

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE QUÍMICA

**“Reações de Contração de Anel Promovidas por  
Sais de Tálho(III)”**

Luiz Fernando da Silva Jr.

Tese de Doutorado

Orientadora: Helena M. C. Ferraz

SÃO PAULO

1999



*Dedico esta tese à minha Mãe, Vera, que propiciou  
que cada passo, desde o primeiro,  
fosse conquistado com a maior tranquilidade.*

*Dedico também à Maru, que participou intensamente da minha vida durante toda a realização deste projeto.*

## ***Agradecimentos***

A Helena, por ter confiado (e estimulado) em todas as minhas iniciativas durante os cinco anos de pós-graduação.

Aos professores do Colégio Equipe pela excelente formação, em especial ao Maurício Mogilnik por ter me ensinado a estudar.

Ao Nicola Petragani e ao Comasseto pelos conselhos, pelas cartas de recomendação e pelo agradável convívio durante todos estes anos.

Ao professor Willhem J. Baader, pela ajuda na escolha do orientador, pelas discussões sobre química, pelos cursos de graduação e pós-graduação, pelas caronas e etc.

Ao colegas do bloco 11 (André, Alberto, Alexandre, Beto, Brandão, Cecília, Claudinha, Dulce, Denílson, Gilson, Fabiano, Isabel, Marcelo, Massuo, Massayoshi, Maurício, Nanci, Nídia, Lauri, Leandro, Luiz Henrique, Paulo, Paulo Moreno, Rafael, Ricardo, Rodrigo) pelas festas, pelos inúmeros empréstimos, pelo bom ambiente, pelo HPLC e etc.

Aos companheiros de batalha (Adrian, Andréa, Andréa A., Andréa (Carioca), Alexandra, Borin, Caio, Calixto, Elena, Elias, Eliseu, Fátima, Fernando, Helena, Joaquim, Luiz S., Marta, Mônica, Myrian, Patrícia, Rosa, Tiago) pelos ótimos momentos, tanto no trabalho, quanto fora dele.

Ao Rodrigo M. Liegel pelo exemplo de dedicação e perseverança.

Ao prof. Julio Z. Schpector pelas análises cristalográficas.

Aos funcionários do IQ-USP (em especial Biblioteca, Central Analítica, Protocolo e Xerox) por todos os serviços prestados.

Ao CNPq, CAPES e FAPESP pelas bolsas concedidas.

---

# Índice

## **Resumo**

## **Abstract**

## **1.Introdução**

1.1.Tálio(III) em Síntese Orgânica	1
1.1.1.Reações sem Redução do Tálio(III)	2
1.1.1.Reações com Redução para Tálio(I)	3
1.2.Objetivos	9

## **2.Revisão Bibliográfica: “Reações de Contração de Anel Promovidas por Sais de Tálio(III)”**

2.1.Cetonas	
2.1.1.Cicloexanonas	11
2.1.2.Cetonas Bicíclicas	15
2.1.3.Cetonas Esteroidais	18
2.1.4.Ciclobutanona	20
2.2.Olefinas	
2.2.1.Cicloexenos	21
2.2.2.Biciclos e Policiclos	25
2.2.3.Heterociclos	27
2.2.4.Dienos	29
2.2.5.Outros Cicloalcenos	30

---

---

## 3.Resultados e Discussão

3.1.Cicloexanonas	
3.1.1.Introdução	33
3.1.2.Preparação de Cicloexanonas	34
3.1.3.Reação de Cicloexanonas com Sais de Tálío(III)	36
3.2. <i>trans</i> -2-Decalonas	
3.2.1.Introdução	49
3.2.2.Preparação de <i>trans</i> -2-Decalonas	50
3.2.3.Reação de <i>trans</i> -2-Decalonas com Sais de Tálío(III)	56
3.3. <i>cis</i> -2-Decalonas	
3.3.1.Introdução	65
3.3.2.Preparação de <i>cis</i> -2-Decalonas	66
3.3.3.Reação de <i>cis</i> -2-Decalonas com Sais de Tálío(III)	70
3.4.Tetralonas	
3.4.1.Introdução	73
3.4.2.Reação de 1-Tetralonas com TTN	76
3.5.Diidronaftalenos	
3.5.1.Introdução	82
3.5.2.Preparação de 1,2-Diidronaftalenos	83
3.5.3.Reação de 1,2-Diidronaftalenos com TTN	86
3.6.Alquenóis	
3.6.1.Introdução	91
3.6.2.Preparação de 3-Alquenóis	93

---

---

3.6.3.Reação de 3-Alquenóis com Sais de Tálío(III)	94
<b>4.Conclusões</b>	97
<b>5.Parte Experimental</b>	99
5.1.Cicloexanonas	
5.1.1.Preparação de Cicloexanonas	101
5.1.2.Reação de Cicloexanonas com Sais de Tálío(III)	102
5.2. <i>trans</i> -2-Decalonas	
5.2.1.Preparação de <i>trans</i> -2-Decalonas	107
5.2.2.Reação de <i>trans</i> -2-Decalonas com Sais de Tálío(III)	113
5.3. <i>cis</i> -2-Decalonas	
5.3.1.Preparação de <i>cis</i> -2-Decalonas	117
5.3.2.Reação de <i>cis</i> -2-Decalonas com Sais de Tálío(III)	120
5.4.Reação de 1-Tetralonas com TTN/K-10	123
5.5.Diidronaftalenos	
5.5.1.Preparação dos 1,2-Diidronaftalenos	128
5.5.2.Reação dos 1,2-Diidronaftalenos com TTN	132
5.6.Alquenóis	
5.6.1.Preparação de 3-Alquenóis	137
5.6.2.Reação de 3-Alquenóis com Sais de Tálío(III)	139
<b>6.Referências</b>	143
<b>Curriculum Vitae</b>	152

---



---

# Reações de Contração de Anel Promovidas por Sais de Tálcio(III)

## Resumo

Esta tese apresenta um estudo sobre a contração de anel de olefinas e cetonas cíclicas promovida por sais de tálcio(III).

A reação de uma série de cicloexanonas e *cis* e *trans*-2-decalonas com TTN em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> levou aos correspondentes produtos de contração em rendimentos muito bons, desde que não houvesse um grupo metila em  $\alpha$ -carbonila. A reação de 3- e 4-alkilcicloexanonas, bem como de *trans*-2-decalonas, ocorreu com alto grau de seletividade. As diastereosseletividades observadas estão de acordo com o mecanismo proposto por McKillop.

O sistema indânico, resultante da contração de um dos anéis do sistema bicíclico[4.4.0], foi construído de três maneiras diferentes. A reação de 1-tetralonas com TTN/K-10 em pentano forneceu 1-indanocarboxilatos de metila em rendimentos razoáveis, enquanto que o tratamento de 1,2-diidronaftalenos com TTN em MeOH levou aos correspondentes produtos de contração em bons rendimentos, quando não havia grupos alquílicos ligados à dupla ligação. Finalmente, a reação de dois álcoois homoalílicos, contendo a dupla ligação endocíclica, com TTN em uma mistura 1:1 de AcOH e H<sub>2</sub>O, levou às correspondentes 1-(2,3-diidro-1*H*-1-indanil)-3-hidroxi-1-propanonas em rendimentos excelentes.

**Palavras-chave:** contração de anel, tálcio(III), cetonas, olefinas, rearranjo oxidativo.

---

# Ring Contraction Reactions Promoted by Thallium(III) Salts

## *Abstract*

This thesis presents studies toward the ring contraction of ketones and olefins promoted by thallium(III) salts.

The reaction of alkylcyclohexanones and *cis* and *trans*-2-decalones with TTN in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> led to the corresponding ring contraction products in very good yields, providing there is no methyl group at  $\alpha$ -carbonyl position. The reaction of 3- and 4-alkylcyclohexanones, as well as *trans*-2-decalones, occurred with high degree of selectivity. The observed diastereoselectivities agree with the McKillop's mechanism.

The indan ring system was constructed by three different protocols. The reaction of 1-tetralones with TTN/K-10 in pentane afforded methyl 1-indanecarboxylates in reasonable yields, while treatment of 1,2-dihydronaphthalenes with TTN in MeOH furnished the corresponding ring contraction products in good yields, as long as there is no alkyl group at the double bond. Finally, the reaction of two homoallylic alcohols, bearing an endocyclic double bond, with TTN in a 1:1 mixture of AcOH and H<sub>2</sub>O, led to 1-(2,3-dihydro-1*H*-1-indenyl)-3-hydroxypropan-1-ones in excellent yields.

**Keywords:** ring contraction, thallium(III), ketones, olefins, oxidative rearrangement.

---

# 1. Introdução

## 1.1. Tálío(III) em Síntese Orgânica

O número de publicações relacionadas com o uso de tálío(III) para promover transformações em moléculas orgânicas teve seu ápice na década de 70, quando foram realizadas inúmeras reações de uma grande variedade de moléculas orgânicas. Nos últimos anos, o número de trabalhos voltou a crescer, após uma queda ao longo da década de 80 (Figura 1.1).

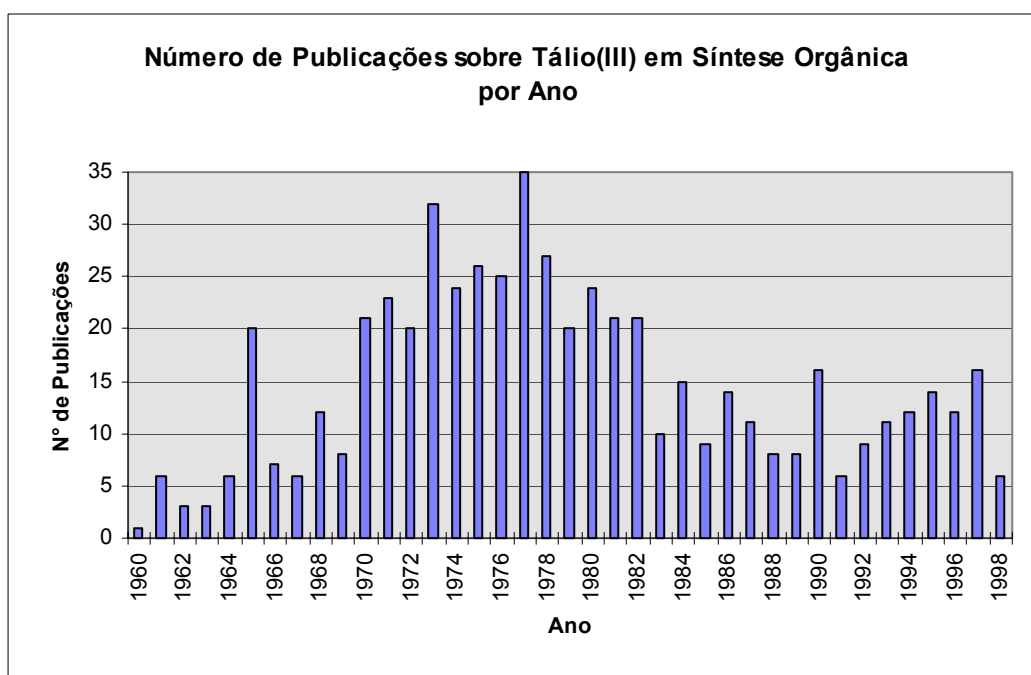


Figura 1.1<sup>†</sup>

As reações promovidas por tálío(III) podem ser divididas em dois grupos. No primeiro estão incluídas aquelas que ocorrem sem redução, as quais fazem uso de compostos triorganotálío. No

<sup>†</sup> 1998 incompleto.

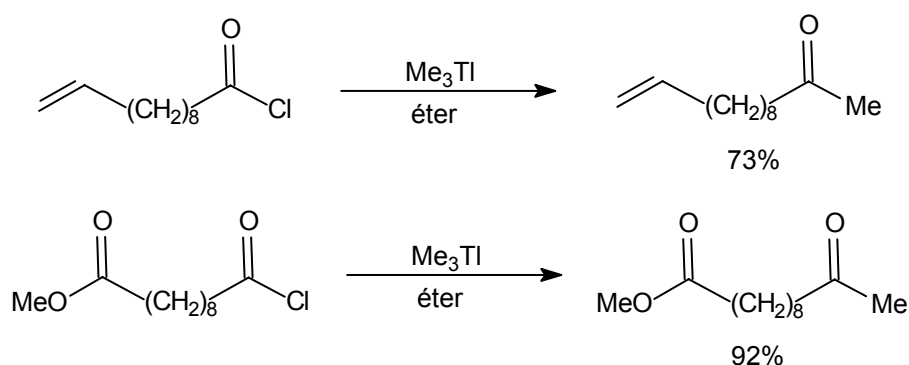
segundo, encontram-se trabalhos em que acontece a redução para tálío(I). Este tipo de reação faz uso de sais de tálío(III) comerciais e foi estudado muito mais intensamente do que o primeiro.

### 1.1.1. Reações sem Redução do Tálío(III)

Compostos organometálicos de tálío(III), como trimetil<sup>1,2</sup> e trietil<sup>2-4</sup> são conhecidos desde a primeira metade deste século, porém apenas recentemente foram utilizados em síntese orgânica. O principal uso destes compostos foi na formação de ligações carbono-carbono<sup>5-8</sup>.

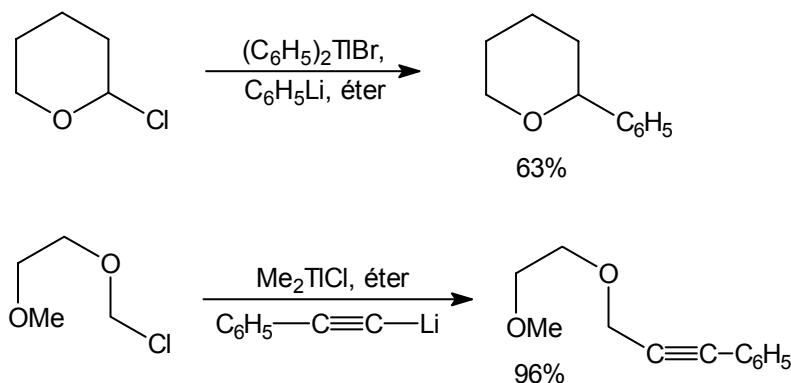
A preparação de diversas cetonas a partir de cloretos de ácido, utilizando compostos organometálicos de tálío(III), foi realizada com bons rendimentos<sup>5</sup> (Esquema 1.1). Cabe lembrar que ao final das reações são formados haletos de diorganotálío, os quais são insolúveis em solventes orgânicos e em água. Portanto, estes compostos podem ser filtrados, lavados e reciclados com bom rendimento.

Esquema 1.1



A reação de triorganotálío com haletos orgânicos também permitiu a formação de uma ligação carbono-carbono<sup>6</sup> nos sete exemplos estudados (Esquema 1.2). Neste caso, entretanto, a formação do triorganotálío ocorre *in situ*, pela reação do diorganotálío com um alquil-(ou aril)lítio. Como o diorganotálío é regenerado ao final da reação, os autores o utilizaram em condições catalíticas.

Esquema 1.2



Recentemente, Marko e Leung<sup>9</sup> publicaram uma revisão tratando da preparação, das propriedades e das reações de compostos organometálicos de tálío(I) e (III). Um artigo com abordagem semelhante também foi publicado em 1982 por Kurosawa<sup>10</sup>.

### 1.1.2. Reações com Redução para Tálío(I)

A grande maioria das reações em que ocorre a redução do tálío(III) para tálío(I) faz uso dos três sais comerciais mais comuns, que são o trinitrato de tálío, o triacetato de tálío e o trifluoroacetato de tálío. Estes sais são mais conhecidos por suas respectivas abreviaturas e podem também ser preparados a partir do óxido de tálío<sup>11-14</sup>, o qual possui um preço mais acessível. (Tabela 1.1).

Tabela 1.1. Sais de Tálío(III) Comerciais.

Reagente	Fórmula	Abreviação	Preço por 100g <sup>a</sup>
Óxido de Tálío	$\text{Ti}_2\text{O}_3$	não tem	98,66
Trinitrato de Tálío	$\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	TTN	185,20
Triacetato de Tálío	$\text{Ti}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$	TTA	261,00
Trifluoroacetato de Tálío	$\text{Ti}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_3$	TTFA	309,10

<sup>a</sup> Catálogo Aldrich 1996/1997. Calculado pela embalagem que fornece o menor preço.

Existem inúmeros artigos de revisão abordando sais de tálío(III) em síntese orgânica<sup>15-32</sup>. Alguns destes merecem ser destacados, por sua qualidade e/ou por tratarem de aspectos mais específicos da química de tálío(III).

Um dos artigos mais importantes, e dos mais citados, foi publicado por McKillop e Taylor<sup>22</sup> em 1982. Esta revisão, com 231 referências, mostra com clareza o uso de compostos de tálío em síntese orgânica. Os três artigos publicados posteriormente por Ferraz<sup>26,29,30</sup> complementam esta revisão.

A preparação e o uso de aril-derivados de tálío(III) foram revisados por Usyantinskii e Bregadze<sup>28</sup>. Recentemente, Prakash<sup>32</sup> revisou o uso de reagentes de tálío(III) e iodo(III).

A reação de compostos de nitrogênio com mercúrio(II), tálío(III) e chumbo(IV) também mereceu uma interessante revisão por Butler<sup>24</sup>.

O triacetato e o trifluoracetato de tálío(III) tiveram o seu uso analisado por Uemura<sup>23</sup>, enquanto que o trinitrato de tálío(III) mereceu uma revisão também publicada por McKillop<sup>20</sup>.

Os mais importantes autores neste assunto são McKillop e Taylor, que do final da década de 60<sup>33</sup> até a metade da década de 80<sup>34</sup> publicaram cerca de 70 artigos (sem considerar revisões) dentro de uma série intitulada "Thallium in Organic Synthesis". Estes autores tornaram este elemento popular entre os químicos orgânicos sintéticos e, como afirmado por Ferraz<sup>26</sup>, podem ser considerados os "pais" da química orgânica de tálío. Atualmente, mesmo cerca de 15 anos após publicarem o último artigo sobre tálío(III), é difícil encontrar um artigo sobre este assunto que não cite tais autores.

Uemura também fez uma importante contribuição, publicando mais de 40 artigos sobre tálío(III).

Os sais de tálío(III) podem realizar um grande número de diferentes transformações em moléculas orgânicas. Nesta introdução mostraremos apenas alguns dos trabalhos publicados recentemente, ilustrando as mais importantes aplicações nos últimos anos<sup>†</sup>. Deixaremos de fora trabalhos que mostram reações de pouco interesse sintético e/ou que abordam as reações de maneira pontual e pouco sistemática. As revisões citadas acima devem ser consultadas para uma abordagem mais ampla e completa.

Nos últimos anos, dois grupos de pesquisa (Evans<sup>35-38</sup> e Yamamura<sup>39-42</sup>) têm se dedicado à síntese de antibióticos relacionados à vancomicina (Figura 1.2), utilizando TTN para realizar uma reação de macrociclicização.

---

<sup>†</sup> As reações de contração de anel promovidas por tálío(III) serão abordadas no item 2.

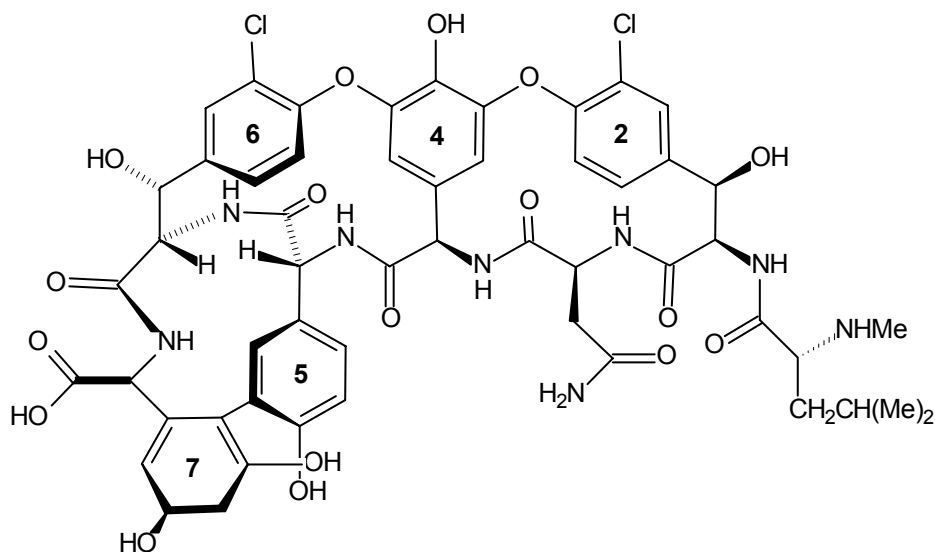
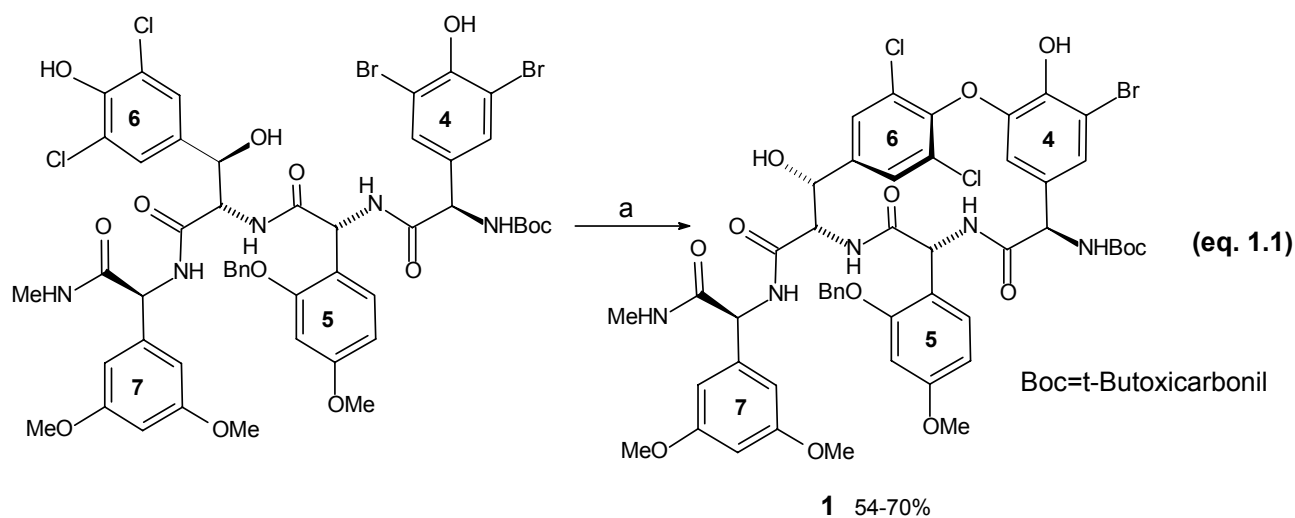


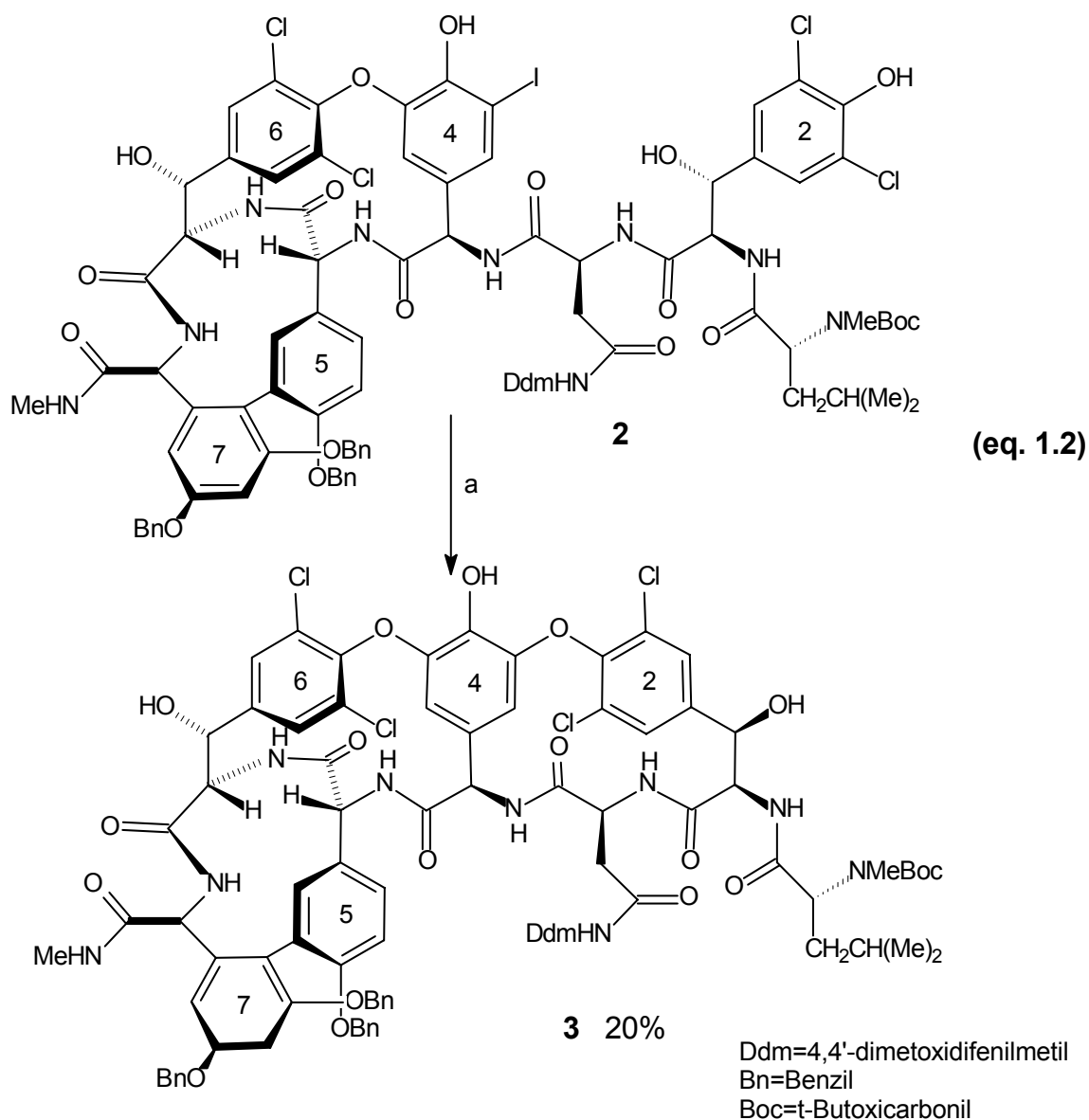
Figura 1.2

O grupo liderado por Evans construiu todo o esqueleto da molécula utilizando em duas diferentes etapas uma reação de ciclização oxidativa promovida por TTN. A primeira delas ocorreu com sucesso e permitiu a síntese do biciclo **1**<sup>36</sup> (Equação 1.1).



a)  $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , piridina, THF/MeOH,  $0^\circ\text{C}$ , então  $\text{CrCl}_2$ , THF/MeOH,  $0^\circ\text{C}$

Em seguida, dez passos levaram ao composto **2**, que foi então tratado com TTN, levando ao triciclo **3** em baixo rendimento (20%), além de dois produtos não identificados<sup>37</sup> (Equação 1.2).



a)  $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , 3Å sieves, 30:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, t.a., então  $\text{CrCl}_2$ , 0°C.

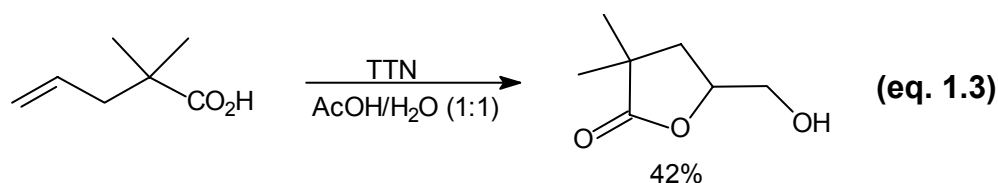
Devido ao baixo rendimento e à impossibilidade de separação dos sub-produtos, Evans decidiu abandonar tal rota sintética. Cabe lembrar que seriam necessárias apenas algumas etapas de desproteção para se chegar ao composto desejado (cf. Figura 1.2).

O grupo liderado por Yamamura<sup>39-42</sup> tem tentado a síntese da mesma molécula, porém os estudos realizados até o momento permitiram a construção de um composto análogo a **3**, entretanto sem a ligação entre os anéis 7 e 5.

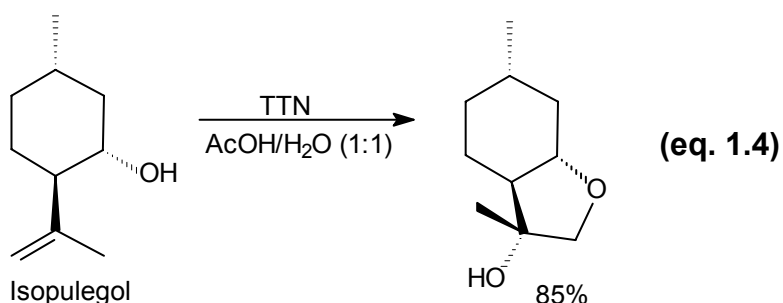
Sais de tálcio(III) também podem ser utilizados para realizar ciclofuncionalizações. Nesta última década diversos trabalhos foram publicados neste sentido<sup>43-47</sup>, contudo podemos destacar entre eles os estudos realizados por Ferraz<sup>48-51</sup> e Kocovský<sup>52-55</sup>.



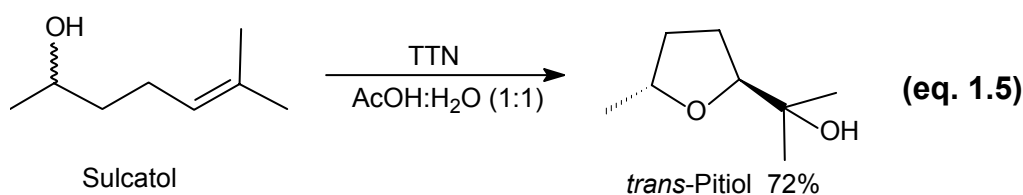
Ferraz mostrou que TTN pode ser utilizado para realizar a ciclização de ácidos carboxílicos  $\gamma,\delta$ -insaturados<sup>49</sup> (Equação 1.3). Foram estudados sete ácidos diferentes, além de outras condições experimentais.



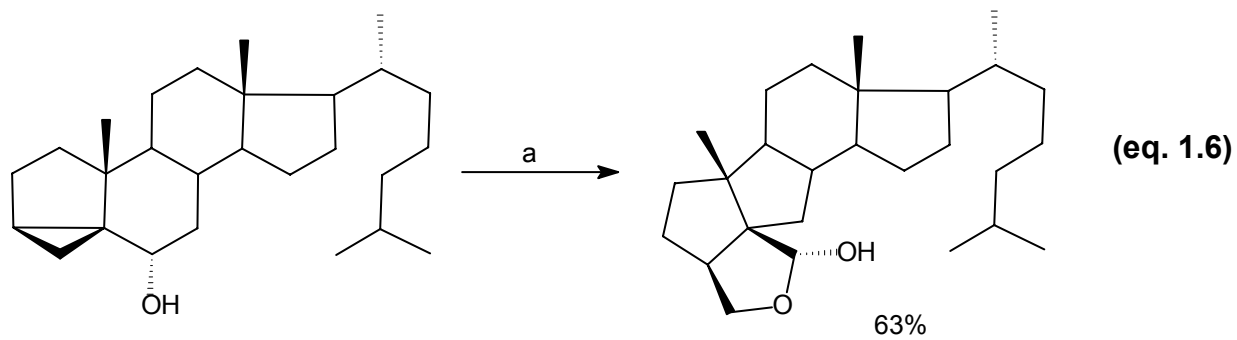
Foi estudada também a reação de alguns álcoois monoterpênicos com sais de tálío(III)<sup>51</sup>. O isopulegol, por exemplo, forneceu um éter cíclico com bom rendimento, ao ser tratado com TTN (Equação 1.4).



A ciclização do sulcatol com TTA permitiu a síntese do *trans*-pitiol<sup>50</sup> (Equação 1.5). Esta síntese, apesar de racêmica, levou ao produto natural com um rendimento muito superior ao obtido anteriormente por Mori<sup>56</sup> em sua síntese assimétrica.



Uma outra maneira de realizar a construção de um heterociclo foi relatada por Kocovský et al.<sup>52,53,55</sup>. Nestes trabalhos, os autores mostraram que a clivagem de um ciclopropano mediada por TTN pode ser aproveitada para se realizar uma ciclofuncionalização (Equação 1.6).



(a)  $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , dioxano, traços de  $\text{HClO}_4$ , t.a., 5 hs.

## 1.2. Objetivos

A construção de anéis de cinco membros — carbocíclicos ou heterocíclicos — funcionalizados tem sido muito estudada em síntese orgânica nos últimos anos.

*O objetivo desta tese foi o de estudar reações de contração de cetonas e olefinas promovidas por sais de tálio(III), como uma nova abordagem para a construção de ciclopentanos funcionalizados.*

Os exemplos deste tipo de contração de anel, encontrados até hoje na literatura, referem-se geralmente a substratos bastante simples e os estudos foram feitos de modo pouco sistemático. Imaginamos, portanto, que tal estudo contribuiria para a compreensão dos diversos aspectos desta reação, tais como regioseletividade e diastereosseletividade. A compreensão destes aspectos permitiria, então, inferir sobre o mecanismo da reação de contração de olefinas e cetonas.

Procuramos, durante o desenvolvimento do projeto, escolher substratos que permitissem futuras aplicações à síntese de produtos naturais. As moléculas que poderiam servir de alvo sintético são as que possuem anéis de seis e cinco membros fundidos, como hidrindanos e indanos. Exemplos de produtos naturais que possuem o esqueleto hidrindânico são o tapanol<sup>57</sup> e a baquenolida<sup>58-64</sup>. Além disso, a cetona de Grundmann, que é um importante intermediário em diversas sínteses da Vitamina D<sub>3</sub><sup>65,66</sup>, também poderia ser um alvo sintético viável.

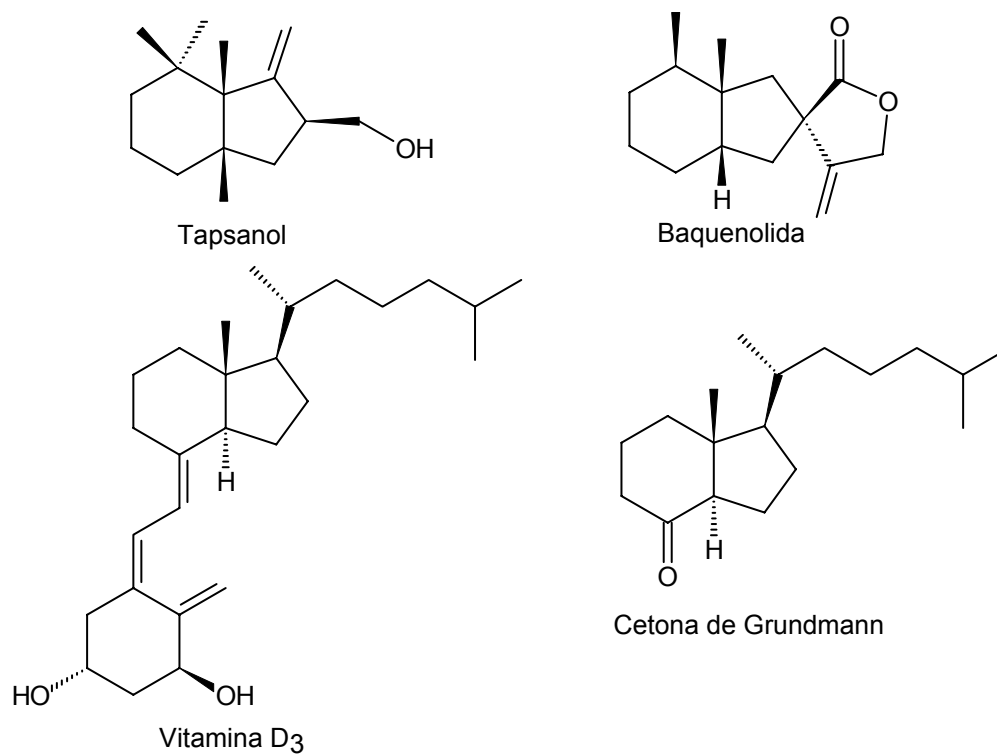


Figura 1.3

No caso de indanos, o mutisiantol<sup>67</sup> seria a molécula alvo (Figura 1.4). Cabe lembrar, no entanto, que indanos podem ser convertidos em hidrindanos, através de reações clássicas, como a redução de Birch e a hidrogenação.

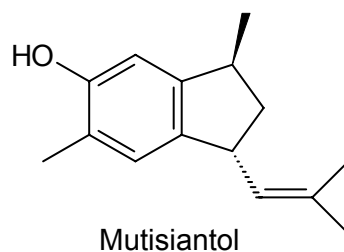


Figura 1.4

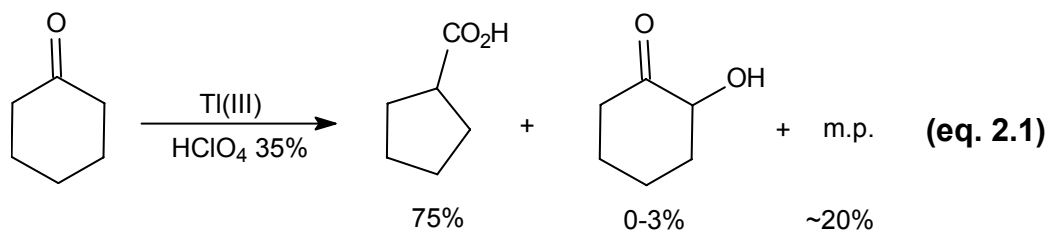
## 2.Revisão Bibliográfica:

### “Reações de Contração de Anel Promovidas por Sais de Tálcio(III)”

#### 2.1.Cetonas

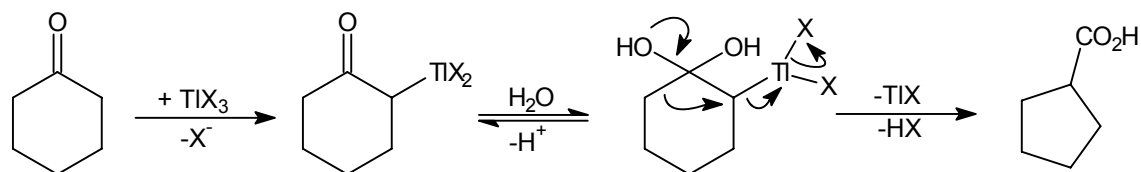
##### 2.1.1.Cicloexanonas

O primeiro trabalho que descreveu a contração de uma cetona cíclica, usando tálcio(III) como oxidante, foi publicado em 1966 por Wiberg e Koch<sup>68</sup>. Trata-se da reação da cicloexanona com Tl(III), em solução de ácido perclórico 35%, levando ao ácido ciclopentanocarboxílico em 75%. Além disso, a 2-hidroxicicloexanona foi isolada em até 3% e foram recuperados cerca de 20% do material de partida (Equação 2.1).



A contração da ciclohexanona ocorre, segundo os autores, por um mecanismo onde o primeiro passo seria a formação de um derivado  $\alpha$ -taliado, que após ataque da água à carbonila, sofreria um rearranjo, fornecendo o ácido ciclopentanocarboxílico (Esquema 2.1).

Esquema 2.1



A reação de alquilocicloexanonas com tálio(III) também foi descrita nesta comunicação (Tabela 2.1). Cabe ressaltar que a reação da 2,2-dimetilciclohexanona levou ao ácido 2,2-dimetilciclopentanocarboxílico, enquanto que a 2-metilciclohexanona não forneceu o produto de contração.

Tabela 2.1. Reação de Alquilocicloexanonas com Tálio(III) em  $\text{HClO}_4$  35%.

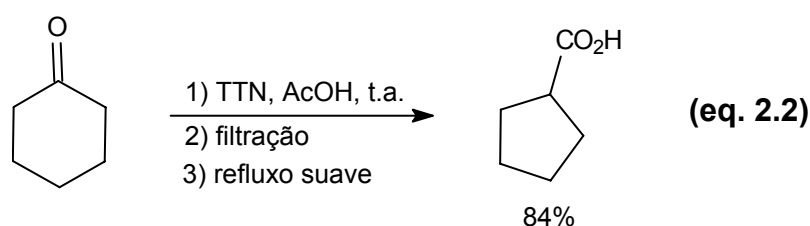
	Substrato	Produto(s) <sup>a</sup>
1		 78%                      22%
2		
3		
4		

<sup>a</sup> rendimentos não fornecidos.

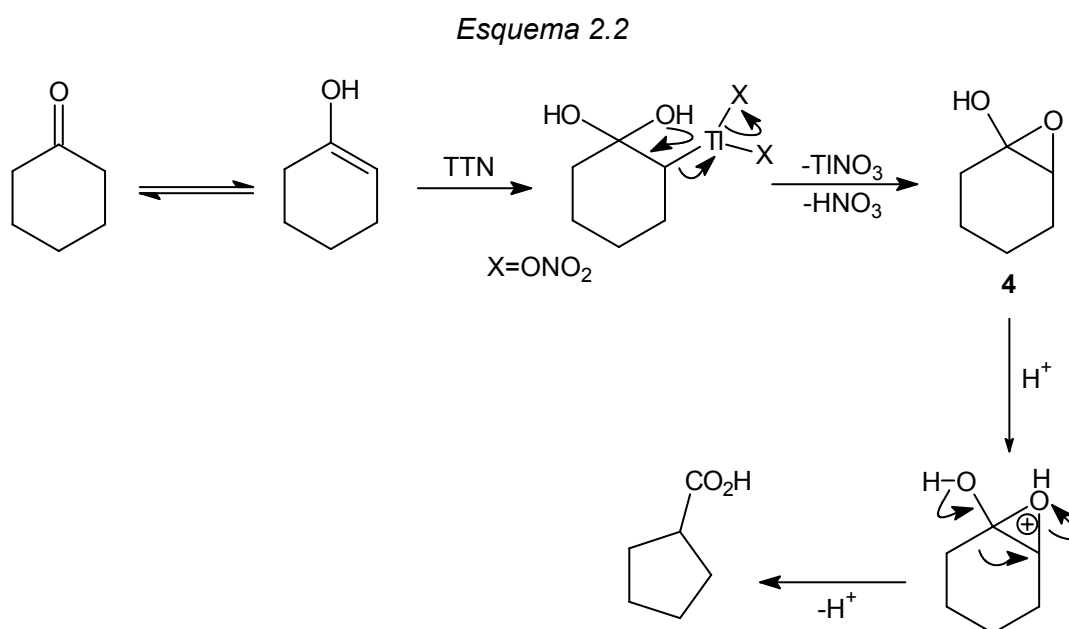
Segundo Wiberg, a 2-metilciclohexanona não sofre contração porque a enolização ocorre sobre o grupo metil, e a perda do Ti(I) do intermediário dá um íon carbônio melhor estabilizado (com relação às outras ciclohexanonas estudadas) diminuindo a força motriz para o rearranjo.

Infelizmente, não foram fornecidos diversos dados neste trabalho, tais como rendimentos, tempos de reação e configuração relativa dos produtos formados (entradas 2 e 3). A contração da ciclohexanona, cicloheptanona e ciclooctanona aos respectivos ácidos não ocorreu nas condições utilizadas.

Em 1972, McKillop et al.<sup>69</sup> também estudaram a reação da ciclohexanona com tálio(III). Neste trabalho, a reação foi realizada com TTN em ácido acético glacial, levando ao ácido ciclohexanocarboxílico em 84% de rendimento (Equação 2.2).

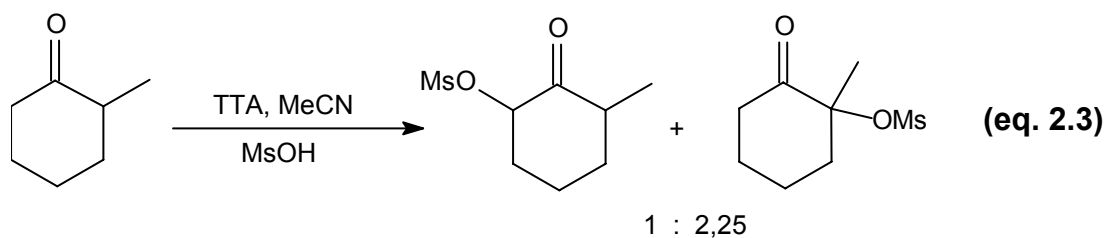


Os autores propuseram neste artigo um mecanismo diferente daquele de Wiberg. A principal característica do mecanismo de McKillop é a formação do epóxi-enol **4** como intermediário (Esquema 2.2).

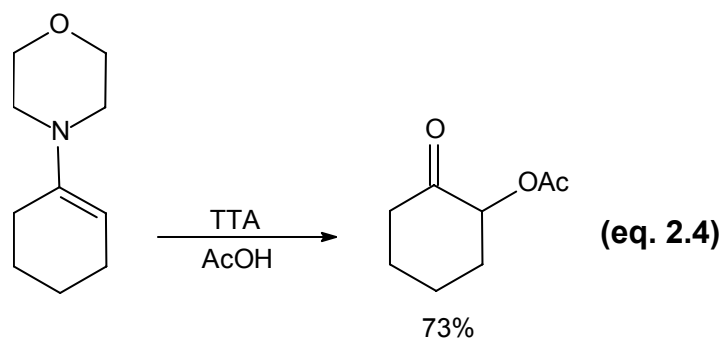


Cabe lembrar que a reação de ciclohexanonas com tálio(III) levou a outros produtos, quando diferentes condições experimentais foram utilizadas<sup>69-73</sup>. Khanna et al.<sup>72</sup>, por exemplo, obtiveram  $\alpha$ -

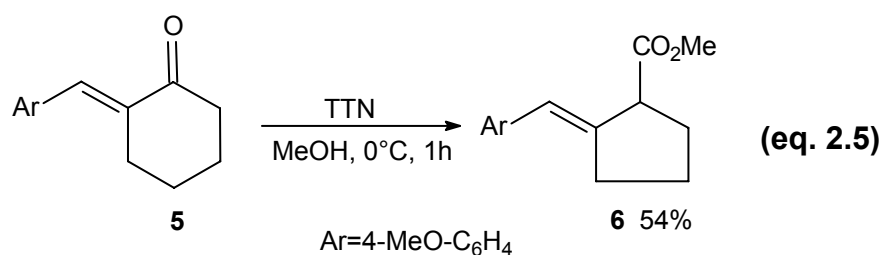
mesiloxi-cetonas quando realizaram a reação da 2-metilciclohexanona com TTA e ácido metanossulfônico em acetonitrila (Equação 2.3).



A reação de enaminas, derivadas de cetonas cíclicas, com TTA levou a  $\alpha$ -acetoxi-cetonas em rendimentos de baixos a bons<sup>74,75</sup> (Equação 2.4). Esta reação foi realizada em diferentes solventes, como clorofórmio, ácido acético e benzeno.



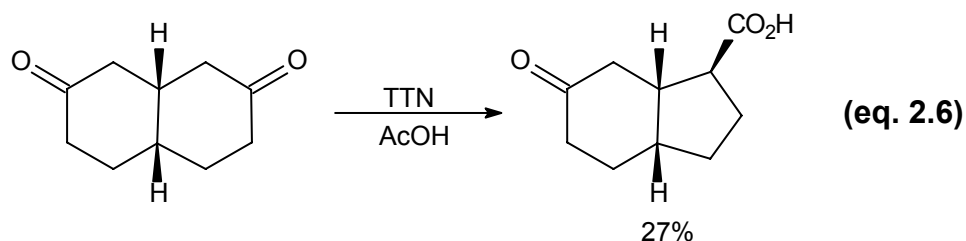
A contração da ciclohexanona **5** levou ao éster **6**, com rendimento moderado<sup>76</sup> (Equação 2.5). Além disso, outros produtos de rearranjo foram observados em menor proporção (3 a 8%).





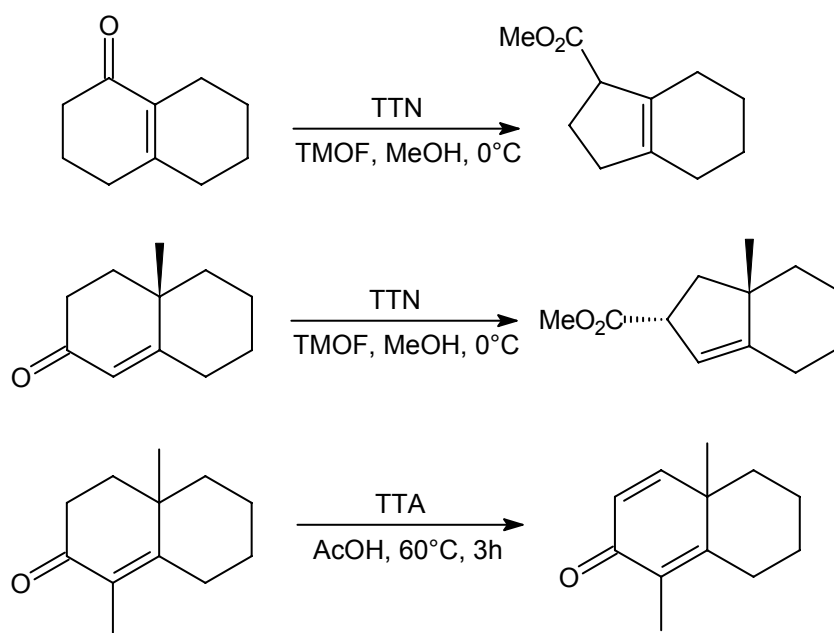
## 2.1.2. Cetonas Bicíclicas

Recentemente, Bird e Cooper<sup>77</sup> obtiveram sistemas *cis*-hidrindânicos através da contração de decalonas, utilizando TTN em ácido acético glacial<sup>†</sup> (Equação 2.6).



Octalonas forneceram produtos de contração quando tratadas com TTN em uma mistura de trimetilortoformiato (TMOF) e metanol<sup>78</sup>, mas quando se utilizou TTA, foram obtidos produtos de desidrogenação<sup>79</sup> (Esquema 2.3).

Esquema 2.3



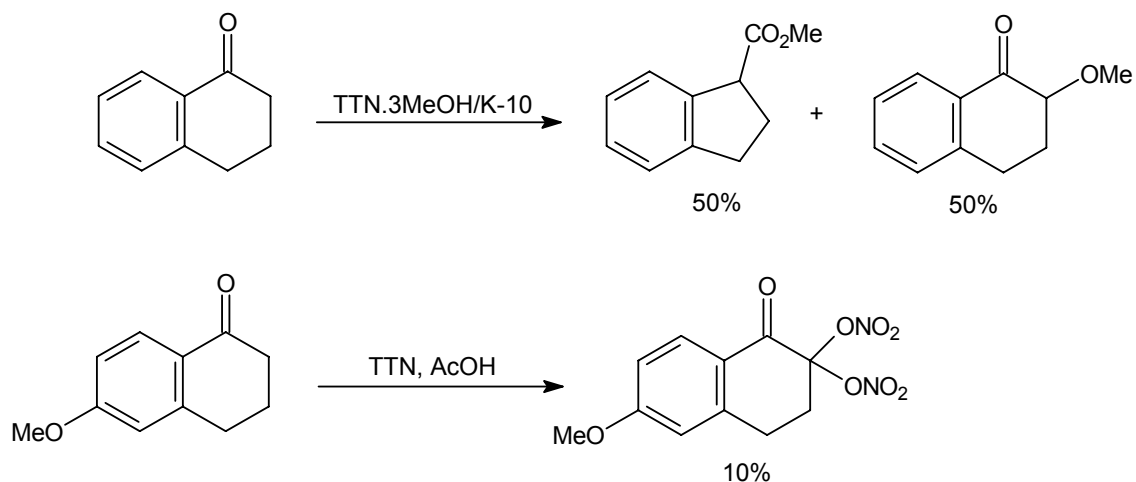
Utilizando TTN adsorvido a um suporte sólido, K-10, Taylor et al.<sup>80</sup> realizaram a contração da 1-tetralona, obtendo o 1-indanocarboxilato de metila, juntamente com a 2-metoxi-1-tetralona (Esquema 2.4). A reação deste mesmo substrato com TTN em MeOH levou a uma mistura de mais de dez

<sup>†</sup> Cabe ressaltar que não tivemos acesso ao artigo, mas apenas ao seu *abstract*.

produtos<sup>80</sup>, enquanto que a reação da 6-metoxi-1-tetralona com TTN em ácido acético forneceu a 2,2-dinitrato-6-metoxi-1-tetralona em baixo rendimento<sup>81</sup> (Esquema 2.4).

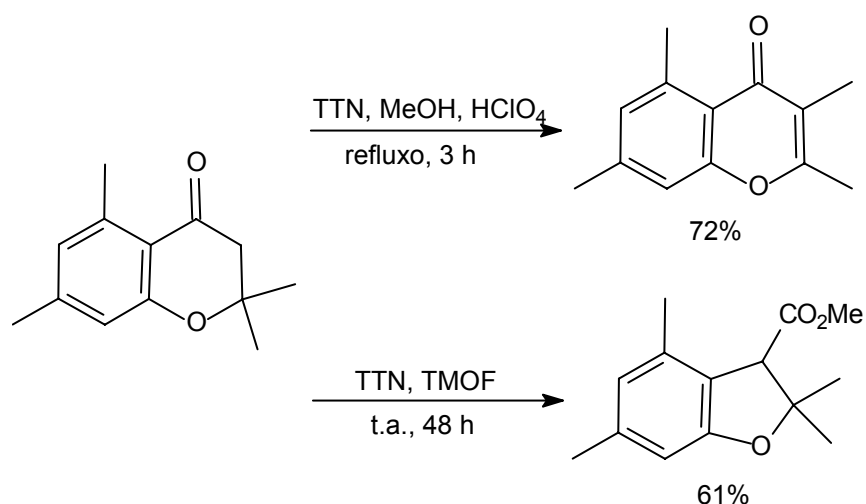
Uma característica do TTN/K-10 é que, nas condições de reação, tanto o TTN quanto o  $\text{TINO}_3$  que se forma estão firmemente ligados ao suporte e, conseqüentemente, não há contaminação (medida por absorção atômica) do solvente nem do produto<sup>80</sup>.

Esquema 2.4



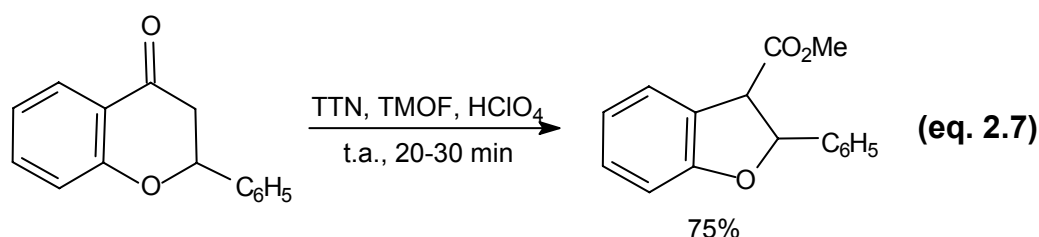
A contração de compostos similares às 1-tetralonas, promovida por sais de tálio(III), também já foi realizada<sup>82-84</sup>.

A reação de uma série de cromanonas foi estudada em 1982 por Ciattini et al.<sup>82</sup>. Quando a reação foi realizada com TTN em MeOH acidificado com  $\text{HClO}_4$ , foi observada a formação de produtos de desidrogenação, enquanto que a reação com TTN em TMOF forneceu produtos de contração e de  $\alpha$ -metoxilação (Esquema 2.5).

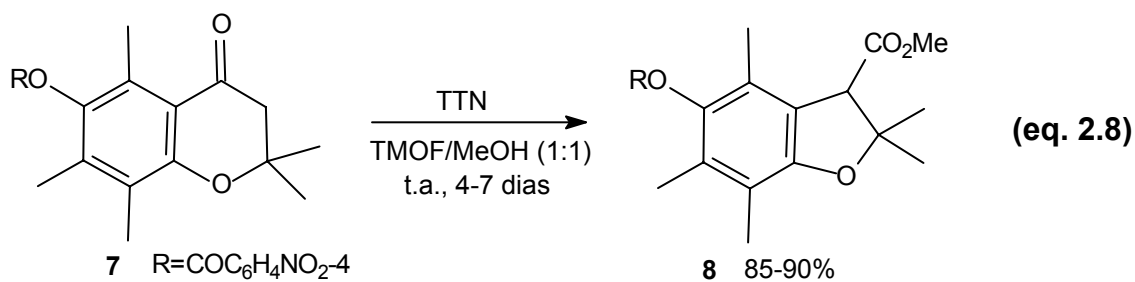


Esquema 2.5

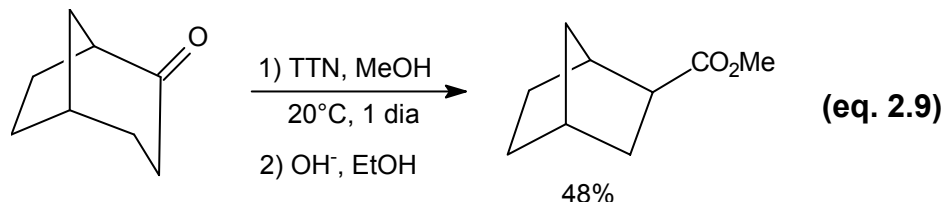
Analogamente ao observado com as cromanonas, o rearranjo oxidativo de flavanonas mediado por TTN, na presença de  $\text{HClO}_4$  e TMOF, forneceu 2,3-desidro-2-arylbenzofuran-3-carboxilatos de metila como principais produtos<sup>83</sup> (Equação 2.7). Infelizmente, os autores não analisaram a estereoquímica dos produtos.



Grisar et al.<sup>84</sup> realizaram a conversão da cetona aromática **7** ao éster **8**, utilizando TTN em TMOF e MeOH (Equação 2.8), como etapa na síntese de análogos do tocoferol. Cabe ressaltar que a utilização dos derivados acetilados ou benzilados levou aos produtos de contração em rendimentos mais baixos (61 e 10%, respectivamente).



Utilizando TTN em MeOH como oxidante, Irwin e Jones<sup>85</sup> mostraram que a reação de contração da (1S,5S)-biciclo[3.2.1]-2-octanona pode ser realizada com bons rendimentos (Equação 2.9). Just e Donnini<sup>86</sup>, entretanto, não tiveram o mesmo sucesso na contração de um sistema análogo a este, ao utilizarem TTN em ácido acético glacial.

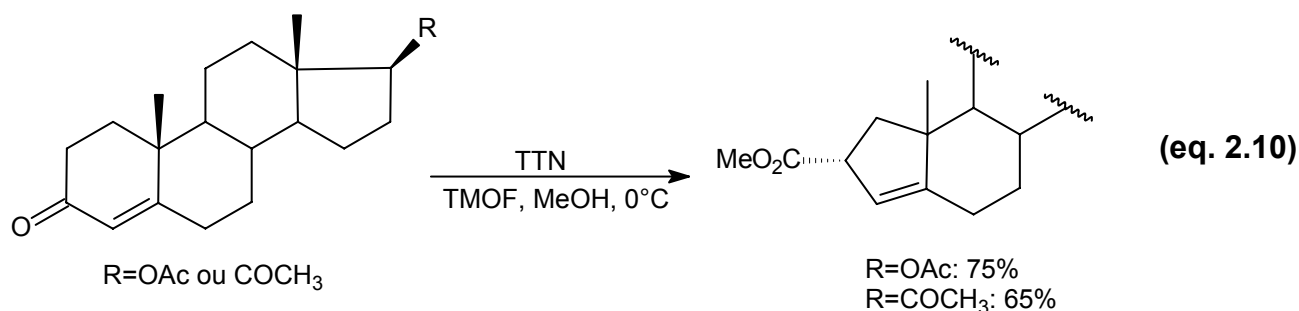


### 2.1.3.Cetonas Esteroidais

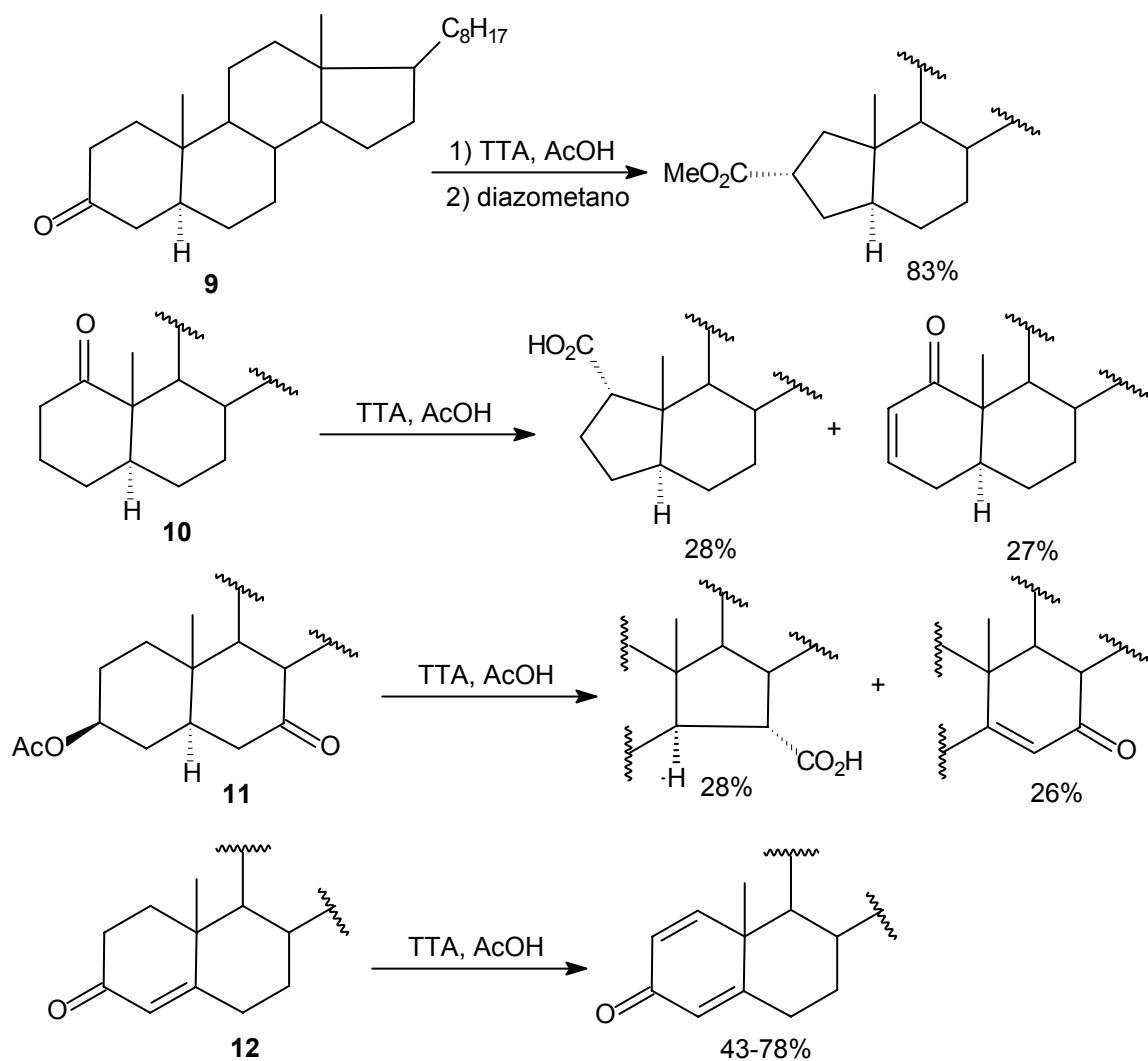
As reações de cetonas esteroidais com sais de tálio(III) levaram a produtos de contração,  $\alpha$ -oxidação e desidrogenação, conforme o substrato e as condições utilizadas.

Romeo e Ortar obtiveram o produto de contração quando reagiram o esteróide **9** com TTA em ácido acético<sup>87</sup>, enquanto que produtos de contração e desidrogenação foram formados para esteróides como **10** e **11**<sup>88</sup>. No caso de  $\Delta^1$  ou  $\Delta^4$ -3-ceto esteróides, como **12**, por exemplo, foram obtidos apenas produtos de desidrogenação<sup>87</sup> (Esquema 2.6, p. seguinte).

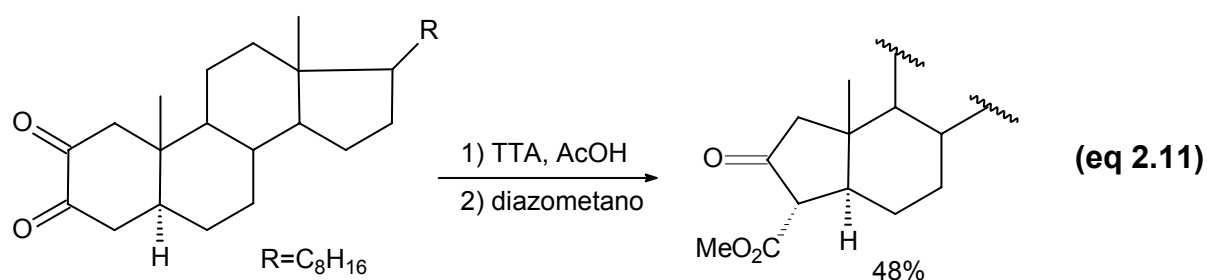
Outro grupo de pesquisadores italianos, entretanto, realizou a contração de  $\Delta^1$ -3-ceto esteróides, utilizando TTN em uma mistura de trimetilortoformiato (TMOF) e metanol<sup>89</sup> (Equação 2.10), de modo análogo à reação de octalonas (cf. Esquema 2.3, p. 15).



Esquema 2.6

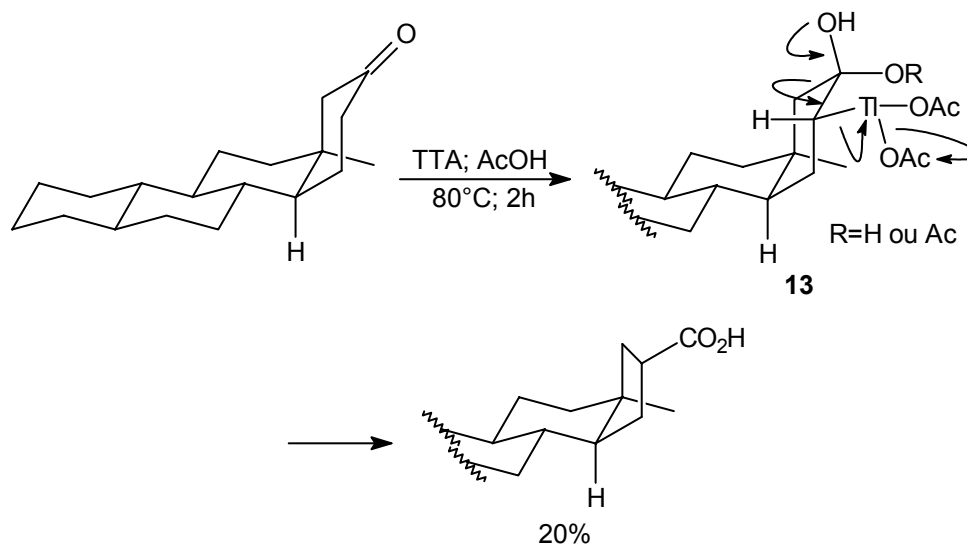


1,2-Dicetonas também levaram a produtos de contração, conforme mostraram Maione et al.<sup>90</sup> em 1981 (Equação 2.11).



Em um trabalho publicado em 1988, Auclair e Gramain<sup>91</sup> realizaram a contração de um esteróide não natural, utilizando TTA como oxidante. Para explicar a estereoquímica do produto formado os autores propuseram o intermediário **13** (Esquema 2.7).

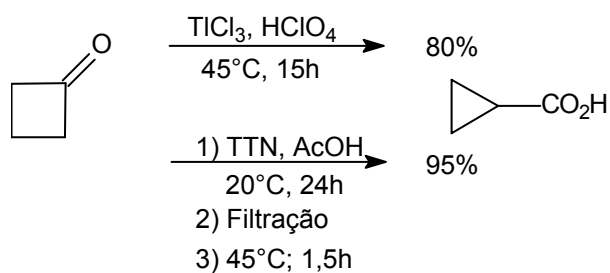
Esquema 2.7



## 2.1.4. Ciclobutanona

A formação do ácido ciclopropanocarboxílico, através da contração da ciclobutanona com tálio(III), foi realizada com sucesso em duas condições diferentes<sup>92</sup>. Os autores aplicaram tanto a condição utilizada por Wiberg<sup>68</sup> quanto a por McKillop<sup>69</sup> (Esquema 2.8).

Esquema 2.8

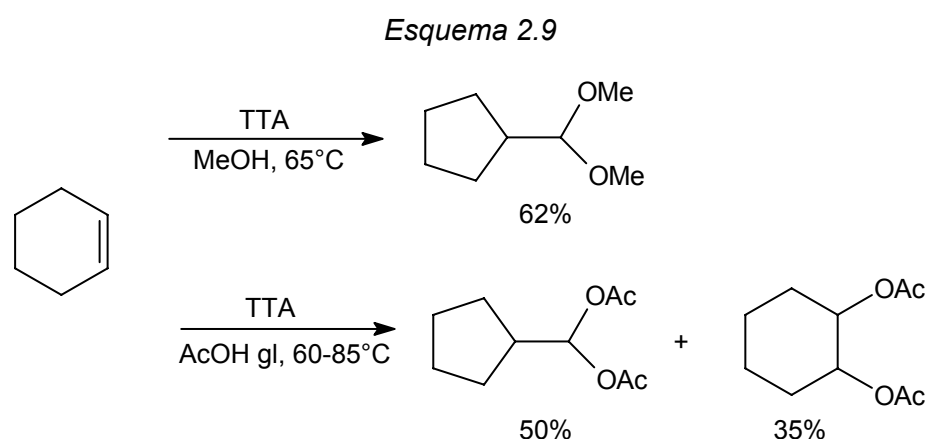


## 2.2. Olefinas

### 2.2.1. Cicloexenos

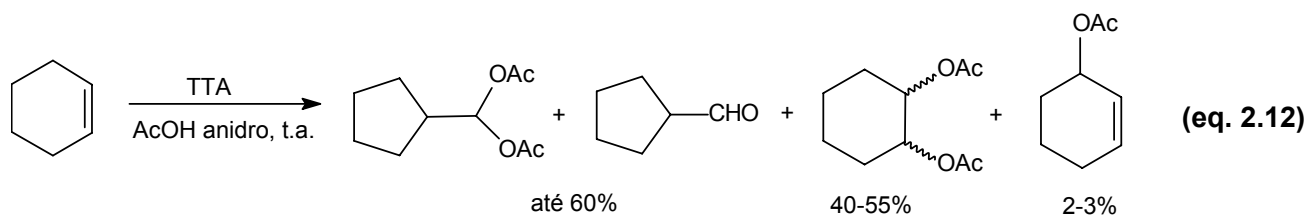
No início da década de 60 foram publicados diversos trabalhos sobre a reação do cicloexeno com sais de tálio(III)<sup>70,93-95</sup>.

O exemplo pioneiro na reação de contração de olefinas promovida por sais de tálio(III) foi realizado por Kabbe, que em 1962 relatou a oxidação do cicloexeno com TTA em dois solventes diferentes<sup>70</sup>. O principal produto obtido na reação em metanol foi o (dimetoximetil)-ciclopentano, enquanto que a reação em ácido acético levou a uma mistura do 1,2-diacetoxicicloexano e do (diacetoximetil)-ciclopentano (Esquema 2.9).



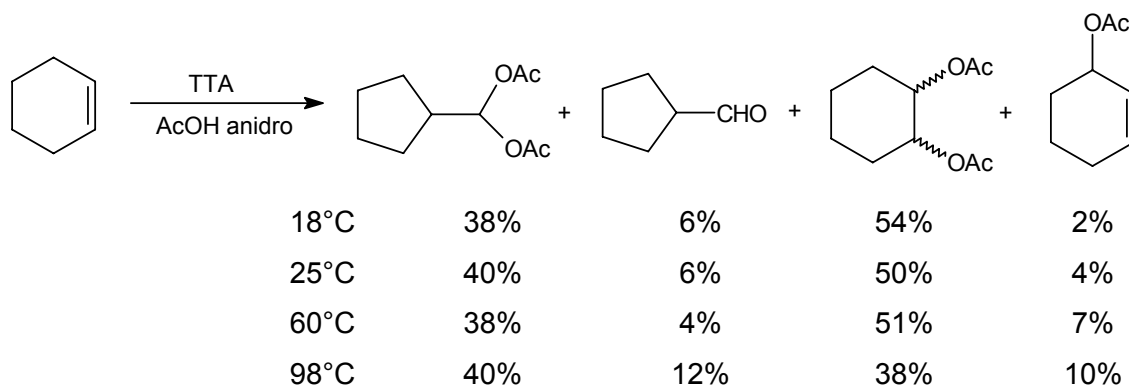
Este trabalho, que trata também da oxidação de outros substratos, tornou-se um importante ponto de referência, sendo citado em inúmeros artigos.

Anderson e Winstein<sup>93</sup> também estudaram a reação do cicloexeno com sais de tálio. Ao oxidarem esta olefina com TTA em ácido acético, obtiveram como produtos o *cis* e *trans*-1,2-diacetoxicicloexano, o ciclopentanocarboxaldeído e o (diacetoximetil)-ciclopentano, além de 2-3-% do  $\Delta^2$ -cicloexenilacetato (Equação 2.12). Estes resultados foram similares aos obtidos por Kabbe.



Lee e Price<sup>94,95</sup> realizaram a reação do cicloexeno em condições análogas às anteriores, mas analisaram também o possível efeito da temperatura na distribuição dos produtos. O aumento da temperatura provocou um aumento na proporção do produto de oxidação alílica, e uma diminuição do produto de adição, porém não alterou a distribuição dos produtos de contração (Esquema 2.10).

Esquema 2.10



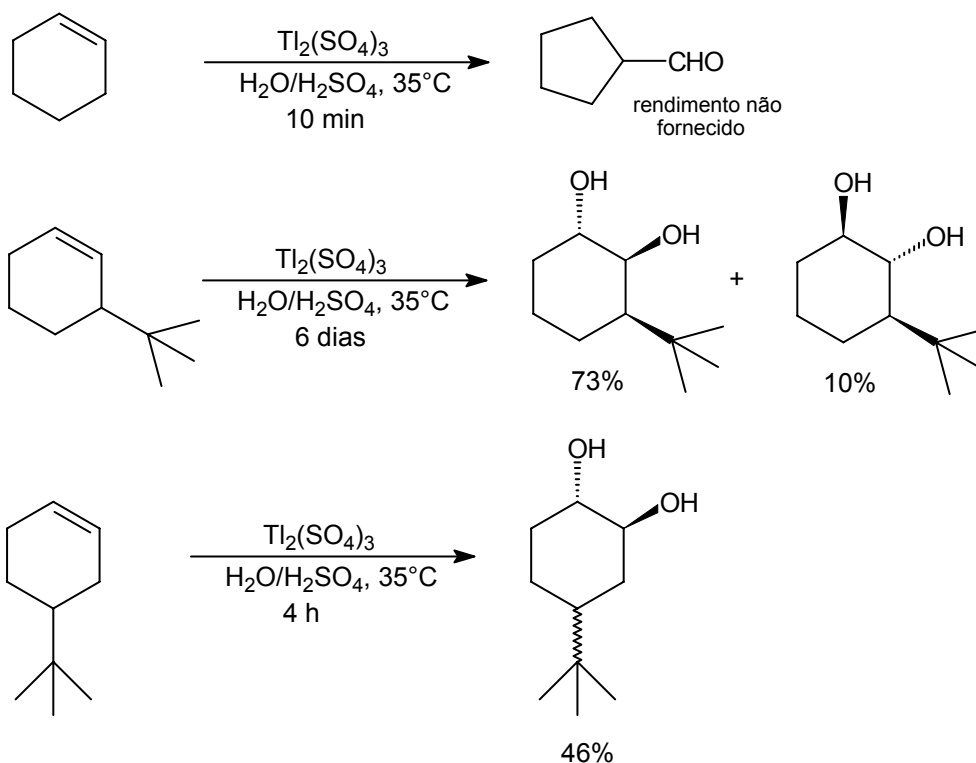
A proporção entre os dois produtos de contração foi analisada em termos da quantidade de água presente no solvente utilizado. A reação foi realizada com ácido acético anidro, ácido acético 95% e 65%. As relações encontradas para o ciclopentanocarboxaldeído e o (diacetoximetil)-ciclopentano foram 1:8, 3:5 e 5:4, respectivamente.

O início da década de 70 marca o surgimento de novos trabalhos sobre a contração de cicloexenos com sais de tálio(III).

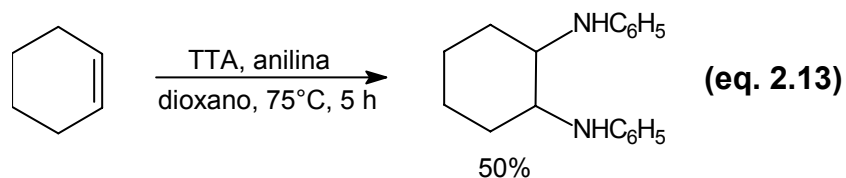
A reação do cicloexeno com sulfato de tálio(III) em meio aquoso levou ao ciclopentanocarboxaldeído como produto principal, enquanto que a reação com 3 e 4-*t*-butilcicloexeno forneceu dióis *trans* como produtos majoritários, não sendo detectada a presença de produtos de contração<sup>96,97</sup> (Esquema 2.11).



Esquema 2.11

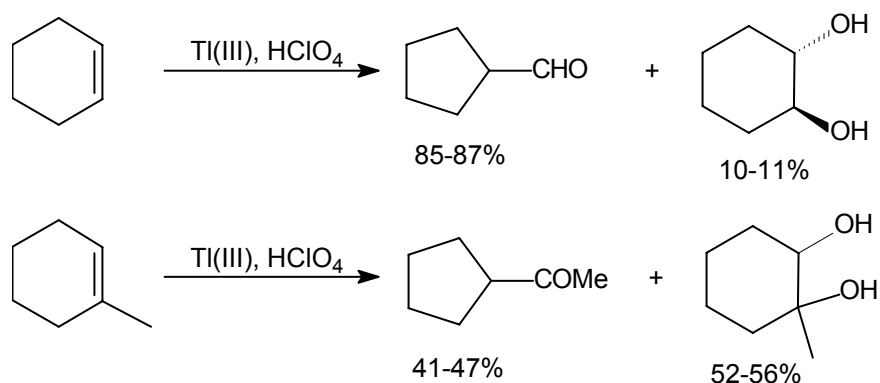


A reação do cicloexeno com sais de tálio pode ser direcionada para a obtenção de produtos de adição diferentes de 1,2-dióis<sup>98,99</sup>. Barluenga et al.<sup>98</sup>, por exemplo, realizaram a adição de aminas aromáticas ao cicloexeno na presença de acetato de tálio(III) (Equação 2.13).



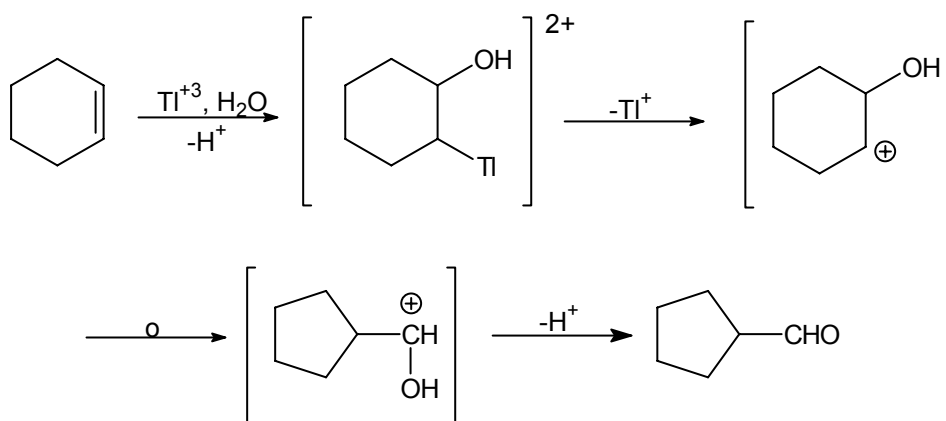
A contração do cicloexeno com tálio(III) em solução de HClO<sub>4</sub> foi realizada com bom rendimento por Halpern et al.<sup>100</sup>, em 1973. Contudo, a reação do 1-metilcicloexeno levou a uma mistura do produto de contração e do 1,2-diol (Esquema 2.12).

Esquema 2.12



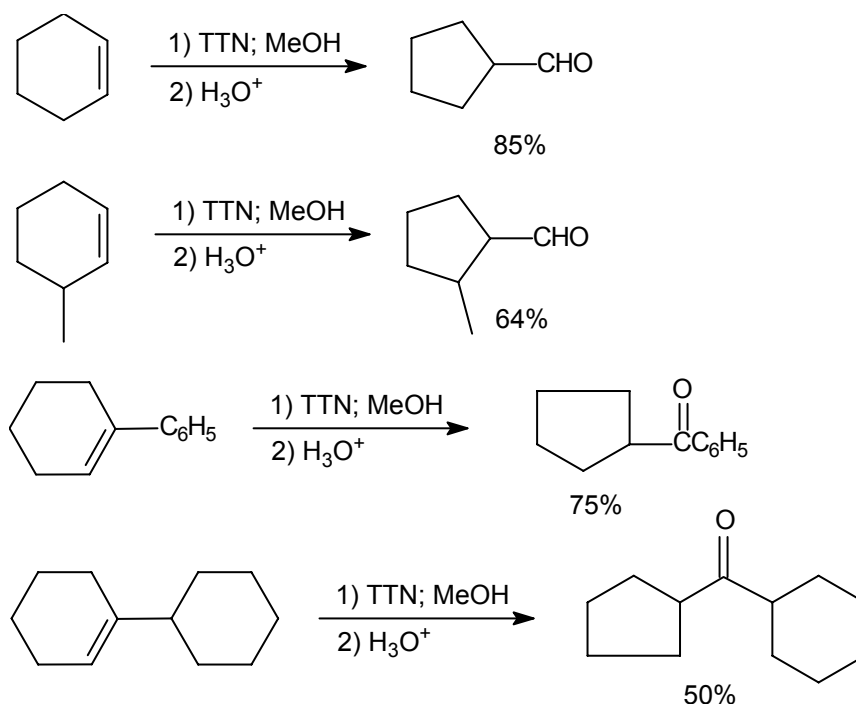
Os autores propuseram, neste artigo, um mecanismo que passaria por um carbocátion livre (Esquema 2.13).

Esquema 2.13



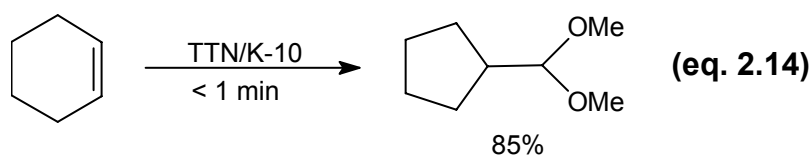
McKillop et al.<sup>13,101</sup> realizaram a contração do cicloexeno com TTN, utilizando MeOH como solvente. Os resultados foram superiores aos obtidos anteriormente. Cicloexenos substituídos também levaram aos respectivos produtos de contração, com rendimentos de razoáveis a bons (Esquema 2.14).

Esquema 2.14



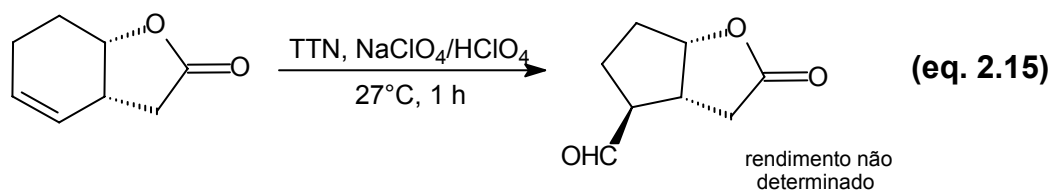
Neste mesmo trabalho, a reação do cicloexeno e do 3-metilcicloexeno com trifluoracetato de tálio em éter também foi realizada. Os produtos de contração foram obtidos em 66 e 57%, respectivamente.

O mesmo grupo de pesquisa mostrou, em 1976, que a contração do cicloexeno pode ser realizada com 85% de rendimento, utilizando TTN/K-10 como oxidante<sup>80</sup> (Equação 2.14).

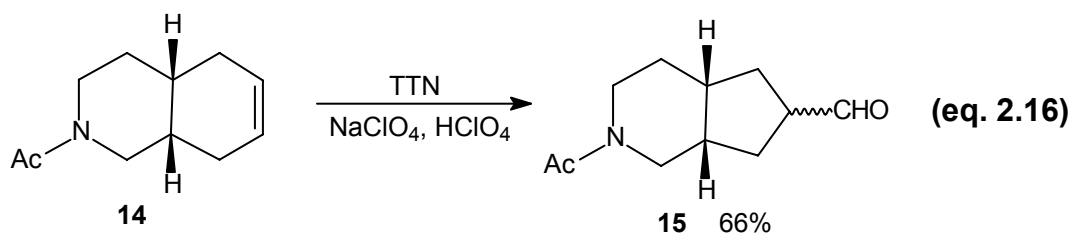


## 2.2.2. Biciclos e Policiclos

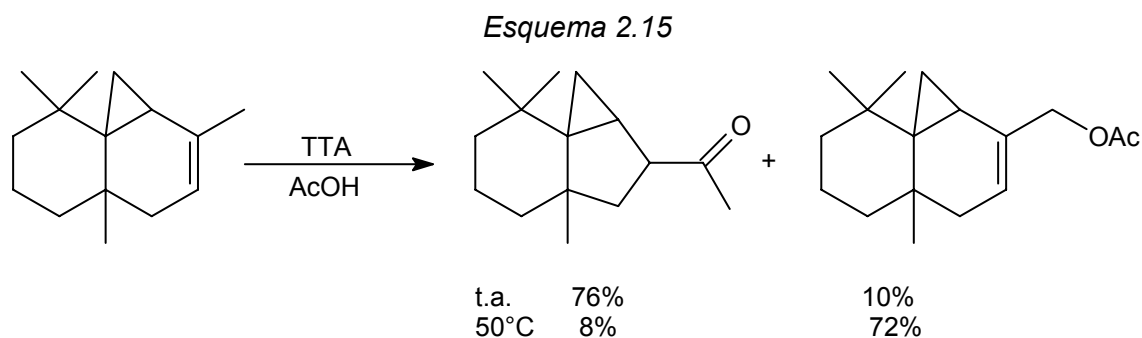
Corey et al.<sup>102,103</sup> utilizaram, em 1971, o TTN na preparação de um intermediário chave para a síntese de 11-desoxiprostaglandinas. Segundo os autores, as tentativas de aplicação do método de McKillop et al.<sup>101</sup> (cf. Esquema 2.14, p. 26) sempre produziram uma complexa mistura de produtos. A melhor condição encontrada foi quando se utilizou solução aquosa de ácido perclórico (Equação 2.15).



A contração do biciclo **14** com TTN levou a uma mistura diastereomérica do aldeído **15**, em 66% de rendimento<sup>104</sup> (Equação 2.16).



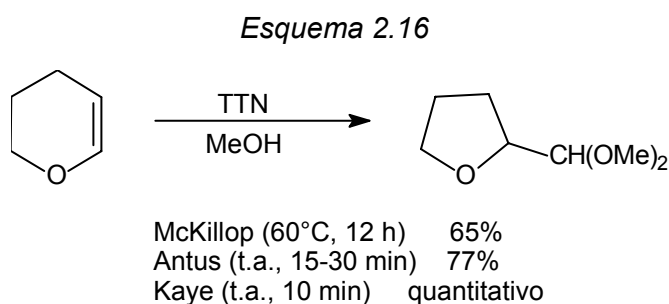
Em um trabalho publicado em 1978, Sekizaki et al.<sup>105</sup> mostraram que o aumento da temperatura desfavorece a formação do produto de contração do tujopseno (Esquema 2.15), contrastando com os resultados anteriormente obtidos por Lee e Price<sup>95</sup> (cf. Esquema 2.10, p. 22).



A reação de olefinas esteroidais não foi tão estudada quanto a das correspondentes cetonas, e, além disso, não se observaram produtos de contração em nenhum dos diversos exemplos estudados<sup>106-108</sup>.

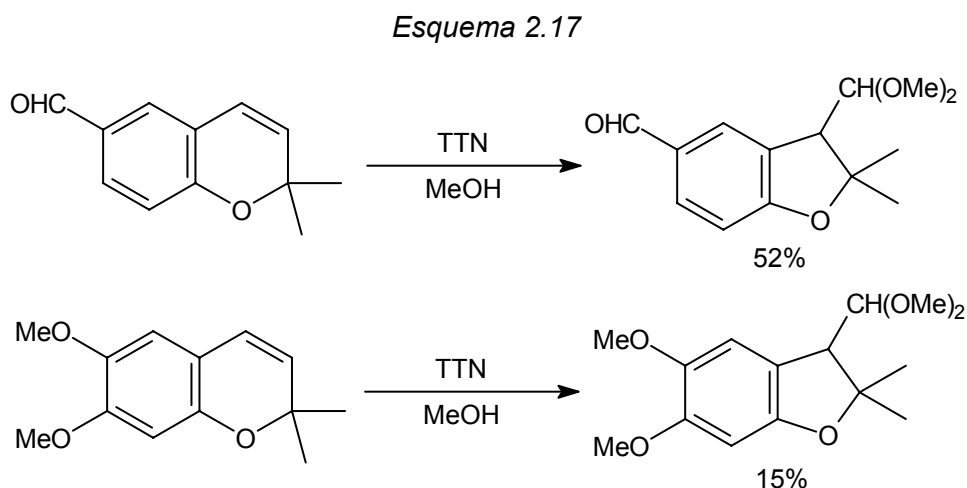
## 2.2.3.Heterociclos

A reação do 3,4-diidro-2*H*-pirano com tálio(III) foi estudada em condições similares por três grupos de pesquisa. Todos eles utilizaram como oxidante TTN e, como solvente, metanol. McKillop et al.<sup>13</sup> obtiveram o 2-(dimetoximetil)tetraidrofurano em 65% de rendimento, enquanto que Antus et al.<sup>109</sup> conseguiram 77% do produto. Posteriormente, Reese et al.<sup>110</sup> prepararam o mesmo composto em rendimento quantitativo (Esquema 2.16).



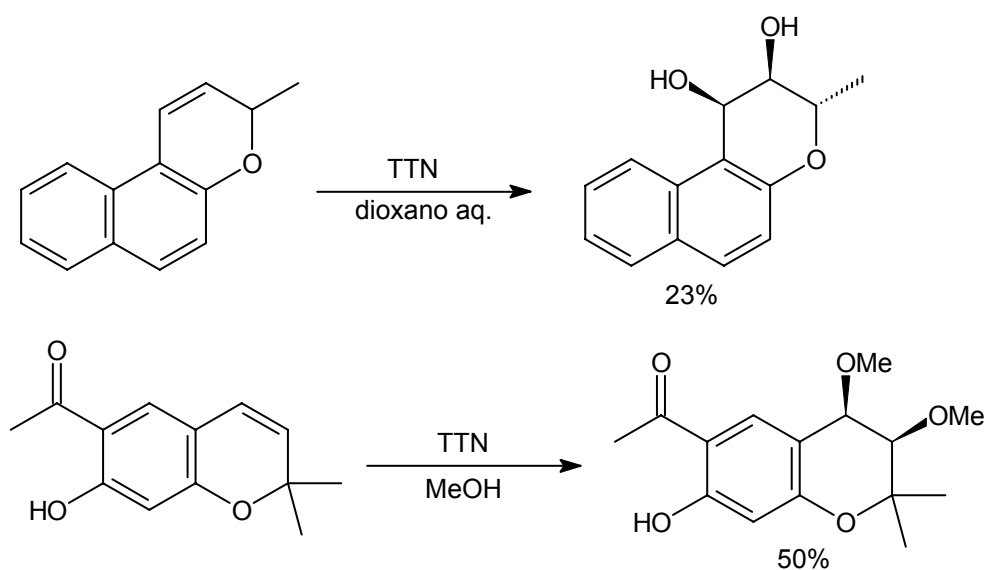
A reação do 3,4-diidro-2*H*-pirano com TTA em tiocianato de potássio e metanol foi estudada por Mitani et al.<sup>111</sup>. Neste caso, um tiocianato foi obtido com baixo rendimento (8%).

A oxidação de 2,2-dimetil-2*H*-cromenos com TTN levou a produtos de contração em rendimentos de moderados a baixos<sup>109</sup> (Esquema 2.17).



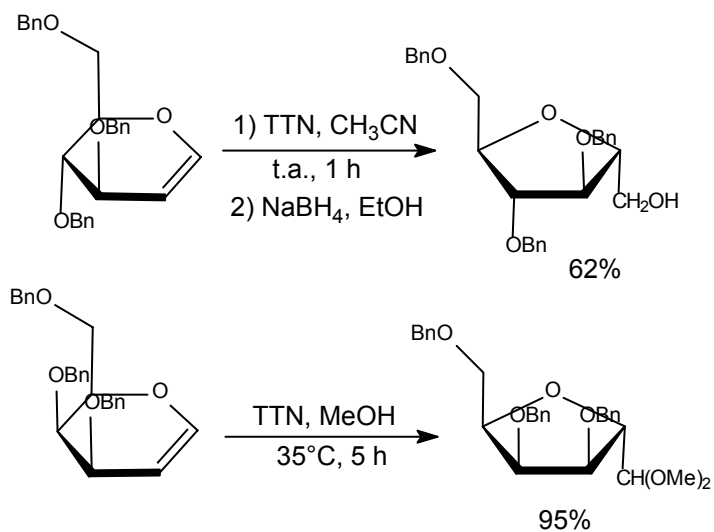
Por outro lado, ocorreu exclusivamente a formação de dióis *cis* quando se reagiram outros cromenos com TTN<sup>112</sup> (Esquema 2.18).

Esquema 2.18



A síntese esterosselativa de tetraidrofuranos foi realizada através de uma reação de contração de anel, utilizando como oxidante TTN<sup>110,113</sup> (Esquema 2.19). Foram empregados dois solventes diferentes: acetonitrila<sup>110</sup> e metanol<sup>113</sup>.

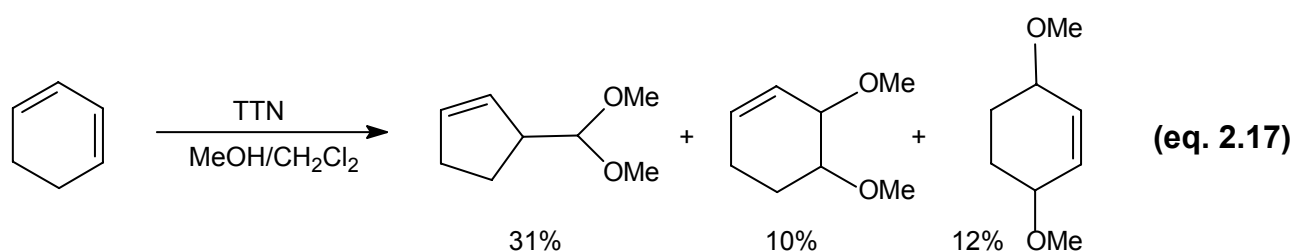
Esquema 2.19



## 2.2.4.Dienos

Da mesma forma que olefinas, dienos também reagem com sais de tálio(III) levando a produtos de contração e/ou adição.

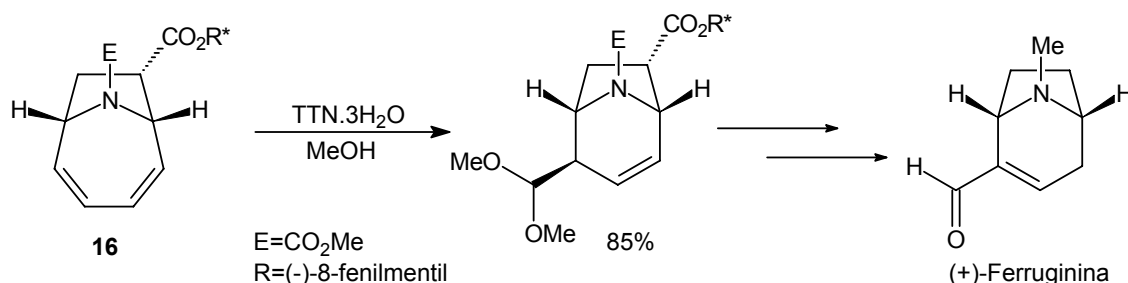
Murakami e Nishida realizaram a reação do cicloexadieno com TTN em uma mistura de MeOH e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obtendo o produto de contração, juntamente com dois de adição<sup>114</sup> (Equação 2.17). Outros pesquisadores estudaram a reação deste substrato com tálio(III), chegando somente aos produtos de adição<sup>115-117</sup>.



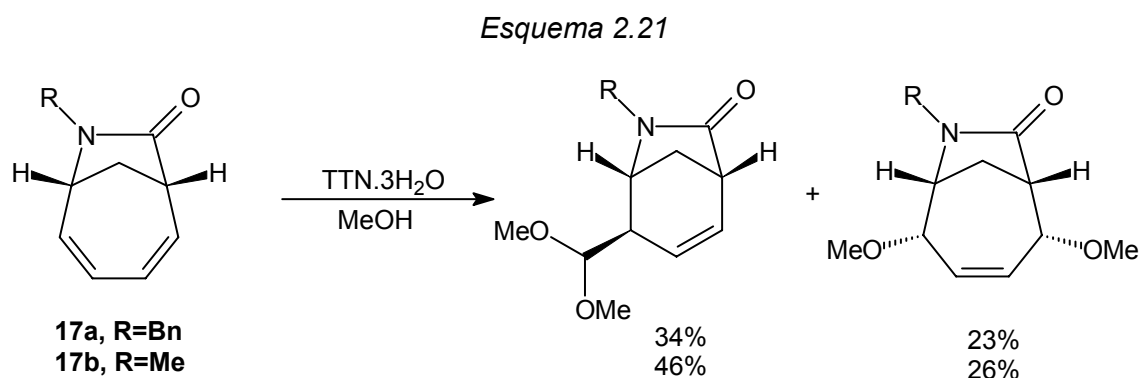
Recentemente, Rigby e Pigge publicaram dois novos artigos sobre a reação de dienos com tálio(III)<sup>118,119</sup>. Nestes trabalhos, o anel de partida possui 7 membros e foi utilizado como oxidante TTN em MeOH.

O tratamento do dieno **16** com tálio(III) levou a um único produto, em 85% de rendimento<sup>118</sup>. Esta reação permitiu a síntese total da (+)-ferruginina (Esquema 2.20). Os autores não explicam as razões da alta seletividade observada. Além disso, neste trabalho, também foi realizada a contração de outros dienos.

Esquema 2.20



Por outro lado, a reação dos dienos **17**, nas mesmas condições, forneceu o produto de contração, juntamente com o 1,4-diol metoxilado<sup>119</sup> (Esquema 2.21). Os motivos que causam a diferença de comportamento entre os dienos **16** e **17** frente à reação com TTN não estão esclarecidos.

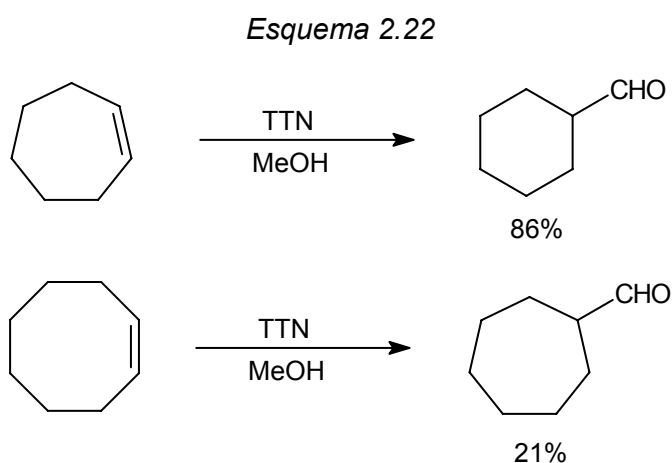


A reação de outros dienos cíclicos com TTA e TTN também foi estudada, porém não foram obtidos produtos de contração<sup>120,121</sup>.

## 2.2.5. Outros Cicloalcenos

Ao contrário do observado com as cetonas, onde a contração foi realizada quase que exclusivamente em anéis de seis membros, a contração de diversos cicloalcenos já foi estudada.

McKillop et al.<sup>13,101</sup> realizaram a contração do cicloepteno e do cicloocteno em duas condições diferentes. Utilizando TTN em MeOH, o cicloepteno originou o ciclohexancarboxaldeído em 86% de rendimento, enquanto que o cicloeptancarboxaldeído foi formado em apenas 21%, a partir do cicloocteno (Esquema 2.22).





A segunda condição que os autores utilizaram foi TTFA em éter e, neste caso, o ciclohexanocarboxaldeído e o cicloheptanocarboxaldeído foram obtidos em 35 e 16% de rendimento, respectivamente.

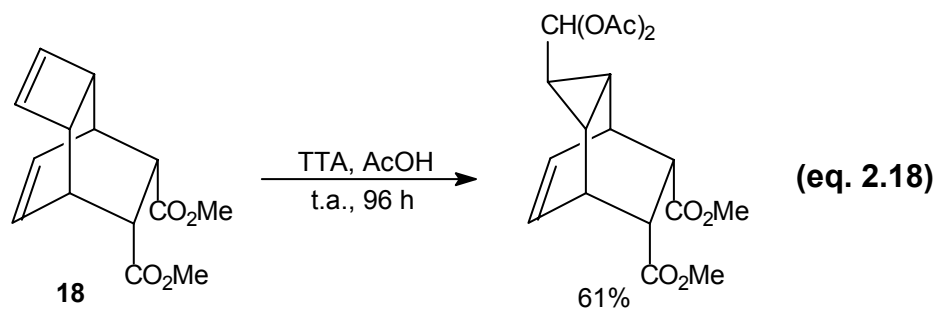
Quase que simultaneamente, outro grupo de pesquisa publicou seus estudos sobre a contração de diversos cicloalcanos<sup>100,122</sup>. As reações foram realizadas em solução de HClO<sub>4</sub>, propiciando a contração de ciclobutenos, -eptenos e -octenos. Somente com os ciclopentenos o rearranjo oxidativo que leva à contração não foi o caminho predominante (Tabela 2.2).

Tabela 2.2: Reação de Cicloalcanos com Tálcio(III) em Solução Aquosa de HClO<sub>4</sub>.

Alceno	Produto carbonílico	Rendimentos	
		Carbonílico	1,2-diol
ciclobuteno	ciclopropanocarboxaldeído	75-85	---
ciclopenteno	ciclopentanona	21-27	72-75
ciclohepteno	ciclohexanocarboxaldeído	81-83	9-11
1-metilciclobuteno	ciclopropilmetilcetona	88-92	---
1-metilciclopenteno	ciclobutilmetilcetona	16-24	76-79
1-metilciclohepteno	cicloexilmetilcetona	86-92	5-10

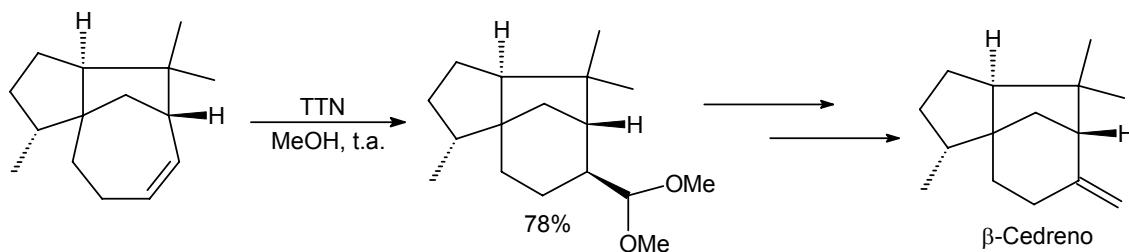
Um interessante resultado mostrado na tabela 2.2 é que, em contraste com o comportamento do ciclopenteno, o 1-metilciclopenteno leva ao produto de contração, a ciclobutilmetilcetona. Neste caso, a estabilização adicional do carbocátion formado na contração pelo substituinte metila é, aparentemente, suficiente para compensar (ao menos em uma pequena proporção) à energia angular associada com a formação do anel de 4 membros.

Sasaki et al.<sup>123</sup> realizaram a reação do triciclo **18** com TTA e TTN. Ao contrário do normalmente observado em reações de contração de anel promovidas por tálcio(III), o melhor resultado foi obtido quando se utilizou TTA em ácido acético (Equação 2.18).



Utilizando a metodologia desenvolvida por McKillop et al.<sup>13</sup> (cf. Esquema 2.14, p. 25), Rigby e Kirova-Snover<sup>124</sup> realizaram, em 1997, a síntese do  $\beta$ -cedreno através da contração de um cicloepteno (Esquema 2.23). Cabe ressaltar que os autores tentaram, sem sucesso, a contração de um dieno, de modo análogo ao realizado na síntese da (+)-ferruginina<sup>118</sup> (cf. Esquema 2.20, p. 29).

Esquema 2.23



## ***3. Resultados e Discussão***

### **3.1. Cicloexanonas**

#### **3.1.1. Introdução**

O estudo da reação de contração de anéis promovida por sais de tálio(III) foi iniciado com alquilcicloexanonas por vários motivos.

O primeiro deles é que existem, além da própria cicloexanona, diversas alquilcicloexanonas comerciais, cujos preços são relativamente acessíveis<sup>†</sup>. Deste modo, a reação com tálio(III) poderia ser testada em diversas condições sem a necessidade de despender muito trabalho na preparação de substratos.

Além disso, e mais importante, a contração de alquilcicloexanonas promovida por tálio(III) havia sido mencionada em apenas dois trabalhos<sup>68,69</sup>, nos quais não foi analisada a estereoquímica dos produtos obtidos e nem foram mencionados dados experimentais, como tempos de reação e rendimentos. Cabe lembrar também que os autores propuseram mecanismos diferentes para a reação de contração da cicloexanona com sais de tálio(III) (cf. Esquemas 2.1 e 2.2, p. 12 e 13, respectivamente).

---

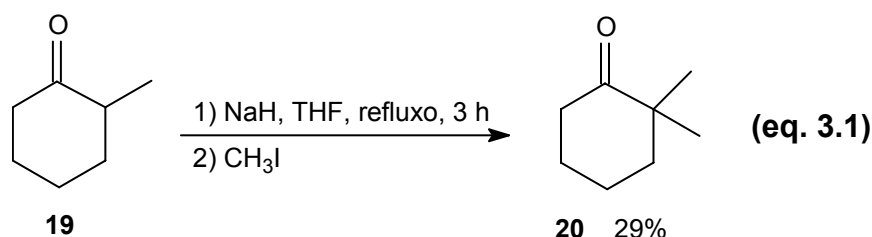
<sup>†</sup> Cicloexanona 1 L: U\$ 18,15. 2-Metilcicloexanona 0,5 L: U\$ 119,70. 3-Metilcicloexanona 0,5 L: U\$ 94,35. 4-Metilcicloexanona 0,5 L: U\$ 200,65. Fonte: Catálogo Aldrich 1996/1997.

### 3.1.2.Preparação de Cicloexanonas

A preparação de duas cetonas, 2,2-dimetilcicloexanona e 3-*t*-butilcicloexanona, foi realizada utilizando procedimentos descritos na literatura.

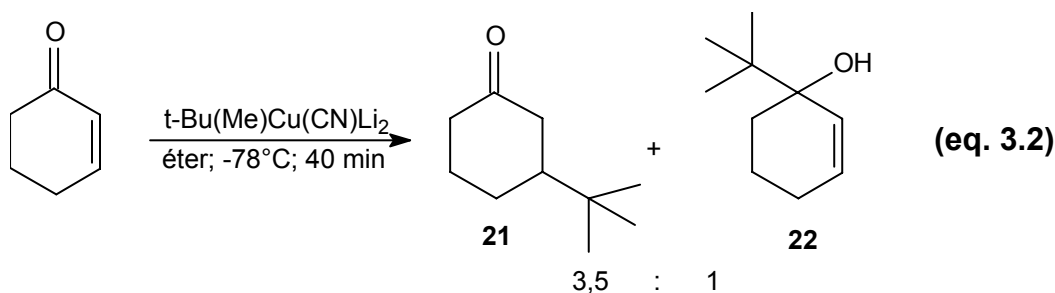
#### 3.1.2.1.Preparação da 2,2-Dimetilcicloexanona (**20**)

A 2,2-dimetilcicloexanona foi preparada pela alquilação da 2-metilcicloexanona (**19**), em condições que levam à formação do enolato termodinâmico, isto é, utilizando NaH como base e THF como solvente<sup>125</sup>. Mesmo assim, uma pequena proporção (~10%) da 2,6-dimetilcicloexanona também foi obtida, sendo necessária a purificação do produto bruto por coluna cromatográfica com sílica gel (Equação 3.1).



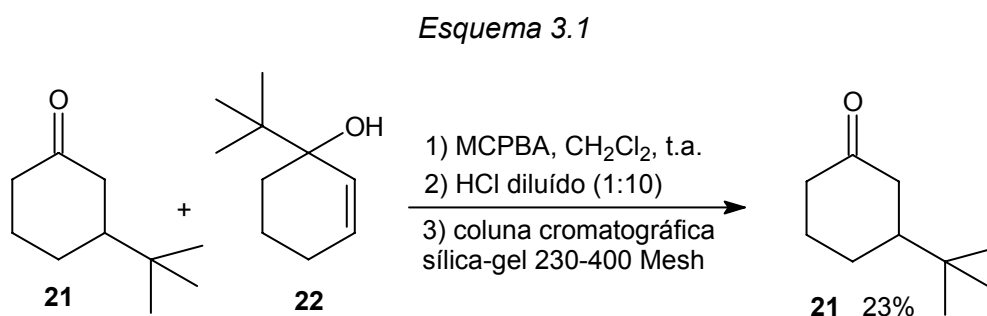
#### 3.1.2.2.Preparação da 3-*t*-Butilcicloexanona (**21**)

A preparação da 3-*t*-butilcicloexanona foi feita através da reação da 2-ciclohexen-1-ona com um cuprato misto<sup>126</sup>. Obtivemos, além da 3-*t*-butilcicloexanona (**21**), um produto de adição 1,2, o 1-*t*-butilcicloex-2-enol (**22**) (Equação 3.2).



A primeira tentativa de purificação foi realizada através de destilação, sendo recolhidas frações com a mesma proporção inicial. Tentamos também a separação por coluna cromatográfica de sílica-gel, porém o melhor resultado obtido foi uma mistura 5:1 da 3-*t*-butilcicloexanona e do produto de adição 1,2 (**22**)<sup>†</sup>. Estas tentativas permitiram concluir que alguma transformação química deveria ser realizada para acentuar as diferenças nas propriedades dos compostos em questão.

A transformação escolhida foi uma reação de epoxidação com ácido *meta*-cloroperbenzóico<sup>127</sup> (MCPBA), seguida de adição de HCl diluído. Deste modo, o álcool insaturado foi transformado em 1,2,3-triidroxi-1-*t*-butilcicloexano, permitindo a separação por coluna cromatográfica com sílica-gel (Esquema 3.1).



A 3-*t*-butilcicloexanona (**21**) foi obtida em 23% de rendimento global. Devemos ressaltar que nas diversas tentativas de purificação ocorreram perdas e, assim sendo, este rendimento poderia ser otimizado.

<sup>†</sup> Utilizando sílica-gel 230-400 Mesh e uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 7:3 como eluente.

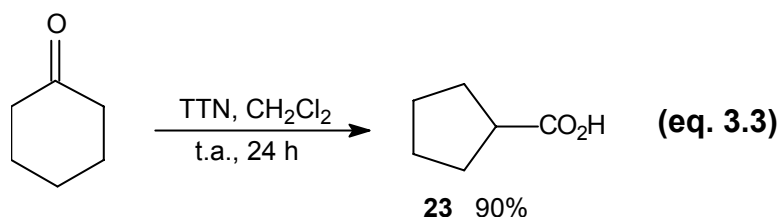
### 3.1.3. Reações de Cicloexanonas com Sais de Tálcio(III)

#### 3.1.3.1. Reações com TTN em Diclorometano

##### Cicloexanona

O primeiro substrato estudado foi a cicloexanona, com a qual foi testado um solvente diferente daqueles utilizados por McKillop<sup>69</sup> (AcOH) e por Wiberg<sup>68</sup> (HClO<sub>4</sub>). O solvente escolhido foi o diclorometano, pois este havia sido utilizado com sucesso em outras reações com TTN em nosso laboratório<sup>128</sup>.

A reação da cicloexanona com TTN em diclorometano forneceu um produto com odor desagradável, que foi identificado como o ácido ciclopentanocarboxílico (**23**) (Equação 3.3).



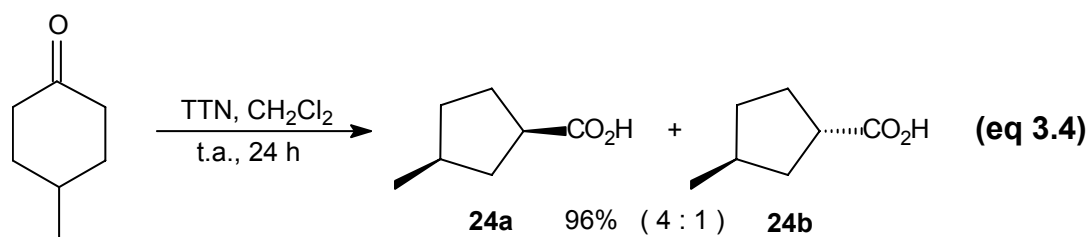
O rendimento encontrado (90%) é um pouco superior àqueles relatados por Wiberg<sup>68</sup> (75%) e por McKillop<sup>69</sup> (84%).

O espectro de RMN-<sup>1</sup>H do ácido ciclopentanocarboxílico possui como principais características um singleto largo em 11,5 δ (hidrogênio ácido) e um multipletto em 2,77 δ (hidrogênio ligado a C1). Já no RMN-<sup>13</sup>C, os sinais mais importantes são 183,3 δ (C=O) e 43,6 δ (C1).

##### 4-Metilcicloexanona

A reação da 4-metilcicloexanona com TTN, nas mesmas condições que com a cicloexanona, levou a uma mistura dos ácidos *cis* e *trans*-3-metilciclopentanocarboxílicos (**24a** e **b**, respectivamente). Análise por RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C (NOISE e DEPT) e comparação com dados de RMN da literatura<sup>129</sup> permitiram determinar que o produto principal é o ácido *cis*-3-

metilciclopentanocarboxílico e que a relação *cis:trans* é de 4:1 (Equação 3.4 e Figura 3.1, p. seguinte).



Os espectros de RMN da mistura dos ácidos *cis* e *trans*-3-metilciclopentanocarboxílicos mostram algumas interessantes particularidades, além daquelas mencionadas para o ácido ciclopentanocarboxílico (pag anterior). No espectro de  $^1\text{H}$ , verifica-se que o dubleto correspondente aos prótons metílicos do ácido *cis* (1,03  $\delta$ ) está mais desprotegido que o correspondente à metila do ácido *trans* (0,99  $\delta$ ) (Figura 3.1, p. seguinte). Este efeito de desproteção pode ser atribuído ao grupo carboxilato.

No espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , constata-se que os carbonos 1, 2 e 3 do ácido *cis* estão mais desprotegidos que os correspondentes do ácido *trans*. Além disso, verifica-se que a metila do ácido *cis* está ligeiramente protegida (0,02  $\delta$ ) em relação à metila do *trans* (Figura 3.2).

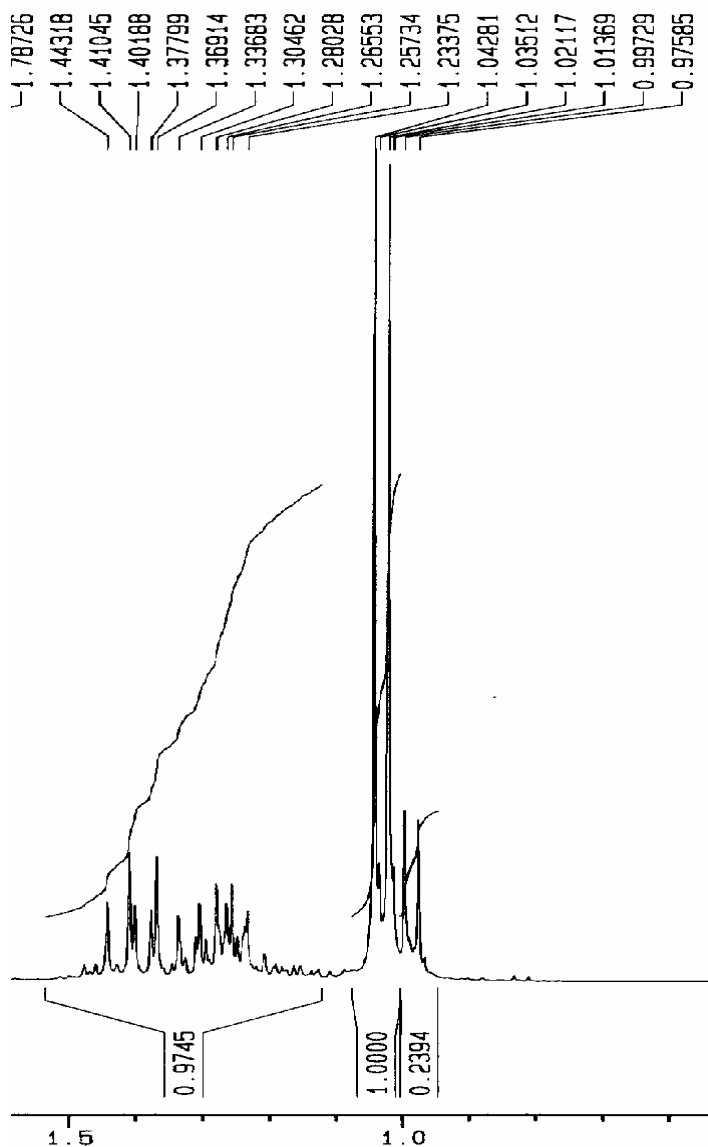


Figura 3.1

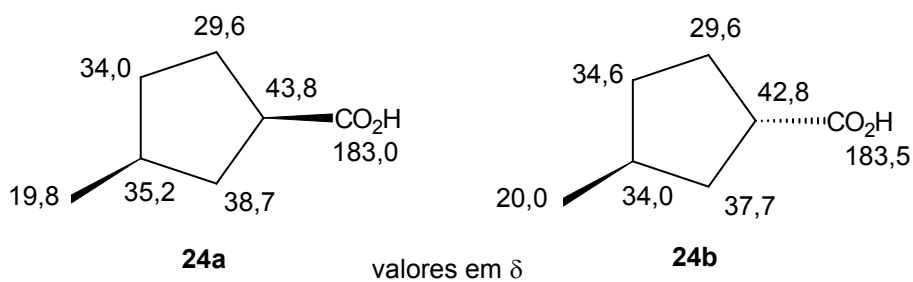


Figura 3.2

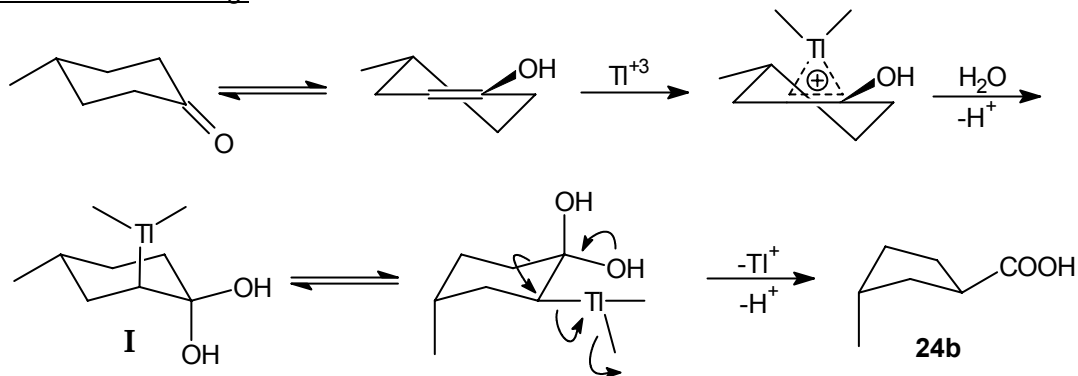
A diastereosseletividade observada pode ser explicada com base nos mecanismos propostos anteriormente. Escrevendo os mecanismos propostos por Wiberg<sup>68</sup> (cf. Esquema 2.1,



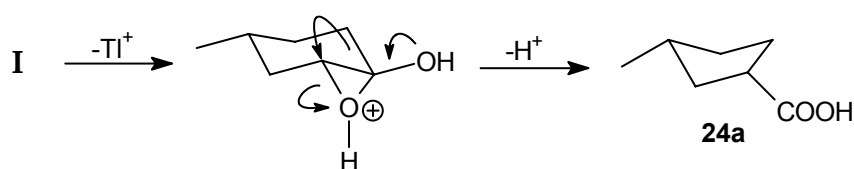
p. 12) e por McKillop<sup>69</sup> (cf. Esquema 2.2, p. 13) para a 4-metilcicloexanona, constata-se que, segundo Wiberg, seria obtido o ácido *trans*-3-metilciclopentanocarboxílico, enquanto que o mecanismo de McKillop levaria ao ácido *cis* (Esquema 3.2).

Esquema 3.2

Mecanismo de Wiberg:



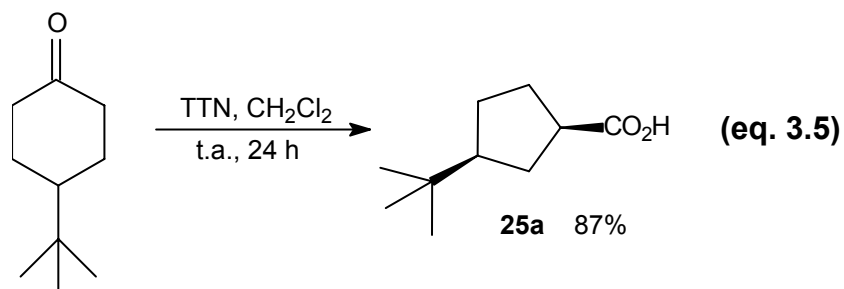
Mecanismo de McKillop:



Portanto, o mecanismo que melhor explica a diastereosseletividade observada é o de McKillop.

#### 4-*t*-Butilcicloexanona

A reação da 4-*t*-butilcicloexanona com TTN ocorreu em 24 horas e permitiu obter exclusivamente o ácido *cis*-3-*t*-butilciclopentanocarboxílico (**25a**), em 87% de rendimento (Equação 3.5).

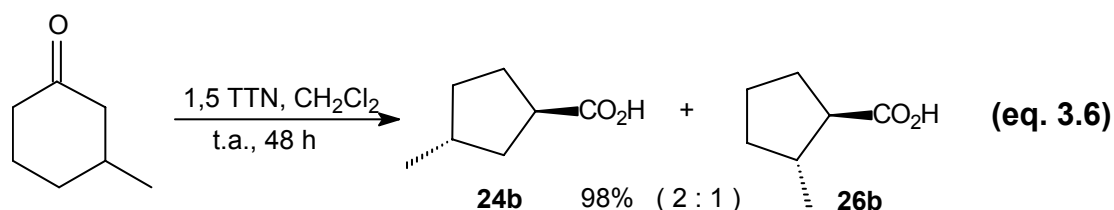


Deste modo, a presença do grupo *t*-butil, que restringe a liberdade conformacional da molécula, fez com que a reação de contração de anel promovida por TTN ocorresse com total diastereosseletividade.

A estereoquímica do ácido *cis*-3-*t*-butilciclopentanocarboxílico foi determinada por RMN (a análise será discutida na p. 46 e 47).

### 3-Metilcicloexanona

A reação da 3-metilcicloexanona com TTN em diclorometano ocorreu em condições diferentes das utilizadas com a cicloexanona e com as 4-alkilcicloexanonas. O melhor resultado foi obtido utilizando 1,5 equivalente de TTN e 48 horas de reação. Nesta condição, foram obtidos dois ácidos isoméricos, em 98% de rendimento. Análise por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e comparação com dados de RMN da literatura<sup>129,130</sup> permitiram determinar a proporção de 2:1 para os ácidos *trans*-3-metilciclopentanocarboxílico (**24b**) e *trans*-2-metilciclopentanocarboxílico (**26b**) (Equação 3.6).



Os ácidos *cis* e *trans* 2-metilciclopentanocarboxílicos podem ser facilmente diferenciados dos correspondentes 3-metil-substituídos através dos espectros de RMN- $^{13}\text{C}$ <sup>129,130</sup>. Os carbonos 1 dos ácidos 2-metil (51,8 e 48,4  $\delta$ ) são mais desprotegidos que os respectivos carbonos dos ácidos 3-metil (42,8 e 43,8  $\delta$ ), devido ao efeito  $\beta$  da metila (Figura 3.3).

Os ácidos 2-metilciclopentanocarboxílicos também podem ser diferenciados entre si por RMN<sup>129,130</sup>. No  $^{13}\text{C}$  verifica-se, principalmente, que os carbonos 1 e 2 do ácido *trans* são mais desprotegidos que os do ácido *cis* (Figura 3.3).

Uma outra diferença significativa pode ser notada na metila ligada ao anel. A metila do ácido *cis* situa-se em 16,1  $\delta$ , enquanto que a do ácido *trans* em 19,6  $\delta$ . Esta diferença pode ser encontrada em outros ciclopentanos que possuem esta mesma relação, como, por exemplo, no 1,2-dimetilciclopentano, onde a metila absorve em 16,1  $\delta$  no *cis* e em 19,7  $\delta$  no *trans*<sup>131</sup> (Figura 3.3).

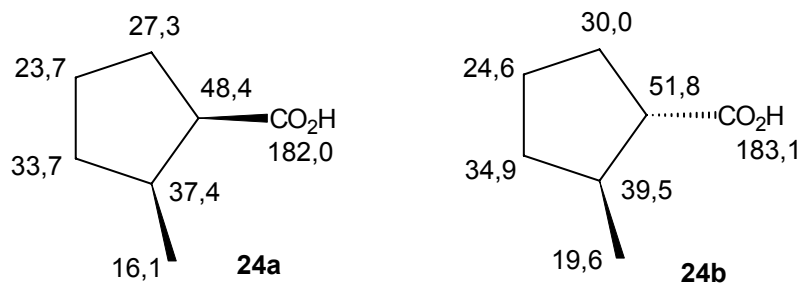
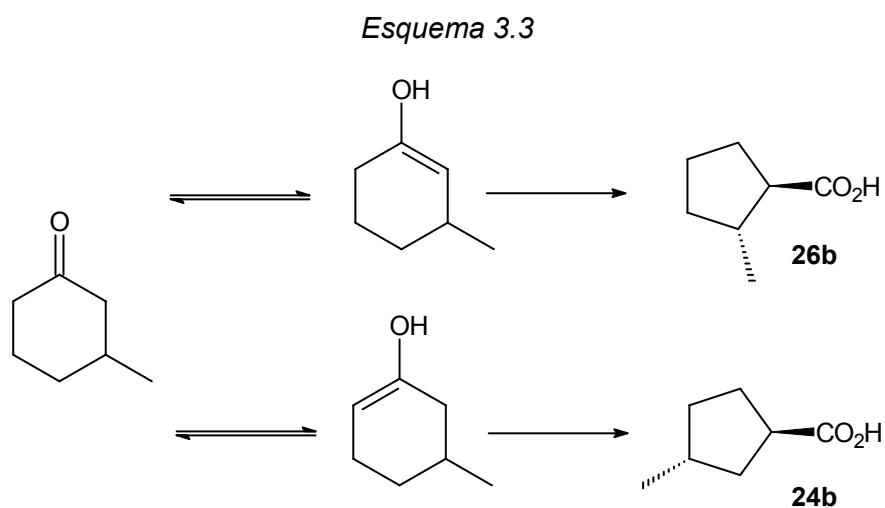
valores em  $\delta$ 

Figura 3.3

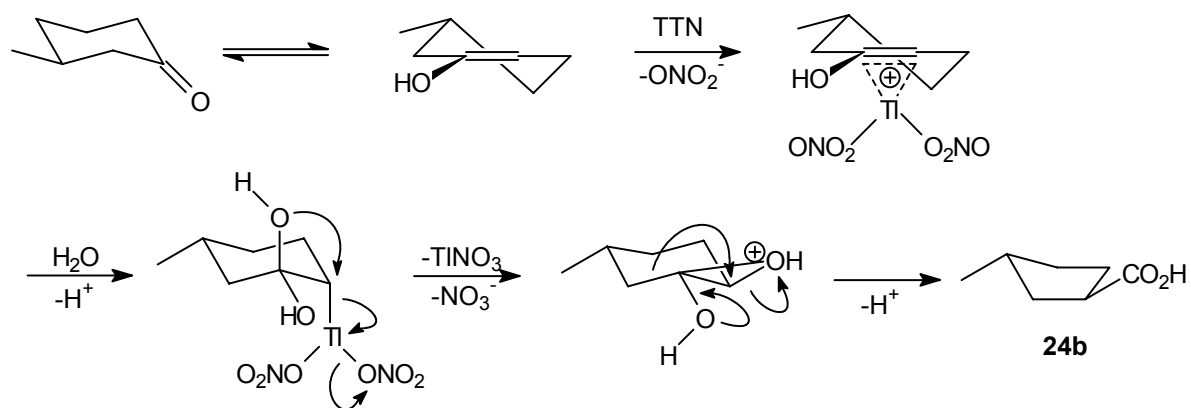
Com relação ao espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , constata-se que os hidrogênios metílicos do ácido *cis*-2-metil (1,00  $\delta$ ) estão mais protegidos do que os do ácido *trans*-2-metil (1,09  $\delta$ ).

A formação de cada um destes ácidos regioisoméricos ocorre através de uma diferente forma enólica, ou seja,  $\Delta^{1,2}$  no caso do ácido *trans*-2-metilciclopentanocarboxílico e  $\Delta^{1,6}$  no caso do ácido *trans*-3-metilciclopentanocarboxílico (Esquema 3.3). Esta regioseletividade também foi observada por Granger<sup>132</sup> na contração da 3-metilciclohexanona com  $\text{SeO}_2$ .

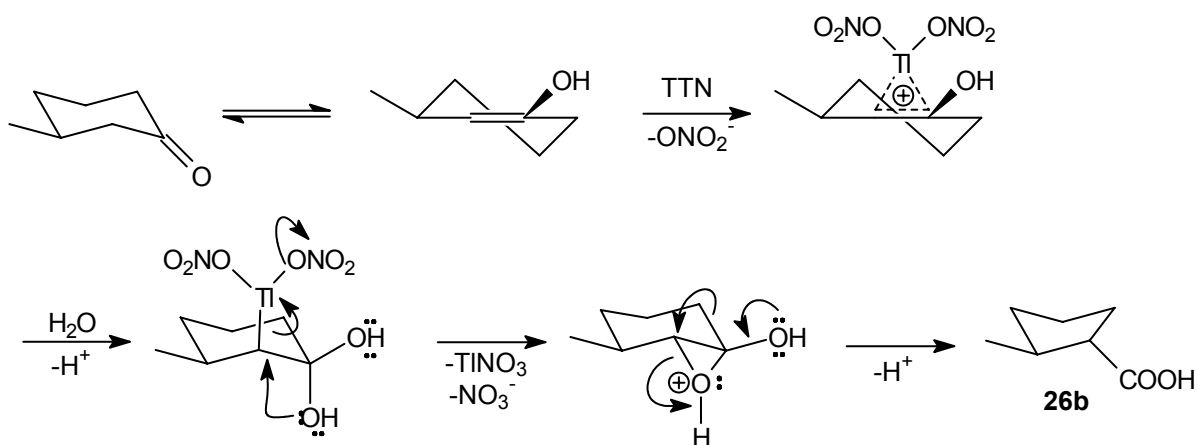


A diastereosseletividade pode ser explicada pelo mecanismo de McKillop (Esquemas 3.4 e 3.5). Na reação da 3-metilciclohexanona com TTN não foi observada formação significativa de outros diastereoisômeros, ao contrário do ocorrido na reação da 4-metilciclohexanona.

Esquema 3.4



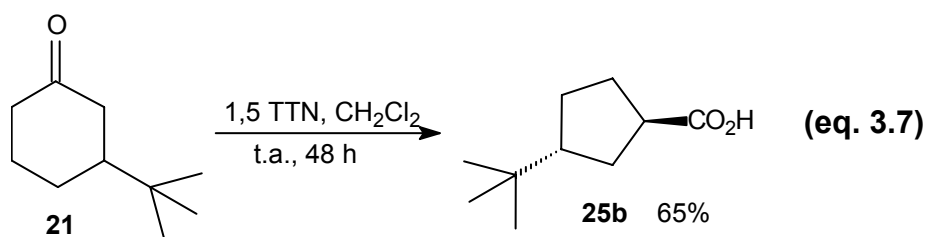
Esquema 3.5



É importante lembrar que Wiberg obteve somente o ácido 2-metilciclohexanocarboxílico quando realizou a contração da 3-metilciclohexanona com TTN em  $\text{HClO}_4$ . No item 3.1.3.2 (p. 45) discutiremos esta diferença de regioquímica.

### 3-*t*-Butilciclohexanona

A reação da 3-*t*-butilciclohexanona com TTN, nas mesmas condições da 3-metilciclohexanona, forneceu como principal produto o ácido *trans*-3-*t*-butilciclohexanocarboxílico (**25b**) em 65% de rendimento (Equação 3.7).



Da mesma forma que na reação da 4-*t*-butilcicloexanona, a presença do grupo *t*-butil também aumentou a seletividade da reação com relação à 3-metilcicloexanona. Neste caso, entretanto, o aumento foi na regioseletividade.

A estereoquímica dos ácidos *cis* e *trans*-3-*t*-butilciclopentanocarboxílicos foi determinada por RMN-<sup>13</sup>C, comparando-se os dados de RMN-<sup>13</sup>C dos ácidos *cis* e *trans*-3-metilciclopentanocarboxílicos (Figura 3.2, pag 38) com os dados dos ácidos 3-*t*-butil obtidos. Deste modo, ao ácido que possui os carbonos 1, 2 e 3 mais desprotegidos foi atribuída a configuração *cis* (Figura 3.4).

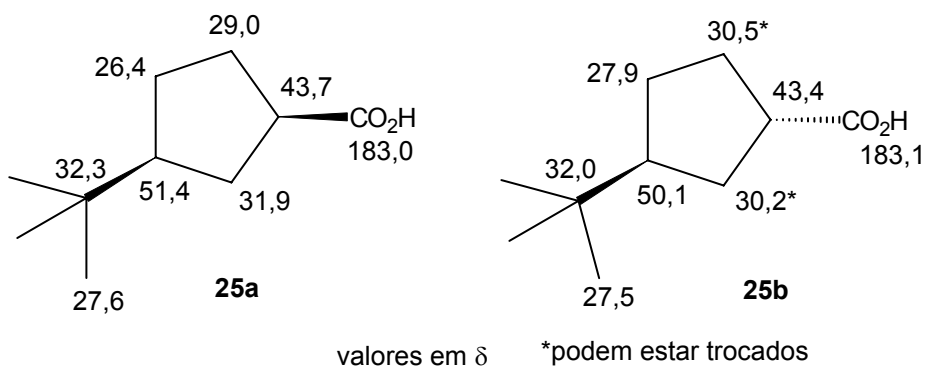
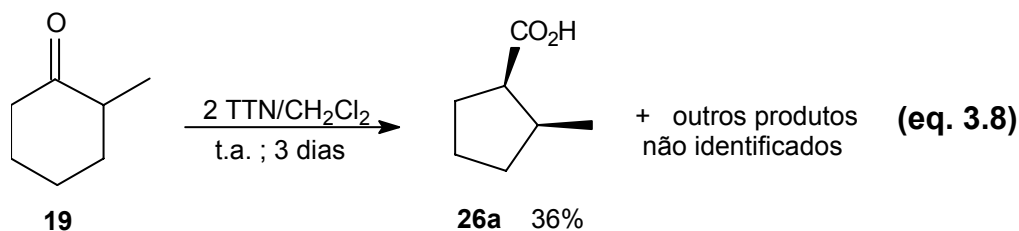


Figura 3.4

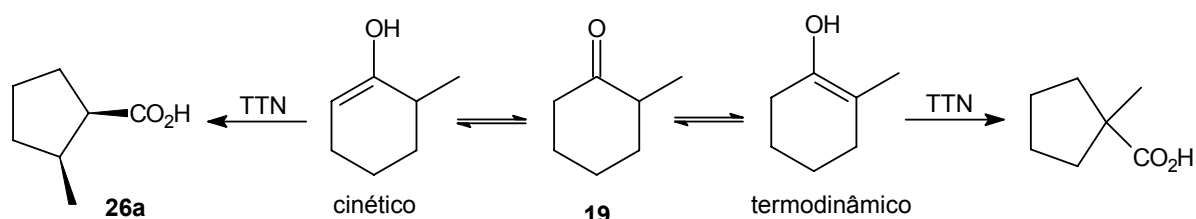
## 2-Metilcicloexanona

A reação da 2-metilcicloexanona com excesso de TTN forneceu o produto de contração em 36% (determinado por CG), junto com outros produtos não identificados. O produto de contração formado é o ácido *cis*-2-metilciclopentanocarboxílico (**26a**) (Equação 3.8).



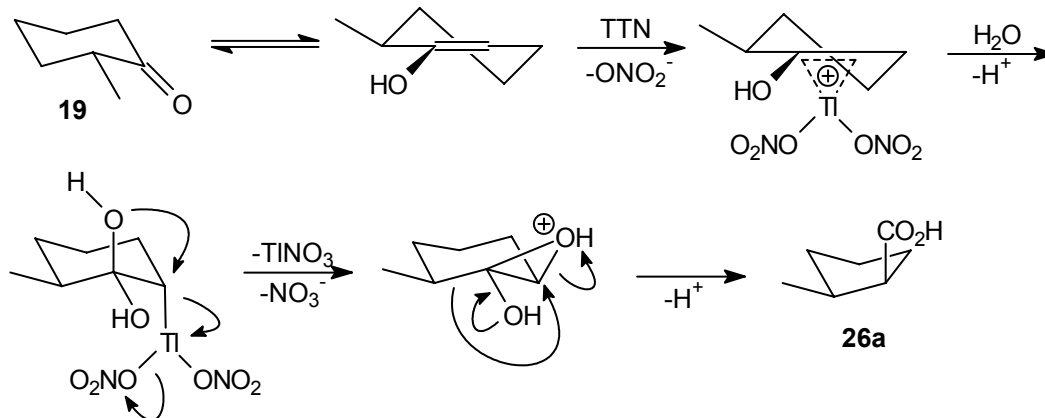
A formação deste produto ocorre via enol cinético, já que o enol termodinâmico forneceria o ácido 1-metilciclopentanocarboxílico (Esquema 3.6).

Esquema 3.6



Mais uma vez, o mecanismo de McKillop explica a diastereosseletividade observada (Esquema 3.7).

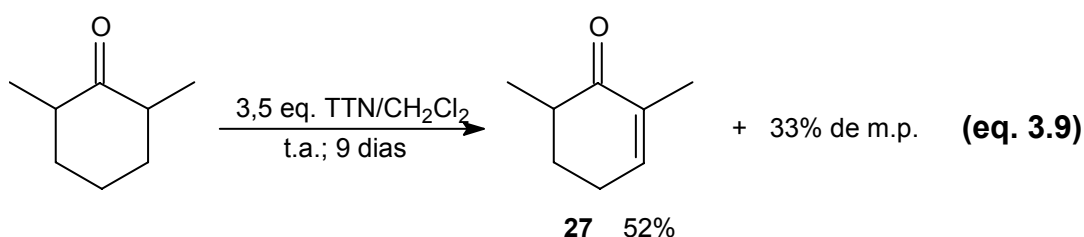
Esquema 3.7



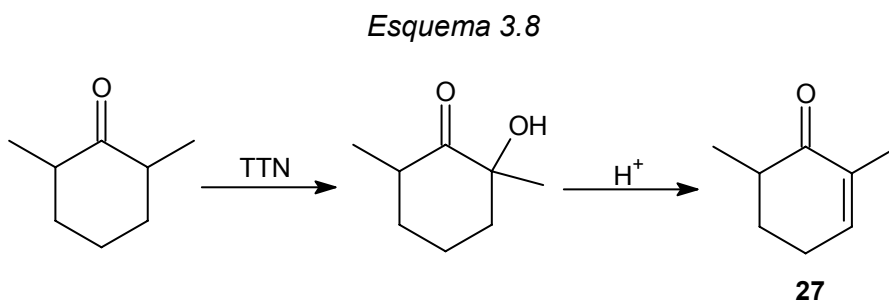
Segundo Wiberg, a reação da 2-metilcicloexanona com TTN em  $\text{HClO}_4$  não fornece o produto de contração (vide Tabela 2.1, pag 12). No item 3.1.3.2 (p. seguinte) discutiremos esta questão.

## 2,6-Dimetilcicloexanona

A 2,6-dimetilcicloexanona mostrou ser pouco reativa frente ao TTN, quando comparada com as outras cicloexanonas. Mesmo utilizando um grande excesso de oxidante e um longo tempo de reação, uma quantidade significativa de material de partida foi recuperada. Além disso, não foi observada a formação do produto de contração, sendo identificada somente a 2,6-dimetil-2-cicloexen-1-ona (**27**) como principal produto (Equação 3.9).



A formação da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada ocorre via  $\alpha$ -oxidação, seguida de eliminação (Esquema 3.8).



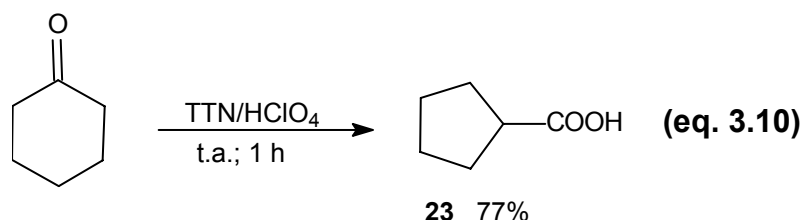
### 3.1.3.2. Reações com TTN em Ácido Perclórico

Após realizar a reação da 2- e da 3-metilcicloexanona com TTN usando como solvente diclorometano, e lembrar que Wiberg<sup>68</sup> (cf. p. 11) realizou a reação em HClO<sub>4</sub> 35%, surgiu uma grande dúvida: seriam as diferenças observadas com relação ao trabalho de Wiberg um efeito do solvente?

Para responder esta questão, o trabalho de Wiberg foi reproduzido. Cabe lembrar que nesse artigo não foram fornecidos tempos de reação e rendimentos.

## Cicloexanona

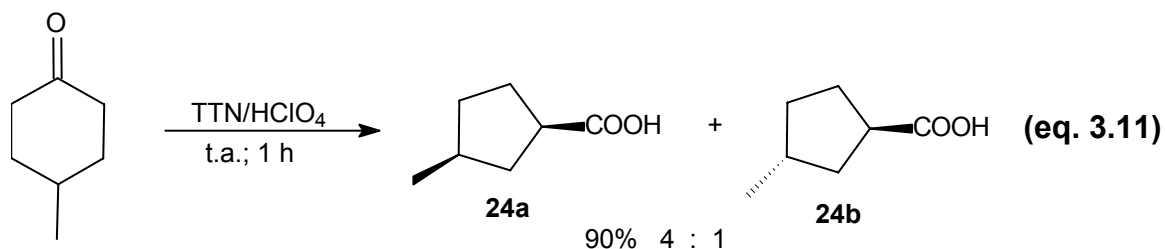
A reação da cicloexanona com TTN em  $\text{HClO}_4$  ocorreu em 1 hora, sendo obtido, como esperado, o ácido ciclopentanocarboxílico (**23**), com um rendimento de 77% (Equação 3.10).



Usando  $\text{HClO}_4$  como solvente, a reação se completou em um tempo menor do que em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (24 horas). Contudo, o rendimento observado em  $\text{HClO}_4$  foi menor que em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90%).

## 4-Metilcicloexanona

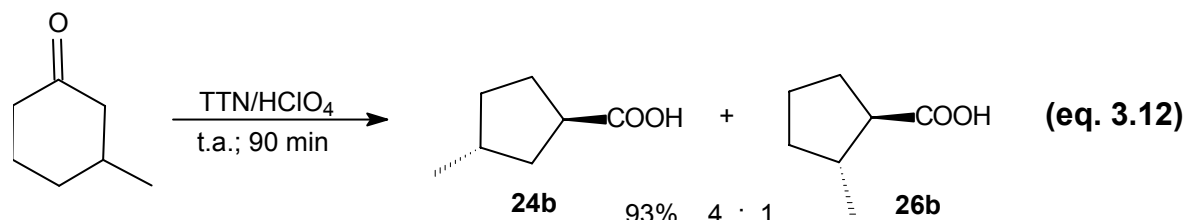
A 4-metilcicloexanona foi submetida à reação com TTN em  $\text{HClO}_4$  35% e, após 1 hora, os ácidos *cis* e *trans*-3-metilciclopentanocarboxílicos (**24**) foram obtidos com um rendimento de 90% (Equação 3.11). Este rendimento é um pouco inferior ao obtido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A diastereosseletividade observada (4:1) é idêntica à encontrada na reação com TTN em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



## 3-Metilcicloexanona

A reação da 3-metilcicloexanona com TTN em  $\text{HClO}_4$  se completou em 90 minutos, fornecendo os ácidos *trans*-3-metilciclopentanocarboxílico (**24b**) e *trans*-2-metilciclopentanocarboxílico (**26b**). Além disso, a proporção entre os produtos é de 4:1, respectivamente, e o rendimento de 93% (Equação 3.12).



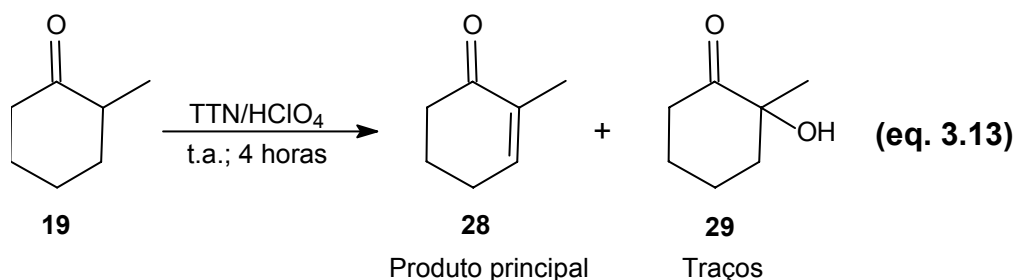


Portanto, a regiosseletividade observada é diferente daquela descrita anteriormente por Wiberg e Koch, e análoga àquela observada em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Esta diferença pode ser atribuída à não disponibilidade da espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}$  quando Wiberg e Koch publicaram o trabalho (1966), o que levou a um erro na interpretação dos resultados. Como foi mostrado anteriormente (cf. p. 40), a maior diferença entre os dados de RMN dos ácidos 2-metil com relação aos ácidos 3-metil está no espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ .

Ainda sobre a regiosseletividade, a proporção observada entre os ácidos 2 e 3-metilciclopentanocarboxílicos na reação em  $\text{HClO}_4$  foi análoga à obtida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , contudo não idêntica. Em  $\text{HClO}_4$  houve uma regiosseletividade maior do que em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2:1).

## 2-Metilcicloexanona

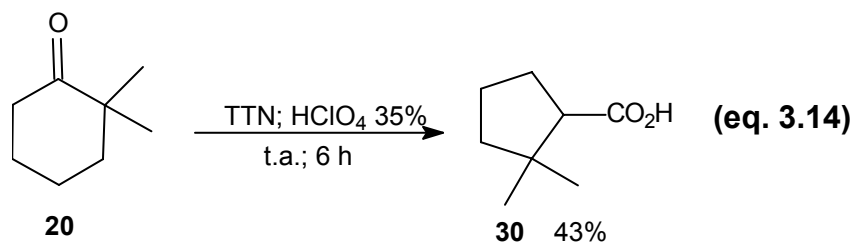
A reação da 2-metilcicloexanona com TTN em  $\text{HClO}_4$  35% forneceu como produto principal a 2-metil-2-ciclohexen-1-ona (**28**) (Equação 3.13), do mesmo modo que relatado anteriormente por Wiberg<sup>68</sup>. Entretanto, a 2-hidroxi-2-metilcicloexanona (**29**) formou-se em proporção bem menor do que a encontrada por Wiberg (**28:29**, 4:1, respectivamente). Esta pequena discrepância pode ter sido ocasionada por diferenças no tempo de reação e/ou da temperatura ambiente.



Deste modo, quando se muda o solvente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para  $\text{HClO}_4$ , na reação da 2-metilcicloexanona com TTN, ocorre a formação de produtos diferentes. Não encontramos ainda uma explicação satisfatória sobre como o solvente pode estar influenciando o rearranjo ou a eliminação.

## 2,2-Dimetilcicloexanona

Diferentemente da 2-metilcicloexanona, a 2,2-dimetilcicloexanona, quando tratada com TTN em HClO<sub>4</sub> 35%, forneceu o produto de contração em 43% de rendimento (Equação 3.14).



Cabe lembrar que a reação da 2,2-dimetilcicloexanona com TTN usando como solvente diclorometano também foi realizada, porém levou a uma complexa mistura de produtos.

## 3.2. *trans*-2-Decalonas

### 3.2.1. Introdução

A construção seletiva de *trans*-hidrindanos funcionalizados tem sido investigada por diversos grupos de pesquisa<sup>133-136</sup>, principalmente em sínteses relacionadas com a vitamina D<sub>3</sub><sup>137-143</sup>. Recentemente, Wicha et al.<sup>144</sup> publicaram uma interessante revisão sobre a construção de *trans*-hidrindanos.

A preparação de *trans*-decalonas pode ser realizada eficientemente por métodos clássicos, como redução com amônia líquida de octalonas<sup>145</sup>. Além disso, novos métodos para a construção do sistema *trans*-decalínico continuam a ser investigados<sup>146-148</sup>.

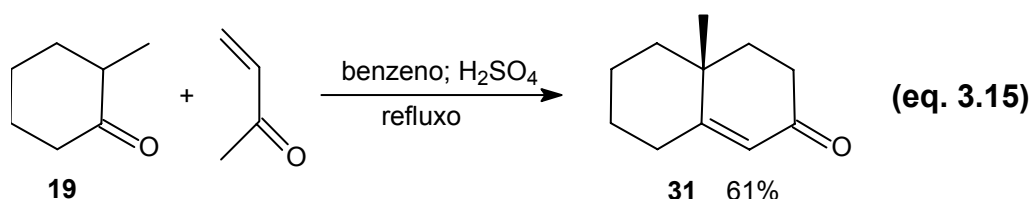
Portanto, a utilização de uma reação de contração de anel para a construção seletiva de *trans*-hidrindanos é uma estratégia viável. Deste modo, planejamos realizar a construção deste esqueleto através da reação de contração de *trans*-2-decalonas promovida por sais de tálio(III).

## 3.2.2.Preparação de *trans*-2-Decalonas

### 3.2.2.1.Preparação de Octalonas

#### 10-Metil-1(9)-octal-2-ona (31)

A 10-metil-1(9)-octal-2-ona (**31**) foi preparada através de uma anelação de Robinson, utilizando o tradicional protocolo de Heathcook et al.<sup>149</sup> (Equação 3.15).

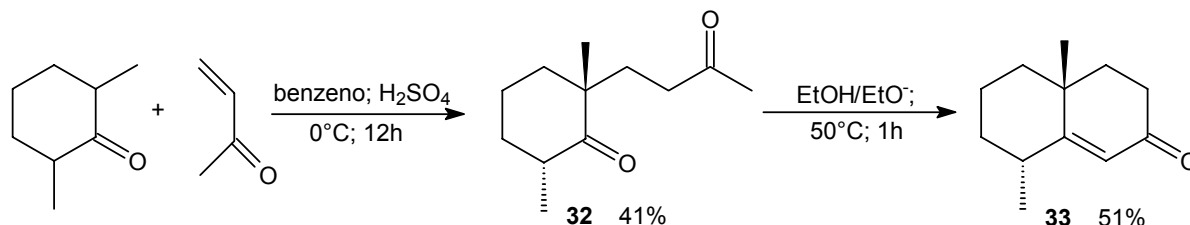


É interessante ressaltar que a preparação desta octalona pode ser realizada assimetricamente, sendo acessíveis ambos os enantiômeros<sup>150</sup>.

#### *trans*-8,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona (33)

A preparação da *trans*-8,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona (**33**) também foi feita via anelação de Robinson, porém em duas etapas<sup>151,152</sup>. A primeira etapa é uma adição de Michael, enquanto a segunda é uma condensação aldólica (Esquema 3.9).

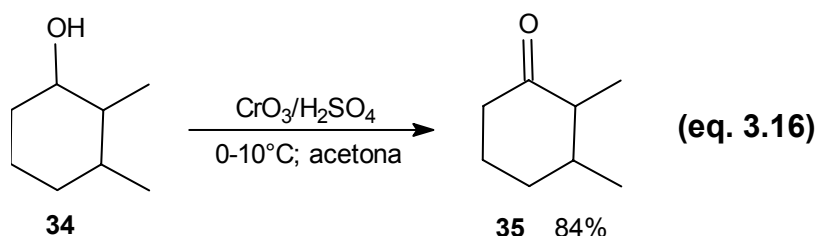
Esquema 3.9



A preparação da *trans*-8,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona, apesar de laboriosa, ocorreu sem problemas, com um rendimento global de 21% (primeira etapa: 41%, segunda: 51%).

**cis-5,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona (36)**

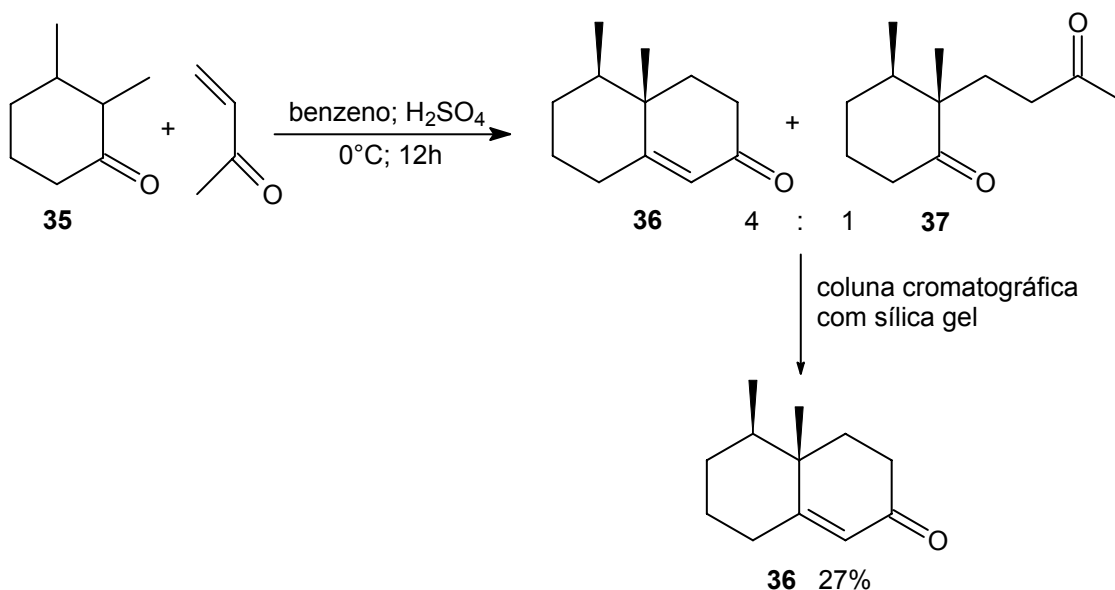
A primeira etapa nesta preparação foi a oxidação do 2,3-dimetilcicloexanol (**34**) à 2,3-dimetilcicloexanona (**35**), pelo método de Jones<sup>153</sup> (Equação 3.16).



De posse da cetona de partida, a preparação da octalona pôde ser realizada seguindo o procedimento de Zoretic et al.<sup>154</sup>. Segundo estes autores, a reação deve ser executada em duas etapas, de modo análogo ao da *trans*-8,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona (**33**) (cf. item anterior), já que na primeira etapa é obtida uma mistura da *cis*-5,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona (**36**) e da respectiva dicetona intermediária (**37**). A primeira etapa foi realizada, obtendo-se uma mistura de octalona e dicetona, na proporção de 4:1. Este fato nos motivou a separar estes compostos antes de realizar a segunda etapa, pois desta maneira seria evitada a perda de produto relacionada à segunda etapa, além de permitir uma economia em tempo. Esta separação foi executada através de coluna cromatográfica com sílica-gel e o produto foi obtido na forma pura em 27% de rendimento (Esquema 3.10).

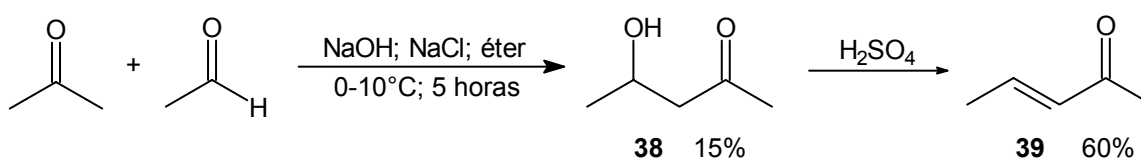
A segunda etapa não foi realizada, já que uma quantidade suficiente da octalona havia sido obtida.

Esquema 3.10

***trans*-4,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona (40)**

Para a obtenção da *trans*-4,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona (**40**), utiliza-se como material de partida a *trans*-3-penten-2-ona (**39**). Esta foi preparada em duas etapas, conforme relatado no trabalho de Djerassi e Wilds<sup>155</sup>. A sequência consistiu de uma condensação aldólica cruzada entre a acetona e o acetaldeído, seguida da desidratação da hidroxicetona com ácido sulfúrico (Esquema 3.11). O rendimento obtido na primeira etapa (15%) foi semelhante ao da literatura. O rendimento da segunda etapa foi de 60%.

Esquema 3.11

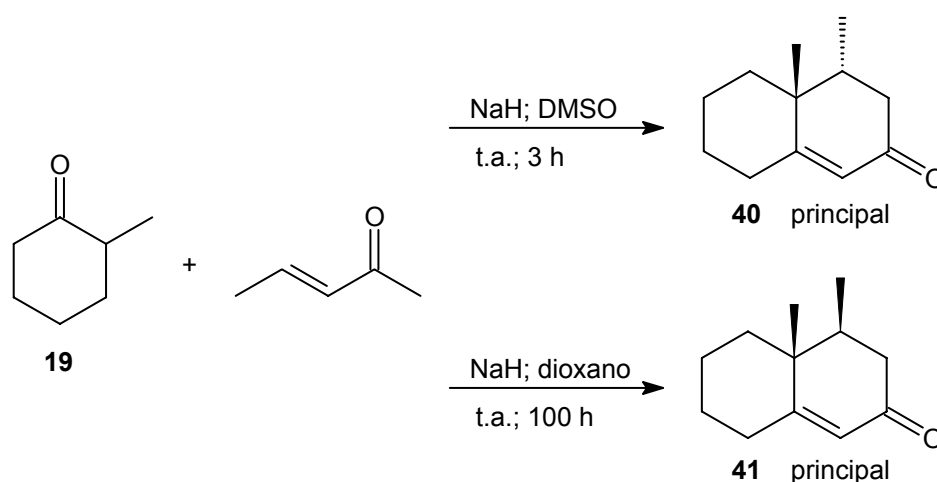


Escolhemos tal método devido ao baixo preço dos reagentes envolvidos e à simplicidade da reação, quando comparada a outros métodos de preparação, como reação de Wittig<sup>156</sup> e adição de CH<sub>3</sub>COCl ao propileno seguida de eliminação<sup>157</sup>.

Segundo Scanio e Starret<sup>125</sup>, a reação da *trans*-3-penten-2-ona com o enolato da 2-metilcicloexanona levaria à *trans*-4,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona (**40**), quando realizada em DMSO, e à *cis*-4,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona (**41**), quando o solvente fosse dioxano (Esquema 3.12). Infelizmente não encontramos este mesmo resultado e, em ambos os casos, obtivemos uma

mistura de produtos. Em DMSO, formou-se uma mistura de 4:1 (*trans*:*cis*), enquanto que em dioxano a proporção foi de 1:4 (*trans*:*cis*).

Esquema 3.12



Tentativas de separação destes compostos por coluna cromatográfica em sílica gel foram infrutíferas nos diversos eluentes utilizados. Desta forma, uma separação via HPLC em fase reversa com coluna C<sub>8</sub> preparativa foi realizada<sup>†</sup> com a mistura onde predominava a octalona *trans*<sup>‡</sup>. Após encontrar as condições em coluna analítica, fez-se a extrapolação para a escala preparativa com sucesso. Cabe lembrar que foi separada apenas uma quantidade suficiente de material para realizar as etapas seguintes.

### 3.2.2.2. Preparação de *trans*-2-Decalonas

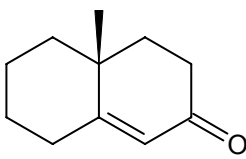
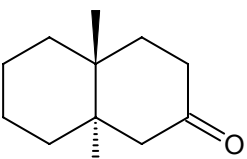
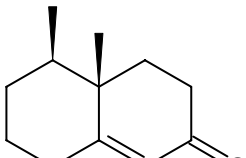
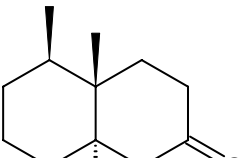
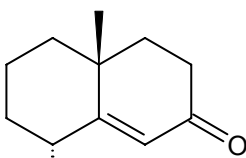
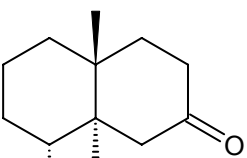
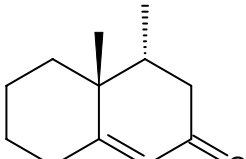
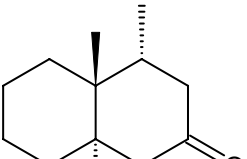
#### Redução de Octalonas

A preparação das *trans*-2-decalonas **42** a **45** foi realizada a partir das respectivas octalonas, segundo o procedimento descrito por House et al.<sup>158</sup>. A reação de redução com lítio em amônia líquida ocorreu sem problemas para os quatro substratos e permitiu a obtenção das decalonas em rendimentos de razoáveis a excelentes (Tabela 3.1). Um fato a ser acrescentado é que, em alguns casos, não foi necessária a oxidação de Jones após a redução, conforme relataram House et al.<sup>158</sup>.

<sup>†</sup> Realizado no Laboratório de Produtos Naturais do IQ-USP.

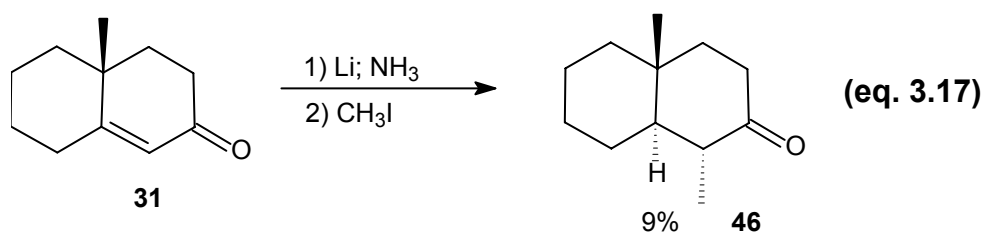
<sup>‡</sup> A escolha da octalona *trans* foi feita com base na facilidade de separação.

Tabela 3.1. Redução de Octalonas com Li/NH<sub>3</sub> em éter e *t*-BuOH a -33°C.

Material de partida	Produto	Rendimento
 <b>31</b>	 <b>42</b>	98%
 <b>36</b>	 <b>43</b>	57%
 <b>33</b>	 <b>44</b>	56%
 <b>40</b>	 <b>45</b>	73%

### Redução de Octalonas seguida de Alquilação

A partir da 10-metil-1(9)-octal-2-ona (**31**) foi preparada a decalona **46**, adaptando-se procedimento de Stork et al.<sup>159</sup>. A reação baseia-se na captura do enolato, formado na redução com lítio em amônia líquida, com iodeto de metila (Equação 3.17).

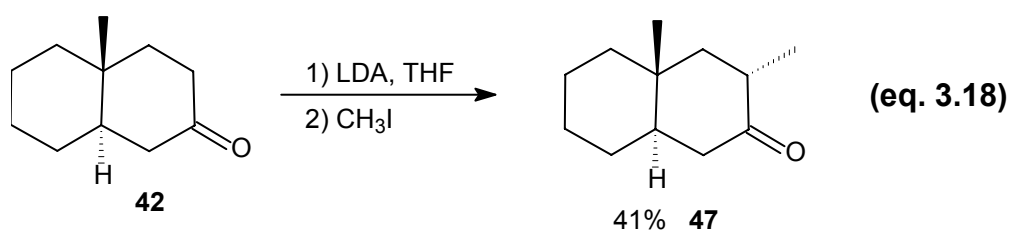




O baixo rendimento (9%) pode ser explicado pelo fato de ter sido recuperado material de partida (ca. de 50%). A purificação do produto foi feita por coluna em sílica 230-400 Mesh, utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (7:3) como eluente.

### Alquilação da *trans*-2-Decalona 42

A alquilação da *trans*-2-decalona **42** foi realizada utilizando LDA<sup>†</sup> como base e iodeto de metila como agente alquilante. A *trans*-2-decalona **47** foi obtida na proporção de 1:1 (determinada por CG) com relação ao material de partida. A separação desta mistura foi realizada por coluna cromatográfica e a decalona **47** foi obtida em 41% (Equação 3.18).

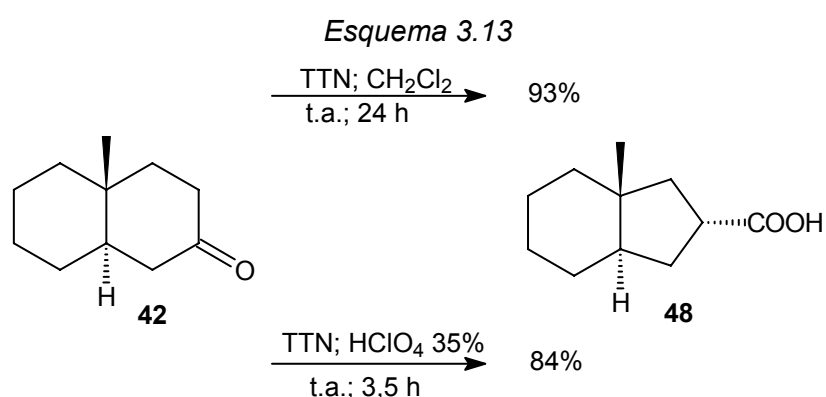


<sup>†</sup> Preparado pela reação de BuLi com diisoprolamina em THF a -78°C.

### 3.2.3. Reação de *trans*-2-Decalonas com Sais de Tálío(III)

#### 3.2.3.1. *trans*-2-Decalona **42**

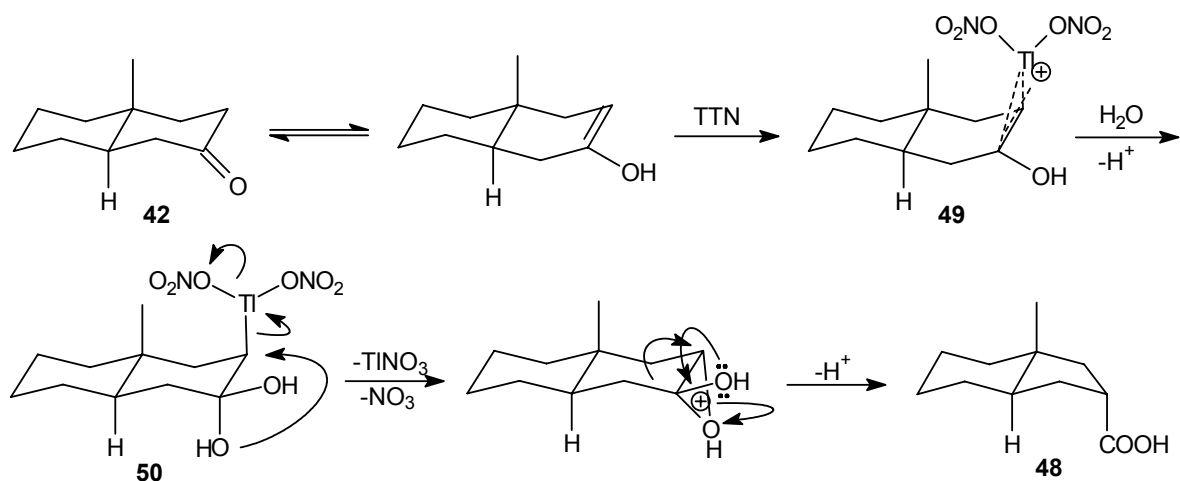
A reação da *trans*-2-decalona **42** com tálío(III) foi estudada em três condições diferentes. A primeira delas foi em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, na qual o produto de contração foi obtido em 93% de rendimento, após 24 horas. A segunda foi nas condições de Wiberg e Koch<sup>68</sup>. Neste caso, o ácido **48** foi obtido após 3,5 horas, com um rendimento de 84% (Esquema 3.13).



A estrutura do produto, determinada por comparação com os dados de RMN da literatura<sup>160,161</sup>, está de acordo com o mecanismo de McKillop. É importante notar que somente o íon talônio **49**, resultante do ataque pela face mais impedida da molécula, pode gerar o aduto oxitaliado **50**, em decorrência de uma abertura *trans*-diaxial (Esquema 3.14).

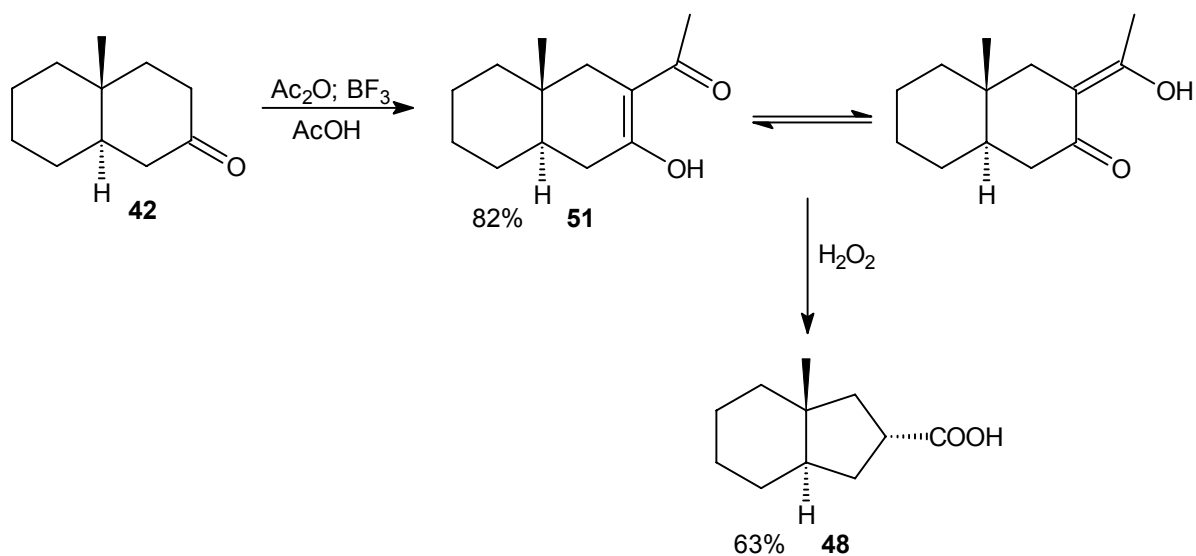
Cabe lembrar que o comprimento da ligação C-Tl no trimetilítálio é de 3,20 Å (valor médio)<sup>162</sup>, enquanto que o comprimento das ligações C-H (no metano) e C-C (no etano) são 1,0 e 1,5 Å, respectivamente<sup>163</sup>. Deste modo, consideramos que a interação 1,3-diáxial deve ser maior no caso de CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub> do que no caso de Tl(ONO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>.

Esquema 3.14



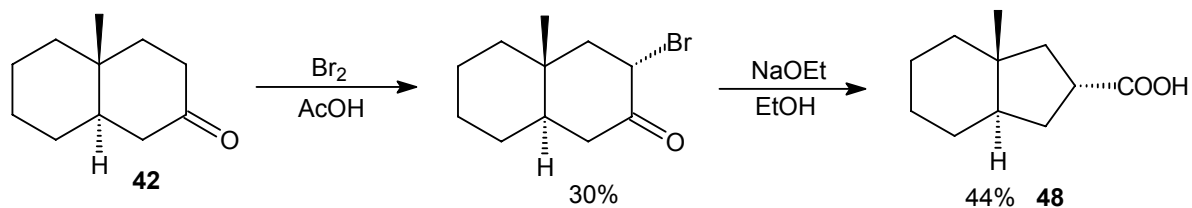
Dois artigos descrevem a preparação do ácido **48** a partir da decalona **42**. Middleton e Stock<sup>160</sup> mostraram, em 1982, que esta transformação pode ser realizada em dois passos, com rendimento global de 52%. A primeira etapa é uma acetilação, levando a **51**, que é então oxidado com peróxido de hidrogênio (Esquema 3.15).

Esquema 3.15

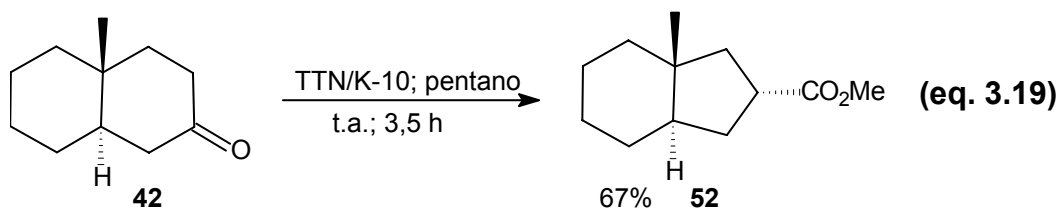


Smisman<sup>161</sup> realizou a transformação da decalona **42** no ácido **48** através do rearranjo de Favorskii. O rendimento global foi de 13% (Esquema 3.16).

Esquema 3.16



A terceira condição em que foi realizada a reação de contração da decalona **42** é TTN/K-10 em pentano. Neste caso, o éster metílico do ácido **48** foi obtido em 67% de rendimento (Equação 3.19).

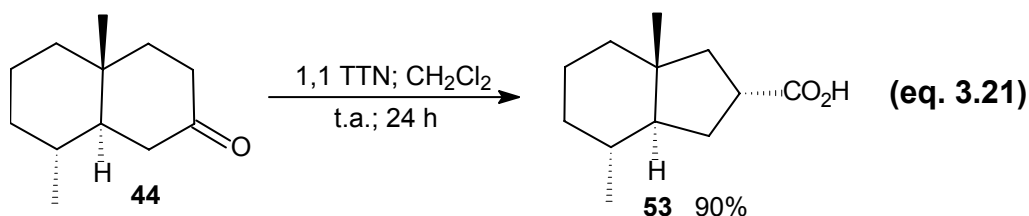


Nesta condição há formação de um éster metílico em vez do ácido, pois na preparação do TTN/K-10, as três moléculas de água do TTN são “troçadas” por metanol, pela reação com ortoformiato de metila (Equação 3.20).



### 3.2.3.2. *trans*-2-Decalona **44**

A reação da decalona **44** com TTN em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aconteceu nas condições mostradas na equação 3.21, levando a um único produto de contração, em 90% de rendimento.



A estrutura do ácido **53** foi determinada através do espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , por comparação com os dados do produto de contração **48**. Foram analisados os efeitos que a introdução de uma

metila equatorial em C-8 teria nos deslocamentos químicos dos carbonos de **48**. Este raciocínio levou a deslocamentos muito semelhantes aos do produto de contração **53** (Figura 3.5).

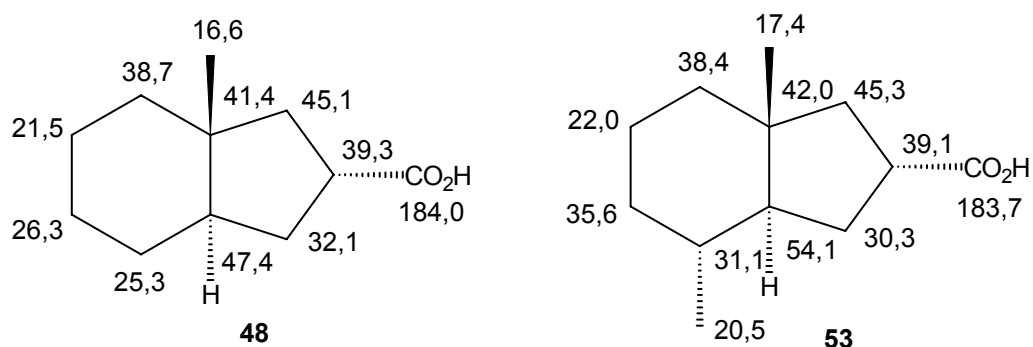


Figura 3.5

Posteriormente, a cristalografia por raio X<sup>†</sup> corroborou a configuração determinada por RMN (Figura 3.6).

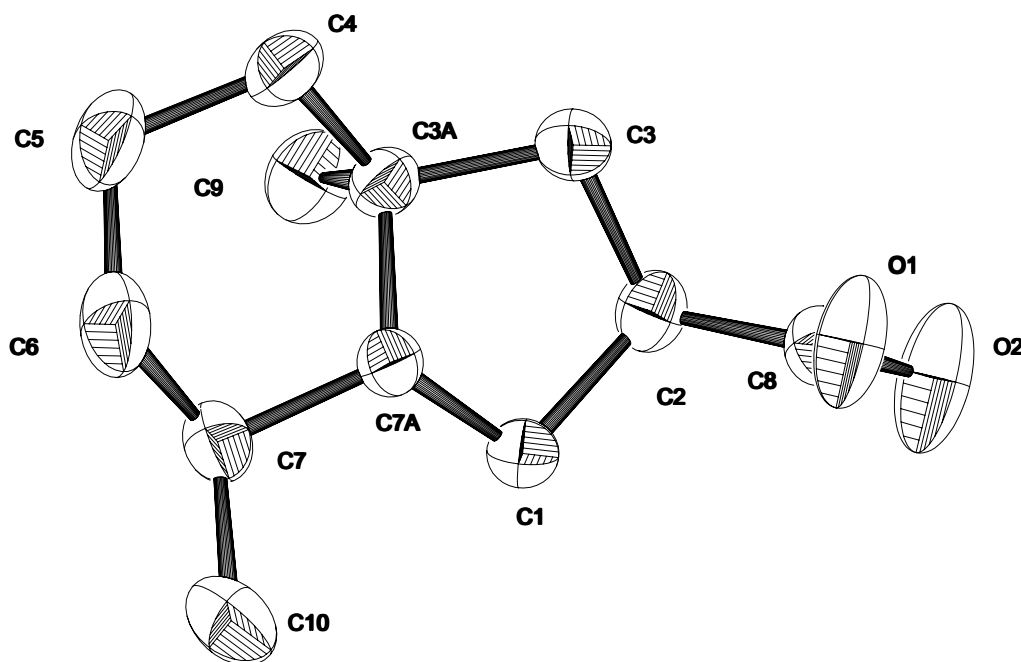
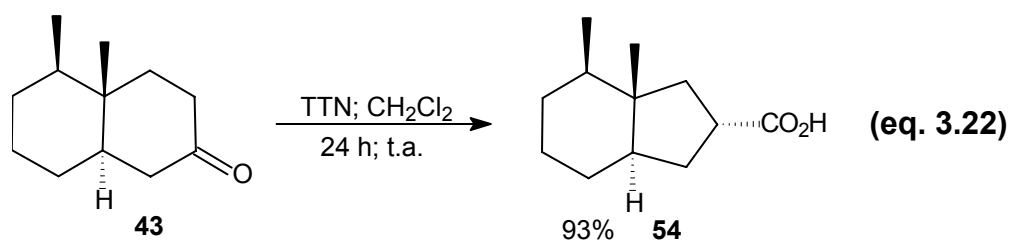


Figura 3.6

<sup>†</sup> Análise realizada pelo Prof. Dr. Julio Zukerman Schepctor e Cristina C. Carvalho.

### 3.2.3.3. *trans*-2-Decalona **43**

Analogamente às *trans*-2-decalonas mostradas anteriormente, a reação da *trans*-2-decalona **43** com TTN em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> permitiu obter o ácido **54** em 93% de rendimento, após 24 horas de reação (Equação 3.22).



A estrutura do ácido **54** foi determinada de modo análogo ao do ácido **53** (vide item anterior) (Figura 3.7).

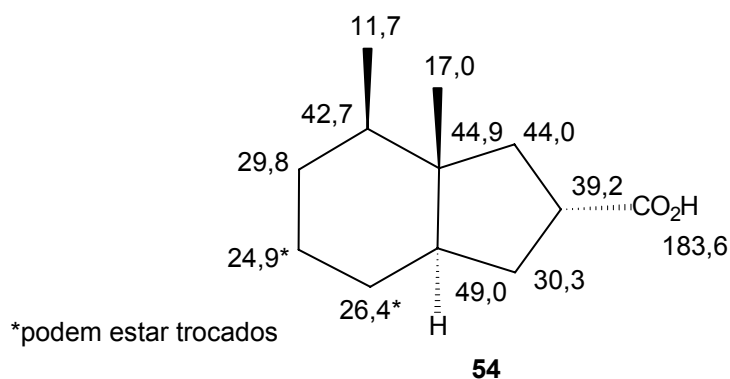


Figura 3.7

A cristalografia por Raio X<sup>†</sup> corroborou mais uma vez a configuração determinada por RMN (Figura 3.8).

<sup>†</sup> Análise realizada pelo Prof. Dr. Julio Zukerman Schepctor e Cristina C. Carvalho.

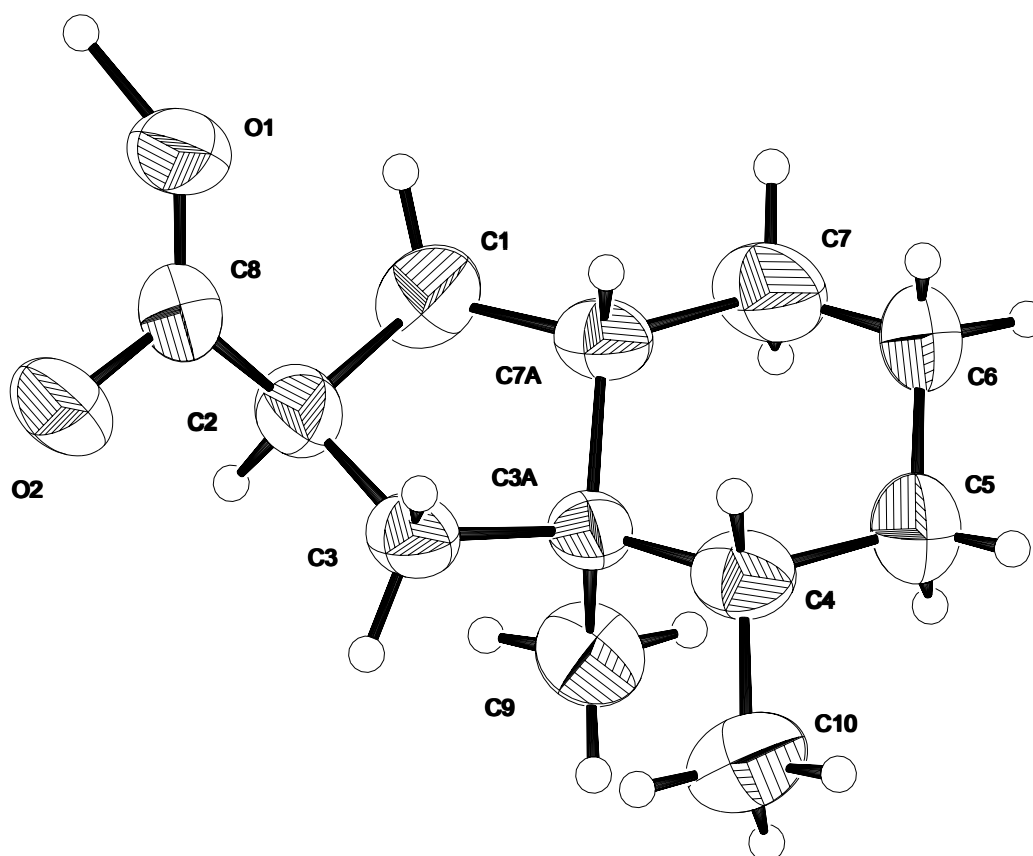
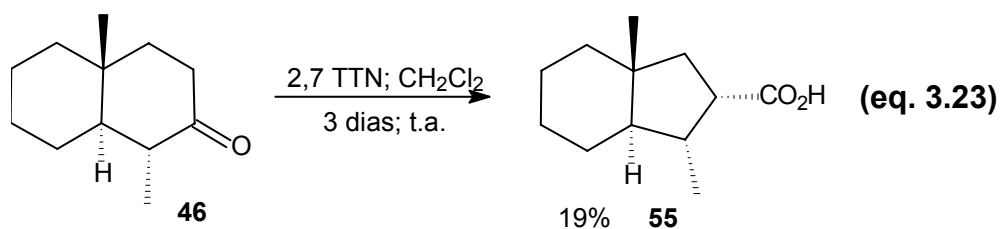


Figura 3.8

Duas importantes características fazem com que a contração promovida por tálio(III) das *trans*-2-decalonas **42**, **43** e **44**, ocorra com alto grau de regio- e diastereosseletividade: a rigidez do sistema *trans*-fundido e a formação de uma forma enólica regiodefinida ( $\Delta^{2,3}$ )<sup>164</sup> (cf. Esquema 3.14, p. 57).

### 3.2.3.4. *trans*-2-Decalona **46**

A *trans*-decalona **46** foi tratada com TTN em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , levando a uma mistura de produtos. A realização de uma coluna cromatográfica com sílica-gel, utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (7:3) como eluente, permitiu obter o ácido **55** em 19% de rendimento (Equação 3.23). Notamos também a presença de 8% (determinado por CG) de material partida, mesmo após 3 dias de reação e com o uso de 2,7 equivalentes de TTN.



A configuração relativa do produto foi sugerida por análise de RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT e HETCOR). Uma importante característica do espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do ácido **55** é a metila (C8) absorvendo em 14,1  $\delta$  e o carbono carbonílico absorvendo em 180,3  $\delta$  (Figura 3.9), valores estes compatíveis com uma relação *cis* (cf Figura 3.3, p. 41).

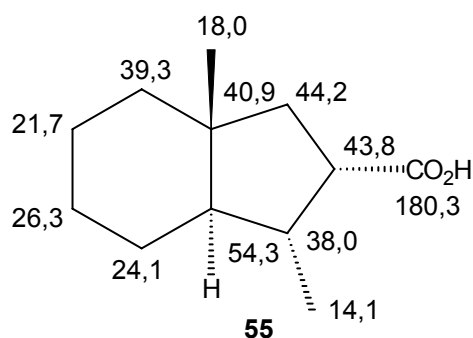


Figura 3.9

O comportamento da decalona **46** em relação à reação com tálio(III) pode ser comparado ao da 2-metilciclohexanona (**19**) (cf. Equação 3.8, p. 43). Nos dois casos a presença de uma metila no carbono vizinho à hidroxila da forma enólica desfavorece a formação do produto de contração (Figura 3.10).

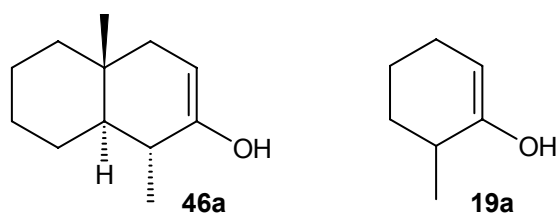
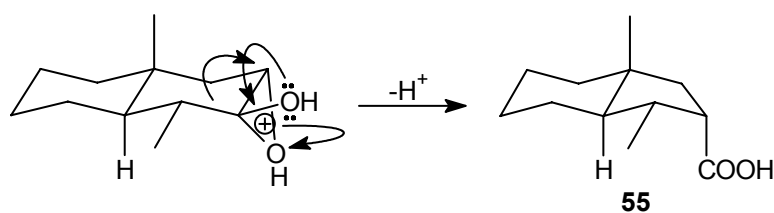


Figura 3.10

Apesar do baixo rendimento, a contração da decalona **46** com TTN forneceu uma informação adicional sobre o decurso estereoquímico da reação. Este resultado mostra que a contração ocorre com retenção de configuração do centro de migração, de maneira similar a outros rearranjos tipo Wagner-Meerwein<sup>165-167</sup> e também de acordo com o mecanismo de McKillop et al.<sup>69</sup> (Esquema 3.17; para mecanismo completo, cf. Esquema 3.14, p. 57).

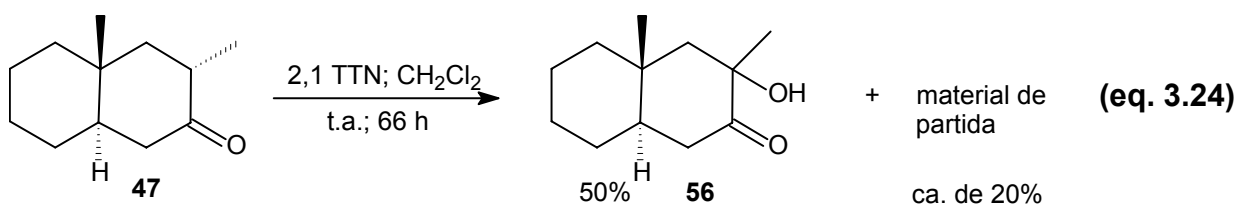


Esquema 3.17



### 3.2.3.5. *trans*-2-Decalona **47**

A reação da decalona **47** com TTN forneceu como principal produto a hidroxi-cetona **56** em aproximadamente 50%, junto com outros produtos não identificados. Além disso, notamos a presença de cerca de 20% do material de partida (determinado por CG) (Equação 3.24).



O comportamento da decalona **56** na reação com tálio(III) foi similar ao da 2,6-dimetilciclohexanona (cf. Equação 3.9, p. 45), não sendo observada a formação do produto de contração.

Portanto, a reação de TTN com cetonas cuja dupla ligação da forma enólica é tetrassubstituída (Figura 3.11) não levou a produtos de contração, pelo menos nos exemplos por nós estudados.

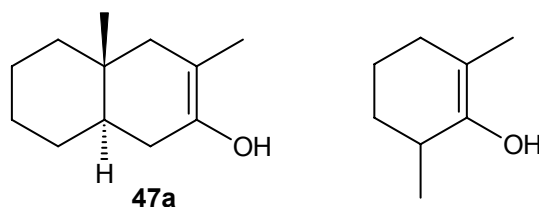
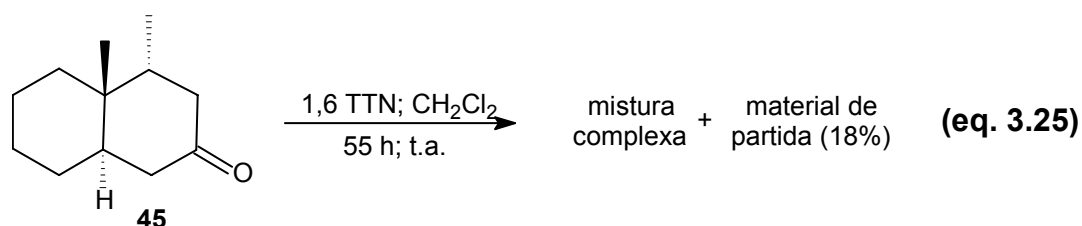


Figura 3.11

### 3.2.3.6. *trans*-2-Decalona **45**

A *trans*-2-decalona **45** foi tratada com TTN em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e, após 55 horas de reação, obteve-se uma complexa mistura de produtos. Análise por cromatografia gasosa mostrou pelo menos 15 produtos (de 2 a 16%) com tempos de retenção bem próximos, além de cerca de 18% do material de partida (Equação 3.25).



Os espectros de RMN-<sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C mostraram indícios de que o produto de contração tenha se formado, porém correspondendo a no máximo 5% da mistura.

A presença do grupo metila axial em C4 estaria dificultando o rearranjo, provavelmente devido à dificuldade de formação do intermediário **57**, no qual se nota 1 interação 1,3-diaxial (Figura 3.12) a mais do que no intermediário **50** (Esquema 3.14, p. 57).

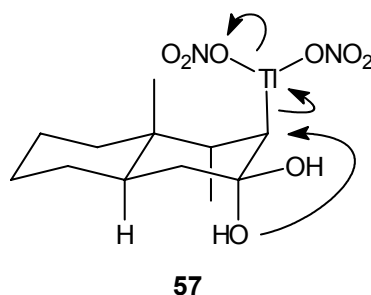


Figura 3.12

## 3.3. *cis*-2-Decalonas

### 3.3.1. Introdução

O estudo da reação de *cis*-2-decalonas com tálio(III) foi realizado por motivos análogos aos descritos para as *trans*-2-decalonas.

Existem diversos produtos naturais que possuem o esqueleto *cis*-hidrindânico (cf. Figura 1.3, p. 10) e, com isso, vários pesquisadores têm estudado a construção seletiva de *cis*-hidrindanos<sup>168-175</sup>.

Além disso, a preparação de *cis*-decalonas pode ser realizada através de reações bem estabelecidas, como a hidrogenação catalítica de octalonas. Recentemente, diversos estudos têm sido realizados para a preparação de moléculas contendo o sistema *cis*-decalínico<sup>176,177</sup>.

Portanto, a reação de *cis*-2-decalonas com sais de tálio(III) poderia fornecer uma nova alternativa para a construção do esqueleto *cis*-hidrindânico. Este estudo também permitiria analisar as diferenças e semelhanças de comportamento entre as *cis* e *trans*-2-decalonas.

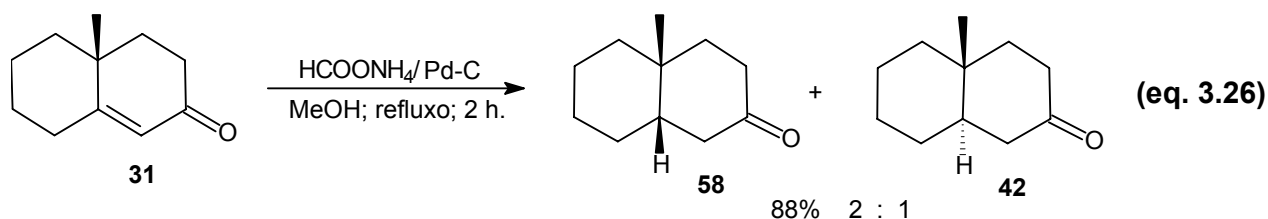
### 3.3.2.Preparação de *cis*-2-Decalonas

A preparação das *cis*-2-decalonas foi realizada através de dois tipos de reação: hidrogenação, no caso das decalonas com junção *cis* Me-H, e reação com cuprato, no caso das decalonas com junção *cis* Me-alkil. Em ambos os casos o material de partida consistiu de octalonas que foram preparadas anteriormente, segundo procedimentos conhecidos (vide item 3.2.2.1).

#### 3.3.2.1.Reações de Hidrogenação

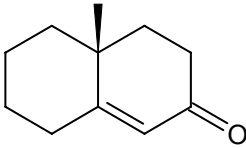
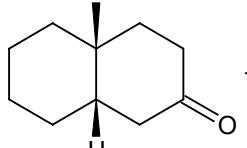
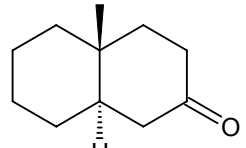
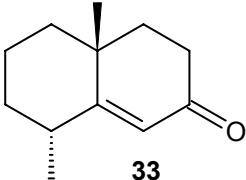
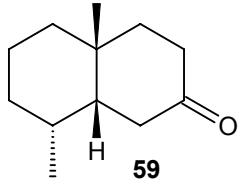
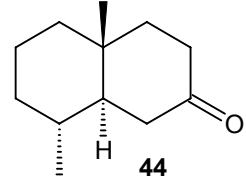
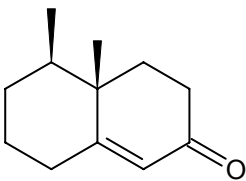
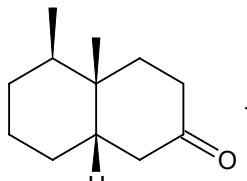
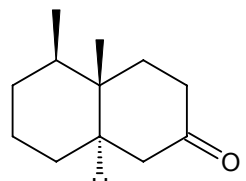
Primeiramente, a reação de hidrogenação da octalona **31** foi feita utilizando o método descrito por Rao e Reddy<sup>178</sup> em 1994. Segundo os autores, este método levaria à formação do produto desejado, sem a presença da decalona com junção *trans* e, ainda, evitaria a manipulação com H<sub>2</sub>, já que, nesta hidrogenação, o formiato de amônio funciona como doador de hidrogênio.

A reação foi realizada diversas vezes, porém não foi obtido o mesmo resultado de Rao e Reddy. O tempo para o consumo do material de partida, 2 horas, foi maior que o descrito (5 minutos) e, infelizmente, a decalona *trans* **42** foi formada em considerável proporção. O rendimento da reação foi de 88% (Equação 3.26).



Devido à baixa diastereosseletividade desta reação, procuramos utilizar o método tradicional de hidrogenação. A reação das octalonas **31**, **33** e **36** foi realizada utilizando o procedimento descrito por da Silva<sup>179</sup>. Neste método, foi obtida uma melhor diastereosseletividade do que no método de Rao e Reddy<sup>178</sup> (Tabela 3.2).

Tabela 3.2. Hidrogenação com H<sub>2</sub> e Pd/C em MeOH ou EtOH

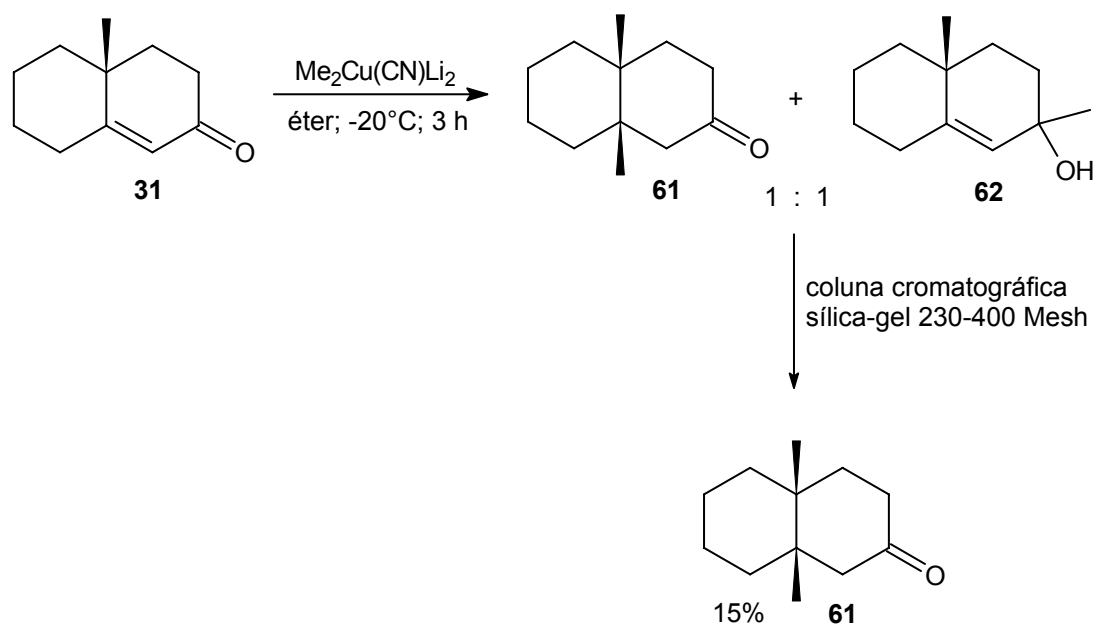
Material de Partida	Produtos	Rendimento
 <b>31</b>	 +  7 : 1	70%
 <b>33</b>	 +  10 : 1	87%
 <b>36</b>	 +  7 : 1	64%

### 3.3.2.2. Reações com Cupratos

A preparação da decalona *cis*-9,10-dimetil-2-decalona, **61**, foi relatada por Lipshutz et al.<sup>180</sup> em uma comunicação de 1982, porém diversos aspectos experimentais importantes não foram fornecidos, o que tornou a preparação deste composto mais difícil.

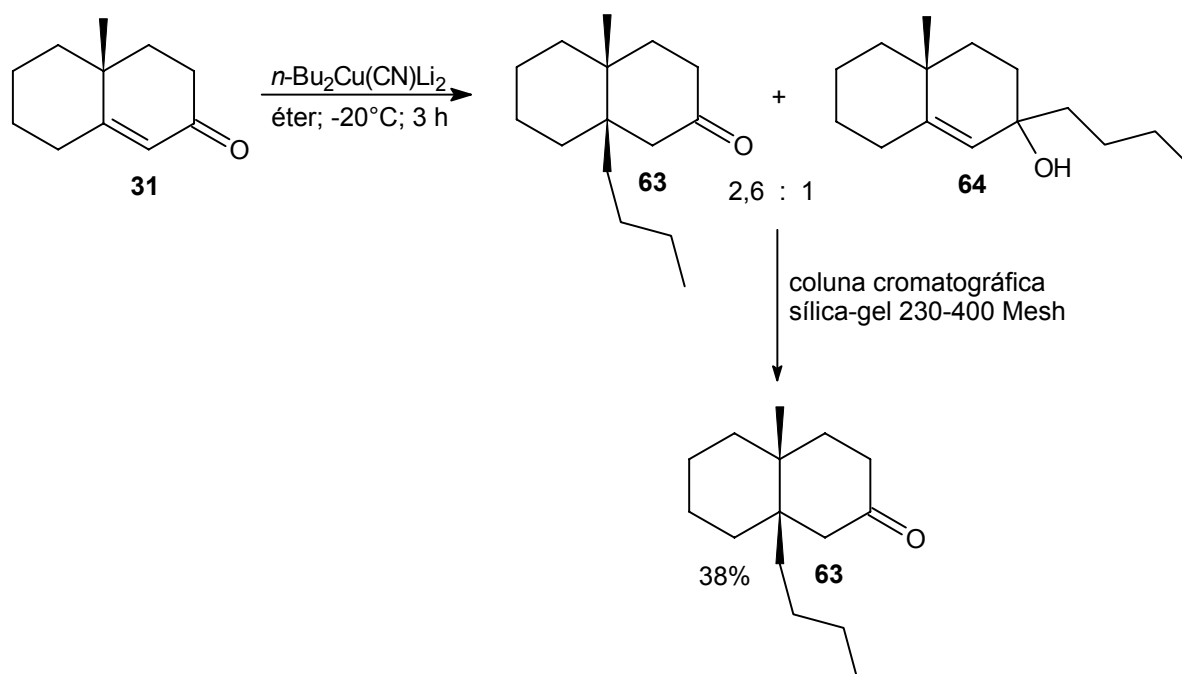
Entre as variáveis não fornecidas podemos citar a proporção entre substrato e cuprato, que, segundo o artigo, pode variar de 0.5 a 1; a temperatura e o tempo de formação do cuprato; e a adição do substrato na forma pura ou em solvente. Foram feitas diversas tentativas e os principais problemas encontrados foram a formação do produto de adição 1,2, **62**, e a baixa reatividade do material de partida. O melhor resultado foi a obtenção de uma mistura 1:1 de **61** e de **62**. Deste modo, o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando para eluição um gradiente de polaridade com hexano e acetato de etila. A decalona **61** foi obtida em 15% de rendimento após esta purificação (Esquema 3.18).

Esquema 3.18



A preparação da *cis*-9-*n*-butil-10-metil-2-decalona (**63**) também foi realizada através do mesmo tipo de reação. Neste caso, a proporção do produto de adição 1,2, **64**, e de **63** foi de 1:2,6. A purificação do produto foi feita da mesma maneira que para a decalona **61** e permitiu a obtenção de **63** puro em 38% (Esquema 3.19).

Esquema 3.19



A formação seletiva dos produtos de adição 1,2 e 1,4 da octalona **31** ainda é um problema atual, tanto que Kingsbury e Smith Jr.<sup>181,182</sup> publicaram recentemente dois trabalhos onde analisam o efeito de diversos solventes (éteres) na proporção dos produtos de adição 1,2 e 1,4. Além disso, o mecanismo da reação de cupratos com a octalona **31** e com a cicloexenona também tem sido objeto de estudo<sup>183,184</sup>.

Para contornar os problemas mencionados, também tem sido estudada a utilização de outros reagentes organometálicos para realizar a preparação de **61** a partir de **31**. Foram utilizados recentemente, com este fim, reagentes de titânio<sup>185</sup> e alumínio<sup>186,187</sup>.

### 3.3.3. Reação de *cis*-2-Decalonas com Sais de Tálío(III)<sup>†</sup>

A reação das *cis*-2-decalonas com TTN em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> forneceu produtos de contração em bons rendimentos, porém com baixa seletividade (Tabela 3.3, p. seguinte).

A análise dos espectros de RMN-<sup>13</sup>C permitiu diferenciar entre si os ácidos regioisoméricos (**65** e **66**; **69** e **70**; **71** e **72**) por comparação com os dados de RMN-<sup>13</sup>C do (3aβ,7aβ)-3a-metiloctaidro-1*H*-indeno<sup>188</sup>. Entretanto, não foi possível determinar, com os dados disponíveis, a estereoquímica dos produtos. Mesmo assim, podemos fazer algumas conclusões interessantes.

Na reação da decalona **58** observamos uma baixa regio- e diastereosseletividade, tendo sido formados três produtos (Tabela 3.3, Entrada 1). Esta baixa seletividade pode ser explicada pelo fato de que nesta molécula não ocorre a formação exclusiva de apenas uma das formas enólicas possíveis<sup>164</sup> (Figura 3.13) e, também, devido à flexibilidade do sistema. Este resultado mostra a grande diferença existente na contração por sais de tálío(III) de sistemas *cis*- e *trans*-decalínicos (cf. Esquema 3.13, p. 56).

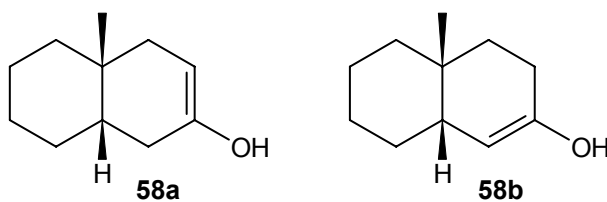
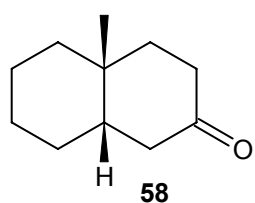
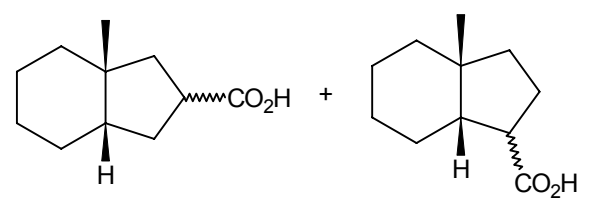
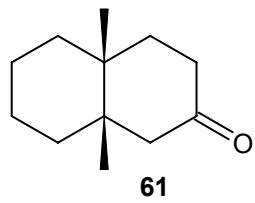
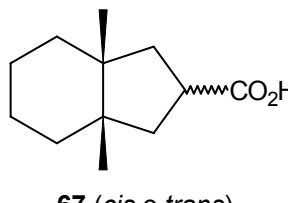
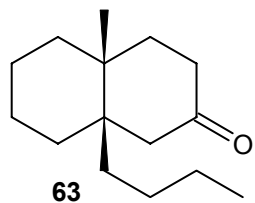
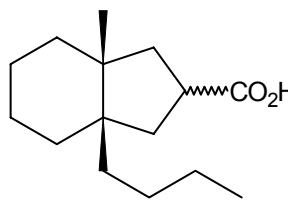
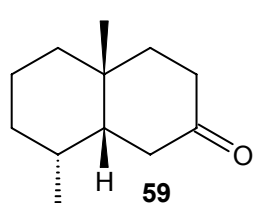
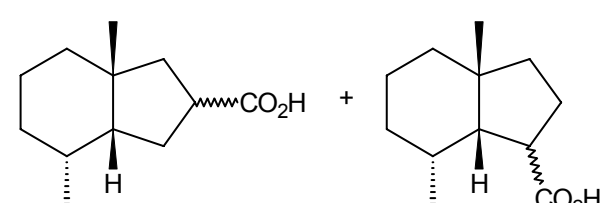
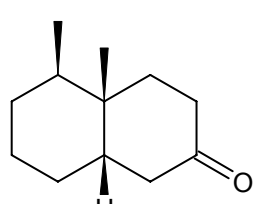
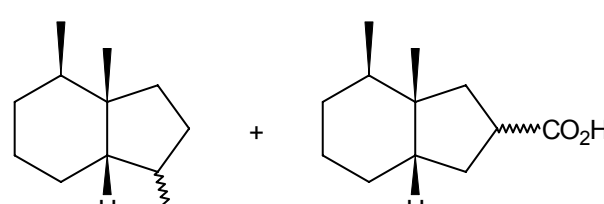


Figura 3.13

<sup>†</sup> O prof. Dr. Ivan P. A. Campos colaborou nos experimentos de RMN (Inverse Gated Decoupling) realizados neste item.



Tabela 3.3. Reação de cis-2-Decalonas com TTN em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 25°C.

Substrato	Condições	Produtos (proporção <sup>a</sup> ; rendimento)
<p>1</p>  <p><b>58</b></p>	<p>2,2 eq. TTN 24 h</p>	 <p><b>65</b> (cis e trans) (2:1; 82%)    <b>66</b> (cis ou trans)</p>
<p>2</p>  <p><b>61</b></p>	<p>1,5 eq. TTN 24 h</p>	 <p><b>67</b> (cis e trans) (~1:1; 86%)</p>
<p>3</p>  <p><b>63</b></p>	<p>2,2 eq. TTN 48 h</p>	 <p><b>68</b> (cis e/ou trans) (~2:1; 75%)</p>
<p>4</p>  <p><b>59</b></p>	<p>2,2 eq. TTN 24 h</p>	 <p><b>69</b> (cis ou trans)    <b>70</b> (cis ou trans) (10:1; 93%)</p>
<p>5</p>  <p><b>60</b></p>	<p>2,2 eq. TTN 24 h</p>	 <p><b>71</b> (cis ou trans)    <b>72</b> (cis ou trans) (2:1; 95%)</p>

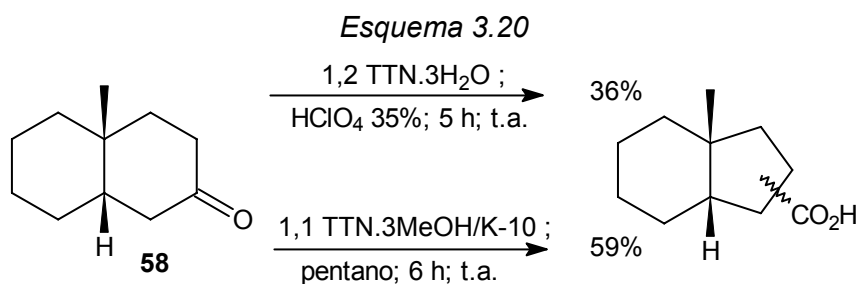
<sup>a</sup> Proporção determinada por RMN-<sup>13</sup>C (Inverse Gated Decoupling), exceto **71:72**, que foi determinada por CG e RMN-<sup>1</sup>H.

Já a reação das *cis*-2-decalonas **61** e **63** com TTN ocorreu com maior regioseletividade (Entradas 2 e 3). A presença de dois grupos alquila na junção do anel estaria restringindo a liberdade conformacional do sistema *cis*-decalínico quando comparado à decalona **58**, aumentando a regioseletividade.

A introdução de um grupo metila em C8 também levou a um aumento significativo da regioseletividade (Entrada 4, *cis*-2-decalona **59**), porém o efeito foi pequeno para a *cis*-2-decalona **60**, que contém o grupo metila em C5 (Entrada 5).

No caso da reação da *cis*-2-decalona **63** com TTN, ainda há uma dúvida quanto ao números de isômeros formados. Pelos espectros de RMN constata-se a presença de dois compostos, enquanto que a análise por CG indica apenas um<sup>†</sup>.

Procuramos, também, analisar se a distribuição dos produtos poderia ser uma função do meio reacional, fazendo a reação da decalona **58** em duas outras condições. Realizamos a reação com TTN/K-10 em pentano e com TTN em HClO<sub>4</sub> 35% (Esquema 3.20), porém foi obtido um resultado semelhante ao da reação com TTN em diclorometano (Tabela 3.3, Entrada 1). Nenhum esforço foi feito para otimizar o rendimento destas reações.



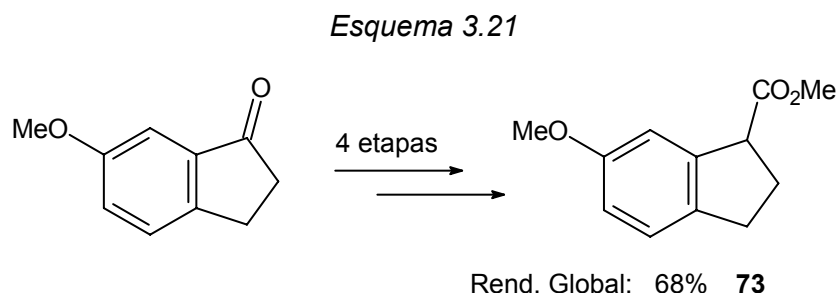
<sup>†</sup> Cabe lembrar que todas as outras misturas mostradas na Tabela 3.3, puderam ser resolvidas por CG, usando o cromatógrafo HP 6890 series II.

## 3.4. Tetralonas<sup>†</sup>

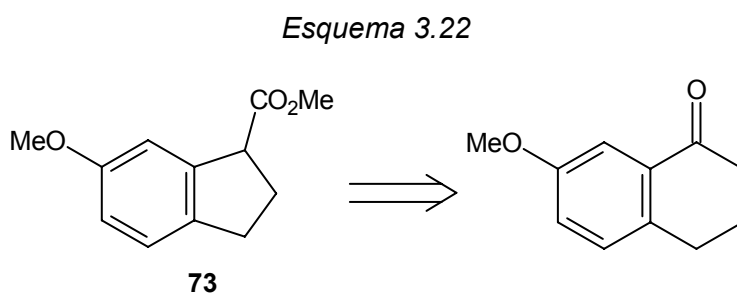
### 3.4.1. Introdução

O esqueleto indânico está presente em diversos produtos naturais<sup>189-192</sup> e em compostos biologicamente ativos, como anti-inflamatórios<sup>193-196</sup>, anti-hipertensivos<sup>197</sup> e outros<sup>198,199</sup>. Deste modo, a sua construção tem sido objeto de estudo de diversos grupos de pesquisa em trabalhos recentes<sup>200-206</sup>.

Em muitos casos o material de partida usado na síntese deste tipo de moléculas é uma indanona. O éster **73**, por exemplo, foi preparado em quatro etapas a partir da 6-metoxi-1-indanona<sup>238</sup> (Esquema 3.21).



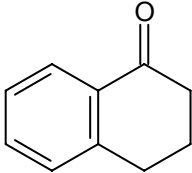
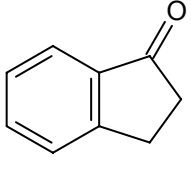
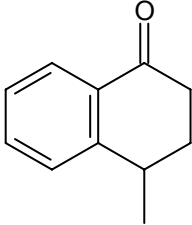
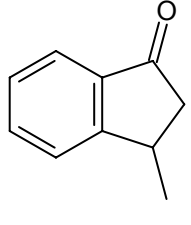
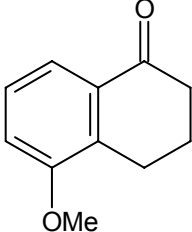
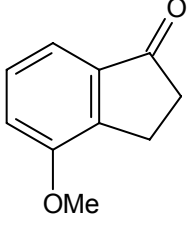
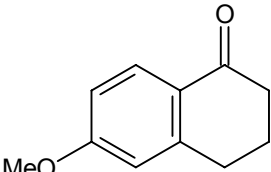
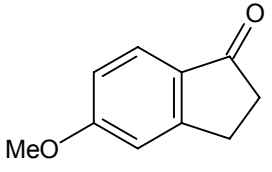
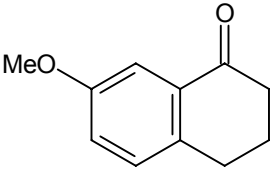
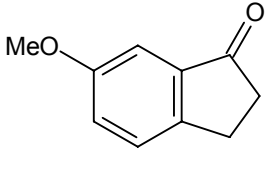
Entretanto, este mesmo éster poderia ser preparado em um único passo pela contração da 7-metoxi-1-tetralona (Esquema 3.22).



<sup>†</sup> Esta parte foi desenvolvida em conjunto com o aluno de Iniciação Científica Tiago de Oliveira Vieira (FAPESP, Processo 96/0950-1).

Além disso, as tetralonas comerciais possuem um preço menor que o das indanonas (Tabela 3.4).

Tabela 3.4. Preço de 1-Tetralonas e de 1-Indanonas\*.

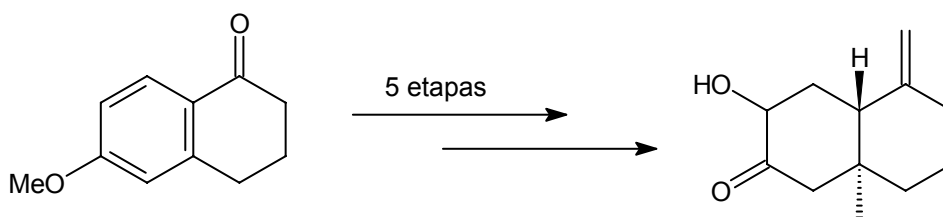
1-Tetralona	Preço por grama /U\$	1-Indanona	Preço por grama /U\$
	0,23		1,51
	6,72		9,52
	6,19		33,95
	0,97		14,19
	2,64		15,59

\* Catálogo Aldrich 1996/1997. Calculado pela embalagem que fornece o menor preço.

Deste modo, planejamos realizar a contração das 1-tetralonas mostradas na Tabela 3.4, usando sais de tálio(III).

É importante lembrar que a escolha de metoxi-tetralonas como substrato ocorreu por dois motivos. O primeiro é que existem diversos indanos com atividade biológica que possuem tal grupo no anel aromático. Já o segundo, é que o grupo metoxila originaria uma carbonila protegida após uma redução de Birch, o que poderia ser interessante na construção de hidrindanos. Na síntese do Dracunculifoliol foi usada uma estratégia análoga<sup>207</sup> (Esquema 3.23).

Esquema 3.23



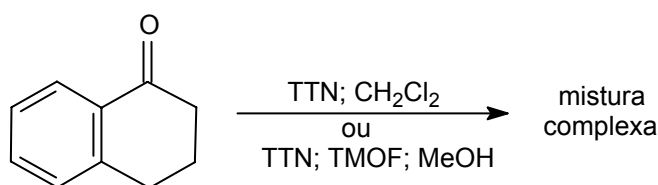
Deste modo, a contração de tetralonas através do rearranjo oxidativo promovido por sais de tálio(III) poderia ser vantajosa para a construção de indanos e hidrindanos.

### 3.4.2. Reação de 1-Tetralonas com TTN

#### 1-Tetralona

O primeiro substrato utilizado foi a 1-tetralona, com a qual foram testadas diversas condições experimentais. Na primeira tentativa foi utilizada a mesma condição — TTN em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  — que havia fornecido bons resultados com outras cetonas (vide itens 3.1 a 3.3), porém formou-se uma complexa mistura de produtos. Testamos, a seguir, TTN em uma mistura de trimetilortoformiato (TMOF) e MeOH, condição esta utilizada por Grisar et al.<sup>84</sup> na síntese do tocoferol (cf. p. 19), porém igualmente chegamos a uma mistura de vários produtos (Esquema 3.24).

Esquema 3.24

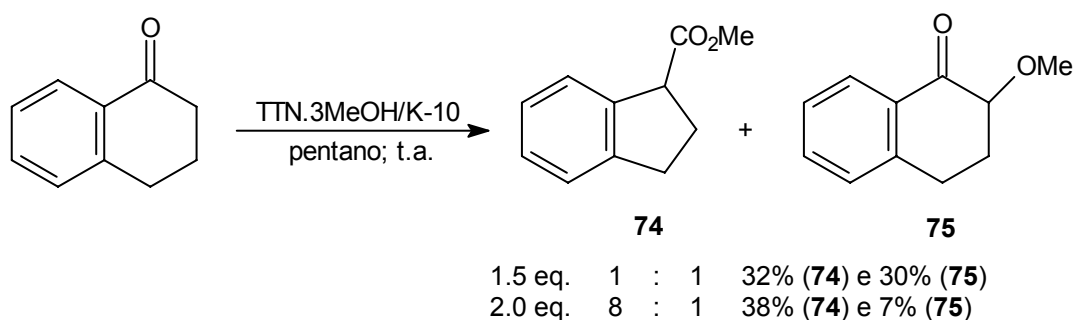


Utilizamos, então, a condição de Taylor et al.<sup>208</sup>, ou seja, TTN/K-10 em pentano. Taylor realizou a reação da 1-tetralona e obteve o 1-indanocarboxilato de metila (**74**) e a 2-metoxi-1-tetralona (**75**), em uma proporção de 1:1. Nesta comunicação não constavam diversas informações experimentais, como tempo de reação, rendimento e se foi, ou não, realizada a separação dos produtos.

Deste modo, deveríamos encontrar uma maneira de aumentar a proporção do produto de contração. Quando realizamos a reação com 1,5 eq. de TTN/K-10 obtivemos, após 2 horas, o indanocarboxilato de metila e a 2-metoxi-1-tetralona, em uma proporção de 1:1. Após separação por coluna cromatográfica, os produtos puros foram obtidos em 32% e 30% de rendimento, respectivamente (Esquema 3.25).

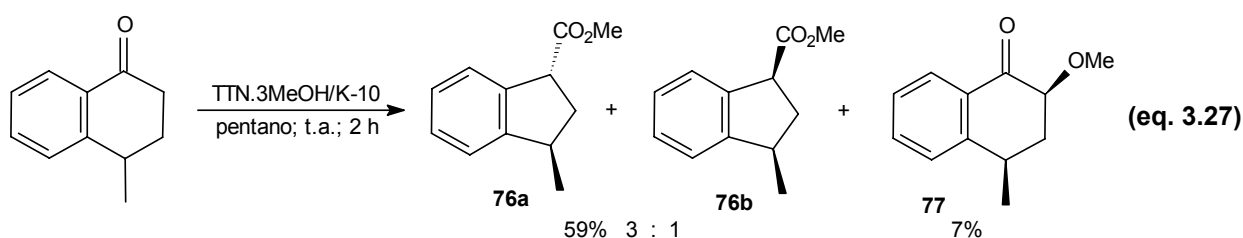
Posteriormente, a reação da 1-tetralona foi realizada com 2 eq. TTN/K-10 em pentano, o que permitiu obter os produtos **74** e **75** em uma proporção de 8:1 e com um rendimento de 89%, após 30 horas. Entretanto, após a purificação do produto bruto por coluna cromatográfica com sílica gel, **74** e **75** foram obtidos em apenas 38 e 7% de rendimento, respectivamente (Esquema 3.25). Portanto, o aumento da proporção do produto de contração não acarretou em uma melhoria significativa do rendimento do produto de contração puro.

Esquema 3.25



#### 4-Metil-1-tetralona

Com a 4-metil-1-tetralona, a reação foi realizada utilizando somente a condição que havia fornecido a maior proporção do produto de contração, ou seja, com 2 eq. de TTN/K-10 em pentano. O término do material de partida ocorreu em 2 horas e, após purificação, foi obtida uma mistura 3:1 do *trans*- e *cis*-3-metil-1-indanocarboxilato de metila (**76a** e **b**, respectivamente) em 59% de rendimento, além da *cis*-4-metil-2-metoxi-1-tetralona (**77**) em 7% de rendimento (Equação 3.27).



A estereoquímica do composto **77** foi determinada por RMN-<sup>1</sup>H, comparando com os dados de RMN-<sup>1</sup>H da *cis*- e da *trans*-2-hidroxi-4-metil-1-tetralona<sup>209</sup>.

A proporção entre os ésteres **76a** e **b** foi determinada por RMN-<sup>1</sup>H, enquanto que a estereoquímica foi determinada por RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C, através de comparação com outros 3-metil-indanos e com os ácidos 3-alkilciclopentanocarboxílicos preparados anteriormente (cf. item 3.1).

Duas importantes características permitiram determinar a estereoquímica de maneira inequívoca. No espectro de RMN-<sup>1</sup>H constatamos que o dubleto dos prótons metílicos do produto principal está protegido com relação ao sinal correspondente do produto secundário (Figura 3.14). Analisando os dados de outros indanos<sup>67</sup> (Figura 3.15), bem como dos ácidos 3-alkilciclopentanocarboxílicos (Figura 3.1 e 3.2, p. 38), concluímos que o produto principal deveria ser o éster *trans*.

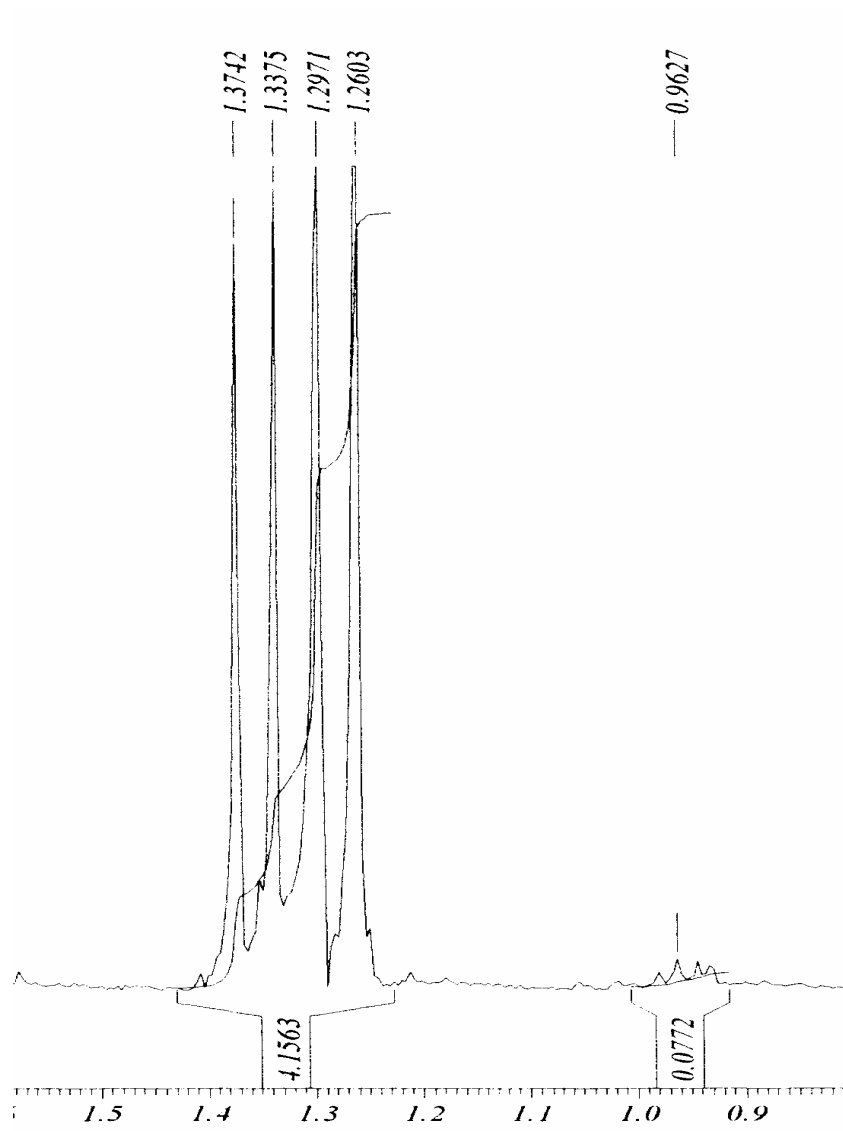


Figura 3.14



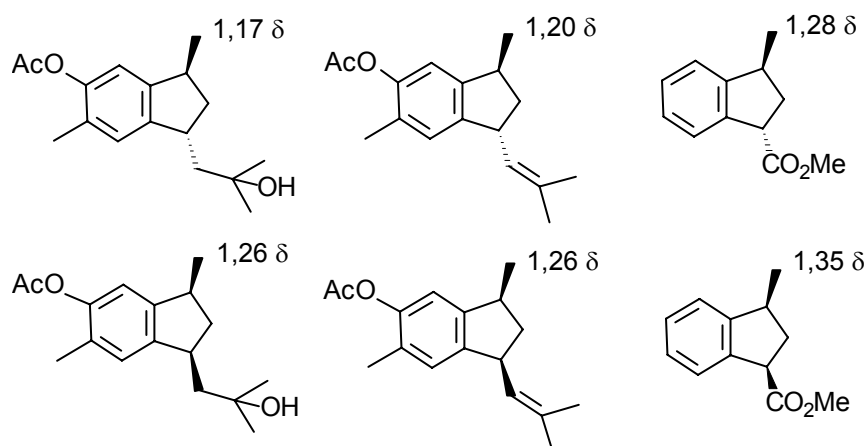


Figura 3.15

A outra característica importante consiste nos valores dos deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  das metilas ligadas ao anel de cinco membros. Observamos que as metilas dos indanos (Figura 3.16), bem como as dos ácidos 3-alkilciclopentona-carboxílicos (Figura 3.2, p. 38), estão mais desprotegidas quando em *trans* ao outro grupo. Portanto, como os valores observados para os ésteres **76a** e **76b** foram 20,0  $\delta$  para o produto principal e 19,6  $\delta$  para o secundário, podemos concluir que o produto principal é o éster *trans*-3-metil-1-indanocarboxilato de metila. Esta conclusão está de acordo com a análise de RMN- $^1\text{H}$ .

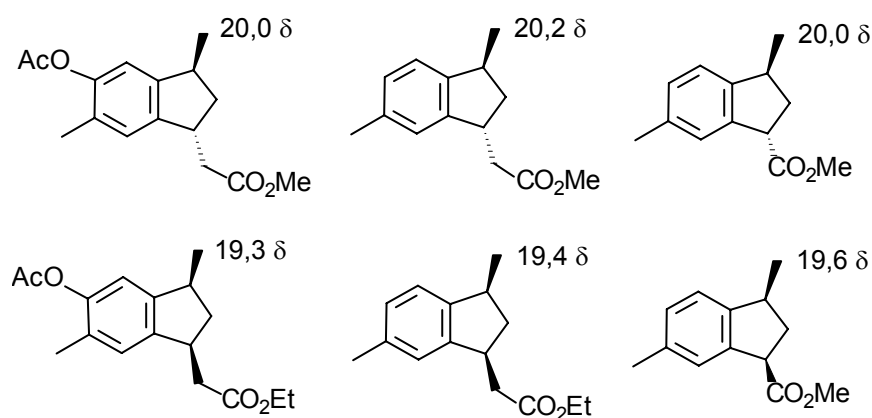


Figura 3.16

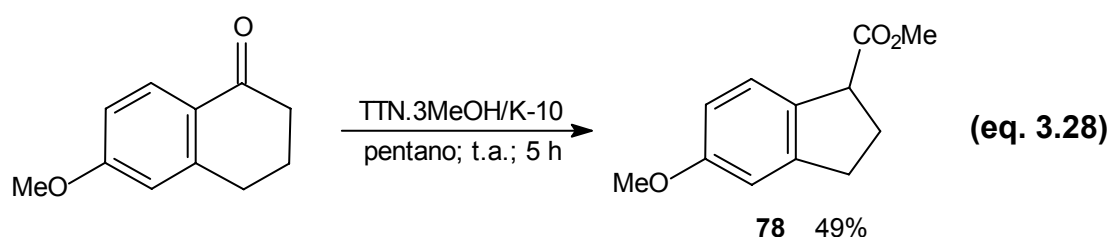
A consequência da diastereosseletividade observada é bastante interessante, já que no caso da contração de 4-metilciclohexanona o principal produto foi o ácido *cis* (Equação 3.4, p. 37 e Esquema 3.2, p. 39), enquanto que para a 4-metil-1-tetralona o principal produto foi o éster *trans*. Portanto, ocorreu uma mudança no curso da reação, que mudou sua diastereosseletividade.

Acreditamos que esta mudança seja devida à maior aptidão migratória do grupo migrante da 4-metil-1-tetralona em relação as da 4-metilciclohexanona. Esta maior aptidão migratória faria

com que a reação ocorresse preferencialmente segundo o mecanismo de Wiberg<sup>68</sup>, e não pelo de McKillop<sup>69</sup>, o que explicaria, deste modo, a diastereosseletividade observada.

### 6-Metoxi-1-tetralona

A reação da 6-metoxi-1-tetralona com 2 eq. de TTN/K-10 em pentano ocorreu em 5 horas, formando o 5-metoxi-1-indanocarboxilato de metila (**78**) em 77% (determinado por CG) junto com outros produtos. Purificação do produto bruto por coluna cromatográfica em sílica gel permitiu a obtenção do éster **78** em 49% (Equação 3.28). Não foi possível determinar, entre os outros produtos, se ocorreu a formação do produto de  $\alpha$ -oxidação, a 2,6-dimetoxi-1-tetralona, de maneira análoga aos outros substratos.



A contração da 6-metoxi-1-tetralona, utilizando TTN, já havia sido tentada anteriormente por Miles et al.<sup>81</sup>, em 1990, mas os autores puderam identificar, entre os muitos produtos, apenas a 2,2-dinitrato-6-metoxi-1-tetralona em 10% de rendimento (cf. Esquema 2.4, p. 16).

Por outro lado, a reação da 1-tetralona e da 6-metoxi-1-tetralona com uma combinação de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{Pb}(\text{OAc})_4$  forneceu os produtos de contração **74** e **78** em 68 e 58% de rendimento, respectivamente<sup>210</sup>. Contudo, cabe ressaltar que os dados de RMN-<sup>1</sup>H fornecidos neste trabalho são incompatíveis com os obtidos por nós.

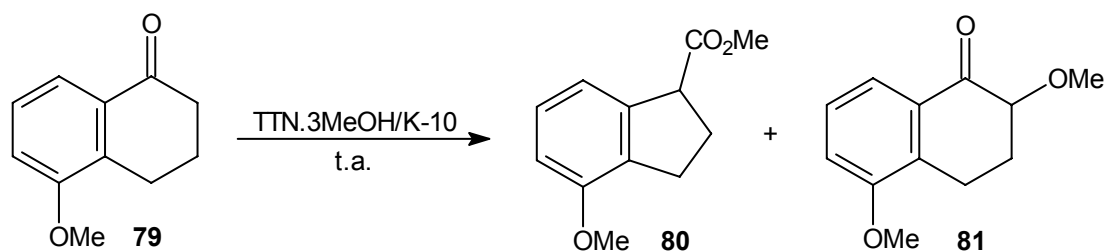
### 5-Metoxi-1-tetralona

A reação da 5-metoxi-1-tetralona (**79**) com 2 eq. de TTN/K-10 permitiu obter uma mistura do 4-metoxi-1-indanocarboxilato de metila, **80**, e da 2,5-dimetoxi-1-tetralona, **81**, além de 34% de material de partida (Tabela 3.5, Entrada 1). Com o objetivo de que todo o material de partida fosse consumido, aumentamos a quantidade de oxidante para 3 eq., mas o mesmo resultado foi obtido (Entrada 2).

Decidimos, então, tentar outros solventes. Com hexano, o material de partida foi recuperado de maneira intacta (Entrada 3), enquanto que com diclorometano obtivemos o mesmo

resultado que com pentano (Entrada 4). Já usando THF, obtivemos 20% da 2,5-dimetoxi-1-tetralona, além de 80% de material de partida (Entrada 5).

Tabela 3.5. Reações da 5-metoxi-1-tetralona com TTN/K-10



	Condições	Compostos Obtidos (Proporção) <sup>a</sup>
1	2 eq. ; pentano; 3 h	<b>79 + 80 + 81</b> (1:1:1)
2	3 eq. ; pentano; 5 h	<b>79 + 80 + 81</b> (1:1:1)
3	2 eq. ; hexano; 24 h	<b>79</b>
4	2 eq. ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; 24 h	<b>79 + 80 + 81</b> (1:1:1)
5	2 eq. ; THF; 21 h	<b>79 + 81</b> (4:1)

<sup>a</sup> proporção determinada por CG e/ou por RMN-<sup>1</sup>H.

Portanto, a reação de contração da 5-metoxi-1-tetralona promovida por TTN/K-10 não ocorreu da mesma maneira que com os outros três substratos estudados.

## 3.5. Diidronaftalenos<sup>†</sup>

### 3.5.1. Introdução

A contração de 1,2-diidronaftalenos, usualmente preparados a partir de tetralonas, permite a construção de indanos. Portanto, o que foi dito para as 1-tetralonas (item 3.4.1) também possui validade para os diidronaftalenos.

Um outro aspecto é que na contração de olefinas com sais de tálio(III) são obtidos aldeídos (ou cetonas), enquanto que na de cetonas são formados ácidos carboxílicos (ou ésteres metílicos). Além disso, cabe lembrar que os aldeídos (ou cetonas) podem ser obtidos na forma de seus metil acetais (ou cetais) (cf. Esquema 2.23, p. 32).

Deste modo, a contração de diidronaftalenos promovida por sais de tálio(III) seria uma alternativa à contração direta de tetralonas.

---

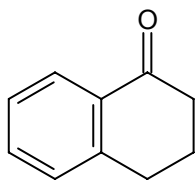
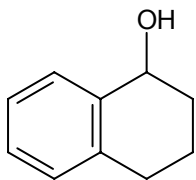
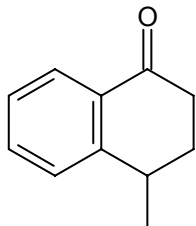
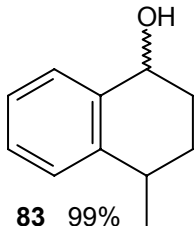
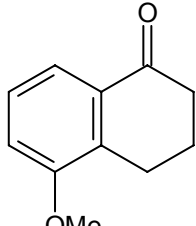
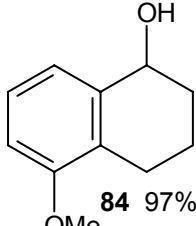
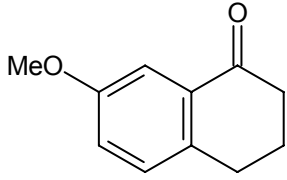
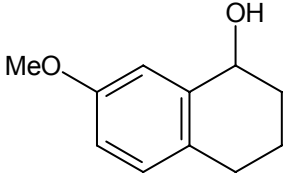
<sup>†</sup> Esta parte foi desenvolvida em conjunto com o aluno de Iniciação Científica Tiago de Oliveira Vieira (FAPESP, Processo 96/0950-1).

## 3.5.2. Preparação de 1,2-Diidronaftalenos

### 3.5.2.1. Preparação de 1,2-Diidronaftalenos *via* Redução com Hidreto

A redução da carbonila das tetralonas, utilizando condições clássicas<sup>211</sup> permitiu a obtenção dos 1-tetralóis em excelentes rendimentos (Tabela 3.6).

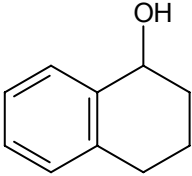
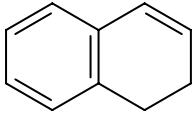
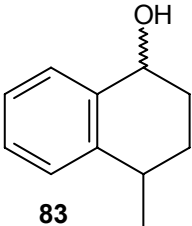
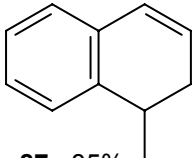
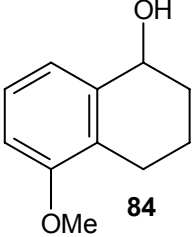
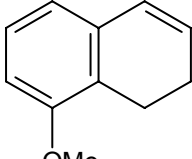
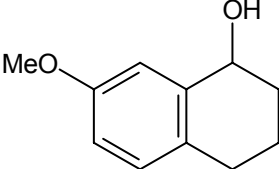
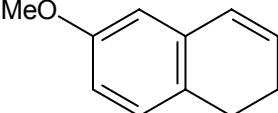
Tabela 3.6. Redução de 1-Tetralonas.

Substrato	Condições	Produto /Rendimento
	LiAlH <sub>4</sub> ; THF 1,5 h	 <b>82</b> 98%
	LiAlH <sub>4</sub> ; THF 1,5 h	 <b>83</b> 99%
	NaBH <sub>4</sub> ; THF/MeOH 5,5 h	 <b>84</b> 97%
	NaBH <sub>4</sub> ; MeOH 1,5 h	 <b>85</b> 99%

É interessante notar que a reação da 4-metil-1-tetralona com LiAlH<sub>4</sub> não foi diastereosseletiva, ou seja, levou a uma mistura 1:1 de *cis* e *trans*-4-metil-1-tetralol, ao contrário do observado com 4-alkilciclohexanonas nas mesmas condições<sup>212</sup>.

Após a redução das tetralonas, foi realizada a eliminação de H<sub>2</sub>O dos produtos obtidos. Foi utilizado H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> em THF para promover esta reação e as olefinas **86** a **89** foram obtidas em excelentes rendimentos (Tabela 3.7).

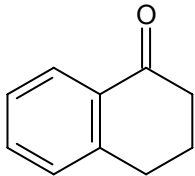
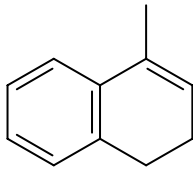
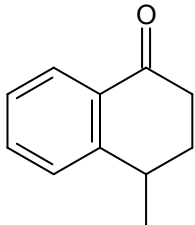
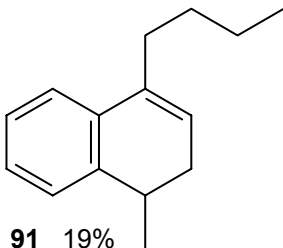
Tabela 3.7. Reação de Eliminação de 1-Tetralóis com H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> em THF.

Substrato	Condições	Produto
 <p><b>82</b></p>	refluxo 3 h	 <p><b>86</b> 82%</p>
 <p><b>83</b></p>	refluxo 2,5 h	 <p><b>87</b> 85%</p>
 <p><b>84</b></p>	refluxo 3,5 h	 <p><b>88</b> 89%</p>
 <p><b>85</b></p>	refluxo 2 h	 <p><b>89</b> 94%</p>

### 3.5.2.2. Preparação de 1,2-Diidronaftalenos *via* Reação de Grignard

Para a preparação das olefinas **90** e **91** foi realizada uma reação de Grignard<sup>213,214</sup> e a reação de eliminação ocorreu sem isolamento do tetralol correspondente (Tabela 3.8).

Tabela 3.8. Reação de Grignard com 1-Tetralonas

Substrato	Condições	Produto
	1) CH <sub>3</sub> MgI; éter refluxo; 1,5 h 2) HCl 5 N	 <b>90</b> 83%
	1) CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> MgBr éter; refluxo; 1 h 2) HCl 5 N	 <b>91</b> 19%

O rendimento da preparação da olefina **91** foi abaixo do esperado, porém, como uma quantidade suficiente do substrato havia sido obtida, a otimização das condições de reação não foi realizada.

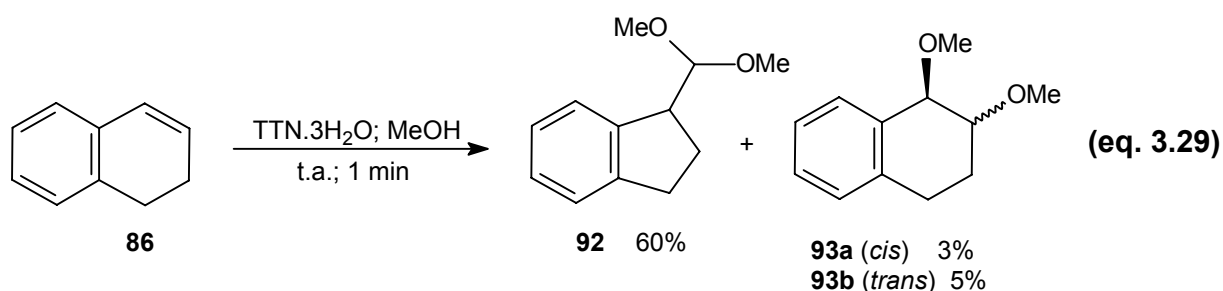
A preparação de olefinas análogas a estas pode ser realizada alternativamente *via* adição de um alquil-lítio à carbonila<sup>215,216</sup>. Acreditamos que este método seria mais prático, contudo é importante considerar as dificuldades de importação de alquil-lítios ao escolher este método de preparação.

### 3.5.3. Reação de 1,2-Diidronaftalenos com TTN

#### 1,2-Diidronaftaleno

A contração do 1,2-diidronaftaleno foi realizada em condições de reação similares às utilizadas por McKillop e Taylor<sup>13,101</sup> na contração de cicloexenos, ou seja, TTN em MeOH.

Primeiramente realizamos a reação do 1,2-diidronaftaleno com TTN em MeOH a temperatura ambiente. Obtivemos, após purificação em coluna de sílica gel, o indanildimetoximetano (**92**) em 60% de rendimento, e *cis* e *trans*-1,2-dimetoxi-1,2,3,4-tetraidronaftaleno (**93a** e **b**, respectivamente) em 3 e 5%, respectivamente (Equação 3.29).

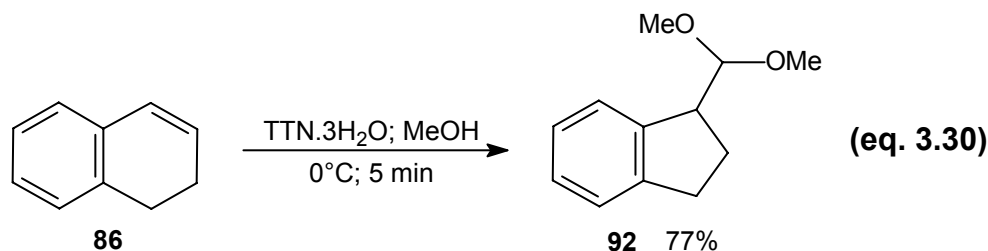


A diferença entre os espectros de RMN-<sup>1</sup>H dos compostos **92** e **93** é bem sutil, porém por RMN-<sup>13</sup>C, estes compostos podem ser facilmente diferenciados. No espectro do composto **92** há um carbono em 107  $\delta$ , enquanto que no dos produtos de adição **93a** e **93b** há dois carbonos próximos a 80  $\delta$ .

A estereoquímica dos produtos de adição **93a** e **b** foi determinada por comparação com dados de RMN da literatura<sup>217</sup>.

Interessantemente, quando realizamos a reação a uma temperatura mais baixa (0°C) obtivemos exclusivamente o produto de contração, em 77% de rendimento (Equação 3.30).



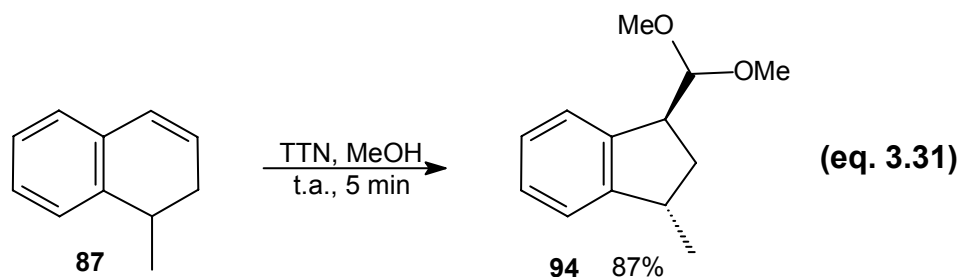


Portanto, a diminuição da temperatura favoreceu a formação do produto de contração em relação aos produtos de adição.

O efeito da temperatura na composição dos produtos em uma reação com sal de tálio(III) é um fato muito pouco descrito na literatura. Lee e Price<sup>95</sup> não observaram influência da temperatura na proporção do produto de contração, quando estudaram a reação do cicloexeno com tálio(III) (cf. Esquema 2.10, p. 22). Entretanto, Sekizaki et al.<sup>105</sup> mostraram que o aumento da temperatura desfavorece a formação do produto de contração (cf. Esquema 2.15, p. 26), comportamento este análogo ao observado para o 1,2-diidronaftaleno.

### 1-Metil-1,2-diidronaftaleno

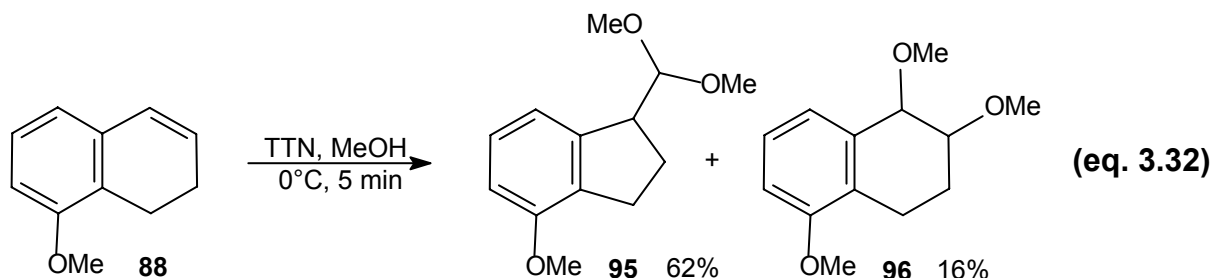
A reação do 1-metil-1,2-diidronaftaleno foi realizada nas condições que forneceram os melhores resultados com 1,2-diidronaftaleno, ou seja, TTN em MeOH a 0°C. Após 5 minutos de reação, formou-se o produto de contração **94** em 87% de rendimento (Equação 3.31).



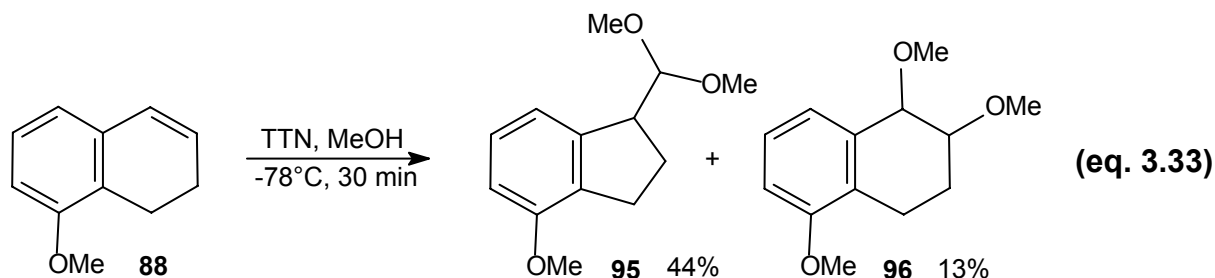
A configuração relativa do produto foi sugerida por análise de RMN e por analogia com os dados de outros indanos 1,3-substituídos.

### 8-Metoxi-1,2-diidronaftaleno

A reação do 8-metoxi-1,2-diidronaftaleno (**88**) com TTN levou ao produto desejado em rendimentos inferiores aos obtidos com **86** e **87**. O acetal **95** foi obtido em 62% de rendimento após 5 minutos de reação. Neste caso formou-se também o 1,2,5-trimetoxi-1,2,3,4-tetraidronaftaleno (**96**) em 16% (Equação 3.32). A configuração relativa de **96** não foi determinada.

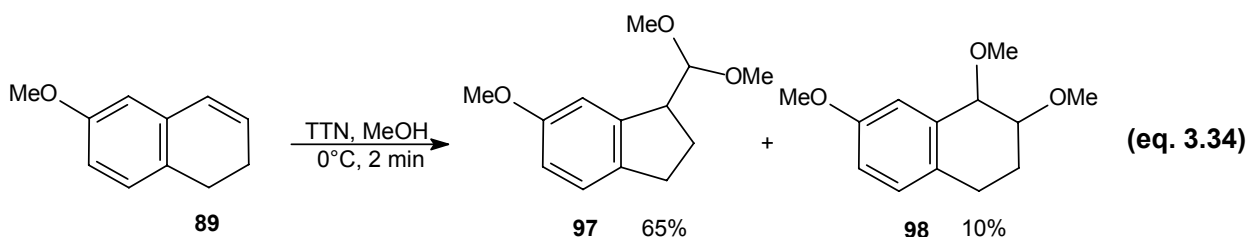


Da mesma forma que na reação do 1,2-diidronaftaleno com TTN, imaginávamos que a diminuição da temperatura poderia aumentar a proporção do produto de contração **95**. Deste modo, a reação de **88** com TTN foi realizada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e, após purificação, os compostos **95** e **96** foram obtidos em uma proporção semelhante àquela a  $0^{\circ}\text{C}$  (Equação 3.33).



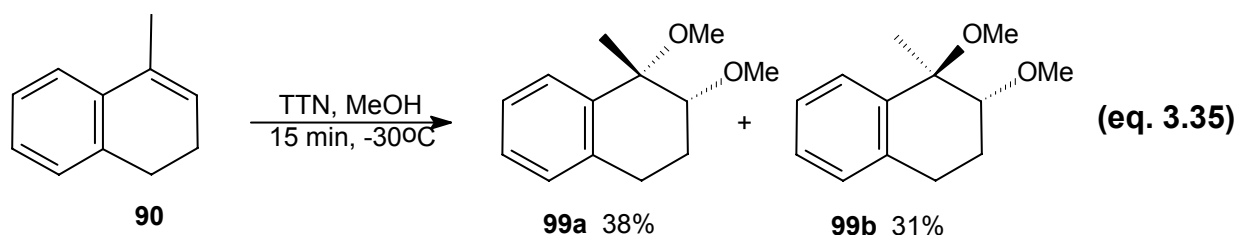
### 6-Metoxi-1,2-diidronaftaleno

A reação do 6-metoxi-1,2-diidronaftaleno (**89**) com TTN em MeOH apresentou um comportamento análogo ao observado para o 8-metoxi-1,2-diidronaftaleno, ou seja, formou o produto de contração (**97**) em 65% e o de adição (**98**) em 10% (Equação 3.34). A configuração relativa de **98** também não foi determinada.



**4-Metil-1,2-diidronaftaleno**

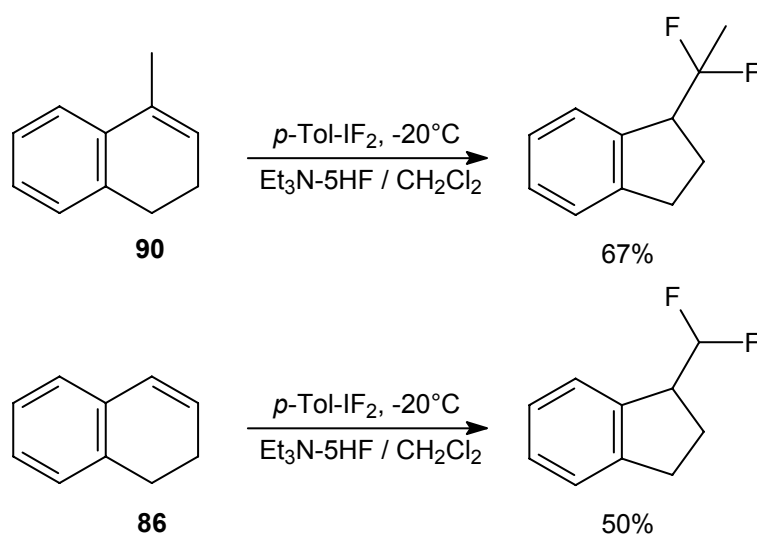
Ao reagir o 4-metil-1,2-diidronaftaleno com TTN, formaram-se os produtos **99a** e **99b** em 38 e 31% de rendimento, respectivamente (Equação 3.35). Com este substrato não ocorreu a formação do produto de contração. Este resultado foi surpreendente, já que a contração de olefinas com um grupo alquila ligado à dupla ligação, usando sais de tálio (III), foi descrita em diversos trabalhos<sup>13,100,101,105</sup> (cf. Esquemas 2.12, 2.14 e 2.15, p. 24, 25 e 26, respectivamente).



A reação deste mesmo substrato a temperatura ambiente também levou a uma mistura de dióis metoxilados.

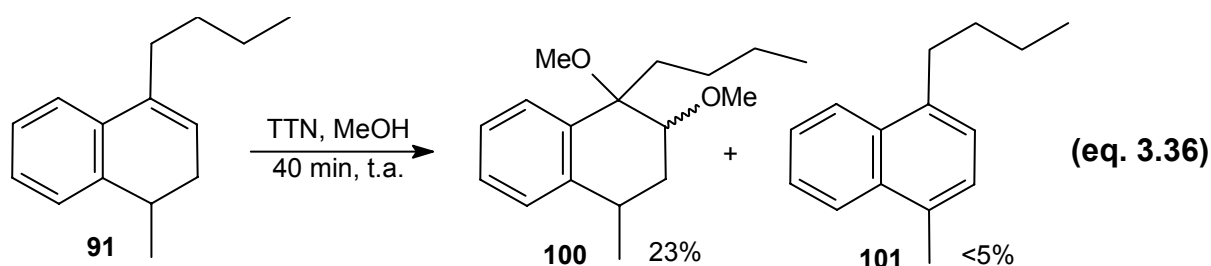
É importante lembrar que Hara et al.<sup>218</sup> efetuaram a reação do 4-metil-1,2-diidronaftaleno (**90**) com *p*-Tol-IF<sub>2</sub> obtendo o produto de contração em 67% de rendimento. Por outro lado, a reação com o 1,2-diidronaftaleno (**86**) forneceu o produto de contração em 50% (Esquema 3.26), um rendimento inferior ao obtido por nós (77%).

Esquema 3.26

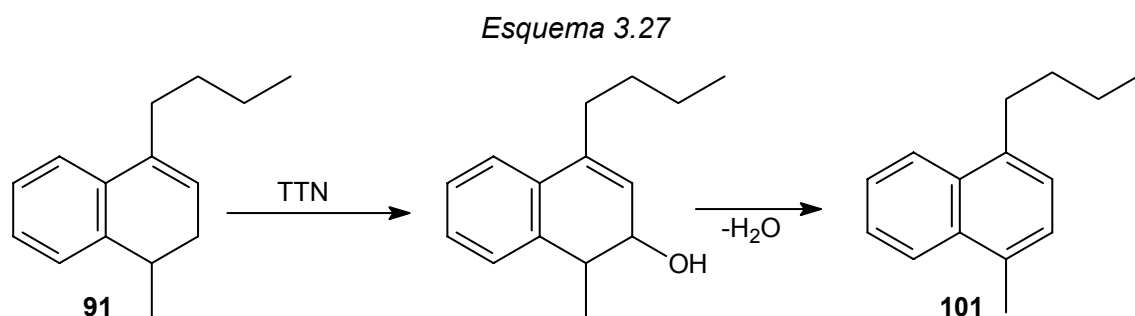


**4-*n*-Butil-1-metil-1,2-diidronaftaleno**

A reação do 4-*n*-butil-1-metil-1,2-diidronaftaleno (**91**) com TTN também não levou ao produto de contração, mas sim ao 1,2-dimetoxi-1-*n*-butil-4-metiltetraidronaftaleno (**100**) e 1-*n*-butil-4-metil-1,2-diidronaftaleno (**101**) (Equação 3.36). Note-se que neste caso foram necessários 40 minutos a temperatura ambiente para que ocorresse o término do material de partida, condições mais enérgicas que as utilizadas nas outras reações de 1,2-diidronaftalenos com tálio(III). À temperaturas mais baixas (-30°C), o 1,2-diidronaftaleno **101** não reagiu com TTN.



A formação de **101** deve ocorrer via oxidação alílica de **91**, seguida de uma eliminação, que é favorecida devido à aromatização (Esquema 3.27). A oxidação alílica do cicloexeno através de uma reação com sal de tálio (III) já foi relatada na literatura em diversos trabalhos<sup>93,95,105</sup> (cf. Equação 2.12 e Esquemas 2.10 e 2.15, p. 22, 22 e 26, respectivamente).

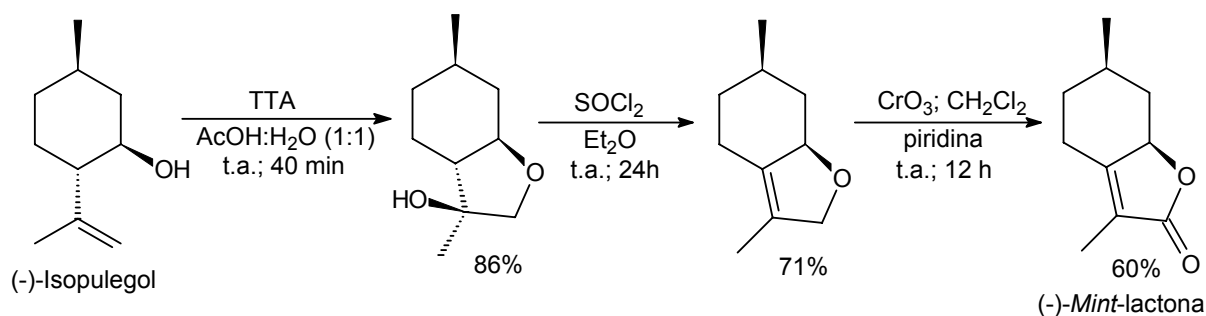


## 3.6. Alquenóis<sup>†</sup>

### 3.6.1. Introdução

Nos últimos anos nosso grupo de pesquisa tem estudado a reação de álcoois e ácidos carboxílicos insaturados com sais de tálio(III)<sup>49-51,128,219</sup> (cf. p. 7). A aplicação desta metodologia à síntese de produtos naturais, como por exemplo a *mint*-lactona<sup>128</sup> (Esquema 3.28), também foi realizada.

Esquema 3.28



Uma outra molécula que também poderia ser sintetizada através da ciclização de um ácido ou um álcool promovida por tálio(III) é o Heritol<sup>220</sup> (Figura 3.17).

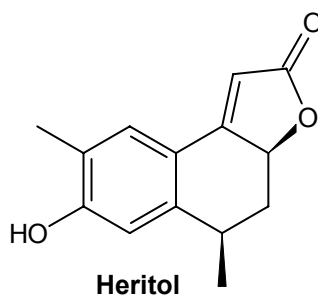
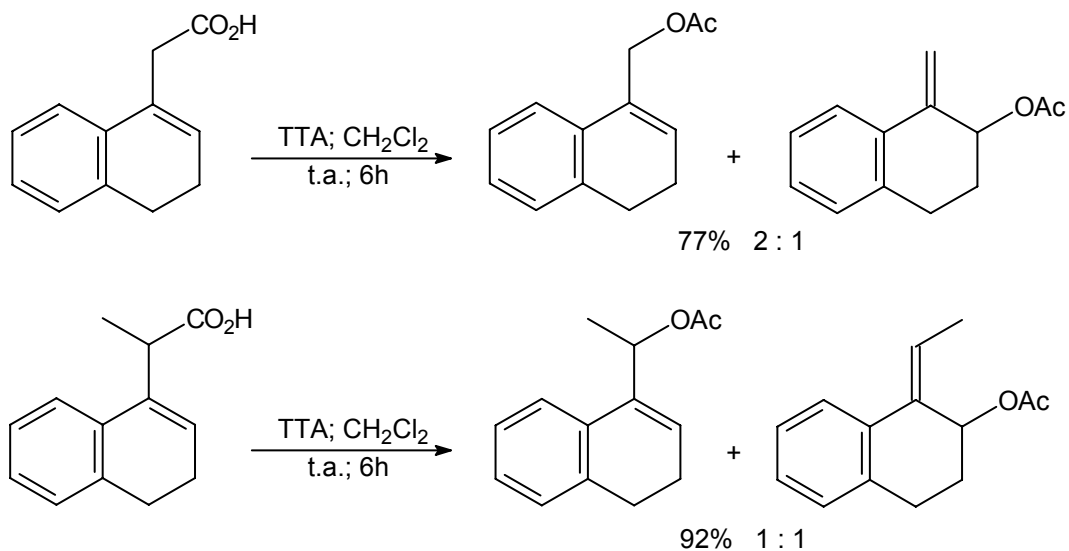


Figura 3.17

<sup>†</sup> Esta parte foi desenvolvida em conjunto com o aluno de Iniciação Científica Tiago de Oliveira Vieira (FAPESP, Processo 96/0950-1).

Inicialmente, foi realizado um estudo modelo utilizando-se alguns ácidos carboxílicos  $\beta,\gamma$ -insaturados. Infelizmente, foram obtidos somente produtos de descarboxilação oxidativa<sup>221</sup> (Esquema 3.29).

Esquema 3.29



Deste modo, planejamos um novo estudo modelo para a síntese do Heritol, que consistia da ciclização dos álcoois insaturados **102** e **103** promovida por tálio(III) (Figura 3.18).

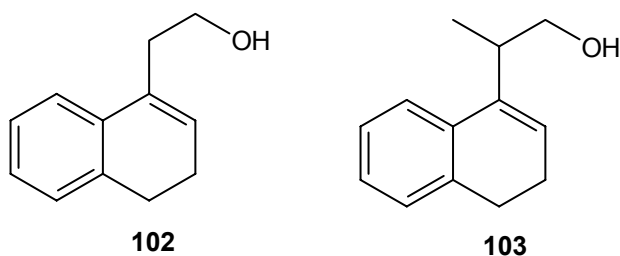
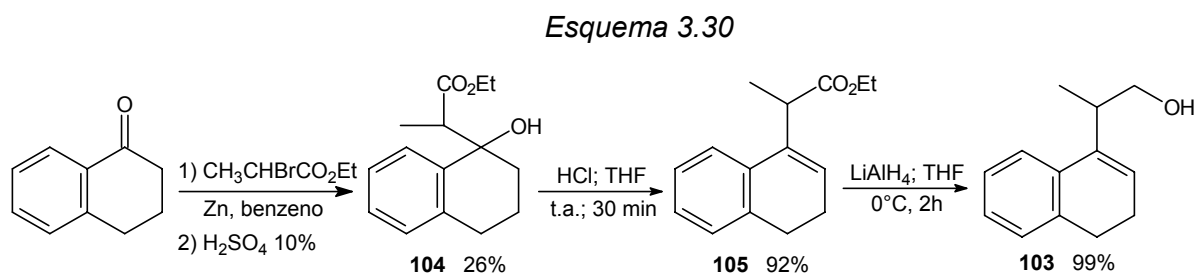


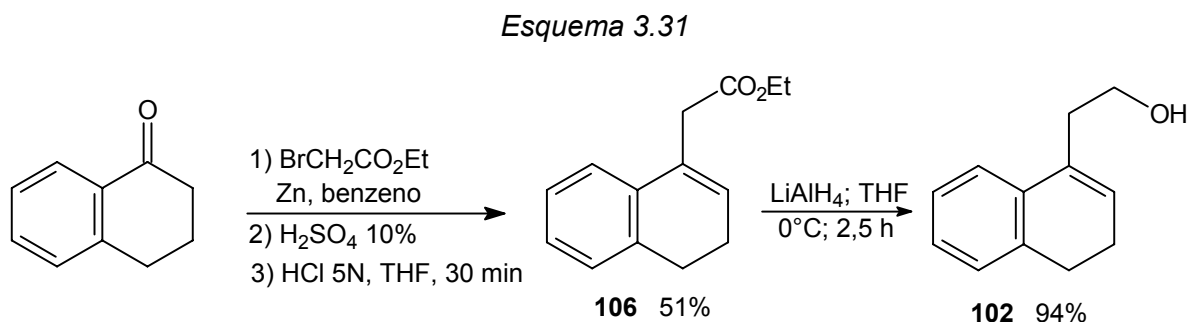
Figura 3.18

### 3.6.2. Preparação de 3-Alquenóis

A preparação do 3-alquenol **103** foi realizada em três passos<sup>211,222</sup>: reação de Reformatsky da 1-tetralona com o 2-bromopropionato de etila, seguida de eliminação de H<sub>2</sub>O e, finalmente, redução com hidreto de lítio e alumínio, forneceu o produto desejado, na forma de um óleo muito viscoso, em 24% de rendimento global (Esquema 3.30).



A preparação do alquenol **102** seguiu a mesma sequência usada na preparação de **103**, porém o hidroxi-éster sofreu desidratação *in situ*. Nesta preparação o rendimento global foi de 48% (Esquema 3.31).

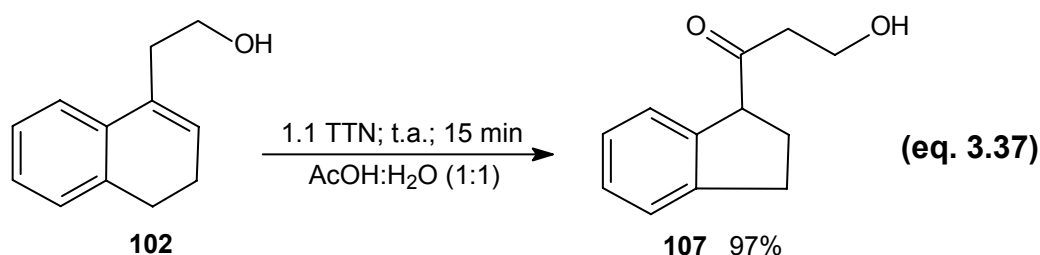


Nas reações de Reformatsky ocorreram problemas de reprodutibilidade, que são usuais, e normalmente são atribuídos à etapa de ativação do zinco metálico.

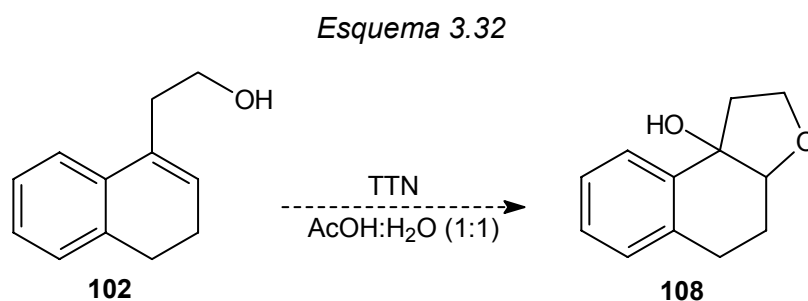
### 3.6.3. Reação de 3-Alquenóis com Sais de Tálcio(III)

#### 3.6.3.1. Alquenol **102**

O alquenol **102**, quando tratado com TTN em uma mistura de ácido acético e água, forneceu, surpreendentemente, o produto de contração, a  $\beta$ -hidroxicetona **107**, em excelente rendimento (Equação 3.37).

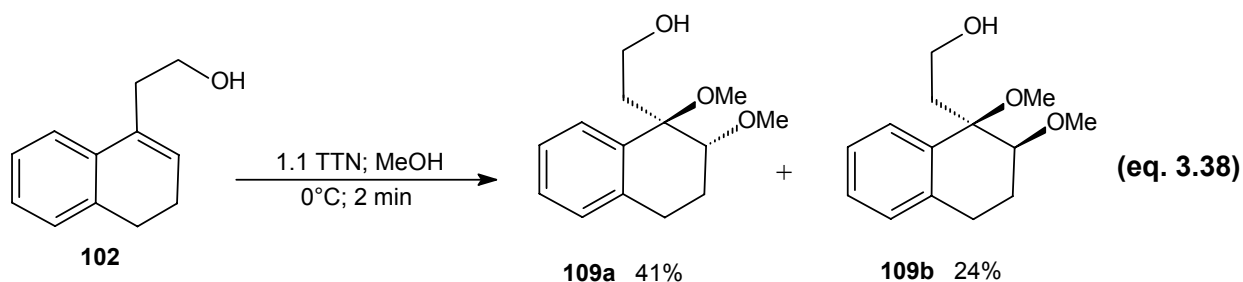


Inicialmente, esperávamos obter o éter cíclico **108** na reação de **102** com TTN em AcOH e H<sub>2</sub>O (Esquema 3.32), já que a ciclização de outros alquenóis foi realizada em condições semelhantes no nosso grupo de pesquisa<sup>50,51,128</sup> (cf p. 7, e Esquema 3.28, p. 91).



O mesmo substrato foi também submetido a condições que usualmente levam a produtos de contração, ou seja, TTN em MeOH. Após 2 minutos de reação, obteve-se uma mistura dos dióis metoxilados *cis* e *trans* (Equação 3.38).

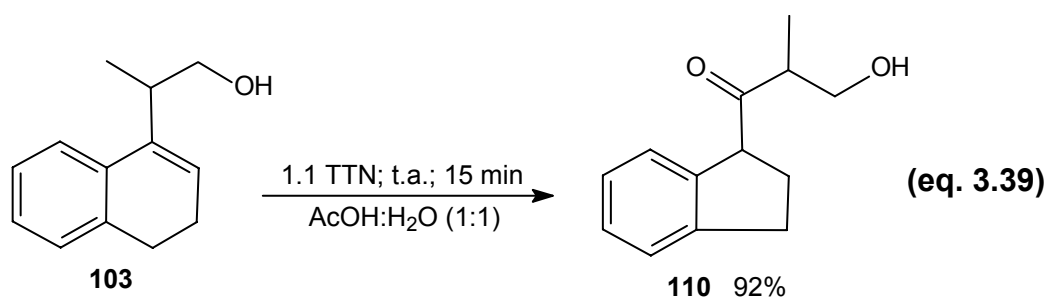




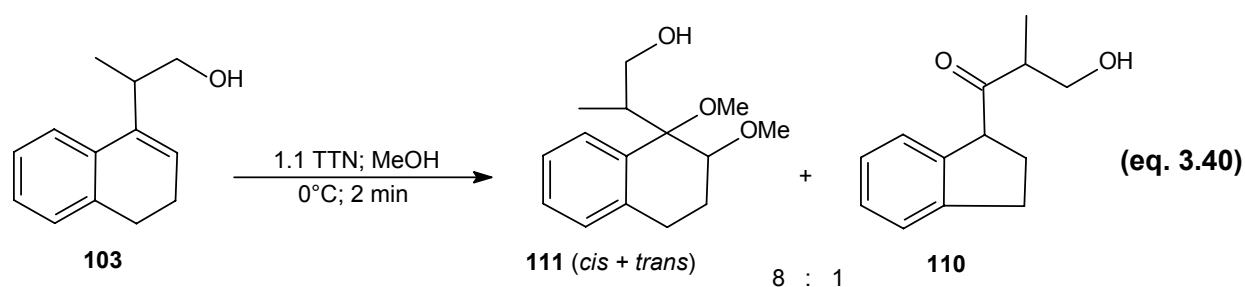
Este resultado é similar ao ocorrido com os 1,2-diidronaftalenos substituídos na dupla ligação (vide Equação 3.35 e 3.36, p. 88 e 89, respectivamente). Entretanto, para o 3-alquenol **102** o produto de contração pôde ser obtido através da reação em AcOH:H<sub>2</sub>O.

### 3.6.3.2. Alquenol **103**

A reação do alquenol **103** com TTN em AcOH:H<sub>2</sub>O forneceu a hidroxi-cetona **110** em excelente rendimento, de modo análogo ao alquenol **102** (Equação 3.39).



Por outro lado, a reação do alquenol **103** com TTN em MeOH forneceu, além dos dióis metoxilados **111**, o produto de contração **110** (Equação 3.40). Portanto, a presença da metila parece favorecer ligeiramente a formação do produto de contração. Isto poderia ser atribuído a uma maior tensão estérica nos dióis **111**, quando comparados a **109**.



Com o alquenol **103** também foram testadas outras condições. Em todas elas, o produto de contração foi formado em proporções que variaram de 27% a 67%. Em nenhuma delas, porém, houve indícios da formação do produto de ciclização. (Tabela 3.9).

Tabela 3.9. Reação do Alquenol **103** com Tálío(III).

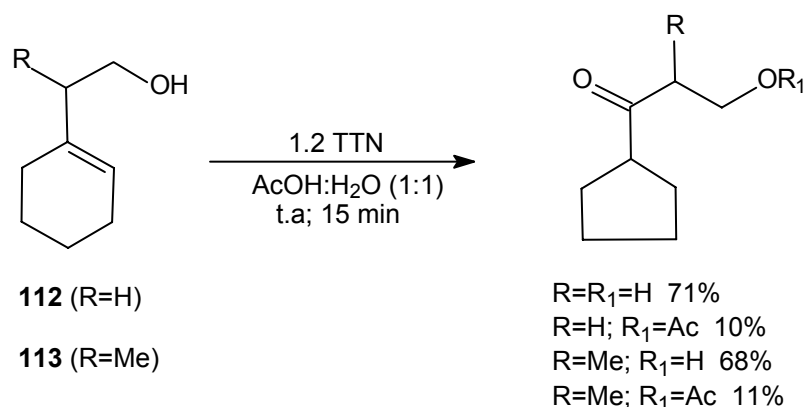
Condição	Proporção do produto de contração <sup>a</sup>
1,1 TTN; AcOH:H <sub>2</sub> O (1:1); t.a.; 15 min (Equação 3.39)	100%
1,1 TTN; HClO <sub>4</sub> 35%; t.a.; 15 min	67%
2 TTA; AcOH:H <sub>2</sub> O (1:1); t.a.; 24 h	58%
1,1 TTN; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; t.a.; 4h	33%
1,15 TTN/K-10; pentano; t.a.; 15 min	27%
1,1 TTN; MeOH; 0°C; 2 min (Equação 3.40)	11%

<sup>a</sup> determinada por CG e/ou RMN-<sup>1</sup>H

Outros grupos de pesquisa estudaram a reação de diversos álcoois homoalíficos, obtendo produtos de ciclização<sup>54</sup>, de degradação<sup>52,54,223,224</sup> e de rearranjo<sup>108</sup>.

Recentemente, Santos<sup>219</sup> realizou a reação dos alquenóis **112** e **113**, que não possuem o anel aromático, com TTN em uma mistura 1:1 de AcOH e H<sub>2</sub>O, também obtendo exclusivamente os produtos de contração (Esquema 3.33).

Esquema 3.33



## 4. Conclusões

O estudo da reação de cicloexanonas com tálio(III) permitiu concluir que o produto de contração é obtido em ótimos rendimentos para as cetonas alquil substituídas na posição 3 e 4. No caso de grupos alquílicos volumosos a reação ocorre com alta diastereosseletividade, sendo uma interessante alternativa para a construção de ciclopentanos funcionalizados. Além disso, a diastereosseletividade observada é melhor explicada pelo mecanismo de McKillop do que pelo de Wiberg. Estes resultados estão publicados em *Tetrahedron Letters*<sup>225</sup>.

Constatamos também que a reação de *trans*-2-decalonas com TTN fornece diastereosseletivamente os produtos de contração em excelentes rendimentos, quando não há um grupo alquila próximo à carbonila. Acreditamos que tal resultado permitirá, em nosso grupo ou não, a construção seletiva de *trans*-hidrindanos. Um artigo com estes resultados está publicado no *Journal of Organic Chemistry*<sup>226</sup>.

A reação de *cis*-2-decalonas com TTN leva produtos de contração com bons rendimentos, porém não ocorre com a mesma seletividade observada para as *trans*-2-decalonas.

No caso das 1-tetralonas, a reação com TTN/K-10 permite a construção de indanos com rendimentos moderados. Cabe destacar, dentre os exemplos estudados, a reação da 4-metil-1-tetralona. A diastereosseletividade observada na contração deste substrato é diferente daquela da contração de alquilcicloexanonas, sendo o mecanismo de Wiberg o que melhor explica os resultados obtidos.

A reação de 1,2-diidronaftalenos com TTN em metanol é um caminho viável para a construção de indanos, quando não há um grupo alquila ligado ao carbono 4. Os resultados deste estudo poderão permitir uma aplicação na síntese do Mutisiantol (Figura 1.4, p. 10).

---

A reação de 3-alquenóis com tálio(III), apesar de frustrar o planejamento inicial para a obtenção de éteres cíclicos, mostra alguns aspectos interessantes e/ou surpreendentes. O primeiro é o importante papel do solvente da reação, pois quando se utiliza uma mistura 1:1 de AcOH:H<sub>2</sub>O, obtém-se somente o produto de contração, enquanto que ao se utilizar MeOH, os principais produtos são dióis metoxilados. É importante lembrar que, com base em resultados anteriores do grupo, esperávamos o produto de ciclização ao utilizar AcOH:H<sub>2</sub>O como solvente, e o produto de contração ao usar MeOH. Além disso, a possibilidade de realizar a contração em AcOH:H<sub>2</sub>O mostra que indanos podem ser construídos a partir de 1,2-diidronaftalenos substituídos na ligação dupla.

Finalmente, destacamos o esclarecimento de diversos aspectos da diastereosseletividade do mecanismo da reação de contração de cetonas promovida por sais de tálio(III), como a principal contribuição desta tese.

## *5. Parte Experimental*

As seguintes cetonas foram destiladas antes do uso: cicloexanona, cicloex-2-enona, 4-metilcicloexanona, 3-metilcicloexanona, 2-metilcicloexanona, 2,6-dimetilcicloexanona e 2,3-dimetilcicloexanona.

As reações foram acompanhadas utilizando o cromatógrafo a gás modelo HP 5890 Series II acoplado a um integrador HP 3396 Series II e o cromatógrafo HP 6890. Além disso, foi utilizada cromatografia de camada delgada analítica (Merck).

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Kofler acoplado a um termômetro não aferido.

Os infravermelhos foram realizados na Centra Analítica do Instituto de Química da Usp/São Paulo, utilizando os aparelhos Nicolet-510IR ou Perkin Elmer-1750IR.

Todos espectros de RMN foram realizados pelos técnicos da Central Analítica do Instituto de Química da USP/São Paulo, utilizando os aparelhos Bruker AC-200, Bruker DPX-300 e Varian 200. Todas as amostras foram feitas utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente e TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

Os espectros de massa foram realizados pelos técnicos da Central Analítica do Instituto de Química da USP/São Paulo no aparelho Finigan-MAT INCOS 50 B acoplado a um GC Varian 3400 equipado.

Os reagentes comerciais foram usados como recebidos. As exceções estão especificadas nos itens. Já os solventes foram tratados e, quando necessário, secos antes do uso conforme os métodos usuais.

**É importante lembrar que tálio e seus derivados são tóxicos e devem ser manuseados com cuidado<sup>8,24</sup>!**

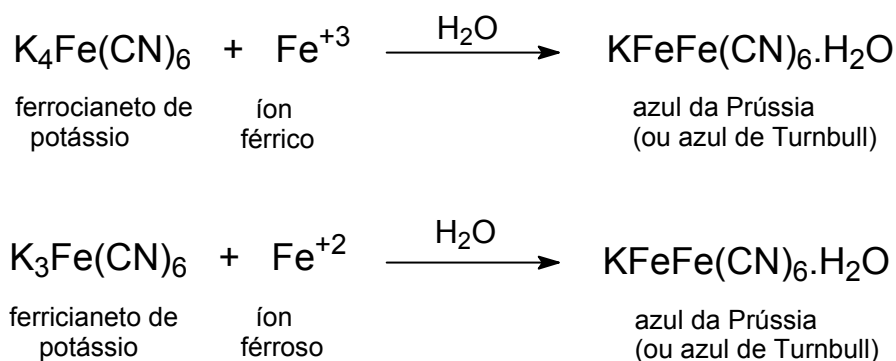
O tálio, tanto o sal quanto a solução deste, é absorvido pela pele e, portanto, luvas de borracha devem ser usadas em todas as etapas da reação, ou seja, da pesagem à lavagem das vidrarias.

A exposição a pequenas quantidades de tálio por longos períodos pode resultar em sintomas como perda do apetite, insônia, tremor das mãos, perda de memória, queda de cabelo, fraqueza nas pernas e aumento da irritabilidade.

Os sais de tálio são rapidamente absorvidos do trato intestinal e, uma vez absorvidos são excretados na urina e fezes<sup>227</sup>.

Um antídoto para a intoxicação por tálio é a administração oral do azul da Prússia<sup>227</sup>, que pode ser preparado conforme mostrado no Esquema 3.34<sup>228</sup>.

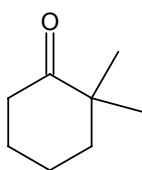
Esquema 3.34



## 5.1.Cicloexanonas

### 5.1.1.Preparação de Cicloexanonas

#### 5.1.1.1.Preparação da 2,2-Dimetilcicloexanona (**20**)<sup>125</sup>.



20

A um balão de duas bocas (100 mL), provido de condensador de refluxo e septo, adicionou-se NaH (dispersão a 60% em óleo mineral; 0,35 g). O hidreto foi lavado com hexano seco (20 mL) por três vezes. Adicionaram-se, então, THF seco (50 mL) e 2-metilcicloexanona (1,0 g; 8,93 mmol). Refluxou-se por 3 horas. Após a mistura reacional ter atingido a temperatura ambiente, adicionou-se  $\text{CH}_3\text{I}$  (1,40 g). Após 30 minutos, adicionou-se água destilada. Extraíu-se a fase orgânica com AcOEt, lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com  $\text{MgSO}_4$ . Após evaporar o solvente, obteve-se a 2,2-metilcicloexanona, contaminada com 2,6-dimetilcicloexanona (~10%). Purificou-se por coluna cromatográfica (sílica gel 230-400 Mesh, eluição por gradiente, AcOEt: hexano, 0-20%) por duas vezes, obtendo-se 0,324 g (2,61 mmol, 29%) da 2,2-dimetilcicloexanona pura.

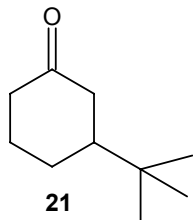
**2,2-Dimetilcicloexanona (**20**)<sup>229</sup>.** Óleo incolor.

IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2931 (75), 1710 (70).

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,11 (s, 6H); 1,63-1,90 (m, 6H); 2,36-2,42 (m, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 21,4; 25,2; 27,6; 38,3; 41,1; 45,3; 186,8 (lit: 215,0).

#### 5.1.1.2.Preparação da 3-*t*-Butilcicloexanona (**21**)<sup>126,127</sup>.



21

A uma solução de CuCN (2,69 g; 30 mmol) em éter (30 mL) adicionou-se sob nitrogênio, à temperatura de  $-78^\circ\text{C}$ , MeLi (58 mL; 30 mmol; 0,52 M). A mistura foi aquecida até  $0^\circ\text{C}$  e resfriada novamente a  $-78^\circ\text{C}$ . Adicionaram-se *t*-BuLi (40 mL; 30 mmol; 0,75 M) e, em seguida, cicloex-2-enona (2,3 g; 24 mmol). A mistura foi agitada por 40 minutos e solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (saturada, 10% de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) foi adicionada. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se com solução saturada de NaCl e evaporou-se o solvente obtendo-se uma mistura de 3-*t*-butilcicloexanona e 1-*t*-butilcicloex-2-enol.

Dissolveu-se esta mistura em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) e adicionou-se, gota a gota, a  $0-5^\circ\text{C}$ , uma solução de MCPBA (85%, 15 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). Após a adição, aqueceu-se a mistura à

temperatura ambiente e adicionou-se uma solução aquosa de bissulfito de sódio (10%). Separou-se a fase orgânica, lavou-se 3 vezes com NaHCO<sub>3</sub> (5%) e 1 vez com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se o solvente. A mistura obtida foi purificada em coluna cromatográfica com sílica gel (230-400 Mesh; eluente hexano:acetato de etila, 7:3), obtendo-se 1,2,3-triidroxi-1-*t*-butilcicloexano e 0,85 g (5,5 mmol; 23%) de 3-*t*-butilcicloexanona.

**1,2,3-Triidroxi-1-*t*-butilcicloexano.** Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, δ): 0,85 (s, 9H); 1,04-2,1 (m, 9H); 4,21-4,24 (m, 1H); 5,53-5,56 (m, 1H).

**3-*t*-Butilcicloexanona (21)<sup>230</sup>.** Óleo incolor.

IV (ν, cm<sup>-1</sup>): 2958 (53), 2869 (65), 1711 (54).

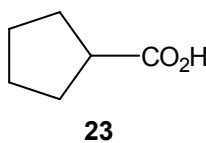
RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, δ): 0,90 (s, 9H); 1,21-1,69 (m, 3H); 1,88-2,50 (m, 6H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, δ): 25,6; 26,0; 27,1; 32,6; 41,2; 43,5; 49,3; 212,9.

## 5.1.2. Reação de Cicloexanonas com Sais de Tálcio(III)

### 5.1.2.1. Preparação do Ácido Ciclopentanocarboxílico (23) (Método A:

#### Reação em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



Adicionou-se TTN.3H<sub>2</sub>O (6,4 g; 14 mmol) a uma solução de cicloexanona (0,98 g; 10 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL). Agitou-se a mistura por 23 horas. Filtrou-se por uma coluna de sílica gel (70-230 Mesh, ~10 cm de comprimento; eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>†</sup>), lavou-se com solução saturada de NaCl e evaporou-se o solvente, obtendo-se 1,02

g (8,95 mmol; 90 %) de **23**.

**Ácido Ciclopentanocarboxílico (23).** Óleo amarelo.

IV (ν, cm<sup>-1</sup>): 2963 (6), 2874 (8), 1715 (10), 1651 (12), 1576 (18), 1455 (17), 1281 (15), 1234 (15), 940 (23).

CG-MS m/z (%): 115 (M<sup>+</sup>, 37), 97 (100), 86 (20), 73 (12), 69 (45), 55 (34).

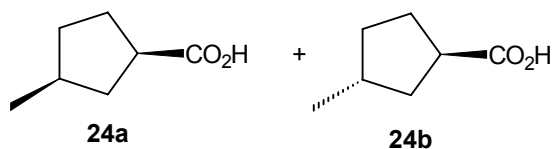
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, δ): 1,59-1,96 (m, 8H); 2,72-2,80 (m, 1H). 11,5 (sl, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, δ): 25,7; 29,9; 43,6; 183,3.

<sup>†</sup> O uso de acetato de etila leva à formação de ácido acético, pela reação com o ácido nítrico liberado na reação.



### 5.1.2.2.Preparação dos Ácidos *cis* e *trans*-3-Metilciclohexanocarboxílicos (24a e b) (Método A).



Reagiu-se a 4-metilciclohexanona (0,531 g; 4,74 mmol) com TTN.3H<sub>2</sub>O (2,32 g; 5,22 mmol) seguindo o procedimento do item **5.1.2.1**. Obteve-se 0,588 g (4,59 mmol; 97%) de uma mistura 4:1 dos ácidos *cis* e *trans*-3-metilciclohexanocarboxílicos.

**Ácidos *cis* e *trans*-3-Metilciclohexanocarboxílicos (24a e b)<sup>129</sup>**. Óleo amarelo.

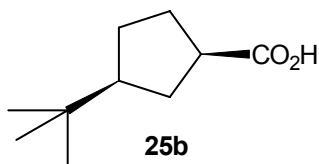
IV (ν, cm<sup>-1</sup>): 2961 (13), 1713 (6), 1647 (19), 1417 (30), 1283 (20), 1229 (24).

CG-MS m/z (%): 129 (M<sup>+</sup>, 13), 113 (32), 100 (12), 86 (47), 73 (100), 67 (52), 55 (95).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, δ): 0,99 e 1,03 (d; J=6,4 Hz e 6,5 Hz, 3H); 1,27-1,44 (m, 3H); 1,79-2,16 (m, 4H); 2,76-2,87 (m, 1H); 11,9 (sl, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, δ): Majoritário (*cis*-3-metilciclohexanocarboxílico): 19,8; 29,0; 34,0; 35,2; 38,7; 43,8; 183,6. Minoritário (*trans*-3-metilciclohexanocarboxílico): 20,1; 29,6; 34,0; 34,7; 37,8; 42,9; 183,8.

### 5.1.2.3.Preparação do Ácido *cis*-3-*t*-Butilciclohexanocarboxílico (25b) (Método A).



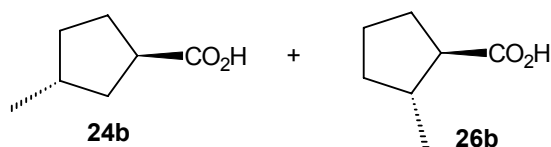
Reagiu-se a 4-*t*-butilciclohexanona (0,75 g; 4,87 mmol) com TTN.3H<sub>2</sub>O (2,70 g; 5,38 mmol) seguindo o procedimento do item **5.1.2.1**. Obteve-se 0,72 g (4,24 mmol; 87 %) de **25a**.

**Ácido *cis*-3-*t*-Butilciclohexanocarboxílico (25b)<sup>231</sup>**. Óleo amarelo.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, δ): 0,87 (s, 9H); 1,26-1,99 (m, 7H); 2,73-2,81 (m, 1H), >9 (sl, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, δ): 26,4; 27,6; 29,0; 31,9; 43,7; 51,4; 183,0.

### 5.1.2.4.Reação da 3-Metilciclohexanona com TTN em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



Reagiu-se a 3-metilciclohexanona (0,300 g; 2,68 mmol) com TTN.3H<sub>2</sub>O (1,79 g; 4,02 mmol) seguindo o procedimento do item **5.1.2.1**., porém o tempo de reação foi de 2 dias. Obteve-se 0,337 g (2,63 mmol; 98 %) de uma mistura 2:1 dos ácidos *trans*-3-metilciclohexanocarboxílico e *trans*-2-metilciclohexanocarboxílico. A proporção e a estereoquímica

metilciclohexanocarboxílico e *trans*-2-metilciclohexanocarboxílico. A proporção e a estereoquímica

foram determinadas por análise RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (NOISE e DEPT) e comparação com dados da literatura.

**Ácidos *trans*-3-Metilciclopentanocarboxílico (24b) e *trans*-2-Metilciclopentanocarboxílico (26b)<sup>130</sup>.** Óleo amarelo.

IV (v, cm<sup>-1</sup>): 2958 (20), 1708 (5), 1645 (21), 1280 (25).

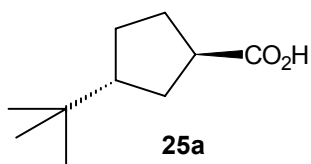
CG-MS m/z (%): 129 (M<sup>+</sup>, 5), 113 (24), 100 (9), 86 (31), 73 (100), 67 (37), 55 (88).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, δ): 0,99 e 1,09 (d; J=6,4 e 6,5 Hz, respectivamente; 3H); 1,0-2,2 (m, 7H); 2,85-2,92 (m, 1H); 10,4 (sl, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, δ): Majoritário (*trans*-3-metilciclopentanocarboxílico): 20,1; 29,6; 34,1; 34,9; 37,8; 42,9; 183,6. Minoritário (*trans*-2-metilciclopentanocarboxílico): 19,6; 24,5; 30,0; 34,9; 39,5; 51,8; 183,1.

### 5.1.2.5.Preparação do Ácido *trans*-3-*t*-Butilciclopentanocarboxílico (25a)

(Método A).



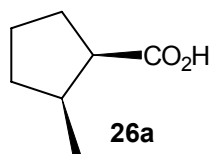
Reagiu-se a 3-*t*-butilcicloexanona (0,102 g; 0,66 mmol) com TTN.3H<sub>2</sub>O (0,44 g; 0,99 mmol) seguindo o procedimento do item 5.1.2.1., porém com tempo de reação de 2 dias. Obteve-se 0,073 g (0,43 mmol; 65 %) do ácido *trans*-3-*t*-butilciclopentanocarboxílico.

**Ácido *trans*-3-*t*-Butilciclopentanocarboxílico (25a).** Óleo amarelo.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, δ): 0,86 (s, 9H); 1,21-2,78 (m, 8H), 8,20 (sl, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, δ): 27,5; 27,9; 30,2; 30,5; 32,0; 43,4; 50,1; 183,1.

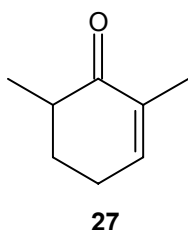
### 5.1.2.6.Reação da 2-Metilcicloexanona com TTN em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



Reagiu-se a 2-metilcicloexanona (0,466 g; 4,16 mmol) com TTN.3H<sub>2</sub>O (3,71 g; 8,34 mmol) seguindo o procedimento do item 5.1.2.1, mas com um tempo de reação de 3 dias. Obteve-se 0,565 g de uma mistura de produtos cuja análise por RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (NOISE e DEPT), além de comparação com dados da literatura<sup>129,130</sup>, permitiu concluir que o ácido *cis*-2-metilciclopentanocarboxílico

estava presente na mistura na proporção de 36%. Principais sinais: RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, δ): 16,1; 23,7; 27,3; 33,7; 37,4; 48,4; 182,0.

### 5.1.2.7. Reação da 2,6-Dimetilcicloexanona com TTN em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

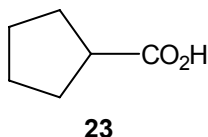


Reagiu-se a 2,6-dimetilcicloexanona (0,75 g; 5,95 mmol) com TTN.3H<sub>2</sub>O (9,37 g; 21 mmol) seguindo o procedimento do item 5.1.2.1, mas com um tempo de reação de 9 dias. Obteve-se 0,62 g de uma mistura de produtos cuja análise por RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (NOISE e DEPT) e CG, permitiu concluir que a 2,6-dimetil-2-cicloexen-1-ona (**27**) estava presente em 52%, além de 33% do material de partida. Principais sinais: RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,53 (s, 3H); 6,73 (m, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 134,1; 144,2;

201,8.

### 5.1.2.8. Preparação do Ácido Ciclopentanocarboxílico (**23**) (Método B:

#### Reação em HClO<sub>4</sub> 35%)<sup>68</sup>.

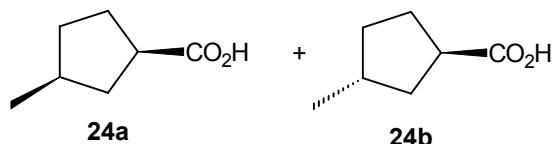


Em um balão contendo cicloexanona (0,306 g; 3,12 mmol), adicionou-se, sob agitação, TTN.3H<sub>2</sub>O (1,52 g; 3,42 mmol) dissolvido em HClO<sub>4</sub> (5,8 M; 20 mL). Deixou-se reagir por 1,5 horas. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila.

Lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro. Evaporou-se o solvente, obtendo-se 0,273 g (2,39 mmol; 77%) do ácido ciclopentanocarboxílico (dados espectroscópicos no item 5.1.2.1.).

### 5.1.2.9. Preparação dos Ácidos *cis* e *trans*-3-Metilciclopentanocarboxílicos

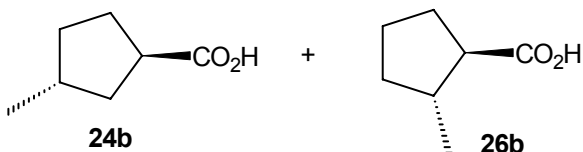
#### (**24a** e **b**) (Método B).



A reação foi realizada segundo o procedimento descrito em 5.1.2.8., utilizando 4-metilcicloexanona (0,404 g; 3,60 mmol), TTN.3H<sub>2</sub>O (1,76 g; 3,96 mmol) e 1 h de reação.

Obteve-se 0,419 g (3,28 mmol; 91%) de uma mistura 4:1 (determinada por RMN-<sup>1</sup>H) dos ácidos *cis*-3-metilciclopentanocarboxílico e *trans*-3-metilciclopentanocarboxílico, respectivamente (dados espectroscópicos no item 5.1.2.2.).

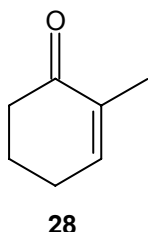
### 5.1.2.10. Reação da 3-Metilcicloexanona com TTN em HClO<sub>4</sub>.



A reação foi realizada segundo o procedimento descrito em 5.1.2.8., utilizando 3-metilcicloexanona (0,268 g; 2,38 mmol), TTN.3H<sub>2</sub>O (1,16 g; 2,62 mmol) e

1,5 horas de reação. Obteve-se 0,284 g (2,20 mmol; 93%) de uma mistura 1:3 (determinada por RMN-<sup>1</sup>H) dos ácidos *trans*-2-metilciclohexanocarboxílico e *trans*-3-metilciclohexanocarboxílico, respectivamente (dados espectroscópicos no item 5.1.2.3.).

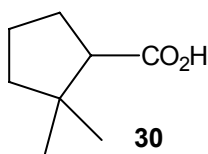
#### 5.1.2.11. Reação da 2-Metilcicloexanona com TTN em HClO<sub>4</sub>.



A reação foi realizada segundo o procedimento descrito em 5.1.2.8., utilizando 2-metilcicloexanona (0,323 g; 2,88 mmol), TTN.3H<sub>2</sub>O (1,41 g; 3,2 mmol) e 4 horas de reação. Obteve-se 0,163 g de uma mistura de produtos. Análise por RMN-<sup>1</sup>H e por RMN-<sup>13</sup>C, mostrou que obteve-se como **28** principal produto. Principais sinais: RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, δ): 1,8 (s, 3H); 6,89 (m, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, δ): 135,4; 148,5; 202,8.

#### 5.1.2.12. Preparação do Ácido 2,2-Dimetilciclohexanocarboxílico (**30**)

(Método B).



A reação foi realizada segundo o procedimento descrito em 5.1.2.8., utilizando 2,2-dimetilcicloexanona (0,071 g; 0,57 mmol), TTN.3H<sub>2</sub>O (0,56 g; 1,26 mmol), HClO<sub>4</sub> (35%, 5 mL) e 6 horas de reação. Obteve-se 0,035 g (0,25 mmol; 43%) do ácido 2,2-dimetilciclohexanocarboxílico.

**Ácido 2,2-Dimetilciclohexanocarboxílico (**30**).** Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, δ): 0,96 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 1,41-2,15 (m, 6H); 2,42-2,50 (t aparente; 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, δ): 22,2; 23,7; 28,9; 29,0; 41,8; 42,9; 180,8.

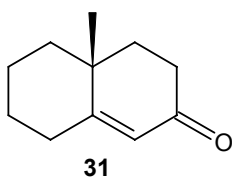
#### 5.1.2.13. Reação da 2,2-Dimetilcicloexanona com TTN em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Reagiu-se a 2,2-dimetilcicloexanona (0,071 g; 0,57 mmol) com TTN.3H<sub>2</sub>O (0,56 g; 1,26 mmol) seguindo o procedimento do item 5.1.2.1, mas com um tempo de reação de 2 dias. Obteve-se 0,565 g de uma complexa mistura de produtos. Análise por CG e RMN-<sup>1</sup>H mostrou a presença de pelo menos onze produtos com proporção de 2 a 16%, além de 35% de material de partida.

## 5.2. *trans*-2-Decalonas

### 5.2.1. Preparação de *trans*-2-Decalonas

#### 5.2.1.1. Preparação da 10-Metil-1(9)-octal-2-ona (**31**)<sup>149</sup>.



Refluxou-se suavemente uma mistura de 2-metilciclohexanona (45 g; 0,40 mol), metilvinilcetona (36 g; 0,5 mol), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,3 mL) e benzeno (100 mL) por 16 horas. A solução resfriada foi diluída com hexano. Lavou-se com solução de KOH (5%), secou-se e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi destilado (cerca de 85 mL), coletando três frações. A primeira (30°C/ 0,9 mmHg) consistia de 2-metilciclohexanona. A segunda (75-85°C/ 0,6 mmHg) da dicetona intermediária e da octalona, enquanto que a terceira (95°C/ 0,6 mmHg) somente da octalona.

Refluxou-se a segunda fração com duas gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado em benzeno (30 mL) por 6 horas. Resfriou-se a solução e diluiu-se com hexano. Lavou-se com solução de KOH (5%), secou-se e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi destilado obtendo-se a octalona. Destilou-se novamente esta octalona, combinada com a terceira fração da primeira destilação, obtendo-se 40 g (0,24 mmol; 61 %) da 10-metil-1(9)-octal-2-ona.

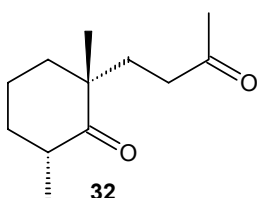
**10-Metil-1(9)-Octal-2-ona (**31**).** Óleo incolor.

IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2930 (46), 2862 (60), 1672 (42).

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,25 (s, 3H); 1,26-2,47 (m, 12H); 5,7 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 21,2; 21,5; 26,6; 32,2; 33,4; 35,4; 37,5; 41,0; 123,5; 169,8; 198,6.

#### 5.2.1.2. Preparação da 2,6-Dimetil-2-(3-oxobutil)ciclohexanona (**32**)<sup>151</sup>.



Resfriou-se uma solução de 2,6-dimetilciclohexanona (22,8 g; 0,181 mol), metilvinilcetona (14 mL) e benzeno (120 mL) à 0°C sobre um tubo secante. Adicionou-se, sob agitação mecânica, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (3 mL) e deixou-se sob agitação por 2 horas à 0°C. Adicionou-se, então, uma segunda porção de metilvinilcetona (7 mL) e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1 mL). Agitou-se por mais duas horas e adicionou-se uma porção final de metilvinilcetona (7 mL) e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1 mL). Agitou-se por mais 12 horas a 0°C. Decantou-se a mistura laranja do polímero escuro e colocou-se em éter.

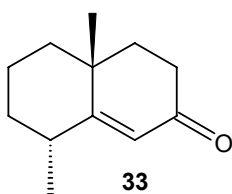
Lavou-se o polímero com um pouco de éter. As soluções etéreas combinadas foram lavadas com solução de NaOH (1N) e com solução de NaCl saturada. Extraíu-se as fases aquosas com éter. As soluções combinadas de éter foram secas com MgSO<sub>4</sub> e evaporadas, obtendo-se um óleo laranja viscoso. Destilou-se o produto bruto. Coletou-se a primeira fração a 75°C (30 mmHg) obtendo-se 2,6-dimetilcicloexanona. A segunda fração foi coletada de 90-112°C (0,4 mmHg) fornecendo 11,75 g (0,060 mol; 41%) da 2,6-dimetil-2-(3-oxobutil)cicloexanona.

**2,6-Dimetil-2-(3-oxobutil)cicloexanona (32)**<sup>151,232</sup>. Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, δ): 0,98 (t; J=2,9 Hz; 3H); 1,27-2,68 (m, 17H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, δ): 14,7; 20,8; 22,1; 29,9; 30,7; 32,0; 36,4; 37,9; 40,8; 41,1; 47,7; 207,8; 216,5.

### 5.2.1.3. Preparação da *trans*-8,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona (33)<sup>151</sup>.



Adicionou-se etanol seco (40 mL) a um balão de duas bocas provido de condensador de refluxo e septo. Adicionou-se, em pequenas porções, sódio metálico (0,26 g; 11,2 mmol). Após a total dissolução do sódio (aproximadamente 1 hora), adicionou-se a 2,6-dimetil-2-(3-oxobutil)cicloexanona (1,83 g; 9,25 mmol). Aqueceu-se a mistura a 45-50°C por 1 hora. Colocou-se a solução fria em

água destilada e extraiu-se com éter. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO<sub>4</sub>. Destilou-se o produto bruto, obtendo 0,83 g (4,7 mmol; 51%) da *trans*-8,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona. Pode-se isolar também um biciclo como produto secundário.

**Biciclo.** Óleo incolor.

IV (ν, cm<sup>-1</sup>): 2969 (66), 2930 (63), 1713 (55), 1148 (72), 1378 (78).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, δ): 1,02 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 1,38-1,62 (m, 8H); 1,77-1,99 (m, 3H); 2,22-2,41 (m, 2H); 5,58 (s, 1H).

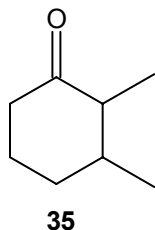
RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, δ): 18,5; 19,2; 19,8; 24,1; 39,3; 43,2; 44,7; 45,1; 50,0; 123,6; 136,6; 217,4.

***trans*-8,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona (33)**<sup>151,232</sup>. Óleo incolor.

IV (ν, cm<sup>-1</sup>): 2929 (52), 2861 (64), 1672 (45), 1609 (64), 1459 (66), 1272 (68).

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, δ): 1,07 (d; J=6,6 Hz; 3H); 1,11-2,51 (m, 11H); 1,25 (s, 3H); 5,79 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, δ): 17,6; 21,2; 22,5; 33,3; 33,6; 35,7; 35,8; 37,8; 41,3; 121,0; 173,1; 199,3.

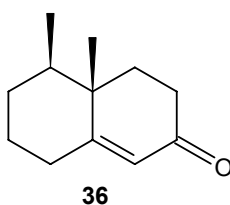
**5.2.1.4.Preparação da 2,3-Dimetilcicloexanona (35)<sup>153</sup>.**

Dissolveu-se 2,3-dimetilcicloexanol (20,7 g; 0,16 mol) em acetona. Resfriou-se a mistura (banho de gelo) e adicionou-se lentamente uma solução de CrO<sub>3</sub> (2,7 M) em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Após a adição, a mistura foi agitada por 10 minutos. O excesso de oxidante foi destruído com isopropanol. Concentrou-se a mistura e particionou-se o resíduo entre H<sub>2</sub>O e AcOEt. Lavou-se a camada orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se o solvente. Destilou-se o resíduo (63-73°C/30 mmHg, trompa d'água) obtendo 16,83 g (0,16 mol; 84%) da 2,3-dimetilcicloexanona.

**2,3-Dimetilcicloexanona (35).** Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, δ): 0,84 e 0,98 (d; 7,2 e 8,8 Hz, respectivamente, 6H)<sup>†</sup>; 1,48-2,63 (m, 8H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, δ): 11,4; 11,4; 14,1; 20,3; 22,9; 25,7; 30,8; 33,9; 36,9; 40,3; 40,8; 41,1; 48,7; 51,4; 212,5; 213,3.

**5.2.1.5.Preparação da cis-5,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona (36)<sup>154</sup>.**

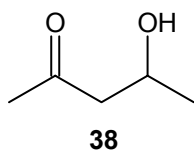
Resfriou-se uma solução de 2,3-dimetilcicloexanona (13,3 g; 0,11 mol), metilvinilcetona (8,5 mL) e benzeno (70 mL) à 0°C. Adicionou-se, sob agitação mecânica, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (2 mL) e deixou-se sob agitação por 2,5 horas à 0°C. Adicionou-se, então, uma segunda porção de metilvinilcetona (4 mL) e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1 mL). Agitou-se mais duas horas e adicionou-se uma porção final de metilvinilcetona (4 mL) e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1 mL). Agitou-se mais 12 horas a 0°C. A mistura reacional foi colocada em éter e o resíduo polimérico foi lavado com duas porções de éter. Lavou-se as soluções orgânicas combinadas com solução de NaOH (1 N) e solução saturada de NaCl. As soluções aquosas foram lavadas com duas porções de éter. As soluções orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado levando a um óleo castanho viscoso. Destilou-se o produto bruto. Coletou-se a primeira fração de 60-70°C (30 mmHg, trompa d'água), enquanto que a segunda foi coletada de 85-95°C (0,3 mmHg). Purificou-se a segunda fração, que continha 70% da octalona (determinado por RMN-<sup>1</sup>H), por coluna cromatográfica (sílica gel 230-400 Mesh; eluente hexano:acetato de etila, 7:3), obtendo-se 5,29 g (29,7 mmol, 27%) da cis-5,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona.

**cis-5,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona (36)<sup>125,233</sup>.** Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, δ): 0,92 (d; J=6,1 Hz; 3H); 1,1 (s, 3H); 1,45-2,48 (m, 11H); 5,72 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, δ): 14,9; 15,6; 26,2; 30,1; 33,0; 33,6; 35,2; 38,6; 42,8; 123,6; 170,9; 199,1.

<sup>†</sup> Existem outros dois dubletos sobrepostos.

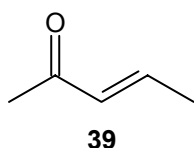
**5.2.1.6.Preparação da 4-Hidroxi-2-pentanona (38)<sup>155</sup>.**

Tratou-se uma mistura de acetona (50 mL), éter (42 mL) e uma solução de NaOH (12%; saturada com NaCl; 20 mL) com acetaldeído (39 mL) em acetona (50 mL). Agitou-se a mistura por 5h à temperatura de 5-10°C. O excesso de solvente foi evaporada e filtrado. Destilou-se o resíduo (80°C/30 mmHg) obtendo-se 10,3 g (0,10 mmol; 15%) da 4-hidroxi-2-pentanona.

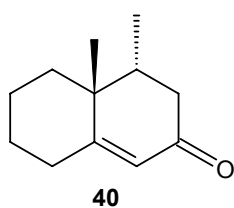
**4-Hidroxi-2-pentanona (38).** Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 1,19 (d; J=6,3 Hz; 3H); 2,18 (s, 3H); 2,69 (d; J=6,2 Hz; 2H); 3,5-3,8 (sl, 1H); 4,22 (sx, J=6,2 Hz, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 22,2; 30,2; 51,4; 63,3; 209,2.

**5.2.1.7.Preparação da *trans*-3-Penten-2-ona (39)<sup>155</sup>.**

Adicionou-se duas gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado à 4-hidroxi-2-pentanona (9,76 g; 96 mmol). Destilou-se a mistura (119-132°C/760 mmHg), obtendo-se 4,84 g (58 mmol, 60%) da *trans*-3-penten-2-ona. Adicionou-se alguns cristais de hidroquinona ao composto e armazenou-se na geladeira.

**5.2.1.8.Preparação da *trans*-4,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona (40)<sup>125</sup>.**

A um balão de duas bocas, provido de condensador de refluxo e septo, adicionou-se NaH (60%; 2,38 g). Lavou-se o hidreto com hexano seco (destilado e armazenado com fios de sódio metálico) por três vezes. Adicionou-se, então, DMSO seco (50 mL) e 2-metilciclohexanona (16,46 g; 58 mmol). A mistura foi agitada por 3 horas. Adicionou-se a *trans*-3-penten-2-ona (5,0 g; 60 mmol). Após 3 horas, adicionou-se água destilada. A fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO<sub>4</sub>. Após evaporar o solvente, obteve-se uma mistura da *cis* e *trans*-4,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona impura. Purificou-se por coluna cromatográfica (sílica gel 70-230 Mesh, eluição por gradiente, AcOEt: hexano, 0-50%). Após esta purificação, obteve-se 4,24 g (23,8 mmol; 41%) da octalona desejada, contaminada com seu diastereoisômero (4:1). A purificação de uma pequena parte do produto destilado foi realizada por HPLC (fase reversa C<sub>8</sub>, metanol/água), obtendo-se aproximadamente 100 mg da *trans*-4,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona.

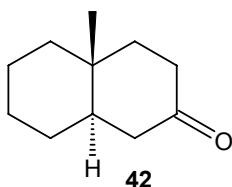
***trans*-4,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona (40)<sup>234</sup>.** Óleo incolor.



RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,03 (d; J=6,6 Hz; 3H); 1,29 (s, 3H); 1,43-2,59 (m, 11H); 5,75 (s, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 15,7; 21,6; 23,7; 28,3; 33,2; 33,9; 38,9; 39,7; 42,4; 123,3; 169,8; 199,6.

### 5.2.1.9. Preparação da *trans*-10-Metil-2-decalona (**42**)<sup>158</sup>.



A uma solução de lítio (0,68 g, 0,097 atg) em amônia líquida (150 mL) mantida à temperatura de -78°C, adicionou-se uma solução com a octalona **31** (4,66 g; 28,4 mmol), *t*-BuOH (Manteve-se o *t*-butanol em hidreto de cálcio, destilando a quantidade necessária antes do uso) (3,0 mL; 31 mmol) e éter (29 mL). A solução foi agitada por 20 minutos à temperatura de -30°C (banho de gelo seco/CCl<sub>4</sub>).

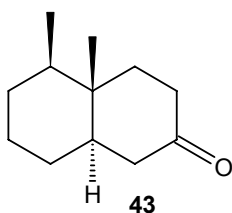
Adicionou-se NH<sub>4</sub>Cl sólido para consumir o excesso de Li. Evaporou-se a amônia (o gás foi borbulhado em água destilada, preparando-se, deste modo, solução de hidróxido de amônio). Particionou-se o resíduo entre H<sub>2</sub>O e AcOEt. Lavou-se a camada orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o resíduo em acetona e oxidou-se com excesso de H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> a 0°C por 15 minutos (Esta etapa de oxidação pode não ser necessária). Destruiu-se o excesso de oxidante com isopropanol. Concentrou-se a mistura e particionou-se o resíduo entre H<sub>2</sub>O e AcOEt. Lavou-se a camada orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se o solvente. Destilou-se o resíduo (74°C/0.2 mmHg) obtendo 4,63 g (27,9 mmol, 98%) da decalona **42**.

*trans*-10-Metil-2-decalona (**42**)<sup>188</sup>. Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 0,97 (s, 3H); 1,05-1,75 (m, 4H); 2,06-2,52 (m, 11H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 14,5; 21,2; 25,6; 28,6; 32,7; 37,8; 40,0; 40,7; 44,3; 44,5; 210,3.

### 5.2.1.10. Preparação da *cis*-5,10-Dimetil-*trans*-2-decalona (**43**).

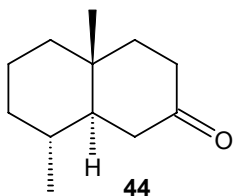


A decalona **43** foi preparada da octalona **36** (0,57 g; 3,2 mmol), Li (0,1 g; 0,014 atg), amônia (20 mL), *t*-BuOH (0,34 mL; 3,5 mmol) e éter (4 mL) usando o procedimento descrito no item 5.2.1.9, exceto que a purificação foi realizada por coluna cromatográfica (sílica gel 70-230 Mesh; eluente: hexano/acetato de etila 7/3). Rendimento: 57% (0,33 g; 1,83 mmol).

*cis*-5,10-Dimetil-*trans*-2-decalona (**43**). Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 0,86 (d; J=6,4 Hz; 3H); 0,93 (s, 3H); 1,16-2,44 (m, 14H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 9,5; 15,4; 26,1; 29,1; 30,4; 35,8; 38,0; 38,3; 42,3; 44,4; 46,0; 211,6.

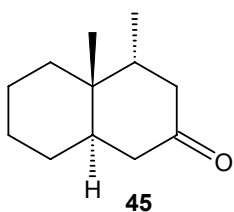
**5.2.1.11.Preparação da *trans*-8,10-Dimetil-*trans*-2-decalona (44).**

A decalona **44** foi preparada da octalona **33** (1,07 g; 6,0 mmol), Li (0,14 g; 0,02 atg), amônia (30 mL), *t*-BuOH (0,6 mL; 6,2 mmol) e éter (7 mL) usando o procedimento descrito no item 5.2.1.9, exceto que a purificação foi realizada por coluna cromatográfica (sílica gel 70-230 Mesh; eluente: hexano/acetato de etila 7/3). Rendimento: 52% (0,56 g; 3,1 mmol).

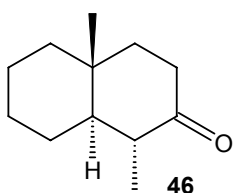
***trans*-8,10-Dimetil-*trans*-2-decalona (44)<sup>235</sup>**. Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 0,81 (d; J=6,4 Hz; 3H); 0,79-2,49 (m, 14H); 1,05 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 16,0; 19,7; 21,4; 32,4; 33,3; 35,7; 38,1; 40,6; 41,0; 41,5; 50,8; 212,3.

**5.2.1.12.Preparação da *trans*-4,10-Dimetil-*trans*-2-decalona (45).**

A decalona **45** foi preparada da octalona **40** (0,139 g; 0,78 mmol), Li (0,02 g), amônia (30 mL), *t*-BuOH (0,07 mL) e éter (2 mL) usando o procedimento descrito no item 5.2.1.9, exceto que a purificação foi realizada por coluna cromatográfica (sílica gel 70-230 Mesh; eluente: hexano/acetato de etila 7/3). Rendimento: 73% (0,103 g; 0,57 mmol).

**5.2.1.13.Preparação da *trans*-1,10-Dimetil-*trans*-2-decalona (46)<sup>158,159</sup>.**

Adicionou-se em um balão de três bocas provido de um dedo frio, uma conexão com o cilindro de amônia e uma conexão para um outro balão de três bocas, alguns pedaços de sódio metálico. Em seguida, recolheu-se amônia (100 mL) neste balão a -78°C. Destilou-se a amônia, retirando-se o banho de gelo seco/etanol, para o outro balão de três bocas que era provido de um dedo frio e septo e, além disso, já continha lítio metálico (0,20 g; 0,028 atg). Adicionou-se uma solução com a octalona **31** (1,0 g; 6,1 mmol) e éter (7,5 mL) a -78°C. Aqueceu-se a mistura a -30°C (banho de gelo seco/CCl<sub>4</sub>) por 10 minutos. Adicionou-se CH<sub>3</sub>I (3,40 g; 24 mmol) e agitou-se a solução por 20 minutos. Adicionou-se NH<sub>4</sub>Cl sólido para consumir o excesso de Li. Evaporou-se a amônia (o gás foi borbulhado em água destilada, preparando-se, deste modo, uma solução de hidróxido de amônio). Particionou-se o resíduo entre H<sub>2</sub>O e AcOEt. Lavou-se a camada orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se o solvente. Obteve-se uma mistura 4:1 do material de partida e do produto desejado, que foi purificada por coluna cromatográfica com sílica gel (230-400

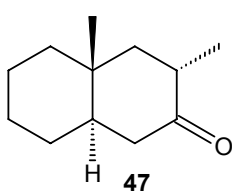
Mesh; eluente hexano/acetato de etila, 7:3). Obteve-se 0,0963 g (0,54 mmol, 9%) da 1-metil-2-decalona **46**.

***trans*-1,10-Dimetil-*trans*-2-decalona (46)**. Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 0,97 (d; J=6,5 Hz; 3H); 1,06-1,22 (m, 4H); 1,09 (s, 3H); 1,46-1,54 (m, 4H); 1,65-1,73 (m, 2H); 1,77-1,80 (m, 1H); 2,17-2,23 (m, 1H); 2,29-2,36 (m, 1H); 2,46-2,56 (m, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 11,2; 16,2; 21,2; 25,8; 26,2; 33,7; 38,2; 40,9; 41,8; 45,5; 51,3; 213,3.

### 5.2.1.14.Preparação da *trans*-3,10-Dimetil-*trans*-2-decalona (**47**). Alquilação com LDA.



A uma solução de LDA (3,4 mmol; preparado pela reação de BuLi com diisopropilamina) sob nitrogênio, adicionou-se a *trans*-2-decalona **42** (0,535 g; 3,22 mmol) a -78°C. Agitou-se a mistura a 0°C por duas horas. Adicionou-se CH<sub>3</sub>I (0,47 g; 3,3 mmol) a -78°C e, então, agitou-se por 30 minutos. Obteve-se uma mistura 1:1 das decalonas **42** e **47**. A mistura foi separada por coluna

cromatográfica com sílica gel (230-400 Mesh; eluente hexano-acetato de etila; eluição com gradiente 0-30%). Obteve-se 0,238 g (1,32 mmol; 41%) da decalona **47**.

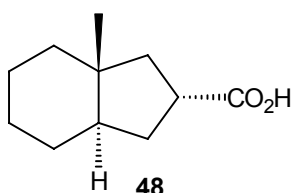
***trans*-3,10-Dimetil-*trans*-2-decalona (47)**. Óleo incolor

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,10 (d; J=6,5 Hz; 3H); 1,09 (s, 3H); 1,13-2,61 (m, 14H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 14,5; 15,8; 21,4; 26,0; 28,8; 40,2; 41,4; 45,1; 46,0; 51,1; 213,0.

## 5.2.2.Reação de *trans*-2-Decalonas com Sais de Tálcio(III)

### 5.2.2.1.Preparação do Ácido (2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-3a-Metiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxílico (**48**) (Método A: Reação em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



A uma solução da decalona **42** (0,332 g; 1,98 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), adicionou-se TTN.3H<sub>2</sub>O (0,98 g; 2,2 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 24 horas e, então, filtrou-se em Celite. Lavou-se o filtrado com NaCl saturado, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se o solvente, obtendo-se 0,335 g (1,8 mmol; 93%) de **48**.

**Ácido (2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-3a-Metiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxílico (**48**)<sup>160</sup>**. Óleo incolor.

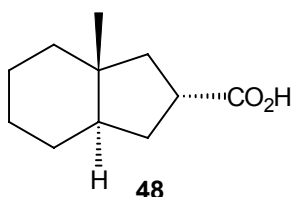
IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2929 (10), 2862 (14), 1703 (9), 1649 (28), 1561 (27), 1454 (26), 1418 (29), 1380 (33), 1341 (36), 1324 (35), 1281 (23), 1232 (20), 1178 (31), 942 (44).

CG-MS  $m/z$  (%): 182 ( $M^+$ , 3), 164 (3), 149 (5), 136 (2), 121 (29), 110 (100), 95 (50), 81 (83), 67 (68), 55 (31).

RMN- $^1H$  (300 MHz,  $\delta$ ): 0,76 (s, 3H); 0,85 (d;  $J=6,4$  Hz; 3H), 0,88-2,09 (m, 12H); 2,87-2,97 (m, 1H); 9 (sl, 1H).

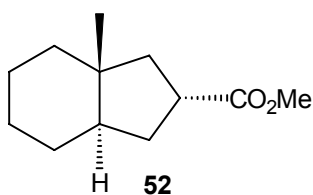
RMN- $^{13}C$  (75 MHz,  $\delta$ ): 17,4; 20,5; 22,0; 30,3; 31,3; 35,6; 38,4; 39,1; 42,0; 45,3; 54,1; 183,7.

### 5.2.2.2. Preparação do Ácido ( $2\alpha,3\beta,7\alpha$ )-3a-Metiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxílico (**48**) (Método B: Reação em $HClO_4$ 35%).



A uma solução de TTN.3 $H_2O$  (0,40 g; 0,90 mmol) em  $HClO_4$  35%, adicionou-se a decalona **42** (0,128 g; 0,77 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 3,5 horas e, então, extraiu-se três vezes com hexano. Lavou-se a camada orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com  $MgSO_4$ , e evaporou-se o solvente, obtendo-se 0,118 g (0,65 mmol; 84%) do ácido **48**.

### 5.2.2.3. Preparação do ( $2\alpha,3\beta,7\alpha$ )-3a-Metiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxilato de Metila (**52**) (Método C: Reação com TTN/K-10 em pentano).



A uma solução da *trans*-2-decalona **42** (0,111 g; 0,67 mmol) em pentano (10 mL), adicionou-se 1,09 g de TTN.3 $MeOH/K-10^\dagger$ . A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3,5 horas, e, então, filtrada. Lavou-se o filtrado com solução saturada de NaCl e evaporou-se o solvente, obtendo-se 0,089 g (0,45 mmol; 67%) do éster **52**.

( $2\alpha,3\beta,7\alpha$ )-3a-Metiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxilato de Metila (**52**). Óleo amarelo.

IV ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2928 (6), 2859 (14), 1735 (5), 1643 (39), 1277 (28), 1198 (12), 1171 (11), 1036 (44).

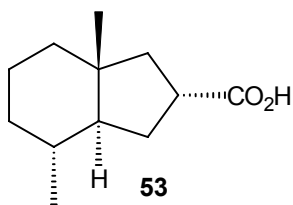
CG-MS  $m/z$  (%): 196 ( $M^+$ , 3), 181 (1), 165 (8), 149 (6), 122 (4), 110 (100), 95 (26), 87 (45), 67 (16).

RMN- $^1H$  (200 MHz,  $\delta$ ): 0,74 (s, 3H); 1,04-1,87 (m, 13H); 2,86-2,91 (m, 1H); 3,67 (s, 3H).

RMN- $^{13}C$  (50 MHz,  $\delta$ ): 16,6; 21,5; 25,4; 26,4; 32,2; 38,7; 39,2; 41,7; 45,2; 47,4; 51,5; 178,1.

$^\dagger$  A um balão adicionou-se metanol (10 mL) e trimetilortoformiato (12,5 mL). Sob agitação, adicionou-se TTN.3 $H_2O$  (5,0 g; 11,3 mmol). Após a dissolução, adicionou-se K-10 (11,2 g). A reação foi exotérmica. Lavou-se o funil com metanol (2,5 mL) e deixou-se reagir por cinco minutos. Evaporou-se o solvente e deixou-se o balão, em um dessecador com pentóxido de fósforo, sob vácuo por 24 horas.

### 5.2.2.4.Preparação do Ácido (2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-3 $\alpha$ ,7-Dimetiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxílico (**53**) (Método A).



O ácido **53** foi sintetizado por reação da *trans*-2-decalona **44** (0,100 g; 0,56 mmol) com TTN.3H<sub>2</sub>O (0,27 g; 0,61 mmol) usando o procedimento descrito no item 5.2.2.1 (Método A). O produto foi recristalizado de benzeno. Rendimento: 90% (0,099 g; 0,50 mmol).

#### Ácido (2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-3 $\alpha$ ,7-Dimetiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxílico (**53**).

p.f. 76-79°C.

IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2953 (19), 2931 (22), 2869 (35), 2847 (40), 1703 (6), 1235 (22).

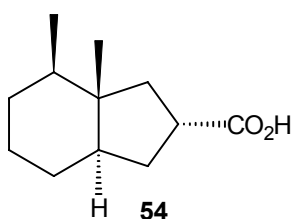
CG-MS m/z (%): 196 (M<sup>+</sup>, 5), 181 (4), 163 (12), 153 (3), 135 (29), 124 (62), 109 (100), 95 (31), 81 (29), 73 (18), 67 (25).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 0,76 (s, 3H); 0,85 (d; J=6,4 Hz; 3H), 0,88-2,09 (m, 12H); 2,87-2,97 (m, 1H); 9 (sl, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 17,4; 20,5; 22,0; 30,3; 31,3; 35,6; 38,4; 39,1; 42,0; 45,3; 54,1; 183,7.

Microanálise. Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: C, 73,43; H, 10,27. Encontrado: C, 72,25; H, 9,92.

### 5.2.2.5.Preparação do Ácido (2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-3 $\alpha$ ,4-Dimetiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxílico (**54**) (Método A).



O ácido **54** foi sintetizado por reação da *trans*-2-decalona **43** (0,330 g; 1,83 mmol) com TTN.3H<sub>2</sub>O (0,90 g; 2,03 mmol) seguindo o procedimento descrito no item 5.2.2.1 (Método A). O produto foi recristalizado de benzeno. Rendimento: 93% (0,336 g; 1,71 mmol).

#### Ácido (2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-3 $\alpha$ ,4-Dimetiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxílico (**54**).

p.f. 64-67°C.

IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2961 (22), 2923 (15), 2857 (26), 1697 (6), 1240 (26), 942 (56).

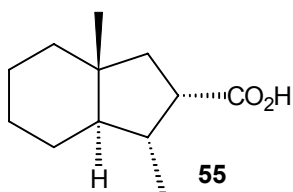
CG-MS m/z (%): 196 (M<sup>+</sup>, 14), 181 (8), 163 (12), 151 (9), 135 (26), 124 (64), 109 (100), 95 (53), 81 (49), 67 (32), 55 (27).

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 0,62 (s, 3H); 0,84 (d; J=6.3 Hz; 3H); 0,80-2,31 (m, 12H); 2,86-2,95 (m, 1H), 9 (br, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 11,3; 17,0; 24,9; 26,4; 29,8; 32,0; 39,2; 42,7; 44,0; 44,9; 49,0; 183,6.

Microanálise. Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: C, 73,43; H, 10,27. Encontrado: C, 72,19; H, 9,85.

### 5.2.2.6.Preparação do Ácido (1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-1,3a-Dimetiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxílico (**55**) (Método A).



A preparação de **55** foi realizada seguindo o procedimento descrito no item 5.2.2.1 (Método A), mas usando a *trans*-2-decalona **46** (0,096 g; 0,53 mmol) e TTN.3H<sub>2</sub>O (0,64 g; 1,4 mmol), e 72 horas de reação. O produto bruto (0,089 g) foi purificado por coluna cromatográfica (Acetato de etila-hexano, eluição com gradiente 0-30%, sílica gel 230-400 mesh), fornecendo o ácido

**55** em 20% (0,021 g; 0,11 mmol).

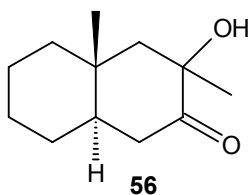
**Ácido (1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-1,3a-Dimetiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxílico (**55**).** Óleo amarelo.

IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2930 (6), 2858 (15), 1703 (6), 1637 (28), 1455 (39), 1279 (34), 1249 (38), 1225 (30).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 0,78 (s, 3H); 0,99 (d; J=6,9 Hz; 3H); 0,80-2,10 (m, 12H); 2,97-3,06 (m, 1H); >9 (br, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 14,1; 18,0; 21,7; 24,1; 26,3; 38,0; 39,3; 40,9; 43,8; 44,2; 54,3; 180,3.

### 5.2.2.7.Reação da *trans*-3,10-Dimetil-*trans*-2-decalona (**47**) com TTN.



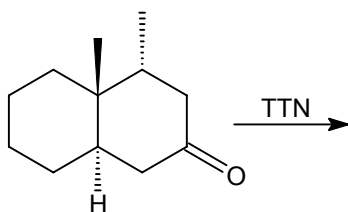
Uma mistura da *trans*-2-decalona **47** (0,071 g; 0,39 mmol) e TTN.3H<sub>2</sub>O (0,36 g; 0,82 mmol) foi agitada por 66 horas (item 5.2.2.1, Método A). A análise de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e cromatografia gasosa do produto bruto mostrou que a  $\alpha$ -hidroxi-cetona **56** formou-se em 50%, junto com 19% de material de partida.

**3-Hidroxi-3,10-dimetil-2-decalona (**56**).**

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,05 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 1,1-2,5 (m, 14H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 16,4; 17,4; 20,9; 25,9; 28,0; 33,9; 40,8; 40,9; 43,2; 51,0; 88,8; 205,7.

### 5.2.2.8.Reação da *trans*-4,10-Dimetil-*trans*-2-decalona (**45**) com TTN.

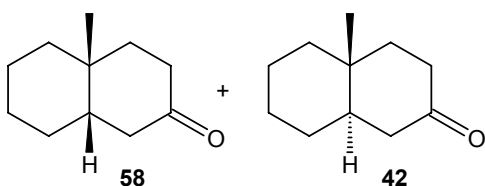


Agitou-se a *trans*-2-decalona **45** (0,052 g; 0,29 mmol) e TTN.3H<sub>2</sub>O (0,21g; 0,46 mmol) por 55 horas (item 5.2.2.1, Método A). Análise por cromatografia gasosa indicou ao menos 15 produtos (de 2% a 16%) com tempos de retenção próximos, além de 18% do material de partida.

## 5.3. *cis*-2-Decalonas

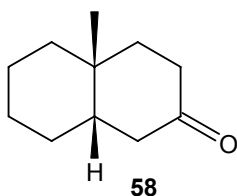
### 5.3.1. Preparação de *cis*-2-Decalonas

#### 5.3.1.1. Hidrogenação da 10-Metil-1(9)-octal-2-ona (**31**) (Método de Rao e Reddy)<sup>178</sup>.



Refluxou-se uma mistura da octalona **31** (1,64 g; 10 mmol),  $\text{HCOONH}_4$  (3,15 g; 50 mmol) e Pd-C 10% (0,082 g; 5% em peso da octalona) em MeOH por 2 h. Removeu-se o catalisador por filtração através de Celite e evaporou-se o solvente, obtendo-se um sólido. Adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}$  e extraiu-se com AcOEt. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente. Análise de RMN- $^1\text{H}$  mostrou que foi obtida uma mistura 2:1 (1,45 g; 8,8 mmol; 88%) das decalonas **58** e **42**, respectivamente.

#### 5.3.1.2. Preparação da *cis*-10-Metil-2-decalona (**58**)<sup>179</sup>.



A um balão de duas bocas, provido de duas torneiras, adicionaram-se a octalona **31** (0,60 g; 3,7 mmol), MeOH (16 mL), HCl (3 N, 2 mL) e Pd/C 10% (0,08 g). Uma bexiga contendo  $\text{H}_2$  foi conectada e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 h. Filtrou-se o catalisador através de Celite e evaporou-se o solvente. Adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}$  e extraiu-se com AcOEt. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente. Obteve-se uma mistura 7:1 das decalonas **58** e **42**, respectivamente, em 70% (0,43 g; 2,6 mmol). Preparou-se uma amostra analítica, lavando-se a mistura com pentano em um funil de Buchner.

#### *cis*-10-Metil-2-decalona (**58**)<sup>188</sup>.

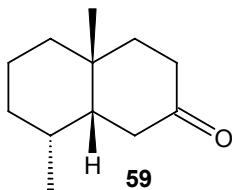
IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2927 (12), 2853 (25), 1701 (6), 1212 (65).

CG-MS  $m/z$  (%): 166 ( $\text{M}^+$ , 40), 151 (11), 137 (17), 123 (24), 109 (74), 95 (100), 81 (73), 67 (82), 55 (77).

RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\delta$ ): 1,16 (s, 3H); 1,04-2,66 (m, 15H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\delta$ ): 21,5; 24,9; 27,1; 28,8; 32,4; 32,9; 37,0; 37,7; 43,9; 44,1; 212,6.

### 5.3.1.3. Preparação da *trans*-8,10-Dimetil-*cis*-2-decalona (**59**).



Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.3.1.2, mas usando a octalona **33** (1,90 g; 10,7 mmol), MeOH (44 mL), HCl (3 N, 6 mL) e Pd/C 10% (0,30 g). Obteve-se 1,22 g (6,8 mmol; 64%) de uma mistura 10:1 das decalonas **59** e **44**, respectivamente.

#### *trans*-8,10-Dimetil-*cis*-2-decalona (**59**)<sup>235,236</sup>.

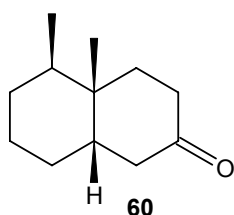
IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2953 (41), 2929 (33), 1715 (19).

CG-MS  $m/z$  (%): 181 ( $M^+$ , 100), 163 (27), 109 (82), 95 (51), 81 (62), 67 (33), 55 (39).

RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\delta$ ): 0,80 (d;  $J=6,6$  Hz; 3H); 1,05 (s, 3H); 1,40-2,59 (m, 14H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\delta$ ): 19,3; 21,5; 26,3; 27,6; 28,7; 29,9; 33,2; 37,5; 41,1; 47,6; 213,8.

### 5.3.1.4. Preparação da *cis*-5,10-Dimetil-*cis*-2-decalona (**60**).



Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.3.1.2, mas usando a octalona **36** (0,300 g; 1,67 mmol), MeOH (7 mL), HCl (3 N, 1 mL) e Pd/C 10% (0,05 g). Obteve-se 0,284 g (1,45 mmol; 87%) de uma mistura 7:1 das decalonas **60** e **43**, respectivamente.

#### *cis*-5,10-Dimetil-*cis*-2-decalona (**60**)<sup>179</sup>.

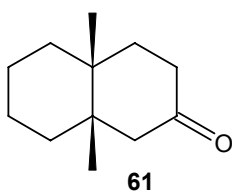
IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2925 (9), 2860 (15), 1716 (5), 1467 (35), 1450 (31).

CG-MS  $m/z$  (%): 180 ( $M^+$ , 27), 165 (5), 151 (8), 147 (5), 137 (8), 123 (15), 109 (100), 95 (30), 81 (31), 67 (30), 55 (33).

RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\delta$ ): 0,88 (d;  $J=7,3$  Hz; 3H); 0,97 (s, 3H); 1,21-2,69 (m, 14H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\delta$ ): 15,4; 20,5; 21,2; 27,3; 30,0; 34,9; 36,3; 37,3; 42,5; 43,3; 213,2.

### 5.3.1.5. Preparação da *cis*-9,10-Dimetil-2-decalona (**61**)<sup>126,180</sup>.



Adicionou-se CuCN (previamente seco com pentóxido de fósforo; 0,738 g; 8,0 mmol) a um balão de duas bocas contendo um septo e uma junta T com acesso a  $\text{N}_2$  e vácuo. Evacuou-se o balão 4 a 5 vezes e deixou-se sobre pressão estática de  $\text{N}_2$ . Introduziu-se éter (10 mL) e resfriou-se a mistura a  $-78^\circ\text{C}$ . Adicionou-se MeLi (31 mL, 16 mmol) via seringa. Aqueceu-se o balão para  $-30^\circ\text{C}$  (mistura de  $\text{CO}_2$  sólido e  $\text{CCl}_4$ ) até dissolução do CuCN. Resfriou-se a solução a  $-78^\circ\text{C}$  e adicionou-se a octalona



**31** (0,987 g; 6,0 mmol). Agitou-se a mistura por 2 horas a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Encerrou-se a reação adicionando-se uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (saturada; 10% de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Após agitar por 30 minutos a  $25^{\circ}\text{C}$ , extraiu-se com éter. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de  $\text{NaCl}$ , secou-se com  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (hexano-acetato de etila, eluição por gradiente 0-50%, sílica gel 230-400 mesh), fornecendo 0,162 g (0,9 mmol; 15%) da decalona **61**.

**cis-9,10-Dimetil-2-decalona (61)**<sup>188</sup>. Sólido branco.

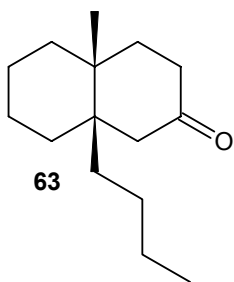
IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2933 (13), 2864 (29), 1713 (6).

CG-MS  $m/z$  (%): 180 ( $\text{M}^+$ , 32), 165 (29), 147 (12), 137 (19), 123 (29), 109 (100), 95 (63), 82 (55), 67 (65), 55 (58).

RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\delta$ ): 0,91 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 0,78-2,36 (m, 14H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\delta$ ): 21,4; 21,8; 22,9; 23,4; 33,8; 34,9; 35,3; 38,4; 40,6; 50,8; 212,9.

### 5.3.1.6. Preparação da cis-9-n-Butil-10-metil-2-decalona (63).



Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.3.1.6., mas usando  $\text{CuCN}$  (0,738 g; 8 mmol), éter (11 mL),  $\text{BuLi}$  (8,2 mL, 16 mmol) e octalona **31** (0,90 g; 5,5 mmol). Rendimento: 38% (0,462 g, 2,1 mmol).

**cis-9-n-Butil-10-metil-2-decalona (63)**<sup>182</sup>. Óleo incolor.

IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2933 (14), 2864 (29), 1716 (15), 1464 (54).

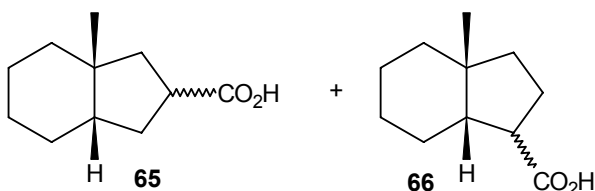
CG-MS  $m/z$  (%): 222 ( $\text{M}^+$ , 1), 165 (100), 147 (35), 137 (8), 95 (26), 81 (26), 67 (22), 55 (31).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\delta$ ): 0,87-1,63 (m, 22H); 2,03-2,52 (m, 4H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\delta$ ): 13,9; 21,0; 21,4; 22,5; 23,4; 24,7; 29,9; 34,0; 34,1; 35,0; 35,3; 37,8; 42,6; 46,8; 212,6.

### 5.3.2.Reação de *cis*-2-Decalonas com Sais de Tálcio(III)

#### 5.3.2.1.Reação da *cis*-2-Decalona **58** com TTN (Método A: Reação em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



A uma solução da decalona **58** (0,048 g; 0,29 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), adicionou-se TTN.3H<sub>2</sub>O (0,28 g; 0,64 mmol). Agitou-se a mistura a temperatura ambiente por 24 horas e, então, filtrou-se através de Celite. Lavou-se o filtrado com solução saturada de

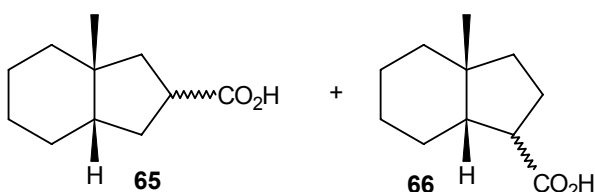
NaCl, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se o solvente, obtendo 0,043 g (0,24 mmol; 82%) dos ácidos **65** (*cis* e *trans*) e **66** em uma proporção de 2:1, respectivamente.

#### Ácido (3aβ,7aβ)-3a-Metiloctaidro-1*H*-indeno-2-carboxílico (**65**) e Ácido (3aβ,7aβ)-3a-Metiloctaidro-1*H*-indeno-1-carboxílico (**66**).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, δ): 0,98 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,15-2,09 (m, 39H), 2,90-2,99 (m, 3H), >9 (br, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, δ): 20,5; 20,7; 21,3; 21,8; 21,9; 22,1; 22,7; 23,3; 24,5; 25,0; 25,3; 26,5; 26,6; 32,4; 32,7; 33,0; 33,3; 34,0; 39,8; 40,2; 40,4; 40,8; 40,9; 41,0; 43,2; 43,8; 44,2; 44,9; 45,2; 49,0, 183,3, 183,5; 183,7.

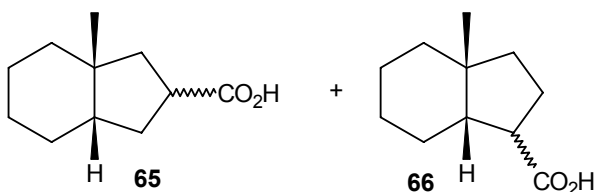
#### 5.3.2.2.Reação da *cis*-2-Decalona **58** com TTN (Método B: Reação em HClO<sub>4</sub> 35%).



A uma solução de TTN.3H<sub>2</sub>O (0,20 g; 0,45 mmol) em HClO<sub>4</sub> 35% adicionou-se a decalona **58** (0,060 g; 0,36 mmol). Agitou-se a mistura a temperatura ambiente por 5 horas e, então, extraiu-se a solução com hexano por três vezes. Lavou-se a camada

orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se o solvente, obtendo 0,024 g (0,13 mmol; 36%) dos ácidos **65** e **66** em uma proporção de aproximadamente 2:1, respectivamente. Dados espectroscópicos no item 5.3.2.1.

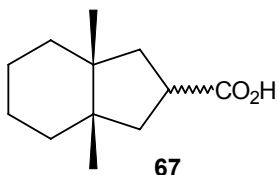
### 5.3.2.3. Reação da *cis*-2-Decalona **58** com TTN (Método C: Reação com TTN/K-10 em Pentano).



A uma solução da decalona **58** (0,074 g; 0,41 mmol) em pentano (10 mL), adicionou-se TTN.3MeOH/K-10 (0,70 g; 0,47 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 6 horas e, então, filtrada.

Lavou-se o filtrado com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se o solvente, obtendo 0,048 g (0,24 mmol; 59%) dos ácidos **65** e **66** em uma proporção de aproximadamente 2:1, respectivamente. Dados espectroscópicos no item 5.3.2.1.

### 5.3.2.4. Reação da *cis*-2-Decalona **61** com TTN.



Agitou-se a decalona **61** (0,038 g; 0,21 mmol) e TTN.3H<sub>2</sub>O (0,10 g; 0,32 mmol) por 48 h (item 5.3.2.1; Método A). Obteve-se 0,036 g (0,18 mmol; 85%) do ácido **67**.

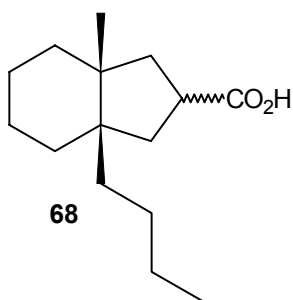
**Ácido (3aβ,7aβ)-3a,7a-Dimetiloctaidro-1H-indeno-2-carboxílico (67).**

IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2958 (24), 2931 (19), 1694 (5), 1245 (41).

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 0,87 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 1,20-2,14 (m, 24H); 2,90-3,04 (m, 2H); >9 (br, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 22,1; 22,3; 22,8; 23,3; 34,3; 34,5; 38,6; 38,9; 40,8; 41,0; 43,2; 43,3; 183,2.

### 5.3.2.5. Reação da *cis*-2-Decalona **63** com TTN.

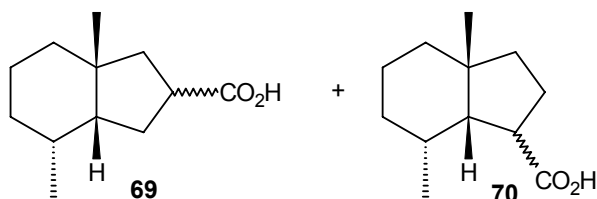


Agitou-se a decalona **63** (0,279 g; 1,26 mmol) e TTN.3H<sub>2</sub>O (0,62 g; 1,40 mmol) por 48 h (item 5.3.2.1; Método A). Obteve-se 0,224 g (0,94 mmol; 75%) do ácido **68**.

**Ácido (3aβ,7aβ)-7a-n-Butil-3a-metiloctaidro-1H-indeno-2-carboxílico (68).**

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 0,79-2,26 (m), 2,92-3,03 (m), >9 (br).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 21,8; 22,0; 22,1; 23,4; 23,8; 23,8; 24,2; 27,1; 29,5; 29,9; 33,0; 33,9; 34,0; 38,4; 38,5; 38,8; 39,0; 39,7; 40,3; 44,1; 44,4; 45,6; 46,0; 183,4.

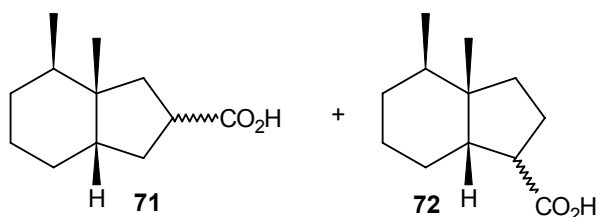
**5.3.2.6. Reação da *cis*-2-Decalona 59 com TTN.**

Agitou-se a decalona **59** (0,486 g; 2,70 mmol) e TTN.3H<sub>2</sub>O (2,40 g; 5,4 mmol) por 24 horas (item 5.3.2.1; Método A). Obteve-se 0,494 g (2,52 mmol; 93%) dos ácidos **69** e **70** em uma proporção de 10:1, respectivamente.

**Ácido (3aβ,7α,7aβ)-3a,7-Dimetiloctaidro-1H-indeno-2-carboxílico (69) e Ácido (3aβ,7α,7aβ)-3a,7-Dimetiloctaidro-1H-indeno-1-carboxílico (70).**

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, δ): 0,83-2,10 (m), 2,87-2,98 (m), >9 (br, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, δ): **69**: 20,5; 22,2; 23,8; 27,6; 28,1; 29,1; 31,8; 39,2; 41,8; 45,8; 49,7; 183,9. **70**: 20,5; 32,0; 32,9; 38,7; 39,0; 41,0; 41,3; 42,3; 47,2; 49,3; 53,7; 183,0.

**5.3.2.7. Reação da *cis*-2-Decalona 60 com TTN.**

Agitou-se a decalona **60** (0,656 g; 3,64 mmol) e TTN.3H<sub>2</sub>O (3,24 g; 7,3 mmol) por 25 horas (item 5.3.2.1; Método A). Obteve-se 0,676 g (3,45 mmol; 95%) dos ácidos **71** e **72** em uma proporção de 2:1, respectivamente.

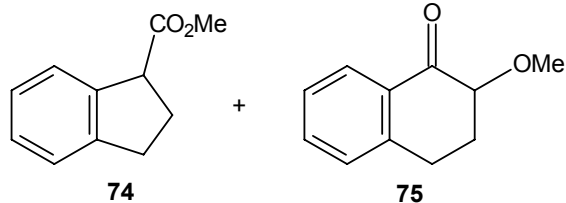
**Ácido (3aβ,4β,7aβ)-3a,4-Dimetiloctaidro-1H-indeno-2-carboxílico (71) e Ácido (3aβ,4β,7aβ)-3a,4-Dimetiloctaidro-1H-indeno-1-carboxílico (72).**

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, δ): 0,78-2,16 (m), 2,86-2,99 (m), >9 (sl).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, δ): 16,7; 19,0; 19,2; 21,0; 21,2; 23,1; 23,9; 25,8; 30,0; 30,5; 30,9; 31,2; 31,3; 32,6; 32,9; 33,0; 34,2; 37,5; 39,7; 39,9; 42,6; 44,3; 44,6; 44,8; 45,9; 51,4; 183,5; 183,9.

## 5.4.Reação de 1-Tetralonas com TTN/k-10

### 5.4.1.Reação da 1-Tetralona com 1.5 eq. de TTN/K-10.



A uma solução de 1-tetralona (0,104 g; 0,71 mmol) em pentano (15 mL) adicionou-se TTN.3MeOH/K-10 (1,6 g; 1,05 mmol). Agitou-se a mistura a temperatura ambiente por 2 horas e, então, filtrou-se a mistura.

Lavou-se com solução saturada de NaCl, secou-se

com  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente. Obteve-se uma mistura 1:1 de **74** e **75** (0,107 g; 0,61 mmol). Purificou-se o produto por coluna cromatográfica (hexano-acetato de etila, eluição por gradiente 0-50%, sílica gel 230-400 mesh), obtendo-se **74** em 32% (0,0395 g; 0,22 mmol) e **75** em 30% (0,0373 g; 0,21 mmol).

**1-Indanocarboxilato de Metila (**74**)**. Óleo amarelo.

IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2951 (31), 1740 (5), 1478 (45), 1458 (39), 1436 (31), 1338 (46), 1269 (28), 1212 (22), 1196 (19), 1170 (17), 752 (29).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\delta$ ): 2,27-2,48 (m, 2H); 2,86-2,97 (m, 1H); 3,05-3,16 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,04-4,09 (t;  $J=5,2$  Hz; 1H); 7,14-7,26 (m, 3H); 7,35-7,38 (m, 1H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\delta$ ): 28,7; 31,7; 50,1; 51,9; 124,6; 124,8; 126,4; 127,5; 140,7; 144,0; 174,4.

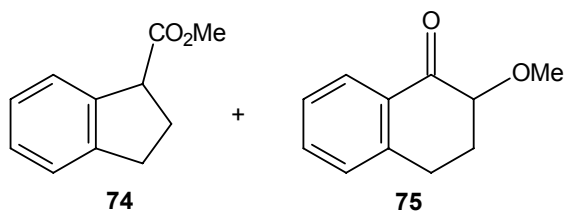
**2-Metoxi-3,4-diidro-1(2H)-naftalenona (**75**)<sup>237</sup>**. Óleo amarelo.

IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2934 (26), 2829 (41), 1695 (5), 1602 (23), 1456 (29), 1298 (30), 1271 (27), 1223 (19), 1103 (18), 924 (33), 750 (18).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\delta$ ): 2,17-2,27 (m, 1H); 2,35-2,43 (m, 1H); 2,97-3,19 (m, 2H); 3,58 (s, 3H); 3,93-3,98 (dd;  $J=4,3$  e  $13,7$  Hz; 1H); 7,23-7,34 (m, 2H); 7,46-7,51 (dt;  $J=1,5$  e  $7,5$  Hz; 2H); 8,03 (dd;  $J=1,3$  e  $J=7,8$  Hz; 1H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\delta$ ): 27,2; 29,5; 58,2; 81,6; 126,7; 127,7; 128,6; 131,9; 133,5; 143,4; 196,5.

### 5.4.2. Reação da 1-Tetralona com 2 eq. de TTN/K-10.

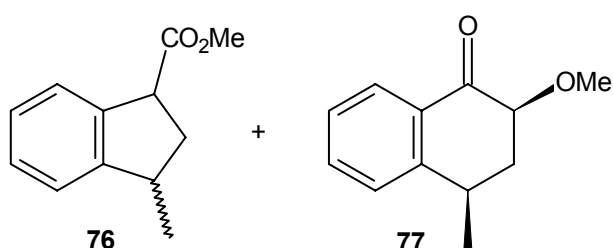


Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.4.1., mas usando 1-tetralona (0,176 g; 1,2 mmol), pentano (25 mL), TTN.3MeOH/K-10 (3,56 g; 2,4 mmol), e 30 horas de tempo de reação. Purificou-se o produto

bruto (0,1879 g) conforme descrito em 5.4.1., obtendo-se **74** em 38% (0,081 g; 0,46 mmol) e **75** em 7% (0,015 g; 0,08 mmol).

### 5.4.3. Preparação do *cis* e *trans*-4-Metil-1-indanocarboxilato de Metila (**76a** e

**b**).



Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.4.1., mas usando 4-metil-1-tetralona (0,120 g; 0,75 mmol), pentano (20 mL), TTN.3MeOH/K-10 (2,21 g, 1,50 mmol), e 2 horas de tempo de reação. O produto bruto (0,144 g) foi purificado conforme descrito em 5.4.1., fornecendo

0,081 g (0,46 mmol; 59%) de **76a** e **b** e 0,010 g (0,05 mmol; 7%) de **77**.

***cis* e *trans*-4-Metil-1-indanocarboxilato de Metila (**76a** e **b**).** Óleo incolor.

IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2957 (32), 2927 (53), 1738 (5), 1438 (47), 1265 (41), 1199 (22), 1168 (21), 758 (30).

CG-MS  $m/z$  (%): Majoritário (*trans*): 190 ( $M^+$ , 14), 158 (1), 131 (100), 115 (54), 91 (27), 77 (8), 59 (5).

Minoritário (*cis*): 190 ( $M^+$ , 18), 143 (2), 131 (100), 115 (27), 91 (18), 77 (4), 65 (2).

RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\delta$ ): 1,28 (d;  $J=7,4$  Hz; 2,25H); 1,35 (d;  $J=7,3$  Hz; 0,75H); 1,78-2,02 (m, 1H); 2,52-2,73 (m, 0,25H); 3,11-3,23 (m, 0,25H); 3,62-3,54 (m, 0,75H); 3,67 (s, 2,25H); 3,76 (s, 0,75H); 3,95-4,09 (m, 1H); 7,13-7,37 (m, 4H).

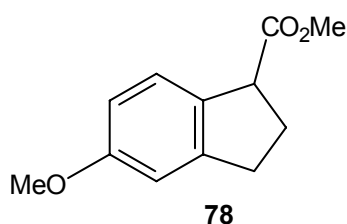
RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\delta$ ): 19,6; 20,1; 37,8; 37,8; 38,2; 38,3; 48,8; 48,9; 51,9; 123,3; 123,5; 124,3; 124,9; 126,5; 127,4; 140,2; 140,4; 148,8; 174,2; 174,3.

***cis*-2-Metoxi-4-metil-3,4-diidro-1(2H)-naftalenona (**77**).** Óleo incolor.

RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\delta$ ): 1,46 (d;  $J=6,6$  Hz; 3H), 1,77-1,96 (m, 1H); 2,46 (dt;  $J=5,1$  e 13,2 Hz, 1H); 3,15-3,26 (m, 1H); 3,63 (s, 3H), 4,04 (dd,  $J=5,1$  e 13,2 Hz, 1H), 7,23-7,59 (m, 4H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\delta$ ): 20,7; 32,9; 38,1; 58,2; 81,7; 126,5; 126,7; 127,5; 131,7; 133,7; 142,7; 196,5.

#### 5.4.4. Preparação do 5-Metoxi-1-indanocarboxilato de Metila (**78**).



Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.4.1., mas usando 6-metoxi-1-tetralona (0,086 g; 0,49 mmol), pentano (15 mL), TTN.3MeOH/K-10 (1,45 g; 1,00 mmol), e 5 horas de tempo de reação. Purificou-se o produto bruto (0,1103 g) conforme descrito em 5.4.1, obtendo-se 0,048 g (0,23 mmol; 49%) do 5-metoxi-1-indanocarboxilato de metila.

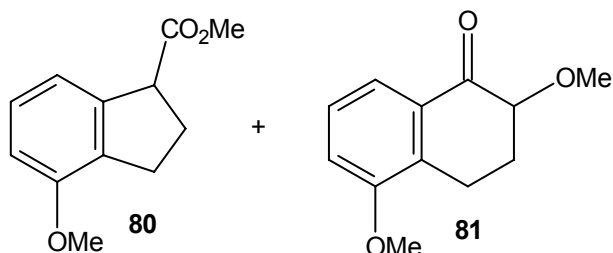
**5-Metoxi-1-indanocarboxilato de Metila (**78**)<sup>210</sup>.** Óleo amarelo.

IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2949 (40), 1738 (42), 1674 (15), 1639 (39), 1599 (6), 1495 (33), 1350 (28), 1324 (30), 1273 (8), 1252 (8).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 2,29-2,47 (m, 2H); 2,84-2,93 (m, 1H); 3,02-3,10 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,95-4,01 (m, 1H); 6,71-6,78 (m, 3H); 7,24-7,26 (m, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 29,1; 31,8; 49,2; 51,9; 109,8; 112,5; 125,3; 132,7; 145,7; 159,6; 174,6.

#### 5.4.5. Reação da 5-Metoxi-1-tetralona com 2 eq. de TTN/K-10 em pentano.



Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.4.1., mas usando 5-metoxi-1-tetralona (0,060 g; 0,34 mmol), pentano (10 mL), TTN.3MeOH/K-10 (1,00 g; 0,68 mmol), e 24 horas de tempo de reação. Obteve-se 0,070 g de uma mistura (1:1) de 2 produtos, além de 33% de material de partida. Preparou-se uma amostra

análitica através de coluna cromatográfica (hexano-acetato de etila, eluição por gradiente 0-50%, sílica gel 230-400 mesh), com a qual se pôde determinar a estrutura dos compostos **80** e **81**.

**4-Metoxi-1-indanocarboxilato de Metila (**80**)<sup>238</sup>.** Óleo amarelo.

IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2954 (43), 2927 (46), 2854 (63), 1736 (22), 1593 (47), 1483 (38), 1267 (23), 1167 (43), 1077 (38).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 2,31-2,49 (m, 2H); 2,80-2,90 (m, 1H); 3,00-3,10 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,04-4,09 (m, 1H); 6,73 (d; J=8,0 Hz; 1H), 6,97 (d; J=7,8 Hz; 1H); 7,16 (t; J=7,8 Hz; 1H).

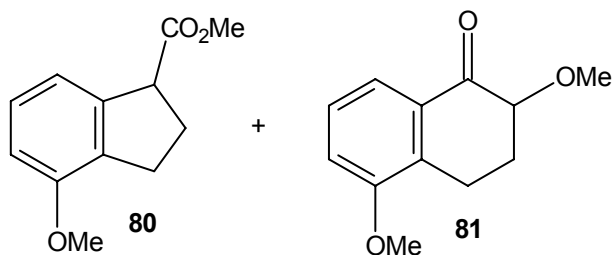
**2,5-Dimetoxi-3,4-diidro-1(2H)-naftalenona (**81**).** Óleo amarelo.

IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929 (5), 2917 (6), 2854 (14), 1697 (52), 1463 (32), 1262 (34).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 2,12-2,17 (m, 1H); 2,33-2,41 (m, 1H); 2,75-2,86 (m, 1H); 3,12-3,18 (dt; J=4,9 e 18 Hz; 1H), 3,57 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,92 e 3,96 (dd; J=4,3 e 11 Hz; 1H); 7,00 e 7,03 (dd, J=1 e J=8 Hz; 1H); 7,29 (t; J=8 Hz; 1H); 7,61 e 7,64 (dd; J=1,0 e 8;0 Hz; 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 21,2; 28,6; 55,7; 58,1; 81,4; 114,3; 119,1; 127,2; 132,3; 133,0; 156,7; 197,0.

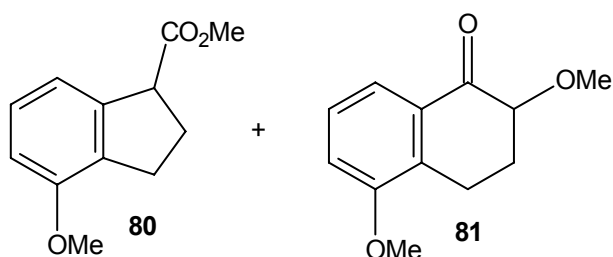
#### 5.4.6. Reação da 5-Metoxi-1-tetralona com 3 eq. de TTN/K-10 em pentano.



material de partida.

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.4.1, mas usando 5-metoxi-1-tetralona (0,098 g; 0,54 mmol), pentano (20 mL), TTN.3MeOH/K-10 (2,46 g, 1,67 mmol) e 5 horas de tempo de reação. Obteve-se 0,102 g uma mistura (1:1) que consistia de **80** e **81**, além de 34% de

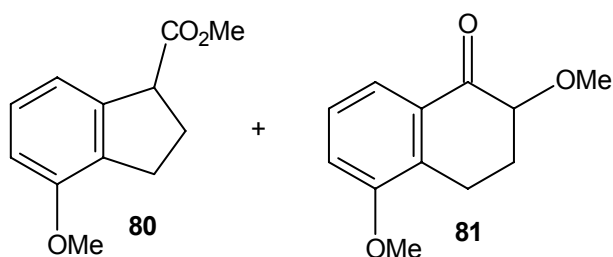
#### 5.4.7. Reação da 5-Metoxi-1-tetralona com 2 eq. de TTN/K-10 em hexano.



de material de partida.

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.4.1, mas usando 5-metoxi-1-tetralona (0,074 g; 0,42 mmol), hexano (15 mL), TTN.3MeOH/K-10 (1,24 g; 0,84 mmol) e 5 horas de tempo de reação. Obteve-se 0,081 g de uma mistura (1:1) que consistia de **80** e **81**, além de 30% de

#### 5.4.8. Reação da 5-Metoxi-1-tetralona com 2 eq. de TTN/K-10 em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



de material de partida.

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.4.1., mas usando 5-metoxi-1-tetralona (0,1004 g; 0,57 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), TTN.3MeOH/K-10 (1,70 g; 1,14 mmol) e 48 horas de tempo de reação. Obteve-se 0,109 g de uma mistura (1:1) que consistia de **80** e **81**, além de 34% de



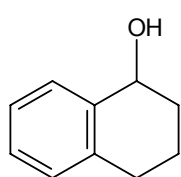
#### **5.4.9. Reação da 5-Metoxi-1-tetralona com 2 eq. de TTN/K-10 em THF.**

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.4.1., mas usando 5-metoxi-1-tetralona (0,0726 g; 0,41 mmol); THF (10 mL), TTN.3MeOH/K-10 (1,20 g; 0,82 mmol) e horas de tempo de reação. Obteve-se 0,0781 g de uma mistura que consistia de **81**, além de 80% de material de partida.

## 5.5. Diidronaftalenos

### 5.5.1. Preparação dos 1,2-Diidronaftalenos

#### 5.5.1.1. Preparação do 1-Tetralol (**82**).



82

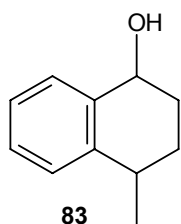
Em um balão de duas bocas provido de condensador de refluxo, tubo secante e agitação magnética adicionou-se  $\text{LiAlH}_4$  (0,38 g; 10,0 mmol) e THF seco (10,0 mL). A esta suspensão foi adicionada uma solução de 1-tetralona (1,46 g; 10,0 mmol) em THF (10,0 mL) de modo que um refluxo brando fosse obtido. Após a adição deixou-se reagir por um período de 1,5 h. Adicionou-se então água destilada (20 mL) e esperou-se que uma solução límpida surgisse para então adicionar uma solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10%, 20 mL). A fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com solução de  $\text{NaHCO}_3$  (5%) e com solução saturada de NaCl. Secou-se com  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente, obtendo-se 1,45 g (9,8 mmol; 98%) do 1-tetralol.

**1-Tetralol (82).** Óleo incolor.

RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\delta$ ): 1,64-2,02 (m, 4H); 2,59-2,86 (m, 2H); 4,68-4,7 (m, 1H); 7,03-7,41 (m, 4H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\delta$ ): 18,8; 29,2; 32,7; 67,9; 126,4; 127,4; 128,7; 128,9; 137,0; 138,8.

#### 5.5.1.2. Preparação do 4-Metil-1-tetralol (**83**).



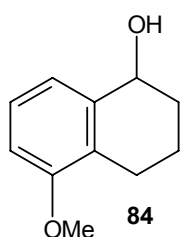
83

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.5.1.1., mas usando 4-metil-1-tetralona (1,60 g; 10,0 mmol),  $\text{LiAlH}_4$  (0,38 g; 10,0 mmol), THF seco (2 porções de 10,0 mL) e 1,5 h de tempo de reação. Obteve-se 1,58 g (9,9 mmol, 99%) do 4-metil-1-tetralol.

**cis e trans-4-Metil-1-tetralol (83).** Óleo incolor.

RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\delta$ ): 1,22; 1,30 (d;  $J = \text{Hz}$ , 6H); 1,41-2,78 (m, 8H); 2,81-2,95 (m + s, 4H); 4,62-4,67 (m, 2H); 7,12-7,38 (m, 10H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\delta$ ): 22,2; 22,5; 26,9; 27,2; 29,9; 30,5; 32,3; 32,4; 68,2; 68,4; 126,0; 126,7; 127,5; 127,6; 138,4; 138,5; 141,9; 141,9.

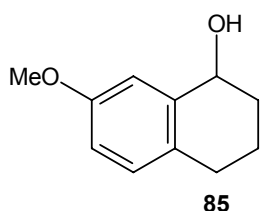
**5.5.1.3.Preparação do 5-Metoxi-1-tetralol (84).**

A uma solução de 5-metóxi-1-tetralona (0,891 g; 5 mmol) em THF/MeOH (1:1, 16 mL) foi adicionado, sob agitação magnética, NaBH<sub>4</sub> (0,288 g; 7,5 mmol) por um período de 5,5 h. Deixou-se reagir por mais 30 minutos e então adicionou-se H<sub>2</sub>O (20 mL). A fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado, fornecendo 0,843 g (4,7 mmol; 95%).

**5-Metoxi-1-tetralol (84).** Sólido branco.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,57-1,88 (m, 4H); 2,35-2,71 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 4,59-4,63 (m, 1H); 6,64 (dd; J=1,3 e 7,9 Hz; 1H); 6,91-6,95 (m, 1H); 7,04-7,14 (m, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 18,0; 22,9; 31,6; 55,2; 67,9; 108,5; 120,5; 125,9; 126,3; 139,9; 156,9.

**5.5.1.4.Preparação do 7-Metoxi-1-tetralol (85).**

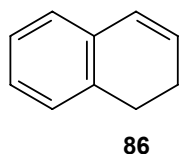
A uma solução de 7-metóxi-1-tetralona (3,03 g; 17,2 mmol) em MeOH (100 mL) foi adicionado, sob agitação magnética, NaBH<sub>4</sub> (0,75 g; 17 mmol). Deixou-se reagir 1,5 horas e então adicionou-se H<sub>2</sub>O (200 mL). A fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com H<sub>2</sub>O, com solução saturada de NaCl e seca com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado, fornecendo 3,03 g (17,0 mmol; 99%) do

7-metoxi-1-tetralol.

**7-Metoxi-1-tetralol (85).** Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,64-2,03 (m, 4H); 2,30 (sl, 1H); 2,57-2,77 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,65-4,70 (m, 1H); 6,74 (dd; J=2,9 e 8,8 Hz; 1H); 6,95-7,00 (m, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 19,1; 28,2; 32,2; 55,1; 68,2; 112,5; 14,1; 129,0; 129,7; 139,8; 157,7.

**5.5.1.5.Preparação do 1,2-Diidronaftaleno (86).**

Em um balão de 2 bocas provido de condensador de refluxo, tubo secante e agitação magnética, adicionou-se 1-tetralol (1,46 g; 9,8 mmol) e THF (15 mL). A esta solução, adicionou-se então solução de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85%, 8 mL) e deixou-se refluxar em banho de óleo de silicone a 80°C por um período de 3 horas. Feito isto, neutralizou-se o meio reacional com NaHCO<sub>3</sub> sólido e, em seguida, solução deste (5%). A fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com solução saturada de NaCl, e seca com MgSO<sub>4</sub>.

Evaporou-se o solvente, obtendo-se 1,04 g (7,99 mmol; 82%) do 1,2-diidronaftaleno.

**1,2-Diidronaftaleno (86).** Óleo incolor.

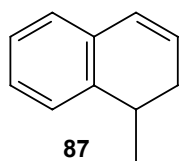
IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3032 (53), 3017 (59), 2933 (47), 2883 (56), 2830 (51), 1486 (64), 1453 (64), 782 (18), 746 (30), 693 (56).

CG-MS  $m/z$  (%): 130 ( $M^+$ , 100), 115 (10), 102 (2), 89 (1).

RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\delta$ ): 2,23-2,33 (m, 2H); 2,73-2,81 (m, 2H); 6,00 (dt;  $J=9,5$ , 4,4 e 4,4 Hz; 1H), 6,41-6,46 (d;  $J=9,5$  Hz; 1H); 6,97-7,17 (m, 4H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\delta$ ): 23,2; 27,4; 125,8; 126,4; 126,8; 127,5; 127,7; 127,8; 128,6; 134,1; 135,4.

### 5.5.1.6.Preparação do 1-Metil-1,2-diidronaftaleno (87).



Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.5.1.5, mas usando 4-metil-1-tetralol (1,61 g; 9,9 mmol), THF (15 mL),  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85%, 8 mL) e 2,5 h de tempo de reação. Obteve-se 1,21 g (8,37 mmol; 85%) do 1-metil-1,2-diidronaftaleno.

**1-Metil-1,2-diidronaftaleno (87).** Óleo incolor.

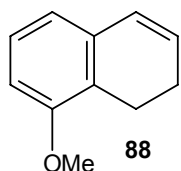
IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3033 (50), 2960 (37), 2923 (43), 2867 (55), 1486 (44), 1448 (53), 784 (18), 753 (24).

CG-MS  $m/z$  (%): 144 ( $M^+$ , 49), 129 (100), 115 (16), 102 (6), 89 (4), 77 (6), 63 (10).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\delta$ ): 1,20 (d;  $J=7,1$  Hz; 3H); 2,00-2,11 (m, 2H); 2,36-2,46 (m, 2H); 2,88 (sx;  $J=7,1$  Hz; 1H); 5,89 (dt;  $J=9,6$ , 4,4 e 4,4 Hz; 1H); 6,40 (dt;  $J=9,6$ , 1,8 e 1,8 Hz; 1H); 6,95-7,11 (m, 4H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\delta$ ): 20,2; 31,3; 31,7; 126,0; 126,1; 126,2; 127,1; 127,2; 127,5; 133,2; 140,4.

### 5.5.1.7.Preparação do 8-Metoxi-1,2-diidronaftaleno (88).

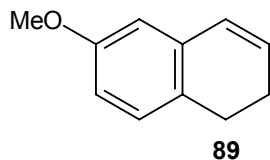


Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.5.1.5, mas usando 5-metoxi-1-tetralol (0,766 g; 4,39 mmol), THF (8 mL),  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85%, 4 mL) e 3,5 h de tempo de reação. Obteve-se 0,61 g (3,81 mmol; 89%) do 8-metoxi-1,2-diidronaftaleno.

**8-Metoxi-1,2-diidronaftaleno (88)**<sup>239</sup>. Óleo incolor.

RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\delta$ ): 2,20-2,32 (m, 2H); 2,74-2,83 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 5,94-6,03 (m, 1H); 6,40 (dt,  $J=1,9$  e 9,5 Hz); 6,63-6,72 (m, 1H); 7,04-7,12 (m, 1H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\delta$ ): 19,3; 22,5; 55,2; 109,5; 118,9; 122,9; 126,5; 127,5; 129,2; 135,0; 156,1.

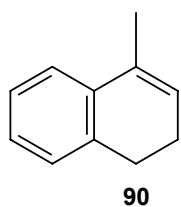
**5.5.1.8.Preparação do 6-Metoxi-1,2-diidronaftaleno (89).**

Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.5.1.5, mas usando 7-metoxi-1-tetralol (2,92 g; 16,4 mmol), THF (25 mL), H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85%, 12 mL) e 2 h de tempo de reação. Obteve-se 2,46 g (15,4 mmol; 94%) do 6-metoxi-1,2-diidronaftaleno.

**6-Metoxi-1,2-diidronaftaleno (89)**<sup>239</sup>. Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 2,22-2,33 (m, 2H); 2,71 (t; J=8,1 Hz, 2H); 3,76 (s, 3H); 5,98-6,07 (m, 1H); 6,41 (dt; J=2,20 e 10,3 Hz; 1H); 6,58-6,68 (m, 2H); 6,99 (d, J=8,1 Hz; 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 23,5; 26,5; 55,2; 111,6; 111,8; 127,5; 127,8; 128,1; 129,2; 135,0; 158,2.

**5.5.1.9.Preparação do 4-Metil-1,2-diidronaftaleno (90)**<sup>213,214</sup>.

Em um balão provido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se Mg em forma de raspas (1,53 g; 65,5 matg), CH<sub>3</sub>I (8,75 g; 62,5 mmol) e Et<sub>2</sub>O anidro (45 mL). Após a dissolução quase que total do magnésio, adicionou-se vagarosamente uma solução de 1-tetralona (3,65 g; 25,0 mmol) em Et<sub>2</sub>O anidro (40 mL). A mistura foi refluxada por 1,5 h. Colocou-se um banho de gelo e adicionou-se vagarosamente uma solução de HCl (5N, 40 mL). A fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com solução saturada de tiosulfato de sódio, com solução saturada de NaCl e seca com MgSO<sub>4</sub>. Evaporou-se o solvente. Com o produto bruto fez-se uma coluna curta de sílica gel (70-230 Mesh), eluindo-se com hexano. O solvente foi evaporado, fornecendo 2,98 g (20,7 mmol; 83%) do 4-metil-1,2-diidronaftaleno.

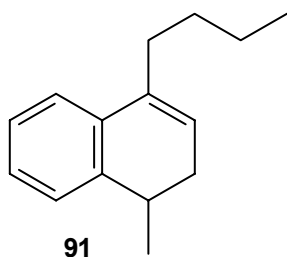
**4-Metil-1,2-diidronaftaleno (90)**. Óleo incolor.

CG-MS m/z (%): 160 (M<sup>+</sup>, 8), 145 (100), 128 (9), 117 (24), 105 (3), 91 (11), 77 (5), 63 (5), 51 (8).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 2,02 (s, 3H); 2,19-2,26 (m, 2H); 2,68-2,76 (m, 2H); 5,79-5,81 (m, 1H); 7,07-7,21 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 19,3; 23,2; 28,4; 122,7; 125,3; 126,3; 127,3; 132,2; 135,8; 136,2.

### 5.5.1.10.Preparação da 1-Metil-4-*n*-butil-1,2-diidronaftaleno (**91**).



Realizou-se a reação segundo o procedimento descrito em 5.5.1.9, mas usando 4-metil-1-tetralona (2,85 g; 17,8 mmol), Mg (0,49 g; 22 matg), 1-bromobutano (2,93 g), éter seco (25 mL) e HCl (5 N, 20 mL). Obteve-se 0,611 g (3,07 mmol; 19%) do 1-metil-4-*n*-butil-1,2-diidronaftaleno.

**1-Metil-4-*n*-butil-1,2-diidronaftaleno (**91**).** Óleo incolor.

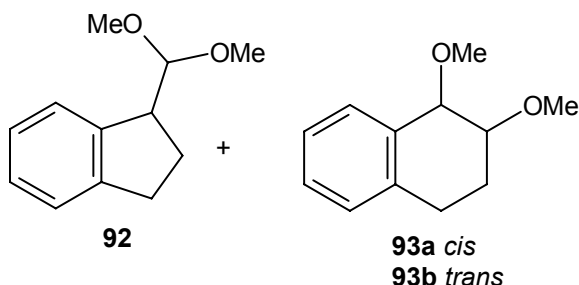
CG-MS  $m/z$  (%): 200 ( $M^+$ , 19), 158 (60), 143 (100), 129 (50), 115 (12), 91 (4), 57 (9).

RMN- $^1H$  (200 MHz,  $\delta$ ): 0,91 (t;  $J=7,2$  Hz; 3H); 1,20 (d;  $J=7$  Hz; 3H); 1,37 (sx aparente;  $J\sim 7$  Hz; 2H); 1,46–1,56 (m, 2H); 1,98–2,08 (m, 1H); 2,34–2,51 (m, 3H); 2,84 (sx;  $J=4,5$  Hz; 2H), 5,81 (t;  $J=4,5$ ; 1H); 7,10–7,27 (m; 4H).

RMN- $^{13}C$  (50 MHz,  $\delta$ ): 14,0; 20,1; 22,7; 30,7; 31,1; 32,4; 32,5; 122,7; 122,9; 125,9; 126,0; 126,6; 132,5; 135,8; 141,5.

## 5.5.2.Reação dos 1,2-Diidronaftalenos com TTN

### 5.5.2.1.Reação do 1,2-Diidronaftaleno com TTN a 25°C.



A uma solução do 1,2-diidronaftaleno (0,213 g; 1,64 mmol) em MeOH (5 mL) adicionou-se TTN.3H<sub>2</sub>O (0,80 g; 1,1 mmol) e deixou-se reagir por 1 minuto. Filtrou-se a mistura reacional em sílica gel (70-230 Mesh, ~10 cm de comprimento), eluindo-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Lavou-se com H<sub>2</sub>O, com solução saturada de NaCl, e secou-se com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado.

Separou-se a mistura em coluna cromatográfica (sílica gel 230-400 mesh; eluição gradiente de hexano:acetato 0-50%), obtendo-se 0,189 g (0,98 mmol; 60%) de **92**; 0,010 g (0,052 mmol; 3%) de **93a** e 0,017 g (0,088 mmol; 5%) de **93b**.

**1-Dimetoximetilindano (**92**).** Óleo incolor.

IV ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2949 (21), 2937 (19), 2829 (36), 1191 (42), 1153 (36), 1123 (9), 1097 (24), 1078 (11), 1058 (5), 750 (18).

RMN- $^1H$  (200 MHz,  $\delta$ ): 1,87-2,05 (m, 1H); 2,10-2,28 (m, 1H); 2,74-3,02 (m, 2H); 3,36 (s, 3H), 3,42 (s, 1H); 3,40-3,51 (m, 1H); 4,33 (d;  $J=7,4$  Hz; 1H); 7,12-7,20 (m, 3H); 7,41 (t;  $J=4,4$  Hz; 1H).

RMN- $^{13}C$  (50 MHz,  $\delta$ ): 27,3; 31,3; 47,4; 52,8; 54,1; 107,1; 124,3; 125,4; 126,0; 126,8; 142,7; 144,7.

**cis-1,2-Dimetoxi-1,2,3,4-tetraidronaftaleno (93a)**<sup>217</sup>. Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,83-2,00 (m, 1H); 2,06-2,21 (m, 1H); 2,63-2,97 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,52 (s, 3H); 3,69-3,76 (td; 2,2; 4,9 e 8,8 Hz; 1H); 4,26 (d; J=5,1; 1H); 7,07-7,37 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 23,5; 25,4; 56,6; 57,5; 77,8; 79,7; 125,9; 127,7; 128,5; 129,8; 134,6; 136,9.

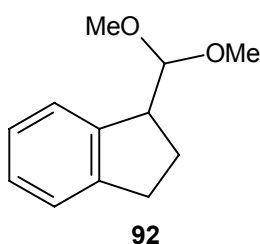
**trans-1,2-Dimetoxi-1,2,3,4-tetraidronaftaleno (93b)**<sup>217</sup>. Óleo incolor.

IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3019 (39), 2940 (8), 2826 (18), 1715 (32), 1698 (32), 1491 (36), 1456 (18), 1377 (38), 1219 (37), 1192 (16), 1156 (33), 1115 (6), 1082 (5), 1054 (23), 1012 (40), 769 (18), 746 (15).

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,8-2,03 (m, 1H); 2,12-2,3 (m, 1H); 2,71-2,88 (m, 1H); 2,97-3,11 (m, 1H); 3,48 (s, 3H); 3,49 (s, 3H); 3,59-3,68 (td; J=2,9; 3,7 e 10,3 Hz, 1H); 4,36 (d; J=2,9 Hz; 1H), 7,13-7,32 (m, 4H).

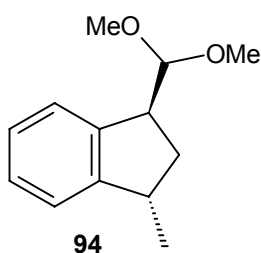
RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 22,3; 27,2; 56,4; 57,2; 77,9; 78,4; 125,4; 128,2; 128,8; 129,9; 134,4; 136,6.

### 5.5.2.2. Preparação do 1-Dimetoximetilindano (92).



O indanildimetoximetano foi sintetizado a partir do 1,2-diidronaftaleno (0,118 g; 0,90 mmol), TTN.3H<sub>2</sub>O (0,44 g; 1,0 mmol), MeOH (6 mL), tempo de reação igual a 5 minutos e temperatura de 0°C (banho de gelo), seguindo o procedimento descrito no item 5.5.2.1. Não foi necessária a purificação em coluna cromatográfica. Obteve-se 0,133 g (0,69 mmol; 77%) de **92**. Dados espectroscópicos no item 5.5.2.1.

### 5.5.2.3. Preparação do 1-Dimetoximetil-3-metil-2,3-diidro-1H-indeno (94).



Utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 5.5.2.1., mas usando 1-metil-1,2-diidronaftaleno (0,113 g; 0,78 mmol), TTN.3H<sub>2</sub>O (0,38 g; 0,86 mmol), MeOH (6 mL) e tempo de reação igual a 5 minutos. Não foi necessária a purificação em coluna cromatográfica. Obteve-se 0,139 g (0,67 mmol; 85%) de **94**.

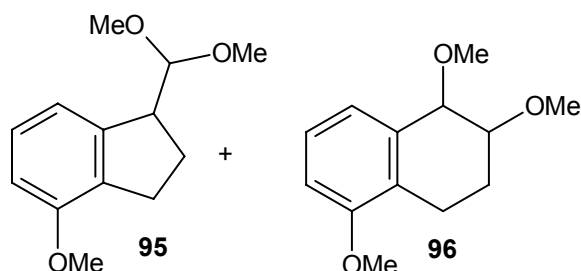
**1-Dimetoximetil-3-metil-2,3-diidro-1H-indeno (94)**. Óleo incolor.

IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2957 (8), 2923 (11), 2869 (21), 2830 (24), 1477 (25), 1459 (26), 1374 (34), 1192 (28), 1125 (9), 1101 (10), 1060 (6), 987 (30), 754 (9).

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,24 (d; J=6,5 Hz; 3H); 1,69-1,83 (m, H); 2,22-2,34 (m, 1H); 3,20-3,27 (m, 1H); 3,33 (s, 3H); 3,38 (s, 3H); 3,44-3,50 (m, 1H); 4,26 (d; J=7,4 Hz; H); 7,13-7,38 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 20,5; 36,2; 37,7; 46,2; 52,8; 54,4; 107,0; 123,2; 125,6; 126,1; 127,0; 142,2; 149,3.

### 5.5.2.4. Reação do 8-Metoxi-1,2-diidronaftaleno com TTN a 0°C.



Utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 5.5.2.1., mas usando 8-metoxi-1,2-diidronaftaleno (0,68 g; 0,44 mmol), TTN.3H<sub>2</sub>O (0,21 g; 0,47 mmol), MeOH (4 mL) e tempo de reação igual a 5 minutos. Obteve-se 0,060 g (0,27 mmol; 62%) de **95** e 0,016 g (0,07 mmol; 16%) de **96**.

**1-Dimetoximetil-4-metoxi-2,3-diidro-1H-indeno (95)**. Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, δ): 1,92-2,28 (m, 2H); 2,68-2,99 (m, 2H); 3,35 (s, 3H); 3,41 (s, 3H); 3,80 (s, 2H); 3,44-3,52 (m, 1H); 4,31 (d; J=7,4; 1H); 6,69 (d; J=7,3 Hz; 1H); 7,01-7,18 (m, 2H).

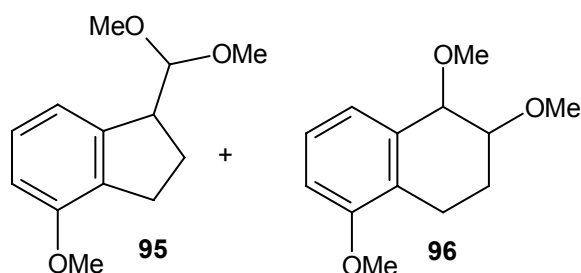
RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, δ): 26,9; 27,8; 47,9; 52,8; 54,1; 55,0; 107,1; 108,3; 117,7; 127,5; 132,3; 144,7; 155,7.

**1,2,5-Trimetoxi-1,2,3,4-tetraidronaftaleno (96)**. Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, δ): 1,79-2,11 (m, 2H); 2,64-2,72 (m, 2H); 3,44 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,66-3,73 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,25 (d; J=5,1 Hz; 1H); 6,74 (d; J=8,1 Hz; 1H); 6,97 (d; J=7,3 Hz; 1H); 7,13-7,23 (m, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, δ): 19,4; 22,5; 55,2; 56,5; 57,3; 77,6; 79,4; 108,8; 121,8; 125,7; 126,3; 135,6.

### 5.5.2.5. Reação do 8-Metoxi-1,2-diidronaftaleno com TTN a -78°C.

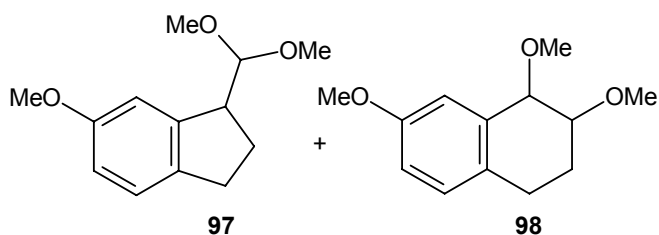


Utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 5.5.2.1., mas usando 8-metoxi-1,2-diidronaftaleno (0,127 g; 0,794 mmol), TTN.3H<sub>2</sub>O (0,39 g; 0,87 mmol), MeOH (6 mL), tempo de reação igual a 30 minutos a temperatura de -78°C e mais 5 minutos a temperatura de 25°C. Obteve-se 0,077 g (0,35 mmol; 44%) de **95** e 0,023 g (0,10 mmol; 13%) de **96**. Dados

espectroscópicos no item anterior.



### 5.5.2.6. Reação do 6-Metoxi-1,2-diidronaftaleno com a 0°C.



Utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 5.5.2.1., mas usando 6-metoxi-1,2-diidronaftaleno (0,178 g; 1,11 mmol), TTN.3H<sub>2</sub>O (0,54 g; 1,22 mmol), MeOH (8 mL) e tempo de reação igual a 2 minutos. Obteve-se 0,160 g (0,72 mmol; 65%) de **97** e 0,026 g (0,17 mmol;

10%) de **98**.

**1-Dimetoximetil-6-metoxi-2,3-diidro-1H-indeno (97)**. Óleo castanho.

IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2940 (81), 1709 (79), 1612 (81), 1492 (69), 1281 (74).

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,87-2,05 (m, 1H); 2,11-2,29 (m, 1H); 2,68-2,95 (m, 2H); 3,36 (s, 3H); 3,40 (m, 1H); 3,43 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,31 (d; J=7,3 Hz; 1H); 6,73 (dd; J=2,2 e 8,5 Hz; 1H); 7,01 (d; J=2,2 Hz; 1H); 7,09 (d; J=8,8 Hz; 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 27,8; 30,3; 47,5; 52,5; 54,0; 55,2; 107,0; 110,9; 112,6; 124,5; 136,6; 158,4.

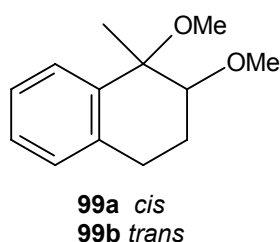
**1,2,7-Trimetoxi-1,2,3,4-tetraidronaftaleno (98)**. Óleo castanho.

IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2934 (65), 2831 (77), 1613 (78), 1501 (65), 1463 (76), 1264 (71), 1250 (72), 1110 (67), 1087 (67).

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,73-1,96 (m, 1H); 2,04-2,19 (m, 1H); 2,62-2,87 (m, 1H); 3,46 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 3,67-3,74 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 4,24 (d; J=5,2 Hz; 1H); 6,77 (dd; J=2,9 e 8,1 Hz; 1H); 6,90 (d; J=2,2 Hz; 1H); 7,02 (d; J=8,1 Hz; 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 23,9; 24,8; 55,3; 57,5; 78,0; 80,1; 114,0; 114,2; 129,0; 129,4; 135,7; 157,8.

### 5.5.2.7. Reação do 4-Metil-1,2-diidronaftaleno com TTN a -30°C.



Utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 5.5.2.1., mas usando 4-metil-1,2-diidronaftaleno (0,039 g; 0,27 mmol), TTN.3H<sub>2</sub>O (0,21 g; 0,47 mmol), MeOH (5 mL), temperatura de -30°C (banho de CCl<sub>4</sub>/gelo seco) e tempo de reação igual a 15 minutos. Obteve-se 0,021 g (0,10 mmol; 38%) de **99a** e 0,017 (0,08 mmol; 31%) de **99b**.

**cis-1,2-Dimetoxi-1-metiltetraidronaftaleno (99a)**. Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,47 (s, 3H); 1,69-1,90 (m, 1H); 2,20-2,34 (m, 1H); 2,87 (q; J=4,4 Hz, 2H); 3,06 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 3,74 (dd, J=3,7 e 7,0 Hz; 1H); 7,05-7,26 (m, 3H); 7,42-7,47 (m, 1H).

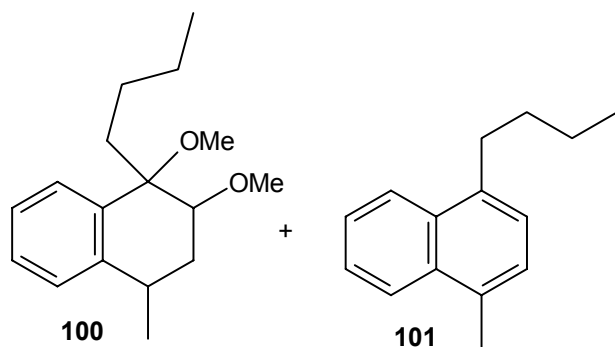
RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 24,5; 24,7; 28,0; 50,1; 57,1; 58,8; 77,6; 80,1; 126,2; 126,4; 128,2; 136,5; 139,6.

**trans-1,2-Dimetoxi-1-metiltetraidronaftaleno (99b)**. Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,54 (s, 3H); 1,91-2,06 (m, 1H); 2,11-2,29 (m, 1H); 2,65-2,80 (m, 1H); 2,95-3,11 (m, 1H); 3,21 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 3,47 (dd; J=3,2 e 8,3 Hz, 1H); 7,07-7,12 (m 1H); 7,14-7,22 (m, 2H); 7,44-7,52 (m, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 22,0; 23,0; 26,2; 50,9; 76,1; 81,9; 125,5; 127,1; 127,2; 128,6; 136,2; 138,5.

### 5.5.2.8. Reação do 4-*n*-Butil-1-metil-1,2-tetraidronaftaleno com TTN a 25°C.



Utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 5.5.2.1., mas usando 4-*n*-butil-1-metil-1,2-diidronaftaleno (0,071 g; 0,35 mmol), TTN.3H<sub>2</sub>O (0,17 g; 0,38 mmol), MeOH (6 mL) e tempo de reação igual a 40 minutos. Obteve-se 0,021 g (0,08 mmol; 23%) de **100**. **101** foi obtido em rendimento inferior a 5%.

**1-*n*-Butil-1,2-dimetoxi-4-metil-1,2,3,4-tetraidronaftaleno (**100**)**. Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 0,87 (t; J=7,0 Hz; 3H); 0,96-1,42 (m, 2H); 1,38 (d; J=7,0 Hz; 3H); 1,83-2,23 (m, 6H); 2,83-2,95 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 3,47 (dd; J=3,8 e 11,3 Hz; 1H); 7,15-7,40 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 14,0; 22,9; 23,2; 26,5; 30,0; 31,9; 32,2; 50,7; 57,1; 78,6; 79,6; 125,2; 127,6 (2x); 134,9; 142,7.

**1-*n*-Butil-4-metilnaftaleno (**101**)**. Óleo incolor.

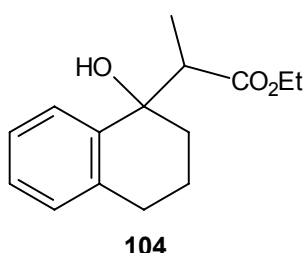
RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 0,96 (t; J=7,0 Hz; 3H); 1,39-1,76 (m, 5H); 2,67 (s, 3H); 3,04 (t; J=7,3 Hz; 2H); 7,24 (d; J=7,3 Hz; 2H); 7,47-7,55 (m, 2H); 7,99-8,09 (m, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 14,0; 19,4; 22,9; 32,8; 33,1; 124,5; 124,8; 125,1; 125,2; 125,5; 126,3; 131,9; 132,2; 137,1.

## 5.6. Alquenóis

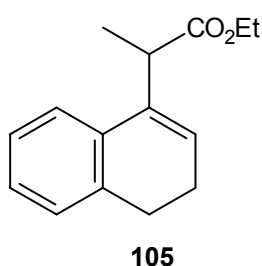
### 5.6.1. Preparação de 3-Alquenóis

#### 5.6.1.1. Preparação do 2-(1-Hidroxi-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenil)propanoato de Etila (**104**)<sup>222</sup>.



Em um balão de duas bocas provido de condensador de refluxo e banho de óleo de silicone, colocou-se zinco previamente ativado<sup>‡</sup> (2,88 g; 44,3 mmol) e benzeno seco (50 mL). A esta suspensão, adicionou-se 2-bromopropionato de etila (10,5 g; 58 mmol) e aqueceu-se o banho até 90°C para então adicionar 1-tetralona (8,0 g, 55 mmol). Refluxou-se por 2 horas e, como o esperado vigoroso refluxo não ocorreu, foi adicionado iodo dissolvido em benzeno (10 mL). Observou-se o vigoroso refluxo e a mistura foi agitada por uma noite. Colocou-se a mistura em um banho de gelo e adicionou-se uma solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10%, 100 mL). Extraíu-se a fase orgânica com AcOEt, lavou-se com solução de NaHCO<sub>3</sub> (5%), água destilada e solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e evaporou-se o solvente. Destilou-se o produto bruto à pressão reduzida (123-126°C/0,15 mmHg), obtendo-se 3,54 g (14 mmol, 26%) de **104**.

#### 5.6.1.2. Preparação do 2-(1,2-Diidro-4-naftalenil)propanoato de Etila (**105**)<sup>222</sup>.



A um balão de uma boca provido de agitação magnética, adicionou-se THF (10 mL), HCl (5 N, 10 mL) e o hidroxi-éster **104** (2,36 g; 9,51 mmol). Deixou-se reagir por 30 minutos. A fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com NaHCO<sub>3</sub> (5%), com H<sub>2</sub>O e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e evaporou-se o solvente, obtendo-se 2,01g (8,74 mmol; 92%) do éster **105**.

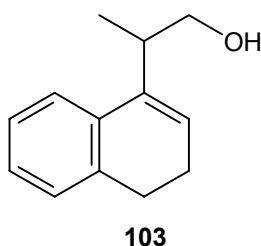
**2-(1,2-Diidro-4-naftalenil)propanoato de Etila (**105**)**. Óleo incolor.

<sup>‡</sup> Lavou-se três vezes o zinco metálico com uma solução de HCl (10%) e uma vez com uma solução saturada de HgCl<sub>2</sub>. Em seguida, lavou-se o zinco, em um funil de vidro sinterizado conectado a um kitasato ligado a uma trompa d'água (~30 mmHg), com água destilada, com etanol e, por último, com acetona. Feito isso, secou-se sob vácuo (~3 mmHg) durante um período de 24 horas.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 1,27-1,34 (t; J=7,1 Hz; 3H); 1,54-1,58 (d; J=7,1 Hz; 3H); 2,34-2,45 (m, 2H); 2,81-2,89 (m, 2H); 3,80-3,91 (q; J=7,1 Hz; 1H); 4,19-4,30 (q; J=7,1 Hz; 1H); 6,13-6,17 (m, 1H); 7,23-7,43 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 13,9; 16,7; 22,8; 27,9; 41,2; 60,3; 122,1; 125,5; 126,1; 126,6; 127,4; 127,5; 135,5; 136,4; 174,7.

### 5.6.1.3.Preparação do 2-(1,2-Diidro-4-naftalenil)-1-propanol (**103**)<sup>211</sup>.



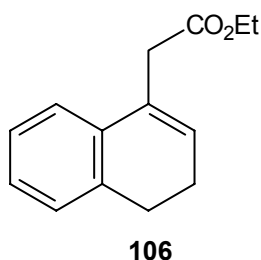
A um balão de duas bocas provido de tubo secante, agitação magnética e banho de gelo, colocou-se THF seco (20 mL) e LiAlH<sub>4</sub> (0,33 g; 8,74 mmol). A esta suspensão, com auxílio de uma seringa, adicionou-se lentamente o éster **105** (2,01 g; 8,74 mmol) dissolvido em THF seco (20 mL). Após 2 horas de reação, foi adicionada água destilada (50 mL). Após 5 minutos, adicionou-se uma solução H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10%, 50 mL). Uma solução límpida surgiu. Extraíu-se a fase orgânica com AcOEt, lavou-se com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e evaporou-se o solvente, obtendo-se 1,63 g (8,67 mmol, 99%) do alquenol **103**.

**Preparação do 2-(1,2-Diidro-4-naftalenil)-1-propanol (**103**).** Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 1,19 (d; J=6,6 Hz; 3H); 2,19-2,30 (m, 2H); 2,56 (sl, 1H); 2,66-2,74 (m, 2H); 3,05 (sx; J=6,6 Hz; 1H); 3,50-3,77 (m, 2H); 5,89-5,94 (m, 1H); 7,12-7,32 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 14,1; 23,0; 28,3; 36,2; 66,2; 122,1; 124,1; 125,3; 126,0; 127,7; 134,5; 136,9; 137,9.

### 5.6.1.4.Preparação do 2-(1,2-Diidro-4-naftalenil)acetato de Etila (**106**)<sup>222</sup>.



Em um balão de duas bocas, provido de condensador de refluxo e banho de óleo de silicone, colocou-se zinco previamente ativado (2,88 g; 44,3 mAtg) e benzeno seco (50 mL). A esta suspensão, adicionou-se BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et (9,70 g; 58 mmol) e aqueceu-se o banho até 80°C e, então, adicionou-se 1-tetralona (8,0 g; 55 mmol). Observou-se um refluxo vigoroso e deixou-se reagir por 1,5 horas. Colocou-se a mistura em um banho de gelo e adicionou-se uma solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10%, 100 mL). Extraíu-se a fase orgânica com AcOEt, lavou-se com solução de NaHCO<sub>3</sub> (5%), água destilada e solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi destilado à pressão reduzida (145-155°C/ 0,45 mmHg) obtendo-se 6,80 g. Esta massa bruta foi dissolvida em THF (15 mL) e tratada com HCl (5 N, 15 mL) por um período de 30 minutos. A fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com uma solução de NaHCO<sub>3</sub> (5%),

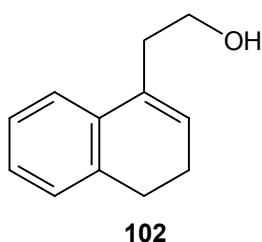
com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e evaporou-se o solvente, obtendo-se 6,01 g (27,8 mmol, 51%) do éster **106**.

**2-(1,2-Diidro-4-naftalenil)acetato de Etila (106)**. Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 1,16 (t; J=7,1 Hz; 3H); 2,22-2,28 (m, 2H); 2,69-2,75 (m, 2H); 3,37 (q AB, 2H); 4,05-4,12 (dd; J=7,1 Hz; 2H); 5,91-5,95 (m, 1H); 7,04-7,19 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 13,7; 22,3; 27,6; 38,7; 60,2; 122,3; 126,1; 126,6; 127,2; 128,5; 129,9; 133,8; 135,8, 174.

### 5.6.1.5.Preparação do 2-(1,2-Diidro-4-naftalenil)-1-etanol (**102**)<sup>211</sup>.



O alquenol **102** foi preparado seguindo o procedimento descrito em 5.6.1.4, mas utilizando-se o éster **106** (3,00 g; 13,90 mmol) e um tempo reacional de 2,5 horas. Obteve-se 2,35 g (13,5 mmol, 94%) do alquenol **102**.

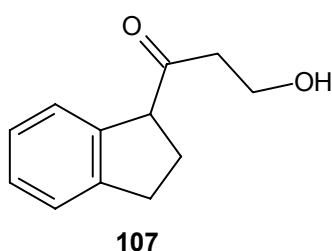
**2-(1,2-Diidro-4-naftalenil)-1-etanol (102)**. Óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\delta$ ): 2,18-2,25 (m, 2H); 2,65-2,78 (m+sl, 5H); 3,72 (t; J=6,8; 2H); 5,89 (t aparente, J=4,5 Hz; H); 7,05-7,22 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\delta$ ): 22,9; 28,1; 35,7; 61,0; 122,4; 126,2; 126,7; 127,0; 127,5; 132,6; 134,1; 136,8.

## 5.6.2.Reações de 3-Alquenóis com Sais de Tálcio(III)

### 5.6.2.1.Preparação da 1-(2,3-Diidro-1H-1-indenil)-3-hidroxi-1-propanona (**107**).



A uma solução do alquenol **102** (0,107 g; 0,61 mmol) em AcOH:H<sub>2</sub>O (1:1; 3 mL), adicionou-se TTN.3H<sub>2</sub>O (0,30 g; 0,67 mmol). A mistura foi agitada por 15 minutos. Neutralizou-se o meio reacional com NaHCO<sub>3</sub> sólido e solução a 5% deste. Filtrou-se sob Celite. A fase orgânica foi lavada com AcOEt, com solução saturada de NaCl e seca com MgSO<sub>4</sub> anidro. Evaporou-se o solvente, obtendo-se 0,106 g (0,59 mmol; 97%) da cetona

**107**.

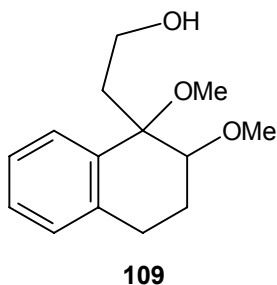
**1-(2,3-Diidro-1H-1-indenil)-3-hidroxi-1-propanona (107)**. Óleo incolor.

IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3424 (20), 2938 (18), 1707 (5), 1458 (30), 1054 (23), 759 (21).

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 2,3 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 2,87-3,12 (ab, 2H); 3,3 (sl, 1H); 3,81 (t; J=5,4 Hz; 2H); 4,09 (t aparente; J=7,0 Hz; 1H); 7,06-7,26 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 28,2; 31,7; 42,1; 57,6; 58,3; 124,7; 124,8; 126,4; 127,5; 140,3; 144,4; 211,5.

### 5.6.2.2. Reação do Alquenol **102** com TTN em MeOH.



A um balão provido de tubo secante, adicionou-se o alquenol **102** (0,760 g; 0,44 mmol) e MeOH (5 mL). Resfriou-se a mistura a 0-5°C com banho de gelo. Adicionou-se TTN.3H<sub>2</sub>O (0,21 g; 0,47 mmol). Agitou-se a mistura até que ocorresse a formação de um precipitado branco (2 minutos). Filtrou-se por uma coluna de sílica gel (70-230 Mesh; ~10 cm), eluindo-se com AcOEt. Lavou-se com solução de NaCl saturada e secou-se com MgSO<sub>4</sub>. Evaporou-se o solvente obtendo-se 0,086 g. O produto bruto foi purificado em coluna

cromatográfica de sílica gel (230-400 mesh; acetato de etila-hexano, eluição por gradiente 0-50%) obtendo-se 0,043 g (0,18 mmol; 41%) de **109a** e 0,025 g (0,11 mmol; 24%) de **109b**.

**2-(trans-1,2-Dimetoxi-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenil)-1-etanol (**109a**)**. Óleo incolor.

IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3415 (72), 2942 (67), 2829 (78), 1454 (78), 1101 (65).

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,98-2,21 (m, 5H); 2,61-2,76 (m, 1H); 2,90-3,06 (m, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (s, 3H); 3,64-3,74 (m, 3H); 7,09-7,27 (m, 3H); 7,43-7,48 (m, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 22,5; 24,7; 25,8; 40,7; 52,52; 56,4; 59,0; 79,2; 81,1; 125,7; 127,2; 127,4; 128,7; 136,5; 136,9.

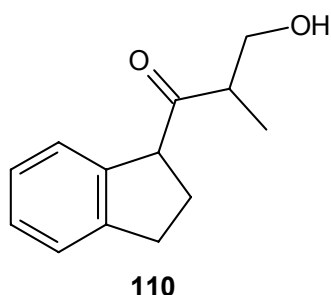
**2-(cis-1,2-Dimetoxi-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenil)-1-etanol (**109b**)**. Óleo incolor.

IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3430 (79), 2944 (74), 2897 (84), 1454 (83), 1103 (63), 1065 (70).

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,82-2,00 (m, 3H); 2,19-2,40 (m, 3H); 2,73-3,02 (m, 1H); 3,11 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,59-3,94 (m, 3H); 7,07-7,27 (m, 3H); 7,40-7,45 (m, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 23,3; 27,4; 39,5; 49,7; 56,6; 58,3; 77,0; 81,9; 125,6; 126,5; 127,1; 128,3; 136,2 (2C).

### 5.6.2.3.Preparação da 1-(2,3-Diidro-1H-1-indenil)-3-hidroxi-2-metil-1-propanona (**110**).



A preparação de **110** foi realizada seguindo o procedimento descrito em 5.6.2.1., mas usando o alquenol **103** (0,100 g; 0,53 mmol), AcOH:H<sub>2</sub>O (1:1; 3 mL) e TTN.3H<sub>2</sub>O (0,26 g; 0,59 mmol). Obteve-se 0,099 g (0,49 mmol; 92%) da cetona **110**.

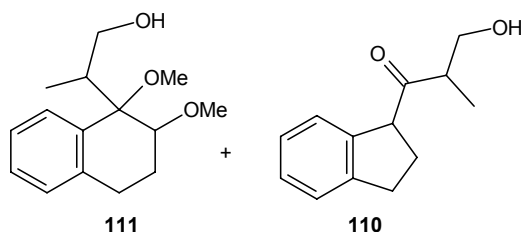
**1-(2,3-Diidro-1H-1-indenil)-3-hidroxi-2-metil-1-propanona (**110**)**. Óleo incolor.

IV ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3467 (28), 2938 (24), 1707 (5), 1459 (25), 1031 (23), 753 (27).

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\delta$ ): 1,37 (d; J=7,4 Hz; 3H), 2,0-2,4 (m, 2H), 2,9-3,2 (m+sl, 4H); 3,63 (dd; J=4,4 e 11,0 Hz; 1H), 3,77 (dd; J=7,4 e 11,0 Hz; 1H); 4,29 (dd; J=5,9 e 8,1 Hz; 1H); 7,16-7,28 (m, 4H).

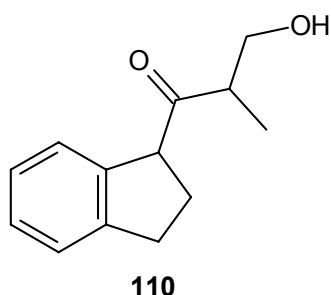
RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\delta$ ): 13,4; 13,7; 32,0; 31,8; 29,2; 28,2; 46,5; 28,6; 46,5; 46,7; 56,8; 57,0; 64,5; 64,6; 124,6; 125,0; 126,4; 127,5; 140,8; 144,7; 215,0.

### 5.6.2.4.Reação do 3-Alquenol **103** com TTN em MeOH.



Utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 5.6.2.2., mas usando o alquenol **103** (0,084 g; 0,44 mmol), TTN.3H<sub>2</sub>O (0,22 g; 0,49 mmol), MeOH (5 mL), tempo de reação igual a 2 minutos e temperatura de 0°C. Obteve-se 0,084 g de uma mistura 8:1 de **111** e de **110**, respectivamente.

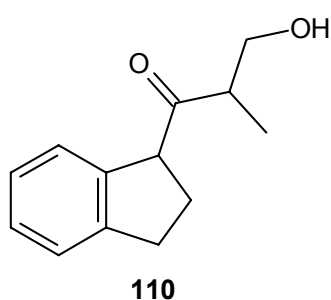
### 5.6.2.5.Reação do Alquenol **103** com TTA em AcOH:H<sub>2</sub>O.



Em um balão, adicionou-se o alquenol **103** (0,079 g, 0,40 mmol) e AcOH:H<sub>2</sub>O (1:1; 3 mL). Sob agitação, adicionou-se TTA.1/2H<sub>2</sub>O (0,61 g; 1,20 mmol). Deixou-se reagir por 24 horas. Neutralizou-se o meio reacional com NaHCO<sub>3</sub> sólido e, em seguida, solução de NaHCO<sub>3</sub> (5%). Filtrou-se sob celite e extraiu-se a fase orgânica com AcOEt. Lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro. Evaporou-se o solvente obtendo-se 0,050 g. Análise por CG e RMN-<sup>1</sup>H

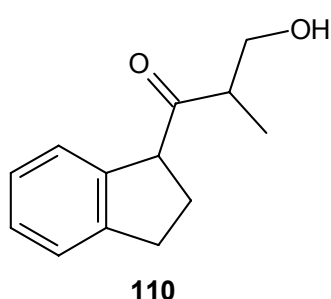
mostrou que a mistura obtida consistia de 58% da cetona **110**.

### 5.6.2.6. Reação do Alquenol **103** com TTN em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



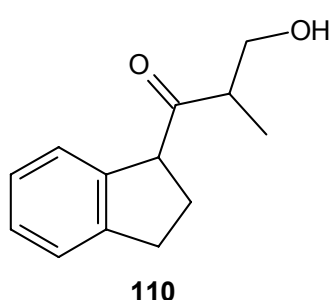
Em um balão, adicionou-se o alquenol **103** (0,094 g; 0,50 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Sob agitação, adicionou-se TTN.3H<sub>2</sub>O (0,22 g; 0,55 mmol). Deixou-se reagir por 4 horas. Filtrou-se sob celite e diluiu-se a fase orgânica com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro. Evaporou-se o solvente obtendo 0,090 g. Análise por CG e RMN-<sup>1</sup>H mostrou que a mistura obtida consistia de 33% da cetona **110**.

### 5.6.2.7. Reação do Alquenol **103** com TTN em HClO<sub>4</sub>.



Em um balão, adicionou-se o alquenol **103** (0,471 g; 0,78 mmol). Sob agitação, adicionou-se TTN.3H<sub>2</sub>O (0,38 g; 0,87 mmol) dissolvido em HClO<sub>4</sub> (5,8 M; 10 mL). Deixou-se reagir por 15 minutos. A fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavado com solução saturada de NaCl e seca com MgSO<sub>4</sub> anidro. Evaporou-se o solvente obtendo 0,114 g. Análise por CG e RMN-<sup>1</sup>H mostrou que a mistura obtida consistia de 67% da cetona **110**.

### 5.6.2.8. Reação do Alquenol **103** com TTN/K-10 em pentano.



Em um balão provido de tubo secante, adicionou-se o alquenol **103** (0,150 g; 0,80 mmol) e pentano (15 mL). Sob agitação, adicionou-se TTN.3MeOH/K-10 (1,36 g; 1,15 mmol). Deixou-se reagir por 15 minutos. Filtrou-se a suspensão em papel de filtro. Lavou-se o resíduo com AcOEt. A fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO<sub>4</sub> anidro. Evaporou-se o solvente obtendo-se 0,160 g. Análise por CG e RMN-<sup>1</sup>H mostrou que a mistura obtida

consistia de 27% da cetona **110**.



## 6. Referências

- (1) Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 517.
- (2) Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1760.
- (3) Groll, H. P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2998.
- (4) Rochow, E. G.; Dennis, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 486.
- (5) Markó, I. E.; Southern, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3368.
- (6) Markó, I. E.; Kantam, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2255.
- (7) Markó, I. E.; Rebière, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1763.
- (8) Markó, I. E.; Leung, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 371.
- (9) Markó, I. E.; Leung, C. W. In *Comprehensive Organomet. Chem.*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1994; Vol. 11, p 437.
- (10) Kurosawa, H. In *Comprehensive Organomet. Chem.*; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon Press: New York, 1982; Vol. 1, p 725.
- (11) South, J., A.; Ouellette, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7064.
- (12) Kochi, J. K.; Bethea, I., T. W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 75.
- (13) McKillop, A.; Hunt, J. D.; Kienzle, F.; Bigham, E.; Taylor, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3635.
- (14) McKillop, A.; Hunt, J. D.; Zelesko, M. J.; Fowler, J. S.; Taylor, E. C.; McGillivray, G.; Kienzle, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4841.
- (15) Kitching, W. *Organomet. Chem. Rev.* **1968**, *3*, 61.
- (16) Taylor, E. C.; McKillop, A. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 338.
- (17) Rawlinson, D. J.; Sosnovsky, G. *Synthesis* **1973**, 567.
- (18) McKillop, A.; Taylor, E. C. *Adv. Organomet. Chem.* **1973**, *11*, 147.
- (19) McKillop, A.; Taylor, E. C. *Chem. Ber.* **1973**, *9*, 4.
- (20) McKillop, A. *Pure Appl. Chem.* **1975**, 463.

- 
- (21) McKillop, A.; Taylor, E. C. *Endeavor* **1976**, *35*, 88.
- (22) McKillop, A.; Taylor, E. C. In *Comprehensive Organomet. Chem.*; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon Press: New York, 1982; Vol. 7, p 465.
- (23) Uemura, S. In *Synthetic Reagents*; Horwood, E., Ed.; J. J. Pizey: 1983; Vol. 5, p 164.
- (24) Butler, R. N. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 249.
- (25) McKillop, A.; Taylor, E. C. In *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*; Miss, W. J., De Jonge, Cornelis, R. H. I., Eds.; Plenum: New York, 1986, p 695.
- (26) Ferraz, H. M. C. *Quim. Nova* **1987**, *10*, 106.
- (27) Merkushev, E. B. *Synthesis* **1988**, 923.
- (28) Usyatinskii, A. Y.; Bregadze, V. I. *Russ. Chem. Rev.* **1988**, *57*, 1054.
- (29) Ferraz, H. M. C. *Quim. Nova* **1989**, *12*, 155.
- (30) Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R. *Quim. Nova* **1990**, *13*, 88.
- (31) Douglas, K. T.; Bunni, M. A.; Baidur, S. R. *Int. J. Biochem.* **1990**, *22*, 429.
- (32) Prakash, O. *Aldrichimica Acta* **1995**, *28*, 63.
- (33) McKillop, A.; Taylor, E. C.; Hawks, I., G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2421.
- (34) Taylor, E. C.; Katz, A. H.; Salgado-Zamora, H.; McKillop, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5963.
- (35) Evans, D. A.; Ellman, J. A.; DeVries, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8912.
- (36) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J.; Ratz, A. M.; Evrard, D. A.; Barrow, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3417.
- (37) Evans, D. A.; Barrow, J. C.; Watson, P. S.; Ratz, A. M.; Dinsmore, C. J.; Evrard, D. A.; DeVries, K. M.; Ellman, J. A.; Rychnovsky, S. D.; Lacour, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3419.
- (38) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J.; Ratz, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3189.
- (39) Suzuki, Y.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6043.
- (40) Suzuki, Y.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4053.
- (41) Nakamura, K.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8621.
- (42) Konishi, H.; Okuno, T.; Nishiyama, S.; Yamamura, S.; Koyasu, K.; Terada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8791.
- (43) Anderson, B.; Wikström, H.; Hallberg, A. *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 1024.
- (44) Michael, J. P.; Nkwelo, M. M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2549.
- (45) Ratner, V. V.; Tregubova, I. N.; Belyaeva, M. G.; Arbuzov, B. A. *J. Org. Chem. Russ.* **1993**, *30*, 1645.
- (46) Thakkar, K.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6499.

- (47) Brocksom, U.; Tolo, A. P.; Brocksom, T. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 237.
- (48) Ferraz, H. M. C.; Brocksom, T. J.; Pinto, A. C.; Abla, M. A.; Zocher, D. T. H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 811.
- (49) Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 399.
- (50) Ferraz, H. M. C.; Sano, M. K.; Ribeiro, C. M. R. *Quim. Nova* **1993**, *16*, 548.
- (51) Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R.; Grazini, M. V. A.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1497.
- (52) Kocovský, P.; Pour, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5580.
- (53) Kocovský, P.; Pour, M.; Gogoll, A.; Hanus, V.; Smrcina, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6735.
- (54) Kocovský, P.; Langer, V.; Gogoll, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1026.
- (55) Kocovský, P.; Srogl, J.; Pour, M.; Gogoll, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 186.
- (56) Mori, K.; Puapoomchareon, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 271.
- (57) Smith, U. W.; Cornet, C.; Norup, E.; Christensen, S. B. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 873.
- (58) Abe, N.; Onoda, R.; Shirahata, K.; Kato, T.; Woods, M. C.; Kitahara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 369.
- (59) Shirahata, K.; Kato, T.; Kitahara, Y.; Abe, N. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 3179.
- (60) Evans, D. A.; Sims, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4691.
- (61) Hayashi, K.; Nakamura, H.; Mitsuhashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 2806.
- (62) Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Brocksom, T. J.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5661.
- (63) Srikrishna, A.; Reddy, T. J.; Nagaraju, S.; Sattigeri, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7841.
- (64) Hamelin, O.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; Tinant, B.; Declercq, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9992.
- (65) Dai, H.; Posner, G. H. *Synthesis* **1994**, 1383.
- (66) Zhu, G.-D.; Okamura, W. H. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1877.
- (67) Ho, T.-L.; Lee, K.-Y.; Chen, C.-K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3365.
- (68) Wiberg, K. B.; Koch, W. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1779.
- (69) McKillop, A.; Hunt, J. D.; Taylor, E. C. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3381.
- (70) Kabbe, H.-J. *Ann.* **1962**, *656*, 204.
- (71) Littler, J. S. *J. Chem. Soc.* **1962**, 827.
- (72) Khanna, M. S.; Garg, C. P.; Kapoor, R. P. *Synlett* **1992**, 393.
- (73) Lee, J. C.; Park, C.; Choi, Y. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4079.

- (74) Kuehne, M. E.; Giacobbe, T. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3359.
- (75) Corbani, F.; Rindone, B.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3253.
- (76) Antus, S.; Boross, F.; Kajtár-Peredy, M.; Radics, L.; Nógradi, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1283.
- (77) Bird, C. W.; Cooper, R. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 237.
- (78) Mincione, E.; Bovicelli, P.; Gil, J. B.; Forcellese, M. L. *Gazz. Chim. Ital.* **1985**, *115*, 37.
- (79) Banerjee, A. K.; Carrasco, M. C.; Peña-Matheud, C. A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, *108*, 94.
- (80) Taylor, E. C.; Robey, R. L.; Liu, K.-T.; Favre, B.; Bozimo, H. T.; Conley, R. A.; Chiang, C.-S.; McKillop, A.; Ford, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3037.
- (81) Miles, D. H.; Lho, D.-S.; Chittawong, V.; Payne, A. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4034.
- (82) Ciattini, G.; Morera, E.; Ortar, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 395.
- (83) Khanna, M. S.; Singh, O. V.; Garg, C. P.; Kapoor, R. P. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 585.
- (84) Grisar, J. M.; Bolkenius, F. N.; Petty, M. A.; Verne, J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 453.
- (85) Irwin, A. J.; Jones, J. B. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2176.
- (86) Just, G.; Donnini, G. P. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 2998.
- (87) Romeo, A.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *28*, 5337.
- (88) Ortar, G.; Romeo, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 111.
- (89) Mincione, E.; Barraco, P.; Forcellese, M. L. *Gazz. Chim. Ital.* **1980**, *110*, 515.
- (90) Maione, A. M.; Romeo, A.; Cerrini, S.; Fedeli, W.; Mazza, F. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1407.
- (91) Auclair, J.-P.; Gramain, J.-C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 23.
- (92) Salaun, J.; Garnier, B.; Conia, J. M. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1423.
- (93) Anderson, C. B.; Winstein, S. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 605.
- (94) Lee, J. B.; Price, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 1155.
- (95) Lee, J. B.; Price, M. J. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1017.
- (96) Freppel, C.; Favier, R.; Richer, J.-C.; Zador, M. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2586.
- (97) Freppel, C.; Favier, R.; Richer, J.-C.; Zador, M. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2590.
- (98) Aranda, V. G.; Barluenga, J.; Aznar, F. *Synthesis* **1974**, 504.
- (99) Emmer, G.; Zbiral, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 796.
- (100) Abley, P.; Byrd, J. E.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2591.
- (101) McKillop, A.; Hunt, J. D.; Taylor, E. C.; Kienzle, F. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5275.
- (102) Corey, E. J.; Ravindranathan, T. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4753.
- (103) Corey, E. J.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 256.

- (104) Holick, W.; Jenny, E. F.; Heusler, K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3421.
- (105) Sekizaki, H.; Ito, M.; Inoue, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2439.
- (106) Cocton, B.; de Paulet, A. C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 2947.
- (107) Glotter, E.; Schwarts, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1660.
- (108) Schwartz, A.; Glotter, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2470.
- (109) Antus, S.; Gottsegen, A.; Nógrádi, M.; Gergely, A. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3879.
- (110) Kaye, A.; Neidle, S.; Reese, C. B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1841.
- (111) Mitani, H.; Ando, T.; Yukawa, Y. *Chem. Lett.* **1972**, 455.
- (112) Begley, M. J.; Mohamed, S. E.; Whiting, D. A.; D'Souza, F.; Hatam, N. A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 883.
- (113) Bettelli, E.; D'Andrea, P.; Mascanzoni, S.; Passacantilli, P.; Piancatelli, G. *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 221.
- (114) Murakami, M.; Nishida, S. *Chem. Lett.* **1981**, 997.
- (115) Uemura, S.; Tabata, A.; Okano, M.; Ichikawa, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1630.
- (116) Emmer, G.; Zbiral, E. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1415.
- (117) Uemura, S.; Miyoshi, H.; Tabata, A.; Okano, M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 291.
- (118) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7392.
- (119) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Synlett* **1996**, 631.
- (120) Bach, R. D.; Holubka, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7814.
- (121) Bach, R. D.; Holubka, J. W.; Willis, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3980.
- (122) Byrd, J. E.; Cassar, L.; Eaton, P. E.; Halpern, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 40.
- (123) Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kondo, A.; Okada, K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2231.
- (124) Rigby, J. H.; Kirova-Snover, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8153.
- (125) Scanio, C. J. V.; Starrett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1539.
- (126) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3938.
- (127) Gosselin, P.; Joulain, D.; Laurin, P.; Rouessac, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2775.
- (128) Grazini, M. V. A. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 1996.
- (129) Hoberg, H.; Ballesteros, A.; Sigan, A.; Jegat, C.; Milchereit, A. *Synthesis* **1991**, 395.
- (130) Canonne, P.; Plamondon, J. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 555.
- (131) Christl, M.; Reich, H. J.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3463.
- (132) Granger, R.; Girard, J. P.; Boussineq, J.; Rossi, J. C.; Vidal, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2806.

- (133) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1691.
- (134) Ishii, S.; Helquist, P. *Synlett* **1997**, 508.
- (135) Saha, A.; Bhattacharjya, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 495.
- (136) Batey, R. A.; Lin, D.; Wong, A.; Hayhoe, C. L. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3699.
- (137) Sas, B.; De Clercq, P.; Vandewalle, M. *Synlett* **1997**, 1167.
- (138) Schweiger, E. J.; Joullié, M. M.; Weisz, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6127.
- (139) Garcia, A. M.; Mascarañas, J. L.; Castedo, L.; Mouriño, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6353.
- (140) Fall, Y.; Torneiro, M.; Castedo, L.; Mouriño, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4703.
- (141) Grzywacs, P.; Marczak, S.; Wicha, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5293.
- (142) He, M.; Tanimori, S.; Ohira, S.; Nakayama, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13307.
- (143) Mouriño, A.; Torneiro, M.; Vitale, C.; Fernández, S.; Pérez-Sestelo, J.; Anné, S.; Gregorio, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4713.
- (144) Jankowski, P.; Marczak, S.; Wicha, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12071.
- (145) Caine, D. *Org. React.* **1976**, *23*, 1.
- (146) Jabin, I.; Revial, G.; Melloul, K.; Pfau, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1101.
- (147) Saito, S.; Shiozawa, M.; Takamori, Y.; Yamamoto, H. *Synlett* **1997**, 359.
- (148) Kolis, S. P.; Kopach, M. E.; Liu, R.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6205.
- (149) Heathcook, C. H.; Ellis, J. E.; McMurry, J. E.; Coppolino, A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4995.
- (150) Zhong, G.; Hoffman, T.; Lerner, R. A.; Danishefsky, S.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8131.
- (151) Still, W. C.; VanMiddlesworth, F. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1258.
- (152) Marshall, J. A.; Schaeffer, D. J. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3642.
- (153) Kleinfelter, D. C.; R. Schleyer, P. R. *Org. Synthesis* **1962**, *42*, 79.
- (154) Zoretic, P. A.; Golen, J. A.; Saltzman, M. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3554.
- (155) Djerassi, C.; Wilds, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1715.
- (156) House, H. O.; Respass, W. L.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3128.
- (157) Odom, H. C.; Pinder, A. R. *Org. Synthesis* **1971**, *51*, 115.
- (158) House, H. O.; Giese, R. W.; Kronberger, K.; Kaplan, J. P.; Simeone, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2800.
- (159) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N.; Coombs, R. V.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 275.
- (160) Middleton, S.; Stock, L. E. *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 2467.

- (161) Smissman, E. E.; Lemke, T. L.; Kristiansen, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 334.
- (162) Sheldrick, G. M.; Sheldrick, W. S. *J. Chem. Soc. (A)* **1970**, 28.
- (163) Loudon, G. M. *Organic Chemistry*; 3<sup>rd</sup> ed.; The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc.: Redwood City, CA, 1995.
- (164) Mundy, B. P. *J. Chem. Ed.* **1972**, *49*, 91.
- (165) Shono, T.; Fujita, K.; Kumai, S. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3123.
- (166) Borodkin, G. I.; Panova, Y. B.; Shakirov, M. M.; Shubin, V. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 354.
- (167) Borodkin, G. I.; Panova, E. B.; Shakirov, M. M.; Shubin, V. G. **1983**.
- (168) Mehta, G.; Reddy, D. S. *Synlett* **1997**, 612.
- (169) Rönn, M.; Andersson, P. G.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3603.
- (170) Sha, C.-K.; Chiu, R.-T.; Yang, C.-F.; Yao, N.-T.; Tseng, W.-H.; Liao, F.-L.; Wang, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4130.
- (171) Huart, C.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 634.
- (172) Renaud, J.-L.; Petit, M.; Aubert, C.; Malacria, M. *Synlett* **1997**, 931.
- (173) Knölker, H.-J.; Foitzik, N.; Goesmann, H.; Graf, R.; Jones, P. G.; Wanzl, G. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 538.
- (174) Chambournier, G.; Krishnamurthy, V.; Rawal, V. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6313.
- (175) Srikrishna, A.; Vijaykumar, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4901.
- (176) Richardson, B. M.; Welker, M. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1229.
- (177) Lee, Y.-K.; Singleton, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2255.
- (178) Rao, H. S. P.; Reddy, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 171.
- (179) da Silva, G. V. J. Tese de Doutorado, USP, 1984.
- (180) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3755.
- (181) Kingsbury, C. L.; Smith, R. A. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7637.
- (182) Kingsbury, C. L.; Smith, R. A. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4629.
- (183) Bertz, S. H.; Smith, R. A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8276.
- (184) Frantz, D. E.; Singleton, D. A.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3383.
- (185) Flemming, S.; Kabbara, J.; Nickisch, K.; Neh, H.; Westermann, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6075.
- (186) Flemming, S.; Kabbara, J.; Nickisch, K.; Neh, H.; Westermann, J. *Synthesis* **1995**, 317.
- (187) Kabbara, J.; Flemming, S.; Nickisch, K.; Neh, H.; Westermann, J. *Liebigs Ann.* **1995**, 401.
- (188) Gramain, J. C.; Quirion, J. C. *Magn. Res. Chem.* **1986**, *24*, 938.

- (189) Cambie, R. C.; Craw, P. A.; Buckleton, J. S.; Clark, J. S.; Rickard, C. E. F. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 365.
- (190) King, T. J.; Farrel, I. W.; Halsall, T. G.; Thaller, V. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 727.
- (191) Bradshaw, A. P. W.; Hanson, J. R.; Sadler, I. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2787.
- (192) Misra, R.; Pandey, R. C.; Silverton, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4178.
- (193) Juby, P. F.; Goodwin, W. R.; Hudyma, T. W.; Partyka, R. A. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1297.
- (194) Roy, A.; Gupta, J. K.; Lahiri, S. C. *J. Indian Chem. Soc.* **1983**, *60*, 377.
- (195) Mukhopadhyay, A.; Roy, A.; Lahiri, S. C. *J. Indian Chem. Soc.* **1985**, *62*, 690.
- (196) Ray, S. M.; Lahiri, S. C. *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67*, 324.
- (197) Ghoshal, P. N.; Pathak, B. *J. Indian Chem. Soc.* **1976**, *53*, 1126.
- (198) Lahiri, S. C.; Gupta, J. K. *J. Indian Chem. Soc.* **1976**, *53*, 1041.
- (199) Ray, S. M.; Lahiri, S. C. *J. Indian Chem. Soc.* **1991**, *68*, 549.
- (200) Hong, B.-c.; Sun, S.-s.; Tsai, Y.-c. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7717.
- (201) Katrizky, A. R.; Zhang, G.; Xie, L. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2467.
- (202) Bailey, W. F.; Longstaff, S. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 432.
- (203) Negishi, E.; Makabe, H.; Shimoyama, I.; Wu, G.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1095.
- (204) Kotha, S.; Sreenivasachary, N.; Brahmachary, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2805.
- (205) Crousse, B.; Xu, L.-H.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P. *Synlett* **1998**, 658.
- (206) Déziel, R.; Malenfant, E.; Thibault, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5493.
- (207) Weyerstahl, P.; Marschall, H.; Schneider, K. *Liebigs Ann.* **1995**, 231.
- (208) Taylor, E. C.; Chiang, C.-S.; McKillop, A.; White, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6750.
- (209) Plusquellec, D.; Kerfanto, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1495.
- (210) Nongrum, F. M.; Myrboh, B. *Synthesis* **1987**, 845.
- (211) Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1197.
- (212) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*; Plenum Press, New York, **1990**, 3<sup>a</sup> ed, Parte B, p 243.
- (213) Weiss, R. *Org. Synthesis* **1955**, *3*, 729.
- (214) Zubaidha, P. K.; Chavan, S. P.; Racheria, U. S.; Ayyangar, N. R. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5759.
- (215) Harrowven, D. C.; Dainty, R. F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15771.



- (216) Akita, H.; Nozawa, M.; Shimizu, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1789.
- (217) Ogibin, Y. N.; Ilovaisky, A. I.; Nikishin, G. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *81*, 3256.
- (218) Hara, S.; Nakahigashi, J.; Ishi-i, K.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2589.
- (219) Santos, A. P. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, 1998.
- (220) Miles, D. H.; Lho, D. S.; de la Cruz, A. A.; Gomez, E. D.; Weeks, J. A.; Atwood, J. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2930.
- (221) Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Silva Jr., L. F.; Longo Jr., L. S. *Synth. Commun.* **1999**, *29*(11),0000.
- (222) Ahmed, H.; Campbell, N. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4115.
- (223) Kocovský, P.; Baines, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6139.
- (224) Kocovský, P.; Baines, R. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5439.
- (225) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr, L. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1899.
- (226) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr, L. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1716.
- (227) Heydlauf, H. *Europ. J. Pharm.* **1969**, *6*, 340.
- (228) Russel, J. B. *Química Geral*; tradução Márcia Guekezian et al; 2<sup>a</sup> ed.; São Paulo, Makron Books, **1994**; Vol. 2; p.1150.
- (229) Stothers, J. B.; Tan, C. T. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 308.
- (230) Corey, E. J.; Floyd, D.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3418.
- (231) Gream, G. E.; Laffer, M. H.; Serelis, A. K. *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 835.
- (232) van der Steen, R.; Biesheuvel, P. L.; Erkelens, C.; Mathies, R. A.; Lugtenburg, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, *108*, 83.
- (233) Birnbaum, G. I.; Stoessl, A.; Grover, S. H.; Stothers, J. B. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 993.
- (234) Huffman, J. W.; Potnis, S. M.; Satish, A. V. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4266.
- (235) Caine, D.; Smith, J., T. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 755.
- (236) Kutney, J. P.; Piotrowska, K.; Chen, Y.-H.; Cheng, K.-P. N.; Gao, Z.; Rettig, S. J. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1698.
- (237) Arnould, J. C.; Pete, J. P. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 815.
- (238) Pang, Y.-P.; Kozikowski, A. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4499.
- (239) Radcliffe, M. M.; Weber, W. P. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 297.

---

## CURRICULUM VITAE

Luiz Fernando da Silva Jr.

**Data de Nascimento:** 1° de março de 1971

**Local de Nascimento:** São Paulo, SP, Brasil

**Nacionalidade:** Brasileira

### **Educação**

03/86-11/88 Segundo Grau. Colegial. Colégio Equipe

03/89-12/93 Graduação. Bacharelado em Química. Instituto de Química da USP, São Paulo, Brasil.

03/94-03/99 Pós-graduação. Doutorado em Química Orgânica. Instituto de Química da USP, São Paulo, Brasil.

### **Bolsas Recebidas**

03/92-02/94 Iniciação Científica. CNPq.

03/94-02/96 Mestrado. CAPES.

03/96-09/97 Doutorado. CNPq.

10/97-02/99 Doutorado. FAPESP.

### **Publicações**

1."Thallium Trinitrate Mediated Ring Contraction of Monocyclic Ketones: Stereochemical Aspects", Ferraz, H. M. C.; Silva Jr, L. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1899-1902.

2."Thallium Trinitrate Mediated Ring Contraction of *trans*-2-Decalones: An Alternative Entry to the Hydrindane System", Ferraz, H. M. C.; Silva Jr, L. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1716-1718.

3."Reaction of  $\beta,\gamma$ -Unsaturated Carboxylic Acids with Thallium Triacetate (TTA): Lactonization vs Oxidative Decarboxylation". Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Silva Jr, L. F.; Longo Jr., L. S. *Synth. Commun.* **1999**, *29* (11), 000.

### **Trabalhos Apresentados em Congressos**

1. "Extração de Paládio com Diocilsulfeto: Alternativas para Novos Diluentes", Silva Jr., L.. F.; Kuya, M. K. 16ª R. A. SBQ (IC-06), Caxambu/Brasil, 1993.
2. "Estudos Sobre a Contração de Anéis Utilizando Sais de Tálío(III)", Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L.. F.; Grazini, M. V. A. 18ª R. A. SBQ (QO-067), Caxambu/Brasil, 1995.
3. "Ring Contraction of Ketones Mediated by Thallium Trinitrate (TTN)", Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L.. F. 7<sup>th</sup> BMOS (PS-132), Rio de Janeiro/Brasil 1996.
4. "Contração de Anéis com Nitrato de Tálío(III)", Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L.. F.; Grazini, M. V. A.; Vieira, T. O. 20ª R. A. SBQ (QO-121), Poços de Caldas/Brasil, 1997. Este trabalho também foi apresentado em uma sessão coordenada.
5. "Construção de Ciclopentanos Funcionalizados via Reação de 3-Alquenóis com Trinitrato de Tálío (TTN)", Santos, A. P.; Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L.. F. 21ª R. A. SBQ (QO-090), Poços de Caldas/ Brasil, 1998.
6. "Reaction of 1-Tetralones with Thallium(III) Trinitrate", Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L.. F.; Vieira, T. O. 12<sup>th</sup> ICOS (C-017), Veneza/Itália, 1998.
7. "Thallium Trinitrate (TTN) Mediated Ring Contraction of 1,2-Dihydronaphthalenes: Construction of the Indan Ring System" Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L.. F.; Vieira, T. O. 8<sup>th</sup> BMOS (PS-103), São Pedro/Brasil, 1998.

### **Participação no Programa de Aperfeiçoamento de Ensino**

1. "Química Orgânica Básica"  
Coordenador: Prof. Dr. Nídia Franca Roque. 2º Semestre/94.
2. "Mecanismos em Química Orgânica"  
Coordenador: Prof. Dr. Willhem Josef Baader. 1º Semestre /95.
3. "Química Orgânica IV"  
Coordenador: Prof. Dr. Luiz Henrique Catalani. 2º Semestre /96.
4. "Química Orgânica de Biomoléculas"  
Coordenador: Prof. Dr. Massuo J. Kato. 1º Semestre /97.