

## SÍNTESE DE ENAMINONAS

Helena M. C Ferraz\* e Fernando L. C. Pereira

Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, CP 26077, 05513-970 São Paulo - SP

Recebido em 18/9/02; aceito em 13/6/03

SYNTHESIS OF ENAMINONES. The general term “enaminone” is applied to any compound bearing the conjugated system  $N-C=C=O$ . Enaminones are typical  $\beta$ -enamino ketones, showing particular properties due to  $\pi$ -electron delocalization. Their reactivity can be predicted by structural patterns of substitution, conformation and configuration, making them versatile synthetic building blocks. In this review, a variety of methods for the synthesis of enaminones is described. The methods were divided into condensation of amines to  $\beta$ -dicarbonyl compounds, addition of amines to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds, condensation between carbonyl compounds and N-unsaturated functions and other methods, covering the period from 1993 to 2001.

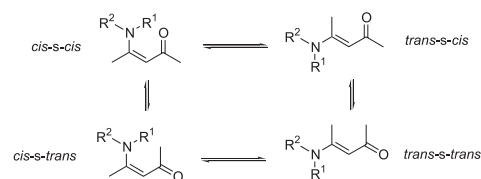
Keywords:  $\beta$ -enamino ketones;  $\beta$ -enamino esters; methods of preparation.

## INTRODUÇÃO

O termo geral “enaminona” refere-se a qualquer composto que apresente o sistema conjugado  $N-C=C=O$ . Enaminonas são compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos, derivados de  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -ceto ésteres e outros compostos  $\beta$ -dicarbonílicos. Os representantes mais comuns desta classe são  $\beta$ -enamino cetonas e  $\beta$ -enamino ésteres, também chamados de amidas vinílogas e carbamatos ou uretanas vinílogas, respectivamente; denominações como “ $\beta$ -aminoenona”, “acilvinilamina” e “acilenamina” também são encontradas na literatura.

Compostos deste tipo são considerados etilenos capto-dativos típicos, devido ao efeito mesomérico dos substituintes acil e amino sobre a ligação dupla (o que também é denominado efeito “push-pull” de elétrons)<sup>1</sup>. A deslocalização de elétrons  $\pi$ , decorrente deste efeito, tem como conseqüência uma notável polarização destes carbonos olefínicos (como se pode constatar pelos seus deslocamentos químicos de  $^{13}C$  não usuais)<sup>2</sup>, conferindo a estes compostos uma natureza reativa distinta de seus correlatos estruturais enamina e enona (pela estabilização de seus estados de transição polares)<sup>3</sup>.

O efeito mesomérico em enaminonas também é responsável pela coexistência de isômeros conformacionais e configuracionais, devido à restrição rotacional de ligações  $\sigma$  (aumento do caráter  $\pi$  das ligações N-C e C-CO) e à atenuação da barreira de isomerização da dupla ligação olefínica (caráter  $\pi$  diminuído)<sup>4</sup>, esta última podendo ocorrer até mesmo à temperatura ambiente<sup>5</sup>. Quatro formas isoméricas (Esquema 1) são possíveis, e a predominância e a interconversão entre elas dependem de diversos fatores estruturais. O tipo e o volume de substituintes em enaminonas acíclicas podem favorecer uma determinada forma isomérica, em razão de uma menor tensão estrutural ou de uma maior planaridade para conjugação de elétrons  $\pi$ <sup>6,7</sup>. O tautomerismo imino-enamina também pode favorecer o equilíbrio conformacional<sup>8</sup>, e o isômero *cis-s-cis* pode ser estabilizado por ponte de hidrogênio intramolecular ( $R^1 = H$ )<sup>9-11</sup>. A isomeria conformacional também é observada para o grupo amino ( $R^1 \neq R^2$ ), cuja restrição rotacional se intensifica proporcionalmente ao grau de conjugação no sistema enaminona<sup>12</sup> (neste caso a nomenclatura pode ser do tipo *E-s-E-s-E*)<sup>13</sup>.



Esquema 1

O grau de deslocalização de elétrons  $\pi$  também varia para cada forma isomérica e responde por suas diferentes propriedades físicas, químicas e espectroscópicas. Os deslocamentos químicos de  $^{13}C$  e  $^{15}N$  em enaminonas<sup>14-16</sup> refletem esta tendência, variando em função do padrão estrutural da enaminona (acíclica, carbocíclica ou heterocíclica) e de sua porção amino (acíclica, cíclica ou aromática). Sete possíveis padrões estruturais (A-G) são descritos na Figura 1 para as enaminonas.

Da mesma forma, o padrão estrutural também pode determinar a reatividade do sistema enaminona ( $N_a-C_b=C_c-C_d=O_e$ ), através da distribuição eletrônica ao longo de seus centros reativos (*a-c-e*, nucleofílicos, e *b-d*, eletrofílicos) e da distância interatômica entre eles. A resistência à redução da ligação dupla nas enaminonas do tipo **D1** e **D2** ( $n = 1$ ) por  $NaBH(OAc)_3$ <sup>17</sup> ou  $NaBH_3CN$ <sup>18</sup> deve-se à forma isomérica *trans-s-trans* (restrita), onde a distância interatômica  $N_a-O_e$  impossibilita a coordenação destes com o átomo de boro. Já em heterociclos nitrogenados do tipo **E2**<sup>17</sup> e **F2**<sup>19</sup> a coordenação entre estes átomos é possível, viabilizando a redução com estes reagentes.

O padrão de substituição nas enaminonas também altera a reatividade destes centros. Assim, o centro  $N_a$  de uma  $\beta$ -enamino cetona deve ser menos nucleofílico que o de um  $\beta$ -enamino éster, devido ao efeito retirador de elétrons mais acentuado da função cetona<sup>20</sup>.

Devido à sua estrutura bidentada e insaturada, enaminonas são capazes de formar quelatos estáveis com Cu(II), Ni(II) e VO(II)<sup>21</sup>. A estrutura cristal-líquida<sup>22</sup> e as propriedades magnéticas<sup>23</sup> e catalíticas<sup>24</sup> destes complexos, bem como a atividade anti-convulsivante de enaminonas<sup>25,26</sup>, têm sido estudadas à luz destas interações<sup>27</sup>, em conjunto com o perfil espectroscópico destes compostos<sup>2,28,29</sup>.

Duas revisões sobre enaminonas<sup>30,31</sup> e outras duas sobre enaminas, abrangendo também as enaminonas<sup>32,33</sup>, cobrem a literatura até 1993.

\*e-mail: hmferraz@iq.usp.br

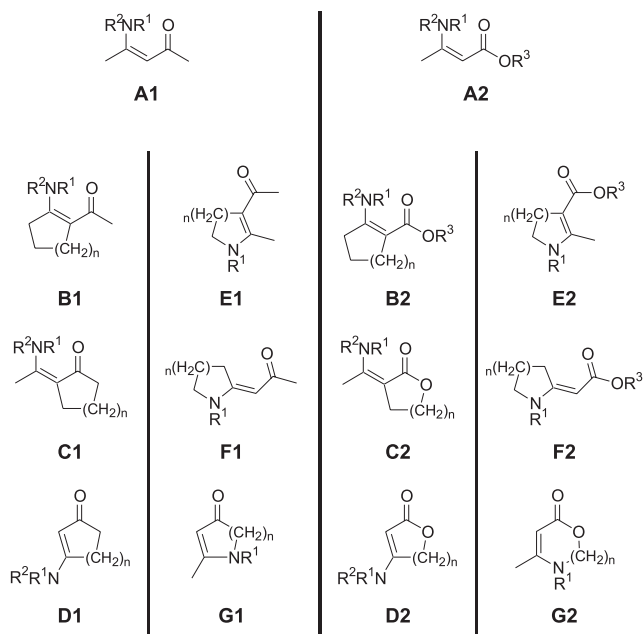


Figura 1. Padrões Estruturais de Enaminonas

Uma revisão mais recente sobre pirróis cita a preparação destes a partir de algumas enaminonas<sup>34</sup>.

## SÍNTESES

### Condensação de compostos $\beta$ -dicarbonílicos com aminas

O método mais comum de preparação de enaminonas é a condensação de compostos  $\beta$ -dicarbonílicos com aminas primárias ou secundárias, em refluxo de benzeno ou tolueno, com remoção azeotrópica de água<sup>35</sup>. Adaptações bastante comuns desta reação envolvem o uso alternativo de acetatos de aminas voláteis ou amônia<sup>36</sup>, o emprego de catalisadores ácidos, como o ácido ascórbico<sup>37</sup>, e a utilização de derivados carbonílicos mais reativos, como ésteres ou cloretos de ácido vinílicos (no caso de aminas pouco básicas)<sup>38</sup>, usando acetonitrila como solvente, quando a amina estiver na forma de cloridrato<sup>39</sup>.

A condensação de aminas com derivados 1,3-dicarbonílicos, em refluxo de benzeno ou tolueno, ainda hoje é utilizada na preparação de enaminonas (eq. 1 no Esquema 2)<sup>40</sup>. Adaptações recentes deste método (Esquema 2) envolvem o uso de peneira molecular 4Å (eq. 2 e 3)<sup>41,42</sup> e de catalisadores como  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (eq. 3)<sup>42</sup>,  $\text{TsOH}$  (eq. 4)<sup>43-46</sup> e  $\text{TMSTf}$  (eq. 5)<sup>47</sup>. Enamido ésteres também podem ser obtidos por condensação em benzeno /  $\text{TsOH}$ <sup>46</sup>.

A condensação de aminas com compostos  $\beta$ -dicarbonílicos tem sido realizada também em outras condições (Esquema 3), como  $\text{Et}_2\text{O}$  em presença de  $\text{TiCl}_4$  (eq. 6)<sup>48</sup>, DMF em presença de TMOF (eq. 7)<sup>49,50</sup>, THF (eq. 8)<sup>51</sup>, MeOH (eq. 8 e 9)<sup>51,52</sup>, MeCN (eq. 10)<sup>13</sup> e até mesmo  $\text{H}_2\text{O}$  (eq. 11 e 12)<sup>53</sup> e catalisador de ouro(III)<sup>54</sup>.

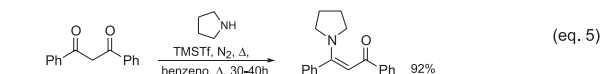
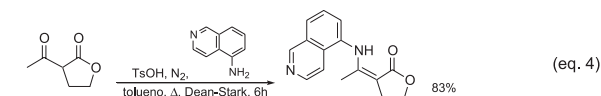
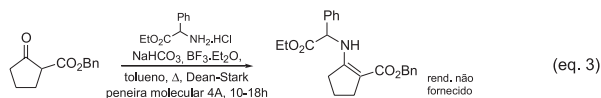
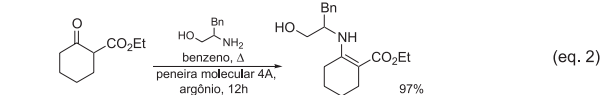
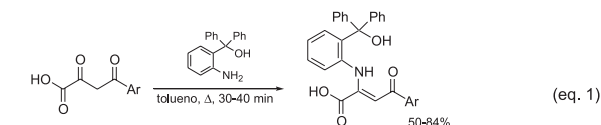
Enaminonas também têm sido preparadas na ausência de solvente (Esquema 4), pela simples mistura dos reagentes (reação em estado sólido, eq. 13)<sup>55</sup>, ou em suporte sólido ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ <sup>56,57</sup>, eq. 14, ou Montmorillonita K-10<sup>58</sup>, eq. 15) ou em tubo selado (eq. 16)<sup>28</sup>.

### Adição de aminas a compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados

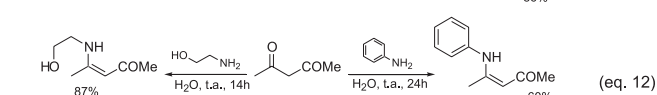
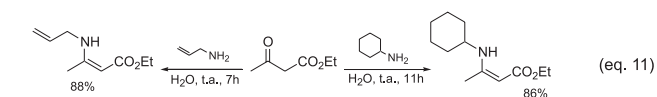
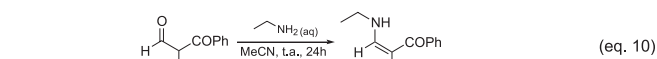
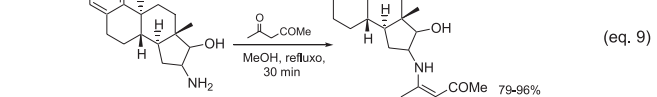
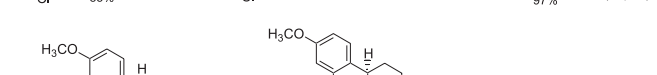
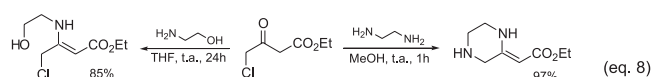
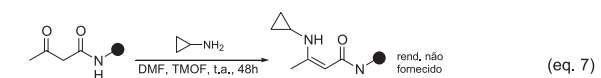
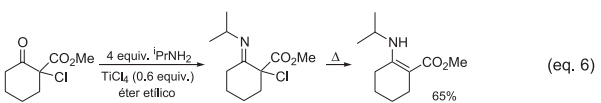
Reações do tipo adição de Michael podem ocorrer entre aminas e compostos acetileno-, aleno- ou etileno-carbonílicos. Tanto a adição à ligação tripla como ao aleno fornecem diretamente a enaminona.

No caso de enonas, a ligação  $\text{C}=\text{C}$  deve ser regenerada após a adição da amina.

Métodos citados em revisões anteriores englobam a adição de aminas a acetileno-ésteres ou cetonas<sup>59-61</sup> e a trimetil siliil etinil cetonas<sup>62</sup>. A adição de trifenilsilil acetileno de lítio a amidas leva à formação de enaminonas, por subsequente adição do amido de lítio à acetilenoacetona, ambos formados na reação<sup>63</sup>. A adição de arilaminas a enonas não-funcionalizadas produz enaminonas em rendimentos moderados, quando catalisada por  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  (na presença de benzoquinona e cloreto de lítio)<sup>64,65</sup>. Quando adequadamente funcionalizadas, enonas podem reagir com aminas pouco básicas

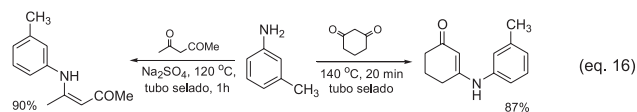
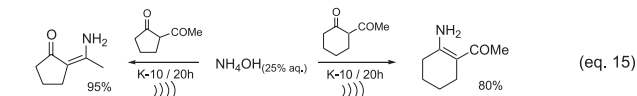
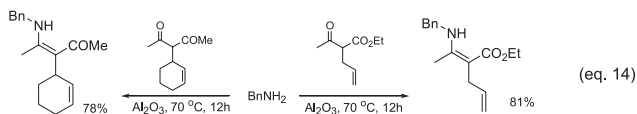
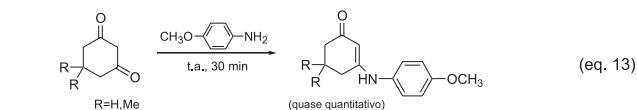


### Esquema 2



### Esquema 3

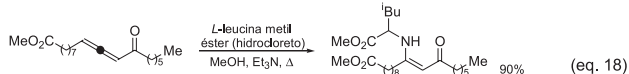
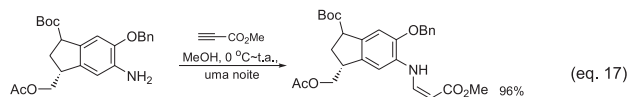




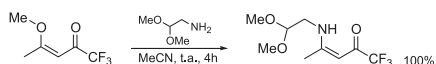
Esquema 4

por deslocamento, para formar a respectiva enaminona<sup>38,39,66</sup>. Aplicações e variantes mais recentes desses métodos são descritas a seguir.

A adição de aminas a acetileno-<sup>37</sup> ou aleno-ésteres<sup>67</sup> (eq. 17 e 18, respectivamente) produz enaminonas em bons rendimentos, mas é restrita a poucos exemplos na literatura (Esquema 5). A aminação de β-enol-fluorocetonas ocorre quantitativamente<sup>68</sup> (Esquema 6).

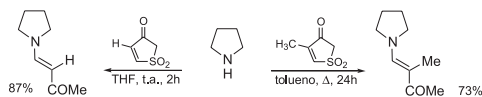


Esquema 5

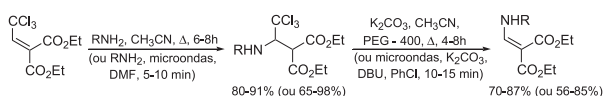


Esquema 6

Iodo-acrilatos podem gerar enaminonas por reação com aminas primárias e secundárias, em ótimos rendimentos<sup>69</sup>. Enonas sulfoni<sup>70</sup> (Esquema 7) ou triclorometil<sup>71</sup> (Esquema 8) substituídas surgem como substratos inusitados na preparação de enaminonas.

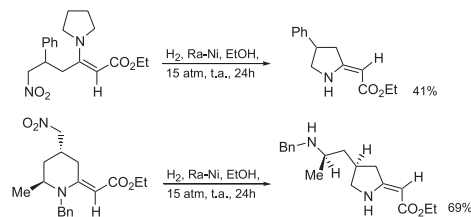


Esquema 7



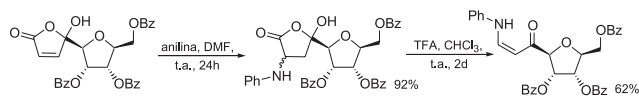
Esquema 8

Outro caso interessante se refere à transaminação intramolecular de enamino ésteres<sup>72</sup>, onde o grupo abandonador pode ficar retido ou não no produto, dependendo da estrutura do substrato (Esquema 9).



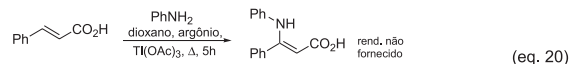
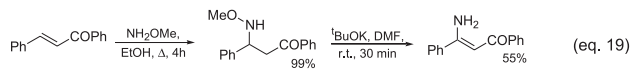
Esquema 9

A adição de anilina a um derivado glicosídico da 4-hidróxi-butenolida ocorre em seu carbono α-carbônico. A enaminona é formada pela hidrólise do pseudo-cetal, com subsequente eliminação de ácido fórmico<sup>73</sup> (Esquema 10).



Esquema 10

Enaminonas podem ser preparadas a partir de aril enonas não funcionalizadas de duas formas distintas (Esquema 11): a) pela adição de metoxiamina a uma chalcona<sup>74</sup> (eq. 19), seguida de eliminação de MeOH catalisada por base; b) pela adição de anilina ao ácido cinâmico<sup>75</sup> (eq. 20), mediada por triacetato de tálio, em dioxano. Esta reação representa uma variante não catalítica do uso de PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>.



Esquema 11

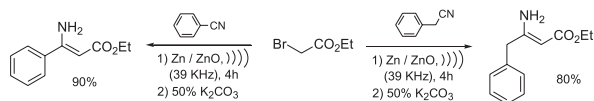
### Condensação entre compostos carbonílicos e compostos aza-insaturados

A construção de enaminonas pode ser efetuada pela condensação entre sistemas carbonílicos (aldeídos, cetonas ou derivados de ácido) e compostos aza-insaturados (nitrilas, iminas ou derivados de imidas), pela formação de uma ligação C-C. Um destes compostos deverá conter hidrogênios ácidos, para formar um carbânion que atue como nucleófilo no ataque ao outro composto (exceto na reação de Blaise). Dependendo da natureza deste último, a reação poderá ser de adição (no caso de nitrilas) ou de substituição nucleofílica a carbono trigonal.

#### Adição de ésteres a nitrilas (reação de Blaise)

Enamino ésteres podem ser preparados pela reação entre nitrilas e α-bromo ésteres, na presença de zinco. Os baixos rendimentos da reação de Blaise<sup>76</sup> são devidos a reações paralelas e, portanto, sua amplitude limitada obscureceu este método por mais de 80 anos. Quando a reação foi finalmente reestudada e viabilizada por ligeiras modificações no protocolo, forneceu enamino ésteres em ótimos rendimentos<sup>77</sup>. A adição a nitrilas também pode ser efetuada por uso do enolato de magnésio derivado de ésteres, após tentativas infrutíferas de adição *via* enolatos de lítio<sup>78</sup>.

Uma versão mais recente da reação de Blaise envolve a sonicção dos reagentes com zinco metálico e subsequente tratamento com  $K_2CO_3$  (aq), obtendo-se os produtos com rendimentos variando de médios a bons<sup>79</sup> (Esquema 12).

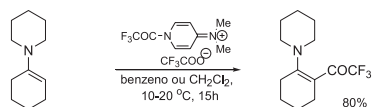


Esquema 12

### Reações de substituição nucleofílica em carbono trigonal

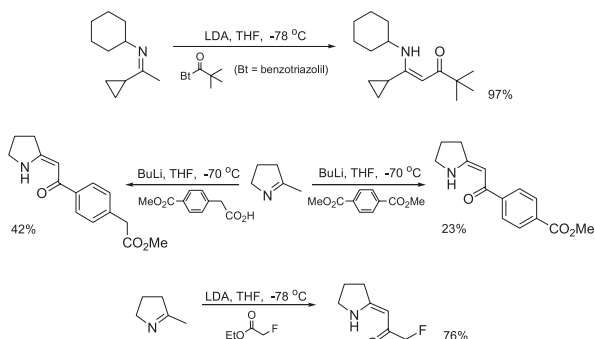
A substituição nucleofílica em carbono trigonal pode gerar enamionas por três tipos de reação, dependendo dos reagentes: a) acetilação de enaminas; b) acetilação de aza-enolatos e c) imidoilação de enolatos.

a) *Acetilação de enaminas* - Enaminas terciárias podem atuar como nucleófilos frente a cloretos de acila (na presença de  $Et_3N$ )<sup>80</sup> ou ésteres (por condensação intramolecular)<sup>81</sup>, formando enamino cetonas. Um método mais recente descreve a formação de β-enamino-α'-trifluorocetonas pelo uso de um trifluoroacetato de piridínio<sup>82</sup> (Esquema 13). Iminas também foram acetiladas por fluoretos de perfluoroalcanofila<sup>83</sup> ou *N,N*-carbonildiimidazol<sup>84</sup>.



Esquema 13

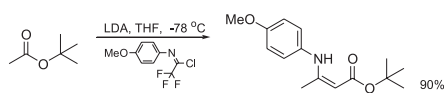
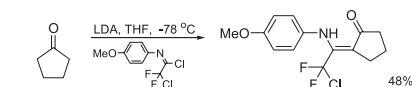
b) *Acetilação de aza-enolatos* - Trata-se de uma reação que vem ganhando destaque ao longo dos anos. Iminas secundárias podem formar aza-enolatos de lítio por tratamento com *n*-BuLi<sup>85,86</sup> ou LDA<sup>87,88</sup>, efetuando substituição nucleofílica em ésteres<sup>85-89</sup>, cloretos de ácido<sup>85</sup> e na acetilacetona<sup>85</sup> (por deslocamento de acetona). Outros substratos como benzotriazolilcetonas<sup>90</sup>, ésteres aromáticos<sup>91</sup> e α-fluoroésteres<sup>92</sup> (Esquema 14), além de carbonatos e cloroformatos<sup>93</sup>, têm sido utilizados nos últimos anos.



Esquema 14

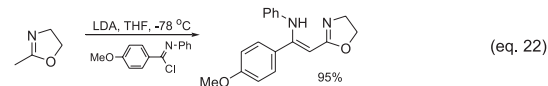
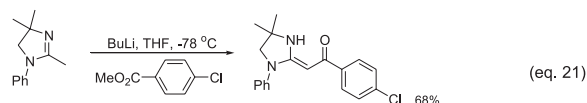
c) *Imidoilação de enolatos* - Esta reação foi, inicialmente, efetuada entre o enolato de lítio do acetato de metila e uma tosil imina<sup>94</sup>. Cloretos de imidoíla têm sido utilizados na preparação de β-enamino cetonas<sup>92</sup> e β-enamino ésteres<sup>95</sup> (Esquema 15).

Derivados heterocíclicos de β-enaminonas também podem ser obtidos por substituição nucleofílica em ésteres<sup>96</sup> ou cloretos de

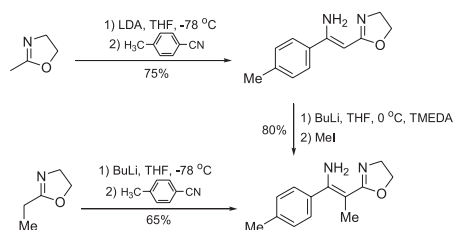


Esquema 15

imidoíla<sup>97,98</sup> (eq. 21 e 22, Esquema 16) e também por adição de aza-enolatos a nitrilas<sup>99</sup> (Esquema 17).

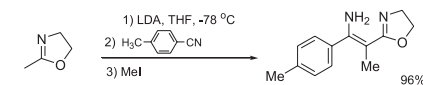


Esquema 16



Esquema 17

Uma variação deste tipo de reação (“one-pot”) produz a enamionona em rendimentos que variam de bons a ótimos<sup>97,99</sup> (Esquema 18).

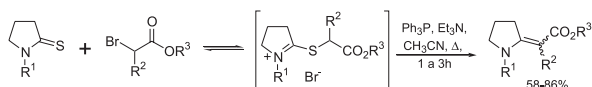


Esquema 18

## OUTROS MÉTODOS

### Síntese de Eschenmoser

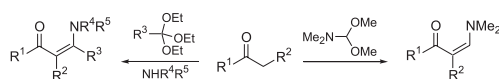
Este tipo de reação é aplicado comumente na síntese de enamionas do tipo **F1** e **F2** (Figura 1). O intermediário chave é um sal de imínio cíclico, cuja hidrólise leva à formação de um tioimino éster, que por tratamento com trifetilfosfina sofre extrusão de enxofre, dando origem à enamionona<sup>100</sup>. O sal de imínio também pode reagir com compostos que possuem metilenos ácidos, formando diretamente a enamionona<sup>101</sup>. Os compostos metileno ácidos, por sua vez, também podem formar enamionas a partir de éteres lactímicos<sup>102</sup>, em uma versão do método. Uma outra modificação apresenta uma versão “one-pot” da extrusão de enxofre<sup>103</sup> (Esquema 19).



Esquema 19

### Reações de Mannich Modificadas

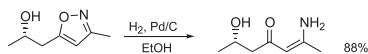
A reação de Mannich envolve a condensação de compostos contendo um grupo ácido com formaldeído e uma amina, na presença de um ácido forte, para formar uma base de Mannich<sup>104</sup>. Uma série de versões desta famosa reação é descrita na literatura para a preparação de enaminonas<sup>105</sup>. As reações de cetonas com acetais de amidas<sup>106,107</sup> ou com trietilortoformiato na presença de uma amina secundária<sup>108</sup> são alguns exemplos recentes (Esquema 20).



Esquema 20

### Abertura de isoxazóis

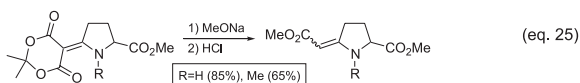
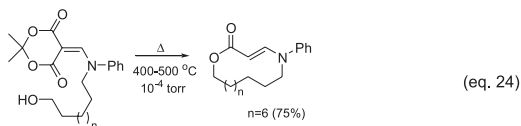
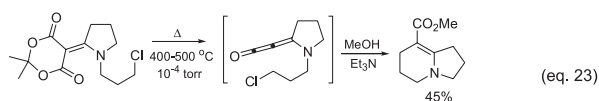
A abertura de anéis isoxazólicos por meio de redução da ligação N-O, comumente por hidrogenação com níquel de Raney<sup>109</sup>, dá origem a enaminonas primárias. Mais recentemente, a redução com Ni-Raney foi aplicada a diidro e tetraidroisoxazóis, dando origem a enaminonas<sup>110</sup>. Um método para isomerização de aril-enamino cetonas *via* isoxazol<sup>111</sup> faz uso de hexacarbonila de molibdênio em água/acetoneitrila para a abertura do anel<sup>112</sup>. A redução também pode ser feita com SmI<sub>2</sub><sup>113</sup> ou por hidrogenação com Pd/C<sup>114</sup> (Esquema 21).



Esquema 21

### Decomposição de enaminonas derivadas do ácido de Meldrum

A obtenção de enaminonas por este tipo de reação é uma consequência da formação, por pirólise, de enamino-derivados do ácido de Meldrum, através de um intermediário bastante reativo, o amino-metilenoceteno. Este intermediário, em altas temperaturas (800 °C), dá origem a uma estrutura cíclica do tipo **G1** (Figura 1, n=1)<sup>115</sup>, ou a um β-enamino ácido ou éster, por tratamento com água ou álcool<sup>116</sup>. A estrutura do substituinte ligado ao nitrogênio pode determinar o rumo da reação (Esquema 22). Assim, derivados N-cloro-alkilados levam à formação de enaminonas do tipo **E2** (eq. 23), enquanto que

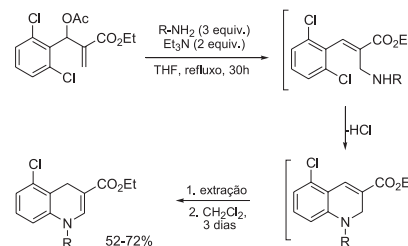


Esquema 22

derivados N- hidróxi-alkilados formam enaminonas do tipo **G2** (eq. 24). No primeiro caso, forma-se um enamino éster aza-bicíclico<sup>117</sup>; no segundo caso, forma-se uma β-enamino aza-lactona macrocíclica<sup>118</sup>. Este método também foi aplicado na síntese de 5-carbóxi-metileno-2-carbóxi-pirrolidino derivados do tipo **F2** (eq. 25)<sup>119,120</sup>.

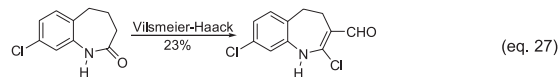
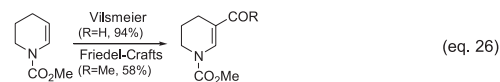
### Outras reações

Enaminonas heterocíclicas do tipo **E2** podem ser obtidas pela adição de aminas a β-acetóxi-α-metileno ésteres, derivados da reação de Baylis-Hillman,<sup>121</sup> seguida de substituição nucleofílica aromática (Esquema 23)<sup>122</sup>. O produto inicialmente formado se isomeriza à enaminona desejada, quando mantido em solução de diclorometano por três dias.



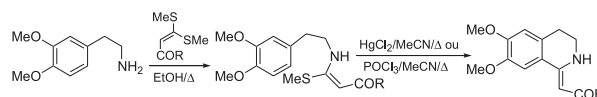
Esquema 23

N-acil-enaminonas cíclicas do tipo **E** também podem ser produzidas por formilação ou acetilação de enamidas, nas condições das reações de Vilsmeier ou de Friedel-Crafts, respectivamente<sup>123</sup> (Esquema 24, eq. 26). A cloroformilação de lactamas pela reação de Vilsmeier-Haack<sup>124</sup> também é útil na síntese de enaminonas do tipo **E** (Esquema 24, eq. 27).



Esquema 24

Enaminonas tetraidroquinolínicas do tipo **F1** ou **F2** (Figura 1, n=2) podem ser obtidas por ciclocondensação de ceteno tio-acetais induzida por HgCl<sub>2</sub> ou POCl<sub>3</sub><sup>125</sup>, como mostrado no Esquema 25.



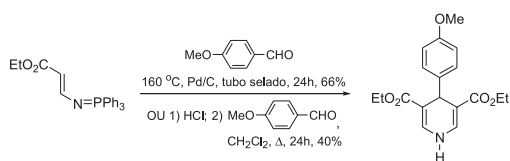
Esquema 25

Enaminonas diidropiridínicas do tipo **E2** (n=2) podem ser obtidas por tratamento de iminofosforil-enonas com aldeídos aromáticos a 160 °C em uma reação do tipo aza-Wittig<sup>126</sup>. O mesmo produto pode ser obtido em condições mais brandas, pela conversão prévia do intermediário reativo em seu sal de enamino-fosfônio, por tratamento com HCl<sup>127</sup> (Esquema 26).

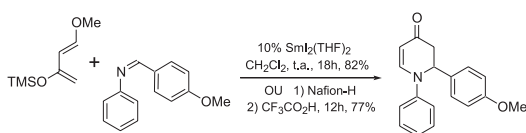
A reação de imino-Diels-Alder entre iminas aromáticas e o dieno de Danishefsky leva à formação de diidropiridonas do tipo **1g** (n=2).



A reação pode ser catalisada por iodeto de samário<sup>128</sup> ou por Nafion<sup>129</sup> em ácido trifluoroacético<sup>130</sup> (Esquema 27).



Esquema 26



Esquema 27

## CONCLUSÃO

Os artigos de revisão citados no início deste trabalho apresentam uma série de métodos para a construção de enaminonas. Foram destacados aqui aqueles que se mantêm mais utilizados (aperfeiçoados ou não), além de novos métodos encontrados na literatura a partir de 1993. No momento, estamos preparando um segundo artigo de revisão, que versará sobre a reatividade de enaminonas, com enfoque nas sínteses que envolvem enaminonas como materiais de partida ou como intermediários sintéticos.

## AGRADECIMENTOS

FAPESP, CNPq, CAPES.

## REFERÊNCIAS

- Sandström, J.; *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 83.
- Morales-Ríos, M. S.; Suárez-Castillo, O. R.; Alvarez-Cisneros, C.; Joseph-Nathan, P.; *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 130.
- Morales-Ríos, M. S.; García-Velgara, M.; Cuevas-Cervantes, H.; Alvarez-Cisneros, C.; Joseph-Nathan, P.; *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 172.
- Osman, R.; Shvo, Y.; *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2321.
- Fischer, G.; Rudolf, W.-D.; Kleinpeter, E.; *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, 212.
- Dabrowski, J.; Kozerski, L.; *Org. Magn. Reson.* **1973**, *5*, 469.
- Filleux-Blanchard, M.-L.; Durand, H.; Martin, G. J.; *Org. Magn. Reson.* **1970**, *2*, 539.
- Katritzky, A. R.; Ghiviriga, I.; Oniciu, D. C.; O'Ferrall, R. A. M.; Walsh, S. M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 2605.
- Gómez-Sánchez, A.; Valle, A. M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 15.
- Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferreti, V.; Gilli, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10417.
- Bertolasi, V.; Gilli, P.; Ferreti, V.; Gilli, G.; *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1998**, *B54*, 50.
- Filleux-Blanchard, M.-L.; Durand, H.; Martin, G. J.; *Org. Magn. Reson.* **1970**, *2*, 539.
- Zhuo, J.-C.; *Mag. Res. Chem.* **1998**, *36*, 565.
- Ahmed, M. G.; Hickmott, P. W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 838.
- Schwotzer, W.; Philipsborn, W. von; *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1501.
- Westerman, P. W.; Roberts, J. D.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2249.
- Cimarelli, C.; Palmieri, G.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5557.
- Ramesh, N. G.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1429.
- Nikiforov, T.; Stanchev, S.; Milenkov, B.; Dimitrov, V.; *Heterocycles* **1986**, *24*, 1825.
- Pereira, F. L. C.; Ferraz, H. M. C.; resultados não publicados.
- Szydłowska, J.; Krówczyński, A.; Górecka, E.; Pocięcha, D.; *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4879.
- Krówczyński, A.; Szydłowska, J.; Górecka, E.; *Liq. Cryst.* **1999**, *26*, 685.
- Musin, R. N.; Ovcharenko I. V.; Ohrström, L.; Rey, P.; *J. Struct. Chem.* **1997**, *38*, 703.
- Zakharov, A. N.; Zefirov, N. S.; *Kinetics Catal.* **1998**, *39*, 33.
- Cox, D. S.; Du, J.; Scott, K. R.; Gao, H.; Eddington, N. D.; *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl.* **2000**, *749*, 191.
- Foster, J. E.; Nicholson, J. M.; Butcher, M.; Stables, P. T.; Edfiogh, I. O.; Goodwin, A. M.; Henson, M. C.; Smith, A. C.; Scott, K. R.; *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2415.
- Kubicki, M.; Bassyouni, H. A. R.; Coddling, P. W.; *J. Mol. Struct.* **2000**, *525*, 141.
- Zhuo, J.-C.; *Mag. Res. Chem.* **1997**, *35*, 311.
- Gómez-Sánchez, A.; Paredes-León, R.; Cámpora, J.; *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 154.
- Greenhill, J. V.; *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 277.
- Lue, P.; Greenhill, J. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *67*, 207.
- Granik, V. G.; *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* **1984**, *53*, 383.
- Cervinka, O. In *The Chemistry of Enamines*; Rapoport, Z., Ed.; Wiley: Chichester, 1994, p.467.
- Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G.; *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 411.
- Dixon, K.; Greenhill, J. V.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 164.
- Baraldi, P. G.; Simoni, D.; Manfredini, S.; *Synthesis* **1983**, 902.
- Okamoto, T.; Shudo, K.; *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4533.
- Dixon, K.; Greenhill, J. V.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2211.
- Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Sakaguchi, S.; Narumiya, H.; Morimoto, K.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6173.
- Kolotova, N. V.; Koz'minykh, V. O.; Dolbilina, E. V.; Koz'minykh, E. N.; *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 2246.
- Aoyagi, Y.; Mizusaki, T.; Ohta, A.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9203.
- Benovsky, P.; Stephenson, G. A.; Stille, J. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2493.
- Parr, R. W.; Reiss, J. A.; *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 389.
- Yapı, A. D.; Mustofa, M.; Valentin, A.; Chavignon, O.; Teulade, J.-C.; Mallie, M.; Chapat, J.-P.; Blache, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1886.
- Fukuda, Y.; Furuta, H.; Shiga, F.; Asahina, Y.; Terashima, S.; *Heterocycles* **1997**, *45*, 2303.
- Ovenden, S. P. B.; Capon, R. J.; Lacey, E.; Gill, J. H.; Friedel, T.; Wadsworth, D.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1140.
- Cartaya-Marin, C. P.; Henderson, D. G.; Soeder, R. W.; Zapata, A. J.; *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4275.
- Stevens, C. V.; Kesteleyn, B.; Alonso, E. R.; De Kimpe, N.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7685.
- Trautwein, A. W.; Süßmuth, R. D.; Jung, G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2381.
- Trautwein, A. W.; Jung, G.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8263.
- Puebla, P.; Honores, Z.; Medarde, M.; Caballero, E.; San Feliciano, A.; Morán, L.; *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1097.
- Dubs, M.; Krieger, R.; Görls, H.; Schönecker, B.; *Steroids* **2000**, *65*, 305.
- Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Silva, D. O.; *Synthesis* **2000**, 1526.
- Arcadi, A.; Bianchi, G.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F.; *Green Chem.* **2003**, *5*, 64.
- Kaup, G.; Schmeyers, J.; Boy, J.; *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 269.
- Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; Leite, F. S.; Nunes, M. R. S.; Payret-Arrúa, M. E.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10915.
- Ferraz, H. M. C.; de Oliveira, E. O.; Payret-Arrúa, M. E.; Brandt, C. A.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7357.
- Valduga, C. J.; Squizani, A.; Braibante, H. S.; Braibante, M. E. F.; *Synthesis* **1998**, 1019.
- Bowden, K.; Braude, E. A.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L.; *J. Chem. Soc.* **1946**, 45.
- Winterfeldt, E.; Welke, J. M.; *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2381.
- Linderman, R. J.; Kirolos, K. S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2689.
- Wilbur Jr., J. M.; Wilbur, E. D.; *Macromolecules* **1990**, *23*, 1894.
- Suzuki, K.; Ohkuma, T.; Tsuchihashi, G.-I.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2929.
- Bozell, J. J.; Hegedus, L. S.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2561.
- Murahashi, S.-I.; Mitsue, Y.; Tsumiyama, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3285.
- Alberola, A.; Andrés, J. M.; González, A.; Pedrosa, R.; Vicente, M.; *Heterocycles* **1990**, *31*, 1049.
- Jie, M. S. F. L. K.; Lau, M. M. L.; *Lipids* **2000**, *35*, 1135.
- Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M.; Yoshida, R.; *Heterocycles* **1992**, *34*, 1435.
- Maw, G.; Thirsk, C.; Whiting, A.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8387.
- Hofsløkken, N.U.; Skattebol, L.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3085.
- Deshmukh, A. R. A. S.; Panse, D. G.; Bhawal, B. M.; *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1801.
- Sosnicki, J. G.; Liebscher, J.; *Synlett* **1996**, 1117.

73. Maeba, I.; Ito, Y.; Wakimura, M.; Ito, C.; *Heterocycles* **1993**, *36*, 2805.
74. Seko, S.; Tani, N.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8117.
75. Fukushima, M.; Tatsumi, K.; Morimoto, K.; *Environ. Sci. Technol.* **2000**, *34*, 2006.
76. Blaise, E. E.; *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1901**, *132*, 478.
77. Hannick, S. M.; Kishi, Y.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3833.
78. Hiyama, T.; Kobayashi, K.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1597.
79. Lee, A. S.-Y.; Cheng, R.-Y.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *38*, 443.
80. Hülich, S.; Benzing, E.; Lücke, E.; *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2833.
81. Meyers, A. I.; Reine, A. H.; Sincar, J. C.; Rao, K. B.; Singh, S.; Weidmann, H.; Fitzpatrick, M.; *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 151.
82. Simchem, G.; Schmidt, A.; *Synthesis* **1997**, 117.
83. Przyborowski, J.; Lork, E.; Rösenthaler, G.-V.; *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 207.
84. Fustero, S.; de la Torre, M. G.; Jofré, V.; Carlón, R. P.; Navarro, A.; Fuentes, A. S.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8836.
85. Dannhardt, G.; Obergrusberger, R.; *Arch. Pharm.* **1979**, *312*, 499.
86. Dannhardt, G.; Geyer, Y.; Obergrusberger, R.; Ziereis, K.; *Chem. Zeit.* **1987**, *111*, 237.
87. Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; *Synthesis* **1990**, 895.
88. Katritzky, A. R.; Barcock, R. A.; Long, Q.-H.; Balasubramanian, M.; Malhotra, M.; Greenhill, J. V.; *Synthesis* **1993**, 233.
89. Wisniewski Jr., A.; Oliveira, A. R. M.; da Cunha, C. J.; Simonelli, F.; Marques, F. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 369.
90. Katritzky, A. R.; Fang, Y.; Donkor, A.; Xu, J.; *Synthesis* **2000**, 2019.
91. Danhardt, G.; Bauer, A.; Nowe, U.; *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 256.
92. Fustero, S.; de la Torre, M. G.; Pina, B.; Simón-Fuentes, A.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5551.
93. Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Dalpozzo, R.; Palmieri, G.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8613.
94. Fukuyama, T.; Yung, Y. M.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3759.
95. Fustero, S.; Pina, B.; Simón-Fuentes, A.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6771.
96. Dannhardt, G.; Laufer, S.; *Synthesis* **1989**, 12.
97. Fustero, S.; Navarro, A.; Díaz, D.; de la Torre, M. G.; Asensio, A.; Sanz, F.; González, M. L.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8849.
98. Liu-Gonzalez, M.; Sanz-Ruiz, F.; Navarro-Martinez, A.; de la Torre, M. G.; Fustero-Lardies, S.; *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1998**, *54*, 875.
99. Fustero, S.; Díaz, M. D.; Asensio, A.; Navarro, A.; Kong, J. S.; Aguilar, E.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2695.
100. Roth, M.; Dobs, P.; Götschi, E.; Eschenmoser, A.; *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 710.
101. Gugelchuk, M. M.; Hart, D. J.; Tsai, Y.-M.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3671.
102. Célérier, J.-P.; Deloisy, E.; Lhomme, G.; Maitte, P.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3089.
103. Marchand, P.; Fargeau-Bellassoued, M.-C.; Bellec, C.; Lhomme, G.; *Synthesis* **1994**, 1118.
104. Holy, N.; Fowler, R.; Burnett, E.; Lorenz, R.; *Tetrahedron* **1979**, *35*, 613.
105. Abdulla, R. F.; Brinkmeyer, R. S.; *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1675.
106. Schuda, P. F.; Ebner, C. B.; Morgan, T. M.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2567.
107. Haefliger, W.; Hauser, D.; *Synthesis* **1980**, 236.
108. Cherif, S. E.; René, L.; *Synthesis* **1988**, 138.
109. Baraldi, P. G.; Barco, A.; Benetti, S.; Manfredini, S.; Pollini, G. P.; Simoni, D.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4313.
110. Gallos, J. K.; Kofitis, T. V.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 415.
111. Valduga, C. J.; Santis, D. B.; Braibante, F. S.; Braibante, M. E. F.; *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 505.
112. Baranovsky, A. V.; Groen, M. B.; de Groot, A.; Litvinovskaya, R. P.; Khripach, V. A.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1998**, *63*, 1564.
113. Natale, N. R.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5009.
114. Fuentes, J. A.; Maestro, A.; Testera, A. M.; Báñez, J. M.; *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 2565.
115. McNab, H.; Monahan, L. C.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 213.
116. Pommelet, J.-C.; Dhimane, H.; Chuche, J.; Célérier, J.-P.; Haddad, M.; Lhomme, G.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5680.
117. Dhimane, H.; Pommelet, J.-C.; Chuche, J.; Célérier, J.-P.; Lhomme, G.; Haddad, M.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 885.
118. Jourdain, F.; Pommelet, J. C.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1545.
119. Fasseur, D.; Cauliez, P.; Couturier, D.; Rigo, B.; Defretin, S.; *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 829.
120. Fasseur, D.; Cauliez, P.; Couturier, D.; Rigo, B.; Defretin, S.; *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1951.
121. Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001.
122. Kim, J. N.; Kim, H. S.; Gong, J. H.; Chung, Y. U.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8341.
123. Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.; Kanazawa, T.; Aoki, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697.
124. Aki, O.; Nakagawa, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 1325.
125. Barum, O.; Mohanta, P. K.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Synlett* **2000**, 653.
126. Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M. J.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8094.
127. Palacios, F.; Herrán, E.; Rubiales, G.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6239.
128. Collin, J.; Jaber, N.; Lannou, M.I.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7405.
129. Olah, G. A.; Iyer, P. S.; Prakash, G. K. S.; *Synthesis* **1990**, 487.
130. Kumareswaran, R.; Reddy, B. G.; Vankar, Y. D.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7493.