

Marco Edilson F. de Lima\*

Instituto de Ciências Exatas - Departamento de Química - UFRRJ - Km 47 da Antiga Rodovia Rio-São Paulo - 23851-970 - Seropédica - Itaguaí - RJ

Fernando A. S. Coelho\*\*

Instituto de Química - UNICAMP - Cidade Universitária Zeferino Vaz - 13081-970 - Campinas - SP

Recebido em 30/1/96; aceito em 30/10/96

**THE UTILIZATION OF  $\alpha,\alpha$ -DICHLOROCYCLOBUTANONES IN THE SYNTHESIS OF NATURAL PRODUCTS. The preparation and chemical potentiality of  $\alpha,\alpha$ -dichlorocyclobutanones as useful intermediates in the total synthesis of natural products are reviewed. Some aspects related to the recent advances reported in the literature about the mechanism of [2+2] cycloaddition reaction between dichloroketene and olefins are also presented.**

**Keywords:**  $\alpha,\alpha$ -dichlorocyclobutanones; dichloroketene; cycloaddition reactions.

1. Introdução
2. Preparação de  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas
3. Aspectos mecanísticos
4. Reações de  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas e suas aplicações na síntese de produtos naturais
  - 4.1. Reações de redução
  - 4.2. Reações de clivagem
  - 4.3. Reações de contração de anel
  - 4.4. Reações de expansão de anel
    - 4.4.1. Preparação de ciclopentanonas
    - 4.4.2. Preparação de  $\gamma$ -lactonas
    - 4.4.3. Preparação de  $\gamma$ -lactamas
    - 4.4.4. Preparação de enonas  $\alpha$ -cloradas
    - 4.4.5. Preparação de tropolonas
    - 4.4.6. Preparação de heptanonas
5. Abordagens diastereosseletivas
6. Conclusões e perspectivas

## 1. INTRODUÇÃO

As ciclobutanonas (figura 1) e seus derivados passaram rapidamente do estágio de curiosidade acadêmica ao de intermediários de grande versatilidade na síntese de moléculas complexas<sup>2a-d</sup>.

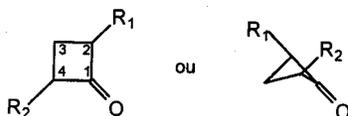


Figura 1. Representações para ciclobutanonas.

A ocorrência de substâncias naturais contendo anéis de quatro membros em suas estruturas é significativa<sup>3a-1</sup>, e a partir das duas últimas décadas o número de aplicações sintéticas de ciclobutanonas tem se tornado cada vez maior. Este fato pode ser justificado com base no conjunto de suas características estruturais, tais como a grande tensão de anel (~25 kcal/mol)<sup>4</sup>, acentuada no caso de anéis 2,4-dissubstituídos, e a elevada eletrofilicidade do carbono carbonílico.

Além de sua reatividade química, o papel das ciclobutanonas como intermediários sintéticos é reforçado pelo baixo custo e/ou fácil acesso dos reagentes envolvidos em sua preparação.

O objetivo desse artigo é revisar a química das ciclobutanonas nos seus vários aspectos. Devido a extensão do assunto daremos ênfase à potencialidade das  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas, discutindo a sua preparação, alguns aspectos relacionados ao mecanismo de formação, e exemplificando a sua utilização em síntese orgânica. Como existem várias metodologias desenvolvidas a partir desses intermediários, procuraremos evidenciar as mais importantes e aquelas que foram diretamente aplicadas na síntese total de produtos naturais.

## 2. PREPARAÇÃO DE $\alpha,\alpha$ -DICLOROCICLOBUTANONAS

De maneira geral, a reação de cicloadição [2+2] é uma excelente entrada para a preparação de sistemas cíclicos de 4 membros<sup>5</sup>. Particularmente, a reação de cicloadição [2+2] entre o dicloroceteno e olefinas é a metodologia de escolha para a preparação das  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas (figura 2)<sup>6</sup>, gerando os respectivos cicloadutos em excelentes rendimentos, mesmo quando efetuada sobre olefinas pouco reativas<sup>7</sup>.

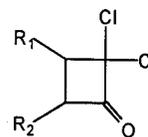


Figura 2.  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanona.

As primeiras citações sobre a reação de cicloadição [2+2] entre o dicloroceteno e olefinas foram feitas por Staudinger<sup>8</sup> no início desse século. Entretanto, como o dicloroceteno é uma substância bastante instável, com forte tendência a polimerizar, mesmo quando mantido em baixas temperaturas, a aplicabilidade dessa metodologia sintética ficou bastante prejudicada durante muitos anos.

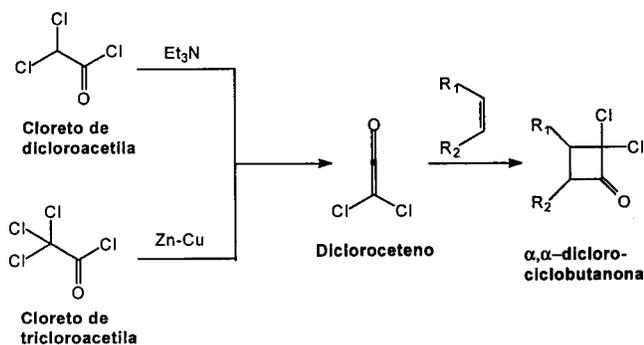
Nos anos 60, três grupos independentes<sup>9,10,11</sup> relataram uma modificação experimental que permitiu aumentar os rendimentos químicos obtidos nessa cicloadição, transformando-a em uma reação de grande importância sintética. Esses autores contornaram o problema de instabilidade do dicloroceteno, gerando-o *in situ* na presença de compostos insaturados. O sucesso

\* E-mail: marco@ufrj.br

\*\* E-mail: coelho@iqm.unicamp.br

na realização desse tipo de reação motivou uma série de estudos sintéticos e mecanísticos<sup>9,10,11</sup>.

Do ponto de vista experimental, o dicloroceteno pode ser facilmente preparado, quer pela desidrocloração do cloreto de dicloroacetila<sup>12a-f</sup> ou pela redução do cloreto de tricloroacetila na presença de uma liga de zinco e cobre (esquema 1)<sup>13a-f</sup>.



Esquema 1

### 3. ASPECTOS MECANÍSTICOS

Segundo Woodward e Hoffmann<sup>14</sup>, a reação de cicloadição [2+2] térmica entre o dicloroceteno e uma olefina é um processo de simetria proibida, e para que ocorra necessita que os reagentes assumam um arranjo pré-determinado. Esses autores a analisaram em termos de uma reação simultânea do tipo  $[\pi_{2s}+\pi_{2a}]$ , na qual a porção olefínica do ceteno age como componente antarafacial e a olefina como o suprafacial (Figura 3).

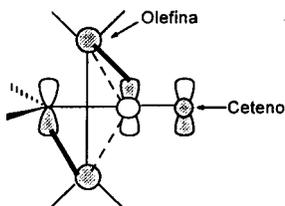
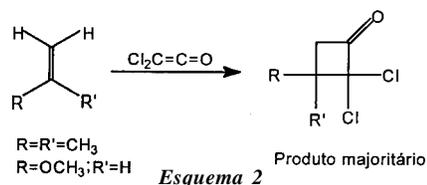


Figura 3. Proposta de Woodward-Hoffmann para a cicloadição [2+2]<sup>15</sup>.

A ineficiência da sobreposição orbitalar dessa proposta, que exige uma aproximação perpendicular entre o ceteno e a olefina (ver figura 3), era supostamente compensada por meio de interações orbitales secundárias entre o HOMO do alceno e os orbitais anti-ligantes  $\pi^*_{C=O}$  de baixa energia do ceteno. Como essa proposta fornecia uma razoável racionalização para os resultados estereoquímicos obtidos na reação, ou seja, estereoespecificidade *syn* com relação ao alceno e alta estereosseletividade com relação ao ceteno que coloca o seu maior substituinte na face mais impedida da ciclobutanona formada, ela foi aceita durante muito tempo sem maiores críticas.

Entretanto, um resultado experimental não era condizente com o mecanismo proposto por Woodward e Hoffmann, já que quando essa cicloadição era realizada entre cetenos simetricamente substituídos (p.e. dicloroceteno) e olefinas substituídas obtinha-se um elevado grau de regioselectividade<sup>16</sup>, sugerindo a formação de uma carga residual intermediária (Esquema 2).

Esse dado experimental não podia ser adequadamente explicado pela proposta de Woodward-Hoffmann, que subentende um mecanismo simultâneo, em que não ocorre a formação de nenhuma carga residual no estado de transição. Por outro lado, o mecanismo  $[\pi_{2s}+\pi_{2a}]$  dificultava a explicação de alguns dados experimentais adicionais, tais como a existência de uma relação linear de Hammett<sup>17</sup> e o comprometimento da velocidade de reação em solventes polares<sup>18</sup>.



Diante desses dados, Baldwin e cols.<sup>17</sup> propuseram um mecanismo alternativo, no qual a reação de cicloadição se passava através de dois processos básicos, que por serem sincrônicos, faziam com que o processo total fosse simultâneo. Na proposta desses autores acontecia, primeiramente, um ataque nucleofílico de um dos carbonos da olefina sobre a carbonila do ceteno e em seguida um ataque do carbono terminal do ceteno sobre o outro carbono da olefina (figura 4). O rearranjo eletrônico resultante dessa proposta é mostrado na parte inferior da figura 4.

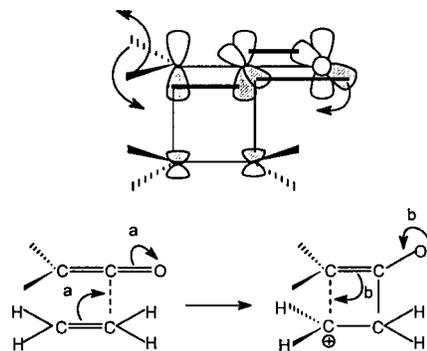


Figura 4. Proposta de Baldwin para a cicloadição [2+2]<sup>15</sup>.

Esse mecanismo alternativo, do tipo  $[\pi_{2s}+(\pi_{2s}+\pi_{2s})]$  parece ser bastante superior ao proposto por Woodward e Hoffmann, pelo menos quando aplicado na interpretação dos resultados obtidos na reação de cicloadição entre alenos e alcenos<sup>19</sup> e entre dicloroceteno e benzaldeídos substituídos<sup>20</sup>.

Em 1985, Burke<sup>21</sup> realizou um estudo dessa reação utilizando cálculos *ab initio* com o objetivo de comparar os mecanismos  $[\pi_{2s}+\pi_{2a}]$  e  $[\pi_{2s}+(\pi_{2s}+\pi_{2s})]$ . Burke concluiu que o primeiro era o preferido por pelo menos 10kcal/mol. Entretanto, esses resultados não foram conclusivos, já que na época em que o estudo foi realizado as otimizações de gradiente eram incipientes, o que levou o autor a determinar de forma errônea o seu ponto de sela<sup>22</sup>.

Em 1990, Houk e Wang<sup>22</sup> e Pericàs e Moyano<sup>23</sup> demonstraram, em trabalhos independentes, com a ajuda de métodos *ab initio* e semi-empíricos, que o mecanismo  $[\pi_{2s}+(\pi_{2s}+\pi_{2s})]$ , proposto preliminarmente por Baldwin e cols.<sup>17</sup>, era bastante consistente para explicar a reação de cicloadição [2+2] entre cetenos e olefinas.

Como pode ser visto na figura 5, essa reação envolve quatro pares de elétrons, com dois processos diferentes que ocorrem simultaneamente (embora não com a mesma velocidade). No primeiro processo, que é o mais avançado no estado de transição, ocorre um ataque nucleofílico do orbital  $\pi_y$  da ligação 3-4 sobre o carbono da carbonila do ceteno (C1). O orbital  $\pi_y$  da ligação 3-4 se transforma, então, em um orbital deslocado entre C4, C3 e C1 e termina a reação como o orbital  $\sigma$  da ligação 1-4 na ciclobutanona. Essa transformação é acompanhada pela conversão da ligação  $\pi_y$  (1,5) carbono-oxigênio do ceteno em um par de elétrons  $\pi$  desemparelhados tanto no estado de transição quanto na ciclobutanona formada. O segundo processo, que ocorre logo após desse estado de transição,

é o ataque nucleofílico do orbital  $\pi_y$  dos carbonos olefínicos (1,2) do ceteno sobre o C3 do eteno, que ficou deficiente em elétrons no transcorrer da reação. Esta última transformação é rapidamente visualizada no estado de transição, onde este orbital está deslocalizado sobre C3. A deficiência eletrônica gerada em C1 é compensada pela transformação do par de elétrons desemparelhados  $\pi_z$  do oxigênio do ceteno no orbital  $\pi_z$  da ligação 1,5 na ciclobutanona. Os rearranjos eletrônicos que ocorrem durante o processo estão esquematizados no lado direito da figura 5.

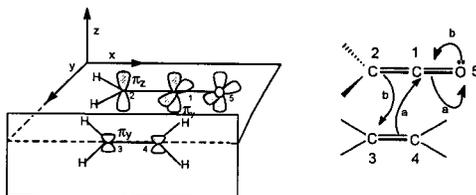


Figura 5. Mecanismo sugerido para a cicloadição por Valenti e cols.<sup>15</sup>.

Uma correlação de orbitais moleculares localizados, realizada por Pericàs e Moyano<sup>23</sup>, mostrou que o rompimento da ligação  $\pi$  C1-O5 contribui substancialmente para a energia de ativação total do sistema. Isto é devido ao aumento na repulsão eletrônica originada pelo acúmulo de carga negativa no átomo de oxigênio. É interessante notar que mesmo o orbital da ligação  $\sigma$  C1-O5, que não intervém na reação, é desestabilizado no estado de transição com relação aos reagentes e aos produtos. Outro fator que contribui para a energia de ativação é que a formação da ligação C2-C3, não é acompanhada por um decréscimo da energia no orbital correspondente no estado de transição.

A mesma correlação de orbitais moleculares localizados mostrou que existe uma fraca sobreposição entre o orbital atômico  $p_y$  de C3 e o orbital atômico  $p_z$  de C2. Na verdade, nos fragmentos originais esses orbitais são ortogonais e só podem se sobrepor no estado de transição graças a torsão da olefina sobre o plano xy e a incipiente rotação do grupo  $\text{CH}_2$  do ceteno.

Se deslocarmos a nossa atenção para a cicloadição envolvendo o dicloroceteno e o eteno, por exemplo, pode-se sugerir que a presença dos dois átomos de cloro no ceteno devem provocar um significativo comprometimento na velocidade da reação. A energia do HOMO do dicloroceteno é aumentada de 0,17eV em relação a do eteno, segundo a previsão realizada pelo AM1. Por outro lado, a energia do LUMO do primeiro é consideravelmente abaixada (1.07eV). Essas previsões são bastante consistentes, já que as energias de orbitais do dicloroceteno e do eteno calculadas por AM1 são comparáveis aos potenciais de ionização dessas espécies, determinados experimentalmente via o teorema de Koopman<sup>24a-b</sup>.

De acordo com esses dados, o ataque nucleofílico pela olefina no carbono da carbonila do ceteno parece ser extremamente facilitado, o que tem uma importante contribuição na energia de ativação da reação. Para as cicloadições com o dicloroceteno, a entalpia da reação é 6,7kcal/mol mais baixa do que para aquelas com o eteno, o que está em concordância com a grande reatividade do dicloroceteno frente a alcenos. Do ponto de vista geométrico, o estado de transição dessa reação é bastante similar aquele encontrado para a reação com o ceteno. A única diferença é que a ligação C2-C3 é mais longa. Isso provavelmente deve estar relacionado à repulsão estérica entre o cloro endo e o  $\text{CH}_2$  da porção olefínica. Essa repulsão estérica vai ditar os modos de interação entre o ceteno e a olefina e servem de base para explicar os resultados obtidos na regioquímica da reação.

Os resultados obtidos pelos cálculos realizados, independentemente, por Houk e Wang<sup>22</sup> e Pericàs e Moyano<sup>23</sup> parecem ser bastante consistentes com os dados experimentais. Eles

completam a lacuna deixada pela proposta de Woodward e Hoffmann<sup>14</sup> em explicar algumas observações experimentais oriundas das reações [2+2], principalmente aquelas relacionadas à regioquímica obtida no cicloaduto<sup>25a-e</sup>.

#### 4. REAÇÕES DE $\alpha,\alpha$ -DICLOROCICLOBUTANONAS E SUAS APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS

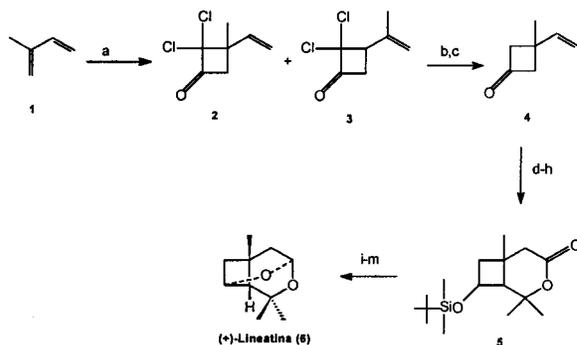
As  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas possuem uma tensão de anel que favorece as reações de rearranjo, clivagem ou expansão do ciclo. Além disso, a presença de dois átomos de cloro na posição  $\alpha$  carbonila permite numerosas transformações suplementares, como por exemplo, reações de substituição e/ou eliminação de um átomo de cloro, ou mesmo de dois. Graças a essas propriedades, as diclorociclobutanonas são substratos polifuncionais extremamente atraentes do ponto de vista sintético.

Como as ciclobutanonas dicloradas são suscetíveis a uma série de transformações químicas, optamos por apresentá-las por tipo de reação.

##### 4.1. Reações de redução

Neste grupo estão incluídas as reações de desidroalogenação e de redução da carbonila. O conjunto destas reações permite a preparação de ciclobutanonas e derivados.

Como exemplo de aplicação destas reações, podemos citar a síntese da (+)-Lineatina (6, esquema 3), feromônio de agregação das fêmeas de um tipo de besouro que infesta as florestas da América do Norte e da Europa. Esta síntese, descrita por Mori e cols.<sup>26</sup>, envolveu inicialmente a cicloadição [2+2] entre o dicloroceteno e o isopreno (1), que conduziu, com uma razoável regioseletividade, à mistura de diclorociclobutanonas 2 e 3 (3,3:1). Após uma reação de desidroalogenação, a mistura foi separada por destilação e a ciclobutanona majoritária foi convertida, após várias etapas, incluindo uma de resolução, na (+)-Lineatina (6). Esta síntese foi uma das primeiras descritas para este produto natural e permitiu confirmar a sua estereoquímica absoluta.

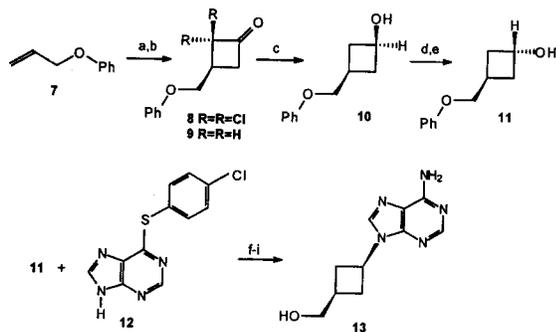


**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_3\text{COCl}$ , Zn-Cu/ $\text{POCl}_3$ , 81%; b) Zn/ $\text{AcOH}$ ; c) separação das ciclobutanonas por destilação; d) LDA,  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ; e) Li (*sec*-Bu) $_3\text{BH}$ ; f)  $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ , Imidazol, DMF, 56% rendimento global a partir de 4; g)  $\text{B}_2\text{H}_6/\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ , 93%; h) PDC/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; i)  $(n\text{-Bu})_4\text{NF}$ , 61%; j) Resolução; l) HCl-MeOH; m) DIBAL-H, 47%.

Esquema 3

Alguns antibióticos nucleosídicos exibem elevadas atividades antiviral e antitumoral<sup>27a-c</sup>. Por esse motivo numerosos derivados desse tipo vem sendo sintetizados com o objetivo de testá-los no combate a diversas doenças, como por exemplo a AIDS. Reese e cols.<sup>28</sup> descreveram a síntese de um antibiótico nucleosídico, cuja estrutura apresenta um ciclobutano (esquema 4).

A estratégia utilizada para a preparação do ciclo de 4 membros se baseou na manipulação sintética da  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanona **8** (esquema 4), obtida através de uma reação de cicloadição entre o dicloroceteno e um éter alil-fenólico (7).

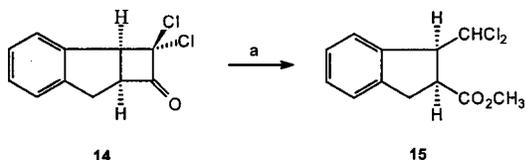


**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{POCl}_3$ , Zn-Cu, 50%; b) Zn/AcOH, 68%; c) L-Selectride,  $-78^\circ\text{C}$ , 90%; d)  $4\text{-(NO}_2\text{)C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DEAD; e) NaOH, Dioxana/ $\text{H}_2\text{O}$ , (d+e, 56%); f)  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$ , 88%; g)  $m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; h)  $\text{NH}_3$ , Dioxana, (g+h, 57%); i)  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 68%

Esquema 4

#### 4.2. Reações de clivagem de anel

Por serem substratos que apresentam uma alta tensão de anel, as  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas podem sofrer, quando tratadas em meio básico (p.e., MeONa em MeOH), reações de abertura de anel gerando derivados bifuncionalizados do tipo **15** (Esquema 5)<sup>29a-c</sup>.



**Reagentes:** a) MeOH, MeONa, 79%.

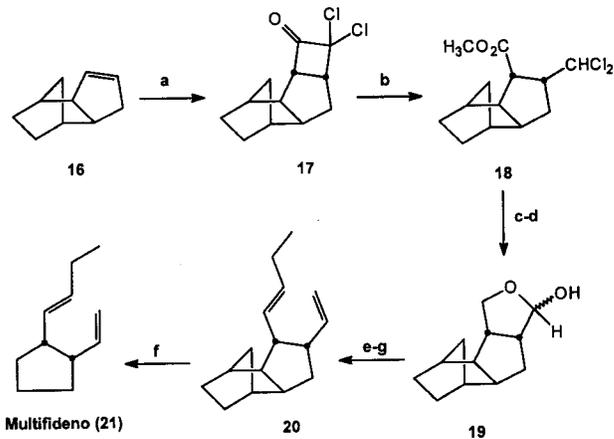
Esquema 5

Além da tensão de anel, a reação de abertura também é facilitada pela presença dos dois halogênios geminais, que podem estabilizar a carga negativa formada sobre o carbono  $\alpha$  no momento em que se processa a abertura.

Um intermediário como **15** (esquema 5) pode ser facilmente transformado, p.e. em um lactol. Essa estratégia foi empregada por Jaenicke e cols.<sup>30</sup> na síntese total do feromônio multifideno (**21**, esquema 6).

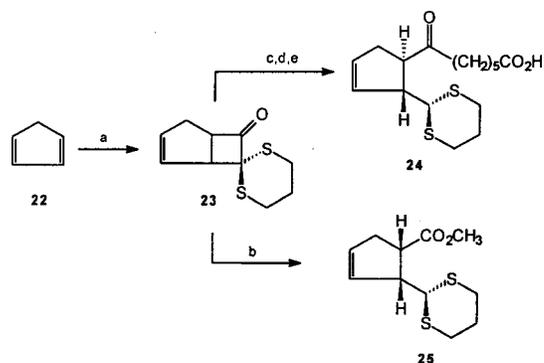
Variações dessa metodologia podem ser encontradas na literatura, em que outros substituintes na posição  $\alpha$  da carbonila foram utilizados<sup>31a,b</sup>, como por exemplo, a sequência esquematizada a seguir (Esquema 7), o que contribui para ressaltar a versatilidade sintética desse tipo de intermediário.

As  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas são facilmente convertidas aos enolatos correspondentes pelo tratamento com *n*-butillítio, a baixa temperatura, sem racemização do centro  $\alpha$ -carbonila (junção do ciclo). Estes enolatos podem reagir com diferentes eletrófilos, p.ex., anidrido acético. A clivagem oxidativa da ligação dupla do acetato de enol permite a obtenção estereosseletiva de diácidos vicinais<sup>32</sup> (Esquema 8). Essa dicarboxilação vicinal é bastante simples e fornece derivados do ácido succínico com excelentes rendimentos. As  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas



**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ , 58%; b) MeONa, MeOH, 82%; c)  $\text{LiAlH}_4$ , 93%; d)  $\text{Ag}^+/\text{H}_2\text{O}$ , 98%; e)  $\text{H}_2\text{C}=\text{PPh}_3$ , 58%; f) PDC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 75%; g)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{Ph}_3$ , 72% h)  $\Delta$ , 48%.

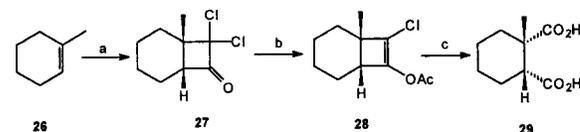
Esquema 6



**Reagentes:** a)  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCHCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 70%; b) MeONa, MeOH; c)  $[\text{MeO}_2\text{CCH}(\text{CH}_2)_4\text{COO}]_2\text{Li}^+$  d) NaOH; e) HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , (c $\rightarrow$ e, 57%).

Esquema 7

apresentam uma particularidade quanto à formação de enolatos: dimetilcuprato de lítio pode ser utilizado em substituição ao *n*-butillítio,<sup>32</sup> o que pode ser fundamental nos casos onde a  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanona apresenta outros centros passíveis de reagirem com *n*-butillítio.



**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ , 83%; b) *n*-BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; c)  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}-\text{CCl}_4-\text{MeCN}$ , (b+c, 86%).

Esquema 8

Essa metodologia de dicarboxilação vicinal é mais geral do que os métodos precedentes descritos na literatura para esse tipo de transformação<sup>32</sup>, já que a abertura das  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas é controlada, evitando assim a formação de produtos de contração (reação de Favorskii) ou de expansão do anel. A versatilidade sintética dessa metodologia foi demonstrada na síntese total de uma série de sesquiterpenos derivados dos baquanos (Figura 6)<sup>33-36</sup>.

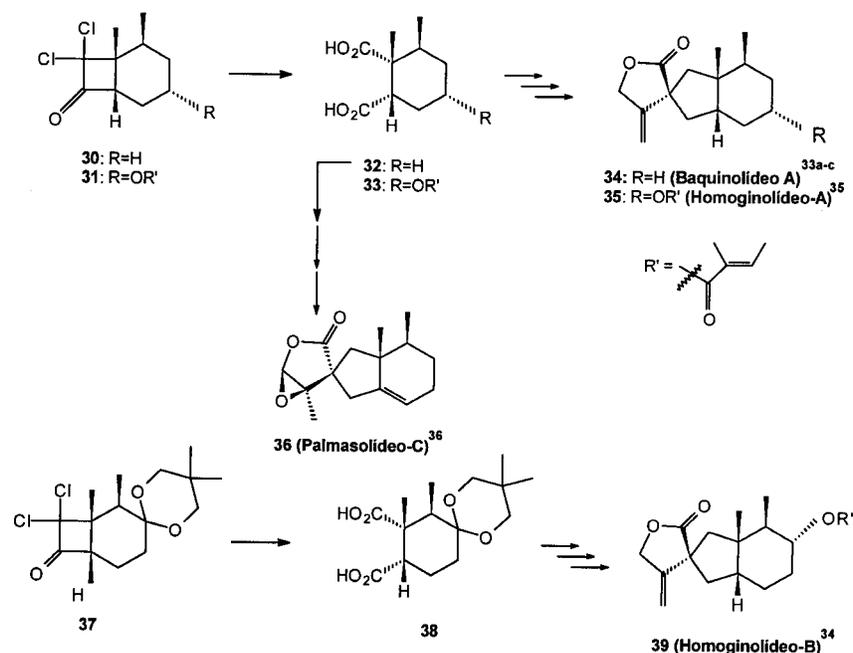
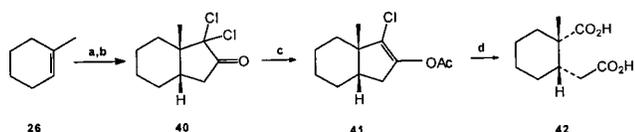


Figura 6. Síntese de alguns sesquiterpenos do tipo baquano.

Uma extensão dessa metodologia de clivagem, aplicada à síntese de derivados do ácido glutâmico, foi posteriormente descrita por Deprés e cols.<sup>37</sup> Nessa alternativa a etapa de clivagem oxidativa do éster de enol é precedida por uma reação de expansão do ciclo da  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanona com diazometano (esquema 9), fornecendo assim uma  $\alpha,\alpha$ -diclorociclopentanona, que após tratamento com dimetilcuprato de lítio e clivagem oxidativa fornece, de forma totalmente estereosseletiva, um derivado funcionalizado do ácido glutâmico.



**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ , 83%; b)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$  (cat.); c)  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; d)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{RuCl}_3$ , (b→d, 68%).

Esquema 9

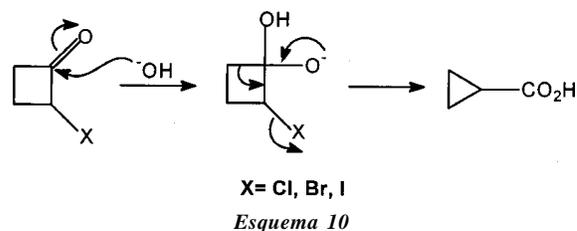
No cômputo geral, essas metodologias (preparação de derivados dos ácidos succínico e glutâmico) constituem uma forma bastante simples e direta de incorporação de 2 ou 3 átomos de carbono a uma olefina.

### 4.3. Reações de contração do anel

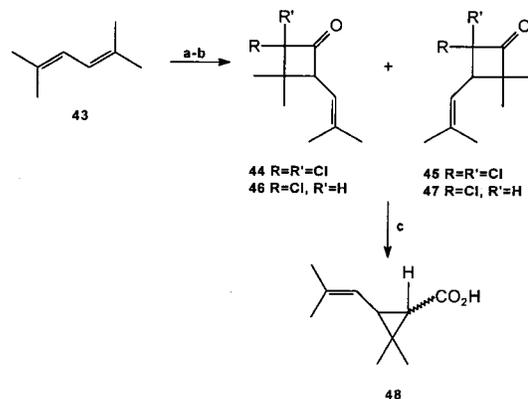
Existe na literatura um grande número de produtos naturais que possuem em suas estruturas um ciclopropano<sup>38</sup>. Devido a esse fato, várias metodologias de síntese foram desenvolvidas com o objetivo de preparar esse tipo de derivado<sup>39a-d</sup>. Dentre essas metodologias podemos citar o rearranjo de Favorskii<sup>40,41</sup> (esquema 10), nome pelo qual é conhecido o rearranjo de  $\alpha$ -halocetonas cíclicas (cloro, bromo ou iodo) na presença de bases (hidróxidos, alcóxidos ou aminas)<sup>41</sup> ou de ácidos de Lewis ( $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$ ,  $\text{Ag}^+$ )<sup>41</sup>.

Brady e cols.<sup>42</sup> utilizaram essa metodologia como etapa-chave na síntese total do ácido piretróico (**48**, esquema 11), inseticida natural de grande valor comercial<sup>43</sup>.

Esses autores empregaram uma reação de cicloadição entre



o dicloroceteno e o dieno conjugado **43**, gerando duas  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas isoméricas **44** e **45**. Após a desidroalogenação parcial, as  $\alpha$ -clorociclobutanonas resultantes foram tratadas em meio básico, fornecendo o ácido piretróico (**48**).



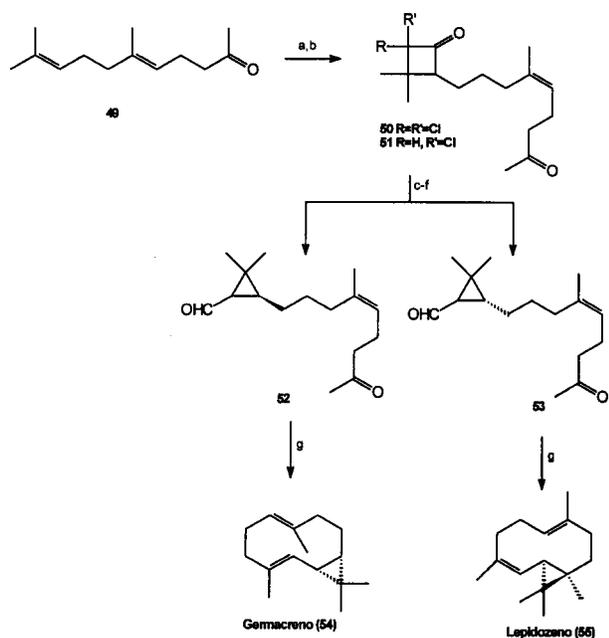
**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ , 55%, proporção 44:45 (3:1); b) Zn,  $\text{AcOH}$ , 82%; c)  $\text{KOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 73%.

Esquema 11

A mesma metodologia foi aplicada por McMurray<sup>44</sup> na preparação dos precursores necessários à síntese total dos biciclos germacreno (**54**, esquema 12) e lepidozeno (**55**, esquema 12), dois sesquiterpenos macrocíclicos naturais.

A cicloadição do dicloroceteno sobre a geranil cetona **49**

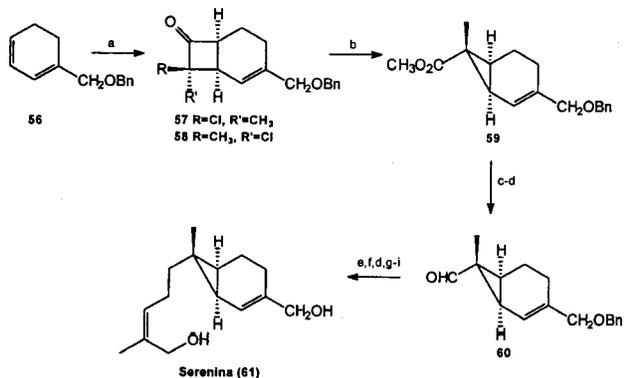
ocorre com um alto grau de regioselectividade sobre a ligação dupla terminal, gerando a ciclobutanona diclorada **50**. Redução seletiva de um dos cloros, rearranjo de Favorskii de **51**, redução da função ácido carboxílico resultante, seguida de oxidação do álcool obtido, conduziram aos aldeídos ciclopropânicos **52** e **53**. Um acoplamento intramolecular mediado por titânio, entre as carbonilas aldeídica e cetônica, conduziu aos produtos naturais.



**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_3\text{COCl}$ , Zn-Cu,  $\text{POCl}_3$ , 65%; b) Zn, AcOH, 98%; c) KOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , t.a., 92%; d)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 85%; e)  $\text{LiAlH}_4$ , éter, 98%; f) PDC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 76%; g)  $\text{TiCl}_3$ , Zn-Cu, DME, refluxo; **germacreno** (**54**), 45%; **lepidozeno** (**55**), 18%.

Esquema 12

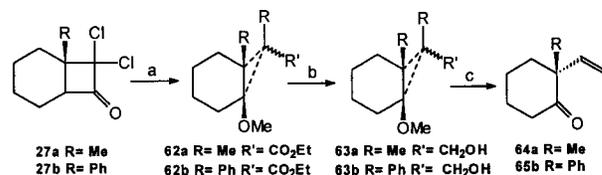
Harding e cols.<sup>45</sup> utilizaram essa metodologia de contração de anel na síntese total da serenina, pelo tratamento da mistura de ciclobutanonas  $\alpha$ -cloradas, **57** e **58**, com nitrato de prata em metanol (Esquema 13).



**Reagentes:** a)  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Cl})\text{COCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 73%, mistura **57:58** (3,6:1); b)  $\text{AgNO}_3$ , MeOH,  $\Delta$ , 53%; c)  $\text{LiAlH}_4$ , 95%; d) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 65%; e)  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , NaH, 96%; f) DIBAL-H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ , HMPA, 63%; g)  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ , NaH, 79%; h) DIBAL-H, 92%; i)  $\text{NH}_3$ , Li, 92%.

Esquema 13

Mehta e Acharyulu<sup>46a</sup> descreveram uma estratégia para a preparação de vinil cetonas a partir de olefinas, via uma reação de cicloadição [2+2] envolvendo o dicloroceteno (esquema 14). A etapa-chave dessa metodologia é uma reação de contração de anel da  $\alpha, \alpha$ -ciclobutanona **27**, catalisada por um alcóxido, que conduz ao ciclopropano **62**. Após conversão de **62** a **63**, a vinil cetona **64** foi obtida através de um rearranjo do tipo ciclopropilcarbinil  $\rightarrow$  homoalílico<sup>46b</sup>.



**Reagentes:** a) NaOMe (5 eq.), MeOH,  $\Delta$ , 75%; b) DIBAL-H (2 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 83%; c)  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ , Py,  $0^\circ\text{C}$ , 70%  $\text{HClO}_4$ , éter,  $0^\circ\text{C}$   $\rightarrow$  t.a., 63%.

Esquema 14

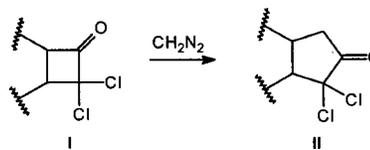
#### 4.4. Reações de Expansão de anel

Através de uma reação de expansão de anel de uma  $\alpha, \alpha$ -diclorociclobutanona é possível preparar uma série de derivados de interesse sintético, tais como: ciclopentanonas, lactonas, lactamas, enonas  $\alpha$ -cloradas, tropolonas e heptanonas.

##### 4.4.1. Preparação de ciclopentanonas

O grande interesse no desenvolvimento de metodologias para a preparação de ciclopentanonas está relacionado ao fato de existir um grande número de produtos naturais, biologicamente ativos, que contêm em suas estruturas ciclopentanos com padrões de substituição e complexidade estrutural variáveis<sup>47a-d</sup>. Podemos citar como exemplos: esteróides, guaianos e pseudo-guaianos. Os hirsutenos, capnelanos, isocomanos, pentalanos e propelanos também podem ser citados como exemplos de poliquinanos naturais, visto possuem em suas estruturas anéis ciclopentanos fundidos.

Na preparação de ciclopentanonas e derivados, as  $\alpha, \alpha$ -diclorociclobutanonas apresentam um papel de destaque como intermediários-chave. Greene e Deprés<sup>48</sup> desenvolveram uma metodologia, conhecida como anelação de três carbonos. Esse método se baseia em uma expansão de anel, regio- e estereosseletiva, de  $\alpha, \alpha$ -diclorociclobutanonas com diazometano (Esquema 15).

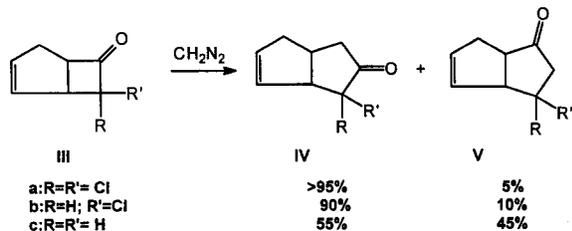


Esquema 15

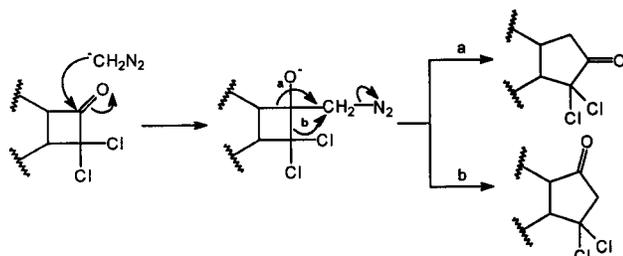
A regioselectividade da expansão dessas ciclobutanonas com diazometano está ligada à presença dos átomos de cloro, conforme pode ser observado no esquema 16, nas conversões **IIIa,b**  $\rightarrow$  **IVa,b**. Quando os átomos de cloro estão ausentes (**IIIc**), praticamente não há seletividade na expansão.

Uma vez que os cloros são substituintes eletroretiradores, eles fazem com que a migração da ligação  $\text{CO}-\text{CCl}_2$  não seja favorável. Assim, a ciclopentanona formada via o caminho **a** é favorecida em detrimento daquela obtida via o caminho **b** (esquema 17).

As  $\alpha, \alpha$ -diclorociclopentanonas obtidas através dessa sequência (ver esquemas 15 e 16), são intermediários extremamente



Esquema 16

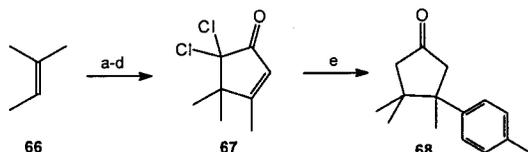


Esquema 17

úteis, podendo sofrer várias transformações, tais como: reações de substituição, eliminação ou redução, servindo dessa maneira como entrada para a preparação de ciclopentanos, ciclopentanonas e ciclopentenonas com diferentes graus de substituição<sup>49</sup>.

A metodologia desenvolvida por Greene e Deprés, explora de forma racional esse efeito, permitindo utilizá-lo na preparação de diferentes produtos naturais.

Essa potencialidade pode ser evidenciada<sup>50</sup> na síntese da ( $\pm$ )- $\beta$ -cuparenona (**68**, esquema 18). A reação de cicloadição [2+2] entre o dicloroceteno e o  $\beta$ -isoamileno **66**, seguida de expansão do anel, conduz à ciclopentanona diclorada **67**. Essa última é transformada em **68**, com rendimento global da ordem de 46%, após uma sequência de reações.

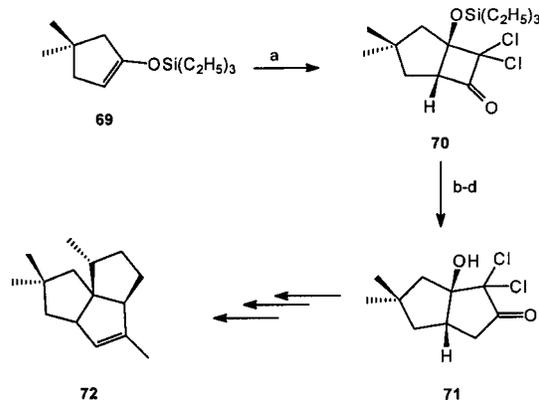


**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ; b)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; c) LiBr, DMF; d) Zn, AcOH, rendimento total dessas etapas de 68-70%; e)  $[\text{p-CH}_3(\text{C}_6\text{H}_4)]_2\text{Zn}$ , Ni(acac)<sub>2</sub>, 67%.

Esquema 18

Paquete e cols.<sup>51</sup> utilizaram a mesma metodologia na síntese do triquinano pentaleneno **72**. Esse último é o principal precursor na síntese de inúmeras pentalenolactonas<sup>52</sup>. Na síntese idealizada por Paquete (esquema 19), os dois átomos de cloro vizinhos à carbonila são de fundamental importância na construção do esqueleto do produto natural, porque permitem direcionar a regioseletividade da etapa de expansão e servem de ponto de partida para a preparação de um terceiro ciclo.

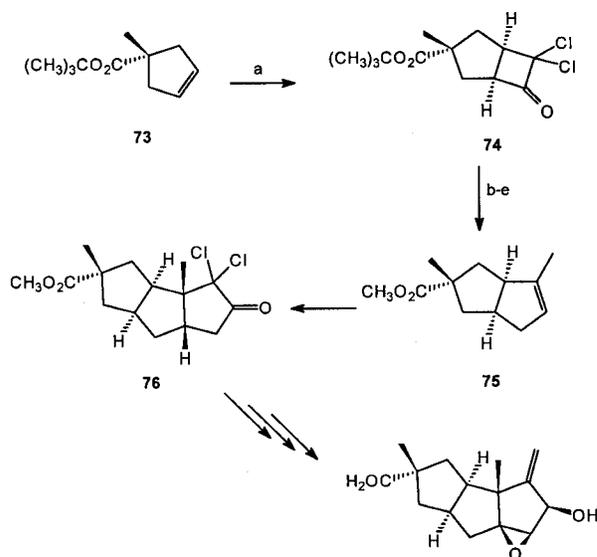
A metodologia de anelação de 3 carbonos também foi utilizada com sucesso na síntese total do ácido hirsútico, descrita por Greene e cols.<sup>53a-b</sup>. Nessa síntese a estratégia foi adotada por duas vezes consecutivas (**74**→**75**, e **75**→**76**, esquema 20), explorando ao máximo a grande regio- e estereosseletividade dessa metodologia sintética. Essa síntese é mais um exemplo da enorme versatilidade sintética de cetonas cíclicas (4 ou 5 membros), dicloradas em posição  $\alpha$ . De maneira análoga ao trabalho de Paquete, a manipulação sintética apropriada dos



**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_2\text{CHCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 83%; b)  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{H}^+$ ; c) *p*-TsOH,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , THF; d)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ . 52% (b→d)

Esquema 19

átomos de cloro no intermediário **74** permitiu a preparação de **75**, no qual já se encontram a metila angular, presente no produto natural, e a ligação dupla necessária à realização da segunda reação de cicloadição, formando assim o terceiro ciclo de **77** (ácido hirsútico).



Ácido hirsútico (**77**)

**Reagentes:** a)  $\text{CCl}_3\text{COCl}$ , Zn-Cu,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ; b)  $\text{Me}_2\text{LiCu}$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ ; c)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; d)  $\text{NaBH}_4$ ; e)  $\text{Cr}(\text{ClO}_4)_2$ ,  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ . (b→e, 38%).

Esquema 20

#### 4.4.2. Reações de preparação de $\gamma$ -lactonas

As  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas também podem sofrer outros tipos de expansão, além daquelas que envolvem inserção de  $-\text{CH}_2-$ . Elas participam em reações de Baeyer-Villiger<sup>54a-b</sup>, com elevada regioseletividade, permitindo assim a preparação de  $\gamma$ -lactonas, função encontrada com frequência em produtos naturais biologicamente ativos (Figura 7).

Essa metodologia foi empregada por Grieco e cols.<sup>55</sup> na síntese da evangulina (**82**, esquema 21), uma  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -butirolactona isolada de *Angustifolia Natt* (família Compositae). As  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -butirolactonas apresentam atividade antitumoral, que aparentemente está ligada à presença do metileno

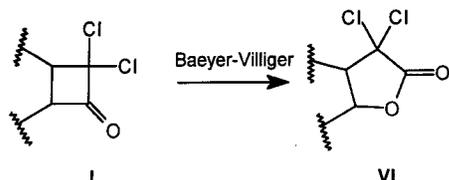
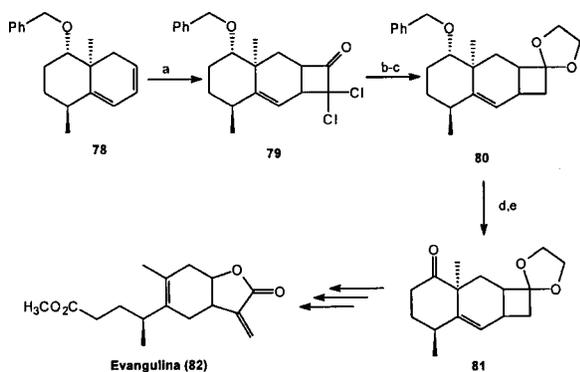


Figura 7. Expansão de  $\alpha, \alpha$ -diclorociclobutanonas com perácidos.

exocíclico<sup>56</sup>. Na sequência realizada por Grieco, a oxidação de Baeyer-Villiger foi descrita numa etapa posterior à redução dos dois átomos de cloro presentes no cicloaduto **79**.



**Reagentes:** a)  $\text{CH}_2\text{CHCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; b)  $\text{Zn}/\text{AcOH}$ ; c)  $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $p$ -TsOH, PhH, (a $\rightarrow$ c: 50%); d) Li,  $\text{NH}_3$ ; e)  $\text{CrO}_3$ ,  $2\text{Py}/\text{HCl}$ , 90%.

Esquema 21

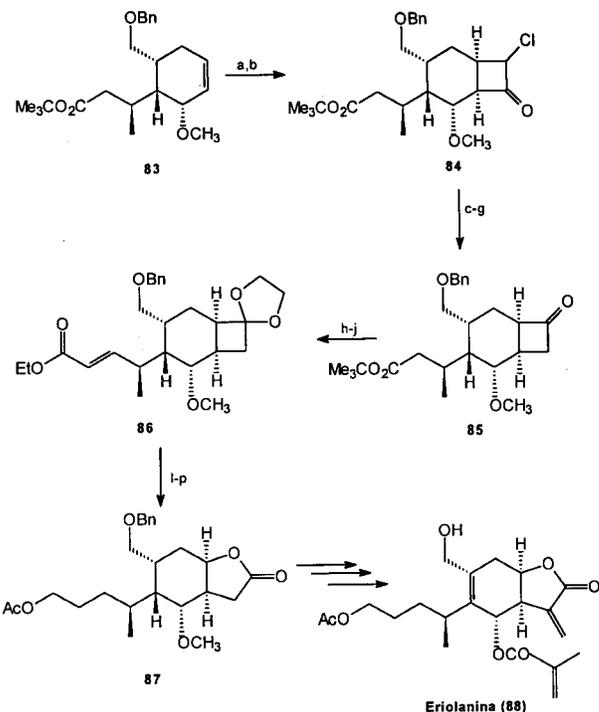
Wakamatsu e cols.<sup>57</sup> empregaram essa metodologia como etapa-chave na síntese total da eriolanina (**88**, esquema 22), um 1,10-seco-eudesmanolídeo oxigenado dotado de potente atividade anti-leucêmica. Assim, a reação de cicloadição [2+2] entre dicloroceteno e o alceno **83** conduziu, regioselectivamente, a um cicloaduto diclorado, que foi submetido a uma etapa de monodesalogenação para fornecer a  $\alpha$ -clorociclobutanona **84**. Esta ciclobutanona foi então submetida a uma sequência de reações visando uma transposição 1,2 da carbonila, fornecendo a ciclobutanona **85**. A fim de evitar reações indesejadas ao longo das etapas relacionadas à introdução da cadeia lateral, a carbonila do ciclo de quatro membros de **85** foi protegida. O intermediário **86** foi, após desproteção da carbonila do ciclo, submetido a uma reação de expansão de anel, regioselectiva, conduzindo à butirolactona **87**. Essa última foi convertida à eriolanina **88**, após sucessivas etapas.

A síntese total de lignanas tem despertado a atenção de muitos pesquisadores, devido às suas importantes propriedades biológicas<sup>58-63</sup>. Essas substâncias motivaram esforços que culminaram com a síntese total de vários representantes dessa classe<sup>64</sup>.

Coelho e Costa<sup>65</sup> descreveram uma metodologia sintética que permitiu a preparação da  $\beta$ -piperonil- $\gamma$ -butirolactona **92**, intermediário-chave para a síntese de lignanas, na sua versão racêmica. Esses autores utilizaram como etapa-chave do processo uma reação de expansão do anel de uma  $\alpha, \alpha$ -diclorociclobutanona, obtida de uma reação de cicloadição [2+2] entre o safrol e o dicloroceteno (Esquema 23).

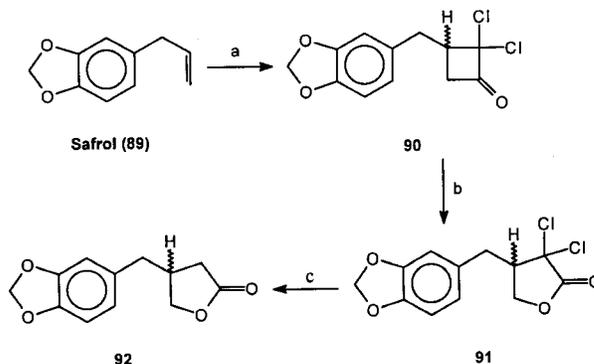
Honda e cols.<sup>66</sup> (Esquema 24) utilizaram basicamente a mesma sequência, na qual introduziram uma etapa de desprotonação enantioselectiva<sup>67a-b,68</sup>, obtendo dessa maneira a  $\beta$ -piperonil- $\gamma$ -butirolactona em sua forma óticamente pura<sup>69</sup>.

Correia e cols.<sup>70</sup> descreveram os resultados na preparação da lactona de Geissman-Waiss **97**, importante intermediário-chave para a síntese de diversos alcalóides pirrolizidínicos, via



**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_3\text{COCl}$ , Zn-Cu; b)  $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}/\text{AcOH}$ , 44% a partir de **79**; c)  $\text{PhSNa}$ , MeOH, 74%; d)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, quant.; e)  $\text{MsCl}$ , Py, quant.; f)  $t$ -BuOK, DMSO, 81%; g)  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$  (3:1), 83%; h)  $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $p$ -TsOH; i) PCC/peneira molecular 3Å; j)  $\text{Ph}_3\text{CCHCO}_2\text{Et}$ , (h $\rightarrow$ j: 74 %); l)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, quant.; m)  $\text{LiAlH}_4$ , 97%; n) acetona- $\text{H}_2\text{O}$ ,  $p$ -TsOH, quant.; o)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py, 82%; p)  $t$ -BuOOH/ $\text{NaOH}/\text{THF}$ , 79%.

Esquema 22

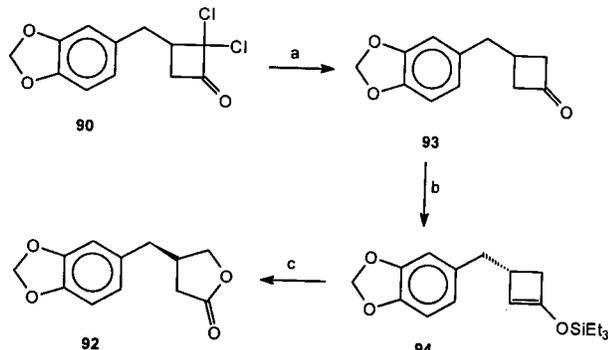


**Reagentes:** a)  $\text{CCl}_3\text{COCl}$ , Zn-Cu, 79%; b) AMCPB, 76%; c) Zn, AcOH, 92%.

Esquema 23

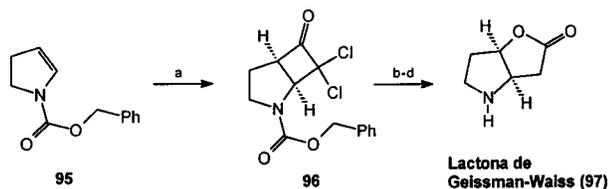
expansão de anel da  $\alpha, \alpha$ -diclorociclobutanona **96** (Esquema 25).

Sesquiterpenos do tipo bisabolóide são encontrados na natureza sob várias formas<sup>71</sup> e alguns deles apresentam importantes propriedades biológicas<sup>72a-c</sup>. Na preparação de intermediários necessários à síntese total desse tipo de sesquiterpeno, De Mattos e Kover descreveram recentemente<sup>73</sup> uma rota sintética baseada na reação de expansão regioselectiva da  $\alpha, \alpha$ -diclorociclobutanona **99** (esquema 26), obtida a partir de uma reação de cicloadição [2+2] entre o dicloroceteno e o limoneno (**98**). Essa metodologia permitiu a preparação do norbisabolóide **100**, norsesquiterpenóide lacteno, isolado por Shringapure e Sabata de raízes de *Atlantia monophylla*<sup>74</sup>.



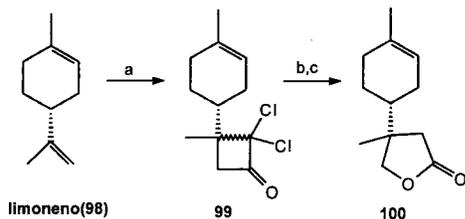
**Reagentes:** a) Zn, AcOH, 93%; b) S,S- $\alpha,\alpha'$ -dimetilbenzilamina, *n*-BuLi, Et<sub>3</sub>SiCl, -78°C, 97%; c) O<sub>3</sub>, MeOH, -78°C, NaBH<sub>4</sub>, 2 mol.dm<sup>-3</sup> HCl, 75%.

Esquema 24



**Reagentes:** a) Cl<sub>2</sub>CHCOCl, Et<sub>3</sub>N, 90%; b) Zn, AcOH, 89%; c) AMCPB, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90%; d) H<sub>2</sub>, Pd/C, HCl, MeOH, 91%.

Esquema 25



**Reagentes:** a) Cl<sub>2</sub>CHCOCl, Et<sub>3</sub>N, 56%; b) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH/H<sub>2</sub>O 31%; Zn, AcOH, quant..

Esquema 26

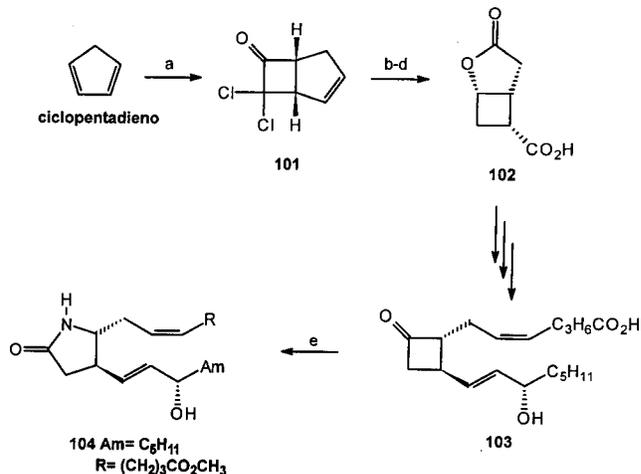
#### 4.4.2. Preparação de $\gamma$ -lactamas

Um outro tipo de expansão de anel, aplicável às  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas, consiste na inserção de um átomo de nitrogênio no sistema, levando dessa maneira à preparação de  $\gamma$ -lactamas.

Crabbé e cols.<sup>75a-b</sup> empregaram essa metodologia na preparação de um dos primeiros exemplos de aza-prostaglandinas descritos na literatura (Esquema 27). Para a síntese dessa classe de prostaglandinas esses autores utilizaram como matéria-prima a  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanona **101** obtida na cicloadição [2+2] entre o dicloroceteno e o ciclopentadieno. Desalogenação e redução da carbonila, seguida de ozonólise da ligação dupla do anel ciclopenteno, levou à lactona **102**, que após sucessivas etapas forneceu a azaprostaglandina **104**.

O rearranjo de Beckman<sup>76</sup> que leva à formação da lactama é altamente regioseletivo, com a inserção do nitrogênio ocorrendo na ligação  $\alpha$  carbonila mais substituída da cetona de partida **103**.

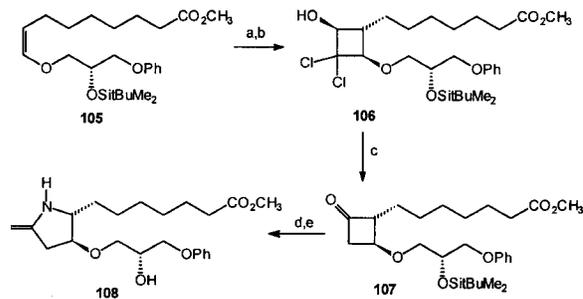
O interesse em novas prostaglandinas que apresentem especificidade farmacológica e maior estabilidade metabólica, motivam a síntese de diferentes análogos que possuam modificações estruturais diversas. Dentro desse enfoque, Taylor e cols.<sup>77</sup> relataram a síntese de diferentes derivados prostanoidais,



**Reagentes:** a) Cl<sub>2</sub>C=C=O, 75%; b) Zn, AcOH, 95%; c) LiAlH<sub>4</sub>, 90%; d) O<sub>3</sub>, então H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HCO<sub>2</sub>H, 88%; e) O-mesitilenosulfonil-hidroxilamina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, então Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 80%.

Esquema 27

utilizando como etapa-chave a manipulação de uma ciclobutanona. A preparação desta (esquema 28) foi realizada através de uma reação de cicloadição entre o dicloroceteno e o éter de enol **105**, no qual o centro em C-15 (numeração das prostaglandinas) tinha a sua configuração absoluta determinada. A ciclobutanona **106**, assim obtida, foi transformada em lactama **108** através de uma reação de inserção de nitrogênio com O-mesitilenosulfonil-hidroxilamina.



**Reagentes:** a) CCl<sub>3</sub>COCl, Zn-Cu; b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH (a+b: 51%); c) Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, PhH, 71%; d) O-mesitilenosulfonil-hidroxilamina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>, pH 3,9, 78%; e) HF, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O, 78%.

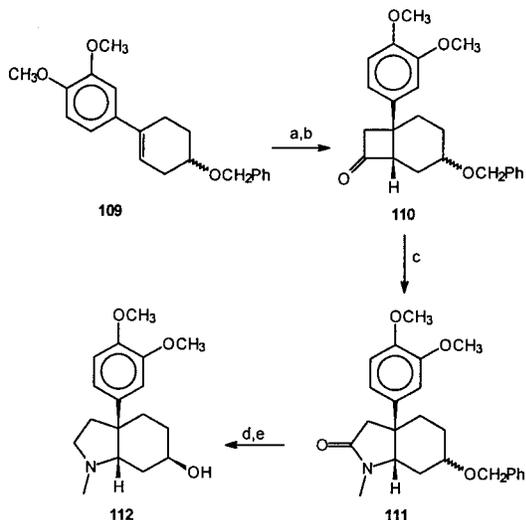
Esquema 28

Um outro exemplo remarcável de utilização da expansão do anel de uma  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanona por inserção de nitrogênio é a síntese total do alcalóide pirrolidínico mesambranol **112**, realizada por Jeff e cols.<sup>78a,b</sup> (Esquema 29).

#### 4.4.4. Preparação de enonas $\alpha$ -cloradas

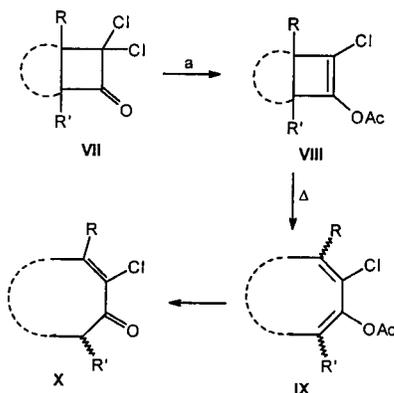
As  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas (**VII**, esquema 30) quando tratadas com *n*-butillítio ou dimetilcuprato de lítio, geram os respectivos enolatos que podem reagir com anidrido acético fornecendo 2-cloro-1-ciclobutenil acetatos (**VIII**). Deprés e cols.<sup>79</sup> exploraram essa reação particular das  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas na preparação de  $\alpha$ -cloroenonas. Assim, através de um rearranjo térmico dos acetatos de enol (**VIII**), obtém-se um dieno do tipo **IX**, que submetido à hidrólise gera a cloroenona (**X**) (Esquema 30).

Essa metodologia foi utilizada na síntese da (+/-)-muscona



**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_3\text{COBr}$ , Zn-Cu; b) Zn, AcOH, (a+b: 60%); c) MeNHOH.HCl, Piridina, *p*-TsCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , 46%; d)  $\text{BH}_3$ -THF, 75%; e)  $\text{H}_2$ /Pd, 60 psi, 76%.

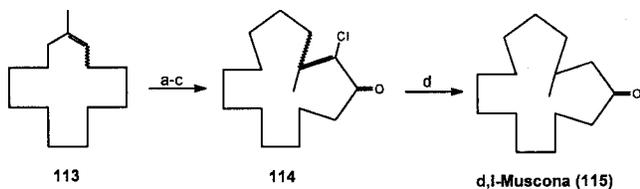
Esquema 29



**Reagentes:** a) *n*-BuLi, ou  $(\text{Me})_2\text{CuLi}$ , em seguida  $(\text{Ac})_2\text{O}$ .

Esquema 30

(115)<sup>79</sup>, o princípio odorífero presente no musk, a partir do metilciclotrideceno 113. (Esquema 31).



**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ; b)  $\text{Li}(\text{CH}_3)_2\text{Cu}$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; c)  $95^\circ\text{C}$ ,  $\text{H}^+$ , (a→c: 70%); d)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH,  $\text{CH}_3\text{CO}_2^-\text{Na}^+$ , 87%.

Esquema 31

#### 4.4.5. Preparação de tropolonas

Tropolonas são produtos naturais de grande interesse, pois apresentam atividades antibacterianas e fungicidas. Dentre os métodos de preparação desse tipo de substrato<sup>80</sup> (figura 8), podemos citar aquele baseado na hidrólise de adutos obtidos através da cicloadição entre o dicloroceteno e ciclopentadienos adequadamente substituídos.

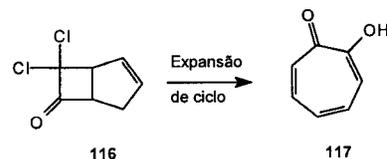
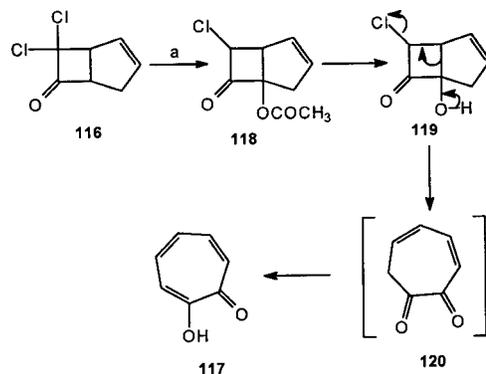


Figura 8. Preparação de tropolonas

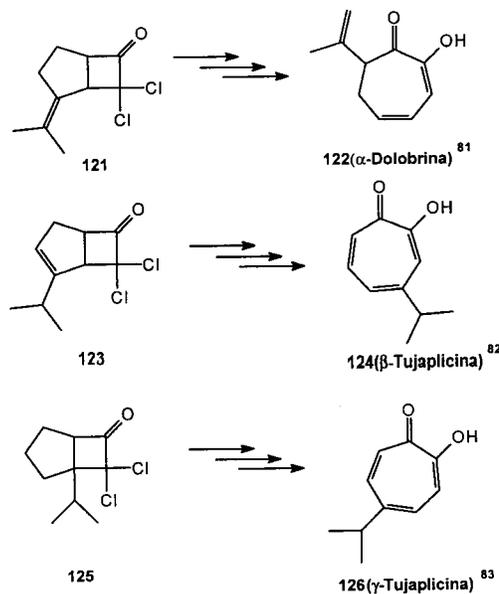
Bartlett e Ando<sup>81</sup> propuseram um mecanismo para explicar essa transformação, que se baseia no rearranjo do intermediário 119 (esquema 32), provavelmente obtido a partir da hidrólise do acetato 118.



**Reagentes:** a) AcOK, AcOH,  $\text{H}_2\text{O}$

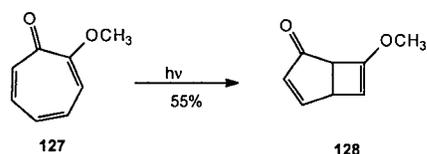
Esquema 32

Essa metodologia sintética foi utilizada na preparação de uma série variada de tropolonas (Esquema 33).



Esquema 33

Além das atividades biológicas intrínsecas, as tropolonas têm também sido utilizadas como intermediários-chave na síntese de moléculas complexas. As tropolonas podem sofrer reações fotoquímicas, gerando derivados funcionalizados, como no caso da  $\alpha$ -tropolona-metil-éter 127 (esquema 34), que após irradiação fornece o 7-metoxi-biciclo-[3.2.0]-hepta-3,6-dien-2-ona 128, com um rendimento de 55%.



Esquema 34

O biciclo **128** foi utilizado como matéria-prima na síntese total da Brefeldina A<sup>85</sup> **129** e de várias prostaglandinas, entre elas a PFG<sub>2α</sub><sup>86</sup>, **130** (figura 9).

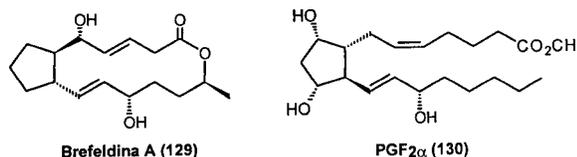
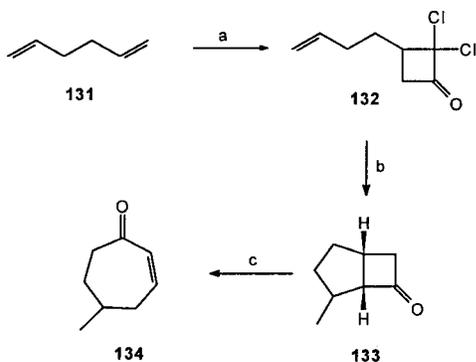


Figura 9. Substâncias sintetizadas a partir do biciclo **128**.

#### 4.6. Heptenonas

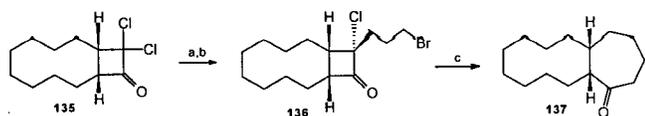
Dowd e Zhang<sup>87</sup> descreveram uma nova metodologia de preparação de heptenonas via  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas, formadas a partir do dieno **131** (esquema 35). Após a ciclização radicalar de **132**, uma expansão de anel leva à heptenona **134**.



**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ; b)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN,  $80^\circ\text{C}$ , 85%; c) TMSI,  $\text{ZnI}_2$ , DBU, 90%

Esquema 35

Dowd e cols.<sup>88</sup> descreveram uma variação desta estratégia, que permitiu a preparação estereosseletiva de cicloheptanonas bicíclicas com junção de anel *cis*. Nessa versão (esquema 36), a  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanona **135**, foi submetida a uma reação de alilação estereosseletiva, e a  $\alpha$ -alil- $\alpha$ -clorociclobutanona resultante foi tratada com HBr, levando ao brometo **136**. Expansão radicalar do anel de 4 membros, empregando-se  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , levou à cicloheptanona **137**. Variações desta metodologia, permitindo a obtenção de outros sistemas cíclicos também foram descritas por estes autores.<sup>89a-e</sup>



**Reagentes:** a)  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$ , 58%; b) HBr, hv, 50%; c)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , 41%.

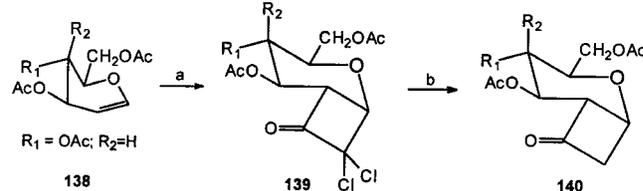
Esquema 36

#### 5. ABORDAGENS DIASTEREOSSELETIVAS

A possibilidade de se preparar derivados ciclobutanos nas suas formas óticamente ativas é extremamente interessante, pois eles podem ser utilizados na síntese enantiosseletiva de alguns produtos naturais, cuja atividade biológica, por exemplo, antiviral e anti-cancerígena<sup>90a-c</sup>, parece estar relacionada à presença do ciclobutano.

Uma das formas mais eficazes e diretas de se obter derivados de ciclobutanos quirais é a partir de ciclobutanonas dicloradas quirais. Essas últimas podem ser obtidas, na sua forma enantiomericamente pura, através de uma reação de cicloadição empregando-se um éter de enol quiral.

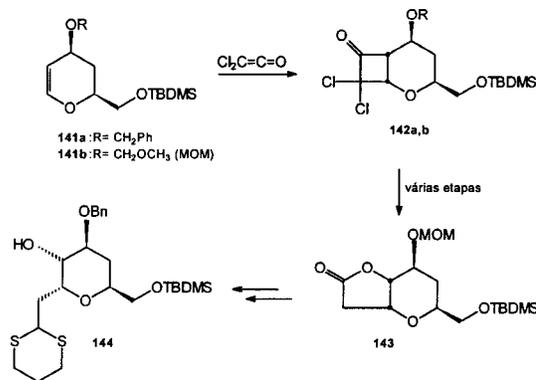
Redlich e cols.<sup>91</sup> descreveram a síntese de ciclobutanonas quirais a partir de uma reação de cicloadição [2+2] entre o dicloroceteno e um éter de enol obtido a partir de um carboidrato (**138**, esquema 37). Neste exemplo, a adição do dicloroceteno sobre o éter de enol ocorre como previsto, fornecendo um único diastereoisômero **139**, que foi convertido à ciclobutanona quiral **140**.



**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ , 89%; b) Zn, AcOH, 55%.

Esquema 37

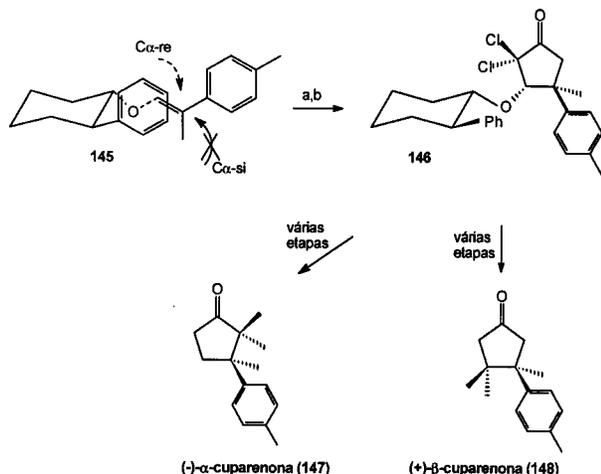
Hanna e cols.<sup>92,93</sup> descreveram recentemente a preparação de ciclobutanonas quirais utilizando metodologia semelhante. Esses autores realizaram a cicloadição sobre a ligação dupla de um glicol dissimetricamente protegido (**141**, esquema 38). A regioquímica do cicloaduto **142** é decorrente da presença do átomo de oxigênio da função éter de enol, que pode estabilizar polarizações eventuais que ocorrem no estado de transição. A configuração da junção dos ciclos é o resultado do ataque do dicloroceteno pela face  $\alpha$ , menos impedida. Esse protocolo permitiu a preparação de vários intermediários sintéticos a partir da ciclobutanona diclorada quiral **142**, como por exemplo, a lactona **143**. O resultado prático dessa estratégia é a obtenção de precursores de carboidratos, como **144**.



Esquema 38

Baseando-se na boa diastereosseleção obtida em reações mediadas por auxiliares quirais, Greene e cols.<sup>94a,b</sup> descreveram um método de preparação de ciclopentanonas quirais, utilizando a anelação de 3 carbonos (seção 4.4.1). Assim, a reação

de cicloadição [2+2] entre o dicloroceteno e o éter de enol quiral **145** (esquema 39), conduz a uma  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanona quiral, com excelente diastereosseletividade, que é facilmente transformada na ciclopentanona quiral **146**. Essa metodologia foi utilizada por esses autores na síntese total da (-)- $\alpha$ -cuparenona **147** e da (+)- $\beta$ -cuparenona **148**. O elevado grau de diastereosseletividade (> 95% e.d.) obtido na etapa de cicloadição tem sido atribuído a um efeito  $\pi$ -stacking<sup>95</sup> do anel aromático do indutor sobre uma das faces da ligação dupla do éter de enol, bloqueando dessa forma uma das faces da olefina.



**Reagentes:** a)  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ; b)  $\text{CH}_2\text{N}_2$  (a+b: 70%)

Esquema 39

Ciclobutanonas quirais, obtidas pela mesma estratégia, foram utilizadas como intermediários para a preparação de lactonas óticamente ativas, dotadas de atividade antitumoral<sup>96</sup>.

## 6. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

As  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas são substâncias extremamente versáteis, e sua importância pode ser verificada pelo grande número de publicações de sínteses que as empregam como intermediários-chave. Produtos naturais com grande variedade estrutural têm sido alvo destas sínteses, tais como: macrolídeos, prostaglandinas, tropolonas e sesquiterpenos.

A utilização de olefinas com faces diastereotópicas, pode permitir a obtenção de  $\alpha,\alpha$ -diclorociclobutanonas com alto grau de estereosseletividade, nem sempre alcançados por outras abordagens sintéticas. Assim, estes intermediários quirais, podem ser empregados na síntese de vários produtos naturais óticamente ativos, como pode ser evidenciado pelos muitos exemplos encontrados na literatura.

A medida que novos auxiliares quirais vão sendo desenvolvidos e testados, novas perspectivas se abrem para a utilização dessas ciclobutanonas em síntese assimétrica.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dra. Wanda Pereira Almeida pelas valiosas sugestões, como também pela ajuda na confecção e correção dos manuscritos.

## REFERÊNCIAS E NOTAS

- Freire de Lima, M. E.; *Seminário de Doutorado*, Instituto de Química, UFRJ, Rio de Janeiro, 1993 (em parte).
- a) Trost, B. M.; *Top. Curr. Chem.* **1986**, *133*, 3; b) Wong, H. N. C.; Lau, L.-L.; Kam, K.-F.; *Top. Curr. Chem.* **1986**,

- 133, 83; c) Winterfeldt, E.; *Kontakte (Darmstadt)* **1986**, *1*, 52 (CA 106:119713g); d) Bellus, D.; Ernst, B.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 797.
- a) Barrow, N. L.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1353; b) Kernan, M. R.; Cambie, R. C.; Bergquist, P. R.; *J. Nat. Prod.* **1988**, *41*, 1755; c) Coll, J. C.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Wright, A. D.; *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 1695; d) Smith, III, A. B.; Carroll, P. J.; Kashman, Y.; Green, D.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3363; e) Aljacic-Solaja, I.; Rey, M.; Dreiding, A. S.; *Helv. Chim. Acta.* **1987**, *70*, 1302; f) Donnolly, M. X.; Quigley, P. F.; Coveney, D. J.; Polonsky, J.; *Phytochemistry* **1987**, *40*, 1643; g) Abell, C.; Leech, A. P.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4887; h) Arnone, C.; Nasini, G.; Assanti, G.; Roeijmans, H. J.; van Eijk, G. W.; *Phytochemistry* **1987**, *26*, 445; i) Tkachev, A. V.; *Khim. Prir. Soedin.* **1987**, 475 (CA 108:197178); j) Huneck, S.; Bohlmann, F.; Jakupovic, J.; Manitz, H.; *Planta Medica* **1987**, *53*, 217; l) Wright, A. D.; König, G. M.; Sticher, O.; Rügger, H.; *Phytochemical Anal.* **1992**, *3*, 263.
- Allinger, N. L.; Yuh, Y.; Sprague, J. T.; *J. Comput. Chem.* **1980**, *1*, 30.
- Fleming, I.; *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons: Londres, 1989, p. 143.
- Carruthers, W.; *Cycloadditions Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford (UK), 1990, p. 332-337.
- Krespi, L. R.; Hassner, A.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2879.
- Staudinger, H.; *Die Ketene*; Verlag Enke: Stuttgart, 1912.
- Stevens, H. C.; Reich, D. A.; Brandt, D. R.; Fontain, K. R.; Gaughan, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5257.
- Ghosez, L.; Montaigne, R.; Mollet, P.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 135.
- Brady, W. T.; Holf, E. F.; Roe, Jr. R.; Parry, Jr., F. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5679.
- a) Sauer, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2444; b) Brady, W. T.; Smith, L. M.; *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2963; c) Brady, W. T.; Hoff, E. F.; *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3733; d) Brady, W. T.; Stockton, J. D.; Patel, A. D.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 236; e) Taylor, E. C.; McKillop, A.; Hawks, G. H.; *Organic Synthesis* **1972**, *52*, 36; f) Brady, W. T.; Scherubel, G. A.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3790.
- a) Staudinger, H.; *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 1735; b) Smith, C. W.; Norton, D. G.; *Organic Synthesis, Coll. Vol. IV* **1963**, 348; c) McCaney, C. C.; Ward, R. S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1600; d) Para ativação do zinco utilizado na geração do ceteno veja: Tsuda, K.; Ohki, E.; Nozoe, S.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 783; e) Para a liga Zn-Cu, veja: Brady, W. T.; Liddell, H. G.; Vaughan, W. L.; *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 626; f) Para uma revisão mais abrangente sobre métodos de preparação de cetenos veja: Tidwell, T. T. *Ketenes*; Wiley-Interscience: New York, 1995; Cap. 3, p. 52.
- Woodward, E. B.; Hoffmann, R., *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie: Weinheim, Alemanha, 1970.
- Figura reproduzida do trabalho citado na referência 23, com permissão da *American Chemical Society*.
- Zimmermann, H. E., In *Pericyclic Reactions*, Marchand, A. P.; Lehr, R. E., Eds.; Academic Press: New York, 1977, Vol. 1, p. 77-78.
- Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4868, 4874.
- Huisgen, R.; Feiler, L. A.; Otto, P.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4485.
- Pasto, O. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 37.
- Krabbenhof, H. O.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1305.
- Burke, L. A.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149.

22. Wang, X.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754.
23. Valenti, E.; Pericàs, M. A.; Moyano, A.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582.
24. a) Baker, C.; Turner, D. W.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 481; b) Colbourne, D.; Frost, D. C.; McDowell, C. A.; Westwood, N. P. C.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 260.
25. Para uma revisão sobre a reação de cicloadição [2+2] de cetenos veja: a) Hyatt, J. A.; Reynolds, P. W.; *Org. React.* **1994**, *45*, 159; b) Snider, B. B. *Chemtracts: Organic Chemistry*, **1991**, *4*, 403; c) Snider, B. B.; *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 793; d) Brady, W. T.; *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2948; e) Ghosez, L.; O'Donnell, M. J.; In *Pericyclic Reactions*; Marchand, A. P.; Lehr, R. E.; Ed.; Academic Press: New York, 1973; Vol.2, p. 79-140.
26. Mori, K.; Uematsu, T.; Minobe, M.; Yanagi, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1921.
27. a) Shimada, N.; Hasegawa, S.; Harada, T.; Tomisawa, T. Fujii, A.; Takita, T.; *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1623; b) Nakamura, H.; Hasegawa, S.; Shimada, N.; Fujii, A.; Takita, T.; Itaka, Y.; *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1626; c) Shimada, N.; Hasegawa, S.; Saito, S.; Nishikiori, T.; Fujii, A.; Takita, T.; *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1788.
28. Kaiwar, V.; Reese, C. B.; Gray, E. J.; Neidle, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 2281.
29. a) Turner, R. W.; Seden, T.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 399; b) Potts, T. R.; Harmon, R. E.; *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2792; c) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Mollet, P.; *Tetrahedron* **1971**, *27*, 615.
30. Boland, W.; Jaenicke, L.; *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3262.
31. a) Cossement, E.; Binamé, R.; Ghosez, L.; *Tetrahedron Lett.* **1974**, 997; b) Michel, P.; O'Donnell, M.; Binamé, R.; Hesbain-Frisque, A. M.; Ghosez, L.; Declerq, J. P., Germain, G.; Arte, E.; Van Meerssche, M.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2577.
32. Deprés, J.-P.; Coelho, F.; Greene, A. E.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1972.
33. a) Deprés, J.-P.; Coelho, F.; Greene, A. E.; Brockson, T. J.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3945; b) Deprés, J.-P.; Coelho, F.; Greene, A. E.; Brockson, T. J.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *28*, 5661; c) Freire de Lima, M. E.; Coelho, F. A. S.; Deprés, J.-P.; Hartmann, B.; Greene, A. E.. Trabalho apresentado na 18ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 1995, Caxambú (MG), Brasil (QO-149).
34. Deprés, J.-P.; Coelho, F.; Greene, A. E.; Brockson, T. J.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 565.
35. Hartmann, B.; Kanazawa, A.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 767.
36. Hartmann, B.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; Freire de Lima, M. E.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1487.
37. Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7065.
38. Connolly, J. D.; Hill, R. A.; *Dictionary of Terpenoids*, Chapman & Hall: New York, 1991.
39. a) Small Ring Compounds in Organic Synthesis IV., *Top. Curr. Chem.* **1990**, *155*, 1-159; b) Small Ring Compounds in Organic Synthesis III, *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 1-211; c) Small Ring Compounds in Organic Synthesis II, *Top. Curr. Chem.* **1987**, *135*, 1-153; d) Para uma discussão geral sobre a química de ciclopropanos veja: Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J.; Hudlicky, T.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165.
40. Conia, J. M.; Salaun, J. R.; *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 33.
41. Para um tratamento mais abrangente sobre o rearranjo de Favorskii, veja: Mann, J. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1993, Vol. 3, p. 839-859.
42. Brady, W. T.; Norton, S. J.; Ko, J.; *Synthesis* **1983**, 1002.
43. a) Elliott, M.; Jones, F.; *Chem. Soc. Rev.* **1978**, *7*, 473; b) Hirata, R.; *Quím. Nova* **1995**, *18*, 368.
44. McMurray, J. E.; Bosch, G. K.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4885.
45. Harding, K. R.; Strickland, J. B.; Pommerville, J.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4877.
46. a) Mehta, G.; Acharyulu, P. V. R. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 8157; b) Bretsch, W.; Reissig, H-U.; *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, *175*, 36.
47. Para alguns exemplos de produtos naturais contendo anéis de 5 membros, veja: a) Faulkner, D. J.; *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 223; b) Fraga, B. M.; *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 303; c) Gupta, A. K.; Fu, X.; Snyder, J. P.; Cook, J. M.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3665; d) Paquette L. A.; *Top. Curr. Chem.* **1984**, *119*, 1.
48. a) Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003; b) Hassner, A.; Pinnick, H. W.; Ansell, J. M.; *J. Org. Chem.* **1978**, *42*, 1774.
49. Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2036.
50. Greene, A. E.; Lansard, J.-P.; Luche, J.-L.; Petrier, C.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 931.
51. Annis, G. D.; Paquette, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4504.
52. Annis, G. D.; Paquette, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7358.
53. a) Greene, A. E.; Luche, M.-J.; Deprés, J.-P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2435; b) Greene, A. E.; Luche, M.-J.; Serra, A. A.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3957.
54. Para uma revisão atualizada sobre a reação de Bayer-Villiger, veja: a) Krow, G. R.; *Organic React.* **1993**, *93*, 251; b) Krow, G. R. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1993; Vol. 7, p 671-687.
55. Grieco, P. A.; Oguri, T.; Wang, C.-L.; Williams, E.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4113.
56. Lee, K.-H.; Huang, E.-S.; Piantadosi, C.; Pagano, J. S.; Geissman, T. A.; *Cancer Res.* **1971**, *31*, 1649.
57. Wakamatsu, T.; Miyachi, N.; Ozaki, F.; Shibasaki, M.; Base, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3829.
58. Para atividade anticancerígena de lignanas, veja: a) Hirano, T.; Fukuoka, K.; Oka, K.; Naito, T.; Hasaka, K.; Mitsuhashi, H.; Matsumoto, Y.; *Cancer Investigation* **1990**, *8*, 595; b) Adlercreutz, H.; Mousavi, Y.; Clark, J.; Hockerstedt, K.; Hamalainen, E.; Wahala, K.; Makela, T.; Hase, T.; *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.* **1992**, *41*, 331.
59. Para atividade antiviral de lignanas, veja: Richardson, M. D.; Peterson, J. R.; Clark, A. M.; *Phytother. Res.* **1992**, *6*, 274.
60. Para atividade inseticida de lignanas, veja: a) Yamauchi, S.; Taniguchi, E.; *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 3075; b) Yamauchi, S.; Taniguchi, E.; *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, *56*, 412, 418; c) Yamauchi, S.; Nagata, S.; Taniguchi, E.; *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, *56*, 1193; d) Yamauchi, S.; Taniguchi, E.; *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, *56*, 1744, 1751.
61. Para atividade anorexígena sobre insetos veja: Nitao, J. K.; Johnson, K. S.; Scriber, J. M.; Nair, M. G.; *J. Chem. Ecol.* **1992**, *18*, 1661.
62. Para atividade de inibição plaquetária, veja: Iwakami, S.; Wu, J.-B.; Ebizuka, Y.; Sankawa, U.; *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1191.
63. Para atividade imunossupressora, veja: Hirano, T.; Wakasegi, A.; Oohara, M.; Oka, K.; Sashida, Y.; *Planta Med.* **1991**, *57*, 331.
64. a) Ward, R. S.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5029; b) Ward, R. S.; *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 183.
65. Coelho, F.; Costa, P. R. R. Trabalho apresentado no 3rd

- Brazilian Meeting on Organic Chemistry, 1989, São Carlos, Brasil (PS-2.12).
66. Honda, T.; Kimura, N.; Sato, S.; Kato, D.; Tominaga, H.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 1043.
  67. Para uma revisão sobre desprotonação enantiosseletiva, veja: a) Simpkins, N. S.; Cox, P. J.; *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 1; b) Simpkins, N. S.; *Chem. Soc. Rev.* **1990**, 19, 335.
  68. Para estudos mecanísticos relacionados à desprotonação enantiosseletiva, veja: Sato, D.; Kawasaki, H.; Shimada, I.; Arata, Y.; Okamura, K.; Date, T.; Koga, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 761.
  69. Para a importância de  $\gamma$ -butirolactonas quirais, veja: Koch, S. S. C.; Chamberlin, A. R.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2725.
  70. Faria, A. R.; Matos, C. R. R.; Correia, C. R. D.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 27.
  71. Devon, T. K.; Scott, A. I. In *Handbook of Naturally Occurring Compounds*; Academic Press: New York, 1972; Vol.2 -Terpenes, p. 100-103.
  72. a) Pfau, A. S.; Platner, P.; *Helv. Chim. Acta* **1934**, 17, 129; b) Mori, K.; Matsui, M.; *Tetrahedron* **1968**, 24, 3127; c) Sticher, O. In *New Natural Products and Plants with Pharmacological, Biological and Therapeutic Activity*; Wagner, H.; Wolff, P., Eds.; Springer: New York, 1977.
  73. de Mattos, M. C. S.; Kover, W. B.; *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2895.
  74. Shringapure, J. D.; Sabata, B. K.; *Indian J. Chem.* **1976**, 13, 24.
  75. a) Greene, A. E.; Deprés, J.-P.; Nagano, H.; Crabbé, P.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2365; b) Greene, A. E.; Deprés, J. P.; Meana, M. C.; Crabbé, P.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3755.
  76. Craig, D. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1993, Vol.7, p. 689.
  77. Collington, E. W.; Finch, H.; Montana, J. G.; Taylor, R. J. K.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1839.
  78. a) Jeffs, P. W.; Molina, G.; Cortese, N. A.; Hauck, T. R.; Wolfram, J.; *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3876; b) Jeffs, P. W.; Cortese, N. A.; Wolfram, J.; *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3881.
  79. Deprés, J.-P.; Navarro, B.; Greene, A. E.; *Tetrahedron* **1989**, 40, 2989.
  80. Pietra, F.; *Chem. Rev.* **1973**, 73, 293.
  81. Bartlett, P. D.; Ando, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7518.
  82. Asao, T.; Machiguchi, T.; Kitamura, T.; Kitahara, Y.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 89.
  83. Tanaka, H.; Yoshikoshi, A.; *Tetrahedron* **1971**, 27, 4889.
  84. Nozoe, T. *Recent Advances in the Chemistry of Tropenoids and Related Compounds in Japan*, International Symposium on the Chemistry of the Nonbenzenoid Aromatic Compound: Sendai, 1970.
  85. Le Drian, C.; Greene, A. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5473.
  86. Greene, A. E.; Teixeira, M. A.; Barreiro, E. Cruz, A.; Crabbé, P.; *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2553.
  87. Dowd, P.; Zhang, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10084.
  88. Zhang, W.; Hua, Y.; Geib, S. J.; Hoge, G.; Dowd, P.; *Tetrahedron* **1994**, 50, 12579.
  89. a) Dowd, P.; Zhang, W.; Geib, S. J.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 3435; b) Dowd, P.; Zhang, W.; Mahmood, K.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 39; c) Zhang, W.; Dowd, P.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8539; d) Zhang, W.; Dowd, P.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5161; e) Zhang, W.; Dowd, P.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3285.
  90. a) Slusarchyk, W. A.; Young, M. G.; Bisacchi, G. S.; Hockstein, D. R.; Zahler, R.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6453; b) Jacobs, G. A.; Tino, A. J.; Zahler, R.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6955; c) Ichikawa, Y.; Narita, A.; Matsuo, K.; Aoyama, K.; Matsumara, F.; Nishiyama, Y.; Matsubara, K.; Nagahata, T.; Hoshimno, H. Eur. Pat. Appl., EP 358,154, 1989 (CA **113**: 191851n); d) Nishiyama, N.; Yamamoto, N.; Yamache, Y.; Ichikawa, Y.; Takahashi, K.; *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1854; e) Maruyama, T.; Hanai, Y.; Sato, Y.; Snock, R.; Andrei, G.; Hosoya, M.; Balzolini, J.; Clercq, E. D.; *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 516.
  91. Redlich, H.; Lenfers, J. B.; Kopf, J.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 777.
  92. Hanna, I.; Pan, J.; Lallemand, J.-Y.; *Synlett* **1991**, 511.
  93. Hanna, I.; Pan, J.; Lallemand, J.-Y.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7543.
  94. a) Greene, A. E.; Charbonnier, F.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5525; b) Greene, A. E.; Charbonnier, F.; Luche, M.-J.; Moyano, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4752.
  95. Para uma revisão sobre efeito p-stacking em síntese assimétrica, veja: Jones, G. B.; Chapman, B. J.; *Synthesis* **1995**, 475.
  96. a) de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4940; b) Murta, M. M.; de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7537; c) de Azevedo, M. B. M.; Murta, M. M.; Greene, A. E.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4567.