

CICLIZAÇÃO DO LAPACHOL INDUZIDA POR SAIS DE TÁLIO III

Carlos Magno R. Ribeiro*, Pablo P. de Souza, Leticia L. D. M. Ferreira, Lia A. Pinto, Leonardo S. de Almeida e Janaina G. de Jesus

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Campus Valonguinho, Outeiro de São João Batista, s/n, 24020-150 Niterói - RJ, Brasil

Recebido em 29/11/07; aceito em 7/3/08; publicado na web em 9/4/08

CYCLIZATION OF LAPACHOL INDUCED BY THALLIUM SALTS. This work describes the cyclization of lapachol (**1**) induced by thallium triacetate (TTA) and thallium trinitrate (TTN) in several solvents using magnetic stirring and under microwave irradiation. α -Xyloidone (**2**) - dehydro- α -lapachone - was obtained as the main product in these reactions in 20 – 75% yield. However, rhinacanthin-A (**4**) was isolated as main product in a 40% yield, using TTA and acetic anhydride:water (1:1) as solvent, and dehydro-iso- α -lapachone (**3**) in 21% yield, using TTA and dichloromethane as solvent. The reaction time decreased drastically under microwave conditions, but the yields of these reactions were not the expected.

Keywords: lapachol; thallium salts; cyclization.

INTRODUÇÃO

As naftoquinonas, de modo geral, representam uma importante classe de produtos naturais,¹⁻³ com uma grande variedade de atividades biológicas, das quais podemos citar as atividades anticancer,⁴⁻⁷ antivírus,^{8,9} antibacteriana,¹⁰ antimalarial^{11,12} e antifúngica.¹³ O lapachol (**1**) e seus derivados, como, por exemplo, a α -xiloidona (deidro- α -lapachona) (**2**) e a deidro-iso- α -lapachona (**3**), são naftoquinonas naturais isoladas das cascas das árvores da família Bignoneaceae, como a *Tabebuia* spp.,¹⁻³ *Haplophragma adenophyllum*,¹⁴ *Oroxylum indicum* (L.) Vent,¹⁵ *Newbouldia laevis* Seem.,¹⁶ *Radernachera sinica* Hems¹⁷ e mais recentemente da *Catalpa ovata*,¹⁸ enquanto a rinacantina-A (**4**) foi isolada em 1988 da *Rhinacanthus nasutus* (L.) Kurz (Acanthaceae).¹⁹ Lapachol (**1**), α -xiloidona (**2**) e a deidro-iso- α -lapachona (**3**) possuem atividades biológicas comuns a esta classe de substâncias, como as descritas acima,^{1-13,18,20-22,23} e a rinacantina-A (**4**) não apresentou citotoxicidade¹⁹ (Figura 1). Devido às atividades biológicas dos derivados cíclicos do lapachol (**1**), muitos grupos de pesquisa vêm estudando suas preparações.¹⁻³ Dentre as diversas metodologias para a obtenção dos derivados cíclicos, podemos citar aquelas que envolvem a ciclização direta do lapachol (**1**), de seu acetato **5** ou epóxido **6**.²⁴⁻⁴³ De modo geral, estas reações levaram à formação de uma mistura complexa de produtos. Entretanto, a α -xiloidona (**2**) pôde ser preparada em bons rendimentos pelo refluxo de **1** em piridina,²⁴ pela sua transformação usando microorganismos,²⁵ ou pelo uso de MnO₂ como reagente.²⁶ Mais recentemente, **2** foi preparado pela irradiação de **1** por microondas usando alumina/sílica-gel/montmorillonita como suporte.²⁷ A α -lapachona (**7**) e a β -lapachona (**8**) foram preparadas seletivamente usando HCl²⁹ e H₂SO₄ ou AlCl₃,³⁰ respectivamente. Já a reação do lapachol (**1**) com PhSeCl levou à formação de **9** em 75% de rendimento,³⁴ enquanto a naftoquinona **10** foi isolada em 50% de rendimento na reação de **1** com *N*-bromosuccinimida (NBS) na presença de peróxido de benzoila,³⁵ mas em melhores rendimentos na reação do acetato do lapachol **5** com Br₂ (93% rendimento).²⁸ Derivados nitrogenados **11** foram obtidos em rendimentos moderados a partir da reação de **1** com aminas em condições básicas.³⁶ A reação de **1** com AMCPB (ácido meta-cloroperbenzóico) e ácido de Lewis, com ácido

peracético ou H₂O₂ levaram à formação de uma mistura complexa de derivados naftopirânicos e furânicos,^{3,4,23,24,38-43} incluindo a rinacantina-A (**4**) e os derivados **12-14**, além de outros. Entretanto, nestas reações a naftoquinona hidroxilada **12** pode ser obtida em bons rendimentos como produto majoritário em determinadas condições⁴² (Figura 1). Cabe ressaltar que diversas outras metodologias têm sido desenvolvidas para a preparação dos derivados cíclicos do lapachol (**1**).^{1-3,44-49}

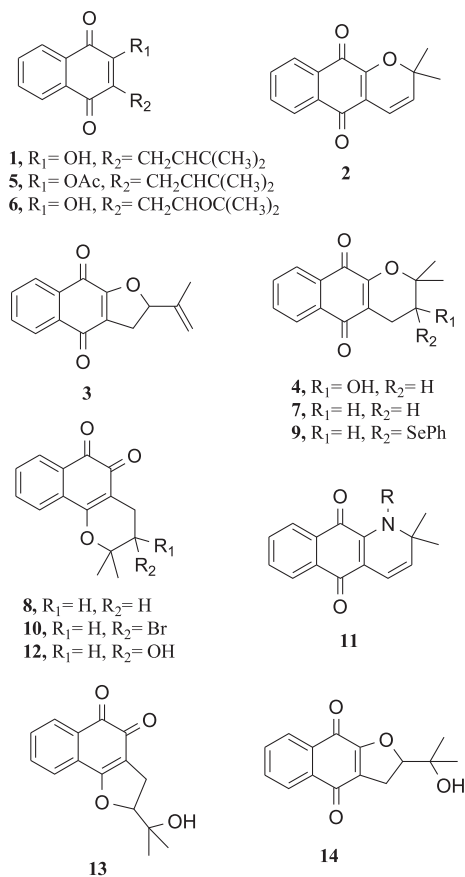


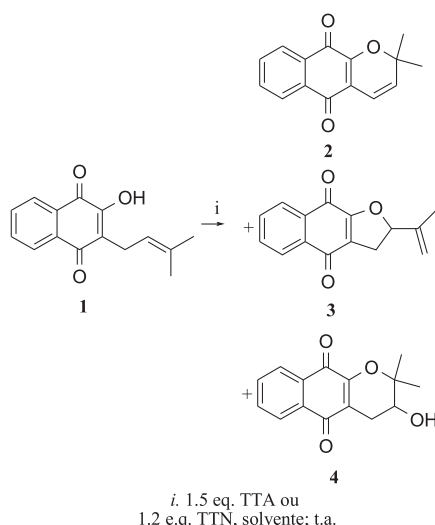
Figura 1. Lapachol (**1**) e derivados

*e-mail: gqocmrr@vm.uff.br

Sais de tálio III podem ser usados em reações de ciclização de alquenois e ácidos carboxílicos insaturados.⁵⁰ Ferraz e colaboradores descreveram em 1992 o uso desses sais, triacetato de tálio (TTA) e trinitrato de tálio (TTN), na reação de ciclização de alguns ácidos carboxílicos insaturados. Já em 1994, estudaram este tipo de reação em alquenois terpênicos, e em 2000 mostraram a aplicação desta metodologia na síntese da *mint*-lactona.⁵¹⁻⁵³ Devido ao nosso interesse neste tipo de reação,⁵¹⁻⁵³ resolvemos estudar a aplicação da reação de ciclização do lapachol (**1**) na presença de TTA e TTN, visando a preparação de derivados naturais cíclicos de **1**.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As reações de ciclização com sais de tálio III foram realizadas reagindo-se 1 mmol de lapachol (**1**) com 1,5 e 1,2 equivalentes de TTA ou TTN, respectivamente, em 10 mL de diversos solventes (Esquema 1 e Tabela 1). De maneira geral, nas reações de **1** com TTA e TTN foi obtida uma mistura de produtos. Entretanto, a α -xiloidona (**2**) foi geralmente isolada como produto principal. O uso de maiores quantidades de TTA e TTN que as relatadas na Tabela 1 também foram avaliadas, mas não alteraram substancialmente os resultados observados nas reações de ciclização, quanto à melhoria dos rendimentos químicos dos produtos isolados. Porém, um pequeno aumento da quantidade de TTA em relação ao TTN foi usado para diminuir o tempo reacional destas reações, sem que ao mesmo tempo não aumentasse a complexidade da mistura de produtos da reação.



Esquema 1. Ciclização do lapachol (**1**) com sais de tálio III

Tabela 1. Produtos das reações de ciclização de **1** com TTA

Entrada	Solvente	Tempo reacional(h)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
1	Ac ₂ O	5	53	5	5
2	Ac ₂ O:H ₂ O (1:1)	5	23	-	40
3	AcOH	4	21	8	17
4	AcOH:H ₂ O (1:1)	5	26	-	17
5	MeOH anidro	5	54	-	-
6	MeOH	5	40	4	10
7	DMSO ^a	1	42	-	-
8	H ₂ O ^a	48	30	-	-
9	THF	144	25	-	-
10	Et ₂ O	96	38	-	-
11	CH ₂ Cl ₂	96	10	21	18

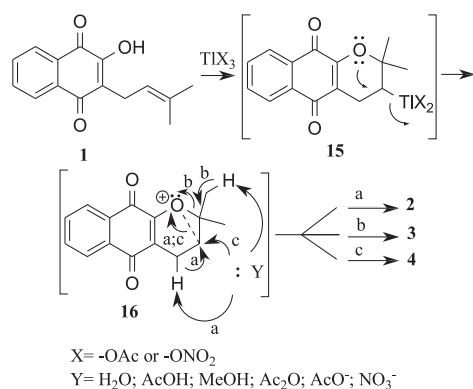
^a**1** recuperado.

Como pode ser observado na Tabela 1, quando o anidrido acético ou metanol anidro foram usados como solvente desta reação, α -xiloidona (**2**) foi isolada em 53 e 54% de rendimento, respectivamente (entradas 1 e 5, Tabela 1). A α -xiloidona (**2**) também foi obtida usando DMSO e água como solventes (entradas 7 e 8, Tabela 1). Porém, nestas reações foram recuperados, em média, 30% de lapachol (**1**). Apesar de tempos reacionais superiores aos apresentados na Tabela 1 terem sido avaliados para estes solventes, não se observou uma alteração substancial do rendimento químico na obtenção de **2**, uma vez que sempre se detectou uma mistura complexa de produtos de difícil purificação. O uso dos solventes anidrido acético:água (1:1), ácido acético não secado, ácido acético:água (1:1), metanol não secado, tetraidrofurano ou éter etílico (entradas 2, 3, 4, 6, 9, e 10, respectivamente, Tabela 1) forneceu uma mistura complexa de produtos, mas **2** pôde ser isolado em cada uma das reações, em rendimentos que variaram de baixos a moderados. Por outro lado, interessantemente, ao se usar anidrido acético:água como solvente, rinacantina-A (**4**) foi isolada como produto principal, em 40% de rendimento (entrada 2, Tabela 1), enquanto que com diclorometano foi possível obter a deidro-iso- α -lapachona (**3**) em rendimentos químicos superiores aos demais (entrada 11, Tabela 1).

A naftoquinona natural **2** também foi isolada como produto principal ao se reagir **1** com TTN (Tabela 2). Nestas reações, o melhor resultado foi observado ao se utilizar metanol como solvente, onde **2** foi isolado em 75% de rendimento (entrada 1, Tabela 2). Entretanto, ao se utilizar anidrido acético: água (1:1), ácido acético ou diclorometano como solventes, a α -xiloidona (**2**) foi isolada em rendimentos baixos a moderados de uma mistura complexa de produtos (entradas 2, 3 e 4, Tabela 2). Já a mistura de produtos obtidas nas reações usando-se anidrido acético e ácido acético:água (1:1) não pôde ser separada.

A aplicação de irradiação de microondas em síntese orgânica tem sido muito utilizada nos últimos anos⁵⁴⁻⁵⁸ e tem reduzido o tempo reacional e melhorado os rendimentos químicos de diversas reações. Visando avaliar estas possibilidades, foram realizadas as reações entre lapachol (**1**) e TTN sob irradiação de microondas, usando metanol ou água como solventes. α -Xiloidona (**2**) foi isolada em 16% de rendimento após 3 min de reação e em 44% de rendimento após 90 s de reação em metanol e água, respectivamente. O tempo reacional foi drasticamente reduzido, mas a melhora dos rendimentos químicos não foi a esperada.

Os produtos obtidos nas reações de **1** com TTA e TTN podem ser explicados pelo mecanismo geral proposto para as reações de ciclização de alquenois induzidas por sais de tálio III, conforme discutido na literatura.^{51-53,59,60} O mecanismo pode envolver a formação inicial do aduto oxitaliado **15**, o qual pode levar ao íon oxônio intermediário **16** pela perda de tálio (Esquema 2). O aduto oxitaliado **15** ou o íon oxônio **16** podem sofrer uma reação de eliminação e levar à formação da α -xiloidona (**2**) (caminho a) ou levar a produtos de substituição, como a rinacantina-A (**4**) (caminho c). As espécies presentes no meio reacional em todas as reações realizadas neste trabalho, como os íons acetato ou nitrato provenientes do TTA ou TTN, respectivamente, e a água, usada como solvente ou presente em alguns solventes de reação não secados, podem agir como bases e/ou nucleófilos, explicando, por exemplo, a formação de **2** e **4**. O derivado acetilado de **4** também pode ser obtido, proveniente possivelmente de uma reação de substituição do intermediário oxitaliado **15** ou oxônio **16**, devido à presença do íon acetato proveniente do TTA ou do solvente utilizado. Este derivado foi detectado em menores quantidades no espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do bruto reacional, e/ou em pequenas quantidades em frações impuras após purificação em coluna cromatográfica de sílica.



Esquema 2. Mecanismo proposto para a ciclização do lapachol (1) com sais de tálio III

Conforme descrito na literatura, de maneira geral, furanos e piranos podem ser preparados pela contração ou expansão de anéis dos adutos oxitaliados formados como intermediários em reações de ciclização de alquenóis com sais de tálio III.^{50-52,59,60} Assim, as reações entre 1 e TTA ou TTN podem levar ao derivado furânico 3, seguindo-se o caminho b (Esquema 2). Neste caso, há uma contração de anel no aduto oxitaliado 15 seguido por uma reação de eliminação. Por outro lado, uma contração como em 15 seguida de reação de substituição pode levar aos produtos 13 ou 14. Nas reações realizadas, foi possível o isolamento do derivado furânico 3, apesar dos derivados 13 e 14 terem sido detectados em pequenas quantidades em alguns casos, pela observação dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do bruto reacional e/ou em pequenas quantidades em frações impuras isoladas no processo de purificação por coluna cromatográfica de sílica.

A reação entre lapachol (1) e TTN em metanol anidro levou à formação de -xiloidona (2) nos melhores rendimentos químicos (entrada 1, Tabela 2), apesar do longo tempo reacional. Quando TTA foi usado, o melhor resultado foi observado ao se usar anidrido acético anidro e metanol anidro como solventes (entradas 1 e 5, Tabela 1), como mencionado anteriormente. Provavelmente, a baixa nucleofilia das espécies presentes no meio favoreceu as reações de eliminação. Estas espécies são nucleófilos mais fracos comparadas com os daquelas reações nas quais há presença de água, um melhor nucleófilo (entradas 2-4 e 6, Tabela 1). Neste caso, pode ser esperado um aumento da percentagem de produto de substituição quanto melhor for o nucleófilo. Desta maneira, o aumento do percentual de água no meio reacional explicaria um aumento da quantidade da rinacantina-A (4) como produto de reação, chegando a ser obtido como produto majoritário (entrada 2, Tabela 1). Por outro lado, também seria de esperar que com o uso de apenas água como solvente houvesse um aumento percentual do produto 4 formado. Entretanto, não foi possível o isolamento de 4 na reação sob estas condições. Neste caso, o longo tempo reacional possivelmente favoreceu a ocorrência de reações secundárias, levando à formação de uma mistura complexa de produtos. Da mesma maneira, nos casos onde se utiliza metanol como solvente também seria de se esperar a formação de derivados metoxilados. Entretanto, derivados deste tipo não foram isolados, possivelmente pela sua menor nucleofilia quando comparada com a água, o que favoreceu as reações de eliminação, levando ao produto 2. A tendência para a contração de anel no aduto oxitaliado 15 pode ser aumentada ao se utilizar solventes menos básicos e nucleofílicos, como por exemplo, o diclorometano (entrada 11, Tabela 1), o que explicaria o aumento percentual da naftoquinona natural 3 nestas condições. Neste caso, a presença de água no solvente ou no sal de tálio, explicaria a formação dos produtos de substituição 13 e 14. Entretanto, como mencionado anteriormente, estes produtos não foram isolados.

Tabela 2. Rendimentos de 2 das reações de ciclização de 1 com TTN

Entrada	Solvente	Tempo reacional	2 (%)
1	MeOH anidro	18 h	75
2	Ac ₂ O:H ₂ O (1:1)	40 min	40
3	AcOH	50 min	34
4	CH ₂ Cl ₂	40 min	20

CONCLUSÕES

Este trabalho descreve a aplicação da reação de sais de tálio III em reações de ciclização de alquenóis, no caso, a ciclização do lapachol (1) induzida por triacetato de tálio (TTA) e trinitrato de tálio (TTN). Ficou confirmada a importância do solvente neste tipo de reação, sendo que os solventes polares e menos nucleofílicos favorecem a formação de produtos de eliminação. Por outro lado, o uso de água como co-solvente pode resultar no aumento de produtos decorrentes de reações de substituição. Desta maneira, foi possível obter preferencialmente os derivados naturais -xiloidona (2), deidro-iso- -lapachona (3) e rinacantina-A (4) utilizando-se sais de tálio III, apenas pela modificação do solvente utilizado. Cabe ressaltar que apesar de já ter sido descrita a obtenção de 2 em diversas metodologias, a naftoquinona 3 e rinacantina-A (4) não foram sintetizadas como produto majoritário em nenhuma das reações de ciclização diretamente do lapachol (1). Finalmente, estes resultados demonstram a possibilidade de utilizar esta metodologia para reações com derivados de sistemas mais complexos ou outras naftoquinonas naturais.

PARTE EXPERIMENTAL

Os reagentes eram comerciais, Aldrich ou Merck, os solventes foram usados após purificação e/ou secagem.⁶¹ Os espectros de IR foram obtidos no espectrômetro FTIR Spectrum-One, Perkin-Elmer. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram adquiridos em um espectrômetro Varian 7,0T, a 300 e 75 MHz, respectivamente. Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Fischer-Johns. Purificações por cromatografia em coluna foram realizadas usando-se Kiesegel 60 (230-400 mesh E. Merck). As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada empregando-se cromatofolha Merck sílica gel 60 F₂₅₄, e foram interrompidas no momento em que não mais se detectou a presença de matéria-prima 1, após revelação por ultravioleta e vanilina sulfúrica.

Procedimento geral das reações de ciclização do lapachol (1)

TTA (1,5 mmol) ou TTN (1,2 mmol) foi adicionado a uma solução do lapachol (1) (1 mmol) em 10 mL de solvente. A mistura assim obtida foi submetida à agitação magnética e temperatura ambiente, ou à irradiação de microondas pelo tempo indicado nas Tabelas 1 e 2 ou descrito no texto. Foi adicionada à mistura reacional uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A seguir, a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, com solução saturada de cloreto de sódio e em seguida foi seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o produto bruto assim obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, tendo como eluente hexano:acetato de etila (30:70). Os rendimentos químicos dos produtos destas reações estão indicados nas Tabelas 1 e 2 ou no texto. Estes rendimentos variaram em média 5%.

-Xiloidona (2), deidro-iso- -lapachona (3) e rinacantina-A (4) foram isoladas destas reações, e apresentaram espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C e infravermelho condizem-

tes com os relatados na literatura.

2,2-Dimetil-2*H*-benzo[g]-cromeno-5,10-diona (-xiloidona) (**2**):^{20,29,54} cristal laranja; p.f.: 144 °C (lit.: 143.5-145 °C); RNM ¹H (300 MHz, CDCl₃) (ppm): 1,56 (6H, s); 5,74 (1H, d, *J* = 10,0 Hz); 6,66 (1H, d, *J* = 10,0 Hz); 7,50-7,70 (2H, m); 8,00-8,11 (2H, m). RNM ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (ppm): 28,3 (2 C); 80,4; 115,4; 117,8; 126,2 (2 C); 130,8; 131,4; 131,5; 133,9; 152,4; 179,8; 181,8. IV (KBr): 2924; 2853; 1674; 1643; 1570 cm⁻¹.

2,2-Isopropenil-2,3-di-hidro-nafto[2,3,*b*]furan-4,9-diona (deidro-iso- -lapachona) (**3**):^{15,16} RNM ¹H (300 MHz, CDCl₃) (ppm): 1,81 (3H, s); 3,05 (1H, dd, *J* = 8,5 e 17,3 Hz); 3,36 (1H, dd, *J* = 11,0 e 17,3 Hz); 5,01 (1H, sl); 5,14 (1H, sl); 5,42 (1H, dd, *J* = 8,5 e 11,0 Hz); 7,66-7,76 (2H, m); 8,08-8,11 (2H, m); RNM ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (ppm): 17,2; 32,2; 88,8; 114,2; 124,2; 126,3; 126,6; 131,8 (2C); 133,2; 134,4; 141,9; 160,3; 177,9; 182,5. IV (KBr): 2924; 1683; 1651; 1627; 1374 cm⁻¹.

3-Hidroxi-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2*H*-benzo[g]-cromeno-5,10-diona (rinacantina-A) (**4**):¹⁹ RNM ¹H (300 MHz, CDCl₃) (ppm): 1,42 (3H, s); 1,47 (3H, s); 2,68 (1H, dd, *J* = 5,0 e 18,5 Hz); 2,87 (1H, dd, *J* = 5,0 e 18,5 Hz); 3,89 (1H, t, *J* = 5 Hz); 7,67- 7,73 (2H, m); 8,01-8,05 (2H, m); RNM ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (ppm): 21,6; 24,6; 25,6; 68,2; 80,3; 118,0; 125,9; 126,3; 130,9; 131,9; 133,0; 133,9; 153,6; 179,3; 184,2. IV (KBr): 2923, 1679, 1617, 1371, 1340, 1268.

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Química Orgânica da UFF pela colaboração na execução deste trabalho, ao PIBIC-CNPq, à UFF/CAPES pelas Bolsas de Iniciação Científica e Mestrado, e à FAPERJ pelo auxílio financeiro. Agradecemos também ao Prof. Dr. V. F. Ferreira pelo encorajamento, e à Profa. Dra. L. M. Viana (IQ-UFF) pelo fornecimento do lapachol. Agradeço e dedico este trabalho à Prof. Dra. Helena Maria C. Ferraz, que me ensinou a traçar os caminhos científicos com empenho, dedicação e ética.

REFERÊNCIAS

- Silva, M. N. da; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 407.
- Spyroudius, S.; *Molecules* **2000**, *5*, 1291.
- Beaudry, C. M.; Malerich, J. P.; Trauner, D.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4757.
- Pérez-Sacau, E.; Diaz-Peñate, R. G.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Garcia-Castellano, L. P.; Campillo, M.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 696.
- Balassiano, I. T.; de Paulo, S. A.; Silva, N. H.; Cabral, M. C.; Carvalho, M. da G. da C.; *Oncol. Rep.* **2005**, *13*, 329.
- Park, H. J.; Choi, E. K.; Choi, J. Y.; Ahn, K. J.; Kim, E. J. Ji, I. M.; Kook, Y. H.; Ahn, S. D.; Williams, B.; Griffin, R.; Boothman, D. A.; Lee, C. K.; Song, C. W.; *Clin. Canc. Res.* **2005**, *11*, 8866.
- Montoya, J.; Varela-Ramirez, A.; Shanmugasundram, M.; Martinez, L. E.; Primm, T. P.; Aguilera, R.; *J. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *335*, 367.
- Sing, S. B.; Graham, P. L.; Reamer, R. A.; Cordingley, M. G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3143.
- Itoigawa, M.; Ito, C.; Tan, H. T. W.; Okuda, M.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Furukawa, H.; *Cancer Lett.* **2001**, *174*, 135.
- Park, B. S.; Kim, J. R.; Lee, S. E.; Kim, K. S.; Takeoka, G. R.; Ahn, Y. J.; Kim, J. H.; *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 1152.
- Lima, N. M. F.; Correia, C. S.; Ferraz, P. A. L.; Pinto, A. V.; Pinto, M. do C. R. F.; Santana, A. E. G.; Goulart, M. O. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 822.
- Kayser, O.; Kiderlen, A. F.; Croft, S. L.; *Parasitol. Res.* **2003**, *90*, S55.
- Kuk, J. H.; Ma, S. J.; Moon, J. H.; Kim, K. Y.; Choi, S. H.; Park, K. H.; *J. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *12*, 858.
- Joshi, K. C.; Singh, P.; Pardasani, R. T.; Singh, G.; *Planta Med.* **1979**, *37*, 60.
- Ali, R. M.; Houghton, P. J.; Raman, A.; Hoult, J. R. S.; *Phytomedicine* **1998**, *5*, 375.
- Gafner, S.; Wolfender, J. L.; Nianga, M.; Evans, H. S.; Hostettmann, K.; *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1315.
- Inoue, K.; Chen, C. C.; Inouye, H.; Kutiyana, K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1981**, *1*, 2764.
- Cho, J. Y.; Kim, H. Y.; Choi, G. J.; Jang, K. S.; Lim, H. K.; Lim, C. H.; Cho, K. Y.; Kim, J. C.; *Pest Manag. Sci.* **2006**, *62*, 414.
- Wu, T. S.; Hsu, H. C.; Wu, P. L.; Lee, Y. L. Chan, Y. Y.; Chern, C. Y.; Yeh, M. Y.; Tien, H.; *J. Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 413.
- Silva, T. M. S.; Camara, C. A.; Barbosa T. P.; Soares, A. Z.; da Cunha, Luciana, C.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 193.
- Neto, V. F. de A.; Goulart, M. O. F.; Filho, J. F. da S.; Silva, M. J. da; Pinto, M. do C. F. R.; Pinto, A. V.; Zalis, M. G.; Carvalho, L. H.; Krettli, A. U.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1145.
- Renou, S. G.; Asis, S. E.; Abasolo, M. I.; Bekerman, D. G.; Bruno, A. M.; *Pharmazie* **2003**, *58*, 690.
- Pérez-Sacau, E.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Ferro, E. A.; Tokuda, H.; Mukainaka, T.; Nishino, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 483.
- de Lima, O. G.; d'Albuquerque, I. L.; Borba, M. A. P.; Mello, J. F. de; *Rev. Inst. Antibiot. Univ. Fed. Pernambuco* **1966**, *6*, 23.
- Otten, S.; Rosanna, J. P.; *Appl. Environ. Microbiol.* **1979**, *38*, 311.
- Pinto, M. do C. R.; Pinto, A. V.; de Oliveira, C. G. T.; *An. Acad. Bras. Ciênc.* **1980**, *52*, 481.
- Singh, P.; Natani, K.; Arya, K.; Dandia A.; *Nat. Prod. Res.* **2005**, *19*, 1.
- Pérez-Sacau, E.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Yapu, D. G.; Turba, A. G.; *Chem. Biodiver.* **2005**, *2*, 264.
- Hooker, S. C.; *J. Chem Soc.* **1892**, *61*, 611.
- Paternó, E.; *Gazz. Chim. Ital.* **1882**, *12*, 337; Gupta, S. R.; Malik, K. K.; Seshadri, T. R.; *Indian J. Chem.* **1969**, *7*, 457.
- Kenishiro, I.; Hiroyuki, I.; Chang, C. C.; *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2271.
- Krishna, V.; Lamba, J.; Singh, P.; *J. Ind. Chem. Soc.* **2004**, *81*, 1039.
- Hoocker, S. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1190.
- Oliveira, A. B. de; Raslan, D. S.; Huu, F. K.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6873.
- Gupta, R. B.; Khanna, R. N.; *Indian J. Chem.* **1980**, *19B*, 17.
- Camara, C. A.; Pinto, A. C.; Rosa, M. A.; Vargas, M. D.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9569.
- Ferreira, C. A. C.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V.; Lopes, R. S. C.; Pinto, M. C. R.; Silva, A. J. R.; *An. Acad. Bras. Ciênc.* **1987**, *59*, 5.
- Cortes, M.; Katalinic, J.; Valderrama, J.; *Anales Quim. Ser C* **1983**, *79*, 202.
- Ito, C.; Katsuno, S.; Kondo, Y.; Tan, H. T. W.; Furukawa, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 339.
- Cortes, M.; Valderrama, J.; Katalinic, J.; *Bol. Soc. Chil. Quim.* **1982**, *27*, 132.
- Adams, J. H.; Lewis, J. R.; *J. Chem. Res. Syn.* **1978**, *1*, 3.
- Sun, J. S.; Geiser, A. H.; Frydman, B.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8221.
- Pinto, A. V.; Pinto, M. do C. R.; Aguiar, M. A.; Capella, R. S.; *An. Acad. Bras. Ciênc.* **1982**, *54*, 115.
- Cardoso, S. R. F.; de Moura, K. C. G.; Emery, F. S.; Santana, L. A.; Pinto, C. N.; Pinto, M. C. F. R.; Pinto, A. V.; *An. Acad. Bras. Ciênc.* **1997**, *69*, 15.
- Lee, R.; Kyong, W.; *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4537; Nair, V.; Treesa, P. M.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4549.
- Pinto, A. V.; Ferreira, V. F.; Coutada, L. C.; *An. Acad. Bras. Ciênc.* **1980**, *52*, 447.
- Tapia, R. A.; Lizama, C.; Lopez, C.; Valderrama, J. A.; *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 601.
- Lee, Y. R.; Choi, J. H.; Trinh, D. T. L.; Kim, N. W.; *Synthesis* **2005**, 3026.
- Lee, Y. R.; Lee, W. K.; *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4537.
- Ferraz, H. M. C.; *Quim. Nova* **1987**, *10*, 106; Ferraz, H. M. C.; Silva, L. S.; Vieira, T. D.; *Synthesis* **1999**, 2001.
- Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R.; *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 399.
- Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1497.
- Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Ribeiro, C. M. R.; *J. Org. Chem* **2000**, *65*, 2606.
- Lindström, P. L.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225.
- Kappe, C. O.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250.
- de la Hoz, A.; Ortiz, A. D.; Moreno, A.; *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.
- Molteni, V.; Ellis, D. A.; *Curr. Org. Chem.* **2005**, *2*, 333.
- Graebin, C. S.; Eifler-Lima, V. L.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 73.
- Kocovsky, P.; Langer, V.; Gogoll, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1026.
- Michael, J. P.; Ting, P. C.; Bartlett, P. A.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2416.
- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press: New York, 1988.