

G. Lukacs*, A. Olesker*, H.M.C. Ferraz**

* Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS
91.190 - Gif sur Yvette - France

** Bolsista pesquisadora do CNPq

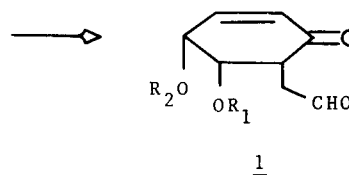
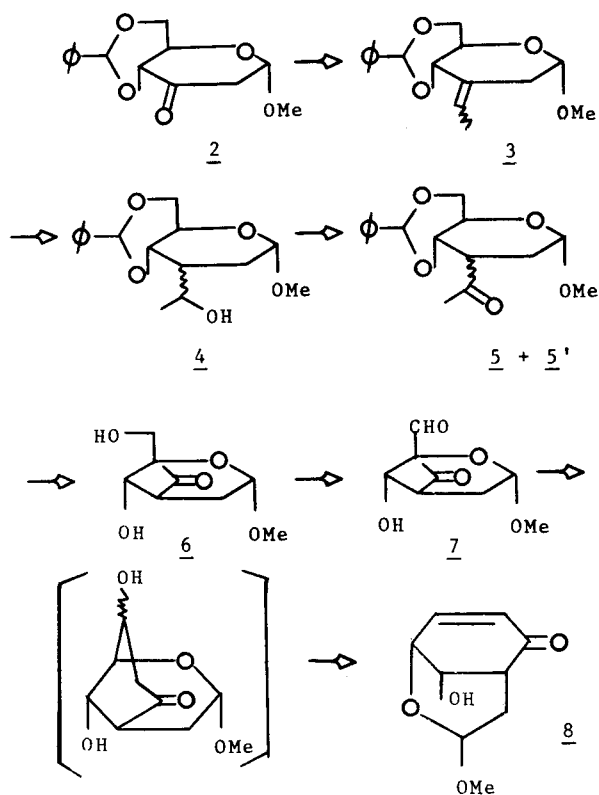
Recebido em 15/02/84

Abstract: During our efforts to synthesize 1 from carbohydrate 2, an intermediate olefin was submitted to a hydroboration reaction, furnishing the unexpected Markovnikoff product.

O presente trabalho faz parte de um projeto mais amplo, cujo objetivo é a síntese total de antibióticos macrolídeos¹ (tais como, por exemplo, as Eritromicinas A e B)², e também de produtos naturais quirais, sempre utilizando hidratos de carbono como materiais de partida^{3,4}.

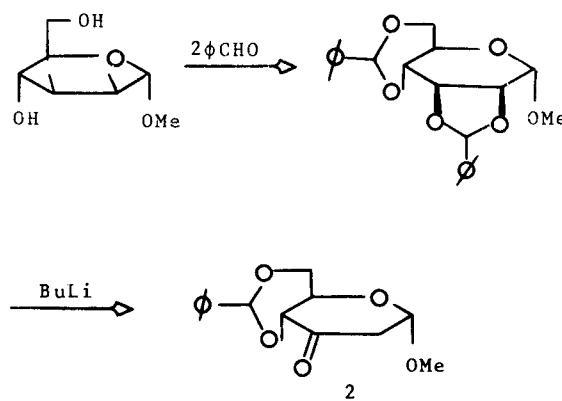
A ciclohexenona substituída quiral 1, particularmente, pode ser considerada como um intermediário bastante versátil para este tipo de síntese. Visando à sua obtenção, a seguinte sequência sintética foi então planejada (ESQUEMA I).

ESQUEMA I



A estratégia básica desta sequência consiste na adição de uma cadeia lateral de dois carbonos na posição C-3 do açúcar, onde inicialmente está o grupo carbonila. Esta cadeia lateral pode ser facilmente introduzida, em uma única etapa, por meio de uma reação de Wittig. A cetona 2⁵, por sua vez, é acessível em poucas etapas a partir de metil- α -D-manopiranosídeo (ESQUEMA II).

ESQUEMA II



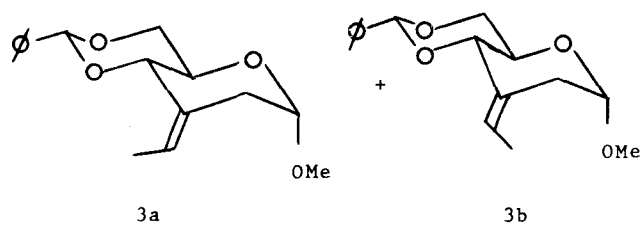
Uma reação de hidroboração em compostos como 3 deveria permitir o acesso ao álcool secundário 4, seguindo a regra de adição anti-Markovnikoff⁶.

A partir dos álcoois isoméricos 4 (em relação a C-3), resultantes da hidroboração, a metilcetona 5 deve ser facilmente obtida por uma reação de oxidação. O isômero desejado 5' (metilcetona equatorial) pode ser obtido por uma epimerização em meio básico.

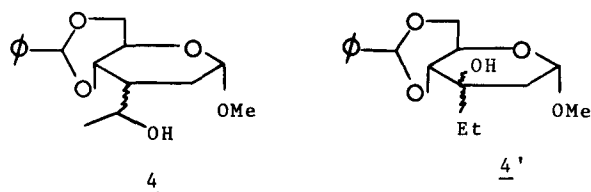
Uma hidrogenólise do grupamento 4,6-benzilídeo - no, seguida de oxidação seletiva do álcool primário, deve levar ao aldeído 7. Condensação aldólica intramolecular de 7, seguida de desidratação espontânea permitirá o acesso à ciclohexenona bicíclica 8.

Finalmente, após proteção adequada do álcool secundário em C-4, a hidrólise da função hemiacetal fornecerá o sinton desejado 1.

Reação de Wittig da cetona 2 com trifeniletil - fosforana - preparado "in situ" por tratamento do sal de fosfônio correspondente com n-Buli - forneceu uma mistura isomérica (1:1, por rmp) das olefinas 3a e 3b, com rendimento de 30%.



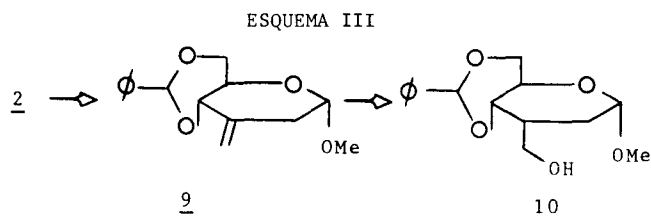
A etapa seguinte consistiu no tratamento de 3 com $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (seguido de oxidação com $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$), esperando-se a formação de uma mistura diastereoisomérica do álcool secundário 4. Entretanto, o produto obtido (64%) foi identificado por rmp como sendo o álcool terciário 4':



Obteve-se, portanto, um produto inesperado, resultante do ataque da borana ao C-3, o que contraria a regra de adição anti-Markovnikov, característica de reações de hidroboração.

Na mesma época em que esta reação estava sendo estudada, foi publicado um trabalho que apresentava um resultado semelhante⁷. Seus autores, baseando-se em resultados anteriores de Brown e col.⁸, explicam tal fato como sendo devido à presença de substituintes eletronegativos em posição adequada (no caso, um átomo de nitrogênio, que formaria inicialmente uma amino-borana). Nosso resultado, portanto, poderia também ser explicado, em princípio, com base nesta hipótese.

Entretanto, com o objetivo de estudar a estereosseletividade da hidroboração em relação aos epímeros em C-3, havíamos sintetizado também o álcool primário 10, pela sequência abaixo esquematizada:



A olefina 9 foi obtida com rendimento de 44%, também através de uma reação de Wittig; sua hidroboração foi efetuada nas mesmas condições experimentais utilizadas para a transformação de 3 em 4'. Neste caso, porém, obteve-se como produto um único isômero do álcool 10 (axial em relação a C-3), com rendimento de 64%, não tendo sido detectada a presença do álcool terciário.

Tais resultados nos permitem supor que a hidroboração pode ser contrária ao esperado somente quando se trata de olefinas trissubstituídas e que possuam, ainda, um átomo com um par de elétrons disponível em posição adequada.

Os resultados experimentais obtidos nos indicaram que não é possível obter a metilcetona 5 seguindo o esquema I, mas nos permitiram observar uma reação inesperada e original, conquanto a configuração do centro quaternário do produto obtido (composto 4') permaneça indeterminada.

Entretanto, um estudo complementar (análise por rmn de ^{13}C , ou mesmo uma síntese por outro caminho) deverá fornecer os dados necessários para determinar se o álcool obtido possui uma configuração inversa àquela que se teria classicamente por uma reação de Grignard (com EtMgX). Estudos preliminares através de modelos sugerem ser este o caso mais provável. Tal trabalho constituiria, então, um meio de acesso a um produto certamente utilizável na química de carboidratos.

H.M.C.F. agradece ao CNPq pela bolsa de pós-doutoramento concedida.

Referências Bibliográficas

1. R.B. Woodward, *Angew.Chem.* **69**, 50 (1957).
2. S. Hanessian, G. Rancourt, *Pure and Appl. Chem.*, **49**, 1201 (1977).
3. L.E.S. Barata et al., *Carbohydr.Res.* **90**, 326 (1981).
4. L. Valente et al., *Tet.Lett.*, 1153 (1979).
5. A. Rosenthal, P. Catsoulacos, *Can.J.Chem.*, **46**, 2868 (1968).
6. H.C. Brown, *Boranes in Organic Chemistry*, Cornell Univ. Press, London (1972).
7. C. Mirand et al., *Tet.Lett.* **23**, 1257 (1982).
8. H.C. Brown, M.K. Unni, *J.Am.Chem.Soc.* **90**, 2902 (1968).