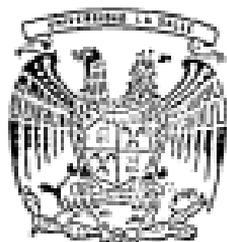


300627

11
24



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA
Incorporada a la U. N. A. M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SINTESIS Y REACTIVIDAD DE CICLOBUTANONAS

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

MA. ESTELA DEL PILAR LOPEZ PEREZ

Director de Tesis:

Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

PROLOGO.

Ciclobutanonas y Ciclobutanonas en la naturaleza y en síntesis....	1
CAPITULO 1	
Introducción.....	2
CAPITULO 2	
Ciclobutanonas y Ciclobutanonas de origen animal.....	4
CAPITULO 3	
Cicloaddición $[2+2]$. Formación de anillos de cuatro miembros.....	9
CAPITULO 4	
Expansión anular de Ciclobutanonas y Ciclobutanonas.....	14
CAPITULO 5	
Transposición Flavorskii.....	42
CAPITULO 6	
Transposiciones y sustituciones cis.....	53
CAPITULO 7	
Reacciones de apertura de Ciclobutanonas y Ciclobutanonas.....	58
CAPITULO 8	
Ciclobutanonas opticamente activas. Síntesis y su aplicación.....	67
CAPITULO 9	
Descomposición térmica de Ciclobutanonas.....	78
CAPITULO 10	
Transformaciones fotoquímicas de Ciclobutanonas.....	88
CAPITULO 11	
Reacciones sobre el grupo carbonilo.....	98

CAPITULO 12	
Sustitución en posición α	110
CAPITULO 13	
Conclusión.....	117
CAPITULO 14	
Adendum.....	118
Referencias bibliográficas.....	121

CICLOBUTANONAS Y CICLOBUTENONAS EN LA NATURALEZA Y EN SÍNTESIS.

La reactividad de las ciclobutanonas y ciclobutenonas es muy diferente respecto a las cetonas cíclicas en anillos mayores; esto se debe a que presentan una elevada tensión anular. Es de especial interés el estudio del efecto de esta tensión anular en su comportamiento; regio, químic y estereoselectivo.

Mientras que varias reacciones como la de Baeyer-Villiger, las transformaciones de Beckmann y Favorskii y las sustituciones como son aplicables a anillos de cuatro miembros, otras reacciones como: la apertura por ataque nucleofílico, la tropsoidina para generar tropolonas, la ciclo-reversión térmica $[2+2]$, la isomerización a vinilketenas y la formación de carbenos son reacciones específicas de ciclobutanonas y ciclobutenonas. La marcada selectividad y los excelentes rendimientos de tales transformaciones, son originadas por la tensión anular, que es la fuerza que impulsa la transformación, ofreciendo a los químicos sintéticos posibilidades ilimitadas para el desarrollo de nuevas estrategias dirigidas a la síntesis de productos naturales y compuestos con actividad biológica.

INTRODUCCION.

La química de los anillos de cuatro miembros se ha desarrollado espectacularmente; desde una mera curiosidad académica hasta excelente herramienta en la síntesis orgánica⁽¹⁾. Las ciclobutanonas y ciclobutenonas son los derivados más abundantes y disponibles comercialmente del ciclobutano. Aún cuando se han desarrollado síntesis para ciclobutanonas con un tipo particular de sustitución, hasta ahora, no ha sido posible obtener la cetona no sustituida a través de métodos simples y con buenos rendimientos⁽²⁾.

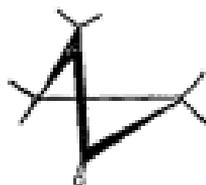
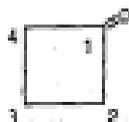
Mientras que en la segunda mitad de los años setenta el interés en estos compuestos se dirigió hacia su preparación^(3,4,5), la presente década ha visto un desarrollo rápido de sus aplicaciones como intermediarios sintéticos; independientemente de su disponibilidad comercial, su elevada tensión angular⁽⁶⁾, la elevada electrofilicidad del carbono carbonílico, su conformación (debida a la repulsión de los sustituyentes en C_2 y C_4 ⁽⁷⁾) y su alta reactividad fotoquímica, ofrecen interés tanto preparativo como fisicoquímico.

La finalidad de esta revisión es generar una fuente de información sobre las transformaciones sintéticas de las ciclobutanonas y ciclobutenonas, haciendo énfasis particular en sus propiedades; reactividad, quiralidad y estereoespecificidad. Los ejemplos característicos citados muestran el empleo de estos sistemas como intermediarios en la síntesis de productos naturales.

Solo los ejemplos indispensables se han extraído de las fuentes -- primarias de información.

Por razones de espacio no es posible ejemplificar la síntesis de algunos de estas cetonas empleando fórmulas en todos los casos. El método se ha ilustrado solo si es un nuevo método preparativo.

La información espectroscópica disponible es muy abundante y aún cuando no existe ninguna revisión que la comprenda, ésta rebasa con mucho la finalidad de este trabajo.

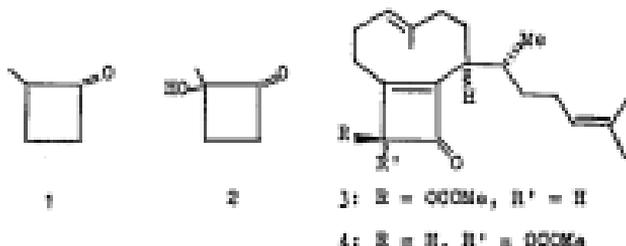


Numeración y conformación de las ciclobutanonas.

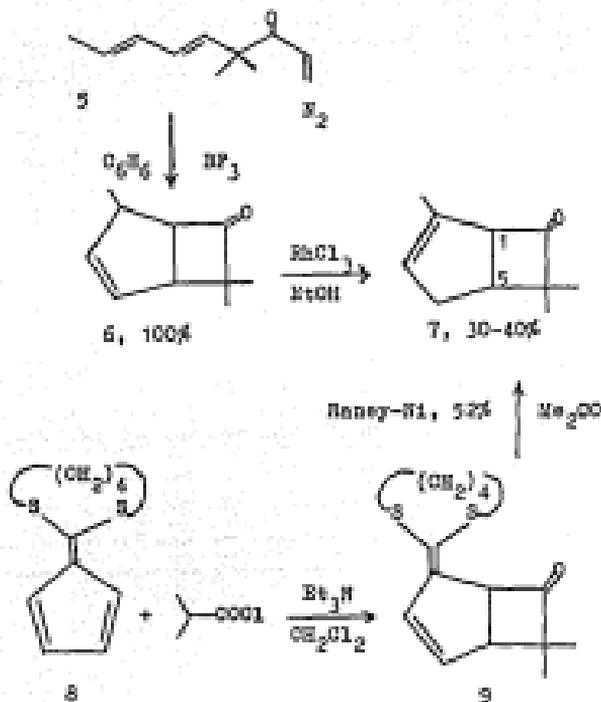
CICLOMITANONAS Y CICLOMITEMONAS DE ORIGEN ANIMAL.

Se han aislado numerosos compuestos con anillos pequeños en forma ópticamente pura (como los éteres del ácido orientólico, las penicilinas, las cefalosporinas y los pinenos). Estos son la fuente (aunque no en forma exclusiva) de precursores para la síntesis de moléculas con estructura similar y se han empleado incluso para correlacionar otros productos naturales y así, asignar la configuración absoluta requerida.

En contraste, las cetonas de cuatro miembros de origen natural no son de importancia preparativa y se ha descrito solo su estructura.



Por ejemplo los valores de la rotación óptica de las cetonas 1 y 2 (aisladas de las fracciones de bajo peso molecular de Beva lora-siensis ⁽⁸⁾) no son conocidos, así como los valores de rotación de la acetilcristocetona 3 y de la inoacetilcristocetona 4 (aislada del alga marina Pachydietyron cariacum ⁽⁹⁾).



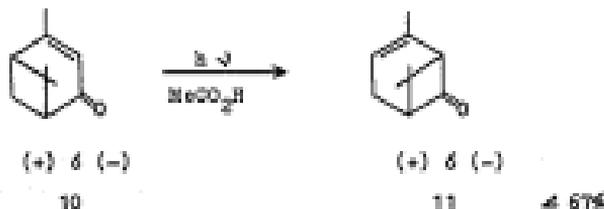
Es curioso el hecho de que el monoterpeno filifoleno 7 se encuentra en la naturaleza en ambas formas enantioméricas.

El isómero (1R, 5R), fue aislado de Artocarpus filifolia Torrey (una labiada) y el isómero (1R, 5S) aislado de Ziera smithii Andrews --- originaria de Australia (10, 11). Este compuesto fue preparado a --- partir del ácido geránico cuatro años antes de su descubrimiento -- como producto natural (12). Su síntesis a partir de monoterpenoides isoméricos siguió la secuencia: fotólisis de la verberona 10 (13), - transposición por catálisis ácida a la crisantemona 11 (14) y me-

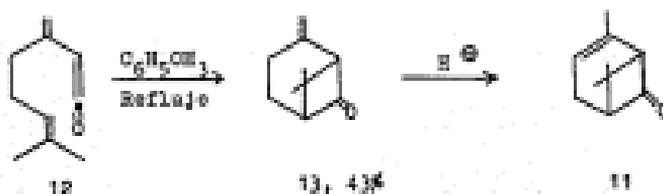
diente estérilista ácida, ciclización a la ocimena (15). El (±)- α -lifuleno 7 ha sido preparado recientemente mediante síntesis total partiendo de la diacetona 5 (16) o del 6,6-(tetrametilendio) - sulfeno 8 (17).

La crisotemona 11 fue aislada en 1957 a partir de la inflorescencia de Chrysanthemum gineense Satin (18).

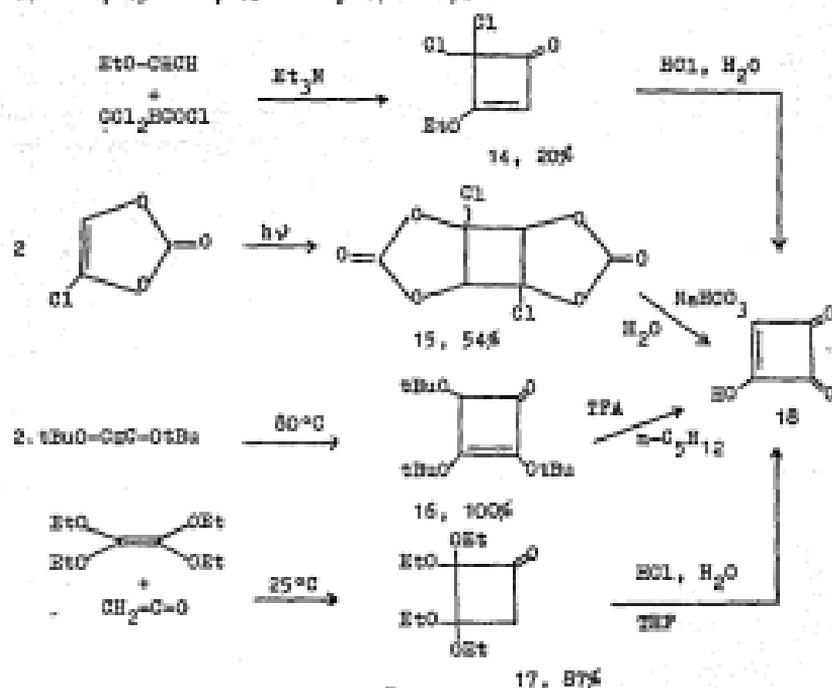
Su configuración absoluta no es conocida, sin embargo, los dos enantiómeros han sido obtenidos fotoquímicamente a partir de (+) y (-) verbenona 10.



Kulkarni y Snider (19) han publicado recientemente una ruta simple hacia la crisotemona racémica 11, vía una ciclización [2+2] intramolecular de la vinilcetona 12 (obtenida a partir de cloruro de geranilo) para generar 13, seguidos de la migración del doble enlace.



La micotoxina moniliformina fue aislada en 1973 a partir del hongo filamentoso del maíz Fusarium moniliforme (20) y en 1974 a partir de Gibberella fujikuroi (21). Tiene una estructura simple y poco frecuente para un producto natural. En la sal de potasio de 18. La moniliformina y particularmente sus ésteres muestran efecto regulador del crecimiento en varios tipos de plantas. (Se han publicado varias aproximaciones sintéticas que han tenido éxito). Este ácido, es un ácido fuerte $pK_a = 0.0 \pm 0.05$ (22,23), el común denominador en su síntesis, es la formación de un anillo de cuatro miembros hidrolizable, que se prepara mediante una cicloadición [2+2]. (Como lo es 14 (21), 15 (24), 16 (25) y 17 (22)).



El principio de la última síntesis es la ciclización [2+2] de la cetona al tetra-alcoxi-etileno en el paso de formación del anillo y que puede emplearse en la síntesis de otros derivados como las monoliforminas sustituidas en posición 2 que pueden obtenerse de cetonas sustituidas (26). El empleo de alcoxi, acetoxi y cloroacetoxi permite una síntesis sencilla de los ácidos secundarios (2-hidroxi-18) (28) con actividad dermatológica (27) o el ácido [1-¹⁴C]-secundario (29) con rendimiento total mayor al 90%.

La biosíntesis de la monoliformina se ha estudiado recientemente (30), el acetato de sodio con marcaje en el carbono 9 de ¹⁴C es el precursor de 18.

CICLOADICIÓN [2+2]. FORMACIÓN DE ANILLOS DE CUATRO MIEMBROS.

La formación de anillos de cuatro miembros⁽³¹⁾ a través de un proceso de cicloadición [2+2] es una reacción bien conocida y de aplicación muy general en la síntesis de ciclobutanos. Muchos alcanos no siguen esta reacción en forma térmica ya que es un proceso prohibido por la simetría [2_g + 2_g].

Para la dimerización del etileno se han determinado las siguientes constantes: $\Delta H_{298}^\ddagger = -19 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\Delta S_{298}^\ddagger = -44 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$; lo que se traduce en $\Delta G_{298}^\ddagger = -5.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Además con este valor negativo en la energía libre de este proceso, la cicloadición no precede a temperatura ambiente debido a la energía de activación: $E_a = 43.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (32) lo que corresponde a $\Delta H^\ddagger = 43.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Este proceso de anillación sucede mediante la formación del birradical indicado:

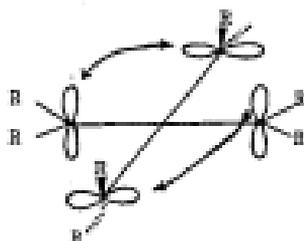


Por lo tanto; este proceso no es concertado y es considerado prohibido por la simetría.

Una ruta suprafacial-antarafacial es posible cuando uno de los componentes en la adición tiene hibridación sp; como es el caso de los cetenos.

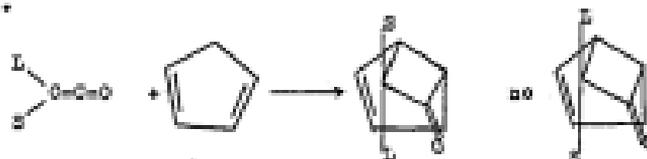
Los cetenos se adicionan a alquenos con retención de la geometría

cis-trans del alqueno y con la orientación y estereocímica que genera el producto más impedido estéricamente (33).



Geometría de la aproximación
en la cicloadición $\overline{2p} + \overline{2p}$.

Así, en la cicloadición con ciclopentadieno; el sustituyente más voluminoso asume la posición estérica más encombrada: la endo (34). La adición a alquenos cis genera el producto syn, y con alquenos con sustitución 1,1 el producto es el isómero vicinal (35). Una entropía de activación negativa de $\Delta S^\ddagger = -20 \text{ cal mol}^{-1}$ (36), una ecuación de influencia del disolvente (37) y un valor ρ de Hammett de tan solo -0.7 para el proceso de la adición de la difenilcetona a estirénos sustituidos lleva a la conclusión de que el estado de transición por el que transcurre este proceso es ordenado y no hay separación de carga.

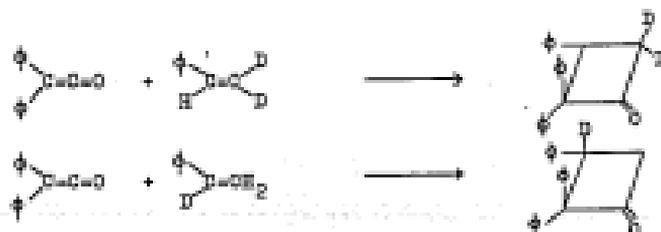


L: Grupo de mayor encombramiento estérico.

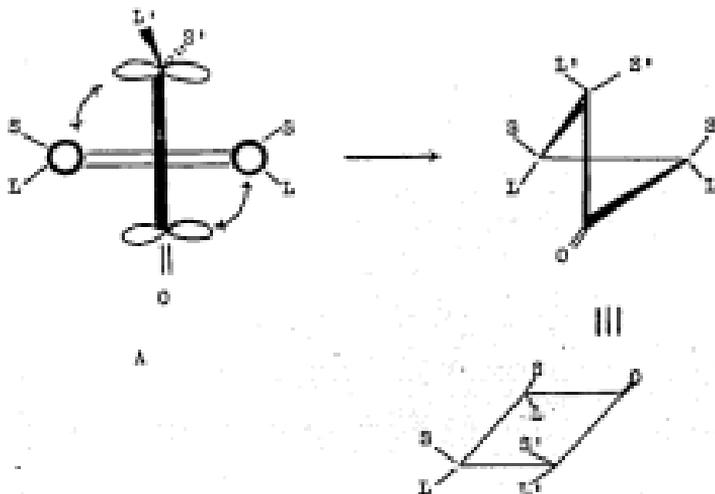
S: Grupo de menor encombramiento estérico.



El efecto isotópico secundario con valor $K_H/K_D = 0.91$ para el proceso de adición de la difenilacetona al β , β -disustituido está en concordancia con un cambio de hibridación $sp^2 \rightarrow sp^3$ en el estado de transición (38). El efecto isotópico $^{14}C/^{12}C$ ya estudiado confirma esta conclusión (39). El efecto isotópico del deuterio para la posición α -del estireno da un valor inesperado: $K_H/K_D = 1.2$, que no ha sido, hasta ahora, explicado satisfactoriamente.



El estado de transición $[2a + 3a]$ se puede representar como A :
 La aproximación de los reactivos que tiene menor interacción electrónica lleva al producto con mayor encubrimiento estérico: el carbono carbonílico electrodeficiente (cuyo orbital π^* es perpendicular a la página) toca directamente el enlace π del alqueno en la aproximación $[2a + 3a]$, lo que genera una interacción secundaria de orbitales moleculares de tipo estabilizante⁽⁴⁰⁾.

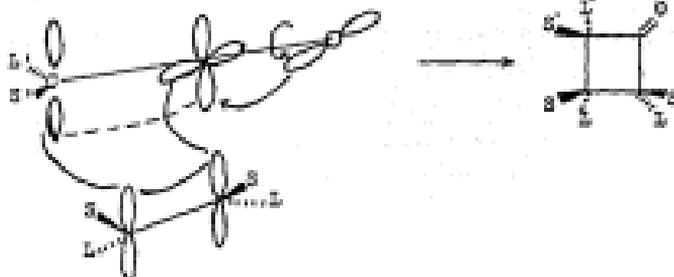


Simmerman⁽⁴¹⁾ propuso otra aproximación geométrica para este proceso.

Una parte del doble enlace terminal del alqueno interactúa con el enlace π de la cetona pero el otro extremo interactúa con el carbono terminal del enlace π perpendicular del carbonilo. Debido a que los orbitales en el carbono con hibridación sp de la cetona

son ortogonales, es necesario postular que en el estado de transición el orbital p del oxígeno que transforma el otro extremo del enlace π del carbonilo debe rotar hasta superponerse con el orbital sp, lo que establece la ruta orbital de la reacción.

Debido a que el enlace π del carbonilo es parte de la ruta pericíclica, esta reacción debe considerarse entonces:



Hay seis electrones y ninguna fase de inversión, por lo que el proceso es permitido. La estereoquímica predicha es la misma que para el proceso $[2s + 2s]$.

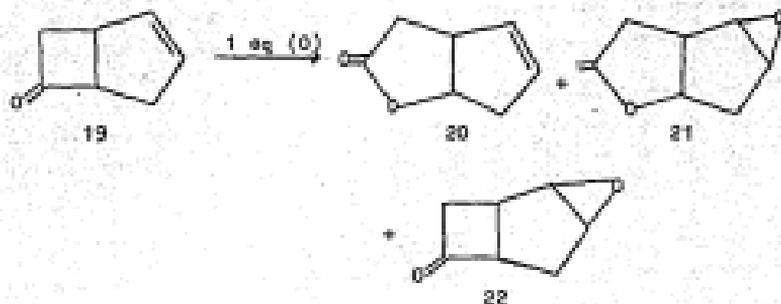
Algunos otros heterocumulaciones y los alenos adicionales $[2+2]$ (42).

En el caso de los alenos, el trabajo experimental hasta ahora realizado se interpreta en términos de un mecanismo birradical (43), pero el proceso $[2s + 2s + 2p]$ también ha sido postulado (44).

EXPANSION ANULAR DE CICLOBUTANONAS Y CICLOPENTANONAS.4.1 Síntesis de γ -Butirolactonas.

Las γ -butirolactonas se emplean con profusión en síntesis orgánica. La oxidación Baeyer-Villiger⁽⁴⁵⁾ de las ciclobutanonas representa una ruta importante para acceder a las γ -butirolactonas. Se han empleado varios agentes oxidantes para esta transformación: H_2O_2 ⁽⁴⁶⁾, $H_2O_2/AcOH$ ⁽⁴⁷⁾, $H_2O_2/NaOH$ ^(46,48), $NaOBr$ ^(48a), $NaOCl/NaCl_3$ ⁽⁴⁹⁾, $Na_3SiO_3SiNa_3/3nCl_4$ ⁽⁵⁰⁾ o Na_3SiO_3 (Tf = trifluorometansulfonato)⁽⁵¹⁾, $tBuCOH/NaOH$ ⁽⁵²⁾, ácido m-cloroperbenzoico^(4b,15a,53), ácido trifluoroperacético⁽⁴⁰⁾, ácido aleoxiperfórico^(53b). El uso de $K_2Cr_2O_7/H_2SO_4$ no es muy eficiente⁽⁵⁵⁾, por ejemplo la 2,2,5,5-tetrametilciclopentanona se recupera en forma cuantitativa bajo condiciones de reacción⁽⁵⁶⁾.

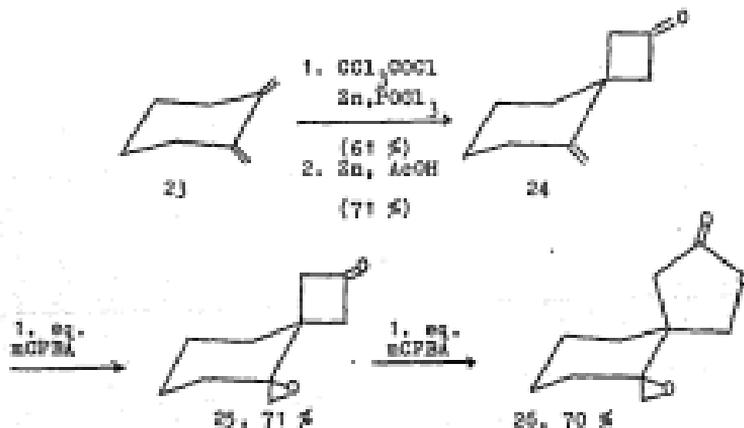
El problema inicial de esta reacción es la quimioselectividad del agente oxidante. La comparación de la reactividad de estos agentes en la oxidación de ciclobutanonas, alquenos y tioésteres muestran que la especificidad puede diferir de molécula en molécula. Por ejemplo la bicyclo [3.2.0] hept-2-en-6-ona (9), puede ser empleada de varias maneras para la síntesis de prostaglandinas⁽⁵⁷⁾, pues oxida principalmente a la γ -lactona 20^(53d).



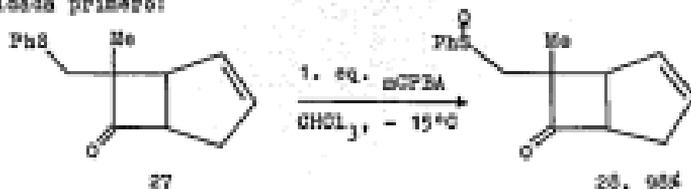
Oxidante	20*	21	22
mCPBA	95	3	1
EtOCO ₂ H	69	21	9
Cl ₃ CCl ₂ COO ₂ H	28	40	31

* Preparación de los productos formados

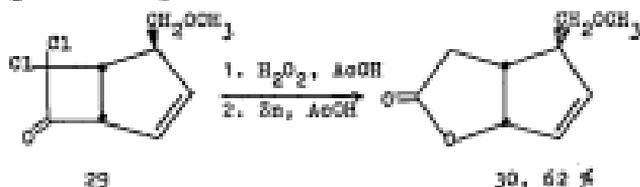
En contraste, el doble enlace y el grupo ciclobutano en 24 muestran una diferencia de reactividad muy notoria (58).



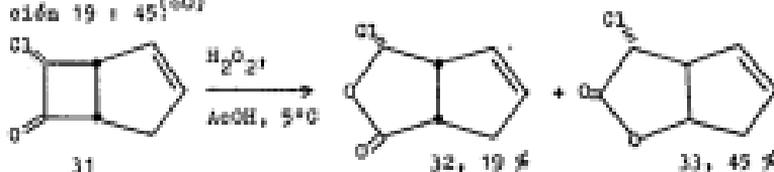
En tioésteres derivados de ciclobutanones, la función tioéster es oxidada primero:



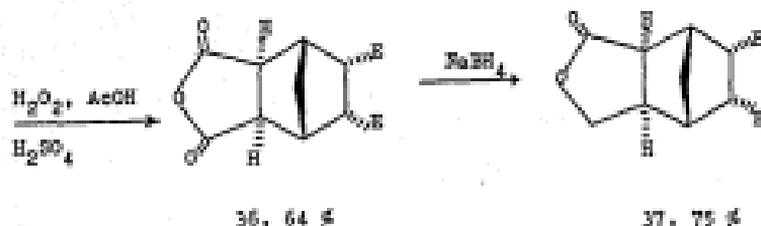
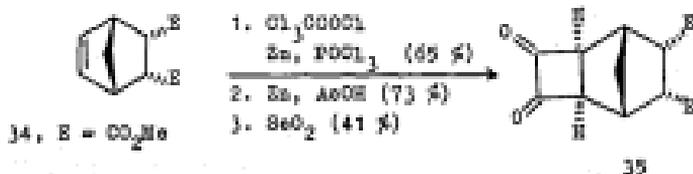
El segundo problema es la regioespecificidad. Como en los casos de la mayoría de las cetonas^(45a,b), la inserción del oxígeno en las ciclobutanones sucede entre el grupo carbonilo y el carbono α -más sustituido o el carbono α -no sustituido por grupos electronegativos. (47a,c, 48b,c, 50) Por razones estereoelectrónicas la oxidación de 29⁽⁶¹⁾ genera solo 30.



La reacción de Baeyer-Villiger sobre la cetona 31 es específica, las dos lactonas regioisoméricas 32 y 33 se forman en una proporción 19 : 45⁽⁶⁰⁾

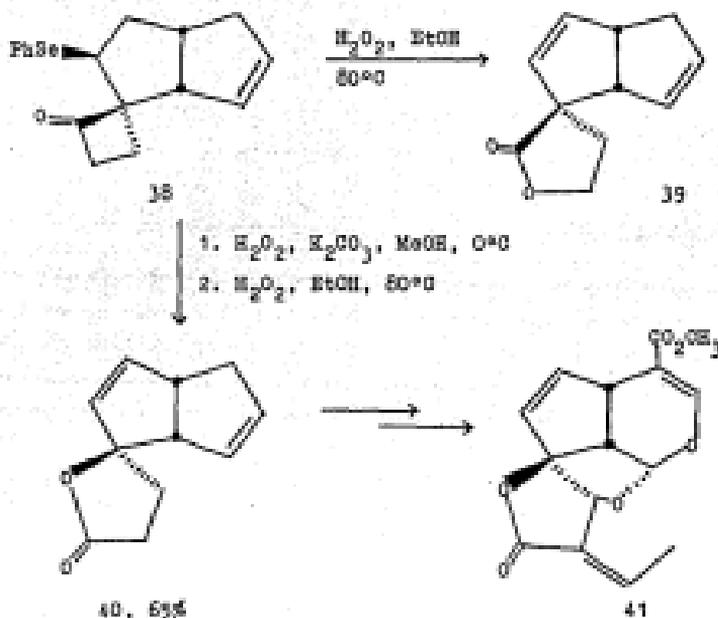


Para introducir el átomo de oxígeno en el lado menos sustituido de la cetona de cuatro miembros, la ciclobutanodiona 35 se transfiere en la γ -lactona 37 en un proceso de dos pasos vía el anhídrido 36⁽⁴²⁾. Sin embargo, en una transformación del tipo 34→35 cuando se emplea un ciclobutano 1,2-diona asimétrico, este método pierde su eficiencia y el problema de la regioselectividad aparecerá en otra etapa del proceso, durante la reducción del anhídrido.

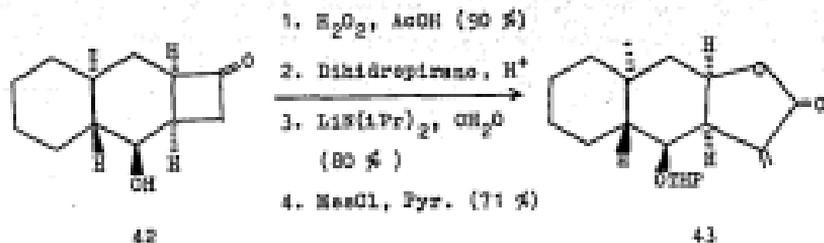


Durante los estudios de epiroselectividad relacionados con la síntesis de la palmericina 41, Trost y colaboradores encontraron una influencia poco frecuente del sustituyente derivado de selenio en la reacción de Baeyer-Villiger durante la oxidación de la ciclobutanona 38^(46,5).

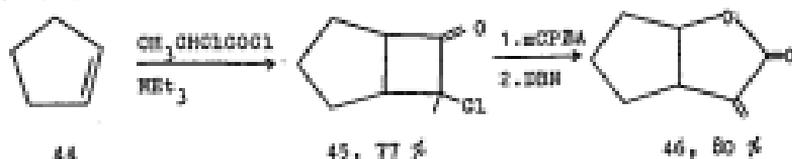
Tanto 39 como 40 se pueden preparar regioselectivamente dependiendo de las condiciones de reacción.



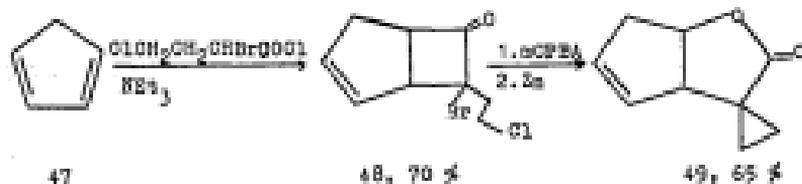
Se han investigado un gran número de lactonas sesquiterpénicas en relación con su citotoxicidad (64) y se ha mostrado que para la actividad citotóxica es indispensable el grupo farmacóforo α -metil-lactona- γ -butirolactona. Esto explica el gran interés sintético en esta clase de compuestos (47a, 52, 65). Grieco e Hiroi (65a) trauzformaron la ciclobutanona 42 en la α -metil-lactona- γ -lactona 43 por oxidación con $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ y posterior condensación con formaldehído. (Pyr = piridina, THP = Tetrahidropiridilo).



Ali y Roberto han mostrado que la transformación de ciclobutanos en α -metileno- γ -lactonas puede efectuarse en tres pasos si el carbono metilénico se introduce inicialmente empleando la clorometilacetona en una cicloadición $[2+2]$. 44→45 (47%, 53, 66) (DBN = diazabicyclodecano).



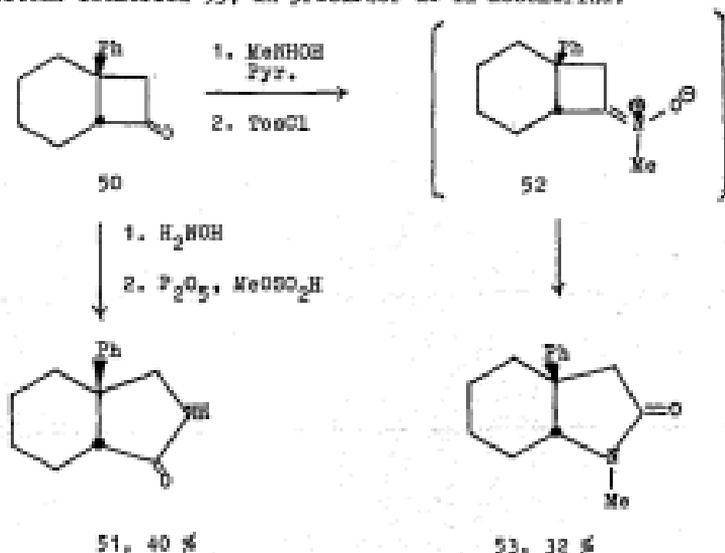
El análogo ciclopropílico 49 se preparó empleando una secuencia análoga de reacción (67).



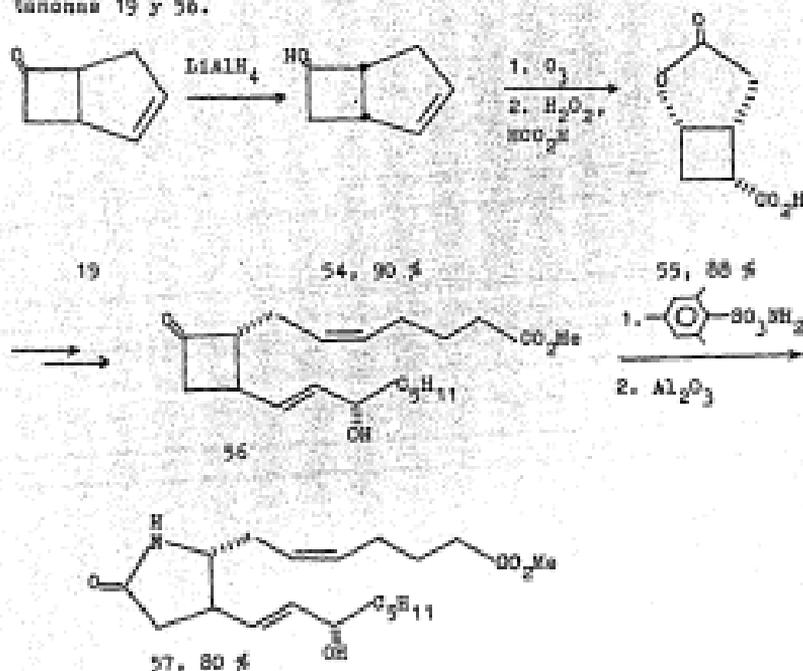
4.2 Pirrolidonas

Existen varias reacciones de ciclización para la síntesis clásica de pirrolidonas⁽⁶⁸⁾. La inserción en las ciclobutanonas, que llevan a las pirrolidonas correspondientes ha sido poco empleada. Pajtiendo de la ciclobutanona 50, Jaffe y colaboradores encontraron un método para la preparación de dos γ -lactonas regioisoméricas: las lactamas 51 y 53.

Bajo las condiciones normales de la transposición de Beckmann la lactama 51 se obtiene a partir de la oxima derivada de 50. La transposición de la *m*-metil-nitrosina 52, genera el derivado *N*-metílico de la lactona isomérica 53, un precursor de la mesembrina.

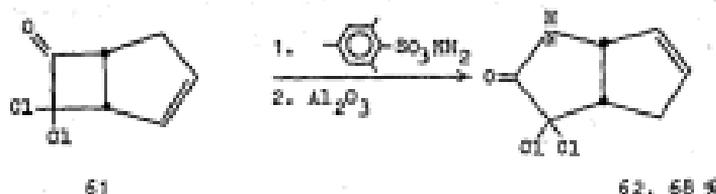
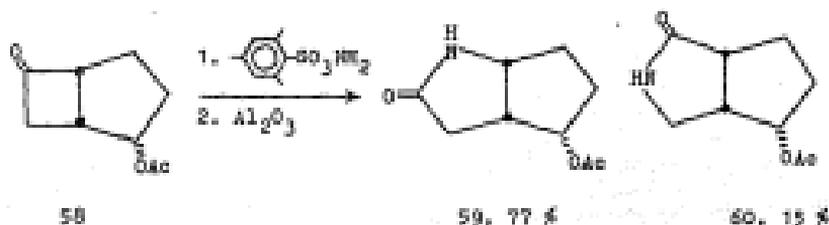


Greene y colaboradores emplearon el reactivo de Taura para la preparación del prostaglandino lactámico 57 a través de las ciclobutanonas 19 y 56.



La transposición de Beckmann ocurre nuevamente regioselectivamente. El átomo de nitrógeno se inserta hacia el lado del carbono más sustituido. Bartman y colaboradores (71) obtuvieron resultados similares en la síntesis de análogos prostaglandínicos. La contribución de Leh (72) es el desarrollo de condiciones apropiadas para incrementar la regioselectividad de esta transformación. El trabajo anterior genera una mezcla 59 : 60 en una proporción 77 a 15, mien-

tras que la presencia de un elemento electronegativo en la posición α lleve exclusivamente a 62 durante la transformación.

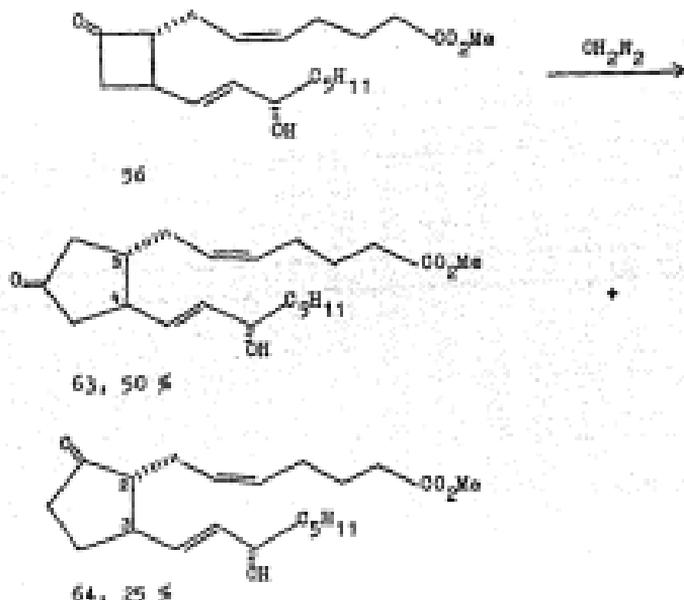


4.3 Síntesis de ciclopentanonas.

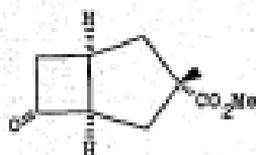
Hay pocos métodos disponibles para la anilación regioselectiva de ciclopentanonas funcionalizadas⁽⁷³⁾. Uno de ellos consiste en la transformación de una olefina en una ciclobutanona, seguida por la expansión anular empleando un diazocetano⁽⁷⁴⁾ a la correspondiente ciclopentanona. Los experimentos con la 11-norprostaglandina 56⁽⁶⁹⁾ demuestran claramente la utilidad de esta estrategia, pero, aun cuando el rendimiento químico de la transformación citada es buena, la regioselectividad es pobre. Sin embargo, existen métodos dispo-

nibles que permiten la preparación regioselectiva de la ciclopentanonas.

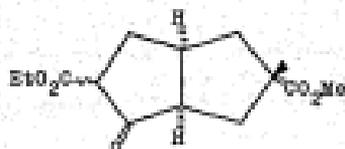
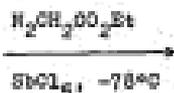
Greene y colaboradores⁽⁷³⁾ emplearon una aproximación elegante para la síntesis de la ciclopentanonas 2,3-disustituída de tipo 64.



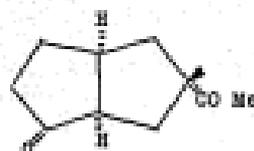
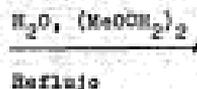
Cuando la ciclobutanona ópticamente pura (-)-65 se trata con diacetato de etilo en presencia de SnCl_4 , se obtiene casi exclusivamente la ciclopentanonas 2,3-disustituída (-)-67 (a través de (-)-66), en proporción 98 : 2. El diacetato reacciona por lo general sin selectividad generando la pentanonas 1,4-disustituída del tipo 63 con la misma proporción.



(-)-65

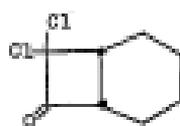


(-)-66



(-)-67, 63 %

Como es de esperarse de los sustituyentes electroattractores, la sustitución de α -cloro y α, α -dicloro en ciclobutanonas producen una transposición más rápida y regioselectiva en las condiciones de reacción de diazometano⁽⁷⁶⁾; no se observa la inserción de metileno en el lado sustituido por los halógenos. Este efecto puede ser explotado para la preparación regioselectiva de ciclohexanonas 3,4-diacloradas. (68 \rightarrow 69)^(76b).

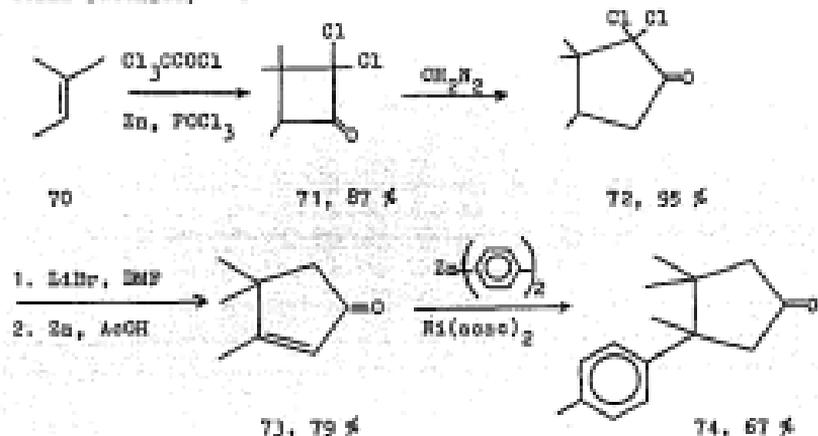


68

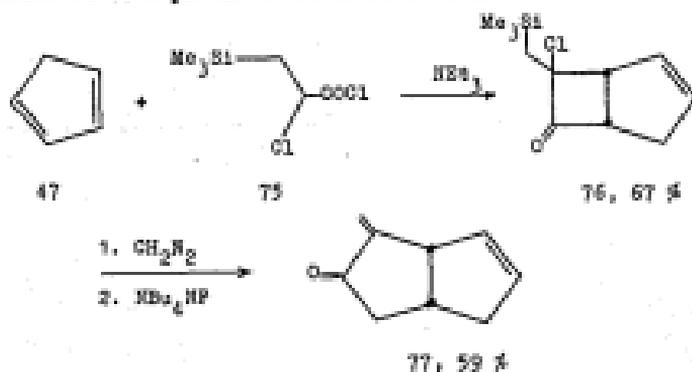


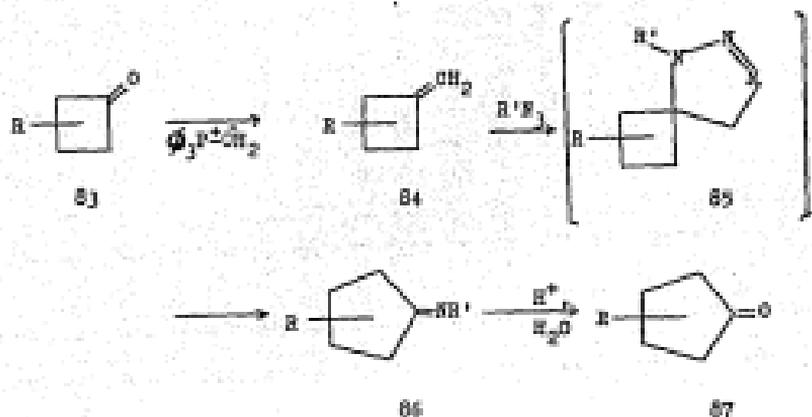
69, 80 %

El potencial sintético de este método estereoselectivo ha sido muy aplicado en la síntesis de productos naturales^(75,77). Se ha desarrollado una síntesis muy elegante de la β -cuparena 74. (en forma racémica)⁽⁶⁴⁾

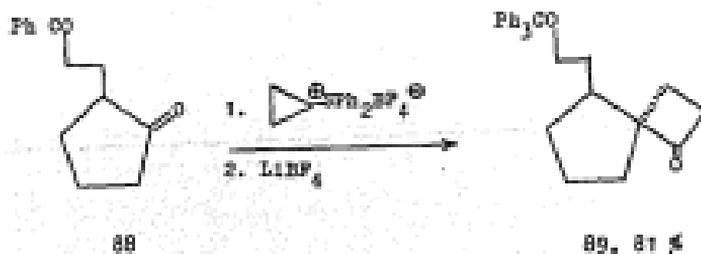


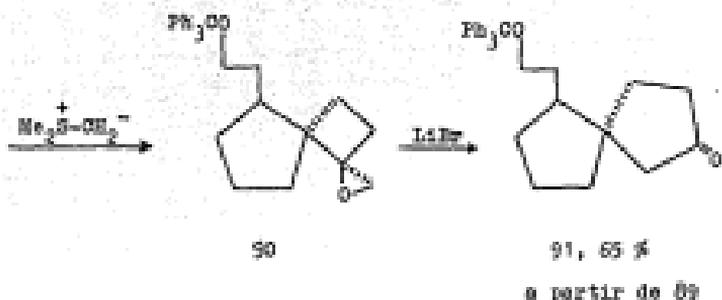
Este principio de construcción lleva a una síntesis muy corta para la obtención de α -metileno-ciclopentanonas⁽⁷⁹⁾. Por ejemplo la obtención de 77 a partir de la ciclobutanona 76.



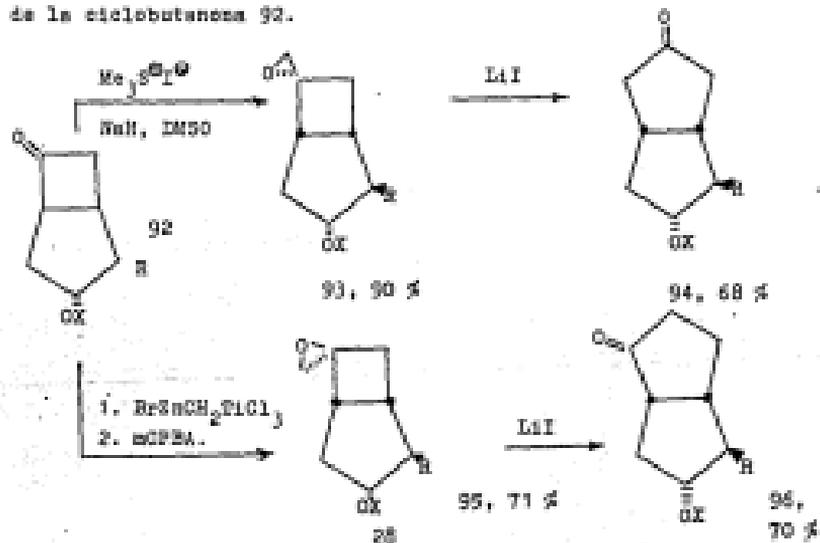


Trost y colaboradores desarrollaron otro método para la expansión anular de ciclobutanos por medio de la transposición de oxirano espiró-ciclobutanos. La espiró-ciclobutano **89** puede emplearse como materia prima para la síntesis del intermediario **91** de la preparación de giberelinas.





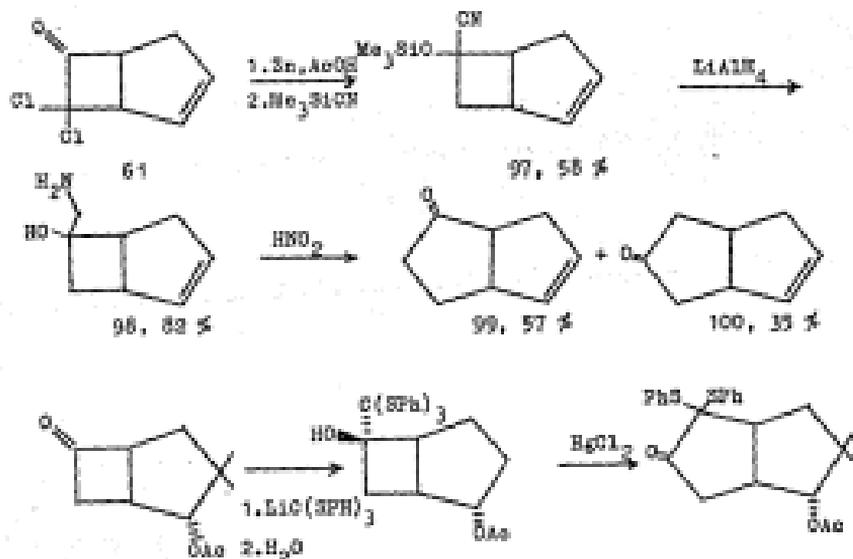
Una secuencia de reacciones similares se han empleado en la síntesis del isocomeno (un sesquiterpene) ⁽⁸⁴⁾. Las síntesis de las ciclo-pentanonas **94,96** (precursores de carboprostaciclina) a través de los espiroxiranos **93** y **95** demuestran el empleo de la metodología de la espironilación; y la transformación estereoselectiva de la ciclobutanona **92**.



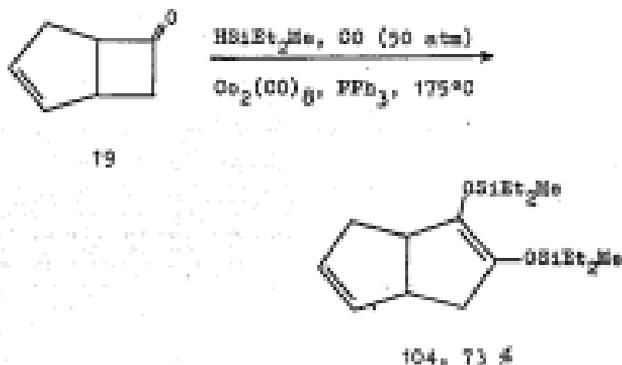


Otros métodos de elongamiento de ciclobutanonas, mecanísticamente similares se han podido aplicar con éxito a la síntesis de derivados de ciclopentanonas: empleando cloruros⁽⁸⁶⁾, yoduros⁽⁸⁷⁾, ROSO_2R ⁽⁸⁸⁾ ó ROSeR ⁽⁸⁹⁾ como grupos salientes.

La expansión anular a ciclopentanonas es posible también, partiendo de las cianohidríns (como 97) empleando la reacción de Tiffeneau-Demjanov⁽⁹⁰⁾ o partiendo del ciclobutanal 102. El compuesto 103 es un intermediario en la síntesis de la corticilina (compuesto citostático).

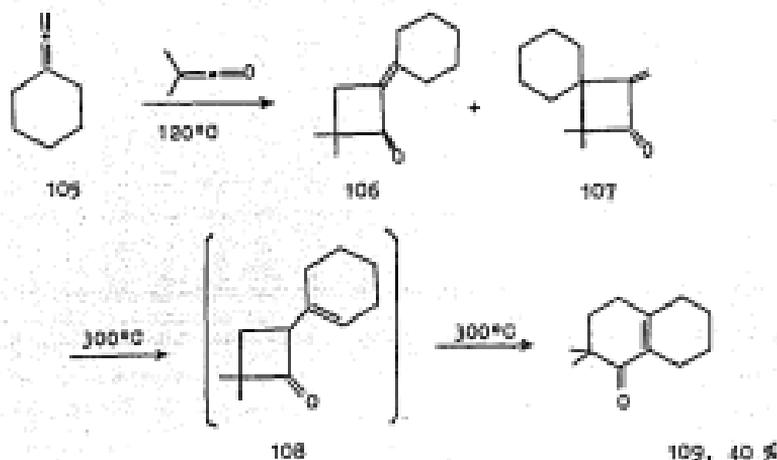


Los métodos de carbocilación que permiten la inserción de un átomo de carbono son aplicables a ciclobutanonas. La inserción de monóxido de carbono catalizada por cobalto, permite aislar los éteres dialcilitílicos de 2-hidroxiciclopentanonas en alto rendimiento (70-90 %). Como ejemplo de la aplicabilidad de este método, 19 genera al derivado pentalénico 104 con buenos rendimientos⁽⁹³⁾.

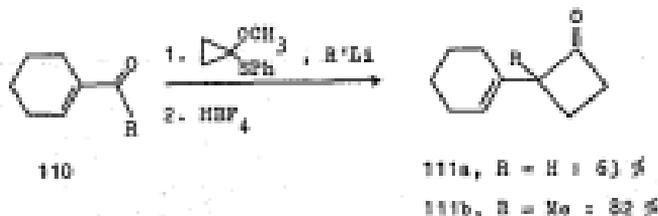


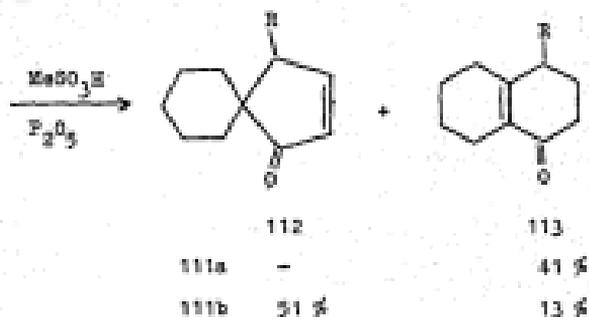
4.4 Ciclopentanonas y ciclohexanonas.

Los métodos para preparar 2-vinil-ciclohexanonas se han desarrollado recientemente⁽⁹³⁾. Esto explica el porqué estos productos expandidos a anillos de 5, 6 y 8 miembros no hayan sido estudiados apropiadamente. Los experimentos en los que las alquilidenciclohexanonas se someten a termólisis generaron los primeros resultados interesantes en este campo⁽⁹⁴⁾. La transposición 1,3 que lleva a 109 ocurre a 300°C a través de la 2-vinilciclohexanona 108 como intermediario común⁽⁹⁵⁾.

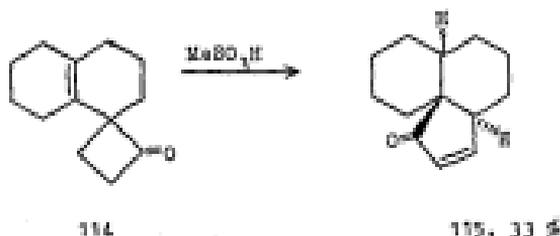


Cohen y Mats demostraron que las transposiciones por migración 1,2 y 1,3 compiten entre sí en condiciones ácidas.^(93d,96) La formación de los derivados de ciclohexenona 11) predomina, cuando el ión carbonilo no es estable. Cuando en la posición α existe un sustituyente que puede estabilizar el ión carbonilo, la transposición 1,2 es favorecida.⁽⁹⁶⁾ R'Li = 1-(dimetilamino)-naphaleno de 11-tio.



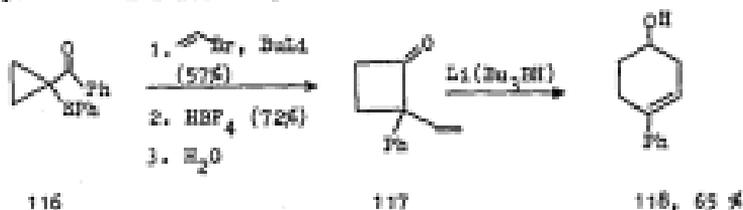


La migración 1,3 puede eliminarse completamente en la expansión anular de espirovinil ciclobutanonas⁽⁹⁷⁾. De esta forma 114 genera únicamente 115 en una migración 1,2, la migración 1,3 violaría la regla de Bredt.⁽⁸²⁾

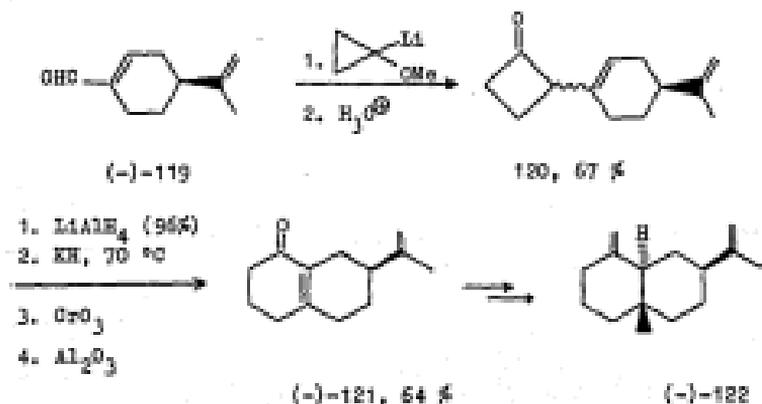


Breiding y colaboradores^(98,99) han realizado estudios profundos tendientes a conocer los factores que favorecen la migración 1,3; sin embargo, Evans y Golob han generado los estudios con mayor éxito, encontraron que en aldehídos ubicados apropiadamente se genera tanto la transposición sigmatrópica [1,3] como la transposi-

cida [1,1]. Mientras la transposición [1,3] de vinilciclobutenona a ciclohexeno requiere temperaturas mayores a las 550°C, la migración [1,3] de los sales de litio o potasio de 2-vinil-ciclobutenonas ocurre a temperaturas tan bajas como 20-70°C. Por ejemplo, Doig haizer encontró que el anión ciclobutanolato generado de la reducción de la vinilciclobutenona 117 se transforma en el 4-fenil-ciclohex-3-en-1-ol (118) tan solo con el calentamiento de -78°C a temperatura ambiente⁽¹⁰¹⁾.

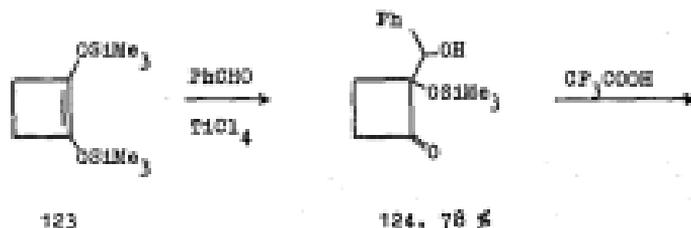


La utilidad de este método se ha demostrado en la síntesis estereoselectiva del (-)- β -salicina 122 vía la ciclobutanona 120⁽¹⁰²⁾.

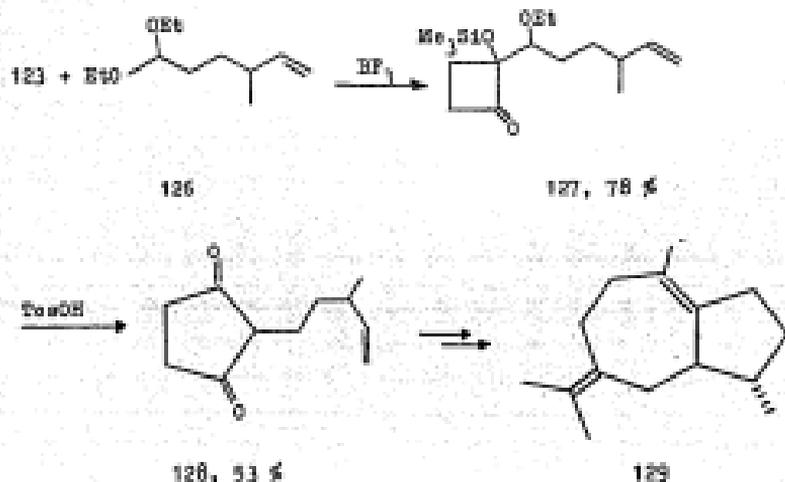


4.5 1,3-Ciclopentanodiones.

La 2-hidroxi-ciclobutanona **123**, que puede obtenerse a partir del ácido succínico por condensación aldólica⁽¹⁰³⁾ tiene gran importancia sintética⁽¹⁰⁴⁾. Algunos ejemplos en los que este intermediario se funcionaliza se incluyen en las síntesis de ciclo-pentanonas⁽¹⁰⁵⁾ y 1,3-ciclopentanodiones⁽¹⁰⁶⁾. La condensación de **123** con benzaldehído lleva a la ciclobutanona pinacólica **124**, que se transpone bajo condiciones de catálisis ácida a la 1,3-ciclopentanodiona 2-sustituída **125**⁽¹⁰⁶⁾. La liberación de la tensión del anillo de cuatro miembros es la fuerza que impulsa esta transposición.

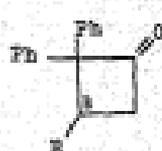


En forma similar Oppolzer y Wylie exploraron el síntesis 123 para lograr la síntesis de sesquiterpeno β -bisnansen 129^(106a).

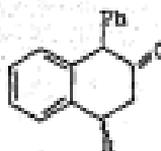


4.6 Tetralonas.

Partiendo de 2-oxociclobutanona (como 130), Lee-Huff y sus colaboradores⁽¹⁰⁷⁾ encontraron una nueva aproximación hacia derivados de tetralonas. Sin embargo, solo se obtienen rendimientos útiles cuando la carga positiva generada durante la reacción en posición β de la ciclobutanona puede estabilizarse por un sustituyente apropiado. El derivado correspondiente no puede ser aislado partiendo de 130 R = H.



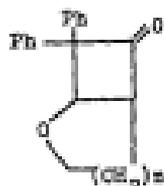
130



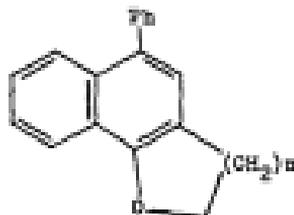
131, R = Ph : 85 %

131, R = CH=CHCH₃ : 85 %

Con este método sencillo se ha logrado la preparación de dihidroaromas policíclicos y dihidropiranos⁽¹⁰⁸⁾ como 131 así como compuestos tetracíclicos del tipo de los esteroides⁽¹⁰⁹⁾ como 135.

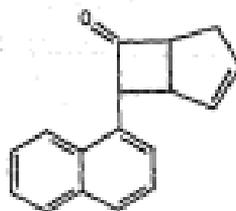


132

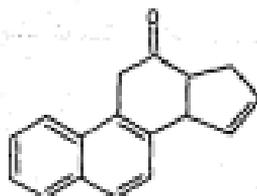
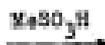


133, n = 1 : 90 %

133, n = 2 : 94 %



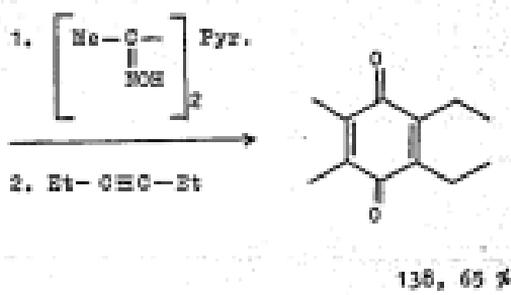
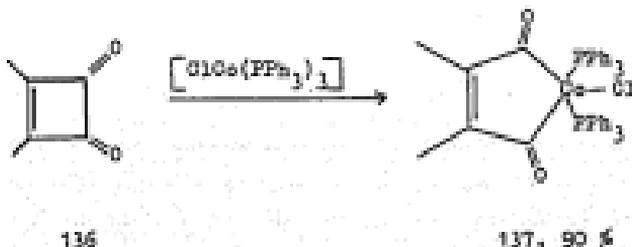
134



135

4.7 Quinonas.

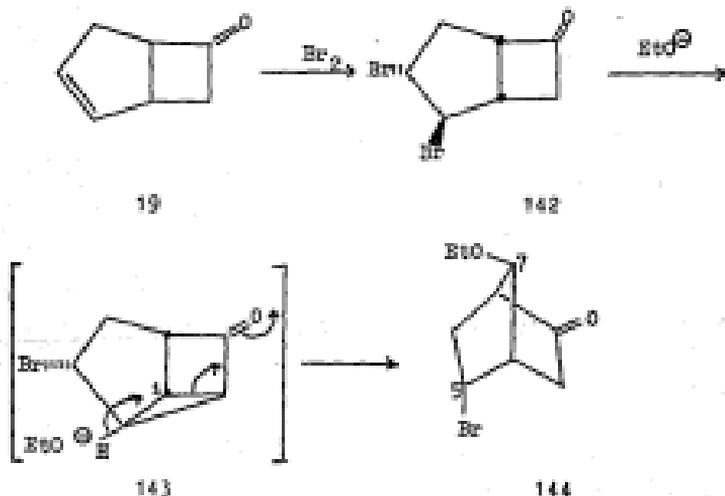
Las quinonas son un grupo de compuestos que muestran actividad biológica y su estudio es de suma interés^[110]. Recientemente una aproximación sintética para la preparación de quinonas, partiendo de ciclobutenodionas se publicó por Liebskind^[111]. El intermedio clave de esta reacción es el compuesto de coordinación de cobalto del tipo 137.



Los ejemplos específicos arriba presentados son rutas hacia quinonas totalmente nuevas. Debido a la fácil accesibilidad -- de la ciclobutanona de partida^(113a,114), estos métodos son desde el punto de vista sintético, muy versátiles. Los nuevos métodos para la obtención de quinonas con alta sustitución de tipo 137 se describirán más adelante en la sección 8.

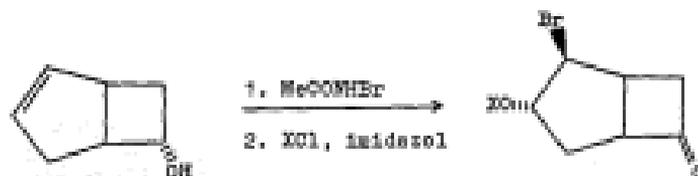
4.8 Biciclo [2.2.1] heptanonas para la síntesis de prostaglandinas.

Desde 1960⁽¹¹⁵⁾ se sugirió que el triciclo [3.2.0.0^{2,7}] heptan-6-ona 143, que puede ser generado in situ a partir de la dibromobiciclo [3.2.0] heptanona 142 (y que se logró aislar⁽¹¹⁶⁾) es un intermediario invaluable para la síntesis de biciclo [2.2.1] heptan-2-ona 144.



Mientras que la secuencia de reacciones anteriores, requiere la sustitución en C₁ por el mismo nucleófilo necesario para su generación *in situ*; Roberts y sus colaboradores⁽¹¹⁷⁾ han demostrado que la adición homoconjugada al derivado del triciclo [3.2.0.0] heptano-6-ona del tipo 143 puede ser efectuada con otros nucleófilos (como halógenuros, cianuros, cupratos, alcoatos, etc.). La sustitución en el 3-endo-7-anti-[2.2.1] heptan-2-ona (144) se reproduce estereoespecíficamente en todos los casos.

Este arreglo molecular ha sido encontrado útil en la síntesis de prostaglandinas. La síntesis patentada por Glaxo para la PGE₂ 148^(57, 118), que parte del ciclobutano opticamente puro 54 emplea este concepto. La síntesis de la 1,3-azeprostaciclina generada por Collington y colaboradores es otra aplicación de esta esta estrategia⁽¹¹⁹⁾.



54

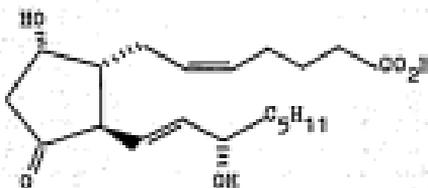
145



146



147, 60 %



148



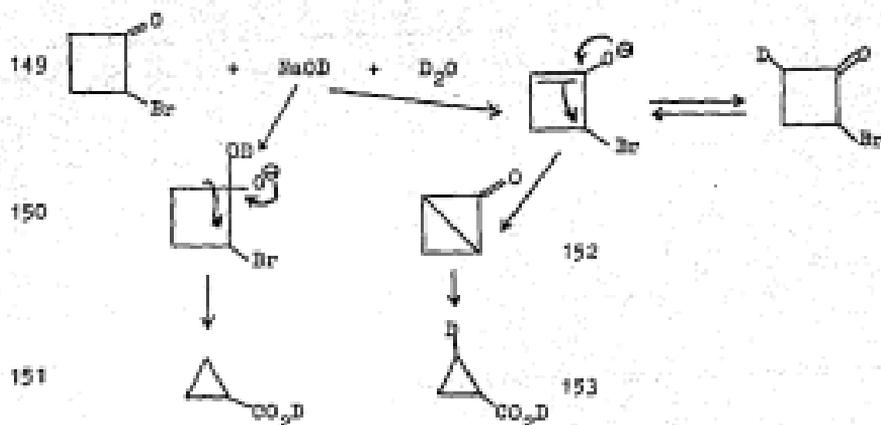
Otras reacciones de expansión anular de ciclobutanonas, que parten de la adición de aniones de n-álquil o alkenilo al carbonilo de la ciclobutanona, se presentarán en el capítulo 9 (292, 294, 316, 317, 318), y en el capítulo 11 (372, 374, 377, 381, 383, 384).

TRANSPOSICION FLAVORSKII.

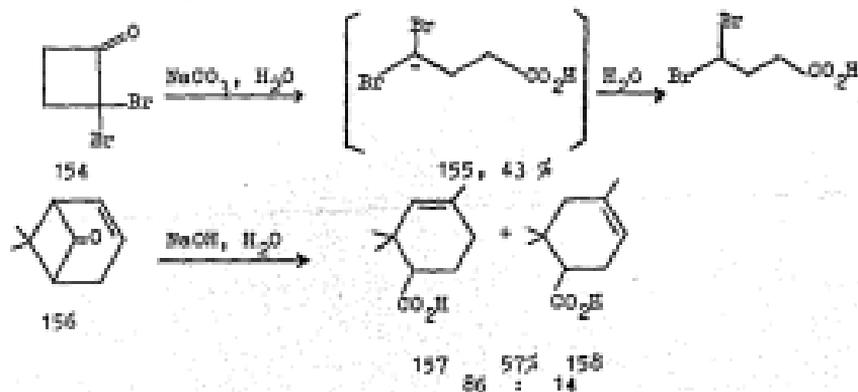
El empleo de esta transposición en síntesis orgánicas se incrementó debido a los estudios que se efectuaron para conocer el curso de su mecanismo y los factores estereoquímicos que le son inherentes^(120-121, 121). La transposición de Flavorskii descrita en 1894⁽¹²⁰⁾ consiste en la transformación de una α -haloacetona a un ácido carboxílico. Este mecanismo procede en dos vías distintas que dependen del sustrato.

El mecanismo por el que transcurre la formación de la ciclopropenona fue establecido por Loftfield en 1951⁽¹²²⁾ y se observa en α -haloacetonas que presentan un hidrógeno en la posición α' . Sus experimentos empleando marcaje con ^{14}C y α -clorociclohexanonas mostraron que se forma un intermediario ciclopropénico asimétrico.

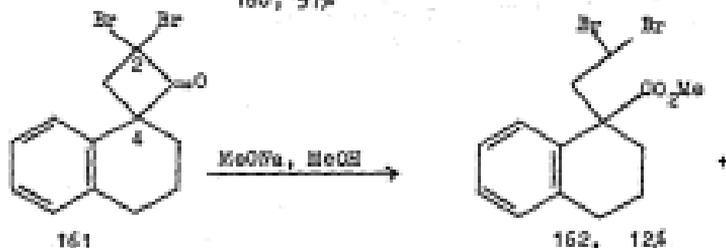
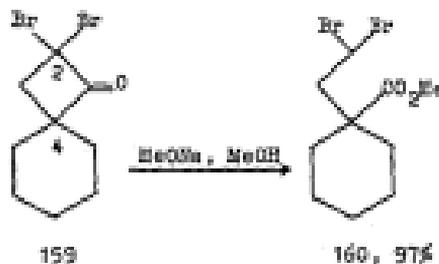
Para las α -haloacetonas que no presentan hidrógenos ácidos en la posición α' se sabe que se transforman a través del mecanismo del ácido semibencílico⁽¹²³⁾. Conia y Salasán⁽¹²⁴⁾ demostraron que el mecanismo propuesto para la reacción de Flavorskii es aplicable a la 2-bromo-ciclobutanona 149. La biciclo [1.1.0] butanona 152 que es un intermediario en el mecanismo de Loftfield⁽¹²²⁾ es evitada aparentemente, tal vez debido a su elevada tensión esférica.



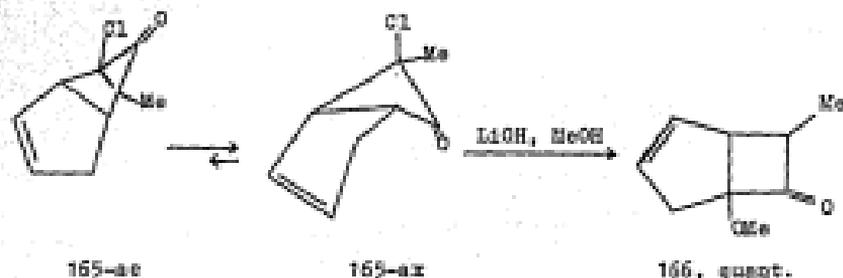
La apertura del anillo, la sustitución cine y la transformación de ciclobutanonas bicéficas [2.0] en tropolonas; son reacciones que compiten con la transposición de Favorskii. La apertura del anillo es un proceso que prevalece cuando en la posición α - de la ciclobutanona está sustituido por un grupo capaz de estabilizar aniones como en 154(125) y en 156(126).



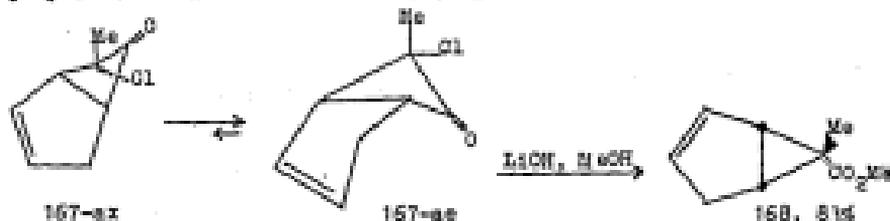
Los ciclohexanonas 159⁽¹²⁷⁾ y 161⁽¹²⁸⁾ demuestran claramente la competencia entre la apertura y la contracción anulares. Como en 159 la carga negativa puede ser estabilizada en C₂ se produce exclusivamente la apertura, generando 160. En contraste, la carga negativa generada en la reacción 161 con el alcóxido, es al parecer mejor estabilizada en el carbono benílico C-4 y entonces la contracción hacia 163 y 164 se produce en forma preferente.

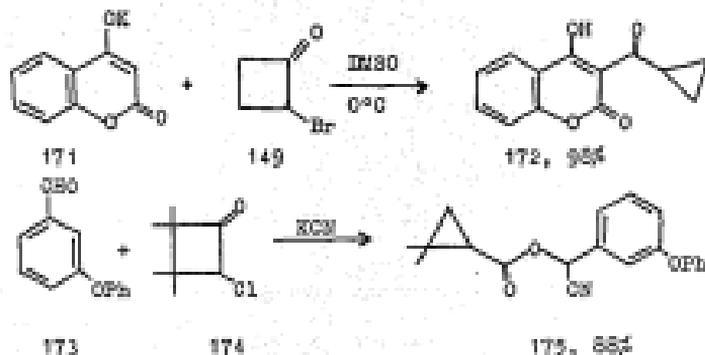


Una condición necesaria para la transposición de Favorakis en sistemas bicyclicos parece ser la posición pseudo ecuatorial para el átomo de cloro. Esto se prueba convenientemente en el caso de las dos *-4*-cloro bicyclobutanomas diastereoméricas 165 y 167⁽¹²⁹⁾.

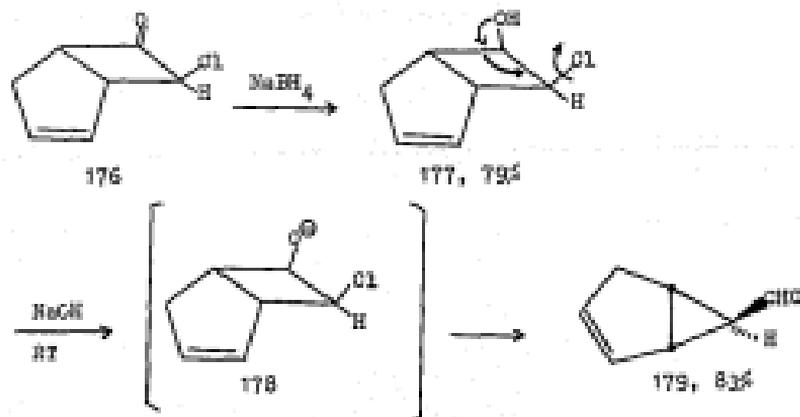


La interacción estérica en 165 entre el metilo axial y el anillo de cinco miembros obliga al átomo de cloro a mantener la posición pseudo-axial. Con el tratamiento de LiOH/MeOH, se observa la formación cuantitativa de 166. El mecanismo de esta sustitución *cis* se discutirá en la sección 6. Aún cuando la posición pseudoequatorial para el átomo de cloro es la más favorecida termodinámicamente, la contracción anular a los ácidos ciclopropan carboxílicos ocurre con las mismas condiciones de reacción. Se han descrito muchos otros ejemplos ilustrativos de esta reactividad⁽¹³⁰⁾.

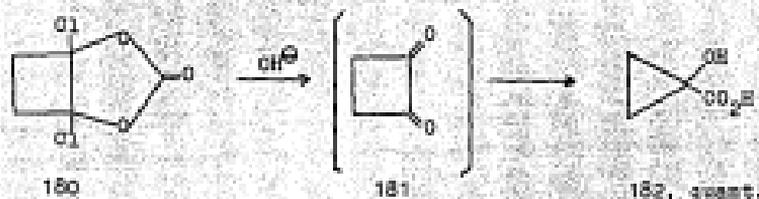




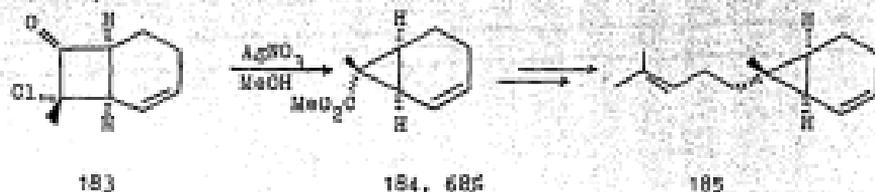
Además de la transposición clásica de Favorskii deben mencionarse algunas de sus variaciones. Así la contracción angular de α -halo-ciclobutanoles inducida por deshidrohalogenación⁽¹³⁴⁾ (como el tipo 177 (135)) proporciona una ruta directa a ciclopropanocarbaldéhid; estos ciclobutanoles se generan con facilidad a partir de α -halociclobutanonas por reducción con NaBH_4 .



Las ciclobutano 1,3-diones permiten la síntesis de ácidos α -hidroxiciclopropano carboxílicos⁽¹³⁵⁾:



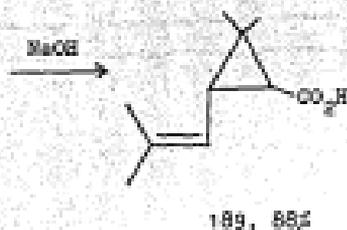
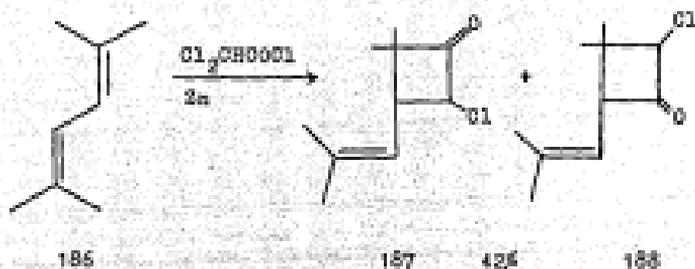
La contracción asistida por el ión plata de la α -cloro ciclobutanona 183⁽¹³⁷⁾ fue empleada en la síntesis del dimetil sesquiterpene 185^(137a):



Se conoce también la variante fotoquímica de la reacción de Favoskii para α -halociclobutanonas⁽¹³⁸⁾. En la sección 9 se presenta un ejemplo característico de este tipo de contracción⁽¹³⁹⁾.

El interés industrial en esta transposición surgió de su aplicabilidad en la síntesis de la parte acídica de los crisantenos y los piretroïdes, que muestran actividad insecticida específica.

Van der Brink⁽¹⁴⁰⁾ desarrolló una síntesis extremadamente corta para la síntesis de ácido crisantémico racémico 189 a través de la ciclobutanona isomérica 187 y 188.

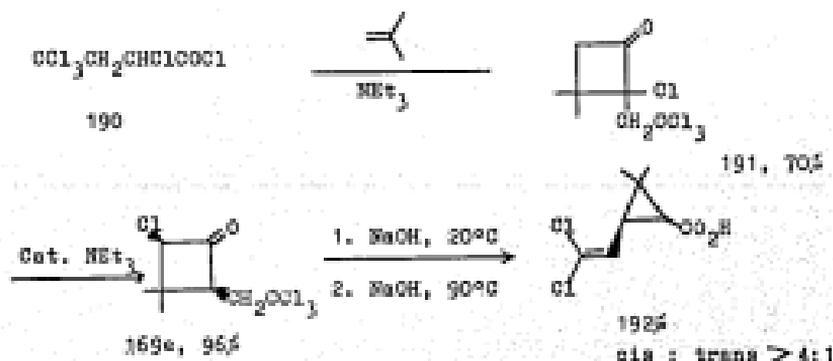


Una síntesis análoga⁽¹⁴¹⁾ parte de la cicloadición de dicloroceteno (generando a partir de cloruro de tricloroacetilo) a 2,5-dimetil-2,4-hexadieno 186.

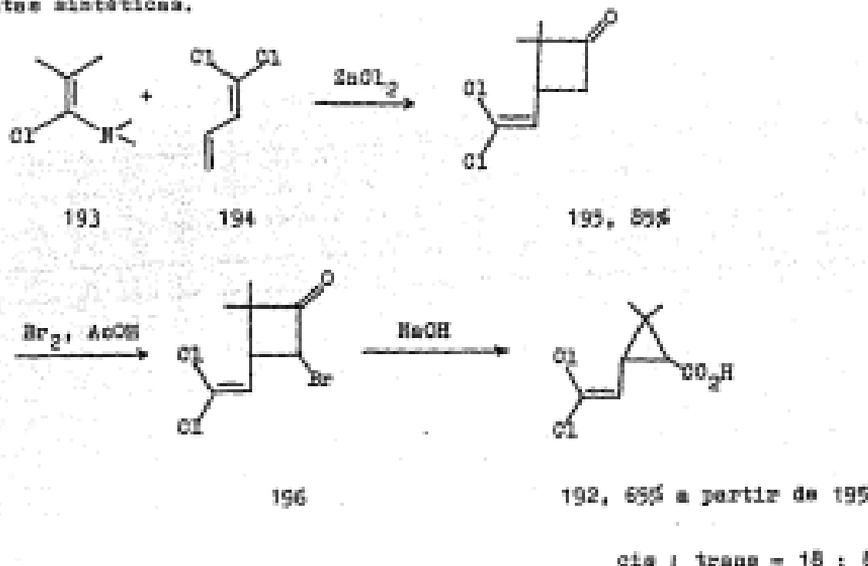
Las diclorociclobutanonas regioisoméricas se reducen selectivamente para generar una mezcla 1 a 1 de 187 y 188.

Los ciclopropanocarboxilatos sustituidos con grupos dihalovinilo generan los piretroides con mayor actividad⁽¹⁴²⁾. Una ruta que permite la síntesis con facilidad fue desarrollada por los laboratorios Ciba-Geigy. Los cloruros de butiroilo polihalogenados (como 190) se preparan mediante reacciones de adición catalizadas con CaI_2 . Estos productos pueden ser transformados mediante el empleo de bases o de zinc en halocetonas que experimentan la ciclización $[2+2]$ con olefinas terminales para producir botanocinas halogenadas en posición α (como 191). Una transposición *cis* (ver capítulo 6) para generar el isómero 4,4-*cis*- (como 169a); seguida de la transposición de Favorskii genera el ácido ciclopropanocarboxílico en una mezcla isomérica rica en el isómero *cis* que presenta la mayor actividad biológica.

Los ácidos ciclopropanocarboxílicos con la sustitución: dihalovinilo (192)^(170, 1380, 139, 143), dibromovinilo⁽¹⁴⁴⁾, cloroalquilvinilo o fluoroalquilvinilo⁽¹⁴⁵⁾, se pueden preparar empleando la secuencia indicada:



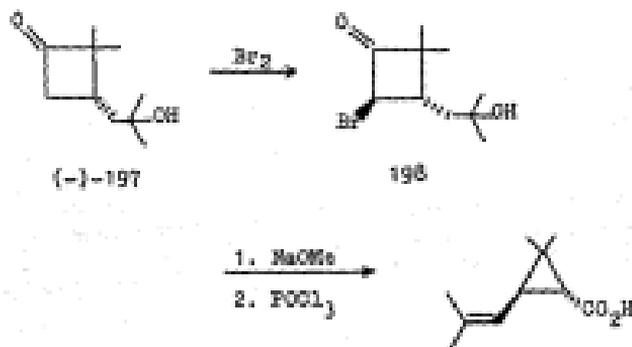
La transposición de Favorskii de la ciclobutanona 195 genera 192 (146). Esta butanona se prepara a partir de la cloro acena 193. Sin embargo, en este caso el producto principal es el isómero trans no deseado. Los ácidos ciclopropanocarboxílicos fenil⁽¹⁴⁹⁾, fenil (148) y espironálquidicos^(145,147) pueden ser preparados por estas rutas sintéticas.



Los ésteres de los dos posibles pares enantioméricos de los ácidos cis y trans - ciclopropanocarboxílicos 189 y 192 no muestran la misma actividad biológica.

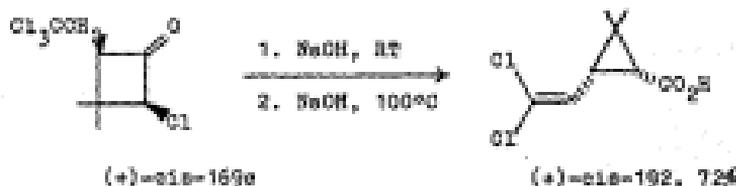
El compuesto enantioméricamente puro: ácido (+)-trans-orientémico ((+)-trans-189) se puede preparar a partir de la ciclobutanona ópticamente pura 197 a través de la bromociclobutanona 198 seguida de la contracción anular⁽¹⁵⁰⁾. Como la contracción ocurre estereoespecíficamente,

solo el isómero (+)-trans puede aislarse, se debe asumir que la bromación de 198 ocurre estereoespecíficamente en forma trans.



(+)-trans-189, 23% a partir de (-)-197

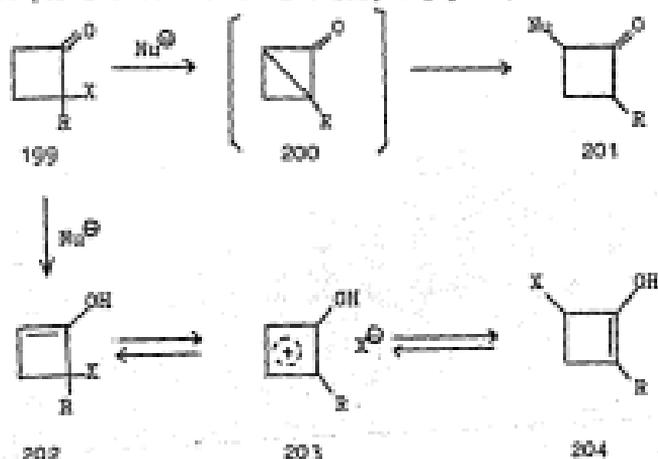
El isómero enantioméricamente puro (+)-cis-192 se obtiene vía la transposición de Favorskii de la cetona (+)-cis-169e seguido de la eliminación de ácido clorhídrico⁽¹⁵¹⁾.



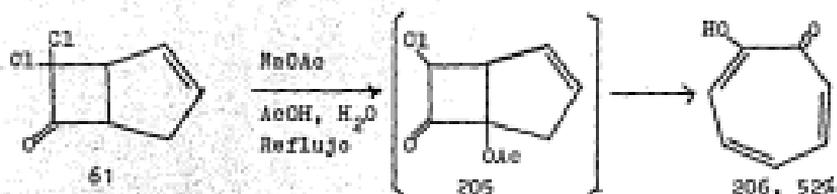
TRANSPOSICIONES Y SUSTITUCIONES CINE.

El término sustitución cine se emplea para describir la sustitución nucleofílica de 2- halociclobutanonas del tipo 199 en las cuales el nuevo sustituyente ocupa la posición 4 (201).

Se han propuesto dos posibles mecanismos; tanto el mecanismo que involucra el enolato-biciclobutanona y pasa por el intermedio 200, o el mecanismo que involucra el enol- par iónico y que pasa por los intermedios 202, 203 y 204⁽⁷⁴⁾.

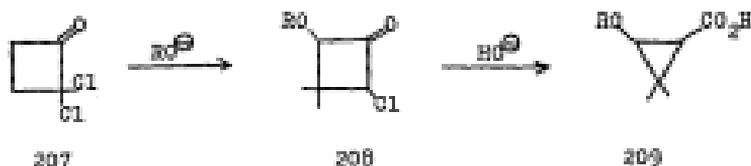


La aplicación más conocida de la sustitución cine es en la síntesis de tropolonas, que tiene gran importancia debido a la actividad fungicida y antibacteriana que presentan. Esta aplicación se debe a Stevens⁽¹⁵²⁾ y se puede ejemplificar mediante la tropolona 206 partiendo de la diclorociclobutanona 61.

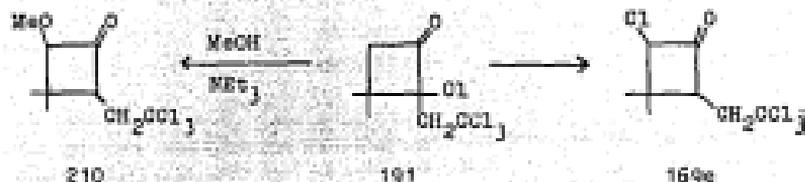


Bartlett y Ando⁽¹⁵³⁾ demostraron mediante marcaje isotópico con ^{14}C que el primer paso en esta transformación es una sustitución -cine de la clorocetona 61 por el anión acetato que lleva al intermedio 205. La síntesis de tropolonas de Stevens se ha aplicado en la síntesis de productos naturales como la α -dolabrina, la β y γ -tajaplicina^(154, 155). El empleo de este tipo de reacción con anterioridad a 1981 se ha documentado con todo detalle en varios artículos de revisión^(4a-d) y se ha aplicado para la síntesis de tropolonas sustituidas⁽¹⁵⁶⁾.

La sustitución cine se ha empleado como paso clave en la síntesis de los ácidos 3-alkoxi- y 3-ariloxy-2,2-dimetilciclopropano α -oxilícos a partir de la ciclobutanona 207 (que es el cicloadducto [3+2] de la reacción entre la dicloro cetona y el isobutileno)^(147b). Varios ésteres derivados del producto 209 muestran una fuerte capacidad insecticida⁽¹⁴⁹⁾.



La ciclobutanona 191, en presencia de nucleófilos sufre la reacción de la sustitución *cis* generando 210, si la reacción se lleva a cabo en presencia de cantidades catalíticas de una amina terciaria (Et_3N en tolueno, en condiciones de reflujo) o cloruro de tetraalquilamonio ($n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ fundido, con 81% de rendimiento), pero en ausencia de un nucleófilo externo el producto de transposición *cis* 169a puede aislarse^(7d).



Los resultados experimentales muestran que el desarrollo de la transposición *cis* es influido por efectos electrónicos y estéricos del segundo sustituyente en posición α .

La distribución de productos es independiente del tipo de sustitución entre las butanonas 211 y 213 cuando se someten a la transposición catalizada con trietil amina^(86,139), lo que indica un estado de transición con un notable carácter iónico como el par iónico 212 (tabla 2).

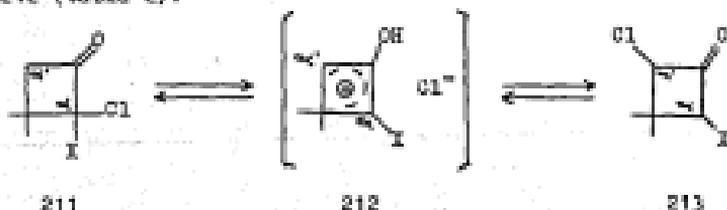


Tabla 2. Influencia de un segundo sustituyente en posición α (X) en la distribución de productos en el transcurso de la transposición cine del 211 ó 213 en presencia de trietilamina 211a = 191; 213a = 169a.

	X	211 : 213
a	CH_2OCl_2	0 : 100
b	Cl	0 : 100
c	H	57 : 43
d	$(\text{CH}_3)_2\text{CHMe}_2$	15 : 85

Los grupos electratractores como el Cl ó CH_2OCl_2 desestabilizan la carga positiva en la posición α del estado alílico, dirigiendo el ión cloruro a la posición estérica y electrónica más favorecida (α'). Los grupos α -alquílicos que estabilizan la carga positiva en el carbono α permiten la entrada del ión cloruro a la posición estéricamente menos favorecida (α).

En términos de estereoselectividad se observa el control termodinámico en la formación del producto. Debido a la tensión del anillo de ciclohexanona, el principal producto en la sustitución cine, por ejemplo en la ciclohexanona 169 (213a = 169a) ⁽⁷³⁾ a parece en la configuración cis, en el cual los sustituyentes α y α' son mutuamente pseudoequatorial.

Debido al hecho de que la contracción anular de Favorskii de α -halociclohexanonas ocurre con alta estereoselectividad, la transposición cine de ciclohexanonas del tipo 191 son una buena ruta para obtener insecticidas cis-ciclopropanocarbóxilatos ⁽¹⁵⁷⁾. Un ejemplo es la síntesis estereoselectiva de ácidos cis-diclorovinil ciclopropanocarbóxi

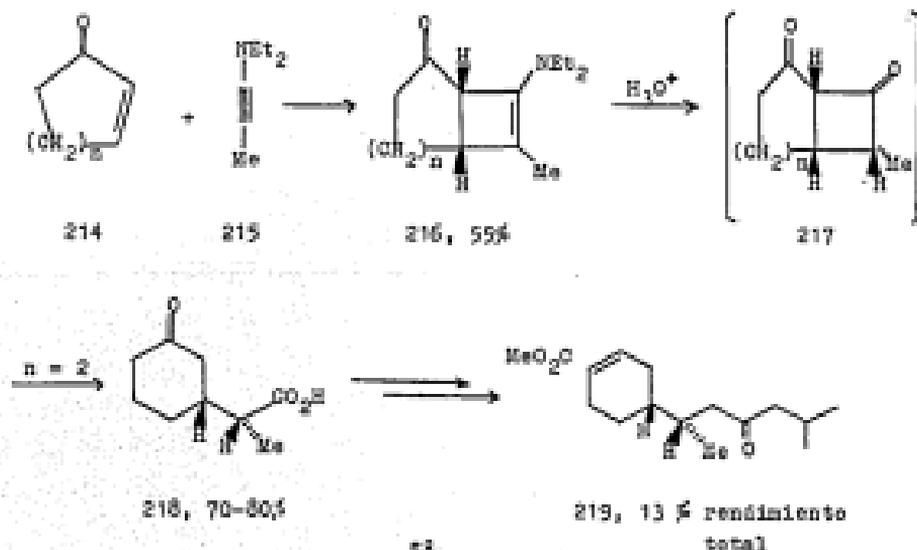
licas (192) a partir de 191 y que proceden a través de la transposición nine de 169e⁽¹³⁹⁾ (como se discutid en la sección 5).

REACCIONES DE APERTURA DE CICLOBUTANONAS Y CICLOBUTENONAS.

7.1 Monofuncionalización de olefinas.

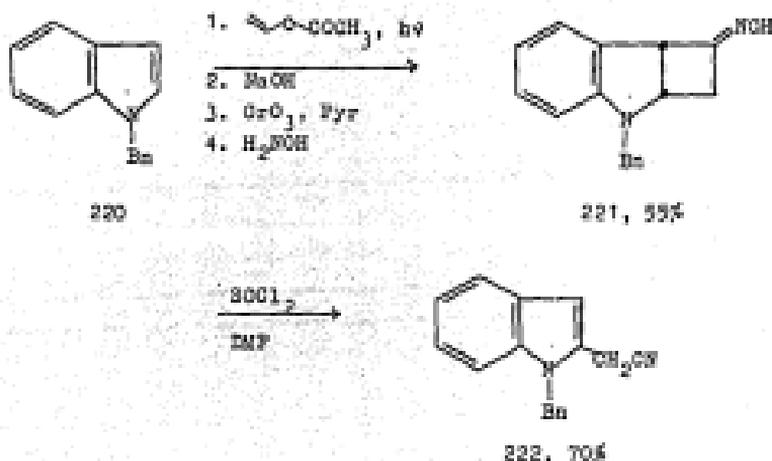
Este principio ofrece ventajas en los casos en los cuales se requiere de un control regio y estereo selectivo. Así en un ejemplo - ilustrativo, Fioini y sus colaboradores^(158,159) emplearon la monofuncionalización⁸ de la cetona α,β -insaturada 214 a través de la - ciclobutanona 217 para la primera síntesis estereoespecífica de (\pm)- juvenona 219, un sesquiterpene con actividad de hormona juvenil.

La ciclobutanona en cuestión se preparó a través de la cicloadición [$2+2$] entre la imina 215 a la olefina 214 para $n = 1$, la β - dicetona 217 se pudo aislar. Sin embargo, para $n = 2$ (217), el producto de apertura lleva al ácido diastereoméricamente puro 218⁽¹⁵⁹⁾.



Otros ejemplos de β -funcionalización en sistemas α, β -insaturados, de acuerdo con este principio serán discutidos posteriormente⁽¹⁶⁰⁾.

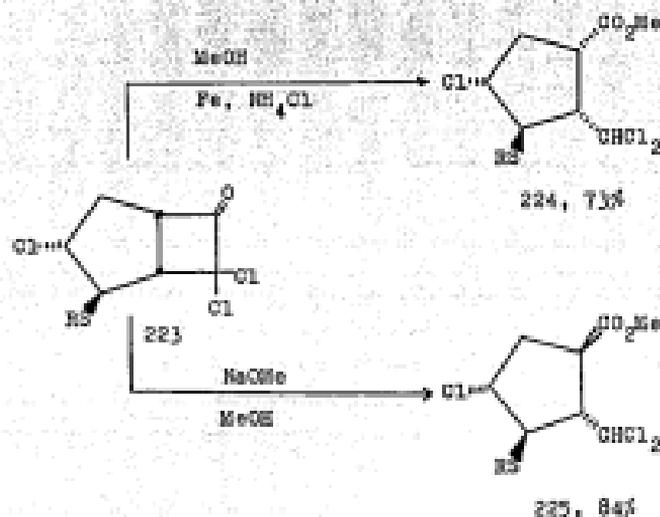
La introducción del grupo 2-cianoacetilo en el indol 220 a través de la oxina de la ciclobutanona 221, bajo condiciones de la transposición de Beckmann es un caso que merece ser mencionado⁽¹⁶¹⁾.



7.2 Difuncionalización vicinal de olefinas.

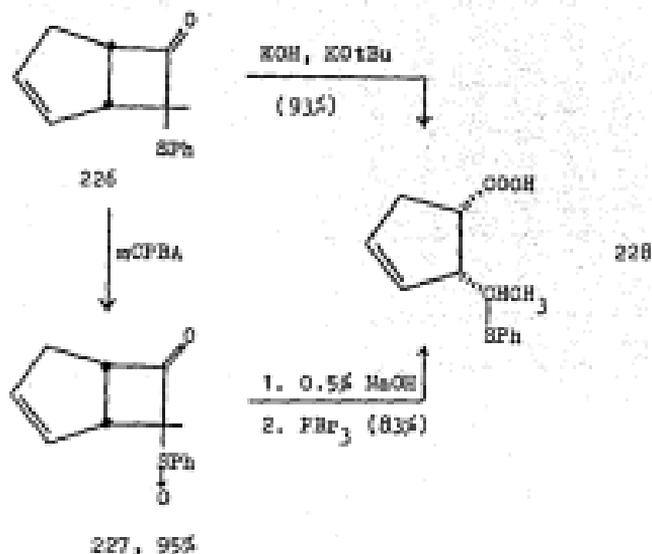
Las ciclobutanonas son intermediarias útiles en la transformación de olefinas a compuestos saturados con un patrón de sustitución vicinal (a lo que se llama funcionalización vicinal). El primer paso involucra la adición de una cetona a una olefina. La apertura de la ciclobutanona formada mediante nucleófilos apropiados genera regio y estereoselectivamente productos con patrón de sustitución vicinal. Se pueden esperar condiciones de reacción suaves cuando el anión resultante de la apertura de la ciclobutanona puede ser estabilizado por los sustituyentes en posición α . De acuerdo con esto es posible

transformar la diclorobutanona 223 en el derivado de ciclopentano 224 y 225 eligiendo cuidadosamente las condiciones de reacción⁽¹⁶²⁾.

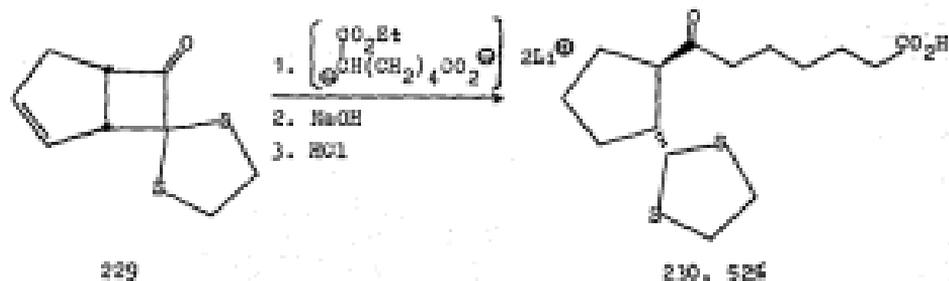


Además de la α, α -dicloro-^(162, 163) y las α, α -dibromo-ciclobutanonas^(163, 164), la apertura de las ciclobutanonas se favorece por sustituyentes con efectos inductivos y estéricos negativos; entre ellos destacan los tioxetales⁽¹⁶⁵⁾ sulfóxidos^(165b), éteres⁽¹⁶⁶⁾ y los grupos arilos sustituidos⁽¹⁶⁷⁾.

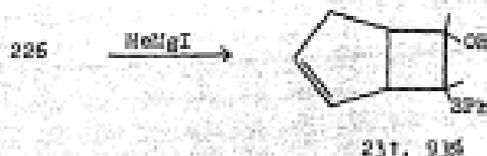
Ghesz y sus colaboradores demostraron la importancia del efecto estabilizante de los sustituyentes en la apertura de las ciclobutanonas 226 y 227^(165b). Mientras que la apertura de 226 sucede empleando KOH/tBuOK, la mejor capacidad estabilizadora del sulfóxido 227 permite la apertura empleando tan solo NaOH al 5% en agua.



La apertura del anillo de las ciclobutanonas para generar productos con disustitución vicinal se puede efectuar empleando nucleófilos sobre carbono. Así el ciclopentano 230 puede obtenerse de 229 empleando el diácido del semiester del ácido pimélico^(165b).

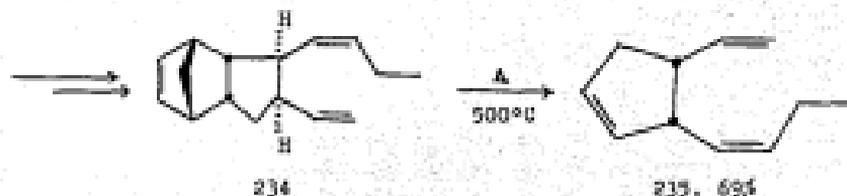


Sin embargo, si el grupo estabilizante del carbonilo formado no es eficiente, la adición de nucleófilos sobre carbono solo genera productos de adición 1,2. La reacción de 226 con yoduro de metilmagnesio genera únicamente el alcohol terciario 231^(165b). Otros ejemplos de tal tipo de adición que no genera productos de apertura se discutirán en la sección 11.



Esta estrategia sintética se empleó en la síntesis del multifideno, un componente aislado a partir de una alga café del Mediterráneo Cultaria multifida^(163a, 164), partiendo de la ciclobutanona 232 (uno de los dos regioisómeros producidos por la adición de la dicloroacetona al dicitlopentadieno). La apertura del anillo con NaOMe a -20°C genera tan solo el producto cis 233. La olefinación de Wittig seguida de la eliminación pirrolítica del ciclopentadieno (que en este caso se emplea como grupo protector de doble enlace), genera el multifideno 235. Una síntesis más reciente pero con menor estereoselectividad emplea la funcionalización vicinal vía una ciclobutanona⁽¹⁶⁸⁾.





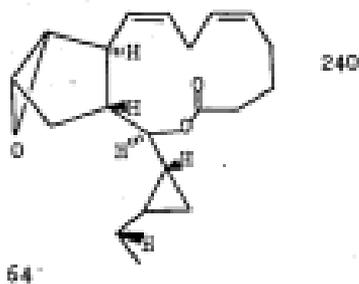
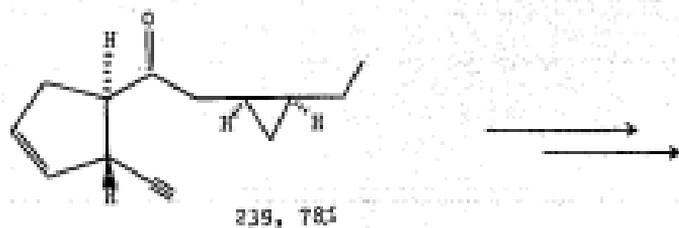
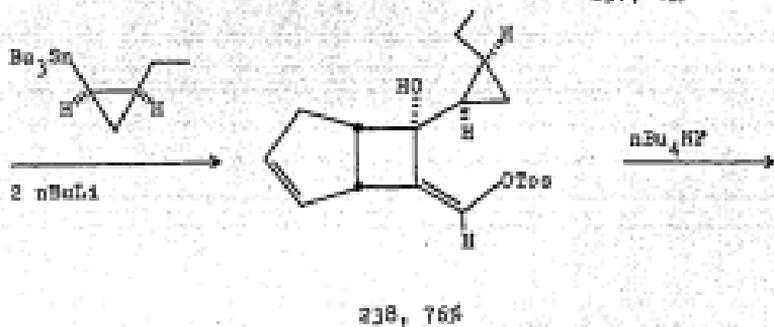
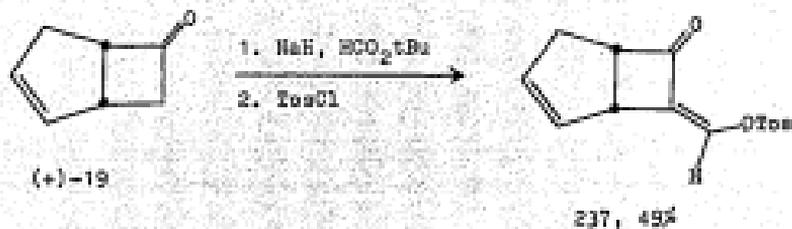
Las reacciones de fragmentación permiten ampliar la aplicación de las ciclobutanonas para generar la sustitución vicinal deseada. En un ejemplo típico, el sulfóxido 28 se transforma limpiamente en el ester 236 a través de la fragmentación en la que además se forma el doble enlace terminal⁽⁵⁹⁾.



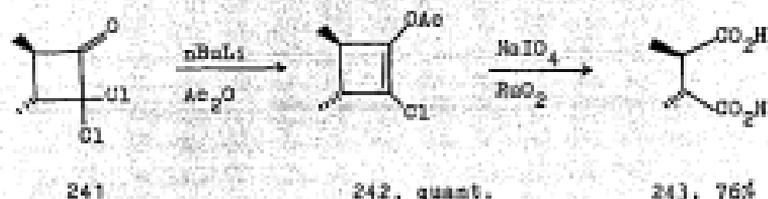
La fragmentación del compuesto acetilónico 239 es el paso clave en la síntesis de la lactona macrocólica híbrida lactona (240) aislada de un alga marina: Laurencia hybrida⁽¹⁶⁹⁾.

La reacción del producto de condensación 237 con el nucleófilo ciclopropílico genera inicialmente la sustitución 1,2 formando 238.

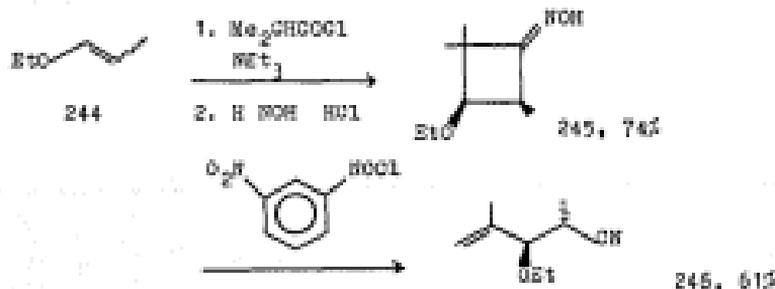
La ciclobutanona se abre formando el derivado acetilónico 239 empleando fluoruro de tetrabutil amonio.



Greene reportó⁽¹⁷⁰⁾ la transformación estereoselectiva de olefinas en ácidos carboxílicos vecinales del tipo 243. Las olefinas se transforman en ciclobutanonas de tipo 241 empleando una cicloadición $[2+2]$ con dicloroacetona. La conversión en el acetato del α -cloro enol 242, seguido de la ruptura oxidativa del doble enlace genera el ácido dicarboxílico 243 con un buen rendimiento. Esta metodología simple se empleó en una síntesis total del bakendilide A, (un sesquiterpene).



Una variante novedosa de esta estrategia fue mostrada por Prater⁽¹⁷²⁾: la oxima 244 se transforma estereoselectivamente en la unidad bifuncionalizada 246 (el intermediario de un macrólido) en las condiciones de la transposición de Beckmann.

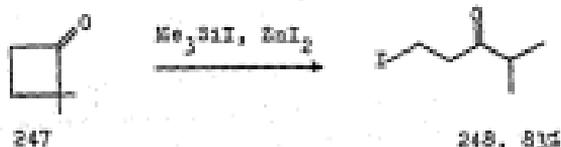


De hecho las γ -lactonas (cuya preparación ya ha sido discutida) y los γ -lactoles pueden ser de hecho, considerados como productos de funcionalización vecinal de olefinas vía ciclobutanonas^(47a, 80b, 173).

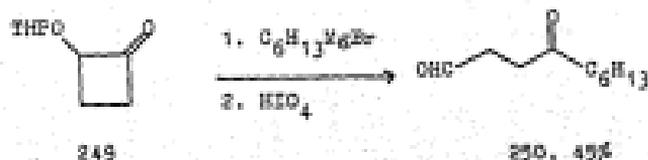
7.) Reacciones particulares de apertura de ciclobutanonas.

Las condiciones térmicas y fotoquímicas se considerarán más adelante en las secciones 9 y 10. Aquí solo se indicaron dos ejemplos que prometen aplicabilidad sintética debido a que las condiciones de reacción requeridas son muy simples.

El yoduro de trimetilsilano produce la apertura regioselectiva de la ciclobutanona 247 generando la β -diiodocetona 248 en presencia de SnI_2 como catalizador.⁽¹⁷⁴⁾



Es posible, por otro lado, transformar la ciclobutanona 249 en dos pasos (Adición 1,2 seguida de la ruptura oxidativa del anillo) en el γ -oxo aldehído 250 que es un precursor de dihidrojasmona⁽¹⁷⁵⁾.



CAPÍTULO 8

CICLOBUTANONAS ÓPTICAMENTE ACTIVAS, SÍNTESIS Y SU APLICACION.

Las ciclobutanonas han demostrado ser materias primas útiles para la síntesis de prostaglandinas y pirretroides. Debido a las propiedades biológicas que presentan estos compuestos, es de suma importancia disponer de estos sintones en forma ópticamente pura.

En esta sección se discutirán las tres estrategias empleadas para la preparación de estos sintones: 1. Resolución de racematos. 2. Síntesis de ciclobutanonas ópticamente activas a partir de sintones ópticamente activos. 3. Síntesis asimétrica empleando auxiliares quirales.

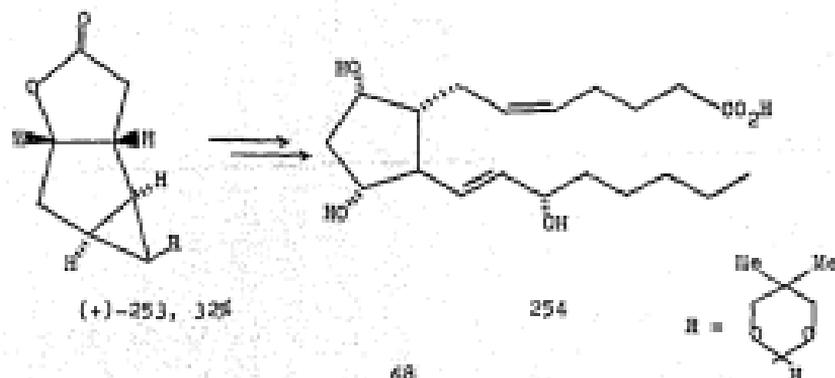
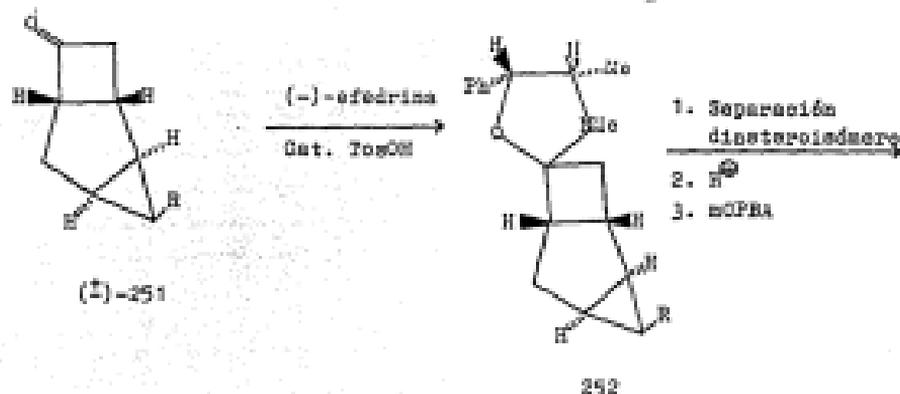
8.1 Resolución de mezclas racémicas.

Cuando una ciclobutanona (en forma racémica) reacciona con un reactivo ópticamente puro, se forma un nuevo centro asimétrico a partir del carbonilo prequiral. En principio se pueden formar cuatro diastereoisómeros, lo que suena poco atractivo para la separación de racematos. Sin embargo, si la mezcla de ciclobutanonas a resolver, reacciona con el reactivo ópticamente activo en condiciones reversibles, es lo los dos diastereoisómeros más estables son los que se producen. Esto se puede explicar en base a la preferencia que tienen los sustituyentes en posición 1,3 para mantenerse en posición pseudoequatorial (176). La separación de los diastereoisómeros por recristalización o por métodos cromatográficos, seguida de la regeneración de la ciclobutanona, permite la separación del racemato. Este método fue empleado por Kelly y sus colaboradores⁽¹⁷⁷⁾ quien transformó la ciclobuta-

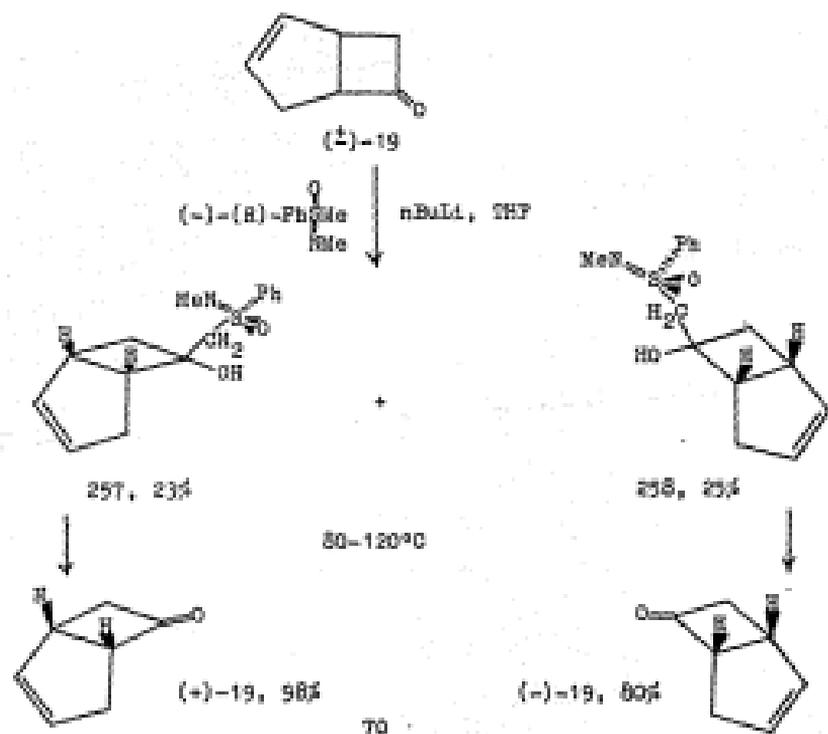
nona racémica (±)- 251 empleando (+) o (-)-efedrina en la correspondiente oxazolidina.

Como es de esperarse al analizar cuidadosamente los modelos moleculares apropiados, el impedimento estérico lleva a la formación de dos de los posibles diastereoisómeros 252.

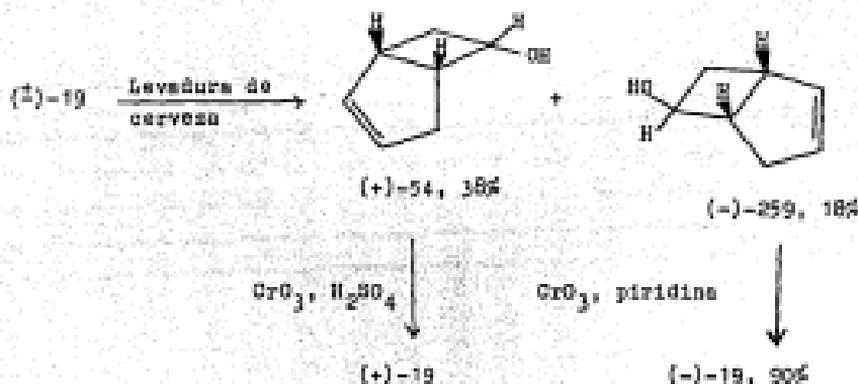
La separación de los diastereoisómeros por recristalización de metanol, hidrólisis ácida y oxidación de Baeyer-Villiger genera la γ -butirolactona (+)-253 que se transformó en la ICP₂₀₀ 254.



El mismo principio para la obtención de ciclobutanonas opticamente activas se aplicó en la síntesis de las prostaglandinas E_2 y E_2 ∞ para la separación de la mezcla racémica de la biciclo [3.2.0] hept-2-en-ona (\pm)-19⁽¹⁷⁸⁾. La otra posibilidad para efectuar la misma resolución se publicó recientemente⁽¹⁷⁹⁾. Debido a que el ataque axo es preferido, la reacción de (\pm)-19 con la sulfexinina opticamente activa mostrada genera dos α -hidroxi sulfexininas separables cromatográficamente (257 y 258). La regeneración de las ciclobutanonas se efectúa por tersedición a 120°C. La ruptura (poco frecuente del enlace C-C en ambos aductos) se debe a la capacidad nucleofuga del iluro.



La reducción enzimática de ciclobutanonas proquirales permite la resolución cinética de racematos. Es posible efectuar la reducción de la ciclobutanona racémica (\pm)-19 con buenos rendimientos ópticos (173, 180) (84 y 88% de exceso enantiomérico); generando (+)-54 y (-)-259 empleando levadura de cerveza. Los dos productos de reducción tienen configuración S en el carbono que soporta el OH. Ambos diastereoisómeros se pueden separar por métodos cromatográficos.

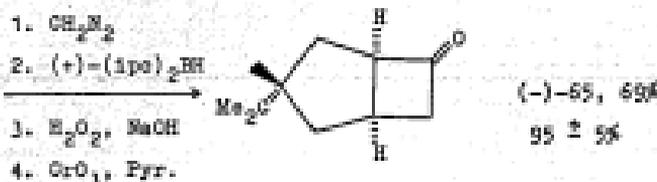
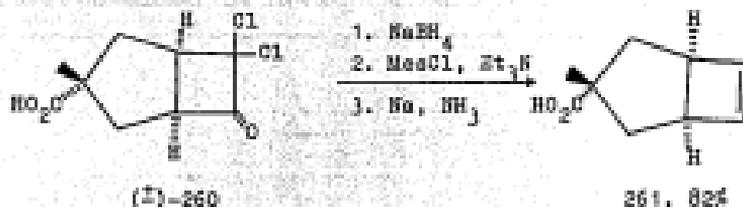


La oxidación de los ciclobutanolos (+)-54 y (-)-259 genera las ciclobutanonas (+)-19 y (-)-19 respectivamente. Ambas se emplearon como materia prima en la síntesis de FGA₂⁽¹⁸¹⁾. Las ventajas de la separación enzimática son:

1. Bajo costo del catalizador quiral (la enzima).
2. Predecibilidad estereoquímica del producto ya que las dehidrogenasas generalmente producen alcohol secundario de configuración S⁽¹⁸²⁾.
3. Fácil separación de los diastereoisómeros.

Partiendo de (\pm)-19, solo (+)-19 es reducido enantioselectivamente al alcohol (+)-54. (-)-19 se recupera intacta ⁽¹⁸⁰⁾. Recientemente se ha publicado la reducción enzimática enantioselectiva del 7,7-dimetil derivado de 19 ⁽¹⁸³⁾.

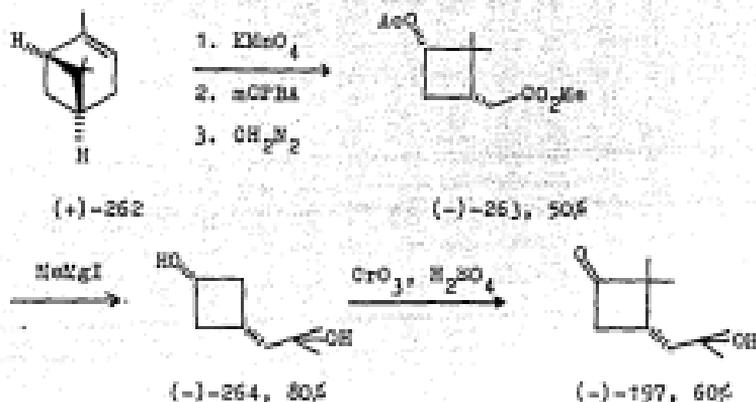
El único método que en contraste con los descritos anteriormente permite la conversión de la ciclobutanona racémica en el enantiómero deseado fue descrito por Greene y sus colaboradores ⁽⁷⁵⁾. Este método se sustenta en la conversión de la α, α' -diclorociclobutanona (\pm)-260 en el ciclobuteno prequiral 261, este se transforma en el ciclobutanol vía hidrobromación con (+)-disopinocampofenilborano, seguido de oxidación de Collins; lo que genera la ciclobutanona (-)-65.



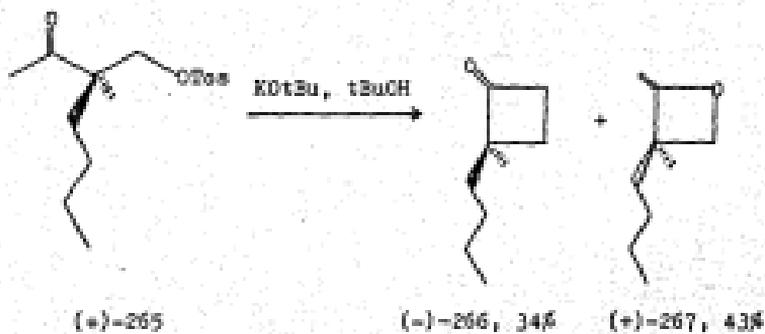
Debido a que ya son comerciales los reactivos hidroborente en las dos formas enantioméricas, este método tiene amplias perspectivas ⁽¹⁸⁴⁾.

8.2 Ciclobutanonas ópticamente activas a partir de sistemas quirales.

Solo se han publicado unas cuantas síntesis de este tipo en la literatura. El (+)- α -pineno 262 se empleó como materia prima en la síntesis de ciclobutanonas con actividad óptica (-)-197⁽¹⁵⁰⁾. Este producto se llevó finalmente hasta el ácido (+)-trans-crisanteico 189 por contracción anular.



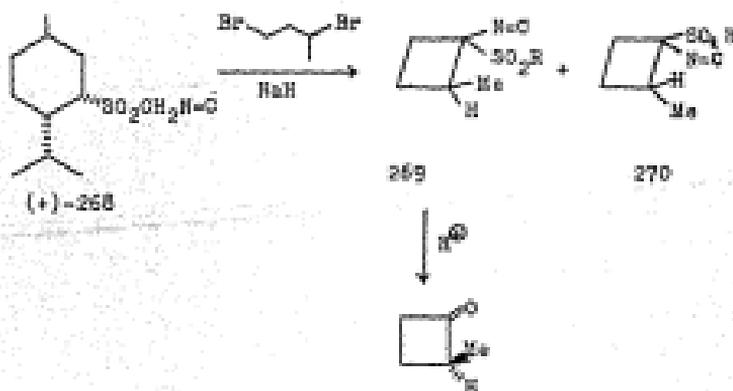
Fráter empleó el método que a continuación se presenta para la preparación de la ciclobutanona ópticamente pura (-)-266⁽¹⁸⁵⁾. Primero la cetona (+)-265 se preparó a partir del ácido (α)- β -hidroxibutírico empleando los métodos clásicos. En el paso siguiente la ciclización catalizada con bases genera una mezcla 3 : 4 de la ciclobutanona ópticamente pura (-)-266 y el acetona (+)-267.



8.3 Síntesis asimétrica de ciclobutanonas empleando auxiliares quirales.

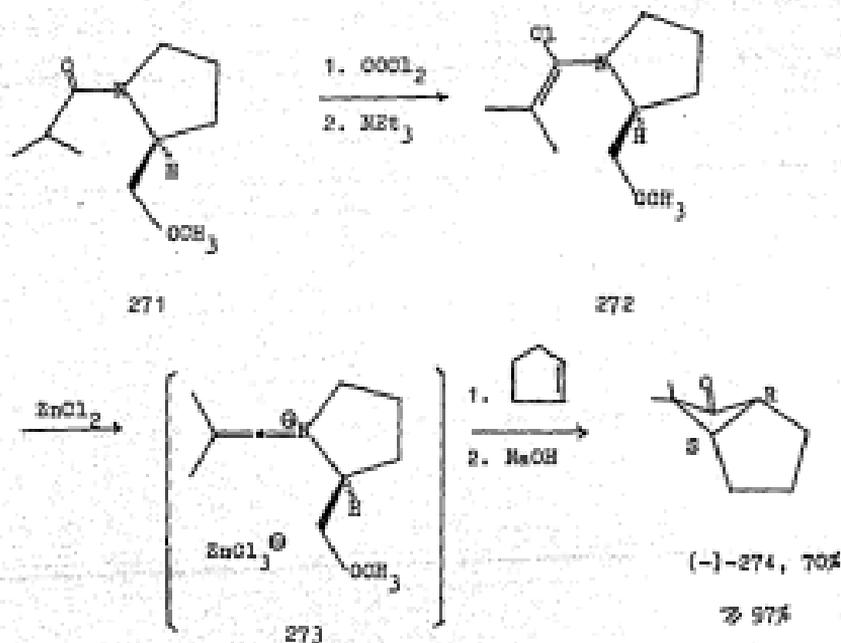
La característica típica de este tipo de síntesis es el uso de materiales quirales constituidos de dos partes unidas a través de un enlace lábil. Mientras que la parte quiral se emplea para la construcción del anillo de ciclobutanona, la segunda parte (la qui-ral) induce la actividad óptica requerida. Después de que los et-apos sintéticos requeridos se han ejecutado, la parte quiral auxi-liar se separa y se recupera.

En analogía a la cicloalquilación de isocianato de tosilmetilo con 1,3-dibromo butano⁽²⁰⁾, el (+)-isocianato de (mesetilsulfonil) metilo ((+)-268), puede sintetizarse formando una mezcla de los dos ciclobutanonas enmascaradas 269 y 270⁽¹⁸⁶⁾. Sin embargo, la hidrólisis de 269 en forma enantioméricamente pura se acompaña por una con- siderable racemización; en especial cuando las condiciones de reac- ción son prolongadas al 44% de conversión de 269 en 1 el exceso e- nantio mérico es de 87%, mientras que con el 62% de conversión es tan solo del 43%



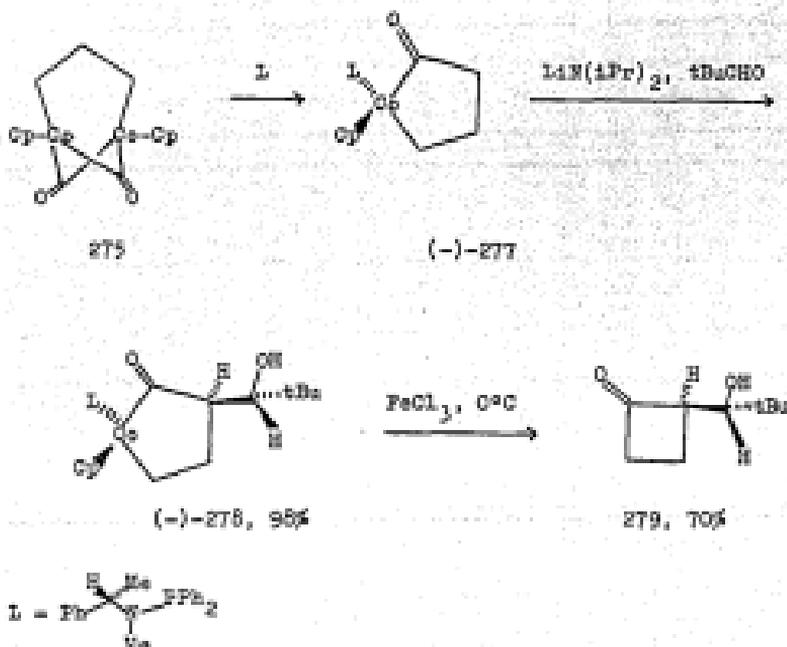
Shoemaker⁽¹⁸⁷⁾ fue el primero en estudiar los procesos de inducción asimétrica en las cicloadiciones [2+2]. La sal de ceteno 273 opticamente puro se prepara a partir de la (3*α*)-metoximetil pirrolidina 271 a través de la clorocetamina 272. La adición a ciclopenteno se efectúa con el 97% de ee. La hidrólisis del producto de cicloadición genera la ciclobutanona (-)-274.

Greene y Charbonnier⁽¹⁸⁸⁾ han obtenido productos opticamente puros (hasta con 80% de ee) de la cicloadición de la dicloroceteno con éteres vinílicos opticamente puros.



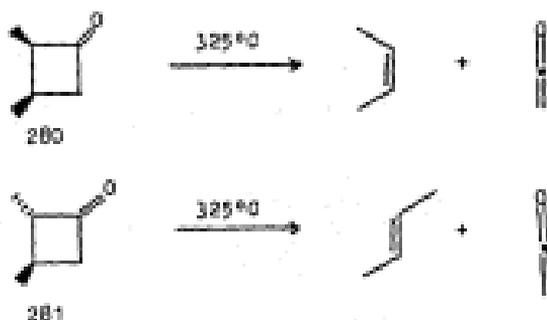
Los compuestos de coordinación con ligandos de acilo, han mostrado su aplicabilidad a la síntesis de ciclobutanonas opticamente puras.

El producto 275 con el ligando quiral 276 se transforma en una mezcla formada por el compuesto (-)-277 y su diastereoisómero de configuración inversa en el átomo de cobalto^[183]. La cristalización fraccionada lleva a (-)-277 que se transforma con LDA en el esolato de litio que reacciona con pivalaldehído con inducción asimétrica elevada. El aldol (-)-278 se transforma con FeCl_3 en la ciclobutanona 279 opticamente pura.



DESCOMPOSICION TERMICA DE CICLOBUTANONAS.

Las ciclobutanonas se descomponen térmicamente formando olefinas y cetonas⁽¹⁹⁰⁾. Esta ciclo-reversión ocurre a temperaturas elevadas ($\approx 300^{\circ}\text{C}$) y tienen poco interés desde el punto de vista preparativo. La naturaleza concertada de esta reacción fue demostrada por Carless y Lee⁽¹⁹¹⁾. Determinaron la alta estereoespecificidad (arriba del 98%) en la termólisis de las ciclobutanonas estereoisoméricas 280 y 281.



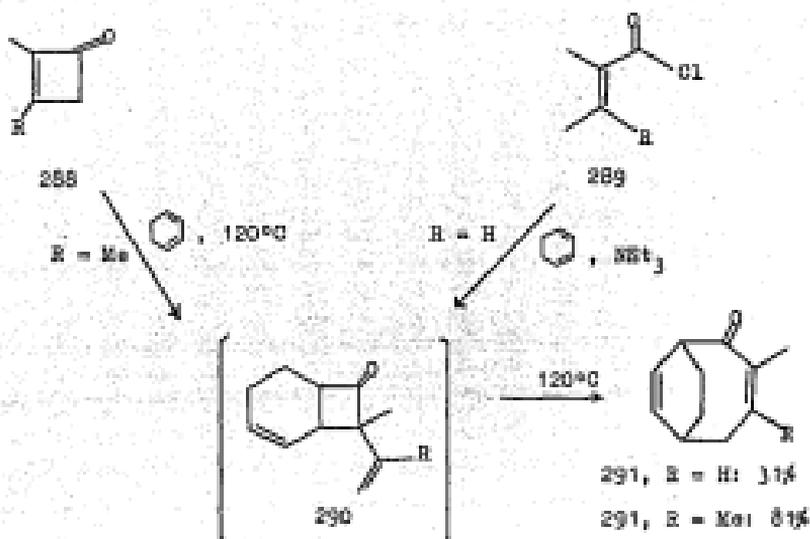
Las ciclobutanonas sustituidas pueden experimentar ciclo-reversión a temperaturas más bajas, así, las ciclobutanonas 282⁽¹⁹³⁾, 283⁽¹⁹³⁾ y 284⁽¹⁹⁴⁾ requieren de temperaturas comparativamente menores.





La transformación térmica de derivados de ciclobutanona con la característica de presentar un 1,5-hexadieno como elemento estructural genera ciclooctanos.

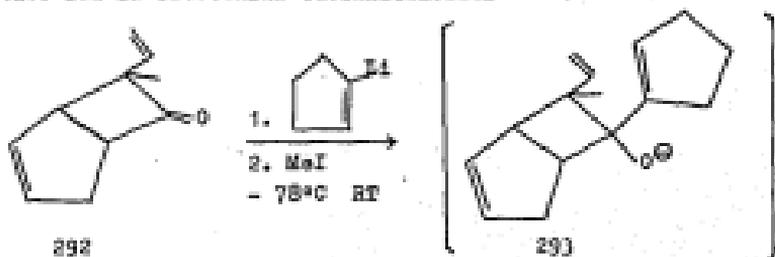
Así la síntesis de la ciclooctenona 291 se pasa a la transposición sigmatrópica $[3,3]$ de la ciclobutanona 290^(93a). 290 se puede preparar empleando una cicloadición $[2+2]$. La vinilcetona requerida se obtiene por una apertura electrocíclica de la ciclobutanona 288 (R = CH₃); o por la 1,4-deshidrohalogenación del cloruro del ácido tri-*o*-glico 289 (R = H).

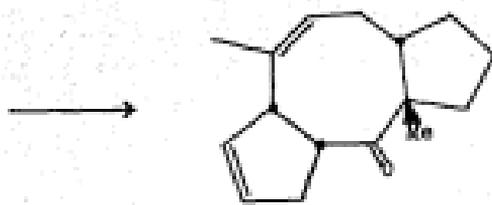


La transposición de Cope se emplea en una de las etapas para la síntesis de ciclooctenonas por Deciding^(38a, 195) y por Trahanovsky⁽¹⁹⁶⁾.

La transposición asistida por un anillo en la transposición oxi-Cope de 292 a 294 a través del aducto 293, se puede efectuar a temperaturas considerablemente bajas⁽¹⁹⁷⁾.

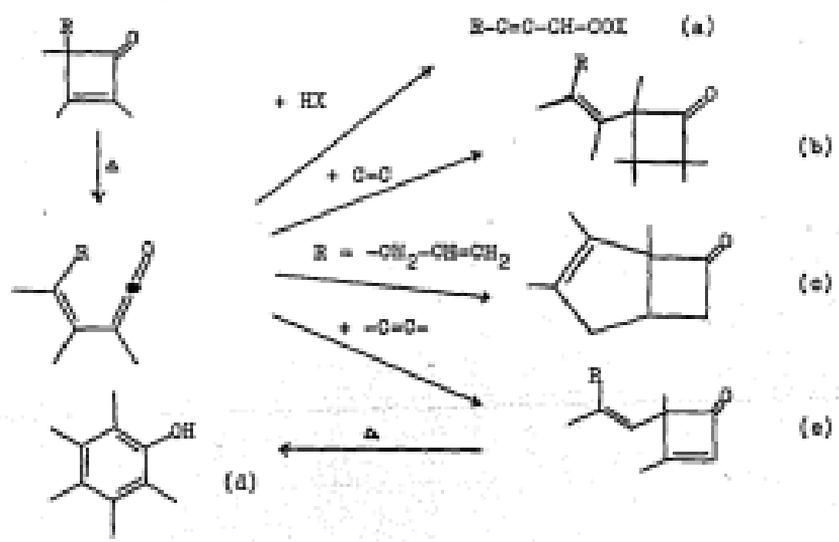
La misma estrategia ha sido empleada por Godwood⁽¹⁹⁸⁾ para la síntesis del diol sesquiterpénico portetolol y del 4-epiportetolol. Still obtuvo así la citotoxina eucannabinalida⁽¹⁹⁹⁾.





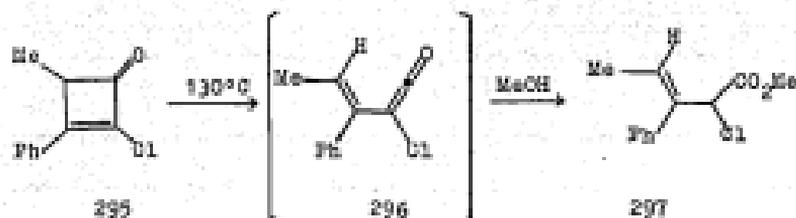
294, 964

En contraste con las reacciones térmicas de las ciclobutenonas, que tienen escasa utilidad preparativa, se sabe que las ciclobutenonas son térmicamente lábiles y se pueden transformar en vinilacetos al calentarse a 120°C; por lo que se les aplica de diversas maneras, como se indican en el esquema 1:

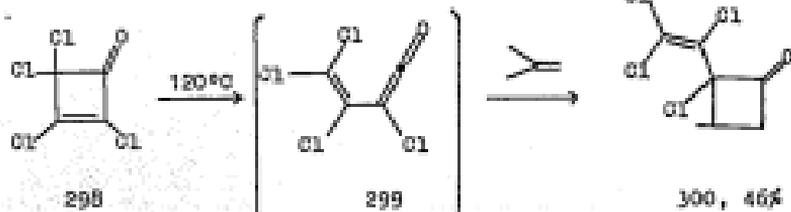


Reactividad de vinil cetonas.

- a) Baldwin y McDaniel⁽³⁰⁰⁾ mostraron que la apertura de ciclobutenonas ocurre estereoselectivamente. Partiendo de la ciclobutenona 295, solo el isómero 297 es obtenido vía la vinil cetona 296.

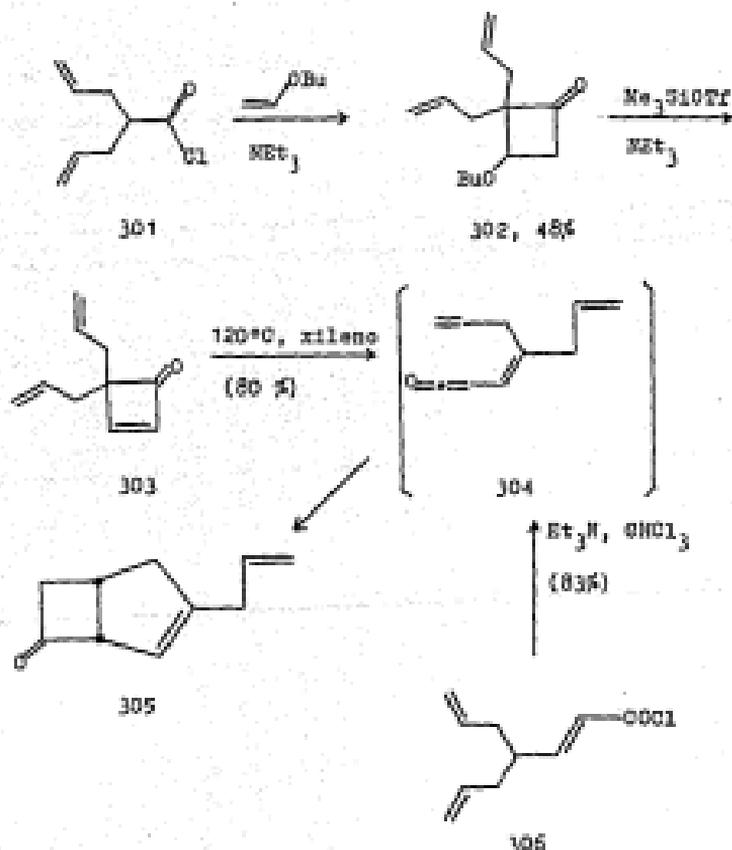


- b) Las vinil cetonas generadas por la apertura electrocíclica de las ciclobutenonas pueden sufrir una cicloadición intramolecular $[2+2]$ con olefinas, de esta manera, por ejemplo se pudo preparar la tricloro vinil ciclobutenona 300 a partir de la ciclobutenona 298 y de la vinil cetona 299^(138c).

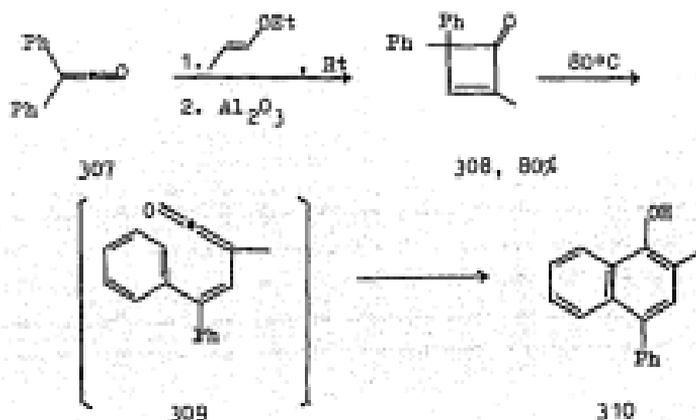


- c) Después de la apertura electrocíclica de la ciclobutenona 303 se produce la vinil cetona 304, la cual se adiciona al ceténfilo presente en la molécula⁽³⁰¹⁾. La adición intramolecular $[2+2]$ hace posible la formación de la ciclobutenona bicíclica 305 en un 80% de rendimiento. La eliminación de n-butanol en 302 se lleva a cabo empleando $\text{Me}_3\text{SiOEt}/\text{NH}_3$; los métodos convencionales para efectuar

esta operación como son el empleo de Al_2O_3 (202), SiO_2/nEt_3 (26b) no son apropiadas en este caso pues generan una mezcla de productos difíciles de separar. El cicloconductor 303, un análogo ciclobuténico de una β -lactama (un tipo de compuesto que ha sido intensamente estudiado (72,201,203)) puede ser preparado con un rendimiento del 81% (204) partiendo de 306 a través de la misma vinil cetona 304.

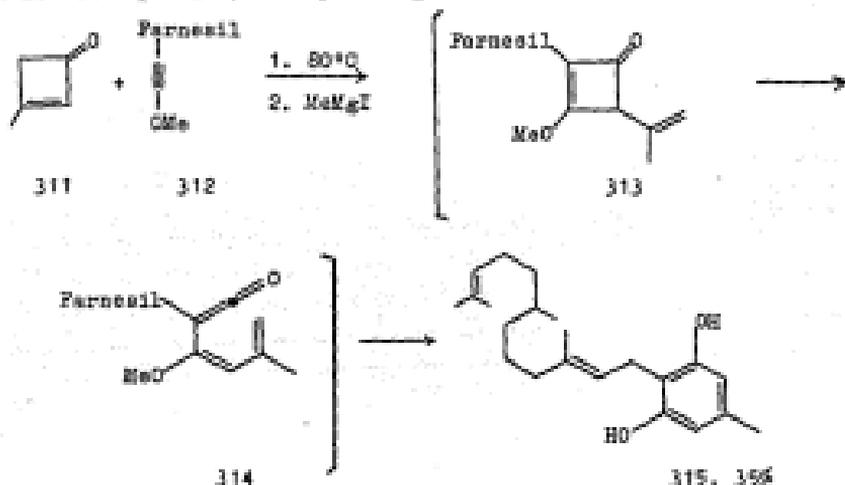


d) Kayr y Sulzgen demostraron en 1975 que los gem-difenil ciclobutanonas como 308 pueden transformarse cuantitativamente a α -naftoles del tipo 310 (205). 308 se transforma térmicamente en la aril vinyl cetona 309 (como 1,3,5-trieno), que se cierra al naftol 310.

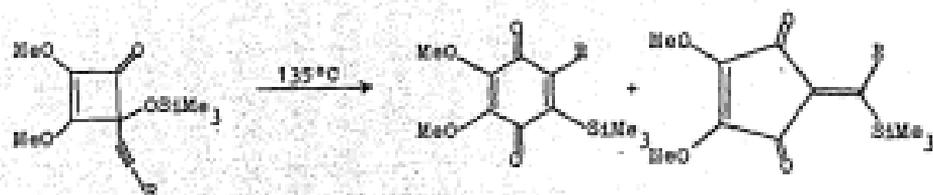


e) Los fenoles con un alto grado de sustitución se preparan a partir de precursores aromáticos vía sustitución electrofílica o por reacciones de metalación-alkilación (205). Sin embargo, es difícil dirigir el curso regioquímico de una sustitución conforme aumenta el número de sustituyentes en el anillo. El uso de una estrategia en la cual el anillo aromático se construye en un paso con todos los sustituyentes en su posición es mucho más apropiada. Este concepto ha sido empleado por Danheiser y Gee (207) en una síntesis corta de la grifolina (315). La vinyl cetona generada térmicamente a partir de 311 se deja reaccionar con el derivado acetilénico 312 para generar la vinilciclobutanona 313. En las mismas condiciones de reacción se produce la apertura de la butenona formandose la cetona 314 (un 1,3,5-trieno). El cierre

electrocíclico de esta butadienil cetona, que no es posible aislar y su aromatización lleva al fenol 315. La misma estrategia se ha empleado recientemente para la síntesis del ácido micopenólico (un antibiótico potente)⁽²⁰⁸⁾ y de algunos ciano fenoles⁽²⁰⁹⁾.

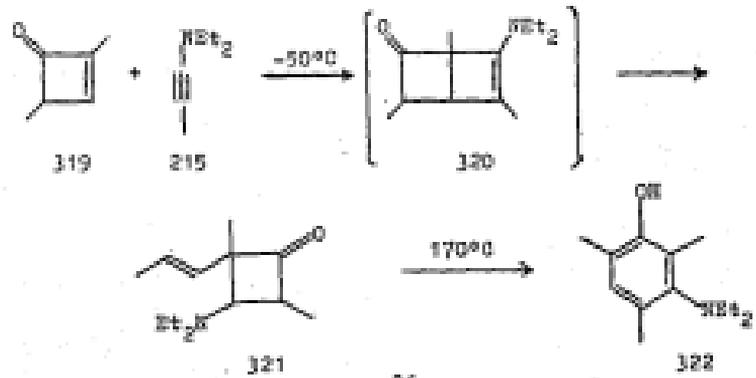


Moore y sus colaboradores estudiaron la termólisis de ciclobutenos sustituidas con grupos alquenoilo y alquilo (preparadas a partir del éster dimetílico del ácido escuárico⁽²¹¹⁾ en reflujo de xileno. La vinil cetona generada de 316 se cicliza a la benzoquinona 317 o a las ciclopentano dienas 318 dependiendo del carácter electrónico de los sustituyentes.



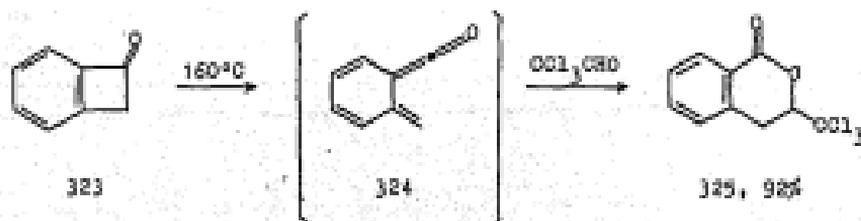
316		317		318
R = CH ₂ OSiMe ₃		80%		0%
R = Ph		13%		32%
R = CO ₂ Et		0%		43%

Una aproximación similar a fenoles con un alto patrón de sustitución fue introducida por Picini (158, 212) y sus colaboradores en 1976. En contraste con la aproximación de Buchheiser (207, 208), la ciclobutenona 319 no se emplea para la formación térmica de la vinil cetena, a -50°C en presencia de acetileno heterosustituído 215, la ciclobutenona 321 (tal vez a través del intermediario bicíclico 320) se transforma térmicamente en el fenol 322 a 170°C.



El potencial sintético^(213b) de las vinil cetonas ortoquinoides del tipo 324 es más amplio, pueden prepararse in situ por un proceso de isomerización de valencia⁽²¹³⁾, a partir de las benzociclobutenonas⁽²¹⁴⁾ del tipo 323. Estos productos sufren cicloadiciones [4+2] con facilidad esombra con varios dienófilos (como el cloral 325).

La gran variedad de benzociclobutenonas y la ruta térmica ya bien estudiada hacia vinil cetonas ortoquinoides del tipo 324 realzan su utilidad sintética.

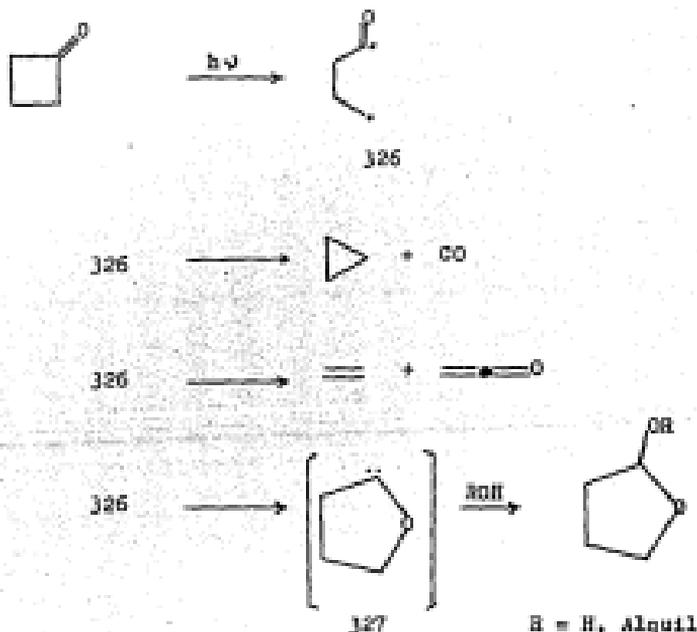


TRANSFORMACIONES FOTOQUÍMICAS DE CICLOBUTANONAS.

La irradiación con luz ultravioleta (UV) de soluciones de ciclo-
butanonas puede llevar a los productos indicados en el esquema 2:

1. Descarboxilación (generando ciclopropanos).
2. Ciclo-reversión [3+2] (generando olefinas y cetonas).
3. Expansión anular (generando 2-hidroxi- y 2-alcóxitetrahidrofuranos).

Estas tres reacciones en competencia proceden por un proceso foto-
químico primario, y la ruptura α genera el 1,4-dirradical 326.

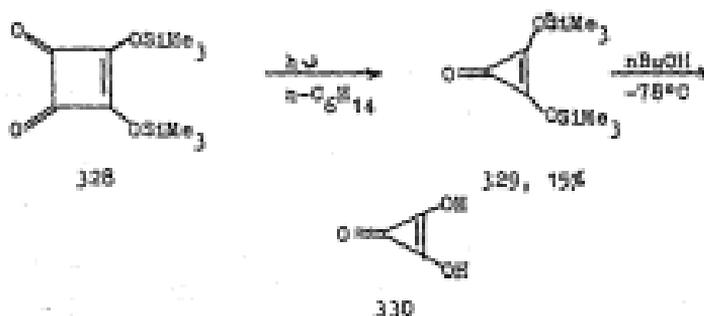


Esquema 2: Comportamiento fotoquímico de ciclobutanonas

Estas tres fotoreacciones generalmente suceden simultáneamente, aunque no necesariamente con la misma proporción de productos. Así, se ha efectuado el estudio del comportamiento fotoquímico de varias ciclobutanonas sustituidas⁽⁴²⁾. El curso químico, regio y estereoquímico es aún muy difícil de predecir y su utilidad preparativa es — poca; se hace necesario el conocer las condiciones experimentales — óptimas para cada caso particular.

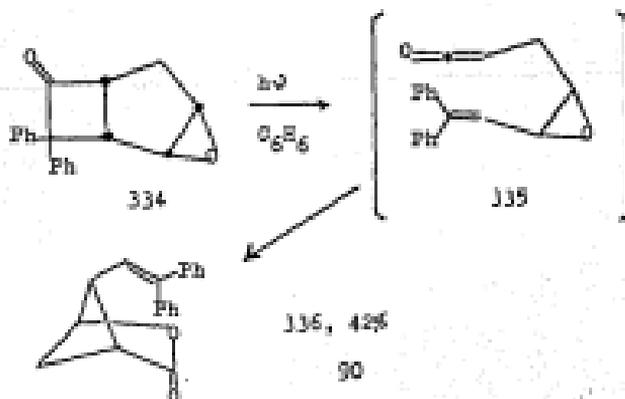
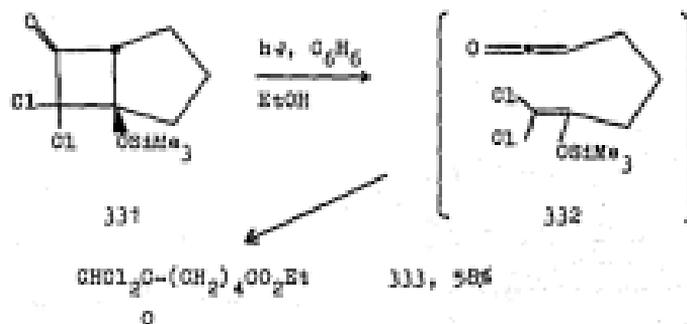
Debido a que los aniones del tipo $(C_nO_n)^{-2}$ son de interés teórico pues presentan un grado elevado de estabilidad debido a la aromaticidad⁽²¹⁵⁾, varios grupos de investigación han mostrado interés en su síntesis.

La primera síntesis del ácido conjugado de este tipo de productos con $n = 3$ llamado ácido fólico (330) fue efectuada por el grupo del West y Eggardina⁽²¹⁶⁾ por fotobiscarboxilación del bis-trimetililil éster del ácido succínico 328. Dehmlow obtuvo con anterioridad el éter dietílico 330 con un 10% de rendimiento empleando un proceso similar⁽³¹⁷⁾. Sin embargo, no logró efectuar la hidrólisis del intermediario para llegar al ácido libre 330.



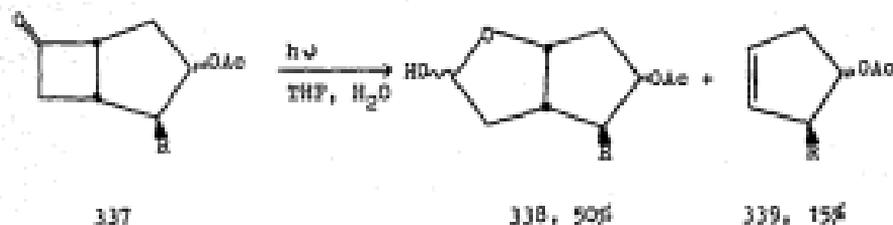
Otra molécula de interés tédrico, la 1,3-dimetilén ciclobutadieno (un nuevo isómero del benceno con 6 electrones π) se preparó por fotodescarboxilación sensibilizada del derivado dimetilénico de 284 a 10°K (218).

Hay pocos ejemplos descritos de ciclo-reversiones intramoleculares [2+2] de ciclobutenonas fundidas a anillos de 5 miembros (como 331 y 334) que permitan rendimientos útiles (219). Como las ciclobutenonas 331 y 334 se obtienen por cicloadición [2+2] de cetonas α olefinas, la formación de 332 y 335 representan de hecho la metatésis de dos olefinas en dos pasos (219a).



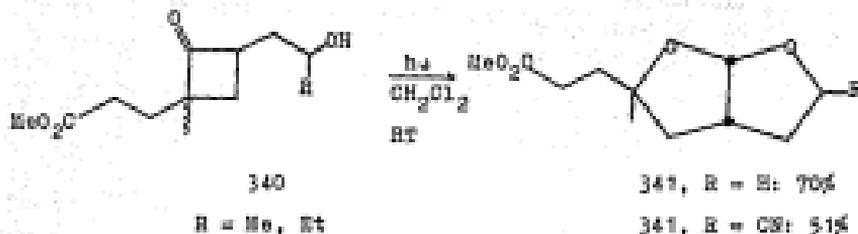
La expansión angular fotoquímica de los ciclobutanomas bicíclicos del tipo 337 se han empleado para la síntesis tanto de la forma racémica⁽²²⁰⁾ como de la ópticamente pura de prostaglandinas^(173a) partiendo del aducto 61, obtenido de la dicloroacetona y el ciclopropilidieno con relativa facilidad.

Además de los γ -lactoles regioselectivamente formados (338), los ciclopentenos del tipo 339 se generan por formación de la cetona^(220c).

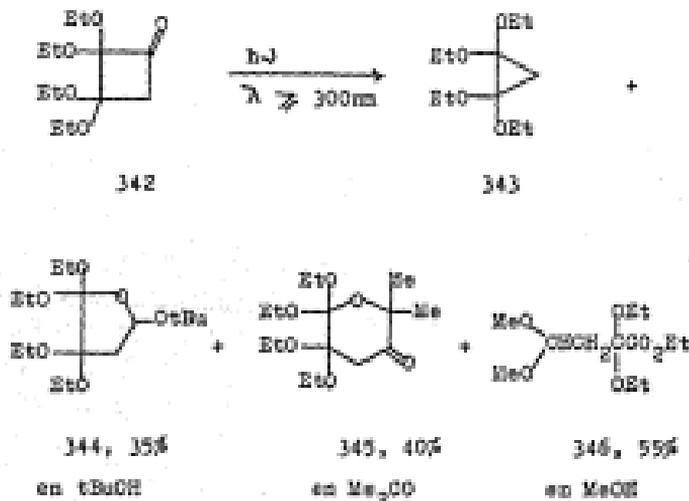


En la transformación de 337 en 338 el oxocarbene intermediario del tipo 327 se puede atrapar con agua. También es posible atrapar el oxocarbene como su dímero en un proceso raro⁽²²¹⁾ y que no tiene interés preparativo hasta ahora.

Los acetales bicíclicos se pueden obtener por atrapamiento intramolecular durante la irradiación de ciclobutanomas⁽²²²⁾ como 340. Estos tetrahidrofuranos fundidos forman parte de la estructura de las alfa-toxinas y las carioptinas.

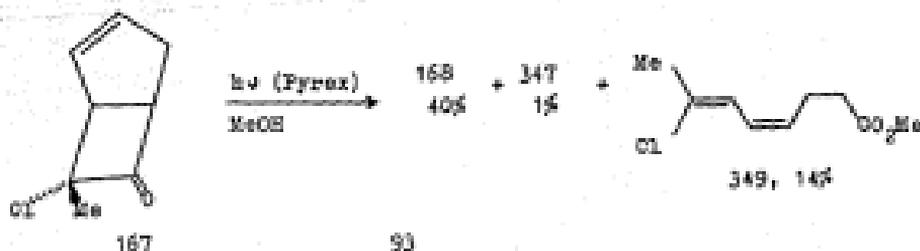
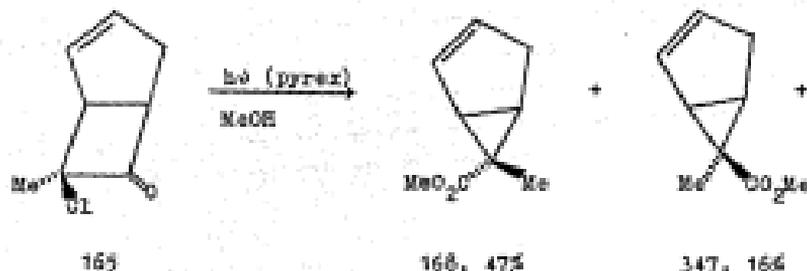


Los productos de la fotólisis directa de tetraetoxiciclobutanos como 342 dependen generalmente del disolvente empleado⁽²²³⁾. En todos los casos se obtiene de un 25 a un 30% del ciclopropano 343; en *tert*-butanol, se obtiene 344 (vía el oxocarbano del tipo 327). En acetona se obtiene 345 (por una cicloadición del dirradical del tipo 326 al carbonilo de la cetona); y el metanol se obtiene el éster 346. Su formación indica la ruptura heterolítica del producto 342 fotoexcitado.



Dependiendo del patrón de sustitución, la irradiación de α -clorobutanonas generan productos de cicloadición $[2+2]$ en competencia con la formación de derivados de doidos ciclopropano carbonílicos.

Kaplan y Turner⁽²²⁴⁾ y posteriormente Jones y Mc Donnell^(138a,b) observaron la transposición de Favorskii de tipo fotoquímico. La distribución de productos depende de la estereocímica de las α -clorociclobutanonas 165 y 167.



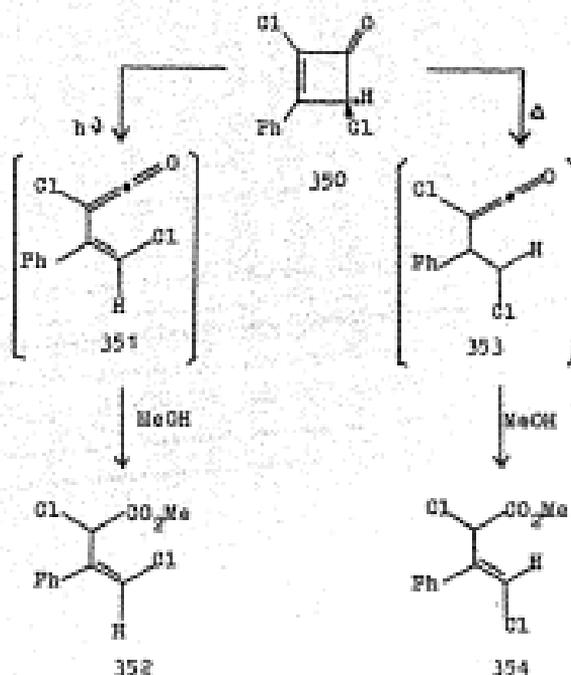
En contraste con 165 y 167, la α -clorociclobutanoona 169a genera una mezcla de compuestos de irradiación en alcohol. Sin embargo, su fotólisis sucede con limpieza en solución 1 : 4 de agua/acetona (135).

Los ácidos ciclopropano carboxílicos estereocéntricos, el *cis*-170 y el *trans*-170 se forman con un rendimiento total del 97%.

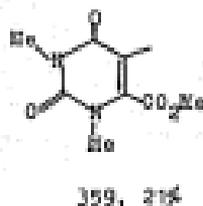
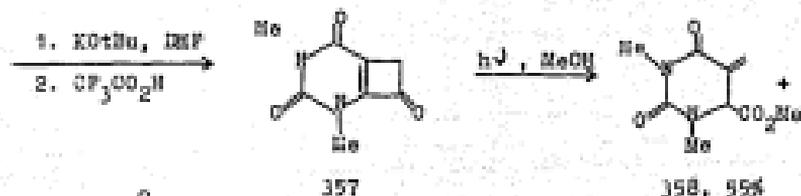
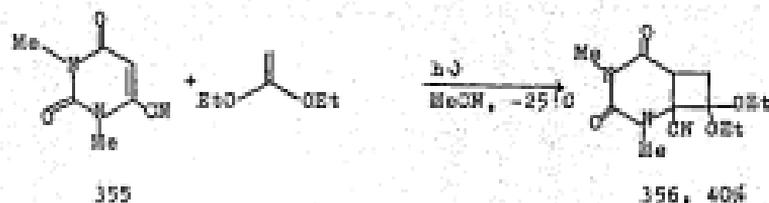


El hecho de que en el transcurso de la reacción de Favorskii no se obtenga con buen rendimiento el estereocéntrico *cis* (con la mayor actividad biológica de los dos) ha sido explicado por Jones y McDonnell^(138a). Asumen que el primer paso es la ruptura heterolítica del enlace α -cloro-carbono para generar un catión α -oxo-ciclo butilo (trigonal); el cual se invierte perdiendo la información esterequímica y generando el producto más estable: el catión *trans*-ciclo propilacilo (más estable)⁽³²⁵⁾ que se atrapa con agua generando *trans*-170⁽¹³⁹⁾.

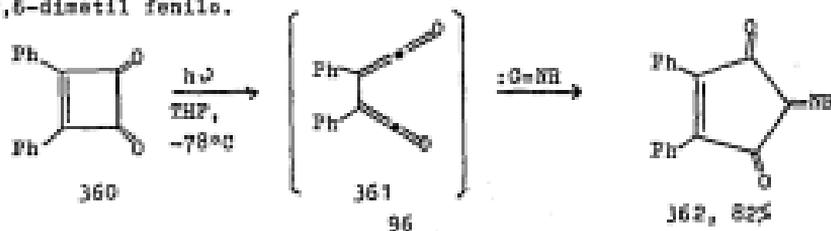
En pocas casos, la fotólisis de ciclobutenonas lleva a productos que formalmente corresponden a las reacciones primarias del esquema 2, como lo es la formación de 329 por fotodescarboxilación de 328. La β torsección dominante de las ciclobutenonas es usualmente a partir de un proceso de isomerización de valencia a los vinil cetenas⁽²²⁶⁾. Se han efectuado pocos experimentos comparativos que demuestran que el curso esterequímico de las reacciones térmicas y fotoquímicas son distintos; uno de estos experimentos lo demuestra, en la reacción de 350 genera 351 ó 353 de acuerdo a las condiciones de reacción empleadas⁽²⁰⁰⁾.



En contraste, con el empleo de la apertura térmica de las ciclobutenonas, el método fotoquímico rara vez se usa. La luz ultravioleta se ha empleado en la preparación de nuevas bases de pirimidina; 358 y 359; primero para la formación de ciclobutenonas 355 → 357 y luego por la preparación de 358 vía fotólisis de la vinil cetona intermedia; que se atrapa con metanol (359 que deriva de 358) (327).

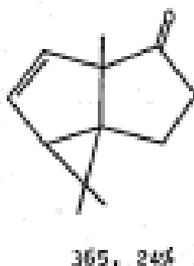
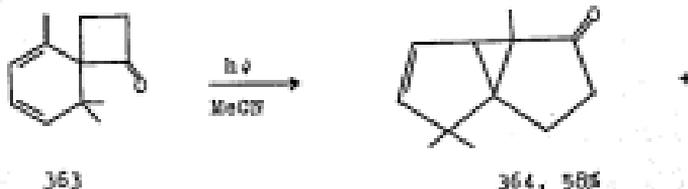


Aún cuando se han desarrollado muchos estudios tendientes a conocer el comportamiento de las ciclobutenonas (213b, 228) y ciclobutenodiones (229), casi no han tenido repercusión sintética. Sin embargo, la formación eficiente de 362 a partir de la ciclo-penten-1,3-triona se ha desarrollado con fines preparativos (230). La bis-acetena 360 generada fotoquímicamente de 360 se atrapó in situ con isocianuro de 2,6-dimetil fenilo.





Frei y sus colaboradores estudiaron el comportamiento fotoquímico de las ciclobutanonas bicyclicas; α -alkenil- o α -dienil-biciclo butanonas (231). La excitación a estado de singulete llevó a los productos indicados en el esquema 2, sin embargo, en estado de triplete genera los derivados de ciclohexanona, a través de una migración 1,2 de scilo.



REACCIONES SOBRE EL GRUPO CARBONILO.

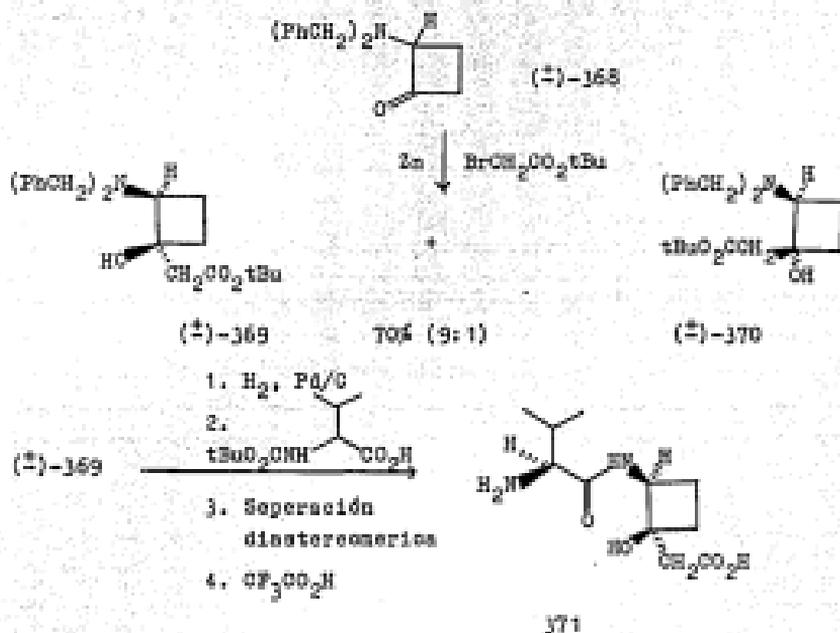
11.1 Reacciones con nucleófilos.

El ángulo de enlace del carbono carbonílico en la ciclobutanona se encuentra comprendido⁽²³²⁾ a casi 90° . Las reacciones en las que el grupo carbonilo de hibridación sp^2 se transforma en un carbono sp^3 se ven favorecidas por la disminución de la tensión angular⁽²³³⁾. Esto explica la facilidad con la que se puede efectuar la tiocetalización regioselectiva⁽²³⁴⁾ de 366:



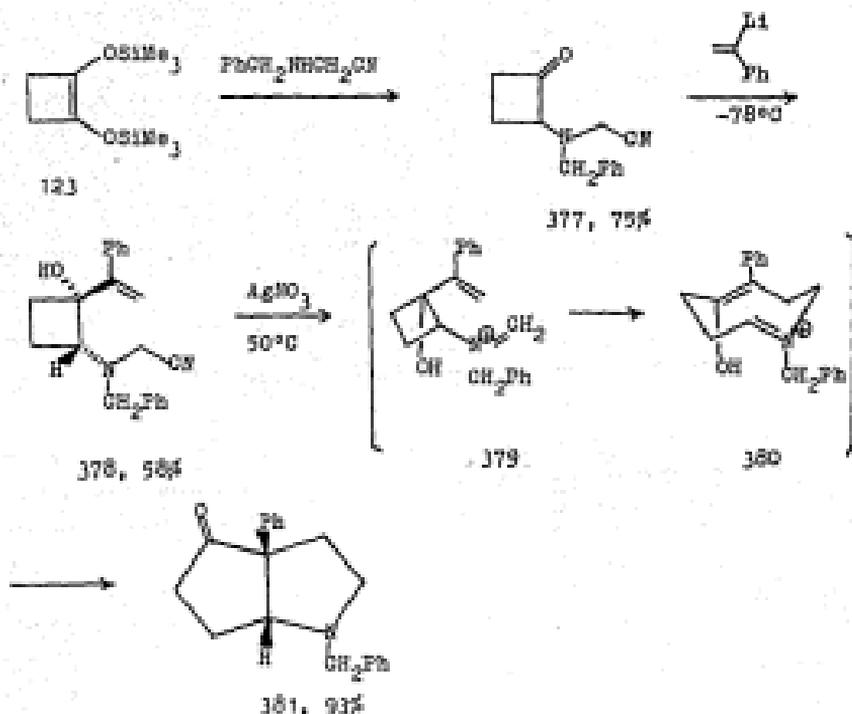
Cuando la posición α a una ciclobutanona se encuentra sustituida con un grupo estabilizador de aniones, el ataque al grupo carbonilo lleva a la ruptura del anillo. En ausencia de estos grupos estabilizadores se forma un alcohol terciario que puede emplearse en la síntesis de otras moléculas. De entre muchos ejemplos existentes hay un caso que debe mencionarse^(91,175,235): La síntesis del ciclobutanol 371 con actividad antibacteriana: La ciclobutanona (\pm)-368 se transforma mediante la reacción de Reformatsky en una mezcla de los alcoholes diastereoméricos 369 y 370. El principal componente de esta mezcla de reacción se transforma en el antimetabolito 371 con el uso de

Bea-(S)-valina, idéntico al aislado de Streptomyces X-1092 (214).



Vedejs y Larsen (217) emplearon este tipo de adición para la preparación de ciclopentanonas protegidas.

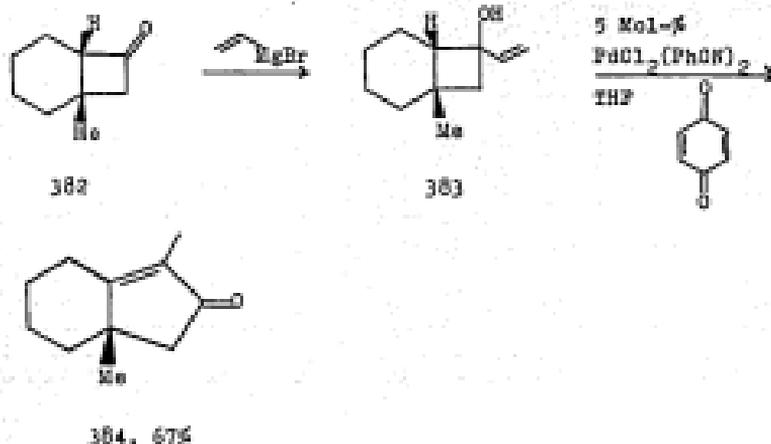
La ciclobutanona 372 se hace reaccionar con dibromometil-lítico; generando con alta estereoselectividad el ciclobutanol 373. La expansión anular seguida de la oxidación del producto lleva al ácido 375 que se empleó en la síntesis de la fulvina 376.



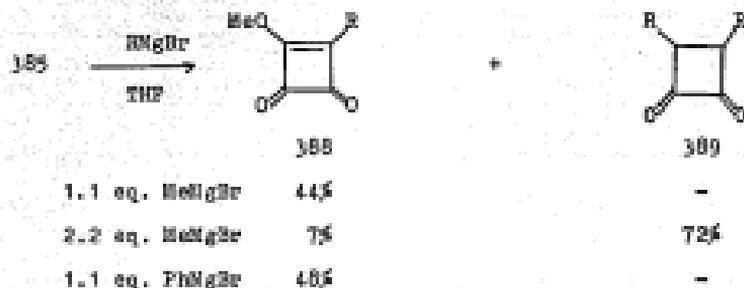
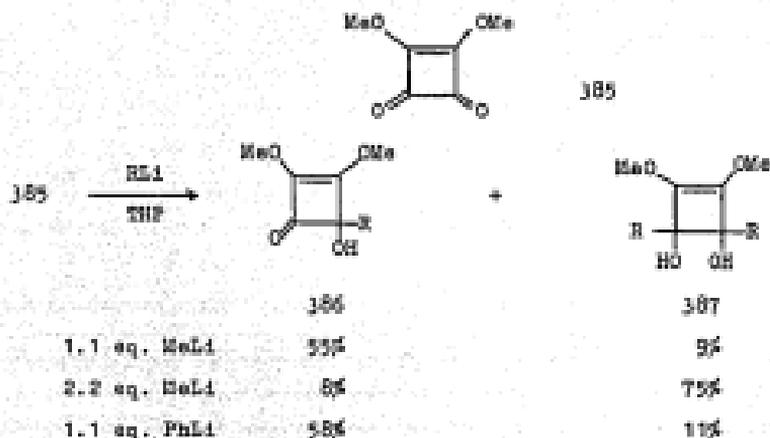
El ataque de 1-fenilvinililítico al grupo carbonilo de 377 ocurre exclusivamente en forma trans al grupo dialquilamino generando 378.

Las transposiciones catalizadas con paladio de las 1-vinil-1-ciclobutenoles (383 \rightarrow 384) se han estudiado con mucho detalle.

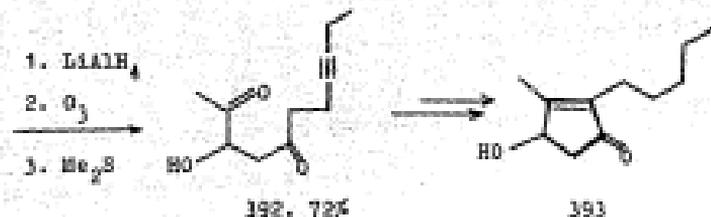
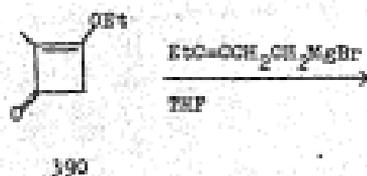
La adición de benzoquinona hace posible llevar a cabo la transposición a la ciclopentanona 384 en condiciones catalíticas.



Las ciclobutanonas pueden recibir el ataque nucleofílico de compuestos organometálicos de litio y magnesio para formar aductos de ataque 1,2 ó 1,4. Kraus⁽²⁴⁰⁾ demostró que la estabilización por resonancia del carbanión es un factor que determina el tipo de adición al escomate de dimetilo (385). De hecho la principal razón de la estereoselectividad parece ser la naturaleza del catión metálico; así, los derivados litados favorecen la adición 1,2 generando los productos 386 y 387; mientras, que los reactivos de Grignard se adjuncionan principalmente en forma conjugada generando 388 y 389. (ver referencia 241).

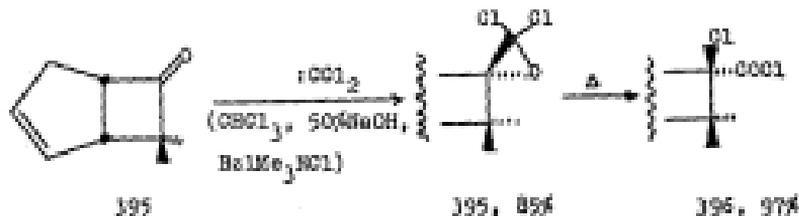


La adición 1,4 es un concepto que se aplicó en la síntesis de la jasmolona 393⁽²⁴²⁾. La ciclobutenona 390 se transformó vía una adición 1,4 de bromuro de hex-1-vinil magnesio en 391. Su reducción con LiAlH_4 (una adición 1,2) y su posterior oxidación generó la α -hidroxi- β -dicetona 392, que sufrió una posterior ciclización, generando 393.



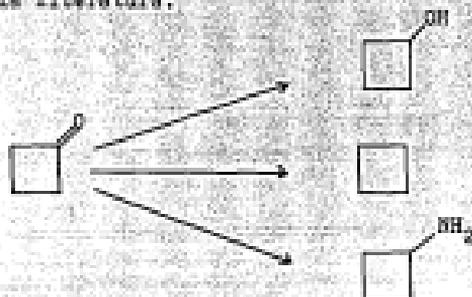
La olefinación de ciclobutanonas empleando los métodos de Wittig (82, 105, 243) o de Horner⁽²⁴⁴⁾ para generar ciclobutanonas α -acetilnicas transcurre de la manera esperada sin dificultad.

La reacción de la ciclobutanona 394 con dicloro carbeno permitió por primera vez el aislamiento de un aducto de este tipo. El dicloro carbeno generado bajo condiciones de transferencia de fase reaccionó con 394 para generar el dicloro oxirano isoméricamente puro 395; el cual con calentamiento se transpone estereoespecíficamente al cloruro de ácido cido 396⁽²⁴⁵⁾.



13.2 Reducciones.

La reducción de las ciclobutanonas a ciclobutanoles, ciclobutanos y mediante aminación reductiva o aminas son procesos bien documentados en la literatura.



1. Ciclobutanoles: Además de las reducciones en condiciones enzimáticas^(190a, b, 246) se han utilizado varios hidruros para efectuar esta transformación: LiAlH_4 (69a, 109, 168, 247) NaBH_4 (53b, 159b, 166, 193, 248), EtAl (249), $\text{Et} \left[\text{Al} \left(\text{O} \sim \text{C} \sim \text{O} \right)_2 \text{H}_2 \right]$ (250), $\text{Et} \left[\text{Al} \left(\text{tBuO} \right)_3 \right]$ (251), $-(\text{iPrO})_3 \text{Al} / \text{iPrOH}$ (252) y $\text{Et} \left[\left(\text{sBu} \right)_3 \text{NH} \right]$ (253). La reducción de ciclobutanonas produce en forma quimioselectiva tanto con LiAlH_4 (254) o con NaBH_4 (248a) generando ciclobutanoles, mientras que con hidrógeno y $-\text{Ru}/\text{C}$ como catalizador⁽²⁵⁵⁾ solo es posible obtener ciclobutanos.

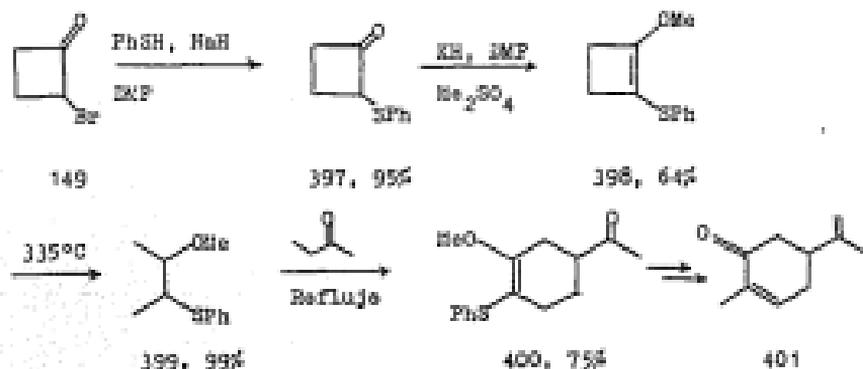
2. La reducción de ciclobutanonas a ciclobutanos: se puede efectuar empleando la técnica de Wolff-Kishner^(56, 87a, 256) o por reducción de la correspondiente tosilhidrazona con NaBH_4 (2d) o por reducción del tiocetal correspondiente con níquel-Saney^(234, 248c).

3. Reducción de ciclobutanonas a ciclobutilaminas: Se han reportado varios métodos de obtención de estos productos por reducción de las oximas de las ciclobutanonas con sodio en 2-propanol⁽²⁵⁷⁾ o con LiAlH_4 (258).

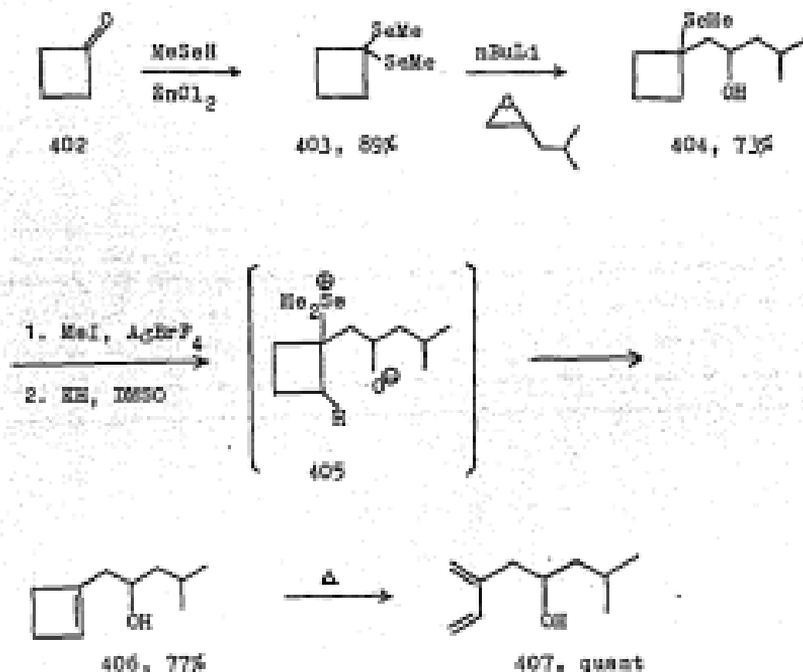
11.3 Síntesis de derivados de ciclobuteno.

Los derivados del ciclobuteno pueden transformarse en derivados de butadieno a través de apertura electrocíclica. Este método se emplea para la preparación in situ de butadienos que no pueden ser aislados debido a su alta tendencia a la polimerización. Por esta razón la síntesis de ciclobutenos empleables como materia prima juegan un papel importante.

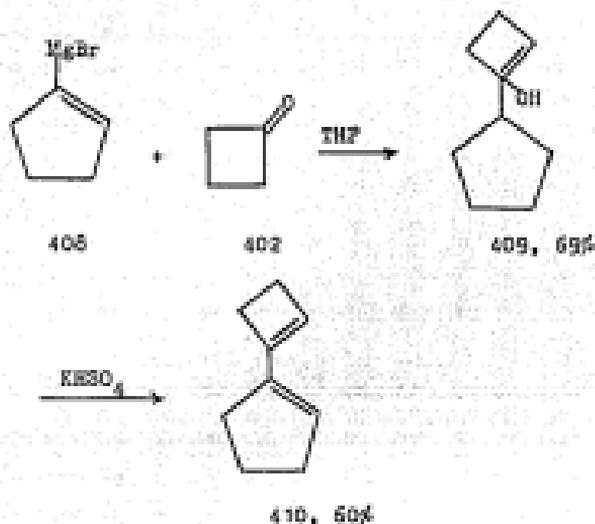
Trost estudió al detalle la estabilidad de las ciclobutenonas para preparación de butadienos 2,3-disustituídos del tipo 399⁽²⁵⁹⁾ y de butadienos 1,4-disustituídos^(248b), a través de apertura electrocíclica. La síntesis de la carvona (401)^(259a) y del ipsoenol 407⁽²⁶⁰⁾ ilustra el fundamento de este principio de construcción: el derivado de ciclobuteno 398 que puede obtenerse a partir de *ex*-bromo ciclobutenona 149 se puede transformar por una apertura electrocíclica en el butadieno 399. La adición [3+2] de 399 con metil vinil cetona genera el precursor 400 con alta regioselectividad.



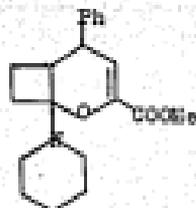
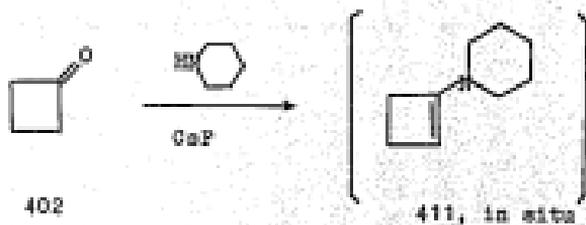
Krief y Malazy emplearon la apertura del derivado de ciclobutano 406 en la síntesis del pectol 407⁽²⁶⁰⁾. El primero se preparó a partir de la ciclobutenona 402 vía la 1,1-bis-(metilseleno) ciclobutano 401 y de la γ -(metilseleno) alcohol 404.



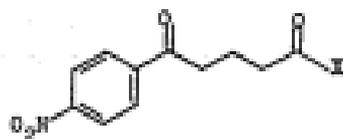
Otro método para la preparación de derivados del butadieno fue descrito por Traussel⁽²⁶¹⁾. Durante sus estudios de ciclaciones [4+2] a 1-vinilciclobutenos preparó el ciclobutano 408 por adición de reactivos de Grignard de 408 a 402.



Mientras que los éteres de silileno (precursores de butadienos ricos en electrones) pueden obtenerse por trimetil silanización en condiciones básicas [262], la primera preparación in situ útil de la ciclobutanona enamina 411 por un proceso modificado de Davidsen es muy reciente [25]. 411 reacciona tanto como dienófilo (generando 412) como una enamina típica [generando 413].



412, 65%



413, 56%

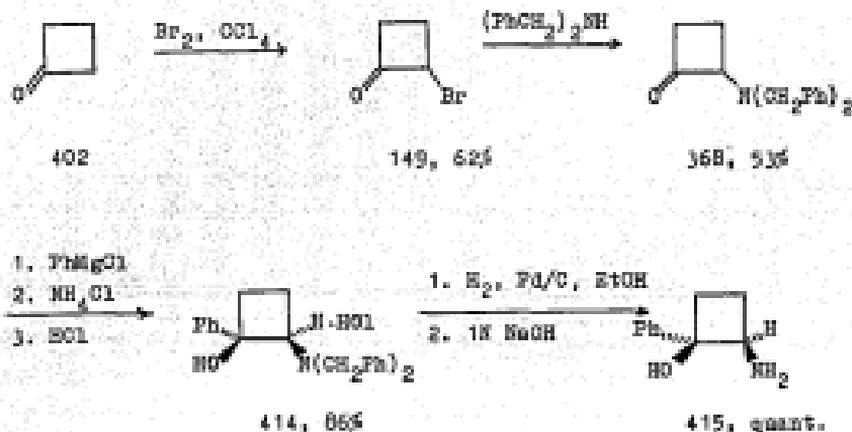


SUSTITUCIONES EN POSICIONES α .

Existen numerosos métodos para transformar ciclobutanonas α -sustituidas como se ha demostrado en las secciones anteriores, por lo que los métodos de funcionalización de la posición α tiene una importancia sintética relevante. En general estos métodos difieren un poco de los ya establecidos para funcionalizar cetonas; sin embargo, algunas reacciones (como el uso de bases para generar aniones en posición α) son de poca utilidad debido a la tendencia de las ciclobutanonas a sufrir apertura o autocondensación.

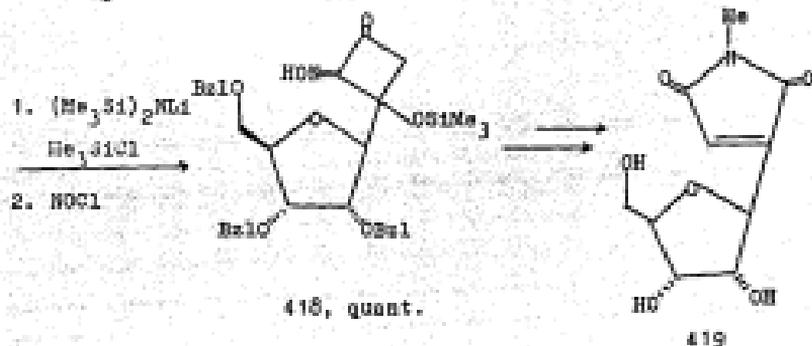
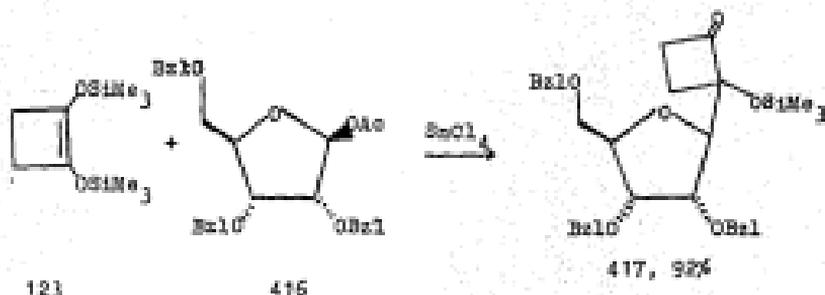
12.1 Mono y di-bromación.

Tanto la bromación en posición α (como 195 \rightarrow 196, ver referencia 154), así como la α, α -dibromación^(23,158) de ciclobutanonas con bromo son fáciles de llevar a cabo. Las α -bromo ciclobutanonas sufren la reacción de contracción anular de Favorskii. Su uso ha sido ejemplificado en la síntesis del análogo de la morfina 413⁽²⁶⁴⁾. La α -bromo ciclobutanona 149 se hace reaccionar con benzilamina generando la α -amino ciclobutanona 368. La adición estereoselectiva trans del cloruro de fenilmagnesio lleva al amino alcohol 414, precursor de 415.



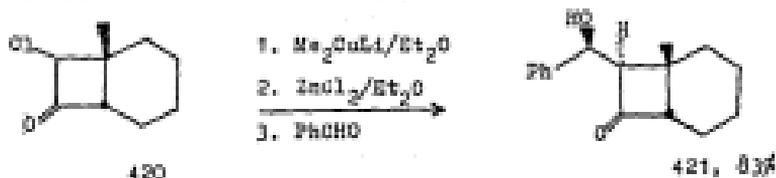
12.2 Oxidaciones.

La oxidación con SeO_2 de la posición α de la ciclobutanona la transforma en derivados de ciclobutanodiona (transformación de 34 en 35). Inoue y Kawajima (265) usaron la oxidación del derivado de ciclobutanona 417 a la 2(hidroxitimino) ciclobutanona 418 con cloruro de nitrosilo en la síntesis del nucleoside 419; la zandomicina. La unión glicosídica a la posición α de la ciclobutanona 417 fue formada mediante la reacción de 12), el derivado mostrado de la β -D-ribose en presencia de SnCl_4 .

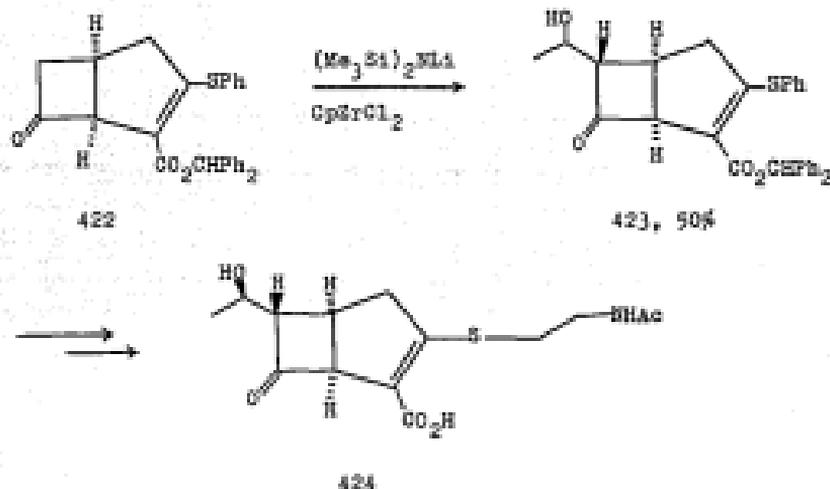


12.3 Condensación.

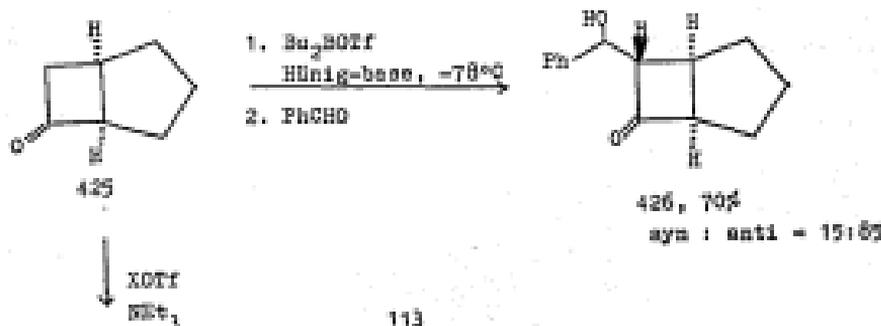
La condensación de ciclobutanonas con aldehidos a través de enolatos de litio lleva a mezclas complejas⁽²⁶⁶⁾ o a la formación de productos de auto condensación⁽²⁶⁷⁾. Sin embargo, Clark⁽²⁶⁶⁾ demostró que el enolato preparado a partir de la α -clorobutanona 420 con Me_2CuLi puede reaccionar con varios aldehidos para generar productos de condensación con buenos rendimientos.

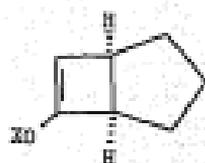


Los enolatos de zirconio permiten nuevas alternativas: el enolato 422 se empleó en la síntesis de *N*-acetil-1-deacetonamizina, 424, un ejemplo de un análogo de *β* lactamas con estructura de ciclobutano (93 201, 203), y permitió la introducción del grupo hidroxietilo típico de la tiamicina (203d).

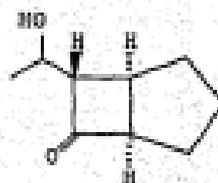
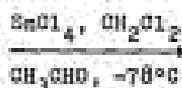


La condensación con aldehídos es posible vía enolatos de berilio o a través de la reacción de estereos de silicio (267).





427, 81%



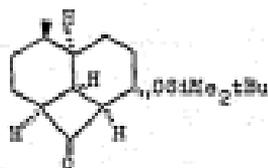
428, 33%



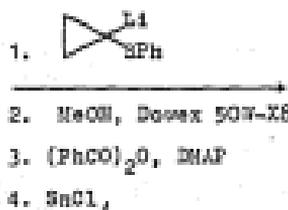
syn : anti = 20:80

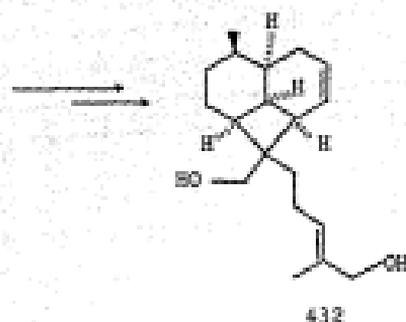
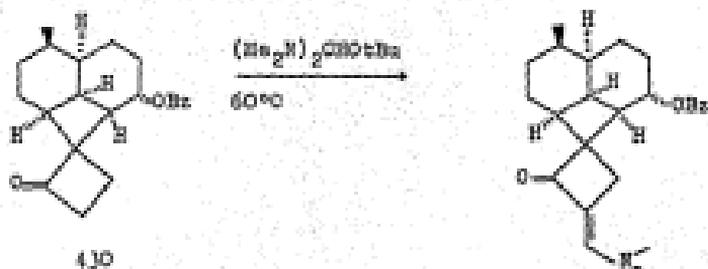
Otra posibilidad para la funcionalización de la posición CX es la condensación de las ciclobutanonas con formiato de *tert*-butilo o con uno de sus equivalentes: $(\text{Me}_2\text{Si})_2\text{CHOtBu}$ (268). De esta manera Granlee (158,264) logró la síntesis del diterpene (±)-trihidroxicipropedig no 432 partiendo de la ciclobutanona 429. El compuesto tetracíclico 430 fue preparado empleando la espironilación de 429 (269) usando el método de Trost y colaboradores (93a,270).

La síntesis involucra varios pasos en los cuales la construcción y la transformación de ciclobutanonas juegan un papel fundamental.



429





Las mono y dihalogenociclobutenonas se pueden preparar fácilmente vía cicloadición $\square + \square$ de mono y dihalocetonas^(4a-d) a olefinas; por lo que son precursores muy valiosos para gran cantidad de síntesis; sin embargo, las moléculas objetivo carecen de halógenos y su reducción se hace necesaria. Entre los reactivos empleados para esta transformación destacan: Zn/AcOH (ver referencias 7g, 57, 58, 59a,b, 80b, 90, 141, 203a, 220d, 247d, 248d, 251b); $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (47d, 249d, 278); $\text{nBu}_3\text{SnH}/\text{ALEN}$ (4a, 43b, 176, 271); $\text{Ph}_3\text{SnH}/\text{ALEN}$ (250a) y C_2Cl_2 (155, 247a, 272).

La reducción selectiva de derivados monoclorados es posible; por ejemplo 61 se reduce con $Zn/AcOH$ ⁽²⁷³⁾ o con $Eu_2SO_4/AlEt_3$ ^(25a) al derivado monoclorado endo 31. Sin embargo, las condiciones de reducción deben establecerse en cada caso particular.

CONCLUSION.

Desde que la primera síntesis de un ciclobutano fue efectuada hace 105 años por Perkin, los anillos de cuatro miembros fueron estudiados como una curiosidad científica, y como una interfase entre la práctica y la teoría (275, 276). Sin embargo, la tensión inherente a estos anillos pudo aprovecharse con fines preparativos en los últimos 25 años, cuando fue posible obtener grandes cantidades de ciclobutanonas sustituidas. Las reacciones de cicloadición $[2+2]$ entre cetonas y olefinas y la síntesis de Trost de ciclobutanonas —partiendo de aldehídos y cetonas, son por ahora las rutas más útiles para ciclobutanonas y ciclobutenonas.

Otros métodos que aquí se consideraron someramente, así como, el capítulo de ciclobutanonas ópticamente activas descritas en la sección 8 son susceptibles de ampliación. Los métodos para la transformación de ciclobutanonas y ciclobutenonas resumidos aquí generan nuevas estrategias de síntesis.

Se puede esperar que las propiedades idiosincrasas de tensión y electrofilicidad lleven aún a fascinantes sorpresas. Esta revisión intenta hacer una contribución que permita vencer las aproximaciones sintéticas sustentadas en ensayos y errores y lograr efectuar predicciones confiables sobre la regio, quimo y estereoselectividad de las reacciones que se emplean en la construcción de ciclobutanonas.

ARGENTINA.

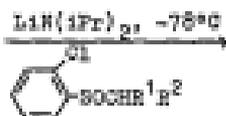
Este capítulo tiene por finalidad mantener actualizada esta contribución e incluye la información publicada con posterioridad al material ya incluido.

Para la preparación de γ -butirolactona (capítulo 4.1) a partir de ciclobutanonas Matsuzoto⁽²⁸⁷⁾ recomienda el uso de $H_2O_2/2,2,2$ -trifluoro etanol.

La expansión anular de ciclobutanonas de tipo 413 para generar ciclopeptanonas (capítulo 4.3) con α -litio-álquil aril sulfóxidos (278).



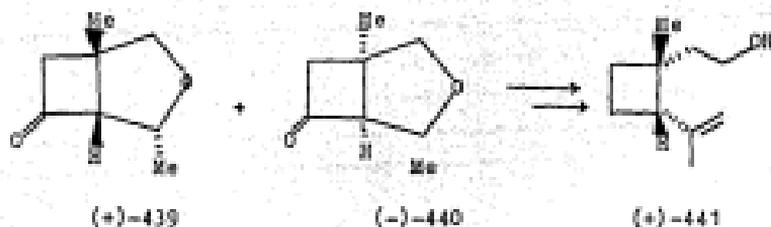
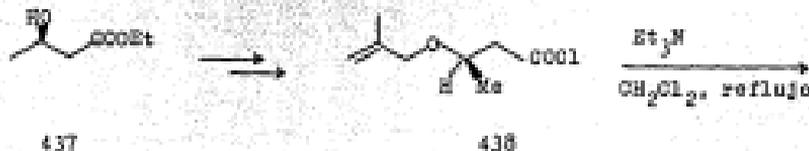
413

414, 64%, $R^1 = R^2 = H$ 415, 63%, $R^1 = Me, R^2 = H$ 416, 54%, $R^1 = R^2 = Me$

La expansión anular a ciclopeptanonas (capítulo 4.3) puede efectuarse mediante la reacción de ciclobutanonas con tioacetales litados⁽²⁷⁹⁾.

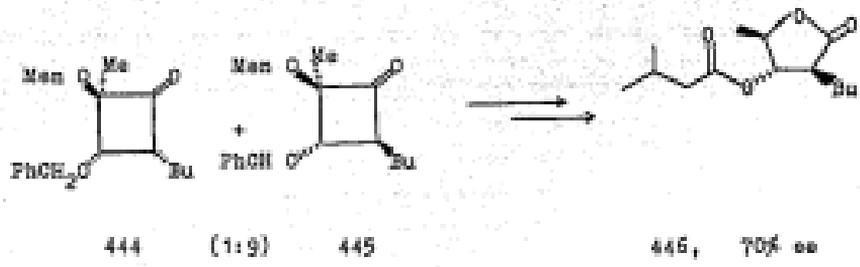
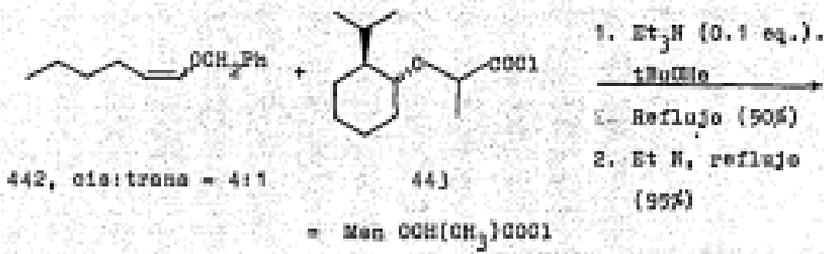
Partiendo de (R)-3-hidroxi-butaratos de etilo Mori y Miyake⁽²⁸⁰⁾ sintetizaron el precursor de ceteno 418. Una adición de ceteno intramolecular genera las ciclobutanonas diastereoisoméricas (+)-419 y

(-)-440 en proporción 7:2. El producto principal se transformó final-
mente en el (+)-grandinol 441 (capítulo 8.2).



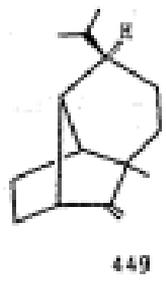
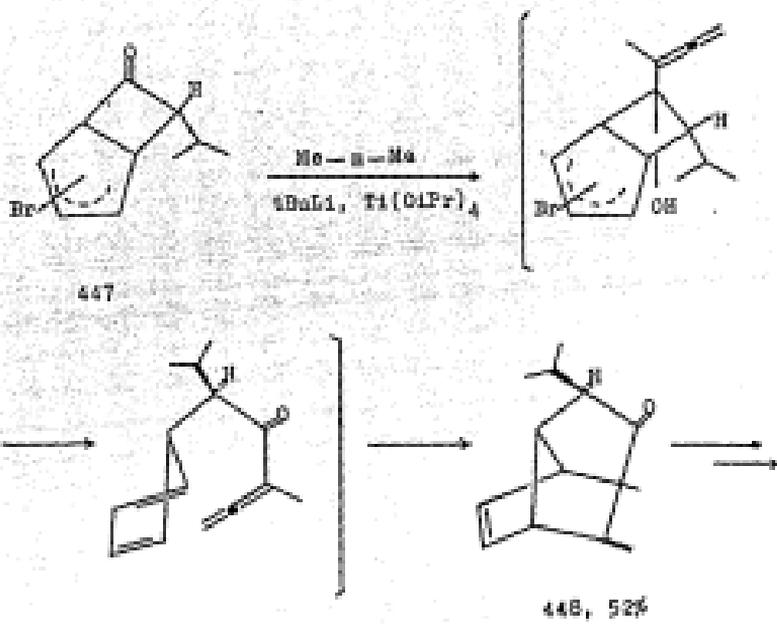
70% (7:2)

Fréter⁽²⁸¹⁾ demostró que la cicloadición [2+2] de la metiloxi-
metilcetona al éter (2)-bencil hexenilo 442 lleva principalmente al
producto cíntrico 443. El reflujo subsiguiente en trietilamina gene-
ra la ciclobutanona 445 como producto principal. Finalmente la expan-
sión anular y otras transformaciones permiten la síntesis de la (-)-
blastamicinona 446.



Pirrung y Deamicis⁽²⁸²⁾ investigaron muchos ejemplos de la formación de tetrahidro furanos sustituidos en posición α con oxígeno, azufre y nitrógeno; empleando la expansión fotoquímica de ciclobutanos en presencia de nucleófilos de oxígeno, azufre y nitrógeno (capítulo 10).

Breiding⁽²⁸¹⁾ usó la transformación del aducto 1,2 entre el 1,2-dianilnitro con la ciclobutanona 447 para la síntesis de (+)-activene 499 (capítulo 10.1).



Fukunaga⁽²⁸⁴⁾ desarrolló dos métodos para la transposición 1,2 de carbonilo en ciclobutanonas (capítulo 11).

La mono deshalogenación selectiva de 2,2-dicloro ciclobutanonas puede efectuarse desde rendimientos moderados hasta muy buenos⁽²⁸⁵⁾ con magnesio-antroceno (capítulo 11.4).

Sanheiser y Savariar⁽²⁸⁶⁾ demostraron que las 4,4-dicloro ciclobutanonas pueden reducirse con rendimientos que van del 70 al 90% a las ciclobutanonas correspondientes con zinc/stanol en presencia de cinco equivalentes de AcOH o de THFA.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Revisiones recientes: a) E. M. Frost, *Top. Curr.* 133, 3 (1986);
b) M. H. C. Wong, K. L. Lou, K. F. Tam, *ibid.* 133, 83 (1986);
c) E. Winterfeldt, *Kontakte (Darmstadt)* 52 (1986).
2. Ciclobutanona: I) a partir de ciclopropanos: a) J. R. Salas, J. M. Conia, *Chem. Commun.* 1579 (1971); b) D. H. Ass, M. J. Mashig Hnek, D. P. Shellhamer, *Tetrahedron Lett.* 4799 (1971); c) J. P. Beurier, B. Garnier, C. Girard, J. M. Denis, J. Salas, J. M. Conia, *ibid.* 1747 (1973); d) J. R. Salas, J. Champion, J. M. Conia, *Org. Synth.* 57, 36 (1977); e) E. M. Frost, W. C. Vladu--chick, *Synthesis.* 821 (1978); f) M. Krumpole, J. Roca, *Org. Synth.* 60, 20 (1981); II) por ciclización 2+2 : g) H. K. Hall, Jr., D. E. Florde, *US-Pat.* 3646190 (1968), Du Pont; h) J. B. --Sicja, *J. Chem. Eng. Data.* 17, 108 (1972); III) a partir de 1,3-dihalogenopropano y formaldehído: I) D. Seebach, N. R. Jones, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* 33, 300 (1968); k) D. Seebach, A. K. --Beck, *Org. Synth.* 51, 76 (1971); l) K. Ogura, M. Yamashita, S. Furukawa, M. Suzuki, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* 2767 --- (1975); m) D. van Leusen, A. M. van Leusen, *Synthesis.* 325 --- (1980); n) K. H. Theopold, E. G. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.* --102, 5694 (1980); o) J. V. P. L. Seets, R. Tol, G. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, *Synthesis.* 721 (1983); IV) por adición 1,4: p) K. Hummel, M. Hanaack, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 746, 211 (1971); q) H. Hiraoka, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 1664 (1973); r) M. Hanaack, T. Debesch, K. Hummel, I. Nieth, *Org. Synth.* 54, 84 (1974); s) G. Stork, J. C. Desprey, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* 389 ---

(1975); ciclobutenona: t) J. E. Sieja, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2481 (1971); 1,2-ciclobutenediona: u) J. M. Conia, J. Champion, J. M. Comon, *Org. Synth.* 53, 158 (1973); v) J. P. Bernier, J. M. Denis, J. Salaün, J. M. Conia, *Tetrahedron*, 30, 1405 (1974); w) J. Salaün, A. Fadel, J. M. Conia, *Tetrahedron Lett.* 1429 (1979); 1,3-ciclobutenediona: x) H. H. Wasserman, J. G. Piper, E. V. --- Dehalow, *J. Org. Chem.* 38 1451 (1973); y) M. A. Pericas, F. Serratosa, E. Valentí, *Synthesis*, 1118 (1985); 1,2-ciclobutenediona: z) J. C. Hinshaw, *Chem. Commun.* 630 (1971); aa) A. H. --- Schmidt, W. Bied, *Synthesis*, 1 (1978); ab) H. D. Martin, A. --- Oftring, R. Iden, E. Schweichtenberg, H. J. Schiwok, *Tetrahedron Lett.* 23, 841 (1982); ac) B. Albert, G. Heller, E. Iden, G. --- Martin, H. D. Martin, E. Mayer, A. Oftring, *Isr. J. Chem.* 25, - 74 (1985).

3. Revisiones: a) J. M. Conia, *J. Gore, Bull. Soc. Chim. Fr.* 725 - (1963); J. M. Conia, *J. Gore, ibid.* 735 (1963); J. M. Conia, J. P. Sandre, *ibid.* 744 (1963); J. M. Conia, J. L. Ripoll, *ibid.* - 755, 763, 768, 773 (1963); b) F. Effenberger, P. Fischer, G. --- Frossel, G. Kiefer, *Chem. Ber.* 104, 1987 (1971).

4. Ciclobutenonas: I) por 2+2 cicloadición de halogenocetonas a enlace múltiple: a) W. T. Brady, *Synthesis*, 415 (1971); b) S. - M. Ali, T. V. Lee, S. M. Roberts, *ibid.* 195 (1977); c) W. T. --- Brady in S. Patai (Ed.): *The Chemistry of Ketones, Alkenes and - Related Compounds*, Interscience, New York, 279 (1980); d) W. T. Brady, *Tetrahedron*, 37, 2949 (1981); e) H. W. Moore, M. D. --- Gheorghiu, *Chem. Soc. Rev.* 289 (1981); II) por expansión y contracción del anillo: f) B. H. Frost, *Top. Curr. Chem.* 41, 1 ---

- (1973); g) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 85 (1974); h) B. M. Trost, en C. J. M. Stirling (Ed.): *Organic Sulfur Chemistry, Structure, Mechanism, and Synthesis*, Butterworths, London, 563 (1975); i) J. M. Conia, W. J. Robson, *Angew. Chem.* **87**, 505 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **14**, 473 (1975); k) D. R. Morton, H. J. Turro, *Adv. Photochem.* **2**, 197 (1974).
5. a) V. Reid, A. H. Schmidt, *Angew. Chem.* **84**, 1048 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **11**, 997 (1972); b) A. H. Schmidt, W. Ried, *Synthesis*, 869 (1978); c) H. Knorr, W. Ried, *ibid.* 649 (1978); d) A. H. Schmidt, *ibid.* 961 (1980); e) D. Ballou en E. West (Ed.): *Chemistry of Oxocarbons*, Academic Press, New York, 169 (1980); f) R. West, *Isr. J. Chem.* **20**, 309 (1980); g) P. Schless, S. Retschmann, *Chimia* **39**, 213 (1985).
6. N. L. Allinger, Y. Yeh, J. T. Sprague, *J. Comput. Chem.* **1**, 30 (1980).
7. Generalmente las ciclobutanonas son clasificadas en orden a la fuerza del relieve. Un análisis estructural de los rayos X de 26 ciclobutanonas mostraron que el ángulo diedral entre los planos definidos por los átomos C_1, C_2, C_3 y C_1, C_2, C_4 pueden alcanzar un ángulo de 41.5° . En adición, una excepción derivada del átomo β del oxígeno carbonil a el "endo-side" es demostrada por la proyección I. Los ángulos α y β son interdependientes: un incremento en α , generalmente es debido a un incremento en β : 5-endo-(*o*-hidroxifenosil)-1,2,5,6-triciclotetra metil [$2.2.0.0$] hexano-3-uno, $\alpha=38.2^\circ$; $\beta=11.3^\circ$; 4'-cloro-1', 2', 3', 4'-tetrahidro-3'-oxociclobuta 1', 2':2,3 cloroestano-3-yl acetato, $\alpha=35.4^\circ$; $\beta=13.5^\circ$; 2-cloro-3,3-dimetil-4-(2,2,2-tricloro

etil)ciclobutanona, $\alpha = 31.4^\circ$; $\beta = 10.6^\circ$; 2,2-difenilciclobuto [4.1.0] undecan-3-uno, $\alpha = 26.2^\circ$; $\beta = 6.3^\circ$; 2,2,4,4-tetrametil-3-pirrolidinociclobutanona, $\alpha = 19.4^\circ$; $\beta = 1.0^\circ$; 6,6-dicloro-7-oxibicyclo [3.2.0] hepta-3-eno-2-ácido carboxílico, $\alpha = 16.9^\circ$; $\beta = 1.0^\circ$. Esta α, β -endo derivación permite que los orbitales p en C_2 y C_3 tomen una posición perpendicular a C_1 tangencial al plano de la ciclobutanona en los enlaces "banana", dando así una óptima hibridación sp^2 en C_1 .



- a) G. G. Biefeld, H. A. Bick, *Acta Crystallogr. Sect. B* **30**, - 1172 (1974); b) F. van Bolhuis, *Cryat. Struct. Commun.* **10**, - 465 (1981); c) A. Haszner, J. L. Dillon, Jr., L. R. Krepaki, K. D. Chan, *Tetrahedron Lett.* **24**, 1135 (1983); d) P. Martin, H. Greuter, G. Rihs, T. Winkler, D. Bellus, *Helv. Chim. Acta.* **64**, 2571 (1981); e) K. B. Becker, M. K. Hohemuth, G. Rihs, - *ibid.* **65**, 235 (1982); f) B. Balbach, R. Alt, H. L. Siegler, - *Z. Naturforsch. B* **37**, 1005 (1982); g) E. M. Gordon, J. Flacco, M. A. Ondetti, *Tetrahedron Lett.* **22**, 1071 (1981).
8. H. Nishimura, B. P. Philip, W. Calvin, *Phytochemistry.* **16**, -- 1048 (1977).
9. M. Ishitaka, T. Kusumi, H. Kakisawa, *J. Org. Chem.* **48**, 1937 (1983).
10. a) S. Takahashi, H. Iinuma, T. Takita, K. Kameda, H. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* 4663 (1969); b) *ibid.* 1636 (1970).

11. a) R. B. Bates, H. J. Osoro, S. K. Paknikar, G. Steelink, E. P. Blanchard, *Chem. Commun.* 1037 (1967); b) S. J. Torrance, G. Steelink, *J. Org. Chem.* 39, 1068 (1974).
12. J. J. Beerebon, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3525 (1963); *J. Org. - Chem.* 30, 4230 (1965).
13. W. F. Erman, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 3828 (1967).
14. a) W. F. Erman, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 779 (1969); b) W. F. - Erman, H. S. Treptow, P. Bakunas, E. Wenkert, *ibid.* 93, 657- (1971).
15. a) D. H. Adams, S. P. Bhatnagar, R. G. Cookson, R. H. Toddman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1, 1741 (1975); b) R. --- Weywestahl, W. Zochik, C. Gansau, *Liebigs Ann. Chem.* 422 --- (1986).
16. T. Hudlicky, E. Kutschen, *Tetrahedron Lett.* 21, 691 (1980).
17. H. Stadler, M. Roy, A. B. Dreiding, *Helv. Chim. Acta.* 57, -- 1894 (1984).
18. M. Katske, H. Mencke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 607, 153 -- (1957).
19. Y. S. Kulkarni, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* 50, 2809 (1985).
20. E. J. Cole, J. W. Kirksey, H. G. Cutler, B. L. Doupsnik, J. C. Peckham, *Science (Washington, D. C.)* 179, 1234 (1973).
21. J. F. Springer, J. Clardy, R. J. Cole, J. W. Kirksey, E. K. - Hill, R. M. Carlson, J. L. Isidor, *J. Am. Chem.* 96, 2267 (1974).
22. D. Bellus, Hp. Fischer, in H. Geissbühler (Ed.): *Advances in Pesticide Sciences*, Vol. 2, Pergamon Press, 373 (1979).
23. D. Bellus, Hp. Fischer, H. Greuter, P. Martin, *Helv. Chim. - Acta.* 61, 1784 (1978).

24. E. D. Scharf, H. Fraunrath, W. Fincke, *Chem. Ber.* 111, 168 (1978).
25. A. Dou, M. A. Pericass, F. Seratosa, *Tetrahedron Lett.* 23, 161 (1982).
26. a) D. Bellus, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 8026 (1978); b) D. - Bellus, P. Martin, H. Sauter, F. Winkler, *Helv. Chim. Acta* 63, 1130 (1980).
27. R. Happle, K. J. Kalveram, U. Muehser, K. Echternacht-Happle, W. Guggelmann, E. H. Sumner, *Dermatologica*. 161, 289 (1980).
28. D. Bellus, *J. Org. Chem.* 44, 1208 (1979).
29. J. R. Hays, E. H. Chew, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 21, 409 (1984).
30. B. Franck, G. Breipohl, *Angew. Chem.* 96, 999 (1984); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23, 996 (1984).
31. Para revisiones ver: *Pericyclic Reactions*, Vol. II. A. P. Marchand, R. E. Lehr, (Ed.); Academic Press, New York 143 (1977); a) Huisgen R., R. Grashog, J. Sover, *The Chemistry of Alkenes*. S. Patai, Ed. Wiley, London. 739 (1964); b) J. D. Roberts, C. H. Sharts, *Org. React.* 12, 1 (1962); c) R. Huisgen, *Acc. Chem. Res.* 10, 197 (1977).
32. Quirk L. H., D. A. Knecht, M. H. Back, *Int. J. Chem. Kinet.* 4, 61 (1972).
33. Revisiones: a) F. D. Bartlett, *Pure Appl. Chem.* 27, 597 -- (1977); b) R. F. Hilder, *J. Chem. Ed.* 51, 81 (1976); c) L. Ghosez, O'Donnell, *Pericyclic React. Vol. II*. A. P. Marchand, Lehr R. E. Eds. Academic Press New York. 79 (1977).
34. M. Roy, S. Roberts, A. Dreffenbacher, A. S. Dreiding, *Helv.*

- Chim. Acta. 21, 417 (1970); P. H. Brook, J. H. Harrison, A. Duke, *J. Chem. Commun.*, 589 (1970); W. T. Brady, B. F. Hoff, *J. Org. Chem.* 15, 3713 (1970); W. T. Brady, R. Roe, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1662 (1971); A. Hassner, R. M. Cory, N. Sartoris, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7690 (1976).
35. T. Dominik, O. F. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1766 (1970).
36. H. S. Isaacs, P. Stanbury, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 166 (1973).
37. J. E. Baldwin, J. A. Kapecki, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4868 (1970).
38. L. E. Baldwin, J. A. Kapecki, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4874 (1970).
39. C. D. Collins, B. E. Benjamin, G. W. Kabalka, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 2576 (1978).
40. E. B. Woodward, R. Hoffman, *The Conservation of Orbital Symmetry*. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., Germany. 163 (1970); R. Seestmann, A. Anzmann, F. Vahrenholt, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8099 (1972).
41. H. E. Zimmerman, *Pericyclic Reactions Vol I*. A. P. Marchand, R. E. Lehr, (Ed.): Academic Press, New York. 77 (1977); L. Ghosez, M. J. O'Donnell, in *Pericyclic Reactions Vol II*. 87 (1977).
42. T. L. Gilchrist, R. C. Starr, *Organic Reactions and Orbital Symmetry*. Cambridge University Press, London. 167 (1973).
43. For example: S. H. Dohi, W. R. Dolbrer, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 3946 (1972).
44. D. J. Paste, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 37 (1979).

45. a) G. H. Russell, *Org. React.* 3, 73 (1957); b) E. Flennicar, in W. S. Trahanovsky (Ed.), *Organic Chemistry*, Vol 5C, --- Academic Press, New York, 211 (1978).
46. B. M. Trost, P. Hühlmeyer, M. Mao, *Tetrahedron Lett.* 23, 1443 (1982).
47. a) P. A. Grieco, M. Marinovic, M. Miyashita, *J. Org. Chem.* -- 49, 1670 (1978); b) H. J. Liu, P. C. Yao, *Can. J. Chem.* 55, - 832 (1977); c) A. Haessner, H. W. Fimnick, J. M. Ansell, *J. -- Org. Chem.* 43, 1774 (1978); d) K. Jarowicki, T. Jaworski, --- *Konsteh. Chem.* 112, 605 (1984).
48. a) B. M. Trost, H. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 5121 (1973); b) H. D. Miller, D. L. Dolce, V. Y. Merritt, *J. Org. Chem.* 43, 1321 (1978); c) B. M. Trost, J. H. Rigby, *ibid.* 43, 2918 (1978); d) B. M. Trost, A. Brandt, *J. Am. Chem. Soc.* -- 106, 5049 (1984).
49. a) R. A. Whitney, *Can. J. Chem.* 59, 2650 (1981); b) *ibid.* 61, 1158 (1983).
50. S. Matsubara, K. Takai, H. Muzaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56, 2029 (1983).
51. M. Suzuki, H. Takeda, R. Noyori, *J. Org. Chem.* 47, 902 (1982).
52. P. A. Grieco, T. Oguri, S. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 1616 (1978).
53. a) A. M. Ali, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, -- 1934 (1976); b) W. T. Brady, S. C. Cheng, *J. Org. Chem.* 41, -- 2036 (1976); c) H. G. Heine, A. Hübner, W. Hartmann, BHP 2740849 (1977), Bayer AG; d) L. Ghosez, I. Markó, A. M. Houbain-Frisque, *Tetrahedron Lett.* 27, 5211 (1986); e) Y. Tsunokawa, S. Iwasaki, S. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* 11, 4578 (1963).

54. a) P. W. Jeffs, G. Molina, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1 -- (1973); b) P. W. Jeffs, G. Molina, N. A. Cortese, F. E. Snuck, J. Wolfram, *J. Org. Chem.* 47, 3076 (1982).
55. B. Jeanne- Carlier, F. Hourelle- Wargnier, *Tetrahedron Lett.* 1841 (1975).
56. B. Jeanne- Carlier, F. Hourelle- Wargnier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 297 (1976).
57. S. M. Roberts, E. F. Newton: *Prostaglandins and Thromboxanes*, Butterworths, London (1982).
58. K. Kakiuchi, Y. Hiramoto, Y. Toke, Y. Ogura, *Bull Chem. Soc. Jpn.* 53, 1779 (1980).
59. Y. Onahiro, M. Ishida, J. Shibata, T. Hinami, T. Agawa, *Chem. Lett.* 587 (1982).
60. a) L. A. Paquette, M. J. Wyvrat, O. Schallner, J. L. Mathard, W. J. Begley, R. M. Blankenship, D. Balogh, *J. Org. Chem.* 44, 3616 (1979); b) U. R. Shastak, B. Senyal, G. O. S. Y. ----- Satyanarayana, S. Ghosh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1, 1203 (1981); c) P. W. Jeffs, G. Molina, M. W. Cass, N. A. Cortese, *J. Org. Chem.* 47, 3871 (1982); d) T. Imenishi, M. Inoue, Y. Wada, M. Horie, *Chem. Pharm. Bull.* 31, 1215 (1983); e) G. Rovini, R. Bellini, *Tetrahedron* 39, 1085 (1983).
61. B. W. Au Young, I. Fleming, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 79 -- (1977).
62. W. Ried, O. Bollinger, *Liebigs Ann. Chem.* 1109 (1977).
63. B. M. Crost, J. M. Zalkovec, M. K. T. Mao, *J. Am. Chem. Soc.* 105, 6775 (1983).
64. K. H. Lee, B. S. Huang, G. Piantadosi, J. S. Pagano, T. A.

- Geisman, *Cancer Res.* 11, 1546 (1971).
65. a) P. A. Grieco, K. Hiroi, *Tetrahedron Lett.* 3467 (1974); b) P. A. Grieco, T. Oguri, S. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* 102, -- 5886 (1980); c) S. Petragnani, H. M. A. Ferraz, G. V. J. -- Silva, *Synthesis*. 157 (1985).
66. S. M. Ali, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Commun.* 887 (1975).
67. S. M. Ali, T. V. Lee, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin -- Trans.* 1, 708 (1979).
68. a) R. Livingstone in: *Reid's Chemistry of Carbon Compounds*, Vol. IVa, Elsevier, Amsterdam. 379 (1973); b) G. W. Bird, G. E. Cheesman, in : *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4, Pergamon, Oxford. 89 (1984).
69. a) A. E. Greene, J. P. Deprés, M. C. Hoana, P. Crabbd, ---- *Tetrahedron Lett.* 3755 (1976); b) A. E. Greene, J. P. Deprés, H. Nagano, P. Crabbd, *ibid.* 2365 (1977).
70. Y. Tamura, H. Fujiwara, K. Sumoto, H. Ikeda, *Synthesis*. 1 -- (1977).
71. a) W. Bartmann, G. Beck, *Angew. Chem.* 94, 767 (1982); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21, 751 (1982); b) W. Bartmann, G. Beck, J. Knolle, R. H. Rupp, *Tetrahedron Lett.* 21, 3647 (1982).
72. T. Y. Luh, H. F. Chew, V. Y. Leung, S. W. Tam, *Tetrahedron* 41, 519 (1985).
73. M. E. Jung, *Tetrahedron*. 32, 1 (1976).
74. C. D. Gutsche, *Org. React.* 9, 354 (1954).
75. A. E. Greene, M. J. Luchs, A. A. Serra, *J. Org. Chem.* 50, 3957 (1985).
76. a) A. E. Greene, J. P. Deprés, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 4003 --

- (1979); b) J. P. Depré, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* 45, 2036 (1980); G. D. Annis, L. A. Faquette, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 4504 (1982); d) G. Makta, K. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* 25, -- 3481 (1984); e) *ibid.* 25, 1839 (1984); f) *J. Org. Chem.* 50, -- 5537 (1985).
77. a) A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.* 21, 3059 (1980); b) A. E. Greene, H. J. Luche, J. P. Depré, *J. Am. Chem. Soc.* 105, --- 2435 (1983).
78. A. e. Greene, J. P. Leneard, J. L. Luche, C. Patrier, *J. Org. Chem.* 49, 931 (1984).
79. L. A. Faquette, R. S. Volpey, G. D. Annis, *J. Org. Chem.* 49, 1317 (1984).
80. a) H. W. Au Young, I. Fleming, *J. Chem. Soc. Chem Commun.* 81 (1977); b) I. Fleming, B. W. Au Young, *Tetrahedron.* 37, 13 -- (1981).
81. E.J. Corey, H. C. Dessi, T. A. Engler, *J. Am. Chem. Soc.* 107, 4339 (1985).
82. L. Fijar, A. Kanschik, M. Majewski, *Tetrahedron Lett.* 26, 5277 (1985).
83. B. M. Trost, L. H. Latimer, *J. Org. Chem.* 43, 1031 (1978).
84. E. Wenker, T. S. Arrhenius, *J. Am. Chem. Soc.* 105, 2030 (1983).
85. T. K. Hart, H. F. Conte, *Tetrahedron Lett.* 26, 2713 (1985).
86. F. Karrenbrock, H. J. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* 1521 (1978).
87. a) M. L. Lriverend, M. Vaseux, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* -- 866 (1982); b) V. Reutrakul, C. Fanyachitipan, V. Nohnvajanwong, S. Sotheevaran, *Tetrahedron Lett.* 25, 1825 (1984); c) M. F. -- Biefling, *ibid.* 25, 3063 (1985).

88. a) S. Halazy, A. Krief, *J. Chem. Soc. Commun.* 1200 (1982); b) S. Halazy, F. Zetterman, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* 23, 4385 (1982); c) L. Pitjar, H. J. Schewermann, D. Wehle, *ibid.* 25, 2329 (1984); d) A. Krief, J. L. Labourer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 702 (1986).
89. R. C. Sedwood, *J. Org. Chem.* 48, 2098 (1983).
90. M. Nee, J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* 46, 67 (1981).
91. S. Knapp, A. P. Trope, E. M. Orzaf, *Tetrahedron Lett.* 21, -- 4301 (1980).
92. M. Chatani, H. Furukawa, T. Kato, S. Murai, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* 106, 430 (1984).
93. a) M. Braun, K. Dammann, D. Seebach, *Chem. Ber.* 108, 2348 -- (1975); b) R. V. Holder, H. S. Peiman, M. F. Stefanchick, *J. Org. Chem.* 41, 1303 (1976); c) E. M. Trout, D. H. Keely, H. G. Arnold, J. H. Rigby, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 3080 (1977); d) T. Cohen, J. R. Mats, *Tetrahedron Lett.* 22, - 2455 (1981); e) R. L. Danheiser, S. K. Seo, H. Sard, *J. Am. - Chem. Soc.* 104, 7670 (1982).
94. M. Bertrand, R. Maurin, J. L. Gros, G. Gil, *Tetrahedron* 31, 849 (1975).
95. a) M. Bertrand, G. Gil, A. Junino, *Tetrahedron Lett.* 1779 -- (1977); b) M. Bertrand, G. Gil, A. Junino, R. Maurin, *J. Chem. Res. Synop.* 98 (1980).
96. J. R. Mats, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* 22, 2459 (1981).
97. D. A. Jackson, M. Ray, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta.* 68, 439 (1985).
98. B. Huston, M. Ray, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta.* 65, 1563 (1982).

99. D. S. Jackson, M. Day, A. S. Breiding, *Tetrahedron Lett.* 24, 4817 (1983).
100. D. A. Evans, A. M. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4765 (1975).
101. R. L. Benheiser, C. Martinez-Déville, H. Sard, *Tetrahedron*, 37, 3943 (1981).
102. T. Cohen, M. Bhupathy, J. R. Matz, *J. Am. Chem. Soc.* 105, 520 (1983).
103. J. J. Bloomfield, J. M. Holke, *Org. Synth.* 57, 1 (1977).
104. a) I. Kuwajima, T. Asegami, E. Nakamura, *Chem. Lett.* 1432 (1976); b) J. R. Williams, F. J. Caggiano, *Synthesis*, 1024 (1980); c) K. S. Anderson, G. E. Lee, *Synth. Commun.* 10, 351 (1980); d) I. Nishiguchi, T. Hiroshima, T. Shono, K. Sasaki, *Chem. Lett.* 551 (1981); e) D. de Kaukekeire, M. van Audenhove, L. van Haeft, F. Audenaert, K. Vandervalle, *J. Photochem.* 28, 165 (1985).
105. E. Nakamura, J. Shimada, I. Kuwajima, *J. Chem. Commun.* 498 -- (1981).
106. a) E. Nakamura, K. Hashimoto, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* 42, 4166 (1977); b) E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 961 (1977); c) W. Oppelzer, R. D. Wylie, *Helv. Chim. Acta.* 63, 1198 (1980); d) J. Shimada, K. Hashimoto, B. H. Kim, E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 106, 1759 (1984).
107. a) V. P. Abegg, A. G. Hopkinson, E. Lee-Ruff, *Can. J. Chem.* 56, 59 (1978); b) L. H. Dao, A. G. Hopkinson, E. Lee-Ruff, *Tetrahedron Lett.* 1413 (1978).
108. P. Duperrouzel, E. Lee-Ruff, *Can. J. Chem.* 58, 51 (1980).
109. a) E. Lee-Ruff, A. G. Hopkinson, Kozarianna-Naghaddan, P. Duperrouzel, B. Gupta, M. Katz, *Tetrahedron Lett.* 22, 4917 (1981);

- b) E. Lee-Ruff, A. C. Hopkinson, L. H. Seo, *Can. J. Chem.* 59, 1675 (1981).
110. a) R. H. Thomson: *Naturally Occurring Quinones*, Academic Press, New York, 93 (1971); b) W. A. Bemers: *Chemistry of Antitumor -- Antibiotics*, Wiley, New York. (1979).
111. a) L. S. Liebkind, S. L. Bayadon, *Tetrahedron Lett.* 25, 1747 (1984); b) L. S. Liebkind, J. P. Leeds, S. L. Bayadon, S. -- Iyer, *J. Am. Chem. Soc.* 106, 5451 (1984).
112. a) M. S. South, L. S. Liebkind, *J. Am. Chem. Soc.* 106, 4181 -- (1984); b) L. S. Liebkind, S. L. Bayadon, M. S. South, S. Iyer, J. P. Leeds, *Tetrahedron* 41, 5839 (1985).
113. a) D. K. Anderson, C. E. Coburn, A. P. Haug, J. S. Swenton, -- *Tetrahedron Lett.* 24, 1329 (1983); b) L. A. Spangler, J. S. -- Swenton, *J. Org. Chem.* 49, 1800 (1984); c) L. A. Spangler, J. S. Swenton, *J. Org. Chem. Soc.* 828 (1986).
114. a) A. Herrera, H. Hoberg, *Synthesis*. 831 (1981); b) H. Hoberg, A. Herrera, *Angew. Chem.* 93, 924 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed.* 10, 876 (1981); c) A. Roeding, E. H. Ganns, C. Henrich, H. -- Schnutenhaus, *Lebigs Ann. Chem.* 1674 (1981); d) N. P. Hacker, J. P. W. McOmie, J. Meunier-Pirel, M. Van Meerhaese, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1, 19 (1982); e) M. S. South, L. S. Liebkind, *J. Org. Chem.* 47, 3815 (1982).
115. E. Mitch, A. S. Dreising, *Chimia*. 14, 424 (1960).
116. J. C. Gilbert, T. Luo, R. E. Davis, *Tetrahedron Lett.* 3545 -- (1975).
117. T. V. Lee, S. M. Roberts, H. F. Newton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1, 1179 (1970).

118. H. F. Newton, S. M. Roberts, *Tetrahedron*, 16, 2163 (1980).
119. E. W. Collington, H. Finch, C. J. Wallis, *Tetrahedron Lett.*, 24, 1121 (1983).
120. A. E. Favorovskii, *J. Russ. Phys.-Chem. Soc.*, 26, 556 (1894).
121. a) G. Rappe, L. Knatson, *Acta Chem. Scand.*, 21, 161 (1967);
b) P. J. Chenier, *J. Chem. Educ.*, 55, 286 (1978); c) A. ----
Baretta, E. Vogell in A. E. Abramowitch (Ed.): *Reactive --
Intermediates*, Vol. 2 Plenum Press, New York, 527 (1982).
122. E. B. Leftfield, *J. Am. Chem Soc.*, 73, 4707 (1951).
123. T. Tobouhar, D. Sackur, C. R. Hebd, *Seances Acad. Sci.*, 208,
1020 (1939).
124. J. M. Comia, J. Salada, *Tetrahedron Lett.* 1175 (1963).
125. J. M. Comia, J. R. Salada, *Acc. Chem. Res.*, 5, 33 (1972).
126. W. F. Erman, E. Wenkert, F. W. Jaffe, *J. Org. Chem.*, 34, 2196
(1969).
127. B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, J. Kern, *J. Am. Chem. Soc.*, 97,
2218 (1975).
128. B. M. Trost, M. Prockel, L. M. Leichter, *J. Am. Chem. Soc.*, 97,
2224 (1975).
129. D. L. Garin, K. L. Concock, *J. Chem. Soc. Chem Commun.* 333 ---
(1972).
130. a) V. E. Fletcher, A. Hassner, *Tetrahedron Lett.* 1071 (1970);
b) W. T. Brady, J. P. Rieble, *J. Org. Chem.*, 36, 2033 (1971); c)
F. E. Brook, J. M. Harrison, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 997 --
(1972); d) W. T. Brady, A. D. Patel, *J. Org. Chem.*, 38, 4106 ---
(1973); e) W. T. Brady, P. L. Ting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*
456 (1975).

111. a) F. Martin, H. Greuter, D. Bellus, *Prestit. Sci.* 11, 141 (1980); b) F. Martin, *Helv. Chim. Acta.* 66, 1189 (1983).
112. V. S. Velezova, Y. A. Barkhans, I. V. Moshinskaya, *Zh. Org. Khim.* 6, 1788 (1970).
113. M. vander Brink, R. A. Sheldon, *Belg. Pat.* 837983 (1976), - *Shell*.
114. a) P. E. Brock, A. J. Duke, *Chem. Commun.* 652 (1970); b) P. E. Brock, A. J. Duke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1, 1013 -- (1971); c) W. Hartmann, H. G. Heine, D. Wandisch, *Tetrahedron Lett.* 2263 (1977).
115. E. Houston, M. Key, A. S. Dredding, *Brit. Soc. Chem. Belg.* 88, 911 (1979).
116. a) H. D. Scharf, V. Droste, E. Liebig, *Angew. Chem.* 80, 194 (1968); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7, 215 (1968); b) A. de Groot, D. Odman, H. Wymberg, *Tetrahedron Lett.* 1529 (1969); c) H. D. Scharf, *Angew. Chem.* 86, 567 (1974); *Angew. Int. Ed. Engl.* 13, 520 (1974); d) J. P. Barnier, J. M. Denis, J. R. -- Salles, J. M. Conia, *Tetrahedron* 30, 405 (1974); e) J. M. -- Conia, J. M. Denis, *Tetrahedron Lett.* 2845 (1971); f) H. G. -- Heine, *Chem. Ber.* 104, 2869 (1971); g) W. Hied, A. H. Schmidt, H. Kodes, *Justus Ann. Chem.* 1330 (1971).
117. a) K. E. Harding, J. V. Trotter, *J. Org. Chem.* 42, 4157 (1977); b) A. K. Yagoub, G. M. Iskander, F. Stanfield, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1, 697 (1977).
118. a) G. Jones II, L. P. McDonnell, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 6203 -- (1976); b) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 18 (1976); c) F. Martin, H. Greuter, D. Bellus, *Helv. Chim. Acta.* 54, 64 (1981).

139. P. Martin, H. Greuter, D. Bellus, J. Am. Chem. Soc. 101, -
5853 (1979).
140. H. J. van der Brink, H. Austerschlic-Bartels, P. A. Kramer,
DEP 2539048 (1974), Shell.
141. W. I. Brady, S. J. Horton, J. Co, Synthesis. 1002 (1983).
142. K. Naumann in E. Wegler (Ed.): Chemie der Pflanzenschutz und
Schädlingsbekämpfungsmittel, Vol. 7, Springer, Berlin (1981).
143. a) P. Martin, H. Greuter, E. Steiner, D. Bellus, Us-Pat. ---
4242278 (1977), Ciba-Geigy AG; b) P. Martin, H. Greuter, D. -
Bellus, Us-Pat. 4255351 (1978), Ciba-Geigy AG; c) H. Greuter,
P. Bisig, P. Martin V. Flück, L. Gsell, Pestic. Sci. 11, 148
(1980); d) P. Martin, E. Steiner, D. Bellus, Helv. Chim. Acta.
61, 1947 (1980).
144. P. Martin, H. Greuter, E. Steiner, D. Bellus, S. Afr.-Pat. --
78-05960 (1978), Ciba-Geigy AG.
145. P. Martin, E. Steiner, D. Bellus, DEP 3045768 (1979), Ciba-
Geigy AG.
146. a) H. G. Heine, Y. Hartmann, DEP 2618356 (1976), Bayer AG; b)
A. Hübscher, H. G. Heine, Y. Hartmann, DEP 2918468 (1979), Bayer
AG.
147. a) M. Elliott: Synthetic Pyrethroids, ACS Symp. Ser. 42 (1977);
b) D. Bellus, P. Martin, H. Greuter, E. Steiner, Chimia. 34,
238 (1980); c) T. Kazunori, M. Soritoda, H. Nakoto, Y. -----
Toshiniko, I. Nobushige, Eur. Pat.-Appl. 56271 (1981), Sumitomo.
148. R. Lantusch, P. Arlt, M. Joutsalat, DEP 3220730 (1982), Bayer AG.
149. P. Bisig, H. Greuter, L. Gsell, Eur. Pat.-Appl. 4316, (1978),
Ciba-Geigy AG.

150. R. B. Mitra, A. S. Khanra, *Synth. Commun.* 7, 245 (1977).
151. H. Greuter, J. Bingwall, P. Martin, D. Bellus, *Helv. Chim. Acta.* 64, 3812 (1981).
152. H. C. Stevens, D. A. Reich, D. E. Brandt, E. R. Fountain, E. J. Gaughan *J. Am. Chem. Soc.* 87, 5297 (1965).
153. P. D. Bartlett, T. Ando, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 7518 (1970).
154. T. Asao, T. Machiguchi, T. Kitamura, Y. Kitahara, *Chem. -- Commun.* 89 (1970).
155. K. Tanaka, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron.* 27, 4869 (1971).
156. K. Imafuku, K. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 25, 3242 (1982).
157. D. Arlt, M. Jautelat, R. Lentzsch, *Angew. Chem.* 91, 719 -- (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10, 703 (1981).
158. J. Ficini, *Tetrahedron.* 32, 1449 (1976).
159. a) J. Ficini, J. d'Angelo, J. Noiré, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 1213 (1974); b) J. Ficini, J. d'Angelo, A. Egan, A. M. --- Touzin, *Tetrahedron Lett.* 683 (1976).
160. a) F. E. Siegler, G. R. Reid, W. L. Stedt, P. A. Wender, *J. Org. Chem.* 42, 1993 (1977); b) J. Ficini, A. Guingant, J. - d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 1318 (1979).
161. M. Ikeda, T. Uno, K. Homma, K. Ohno, Y. Tamura, *Synth. --- Commun.* 10, 437 (1980).
162. M. G. Rigg, S. M. Roberts, H. J. Suschitzky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1, 926 (1981).
163. a) F. R. Brock, J. M. Harrison, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1, 778 (1974); b) R. Terlingen, W. Boland, L. Joenicke, *Helv. Chim. Acta.* 66, 466 (1983); c) W. Boland, L. Joenicke, *Chem. Ber.* 111, 3262 (1978).

164. a) W. Boland, L. Jaenicke, Chem. Ber. 110, 1823 (1977); b) H. Sakamura, K. Sakai, Tetrahedron Lett. 1549 (1978).
165. a) E. Coessens, E. Binand, L. Ghosez, Tetrahedron Lett. - 997 (1974); b) F. Michel, M. O'Donnell, R. Binand, A. M. - Heebain-Friquet, L. Ghosez, J. P. Declercq, G. Germain, E. Arte, M. van Meerbeke, *ibid.* 21, 2577 (1980).
166. S. Goldstein, F. Yano, C. Houge, A. H. Friquet-Heebain, G. Wiaux-Zaner, L. Ghosez, J. Am. Chem. Soc. 103, 4616 (1981).
167. W. Friedrichsen, T. Debaerdemaeker, A. Bötcher, S. - Hahnemann, R. Schmidt, Z. Naturforsch. B38, 504 (1983).
168. J. E. Burke, Jr., J. K. Crandall, J. Org. Chem. 49, 4663 - (1984).
169. E. J. Corey, B. De, J. Am. Chem. Soc. 106, (1984).
170. J. P. Deprés, F. Coelho, A. E. Greene, J. Org. Chem. 50, - 1972 (1985).
171. A. E. Greene, J. P. Deprés, F. Coelho, T. J. Brockson, J. Org. Chem. 50, 1943 (1985).
172. G. Fréter, U. Müller, W. Günther, Tetrahedron Lett. 25, - 1133 (1984).
173. a) J. Davies, S. E. Roberts, D. P. Reynolds, R. F. Newton, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1347 (1981); b) C. Howard, - R. F. Newton, D. P. Reynolds, *ibid.* 2049 (1981).
174. R. D. Miller, D. R. McKean, Tetrahedron Lett. 21, 2639 --- (1980).
175. A. Murai, M. Ono, T. Kozumune, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 573 (1977).
176. R. H. Moriarty, Top. Stereochem. 3, 271 (1974).
177. a) R. G. Kelly, US-Pat. 3946046 (1976), Upjohn; b) R. G. -

- Kelly, US-Pat. 3966751 (1970), Upjohn; c) R. G. Kelly, I. - Schletter, M. B. Pillai, J. Am. Chem. Soc. 95, 2746 (1973); d) R. G. Kelly, V. Van Rhoenen, Tetrahedron Lett. 1709 (1973).
178. G. J. Wallis, Eur. Pat.-Appl. 74856 (1981), Glaxo.
179. G. R. Johnson, J. R. Zeller, J. Am. Chem. Soc. 104, 4021 -- (1982).
180. a) R. F. Newton, J. Paton, D. P. Reynolds, S. Young, S. M. -- Roberts, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 908 (1979); b) M. J. -- Dawson, G. C. Lawrence, G. Lilley, M. Todd, D. Noble, S. M. -- Roberts, T. W. Wallace, R. F. Newton, M. C. Carter, P. Hallet, J. Paton, D. P. Reynolds, S. Young, J. Chem. Soc. Perkin -- Trans. 1, 2119 (1983); c) S. M. Roberts, in Enzymes in Organic Synthesis: Ciba-Foundation Symposium. 111, Pitman, London. -- 31 (1985).
181. R. F. Newton, D. P. Reynolds, J. Davies, P. B. Kay, S. M. -- Roberts, T. W. Wallace, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 683 -- (1983).
182. K. Kieslich: Microbial Transformations of Chemical Compounds Excluding Steroids an Non-Cyclic Structures, Thieme, Stuttgart (1976).
183. S. Butt, H. G. Davies, M. J. Dawson, G. C. Lawrence, J. Leaver, S. M. Roberts, M. K. Turner, B. J. Wakefield, W. F. Wall, J. A. Winders, Tetrahedron Lett. 26, 5077 (1985).
184. H. G. Brown, P. K. Jadhav, B. Singram in E. Scheffold (Ed.): Modern Synthesis Methods, Springer, Heidelberg. 307 (1986).
185. G. Fráter, U. Müller, W. Gantner, Tetrahedron. 40, 1289 (1984).
186. D. van Leusen, P. H. F. M. Rouwette, A. M. van Leusen, J. Org. Chem. 46, 5159 (1981).

187. G. Hooge, A. M. Frisque-Hestain, A. Hockel, L. Choses, J. P. Declercq, G. Gerasin, M. Van Meerhaeghe, *J. Am. Chem. Soc.* -- 104, 2920 (1982).
188. A. E. Greene, F. Charbonnier, *Tetrahedron Lett.* 26, 5525 -- (1985).
189. K. H. Theopold, P. H. Becker, R. G. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 5250 (1982).
190. a) M. N. Das, F. Kern, T. D. Coyle, W. D. Walters, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 6271 (1954); b) E. H. McGee, A. Schleifer, *J. Phys. Chem.* 76, 963 (1972); c) H. M. Frey, H. Hopf, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2, 2016 (1973); d) G. Rousseau, R. Bloch, P. Le Perchec, J. M. Conis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 795 (1973); e) H. M. Frey, R. A. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2, 752 (1977); f) H. M. Frey, R. A. Smith, *ibid.*, 2082 (1977); g) J. Indermühle, Dissertation, Universität Basel -- (1978).
191. H. A. J. Carless, E. K. C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4482 -- (1970).
192. F. Huet, A. Lechevallier, J. M. Conis, *Chem. Lett.* 1515 --- (1981).
193. H. Frinzsch, H. P. Schel, D. Hunkler, H. Frits, *Angew. Chem.* 92, 575 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 567 (1980).
194. M. E. Sponaler, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* 49, 4978 --- (1984).
195. E. Huxton, M. Ray, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta.* 65, 451 (1982).
196. W. S. Trahanovsky, B. W. Suber, M. C. Wilkes, M. M. Preckel, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 6779 (1982).

197. a) M. Kahn, *Tetrahedron Lett.* 21, 4547 (1980); b) S. G. -
Levine, R. L. McDaniel, *J. Org. Chem.* 46, 2199 (1981); c)
R. G. Gadwood, R. M. Lett, *Ibid.* 47, 2268 (1982); d) L. A.
Foguetto, J. A. Colapret, D. R. Andrews, *Ibid.* 50, 201 --
(1985).
198. R. G. Gadwood, R. M. Lett, J. E. Wissinger, *J. Am. Chem. S.*
Soc. 106, 3869 (1984).
199. W. G. Still, S. Murata, G. Noviel, K. Yoshihara, *J. Am. --*
Chem. Soc. 105, 625 (1983).
200. a) J. E. Baldwin, M. C. McDaniel, *J. Am. Chem. Soc.* 89, --
1537 (1967); b) J. E. Baldwin, M. C. McDaniel, *Ibid.* 90, -
6118 (1968).
201. B. Ernst, H. Greuter, S. Yeantra, unpublished works, (1985).
202. H. Mayr, R. Huisgen, *Angew. Chem.* 87, 491 (1975); *Angew. -*
Chem Int. Ed. Engl. 14, 499 (1975).
203. a) G. A. Boswell, Jr. A. J. Coonza, US-Pat. 4505905 (1982),
Du Pont; b) O. Meth-Cohn, A. J. Reason, S. M. Roberts, *J. -*
Chem. Soc. Chem. Commun. 90 (1982); c) G. Lowe, S. Swain, -
Ibid. 1279 (1983); d) A. J. Coonza, G. A. Boswell, *Tetrahed*
ron Lett. 26, 5363 (1985); e) G. Lowe, S. Swain, *J. Chem.*
Soc. Perkin Trans. 1, 391 (1985); f) G. Lange, M. E. Seward,
T. Viswanatha, G. I. Dmitrienko, *Tetrahedron Lett.* 26, 1791
(1985); g) D. Agathocleous, G. Cox, M. I. Page, *Ibid.* 27, -
1631 (1986).
204. I. Erkö, B. Ronmans, A. E. Heshain-Frisque, S. Dumas, L. --
Ghosez, B. Ernst, H. Greuter, *J. Am. Chem. Soc.* 107, 2192 --
(1985).

205. a) H. Mayr, *Angew. Chem.* 87, 491 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 500 (1975); b) R. Huisgen, H. Mayr, *J. Chem. Commun.* 55 (1976).
206. K. F. Wedemeyer in E. Müller, (Ed.): *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*. Vol. 6/10, Thieme, Stuttgart (1976).
207. R. L. Danheiser, S. K. Gee, *J. Org. Chem.* 49, 1672 (1984).
208. R. L. Danheiser, S. K. Gee, J. J. Peréz, *J. Am. Chem. Soc.* 108, 806 (1986).
209. P. L. Fishbein, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* 50, 3226 (1985).
210. a) J. O. Karlsson, N. V. Nguyen, L. D. Poland, H. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* 107, 3392 (1985); b) S. T. Perri, L. D. - Poland, O. H. W. Decker, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* 51, --- 3067 (1986); c) H. W. Moore, O. H. W. Decker, *Chem. Rev.* 86, 821 (1986).
211. S. Cohen, S. G. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1533 (1966).
212. J. Ficini, S. Falou, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* 1931 -- (1977).
213. a) W. P. Hacker, W. J. Turro, *J. Photochem.* 22, 131 (1981); b) P. Schiess, M. Eberle, M. Huya-Francotte, J. Wurz, --- *Tetrahedron Lett.* 25, 2201 (1984).
214. P. Schiess, M. Heitzmann, *Angew. Chem.* 89, 485 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 459 (1977).
215. R. West: *Oxocarbons*, Academic Press, New York. (1980).
216. D. Eggarding, R. West, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 207 (1975).
217. E. V. Dehmlow, *Tetrahedron Lett.* 1271 (1972).
218. P. Dowd, Y. H. Paik, *J. Am. Chem. Soc.* 108, 2788 (1986).
219. a) E. Lee-Ruff, A. C. Hopkinson, S. Kassarides-Moghadam, --- *Tetrahedron Lett.* 24, 2067 (1981); b) H. G. Davies, S. H. --

- Roberts, B. J. Wakefield, J. A. Winders, D. J. Williams, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 640 (1984).
220. a) N. M. Crossland, S. M. Roberts, E. F. Newton, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 661 (1978); b) E. F. Newton, C. C. Howard, D. F. Reynolds, A. H. Nedaworth, N. M. Crossland, S. M. Roberts, *ibid.*, 662 (1978); c) N. M. Crossland, D. R. Kelly, S. M. Roberts, D. F. Reynolds, E. F. Newton, *ibid.* 681 (1979); d) E. F. Newton, D. F. Reynolds, N. M. Crossland, D. R. Kelly, S. M. Roberts, *ibid.* 683 (1979).
221. Y. Fukuda, T. Negoro, K. Kimura, Y. Odaira, J. Org. Chem. 45, 177 (1980).
222. a) M. Pirrung, *Angew. Chem.* 97, 1073 (1985); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 1043 (1985); b) S. Bate, E. C. Davies, M. J. Dawson, G. G. Lawrence, J. Leaver, S. M. Roberts, M. K. Goner, B. J. Wakefield, W. F. Wall, J. A. Winders, J. Chem. Soc. — *Parkin Trans.* 1, 903 (1987).
223. D. Bellus, unpublished results.
224. B. E. Kaplan, L. I. Turner, *Abstr. 158th Nat. Meet. Am. Chem. Soc. New York*, (1969), ORGN-40.
225. G. Freaking, J. Schmidt, H. Sobers, *Z. Naturforsch.* B35, 1031 (1980).
226. O. Kikuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55, 1669 (1982).
227. I. Saite, F. Kubota, K. Shimozono, T. Matsuura, *Angew. Chem.* 95, 639 (1983); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22, 629 (1983); — *Angew. Chem. Suppl.* 835 (1983).
228. a) F. Toda, E. Todo, *Chem. Lett.* 1279 (1974); b) F. Nishio, H. Aoyama, Y. Omote, *Heterocyclen* 1, 703 (1975); c) F. Toda, E. Todo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49, 2903 (1976); d) E. Toda, E.

Toda, *ibid.* 42, 2645 (1976).

229. G. Maier, W. A. Jung, *Tetrahedron Lett.* 21, 3875 (1980).
230. H. Ohtsuka, T. Takizawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50, 2017 -- (1977).
231. a) K. Murata, B. Frei, W. B. Schweizer, H. E. Wolf, G. - Jager, *Helv. Chim. Acta.* 63, 1856 (1980); b) T. A. Lyle, B. Frei, *ibid.* 64, 2598 (1981); c) T. A. Lyle, H. E. --- Meryalo, A. Pascual, B. Frei, *ibid.* 67, 774 (1984).
232. a) R. Hoge, J. Jager, K. Fischer, *Cryst. Struct. Commun.* 6, 287 (1977); b) L. H. Scharpen, V. W. Laurie, *J. Chem. Phys.* 42, 221 (1968).
233. D. Seebach, in E. Müller, (Ed.): *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Band 4/4, Thieme, Stuttgart. 1 (1971).
234. E. Venkert, D. A. Berges, M. F. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 1263 (1978).
235. a) R. E. Murrey, Jr., D. L. Geff, T. M. Ford, *J. Org. Chem.* 42, 1870 (1977); b) I. Kuwajima, I. Asagami, E. Sakumura, - *Chem. Lett.* 1431 (1978); c) I. Kuwajima, I. Asagami, *Tetrahedron Lett.* 2169 (1979); d) B. M. Frost, L. S. Jungheim, - *J. Am. Chem. Soc.* 102, 7910 (1980); e) M. Fetizon, H. H. T. Bay, *New. J. Chim.* I, 321 (1981); f) G. Wenke, E. H. ---- Jacobson, G. E. Trotten, A. G. Karydas, Y. E. Rhodes, *Synth. Commun.* 13, 449 (1983); g) P. Filip, N. Stefan, F. Chiraleu, I. G. Dinulescu, M. Avram, *Rev. Roum. Chim.* 29, 549 (1984); h) A. Fedel, J. Salaün, *Tetrahedron.* 41, 413 (1985).
236. a) R. M. Adlington, J. E. Baldwin, B. H. Jones, J. A. Murphy, M. F. Parisi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1479 (1983); b) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, M. F. Parisi, H. E. Ting, ----

- Tetrahedron. 42, 2575 (1986).
237. E. Vedjs, S. D. Larsen, J. Am. Chem. Soc. 106, 3030 (1984).
238. a) J. B. Sieja, J. Am. Chem. Soc. 93, 130 (1971); b) L. E. Overman, M. E. Okazaki, E. J. Jacobsen, J. Org. Chem. 50, 2405 (1985); c) L. S. Liebeskind, S. Iyer, C. F. Jewell, Jr., *ibid.* 51, 3065 (1986).
239. G. R. Clark, S. Thiemeathit, Tetrahedron Lett. 26, 2903 --- (1985).
240. J. L. Kraus, Tetrahedron Lett. 25, 1867 (1985).
241. E. V. Dehmlow, H. G. Schell, Chem. Ber. 113, 1 (1980).
242. J. Picini, J. P. Capet, Tetrahedron Lett. 2633 (1975).
243. J. E. McMurry, D. D. Miller, Tetrahedron Lett. 24, 1885 --- (1983).
244. E. L. Erickson, J. Marstein, K. Kim, J. Org. Chem. 16, -- 1024 (1971).
245. H. Breuter, T. Winkler, D. Bellus, Helv. Chim. Acta. 62, -- 1275 (1979).
246. a) T. A. van Casselar, G. L. Lamière, J. A. Lepcivre, P. G. Alderweireldt, Bull. Soc. Chim. Belg. 87, 153 (1978); b) J. B. Jones, B. R. Dodds, Can. J. Chem. 57, 2533 (1979).
247. a) P. Crabbé, Inf. Chim. 160, 229 (1976); b) P. Crabbé, E. Barreiro, H. S. Ghot, A. Cruz, J. P. Deprés, G. Gagnaire, A. E. Greene, H. G. Means, A. Padilla, L. Williams, Bull. - Soc. Chim. Belg. 86, 109 (1977); c) K. E. Harding, J. W. -- Trotter, L. H. Hay, J. Org. Chem. 42, 2713 (1977); d) G. R. Leuz, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 803 (1982); e) A. E. --- Greene, J. P. Deprés, H. G. Means, P. Crabbé, Tetrahedron Lett. 3755 (1976).

248. a) L. R. Smith, G. E. Green, J. Meinwald, *J. Org. Chem.* 42, 927 (1977); b) B. M. Frost, B. A. Godleski, *J. Ipsen*, *ibid.* 43, 4559 (1978); c) W. T. Brady, R. D. Watts, *ibid.* 45, --- 3525 (1980); d) E. J. Corey, J. W. Ponder, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* 21, 137 (1980); e) H. Takeshita, I. Kuno, M. H. Iwabuchi, D. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 53, 3541 --- (1980); f) S. Bernasconi, P. Gariboldi, G. Jommi, M. Sisti, G. Gasparri-Fava, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 995 (1981); g) M. F. Semmelback, S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 2427 (1981); h) D. Brevetti, R. M. Bettolo, *Helv. Chim. Acta.* 65, 371 (1982); i) J. F. W. Keana, H. R. Taneja, M. Ericson, --- *Synth. Commun.* 12, 167 (1982); j) M. Azadi-Ardakani, T. W. Wallace, *Tetrahedron Lett.* 24, 1029 (1983); k) M. E. Jung, G. L. Hatfield, *ibid.* 24, 2931 (1983).
249. a) W. R. McKay, J. Omsworth, P. E. Sun, L. Weiler, *Can. J. Chem.* 60, 872 (1982); b) L. Skattebøl, *Word-Pat.* 8403703 --- (1984), Berregaard; c) L. Skattebøl, Y. Stenström, *Tetrahedron Lett.* 24, 3021 (1983); d) B. D. Johnston, K. W. --- Slessor, A. G. Gahlschlager, *J. Org. Chem.* 50, 114 (1985).
250. M. F. Semmelback, S. Tomoda, K. M. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 7556 (1980).
251. J. V. Pauckstalis, J. Kao, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4783 (1972).
252. K. E. Harding, J. W. Trotter, L. M. May, *Synth. Commun.* 3, 201 (1973).
253. a) K. T. Mori, T. F. Umstau, M. T. Sasaki, *DBP* 1247861 --- (1981), Sumitomo; b) K. Mori, T. Umstau, M. Minobe, K. --- Yanagi, *Tetrahedron Lett.* 21, 1921 (1982).

254. J. Fiedini, J. P. Genet, Bull. Soc. Chim. Fr. 1811(1975).
255. J. G. Martin, US-Pat. 3408344 (1964), Eastman Kodak; b) J. G. Martin, Jr. Pat. 1049326 (1962), Eastman Kodak; c) J. G. Martin, US-Pat. 3288854 (1963), Eastman Kodak.
256. a) T. Sasaki, S. Suguchi, Y. Hirako, J. Org. Chem. 42, 2981 (1977); b) D. K. Nash, M. Pittison, S. Lazare, J. Chem. Res. Synop. 22, (1978); c) E. J. Corey, M. C. Deani, Tetrahedron Lett. 26, 1515 (1985).
257. D. E. Nichols, K. P. Jadhav, R. A. Oberlander, J. E. Zabik, J. P. Bonmart, A. Hamada, D. B. Miller, J. Med. Chem. 27, 1108 (1984).
258. a) B. Caronain, S. Rånby, A. L. Benyi, S. B. Ross, S. O. Gagnon, S. E. Stjernström, J. Med. Chem. 21, 78 (1978); b) D. D. Miller, J. P. Bonmart, K. Cholakis, J. Org. Chem. 44, 4449 (1979).
259. a) B. M. Frost, A. J. Bridges, J. Am. Chem. Soc. 98, 5077 (1976); b) B. M. Frost, J. Ippen, W. G. Vladuchick, *ibid.* 99, (1977); c) B. M. Frost, W. G. Vladuchick, A. J. Bridges, *ibid.* 102, 3548 (1980).
260. S. Halsey, A. Krief, Tetrahedron Lett. 21, 1997 (1980).
261. a) R. P. Thummel, J. Am. Chem. Soc. 98, 528 (1976); b) E. Heilbronner, B. Kovac, V. Kutakul, A. D. Taggart, R. P. --- Thummel, J. Org. Chem. 46, 5279 (1981).
262. R. W. Allen, H. W. Schaefer, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1112 (1979).
263. K. T. Tanner, A. Kärther, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 118, 655 (1985).

264. a) B. M. Trost, D. E. Keely, *J. Org. Chem.* 40, 2013; b) D. D. Mille, F. L. Hou, K. Salmen, P. S. Patel, *J. Med. Chem.* 19, 180 (1976).
265. F. Inoue, I. Kusajima, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 251 (1980).
266. G. E. Clark, J. Lin, M. Nikside, *Tetrahedron Lett.* 25, --- 2645 (1984).
267. B. Ernest, H. Greuter, S. J. Venetra, unpublished results (1983).
268. M. L. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 2425 (1981).
269. W. G. Dauben, G. Shapiro, *J. Org. Chem.* 49, 4252 (1984).
270. B. M. Trost, D. E. Keely, H. G. Arndt, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 3088 (1977).
271. a) W. T. Brady, E. P. Hoff, R. Roe, Jr., P. H. Perry, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5679 (1969); b) R. Montaigne, L. --- Ghosez, *Angew. Chem.* 80, 194 (1968); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7, 221 (1968); c) L. Ghosez, R. Montaigne, A. Roussel, H. Vanlierde, F. Kollat, *Tetrahedron* 27, 515 (1971); d) D. A. Bak, W. T. Brady, *J. Org. Chem.* 44, 107 (1979); e) W. T. Brady, R. M. Lloyd, *ibid.* 44, 2560 (1979); f) P. Picard, J. Esclines, M. Lecoqtre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 11-65 (1984).
272. K. E. Harding, J. W. Trotter, *May, Synth. Commun.* 2, 231 (1972).
273. M. Rey, U. A. Huber, A. S. Esiding, *Tetrahedron Lett.* 3583 (1968).
274. W. H. Perkin, Jr., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 17, 323 (1884); *J. Chem. Soc.* 1347 (1929).

275. E. B. Wilberg, *Angew. Chem.* 98, 312 (1986); *Angew. Int. Ed. Engl.* 25, 312 (1986).
276. A. de Meijere, *Chem. Unserer Zeit.* 16 11 (1982).
277. N. Matsumoto, H. Kobayashi, *Heterocycles.* 24, 2443 (1985).
278. R. C. Godwood, I. M. Mallick, A. J. DeWinter, *J. Org. Chem.* 52, 774 (1987).
279. W. D. Abraham, M. Rupaithy, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* 28, 2203 (1987).
280. K. Mori, M. Miyake, *Tetrahedron.* 43, 2229 (1987).
281. O. Fráter, U. Müller, W. Glöckner, *Helv. Chim. Acta.* 69, --- (1986).
282. M. G. Firrung, G. Y. Demicis, *Heterocycles.* 25, 189 (1987).
283. R. Sigrist, M. Rey, A. S. Dreiding, *J. Chem. Soc. Chem. --- Commun.* 944 (1986).
284. T. Wakamatsu, N. Miyachi, F. Ozaki, *Heterocycles.* 26, 1445 (1986).
285. B. Bogdanovic, K. Schlichte, U. Westebbe, *Chem. Ber.* 121, - 27 (1988).
286. E. L. Danheiser, S. Szwarc, *Tetrahedron Lett.* 28, 3299 - (1987).