

Artigo

Síntese de Compostos N-Heterociclos Empregando Micro-ondas

Duarte, P. D.; Sangi, D. P.; Corrêa, A. G.*

Rev. Virtual Quim., 2010, 2 (3), 204-213. Data de publicação na Web: 23 de dezembro de 2010<http://www.uff.br/rvq>**Microwave-Assisted Synthesis of N-Heterocyclic Compounds**

Abstract: Association of biological activity with heterocyclic motifs is well known and is important from drug discovery viewpoint. This article gives an account of the recent applications of microwaves in the synthesis of biologically active heterocyclic compounds from the literature and also from our research group.

Keywords: microwave-assisted organic synthesis; multifunctionalized compounds; carbo- and heterocycles.

Resumo

Compostos nitrogenados destacam-se por apresentar grande importância na área de química medicinal, devido ao amplo espectro de atividades biológicas e farmacológicas. Sendo assim, a síntese destes compostos torna-se de grande interesse e o uso da irradiação de micro-ondas é uma ferramenta muito importante em síntese orgânica. Neste trabalho, nós apresentamos uma breve revisão dos trabalhos recentemente descritos na literatura e também os resultados obtidos por nosso grupo de pesquisa na síntese de N-heterociclos bioativos utilizando micro-ondas.

Palavras-chave: alcaloides; N-heterociclos; síntese orgânica assistida por micro-ondas.

* Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Química, CEP 13565-905, São Carlos-SP, Brasil.

✉ agcorrea@ufscar.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20100019](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20100019)

Síntese de Compostos N-Heterociclos Empregando Micro-ondas

Patricia D. Duarte, Diego P. Sangi, Arlene G. Corrêa

Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Química, CEP 13565-905, São Carlos-SP, Brasil.

* agcorrea@ufscar.br

Recebido em 16 de março de 2010. Aceito para publicação em 20 de dezembro de 2010

1. Introdução
2. Síntese de Compostos Nitrogenados Empregando Micro-ondas
3. Síntese de uma série de nitroeteno *N,S*-acetais
4. Síntese de alcaloides 4-quinolinônicos
5. Síntese de ácidos *N*-arilantranílicos
6. Conclusões

1. Introdução

O uso da energia e dos recursos naturais para a manutenção do modo de vida da sociedade moderna é tema de exaustivas discussões entre governos e órgãos regulamentadores. Isto pressiona cada cidadão ao uso responsável dos recursos naturais. Similarmente a indústria, em especial a indústria química sofre constante pressão para diminuir custos e o consumo de recursos, gerando menor impacto ambiental. Enquanto no passado havia maior demanda por processos mais baratos, atualmente os ambientalmente sustentáveis são mais desejados, o que também se deve às regulamentações ambientais mais rígidas e ao alto custo associado ao tratamento, remoção e remediação de resíduos¹.

Considerando a necessidade de um contínuo desenvolvimento econômico, social e ambientalmente sustentável, com vistas a manutenção da qualidade de vida em todo o planeta, torna-se extremamente importante uma conduta química com o aprimoramento de técnicas e metodologias, e geração de menor quantidade de resíduos e efluentes tóxicos. Esta filosofia, conhecida como Química Verde tem como um de seus principais princípios a eficiência energética dos processos químicos²⁻⁴. Muitas transformações químicas exigem aquecimento dos reagentes, muitas durante um tempo prolongado, e, assim formas alternativas de

fornecer energia para que esses processos ocorram, são muito desejáveis. Uma opção atualmente muito usada é a substituição do aquecimento convencional pela irradiação com micro-ondas.

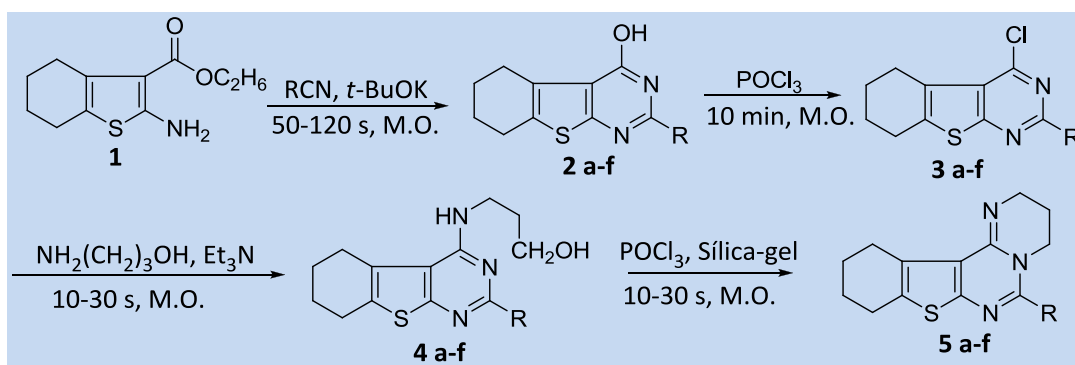
As micro-ondas são uma forma de energia eletromagnética que se situa na região de 300 a 300.000 MHz do espectro eletromagnético. Essa energia é de aproximadamente 0,037 Kcal/mol, bem inferior à necessária para a quebra de ligações químicas. Portanto, as micro-ondas não afetam a estrutura das moléculas, e a absorção de micro-ondas leva à excitação puramente cinética das moléculas⁵. Desde que as primeiras transformações químicas promovidas por micro-ondas foram publicadas pelos grupos de Gedye e Guidere/Majetich em 1986, mais de 4000 artigos foram publicados neste campo, geralmente chamado de síntese orgânica assistida por micro-ondas (do inglês, MAOS). Em muitos dos exemplos publicados as micro-ondas mostraram reduzir dramaticamente os tempos de reação, melhorar os rendimentos das reações e a pureza dos produtos pela supressão de reações laterais indesejadas.⁶

Os *N*-heterociclos têm grande destaque na área de química medicinal, pois muitos compostos desta classe possuem atividades biológicas e farmacológicas documentadas, em diversos alvos terapêuticos.⁷ Portanto, o conhecimento de metodologias de síntese

para a obtenção deste tipo de compostos é de grande interesse e a irradiação por micro-ondas é uma ferramenta que tem crescente destaque neste campo. Neste trabalho, apresentamos uma breve revisão de trabalhos recentemente descritos na literatura e também os resultados obtidos por nosso grupo de pesquisa na síntese de compostos *N*-heterociclos bioativos utilizando micro-ondas. Todos os exemplos apresentados foram conduzidos em fornos micro-ondas específicos para uso laboratorial.

2. Síntese de Compostos Nitrogenados Empregando Micro-ondas

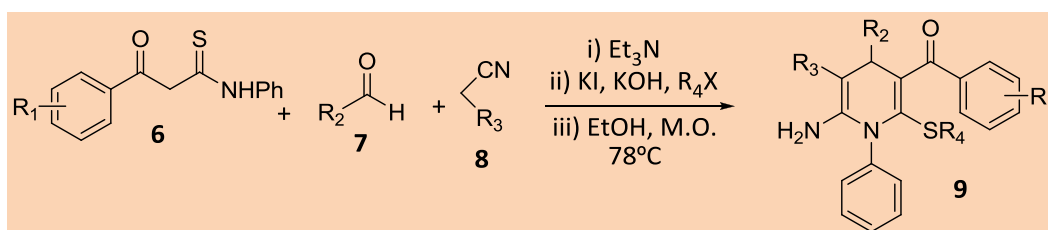
Muitos trabalhos foram publicados apresentando o uso da irradiação de micro-ondas na síntese de *N*-heterociclos^{1,8,9}. Por exemplo, Prasad *et al.* reportaram uma nova metodologia para a síntese de derivados de pirimidina **5**, com atividade bactericida, utilizando a irradiação por micro-ondas nas 4 etapas de síntese com bons rendimentos¹⁰ (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese de derivados de pirimidinas

Li *et al.* descreveram a síntese de duas etapas em único frasco (*one-pot*) de 1,4-di-hidropiridinas hexassubstituídas **9**, utilizando a irradiação por micro-ondas. A reação multicomponente entre β -aróiltoamida **6**, aldeídos **7** e derivados de acetonitrila **8** leva a intermediários que *in situ* sofrem *S*-alquilação

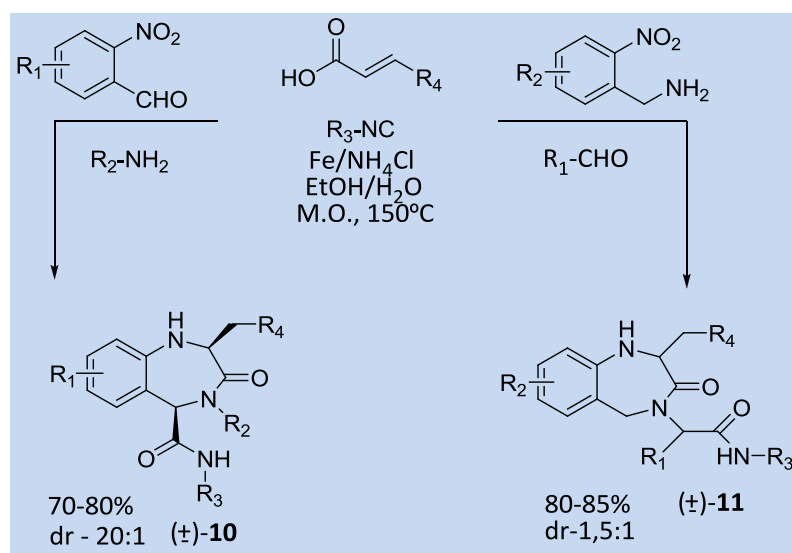
fornecendo as 1,4-di-hidropiridinas¹¹ (Esquema 2). Segundo os autores, a transformação provavelmente ocorre na seguinte sequência de reações: condensação de Knoevenagel - adição de Michael - ciclocondensação - rearranjo S_N2 .



Esquema 2. Síntese de 1,4-di-hidropiridinas

Baseados na reação de Ugi, Silva *et al.* sintetizaram uma série de 1,2,4,5-tetraidro-1,4-benzodiazepina-3-onas **10** e **11**, por irradiação com micro-ondas. A reação multicomponente envolve a condensação de aldeídos ou cetonas, aminas, isocianatos e ácidos

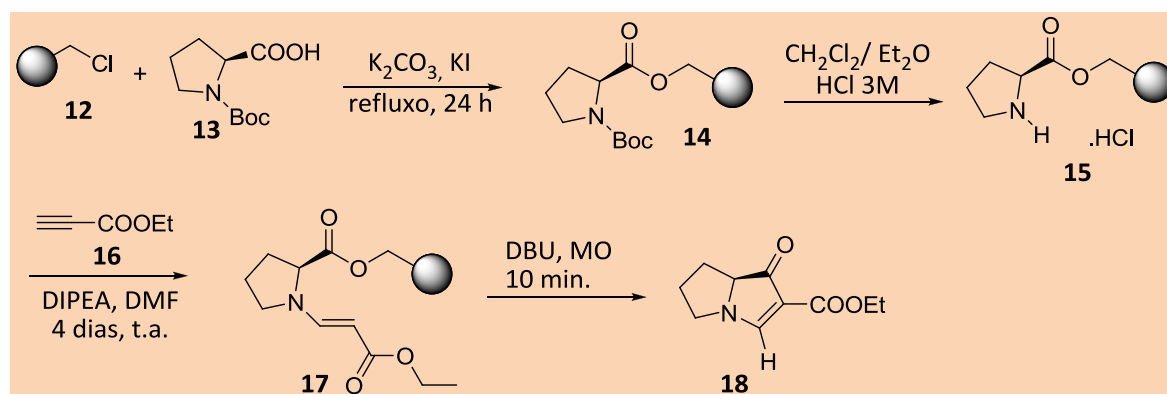
carboxílicos levando a acilaminoamidas. A redução dos nitrobenzenos substituídos usando Fe(0) forneceu as benzodiazepina-3-onas via uma reação de aza-Michael intramolecular¹² (Esquema 3).



Esquema 3. Síntese de benzodiazepin-3-onas

Uma nova síntese em fase sólida de derivados pirrolizidínicos, a partir da *L*-Boc-prolina **13** imobilizada na resina de Merrifield, foi recentemente descrita por Duarte *et al.* (Esquema 4).¹³ A rota inclui

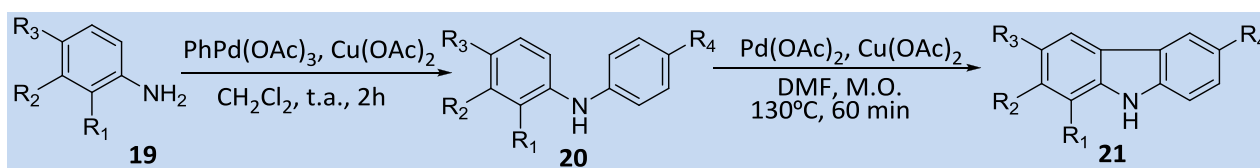
uma etapa estratégica de ciclização e clivagem em presença de 1,8-diazabicycloundeca-7-eno (DBU) bastante elegante, fornecendo o composto **18** em bom rendimento sob as condições de Baylis-Hillman.



Esquema 4. Síntese em fase sólida de derivados pirrolizidínicos

Sridharan e col.¹⁴ descreveram um método eficiente e brando para ativar a ligação C-H de duplas levando à síntese de diarilaminas **21** sob condições

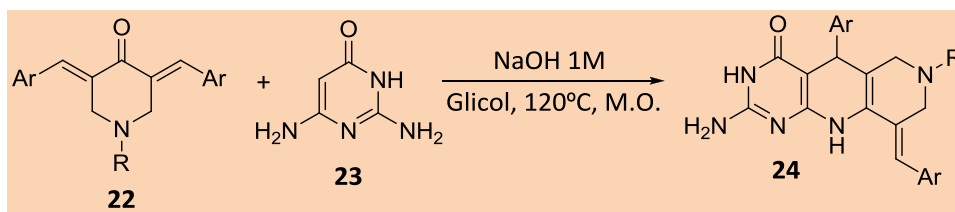
não-ácidas, catalisada por PdCl₂ e Cu(OAc)₂ como co-oxidante para regenerar o Pd (II) (Esquema 5).



Esquema 5. Síntese de carbazóis

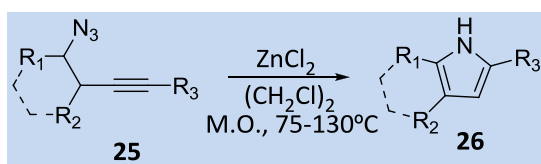
Han e col. desenvolveram uma rota sintética curta, simples e rápida para a síntese em pequena escala de uma série de pirimido[4,5-*b*][1,6]naftiridinas **24**, visando a avaliação da atividade biológica¹⁵. A

transformação envolve a reação de adição de Michael entre **22** e **23**, seguido de uma ciclização intermolecular e desidratação (Esquema 6).



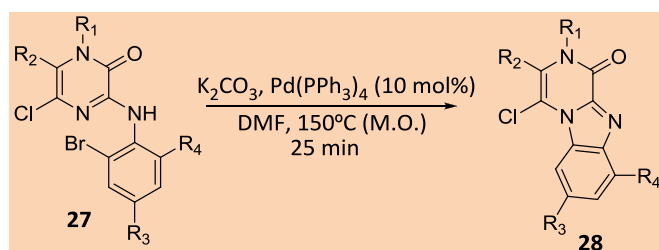
Esquema 6. Síntese de pirimido[4,5-*b*][1,6]naftiridinas

Wyrebek e col. descreveram a síntese de pirróis substituídos **26** a partir de azidas homopropargílicas. O uso da irradiação de micro-ondas é bastante eficiente para a reação de ciclização das azidas e formação dos pirróis, diminuindo significativamente o tempo de reação¹⁶ em comparação com o aquecimento por refluxo (Esquema 7).

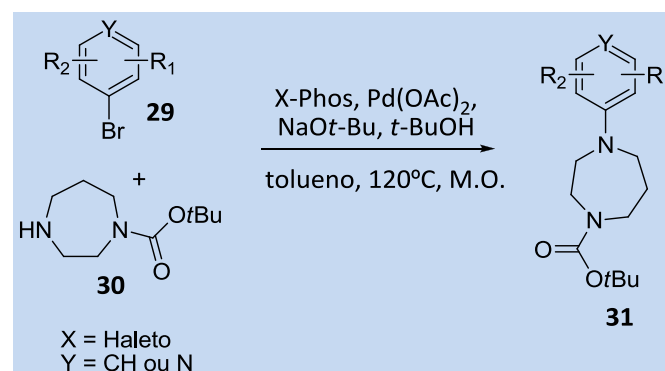


Esquema 7. Síntese de pirróis

A reação de Buchwald-Hartwig é muito utilizada na síntese de compostos nitrogenados. Como exemplo, Alen *et. al.* converteram várias 3-anilino-pirazinonas **27** no produto tricíclico **28** aplicando uma ciclização tipo Buchwald assistida por micro-ondas (Esquema 8)¹⁷. Recentemente, Schon *et. al.* descreveram uma metodologia para a preparação assistida por micro-ondas de homopiperazinas aril, heteroaril e *N*-heteroaril substituídas **31**, incluindo exemplos em escala multi-gramas (Esquema 9)¹⁸.



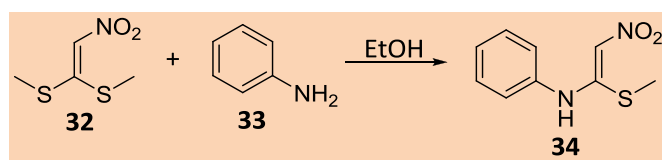
Esquema 8. Síntese de pirazino[1,2-*a*]benzimidazol-1(2*H*)onas



Esquema 9. Síntese de homopiperazinas

3. Síntese de uma série de nitroeteno *N,S*-acetais

Nitroeteno *N,S*-acetais (**34**) são intermediários bastante úteis para a síntese de compostos nitrogenados heterocíclicos, como por exemplo as quinoxalinas. Recentemente, iniciamos um estudo visando a síntese de 2,3-diarilquinoxalinas utilizando a metodologia desenvolvida por Venkatesh *et al.*¹⁹ (Esquema 10). A primeira etapa consiste na reação de substituição vinílica do 1,1-di(metilsulfanil)-2-nitroeteno (**32**) com diferentes anilinas, sob refluxo em etanol por 24 horas. Dessa forma, julgou-se interessante investigar esta mesma reação usando micro-ondas. Inicialmente, buscou-se estabelecer as melhores condições de reação empregando a anilina (**33**) e o 1,1-bis(metilsulfanil)-2-nitroeteno (**32**), variando-se as condições de reação, como tempo, temperatura e potência de irradiação (Tabela 1). Após estabelecer as condições ótimas, as mesmas foram confirmadas usando a *p*-metoxianilina²⁰.



Esquema 10. Síntese do nitroeteno *N,S*-acetal **34**

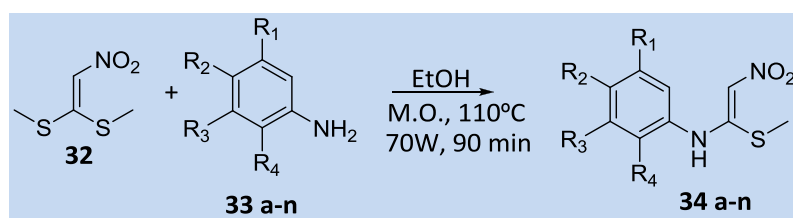
Tabela 1. Reação assistida por micro-ondas do nitroeteno **32** com anilina (**33m**) e *p*-metoxianilina (**33e**).

Entrada	Tempo (min)	Potência (W)	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^a	
				34m	34e
1	30	20	80	35	53
2	30	70	110	43	64
3	30	150	140	40	35
4	45	70	110	61	84
5	60	70	110	73	94
6	90	70	110	85	100

^a Rendimentos avaliados por CG-EM

Após estabelecer as condições ótimas para a reação, verificou-se o escopo da mesma, através do acoplamento de diferentes aminas possuindo grupos doadores e retiradores de elétrons. Rendimentos bons a excelentes foram obtidos na maioria dos casos, exceto para as anilinas **33k** e **n**, provavelmente devido a presença de grupos fortemente retiradores de elétrons. Nós também observamos que grupos na

posição *orto* da anilina, estão sujeitos a impedimento estérico levando a rendimentos inferiores, como exemplificado pelas anilinas **33d** e **g** (Tabela 2). A reação com cicloexilamina (**35**) forneceu a correspondente N-[1-metilsulfanil-2-nitroetenil]-cicloexilamina (**36**) em 98% de rendimento (Esquema 12).



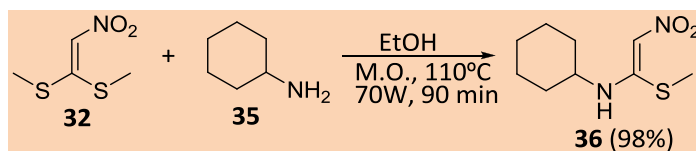
Esquema 11. Síntese de nitroeteno *N,S*-acetals

Tabela 2. Reação assistida por micro-ondas do nitroeteno **32** com diferentes anilinas.

Anilina	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendimento (%) ^a
a	OMe	OMe	OMe	H	80
b	OMe	H	OMe	H	87
c	OMe	H	H	H	91
d	OMe	H	H	OMe	51
e	H	OMe	H	H	100
f	H	OH	H	H	89
g	H	H	H	OH	^b
h	H	F	H	H	98
i	H	H	F	H	traços
j	H	Br	H	H	97
k	H	NO ₂	H	H	^b
l	H	-OCH ₂ O-	H	H	93
m	H	H	H	H	85
n	H	CF ₃	H	H	^b

^a Rendimento do produto isolado após purificação

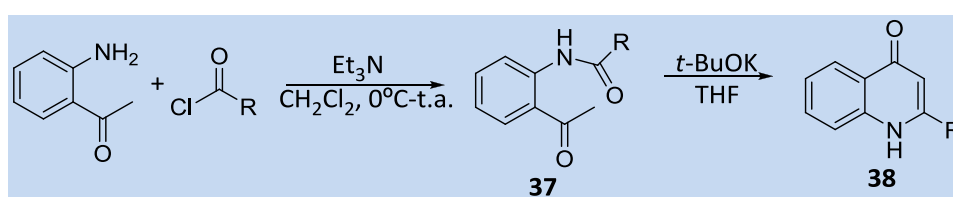
^b Reação não observada.

Esquema 12. Síntese de *N*-[1-metilsulfanil-2-nitroetenil]-cicloexilamina

4. Síntese de alcaloides 4-quinolinônicos

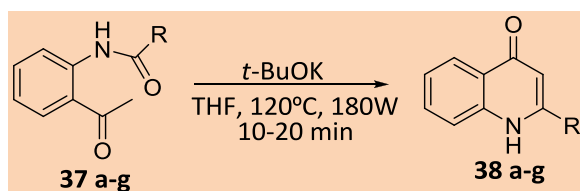
Os alcaloides 4-quinolinônicos apresentam atividades biológicas bastante significativas, como anticancerígena e antibiótica,²¹ sendo inclusive empregados na terapêutica. Recentemente, nós

preparamos uma série de derivados quinolinônicos empregando uma metodologia baseada na reação entre a 2-aminoacetofenona e diferentes cloretos de ácidos, dando origem às amidas **37**, que após uma ciclização intramolecular levaram às 4-quinolinonas **38** (Esquema 13).



Esquema 13. Síntese de 4-quinolinonas

A ciclização em meio básico foi estudada de duas formas, baseando-se nas metodologias de Beney e col.²², sob aquecimento convencional, e de Ding e col.²³, sob irradiação com micro-ondas. Na primeira metodologia o tempo necessário para a realização da reação era de 12 horas, enquanto sob condições de micro-ondas passou a se realizar em torno de 10 a 20 minutos, com rendimentos comparáveis. Dessa forma, uma série de derivados de 4-quinolinonas foi preparada usando-se irradiação de micro-ondas.²⁴



Esquema 14. Síntese de 4-quinolinonas-2-substituídas

Tabela 3. Formação de 4-quinolinonas empregando micro-ondas

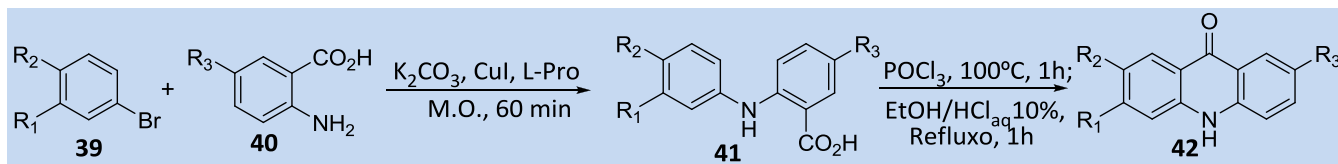
Composto	R	Quinolinona (%) ^a
38a		67
38b	(CH ₂) ₁₀ CH ₃	55
38c		73
38d		20
38e		72
38f		65
38g		64

^a Rendimento do composto isolado após cromatografia em coluna.

5. Síntese de ácidos *N*-arilantranílicos

Os alcaloides acridônicos, naturais e sintéticos, são conhecidos por possuir uma grande variedade de propriedades biológicas, tais como atividade antibacteriana, antiprotozoária, antitumoral e anti-HIV.²⁵ A síntese desta classe de alcaloides é, de forma

geral, efetuada em duas etapas. Inicialmente, a diarilamina **41** é preparada pela reação de Ullmann (também conhecida como reação de Ullmann-Goldberg) entre um halogeneto de arila **39** e um ácido antranílico **40** (Esquema 15). Os alcaloides acridônicos **42** são então obtidos a partir da reação de acilação intramolecular de Friedel-Crafts da diarilamina.²⁶



Esquema 15. Síntese de alcaloides acridônicos

Otimizou-se a reação de Ullmann efetuada em aquecimento por micro-ondas com bons resultados.²⁷ Em seguida, efetuou-se a síntese de vários ácidos *N*-arilantranílicos, sob micro-ondas, empregando-se ácidos antranílicos **40** e bromobenzenos **39**, possuindo diferentes grupos retiradores e doadores de elétrons, com o objetivo de verificar a aplicabilidade da metodologia desenvolvida e, também, de obter vários intermediários a serem

empregados na síntese das acridonas. Os solventes utilizados dependeram do ácido antranílico utilizado. No caso do ácido **40b** com um grupo nitro como substituinte, observou-se que os melhores resultados eram obtidos com uma mistura de DMF/H₂O como solvente, enquanto que para os demais ácidos antranílicos utilizou-se álcool *iso*-amílico como solvente (Tabela 4).

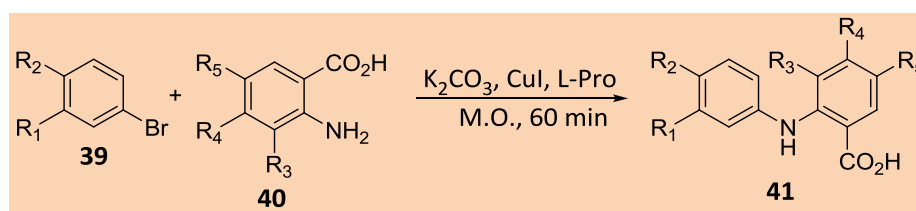
Tabela 4. Acoplamento de Ullman empregando irradiação de micro-ondas.

Entrada	Brometo de arila	Ácido antranílico	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	39a : R ₁ =OBn; R ₂ =H	40a : R ₃ =H	DMSO	90	NR
2	39a	40a	álcool <i>iso</i> -amílico	140	41a : R ₁ =OBn; R ₂ =R ₃ =H (78%)
3	39a	40a	DMF	160	
4	39a	40a	álcool <i>iso</i> -amílico/H ₂ O	140	NR
5	39a	40a	DMF/H ₂ O	160	NR
6	39a	40b : R ₃ =NO ₂	álcool <i>iso</i> -amílico	140	NR
7	39a	40b	DMF	160	41b : R ₁ =OBn; R ₂ =H; R ₃ =NO ₂ (59%)
8	39a	40b	DMF/H ₂ O	160	
9	39b : R ₁ =H; R ₂ =OMe	40b	DMF	160	41c : R ₁ =H; R ₂ =OMe; R ₃ =NO ₂ (39%)
10	39b	40b	DMF/H ₂ O	160	

^a Rendimento do composto isolado após cromatografia em coluna.

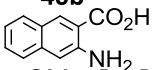
Após otimizadas as condições uma série de novos ácidos *N*-arilantranílicos foi sintetizada com

rendimentos de bons a excelentes (Tabela 5).



Esquema 16. Síntese de ácidos *N*-arilantranílicos

Tabela 5. Reação de Ullmann entre diferentes ácidos antranílicos e brometos de arila.^a

Entrada	Brometo de arila	Ácido antranílico	Rendimento(%) ^b
1	39c : R ₁ =NO ₂ ; R ₂ =OBn	40a : R ₃ =R ₄ =R ₅ =H	41d , 83
2	39d : R ₁ =OMe; R ₂ =OBn	40a	41e , 85
3	39e : R ₁ =H; R ₂ =OBn	40b : R ₃ =R ₄ =H; R ₅ =NO ₂	41f , 69
4	39f : R ₁ =R ₂ =H	40b	41g , 82
5	39c	40c : 	41h , 54
6	39d	40d : R ₃ =OMe; R ₄ =R ₅ =H	41i , 81
7	39c	40d	41j , 92
8	39d	40d	41k , 70
9	39c	40e : R ₃ =R ₄ =R ₅ =OMe	41l , 83
10	39d	40f : R ₃ =H; R ₄ =R ₅ =F	41m , 38
11	39c	40f	41n , 54

^a Todas as reações foram realizadas em álcool *iso*-amílico anidro como solvente a 140 °C, exceto para o ácido antranílico **40b** que foi conduzida empregando uma mistura de DMF/H₂O 90% a 160 °C.

^b Rendimento do composto isolado após cromatografia em coluna.

6. Conclusões

O número crescente de trabalhos científicos publicados evidencia a grande aplicabilidade da irradiação com micro-ondas na síntese de *N*-heterociclos. O uso de micro-ondas como fonte alternativa de aquecimento representa um avanço significativo, pois, como ocorre na maior parte dos casos, as reações são efetuadas em tempos muito menores com grande economia de energia. Outra vantagem muito importante desta metodologia é a diminuição de reações paralelas devido ao aquecimento mais uniforme do meio reacional.

Outras características das reações feitas com micro-ondas, como, por exemplo, o emprego de suportes sólidos, de água como solvente e a possibilidade de se efetuar reações sem solvente têm auxiliado consideravelmente o desenvolvimento de novas metodologias verdes.

Agradecimentos

À CAPES, CNPq e FAPESP pelas bolsas concedidas e pelo apoio financeiro à pesquisa.

Referências Bibliográficas

- Candeias, N. R.; Branco, L. C.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M., Trindade, A. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2703. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998.

- Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- Corrêa, A. G.; Zuin, V. G, *Química Verde: Fundamentos e Aplicações*, EdUFSCar: São Carlos, 2009.

- (a) Hayes, B. L. *Microwave Synthesis – Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, USA, 2002. (b) Stuerger, D. *Microwave–Material Interactions and Dielectric Properties, Key Ingredients for Mastery of Chemical Microwave Processes*, In: *Microwaves in Organic Synthesis*, Loupy, A. (ed.), 2nd ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

- Kappe, C. O.; Dallinger, D., *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 650. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- Xu, Y.; Guo, Q. X. *Heterocycles* **2004**, *63*, 903. [[CrossRef](#)]

- Jindal, R.; Bajaj, S. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 836. [[CrossRef](#)]

- Prasad, M. R.; Kishore, D. P. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 776. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- Li, M.; Zuo, Z.; Wen, L.; Wang, S. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 436. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- Silva, R. A.; Santra, S.; Andreana, P. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- Duarte, M.; Stedile, G.; Pazinato, M.; Oliveira, E. R.; Eifler-Lima, V. L. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 90. [[CrossRef](#)]

- Sridharan, V.; Martín, A.; Menéndez, J.C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4614. [[CrossRef](#)]

- ¹⁵ Han, Z.; Zhang, G.; Jiang, B.; Ma, N.; Shi, F.; Tu, S. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 809. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶ Wyrebek, P.; Sniady, A.; Bewick, N.; Li, Y.; Mikus, A.; Wheeler, K.A.; Dembinski, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1268. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷ Alen, J.; Robeyns, K.; Borggraeve, W. M.; Meervelt, L. V.; Compennolle, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8128. [[CrossRef](#)]
- ¹⁸ Schon, U.; Messinger, J.; Buckendahl, M.; Prabhu, M. S.; Konda, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8125. [[CrossRef](#)]
- ¹⁹ Venkatesh, C.; Singh, B.; Mahata, P. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2169. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Sangi, D. P.; Corrêa, A. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 795. [[CrossRef](#)]
- ²¹ Darque, A.; Dumetre, A.; Hutter, S.; Casano, G.; Robin, M.; Pannecouque, C.; Azas, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5962. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²² Beney, C.; Hadjeri, M.; Mariotte, A.; Boumendjel, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7037. [[CrossRef](#)]
- ²³ Ding, D.; Li, X.; Wang, X.; Du, Y.; Shen, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6997. [[CrossRef](#)]
- ²⁴ Duarte, P. D.; Britta, E. A.; Costa, M. A.; Veiga-Santos, P.; Nakamura, C. V.; Corrêa, A. G. *J. Braz. Chem. Soc.* (Submetido).
- ²⁵ Delmas, F.; Avellaneda, A.; Di Giorgio, C.; Robin, M.; De Clercq, E.; Timon-David, P.; Galy, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 685. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Meesala, R.; Nagarajan, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 422. [[CrossRef](#)]
- ²⁷ Bueno, M. A.; Silva, L. R. S. P.; Corrêa, A. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1264. [[CrossRef](#)]