

## SÍNTESE DE INDANOS: UMA SELEÇÃO DE MÉTODOS GERAIS E EFICIENTES

Helena M. C. Ferraz\*, Andrea M. Aguiar, Luiz F. Silva Jr.\* e Marcus V. Craveiro  
 Instituto de Química, Universidade de São Paulo, CP 26077, 05513-970 São Paulo - SP

Recebido em 16/8/04; aceito em 1/10/04; publicado na web em 17/2/05

SYNTHESIS OF INDANS: A SELECTION OF GENERAL AND EFFICIENT METHODS. The indan ring system is present in several compounds with important pharmacological properties. In this account recent examples of selected methods (Friedel-Crafts acylation, cycloaddition reactions, ring contraction, cyclization and resolution) for the synthesis of indans are discussed.

Keywords: indan; Friedel-Crafts acylation; ring contraction.

### INTRODUÇÃO

A unidade indânica consiste de um benzeno fundido a um anel ciclopentânico, podendo conter substituintes, tanto no anel aromático quanto no alifático (Figura 1). A rigidez e a planaridade são características importantes deste esqueleto, que está presente em diversas moléculas com atividade biológica de interesse, incluindo fármacos em comercialização, como o Indinavir<sup>®</sup> um inibidor da HIV-protease<sup>1,2</sup> e o Aricept<sup>®</sup> utilizado no tratamento do mal de Alzheimer<sup>3,4</sup> (Figura 2).

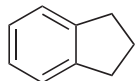


Figura 1. Esqueleto indânico

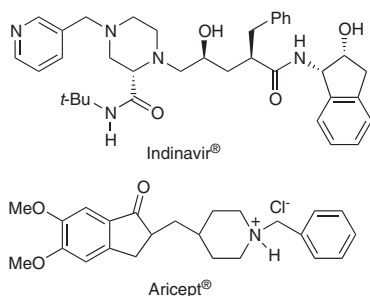


Figura 2. Exemplos de fármacos que possuem o esqueleto indânico

Vários derivados indânicos foram estudados em formulações de fragrância e demonstraram aumentar, melhorar ou modificar a eficácia das formulações em que foram incorporados<sup>5</sup> (Figura 3).

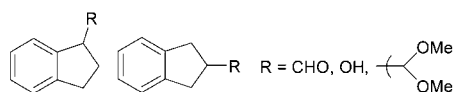


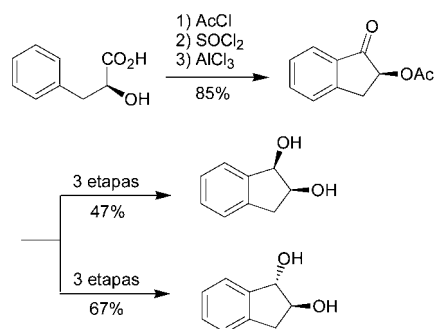
Figura 3. Exemplos de compostos utilizados em fragrâncias

Diante da importância dos compostos que possuem o esqueleto indânico, um grande número de métodos sintéticos tem sido desenvolvido nos últimos anos. Nos itens seguintes serão apresentados alguns trabalhos recentes sobre métodos gerais e eficientes de preparação de indanos, que foram publicados no período entre 1997–2004.

### ACILAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS

A reação de acilação de Friedel-Crafts intramolecular é, certamente, um dos métodos mais simples e eficientes para a síntese de indanonas funcionalizadas. O modo mais tradicional de realizar esta ciclização é o tratamento de um haleto de acila contendo um anel benzênico com um ácido de Lewis. Os hales de acila, por sua vez, são normalmente preparados a partir do correspondente ácido carboxílico com cloreto de tionila. Utilizando este protocolo típico, algumas indanonas foram recentemente obtidas, como discutido nos três exemplos subseqüentes.

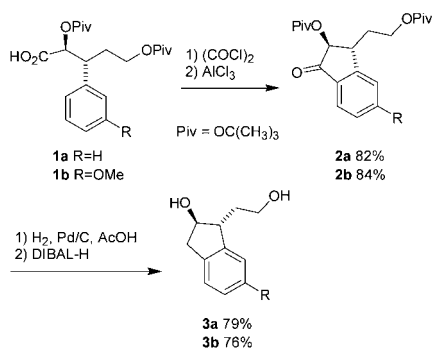
Uma seqüência de três etapas permitiu realizar a acilação do ácido β-fenil-α-hidroxi-propanóico, fornecendo a 2-acetóxi-1-indanona, que é um intermediário na síntese diastereosseletiva do *cis* e do *trans* 1,2-indanodiol<sup>6</sup> (Esquema 1).



Esquema 1

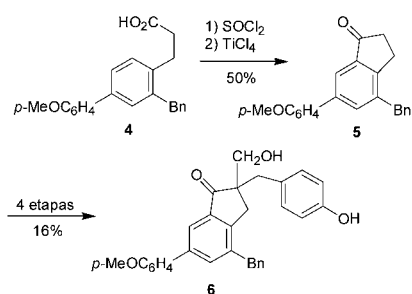
As indanonas **2** também foram preparadas através da acilação de Friedel-Crafts. Neste procedimento, a conversão dos ácidos carboxílicos **1** aos cloretos de ácido correspondentes foi realizada com cloreto de oxalila. O cloreto obtido foi então tratado com cloreto de alumínio, fornecendo as indanonas **2**. Transformações subseqüentes forneceram os indanóis **3** enantiomericamente puros<sup>7</sup> (Esquema 2).

\*e-mail: hmferraz@iq.usp.br



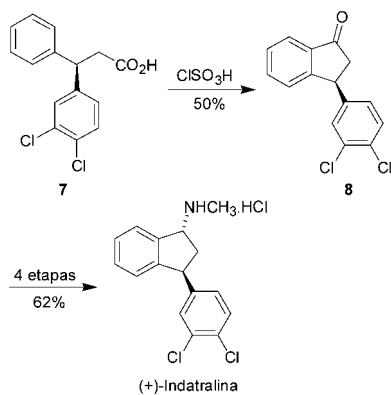
Esquema 2

A indanona **5** foi preparada através do tratamento com tetracloreto de titânio(IV) de um cloreto de acila, que foi preparado a partir do ácido **4** (Esquema 3). Quatro etapas subsequentes permitiram transformar **5** na indanona **6**, a qual foi utilizada como inibidor da luciferase da *Renilla reniformis*, em um estudo sobre bioluminescência de organismos marinhos<sup>8</sup>.



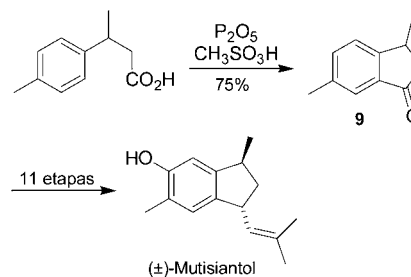
Esquema 3

Um outro procedimento muito utilizado para realizar uma acilação de Friedel-Crafts intramolecular é o tratamento de um ácido 3-arylpropiónico com ácidos próticos, evitando, assim, a etapa de formação do haleto de acila. Esta reação foi recentemente utilizada na síntese total de dois interessantes indanos: a (+)-indatralina e o (±)-mutisiantol. A (+)-(1*R*,3*S*)-indatralina é uma droga sintética utilizada no tratamento de dependentes de drogas de abuso, como a cocaína<sup>9</sup>. Além disso, o enantiômero (+)-(1*R*,3*S*) mostrou-se 20 vezes mais potente que o enantiômero (-)-(1*S*,3*R*). A única síntese assimétrica da (+)-indatralina, realizada por Davies *et al.*<sup>10</sup>, envolve uma acilação de Friedel-Crafts intramolecular mediada por ácido clorossulfônico do composto **7**, para a formação da indanona intermediária **8**, que após quatro etapas fornece a (+)-indatralina (Esquema 4).



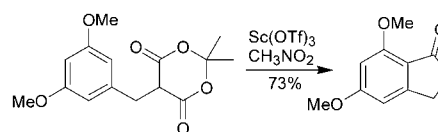
Esquema 4

Em 1997, Ho *et al.*<sup>11</sup> publicaram uma síntese do sesquiterpeno fenólico mutisiantol. Nesta síntese, a acilação de Friedel-Crafts que forneceu a indanona **9** foi realizada com pentóxido de fósforo e ácido metanosulfônico (Esquema 5).

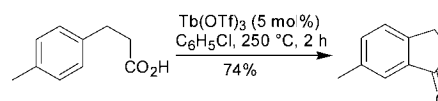


Esquema 5

Novos métodos têm sido desenvolvidos sobre a acilação de Friedel-Crafts, devido ao grande potencial desta reação na formação de compostos cíclicos, como indanonas. Uma série de 1-indanonas substituídas no anel aromático foi preparada pelo tratamento de ácidos de Meldrum com quantidades catalíticas de triflato de escândio<sup>12</sup> (Esquema 6). Um outro triflato de lantanídeo –  $\text{Tb}(\text{OTf})_3$  – também pode ser utilizado de maneira eficiente na síntese de indanonas. Neste caso, contudo, os substratos são ácidos arilpropiónicos<sup>13</sup> (Esquema 7).



Esquema 6

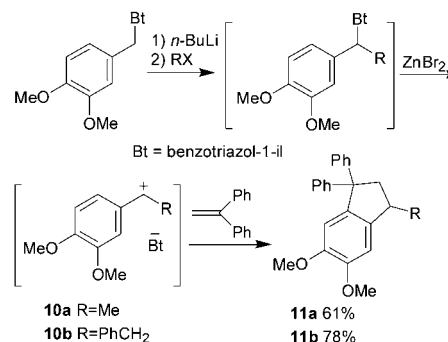


Esquema 7

## REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO

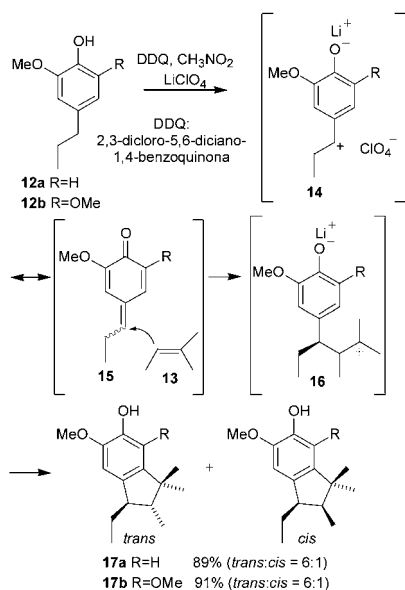
Dentre os métodos de preparação de indanos, as reações de cicloadição, juntamente com a acilação de Friedel-Crafts, estão entre as mais utilizadas.

A cicloadição formal [3+2] foi utilizada por Katritzky *et al.*<sup>14</sup> para a preparação de indanos 1,3-dissubstituídos, através da reação de cátions benzílicos (**10**) com estirenos (Esquema 8).

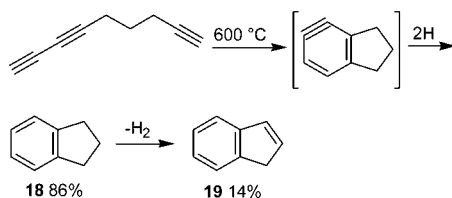


Esquema 8

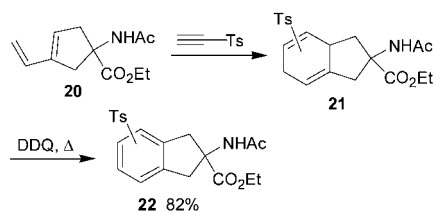
A cicloadição formal [3+2] intermolecular foi também utilizada na reação entre *p*-quinometanos, gerados *in situ*, e alquenos alifáticos<sup>15</sup>. A proposta mecanística para este procedimento envolve a oxidação do fenol **12** com DDQ, que deve fornecer o *p*-quinometano **15**. O ataque nucleofílico do alqueno **13** ao *p*-quinometano **15** fornece o carbocátion terciário **16**, que após uma alquilação de Friedel-Crafts fornece o indano **17**, em bom rendimento (Esquema 9).



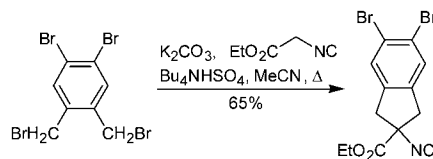
Evidências para a reação de cicloadição intramolecular [2+4] entre um 1,3-diino e um alquino foram observadas por Johnson *et al.*<sup>16</sup>. Utilizando este método foi possível preparar uma mistura do indano **18** e do indeno **19** (Esquema 10).



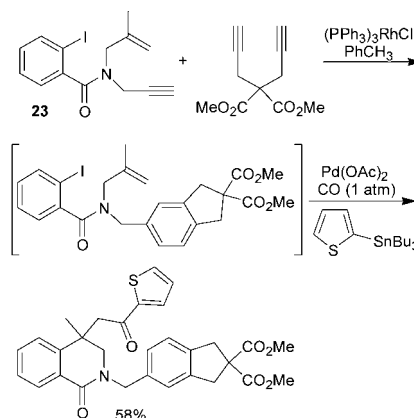
Uma estratégia para a preparação de derivados de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos que possuem o esqueleto indânico em sua estrutura utiliza a reação de Diels-Alder, seguida de uma aromatização, para fornecer o aminoácido **22**<sup>17</sup> (Esquema 11). A preparação de aminoácidos que apresentam o esqueleto indânico foi descrita pelo grupo em 2000<sup>18</sup>, através da dialquilação do isocianoacetato de etila, utilizando  $K_2CO_3$  como base e hidrogenossulfato de tetrabutilamônio,



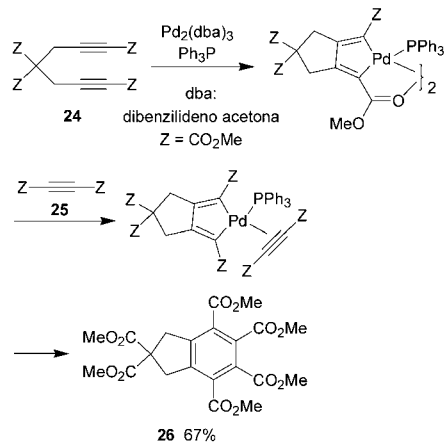
como catalisador de transferência de fase (Esquema 12).



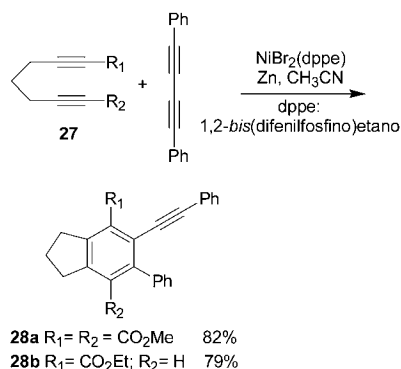
A cicloadição catalisada por ródio do iodeto de arila **23**, seguida de uma ciclização catalisada por paládio, foi realizada em uma única etapa por Grigg *et al.*<sup>19</sup>, fornecendo derivados indânicos funcionalizados (Esquema 13).



Um outro procedimento descrito para a cicloadição intermolecular [2+2+2] de alquinos foi desenvolvido utilizando paládio como catalisador<sup>20</sup>. A vantagem desta técnica é que foi possível usar quantidades quase equimolares do mono-alquino e do diino, uma vez que os procedimentos comuns empregam um grande excesso do mono-alquino para suprimir a dimerização do diino. Dessa maneira, foi possível obter o indano **26** através da formação de um paládio-ciclopentadieno, seguido da coordenação seletiva entre o paládio e o mono-alquino (Esquema 14).

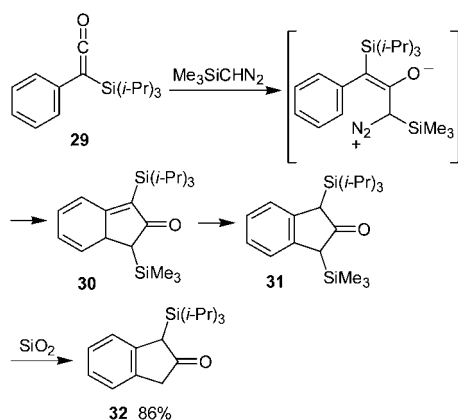


Uma modificação interessante para a ciclotrimerização [2+2+2] foi descrita na preparação regioselectiva de indanos, através da reação de cicloadição de diinos, simétricos e assimétricos, catalisada por níquel<sup>21</sup> (Esquema 15).



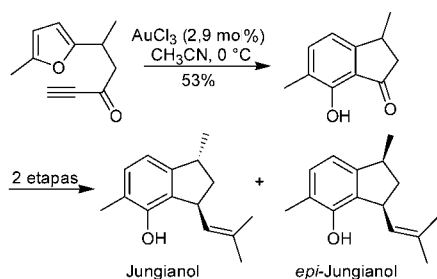
Esquema 15

Uma outra estratégia descrita para a síntese de 2-indanonas envolve a anelação [4+1] de sililarilcetenos com trimetilsilildiazometano<sup>22</sup>. O substituinte de silício evita que ocorra a dimerização e a cicloadição [2+2] do arilcetenos. O mecanismo proposto para esta anelação envolve a adição nucleofílica do silildiazometano ao cetenos **29**, formando o respectivo enolato. O fechamento electrocíclico deste enolato forma o derivado **30**, que após isomerização fornece a indanona **31**. O tratamento da indanona **31** com sílica gel fornece a monosililindanona **32** (Esquema 16).



Esquema 16

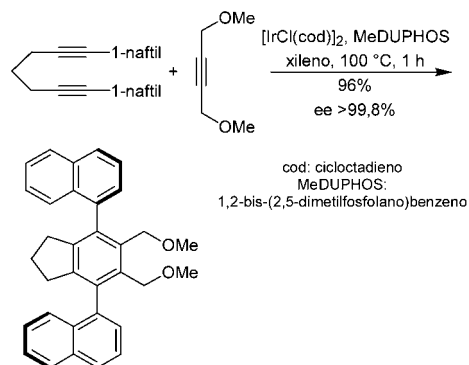
Uma cicloadição [4+2] intramolecular catalisada por ouro entre um furano e um alquino foi utilizada na preparação de uma 3-metil-1-indanona. Esta cetona foi transformada em duas etapas em uma mistura do sesquiterpeno natural jungianol e de seu epímero *cis*, sendo este último em maior proporção<sup>23</sup> (Esquema 17).



Esquema 17

Cicloadições também podem ser utilizadas na obtenção de indanos oticamente ativos, através do uso de um catalisador metálico quiral não-racêmico. Um exemplo recente desta abordagem

foi a cicloadição [2+2+2] de  $\alpha,\omega$ -diinos e monalquinos catalisada por um complexo de irídio, a qual permitiu a síntese de compostos axialmente quirais<sup>24</sup> (Esquema 18).



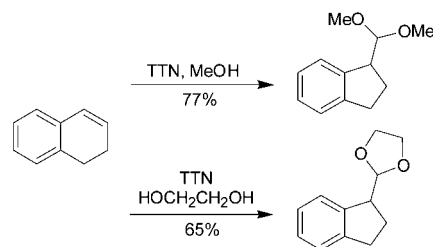
Esquema 18

## REAÇÕES DE CONTRAÇÃO DE ANEL

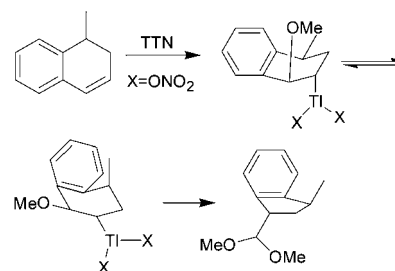
O rearranjo oxidativo de moléculas contendo um carbociclo de seis membros pode ser uma estratégia interessante para a construção eficiente de indanos<sup>25</sup>. Como discutido a seguir, tálio(III) e iodo(III) são os dois oxidantes que foram utilizados com este propósito.

Diversos artigos descrevem a síntese de indanos através de uma contração de anel promovida por trinitrato de tálio (TTN). A primeira abordagem consiste da reação de 1-tetralonas com TTN adsorvido em K-10<sup>26</sup>. Neste caso, a contração não ocorreu com alguns dos substratos estudados e, quando aconteceu, os rendimentos obtidos foram apenas moderados.

A segunda abordagem foi pela reação de 1,2-diidronaftalenos com TTN, que forneceu indanos com bons rendimentos<sup>27</sup> (Esquema 19 e Tabela 1). Cabe ressaltar que um único diastereoisômero foi obtido a partir do 4-metil-1,2-diidronaftaleno (Entrada 1, Tabela 1 e Esquema 20). A desvantagem deste método é que a reação de contração não ocorre com diidronaftalenos que possuem um grupo alquila na dupla ligação (Entrada 3). Entretanto, tal desvantagem pôde ser contornada utilizando-se 3-alquenóis análogos como substratos<sup>28,29</sup> (Tabela 2). Cabe ressaltar que também podem ser



Esquema 19



Esquema 20

**Tabela 1.** Reação de 1,2-diidronaftalenos com TTN

|   | Substrato | Produto (Rendimento) |
|---|-----------|----------------------|
| 1 |           | <br>(87%)            |
| 2 |           | <br>(72%) +<br>(15%) |
| 3 |           | <br>(38%) +<br>(31%) |

**Tabela 2.** Contração de 3-alquenóis com TTN em AcOH:H<sub>2</sub>O

|   | Substrato | Produto (Rendimento) |
|---|-----------|----------------------|
| 1 |           | <br>(79%)            |
| 2 |           | <br>(83%)            |

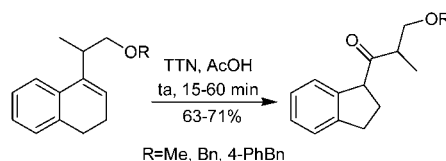
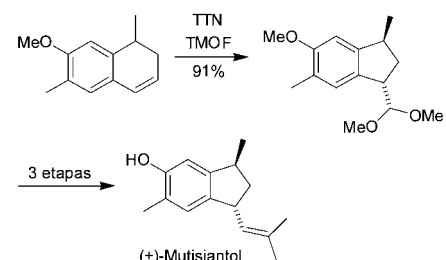
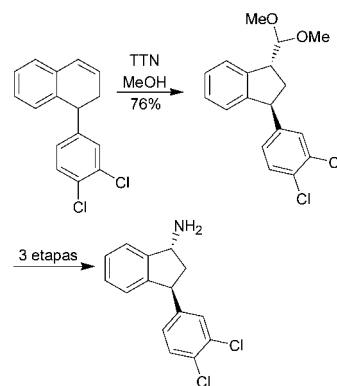
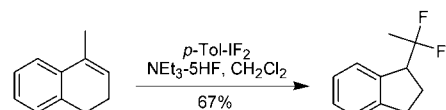
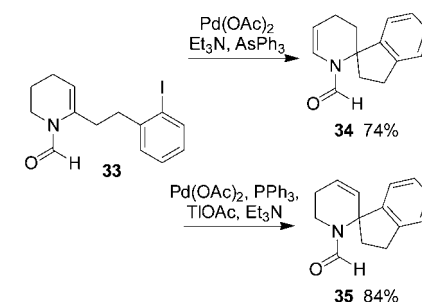
utilizados como substratos nestes rearranjos os correspondentes éteres metílicos e benzílicos<sup>30</sup> (Esquema 21). O rearranjo de 1,2-diidronaftalenos foi recentemente utilizado como etapa chave na síntese do sesquiterpeno fenólico mutisiantol<sup>31,32</sup> (Esquema 22). Além disso, esta reação foi utilizada na formação do indano em uma recém-desenvolvida abordagem para a síntese diastereoseletiva de 3-fenil-1-indanaminas<sup>33</sup> (Esquema 23).

A contração de anel de alquenos cíclicos com difluoreto de iodotolueno – um reagente de iodo(III) – foi empregada na formação de indanos a partir de 1,2-diidronaftalenos<sup>34</sup> (Esquema 24).

## REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO

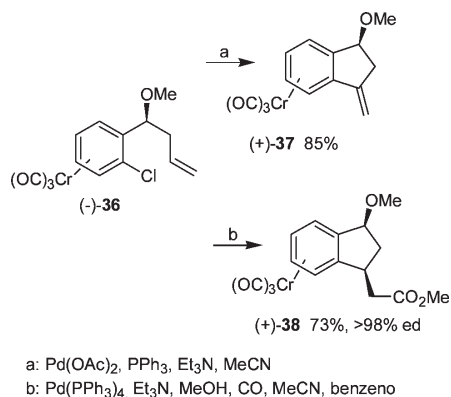
Uma reação de Heck intramolecular da enamida com o iodeto de arila de **33**, catalisada por paládio, permitiu obter espiro-indanos, como **34** e **35**, em bom rendimento. Esta ciclização foi realizada na presença de um composto de arsênio ou na de acetato de tálio e trifetilfosfina, sendo que estes últimos suprimiram a isomerização da dupla ligação, fornecendo o indano **35**<sup>35</sup> (Esquema 25).

Um outro exemplo de ciclização intramolecular catalisada por paládio foi descrito por Crousse *et al.*<sup>36,37</sup>, que utilizaram o complexo de haloareno-crômio **36** como material de partida para preparação de indanos oticamente ativos. Nos experimentos realiza-

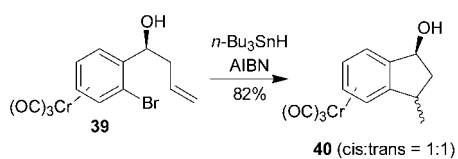
**Esquema 21****Esquema 22****Esquema 23****Esquema 24****Esquema 25**

dos, observou-se que a coordenação com Cr(CO)<sub>3</sub> no indano **37** permaneceu inalterada e não houve isomerização ao respectivo indeno (Esquema 26). Realizando-se a ciclização na presença de CO e metanol comprovou-se a influência dos elementos quirais presentes no complexo **36**, o qual forneceu o indano **38** com bom excesso diastereomérico. Esta última foi governada pela quiralidade

planar de **36** e não pelo centro estereogênico benzílico, como proposto para outras ciclizações. Isto pode ser explicado pelo impedimento estérico ocasionado entre o grupo  $\text{Cr}(\text{CO})_3$  e um dos ligantes do paládio, no estado de transição proposto para a reação de Heck (Esquema 26). A preparação de um radical arila em um anel coordenado com  $\text{Cr}(\text{CO})_3$  e seu uso em uma reação de ciclização foi realizada em 2001 pelos mesmos autores<sup>37</sup>. Este procedimento forneceu uma mistura diastereoisomérica dos indanos **40**, em bom rendimento, mas sem nenhuma diastereosseletividade, que neste caso não foi influenciada pela quiralidade planar do material de partida nem pelo estereocentro benzílico (Esquema 27).

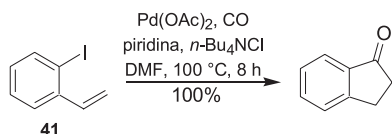


Esquema 26



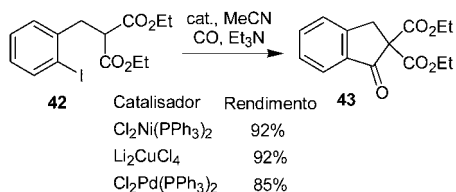
Esquema 27

Uma ciclização carbonilativa catalisada por paládio de diversos orto-iodostirenos foi utilizada para a síntese de um grande número de 1-indanonas substituídas<sup>38</sup> (Esquema 28).



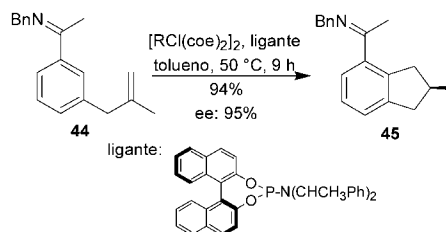
Esquema 28

Outros metais, além do paládio, também foram utilizados em reações de ciclização visando à síntese de indanos. Catalisadores de níquel, cobre e paládio foram empregados na ciclização de  $\omega$ -haloésteres para a preparação de 1-indanonas substituídas<sup>39</sup>, como **43** (Esquema 29). Além disso, catalisadores de ródio com ligantes quirais promovem a ciclização enantiosseletiva de iminas aromáti-



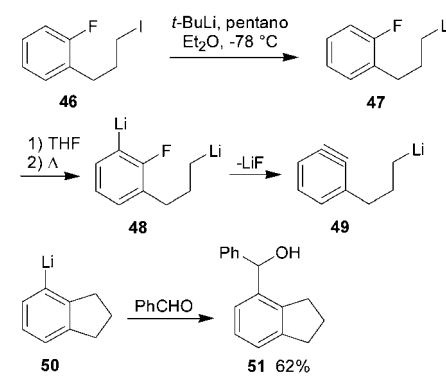
Esquema 29

cas, como **44**, o que permite a preparação de uma série de compostos cíclicos, incluindo indanos<sup>40</sup>, como **45** (Esquema 30).

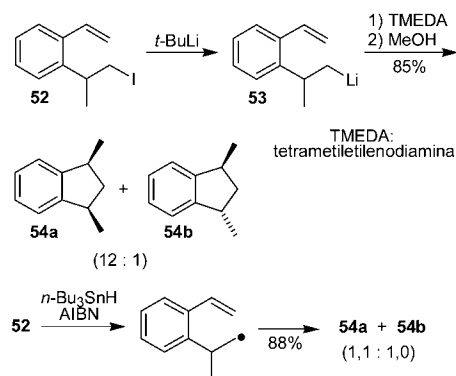


Esquema 30

A ciclização 5-exo-dig do benzino-lítio **49**, preparado a partir de **46**, forneceu o indano-lítio **50**, cuja reação com benzaldeído levou ao indano-4-substituído **51**<sup>41</sup> (Esquema 31). Uma outra estratégia descrita pelo mesmo grupo para a preparação de indanos envolve a ciclização do organolítio **53**, que forneceu o indano *cis*-1,3-dissubstituído **54a** com elevada estereosseletividade. A explicação proposta para esta estereosseletividade baseia-se nos cálculos computacionais realizados para o estado de transição proposto para a reação, indicando que a energia livre de ativação para a ciclização do complexo *cis* é menor do que para o *trans*. A alta estereosseletividade obtida no procedimento anterior contrasta com a baixa estereosseletividade da reação radicalar do iodeto **52** para a preparação do indano 1,3-dissubstituído **54**. Contudo, a reação apresentou elevada regioseletividade na ciclização do radical primário gerado, levando apenas ao anel de cinco membros<sup>42</sup> (Esquema 32).



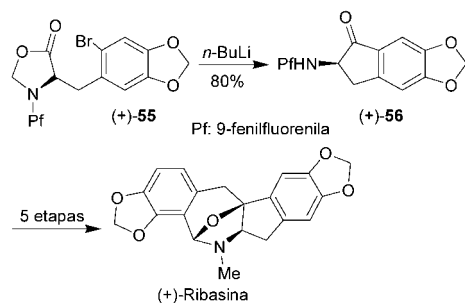
Esquema 31



Esquema 32

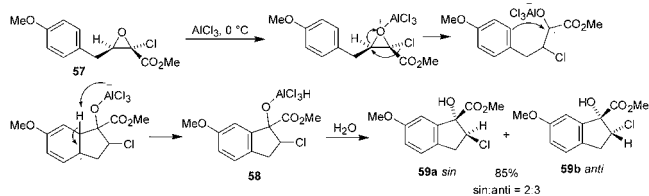
A metalação do brometo **55**, promovida pela reação com *n*-BuLi, leva a um ataque nucleofílico do carbânion formado à

carbonila da 1,3-oxazolidina, fornecendo a indanona **56**. Esta reação foi empregada na síntese assimétrica da (+)-ribasina, um alcalóide isolado de plantas das famílias *Papaveraceae* e *Fumariaceae*<sup>43</sup> (Esquema 33).

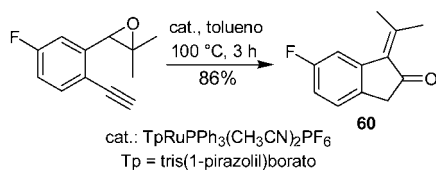


Esquema 33

Um método interessante para a preparação de indanos é a adição nucleofílica intramolecular do anel aromático ao epóxido (composto **57**), na presença de  $\text{AlCl}_3$ . O mecanismo proposto pelos autores mostra a importância do cloreto para formação do produto de ciclização, uma vez que as mesmas condições reacionais empregadas em substratos que não apresentam cloro em sua estrutura forneceram produtos de abertura do epóxido em vez do produto de ciclização<sup>44</sup> (Esquema 34). Um recente trabalho descreve a obtenção de 2-indanonas catalisada por rutênio a partir de substratos que também contêm o grupo funcional epóxido, bem como o de um alquino<sup>45</sup> (Esquema 35).



Esquema 34



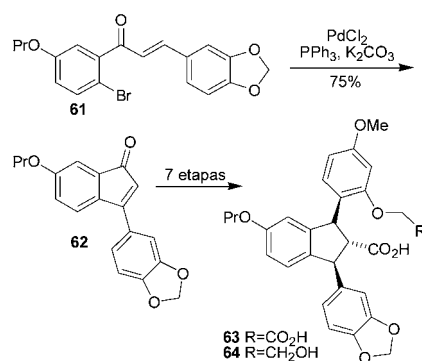
Esquema 35

Uma reação de ciclização do tipo 5-endo-trig, catalisada por paládio, foi empregada na síntese enantiosseletiva dos antagonistas do receptor da endotelina **63** e **64**<sup>46</sup> (Esquema 36). A endotelina é um peptídeo que possui atividade vasoconstritora potente dos músculos vasculares lisos e, por isso, acredita-se que a mesma seja responsável por diversas doenças cardiovasculares e pulmonares.

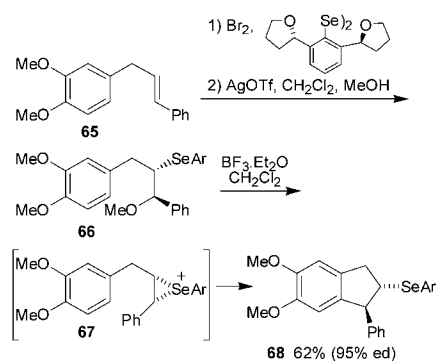
Um outro exemplo de ciclização 5-endo-trig para preparação assimétrica de indanos foi descrito por Déziel *et al.*<sup>47</sup>. Neste procedimento, a adição eletrofílica do reagente de selênio quirais à olefina **65** forneceu o intermediário seleno-metoxilado **66**. O tratamento de **66** com  $\text{BF}_3$  produziu o selenirânio **67**, cuja ciclização levou ao indano **68** (Esquema 37).

A ciclização catalisada por ácido tríflico de derivados do ácido

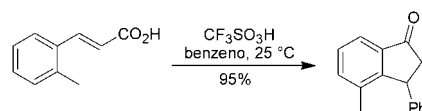
cinâmico é um modo eficiente de preparar 3-fenil-1-indanonas com bom rendimento, como recentemente descrito<sup>48</sup> (Esquema 38).



Esquema 36



Esquema 37



Esquema 38

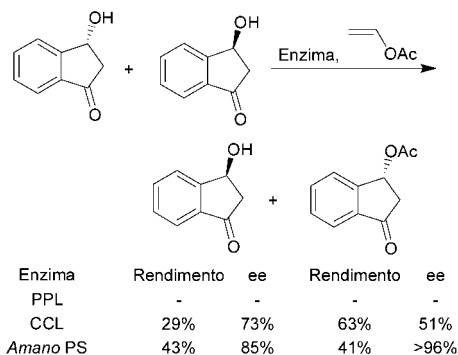
## RESOLUÇÃO DE INDANOS

Discutiu-se nos parágrafos acima a síntese de indanos – oticamente ativos ou não – através de reações em que ocorre a formação de ligações carbono-carbono. Contudo, uma abordagem muito utilizada para a obtenção de indanos oticamente ativos, os quais podem ser utilizados como blocos de construção na síntese de moléculas complexas, é a resolução. Alguns exemplos de resoluções promovidas por enzimas, bem como por catalisadores metálicos, serão discutidos a seguir.

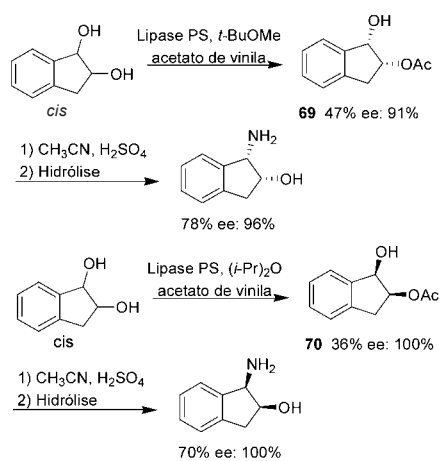
A acetilação enzimática da ( $\pm$ )-3-hidróxi-1-indanona foi estudada por Joly e Nair<sup>49</sup>, mostrando-se de baixa eficiência para duas das três enzimas utilizadas. A enzima *Porcine pancreatic lipase* (PPL) não produziu a transformação desejada. Nas mesmas condições a *Amano PS* e a *Candida cylindracea* lipase (CCL) produziram o álcool desejado, sendo a primeira com maior eficiência (Esquema 39).

A síntese enantiosseletiva da unidade *cis*-1-amino-2-indanol é de grande utilidade. Nakano *et al.*<sup>50</sup> realizaram uma acetilação enzimática do ( $\pm$ )-*cis*-1,2-indanodiol usando lipase PS em diferentes solventes, resultando nos monoacetatos **69** e **70** enantiomericamente puros. Cada um destes monoacetatos foi submetido à reação de Ritter, seguida de hidrólise da amida gerada, levando,

assim, aos dois enantiômeros do *cis*-1-amino-2-indanol (Esquema 40). Além disso, o *cis*-1-amino-2-indanol opticamente ativo pode ser preparado através da epoxidação do indeno nas condições de Jacobsen, seguido de reação de Ritter do óxido de indeno formado<sup>51</sup>. Uma outra maneira de se obter aminoindanóis opticamente ativos de maneira eficiente foi a resolução do *cis*- e do *trans*-1-amino-3-indanol utilizando as lipases *Pseudomonas cepacia* (PSL) e lipase B (CAL-B)<sup>52</sup>.



Esquema 39

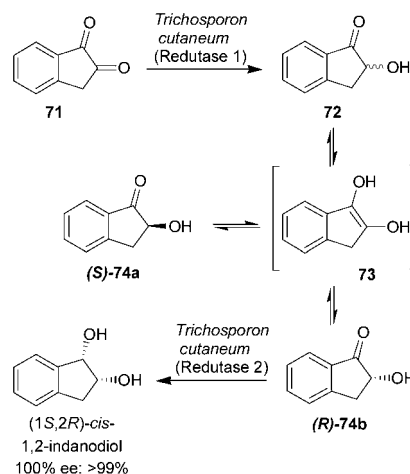


Esquema 40

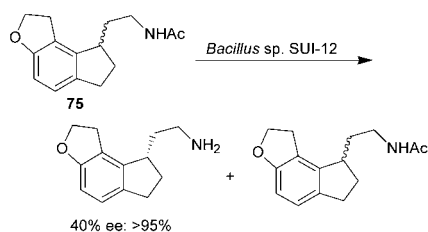
Conceição *et al.*<sup>53</sup> estudaram a redução da 1,2-indanodiona (**71**) para a obtenção do (1*S*,2*R*)-*cis*-1,2-indanodiol, o qual foi submetido à reação de Ritter, formando o (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-2-indanol. Esta redução assimétrica foi realizada com fermento, contendo o microorganismo *Trichosporon cutaneum* CCT 1903, obtendo-se somente o *cis*-1,2-indanodiol enantiomericamente puro. É sugerida a formação da benzofina racêmica **72** por uma redutase não seletiva. Os dois enantiômeros deste composto (**74a/b**) estariam em equilíbrio, que seria deslocado pelo consumo do enantiômero (*R*), através da ação de uma segunda redutase (Esquema 41).

Tarui *et al.*<sup>54</sup> fizeram a resolução enzimática do derivado indânico **75**, que é um intermediário da síntese de um agonista do receptor da melatonina. O melhor resultado deste estudo foi obtido utilizando a bactéria *Bacillus* sp. SUI-12, que forneceu o isômero desejado com excesso enantiomérico maior que 95% (Esquema 42).

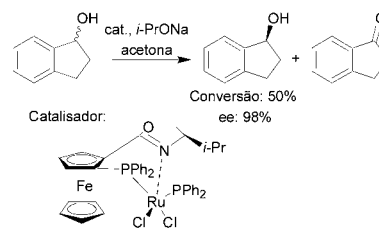
Nishibayashi *et al.*<sup>55</sup> realizaram uma resolução oxidativa de álcoois racêmicos catalisada por complexos de rutênio quirais. Uma mistura racêmica do 1-indanol foi submetida à reação de transferência de hidrogênio, utilizando-se um complexo de rutênio em quantidades catalíticas e isopropóxido de sódio. Nestas condições a oxidação do (*R*)-1-indanol é 15 vezes mais rápida que a do



Esquema 41



Esquema 42



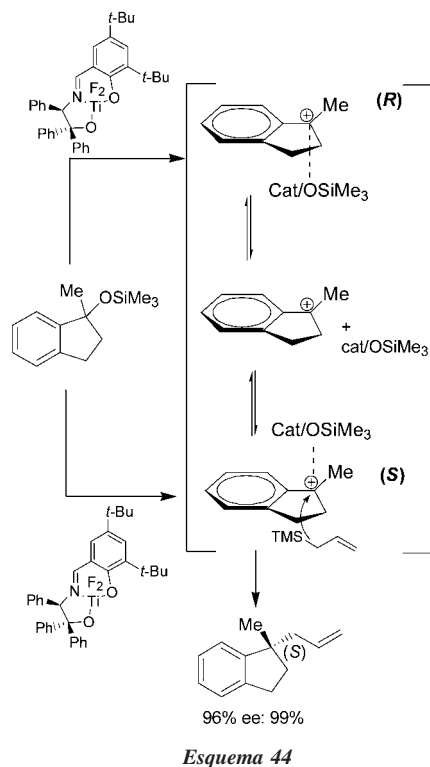
Esquema 43

enantiômero *S*, permitindo a obtenção do (*S*)-1-indanol, com excesso enantiomérico de 98% (Esquema 43).

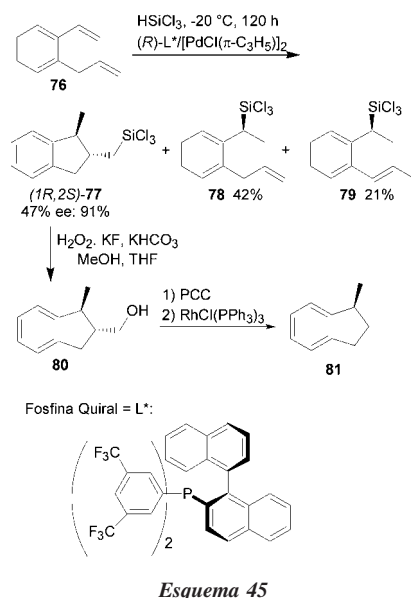
Braun e Kotter<sup>56</sup> propuseram uma resolução dinâmica de indanos e seus sililéteres utilizando um complexo quiral de titânio como catalisador. O 1-metil-1-indanol (ou seu silil-derivado) foi tratado com aliltrimetilsilano na presença de quantidades catalíticas do complexo quiral de titânio, sofrendo uma reação de substituição. A forma racêmica dos compostos interage com o complexo quiral gerando dois diastereoisômeros. Eles se relacionam por um rápido equilíbrio com um carbocátion planar aquiral como intermediário. Na reação subsequente com o aliltrimetilsilano, a forma diastereoisomérica (*S*) é mais reativa que o outro diastereoisômero formado. Portanto, o alilsilano ataca a face não ocupada pelo complexo de titânio, resultando no isômero observado (Esquema 44).

Hayashi e colaboradores<sup>57</sup> obtiveram indanos assimétricos pela hidrossililação assimétrica de estirenos catalisada por complexos de paládio. A hidrossililação do estireno **76** foi realizada com triclorossilano e com um catalisador, que foi gerado *in situ* misturando [PdCl( $\pi$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> e uma fosfina quiral. Foram obtidos os produtos de ciclização **77** e de adição **78** e **79**, em 74% de rendimento global, nas proporções de 47:42:21, respectivamente. O *trans*-1-

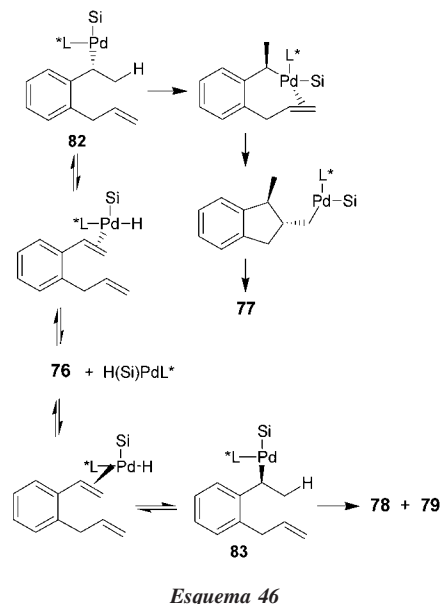




metil-2-(triclorsililmetil)indano **77** foi oxidado, primeiramente por peróxido de hidrogênio e, posteriormente, por PCC. Após as oxidações, o produto foi submetido a uma desformilação com quantidades estequiométricas de  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ , gerando o (*S*)-1-metilindano **81** (Esquema 45).



A proposta mecanística para a seletividade está mostrada no Esquema 46. O complexo quiral de paládio liga-se à dupla ligação, havendo equilíbrio entre as formas **82** e **83**. O diastereoisômero **83** é muito mais reativo que o **82** frente à eliminação redutiva, que gera o composto **78** e seu isômero **79**. Já o diastereoisômero **82** gera o composto ciclado **77**, pela inserção do carbono 2 do substituinte propenil no carbono contendo o paládio.



## CONCLUSÃO

A síntese de indanos pode ser realizada de maneira eficiente por uma variedade de métodos, destacando-se: i) a reação de acilação intramolecular de Friedel-Crafts que pode ser utilizada na síntese de indanonas funcionalizadas; ii) as reações de cicloadição catalisadas por metais de transição; iii) as reações de contração de anel promovidas por tálio(III) e iodo(III); iv) reações de ciclização que podem ser realizadas por diversos reagentes e v) a resolução de indanos. Esperamos que os métodos aqui descritos possam servir de inspiração para o surgimento de novas abordagens de síntese de indanos.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPESP, ao CNPq e à CAPES pelo contínuo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS

- Dorsey, B. D.; Levin, R. B.; McDaniel, S. L.; Vacca, J. P.; Guare, J. P.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleif, W. A.; Quintero, J. C.; Lin, J. H.; Chen, I.-W.; Holloway, M. K.; Fitzgerald, P. M. D.; Axel, M. G.; Ostovic, D.; Anderson, P. S.; Huff, J. R.; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3443.
- Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Schiltz, G.; *Synthesis* **2001**, 2203.
- Sugimoto, H.; Iimura, Y.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K.; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4821.
- Sugimoto, H.; *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 2031.
- Sprecker, M. A.; Weiss, R. A.; Belko, R. P.; Molner, E. A.; *International Flavors & Fragrances Inc.* US 6.342.612 B1; EUA, 2002.
- Sengupta, S.; Mondal, S.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3469.
- Hanessian, S.; Ma, J.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8785.
- Wu, C.; Nakamura, H.; Murai, A.; Inouye, S.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9575.
- Bogeso, K. P.; Christensen, A. V.; Hyttel, J.; Liljefors, T.; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1817.
- Davies, H. M. L.; Gregg, T. M.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4951.
- Ho, T.-L.; Lee, K.-Y.; Chen, C.-K.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3365.
- Fillion, E.; Fishlock, D.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4653.
- Cui, D.-M.; Zhang, C.; Kawamura, M.; Shimada, S.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1741.
- Katritzky, A. R.; Zhang, G.; Xie, L.; *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2467.
- Kim, S.; Kitano, Y.; Tada, M.; Chiba, K.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7079.
- Bradley, A. Z.; Johnson, R. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9917.
- Kotha, S.; Sreenivasachary, N.; Brahmachary, E.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2805.
- Kotha, S.; Brahmachary, E.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1359.
- Grigg, R.; Sridharan, V.; Zhang, J.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8277.
- Yamamoto, Y.; Nagata, A.; Itoh, K.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5035.

21. Jeevanandam, A.; Korivi, R. P.; Huang, I.-w.; Cheng, C.-H.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 807.
22. Dalton, A. M.; Zhang, Y.; Davie, C. P.; Danheiser, R. L.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2465.
23. Hashimi, A. S. K.; Ding, L.; Bats, J. W.; Fischer, P.; Frey, W.; *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4339.
24. Shibata, T.; Fujimoto, T.; Yokota, K.; Takagi, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8382.
25. Silva Jr, L. F.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9137.
26. Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Aguilar, A. M.; Vieira, T. O.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 680.
27. Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1709.
28. Ferraz, H. M. C.; Santos, A. P.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O.; *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 751.
29. Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9939.
30. Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; *Synthesis* **2002**, 1033.
31. Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr.; *Synthesis* **2003**, 1031.
32. Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5817.
33. Silva, L. F., Jr.; Siqueira, F. A.; resultados não publicados.
34. Hara, S.; Nakahigashi, J.; Ishi-i, K.; Fukuhara, T.; Yoneda, N.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2589.
35. Ripa, L.; Hallberg, A.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 595.
36. Crousse, B.; Xu, L.-H.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P.; *Synlett* **1998**, 658.
37. Kündig, E. P.; Ratni, H.; Crousse, B.; Bernardinelli, G.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1852.
38. Gagnier, S. V.; Larock, R. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4804.
39. Negishi, E.; Makabe, H.; Shimoyama, I.; Wu, G.; Zhang, Y.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1095.
40. Thalji, R. K.; Ellman, J. A.; Bergman, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7192.
41. Bailey, W. F.; Longstaff, S. C.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 432.
42. Bailey, W. F.; Mealy, M. J.; Wiberg, K. B.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 791.
43. Ollero, L.; Castedo, L.; Domínguez, D.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4445.
44. Lin, J.-R.; Gubaidullin, A. T.; Mamedov, V. A.; Tsuboi, S.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1781.
45. Madhushaw, R. J.; Lin, M.-Y.; Sohel, S. M. A.; Liu, R.-S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6895.
46. Clark, W. M.; Tickner-Eldridge, A. M.; Huang, G. K.; Pridgen, L. N.; Olsen, M. A.; Mills, R. J.; Lantos, I.; Baine, N. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4550.
47. Déziel, R.; Malenfant, E.; Thibault, C.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5493.
48. Rendy, R.; Zhang, Y.; McElrea, A.; Gomez, A.; Klump, D. A.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2340.
49. Joly, S.; Nair, M. S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2283.
50. Nakano, S.; Igarashi, Y.; Nohira, H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 59.
51. Kobayashi, T.; Tanaka, K.; Miwa, J.; Katsumura, S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 185.
52. López-García, M.; Alfonso, I.; Gotor, V.; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3006.
53. Conceição, G. J. A.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2327.
54. Tarui, N.; Nagano, Y.; Sakane, T.; Matsumoto, K.; Kawada, M.; Uchikawa, O.; Ohkawa, S.; Nakahama, K.; *J. Bioscience Bioeng.* **2002**, *93*, 44.
55. Nishibayashi, Y.; Yamauchi, A.; Onodera, G.; Uemura, S.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5875.
56. Braun, M.; Kotter, W.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 514.
57. Hayashi, T.; Hirate, S.; Kitayama, K.; Tsuji, H.; Torii, A.; Uozumi, Y.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1441.