

**ON THE ACID CYCLIZATION OF
1- β -PHENYLETHYL-2-METHYLCYCLOHEXANOL.
A REINVESTIGATION***

Octavio A. C. Antunes, R. Braz Filho, J. R. Pereira da Silva, S. F. G. da Silva, W. F. Braga, Roderick A. Barnes.

(IQ-UFRJ, Cidade Universitária, 21910, RJ; DQ-UFRRJ, NPPN-UFRJ).

Recebido em: 19/03/86

ABSTRACT

The acid cyclization of 1- β -phenylethyl-2-methylcyclohexanol has been carried out and the cyclization products have been analysed by high resolution gas chromatography-mass spectrometry. The number of cyclization products changed with the conditions used in the cyclization step — only three when sulfuric acid was used and six with polyphosphoric acid.

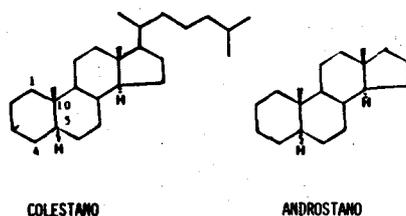
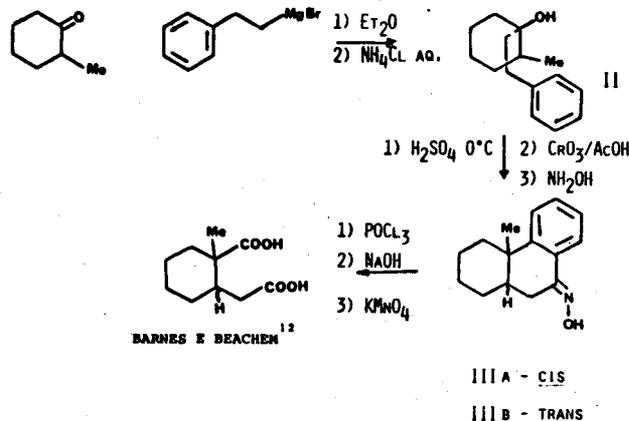
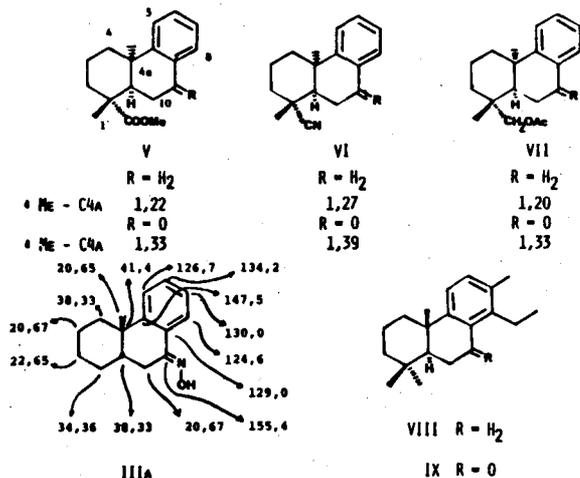
The *cis*, *trans* and spiro isomers of the 4a-methyl 1,2,3,4,4a,9,10,10a octahydrophenanthrene (I) could be detected in the products of both reactions.

The sulfuric acid cyclization products have been oxidized with chromic anhydride, and the oxidation products submitted to a reaction with hydroxylamine. Therefore, the 9-oximine derivative of I has been isolated and characterized as the *cis* isomer which can be used as a model for further studies in ^{13}C NMR spectroscopy of the octahydrophenanthrene derivatives.

Sistemas derivados do 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octaidrofenantreno são comuns na natureza, sendo parte, por exemplo de esqueletos morfínicos e diterpênicos (podocarpanos, cleistananos etc.). Diversos métodos de síntese desses derivados tem sido descritos na literatura, sendo utilizados como métodos de preparação principais a anelacção de Robinson¹⁻⁴, a ciclização ácida de 1- β -fenilciclohexanol⁵⁻¹² e a redução de Birch do fenantreno^{13,14}.

Os isômeros *cis* e *trans* do 4a-metil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octaidrofenantreno (I) foram sintetizados por Barnes e Beachem¹² que, usando o método de Backman e Kushner¹⁵, os caracterizaram estereoquimicamente. Os espectros de RMN¹H destas substâncias foram descritos inicialmente por Wenkert *et al*¹⁶, e discutidos por McChesney e colaboradores¹⁴.

Na rota originalmente utilizada por Barnes e Beachem¹², o 1- β -fenilciclohexanol (II) foi submetido a ciclização, em meio de ácido sulfúrico, para fornecer uma mistura de produtos, a qual foi submetida a oxidação com anidrido crômico e, a seguir, com hidroxilamina, para fornecer os derivados 9-oximino (III), que foram separados por cristalização fracionada (ESQUEMA I). Entretanto, tal ciclização poderia levar a isômeros do tipo espiro e a outros produtos.

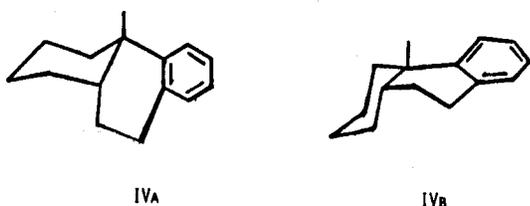
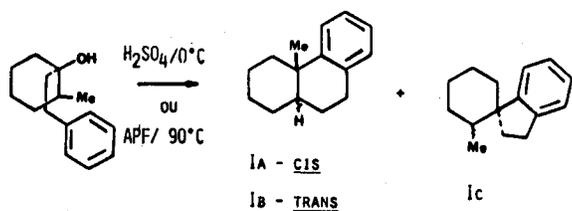


ESQUEMA I

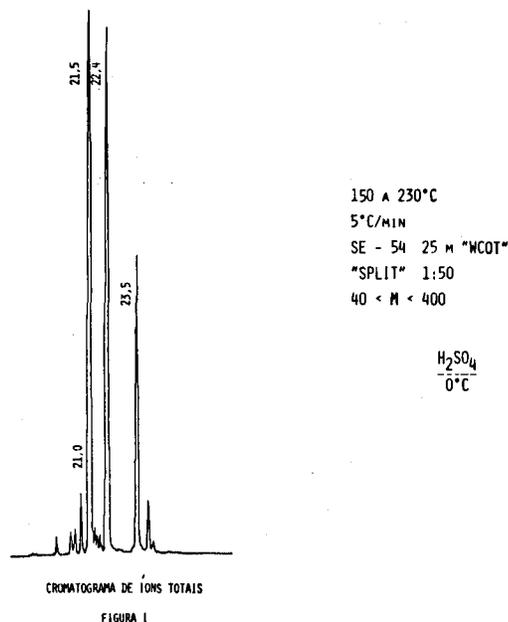
* Trabalho apresentado no XVI Congresso Latino Americano de Química, Rio de Janeiro — Outubro de 1984.

Como parte de nosso trabalho na síntese de octaidrofenantrenos decidimos reinvestigar tal ciclização, verificando o efeito das condições de reação na composição dos produtos. Além disso, necessitamos, para propósitos de posterior comparação, do espectro de RMN ¹³C destes derivados.

Assim, o 1-β-feniletíl-2-metilciclohexanol (II) foi sintetizado e caracterizado como possuindo estereoquímica *cis* (hidroxila e substituinte em C-2)¹⁷. O álcool II foi submetido a ciclização, tanto em ácido sulfúrico a 0°C, como em ácido polifosfórico a 90°C, (ESQUEMA II), sendo os produtos das reações analisados por cromatografia com fase gasosa de alta resolução acoplada a espectrometria de massas^{18,19}, segundo a metodologia por nós empregada anteriormente²⁰.

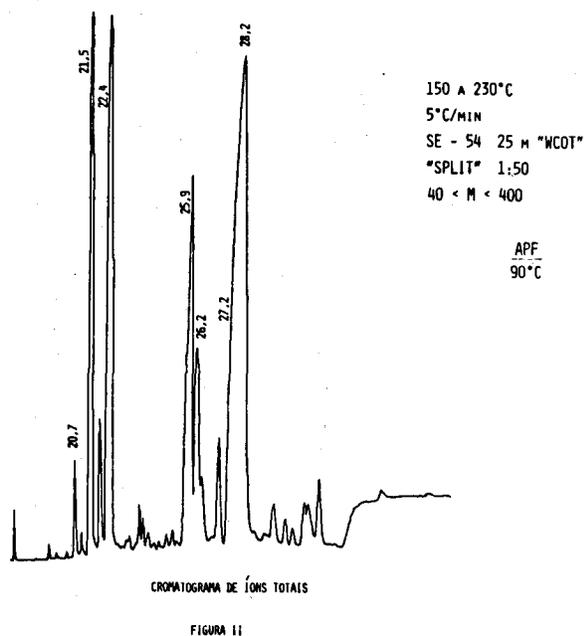


A ciclização em ácido sulfúrico forneceu uma mistura de produtos, dos quais os quatro mais abundantes no cromatograma de íons totais (Figura I) tiveram seus espectros analisados. O peso molecular e a fragmentação proposta para os produtos correspondentes aos picos com tempo de retenção de 21,0 min, 21,5 min e 22,4 min



indicam que estes produtos são os isômeros espiro, *cis* e *trans* do octaidrofenantreno I, enquanto que o pico com tempo de retenção de 23,5 min corresponde ao 1,4-difenilbutano, produto da dimerização do reagente de Grignard utilizado na obtenção do álcool II.

A ciclização em ácido polifosfórico forneceu uma mistura, em que seis produtos mais abundantes puderam ser observados no cromatograma de íons totais (Figura II). Cabendo-se ressaltar que os produtos com tempos de retenção de 21,5 min e 22,4 min apresentaram espectros de massas idênticos àqueles observados nos produtos da reação anterior com mesmo tempo de retenção. Desta forma o emprego de ácido polifosfórico neste tipo de ciclização deve ser evitado, sendo melhor a utilização de ácido sulfúrico.



A mistura dos produtos da ciclização com ácido sulfúrico foi oxidada com anidrido crômico, em ácido acético, e os produtos de oxidação submetidos a reação com hidroxilamina, de acordo com o método de Barnes e Beachem¹² (ESQUEMA I). A mistura resultante foi submetida a cromatografia de coluna, recheada com alumina básica, tendo sido isolada uma substância cristalina com p. f. idêntico ao descrito por Barnes e Beachem¹², para o *cis* 9-oximino-4a-metil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octaidrofenantreno (IIIa).

O espectro de RMN¹H do octaidrofenantreno IIIa apresenta um sinal simples (singleto) em 1,51 ppm, correspondente a metila em C-4a. O deslocamento químico da metila em C-4a descritos para o octaidrofenantreno Ia (função A/B *cis*) é de 1,23 ppm^{14,16}, tendo sido sugerida para este hidrocarboneto uma comparação intermediária entre IVa e IVb, ou uma mistura em equilíbrio destas duas conformações¹⁶.

O deslocamento químico da metila C-4a é fortemente dependente da presença de um substituinte em C-9²¹, conforme pode ser verificado pela introdução de uma

carbonila em C-9, na série A/B *cis*, a qual leva a um grande efeito de desblindagem na metila angular (estruturas, V, VI e VII, da série isopodocarpânica)¹⁶.

O deslocamento químico da metila em C-4a, na série A/B *trans*, com uma carbonila em C-9 é na faixa de 1,22 a 1,26 ppm, também com efeito de desblindagem¹⁶, porém em campo mais alto se comparado com a série A/B *cis*.

Assim o deslocamento químico da metila em C-4a, em RMN¹H, do derivado 9-oximino IIIa, é justificada pela função de anel A/B *cis*, e presença da oxima em C-9.

O espectro de RMN ¹³C do derivado 9-oximino, mostra um sinal em 20,65 ppm (q) que corresponde a metila em C-4a. Nos derivados clestantânicos VIII e IX, função A/B *trans*, o deslocamento químico da metila em C-4a é de 25,0 e de 24,5 ppm, respectivamente²², enquanto que o deslocamento químico de C-4a é de 37,8 e de 37,9 ppm, também respectivamente, o que demonstra que em RMN¹³C, na série A/B *trans*, o efeito da introdução de uma carbonila em C-9, quase não leva a alterações no deslocamento químico de C-4a, e da metila a ele ligada, o que possivelmente ocorre na série A/B *cis*.

Para o 5 α -androstano (A/B *cis*) o deslocamento químico de C-19 é de 24,1 ppm, enquanto que para o 5 β - (A/B *trans*) é de 12,0 ppm. Para o 5 β -colestano (A/B *trans*) o deslocamento químico de C-19 é de 12,5, enquanto que para o 5 α -colestano (coprostano, A/B *cis*) é de 24,4²³.

Assim, esperar-se-ia na série A/B *cis* dos octaidrofenantrenos, um deslocamento químico da metila em C-4a em campo mais baixo que na série A/B *trans*, sendo, obviamente, este sinal também função da presença de substituintes em C-1. Desta forma, o sinal encontrado para a metila ligada a C-4a, no derivado 9-oximino IIIa, de 20,65 ppm é também justificada pela estereoquímica A/B *cis*²⁴.

Referências

¹ JUNG, M. E. *Tetrahedron* 72, 3 (1976).

² WENKERT, E.; JACKSON, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* 80, 217 (1958).

³ WENKERT, E.; JACKSON, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* 81, 5601 (1959).

⁴ WENKERT, E.; TAHARA, A. *J. Am. Chem. Soc.* 82, 3229 (1960).

⁵ KENG, F. E.; KING, T. J.; TOPLISS, J. G. *Chem. Ind.* 113 (1956).

⁶ BARNES, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 75, 3004 (1953).

⁷ BARDHAM, J. C.; SENGUPTA, S. C. *J. Chem. Soc.* 2520 (1932).

⁸ BARDHAM, J. C.; SENGUPTA, S. C. *J. Chem. Soc.* 2798 (1932).

⁹ BOGERT, M. T. *Science* 7, 289 (1933).

¹⁰ COOK, J. W.; HEWETT, C. L. *J. Chem. Soc.* 1098 (1933).

¹¹ WYSOCKA, W.; CANONNE, P.; LEITCH, L. C. *Synthesis* 261 (1977).

¹² BARNES, R. A.; BEACHEM, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* 77, 5388 (1955).

¹³ CAMPBELL, A. L.; LEADER, H. N.; SPENCER, C. L.; McCHESNEY, J. C. *J. Org. Chem.* 44, 2746 (1979).

¹⁴ CAMPBELL, A. L.; LEADER, H. N.; SIERRA, M. G.; SPENCER, C. L.; McCHESNEY, J. D. *J. Org. Chem.* 44, 2755 (1979).

¹⁵ BACKMANN, W. E.; KUSHNER, S. *J. Am. Chem. Soc.* 65, 1963 (1943).

¹⁶ WENKERT, E.; AFONSO, A.; BEAK, P.; CARNEY, R. W. J.; JEFFS, P. W. McCHESNEY, J. C. *J. Org. Chem.* 30, 713 (1965).

¹⁷ ANTUNES, O. A. C.; BARNES, R. A.; BRAZ FILHO, R. *Química Nova* (submetido).

¹⁸ Foi utilizado um cromatógrafo de gás HP-5840A, muni- do de injetor capilar "split-splitless", acoplado a um espectrômetro de massas HP-5985A.

¹⁹ Foi utilizada uma coluna capilar de sílica, revestida com SE-54 ("WCOT"), de 25 m. A razão de "split" utilizada foi de 1:50. A faixa de massas analisada foi de 40 a 400 u.m.a., com uma energia de ionização de 70 e V.

²⁰ ANTUNES, O. A. C.; PEREIRA DA SILVA, J. R.; BRAGA, W. F.; DA SILVA, S. F. G.; BARNES, R. A.; BRAZ FILHO, R. *Química Nova* (submetido).

²¹ Preferiu-se, no presente trabalho, utilizar-se a numera- ção geral para octaidrofenantrenos¹⁴, mantida para os esqueletos diterpênicos.

²² PINTO, A. C.; PEREIRA, A. L.; ANTUNES, O. A. C. *Química Nova* 8, 7 (1985).

²³ BREITMAIER, E.; VOELTER, W. "13C NMR Spectros- copy". *Monographs in Modern Chemistry Vol. 5.* Verlag Chemie. Weinheim, New York. 2 nd. Ed. 1978, p. 296.

²⁴ O assinalamento estereoquímico inicial feito para o derivado 9-oximino IIIa, como sendo A/B *trans* estava incorreto. Purificação do produto e comparação com dados da literatura (vide *infra*) permitiu-nos reavaliar a estereoquímica inicialmente proposta²⁵.

²⁵ ANTUNES, O. A. C.; BARNES, R. A.; BRAZ FILHO, R. *I Encontro de Química. Regional Rio da SBQ.* Abril de 1982.