Artigo

Ácidos 3-Aciltetrâmicos: Uma Breve Abordagem sobre Aspectos Biológicos e Sintéticos

Souza, A. S.*

Rev. Virtual Quim., 2017, 9 (3), 1098-1116. Data de publicação na Web: 17 de março de 2017<http://rvq.sbq.org.br>**3-Acyltetramics Acids: A Brief Approach on Biological and Synthetical Aspects**

Abstract: The tetramic acids are pyrrolidine-2,4-dione heterocycles found in nature mainly in its 3-acylated form and is present in the main structure of many natural products related to a variety of biological activities, namely antibacterial, antiprotozoal, antitumor and antiviral. Despite their biological importance, a scarce number of efficient synthetic methodologies for the preparation of 3-acyl-tetramic acids is described in the literature, being the direct C-acylation reaction of tetramic acids with carboxylic acids the most reported one.

Keywords: Tetramic acids; 3-acyltetramic acids; biological activity; synthesis.

Resumo

Os ácidos tetrâmicos são heterociclos pirrolidino-2,4-dionas encontrados na natureza principalmente em sua forma 3-acilada e estão presentes nas estruturas principais de muitos produtos naturais relacionados a uma variedade de atividades biológicas, nomeadamente antibacteriana, antiprotozoária, antitumoral e antiviral. Apesar das suas importâncias biológicas, um número restrito de metodologias sintéticas eficientes para a obtenção de ácidos 3-aciltetrâmicos é descrita na literatura, sendo a reação de C-acilação direta de ácidos tetrâmicos com ácidos carboxílicos a mais relatada.

Palavras-chave: Ácidos tetrâmicos; ácidos 3-aciltetrâmicos; atividade biológica; síntese.

* Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Laboratório 111, Campus do Valonguinho, Outeiro de S. João Batista s/n Centro, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

✉ acacio.farma@gmail.com

DOI: [10.21577/1984-6835.20170067](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170067)

Ácidos 3-Aciltetrâmicos: Uma Breve Abordagem sobre Aspectos Biológicos e Sintéticos

Acácio Silva de Souza

Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Laboratório 111, Campus do Valonguinho, Outeiro de S. João Batista s/n Centro, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

* acacio.farma@gmail.com

Recebido em 20 de dezembro de 2016. Aceito para publicação em 15 de março de 2017

1. Introdução
2. Aspectos Gerais dos ácidos 3-aciltetrâmicos
3. Propriedades biológicas dos ácidos 3-aciltetrâmicos
 - 3.1. Atividade antibacteriana
 - 3.2. Atividade antitumoral
 - 3.3. Atividade antiviral
4. Síntese de ácidos 3-aciltetrâmicos
 - 4.1. Ciclização de Lacey-Dieckmann
 - 4.2. Modificações em ácidos tetrâmicos
5. Conclusão

1. Introdução

Os ácidos tetrâmicos são compostos heterocíclicos portadores do sistema pirrolidino-2,4-diona (**1**) (**Figura 1**). A partir dos anos 1960 os ácidos tetrâmicos passaram a ser mais estudados, visto que constituem o esqueleto principal de inúmeros produtos naturais biologicamente ativos (**Figura 1**).¹⁻⁴ Estes heterociclos são biossintetizados como metabólitos secundários por vários organismos, desde os mais simples, como

bactérias, aos mais complexos, como fungos e vegetais superiores.¹⁻⁴

Os ácidos tetrâmicos têm sua ocorrência natural principalmente na forma 3-acilada e, menos frequentemente, na forma de *O*-alquil éter. Além das formas 3-acil e *O*-alquil-éter, podem apresentar-se como derivados ácidos enoiltetrâmicos, ácidos dienoiltetrâmicos (ácidos 3-oligoenoil-tetrâmicos), ácidos polienoiltetrâmicos (ácidos 3-polienoiltetrâmicos), lactonas macrocíclicas e *N*-acil-4-metoxi-3-pirrolidino-2-onas.¹⁻⁴

Figura 1. Ácido tetrâmico e principais tipos de derivados naturais

O interesse em ácidos 3-aciltetrâmicos é justificado sob dois aspectos:

1) Produtos de origem natural ou sintética contendo este arcabouço estrutural apresentam uma variedade de atividades biológicas como: atividades antibióticas, antitumorais, antiprotozoárias e antivirais;¹⁻⁴

2) Os ácidos tetrâmicos são blocos de construção básicos para as sínteses de uma variedade de produtos naturais bioativos e a construção deste esqueleto consiste em um desafio para os químicos orgânicos sintéticos.¹⁻⁴

O ácido 3-aciltetrâmico natural mais simples já isolado é o Ácido Tenuazônico (2), uma toxina obtida do fungo primeiramente *Alternaria tenuis* auct. em sua forma enólica,⁵ que embora exiba baixas atividades bactericida e antiviral,⁶ consegue inibir o crescimento do adenocarcinoma humano, por meio da inibição da incorporação de aminoácidos na proteína microsomal (Figura 2).⁷ Outro ácido 3-aciltetrâmico natural conhecido é o Sch213766 (6), isolado do fungo *Chaetomium globosum*, que mostrou atividade antiviral contra HIV-1 (Figura 2).⁸

Figura 2. Alguns ácidos 3-aciltetrâmicos naturais bioativos

Em função da relevância desta classe de produtos naturais, excelentes revisões foram descritas nos últimos trinta anos compreendendo os diferentes aspectos dos ácidos tetrâmicos. Em 1995, Royles publicou uma revisão cobrindo as estruturas, isolamento e sínteses de diversos ácidos tetrâmicos.¹ Em 2003, uma revisão sobre estruturas, biossíntese e propriedades farmacológicas foi publicada por Ghisalberti.^{3a} Em 2008, Schobert e Schlenk descreveram os aspectos biológicos de novos ácidos tetrâmicos.²

2. Aspectos Gerais dos ácidos 3-aciltetrâmicos

Comumente os ácidos tetrâmicos são representados na forma de seus tautômeros enólicos (4-hidroxi-3-pirrolidino-2-ona) em oposição aos tautômeros ceto (pirrolidino-2,4-diona) (**Figura 3a**).¹ Contudo, estudos físico-químicos demonstraram que estes ácidos apresentam pK_a em torno de 6,4 em meio aquoso e consequentemente sua enolização se torna mais difícil, sendo a forma 2,4 di-ceto preferencial. A preferência por tal tautômero pode ser comprovada por análises de infravermelho desta classe de compostos, onde se veem as absorções referentes aos estiramentos axiais da ligação C=O das carbonilas de cetona em C-4 e de lactama em C-2, em 1782 cm^{-1} e 1696 cm^{-1} , respectivamente, assim como a absorção referente ao estiramento axial da ligação N-H em 3230 cm^{-1} .^{1,9}

Em contrapartida, os ácidos 3-aciltetrâmicos (**Figura 3b**) apresentam maior

acidez em relação aos ácidos não substituídos em C-3, com valores de pK_a na faixa entre 3,0 e 3,5,¹⁰ o que favorece sua enolização completa, sendo então as formas enólicas as preferenciais. As estruturas enólicas permitem a formação de um sistema cíclico composto por um anel de seis membros, através de ligações de hidrogênio intramoleculares, o que as tornam as principais formas encontradas em solução, como comprovado por análises de RMN de ^1H .¹¹ Assim sendo, a enolização dos ácidos 3-aciltetrâmicos pode ser atribuída ao pK_a mais baixo do hidrogênio em C-3 juntamente com a formação do sistema cíclico, por favorecer estruturas energeticamente mais estáveis. Os ácidos 3-aciltetrâmicos podem ser encontrados em nove diferentes tautômeros enólicos, porém apenas quatro geralmente são detectados, formando dois sistemas de interconversão interna e rápida (**A/B** e **C/D**), que por sua vez podem promover a interconversão externa (**A/B** para **C/D**), com velocidade mais lenta. Neste novo sistema de equilíbrio, o tautômero **D** é encontrado em maiores proporções para ácidos 3-aciltetrâmicos simples, tanto em solução quanto em forma cristalina.¹²

Uma propriedade importante dos ácidos 3-aciltetrâmicos é sua habilidade em formar complexos estáveis com íons de metais alcalinos terrosos, tais como Ca^{2+} , Mg^{2+} , e de metais de transição, como Cu^{2+} , Fe^{3+} e Ni^{2+} , entre outros, sendo frequente o isolamento dos ácidos 3-aciltetrâmicos naturais na forma de complexos de magnésio e de cálcio.^{2,13} Por exemplo, o Ácido Tenuazônico (AT) isolado do fungo *Phoma sorghina* encontra-se como uma mistura de seus complexos de cálcio e de magnésio Ca(AT)_2 (**7**), Mg(AT)_2 (**8**) e Cu(AT)_2 (**9**) (**Figura 4**).²

Figura 3. Tautomeria em ácidos tetrâmicos e ácidos 3-aciltetrâmicos. 3a) Equilíbrio ceto-enólico dos ácidos tetrâmicos; 3b) Equilíbrio ceto-enólico dos ácidos 3-aciltetrâmicos

Figura 4. Complexos de ácido tenuazônico com íons de magnésio, cálcio e cobre

A quelação com metais mostra-se importante para a manutenção destas substâncias no meio biológico, uma vez que aumenta sua estabilidade e facilita seu transporte através de membranas de tecidos vivos, sendo demonstrado em alguns casos que a atividade biológica é dependente desta quelação.^{1,2}

3. Propriedades biológicas dos ácidos 3-aciltetrâmicos

Os ácidos 3-aciltetrâmicos naturais apresentam grande variedade de atividades biológicas, com destaque para as atividades antibacterianas, antitumorais e antivirais.¹⁻⁴ Nesta seção serão ilustradas as principais

atividades biológicas de alguns ácidos 3-aciltetrânicos naturais descritos na literatura. Embora não se possa atribuir exclusivamente ao cerne 3-aciltetrânico as muitas atividades biológicas apresentadas por diversos compostos, é evidente que sua presença é de grande importância na manutenção de tais atividades, uma vez que o cerne 3-aciltetrânico encontra-se como esqueleto base de compostos com as mais variadas estruturas.

3.1. Atividade antibacteriana

A Magnesidina (**10**) é um produto natural isolado a partir de extratos de bactérias *Pseudomonas magnesorubra* nov. sp. como uma mistura 1:1 de quelatos de magnésio diferentes entre si pelo tamanho da cadeia alquílica presente no ligante tetramato (**Figura 5**). Sua atividade antibiótica foi observada contra diversos tipos de bactérias Gram-positivas (MIC = 2-7 mg/mL; LD₅₀ = 50 mg/Kg).¹⁴ A Lidamicina (**11**) (**Figura 5**), um metabólito isolado da bactéria *Streptomyces lydicus*, demonstrou bons resultados frente a bactérias Gram-positivas, principalmente contra *Staphylococcus aureus* (MIC = 6,2 mg/mL) e a espécie não patogênica *Bacillus subtilis* (MIC < 1,5 mg/ mL).¹⁵ O antibiótico Reuteriicina (**12**) (**Figura 5**), isolado da bactéria *Lactobacillus reuteri*, apresentou efeitos inibitórios sobre o crescimento de bactérias Gram-positivas, como *S. aureus*, *Listeria innocua* e patógenos oportunistas como *Enterococcus faecium*. Sua importância se dá pelo fato de antibióticos produzidos por espécies do gênero *Lactobacillus* atuarem protegendo o organismo humano contra infecções causadas por *Salmonella* sp. e *Helicobacter* sp., que são agentes causadores de úlceras gástricas. Seus MIC's variam entre 0,006 e 2,5 mg/ mL.¹⁶

Algumas melofilinas, metabólitos isolados da espécie de esponja marinha *Melophylus*

sarassanorum, são portadoras de um substituinte metil no carbono C-5 e possuem atividade antibacteriana: A Melofilina C (**13**), apresentou atividade antibacteriana frente ao *Bacillus subtilis* e ao *Staphylococcus aureus*,¹⁷ enquanto as Melofilinas B (**14**), P (**15**), Q (**16**) e R (**17**), encontradas em foram ativas frente a bactérias Gram-positivas, tais como *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* e *Mycobacterium phlei* (**Figura 5**).¹⁸

Nota-se que os ácidos 3-aciltetrânicos com atividades antibacterianas mostrados na Figura 5 apresentam diferentes porções acila em C-3 e podem conter o átomo de nitrogênio acilado ou metilado.

3.2. Atividade antitumoral

A Melofilina A (**18**) e a Melofilina B (**14**) (**Figura 6**), isoladas a partir de esponjas marinhas da espécie *Melophilus sarasinorum*, apresentaram citotoxicidade frente às células HL-60 (linhagem células da leucemia aguda promielocítica humana) em concentrações entre 0,2 e 0,4 mg/ mL, sendo capazes de interromper a fase G1 do ciclo celular, sendo testadas também frente a células sadias do tipo NIH/3T3 (linhagem celular de fibroblastos embrionários de camundongos) em concentrações entre 1 e 5 mg/ mL, o que demonstra certa margem de segurança.^{2, 19} Além da atividade antibacteriana, as Melofilinas B (**14**), C (**13**) e R (**17**) (**Figura 5**) inibiram o crescimento das linhagens celulares A-498 (carcinoma renal humano) e de células KB-3-1 (linhagem celular do carcinoma epidermóide humano) com IC₅₀ < 10 mg/ mL, porém apresentaram atividade na mesma faixa sobre células L-929 (linhagem de células fibroblásticas murinas), utilizadas como padrão de células sadias.¹⁸ Por sua vez, a Melofilina Q (**16**) (**Figura 5**) inibiu o crescimento das células A-498 com IC₅₀ = 3,1 mg/mL (Referência para este teste: IC₅₀ Cisplatina < 3,5 mg/mL).¹⁸

Figura 5. Alguns ácidos 3-aciltetrâmicos naturais antibacterianos

Os compostos denominados penicilenóis (**Figura 6**) foram isolados a partir de fungos *Penicillium* sp. GQ-7, um fungo associado a planta da espécie *Aegiceras corniculatum*, e possuem certa similaridade com as melofilinas.²⁰ Alguns destes compostos foram avaliados quanto a sua atividade citotóxica frente a linhagens de células A549 humanas (linhagem celular adenocarcinoma epitelial pulmonar humano), BEL7402 humanas (linhagem de células do carcinoma hepatocelular humano) e HL-60 (leucemia humana). Dentre eles, apenas os Penicilenóis A_1 (**19**) e B_1 (**20**) apresentaram atividade significativa sobre células HL-60, com valores de IC_{50} de 0,76 e 3,20 mg/mL, respectivamente.²⁰

Semelhantemente às melofilinas, os Ancorinosídeos B (**21**) e D (**22**) (**Figura 6**) também foram isolados a partir de esponjas marinhas da espécie *Penares sollasi*.²¹ Estas substâncias apresentaram atividade inibitória sobre as enzimas MT1-MMP recombinantes.

As MMPs (metalo-proteinases matriz) possuem zinco ligado ao seu domínio catalítico e estão envolvidas em processos fisiológicos e patológicos como angiogênese, processos inflamatórios e metástase de tumores.²¹

Alguns ácidos 3-aciltetrâmicos isolados de fungos e portadores de anéis *trans*-decalina são citotóxicos. CJ-170572 (**23**) (**Figura 6**), um composto derivado da Equisetina e isolado do fungo *Pezicula* sp. CL11877, exibiu atividade citotóxica frente a linhagem de células HeLa (linhagem de células Henrietta Lacks - câncer de colo do útero humano), com $IC_{90} = 7,1$ mg/mL.²² Já a Paecilosetina (**24**), um dos principais metabólitos do fungo *Paecilomyces farinosus*, é citotóxico frente as células P388 (linhagem de células de leucemia em camundongos), com $IC_{50} = 3,1$ mg/mL.²³

A Cilindramida (**25**) (**Figura 6**) é um ácido 3-aciltetrâmico macrocíclico isolado da

esponja marinha *Halichondria cylindrata*, por Tanita e Hoshino, que exibiu citotoxicidade frente a linhagem de células B16 (linhagem de células de melanoma), com $IC_{50} = 0,8$ mg/mL.²⁴

É válido ressaltar que a maioria dos ácidos 3-aciltetrâmicos com propriedades antitumorais citados e demonstrados abaixo possuem em comum o átomo de nitrogênio metilado e cadeias longas em C-3, que podem ser glicosiladas ou não.

Figura 6. Ácidos 3-aciltetrâmicos naturais como antitumorais

3.3. Atividade antiviral

O Ácido Tenuazônico (2) (Figura 2), uma toxina isolada pela primeira vez por Stickings

a partir de filtrados de culturas do fungo *Alternaria tenuis* auct.,⁵ apresentou ação inibitória sobre algumas viroses, como as causadas pelo parainfluenza-3, vaccinia, polivírus MEF-1, ECHO-9 e o herpes simplex.⁶

O derivado Sch213766 (**6**) (**Figura 2**) foi isolado do fungo *Chaetomium globosum* e exibiu atividade inibidora frente ao HIV-1 ao inibir o receptor C-C quimiocina tipo 5 ou receptores CCR-5, uma proteína de membrana responsável pela ligação e entrada do vírus nos linfócitos T humanos, com valor de $IC_{50} = 8,6 \text{ mg/mL}$.⁸

A Equisetina (**26**) (**Figura 7**), micotoxina encontrada na espécie de fungo *Fusarium equiseti*, exibe amplo espectro de atividades biológicas, incluindo atividade inibitória

frente ao vírus HIV-1 por inibir a enzima HIV-1 integrase.²⁵ Um análogo estrutural da Equisetina, a Fomasetina (**27**) foi isolada a partir de fungos *Phoma* sp. e apresentou-se como um bom inibidor do vírus HIV-1.²⁶

Isolada de culturas de plantas do gênero *Actinoplanes*, a Integramicina (**28**) (**Figura 7**) apresentou atividade anti-HIV inibindo a enzima HIV-1 integrase, enzima responsável por integrar o DNA viral ao genoma da célula hospedeira, apresentando valor de $IC_{50} = 4 \text{ mg/mL}$.²⁷

Figura 7. Ácidos 3-aciltetrânicos naturais com atividade antiviral

4. Síntese de ácidos 3-aciltetrânicos

Tendo em vista a importância biológica de ácidos 3-aciltetrânicos e sua potencial aplicação como fármacos para diferentes patologias, algumas metodologias sintéticas foram desenvolvidas ao longo do tempo para obtenção destes compostos, porém apenas um número restrito de metodologias eficientes para a obtenção desta classe de compostos é descrito na literatura.²⁸⁻³⁴ Esta dificuldade intrínseca para o acesso a ácidos 3-aciltetrânicos se constitui em um desafio para os químicos sintéticos.

4.1. Ciclização de Lacey-Dieckmann

Uma das estratégias clássicas para a preparação de ácidos 3-aciltetrânicos **31** utiliza a ciclização de Lacey-Dieckmann de β -cetoamidas (**30**) derivadas de α -aminoácidos (**29**) em meio básico (**Esquema 1**).^{28,29} Esta metodologia foi empregada por Suzuki e colaboradores na síntese total da Macrociclina A (**34**) (**Esquema 1**), um ácido 3-aciltetrâmico natural obtido de fungos da espécie *Phoma macrostoma*.^{29a} Recentemente esta metodologia foi utilizada por na síntese de híbridos de ampicilina-ácidos tetrânicos.

Alguns autores mencionam que esta metodologia apresenta o risco de epimerização do estereocentro em C-5.^{29b-29j} Isto é atribuído a enolização desta posição nas condições básicas empregadas, tornando-a inadequada para as sínteses estereosseletivas de ácidos 3-aciltetrânicos.

Esquema 1. Ciclização de Lacey-Dieckmann na síntese de ácidos 3-aciltetrâmicos

4.2. Modificações em ácidos tetrâmicos

A estrutura do anel dos ácidos tetrâmicos **36** pode ser submetida basicamente a quatro tipos de transformações químicas (**Figura 8**): reações com agentes eletrofílicos em C-3 (p.

ex., aldeídos, bromo e agentes nitrantes); reações de adição nucleofílica em C-4 (p. ex., N_2H_4); acilação em O-4 ou em C-3 e reação com organometálicos em C-3 (p. ex. organolítios) devido a acidez do hidrogênio H-3 (pK_a aproximadamente 6,4).¹

Figura 8. Sítios de reação em ácidos tetrâmicos

Dentre as metodologias desenvolvidas para síntese e obtenção de ácidos 3-aciltetrâmicos, a acilação de ácidos tetrâmicos apresenta-se como a mais atraente. De acordo com o **Esquema 2**, na acilação de **36** podem ocorrer reações de O-acilação,

seguidas de rearranjo para C-acilação, ou de C-acilação direta, dependendo das condições reacionais empregadas. Os ácidos 4-O-aciltetrâmicos (**37**) podem sofrer rearranjos 4-O-acil para 3-C-acil formando os ácidos 3-aciltetrâmicos (**31**).

Esquema 2. Acilação de ácidos tetrâmicos

Durante a síntese assimétrica da Reuteriicina (**42**), antibiótico obtido de *Lactobacillus reuteri* (Esquema 3), Schobert descreve a aplicação da acilação direta via um ácido de Lewis.³⁵ A ciclização de Wittig do éster benzílico da D-leucina (**38**) com ílideo de fósforo Ph₃PCCO, forneceu o ácido 4-*O*-benziltetrâmico (**39**), que foi debenzilado por reação de hidrogenólise fornecendo o ácido tetrâmico **40**.³⁵ A etapa de C-acetilação levando ao complexo **41** foi efetuada por reação com cloreto de acetila em

dietileterato de trifluoreto de boro, BF₃.Et₂O, uma vez que o grupo de Jong havia demonstrado que a catálise empregando TiCl₄ nesta etapa leva à racemização em C-5.³⁶ Recentemente esta mesma abordagem sintética foi novamente utilizada por Schobert e colaboradores na síntese de um estereoisômero da Metiosetina, um ácido 3-aciltetrâmico natural isolado de fungos *Capnodium sp.*, que apresentou atividades antibacteriana frente *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*.³⁷

Esquema 3. C-acilação de ácidos tetrâmicos em BF₃.Et₂O

Esta estratégia tem uma tolerância limitada quanto a adição de grupamentos funcionais devido as condições operacionais drásticas envolvendo o emprego de ácidos de Lewis, que são essenciais para a reação por

complexarem com o oxigênio carbonílico presente na posição C-4. Outras dificuldades encontradas nesta metodologia foram: produtos isolados em baixos rendimentos, principalmente quando utilizava-se cloreto

de titânio como ácido de Lewis; o tratamento em meio básico, necessário quando se utiliza tfluoreto de boro em éter etílico, que pode levar a racemização em C-5; obtenção dos produtos na forma de complexos com o boro, empregado como ácidos de Lewis. Para os produtos obtidos como complexos de boro, contornou-se tal dificuldade através do emprego de condições neutras no tratamento da reação e o uso de metanol

que converteu os produtos gerados da forma complexada com difluoreto de boro para a forma livre, otimizando os rendimentos.¹

Em 2011, Jeong e Moloney realizaram um estudo sistemático da reação de C-acilação direta de ácidos tetrâmicos (**43**), não substituídos em C-5, levando à ácidos 3-aciltetrâmicos (**44**), bem como do rearranjo de Keck de ácidos 4-*O*-acil-tetrâmicos (**45**) (Esquema 4).^{31a}

Esquema 4. C-acilação e *O*-acilação de ácidos tetrâmicos

Uma seleção das melhores condições reacionais em termos dos rendimentos químicos de **44** e de **45** demonstram (Tabela 1):^{31a}

a) Para ácidos tetrâmicos **43** sem substituintes no N ($\text{R}^1 = \text{H}$): os métodos **A/ B** fornecem os melhores rendimentos de **44** e **45** (entradas 1 e 2);

b) Para ácidos *N*-alquil-tetrâmicos **43**: os métodos **A/ B** fornecem **45** em baixos

rendimentos e **44** em bons rendimentos (entrada 3);

c) Para ácidos *N*-acil-tetrâmicos **43**: os métodos **A/ B** e **C** fornecem rendimentos comparáveis (entradas 4 e 5). Em um caso foi possível efetuar a C-acilação direta por reação com a *N*-Boc-glicina (entrada 5);

Para ácidos *N*-Boc-tetrâmicos **43**: o método **C** fornece os melhores rendimentos de **44** (entrada 6).

Tabela 1. Rendimentos das reações de C-acilação e de O-acilação, com destaque para os melhores rendimentos para cada método

Entrada	[R ₁]	R	Método	45 (%)	44 (%)
1	H	fenila	A então B	77	80
2	H	cicloexila	A então B	55	60
3	hexila	cicloexila	A então B	26	80
4	C ₆ H ₁₃ C(O)	benzila	A então B	43	59
5	C ₆ H ₁₃ C(O)	CH ₂ NHBoc	C	-----	63
6	<i>t</i> -BuOC(O)	decanoila	C	-----	76

O rearranjo de *O*-acil para *C*-acil em ácidos 4-*O*-acil-tetrâmicos **37** substituídos em C-5 já havia sido descrito para a síntese de ácidos 3-aciltetrâmicos **31** (vide **Esquema 2**).^{31a,38} Inicialmente, esta metodologia teve aplicação limitada para grupamentos 4-*O*-acil lineares, sendo incompatível para grupos acila 4-*O*-acil ramificados, os quais produziam produtos de rearranjo da cadeia acila durante o rearranjo de *O*-acil para *C*-acil.^{31a,38}

Mais recentemente, Yoda e colaboradores superaram este problema pelo emprego de CaCl₂ como um aditivo, auxiliando na estabilização dos pares iônicos gerados *in situ* durante o rearranjo (**Esquema 5**).³⁸ Estes autores prepararam ácidos tetrâmicos **36** a

partir da condensação de α -aminoácidos *N*-protegidos com o ácido de Meldrum na presença do agente desidratante cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, EDC.HCl, e *N,N*-dimetilpiridino-4-amina, DMAP, segundo a metodologia anteriormente descrita por Jouin e colaboradores.³⁹ As reações de *O*-acilação de **36** com diferentes ácidos carboxílicos levaram aos correspondentes ácidos 4-*O*-acil-tetrâmicos **37** em bons rendimentos, que sofreram rearranjo de Keck de *O*-acil para *C*-acil na presença de CaCl₂ formando os ácidos 3-aciltetrâmicos **31** em 67-86% de rendimento.

Esquema 5. Síntese de ácidos 3-aciltetrâmicos a partir de aminoácidos. * Desproteção com ácido trifluoracético, TFA, para compostos *N*-Boc- protegidos e desproteção com H₂, Pd/C para compostos *N*-Cbz protegidos

Neste momento, cabe tecer alguns comentários acerca do rearranjo de *O*-acil para *C*-acil efetuado na presença de CaCl_2 (Tabela 2).³⁸ Não foram observados rearranjos de cadeia nos grupos acila 4-*O*-acil ramificados nas conversões de **37** a **31** (entradas 1, 6, 8-11). Os rearranjos de certos ácidos *O*-benzoil-tetrâmicos **37** ocorrem com considerável racemização do estereocentro

em C-5 (entradas 2-4) levando as misturas de **31a** e **31b**, especialmente em tempos reacionais prolongados. Segundo os autores, a presença de grupos benzoíla ligados ao oxigênio pode levar à racemização do estereocentro C-5 na presença de base devido a formação de íons enolatos planares estabilizados.³⁸

Tabela 2. Influência dos substituintes em C-5 no rearranjo de *O*-acilação para *C*-acilação

entr.	R ₅	R	%	31a / 31b
1	Bn	Ph	71	100 / 0
2		Ph	77	83 / 17
3		p-MePh	78	70 / 30
4		p-ClPh	73	87 / 13
5		iPr	68	100 / 0
6		s-Bu	74	100 / 0
7			72	100 / 0
8	Bn	s-Bu	79	100 / 0
9	TBSO-	s-Bu	72	100 / 0
10	-OTBS	s-Bu	86	100 / 0
11	-OTBS		84	100 / 0

5. Conclusão

Neste trabalho é apresentado uma breve abordagem sobre os produtos naturais e sintéticos conhecidos como ácidos 3-aciltetrânicos. Observa-se a grande diversidade que contempla estes compostos, tanto no que se refere as suas origens quanto na variedade estrutural, além das atividades biológicas que estes apresentam. Também se expôs alguns dos principais métodos sintéticos desenvolvidos para obtenção destes compostos, que podem ser aplicados para a produção de compostos naturais já isolados como para a produção de análogos sintéticos, elencando algumas de suas qualidades e deficiências. No que tange às atividades biológicas apresentadas, os ácidos 3-aciltetrânicos apresentam grande potencial farmacológico, visto que suas atividades inibitórias contemplam ampla gama de patologias, podendo assim ser explorada sua aplicação como medicamentos para tratamento e combate de inúmeras doenças.

Por fim, os ácidos 3-aciltetrânicos compõem uma classe de compostos bastante interessante tendo em vista sua ampla capacidade de exploração em termos sintéticos, biológicos e farmacológicos, fornecendo um rico material para a realização de estudos maiores e mais detalhados.

Referências Bibliográficas

- ¹ Royles, B. J. L. Naturally Occurring Tetramic Acids: Structure, Isolation, and Synthesis. *Chemical Reviews* **1995**, 95, 1981. [CrossRef]
- ² Schobert, R.; Schlenk, A. Tetramic and tetronic acids: An update on new derivatives and biological aspects. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, 16, 4203. [CrossRef] [PubMed]
- ³ (a) Ghisalberty, E. L. *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier: Oxford, Vol. 28 (1), pp. 109-163, 2003; [CrossRef] (b) Yoda, H.; Takahashi, M.; Sengoku, T. Em *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur Rahman, ed.; Elsevier: Amsterdam, Vol. 46, cap. 4, 2015. [CrossRef]
- ⁴ Mo, X.; Li, Q.; Ju, J. Naturally occurring tetramic acid products: isolation, structure elucidation and biological activity. *Royal Society of Chemistry Advances* **2014**, 4, 50566. [CrossRef]
- ⁵ Rosset, T.; Sankhala, R. H.; Stickings, C. E.; Taylor, M. E. U.; Thomas, R. Studies in the biochemistry of micro-organisms. 103. Metabolites of *Alternaria tenuis* auct; culture filtrate products. *Biochemical Journal* **1957**, 67, 390. [PubMed]
- ⁶ Gitterman, C. O. Antitumor, Cytotoxic, and Antibacterial Activities of Tenuazonic Acid and Congeneric Tetramic Acids. *Journal of Medicinal Chemistry* **1965**, 8, 483; [CrossRef] [PubMed] (b) Miller, F. A.; Rightsel, W. A.; Sloan, B. J.; Ehrlich, J.; French, J. C.; Bartz, Q. R. Antiviral Activity of Tenuazonic Acid. *Nature* **1963**, 200, 1338. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷ Kaczka, E. A.; Gitterman, C. O.; Dulaney, E. L.; Smith, M. C.; Hendlin, D.; Woodruff, H. B.; Folkers, K. Discovery of inhibitory activity of tenuazonic acid for growth of human adenocarcinoma-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1964**, 14, 54; [CrossRef] [PubMed] (b) Smith, E. R.; Fredrickson, T. N.; Hadidan, Z. Toxic effects of the sodium and the N,N'-dibenzylethylenediamine salts of tenuazonic acid (NSC-525816 and NSC-82260). *Cancer Chemotherapy Reports* **1968**, 52, 579. [PubMed]
- ⁸ (a) Yang, S.-W.; Mierzwa, R.; Terracciano, J.; Patel, M.; Gullo, V.; Wagner, N.; Baroudy, B.; Puar, M.; Chan, T.-M.; Chu, M. Sch213766, A Novel Chemokine Receptor CCR-5 Inhibitor from *Chaetomium globosum*. *The Journal Antibiotics* **2007**, 60, 524; [CrossRef] [PubMed] (b) Wong, C.-H.; Brik, A. HIV-1 protease: mechanism and drug discovery. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2003**, 1, 5. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹ Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F. Synthesis and Chemistry of Tetronic Acids. *Organic Preparations and Procedures International* **2004**, 36, 35. [CrossRef]
- ¹⁰ Henning, H.-G.; Gelbin, A. Advances in Tetramic Acid Chemistry. *Advances in*

- Heterocyclic Chemistry*, **1993**, 57, 139. [CrossRef]
- ¹¹ Shimshock, S. J.; DeShong, P. Synthesis of the tetramic acid antibiotics. *Studies in Natural Products Chemistry* **1994**, 14, 97. [CrossRef]
- ¹² (a) Steyn, P. S.; Wessels, P. L. Tautomerism in Tetramic Acids: ¹³C nmr determination of the structures and ratios of the tautomers in 3-acetyl-5-isopropylpyrrolidine-2,4-dione. *Tetrahedron Letters* **1978**, 47, 4707; [CrossRef] (b) Nolte, M. J.; Steyn, P. S.; Wessels, P. L. Structural investigations of 3-acetylpyrrolidine-2,4-diones by nuclear magnetic resonance spectroscopy and X-ray crystallography. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1980**, 1057. [CrossRef]
- ¹³ Oikawa, H.; Murakami, Y.; Ichihara, A. Biosynthetic study of chaetoglobosin A: origins of the oxygen and hydrogen atoms, and indirect evidence for biological Diels–Alder reaction. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1992**, 2955. [CrossRef]
- ¹⁴ (a) Imamura, N.; Adachi, K.; Sano, H. Magnesidin A, a component of marine antibiotic magnesidin, produced by *Vibrio gazogenes* ATCC29988. *The Journal of Antibiotics* **1994**, 47, 257; [CrossRef] [PubMed] (b) Gandhi, N. M.; Nazareth, J.; Divekar, P. V.; Kohl, H.; de Souza, N. J. Magnesidin, A Novel Magnesium-Containing Antibiotic. *The Journal of Antibiotics* **1973**, 26, 797. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵ Hayakawa, Y.; Kanamaru, N.; Shimazu, A.; Seto, H. Lydicamycin, A New Antibiotic of a Novel Skeletal Type I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Biological Activity. *The Journal of Antibiotics* **1991**, 44, 282. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶ Messens, W.; De Vuyst, L. Inhibitory substances produced by *Lactobacilli* isolated from sourdoughs - a review. *International Journal of Food Microbiology* **2002**, 72, 31; [CrossRef] [PubMed] (b) Gänzle, M. G.; Hölzel, A.; Walter, J.; Jung, G.; Hammes, W. P. Characterization of Reutericyclin Produced by *Lactobacillus reuteri* LTH2584. *Applied Environmental Microbiology* **2000**, 66, 4325; [CrossRef] [PubMed] (c) Hölzel, A.; Gänzle, M. G.; Nicholson, G. J.; Hammes, W. P.; Jung, G. The First Low Molecular Weight Antibiotic from Lactic Acid Bacteria: Reutericyclin, a New Tetramic Acid. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, 39, 2766. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁷ Wang, C.-Y.; Wang, B.-G.; Wiryowidagdo, S.; Wray, V.; van Soest, R.; Steube, K. G.; Guan, H.-S.; Proksch, P.; Ebel, R. Melophlins C–O, Thirteen Novel Tetramic Acids from the Marine Sponge *Melophlus sarassinorum*. *Journal of Natural Products* **2003**, 66, 51. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁸ Biersack, B.; Diestel, R.; Jagusch, C.; Rapp, G.; Sasse, F.; Schobert, R. Melophlins C–O, Thirteen Novel Tetramic Acids from the Marine Sponge *Melophlus sarassinorum* *Chemistry & Biodiversity* **2008**, 5, 2423. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ Aoki, S.; Higuchi, K.; Ye, Y.; Satari, R.; Kobayashi, M. Melophlins A and B, Novel Tetramic Acids Reversing the Phenotype of *ras*-Transformed Cells, from the Marine Sponge *Melophlus sarassinorum*. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1833. [Crossref]
- ²⁰ Lin, Z.-J.; Lu, Z.-Y.; Zhu, T.-J.; Fang, Y.-C.; Gu, Q.-Q.; Zhu, W.-M. Penicillenols from *Penicillium* sp. GQ-7, an Endophytic Fungus Associated with *Aegiceras corniculatum*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2008**, 56, 217. [Crossref] [PubMed]
- ²¹ Fujita, M.; Nakao, Y.; Matsunaga, S.; Seiki, M.; Itoh, Y.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. Ancorinosides B–D, inhibitors of membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP), from the marine sponge *Penares sollasi* Thiele. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1229. [CrossRef]
- ²² Sugie, Y.; Dekker, K. A.; Inagaki, T.; Kim, Y.-J.; Sakakibara, T.; Sakemi, S.; Sugiura, A.; Brennan, L.; Duigman, J.; Sutcliffe, J. A.; Kojima, Y. A Novel Antibiotic CJ-17, 572 from a Fungus, *Pezicula* sp. *The Journal of Antibiotics* **2002**, 55, 19. [CrossRef] [PubMed]
- ²³ Lang, G.; Blunt, J. W.; Cummings, N. J.; Cole, A. L. J.; Munro, M. H. G. Paecilosetin, a New Bioactive Fungal Metabolite from a New Zealand Isolate of *Paecilomyces farinosus*.

Journal of Natural Products **2005**, *68*, 810. [CrossRef] [PubMed]

²⁴ Kanazawa, S.; Fusetani, N.; Matsunaga, S. Cyindramide: Cytotoxic tetramic acid lactam from the marine sponge *Halichondria cylindrata* Tanita & Hoshino *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 1065. [CrossRef]

²⁵ (a) Vesonder, R. F.; Tjarks, L. W.; Rohwedder, W. K.; Burmeister, H. R.; Laugal, J. A. Equisetin, an antibiotic from *Fusarium equiseti* NRRL 5537, identified as a derivative of N-methyl-2,4-pyrrolidone. *The Journal of Antibiotics* **1979**, *32*, 759; [PubMed] (b) Burmeister, H. R.; Bennet, G. A.; Vesonder, R. F.; Hesseltine, C. W. Antibiotic Produced by *Fusarium equiseti* NRRL 553. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1974**, *5*, 634; [CrossRef] [PubMed] (c) Roussis V.; Tziveleka L.-A.; Vagias, C. Natural products with anti-HIV activity from marine organisms. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2003**, *3*, 13, 1512. [CrossRef] [PubMed]

²⁶ Hazuda, D.; Blau, U. C.; Felock, P.; Hastings, J.; Pramanik, B.; Wolfe, A.; Bushman, F.; Famet, C.; Goetz, M.; Williams, M.; Silverman, K.; Lingham, R.; Singh, S. Isolation and characterization of novel human immunodeficiency virus integrase inhibitors from fungal metabolites. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* **1999**, *10*, 63. [CrossRef] [PubMed]

²⁷ Singh, S. B.; Zink, D. L.; Heimbach, B.; Genilloud, O.; Teran, A.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B.; Felock, P.; Hazuda, D. J. Structure, Stereochemistry, and Biological Activity of Integramycin, a Novel Hexacyclic Natural Product Produced by *Actinoplanes* sp. that Inhibits HIV-1 Integrase. *Organic Letters* **2002**, *4*, 1123. [CrossRef] [PubMed]

²⁸ Lacey, R. N. Derivatives of acetoacetic acid. Part VII. α -Acetyltetramic acids *Journal of the Chemical Society* **1954**, 850. [CrossRef]

²⁹ (a) Yoshinari, Y.; Ohmori, K.; Schrems, M. G.; Pfaltz, A.; Suzuki, K. Total Synthesis and Absolute Configuration of Macrocin A, a Cyclophane Tetramic Acid Natural Product. *Angewandte Chemie International Edition*, **2010**, *49*, 881; [CrossRef] [PubMed] (b) Cramer, N.; Helbig, S.; Baro, A.; Laschat, S.; Diestel, R.; Sasse, F.; Mathieu, D.; Richter, C.;

Kummerlöwe, G.; Luy, B.; Schwalbe, H. Synthesis and biological properties of cylindramide derivatives: evidence for calcium-dependent cytotoxicity of tetramic acid lactams. *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2474; [CrossRef] [PubMed] (c) Hart, A. C.; Phillips, A. J. Total Synthesis of (+)-Cylindramide A. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 1094; [CrossRef] [PubMed] (d) Cramer, N.; Buchweitz, M.; Laschat, S.; Frey, W.; Baro, A.; Mathieu, D.; Richter, C.; Schwalbe, H. Total Synthesis and NMR Investigations of Cylindramide. *Chemistry - A European Journal*, **2006**, *12*, 2488; [CrossRef] [PubMed] (e) Iwata, Y.; Maekawara, N.; Tanino, K.; Miyashita, M. Tetramic Acid Antibiotics: Stereoselective Synthesis of Streptolic Acid and Tirandalydigin. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 1532; [CrossRef] [PubMed] (f) Cramer, N.; Laschat, S.; Baro, A.; Schwalbe, H.; Richter, C. Enantioselective Total Synthesis of Cylindramide. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 820; [CrossRef] [PubMed] (g) Burke, L. T.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Rodriguez, F. Total synthesis of the *Fusarium* toxin equisetin. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2005**, *3*, 274; [CrossRef] [PubMed] (h) Longbottom, D. A.; Morrison, A. J.; Dixon, D. J.; Ley, S. V. Total Synthesis of Polycephalin C and Determination of the Absolute Configurations at the 3",4" Ring Junction. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 2786; [CrossRef] (i) Yuki, K.; Shindo, M.; Shishido, K. Enantioselective total synthesis of (–)-equisetin using a Me_3Al -mediated intramolecular Diels–Alder reaction. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 2517; [CrossRef] (j) Ley, S. V.; Smith, S. C.; Woodward, P. R. Further reactions of t-butyl 3-oxobutanthioate and t-butyl 4-diethylphosphono-3-oxobutanthioate: Carbonyl coupling reactions, amination, use in the preparation of 3-acyltetramic acids and application to the total synthesis of fuligorubin A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1145; [CrossRef] (k) Paquett, L. A.; Macdonald, D.; Anderson, L. G. Total synthesis of (+)-ikarugamycin. 2. Elaboration of the macrocyclic lactam and tetramic acid

- substructures and complete assembly of the antibiotic. *Journal of the American Chemistry Society* **1990**, *112*, 9292; [CrossRef] (l) Turos, E.; Audia, J. E.; Danishefsky, S. J. Total synthesis of the Fusarium toxin equisetin: proof of the stereochemical relationship of the tetramate and terpenoid sectors. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111*, 8231; [CrossRef] (m) Boeckman, R. K.; Starrett, J. E.; Nickell, D. G.; Sum, P.-E. Synthetic studies directed toward the naturally occurring acyl tetramic acids. 1. Convergent total synthesis of (.+.)-tirandamycin A. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 5549. [CrossRef]
- ³⁰ (a) Schobert, R.; Dietrich, M.; Mullen, G.; Urbina-Gonzalez, J.-M. Phosphorus Ylide Based Functionalizations of Tetronic and Tetramic Acids. *Synthesis* **2006**, 3902; [CrossRef] (b) Schobert, R.; Jagusch, C. An expedient synthesis of 3-acyltetramic acids of the melophlin family from α -aminoesters and immobilized Ph_3PCCO . *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2301; [CrossRef] (c) Schobert, R.; Jagusch, C.; Melanophy, C.; Gillian, M. Synthesis and reactions of polymer-bound $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{O}$: a quick route to tenuazonic acid and other optically pure 5-substituted tetramates. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, *2*, 3524; [CrossRef] [PubMed] (d) Marquardt, U.; Schmid, D.; Jung, G. Racemic Synthesis of the New Antibiotic Tetramic Acid Reutericyclin. *Synlett* **2000**, *8*, 1131; [CrossRef] (e) Jones, R. C. F.; Begley, M. J.; Peterson, G. E.; Sumaria, S. Acylation of pyrrolidine-2,4-diones: a synthesis of 3-acyltetramic acids. X-Ray molecular structure of 3-[1-(difluoroboryloxy)ethylidene]-5-isopropyl-1-methyl-pyrrolidine-2,4-dione. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1990**, 1959; [CrossRef] (f) Jones, R. C. F.; Peterson, G. E. Acylation of pyrrolidine-2, 4-diones: boron difluoride complexes of 3-acyl tetramic acids. *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 4757; [CrossRef] (g) Jones, R. C. F.; Sumaria, S. A synthesis of 3-acyl-5-alkyl tetramic acids. *Tetrahedron Letters* **1978**, *19*, 3173. [CrossRef]
- ³¹ (a) Jeong, Y.-C.; Moloney, M. G. Synthesis of and Tautomerism in 3-Acyltetramic Acids. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 1342; [CrossRef] [PubMed] (b) Abe, M.; Imai, T.; Ishii, N.; Usui, M. Synthesis of Quinolactacide via an Acyl Migration Reaction and Dehydrogenation with Manganese Dioxide, and Its Insecticidal Activities. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **2006**, *70*, 303; [CrossRef] [PubMed] (c) Hori, K.; Arai, M.; Nomura, K.; Yoshii, E. An efficient 3 (C)-acylation of tetramic acids involving acyl migration of 4(O)-acylates. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1987**, *35*, 4368; [CrossRef] (d) Van der Baan, J. L.; Barnick, J. W. F. K.; Bickelhaupt, F. The total synthesis of the antibiotic malonomycin (k16). *Tetrahedron* **1978**, *34*, 223. [CrossRef]
- ³² Sengoku, T.; Wierzejska, J.; Takahashi, M.; Yoda, H. First Stereoselective Synthesis of Penicillenol A₁ via Novel O- to C-Acyl Rearrangement of O-Acyltetramic Acid. *Synlett* **2010**, 2944. [CrossRef]
- ³³ (a) Detsi, A.; Micha-Screttas, M.; Igglessi-Markopoulou, O. Synthesis of N-alkoxycarbonyl-3-substituted tetramic acids and functionalized enols via C-acylation reactions of active methylene compounds with N-hydroxysuccinimide esters of N-alkoxycarbonyl- α -amino acids. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1998**, 2443; [CrossRef] (b) Petroliaji, M.; Igglessi-Markopoulou, O. An efficient synthesis of novel N-acetyl-3-alkanoyl and 3-dienoyl tetramic acids. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1997**, 3543; [CrossRef] (c) Barkley, J. V.; Markopoulos, J.; Markopoulou, O. Synthesis, NMR spectroscopic and X-ray crystallographic studies of N-acetyl-3-butanoyltetramic acid. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1994**, 1271. [CrossRef]
- ³⁴ (a) Jones, R. C. F.; Patience, J. M. New protocols for the synthesis of substituted 4-O-methyl tetramates. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1990**, 2350; [CrossRef] (b) Jones, R. C. F.; Peterson, G. E. Directed metallation of tetramic acids: a new synthesis of 3-acyl tetramic acids. *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 4751. [CrossRef]

- ³⁵ (a) Schobert, R.; Dietrich, M.; Mullen, G.; Urbina-Gonzales, J. M. Phosphorus Ylide Based Functionalizations of Tetronic and Tetramic Acids. *Synthesis* **2006**, 3902; [CrossRef] (b) Schobert, R.; Jagusch, C. An expedient synthesis of 3-acyltetramic acids of the melophlin family from α -aminoesters and immobilized Ph_3PCCO . *Tetrahedron* **2005**, 61, 2301. [CrossRef]
- ³⁶ Marquardt, U.; Schmidt, D.; Jung, G. Racemic Synthesis of the New Antibiotic Tetramic Acid Reutericyclin. *Synlett* 2000, 8, 1131. [CrossRef]
- ³⁷ Winterer, M.; Kempf, K.; Schobert, R. Synthesis of an Isomer of the Decalinoyltetramic Acid Methiosetin by a Stereocontrolled IMDA Reaction of a Metal-Chelated 3-Trienoyltetramate. *The Journal of Organic Chemistry* 2016, 81, 7336. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁸ Sengoku, T.; Nagae, Y.; Ujihara, Y.; Takahashi, M.; Yoda, H. A Synthetic Approach to Diverse 3-Acyltetramic Acids via *O*- to *C*-Acyl Rearrangement and Application to the Total Synthesis of Penicillenol Series. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, 77, 4391. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁹ Jouin, P.; Castro, B.; Nisato, D. Stereospecific synthesis of *N*-protected statine and its analogues via chiral tetramic acid. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1987**, 1177. [CrossRef]