

## MÉTODOS AMBIENTALMENTE AMIGÁVEIS PARA A IODAÇÃO REGIOSSELETIVA DA 3,7,3',4'-TETRAMETOXI-QUERCETINA

Ingrid T. L. Ramos<sup>a</sup>, Telma M. G. da Silva<sup>a</sup>, Tania M. S. da Silva<sup>a</sup> e Celso A. Camara<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 52171-900 Recife – PE, Brasil

Recebido em 17/11/2017; aceito em 06/02/2018; publicado na web em 22/02/2018

ENVIRONMENTAL FRIENDLY METHODS FOR REGIOSELECTIVE IODINATION OF THE 3,7,3',4'-TETRAMETHOXY-QUERCETIN. Halogenated compounds are valuable substrates for the field of organic synthesis and more specifically as reagents for coupling reactions. Environmental friendly procedures for regioselective iodination is the aim of this study, using four different methods previously described in the literature, that embrace green chemistry concepts, to obtain the 6- and 8-iodo-isomers of 3,7,3',4'-tetramethoxy-quercetin. As traditional column chromatography does not resolve the mixture of isomers, the regioselectivity for iodination was quantified by use of HPLC. The use of a protic polar solvent improves selectivity for formation of the 8-iodo-isomers (typically, I<sub>2</sub>, LiOH, MeOH, 3 h, 54% yield), while the use of a polar aprotic solvent or in the absence of a solvent favors formation of the 6-iodo-isomer (typically, I<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, without solvent, 5 min, 60% yield). Twenty-one reaction procedures were investigated, five of which selectively gave the 6,8-diiodo-derivative. To the best of our knowledge, selective methods for the synthesis of this compound have not been described in the literature. The best condition was the neat reaction with *N*-iodo-succinimide with 68% yield in just a few minutes. All product yields are after column chromatography using silica gel, and characterized by usual methods, including <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR and MS-TOF.

Keywords: Flavonoids; quercetin; regioselective; iodination; eco-friendly.

### INTRODUÇÃO

Palavras como “química verde” e “ambientalmente amigável” vem sendo utilizadas com mais frequência em todas as áreas da química.<sup>1</sup> Na síntese orgânica, a busca por novos métodos que envolvem temperatura ambiente, tempo reacional baixo, utilização mínima de solventes orgânicos (ou solventes eco-amigáveis) ou utilização de água nas reações são considerados parâmetros que contribuem para este conceito.<sup>1-4</sup>

Derivados halogenados são importantes devido a sua aplicabilidade, como na síntese de pesticidas, fármacos, etc, e por serem intermediários úteis para formação de uma nova ligação carbono-carbono via reações de acoplamento.<sup>1,4,5,6</sup>

Nas reações de halogenação que são consideradas sustentáveis, há a utilização de halogênios formados *in situ*, ou que estejam ligados a outros elementos na forma de *N*-halocompostos (NIS, NBS).<sup>1,7-9</sup> Uma outra alternativa de ser considerada ambientalmente amigável utiliza solventes como a água ou solventes orgânicos em quantidades mínimas.<sup>4</sup>

A quercetina [2-(3,4-dihidroxifenil)-3,5,7-trihidroxicromen-4-ona], é um flavonoide abundante no reino vegetal e possui muitas atividades biológicas,<sup>10-14</sup> e é alvo de muitos estudos.<sup>14</sup> Seus derivados, como por exemplo, a 3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (retusin) (**1**), já foi utilizado como substrato em reações de halogenação, em especial com bromo e iodo.<sup>7-9,15</sup> A síntese desses compostos geralmente resulta em halogênios nas posições C-6 ou C-8, pois são os dois sítios propícios à substituição eletrofílica na estrutura da quercetina.<sup>7-9,15</sup>

Nesse trabalho é mostrado um estudo de regioselectividade da iodação do retusin baseado em quatro metodologias prévias diferentes, contemplando modificações que utilizam métodos acessíveis e que são ambientalmente amigáveis. Houve a necessidade de uso de HPLC para uma quantificação mais eficaz, uma vez que a cromatografia em coluna não permitia a adequada separação e quantificação dos resultados.

### PARTE EXPERIMENTAL

#### Materiais e reagentes

Todos os solventes e reagentes foram obtidos em grau P.A. Hexano, acetato de etila, diclorometano, metanol e o reagente carbonato de potássio marca Dinâmica; acetonitrila grau HPLC Biosolve; ácido acético Proquímios; HCl, DMF, KOH e LiOH Vetec; NIS, DIH, triton B e dicloroiodato de benziltrimetilamônio Sigma-Aldrich; Etanol P.A. Êxodo científica; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> da NEON; Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> da Cromato Produtos Químicos.

#### Equipamento e condições cromatográficas

As reações foram acompanhadas por CCDA de sílica gel (F<sub>254</sub>-Merck) e foi utilizado como fase móvel diversas proporções com os solventes diclorometano, hexano, acetato de etila, metanol e ácido acético. As placas de CCDA foram reveladas usando lâmpada ultravioleta ( $\lambda = 254$  nm ou  $\lambda = 365$  nm).

#### Purificação dos compostos

Os compostos 8-iodo-retusin (**3**) e 6,8-diiodo-retusin (**4**) foram purificados via cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária sílica gel 60 (Merck, 230-400 Mesh) podendo ser suspensão de hexano ou a própria fase móvel, que consistiu em um sistema gradiente de Hex:AcOEt e Hex:DCM, respectivamente.

O 6-iodo-retusin (**2**) foi purificado via cromatografia em coluna de média pressão (EPLC Yamazen AI-580S) utilizando sílica de fase reversa C18 e como fase móvel um sistema isocrático de ACN: H<sub>2</sub>O (60:40). A água utilizada foi acidificada com ácido fórmico (1%).

#### Quantificação no HPLC

A análise cromatográfica foi realizada utilizando um cromatógrafo líquido de alta eficiência Accela (Thermo Scientific) com detector de arranjo de diodos (DAD). A separação cromatográfica foi feita com

\*e-mail: ccelso@gmail.com

uma coluna Luna C-18 (150 mm x 4,6 mm x 5 µm, Phenomenex). Foi utilizado como fase móvel ácido fórmico 1% (Solvente A) e acetonitrila (Solvente B), com sistema de eluição isocrático: 80% de B por 10 minutos, fluxo de 1000,0 µL/minuto, temperatura de 40 °C, monitorado em comprimento de onda de 360 nm. Para a filtração das amostras foram utilizados filtros de nylon (Whatman) 0,45 µm. Na quantificação, foi utilizado padrões de retusin (**1**), 6-iodo-retusin (**2**), 8-iodo-retusin (**3**) e 6,8-diiodo-retusin (**4**). A curva de calibração utilizando padrão externo, foi realizada nas concentrações variando de 6,25 µg/mL a 100 µg/mL, em triplicata. Das reações foram injetadas 5 µL nas concentrações de 50 µg/mL cada e em triplicata.

### Caracterização dos produtos

As determinações de pontos de fusão foram realizadas no equipamento BIO SAM-PFM II. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram realizados em espectrômetro do tipo Varian Mercury, a 300 MHz de frequência, e como referencial interno foi utilizado o tetrametilsilano (TMS). O solvente utilizado na dissolução das substâncias foi o CDCl<sub>3</sub>. Os valores de deslocamento químico (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz). Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro FT-IR BOMEM MB-Series 100, utilizando pastilhas de KBr.

### Caracterização no LC-MS

Os experimentos analíticos de LC-MS foram realizados utilizando um cromatógrafo líquido de ultra eficiência ACQUITY UPLC H-Class (Waters Corporation, Milford, MA, EUA), acoplado a um espectrômetro de massas Quadrupolo-Tof (Xevo G2-XS QToF, Waters, EUA) com ionização por eletrospray (ESI). As separações cromatográficas foram realizadas utilizando uma coluna ACQUITY UPLC™ BEH C18 (2,1 x 50 mm, 1,7 µm, Waters, EUA) a 40 °C. A fase móvel binária consistiu de água com 0,1% de ácido fórmico (fase móvel A) e acetonitrila 0,1% de ácido fórmico (fase móvel B). O fluxo foi de 0,4 mL/min e o volume de injeção foi de 10,0 µL. O gradiente de eluição utilizado foi: 0.0 a 6.0 min 10% - 90% de B. O espectrômetro de massas foi operado em modo positivo de ionização (ESI<sup>+</sup>) no modo sensibilidade. A detecção foi implementada no modo centróide MSE em uma faixa de massa de 100-1200 Da. A voltagem do capilar foi ajustada em -0,8 kV para ESI. O gás de dessolvatação (N<sub>2</sub>) foi entregue em 1000 L/h e 600 °C. A taxa de fluxo de gás do cone foi fixada em 50 L/h e a fonte de temperatura foi ajustada para 140 °C. A voltagem do capilar foi definida como 6 V, a do cone 40 V e a energia de colisão foi utilizada uma rampa em relação à alta energia de 10 a 30 eV.

### Procedimentos reacionais

#### Reação com solvente polar prótico (Tabela 1, entrada 1,5-8,13-14,17-19)

Entrada 1, exemplificada: Adicionou o retusin (0,100 g, 0,2793 mmol) numa solução de KOH (0,187 g, 3,3516 mmol) em MeOH (0,5 mL), seguido da adição em pequenas porções da solução do I<sub>2</sub> (0,078 g, 0,3072 mmol) previamente dissolvido em MeOH (2 mL). Ao término da reação (3 h), neutralizou-se a reação com solução 10% de HCl. O sólido foi solubilizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavado com Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 x 10 mL) para remover o excesso de iodo na reação. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi removido em evaporador rotativo.

#### Reação com solvente polar aprótico (Tabela 1, entrada 2,9,15)

Entrada 9, exemplificada: Foi solubilizado o retusin (0,358 g, 1

mmol) em 4 mL de DMF e em seguida, adicionou-se NIS (0,270 g, 1,2 mmol) pouco a pouco. Ao término da reação (10 h) adicionou-se 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a fim de diluir o meio reacional. Ainda foi adicionado 10 mL de uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e a reação foi lavada com H<sub>2</sub>O destilada. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi removido em evaporador rotativo.

#### Reação sem solvente (entrada 3-4,10-12,16,20-21)

Entrada 10, exemplificada: Adição do NIS (0,027 g, 0,12 mmol) pouco a pouco ao retusin (0,035 g, 0,1 mmol), e posterior homogeneização dos dois sólidos. Quando necessário, foi adicionado 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ao término da reação (5 min), o bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel.

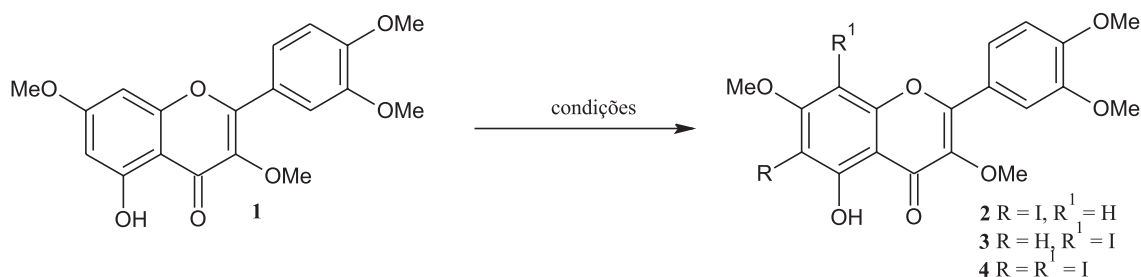
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos envolveram a utilização de quatro metodologias que utilizam diferentes reagentes iodantes (Tabela 1).<sup>8,15-18</sup> A partir das condições iniciais propostas nos métodos, foram realizadas algumas modificações nos mesmos a fim de observar o comportamento e a regioseletividade da reação. Essas modificações envolveram a influência do solvente e a basicidade da reação.

Todas as reações foram acompanhadas por placa CCDA (Sílica gel 60 0,25 mm, Merck GF<sub>254</sub>) utilizando como fase móvel um sistema de n-hexanos (64 mL): diclorometano (21 mL): acetato de etila (15 mL): e metanol (4 gotas): ácido acético (3 gotas).

Inicialmente foi utilizado iodo molecular, base alcalina e solvente (Entrada 1, Tabela 1). E a partir dessa condição foram avaliados três parâmetros para observar a influência da regioseletividade: o solvente (Entrada 1-4, Tabela 1), o tamanho do contra-íon metálico da base alcalina e a ordem de adição dos reagentes (Entrada 1,5-6, Tabela 1). Muitas das reações foram quantificadas por HPLC (veja Material Suplementar). Na reação com o solvente polar prótico (Entrada 1, Tabela 1) houve uma seletividade para 8-iodo-retusin (**3**), enquanto que as reações com o solvente polar aprótico (Entrada 2, Tabela 1) e sem solvente (Entradas 3-4, Tabela 1) houve uma seletividade para o 6-iodo-retusin (**2**). A explicação para esse comportamento está na interação do solvente no meio reacional.<sup>19</sup> O metanol tem capacidade de fazer ligações de hidrogênio com o íon fenolato. Apesar disso, o meio rico em solvente prótico aparentemente permite a aproximação do cátion ao íon fenolato (ânion), bloqueando a posição 6, favorecendo assim o composto **3**. Com o DMF, um solvente polar aprótico, que tem a capacidade de formar um complexo com o cátion, afastando-o do íon fenolato, esta separação deixa a posição 6 mais livre, e conseqüentemente, a reação passa a favorecer o composto **2**.<sup>19</sup> Nas reações sem solvente (Entrada 3-4, Tabela 1) adicionando o iodo antes da base, o retusin estará previamente em contato com reagente iodante e isso faz com que, ao adicionar a base, não tenha tempo suficiente para a formação em grande quantidade do 8-iodo-retusin (**3**).

Quando se tratou do tamanho do contra-íon foram observados a influência do raio iônico dos metais (Li, K e Cs) e do relativo caráter covalente da ligação destes metais com o oxigênio (Entrada 1, 5-6, Tabela 1). Quando a reação é feita com o LiOH (Entrada 5, Tabela 1), o íon de lítio possui o raio iônico menor dentre os três íons estudados, e a ligação com o oxigênio terá um caráter covalente maior do que os demais. Este caráter covalente permitirá a formação de um par iônico íntimo (Li<sup>+</sup> e ArO<sup>-</sup>), proporcionando uma maior regioseletividade da reação em C-8. Como esse caráter covalente decresce à medida que aumenta o raio iônico, é esperado que a reação com o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seja menos regioseletiva. Ambas as reações aconteceram como esperado, e podemos observar, pela quantificação no HPLC (ver Material Suplementar), o aumento percentual para o composto **3**, enquanto que a porcentagem do composto **4** diminui à medida que aumenta o

**Tabela 1.** Diferentes métodos utilizados na iodação do retusin (**1**)

Entrada	Condições	Tempo (min)	Rendimento (2 + 3) (%)
1	I <sub>2</sub> , KOH, MeOH	180	82
2	I <sub>2</sub> , KOH, DMF	5	52
3	I <sub>2</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>#</sup>	5	60 <sup>a</sup>
4	I <sub>2</sub> , KOH <sup>#</sup>	5	44 <sup>a</sup>
5	I <sub>2</sub> , LiOH, MeOH	180	54 <sup>b</sup>
6	I <sub>2</sub> , Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH	90	52 <sup>b</sup>
7	I <sub>2</sub> , triton B, MeOH	30	45 <sup>b</sup>
8	I <sub>2</sub> (3 eq.), KOH, MeOH <sup>§</sup>	60	(-) 56 <sup>c</sup>
9	NIS, DMF	600	72
10	NIS <sup>#</sup>	5	90
11	NIS (2,4 eq.) <sup>#</sup>	5	(-) 68 <sup>c</sup>
12	NIS (2 eq.) <sup>#,*</sup>	5	(-) 63 <sup>c</sup>
13	KICl <sub>2</sub> , HCl, MeOH/DCM	5	82
14	DCIBTMA, MeOH/DCM	24 h	(-)
15	DCIBTMA, DMF	24 h	(-)
16	DCIBTMA <sup>#,‡</sup>	5	97
17	KICl <sub>2</sub> , Triton B, MeOH	30	51 <sup>b</sup>
18	KICl <sub>2</sub> (4 eq.) HCl, MeOH/DCM	5	(-) 45 <sup>c</sup>
19	DIH, H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , EtOH	30	58
20	DIH <sup>#</sup>	5	47 <sup>a</sup>
21	DIH (1,2 eq.) <sup>#</sup>	5	(-) 48 <sup>c</sup>

<sup>§</sup>Reação com o composto **2**; \*Reação com o composto **3**; <sup>‡</sup>Dicloroiodato de benziltrimetilamônio; <sup>#</sup> sem solvente; <sup>a</sup>apenas **2**; <sup>b</sup>apenas **3**; <sup>c</sup>apenas **4**.

caráter covalente do metal com o oxigênio. A reação com triton B (Entrada 7, Tabela 1) também mostrou menos regioseletividade do que as reações com KOH e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Entrada 1,5, Tabela 1). Pensando em trazer alternativas para obtenção do composto **4**, ainda foi repetido a primeira condição reacional (Entrada 1, Tabela 1) dobrando a quantidade de I<sub>2</sub> (1,5 para 3 eq.). E foi observado que, por se tratar de uma reação que favorece a posição 8, não foi obtido um bom resultado. Para conseguir o resultado esperado foi utilizado o composto **2** ao invés do retusin; e assim, foi obtido o composto **4** com rendimento de 56% (Entrada 8, Tabela 1). Com essas condições (Entrada 1-8, Tabela 1) foi observado que todas as reações em meio básico e com solvente prótico houve regioseletividade para o 8-iodo-retusin (**3**), enquanto que as reações sem solvente e com solvente polar aprótico favoreceram o composto **2**.

Motivados por esse resultado, buscamos utilizar outros reagentes iodantes, a começar pelo *N*-iodo-succinimida (NIS) (Entrada 9-12, Tabela 1).<sup>8</sup> A utilização desse reagente permite um meio neutro na reação, tornando-a diferente das entradas anteriores. Todas as reações favoreceram a formação do composto **2** (Entrada 9 e 10, Tabela 1), mas a reação sem solvente mostrou-se mais eficiente devido à diminuição

da formação do composto **4** e a diminuição no tempo reacional (Entrada 10, Tabela 1). As reações que utilizaram NIS em excesso permitiram a formação do composto **4** (Entrada 11,12, Tabela 1).

Com o objetivo de contrastar os meios básicos e neutros, buscou-se a utilização de um reagente de iodação em meio ácido, o dicloroiodato de potássio (KICl<sub>2</sub> 2N) (Entrada 13,18, Tabela 1).<sup>16</sup> Nestas condições, o nucleófilo não é mais a base conjugada fenóxido, mas o fenol, do anel A, que por ser menos nucleofílico, e assim menos reativo, deverá possuir um comportamento diferente da iodação em meio básico. Essa suposição foi comprovada pela análise no HPLC, que mostra um equilíbrio maior entre os dois regioisômeros (ver cromatograma no Material Suplementar). Quando se utiliza excesso do KICl<sub>2</sub>, a reação forma em maior quantidade o composto **4** (Entrada 18, Tabela 1). Ainda foram realizadas reações com o dicloroiodato de benziltrimetilamônio, DCIBTMA (Entrada 14-16, Tabela 1) com diferentes solventes. A ideia estava em saber se a alteração no tamanho do contra-íon iria influenciar na regioseletividade. O que foi observado é que, mesmo deixando por 24 h, ainda tinha o retusin (**1**) em grande quantidade (Entrada 14,15, Tabela 1). Apenas em uma dessas tentativas foi possível observar uma regioseletividade para o

composto **2**, que manteve as condições com a ausência de solvente (Entrada 16, Tabela 1). Quando foram adicionados uma base e MeOH no DCIBTMA, observou-se novamente a regioseletividade para o composto **3** (Entrada 17, Tabela 1).

Semelhante ao NIS, ainda foi utilizado a 1,3-di-iodo-5,5-dimetilhidantóina (DIH), que possui igual ou melhor habilidade halogenante, e por possuir duas ligações N-I, pode ser mais econômico comparado ao NIS (Entrada 19-21, Tabela 1).<sup>17,18</sup> Foi observado que quando utiliza um solvente prótico, houve regioseletividade para o composto **3** (Entrada 19, Tabela 1), enquanto que, sem solvente, houve regioseletividade para o composto **2** (Entrada 20, Tabela 1), e que quando utiliza excesso de DIH, houve favorecimento para a formação do composto **4** (Entrada 21, Tabela 1).

## CONCLUSÃO

Nesse estudo de regioseletividade da iodação do retusin (**1**) foi possível ter novas alternativas para obter os isômeros 6-iodo-retusin (**2**) e 8-iodo-retusin (**3**), além da obtenção do 6,8-diiodo-retusin (**4**) com materiais mais acessíveis e menos agressivos ao ambiente. As reações sem solventes e com solvente polar aprótico favorecem o isômero C-6 (**2**), enquanto as reações com solvente polar prótico favorecem a obtenção do isômero C-8 (**3**). Quando usa excesso de reagente iodante as reações favorecem o composto diiodado **4**.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

Todos os cromatogramas, tabelas da quantificação das reações no HPLC, os espectros de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, IV e massas, além dos dados dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento (*J*) dos compostos 6-iodo-retusin, 8-iodo-retusin e 6,8-retusin obtidos neste trabalho estão disponíveis em <http://quimicanova.s bq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre.

## AGRADECIMENTOS

Ao CENAPESQ da UFRPE e à central analítica da UFPE pelas análises dos espectros de RMN, IV e massas. À CAPES, ao CNPQ e à FACEPE pelo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS

1. Kolvari, E.; Koukabi, N.; Khoramabadi-zad, A.; Shiri, A.; Zolfigol, A.; *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 837.
2. Souza-Aguiar, E. F.; de Almeida, J. M. R.; Romano, P. N.; Fernandes, R. P.; Carvalho, Y.; *Quim. Nova* **2014**, *37*, 1257.
3. Anastas, P.; Eghbali, N.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301.
4. Tajik, H.; Dadras, A.; Hosseini, A.; *Synth. React. Inorg., Met.-Org., Nano-Met. Chem.* **2011**, *41*, 258.
5. Selepe, M. A.; Van Heerden, F. R.; *Molecules* **2013**, *18*, 4739.
6. Lu, K.; Yang, K.; Jia, X.; Gao, X.; Zhao, X.; Pan, G.; Ma, Y.; Huang, Q.; Yu, P.; *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 578.
7. Pan, G.; Yang, K.; Ma, Y.; Zhao, X.; Lu, K.; Yu, P.; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2015**, *36*, 1460.
8. Lu, K.; Chu, J.; Wang, H.; Fu, X.; Quan, D.; Ding, H.; Yu, P.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6345.
9. Foti, M. C.; Rocco, C.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1602.
10. Dueñas, M.; González-Manzano, S.; González-Paramás, A.; Santos-Buelga, C.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2010**, *51*, 443.
11. Kleemann, R.; Verschuren, L.; Morrison, M.; Zadelaar, S.; van Erk, M. J.; Wielinga, P. Y.; Kooistra T.; *Atherosclerosis* **2011**, *218*, 44.
12. Anandam, S.; Selvamuthukumar, S.; *J. Mater. Sci.* **2014**, *49*, 8140.
13. Rattanachaikunsopon, P.; Phumkhachorn, P.; *J. Med. Plants Res.* **2010**, *4*, 39.
14. Wang, W.; Sun, C.; Mao, L.; Ma, P.; Liu, F.; Yang, J.; Gao, Y.; *Trends Food Sci. Technol.* **2016**, *56*, 21.
15. Carvalho, M. G. D. E.; Silva, V. C. D. A.; Silva, T. M. S. D. A.; *Annals of the Brazilian Academy of Sciences* **2009**, *81*, 21.
16. Garden, S. J.; Torres, C.; Melo, S. C. D. S.; Lima, A. S.; Pinto, A. C.; Lima, E. L. S.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2089.
17. Chaikovskii, V. K.; Filimonov, V. D.; Funk, A. A.; Skorokhodov, V. I.; Ogorodnikov, V. D.; *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1291.
18. Ricco C.; *Synlett* **2013**, *24*, 2173.
19. Parker A. J.; *Q. Rev., Chem. Soc.* **1962**, *16*, 163.