

ESTUDO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DA REAÇÃO DE CLIVAGEM OXIDATIVA DE  $\beta$ -HIDRÓXI ÉTERES BICÍCLICOS PROMOVIDA POR TETRÓXIDO DE RUTÊNIO<sup>#</sup>Helena M. C. Ferraz<sup>†</sup> e Aleksandra C. Scalfio

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

Bruno T. Vilalba e Luiz S. Longo Jr.\*

Universidade Federal de São Paulo, Campus Diadema, Rua Prof. Artur Riedel, 275, 09972-270 Diadema - SP, Brasil

Recebido em 30/6/10; aceito em 17/9/10; publicado na web em 27/10/10

STUDY OF THE CONDITIONS OF THE RUTHENIUM TETRAOXIDE-PROMOTED OXIDATIVE CLEAVAGE REACTION OF BICYCLIC  $\beta$ -HYDROXY ETHERS. A systematic study of the reaction of  $\beta$ -hydroxy ethers with ruthenium tetraoxide ( $\text{RuO}_4$ ), generated *in situ* from ruthenium trichloride and sodium periodate, is presented, leading to nine-membered ring keto-lactones in moderate yields. Three different solvent systems – AcOEt/MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ , MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  and DMC/ $\text{H}_2\text{O}$  – were studied leading to the desired products in lower yields than those obtained with the classical mixture of  $\text{CCl}_4$ /MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ , commonly used in reactions promoted by this oxidant. However, it is noteworthy that these new solvent systems represent greener alternatives to the chlorinated solvents used in the oxidative cleavage of  $\beta$ -hydroxy ethers by  $\text{RuO}_4$ .

Keywords: medium ring lactones; oxidative cleavage; ruthenium tetraoxide.

## INTRODUÇÃO

Nosso grupo de pesquisa tem se interessado há algum tempo nas reações aplicadas à síntese de lactonas de anel médio (oito a onze membros), importantes unidades estruturais presentes em vários produtos naturais de interesse biológico.<sup>1-3</sup> Dentre as lactonas de anel médio de origem natural, as decalactonas (dez membros; nonanolídeos) são as mais abundantes.<sup>4</sup> Recentemente publicamos um artigo de revisão com as principais estratégias para a síntese de várias decalactonas naturais.<sup>2</sup>

Podemos citar como exemplos de decalactonas o estagonolídeo (1)<sup>5</sup> e os estagonolídeos C (2)<sup>6</sup> e H (3)<sup>7</sup> (Figura 1), metabólitos recentemente isolados a partir de culturas do fungo *Stagonospora cirsi*, patógeno da planta *Cirsium arvense* (L.) Scop. (Asteraceae), uma erva daninha dos campos cultiváveis da América do Norte, Nova Zelândia e Europa. Os nonenólídeos 1 e 2 apresentaram atividade fitotóxica potente contra *Cirsium arvense*, sendo que 1 se mostrou capaz de inibir o crescimento das raízes desta planta em concentrações muito baixas ( $\text{IC}_{50}$  aproximadamente igual a  $5 \times 10^{-6}$  M).<sup>5</sup> Os topsentolídeos A<sub>1</sub> (4) e A<sub>2</sub> (5) (Figura 1) são lactonas de nove membros da classe das oxilipinas, isoladas em 2006 a partir das esponjas marinhas *Topsentia sp.*<sup>8</sup> estas lactonas apresentaram atividade citotóxica moderada contra várias linhagens de células tumorais.

As estratégias sintéticas utilizadas na obtenção de lactonas de anel médio são inúmeras,<sup>1,9</sup> sendo mais comumente empregadas aquelas que envolvem reações de lactonização de hidróxi-ácidos ativados (por exemplo, lactonização de Yamaguchi)<sup>10</sup> e metátese olefínica de fechamento de anel.<sup>11</sup>

Recentemente, demonstramos pela primeira vez a viabilidade sintética da reação de clivagem oxidativa de  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos promovida por tetróxido de rutênio ( $\text{RuO}_4$ ) na preparação de ceto-lactonas de nove e dez membros (Esquema 1).<sup>12</sup> A reação acontece em condições brandas, com geração *in situ* do  $\text{RuO}_4$  a partir de quantidades catalíticas de tricloreto de rutênio hidratado

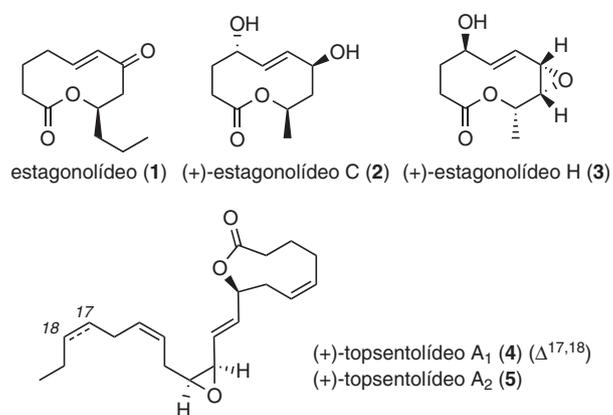
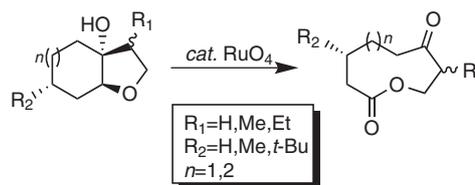


Figura 1. Exemplos de lactonas de anel médio

( $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) e periodato de sódio ( $\text{NaIO}_4$ ) como oxidante estequiométrico, em um sistema solvente bifásico composto tipicamente por  $\text{CCl}_4$ /MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  na proporção de 2/2/3, respectivamente. As ceto-lactonas de anel médio são obtidas em rendimentos moderados a bons e, em alguns casos, com elevado grau de pureza.



Esquema 1. Esquema geral da reação de clivagem oxidativa de  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos por  $\text{RuO}_4$

Pouco se sabe sobre o papel do solvente nas reações de oxidação promovidas pelo  $\text{RuO}_4$ . Os resultados obtidos até o momento são fruto de estudos extensivos com variações das condições reacionais e observação dos produtos obtidos.<sup>13</sup> Obviamente, a utilização de tetracloreto de carbono como solvente é uma desvantagem desta reação. Muitos

\*e-mail: luiz.longo@unifesp.br

<sup>#</sup>Artigo em homenagem ao Prof. Hans Viertler

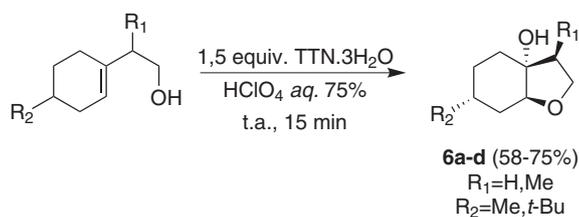
<sup>†</sup>In Memoriam

grupos de pesquisa estudaram reações de oxidação promovidas por  $\text{RuO}_4$  com substituição deste solvente clorado por acetato de etila,<sup>14</sup> ciclohexano<sup>15</sup> e carbonato de dimetila,<sup>16</sup> dentre outros.<sup>13</sup>

Neste contexto, devido ao grande interesse em métodos eficazes para a síntese de lactonas de anel médio, decidimos estender os estudos sobre a reação de clivagem oxidativa de  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos promovida por  $\text{RuO}_4$  e relatamos neste trabalho os resultados obtidos com a substituição do sistema bifásico composto por  $\text{CCl}_4/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  por sistemas solventes menos tóxicos e ecologicamente mais adequados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A preparação dos  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos de partida **6a-d** foi realizada através da reação dos respectivos 3-alquenóis com trinitrato de tálio ( $\text{TTN} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) em solução aquosa de ácido perclórico a 75%, conforme Esquema 2.<sup>17</sup>



Esquema 2. Preparação dos  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos **6a-d**

De posse dos materiais de partida **6a-d**, iniciamos nossos estudos pela avaliação da reação de clivagem oxidativa promovida por  $\text{RuO}_4$  utilizando acetato de etila em substituição ao tetracloreto de carbono ( $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  na proporção de 2/2/3, respectivamente). Assim, a reação dos  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos **6a-d** com 3,0 mol% de  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  e 4,1 equivalentes de  $\text{NaIO}_4$  neste sistema solvente levou à obtenção das respectivas cetolactonas de nove membros **7a-d** em rendimentos moderados (Tabela 1; condição A). Para os  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos **6c** e **6d**, que não possuem grupo metila no carbono 3, a reação levou às cetolactonas de nove membros **7c** e **7d** em rendimentos inferiores, juntamente com pequenas quantidades das benzofuranonas **8c** e **8d**, respectivamente (entradas 3 e 4).

Também efetuamos as reações de clivagem oxidativa promovida por  $\text{RuO}_4$  na ausência de  $\text{CCl}_4$  como solvente, utilizando uma mistura de  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  na proporção de 1/1 (Tabela 1; condição B). Nesta condição, os  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos **6a** e **6b** levaram às respectivas cetolactonas de nove membros em 65 e 58% de rendimento, respectivamente (entradas 1 e 2). Já **6c** e **6d** levaram à obtenção das cetolactonas **7c** e **7d** em rendimentos inferiores, com pequenas quantidades das benzofuranonas **8c** e **8d**, respectivamente, demonstrando um comportamento similar destes substratos nas duas condições reacionais estudadas.

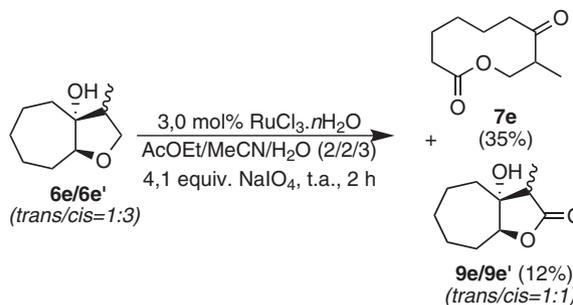
O carbonato de dimetila (*dimethylcarbonate* = DMC) é considerado um solvente ecologicamente aceitável ("solvente verde") devido à sua baixa toxicidade e elevada biodegradabilidade.<sup>18</sup> O uso deste solvente em reações de oxidação de alcoóis e alcenos promovidas por  $\text{RuO}_4$  foi relatado pela primeira vez há alguns anos por Cornely e colaboradores.<sup>16</sup> Deste modo, decidimos testar a reação de clivagem oxidativa de **6a** e **6b** utilizando um sistema solvente bifásico composto de  $\text{DMC}/\text{H}_2\text{O}$  na proporção de 1/1, 3,0 mol% de  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  e 4,1 equivalentes de  $\text{NaIO}_4$  (Tabela 1; condição C). Nesta condição, as cetolactonas de nove membros **7a** e **7b** foram obtidas em 62 e 64% de rendimento, respectivamente, embora as reações neste sistema solvente tenham sido consideravelmente mais lentas do que aquelas efetuadas em  $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (condição A) ou  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (condição B).

Tabela 1. Reações de clivagem oxidativa dos  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos **6a-d** promovidas por  $\text{RuO}_4$  em diferentes condições reacionais<sup>a</sup>

Entrada	Substrato	Produtos	Condição (rend.)
1			A (58%) B (65%) C (62%)
2			A (68%) B (58%) C (64%)
3		 	A (41%; 1:1) B (37%; 1:1)
4		 	A (31%; 9:1) B (36%) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Reagentes e Condições: Condição A: 3,0 mol% de  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , 4,1 equiv. de  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (2/2/3), t.a., 45-70 min. Condição B: 3,0 mol% de  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , 4,1 equiv. de  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1), t.a., 45-80 min. Condição C: 3,0 mol% de  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , 4,1 equiv. de  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{DMC}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1), t.a., 5 h; <sup>b</sup> Apenas traços da benzofuranona **8d**.

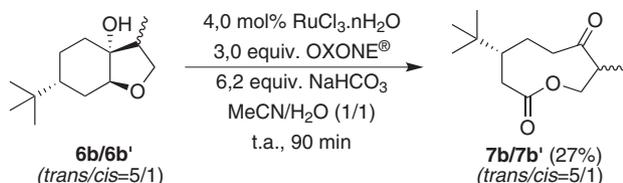
A reação dos  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos **6e/6e'** (*trans/cis*=1/3)<sup>19</sup> com 3,0 mol% de  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  e 4,1 equivalentes de  $\text{NaIO}_4$  em  $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (2/2/3, respectivamente) forneceu, após 2 h de reação à temperatura ambiente, a cetolactona de dez membros **7e** em apenas 35% de rendimento, em mistura com as  $\beta$ -hidróxi lactonas **9e/9e'** na proporção de 1/1, em 12% de rendimento (Esquema 3). Esta perda de seletividade na oxidação do carbono C7a vizinho ao átomo de oxigênio já tinha sido observada anteriormente.<sup>12</sup>



Esquema 3. Reação dos  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos **6e/6e'** com  $\text{RuO}_4$  em  $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$

O uso de  $\text{OXONE}^{\text{®20}}$  como co-oxidante em reações mediadas por  $\text{RuO}_4$  é descrito na literatura para oxidações de alcenos, cetonas e outros

compostos orgânicos.<sup>21</sup> Além disso, este reagente é consideravelmente mais barato do que o  $\text{NaIO}_4$ ,<sup>22</sup> o que o torna um co-oxidante de grande interesse para as reações de clivagem oxidativa promovidas pelo  $\text{RuO}_4$ . Neste contexto, realizamos a reação dos  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos **6b/6b'** (*trans/cis*=5/1) utilizando 3,0 equivalentes de OXONE<sup>®</sup> como co-oxidante,  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1) como solvente e excesso de  $\text{NaHCO}_3$  para controle do pH reacional. Embora este oxidante seja capaz de gerar o  $\text{RuO}_4$  *in situ*, evidenciado pela coloração negro-esverdeada do meio reacional, nestas condições as ceto-lactonas de nove membros **7b/7b'** puderam ser obtidas em apenas 27% de rendimento (*trans/cis*=5/1; Esquema 4). O aumento da quantidade do co-oxidante e/ou a utilização de ultrassom não acarretaram alterações significativas na formação dos produtos e no rendimento da reação.



Esquema 4. Reação dos  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos **6b/6b'** com  $\text{RuO}_4$  utilizando OXONE<sup>®</sup> como co-oxidante

Em virtude dos resultados insatisfatórios obtidos neste teste com OXONE<sup>®</sup> como co-oxidante, optamos por não submeter os demais  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos a estas condições reacionais.

## CONCLUSÕES

A clivagem oxidativa de  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos promovida por  $\text{RuO}_4$  mostra-se um método promissor para a preparação de ceto-lactonas de anel médio. A utilização de sistemas bifásicos de solventes compostos por  $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{DMC}/\text{H}_2\text{O}$  mostrou-se possível, embora as ceto-lactonas de nove membros tenham sido isoladas em rendimentos inferiores aos obtidos com o sistema  $\text{CCl}_4/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  originalmente estudado.<sup>12</sup> Sabe-se que o  $\text{Ru(III)}$  é oxidado a  $\text{Ru(VIII)}$  na fase aquosa, sendo que o  $\text{RuO}_4$  se divide entre as duas fases, promovendo a oxidação do material de partida na fase orgânica.<sup>13</sup> O  $\text{RuO}_4$  é pouco solúvel em água e altamente solúvel em  $\text{CCl}_4$  e em outros solventes clorados; a baixa solubilidade deste oxidante nos solventes orgânicos não clorados empregados neste estudo pode explicar os rendimentos inferiores observados, em comparação com aqueles obtidos anteriormente. A utilização de OXONE<sup>®</sup> como co-oxidante não levou a resultados satisfatórios e a melhor opção para estas reações ainda é o  $\text{NaIO}_4$ , o qual parece desempenhar não somente o papel de oxidante estequiométrico da reação, mas também estar envolvido na clivagem oxidativa do diol formado como intermediário reacional.<sup>12</sup> Novos estudos com materiais de partida mais funcionalizados e outros co-oxidantes estão em andamento, o que poderá permitir, no futuro, maior compreensão acerca do escopo e das limitações desta reação.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Métodos gerais

Todos os solventes e reagentes foram tratados, quando necessário, segundo os métodos usuais descritos na literatura.<sup>23</sup> Os reagentes  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaIO}_4$  e OXONE<sup>®</sup> foram adquiridos da Sigma-Aldrich Co. e utilizados sem purificação prévia; cálculos baseados em  $n=1$  para o  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ .

As reações foram acompanhadas empregando-se cromatógrafo a gás modelo HP6890 (coluna capilar HP-5 de natureza apolar,

contendo 5% difenil e 95%-dimetilpolisiloxano) e cromatografia em camada delgada em placas de sílica gel do tipo 60-F254/0,2 mm da Merck, luz UV (254 nm), iodo, solução de vanilina ou solução de *para*-anilaldeído para visualização.

Os espectros de RMN foram obtidos utilizando-se os aparelhos Bruker AC-200, Bruker DPX-300, Bruker DPX-500 e Varian INOVA 300. As amostras foram preparadas utilizando-se  $\text{CDCl}_3$  como solvente e TMS (tetrametilsilano) como padrão interno; os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são dados em ppm.

### CONDIÇÃO A: Procedimento geral para a reação de clivagem oxidativa de $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos por $\text{RuO}_4$ utilizando $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (2/2/3) como solvente

A uma solução do  $\beta$ -hidróxi éter (**6a-e**) (1,0 mmol) em  $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (2/2/3, 7 mL) foram adicionados  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3,0 mol%) e  $\text{NaIO}_4$  (4,1 equivalentes). A solução permaneceu à temperatura ambiente e sob agitação magnética vigorosa por certo tempo, quando então foram adicionados 20 mL de acetato de etila. A suspensão resultante foi filtrada em funil de placa sinterizada e o filtrado foi lavado com solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  e seco com  $\text{MgSO}_4$  anidro. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto da reação foi purificado por coluna cromatográfica rápida, utilizando sílica gel (200-400 mesh) e hexanos/ $\text{AcOEt}$  (1/1) como eluente, fornecendo as ceto-lactonas de nove membros **7a-e** nos rendimentos indicados a seguir.

*trans*-4,8-Dimetil-oxonano-2,7-diona (**7a**).<sup>12</sup> A reação foi realizada segundo procedimento geral descrito para a condição A, agitando-se o  $\beta$ -hidróxi éter **6a** (0,102 g, 0,600 mmol) em  $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (2/2/3, 4,2 mL),  $\text{NaIO}_4$  (0,526 g, 2,46 mmol) e  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3 mol%, ca. 0,004 g) por 45 min à temperatura ambiente, fornecendo, após purificação, a lactona **7a**<sup>12</sup> (0,045 g, 0,348 mmol, 58%) como um óleo incolor. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  0,97 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 1,05 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,93 a 2,25 (m, 5H), 2,44 a 2,49 (m, 1H), 2,64 (ddd,  $J = 15,4, 10,6$  e 3,7 Hz, 1H), 3,16 a 3,26 (m, 1H), 3,82 (dd,  $J = 10,6$  e 8,8 Hz, 1H), 4,90 (dd,  $J = 10,6$  e 7,2 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  13,1; 22,5; 30,0; 31,8; 41,1; 42,4; 43,5; 67,0; 173,8 e 212,9.

*trans*-4-terc-Butil-8-metil-oxonano-2,7-diona (**7b**).<sup>12</sup> A reação foi realizada segundo procedimento geral descrito para a condição A, agitando-se o  $\beta$ -hidróxi éter **6b** (0,106 g, 0,500 mmol) em  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1, 3,5 mL),  $\text{NaIO}_4$  (0,438 g, 2,05 mmol) e  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3 mol%, ca. 0,003 g) por 50 min à temperatura ambiente, fornecendo, após purificação, a lactona **7b**<sup>12</sup> (0,077 g, 0,340 mmol, 68%) como um óleo incolor. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  0,88 (s, 9H), 0,99 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,53 a 1,68 (m, 2H), 1,87 a 2,08 (m, 2H), 2,20 a 2,30 (m, 1H), 2,51 a 2,59 (m, 2H), 3,27 a 3,29 (m, 1H), 3,86 (t,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 4,71 (dd,  $J = 10,2$  e 6,0 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  12,7; 24,3; 26,9; 33,6; 37,0; 41,2; 45,4; 46,2; 67,5; 174,7 e 214,3.

4-Metil-oxonano-2,7-diona (**7c**)<sup>12</sup> e 2,3,6,7-tetra-hidro-6-metilbenzofuran-4(5H)-ona (**8c**). A reação foi realizada segundo procedimento geral descrito para a condição A, agitando-se o  $\beta$ -hidróxi éter **6c** (0,125 g, 0,800 mmol) em  $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (2/2/3, 5,7 mL),  $\text{NaIO}_4$  (0,567 g, 2,65 mmol) e  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3 mol%, ca. 0,006 g) por 50 min à temperatura ambiente, fornecendo, após purificação, uma mistura da lactona **7c**<sup>12</sup> e da benzofuranona **8c** (0,056 g, 0,330 mmol, 41%) na proporção de 1/1, respectivamente (determinada por RMN <sup>1</sup>H e por CG). Ambos os compostos puderam ser identificados no espectro de massas do produto, após purificação: EM  $m/z$  (%): **7c** ( $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ ), 170 (1,15,  $\text{M}^+$ ); **8c** ( $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ ), 152 (8,3,  $\text{M}^+$ ). Dados espectroscópicos para **7c**: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  0,99 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 1,51

a 1,63 (m, 1H), 1,89 a 2,29 (m, 4H), 2,34 a 2,77 (m, 3H), 2,88 (td,  $J = 13,4$  e  $6,9$  Hz, 1H), 4,39 (td,  $J = 11,0$  e  $6,9$  Hz, 1H), 4,76 (td,  $J = 11,0$  e  $6,9$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  22,8; 31,6; 32,0; 41,2; 41,3; 42,5; 60,4; 173,9 e 210,8. Dados espectroscópicos para **8c**: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  1,10 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,89 a 2,77 (m, 5H), 2,51 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,51 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  21,6; 28,3; 33,9; 35,6; 40,6; 69,4; 113,9; 177,1 e 189,4.

**4-terc-Butil-oxonano-2,7-diona (7d)**<sup>12</sup> e **6-terc-butil-2,3,6,7-tetra-hidrobenzofuran-4(5H)-ona (8d)**. A reação foi realizada segundo procedimento geral descrito para a condição A, agitando-se o  $\beta$ -hidróxi éter **6d** (0,139 g, 0,700 mmol) em  $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (2/2/3, 4,9 mL),  $\text{NaIO}_4$  (0,614 g, 2,87 mmol) e  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3 mol%, ca. 0,005 g) por 70 min à temperatura ambiente, fornecendo, após purificação, uma mistura da lactona **7d**<sup>12</sup> e da benzofuranona **8d** (0,046 g, 0,217 mmol, 31%) na proporção de 9/1, respectivamente (determinada por RMN  $^1\text{H}$  e por CG). Ambos os compostos puderam ser identificados no espectro de massas do produto, após purificação: EM  $m/z$  (%): **7d** ( $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ), 212 (4,7,  $\text{M}^+$ ); **8c** ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ ), 194 (1,1,  $\text{M}^+$ ). Dados espectroscópicos para **7d**: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  0,88 (s, 9H), 1,51 a 1,63 (m, 2H), 1,91 a 2,58 (m, 6H), 3,10 (ddd,  $J = 13,2$ , 10,2 e 6,3 Hz, 1H), 4,36 (td,  $J = 10,0$  e 5,1 Hz, 1H), 4,72 (ddd,  $J = 10,0$ , 6,3 e 3,3 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  27,0; 24,5; 33,7; 37,1; 39,1; 46,2; 46,7; 61,6; 174,8 e 211,2. Dados espectroscópicos para **8d**: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  0,89 (s, 9H), 1,91 a 2,58 (m, 7H), 4,50 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  27,2; 32,1; 33,7; 34,2; 35,6; 44,9; 69,4; 114,3; 177,0 e 189,4.

**9-Metil-oxecano-2,8-diona (7e)**<sup>12</sup> e **3 $\alpha$ -hidróxi-3 $\beta$ -metil-octa-hidro-2H-cicloep[*b*]furan-2-ona (9e)** e **3 $\alpha$ -hidróxi-3 $\alpha$ -metil-octa-hidro-2H-cicloep[*b*]furan-2-ona (9e')**. A reação foi realizada segundo procedimento geral descrito para a condição A, agitando-se uma mistura dos  $\beta$ -hidróxi éteres **6e/6e'** na proporção de 1/3, respectivamente (0,187 g, 1,10 mmol) em  $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (2/2/3, 7,7 mL),  $\text{NaIO}_4$  (0,965 g, 4,51 mmol) e  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3 mol%, ca. 0,008 g) por 2 h à temperatura ambiente, fornecendo, após purificação, a lactona **7e**<sup>12</sup> (0,071 g, 0,380 mmol, 35%), juntamente com uma mistura das  $\beta$ -hidróxi lactonas **9e/9e'** (0,024 g, 0,130 mmol, 12%) na proporção aproximada de 1/1 (determinada por RMN  $^1\text{H}$  e por CG; contaminada com o material de partida). Dados espectroscópicos para **7e**: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  1,02 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,14 a 1,25 (m, 1H), 1,45 a 1,90 (m, 5H), 2,22 a 2,41 (m, 3H), 2,69 (ddd,  $J = 14,9$ , 9,1 e 3,7 Hz, 1H), 3,27 a 3,39 (m, 1H), 4,04 (t,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 4,34 (dd,  $J = 10,5$  e 5,6 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  12,4; 22,0; 23,0; 25,0; 34,9; 41,8; 42,8; 67,1; 173,0 e 214,6. Dados espectroscópicos para a mistura **9e/9e'**: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  1,18 e 1,20 (d,  $J = 7,3$  Hz, 3H; d,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,41 a 2,07 (m, 11H de **9e** e 11H de **9e'**), 2,52 e 2,74 (q,  $J = 7,3$  Hz, 1H; q,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,35 e 4,41 (dd,  $J = 12,0$  e 2,1 Hz, 1H; dd,  $J = 9,1$  e 2,7 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  6,9 e 10,3; 21,3 e 22,3; 22,5 e 26,3; 29,9 e 31,0; 29,3 e 30,5; 32,7 e 37,9; 44,5 e 47,9; 80,4 e 80,2; 88,3 e 90,9; 177,9 e 177,8. Não foi possível atribuir inequivocamente os deslocamentos químicos para os hidrogênios e carbonos de **9e** e **9e'**, dada a pequena quantidade de material disponível e uma vez que a amostra se apresentou contaminada com o material de partida.

**CONDIÇÃO B: Procedimento geral para a reação de clivagem oxidativa de  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos por  $\text{RuO}_4$  utilizando  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1) como solvente**

A uma solução do  $\beta$ -hidróxi éter (**6a-d**) (1,0 mmol) em  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1; 10 mL), foram adicionados  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3,0 mol%) e

$\text{NaIO}_4$  (4,1 equivalentes). A solução permaneceu à temperatura ambiente e sob agitação magnética vigorosa por certo tempo, quando então foram adicionados 20 mL de acetato de etila. A suspensão resultante foi filtrada em funil de placa sinterizada e o filtrado foi lavado com solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  e seco com  $\text{MgSO}_4$  anidro. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto da reação foi purificado por coluna cromatográfica rápida, utilizando sílica gel (200-400 mesh) e hexanos/ $\text{AcOEt}$  (1/1) como eluente, fornecendo as ceto-lactonas de nove membros **7a-d** nos rendimentos indicados a seguir.

**trans-4,8-Dimetil-oxonano-2,7-diona (7a)**<sup>12</sup> A reação foi realizada segundo procedimento geral descrito para a condição B, agitando-se o  $\beta$ -hidróxi éter **6a** (0,110 g, 0,647 mmol) em  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1, 5,0 mL),  $\text{NaIO}_4$  (0,567 g, 2,65 mmol) e  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3 mol%, ca. 0,005 g) por 80 min à temperatura ambiente, fornecendo, após purificação, a lactona **7a**<sup>12</sup> (0,077 g, 0,420 mmol, 65%) como um óleo incolor.

**trans-4-terc-Butil-8-metil-oxonano-2,7-diona (7b)**<sup>12</sup> A reação foi realizada segundo procedimento geral descrito para a condição B, agitando-se o  $\beta$ -hidróxi éter **6b** (0,265 g, 1,25 mmol) em  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1, 12,5 mL),  $\text{NaIO}_4$  (1,09 g, 5,09 mmol) e  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3 mol%, ca. 0,009 g) por 60 min à temperatura ambiente, fornecendo, após purificação, a lactona **7b**<sup>12</sup> (0,165 g, 0,730 mmol, 58%) como um óleo incolor.

**4-Metil-oxonano-2,7-diona (7c)**<sup>12</sup> e **2,3,6,7-tetra-hidro-6-metilbenzofuran-4(5H)-ona (8c)**. A reação foi realizada segundo procedimento geral descrito para a condição B, agitando-se o  $\beta$ -hidróxi éter **6c** (0,087 g, 0,560 mmol) em  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1, 5,6 mL),  $\text{NaIO}_4$  (0,491 g, 2,29 mmol) e  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3 mol%, ca. 0,004 g) por 45 min à temperatura ambiente, fornecendo, após purificação, uma mistura da lactona **7c**<sup>12</sup> e da benzofuranona **8c** (0,034 g, 0,24002 mmol, 36%) na proporção de 1/1 (determinada por RMN  $^1\text{H}$  e por CG).

**4-terc-Butil-oxonano-2,7-diona (7d)**<sup>12</sup> e **6-terc-butil-2,3,6,7-tetra-hidrobenzofuran-4(5H)-ona (8d)**. A reação foi realizada segundo procedimento geral descrito para a condição B, agitando-se o  $\beta$ -hidróxi éter **6d** (0,121 g, 0,613 mmol) em  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1, 9,8 mL),  $\text{NaIO}_4$  (0,578 g, 2,70 mmol) e  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3 mol%, ca. 0,004 g) por 70 min à temperatura ambiente, fornecendo, após purificação, a lactona **7d**<sup>12</sup> (0,047 g, 0,221 mmol, 36%), contaminada com traços da benzofuranona **8d** (determinada por RMN  $^1\text{H}$  e por CG).

**CONDIÇÃO C: Procedimento geral para a reação de clivagem oxidativa de  $\beta$ -hidróxi éteres bicíclicos por  $\text{RuO}_4$  utilizando  $\text{DMC}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1) como solvente**

A uma solução do  $\beta$ -hidróxi éter (**6a-b**) (1,0 mmol) em  $\text{DMC}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 6,0 mL) foram adicionados  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3,0 mol%) e  $\text{NaIO}_4$  (4,1 equivalentes). A solução permaneceu à temperatura ambiente e sob agitação magnética vigorosa por 5 h, quando então foram adicionados 20 mL de acetato de etila. A suspensão resultante foi filtrada em funil de placa sinterizada e o filtrado foi lavado com solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  e seco com  $\text{MgSO}_4$  anidro. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto da reação foi purificado por coluna cromatográfica rápida, utilizando sílica gel (200-400 mesh) e 40% de  $\text{AcOEt}$  em hexanos como eluente, fornecendo as ceto-lactonas de nove membros **7a** e **7b** nos rendimentos indicados a seguir.

**trans-4,8-Dimetil-oxonano-2,7-diona (7a)**<sup>12</sup> A reação foi realizada segundo procedimento geral descrito para a condição C, agitando-se o  $\beta$ -hidróxi éter **6a** (0,060 g, 0,350 mmol) em  $\text{DMC}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1, 2,0

mL), NaIO<sub>4</sub> (0,307 g, 1,43 mmol) e RuCl<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O (3 mol%, ca. 0,003 g) por 5 h à temperatura ambiente, fornecendo, após purificação, a lactona **7a**<sup>12</sup> (0,040 g, 0,217 mmol, 62%) como um óleo incolor.

*trans-4-terc-Butil-8-metil-oxonano-2,7-diona (7b)*.<sup>12</sup> A reação foi realizada segundo procedimento geral descrito para a condição C, agitando-se o β-hidróxi éter **6b** (0,101 g, 0,480 mmol) em MeCN/H<sub>2</sub>O (1/1, 3,0 mL), NaIO<sub>4</sub> (0,417 g, 1,95 mmol) e RuCl<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O (3 mol%, ca. 0,004 g) por 5 h à temperatura ambiente, fornecendo, após purificação, a lactona **7b**<sup>12</sup> (0,070 g, 0,310 mmol, 65%) como um óleo incolor.

*Reação de clivagem oxidativa com RuO<sub>4</sub> utilizando OXONE® como co-oxidante: trans-4-terc-butil-8-metil-oxonano-2,7-diona (7b)<sup>12</sup> e cis-4-terc-butil-8-metil-oxonano-2,7-diona (7b')*.<sup>12</sup> A uma solução da mistura dos β-hidróxi éteres **6b** e **6b'** na proporção de 5/1, respectivamente (0,102 g, 0,480 mmol) em MeCN/H<sub>2</sub>O (1/1, 10 mL), foram adicionados OXONE® (3 equivalentes, 0,885 g, 1,44 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (6,2 equivalentes, 0,250 g, 2,98 mmol) e RuCl<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O (4 mol%, ca. 0,005 g). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética eficiente à temperatura ambiente por 90 min, quando então foram adicionados 10 mL de H<sub>2</sub>O destilada. A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de NaCl e secos com MgSO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto da reação foi purificado por coluna cromatográfica rápida, utilizando sílica gel (200-400 mesh) e 40% de AcOEt em hexanos como eluente, fornecendo uma mistura das lactonas **7b** e **7b'**<sup>12</sup> (0,033 g, 0,130 mmol, 27%) na proporção aproximada de 5/1, respectivamente (determinada por RMN <sup>1</sup>H e por CG).

## MATERIAL SUPLEMENTAR

Espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das misturas **7c/8c**, **7d/8d**, **9e/9e'** e da lactona **7e** estão disponíveis gratuitamente em <http://quimicanova.sbq.org.br>, em forma de arquivo PDF.

## AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de iniciação científica de B. T. Vilalba e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de mestrado de A. C. Scalfo. Os autores também agradecem ao Prof. Dr. L. F. da Silva Jr (IQUSP) pela acolhida em seu laboratório e pela constante contribuição nas discussões dos trabalhos do grupo.

## REFERÊNCIAS

- Longo, Jr., L. S.; Bombonato, F. I.; Ferraz, H. M. C.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 415.
- Ferraz, H. M. C.; Bombonato, F. I.; Longo, Jr., L. S.; *Synthesis* **2007**, 3261.
- Ferraz, H. M. C.; Bombonato, F. I.; Sano, M. K.; Longo, Jr., L. S.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 885.
- Dräger, G.; Kirschning, A.; Thiericke, R.; Zerlin, M.; *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 365.
- Yuzikhin, O.; Mitina, G.; Berestetskiy, A.; *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 7707.
- Evidente, A.; Cimmino, A.; Berestetskiy, A.; Mitina, G.; Andolfi, A.; Motta, A.; *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 31.
- Evidente, A.; Cimmino, A.; Berestetskiy, A.; Andolfi, A.; Motta, A.; *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1897.
- Luo, X.; Li, F.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H.; *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 567.
- Rousseau, G.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2777.
- Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M.; *Bull. Chem. Soc. Jp.* **1979**, *52*, 1989.
- Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C.; *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446; Deiters, A.; Martin, S. F.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199; Chattopadhyay, S. K.; Karmakar, S.; Biswas, T.; Majumdar, K. C.; Rahaman, H.; Roy, B.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3919.
- Ferraz, H. M. C.; Longo, Jr., L. S.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1337; Ferraz, H. M. C.; Longo, Jr., L. S.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2945.
- Para um artigo de revisão sobre reações de oxidação mediadas por RuO<sub>4</sub>, ver: Plietker, B.; *Synthesis* **2005**, 2453.
- Tiwari, P.; Mirsa, A. K.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2911; Caserta, T.; Piccilli, V.; Gomez-Paloma, L.; Bifulco, G.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 927; Yang, D.; Chen, F.; Dong, Z.-M.; Zhang, D.-W.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2221; Bifulco, G.; Caserta, T.; Gomez-Paloma, L.; Piccilli, V.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5499; Bifulco, G.; Caserta, T.; Gomez-Paloma, L.; Piccilli, V.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9265; Gonsalvi, L.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A.; *Chem. Commun.* **2002**, 202; Piccilli, V.; Cavallo, N.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4695; Albarella, L.; Musumeci, D.; Sica, D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 997; Piccilli, V.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3731.
- Griffith, W. P.; Kwong, E.; *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2945.
- Cornely, J.; Ham, L. M. S.; Meade, D. E.; Dragojlovic, V.; *Green Chem.* **2003**, *5*, 34.
- Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr.; Zukerman-Schpector, J.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3518.
- Miao, X.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; *ChemSusChem* **2008**, *1*, 813.
- Os β-hidróxi éteres bicíclicos **6e/6e'** foram preparados em 5 etapas a partir da ciclo-heptanona, segundo metodologia descrita na ref. 12.
- OXONE® (DuPont): peróxi-monossulfato de potássio; 2KHSO<sub>5</sub>/KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.
- Para alguns exemplos de reações catalíticas promovidas por RuO<sub>4</sub> utilizando OXONE® como oxidante estequiométrico, ver: Plietker, B.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8287; Plietker, B.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1919; Plietker, B.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 289; Plietker, B.; Niggemann, M.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2403; Plietker, B.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7123; Yang, D.; Zhang, C.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814.
- Catálogo Sigma-Aldrich 2009/2010*: NaIO<sub>4</sub>, 500 g = US\$ 406,00; OXONE®, 1 kg = US\$ 48,50.
- Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> ed.; Pergamon: Oxford, 1988.