UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Funcionalização dirigida de quinoxalinas visando à preparação de
substâncias bioativas

Samuel Remotto Alves Ferreira

Ribeirão Preto

2016

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Funcionalização dirigida de quinoxalinas visando à preparação de
substâncias bioativas

Tese de doutorado apresentada ao Programa
de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências.

Área de Concentração: Produtos Naturais e
Sintéticos

Orientado: Samuel Remotto Alves Ferreira

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Farmacêuticas no dia 11/11/2016. A versão original encontra-se
disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto

2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ferreira, Samuel Remotto Alves Ferreira

Funcionalização dirigida de quinoxalinas visando à preparação de substâncias bioativas. Ribeirão Preto, 2016.

167 p.: il.; 30cm.

Tese de doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador: Clososki, Giuliano Cesar.

1. metalação dirigida. 2. reagentes organometálicos. 3. quinoxalinas. 4. cloreto de zinco.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do aluno: Samuel Remotto Alves Ferreira

Título do trabalho: Funcionalização dirigida de quinoxalinas visando à preparação de substâncias bioativas

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas par obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

*“Senhor Deus, eu Te agradeço de todo o coração
pelo Teu amor e Tua fidelidade,
pois tens mostrado que o Teu nome
e as Tuas promessas estão acima de tudo.
Quando Te chamei, Tu me respondeste
e com o Teu poder me deste força e coragem...
O Teu amor, Senhor, permanece para sempre...
Não abandones a obra que começaste!”*

Dedicatória

A Deus, por ter me concedido a sua graça, por ser minha fortaleza e meu escudo, por ter permitido estar ao meu lado durante a realização deste sonho, iluminando meu caminho, mostrando a direção certa a seguir e dando sabedoria para concluir este trabalho.

A minha amada esposa Isabel Cristina, por seu amor, cuidado, paciência, por estar ao meu lado desde o início da vida acadêmica, seguindo os mesmos passos, buscando os mesmos sonhos, vivenciando as mesmas conquistas e por sempre me incentivar, mesmo quando tudo parecia impossível.

Aos meus pais, Heloísa e Reneval, por terem me oferecido a oportunidade de crescer através dos estudos, pelos seus ensinamentos, confiança, por darem todo o incentivo e amor necessários na caminhada desta minha formação e por serem coautores desta conquista.

As minhas irmãs, Josiene e Mariani, e minha avó Mercedes, pelos conselhos, incentivo e momentos de imensa alegria.

Aos meus sobrinhos, Ana Luisa, Helena e João Gabriel, por me fazerem sorrir em meio a qualquer situação, mostrando que a vida sempre vale a pena.

À família da minha esposa, agora minha também, pela amizade, orações e incentivo. Obrigado por terem me acolhido como um dos seus.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, a Deus, por tamanha fidelidade e amor, e pela proteção, sabedoria, e orientação em cada situação da minha vida. Toda honra e glória sejam dadas a Ele!

Ao meu orientador de doutorado, Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki, por ter aceitado embarcar comigo na realização deste trabalho. Agradeço pela confiança em mim depositada e por acreditar que eu teria um potencial para aprender Síntese Orgânica. Obrigado pelo incentivo de sempre!

Aos amigos e colegas de laboratório que estiveram presente nesta caminhada: Simone Cavalcanti, Evelyn Diniz, João Henrique, Misael Ferreira, Leandro Bonzini, Jesus Marcelo, Rafaela Marcucci, Camila Souza, Fernanda Moraes, Artur Vaz, Rodolfo Hideki, Rafael Soldi, Valter Eduardo, Fabiano Toledo, Mônica Zaninni, Amanda Danuello, Marcos Pivatto, Paula Valim, Shirley Rodrigues e Murilo por compartilharem comigo suas experiências e pelo auxílio no dia-a-dia do laboratório.

Aos amigos e funcionários do Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos Adeguimar Lage, Carla Derigge (*in memoriam*), Daniela Engracia, Diógenes Lopes, Felipe Salata, Gilberto (Giba), Izabel Cristina Turatti, Jaqueline Nakau, José Carlos Tomaz e Leonardo (Léo) por todo auxílio ao longo destes anos.

Ao funcionário Vinícius Palaretti do Departamento de Química, pela colaboração e prontidão em ajudar.

Aos professores Dra. Dionéia de Oliveira, Dra. Hosana Debonisi, Dr. João Callegari, Dr. Noberto Peporine e Dr. Leonardo Gobbo bem como aos demais integrantes do NPPNS.

Aos professores do Programa de Ciências Farmacêuticas da FCFRP-USP, obrigada por contribuírem para o meu aprendizado e crescimento acadêmico.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, agradeço a oportunidade de realização do curso de Doutorado;

À Fundação de Amparo o Ensino e à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro concedido para a realização deste trabalho e pela concessão da bolsa de doutorado;

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

***Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
(FAPESP), processo 2012/08589-0.***

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	v
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Preparação de reagentes de Grignard por inserção oxidativa	3
1.2 Preparação de reagentes de Grignard pela troca halogênio/metál	5
1.3 Preparação de reagentes de Grignard pela metalação dirigida de compostos aromáticos	8
1.4 Quinoxalinas	9
1.4.1 Síntese e Reatividade	9
2. OBJETIVO GERAL	21
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
3.1 Preparação dos reagentes organometálicos	23
3.1.1 Preparação do reagente turbo Grignard <i>i</i> -PrMgCl·LiCl	23
3.1.2 Preparação do amideto de magnésio TMPMgCl·LiCl	24
3.1.3 Preparação do amideto de lítio TMPLi	25
3.1.4 Preparação do diamideto misto de magnésio e lítio TMP ₂ Mg·2LiCl	25
3.1.5 Preparação dos amidetos mistos de zinco e magnésio TMPZnCl·MgCl ₂ ·LiCl e TMP ₂ Zn·2MgCl ₂ ·2LiCl	26
3.2 Síntese dos substratos utilizados durante o trabalho	27
3.2.1 Preparação do ácido 2-quinoxalinocarboxílico e seus derivados	27
3.2.2 Preparação da 2-aryl-quinoxalina através da reação de ciclização mediada por micro-ondas	36
3.2.3 Metalação dirigida de derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico utilizando TMPZnCl·MgCl ₂ ·LiCl e TMP ₂ Zn·2MgCl ₂ ·2LiCl	38
3.2.4 Metalação dirigida utilizando TMPMgCl·LiCl e derivados do ácido 2-quinoxalínocarboxílico	41
3.2.5 Metalação dirigida utilizando TMP ₂ Mg·2LiCl	46
3.2.6 Metalação dirigida utilizando derivados de lítio	54
3.2.7 Estudo de reatividade da TMPMgCl·LiCl com quinoxalinas em reator de micro-ondas	70
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
5. PARTE EXPERIMENTAL	80
5.1 Materiais e Métodos	80
5.1.1 Reagentes e solventes	80
5.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	80
5.1.3 Espectrometria de massas de alta resolução	81
5.1.4 Cromatografia gasosa acoplada à Espectrometria de massas	81
5.1.5 Cromatografia em fase gasosa por detector de ionização em chama	81
5.1.6 Ponto de fusão	81
5.2 Procedimentos experimentais	82
5.2.1 Síntese de compostos organometálicos e bases mistas de lítio e magnésio	82

5.2.1.1 Preparação do <i>i</i> -PrMgCl·LiCl.....	82
5.2.1.2 Preparação da TMPMgCl·LiCl.....	82
5.2.1.3 Preparação da TMPLi.....	83
5.2.1.4 Preparação da TMP ₂ Mg·2LiCl.....	83
5.2.1.5 Síntese do catalisador de paládio Pd(PPh ₃) ₄	84
5.3 Preparação do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.....	84
5.3.1 Preparação da 2-tetrahidrobutilquinoxalina.....	84
5.3.2 Preparação do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.....	85
5.3.3 Preparação dos ésteres 59, 60 e 61.....	86
5.3.4 Preparação das amidas 62, 63, 64 e 65.....	87
5.3.5 Preparação da 7-metil-2-fenilquinoxalina.....	89
5.4 Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) e quinoxalina-2-carboxilato de etila (60) utilizando TMPZnCl·MgCl ₂ ·LiCl e TMP ₂ Zn·2MgCl ₂ ·2LiCl.....	90
5.5 Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da 7-metil-2-fenilquinoxalina (66) utilizando TMPZnCl·MgCl ₂ ·LiCl e TMP ₂ Zn·2MgCl ₂ ·2LiCl	91
5.6 Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) utilizando TMPMgCl·LiCl na ausência de ZnCl ₂	91
5.7 Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) utilizando TMPMgCl·LiCl na presença de ZnCl ₂	92
5.8 Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59), quinoxalina-2-carboxilato de etila (60) e quinoxalina-2-carboxilato de <i>iso</i> -propila (61) utilizando TMP ₂ Mg·2LiCl na ausência de ZnCl ₂	93
5.9 Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) utilizando TMP ₂ Mg·2LiCl na presença de ZnCl ₂	93
5.10 Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da 7-metil-2-fenilquinoxalina (66) utilizando TMP ₂ Mg·2LiCl na presença de ZnCl ₂	94
5.11 Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) e quinoxalina-2-carboxilato de etila (60) utilizando TMPLi na presença de ZnCl ₂	95
5.12 Protocolo geral para as reações de acoplamento cruzado de Negishi com as quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) e quinoxalina-2-carboxilato de etila (60).....	96
5.13 Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação das quinoxalina-2-carbiamida utilizando TMPLi na presença de ZnCl ₂	100
5.14 Protocolo geral para as reações de acoplamento cruzado de Negishi com as quinoxalina-2-piperinida-1-metanona (62) e <i>N,N</i> -dietilquinoxalina-2-carboxiamida (63)	101
5.15 Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da 7-metil-2-fenilquinoxalina (66) utilizando TMPLi na presença de ZnCl ₂	105
5.16 Protocolo geral para as reações de metalação da quinoxalina (69) e 6-coloroquinoxalina (70) utilizando TMPMgCl·LiCl na presença de ZnCl ₂ sob micro-ondas e reação com iodo molecular.....	107
5.17 Protocolo geral para as reações de metalação da quinoxalina (69) e 6-coloroquinoxalina (70) utilizando TMPMgCl·LiCl na presença de ZnCl ₂ sob micro-ondas e acoplamento de Negishi.....	109
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115
ANEXOS	124

RESUMO

FERREIRA, S.R.A. **Funcionalização dirigida de quinoxalinas visando à preparação de substâncias bioativas**. 2016. 167f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Desde sua descoberta em meados do século XIX, os reagentes organometálicos têm sido amplamente utilizados na síntese orgânica, sendo bastante eficientes na formação de novas ligações carbono-carbono. A escolha do reagente organometálico ideal para determinada reação envolve conhecimentos relacionados à sua natureza química e à própria reatividade do substrato. O núcleo quinoxalínico apresenta um grande potencial para a química medicinal, estando presente em diversos produtos naturais e sintéticos que apresentam atividade biológica. Apesar disso, existem poucos estudos na literatura sobre a aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de quinoxalinas. A reação de metalação dirigida usando bases organometálicas é uma poderosa ferramenta para funcionalização de substratos aromáticos. Contudo, exemplos da aplicação desta estratégia na funcionalização de quinoxalinas são bastante raros. Assim, este trabalho teve como principal objetivo investigar a reatividade dos reagentes organometálicos derivados de zinco, magnésio e lítio em reações de metalação de quinoxalinas substituídas com grupos funcionais nas posições C-2 e C-6. Embora as quinoxalinas substituídas com grupos éster, amida e fenil na posição C-2 não tenham apresentado a reatividade esperada frente aos amidetos mistos de zinco e magnésio ($\text{TMPZnCl} \cdot \text{MgCl}_2 \cdot \text{LiCl}$, $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$, $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$), uma nova metodologia foi desenvolvida utilizando TMPLi como base, na presença de ZnCl_2 , que permitiu a preparação de vários derivados difuncionalizados em bons rendimentos, muitos dos quais de estrutura inédita. Quinoxalinas não substituídas nas posições C-2 e C-3 possuem reconhecida intolerância à presença de reagentes organometálicos, rendendo preferencialmente produtos de dimerização. Desta forma, uma contribuição importante deste trabalho foi o desenvolvimento de uma metodologia de funcionalização da quinoxalina de estrutura mais simples em micro-ondas, mediada pelo sistema $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl} / \text{ZnCl}_2$, que permitiu a preparação de diversos derivados arilados em rendimentos que variaram de razoáveis a bons (25 a 94%). Além disso, a metodologia mostrou-se bastante eficiente para síntese de ligantes bidentados de interesse para a área de catálise.

Palavras-chave: 1. metalação dirigida. 2. reagentes organometálicos. 3. quinoxalinas. 4. cloreto de zinco.

ABSTRACT

FERREIRA, S.R.A. **Directed functionalization of quinoxalines aiming the synthesis of bioactive compounds**. 2016. 167f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Since its discovery in the mid-nineteenth century, organometallic reagents have been widely used in organic synthesis, being very effective in the formation of new carbon-carbon bonds. The choice of the ideal organometallic reagent for certain reaction involves knowledge related to their chemical nature and reactivity of the substrate itself. The quinoxaline core has great potential for medicinal chemistry and is present in many natural and synthetic products presenting biological activity. Nevertheless, there are few studies on the application of organometallic reagents in the functionalization of quinoxalines. The directed metalation reaction using metal bases is powerful synthetic tool for functionalization of aromatic substrates. However, examples on the application of such strategy to the functionalization of quinoxalines are very rare. This work mainly aimed to investigate the reactivity of organometallic reagents of zinc, magnesium and lithium in the metalation of quinoxalines substituted with functional groups at the C-2 and C-6 positions. Although C-2 substituted quinoxalines with ester and amide groups have not shown the expected reactivity with mixed amides of zinc, magnesium and lithium ($\text{TMPZnCl} \cdot \text{MgCl}_2 \cdot \text{LiCl}$, $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$, $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ and $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$), a new methodology was developed using TMPLi as a base in the presence of ZnCl_2 , allowing the preparation of various difunctionalized derivatives in good yields, many of them new compounds. Quinoxalines unsubstituted at the C-2 and C-3 positions have recognized intolerance to the presence of organometallic reagents, preferably yielding dimerization products. Thus, an important contribution of this work was the development of a functionalization methodology of the simplest quinoxaline in microwave mediated by the $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl} / \text{ZnCl}_2$, allowing the preparation of various arylated derivatives in yields ranging from reasonable to good (25 to 94%). Furthermore, the methodology could be applied to the synthesis of bidentate ligands of interest for catalysis.

Key words: 1. directed metalation. 2. organometallic compounds. 3. quinoxalines. 4. zinc chloride

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diferença de eletronegatividade entre metal e carbono.....	2
Figura 2. Estrutura da quinoxalina.....	9
Figura 3. Quinoxalinas com atividade biológica comprovada.....	10
Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (400MHz) do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.....	28
Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz) do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.....	29
Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (400MHz) do éster quinoxalino-2-carboxilato de metila (59)	34
Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz) do éster quinoxalino-2-carboxilato de metila (59)	35
Figura 8. Proposta de formação de complexos dos derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico quando reagidos com $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$	39
Figura 9. Valores de pKas calculados para os átomos de hidrogênio das moléculas derivadas do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.....	48
Figura 10. Análise por cromatografia gasosa acoplado à espectrometria de massas do composto 59D.....	50
Figura 11. Repulsão eletrostática provocada pela abstração de próton do carbono 3 por uma base organometálica e o nitrogênio do anel heteroaromático.....	51
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (400MHz) da 3-iodoquinoxalina-2-carboxilato de metila.....	56
Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz) da 3-iodoquinoxalina-2-carboxilato de metila.....	56
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (400MHz) da 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila.....	60
Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz) da 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila.....	61
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (400MHz) da 3-iodoquinoxalina-1-piperidina-2-metanona.....	64
Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz) da 3-iodoquinoxalina-1-piperidina-2-metanona.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Produtos obtidos através da formação de haletos ácido do ácido 2-quinoxalinocarboxílico e reação com álcoois e aminas correspondentes.....	32
Tabela 2 - Condição reacional da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ coma quinoxalina-2-carboxilato de metila (59).....	42
Tabela 3 - Condição reacional da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ coma quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) na presença de ZnCl_2	43
Tabela 4 - Testes de condição reacional da $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ com a quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) utilizando iodo molecular como eletrófilo.....	49
Tabela 5 - Testes de condição reacional da $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ com a quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) na presença de ZnCl_2	52
Tabela 6 - Testes metodológicos para a reação da TMPLi com as quinoxalina-2-carboxilato (68) na presença de ZnCl_2	55
Tabela 7 - Produtos obtidos durante a <i>orto</i> -metalação de 66 com a TMPLi na presença de ZnCl_2	59
Tabela 8 - Teste metodológico para a reação da TMPLi com as quinoxalina-2-carboxiamidas (67) na presença de ZnCl_2	63
Tabela 9 - Produtos obtidos durante a <i>orto</i> -metalação de 62 e 63 com a TMPLi na presença de ZnCl_2	67
Tabela 10 - Produtos obtidos pela metalação direta de 69 e 70 utilizando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na presença de ZnCl_2 mediado por micro-ondas.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
CG	Cromatografia em fase gasosa
CCD	Cromatografia em camada delgada
°C	Graus Celsius
d	Dupleto
ET ₃ N	Trietilamina
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
LDA	Diisopropilamideto de Lítio
m	Multiplete
m/z	Relação massa carga
MHz	Mega hertz
MO	Micro-ondas
ppm	Partes por milhão
q	Quadruplete
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
R	Grupamento alquílico
s	Simpleto
SOCl ₂	Cloreto de Tionila
t	Triplete
THF	Tetraidrofurano
TMEDA	N,N,N',N'-Tetrametiletilenodiamina
TMPh	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TMPMgCl·LiCl	Base mista de lítio e magnésio
TMP ₂ Mg·2LiCl	Base mista de lítio e magnésio
TMPLi	Base de lítio
TMPZnCl·MgCl ₂ ·LiCl	Base mista de Zinco, magnésio e lítio
TMP ₂ Zn·2MgCl ₂ ·2LiCl	Base mista de Zinco, magnésio e lítio
TMS	Tetrametilsilano
ZnCl ₂	Cloreto de Zinco
δ	Deslocamento químico

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A formação de ligação carbono-carbono é um dos grandes desafios apresentados à química orgânica sintética uma vez que requer a construção de esqueletos carbônicos complexos a partir de moléculas relativamente pequenas e simples.

A origem da química sintética se deu com o físico alemão Friedrich Wöhler que em 1828 sintetizou a partir de compostos inorgânicos a uréia, conhecida desde 1773 como o maior constituinte da urina de mamíferos (KINNE-SAFFRAN; KINNE; NEPHROL, 1999). Alguns anos depois, em 1854, o químico francês Marcellin Berthelot sintetizou a triestearina a partir de glicerol e ácido esteárico. Berthelot percebeu que poderia substituir o ácido esteárico com ácidos semelhantes, não encontrados em gorduras naturais, gerando moléculas sintéticas com propriedades semelhantes às naturais (BRIAN; LIM, 2007).

Anos depois, uma nova química sintética ganhou destaque na formação de ligações carbono-carbono. Conhecida como a química dos compostos organometálicos, atuou de modo decisivo na formação de novas ligações carbono-carbono. Desde então, sua aplicação na síntese de produtos naturais tem sido amplamente explorada. A história dos compostos organometálicos teve início com a síntese do dietilzinco (Et_2Zn) em 1849 por Edward Frankland, onde lançou a pedra fundamental para a química destes compostos. Contudo, a química de magnésio foi a primeira que alcançou destaque no ramo da química orgânica (THEYER, 1969). Desde a sua descoberta por Victor Grignard em 1900, os compostos organometálicos derivados de magnésio têm ocupado uma posição de privilégio na síntese orgânica (KNOCHEL, 1988; LINDSAY, 2002; LIN, 2006). Devido a sua fácil preparação, boa estabilidade e sua alta reatividade, estes reagentes se tornaram umas das ferramentas mais potentes para a formação de novas ligações. Ilustrando a reação de Grignard, pode ser destacado a formação da rivastigmina (**1**), um inibidor pseudo-irreversível da acetilcolinesterase amplamente utilizado no tratamento de doença de Alzheimer (STEDMAN, Edgar; STEDMAN, Ellen, 1929).

STEDMAN, Edgar; STEDMAN, Ellen, 1929

Esquema 1: Reagente de Grignard sendo usado na etapa chave para a síntese industrial da Rivastigmina (**1**).

Nos últimos anos, uma variedade de compostos organometálicos foi preparada podendo ser derivadas de Li, Mg, Zn, Sn, etc. A reatividade destes compostos é dada pelo caráter iônico da ligação carbono-metal, deste modo, o comportamento químico destes reagentes é dependente da natureza do íon metálico e da hibridização do carbono a este ligado. Assim, é possível controlar a reatividade destas espécies através da variação dos substituintes ligados ao metal (SMITH, 1994; WUNDERLICH, 2010).

Aumento da reatividade das espécies organometálicas

Figura 1: Diferença de eletronegatividade entre metal e carbono.

As espécies de organo-lítio apresentam elevada reatividade quando na presença de grupos carbonílicos. Sua geração só é possível por meio de temperaturas abaixo de zero ou na presença do eletrófilo, como é o caso da reação de Barbier. Os reagentes de organo-magnésio, assim como os reagentes de organo-lítio, possuem uma ligação carbono-metal altamente polar que os torna bastante reativos frente aos eletrófilos (TROST; COPPOLA, 1982). No entanto, as espécies de magnésio são mais estáveis e toleram uma variedade maior de grupos funcionais do que o lítio. Do outro lado do espectro de reatividade estão o zinco e estanho, que formam ligações com caráter mais covalentes com o carbono e, por isso, apresentam baixa reatividade frente a muitos reagentes eletrofílicos. Entretanto, estes apresentam alta estabilidade no meio reacional, podendo ser utilizados sob temperatura de refluxo.

Dentre as estratégias utilizadas na síntese de organometálicos podem ser destacadas a inserção oxidativa, onde um metal no estado fundamental se interpõe entre uma ligação carbono-halogênio, a transmetalção, onde um composto organometálico é convertido em outro mais estável, e a metalção dirigida, quando

um grupo alquila ou arila é metalado diretamente por uma base organometálica, levando a uma novo composto organometálico.

1.1 Preparação de reagentes de Grignard por inserção oxidativa

Como mencionado, Frankland e Grignard foram os pioneiros na preparação de compostos organometálicos através da inserção direta de um metal (Zn ou Mg) à uma ligação carbono-halogênio. Além deles, Gilman, Wittig e Ziegler (1969) prepararam compostos organometálicos derivados de lítio através da inserção oxidativa de lítio metálico em halogenatos orgânicos, porém, com a desvantagem destes reagentes serem sensíveis a presença de grupos funcionais (GILMAN, 1969).

A inserção oxidativa de um metal entre uma ligação de halogênio-carbono é uma importante ferramenta para preparar o reagente de Grignard. O mecanismo da reação de formação deste reagente ainda não é totalmente esclarecido, embora seja considerado que a melhor forma de explicá-lo seja pelo modo radicalar (WALBORSK, 1990; GARST, 1991).

WALBORSK, 1990; GARST, 1991

Esquema 2: Síntese do reagente de Grignard por inserção oxidativa.

Parham e Piccirilli (1977) sintetizaram reagentes de organo-lítio funcionalizados com grupos ciano, amida e éster *t*-butílico, através da troca halogênio-lítio a -100°C. As posteriores reações com eletrófilos, permitiram a formação de produtos com até 71% de rendimento (**2**) (PARHAM; PICCIRILLI, 1977). Trost e Coppola (1982) demonstraram que reagentes organo-lítio funcionalizados com cetona podem ser preparados pela inserção oxidativa do lítio ao carbono-bromo a 25°C e levar a formação do produto desejado (**3**) através da síntese de Barbier (Esquema 3) (TROST; COPPOLA, 1982).

PARHAM; PICCIRILLI, 1977; TROST; COPPOLA, 1982

Esquema 3: Reação de formação de reagentes de organo-lítio.

Reagentes de Grignard derivados de moléculas arílicas e heteroarílicas foram facilmente obtidas a partir de haletos de arila e heteroarila utilizando magnésio metálico na presença de cloreto de lítio (LiCl). Sua posterior reação com eletrófilos levou a síntese de diferentes produtos (4) (Esquema 4) (PILLER et al., 2008).

PILLER et al., 2008

Esquema 4: Inserção oxidativa de magnésio em compostos arílicos e heteroarílicos auxiliada por LiCl.

O cloreto de lítio utilizado por Piller e colaboradores (2008) tem um papel fundamental na reatividade destes compostos organo-magnésio que passaram então a serem conhecidos como “turbo Grignard”. O LiCl possui capacidade de melhorar a solubilização do organo-magnésio resultante e, portanto, favorecer uma interação melhor do organometálico com o eletrófilo (Esquema 5) (PILLER et al., 2008).

PILLER et al., 2008

Esquema 5: Complexo reagente de Grignard/LiCl

Knochel e colaboradores também promoveram a inserção oxidativa de In (**5**) ou Zn (**6**) em ligações carbono-halogênio na presença de LiCl, utilizando THF como solvente. Esses metais foram obtidos de forma comercial e ativados com algumas gotas de DIBAL-H, TMSCl e/ou 1,2-dibromoetano. Notavelmente, estas inserções toleraram a presença de grupos funcionais como ésteres, nitrilas, cetonas e aldeídos (Esquema 6) (CHEN; SUN; KNOCHEL, 2009; KRASOVSKIY et al., 2006).

CHEN; SUN; KNOCHEL, 2009

Esquema 6: Preparação e reação de reagentes de organo-índio e organo-zinco.

1.2 Preparação de reagentes de Grignard pela troca halogênio/metal

A reação de troca halogênio/metal foi desenvolvida na primeira metade do século XX e se tornou uma alternativa bastante interessante para preparação de compostos organometálicos (BAO; ZHAO; SHI, 2015). O mecanismo da reação de troca halogênio metal ainda não foi totalmente elucidado. Sabe-se que a reação favorece a formação da espécie organometálica mais estável, deste modo, é possível correlacionar uma ordem de estabilidade seguindo a hibridização do carbono ligado ao metal, na seguinte ordem: $sp > sp^2$ (vinila) $> sp^2$ (arila) $> sp^3$ (prim.) $> sp^3$ (sec.).

Essa ordem é facilmente exemplificada pela reatividade do *n*-BuLi e *t*-BuLi, onde o último é extremamente mais reativo do que o primeiro devido a distribuição eletrônica sp^3 de seu carbono central (FARNHAM; CALABRESE, 1986).

Um primeiro exemplo das reações de troca halogênio/metalo foi descrito por Prévost em 1931, quando reagiu brometo de cinamila (**7**) com EtMgBr, gerando o brometo de cinamilmagnésio (**8**) com rendimento de 14% (Esquema 7) (PRÉVOST, 1931).

PRÉVOST, 1931

Esquema 7: Primeira reação de troca halogênio/metalo descrita na literatura.

A ideia central de Prévost foi melhor trabalhada e permitiu que novos estudos fossem realizados garantindo décadas depois o sucesso na etapa de formação do reagente organo-magnésio. Os trabalhos de Knochel e colaboradores exemplificam claramente que Prévost estava no caminho certo. Metodologias com embasamento mais sólido foram desenvolvidas e permitiram a troca halogênio/metalo mesmo em moléculas com grupos funcionais sensíveis. No esquema 8 seguem alguns dos principais organo-magnésio sintetizados por Knochel e colaboradores através da troca halogênio/metalo (BOYMOND, 1998; ROTTLÄNDER, 1999; KNOCHEL, 2003; VARCHI, 2003).

BOYMOND, 1998; ROTTLÄNDER, 1999; KNOCH, 2003; VARCHI, 2003

Esquema 8: Formação de intermediários organo-magnésio.

1.3 Preparação de reagentes de Grignard pela metalação dirigida de compostos aromáticos

A terceira maneira de gerar reagentes organometálicos é através da metalação dirigida de substratos utilizando bases organometálicas ou amidetos metálicos. Em contraste aos métodos anteriormente apresentados, para a metalação dirigida não existe a necessidade de uma ligação carbono-halogênio. Neste tipo de reação, uma ligação hidrogênio-carbono, mais ou menos ativada, é diretamente transformada na espécie organometálica correspondentes. A metalação dirigida teve início com Schlenk com a reação de EtLi com o fluoreno (**9**) originando a espécie fluoreno lítio (**10**) e etano (Esquema 9) (TIDWELL, 2001). Deste momento em diante, esta metodologia passou a ser bastante explorada (MACNEIL; FAMILONI; SNIECKUS, 2001; NGUYEN; CASTANET; MORTIER, 2006; WUNDERLICH; KNOCHEL, 2008; UNSINN; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2013).

TIDWELL, 2001

Esquema 9: Primeiro processo de desprotonação utilizando o fluoreno (**9**) e base de lítio.

O conceito "orto-metalação dirigida" (**DOM**, acrônimo do inglês *Directed Ortho Metalation*) descreve a funcionalização régiosseletiva de compostos aromáticos quando na presença de um grupo dirigente presente na molécula. Grupos como as amidas, sulfonamidas, carbamidas, ésteres e nitrilas são considerados bons grupos dirigentes em contraste a grupos com éteres ou aminas. Quando grupos dirigentes estão presentes na molécula, o agente metalante alcança uma boa complexação e auxilia a base na retirada do próton. Na etapa seguinte, a base correspondente é conduzida à reação com o eletrófilo, levando a formação, em geral, de uma substituição na posição *orto* ao grupo diretor (Esquema 10) (BATISTA et al., 2015).

Em alguns casos, o efeito de um grupo de dirigência pode anular o efeito de um outro ou, a presença de dois hidrogênios com reatividade parecida, pode levar à

diminuição da regioselevidade. Um exemplo interessante é apresentado no esquema 11, onde o carbamato dirige a metalação em duas posições diferentes, levando ao produto dimetalado (GROOM et al., 2014).

BATISTA et al., 2015

Esquema 10: Régiosseletividade devido à presença de grupo funcional que favorece *orto*-metalação.

GROOM et al., 2014

Esquema 11: Ausência de régiosseletividade devido a presença de grupo que favorece dupla metalação.

1.4 Quinoxalinas

1.4.1 Síntese e Reatividade

Dentre os compostos heterocíclicos, as quinoxalinas tem ganhado bastante destaque devido ao seu considerável potencial biológico. (AJANI, 2014). De maneira geral, são caracterizadas como compostos aromáticos que possuem um anel benzênico e um anel pirazínico fundidos, que também recebem a denominação de benzopirazina (Figura 2).

Figura 2: Estrutura da quinoxalina

A versatilidade em incorporar diversos grupos funcionais a sua estrutura, faz da quinoxalina uma classe importante de compostos orgânicos. Essa característica, aliada ao seu potencial farmacológico, tornou essa classe de compostos objeto de investigação de vários grupos de pesquisa. Em particular, as quinoxalinas têm se destacado como agentes antitumorais, antibacterianos, antifúngicos, antivirais, anti-inflamatórios, anti-tuberculínicos, anticonvulsivantes, anti-maláricas, antileishmaniais e antitripanocidas. Alguns de seus derivados têm apresentado atividade antioxidante, anti-helmíntica e inibidora da proliferação celular (HUSAIN; MADHESIA, 2011).

Na figura 3 estão representadas algumas das quinoxalinas com atividade biológica comprovada.

Figura 3: Quinoxalinas com atividade biológica comprovada.

Ao longo dos anos, tem sido estabelecido que quinoxalinas são relativamente fáceis de preparar e, por isso, muitos derivados foram sintetizados com o objetivo de obtê-las na sua forma ativa (BHOSALE, 2005; MOHSENZADEH; AGHAPOOR; DARABI, 2007; LI et al., 2011; NAFE et al., 2015).

Embora exista uma variedade de métodos descritos na literatura sobre a síntese de quinoxalinas, o mais utilizado para esta finalidade é a condensação de um 1,2-diaminobenzênio (**11**) com um composto 1,2-dicarbonilo (**12**) na presença de um catalisador (Esquema 12). Durante anos, o iodo molecular tem sido utilizado como catalisador em várias transformações orgânicas devido às suas propriedades não tóxicas e seu baixo custo. Para a síntese de quinoxalinas, o iodo tem mostrado a formação do produto desejado com bons rendimentos e elevada seletividade (BHOSALE et al., 2005; MORE et al., 2005; XIE et al., 2015).

BHOSALE et al., 2005; MORE et al., 2005; XIE et al., 2015

Esquema 12: Formação de quinoxalinas através da condensação de compostos dicarbônicos e enodiaminas.

Por outro lado, um sistema catalítico usando ácido *p*-dodecilbenzenosulfônico (DBSA) foi proposto por Kolvari e colaboradores para a síntese de quinoxalinas bifenílicas. Este método permitiu que a reação fosse realizada em meio aquoso com maior eficiência quando comparado com os demais ácidos tradicionais (Esquema 13) (KOLVARI; ZOLFIGOL; PEIVARI, 2012).

KOLVARI; ZOLFIGOL; PEIVARI, 2012

Esquema 13: Preparação de quinoxalinas bifenílicas utilizando DBSA em água.

A síntese de quinoxalinas também foi realizada a partir de brometos de fenacila e bases orgânicas. No primeiro caso, 1,2-diaminobenzeno e brometo de fenacila foram reagidos em THF na presença de 10 mol% de piridina à temperatura ambiente. Com o término da reação, aproximadamente 3 h, foram obtidas quinoxalinas funcionalizadas em altos rendimentos (WADAVRAO; GHOGARE; NARSAIAH, 2013). Por outro lado, a preparação de quinoxalinas se deu pela reação de oxidação de compostos dicarbonilos à desoxibenzoínas (**17**) catalisado por DABCO. O mecanismo sugerido por Qi e colaboradores (2011) baseou-se na formação de um carbânion (**18**) devido a ação do DABCO seguido de oxidação, que permitiu a formação de dicetonas **19**. Após este processo, o intermediário **19** reagiu com a o-fenilenodiamina **20** e originou o produto desejado **21** (Esquema 14) (QI et al., 2011). Do mesmo modo, a síntese de quinoxalina foi proposta utilizando Et_3N como base no lugar do DABCO (ZHANG et al., 2012).

QI et al., 2011

Esquema 14: Síntese de quinoxalinas por meio de sistema oxidativo.

Nos últimos anos, reações utilizando metais tem sido bastante exploradas na síntese de compostos orgânicos (HARTWIG, 1998; EICHAMAN; STAMBULI, 2011; CLIMENTA et al., 2012). Yu e colaboradores (2015) propuseram a síntese de quinoxalinas utilizando $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ como catalisador do processo oxidativo da deoxibenzoínas à 1,2-dicetonas. Esta reação levou à síntese de quinoxalinas funcionalizadas em excelentes rendimentos (YU, MAO, WANG, 2015). Do mesmo modo, Wang e colaboradores (2011) utilizaram $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ para a síntese de quinoxalinas derivadas de fenilacetileno (WANG et al., 2011).

O destaque maior na utilização de metais para a preparação de quinoxalinas tem sido dado às reações que utilizam bases derivadas de aminas, que permitiram a funcionalização do anel quinoxalínico e levaram à síntese de derivados altamente substituídos.

A metalação dirigida de anéis aromáticos e heteroaromáticos utilizando bases organometálicas é um método bastante versátil que garante a preparação de compostos funcionalizados com alto rendimento (SNIECKUS, 1990; YUS; FOUBELO, 2005; MULVEY; MONGIN; UCHIYAMA; KONDO, 2007; WHISLER et al., 2004)

Bases de organolítio como LDA e TMPLi já foram utilizadas para a funcionalização do anel de quinoxalina, no entanto, a baixa estabilidade dos

intermediários formados é um grande problema para esta aplicação sintética (HARMS, 2004; MOJOVIC et al., 2005).

Recentemente, amidetos mistos de Li/Mg, tais como $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$, foram apresentados por Knochel e colaboradores e permitiram a metalação de substratos com uma excelente tolerância a presença de grupos funcionais (CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHER, 2007; ROHBOGNER; CLOSOSKI; KNOCHER, 2008; BATISTA et al., 2015). No entanto, a desprotonação da quinoxalina **22** utilizando a base $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ seguido pela reação com iodo molecular originou o derivado dimérico de quinoxalina **24** como produto principal. Interessantemente, a adição de ZnCl_2 ao substrato em THF, antes da adição da base, impediu a dimerização e permitiu o isolamento do produto **23** com um rendimento de 94%. Além disso, a aplicação da metodologia utilizando quinoxalinas substituídas com bromo e posterior reação com diferentes eletrófilos permitiu a síntese dos derivados correspondentes com rendimentos considerados de moderados a bons (Esquema 15) (DONG et al., 2009).

Esquema 15: Funcionalização dirigida de quinoxalinas utilizando amidetos mistos de Li/Mg na presença de ZnCl_2 .

Knochel e colaboradores (2013) aperfeiçoaram a metodologia descrita acima mudando o cloreto de zinco por uma solução de $\text{ZnCl}_2 \cdot n\text{LiCl}$ ($n = 1,2$). Eles

encontraram que os equivalentes adicionais de LiCl aceleraram a reação de metalação, permitindo a formação do produto em apenas 15 minutos. Após a etapa de metalação ter sido completada, o duplo acoplamento cruzado de Negishi levou ao derivado correspondente triarílico com rendimento de 57% (Esquema 16) (KNOCHHEL, 2013).

KNOCHHEL, 2013

Esquema 16: Funcionalização dirigida de quinoxalinas utilizando $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ na presença de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{LiCl}$.

A utilização do grupo fosforodiamideto como grupo **DOM** também foi relatado para a funcionalização de quinoxalina. Deste modo, após o processo de metalação com a $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ seguido da transmetalração com ZnCl_2 , uma arilação, catalisada por cobre, ou uma reação de acoplamento cruzado de Negishi, catalisada por paládio, proporcionou os derivados esperados com rendimentos de 71 a 79% (Esquema 17) (ROHBOGNER; WIRTH; KNOCHHEL, 2010).

ROHBOGNER; WIRTH; KNOCHEL, 2010

Esquema 17: Funcionalização dirigida de quinoxalinas utilizando $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot \text{LiCl}$.

As reações de acoplamento catalisadas por paládio estão entre as mais importantes reações para a funcionalização de substratos aromáticos. Atualmente, elas têm sido utilizadas para a preparação de derivados de quinoxalina altamente substituídos. Por exemplo, Pu e colaboradores (2013) estudaram uma alquilação de Heck utilizando cloretos aromáticos e heteroaromáticos e complexos de paládio do tipo $t\text{-Bu}_2(p\text{-NMe}_2\text{C}_6\text{H}_4)\text{P}$, conhecido com Pd-132. Após testes com vários complexos à base de paládio, Pd-132 foi identificado como um excelente catalisador para as reações de Sonogashira livres de cobre (Esquema 18) (PU; LI; COLACOT, 2013).

PU; LI; COLACOT, 2013

Esquema 18: Funcionalização de quinoxalinas utilizando acoplamento com paládio.

A partir da última década, os catalisadores à base de ferro vêm sendo utilizados na formação de ligações do tipo C-C, C-N e C-O, uma vez que são, em geral, compostos de baixo custo e não tóxicos (DUBOIS; MURPHY; STACK, 2003; SONG et al., 2007). Recentemente, Deb e colaboradores (2013) trabalharam na arilação mediada por $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ de diferentes substratos heterocíclicos, utilizando ácido borônico (DEB et al., 2013).

Quando quinoxalina foi usada como substrato, foram preparados uma série de 2-arylquinoxalinas em bons rendimentos. Da mesma forma, Singh e colaboradores (2013) relataram a reação de acoplamento cruzado entre quinoxalinas e ácidos arilborônicos catalisada por $\text{Fe}(\text{acac})_2$ (Esquema 19) (SINGH et al., 2013).

SINGH et al., 2013

Esquema 19: Funcionalização de quinoxalinas utilizando acoplamento cruzado mediado por ferro.

A ativação C-H é uma técnica bastante promissora atualmente para a síntese de compostos funcionalizados. Este modelo de síntese é uma estratégia elegante para a síntese de derivados biarílicos. Recentemente Liu e colaboradores (2013) utilizaram esta abordagem para desenvolver uma estratégia altamente seletiva para o heteroarilação de piridina e azinas relacionados, incluindo a quinoxalina. Estes compostos foram acoplados com 2-metiltiofeno na presença de acetato de paládio, com um rendimento moderado (Esquema 20) (LIU et al., 2013).

LIU et al., 2013

Esquema 20: Funcionalização de quinoxalinas através da ativação C-H.

As moléculas de quinoxalina *N*-óxido têm apresentado um papel de destaque devido ao seu potencial biológico na química medicinal. Desta maneira, os avanços sintéticos na preparação destas moléculas tem ganhado prestígio. Neste caminho, Dahbi e colaboradores (2012) investigaram a aplicação do acoplamento cruzado de Liebestking-Srogl de quinoxalina 1,4-dióxido substituída com 2-benzilsulfanil com ácidos arilborônicos mediado por cobre, na presença de uma quantidade catalítica de $\text{Pd(PPh}_3)_4$. Curiosamente, a metodologia parece ser compatível com a presença de diferentes substituintes ligados ao ácido arilborônico, como por exemplo os brometos (Esquema 21) (DAHBI; BISSERET, 2012).

DAHBI; BISSERET, 2012

Esquema 21: Funcionalização de quinoxalinas *N*-óxido através de reação com ácido borônico mediada por paládio.

Baseado na importância em obter compostos fluorados, Maichrowski e colaboradores (2013) realizaram a síntese de quinoxalinas fluoradas utilizando

também ácido borônico. As *o*-alquilquinoxalinas-*N*-óxido substituídas com cloro foram submetidas a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com diferentes ácidos fenilborônicos e levaram a formação das correspondentes quinoxalinas substituídas em rendimentos de moderado a bom (Esquema 22) (MAICHROWSKI; HÜBNER; KAUFAMANN, 2013).

MAICHROWSKI; HÜBNER; KAUFAMANN, 2013

Esquema 22: Síntese de quinoxalinas fluoradas por reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.

Nos últimos anos houve um avanço considerável na síntese de novas quinoxalinas. Os acoplamentos cruzados e a ativação da ligação C-H representam uma boa parcela destas metodologias. As estratégias aqui apresentadas mostram a versatilidade das quinoxalinas na produção de novos derivados. Isto é interessante quando se leva em consideração a aplicação útil deste composto no desenvolvimento de novos medicamentos.

Entretanto, o desenvolvimento das bases mistas de lítio, magnésio e zinco, tais como $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$, $\text{TMP}_2\text{MgCl} \cdot \text{LiCl}$, $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ e TMPLi contribuíram de forma significativa para os avanços no processo de metalacção direta do anel quinoxalínico. Esta técnica permitiu a síntese de derivados polifuncionalizados através da reação dos intermediários organometálicos correspondentes com os diferentes eletrófilos. Por isso, esta metodologia se mostrou a estratégia mais promissora no que se diz respeito a preparação de novas quinoxalinas funcionalizadas.

Considerações Finais

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo contemplou, principalmente, o desenvolvimento de metodologias que permitissem a síntese de quinoxalinas funcionalizadas utilizando reagentes organometálicos mistos derivados zinco, magnésio e lítio.

Embora várias condições reacionais tenham sido investigadas, os estudos de metalação de quinoxalinas substituídas na posição C-2 com ésteres, amidas e fenil utilizando amidetos mistos de zinco e magnésio não levaram aos resultados esperados. Neste contexto, embora o efeito *orto*-diretor dos grupos funcionais, os reagentes aparentemente não apresentaram a basicidade necessária para efetiva metalação dos substratos.

Investigações posteriores levaram ao desenvolvimento de uma metodologia de metalação de quinoxalinas funcionalizadas na posição C-2, mediada por reações de *orto*-metalação, usando TMPLi na presença de cloreto de zinco. Além disso, as reações dos intermediários organometálicos com eletrófilos, especialmente haletos de alquila na presença de um catalisador de paládio, permitiram o isolamento de diversos produtos difuncionalizados em bons rendimentos, muitos dos quais de estrutura inédita.

Quinoxalinas não substituídas nas posições C-2 e C-3 são, classicamente, substratos intolerantes à presença de reagentes organometálicos, pois podem facilmente sofrer ataques nucleofílicos e reações de dimerização. Para solucionar esse problema, um protocolo de metalação usando o sistema $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl} / \text{ZnCl}_2$ foi desenvolvido e adaptado a um reator de micro-ondas.

A metodologia de funcionalização da quinoxalina em micro-ondas permitiu a obtenção dos produtos funcionalizados em bons rendimentos em um menor tempo de reação. Além disso, por meio do uso de eletrófilos específicos, esta pode ser aplicada na síntese de ligantes bidentados de interesse para a área de catálise.

Assim, considerando os objetivos iniciais do projeto, é possível concluir que seu desenvolvimento levou a resultados bastante satisfatórios que, sem dúvidas, contribuíram com o conhecimento químico sobre a reatividade de quinoxalinas frente as bases metálicas. Os resultados obtidos, também, abriram

a perspectiva de aplicação destas metodologias na síntese de moléculas de interesse químico e biológico.

Referências Bibliográficas

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AJANI, O.O. Present status of quinoxaline motifs: Excellent pathfinders in therapeutic medicine. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 85, p. 688-715, 2014.
- ANIL KUMAR, B.S.P. et al. Quinoxaline synthesis in novel tandem one-pot protocol. **Tetrahedron Lett.**, v. 52, p. 2862-2865, 2011.
- ARMSTRONG, A.R. et al. Meta-metallation of *N,N*-dimethylaniline: Contrasting direct sodium-mediated zincation with indirect sodiation-dialkylzinc co-complexation. **Beilstein J. Org. Chem.**, v. 7, p. 1234-1248, 2011.
- AWAD, H. et al. Deprotonation of chloropyridines using lithium magnesates. **Tetrahedron**, v. 45, p. 7873-7877, 2004.
- BAO, R. L-Y.; ZHAO, R.; SHI, L. Progress and developments in the turbo Grignard reagent *i*-PrMgCl·LiCl: a ten-year journey. **Chem. Commun.**, v. 51, p. 6884-6900, 2015.
- BATISTA, J.H.C. et al. Directed Functionalization of Halophenyl-2-oxazolines with TMPMgCl·LiCl. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 967–977, 2015.
- BECKER, M.R.; KNOCHEL, P., Practical Continuous-Flow Trapping Metalations of Functionalized Arenes and Heteroarenes Using TMPLi in the Presence of Mg, Zn, Cu, or La Halides. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 54, p. 12501-12505, 2015.
- BHOSALE, R.S. et al. An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature using molecular iodine as the catalyst. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p. 7183–7187, 2005.
- BOUDET, N.; LACHS, J. R.; KNOCHEL, P. Multiple regioselective functionalizations of quinolines via magnesiations. **Org. Lett.**, v. 9, p. 5525-5528, 2007.
- BOYMOND, L. et al. Preparation of Highly Functionalized Grignard Reagents by an Iodine – Magnesium Exchange Reaction and its Application in Solid-Phase Synthesis. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 37, n. 12, p. 701-703, 1998.
- BRESSER, T.; KNOCHEL, P. Selective Magnesiation or Zincation of Highly Functionalized Alkenes and Cycloalkenes Using 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl Bases. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 50, p. 1914-1917, 2011.
- CHADWICK, S. T. et al. Are *n*-BuLi/TMEDA-Mediated Arene Ortholithiations Directed? Substituent-Dependent Rates, Substituent-Independent Mechanisms. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 122, p. 8640-8647, 2000.
- CHAO LI, C. et al. A green and efficient synthesis of quinoxaline derivatives catalyzed by *n*-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate. **Chem. Soc. Ethiop.**, v.25 (3), p. 455-460, 2011.
- CHEN, Y-H.; SUN, M.; KNOCHEL, P. LiCl-Mediated Preparation of Functionalized Benzylic Iridium(III) Halides and Highly Chemoselective Palladium-Catalyzed Cross-Coupling in a Protic Cosolvent **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 48, p. 2236–2239, 2009.
- CHEVALLIER, F.; GROS, P.C.; MONGIN, F. Deprotonative metalation of substituted aromatics using mixed lithium e cobalt combinations. **Tetrahedron**. v. 66, p. 8904-8910, 2010.

CHUNG-YU CHEN, C-Y. et al. Efficient synthesis of quinoxalines with hypervalent iodine as a catalyst. **Tetrahedron**, v. 69, p. 9735-9741, 2013.

CLIMENTA, M.J. et al. Biomass into chemicals: One-pot two- and three-step synthesis of quinoxalines from biomass-derived glycols and 1,2-dinitrobenzene derivatives using supported gold nanoparticles as catalysts. **Journal of Catalysis**, v. 292, p. 118–129, 2012.

CLOSOSKI, G.C.; ROHBOGNER, C.J.; KNOCHER, P. Direct magnesiation of polyfunctionalized arenes and heteroarenes using (tmp)₂Mg·2 LiCl. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 46, p. 7681-7684, 2007.

DAHBI, S.; BISSERET, P. Near room temperature cross-coupling reactions of arene boronic acids with a quinoxaline 1,4-dioxide benzylsulfanyl derivative. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 3759-3763, 2012.

DAYAKER, G. et al. Desprotonative metalation of substituted aromatics using mixed lithium-cobalt combination. **Tetrahedron**, v. 66, p. 8904-8910, 2010.

DEB, A. et al. Iron-catalyzed direct C–H arylation of heterocycles and quinones with arylboronic acids. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2013, p. 5251-5256, 2013.

DICK, G.R. ; WOERLY, E.M. ; BURKE, M.D. A General Solution for the 2-Pyridyl Problem. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 51, p. 2667-72, 2012.

DONG, Z. et al. Direct Zincation of Functionalized Aromatics and Heterocycles by Using a Magnesium Base in the Presence of ZnCl₂. **Chem. Eur. J.**, v. 15, p. 457-468, 2009.

DONG, Z-B. et al. An efficient and mild ortho-zincation of aromatics and heterocycles by using TMP 2 Mg·2LiCl in the presence of ZnCl₂. **J. Organomet. Chem.**, v. 695, p. 775-780, 2010.

DREIOCKER, F. et al. Structure elucidation of dimethylformamide- solvated alkylzinc cations in the gas phase. **J. Organomet. Chem.**, v. 75, p. 1203-1213, 2010.

DUBOIS, G.; MURPHY, A.; STACK, T.D.P. Simple iron catalyst for terminal alkene epoxidation. **Org. Lett.**, v. 5, n. 14, p. 2469-2472, 2003.

EICHMAN, C.C.; STAMBULI, J.P. Transition Metal Catalyzed Synthesis of Aryl Sulfides. **Molecules**, v.16, p. 590-608, 2011.

EVANS, P. A.; NELSON, J. D.; STANLEY, A. L. Directed Lithiation/Transmetalation Approach to Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Acylation Reactions. **J. Organomet. Chem.**, v. 60, p. 2298-2301, 1995.

FARNHAM, W.B.; CALABRESE, J.C. Novel Hypervalent (10-1-2) Iodine Structures. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 108, n. 9, p. 2451-2453, 1986.

FRISCHMUTH, A. et al. New In Situ Trapping Metalations of Functionalized Arenes and Heteroarenes with TMPLi in the Presence of ZnCl₂ and Other Metal Salts. **Angew. Chem. Int.**, v. 53, p. 1-6, 2014.

FUR, N.L. et al. Metalation of sulfoxides in the benzodiazine series. Diazines. **Tetrahedron**, v. 61, p. 8924-8931, 2005.

GARST, J.F. Grignard Reagent Formation and Freely Diffusing Radical Intermediates. **Acc. Chem. Res.**, v. 24, n. 4, 1991.

GEDYE, R. et al. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. **Tetrahedron Lett.**, v. 27, p. 279, 1986.

GROOM, K. et al. Directed ortho Metalation Strategies. Efficient Regioselective Routes to 1,2 - , 2,3 - , and 1,2,3-Substituted Naphthalenes. **Org. Lett.**, v. 16, p. 2378–2381, 2014.

HAAS, D.; MOSRIN, M.; KNOCHER, P. Regioselective functionalization of the oxazole scaffold using TMP-bases of Mg and Zn. **Org. Lett.**, v. 15, n. 24, p. 6162–6165, 2013.

HARMS, A. E. An efficient synthesis of 2-quinolinecarboxylic acid. **Org. Process Res. Dev.**, v. 8, p. 666-669, 2004.

HARTWIG, J.F.. Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 37, p. 2046-2067, 1998.

HUSAIN, A.; Madhesia, D. Recent advances in pharmacological activities of quinoline derivatives. **J. Pharm. Res.**, v. 4, p. 924-929, March 2011.

JARIC, M. et al. Highly selective metalation of pyridines and related heterocycles using new frustrated Lewis pairs or TMP-zinc and TMP-magnesium bases with BF₃·OEt₂. **Angew. Chem. Int.**, v. 49, p. 5451-5455, 2010.

JEGANMOHAN, M.; KNOCHER, P. TMP₄Zr: An atom-economical base for the metalation of functionalized arenes and heteroarenes. **Chem. Int.**, v. 49, p. 8520-8524, 2010.

KINNE-SAFFRAN, E.; KINNE, R.K.H. Vitalism and Synthesis of Urea. **Am J Nephrol.**, v. 19, p. 290-294, 1999.

KLATT, T. et al. TMP – Magnesium and TMP – Zinc Bases for the Regioselective Metalation of the Cinnoline Scaffold. **Org. Lett.**, v. 16, p. 1232-1235, 2014.

KNOCHER, P. A convenient alkylation of functionalized aromatics by using the frustrated Lewis pair Et₃Al and TMPMgCl·LiCl. **Chem. Eur. J.**, v. 19, p. 14687-14696, 2013.

KOLVARI, E. et al. Green synthesis of quinoline derivatives using p-dodecylbenzenesulfonic acid as a surfactant-type Brønsted acid catalyst in water. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 5, n. 2, p. 155-159, June 2012.

KONDO, Y. et al. On the Kinetic and Thermodynamic Reactivity of Lithium Di(alkyl)amidozincate Bases in Directed Ortho Metalation. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 129, p. 12734-12738, 2007.

KRASOVSKIY, A. et al. Efficient Synthesis of Functionalized Organozinc Compounds by the Direct Insertion of Zinc into Organic Iodides and Bromides. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 45, p. 6040-6044, 2006.

KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 43, p. 3333-3336, 2004.

KRASOVSKIY, A.; KRASOVSKAYA, V.; KNOCHEL, P. Mixed Mg/Li amides of the type $R_2NMgCl \cdot LiCl$ as highly efficient bases for the regioselective generation of functionalized aryl and heteroaryl magnesium compounds. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 45, p. 2958-2961, 2006.

LIDSTRÖM, P. et al. Microwave assisted organic synthesis – a review. **Tetrahedron Lett.**, v. 57, p. 9225-9283, 2001.

LIN, W.; BARON, O.; KNOCHEL, P. Highly functionalized benzene synthesis by directed mono or multiple magnesiations with $TMPMgCl \cdot LiCl$. **Org. Lett.**, v. 8, p. 5673-5676, 2006.

LIU, B. et al. Pd-catalyzed oxidative C–H/C–H cross-coupling of pyridines with heteroarenes. **Chem. Sci.**, v. 4, p. 2163-2167, 2013.

MACNEIL, S.L.; FAMILONI, O. B.; Snieckus, V.J. Selective Ortho and Benzylic Functionalization of Secondary and Tertiary p-Tolylsulfonamides. Ipso-Bromo Desilylation and Suzuki Cross-Coupling Reactions. **J. Organomet. Chem.**, v. 66, p. 3662-3670, 2001.

MAICHROWSKI, J.; HÜBNER, E.G.; KAUFMANN, D.E. Palladium-catalyzed cross-coupling of 2-chloroquinoxaline *N*-oxides with arylboronic acids. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 8185-8196, 2013.

(A) MESHRAM, H.M. et al. A mild and convenient synthesis of quinoxalines via cyclization–oxidation process using DABCO as catalyst. **Tetrahedron Lett.**, v. 51, p. 2580-2585, 2010.

(B) MESHRAM, H.M. et al. One-pot synthesis of quinoxaline-2-carboxylate derivatives using ionic liquid as reusable reaction media. **Tetrahedron Lett.**, v. 51, p. 4313-16, 2010.

MOHSENZADEH, F.; AGHAPOOR, K.; DARABI, H.R. Benign Approaches for the Microwave-assisted Synthesis of Quinoxalines. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 18, n. 2, p. 297-303, 2007.

MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolones, benzodiazines and carbolines). **Tetrahedron**, v. 57, p. 4059-4090, 2001.

MORE, S.V. et al. Molecular iodine: a powerful catalyst for the easy and efficient synthesis of quinoxalines. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p. 6345–6348, 2005.

MOSRIN, M. et al. High temperature zincation of functionalized aromatics and heteroaromatics using $TMPZnCl \cdot LiCl$ and microwave irradiation. **Chem. Commun.**, p. 5615-5617, 2009.

MOSRIN, M.; KNOCHEL, P. Regio- and chemoselective multiple functionalization of pyrimidine derivatives by selective magnesiations using $TMPMgCl \cdot LiCl$. **Org. Lett.**, v. 10, p. 2497-2500, 2008.

MULVEY, R.E. et al. Deprotonative metalation using ate compounds: synergy, synthesis, and structure building. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 46, p. 3802-3824, 2007.

NAFE, J. et al. Functionalization of Quinoxalines by Using TMP Bases: Preparation of Tetracyclic Heterocycles with High Photoluminescence Quantum Yields. **Chem. Eur. J.**, v. 21, p. 1102-1107, 2015.

NGUYEN, T-H.; CASTANET, A-S.; MORTIER, J. Directed Ortho -Metalation of Unprotected Benzoic Acids. Methodology and Regioselective Synthesis of Useful Contiguously 3- and 6-Substituted 2-Methoxybenzoic Acid Building Blocks. **Org. Lett.**, v. 8, p. 765-768, 2006.

NICOLAOU, K.C. et al. An Expedient Strategy for the Synthesis of Tryptamines and Other Heterocycles. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 47, p. 4217-4220, 2008.

ONozAWA, S-Y.; HATANAKA, Y.; TANAKA, M. Palladium-catalysed borylsilylation of alkynes and borylsilylativecarbocyclization of diynes and an enyne compound, **Chem. Commun.**, v. 13, p. 1229-1230, 1997.

PARHAM, W.E.; PICCIRILLI, R. M. Selective Halogen-Lithium Exchange in 2,5-Dibromobenzenes and 2,5-Dibromopyridine. **J. Organomet. Chem.**, v. 42, n. 2, p. 257-260, 1977.

PARK, Y-S.; SHIN, W-S.; KIM, S-K. In vitro and in vivo activities of echinomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. **J. Antimicrob. Chem.**, v. 61, p. 163–168, 2008.

PILLER, F. M. et al. Convenient Preparation of Polyfunctional Aryl Magnesium Reagents by a Direct Magnesium Insertion in the Presence of LiCl. **Chem. Int. Ed.**, v. 47, p. 6802-6806, 2008.

PLÉ, N. et al. Diazines 13: Metalation without ortho-directing group – Functionalization of diazines via direct metalation. **J. Organomet. Chem.**, v. 60, p. 3781-3786, 1995.

PU, X.; LI, H.; COLACOT, T.J. Heck alkynylation (Copper-free Sonogashira coupling) of aryl and heteroaryl chlorides, using Pd complexes of *t*-Bu₂(*p*-NMe₂C₆H₄)P: understanding the structure–activity relationships and Copper effects. **J. Organomet. Chem.**, **2013**, 78, 568-581.

QI, C. et al. DABCO-Catalyzed Oxidation of Deoxybenzoins to Benzils with Air and One-Pot Synthesis of Quinoxalines. **Synthesis**, v. 3, p. 387-396, 2011.

ROHBOGNER, C.J.; CLOSOSKI, G.C.; KNOCHER, P. A general method for meta and para functionalization of arenes using TMP₂Mg·2 LiCl. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 47, p. 1503-1507, 2008.

ROHBOGNER, C.J.; WIRTH, S.; KNOCHER, P. Phosphorodiamidate-directed metalation of *N*-heterocycles using Mg- and Zn-TMP bases. **Org. Lett.**, v. 12, p. 1984-1987, 2010.

ROHBOGNER, C.J.; WIRTH, S.; KNOCHER, P. Phosphorodiamidate-directed metalation of *N*-heterocycles using Mg- and Zn-TMP bases. **Org. Lett.**, v. 12, p. 1984-1987, 2010.

ROSS, A.J. et al. Evidence for the Role of Tetramethylethylenediamine in Aqueous Negishi Cross-Coupling: Synthesis of Nonproteinogenic Phenylalanine Derivatives on Water. **J. Organomet. Chem.**, v. 76, p. 1727-1734, 2011.

ROTTLÄNDER, M. et al. Stereoselective Preparation of Functionalized Alkenylmagnesium Reagents via an Iodine - Magnesium Exchange Reaction. **J. Organomet. Chem.**, v. 64, p. 1080-1081, 1999.

SANSEVERINO, A. M. Micro-ondas em Síntese Orgânica. **Quim. Nova**, v. 25, n. 4, p. 660-667, 2002.

SEGGIO, A. et al. Lithium-Mediated Zincation of Pyrazine, Pyridazine, Pyrimidine, and Quinoxaline. **J. Organomet. Chem.**, v. 72, p. 6602-6605, 2007.

SHARMA, R. et al. Open vessel mode microwave-assisted synthesis of 2-oxazolines from carboxylic acids. **Tetrahedron Lett.**, v. 50, p. 5780-5782, 2009.

SINGH, P.P. et al. Iron-catalyzed cross-coupling of electron-deficient heterocycles and quinone with organo boron species via innate C–H functionalization: application in total synthesis of pyrazine alkaloid botryllazine A. **J. Organomet. Chem.**, v. 78, p. 2639-2648, 2013.

SLOCUM, D. W. et al. Metalations in hydrocarbon solvents; media effects on N-BuLi reactivity. **Tetrahedron. Lett.**, v. 47, p. 865-868, 2006.

SNÉGAROFF, K. et al. Deprotonative Metalation of Functionalized Aromatics Using Mixed Lithium–Cadmium, Lithium–Indium, and Lithium–Zinc Species. **Chem. Eur. J.**, v. 15, p. 10280-10290, 2009.

SNIECKUS, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. **Chem. Rev.**, v. 90, p. 879-933, 1990.

SONG, R. J. et al. Solvent-free Copper/Iron co-catalyzed N-arylation reactions of nitrogen-containing heterocycles with trimethoxysilanes in air. **Tetrahedron Lett.**, v. 48, p. 7845-7848, 2007.

SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S. M. Irradiação de micro-ondas aplicada à Síntese Orgânica: Uma história de sucesso no Brasil. **Quim. Nova**, v. 34, n. 3, p. 497-506, 2011.

STEDMAN, E.; STEDMAN, E. The Methylurethanes of the Isomeric α -Hydroxyphenylethyldimethylamines and their Miotic Activity. **J. Chem. Soc.**, p. 609-617, 1929.

TEUNISSEN, H.T.; BICKELHAUPT, F. Synthesis and Reactivity of 2-Iodophosphinines. **Organometallics**, v. 15, p. 794-801, 1996.

TEUNISSEN, H.T.; BICKELHAUPT, F. Synthesis and reactivity of 2-iodophosphinines. **Organometallics**, v. 15, p. 794-801, 1996.

THAYER, J.S. Historical Origins of Organometallic Chemistry. **J. Chem. Educ.**, v. 46, n. 442, p. 764-765, 1969.

TIDWELL, T.T. Wilhelm Schlenk: The Man Behind the Flask. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v.40, n. 2, p. 331-337, 2001.

TRICOTET, T. ET AL. Selective vinyl C-H lithiation of cis-stilbenes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 131, p. 3142-3143, 2009

TROST, B.M.; COPPOLA, B.P. 2-Bromo-3-(trimethylsilyl)propene. An Annulating Agent for Five-Membered Carbo- and Heterocycles. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 104, p. 6879-6881, 1982.

TRUONG, T.; DAUGULIS, O. Transition-Metal-Free Alkynylation of Aryl Chlorides. **Org. Lett.**, v. 13, p. 4172-4175, 2011.

UNSINN, A.; J. Rohbogner, C.J.; Knochel, P. Directed Magnesiation of Polyhaloaromatics using the Tetramethylpiperidylmagnesium Reagents $\text{TMP} \cdot 2 \text{Mg} \cdot 2 \text{LiCl}$ and $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$. **Adv. Synth. Catal.**, v. 355, p. 1553-1560, 2013.

UNSINN, A.; WUNDERLICH, S.H.; KNOCH, P. Accelerated Zincations for an Efficient and Mild Functionalization of Aromatics and Heterocycles. **Adv. Synth. Catal.**, v. 355, p. 989-995, 2013.

VARCHI, G. et al. Direct preparation of polyfunctional amino-substituted arylmagnesium reagents via an iodine-magnesium exchange reaction. **Chem. Commun.**, p. 396-397, 2003.

VESSECCHI, R. et al. Generation of naphthoquinone radical anions by electrospray ionization: solution, gas-phase, and computational chemistry studies. **J. Phys. Chem. A**, v. 115, p. 5453-5460, 2011.

VESSECCHI, R.; GALEMBECK, S.E. Evaluation of enthalpy of formation. Proton affinity and gas-phase basicity of γ -butyrolactone and 2-pyrrolidinone by isodesmic reactions. **J. Phys. Chem. A**, v. 112, p. 4060-4066, 2008.

WADAVRAO, S.B.; GHOGARE, R.S.; NARSAIAH, A.N. A Simple and efficient protocol for the synthesis of quinoxalines catalyzed by pyridine. **Org. Commun.**, v. 6, n. 1, p. 23-30, 2013.

WALBORSK, H.M. Mechanism of Grignard Reagent Formation. The Surface Nature of the Reaction. **Acc. Chem. Res.**, v. 23, p. 286-293, 1990.

WANG, W. et al. Copper-Catalyzed Synthesis of Quinoxalines with o-Phenylenediamine and Terminal Alkyne in the Presence of Bases. **Org. Lett.**, v. 13, n. 17, p. 4514-4517, 2011.

WHISLER, M.C. et al. Beyond thermodynamic acidity: a perspective on the Complex-Induced Proximity Effect (CIPE) in deprotonation reactions. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 43, p. 2206-2225, 2004.

WUNDERLICH, S. H.; KNOCH, P. $(\text{tmp}) \cdot 2 \text{Zn} \cdot 2 \text{MgCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$: A Chemoselective Base for the Directed Zincation of Sensitive Arenes and Heteroarenes. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 46, p. 7685-7688, 2007.

WUNDERLICH, S. H.; KNOCH, P. High Temperature Metalation of Functionalized Aromatics and Heteroaromatics using $(\text{tmp}) \cdot 2 \text{Zn} \cdot 2 \text{MgCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$ and Microwave Irradiation, **Org. Lett.**, v. 10, n. 20, 2008.

WUNDERLICH, S.; KNOCH, P. High Temperature Metalation of Functionalized Aromatics and Heteroaromatics using $(\text{tmp}) \cdot 2 \text{Zn} \cdot 2 \text{MgCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$ and Microwave Irradiation. **Org. Lett.**, v. 10, p. 4705-4707, 2008.

WUNDERLICH, S.H. et al. Scaleable Preparation of Functionalized Organometallics via Directed Ortho Metalation Using Mg- and Zn-Amide Bases. **Org. Process Res. Dev.**, v. 14, p. 339-345, 2010.

XIE, C. et al. An efficient iodine and DMSO catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives. **Tetrahedron**, v. 71, p. 18321-1837, March 2015.

YU, J-W.; MAO, S.; WANG, Y-Q. Copper-Catalyzed Base-Accelerated Direct Oxidation of C–H Bond to Synthesize Benzils, Isatins and Quinoxalines with Molecular Oxygen as Terminal Oxidant. **Tetrahedron Lett.**, v. 56, p. 1575-1580, 2015.

YUS, M.; FOUBELO, F. In: *Handbook of Functionalized Organometallics*; P. Knochel, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim,; v. 1, pp 7-43, 2005.

ZHANG, C. et al. Et₃N-catalyzed oxidative dehydrogenative coupling of a -unsubstituted aldehydes and ketones with aryl diamines leading to quinoxalines using molecular oxygen as oxidant. **Tetrahedron**, v. 68, p. 5258-5262, 2012.

ZHONGXING, Z. Dialkylaminoacetonitrile Derivatives as Amide Synthons. A One-Pot Preparation of Heteroaryl Amides via a Strategy of Sequential S_NAr Substitution and Oxidation. **J. Org. Chem.**, v. 69, p. 1360, 2004.