

ESTRATÉGIAS NA SÍNTESE DE GIBERELINAS

Rosângela de Almeida Epifanio ^{a,b} e Angelo C. Pinto ^b

^a Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Morro do Valonguinho s/nº, CEP 24020, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

^b Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CT, Bloco A, 6º andar, Cidade Universitária, CEP 21910, Rio de Janeiro, Brasil.

Recebido em 17/11/88; cópia revisada em 18/10/89

ABSTRACT

This article is an overview of the principal synthetic routes and strategies published in the field of gibberellin synthesis, in particular that of gibberellic acid – the principal constituent of this class of plant growth hormone.

The diverse methodologies that have emerged from this synthetic challenge reveal common principles and stress the variety of approaches possible in the stereoselective synthesis of gibberellic acid.

Progress in this total synthesis was made through discoveries in new chemical reactions, new reaction conditions and the development of new strategies.

INTRODUÇÃO

Durante muito tempo as culturas de arroz ao redor do mundo foram afetadas por uma doença peculiar que consiste, de forma simplificada, no crescimento precoce das mudas com posterior morte causada pelo esgotamento das reservas de carboidratos.

Historicamente, esta anomalia de crescimento das mudas de arroz causou sérias consequências econômicas e sociais ao Japão, onde ficou conhecida como “baka-nae”. Neste país, ocorreu a primeira descrição científica desta doença em 1898¹.

As pesquisas iniciais indicaram que o agente causador da doença era um metabólito secundário produzido pelo fungo posteriormente classificado como *Gibberella fujikuroi* (Saw.)².

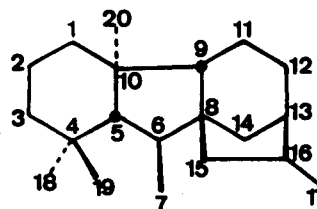
Em 1938, Yabuta e Sumiki isolaram deste fungo duas substâncias cristalinas que foram denominadas giberelinas³. A primeira, inicialmente chamada de giberelina A em 1941⁴, na verdade era uma mistura de 3 substâncias – giberelinas A₁, A₂ e A₃ – como foi demonstrado em 1955⁵. A segunda, giberelina B, era destituída de atividade e corresponde ao ácidoalogiberélico⁶.

As investigações feitas, principalmente após a segunda guerra mundial, no Japão e nos Estados Unidos da América propiciaram a determinação da estrutura do ácido giberélico (giberelina A₃ – GA₃). Por volta de 1959 a sua estrutura planar já era conhecida^{7,8} e as dúvidas existentes sobre a

estereoquímica desta substância foram esclarecidas pelos estudos de difração de Raios-X desenvolvidos, independentemente, em Glasgow⁹ e Harvard¹⁰.

Desde então, uma grande variedade de substâncias similares, diterpenos ácidos, possuindo o mesmo esqueleto carbônico foi isolada e identificada, tornando necessário a adoção de uma nomenclatura oficial, na qual as giberelinas são designadas pela sigla GAn, onde n indica a ordem cronológica de descoberta¹¹.

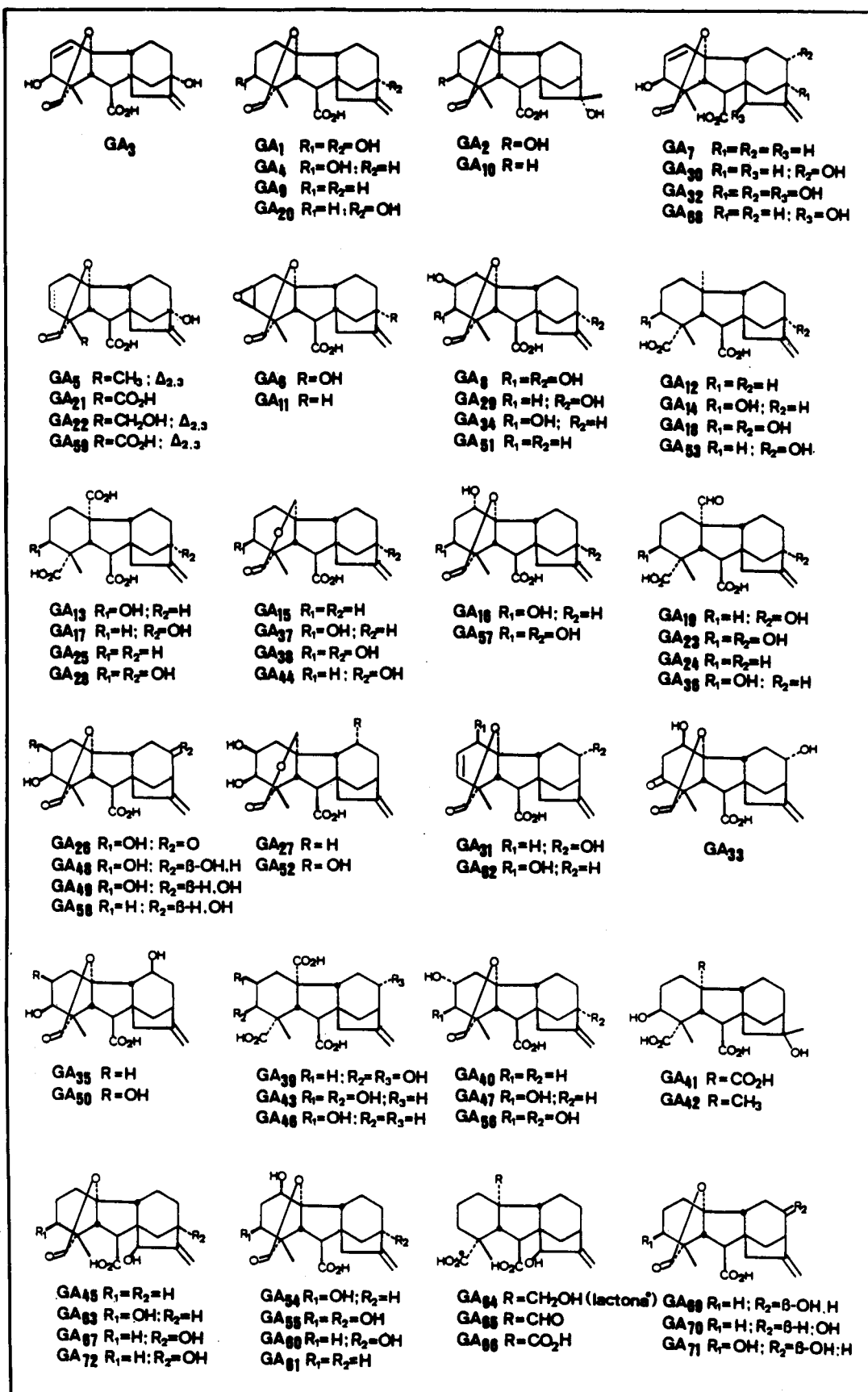
Hoje, são conhecidos mais de 70 diterpenos ácidos policíclicos que constituem esta família (ver Quadro 1)^{12,13}, isolados de fungos e de vegetais superiores. Estas substâncias podem ser classificadas em 2 grupos: as C-20 giberelinas, com 20 átomos de carbono e esqueleto *ent*-giberelano e as C-19 giberelinas, com esqueleto *ent*-20-norgiberelano¹⁴.



ent-giberelano

O ácido giberélico é a giberelina mais largamente distribuída e um dos membros de maior complexidade estrutural desta classe, que é hoje, reconhecidamente, a mais importante de hormônios vegetais, exercendo uma variedade de funções fisiológicas em todas as plantas¹⁵.

Os importantes efeitos biológicos das giberelinas foram amplamente explorados no sentido de beneficiar a agricultura. O ácido giberélico, produzido industrialmente pela fermentação de *G. fujikuroi*, tem sido aplicado para estimular o crescimento da cana-de-açúcar, para auxiliar a germinação da cevada e produção do malte verde, e na produção de frutas e verduras¹⁶.



QUADRO 1

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES ACERCA DA SÍNTESE DE GIBERELINAS

A atividade biológica, como hormônio de crescimento vegetal, e a "novidade estrutural" das giberelinas atraíram a atenção de muitos químicos orgânicos no final dos anos 50. As pesquisas visando à síntese de giberelinas se intensificaram com a elucidação estrutural do ácido giberélico em 1963¹⁰. Embora, em 1977, a literatura registrasse mais de 150 artigos (de mais de 25 diferentes grupos de pesquisa) sobre a síntese de giberelinas, a síntese total do ácido giberélico, membro mais importante da classe, ainda não havia sido realizada¹⁷. Existia na literatura apenas a síntese total de uma C-20 giberelina muito simples, GA₁₅¹⁸, e entre as C-19 giberelinas, Mori havia publicado, em 1969, a síntese formal (racêmica) de GA₄, GA₂, GA₉ e GA₁₀^{19,20}.

Apenas em 1978 a literatura registrava a 1ª síntese total do ácido giberélico (GA₃)^{17,21}. Este mesmo grupo, de Harvard, publicou a 2ª síntese desta giberelina²². Pouco tempo depois Mander publicava a síntese de GA₁²³, GA₃^{24,25} e GA₄²⁶.

Vencido o desafio inicial, os trabalhos objetivaram a síntese de giberelinas menos abundantes a partir das giberelinas isoladas em maior quantidade com a fermentação de fungos. Estas sínteses visam não só a confirmação das estruturas propostas para algumas giberelinas naturais como também a realização de ensaios biológicos²⁷⁻³³. Com esta finalidade giberelinas isoladas de fungos também foram transformadas em seus derivados não naturais^{34,35}.

CONSIDERAÇÕES ACERCA DA ESTRUTURA DAS GIBERELINAS

Um exame um pouco mais detalhado da estrutura das giberelinas e particularmente do ácido giberélico contribui para esclarecer as causas das dificuldades em se sintetizar estas substâncias.

Talvez seja merecedor de um maior destaque a presença, no esqueleto das giberelinas, da unidade pouco comum biciclo | 3.2.1 | octano, que estimulou o desenvolvimento de vários métodos, engenhosos e alguns elegantes, para a construção de tais sistemas (ver Estratégias de Síntese do Sistema biciclo | 3.2.1 | octano).

A estrutura do ácido giberélico inclui oito centros quirais. Na realidade, somente seis destes oito centros são importantes, pois as pontes da lactona e do anel D são forçadas a ser *cis* na estrutura molecular.

A junção dos anéis B e C é *cis*: normalmente o arranjo mais estável de simples hidrindanos. Entretanto, no sistema B-C-D do ácido giberélico o isômero *cis* parece ser consideravelmente mais tensionado do que o *trans* e este fato tem consequências importantes na química das moléculas que incorporam este sistema de anéis.

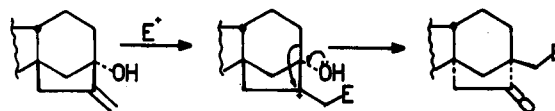
O substituinte carbonílico em C (6) possui configuração β pseudo-equatorial; isto faz com que o epímero α ou a mistura de epímeros α e β , produzida em algumas reações de degradação de giberelinas, possa ser fácil e completamente convertido ao isômero de configuração natural.

Por outro lado, a hidroxila em C (3) possui orientação β (axial), termodinamicamente desfavorável, e a redução de uma carbonila em C (3) fornece predominantemente o álcool 3 α -equatorial³⁶.

Por último, o caráter problemático da síntese de giberelinas pode ser atribuído à justaposição de vários grupos funcionais em uma única molécula: "singularly diabolical placement and density of functionality"¹⁷. Isto torna as giberelinas suscetíveis a uma grande variedade de rearranjos, muitos dos quais ocorrem em condições brandas e usuais em síntese.

CONSIDERAÇÕES ACERCA DA REATIVIDADE DAS GIBERELINAS

Considerando, inicialmente, a função álcool alílico terciário dos anéis C e D, presente em grande parte das giberelinas naturais, observa-se que este sistema frente a um eletrófilo sobre um rearranjo, do tipo Wagner-Meerwein, da ligação C (12) - C (13), resultando na formação de um novo biciclo | 3.2.1 | octano com configuração do anel D invertida (Esquema 1)²⁵.

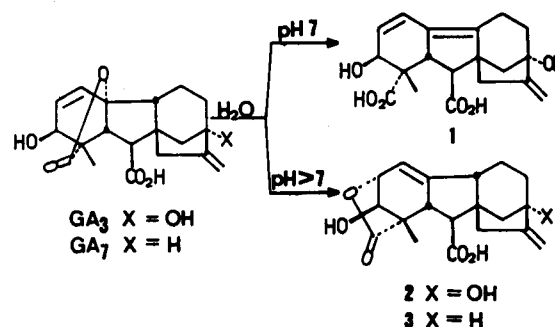


ESQUEMA 1

A reatividade do anel A das giberelinas não fica atrás da observada para os anéis C e D, sofrendo uma série de rearranjos em condições muitas vezes brandas.

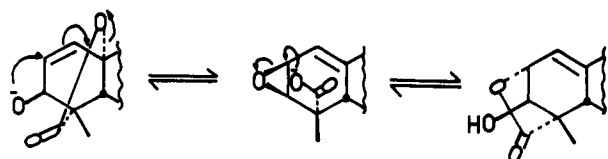
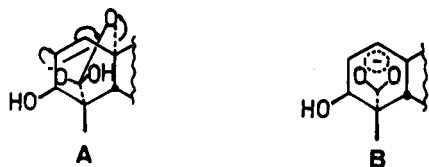
O ácido giberélico (GA₃) se deixado em repouso em água destilada em pH 7 é transformado autocataliticamente, através da *trans*-eliminação da lactona, ao ácido giberênico (1) (Esquema 2)^{37,38}.

A lactona C(4) - C(10) de GA₃, GA₇ e de seu éster metílico sofre transposição alílica (GA₃ $\rightarrow$ 2 e GA₇ $\rightarrow$ 3) quando estas giberelinas são tratadas com solução alcalina diluída a frio (Esquema 2)³⁹.



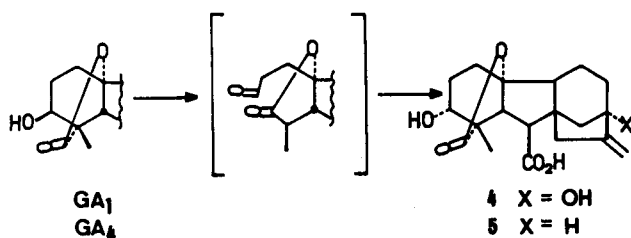
ESQUEMA 2

Para explicar este rearranjo foram propostos 3 mecanismos: uma reação envolvendo o intermediário tetraédrico A, um deslocamento alílico não concertado envolvendo o intermediário B, e um processo SN₂' *anti*, via o intermediário 2 β , 3 β epóxido (Esquema 3)⁴⁰.



ESQUEMA 3

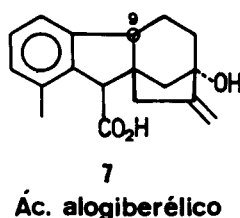
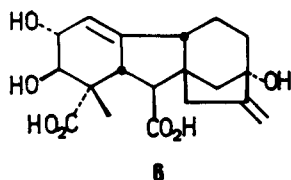
As C-19 giberelinas que possuem o anel A saturado (tais como GA₁ e GA₄) sofrem epimerização em C (3) nas mesmas condições: solução alcalina diluída^{39,41}. Um mecanismo retroaldol foi proposto para a epimerização da hidroxila⁴²: a clivagem da ligação C (3) - C (4) leva ao aldeído que novamente cicliza ao álcool α-equatorial, mais estável (Esquema 4)⁴³.



ESQUEMA 4

Já em condições alcalinas mais fortes, GA₃ sofre hidroxilação em C(2), migração da ligação dupla Δ 2,3 e abertura da lactona, originando o diácido 6⁸.

Tratamento do ácido giberélico (GA₃) com ácido mineral diluído, ou água em ebulição, leva à eliminação descarboxilativa de água e CO₂, fornecendo o ácido alogiberélico (7) que possui o anel A aromático e estereoquímica invertida em C(9). Esta epimerização, que ocorre através da protonação de um derivado C(9) - C(10) insaturado, leva à fusão de anéis B e C, termodinamicamente favorecida⁶.



Esta reatividade e complexidade estrutural das giberelinas tornaram o anel A e o sistema de anéis C e D os centros das atenções dos químicos sintéticos que planejavam sintetizar estas substâncias. Em consequência disso, inúmeras abordagens sintéticas foram desenvolvidas para a construção destes anéis, sendo que apenas algumas foram utilizadas em sínteses totais.

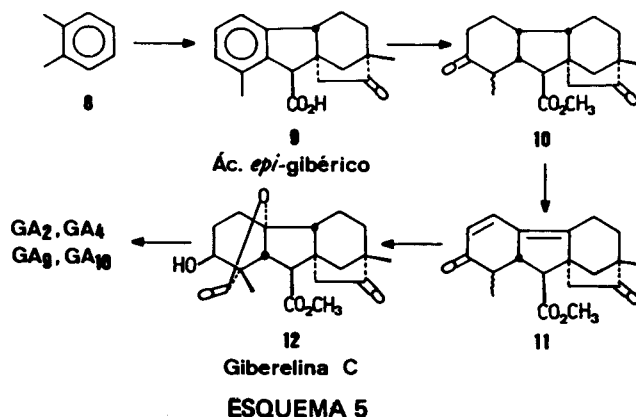
ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE DO ANEL A

O Quadro 2 resume todas as estratégias utilizadas na formação do anel A na síntese de C-19 giberelinas.

Utilização de síntons benzenóides

A maior parte dos estudos sobre a síntese de giberelinas se baseia em síntons benzenóides como precursores do anel A, como nas rotas a e b do Quadro 2.

O grupo japonês liderado por K. Mori iniciou seus estudos sobre a síntese de giberelinas em 1959. Em 1969, este grupo publicou um trabalho completo sobre a síntese formal racêmica de GA₄, GA₂, GA₉ e GA₁₀, utilizando o ácido (±) *epigibérico* (9) como intermediário chave. Entretanto, a sequência completa até a giberelina C (12) utiliza cerca de 52 etapas, muitas das quais com baixíssimos rendimentos (Esquema 5). A conversão de 12 às 4 giberelinas consiste em mais 3 etapas que não foram repetidas por Mori^{19,20,44,45}.

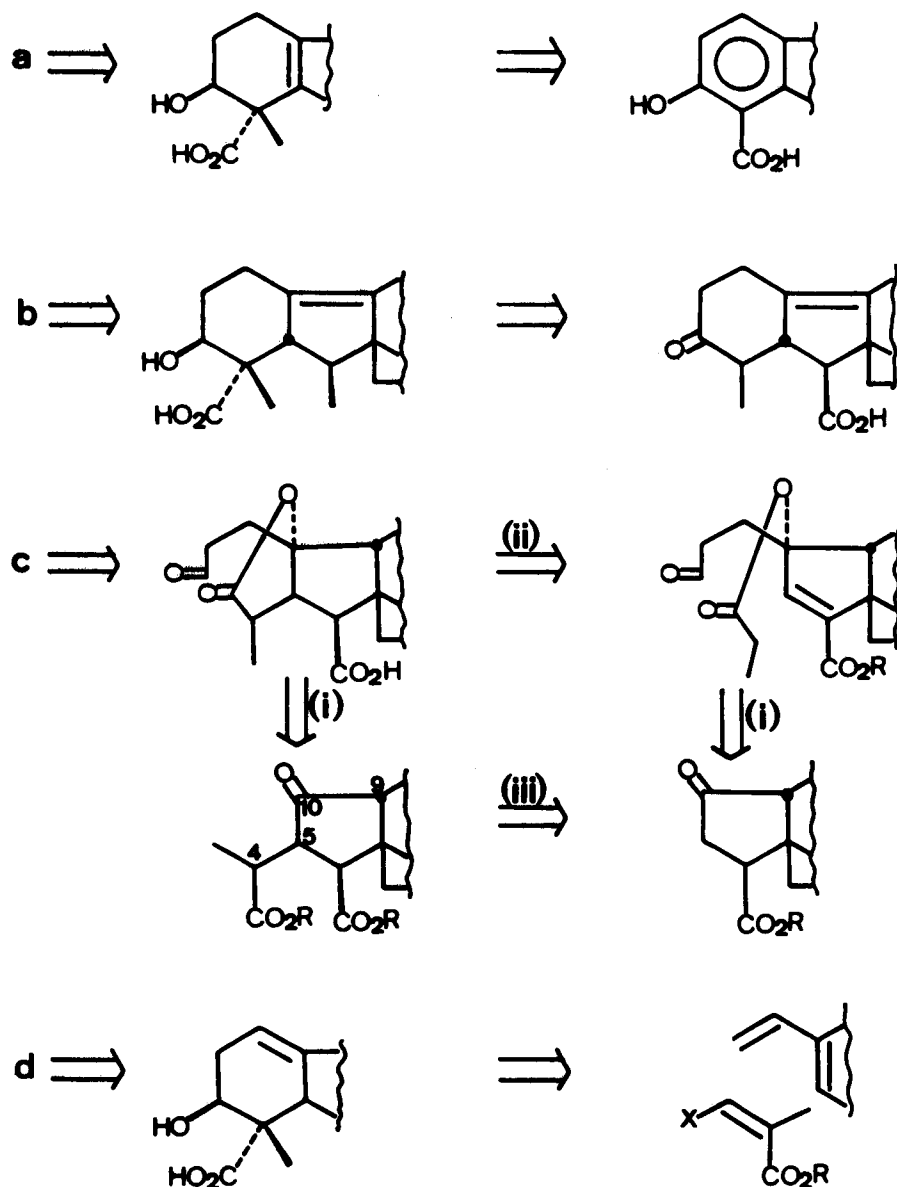


ESQUEMA 5

Metodologias mais sofisticadas empregando anéis A aromáticos foram iniciadas por Loewenthal^{46,47}, desenvolvidas por House^{48,49} e Baker⁵⁰ mas somente fizeram parte em sínteses totais nos laboratórios de Mander. A rota a foi utilizada pelo grupo australiano em uma de suas sínteses bem sucedidas de GA₃²⁴.

Os estudos de House e colaboradores com modelos encorajaram Mander a tentar a alquilação reductiva em C(4) esperando obter estereosseletivamente a metila C(19) em posição *anti* à função carboxila em C(6). Entretanto, existiam trabalhos que relatavam a hidrogenólise da metoxila em C(3) durante a redução de Birch^{48,49} e a descarboxilação oxidativa durante o isolamento de um ácido carboxílico 13-deoxi análogo a 17⁵⁰, os quais caracterizavam problemas a serem resolvidos. A solução foi simplesmente a utilização do éster metílico em C(4), 16, para a redução alquilativa, que forneceu 17 em 84% de rendimento^{23-26, 51-53}.

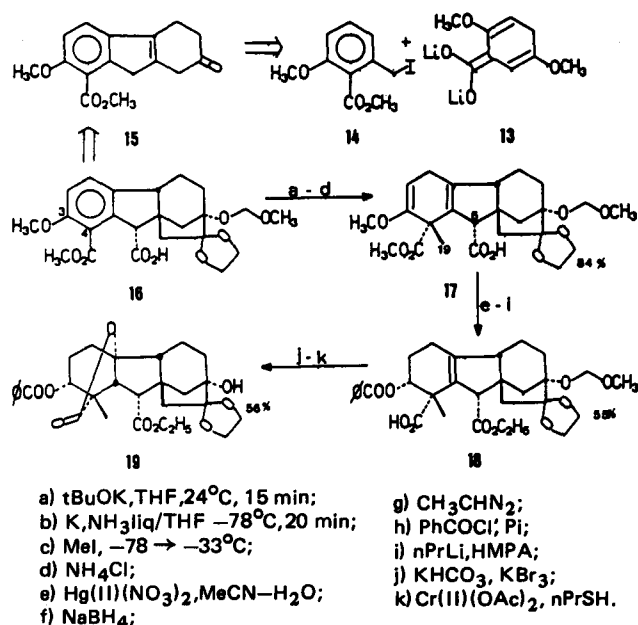
O intermediário 17 obtido em 13 etapas a partir do ácido 2,5 - dimetoxibenzóico possuía, segundo Mander, todos



QUADRO 2

Estratégias utilizadas na formação do anel A de C-19 giberelinas

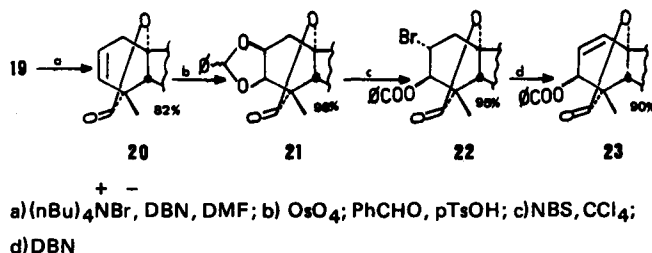
os requisitos necessários para completar a síntese de GA₃. A elaboração do anel A-lactona foi feita através da rota descrita no Esquema 6²⁵.



ESQUEMA 6

A estereoquímica correta em C(6) - 6 β foi obtida simplesmente pelo tratamento do derivado 6a (19) em meio básico (epímero termodinamicamente mais estável).

O derivado tetracíclico 19 é intermediário na síntese de Mander de GA₁, que possui o anel A saturado, e de GA₃ ($\Delta^{1,2}$). Para obter o anel A insaturado, entre os diversos métodos utilizados, o que forneceu melhores resultados consistiu na eliminação do 3 - fenil sulfonato ao derivado 2,3 - insaturado 20 e preparação do 2 β , 3 β - diol. O derivado benzilideno acetal 21 tratado com N-bromo-succinimida fornece o bromo benzoato 22. A eliminação do bromo dá origem à dupla ligação $\Delta^{1,2}$ de GA₃.

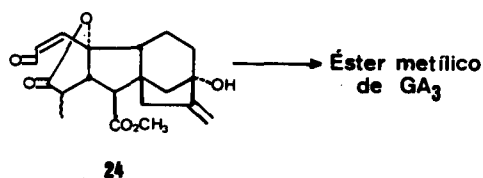


ESQUEMA 7

Utilização de reações do tipo aldol

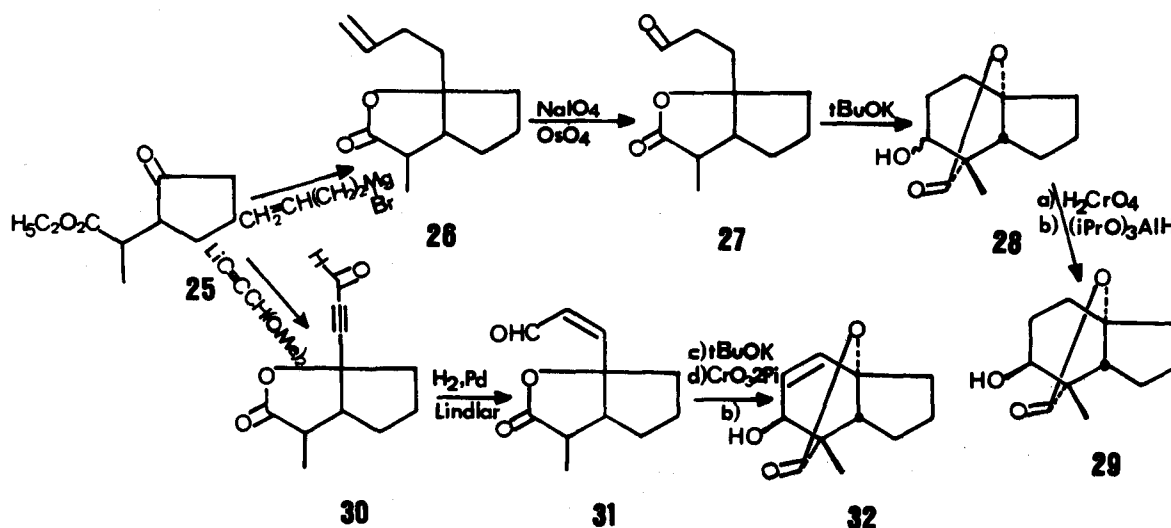
A reatividade das giberelinas que possuem o anel A saturado frente à soluções alcalinas deu origem à estratégia do tipo aldol (rota c do Quadro 2).

A viabilidade desta abordagem foi inicialmente demonstrada por Dolby e colaboradores em estudos com modelos^{54,55} e posteriormente por Stork na reconstrução estereosseletiva do éster metílico de GA₃ a partir do aldeído 24^{56,57}.



ESQUEMA 8

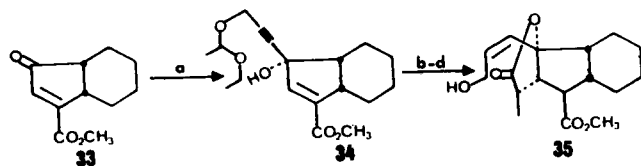
Para as outras transformações, na rota c (Quadro 2), existem duas possibilidades, sendo que ambas utilizam a adição de um sinton propionaldeído a C (10) (transformação i), diferindo na formação da ligação C(4) - C(5). A rota c utilizando a transformação iii forneceu bons resultados nos modelos utilizados por Dolby (Esquema 9)^{54,55}.



ESQUEMA 9

Já a transformação de Michel (ii, Quadro 2) foi a estratégia base da melhor das duas sínteses de Mander^{23/25/26}. Esta síntese é baseada na adição estereocontrolada do anel A-lactona ao éster 36, preparado a partir de 1,6 - dimetoxinaftaleno em 11 etapas.

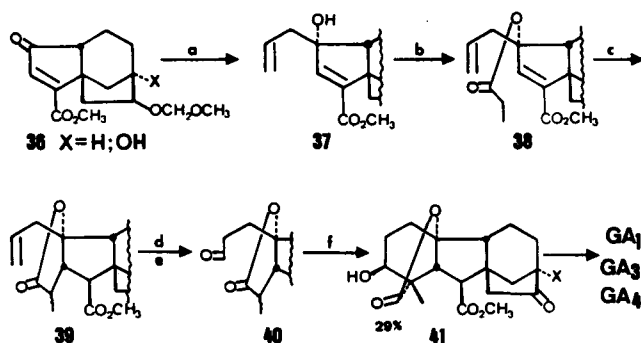
A alquilação da carbonila em C (10) por um nucleófilo precursor dos carbonos 1,2 e 3 do anel A foi feita por Stork no sistema modelo 33 (Esquema 10)⁵⁸.



a) $\text{EtOCH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{O}-\text{Cl}$, Et_2O ; b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$, DMAP, THF;
c) K_2CO_3 , MeOH; d) H_2 , Lindlar, HOAc- H_2O .

ESQUEMA 10

Mander, baseado na mesma estratégia, utilizou a rota descrita no Esquema 11 para a síntese de GA_1 , GA_3 e GA_4 ²⁵.



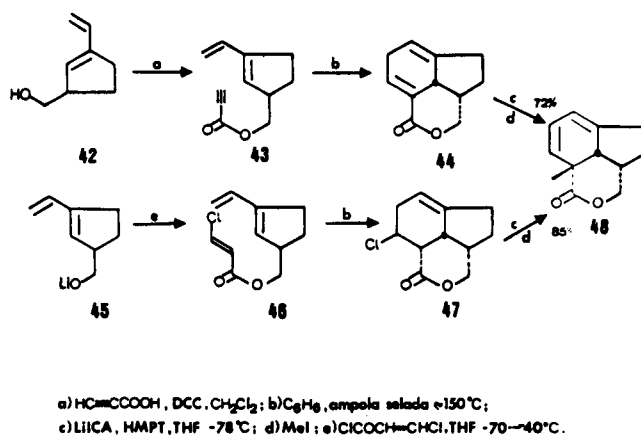
a) $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2\text{Al}$, THF, -78°C ; b) $(\text{EtCO})_2\text{O}$, NEt_3 , DMAP; c) KH , DMF;
d) $(\text{iAm})_2\text{BH}$, Et_2O (1h); NaHPO_4 , H_2O_2 ; e) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Pi}$; f) K_2CO_3 2%.

ESQUEMA 11

Utilização de Diels-Alder intramolecular

Finalmente a rota d (Quadro 2) mostra a estratégia base empregada por Corey na primeira síntese total de GA_3 ^{17/21}. Na verdade, a elegante cicloadição intramolecular $|4+2|$ foi realizada como é indicado no Esquema 14b. A quiralidade em C(5) é assegurada, visto que o dienófilo fica restrito à adição pela face a da molécula.

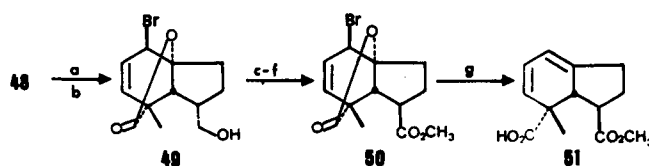
Esta etapa, aparentemente simples, causou muitos problemas antes de lograr sucesso. Segundo Danheiser, que como estudante de pós-doutorado em Harvard teve o privilégio de participar dos 5 anos finais da síntese de GA_3 , inicialmente existiam duas rotas diferentes para a incorporação do anel A³⁶. Estas rotas haviam sido testadas em sistemas modelo com sucesso (Esquema 12)⁵⁹.



a) $\text{HO}-\text{C}(\text{COOH})$, DCC, CH_2Cl_2 ; b) C_6H_6 , ampola selada $+150^\circ\text{C}$;
c) LiCl, HMPT, THF -78°C ; d) MeI; e) $\text{ClCOCH}=\text{CHCl}$, THF -70 a -40°C .

ESQUEMA 12

O grupo de Corey, tendo em mãos estas duas alternativas de incorporação dos carbonos do anel A, iniciou a conversão do intermediário 48 ao modelo do ácido Corey-Carney, 51, que já havia sido convertido a GA_3 ⁶⁰. A amostra do ácido Corey-Carney (58) havia sido produzida a partir da degradação do éster metílico de GA_3 .



a) KOH , MeOH; CO_2 ; b) PBr_3 ; c) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Pi}$; d) SiO_2 ; e) Jones; f) CH_3N_2 ; g) Zn .

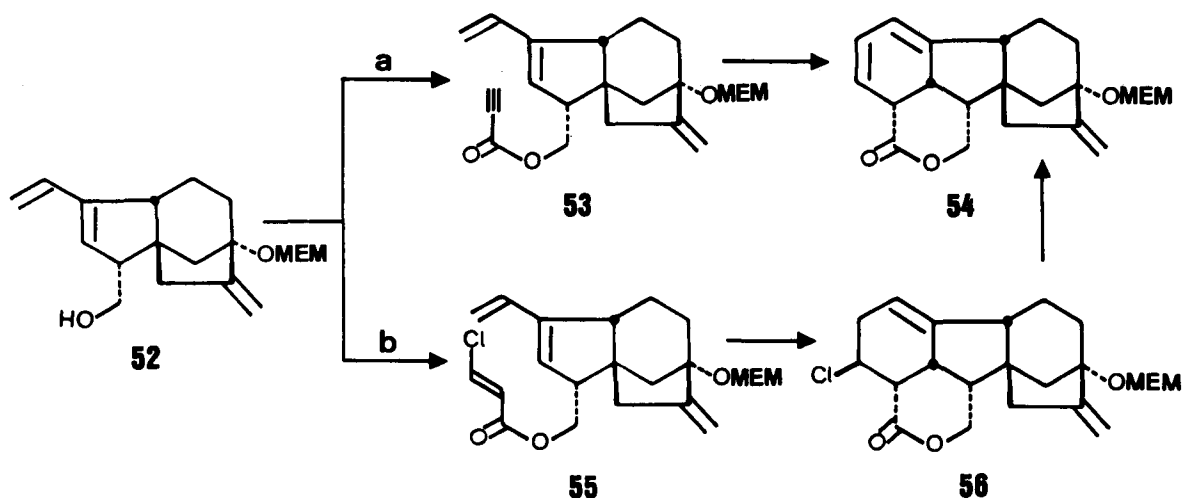
ESQUEMA 13

Nesta altura dos trabalhos, iniciou-se então a síntese de GA_3 propriamente dita, chegando-se ao intermediário chave 52 em 24 etapas a partir de 119 (Esquema 30).

Chegava a hora de fazer as reações de construção do anel A: incorporação do dienófilo e Diels-Alder intramolecular (Esquema 14).

O 1º éster (53, rota a), após várias tentativas fracassadas, foi obtido em baixo rendimento (56%); isto levou o grupo a utilizar o 2º (55, rota b) obtido sem problemas em 72% de rendimento.

A reação de Diels-Alder com 55 foi feita em condições idênticas às utilizadas no modelo; entretanto, para a constatação do grupo, este tratamento resultou na completa conversão de 55 a um "breu incaracterizável" e nenhum produto de Diels-Alder. Nesta altura, o grupo, em estado de pânico,³⁶ pensou na hipótese de que a polimerização do éster tricíclico envolvia a decomposição do éter alílico do anel D, provavelmente catalisada pela eliminação de ácido clorídrico da função éster β -cloro acrilil. A reação de Diels-Alder foi imediatamente testada na presença de carbonato de cálcio.



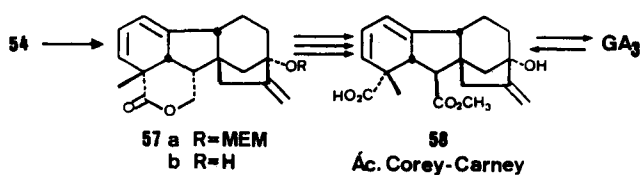
ESQUEMA 14

cio como um capturador insolúvel de ácido. Segundo Danheiser, esta reação produziu "calcário revestido de breu". Por último, testaram um outro capturador de ácido e como precaução adicional fizeram a degaseificação da mistura reacional. Deste modo, aquecendo a solução degaseada de 55 em benzeno na presença de óxido de propileno, a 160°C por 45 hs, obtiveram, finalmente, a tão desejada lactona 56 em 55% de rendimento, após recristalização (Esquema 14).

As etapas seguintes ocorreram como nas condições previamente utilizadas nos modelos. A eliminação do cloreto e a metilação em C(4) foram conseguidas em 75% de rendimento, pelo tratamento de 56 com isopropilcicloexilamida de lítio (LiICA) numa mistura de THF e HMPA a 78°C, seguido pela adição de iodeto de metila.

A clivagem seletiva do grupo MEM foi feita pelo tratamento de 57a com brometo de zinco em $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{MeNO}_2$ (70% de rendimento).

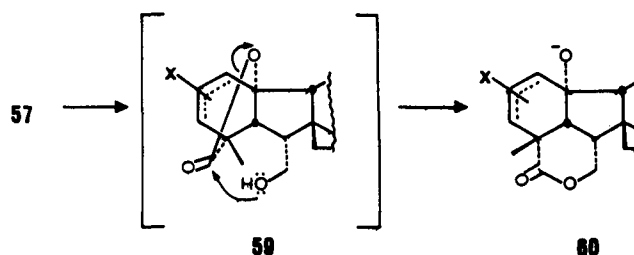
Tendo o derivado 57b, o objetivo imediato era a síntese do ácido Corey-Carney (58), cuja transformação a GA_3 já havia sido feita em estudos preliminares. Logo, para completar a síntese restava a hidrólise do anel lactônico, a oxidação do grupo hidroximetileno em C(6) e finalmente a epimerização deste ao isômero β , mais estável (Esquema 15).



ESQUEMA 15

Como já vimos, o grupo de Corey já havia feito estas transformações em modelos (Esquema 13). Entretanto, as tentativas de gerar halo-lactonas do tipo 59 a partir da lac-

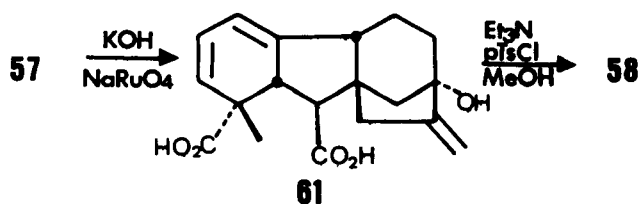
tona pentacíclica 57 foram frustradas pela tendência "incontrolável" da hidroxila em C(7) de atacar o grupo carboxila C(14), regenerando a δ -lactona original e iniciando concomitantemente a degradação do anel A (Esquema 16). Todas as tentativas feitas para suprimir esta translactonização foram em vão.



ESQUEMA 16

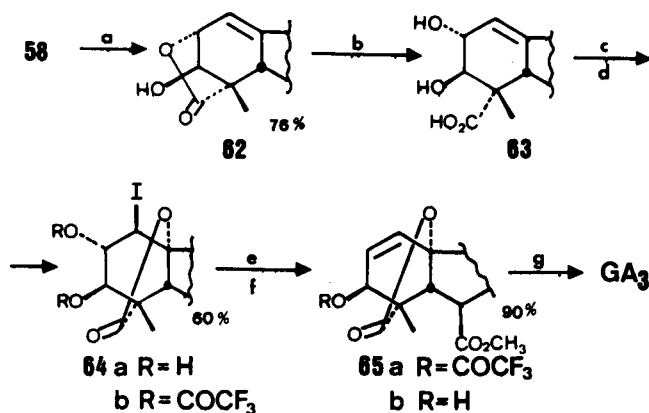
Segundo Danheiser, este foi o momento de maior depressão das investigações, quando as perspectivas para a consumação da síntese total do ácido giberélico tornaram-se tenebrosas³⁶. Entretanto, sem desanimar, Corey imaginou outro esquema para a elaboração do anel A-B. Nesta ocasião ele presenteou Gary Keck e R. L. Danheiser com uma cópia do relato de Sir Edmund Hillary sobre a conquista do Monte Everest, destacando o capítulo II: "O Cume", para que eles lessem com atenção. Inspirados pelas adversidades vencidas, eles redobram os esforços e iniciaram a investigação sobre a nova rota do anel A-lactona de GA_3 .

O restante da síntese foi feito como no Esquema 17. Vale a pena relatar que a primeira rota com bons resultados era de 10 etapas, enquanto que a mostrada no esquema abaixo produziu o ácido de Corey-Carney em apenas 2 etapas.



ESQUEMA 17

Visto que 6 anos antes eles haviam transformado o ácido Corey-Carney no ácido giberélico, nesta altura a 1ª síntese total desta giberelina estava pronta (Esquema 18)²¹.



a) AMCPB, CH_2Cl_2 ; b) NaOH, EtOH; c) I_2 , NaHCO₃, THF; d) $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{O}$, PI-THF; e) Zn; f) NaHCO₃-H₂O; g) Pr^+Li^- .

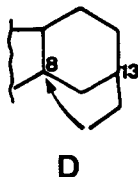
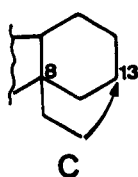
ESQUEMA 18

ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE DO SISTEMA BICICLO | 3.2.1 | OCTANO

A síntese da unidade tricíclica B-C-D foi um grande desafio como consequência da tensão estérica associada ao sistema.

Apesar de existirem, como já vimos, poucas sínteses-totais de giberelinas, diversos métodos de construção do sistema biciclo | 3.2.1 | octano foram desenvolvidos.

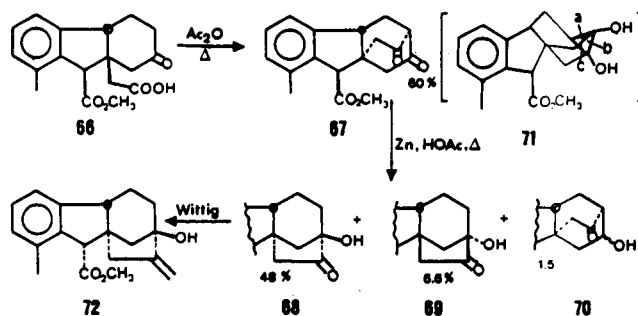
Observamos que, independente do método, existem duas maneiras fundamentais de abordar a ciclicização do anel D. Considerando o esqueleto *ent*-giberelano e sua numeração, a primeira consiste na ligação ao carbono 13 de um substituinte em C(8) (Figura C). A segunda consiste na ligação de um substituinte de C(13) a C(8) (Figura D). Poucas abordagens não se encaixam nestes dois grupos e são discutidas a seguir.



A primeira consiste na formação inicial do sistema biciclo | 2.2.2 | octano (67) através da ligação de um substituinte em C (8) a C (14)⁶¹. Mori e colaboradores utilizaram este intermediário (67) e a partir de um rearranjo em zinco e ácido acético, obtiveram o sistema biciclo | 3.2.1 | octano em 48% de rendimento (Esquema 19).

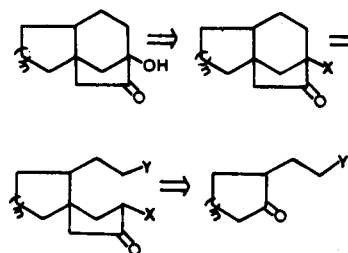
Este rearranjo provavelmente envolve o intermediário ciclopropanodiol 71 gerado pela condensação pinacolínica intramolecular. A clivagem das ligações a, b ou c fornece os produtos 68, 69 e 70, respectivamente⁶².

A metilação de Wittig de 68 com trifenilmetileno-fosforano, seguida da hidrólise alcalina, forneceu o ácido *dl-epi*-alogiberélico 72 em apenas 8,6% de rendimento.



ESQUEMA 19

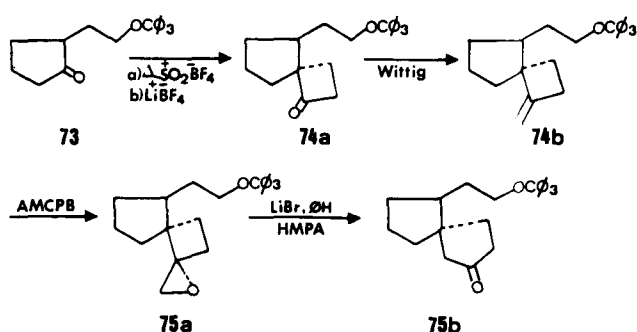
Como veremos adiante, em todos os métodos para a criação do anel D, a etapa de ciclicização é feita a partir de um anel C já existente. Uma abordagem diferente foi feita por Trost e Latimer para a síntese estereocontrolada do fragmento B-C-D, em que a etapa final é o fechamento do anel C (Esquema 20).



ESQUEMA 20

Segundo os autores, esta abordagem possibilita o controle da estereoquímica da junção dos anéis B-C e a obtenção de qualquer padrão de substituição, podendo ser utilizada na síntese de produtos naturais que possuam este sistema de anéis⁶³.

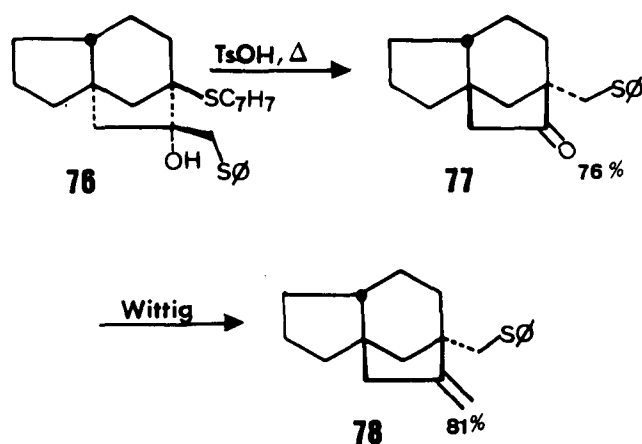
O tratamento da ciclopentanona 73 com fluorborato de ciclopropildifenilsulfônio e KOH em Me₂SO, seguido por fluorborato de lítio em refluxo em benzeno, forneceu a ciclobutanona 74a em 81% de rendimento (Esquema 21). Metilação de Wittig, seguida de epoxidação com perácido e posterior rearranjo do epóxido, forneceu 75b em 78% de rendimento.



ESQUEMA 21

Após a ciclização do anel C, a última etapa da síntese consiste no rearranjo dos anéis C e D e metilação de Wittig do produto com a estereoquímica desejada (Esq. 19).

A presença do grupo $-\text{CH}_2\text{SPh}$ serve não somente para facilitar a oxigenação em C (13) mas também para estabilizar o carbênio formado durante o rearranjo.



ESQUEMA 22

Nenhuma dessas duas estratégias foi, até hoje, utilizada em sínteses totais de giberelinas.

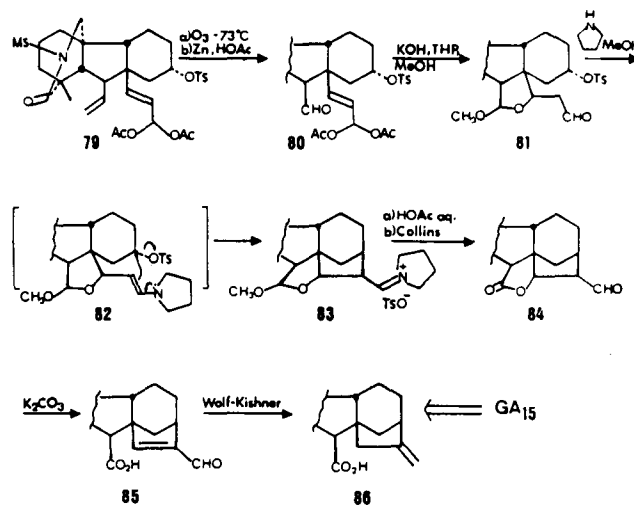
Ligação de um substituinte em C(8) a C(13)

A maioria dos trabalhos sobre a ciclização do anel D de giberelinas se baseia neste tipo de abordagem. Dentre estes estão as duas sínteses totais do ácido giberélico feitas por Corey e colaboradores^{17,22}. Estas abordagens podem ser divididas de acordo com o tipo de reação envolvida.

Via Substituição Nucleofílica

Na síntese de Nagata de *dl*-GA₁₅, a 1ª total de uma C-20 giberelina, foi utilizado o esquema abaixo na construção do anel D, com um rendimento total de 40%. A ciclização pode ser interpretada como uma S_N2 intramolecular da enamina intermediária 82^{18,64}.

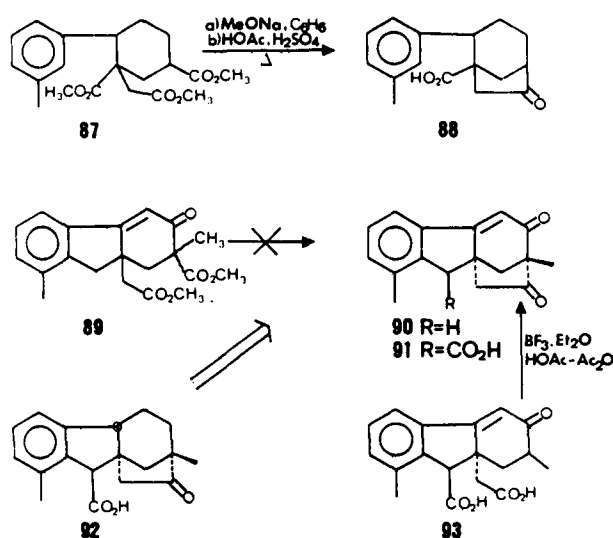
A redução de Wolf-Kishner de 85 é acompanhada pela migração da dupla ligação para a posição *exo*, como era esperado em analogia ao trabalho de Briggs e cols.⁶⁵



ESQUEMA 23

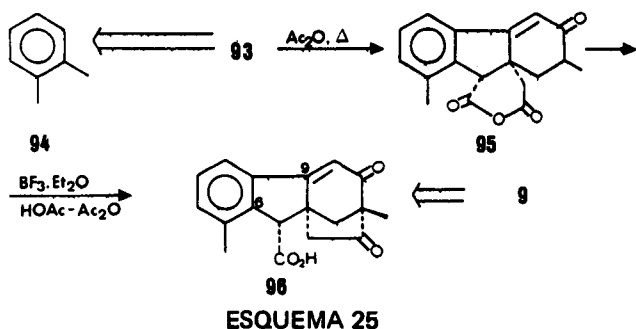
Via Condensações do Tipo Aldólica

A ciclização de Dieckman utilizada por Gerber na formação de 88 (Esquema 24)⁶⁶ foi utilizada sem sucesso por Loewenthal no diéster 89. Entretanto, a obtenção de *dl*-giberona (91) e do ácido *dl*-gibérico (92) foi possível utilizando o complexo BF₃.Et₂O como agente de ciclização (Esquema 24)^{67,68}.

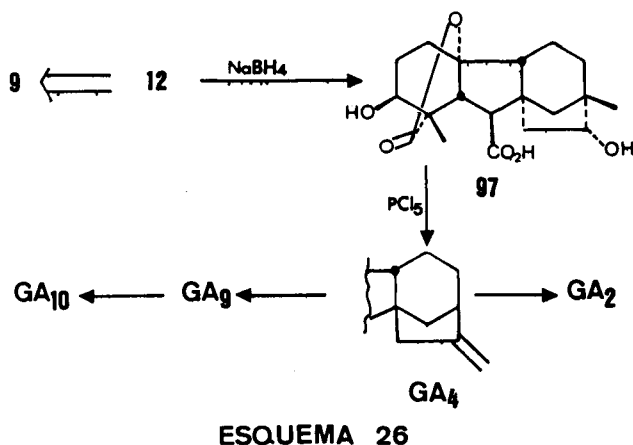


ESQUEMA 24

Esta reação foi utilizada por Mori na formação do ácido *epi*-gibérico (9), intermediário da síntese formal de GA₂, GA₄, GA₉ e GA₁₀. Entretanto, para gerar a configuração correta nos carbonos 9, 6 e 13 de 9, o derivado tetracíclico 96 foi preparado através do anidrido 95 (Esquema 25). A redução da dupla ligação Δ^{9,12} do derivado 6α-carboxila (96) fornece o epímero em C(9) de configuração natural (correspondente ao esqueleto *ent*-giberelano)^{20,45}.

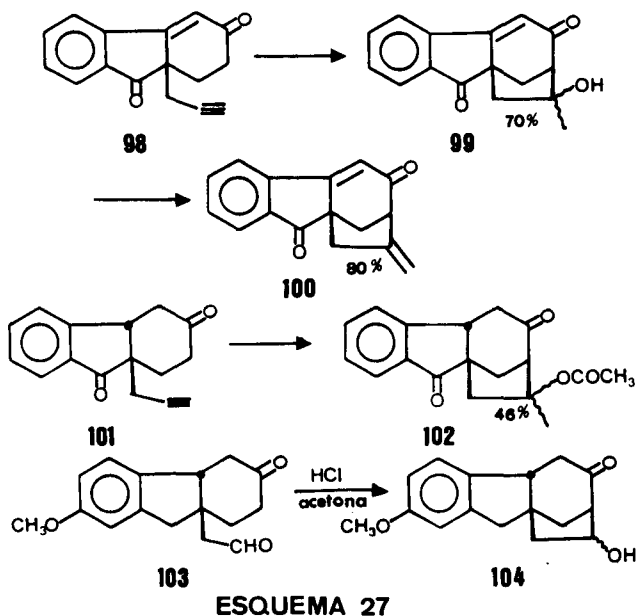


A obtenção de GA₄ a partir da giberelina C(12) é feita através da redução ao álcool 97 e rearranjo dos anéis C e D (Esquema 26)⁶¹.

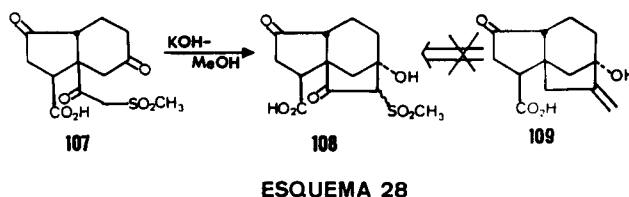


Trabalhos mais recentes mostram que a hidratação da ligação tripla de 98 com óxido de Hg(II) em meio ácido inicia concomitantemente a condensação à mistura de epímeros 99. O tratamento dos álcoois acetilados com BF₃ em AcOH fornece 100 em 80% de rendimento⁶⁹. Similarmente, o composto 102, com a junção de anéis B-C *cis*, foi obtido de 101⁷⁰.

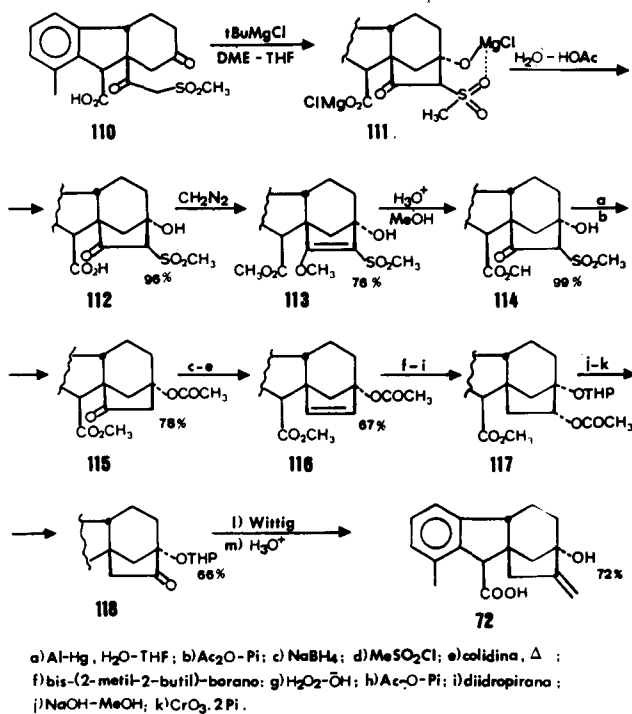
O mesmo grupo obteve 104 em rendimento quantitativo através da condensação aldólica de 103 em meio ácido⁷¹.



Dolby, na tentativa de sintetizar o intermediário 109, importante na síntese de giberelinas, utilizou a reação de condensação do ânion formado pelo tratamento do derivado β-ceto sulfonado (107) em meio básico. Entretanto, a transformação de 108 no sinton 109 não foi possível (Esquema 28)⁷².

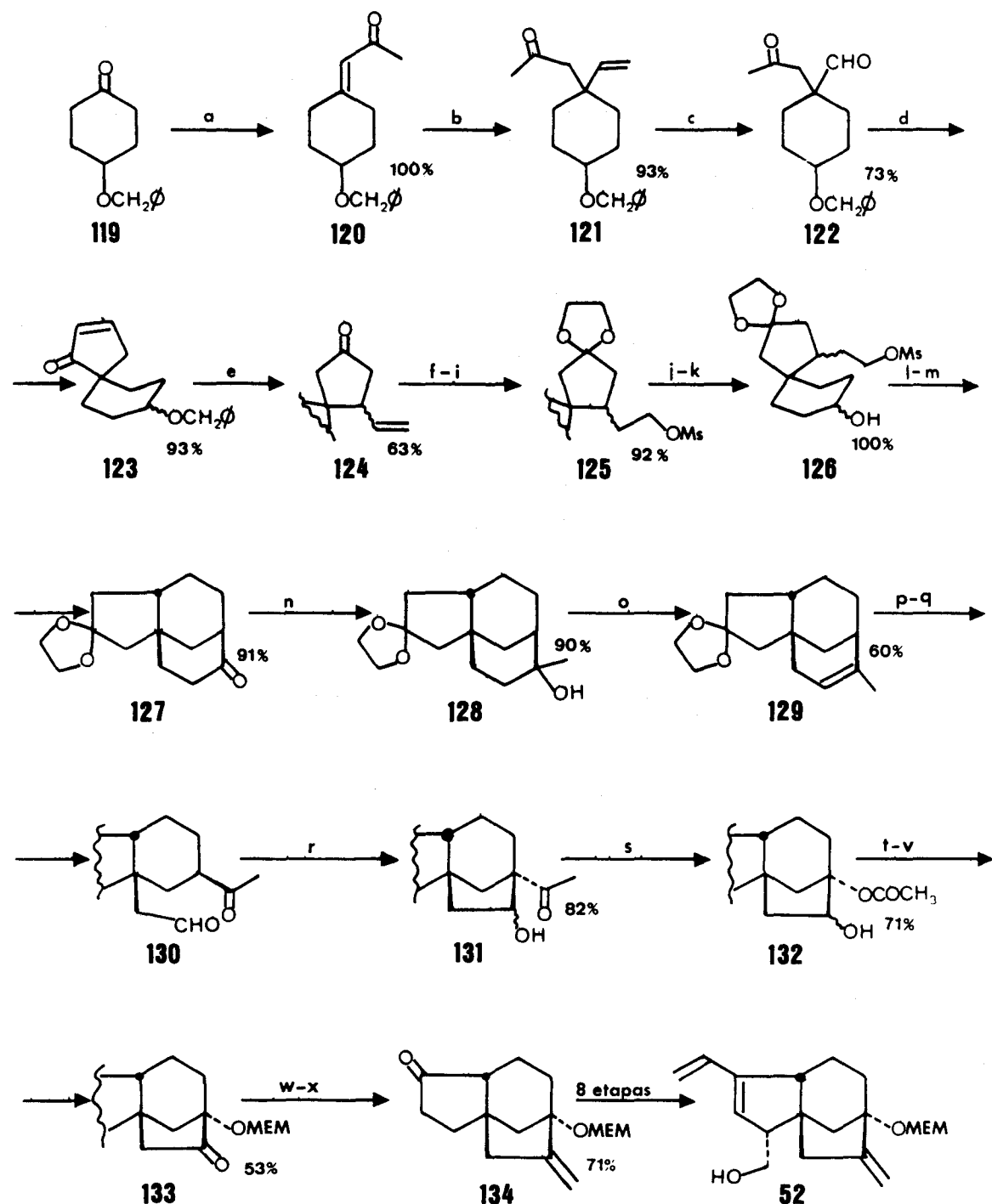


Anos mais tarde, utilizando a mesma abordagem, House e colaboradores sintetizaram o ácido *dl-epi*-alogiberélico (72). O esquema 29 mostra as etapas de obtenção do anel D-metilenociclopentanol. Segundo House, a condensação aldólica intramolecular, desfavorável em solventes próticos polares, pode ser forçada por complexação na formação do alcóxido magnético covalente 111 em meio apolar aprótico (Esquema 29)^{73, 74}.



ESQUEMA 29

Por último, na segunda síntese do ácido giberélico, Corey utilizou uma diferente abordagem para a construção do dieno 52. Este dieno havia sido utilizado na 1ª síntese total desta giberelina e sua obtenção na nova rota passa pela cetona tricíclica 134²². A síntese completa desta cetona (134) está no esquema 30: são 24 etapas a partir de 119 com um rendimento total de 4%⁷⁵.

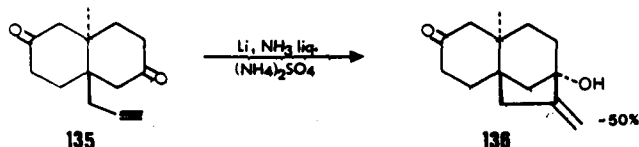


- a) $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{POEt}_2$, KOH, EtOH; i) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; q) Me_2S ;
 b) $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{Cu}$, Et_2O ; j) NaCO_3 an., THF; r) NaOH, EtOH;
 c) OsO_4 , NaIO_4 , Pi , $t\text{BuOH-H}_2\text{O}$; k) H_2 , Pd-C, THF; s) Bayer-Villiger;
 d) NaOH, EtOH; l) PCC, NaOAc, CH_2Cl_2 ; t) NaOH, MeOH;
 e) $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{Cu}$, THF; m) $t\text{BuOK}$, $t\text{BuOH}$, C_6H_6 ; u) DMSO, $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{O}$; Et_3N , CH_2Cl_2 ;
 f) DEG, $\text{CH}(\text{OEt})_3$, pTsOH; n) MeLi, Et_2O ; MeOH; v) MEMCl, $(i\text{Pr})_2\text{EtN}$, CH_2Cl_2 , Δ ;
 g) diisoamil borano, THF; o) DEG, $\text{CH}(\text{OEt})_3$, pTsOH; w) $\text{CH}_2=\text{P}(\text{O})_3$, THF, HMPA, Δ ;
 h) H_2O_2 , HO^- ; p) O_3 , MeOH; x) HOAc, H_2O .

ESQUEMA 30

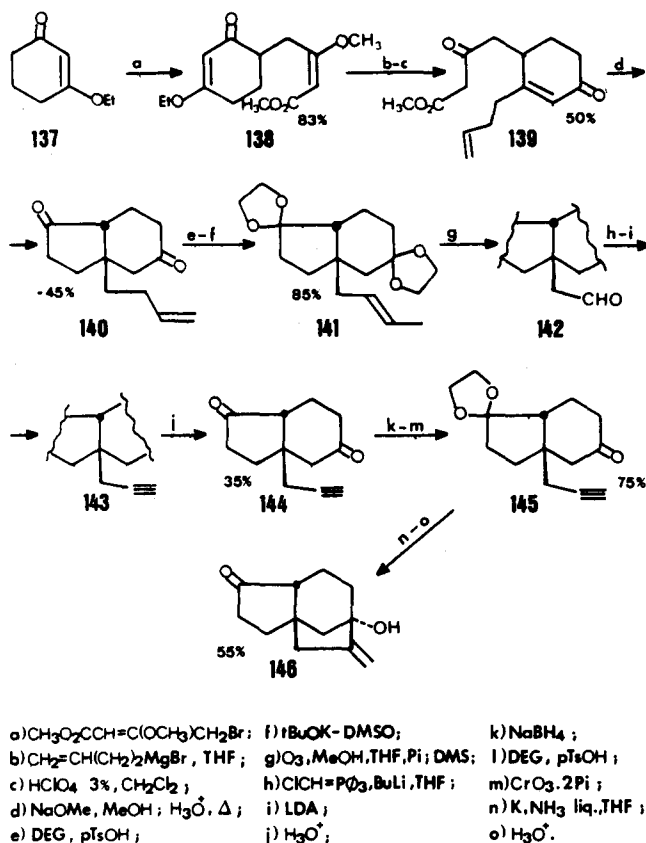
Via reações de Acoplamento Redutivo

Por volta do início dos anos 70, a única estratégia realmente promissora para a síntese do anel D de giberelinas era o método de Stork. Este método, sem dúvida o mais elegante de todos os utilizados para este fim, envolve o acoplamento redutivo de γ -etnilcetona, como exemplificado na transformação abaixo (Esquema 31)^{76,77}.



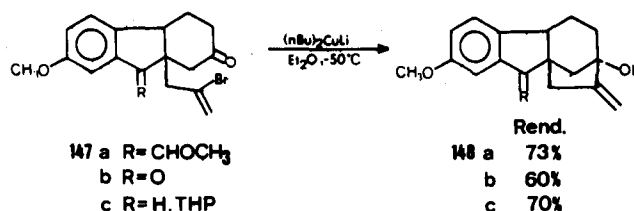
ESQUEMA 31

Baseado nesta metodologia, Stork desenvolveu 4 diferentes rotas para a obtenção da cetona 146, importante sinton na síntese de giberelinas (ver esquema 30). Uma destas rotas está descrita no esquema 32: a partir da 3-etoxiciclohexenona, através de 17 etapas, Stork obteve a cetona 146 em 2,3% de rendimento total^{78-80, 56-58}.



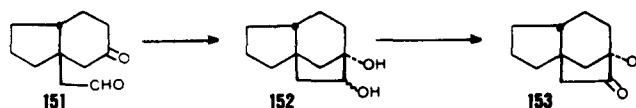
ESQUEMA 32

A primeira estratégia desenvolvida em Harvard surgiu com a pesquisa pioneira da aplicação de organocupratos em síntese, que nesta ocasião estava no auge no laboratório de Corey. Numa variedade de compostos modelos, tais como 147, foi observado que a exposição a vários equivalentes de di-n-butilcobrelítio em éter a baixas temperaturas resulta na ciclização ao derivado biciclo [3.2.1] octano 148^{81,82}.



ESQUEMA 33

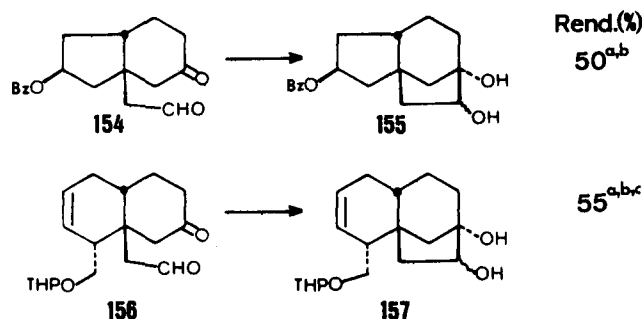
Entretanto, a rota utilizada por Corey na 1ª síntese de GA_3 envolveu o acoplamento de δ -ceto aldeídos. Este método foi desenvolvido a partir do modelo 151 em 1971. Utilizando amálgama de Mg e dimetildiclorossilano em tetraidrofurano, seguido de dessililação alcanina a 152 e posterior oxidação com hipocloreto de *tert*-butila e piridina, obteve-se 153 em 75% de rendimento. O uso do clorossilano na ciclização pinacolínica é crucial para o sucesso deste processo. Sem este reagente forma-se uma mistura complexa de produtos⁸⁴.



ESQUEMA 34

Alguns anos mais tarde, o grupo aperfeiçoou esta etapa de ciclização com o estudo de novos reagentes para o acoplamento entre aldeídos e cetonas. O que forneceu melhores resultados foi o tricloreto de ciclopentadieniltitânio (Esquema 35)⁸⁵.

Esta metodologia foi utilizada em 1978 na 1ª síntese total de GA_3 feita pelo mesmo grupo. A formação do anel D por pinacol interno a partir do intermediário 156 foi mais difícil do que era esperado. O melhor método de ciclização, e que foi utilizado na síntese de 1978, consistiu na adição de 156 a uma mistura previamente preparada em Ti metálico em pó, K e TiCl_2 em THF¹⁷.



a) $\text{CpTiCl}_3 - \text{LiAlH}_4$; b) Obtido em menor rendimento com o reagente de McMurry's ($\text{TiCl}_3 - \text{LiAlH}_4$); c) 40% cis, 15% trans com Ti, K, TiCl_2 , THF.

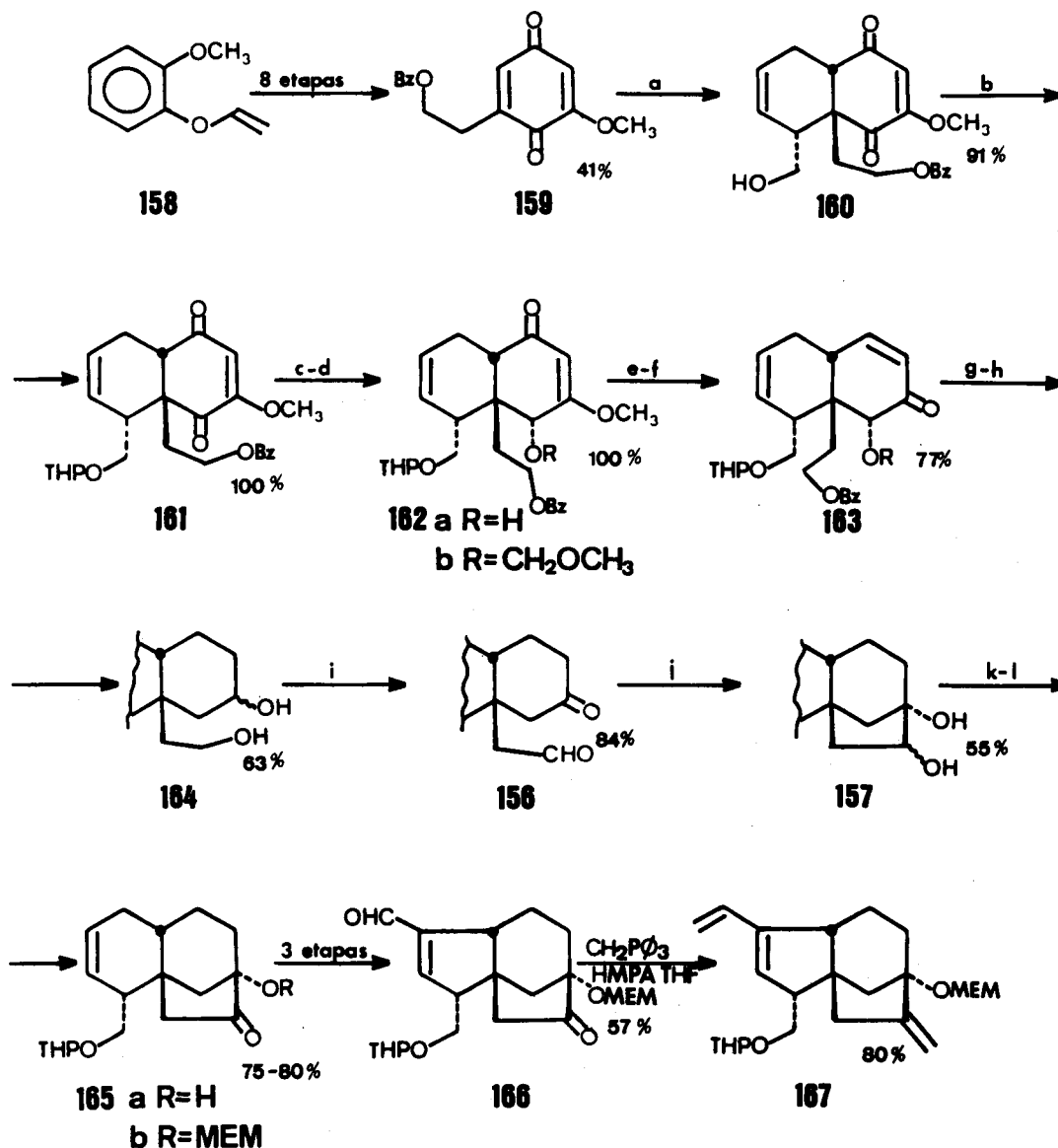
ESQUEMA 35

O problema da metilenação de Wittig da α -hidro cetona 165a gerou o desenvolvimento de um novo grupo de proteção. Era necessário um grupo que pudesse ser introduzido em condições neutras para evitar o rearranjo da função

α -cetol (165), catalisado tanto por ácido como por base. O grupo de proteção selecionado deveria ser suficientemente estável para sobreviver às condições de reação — em particular, meio fortemente básico e condições ácidas previstas para a hidrólise seletiva do éter THP do anel B. Finalmente, era necessário retirar seletivamente o grupo de proteção da molécula sem destruir o anel A e o álcool alílico gerado na etapa de desproteção. Como nenhum grupo de proteção disponível satisfazia estes requisitos, o éter MEM foi especificamente desenvolvido para este fim. Os vários oxigênios

da cadeia metoximetil são capazes de coordenar com ácidos de Lewis, como brometo de zinco, e desse modo facilitar a clivagem deste grupo de proteção em condições brandas. Por outro lado, o grupo MEM é suficientemente estável a ácidos próticos, resistindo à clivagem quando exposto às condições normais de hidrólise do éter THP. Finalmente, a introdução deste grupo pôde ser feita em condições brandas de modo a garantir a integridade da molécula.

A síntese total até o intermediário chave 167 (ver Esquema 14) pode ser acompanhada pelo Esquema 36.



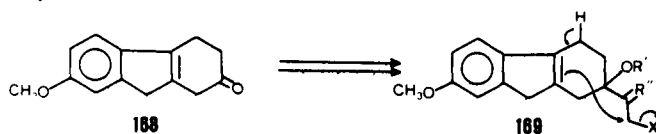
- | | | |
|---|---|--|
| a) CH ₂ =CHCH=CHCH ₂ OH, Δ | e) LiAlH ₄ , Et ₂ O | i) CrO ₃ ·2Pi, CH ₂ Cl ₂ |
| b) DHP, pTsOH, CH ₂ Cl ₂ | f) MeSO ₂ Cl, Et ₃ N, THF; NaHCO ₃ | j) K, TiCl ₃ , THF, Δ |
| c) NaBH ₄ , EtOH | g) H ₂ , 5% Rh/C, THF | k) DMSO, (Cl ₃ CCO) ₂ O, CH ₂ Cl ₂ |
| d) iPrNEt ₂ , ClCH ₂ OCH ₃ , CH ₂ Cl ₂ | h) tBuOH, THF, Li, NH ₃ | l) MEMCl, (iPr) ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ |

ESQUEMA 36

Ligação de um substituinte em C(13) a C(8)

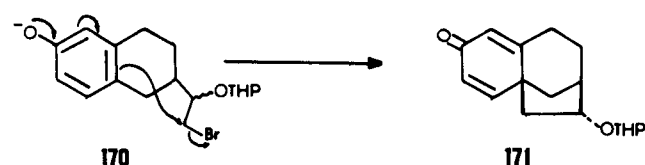
As soluções que envolvem a ligação de um substituinte de C(13) a C(8) são baseadas nas reações ácido ou cobre (II) – catalisadas de diazometilcetonas. A quase totalidade desses estudos foi realizada por Mander e colaboradores e são a base das sínteses totais de giberelinas realizadas por este grupo.

A solução encontrada pelos australianos para o problema da construção do anel D veio através da decisão de utilizar fluorenona como substrato. A adição nucleofílica à carbonila de 168, seguida pela incorporação dos elementos do anel D e a formação da ligação no C(8) através de alquilação intramolecular (Estrutura 169) pareciam ser uma boa solução²⁵.



ESQUEMA 37

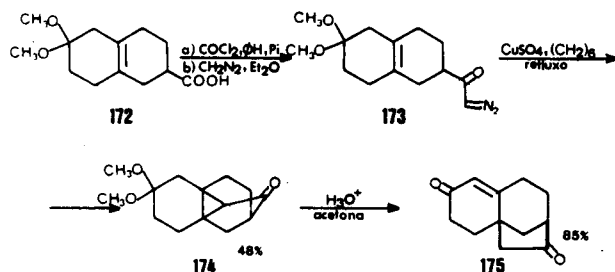
Segundo Mander, suas idéias sofreram influência do trabalho de Masamune sobre a síntese de alcalóides em que era descrita a reação de alquilação intramolecular 170 → 171⁸⁶.



ESQUEMA 38

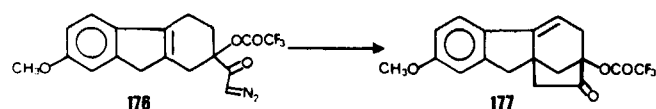
Somente o diastereoisômero que produz o isômero *exo* 171 sofre ciclização. Por esta razão, Mander e colaboradores se concentraram em substâncias que possuíssem o carbono 17, ligado a R'' (169), com hidridização sp².

Os trabalhos iniciais deste grupo relatavam o emprego de intermediários carbenóides originados da decomposição, catalisada por Cu(II) de diazometilcetonas bicíclicas funcionais (e.g. Esquema 39)⁸⁷.



ESQUEMA 39

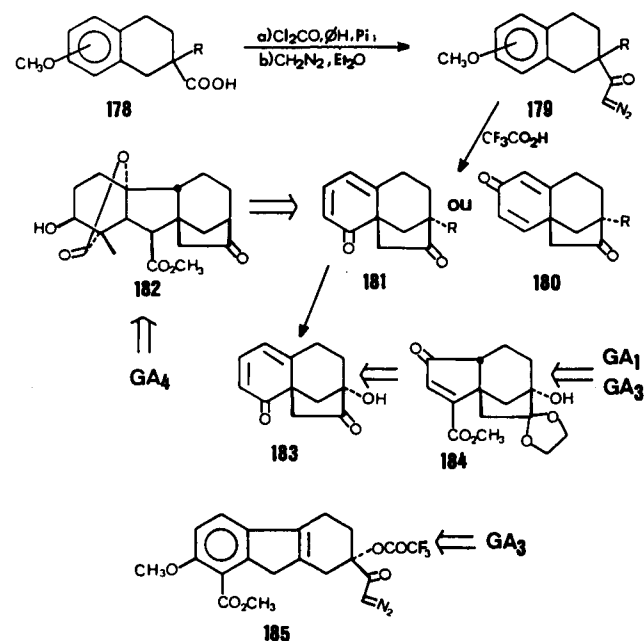
As pesquisas sobre a reatividade de tetraidronaftil diazometilcetonas culminaram com a ciclização ácido-catalisada de 176 formando 177²⁵.



ESQUEMA 40

O grupo de proteção trifluoroacetato foi selecionado inicialmente visto que as funções α'-hidroxi e α'-acetoxi eram mais nucleofílicas do que o anel anisol frente ao grupo diazônio⁸⁸. Infelizmente, o grupo trifluoroacetil tomou os intermediários muito lábeis. Em contrapartida, descobriu-se que outros ésteres elétron-deficientes possuíam uma melhor relação entre nucleofilicidade e labilidade (e.g. -OCOCHCl₂ e -OCOCHCl₃).

Estes estudos, baseados na rota da fluorenona, levaram alguns anos para que se conseguissem resultados satisfatórios, na preparação de intermediários do tipo 177 e na etapa de ciclização. Durante este tempo, uma variedade de tetraidronaftil diazometilcetonas foi convertida em altos rendimentos a intermediários potencialmente úteis; e.g. 180 e 181 (Esquema 41, R = H, 70 - 90%; R = Me, 95%; R = OCOCHCl₃, 84 - 88%).



ESQUEMA 41

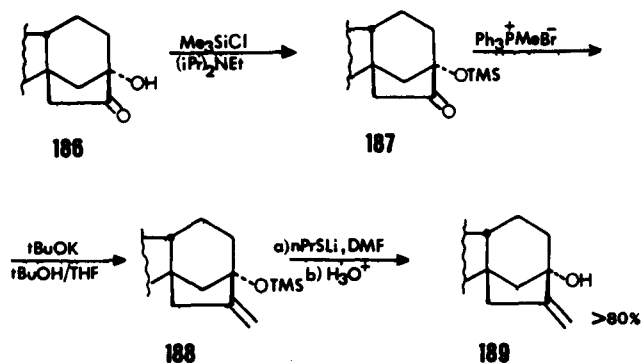
Os bons rendimentos obtidos propiciaram a utilização desta estratégia nas sínteses totais das giberelinas A₁ e A₄ (em ~ 24 etapas) e A₃ (em ~ 31 etapas).

O intermediário chave nas sínteses de GA₁ e GA₃ foi preparado a partir de 183. Este último foi obtido em 98,5% de rendimento pela hidrólise de 181 (R = OCOCHCl₃) com Na₂CO₃ aq. 10% em MeOH/THF (Esquema 41)²³.

O ácido giberélico também foi sintetizado via a diazometilcetona tricíclica 185 (rota da fluorenona). O anel D foi construído através da ciclização em meio ácido.

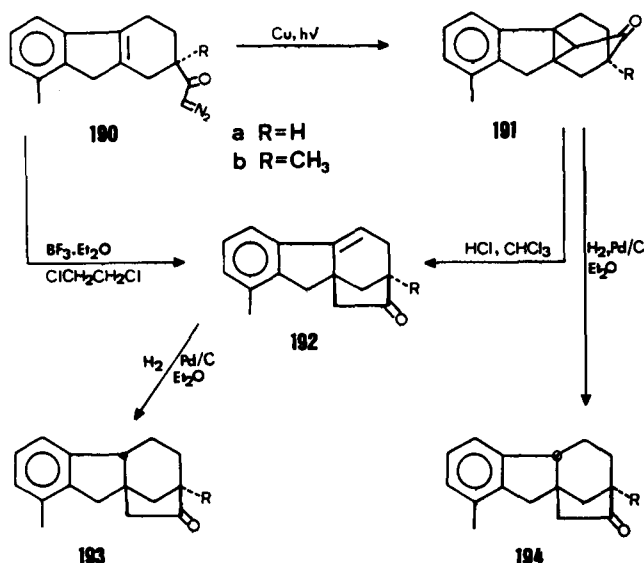
Já GA₄ foi obtida de 182 através da metilenação de Wittig do derivado benzoato (para não ocorrer epimerização em C(3)) seguida da demetilação tiolato-induzida e hidrólise cuidadosa da função benzoiloxi em pH 10²⁶.

O problema da metilenação de Wittig para obter GA₃ e GA₁ (a hidroxila em C(13) provoca o rearranjo dos anéis C-D em meio básico) foi resolvido com o grupo trimetilsilil e com o reagente de Wittig gerado a partir de tBuOK/tBuOH (Esquema 42)²⁵.



ESQUEMA 42

Além dos trabalhos de Mander, existem outros sobre este tipo de ciclização (C(13) - C(8)). Ghatak e colaboradores utilizaram a mesma estratégia na construção de sítions gibano (Esquema 43)⁸⁹⁻⁹¹.



ESQUEMA 43

Uma centena de outros trabalhos menos criativos e mais repetitivos, que não foram discutidos, encontra-se publicada na década de 70, tendo como proposta a síntese destes hormônios de crescimento vegetal.

Por outro lado, a estrutura do ácido giberélico, uma molécula desafio devido a sua complexidade e labilidade, envolveu alguns dos principais grupos de químicos orgânicos de síntese, com destaque para os grupos de Corey, Stork, Mander e House, os quais procurou-se discutir com mais detalhes.

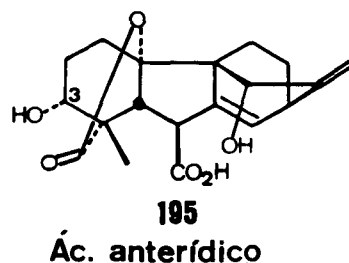
Do ponto de vista acadêmico, a síntese do ácido giberélico pode ser considerada como uma verdadeira obra de arte onde as formas e as cores dão lugar aos conceitos de tensão espacial, estabilidade e assimetria molecular. Ou, com outros olhos, uma verdadeira guerra de batalhas vencidas e perdidas onde, no resultado final, sem desmerecer a criatividade e o excelente trabalho dos outros grupos de pesquisa, os grandes vencedores foram os pesquisadores de Harvard.

A síntese deste hormônio vegetal, além de demonstrar que desafios aparentemente insuperáveis podem ser vencidos, pode ter sua importância avaliada pelo desenvolvimento de novos reagentes, grupos de proteção e mesmo de novas reações orgânicas.

Como já foi comentado, vencido o desafio inicial da síntese total, o interesse se concentrou na transformação de giberelinas obtidas facilmente da fermentação de fungos em outras menos abundantes e funcionalizadas em diferentes posições.

A descoberta mais recente de outra classe de fito-hormônios diterpênicos ('antheridium inducing factors') isolados de samambaias⁹²⁻⁹⁴, trouxe novos interesses nesta área de síntese⁹⁵⁻⁹⁹.

Estas substâncias, que possuem estrutura bem semelhante à das giberelinas (e.g. ácido anterídico, 195), hoje também fazem parte dos trabalhos destes grupos citados ao longo do artigo.



Como no caso das giberelinas menos abundantes isoladas e identificadas mais recentemente, com o avanço das técnicas analíticas a cada dia mais sofisticadas, o material isolado é muitas vezes insuficiente para a sua completa elucidação estrutural. Isto torna a síntese destas substâncias fundamental na confirmação das estruturas propostas⁹⁵ e na realização de ensaios biológicos, nesta área, indissociável dos trabalhos de síntese.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CEPG-UFRJ, ao CNPq e à FINEP.

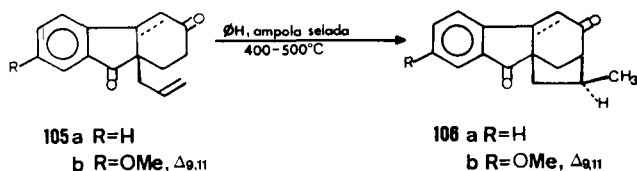
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Krishnamoorth, H. N., Ed., "Gibberelins and Plant Growth", Wiley, New York (1975).
- 2 Kurosawa, E., *Trans. Nat. Hist. Soc. Formosa* (1926) 16, 213.
- 3 Yabuta, T.; Sumiki, Y.; *J. Agr. Chem. Soc. Japan* (1938) 14, 1526.
- 4 Yabuta, T.; Sumiki, Y.; Aso, K.; Tamura, T.; Igrashi, H.; Tamari, K.; *J. Agr. Chem. Soc. Japan* (1941) 17, 721, 894, 975.
- 5 Takahashi, N.; Kitamura, H.; Kawarda, A.; Seta, T.; Takai, M.; Tamura, S.; Sumiki, Y.; *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan* (1955) 19, 267.

- ⁶ Cross, B. E.; *J. Chem. Soc.* (1954) 4670.
- ⁷ Cross, B. E.; Grove, J. F.; MacMillan, J.; Moffat, J. S.; Mulholland, T. P. C.; Seaton, J.; Sheppard, N.; *Proc. Chem. Soc.* (1959) 302.
- ⁸ Cross, B. E.; *J. Chem. Soc.* (1960) 3022.
- ⁹ McCapra, F.; McPhail, A.T.; Scott, A.I.; Sim, G.A.; Young, D.W.; *J. Chem. Soc. (C)* (1966) 1577.
- ¹⁰ Hartsuck, J. A.; Lipscomb, W. N.; *J. Am. Chem. Soc.* (1963) 85, 3414.
- ¹¹ Rowe, J. R.; "The Common and Systematic Nomenclature of Cyclic Diterpenes", 3^a Rev., Forest Product Laboratory, U.S. Dep. Agr., Madison, W.I. (1968).
- ¹² Camargo, W.; Tese de Mestrado, NPPN-UFRJ (1985).
- ¹³ O isolamento da Giberelina de n^o 72 é descrito no trabalho: Hutchison, M.; Gaskin, P.; MacMillan, J.; Phinney, B. O.; *Phytochemistry* (1988) 27, 2695.
- ¹⁴ Grove, J. F.; Mulholland, T. P. C.; *J. Chem. Soc.* (1960) 3007.
- ¹⁵ Stowe, B. B.; Yamaki, T.; *Ann. Rev. Plant. Physiol.* (1975) 8, 181.
- ¹⁶ MacMillan, J.; Pryce, R. J.; "Phytochemistry", Ed. Miller, P., Van Nostrand-Reinhold, New Jersey (1973) vol. 3, p. 283.
- ¹⁷ Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; Chandrasekaram, S.; Siret, P.; Keck, G. E.; Gras, J.-L.; *J. Am. Chem. Soc.* (1978) 100, 8031.
- ¹⁸ Nagata, W.; Wakabayashi, T.; Narisada, M.; Hayase, Y.; Kamata, S.; *J. Am. Chem. Soc.* (1971) 93, 5740.
- ¹⁹ Mori, K.; Ogawa, T.; Itaya, N.; Matsui, M.; Sumiki, Y.; *Tetrahedron* (1969) 25, 1281.
- ²⁰ Mori, K.; Shiozaki, M.; Itaya, N.; Matsui, M.; Sumiki, Y.; *Tetrahedron* (1969) 25, 1293.
- ²¹ Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; Chandrasekaran, S.; Keck, G. E.; Copalan, B.; Larsen, S.D.; Siret, P.; Gras, J.-L.; *J. Am. Chem. Soc.* (1978) 100, 8034.
- ²² Corey, E. J.; Smith, J. G.; *J. Am. Chem. Soc.* (1979) 101, 1038.
- ²³ Mander, L. N.; Lombardo, L.; Turner, J. V.; *J. Am. Chem. Soc.* (1980) 102, 6626.
- ²⁴ Mander, L. N.; Hook, J. M.; Urech, R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1980) 102, 6628.
- ²⁵ Mander, L. N.; *Acc. Chem. Res.* (1983) 16, 48.
- ²⁶ Mander, L. N.; Cossey, A. L.; Lombardo, L.; *Tetrahedron Lett.* (1980) 21, 4383.
- ²⁷ Mander, L. N.; Dawe, R. D.; Turner, J. V.; *Tetrahedron Lett.* (1985) 26, 363.
- ²⁸ Duri, Z. J.; Hanson, J. R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1984) 630.
- ²⁹ Dolan, S. C.; Holdup, D. W.; Hutchison, M.; MacMillan, J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1985) 651.
- ³⁰ Beale, M. H.; MacMillan, J.; Makinson; *Tetrahedron Lett.* (1986) 27, 1109.
- ³¹ Willis, C.L.; *Tetrahedron Lett.* (1987) 28, 2175.
- ³² Chu, A.; Mander, L. N.; *Tetrahedron Lett.* (1988) 29, 2727.
- ³³ Dawe, R. D.; Mander, L. N.; Turner, J. V.; Xinfu, P.; *Tetrahedron Lett.* (1985) 26, 5725.
- ³⁴ Schierhorn, A.; Guenter, A.; Kutschabsky, L.; Leibnitz, P.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1987) 2111.
- ³⁵ Collado, I. G.; Fraga, B.M.; Hanson, J. R.; Hitchcock, P.B.; Telhado, F.G.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1988) 105.
- ³⁶ Danheiser, L. R.; "The Total Synthesis of Gibberelic Acid" Ed. Lindeberg, T., Academic Press, INC (1984) Cap. 2, p. 22.
- ³⁷ Pryce, R.J.; *Phytochemistry* (1973) 12, 507.
- ³⁸ Moffat, J.S.; *J. Chem. Soc.* (1960) 3045.
- ³⁹ Cross, B. E.; Grove, J. F.; Morrison, A.; *J. Chem. Soc.* (1961) 2498.
- ⁴⁰ Kirkwood, R. S.; MacMillan, J.; Sinnott, M. L.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1980) 2117.
- ⁴¹ Aldrige, D. C.; Hanson, J. R.; Mulholland, T. P. C.; *J. Chem. Soc.* (1965) 3539.
- ⁴² MacMillan, J.; Pryce, R. J.; *J. Chem. Soc. (C)* (1967) 740.
- ⁴³ Stork, G.; Newman, H.; *J. Am. Chem. Soc.* (1959) 81, 5518.
- ⁴⁴ Mori, K.; Matsui, M.; Sumiki, K.; *Tetrahedron Lett.* (1964) 1803.
- ⁴⁵ Mori, K.; Shiozaki, M.; Itaya, N.; Ogawa, T.; Matsui, M.; Sumiki, Y.; *Tetrahedron Lett.* (1968) 2183.
- ⁴⁶ Loewenthal, H. J. E.; Bachi, M. D.; Epstein, J. W.; Herzberg-Minzly, Y.; *J. Org. Chem.* (1969) 34, 126.
- ⁴⁷ Loewenthal, H. J. E.; Schatzmiller, S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1976) 944.
- ⁴⁸ House, H. O.; Shickland, R. C.; Zaiko, E. J.; *J. Org. Chem.* (1976) 41, 2401.
- ⁴⁹ House, H. O.; Zaiko, E. J.; *J. Org. Chem.* (1976) 42, 3780.
- ⁵⁰ Baker, A. J.; Gondie, A. C.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1977) 951.
- ⁵¹ Mander, L. N.; Hook, J. M.; Urech, R.; *Synthesis* (1979) 374.
- ⁵² Mander, L. N.; Hook, J. M.; *J. Org. Chem.* (1980) 45, 1722.
- ⁵³ Mander, L. N.; Hook, J. M.; Woolias, M.; *Tetrahedron Lett.* (1982) 23, 1095.
- ⁵⁴ Dolby, L. J.; Milligan, R. J.; *J. Am. Chem. Soc.* (1966) 88, 4536.
- ⁵⁵ Dolby, L. J.; Skold, C. N.; *J. Am. Chem. Soc.* (1974) 96, 3276.
- ⁵⁶ Stork, G.; Singh, J.; *J. Am. Chem. Soc.* (1979) 101, 7109.
- ⁵⁷ Stork, G.; Still, W. S.; Singh, J.; *Tetrahedron Lett.* (1979) 5077.
- ⁵⁸ Stork, G.; Still, W. C.; Singh, J.; Takei, S.; *Tetrahedron Lett.* (1980) 21, 4051.
- ⁵⁹ Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; *Tetrahedron Lett.* (1973) 4477.
- ⁶⁰ Corey, E.J.; Brennan, T.M.; Carney, R.L.; *J. Am. Chem. Soc.* (1971) 93, 7316.
- ⁶¹ Cross, B.E.; Hanson, J.R.; Speake, R.N.; *J. Chem. Soc.* (1965) 3555.
- ⁶² Mori, K.; *Tetrahedron* (1971) 27, 4097.
- ⁶³ Trost, B. M.; Latimer, L. H.; *J. Org. Chem.* (1978) 43, 1031.
- ⁶⁴ Nagata, W.; Wakabayashi, T.; Hayase, Y.; Narisada, M.; Kamata, S.; *J. Am. Chem. Soc.* (1970) 92, 3202.
- ⁶⁵ Briggs, L. H.; Cain, B. F.; Cambie, R. C.; Davies, B. R.; *J. Chem. Soc.* (1962) 1850.
- ⁶⁶ Gerber, N. N.; *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82, 5216.
- ⁶⁷ Loewenthal, H.J.E.; Kos, K.; *J. Chem. Soc.* (1963) 605.
- ⁶⁸ Loewenthal, H.J.E.; Malhotra, S.K.; *J. Chem. Soc.* (1965) 990.

⁶⁹ Takano, S.; Kasahara, C.; Ogasawara, K.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1981) 635.

⁷⁰ Os mesmos autores, ainda, partindo dos derivados reduzidos 105a e b obtiveram, via Reação Ene, os sistemas tetracíclicos 106a e b.



⁷¹ Takano, S.; Kasahara, C.; Ogasawara, K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1981) 637.

⁷² Dolby, L. J.; Esfandiari, S.; Ellinger, G. A.; Marshall, K. S.; *J. Org. Chem.* (1971) 36, 1277.

⁷³ House, H. O.; Mellilo, D. G.; *J. Org. Chem.* (1973) 38, 1398.

⁷⁴ House, H. O.; *J. Org. Chem.* (1973) 38, 741.

⁷⁵ Segundo Stork^{5,6}, esta cetona já havia sido sintetizada por ele (ver Esquema 32) e ficou surpreso que Corey desconhecisse a sua rota, consideravelmente menor.

⁷⁶ Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N.; Coombs, R. V.; Tsuji, J.; *J. Am. Chem. Soc.* (1965) 87, 275.

⁷⁷ Stork, G.; Malhotra, S.; Thompson, H.; Uchibayashi, M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1965) 87, 1148.

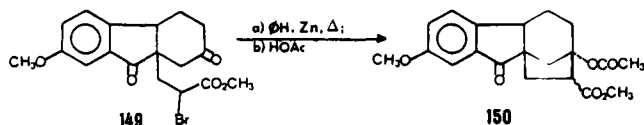
⁷⁸ Stork, G.; Brizzolara Jr., A.; Landesman, H.; Szmuszkowicz, J.; Terrel, R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1963) 85, 207.

⁷⁹ Stork, G.; Danheiser, R. L.; *J. Org. Chem.* (1973) 38, 1775.

⁸⁰ Stork, G.; Gardner, J. O.; Breckman, R. K.; Park, K. A.; *J. Am. Chem. Soc.* (1973) 95, 2914.

⁸¹ Corey, E. J.; Narisada, M.; Hiraoka, T.; Ellison, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.* (1970) 92, 396.

⁸² Por volta da mesma época, Ziegler e Condon obtiveram 150 em 88% de rendimento, via reação de Reformatsky do α -bromoéster 149⁸³.



⁸³ Ziegler, F. E.; Condon, M. E.; *J. Org. Chem.* (1971) 36, 3707.

⁸⁴ Corey, E. J.; Carney, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* (1971) 93, 1318.

⁸⁵ Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; Chandrasekaram, S.; *J. Org. Chem.* (1976) 41, 260.

⁸⁶ Masamune, S.; *J. Am. Chem. Soc.* (1964) 86, 288.

⁸⁷ Beames, D. J.; Mander, L. N.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1969) 498.

⁸⁸ Beames, D. J.; Klose, T. R.; Mander, L. N.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1971) 773.

⁸⁹ Dasgupta, S. K.; Dasgupta, R.; Ghosh, S. R.; Ghatak, U. R.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1969) 1253.

⁹⁰ Ghatak, U. R.; Chakaborti, P. C.; *J. Org. Chem.* (1979) 44, 4562.

⁹¹ Outros grupos, ainda, descrevem este tipo de ciclização utilizando diazometilcetonas. Ver como exemplo: Basu, B.; Mukherjee, D. I.; *Tetrahedron Lett.* (1984) 25, 445.

⁹² Nakanishi, K.; Endo, M.; Naf, U.; Johnson, L. F.; *J. Am. Chem. Soc.* (1971) 93, 5579.

⁹³ Yamane, H.; Nohara, K.; Takahashi, N.; Schraudolf, H.; *Plant Cell Physiol.* (1987) 28, 1203.

⁹⁴ Nester, J. E.; Veysey, S.; Coolbaugh, R. C.; *Planta* (1987) 170, 26.

⁹⁵ A estrutura do ácido anterídico foi originalmente proposta como sendo o epímero 3 - β . Após a síntese total do racemato, a fórmula foi revisada para 195: Corey, E. J.; Myers, A. G.; *J. Am. Chem. Soc.* (1985) 107, 5574.

⁹⁶ Corey, E. J.; Myers, A. G.; Takahashi, N.; Yamane, H.; Schaudolf, H.; *Tetrahedron Lett.* (1986) 27, 5083.

⁹⁷ Furber, M.; Mander, L. N.; *J. Am. Chem. Soc.* (1987) 109, 6389.

⁹⁸ Furber, M.; Mander, L. N.; *Tetrahedron Lett.* (1988) 29, 3339.

⁹⁹ Furber, M.; Mander, L. N.; *J. Am. Chem. Soc.* (1988) 110, 4084.