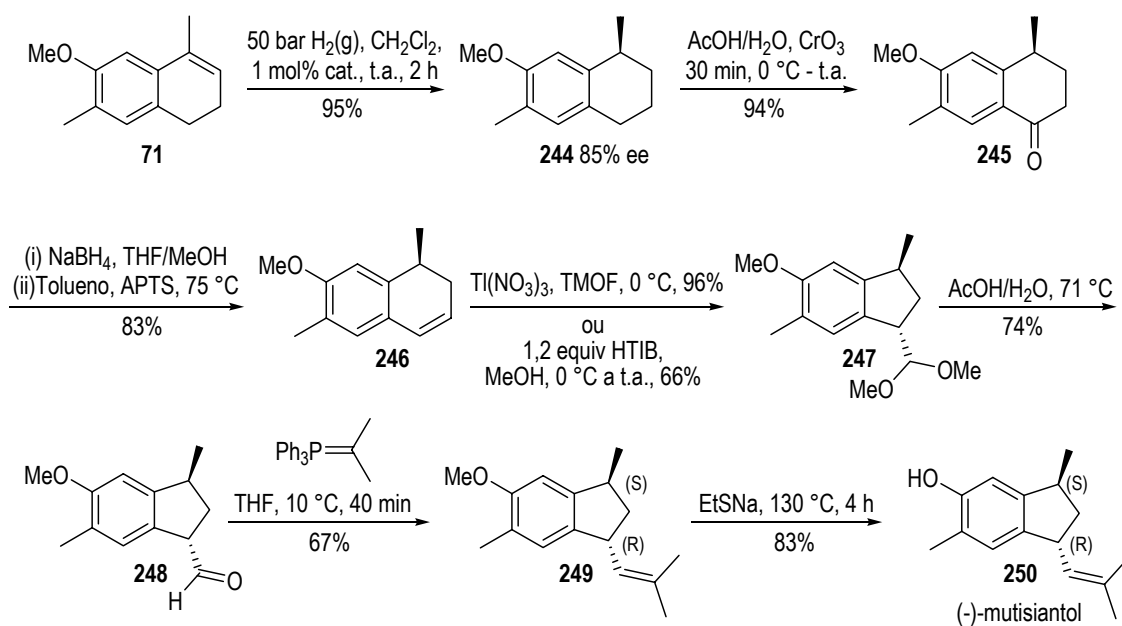
Pfaltz, consta o di-hidronaftaleno **241**. A hidrogenação de **241** a 50 bar de H₂ na presença do catalisador **243**, levou à tetralina **242** em rendimento superior a 99% e em 95% de excesso enantiomérico (Esquema 57).¹³⁴

Esquema 57



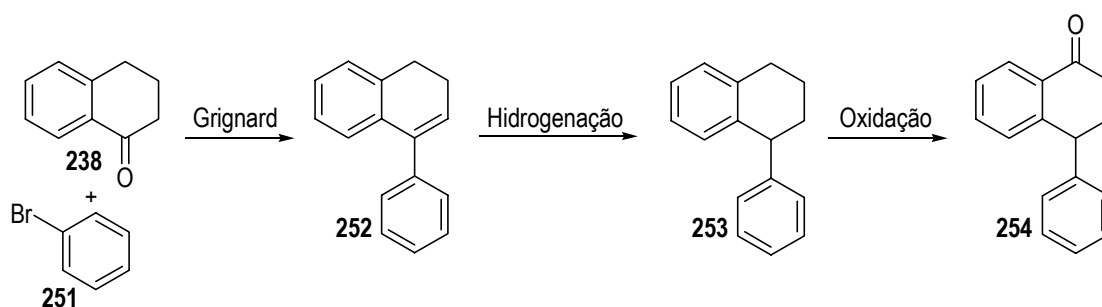
Baseados nos resultados obtidos por Pfaltz,^{133,134} foi realizada em nosso grupo de pesquisa, a síntese enantiosseletiva do (-)-mutisiantol **250**.¹³⁵ Uma das etapas-chave foi a hidrogenação assimétrica do composto **71** na presença do catalisador de irídio **243**, em condições similares às utilizadas por Pfaltz. Desta maneira, a tetralina **244** foi obtida em 95% de rendimento e 85% ee (Esquema 58).

Esquema 58



Para testar a viabilidade desta rota na síntese de 4-*aril*-tetralonas, decidimos investigar a preparação da cetona **254**, a partir da 1-tetralona (**238**) e do bromobenzeno (**251**) (Esquema 59).

Esquema 59

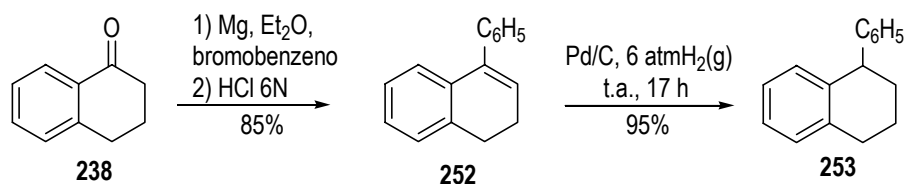


4.1.3.2. Tentativa de preparação da 4-fenil-1-tetralona 254

A preparação do 1,2-di-hidronaftaleno **252** foi realizada a partir da reação de Grignard da α -tetralona (**238**) com bromobenzeno, segundo o procedimento descrito por Weiss,¹³⁶ seguido da adição de HCl 6N, o que levou ao composto **252** em 85% de rendimento. A reação de

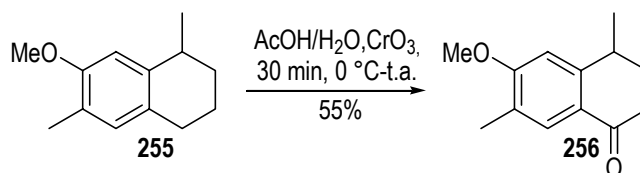
hidrogenação de **252** foi realizada utilizando Pd/C 10% como catalisador, conforme o procedimento empregado por nosso grupo pesquisa na hidrogenação de um dos intermediários da síntese do ($\pm$)-mutisiantol **49**,⁴⁷ fornecendo a tetralina **253** em excelente rendimento (95%).

Esquema 60



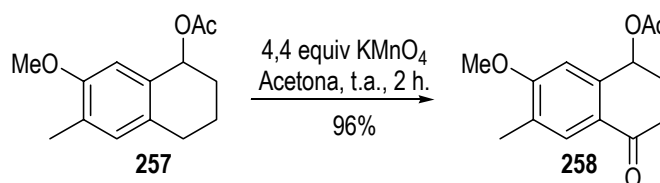
Em resultados anteriores do grupo, a oxidação da tetralina **255** com CrO₃ levou à tetralona **256** em rendimento moderado (Esquema 61).⁴⁷

Esquema 61



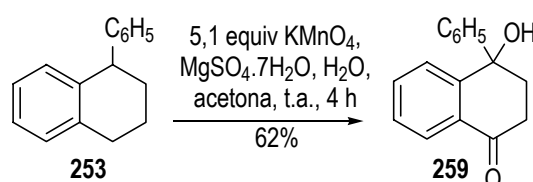
No entanto, a oxidação benzílica do acetato **257** foi realizado com KMnO₄,¹³⁷ observando-se a formação da tetralona **258** em excelente rendimento (Esquema 62).¹³⁸

Esquema 62



No momento em que precisávamos efetuar a oxidação benzílica de **253**, as informações disponíveis sobre esta etapa consistiam nas descritas no Esquema 61 e no Esquema 62. Considerando que o melhor resultado até aquele momento havia sido obtido na presença de KMnO_4 , este reagente foi escolhido para ser utilizado na síntese da tetralona modelo **254**. Entretanto, estas condições conduziram à formação do produto de bis-oxidação **259** em 62% de rendimento (Esquema 63).

Esquema 63

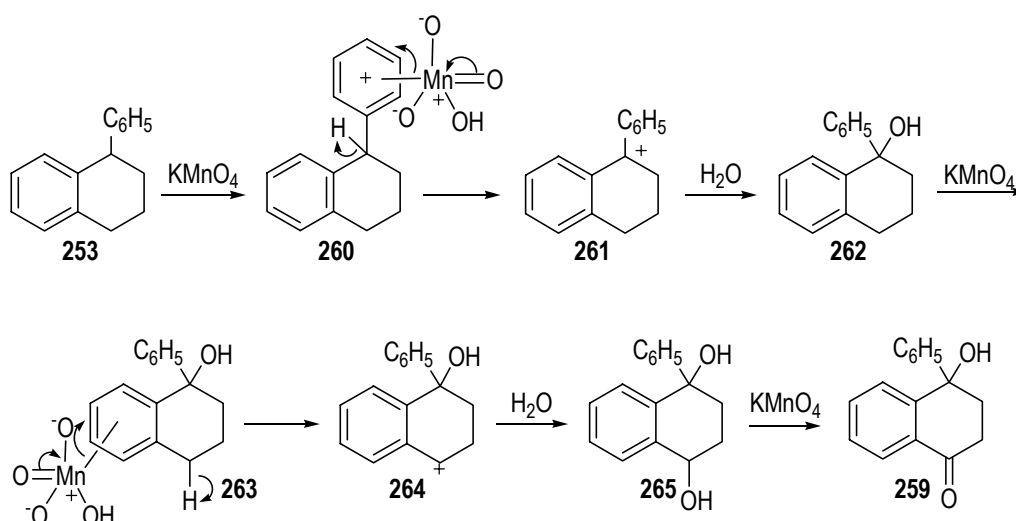


No espectro de RMN de ^1H de **259** observa-se dois multipletos, um entre 2,36-2,61 e o outro entre 2,79-2,89 δ , atribuídos aos hidrogênios metilênicos. Os demais sinais presentes são um multiplete entre 7,22-7,34 δ , um tripleto em 7,43 δ com J de 7,5 Hz, um tripleto em 7,55 δ com J de 7,2 Hz e um dublete em 8,05 δ com J de 7,8 Hz, os quais são correspondentes aos hidrogênios aromáticos. Já o espectro de RMN de ^{13}C de **259** apresenta o sinal em 74,9 δ característico de carbono ligado a heteroátomo. O espectro de infravermelho de **259** tem o sinal intenso da carbonila em 1680cm^{-1} e a banda da hidroxila em 3433cm^{-1} , que são os sinais característicos de **259**. O espectro de massas revelou uma relação m/z de 238, proveniente do pico do íon molecular.

As oxidações benzílicas de tetralinas mediadas por CrO_3 comumente ocorrem via mecanismo radicalar, fornecendo as correspondentes 1-tetralonas.¹³⁹ Informações encontradas na literatura sugerem que as oxidações promovidas por KMnO_4 podem ocorrer via mecanismo com espécies de carbocátion envolvidas.¹⁴⁰ Inicialmente, ocorreria a complexação do manganês

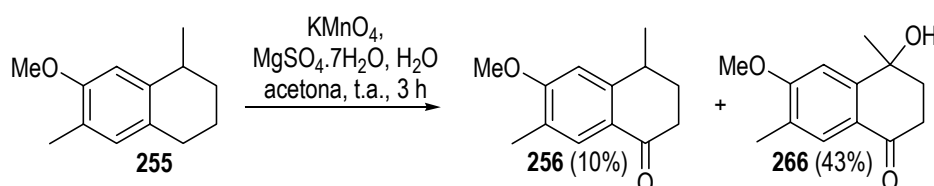
com o anel aromático, o que levaria ao intermediário **260**. Uma vez que existem evidências de que no estado de transição a posição benzílica é deficiente em elétrons, poderia ocorrer uma transferência de hidreto, levando a espécie **261** que reagiria com H_2O , formando **262**. O intermediário **262** reagiria de forma similar a **253**, levando ao carbocátion benzílico **264** o qual, após reagir com H_2O , levaria ao intermediário di-hidroxilado **265**. Na presença de excesso do oxidante a hidroxila secundária seria oxidada a cetona **259** (Esquema 64).

Esquema 64



Posteriormente, foi realizada em nosso grupo de pesquisa,¹³⁸ a oxidação da tetralina **255** com KMnO_4 . Neste exemplo também foi observado a formação do composto bis-oxidado **266** como produto majoritário, sendo possível observar a formação da tetralona desejada **256** em apenas 10% de rendimento (Esquema 65).

Esquema 65



Ao compararmos o Esquema 65 com o Esquema 61, nota-se que a oxidação do substrato **255** com KMnO_4 foi menos seletiva do que na presença de CrO_3 , levando ao produto desejado **256** em proporção muito inferior. Além disso, foi observado que o produto principal foi o de bis-oxidação **266**. Contudo, estes resultados indicam que o reagente de crômio(III) é quimiosseletivo, levando preferencialmente à formação do radical benzílico secundário, o qual conduziria à 4-alkyl-tetralona.

Não imaginávamos que a substituição do CrO_3 por KMnO_4 levasse a produtos diferentes. A reação da tetralina **253** não foi realizada com CrO_3 . Pode ser que com este oxidante ocorresse a formação do composto desejado **254**.

Contudo, não foi possível preparar a tetralona modelo **254** a partir da oxidação benzílica da tetralina **253** com KMnO_4 .

4.2. Estudo sobre a reatividade de 1,2-di-hidronaftalenos com iodo(III)

4.2.1. Olefinas dissustituídas

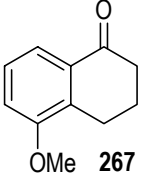
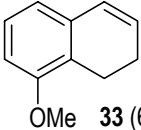
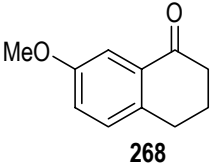
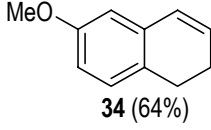
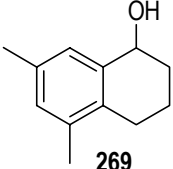
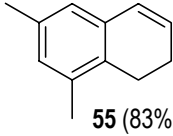
4.2.1.1. Preparação dos 1,2-di-hidronaftalenos

Os substratos utilizados foram selecionados com o objetivo de complementar os estudos sobre as reações de 1,2-di-hidronaftalenos com dupla dissustituída mediadas por iodo(III), os quais foram iniciados anteriormente em nosso grupo de pesquisa (Tabela 9). Nenhum dos compostos estudados até aquele momento possuía substituintes no anel aromático. Desta forma, as olefinas **33**, **34**, **54** e **55** foram escolhidas para que os efeitos eletrônicos dos substituintes pudessem ser analisados. Os substratos **33** e **34** foram selecionados para que a influência de metoxilas em *meta* ao carbono migrante, cujo efeito é retirador de elétrons, fosse estudado. Já o di-hidronaftaleno **54** permite avaliarmos o efeito doador de elétrons por ressonância de uma metoxila na posição *para*. A olefina **55** foi preparada para que a contribuição das metilas por efeito indutivo fosse investigada. A reação de contração de anel destes mesmos substratos foram realizadas por nosso grupo de pesquisa utilizando TTN (Tabela 1 e Tabela 2). Sendo assim, o estudo da reatividade destes 1,2-di-hidronaftalenos com iodo(III) permitiria verificar se os substituintes ligados ao anel aromático causariam efeitos semelhantes aos observados nas reações com tálio(III), permitindo fazer uma comparação entre a reatividade das olefinas **33**, **34**, **54** e **55** com iodo(III) e com tálio(III).

As olefinas **33** e **34** foram preparadas pela redução das tetralonas **267** e **268**, disponíveis comercialmente, com NaBH₄, seguido de eliminação dos 1-tetralóis correspondentes, promovida por ácido *p*-toluenossulfônico (Tabela 17, entradas 1 e 2).¹⁴¹ O 1,2-di-hidronaftaleno **55** foi obtido a partir da desidratação do tetralol **269** com ácido fosfórico (entrada 3).⁴⁸ Uma boa quantidade de

269 estava disponível em nosso laboratório. Desta forma, não foi necessário realizar sua preparação.

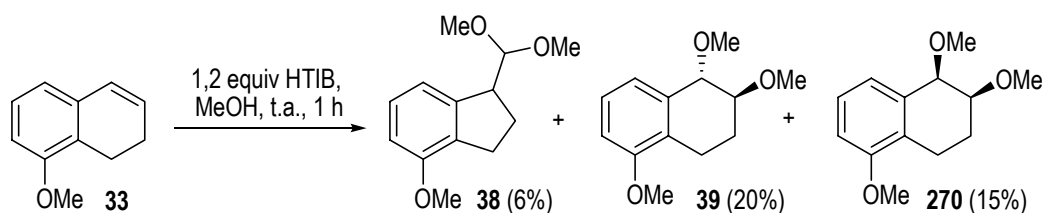
Tabela 17. Preparação dos 1,2-di-hidronaftalenos dissustituídos **33**, **34** e **55**.

Entrada	Substrato	Condições	Produto (Rendimento)
1	 267	1) NaBH ₄ , MeOH, t.a., 2 h 2) APTS, tolueno, refluxo, 2,5 h	 33 (66%) + MP (11%)
2	 268	1) NaBH ₄ , MeOH, t.a., 2 h 2) APTS, tolueno, refluxo, 2,5 h	 34 (64%) + MP (1%)
3	 269	H ₃ PO ₄ , THF, 80 °C, 10 min	 55 (83%)

4.2.1.2. Reações de 1,2-di-hidronaftalenos dissustituídos com HTIB

A reação de contração de anel do 8-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (**33**) com iodo(III) foi realizada com HTIB em MeOH em condições similares às utilizadas para 1,2-di-hidronaftalenos semelhantes (Tabela 9).^{72,73} Na presença de 1,2 equiv de HTIB e a temperatura ambiente, observou-se o total consumo do material de partida após 1 hora. Nestas condições, o produto de rearranjo **38** foi isolado em apenas 6% de rendimento. Além do indano **38**, foram isolados os produtos de adição de MeOH **39** e **270** em 20 e 15% de rendimento, respectivamente. Assim, o rendimento total da reação, considerando todos os produtos isolados, foi de apenas 41% (Esquema 66).

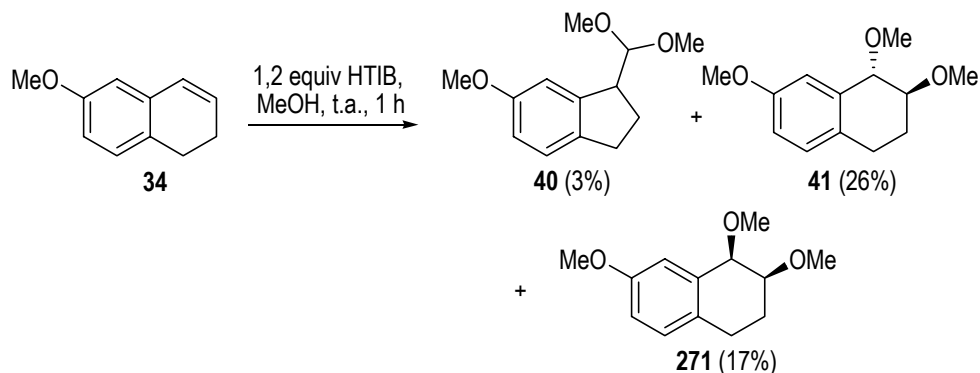
Esquema 66



A reação do 6-metóxi-1,2-dihidronaftaleno (**34**) com 1,2 equiv de HTIB ocorreu em 1 hora, levando ao indano **40** e aos derivados glicólicos **41** e **271** em 3, 26 e 17% de rendimento, respectivamente (Esquema 67).

Este resultado foi semelhante ao obtido a partir da olefina **33**. Em ambos os compostos o grupo metoxila encontra-se em posição meta ao grupo migrante, o que tornaria a reatividade de **33** e **34** bastante parecidas, conforme foi discutido para as reações com tálio(III) (Tabela 3).

Esquema 67

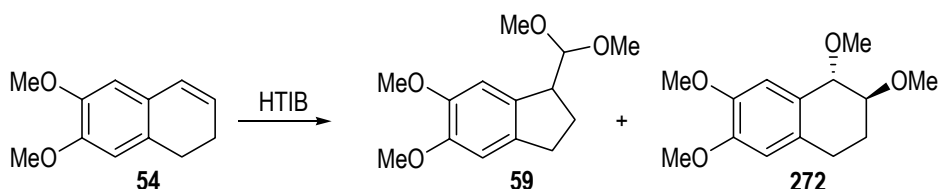


Para o di-hidronaftaleno dimetoxilado **54**^{*,48} a oxidação foi realizada com HTIB em condições similares às utilizadas para os substratos estudados anteriormente. Deste modo, o rendimento global da reação foi ainda menor do que o obtido para as olefinas **33** e **34**, sendo observada a formação do indano **59** e do derivado glicólico **272** em apenas 4 e 10%,

*Não foi necessário realizar a preparação de **54**, pois nosso laboratório dispunha de quantidades suficientes deste composto para realizar as reações com iodo(III).

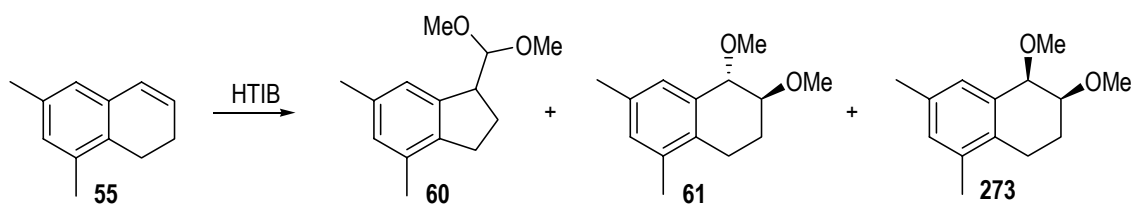
respectivamente (Tabela 18, entrada 1). Realizando a adição do HTIB (1,0 equiv) em pequenas porções e mantendo a mistura a 0 °C, observou-se que a formação do indano **59** foi favorecida, mas ainda assim os rendimentos continuaram muito baixos (entrada 2).

Tabela 18. Reação do 6,7-dimetóxi-1,2-di-hidronaftaleno (**54**) com HTIB.



Entrada	Condições	Produtos (Rendimento)
1	1,2 equiv HTIB, MeOH, t.a., 8 min	59 (4%); 272 (10%)
2	1,0 equiv HTIB, MeOH, 0 °C, 1 h	59 (12%); 272 (8%)

O 1,2-di-hidronaftaleno **55** foi inicialmente reagido com 1,2 equiv de HTIB, mantendo a mistura a temperatura ambiente durante 15 minutos. Nestas condições, o produto de contração **60** foi obtido em 29% de rendimento. Além de **60**, isolou-se também os produtos de adição de MeOH **61** e **273** em 27 e 17% de rendimento, respectivamente (Tabela 19, entrada 1). Da mesma forma que para o 1,2-di-hidronaftaleno **145** (Tabela 13), imaginamos que maiores quantidades do oxidante pudesse aumentar a proporção do produto de contração **60**. Assim, a reação foi realizada com 1,7 equiv de HTIB. Após purificação, observou-se a formação dos produtos em proporções muito semelhantes àsquelas com 1,2 equiv (entrada 2). Sendo assim, não foram realizadas reações com quantidades superiores a esta.

Tabela 19. Reação do 6,8-dimetil-1,2-di-hidronaftaleno (**55**) com HTIB.

Entrada	Condições	Rendimento
1	1,2 equiv HTIB, t.a., 15 min	60 (29%); 61 (27%); 273 (17%)
2	1,7 equiv HTIB, t.a., 10 min	60 (29%); 61 (30%); 273 (17%)

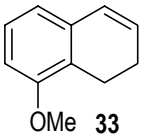
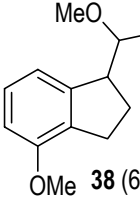
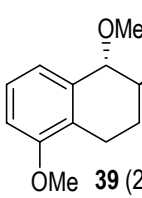
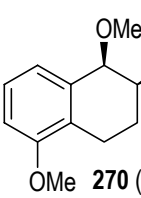
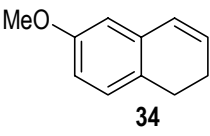
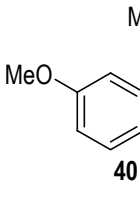
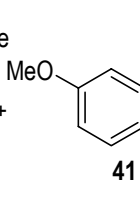
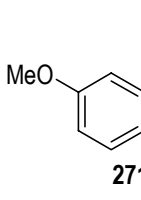
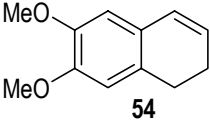
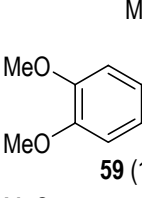
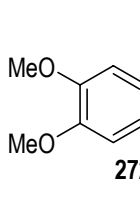
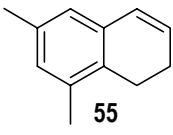
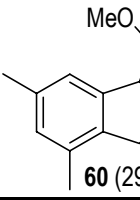
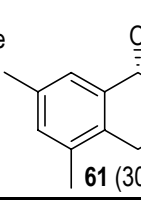
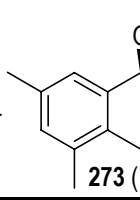
Em resumo, foram investigadas as reatividades das olefinas dissustituídas **33**, **34**, **54** e **55** com iodo(III) (Tabela 20). As reações dos substratos metoxilados **33**, **34** e **54** forneceram os correspondentes produtos de contração em baixas proporções e rendimentos. Além disso, o rendimento total destas oxidações foi no máximo 46%. Durante as reações dos substratos **33**, **34** e **54** com HTIB foi observado que a mistura reacional adquiria uma coloração escura no momento da adição do reagente de iodo(III). Além disso, após a evaporação do solvente utilizado na extração havia a formação de um resíduo insolúvel em solventes orgânicos, o que dificultou o isolamento dos produtos obtidos. Estes devem ser os principais motivos do baixo rendimento global.

A reação do di-hidronaftaleno dimetilado (**55**) levou ao produto de contração em rendimento superior aos indanos provenientes dos substratos metoxilados (olefinas **33**, **34** e **54**) e em uma ordem de grandeza próxima do valor obtido para a olefina **27** (Tabela 10). Isto mostra que as metilas não apresentaram contribuições significativas para o rearranjo. Adicionalmente, comparando a reação do 1,2-di-hidronaftaleno **55** com HTIB com a mediada por TTN, percebe-se que a reação ocorreu de maneira mais eficiente com tálio(III), que conduziu ao indano **60**, em excelente rendimento com apenas traços do produto de adição *trans* (Tabela 3, entrada 2).⁴⁸ Analogamente, para as olefinas **33**, **34** e **54** as reações com Tl(III) produziram indanos em

rendimentos mais satisfatórios do que com iodo(III) (Tabela 2, entradas 2-4 e Tabela 3, entrada 1).^{48,87}

Com relação aos derivados glicólicos, observa-se que os isômeros *trans* são formados em proporções superiores aos isômeros *cis*. Esta preferência pode estar relacionada a uma maior facilidade de ocorrência de um ataque intramolecular da metoxila do que intermolecular (proveniente de uma molécula de MeOH), favorecendo a formação do intermediário do tipo oxônio, como **175** (Esquema 28), o qual seria responsável pela formação dos isômeros *trans*.

Tabela 20. Resumo das reações dos compostos **33**, **34**, **54** e **55** com 1,2 equiv de HTIB.

Entrada	Substrato	Produtos (Rendimentos)
1	 33	 38 (6%) +  39 (20%) +  270 (15%)
2	 34	 40 (3%) +  41 (26%) +  271 (17%)
3	 54	 59 (12%) +  272 (8%)
4	 55	 60 (29%) +  61 (30%) +  273 (17%)

4.2.1.3. Caracterização dos produtos das reações das olefinas dissustituídas com iodo(III)

A principal diferença entre os espectros de RMN dos produtos de contração e dos produtos de adição de solvente encontra-se no RMN de ^{13}C . Para os indanos, observa-se o sinal do carbono cetálico em regiões próximas a 107 δ e, para os produtos de adição são observados dois carbonos ligados a heteroátomos em regiões próximas a 80 δ .⁴⁸ Maiores detalhes são discutidos a seguir.

4.2.1.3.1. Caracterização dos indanos

Por se tratarem de compostos conhecidos, todos os produtos de contração obtidos tiveram suas estruturas elucidadas apenas por espectrometria de RMN de ^1H e de ^{13}C . O sinal característico para os indanos nos espectros de RMN de ^1H é o correspondente ao hidrogênio cetálico (H_a), o qual é observado como um dubleto em regiões entre 4,28-4,32 δ , com J entre 7,2-7,6 Hz. Os valores de J encontrados para H_a (~7,0 Hz) correspondem a acoplamentos para acetais com estruturas semelhantes.⁴⁴ Os espectros de RMN de ^{13}C apresentam os sinais característicos dos carbonos cetálicos (C_a) em regiões próximas a 107,2 δ . Todos os sinais encontrados para os compostos **38**, **40**, **59** e **60** estão de acordo com a literatura.^{48,87} Deslocamentos químicos selecionados para estes produtos de contração estão ilustrados na Figura 32.

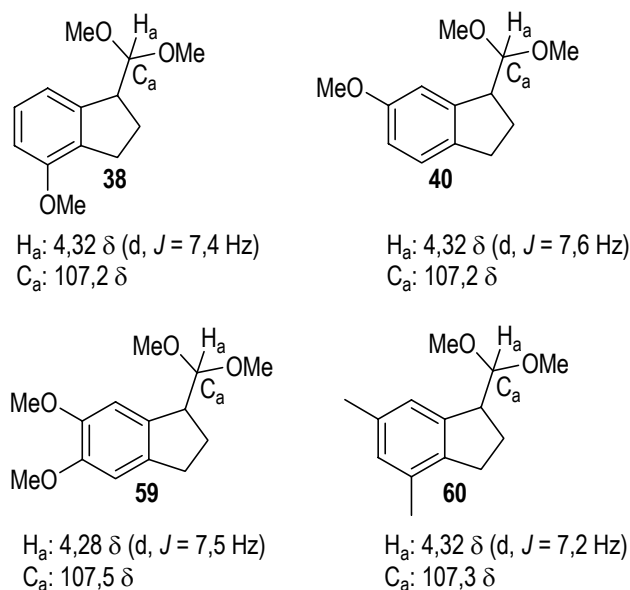


Figura 32. Deslocamentos químicos selecionados para os compostos **38**, **40**, **59** e **60**.

4.2.1.3.2. Caracterização dos produtos de adição

Os isômeros *trans* de adição **39**, **41** e **61** também são compostos conhecidos. A configuração relativa destes derivados glicólicos foi determinada conforme discutido no item 4.1.2.3. Baseado nos estudos de Karplus, foi atribuído ao isômero *trans* o maior valor de J . Os deslocamentos químicos encontrados para H_a entre 4,20-4,25 δ , assim como os respectivos valores de J de H_a com H_b os quais se encontram entre 4,9-5,1 Hz, estão dentro da faixa esperada para os isômeros *trans*.⁴⁸ Os espectros de RMN de ^{13}C de **39**, **41** e **61** também corroboraram suas configurações relativas. Os deslocamentos químicos de C_a entre 79,6-79,8 δ estão de acordo com o valor esperado para os produtos de adição *trans*.⁴⁸ Além disso, todos os dados obtidos nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para estes compostos estão de acordo com a literatura.^{48,87} Na Figura 33 são mostrados os sinais de H_a e de C_a , encontrados para **39**, **41** e **61**.

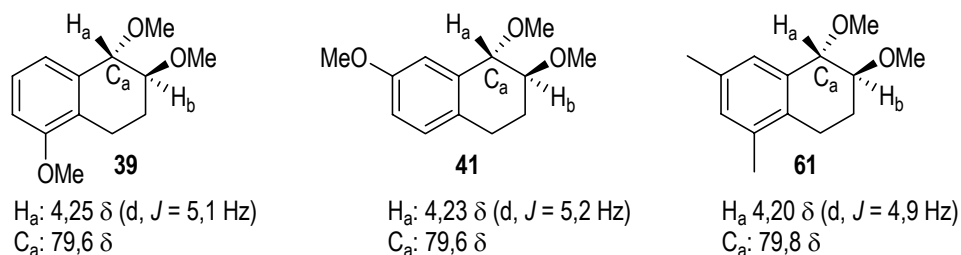


Figura 33. Deslocamentos químicos selecionados para **39**, **41** e **61**.

O produto de adição **272**, que é inédito, teve a configuração relativa atribuída como no item 4.1.2.3. A análise do espectro de RMN de ^1H de **272** permitiu observar a presença do duplete correspondente a H_a em 4,21 δ com $J_{\text{Ha-Hb}}$ de 4,8 Hz. No espectro de RMN de ^{13}C , observa-se o sinal do carbono C_a em 79,5 δ . Ao compararmos os deslocamentos químicos de H_a e o de C_a , assim como o valor de J de H_a encontrados para **272** (Figura 34), com os de compostos semelhantes como **39**, **41** e **61** (Figura 33), nota-se que os valores encontrados estão dentro da faixa esperada para os isômeros *trans* de adição. O espectro de massas de alta resolução confirmou a fórmula molecular de **272**, a qual foi encontrada com um erro de aproximadamente 1 ppm.

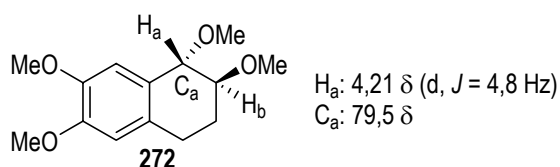


Figura 34. Deslocamentos químicos selecionados para **272**.

Conforme discutido no item 4.1.2.3, o sinal característico no espectro de RMN de ^1H para os produtos de adição *cis* é o correspondente ao hidrogênio H_a , o qual é observado como duplete com J em torno de 2,2-3,0 Hz. Já no espectro de RMN de ^{13}C , o sinal característico é o do carbono C_a , que pode ser visto entre 78,3-78,8 δ .⁴⁸

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos **270**, **271** e **273** apresentaram os sinais correspondentes a H_a em regiões próximas às obtidas para compostos análogos. Além disso, os valores de $J_{\text{H}_a\text{-H}_b}$ encontrados para e o deslocamento químico de C_a destes produtos estão de acordo com a literatura.⁴⁸ Na Figura 35 são apresentados os deslocamentos químicos selecionados para **270**, **271** e **273**.

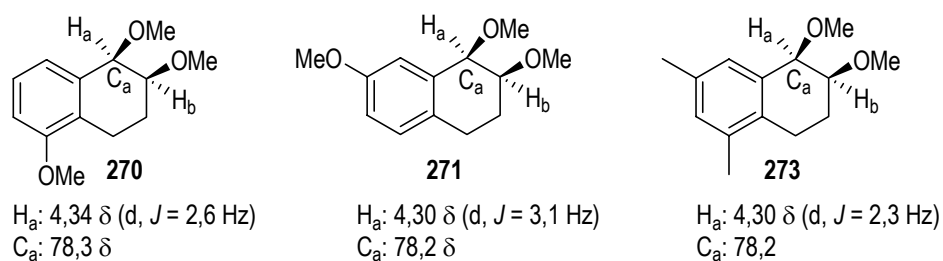


Figura 35. Deslocamentos químicos selecionados para **270**, **271** e **273**.

Ao compararmos os dados de RMN obtidos para os produtos de adição *cis* com os *trans* (Figura 33 e Figura 34), é possível perceber que para os compostos *cis* os sinais de H_a aparecem em regiões levemente mais desprotegidas e que os valores de $J_{\text{H}_a\text{-H}_b}$ encontrados são menores em aproximadamente 2,0 Hz e que o carbono C_a aparece em região levemente mais protegida.

4.2.2. Olefinas trissubstituídas

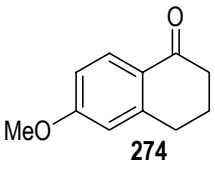
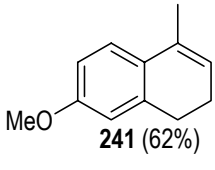
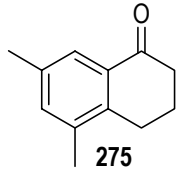
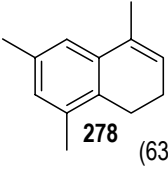
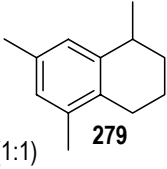
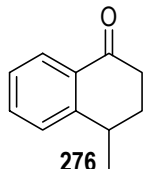
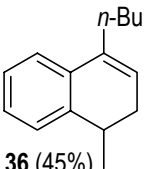
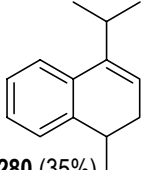
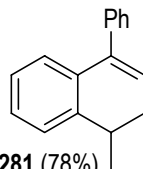
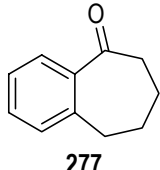
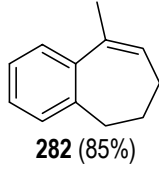
4.2.2.1. Preparação dos 1,2-di-hidronaftalenos

Os substratos utilizados no presente estudo foram escolhidos de forma a generalizar as reações de contração de anel de olefinas cíclicas trissubstituídas promovidas por iodo(III). Os compostos **241** e **278** foram selecionados para verificarmos a influência de grupos doadores de elétrons no anel aromático. Os di-hidronaftalenos **36**, **280** e **281** foram escolhidos para que a interferência de substituintes volumosos na porção olefínica fosse investigada. A olefina **282** foi estudada para que o efeito do tamanho do anel na formação dos produtos de contração fosse avaliado.

As olefinas trissubstituídas foram preparadas via reação de Grignard das cetonas **274-277** na presença de haletos de alquila apropriados, seguido de eliminação *in situ*, evitando o isolamento dos álcoois terciários intermediários, de modo análogo ao realizado na preparação de 1,2-di-hidronaftalenos com dupla trissubstituída semelhantes (Tabela 21).^{72,87} A reação da 6-metóxi-1-tetralona (**274**) com MeMgI produziu, após desidratação, a olefina **241** em bom rendimento (entrada 1). A preparação do composto **278** foi idealizada por meio da reação da 5,7-dimetil-1-tetralona (**275**), de maneira similar à do composto **241**. No entanto, observou-se a formação do composto desejado (**278**) e da tetralina correspondente (**279**), como uma mistura inseparável (entrada 2), o que inviabilizou o estudo da reação de **278** com iodo(III). Os compostos **36** e **280** foram obtidos pela reação da 4-metil-1-tetralona (**276**) com o *n*-butil e com o isopropil Grignard, respectivamente (entradas 3 e 4). Em ambas as reações os produtos foram isolados em baixos rendimentos. Com base em dados encontrados na literatura,¹⁴² constatou-se que para a preparação de **36**, o rendimento obtido estava dentro da faixa esperada. A olefina **280** também foi isolada em baixo rendimento. Porém, como foram obtidas quantidades suficientes para realizar as reações subseqüentes, não foram feitas otimizações. A reação da 4-

metil-1-tetralona (**276**) com PhMgBr , em condições semelhantes às utilizadas anteriormente, conduziu ao 1,2-di-hidronaftaleno **281** em bom rendimento (entrada 5). A olefina **282** foi obtida por meio da reação da benzossuberona (**277**) em condições análogas às utilizadas para os demais di-hidronaftalenos. O produto desejado **282** foi isolado em ótimo rendimento (entrada 6).

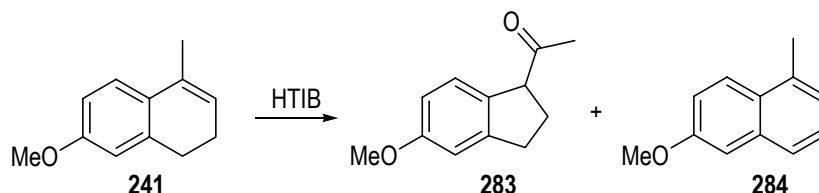
Tabela 21. Preparação de olefinas trissubstituídas via Reação de Grignard.

Entrada	Substrato	Condições	Produtos (Rendimento)
1		1) Mg , I_2 , MeI , Et_2O , refluxo, 9,0 h 2) HCl 6N, 0 °C	 241 (62%)
2		1) Mg , I_2 , Et_2O , MeI , refluxo, 8 h 2) HCl 6N, 0 °C	 278 (63%) (1:1) +  279
3		1) Mg , I_2 , BuBr , Et_2O , refluxo, 4 h 2) HCl 6 N, 0 °C	 36 (45%) + 276 (15%)
4	276	1) Mg , I_2 , 2- bromopropano, Et_2O , refluxo, 6,5 h 2) HCl 6N, 0 °C	 280 (35%)
5	276	1) Mg , I_2 , PhBr Et_2O , refluxo, 2,5 h 2) HCl 6N, 0 °C	 281 (78%)
6		1) Mg , I_2 , MeI , Et_2O , refluxo, 6,0 h 2) HCl 6N, 0 °C	 282 (85%)

4.2.2.2. Reações de 1,2-di-hidronaftalenos trissubstituídos com HTIB

A reação do 4-metil-7-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (**241**) com HTIB foi inicialmente realizada em condições similares às empregadas na contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos semelhantes (Tabela 10).^{72,73} Após 15 minutos reacionais, foi observado apenas a formação do produto de aromatização **284**, contaminado com material de partida (Tabela 22, entrada 1). Com a diminuição da temperatura para 0 °C, e o conseqüente aumento do tempo reacional para 1,5 h, o naftaleno **284** foi isolado em 32% de rendimento (entrada 2). A formação do produto de contração **283** foi observada quando a adição do oxidante foi feita em porções, durante um tempo aproximado de 5 min, utilizando 1,1 equiv de HTIB e mantendo a temperatura reacional a 0 °C por 2,5 horas (entrada 3).

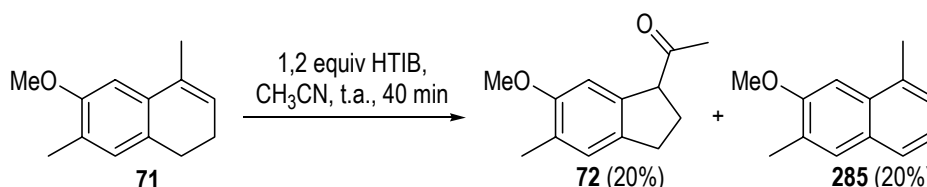
Tabela 22. Reação do 4-metil-7-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (**241**) com HTIB em CH₃CN.



Entrada	Condições	Produtos (Rendimento)
1	1,2 equiv HTIB, t.a., 15 min	284 + 241 (20%)
2	1,2 equiv HTIB, 0 °C, 1,5 h	284 (32%)
3	1,1 equiv HTIB, 0 °C, 2,5 h	283 (12%), 284 + 241 (20%)

A reação do 4,7-dimetil-6-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (**71**)* com 1,2 equiv de HTIB em CH₃CN ocorreu em 40 minutos, levando ao indano **72** e ao naftaleno **285**, ambos em 20% de rendimento (Esquema 68), totalizando 40% de rendimento global.

Esquema 68



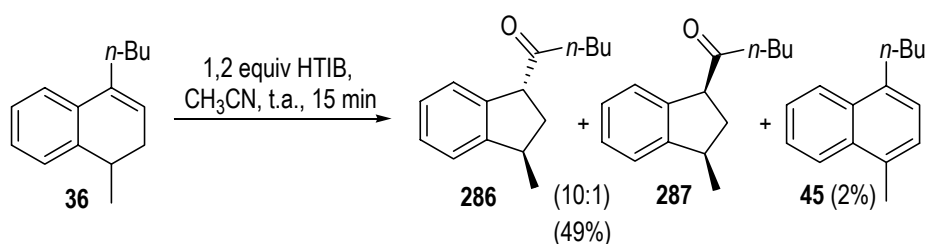
Comparando as reatividades dos 1,2-di-hidronaftalenos **241** e **71**, os quais contêm grupos metoxilas ligados ao anel aromático, com olefinas semelhantes (Tabela 10), nota-se que os indanos **283** e **72** foram obtidos em rendimentos abaixo da faixa esperada, a qual seria em torno de 50%.

Fazendo-se uma comparação entre as reações de **71** com iodo(III) e com tálio(III), observa-se que com TTN o produto de contração **72** foi formado em maior proporção do que com HTIB. Além do indano **72**, a reação com TTN forneceu os produtos de adição **73** e **74**, conferindo um rendimento total de 76% (Esquema 7).⁴⁸

Ao realizar a oxidação do 4-*n*-butil-1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (**36**) com HTIB em CH₃CN na presença de 1,2 equiv do oxidante, mantendo a mistura a temperatura ambiente, observou-se a obtenção dos produtos de contração de anel **286** e **287** em 49% de rendimento, como uma mistura diastereomérica *trans:cis* (10:1). Além dos indanos, foi observada a formação de traços do naftaleno **45** (Esquema 69).

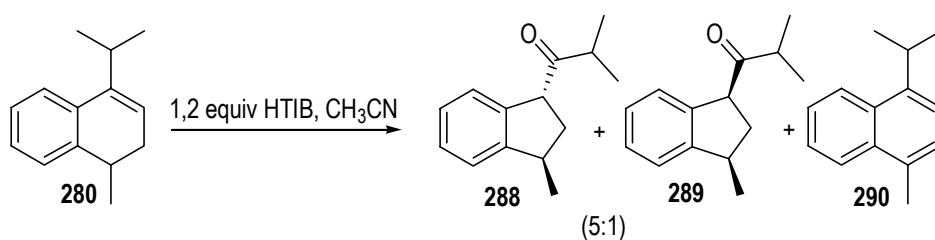
* Uma boa quantidade de **71** estava disponível em nosso laboratório. Portanto, não foi necessário realizar sua preparação.

Esquema 69



Ao reagir o 4-isopropil-1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (**280**) com 1,2 equiv de HTIB a temperatura ambiente, obteve-se após 15 min reacionais, uma mistura dos diastereoisômeros **288/289** em 40% de rendimento (Tabela 23, entrada 1). A proporção diastereoisomérica entre **288/289** encontrada foi de 5:1, e foi calculada a partir dos valores das integrais dos sinais correspondentes aos hidrogênios benzílicos H-1, observados no espectro de RMN de ^1H . Ao diminuir a temperatura para $0\text{ }^\circ\text{C}$, o tempo reacional aumentou para 30 minutos. Esta condição permitiu a obtenção dos indanos (**288/289**) e do naftaleno **45**, em 48 e 13% de rendimento, respectivamente (entrada 2). Desta forma, foi possível perceber o efeito da temperatura na reação de **280**, sendo verificado que a $0\text{ }^\circ\text{C}$ a formação do produto desejado foi favorecida.

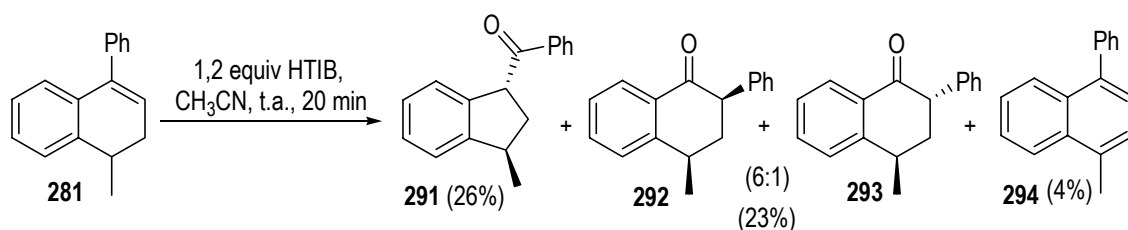
Tabela 23. Reação do 1,2-di-hidronaftaleno **280** com HTIB em CH_3CN , N_2 e peneira molecular 3Å .



Entrada	Condições	Produtos (Rendimento)
1	t.a., 15 min	288/289 (40%)
2	$0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min	288/289 (48%), 290 (13%)

A reação do 4-fenil-1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (**281**) com 1,2 equiv de HTIB em CH₃CN ocorreu em 20 minutos, fornecendo os produtos **291**, **292/293** e **294** em 26, 23 e 4% de rendimento, respectivamente (Esquema 70).

Esquema 70

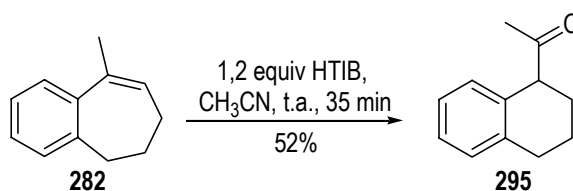


Com o resultado obtido na reação do di-hidronaftaleno **281**, foi possível notar que a presença da fenila na ligação dupla da olefina é responsável pela formação da mistura de tetralonas **292/293**. Esta mistura diastereomérica seria proveniente da migração da fenila, cuja aptidão migratória é similar à do grupo arila do anel do di-hidronaftaleno. Isto explicaria a formação do produto de contração **291** e da mistura de tetralonas **292/293** na proporção de aproximadamente 1:1.

Comparando os resultados das reações dos substratos **281** e **36** com iodo(III), verificamos que **36** foi o que forneceu o produto de contração em maior proporção. Isto se deve à presença do grupo *n*-butila, cuja aptidão migratória é inferior à da fenila, e dificulta a formação da tetralona correspondente. O efeito da isopropila na reação de **280** foi similar ao do grupo *n*-butila em **36**. Porém, quando a temperatura foi diminuída para 0 °C, o rendimento global da reação foi um pouco maior.

A reação da olefina **282** também foi realizada com 1,2 equiv de HTIB, mantendo a temperatura ambiente. Nestas condições, a tetralina **295** foi obtida em 52% de rendimento (Esquema 71).

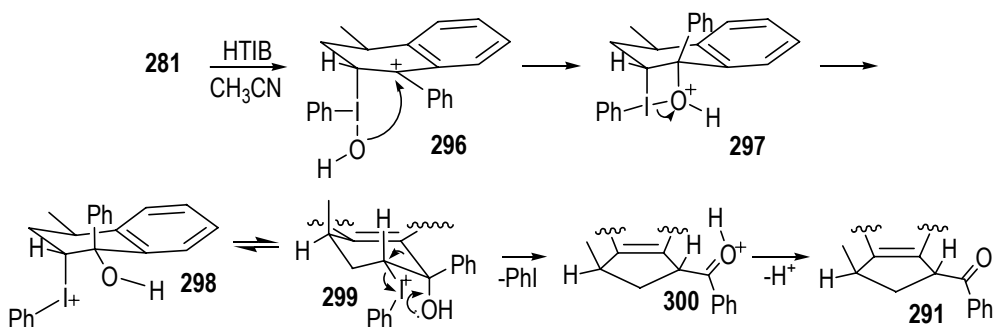
Esquema 71



Comparando este resultado com o obtido na reação do composto **35** (Tabela 10, entrada 2), o qual também é uma olefina substituída com uma metila, nota-se que os produtos de rearranjo **131** e **295** foram isolados em rendimentos na mesma ordem de grandeza. Nota-se, portanto, que o tamanho do anel não exerceu influências significativas no rearranjo.

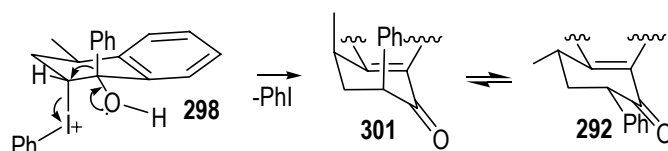
Uma sugestão de mecanismo para as reações de 1,2-di-hidronaftalenos com HTIB em CH_3CN está mostrada no Esquema 72. Após a adição eletrofílica do HTIB à ligação dupla de **281** (vide Esquema 27) haveria a formação do carbocátion bis-benzílico **296**. A hidroxila de **296** poderia fazer um ataque intramolecular no átomo de carbono C1, o que levaria ao intermediário organoiodo cíclico **297**,¹⁴³ o qual após clivagem do anel de quatro membros, levaria ao iodônio **298**. O aduto **298** estaria em equilíbrio conformacional com **299**, conferindo uma antiperiplanaridade entre o grupo arila e a ligação com iodo. A migração do grupo arila em **299** expulsaria PhI , gerando o oxônio **300**, que após a desprotonação forneceria o indano **291**.

Esquema 72



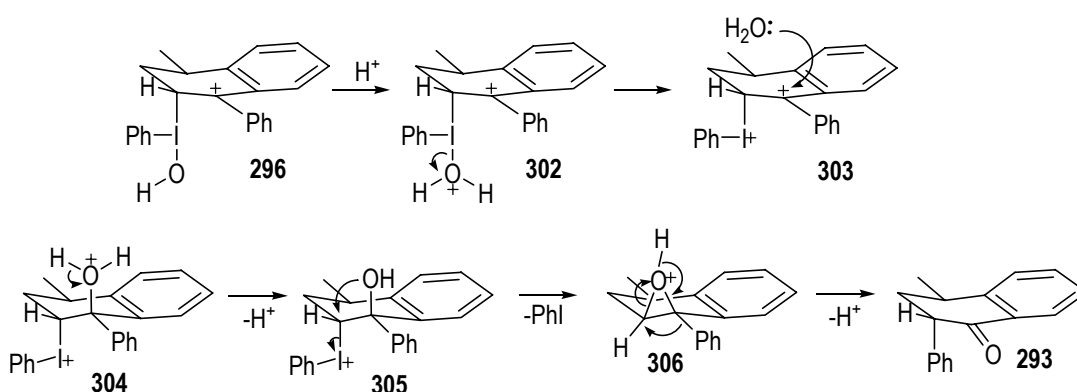
Por outro lado, o grupo Ph de C1 no intermediário **298** está antiperiplanar com o grupo de partida. Assim, **298** poderia sofrer o rearranjo, que neste caso conduziria a 2-fenil-tetralona **301**, cuja conformação mais estável está representada por **292** (Esquema 73).

Esquema 73



Para justificar a formação da tetralona **293**, sugerimos o mecanismo ilustrado no Esquema 74. Em meio ácido, o intermediário **296** seria protonado e liberaria uma molécula de H_2O para o meio reacional. Esta H_2O se ligaria ao carbocation benzílico, e após desprotonação poderia gerar **298** ou **305**, dependendo da direção de aproximação da H_2O . Considerando que a aproximação seja por cima, ocorreria a formação de **305**. Um ataque intramolecular da hidroxila de **305** no carbono C2 levaria à formação do oxônio **306**, com conseqüente liberação de PhI . O rearranjo em **306** conduziria ao composto **293**.

Esquema 74



Em resumo, foram estudadas as reatividades de uma série de 1,2-di-hidronaftalenos trissubstituídos com iodo(III) (Tabela 24). As reações das olefinas metoxiladas **241** e **71** forneceram os correspondentes indanos em baixos rendimentos (entradas 1 e 2). O rendimento global máximo obtido para as reações destes substratos com HTIB foi de 40%. Assim como para os di-hidronaftalenos dissustituídos **33**, **34** e **54**, observou-se nas reações de **241** e de **71** que a mistura reacional tornou-se escura ao adicionar o HTIB.

As reações dos compostos **36** e **280** forneceram os produtos de contração em rendimentos superiores aos obtidos para **241** e para **71** e com a predominância do indano *trans* (entradas 3 e 4). Este melhor resultado pode estar relacionado com a presença da metila na posição 1 do di-hidronaftaleno, a qual contribui para o rearranjo. Além disso, comparado com a olefina **129** (Tabela 10, entrada 6), foi possível constatar que a presença tanto do grupo *n*-butila, quanto do isopropila, não alterou o rearranjo de maneira significativa. Ou seja, a contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos não parece ser muito sensível à presença de grupos volumosos na dupla.

O 1,2-di-hidronaftaleno **281** apresentou uma diferença de reatividade, comparada aos demais substratos estudados (entrada 5). A presença da fenila na dupla ligação conduziu à formação da mistura das tetralonas **292** e **293** e do indano **291** em uma proporção próxima a 1:1.

A reatividade da olefina **282** frente ao HTIB (entrada 6) foi similar à observada para o di-hidronaftaleno **35** (Tabela 10, entrada 2), cujos rendimentos dos produtos de contração foram obtidos em ordens de grandezas comparáveis.

Tabela 24. Resumo das reações da olefinas trissubstituídas com 1,2 equiv de HTIB em CH₃CN.

Entrada	Substrato	Produtos (Rendimentos)
1		(12%) + 20% + 241
2		(20%) + (20%)
3		(10:1) (49%) + (10:1) (49%) + (2%)
4		(5:1) (48%) + (5:1) (48%) + (13%)
5		(26%) + (6:1) (23%) + (6:1) (23%) + (4%)
6		(52%)

4.2.2.3. Caracterização dos produtos das reações das olefinas trissubstituídas com iodo(III)

4.2.2.3.1. Caracterização dos produtos de contração

Os produtos de contração **283** e **72** são compostos conhecidos.^{48,144} Os espectros de RMN de ^1H de **283** e de **72** apresentam singletos em regiões próximas a 2,15 δ , correspondentes aos hidrogênios da metilcetona nestes indanos. Entre 2,83-3,80 δ são observados os multipletos dos hidrogênios dos CH_2 benzílicos. Além disso, os espectros têm os sinais dos hidrogênios H_a próximos a 4,00 δ , que seria a região esperada para hidrogênios benzílicos α -carbonílicos. Nos espectros de RMN de ^{13}C observa-se os sinais de ligações $\text{C}=\text{O}$ próximos a 209,0 δ , característicos de carbonila de cetona. Os carbonos benzílicos C_a são vistos entre 58,1-59,4 δ . Na Figura 36 são apresentados alguns deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C para os indanos **283** e **72**.

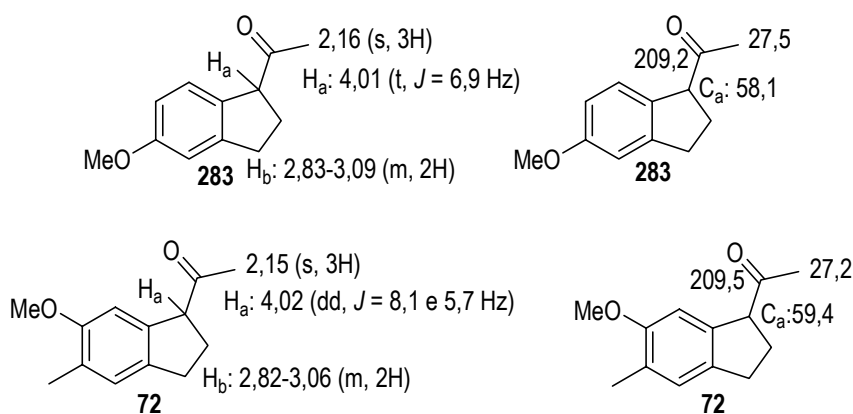


Figura 36. Deslocamentos químicos selecionados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **283** e **72**.

Com base nos dados discutidos no item 4.1.2.6.2 sobre a atribuição estereoquímica de indanos,^{115,145} foi possível atribuir que o isômero *trans* é o predominante na mistura **286/287**. Um sinal importante, e que contribuiu para esta conclusão, é o dos hidrogênios da metila ligada ao

carbono benzílico C_b. Estes hidrogênios aparecem como dubletos em 1,28 δ e em 1,35 δ. Comparando estes valores de deslocamento químico com a literatura,^{115,145} nota-se que 1,28 δ corresponde ao esperado para o indano *trans* **286**, e que 1,35 δ se refere ao produto *cis* **287**. Além disso, o valor da integral do dubleto de **286** é superior ao encontrado para o correspondente ao composto **287**, indicando que **286** está presente em proporção superior. O hidrogênio benzílico H_a de **286** é visto como um duplo dubleto em 4,08 δ, o qual acopla com os hidrogênios do CH₂ com *J* de 8,7 e de 3,4 Hz. O deslocamento químico de H_a de **287** é muito semelhante ao de **286**. Sendo assim, a maior parte do sinal referente ao isômero *cis* está sobreposta ao do indano *trans*. Os hidrogênios benzílicos H_b são observados como 2 sinais distintos, sendo um deles em 3,40 δ que foi atribuído a **286**, e o outro em 3,21 δ, que é correspondente a **287**. Um sinal importante do espectro de RMN de ¹³C da mistura de **286** e **287** e que contribui para a elucidação estereoquímica é o carbono da metila ligada ao C_b. Para o isômero *cis* **286**, este sinal aparece em 19,7 δ, e para o *trans* **287** o sinal deste carbono é observado em 20,2 δ, estando em plena concordância com os valores encontrados para compostos semelhantes.^{115,145} Os sinais da carbonila são observados em regiões distintas, sendo possível notar que o correspondente a **287** é o mais desprotegido. Na Figura 37 são apresentados os sinais de RMN selecionados para **286** e **287**.

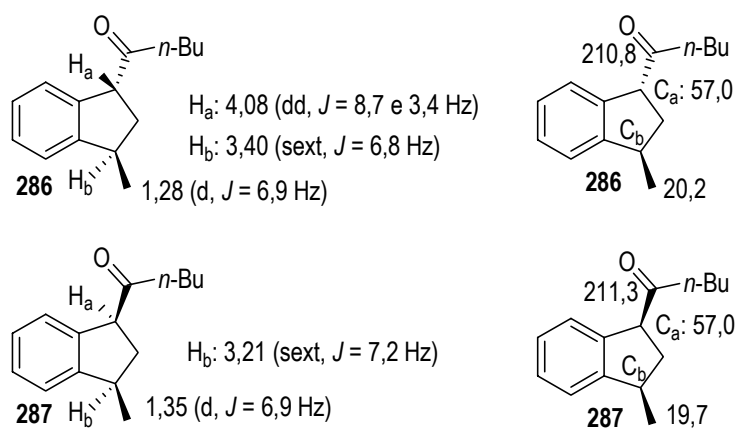


Figura 37. Deslocamentos químicos selecionados para **286** e **287**.

A proporção dos indanos **286** e **287** foi calculada a partir dos valores das integrais do hidrogênio benzílico ligado ao C_b, observados no espectro de RMN de ¹H (Figura 38).

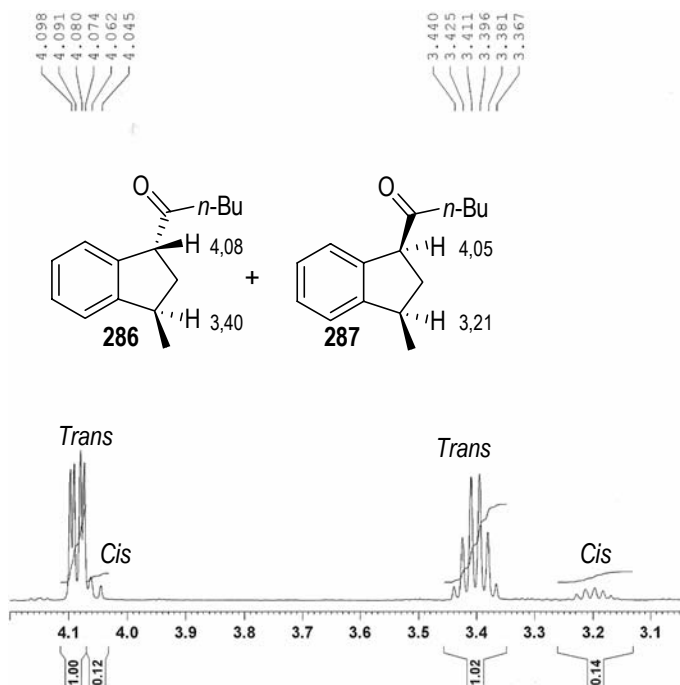


Figura 38. Regiões selecionadas do espectro de RMN de ¹H da mistura contendo **286** e **287** (300 MHz, CDCl₃, δ).

O espectro de infravermelho da mistura contendo **286** e **287** apresentou o sinal característico da banda da carbonila em 1711 cm⁻¹. O espectro de massas revelou uma relação *m/z* de 216, referente ao pico do íon molecular. Finalmente, o espectro de massas de alta resolução comprovou a fórmula molecular do produto de contração, a qual foi obtida com o erro de 0,5 ppm.

O espectro de RMN de ¹H da mistura diastereomérica dos produtos de contração **288** e **289**, também indicou a predominância do isômero *trans*. Os sinais de RMN referentes aos hidrogênios e aos carbonos da metila ligada ao anel indânico de **288** e de **289** (Figura 39) apresentaram deslocamentos químicos análogos aos observados para os indanos semelhantes **288** e **289** (Figura 38). O sinal de H_a de **288** aparece no espectro como um duplo dubleto em

4,26 δ com J de 8,7 e de 3,3 Hz, em uma região levemente mais desprotegida do que a observada para **286**. O hidrogênio H_b de **288** é visto como um sexteto em 3,42 δ com J de 7,2 Hz e o de **289**, como um multiplete entre 3,17-3,24 δ . Um outro sinal importante neste espectro é o referente aos hidrogênios do CH_2 do indano, que são diastereotópicos e apresentam deslocamentos químicos distantes em aproximadamente 0,7 δ para o indano *trans* **288**. No espectro de RMN de ^{13}C , o sinal da metila ligada ao C_b de **288** é observado em 20,2 δ e o de **289**, em 19,5 δ . Os deslocamentos químicos das carbonilas dos produtos de contração **288** e **289** apresentaram valores análogos aos observados para os compostos parecidos **286** e **287**.

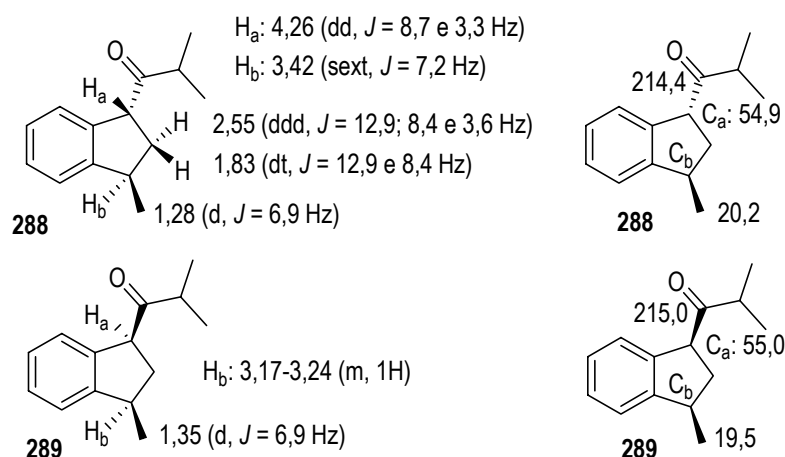


Figura 39. Deslocamentos químicos selecionados para **288** e **289**.

O espectro de infravermelho da mistura diastereomérica de **288** e **289** tem o sinal da carbonila de cetona em 1709 cm^{-1} . O espectro de massas apresenta o pico do íon molecular em m/z 202. A fórmula molecular do indano foi comprovada a partir do espectro de massas de alta resolução, com um erro de aproximadamente 2,0 ppm.

O espectro de RMN de 1H de **291** indica a presença de um único diastereoisômero. Comparado aos indanos **286** e **288**, percebe-se que o sinal de H_a de **291** sofre o efeito da fenila, sendo observado em uma região mais desprotegida. Os hidrogênios da metila sofrem o efeito de desproteção que também é causado pela presença da fenila e aparecem no espectro em 1,33 δ .

Os hidrogênios metilênicos são vistos como um duplo duplo dubleto em 2,01 δ , com J de 13,0; 9,0 e 7,5 Hz e em 2,71 com J de 13,0; 7,5 e 4,0 Hz. O espectro de RMN de ^{13}C de **291** tem o sinal do carbono da metila ligada ao C_b em 20,5 δ , o de C_a em 51,2 δ . O valor de δ da carbonila em 200,4 corresponde a um sinal de $\text{C}=\text{O}$ conjugada com o anel aromático. A configuração relativa de **291** foi atribuída com base no mecanismo proposto para as reações de contração de anel mediadas por iodo(III), o qual sugere a formação preferencial do indano *trans*. Adicionalmente, a comparação dos espectros de RMN de ^1H de **291** com os de compostos semelhantes como **286** e **288** contribui para a elucidação de sua estereoquímica. A principal semelhança encontrada nos espectros são os deslocamentos químicos dos hidrogênios do CH_2 do indano, os quais são observados como dois duplos duplos dubletos cuja distância entre os deslocamentos é de 0,7 δ . Conforme foi discutido no item 4.2.2.3.1, este valor foi próximo ao encontrado para o indano **288**, e portanto está dentro do padrão esperado para indanos *trans*. Na Figura 40 são apresentados os sinais selecionados para o indano **291**.

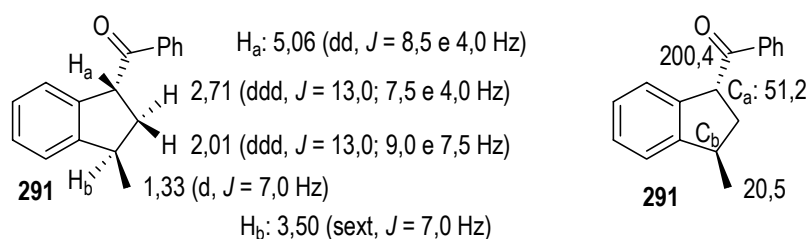


Figura 40. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C , selecionados para **291**.

O espectro de infravermelho do indano **291** tem um sinal intenso em 1681 cm^{-1} , correspondente à carbonila. O espectro de massas de **291** revelou uma relação m/z de 236, do pico do íon molecular. O espectro de massas de alta resolução confirmou a fórmula molecular do indano **291**, a qual foi encontrada com o erro aproximado de 2 ppm.

O espectro de RMN de ^1H do produto de contração **295**¹⁴⁶ tem o sinal dos hidrogênios da metila em 2,11 δ . Este valor de deslocamento químico é análogo aos obtidos para as metilas

cetônicas de **282** e de **284**, o que indica que **295** é o produto de rearranjo. Além disso, o espectro tem um tripleto em 3,83 δ , que é característico de hidrogênio α -carbonílico e foi atribuído ao H_a . Entre 2,78-2,86 δ , observou-se a presença de um multipeto cujo valor da integral é 2. Ao compararmos com os dados de RMN dos indanos **282** e **284**, é possível notar que este δ está de acordo com o esperado para os hidrogênios do CH_2 benzílico. O espectro de RMN de ^{13}C de **295** também apresentou semelhanças aos dos indanos **282** e **284**. Por exemplo, os sinais encontrados para **295** como o da metila e o do carbono benzílico C_b foram análogos aos observados para **282** e **284** e apresentaram seus deslocamentos químicos em 27,7 δ e em 29,2 δ , respectivamente. Além disso, os sinais da carbonila cetônica em 210,8 δ e o do carbono benzílico C_a em 53,7 δ também contribuíram para a elucidação da estrutura de **295**. A Figura 41 ilustra alguns deslocamentos químicos de RMN de 1H e de ^{13}C do produto de contração **295**.

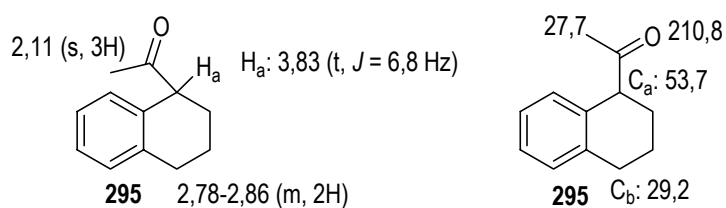


Figura 41. Deslocamentos químicos de RMN de 1H e de ^{13}C , selecionados para **295**.

4.2.2.3.2. Caracterização dos produtos provenientes da migração da fenila

A duplicação dos sinais nos espectros de RMN de ^1H (Figura 44) e de ^{13}C , indicaram que a tetralona proveniente da migração da fenila de **281** foi obtida como uma mistura de diastereoisômeros. A proporção *cis:trans* entre os isômeros foi de 6:1, calculada a partir dos valores das integrais dos hidrogênios α -carbonílicos. Estes sinais são vistos como um duplo dubleto em 3,81 δ com J de 14,0 e de 4,5 Hz para o isômero *cis* **292**, e como um duplo dubleto em 4,03 δ com J de 11,5 e de 5,0 Hz para o *trans* **293**.

Dados da literatura sobre as constantes de acoplamento no anel do ciclo-hexano indicam alguns valores de J esperados para cada tipo de acoplamento, os quais sofrem variações de acordo com o ângulo diedro. Por exemplo, hidrogênios *trans* diaxiais são alinhados com um ângulo diedro de 180° e apresentam os maiores valores de J , variando de 10 a 12 Hz. Quando apenas 1 dos hidrogênios está em equatorial, o ângulo diedro passa a ser de 60° e o valor de J fica entre 3-5 Hz. Na situação em que os 2 H estão em equatorial, o ângulo diedro continua sendo de 60° , porém a constante de acoplamento é menor, estando entre 2-3 Hz (Figura 42).

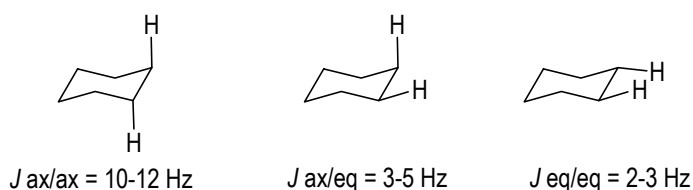


Figura 42. Valores de J encontrados para acoplamentos no anel do ciclohexano.

Como os anéis das tetralonas **292** e **293** possuem carbonos sp^2 , não esperamos que os valores de J obtidos sejam análogos aos do ciclo-hexano. A partir dos valores do $J_{\text{H}_c\text{-H}_d}$ para ambos os isômeros admitimos que a fenila se encontra em posição equatorial. O sinal de H_b do

isômero *trans* **293** aparece no espectro como um duplo duplo dubleto e apresenta valores de J condizentes com a estereoquímica esperada. Os hidrogênios H_b e H_c têm um acoplamento geminal e portanto apresentam o maior J , cujo valor encontrado foi de 13,5 Hz. O $J_{H_b-H_d}$ é de 11,5 Hz, o que indica que o acoplamento entre H_b e H_d é do tipo axial-axial e nos leva a concluir também que a fenila está em equatorial. O $J_{H_a-H_c}$ de 4,0 Hz corresponde a um acoplamento equatorial-equatorial entre H_a e H_c , levando-nos a concluir que a metila de **293** está em axial.

Para o isômero *cis* **292**, o sinal de H_b é visto como um multipeto e o de H_c , como um duplo tripleto com J de 13,0 e 4,0 Hz. Os valores de J obtidos para H_c indicam que este hidrogênio tem acoplamento geminal com H_b e axial-equatorial com H_a e com H_d . Para que haja estes dois acoplamentos axial-equatorial é necessário que a metila de **292** esteja em equatorial. Desta forma, foi possível atribuir a configuração relativa de **292** e de **293**. A Figura 43 mostra as estruturas das tetralonas **292** e **293**, juntamente com as constantes de acoplamento discutidas acima. A Figura 44 traz regiões selecionadas do espectro da mistura **292/293**. As configurações relativas dos diastereoisômeros **292** e **293** estão de acordo com a literatura.¹⁴⁷

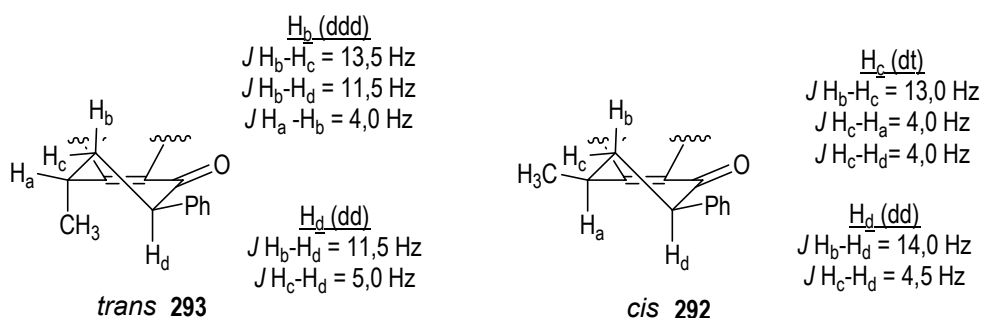


Figura 43. Constantes de acoplamento encontradas para **292** e **293**.

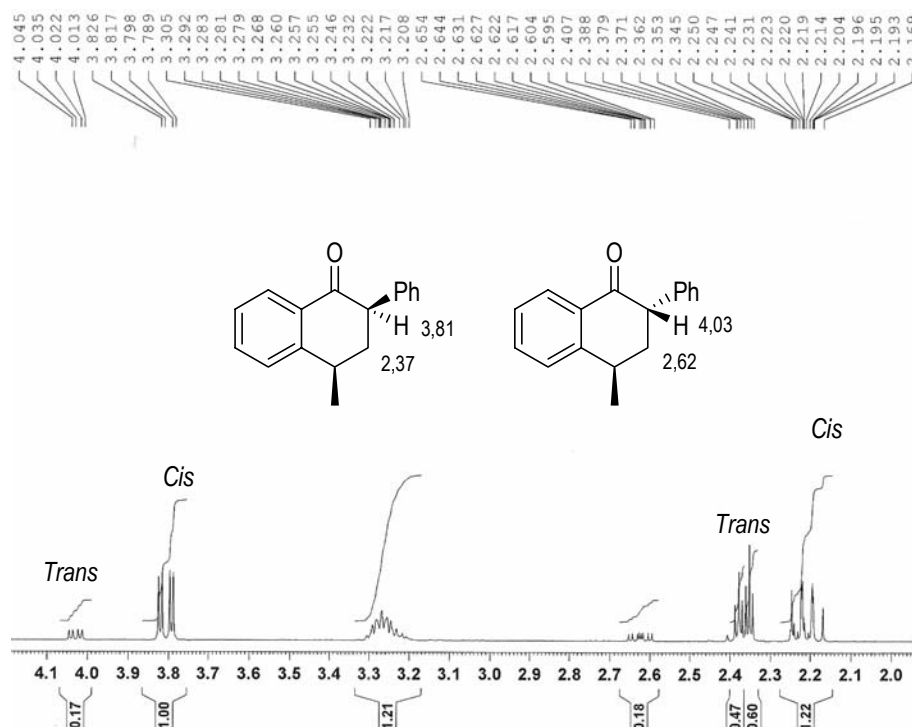


Figura 44. Regiões selecionadas do espectro de RMN ^1H de **292** e **293** (500 MHz, CDCl_3 , δ).

No espectro de RMN de ^{13}C da mistura dos diastereoisômeros **292** e **293** percebe-se que os sinais correspondentes aos carbonos alifáticos do isômero *cis* **292** aparecem em regiões mais desprotegidas do que os referentes ao *trans* **293**, com exceção da metila que sofre o efeito inverso. A Figura 45 traz os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C selecionados para **292** e **293**.

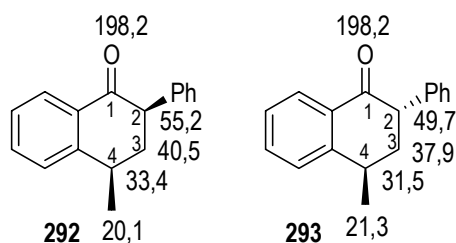


Figura 45. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C selecionados para **292** e **293**.

4.2.2.3.3. Caracterização dos naftalenos

O naftaleno **284** foi isolado junto com o material de partida **241**, como uma mistura 1:1. Desta forma, não foi possível obter um espectro de RMN puro. No espectro de RMN de ^1H de **284** observa-se a presença de dois singletos em 2,65 δ e em 3,79 δ , que são característicos, respectivamente, dos hidrogênios de metila e de metoxila ligados ao naftaleno. Os sinais de hidrogênios aromáticos não sobrepostos a **241**, assim como algumas atribuições, são apresentados na Figura 46.

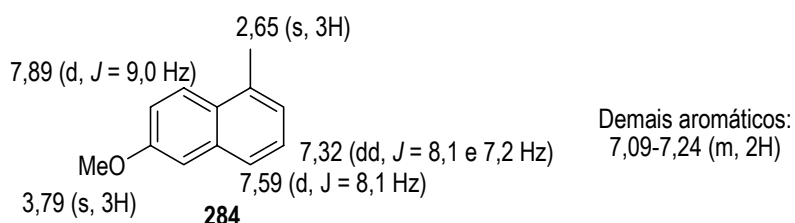


Figura 46. Deslocamentos químicos selecionados para **284**.

O espectro de RMN de ^1H do naftaleno **285** apresentou alguns sinais análogos ao do produto **284**, como o da metila em 2,63 δ . Os hidrogênios da metoxila apareceram em uma região levemente mais desblindada do que a observada para **284**. Além disso, todos os hidrogênios aromáticos foram observados. O espectro de RMN de ^{13}C de **285** tem os sinais em 16,7 e em 19,5 δ , que são referentes aos carbonos das metilas ligadas ao naftaleno. Em 55,2 δ observa-se um sinal de carbono ligado a heteroátomo, que foi atribuído ao da metoxila. Além disso, todos os sinais de carbonos presentes no espectro de **285** estão de acordo com a literatura.¹⁴⁸ Deslocamentos químicos selecionados, assim como algumas atribuições, estão ilustrados na Figura 47.

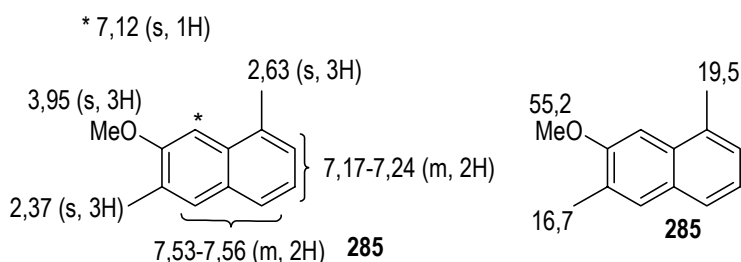


Figura 47. Deslocamentos químicos para o naftaleno **285**.

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos **45**, **290** e **294** apresentam os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos do naftaleno em regiões bastante semelhantes. As metilas dos naftalenos **45** e **290** possuem deslocamentos químicos análogos. As principais diferenças entre os espectros de **45** e de **290** são os sinais dos grupos *n*-butila e isopropila. Por exemplo, os hidrogênios da metila terminal da *n*-butila é vista em 0,96 δ , enquanto que os das metilas da isopropila são observados como um único sinal em 1,39 δ . Já o sinal da metila do naftaleno **294** aparece em uma região levemente mais desblindada do que nos compostos **45** e **290**, devido à influência do grupo fenila. Todos os sinais obtidos nestes espectros estão de acordo com a literatura.^{87,149,150} Algumas atribuições dos espectros de RMN de ^1H de **45**, **290** e **294** estão ilustrados na Figura 48.

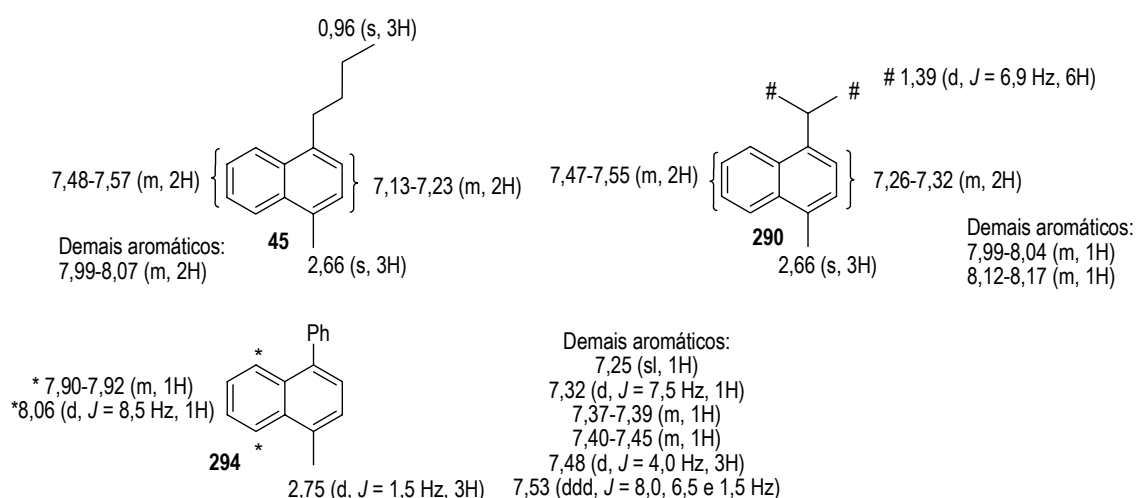


Figura 48. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H dos naftalenos **45**, **290** e **294**.

Os espectro de RMN de ^{13}C dos naftalenos **45**, **290** e **294** apresentam deslocamentos químicos análogos para os carbonos da metila, cujos valores estão entre 19,4-19,6 δ . Os carbonos terminais provenientes dos grupos *n*-butila de **45** e do isopropila de **290** foram vistos em 14,0 e 23,6, respectivamente. Todos os carbonos aromáticos foram observados. Além disso, todos os sinais obtidos estão de acordo com os encontrados na literatura.^{87,149,150} A Figura 49 traz as atribuições dos carbonos alifáticos de **45**, **290** e **294**.

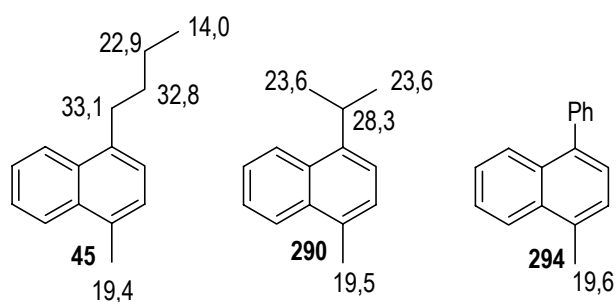


Figura 49. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C , selecionados para os naftalenos **45**, **290** e **294**.

5. Conclusões

Neste trabalho foi realizada a síntese total da ($\pm$)-indatralina em 10 etapas, a partir da tetralona **146**, com o rendimento global de 35%.⁷³ A etapa-chave empregada nesta síntese foi a reação de contração de anel do 1,2-di-hidronaftaleno **145** com HTIB, que levou ao indano **144** em bom rendimento e alta diastereosseletividade. Uma outra etapa importante consistiu no rearranjo do tipo Hofmann da amida **142**, utilizando PIFA que também é um reagente de iodo(III), e conduziu à amina **143** com retenção de configuração em excelente rendimento.

Além disso, foi realizado um estudo da reação de contração de anel de uma série de 1,2-di-hidronaftalenos, permitindo estender os resultados anteriores de nosso grupo de pesquisa para substratos contendo diferentes substituintes. A substituição no anel aromático possibilitou avaliar a influência de grupos doadores e/ou retiradores de elétrons no rearranjo. Em geral, observou-se que a presença de metoxilas no anel aromático, nas condições utilizadas, interferiu na reação com iodo(III), conduzindo aos indanos em baixos rendimentos e proporções. Comparado ao 1,2-di-hidronaftaleno (**27**) (Tabela 9, entrada 1), a presença das metilas em **55** não contribuiu significativamente para o rearranjo. Maiores proporções de indanos foram obtidas a partir das reações da olefinas trissubstituídas que possuem uma metila na posição 4. Os di-hidronaftalenos **36**, **280** e **281** foram selecionados para que o efeito de grupos volumosos pudesse ser investigado. Observou-se que a *n*-butila em **36** e a isopropila em **280** não exerceram efeitos significativos no rearranjo, quando comparado com **129** (Tabela 10, entrada 6), pois estes di-hidronaftalenos levaram aos respectivos indanos em rendimentos similares. No entanto, a fenila em **281** apresentou um efeito diferenciado. A semelhança de aptidão migratória entre o grupo arila e a fenila foi responsável pela formação do indano **291** e uma mistura dos diastereoisômeros provenientes da migração da fenila (**292** e **293**) em proporção de 1:1, aproximadamente.

6. Parte Experimental

6.1. Considerações Gerais

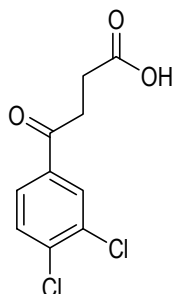
As reações foram acompanhadas utilizando cromatógrafo a gás modelo HP 6890 com coluna HP-5 (5% difenil-95%-dimetilpolisiloxano) de natureza apolar e por CCD. As cromatografias em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel do tipo 60-F254 sobre alumínio, produzidas pela Merck. Todas as placas foram reveladas utilizando uma solução de ácido fosfomolibdico em etanol (1 g/20 mL) ou luz ultravioleta. As purificações em coluna cromatográfica foram realizadas utilizando sílica gel das marcas Acros e Merck 200-400 Mesh.

Os pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho Buchi modelo B-545. Os espectros de RMN foram realizados utilizando os aparelhos Varian INOVA 300 MHz, Bruker AC-200 MHz, Bruker DPX-300 e Bruker DRX-500. As amostras foram preparadas utilizando-se diferentes solventes deuterados (CDCl_3 , CD_3OD ou $\text{DMSO}-d_6$) e TMS (tetrametilsilano) como o padrão interno. Os espectros de infravermelho, espectros de massas (alta e baixa resolução) e análise elementar foram realizados pelos técnicos da Central Analítica do Instituto de Química da USP, utilizando os seguintes aparelhos, respectivamente: Perkin-Elmer 1750-FT, Bruker Daltonics Microtof Eletrospray, Finingan-MAT INCOS 50B acoplado a cromatógrafo a gás Varian 3400 e Perkin-Elmer 2400/CHN.

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

6.2. Procedimentos Experimentais

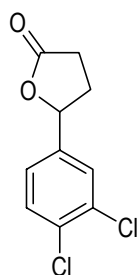
6.2.1. Ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-oxobutanóico (**148**)⁸⁰



A uma solução de anidrido succínico (4,90 g, 49,0 mmol) em 1,2-diclorobenzeno (43,2 g, 294 mmol), adicionou-se AlCl_3 (19,5 g, 146 mmol) a temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 60 °C, mantendo-se a esta temperatura por 2,5 horas. Após o resfriamento da reação para 50 °C, adicionou-se H_2O (120 mL), mantendo-se a agitação por 15 min. Adicionou-se hexano (60 mL) e a agitou-se por 1,5 horas. A solução foi filtrada e o sólido obtido foi seco a vácuo. Após lavagem com hexano obteve-se o ceto-ácido (**148**) (10,2 g; 41,4 mmol; 84%), como um sólido amarelo claro.

p.f.: 163,3-164,4 °C; Literatura:⁸⁰ 165-166 °C.

6.2.2. 5-(3,4-Diclorofenil)di-hidro-2-(3H)-furanona (**149**)⁸⁰



A uma mistura do ceto-ácido (**148**) (2,16 g, 8,75 mmol) em H_2O (8,7 mL), adicionou-se, gota a gota e durante o período de 1 hora, uma solução aquosa de NaOH 1,5N (7,35 mL) a temperatura de 75 °C. Após a total dissolução de **148**, adicionou-se, durante 40 minutos, uma solução de NaBH_4 (0,113 g, 3,00 mmol) em H_2O (0,5 mL) com 1 gota de NaOH 1,5 N. Refluxou-se por 2 horas. Adicionou-se solução aquosa de HCl 5,8 N (2,6 mL) a 60 °C durante 1 hora. Após neutralização, a mistura foi aquecida 70 °C e mantida em agitação vigorosa por 4 horas. Após a retirada do banho de óleo, a reação foi mantida a temperatura ambiente por 16 horas. A solução foi filtrada,

o sólido obtido foi lavado com hexano e seco a vácuo. Obteve-se a lactona **149** (1,31 g, 6,06 mmol, 69%), como um sólido branco.

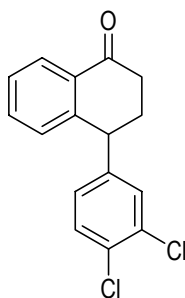
p.f.: 61,7-61,8 °C; Literatura:⁸⁰ 64-65 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,06-2,20 (m, 1H); 2,64-2,75 (m, 3H); 5,43-5,48 (m, 1H); 7,18 (dd, *J* = 8,1 e 2,1 Hz, 1H); 7,44 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 28,6; 30,8; 79,5; 124,5; 127,7; 130,8; 132,5; 133,0; 139,6; 176,1.

6.2.3. 4-(3,4-Diclorofenil)-3,4-di-hidro-1(2H)-naftalenona (**146**)⁸⁰⁻⁸²

6.2.3.1. A partir da lactona **149**⁸⁰



A uma solução da lactona **149** (1,00 g, 4,62 mmol) em benzeno (2,0 mL, 22,3 mmol), adicionou-se ácido trifílico (1,8 mL, 20,0 mmol) a temperatura ambiente. A solução foi mantida a esta temperatura por 5 min e, em seguida, aquecida a 75 °C. Agitou-se por 1,5 horas. Após o resfriamento da solução para a temperatura ambiente, adicionou-se gelo (6,67 g) e CH₂Cl₂ (10 mL). O pH foi ajustado a 9 com a adição de uma solução aquosa de NaOH 4 N (5 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa, extraída com CH₂Cl₂ (10 mL). Os extratos orgânicos foram secos com MgSO₄ anidro. O solvente foi destilado à pressão ambiente até a redução do volume para ~10 mL. Adicionou-se hexano (10 mL) e continuou-se a destilação até a temperatura alcançar 67 °C. A solução foi mantida em repouso a temperatura ambiente por 16 horas, até a precipitação da tetralona **146**. Após filtração, o sólido obtido foi lavado com hexano, fornecendo **146** (0,933 g, 3,20 mmol, 69%) como um sólido branco.

p.f.: 100,6-100,7 °C; Literatura⁸⁰: 99,0-101,0 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,20-2,32 (m, 1H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,57-2,77(m, 2H), 4,28 (dd, *J* = 7,8 e 4,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,4 e 1,5 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,47 (dt, *J* = 7,5 e 1,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,8 e 1,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 31,6; 36,4; 44,4; 127,3; 127,4; 127,9; 129,2; 130,4; 130,5; 130,9; 132,6; 132,7; 133,8; 144,0; 144,8; 197,2.

6.2.3.2. A partir do α-naftol (158)^{81,82}

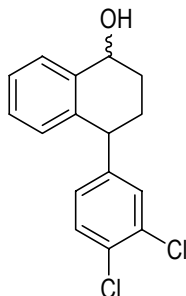
6.2.3.2.1. A temperatura ambiente⁸¹

A uma solução de AlCl₃ (8,70 g, 65,0 mmol) em 1,2-diclorobenzeno (30 mL), adicionou-se α-naftol (**158**) (4,32 g; 30,0 mmol) a temperatura ambiente. Agitou-se por 16 h. Adicionou-se gelo (43,3 g) e extraiu-se com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com H₂O, com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, obteve-se um resíduo que foi purificado por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-40% de AcOEt em hexano). As frações que continham o composto **146** foram reunidas e, em seguida, evaporou-se todo o solvente. Adicionou-se hexano ao resíduo obtido e esta mistura foi aquecida em banho de H₂O. Adicionou-se vagarosamente AcOEt a esta solução até a dissolução de todo o sólido. A mistura foi mantida em repouso e em banho de gelo até a precipitação de **146**. Após filtração, o sólido foi lavado com hexano, fornecendo a tetralona **146** (5,31 g, 18,2 mmol, 61%), como um sólido branco.

6.2.3.2.2. Em refluxo⁸²

A uma solução de α -naftol (**158**) (4,32 g, 30,0 mmol) em 1,2-diclorobenzeno (14 mL), adicionou-se AlCl_3 (8,70 g, 65,2 mmol) a temperatura ambiente. Aqueceu-se a 100 °C, mantendo-se em agitação por 2 horas. A solução foi resfriada a temperatura ambiente, seguido da adição de gelo (50,0 g), HCl concentrado (14,0 mL) e de CH_2Cl_2 (40 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3 vezes). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com H_2O (40 mL). Adicionou-se celite (4,00 g), carvão ativado (2,00 g) e manteve-se em agitação por 5 min. Filtrou-se a solução. O resíduo foi purificado como descrito no item 6.2.3.2.1. A tetralona **146** (7,63 g, 26,2 mmol, 87%) foi obtida como um sólido branco.

6.2.4. 4-(3,4-Diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-ol (**164**)



A uma solução da tetralona **146** (4,67 g, 16,0 mmol) em metanol anidro (160 mL), adicionou-se em porções NaBH_4 (0,609 g, 16,0 mmol) e a 0 °C. Agitou-se por 2 horas a temperatura ambiente, acompanhando-se por cromatografia gasosa e por TLC. A reação foi interrompida com a adição de H_2O (105 mL) e de solução aquosa de HCl 10% até a solução atingir o pH=5. Evaporou-se o solvente. Extraíu-se com AcOEt . A fase orgânica foi lavada com H_2O , com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. Após remoção do solvente, o tetralol (4,70 g, 16,0 mmol) foi obtido como um óleo amarelo. Não foi feita purificação de **164**. O produto bruto foi transformado no 1,2-di-hidronaftaleno **145**.

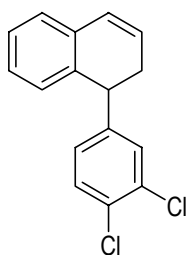
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,74-1,85 (m, 2H), 1,96-2,15 (m, 5H), 2,31-2,37 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 8,1 e 6,3 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,85-4,91 (m, 2H), 6,83 (t, J = 7,8 Hz,

2H), 6,84 (dd, $J = 8,1$ e $2,1$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,1$ e $2,1$ Hz, 1H), 7,11-7,37 (m, 8H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 28,1; 28,9; 30,0; 30,1; 44,5; 45,1; 67,9; 68,2; 127,1; 127,2; 127,9; 128,0; 128,1; 128,1; 128,2; 129,0; 129,7; 129,9; 130,0; 130,2; 130,2; 130,3; 130,5; 130,7; 132,3; 132,4; 137,7; 138,4; 138,9; 139,6; 146,8; 146,9.

6.2.5. 1-(3,4-Diclorofenil)-1,2-di-hidronaftaleno (145)

6.2.5.1. A partir da desidratação de 164 com H_3PO_4



Em um balão de duas bocas (25 mL) contendo uma solução do tetralol **164** (0,0517 g, 0,176 mmol) em THF (0,5 mL), adicionou-se H_3PO_4 85% (0,16 mL). Refluxou-se em banho de óleo de silicone a $95\text{ }^\circ\text{C}$ por 50 minutos. A mistura reacional foi transferida para um erlenmeyer, diluída com Et_2O e neutralizada com a adição de solução saturada de NaHCO_3 até pH neutro. A solução foi extraída com Et_2O , lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo obtido, purificado por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-10% de AcOEt em hexano). O produto desejado **145** (0,0410 g, 0,150 mmol, 84%) foi obtido como um sólido branco.

p.f.: $75,5\text{-}75,6\text{ }^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,45-2,71 (m, 2H), 4,05 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,90-5,97 (m, 1H), 6,51-6,54 (m, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H); 7,16-7,22 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 31,7; 42,8; 126,4; 126,4; 127,2; 127,5; 127,7; 127,8; 128,2; 130,2; 130,3; 130,3; 132,3; 133,9; 136,4; 144,9.

IV (KBr, cm^{-1}): 985, 1404, 1448, 1481, 1560, 2932, 3031.

EMBR m/z (%): 274 ($M^{+\bullet}$, 16), 129 [$(M-C_6H_4Cl_2)^{+\bullet}$, 36], 100 (100).

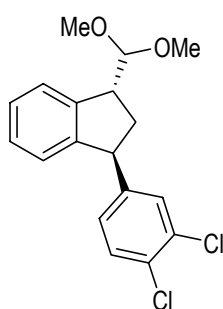
Análise elementar calculado para $C_{16}H_{12}Cl_2$: C, 69,84; H, 4,40. Encontrado: C, 69,62; H, 4,70.

6.2.5.2. A partir da desidratação de 164 com APTS

A uma solução do tetralol **164** (3,05 g, 10,4 mmol) em tolueno anidro (90 mL), adicionou-se alguns cristais de APTS, refluxando-se por 1 hora. Após o resfriamento da mistura a temperatura ambiente, a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (2 vezes), com solução saturada de NaCl e seca com Na_2SO_4 anidro. Após a evaporação do solvente o resíduo foi purificado conforme o procedimento descrito no item 5.2.5.1. O di-hidronaftaleno **145** (2,54 g, 9,23 mmol, 89%) foi obtido como um sólido branco.

6.2.6. 1-(3,4-Diclorofenil)-2,3-di-hidro-3-(dimetoximetil)-1H-indano (144)

6.2.6.1. A partir da reação de 145 com TTN em MeOH



A uma solução do di-hidronaftaleno **145** (0,0500 g, 0,182 mmol) em MeOH (1,0 mL), adicionou-se TTN. $3\text{H}_2\text{O}$ (0,0887 g, 0,200 mmol) a 0 °C. Agitou-se por 2 minutos a temperatura ambiente, quando foi observada a precipitação de um sólido branco. A suspensão resultante foi imediatamente vertida em coluna de sílica (70-230 mesh) usando CH_2Cl_2

como eluente. O filtrado foi lavado com H_2O (2 vezes), com solução saturada de NaCl e seco sob MgSO_4 anidro. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (elução gradiente, 10-40%

de AcOEt em hexano). Obteve-se o indano **144** (0,0489 g, 0,145 mmol, 80%), como um óleo incolor.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,12 (ddd, $J = 13,4$; 8,5 e 7,4 Hz, 1H), 2,59 (ddd, $J = 13,4$, 8,4 e 4,3 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,54-3,60 (m, 1H), 4,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 8,1$ e 7,8 Hz, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 37,8; 46,8; 49,3; 53,4; 54,8; 107,1; 124,9; 125,8; 127,1; 127,4; 127,6; 129,9; 130,2; 130,4; 132,4; 143,0; 146,1; 146,2.

IV (filme, cm^{-1}): 758, 1061, 1121, 1470, 2830, 2934.

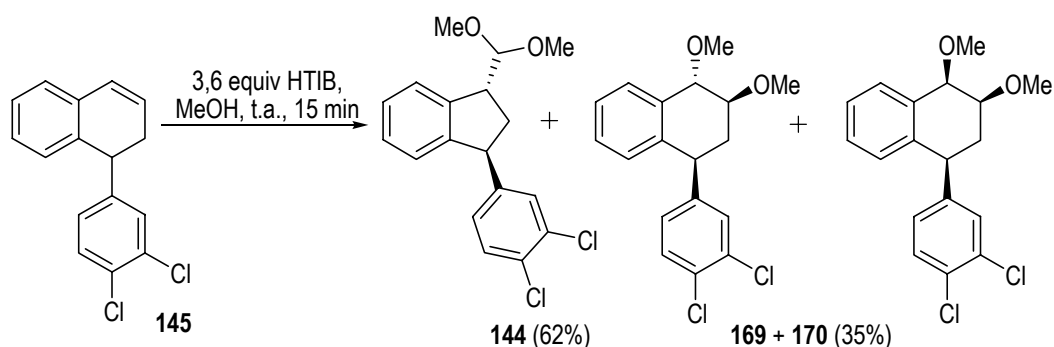
EMBR m/z : (%): 306 [(M-MeOH) $^{+}$ •, 2], 75 (100).

Análise elementar calculado. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Cl}_2$: C, 64,11; H, 5,38. Encontrado: C, 64,24; H, 5,56.

6.2.6.2. A partir da reação de 145 com TTN em TMOF

A reação foi realizada segundo o procedimento descrito em 5.2.6.1, mas utilizando o dihidronaftaleno **145** (1,37 g, 4,98 mmol), TMOF (25 mL), TTN.3H₂O (2,44 g, 5,50 mmol). A reação foi mantida a 0 °C por 5 minutos, quando foi observada a abundante precipitação de um sólido branco. Purificou-se por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-30% de AcOEt em hexano). Obteve-se indano **144** (1,48 g, 4,39 mmol, 88%), como um óleo incolor.

6.2.6.3. A partir da reação de 145 com HTIB em MeOH



A uma solução do di-hidronaftaleno **145** (0,100 g, 0,363 mmol) em MeOH anidro (1,5 mL), adicionou-se o HTIB (0,518 g, 1,32 mmol) a 0 °C. O banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida a temperatura ambiente, sendo monitorada por TLC e por cromatografia gasosa. Agitou-se por 15 min. Adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ até pH neutro. Extraíu-se com AcOEt (2 vezes), lavou-se com H₂O, com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄ anidro. Os produtos foram isolados por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 10-25% de AcOEt em hexano). Foram obtidos o indano **144** (0,0755 g, 0,224 mmol, 62%), e uma mistura diastereomérica dos produtos de adição **169** e **170** (0,0427 g, 0,127 mmol, 35%).

1-(3,4-Diclorofenil)-2,3-di-hidro-3-(dimetoximetil)-1H-indano (144): Óleo incolor.

Os dados de **144** foram descritos no item 6.2.6.1.

Trans-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,2-dimetóxinaftaleno (169): Óleo amarelo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,83 (dt, *J* = 13,2 e 10,5 Hz, 1H), 2,46 (ddd, *J* = 13,2, 5,5 e 3,7 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,71 (ddd, *J* = 10,8, 7,2 e 3,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 10,6 e 5,6 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,3 e 2,1 Hz, 1H), 7,13 (dt, *J* = 7,4 e 1,0 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 35,4; 44,0; 56,7; 58,1; 79,9; 81,8; 126,9; 127,7; 128,2; 128,4; 128,6; 130,5; 130,5; 130,8; 132,5; 136,3; 138,5; 146,1.

IV (filme, cm^{-1}): 762, 1093, 1126, 1468, 2825, 2931.

EMBR m/z (%): 304 $[(\text{M} - \text{CH}_3\text{OH})^{+\bullet}, 63]$, 246 (100).

Cis-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,2-dimetóxi-naftaleno (170): Óleo amarelo claro.

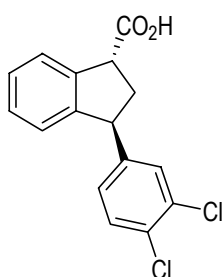
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,26-2,33 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,56-3,65 (m, 1H), 4,06 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,3$ e $2,1$ Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 31,8; 45,0; 56,4; 57,2; 77,6; 78,8; 126,2; 128,1; 128,9; 129,9; 130,4; 130,6; 130,7; 130,7; 132,4; 134,6; 138,7; 146,9.

IV (filme, cm^{-1}): 753, 1078, 1107, 1467, 2823, 2880, 2933.

EMBR m/z (%): 336 ($\text{M}^{+\bullet}$, 0,6), 304 $[(\text{M} - \text{CH}_3\text{OH})^{+\bullet}, 54]$, 246 (100).

6.2.7. Ácido 3-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1H-indano-carboxílico (176)



A uma solução do indano **144** (0,585 g, 1,73 mmol) em acetona anidra (9 mL), adicionou-se o reagente de Jones ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{CrO}_3$ – 1:9:1), gota a gota e a 0°C , até que uma coloração castanha persistisse. Agitou-se a temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi interrompida com a adição de isopropanol até a solução tornar-se verde. Extraíu-se com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com H_2O , com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. Evaporou-se o solvente, obtendo-se um sólido amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 20-50% de AcOEt em hexano). O ácido carboxílico **176** (0,440 g, 1,43 mmol, 83%) foi obtido como um sólido branco.

p.f.: 209,0-211,9 °C.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,24 (dt, $J = 13,0$ e $8,2$ Hz, 1H), 2,80 (ddd, $J = 13,1$; $8,3$ e $3,9$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 8,5$ e $3,7$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,3$ e $1,9$ Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 12,51 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 40,3; 49,1; 49,3; 125,2; 125,5; 127,8; 128,4; 128,6; 129,6; 130,1; 131,2; 131,6; 141,7; 146,2; 146,5; 175,2.

IV (KBr, cm^{-1}): 923, 1415, 1472, 1705, 2727, 2941.

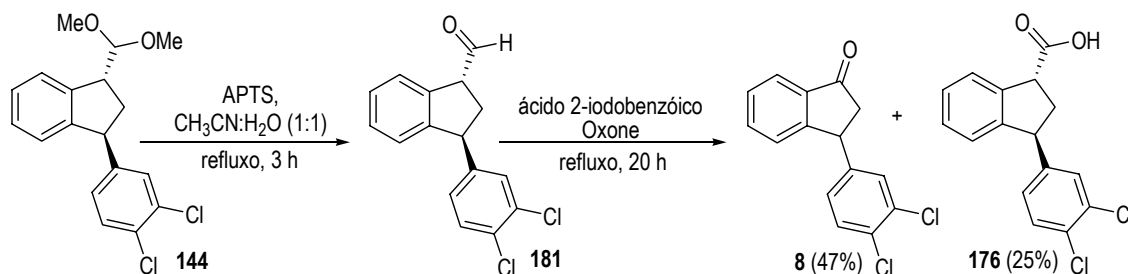
EMBR m/z : (%): 261 [(M-CO₂H)⁺•, 32], 227 [(M-CO₂HCl)⁺•, 19] 306 (M⁺•, 12), 94 (100).

Análise elementar calculado para C₁₆H₁₂O₂Cl₂: C, 62,56; H, 3,94. Encontrado: C, 62,72; H, 4,18.

Tabela 25. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o ácido carboxílico **176**.

Fórmula empírica	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ O ₂
Peso molecular	307,16
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a (Å)	9,223(5)
b (Å)	19,117(8)
c (Å)	7,979(5)
α (graus)	90
β (graus)	91,50(4)
γ (graus)	90
Volume da cela (Å ³)	1406.3(13)
Z	4
Densidade (calculado) g/cm ³	1,451
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,459
F(000)	632
Tamanho do cristal (mm ³)	0,200 x 0,225 x 0,300
θ _{max} (graus)	25,47
Reflexões coletadas	2805
Reflexões independentes	2608
R(int)	0,0400
Integralidade até θ _{max} (%)	99,9
Dados / restrição / parâmetros	2608 / 0 / 181
Qualidade do ajuste em F ²	0,995
R1, wR2 [<i>i</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0503; 0,1257
R1, wR2 [todos os dados]	0,1096; 0,1500
Δρ _{max} e Δρ _{min} (e.Å ⁻³)	0,497 e -0,334

6.2.8. Reação do 1-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-3-(dimetóximetil)-1*H*-indano (**144**) com ácido 2-iodobenzóico e oxone



A uma solução do acetal **144** (0,0314 g, 0,0931 mmol) em CH₃CN:H₂O (2:1) (1,5 mL), foram adicionados alguns cristais de APTS. A solução foi aquecida a refluxo, sendo monitorada por cromatografia gasosa. Agitou-se por 3 horas. A solução foi resfriada a temperatura ambiente, e em seguida, adicionou-se o ácido 2-iodobenzóico (9,20 mg, 0,0371 mmol) e o oxone (0,0744 g, 0,121 mmol). A solução foi mantida em refluxo por 20 horas, sendo monitorada por TLC. A fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com solução saturada de NaHCO₃, com H₂O, com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 30-70% de AcOEt em hexano). Obteve-se a indanona **8** (0,0120 g, 0,0433 mmol, 46%) como um óleo incolor e o ácido **176** (7,00 mg, 0,0228 mmol, 25%) como um sólido branco.

Ácido 1,3-*trans*-3-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1*H*-indeno-1-carboxílico (176). Sólido branco.

A caracterização de **176** está descrita no item 6.2.7.

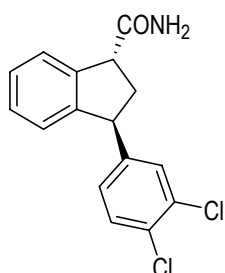
3-(3,4-Diclorofenil)-2,3-di-hidroinden-1-ona (8). Óleo incolor.⁹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,64 (dd, *J* = 19,0 e 3,9 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 19,2 e 8,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 8,1 e 3,8 Hz, 1H) 6,97 (dd, *J* = 8,3 e 2,1 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,63 (dt, *J* = 8,6 e 7,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 43,6; 46,5; 123,7; 126,7; 127,0; 128,4; 129,6; 130,9; 131,1; 132,9; 135,4; 136,7; 143,9; 156,5; 204,9.

6.2.9. 3-(3,4-Diclorofenil)-2,3-di-hidro-1H-indano-1-carboxamida (143)

6.2.9.1. Utilizando NH₃(l)



Uma solução do ácido carboxílico **176** (0,800 g, 2,60 mmol) em cloreto de tionila (8,0 mL, 0,100 mol) e 1 gota de DMF foi mantida em refluxo por 2 horas. O excesso de SOCl₂ foi removido por destilação, fornecendo um óleo amarelo. Condensou-se NH_{3(g)} a -75 °C, mantendo a agitação por 2 horas a 0 °C. O banho de gelo foi retirado e o excesso de NH_{3(g)} foi borbulhado em um becker contendo H₂O. Extraíu-se com AcOEt. Lavou-se a fase orgânica com H₂O, com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente foi obtido um sólido amarelo que foi purificado por recristalização com uma mistura de hexano e AcOEt. Adicionou-se hexano ao sólido impuro e aqueceu-se em banho de H₂O até a temperatura de aproximadamente 60 °C. AcOEt foi adicionado aos poucos, mantendo-se o aquecimento, até a total dissolução do resíduo. Após o resfriamento da solução a 0 °C foi observada a precipitação da amida **143** (0,639 g, 2,09 mmol, 80%), a qual foi obtida como um sólido branco.

p.f.: 169,0-169,1 °C.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,30 (dt, $J = 13,2$ e $8,7$ Hz, 1H), 2,88 (ddd, $J = 13,2$; $7,8$ e $3,3$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 9,0$ e $3,3$ Hz, 1H), 4,53 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,83 (sl, 1H), 6,92 (sl, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,1$ e $1,8$ Hz, 2H), 7,21-7,31 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 40,8; 49,4; 50,6; 124,7; 125,5; 127,4; 127,7; 128,5; 129,8; 130,5; 130,5; 132,5; 141,2; 144,7; 146,3; 177,3.

IR (cm^{-1}): 1472, 1590, 1657, 1691, 3211, 3403.

EMBR m/z : (%): 305 ($\text{M}^{+\bullet}$, 39), 261 (100).

Análise elementar calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NOCl}_2$: C, 62,72; H, 4,28; N, 4,57. Encontrado: C, 62,54; H, 4,42; N, 4,32.

Tabela 26. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para a amida **143**.

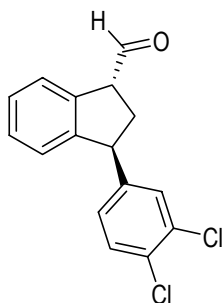
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₁₃ O ₁ N ₁ Cl ₂
Peso molecular	306,17
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Dimensões da unidade de cela	$a = 9,3180(1) \text{ Å}$; $\alpha = 90^\circ$; $b = 7,9070(2) \text{ Å}$; $\beta = 103,2500(1)^\circ$; $c = 19,7550(4) \text{ Å}$; $\gamma = 90^\circ$.
Volume	1416,75(5) Å ³
Z	4
Densidade (calculado)	1,435 Mg/m ³
Coefficiente de absorção	0,452 mm ⁻¹
F(000)	632
Tamanho do cristal (mm ³)	0,072 x 0,094 x 0,101
Faixa de θ para coleta de dados	3,42 – 25,00°
Reflexões coletadas	20815
Reflexões Independentes	2474 [R(int) = 0,0429]
Integralidade até $\theta = 25,0^\circ$ (%)	99,3
Método de refinamento	Mínimo quadrado de matriz completa em F ²
Dados / restrições / parâmetros	2474 / 0 / 189
Qualidade do ajuste em F ²	1,046
Índices R Final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0346, wR2 = 0,0867
R índices (todos os dados)	R1 = 0,0427, wR2 = 0,0926
Maior pico e vale de densidade eletrônica residual	0,185 e -0,282 e.Å ⁻³

6.2.9.2. Utilizando NH_4OH

Uma solução do ácido carboxílico **176** (0,0500 g, 0,163 mmol) em cloreto de tionila (1,0 mL, 0,0125 mol) e 1 gota de DMF foi mantida em refluxo por 2 horas. O excesso de SOCl_2 foi removido como descrito no item 6.2.9.1, até a obtenção de um óleo amarelo. Adicionou-se NH_4OH (~1 mL), mantendo a mistura em banho de gelo, até que não fosse mais observada a evolução do gás. Agitou-se por 2 horas a 0 °C. Extraíu-se como no item 6.2.9.1. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia (eluição isocrática 80% de AcOEt em hexano). Obteve-se a amida **143** (0,0264 g, 0,0862 mmol, 53%), como um sólido branco e recuperou-se material de partida (**176**) (0,0110 g, 0,0358 mmol, 22%).

A caracterização de **143** está descrita no item 6.2.9.1.

6.2.10. 1,3-*Trans*-3-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1*H*-indeno-1-carbaldeído (**181**)

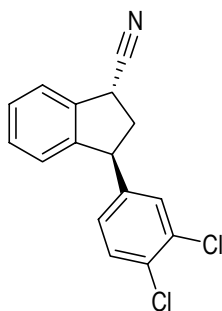


A uma solução do acetal **144** (0,107 g, 0,317 mmol) em CHCl_3 (1,0 mL), foi adicionada uma solução de ácido trifluoroacético 50% em H_2O (0,5 mL) a 0 °C. A reação mantida nessa temperatura por 30 minutos e a temperatura ambiente por 2 horas, acompanhando-se por cromatografia gasosa. A mistura foi neutralizada com a adição de solução saturada de NaHCO_3 , lentamente e a 0 °C. Extraíu-se com CHCl_3 , lavou-se com solução saturada de NaHCO_3 , H_2O , com solução saturada de NaCl e secou-se com Na_2SO_4 anidro. Após a evaporação do solvente, obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica (eluição isocrática, 20% de AcOEt em hexano). O aldeído **181** (0,0748 g, 0,257 mmol, 81%) foi obtido como um óleo incolor.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,22 (dt, $J = 13,5$ e $8,4$ Hz, 1H), 3,02 (ddd, $J = 13,5$, $8,4$ e $3,2$ Hz, 1H), 4,08-4,11 (m, 1H), 4,43(t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,24-7,25 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 9,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 36,0; 49,5; 57,0; 125,2; 125,7; 127,4; 127,8; 128,7; 129,9; 130,6; 130,7; 132,7; 138,4; 145,0; 146,2; 199,3.

6.2.11. 1,3-*Trans*-3-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1*H*-indeno-1-carbonitrila (**206**)



A uma solução do aldeído **181** (0,0459 g, 0,158 mmol) e I_2 (0,0440 g, 0,173 mmol) em THF (0,2 mL), adicionou-se solução aquosa de NH_3 28% (1,0 mL) a temperatura ambiente. Após 15 min foi observada uma mudança de coloração da mistura reacional de preto para amarelo claro. Adicionou-se solução de H_2O_2 30% (0,15 mL). Agitou-se por 8 horas. Extraui-se com AcOEt.. A fase orgânica foi lavada com H_2O , com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. Após remoção do solvente, obteve-se um resíduo que foi purificado por coluna cromatográfica (eluição isocrática, 10% de AcOEt em hexano). A nitrila **206** (0,0336 g, 0,116 mmol, 73%) foi isolada como um óleo laranja.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,43 (ddd, $J = 13,5$, $8,4$ e $7,1$ Hz, 1H), 2,90 (ddd, $J = 13,2$, $8,1$ e $5,1$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J = 8,4$ e $5,1$ Hz, 1H), 4,58 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,49-7,52 (m, 1H).

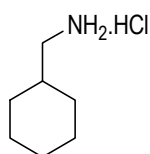
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 33,4; 40,7; 48,9; 120,4; 124,8; 125,6; 127,2; 128,4; 129,4; 129,7; 130,7; 131,2; 132,9; 137,6; 143,3; 144,5.

IV (filme, cm^{-1}): 2238, 2940, 3027, 3070.

EMBR m/z : (%): 288 ($M^{+\bullet}$, 23), 262 (M-CN, 10), 141 (100)

EMAR calculado para $[C_{16}H_{11}Cl_2N + Na]^+$: 310,0161. Encontrado: 310,0161, erro: 2 ppm.

6.2.12. Cloridrato de ciclo-hexenilmetanamina (211)

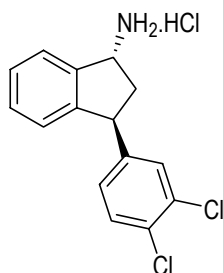


A uma solução de PIFA (0,198 g, 0,616 mmol) em CH_3CN (1 mL) e H_2O (1 mL), adicionou-se a amida **210** (0,0870 g, 0,616 mmol) a 0 °C. Agitou-se por 6 horas a temperatura ambiente, monitorando-se por TLC. A solução foi diluída com H_2O (12 mL), seguido da adição de HCl concentrado (1,3 mL) a 0 °C. Após extração com Et_2O (12 mL), a fase aquosa foi concentrada e forneceu um sólido amarelo que foi purificado por recristalização com Et_2O e EtOH. Et₂O foi adicionado ao e aqueceu-se em banho de H_2O a temperatura de aproximadamente 50 °C. EtOH foi adicionado aos poucos, mantendo-se o aquecimento, até a dissolução total do resíduo. Após o resfriamento da solução a 0°C, observou-se a precipitação da amina **211**. Após filtração, obteve-se o cloridrato **211** (0,0390 g, 0,261 mmol, 42%),¹⁵¹ como um sólido amarelo claro.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 0,72-0,77 (m, 2H), 0,9-1,05 (m, 3H), 1,30-1,70 (m, 6H), 2,38-2,60 (m, 2H), 7,72 (sl, 2H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 25,4; 25,4; 26,0; 30,1; 30,1; 35,8; 45,1.

6.2.13. Cloridrato de *trans*-3-(3,4-diclorofenil)2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-amina (142)



A reação foi realizada segundo o procedimento descrito em , 6.2.12, mas utilizando PIFA (0,904 g, 2,81 mmol), CH_3CN (6,0 mL), H_2O (6,0 mL) e a amida **143** (0,600 g, 1,96 mmol). Extraui-se conforme descrito

em 6.2.12, mas utilizando H₂O (45 mL), HCl concentrado (4,5 mL) e Et₂O (45 mL). A purificação do produto bruto foi feita como em 6.2.12, obtendo-se a amina **142** (0,554 g, 1,76 mmol, 90%), como um sólido branco.

p.f.: 206,4-206,5 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 2,53 (dt, *J* = 14,5 e 7,7 Hz, 1H), 2,71 (ddd, *J* = 14,5; 8,0 e 3,0 Hz, 1H), 4,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 7,6 e 2,7 Hz, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,3 e 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD): δ 41,6; 49,3; 56,0; 126,4; 126,7; 128,9; 129,3; 131,0; 131,5; 131,7; 131,9; 133,5; 140,0; 146,0; 147,8.

IV (KBr, cm⁻¹): 764, 804, 825, 1030, 1130, 1377, 1401, 1469, 1598, 2607, 2726, 2959, 3402.

EMBR m/z: (%): 278 [(M-Cl)+●, 35), 276 [(M-H₂Cl)+●, 49)], 104 (100).

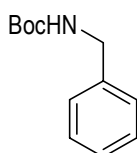
EMAR calculado para [C₁₅H₁₄Cl₃N – NH₃Cl]⁺: 261,0238. Encontrado: 261,0226, erro: 5 ppm.

Tabela 27. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para a amina **142**.

Fórmula empírica	C ₃₀ H ₃₀ Cl ₆ N ₂ O ₁
Peso molecular	647,26
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a (Å)	11,026(6)
b (Å)	8,925(5)
c (Å)	33,270(16)
α (graus)	90
β (graus)	108,60(4)
γ (graus)	90
Volume da cela (Å ³)	3103(3)
Z	4
Densidade (calculado) g/cm ³	1,385
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,581
F(000)	1336
Tamanho do cristal (mm ³)	0,200 x 0,280 x 0,280
θ _{max} (graus)	25,00
Reflexões coletadas	5841
Reflexões independentes	5453
R(int)	0,0452
Integralidade até θ = 25,0° (%)	99,9
Dados / restrição / parâmetros	5453 / 0 / 361
Qualidade do ajuste em F ²	1,078
R1, wR2 [I>2σ(I)]	0,0445; 0,1135
R1, wR2 [todos os dados]	0,1019; 0,1353
Δρ _{max} e Δρ _{min} (e.Å ⁻³)	0,329 e -0,290

6.2.14. Terc-butil benzilcarbamato (219)

6.2.14.1. Utilizando dioxano como solvente



A uma solução do cloridrato **218** (0,144 g; 1,00 mmol) em dioxano (2,0 mL), H₂O(1,0 mL) e solução aquosa de NaOH 1M (2,0 mL), adicionou-se o Boc₂O (0,314 g, 1,44 mmol) a 0 °C. Agitou-se por 16 horas a temperatura ambiente. A solução foi acidificada com a adição de HCl 10% até pH~2-3. Extraíu-se com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com H₂O, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄. O solvente foi

evaporado, restando um óleo amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-15% de AcOEt em hexano). Obteve-se o carbamato **219** (0,200 g, 0,965 mmol, 96%),¹⁵² como um óleo incolor.

6.2.14.2. Utilizando CH₂Cl₂ como solvente

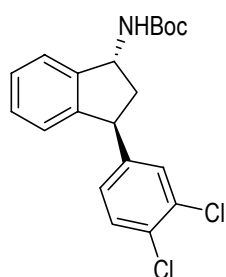
A uma solução do cloridrato **218** (0,144 g; 1,00 mmol) em CH₂Cl₂ (9 mL) e Et₃N (0,3 mL, 2,30 mmol), adicionou-se o Boc₂O (0,262 g, 1,20 mmol) a 0 °C. A mistura foi mantida em banho de gelo por 30 minutos e a temperatura ambiente por 2 horas, sendo monitorada por TLC. Foi feita extração com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com H₂O, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após a evaporação do solvente, obteve-se um resíduo que foi purificado por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-15% de AcOEt em hexano). O carbamato **219** (0,203 g, 0,979 mmol, 98%) foi isolado como um óleo incolor.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (s, 9H); 4,31 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H); 7,23-7,36 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 28,4; 44,7; 79,5; 127,3; 127,4; 128,6; 138,9; 155,9.

6.2.15. Terc-butil 1-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-3-ilcarbamato (**220**)

6.2.15.1. Utilizando dioxano como solvente



A reação foi realizada segundo o procedimento descrito no item 6.2.14.1, mas utilizando a amina **142** (0,0836 g, 0,266 mmol), dioxano (0,7 mL), H₂O (0,2 mL), solução aquosa de NaOH 1M (0,7 mL) e Boc₂O (0,0911 g, 0,417 mmol), agitando-se por 40 min. Extraíu-se como em

6.2.14.1. Purificou-se por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-20% de AcOEt em hexano). Isolou-se o carbamato **220** (0,0993 g, 0,262 mmol, 98%), como um óleo incolor.

6.2.15.2. Utilizando CH₂Cl₂ como solvente

A reação foi realizada segundo o procedimento descrito no item 5.2.15.2, mas utilizando a amina **142** (0,277 g, 0,880 mmol), CH₂Cl₂ (9,0 mL) e Et₃N (0,3 mL, 2,30 mmol) e Boc₂O (0,262 g, 1,20 mmol), agitando-se por 2 horas. Extraiu-se e purificou-se conforme procedimento descrito em 6.2.14.1. Obteve-se o carbamato **220**. (0,327 g, 0,864 mmol, 98%), como um óleo incolor.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (s, 9H), 2,43 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,45 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,77-4,79 (m, 1H), 5,30-5,33 (m, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,4 e 1,8 Hz, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,23-7,34 (m, 3H), 7,41-7,44 (m, 1H).

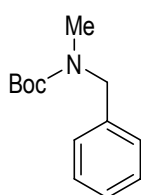
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 28,4; 43,9; 48,0; 54,8; 79,6; 124,7; 125,2; 127,1; 127,9; 128,8; 129,6; 130,4; 130,5; 132,5; 132,5; 143,4; 144,9; 155,5.

IV (filme, cm⁻¹): 760, 1027, 1053, 1169, 1247, 1366, 1474, 1503, 1695, 2931, 2975, 3330, 3430.

EMBR *m/z* (%): 379 (M⁺, 2), 319 (100).

EMAR calculado para [C₂₀H₂₁NC₂O₂ + Na]⁺: 400,0842. Encontrado: 400,0841; erro: 0,3 ppm.

6.2.16. Terc-butil benzilmetilcarbamato (**221**)



NaH (60% em óleo mineral, 0,154 g; 0,385 mmol) foi lavado com hexano anidro (3,0 mL, 3 vezes), na presença de nitrogênio. A *N*-Boc amina **219** (0,100 g, 0,483 mmol) foi dissolvida em DMF anidro (3 mL) e transferido para o balão que continha o NaH, lentamente e a 0 °C. Agitou-se a temperatura ambiente por 2 horas. Adicionou-

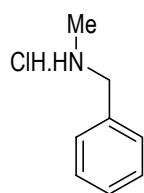
se CH_3I (0,42 mL, 6,75 mmol) lentamente e à 0 °C. A mistura foi mantida a temperatura ambiente por uma noite. Extraíu-se com Et_2O , lavou-se a fase orgânica com H_2O , solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, obteve-se um resíduo amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica (elução gradiente, 0-30% de AcOEt em hexano). O produto desejado **221**¹⁵³ (0,0452 g, 0,204 mmol, 42%) foi obtido como um óleo amarelo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 2,83 (s, 3H), 4,42 (s, 2H); 7,21-7,24 (m, 2H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 28,4; 28,4; 28,4; 33,8; 51,9; 52,6; 79,6; 127,1; 127,1; 128,4; 128,4; 128,4; 138,0; 155,9.

6.2.17. Cloridrato de metilbenzilamina (222)

6.2.17.1. Hidrólise do carbamato 221 utilizando $\text{AcCl}:\text{MeOH}$ (1:1)



A uma mistura do metilcarbamato **221** (0,0590 g, 0,267 mmol) em MeOH anidro (0,8 mL) e AcOEt (0,8 mL), adicionou-se o AcCl (0,8 mL) lentamente e a 0 °C. A solução foi mantida a temperatura ambiente por 30 min, sendo monitorada por TLC. Um sistema de destilação a vácuo foi adaptado para a remoção do solvente e do resíduo de HCl . Obteve-se um sólido amarelo que foi purificado por recristalização em hexano e AcOEt , conforme descrito no 6.2.9.1. A metilamina **222**¹⁵⁴ (0,0368 g, 0,233 mmol, 87%) foi obtida como sólido amarelo claro.

p.f.: 171,4-171,5 °C; Literatura¹⁵⁵: 174,0-175,0

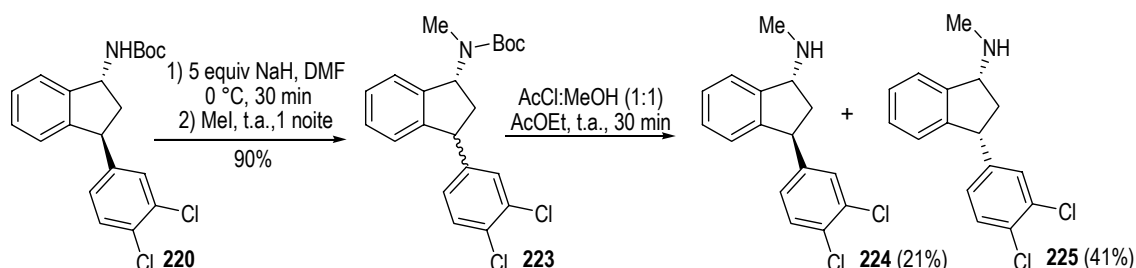
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 2,50 (s, 3H); 4,05 (s, 2H); 7,37-7,42 (m, 3H); 7,55-7,58 (m, 2H); 9,82 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): δ 31,4; 52,2; 129,3; 129,6; 129,9; 130,3.

6.2.17.2. Hidrólise do carbamato **221** utilizando HCl

A uma mistura do metilcarbamato **221** (0,221 g, 1,00 mmol) em THF (3,0 mL) e AcOEt (1,0 mL) adicionou-se HCl concentrado (3,0 mL), gota a gota e a 0 °C. Agitou-se por 2 horas a temperatura ambiente. A remoção do solvente e a purificação foram realizadas como descrito no item 5.2.18.1. Obteve-se um sólido amarelo que foi purificado por recristalização em hexano e AcOEt, fornecendo a amina **222** (0,127 g, 0,807 mmol, 81%), como um sólido amarelo claro.

6.2.18. Alquilação do *tert*-butil 1-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-3-ilcarbamato (**220**), seguido da hidrólise do carbamato **223**



Realizou-se a reação de alquilação segundo o procedimento descrito em 5.2.17, mas utilizando NaH (0,0370 g, 0,925 mmol), hexano anidro (0,5 mL, 3 vezes), o composto **220** (0,0680 g, 0,180 mmol) e DMF anidro (0,2 mL), mantendo a mistura a 0 °C por 30 minutos. Adicionou-se CH_3I (0,15 mL, 2,40 mmol) e manteve-se a solução a temperatura ambiente por uma noite. A reação foi interrompida com a adição de MeOH (0,15 mL) e H_2O (0,4 mL). Extraíu-se com AcOEt (3,0 mL), lavou-se com H_2O (2,0 mL), com solução saturada de NaCl (2,0 mL) e

secou-se com Na₂SO₄ anidro. Evaporou-se o solvente, obtendo-se um resíduo amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica (eluição isocrática, 20% de AcOEt em hexano). O produto de alquilação **223** (0,0638 g, 0,163 mmol, 91%) foi isolado com um óleo amarelo.

A hidrólise do grupo Boc foi realizada segundo o procedimento descrito no item 5.2.18.1, mas utilizando o metilcarbamato **223** (0,0300 g, 0,0765 mmol), MeOH (0,5 mL), AcOEt (0,5 mL) e AcCl (0,5 mL). A remoção do excesso de AcCl e de solvente foram realizadas conforme procedimento descrito no item 5.2.18.1. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (eluição isocrática, 2:8 MeOH:CH₂Cl₂ com 5 gotas de Et₃N para cada 10 mL de solução). Foram isolados a indanamina *trans* **224** (0,00470 g, 0,0161 mmol, 21%) e seu isômero *cis* **225** (9,20 mg, 0,0315 mmol, 41%).

Trans 3-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-N-metil-1H-inden-1-amina (224). Óleo amarelo.

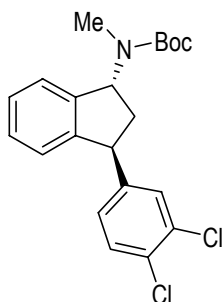
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,25 (ddd, *J* = 13,3; 7,5 e 7,0 Hz, 1H); 2,48 (ddd, *J* = 13,3; 7,8 e 3,2 Hz, 1H); 2,52 (s, 3H); 4,30 (dd, *J* = 6,9 e 3,1 Hz, 1H); 4,53 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 6,96-6,98 (m, 2H); 7,20-7,29 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H).

Cis 3-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-N-metil-1H-inden-1-amina (225). Óleo amarelo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,73 (ddd, *J* = 12,4; 10,0 e 8,9 Hz, 1H); 2,56 (s, 3H); 2,94 (dt, *J* = 12,9 e 6,9 Hz, 1H); 4,16 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,27 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,06 (dd, *J* = 8,3 e 2,1 Hz, 1H); 7,18-7,24 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H).

6.2.19. Indatralina

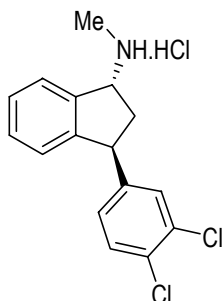
6.2.19.1. Alquilação da *N*-Boc amina **220**



A reação foi realizada segundo o procedimento descrito no item 5.2.17, mas utilizando NaH (0,0080 g, 0,200 mmol), com adição do carbamato **220** (0,0262 g, 0,0693 mmol) em THF:DMF (10:1) (1,1 mL) a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, mantendo esta temperatura por 2,5 horas. A etapa de alquilação foi realizada com a adição de MeI (0,0200 mL, 0,321 mmol) a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Durante a primeira hora o banho foi mantido e, posteriormente, a reação prosseguiu a temperatura ambiente por 13 horas. A reação foi interrompida com a adição de MeOH (50 μL) e H_2O (140 μL). Extraíu-se como descrito em 5.2.17. A remoção do solvente forneceu o produto alquilado (0,0241 g, 0,0614 mmol), como um óleo amarelo. A *N*-Boc metilamina **232** não foi purificada. O produto bruto foi utilizado para a transformação da etapa seguinte.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,50 (s, 9 H), 2,30-2,37 (m, 1H), 2,49-2,59 (m, 4H), 4,48 (dd, $J = 4,5$ e $8,7$ Hz, 1H), 5,80-6,05 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 4H).

6.2.19.2. Hidrólise do carbamato **232**



Realizou-se a reação como descrito em 5.2.18.1, mas utilizando o metilcarbamato **232** (0,0241 g, 0,0614 mmol), MeOH (0,4 mL), AcOEt (0,4 mL) e AcCl (0,4 mL), mantendo a agitação por 1 hora a temperatura ambiente. O resíduo obtido após a remoção do solvente foi purificado por recristalização com uma mistura de Et_2O e EtOH. A indatralina (0,0193 g, 0,0587 mmol, 85%) foi obtida como um sólido branco.

p.f.: 178,0-180,0 °C; Literatura:¹⁰ 184-186 °C

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 2,51 (dt, *J* = 14,9 e 7,9 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,76-2,84 (m, 1H), 4,71 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 7,7 e 2,3 Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,3 e 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,63-7,68 (m, 1H).

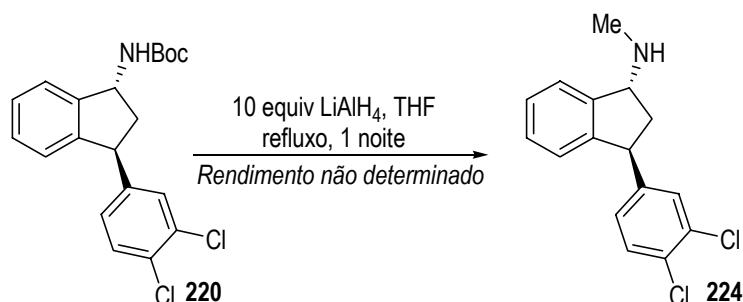
RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD): δ 31,4; 39,8; 49,3; 64,1; 126,9; 127,1; 129,0; 129,3; 131,2; 131,9; 132,0; 132,0; 133,6; 138,2; 145,8; 148,6.

IV (KBr, cm⁻¹): 764, 1129, 1467, 1596, 1636, 2440, 2924, 3434.

EMBR *m/z*: 292 [(M-Cl)⁺•, 45], 290 [(M-H₂Cl)⁺•, 69], 260 [(M-CH₅NCl)⁺•, 87], 42 (100).

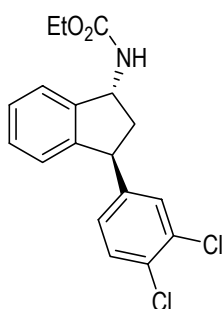
EMAR calculado para [C₁₆H₁₆Cl₃N - Cl]⁺: 292,0654. Encontrado: 292,0663; erro: 3 ppm.

6.2.20. Reação do *terc*-butil 1-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-3-ilcarbamato (**220**) com LiAlH₄



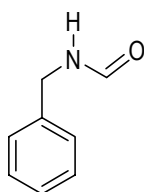
A uma solução de LiAlH₄ (0,0273 g, 0,718 mmol) em THF (1,0 mL), adicionou-se o carbamato **220** (0,0200 g, 0,0529 mmol) em THF (1,0 mL), lentamente, a 0 °C e na presença de nitrogênio. A mistura foi mantida em agitação a temperatura ambiente por uma noite. A solução foi diluída em Et₂O (4,0 mL), seguido da adição de H₂O (27,3 μL), solução de NaOH 15% (27,3 μL) e novamente H₂O (81,9 μL). Foi observada a precipitação do excesso de LiOH. Filtrou-se a mistura e evaporou-se o solvente. Obteve-se um resíduo amarelo, que foi identificado por RMN de ¹H como a indanamina **224**, contaminada com impureza.

A caracterização de **224** foi feita no item 1.2.18.

6.2.21. 1,3-*Trans*-1-(3,4-diclorofenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-3-ilcarbamato de etila (**235**)

A uma solução da amina **142** (0,0277 g; 0,0881 mmol) em benzeno anidro (0,5 mL) e piridina anidra (0,02 mL), adicionou-se cloroformiato de etila (0,0180 g, 0,0183 mmol), gota a gota e a 0 °C. Agitou-se por 27 horas. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se com H₂O, solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄ anidro. Evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica (eluição isocrática, 20% de AcOEt em hexano). O produto esperado **235** (0,0242 g, 0,0691 mmol, 78%) foi isolado como um óleo incolor.

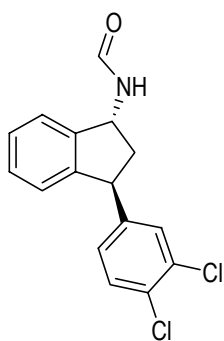
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); 2,21 (dt, *J* = 13,2 e 8,5 Hz, 1H); 2,96 (ddd, *J* = 13,2, 8,1 e 3,6 Hz, 1H); 4,14-4,21 (m, 3H); 4,60 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,93-6,96 (m, 1H); 7,00 (dd, *J* = 8,1 e 2,1 Hz, 1H); 7,22-7,26 (m, 3H); 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,44-7,47 (m, 1H).

6.2.22. *N*-benzilformamida (**236**)

Uma solução do cloridrato de benzilamina **218** (0,143 g, 0,996 mmol) em de formiato de etila (8,0 mL) foi aquecida a refluxo por 18 horas. Evaporou-se o solvente e adicionou-se AcOEt. Foi observada a precipitação de um sólido branco, que foi filtrado a vácuo. O produto desejado **236** (0,129 g, 0,955 mmol, 96%) foi obtido como um sólido branco.

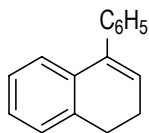
p.f.: 59,1-59,3 °C. Literatura¹⁵⁶: 59,6-60,2 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,00 (s, 2H); 7,36-7,54 (m, 5H); 8,67 (s, 1H).

6.2.23. *N*-1-(3,4-diclorofeni)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-3-il-formamida (**237**)

Realizou-se a reação como descrito em 6.2.22, mas utilizando a amina **142** (0,0500 g; 0,159 mmol), formiato de etila (2,5 mL). Obteve-se o derivado formilado **237** (0,0448 g, 0,146 mmol, 92 %), como um sólido branco.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 2,41-2,61 (m, 2H); 4,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,94 (sl, 1H); 7,03-7,06 (m, 1H); 7,15 (dd, $J = 8,4$ e $2,1$ Hz, 1H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,44 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,46 (sl, 1H); 7,66-7,69 (m, 1H).

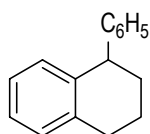
6.2.24. 4-Fenil-1,2-di-hidronaftaleno (**252**)

Em um balão provido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se magnésio em raspas (1,37 g, 57,3 mmol), bromobenzeno (9,37 g, 59,7 mmol) e Et₂O anidro (2,2 mL). Após 1 hora foi observada a dissolução de quase todo o metal. Adicionou-se vagarosamente uma solução de α -tetralona (**238**) (7,30 g, 49,9 mmol) em Et₂O anidro (7,5 mL). A mistura reacional foi refluxada por 1,5 horas. Colocou-se banho de gelo e adicionou-se vagarosamente uma solução de HCl 6N (35 mL). A fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com solução saturada de NaHCO₃, H₂O, com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Evaporou-se o solvente. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-10% de AcOEt em hexano). O composto **252**¹⁵⁷ (8,77 g, 42,5 mmol, 85%) foi obtido como um óleo amarelo.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,33-2,43 (m, 2H); 2,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 6,06 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H); 6,97-7,60 (m, 9H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 23,5; 28,3; 125,4; 126,2; 126,9; 127,0; 127,5; 127,5; 128,2; 128,7; 135,1; 136,7; 139,9; 140,8.

6.2.25. 1-Fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (253)

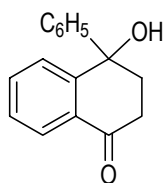


Em um sistema de autoclave e sob agitação magnética, adicionou-se Pd/C 10% (0,200 g), metanol anidro (50 mL) e o composto **252** (2,00 g, 9,69 mmol), introduzindo-se hidrogênio até que a pressão do sistema atingisse 6 atm. Estas condições foram mantidas por 17 horas, quando então o sistema foi aberto e o resíduo filtrado em sílica “flash”, lavando-se com CH_2Cl_2 . Secou-se com MgSO_4 anidro e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo incolor que foi purificado por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-10% de AcOEt em hexano). Obteve-se a tetralina **253**¹⁵⁸ (1,91 g, 9,17 mmol, 95%) como um óleo incolor.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,62-1,95 (m, 3H), 2,03-2,23 (m, 1H), 2,73-2,99 (m, 2H), 4,10 (dd, $J = 7,0$ e 5,3 Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,94-7,44 (m, 8H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 20,9; 29,8; 33,2; 45,6; 125,6; 125,9; 125,9; 128,2; 128,2; 128,8; 128,8; 128,9; 130,2; 137,5; 139,4; 147,5.

6.2.26. 4-Fenil-4-hidróxi-3,4-di-hidronaftalen-1(2H)-ona (259)



Em um balão contendo uma solução do composto (**253**) (0,0420 g, 0,202 mmol) em acetona (1,0 mL) e H_2O (0,4 mL), adicionou-se $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

(0,120 g, 0,487 mmol) a 0 °C. Adicionou-se esta mistura KMnO₄ (0,165 g, 1,04 mmol), em pequenas porções durante 30 minutos, a 0 °C. Agitou-se a reação a temperatura ambiente por 24 horas. Obteve-se um sólido que foi filtrado a vácuo. O filtrado foi tratado com solução saturada de metabissulfito de potássio. A mistura resultante foi novamente filtrada e o solvente, extraído com CH₂Cl₂. Lavou-se a fase orgânica com H₂O, solução saturada de NaCl e secou-se com Na₂SO₄ anidro. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 10-30% de AcOEt em hexano). Isolou-se a hidróxi-cetona **259** (0,0301 g, 0,126 mmol, 62%) como um sólido amarelo.

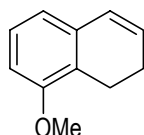
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,36-2,61 (m, 3H); 2,79-2,89 (m, 1H); 7,22-7,34 (m, 6H); 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,55 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 8,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 35,3; 39,4; 74,9; 126,4; 126,4; 126,8; 127,6; 127,6; 128,2; 128,2; 128,3; 131,9; 134,2; 145,3; 145,3; 147,7; 147,7; 197,7.

IV (Filme, cm⁻¹): 769, 1289, 1680, 2954, 3063, 3433.

EMBR *m/z* (%): 238 (M⁺•, 12), 210 (100).

6.2.27. 8-Metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (**33**)

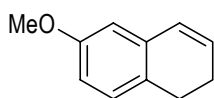


A reação de redução foi realizada como descrito em 6.2.4, mas utilizando a 5-metóxi-1-tetralona (**267**) (0,352 g, 2,00 mmol), MeOH (5 mL) e NaBH₄ (0,0378 g, 1,00 mmol). Após evaporação do solvente, o produto bruto foi seco a vácuo e posteriormente dissolvido em tolueno anidro (10 mL). A desidratação foi realizada como descrito em 6.2.5.2, refluxando-se por 3 horas. Purificou-se por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-30% de AcOEt em hexano). Obteve-se a olefina **33**¹⁵⁹ (0,212 g, 1,32 mmol, 66%), como um óleo incolor e recuperou-se material de partida (0,0387 g, 0,220 mmol, 11%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,21-2,32 (m, 2H), 2,70 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,01 (dt, $J = 9,6$ e 4,2 Hz, 1H), 6,40 (dt, $J = 9,7$ e 1,8 Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,2$ e 7,5 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 19,4; 22,6; 55,5; 109,7; 119,0; 123,1; 126,6; 127,6; 128,8; 135,1; 156,1.

6.2.28. 6-Metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (34)

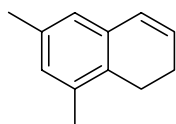


A reação foi realizada segundo o procedimento descrito em 6.2.4, mas utilizando a 7-metóxi-1 tetralona (**268**) (1,52 g, 8,63 mmol), MeOH (50 mL) e NaBH_4 (0,455 g, 12,0 mmol), agitando-se por 2 horas. A desidratação foi realizada como descrito em 6.2.5.1, mas com H_3PO_4 85% (4,5 mL) em THF (10 mL), refluxando-se por 2 horas. Obteve-se o 1,2-di-hidronaftaleno **34**⁸⁷ (0,885 g, 5,52 mmol, 64%), como um óleo incolor e recuperou-se material de partida (0,0089 g, 0,0555 mmol, 1%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,21-2,32 (m, 2H), 2,70 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,01 (dt, $J = 9,6$ e 4,2 Hz, 1H), 6,40 (dt, $J = 9,7$ e 1,8 Hz, 1H), 6,57-6,67 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 23,4; 26,5; 55,2; 111,7; 111,8; 127,5; 127,8; 128,1; 129,2; 135,0; 158,1.

6.2.29. 6,8-Dimetil-1,2-di-hidronaftaleno (55)



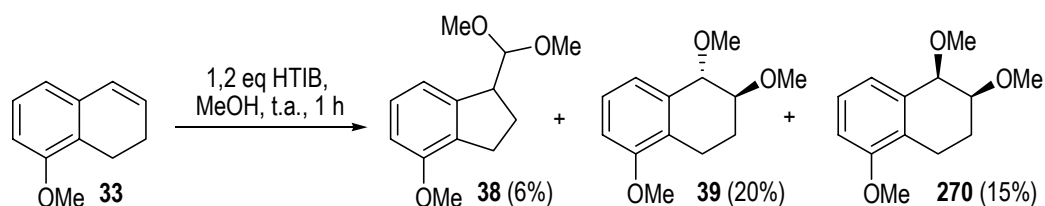
A desidratação do tetralol **269** foi realizada segundo o procedimento descrito no item 6.2.5.1, mas utilizando o 5,7-dimetil-1-tetralol (**269**) (1,08 g,

6,13 mmol), THF (9,0 mL) e H₃PO₄ 85% (5,0 mL), agitando-se por 10 minutos. Extraíu-se como em 6.2.5.1. Purificou-se por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-10% de AcOEt em hexano). Obteve-se a olefina **55**⁴⁸ (0,803 g, 5,07 mmol, 83%), como um óleo incolor.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,21 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,30 (ddd, *J* = 8,8, 3,9 e 1,8 Hz, 1H), 2,68 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,96 (dt, *J* = 9,7 e 4,4 Hz, 1H), 6,38 (dt, *J* = 9,7 e 1,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,81 (s, 1H).

RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃): δ 19,0; 20,8; 23,1; 23,3; 124,9; 127,9; 128,2; 129,7; 130,5; 133,9; 134,8; 135,1.

6.2.30. Oxidação do 8-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (**33**) com HTIB



A reação foi realizada conforme o procedimento descrito em 6.2.6.3, mas utilizando o 1,2-di-hidronaftaleno **33** (0,143 g, 0,894 mmol), MeOH (3,5 mL) e HTIB (0,421 g, 1,07 mmol), agitando-se por 1 hora. Extraíu-se conforme o procedimento descrito em 6.2.6.3. Purificou-se por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-20% de AcOEt em hexano). Obteve-se o indano **38** (0,0120 g, 0,0540 mmol, 6%) e os produtos de adição *trans* **39** (0,0397 g, 0,179 mmol, 20%) e *cis* **270** (0,0297 g, 0,134 mmol, 15%).

1-Dimetoximetil-4-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno (38). Óleo incolor.⁸⁷

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,97-2,01 (m, 1H), 2,19-2,22 (m, 1H), 2,77-2,79 (m, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 16,2, 9,0 e 5,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,32 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 27,0; 27,9; 48,0; 52,9; 54,3; 55,2; 107,2; 108,4; 117,9; 127,6; 132,5; 144,8; 155,8.

Trans-1,2,5-trimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (39). Óleo amarelo.⁸⁷

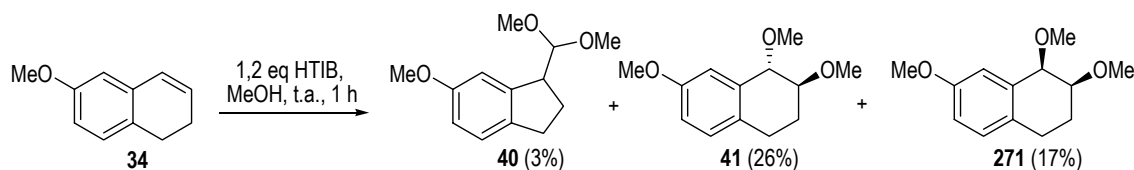
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,90-1,94 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,63-2,70 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,70 (ddd, *J* = 4,4, 3,0 e 1,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,5; 22,7; 55,3; 56,6; 57,5; 77,2; 79,6; 109,0; 121,8; 125,8; 126,4; 135,8; 156,8.

Cis-1,2,5-trimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (270). Óleo amarelo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,97-1,99 (m, 1H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,94 (ddd, *J* = 10,9, 4,1 e 2,1 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,60 (dt, *J* = 10,9 e 3,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,34 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,1 e 0,7 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 21,6; 21,8; 55,3; 56,4; 57,4; 77,8; 78,3; 109,5; 122,1; 125,5; 126,2; 135,7; 157,3.

6.2.31. Oxidação do 6-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (**34**) com HTIB

A reação foi realizada segundo o procedimento descrito no item 6.2.6.3, mas utilizando o 6-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (**34**) (0,328 g, 2,05 mmol), MeOH (8 mL) e HTIB (0,941 g, 2,40 mmol), agitando-se por 1 hora. Os produtos foram separados coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-25% de AcOEt em hexano). Foram obtidos o produto de contração **40** (0,0137 g, 0,0616 mmol, 3%), e os derivados glicólicos *trans* **41** (0,117 g, 0,526 mmol, 26%) e *cis* **271** (0,0779 g, 0,350 mmol, 17%).

1-Dimetoximetil-6-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno (40**).** Óleo incolor.⁸⁷

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,91-2,03 (m, 1H), 2,15-2,27 (m, 1H), 2,74-2,90 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,72-6,82 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 27,0; 27,8; 47,9; 52,9; 54,1; 55,0; 107,2; 108,3; 117,7; 127,5; 132,3; 144,8; 155,7.

Trans-1,2,7-trimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (41**).** Óleo amarelo.⁸⁷

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,81-1,92(m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,62-2,83 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,68 (ddd, *J* = 8,2, 5,3 e 3,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,23 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,4 e 2,7 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 23,9; 24,8; 55,3; 56,6; 57,5; 78,0; 80,1; 114,0; 114,3; 129,0; 129,5; 135,8; 157,9.

Cis-1,2,7-trimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (271). Óleo amarelo.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,91-1,94 (m, 1H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,67-2,74 (m, 1H), 2,92-2,96 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,50 (m, 3H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,30 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,3$ e $2,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

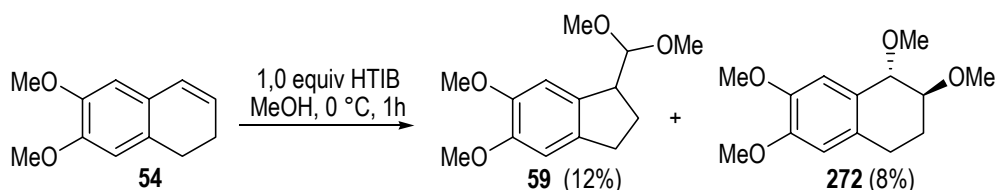
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 22,7; 26,1; 55,3; 56,5; 57,4; 77,9; 78,2; 114,3; 114,4; 128,5; 129,7; 135,7; 157,5.

IV (filme, cm^{-1}): 1101, 1249, 1499, 2834, 2933.

EMBR m/z (%): 222 ($\text{M}^{+\bullet}$, 17), 191 [$(\text{M}-\text{CH}_4\text{O})^{+\bullet}$, 7], 190 [$(\text{M}-\text{CH}_5\text{O} + 1)^{+\bullet}$, 52]; 189 [$(\text{M}-\text{CH}_5\text{O})^{+\bullet}$, 9], 164 [$(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{O})^{+\bullet}$, 100], 149 [$(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2)^{+\bullet}$, 85].

EMAR calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}]^+$: 245,1148. Encontrado: 245,1141, erro: ~ 3 ppm.

6.2.32. Oxidação do 6,7-dimetóxi-1,2-di-hidronaftaleno (54) com HTIB



A reação foi realizada como descrito em 6.2.6.3, mas utilizando o 6,7-dimetóxi-1,2-di-hidronaftaleno (**54**) (0,0744 g, 0,391 mmol), MeOH (2,0 mL), e HTIB (0,153 g, 0,391 mmol), agitando-se por 1 hora a 0 °C. Extraíu-se conforme descrito em 6.2.6.3. Os produtos foram isolados por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-30% de AcOEt em hexano). Obteve-se o indano **59** (0,0116 g, 0,0460 mmol, 12%) e o produto de adição **272** (8,00 mg, 0,0317 mmol, 8%).

2,3-Di-hidro-5,6-dimetóxi-1-(dimetoximetil)-1H-indeno (59). Óleo incolor.⁴⁸

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,94-2,03 (m, 1H); 2,16-2,27 (m, 1H); 2,74-2,93 (m, 2H); 3,38 (s, 3H); 3,44 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,99 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 27,8; 31,3; 47,5; 52,8; 54,4; 56,0; 56,1; 107,5; 107,6; 109,0; 134,4; 136,5; 147,8; 148,6.

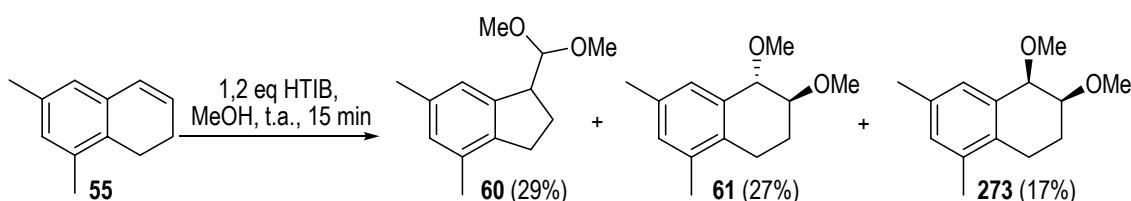
Trans-1,2,3,4-tetra-hidro-1,2,6,7-tetrametoxinaftaleno (272). Óleo incolor.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,88-1,97 (m, 1H); 2,05-2,15 (m, 1H); 2,62-2,82 (m, 2H); 3,44 (s, 3H); 3,51 (s, 3H); 3,71 (ddd, *J* = 7,2; 4,8 e 2,7 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,21 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,83 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 23,4; 25,1; 55,9; 56,0; 56,7; 57,2; 77,2; 79,5; 111,1; 112,4; 126,5; 129,3; 147,5; 148,7.

IV (filme, cm⁻¹): 1121, 1258, 1515, 2830, 2934.

EMAR calculado para [C₁₄H₂₀O₄ + Na]⁺: 275,1254. Encontrado: 275,1252, erro: 0,7 ppm.

6.2.33. Oxidação do 6,8-dimetil-1,2-di-hidronaftaleno (55) com HTIB

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito no item 6.2.6.3, mas utilizando o 6,8-dimetil-1,2-di-hidronaftaleno (55) (0,158 g, 0,998 mmol), MeOH (4 mL) e HTIB (0,471 g, 1,20 mmol), mantendo-se a agitação por 15 min. Purificou-se por coluna cromatográfica (elução

gradiente, 0-20% de AcOEt em hexano). Obteve-se o indano **60** (0,0633 g, 0,287 mmol, 29%) e os produtos de adição **61** (0,0598 g, 0,271 mmol, 27%) e **273** (0,0382 g, 0,173 mmol, 17%).

1-Dimetoximetil-4,6-dimetil-2,3-di-hidro-1H-indeno (60). Óleo incolor.⁴⁸

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,90-2,02 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,64-2,87 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,07 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,0; 21,2; 27,1; 29,5; 47,5; 52,9; 54,0; 107,3; 123,3; 128,6; 133,3; 135,9; 140,6; 142,7.

Trans-1,2-dimetoxi-5,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (61). Óleo amarelo.⁴⁸

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,92-2,01(m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,56-2,63 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,70 (ddd, *J* = 7,5, 4,9 e 2,7 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,3; 20,9; 22,5; 22,9; 56,5; 57,4; 77,4; 79,8; 128,2; 130,3; 132,0; 134,1; 134,9; 135,8.

Cis-1,2-dimetoxi-5,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (273). Óleo amarelo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,94-2,03 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,50-2,62 (m, 1H), 2,84 (ddd, *J* = 17,4, 6,9 e 3,5 Hz, 1H), 3,48 (s, 6H), 3,59 (dt, *J* = 11,0 e 3,2 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H).

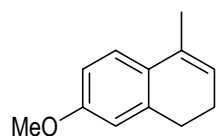
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,5; 20,9; 22,2; 25,0; 56,4; 57,3; 78,2; 78,4; 128,4; 130,7; 131,7; 134,2; 134,8; 136,5.

IV (filme, cm⁻¹): 1104, 1194, 1455, 2825, 2930.

EMBR *m/z* (%): 220 (M⁺•, 4), 189 [(M-CH₄O)⁺•, 6], 190 [(M-CH₆O)⁺•, 37]; 173 [(M-C₂H₇O)⁺•, 29], 157 [(M-C₂H₇O₂)⁺•, 20], 147 [(M-C₃H₁₆O₂)⁺•, 100].

EMAR calculado para $[C_{14}H_{20}O_2Na]^+$: 243,1356. Encontrado: 243,1355, erro: 0,4 ppm.

6.2.34. 7-Metóxi-4-metil-1,2-di-hidronaftaleno (241)

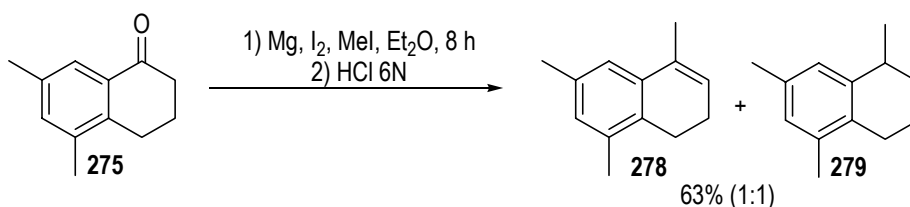


A reação foi realizada conforme o procedimento descrito no item 6.2.24, mas utilizando magnésio (0,673 g, 27,7 mmol), iodometano (1,7 mL, 27,0 mmol) e Et_2O (7,0 mL), refluxando-se por 4,5 horas. Em seguida, adicionou-se a 6-metóxi-1-tetralona (**274**) (1,76 g, 10,0 mmol) em Et_2O (7,0 mL) e manteve-se refluxo por 4,5 horas. Extraíu-se conforme o procedimento descrito em 6.2.24. Adicionou-se lentamente uma solução de HCl 6N (6 mL) a 0 °C. Purificou-se por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-30% de AcOEt em hexano). Isolou-se a olefina **241**¹⁵⁹ (1,08 g, 6,20 mmol, 62%), como um óleo incolor.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,02 (q, J = 1,7 Hz, 3H); 2,20-2,26 (m, 2H); 2,73 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,70-5,73 (m, 1H), 6,70-6,74 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 19,3; 23,2; 28,9; 55,2; 110,8; 113,6; 122,9; 123,9; 129,1; 131,8; 138,1; 158,4.

6.2.35. 4,6,8-Trimetil-1,2-di-hidronaftaleno (278)



Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 6.2.24, mas utilizando magnésio (0,404 g; 16,6 mmol), iodometano (1,0 mL; 16,0 mmol) e Et_2O (4,0 mL), mantendo-se em refluxo por 4,5 horas. Adicionou-se a 5,7-dimetil-1-tetralona (**275**) (1,05 g, 6,03 mmol) em

Et₂O (4,0 mL), refluxando por 3,5 horas. A mistura foi resfriada a 0 °C, seguido da adição, gota a gota, de HCl 6N (4,0 mL). Extraíu-se conforme o procedimento descrito em 6.2.24. Purificou-se por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-20% de AcOEt em hexano). Obteve-se um óleo incolor que foi identificado por RMN de ¹H como sendo o di-hidronaftaleno **278** (0,655 g, 3,80 mmol, 63%), contaminado com a tetralina **279**.

1,2-Di-hidro-1,5,7-trimetilnaftaleno (278). Óleo incolor.¹⁶⁰

Sinais selecionados:

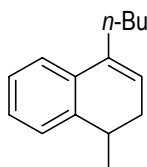
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,91-2,04 (m, 3H), 2,66 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,81-5,85 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,93 (s, 1H).

1,2,3,4-Tetra-hidro-1,5,7-trimetilnaftaleno (279). Óleo incolor.¹⁶¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (t, *J* = 3,5 Hz, 3H), 1,50-1,63 (m, 2H), 1,73-1,90 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,51-2,62 (m, 2H), 2,88 (sext, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,89 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,6; 20,1; 23,0; 26,7; 30,9; 31,9; 32,8; 126,5; 128,0; 132,1; 134,5; 136,2; 142,0.

6.2.36. 4-*n*-Butil-1,2-di-hidro-1-metilnaftaleno (36)



Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 6.2.24, mas utilizando magnésio (0,245 g, 10,1 mmol), Et₂O anidro (12,0 mL). Adicionou-se 1-bromobutano (1,46 g, 10,6 mmol) em Et₂O (12,0 mL), refluxando-se por 1 hora.

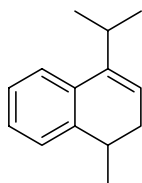
Em seguida, adicionou-se a 4-metil-1-tetralona (**276**) (1,42 g, 8,86 mmol) em Et₂O (12,0 mL) e manteve-se o refluxo por 3 horas. Adicionou-se HCl 6N (3,0 mL) a 0 °C. Extraíu-se como

descrito em 6.2.24. Purificou-se por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-5% de AcOEt em hexano). Obteve-se di-hidronaftaleno **36**⁸⁷ (0,805 g, 4,02 mmol, 45%), como um óleo incolor, além de recuperar material de partida (0,214 g, 1,34 mmol, 15%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,31-1,56 (m, 4H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,35-2,49 (m, 3H), 2,84 (sext, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,74 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,0; 20,0; 22,6; 30,7; 31,1; 32,3; 32,4; 122,8; 123,1; 126,1; 126,1; 126,7; 134,1; 136,0; 141,7.

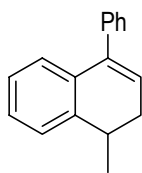
6.2.37. 1,2-Di-hidro-4-isopropil-1-metilnaftaleno (280)



Realizou-se a reação conforme descrito no item 6.2.24, mas utilizando magnésio (0,321 g, 13,2 mmol), 2-bromopropano (1,93 g, 15,7 mmol) e Et₂O (6,0 mL), refluxando-se por 8 horas. Adicionou-se a 4-metil-1-tetralona (**276**) (0,961 g, 6,00 mmol) em Et₂O (4,0 mL) e manteve-se refluxo por 5,5 horas. Adicionou-se HCl 6N (4,0 mL). Extraíu-se conforme descrito no item 6.2.24. Purificou-se por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-20% de AcOEt em hexano). A olefina **280**¹⁶² (0,387 g, 2,08 mmol, 35%) foi isolada como um óleo incolor.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,14 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,82 (sext, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,90-3,01 (m, 1H), 5,78 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 3H), 7,31-7,33 (m, 1H).

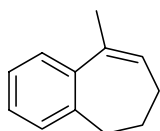
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,7; 22,1; 22,3; 28,1; 30,9; 32,3; 119,7; 122,6; 126,0; 126,2; 126,6; 134,2; 134,6; 142,0.

6.2.38. 1-Metil-4-fenil-1,2-di-hidronaftaleno (281)

Realizou-se a reação como descrito em 6.2.24, mas utilizando magnésio (0,117 g, 4,81 mmol), Et₂O anidro (1,0 mL) e bromobenzeno (0,792 g, 5,04 mmol) em Et₂O (1,0 mL). Refluxou-se por 1 hora. Adicionou-se uma solução da 4-metil-1-tetralona (**276**) (0,641 g, 4,00 mmol) em Et₂O (0,5 mL) e refluxou-se por 1,5 horas. Adicionou-se solução 6N de HCl (1,4 mL) a 0 °C. Extraíu-se conforme o procedimento descrito em 6.2.24. Purificou-se por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 10-15% de AcOEt em hexano). Obteve-se o 1,2-di-hidronaftaleno **281**¹⁵⁷ (0,682 g, 3,10 mmol, 78%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,20 (ddd, *J* = 16,8, 7,8 e 4,8 Hz, 1H), 2,54 (ddd, *J* = 16,8, 6,6 e 4,5 Hz, 1H), 2,97 (sext, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,98 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,5 e 1,2 Hz, 1H), 7,09 (dt, *J* = 9,0 e 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,8; 31,5; 32,2; 125,7; 126,0; 126,0; 126,3; 127,0; 127,3; 128,2; 128,2; 128,7; 128,7; 134,3; 139,4; 140,9; 141,6.

6.2.39. 6,7-Di-hidro-9-metil-5H-benzo[7]-anuleno (282)

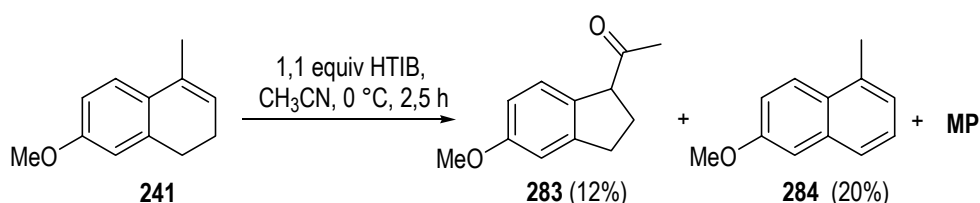
Realizou-se a reação como descrito em 6.2.24, mas utilizando magnésio (0,202 g, 8,31 mmol), Et₂O anidro (2,0 mL) e iodometano (0,5 mL, 8,10 mmol) em Et₂O (2,0 mL). Refluxou-se por 1 hora. Adicionou-se uma solução da benzossuberona (**277**) (0,481 g, 3,00 mmol) em Et₂O (2,0 mL) e refluxou-se por 4 horas. Adicionou-se vagarosamente uma solução de HCl 6N (2,0 mL) a 0 °C. Extraíu-se conforme o procedimento descrito em 6.2.24.

Purificou-se por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-10% de AcOEt em hexano). Obteve-se o produto desejado (**282**)¹⁶⁰ (0,403 g, 2,55 mmol, 85%), como um óleo incolor.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,78-1,85 (m, 2H); 2,02-2,11 (m, 5H); 2,56 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 5,93-5,99 (m, 1H); 7,05-7,28 (m, 4H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 22,6; 24,9; 32,6; 34,5; 125,9; 126,1; 126,4; 126,5; 128,7; 136,8; 140,9; 141,9.

6.2.40. Oxidação do 4-metil-7-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (**241**) com HTIB



A uma solução da olefina **241** (0,178 g, 1,02 mmol) em CH₃CN (10 mL), contendo peneira molecular 3Å (0,100 g) e na presença de atmosfera de N₂, adicionou-se o HTIB (0,442 g, 1,13 mmol) a 0 °C, seguido da retirada do banho de gelo. Após 15 min de agitação a temperatura ambiente, a reação foi interrompida com a adição de solução saturada de NaHCO₃ até neutralização. A fase orgânica foi lavada com H₂O, com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-40% de AcOEt em hexano). Obteve-se o produto de contração **283** (0,0231 g, 0,121 mmol, 12%) impuro e uma mistura 1:1 do naftaleno **284** junto com material de partida (0,0361 g).

1-(2,3-Di-hidro-5-metóxi-1H-inden-1-il)etanona (283).¹⁴⁴ Óleo amarelo.

Sinais selecionados:

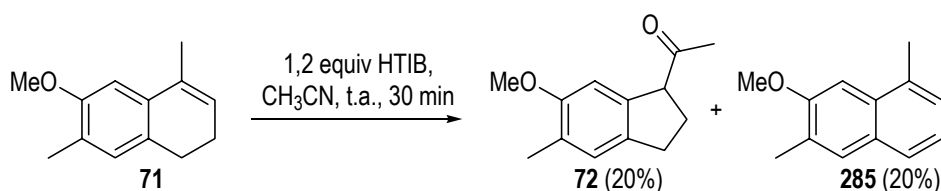
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,16 (s, 3H); 2,30-2,37 (m, 2H), 2,83-3,09 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 4,01 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H); 6,67-6,81 (m, 2H); 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 27,5; 29,0; 32,1; 55,4; 58,1; 110,2; 112,6; 125,4; 128,2; 129,8; 146,2; 209,2.

6-Metóxi-1-metilnaftaleno (284).¹⁶³ Óleo incolor.

Sinais selecionados:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,65 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 7,09-7,24 (m, 2H); 7,32 (dd, *J* = 8,1; 7,2 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H).

6.2.41. Oxidação do 4,7-dimetil-6-metóxi-1,2-di-hidronaftaleno (71) com HTIB

A reação foi realizada segundo o procedimento descrito no item 6.2.40, mas utilizando **71** (0,197 g, 1,05 mmol), CH₃CN (10 mL), peneira molecular 3Å (0,100 g) e HTIB (0,489 g, 1,25 mmol). Após 30 min foi feita extração conforme descrito em 6.2.40. Purificou-se por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-40% de AcOEt em hexano). Obteve-se o indano **72** (0,0420 g, 0,204 mmol, 20%) e 0,0594 g do naftaleno **285** impuro. Esta fração impura foi purificada por coluna cromatográfica (eluição isocrática, 10% de AcOEt em hexano). Isolou-se o naftaleno **285** (0,0381 g, 0,205 mmol, 20%).

1-(6-Metil-5-metóxi-1*H*-inden-3-il)etanona (72). Óleo incolor.⁴⁸

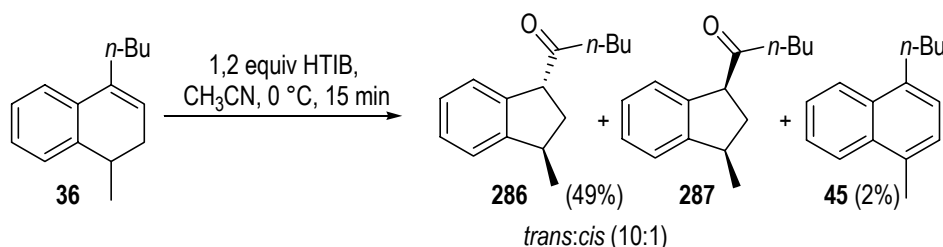
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,15 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,24-2,43 (m, 2H); 2,82-3,06 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,02 (dd, *J* = 8,1 e 5,7 Hz, 1H); 6,71 (s, 1H); 7,03 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 16,3; 27,2; 27,5; 29,1; 31,1; 55,5; 59,4; 106,5; 126,3; 126,7; 135,8; 139,2; 156,9; 209,5.

1,6-Dimetil-7-metóxinaftaleno (285). Óleo incolor.¹⁴⁸

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,37 (s, 3H); 2,63 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 7,12 (s, 1H); 7,17-7,24 (m, 2H); 7,53-7,56 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 16,7; 19,5; 55,2; 101,0; 123,2; 125,3; 126,1; 128,0; 128,8; 129,4; 132,4; 132,5; 156,8.

6.2.42. Oxidação do 4-*n*-butil-1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (36) com HTIB

A reação foi realizada segundo o procedimento descrito no item 6.2.40, mas utilizando **36** (0,129 g, 0,647 mmol), CH₃CN (6,5 mL), peneira molecular 3Å (0,065 g) e HTIB (0,489 g, 1,25 mmol). Agitou-se por 15 min a 0 °C. Purificou-se por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-10% de AcOEt em hexano). Obteve-se os produtos de contração **286** e **287** (0,0681 g, 0,315 mmol, 49%) como uma mistura *trans:cis* 10:1 e o naftaleno **45**⁸⁷ (3,10 mg, 0,0156 mmol, 2%).

Cis e trans-1-(2,3)-di-hidro-1-metil-1H-inden-3-il)pentan-1-ona (286 e 287). Óleo amarelo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ isômero *trans* (**286**): 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 1,21-1,25 (m, 1H); 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 1,51-1,56 (m, 2H); 2,41-2,62 (m, 3H); 3,40 (sext, $J = 6,8$ Hz, 1H); 4,08 (dd, $J = 8,7$ e $3,4$ Hz, 1H); 7,14-7,28 (m, 4H). δ isômero *cis* (**287**): 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 1,81-1,85 (m, 2H); 3,21 (sext, $J = 7,2$ Hz, 1H). Os demais sinais estão sobrepostos.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ isômero *trans* (**286**): 13,8; 20,2; 22,3; 25,8; 37,8; 38,5; 40,1; 57,0; 123,8; 124,7; 126,6; 127,6; 140,7; 149,3; 210,8. δ isômero *cis* (**287**): 13,9; 19,7; 22,4; 25,9; 38,3; 40,8; 123,5; 124,6; 127,4; 141,0; 148,8; 211,3. Os demais sinais estão sobrepostos.

IV (filme, cm^{-1}): 755, 1460, 1711, 2870, 2931, 2959.

EMBR m/z (%): 216 ($\text{M}^{+\bullet}$, 5), 131 [$(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O})^{+\bullet}$, 100].

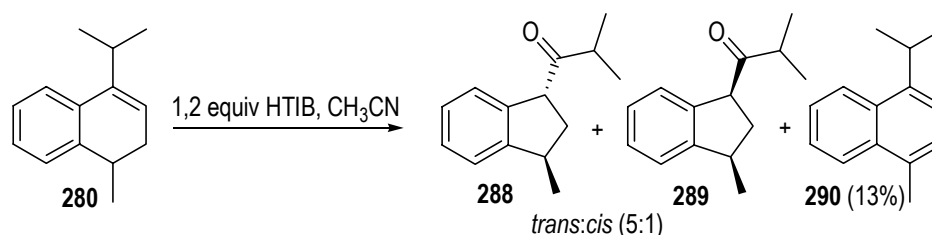
EMAR calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}]^+$: 217,1587. Encontrado: 217,1586, erro: 0,5 ppm.

1-*n*-Butil-4-metilnaftaleno (45). Óleo incolor.⁸⁷

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 1,41-1,55 (m, 2H); 1,67-1,77 (m, 2H); 2,66 (s, 3H); 3,04 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,19-7,26 (m, 2H); 7,48-7,54 (m, 2H); 8,00-8,08 (m, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 14,0; 19,4; 22,9; 32,8; 33,1; 124,5; 124,8; 125,2; 125,2; 125,5; 125,8; 126,3; 131,9; 132,2; 132,9; 137,1.

6.2.43. Oxidação do 4-isopropil-1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (280) com HTIB



A reação foi realizada segundo o procedimento descrito no item 6.2.40, mas utilizando **280** (0,187 g, 1,00 mmol), CH₃CN (6,5 mL), peneira molecular 3Å (0,100 g) e HTIB (0,474 g, 1,21 mmol). Agitou-se por 15 min a 0 °C. Purificou-se por coluna cromatográfica flash (eluição gradiente, 0-20% de AcOEt em hexano). Obteve-se o produto desejado (0,0981 g, 0,485 mmol, 48%) como uma mistura *trans:cis* 5:1 e o naftaleno **290**¹⁴⁹ (0,0244 g, 0,132 mmol, 13%).

Trans e cis-1-(2,3-di-hidro-1-metil-1H-inden-3-il)-2-metilpropan-1-ona (288 e 289). Óleo amarelo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ isômero *trans* (**288**): 1,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,78-1,88 (m, 1H); 1,83 (dt, *J* = 12,9 e 8,4 Hz, 1H); 2,55 (ddd, *J* = 12,9 e 3,6 Hz, 1H); 2,88-2,97 (m, 1H); 3,42 (sext, *J* = 7,2 Hz, 1H); 4,26 (dd, *J* = 8,7 e 3,3 Hz, 1H); 7,13-7,21 (m, 4H). δ isômero *cis* (**289**): 1,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 3,17-3,24 (m, 1H). Os demais sinais estão sobrepostos.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ isômero *trans* (**288**): 18,4; 18,9; 20,2; 38,4; 38,9; 39,8; 54,9; 123,8; 124,5; 126,4; 127,5; 140,8; 149,3; 214,4. δ isômero *cis* (**289**): 18,5; 18,5; 19,5; 38,8; 39,8; 55,0; 123,3; 127,2; 215,0. Os demais sinais estão sobrepostos.

IV (filme, cm⁻¹): 755, 1709, 2964.

EMBR *m/z* (%): 202 (M⁺, 8), 131 [(M-C₄H₇O)⁺, 100].

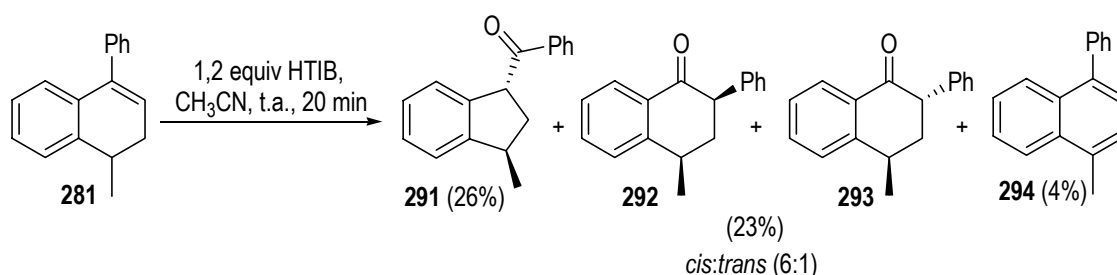
EMAR calculado para $[C_{14}H_{19}O]^+$: 203,1430. Encontrado: 203,1434, erro: 2 ppm.

1-Isopropil-4-metilnaftaleno (290). Óleo incolor.¹⁴⁹

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 2,66 (s, 3H); 3,73 (sept, J = 6,9 Hz, 1H); 7,26-7,32 (m, 2H); 7,47-7,55 (m, 2H); 7,99-8,04 (m, 1H); 8,12-8,17 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 19,5; 23,6; 28,3; 121,3; 123,8; 125,0; 125,1; 125,3; 126,4; 131,4; 132,0; 132,9.

6.2.44. Oxidação do 4-fenil-1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (281) com HTIB



Realizou-se a reação conforme o procedimento descrito em 6.2.40, mas utilizando o 1-metil-4-fenil-1,2-di-hidronaftaleno (**281**) (0,165 g, 0,750 mmol), CH_3CN (7,5 mL), peneira molecular 3Å (0,0750 g) e HTIB (0,353 g, 0,901 mmol). Agitou-se por 20 min a temperatura ambiente. Extraíu-se como em 6.2.40. Purificou-se por coluna cromatográfica flash (eluição gradiente, 0-20% de AcOEt em hexano). Não foi possível o isolamento dos compostos **291**, **292**, **293** e **294** puros. As frações foram reunidas e purificou-se novamente por coluna cromatográfica (eluição gradiente, 0-10% de AcOEt em hexano), utilizando volumes maiores dos eluentes mais apolares. Obteve-se o indano **294** (0,0452 g, 0,191 mmol, 26%), uma mistura *cis:trans* 6:1 das tetralonas **292** e **293** 0,0414 g (0,175 mmol, 23%) e o naftaleno **294** (7,00 mg, 0,0321 mmol, 4%).

Trans-1-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-3-il(fenil)metanona (291). Óleo amarelo.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,33 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 2,01 (ddd, $J = 13,0$; 9,0; 7,5 Hz, 1H); 2,71 (ddd, $J = 13,0$; 7,5; 4,0 Hz, 1H); 3,50 (sext, $J = 7,0$ Hz, 1H); 5,06 (dd, $J = 8,5$; 4,0 Hz, 1H); 7,05-7,12 (m, 2H); 7,20-7,24 (m, 2H); 7,48-7,51 (m, 2H); 7,57-7,60 (m, 1H); 8,03-8,05 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 20,5; 38,5; 38,6; 51,2; 123,8; 125,1; 126,4; 127,5; 128,7; 128,7; 128,9; 128,9; 133,0; 136,9; 140,8; 149,4; 200,4.

IV (filme, cm^{-1}): 698, 755, 1214, 1681, 2867, 2924, 2958, 3023, 3065.

EMBR m/z (%): 236 ($\text{M}^{+\bullet}$, 41), 145 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_3\text{O})^{+\bullet}$, 52], 132 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_4\text{O})^{+\bullet}$, 82]; 104 [$(\text{M}-\text{C}_9\text{H}_8\text{O})^{+\bullet}$, 100], 91 [$(\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O})^{+\bullet}$, 27].

EMAR calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}]^+$: 237,1274. Encontrado: 237,1278, erro: 2 ppm.

Cis e trans 2-fenil-4-metil-3,4-di-hidronaftalen-1(2H)-ona (292 e 293). Óleo amarelo.¹⁴⁷

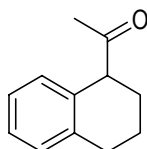
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ isômero *cis* (**292**): 1,48 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 2,17-2,25 (m, 1H); 2,37 (dt, $J = 13,0$ e 4,0 Hz, 1H); 3,21-3,30 (m, 1H); 3,81 (dd, $J = 14,0$ Hz e 4,5 Hz, 1H); 7,18-7,22 (m, 2H); 7,24-7,28 (m, 1H); 7,32-7,38 (m, 3H); 7,45-7,47 (m, 1H); 7,57 (dt, $J = 8,0$ e 1,5 Hz, 1H); 8,09 (dd, $J = 8,0$ e 1,5 Hz, 1H). δ isômero *trans* (**293**): 1,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H); 2,62 (ddd, $J = 13,5$; 11,5 e 5,0 Hz, 1H); 4,03 (dd, $J = 11,5$ e 5,0 Hz, 1H); 7,51 (dt, $J = 7,5$ e 1,5 Hz, 1H); 8,07-8,09 (m, 1H). Os demais sinais estão sobrepostos.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ isômero *cis* (**292**): 20,1; 33,4; 40,5; 55,2; 126,3; 126,6; 126,7; 126,9; 126,9; 127,9; 128,1; 128,5; 128,5; 128,6; 128,6; 132,6; 133,6; 133,7; 139,9; 147,9; 198,2. δ isômero *trans* (**293**): 21,3; 31,5; 37,9; 49,7; 126,7; 126,9; 128,1; 133,7; 148,7. Os demais sinais estão sobrepostos.

4-Fenil-1-metilnaftaleno (294). Óleo incolor.¹⁵⁰

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,75 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H); 7,25 (s, 1H); 7,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,37-7,39 (m, 1H); 7,40-7,45 (m, 2H); 7,48 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H); 7,53 (ddd, *J* = 8,0; 6,5 e 1,5 Hz, 1H); 7,90-7,92 (m, 1H); 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,6; 124,4; 125,6; 126,2; 126,6; 127,1; 127,1; 127,2; 127,2; 128,2; 128,7; 130,2; 131,7; 132,8; 133,8; 138,7; 141,2.

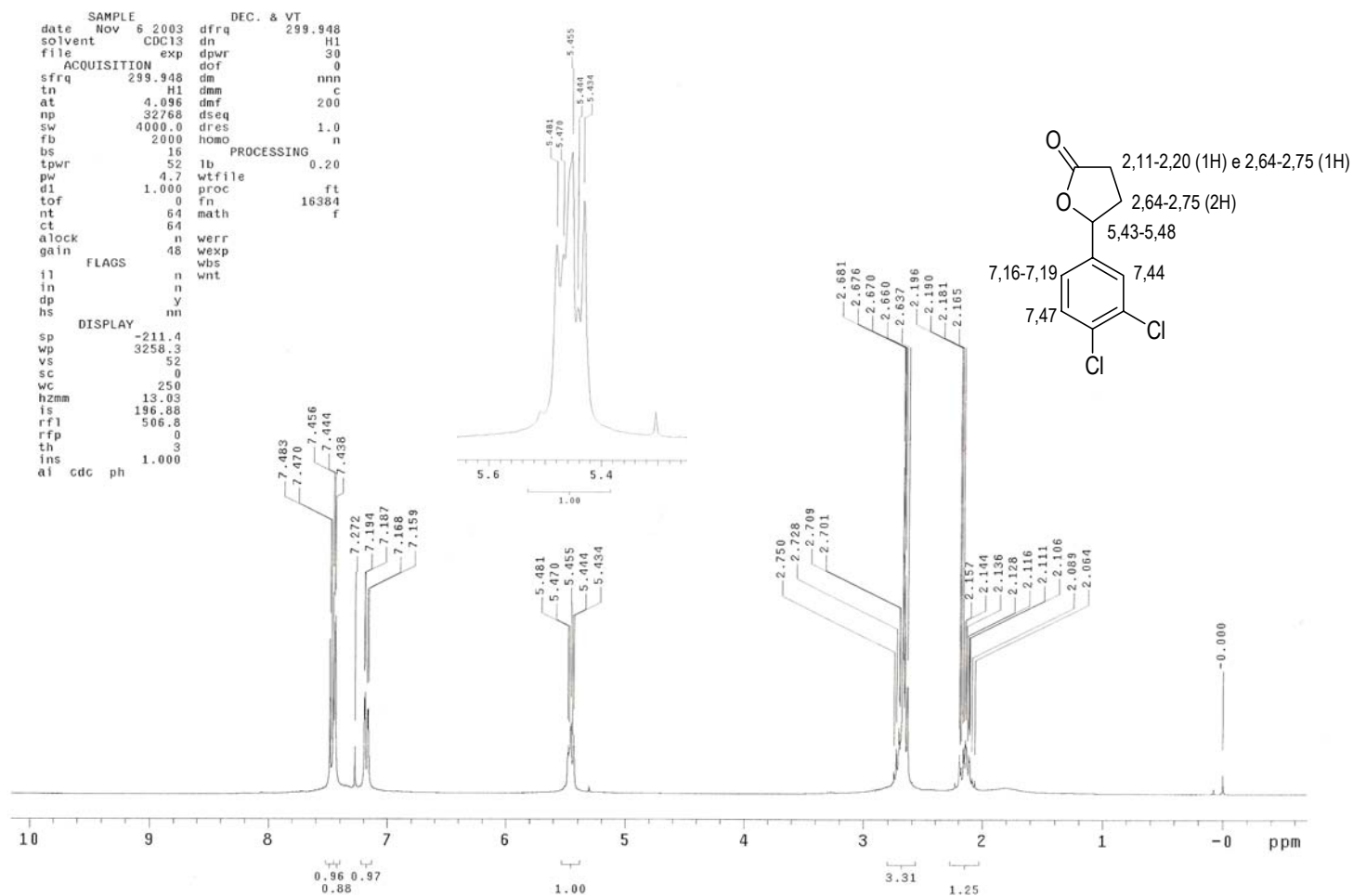
6.2.45. 1-(1,2,3,4-Tetra-hidronaftalen-4-il)etanona (295).

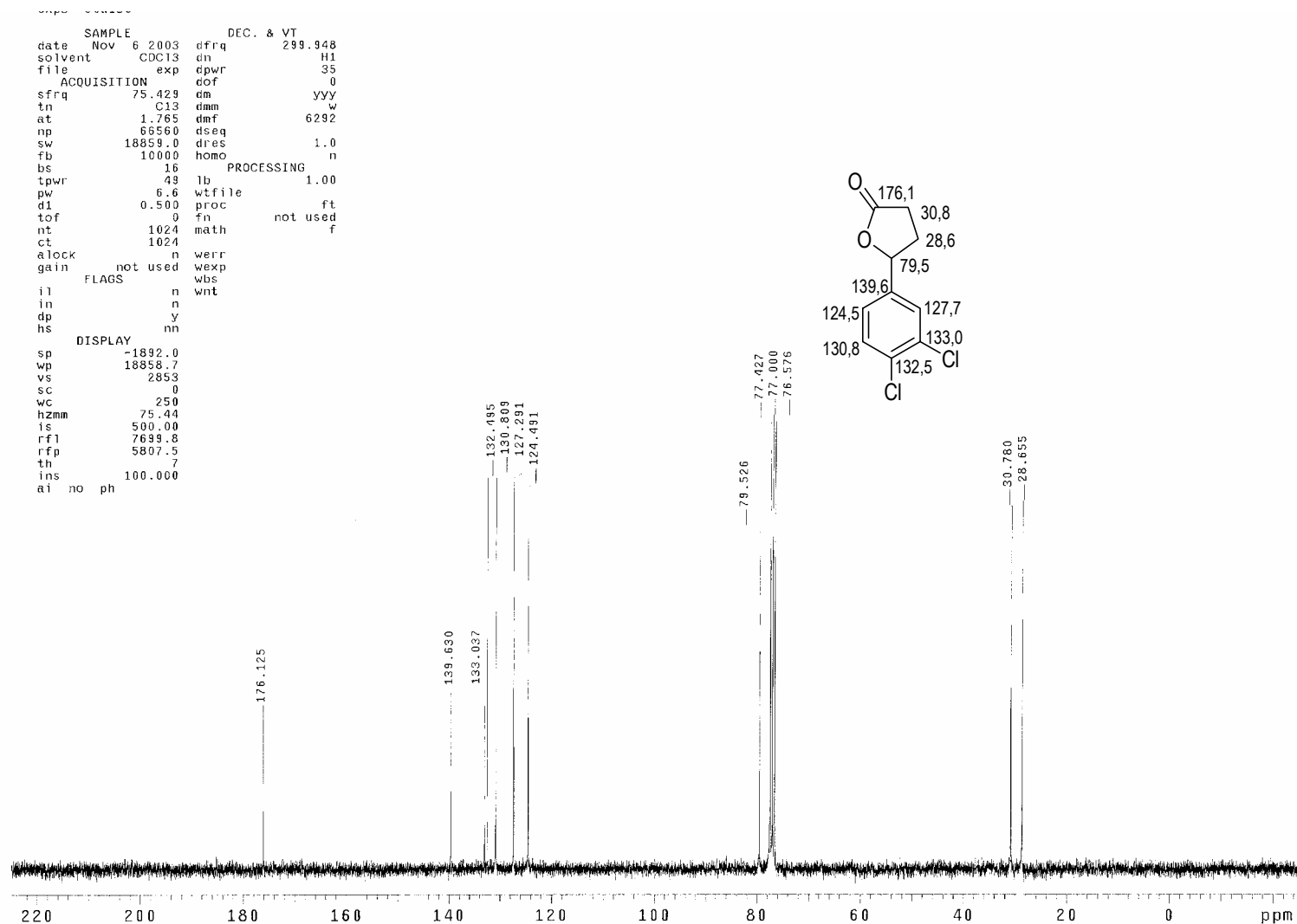
A reação foi realizada segundo o procedimento descrito no item 6.2.40, mas utilizando **282** (0,0416 g, 0,263 mmol), CH₃CN (2,5 mL), peneira molecular 3Å (0,0179 g) e HTIB (0,118 g, 0,301 mmol). Agitou-se por 15 min a temperatura ambiente. Extraíu-se como em 6.2.40. Após a evaporação do solvente, obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica (eluição isocrática, 15% de AcOEt em hexano). O produto de contração **295**¹⁴⁶ (0,0241 g, 0,138 mmol, 52%) foi obtido como um óleo incolor.

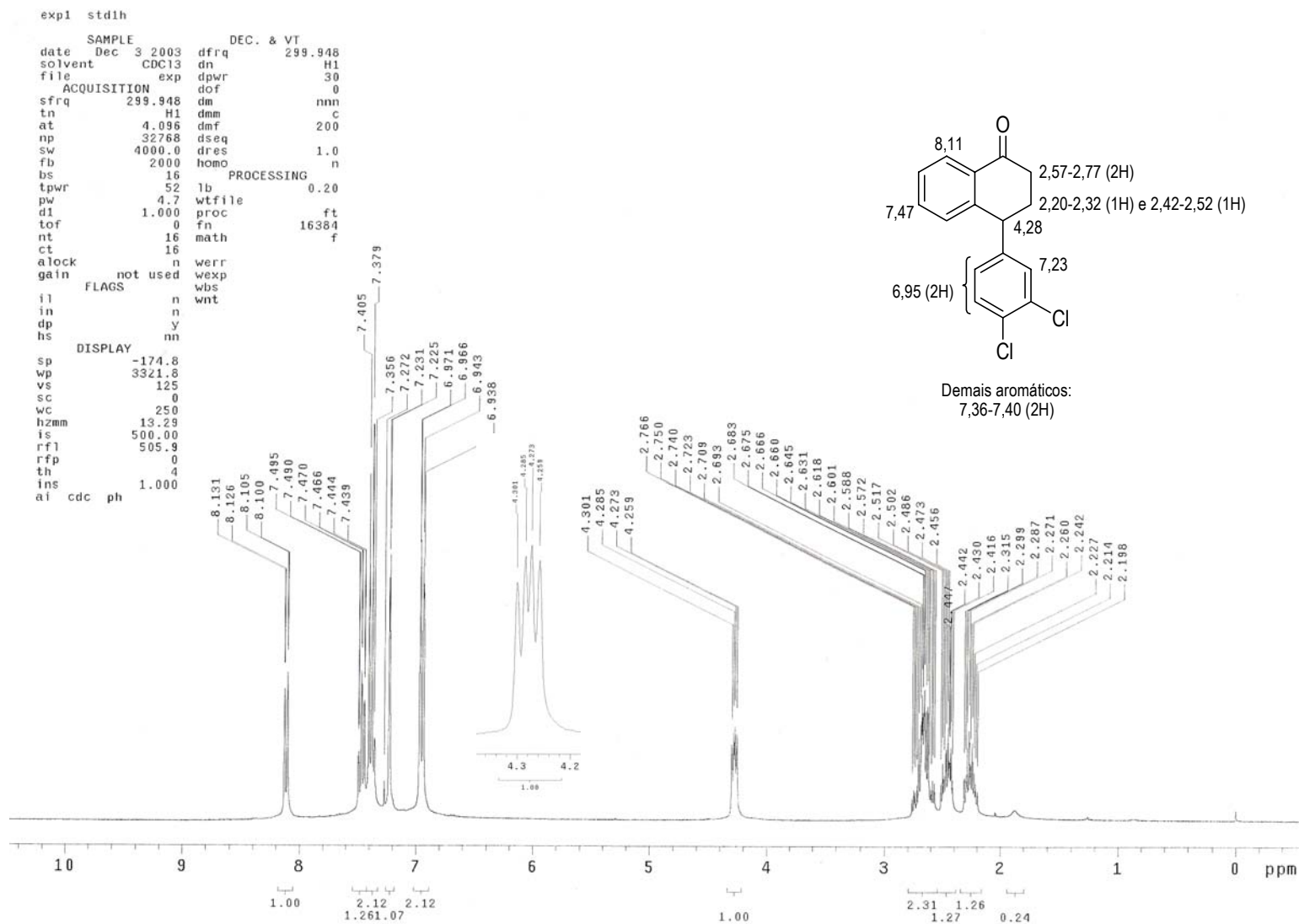
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,66-1,79 (m, 1H); 1,85-2,09 (m, 3H); 2,11 (s, 3H); 2,74-2,86 (m, 2H); 3,83 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 6,97-6,99 (m, 1H); 7,10-7,18 (m, 3H).

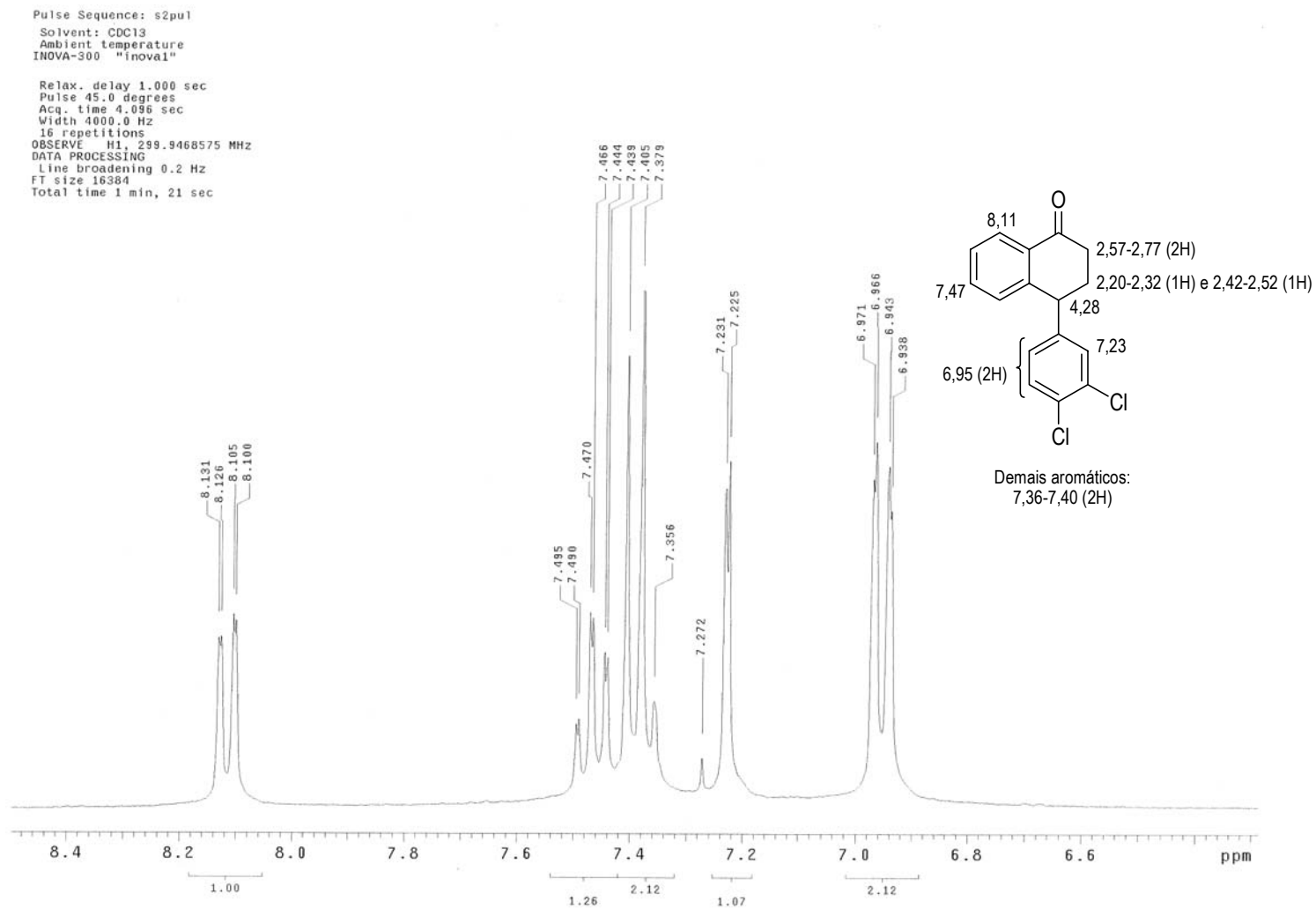
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 20,8; 26,2; 27,7; 29,2; 53,7; 125,9; 126,8; 129,2; 129,5; 133,6; 137,4; 210,8.

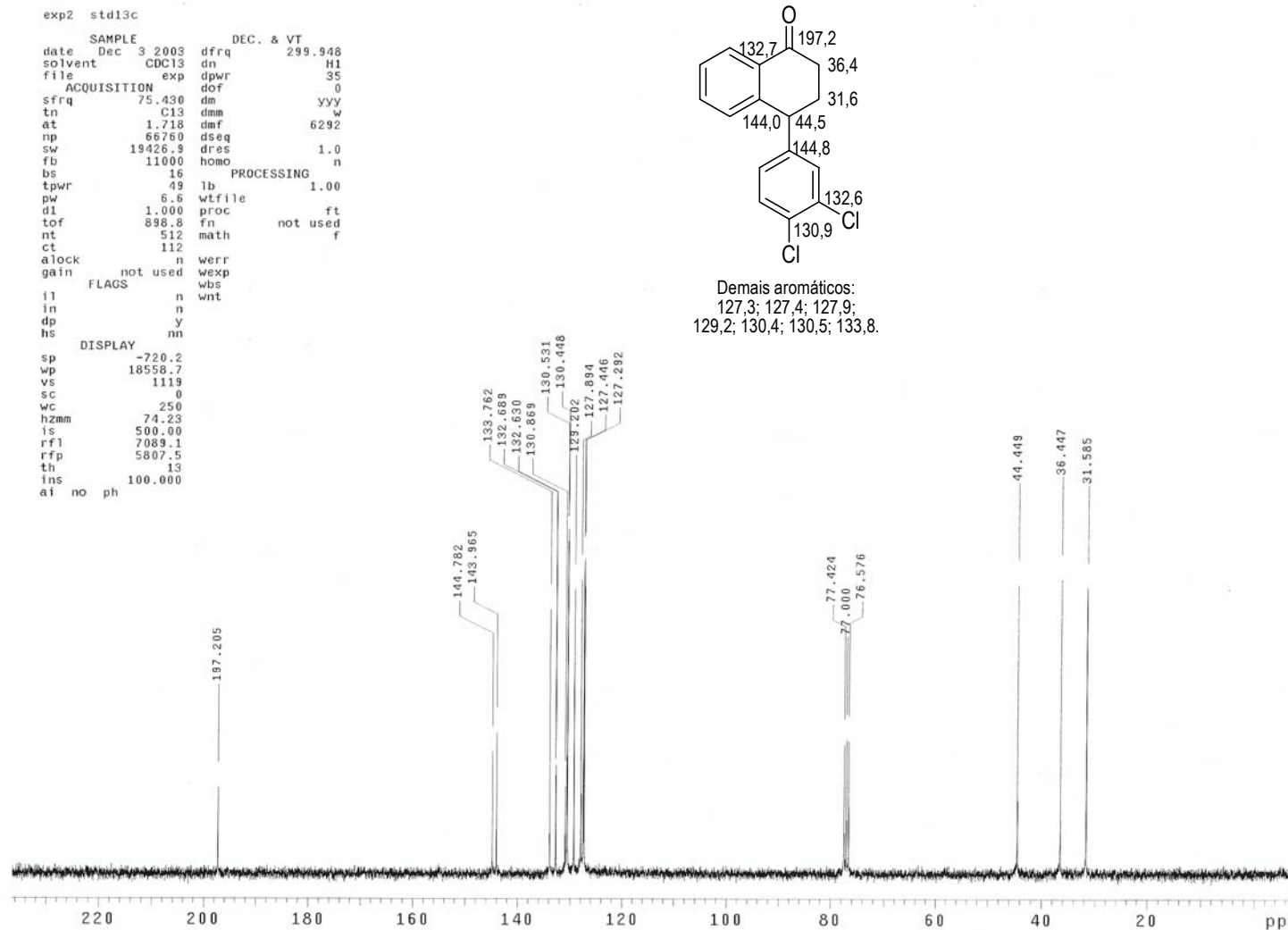
7. Espectros de RMN Seleccionados

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 149.

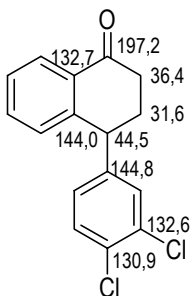
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 149.

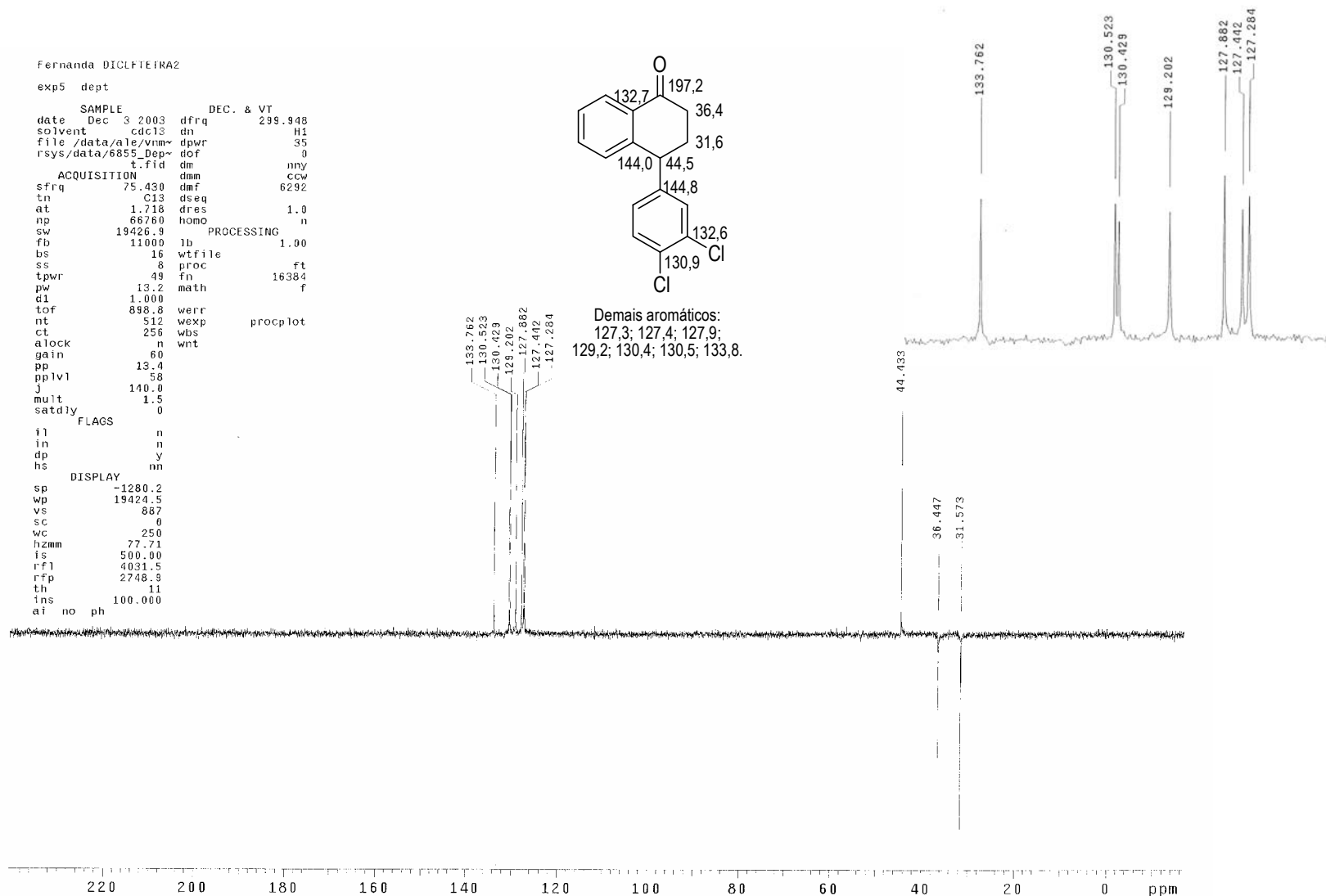
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 146.

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

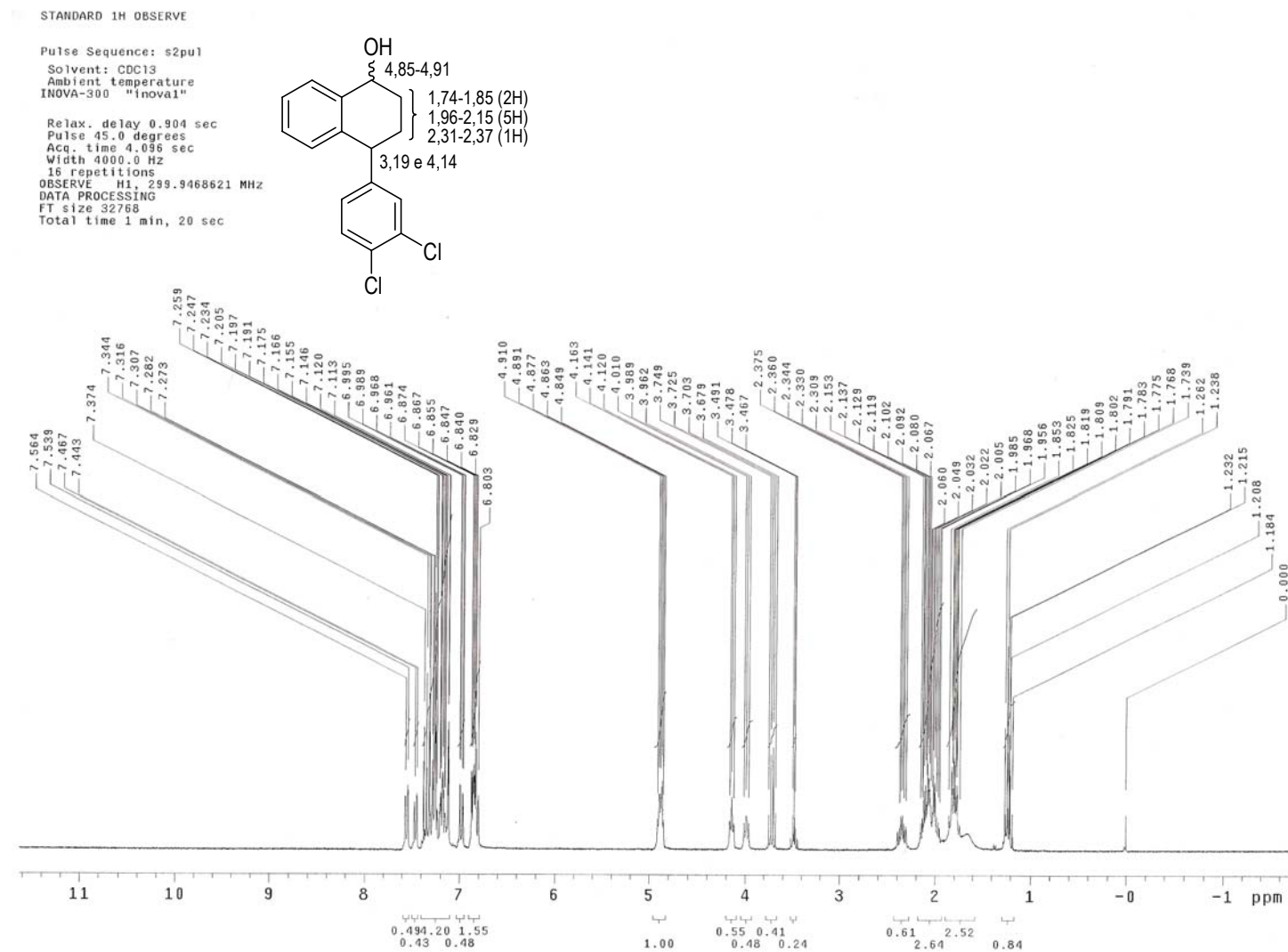
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 146.

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 INOVA-300 "inoval"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.718 sec
 Width 13426.9 Hz
 112 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4217045 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9483516 MHz
 Power 35 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 23 min, 16 sec

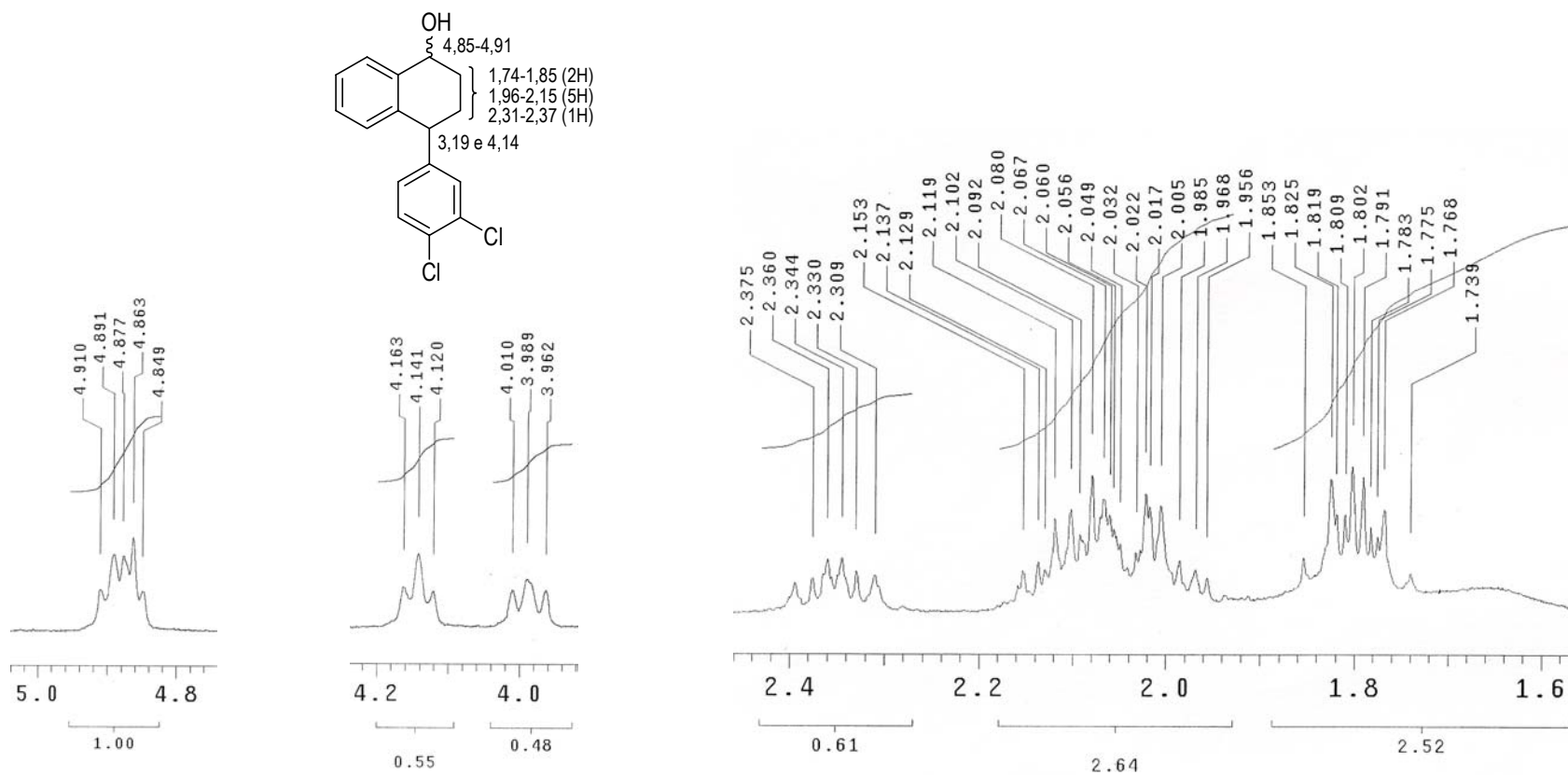




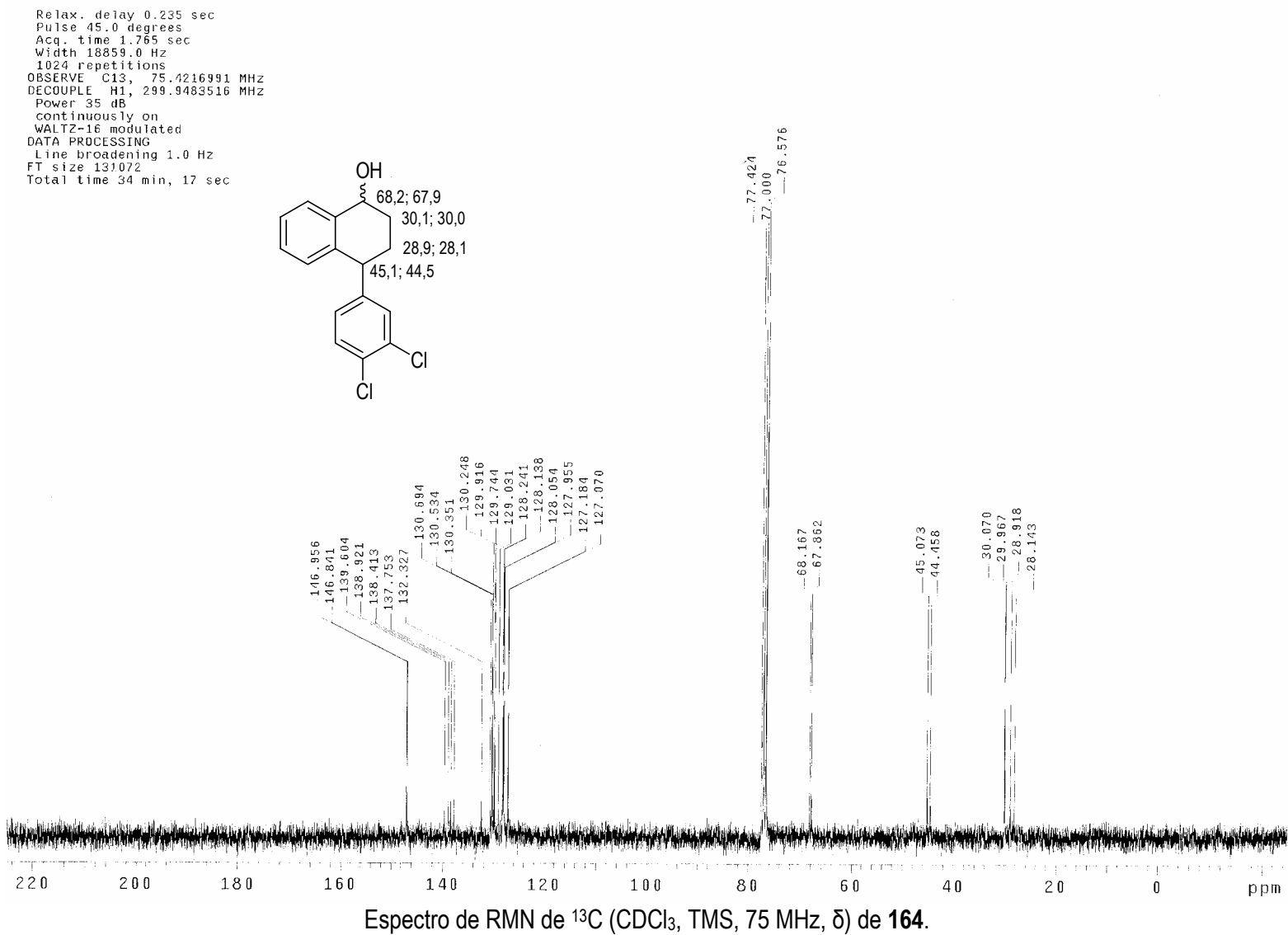
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) – Dept 135 de **146**.

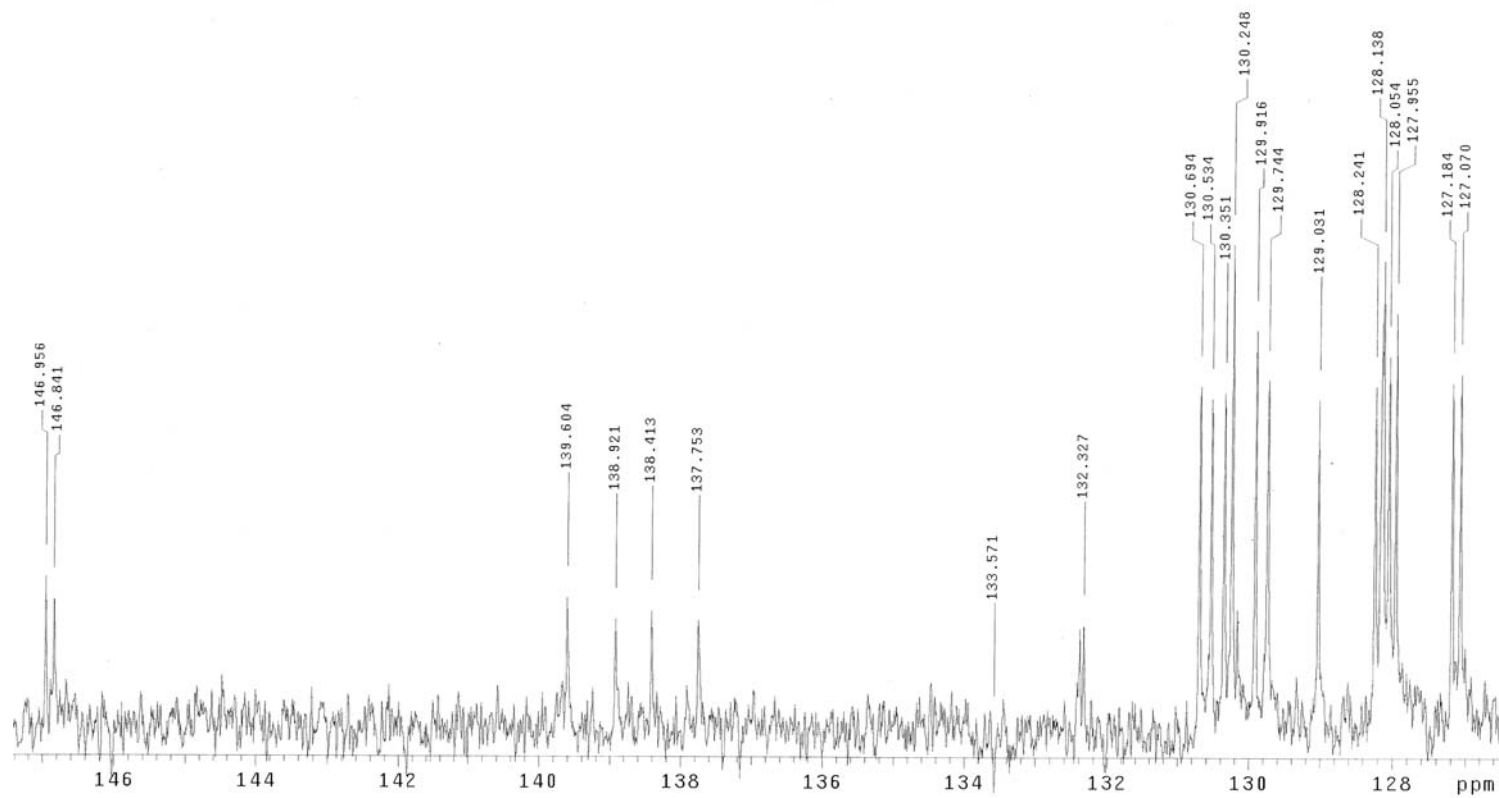


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **164**, contaminado com AcOEt

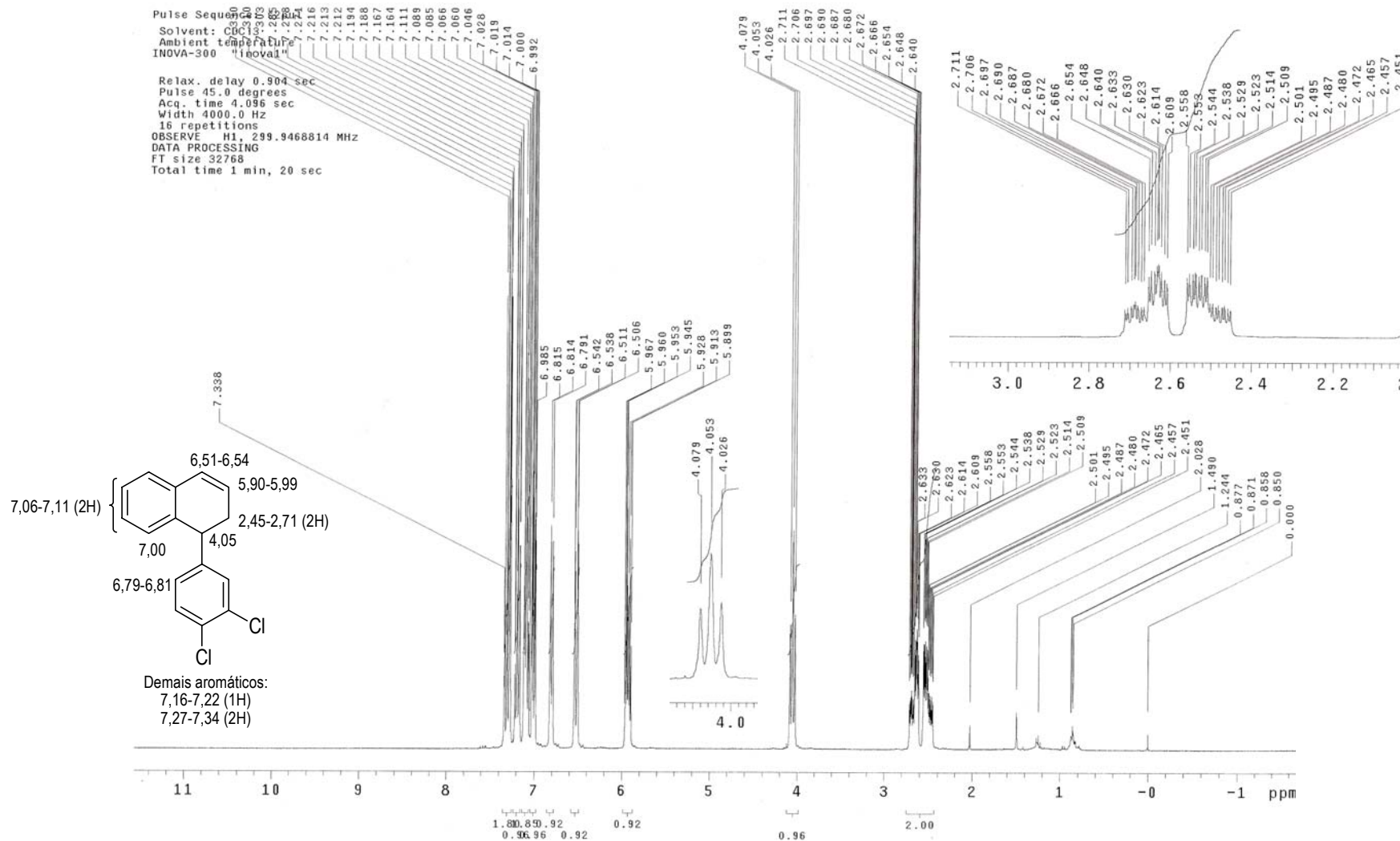


Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ) de **164** – expansões





Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de **164** - expansão


 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ) de 145.

STANDARD 1H OBSERVE

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

INOVA-300 "Inova1"

Relax. delay 0.904 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 4.096 sec

Width 4000.0 Hz

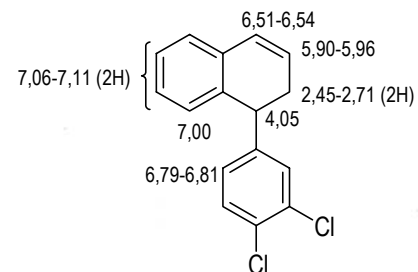
16 repetitions

OBSERVE H1, 299.9468814 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

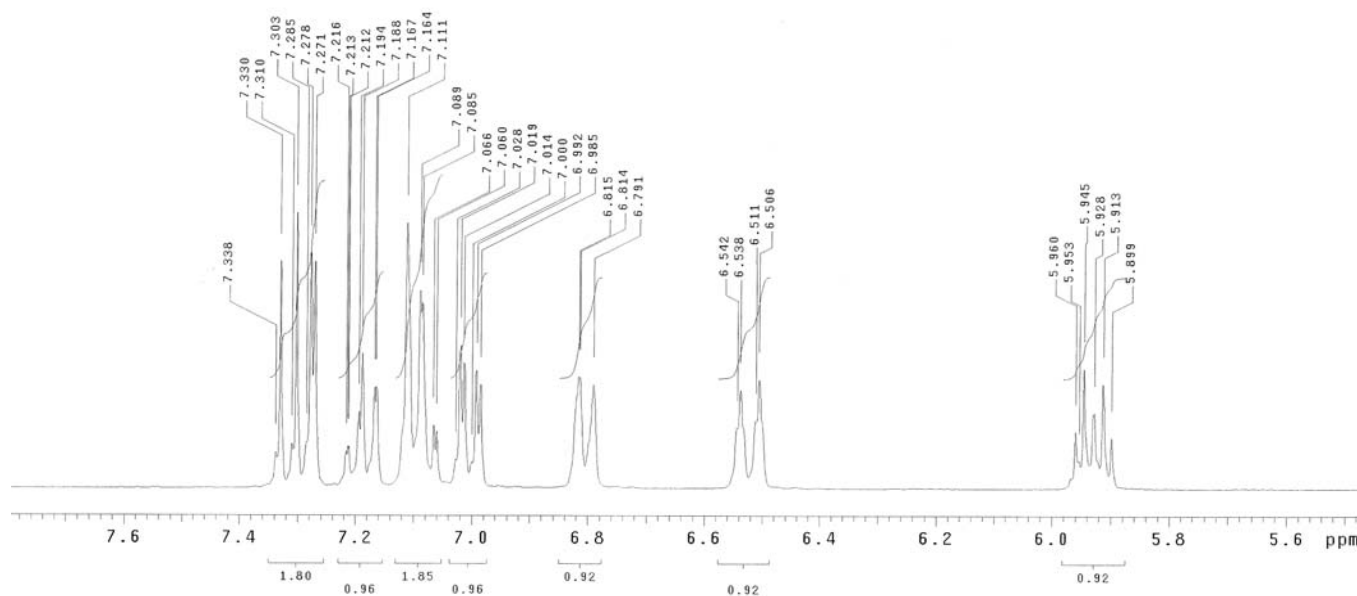
Total time 1 min, 20 sec

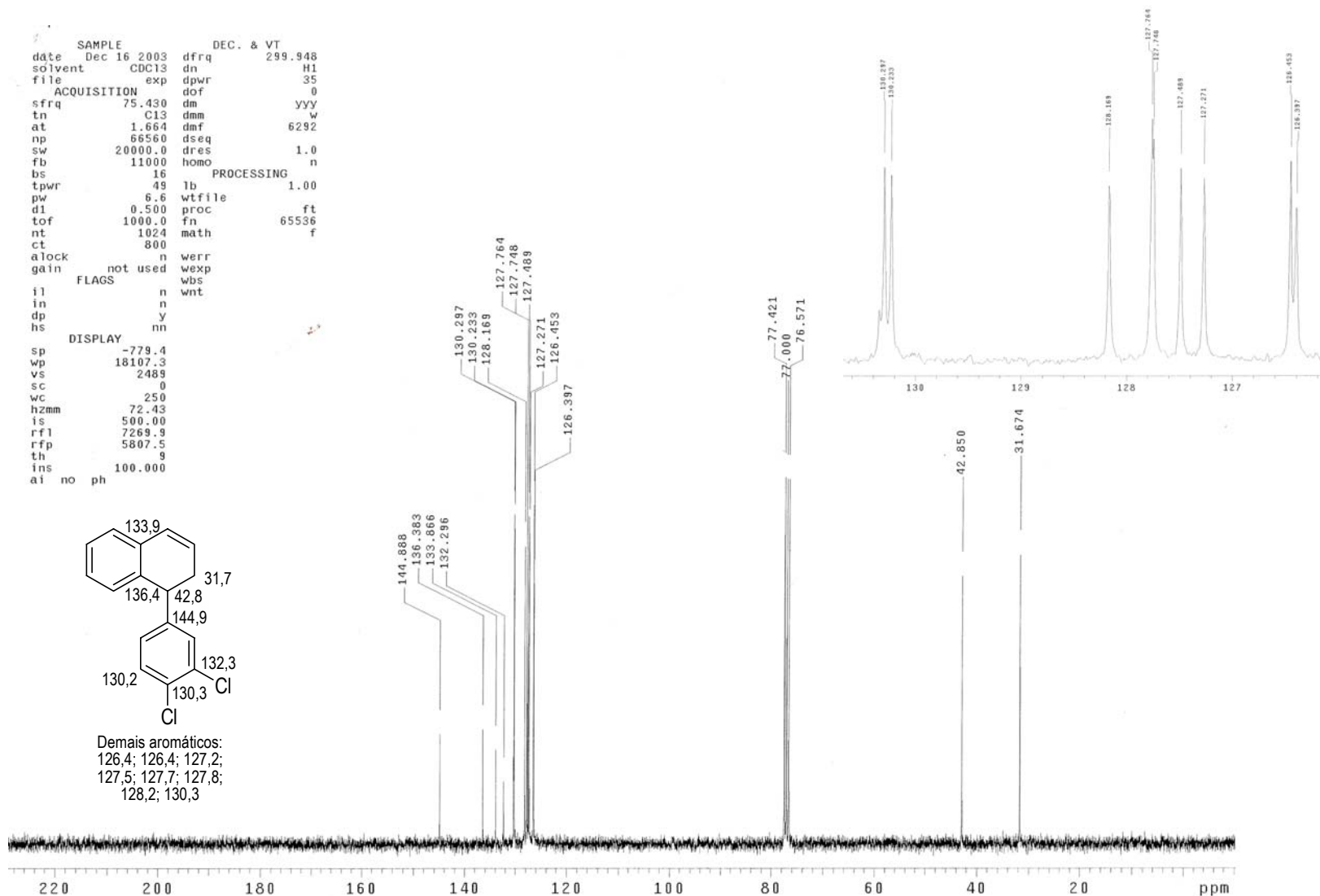


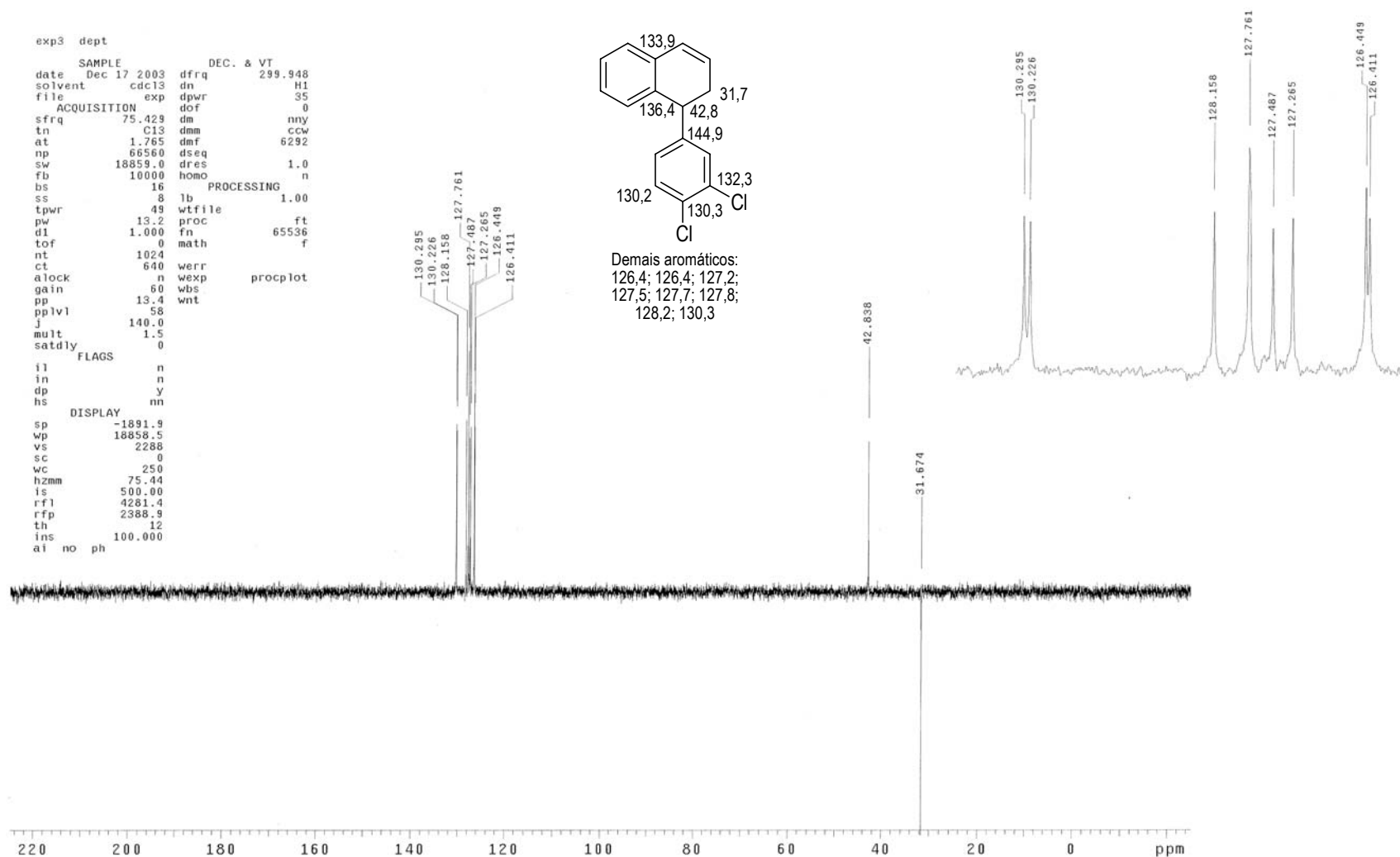
Demais aromáticos:

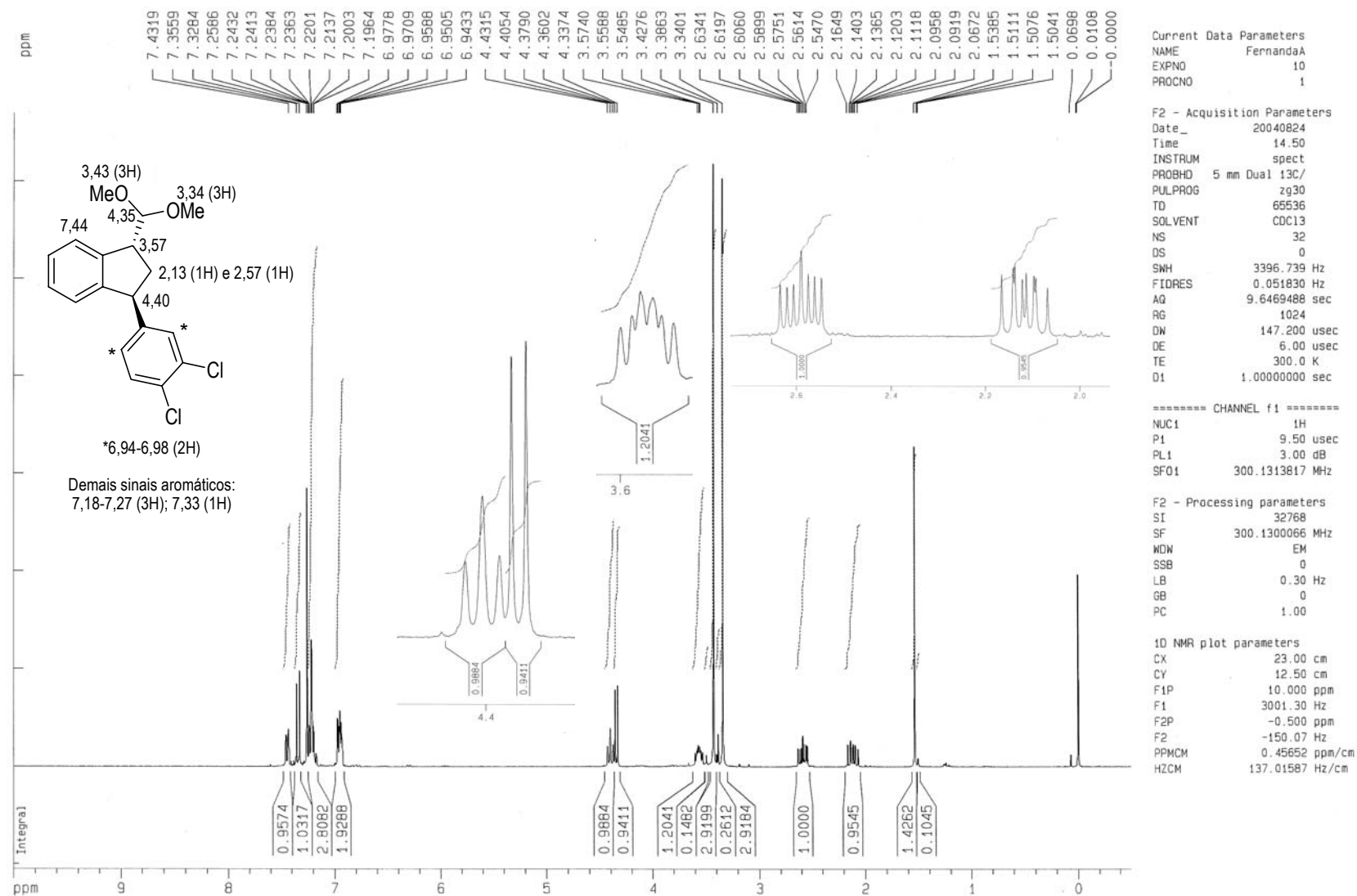
7.16-7.22 (1H)

7.27-7.34 (2H)

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **145** - expansão



Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) - Dept 135 de 145.

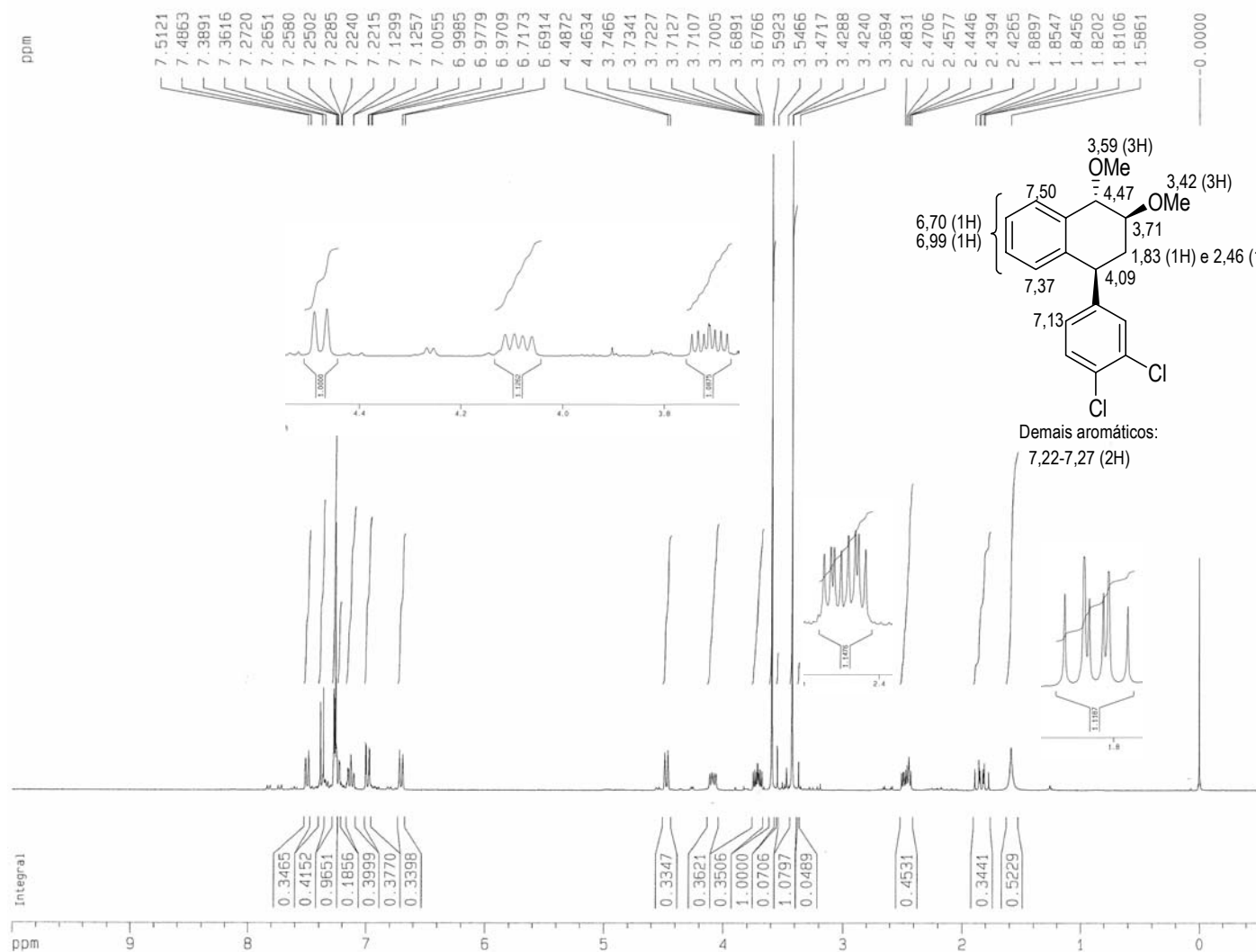
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 144.

Date_	20050928
Time	15.12
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm Dual 13C/
PULPROG	zg30
TD	55536
SOLVENT	CDCl3
NS	32
DS	2
SWH	4280.822 Hz
FIDRES	0.065320 Hz
AQ	7.6546550 sec
RG	645.1
DW	116.800 usec
DE	6.00 usec
TE	300.00 K
D1	1.0000000 sec

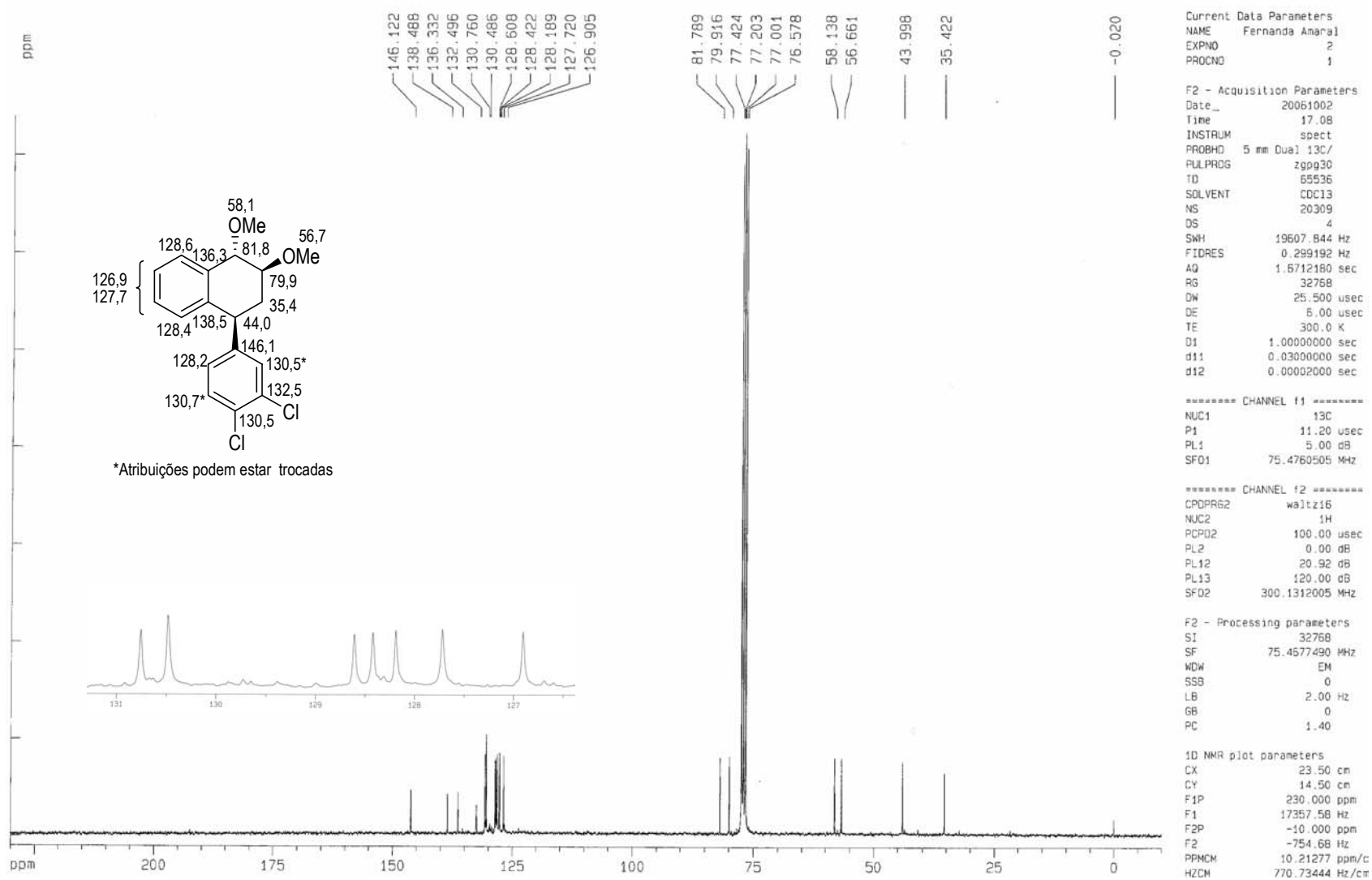
```
===== CHANNEL f1 =====  
NUC1                1H  
P1                  9.25 usec  
PL1                 0.00 dB  
SF01               300.1315188 MHz
```

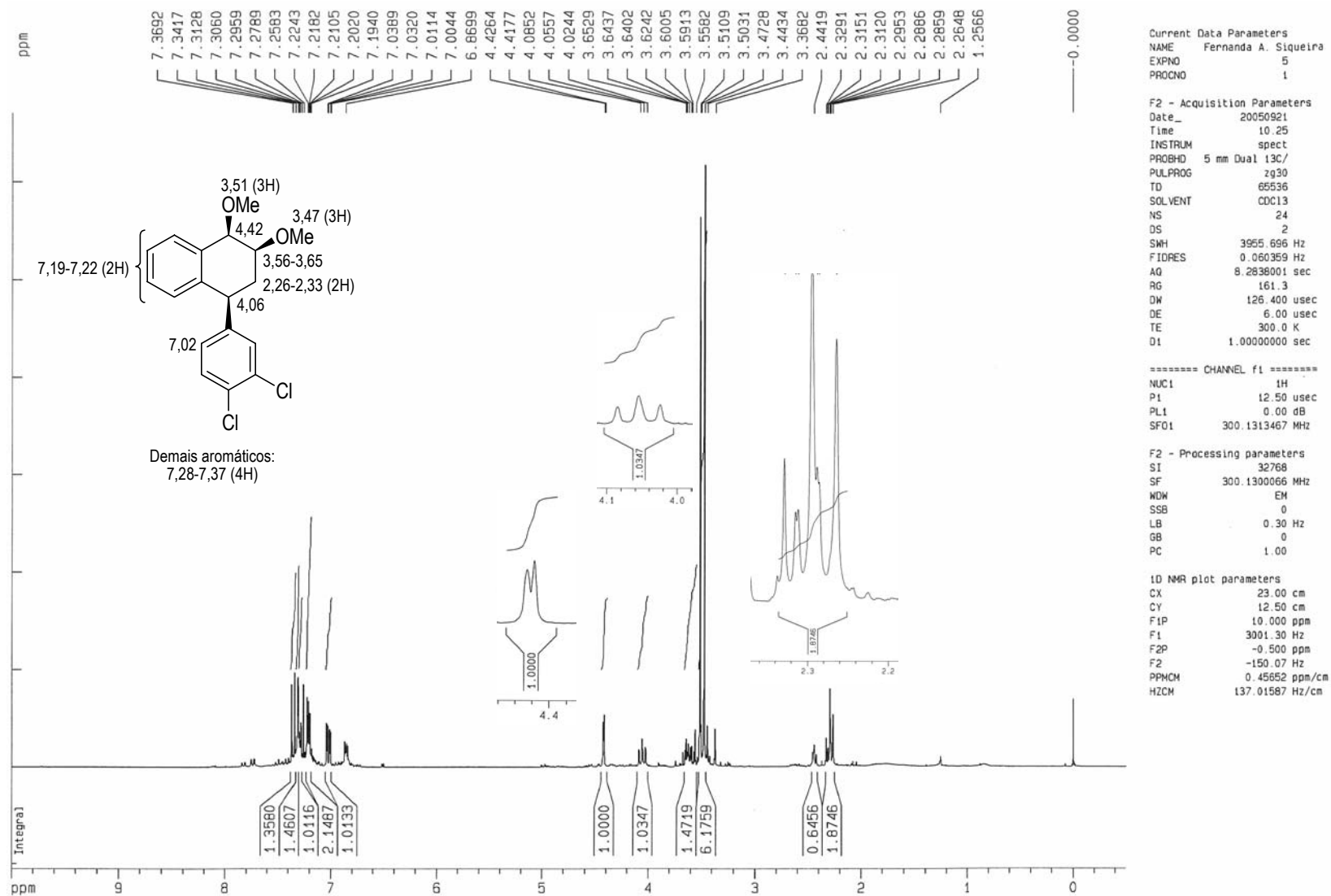
```
F2 - Processing parameters
SI                32768
SF                300.1300067 MHz
WDW               EM
SSB               0
LB                0.30 Hz
GB                0
PC                1.00
```

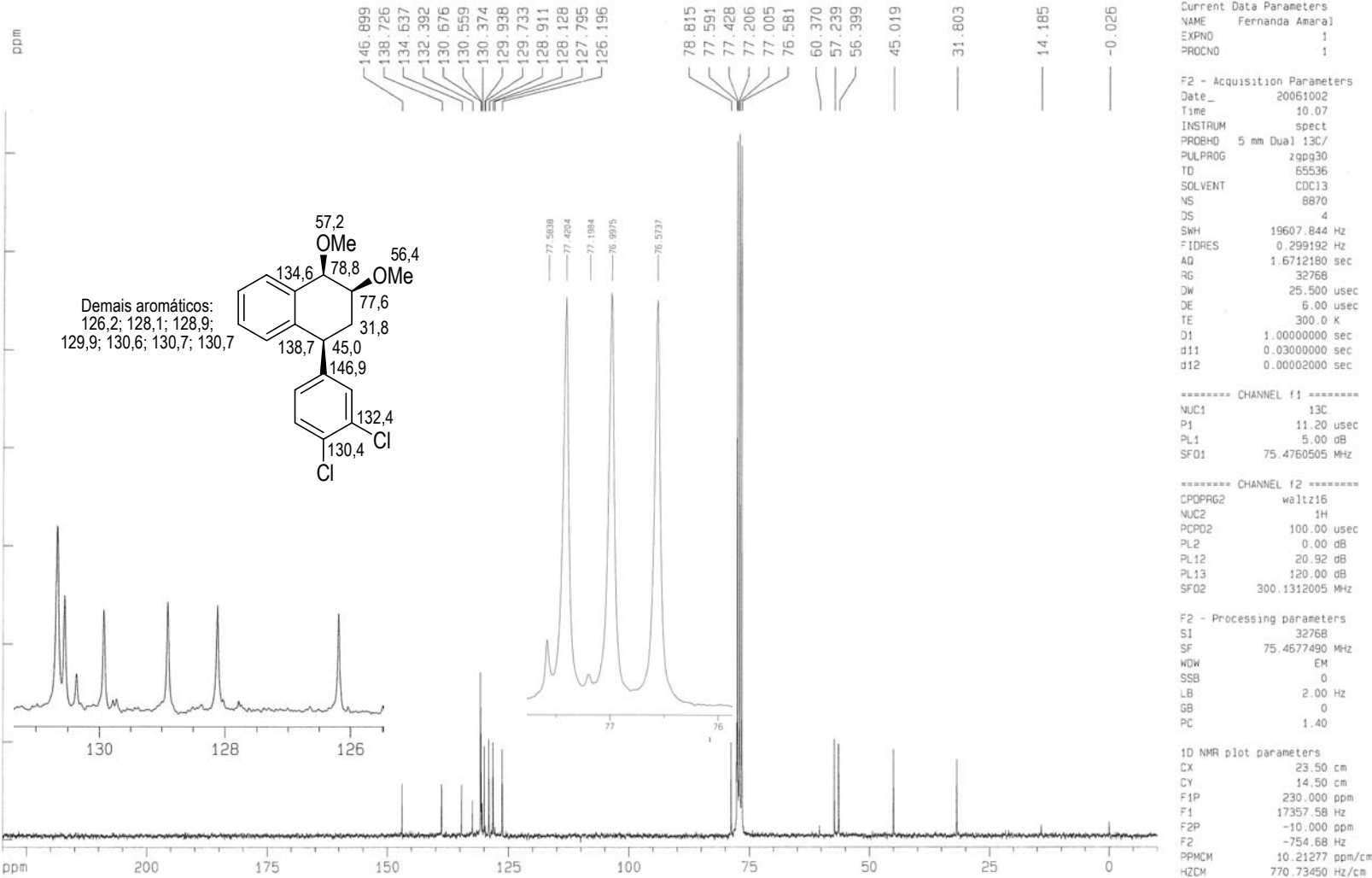
1D NMR plot parameters	
CX	23.50 cm
CY	12.50 cm
F1P	10,000 ppm
F1	3001.30 Hz
F2P	-0.500 ppm
F2	-150.05 Hz
PPMCM	0.44681 ppm/cm
HZCM	134.10063 Hz/cm



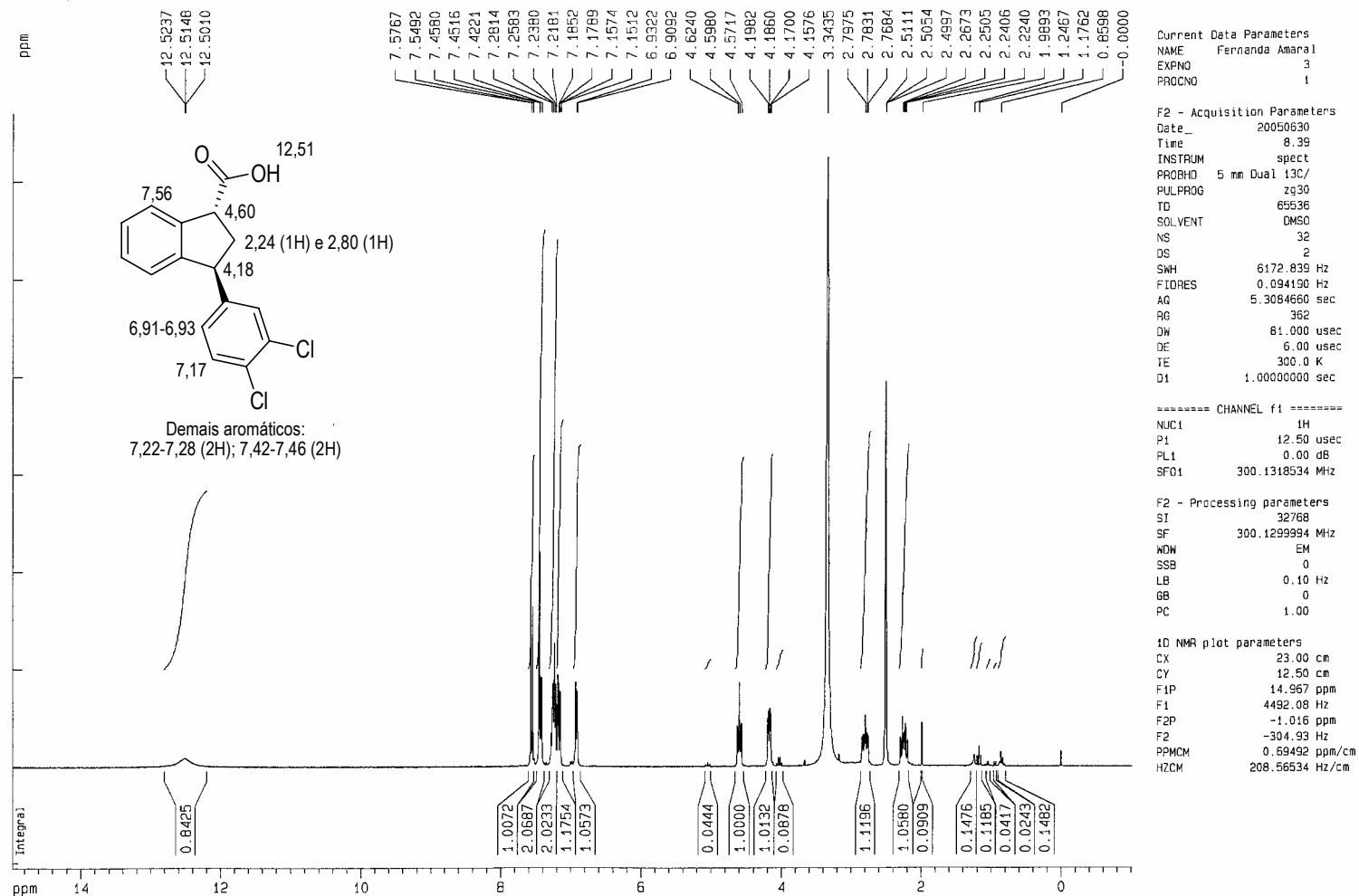
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **169**.

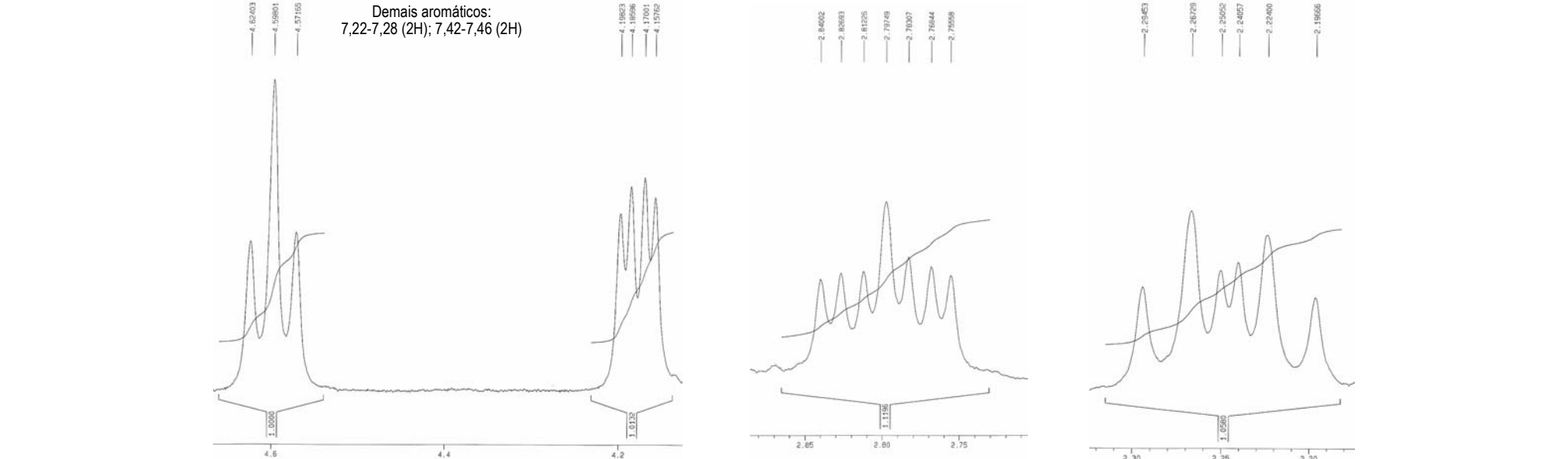
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 169.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 170.

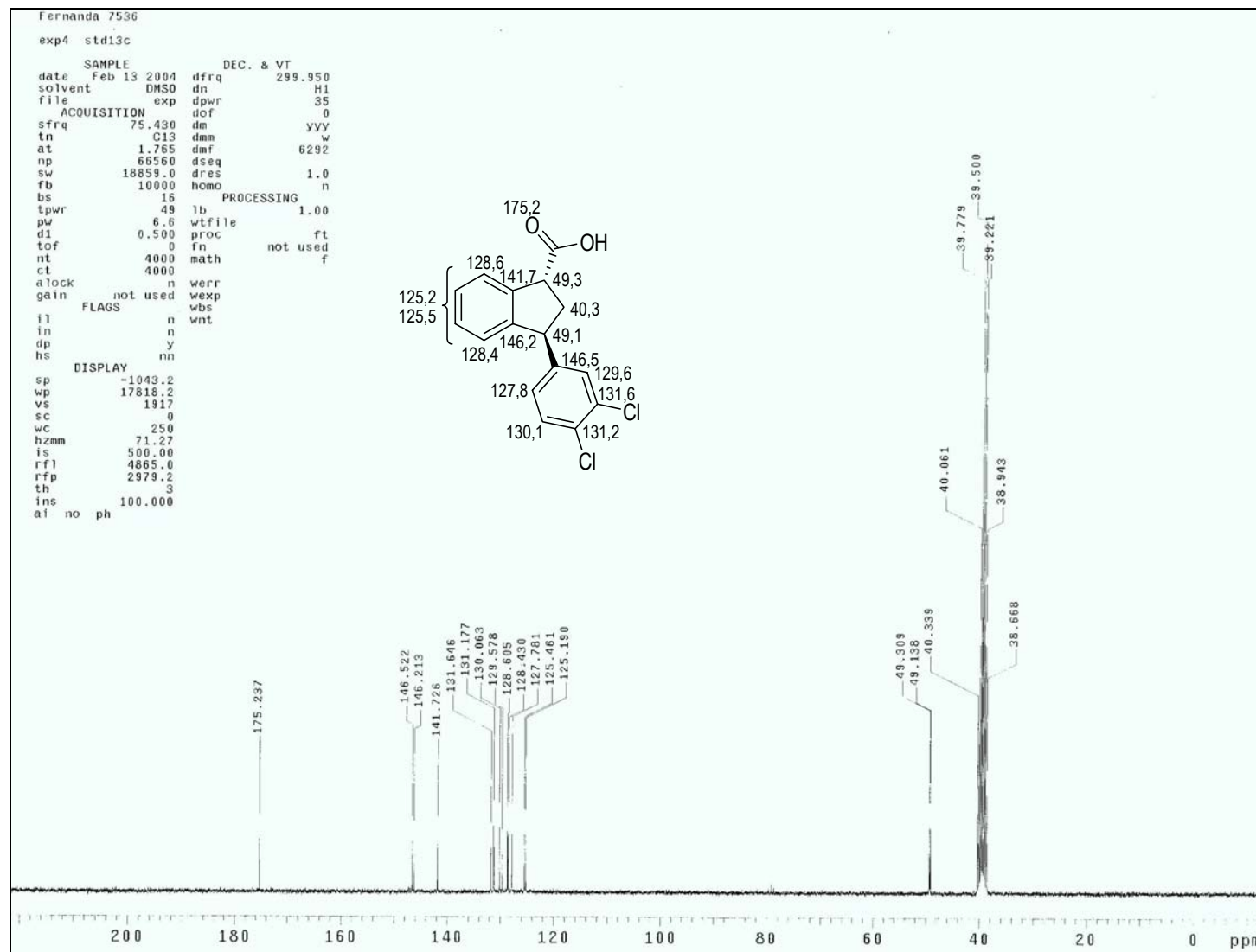


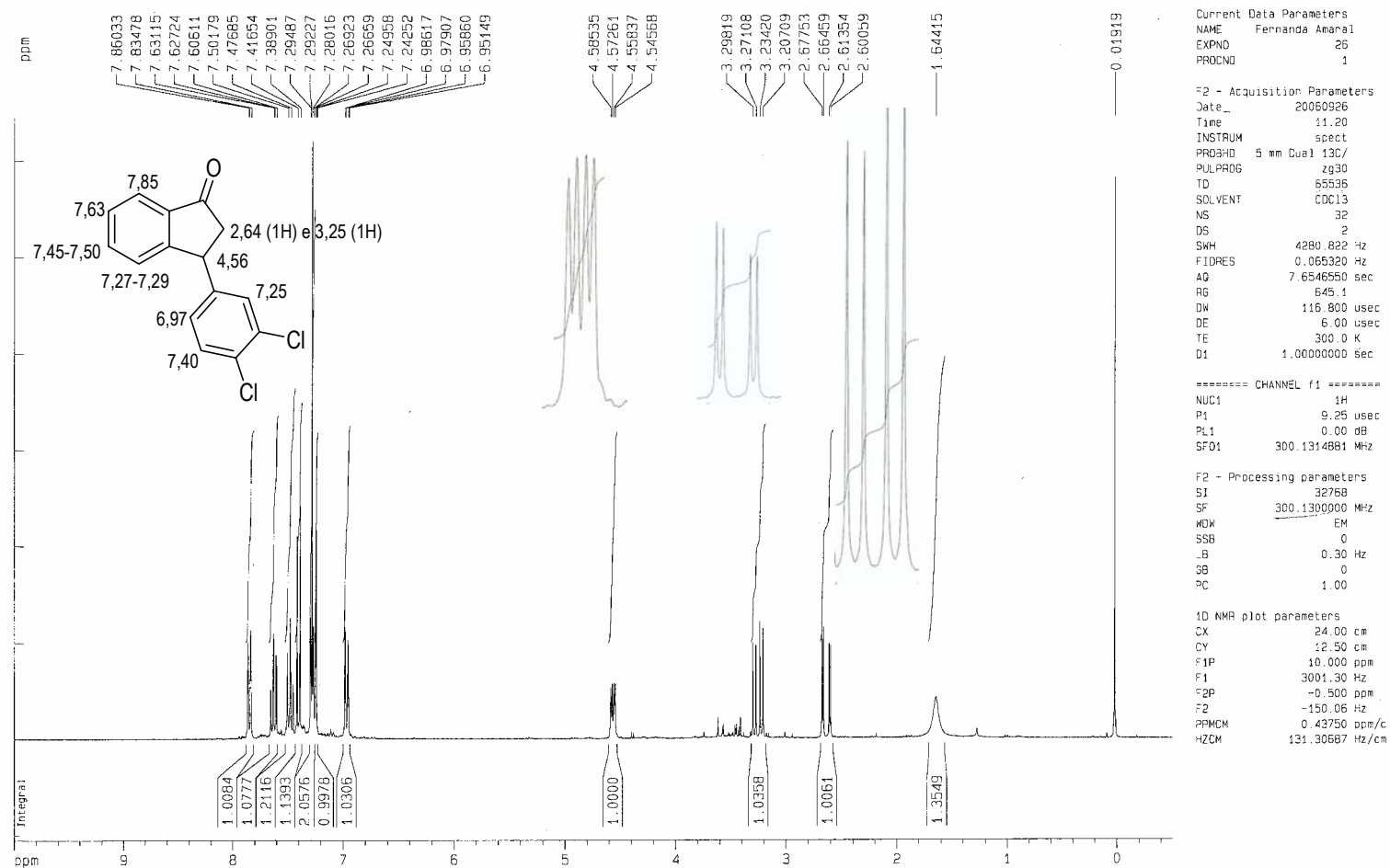
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de **170**.

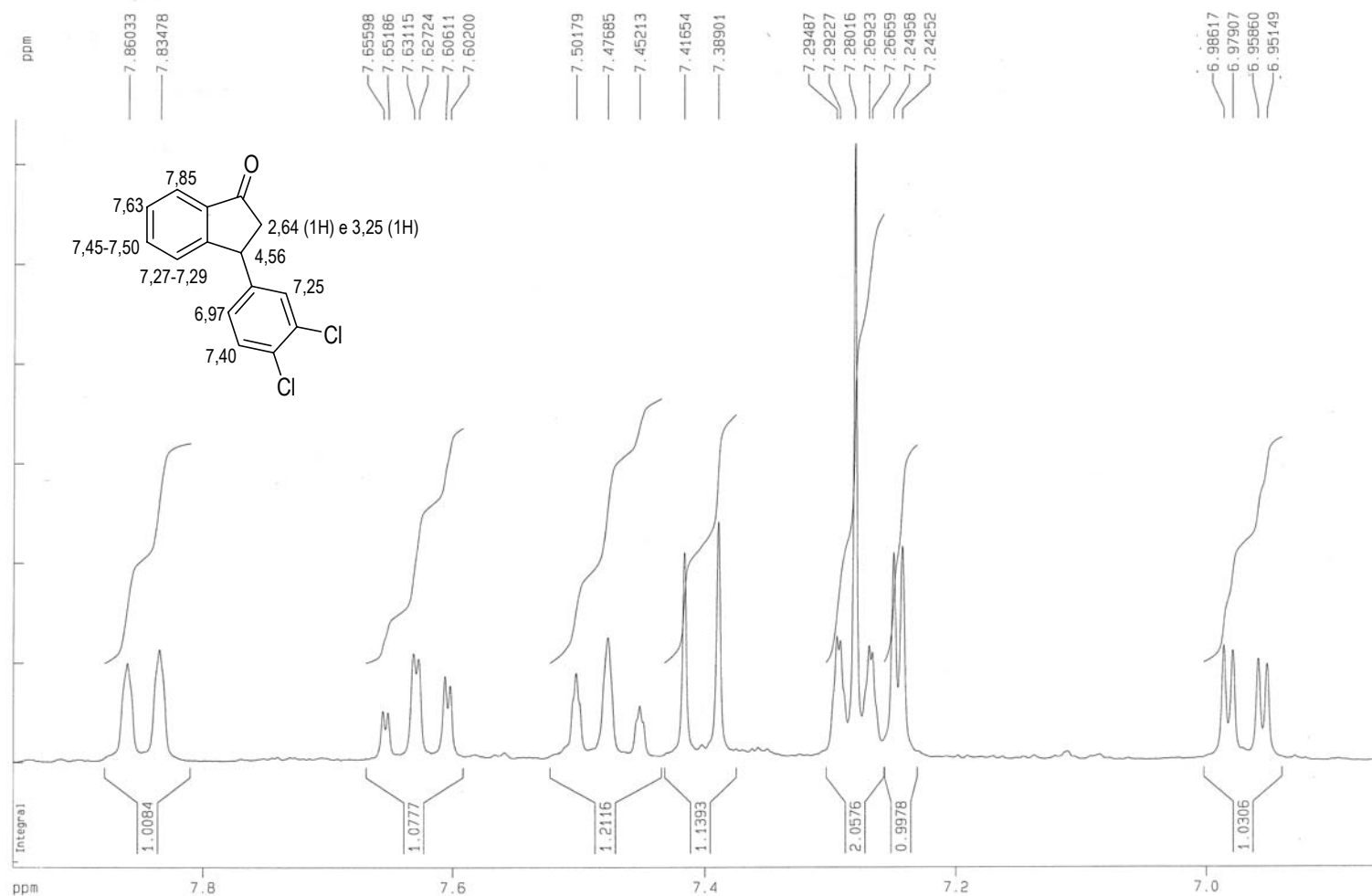
Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , TMS, 300 MHz, δ) de 176.

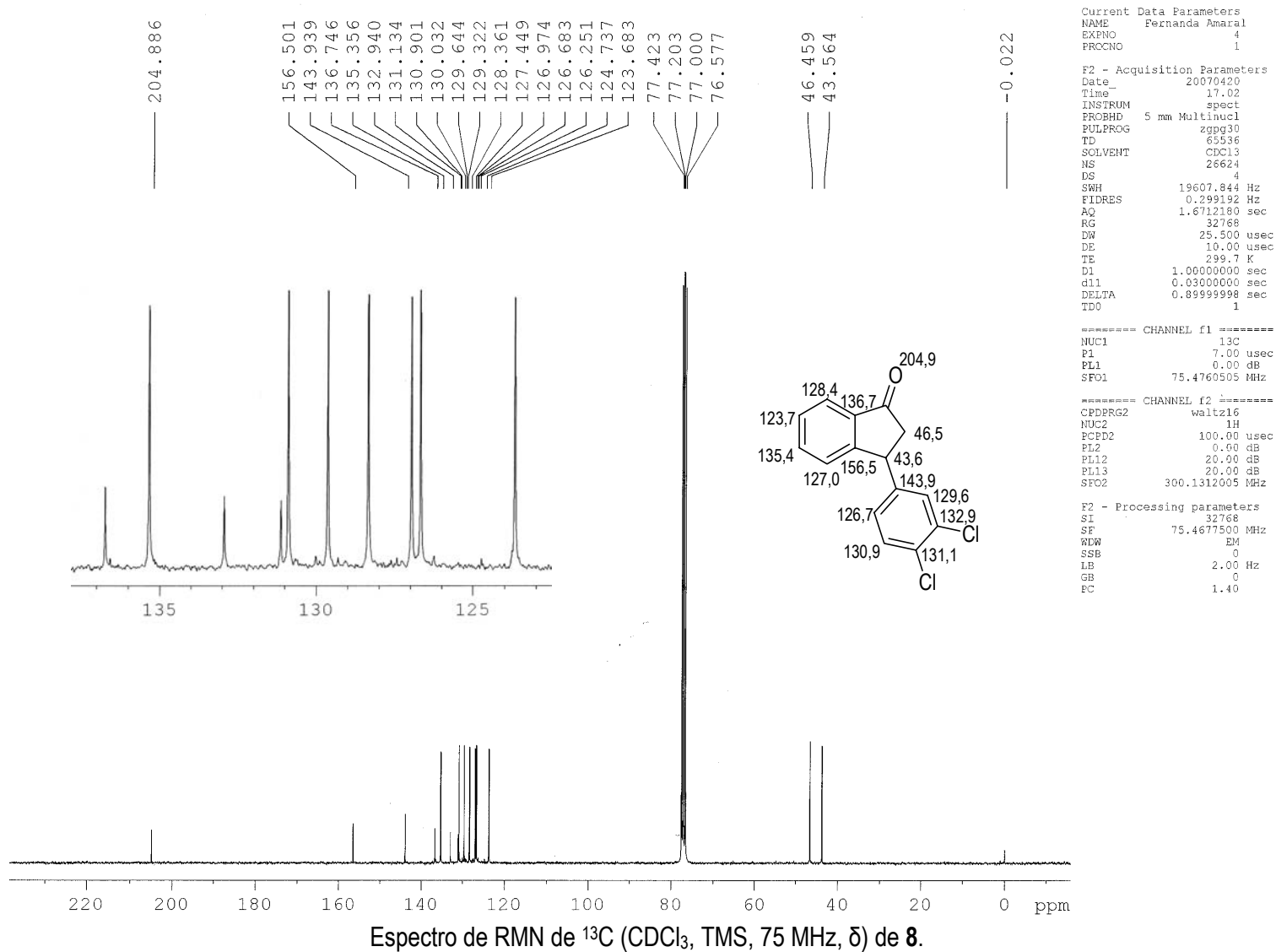


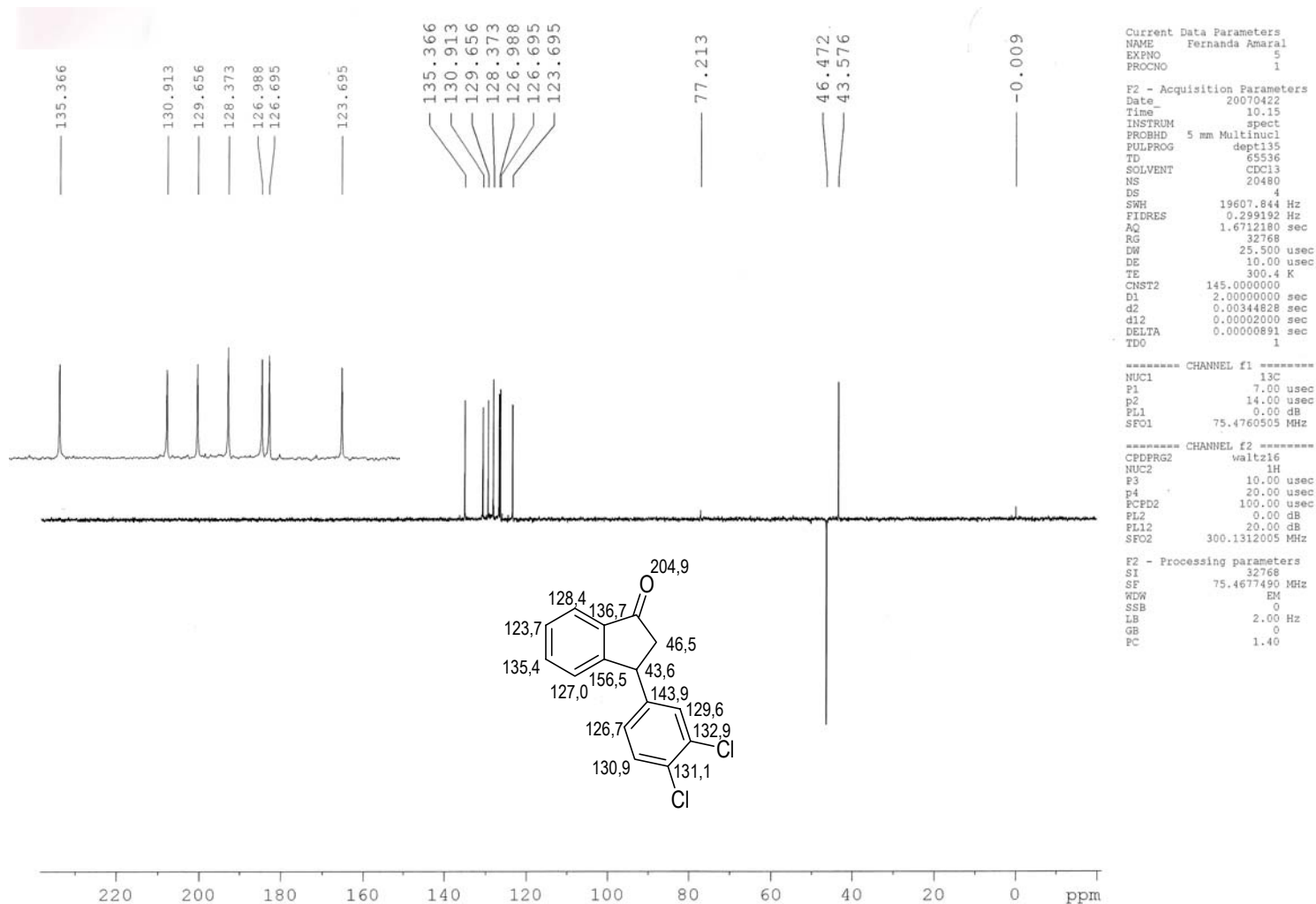
Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , TMS, 300 MHz, δ) de **176** - expansões

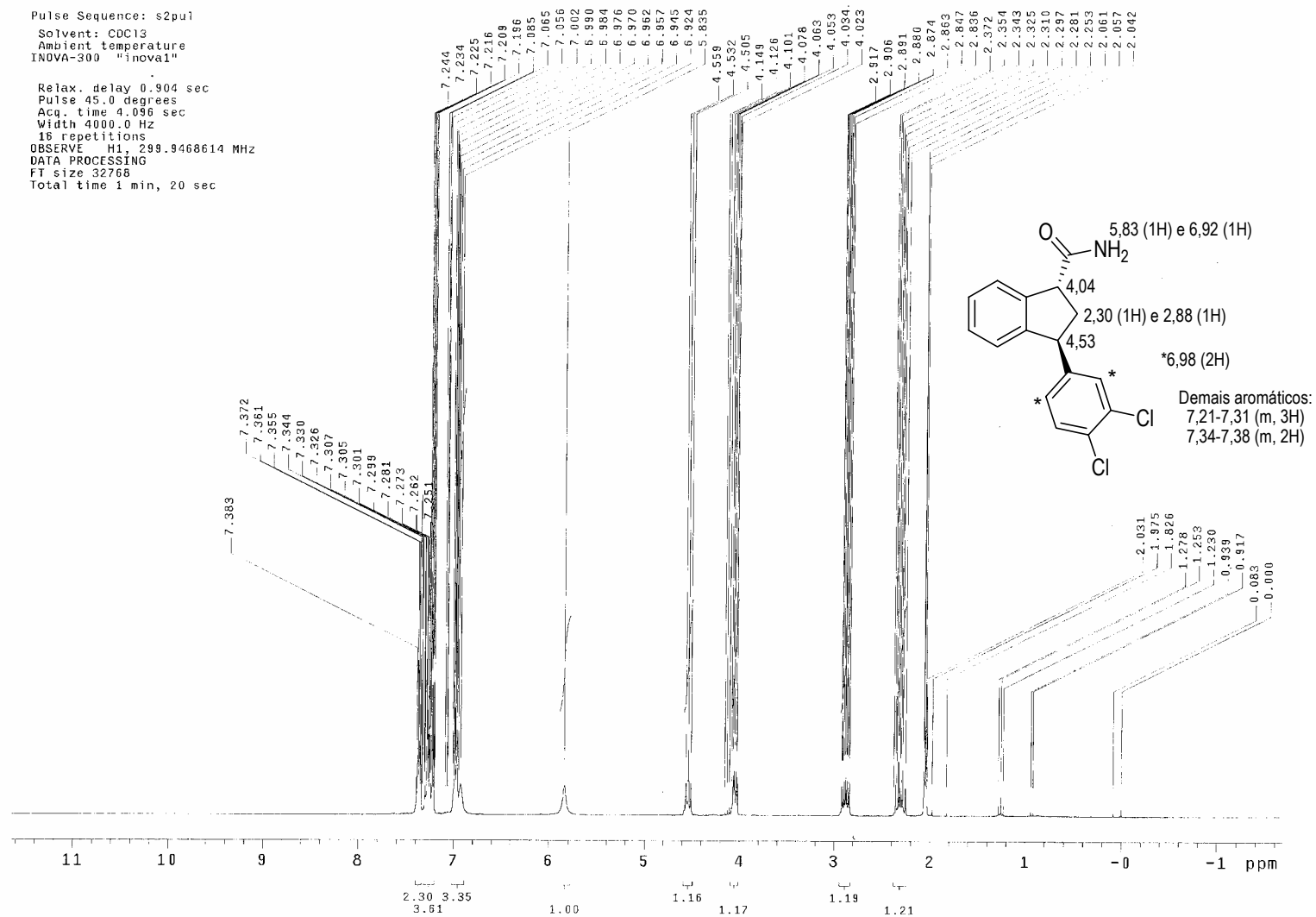
Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , TMS, 75 MHz, δ) de 176.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 8.

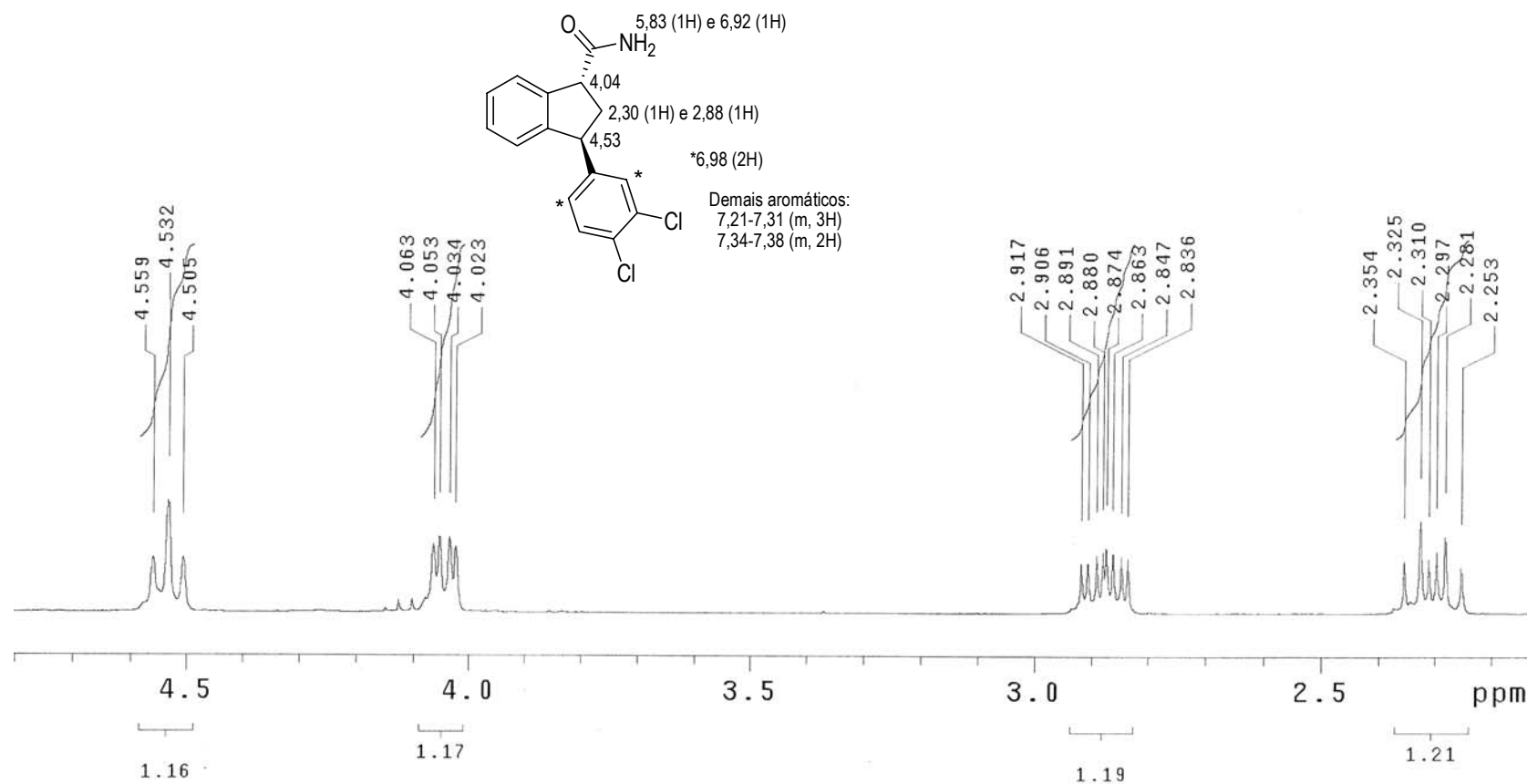
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **8** - expansões



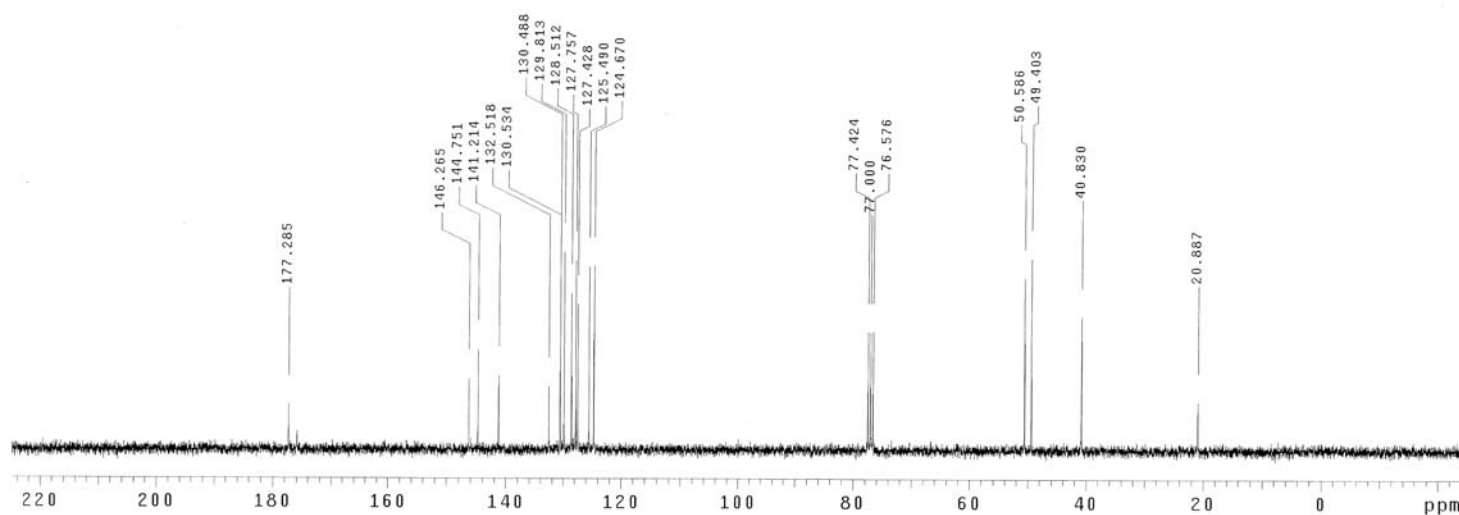
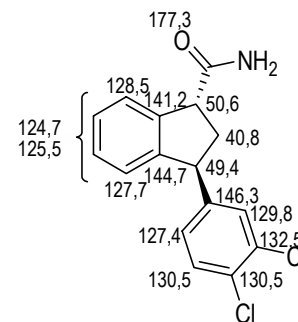
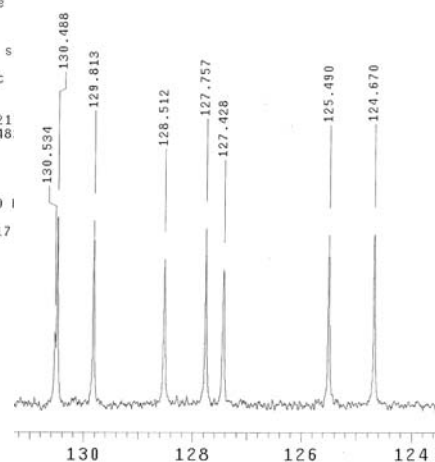
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de **8** – Dept 135



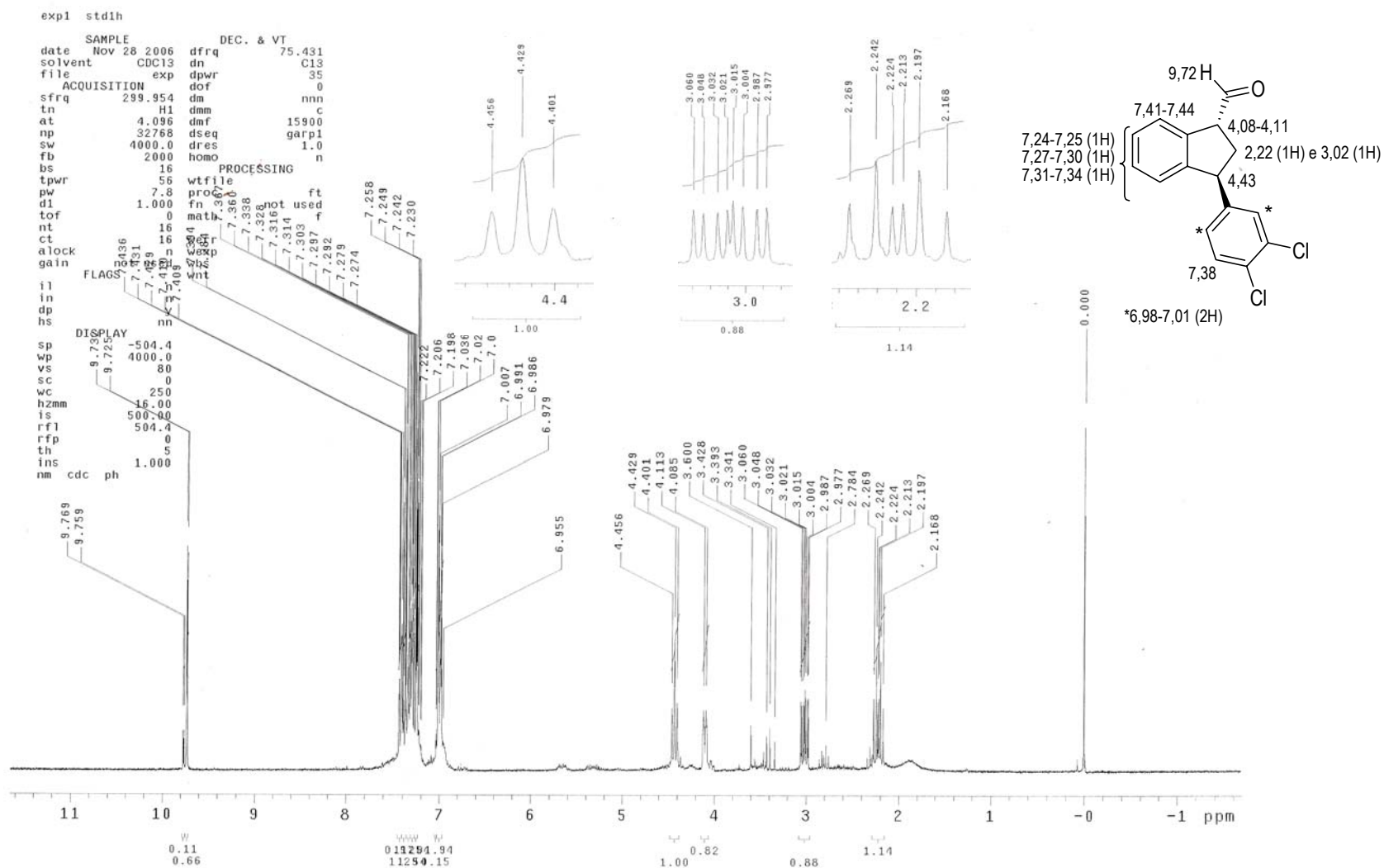
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ) de 143.

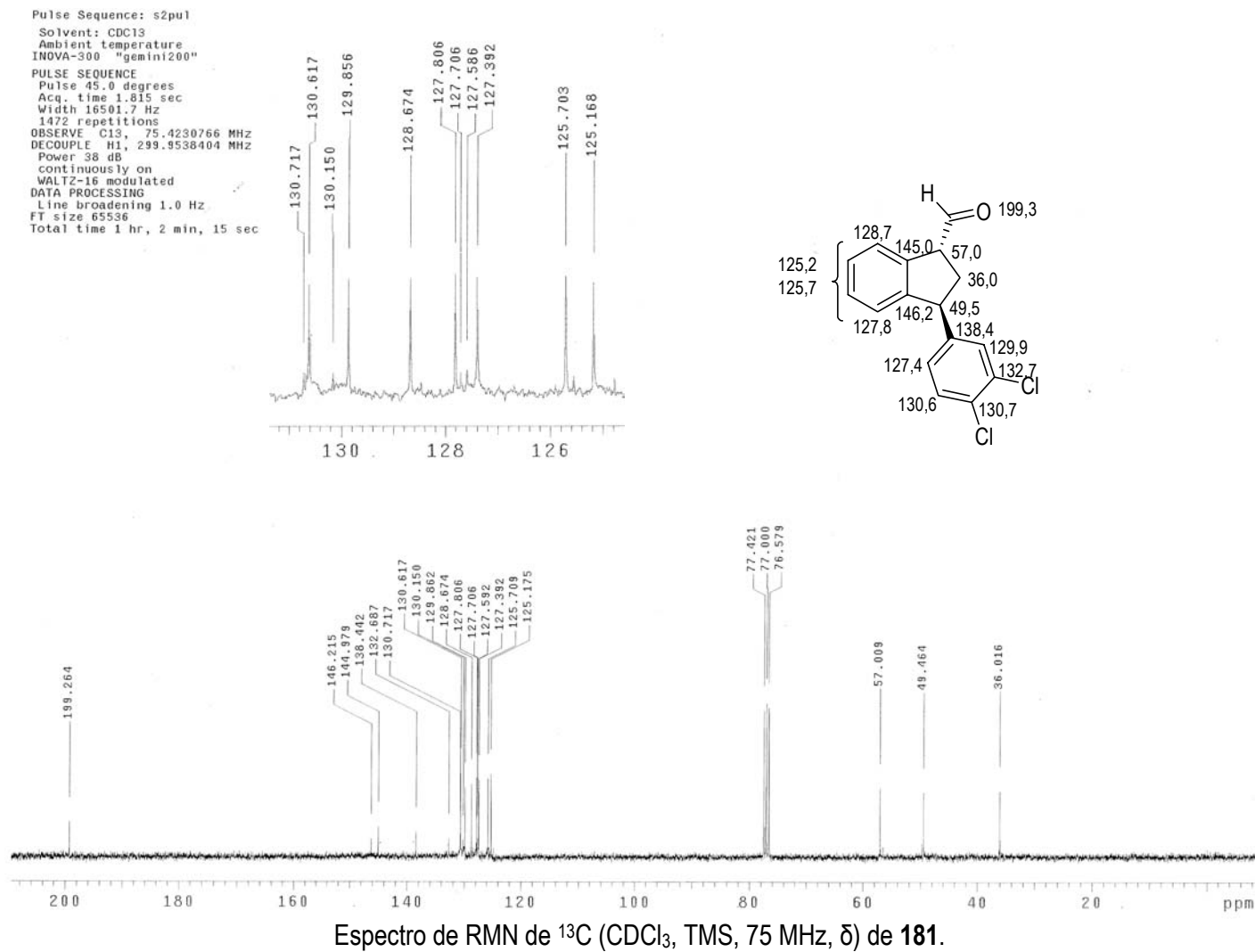
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **143** – expansões

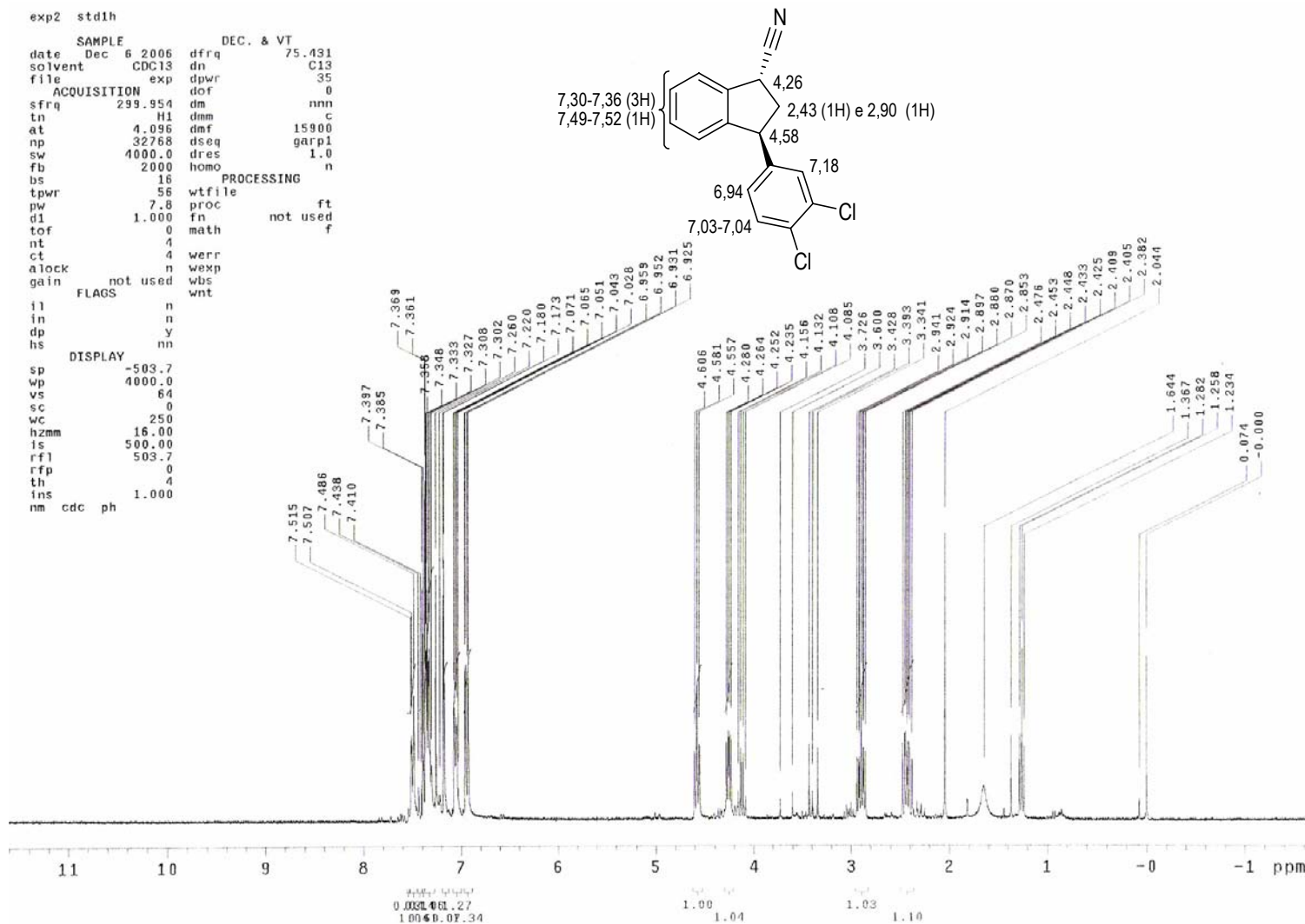
pulse sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 INOVA-300 "nova1"
 Relax. delay 0.235 s
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.765 sec
 Width 18859.0 Hz
 160 repetitions
 OBSERVE G13, 75.421
 DECOUPLE H1, 299.948
 Power 35 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0
 FT size 131072
 Total time 34 min, 17



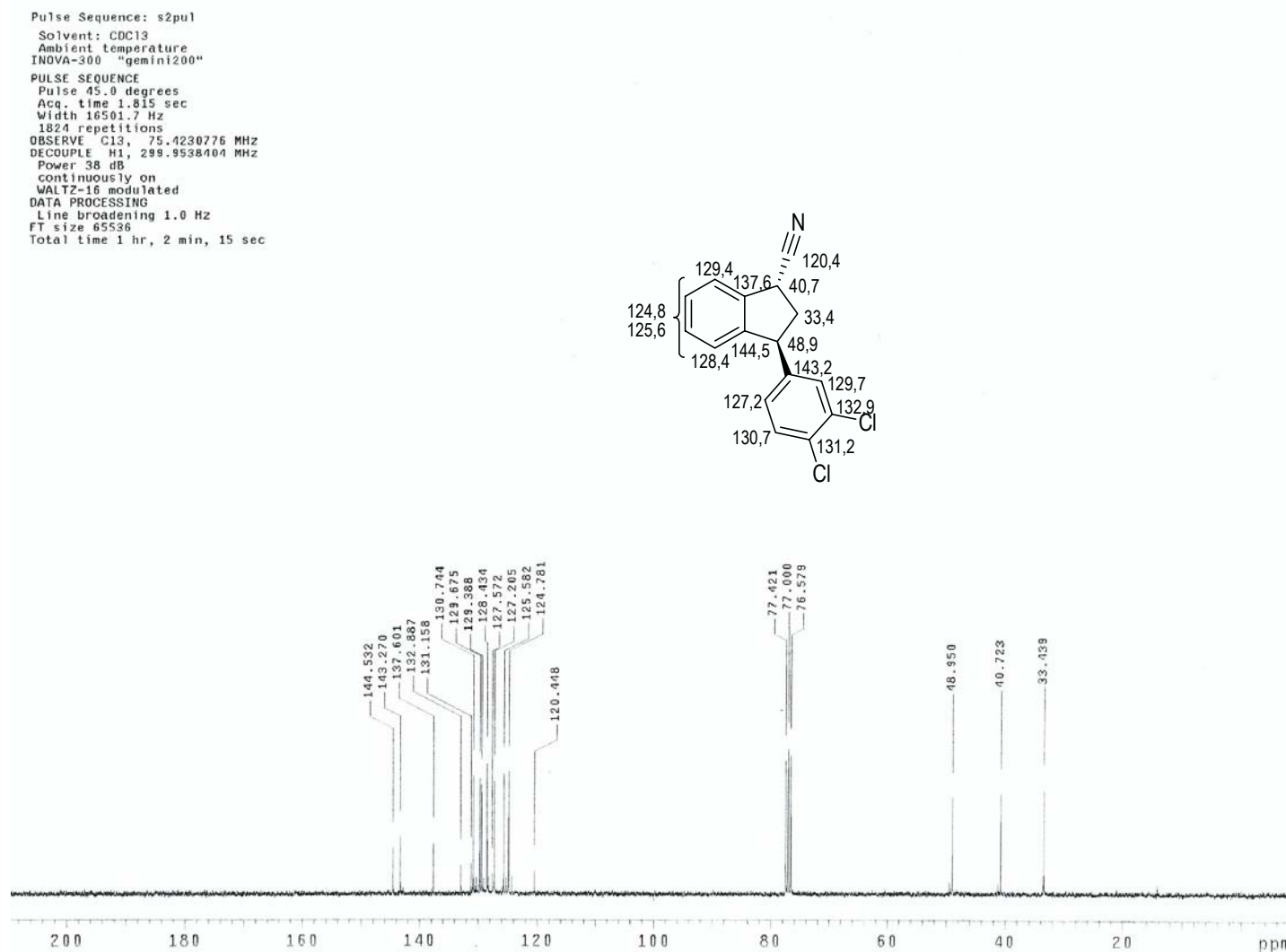
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 143.

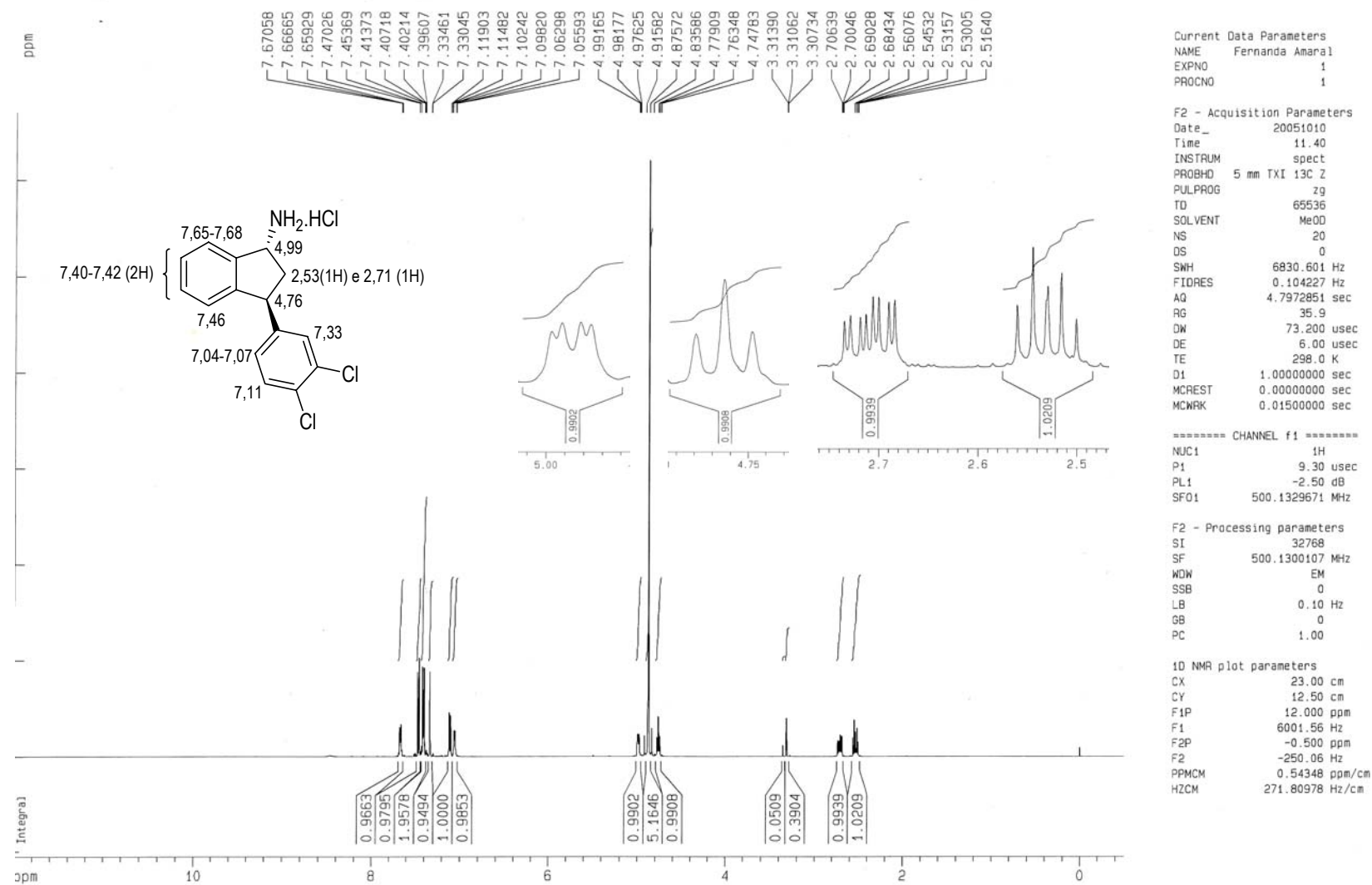
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 181.

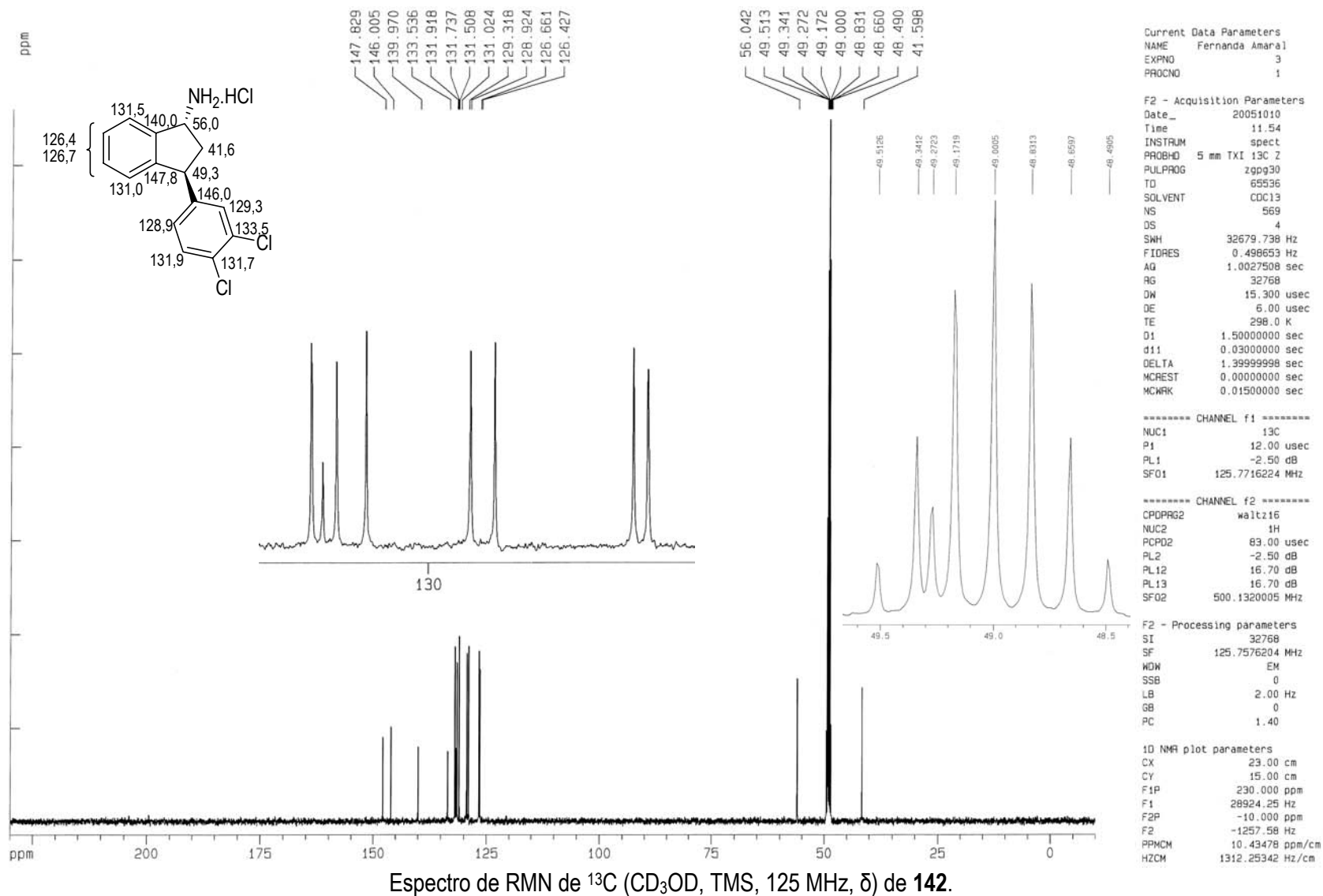


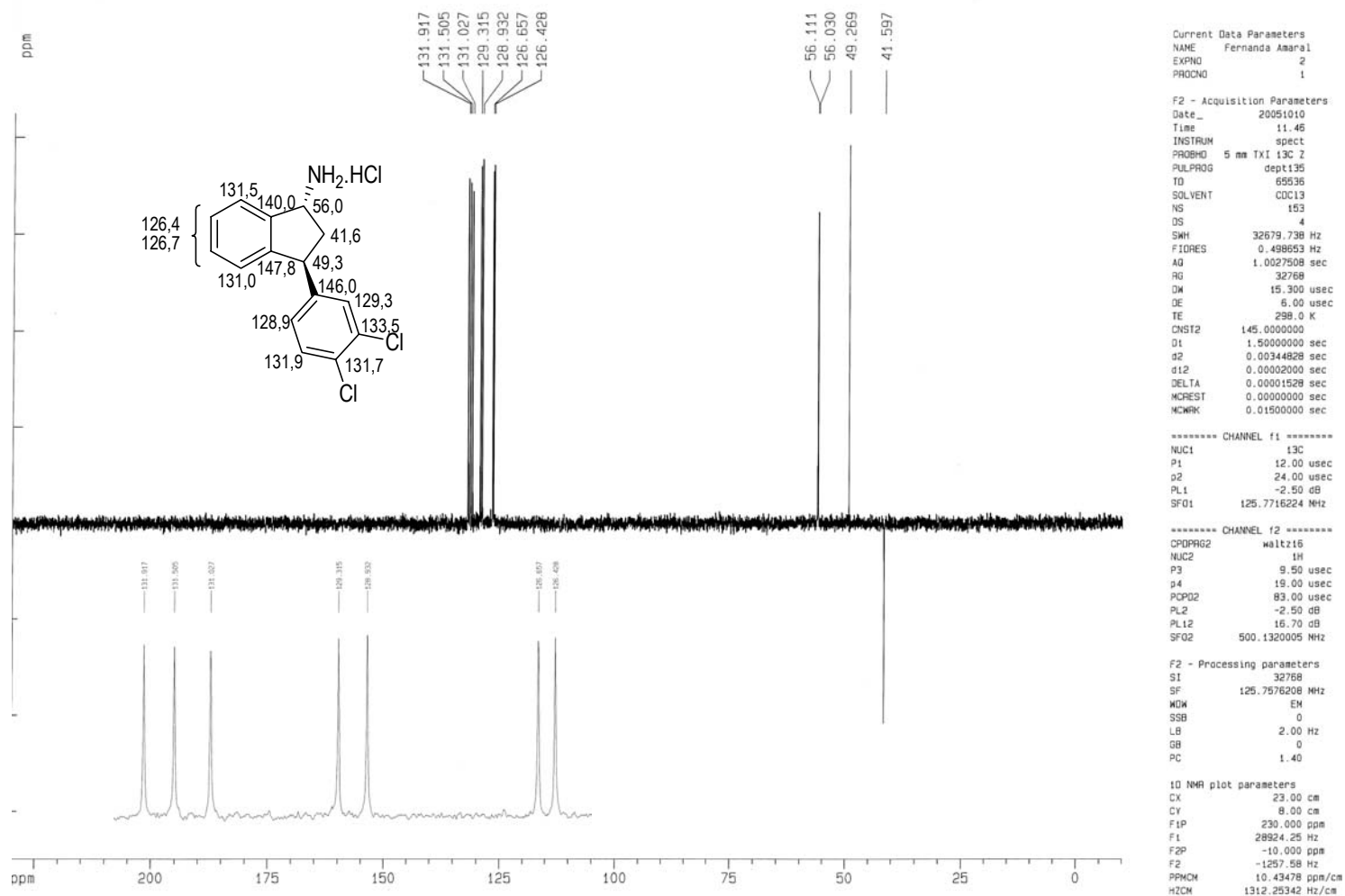


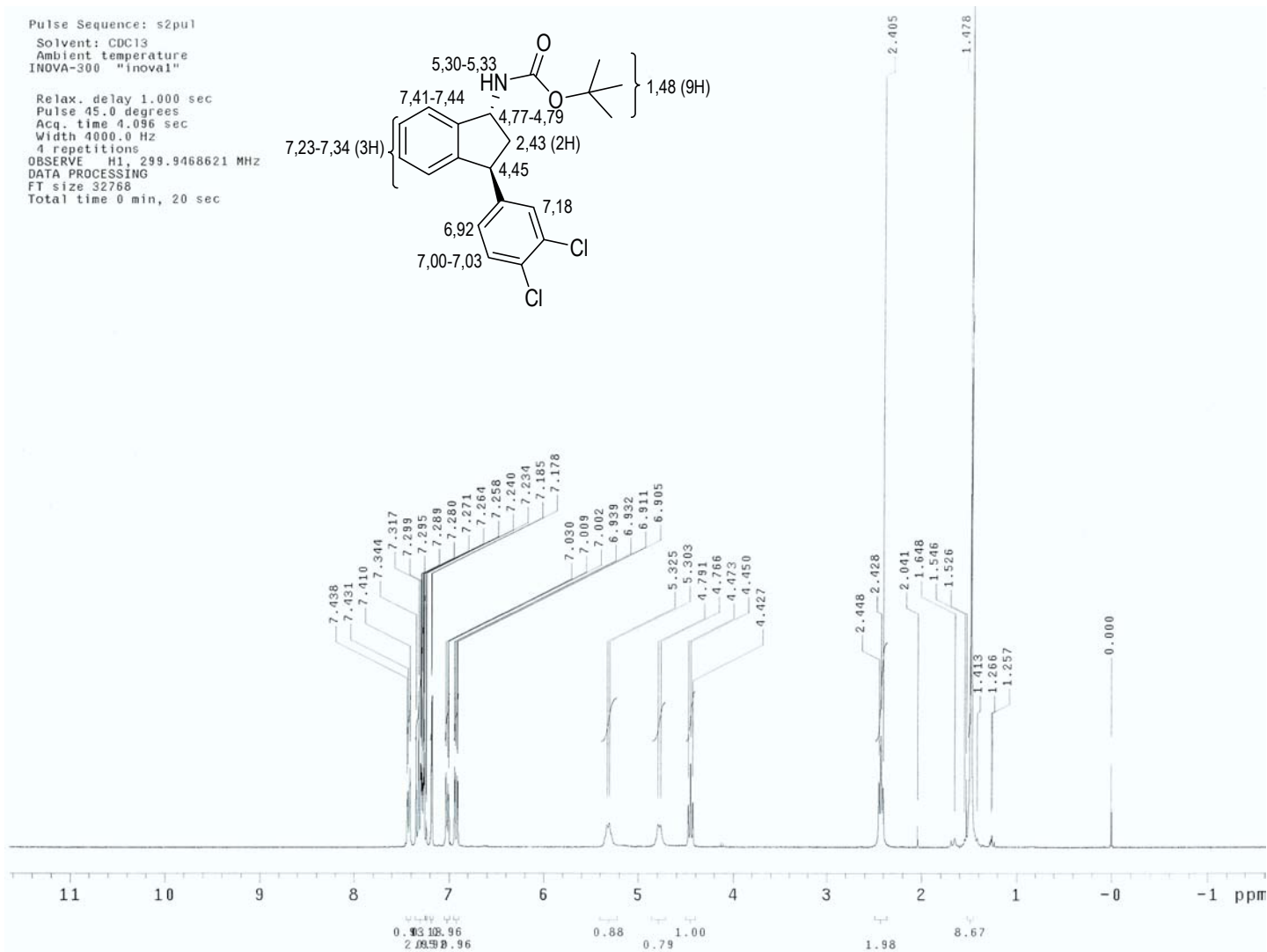
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **206**, contaminado com AcOEt.

Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 75 MHz, δ) de **206**.

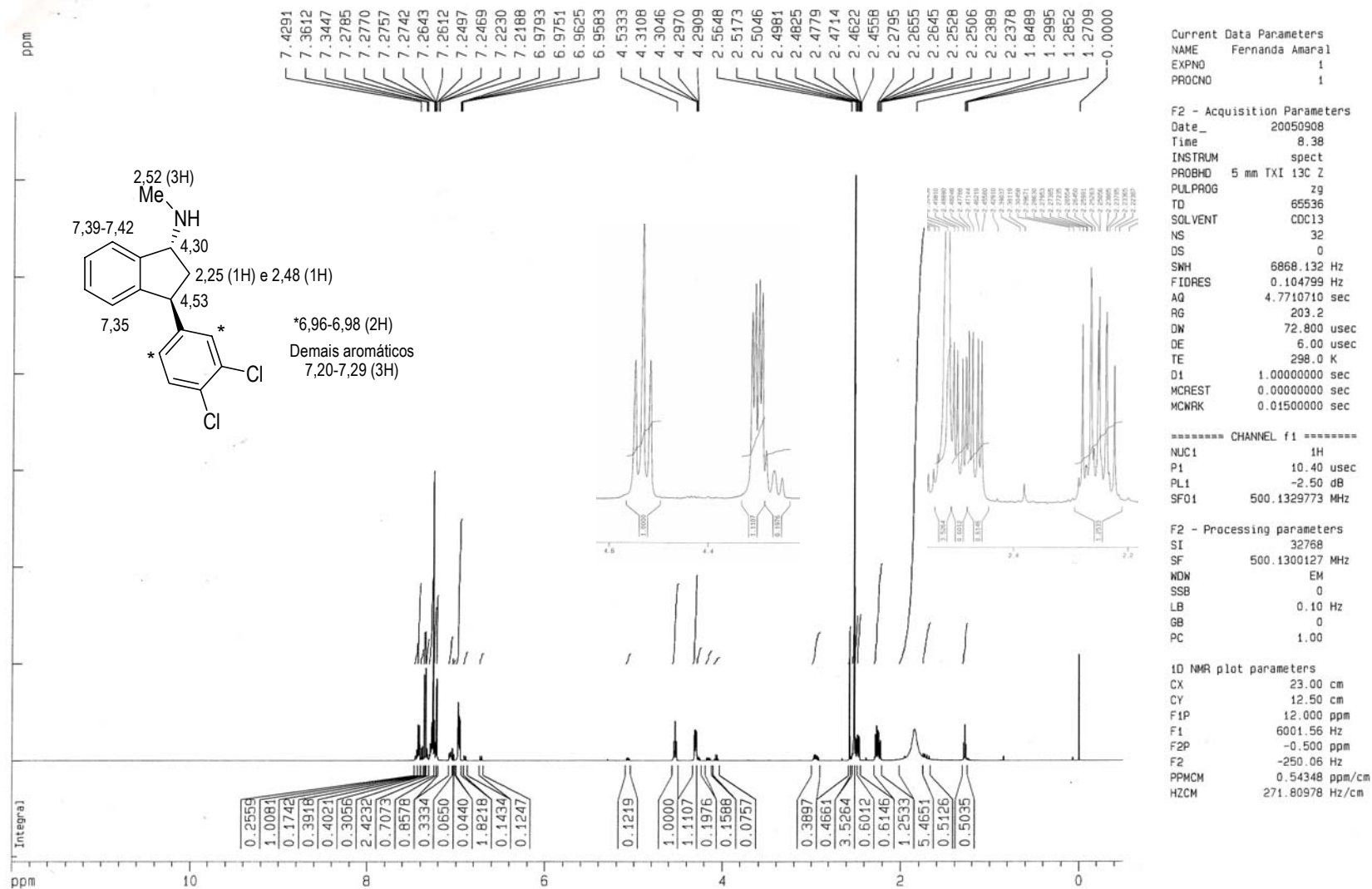
Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, TMS, 500 MHz, δ) de **142**.

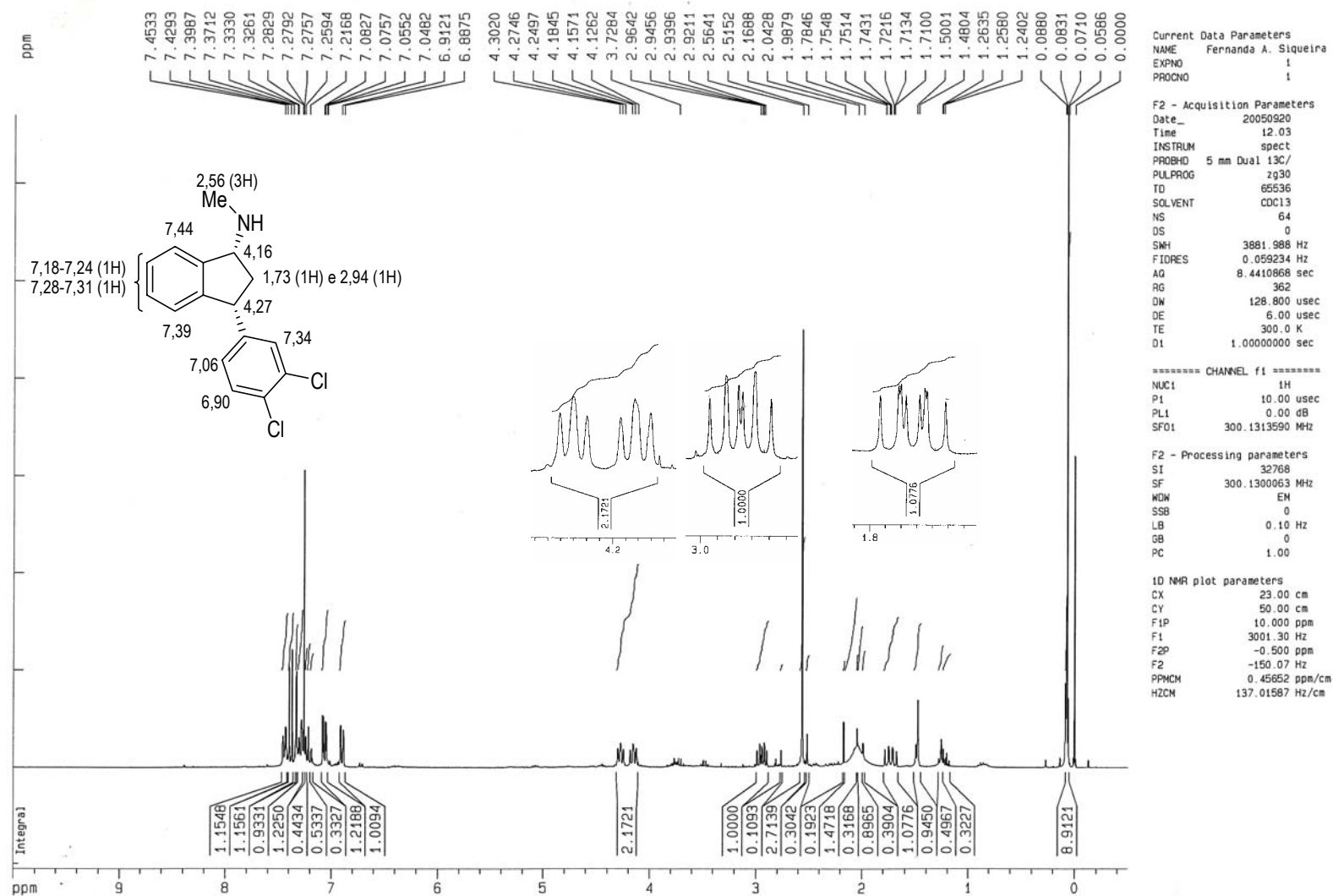


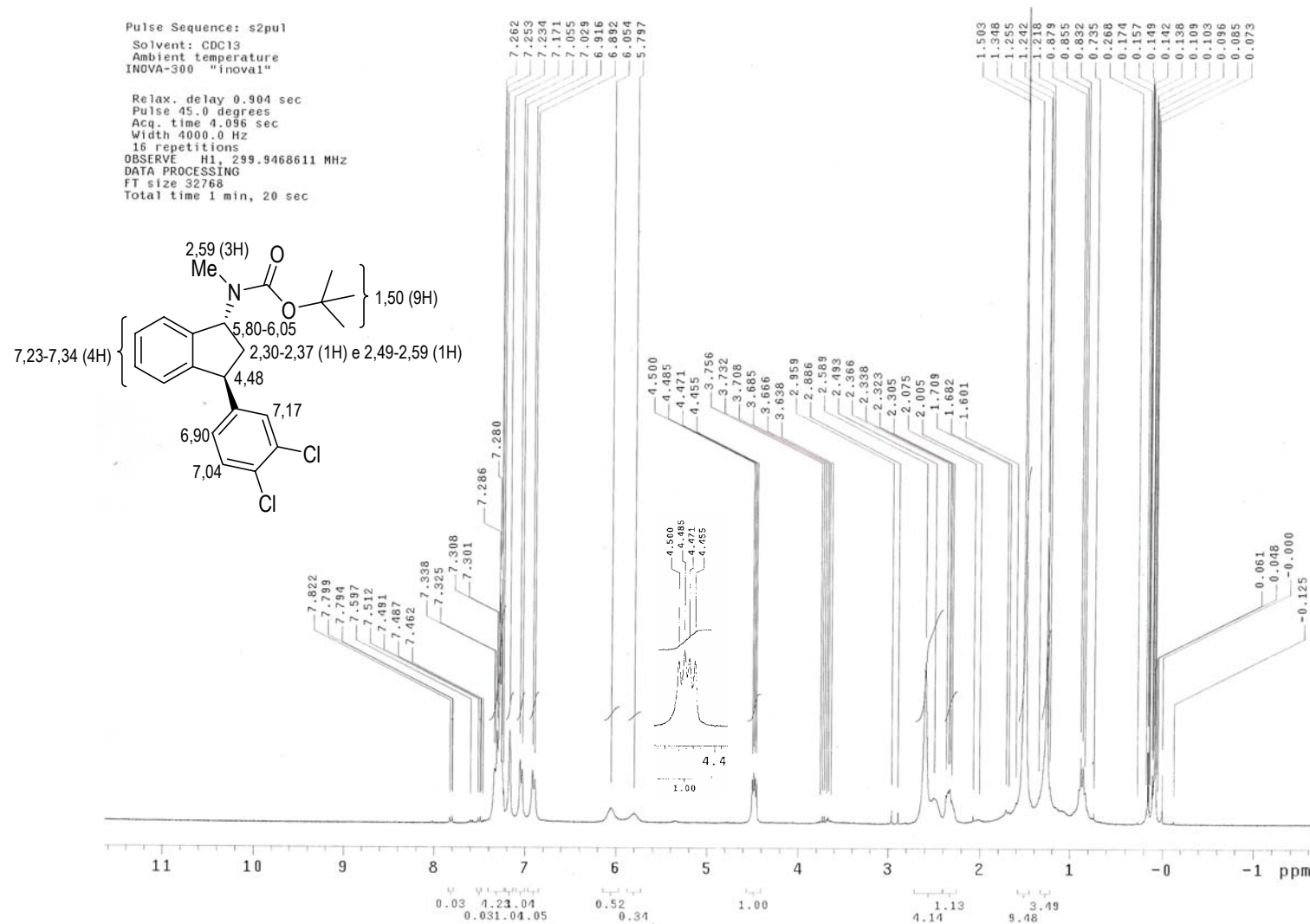
Espectro de RMN de ¹³C (CD₃OD, TMS, 125 MHz, δ) – Dept 135 de 142.



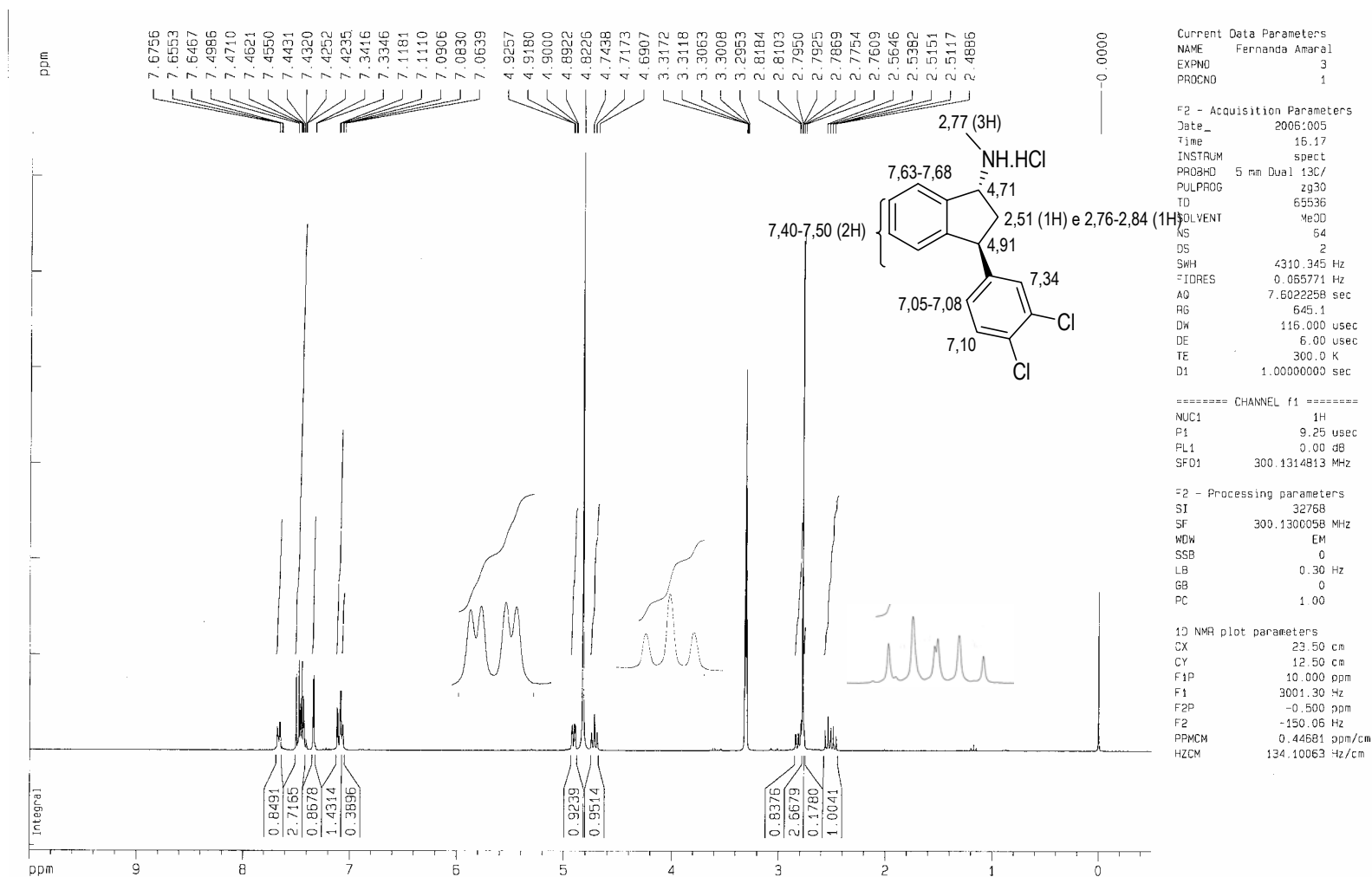
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ) de **220**.

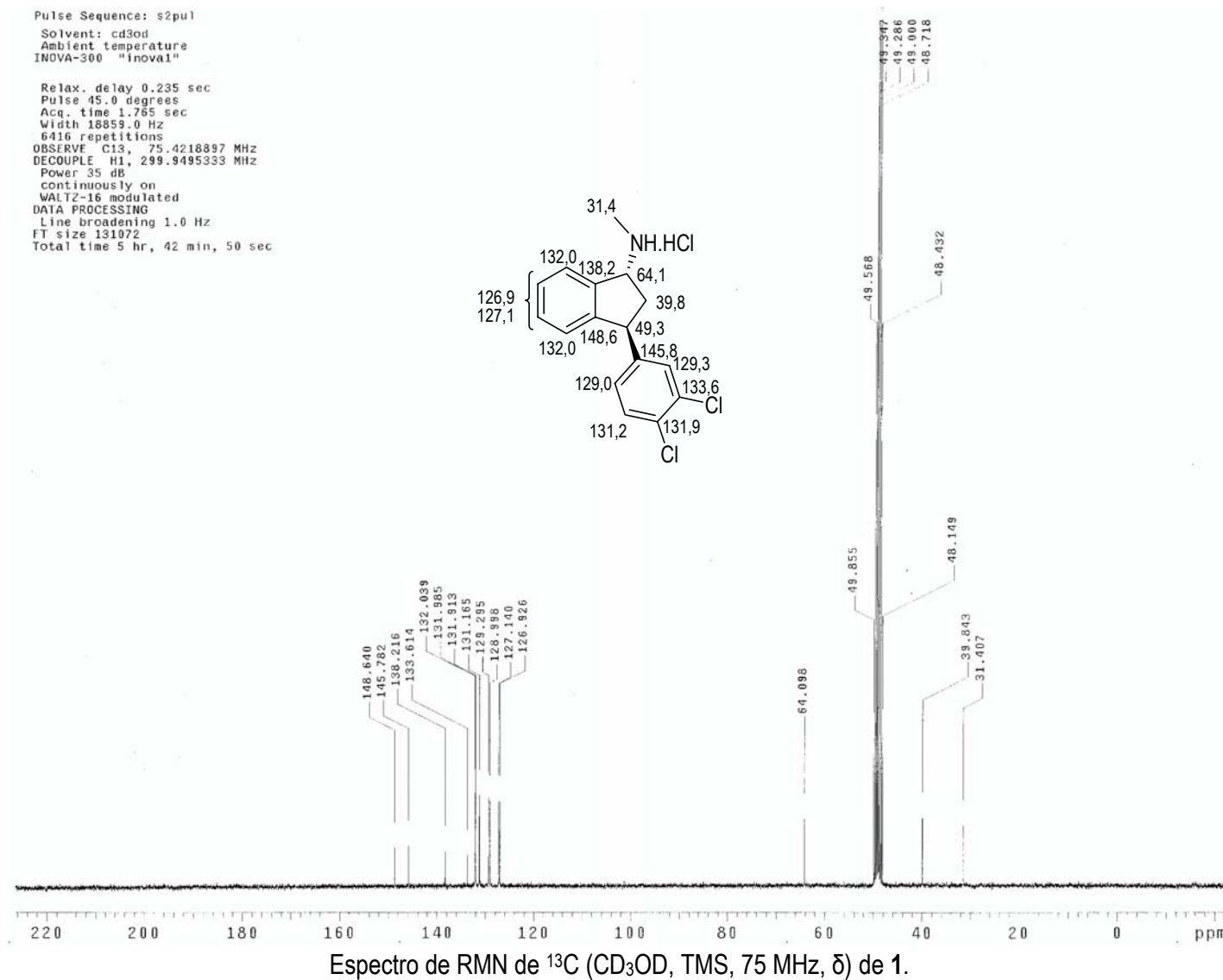
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 500 MHz, δ) de 224.

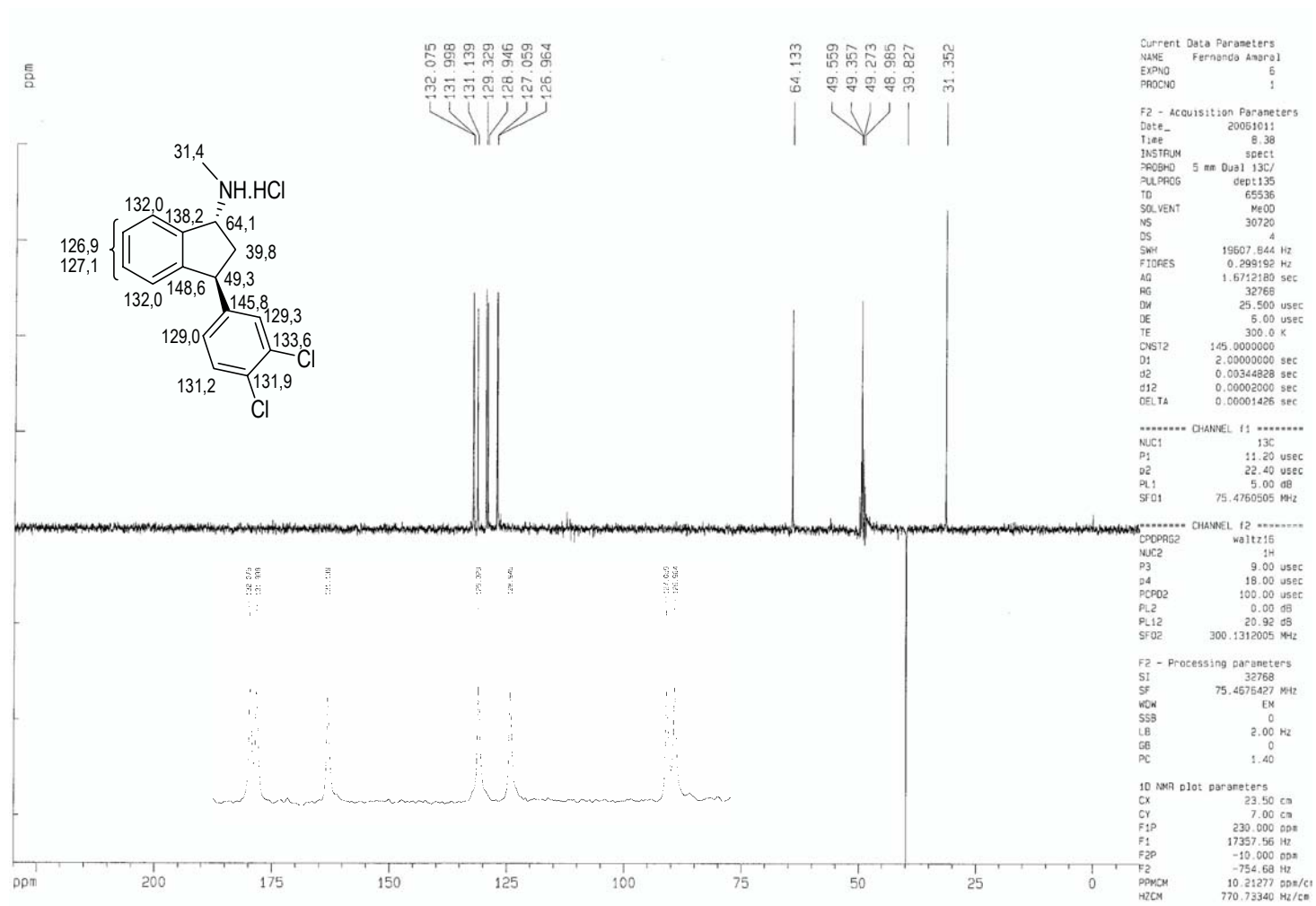
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **225**.

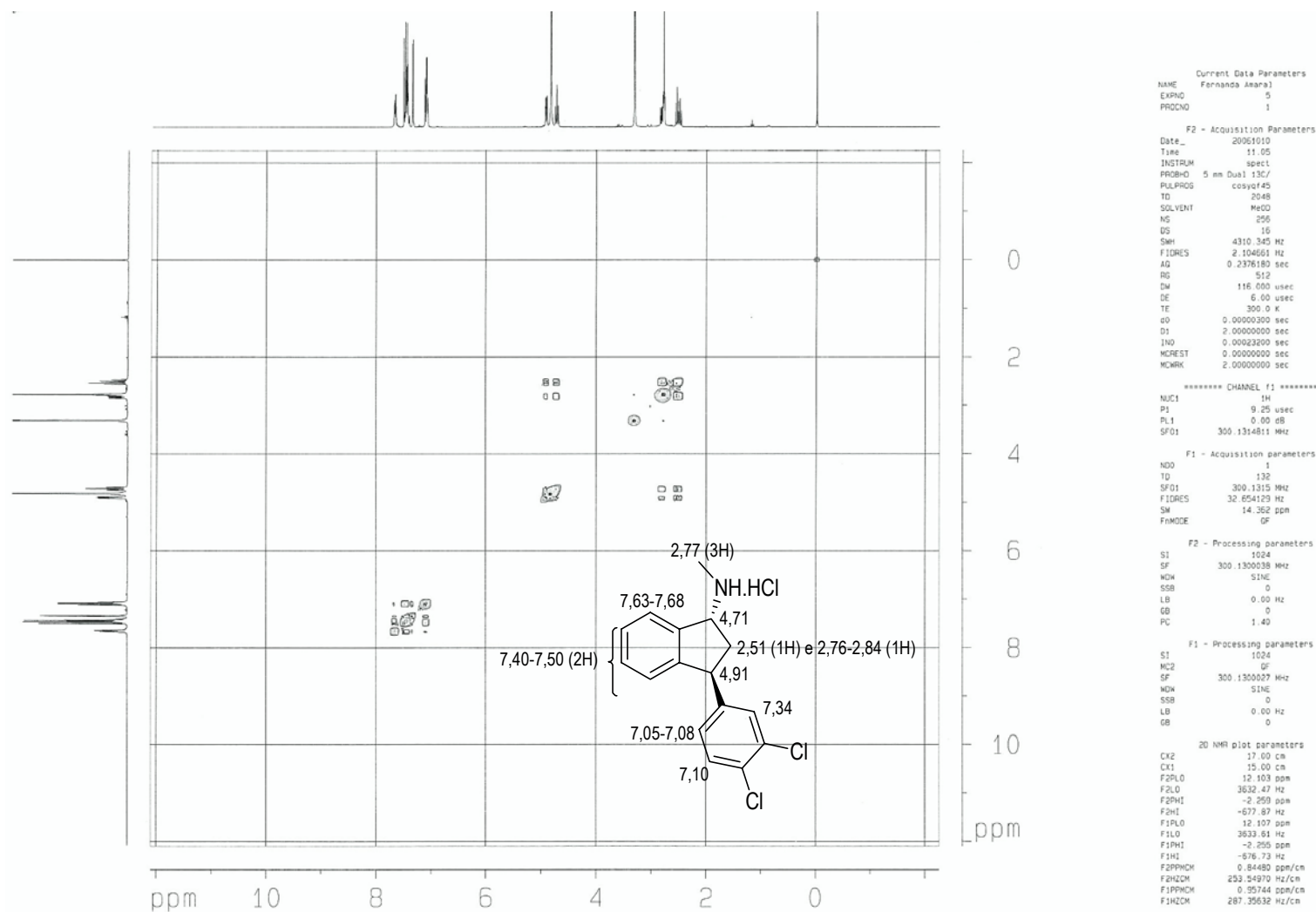


Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ) de **232**.

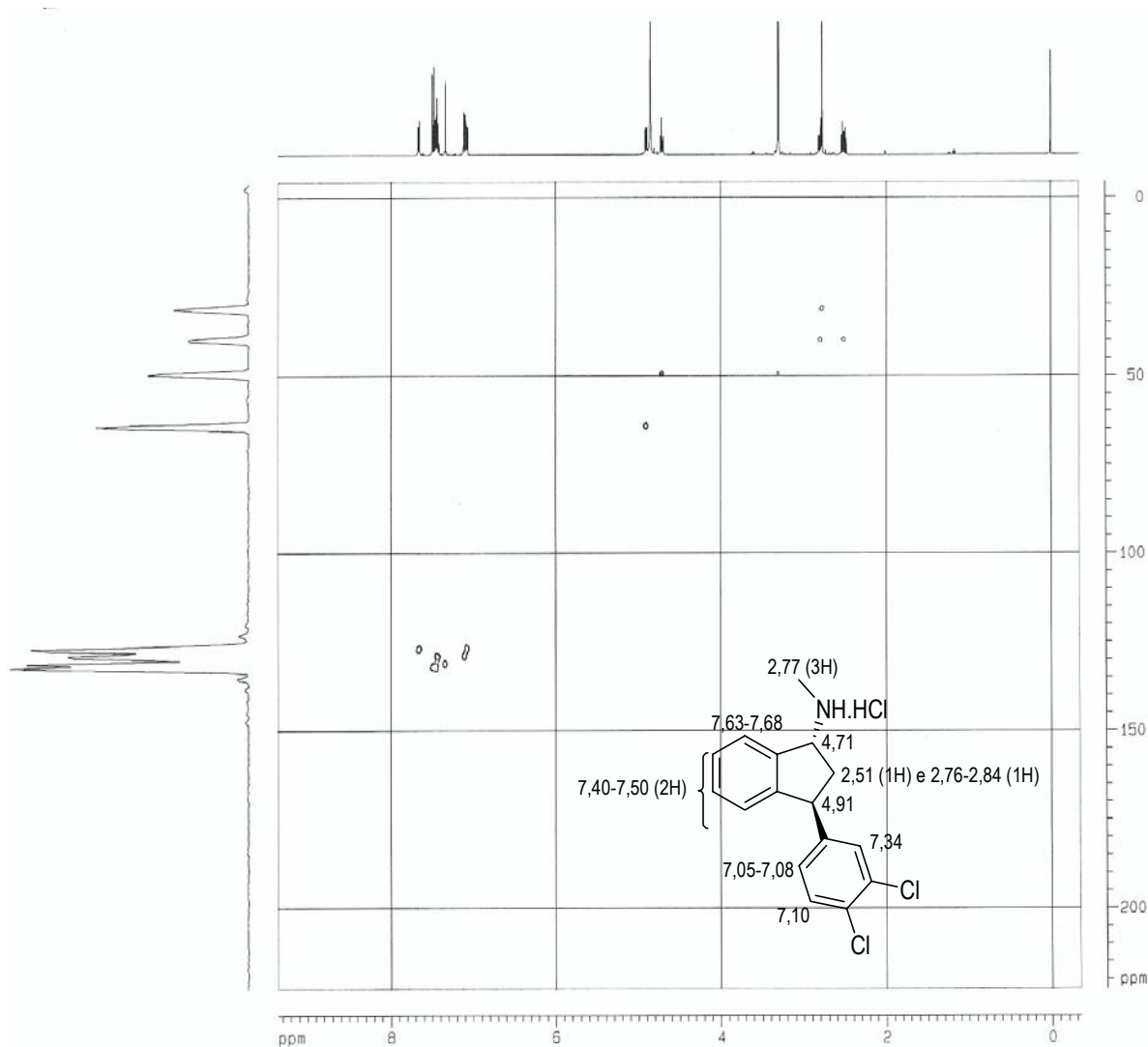
Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , TMS, 300 MHz, δ) de 1.



Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , TMS, 75 MHz, δ) – Dept 135 de 1.



RMN ^1H - ^1H Cosy 45 (1Hx 1H) (CD_3OD , TMS, 300 MHz, δ) de 1.



RMN ^1H - ^{13}C HSQC (CD_3OD , TMS, 500 MHz, δ) de 1.

Fernanda Indatralina
T=298K 16/10/2006

```

Current Data Parameters
NAME          Fernanda Amari
EXPNO         5
PROCNO        1

===== F2 - Acquisition Parameters =====
Date_         20061016
Time          10.56
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm Txi (H-13
PULPROG       zgpg30
TD            13284
SOLVENT       H2O
NS             32
DS             16
SWH           6548.926 Hz
FIDRES       0.493102 Hz
AQ           0.277548 sec
RG            18360.4
DM            75.000 usec
DE             6.00 usec
TE           297.7 K
CHST2        145.000000
AQ           0.00000000 sec
d1           1.50000000 sec
d4           0.00172114 sec
d11          0.03000000 sec
d13          0.00000000 sec
d15          0.00010000 sec
d24          0.00080007 sec
DELTA        0.00173200 sec
DELTA1       0.00110800 sec
DELTA2       0.00010207 sec
DELTA3       0.00000014 sec
EN0           0.00010000 sec
MODPROT      0.00000000 sec
MODPR        0.00000001 sec
STOCHT       128

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            9.50 usec
P2            19.20 usec
PDB          1000.00 usec
PL1           0.00 dB
PL2           0.00 dB
PL3           125.7715224 MHz

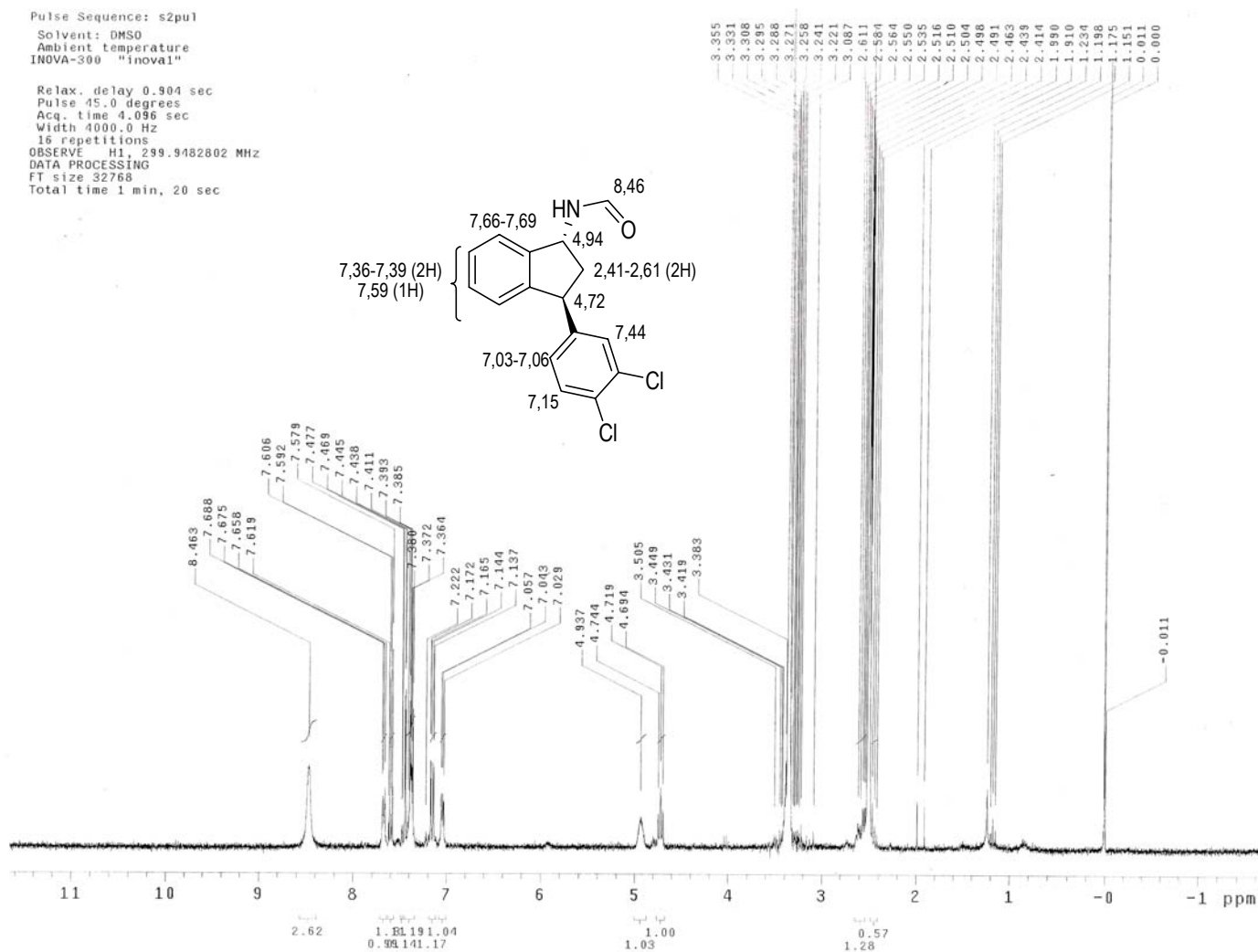
===== CHANNEL f2 =====
CPROG2        zgpg
NUC2           1H
P3            12.00 usec
P4            24.00 usec
PDB2          70.00 usec
PL2           0.00 dB
PL3           125.7715224 MHz

===== GRABBER CHANNEL =====
GRAB1         SINE 100
GRAB2         SINE 100
GRAB3         SINE 100
GRAB4         SINE 100
GP11          0.00 %
GP12          0.00 %
GP13          0.00 %
GP14          0.00 %
GP15          0.00 %
GP16          0.00 %
GP17          80.00 %
GP18          50.10 %
GP19          11.00 %
GP20          -5.00 %
P1B           1000.00 usec
P1B           600.00 usec

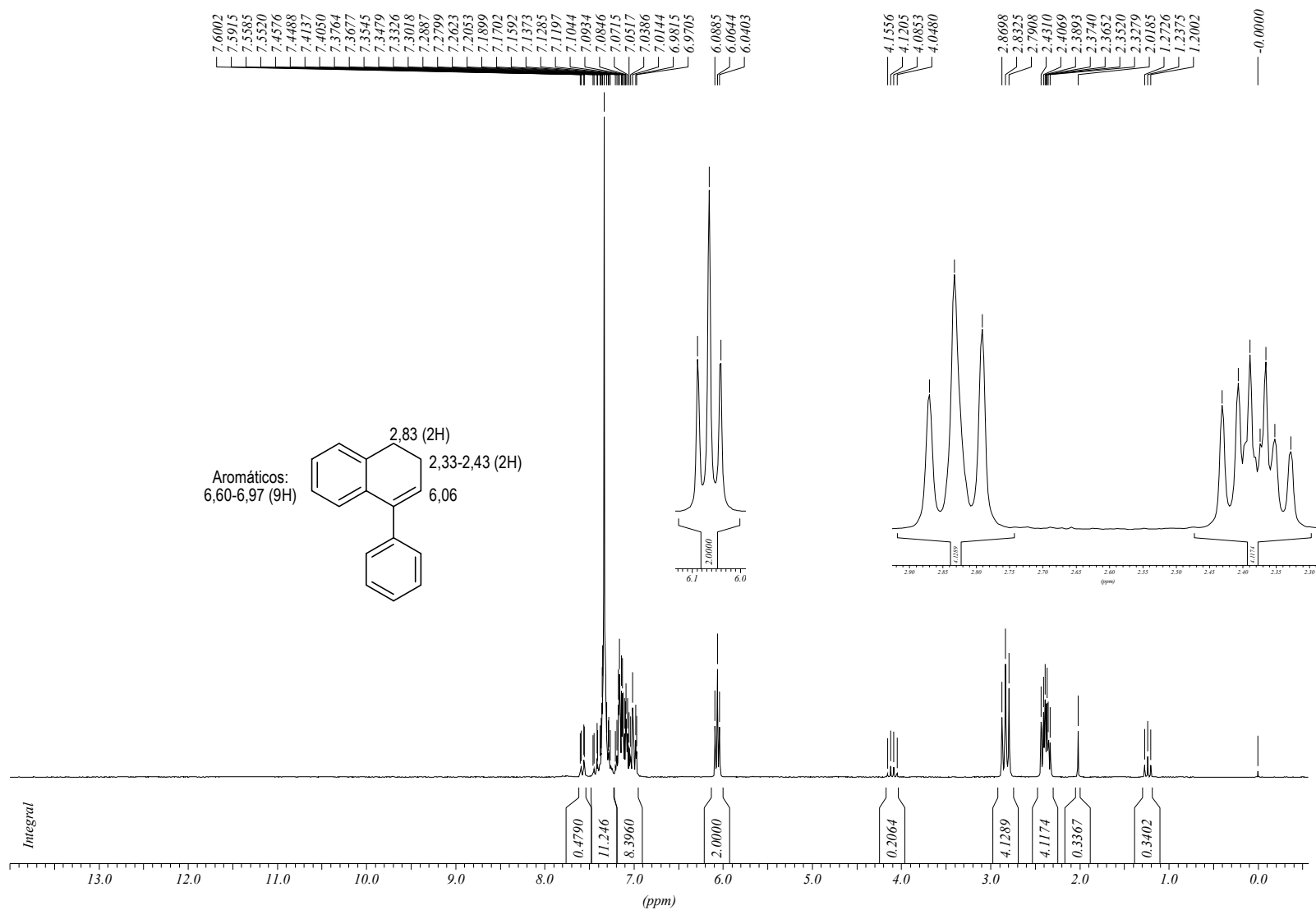
F1 - Acquisition parameters
NUC1          13C
TD            13284
SFO1          125.7715 MHz
FIDRES       0.493102 Hz
AQ           0.277548 sec
PULPROG       zgpg30
F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            500.1300000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
PC            1.40

F1 - Processing parameters
SI            32768
SF            400.1463600 MHz
WDW           EM

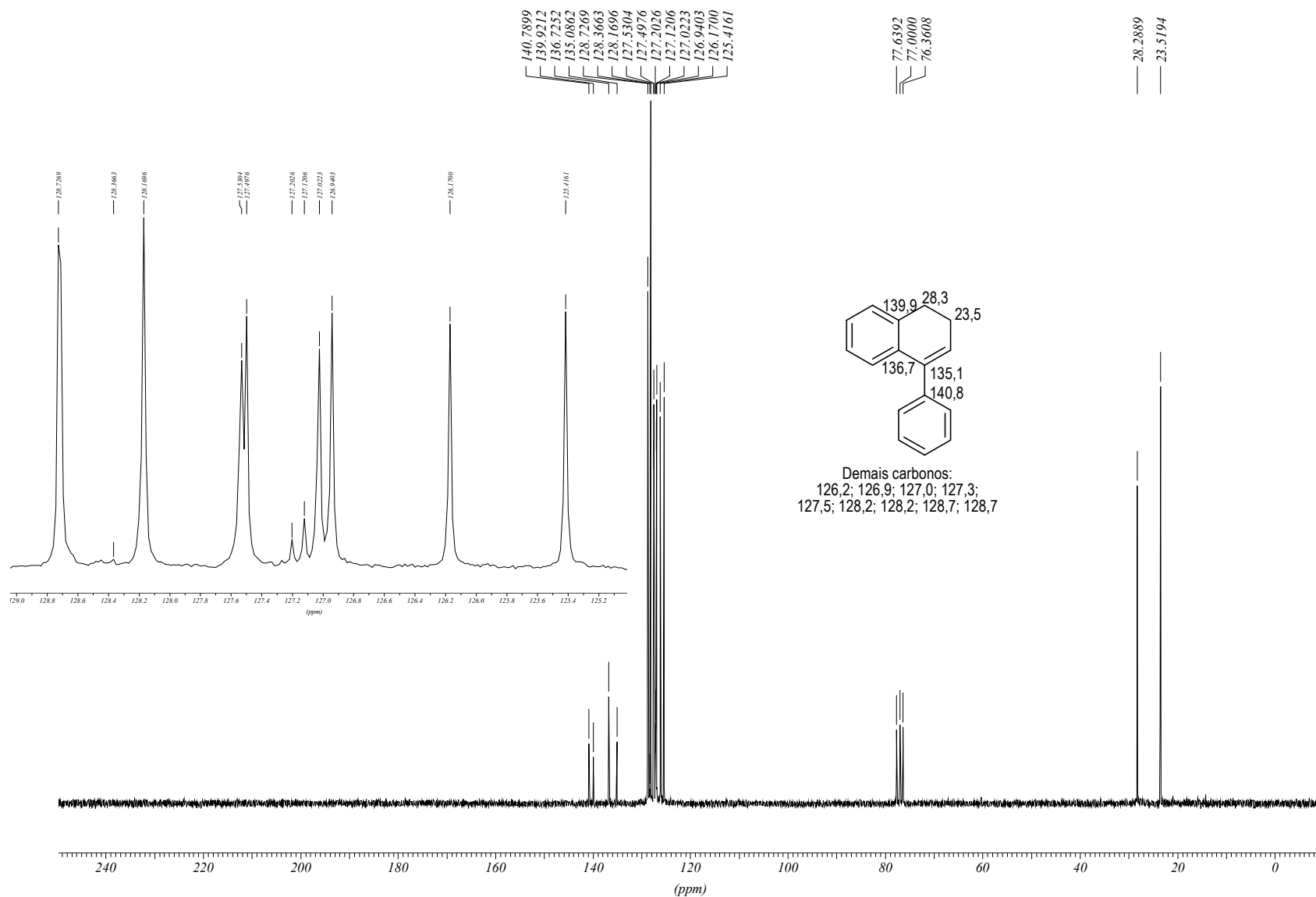
```



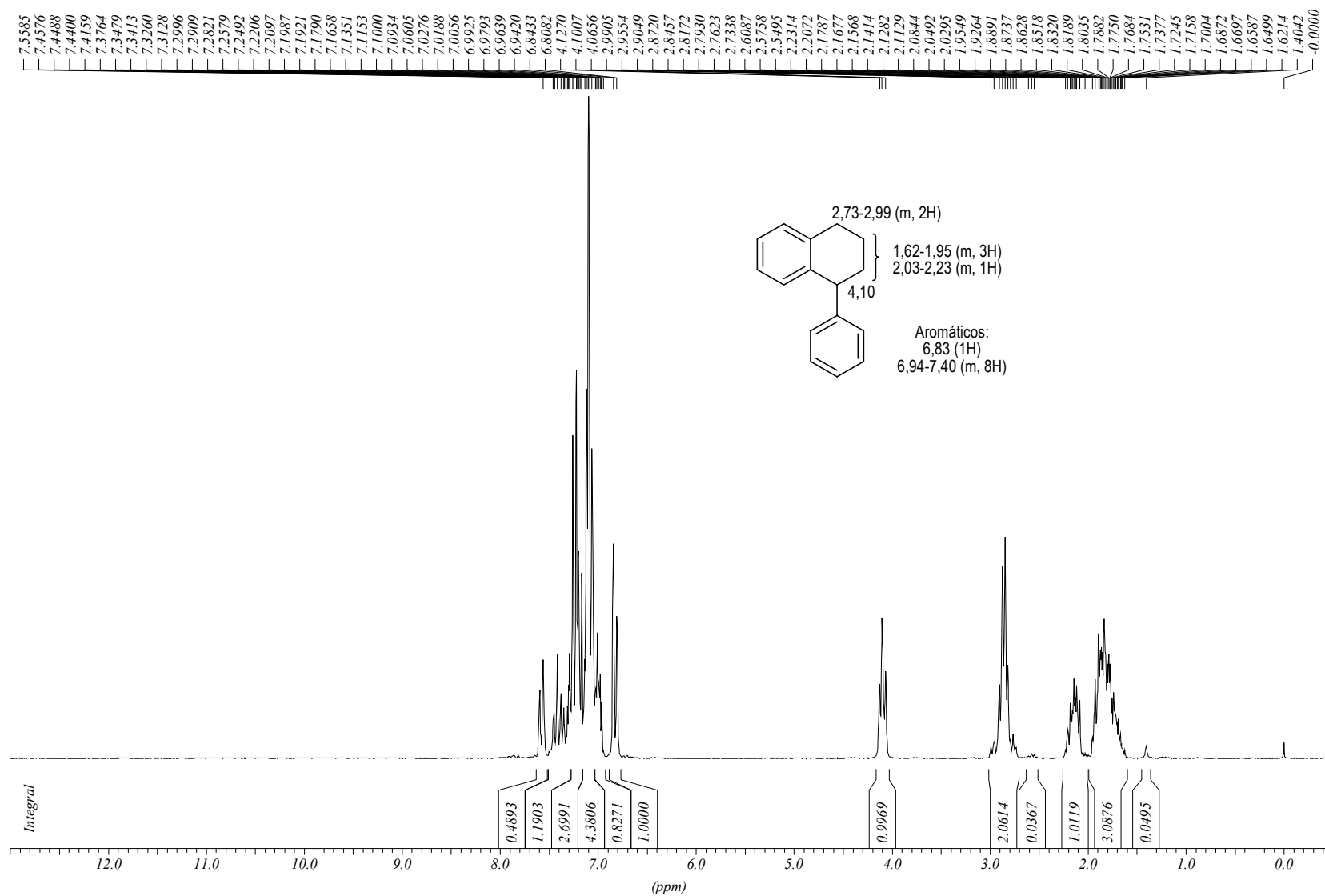
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **237**.

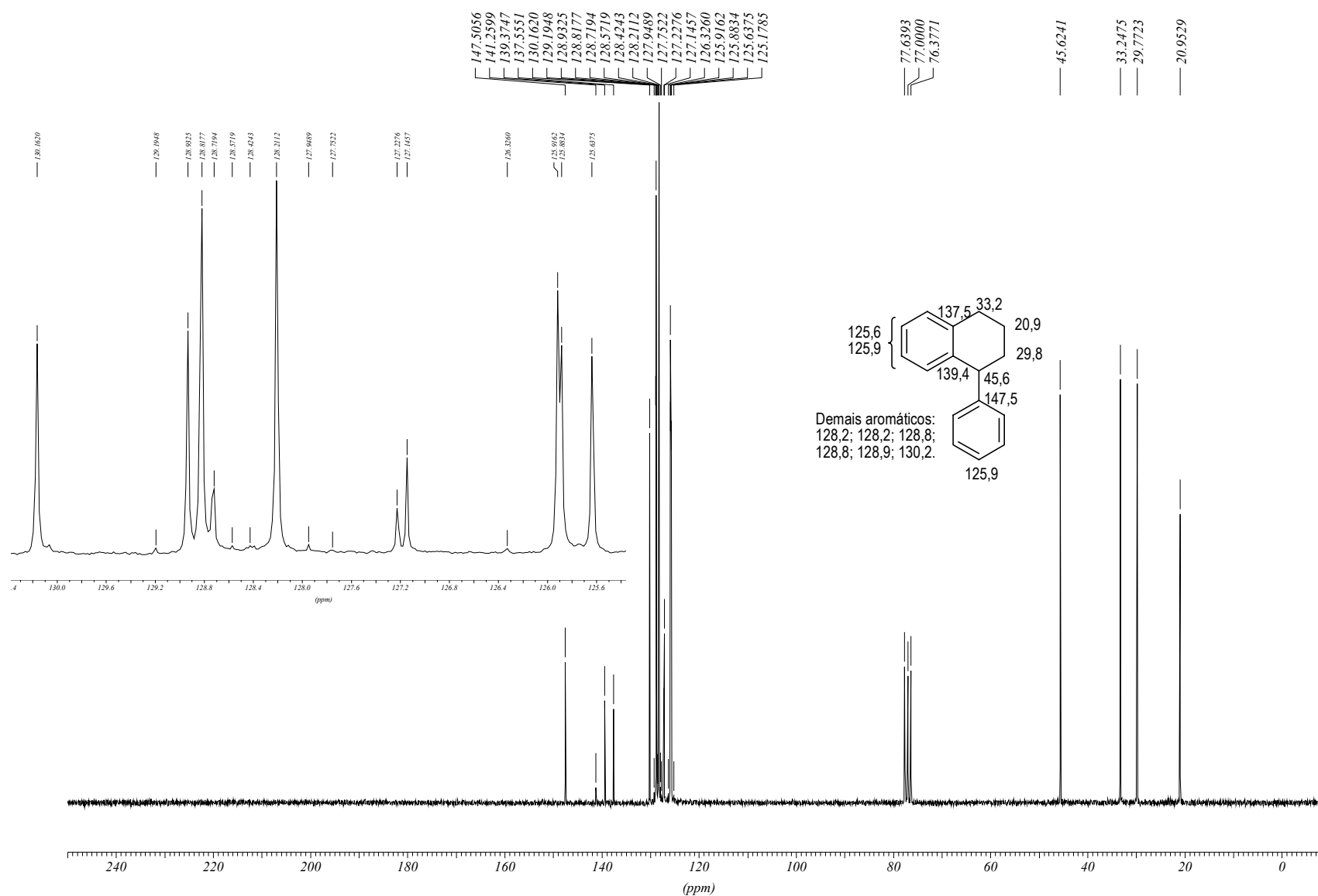


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz, δ) de **252**, contaminado com AcOEt.

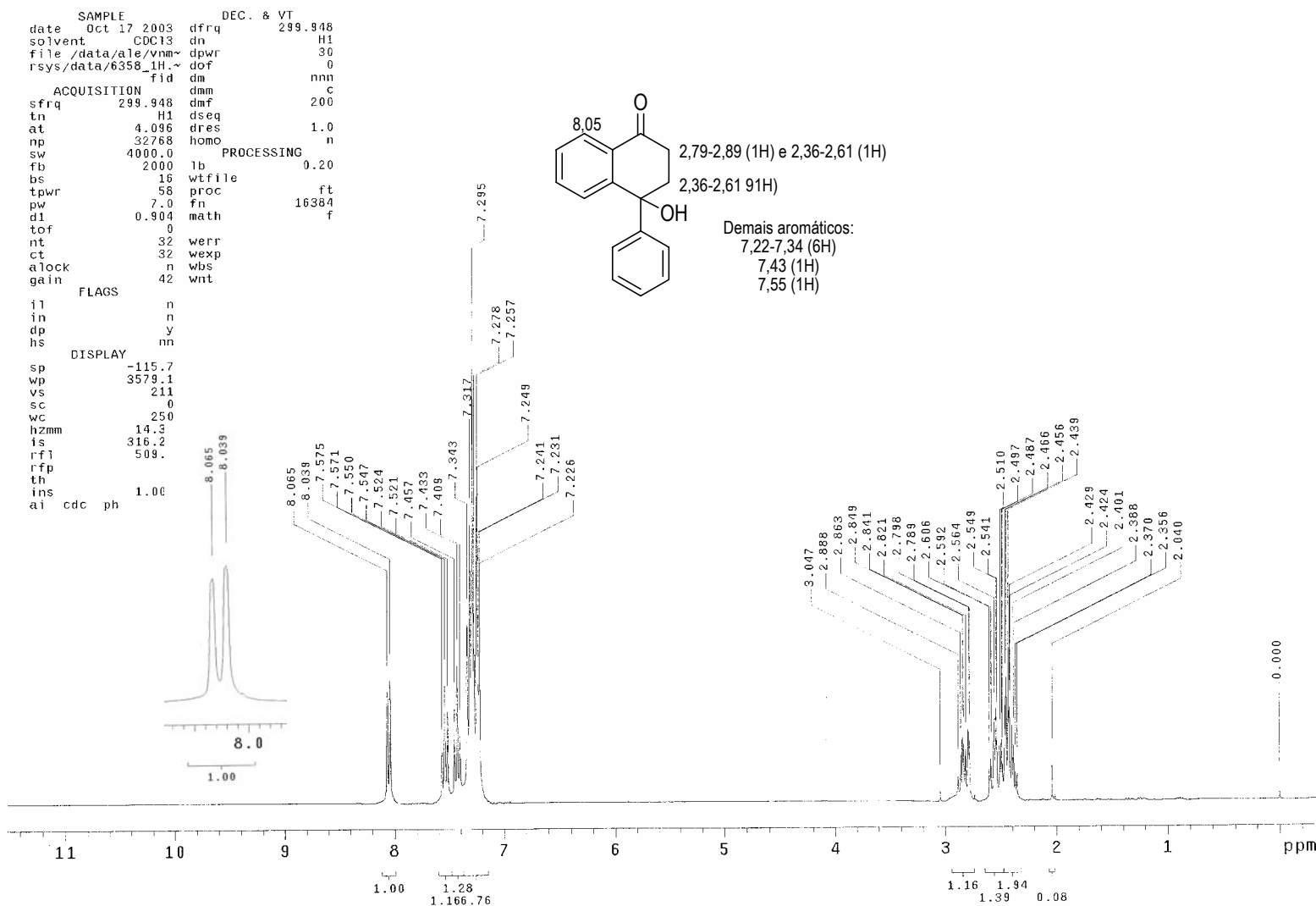


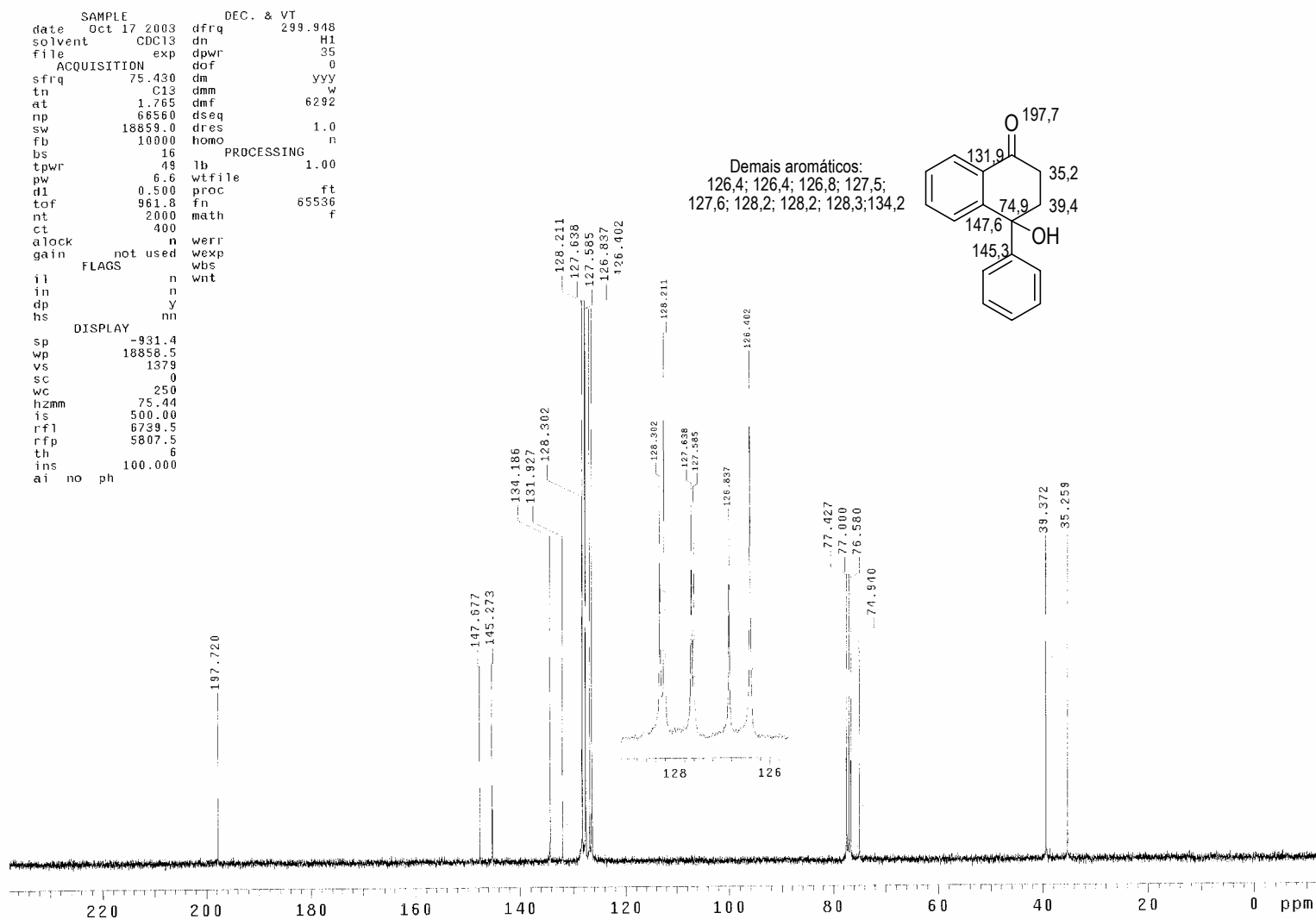
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 50 MHz, δ) de **252**.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz, δ) de 253.



Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 50 MHz, δ) de 253.

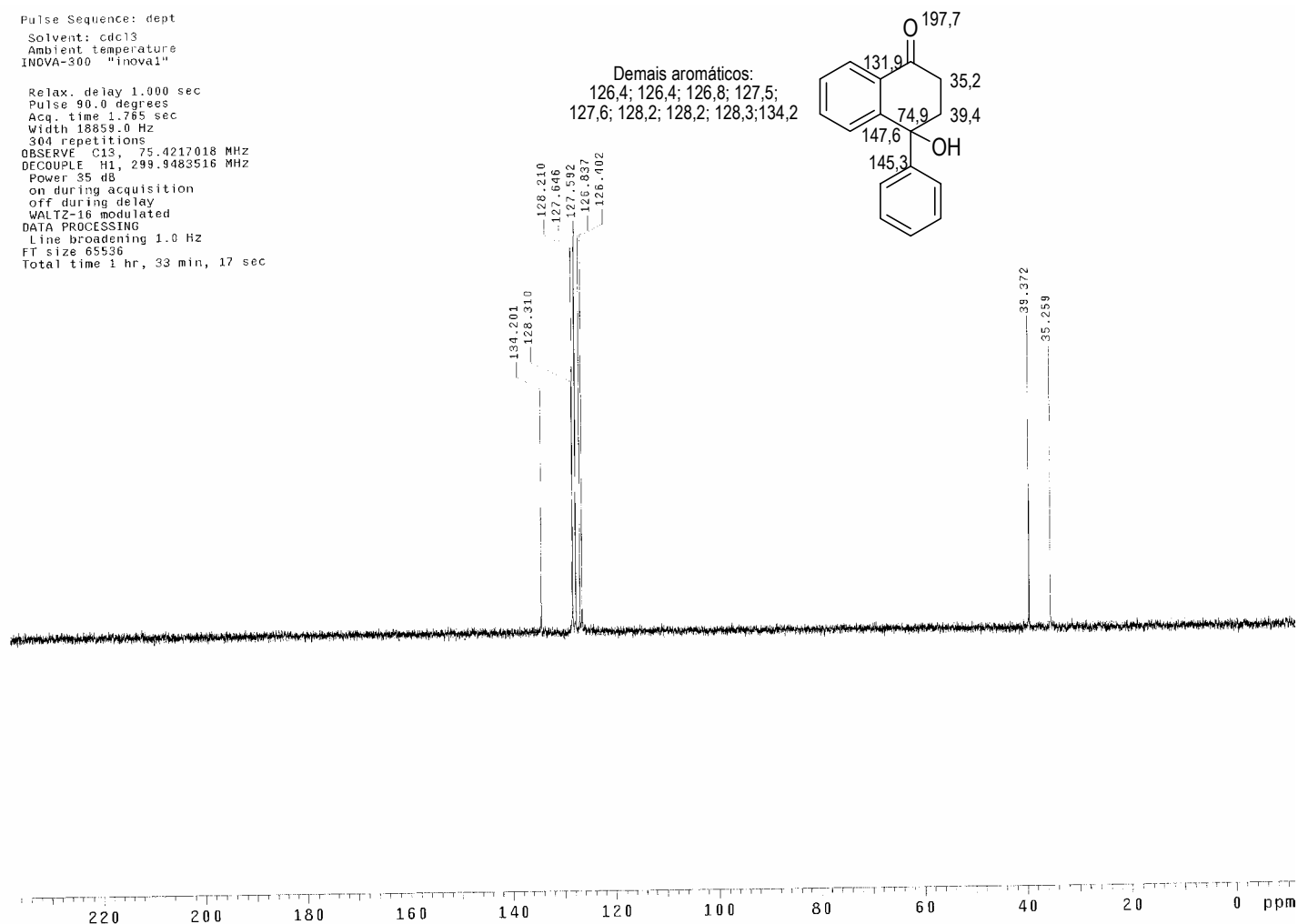
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **259**.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 259.

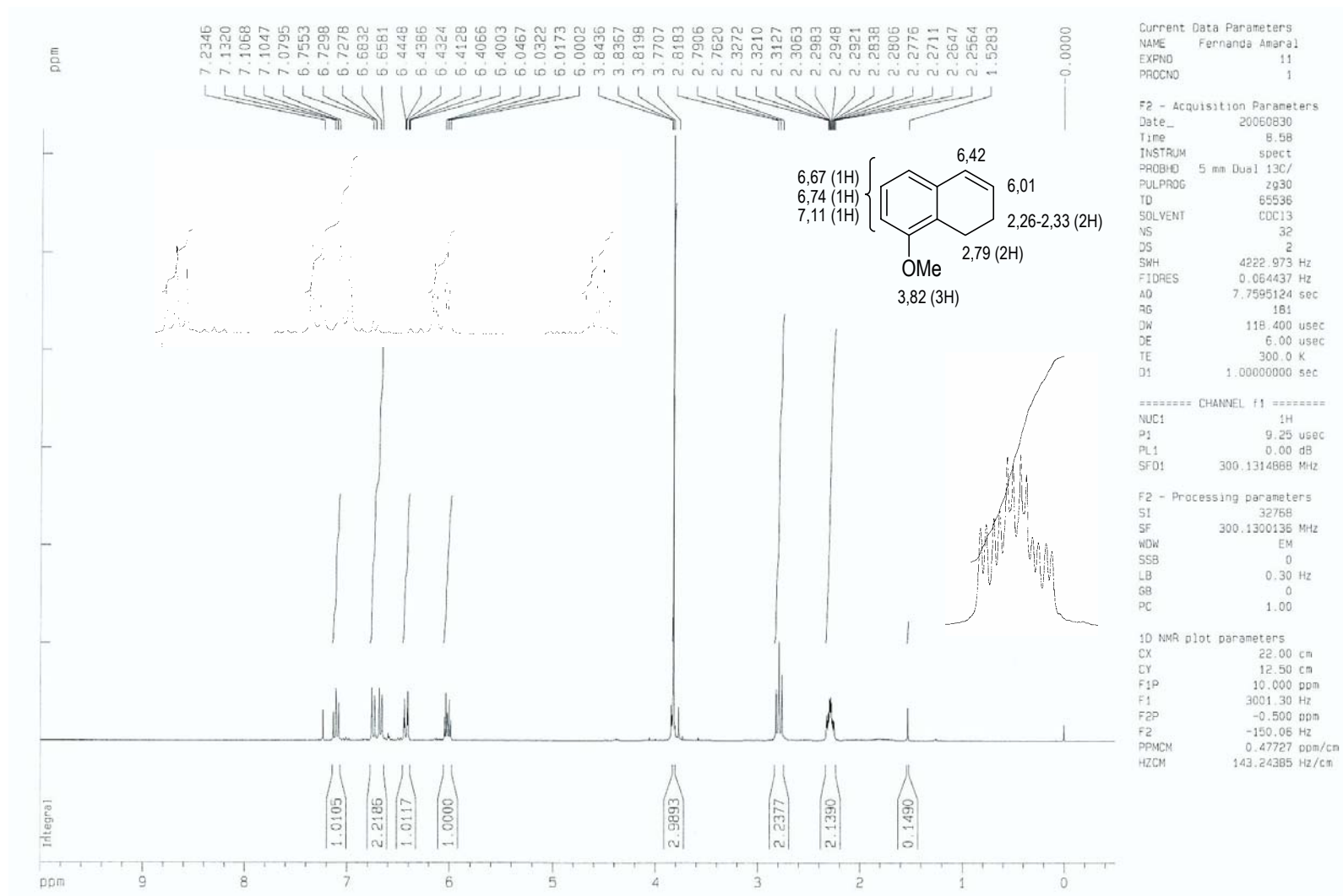
Pulse Sequence: dept
 Solvent: cdc13
 Ambient temperature
 INOVA-300 "inova1"

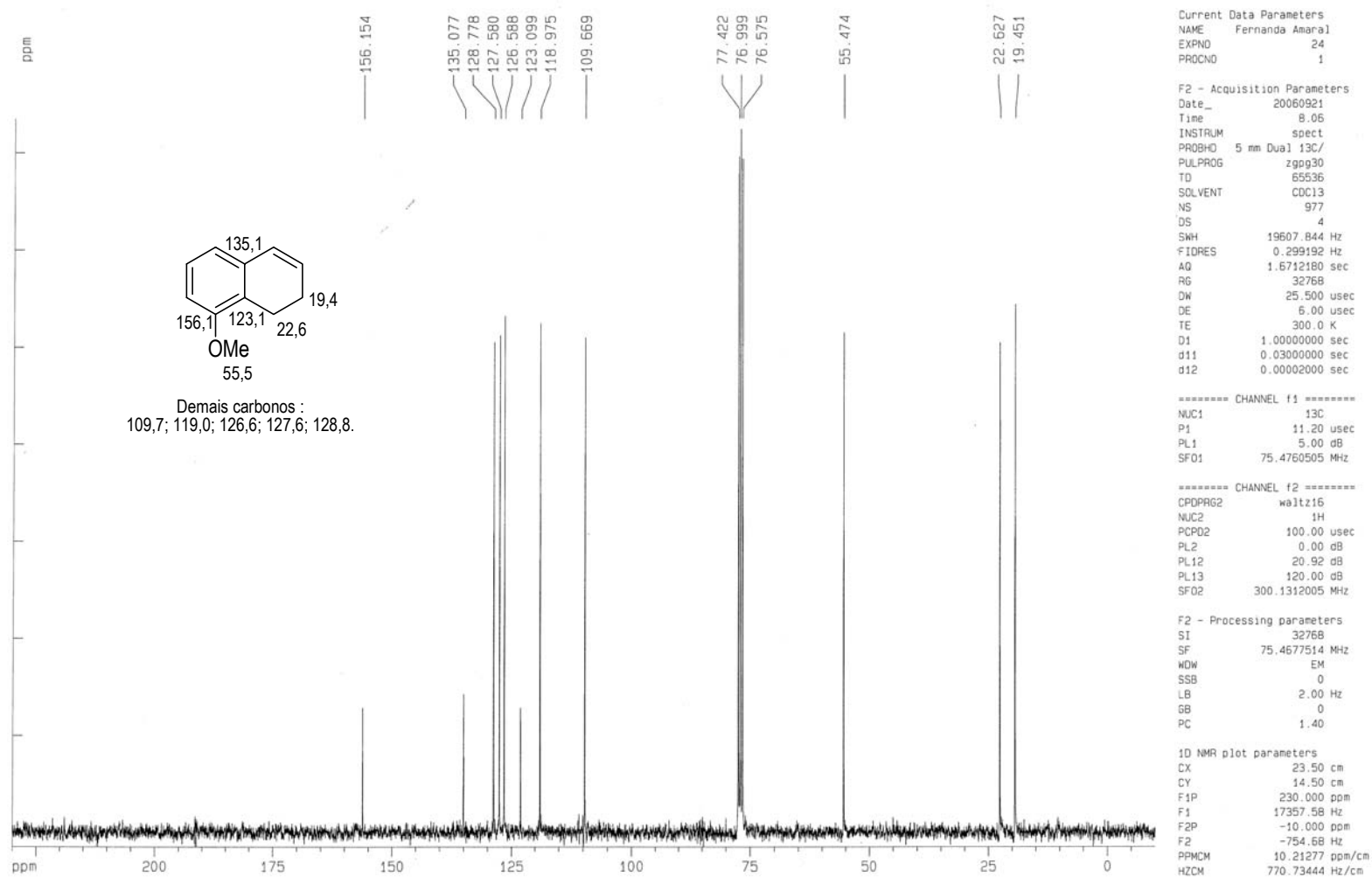
Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 1.765 sec
 Width 18859.0 Hz
 304 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4217018 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9483516 MHz
 Power 35 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 33 min, 17 sec

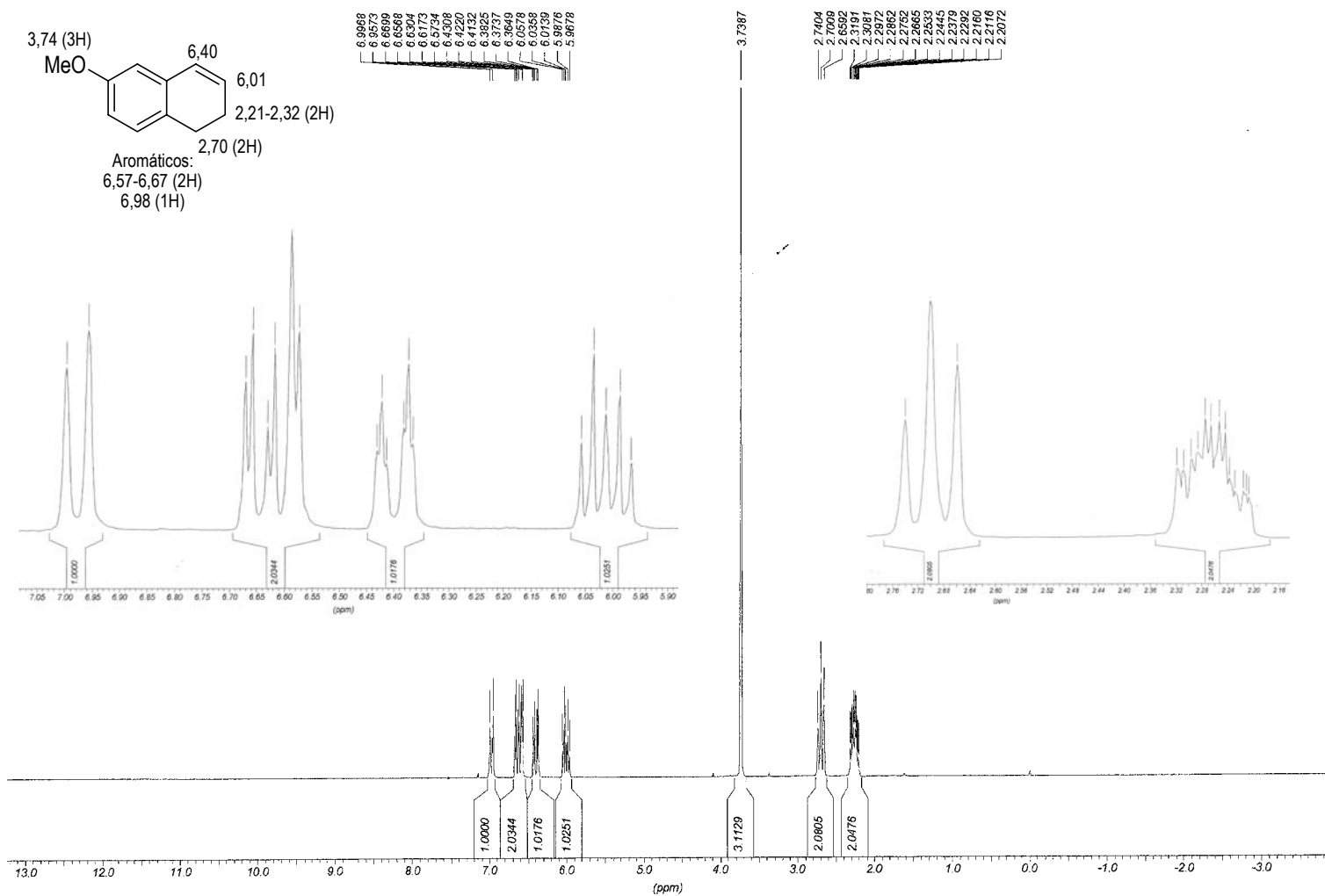
Demais aromáticos:
 126,4; 126,4; 126,8; 127,5;
 127,6; 128,2; 128,2; 128,3; 134,2

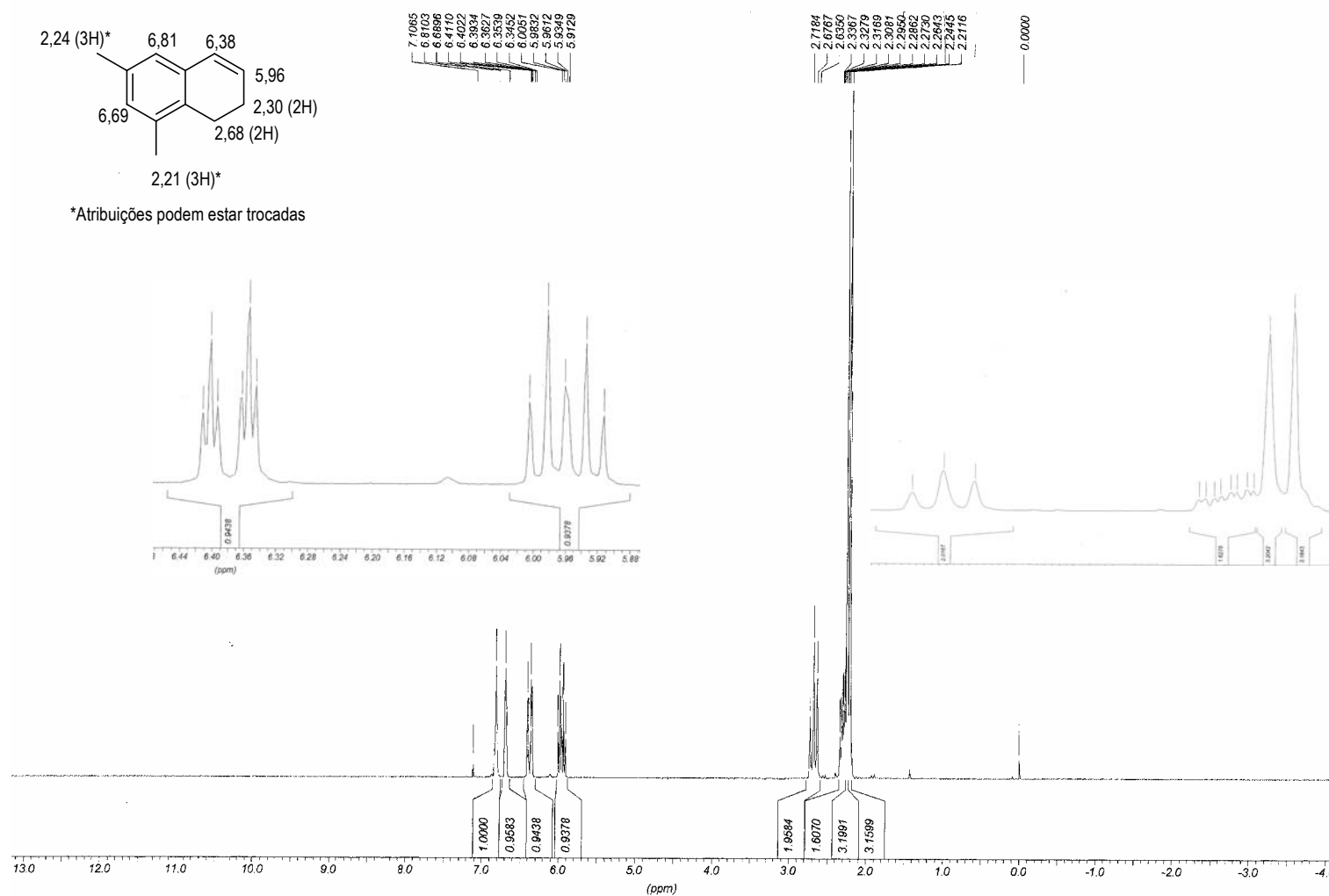


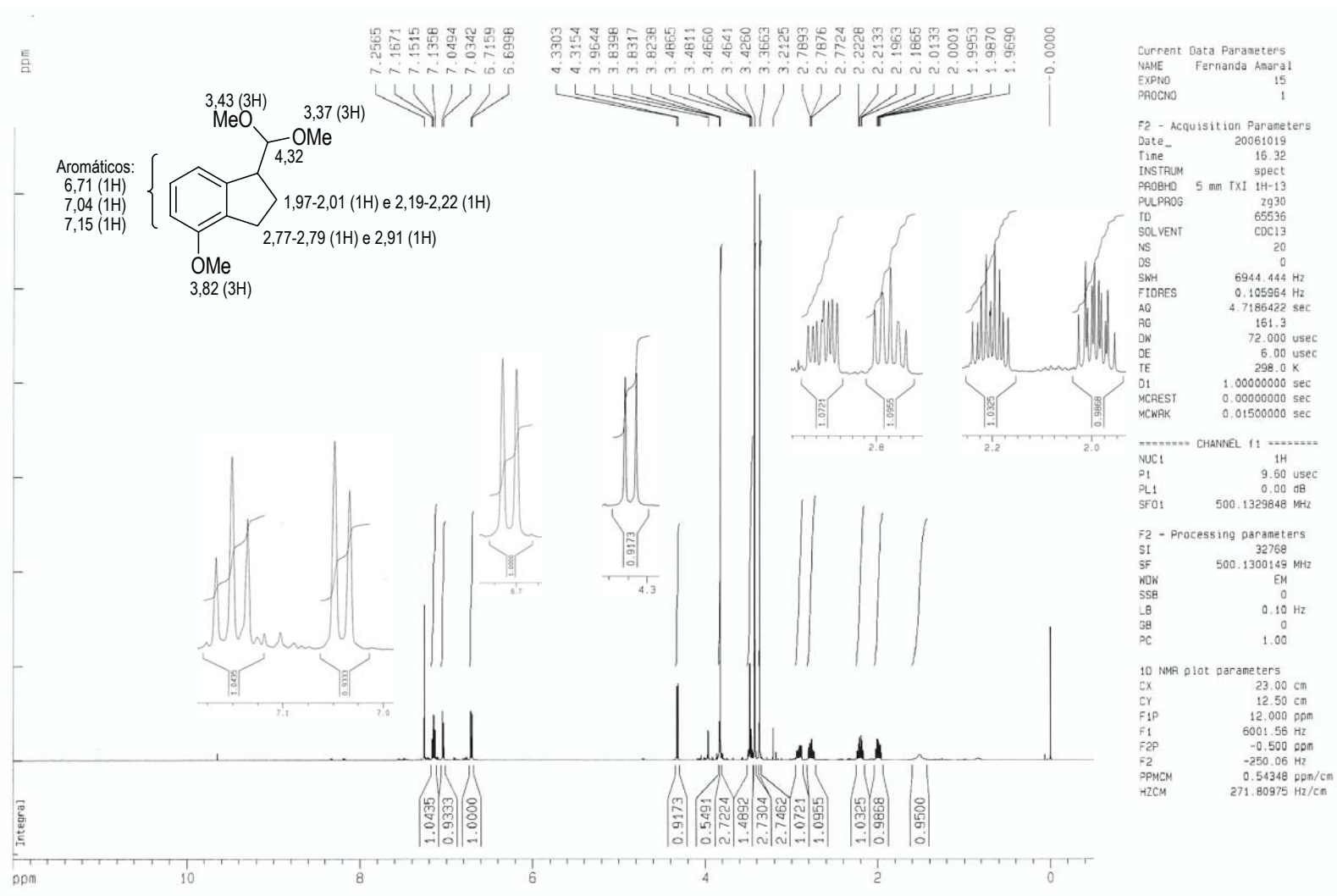
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) – Dept 135 de 259.

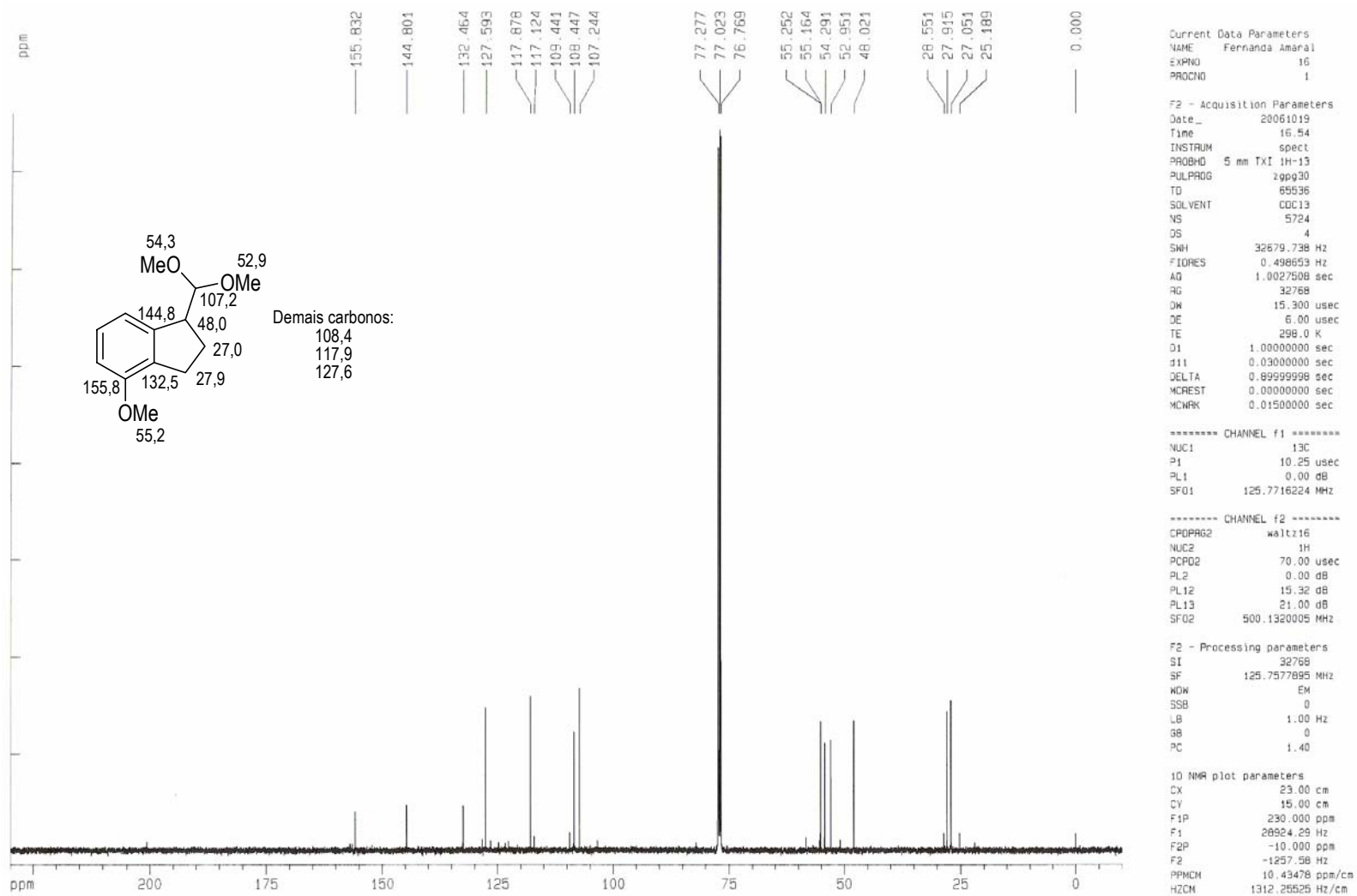
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 33.

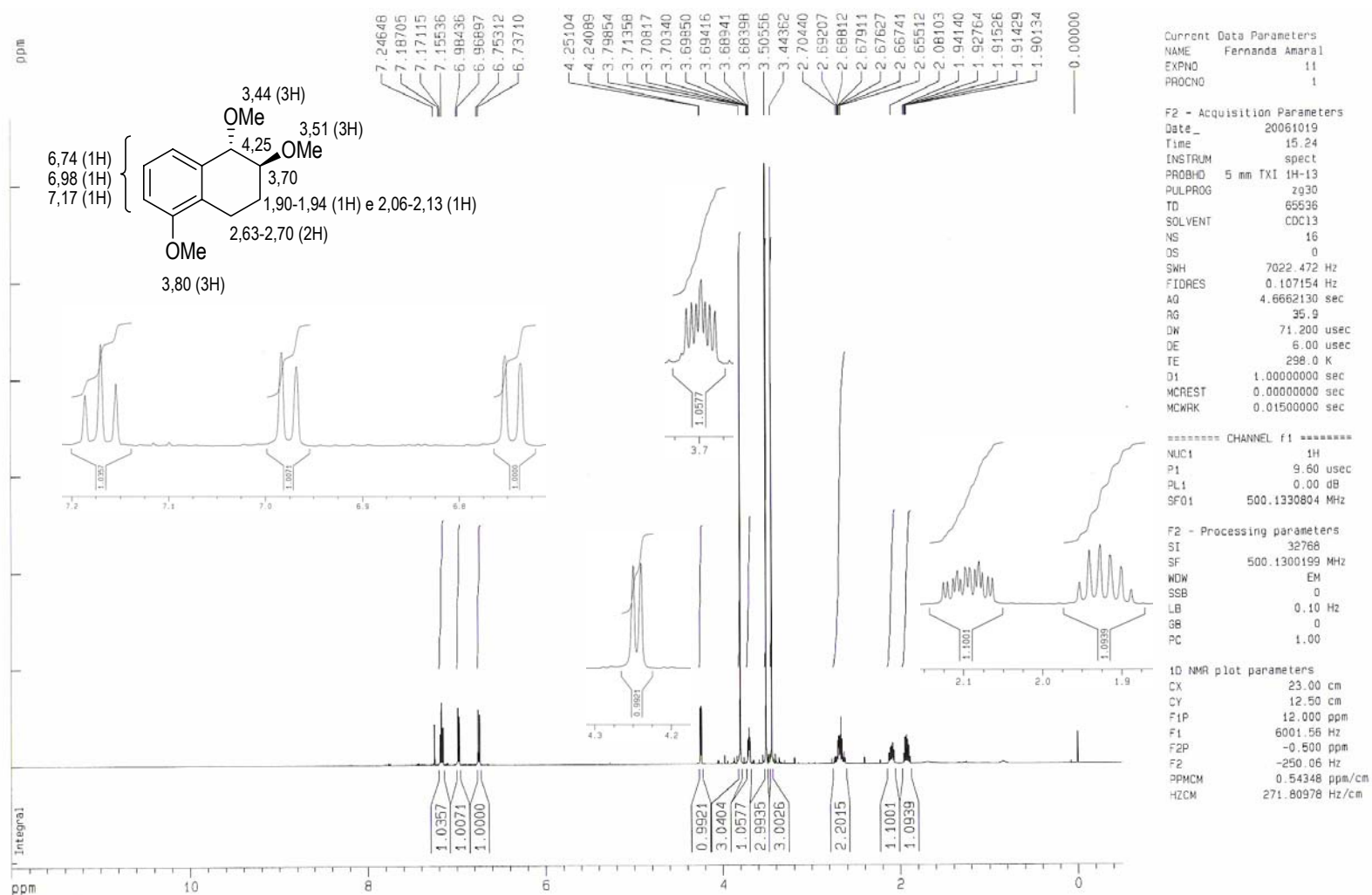
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 33.

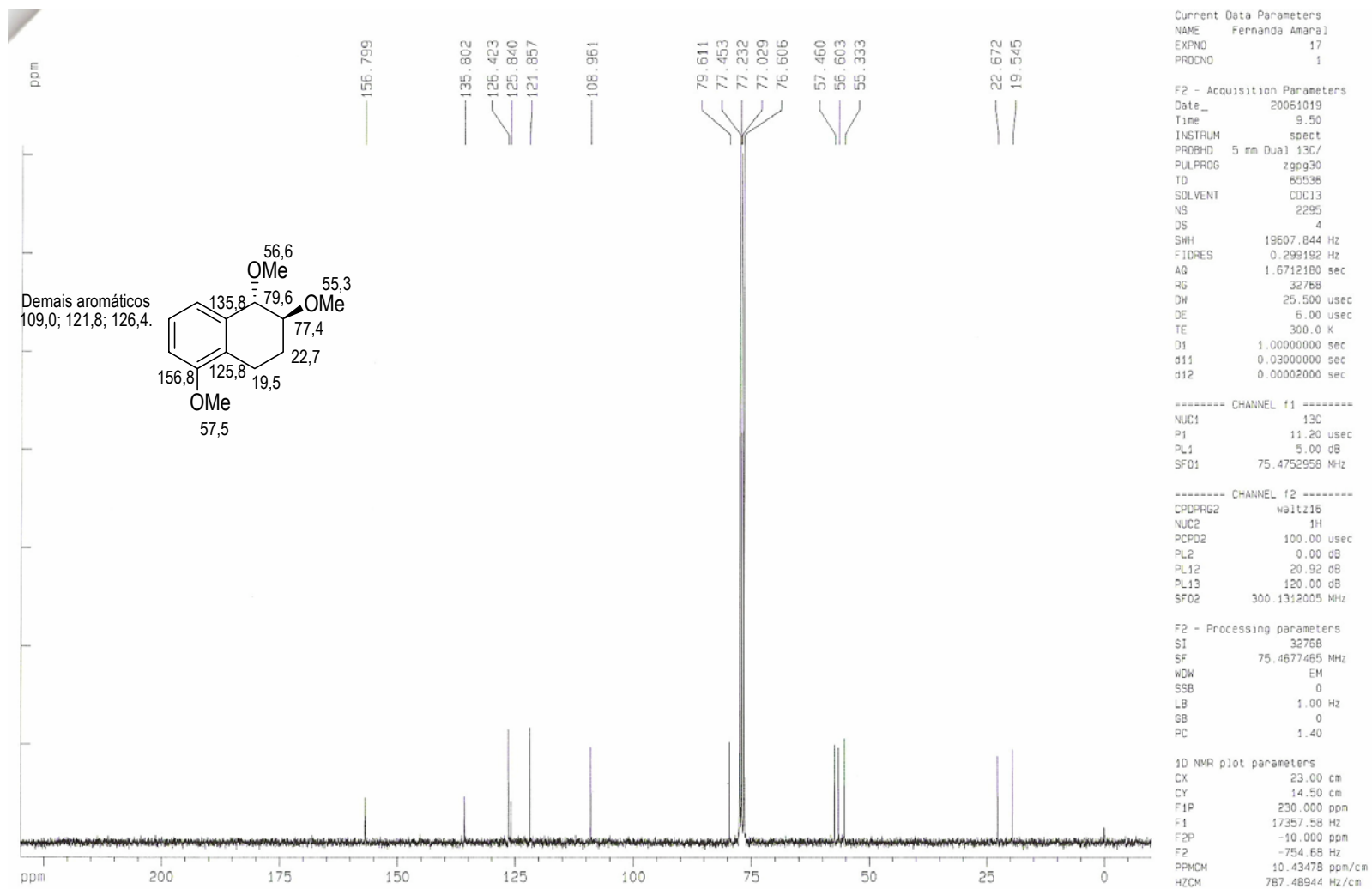
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **34**.

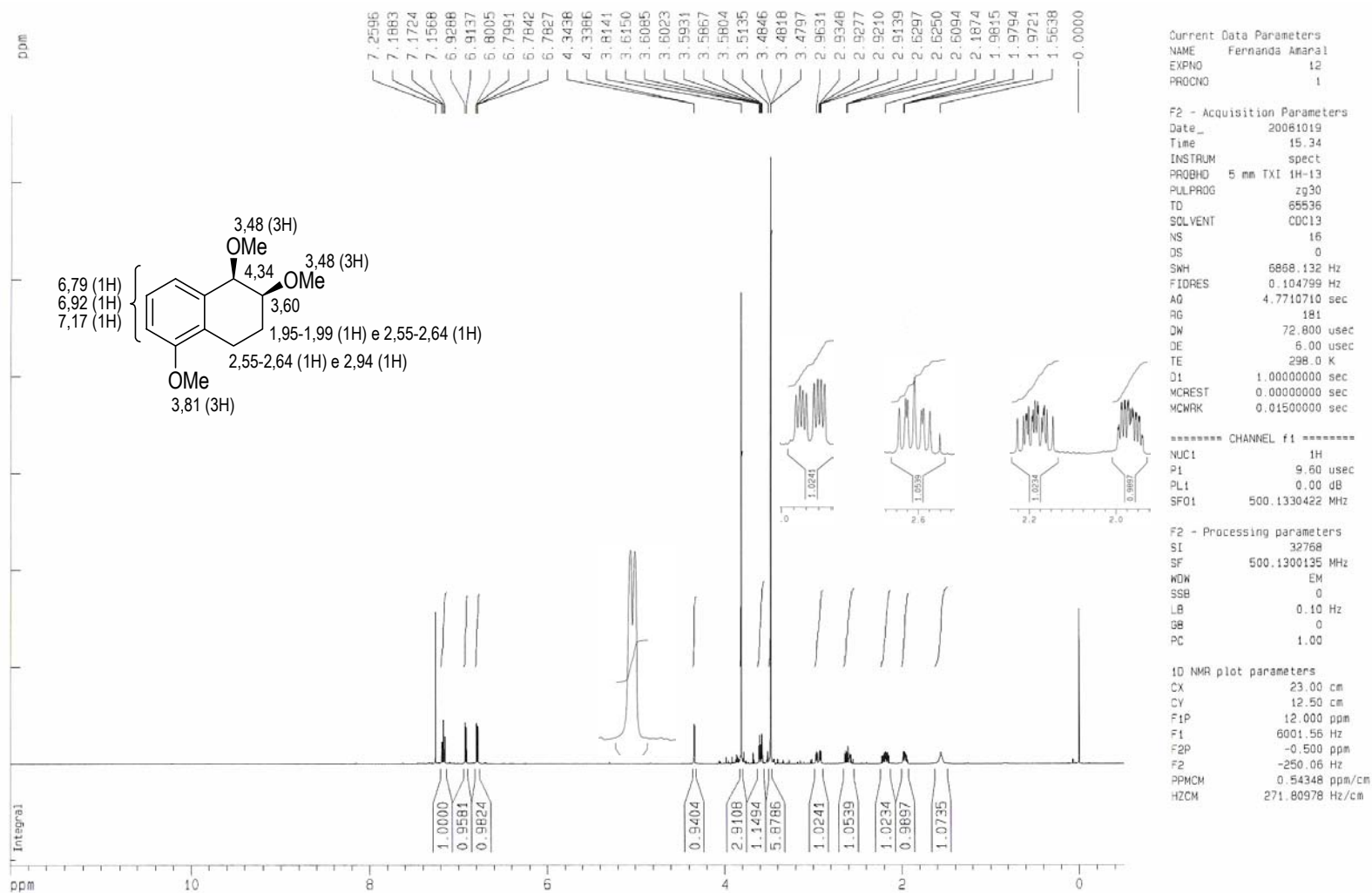
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ) de **55**.

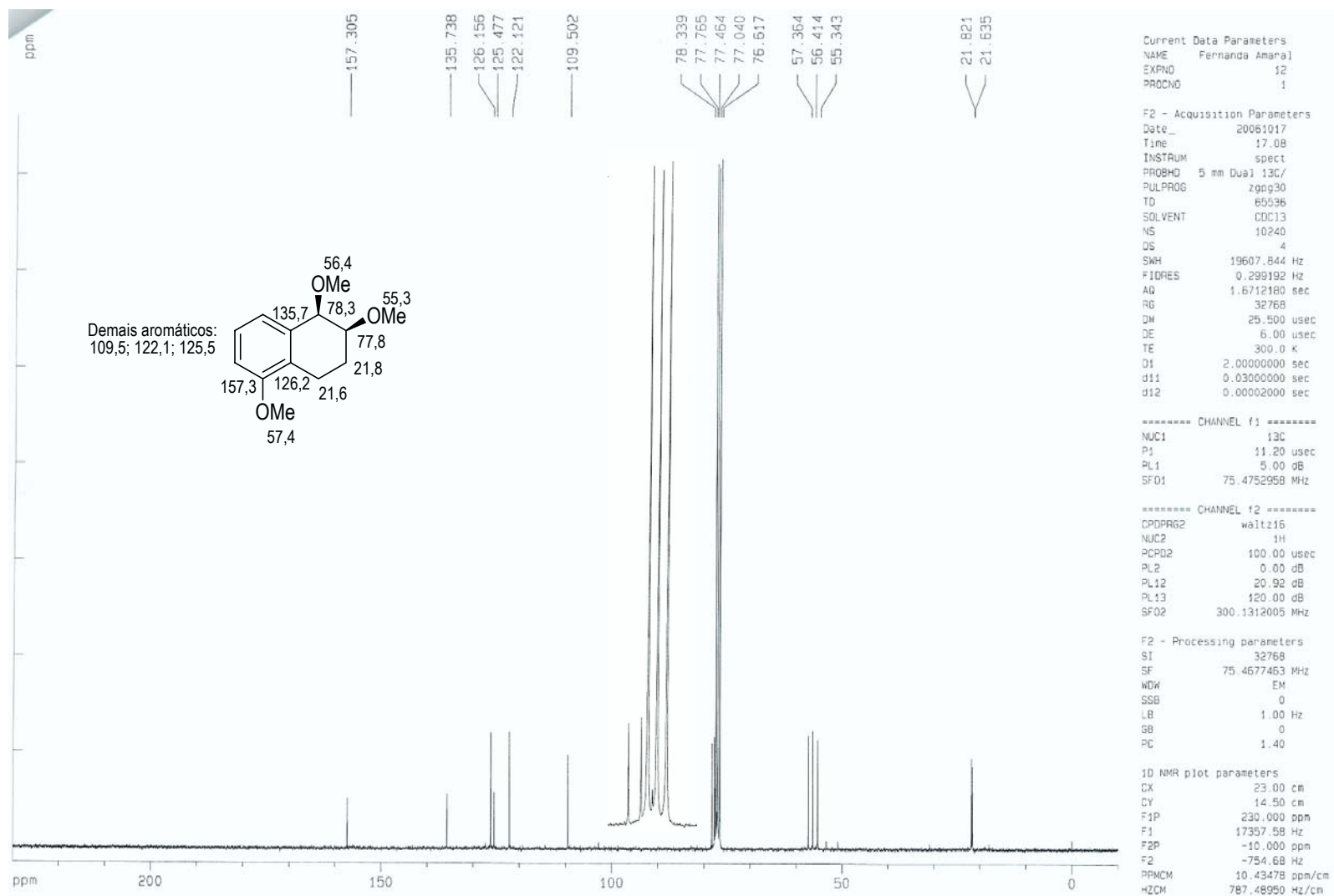
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 500 MHz, δ) de **38**.

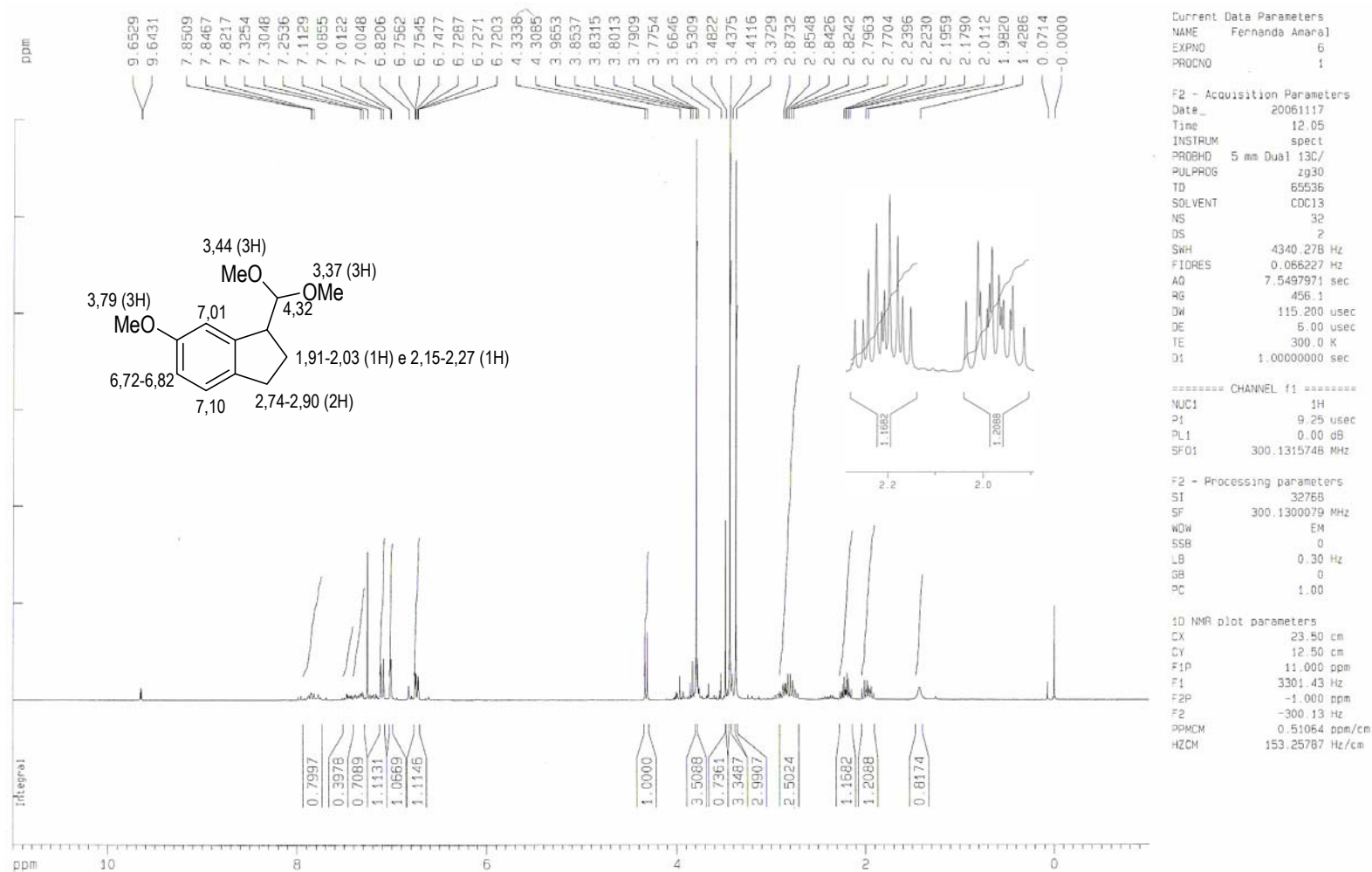
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 125 MHz, δ) de **38**.

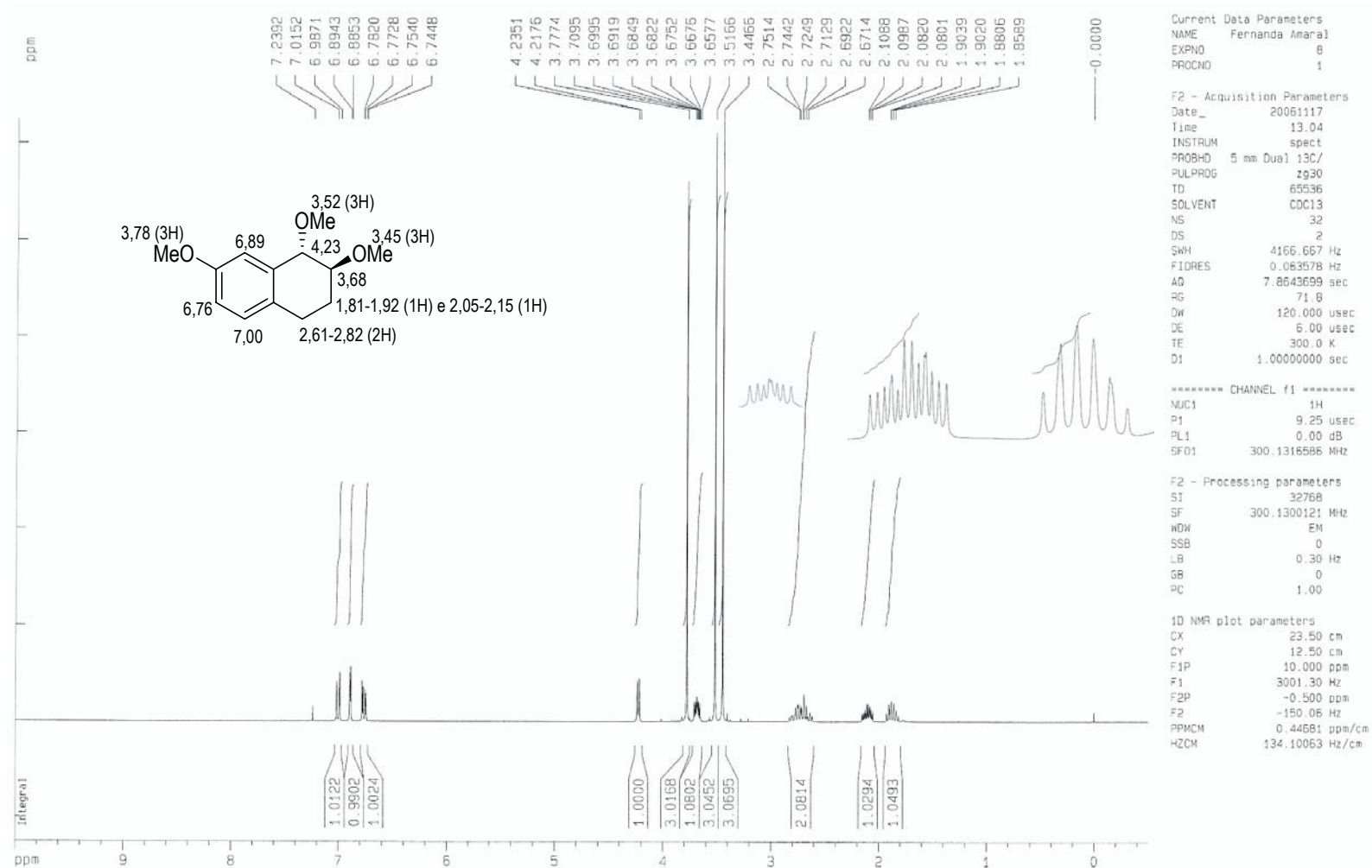
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 500 MHz, δ) de **39**.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 39.

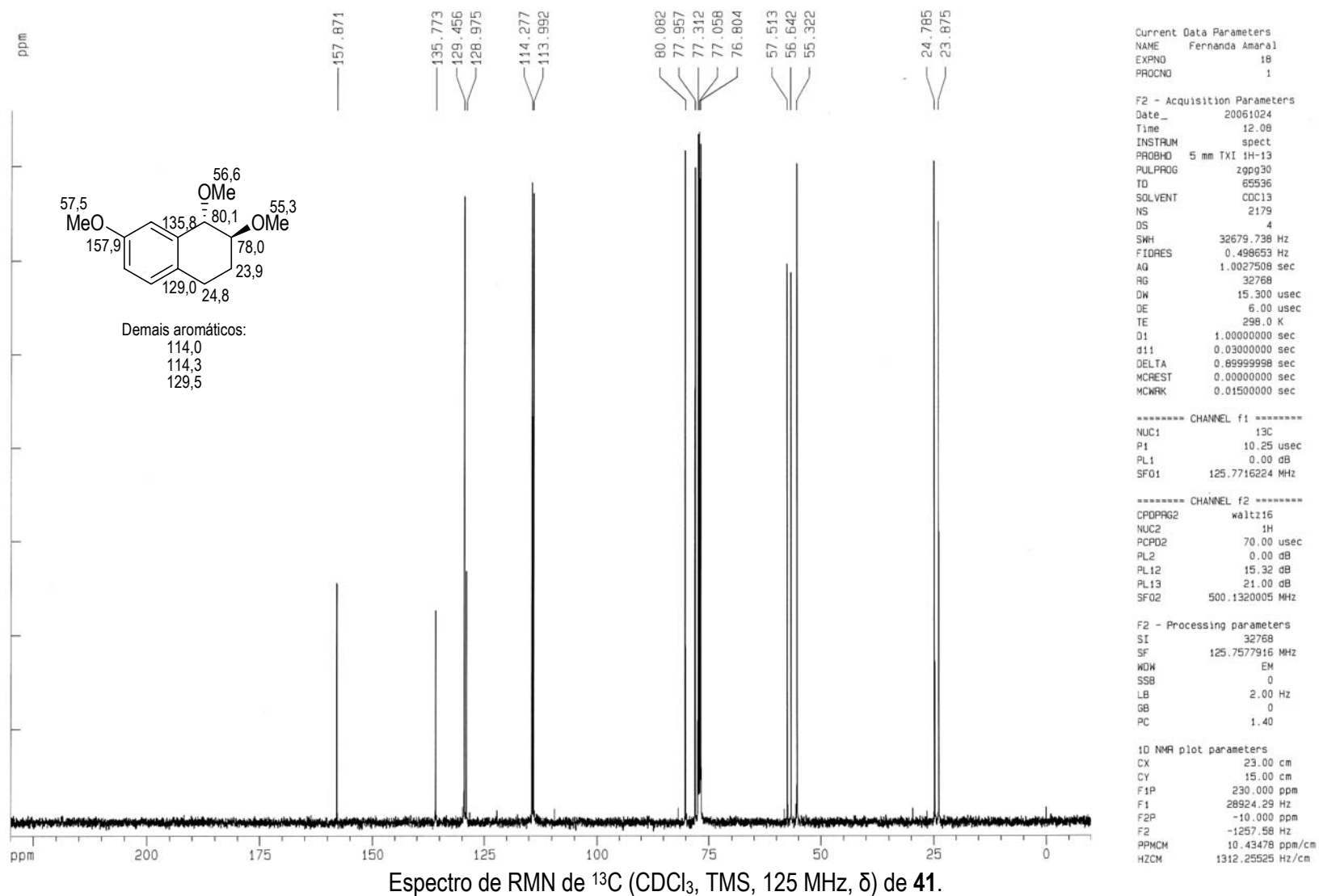
Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, TMS, 500 MHz, δ) de 270.

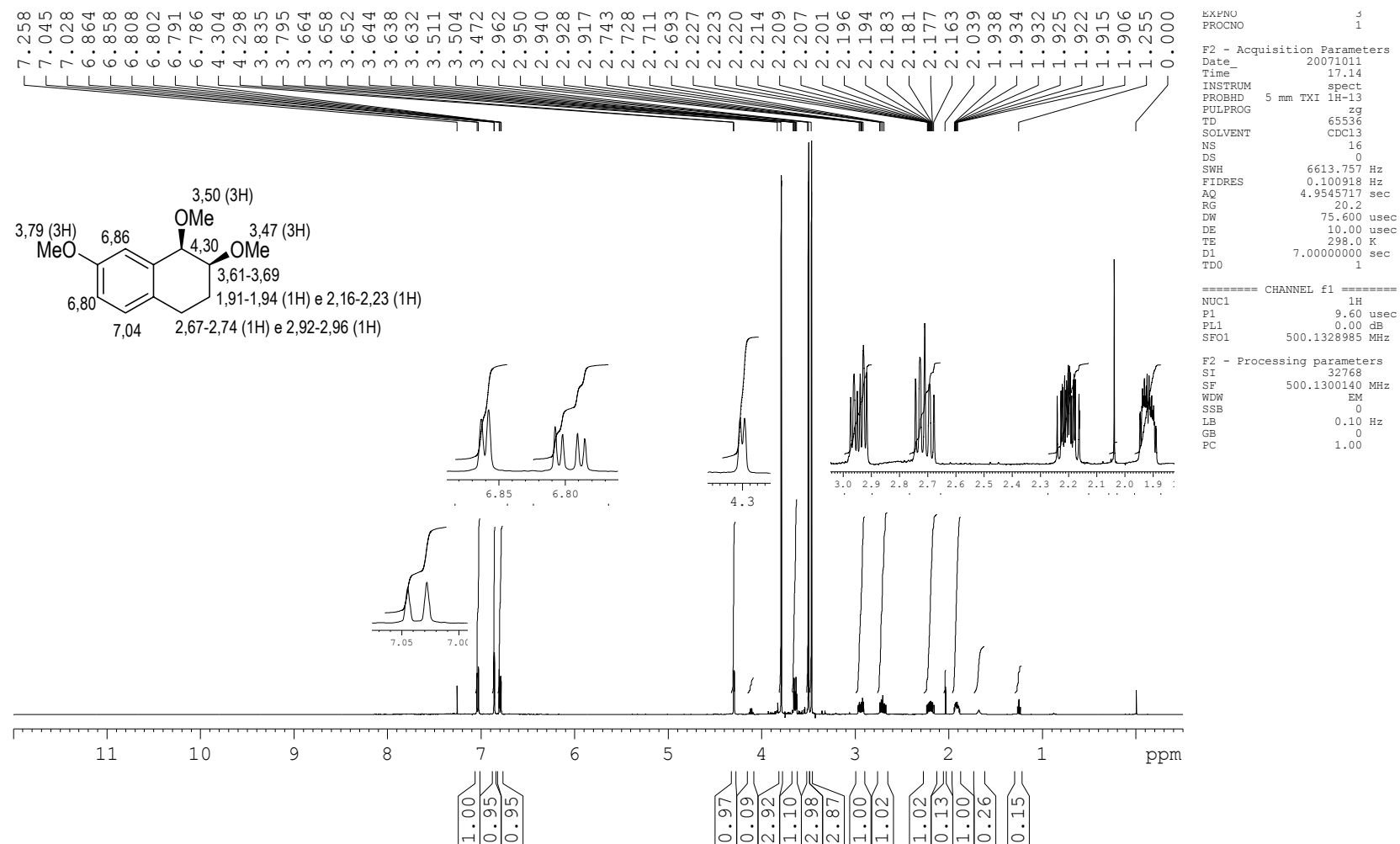
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 270.

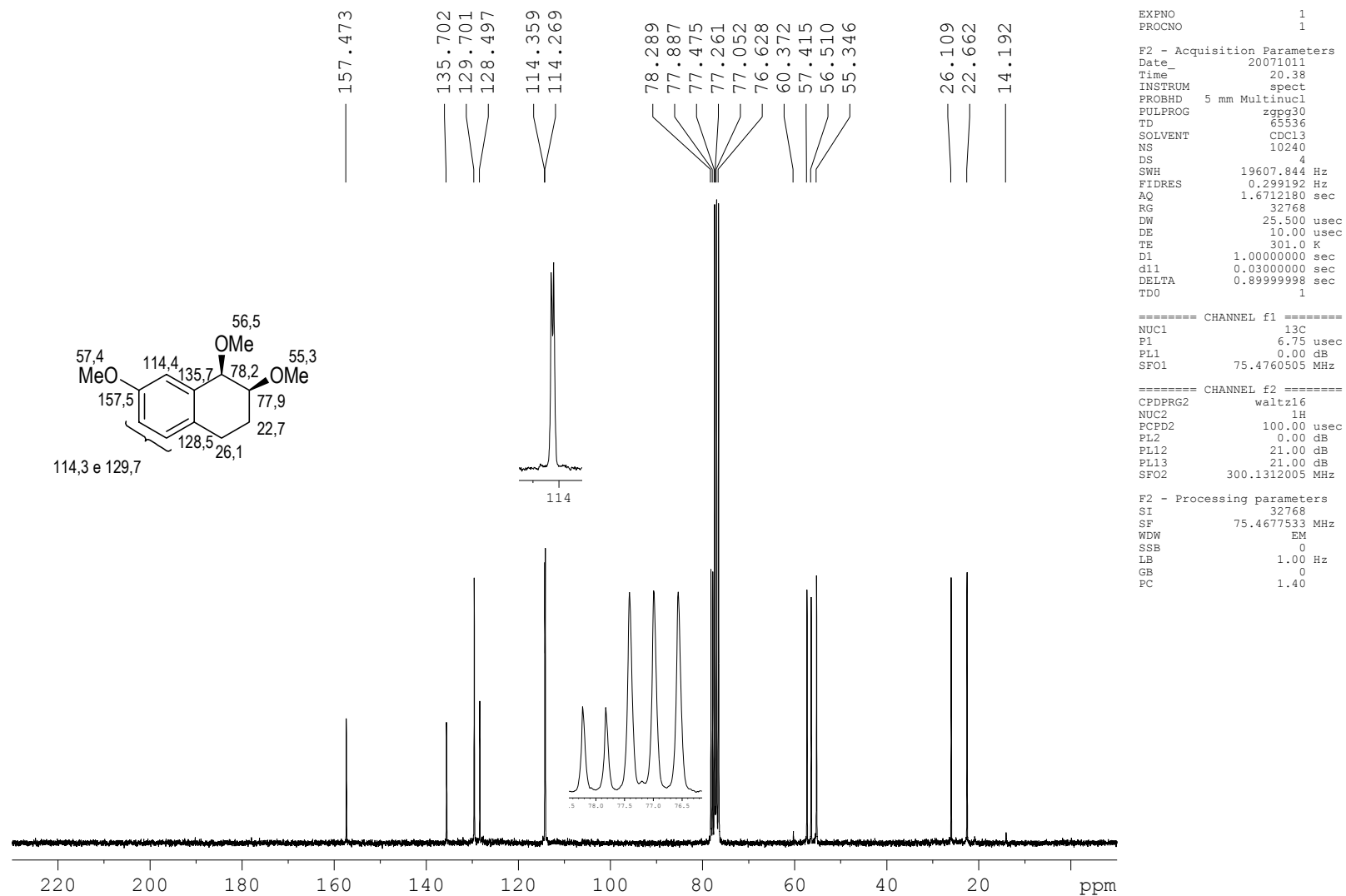
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **40**.



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **41**.



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 500 MHz, δ) de 271.

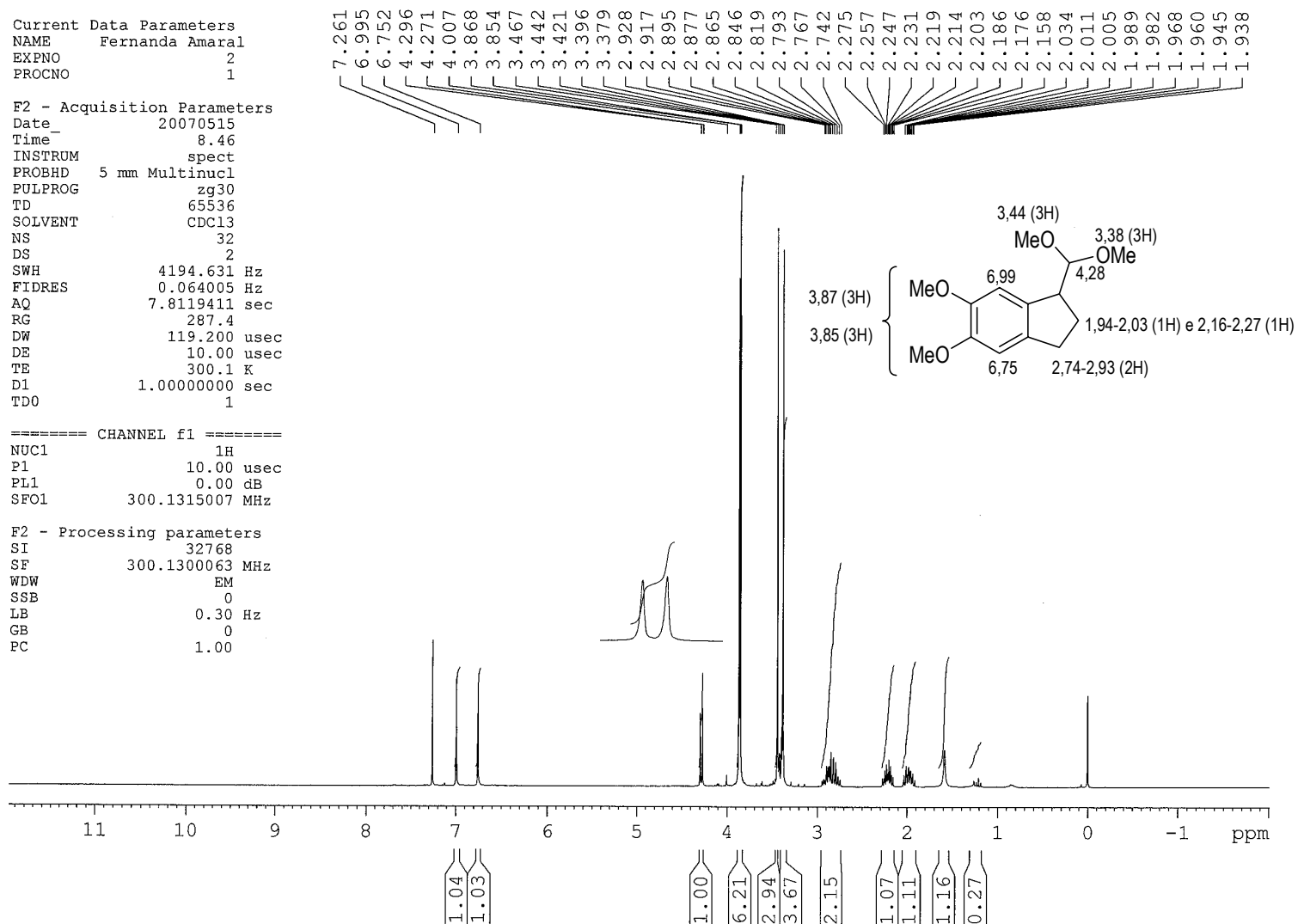
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 271.

Current Data Parameters
 NAME Fernanda Amaral
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20070515
 Time_ 8.46
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinucl
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 32
 DS 2
 SWH 4194.631 Hz
 FIDRES 0.064005 Hz
 AQ 7.8119411 sec
 RG 287.4
 DW 119.200 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.1 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

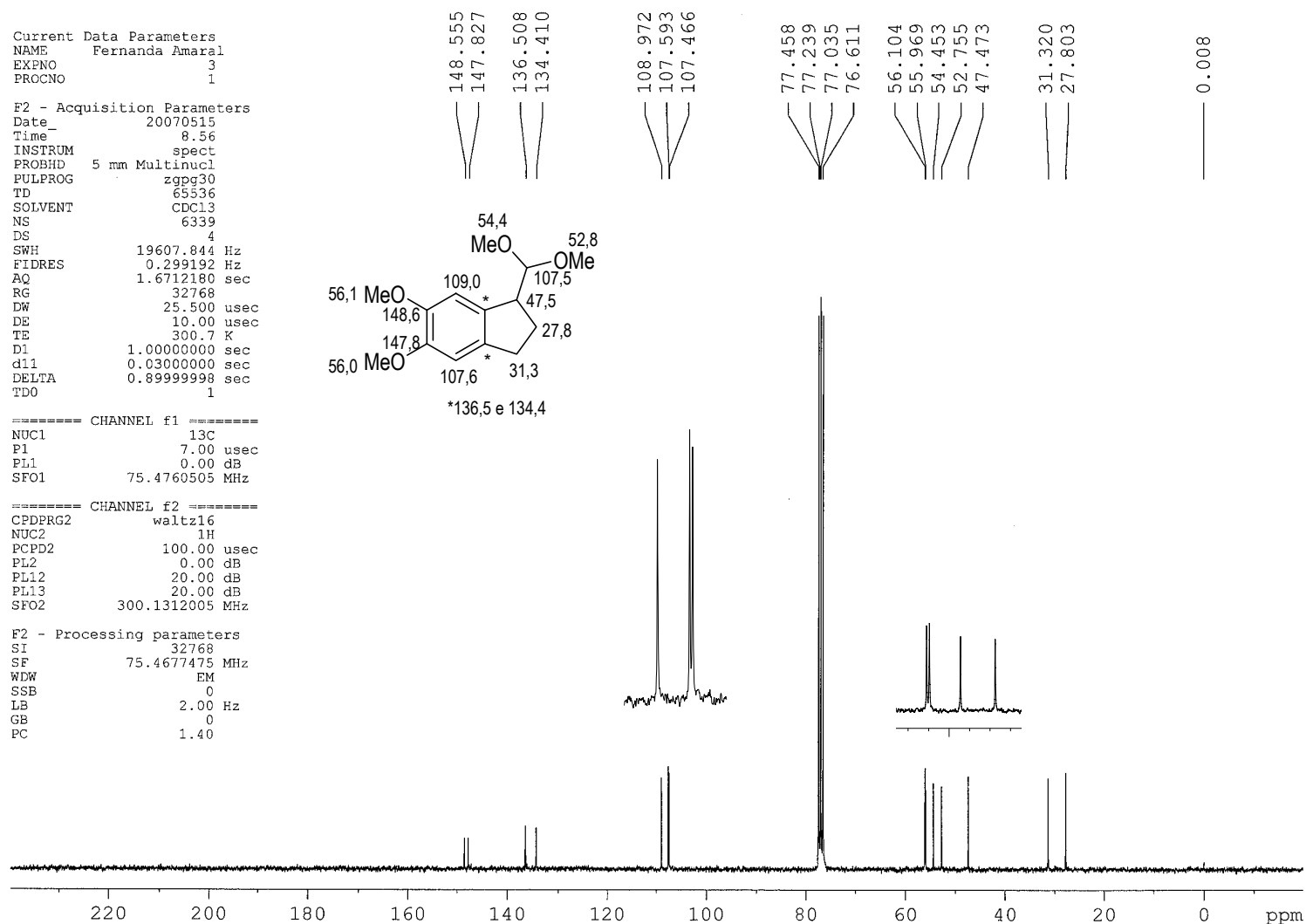
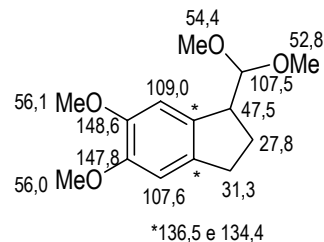
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 300.1315007 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300063 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

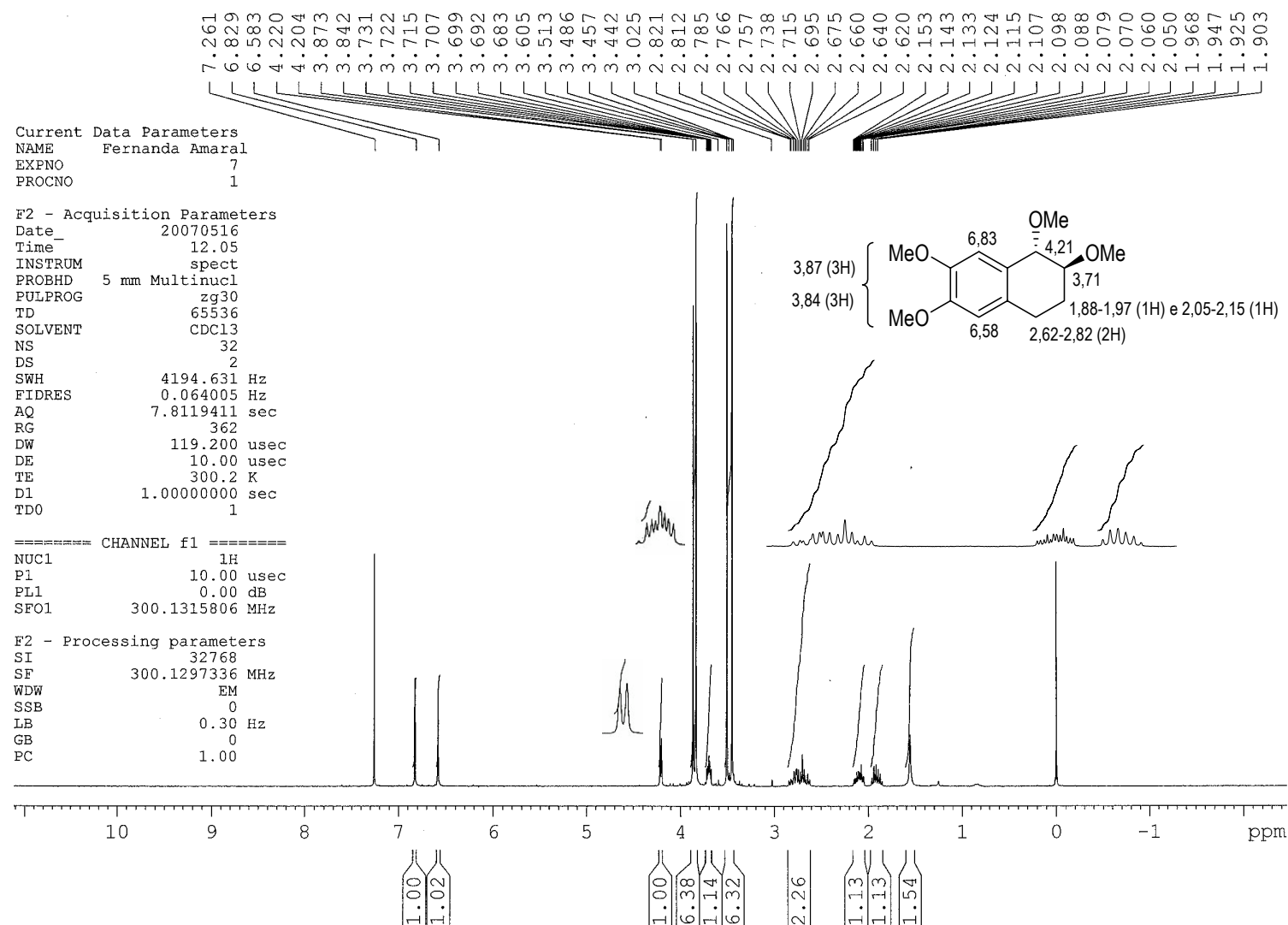


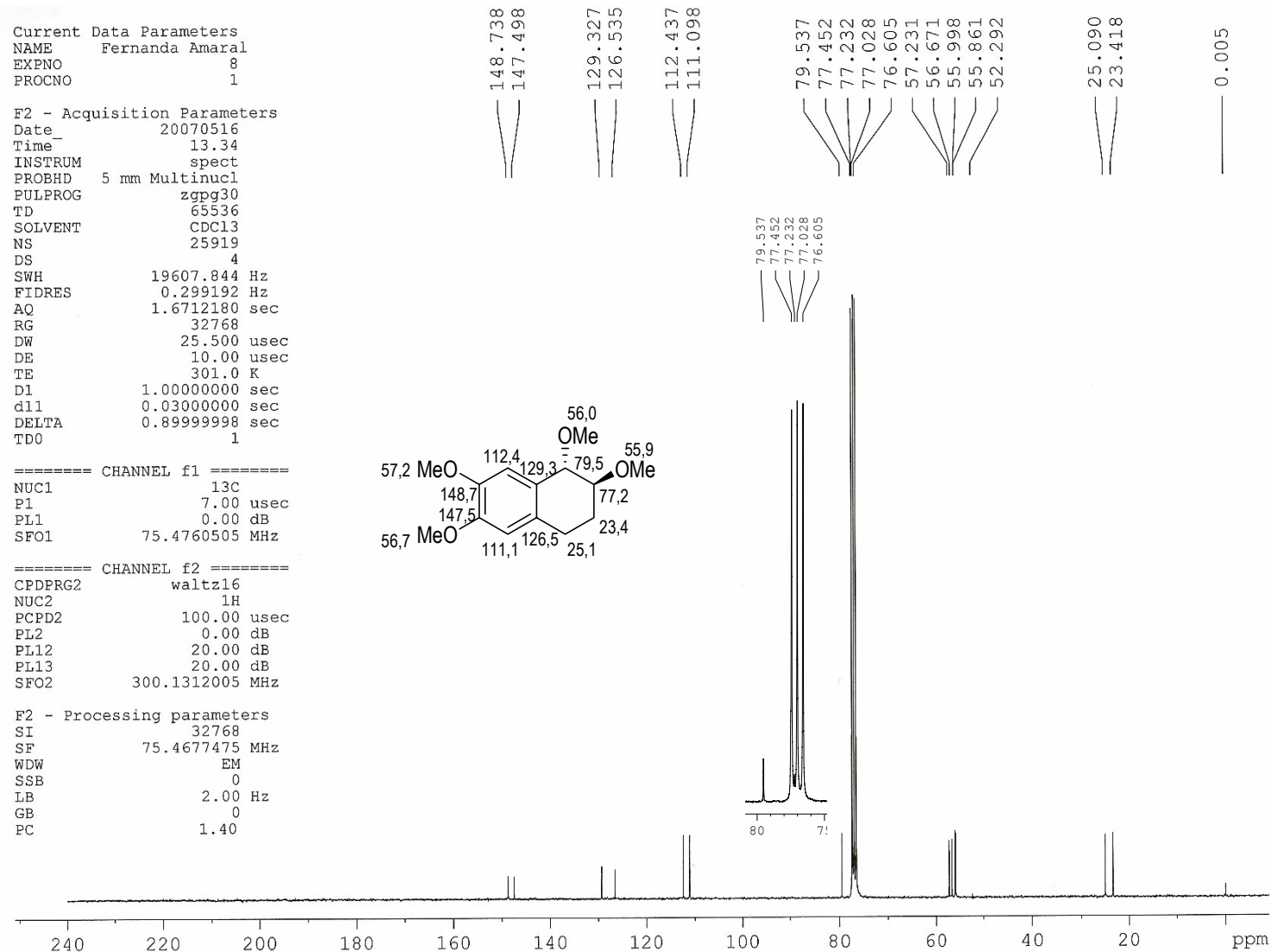
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 59.

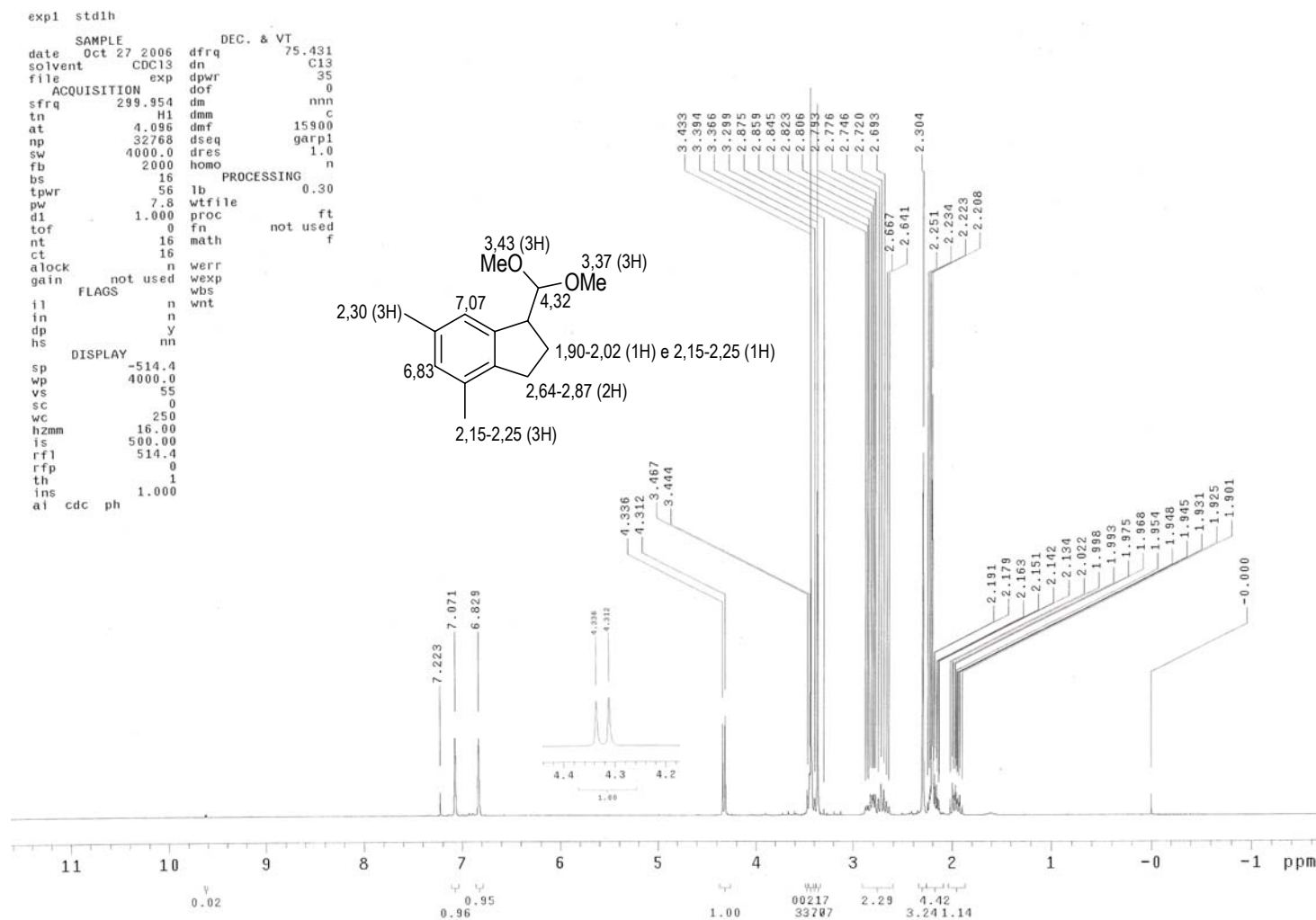
```
F2 - Processing parameters
SI              32768
SF              75.4677475 MHz
WDW             EM
SSB             0
LB              2.00 Hz
GB              0
PC              1.40
```

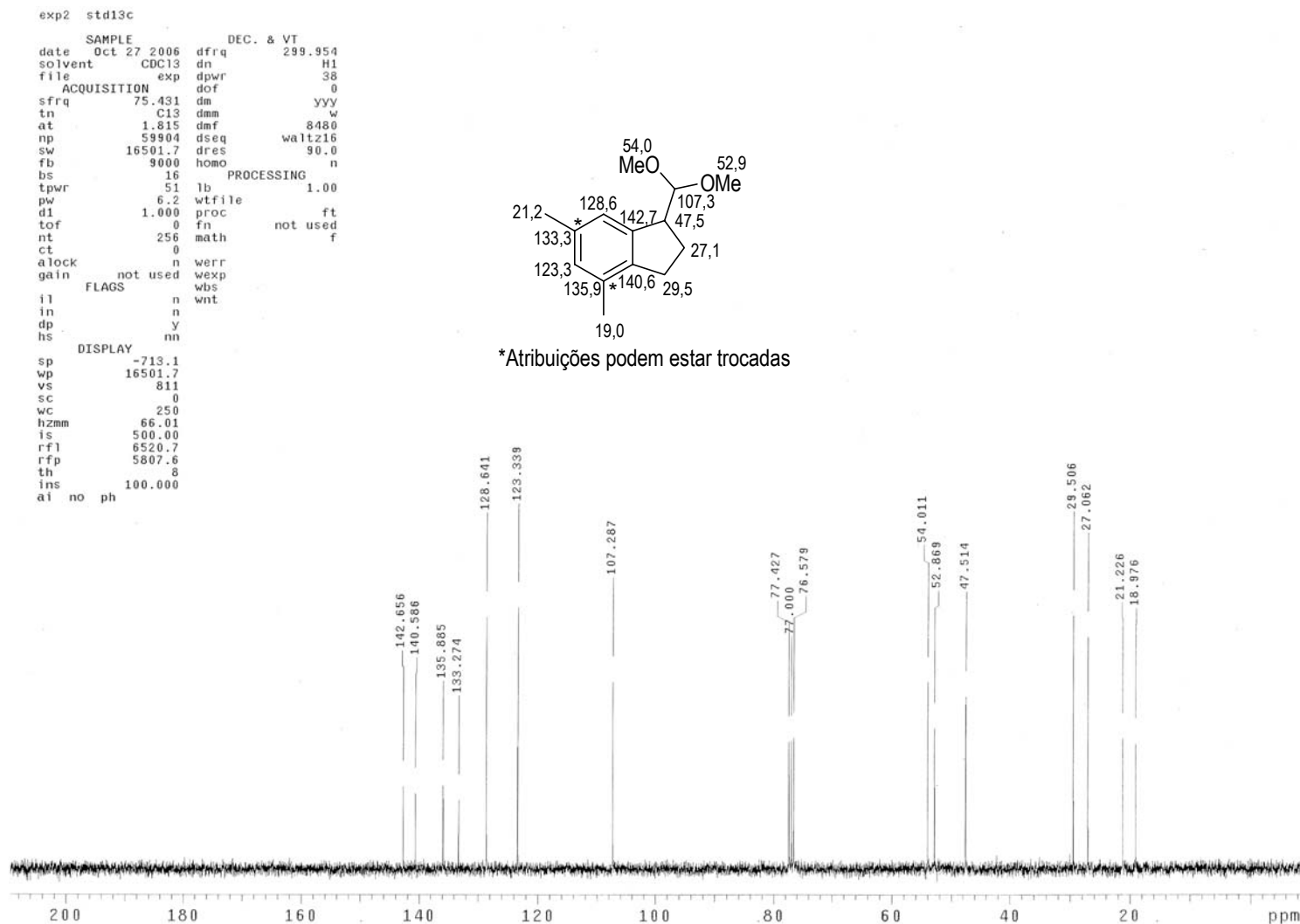


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de **59**.

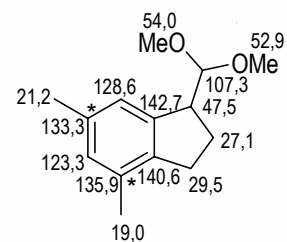
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 272.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 272.

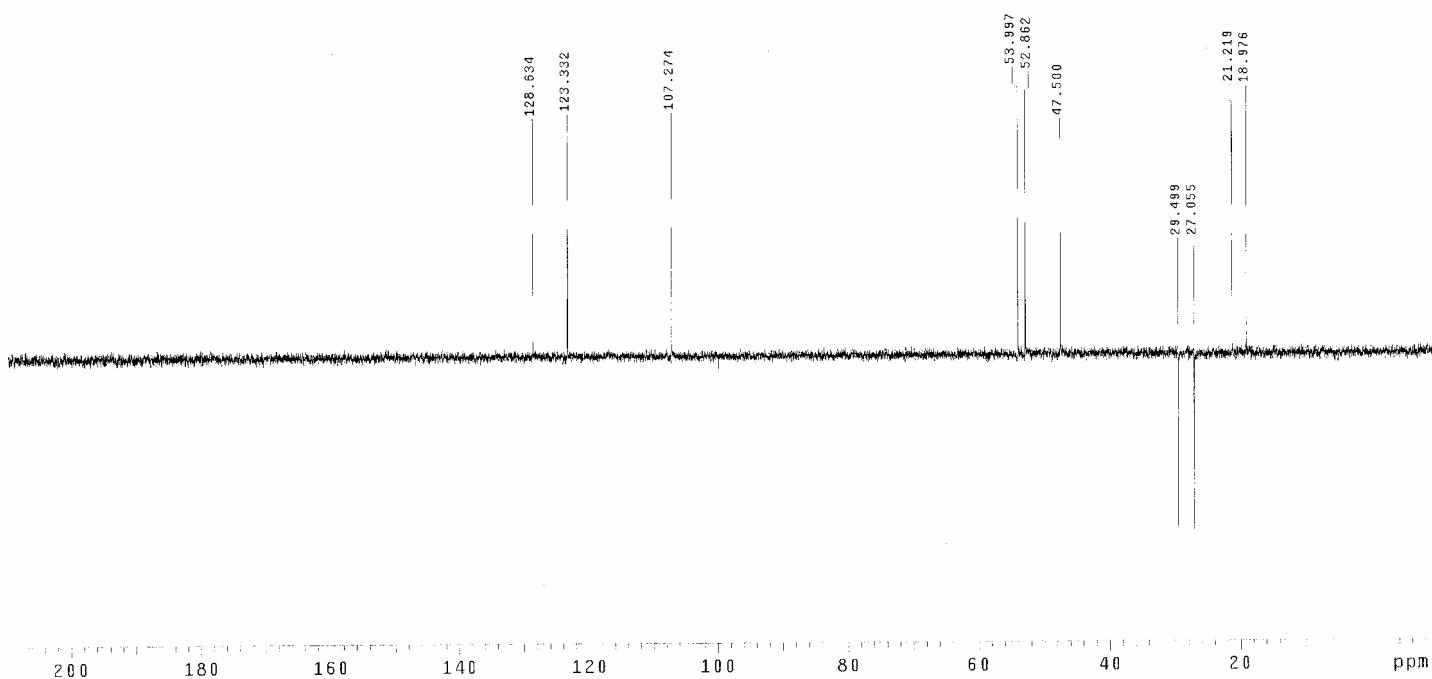
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ) de **60**.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de **60**.

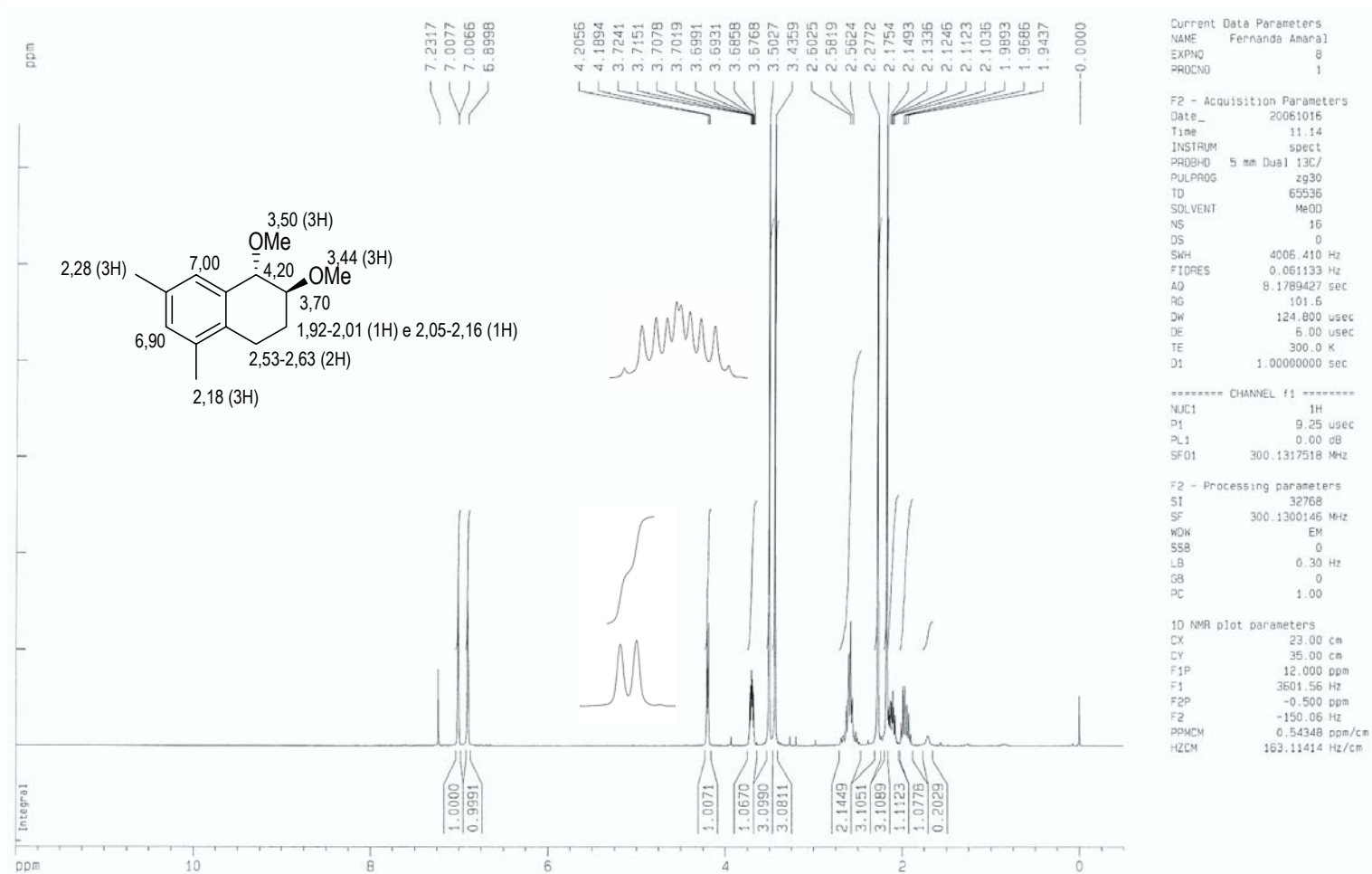
Pulse Sequence: dept
 Solvent: cdcl3
 Ambient temperature
 INOVA-300 "gemin1200"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 1.815 sec
 Width 16501.7 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4230806 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9538404 MHz
 Power 38 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 6 min, 25 sec

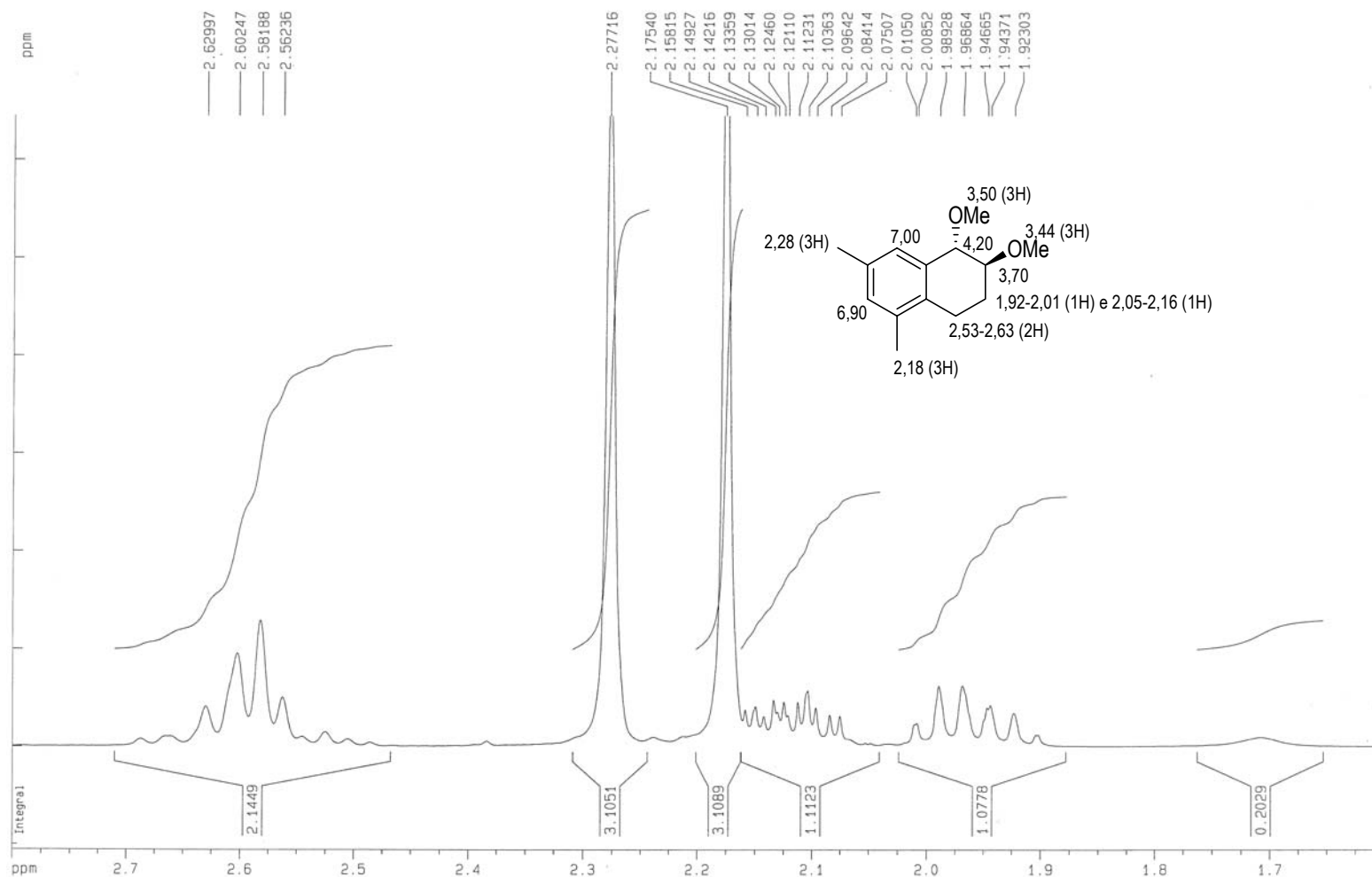


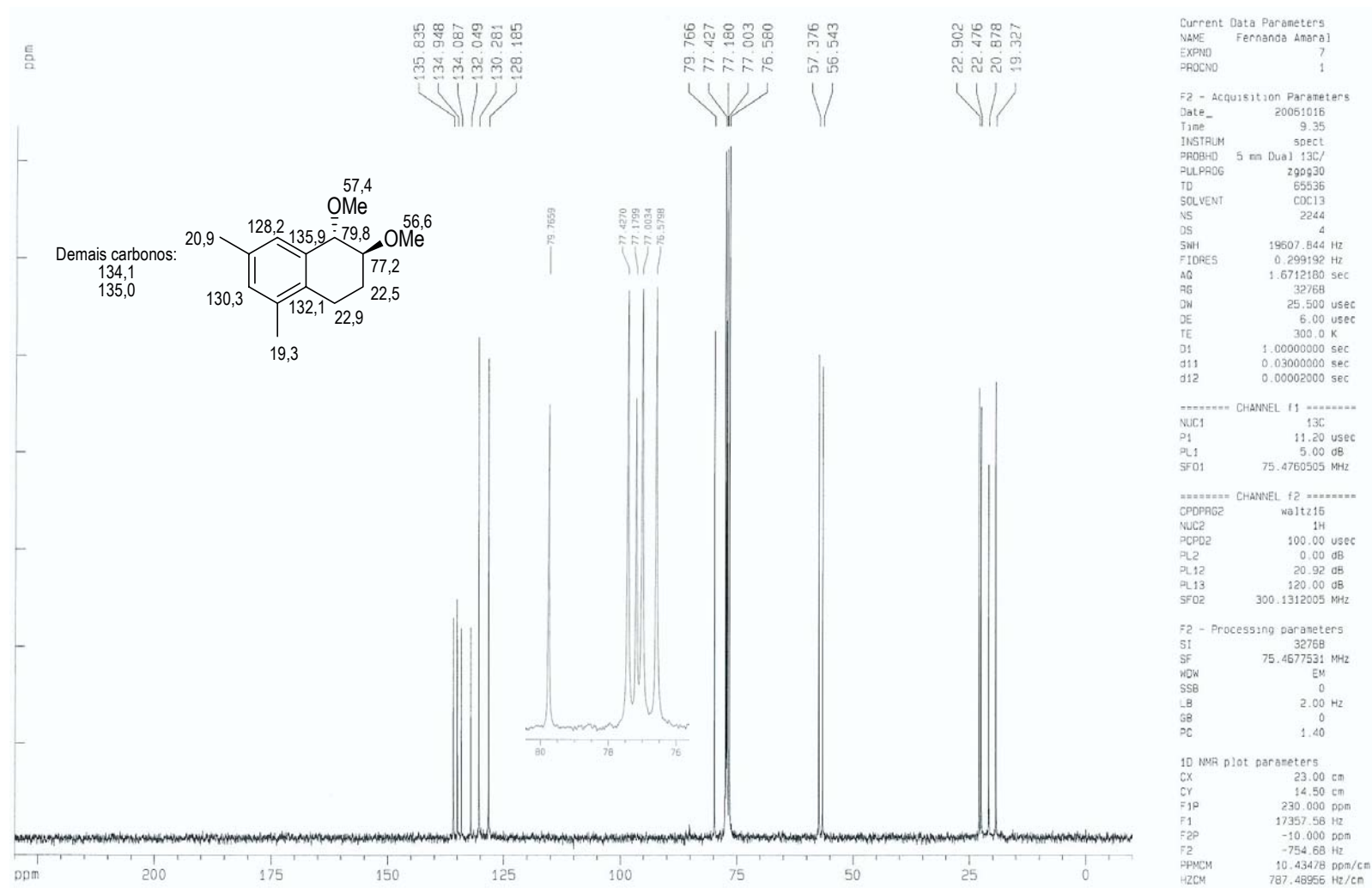
*Atribuições podem estar trocadas

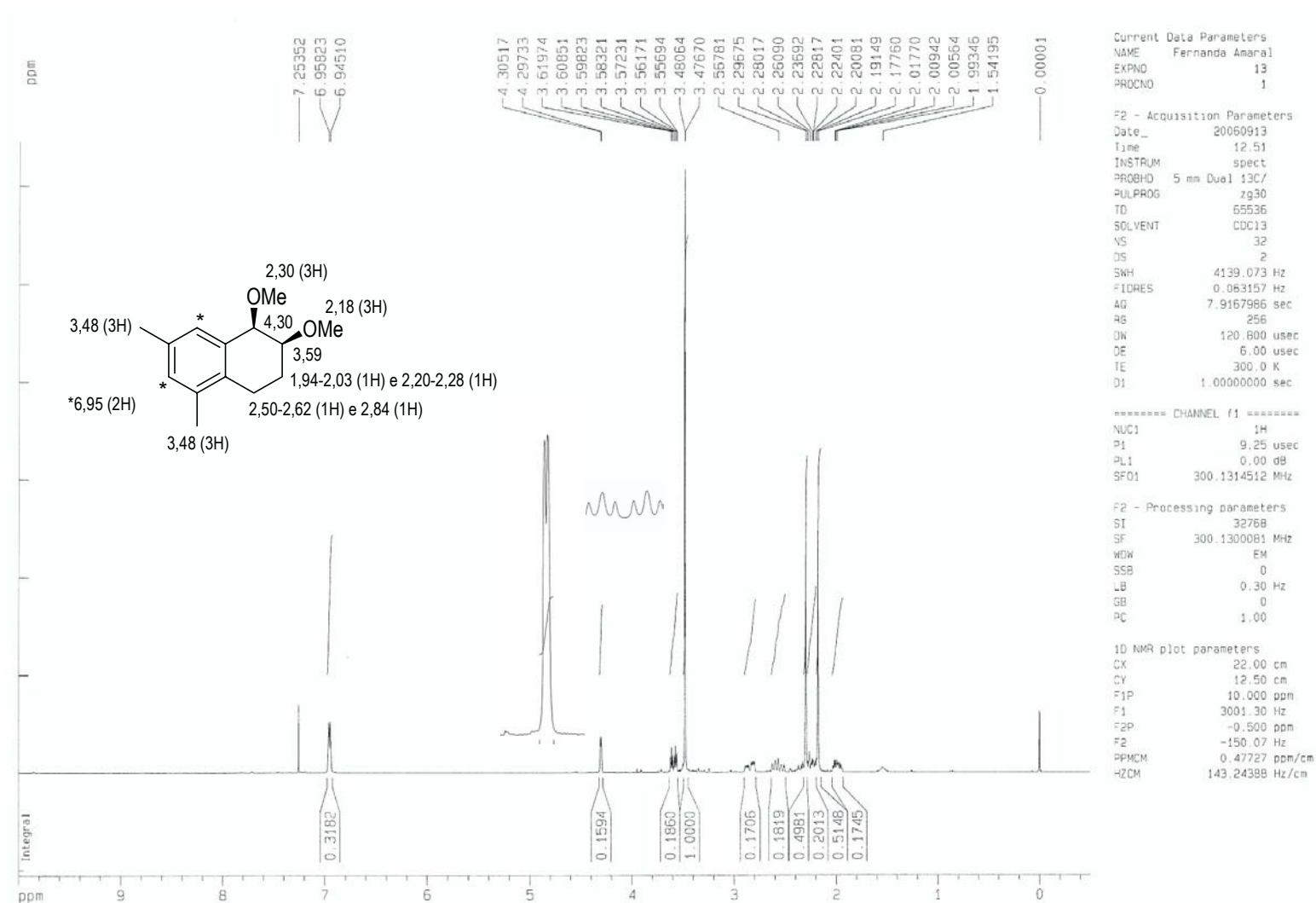


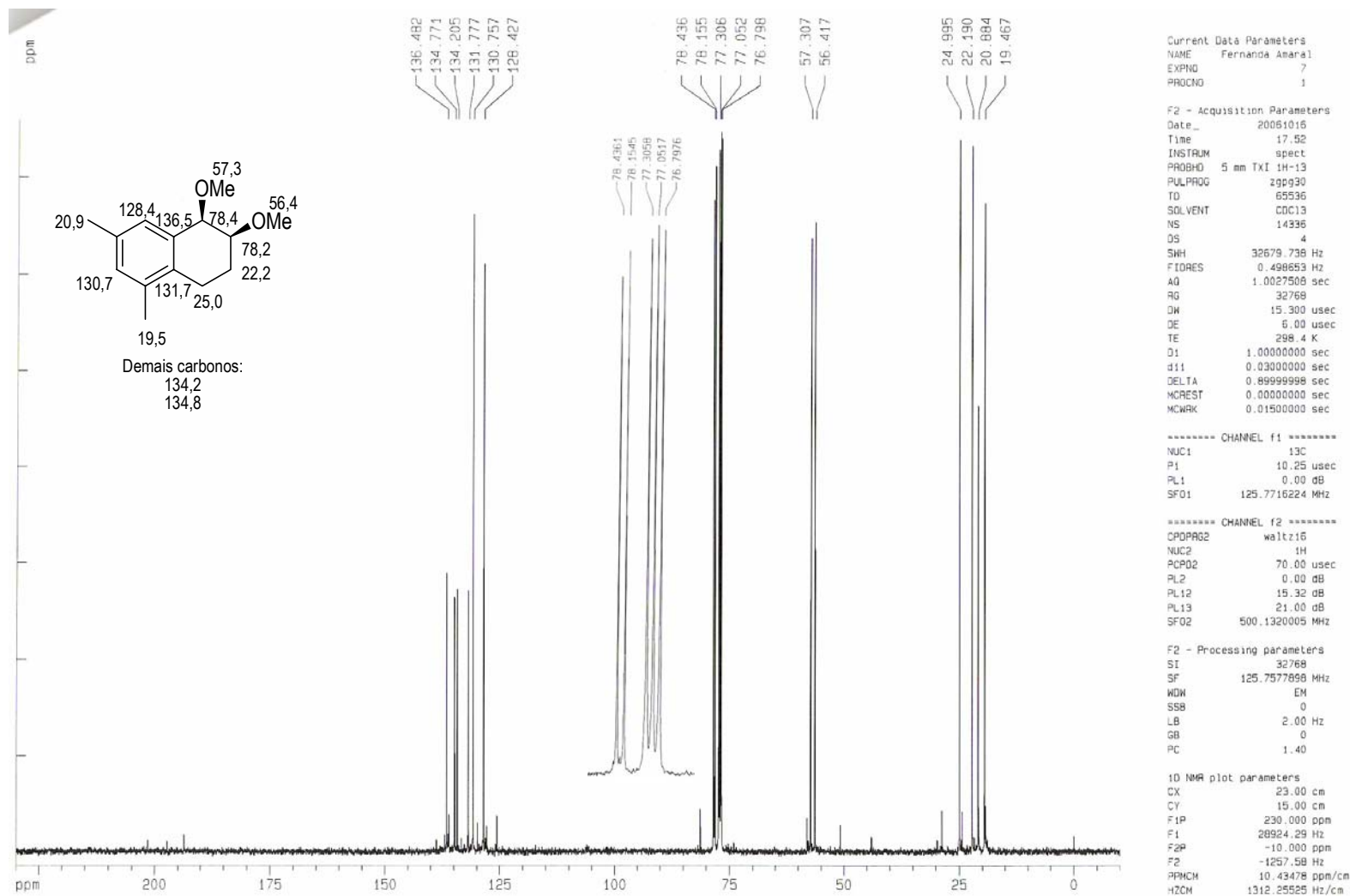
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) – Dept 135 de 60.

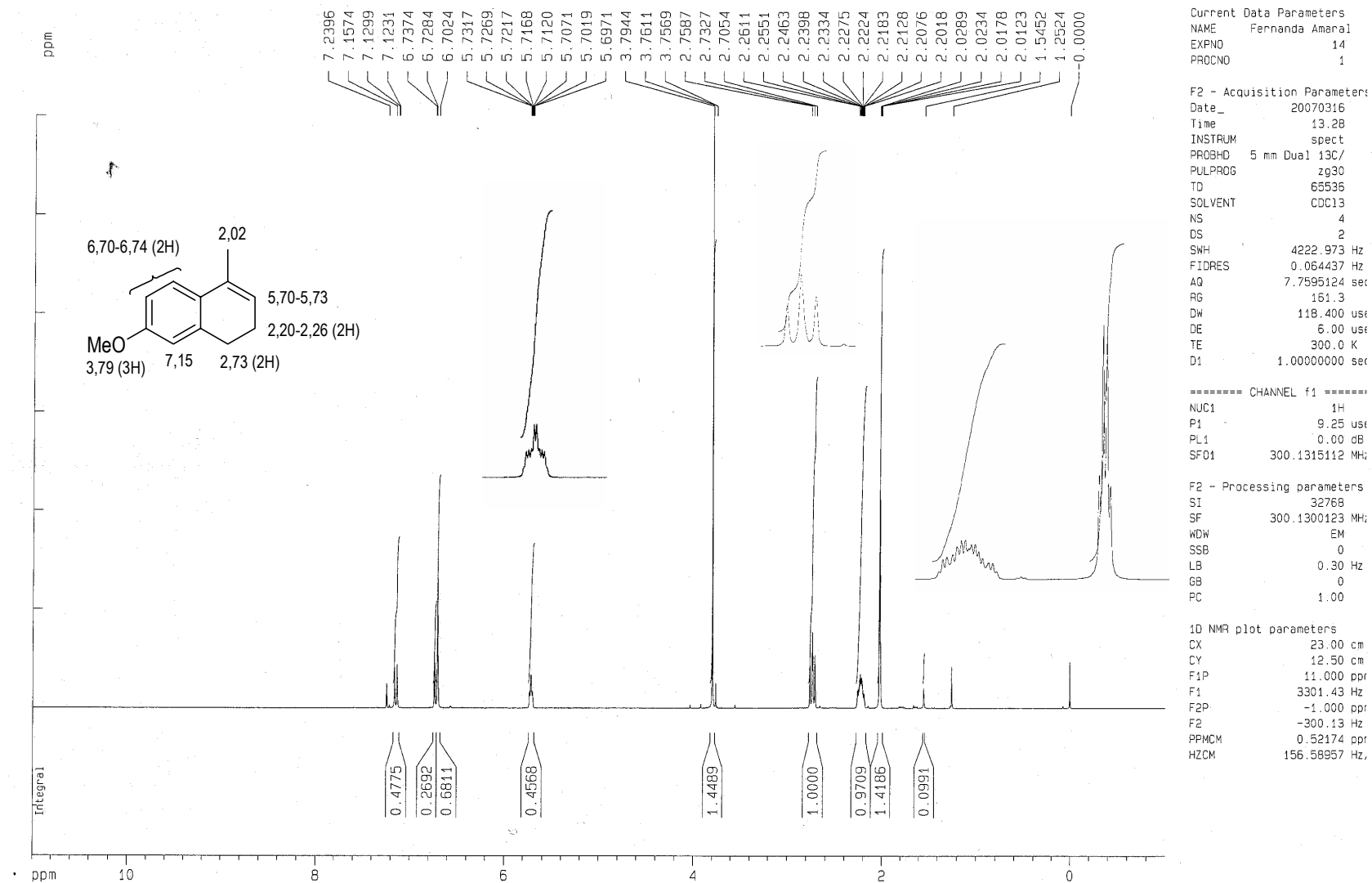
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 61.

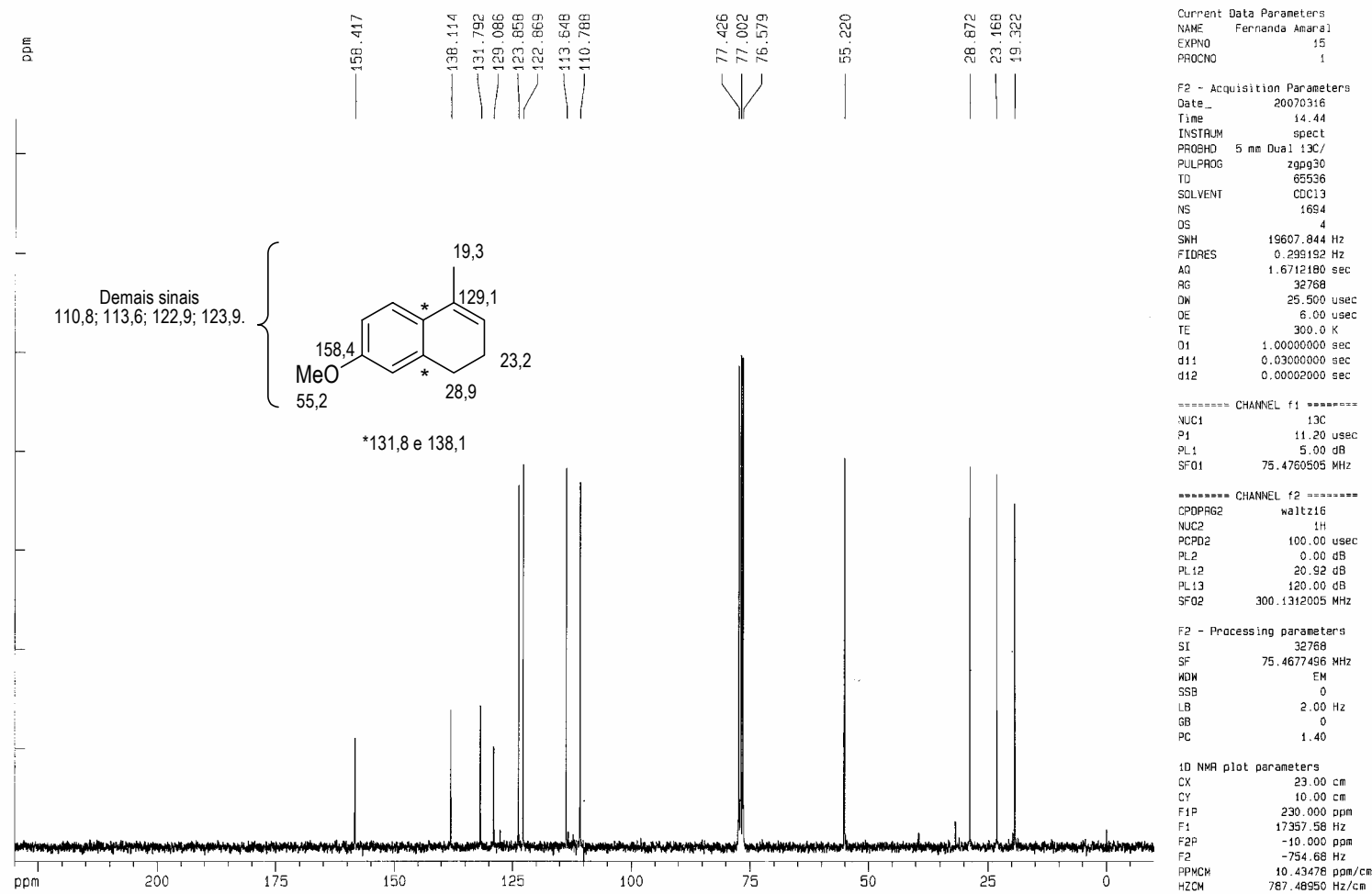
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **61** - expansões

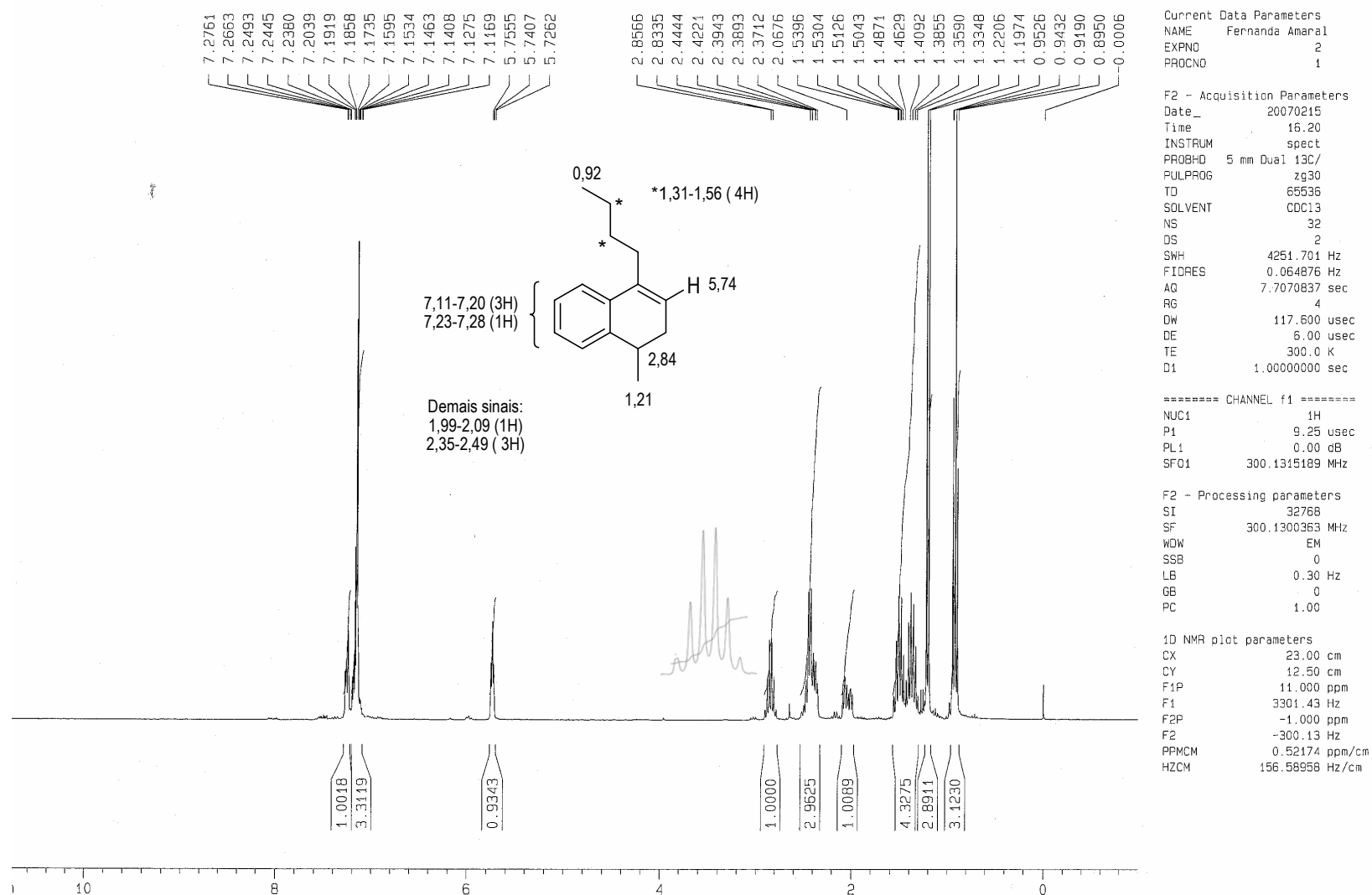
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de **61**.

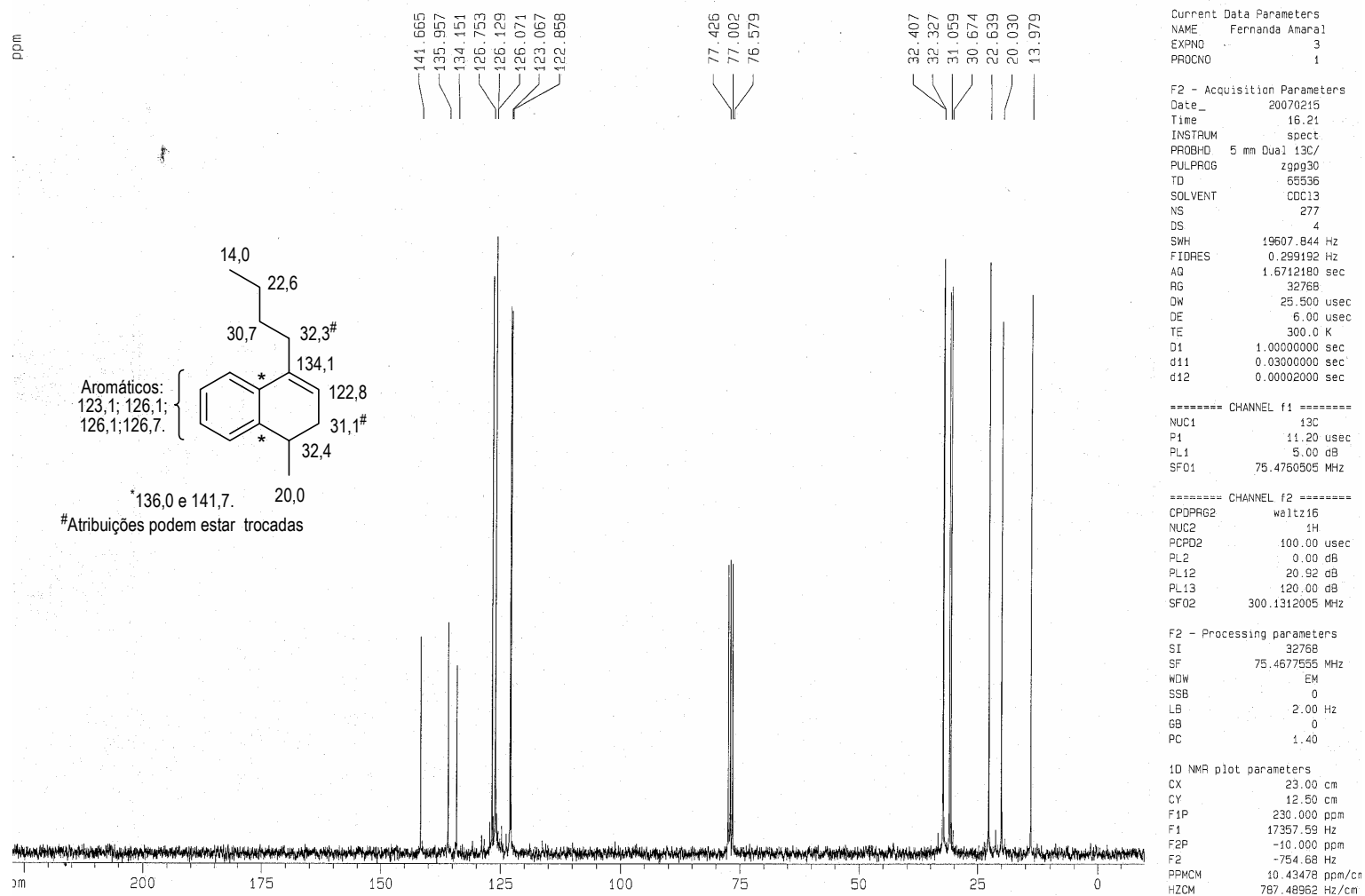
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 273.

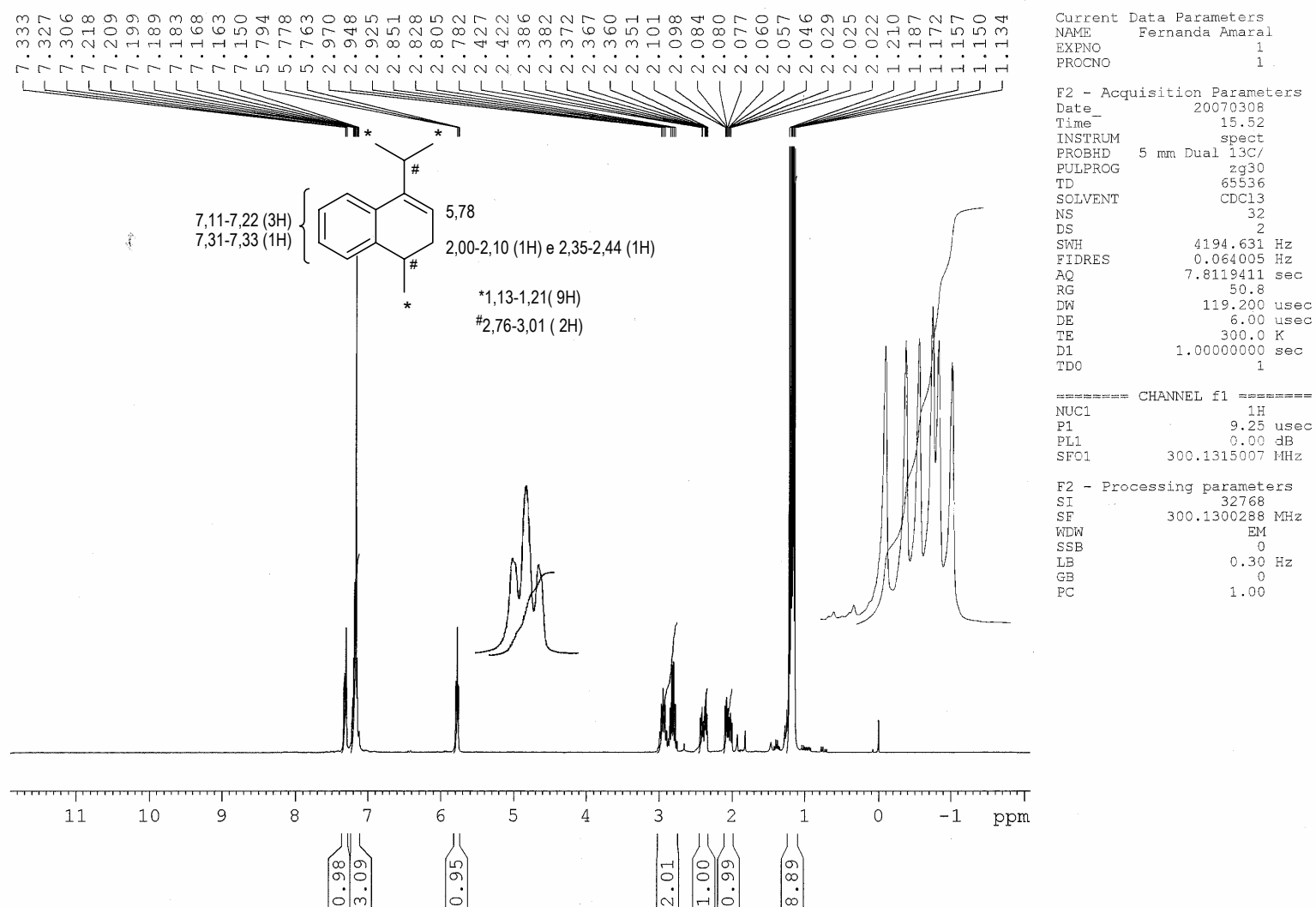
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 273.

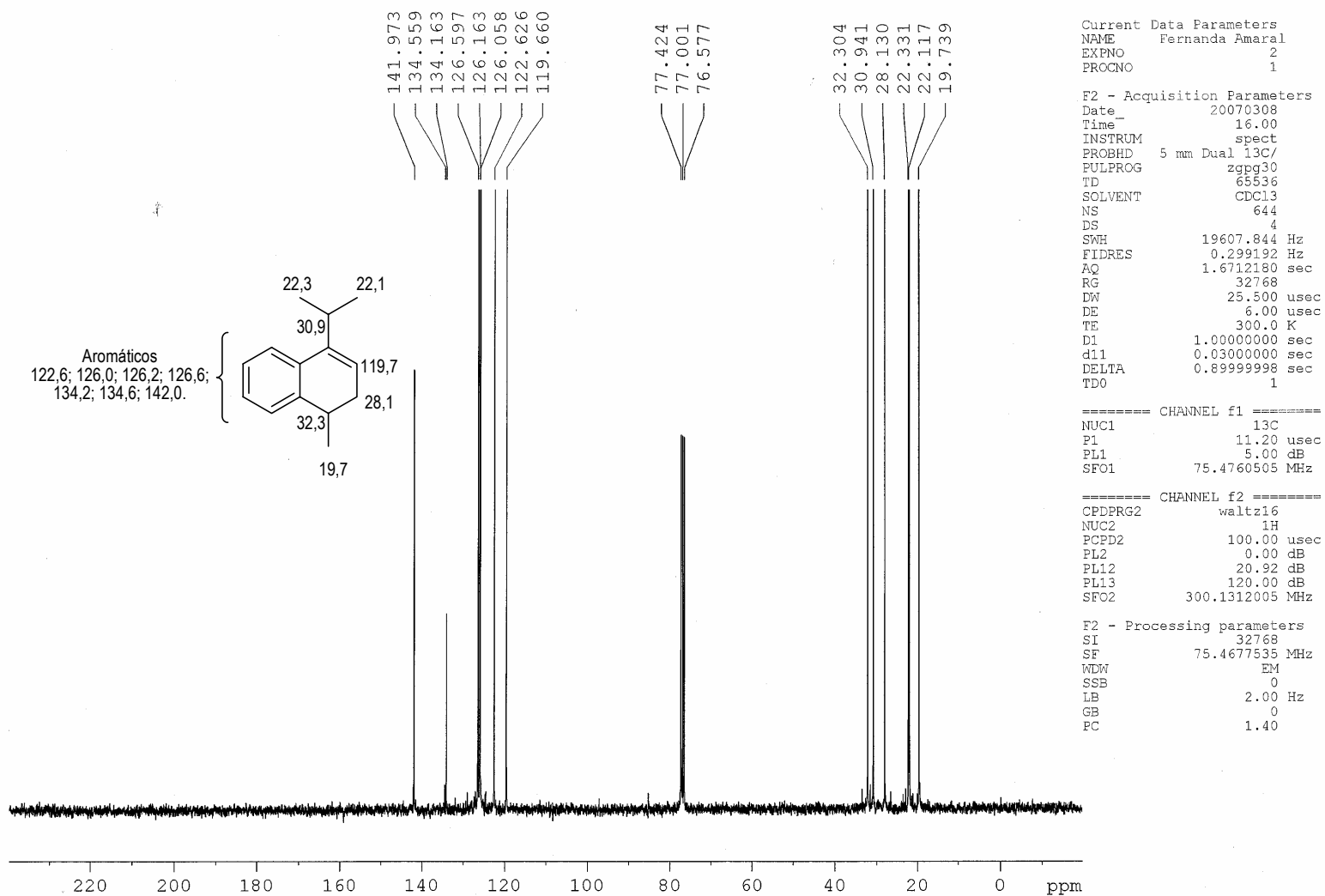
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 241.

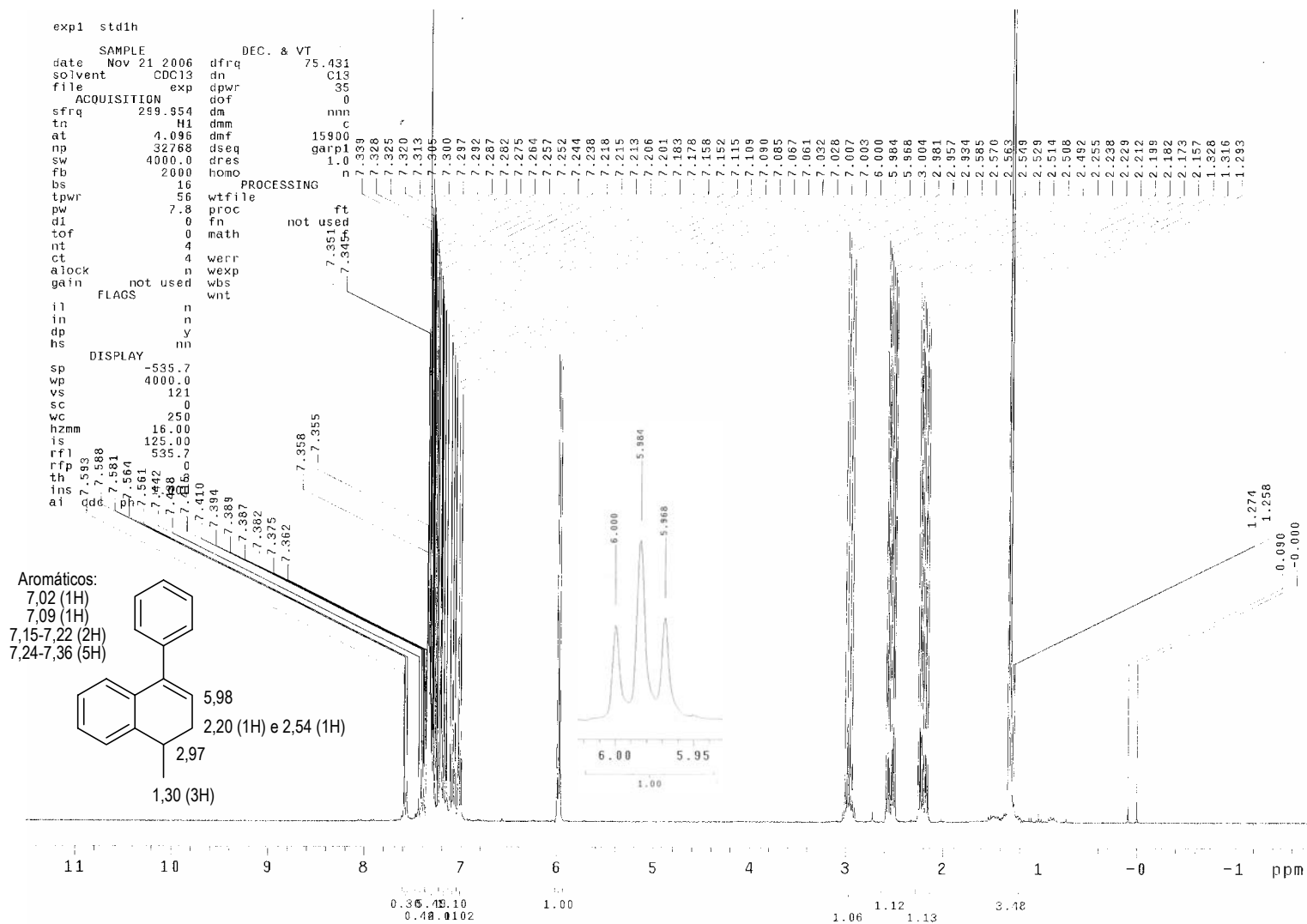
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 241.

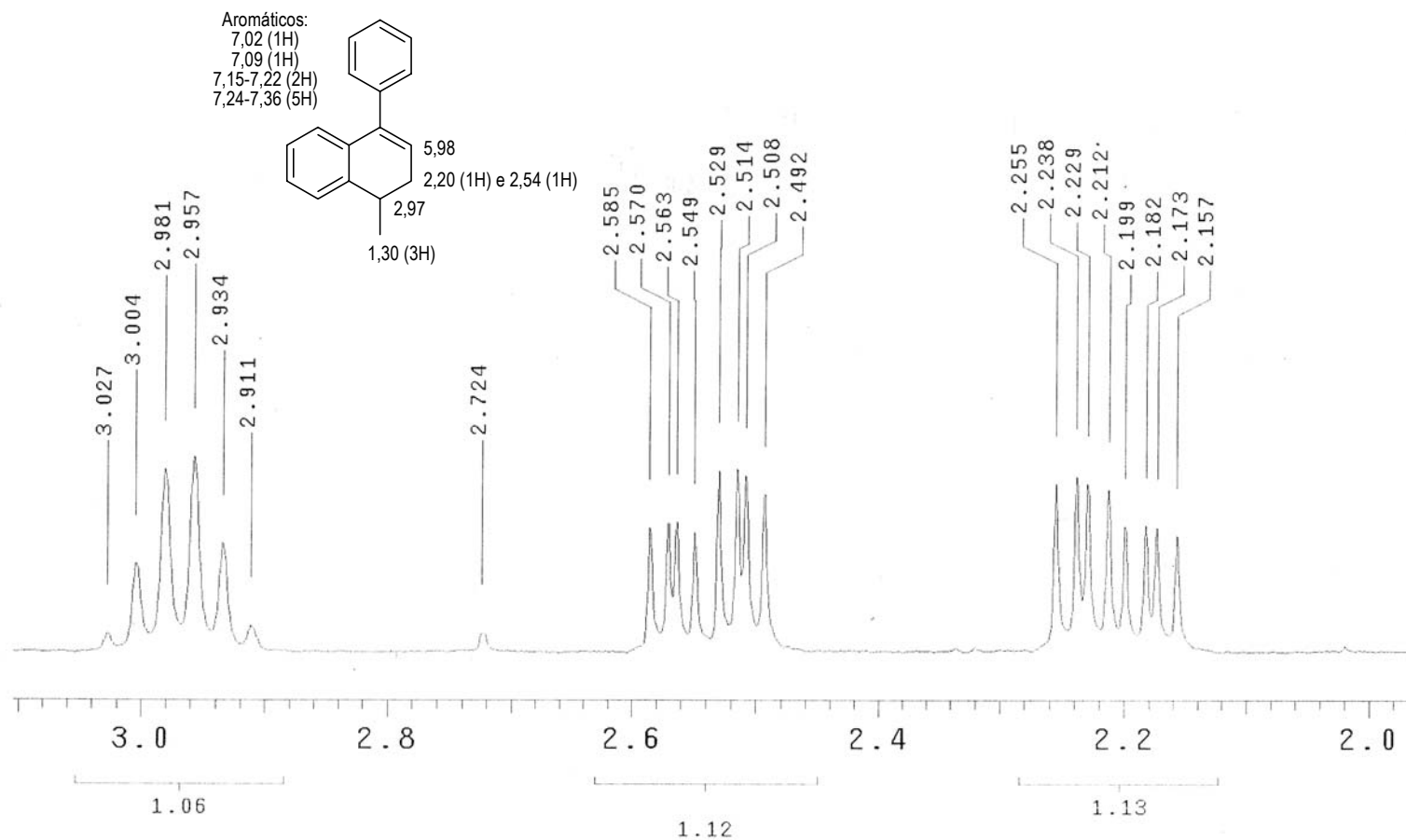
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **36**.

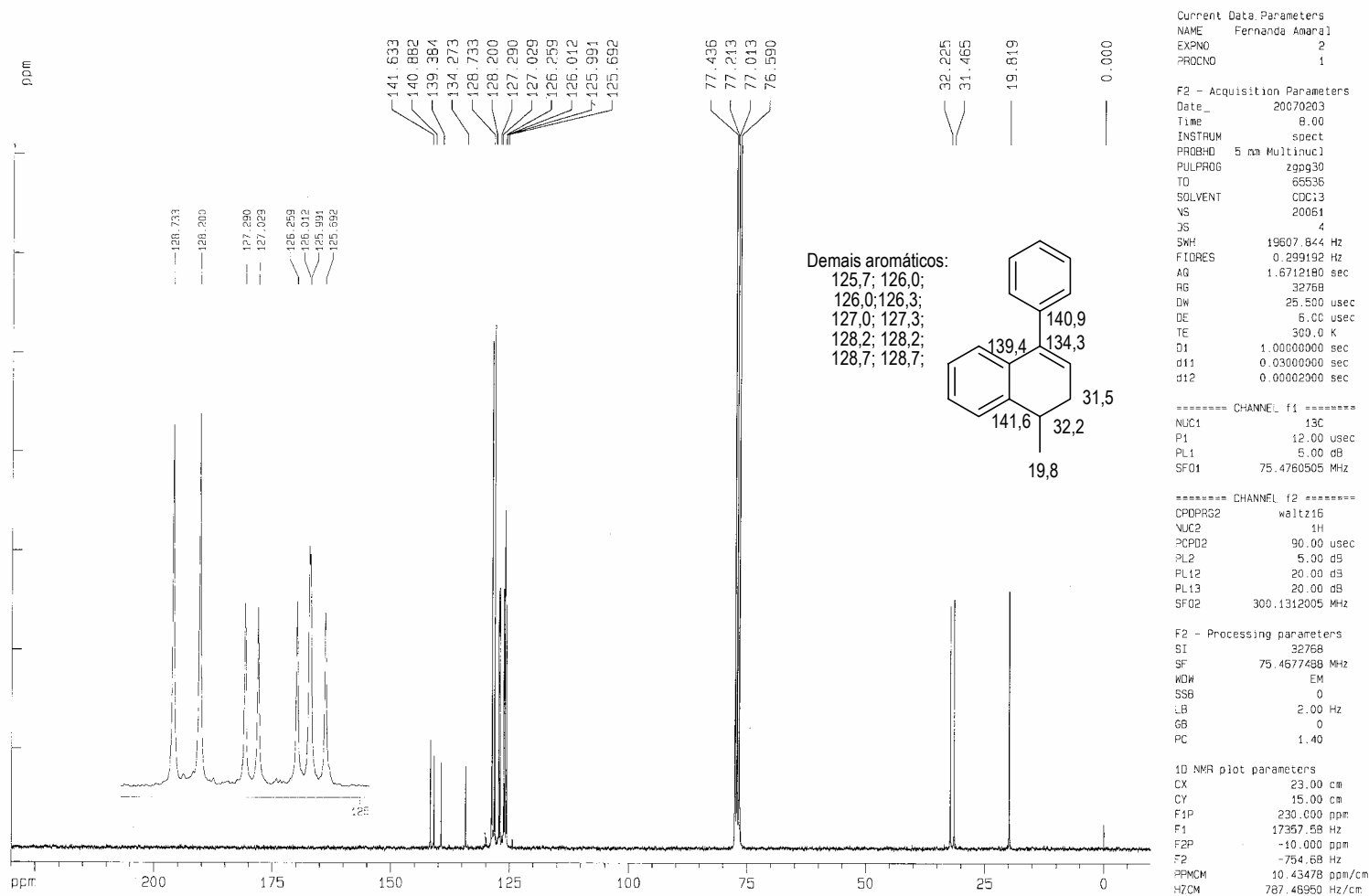


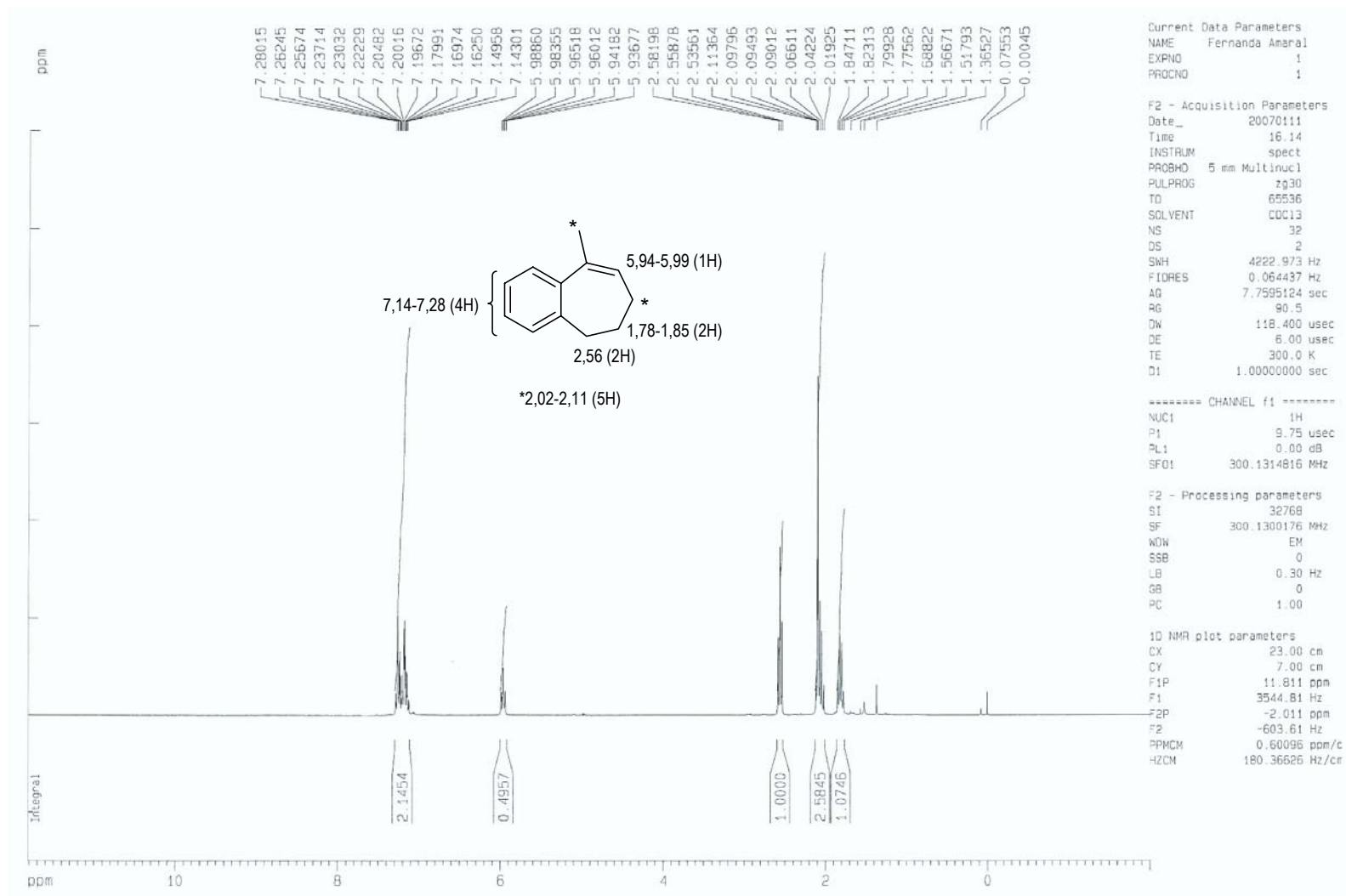
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 280.

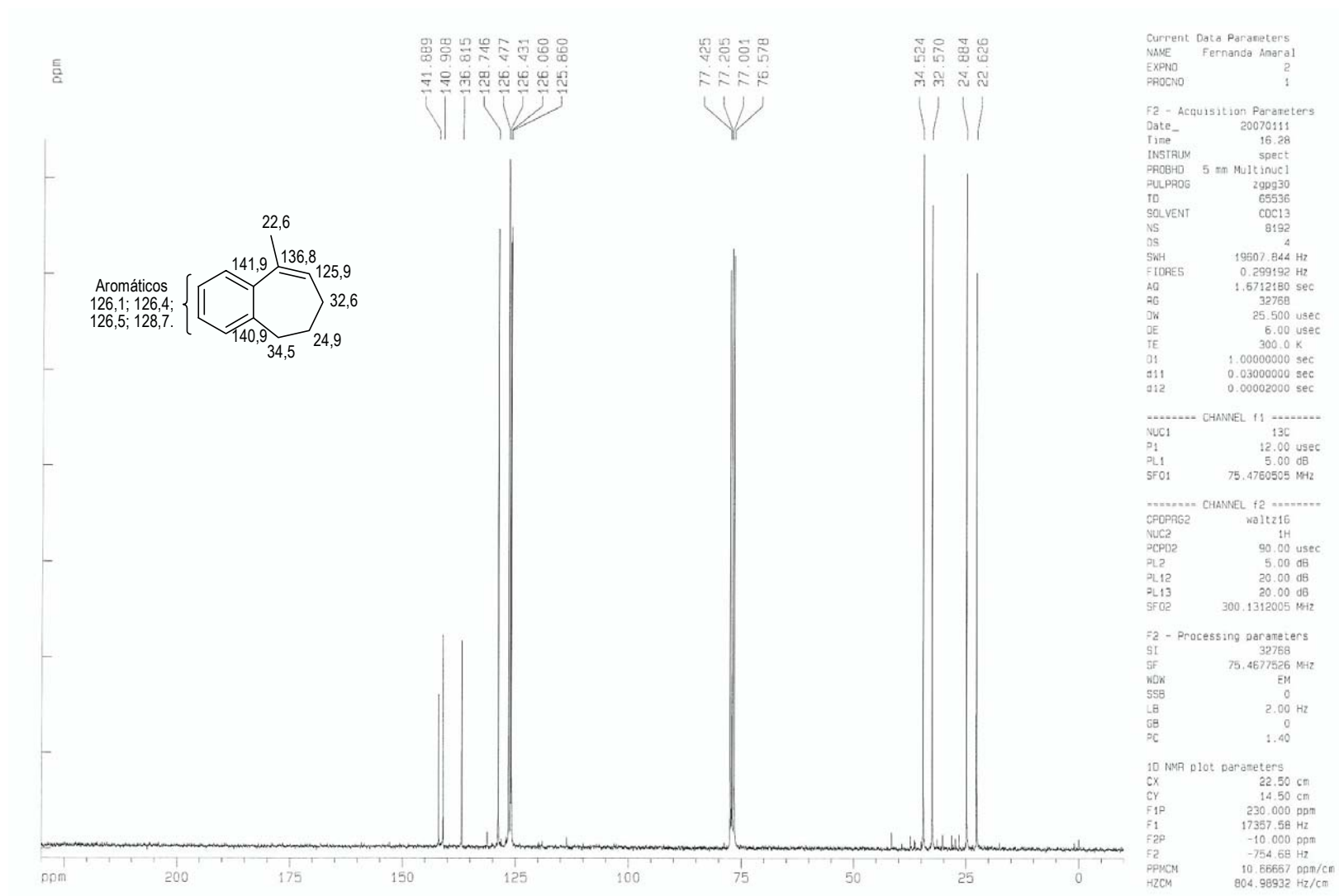
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 280.

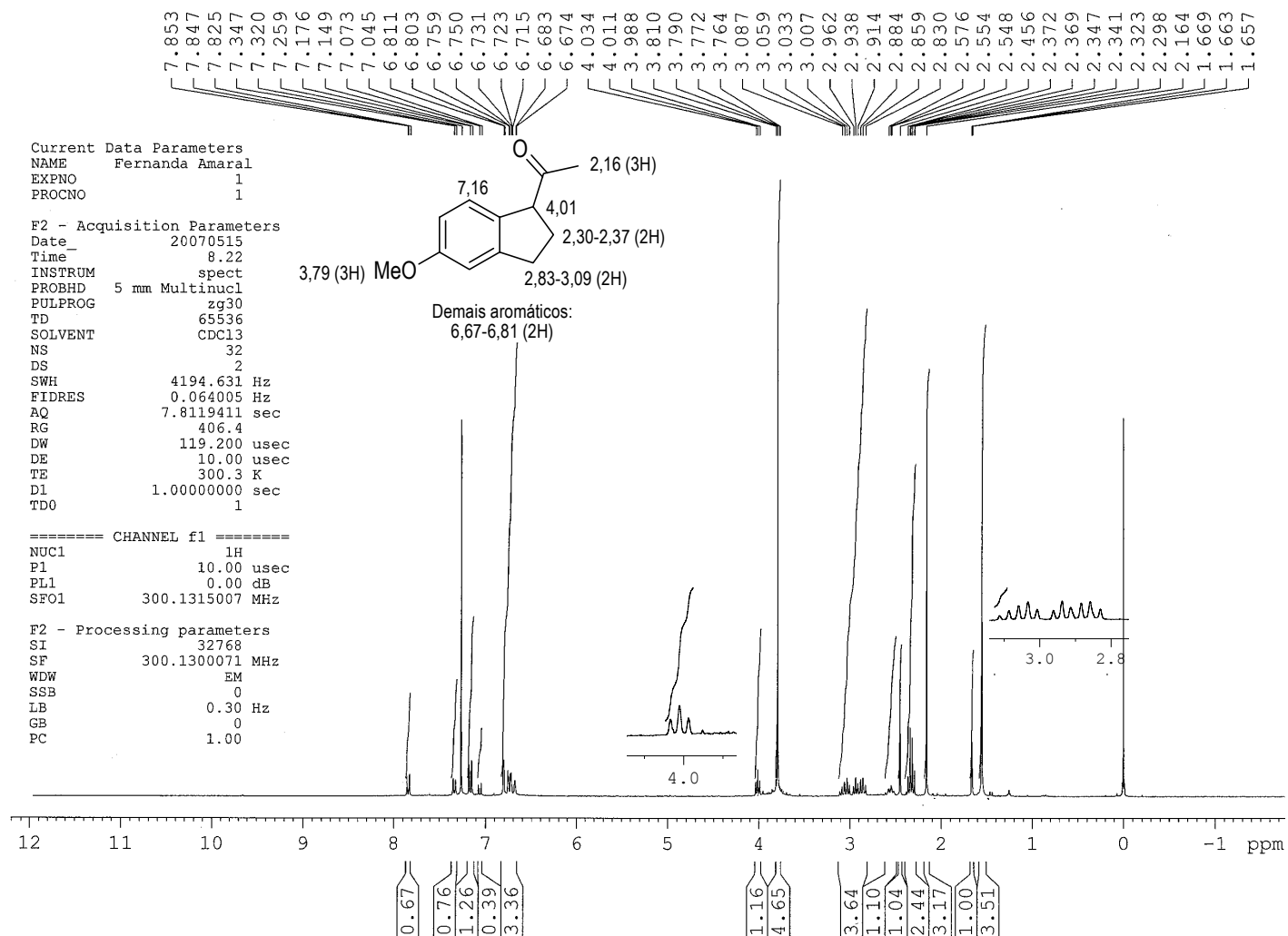
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **281**.

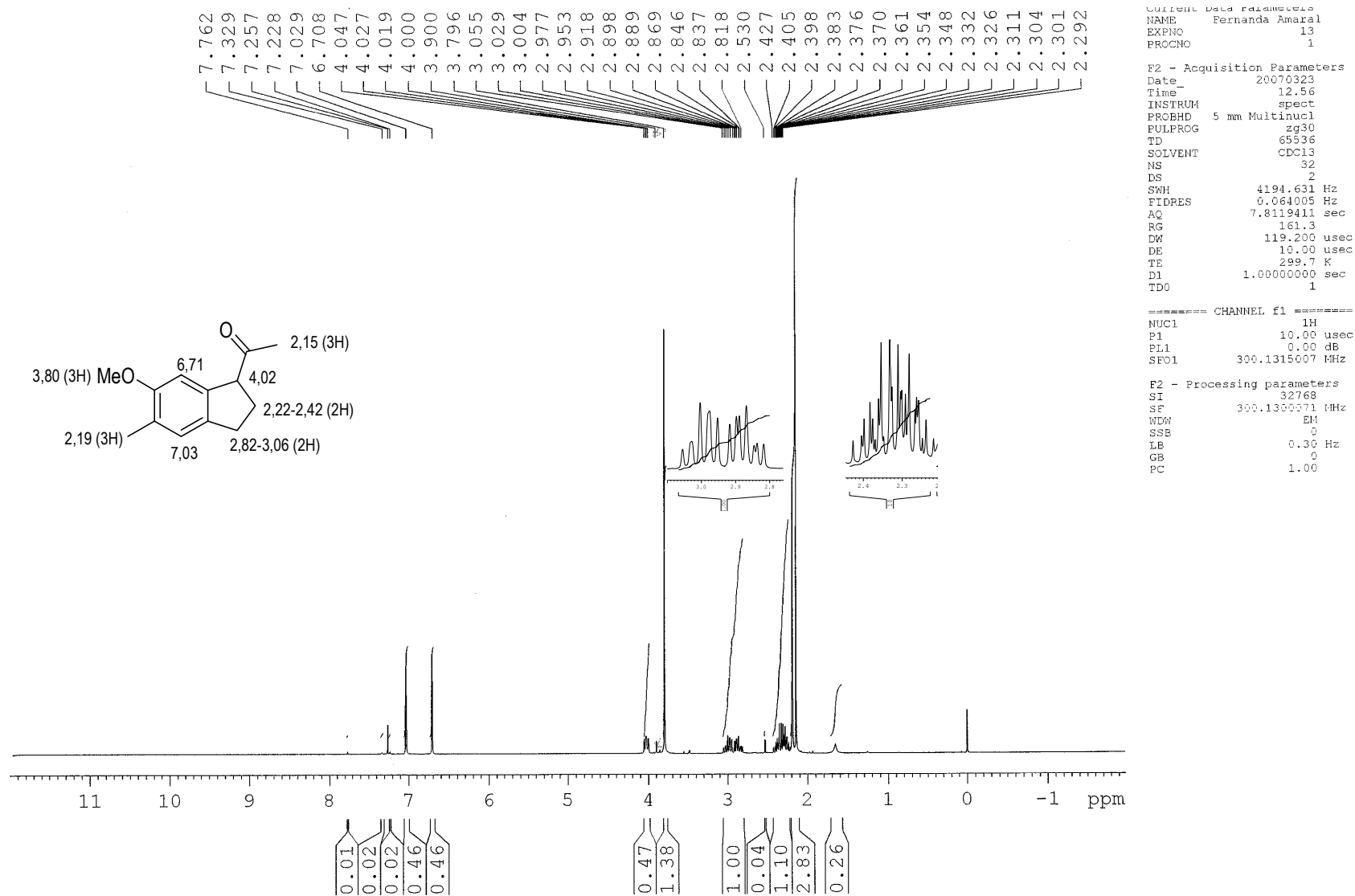
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **281** – expansões

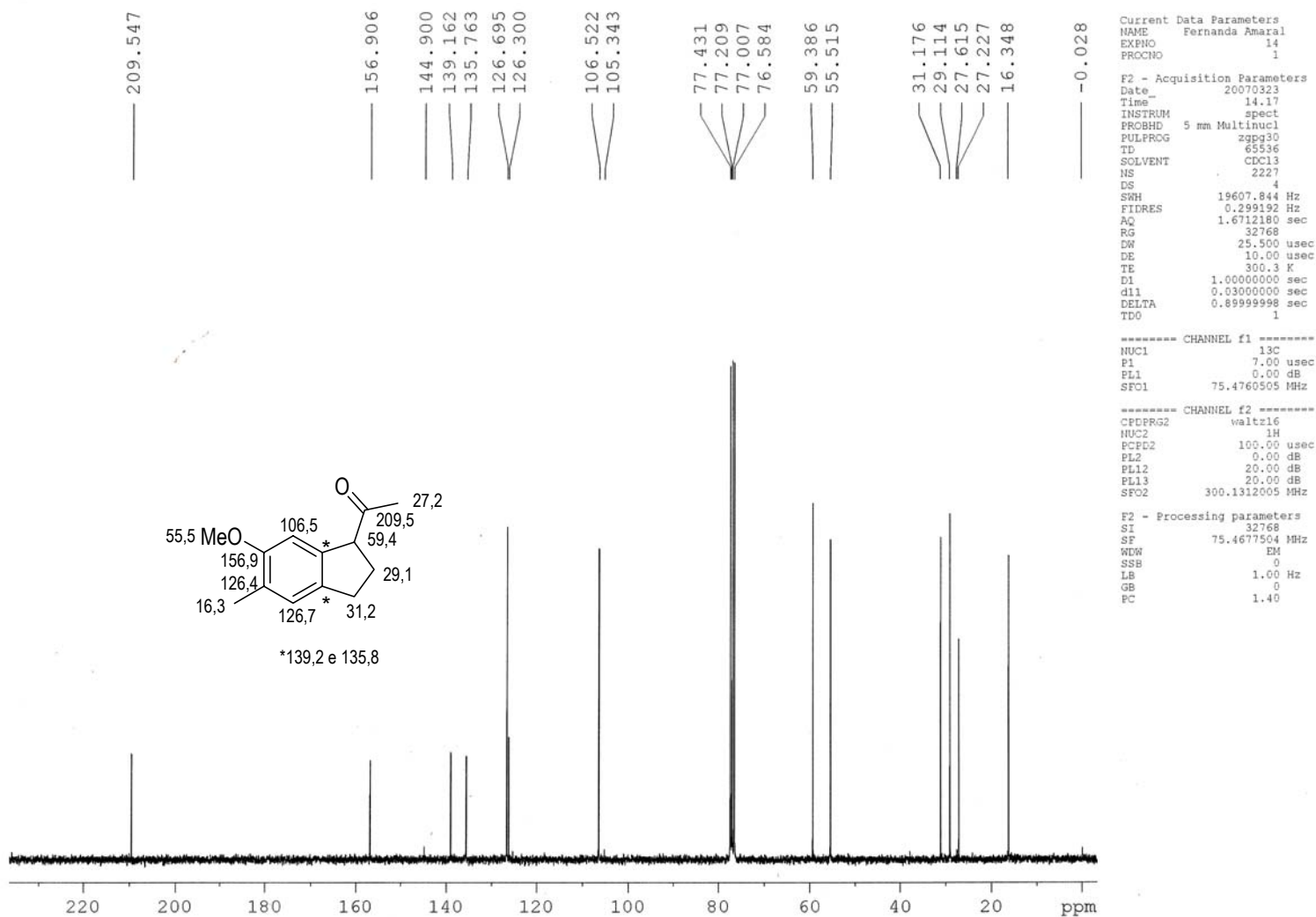
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de **281**.

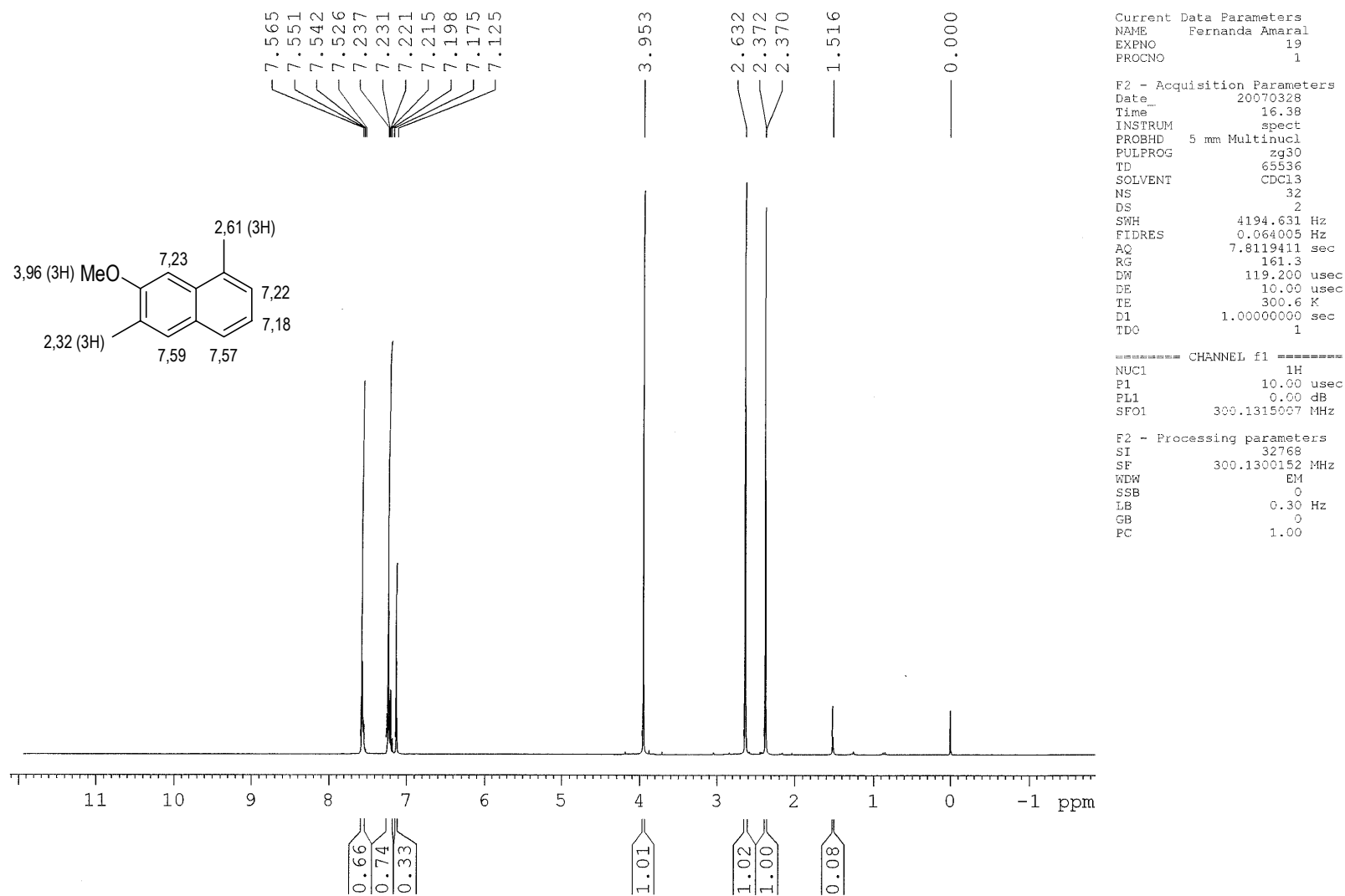
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 282.

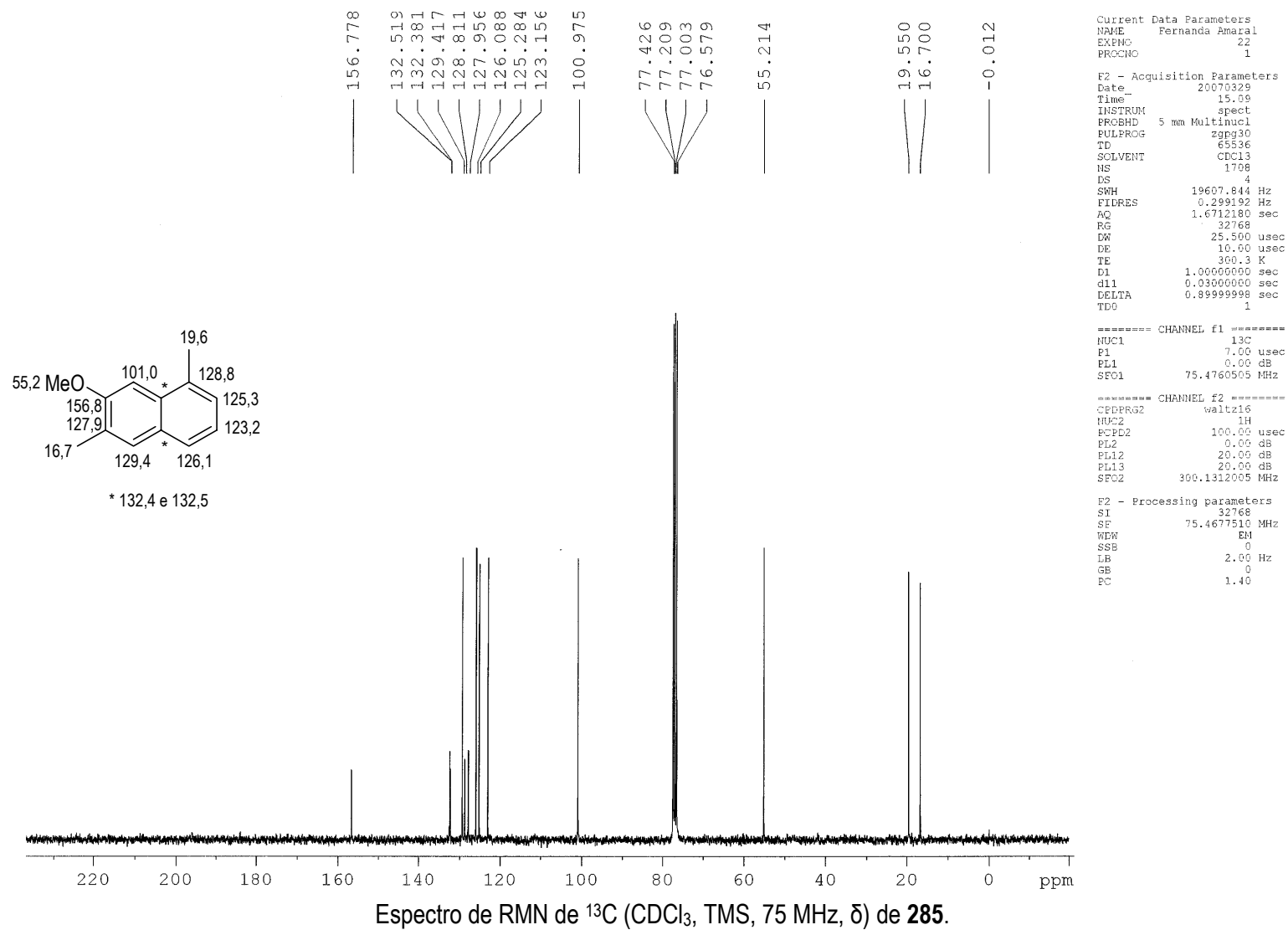
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de **282**.

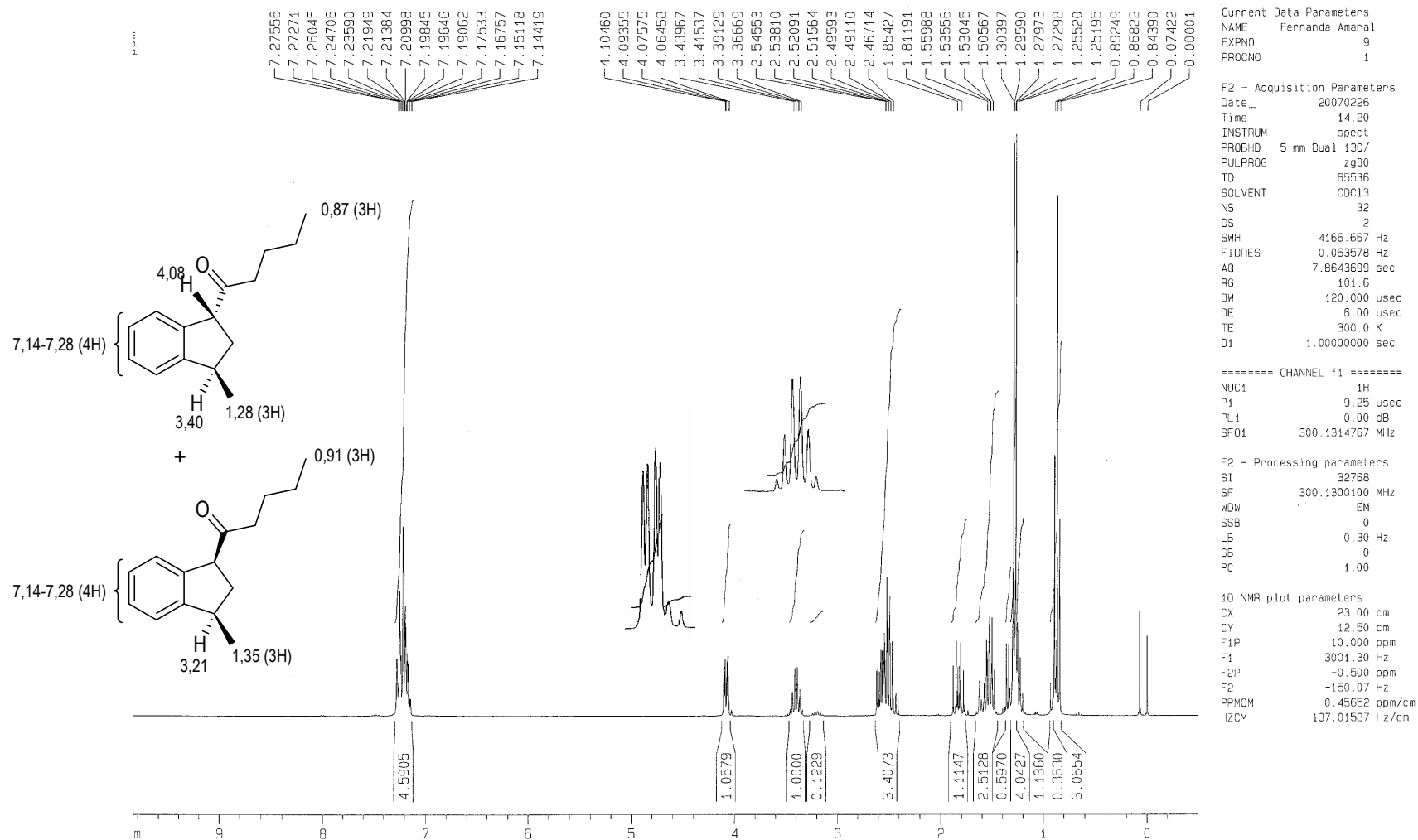
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 283.

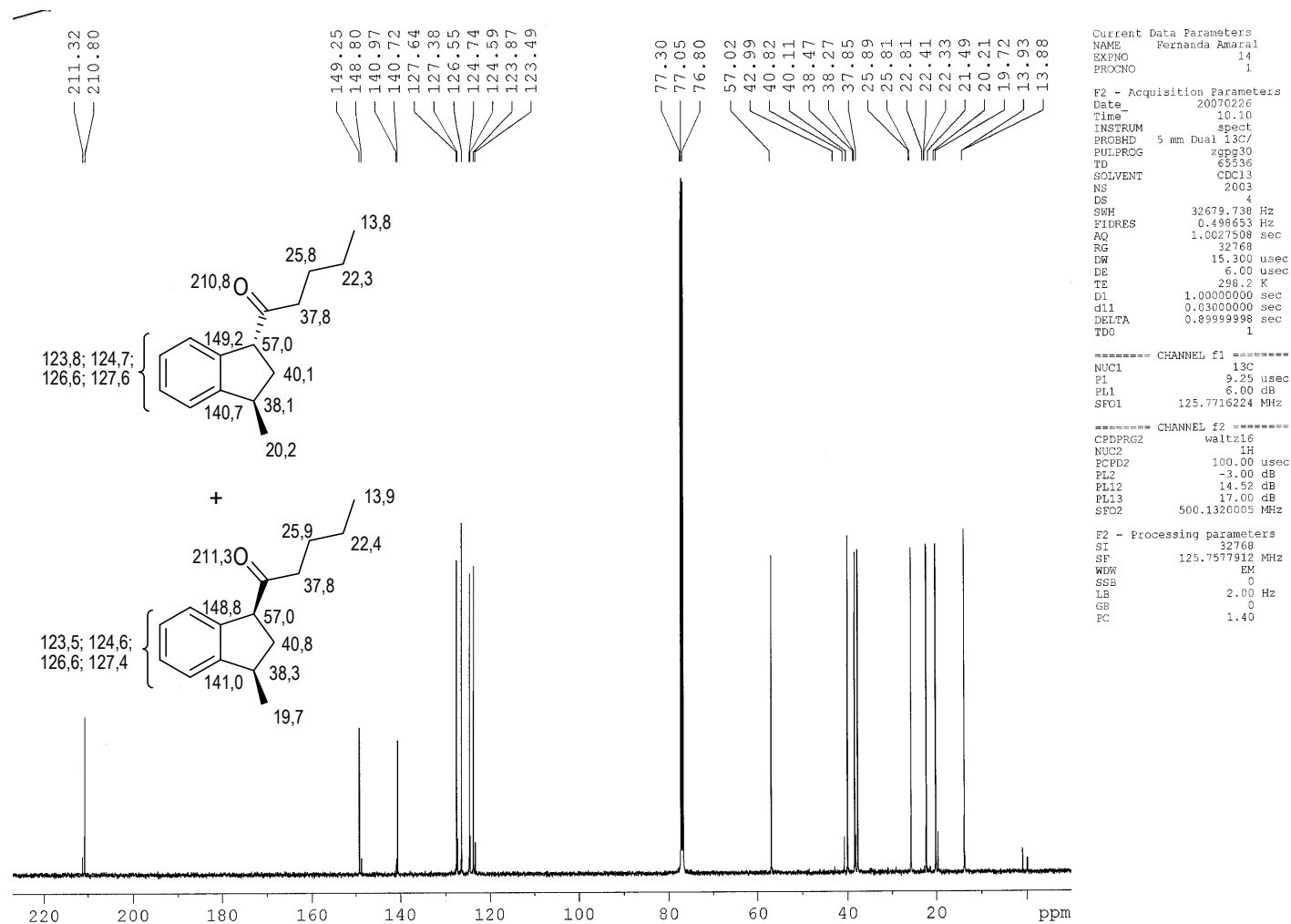
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ) de **72**.

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ) de 72.

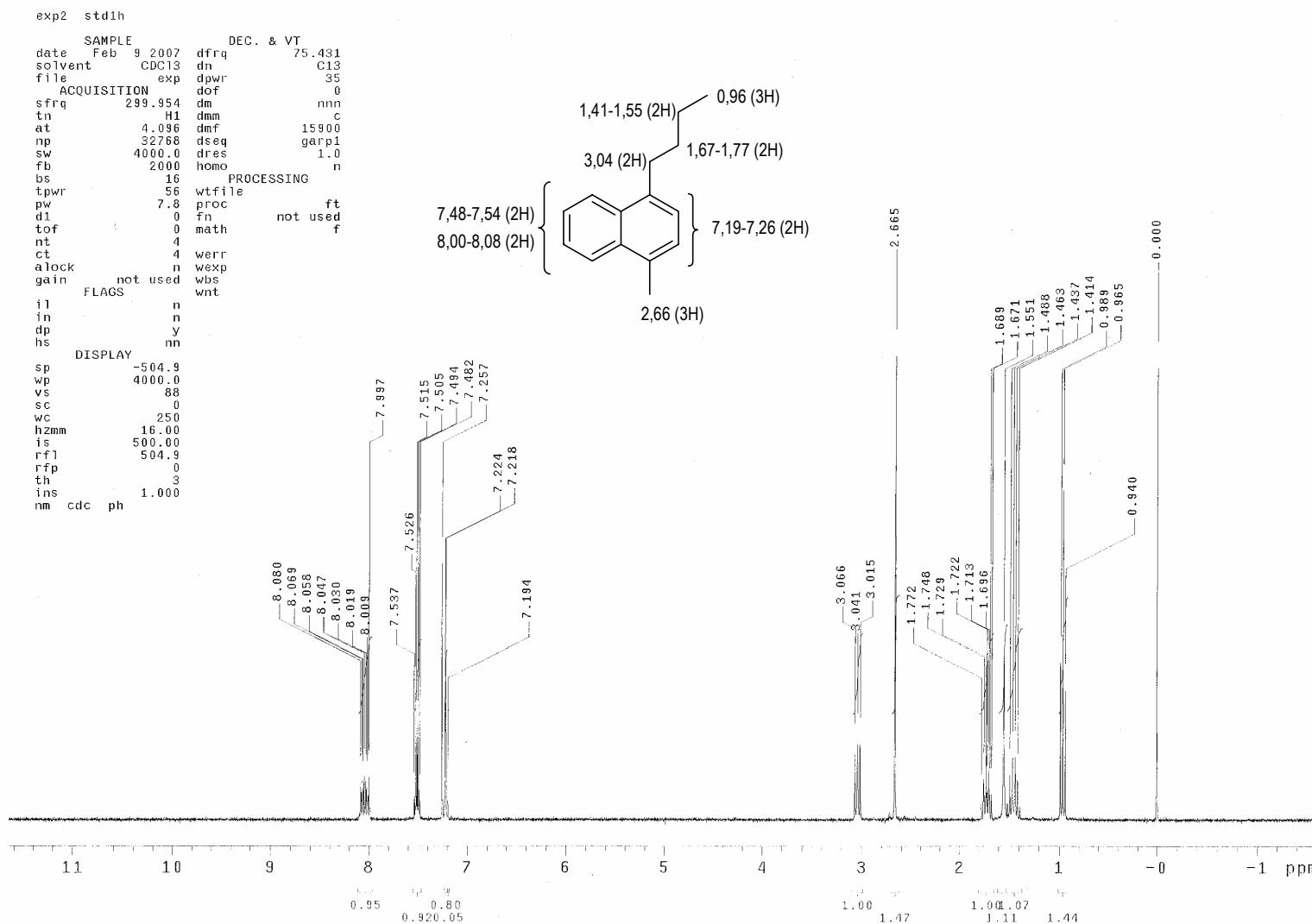
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ) de 285.

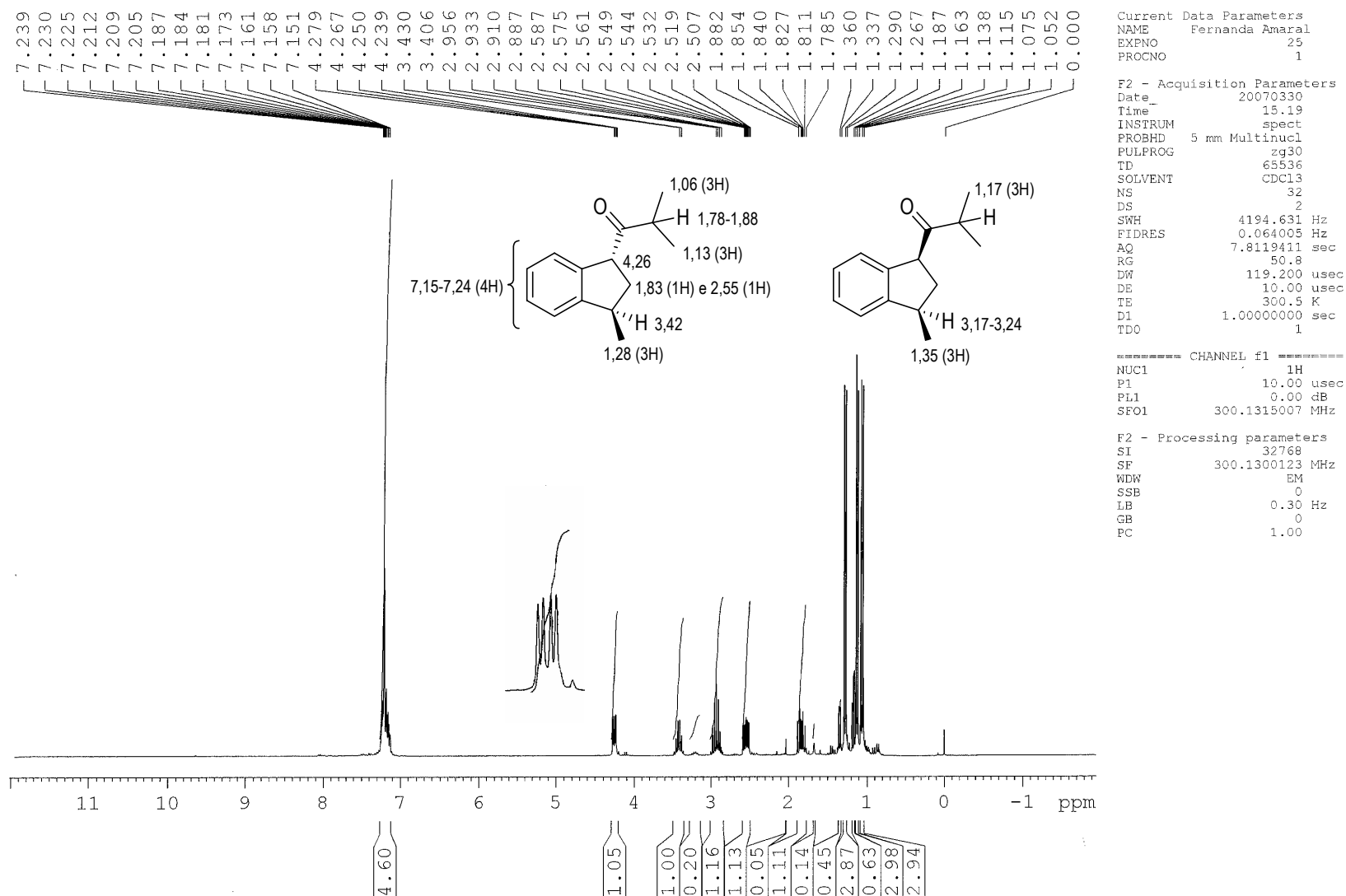


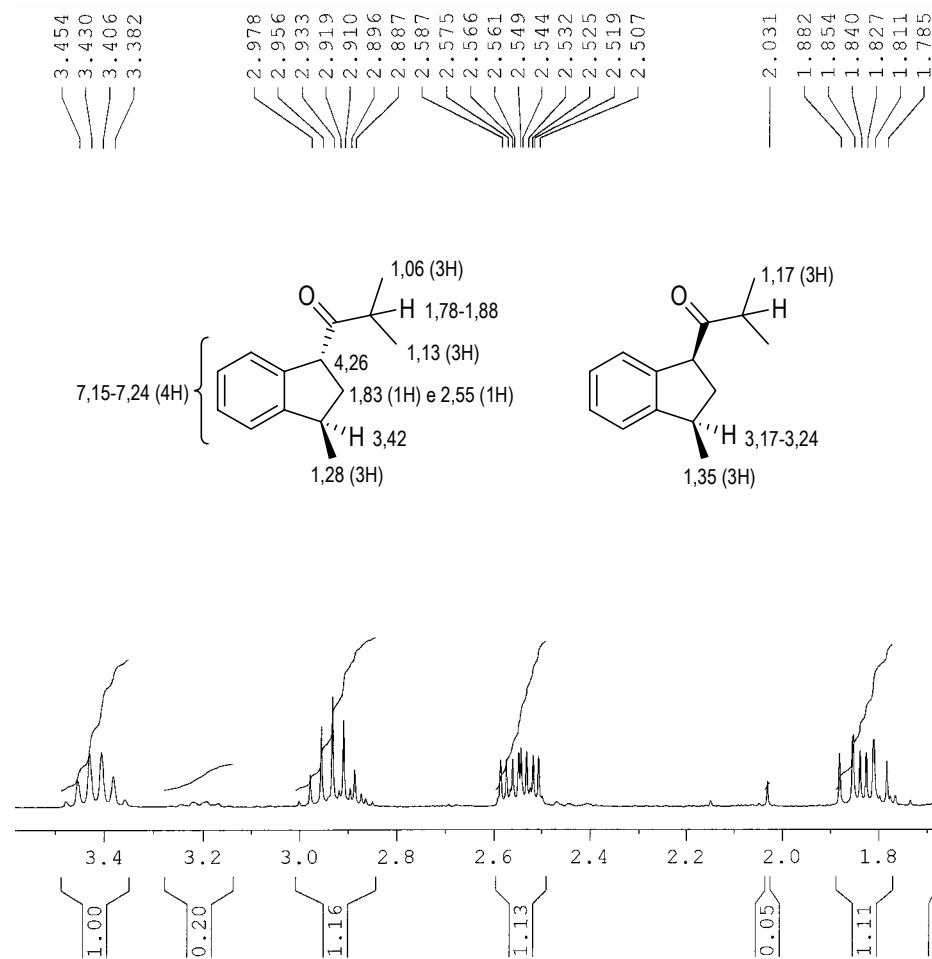
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 300 MHz, δ) de 286 e 287.



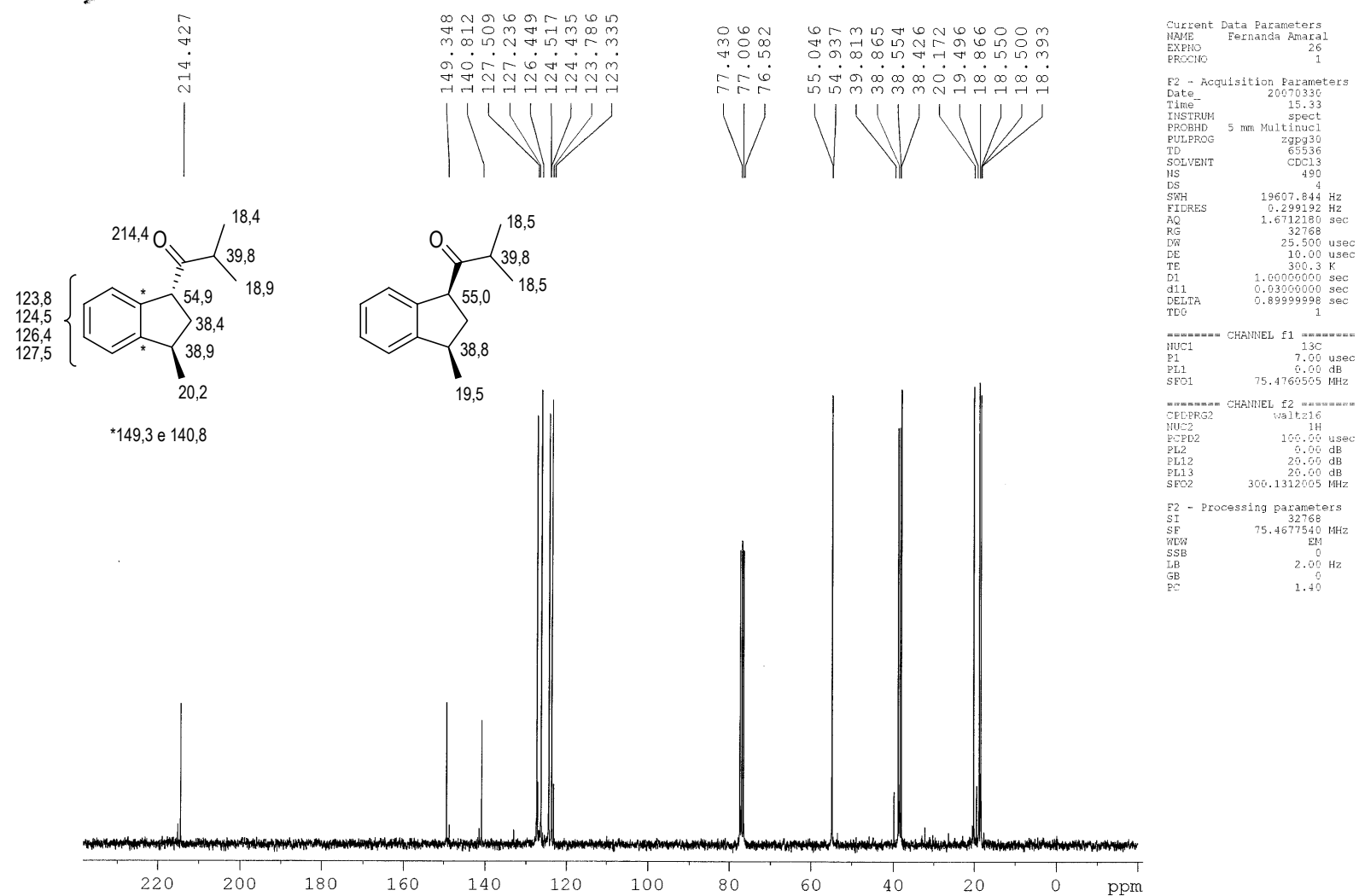
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 286 e 287.

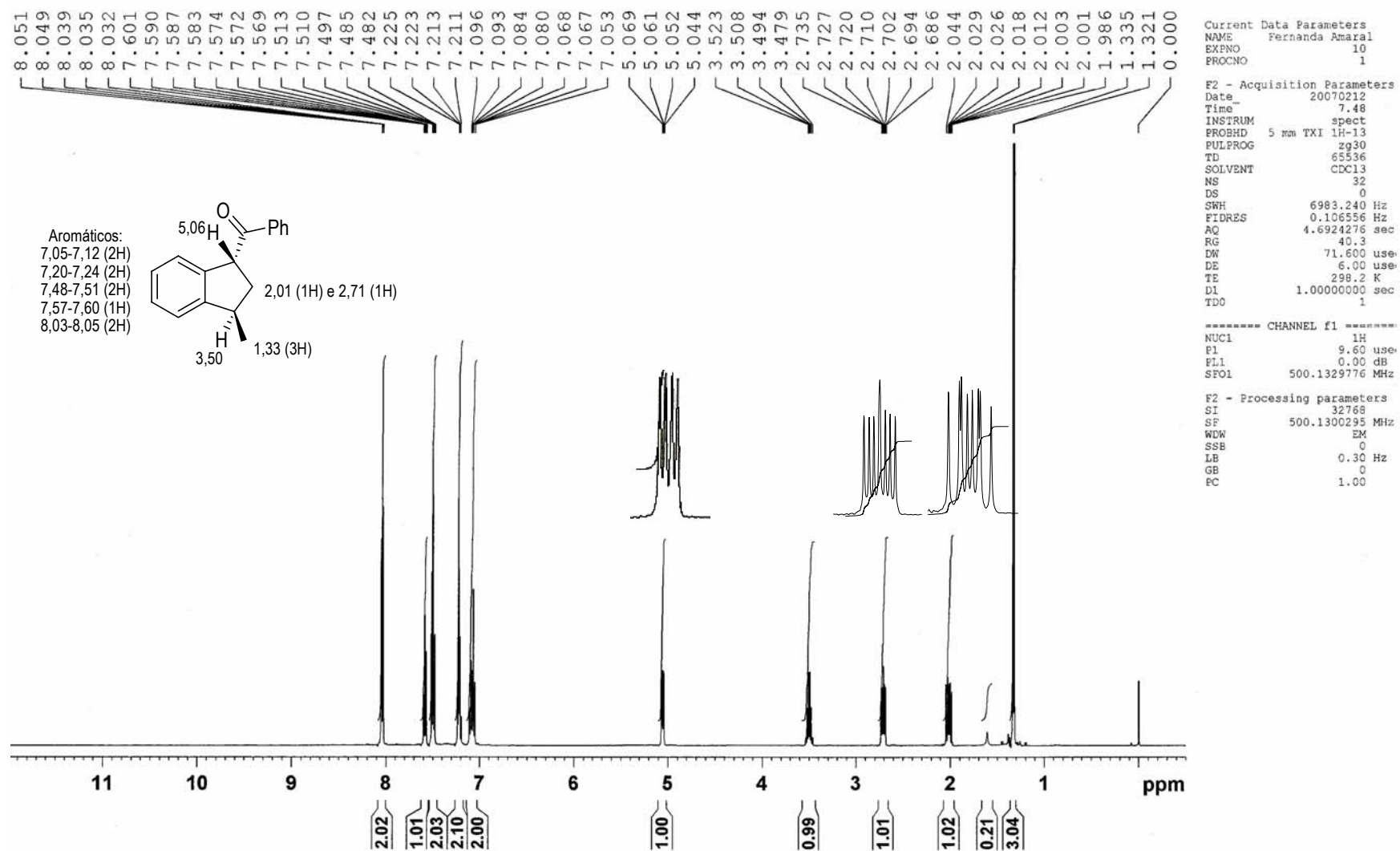
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 45.

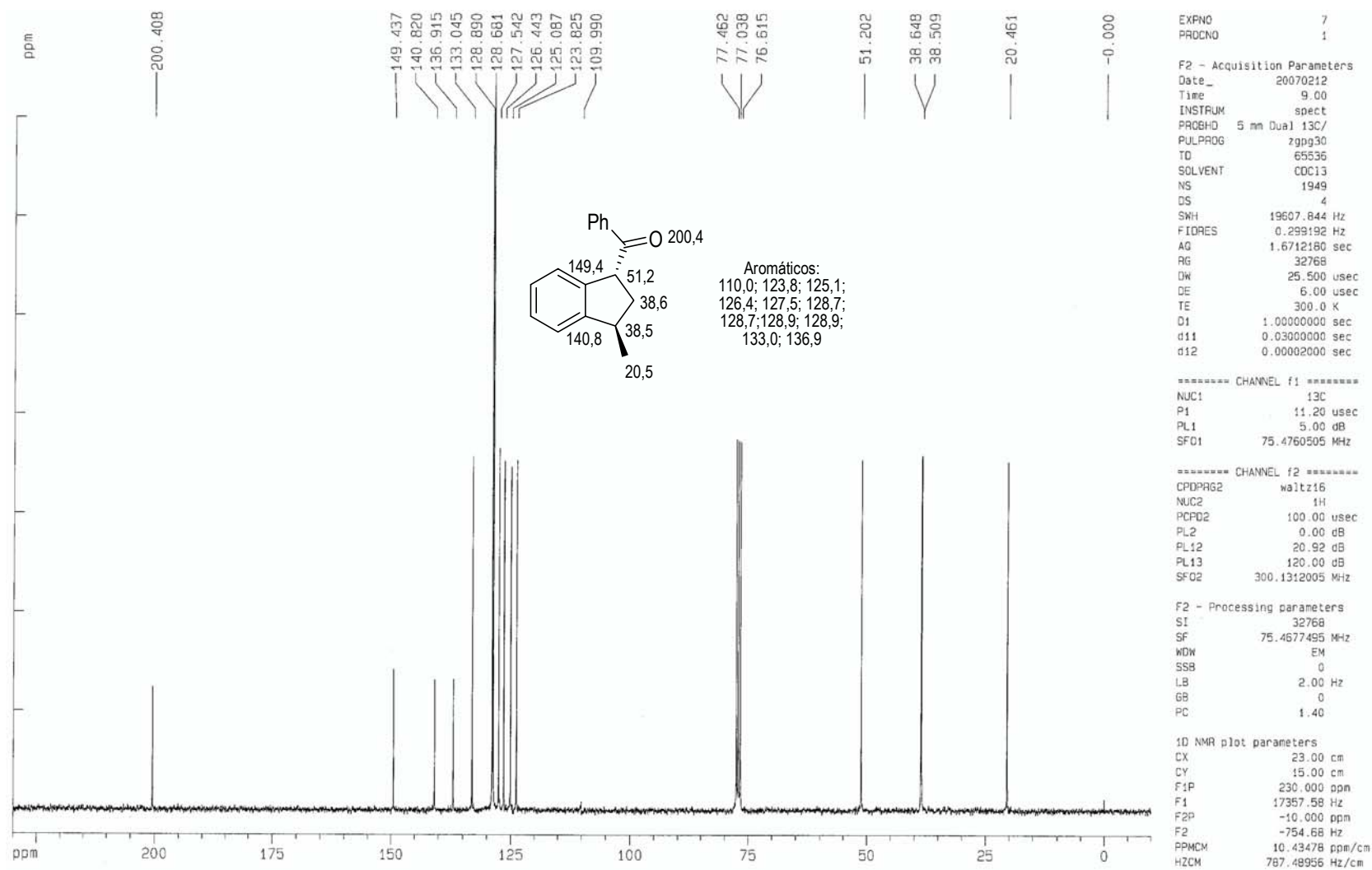
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 288 e 289.

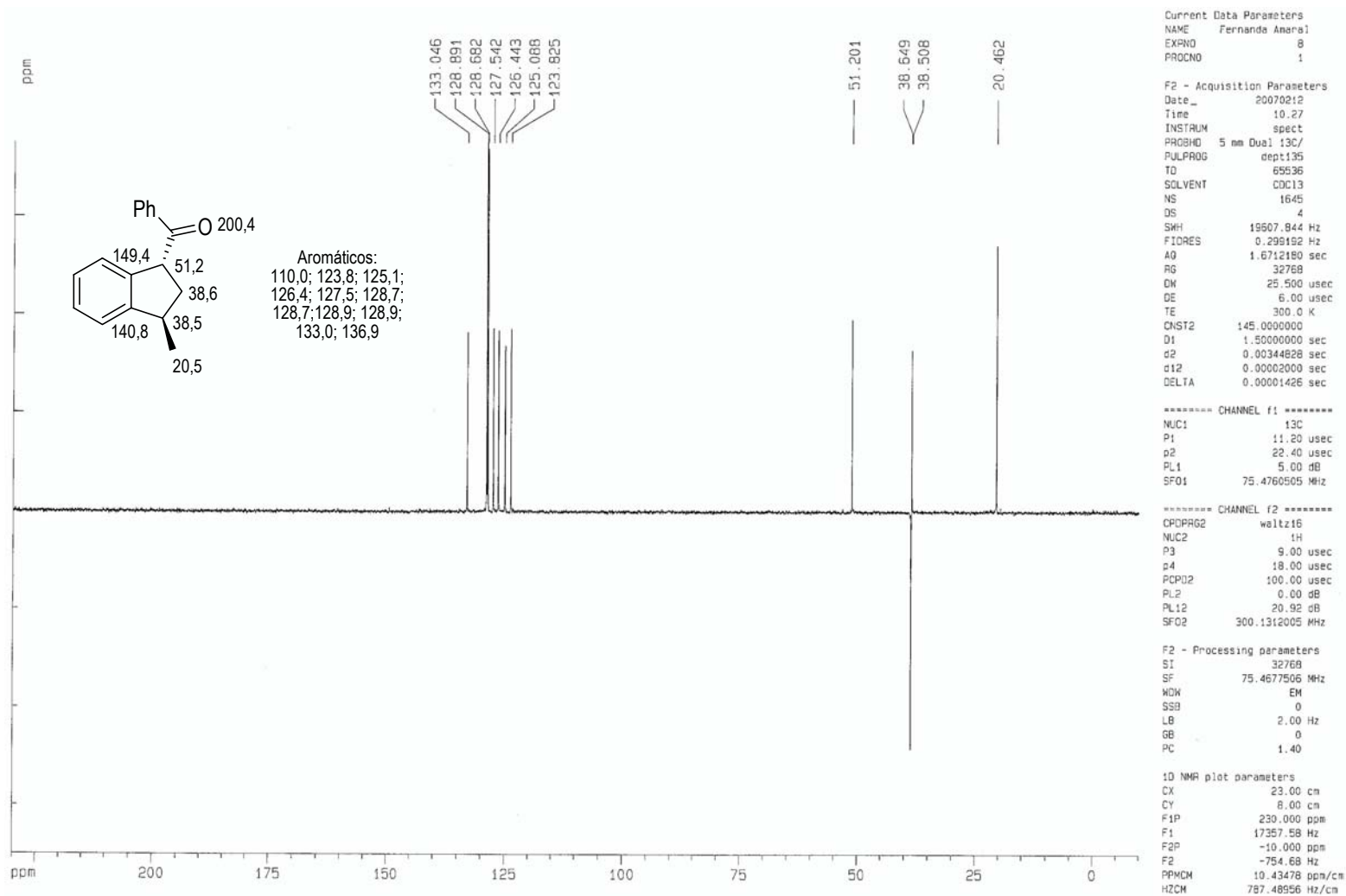


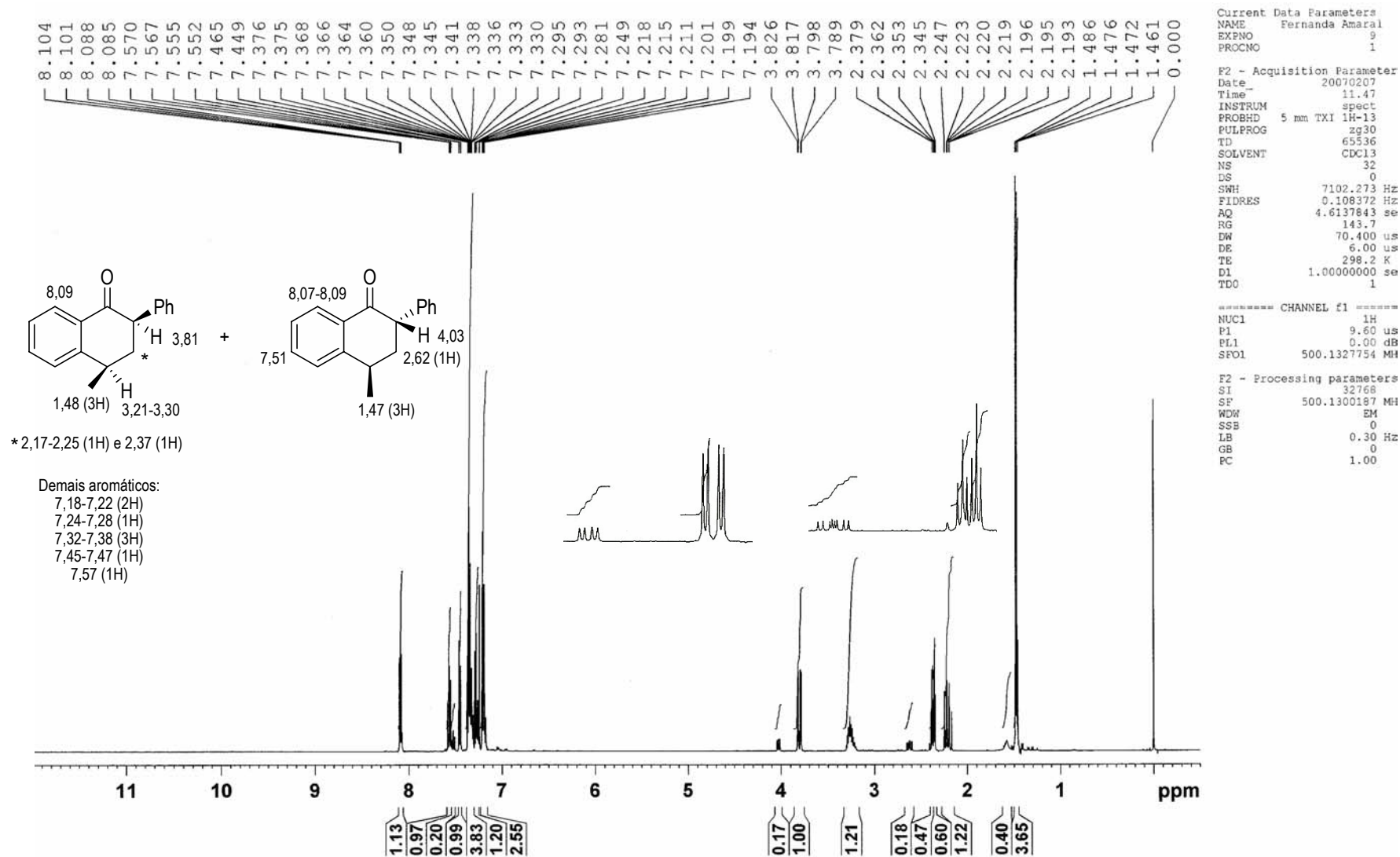
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **288** e **289** - expansões.

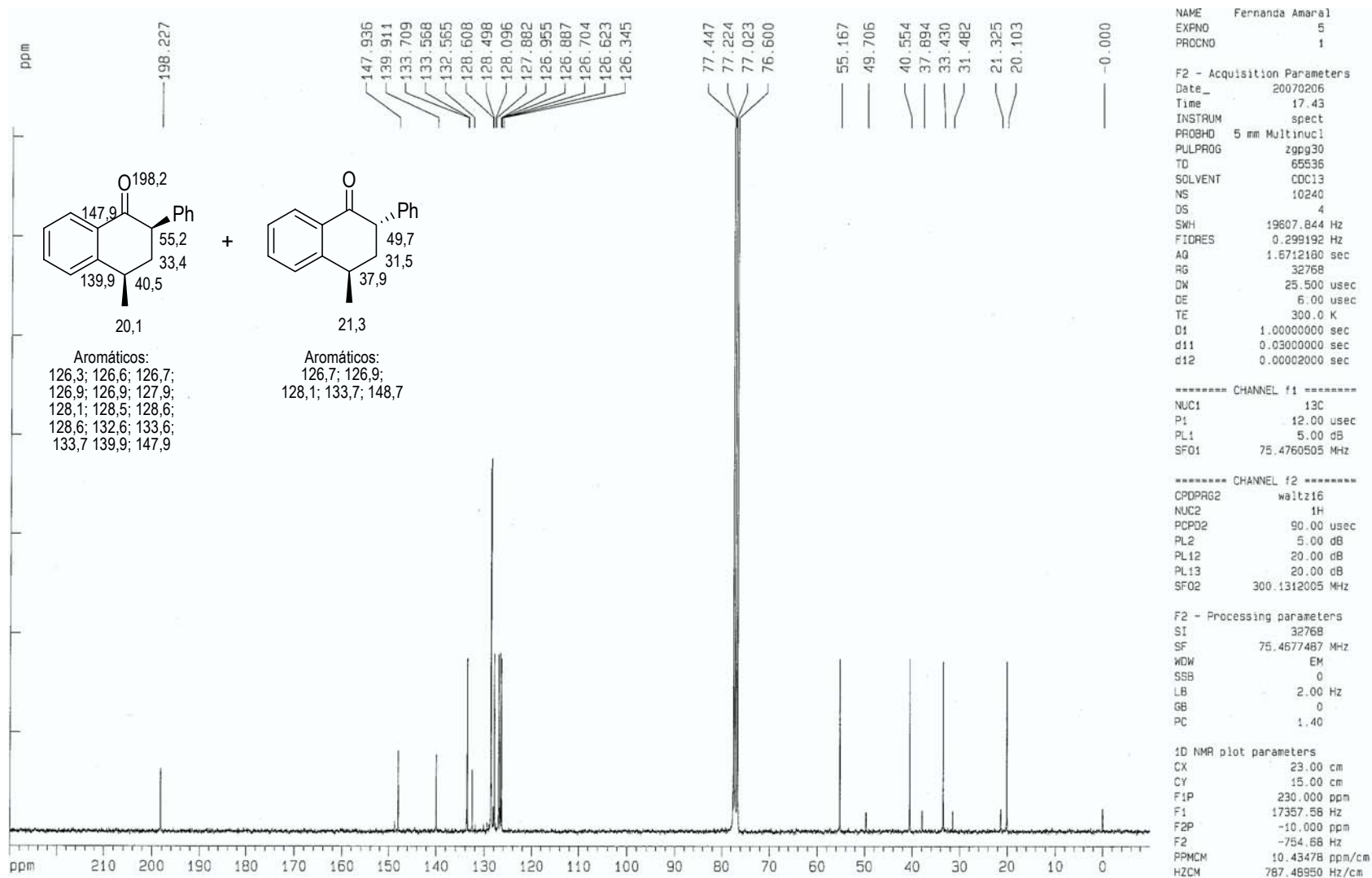
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 288 e 289.

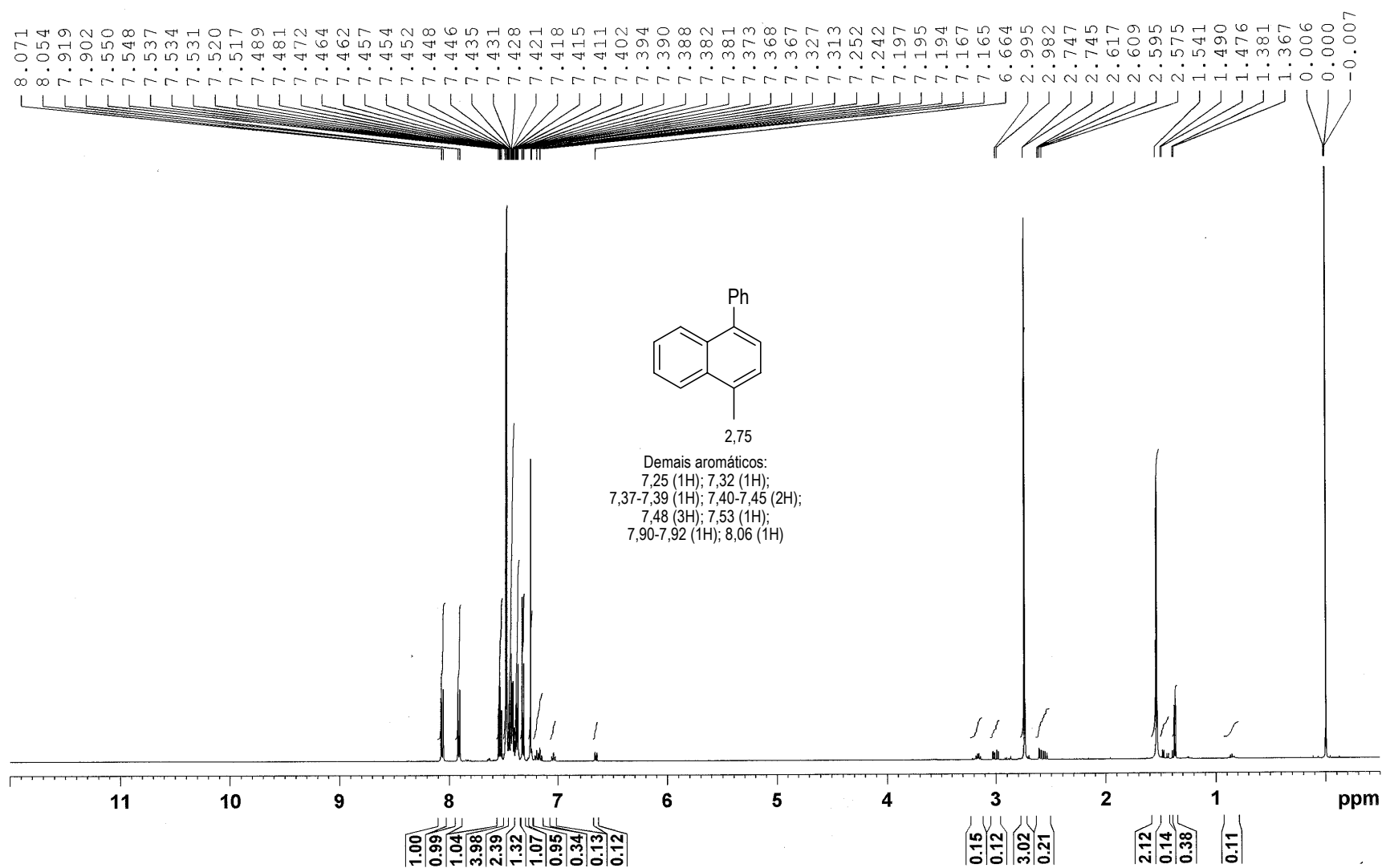
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 500 MHz, δ) de 291.

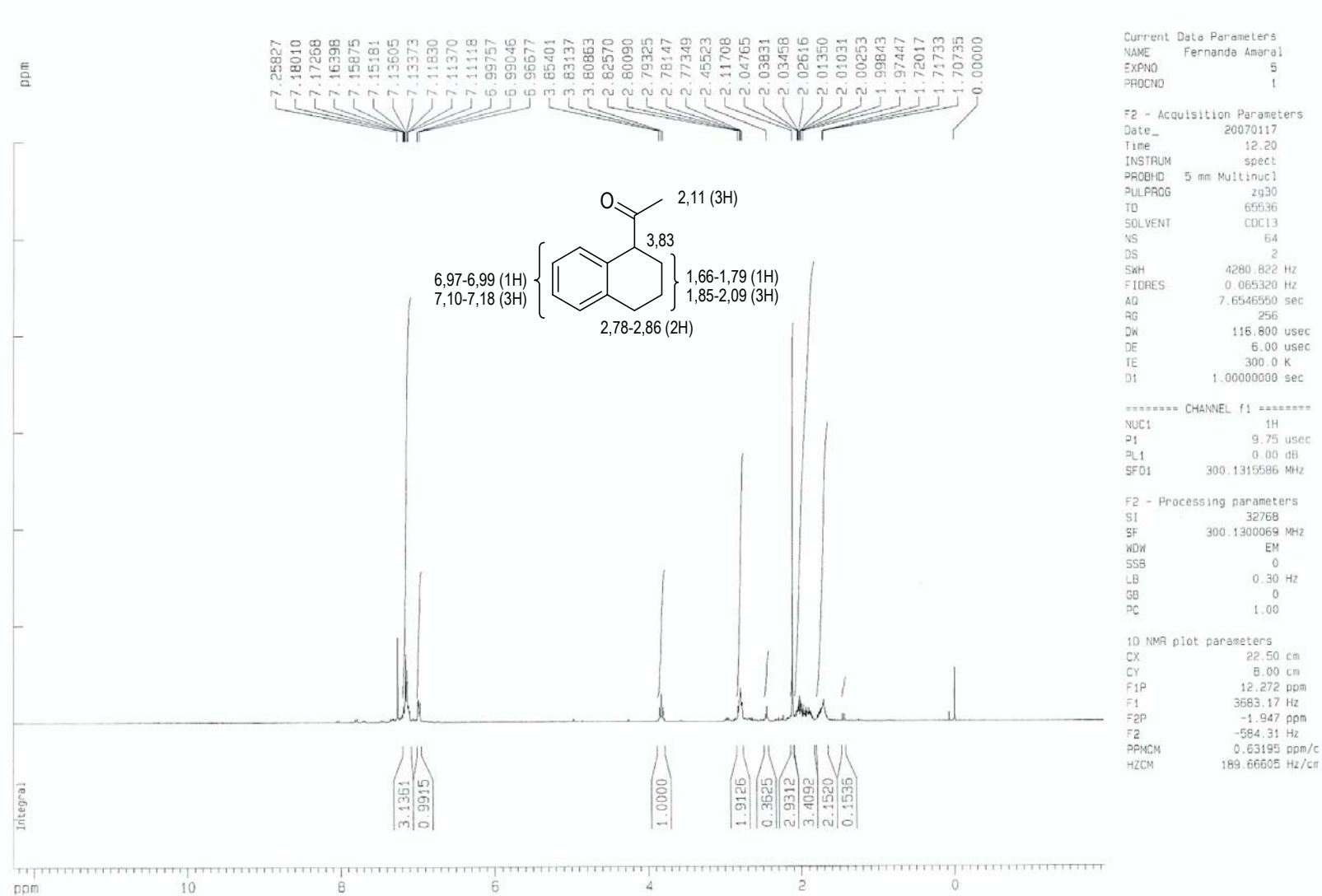
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 291.

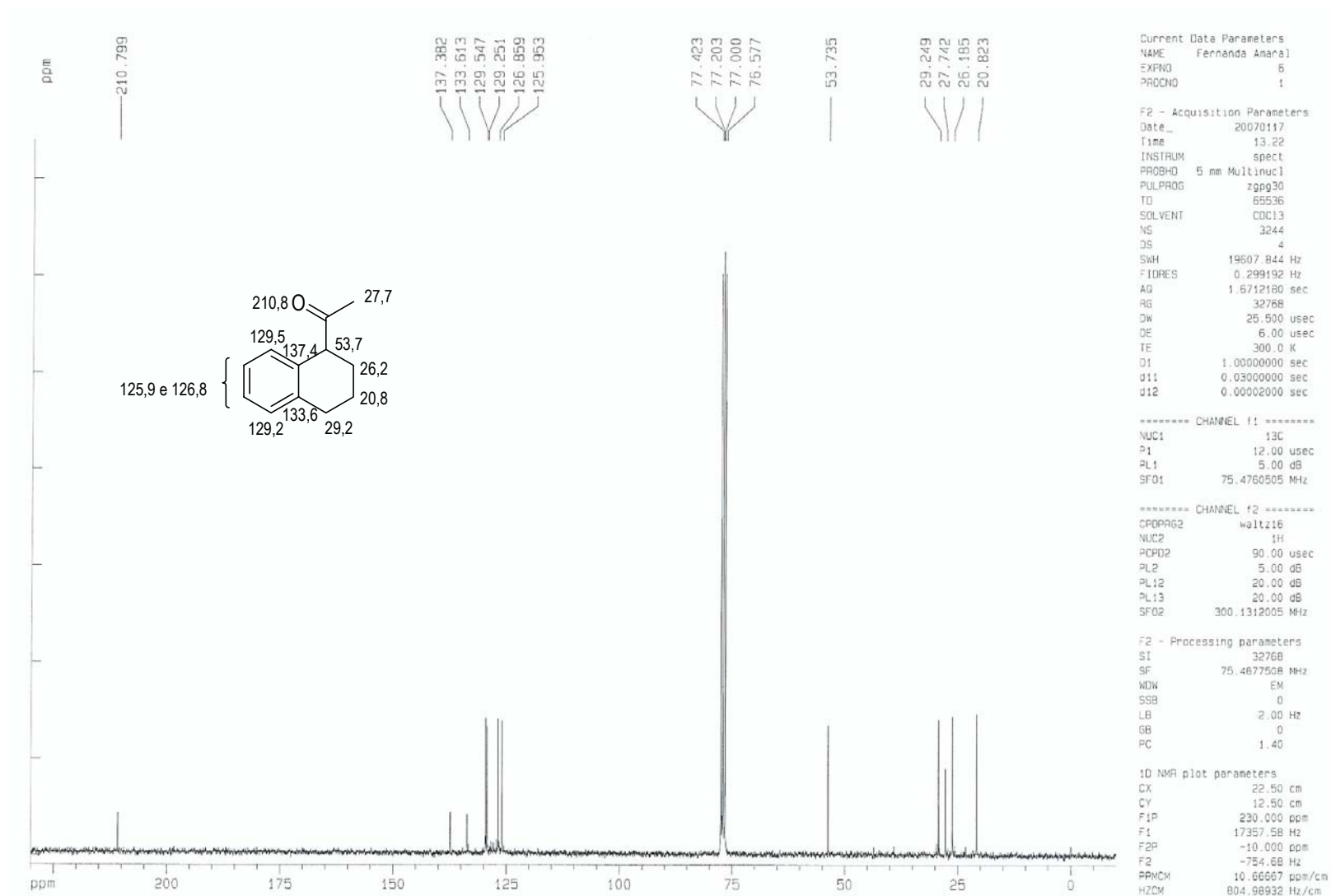
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) – Dept 135 de **291**.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 292 e 293.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 292 e 293.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de 294.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz, δ) de **295**.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz, δ) de 295.

8. Referências

- (1) Li, S.-M.; Campbell, B. L.; Katz, J. L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, 317, 1088.
- (2) Negus, S. S.; Brandt, M. R.; Mello, N. K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, 291, 60.
- (3) Mello, N. K.; Negus, S. S. *Neuropsychopharmacology* **2001**, 25, 104.
- (4) Rudnick, G.; Clark, J. *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, 1144, 249.
- (5) Ritz, M. C.; Lamb, R. J.; Goldberg, S. R.; Kuhar, M. J. *Science* **1987**, 238, 1219.
- (6) Kuhar, M. J.; Ritz, M. C.; Boja, J. W. *Trends Neurosci* **1991**, 14, 299.
- (7) Volkow, N. D.; Wang, G.-J.; Fischman, M. W.; Foltin, R. W.; Fowler, J. S.; Abumrad, N. N.; Vitkun, S.; Logan, J.; Gatley, S. J.; Pappas, N.; Hitzemann, R.; Shea, C. E. *Nature* **1997**, 386, 827.
- (8) Rothman, R. B.; Partilla, J. S.; Bauman, M. H.; Dersch, C. M.; Carrol, F. I.; Rice, K. C. *Synapse* **2000**, 35, 222.
- (9) Froimowitz, M.; Wu, K.-M.; Moussa, A.; Haidar, R. M.; Jurayj, J.; George, C.; Gardner, E. L. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4981.
- (10) Bogeso, K. P.; Christensen, A. V.; Hyttel, J.; Liljefors, T. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1817.
- (11) Rosenzweig-Lipson, S.; Bergman, J.; Spealman, R. D.; Madras, B. K. *Psychopharmacology* **1992**, 107, 186.
- (12) Gu, X.-H.; Yu, H.; Jacobson, A. E.; Rothman, R. B.; Dersch, C. M.; George, C.; Flippen-Anderson, J. L.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4868.
- (13) Yu, H.; Kim, I. J.; Folk, J. E.; Tian, X.; Rothman, R. B.; Bauman, M. H.; Dersch, C. M.; Flippen-Anderson, J. L.; Parrish, D.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2624.
- (14) Tirelli, E.; Witkin, J. M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 273, 7.
- (15) Terry, P.; Katz, J. L. *Psychopharmacology* **1997**, 134, 201.
- (16) Tirelli, E.; Geter-Douglas, B.; Witkin, J. M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 284, 116.

-
- (17) Tella, S. R.; Goldberg, S. R. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1998**, 59, 305.
- (18) Kleven, M. S.; Koek, W. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 284, 1015.
- (19) Bartoszyk, G. D. *Life Sciences* **1998**, 62, 649.
- (20) Partilla, J. S.; Dersch, C. M.; Yu, H.; Rice, K. C.; Rothman, R. B. *Brain Research Bull.* **2000**, 53, 821.
- (21) Schenk, S. *Psychopharmacology* **2002**, 160, 263.
- (22) Gasior, M.; Paronis, C. A.; Bergman, J. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, 308, 249.
- (23) Howell, L. L.; Carrol, F. I.; Votaw, J. R.; Goodman, M. M.; Kimmel, H. L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, 320, 757.
- (24) Xie, Z.; Westmoreland, S. V.; Bahn, M. E.; Chen, G.-L.; Yang, H.; Vallender, E. J.; Yao, W.-D.; Madras, B. K.; Miller, G. M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, 321, 116.
- (25) Cossy, J.; Belotti, D.; Maguer, A. *Synlett* **2003**, 10, 1515.
- (26) Davies, H. M. L.; Gregg, T. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4951.
- (27) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 47.
- (28) McKillop, A.; Taylor, E. C. Compounds of Thallium in Organic Synthesis. In *Comprehensive Organomet. Chem.*; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon: New York, 1982; Vol. 7; pp 465.
- (29) McKillop, A.; Taylor, E. C. Thallium(III) Salts as Oxidants in Organic Synthesis. In *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*; Miss, W. J. D. J., Cornelis, R. H. I., Ed.; Plenum: New York, 1986; pp 695.
- (30) Uemura, S. Thallium(III) Acetate and Trifluoroacetate. In *Synthetic Reagents*; Horwood, E., Ed.; Pizy, 1983; Vol. 5; pp 164.
- (31) Kabbe, H.-J. *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 656, 204.
- (32) Kaye, A.; Neidle, S.; Reese, C. B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1841.
- (33) Betteli, E.; D'Andrea, P.; Mascanzoni, S.; Passacantilli, P.; Piancatelli, G. *Carbohydr. Res.* **1998**, 306, 221.
-

-
- (34) Uemura, S.; Tabata, A.; Okano, M.; Ichikawa, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1630.
- (35) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr, L. F. *Quim. Nova* **2000**, 23, 216.
- (36) McKillop, A.; Hunt, J. D.; Kienzle, F.; Bigham, E.; Taylor, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3635.
- (37) Lee, J. B.; Price, M. J. *Tetrahedron* **1964**, 20, 1017.
- (38) Taylor, E. C.; Chiang, C.-S.; McKillop, A.; White, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6750.
- (39) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7392.
- (40) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Synlett* **1996**, 631.
- (41) Rigby, J. H.; Kirova-Snover, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8153.
- (42) Singh, O. V.; Muthukrishnan, M.; Sundaravedivelu, M. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 943.
- (43) Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Silva Jr, L. F.; Longo Jr, L. S. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1953.
- (44) Antus, S.; Gottsegen, A.; Nógrádi, M.; Gergely, A. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 3879.
- (45) Begley, M.; Mohamed, S. E.; Whiting, D. A.; D'Souza, F.; Hatam, N. A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 883.
- (46) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva Jr., L. F. *Synthesis* **2003**, 7, 1031.
- (47) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva Jr., L. F. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5817.
- (48) Silva Jr, L. F.; Sousa, R. M. F.; Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 1160.
- (49) Ferraz, H. M. C.; Santos, A. P.; Silva Jr, L. F.; Vieira, T. O. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 751.
- (50) Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R.; Grazini, M. V. A.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1497.
- (51) Byrd, J. E.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2586.
- (52) Michael, J. P.; Ting, P. C.; Bartlett, P. A. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2416.
-

- (53) Mihailovic, M. L.; Vukicevic, R.; Konstantinovic, S.; Milosavljevic, S.; Schroth, G. *Liebigs Ann.* **1992**, 4, 305.
- (54) Kocovský, P.; Langer, V.; Gogoll, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1026.
- (55) Kocovský, P.; Pour, M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5580.
- (56) Kocovský, P.; Baines, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6139.
- (57) Kocovský, P.; Baines, R. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5439.
- (58) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr, L. F. *Synthesis* **2002**, 1033.
- (59) Silva Jr, L. F.; Craveiro, M. V. *Molecules* **2005**, 10, 1419.
- (60) Silva Jr, L. F.; Quintiliano, S. A. P.; Craveiro, M. V.; Vieira, F. Y. M.; Ferraz, H. M. C. *Synthesis* **2007**, 355.
- (61) Silva Jr, L. F.; Quintiliano, S. A. P.; Ferraz, H. M. C.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 981.
- (62) Silva Jr, L. F.; Pedrozo, E. C.; Ferraz, H. M. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 200.
- (63) Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1179.
- (64) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3656.
- (65) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1123.
- (66) Matveeva, E. D.; Proskurnina, M. V.; Zefirov, N. S. *Heteroatom Chem* **2006**, 17, 595.
- (67) Tohma, H.; Kita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 246, 111.
- (68) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523.
- (69) Richardson, R. D.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4402.
- (70) Silva Jr, L. F. *Molecules* **2006**, 11, 421.
- (71) Hara, S.; Nakahigashi, J.; Ishi-i, K.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2589.
- (72) Pedrozo, E. C. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, 2006.

-
- (73) Silva Jr, L. F.; Siqueira, F. A.; Pedrozo, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Doriguetto, A. C. *Org. Lett* **2007**, 9, 1433.
- (74) Harders, J.; Garming, A.; Jung, A.; Kaiser, V.; Monenschein, H.; Ries, M.; Rose, L. S., K-U.; Weber, T.; Kirschning, A. *Liebigs Ann.* **1997**, 2125.
- (75) Kirschning, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2267.
- (76) Miyamoto, K.; Tada, N.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2772.
- (77) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Shiro, M.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13006.
- (78) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Yokota, Y.; Suefuji, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 75.
- (79) Ochiai, M. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 2772.
- (80) Quallich, G. J.; Willians, M. T.; Friedmann, R. C. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4971.
- (81) Repinskaya, I. B.; Koltunov, K. Y.; Shakirov, M. M.; Shchegoleva, L. N.; Koptug, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **1993**, 29, 803.
- (82) Vukics, K.; Fodor, T.; Fischer, J.; Fellegvári, I.; Lévai, S. *Org Process & Development* **2002**, 6, 82.
- (83) Quallich, G. J.; Williams, M. T.; Friedmann, R. C. *Tetrahedron* **1992**, 48, 10239.
- (84) Boulton, L. T.; Lennon, I. C.; McCague, R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1094.
- (85) Yun, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 767.
- (86) Hawkins, J. M.; Watson, T. J. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3224.
- (87) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr, L. F.; Vieira, T. O. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1709.
- (88) Taylor, E. C.; Chiang, C.-S.; McKillop, A.; White, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6750.
- (89) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr, L. F.; Vieira, F. Y. M. *Resultados não publicados*.
- (90) Su, J. T.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14146.
- (91) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537.
-

-
- (92) Thottumkara, A. P.; Bowsher, M. S.; Vinod, T. K. *Org. Lett* **2005**, 7, 2933.
- (93) Schulze, A.; Giannis, A. *Synthesis* **2006**, 257.
- (94) Mazitschek, R.; Mülbaier, M.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4059.
- (95) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2245.
- (96) Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5945.
- (97) Boto, A.; Hernández, R.; de León, Y.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7796.
- (98) Francisco, C. G.; González, C. C.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4141.
- (99) Cohen, M. J.; McNelis, E. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 515.
- (100) Francisco, C. G.; Freire, R.; Rodríguez, M. S.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2141.
- (101) Iglesias-Arteaga, M. A.; Avila-Ortiz, C. G.; Juaristi, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5297.
- (102) Batista, R.; García, P. A.; Castro, M. C.; Corral, J. M. M.; Feliciano, A. S.; Oliveira, A. B. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 622.
- (103) Shie, J.-J.; Fang, J.-M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1158.
- (104) Cardenas, L. D.; Maxwell, B. D.; Singh, T. V.; Morrison, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 219.
- (105) Misono, A.; Osa, T.; Koda, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2875.
- (106) Erman, M. B.; Snow, J. W.; Williams, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6749.
- (107) Sawaki, Y.; Ogata, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 793.
- (108) Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3961.
- (109) Katrizky, A. R.; Pilarski, B.; Urogdi, L. *Synthesis* **1989**, 949.
- (110) Aguilar, A. M. Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, 2003.
- (111) Loudon, G. M.; Radhakrishna, A. S.; Almond, M. R.; Blodgett, J. K.; Boutin, R. H. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4272.
- (112) Gribble, G. W.; Nutaitis, C. F. *Synthesis* **1987**, 709.

- (113) Jacquemard, U.; Bénétteau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10039.
- (114) Nudelman, A.; Bechor, Y.; Falb, E.; Fischer, B.; Wexler, B. A.; Abraham, N. *Synthetic Commun.* **1998**, 28, 471.
- (115) Beckwith, A. L.; Gerba, S. *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 289.
- (116) Ferraz, H. M. C.; Silva, J., L. F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9939.
- (117) Ripin, D.; Evans, D. pKa Data.
- (118) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Acidity, basicity, and pKa. In *Organic Chemistry*; Oxford, 2001; pp 181.
- (119) March, J. Acids and Bases. In *Advanced Organic Chemistry*; Wiley-Interscience, 1992; pp 248.
- (120) Snider, B. B.; Lin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7778.
- (121) Grieco, P. A.; Hon, Y. S.; Perez-Medrano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1630.
- (122) Phuan, P.-W.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6339.
- (123) Burrows, J. N.; Cumming, J. G.; Fillery, S. M.; Hamlin, G. A.; Hudson, J. A.; Jackson, R. J.; McLaughlin, S.; Shaw, J. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 25.
- (124) Kornet, M. J. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 2125.
- (125) Gugelchuck, M. Sodium Bis(2-methoxyethoxy)aluminum Hydride. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; John Wiley & Sons: Columbus, 1995; Vol. 7; pp 4518.
- (126) Chandrasekhar, S.; Jagadeshwar, V.; Pakrash, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3127.
- (127) Tan, G. H.; Zhu, X.; Ganesan, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1801.
- (128) Kawahara, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 675.
- (129) Hoffmann-Emery, F.; Hilpert, H.; Scalone, M.; Waldmeier, P. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2000.
- (130) Carroll, F. I.; Blackwell, J. T.; Philip, A.; Twine, C. E. *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 1111.

- (131) Sterling, J.; Herzig, Y.; Goren, T.; Finkelstein, N.; Lerner, D.; Goldenberg, W.; Miskolczi, I.; Molnar, S.; Rantal, F.; Tamas, T.; Toth, G.; Zagyva, A.; Zekany, A.; Lavian, G.; Gross, A.; Friedman, R.; Razin, M.; Huang, W.; Krais, B.; Chorev, M.; Youdim, M. B.; Weinstock, M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5260.
- (132) Pfaltz, A.; Blankenstein, J.; Hörmann, E.; McIntyre, S.; Menges, F.; Hilgraf, R.; Schönleber, M.; Smidt, S. P.; Wüstenberg, B.; Zimmermann, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 33.
- (133) Bell, S.; Wüstenberg, B.; Kaiser, S.; Menges, F.; Netscher, T.; Pfaltz, A. *Science* **2006**, *311*, 642.
- (134) Smidt, S. P.; Menges, F.; Pfaltz, A. *Org. Lett* **2004**, *6*, 2023.
- (135) Ferraz, H. M. C.; Bianco, G. G.; Silva Jr, L. F.; Pfaltz, A.; Schrems, M. G. "Asymmetric Total Synthesis of (-)-Mutisianthol"; 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007, Itapema - SC - Brazil.
- (136) Weiss, R. *Org. Synthesis* **1955**, *3*, 729.
- (137) Joly, S.; Nair, M. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2283.
- (138) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr, L. F.; Bianco, G. G. *Resultados não publicados*.
- (139) Muzart, J. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 113.
- (140) Noureldin, N. A.; Zhao, D.; Lee, D. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8767.
- (141) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr, L. F.; Vieira, T. O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1709.
- (142) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392.
- (143) Rebroyvic, L.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1984**, 2462.
- (144) Fetizon, M.; Moreau, N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 3718.
- (145) Bailey, W. F.; Mealy, M. J.; Wiberg, K. B. *Org. Lett* **2002**, *4*, 791.
- (146) Azemi, T.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1339.
- (147) Ichikawa, J.; Jyono, H.; Kudo, T.; Fujiwara, M.; Yokota, M. *Synthesis* **2005**, 39.

- (148) Bell, A. A.; Stipanovic, R. D.; Zhang, J.; Mace, M. E.; Reibenspies, J. H. *Phytochemistry* **1998**, 49, 431.
- (149) Kraus, G. A.; Jeon, I. *Org. Lett* **2006**, 8, 5315.
- (150) Kabalka, G. W.; Ju, Y.; Wu, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7915.
- (151) Mousseron, M.; Froger, P.; Granger, R.; Winternitz, F. *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1947**, 843.
- (152) Kanazawa, A. M.; Correa, A.; Denis, J.-N.; Luche, M.-J.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 255.
- (153) Kita, Y.; Haruta, J.-i.; Yasuda, H.; Fukunaga, K.; Shirouchi, Y.; Tamura, Y. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2697.
- (154) Phan, L.; Andreatta, J. R.; Horvey, L. K.; Edie, C. F.; Luco, A.-L.; Mirchandani, A.; Darensbourg, D. J.; Jessop, P. G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 127.
- (155) Blicke, F. F.; Lu, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3933.
- (156) Bachmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 421.
- (157) Newman, M. S.; Anderson, H. V.; Takemura, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 347.
- (158) Zwierzak, A.; Pines, H. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3392.
- (159) Radcliffe, M. M.; Weber, W. P. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 297.
- (160) Russel, M. G. N.; Baker, R.; Billington, D. C.; Knight, A. K.; Middlemiss, D. N.; Noble, A. J. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2025.
- (161) Tucker, S. H.; Whalley, M.; Forrest, J. *J. Chem. Soc.* **1949**, 3194.
- (162) Bhonsle, J. B. *Indian J. Chem., Sect B: Org.* **1995**, 34B, 372.
- (163) Kasturi, T. R.; Sattigeri, J. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6439.

SÚMULA CURRICULAR

FERNANDA AMARAL DE SIQUEIRA

Data de Nascimento: 04 de setembro de 1979.

Local de Nascimento: Barbacena – Minas Gerais.

1. Formação Acadêmica/Titulação

08/2003-atual:

Doutorado em Química Orgânica.

Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil.

Título: “Reação de Contração de Anel de 1,2-Di-hidronaftalenos com Iodo(III) e sua Aplicação na Síntese Total da ($\pm$)-Indatralina”.

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

08/2001-07/2003:

Mestrado em Química Orgânica.

Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF, Minas Gerais, Brasil.

Título: “Síntese de Análogos Nucleosídicos, Potenciais Agentes Farmacológicos”.

Orientador: Prof. Dr. Adilson David da Silva.

2000-2001:

Iniciação Científica, Estágio Científico.

Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF, Minas Gerais, Brasil.

Orientador: Prof. Dr. Adilson David da Silva.

1998-2002:

Graduação em Licenciatura em Química.

Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF, Minas Gerais, Brasil.

1998-2001:

Graduação em Bacharelado em Química.

Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF, Minas Gerais, Brasil.

2. Bolsas recebidas:

FAPESP – Doutorado – 12/2003 a 07/2008

CNPq – Doutorado – 08/2003 – 11/2003

CAPES – Mestrado – 08/2001 a 07/2003

CNPq – Iniciação Científica – 08/2000-07/2001

3. Participação no Programa de Aperfeiçoamento de Ensino – PAE

1. 1º Semestre/2007

QFL 314 – Química Orgânica Experimental – IQ-USP.

Supervisor: Prof. Dr. Massuo J. Kato.

4. Experiência Profissional

11/2007-03/2008

Fersol Indústria e Comércio S.A. – Mairinque – São Paulo.

Setor: Pesquisa e Desenvolvimento.

Cargo: Química de Desenvolvimento de Síntese.

5. Artigos publicados em periódicos

1. "Iodine(III)-promoted ring contraction of 1,2-di-hydronaphthalenes: a diastereoselective total synthesis of ($\pm$)-indatraline" Silva Jr, L. F.; Siqueira, F. A.; Pedrozo, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Doriguetto, A. C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1433.
2. "Síntese de Derivados Iodados do L-Quebrachitol" Silva, A. D.; Almeida, M. V.; Siqueira, F. A.; Porto, R. S. *Principia* **2001**, 6, 55.

6. Comunicações em congresso

1. 15º Simpósio Internacional de Iniciação Científica – Novembro, 2007 – Ribeirão Preto-SP – Brasil.
Kameyama, M.; Siqueira, F. A.; Garcia-Mijares, M.; Silva Jr., L. F.; Silva, M. T. A. "Efeito da Indatralina sobre a Atividade Motora".
2. 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – Agosto, 2007- Itapema-SC – Brazil.
Silva Jr., L. F.; Siqueira, F. A. "Iodine(III)-Promoted Ring Contraction of Cyclic Olefins".
3. 3rd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry – Novembro, 2007 – São Paulo – Brazil.
Silva Jr., L. F.; Siqueira, F. A. "A diastereoselective total synthesis of ($\pm$)-indatraline using iodine(III) mediated rearrangements".
4. XXVI Latin American Congresso of Chemistry – 27ª RASBQ - Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – Maio-Junho, 2004 – Salvador-BA – Brazil.
Silva Jr., L. F.; Siqueira, F. A. "Estudos Visando à Síntese da ($\pm$)-Indatralina".

5. 26ª RASBQ - Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – Junho, 2003 – Poços de Caldas-MG – Brazil.

Silva, A. D.; Siqueira, F. A.; Luduvico, I. "Síntese de Análogos Nucleosídicos, Potenciais Agentes Farmacológicos".

6. XI congresso de Pós-graduação da Universidade Federal de Lavras (UFLA) – Dezembro, 2002 – Lavras-MG – Brazil.

Silva, A. D.; Siqueira, F. A.; Luduvico, I. "Síntese do 3',5'-di-O-benzil-5-acetoximetil-1-(β-D-arabinofuranosil) uracil, Precursor para a Obtenção de Potenciais Agentes Bactericidas"

7. XI congresso de Pós-graduação da Universidade Federal de Lavras (UFLA) – Dezembro, 2002 – Lavras-MG.

Silva, A. D.; Siqueira, F. A.; Luduvico, I.; Roitman, I. "Síntese de Análogos da Nicotinamida".

8. XVI Encontro Regional da SBQ – MG – Novembro, 2002 – Viçosa-MG.

Silva, A. D.; Siqueira, F. A.; Cancio, M. D. "Síntese de Precursores para a Obtenção de um Análogo da Adenofostina".

9. XV Encontro Regional da SBQ – MG – Novembro, 2001 – Belo Horizonte-MG.

Silva, A. D.; Siqueira, F. A.; Almeida, M. V.; Porto, R. S. "Síntese de Derivados Iodados do L-Quebrachitol".

10. 53ª Reunião Anual da SBPC – Julho, 2001 – Salvador-Ba.

Silva, A. D.; Siqueira, F. A.; Almeida, M. V.; Porto, R. S. "Síntese de Análogos do Myo-inositol".

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)