

UTILIZAÇÃO DO TEMPO (*N*-OXIL-2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDINA) NA OXIDAÇÃO DE ÁLCOOIS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS

Marcus Vinícius Nora de Souza

Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Far Manguinhos, Rua Sizenando Nabuco, 100, 21041-250 Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 20/1/03; aceite em 28/7/03

THE USE OF TEMPO (2,2,6,6-TETRAMETHYLPIPERIDINE-*N*-OXYL) FOR THE OXIDATION OF PRIMARY AND SECONDARY ALCOHOLS. The oxidation of alcohols to obtain ketones, aldehydes or carboxylic acids is a fundamental transformation in organic synthesis and many reagents are known for these conversions. However, there is still a demand for mild and selective reagents for the oxidation of alcohols in the presence of other functional groups. As an alternative, the nitroxyl radical TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine-*N*-oxyl) has been demonstrated to be a useful reagent for the transformation of alcohols. The oxidation of alcohols using TEMPO is often efficient, fast, selective, made in mild conditions and can tolerate sensitive functional groups. In this article we report different methodologies using TEMPO in the oxidation of alcohols.

Keywords: oxidation; TEMPO; alcohols.

INTRODUÇÃO

Reações de oxidação para obter aldeídos, cetonas ou ácidos carboxílicos são reações de fundamental importância em síntese orgânica. Muitos reagentes são capazes de realizar estas transformações como, por exemplo, os oxidantes à base de óxidos de cromo (VI)¹, dióxido de manganês², oxidação de Oppenauer³, sais de prata⁴, dentre outros. No entanto, devido ao seu desenvolvimento e complexidade, a química orgânica sintética atual requer reagentes seletivos, capazes de oxidar álcoois em condições reacionais brandas; sendo assim, importantes reagentes foram desenvolvidos, como o reagente de Dess-Martin⁵, perrutenato de tetrapropilamônio⁶ e reagentes à base de dimetilsulfóxido⁷, sendo a oxidação de Swern⁷ a mais conhecida e utilizada. Apesar dos importantes avanços conseguidos, a oxidação quimioseletiva de um grupo funcional álcool em presença de outros, bem como a oxidação seletiva de álcoois primários em presença de álcoois secundários, é geralmente de difícil acesso. Devido a esses e outros problemas, a busca por reagentes seletivos, que possam ser utilizados em quantidades catalíticas, recicláveis, de fácil manuseio, preparo e purificação, não tóxicos, estáveis, bem como capazes de proporcionar reações com custo e tempo reduzido, condições brandas e rendimentos elevados, tem sido objeto de intensos estudos. Um reagente de oxidação muito empregado atualmente, tanto em processos industriais⁸ como acadêmicos⁹, é o TEMPO: (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) (Figura 1), capaz de oxidar álcoois primários e secundários em condições brandas, seletivas e com tempo reacional reduzido, sendo utilizado em quantidades catalíticas e podendo ser empregado em presença de sensíveis grupos funcionais. O TEMPO e outros compostos desta classe podem facilmente ser preparados pela oxidação em presença de peróxidos a partir das suas respectivas aminas *N,N*-dissubstituídas¹⁰. Uma outra grande vantagem na utilização do TEMPO como reagente de oxidação, é a sua não reatividade em presença de ar, luz ou umidade, podendo ser estocado e utilizado sem condições especiais, o que representa vantagem sobre um grande número de reagentes de oxidação. O presente

artigo tem como objetivo apresentar diferentes metodologias de oxidação de álcoois utilizando este reagente.

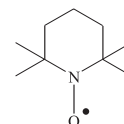


Figura 1. Estrutura do TEMPO: (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina)

HISTÓRICO

Os radicais nitroxilas estáveis não conjugados, do tipo *N,N*-disubstituídos foram primeiramente realizados por Lebedev e Karzarnovskii, em 1960, com a preparação do TEMPO¹¹ (Figura 1), seguido pela obtenção de **1**¹² por Hoffmann e Henderson, em 1961 (Figura 2). No entanto, radicais nitroxilas conjugados estáveis são conhecidos desde o início do século XX¹³. Um exemplo é o radical difenil nitroxila **2**¹⁴, que possui um par de elétrons altamente deslocalizado sobre todo o sistema (Figura 2).

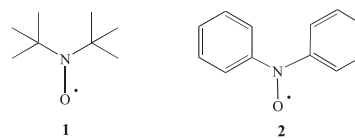


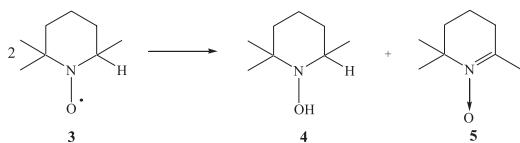
Figura 2. Estrutura de radicais estáveis conjugados e não conjugados

Após a preparação destes compostos, um grande número de radicais estáveis não conjugados foram sintetizados¹⁰, com importante aplicação nas áreas biológica, médica e industrial, por exemplo na marcação¹⁰ e captura de radicais¹⁵ e na estabilização de polímeros¹⁶.

A utilização de radicais nitroxilas estáveis não conjugados em reações de oxidação de álcoois foi descrita pela primeira vez em 1965, por Golubev e colaboradores¹⁷, utilizando o radical nitroxila (4-metóxi-TEMPO).

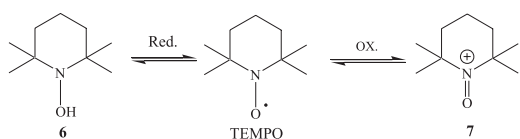
MECANISMO DE OXIDAÇÃO DE ÁLCOOIS

Com o objetivo de elucidar o mecanismo de oxidação de álcoois com o TEMPO, diversos trabalhos têm sido realizados. Estudos demonstraram que a estabilidade do elétron está relacionada com a ausência de hidrogênios α ao nitrogênio, o qual pode levar a formação da hidroxilamina **4** e da nitrona **5**, tornando o elétron desemparelhado instável (Esquema 1)^{10,18}.



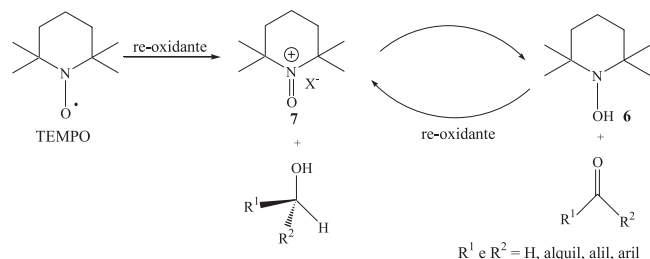
Esquema 1. Importância da ausência de hidrogênios α ao nitrogênio, o qual torna o elétron desemparelhado instável

Uma outra informação importante para a elucidação do mecanismo de oxidação é que radicais nitroxil podem ser reduzidos, formando a correspondente hidroxilamina **6**, ou oxidados, obtendo-se o respectivo sal oxoamônio **7** (Esquema 2)^{10,19}.



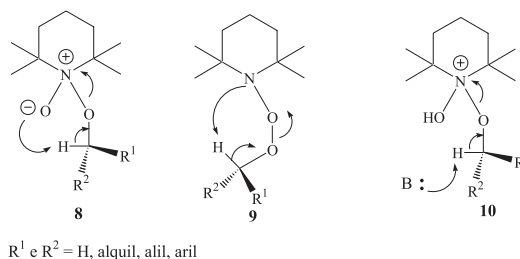
Esquema 2. Reação de oxi-redução do TEMPO

Atualmente, a oxidação de álcoois utilizando o TEMPO é realizada pela obtenção *in situ* do íon oxoamônio **7**, o qual é responsável pela oxidação dos álcoois. Sendo esta espécie oxidada e regenerada pela presença de um re-oxidante (Esquema 3)^{19,20}, permitindo que o TEMPO seja utilizado em quantidades catalíticas. Diferentes re-oxidantes têm sido utilizados, os quais serão abordados posteriormente.



Esquema 3. Esquema geral da oxidação de álcoois utilizando o TEMPO

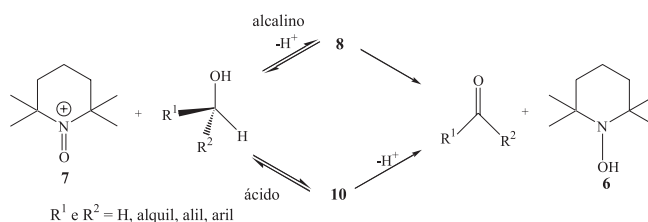
Embora o mecanismo da reação de oxidação com o TEMPO tenha sido intensamente estudado^{20,21}, a reação entre o substrato alcólico e o íon oxoamônio ainda não foi totalmente elucidada. Estudos realizados por Semelhack e colaboradores excluíram o mecanismo da reação por *via* radicalar ou por abstração direta de hidreto²². Uma proposta mecanística razoável segundo Semelhack seria a formação do intermediário **8** *via* uma reação de eliminação intramolecular (Figura 3), embora existam algumas evidências de que o intermediário **9** poderia também ocorrer. Ma e Bobbit²³ propuseram também o aduto **10**, que forneceria o produto oxidado *via* uma reação de eliminação (Figura 3).



R^1 e $R^2 = H$, alquil, alil, aril

Figura 3. Possíveis intermediários responsáveis pela oxidação de álcoois

A seletividade das reações de oxidação de álcoois utilizando o TEMPO, pode ser diferente em meio ácido ou básico (Esquema 4)²⁴. Sobre condições ácidas, álcoois primários e secundários geralmente são oxidados, já que normalmente as reações se processam *via* um mecanismo acíclico. No entanto, em condições básicas os álcoois primários são oxidados preferencialmente, já que geralmente o mecanismo se processa *via* um mecanismo cíclico intramolecular, sendo influenciado por efeitos estéricos.



R^1 e $R^2 = H$, alquil, alil, aril

Esquema 4. Seletividade das reações de oxidação de álcoois em meio ácido ou básico

METODOLOGIAS DE OXIDAÇÃO DE ÁLCOOIS UTILIZANDO O TEMPO EM QUANTIDADES CATALÍTICAS

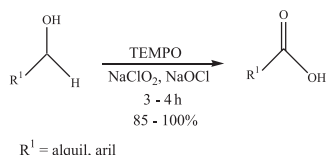
A oxidação de álcoois utilizando o TEMPO em quantidades catalíticas tem sido realizada empregando diferentes re-oxidantes, dentre os quais podem-se destacar: o ácido meta-cloroperbenzóico (m-AMCPB)²⁵, hipoclorito de sódio (NaClO)²⁶, clorito de sódio (NaClO₂)²⁷, hipoclorito de ter-butila (ClOt-Bu)²⁸, bromito de sódio (NaBrO)²⁹, Oxono (peróxidomonossulfato de potássio 2KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄)³⁰, *N*-clorosuccinimida³¹, [bis-(acetoxi)-iodo] benzeno³², peróxido em presença de prata³³, oxigênio em combinação com sais de elevada valência³⁴ e eletrooxidação³⁵.

O desenvolvimento de reações de oxidação de álcoois, utilizando radicais nitroxilas em quantidades catalíticas foi descrita pela primeira vez por Cella e colaboradores que, empregando o cloridrato de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP.HCl) e o ácido meta-cloroperbenzóico (m-AMCPB)²⁵, obtiveram uma inesperada reação de oxidação de álcoois. Anos mais tarde, em 1987, um importante protocolo de oxidação utilizando radicais nitroxilas, foi introduzido por Anelli²⁶, o qual utiliza o 4-metóxi-TEMPO e o TEMPO em quantidades catalíticas, NaOCl como re-oxidante, brometo de potássio e uma solução tampão de bicarbonato de sódio. Esta metodologia permite, em condições brandas e com alto grau de seletividade, a oxidação de álcoois primários em aldeídos ou ácidos carboxílicos, bem como de álcoois secundários em cetonas, podendo ser aplicada com sucesso em substratos polifuncionalizados. Por exemplo, a oxidação de Anelli é empregada com eficácia na síntese de α -aminoaldeídos e α -alcóxi-aldeídos³⁶ e diferentes derivados de aminoácidos³⁷. A metodologia de Anelli pode também ser empregada em larga escala, podendo-se citar as patentes da BASF (Kukenhohner e

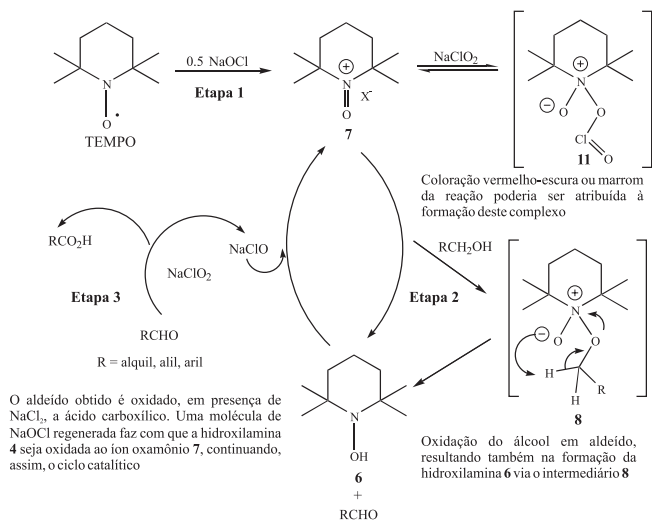
Goetz)³⁸ e Degussa (Drauz e colaboradores)³⁹, que apresentaram, respectivamente, a oxidação de álcoois benzílicos 2,3-disubstituídos e de derivados da hidroxiprolina. Tendo em vista o grande número de metodologias desenvolvidas após a de Anelli, serão apresentados apenas alguns exemplos correntemente presentes na literatura, devido à sua importância e aplicação.

Reações em presença de NaClO e NaClO₂

A oxidação de álcoois em presença de TEMPO, NaClO e NaClO₂ como re-oxidante tem sido frequentemente citada na literatura. Zhao e colaboradores²⁷ obtiveram uma metodologia versátil para oxidação de álcoois primários em seus respectivos ácidos carboxílicos, baseada na utilização do hipoclorito de sódio (NaClO) e clorito de sódio (NaClO₂) como re-oxidante (Esquema 5). O mecanismo proposto pelos autores (Esquema 6)²⁷ é baseado na formação do íon oxamônio **7** por quantidades catalíticas de NaClO, o qual fornece rapidamente a oxidação do álcool em aldeído, resultando também na formação da hidroxilamina **6** via o intermediário **8**. O aldeído obtido é então oxidado em presença de NaClO₂ a ácido carboxílico, sendo uma molécula de NaOCl regenerada, fazendo com que a hidroxilamina **6** seja oxidada ao íon oxamônio **7**, continuando assim, o ciclo catalítico. É importante também ressaltar que a coloração vermelho-escura ou marrom poderia ser atribuída a formação do complexo **11**.



Esquema 5. Oxidação de álcoois em presença do TEMPO, NaClO e NaClO₂

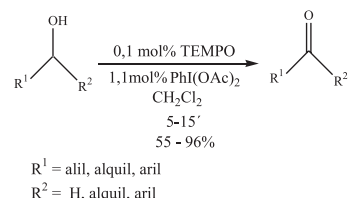


Esquema 6. Mecanismo proposto para a oxidação de álcoois em presença do TEMPO, NaClO e NaClO₂

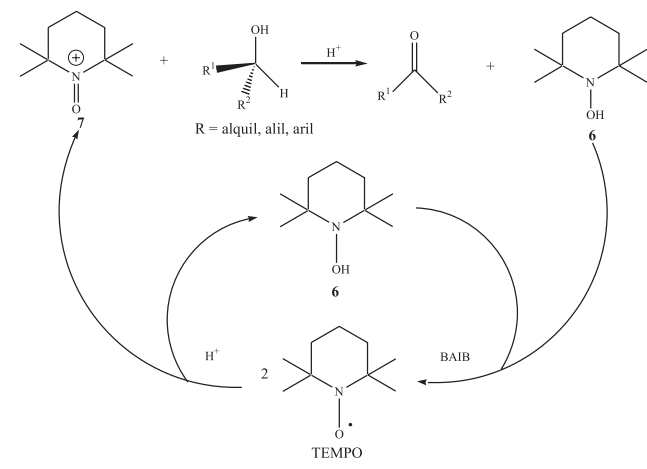
Reações em presença de BIAB, [bis(acetóxi)iodobenzeno]

Piancatelli e colaboradores³² apresentaram um eficiente processo de oxidação de álcoois primários e secundários, baseado na utilização do TEMPO em quantidades catalíticas em combinação com o re-oxidante [bis(acetóxi)iodobenzeno], comumente conhecido como BAIB. Este método transforma seletivamente álcoois primários em aldeídos sem uma posterior oxidação a ácidos carboxílicos (Esque-

ma 7). O mecanismo proposto por Piancatelli e colaboradores (Esquema 8)³² foi baseado em observações experimentais e em estudos precedentes realizados por outros autores. A primeira etapa do mecanismo é baseada na troca de ligante com o álcool em questão, liberando assim, o ácido acético, que catalisa a transformação do TEMPO em hidroxilamina **6** e no íon oxamônio **7**, sendo esta última espécie responsável pela oxidação seletiva de álcoois em aldeídos, reduzindo o íon oxamônio **7** em hidroxilamina **6**. O papel do BIAB é re-oxidar o TEMPO no íon oxamônio **7**, com o objetivo de se obter um ciclo catalítico.



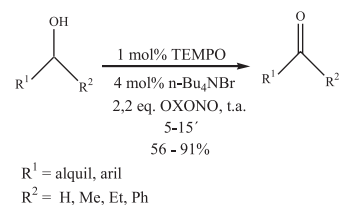
Esquema 7. Oxidação de álcoois em presença do TEMPO e BIAB, [bis(acetóxi)iodobenzeno]



Esquema 8. Mecanismo proposto para a oxidação de álcoois em presença do TEMPO e BIAB, [bis(acetóxi)iodobenzeno]

Reações em presença de OXONO (peróxidomonossulfato de potássio)

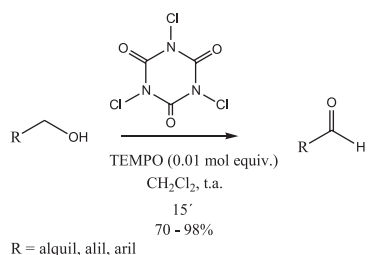
Um eficiente método de oxidação de álcoois em cetonas utilizando o TEMPO como catalisador foi realizado por Bolm e colaboradores³⁰, que empregaram OXONO (peróxidomonossulfato de potássio 2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄) como co-oxidante, bem como um sal de amônio quaternário (*n*-Bu₄NBr) (Esquema 9). Este método é extremamente brando, podendo tolerar grupos funcionais sensíveis como os grupos sililas.



Esquema 9. Oxidação de álcoois em presença do TEMPO e Oxono

Reações em presença do ácido tricloroisocianúrico

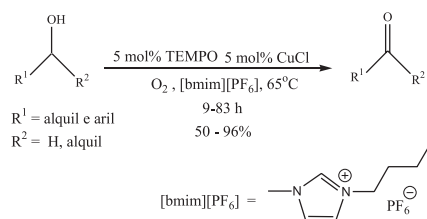
Giacomelli e colaboradores obtiveram um método de oxidação seletiva utilizando o TEMPO como catalisador e o ácido tricloroisocianúrico como re-oxidante⁴⁰, o qual permite a oxidação de álcoois primários a aldeídos em altos rendimentos e com um tempo reacional reduzido (aproximadamente 15 min), sem uma posterior re-oxidação a ácido carboxílico (Esquema 10). Esta metodologia possibilita também a oxidação seletiva de álcoois primários em aldeídos em presença de álcoois secundários, já que estes são lentamente oxidados (aproximadamente 6 h). Esta reação apresenta vantagens sob a conhecida reação de Swern, a qual é realizada a baixas temperaturas (-40 a -78 °C) e fornece o tóxico dimetilsulfeto como subproduto.



Esquema 10. Oxidação de álcoois em presença do TEMPO e ácido tricloroisocianúrico

Reações em presença de CuCl, O₂ e o líquido iônico hexaflúorfosfato de 1-butil-3-metilimidazolo [bmim][PF₆]

Gree e Ansari apresentaram uma metodologia simples e eficaz de oxidação de álcoois primários e secundários, baseada na utilização do TEMPO e CuCl em quantidades catalíticas, oxigênio como re-oxidante e o líquido iônico hexaflúorfosfato de 1-butil-3-metilimidazolo, comumente representado como [bmim][PF₆] (Esquema 11)⁴¹. Esta metodologia permite a oxidação de álcoois primários em aldeídos sem uma re-oxidação a ácido carboxílico, bem como álcoois secundários em cetonas (Esquema 11), sendo a elaboração da reação realizada por simples extração, permitindo que o líquido iônico possa ser reciclado, sendo uma reação eficaz em processos industriais⁴¹.

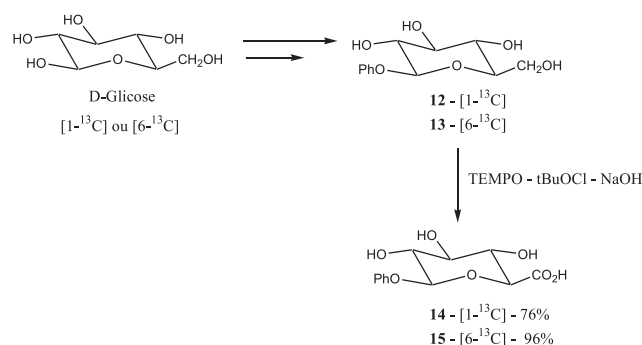


Esquema 11. Oxidação de álcoois em presença do TEMPO e CuCl em quantidades catalíticas, oxigênio como re-oxidante e líquido iônico [bmim][PF₆]

UTILIZAÇÃO DO TEMPO EM SÍNTESE TOTAL

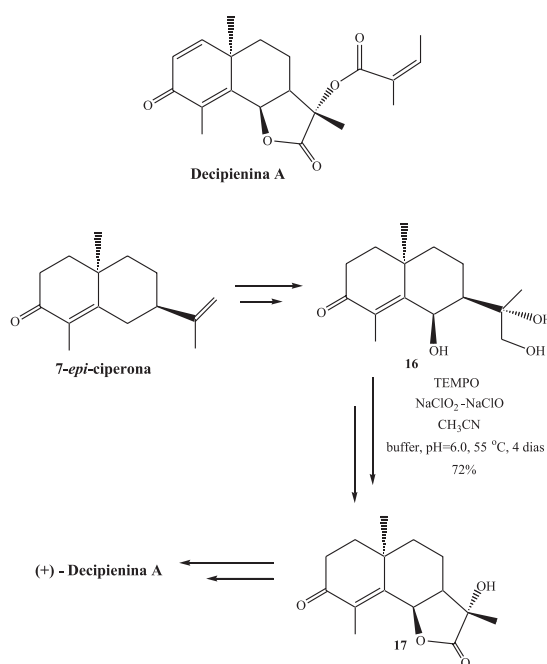
Devido à sua versatilidade, a utilização do TEMPO como reagente de oxidação em síntese total tem se tornado cada vez mais presente. Como exemplo, pode-se citar sua aplicação na síntese dos carboidratos do tipo 1-O-β-D-glucuronídeos **14** e **15**⁴², utilizados como fonte de carbono pela *Escherichia coli* presente no intestino humano permitindo, as-

sim, sua passagem pela membrana celular pela atuação de uma proteína membrana GusB, representante de uma família de importantes proteínas responsáveis pelo transporte bacteriano⁴⁴. Com o objetivo de se estudar e determinar a estrutura tridimensional do sítio ativo da proteína GusB, Herbert e colaboradores empregaram técnicas de RMN e glucuronídeos **14** e **15** marcados isotopicamente (Esquema 12). As sínteses destes carboidratos⁴² foram realizadas utilizando como material de partida a D-glicose marcada isotopicamente em posição ¹³C-1 ou ¹³C-6 que, após algumas transformações, forneceram os intermediários **12** e **13** que, oxidados seletivamente a ácidos carboxílicos em presença do TEMPO, hipoclorito de t-butila (t-BuOCl) e hidróxido de sódio, forneceram os glucuronídeos **14** e **15** marcados em posições ¹³C-1 (76%) e ¹³C-6 (96%), respectivamente. Uma das grandes vantagens da utilização desta metodologia, quando comparada com a comumente empregada, (Pt-O₂)⁴², é a obtenção dos produtos de oxidação em rendimentos maiores.



Esquema 12. Síntese de glucuronídeos marcados isotopicamente

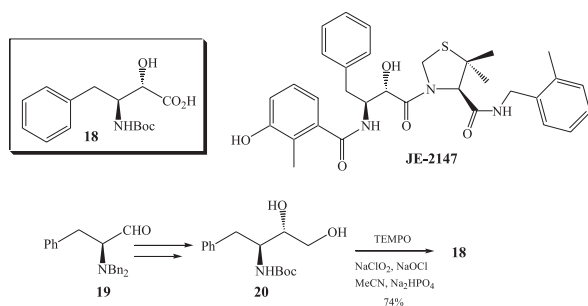
Um importante exemplo da utilização do TEMPO em síntese total é a síntese do produto natural (+)-Decipienina A (Esquema 13)⁴⁵, pertencente à classe das eudesmanolidas⁴⁶, a qual tem apresentado, em alguns de seus membros, potente atividade antitumoral, antiúlcera, cardiotônica e neurotóxica⁴⁷. A (+)-Decipienina A é isolada a partir da *Melanoselinum decipiens* (Umbelliferae), um arbusto encontrado



Esquema 13. Síntese da Decipienina A

na ilha da Madeira (Portugal)⁴⁸. Massanet e colaboradores realizaram a síntese deste produto natural (Esquema 13)⁴⁵, utilizando como material de partida a 7-*epi*-ciperona que, após sofrer diferentes transformações, produz o intermediário **16**. Uma etapa chave da síntese da (+)-Decipienina A é a obtenção do intermediário **17**, já que os 1,2-dióis são capazes de sofrer facilmente reações de fragmentação sob condições oxidativas⁴⁵. Tentativas para a obtenção do intermediário **16** foram realizadas utilizando a reação de Swern, no entanto, somente produtos de degradação e o material de partida foram observados⁴⁵. Este problema foi resolvido com a utilização do TEMPO, clorito e hipoclorito de sódio, que proporcionaram a oxidação seletiva do álcool primário, obtendo-se assim, a α -hidroxi lactona **17** em 72% de rendimento, que após algumas etapas fornece a (+)-Decipienina A.

Um outro exemplo de oxidação seletiva, branda e em altos rendimentos de 1,2-dióis, sem que ocorram reações de fragmentação, é a síntese de um dos fragmentos do JE-2147 (Esquema 14)⁴⁹, um peptídeo mimético que possui potente atividade anti-HIV, capaz de inibir a enzima protease. O fragmento **18** foi sintetizado a partir do aldeído **19** que, após algumas etapas, fornece o intermediário **20**, sendo a hidroxila primária seletivamente oxidada em presença do TEMPO, clorito, hipoclorito de sódio e fosfato ácido de sódio, fornecendo o intermediário **18** desejado, em 74% de rendimento.



Esquema 14. Síntese de um dos fragmentos do JE-2147

CONCLUSÃO

Devido a sua grande versatilidade na oxidação de álcoois, o TEMPO tem sido utilizado com sucesso em pesquisas acadêmicas e industriais, sendo atualmente um importante reagente de oxidação. Apesar das diferentes metodologias já elaboradas, o TEMPO continua a ser objeto de estudo por diferentes grupos de pesquisa.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece à Profa. T. H. M. da Silva pela revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Fiser, L. F.; Fieser, M.; *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley: New York, 1967, vol.1, p.142 e 1059; Poos, G. I.; Arth, G. E.; Beyler, R. E.; Sarett, L. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 422; Coolins, J. C.; Hess, W. W.; Franck, F. J.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3363; Ratcliffe, R.; Rodehorst, R.; *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 4000; Corey, E. J.; Suggs, J. W.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647; Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M.; *Synthesis* **1982**, 245; Coates, W. M.; Corrigan, J. R.; *Chem. Ind.* **1969**, 44, 1594; Corey, E. J.; Schmidt, G.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399.
- Ball, S.; Goodwin, T. W.; Morton, R. A.; *Biochem. J.* **1948**, 42, 516; Pratt, E. F.; Van de Castle, J. F.; *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2973.
- Djerassi, C.; *Org. React.* **1951**, 6, 207.
- Rapoport, H.; Reist, H. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 490; Fétizon, M.; Golfier, M.; Morgues, P.; *Tetrahedron Lett.* **1972**, 37, 4445; Kakis, F. J.; Fétizon, M.; Douchkine, N.; Golfier, M.; Mourgues, P.; Prange, T.; *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 523.
- Dess, D. B.; Martin, J. C.; *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155; Dess, D. B.; Martin, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277.
- Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625; Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P.; *Synthesis* **1994**, 639.
- Mancuso, A. J.; Swern, D.; *Synthesis* **1981**, 165; Tidwell, T. T.; *Synthesis* **1990**, 857.
- Ernst, H.; *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 1369; Thornton, J.; Besemer, A.; Schraven, B.; *US pat. WO 0259064 A1 20020801* **2002**; Schraven, B.; *US pat. WO 0259064 A1 20020801* **2002**; Bjorsvik, H. R.; Liguori, L.; Costantino, F.; Minisci, F.; *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 197.
- Noula, C.; Loukas, V.; Kokotos, G.; *Synthesis* **2002**, 12, 1735; Bouktaib, M.; Atmani, A.; Rolando, C.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6263; Haller, M. F.; Boons, G. J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 13, 2033; Bragd, P. L.; Besemer, A. C.; Van Bekkum, H.; *Carbohydr. Polym.* **2002**, 49, 397; Merbouh, N.; Bobbit, J. M.; Bruckner, C.; *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, 21, 65; Attolino, E.; Catelani, G.; D'Andrea, F.; Puccioni, L.; *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 991; Kim, S. S.; Nehru, K.; *Synlett* **2002**, 4, 616; Yasuda, K.; Ley, S. V.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 8, 1024; Jahn, U.; Hartmann, P.; Dix, I.; Jones, P. G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4, 718.
- Kena, J. F. W.; *Chem. Rev.* **1978**, 78, 37; Dagonneau, M.; Kagan, E. S.; Mikhailov, V. I.; Rozantsev, E. G.; Sholle, V. D.; *Synthesis* **1984**, 895; Ma, Z.; Huang, Q.; Bobbit, J. M.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4837.
- Lebedev, O. L.; Kazarnovskii, S. N.; *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, 30, 1631; *Chem. Abstr.* **1961**, 55, 1473 a.
- Hoffmann, A. K.; Henderson, A. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4671.
- Piloty, O.; Graf, E.; Schwerin, B.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 1870; Rozantsev, E. G.; Shole, V. D.; *Synthesis* **1971**, 190; Rozantsev, E. G.; Shole, V. D.; *Synthesis* **1971**, 401.
- Wieland, H.; Offenbacher, M.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 2111.
- Perkins, M.; *J. Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, 17, 1; Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W.; Ingold, K. U.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4983; Bowry, V. W.; Ingold, K. U.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4992.
- Step, E. N.; Turro, N. J.; Gande, M. E.; Klemchuk, P. P.; *Macromolecules* **1994**, 27, 2529.
- Golubev, V. A.; Rozantsev, E. G.; Neiman, M. B.; *Izv. Akad. Nauk, SSSR, Ser. Khim.* **1965**, 1927; Golubev, V. A.; Rozantsev, E. G.; Neiman, M. B.; *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1965**, 1898.
- Dupeyre, R. M.; Rassat, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3180; Bowman, D. F.; Gillan, T.; Ingold, K. U.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6555; Martinie-Hombrouck, J.; Rassat, A.; *Tetrahedron* **1974**, 30, 433.
- Bobbit, J. M.; Flores, C. L.; *Heterocycles* **1988**, 27, 509; Yamaguchi, M.; Miyazawa, T.; Takata, T.; Endo, T.; *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 217.
- Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; Van Bekkum, H.; *Synthesis* **1996**, 1153.
- Golubev, V. A.; Sen', V. D.; Kulyk, I. V.; Aleksandrov, A. L.; *Izv. Akad. Nauk, SSSR, Ser. Khim.* **1975**, 2235; Golubev, V. A.; Sen', V. D.; Kulyk, I. V.; Aleksandrov, A. L.; *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1975**, 2119; Ganem, B.; *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1998.
- Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortés, D. A.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1119.
- Ma, Z.; Bobbit, J. M.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6110.
- De Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; Van Bekkum, H.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 8023.
- Cella, J. A.; Kelly, J. A.; *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1860; Cella, J. A.; McGrath, J. P.; El Soukkary, A.; Hilper, L.; *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2077; Cella, J. A.; Kelley, J. A.; Kenehan, E. F.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 943; Ganem, B.; *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1998.
- Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559; Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2970; Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S.; *Org. React.* **1990**, 69, 212.
- Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschäen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2564.
- Melvin, F.; McNeill, A.; Henderson, P. J. F.; Herbert, R. B.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1201.
- Inokuchi, T.; Matsumoto, S.; Nishiyama, T.; Torli, S.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 462.
- Bolm, C.; Magnus, A. S.; Hildebrand, J. P.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 1173.
- Einhor, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J. L.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7452.
- Mico, A. D.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974.

33. Kochar, H.; Lassalle, L.; Morawietz, M.; Holderich, W. F.; *J. Catal.* **2000**, *194*, 343.
34. Semmelhack, M. F.; Schimidt, C. R.; Chou, C. S.; Cortes, D. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374; Miyazawa, T.; Endo, T.; *J. Mol. Catal.* **1985**, *32*, 357.
35. Semmelhack, M. F.; Chou, C. S.; Cortes, D. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4492; Inokuchi, T.; Matsumoto, S.; Torii, S.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2416; Kashiwagi, Y.; Yanagisawa, Y.; Kurashima, F.; Anzai, J.; Osa, T.; Bobbitt, J. M.; *Chem. Commun.* **1996**, 2745.
36. Leanna, M. R.; Sowin, T. J.; Morton, H. E.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5029; Jurczak, J.; Gryko, D.; Kobrzycka, E.; Gruza, H.; Prokopowicz, P.; *Tetrahedron* **1998**, *45*, 6051.
37. Tong, G.; Perich, J. W.; Jonhs, R. B.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3759; Harbeson, S. L.; Abelleira, S. M.; Akiyama, A.; Barret, R.; Carroll, R. M.; Straub, J. A.; Tkacz, J. N.; Wu, C.; Musso, G. F.; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2918; Reddy, K. L.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1207.
38. Drauz, K.; Kottenhahn, M.; Sting, K.; *US pat. 5 631 385* **1997**.
39. Kukenhohner, T.; Goetz, N.; *German pat. 4 007 923* **1990**.
40. De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3042.
41. Imtiaz, A. A.; Gree, R.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1507.
42. Melvin, F.; McNeill, A.; Henderson, P. J. F.; Hebert, R. B.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1201.
43. Stalchulski, A. V.; Jenkins, G. N.; *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 173.
44. Poolman, B.; Knol, J.; Van der Doos, C.; Henderson, P. J. F.; Liang, W. J.; Leblanc, G.; Pourcher, T.; Mus-Veteau, I.; *Mol. Microbiol.* **1996**, *19*, 911.
45. Aladro, F. J.; Guerra, F. M.; Moreno-Dorado, F. J.; Bustamante, J. M.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3209.
46. Fraga, B. M.; *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 483.
47. Robles, M.; Aregullin, M.; Rodriguez, E.; *Planta Med.* **1995**, *61*, 199.
48. González, A. G.; Bretón-Funes, J. L.; Galindo, A.; Rodrigues-Luis, F.; *An. Quím.* **1973**, *69*, 1339; González, A. G.; Bretón-Funes, J. L.; Galindo, A.; Rodríguez-Luis, F.; *An. Quím.* **1974**, *70*, 1028; González, A. G.; Bréton-Funes, J. L.; Galindo, A.; Cabrera, I.; *Latinoamer. Quím.* **1976**, *7*, 37.
49. Ikunaka M.; Matsumoto, J.; Nishimoto, Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1201.