

Quim. Nova, Vol. 31, No. 4, 763-766, 2008SÍNTESE DE 1-INDANONAS ATRAVÉS DA REAÇÃO DE ACILAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS INTRAMOLECULAR UTILIZANDO NbCl_5 COMO ÁCIDO DE LEWIS

Ellen Christine Polo, Luiz Carlos da Silva-Filho, Gil Valdo José da Silva e Mauricio Gomes Constantino*

Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes, 3900, 14040-901 Ribeirão Preto – SP, Brasil

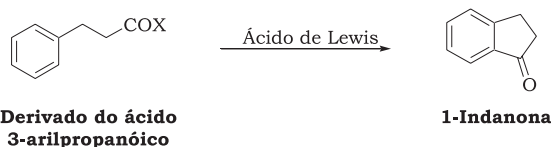
Recebido em 17/12/07; aceito em 27/2/08; publicado na web em 2/4/08

SYNTHESIS OF 1-INDANONES THROUGH THE INTRAMOLECULAR FRIEDEL-CRAFTS ACYLATION REACTION USING NbCl_5 AS LEWIS ACID. The intramolecular Friedel-Crafts acylation reaction of 3-arylpropanoic acids to give 1-indanones can be effected in good yields under mild conditions (room temperature) by using niobium pentachloride. Our results indicate that NbCl_5 acts both as reagent (to transform carboxylic acids into acyl chlorides) and as catalyst in the Friedel-Crafts cyclization.

Keywords: intramolecular Friedel-Crafts acylation reaction; niobium pentachloride; synthesis of 1-indanones.

INTRODUÇÃO

A reação de acilação de Friedel-Crafts intramolecular é um dos métodos mais simples e eficientes para a síntese de cetonas benzocíclicas como as 1-indanonas.¹ Uma maneira clássica de realizar esta ciclização é o tratamento de um haleto de acilo ou ácido carboxílico contendo um anel benzênico com um ácido de Lewis ou de Brönsted.²



Esquema 1

O esqueleto indânico está presente em uma série de produtos naturais e fármacos com atividade biológica, como o Indinavir® – um inibidor da HIV-protease,³ o Aricept® – utilizado no tratamento do mal de Alzheimer,⁴ o mutisiantol,⁵ o taiwaniaquinol B⁶ e a (+)-indacrinona – fármaco contra hipertensão⁷ (Figura 1), sendo também encontrado em várias formulações de fragrâncias.⁸

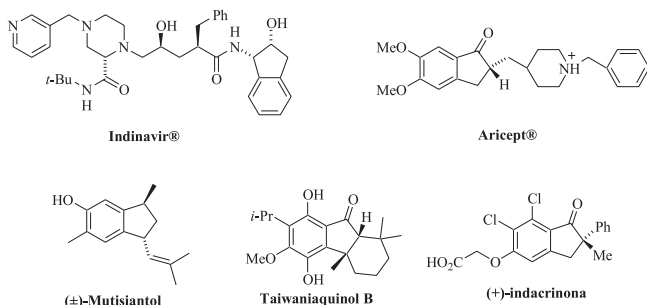


Figura 1

Já foram descritos, na literatura, alguns processos para efetuar a síntese de indanonas através da ciclização de ácidos 3-arylpropanóicos, como mostrado no Esquema 1, por tratamento com

diferentes ácidos de Lewis: $\text{Tb}(\text{OTf})_3$, $\text{Gd}(\text{OTf})_3$, etc.⁹ No entanto, estes métodos geralmente requerem altos tempos reacionais e elevadas temperaturas, sendo comum obter baixos rendimentos.

Neste trabalho relatamos nossos estudos sobre o uso do pentacloreto de nióbio em reações de acilação de Friedel-Crafts intramolecular de ácidos 3-arylpropanóicos. O NbCl_5 tem se mostrado um poderoso agente ativante em várias reações orgânicas,¹⁰ sendo um forte eletrófilo ou ácido de Lewis.¹¹

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em nossos estudos sobre o uso do NbCl_5 , como ácido de Lewis, em reações de acilação de Friedel-Crafts intramolecular de ácidos 3-arylpropanóicos, foram utilizados os seguintes ácidos: ácido 3-fenilpropanóico (1), ácido 3-(4-metoxifenil)propanóico (2), ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propanóico (3) e ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanóico (4) (Figura 2).

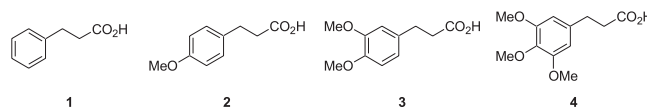
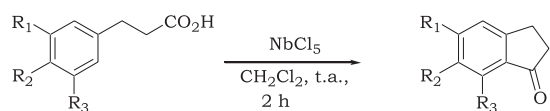


Figura 2

Em todos os experimentos para a obtenção dos respectivos derivados da 1-indanona foi utilizado sempre 1 mmol do ácido, variando a quantidade (número de equivalentes) de NbCl_5 . Os experimentos foram todos realizados sob atmosfera inerte (N_2), utilizando diclorometano anidro como solvente. Para comparar a atividade do NbCl_5 em diferentes condições resolvemos realizar todas as reações com a mesma duração (2 h) e assim avaliar qual a taxa de conversão ácido/indanona em cada caso. Todos os experimentos foram interrompidos pela adição de água ao meio reacional, agitando-se por mais 30 min após a adição. Os resultados obtidos estão mostrados no Esquema 2 e na Tabela 1.

Pelos dados apresentados na Tabela 1, podemos verificar que com o aumento da quantidade de pentacloreto de nióbio houve um aumento considerável na quantidade de indanona formada, em condições bem mais suaves que as descritas na literatura, onde estas mesmas reações são realizadas em tubo selado a altas temperaturas (≈ 250 °C).⁹

*e-mail: mgconsta@usp.br



- 1 R1=R2=R3= H
 2 R2= OMe, R1=R3= H
 3 R1=R2= OMe, R3= H
 4 R1=R2=R3= OMe
 5 R1=R2=R3= H
 6 R2= OMe, R1=R3= H
 7 R1=R2= OMe, R3= H
 8 R2=R3= OMe, R1= H
 9 R1=OH, R2= OMe, R3= H
 10 R1=OMe, R2= OH, R3= H
 11 R1=R2=R3= OMe

Esquema 2

O aumento na quantidade de indanona formada sugere que o NbCl_5 poderia estar atuando primeiramente como reagente, transformando os derivados do ácido 3-fenilpropanóico em cloretos de acilo e, depois, como ácido de Lewis na acilação de Friedel-Crafts.

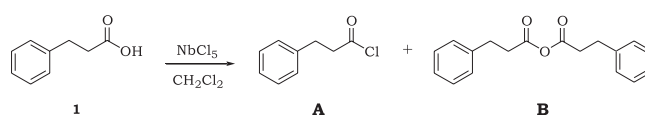
De fato, pudemos constatar a formação do cloreto de acilo (**A**) e do anidrido (**B**) correspondentes ao ácido **1**, simplesmente repetindo a reação com 0,5 equivalentes de NbCl_5 , mas reduzindo o tempo de hidrólise (≈ 1 min) para reduzir a hidrólise do cloreto (**A**) e do anidrido (**B**). Os espectros de RMN ^1H e, especialmente, de ^{13}C mostraram claramente a presença de **A** e **B** (Esquema 3), como se pode ver na Figura 3.

O sinal em 179,54 ppm corresponde ao carbono carbonílico do ácido 3-fenilpropanóico (**1**), em 172,97 ppm corresponde ao carbono carbonílico do cloreto de acilo (**A**) e em 168,49 ppm corresponde ao carbono carbonílico do anidrido (**B**).

Considerando estes resultados podemos sugerir que, inicialmente, o NbCl_5 é rapidamente consumido na reação de transformação do ácido carboxílico em cloreto de acilo; quando se usa pequena quantidade de NbCl_5 , portanto, nenhuma ciclização ocorre porque a atividade catalítica dos derivados do NbCl_5 (provenientes da reação com o OH do ácido carboxílico) é provavelmente

Tabela 1. Resultados obtidos para as reações de acilação de Friedel-Crafts intramolecular entre os derivados de ácido 3-arylpropanóicos e NbCl_5

ácido	Produto	NbCl_5 (eq.)	Rendimento (%)
1		0,5	0
		1,0	21
		1,5	56
		2,0	78
		2,5	82
2		0,5	0
		1,0	10
		1,5	29
		2,0	31
3		0,5	28 (7), 0 (8), 0 (9) e 0 (10)
		1,0	65 (7), 0 (8), 0 (9) e 0 (10)
		1,5	83 (7), 1 (8), 0 (9) e 0 (10)
		2,0	58 (7), 1 (8), 16 (9) e 8 (10)
9			
4		0,5	33
		1,0	77
		1,5	95



Esquema 3

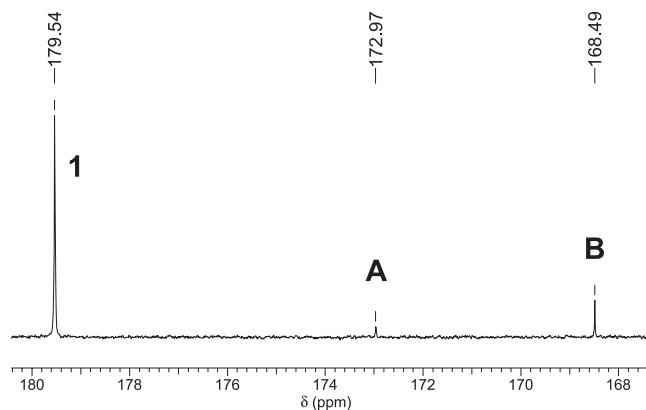
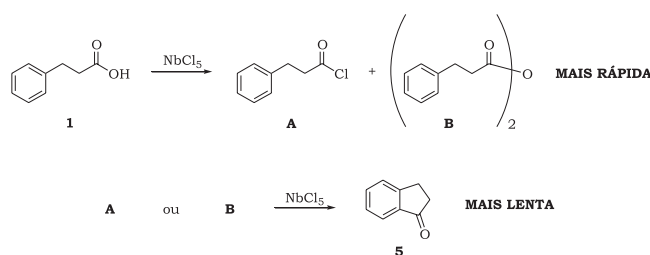


Figura 3



Esquema 4

insuficiente. O anidrido é um subproduto sempre presente nas reações de preparação de cloretos de acilo, formado pela reação de cloreto de acilo (ou intermediários da transformação ácido \rightarrow cloreto) com ácido carboxílico ainda presente.

O ácido **4**, que contém grupos fortemente ativantes para a substituição eletrofílica, apresenta uma velocidade de ciclização suficientemente maior para fornecer produto ciclizado mesmo com 0,5 mmol de NbCl_5 . No entanto, para obter boa conversão de ácido em indanona, é necessário usar 1,5 mmol de NbCl_5 , mesmo com este substrato bem ativado. Não fizemos, como anteriormente, as reações com 2,0 e 2,5 mmol de NbCl_5 porque com 1,5 mmol já obtivemos uma conversão de 97% do material de partida.

Os resultados obtidos para os testes realizados com o ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propanóico (**3**) apresentaram-se bastante interessantes, em relação aos outros derivados do ácido 3-fenilpropanóico utilizados. Verificamos que, com quantidades menores de NbCl_5 (0,5 e 1,0 mmol), não se detecta a presença da indanona **8** no produto, mas apenas da indanona **7**. A indanona **8**, porém, forma-se em pequena quantidade quando utilizamos 1,5 mmol de NbCl_5 . Ao fazermos a reação utilizando 2,0 mmol de NbCl_5 verificamos, com alguma surpresa, que foram formados subprodutos resultantes de "hidrólise" das metoxilas, indanonas **9** e **10**, causando uma diminuição da quantidade da indanona **7**, porque parte de **7** foi destruída para formar **9** e **10**.

A identificação dos compostos **9** e **10** (Figura 4) foi realizada principalmente por análises de RMN bidimensionais (espectroscopia de correlação) tais como HMBC e HMQC.

O hidrogênio da hidroxila destes compostos dá um sinal isolado na RMN de ^1H , como singlete (6,39 ppm para **9** e 5,69 ppm para

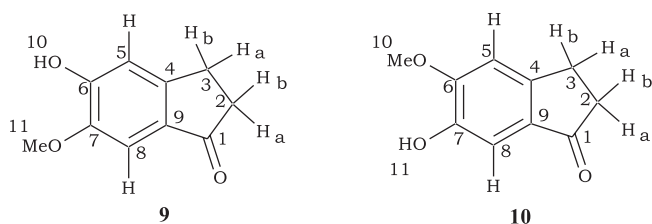


Figura 4

10). A observação das correlações deste hidrogênio hidroxílico no HMBC permite imediata identificação dos três carbonos vizinhos (C_5 , C_6 e C_7 para o composto **9**; C_6 , C_7 e C_8 para o composto **10**). Em cada um destes grupos de três carbonos, há apenas um que é CH (determina-se qual deles por DEPT-135 ou HMQC); não é difícil determinar qual é o C_6 e qual é o C_7 observando as várias correlações. A correlação de H_3 com C_5 é clara em ambos os casos, assim como outras que permitem identificação de todos os sinais dos espectros de RMN, tanto de 1H como de ^{13}C .

Os dados obtidos na identificação estrutural das indanonas **9** e **10** estão mostrados nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

Tabela 2. Dados espectroscópicos do isômero **9** – análise em $CDCl_3$

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Correlações (gHMBC)
1	206,0	-	-	-	$H_8; H_3; H_2$
2	36,4	2,65-2,68	2H	m	H_3
3	25,4	3,01-3,05	2H	m	$H_2; H_5$
4	150,9	-	-	-	$H_2; H_3; H_8$
5	111,1	6,96	1H	s	$H_3; H_{10}$
6	152,4	-	-	-	$H_5; H_8; H_{10}$
7	146,8	-	-	-	$H_5; H_8; H_{10}; H_{11}$
8	104,0	7,20	1H	s	-
9	129,6	-	-	-	$H_3; H_5; H_8$
10	-	6,39	1H	sl	-
11	56,2	3,93	3H	s	-

Tabela 3. Dados espectroscópicos do isômero **10** – análise em $CDCl_3$

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Correlações (gHMBC)
1	205,7	-	-	-	$H_8; H_3; H_2$
2	36,5	2,64-2,68	2H	m	H_3
3	25,6	3,03-3,06	2H	m	$H_2; H_5$
4	149,2	-	-	-	$H_2; H_3; H_8$
5	107,0	6,89	1H	s	H_3
6	152,7	-	-	-	$H_5; H_8; H_{10}; H_{11}$
7	145,7	-	-	-	$H_5; H_8; H_{11}$
8	107,8	7,25	1H	s	H_{11}
9	130,6	-	-	-	$H_3; H_5$
10	56,2	3,99	3H	s	-
11	-	5,69	1H	s	-

CONCLUSÃO

Podemos assim concluir que o pentacloreto de nióbio é um ótimo ácido de Lewis para a reação de acilação de Friedel-Crafts intramolecular, para a formação de derivados de 1-indanonas, pois

leva à formação dos produtos desejados com tempos reacionais satisfatórios e bons rendimentos, se comparado com outros ácidos de Lewis. Uma tabela mostrando comparações com outros ácidos foi incluída no material suplementar. As reações com substratos metoxilados utilizando $NbCl_5$ como reagente exige um certo controle, porque existe uma reação secundária possível, a ruptura da ligação CH_3-O- . No entanto, como mostrado pelos nossos resultados, esta reação secundária é suficientemente mais lenta para permitir a obtenção do produto desejado em bom rendimento.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Espectros de RMN de 1H e de ^{13}C dos compostos **5** – **11** e espectros 2D (COSY, gHMBC e gHMQC) dos compostos **9** e **10** constam do material suplementar, disponível gratuitamente em <http://quimicanova.sbq.org.br>, em forma de arquivo PDF.

PARTE EXPERIMENTAL

Os espectros de RMN- 1H de 300 MHz e de RMN- ^{13}C de 75 MHz foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX-300, os espectros de RMN- 1H de 400 MHz e de RMN- ^{13}C de 100 MHz em um espectrômetro Bruker DRX-400 e os espectros de RMN- 1H de 500 MHz e de RMN- ^{13}C de 125 MHz em um espectrômetro Bruker DRX-500. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, utilizando $CDCl_3$ como solvente.

Os espectros de absorção no IV foram registrados em um espectrômetro Perkin-Elmer modelo 1600-FT, em celas de KBr para líquidos (filme).

Os espectros de massas de baixa resolução foram realizados num espectrômetro de massas do tipo tripló-quadrupolo, modelo Quattro II (marca Micromass, Altrincham, UK), equipado com fonte de ionização electrospray (ESI). Durante todos os experimentos, a temperatura da fonte foi mantida a 80 °C e a voltagem na agulha a ~3,5 kV, aplicando-se um fluxo de gás secante (nitrogênio) de 200 L/h e um fluxo de gás nebulizador (nitrogênio) de 15 L/h. Para os experimentos de MS no modo positivo, o solvente utilizado foi acetonitrila 50% (v/v); contendo ácido fórmico 0,1% (v/v), espectros ESI foram obtidos no modo de aquisição contínua, varrendo num intervalo de massas de m/z 50 a 500, com tempo de varredura de 2 s. Os íons fragmentados foram descritos como relação entre massa e carga (m/z).

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas com placas de sílica gel 60 da Merck®. Purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 (70-230 mesh) da Merck®.

Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.¹²

Procedimento geral das reações de Friedel-Crafts intramoleculares com $NbCl_5$

A uma suspensão de $NbCl_5$ (135 mg (0,5 mmol); 270 mg (1,0 mmol); 406 mg (1,5 mmol); 540 mg (2,0 mmol) ou 675mg (2,5 mmol), dependendo do experimento) em diclorometano anidro (4,0 mL) adicionou-se uma solução do ácido 3-arilpropanóico (1 mmol) em diclorometano (2,0 mL). As adições foram feitas à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. Decorrido o tempo reacional de 2 h adicionou-se água destilada (15 mL) à mistura e deixou-se agitando por mais 30 min. A solução resultante foi extraída com quatro porções de 20 mL de diclorometano e em seguida as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada

de NaCl (2 X 15 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (variação do eluente 8:2-7:3).

1-indanona (5):⁹ p.f. 38,5 - 40,0 °C; RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 2,66-2,69 (m, 2H), 3,12-3,14 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H, *J*₁ = 7,8 Hz e *J*₂ = 7,6 Hz); 7,48 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,58 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 25,7 (CH₂), 36,1 (CH₂), 123,6 (CH), 126,6 (CH), 127,2 (CH), 134,5 (CH), 136,9 (C), 155,1 (C), 206,9 (CO); IV λ_{max} (KBr): 772 cm⁻¹; 1612 cm⁻¹; 1704 cm⁻¹; MS (*m/z*): 133,8 (M + H), 114,7, 102,7, 90,6, 76,6, 64,5, 50,5.

6-metoxi-1-indanona (6):^{9,13} p.f. 108,0 - 110,0 °C; RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 2,69-2,71 (t, 2H, *J* = 5,5 Hz), 3,05-3,07 (t, 2H, *J* = 5,5 Hz), 3,83 (s, 3H), 7,17-7,18 (m, 2H), 7,35 (m, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 25,0 (CH₂), 36,8 (CH₂), 55,4 (CH₂), 104,8 (CH), 123,8 (CH), 127,2 (CH), 138,1 (C), 147,8 (C), 159,3 (C), 206,8 (C=O); IV λ_{max} (KBr): 838 cm⁻¹; 1040 cm⁻¹; 1298 cm⁻¹; 1612 cm⁻¹; 1694 cm⁻¹; MS (*m/z*): 163,2 (M + H), 144,2, 120,7, 102,6, 90,5, 77,0, 64,6, 50,8.

5,6-dimetoxi-1-indanona (7):^{9,14} p.f. 116,0 - 118,0 °C; RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2,66-2,70 (m, 2H), 3,04-3,08 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,19 (s, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 25,5 (CH₂), 36,5 (CH₂), 56,0 (CH₂), 56,2 (CH₂), 104,1 (CH), 107,4 (CH), 129,8 (C), 149,3 (C), 150,4 (C), 155,3 (C), 205,7 (CO); IV λ_{max} (KBr): 852 cm⁻¹; 1590 cm⁻¹; 1702 cm⁻¹; MS (*m/z*): 193,6 (M + H), 176,6, 150,5, 131,0, 120,2, 106,6, 121,7, 90,5, 76,6, 64,4, 50,4.

6,7-dimetoxi-1-indanona (8):^{9,13} RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2,68-2,72 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,10 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,18 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz); MS (*m/z*): 193,0 (M + H), 177,7, 159,5, 148,3, 134,3, 119,1, 106,4, 102,9, 90,9, 76,5, 64,3, 50,5.

5-hidroxi-6-metoxi-1-indanona (9):¹⁵ RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2,65-2,68 (m, 2H), 3,01-3,05 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,39 (sl, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,20 (s, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 25,4 (CH₂), 36,4 (CH₂), 56,2 (CH₂), 104,0 (CH), 111,1 (CH), 129,6 (C), 146,8 (C), 150,9 (C), 152,4 (C), 205,9 (CO); IV λ_{max} (KBr): 852 cm⁻¹; 1578 cm⁻¹; 1654 cm⁻¹; 3448 cm⁻¹; MS (*m/z*): 179,5 (M + H), 163,4, 136,1, 121,5, 106,9, 93,9, 90,7, 78,5, 76,6, 65,0, 50,4.

6-hidroxi-5-metoxi-1-indanona (10):¹⁵ RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2,64-2,68 (m, 2H), 3,03-3,06 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 5,69 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,25 (s, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 25,6 (CH₂), 36,5 (CH₂), 56,2 (CH₂), 107,0 (CH), 107,8 (CH), 130,6 (C), 145,7 (C), 149,2 (C), 152,7 (C), 205,7 (CO); MS (*m/z*): 179,0 (M + H), 163,9, 136,8, 121,8, 106,8, 93,9, 90,8, 78,5, 76,9, 64,7, 50,6.

5,6,7-trimetoxi-1-indanona (11):^{9,16} p.f. 108,0 - 110,0 °C; RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2,64-2,67 (m, 2H), 3,01-3,04 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 6,69 (s, 1H); RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 25,5 (CH₂), 37,0 (CH₂), 56,1 (CH₂), 61,2 (CH₂), 61,8 (CH₂), 103,6 (CH), 122,7 (C), 140,4 (C), 151,3 (C), 153,1 (C), 159,5 (C), 203,0 (CO); IV λ_{max} (KBr): 854 cm⁻¹; 1594 cm⁻¹; 1690 cm⁻¹; MS (*m/z*): 223,7 (M + H), 207,4, 189,5, 164,5, 146,8, 132,5, 121,7, 102,7, 90,6, 76,6, 64,9, 50,6.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro. Também agradecemos à CBMM - Companhia Brasileira de Mineralogia e Mineração - pelo NbCl₃ fornecido.

REFERÊNCIAS

- Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva Jr., L. F.; Craveiro, M. V. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 703; Olah, G. A.; *Friedel-Crafts Chemistry*, John Wiley and Sons: New York, 1973.
- Larock, R.; *Comprehensive Organic Transformations*, 1st ed.; VCH: New York, 1989; p. 704-708.
- Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Schiltz, G.; *Synthesis* **2001**, 2203.
- Sugimoto, H.; *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 2031.
- Ho, T.-L.; Lee, K.-Y.; Chen, C.-K.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3365.
- Lin, W.-H.; Fang, J.-M.; Cheng, Y.-S.; *Phytochemistry* **1995**, *40*, 871.
- Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446; deSolms, S. J.; Woltersdorf, O. W., Jr.; Cragoe, E. J., Jr.; *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 437.
- Sprecker, M. A.; Weiss, R. A.; Belko, R. P.; Molner, E. A.; *International Flavors & Fragrances Inc.* US 6.342.612 B1: EUA, 2002.
- Cui, D.M.; Zhang, C.; Kawamura, M.; Shimada, S.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1741; El-Sayrafi, S.; Rayyan, S.; *Molecules* **2001**, *6*, 279; Wu, C.; Nakamura, H.; Murai, A.; Inouye, S.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9575; Hanessian, S.; Ma, J.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3469.
- Andrade, C. K. Z.; *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 333; Silva-Filho, L. C.; Constantino, M. G.; Lacerda Jr, V.; Silva, G. V. J.; Invernize, P. R.; *Bielstein J. Org. Chem.* **2005**, *14*; Constantino, M. G.; Lacerda Jr, V.; da Silva, G. V. J.; *Molecules* **2002**, *7*, 456; Constantino, M. G.; Lacerda Jr, V.; Silva-Filho, L. C.; da Silva, G. V. J.; *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 369; Constantino, M. G.; Lacerda Jr, V.; Invernize, P. R.; Silva-Filho, L. C.; da Silva, G. V. J.; *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3529.
- Payton, P. H. Em *Encyclopedia of Chemical Technology*, Othmer, K., ed.; 3rd ed., Wiley-Interscience: New York, 1981, vol. 15, p. 820-840; em especial, p. 827; Nowak, I.; Ziolk, M.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3603; Schlewitz, J. H. Em *Encyclopedia of Chemical Technology*, 1996, vol. 17, p. 43.
- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd ed., Pergamon Press Ltd: Oxford, 1980.
- Uchikawa, O.; Fukatsu, K.; Tokunoh, R.; Kawada, M.; Matsumoto, K.; Imai, Y.; Hinuma, S.; Kato, K.; Nishikawa, H.; Hirai, K.; Miyamoto, M.; Ohkawa, S.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4222.
- Minuti, L.; Taticchi, A.; Marrocchi, A.; Lanari, D.; Broggi, A.; Gacs-Baitz, E.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 481.
- Tao, Z.-F.; Li, G.; Tong, Y.; Chen, Z.; Merta, P.; Kovar, P.; Zhang, H.; Rosenberg, S. H.; Sham, H. L.; Sowin, T. J.; Lin, N.-H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4308.
- Saeed, A.; Ehsan, S.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1381.

SÍNTESE DE 1-INDANONAS ATRAVÉS DA REAÇÃO DE ACILAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS
INTRAMOLECULAR UTILIZANDO NbCl₅ COMO ÁCIDO DE LEWIS

Ellen Christine Polo, Luiz Carlos da Silva-Filho, Gil Valdo José da Silva e Mauricio Gomes Constantino*

Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo,
Av. Bandeirantes, 3900, 14040-901 Ribeirão Preto – SP, Brasil

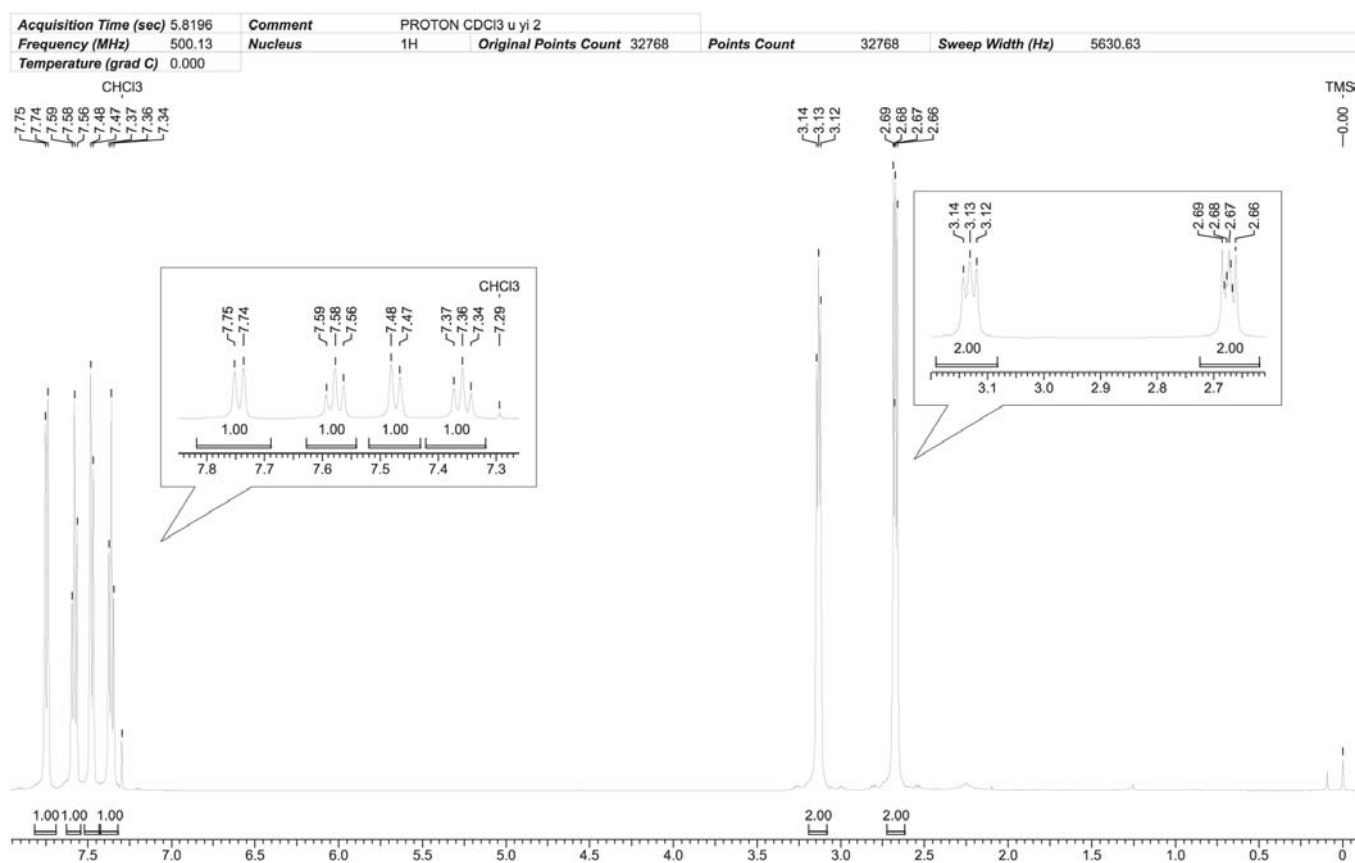


Figura 1S. Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 5

*e-mail: mgconsta@usp.br

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCI3 u mgc 2	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	¹³ C						
Temperature (grad C)	0.000								

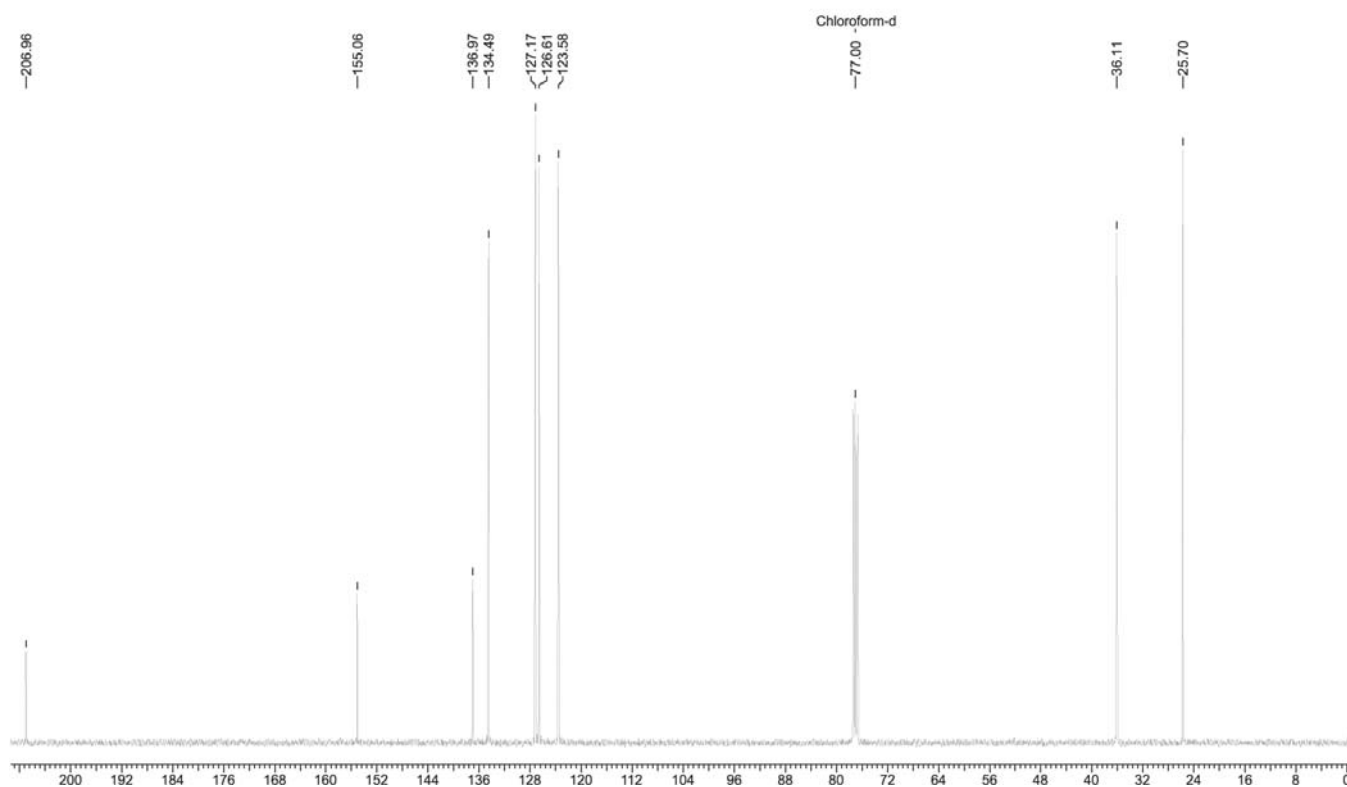


Figura 2S. Espectros de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCI3 u mgc 2	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	23980.81
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	¹³ C						
Temperature (grad C)	0.000								

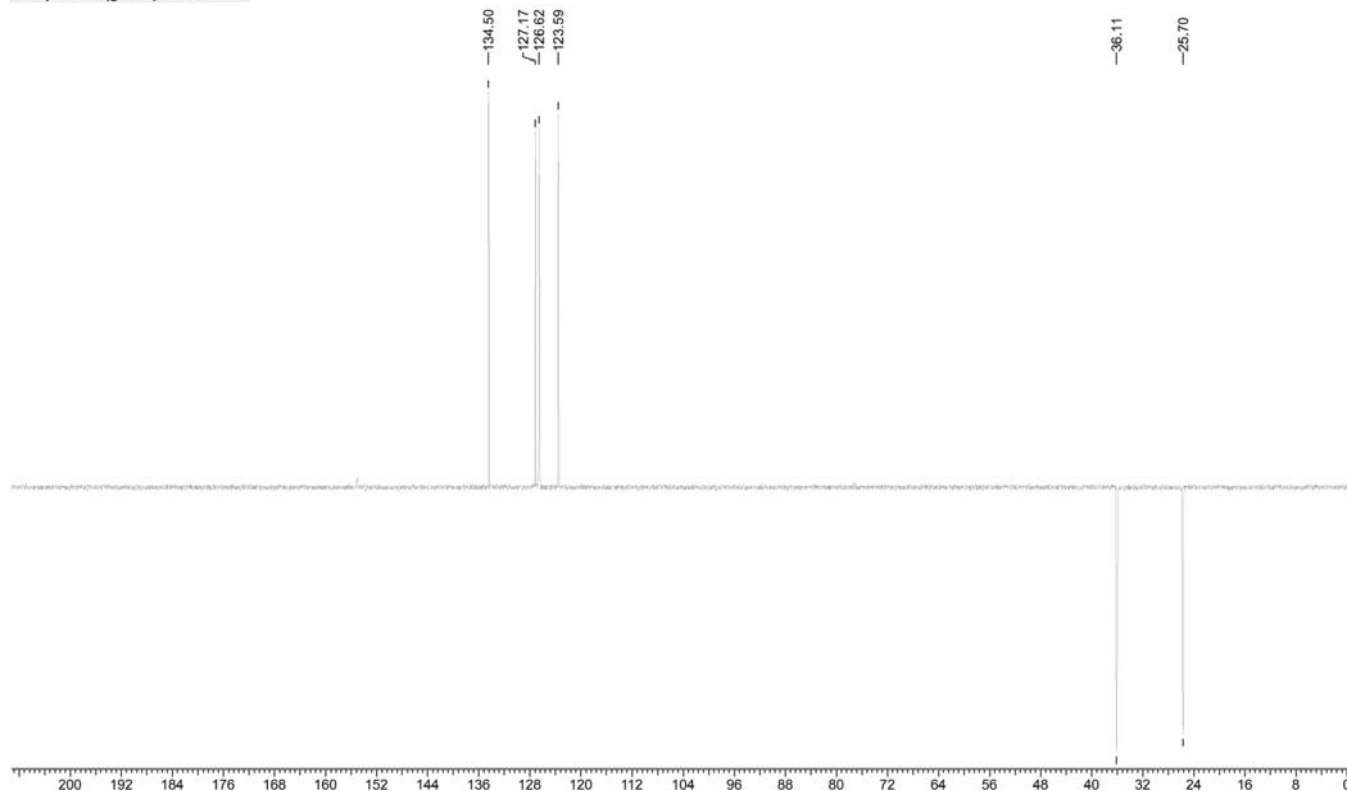


Figura 3S. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) DEPT-135 do composto 5

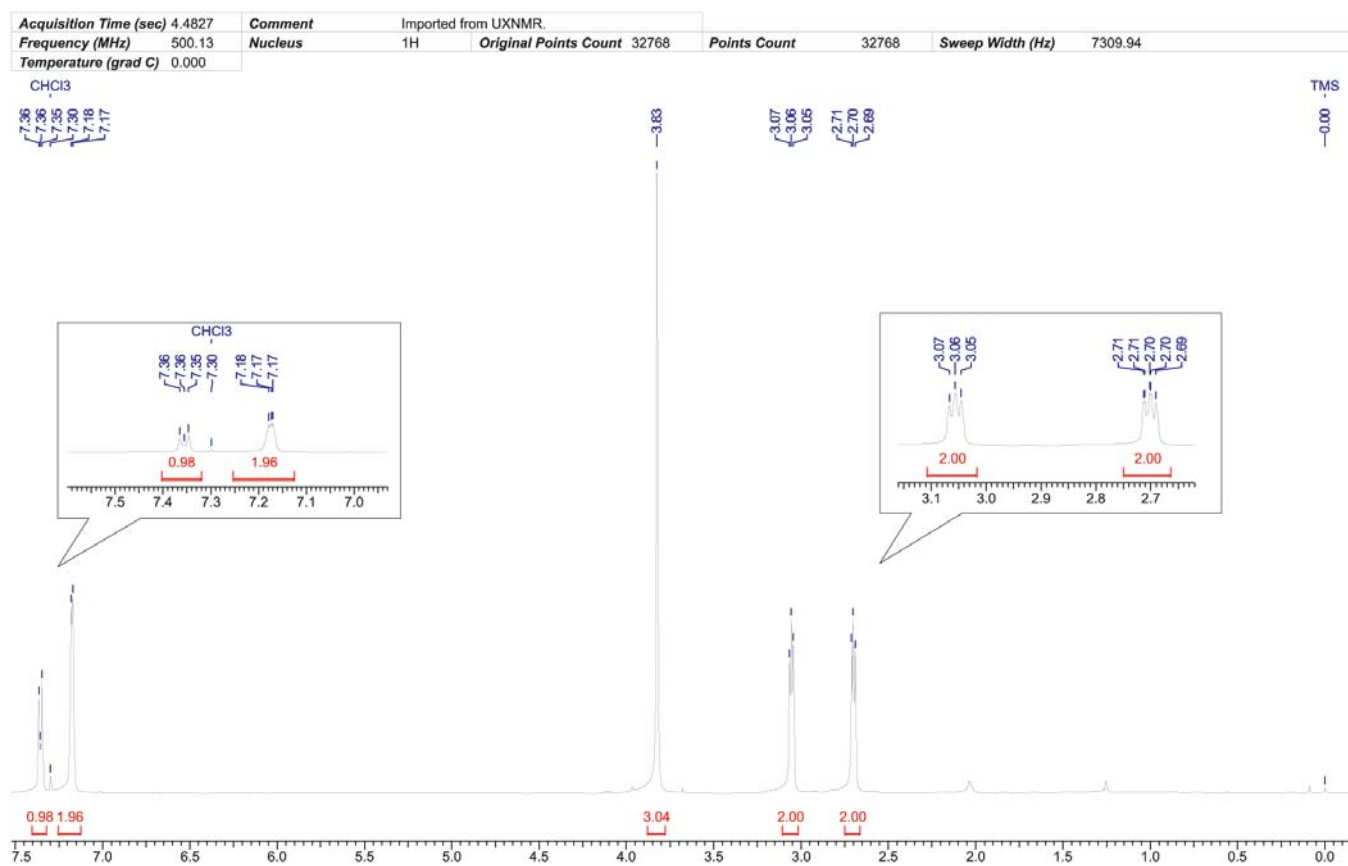


Figura 4S. Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 6

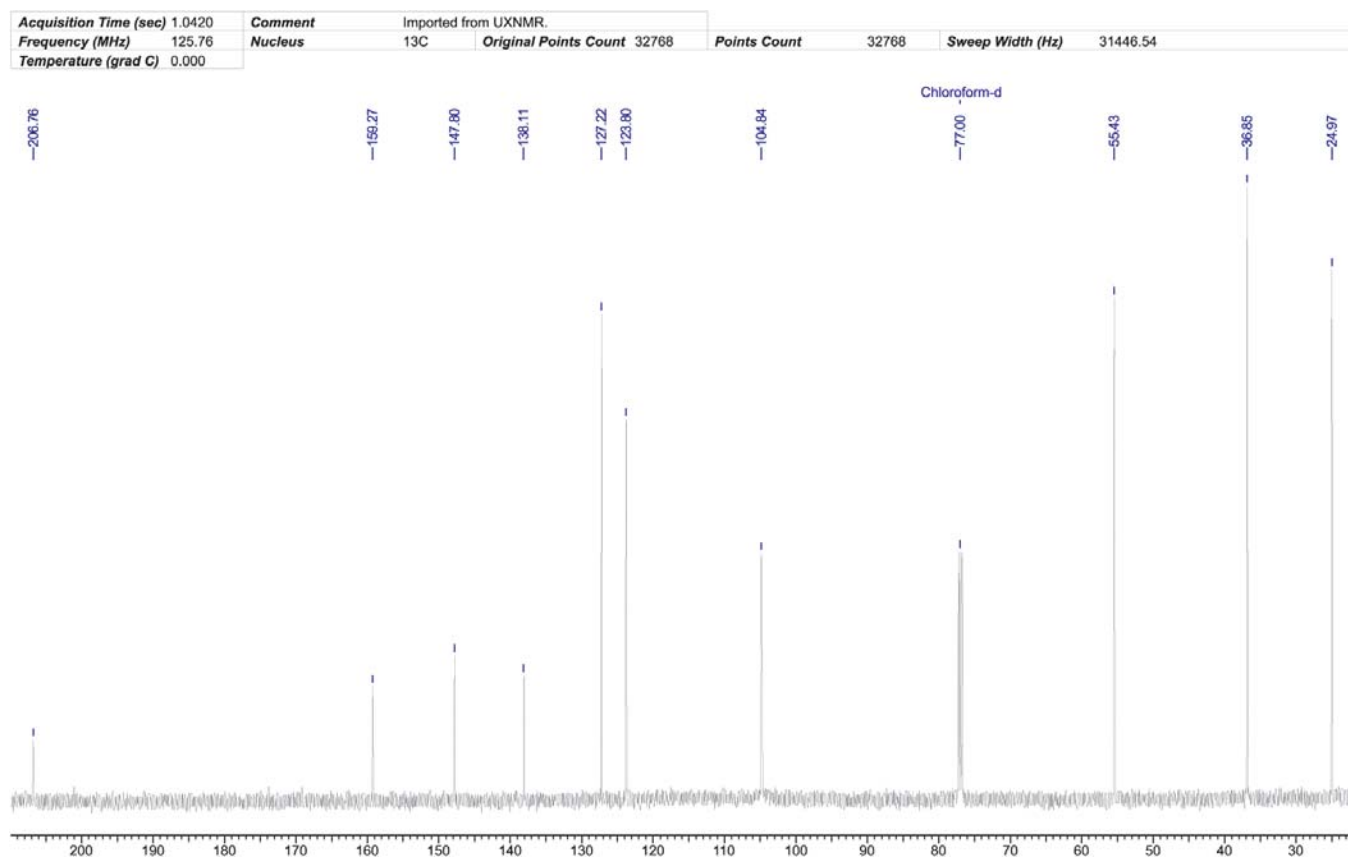


Figura 5S. Espectros de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 6

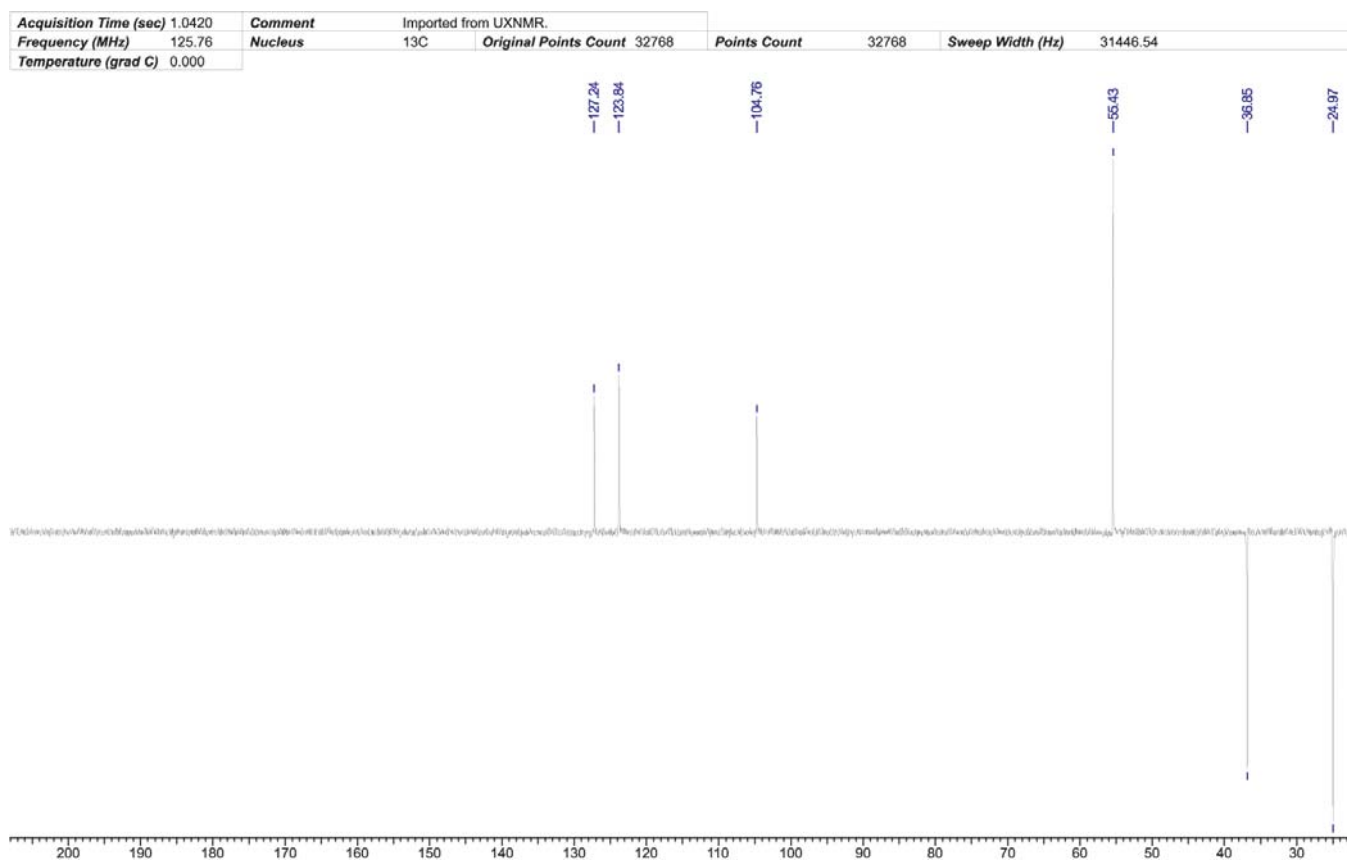


Figura 6S. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) DEPT-135 do composto 6

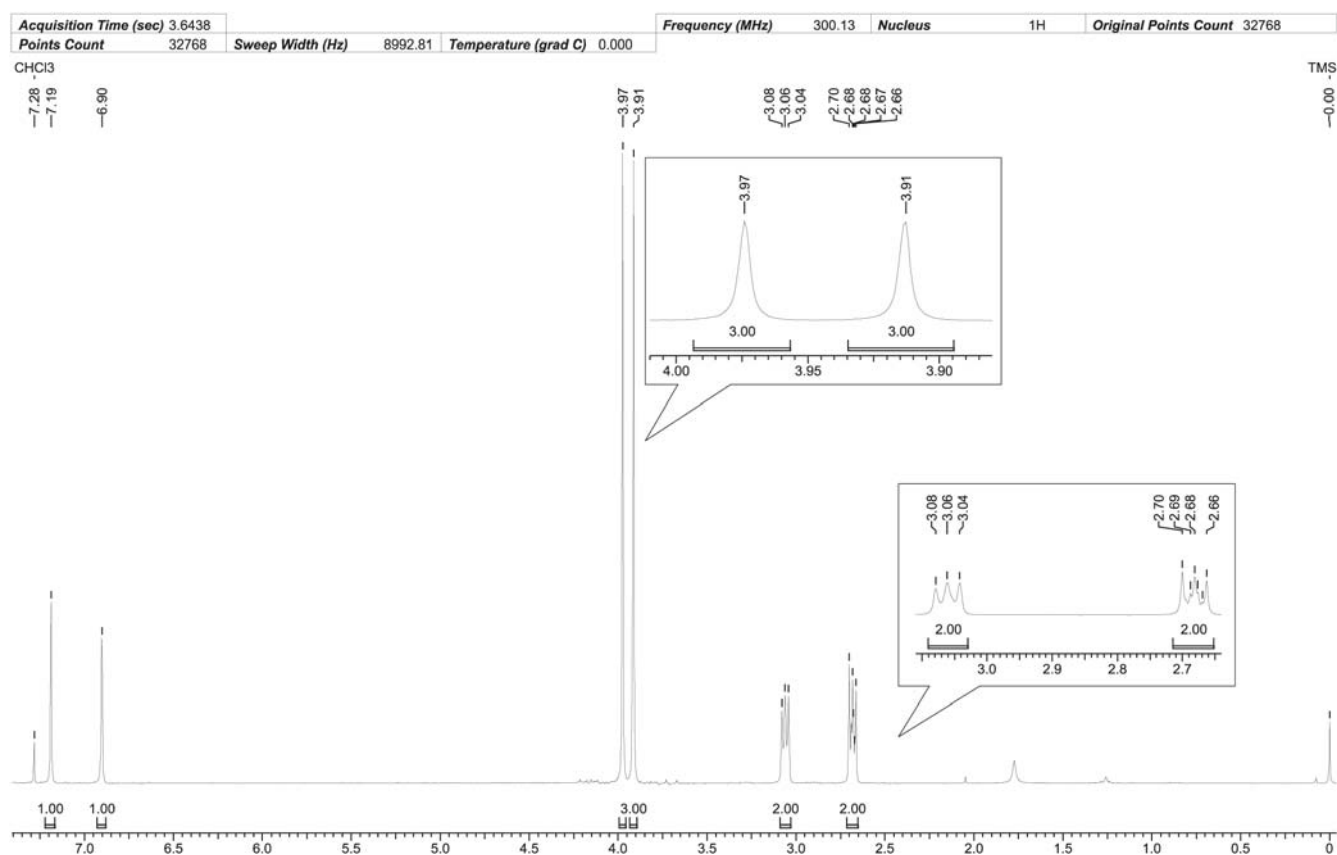


Figura 7S. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 7

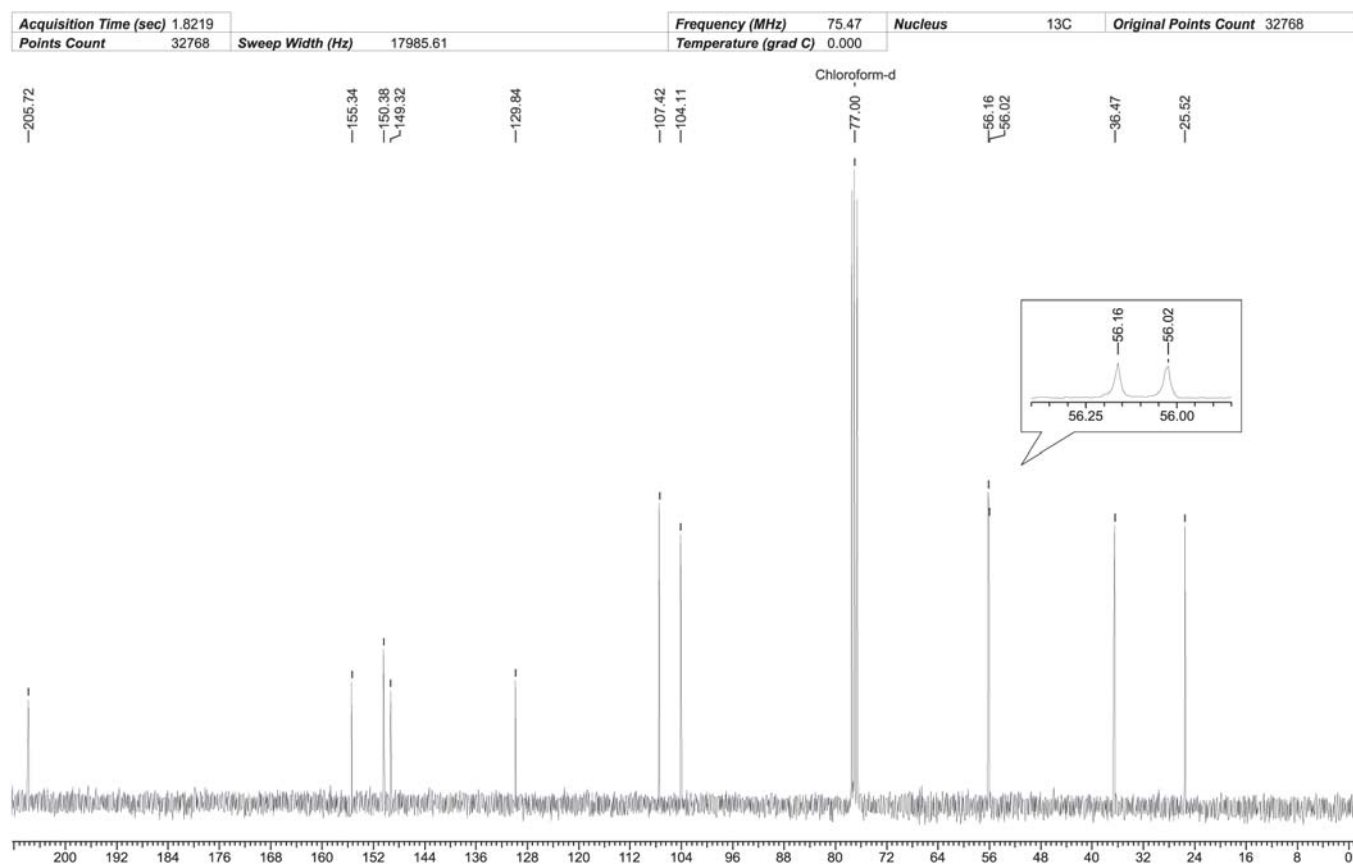


Figura 8S. Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7

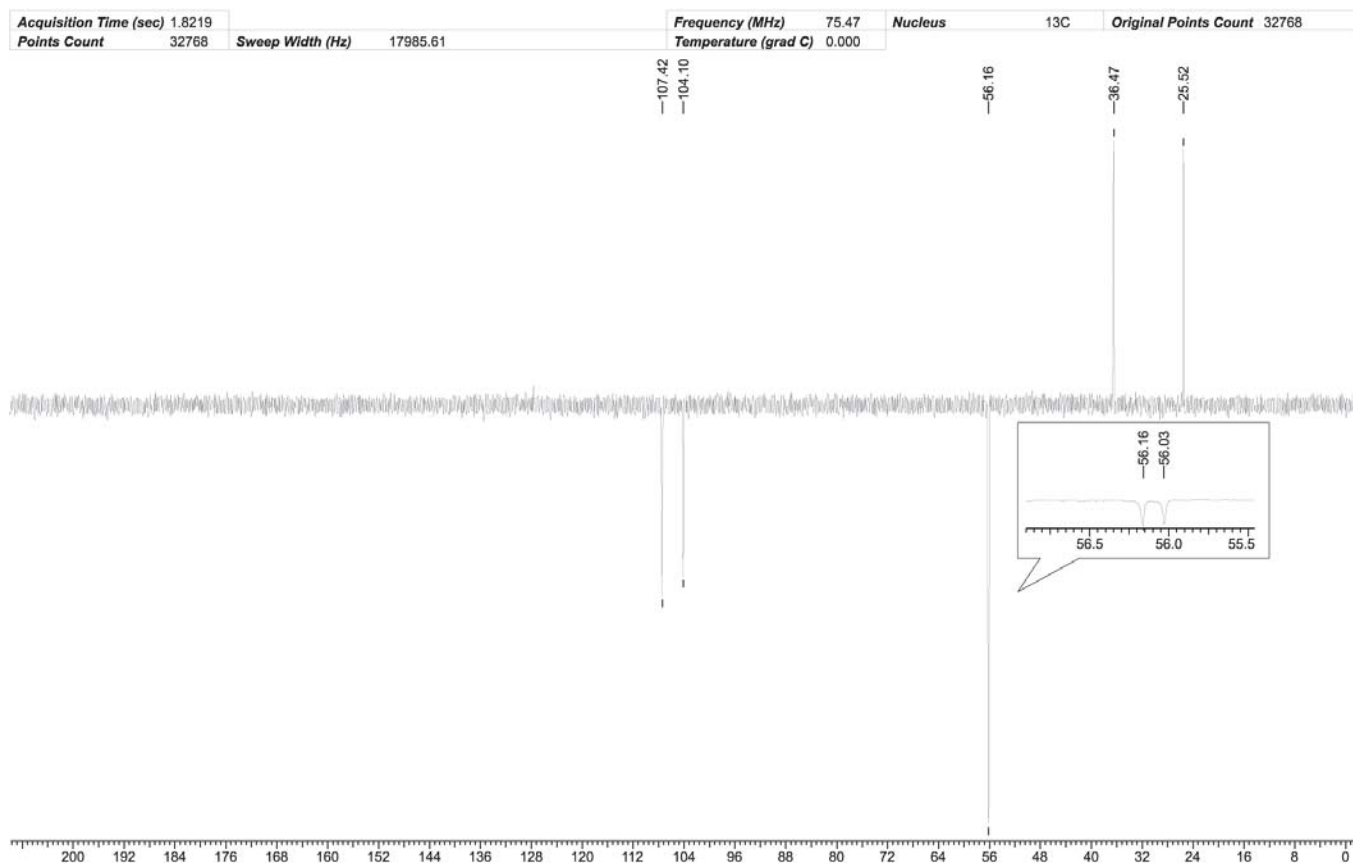


Figura 9S. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 7

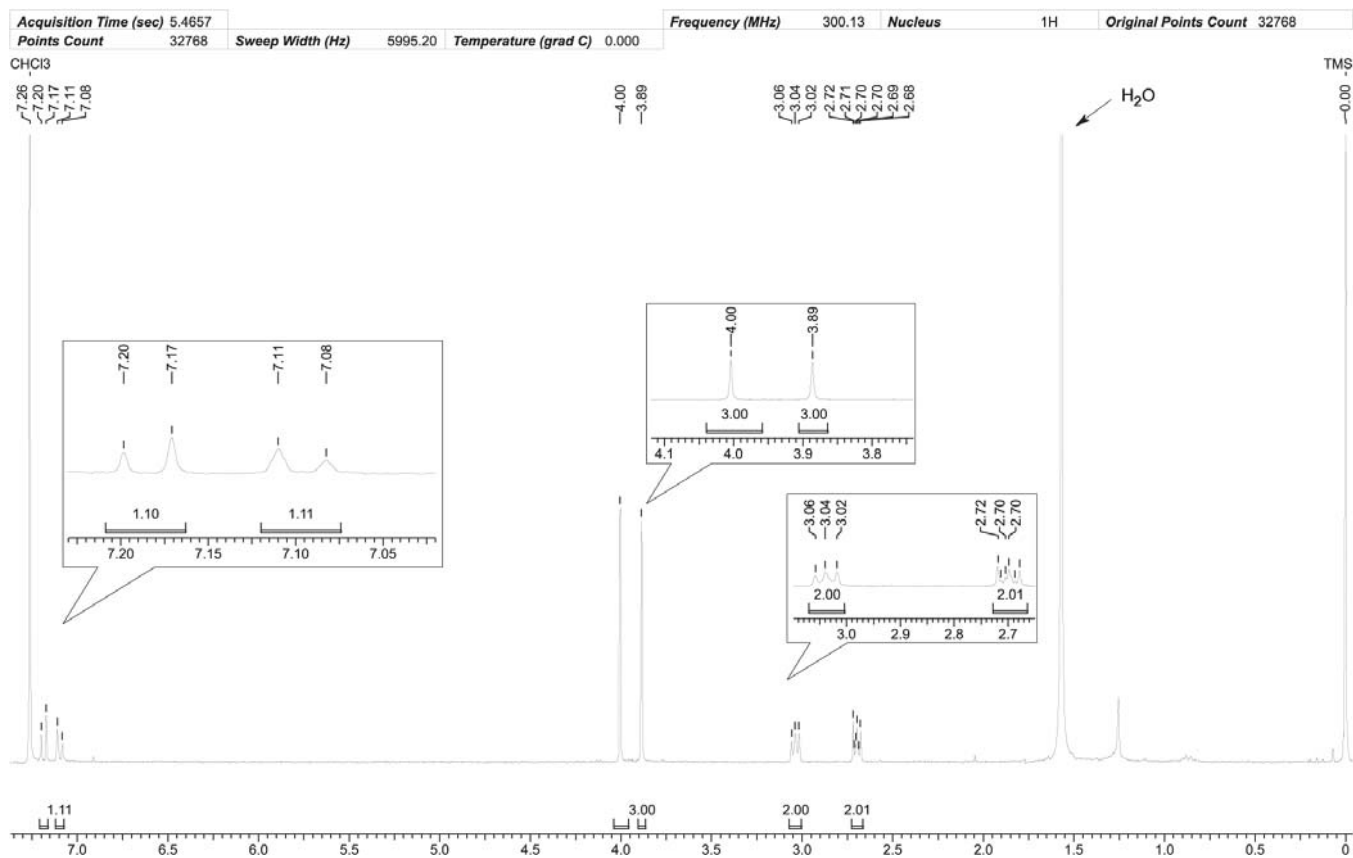


Figura 10S. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8

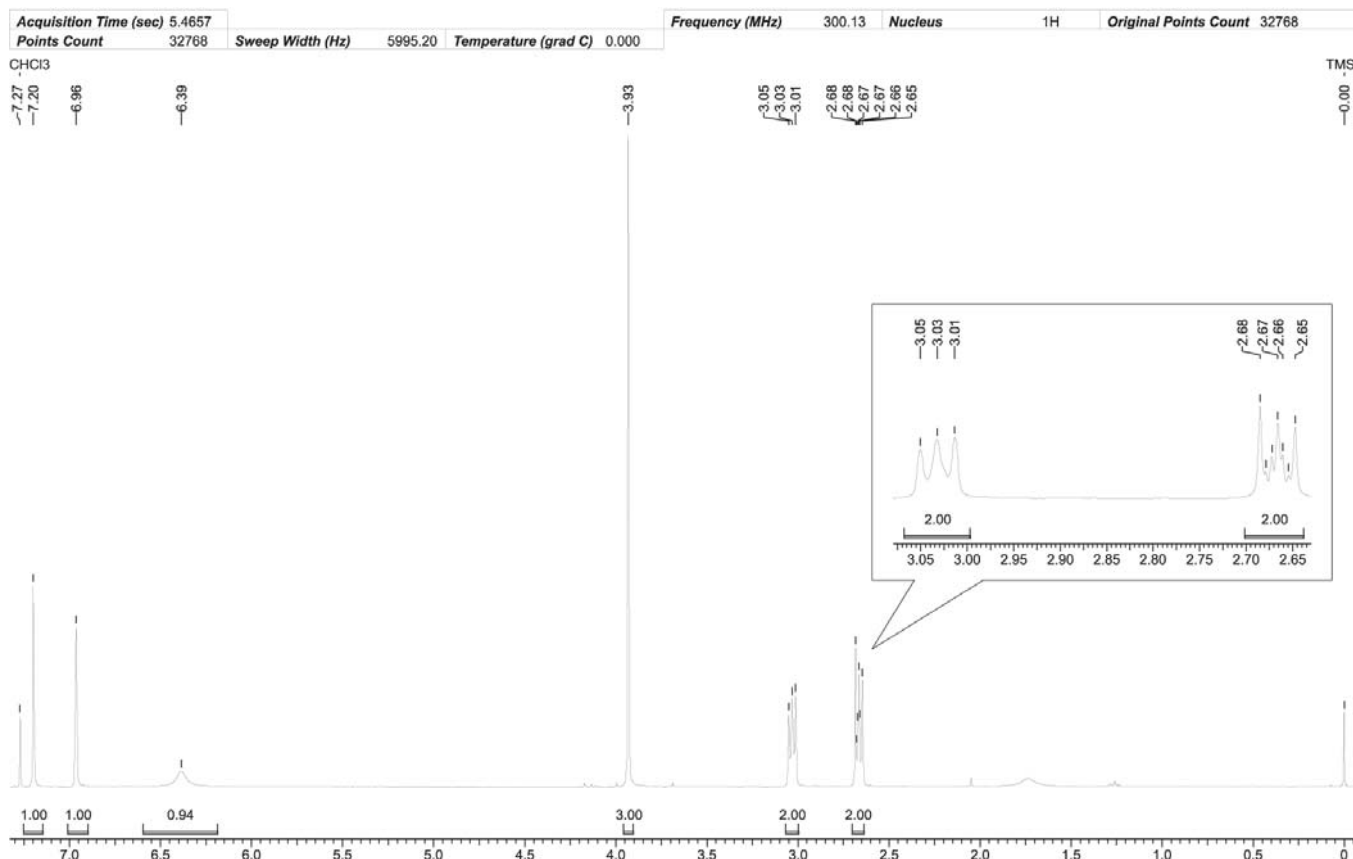


Figura 11S. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9

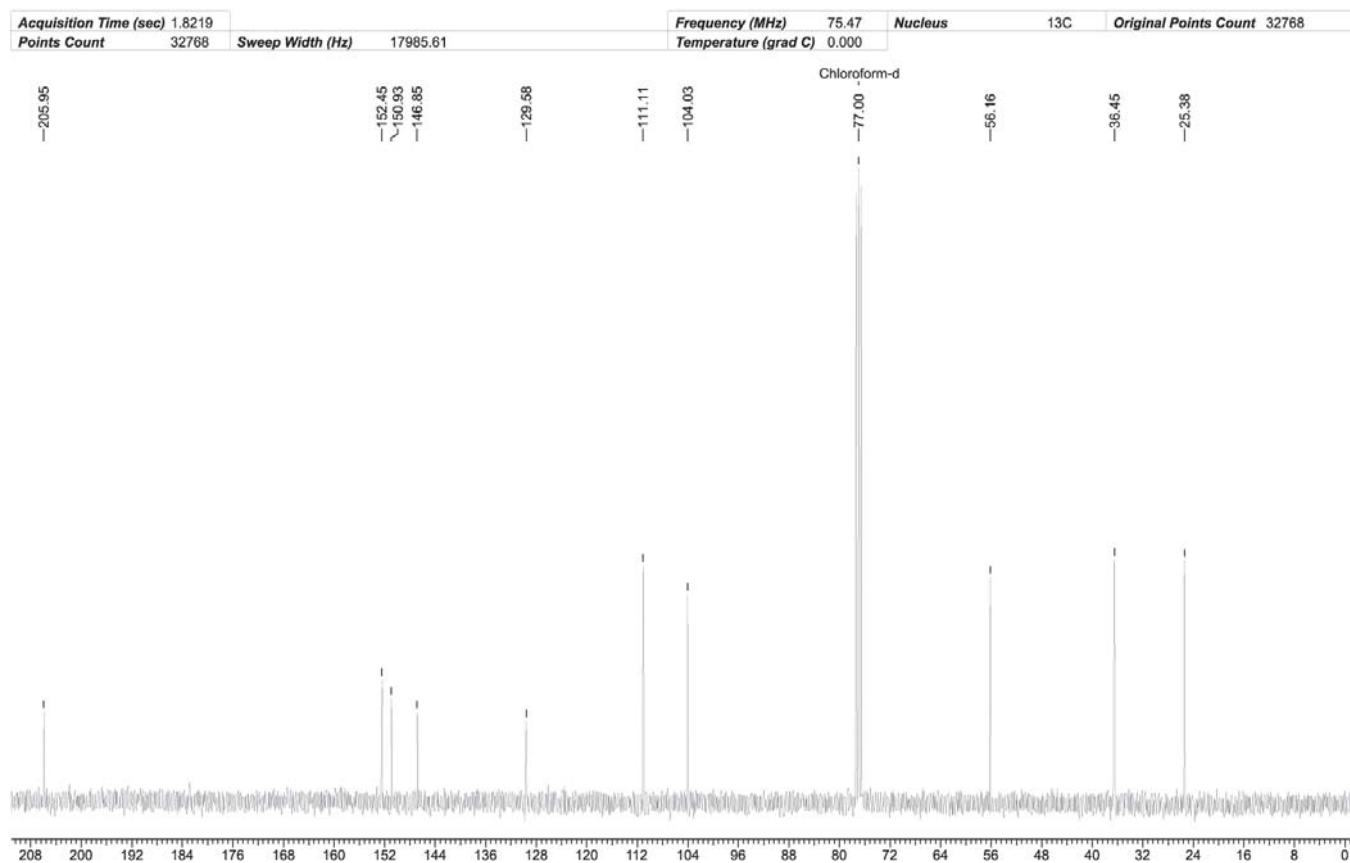


Figura 12S. Espectros de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 9

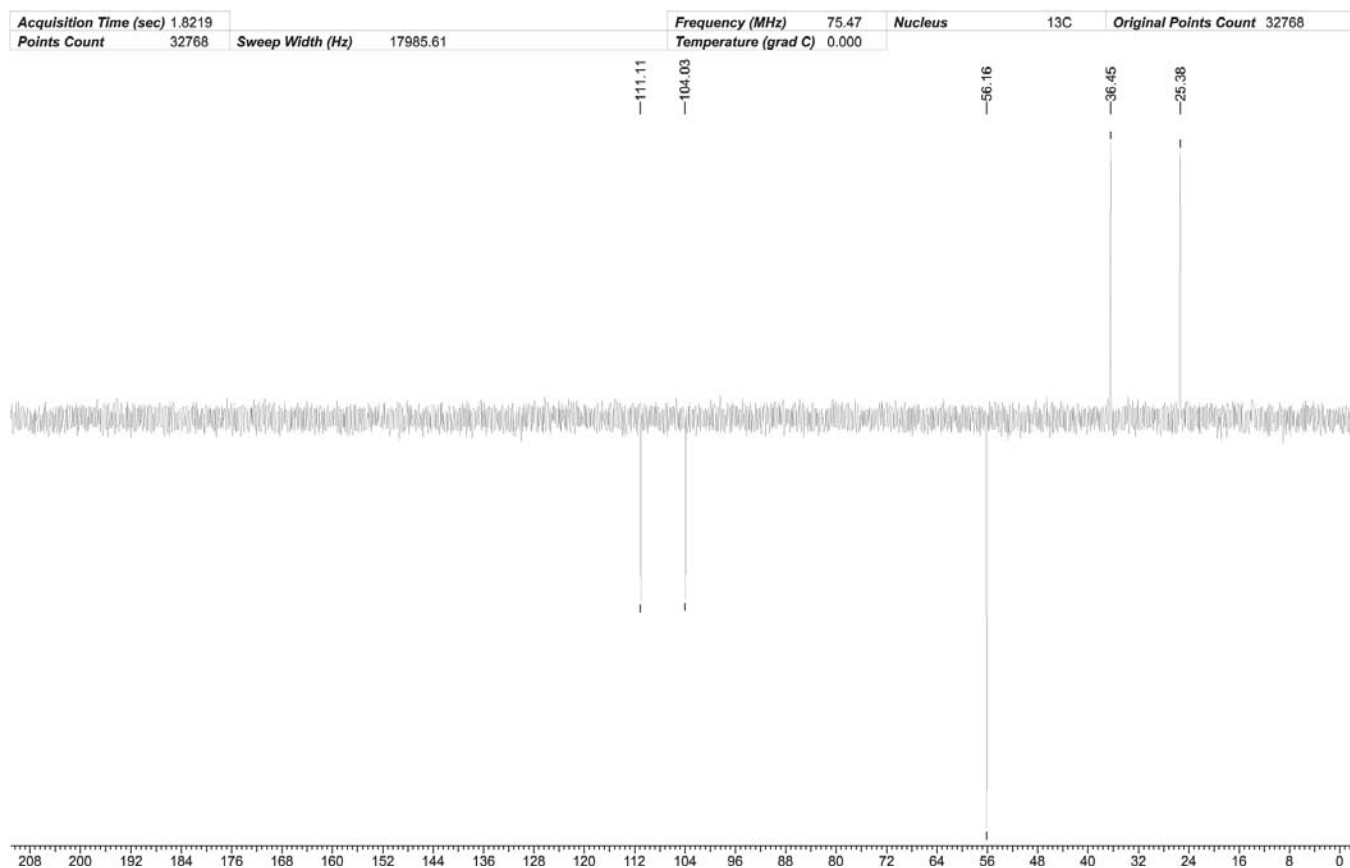


Figura 13S. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) DEPT-135 do composto 9

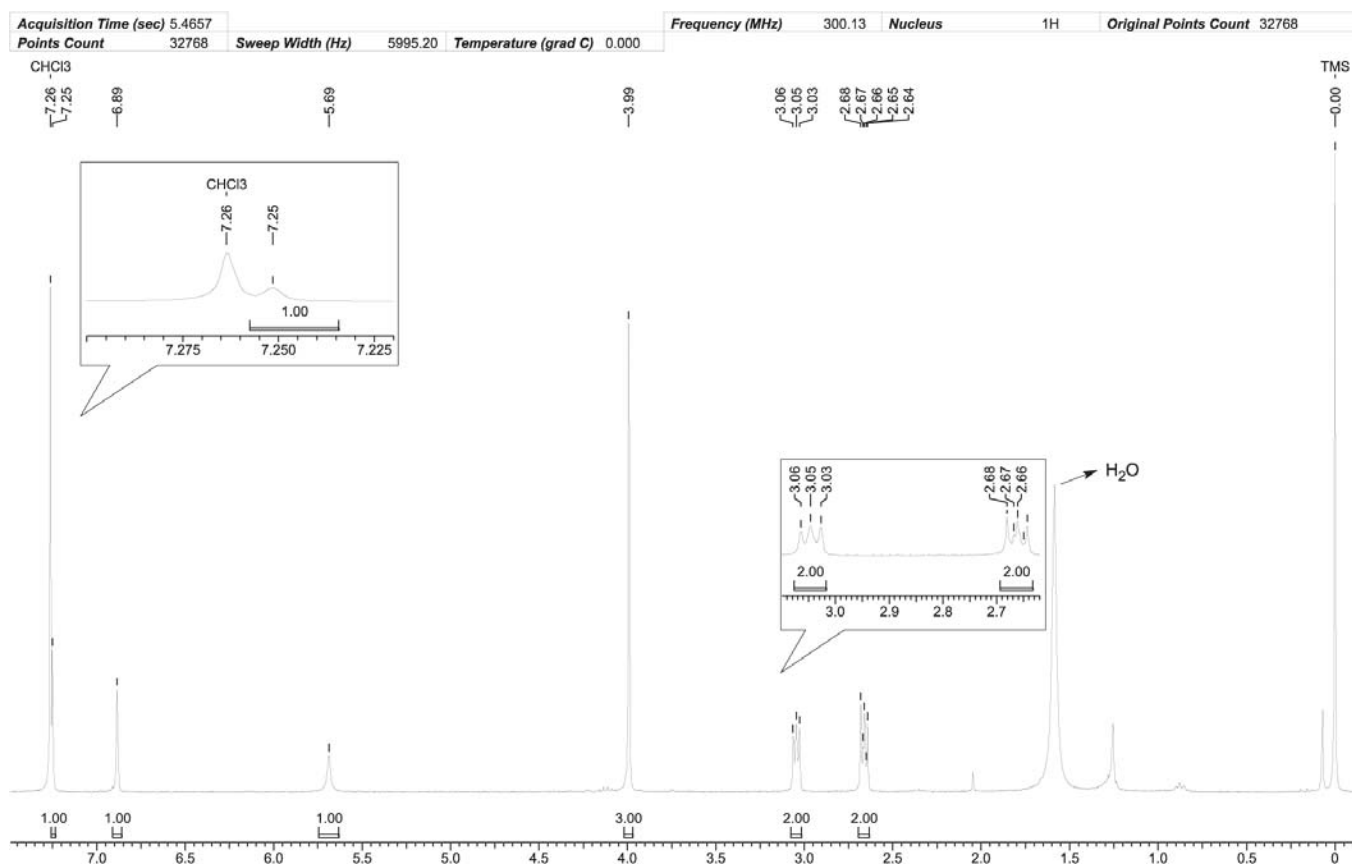


Figura 14S. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **10**

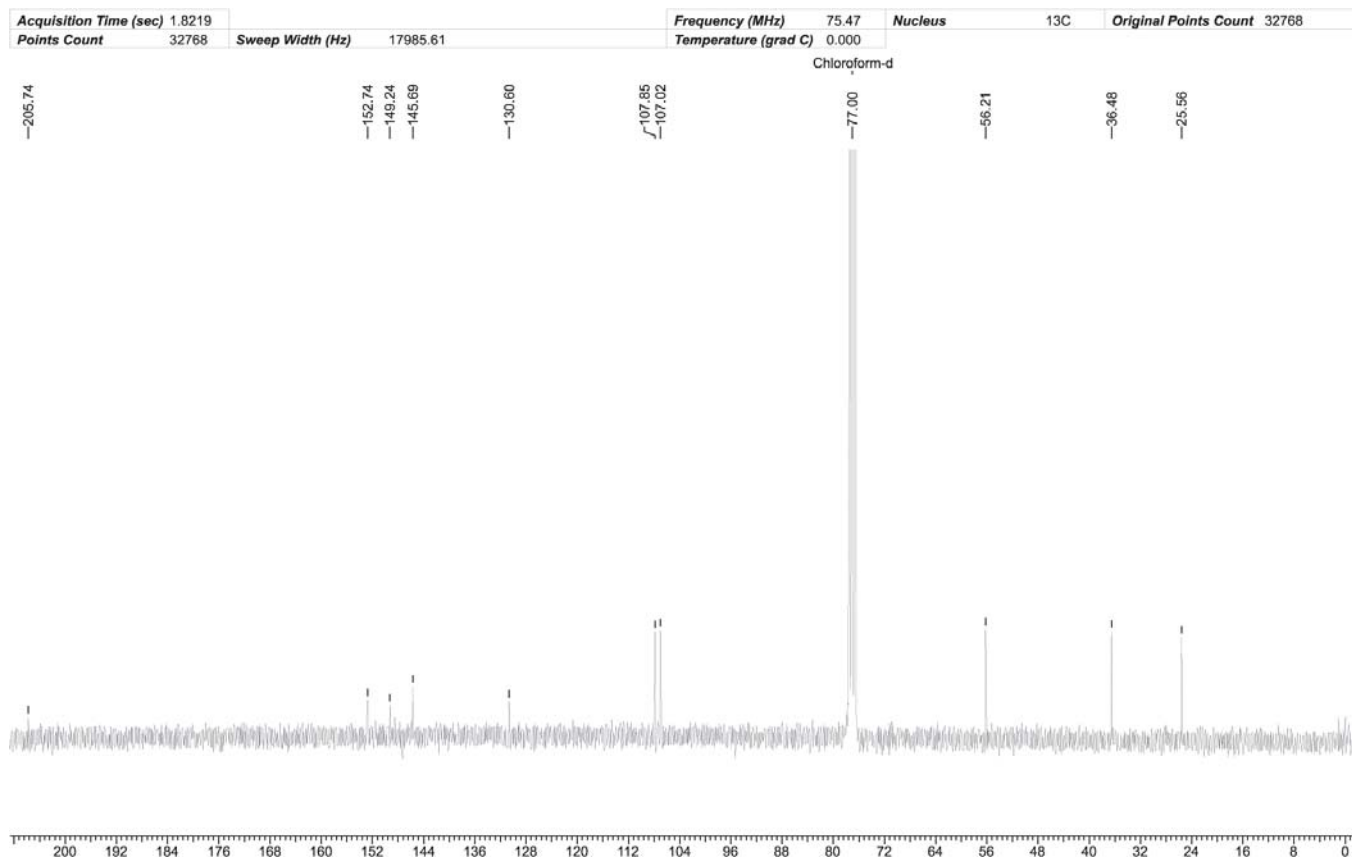


Figura 15S. Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **10**

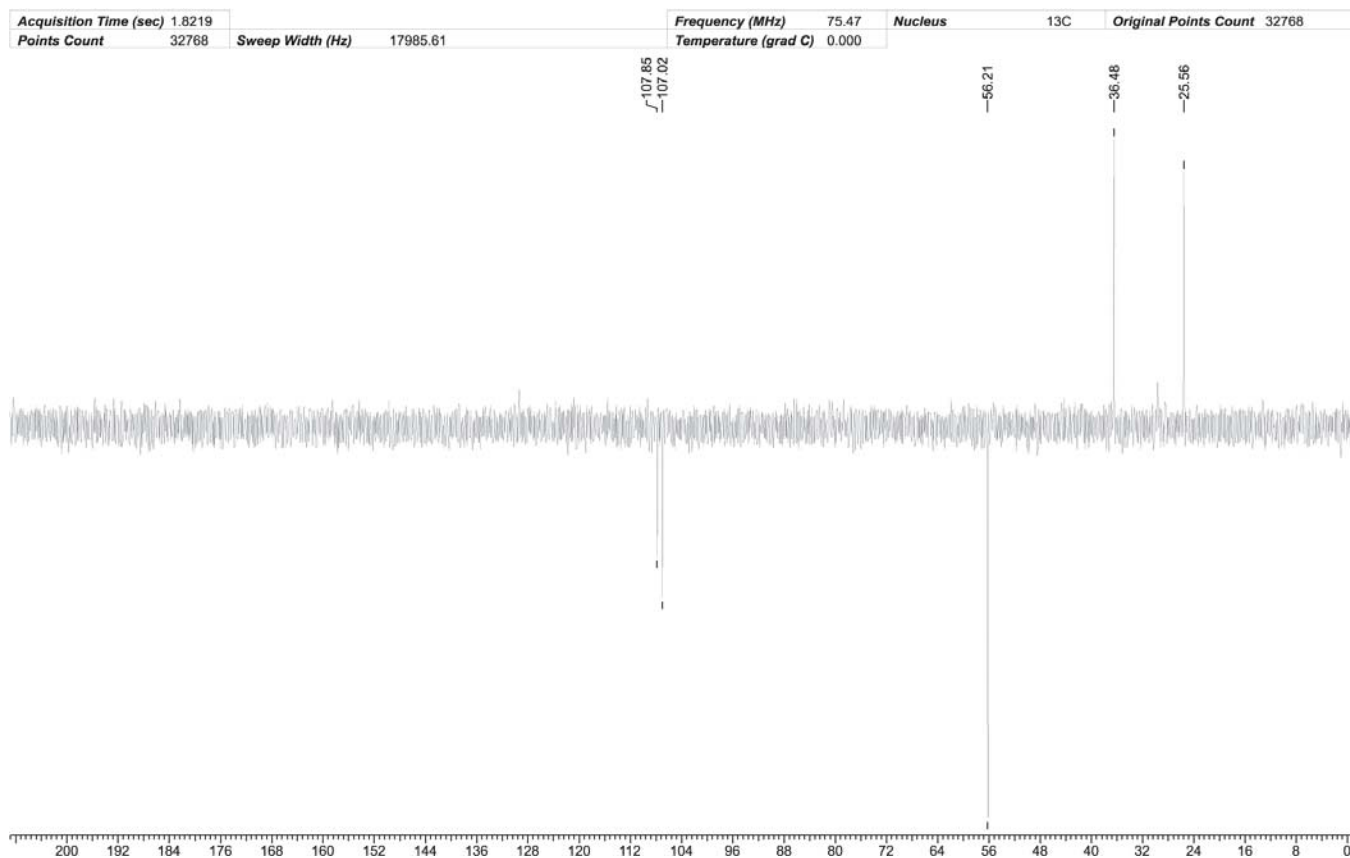


Figura 16S. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) DEPT-135 do composto 10

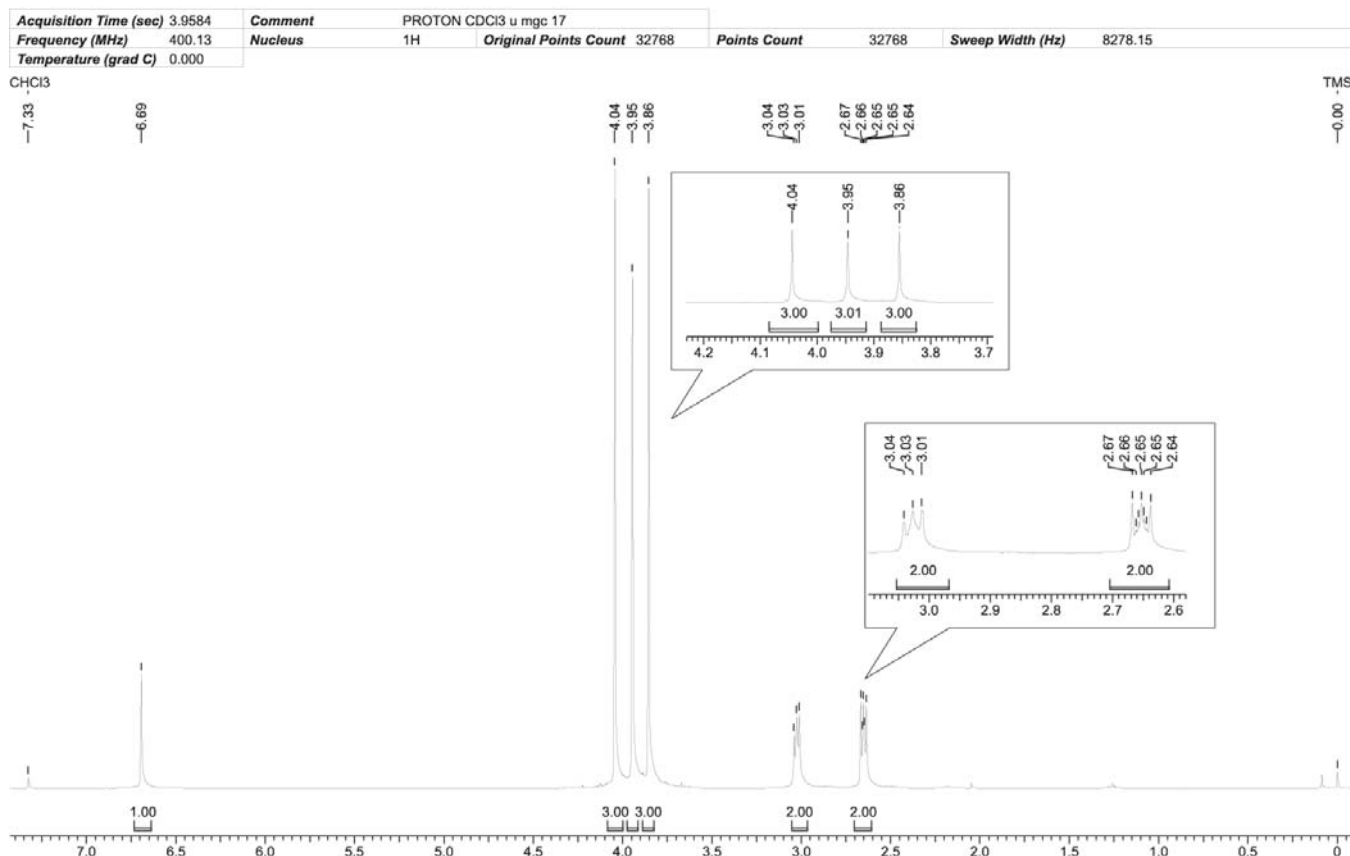


Figura 17S. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 11

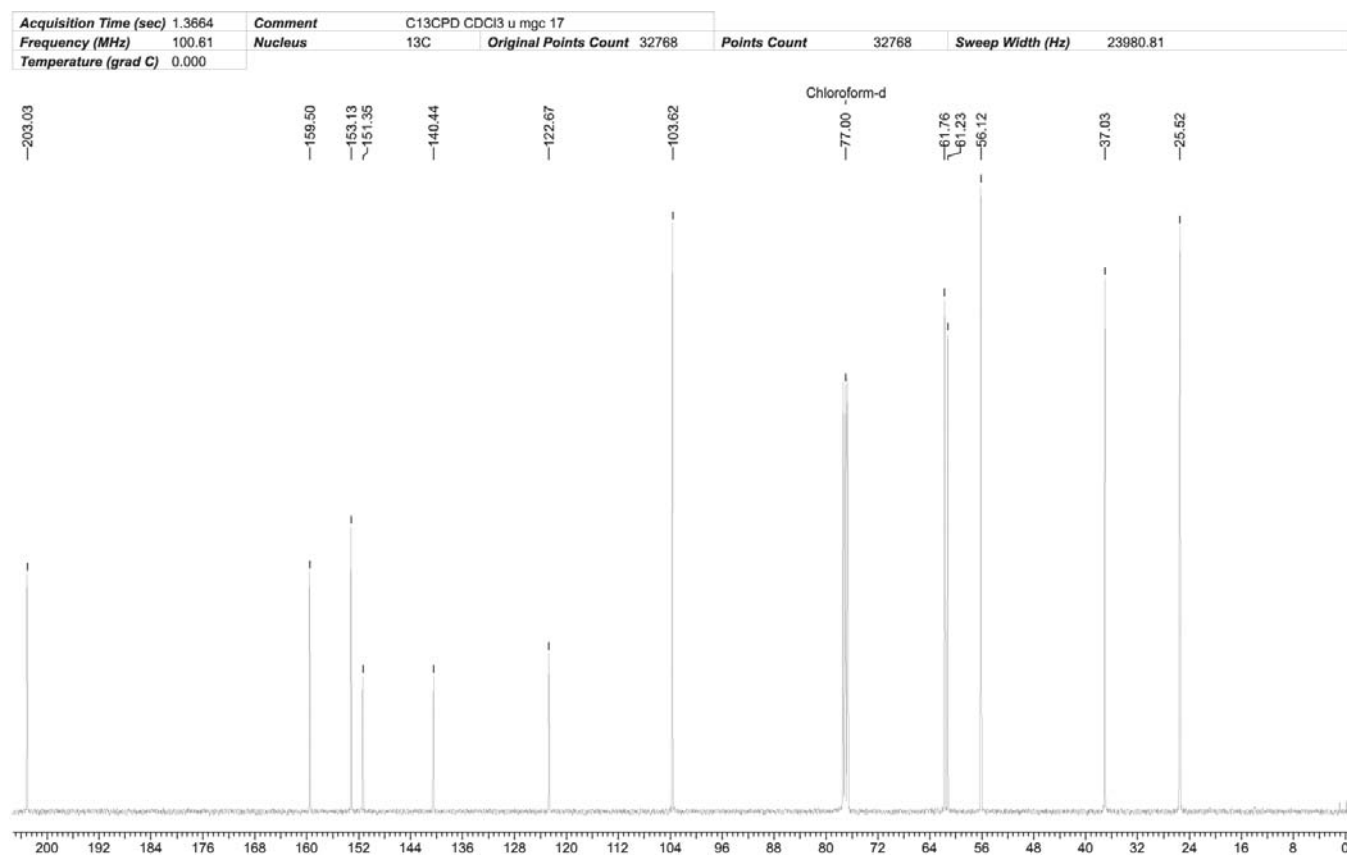


Figura 18S. Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **11**

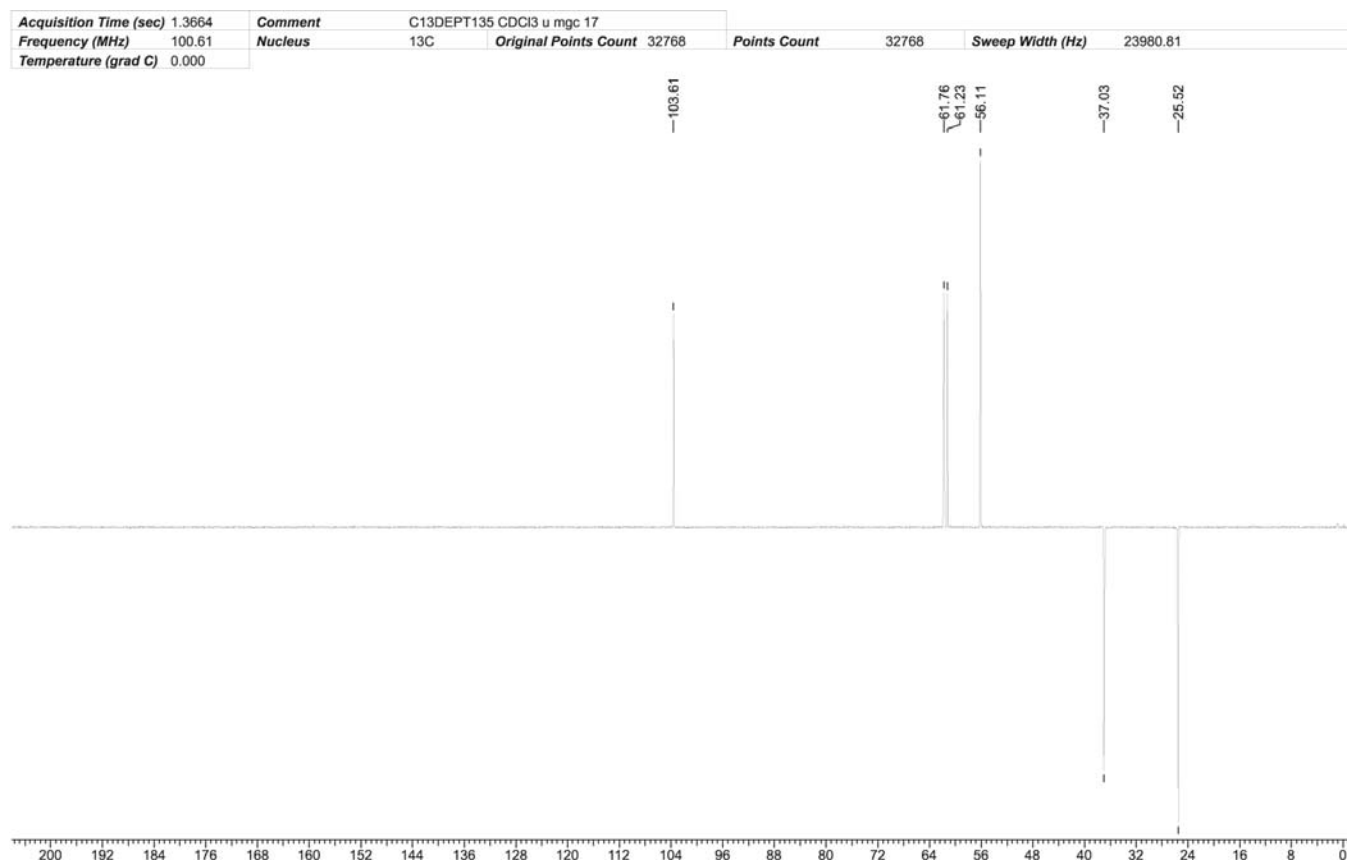


Figura 19S. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **11**

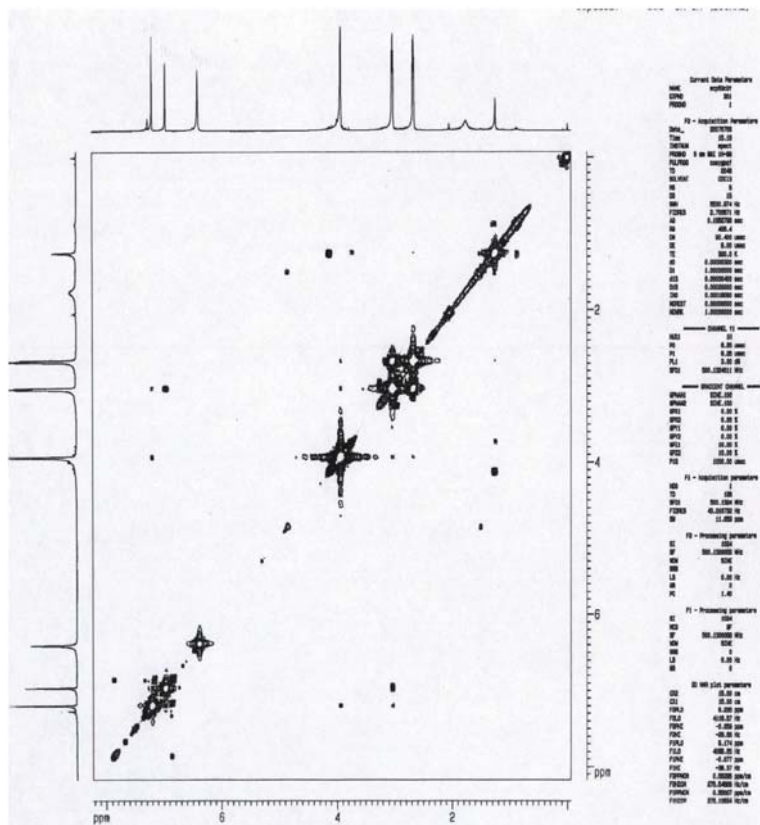


Figura 20S. Espectro COSY do composto 9

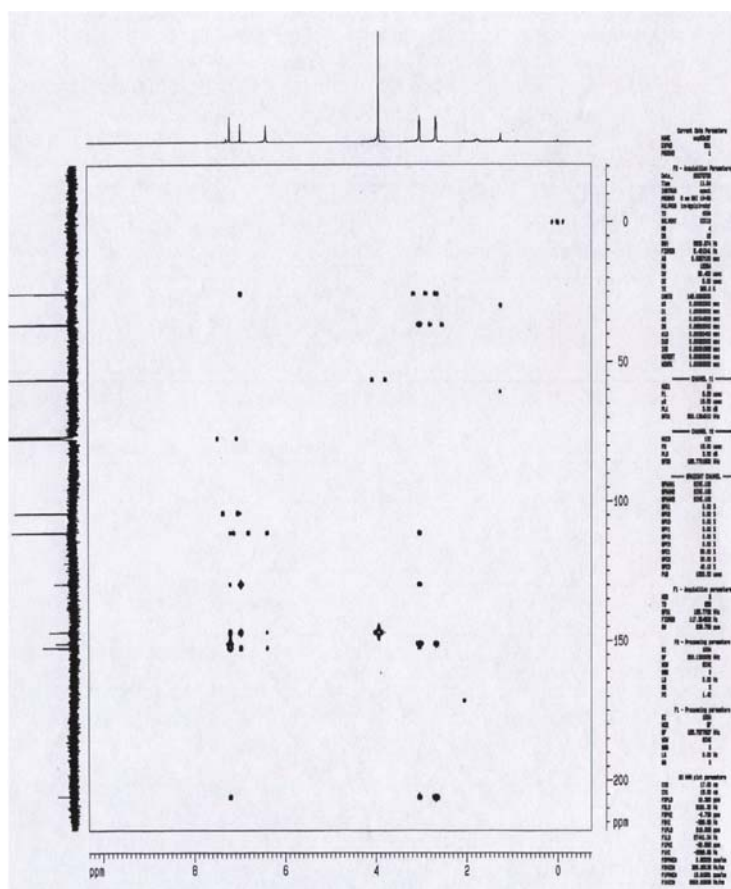


Figura 21S. Espectro gHMBC do composto 9

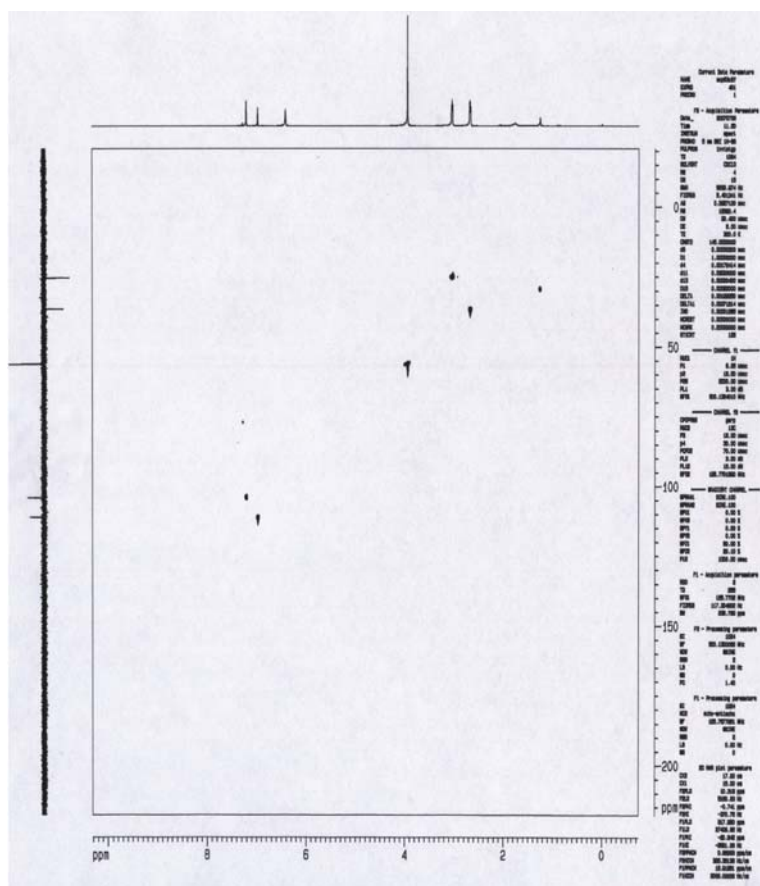


Figura 22S. Espectro gHMOC do composto 9

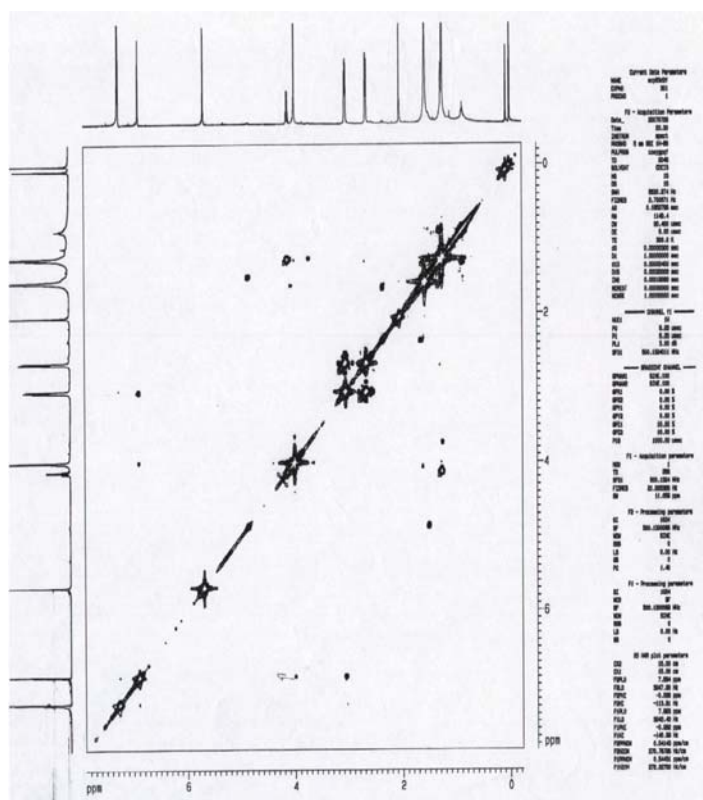


Figura 23S. Espectro COSY do composto 10

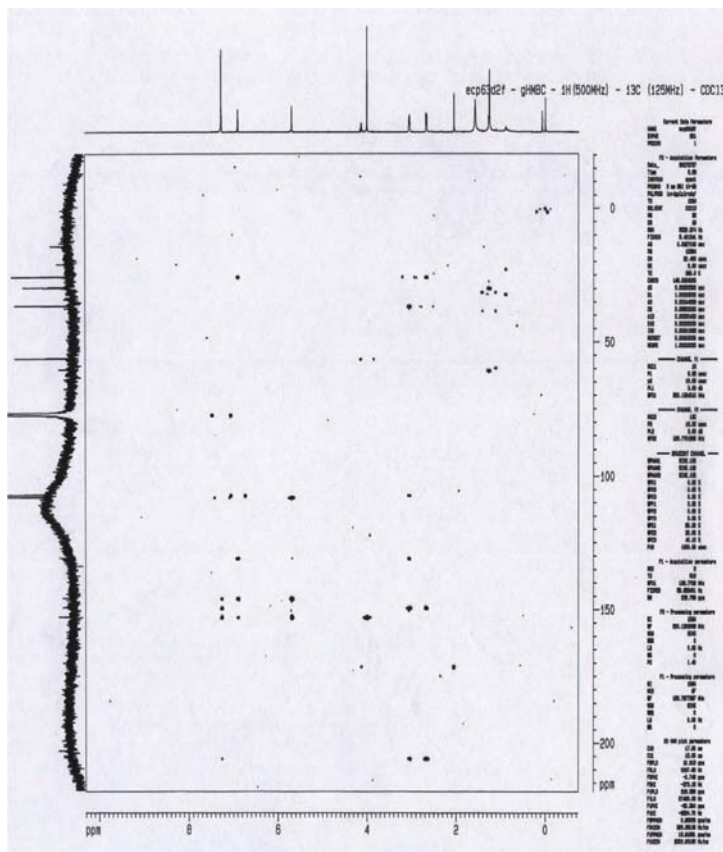


Figura 24S. Espectro gHMBC do composto 10

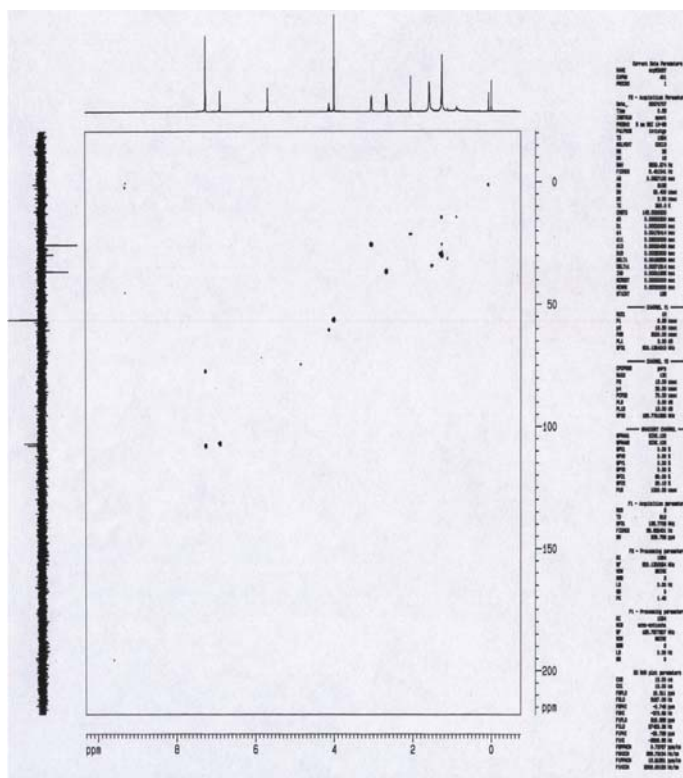


Figura 25S. Espectro gHMOC do composto 10

Tabela 1S. Comparação da reação de Friedel-Crafts intramolecular do ácido 3-fenilpropanóico (**1**) com diferentes ácidos de Lewis*

ácido de Lewis	% mol do ácido de Lewis	Solvente	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rendimento %
NbCl ₅	200	CHCl ₂	2	t. a.	78
	250	CHCl ₂	2	t. a.	82
Bi(NTf ₂) ₃	5	C ₆ H ₅ Cl	10	200 ^a	16
Ga(OTf) ₃	5	C ₆ H ₅ Cl	2	240 ^a	3
In(OTf) ₃	10	C ₆ H ₅ Cl	3	240 ^a	12
Tb(OTf) ₃	10	C ₆ H ₅ Cl	1	250 ^a	93

^a reação realizada em tubo selado.

* Cui, D. M.; Zhang, C.; Kawamura, M.; Shimada, S.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1741.