

Artigo

Avanços Recentes do Rearranjo de Cope em Síntese Orgânica**Custódio, A. C.; Santos, J. A. M.; Silva, J. F.; Freitas, J. J. R.; Freitas, J. C. R.;* Freitas Filho, J. R.[#]***Rev. Virtual Quim.*, 2019, 11 (3), 642-672. Data de publicação na Web: 14 de junho de 2019<http://rvq.sbq.org.br>**Recent Advancement of the Cope Rearrangement in Organic Synthesis**

Abstract: The Cope rearrangement is a well-known reaction involving the [3,3]-sigmatropic rearrangement of 1,5-dienes. These rearrangements can be performed thermally or photochemically. This manuscript it is a literature review of major Cope rearrangements commonly used in organic synthesis over the past 18 years. Among the fundamental chemical transformations in organic synthesis, the [3,3]-sigmatropic rearrangement occupies a unique position as a powerful, reliable, and well-defined method for the stereoselective construction of carbon-carbon or carbon-heteroatom bonds. Cope rearrangement is among one the best-known pericyclic reactions governed by the Woodward-Hoffmann rules.

Keywords: Organic synthesis; [3,3]-sigmatropic rearrangement; Cope rearrangements.

Resumo

O Rearranjo de Cope é uma reação bem conhecida envolvendo o rearranjo [3,3]-sigmatrópico de 1,5-dienos. Esses rearranjos podem ser realizados termicamente ou fotoquimicamente. Este manuscrito trata-se de uma revisão bibliográfica sobre os rearranjos de Cope mais usados em síntese orgânica nos últimos 18 anos. Entre as transformações químicas fundamentais em síntese orgânica, o rearranjo [3,3]-sigmatrópico ocupa uma posição única como um método poderoso, confiável e bem definido para a construção estereosseletiva de ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo. O rearranjo de Cope está entre uma das mais conhecidas reações pericíclicas usando a regra de Woodward-Hoffmann.

Palavras-chave: Síntese Orgânica; rearranjos [3,3]-sigmatrópicos; rearranjo de Cope.

* Universidade Federal de Rural de Pernambuco, Departamento de Química, Av. Dom Manoel de Medeiros s/n, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

[#] Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Olho D'água da Bica s/n, CEP 58175-000, Cuité-PB, Brasil

✉ rufinofreitas@dq.ufrpe.br; julianocrufino@yahoo.com.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20190049](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20190049)

Avanços Recentes do Rearranjo de Cope em Síntese Orgânica

Andreza C. Custódio,^a Jonh A. M. Santos,^a Jadson F. Silva,^a Jucleiton José R. de Freitas,^a Juliano C. Rufino de Freitas,^{a,b,*} João R. de Freitas Filho^{a,#}

^a Universidade Federal de Rural de Pernambuco, Departamento de Química, Av. Dom Manoel de Medeiros s/n, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

^b Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Olho D'água da Bica s/n, CEP 58175-000, Cuité-PB, Brasil

* rufinofreitas@dq.ufrpe.br; julianocrufino@yahoo.com.br

Recebido em 20 de junho de 2018. Aceito para publicação em 9 de maio de 2019

1. Aspectos Gerais
2. Importância dos Rearranjos de Cope em Síntese Orgânica
3. Abordagens sobre o Rearranjo de Cope
 - 3.1. Considerações mecanísticas do rearranjo de Cope
 - 3.2. Rearranjo oxi-Cope (e oxi-Cope aniônico)
 - 3.3. Alcinos e alenos em rearranjos de Cope
 - 3.4. Eninos em rearranjos de Cope
 - 3.5. Rearranjos de Cope catalisados
4. Rearranjo de Cope Assimétrico
5. Aplicações do Rearranjo de Cope da Química dos Produtos Naturais
6. Considerações Finais

1. Aspectos Gerais

O rearranjo de Cope é um tipo de rearranjo [3,3]-sigmatrópico de 1,5-dienos que foi descoberto há mais de 70.¹ De um modo geral, o rearranjo de Cope é efetuado pela substituição termodinâmica de alquenos nos reagentes e produtos. Ou seja, reações favoráveis consistem em converter alquenos menos substituídos em mais substituídos.² Para o problema da indução assimétrica, as forças motrizes podem levar a reversibilidade

e a consequente perda de controle cinético, um pré-requisito para a indução altamente assimétrica. O consumo de insaturação C-C^{3,4} juntamente com a liberação da tensão do anel,⁵⁻¹¹ no entanto, são as forças que são aproveitadas para conduzir as reações de rearranjo de Cope em Síntese Orgânica.

O rearranjo de Cope é um tipo de reação ainda largamente utilizado em síntese orgânica e continua a ser o objeto de intensas investigações por pesquisadores, porque ele é reconhecido como o protótipo para outros tipos de rearranjos, tais como rearranjo de

Claisen, rearranjos de aza- e tia-Claisen etc.¹² Por outro lado, os rearranjos de Cope diferem dos rearranjos de Claisen no que diz respeito à cadeia carbônica que faz parte do sistema de rearranjo. No caso dos rearranjos de Claisen, pode-se observar um hetero-átomo (neste caso, um oxigênio) no conjunto de seis átomos que formam o sistema de rearranjo [3,3]-sigmatrópico. Todavia, a maior diferença entre estes dois sistemas de rearranjo está diretamente relacionada com a presença deste heteroátomo. À semelhança dos rearranjos oxi-Cope onde, após o rearranjo e prototropia, os produtos possuem um grupo carbonílico, nos rearranjos de Claisen, os produtos carbonílicos são diretamente obtidos após rearranjo tornando irreversível este tipo de reações.

Em geral, os rearranjos de Cope são processos termicamente reversíveis, e, uma vez que não existe qualquer alteração do número ou do tipo de ligações, estas reações são também isodésmicas (Reação isodésmica é definida como uma reação real ou hipotética na qual o número de ligações de certo tipo, por exemplos C-H, C-C, C=C, é mantido, mas a relação entre elas é alterada). Uma vez que os dois 1,5-dienos estão em equilíbrio à reação está sob controle termodinâmico. A posição final do equilíbrio depende do padrão de substituição e tensão relativa dos dois 1,5-dienos.¹³ A posição de equilíbrio do rearranjo de Cope é empurrado ainda mais para um lado quando a quebra de uma ligação sigma alivia uma tensão anular. O alívio da tensão anular também diminui a barreira de ativação para o rearranjo.

Em contraste com os rearranjos de Claisen, os rearranjos de Cope sem liberação de tensão ou perturbação eletrônica são frequentemente próximos de termicamente neutros e podem, portanto, alcançar apenas uma conversão parcial devido a uma constante de equilíbrio insuficientemente favorável. No caso dos rearranjos de Cope dos mais simples 1,5-dieno, 1,5-hexadieno, são degenerados, ou seja, a energia do material de partida e do produto é a mesma, e por isso, a

constante de equilíbrio para este rearranjo é igual a 1. Todavia, substituintes podem mudar o equilíbrio para um lado ou para o outro. Por exemplo, o equilíbrio entre 3,4-dimetil-1,5-hexadieno e do 2,6-octadieno fica mais para o lado das ligações mais substituídas.

O rearranjo de Cope, em geral, ocorre através de um único estado de transição, na qual, simultaneamente (ou quase simultaneamente), são formadas novas ligações enquanto outras são quebradas.^{13,14} Quando o processo for suprafacial, a mudança da ligação σ é um processo concertado e ocorre através de um estado de transição aromático na conformação cadeira (C_{2h}), tornando este processo termicamente permitido de acordo com as regras de Woodward-Hoffman.

Durante as últimas décadas uma série de parâmetros vem sendo analisados, nos rearranjos de Cope, a fim de reduzir as temperaturas desse rearranjo, que normalmente requerem temperaturas entre 150-300 °C, bem como obter produtos contendo diferentes funcionalidades e centros quirais como acontece no rearranjo aza-Cope e Claisen.^{15,16} Visando otimizar as condições reacionais do rearranjo de Cope, os estudos demonstraram que a [1,3]-transferência da quiralidade em 1,5-dienos são eficientes e consistentes com uma reação concertada e passa por um estado de transição na conformação cadeira. Uma característica que tem sido, sem dúvida, a chave para o desenvolvimento de variantes enantiosseletivas hetero-Cope, é o rearranjo alílico de tricloroacetimidato catalisado por Pd de Overman.¹⁷ A reação se assemelha a um rearranjo de Cope enantiosseletivo e foi relatada pelo grupo de Davies. Os autores observaram que quando a reação é efetivada usando o catalisador quiral de Rh (II), esta inicia com uma inserção C-H alílico. O processo é realizado por meio da inserção de um rearranjo de Cope de modo a fornecer 1,5-dienos com excelentes diastereosseletividades e enantiosseletividades (Figura 1).^{18,19}

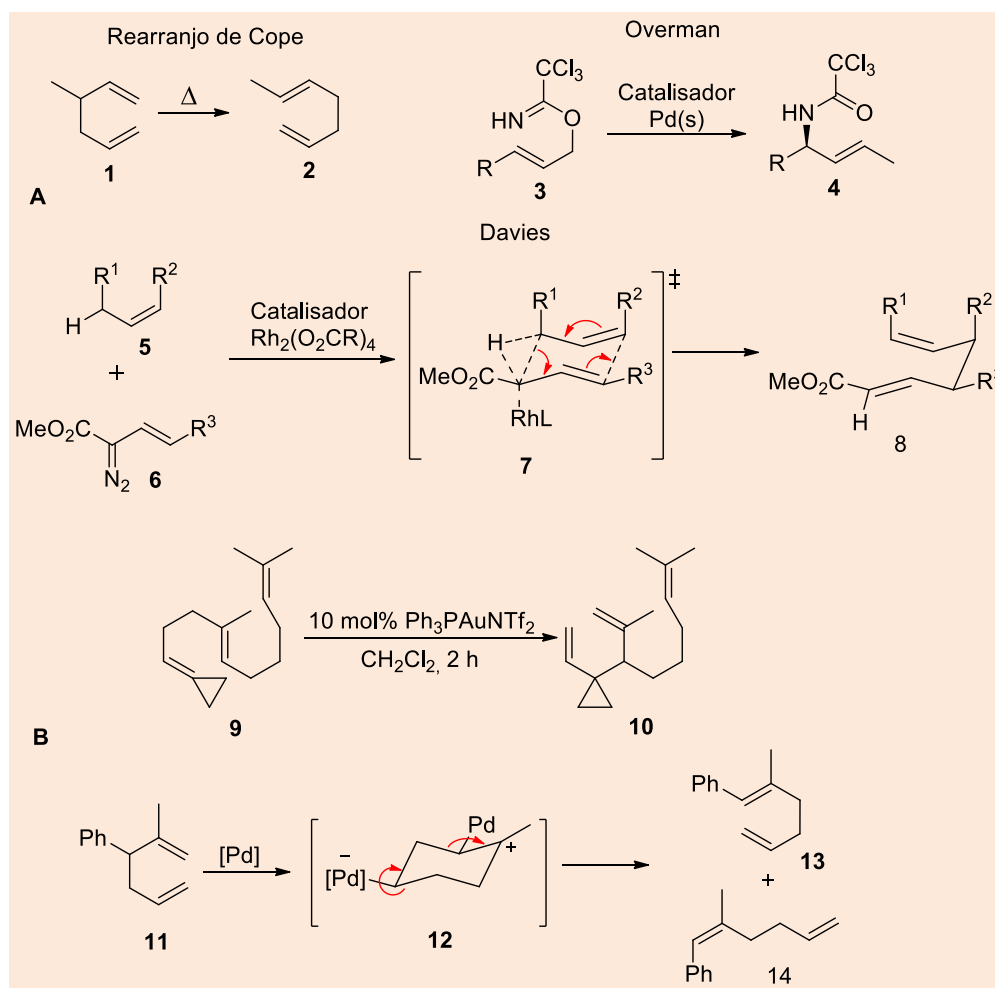


Figura 1. Rearranjos de Cope catalisados por metal de transição

Por fim, os rearranjos de Cope e Claisen, são os rearranjos [3,3]-sigmatrópicos mais amplamente usados e são, provavelmente, as reações pericíclicas mais amplamente usadas depois das reações de Diels-Alder.

2. Importância dos Rearranjos de Cope em Síntese Orgânica

As reações de compostos orgânicos são importantes, tanto do ponto de vista experimental quanto do ponto de vista teórico. Frequentemente um substituinte, em uma molécula insaturada, move-se de um átomo para outro na mesma molécula, como resultado os compostos podem sofrer reações de substituição muito mais facilmente do que

os compostos saturados análogos. Por esta razão, intermediários alílicos, vinílicos, fenílicos, carbonílicos etc são amplamente utilizados em síntese orgânica. Por outro lado, essa migração leva a produtos resultantes de rearranjos. As migrações de substituintes eletronegativos de uma extremidade de uma molécula para a outra são bem conhecidos, e rearranjo frequentemente acompanha as reações de substituição nestas moléculas. Dentre este, neste manuscrito é dado destaque aos rearranjos [3,3]-sigmatrópicos, mais especificamente, o rearranjo de Cope. Este é aqui definido como a migração de uma ligação σ adjacente a um ou mais sistemas, num processo concertado, intramolecular e não catalisado, para uma nova posição na molécula, com a consequente reorganização dos sistemas intervenientes no rearranjo.

Nos últimos anos, tem aumentado o número de aplicações dos rearranjos Cope em reações cada vez mais complexas, inclusive na síntese total de produtos naturais. A diversidade estrutural dos compostos complexos preparados por esta estratégia é um passo fundamental e verdadeiramente surpreendente em síntese orgânica. Além disso, muitos produtos naturais, tais como alcaloides,²⁰ esteroides,²¹ e terpenos,²² foram obtidos através de rearranjos [3,3]-sigmatrópicos. Por outro lado, outros produtos naturais, podem ser obtidos através de rearranjos de Cope e são descritos na literatura.²³⁻²⁵

Desde o primeiro relato de rearranjos de Cope, avanços na metodologia de síntese de compostos orgânicos têm aumentado cada vez mais ao longo dos anos. Este crescimento é descrito pelo gráfico estatístico de publicações indexadas na base de dados Web of Science no período de 2000 a 2018, que aborda trabalhos sobre rearranjos descritos, como apresentado na Figura 2. Essa representação foi elaborada pela contagem dos trabalhos que continham no título a palavra-chave rearranjos de Cope, na base de dados Web of Science. Cerca de 1320 artigos científicos foram encontrados entre 2000 e 2018.

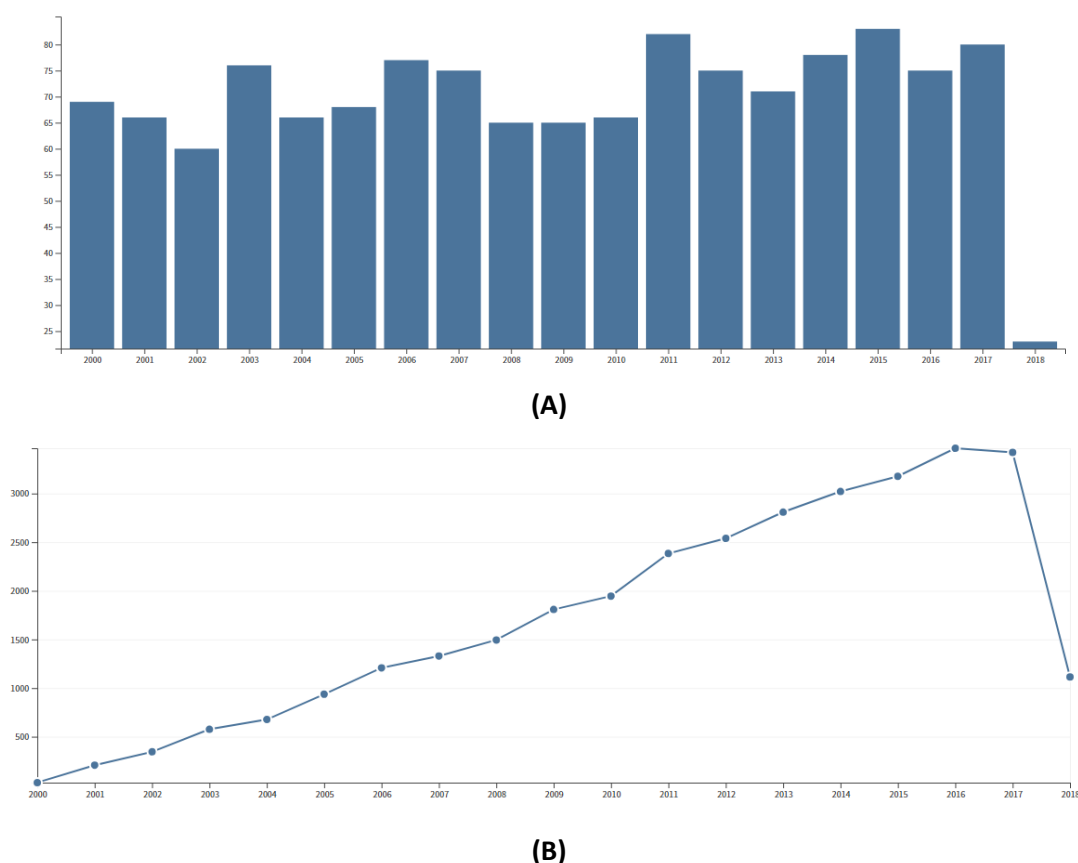


Figura 2. (A) Número de artigos publicados e (B) Número de citações sobre rearranjos de Cope entre 2000 até 2018

3. Abordagens sobre o Rearranjo de Cope

O rearranjo de Cope é um exemplo de rearranjo [3,3]-sigmatrópico combinado aplicado em reação de síntese o qual se aproveita da migração de fragmentos da cadeia carbônica. Este rearranjo foi desenvolvido por Arthur Cope²⁶ para priorizar

o desenvolvimento da química dos pericíclicos. O rearranjo de Cope pode ser definido como a isomerização térmica de um

1,5-dieno levando ao regioisômero 1,5-dieno termodinamicamente mais estável (Figura 3).

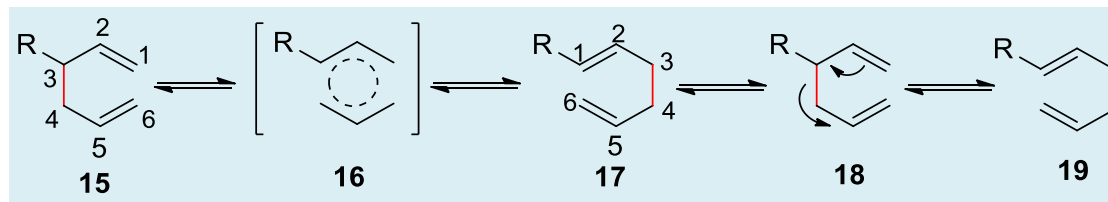


Figura 3. Rearranjo de Cope para 1,5–dieno **15**

Em 1,5-dienos os rearranjos de Cope ocorrem, normalmente, por aquecimento a temperaturas que se aproximam dos 300 °C. Em muitos casos, verifica-se a reversibilidade da reação, obtendo-se como produto final uma mistura dos dois isômeros alílicos. Devido às altas temperaturas necessárias para que os rearranjos ocorram, convém inferir a importância na posição 3 do sistema (o substituinte R de **15** na Figura 3) de grupos substituintes doadores de carga capazes de, por indução, facilitar o rearranjo. Outra possibilidade é a presença de grupos susceptíveis de entrar em conjugação com a ligação dupla entre C1 e C2 em **17** e, deste modo, facilitar o rearranjo. Estes grupos promovem a redução nas energias de ativação dos estados de transição dos diferentes sistemas o que provoca, conseqüentemente, a diminuição das temperaturas necessárias para que as reações de rearranjo ocorram.

Devido à grande aplicação em inúmeros substratos esta classe de reações torna-se muito útil em síntese orgânica, permitindo:

1) que na formação de uma nova ligação simples C-C, a quebra de outra ligação simples C-C e a reorganização do sistema π possa ser perfeitamente definidos a priori;

2) que as reações de rearranjo ocorrem por aquecimento podendo, deste modo, tolerar uma grande variedade de grupos funcionais nos substratos;

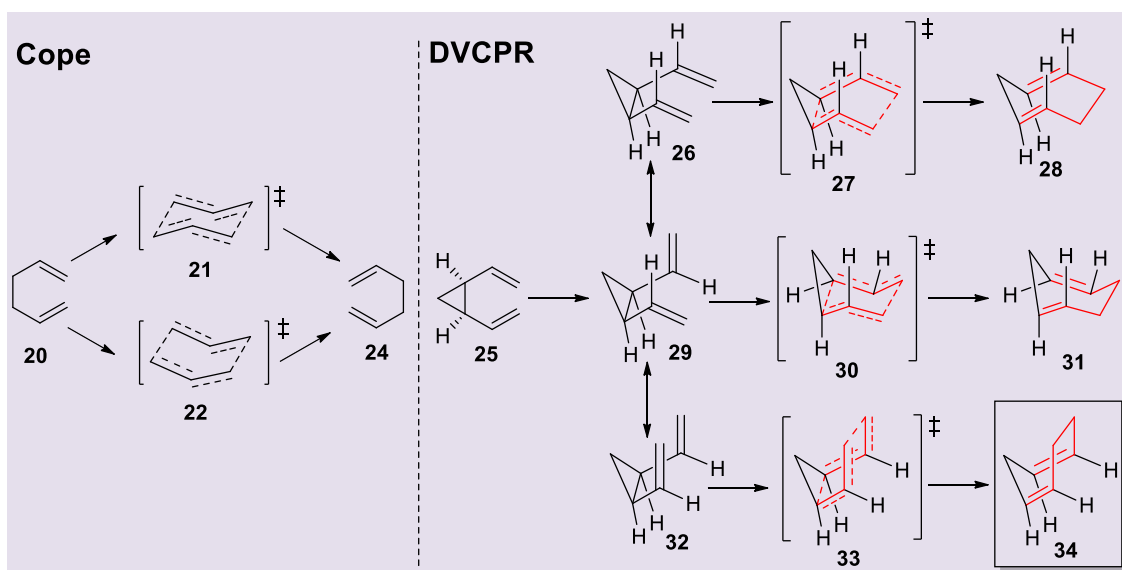
3) que devido ao estado de transição cíclico altamente ordenado, a reação é estereoespecífica no que diz respeito à formação de ligações duplas assimétricas e à criação de centros estereogênicos;

4) que a formação de dienos cíclicos em anéis de 7 ou mais membros, sendo assim um dos mais importantes métodos de síntese de anéis de dimensão média.

3.1. Considerações mecanísticas do rearranjo de Cope

Os mecanismos dos rearranjos de Cope e Claisen certamente devem ser os mais investigados de todas as reações térmicas “combinadas”. Em seguida tecemos algumas considerações sobre o mecanismo do rearranjo de Cope.

O rearranjo do *cis*-divinilciclopropano é, de fato, um rearranjo de Cope, e seu estado de transição de preferência é na conformação cadeira, mas a conformação barco também pode ser imaginada. Considerando que o rearranjo de Cope do hexa-1,5-dieno **24** geralmente prossegue através do estado de transição na conformação cadeira (Esquema 1).

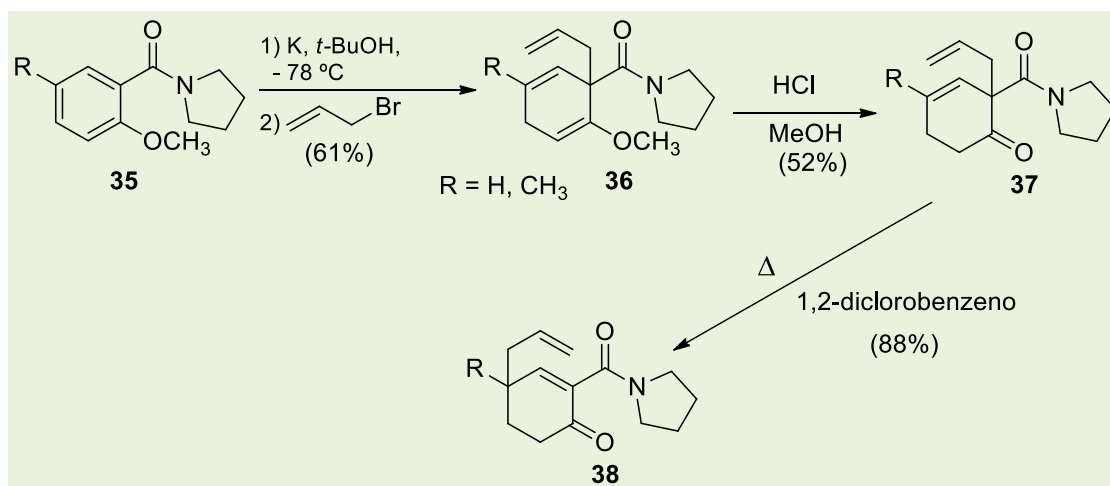


Esquema 1. Estado de Transição para o rearranjo de Cope do hexa-1,5-dieno e divinilciclopropano-cicloheptadieno

Por outro lado, o divinilciclopropano-cicloheptadieno **25** (DVCPR) (Esquema 1) apenas se processa através do estado de transição barco **33**, onde ambos os grupos vinílicos estão na *endo*-orientação em relação ao anel do ciclopropano.²⁷ Os outros estados de transição (**27/30**) resultam em um cicloheptadieno com pelo menos uma ligação dupla com configuração *E* (**28/31**). Os cálculos revelaram que a orientação preferida para *cis*-divinilciclopropana é *exo/exo* em **34**. Nota-se que a primeira rotação de um grupo vinílico converge para uma orientação *endo* que exige 0,8 kcal mol⁻¹ para fornecer **29**, no entanto a *endo*-orientação de ambos os grupos vinílicos requer 2,9 kcal mol⁻¹ e está representada como **32**.²⁸⁻³⁰ A energia necessária para a formação de **33** é de 19,7 kcal mol⁻¹, que está em concordância com os valores experimentais proposto por von Doering.^{31,32} O cicloheptadieno **34** cuja energia é de -20,1 kcal mol⁻¹ é a conformação mais favorecida em comparação com os correspondentes *cis*-divinilciclopropano (**25**). Os cálculos foram efetuados para o *cis*-

divinilheterociclopropano incluindo azoto, oxigênio, enxofre e fósforo de substituição,³³ bem como *cis*-1,2-ciclobutano.^{30,34} Os cálculos anteriores foram realizados por substituição de mono-heteroátomo na porção do grupo vinílico.³⁵

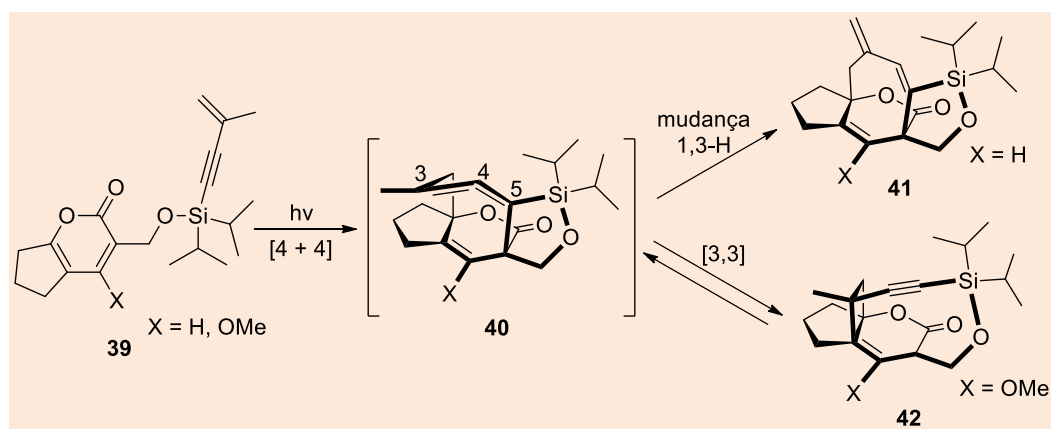
Um exemplo de rearranjo de Cope publicado por Malachowski e Banerji³⁶ em 2004, está representado no Esquema 2. Este trata do primeiro exemplo de síntese de um centro quaternário em anéis de cicloalquenonas utilizando rearranjos [3,3]-sigmatrópicos. Inicialmente o composto **35** foi submetido a uma reação de redução-alilação de Birch para produzir o composto **36** em rendimento de 61 %. A redução foi realizada com potássio em presença do álcool *terc*-butilíco, seguida da reação com brometo de alila para fornecer o éter enólico **36**. A hidrólise de **36** produziu a 3-ciclohexanona **37**, que possui um sistema de 1,5-dieno, o qual foi submetido a condições térmicas para proporcionar em excelente rendimento (88 %) o produto rearranjado **38**.



Esquema 2. Síntese de um centro quaternário em anéis de cicloalquenonas

O rearranjo de Cope também foi utilizado em 2015 por Khatri e Sieburth³⁷ na síntese do composto **42**. A reação inicial foi fotoquímica para a obtenção de um intermediário instável 1,2,5-ciclooctatriena **40**, produzido a partir da reação intramolecular de 2-pironas com um 1,3-enino (Este tipo de rearranjo será melhor discutidos no item 3.4). Em seguida houve a migração 1,3-hidrogênio para obtenção de **40**. Com substituição do grupo metoxi no C-4 da pirona, houve rearranjo de Cope para produzir um anel de nove membros fundido a um ciclobutano conforme descrito na proposta mecanística abaixo (Esquema 3). Segundo os

autores, se o rearranjo [3,3] do composto **40** para fornecer **42** fosse reversível, seria de esperar que o intermediário **40** sofresse um deslocamento de prótons irreversível para produzir o trieno mais estável **41**. Por outro lado, o papel do enol em **40**, consiste na ativação das duplas ligações acumuladas pelo silício de modo a promover a formação da ligação do anel ciclobutano de **42**. Na maioria dos casos, os substituintes doadores de elétrons diminuem as barreiras de ativação e aceleram os rearranjos [3,3]-sigmatrópicos. Ambas as estruturas (**41** e **42**) foram confirmadas por cristalografia de raios-X.



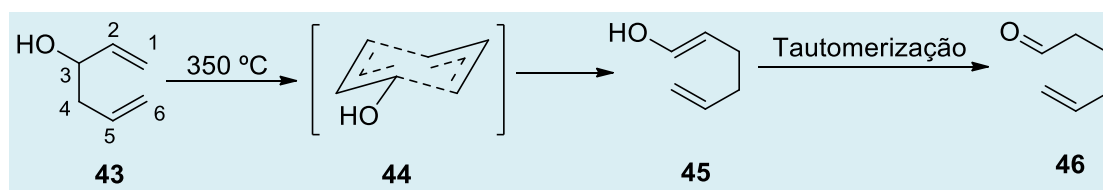
Esquema 3. Mecanismo de transformação fotoquímica do composto **39** seguida de rearranjo para formação dos compostos **41** e **42**

3.2. Rearranjo oxi-Cope (e oxi-Cope aniônico)

As aplicações sintéticas do rearranjo oxi-Cope, nas duas décadas que se seguiram à publicação de Cope, foram poucas. Essa pouca aplicabilidade se deve ao fato dos métodos utilizados para a síntese dos substratos 1,5-diênicos necessários para o rearranjo poderem ser aplicados na preparação direta dos produtos de rearranjo de Cope, o que

tornava desnecessário o uso dos rearranjos [3,3]-sigmatrópicos.

Esta situação foi totalmente alterada em 1964 com a descoberta do rearranjo de oxi-Cope por Berson e Jones.³⁸ A presença em C3 (ou C4) num sistema de Cope de um grupo hidroxílico do composto **43** resultou, após rearranjo, em um enol **45** que, por prototropia, originou um produto com um grupo carbonílico δ,ϵ -insaturado **46** (Esquema 4).



Esquema 4. Rearranjo oxi-Cope para produzir um grupo carbonílico δ,ϵ -insaturado

Tendo em vista o descrito acima, os rearranjos oxi-Cope, têm algumas vantagens quando comparados com os rearranjos de Cope, os quais são enumeradas em seguida:

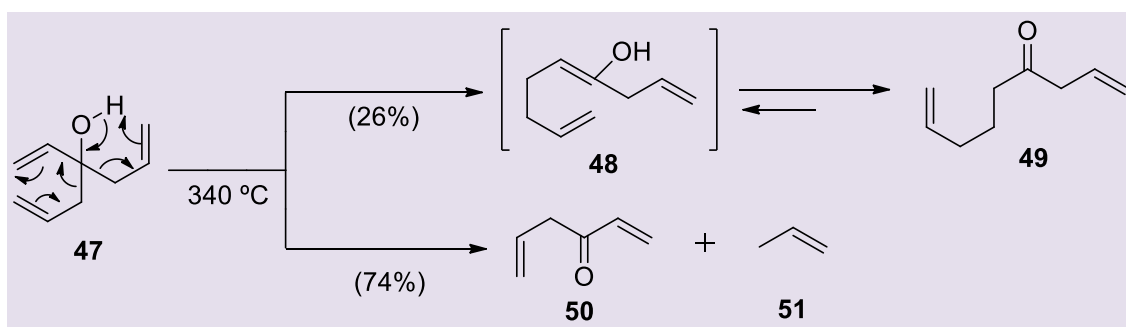
1) Os rearranjos de oxi-Cope, na sua maioria, são irreversíveis.

2) Os produtos de partida podem ser facilmente preparados através das reações de Grignard, por adição de um reagente organometálico vinílico a um composto carbonílico do tipo β,γ -insaturado, ou por adição de um reagente organometálico alílico a um composto carbonílico do tipo α,β -insaturado.

3) Os produtos de rearranjos oxi-Cope têm dois grupos funcionais diferentes, possibilitando subsequentes transformações sintéticas.

Além das vantagens dos rearranjos oxi-Cope, estes também possuem desvantagens.

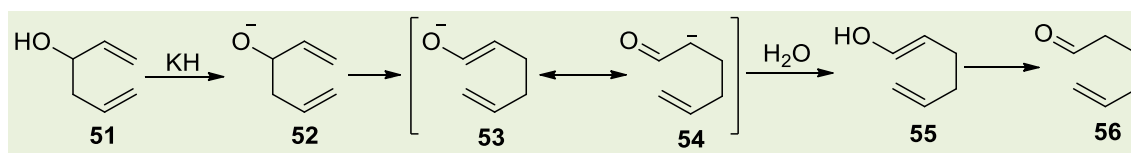
Dentre a principal desvantagem dos rearranjos oxi-Cope destaque é dado para a possibilidade do material de partida, por reação térmica, se fragmentar. Estas fragmentações são justificadas por reações do tipo retro-eno (Esquema 5) em que, por quebra de uma ligação σ , se forma um fragmento contendo um grupo carbonílico formado a partir do grupo hidroxila e um outro fragmento onde a ligação π envolvida se reorganizou.³⁹ O exemplo ilustrado no Esquema 5, trata-se de um substrato em que se observa tanto o rearranjo [3,3]-sigmatrópico como a reação do tipo retro-eno, em que o produto de rearranjo de Cope **49** é minoritário em relação ao produto resultante da fragmentação **50**. Na maioria dos casos em que a geometria o permite, a reação de retro-eno é uma reação lateral inevitável e, em substratos simples (como é o caso), o produto de fragmentação é, frequentemente, o produto majoritário.



Esquema 5. Rearranjo oxi-Cope versus reação retro-eno

As reações de oxi-Cope sofreram um grande impacto quanto às suas aplicações sintéticas após a descoberta realizada por Evans e Golob⁴⁶ em 1975. Os autores verificaram que a utilização do KH (base) levou

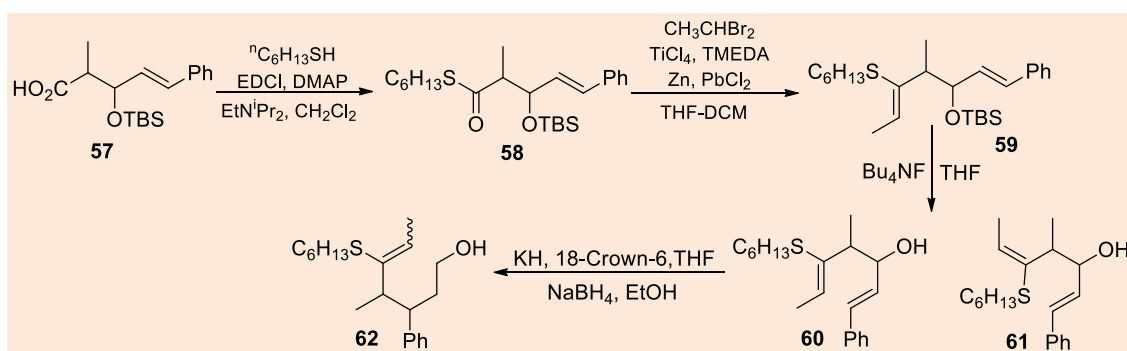
a formação do alcóxido **52**, o qual provocou um aumento de velocidade nas reações na ordem de 10^{10} a 10^{17} (Esquema 6). Deste modo, o rearranjo de oxi-Cope passou a ser designada de rearranjo oxi-Cope aniônico.



Esquema 6. Mecanismo do Rearranjo de oxi-Cope aniônico

Como consequência dos excelentes resultados obtidos, este tipo de rearranjo tem sido cada vez mais utilizado em síntese orgânica. O fato de as reações ocorrerem em condições muito suaves (temperaturas próximas da temperatura ambiente) torna os

rearranjos oxi-Cope aniônicos muito versáteis e utilizados na síntese total de moléculas complexas. No Esquema 7, estão representados exemplo de aplicações sintéticas dos rearranjos oxi-Cope aniônicos.⁴¹⁻⁴⁵



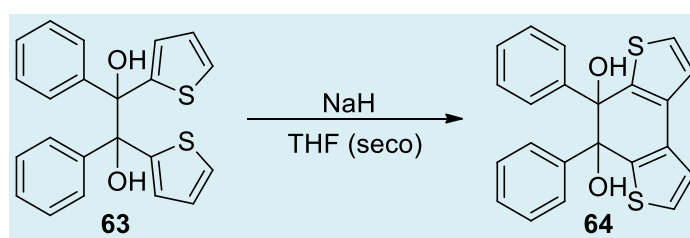
Esquema 7. Aplicações sintética dos rearranjos oxi-Cope aniônicos

Dando continuidade a discussão sobre o rearranjo de oxi-Cope, o primeiro caso em que as ligações pi de dois anéis heterocíclico, do

tipo tiofeno atuou como um sistema 1,5-hexadieno necessária para o este tipo de rearranjo, foi descrito em 2014 por Hug e

Sivakumar.⁴⁶ Neste trabalho os autores reagiram o composto **63** com 10 equivalentes de NaH em THF a temperatura ambiente por 2 horas e obtiveram o composto **64** (4,5-difenil-3,6-ditíia-4,5-dihidro-as-indaceno-4,5-diol) com um rendimento de 79 % (Esquema 8). Este rearranjo foi denominado o rearranjo oxi-Cope diheteroaromático dianiônico. Ainda segundo os autores, o composto **64** foi caracterizado por espectrometria de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 e espectro de massa. No espectro de infravermelho do composto **64** e na região de 3394 cm⁻¹

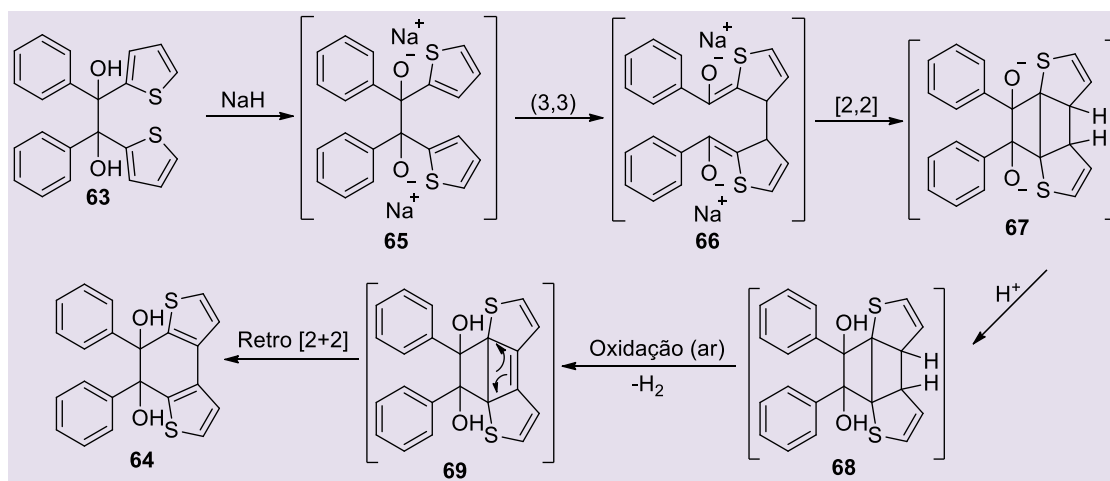
apareceu a banda de estiramento referente à ligação O-H. Com relação ao espectro de RMN de ¹H, foi observado um simpleto largo na faixa de δ 1,70 ppm correspondente ao H do grupo OH e os H dos anéis aromáticos apareceram como um multipeto na faixa de δ 7,17-7,91 ppm. Por outro lado, o espectro de RMN de ¹³C apresentou um sinal na região 77,29 ppm referente ao C-OH de **64**. O espectro de massa de alta resolução deste composto está de acordo o valor teórico (376,05917) esperado, ou seja, o m/z (M⁺ + 2) foi 378,18216.



Esquema 8. Rearranjo oxi-Cope diheteroaromático dianiônico

O mecanismo de formação do composto **64** (Esquema 9) passa inicialmente pela formação do íon **65** que em seguida sofre rearranjo [3,3]-sigmatrópico do tipo oxi-Cope

para fornecer **66**, o qual sofre uma reação de cicloadição [2+2] para fornecer o composto **67** que sofre uma retro [2+2] para produzir o composto **64**.



Esquema 9. Mecanismo de formação heterocíclica 4,5-difenil-3,6-ditíia-4,5-dihidro-as-indaceno-4,5-diol (**64**)

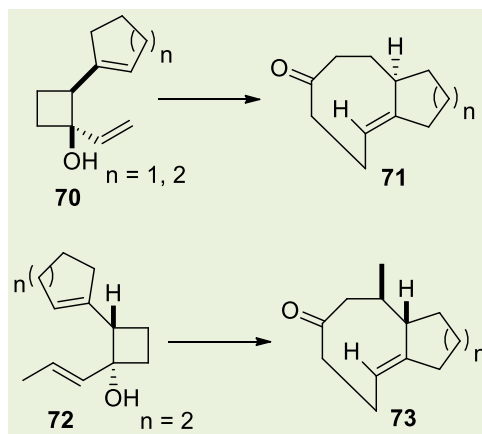
Pesquisas direcionadas para rearranjos oxi-Cope dianiônico, a partir de 1,2-dionas sem

complexação com tricarbonilcromo revelaram que os derivados benzílicos são

substratos adequados para este tipo de rearranjo.⁴⁷

Finalizando, os rearranjos de Cope têm sido frequentemente utilizados na construção estereosseletiva de múltiplos estereocentros

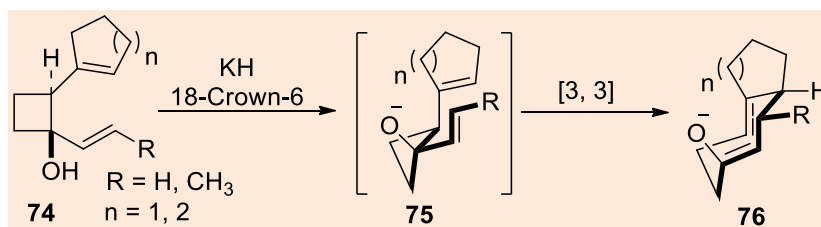
de configurações relativas e absolutas facilmente previsíveis. Entre eles, o rearranjo oxi-Cope aniônico tem evoluído como uma ferramenta poderosa para a síntese estereosseletiva (Esquema 10).⁴⁸



Esquema 10. Rearranjo oxi-Cope aniônico para construção estereosseletiva de múltiplos estereocentros

O mecanismo do rearranjo oxi-Cope aniônico para síntese estereosseletiva dos compostos **71** e **72**, é concertado e envolve

um estado de transição do tipo cadeira **75** (Esquema 11).



Esquema 11. Mecanismo do rearranjo oxi-Cope aniônico para síntese estereosseletiva de múltiplos estereocentros

3.3. Alcinos e alenos em rearranjos de Cope

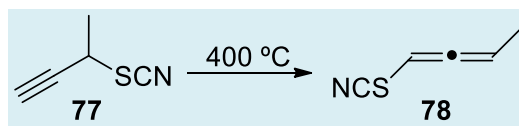
A química dos alenos permitiu aos químicos sintéticos produzir uma variedade de produtos estruturalmente interessantes e biologicamente ativos.⁴⁹⁻⁵⁶ O aparecimento destes compostos originais em síntese orgânica é o resultado direto da descoberta e desenvolvimento de protocolos eficientes para a sua preparação. Os alenos podem ser

obtidos através de uma variedade de métodos sintéticos.

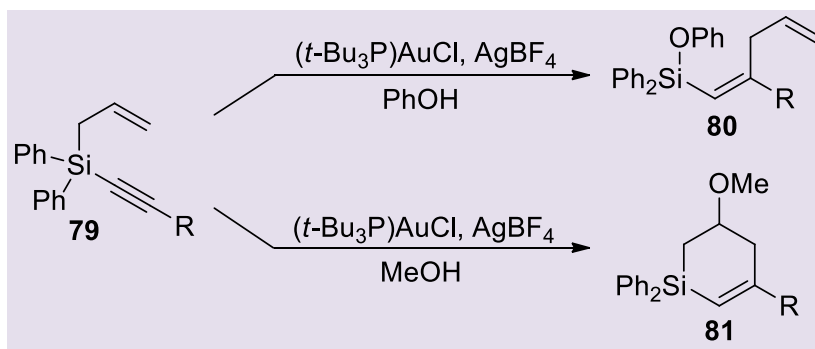
Por outro lado, uma das mais importantes características dos alcinos é a sua geometria linear devido à sua hibridação sp. Numa primeira abordagem poderia pensar que esta característica seria impeditiva para um alcino participar em rearranjos [3,3]-sigmatrópicos, pois os rearranjos passam por um estado de transição cíclico de 6 membros. Apesar deste fato, os rearranjos de substratos com uma e

até duas ligações triplas ocorrem surpreendentemente com sucesso, sendo desta forma uma via muito útil para a síntese de alenos.^{57,58} Convém ressaltar também que a presença de alenos em sistemas de Cope é bem tolerada apesar da sua geometria ser linear. Apesar de um aleno possuir duas

ligações π , as reações de rearranjo ocorrem com a participação de apenas uma ligação dupla do aleno, levando à formação de um dieno conjugado. Alguns exemplos de rearranjos de Cope de alcinos podem ser vistos no Esquema 12⁵⁷ e Esquema 13.⁵⁹



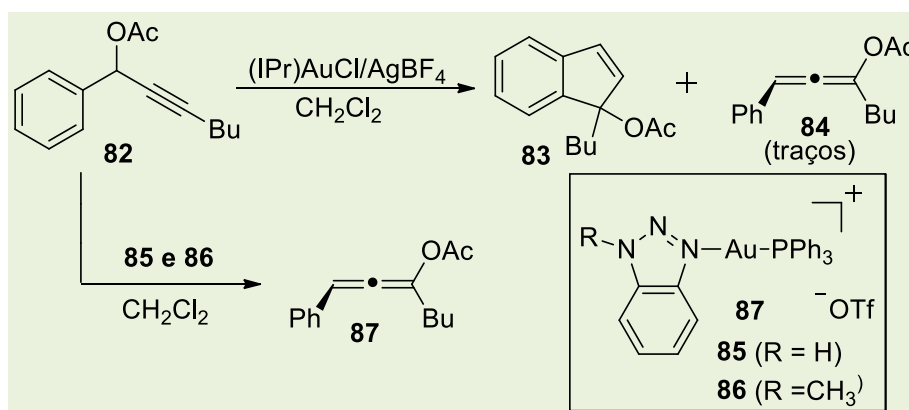
Esquema 12. Exemplos de rearranjos de Cope com participação de alcinos para obtenção de alenos



Esquema 13. Exemplos de rearranjos de Cope com participação de alcinos

Em 2011, Wang *et al.*,⁶⁰ ao usar o catalisador Au-triazol promoveram a reação quimiosseletiva do éster propagílico **82** para fornecer o composto **83** através do rearranjo de oxi-Cope. Ao contrário de outros catalisadores, o TA-Au promoveu uma eficaz

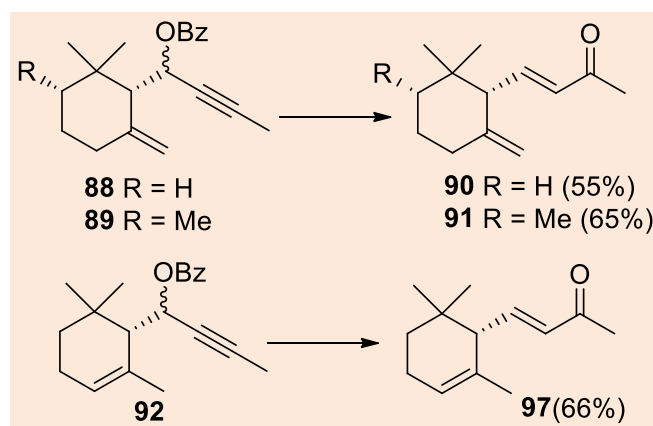
transferência de quiralidade sem racemização durante um longo período de tempo, fornecendo alenos enantiomericamente enriquecidos, com excelentes estereosseletividades e excelentes rendimentos (Esquema 14).



Esquema 14. Uso do catalisador Au-Triazol em rearranjo de Oxi-cope

Recentemente, Bugoni *et al.*⁶¹ relataram a síntese estereosseletiva do (+) - (*S*) - γ -ionona e (-)-(2*S*,6*R*)-cis- γ -irona. Na síntese dos dois produtos, os autores verificaram que a reação Meyer-Schuster competiu com o rearranjo oxi-Cope. Segundo os autores, sistemas catalíticos à base de ouro podem promover a reação seletivamente. Ainda segundo os autores, ao submeter os ésteres

89 e **92** às mesmas condições reacionais, ou seja, a reação, do complexo mononuclear [Au (IPr) Cl], em combinação com o sal de prata AgSbF₆ em butan-2-ona / H₂O (na proporção de 100 : 1), promoveu eficazmente o rearranjo Meyer-Schuster de modo a fornecer os composto **91** e **97** em bons rendimentos (Esquema 15).

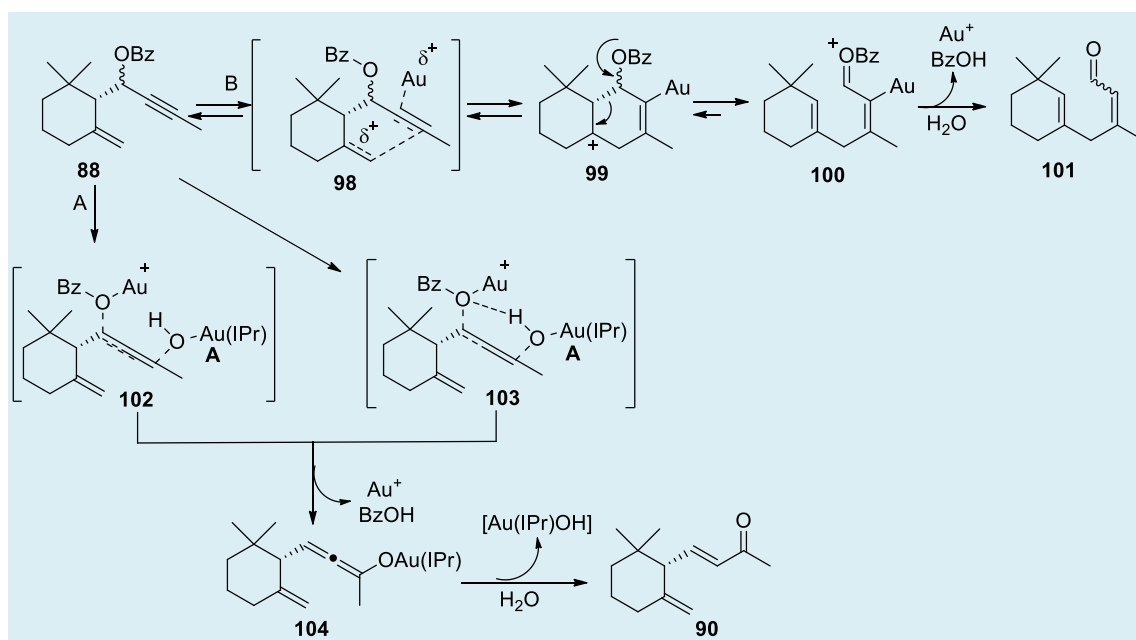


Esquema 15. Rearranjos de Meyer-Schuster para síntese estereosseletiva de (+) - (*S*)- γ -ionona e (-)-(2*S*,6*R*)-cis- γ -irona

Notavelmente, nenhum produto derivado de um rearranjo semelhante à oxi-Cope foi detectado nestes experimentos. Contudo, enquanto os compostos **90** e **91** eram estereoquimicamente homogêneos, o composto **40** foi obtido como uma mistura dos estereoisômeros *E* e *Z*. Análises de GC e HPLC indicaram 95% *ee* para o composto **90** e 99 % *ee* para o composto **91**.

O mecanismo proposto para síntese (-)-(2*S*,6*R*)-cis- γ -irona através de rearranjo Meyer-Schuster do composto **88** segue por diferentes vias acessíveis levando à enona **90** e ao aldeído **101** e através de rearranjos

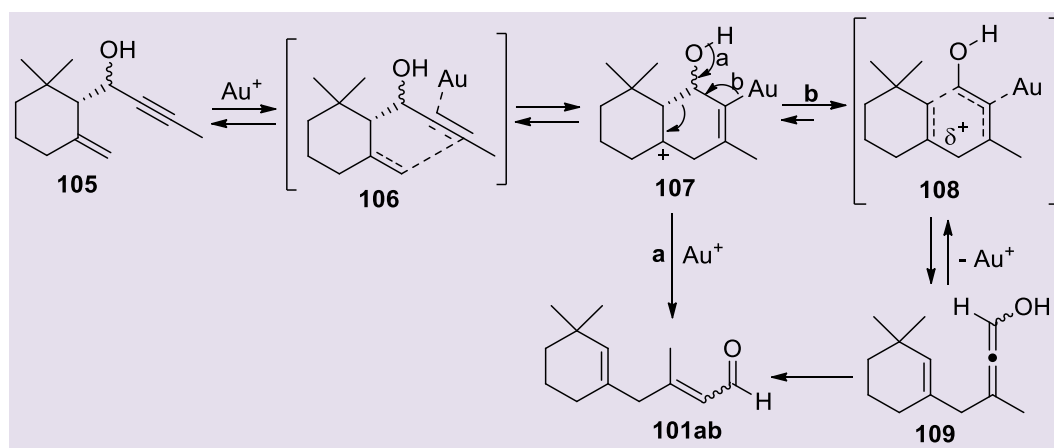
competitivos do benzoato **88** (Esquema 16). Um mecanismo S_N2 pode estar envolvido na formação do produto de rearranjo de Meyer-Schuster **90**. De acordo com essa hipótese, o complexo nucleofílico ouro-hidroxila **A** ataca o carbono distante do grupo propargílico do alcino **88** com a remoção do grupo benzoato de modo a liberar o alenolato de ouro **104**. Além disso, a coordenação do grupo benzoato com uma espécie de ouro catiônico, provavelmente o complexo [Au(IPr)][BF₄], pareceu ser necessária para facilitar sua expulsão e a entrada do grupo nucleofílico, como mostrado no estado de transição **102**.



Esquema 16. Mecanismo proposto para a formação catalisada por ouro do rearranjo de Meyer-Schuster e os produtos de rearranjo oxi-Cope **90** e **101**

Ao reagir o álcool propargílico **105** com o catalisador Au^+ em diclorometano anidro, os dois aldeídos isoméricos *E* e *Z* **101a** e **101b** foram formados à temperatura ambiente, com duração de 30 minutos, e rendimento com 99 %. Convém destacar, que o produto de rearranjo Meyer-Schuster, ou seja, o composto **90**, não foi detectado. O mecanismo proposto para a formação dos aldeídos **101a** e **101b** se assemelha muito à via B do mecanismo proposto para a formação catalisada por ouro do rearranjo de Meyer-

Schuster. Assim, a coordenação do ouro com a ligação tripla induz a adição eletrofílica da ligação dupla exocíclica para fornecer o composto **107**. A fragmentação deste intermediário (Esquema 17, via A) fornece os aldeídos **101a** e **101b** e regenera o catalisador (Au). Por outro lado, o rearranjo poderá ter início pela desprotonação do grupo hidroxila de **107** do que pelo descolamento de ouro da ligação dupla do ciclohexeno (Esquema 17, via B) para fornecer o composto **109**.



Esquema 17. Mecanismo do rearranjo Oxy-Cope do álcool propargílico **105**

Acredita-se que essa metodologia contribuirá para a grande variedade de reações catalisadas por ouro descobertas na última década, fornecendo aos químicos orgânicos, outra ferramenta útil para a realização de sínteses orgânica. Além disso, as pesquisas demonstraram claramente os diferentes mecanismos de reações desencadeadas pelos vários sistemas catalíticos baseados em ouro e a sua importância para promover rearranjos de Cope.

3.4. Eninos em rearranjos de Cope

Os rearranjos térmicos de 1,5-eninos e 1,5-diino foram relatados pela primeira vez por Huntsman e colaboradores há mais de 50 anos,⁶² e mais tarde o rearranjo de 1,2-dieno-5-ino foi relatado por o grupo Hopf em 1972.⁶³ Estes rearranjos ampliam o rearranjo de Cope aos substratos contendo 1-hexen-5-ino e 1,2,5-hexatrieno, que podem ser de grande interesse da química teórica e sintética.⁶⁴ No entanto, as condições exigentes para esse tipo de rearranjo dificultaram as possíveis aplicações, devido ser necessário altas temperaturas para a ocorrência das reações.⁶⁵ Para entender a essência dessas novas transformações, a pesquisa teórica sobre a natureza do estado de transição, barreira de ativação e energia de reação foi inicialmente conduzida pelo grupo Houk.⁶⁶

Os efeitos eletrônicos de um grupo retirador de elétrons segundo os aspectos cinéticos e termodinâmicos dos rearranjos de Cope de 1,5-enino, 1,5-diinos e 1,2-dieno-5-ino foram investigados por meios de cálculos da teoria do funcional da densidade (DFT) e CBS-QB3 por Xia *et al.*,⁶⁷ Segundo os autores, em quase todos os cálculos realizados, as barreiras energéticas das reações substituídas com grupo formila foram inferiores às de reações não substituídas. O efeito eletrônico mais óbvio foi calculado para os rearranjos de 1,5-enino substituídos com grupo formila em C-2, que possuem barreiras de ativação de 27,1 e 18,1 kcal mol⁻¹, respectivamente, para as reações não catalisadas e catalisadas. A transferência de carga induzida pelo grupo

retirador de elétrons e a estabilização da carga por ácido de Lewis foram responsáveis pelos diferentes perfis energéticos.

Scott e Grenning⁶⁸ examinaram o rearranjo de Cope do 1,5-enino **110** contendo um alcino interno (Esquema 18). Segundo os autores, o substrato bicíclicos em ponte **110** foi submetido a um rearranjo de Cope e as aleninas **113a**, **114b**, **115c** e **116d** desejadas foram isoladas com bons rendimentos. Convém destacar que como alguns alcinos internos necessitam de temperaturas mais altas (200 °C) para o rearranjo ocorrer, o que resultou na sua decomposição.

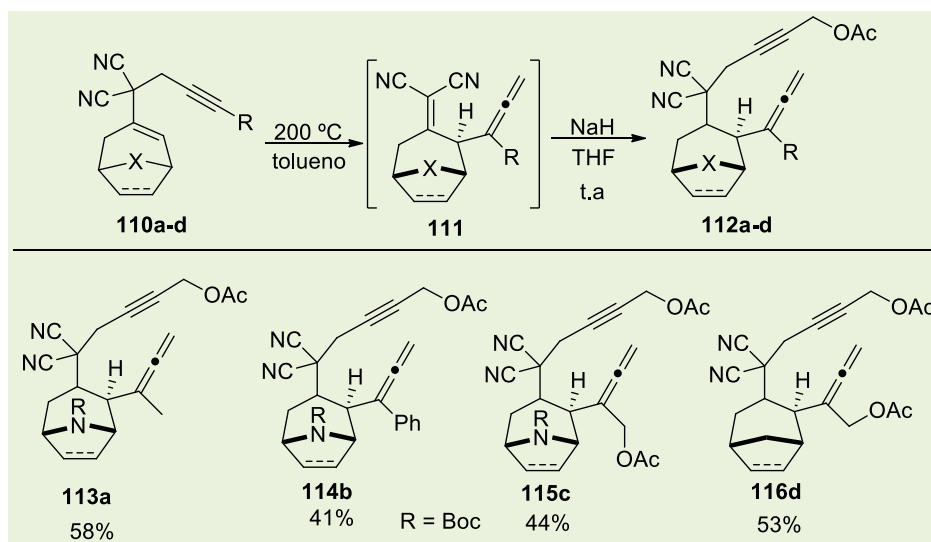
3.5. Rearranjos de Cope catalisados

Em uma comunicação, Tantillo e Siebert⁶⁹ examinaram o rearranjo de Cope usando o paládio como catalisador. Os autores observaram que o rearranjo de Cope passa por um intermediário diradical com base em substituintes. Por outro lado, o rearranjo de Cope promovido por paládio é sugerido para prosseguir através de um mecanismo passo a passo com a formação de um intermediário zwitteriônico segundo Overman e Renaldo (Esquema 19).⁷⁰

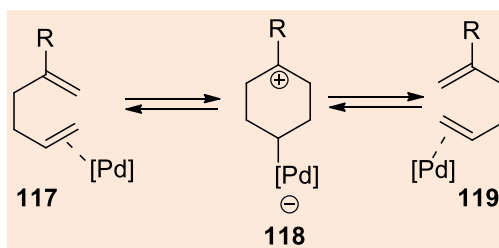
A exploração do conceito de catálise de íons imínio levou à descoberta do primeiro rearranjo organocatalítico de Cope de 1,5-hexadieno-2-carboxaldeído por Gebauer e Schneider.⁷¹ Para verificar este conceito, analisou-se o rearranjo Cope de 4-fenil-1,5-hexadieno-2-carboxaldeído (**120**), que forneceu o 1,5-hexadieno **122**, o qual foi selecionado como uma reação modelo devido ao seu equilíbrio termodinâmico favorável (rearranjo térmico: tolueno, 110, 24 h, 90 %). Surpreendentemente, descobriu-se que as aminas primárias não são capazes de catalisar o rearranjo desejado e quando amina secundária, como a prolina, foi usada como catalisador, o produto resultante do rearranjo de Cope foi formado em baixos rendimentos. Todavia, segundo os autores, ao utilizar *N*-acil hidrazidas **121**,

como catalisador, a reação apresentou excelente eficiência catalítica e ofereceu possibilidades de modificação quiral. Na reação (Esquema 20) foi utilizado de *N*-acil-hidrazida **121** (10 % molar) em combinação com ácido triflico (10 %

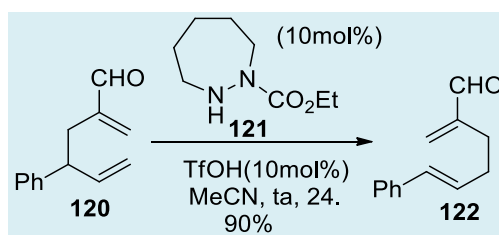
molar) como co-catalisador em CH_3CN como solvente. A reação teve duração de 24 horas, à temperatura ambiente, e o produto **122** foi isolado em 90 % de rendimento.



Esquema 18. Rearranjo de Cope de 1,5-enino contendo um alcino interno na estrutura



Esquema 19. Mecanismo do rearranjo de Cope catalisado por paládio



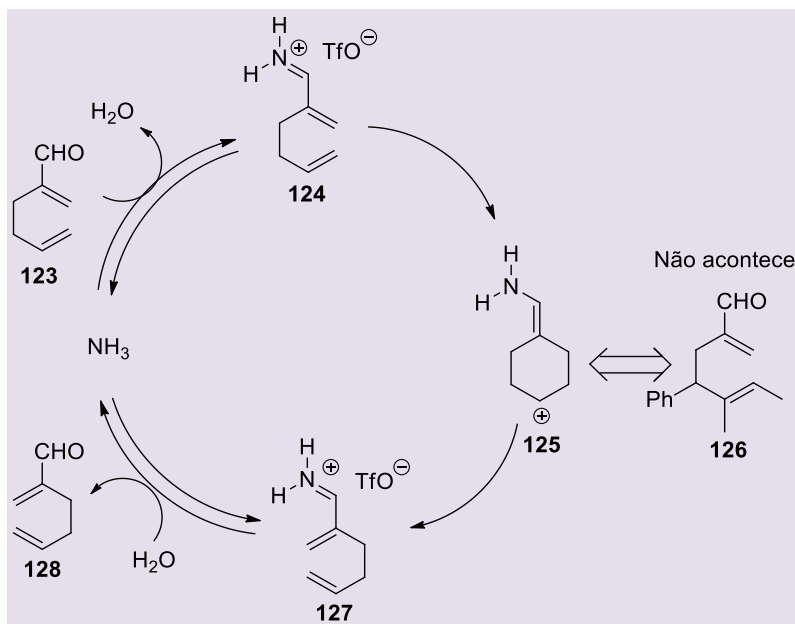
Esquema 20. Rearranjo organocatalítico de Cope de 1,5-hexadieno-2-carboxaldeído catalisado por *N*-acil-hidrazida **121**

A fim de elucidar o mecanismo deste rearranjo com maiores detalhes, os autores realizaram cálculos preliminares DFT (B3LYP / 6-31*) em um substrato

simplificado e utilizando amônia como catalisador. Os cálculos sugeriram uma via stepwise que se processa através de um intermediário carbocátion de baixa

energia, em vez de um mecanismo de reação concertada. Com base nisto, a reação pode ser vista como a adição conjugada do alqueno **123** a um íon imínio α,β -insaturado **124**, seguido de uma fragmentação para fornecer o carbocátion

ciclo-hexila **125** (Esquema 21). Este se assemelha um pouco ao mecanismo de rearranjo induzido pela ciclização que foi proposto para o rearranjo de Cope catalisado por paládio (II) desenvolvido por Overman.⁷²



Esquema 21. Adição íon de imínio α,β -insaturado a alqueno seguido por fragmentação para o carbocátion ciclo-hexila

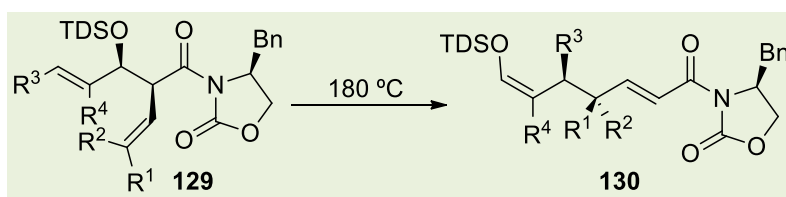
Por outro lado, a dinâmica molecular do rearranjo de Cope de 1,5-hexadieno foi realizada com o método da teoria do funcional da densidade B3LYP/6-31G (d). Após estudo, descobriu-se que os comprimentos de ligação de formação ou ruptura das geometrias do estado de transição são de $1,97 \text{ \AA} \pm 0,15 \text{ \AA}$, o que é definido como a zona de transição.⁷³

4. Rearranjo de Cope Assimétrico

O uso extensivo do rearranjo de Cope assimétrico é um processo geralmente considerado como reversível. Este caráter especial sempre deve ser levado em conta ao planejar uma conversão estereosseletiva para gerar novos centros estereogênicos. A reação pode ser realizada através da introdução de uma força motriz adicional definida pela: a) a perda da deformação anelar, a estabilização iônica nas reações de oxi e aza-Cope; b) e a

inclusão do rearranjo [3,3]-sigmatrópico como um passo em um processo dominó (tal como aza-Cope-Mannich e de aldol-oxi-Cope e reverso)⁷⁴ conduzindo a um produto estável definido.

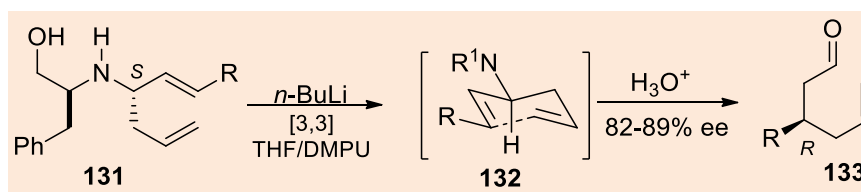
Os rearranjos diastereosseletivos de Cope tiveram muito sucesso ao usar auxiliares quirais.⁷⁵ Os auxiliares quirais de oxazolidinona são tipicamente incorporados a 1,5-dienos (Esquema 22). O rearranjo é rápido e ocorre com um alto grau de diastereosseletividade (97:3). A quiralidade é transferida dos centros estereogênicos presentes nos materiais de partida, uma oxazolidinona quiral e um álcool protegido com grupo silila. O alto grau de seletividade para **130** é atribuído à preferência pela oxazolidinona que reside em uma posição pseudo-equatorial durante o estado de transição devido ao aumento de interações 1,3-diaxiais encontradas na estereoquímica *cis*.



Esquema 22. Rearranjos diastereosseletivos de Cope

Outro tipo de rearranjo de Cope assimétrico é o rearranjo de Amino-Cope. Os rearranjos de Amino-Cope envolvem o rearranjo de 3-amino-1,5-dienos (Esquema 23).⁸¹ Esses rearranjos geralmente levam a produtos do tipo enamina. A incorporação de um grupo amina permite a direcionamento quiral no substrato 1,5-dieno. Tipicamente, os rearranjos de amino-Cope são usados para fornecer aldeídos com β ou γ -estereocentros (Esquema 23). A enantiosseletividade da reação é conseguida incorporando um auxiliar quiral que favorece a conformação na posição equatorial no estado de transição **132** levando à seletividade observada. Uma vez que o

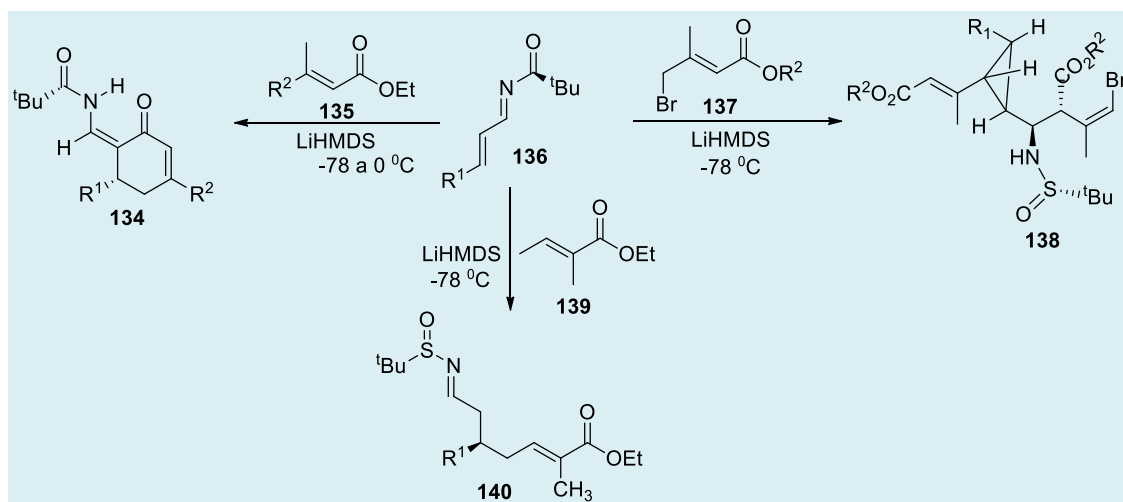
produto aniônico do rearranjo de amino-Cope é formado, o uso de ácido remove o auxiliar quiral via hidrólise para fornecer aldeídos enantioenriquecidos **133**. Por outro lado, a escolha do solvente desempenha um papel fundamental neste rearranjo. O uso apenas de THF proporciona menores enantiosseletividades, variando de 39-77 %, devido à competição com rearranjo do tipo [1,3], que é predominante. Quando coordena o THF com um co-solvente, no caso o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1*H*)-pirimidinona (DMPU), esta rota aumenta a enantiosseletividade (82-89 %), embora os rendimentos sejam menores.⁷⁶



Esquema 23. Rearranjos de Cope assimétrico do tipo Amino-Cope

Recentemente Chogii *et al.*,⁷⁷ relataram novos rearranjos de amino-Cope utilizando iminas quirais conjugadas **134**, as quais foram tratadas com *bis*(trimetilsilil)amida de lítio (LiHMDS) na presença de β -metil cinamato de etila **135**, a baixa temperatura. De acordo com os autores, a adição seletiva de enolato ocorre

imediatamente, seguida pelo rearranjo de amino-Cope acelerado por ânion (Esquema 24). Ainda segundo os autores, o mecanismo do rearranjo amino-Cope foi explorado de acordo com a teoria do funcional da densidade.



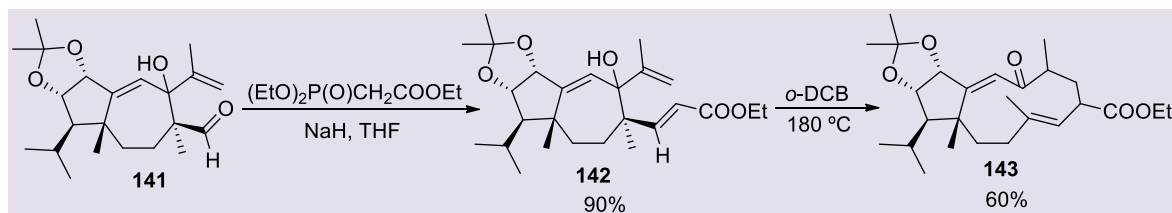
Esquema 24. Rearranjo de amino-Cope utilizando iminas quirais

Em sumário, o rearranjo de 3-amino-Cope não recebeu muita atenção nos últimos 40 anos, apesar das oportunidades óbvias de projetar variantes assimétricas e o potencial atrativo de formação de ligações dos produtos resultantes.

5. Aplicações do Rearranjo de Cope da Química dos Produtos Naturais

Durante os últimos anos, inúmeras aplicações de rearranjos foram relatadas no contexto de sínteses de produtos naturais. Não surpreendentemente, os rearranjos de Cope e Claisen são predominantes, mas o uso de outros rearranjos, também passou a ser descritos.

Um exemplo disso, foi apresentado em 2003, por Metha e Umary.⁷⁸ Segundo os autores o rearranjo oxi-Cope do composto **141** forneceu parte do biciclo 5,11- fundido **143** presente no diterpeno denominado neodolabelana. A formação de uma nova estrutura diterpenoide tricíclico foi gerada através de uma ciclização transanular no anel de 11 membros, presente no esqueleto da neodolabelana e que contém um grupo cicloheptatrieno **142** em ponte, foi também encontrada (Esquema 25). De acordo com os autores, o aldeído **141** foi submetido a uma reação de Horner-Wittig para proporcionar o éster (*E*)- α,β -insaturado **142** como um único diastereoisômero e rendimento de 90%. A ativação térmica de **142** forneceu o composto **143** em rendimento de 60 %.



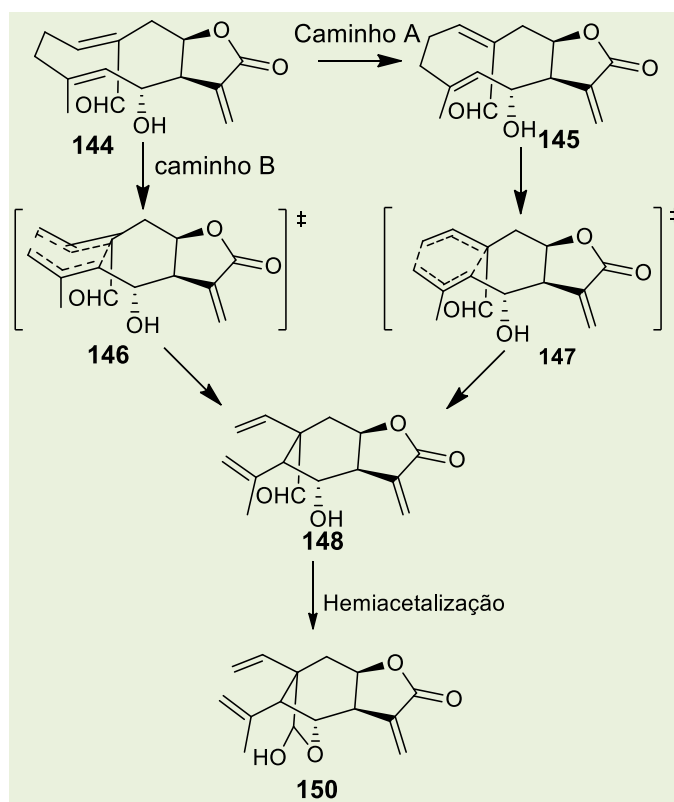
Esquema 25. Protocolo de rearranjo de oxi-Cope para síntese de esqueleto de neodolabelana

Barquera-Lozada e Cuevas⁷⁹ expuseram que elemanas são biogeneticamente formadas a partir de germacranos por

rearranjos de Cope. Segundo os autores, esta reação ocorre normalmente através de um caminho A (Esquema 26), onde ocorre a

isomerização de (*Z,E*)-germacranos **144** para (*E,E*)-germacranos **145** e prossegue por meio de um estado de transição com uma conformação tipo cadeira **147**, de modo a produzir elemans com a configuração correta. No entanto, a transformação de germacrano em elemans pode ser realizada por um caminho B e ocorrer através de um estado de transição tipo barco **146**, isto devido à configuração final da elemans. Contudo este estado de transição (barco) é questionável

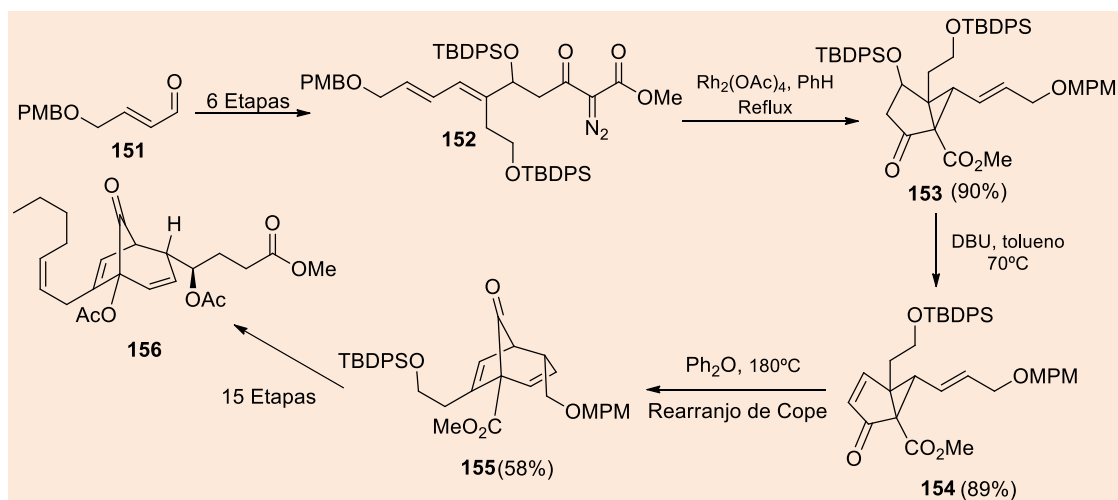
devido à sua alta energia. Os possíveis mecanismos dessa transformação foram estudados segundo referencial da teoria da funcional da densidade. As diferenças mecanísticas entre a transformação de (*Z,E*)-germacranos **144** e (*E,E*)-germacranos **145** também foram estudadas pelos autores. Discussões detalhadas sobre rearranjos de Cope podem ser encontradas em vários estudos e na revisão publicada anteriormente.⁸⁰



Esquema 26. Hipótese biogenética para a transformação do germacrano **144** em elemans **150** através de rearranjo de Cope

Outro exemplo da aplicação rearranjo de Cope na química de produtos naturais é a reação chave para construção do biciclo [3.2.1]-octano, esqueleto de Clavubiciclona **156**, um composto isolado a partir de corais *viridis* *Clavularia* de Okinawa.⁸¹ O divinilciclopropano **153** foi preparado em 8 etapas (34 % de rendimento global) a partir de 4-(*p*-metoxibenziloxi)-2-butenal **151** através de uma ciclopropanação intramolecular catalisada por acetato de ródio (Esquema 27). A eliminação do grupo alcóxido da mistura

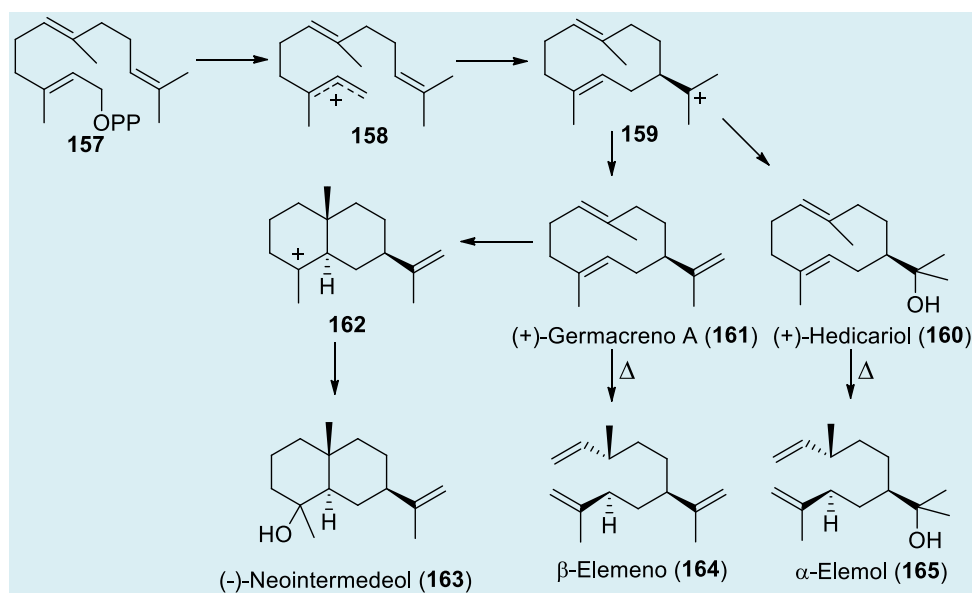
diastereomérica de **153** foi conseguida tratando-a com DBU em tolueno para fornecer o composto **154**, em rendimento de 89 % e como isômero único, o qual foi usado como um precursor do rearranjo Cope. A termólise de uma solução do composto **154** em éter difenílico a 180 °C durante um período de 30 minutos forneceu o produto rearranjado **155** com um rendimento de 58 %. O composto **155** foi reagido em uma sequência de 15 etapas reacionais para fornecer o esqueleto do produto natural **156**.



Esquema 27. Rearranjo de Cope na síntese de (±)-Clavubiciclona

De acordo com Esquema 27, percebe-se claramente que a disposição *trans* do substituinte vinílico no anel ciclopropano em **153** impede um rearranjo [3,3]-sigmatrópico concertado, por conseguinte, o rearranjo de Cope deve prosseguir através de um mecanismo de radical duplo.⁸² Atualmente, assim como o rearranjo de Claisen, o rearranjo de Cope em conjugação com outras reações é considerado como um método de fundamental importância na síntese de produtos naturais.⁸³

O rearranjo de Cope foi utilizado por Nowicki,⁸⁴ na síntese do sesquiterpeno de ocorrência natural, denominado de elemol (**165**), que é um componente do óleo essencial galbano (Esquema 28). Ao utilizar o substrato **157** houve a formação do composto **159** que produziu diversos sesquiterpenos, com α -elemol **165** (44,3 %) como principal produto, β -elemeno **164** (49,3 %) e outros produtos. Segundo os autores, é provável que o β -elemeno **164** seja um produto de degradação térmica do germacreno A **161**, enquanto a degradação térmica do (+)-hedicariol forneceu α -elemol **165**.



Esquema 28. Síntese do sesquiterpeno de ocorrência natural elemol **165** e β -elemenol **164**

Algumas das vantagens básicas oferecidas pelos rearranjos [3,3]-sigmatrópicos são o fato dos compostos serem obtidos em bons rendimentos e produzir poucos resíduos (pois muitas dessas reações não envolvem catalisadores). Através do rearranjo de Cope é possível obter vários compostos sesquiterpenoides valiosos que estão presentes em pequenas quantidades em óleos naturais.

Os alcalóides do tipo Hapalindol são uma classe estruturalmente diversificada de produtos naturais derivados de

cianobactérias, definidos pelos mais variados sistemas de anéis policíclicos e por apresentar diversas atividades biológicas. Este tipo de composto é obtido por rearranjo de Cope, haja vista que o mesmo é bastante utilizado na síntese de produtos naturais. Em 2015, Li *et al.*,⁸⁵ identificaram um inesperado intermediário biossintético **166** (Figura 4), produto resultante do rearranjo de Cope seguida pela ciclização para gerar o núcleo de hapalindol. Este é um exemplo raro de rearranjo de Cope na biossíntese de produtos naturais.⁸⁶⁻⁸⁸

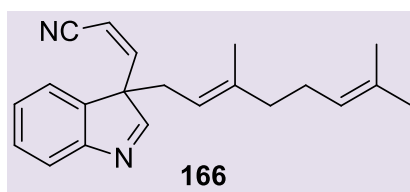
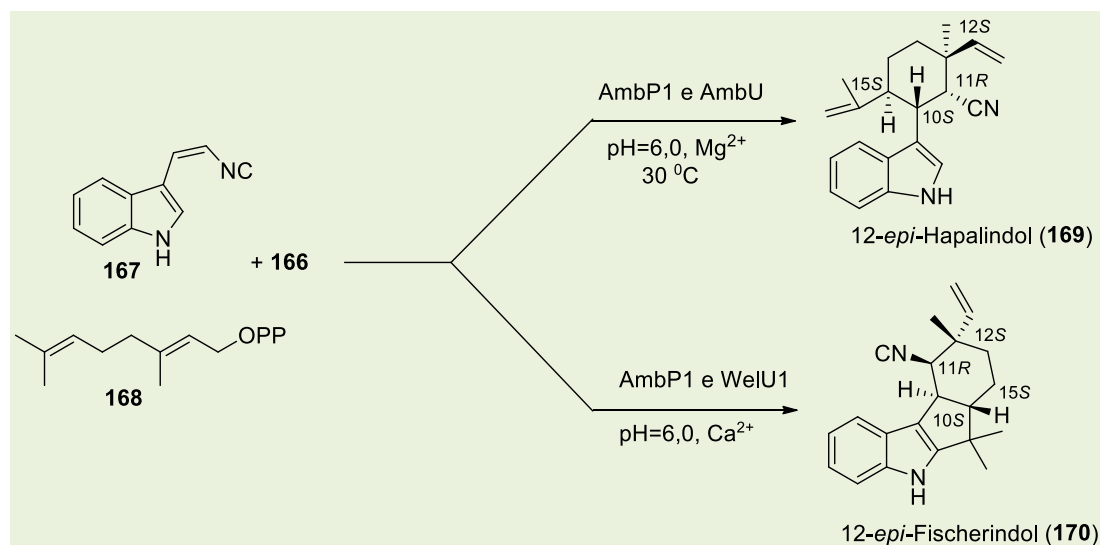


Figura 4. Intermediário biossintético obtidos através do rearranjo de Cope

Esta descoberta foi inicialmente expandida para incluir outras reações e revelou que as configurações observadas nesta classe de alcaloides são geradas a partir do intermediário **166**, transformadas em produtos de forma regio e estereoespecífica

(Esquema 29).^{89,90} A rota biossintética consistiu em submeter o indol prenillado **166** a um rearranjo de Cope catalisado pelas enzimas AmbP1, AmbU e WelU1 para fornecer o intermediário **174**.



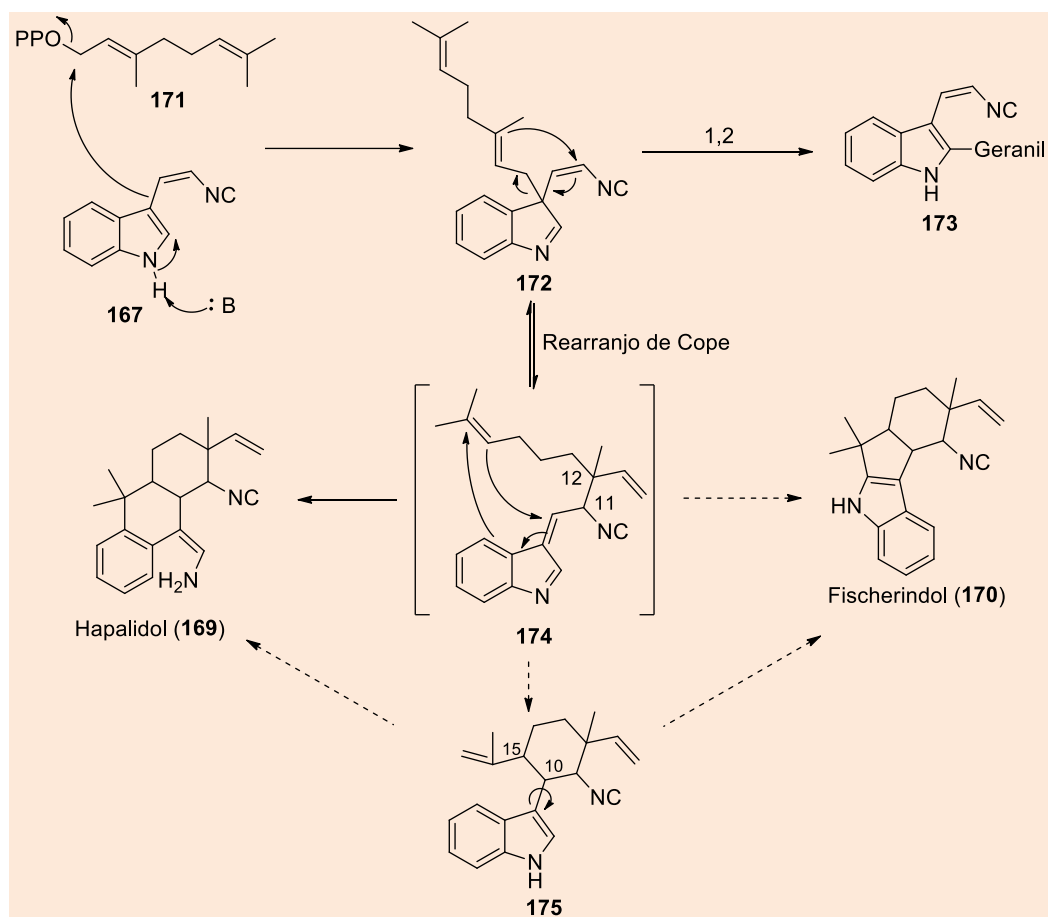
Esquema 29. Via biossintética e estereoquímicas da hapalindol e fischerindol

A proposta mecanística envolve inicialmente a união do indol **167** e o composto **168** para gerar o intermediário biossintético **174**, onde é definida a estereoquímica nas posições 11 e 12 dos produtos finais; em seguida a ciclização do intermediário **174** fornece o composto **175**, que define a estereoquímica nas posições 10 e 15 dos produtos finais. Posteriormente, **174** é convertido hapalindol **169** e fischerindol **170** (Esquema 30).⁹¹

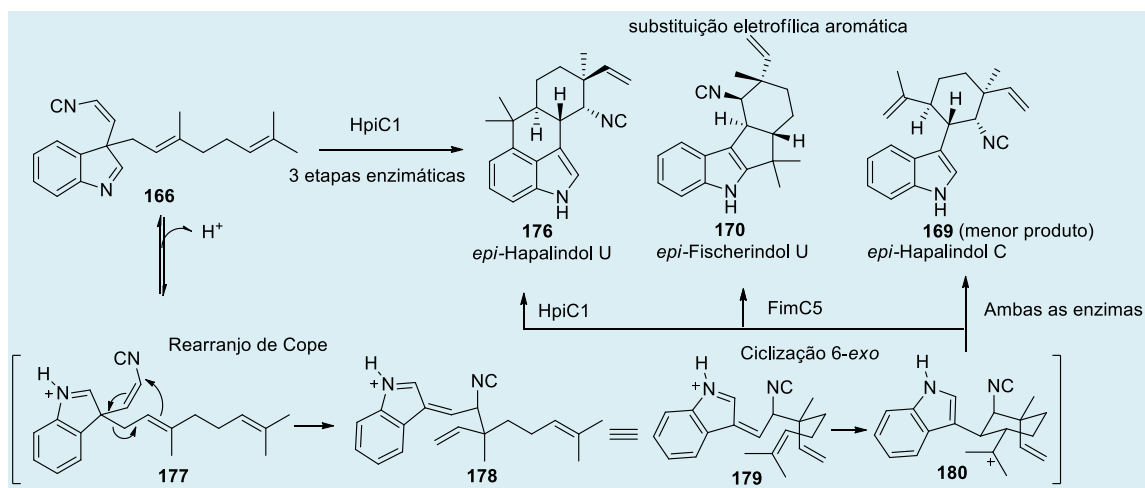
Recentemente, Newmister *et al.*,⁹² relataram a estrutura cristalina da enzima HpiC1, a qual catalisa a formação de 12-*epi*-Hapalindol U *in vitro*. Os cálculos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) no mecanismo e nas simulações de dinâmica molecular fornecem informações detalhadas sobre os processos enzimáticos que controlam a formação do produto. A análise mutacional e os métodos computacionais identificaram que os resíduos chave para um rearranjo [3,3]-sigmatrópico é catalisado por ácido e determinante para controlar a posição da

substituição eletrofílica aromática levando a uma mudança de hapalindol para alcaloides fischerindol (Esquema 31). Segundo os autores, a enzima FimC5, que produz o principal produto 12-*epi*-fischerindole **170**, com configuração estereoquímica idêntica à de **169** em C10, C11, C12 e C15, difere no local de C-ligação do anel à porção indol. Isso sugere que as enzimas direcionam o local de substituição aromática eletrofílica terminal, proporcionando o controle regioquímico que diferencia os hapalindóis e fischerindol. Tanto o HpiC1 quanto o FimC5 produzem baixos níveis de 12-*epi*-hapalindole **169**.

Finalizando, enquanto outras reações podem unir duas subunidades e criar um novo vínculo, os pontos fortes dos rearranjos de Cope derivam de sua capacidade de permitir uma reorganização estrutural com uma acumulação incomparável de complexidade. As aplicações recentes que ilustram rearranjos de Cope também foram descritos por outros pesquisadores.⁹³⁻¹⁰⁰



Esquema 30. Proposta mecanística para obtenção de de hapalindole e fischerindole



Esquema 31. Os sistemas de anel de núcleo de hapalindole e fischerindole obtidos através do intermediário biossintético **166**

6. Considerações Finais

O rearranjo de Cope é um tipo de rearranjos [3,3]-sigmatrópico de muita relevância no campo da Síntese Orgânica. Ele é uma ferramenta poderosa para a construção de novas ligações C-C de configuração

definida. O rearranjo de Cope tem larga aplicação em síntese total de produtos naturais.

Por outro lado, o rearranjo de Cope continua a inspirar novos métodos e estratégias na preparação de um grupo diversificado de moléculas complexas e funcionalizadas. Nesta revisão relatamos: a) a importância rearranjos de Cope; b) os principais rearranjos de Cope mais usados em Síntese Orgânica; c) rearranjos de Cope aplicados à Química de Produtos Naturais.

Convém também destacar que as variantes assimétricas dos rearranjos de Cope estão ganhando interesse crescente. Porém, nesta revisão além de abordar as descobertas recentes e as aplicações sintéticas no campo do rearranjo de cope assimétrico, também adicionou algumas perspectivas interessantes, que fornecem uma base para novas investigações futuras.

Agradecimentos

Os autores deste trabalho agradecem a todas as agências de fomento que financiaram a nossa pesquisa: CAPES, CNPq e FACEPE pelas bolsas concedidas aos estudantes de Iniciação Científica e Pós-Graduação.

Referências Bibliográficas

- ¹ Cope, A. C.; Hardy, E. M. The Introduction of Substituted Vinyl Groups. V. A Rearrangement Involving the Migration of an Allyl Group in a Three-Carbon System. *Journal of The American Chemical Society* **1940**, *62*, 441. [CrossRef]
- ² Hoffmann, R.; Stohrer, W. D. Cope rearrangement revisited. *Journal of The American Chemical Society* **1971**, *93*, 6941. [CrossRef]
- ³ Wendt, K. U.; Schulz, G. E.; Corey, E. J. Liu, D. R. Enzyme Mechanisms for Polycyclic Triterpene Formation. *Angewandte Chemie*

International Edition **2000**, *39*, 2812. [CrossRef] [PubMed]

⁴ Yoder, R. A.; Johnston, J. N. A Case Study in Biomimetic Total Synthesis: Polyolefin Carbocyclizations to Terpenes and Steroids. *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 4730. [CrossRef] [PubMed]

⁵ Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. Transition Metal Chemistry of Cyclopropenes and Cyclopropanes. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 3117. [CrossRef] [PubMed]

⁶ Lu, B.-L.; Dai, L.; Shi, M. Strained small rings in gold-catalyzed rapid chemical transformations. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 3318. [CrossRef] [PubMed]

⁷ Seiser, T.; Cramer, N. Enantioselective metal-catalyzed activation of strained rings. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 2835. [CrossRef] [PubMed]

⁸ Leemans, E.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. Ring Expansion of Cyclobutylmethylcarbenium Ions to Cyclopentane or Cyclopentene Derivatives and Metal-Promoted Analogous Rearrangements. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 3268. [CrossRef] [PubMed]

⁹ Furstner, A.; Aissa, C. PtCl₂-Catalyzed Rearrangement of Methylenecyclopropanes. *Journal of The American Chemical Society* **2006**, *128*, 6306. [CrossRef] [PubMed]

¹⁰ Seiser, T.; Saget, T.; Tran, D. N.; Cramer, N. Cyclobutanes in catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 7740. [CrossRef] [PubMed]

¹¹ Mauleón, P.; Krinsky, J. L.; Toste, F. D. Mechanistic Studies on Au(I)-Catalyzed [3,3]-Sigmatropic Rearrangements using Cyclopropane Probes. *Journal of The American Chemical Society* **2009**, *131*, 4513. [CrossRef] [PubMed]

¹² Freitas, J. J. R.; Avelino, R. A.; Mata, M. M. S.; Santos, C. S.; Almeida, C. L. A.; Freitas, J. C. R.; Freitas Filho, J. R. Rearranjos de Claisen mais Usados em Síntese Orgânica: Uma Revisão. *Revista Virtual de Química* **2017**, *9*, 1597. [CrossRef]

- ¹³ Zora, M. NICS evaluation for Cope rearrangements of *cis*-1,2-divinylcyclopropane and *cis*-1,2-divinylcyclobutane. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2004**, 681, 113. [CrossRef]
- ¹⁴ Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., Springer: New York, 2007. [Link]
- ¹⁵ Nubbemeyer, U. Recent Advances in Asymmetric [3,3]-Sigmatropic Rearrangements. *Synthesis* **2003**, 34, 961. [CrossRef]
- ¹⁶ Allin, S. M.; Baird, R. D. Development and Synthetic Applications of Asymmetric (3,3) Sigmatropic Rearrangements. *Current Organic Chemistry* **2001**, 5, 395. [CrossRef]
- ¹⁷ Watson, M. P.; Overman, L. E.; Bergman, R. G. Kinetic and Computational Analysis of the Palladium(II)-Catalyzed Asymmetric Allylic Trichloroacetimidate Rearrangement: Development of a Model for Enantioselectivity. *Journal of The American Chemical Society* **2007**, 129, 5031. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁸ Hansen, J. H.; Gregg, T. M.; Ovalles, S. R.; Lian, Y.; Autschbach, J.; Davies, H. M. L. On the Mechanism and Selectivity of the Combined C–H Activation/Cope Rearrangement. *Journal of The American Chemical Society* **2011**, 133, 5076. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ Lian, Y.; Davies, H. M. L. Combined C–H Functionalization/Cope Rearrangement with Vinyl Ethers as a Surrogate for the Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction. *Journal of The American Chemical Society* **2011**, 133, 11940. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁰ Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. [3,3]-Sigmatropic rearrangements: recent applications in the total synthesis of natural products. *Chemical Society Reviews* **2009**, 38, 3133. [CrossRef] [PubMed]
- ²¹ Khripach, V. A.; Zhabinskii, V. N.; Fando, G. P.; Khripach, N. B.; Schneider, B. Synthesis and radical oxidation of steroidal 1-oxo-5 α -alcohols. *ARKIVOC* **2008**, 9, 20. [CrossRef]
- ²² Cai, Z.; Yongpruksa, N.; Harmata, M. Total Synthesis of the Terpenoid Buddledone A: 11-Membered Ring-Closing Metathesis. *Organic Letters* **2012**, 14, 1661. [CrossRef] [PubMed]
- ²³ Ilardi, E. A.; Isaacman, M. J.; Qin, Y.-C.; Shelly, S. A.; Zakarian, A. Consecutive Sigmatropic Rearrangements in the Enantioselective Total Synthesis of (–)-Joubertinamine and (–)-Mesembrine. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3261. [CrossRef]
- ²⁴ Yu, X.; Su, F.; Liu, C.; Yuan, H.; Zhao, S.; Zhou, Z.; Quan, T.; Luo, T. Enantioselective Total Syntheses of Various Amphilectane and Serrulatane Diterpenoids via Cope Rearrangements. *Journal of The American Chemical Society* **2016**, 138, 6261. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁵ Sathyamoorthi, G.; Thangaraj, K.; Srinivasan, P. C.; Swaminathan, S. Synthesis of a Potential Steroid Intermediate by Anionic Oxy-cope Rearrangement. *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 4427. [CrossRef]
- ²⁶ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conversion of Orbital Symmetry*, Academic Press: New York, 1970. [Link]
- ²⁷ Tantillo, D. J.; Hoffmann, R. Fickle Hexadienes. Manipulating the Relative Energies of Chairlike and Boatlike Transition Structures for the Cope Rearrangement. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 1419. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁸ Doering, W. V. E.; Roth, W. R. Thermische Umlagerungsreaktionen. *Angewandte Chemie International Edition* **1963**, 75, 27. [CrossRef]
- ²⁹ Özkan, I.; Zora, M. Transition structures, energetics, and secondary kinetic isotope effects for cope rearrangements of *cis*-1,2-divinylcyclobutane and *cis*-1,2-divinylcyclopropane: a DFT study. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68, 9635. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁰ Zora, M.; Özkan, I.; Danisman, M. F. Transition structures and energetics for the Cope rearrangement of *cis*-1,2-divinylcyclopropane: an ab initio study. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2003**, 636, 9. [CrossRef]
- ³¹ Zora, M. NICS evaluation for Cope rearrangements of *cis*-1,2-divinylcyclopropane and *cis*-1,2-divinylcyclobutane. *Journal of*

- Molecular Structure: THEOCHEM* **2004**, *681*, 113. [CrossRef]
- ³² Doering, W. E; Roth, W. R. A rapidly reversible degenerate cope rearrangement: Bicyclo[5.1.0]octa-2,5-diene. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 715. [CrossRef]
- ³³ Klärner, F.-G.; Jones Jr, M.; Magid, R. M.; William von Eggers Doering's Many Research Achievements during the First 65 Years of his Career in Chemistry. *Accounts of Chemical Research* **2009**, *42*, 169. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁴ Zora, M. A comparison of the Cope rearrangements of *cis*-1,2-divinylcyclopropane, *cis*-2,3-divinylaziridine, *cis*-2,3-divinyloxirane, *cis*-2,3-divinylphosphirane, and *cis*-2,3-divinylthiirane: a DFT study. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 6018. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁵ Zora, M.; Özkan, I. Transition structures and energetics for the Cope rearrangement of *cis*-1,2-divinylcyclobutane: an ab initio study. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2003**, *625*, 251. [CrossRef]
- ³⁶ Malachowski, W. P.; Banerji, M. Sequential Birch reduction–allylation and Cope rearrangement of *o*-anisic acid derivatives. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 8183. [CrossRef]
- ³⁷ Khatri, B. B.; Sieburth, S. M. Enyne-2-pyrone [4+4]-Photocycloaddition: Sesquiterpene Synthesis and a Low-Temperature Cope Rearrangement. *Organic Letters* **2015**, *17*, 4360. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁸ Berson, J. A.; Jones, M. A Synthesis of Ketones by the Thermal Isomerization of 3-Hydroxy-1,5-hexadienes. The Oxy-Cope Rearrangement. *Journal of The American Chemical Society* **1964**, *86*, 5019. [CrossRef]
- ³⁹ Viola, A.; Iorio, E. J. Vapor phase thermolyses of 3-hydroxy-1,5-hexadienes. V. Preparation of allyl vinyl ketone. *The Journal of Organic Chemistry* **1970**, *35*, 856. [CrossRef]
- ⁴⁰ Evans, D. A.; Golob, A. M. [3,3]Sigmatropic rearrangements of 1,5-diene alkoxides. Powerful accelerating effects of the alkoxide substituent. *Journal of The American Chemical Society* **1975**, *97*, 4765. [CrossRef]
- ⁴¹ Woodland, C. A.; Crawley, G. C.; Hartley, R. C. Stereoselectivity in the anionic oxy-Cope rearrangement of acyclic vinyl sulfides. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 1227. [CrossRef]
- ⁴² Kim, S.-H.; Cho, S. Y.; Cha, J. K. On the stereochemistry of anion-accelerated [1,3]-sigmatropic rearrangement of 2-vinylcyclobutanols. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 8769. [CrossRef]
- ⁴³ Chu, Y.; White, J. B.; Duclos, B. A. Acid-induced transannular cyclization of 2-methyl- and 10-methyl-5-cyclodecenone. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 3815. [CrossRef]
- ⁴⁴ Sarkar, A.; Ganesh, S.; Sur, S.; Mandal, S. K.; Swamy, V. M.; Maity, B. C.; Kumar, T. S. Contraintuitive stereocontrol: *endo*-selective nucleophilic additions on an arene–tricarboxylchromium template. *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, *624*, 18. [CrossRef]
- ⁴⁵ Brummond, K. M.; DeForrest, J. E. Synthesizing Allenes Today (1982-2006). *Synthesis* **2007**, 795. [CrossRef]
- ⁴⁶ Huq, C. A. M. A.; Sivakumar, S. Diheteroaromatic dianionic oxy-Cope rearrangement route to the synthesis of novel heterocyclic compounds. *Indian Journal of chemistry* **2014**, *53B*, 723. [Link]
- ⁴⁷ Abdelhamid, I. A.; Abdelmoniem, A. M.; Fohrer, J.; Bardenhorst, I.; Wartchow, R.; Butenschon, H. Dianionic Oxy-Cope Rearrangement with Benzil Derivatives: *meso*-Selective 3,3-Coupling of Two Tetrahydrofuran Moieties. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017*, 6951. [CrossRef]
- ⁴⁸ Maurin, P.; Kim, S.-H.; Cho, S. Y.; Cha, J. K. On the Mechanism of the Anionic Oxy-Cope Rearrangement of *trans*-1,2-Dialkenylcyclobutanols. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42*, 5044. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁹ Krause, N.; Hoffmann-Röder, A.; Canisius, J. From Amino Acids to Dihydrofurans: Functionalized Allenes in Modern Organic Synthesis. *Synthesis* **2002**, 1759. [CrossRef]

- ⁵⁰ Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. Enantioselective Synthesis of and with Allenes. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 2933. [CrossRef]
- ⁵¹ Sydnes, L. K. Allenes from Cyclopropanes and Their Use in Organic Synthesis — Recent Developments. *Chemical Reviews* **2003**, *103*, 1133. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵² Wei, L.-L.; Xiong, H.; Hsung, R. P. The Emergence of Allenamides in Organic Synthesis. *Accounts of Chemical Research* **2003**, *36*, 773. [CrossRef] [PubMed];
- ⁵³ Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. Synthesis of allenes with organometallic reagents. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11671. [CrossRef]
- ⁵⁴ Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. Synthesis and properties of allenic natural products and pharmaceuticals. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 1196. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁵ Miesch, M. Synthesis of α -Allenic Esters (Acids). *Synthesis* **2004**, *5*, 746. [CrossRef]
- ⁵⁶ Bruneau, C.; Renaud, J.-L. Allenes and Cumulenes, In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, 2a Ed., Elsevier: Oxford, 2005. [Link]
- ⁵⁷ Ma, S.; Hao, X.; Huang, X. Reversed Stereoselectivity in Iodohydroxylation of Allenyl Sulfides. An Efficient Synthesis of (Z)-3-Organosulfur-2-iodo-2-propenols. *Organic Letters* **2003**, *5*, 1217. [CrossRef]
- ⁵⁸ Banert, K.; Groth, S.; Hückstädt, H.; Lehmann, J.; Schlott, J.; Vrobel, K. Rearrangement Reactions; 12: [1] Synthesis and Reactions of Isothiocyanate Substituted Allenes. *Synthesis*, **2002**, *10*, 1423.
- ⁵⁹ Horino, Y.; Luzung, M. R.; Toste, F. D.; Stereoselective Synthesis of Vinylsilanes by a Gold(I)-Catalyzed Acetylenic Sila-Cope Rearrangement. *Journal of The American Chemical Society* **2006**, *128*, 11364. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁰ Wang, D.; Gautam, L. N. S.; Bollinger, C.; Harris, A.; Li, M.; Shi, X. 1,2,3-Triazole Bound Au(I) (TA-Au) as Chemoselective Catalysts in Promoting Asymmetric Synthesis of Substituted Allenes. *Organic Letters* **2011**, *13*, 2618. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶¹ Bugoni, S.; Merlini, V.; Porta, A.; Gaillard, S.; Zononi, G.; Nolan, S. P.; Vidari, G. Competitive Gold-Promoted Meyer-Schuster and oxy-Cope Rearrangements of 3-Acyloxy-1,5-enynes: Selective Catalysis for the Synthesis of (+)-(S)- γ -Ionone and (–)-(2S,6R)-cis- γ -Irone. *Chemistry A European Journal* **2015**, *21*, 14068. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶² Huntsman, W. D.; De Boer, J. A.; Woosely, M. H. The Thermal Rearrangement of 1-Alken-5-yne and 1,2,5-Alkatrienes. *Journal of The American Chemical Society* **1966**, *88*, 5846. [CrossRef]
- ⁶³ Hopf, H. Thermische isomerisierungen, IV die propargyl-cope-umlagerung von 4-methylhexadien-(1.2)-in-(5). *Tetrahedron Letters* **1972**, *13*, 3571. [CrossRef]
- ⁶⁴ Owens, K. A.; Berson, J. A. Exclusion of a 1,4-cyclohexenediyl as a metastable intermediate in the [3,3] sigmatropic rearrangement of a 1-hexen-5-yne. *Journal of The American Chemical Society* **1988**, *110*, 627. [CrossRef]
- ⁶⁵ Tranter, R. S.; Tang, W.; Anderson, K. B.; Brezinsky, K. Shock Tube Study of Thermal Rearrangement of 1,5-Hexadiyne over Wide Temperature and Pressure Regime. *Journal of Physical Chemistry A* **2004**, *108*, 3406. [CrossRef]
- ⁶⁶ Black, K. A.; Wilsey, S.; Houk, K. N. Alkynes, Allenes, and Alkenes in [3,3]-Sigmatropy: Functional Diversity and Kinetic Monotony. A Theoretical Analysis. *Journal of The American Chemical Society* **1998**, *120*, 5622. [CrossRef]
- ⁶⁷ Xia, Y.; Zhou, F.; Li, Y.; Li, W. Effect of electron-withdrawing group on the [3,3]-sigmatropic rearrangements of 1,5-enynes, 1,5-diyne and 1,2-diene-5-yne: A theoretical study. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2009**, *904*, 69. [CrossRef]
- ⁶⁸ Scott, S. K.; Grenning, A. J. An Enyne Cope Rearrangement Enables Polycycloalkane Synthesis from Readily Available Starting Materials. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 8125. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁹ Siebert, M. R.; Tantillo, D. J. Transition-State Complexation in Palladium-Promoted [3,3] Sigmatropic Shifts. *Journal of The American Chemical Society* **2007**, *129*, 8686. [CrossRef] [PubMed]

- ⁷⁰ Overman, L. E.; Renaldo, A. E. Catalyzed Sigmatropic Rearrangements. 10. Mechanism of the Palladium Dichloride Catalyzed Cope Rearrangement of Acyclic Dienes. A Substituent Effect Study. *Journal of The American Chemical Society* **1990**, *112*, 3945. [CrossRef]
- ⁷¹ Gebauer, K.; Schneider, C. The First Organocatalytic Cope Rearrangement. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 14208. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷² Overman, L. E.; Knoll, F. M. Catalyzed sigmatropic rearrangements. 5. Palladium(II) chloride catalyzed Cope rearrangements of acyclic 1,5-dienes. *Journal of The American Chemical Society* **1980**, *102*, 865. [CrossRef]
- ⁷³ Mackey, J. L.; Yang, Z.; Houk, K. N. Dynamically concerted and stepwise trajectories of the Cope rearrangement of 1,5-hexadiene. *Chemical Physics Letters* **2017**, *683*, 253. [CrossRef]
- ⁷⁴ Knight, S. D.; Overman, L. E.; Pairedeau, G. Asymmetric Total Syntheses of (-)- and (+)-Strychnine and the Wieland-Gumlich Aldehyde. *Journal of The American Chemical Society* **1995**, *117*, 5776. [CrossRef]
- ⁷⁵ Schneider, C. The Silyloxy-Cope Rearrangement of *Syn*-Aldol Products: Evolution of a Powerful Synthetic Strategy. *Synlett* **2001**, *2001*, 1079. [CrossRef]
- ⁷⁶ Allin, S. M.; Baird, R. D.; Lins, R. J. Synthetic Applications of the Amino-Cope Rearrangement: Enantioselective Synthesis of Some Tetrahydropyrans. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 4195. [CrossRef]
- ⁷⁷ Chogii, I.; Das, P.; Fell, J. S.; Scott, K. A.; Crawford, M. N.; Houk, K. N.; Njardarson, J. T. New Class of Anion-Accelerated Amino-Cope Rearrangements as Gateway to Diverse Chiral Structures. *Journal of The American Chemical Society* **2017**, *139*, 13141. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷⁸ Mehta, G.; Umarye, J. D. Studies towards the total synthesis of novel dolabellane-type diterpenoids: construction of the 5,11-fused bicyclic framework. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 7285. [CrossRef]
- ⁷⁹ Barquera-Lozada, J. E.; Cuevas, G. Are boat transition states likely to occur in Cope rearrangements? A DFT study of the biogenesis of germacrane. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2017**, *13*, 1969. [CrossRef]
- ⁸⁰ Tantillo, D. J. Speeding Up Sigmatropic Shifts-To Halve or to Hold. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49*, 741. [CrossRef]
- ⁸¹ Ito, H.; Takeguchi, S.; Kawagishi, T.; Iguchi, K. Total Synthesis of (±)-Clavubicyclone. *Organic Letters* **2006**, *8*, 4883. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸² Ito, H.; Kobayashi, T.; Hasegawa, M.; Iguchi, K. An efficient constructive method for a tricyclic system: an important intermediate for the synthesis of tricycloclavulone. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 1259. [CrossRef]
- ⁸³ Cameron, A.; Fisher, B.; Fisk, N.; Hummel, J.; White, J. M.; Krenske, E. H.; Rizzacasa, M. A. Towards the Synthesis of Dihydrooxepino[4,3-*b*]pyrrole-Containing Natural Products via Cope Rearrangement of Vinyl Pyrrole Epoxides. *Organic Letters* **2015**, *17*, 5998. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸⁴ Nowicki, J. Claisen, Cope and Related Rearrangements in the Synthesis of Flavour and Fragrance Compounds. *Molecules* **2000**, *5*, 1033. [CrossRef]
- ⁸⁵ Li, S.; Lowell, A. N.; Yu, F.; Raveh, A.; Newmister, S. A.; Bair, N.; Schaub, J. M.; Williams, R. M.; Sherman, D. H. Hapalindole/Ambiguine biogenesis is mediated by a Cope rearrangement, C-C bond-forming cascade. *Journal of The American Chemical Society* **2015**, *137*, 15366. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸⁶ Luk, L. Y. P.; Qian, Q.; Tanner, M. E. A Cope rearrangement in the reaction catalyzed by dimethylallyltryptophan synthase? *Journal of The American Chemical Society* **2011**, *133*, 12342. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸⁷ Tanner, M. E.; Mechanistic studies on the indole prenyltransferases. *Natural Product Reports* **2015**, *32*, 88. [CrossRef] [PubMed]

- ⁸⁸ DeClue, M. S.; Baldridge, K. K.; Künzler, D. E.; Kast, P.; Hilvert, D. Isochorismate pyruvate lyase: a pericyclic reaction mechanism? *Journal of The American Chemical Society* **2005**, *127*, 15002. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸⁹ Li, S.; Lowell, A. N.; Newmister, S. A.; Yu, F.; Williams, R. M.; Sherman, D. H. Decoding cyclase-dependent assembly of hapalindole and fischerindole alkaloids. *Nature Chemical Biology* **2017**, *13*, 467. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁰ Zhu, Q.; Liu, X. Discovery of a calcium-dependent enzymatic cascade for the selective assembly of hapalindole-type alkaloids: on the biosynthetic origin of hapalindole U. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 9062. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹¹ Zhu, Q.; Liu, X.; Molecular and genetic basis for early stage structural diversifications in hapalindole-type alkaloid biogenesis. *Chemical Communications* **2017**, *53*, 2826. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹² Newmister, S.A.; Li, S.; Garcia-Borràs, M.; Sanders, J. N.; Yang, S.; Lowell, A. N.; Yu, F.; Smith, J. L.; Williams, R. M.; Houk, K. N.; Sherman, D. H. Structural basis of the Cope rearrangement and cyclization in hapalindole biogenesis. *Nature Chemical Biology* **2018**, *14*, 345. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹³ Yu, X.; Su, F.; Liu, C.; Yuan, H.; Zhao, S.; Zhou, Z.; Quan, T.; Luo, T. Enantioselective Total Syntheses of Various Amphilectane and Serrulatane Diterpenoids via Cope Rearrangements. *Journal of The American Chemical Society* **2016**, *138*, 6261. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁴ Painter, P. P.; Wong, B. M.; Tantillo, D. J. Facilitating the Cope Rearrangement by Partial Protonation: Implications for Synthesis and Biosynthesis. *Organic Letters* **2014**, *16*, 4818. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁵ Abdelhamid, I. A.; Abdelmoniem, A. M.; Fohrer, J.; Bardenhorst, I.; Wartchow, R.; Butenschon, H. Dianionic Oxy-Cope Rearrangement with Benzil Derivatives: *meso*-Selective 3,3-Coupling of Two Tetrahydrofuran Moieties. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, 6951. [CrossRef]
- ⁹⁶ Schleif, T.; Mieres-Perez, J.; Henkel, S.; Ertelt, M.; Borden, W. T.; Sander, W. The Cope Rearrangement of 1,5-Dimethylsemibullvalene-2(4)-d₁: Experimental Evidence for Heavy-Atom Tunneling. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 10746. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁷ Kucherenko, A. S.; Kostenko, A. A.; Gerasimchuk, V. V.; Zlotin, S. G. Stereospecific diaza-Cope rearrangement as an efficient tool for the synthesis of DPEDA pyridine analogs and related C₂-symmetric organocatalysts. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2017**, *15*, 7028. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁸ Klaus, V.; Wittmann, S.; Senn, H. M.; Clark, J. S. Synthesis of fused tricyclic systems by thermal Cope rearrangement of furan-substituted vinyl cyclopropanes. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, *16*, 3970. [CrossRef]
- ⁹⁹ Liu, L.; Cheng, H.-L.; Ma, W.-Q.; Hou, S.-H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, F.-M.; Zhang, X.-M.; Wang, S.-H. Improved synthesis of 8-oxabicyclo[3.2.1]octanes via tandem C-H oxidation/oxa-[3,3] Cope rearrangement/aldol cyclization. *Chemical Communications* **2018**, *54*, 196. [CrossRef]
- ¹⁰⁰ Merlo, A. A.; *Reações Pericíclicas: uma Sinfonia de Moléculas e Elétrons*, Editora da UFRGS: Porto Alegre, 2012.