

SÍNTESE DO MONASTROL E NOVOS COMPOSTOS DE BIGINELLI PROMOVIDA POR  $\text{In}(\text{OTf})_3$ 

Marla N. Godoi, Hellen S. Costenaro, Eliane Kramer, Paola S. Machado e Marcelo G. Montes D'Oca\*

Departamento de Química, Fundação Universidade Federal do Rio Grande, Av. Eng. Alfredo Huch, 475, 96201-900 Rio Grande - RS

Dennis Russowsky

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves, 9500, 91501-970 Porto Alegre - RS

Recebido em 5/10/04; aceito em 30/3/05; publicado na web em 10/8/05

SYNTHESIS OF MONASTROL AND OF NEW BIGINELLI COMPOUNDS PROMOTED BY  $\text{In}(\text{OTf})_3$ . In this paper, we describe a practical route for the synthesis of Biginelli compounds using  $\text{In}(\text{OTf})_3$ . To study the generality of this catalyst, several examples using aromatic aldehydes, 1,3-dicarbonyl compounds, urea, and thiourea were investigated. The present procedure provides an efficient modification of the classical Biginelli reaction, namely short reaction times and simple work-up, that not only preserves the simplicity of the original protocol but also produces excellent yields of 3,4-dihydropyridin-2(1H)-ones. Thiourea was used with similar success to provide the corresponding 3,4-dihydropyridin-2(1H)-thiones. In this case, the (+/-)-monastrol, antimetabolic agent, was obtained in 92% yield and new thio analogues were synthesized.

Keywords: (+/-)-monastrol; Lewis acid; multicomponent reaction.

## INTRODUÇÃO

Heterociclos nitrogenados têm um interesse especial em química orgânica e medicinal, por apresentarem importantes propriedades farmacológicas. Dentro deste contexto, 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas (DHPMs)<sup>1</sup> e seus derivados (Figura 1), comumente chamados de compostos de Biginelli<sup>2</sup>, vêm servindo como ferramenta para o estudo da estrutura e da função moduladora do canal iônico de cálcio. Correlações de valores de  $\text{IC}_{50}$  para atividade vasorrelaxante demonstraram que as DHPMs são potentes agentes cardiovasculares<sup>3</sup>. Dependendo de sua estrutura as 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas apresentaram atividade bloqueadora do canal de cálcio e foram significativamente mais potentes que diidropirimidinas **1**, ou sensivelmente menos potentes que a diidropiridina nitrendipina (**2**), clássico agente bloqueador do canal de cálcio<sup>4</sup>. No caso da DHPM (R)-SQ 32926 (**3**) foi verificada uma atividade anti-hipertensiva de longa duração, com relação à diidropiridina amlodipina<sup>5,6</sup>. Outras atividades biológicas foram observadas para DHPMs, como  $\alpha_{1a}$ -antagonista<sup>7</sup>, antibacteriana<sup>8</sup> e anti-inflamatória<sup>9</sup>. Recentemente, estudos *in vitro* mostraram que a diidropirimidin-2(1H)-tione monastrol (**4**)<sup>10</sup> possui atividade antimetabólica, inibindo a miosina-cinase Eg5, podendo ser considerada uma droga promissora para tratamento do câncer.

O procedimento mais simples e direto para a síntese de DHPMs foi mostrado, em 1893, por Pietro Biginelli na preparação da 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (**8a**) (Tabela 1, entrada 1)<sup>11</sup>. A síntese ocorreu em uma única etapa através de uma reação multicomponente (RMC) que envolveu a ciclocondensação de acetoacetato de etila, benzaldeído e uréia, na presença de quantidades catalíticas de HCl.

Este protocolo, embora quimicamente elegante, foi ignorado durante vários anos, permanecendo inexplorado por utilizar condições severas de reação, catálise ácida durante 18 h e resultar

em baixos rendimentos (20-50%)<sup>2</sup>. Inicialmente, o mecanismo para formação das 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas nas condições de Biginelli foi investigado por Folkers e Johnson<sup>12</sup>, que sugeriram como etapa principal a condensação do aldeído com uréia, seguido de reação com acetoacetato de etila e ciclização. Entretanto, Sweet e Fissekis<sup>13</sup> explicaram que a reação multicomponente de Biginelli ocorria apenas por um dos três caminhos possíveis para levar às DHPMs. Neste caso, a etapa de condensação aldólica entre o acetoacetato de etila e o aldeído foi considerada limitante da velocidade da reação.

Mais tarde, o mecanismo da reação de Biginelli foi reexaminado por Kappe<sup>14</sup> e foi sugerida uma nova proposta para a formação das 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas e tiones. Através do monitoramento da reação por RMN à temperatura ambiente, ficou comprovada a participação de íons *N*-acilímínicos como intermediários na reação<sup>15</sup>. A partir deste estudo o mecanismo foi classificado como

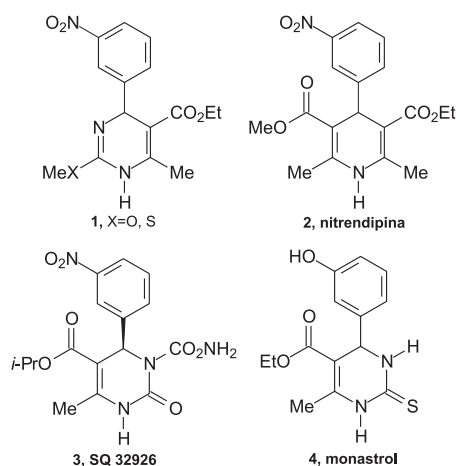


Figura 1. Diidropirimidinas **1**, diidropiridina **2**, 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona **3** e tione **4**

\*e-mail: dqmdoca@furg.br

$\alpha$ -amidoalquilação ou, mais especificamente, como  $\alpha$ -ureidoalquilação.

Recentemente, a reação de Biginelli emergiu na literatura e metodologias utilizando modificações em busca de melhores rendimentos tornaram o protocolo mais atrativo para obtenção de DHPMs. Estas também foram consideradas de interesse industrial e a síntese em larga escala esteve em destaque, sendo assunto de grande interesse para químicos e engenheiros<sup>16</sup>. Experimentos na ausência de solventes foram relatados utilizando Zn(OTf)<sub>2</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O e Yb(OTf)<sub>3</sub><sup>17</sup>. O uso de catalisadores reutilizáveis, como Cu(OTf)<sub>2</sub>, nanocompósitos ferro-sílica aerogel e sílica-SO<sub>4</sub>H, levou à formação de DHPMs com excelentes rendimentos<sup>18</sup>. A utilização dos líquidos iônicos BMImBF<sub>4</sub> e BMImPF<sub>6</sub> também levou aos produtos de Biginelli<sup>19</sup>. Outros catalisadores foram ácidos de Lewis<sup>20</sup>: BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> em combinação com sais de metais de transição, FeCl<sub>3</sub> na presença de quantidades catalíticas de HCl, FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, cloreto e brometo de In(III), VCl<sub>3</sub>, ZrCl<sub>4</sub>, LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O e B(OH)<sub>3</sub>. O aumento da velocidade da reação de Biginelli foi alcançado na presença de polifosfatos, sob ação de irradiação de microondas<sup>21</sup>.

Dando continuidade a trabalho publicado recentemente sobre o uso de ácidos de Lewis na reação de Biginelli<sup>22</sup>, neste estudo descreve-se o uso de In(OTf)<sub>3</sub> na síntese de um grande número de 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas e 3,4-diidropirimidin-2(1H)-tiones 4-aryl substituídas. Após termos divulgado os primeiros resultados dos experimentos utilizando In(OTf)<sub>3</sub><sup>23</sup> como catalisador na reação de Biginelli, Perumal e colaboradores<sup>24</sup> descreveram a preparação de DHPMs catalisada por In(OTf)<sub>3</sub>, na presença de suporte sólido e sob irradiação de microondas.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Reagentes

Todos os aldeídos, compostos 1,3-dicarbonílicos, uréia, tiouréia, etanol e acetonitrila utilizados neste trabalho foram obtidos de fontes comerciais e, quando necessário, purificados previamente por destilação ou cristalização. O catalisador triflato de índio, In(OTf)<sub>3</sub>, foi obtido da Sigma-Aldrich Chemicals. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) e os produtos foram purificados por cristalização em acetonitrila.

As temperaturas de fusão, não corrigidas, foram determinadas utilizando-se método capilar. As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram realizadas em um equipamento Varian VXR200 (3,1T), utilizando DMSO-*d*<sub>6</sub> e como padrão interno de referência, tetrametilsilano (TMS). Os dados de infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro FTIR MATTson 3020 e as análises elementares foram realizadas em equipamento Perkin Elmer CHNS Analyser, Série II.

### Sínteses

#### Procedimento geral para síntese das 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas e tiones (**8a-s**)

Em um balão foram adicionados aldeído (1 mmol), acetoacetato de etila (1 mmol), uréia ou tiouréia (1,3 mmol), catalisador In(OTf)<sub>3</sub> (0,1 mmol) e 2,5 mL de acetonitrila. A reação foi conduzida à temperatura de 90 °C durante um período de 5 h e monitorada por CCD utilizando placas de SiO<sub>2</sub> através do consumo do aldeído (eluente, hexano:acetato de etila, 8:2). Em seguida, a reação foi resfriada à temperatura de 0 °C, o sólido obtido foi filtrado e lavado com acetonitrila (4 x 2,5 mL). O produto foi purificado por cristalização em acetonitrila.

#### 5-Etoxicarbonil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-tiona (**8o**):

Rendimento: 85%; p.f.: 176-177 °C; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz) *d* 10,33 (s, 1H, NH), 9,61 (s, 1H, NH), 6,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, ArH), 6,72-6,64 (m, 1H, ArH), 5,99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,08 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H, CH), 3,99 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz) *d* 173,9, 165,0, 147,3, 146,7, 145,0, 137,4, 119,6, 108,1, 106,7, 101,0, 100,6, 59,6, 53,6, 17,2, 14,1. IV (KBr): 3230, 3120, 2998, 1710, 1658, 1485 cm<sup>-1</sup>. Anal. (%) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S: C, 56,24; H, 5,03; N, 8,74; S, 10,01. Obtida: 56, 35; H, 4,87; N, 8,53; S, 10,22.

#### 5-Etoxicarbonil-4-[4-(dimetilamino)fenil]-6-metil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-tiona (**8p**):

Rendimento: 77%; p.f.: 193-194 °C; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz) *d* 10,25 (s, 1H, NH), 9,55 (s, 1H, NH), 7,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, ArH), 6,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, ArH), 5,09 (s, 1H, CH), 4,00 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,85 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz) *d* 173,8, 165,2, 149,8, 144,3, 131,2, 127,1, 112,2, 101,2, 59,5, 53,5, 40,1, 17,1, 14,1. IV (KBr): 3240, 2940, 1725, 1705, 1650, 1620, 1520, 1460 cm<sup>-1</sup>. Anal. (%) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S: C, 60,16; H, 6,63; N, 13,16; S, 10,04. Obtida: C, 60,28; H, 6,54; N, 13,27; S, 10,21.

#### 5-Etoxicarbonil-4-(4-bromofenil)-6-metil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-tiona (**8q**):

Rendimento: 75%; p.f.: 191-193 °C; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz) *d* 10,40 (s, 1H, NH), 9,68 (s, 1H, NH), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH), 5,15 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H, CH), 4,01 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz) *d* 172,4, 164,9, 145,4, 142,7, 131,5, 128,6, 120,8, 100,2, 59,7, 53,5, 17,2, 14,0. IV (KBr): 3221, 1678, 1590 cm<sup>-1</sup>. Anal. (%) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>SB: C, 47,33; H, 4,26; N, 7,89; S, 9,03. Obtida: C, 47,61; H, 4,23; N, 8,05; S, 9,19.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para investigar a generalidade do catalisador In(OTf)<sub>3</sub> na reação de Biginelli foram utilizados como substratos aldeídos aromáticos, compostos 1,3-dicarbonílicos e uréia ou tiouréia em diferentes solventes (Esquema 1). Inicialmente realizou-se a reação à temperatura ambiente, utilizando-se acetoacetato de etila (**5**, R<sub>1</sub>=OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), benzaldeído (**6**, R<sub>2</sub>=Ph) e uréia (**7**, X=O) na presença 20% em mol de In(OTf)<sub>3</sub> em etanol. Entretanto, após 24 h a condensação não se procedeu. O objetivo foi alcançado utilizando-se temperatura de 90 °C e 10% em mol de In(OTf)<sub>3</sub> por um período de 5 h, obtendo-se a 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (**8a**) em 73% de rendimento. Neste caso, após 1 h de reação foi observada a presença do produto no meio reacional (Tabela 1, entrada 1). Dando continuidade, diferentes aldeídos aromáticos foram utilizados levando à formação das respectivas 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas **8b-e** em rendimentos moderados (Tabela 1, entradas 2-5). Também foram investigadas H<sub>2</sub>O e a mistura H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 1:1 como solventes. No primeiro caso não foi observada a formação do produto de Biginelli (Tabela 1, entrada 6), no segundo caso, **8a** foi obtido apenas em 18% de rendimento (Tabela 1, entrada 7).

Foram obtidos melhores rendimentos na presença de acetonitrila, e a formação das DHPMs **8a-j** ocorreu empregando-se condições reacionais idênticas aquelas utilizadas com etanol como solvente (Tabela 1, entradas 8-18). A abrangência da metodologia foi alcançada através da utilização de tiouréia (**7**, X=S) levando a síntese de 3,4-diidropirimidin-2(1H)-tiones **8l-q** (Tabela

**Tabela 1.** Síntese do (+/-)-monastrol (**4**) e DHPMs **8a-s** catalisada por In(OTf)<sub>3</sub>

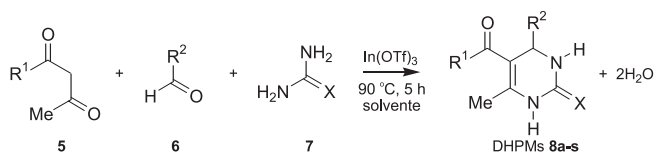
Entrada	R1	R2	X	Solvente	Rend. (%) <sup>a,b</sup>	P.F (°C)
1	OEt	Ph	O	EtOH	8a, 73	202-204 <sup>22</sup>
2	OEt	2-(MeO)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	EtOH	8b, 70	255-258 <sup>22</sup>
3	OEt	4-(MeO)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	EtOH	8c, 65	201-203 <sup>22</sup>
4	OEt	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	O	EtOH	8d, 68	173-175 <sup>22</sup>
5	OEt	4-(Me <sub>2</sub> N)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	EtOH	8e, 65	257-258 <sup>22</sup>
6	OEt	Ph	O	H <sub>2</sub> O	8a, -	-
7	OEt	Ph	O	H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> CN	8a, 18	-
8	OEt	Ph	O	CH <sub>3</sub> CN	8a, 97	-
9	OEt	2-(MeO)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	CH <sub>3</sub> CN	8b, 90	-
10	OEt	4-(MeO)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	CH <sub>3</sub> CN	8c, 90	-
11	OEt	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	O	CH <sub>3</sub> CN	8d, 89	-
12	OEt	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	O	CH <sub>3</sub> CN	8e, 85	189-190 <sup>22</sup>
13	OEt	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	CH <sub>3</sub> CN	8f, 82	198-200 <sup>22</sup>
14	OEt	3-(MeO)-4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	O	CH <sub>3</sub> CN	8g, 85	232-235 <sup>22</sup>
15	OEt	4-(Me <sub>2</sub> N)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	CH <sub>3</sub> CN	8e, 85	-
16	OEt	3-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	CH <sub>3</sub> CN	8h, 89	225-227 <sup>22</sup>
17	OEt	4-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	CH <sub>3</sub> CN	8i, 85	207-209 <sup>22</sup>
18	OEt	4-(Br)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	CH <sub>3</sub> CN	8j, 80	215-218 <sup>22</sup>
19	OEt	Ph	S	EtOH	8l, 72	205-207 <sup>22</sup>
20	OEt	Ph	S	CH <sub>3</sub> CN	8l, 90	-
21	OEt	3-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S	CH <sub>3</sub> CN	4, 92	185-187 <sup>25</sup>
22	OEt	4-(MeO)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S	CH <sub>3</sub> CN	8m, 95	152-155 <sup>23</sup>
23	OEt	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	S	CH <sub>3</sub> CN	8n, 89	150-152 <sup>26</sup>
24	OEt	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	S	CH <sub>3</sub> CN	8o, 85	176-177
25	OEt	4-(Me <sub>2</sub> N)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S	CH <sub>3</sub> CN	8p, 77	193-194
26	OEt	4-(Br)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S	CH <sub>3</sub> CN	8q, 75	191-193
27	Me	Ph	O	CH <sub>3</sub> CN	8r, 95	234-236 <sup>18</sup>
28	Me	4-(MeO)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	CH <sub>3</sub> CN	8s, 85	170-172 <sup>23</sup>

<sup>a</sup> Os rendimentos foram obtidos por cristalização; <sup>b</sup> todos os produtos foram caracterizados por RMN e P.F.

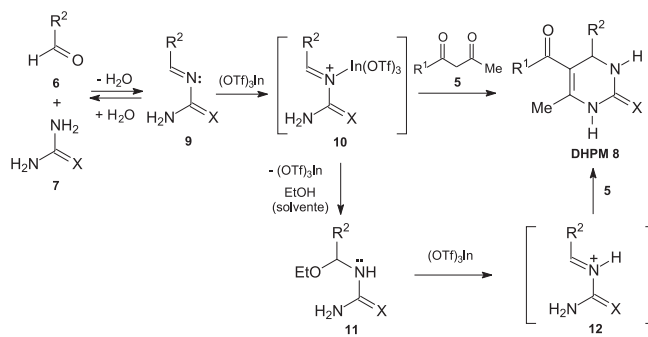
1, entradas 19,20 e 22-26). Neste caso, com o uso de acetoacetato de etila (**5**, R1=OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) e 3-hidroxibenzaldeído (**6**, R2=3-(OH)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) obteve-se o antimitéico (+/-)-monastrol (**4**) (Tabela 1, entrada 21). Novos compostos com provável potencial farmacológico e que até o momento são inéditas na literatura foram obtidos a partir de piperonaldeído, 4-(dimetilamino)benzaldeído e 4-bromobenzaldeído, fornecendo as diidropirimidin-2(1H)-tiones **8o**, **8p** e **8q**, respectivamente (Tabela 1, entradas 24-26). Experimentos também foram realizados utilizando acetilacetona (**5**, R1=Me) como composto 1,3-dicarbonílico, isolando os compostos **8r** e **8s** em 95 e 85% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, entradas 27, 28).

De acordo com o observado, grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático do aldeído não influenciaram de maneira significativa nos rendimentos da reação. O uso de acetonitrila como solvente favoreceu a formação das DHPMs e, também, facilitou o isolamento destas, que foram facilmente obtidas por cristalização.

Quando a reação foi realizada na presença de etanol observou-se um decréscimo de aproximadamente 20% no rendimento, indicando a influência deste em alguma etapa do processo. De acordo com o mecanismo proposto para a reação de Biginelli, após a formação da *N*-acilimina **9** ocorre coordenação do ácido de Lewis com o par de

**Esquema 1.**

elétrons livre do nitrogênio gerando o íon *N*-acilimínio **10** (Esquema 2). A interceptação do cátion **10** pelo composto 1,3-dicarbonílico **5** seguida de ciclização e desidratação fornece as DHPMs **8**. Entretanto, sugere-se que a presença de etanol no meio reacional poderia originar o  $\alpha$ -etóxi derivado **11** que, na presença de In(III)<sup>27</sup>, levaria à formação *in situ* do íon *N*-acilimínio **12**, caracterizando um segundo caminho para formação das DHPMs **8**.

**Esquema 2.**

## CONCLUSÃO

Neste trabalho demonstrou-se a generalidade do catalisador In(OTf)<sub>3</sub> na reação de Biginelli, através da síntese de um grande número de 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas e seus tio análogos. Uma das vantagens observadas, em comparação com alguns métodos existentes na literatura, foi que o catalisador se mostrou compatível com diferentes grupos funcionais, levando à forma-

ção dos compostos de Biginelli com excelentes rendimentos, em um mesmo período de tempo. Outra vantagem foi a simplicidade da reação acrescentada à facilidade de purificação dos produtos, que foram obtidos por cristalização. Entretanto, foi observada a incompatibilidade do catalisador com aldeídos saturados. Finalmente, a metodologia foi aplicada na síntese de moléculas com comprovada atividade biológica, como o monastrol e, também, na obtenção de novos compostos passíveis de propriedades farmacológicas, que até o momento são inéditos na literatura.

## AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e especialmente à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) pelo apoio financeiro na criação do Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica, na Universidade Federal do Rio Grande. Agradecimentos à Prof.<sup>a</sup> R. M. Clementin (DQ/FURG) por suas valiosas sugestões e à Prof.<sup>a</sup> M. Wallner (DOC/FURG) pela realização das análises elementares.

## REFERÊNCIAS

- Kappe, C. O.; *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.
- Kappe, C. O.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937.
- Kappe, C. O.; *Molecules* **1998**, *3*, 1; Jauk, B.; Pernat, T.; Kappe, C. O.; *Molecules* **2000**, *5*, 227.
- Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Swanson, B. N.; Gougoutas, J. Z.; Schwartz, J.; Smillie, K. M.; Malley, M. F.; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2629.
- Atwal, K.S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C.; *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806.
- Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F.; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254.
- Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5898.
- Hurst, E. W.; Hull, R.; *J. Med. Pharm. Chem.* **1961**, *3*, 215.
- Sadanandam, Y. S.; Shetty, M. M.; Diwan, P. V.; *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 87.
- Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J.; *Science* **1999**, *286*, 971.
- Biginelli, P.; *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
- Folkers, K.; Jonhson, T. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3784.
- Sweet, F.; Fissekis, J. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741.
- Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201.
- Speckamp, W. N.; Hiemstra, H.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. Em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., eds., Pergamon: Oxford, 1991, vol. 2, p. 1047; Pilli, R. A.; Russowsky, D.; *Trends in Organic Chemistry* **1997**, *6*, 101; Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3818; D'Oca, M. G. M.; Pilli, R. A.; Vencato, I.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9709; D'Oca, M. G. M.; Pilli, R. A.; Pardini, V. L.; Curi, D.; Comminos, F. C. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 507; D'Oca, M. G. M.; Moraes, L. A. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3854.
- Stadler, A.; Yousefi, B. H.; Dallinger, D.; Walla, P.; Eycken, E. V.; Kaval, N.; Kappe, C. O.; *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 707; Laird, T.; *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 450; Laird, T.; Hermitage, S. A.; *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 306.
- Xu, H.; Wang, Y-G.; *Chin. J. Chem.* **2003**, *21*, 327; Bose, D. S.; Fatima, L.; Mereyala, H. B.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 587; Ma, Y.; Qian, C.; Wang, L.; Yang, M.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3864.
- Paraskar, A. S.; Dewkar, G. K.; Sudalai, A.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3305; Martínez, S.; Meseguer, M.; Casas, L.; Rodríguez, E.; Molins, E.; Moreno-Mañás, M.; Roig, A.; Sabastián, R. M.; Vallribera, A.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1553; Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfogol, M. A.; Fard, M. A. B.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2889.
- Peng, J.; Deng, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5917.
- Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U. H.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454; Lu, J.; Ma, H.; *Synlett* **2000**, 63; Lu, J.; Bai, Y.; *Synthesis* **2002**, 466; Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270; Fu, N-Y.; Yuan, Y-F.; Cao, Z.; Wang, S-W.; Wang, J-T.; Peppe, C.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801; Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, K. B.; Yadav, J. S.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6497; Reddy, C. V.; Mahesh, M.; Raju, P. V. K.; Babu, R.; Reddy, V. V. N.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2657; Lu, J.; Bay, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9075; Kumar, K. A.; Kasthuraiah, M.; Reddy, C. S.; Reddy, C. D.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7873; Tu, S.; Fang, F.; Miao, C.; Jiang, H.; Feng, Y.; Shi, D.; Wang, X.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6153.
- Kappe, C. O.; Kumar, D.; Varma, R. S.; *Synthesis* **1999**, 1799.
- Russowsky, D.; Lopes, F. A.; da Silva, V. S. S.; Canto, K.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. N.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165.
- D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. N.; Kramer, E.; Costenaro, H. S.; Machado, P. S.; Russowsky, D; *Resumos do XI Encontro de Química da Região Sul*, Pelotas, Brasil, 2003.
- Shanmugam, P.; Annie, G.; Perumal, P.T.; *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 879.
- Kappe, C. O.; Shishkin, O. V.; Uray, G.; Vernido, P.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1859; Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5913.
- Chen, R. F.; Qian, C. T.; *Chin. J. Chem.* **2002**, *20*, 427
- Russowsky, D.; Petersen, R. Z.; Godoi, M. N.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9939; Camillo, N. S.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2821.