

REACÇÕES DE OXIDAÇÃO DE DERIVADOS DE *CIS*-OCTALINAS PROMOVIDAS POR TRINITRATO DE TÁLIO (TTN)[#]Helena M. C. Ferraz[†], Vânia M. T. Carneiro, Tiago O. Vieira e Luiz F. Silva Jr.*

Instituto de Química, Universidade de São Paulo, CP 26077, 05513-970 São Paulo - SP, Brasil

Recebido em 9/1/08; aceito em 4/3/08; publicado na web em 9/4/08

OXIDATION REACTIONS OF DERIVATIVES OF *CIS*-OCTALINS PROMOTED BY THALLIUM TRINITRATE (TTN). The reaction of ten *cis*-octalins and *cis*-octalones with thallium trinitrate (TTN) leads to different products, depending mainly on the substitution pattern of the substrate. Functionalized *cis*-hydrindanes were obtained from the reaction of 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-4a-methylnaphthalene and of 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-4a,7-dimethylnaphthalene with TTN in acetonitrile, whereas a cyclic ether was formed treating 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-6,8a-dimethylnaphthalen-1-ol with TTN in trimethylorthoformate (TMOF).

Keywords: thallium trinitrate; *cis*-hydrindanes; octalin.

INTRODUÇÃO

Muitos produtos naturais contêm um sistema *cis*-hidrandânico como importante característica de sua estrutura molecular. Exemplos de substâncias naturais com atividade biológica que possuem este arranjo de anéis são os membros da classe de sesquiterpenóides bacanos¹⁻⁴ e tapsanos (Figura 1),^{5,6} bem como alguns produtos naturais relacionados com eremofilanos.^{7,8}

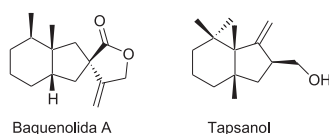
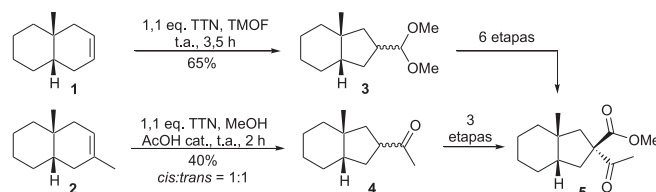


Figura 1. Exemplos de produtos naturais contendo o sistema *cis*-hidrandânico

Diversas estratégias têm sido utilizadas para a construção do sistema *cis*-hidrandânico⁹⁻²³. Uma das clássicas abordagens é a condensação aldólica intramolecular de uma dicetona levando a uma hidrandanona que, após ser submetida a uma reação de hidrogenação catalítica, dá origem a um *cis*-hidrandano.^{9,10} Reações de Diels-Alder intermoleculares¹¹⁻¹⁵ ou intramoleculares¹⁶ ocupam um lugar de destaque na construção de sistemas *cis*-hidrandânicos. Também possui um papel importante a reação de cicloadição de dicloroceteno com dimetilciclo-hexenos, que foi utilizada como etapa chave na síntese de diversos bacanos.¹⁷ Na última década, nosso grupo de pesquisa investigou algumas abordagens para a formação de *cis*- e *trans*-hidrandanos através de reações de contração de anel mediadas por trinitrato de tálio (TTN).²⁴⁻²⁷ A reação de *trans*-2-decalonas com TTN em diclorometano levou a *trans*-hidrandanos funcionalizados com excelente rendimento e diastereosseletividade.²⁴ Contudo, quando *cis*-2-decalonas foram utilizadas como materiais de partida, os produtos de contração foram obtidos em baixa regio- e diastereosseletividade, provavelmente devido à flexibilidade do sistema *cis*.²⁵ Recentemente, uma nova estratégia foi investigada utilizando as *cis*-octalinas **1** e **2** como

substratos para a reação de contração de anel mediada por TTN em metanol ou trimetilortoformato (TMOF), visando a síntese de bacanos. Esta nova rota permitiu a preparação regioseletiva dos *cis*-hidrandanos **3** e **4**, os quais puderam ser transformados de maneira diastereosseletiva em compostos contendo um carbono quaternário em C2, como **5** (Esquema 1).²⁶ Considerando estes resultados decidimos realizar o estudo, aqui apresentado, sobre a reatividade de uma série de *cis*-octalinas e de *cis*-octalonas com TTN em diferentes condições reacionais.



Esquema 1

RESULTADOS E DISCUSSÃO

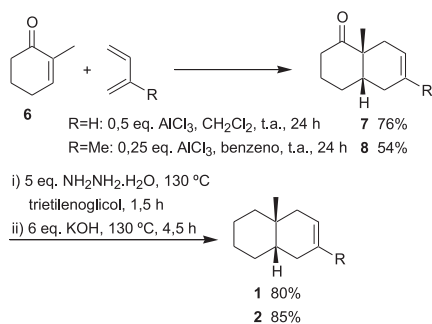
A construção do necessário sistema bicíclico foi realizada utilizando uma reação Diels-Alder entre a 2-metil-ciclo-hexenona **6**²⁸ e o 1,3-butadieno ou 2-metil-1,3-butadieno, conforme descrito anteriormente.²⁶ A partir das octalonas **7** e **8** foram preparados todos os outros substratos. Redução de Wolff-Kishner de **7** e **8** permitiu a obtenção de **1** e **2**, respectivamente (Esquema 2).²⁶ A redução da cetona de **7** e de **8** foi realizada com NaBH₄ de maneira diastereosseletiva para os correspondentes álcoois secundários **9** e **10** (Esquema 3).²⁹

As funções oxigenadas foram protegidas com grupos muito utilizados em síntese orgânica. O álcool **10** foi transformado no correspondente acetato **11**,²⁹ no éter de silício **12**³⁰ e no éter metílico **13** (Esquema 4). A preparação de **13** não foi possível utilizando uma condição clássica, com KOH/MeI em DMSO,³¹ na qual ocorreu a recuperação do material de partida. A carbonila da octalona **8** foi protegida na forma do correspondente acetal com etilenoglicol, fornecendo **14** (Esquema 5). Deste modo, um conjunto de dez octalinas e octalonas com diferentes grupos funcionais foi prepa-

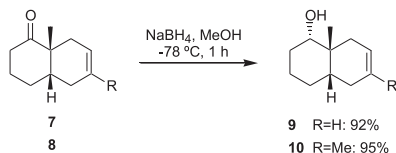
[†] In memoriam, 1948-2007

*e-mail: luizfsjr@iq.usp.br

[#] Este artigo é dedicado à Profa. Helena M. C. Ferraz

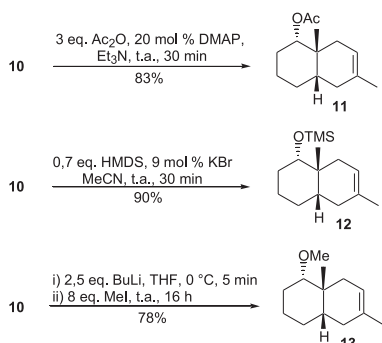


Esquema 2

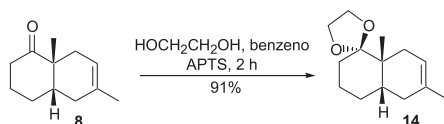


Esquema 3

rado e a reação de cada uma delas com tálio(III) foi investigada, conforme será discutido a seguir.



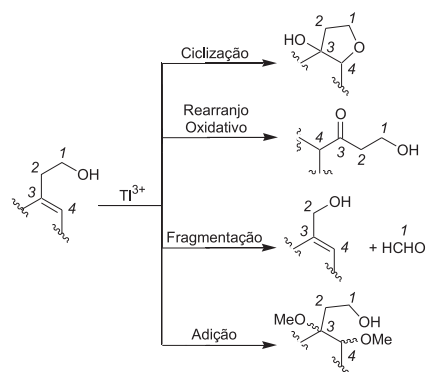
Esquema 4



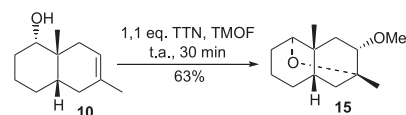
Esquema 5

Quando tratados com tálio(III), 3-alkenóis podem sofrer reações de ciclização,³²⁻³⁷ de rearranjo oxidativo (que podem levar a uma contração de anel),³⁷⁻³⁹ de fragmentação^{40,41} e de adição de solvente^{37,42} (Esquema 6). No caso dos rearranjos oxidativos, a hidroxila desempenha um papel importante, alterando a reatividade da ligação dupla com TTN, já que o tálio(III) complexa com o oxigênio.⁴³ Assim, decidimos investigar o comportamento do 4-alkenol **10** com TTN em trimetrilortoformiato (TMOF), que é a condição mais utilizada para promover uma reação de contração de anel. Ao realizar a reação neste meio, contudo, foi isolado exclusivamente o éter cíclico **15**, em 63% de rendimento (Esquema 7).

A formação do éter cíclico **15** ocorre por uma reação de ciclização eletrofílica mediada por tálio(III). A primeira etapa deve ser a formação do talônio **16**, que sofreria um ataque da hidroxila, levando ao aduto oxitaliado **17** (caminho a).³⁴ Considerando a provável conformação da molécula, a hidroxila estaria em uma posição bastante favorável para esta etapa intramolecular. Uma outra alternativa de mecanismo seria o talônio **16** fornecer um carbocátion



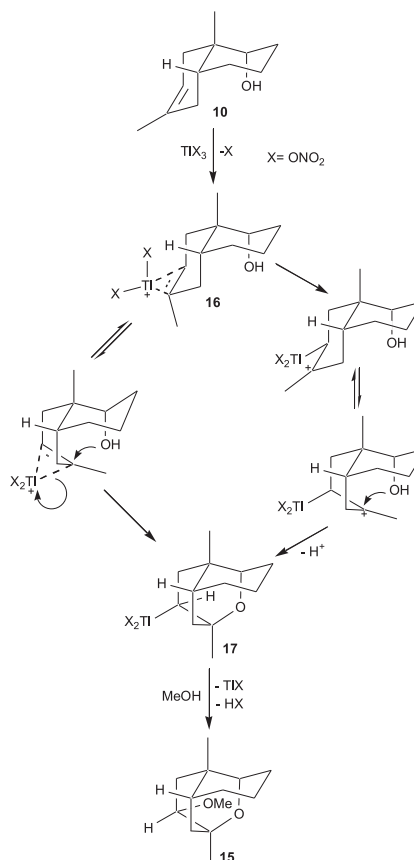
Esquema 6



Esquema 7

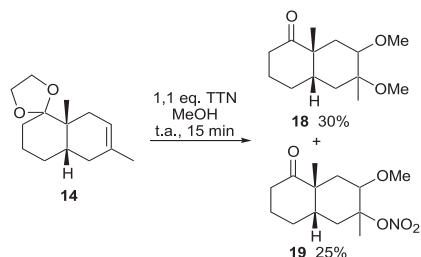
terciário, no qual ocorreria o ataque intramolecular da hidroxila, fornecendo o aduto **17** (caminho b). Finalmente, a substituição do tálio(III) pelo grupo metoxila deve ocorrer por uma solvólise redutiva, levando a **15** (Esquema 8). Embora a reação de **10** com tálio(III) tenha sido realizada com o objetivo do produto de contração de anel, o éter **15** obtido possui um arranjo de três anéis, que não seria facilmente obtido por outros métodos.

Com base no resultado acima, planejamos manter uma função oxigenada, na qual um ataque intramolecular pelo oxigênio não fosse favorável. Substratos nestas condições são o acetato **11** e o



Esquema 8

acetal **14**. No caso do acetato insaturado **11**, a reação com TTN em MeOH por 5 min a t.a. forneceu uma mistura complexa de diversos produtos de oxidação. A reação do acetal insaturado **14** forneceu dois produtos, sendo um deles de adição apenas do solvente (**18**), enquanto que o outro de adição de metanol e de nitrato (**19**) (Esquema 9). Embora estes compostos tenham sido isolados na forma de um único diastereoisômero, não foi possível determinar a configuração relativa.



Esquema 9

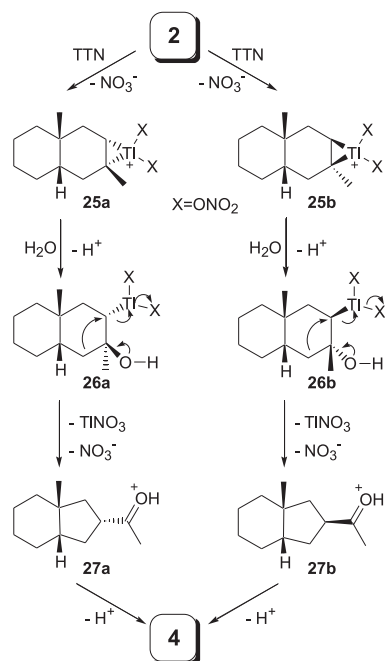
Recentemente, descobrimos que acetonitrila pode ser um excelente solvente para realizar reações de contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos mediadas por iodo(III).⁴⁴ Como iodo(III) possui uma reatividade similar à do tálio(III) e existem alguns relatos de rearranjos utilizando este mesmo solvente com sais de tálio(III),^{45,46} decidimos investigar o comportamento de *cis*-octalinas com tálio(III) em acetonitrila. Os primeiros substratos estudados foram as olefinas **1** e **2**. A reação de **1** com TTN em acetonitrila forneceu o produto de contração de anel **20** em 50% de rendimento, como uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 9:2, cuja atribuição não foi realizada (Tabela 1, entrada 1). Embora o rendimento seja um pouco inferior ao observado em TMOF (65%), utilizando acetonitrila é obtido o aldeído desprotegido (**20**), enquanto que em TMOF se isola o aldeído protegido na forma do acetal (**3**, Esquema 1). Dependendo da etapa subsequente, a obtenção direta do aldeído pode ser vantajosa, por evitar a etapa de desproteção. Observou-se que o produto **20** sofreu oxidação ao ácido carboxílico correspondente após ser armazenado em geladeira. A reação da octalina **2** em acetonitrila forneceu o produto de contração de anel **4**, com rendimento e diastereosseletividade comparáveis ao da reação em TMOF (entrada 2). Considerando que o comportamento das olefinas **1** e **2** foi semelhante tanto em acetonitrila quanto em MeOH ou TMOF, decidimos realizar a reação de **10** neste solvente, imaginando que o éter cíclico **15** fosse também formado. Contudo, quando **10** foi tratado com TTN em acetonitrila foi obtida uma mistura de diversos produtos, da qual foi possível isolar e caracterizar apenas o derivado glicólico **21**, como uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 5:1, em 20% de rendimento (entrada 3). Em condições semelhantes, a reação da octalina **9** com tálio(III) também levou a um grande número de substâncias, embora neste caso não foi possível isolar na forma pura nenhum dos produtos de oxidação obtidos. A reação de 3-alquenóis protegidos na forma de éteres metílicos com tálio(III) forneceu o produto de contração de anel em bom rendimento.⁴⁷ Deste modo, a reação do éter metílico insaturado **13** foi realizada com TTN em acetonitrila. Nesta condição, o produto de contração de anel desejado **22** foi isolado, porém em apenas 17% de rendimento (entrada 4). Embora **22** tenha sido isolado como um único diastereoisômero, não foi possível determinar a sua configuração relativa. Com o baixo rendimento desta reação, não é possível precisar se realmente ocorreu a formação de um único diastereoisômero ou se apenas um foi isolado. O grupo TMS não resiste às condições reacionais de oxidações com tálio(III).^{45,47} Porém, a proteção de alquenóis na forma de um éter de silício pode levar a melhores rendimentos no

Tabela 1. Oxidação de olefinas com 1,1 eq. de TTN.3H₂O em MeCN a 0 °C na presença de peneira molecular 3 Å

Entrada	Substrato	Produto (Rendimento)
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		

rearranjo oxidativo de olefinas.⁴⁵ Realmente, a reação do alquenol protegido na forma de TMS (**12**) com tálio(III) foi mais limpa que a do substrato não protegido **10**. Entretanto, o produto formado não foi o de rearranjo, mas sim o de adição **21** (entrada 5), como uma mistura de diastereoisômeros, de maneira análoga ao observado com **10**. Contudo, o rendimento da reação com **12** (54%) foi superior ao da reação com **10** (20%). Na reação das octalinas **7** e **8** com TTN em acetonitrila foi possível isolar os produtos de adição **23** e **24**, respectivamente, ambos como um único diastereoisômero (entradas 6 e 7). Através da análise dos dados de RMN foi possível estabelecer a relação *trans* entre os grupos hidroxila e nitrato no produto **23**. Uma explicação para o baixo rendimento destas duas últimas reações pode ser a presença de mais de um grupo funcional (cetona e olefina) oxidável pelo tálio(III).

Uma proposta de mecanismo para a formação dos produtos de contração de anel **1**, **2** e **13** está exemplificada para **2** no Esquema 10. A primeira etapa deve ser a interação do tálio(III) com a ligação dupla, formando o íon talônio **25**. A abertura *trans*-diaxial deste talônio ocorre pelo ataque de uma molécula de água, provenien-



Esquema 10

te do sal de tálio(III) que é tri-hidrato, formando **26**. Estas duas etapas ocorreriam por ambas as faces da ligação dupla, o que explica a baixa diastereosseletividade da reação. A etapa de rearranjo que leva a formação do anel de cinco membros ocorreria através da migração de um grupo alquila para o carbono ao qual está ligado o tálio(III), levando à cetona **4**, após perda de próton de **27** (Esquema 10). Os produtos de adição a ligação dupla (**18**, **19**, **21**, **23** e **24**) devem ser originados por mecanismos análogos aos propostos para as reações de 1,2-di-hidronaftalenos com tálio(III).⁴⁸

PARTE EXPERIMENTAL

Informações gerais

Todos os solventes e compostos químicos usados foram purificados de acordo com métodos usuais. As cromatografias em coluna foram feitas usando-se gel de sílica Acros 200-400 Mesh. As análises de CCD foram feitas com placas de gel de sílica Merck, e reveladas utilizando-se luz UV-254 nm e soluções de vanilina ou *p*-anisaldeído. Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram feitos em CDCl₃ com TMS como padrão interno e utilizando espectrômetros Bruker e Varian. Os espectros de IV foram medidos em espectrômetro Perkin-Elmer 1750-FT. As análises de CG-EM foram feitas em um cromatógrafo a gás equipado com um analisador de massas Shimadzu 14B/QP5050A. Os espectros de massas de alta resolução foram feitos em espectrômetro Bruker Daltonics Microtof Eletrospray. Os pontos de fusão dos compostos sólidos foram determinados em aparelho de ponto de fusão Buchi B-545. Os substratos **1**²⁶, **2**²⁶, **7**²⁶, **8**²⁶, **9**²⁹, **10**²⁹, e **11**²⁹ foram preparados de acordo com procedimentos descritos na literatura.

(1,2,3,4,4a,5,8,8a-Octa-hidro-4a,7-dimetilnaftalen-4-ilóxi) trimetilsilano (**12**)

A uma mistura do decalol **10** (0,190 g; 1,10 mmol) e KBr (0,05 g; 0,1 mmol) em MeCN (3,0 mL), adicionou-se gota-a-gota HMDS (0,30 mL; 0,70 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética a t.a. por 30 min. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Adicionou-se H₂O (10 mL) ao resíduo e fez-se extração com hexano (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e

concentrada sob pressão reduzida obtendo-se **12** (0,243 g; 0,949 mmol; 90%), como um óleo incolor. IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2962; 2932; 2857; 1250; 1092; 838. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 0,10 (s; 9H); 0,92 (s; 3H); 1,14-1,31 (m; 4H); 1,47-1,75 (m; 6H); 1,62 (s; 3H); 2,14 (d; *J* = 17,5 Hz; 1H); 2,29 (d; *J* = 17,5 Hz; 1H); 3,29 (dd; *J* = 11,5 e 5,0 Hz; 1H); 5,27 (s; 1 H). RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ : 0,5; 23,7; 23,9; 24,2; 26,5; 28,9; 31,2; 34,4; 37,2; 40,1; 78,8; 118,4; 130,2. EMBR (IE) *m/z* (int. rel.) 252 (M⁺, 3%); 162 (100); 147 (59); 119 (66); 106 (77); 105 (80); 91 (36); 74 (58); 73 (68). EMAR calc. para [C₁₅H₂₈OSi + Na]⁺: 275,1802. Encontrado: 275,1803.

1,2,3,4,4a,5,8,8a-Octa-hidro-1-metóxi-6,8a-dimetilnaftaleno (**13**)

A uma solução do decalol **10** (0,180 g; 1,00 mmol) em THF anidro (3,0 mL), mantida em banho de gelo e sob atmosfera de N₂, adicionou-se solução 2,5 M de BuLi (1,0 mL; 2,5 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 5 min e adicionou-se MeI (0,50 mL; 8,0 mmol). O banho de gelo foi removido e o sistema foi mantido sob agitação a t.a. por 16 h. Adicionou-se H₂O (10 mL) à mistura reacional e fez-se extração da solução resultante com AcOEt (3 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (hexano/AcOEt 6:1), obtendo-se o éter **13** (0,150 g; 0,773 mmol; 78%), como um óleo incolor. IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2964; 2930; 2857; 1466; 1102. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,01 (s; 3H); 1,18-1,33 (m; 5H); 1,49-1,54 (m; 1H); 1,58-1,62 (m; 1H); 1,62 (s; 3H); 1,70-1,75 (m; 1H); 1,89-1,93 (m; 1H); 2,14-2,18 (m; 1H); 2,27-2,31 (m; 1H); 2,77 (dd, *J* = 11,0 e 4,5 Hz; 1H); 3,33-3,37 (m; 3H); 5,25-5,26 (m; 1H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 23,7; 23,9; 24,0; 25,7; 26,7; 29,0; 34,0; 36,9; 40,4; 57,7; 87,8; 118,1; 130,2. EMBR (IE) *m/z* (int. rel.) 194 (M⁺, 13%); 162 (85); 147 (57); 119 (64); 106 (97); 105 (100); 91 (59). EMAR calc. para [C₁₃H₂₂O + Na]⁺: 217,1563. Encontrado: 217,1562.

6,8a-Dimetil-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-2H-naftalen-1-ona-dioxolano (**14**)

Uma solução da cetona **8** (1,78 g; 10,0 mmol), etilenoglicol (1,86 g; 30,0 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico (0,019 g; 0,10 mmol) em benzeno anidro (30 mL) foi refluxada por 2 h em um aparelho de Dean-Stark. Após resfriamento, adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ (15 mL) e fez-se extração da mistura resultante com AcOEt (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (30 mL), solução saturada de NaCl (30 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (hexano/AcOEt 75:25), obtendo-se **14**⁴⁹ (2,02 g; 9,09 mmol; 91%), como um óleo incolor. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,87 (s; 3H); 1,20-1,80 (m; 9H); 1,63 (sl; 3H); 2,15-2,27 (m; 2H); 3,90-4,00 (m; 4H); 5,24-5,26 (m; 1H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 18,1; 22,9; 23,7; 28,6; 30,1; 30,4; 34,0; 38,2; 40,4; 64,9; 65,1; 113,0; 117,9; 130,5.

10-Metóxi-1,8-dimetil-2-oxa-triciclo[5.3.1.0] undecano (**15**)

A uma solução do álcool **10** (0,275 g; 1,53 mmol) em TMOF (7,5 mL) adicionou-se TTN.3H₂O (0,75 g; 1,68 mmol). Observou-se dissolução imediata do reagente seguida de precipitação abundante de um sólido branco a pós 1 min de reação. A mistura reacional foi mantida sob agitação a t.a. por 30 min e o término da reação foi verificado por CCD. A suspensão resultante foi filtrada, sob pressão, em uma coluna de gel de sílica (15 cm) usando CH₂Cl₂ (100 mL) como eluente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (15 mL) e seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (hexano/AcOEt 7:3), obtendo-se o 10-Metóxi-1,8-dimetil-2-

oxa-triciclo[5.3.1.0] undecano **15** (0,202 g; 0,961 mmol; 63%) como um óleo incolor. IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1443; 1463. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,86 (s; 3H); 1,15 (s; 3H); 1,24-1,33 (m; 4H); 1,45-1,77 (m; 4H); 1,79-1,95 (m; 1H); 1,87 (dd; $J = 13,6$ e $9,2$ Hz; 1H); 2,07 (dd; $J = 14,0$ e $11,5$ Hz; 1H); 3,23 (ddd; $J = 9,3$; 4,8 e 1,9 Hz; 1H); 3,33 (s; 3H); 3,55-3,57 (m; 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,2; 22,0; 23,5; 26,7; 27,2; 32,5; 33,8; 33,8; 42,4; 70,2; 76,0; 80,7. EMBR (IE) m/z (int. rel.) 210 (M^+ , 45%); 94 (100%). Anal. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C 74,24; H 10,54. Encontrado: C 74,03; H 10,72.

Oxidação de **14** com TTN em MeOH

A uma solução do acetal **14** (0,334 g; 1,50 mmol) em MeOH (7,5 mL) adicionou-se TTN.3H₂O (0,730 g; 1,65 mmol). Observou-se a dissolução imediata do reagente seguida de precipitação abundante de um sólido branco após 1 min de reação. A mistura reacional foi mantida sob agitação a t.a. por 15 min e o término da reação foi verificado por CCD. A suspensão resultante foi filtrada, sob pressão, em uma coluna de gel de sílica (15 cm) usando CH_2Cl_2 (100 mL) como eluente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (15 mL) e seca com MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (eluição gradiente, 30-40% de AcOEt em hexano), obtendo-se **18** (0,108 g; 0,450 mmol; 30%) e **19** (0,0833 g; 0,307 mmol; 25%) como sólidos brancos.

6,7-dimetóxi-6,8a-dimetil-octa-hidronaftalen-1-ona (**18**)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,87 (dd; $J = 13,2$ e $11,8$ Hz; 1H); 1,16 (s; 3H); 1,26 (s; 3H); 1,41-2,32 (m; 8H); 2,48-2,66 (m; 2H); 3,24 (s; 3H); 3,33 (dd; $J = 10,7$ e $4,8$ Hz; 1H); 3,46 (s; 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 15,2; 22,0; 25,5; 26,6; 36,1; 37,4; 37,8; 41,8; 49,1; 49,4; 57,3; 77,8; 80,3; 214,0.

7-metóxi-6,8a-dimetil-6-nitróxi-octa-hidronaftalen-1-ona (**19**)

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1696; 1607; 1300. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,98 (dd; $J = 13,6$ e $11,9$ Hz; 1H); 1,14-2,32 (m; 8H); 1,28 (s; 3H); 1,59 (s; 3H); 2,52-2,62 (m; 2H); 3,42-3,54 (m; 1H); 3,46 (s; 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 15,4; 21,9; 25,3; 26,3; 36,3; 36,4; 37,3; 41,8; 49,0; 58,4; 78,3; 95,8; 213,4.

Octa-hidro-3a-metil-1H-indano-2-carbaldeído (**20**). Procedimento geral para a oxidação de olefinas com tálio(III) em MeCN

A uma mistura da olefina **1** (0,149 g; 0,993 mmol) e peneira molecular 3 Å (0,070 g) em MeCN (5,0 mL), mantida em banho de gelo, adicionou-se TTN.3H₂O (0,460 g; 1,09 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 8 min e o término da reação foi verificado por CCD. A suspensão resultante foi filtrada, sob pressão, em uma coluna de gel de sílica (15 cm) usando CH_2Cl_2 (150 mL) como eluente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (15 mL) e seca com MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (hexano/AcOEt 5:1), obtendo-se o octa-hidro-3a-metil-1H-indano-2-carbaldeído **20**²⁶ (0,0830 g; 0,500 mmol; 50%), como um óleo incolor e como uma mistura de diastereoisômeros, cuja proporção de 9:2 foi determinada por RMN. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : (diastereoisômero majoritário) 0,99 (s; 3H); 1,20-1,63 (m; 10H); 1,76-2,05 (m; 3H); 2,86-2,94 (m; 1H); 9,65 (d; $J = 2,1$ Hz; 1H); (diastereoisômero minoritário) 1,01 (s; 3H); 1,20-1,63 (m; 10H); 1,76-2,05 (m; 3H); 2,86-2,94 (m; 1H); 9,70 (d; $J = 2,1$ Hz; 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : (diastereoisômero majoritário) 21,8; 22,2; 25,6; 26,0; 29,4; 33,6; 39,5; 40,9; 44,4; 48,2; 204,0; (diastereoisômero minoritário) 22,2; 22,8; 26,8; 26,9; 30,2; 34,0; 38,0; 44,4; 44,8; 48,7; 204,5. O produto **20** sofreu oxidação ao ácido carboxílico correspondente após ser mantido em geladeira por 10 dias. IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$:

3300-2564; 1703; 1291; 1233. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : (diastereoisômero majoritário) 1,03 (s; 3H); 1,17-1,75 (m; 11H); 1,85-2,08 (m; 3H); 2,90-3,03 (m; 1H); (diastereoisômero minoritário) 0,98 (s; 3H); 1,17-1,75 (m; 11H); 1,85-2,08 (m; 3H); 2,90-3,03 (m; 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : (diastereoisômero majoritário) 21,6; 22,2; 25,3; 25,9; 32,6; 33,3; 39,5; 41,1; 43,4; 44,4; 183,5; (diastereoisômero minoritário) 22,3; 23,0; 26,8; 26,9; 33,5; 34,2; 39,9; 41,0; 44,4; 45,2; 183,3. EMBR (IE) m/z (int. rel.) 182 (M^+ , 4%); 110 (100); 95 (37); 81 (53); 67 (33). EMAR calc. para $[\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 205,1199. Encontrado: 205,1197.

1-(Octa-hidro-3a-metil-1H-inden-2-il)etanona (**4**)

A reação foi feita seguindo o procedimento geral, mas usando a olefina **2** (0,0911 g; 0,555 mmol), peneira molecular 3 Å (0,040 g), MeCN (5,0 mL) e TTN.3H₂O (0,255 g; 0,605 mmol). O tempo de reação foi de 10 min e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (hexano/AcOEt 9:1), obtendo-se a 1-(octa-hidro-3a-metil-1H-inden-2-il)etanona **4**²⁶ (0,0394 g; 0,220 mmol; 40%), como um óleo incolor e como uma mistura dos diastereoisômeros *cis:trans* 1:1, cuja proporção foi determinada por RMN.

Deca-hidro-6,8a-dimetilnaftaleno-1,6,7-triol (**21**) a partir de **10**

A reação foi feita seguindo o procedimento geral, mas usando o álcool **10** (0,180 g; 1,00 mmol), peneira molecular 3 Å (0,070 g), MeCN (5,0 mL) e TTN.3H₂O (0,463 g; 1,10 mmol). O tempo de reação foi de 5 min e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (hexano/AcOEt 2:1), obtendo-se o deca-hidro-6,8a-dimetilnaftaleno-1,6,7-triol **21** (0,0430 g; 0,201 mmol; 20%), como um sólido branco. O produto **21** foi obtido como uma mistura de dois diastereoisômeros, cuja proporção de 5:1 foi estimada por CG. Pf: 93,4-94,1 °C. IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3444; 2937; 2859; 1444; 1067. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,86 (s; 3H); 1,15 (s; 3H); 1,23-1,40 (m; 4H); 1,46-1,93 (m; 8H); 1,98 (dd; $J = 14,0$ e $9,8$ Hz; 1H); 2,14 (dd; $J = 14,1$ e $11,4$ Hz; 1H); 3,56-3,59 (m; 1H); 3,74 (ddd; $J = 9,8$; 5,0 e 2,0; 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : (diastereoisômero majoritário) 14,2; 21,8; 22,9; 26,7; 27,2; 31,4; 31,7; 34,0; 44,9; 70,8; 71,9; 76,0; (diastereoisômero minoritário) 14,3; 20,7; 24,7; 26,5; 28,9; 34,3; 37,9; 38,0; 39,9; 73,7; 81,3; 82,2. EMBR (IE) m/z (int. rel.) (diastereoisômero majoritário) 196 (M^+ - 18, 71%); 139 (47); 109 (38); 94 (100); 43 (98); (diastereoisômero minoritário) 196 (M^+ - 18, 29%); 121 (52); 108 (47); 95 (80); 43 (100). EMAR calc. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3 - \text{H}_2\text{O} + \text{Na}]^+$: 219,1356. Encontrado: 219,1353.

1-(Octa-hidro-4-metóxi-3a-metil-1H-inden-2-il)etanona (**22**)

A reação foi feita seguindo o procedimento geral, mas usando a olefina **13** (0,120 g; 0,619 mmol), peneira molecular 3 Å (0,070 g), MeCN (5,0 mL) e TTN.3H₂O (0,287 g; 0,681 mmol). O tempo de reação foi de 30 min e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (hexano/AcOEt 6:1), obtendo-se a 1-(octa-hidro-4-metóxi-3a-metil-1H-inden-2-il)etanona **22** (0,0230 g; 0,105 mmol; 17%), como um óleo levemente amarelado. IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2932; 2874; 2820; 1710; 1450; 1359; 1099. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,98-1,01 (m; 2H); 1,08 (s; 3H); 1,08-2,08 (m; 9H); 2,15 (s; 3H); 2,98-3,05 (m; 2H); 3,34 (s; 3H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,8; 25,2; 25,4; 29,0; 29,5; 31,2; 33,3; 46,1; 47,5; 48,9; 57,3; 86,1; 210,8. EMBR (IE) m/z (int. rel.) 210 (M^+ , 8%); 195 (20); 135 (75); 111 (45); 71 (68); 43 (100). EMAR calc. para $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 233,1512. Encontrado: 233,1509.

Deca-hidro-6,8a-dimetilnaftaleno-1,6,7-triol (**21**) a partir de **12**

A reação foi feita seguindo o procedimento geral, mas usando a olefina **12** (0,252 g; 1,00 mmol), peneira molecular 3 Å (0,070 g), MeCN (5,0 mL) e TTN.3H₂O (0,463 g; 1,10 mmol). O tempo

de reação foi de 5 min e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (hexano/AcOEt 2:1), obtendo-se o deca-hidro-6,8a-dimetilnaftaleno-1,6,7-triol **21** (0,115 g; 0,540 mmol; 54%), como um sólido branco.

Octa-hidro-6-nitrato-7-hidróxi-8a-metilnaftalen-1(2H)-ona (**23**)

A reação foi feita seguindo o procedimento geral, mas usando a olefina **7** (0,164 g; 1,00 mmol), peneira molecular 3 Å (0,070 g), MeCN (5,0 mL) e TTN.3H₂O (0,463 g; 1,10 mmol). O tempo de reação foi de 8 min e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (hexano/AcOEt 1:1), obtendo-se o octa-hidro-6-nitrato-7-hidróxi-8a-metilnaftalen-1(2H)-ona **23** (0,0396 g; 0,200 mmol; 16%), como um sólido branco. Pf: 139,6-140,5 °C. IV (KBr) ν_{\max} / cm⁻¹: 3361; 2942; 2889; 1689; 1628; 1278; 865. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,31 (s; 3H); 1,49 (dd; *J* = 15,0 e 4,5 Hz; 1H); 1,58-1,63 (m; 1H); 1,71 (dt; *J* = 14,5 e 4,5 Hz; 1H); 1,91-2,05 (m; 3H); 2,11-2,26 (m; 2H); 2,32 (dd; *J* = 15,0 e 4,5 Hz; 1H); 2,37 (dtd; *J* = 14,0; 5,0 e 1,0 Hz; 1H); 2,63 (ddd; *J* = 14,5; 9,5 e 7,5 Hz; 1H); 3,77 (sl; 1H); 3,94-3,96 (m; 1H); 5,10-5,13 (m; 1H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 23,4; 25,9; 26,0; 27,0; 35,5; 40,0; 40,2; 49,3; 65,8; 81,5; 218,9. EMBR (IE) *m/z* (int. rel.) 198 (M⁺ - 45, 2%); 180 (13); 124 (44); 111 (47); 55 (75); 41 (100). EMAR calc. para [C₁₁H₁₇NO₅ + Na]⁺: 266,0999. Encontrado: 266,0996.

Octa-hidro-6,7-di-hidróxi-6,8a-dimetilnaftaleno-1(2H)-ona (**24**)

A reação foi feita seguindo o procedimento geral, mas usando a olefina **8** (0,178 g; 1,00 mmol), peneira molecular 3 Å (0,070 g), MeCN (5,0 mL) e TTN.3H₂O (0,463 g; 1,10 mmol). O tempo de reação foi de 10 min e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt), obtendo-se o octa-hidro-6,7-di-hidróxi-6,8a-dimetilnaftaleno-1(2H)-ona **24** (0,0634 g; 0,300 mmol; 30%), como um sólido branco. Pf: 89,6-90,7 °C. IV (KBr) ν_{\max} / cm⁻¹: 3393; 2956; 2918; 1684; 1077. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,17 (ddd; *J* = 14,0; 3,3 e 1,6 Hz; 1H); 1,26 (s; 3H); 1,29 (s; 3H); 1,40-1,47 (m; 1H); 1,71 (dd; *J* = 14,0 e 13,6 Hz; 1H); 1,71 (dd; *J* = 15,1 e 3,7 Hz; 1H); 1,89-1,99 (m; 2H); 2,21-2,44 (m; 6H); 2,69 (ddd; *J* = 14,3; 13,2 e 7,6 Hz; 1H); 3,44-3,47 (m; 1H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 23,1; 26,0; 27,4; 27,6; 35,5; 35,8; 38,2; 40,2; 49,0; 72,3; 73,4. EMBR (IE) *m/z* (int. rel.) 212 (M⁺, 10%); 194 (12); 168 (19); 111 (43); 97 (33); 55 (29); 43 (100). EMAR calc. para [C₁₂H₂₀O₃ + Na]⁺: 235,1305. Encontrado: 235,1303.

CONCLUSÃO

Em resumo, a preparação de uma série de octalinas e octalonas foi descrita. Estes resultados poderão ser úteis na síntese de terpenóides contendo o esqueleto *cis*-decalínico, tais como, os clerodanos,^{50,51} kalihinenos,⁵²⁻⁵⁴ telepoganos⁵⁵ e eremofilanos.^{3,7,8,56} A reação de diversas octalinas e octalonas com tálio(III) leva a diferentes produtos, dependendo principalmente do padrão de substituição do substrato. Os resultados mais promissores para futuras aplicações aparentemente são a obtenção de *cis*-hidrindanos funcionalizados a partir dos substratos **1** e **2** e a síntese de um interessante éter cíclico, no caso da oxidação do 4-alquenol **10**.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Está disponibilizado gratuitamente em <http://quimicanova.sbq.org.br>, na forma de arquivo PDF.

AGRADECIMENTOS

À FAPESP, ao CNPq e à CAPES pelo contínuo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS E NOTAS

- Abe, N.; Onoda, R.; Shirahata, K.; Kato, T.; Woods, M. C.; Kitahara, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 369.
- Naya, K.; Takagi, I.; Kawaguchi, Y.; Asada, Y.; Hirose, Y.; Shinoda, N.; *Tetrahedron* **1968**, *24*, 5871.
- Bodensieck, A.; Kunert, O.; Haslinger, E.; Bauer, R.; *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 183.
- Para uma revisão sobre bacanos, veja: Silva, L. F., Jr.; *Synthesis* **2001**, 671.
- Rasmussen, U.; Christensen, S. B.; Sandberg, F.; *Planta Med.* **1981**, *43*, 336.
- Smitt, U. W.; Cornet, C.; Norup, E.; Christensen, S. B.; *Phytochemistry* **1990**, *29*, 873.
- Fei, D. Q.; Li, S. G.; Liu, C. M.; Wu, G.; Gao, K.; *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 241.
- Zhang, Z. X.; Lin, C. J.; Li, P. L.; Jia, Z. J.; *Planta Med.* **2007**, *73*, 585.
- Evans, D. A.; Sims, C. L.; *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4691.
- Srikrishna, A.; Reddy, T. J.; Nagaraju, S.; Sattigeri, J. A.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7841.
- Reddy, D. S.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3345.
- Reddy, D. S.; Palani, K.; Balasubrahmanyam, D.; Kamath, V. B.; Iqbal, J.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5211.
- Mehta, G.; Reddy, D. S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1399.
- Mehta, G.; Ramesh, S. S.; *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 581.
- Constantino, M. G.; Oliveira, K. T.; Polo, E. C.; Silva, G. V. J.; Brocksom, T. J.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9880.
- Back, T. G.; Payne, J. E.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 663.
- Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Depres, J. P.; Greene, A. E.; Lima, M. E. F.; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313.
- Miyashita, M.; Suzuki, T.; Yoshikoshi, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3728.
- Patel, H. A.; Singh, A. N.; Dev, S.; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1873.
- Fleming, F. F.; Zhang, Z.; Wang, Q.; Steward, W.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7646.
- Toyota, M.; Asoh, T.; Matsuura, M.; Fukumoto, K.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8687.
- Stork, G.; Taber, D. F.; Marx, M.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2445.
- Audenhove, M. V.; Keukeleire, D.; Vandewalle, M.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *21*, 1979.
- Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1716.
- Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 548.
- Ferraz, H. M. C.; Vieira, T. O.; Silva, L. F., Jr.; *Synthesis* **2006**, 2748.
- Para uma revisão sobre reações de contração de anel mediadas por tálio(III), veja: Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; *Quim. Nova* **2000**, *23*, 216.
- O composto **6** foi preparado em duas etapas (bromação/desidroalogenação) a partir da 2-metil-ciclo-hexanona, segundo procedimento descrito na literatura: Breton, G. W.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8952; Das, B.; Venkateswarlu, K.; Mahender, G.; Mahender, J.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3041; Hua, D. H.; Chen, Y.; Sin, H. S.; Maroto, M. J.; Robinson, P. D.; Newell, S. W.; Perchellet, E. M.; Ladesich, J. B.; Freeman, J. A.; Perchellet, J. P.; Chiang, P. K. J.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6888.
- Ferraz, H. M. C.; Vieira, T. O.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1990.
- Shirini, F.; Mollarazi, E.; *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1109.
- Johnstone, R. A. W.; Rose, M. E.; *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2169.
- Byrd, J. E.; Halpern, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2586.
- Ferraz, H. M. C.; Brocksom, T. J.; Pinto, A. C.; Abla, M. A.; Zocher, D. T. H.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 811.
- Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R.; Grazini, M. V. A.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1497; Brocksom, U.; Toloí, A. P.; Brocksom, T. J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 237.
- Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Ribeiro, C. M. R.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2606.
- Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr.; Zukerman-Schpector, J.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3518.
- Silva, L. F.; Craveiro, M. V.; *Molecules* **2005**, *10*, 1419.
- Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr.; Zukerman-Schpector, J.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3518.
- Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9939.
- Kocovský, P.; Pour, M.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5580.
- Kocovský, P.; Langer, V.; Gogoll, A.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1026.
- Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9939.
- Silva, L. F., Jr.; Quintiliano, S. A. P.; Craveiro, M. V.; Vieira, F. Y. M.; Ferraz, H. M. C.; *Synthesis* **2007**, 355.
- Silva, L. F., Jr.; Siqueira, F. A.; Pedroso, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Doriguetto, A. C.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1433.

45. Kim, S.; Uh, K. H.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3865.
46. Kaye, A.; Neidle, S.; Reese, C. B.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1841.
47. Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; *Synthesis* **2002**, 1033.
48. Silva, L. F., Jr.; Sousa, R. M. F.; Ferraz, H. M. C.; Aguilár, A. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1160.
49. Das, J.; Valenta, Z.; Liu, H.-J.; Ngooi, T.; *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 481.
50. Anderson, A. B.; McCrindle, R.; Nakamura, E.; *Chem. Commun.* **1974**, 1974, 453.
51. Geis, W.; Buschauer, B.; Becker, H.; *Phytochemistry* **1999**, *51*, 643.
52. Okino, T.; Yoshimura, E.; Hirota, H.; Fusetani, N.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8637.
53. Fusetani, N.; Yasumuro, K.; Kawai, H.; Natori, T.; Brinen, L.; Clardy, J.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3599.
54. Rodríguez, J.; Nieto, R. M.; Hunter, L. M.; Diaz, M. C.; Crews, P.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11079.
55. Shoji, N.; Umeyama, A.; Teranaka, M.; Arihara, S.; *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 448.
56. Ishii, H.; Tozyo, T.; Minato, H.; *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2605.