

ESTRATÉGIAS PARA A SÍNTESE DE γ -ALQUILIDENOBUTENOLÍDEOS

Luiz Cláudio Almeida Barbosa, Róbson Ricardo Teixeira*, Patrícia Fontes Pinheiro, Célia Regina Álvares Maltha e Antônio Jacinto Demuner

Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Av. P.H. Rolfs, s/n, 36570-000 Viçosa - MG, Brasil

Recebido em 21/8/09; aceito em 12/1/10; publicado na web em 12/5/10

STRATEGIES FOR THE SYNTHESIS OF γ -ALKYLIDENEBUTENOLIDES. α,β -unsaturated lactones possessing an alkylidene appendage group at the γ -position, are frequently termed γ -alkylidenebutenolides. Over the past decades, an increasing number of these compounds have been isolated from various natural sources. Members of this class of substances vary greatly in structural complexity and functionality. Besides that, many of them have been shown to display a wide range of biological activities. The γ -alkylidenebutenolides has attracted the attention of the organic synthetic chemists resulting in the development of a variety of process to synthesize them. This article review is concerned with the different approaches that can be utilized to prepare γ -alkylidenebutenolides.

Keywords: γ -alkylidenebutenolides; α,β -unsaturated lactones; butenolides.

INTRODUÇÃO

Butenolídeos correspondem a γ -lactonas insaturadas, podendo apresentar anéis dos tipos I ou II (Figura 1).

Certos Δ^3 -butenolídeos que possuem um grupo alquilideno localizado na posição γ (estrutura geral III, Figura 1) são conhecidos genericamente como γ -alquilidenobutenolídeos.

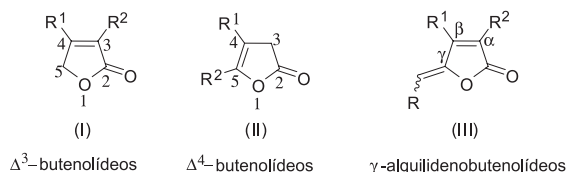


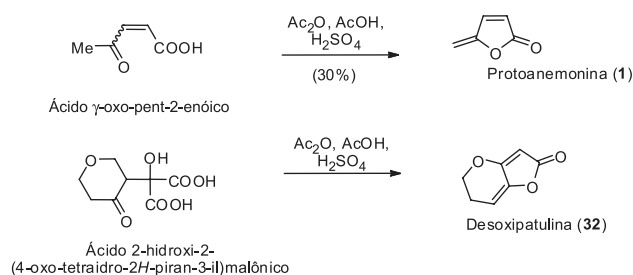
Figura 1. Estrutura geral dos anéis presentes em butenolídeos

Durante as últimas décadas, um grande número de γ -alquilidenobutenolídeos foi isolado de várias fontes naturais. Muitos membros dessa família, alguns deles mostrados na Figura 2, apresentam importantes atividades biológicas, incluindo atividade antibiótica, apresentada pelos compostos protoanemonina (**1**),¹ lissoclinolídeo (**8**)⁶ e rubrolídeos (**15-20**);¹¹ inibição da biossíntese do colesterol, observada com as substâncias xerulina (**5**), ácido xerulínico (**6**) e diidroxerulina (**7**);⁵ citotoxicidade, observada com os goniobutenolídeos A (**10**) e B (**11**)⁸ e os nostoclídeos I (**12**) e II (**13**).⁹ Outros exemplos dessa classe de butenolídeos são os compostos **29-31**. A substância **29** é conhecida por ativar a germinação de sementes,¹³ enquanto a pirroxantina (**30**)¹⁴ e peridinina (**31**)¹⁵ correspondem aos γ -alquilidenobutenolídeos de maior complexidade estrutural já isolados e desempenham papel importante na fotossíntese de algas e dinoflagelados, respectivamente.

Os γ -alquilidenobutenolídeos têm sido considerados atrativos alvos sintéticos devido à diversidade estrutural que apresentam, bem como às suas propriedades biológicas. Como consequência, vários procedimentos sintéticos vêm sendo desenvolvidos para o preparo dessas substâncias.¹⁶ Nesta revisão são descritos vários métodos que podem ser utilizados para a síntese de γ -alquilidenobutenolídeos.

SÍNTESE DE γ -ALQUILIDENOBUTENOLÍDEOS VIA REAÇÕES DE LACTONIZAÇÃO DE γ -CETOÁCIDOS, γ -HIDROXIÁCIDOS E OUTROS COMPOSTOS CARBONILADOS

A reação de lactonização de γ -cetoácidos corresponde a um dos primeiros procedimentos desenvolvidos para a síntese de γ -alquilidenobutenolídeos.¹⁷ Um exemplo de aplicação desse método é a conversão do ácido γ -oxo-pent-2-enoico na substância protoanemonina (**1**) (Esquema 1).¹⁸ Outro exemplo dessa reação é a conversão do ácido 2-hidroxi-2-(4-oxo-tetra-idro-2H-piran-3-il)malônico na desoxipatulina (**32**).³ Nesse caso, o rendimento da transformação não foi relatado.



Esquema 1. Síntese dos butenolídeos protoanemonina (**1**) e desoxipatulina (**32**) a partir dos correspondentes γ -cetoácidos

A ciclização de γ -hidroxiácidos, seguida de reação de eliminação, resulta na formação de γ -alquilidenobutenolídeos. Um exemplo do uso dessa estratégia pode ser visto na síntese das substâncias goniobutenolídeo A (**10**) e goniobutenolídeo B (**11**) (Esquema 2).¹⁹

O *orto*-éster **33** foi preparado em oito etapas a partir do ácido mandélico. O tratamento da substância **33** com quantidade catalítica do ácido 10-canforsulfônico resultou na formação da lactona **34**, que, ao reagir com DBU, resultou na formação dos butenolídeos **35-37** (na proporção de 2,2:0,6:1). Posterior remoção do grupo *tert*-butildimetilsila levou à obtenção do gonobutenolídeo A (**10**) e gonobutenolídeo B (**11**) na proporção de 3:1.

Exemplos de outros compostos carbonilados que podem ser utilizados em processos de lactonização visando a obtenção de γ -alquilidenobutenolídeos são ilustrados no Esquema 3.²⁰

*e-mail: robsonr.teixeira@ufv.br

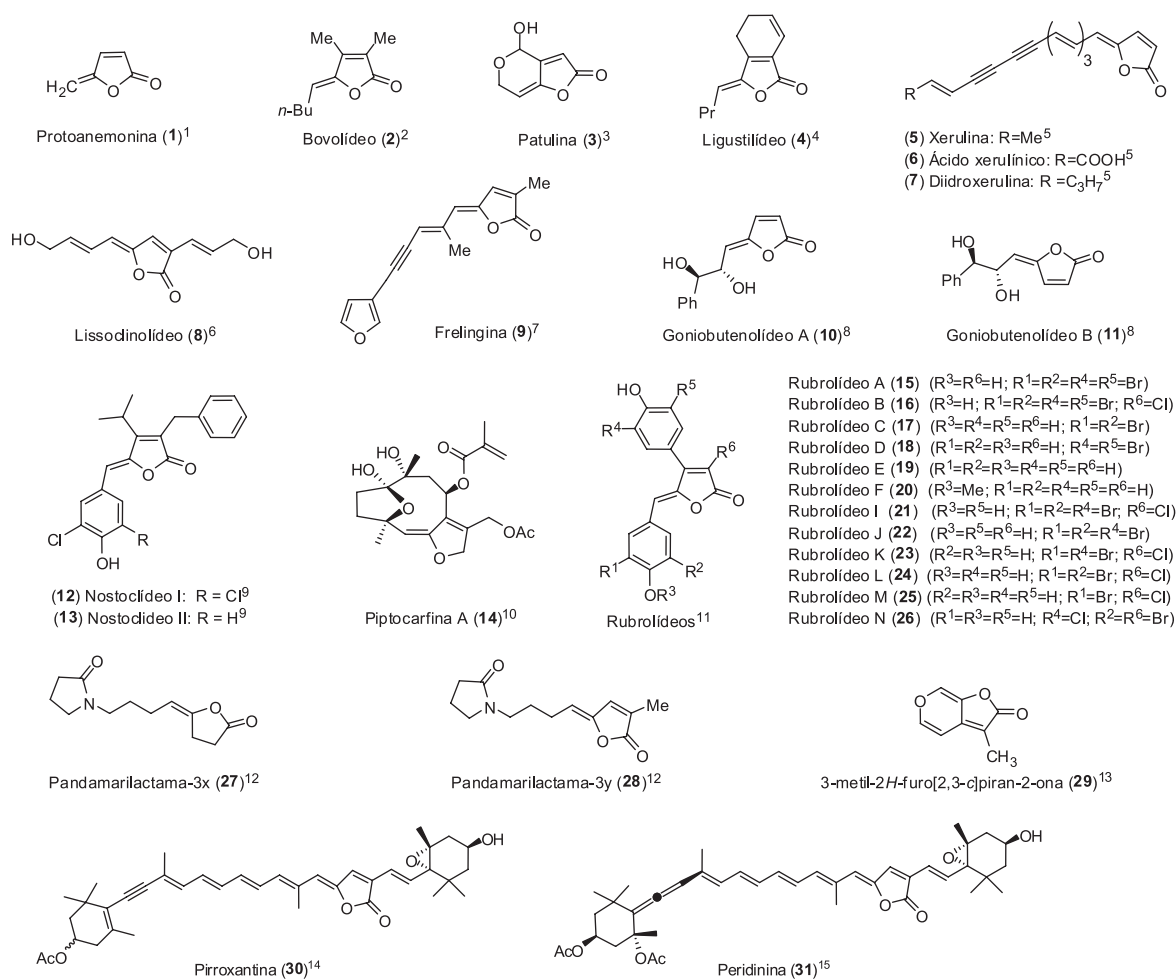
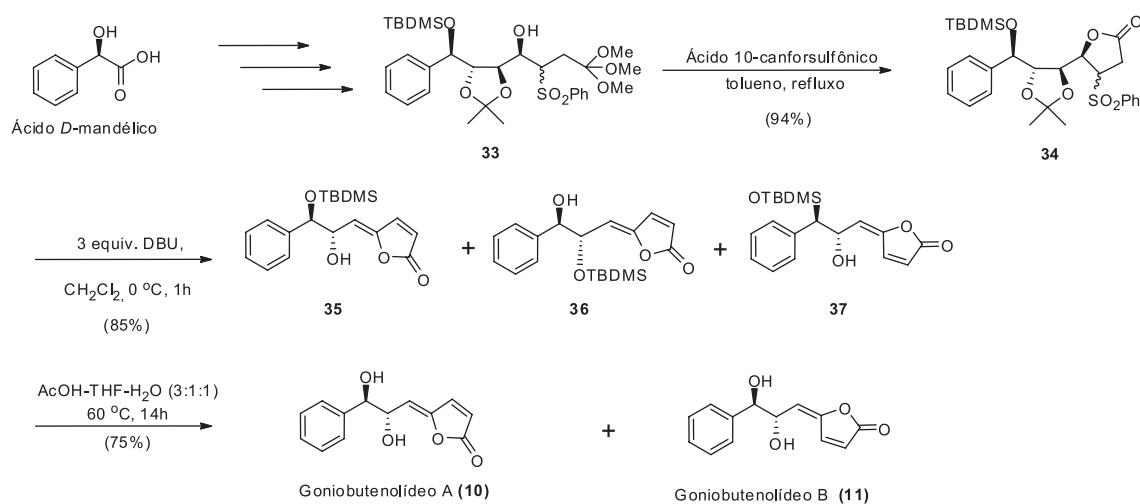


Figura 2. Exemplos selecionados de γ -alquilidenobutenolídeos



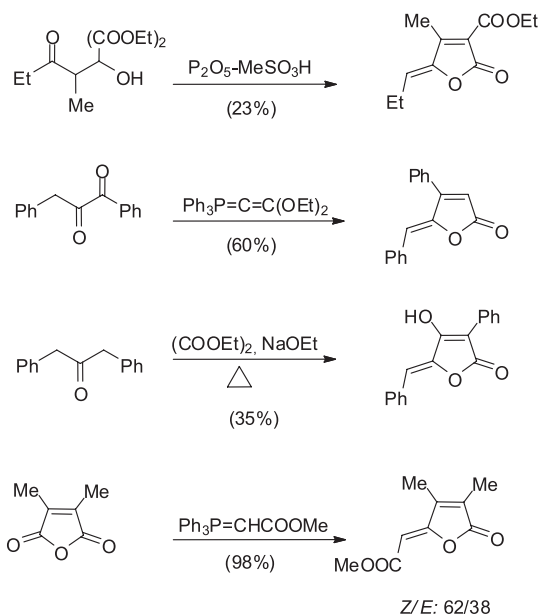
Esquema 2. Síntese do goniobutenolideo A (10) e goniobutenolideo B (11)

Processos de carbonilação

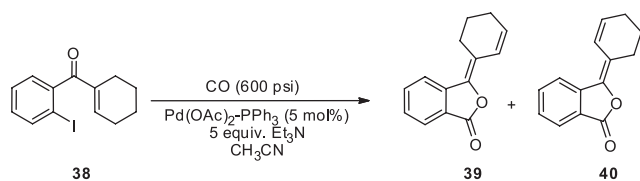
Durante o desenvolvimento de uma metodologia para a síntese de quinonas a partir de *o*-iodoaril alquênil cetonas, Negishi e Tour descobriram que a exposição desses substratos à atmosfera de monóxido de carbono, na presença de Pd(OAc)₂/PPH₃ (5 mol%) e trietilamina (5 equivalentes), em acetonitrila, resultava na formação de γ -alquilidenobutenolídeos, conforme ilustrado no Esquema 4.²¹

A formação dos produtos **39** e **40** foi racionalizada considerando-se o envolvimento de um complexo acilpaládio que sofre um processo de ciclização promovido pela base trietilamina presente no meio reacional (Esquema 5). O complexo acilpaládio é resultante de dois processos consecutivos: adição oxidativa do haleto de arila ao complexo de paládio, seguida da inserção de monóxido de carbono.

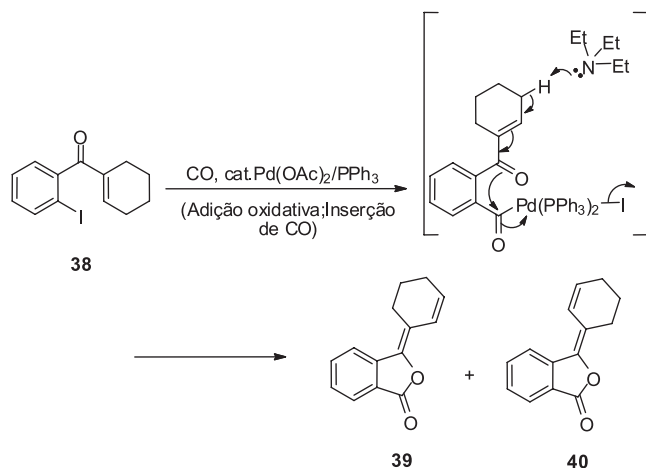
As descobertas do grupo de Negishi motivaram o desenvolvimento de metodologias estereosseletivas para a síntese de γ -alquili-



Esquema 3. Diferentes tipos de precursores carbonilados para a síntese de γ -alquilidenobutenolídeos



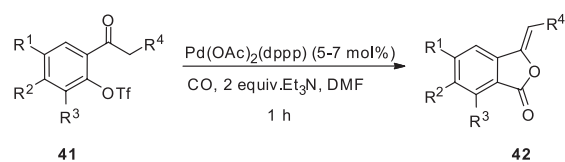
Esquema 4. Obtenção dos butenolídeos **39** e **40** (proporção de 1:1 e em 58% de rendimento)



Esquema 5. Proposta mecanística para explicar a formação de **39** e **40** a partir de **38**

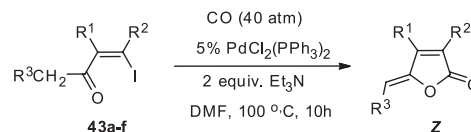
denobutenolídeos. Por exemplo, a exposição de triflatos aromáticos **41** à atmosfera de monóxido de carbono na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e do ligante 1,3-difenilfosfinopropano (dppp) resultou na formação de 3-ilidenofitalidas **42** (Esquema 6). É importante destacar que somente estereoisômeros de configuração *Z* para a ligação dupla exocíclica ao anel foram isolados.²²

As (*Z*)- β -iodoenonas **43** são substratos que podem ser carbonilados na presença de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ e trietilamina, para produzir γ -alquilidenobutenolídeos (Esquema 7).²³

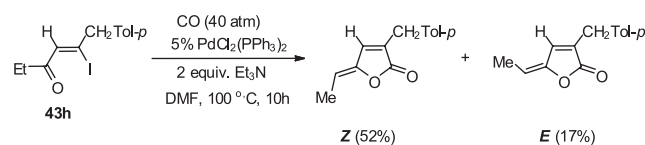
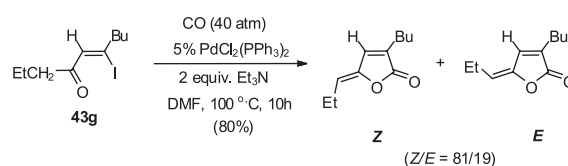


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	(%)
H	H	H	H	94
Me	H	H	H	98
Cl	H	H	H	81
H	OMe	H	H	78
Me	H	H	Me	84
OMe	H	H	Me	92
H	OMe	H	Me	95
Me	H	Me	Et	74
H	H	H	Pr	86
H	H	H	CHMe ₂	83
H	H	H	Ph	82

Esquema 6. Carbonilação de aril triflatos



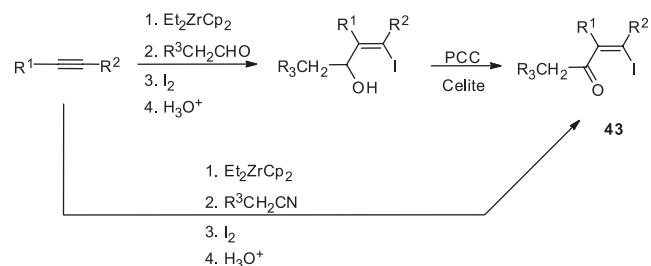
	R ¹	R ²	R ³	(%)
43a	Pr	Pr	H	66
43b	Pr	Pr	Pent	70
43c	Pr	Ph	Me	70
43d	Pr	Ph	Ph	63
43e	Me	Me	Hept	80
43f	Me	Me	Bu	80



Esquema 7. Síntese de γ -alquilidenobutenolídeos pela carbonilação de (*Z*)- β -iodoenonas

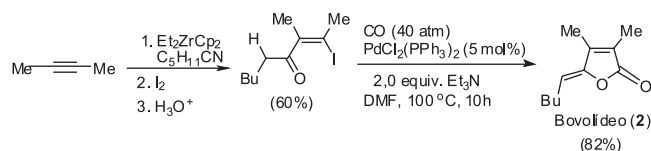
Os processos de carbonilação ocorrem com rendimentos satisfatórios, resultando, no caso dos substratos **43a-f**, na formação de butenolídeos que apresentam estereoquímica *Z* (> 98%) relativa à ligação dupla exocíclica. Nesses casos, os estereoisômeros *E* não foram observados por meio da espectroscopia de RMN. Contudo, conforme pode ser observado no Esquema 7, a estereosseletividade não é tão elevada quando os substratos não possuem substituintes no átomo de carbono alfa da ligação dupla (compostos **43g** e **43h**), havendo aumento da proporção do isômero com ligação dupla exocíclica *E*. Esse fato indica que o tamanho do substituinte R¹ influencia o curso estereoquímica da reação com respeito à configuração da nova

ligação C=C formada. A síntese das β -iodoenonas **43**, requeridas para o processo de carbonilação, pode ser realizada a partir dos alquinos correspondentes (Esquema 8).



Esquema 8. Síntese de β -iodoenonas

A utilidade sintética dessas reações de carbonilação foi demonstrada na síntese do bovolídeo (**2**) (Esquema 9).²³



Esquema 9. Síntese do bovolídeo (2)

Reações de ciclização entre enol éteres de silício e cloreto de oxalila

Os enol éteres de silício e o cloreto de oxalila são usados em várias reações de ciclização, catalisados por ácidos de Lewis, que podem ser utilizados para a síntese de compostos heterocíclicos incluindo γ -alquilidenobutenolídeos.²⁴ Essas reações possuem elevada regio e estereosseletividade. Alguns desses processos serão abordados nessa seção.

Os ácidos pulvínicos e vulpínicos, derivados do ácido tetrônico (Figura 3), constituem um grupo de substâncias naturais isoladas de diferentes líquens e espécies de fungos. Eles são pigmentos amarelos ou de cor laranja e apresentam propriedades biológicas, como atividade antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral e antiviral.²⁵

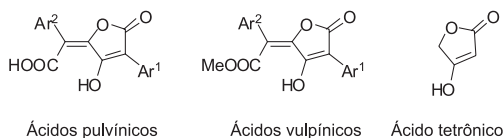
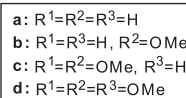
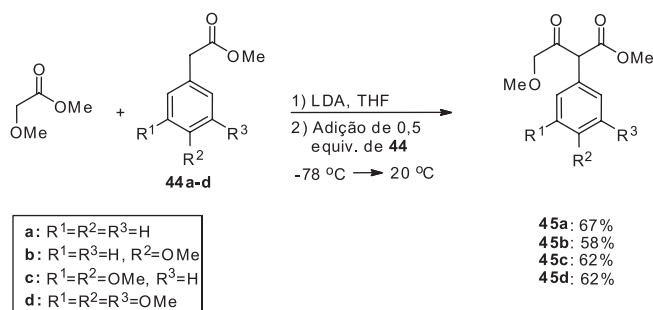


Figura 3. Estrutura dos ácidos pulvínicos, vulpínicos e tetrônico

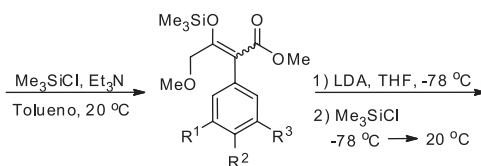
Ahmed e Langer²⁶ relataram a síntese de vários ácidos pulvínicos naturais a partir dos α -hidroxi- γ -alquilidenobutenolídeos **48a-d**. A síntese desses butenolídeos envolve a reação de ciclização entre éteres de silício **47a-d** e o cloreto de oxalila (Esquema 10).

Os compostos **48a-d** foram convertidos nos correspondentes triflatos **49a-d**, que, submetidos a reações de acoplamento de Suzuki²⁷ com os ácidos borônicos pertinentes, resultaram na obtenção de vários ácidos pulvínicos,²⁶ conforme exemplificado na Tabela 1.

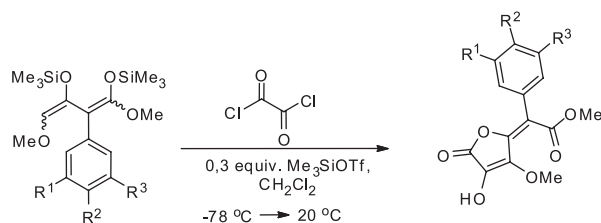
Além de serem úteis como blocos construtores para o preparo de ácidos pulvínicos, os α -hidroxi- γ -alquilidenobutenolídeos podem ser convertidos em γ -lactonas saturadas,²⁸ um tipo de unidade estrutural encontrada em vários produtos naturais. Assim, a hidrogenação catalítica (Pd/C) dos butenolídeos **50a-f** resulta na formação de γ -lactonas saturadas **51a-f** com bons rendimentos e com diastereosseletividade *syn:anti*>98:2. Cabe salientar que a hidrogenação preferencial da ligação dupla exocíclica dos compostos **50a-f** resulta na formação de



45a: 67%
45b: 58%
45c: 62%
45d: 62%

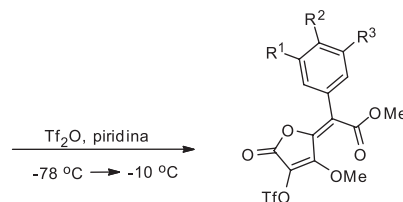


46a: 84%
46b: 90%
46c: 83%
46d: 72%



47a: 90%
47b: 95%
47c: 89%
47d: 96%

48a: 54%
48b: 57%
48c: 61%
48d: 61%



49a: 61%
49b: 77%
49c: 66%
49d: 64%

Esquema 10. Síntese dos triflatos **49a-d**

intermediários a partir dos quais os estereoisômeros *syn* são formados preferencialmente, considerando-se que o segundo processo de hidrogenação ocorre pela face menos impedida da ligação dupla endocíclica (Esquema 11).²⁸

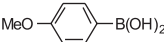
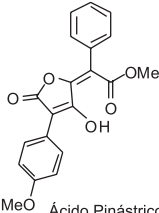
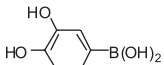
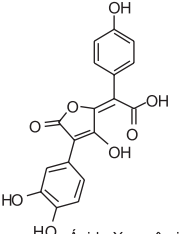
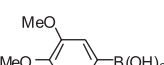
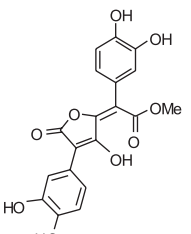
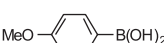
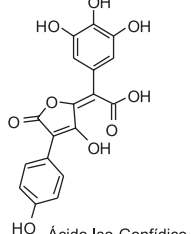
Na presença de Pd(PPh₃)₄ e ácido hexilborônico, os triflatos **53** originam novas lactonas **54**, nas quais o grupo hidroxila da posição alfa foi substituído por um átomo de hidrogênio (Esquema 12).²⁹

A formação desses butenolídeos pode ser explicada considerando-se as etapas de adição oxidativa, transmetalização, β -eliminação de hidreto e eliminação reductiva, mostradas no ciclo catalítico do Esquema 13.²⁹ É importante destacar que, na presença do catalisador Pd(PPh₃)₄, alquil boranos sofrem rápida β -eliminação de hidreto.

Essa transformação é sinteticamente útil uma vez que certos γ -alquilidenobutenolídeos, como o piperolídeo³⁰ e seu epóxi-derivado³⁰ (Figura 4), são desprovidos de substituintes na posição alfa.

Reações de ciclização entre enol éteres de silício e cloreto de oxalila também são úteis para a síntese de ésteres, análogos aos ácidos pulvínicos e vulpínicos.³¹ Assim, a reação entre os éteres **57a-d** e o

Tabela 1. Exemplos selecionados de sínteses de ácidos pulvínicos naturais

Triflato	Ácido borônico	Condição	Ácido pulvínico
49a		A	 Ácido Pinástrico
49b		B	 Ácido Xerocômico
49c		B	 Ácido Variegático
49d		B	 Ácido Iso-Gonfidico

Condição A: i) Pd(PPh₃)₄ (3 mol%), K₃PO₄ (1,5 equiv.), dioxano, refluxo; ii) BBr₃ (1 equiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 6 h. **Condição B:** i) Pd(PPh₃)₄ (3 mol%), K₃PO₄ (1,5 equiv.), dioxano, refluxo; ii) Me₃SiI, CDCl₃, 55 °C.

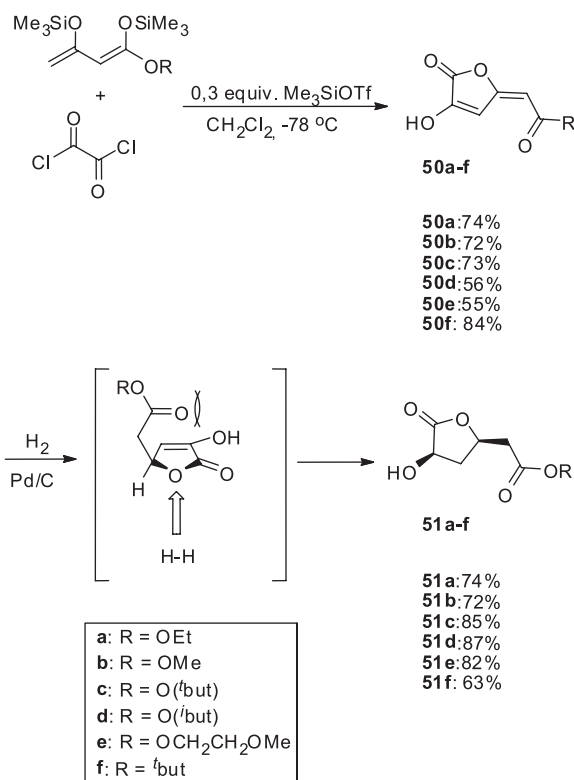
cloreto de ácido resulta na obtenção dos ésteres γ -alquilidenotetrônicos **58a-d** (Esquema 14).

As reações são catalisadas pelo ácido de Lewis Me₃SiOTf e apresentam elevada regioseletividade. Os compostos **58a-d** foram isolados como estereoisômeros, possuindo, predominantemente, estereoquímica *Z* (razão *Z:E* > 98:2).³¹ Quando convertidos nos correspondentes triflatos **59**, os ésteres γ -alquilidenotetrônicos podem ser acoplados com diferentes organoestannanos (acoplamento de Stille³²), resultando nos derivados **60a-i** funcionalizados no carbono alfa (Esquema 15).³¹

Além disso, por meio de conversões de grupos funcionais, é possível também utilizar ésteres tetrônicos para síntese de ácidos pulvínicos, conforme exemplificado no Esquema 16 para a obtenção do composto **62** a partir do éster **58d**.

Outros exemplos de reações de ciclização entre enol éteres de silício análogos aos compostos **57a-d** com cloreto de oxalila foram recentemente descritos na literatura.³³

Um grupo de γ -alquilidenobutenólídeos, do qual fazem parte a patulina (**3**),³ o ligustilídeo (**4**)⁴ e a piptocarfina A (**14**) (Figura 2),¹⁰ possuem estruturas policíclicas. Langer e colaboradores desenvolveram um processo para a síntese de vários γ -alquilidenobutenólídeos bicíclicos.³⁴ O método consiste na ciclização regioseletiva entre o derivado siliado **65** e o cloreto de oxalila, catalisada por Me₃SiOTf, resultando na obtenção da

**Esquema 11.** Síntese de γ -lactonas saturadas a partir de α -hidroxi- γ -alquilidenobutenólídeos

lactona **66**. A reação de Mitsunobu³⁵ entre **66** e diferentes álcoois alílicos resultou na obtenção dos derivados **67**, que foram subsequentemente convertidos nos butenólídeos bicíclicos **68** via reação de metátese por fechamento de anel (Esquema 17).³⁶ Os compostos **69-71** também foram preparados pela utilização dessa metodologia.³⁴

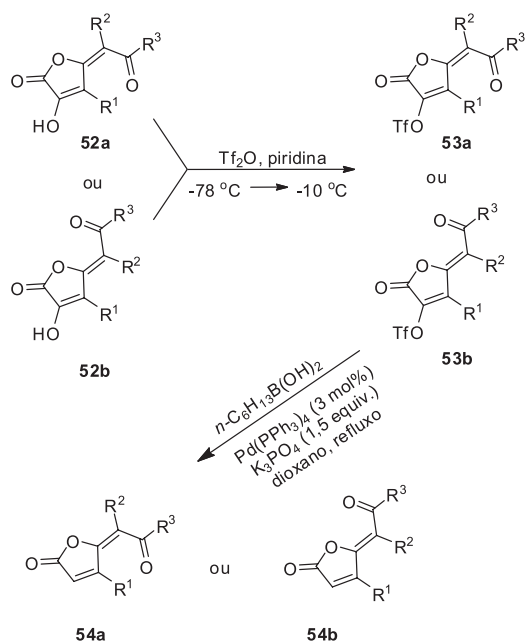
Compostos dicarbonilados cíclicos também podem ser usados na obtenção de γ -alquilidenobutenólídeos bicíclicos (Esquema 18).³⁷

Reações de eliminação estereosseletivas

Uma estratégia, baseada em reações de β -eliminação, tem sido aplicada à síntese de vários γ -alquilidenobutenólídeos naturais e sintéticos.³⁸⁻⁴⁵ A eliminação de água a partir de 5-hidroxiálquilfuranonas, diastereoisomericamente puras e apresentando as estruturas **74** ou **76**, leva à formação dos estereoisômeros (*Z*)-**75** ou (*E*)-**77** (Esquema 19). Embora processos similares tenham sido previamente descritos na literatura,⁴⁷ coube ao grupo de Brückner mostrar a versatilidade e aplicabilidade dessa metodologia na síntese de diferentes γ -alquilidenobutenólídeos.³⁸⁻⁴⁵

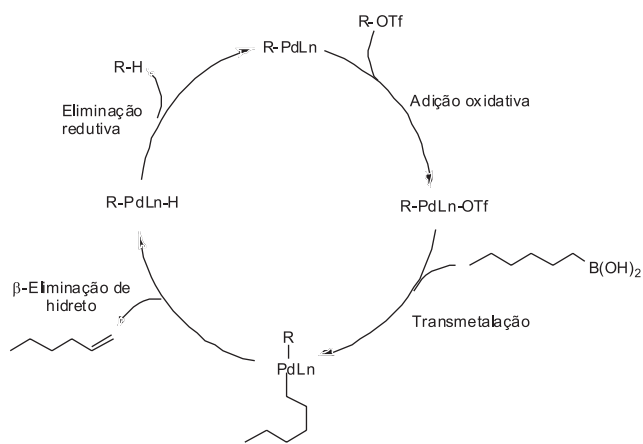
As lactonas **74** ou **76** envolvidas nesses processos de eliminação podem ser preparadas, por exemplo, a partir de carboidratos^{38,41} ou por reações de adição aldólica.^{43,46} O processo de eliminação de água pode ser realizado na presença das misturas de anidrido trifílico/piridina ou azodicarboxilato de dietila (DEAD)/Ph₃P.

A síntese da frelingina (**9**)^{43,44} corresponde a um dos muitos exemplos de aplicação dessa metodologia (Esquema 20).³⁸⁻⁴⁵ A reação entre aldeído **78** e o furano **79** na presença de BF₃·Et₂O levou à formação do aduto **80** com diastereosseletividade superior a 99%. A reação de acoplamento, catalisada por paládio, entre o aduto **80** e o furano **81** resultou na obtenção da substância **82**, que é similar à lactona **74** (Esquema 19) no tocante às configurações dos centros estereogênicos. O tratamento de **82** com azodicarboxilato de dietila (DEAD) e excesso de PPh₃ resultou na frelingina (**9**) com 94% de rendimento como uma



54a				
R ¹	R ²	R ³	(%)	(E)/(Z)
OMe	Ph	OMe	60	> 98:2
OMe	4-(MeO)C ₆ H ₄	OMe	55	> 98:2
OMe	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	OMe	54	> 98:2
OMe	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	OMe	47	> 98:2
54b				
R ¹	R ²	R ³	(%)	(E)/(Z)
OMe	H	OMe	70	< 2:98
OEt	H	OEt	62	< 2:98
OBn	H	OEt	45	< 2:98
OMe	H	Me	46	< 2:98

Esquema 12. Desfuncionalização de α-hidroxi-γ-alkilidenobutenolídeos



Esquema 13. Possível ciclo catalítico envolvido na formação dos compostos do tipo 54

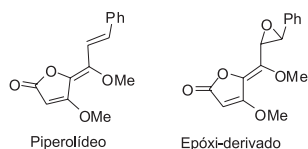
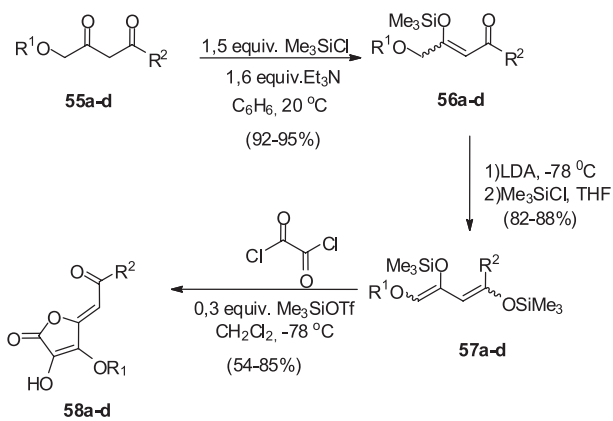
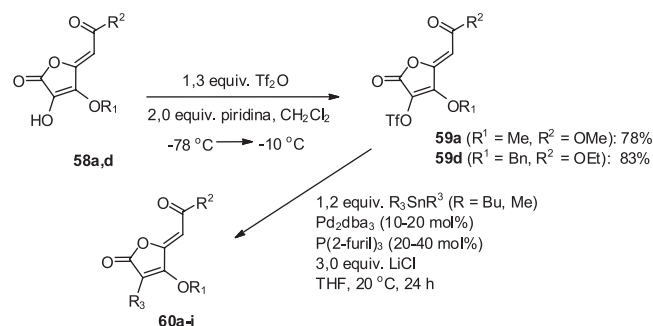


Figura 4. Estrutura do piperolídeo e seu epóxi-derivado



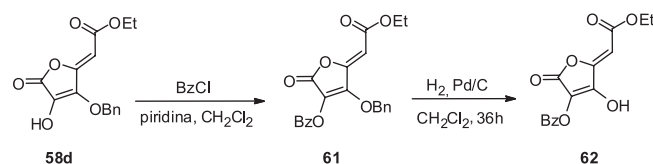
	R ¹	R ²	56 (%)	57 (%)	58 (%)
a	Me	OMe	92	88	85
b	Me	Me	93	72	72
c	CH ₂ =CHCH ₂	OEt	93	82	54
d	PhCH ₂	OEt	95	86	70

Esquema 14. Síntese de ésteres γ-alkilidenotetrônicos

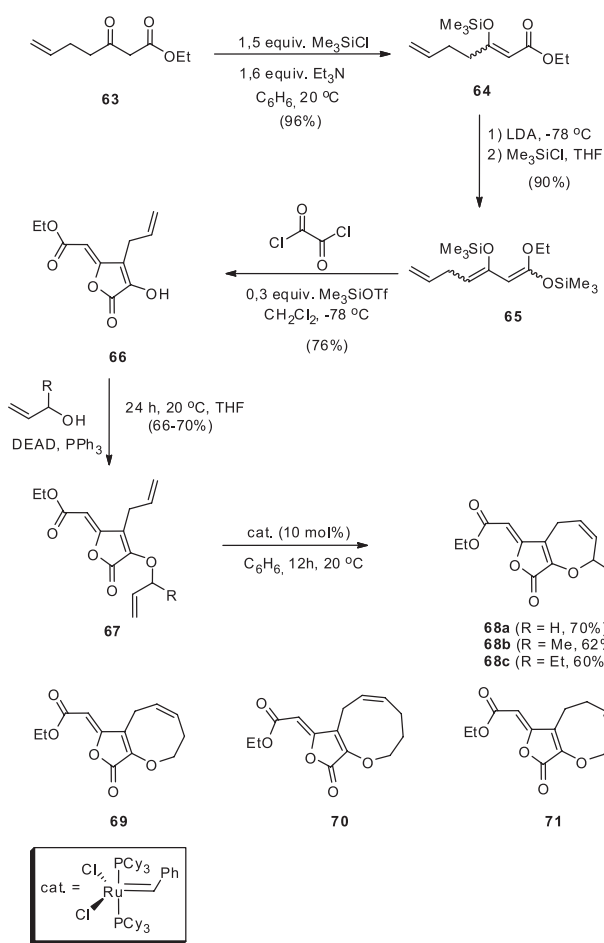


59	60	R ¹	R ²	R ³	R	(%)
a	a	Me	OMe	Ph	Bu	34
a	b	Me	OMe	Ph	Me	42
a	c	Me	OMe	2-furil	Bu	46
a	d	Me	OMe	PhC≡C-	Me	35
a	e	Me	OMe	Me	Me	37
a	f	Me	OMe	CH ₂ =CH-	Bu	37
d	g	Bn	OEt	Ph	Me	46
d	h	Bn	OEt	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	57
d	i	Bn	OEt	2-furil	Bu	61
d	j	Bn	OEt	PhC≡C-	Me	30

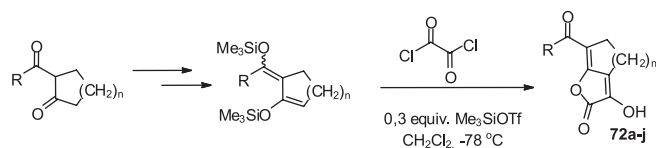
Esquema 15. Funcionalização de ésteres γ-alkilidenotetrônicos



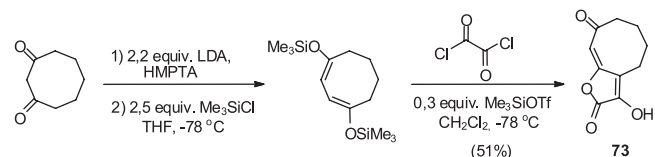
Esquema 16. Obtenção de um ácido pulvínico a partir de um éster tetrônico



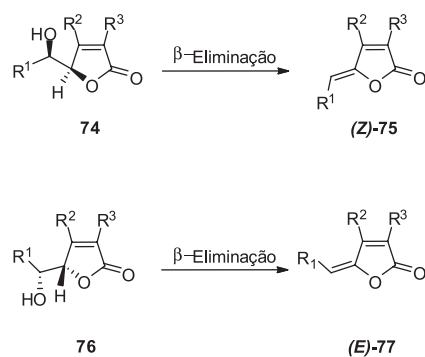
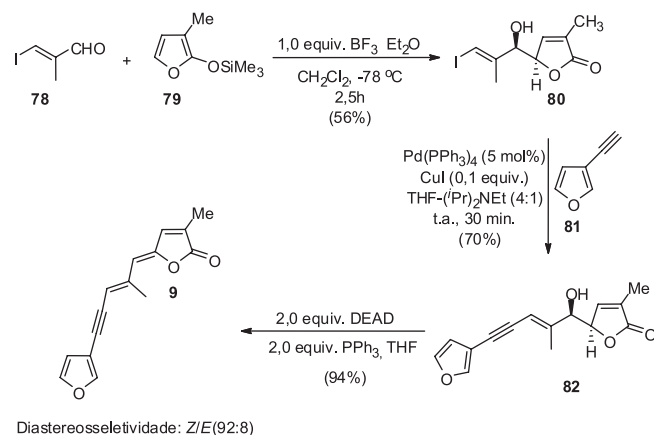
Esquema 17. Etapas envolvidas na síntese dos bicíclicos 68-71



Composto	R	n	(%)
72a	OC ₂ H ₅	2	76
72b	OCH(CH ₃) ₂	2	74
72c	O[CH ₂] ₂ OCH ₃	2	75
72d	C ₆ H ₅	2	68
72e	OC ₂ H ₅	1	55
72f	OC ₂ H ₅	3	84
72g	C(CH ₃) ₃	3	75
72h	OC ₂ H ₅	4	74
72i	OCH ₃	6	73
72j	OCH ₃	8	70



Esquema 18. Síntese dos bicíclicos 72a-j e 73

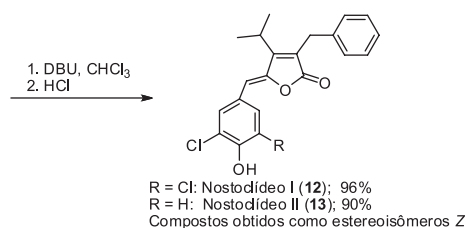
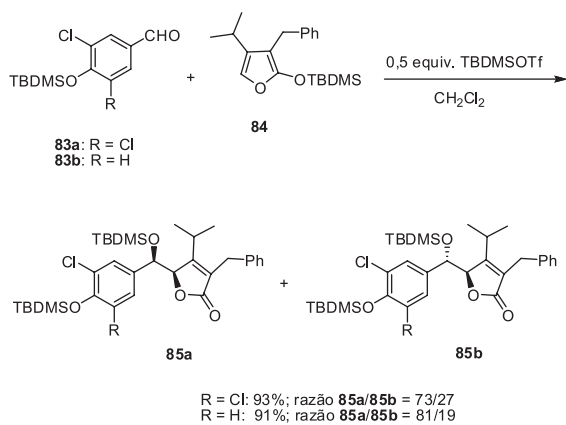
Esquema 19. Síntese de γ -alquilidenobutenolídeos a partir de 5-hidroxiálquilfuranonasEsquema 20. Síntese da frelingina (9)^{43,44}

mistura de estereoisômeros *Z/E* (92:8) (Esquema 20).

Os processos de β -eliminação realizados com as furanonas diastereoisomericamente puras do tipo **74** ou **76** não conduzem, exclusivamente, aos correspondentes estereoisômeros **Z-75** ou **E-77** (Esquema 19). A síntese da frelingina apresentada no Esquema 20 corresponde a um exemplo que corrobora essa afirmativa. O processo de β -eliminação a partir da lactona **82** resultou na formação de uma mistura dos estereoisômeros *Z/E* numa proporção de 92:8. Essas observações indicam que as reações de β -eliminação que empregam 5-hidroxiálquilfuranonas diastereoisomericamente puras não são estereoespecíficas e/ou os produtos de eliminação podem estar em equilíbrio sob as condições utilizadas para a realização das reações. É importante salientar que várias metodologias similares à desenvolvida por Brückner,³⁸⁻⁴⁵ mas que envolvem a eliminação de outras substâncias, como HI ou ácido benzenossulfônico, são descritas na literatura.⁴⁸

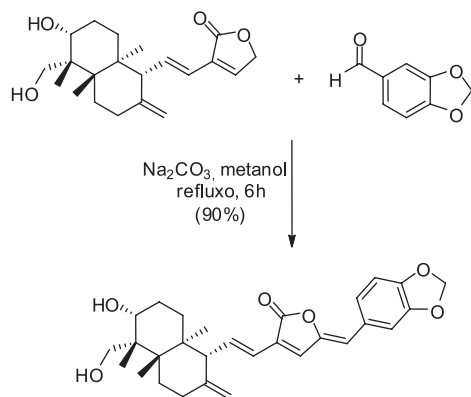
Conforme descrito anteriormente, a síntese de γ -alquilidenobutenolídeos pode ser efetuada a partir de 5-hidroxiálquilfuranonas que são previamente sintetizadas e subsequentemente submetidas às reações de eliminação. No entanto, na literatura são descritas rotas sintéticas envolvendo a síntese de γ -alquilidenobutenolídeos via reações de eliminação de misturas diastereoisoméricas de 5-heteroálquilfuranonas análogas às 5-hidroxiálquilfuranonas.⁴⁹ Boukouvalas e Maltais⁵⁰ relataram que a reação de adição entre os aldeídos **83** e o furano **84**, na presença do ácido de Lewis TBDMSOTf, resulta na formação de uma mistura dos diastereoisômeros **85** nas proporções apresentadas no Esquema 21.

A eliminação do grupo *tert*-butildimetilsiloxila a partir desses diastereoisômeros foi possível empregando-se DBU em clorofórmio. Posterior acidificação da mistura reagente levou à formação dos nostoclídeos I (**12**) e II (**13**).⁵⁰ O processo de eliminação é altamente estereoesseletivo; somente os estereoisômeros que apresentam a liga-



Esquema 21. Síntese dos nostoclideos I (12) e II (13)⁵⁰

ção dupla exocíclica com configuração Z foram obtidos. Esse fato foi atribuído à presença do grupo isopropila na posição β.^{50,51} No entanto, Xu e colaboradores sintetizaram vários γ-alkilidenobutenolídeos a partir de furan-2(5H)-onas desprovidas de substituintes na posição β;⁵² um exemplo representativo é mostrado no Esquema 22.



Esquema 22. Síntese de um γ-alkilidenobutenolídeo⁵²

As reações de alquilidenação entre estas furanonas e vários aldeídos aromáticos foram conduzidas na presença de carbonato de sódio e sob condições de refluxo. Conforme relatado pelos autores, os γ-alkilidenobutenolídeos foram obtidos exclusivamente como estereoisômeros Z.⁵²

O grupo de pesquisa do LASA – Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos, da Universidade Federal de Viçosa, vem desenvolvendo vários trabalhos voltados para a descoberta de novos compostos com atividade herbicida ou reguladora de crescimento de plantas, empregando-se produtos naturais como modelos.^{53,54} Entre os metabólitos secundários utilizados como compostos-modelo⁵⁵ estão os nostoclideos I (12) e II (13).⁹ Conforme mencionado anteriormente, esses compostos apresentam moderada citotoxicidade contra células Neuro-2a CCL 131 e KB CCL 17. Além disso, suspeita-se que possam ser agentes alelopáticos. Essa hipótese parece ser reforçada

pela semelhança dos nostoclideos com o composto cianobacterina (86), um metabólito secundário que é um efetivo algicida produzido como uma substância alelopática pela cianobactéria *Scytonema Hofmanni* (Figura 5).⁵⁶

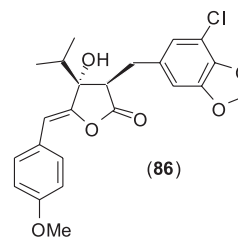


Figura 5. Estrutura da cianobacterina (86)

Nesse contexto, diversos análogos aos nostoclideos foram sintetizados segundo a rota sintética apresentada no Esquema 23.⁵⁷

O furfural foi utilizado como material de partida para o preparo da lactona 89.⁵⁸ O tratamento dessa lactona com DIPEA na presença de TBDMSOTf, em DCM e à temperatura ambiente, levou à formação *in situ* do correspondente sililfurano 90 (Esquema 23). Esse composto, na presença do ácido de Lewis TBDMSOTf (empregado em excesso na referida reação), adicionou-se aos aldeídos aromáticos, gerando os adutos aldólicos 91, que também não foram isolados. A etapa-chave na obtenção dos análogos aos nostoclideos 92a-b correspondeu à reação de eliminação do grupo *tert*-butildimetilsiloxila, promovida por DBU, sob condições de refluxo em diclorometano. Foram preparados mais de trinta compostos análogos aos nostoclideos utilizando essa metodologia.

A grande maioria das 3-benzil-5-arylidenofuran-2(5H)-onas foi obtida com a ligação dupla exocíclica apresentando configuração Z. A única exceção a essa generalização corresponde à furanona 3-benzil-5-(2,4,6-trimetoxibenzilideno)furan-2(5H)-ona (93), que apresenta configuração E, como confirmado pelo experimento de difração de raios X de monocristal (Figura 6).⁵⁹ Uma racionalização para esses fatos foi recentemente descrita na literatura.⁶⁰

Todos os compostos preparados foram submetidos a ensaios *in vitro* para avaliar seus efeitos sobre o transporte de elétrons, direcionado pela luz, da água para um oxidante não biológico (reação de Hill), utilizando-se cloroplastos isolados de espinafre.⁵⁷ Foi verificado que, entre os compostos submetidos à avaliação da atividade fitotóxica, 21 substâncias reduziram significativamente a taxa de transporte de elétrons, direcionado pela luz, na concentração de 10 μmol L⁻¹.

Compostos contendo cloro ou bromo no anel do grupo benzila foram também preparados.^{61,62} Foi observado que, como uma tendência geral, os compostos não bromados apresentaram atividade inibitória – sobre o transporte de elétrons na reação de Hill – um pouco mais acentuada do que os correspondentes compostos contendo bromo.⁵⁷

Foi ainda verificado que vários compostos contendo um átomo de cloro no grupo benzila são capazes de interferir no crescimento radicular das espécies *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus*.⁶²

Reações de lactonização de ácidos alquil-2-en-4-inoicos

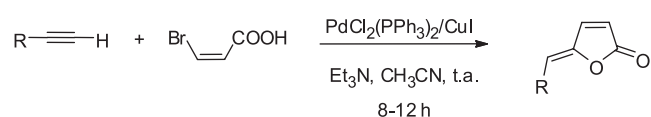
Os ácidos alquil-2-en-4-inoicos, na presença de metais de transição, como Pd (II),^{63,64} Ag(I),⁶⁴⁻⁶⁷ Ag(0)^{66,68} ou Hg(II),⁶⁹ sofrem um processo de lactonização que resulta na formação de γ-alkilidenobutenolídeos. A adição do grupo carboxila à ligação tripla resulta na formação do intermediário 94; a protonólise deste intermediário origina o correspondente γ-alkilidenobutenolídeo (Esquema 24).

Um dos exemplos⁷⁰⁻⁷² de aplicação dessa metodologia na síntese de γ-alkilidenobutenolídeos corresponde à preparação do lissoclinolídeo (8) (Esquema 25).⁷¹ A etapa-chave corresponde à reação de lactonização do ácido 96, sintetizado a partir do álcool 95, mediada

carboxílico empregado como material de partida, além do solvente empregado na reação.

Processos Tandem

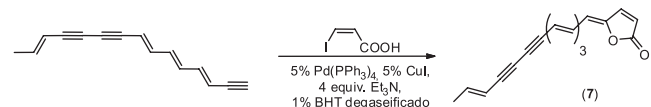
Embora os ácidos alquil-2-en-4-inoicos, precursores dos processos de lactonização mencionados anteriormente, possam ser previamente sintetizados, eles podem ser gerados *in situ* e subsequentemente submetidos ao processo de lactonização (processos Tandem).⁷⁵⁻⁸¹ Este tipo de processo foi primeiramente descrito em 1993 por Lu e colaboradores, os quais descobriram que vários γ -alquilidenobutenolídeos podem ser preparados a partir da reação entre o ácido *Z*-bromopropenoico e diferentes alquinos.⁷⁵ As reações foram realizadas na presença de PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%), CuI (3 mol%) e Et₃N (2 equivalentes), em acetonitrila e na temperatura ambiente. As reações se processam com rendimentos satisfatórios e com elevada estereosseletividade (Esquema 27).



R	(%)	Z/E
Ph	80	> 97/3
Pentil	60	91/9
C ₇ H ₁₅ CH(OH)	74	>97/3
PhCH(OH)	56	>97/3
THPOCH ₂	62	93/7
Me ₂ C(OH)	86	94/6
HC≡CCH ₂ OCH ₂	54	92/8
MeOCH ₂	62	>97/3

Esquema 27. Processo Tandem descrito por Lu e colaboradores na síntese de γ -alquilidenobutenolídeos⁷⁵

A utilidade desta metodologia foi demonstrada na síntese de vários γ -alquilidenobutenolídeos,⁷⁷⁻⁸¹ incluindo a síntese total (30% de rendimento) da diidroxerulina (7).⁸¹ Na etapa-chave (Esquema 28), a reação entre o hidrocarboneto polinsaturado 98 e o ácido *Z*-3-iodopropenoico, realizada na presença de Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N e BHT, forneceu a diidroxerulina (7) com 70% de rendimento e estereosseletividade superior a 96%.⁸¹



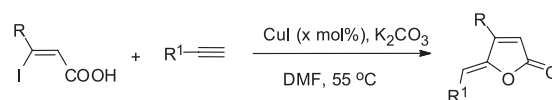
BHT = 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol

Esquema 28. Etapa de lactonização na síntese da diidroxerulina (7)⁸¹

Os processos Tandem previamente descritos são realizados na presença de um catalisador de paládio. Recentemente, Duchêne e colaboradores desenvolveram uma metodologia, isenta de paládio, na qual alquinos terminais e ácidos 3-iodo carboxílicos α,β -insaturados, na presença de CuI e K₂CO₃, podem ser convertidos nos correspondentes γ -alquilidenobutenolídeos (Esquema 29).⁸² Somente butenolídeos que apresentam a ligação dupla exocíclica com estereoquímica *Z* foram observados. Além disso, não foi detectada a formação de piran-2(2*H*)-onas.

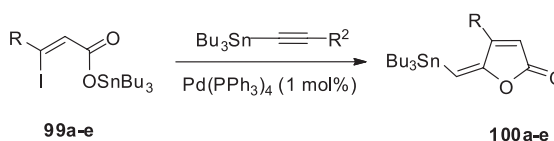
Utilização de compostos organoestanas

A síntese estereosseletiva de *E*-5-(tributilestanilmetileno)-furan-



R	R ¹	CuI (mol%)	(%)
Me	Ph	20	80
Me	<i>o</i> -Tol	20	82
H	2-piridil	20	40
Pent	Ph	20	75
H	CH ₂ OTP	100	65
CH ₃ OCH ₂	SiMe ₃	20	<5

Esquema 29. Preparação de γ -alquilidenobutenolídeos por um processo Tandem mediado por CuI/K₂CO₃

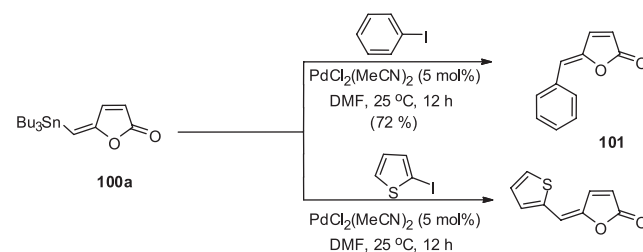


Composto	R	(%)
100a	H	67
100b	Me	62
100c	MeOCH ₂	70
100d	Ph	67
100e	Me ₃ Si	65

Esquema 30. Síntese de *E*-5-(tributilestanilmetileno)-furan-2(5*H*)-onas 100

2(5*H*)-onas (100) pode ser conseguida tratando-se os ésteres de estrutura geral 99 com a alquínil tributil estanana,⁸³ na presença de 1 mol% de Pd(PPh₃)₄ (Esquema 30).

Enquanto nenhuma explicação foi fornecida para a estereosseletividade observada, neste trabalho observou-se que os compostos 100 podem ser empregados para a síntese de γ -alquilidenobutenolídeos por meio do acoplamento de Stille,³² conforme exemplificado no Esquema 31.



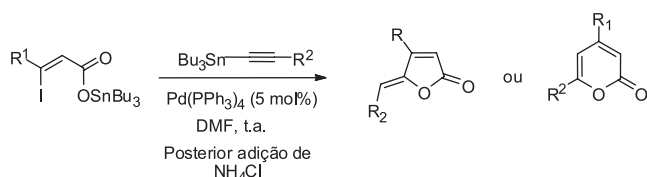
Esquema 31. Acoplamento de Stille entre a furanona 100a e haletos orgânicos

A reação com iodobenzeno forneceu o produto 101, cuja configuração da ligação dupla exocíclica (*Z*) foi invertida com respeito à configuração desta ligação no material de partida 100a. Esse feito foi atribuído à menor estabilidade do estereoisômero *E*, devido a uma interação desfavorável entre o átomo de hidrogênio 4 do anel lactônico e os átomos de hidrogênio *orto* do anel benzênico (Esquema 31).⁸³

Quando alquínos de tributil estanho são substituídos, γ -alquilidenobutenolídeos ou piranonas podem ser produzidos, dependendo da natureza do substituinte⁸⁴ (Esquema 32).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O isolamento de uma grande variedade de γ -alquilidenobute-



Esquema 32. Síntese de butenolídeos ou piranonas a partir de alquinetos de tributílo estanho substituídos

nolídeos de fontes naturais motiva a busca por metodologias para a síntese de membros dessa classe de compostos. Como consequência, vários métodos sintéticos eficientes regio e estereosseletivos têm sido desenvolvidos. As reações de ciclização entre enol éteres de silício e cloreto de oxalila, que envolvem a formação de uma ligação carbono-carbono e uma ligação carbono-oxigênio, geralmente ocorrem com excelente regioselectividade. Essas reações são versáteis quando se considera a variedade estrutural de γ -alquilidenobutenolídeos que podem ser preparados por esses processos. Além disso, muitos dos butenolídeos obtidos podem ser subsequentemente funcionalizados, o que aumenta ainda mais as possibilidades de variação estrutural. Esse aspecto é importante quando se considera o desenvolvimento de novos fármacos e agroquímicos.

Já os processos Tandem são bastante promissores, considerando-se a economia de átomos associada a eles e a compatibilidade com vários grupos funcionais. Ademais, trabalhos recentes demonstram que a formação competitiva de piranonas em reações Tandem usadas na síntese de γ -alquilidenobutenolídeos é suprimida pela utilização de um sistema catalítico composto de CuI e K_2CO_3 que aumentará o potencial de aplicação desse processo.

Cabe destacar que a utilidade sintética dos diferentes métodos descritos nesta revisão tem sido demonstrada na síntese de vários γ -alquilidenobutenolídeos de menor ou maior complexidade. Contudo, muitas dessas aplicações são restritas aos grupos de pesquisa que desenvolveram os métodos, como, por exemplo, os processos de carbonilação.

Embora uma variedade de métodos para a síntese de γ -alquilidenobutenolídeos tenha sido descrita na literatura, pode-se antecipar que novos métodos, mais eficientes em termos de economia de átomos, que apresentem baixo custo, de elevada regio e estereosseletividade e que levem em conexão com as preocupações ambientais, serão desenvolvidos.

AGRADECIMENTOS

À FAPEMIG e ao CNPQ, pelo apoio financeiro e pelas bolsas de pesquisa (L. C. A. Barbosa) e doutorado (P. F. Pinheiro); e à CAPES, pela bolsa PRODOC (R. R. Teixeira).

REFERÊNCIAS

- Baer, H.; Holden, M.; Seegal, B. C.; *J. Biol. Chem.* **1946**, 162, 65.
- Lardelli, G.; Dijkstra, G.; Harkes, P. D.; Boldingh; *J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1966**, 85, 43.
- Woodward, R. B.; Singh, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 758.
- Mitsuhashi, H.; Nagai, U.; *Tetrahedron* **1963**, 19, 1277.
- Kuhnt, D.; Anke, T.; Besl, H.; Bross, M.; Herrmann, R.; Mocek, U.; Steffan, B.; Steglich, W.; *J. Antibiot.* **1990**, 43, 1413.
- Davidson, B. S.; Ireland, C. M.; *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 1036.
- Massy-Westropp, R. A.; Reynolds, G. D.; Spotswood, T. M.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 18, 1939.
- Fang, X-P.; Anderson, J. E.; Chang, C-J.; McLaughlin, J. L.; *Tetrahedron* **1991**, 47, 9751; Fang, X-P.; Anderson, J. E.; Chang, C-J.; Fanwick, P. E.; McLaughlin, J. L.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1990**, 1655.
- Yang, X.; Shimizu, Y.; Steinere, J. R.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 761.
- Cowall, P.; Cassady, J. M.; Chang, C. J.; Kozlowski, J. F.; *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1108.
- Miao, S.; Andersen, R. J.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6275; Ortega, M. J.; Zubía, E.; Ocaña, J. M.; Naranjo, S.; Salvá, J.; *Tetrahedron* **2000**, 56, 3963.
- Byrne, L. T.; Guevara, B. Q.; Patalinghug, W. C.; Reico, B. V.; Ualat, C. R.; White, A. H.; *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 1903; Nonato, M. G.; Garson, M. J.; Truscott, R. J. W.; Carver, J. A.; *Phytochemistry* **1993**, 34, 1159; Sjaifullah, A.; Garson, M. J.; *ACGC Chem. Res. Commun.* **1996**, 5, 24.
- Flematti, G. R.; Ghisalbert, E. L.; Dixon, K. W.; Trengove, R. D.; *Science* **2004**, 305, 977.
- Loeblich, A. R.; Smith, V. E.; *Lipids* **1968**, 3, 5; Johansen, J. E.; Svec, W. A.; Liaaen-Jensen, S.; Haxo, F. T.; *Phytochemistry* **1974**, 13, 2261; Aakermann, T.; Liaaen-Jensen, S.; *Phytochemistry* **1992**, 31, 1779.
- Strain, H. H.; Svec, W. A.; Aitzmüller, K.; Grandolfo, M. C.; Wegfahrt, P.; Kiosen, H.; Norgard, S.; Liaaen-Jensen, S.; Haxo, F. T.; Wegfahrt, P.; Rappoport, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1823; Strain, H. H.; Svec, W. A.; Wegfahrt, P.; Rappoport, H.; Haxo, F. T.; Norgard, S.; Kjoesen, H.; Liaaen-Jensen, S.; *Acta Chem. Scand.* **1976**, 30, 109; Johansen, J. E.; Borch, G.; Liaaen-Jensen, S.; *Phytochemistry* **1980**, 19, 441.
- Rao, Y. S.; *Chem. Rev.* **1976**, 76, 625; Pattenden, G.; *Progr. Chem. Nat. Prod.* **1978**, 35, 133; Knight, D. W.; *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 1, 287; Negishi, E.-i.; Kitora, M.; *Tetrahedron* **1997**, 53, 6707; Brückner, R.; *Chem. Commun.* **2001**, 141; Brückner, R.; *Current Org. Chem.* **2001**, 5, 679; Rossi, R.; Bellina, F.; *Targets in Heterocycl. Syst.* **2001**, 5, 169.
- Walton, H. M.; *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 312; Yamada, K.; Kato, T.; Hirata, Y.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 1479; Yamada, K.; Togawa, Y.; Kato, T.; Hirata, Y.; *Tetrahedron* **1971**, 27, 5441.
- Shaw, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2510.
- Surivet, J.-P.; Vatile, J.-M.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4373.
- Schultz, A. G.; Yee, Y. K.; *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 561; Saalfrank, R. W.; Hafner, W.; Markmann, J.; Bestmann, H. J.; *Tetrahedron* **1988**, 44, 5095; Saalfrank, R. W.; Schierling, P.; Schätzlein, P.; *Chem. Ber.* **1983**, 116, 1463; Saalfrank, R. W.; Schierling, P.; Hafner, W.; *Chem. Ber.* **1983**, 116, 3482; Ojima, N.; Takenaka, S.; Seto, S.; *Phytochemistry* **1973**, 12, 2527; Ingham, C. F.; Massy-Westropp, R. H.; Reynolds, G. D.; Thorpe, W. D.; *Aust. J. Chem.* **1975**, 28, 2499; Begley, M. J.; Gedge, D. R.; Pattenden, G.; *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 60; Ito, M.; Iwata, T.; Tsukida, K.; *Heterocycles* **1982**, 19, 1385; Ito, M.; Iwata, T.; Tsukida, K.; *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1709; Ito, M.; Hirata, Y.; Shibata, Y.; Sato, A.; Tsukida, K.; *J. Natr. Sci. Vitaminol.* **1987**, 33, 313.
- Negishi, E.-i.; Tour, J. M.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4869.
- Ciattini, P. G.; Mastropietro, G.; Morera, E.; Ortar, G.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3763.
- Copéret, C.; Sugihara, T.; Wu, G.; Shimoyama, I.; Negishi, E.-i.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3422.
- Langer, P.; *Synlett* **2006**, 3369.
- Benedict, R. G.; Brady, L. R.; *Pharm. Sci.* **1972**, 61, 1820; Foden, F. R.; McCormick, J.; O'Mant, D. M.; *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 199; Dias, D.; White, J. M.; Urban, S.; *Nat. Prod. Res.* **2007**, 21, 366; Singh, S. B.; Jayasuriya, H.; Dewey, R.; Polishook, J. D.; Dombrowski, A. W.; Zink, D. L.; Guan, Z.; Collado, J.; Platas, G.; Pelaez, F.; Felock, P. J.; Hazuda, D. J.; *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, 30, 721; Habrant, D.; Poigny, S.; Ségur-Derai, M.; Brunel, Y.; Heurtaux, B.; Le Gall, T.; Strehle, A.; Saladin, R.; Meunier, S.; Mioskowski, C.; Wagner, A.; *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2454.
- Ahmed, Z.; Langer, P.; *Tetrahedron* **2005**, 61, 2055.
- Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457; Suzuki, A.; *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147; Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R.; *Synthesis* **2004**, 15, 2419; Martin, R.; Buchwald, S.; *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461.
- Langer, P.; Saleh, N. N. R.; Köhler, V.; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1566.
- Ahmed, Z.; Langer, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1057.

30. Mata, R.; Morales, I.; Pérez, O.; Rivero-Cruz, I.; Acevedo, L.; Enriquez-Mendoza, I.; Bye, R.; Franzbalau, S.; Timmermann, B.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1961; Pelter, A.; Haensel, R.; *Z. Naturforsch. B* **1972**, *27*, 1186.
31. Langer, P.; Eckardt, T.; Schneider, T.; Göbel, C.; Herbst, -I. R.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2222.
32. Stille, J. K.; *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771; Stille, J. K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 508; Terence, N. M.; *Synthesis* **1991**, 803; Duncton, M. A. J.; Pattendem, G.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1235.
33. Freifeld, I.; Bose, G.; Eckardt, T.; Langer, P., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 351.
34. Langer, P.; Eckardt, T.; Stoll, M.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2991.
35. Mitsunobu, O.; *Synthesis* **1981**, 1.
36. Schuster, M.; Blechert, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2037; Grubbs, H.; Chang, S.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413; Fürstner, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012; Connon, S. J.; Blechert, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900; Frederico, D.; Brocksom, U.; Brockson, T. J.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 692.
37. Langer, P.; Saleh, N. N. R.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3333; Langer, P.; Eckardt, T.; Saleh, N. N. R.; Karimé, I.; Müller, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3657.
38. Görth, F. C.; Brückner, R.; *Synthesis* **1999**, 1520.
39. Siegel, K.; Brückner, R.; *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1116.
40. Siegle, K.; Brückner, R.; *Synlett* **1999**, 1227.
41. Görth, F. C.; Umland, A.; Brückner, R.; *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1055.
42. Hanish, I.; Brückner, R.; *Synlett* **2000**, 374.
43. Ohe, F. v. d.; Brückner, R.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1909.
44. Ohe, F. v. d.; Brückner, R.; *New J. Chem.* **2000**, *24*, 659.
45. Leithoff, J. S.; Brückner, R.; *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1943.
46. Vaz, B.; Alvarez, R.; Brückner, R.; Lera, A. R.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 545.
47. Khan, M. A.; Adams, H.; *Synthesis* **1995**, 687.
48. Rousset, S.; Thibonnet, J.; Abarbri, M.; Duchêne, A.; Parrain, J. L.; *Synlett* **2000**, 260; Yamano, Y.; Ito, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1599; Font, J.; Ortuño, R. M.; Sánchez-Fernando, F.; Segura, C.; Terris, N.; *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2977; Jeroncic, L. O.; Varela, O. J.; Cirelli, A. F.; de Lederkremer, R. M.; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1425.
49. Boukouvalas, J.; Lachance, N.; Ouellet, M.; Trudeau, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7665; Pohmakotr, M.; Tuchinda, P.; Premkaisorn, P.; Reutrakul, V.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11297; Staroske, T.; Hennig, L.; Welzel, P.; Hofmann, H.-J.; Müller, D.; Häusler, T.; Sheldrick, W. S.; Zillikens, S.; Gretzer, B.; Pusch, H.; Glitsch, H. G.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12723; Shen, C.-C.; Chou, S.-C.; Chou, C.-J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3141; Bellina, F.; Anselmi, C.; Viel, S.; Mannina, L.; Rossi, R.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9997; Bellina, F.; Anselmi, C.; Rossi, R.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2023; Rossi, R.; Carpita, A.; Bellina, F.; Stabile, P.; Mannina, L.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2067.
50. Boukouvalas, J.; Maltais, F.; Lachance, N.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7897.
51. Boukouvalas, J.; Beltran, P. P.; Lachance, N.; Cote, S.; Maltais, F.; Pouliot, M.; *Synlett* **2007**, 219.
52. Xu, H. W.; Wang, J. F.; Liu, G. Z.; Hong, G. F.; Liu, H.-M.; *Org. Biom. Chem.* **2007**, *5*, 1247.
53. Dayan, F. E.; Cantrell, C. L.; Duke, S. O.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4022; Macías, F. A.; Oliveros-Bastidas, A.; Marin, D.; Carrera, C.; Chinchilla, N.; Molinillo, J. M. G.; *Phytochem. Rev.* **2008**, *7*, 179; Macías, F. M.; Galindo, J. L. G.; García-Díaz, M. D.; Galindo, J. C. G.; *Phytochem. Rev.* **2008**, *7*, 155; Macías, F. A.; Molinillo, J. M. G.; Varela, R. M.; Galindo, J. C. G.; *Pest Manag. Sci.* **2007**, *63*, 327; Copping, L. G.; Duke, S. O.; *Pest Manag. Sci.* **2007**, *63*, 524.
54. Barbosa, L. C. A.; Teixeira, R. R.; Montanari, R. M. Em *Current Trends in Phytochemistry*; Epifano, F., ed.; Research Signpost; India, 2008, p. 21.
55. Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Maltha, C. R. A.; Silva, P. S.; Silva, A. A.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 655; Barbosa, L. C. A.; Costa, A. V.; Veloso, D. P.; Lopes, J. L. C.; Terrones, M. G. H.; Diaz, B. K.; Henssen, B. L.; *Z. Naturforsch. C* **2004**, *59*, 803; Barbosa, L. C. A.; Alvarenga, E. S.; Demuner, A. J.; Virtuoso, L. S.; Silva, A. A.; *Chem. Biodiv.* **2006**, *3*, 553; Chaves, F. C.; Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Silva, A. A.; *Z. Naturforsch. B* **2006**, *61*, 1287; Costa, A. V.; Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Silva, A. A.; *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 4807; Demuner, A. J.; Barbosa, L. C. A.; Veloso, D. P.; *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 1173; Lima, L. S.; Barbosa, L. C. A.; Alvarenga, E. S.; Demuner, A. J.; Silva, A. A.; *Austral. J. Chem.* **2003**, *56*, 625; Barbosa, L. C. A.; Ferreira, M. L.; Demuner, A. J.; Silva, A. A.; Pereira, R. D.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 751; Barbosa, L. C. A.; Nogueira, L. B.; Maltha, C. R. A.; Teixeira, R. R.; Silva, A. A.; *Molecules* **2009**, *14*, 160.
56. Pignatello, J. J.; Porwoll, J.; Carlson, R. E.; Xavier, A.; Gleason, F. K.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4035; Gleason, F. K.; Baxa, C. A.; *FEMS Microbiol. Lett.* **1986**, *33*, 85; Gleason, F. K.; Case, D. E.; *Plant Physiol.* **1986**, *80*, 834; Gleason, F. K.; Paulson, J. L.; *Arch. Microbiol.* **1984**, *138*, 273; Gleason, F. K.; *FEMS Microbiol. Lett.* **1990**, *68*, 77.
57. Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Forlani, G.; Pilo-Veloso, D.; Carneiro, J. V. de M.; *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 2321.
58. Paula, V. F.; Barbosa, L. C. A.; Teixeira, R. R.; Picanço, M. C.; Silva, G. A.; *Pest Manag. Science* **2008**, *64*, 863.
59. Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Santana, J. O.; Veloso, D. P.; Ellena, J.; Dorigueto, A. C.; Drew, M. G. B.; Ismail, F. M. D.; *J. Molec. Struct.* **2007**, *837*, 197.
60. Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Carneiro, J. V. de M.; Corrêa, R. S.; Ellena, J.; Dorigueto, A. C.; *J. Molec. Struct.* **2009**, *917*, 1.
61. Barbosa, L. C. A.; Rocha, M. E.; Teixeira, R. R.; Maltha, C. R. A.; Forlani, G.; *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 8562.
62. Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Maltha, C. R. A.; Teixeira, R. R.; Souza, K. A. P.; Bicalho, K. U.; *Z. Naturforsch. B* **2009**, *64*, 245.
63. Mori, H.; Kubo, H.; Katsumura, S.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5311.
64. Kitora, M.; Negishi, E.-i.; *Synthesis* **1997**, 121.
65. Belil, C.; Pascual, J.; Serratosa, F.; *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2701.
66. Ogawa, Y.; Maruno, M.; Wakamatsu, T.; *Heterocycles* **1995**, *41*, 2587.
67. Anastasia, L.; Xu, C.; Negishi, E.-i.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5673.
68. Ogawa, Y.; Maruno, M.; Wakamatsu, T.; *Synlett* **1995**, 871.
69. Yamamoto, M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 649; Yamamoto, M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 582.
70. Xu, C.; Negishi, E.-i.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 431.
71. Rossi, R.; Bellina, F.; Biagetti, M.; Mannina, L.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7799.
72. Bellina, F.; Ciucci, D.; Vergamini, P.; Rossi, R.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2533.
73. Trost, B. M.; *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695.
74. Baldwin, J. E.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734; Johnson, C. D.; *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476.
75. Lu, X.; Huang, X.; Ma, S.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5963.
76. Kundu, N. G.; Pal, M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 86.
77. Rossi, R.; Bellina, F.; Biagetti, M.; Catanese, A.; Mannina, L.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5281.
78. Liu, F.; Negishi, E.-i.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8591.
79. Kitora, M.; Negishi, E.-i.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9041.
80. Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10213.
81. Negishi, E.-i.; Alimardanov, A.; Xu, C.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 65.
82. Inack-Ngi, S.; Rahmani, R.; Commeira, L.; Chouraqi, G.; Thibonnet, J.; Duchêne, A.; Abarbri, M.; Parrain, J. C.; *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 779.
83. Rousset, S.; Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Duchêne, A.; Parrain, J.-L.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 701.
84. Rousset, S.; Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Parrain, J.-L.; Duchêne, A.; *J. Org. Chem.* **2003**, *44*, 7633.