

REFERÊNCIAS:

- ¹ Dolphin, D.; (Ed.) "B₁₂", John Wiley and Sons, New York, vol. 2, 1982.
- ² Pratt, J. M.; "Inorganic Chemistry of Vitamin B₁₂", Academic Press, London, 1972.
- ³ Schrauzer, G. N.; Grate, J. H.; *J. Amer. Chem. Soc.* (1981), **103**, 541.
- ⁴ Baldwin, D. A.; Betterton, L. A.; Chemaly, S. M.; Pratt, J. M.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1985), 1613.
- ⁵ Halpern, J.; Ng, F. T. T.; Rempel, G. L.; *J. Amer. Chem. Soc.* (1979), **101**, 7124.
- ⁶ Reenstra, W. W.; Abeles, R. H.; Jencks, W. P.; *J. Amer. Chem. Soc.* (1982), **104**, 1016.
- ⁷ Barnet, R.; Hogenkamp, H. P. C.; Abeles, R. H.; *J. Biol. Chem.* (1966), **241**, 1483.
- ⁸ Nome, F.; Neves, A.; Ionescu, L. G.; "Solution Behavior of Surfactants, Theoretical and Applied Aspects", Fendler, E. J.; Mittal, K. (Eds.) Plenum Press, 1982.
- ⁹ Bernhauer, K.; Irion, E.; *Biochem. Z.* (1964), **339**, 430.
- ¹⁰ Nome, F.; Zanette, D.; *J. Org. Chem.* (1979), **44**, 2308.
- ¹¹ Nome, F.; Zanette, D.; *Can. J. Chem.* (1980), **58**, 2402.
- ¹² Armstrong, D. W.; Laranjeira, M. C. M.; Nome, F.; *Bioorg. Chem.* (1980), **9**, 313.
- ¹³ Nome, F.; Rezende, M. C.; de Souza, N. S.; *J. Org. Chem.* 1983, **48**, 5357.
- ¹⁴ Mueller, O.; Mueller, G.; *Biochem. Z.* (1962), **336**, 299.
- ¹⁵ Hayward, G. C.; Hill, H. A. O.; Pratt, J. M.; Williams, R. J. R.; *J. Chem. Soc.* (1965), 6485.
- ¹⁶ Brown, D. B.; *Prog. Inorg. Chem.* (1973), **18**, 177.

ARTIGO

SOBRE A CICLIZAÇÃO COM ÁCIDO SULFÚRICO E A BROMAÇÃO DO 1- β -FENILETIL-2-ALILCICLOHEXANOL*

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

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

Instituto de Química – Universidade Federal do Rio de Janeiro; Cid. Universitária;
21910 – Rio de Janeiro (RJ)

Departamento de Química – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais – Universidade Federal do Rio de Janeiro

Recebido em 19/9/85

Cópia revista recebida em 22/4/87

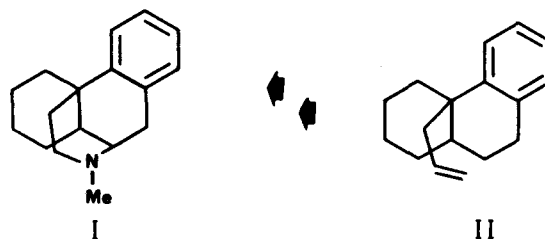
ABSTRACT

Acid cyclization of 1- β -phenylethyl-2-allylcyclohexanol (III) has been investigated and the presence of six 4a-allyl-1, 2,3,4,4a,9,10, 10a - octahydrophenanthrene (II) isomers has been verified. The octahydrophenanthrene II has been previously described as the only product in this reaction. Also the bromination of alcohol III leads to a mixture of isomers, the product of bromine addition to the double bond being one of the smallest in the reaction. In the present study we have used high resolution gas chromatography-mass spectrometry to analyse the reaction products.

Ciclizações, em meio ácido, de 1- β -feniletilciclohexanóis têm sido objeto de estudo¹⁻³, devido a possibilidade de entrada no sistema 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-octaidrofenantreno, que é o sistema básico de diversos diterpenos, de

alcalóides morfínicos e de morfina sintéticas⁴⁻⁸.

Como parte de nosso trabalho na investigação de rotas químicas de obtenção de octaidrofenantrenos, passíveis de serem convertidos em N-metilmorfina (I)⁹, foi considerada a possibilidade de utilizar-se o 4a-allyl-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-octaidrofenantreno (II) como ponto de partida para obtenção de I (ESQUEMA I).



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

A substância II havia sido anteriormente descrita, por Grewe¹⁰, como produto de ciclização, em ácido fosfórico, de 1-β-feniletil-2-alilciclohexanol (III). Assim, o álcool III foi obtido e caracterizado como tendo estereoquímica *cis* (hidroxila e substituinte em C-2)¹². Entretanto, a ciclização, em ácido sulfúrico, do álcool III levou a uma mistura de produtos, o que contraria o descrito por Grewe¹⁰.

Essa mistura foi analisada por cromatografia com fase gasosa de alta resolução acoplada a espectrometria de massas (CFGAR-EM)^{13,14} (Figura I), tendo sido constatada a presença de 6 substâncias com pesos moleculares idênticos ao do octaidrofenantreno II (tr = 23,0 24,5, 25,0, 25,3, 26,4 e 26,8 min). Além disso, pode-se evidenciar a presença do produto de partida, álcool III (tr = 28,5 min), do 1,4-difenilbutano (IV) (tr = 23,7 min) e de uma substância com peso molecular correspondente a 1,2,3,4,4a,9,10a-octaidrofenantreno (V) (tr = 21,0 min).

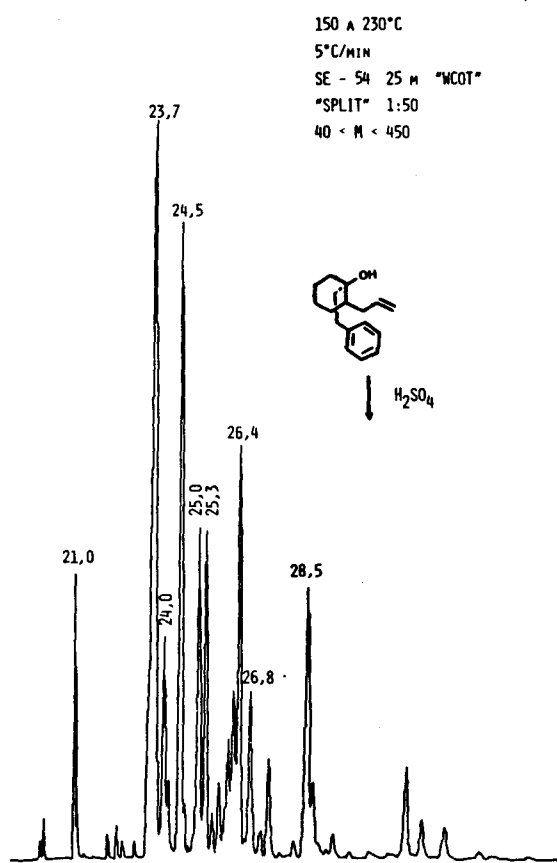
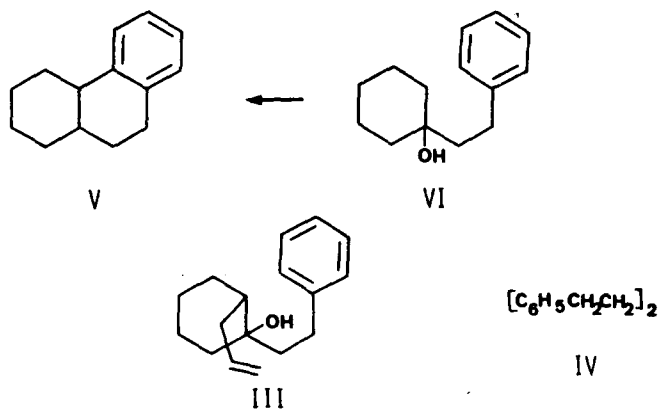


FIGURA I
CROMATOGRAMA DE IONS TOTAIS

A presença de IV pode ser explicada pela dimerização associada à obtenção do reagente de Grignard usado na obtenção de III, isto é, do brometo de β-feniletilmagnésio. Já a presença de V pode ser explicada pela ciclização de 1-β-feniletilciclohexanol (VI) presente no meio reacional (ESQUEMA II).

Para serem confirmadas as hipóteses acima, analisou-se o álcool III¹⁵, também por CFGAR-EM¹³, podendo-se constatar a presença de IV (tr = 23,7 min), de VI



(tr = 22,7 min), e do isômero *trans* do álcool III (tr = 26,0 min), como contaminantes do álcool III (Figura II).

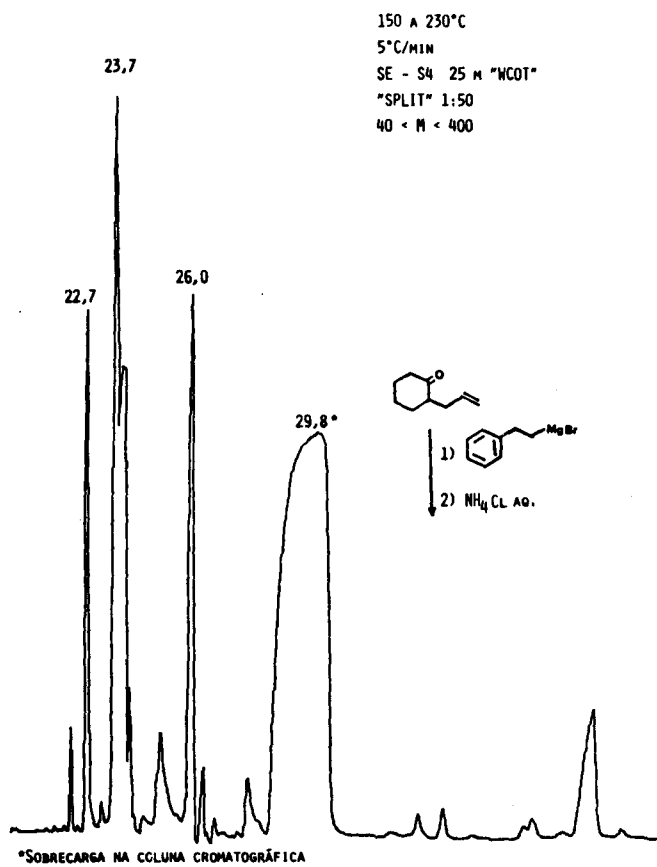
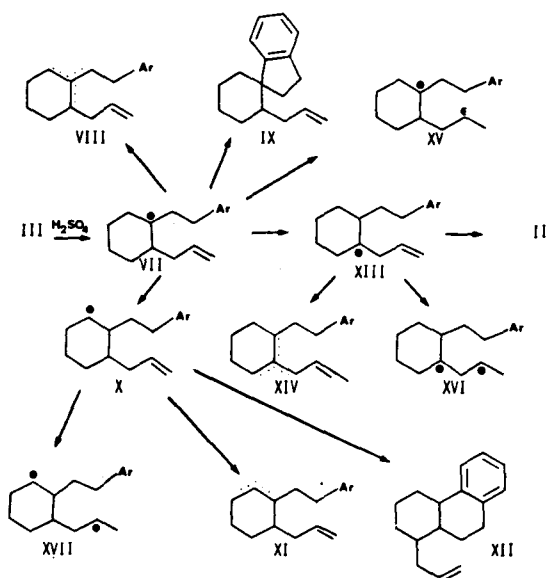


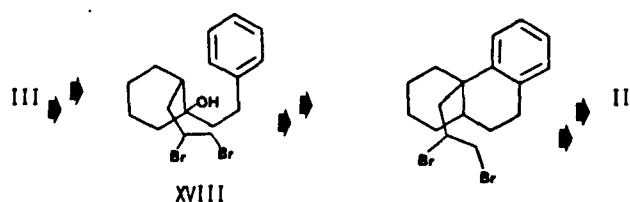
FIGURA II
CROMATOGRAMA DE IONS TOTAIS

A presença de seis substâncias isoméricas ao octaidrofenantreno II pode ser realizada a partir da consideração de que, em meio ácido sulfúrico concentrado, o carbocátion VII, formado pela protonação da hidroxila do álcool III e eliminação de água, poderia perder um próton dando origem ao dieno VIII, sofrer ciclização para o espiro IX ou sofrer rearranjo para o carbocátion X. O carbocátion X poderia perder um próton, dando origem ao dieno XI ou sofrer ciclização para o octaidrofenantreno XII. O carbocátion VII, para produzir o octaidrofenantreno II, deveria sofrer rearranjo para XIII, e este poderia tanto produzir II como o dieno XIV. Considerando que os carbocátions VII, X e XIII, devam existir em equilíbrio, respectivamente, com

os dicâtions XV, XVII e XVI é razoável supor que o menos estável termodinamicamente seja XVI, onde entre as duas cargas positivas existe apenas 1 átomo de carbono. Admite-se isto, concluir-se que o produto menos provável da reação seria II e que a obtenção de produtos derivados dos cátions XV e XVII seria mais provável (ESQUEMA III)¹⁶. Deve-se assinalar o fato de que neste esquema não se consideram os possíveis produtos formados pela participação do carbocâtion da ligação dupla, ou pela assistência desta.



Uma vez que a ciclização ácida do álcool III não levou ao octaidrofenantreno II, decidiu-se tentar a obtenção de II por via alternativa e óbvia, isto é, pela bromação do álcool III, seguida da ciclização do produto da reação de bromação, III $\rightarrow$ XVIII $\rightarrow$ XIX $\rightarrow$ II (ESQUEMA IV).



No entanto, a bromação do álcool III, tanto em diclorometano, como em tetracloreto de carbono, a 0°C, também levou a uma mistura de produtos a qual foi também analisada por CFGAR-EM¹⁶ (FIGURA III), podendo-se constatar que o álcool dibromado XVIII (tr = 34,2 min) era um dos menores produtos da reação.

A análise dos produtos da reação permitiu verificar além do álcool dibromado XVIII, a presença do álcool III e de seu isômero *trans* (tr = 16,2 e 16,8 min), numa proporção de aproximadamente 2 : 3. Além dessas substâncias, foram também encontrados isômeros do 1,4-bis-(bromofenil)-butano (XX) (tr = 34,0 e 37,2 min) e de duas substâncias (tr = 27,1 e 27, min), em maior concentração; que poderiam ser estereoisômeros do 2-bromometil-7a- β -feniletilperidrobenzo (b) furano XXI e/ou do 3-bromo-8a- β -fenil-

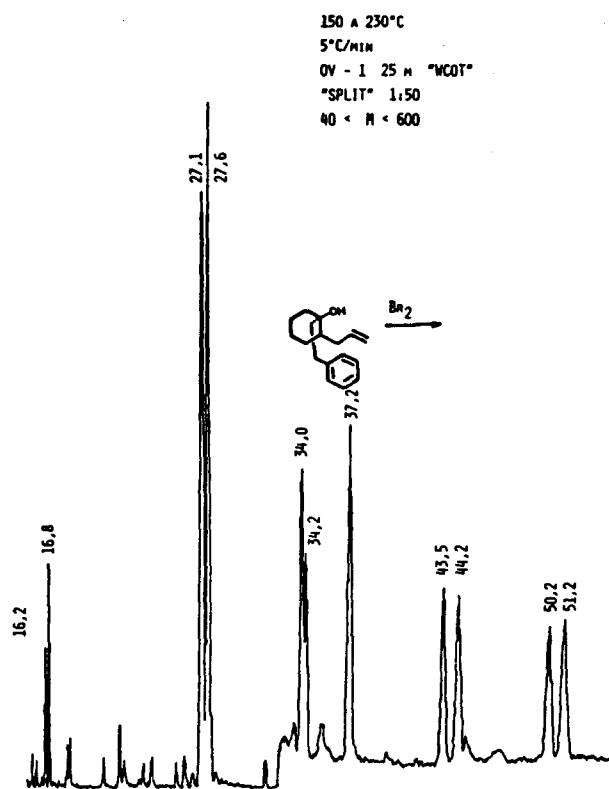
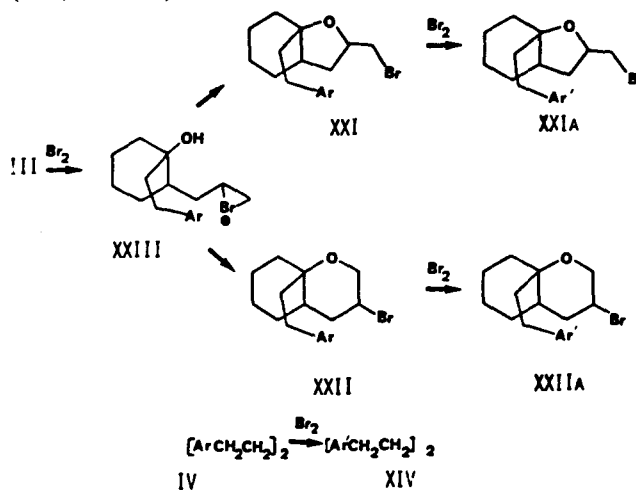


FIGURA III
CROMATOGRAMA DE IONS TOTAIS

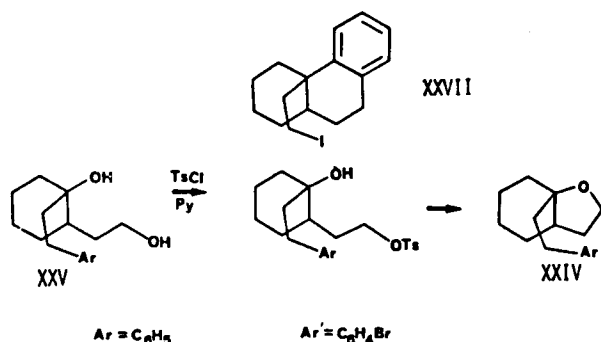
etilperidrobenzo (b) pirano (XXII). A análise dos produtos por CFGAR-EM pode também evidenciar a presença de produtos de bromação, no anel aromático, de XXI e XXII (tr = 43,5, 44,2, 50,2, 51,2 min), isto tendo sido evidenciado pela presença do íon bromotrópico (m/z = 169 e 171) e ausência do íon tropílio (m/z = 91), no espectro de massas dessas substâncias (XXIa e XXIIb).

A formação destes produtos pode ser explicada a partir do íon bromônio XXIII, o qual pela participação do grupo hidroxila poderia levar tanto a XXI, quanto a XXII, que levariam então a produtos de bromação no anel aromático (ESQUEMA V).



É interessante observar, que este tipo de participação do grupo vizinho, fora anteriormente encontrada neste sistema, quando da obtenção de 7a- β -feniletilperidrobenzo (b) fura-

no (XXIV), pelo tratamento de 1- β -feniletil-2- β -hidroxietil-ciclohexanol (XXV) com cloreto de tosilato em piridina¹¹, onde o tosilato XXVI poderia ser o intermediário. Além disso, a estereoquímica desses álcoois, hidroxila em C-1 e substituinte em C-2 *cis*, favorece a participação da hidroxila. Cabe-se salientar que fizemos tentativas de hidroboração (com B₂H₆ em THF) seguida de iodonólise¹⁸ no álcool III, para tentarmos obter o álcool XVIII, não obtendo sucesso até agora (ESQUEMA VI).



AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq e ao CEPC-UFRJ pelo auxílio para a realização do presente trabalho.

Notas e Referências

- ¹ BARNES, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, (1953), 75, 3004
- ² BARNES, R. A.; OLIN, A. D. *J. Am. Chem. Soc.*, (1956), 78, 38330
- ³ ANTUNES, O. A. C.; BARNES, R. A.; BRAZ FILHO, R. *Ciênc. e Cult. (Supl.)* (1983), 35, 391
- ⁴ GINSBURG, D.; PAPPO, P. *J. Chem. Soc.*, (1953), 1524
- ⁵ SHIOTANI, S. *J. Org. Chem.*, (1975), 40, 2033
- ⁶ GREWE, R.; POHLMAN, H.; SCHNOOR, M. *Chem. Ber.* (1951), 84, 527

- ⁷ GREWE, R.; MONDON, A. *Chem. Ber.*, (1948), 81, 279.
- ⁸ GATES, M.; WOODWARD, R. B.; NEWHALL, W. F.; KÜNZLI, R. *J. Am. Chem. Soc.*, (1950), 72, 1141
- ⁹ ANTUNES, O. A. C.; BARNES, R. A. *Acta Pharm. Suec. Suppl.* (1985), 1, 167
- ¹⁰ GREWE, R. *Chem. Ber.*, (1943), 76, 1072
- ¹¹ A caracterização do octaidrofenantreno II feita por Grewe (ref. 10), consistiu de análise elementar, na constatação da existência de uma ligação dupla (tanto por titulação com ácido perbenzóico, como por ozonólise) e na desidrogenação sobre selênio, a qual produziu fenantreno. Assim, nenhuma prova sobre a posição do grupo alil foi efetuada.
- ¹² ANTUNES, O. A. C.; BARNES, R. A.; BRAZ FILHO, R. *Quim. Nova* (1986), 9, 12
- ¹³ Foi utilizado um cromatógrafo de gás HP-5840A munido de injetor capilar "split-splitless", acoplado a um espectrômetro de massas HP-5985A.
- ¹⁴ Foi utilizada uma coluna capilar de sílica, revestida com SE-54 ("WCOT"), de 25 m. A razão de "split" utilizada foi 1 : 50. A faixa de massas analisada foi de 40 a 400 u.m.a., com uma energia de ionização de 70 eV.
- ¹⁵ O álcool III estava acima de 95% de pureza, conforme análise por cromatografia com fase gasosa de alta resolução, utilizando-se um detetor de ionização por chama.
- ¹⁶ Argumentos semelhantes foram utilizados por Ashby (ref. 17), na ciclização de outros derivados de 1-g-feniletilciclohexanol.
- ¹⁷ ASHBY, B. A. Ph. D Thesis. Rutgers University, 1954.
- ¹⁸ BROWN, H. C. *et al. J. Am. Chem. Soc.*, (1970), 92, 6660; *J. Am. Chem. Soc.*, (1970), 92, 7212; *J. Am. Soc.*, (1971), 93, 1025; *J. Organomet. Chem.*, (1971), 26, C-51
- ¹⁹ Foi utilizada uma coluna de sílica, revestida com OV-1 ("WCOT"), de 25 m. A razão de "spl't" foi 1 : 50. A faixa de massas analisada foi de 40 a 600 u.m.a. A análise foi efetuada duas vezes, uma com energia de ionização de 70 eV e outra a 15 eV, sem que tivessem sido observadas variações nos picos considerados como moleculares.