UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO
LEANDRO ALVES BOZZINI

Aplicação de amidetos metálicos na funcionalização de aril-2-oxazolininas de interesse sintético

Ribeirão Preto
2019

LEANDRO ALVES BOZZINI

Aplicação de amidetos metálicos na funcionalização de aril-2-oxazolininas de interesse sintético

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientador(a): Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki.

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas no dia 23/04/2019. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP

Ribeirão Preto
2019

RESUMO

Bozzini, L. A. **Aplicação de amidetos metálicos na funcionalização de aril-2-oxazolininas de interesse sintético**. 2019. 219f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

As bases organometálicas mistas de zinco, magnésio e lítio já foram aplicadas com sucesso na funcionalização de vários anéis aromáticos e heteroaromáticos. No entanto, sua reatividade frente substratos importantes ainda não foi completamente estudada. Este é o caso das aril-2-oxazolininas, compostos importantes em química orgânica, encontrando aplicações como blocos de construção, catalisadores e ligantes na síntese assimétrica. Assim, o objetivo principal deste trabalho foi o desenvolvimento de uma metodologia que permitisse a metalação direta de aril-2-oxazolininas funcionalizadas com amidetos de magnésio, zinco e lítio, que podem tolerar a presença de diferentes grupos funcionais nos substratos. Fenil-2-oxazolininas que carregam grupos ciano, éster, amidas, pivalatos e carboxilatos podem ser funcionalizadas seletivamente na posição *orto* a oxazolina através da reação de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ ou $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ com o substrato apropriado. No caso de éster fenil-2-oxazolininas a base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ foi seletiva na metalação na posição *orto* ao grupo éster. A reação subsequente com diferentes eletrófilos forneceu os derivados funcionalizados com bons rendimentos. Os cálculos da teoria funcional da densidade (DFT) foram realizados para avaliar a influência dos substituintes do anel sobre a acidez dos hidrogênios aromáticos. Além disso, com o objetivo de demonstrar a importância sintética das metodologias desenvolvidas, estas foram aplicadas com sucesso na síntese de substâncias bioativas, como ftálicas e um análogo de tamibaroteno.

Palavras-chave: Oxazolininas, organometálicos, metalação.

ABSTRACT

Bozzini, L. A. **Application of metal amide in functionalization of aryl-2-oxazolines of synthetic interest**. 2019. 219f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Mixed organometallic bases of zinc, magnesium and lithium have already been successfully applied in the functionalization of various aromatic and heterocyclic rings. However, its reactivity against important substrates has not yet been fully studied. This is the case of aryl-2-oxazolines, compounds important in organic chemistry, finding applications as building blocks, catalysts and binders in asymmetric synthesis. Thus, the main objective of this work was the development of a methodology that allowed the direct metallation of functionalized aryl-2-oxazolines using magnesium, zinc and lithium amides, which can tolerate the presence of different functional groups in the substrates. Phenyl-2-oxazolines with cyano, ester, amide, pivalate and carboxylate groups may be selectively functionalized at the *ortho* oxazoline position by the reaction of $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ or $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ with the appropriate substrate. In the case of the ester phenyl-2-oxazolines the base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ was selective in the *orto* metallation in the ester group. Subsequent reaction with different electrophiles furnished the functionalized derivatives in good yields. Density functional theory (DFT) calculations were performed to evaluate the influence of the ring substituents on the acidity of the aromatic hydrogens. In addition, in order to demonstrate the synthetic importance of the methodologies developed, they were successfully applied in the synthesis of bioactive substances, such as phthalides and an analysis of tamibarotene.

Keywords: Oxazolines, organometallic, metallation.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

4 Å MS	<i>"4 Ångstrom molecular sieve"</i>
ATRA	<i>"all-trans retinoic acid"</i>
Ar	Aril
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonila
Bu	Butil
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
CG/FID	Cromatografia gasosa com detector por ionização em chama
CIPE	<i>"Complex induced proximity effect"</i>
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDI	Carbonildi-imidazol
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
dt	Duplo tripleto
dq	Duplo quarteto
DMG	<i>"Direct metalation group"</i>
DOM	<i>"Direct ortho metalation"</i>
DMAP	4-metilaminopiridina
DIPA	Di-isopropilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
Equiv.	Equivalentes

EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
<i>J</i>	Constante de acoplamento
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amideto de potássio
LDA	Di-isopropilamideto de lítio
m	Multiplete
m/z	Relação massa carga
MTBE	Éter metil <i>terc</i> -butílico
M.O.	Micro-ondas
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinamida
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzenosulfonamida
ppm	Partes por milhão
p.f.	Ponto de fusão
Piv	Pivaloíla
Ph	Fenil
q	Quarteto
quint.	Quinteto
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
s	Simpleto
t	Triplete
td	Triplo duplete

T.A.	Temperatura Ambiente
THF	Tetra-hidrofurano
TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TMPLi	2,2,6,6-tetrametilpiperidilamideto de lítio
TMS	Tetrametilsilano
TMEDA	<i>N,N</i> -Tetrametiletilenodiamina
δ	Deslocamento químico

INTRODUÇÃO

1. Introdução

Atualmente, os pesquisadores que se dedicam à síntese e modificação estrutural de moléculas bioativas contam com uma quantidade enorme de “ferramentas sintéticas”, as quais são as diferentes estratégias e abordagens utilizadas para a preparação do composto desejado. Dentre os vários métodos sintéticos disponíveis, a utilização dos compostos organometálicos ocupa uma posição central na síntese orgânica, principalmente na formação de ligações carbono-carbono (KNOCH, 2005). Tratam-se de compostos que possuem, diretamente ligado ao átomo de carbono da molécula orgânica, um íon de caráter metálico que pode ser Li, Mg, Zn, Cu e Sn, entre outros. Sabe-se que o comportamento químico destes reagentes é dependente da natureza do íon metálico e da hibridização do carbono a este ligado, então é possível controlar a reatividade destas espécies através da variação dos substituintes ligados ao metal (KNOCH, 2005; SMITH, 1994).

Uma ligação metal-carbono, por ser polarizada, geralmente apresenta caráter intermediário entre uma ligação iônica e uma ligação covalente. Assim sendo, quanto maior a diferença de eletronegatividade entre o metal e o carbono da ligação, maior o caráter iônico da mesma. Desta forma, a ligação Li-C é altamente polarizada em comparação à ligação Zn-C e, portanto, possui um maior caráter iônico e maior nucleofilicidade (HAIDUC; ZUCKERMAN, 1985; CAREY; SUNDBERG, 2007). Todavia, apesar do carbono possuir um único valor numérico na escala de eletronegatividade de Pauling (2,5), sua eletronegatividade efetiva depende do seu estado de hibridização, ou seja, a eletronegatividade do átomo de carbono aumenta de acordo com a extensão do caráter s (HAIDUC; ZUCKERMAN, 1985), sendo possível controlar sua reatividade através da variação do metal e dos substituintes ligado a ele (SMITH, 1994).

Entre os compostos organometálicos derivados dos Grupos IA e IIA, os mais comuns são os organolítio e organomagnésio. Os metais pertencentes a esses dois grupos são os elementos mais eletropositivos, e a polarização da ligação C-M aumenta a densidade eletrônica sobre o carbono, sendo essa distribuição eletrônica responsável pela alta nucleofilicidade e basicidade desses compostos (CAREY; SUNDBERG, 2007).

Os compostos organometálicos podem realizar diferentes tipos de reações que dependem da reatividade do metal, da natureza do reagente, da característica do eletrófilo, da presença de outros metais, etc. As estratégias mais utilizadas de preparação de reagentes organometálicos envolvem reações de inserção oxidativa, onde é inserido um metal entre um átomo de carbono e um halogênio, troca halogênio/metál, que como o próprio nome já indica,

se trata da troca de um halogênio ligado ao átomo de carbono por um metal, reação de transmetalização, que é a troca de um metal por outro e reações de metalização, que é a substituição do átomo de hidrogênio ligado ao átomo de carbono por um metal (Figura 1) (KNOCH, 2005).

Figura 1. Preparação de reagentes organometálicos.

1.1. Reações de metalização dirigida

A metalização de um anel aromático consiste na transferência de um metal de um reagente organometálico ou amido metálico para um substrato aromático pela troca com um átomo de hidrogênio. Alguns reagentes, como alquil-sódio e alquil-potássio, são fortes o suficiente para desprotonar o benzeno. Por outro lado, compostos organolítio necessitam de uma ativação adicional para que a reação ocorra eficientemente. No que diz respeito a influência de substituintes, anéis aromáticos com grupos funcionais contendo heteroátomos (grupos *orto* dirigentes) sofrem reação de metalização de maneira mais eficiente do que o benzeno, sendo essa reação denominada de metalização dirigida (ELSCHENBROICH; SALZER, 1992; RAPPAPORT, MAREK, 2008; WAKEFIELD, 1974).

A reação de metalização dirigida ou *orto* metalização (DOM – Direct *ortho* Metalation) foi inicialmente descrita e de maneira independente por Gilman e Wittig, entre os anos 1939 e

1940 (GILMAN; BEBB, 1939; WITTIG; FUHRMANN, 1940). Tal transformação baseia-se na desprotonação na posição *orto* de um anel aromático orientada por um grupo funcional contendo um heteroátomo (DMG – Direct Metalation Group), que, por sua vez pode reagir com diferentes eletrófilos gerando produtos 1,2-dissubstituídos (Esquema 1) (SNIECKUS, 1990; EPSZTAJN; JÓZWIAK; SZCZESNIAK, 2006; SALOMONE; FLORIO, 2016; MIAH et al., 2018).

Esquema 1. Reação de metalação dirigida.

Alguns grupos possuem um maior poder em reações de *orto* metalação do que outros. Não existem valores que mensurem essa maior capacidade de *orto* metalação, observa-se isso experimentalmente. Quando um composto é 1,4-di-substituído ou 1,2-di-substituído, a metalação será direcionada para o DMG com maior capacidade de orientar a reação, se suas forças forem semelhantes, a reação pode resultar em uma mistura de produtos. Já quando um composto é 1,3-di-substituído, a metalação pode ocorrer na posição entre os dois grupos através de uma coordenação cooperativa entre eles, ou ao lado do grupo com maior capacidade de orientação da reação, devido ao impedimento estérico presente (Figura 2) (SNIECKUS, 1990; MIAH et al., 2018).

Poder de *orto* metalação: $\text{DMG}^1 > \text{DMG}^2$

Figura 2. Hierarquia de DOM em compostos aromáticos isômeros substituídos por DMG.

Os grupos *orto* dirigentes podem influenciar a metalação dirigida por meio de proximidade induzida pelo complexo CIPE (Complex-Induced Proximity Effect). Essa influência pode se dar de duas formas: (1) por quelação, (a) estabilizando o metal na posição *orto* ou (b) por quelação no estado de transição ou (2) por efeito indutivo, (c) estabilizando a

carga negativa na posição *orto* e/ou (d) diminuindo o pKa do átomo de hidrogênio adjacente a este (Figura 3) (SNIECKUS, 1990; MONGIN; QUÉGUINER, 2001; BEAK; MEYERS, 1986).

Figura 3. Efeito do grupo *orto* dirigente.

Uma variedade de grupos *orto* dirigentes foi estudada ao longo das décadas por diversos grupos, e alguns deles estão exemplificados na figura 4. Como podemos observar, diversos grupos funcionais, como ésteres, amidas, metoxilas, ciano, carbamatos, oxazolinas, haletos entre outros, podem ser utilizados como *orto* dirigentes capazes de facilitar as reações de metalação dirigida gerando arenos di-substituídos (WAKEFIELD, 1974; RAPPOPORT; MARECK, 2008; CLAYDEN; STIMSON; KEENAN, 2006).

Figura 4. Exemplos de grupos *orto* dirigentes.

Diversos compostos heterocíclicos aromáticos sem grupo *orto* dirigentes também são susceptíveis a reações de metalação dirigida. Tais reações são favorecidas principalmente pelo efeito indutivo retirador de elétrons do heteroátomo, que tornam o hidrogênio vizinho a esse, razoavelmente ácido. Em muitos casos, mesmo com a presença do DMG a reação se processa adjacente ao heteroátomo (MONGIN; QUÉGUINER, 2001; TURCK et al., 2001).

As primeiras bases utilizadas nas reações de metalação dirigida foram os alquil-lítios, como *n*-BuLi, *sec*-BuLi, *t*-BuLi, MeLi. A alta solubilidade em éteres e alcanos, além da

facilidade de serem obtidas comercialmente, permitiram a utilização dessas bases fortes na metalação de diversos arenos e heteroarenos (ROPPOPORT; MARECK, 2008; WAKEFIELD, 1974). Graças a sua ampla aplicabilidade, tais reagentes são frequentemente utilizados tanto na síntese de moléculas com atividade biológica como na de produtos naturais. Um exemplo interessante dessa aplicação é na síntese do efavirenz (Esquema 2) (THOMPSON et al., 1998), um potente antiviral que, em combinação com outro antiviral, o indinavir, apresenta excelentes resultados no tratamento da AIDS (HASS et al., 2001).

Esquema 2. Síntese do efavirenz.

Apesar de amplamente utilizado em diversos tipos de reações, os reagentes alquil-lítio possuem desvantagens que limitam seu uso em reações de metalação dirigida diante de alguns substratos: (1) baixa tolerância a grupos funcionais sensíveis como ésteres, cetonas, nitrilas, principalmente pela alta nucleofilicidade desses reagentes, (2) substratos halogenados podem sofrer reações competitivas de troca halogênio-lítio, (3) diversos compostos heterocíclicos sofrem reações competitivas de adição nucleofílica (RAPPOPORT; MARECK, 2008; SMITH, 1994; BRUCKNER, 2002; CLAYDEN; STIMSON; KEENAN, 2006). Diante disso, na metade do século passado, amidetos de lítio começaram a ser estudados, sendo, desde então, ferramentas primordiais em reações de metalação dirigida (RAPPOPORT; MARECK, 2008; SMITH, 1994; COLLUM; MCNEIL; RAMIREZ, 2007; GALIANO-ROTH; COLLUM, 1989; HAAG et al., 2011; HAMELL; LEVINE, 1950; MOGIN; QUÉGUINER, 2001; TURCK et al., 2001).

Em 1950, Hamell e Levine sintetizaram os primeiros amidetos de lítio, o dietilamideto de lítio, o di-isopropilamideto de lítio e o *N*-fenil-*N*-metilamideto de lítio (HAMELL; LEVINE, 1950). Os estudos pioneiros desses pesquisadores possibilitaram a síntese de outros amidetos de lítio e diversos estudos sobre a sua reatividade e estrutura. Na figura 5 podemos visualizar a estrutura de alguns amidetos de lítio que são mais comumente utilizados na síntese orgânica.

Figura 5. Amidetos de lítio mais populares empregados em síntese orgânica.

Geralmente, os amidetos de lítio apresentam as mesmas características em termos de agregação e solvatação que os compostos organolíticos. A ligação N-Li tem propriedades análogas à ligação C-Li, já que ambas possuem forte caráter iônico. Apesar disso, os dialquilamidetos de lítio, por serem estericamente mais impedidos, geralmente agem exclusivamente como bases, sendo considerados reagentes pouco nucleofílicos (WAKEFIELD, 1974; RAPPORT; MAREK, 2008; SMITH, 1994).

Um exemplo interessante da importância desses amidetos de lítio em reações de metalização dirigida pode ser observado utilizando metoxipirimidina, metoxipirazina e metoxipiridazina como substratos. A reação destes compostos com 2,2,6,6-tetrametilpiperidilamideto de lítio (TMPLi) (**6**) seguida da adição de benzaldeído levou à formação de compostos bi e tri funcionalizados com bons rendimentos (Figura 6) (MATTSON; SLOAN, 1990).

Figura 6. Reações de metoxipirimidina, metoxipirazina e metoxipiridazina com TMPLi.

Um outro exemplo onde bases de lítio já foram empregadas foi na síntese da Botrilazina A (**16**) (Esquema 3) (BURON et al., 2005), um alcaloide pirazínico que apresenta citotoxicidade contra células tumorais humanas.

Esquema 3. Síntese total da Botrilazina A.

Apesar de muito utilizados em reações de metalação dirigida, os intermediários formados a partir de reagentes organolítio, por serem altamente reativos, podem gerar diversos subprodutos indesejados tais como dímeros e produtos de adição nucleofílica nos grupos funcionais presentes nos referidos reagentes (RAPPOPORT; MARECK, 2008). Além disso, a necessidade de utilizar baixas temperaturas para que a reação seja seletiva e a necessidade de preparação *in situ* desses reagentes (baixa estabilidade em temperatura ambiente) dificulta a reprodução dessas reações em escala industrial (EATON; MARTIN, 1988).

Para contornar tais inconveniências, o uso de reagentes organomagnésio ou organozinco é uma boa alternativa, pois nestes casos o maior caráter covalente da ligação carbono-metal faz com que os reagentes produzidos sejam mais estáveis. Os reagentes do tipo organomagnésio foram desenvolvidos por Victor Grignard, que foi contemplado, em 1912, com o Prêmio Nobel de Química por este trabalho (RAPPOPORT; MAREK, 2008; SMITH, 1994). Os reagentes de Grignard (RMgX) são formados pela reação de inserção oxidativa entre

o magnésio metálico e um haleto de alquila ou arila. A ligação C-Mg também se apresenta com a carga negativo no o átomo de carbono, porém o caráter da ligação é mais covalente quando comparada à C-Li (BOUDIER et al., 2000).

Quanto a estrutura, os organomagnésios são representados como monômeros, porém em solução as espécies do tipo RMgX estão em equilíbrio com dialquilmagnésio ou diarilmagnésio e o haleto de magnésio, o qual é conhecido como equilíbrio de Schlenk (Esquema 4). Ashby e colaboradores relataram que em solventes etéreos, as espécies estão presentes com predomínio monomérico (ASHBY; PARRIS, 1971). Em THF, predominam espécies **18**, **19** e **20**. Contudo, a composição do equilíbrio depende do solvente utilizado, sendo possível até encontrar estruturas nas formas diméricas e triméricas. Convém ressaltar, que as soluções etéreas de organomagnésios são estáveis se armazenadas sob atmosfera de nitrogênio em tubo selado (GILMAN; ESMAY, 1957).

Esquema 4. Equilíbrio de Schlenk.

Alguns outros exemplos destas bases de magnésio são: a) Bases de Hauser (R_2NMgX e $(\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg}$) que permitiram a metalação de alguns substratos contendo grupos funcionais sensíveis. Contudo apresentavam uma baixa solubilidade em solventes orgânicos, fazendo-se necessário o seu uso em excesso (até 12 equivalentes) (EATON; LEE; XIONG, 1989; EATON; XIONG; GILARD, 1993; HAUSER; WALKER, 1947; KONDO; YOSHIDA; SAKAMOTO, 1996; OOI; UEMATSU; MARUOKA, 2003; SHILAI; KONDO; SAKAMOTO, 2001); b) os organomagnesiatos de lítio (R_3MgLi , $\text{R}_2\text{Mg}(\text{TMP})\text{Li}$) permitiram a metalação de diversos compostos em temperaturas mais amenas quando comparadas as bases de lítio e demonstraram maior reatividade que as bases de Hauser (ANDRIKOPOULOS et al., 2005; AWAD et al., 2004; GRAHAM et al., 2006; MULVEY et al. 2007).

Estas bases tornaram-se desde então bastante promissoras. Eaton et al., demonstrou o potencial das bases Hauser na *orto* magnesiação de compostos aromáticos (Esquema 5). Desta forma, a reação de metalação do benzoato de metila (**23**) foi realizada a 25 °C com excesso de TMP_2Mg em THF para fornecer o intermediário de magnésio **24**, que após a adição de dióxido de carbono e diazometano forneceu o ftalato de dimetila **25** em 81% de rendimento (Esquema 5) (EATON; LEE; XIONG, 1989; EATON; XIONG; GILARDI, 1993).

Esquema 5: Orto magnesiação seletiva do benzoato de metila com TMP_2Mg .

Outro exemplo da utilização da base de Hauser foi a reação entre o substrato **26** com excesso de TMP_2Mg , seguido pela carboxilação e esterificação formando o composto **27** em 87% de rendimento (Esquema 6) (EATON; LEE; XIONG, 1989; EATON; XIONG; GILARDI, 1993).

Esquema 6: Orto magnesiação seletiva da dicarboxiamida com TMP_2Mg .

Em 2006, Knochel e colaboradores desenvolveram uma nova classe de bases mistas de lítio e magnésio ou zinco ($\text{R}_2\text{NMgCl} \cdot \text{LiCl}$, $\text{R}_2\text{NZnCl} \cdot \text{LiCl}$ e $(\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$) (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006; CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2007). Essa combinação de amidetos metálicos estericamente impedidos (pouco nucleofílicos) com LiCl fez com que essas bases apresentassem maior solubilidade em THF e maior capacidade de metalação que as correspondentes convencionais, permitindo acesso a novos reagentes aromáticos ou heteroaromáticos contendo grupos funcionais sensíveis como éster, nitrila e cetona (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006; CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2007; AMARAL et al., 2015; BATISTA et al., 2015; SANTOS et al., 2015; ROHBOGNER; CLOSOSKI; KNOCHEL, 2008; ROHBOGNER et al., 2009; MONZÓN; TIROTTA; KNOCHEL, 2012; BALKENHOHL et al., 2018; MURIE et al., 2018). Na figura 7, encontram-se alguns exemplos destas bases.

Figura 7. Exemplos de novas bases mistas de lítio e magnésio.

Particularmente, a grande solubilidade da $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ sugere que este amideto de magnésio tem uma estrutura monomérica. Isto foi mais tarde confirmado por Mulvey e colaboradores (GARCÍA-ÁLVAREZ et al., 2008), que através da resolução de sua estrutura cristalina descobriram que dois átomos de cloro estão em ponte com dois metais Mg e Li (Figura 8).

Figura 8. Estrutura da $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (28).

Logo após o desenvolvimento das bases de Knochel-Hauser, seu grupo realizou a síntese total do Talnetant (**37**) (BOUDET; LACHS; KNOCHER, 2007) um antagonista seletivo de NK-3, relacionado a tratamento de ansiedade e esquizofrenia (GIARDINA et al., 1999), demonstrando assim a aplicabilidade desse reagente na síntese de agentes terapêuticos (Esquema 7).

Esquema 7. Síntese do Talnetant.

Em 2016, o mesmo grupo (NICKEL et al.; 2016) demonstrou a aplicabilidade do $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ na preparação do alcalóide marinho Rigidin A (**41**), que possui uma potente atividade antagônica da calmodulina (KOBAYASHI et al.; 1990). Na etapa inicial, foi realizada uma dupla iodação, usando uma estratégia de magnesiação sequencial da 2,4-dimetoxipirimidina (**38**) (Esquema 8).

Esquema 8. Síntese da Rigidin A.

Reações de metalação sucessivas usando $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ podem permitir a preparação de compostos aromáticos totalmente funcionalizados (HAAS; MOSRIN; KNOCH, 2013; LIN; BARON; KNOCH, 2006; PILLER; KNOCH, 2009). Nesse contexto, Piller e

Knochel descreveram a funcionalização das quatro posições do tiofeno (PILLER; KNOCHEL, 2009). Assim, a reação com o 2,5-diclorotiofeno (**42**) com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ seguida pela reação com cianoformiato de etila (**43**) levou ao tiofeno éster-substituído **44** em 76% de rendimento. Uma segunda metalação do composto **44** com subsequente reação de acilação, gerou o tiofeno **45** em 67% de rendimento. Após a remoção dos dois átomos de cloro, mais duas metalações foram realizadas gerando o produto **48** completamente funcionalizado em bons rendimentos (Esquema 9).

Esquema 9. Metalações sucessivas do 2,5-diclorotiofeno.

De maneira geral, entre os amidetos mistos de magnésio-lítio e zinco-lítio, a base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (**29**) mostrou ser a mais poderosa e seletiva. Um exemplo de sua aplicação na preparação do ácido 6-hexil-salicílico (**52**) (CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2007), um produto natural que compõem o óleo de *Pelargonium sidoides* DC (Geranaceae), extraído de sua raiz (KAYSER et al., 1998), é apresentado no esquema 10.

Esquema 10. Síntese do ácido 6-hexil-salicílico.

Em razão da grande eficiência das bases do tipo $R_2NMgCl \cdot LiCl$ e $(R_2N)_2Mg \cdot 2LiCl$ diante de diversos substratos, estas foram objeto de uma patente internacional, cujo registro foi licenciado para empresa Chemetall (UNIVERSITY MUNICH LUDWIG MAXIMILIANS, 2008). Atualmente, a base $TMPMgCl \cdot LiCl$ é comercializada pela empresa Sigma-Aldrich.¹

1.1.1. Regiosseletividade das reações de metalação dirigida

A regiosseletividade de uma reação de metalação dirigida depende do controle cinético ou termodinâmico da reação, que por sua vez dependem da natureza da base utilizada, do DMG presente na estrutura, do solvente empregado, da temperatura e tempo reacional.

Alguns exemplos indicam a mudança da regiosseletividade com o avanço do tempo e/ou mudança de temperatura reacional. Por exemplo, o dibenzotiofeno (**53**), quando submetido à reação de metalação com 2 equivalentes de *n*-BuLi/TMEDA a 0 °C, levou somente ao produto de dupla litiação nas posições *orto* ao átomo de enxofre (**54**) (Esquema 11). Entretanto, quando aquecido, o substrato **54** sofreu isomerização que forneceu o produto litiado nas posições 1 e 9 do anel (**56**) (HAENEL et al.; 1993).

Esquema 11. Litiação do dibenzotiofeno em diferentes temperaturas.

Efeito similar foi observado quando a 3-fluoro-piridina (**58**) reagiu com *n*-BuLi/TMEDA a -40 °C nos intervalos de 30 min, 1 h, 2 h, 4 h e 6 h, sendo posteriormente tratada com $TMSCl$. Como detalhado na Tabela 1, o aumento do tempo reacional favorece, quase que exclusivamente, a formação do produto termodinâmico **62**. A repulsão do par de

¹ Disponível em <<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/703540?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em: 10 Ago. 2018.

elétrons livres do nitrogênio leva à maior estabilização quando a metalação e, posterior substituição, ocorre na posição 4 (Tabela 1) (MARS AIS; QUEGUINER, 1983).

Tabela 1. Efeito do tempo reacional em reações de metalação dirigida com 3-fluoropiridina

Tempo Reacional (h)	Produto 61 Rend. %	Produto 62 Rend. %
0,5	60	5
1	50	16
2	40	30
4	20	50
6	5	70

Lin e colaboradores, em 2006, demonstraram outra variante responsável pela alteração na razão regioisomérica em reações de metalação dirigida, a mistura de solvente (LIN; BARON; KNOCH EL, 2006). Os autores evidenciaram que a metalação do composto **63** com $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ gerou uma desprotonação competitiva do próton H-1 com o próton H-2 em THF como solvente; todavia, foi possível um aumento dessa proporção (98,5:1,5) quando uma mistura de solventes, THF/ Et_2O (1:2), foi empregada (Esquema 12).

Esquema 12. Metalação usando $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ em diferentes solventes.

Outra variante muito utilizada pelos químicos sintéticos na metalação regioseletiva de um anel aromático é o emprego de diferentes bases metálicas. Murie e colaboradores demonstraram que dependendo da base utilizada, no caso LDA, $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ ou $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ a substituição em cloro quinolinas ocorria em uma posição do anel (Esquema 13). No caso do LDA o hidrogênio abstraído era o mais ácido na posição 3 e no caso do

TMPMgCl·LiCl ou TMPZnCl·LiCl o hidrogênio abstraído era o da posição 8 (MURIE et al., 2018). Cálculos computacionais ajudaram a investigar como os substituintes cloro influenciam na acidez dos hidrogênios aromáticos. Uma vez que o LDA abstrai o hidrogênio mais ácido, a metalação utilizando amidetos mistos de lítio-magnésio e zinco-lítio resulta da pré-coordenação com o átomo de nitrogênio do anel quinolínico.

Esquema 13. Metalação de cloro quinolinas usando LDA e TMPMgCl·LiCl.

1.2. 2-Oxazolinas e sua reatividade

Oxazolinas constituem uma ampla família de heterocíclicos de cinco membros, contendo um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e uma dupla ligação. A ligação dupla pode estar localizada em uma das três posições neste anel, tornando possível a existência de três anéis diferentes de oxazolina (Figura 9). A estrutura da 2-oxazolina é a mais comum, com 3-oxazolinas e 4-oxazolinas existentes principalmente como compostos de pesquisa de laboratório (FRUMP, 1971).

Figura 9. Estrutura das oxazolinas

2-oxazolinas possuem grandes utilidades sintéticas e presente em compostos com importantes atividades farmacológicas tais como: antibiótico (PADMAVATHI et al., 2009), anti-inflamatória (KHANUM; KHANUM; SHASHIKANTH, 2008), antimalárico (GORDEY

et al., 2011), anticancerígeno (LI et al., 2002), antidepressivo (HARDEN; RASMUSSEN, 1970) dentre outros (BANSAL; HALVE, 2014). Além disso, seu esqueleto está presente em muitos produtos naturais (TAN et al., 2000). Por exemplo, o composto BE-70016 (**69**), isolado da *Actinoplanes* sp., pode ser utilizado no controle de tumores em humanos e em ratos (Figura 10) (SAKAKURA et al., 2007). Já a plantazolicina A (**70**) (Figura 10) é um antibiótico natural que foi isolado por uma bactéria gram positiva do gênero *Bacillus amyloliquefaciens*, sendo que ela tem sido especificamente identificada como um agente bactericida ativo contra *Bacillus anthracis*. Essa espécie de bacilo foi a primeira bactéria descrita como causadora da zoonose Anthrax, que é uma doença infecciosa aguda e a infecção por Antrax em seres humanos pode causar a morte (WILSON; FENNER; LEY, 2014).

Figura 10. Produtos naturais contendo oxazolininas.

Dos diversos métodos de preparação de 2-oxazolininas descritos na literatura, podemos destacar as seguintes estratégias: (A) reação de cloretos de ácido com aminoálcool, (B) síntese oxidativa das 2-oxazolininas a partir de aldeídos e (C) processo *one-pot* da condensação de um aminoálcool com nitrila sob temperatura elevada (Esquema 14).

Esquema 14. Métodos de se preparar 2-oxazolininas.

As três etapas do método A geralmente resulta no isolamento do produto em bons rendimentos. Inicialmente, o ácido carboxílico é convertido em seu respectivo cloreto de acila na presença de SOCl_2 . Em seguida, após a reação com o aminoálcool desejado, a hidroxila é convertida em um bom grupo abandonador e a molécula é ciclizada em condições básicas (GANT; MEYERS, 1994).

Métodos oxidativos para a formação de heterociclos são atrativos e muitos podem ser encontrados visando a formação de benzoxazóis (KAWASHITA et al., 2003), benzimidazóis (CHANG; ZHAO; PAN, 2002) e imidazóis (FUJIOKA et al., 2005; ISHIHARA; TOGO, 2006; GOGOI; KONWAR, 2006) a partir de aldeídos. Entretanto, a síntese oxidativa de 2-oxazolina utilizando aldeído não é muito comum. Contudo, Schwekendiek e Glorius reportaram um método versátil que se mostrou bastante promissor para a síntese oxidativa de 2-oxazolinas, onde ocorre a condensação de um aldeído (**71**) com um aminoálcool (**72**) conduzindo à formação de uma oxazolidina (**73**) e com subsequente oxidação, gerando uma oxazolina (**74**) (Esquema 15) (SCHWEKENDIEK; GLORIUS, 2006).

Esquema 15. Preparação de 2-oxazolinas a partir de aldeídos.

Outro método bastante utilizado e muito eficiente na síntese de 2-oxazolinas foi descrito por Witte e Seeliger em 1974 e consiste no processo *one-pot* catalisado por ácido de Lewis, onde ocorre a condensação de um aminoálcool com uma nitrila à elevadas temperaturas (WITTE; SEELINGER, 1974). Este método de preparação é utilizado até hoje. Em 2006, Robert e colaboradores aplicaram esta metodologia na síntese de derivados do ácido nicotínico (ROBERT et al., 2006), no qual utilizaram-se cloreto de zinco como ácido de Lewis e então foi adicionado o aminoálcool (**76**) à 5-bromonicotinonitrila (**75**) em clorobenzeno para formação da bromo-piridina-oxazolina (**77**) (Esquema 16).

Esquema 16. Preparação de oxazolinas a partir de nitrilas.

O uso da função 2-oxazolina para mascarar um grupo ácido carboxílico é uma estratégia clássica na síntese orgânica (FRUMP, 1971; GANT; MEYERS, 1994). Esta função também possui muitas outras aplicações como em reações de ativação C-H, como auxiliares quirais em síntese assimétrica (CAPRIATI et al., 2007; GIRI; CHEN; YU, 2005; OLIVEIRA et al., 2007) e em ciências de materiais (ZENG et al., 2011; CHE et al., 2016). Elas também são ligantes importantes em química de coordenação (BRAUNSTEIN; NAUD, 2001; ZHANG; PATTACIANI; BROUNSTEIN, 2010; DESIMONE; FAITA; JORGENSEN, 2006; HARGADEN; GUIRY, 2009) sendo piridino-bis-2-oxazolininas (PYBOX) (DESIMONE; FAITA; JORGENSEN, 2006) e bis-oxazolininas (BOX) (HARGADEN; GUIRY, 2009) os derivados mais utilizados. Além disso, as 2-oxazolininas são amplamente aplicadas como ligantes de inúmeras reações importantes, como as adições de Michael assimétricas (KIKUSHIMA et al. 2011), aldol e nitro-aldol (reação de Henry) (WOLINSKA, 2014), Diels-Alder e ciclização hetero-Diels-Alder (KELLEHAN et al., 2013), alquilação de Friedel-Crafts (FAITA et al.; 2010), ciclopropanação (GOK; NOEL; VAN DER ETCKEN, 2010), reação de Heck (MEI; PATEL; SIGMAN, 2014) e Heck-Matsuda (OLIVEIRA, ANGNES, CORREIA, 2013), apenas para citar algumas. A *orto*-litação de fenil-2-oxazolininas, relatada pela primeira vez por Meyers (MEYERS; MIHELICH, 1975; MEYERS; AVILA, 1981; MEYERS; REUMAN; GABEL, 1981) e colaboradores, é uma estratégia poderosa para sintetizar compostos aromáticos funcionalizados (BEAK; MEYERS, 1986; SAMMAKIA; LATHAN, 1996; RATHMAN; BAILEY, 2009; PANSEGRAU; RIEKER; MEYERS, 1988; MAYERS; PANSEGRAU, 1983; CHADWICK et al. 2007).

A metalação de fenil-2-oxazolininas com bases de lítio é uma das reações clássicas da literatura. Várias bases de alquilítio são aplicadas nessas reações, porém o *n*-BuLi é a mais frequentemente utilizado na *orto* desprotonação de fenil-2-oxazolininas (BEAK; MEYERS, 1986). É bem conhecido que os anéis oxazolínicos são grupos *orto* dirigentes, e a metalação *orto* dirigida destes compostos pode ocorrer via coordenação com o nitrogênio ou o oxigênio do anel oxazolínico (Esquema 17) (SAMMAKIA; LATHAM; SCHAAD, 1995; SAMMAKIA; LATHAM, 1996). Tais reações acontecem provavelmente em duas etapas (Esquema 17), sendo que a primeira se dá por meio de um complexo intermediário (**79**) no qual os grupos reativos estão próximos e a segunda consiste na desprotonação ou no ataque nucleofílico, dependendo da reação que se deseja realizar.

Esquema 17. *Orto* desprotonação de feniloxazolinias via complexação com nitrogênio.

Com base nestes estudos de metalação, Nakano e colaboradores (NAKANO; UCHIDA; FUJIMOTO, 1989) reportaram a eficiência da *orto* metalação na síntese do AC-5-1 (**84**), um potente inibidor de lipoxigenase. Neste caso, a aril-2-oxazolina **82** foi submetida a litiação com $n\text{-BuLi}$, seguida pela adição do eletrófilo gerando o composto **83** contendo um anel aromático tetrassubstituído com 60% de rendimento (Esquema 18).

Esquema 18. Síntese do AC-5-1.

Complexos ($\eta^6\text{-Areno}$) dicarbonil(trifenilfosfina) de cromo (0) oxazolina sofrem *orto* litiação em reação com alquil lítios em éter etílico. Esta desprotonação pode ser regulada pela presença ou ausência de TMEDA. Uma variedade de complexos 1,2-di-substituído ($\eta^6\text{-areno}$) cromo (0) oxazolina enantiomericamente puros **87** e **88** podem ser preparados em uma simples etapa sintética (Esquema 19) (OVERMAN; OWEN; ZIPP, 2002).

Esquema 19. Litação de Complexos (η^6 -Areno) dicarbonil(trifenilfosfina) de cromo (0) oxazolína.

A metodologia usando oxazolina como grupo *orto* dirigente também foi aplicada na síntese diastereosseletiva do biaril **91** a partir da aril-2-oxazolina derivada do valinol enantiomericamente pura (**89**), que foi primeiramente litiada e depois tratado com CuBr·SMe₂ e finalmente oxidada com 1-(3,5-dinitrobenzoil)-4-metilpiperazina (**92**) para fornecer **91** (Esquema 20) (SURRY et al., 2005).

Esquema 20. Síntese de biaril a partir da litição de 2-oxazolininas.

O protocolo de acoplamento cruzado de Negishi foi usado na síntese da Telmisartana (**95**), um antagonista do receptor angiotensina II, a partir da fenil-2-oxazolina **78** (Esquema 21) (KUMAR; GHOSH; MEHTA, 2010).

Esquema 21. Síntese da Telmisartana.

A *orto* litiação pode ser usada na síntese de R118 A-D, antagonistas não esteroidal do receptor de estrogênio (HORI et al., 1993). A síntese total de R1128 A-D (**99a-99d**) é apresentada no Esquema 22. A *Orto* litiação da aril-2-oxazolina **96** com *sec*-BuLi (1,2 equiv) em THF, seguida pelo tratamento com iodoalcanos apropriados deu origem aos *orto* produtos **97a-97d**. Estes compostos foram litiados novamente com *sec*-BuLi (1,2 equiv) em THF e tratados com 3,5-dimetoxibenzaldeído. Os produtos brutos de adição não foram isolados, mas sujeitos a lactonização mediada por ácido trifluoroacético (TFA) para as ftalidas **98a-98d**. Após mais três etapas reacionais os compostos desejados foram obtidos com sucesso (Esquema 22) (FUKUDA et al., 2012)

Esquema 22. Síntese de R118 A-D.

Porém, alguns inconvenientes estão descritos na literatura quanto a utilização das bases de lítio (GANT; MEYERS 1994; PANSEGRAU; RIEKER; MEYERS, 1988; MEYERS; PANSEGRAU, 1985; MEYERS; PANSEGRAU, 1983). Por exemplo, assim como em outros haletos aromáticos, é bem conhecido que a litiação de haletos de arila pode ser complicada devido à formação de intermediários de benzino (Esquema 23). Contudo, estudos pioneiros de Meyers e colaboradores mostraram que benzino-oxazolininas são facilmente geradas pela *orto* litiação de fenil oxazolininas substituídas com cloro e iodo na posição *meta* através do aquecimento da mistura reacional de -78°C a -15°C (RATHMAN; BAILEY, 2009; PANSEGRAU; RIEKER; MEYERS, 1988) formando uma mistura de regioisômeros do tipo **102** e **103**.

Esquema 23. Formação dos regioisômeros **102** e **103** via intermediário benzino.

Estudando a reatividade de aril-2-oxazolininas, Robert e colaboradores investigaram a utilização de amidetos de lítio como LDA e TMPLi na funcionalização da 3-bromo-piridina-oxazolina (**77a**) com o intuito de produzir análogos do ácido nicotínico (ROBERT et al., 2006). Neste trabalho também foi avaliada a litiação regioseletiva com amidetos utilizando diferentes eletrófilos ou reações de acoplamento cruzado de Negishi com iodetos de arila a fim de sintetizar análogos do ácido nicotínico (Esquema 24).

Esquema 24. Substituição e arilação C-2 e C-4 da 3-bromo-piridina-oxazolina.

Ainda sobre a reatividade das 2-oxazolinas diante de compostos organometálicos, Bellamy e colaboradores descreveram a funcionalização *orto* dirigida de arenos utilizando magnesiatos (BELLAMY et al., 2010). Neste trabalho foi investigada a magnesiação de azinas, azóis e oxazolinas utilizando a tris- e tetra(alquil) magnesiatos de lítio (Bu₃MgLi e Bu₄MgLi₂). O foco do trabalho foi a *orto* magnesiação de aromáticos com grupos *orto* dirigentes retiradores de elétrons. Então, 2-oxazolinas foram tratadas com Bu₃MgLi, e a completa magnesiação foi verificada pela adição de iodo levando à derivados *orto* iodados. Outros intermediários de arilmagnesiatos foram avaliados na preparação de arenos funcionalizados com reações de acoplamento cruzado de Negishi catalisada por dicloreto de [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] paládio (II) (PdCl₂dppf) com rendimentos que variaram de 40 a 62% (Esquema 25).

Esquema 25. Metalação de fenil e ariloxazolinas usando Bu₃MgLi.

Em 2015, o nosso grupo de pesquisa demonstrou que a base de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi eficiente na preparação de fenil-2-oxazolininas difuncionalizadas a partir da reação de halofenil-2-oxazolininas e $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. As condições da metalação foram suaves e a reação dos intermediários organomagnésio com diferentes eletrófilos levou aos produtos em rendimentos que variaram de razoáveis a muito bons (Esquema 26) (BATISTA et al., 2015).

Esquema 26. Metalação de halofenil-2-oxazolininas usando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Recentemente, a metalação da 4,4-dimetiloxazolina (**115**) utilizando bases de zinco do tipo $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ visando à preparação de novas aril-2-oxazolininas foi reportada por Haas e colaboradores (HAAS et al., 2015). Neste trabalho, foi apresentada uma nova metodologia de funcionalização do anel oxazolinínico utilizando cloretos de acila e reações de acoplamento cruzado de Negishi catalisada por paládio que permitiram a obtenção de compostos com rendimentos satisfatórios (Esquema 27).

Esquema 27. Metalação de 4,4-dimetiloxazolina utilizando bases de zinco do tipo $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ visando à preparação de novas aril-2-oxazolininas.

No mesmo trabalho, Haas e colaboradores demonstraram que é possível realizar a metalação da aril-2-oxazolina **118** dentro de 1,5 h a 0 ° C usando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. Após a transmetalração com ZnCl_2 e acoplamento cruzado catalisado por Pd, o composto **119** é produzido em 93% de rendimento. Além disso, a oxazolina **119** reage em um segundo passo de metalação usando $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$. Transmetalração usando $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$, seguido da adição

de brometo de alila, fornece a oxazolina **120** desejada com 78% de rendimento (Esquema 28) (HAAS et al., 2015).

Esquema 28. Metalação da 4-ciano fenil-2-oxazolina.

2-Oxazolinas podem também atuar como grupos *orto* dirigentes para fluoração de arenos catalisada por paládio. Usando *N*-fluorobenzenosulfonamida (NFSI) como o agente de fluoração e o sistema catalítico Pd (II) e Ag (I), a *orto* fluoração foi possível em uma variedade de substratos para obter os produtos mono e di-fluorados correspondentes (Esquema 29) (GUTIERREZ et al., 2016).

Esquema 29. Fluoração de ariloxazolinas usando sistema catalítico Pd (II) e Ag (I).

Uma proposta mecanística para fluoração catalisada por paládio está representada na figura 11. Como mostrado na figura 11, a ativação da ligação C-H por Pd(NO₃)₂ ocorre devido a formação de um complexo I. Adição oxidativa de NFSI leva à formação de II que sofre uma eliminação redutiva assistida pela Ag (I) levando à formação do produto fluorado. Baseado em resultados experimentais, foi proposto que a Ag (I) auxilia na liberação do paládio da oxazolina. Essa interação entre a prata e aril oxazolinas já foi descrito na literatura (ZHAO et

al., 2012; WANG; LEE; SUEN, 2008). O complexo III sofre troca de ligantes com nitrato para regenerar o catalisador, complexo IV (GUTIERREZ et al., 2016).

Figura 11. Proposta mecanística para fluoração catalisada por Pd (II) e Ag (I).

As bases organometálicas mistas de zinco, magnésio e lítio já foram aplicadas com sucesso na funcionalização de vários anéis aromáticos e heteroaromáticos. No entanto, sua reatividade frente a substratos importantes ainda não foi amplamente estudada. Este é o caso das aril-2-oxazolininas, compostos importantes em química orgânica, encontrando aplicações como blocos de construção, catalisadores e ligantes na síntese assimétrica. Em função da experiência de nosso grupo de pesquisa em funcionalização de anéis aromáticos e heteroaromáticos a partir de amidetos metálicos e reagentes organometálicos, abordaremos nesta tese o planejamento e a síntese de fenil-2-oxazolininas funcionalizadas usando amidetos mistos de magnésio, zinco e lítio como bases.

OBJETIVOS

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de metodologias sintéticas que permitissem as reações de metalação dirigida em fenil-2-oxazolinias funcionalizadas, com o emprego de diferentes reagentes organometálicos e amidetos metálicos que tolerassem a presença dos grupos funcionais presentes nos substratos. Com a expectativa de que a referida metodologia poderia levar à preparação de importantes derivados aromáticos polifuncionalizados, foram idealizadas várias reações dos intermediários organometálicos com eletrófilos. Finalmente, foram planejadas algumas aplicações sintéticas das metodologias a serem desenvolvidas, como a síntese de novas ftálicas e de um análogo do anticâncer tamibaroteno.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

3. Conclusões e considerações finais.

Considerando os objetivos iniciais propostos e analisando os resultados apresentados e discutidos no decorrer desta tese, é possível concluir que o desenvolvimento do projeto de pesquisa contribuiu bastante para o conhecimento da reatividade de reagentes organometálicos e amidetos metálicos frente a fenil-2-oxazolinias contendo grupos ciano, éster, amidas, pivalatos e carboxilato.

Em resumo, descrevemos a funcionalização regioselectiva de uma série de aril-2-oxazolinias com a amida mista de lítio e magnésio $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$. A etapa de magnesiação ocorre em condições suaves e a reação dos intermediários organometálicos correspondentes com diversos eletrófilos permite a preparação de uma série de derivados aromáticos altamente funcionalizados com bons rendimentos.

Bases de lítio como *n*-BuLi e LDA atuaram como nucleófilos ao invés de base, levando à formação do produto de adição à carbonila ou substituição. Outra base de lítio, a TMPLi , não demonstrou seletividade quando ciano fenil-2-oxazolina foi usada como substrato, e levou à formação de um produto do tipo rearranjo de Fries quando hidroxifenil-2-oxazolinias protegidas com grupo pivalato foi usado como material de partida.

Em todos os casos, a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi seletiva na metalação na posição *orto* a oxazolina. A reação subsequente com diferentes eletrófilos forneceu os derivados funcionalizados com bons rendimentos. A base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ mostrou ser seletiva na metalação na posição *orto* oxazolina quando ciano fenil-2-oxazolinias e hidroxifenil-2-oxazolinias protegidas com grupos pivalato e carboxilato foram utilizados como substrato. No caso de éster fenil-2-oxazolinias a base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ foi seletiva na metalação na posição *orto* ao grupo éster, com exceção da *meta* metil éster fenil-2-oxazolina que, utilizando essas condições não foi possível obter seletividade na metalação. A base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ também não foi nada seletiva quando fenil-2-oxazolinias substituídas com grupos amidas foram utilizadas. Por fim, a base $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ não foi forte o suficiente para desprotonar o anel aromático de aril 2-oxazolinias.

Os cálculos DFT ilustram como os substituintes afetaram a acidez dos hidrogênios aromáticos. No entanto, a capacidade poderosa do grupo 2-oxazolinico para direcionar a metalação na posição *orto* parece superar a influência dos substituintes, com exceção quando usamos $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ em éster fenil-2-oxazolinias. Além dos efeitos eletrônicos, os efeitos estereoquímicos influenciam fortemente a regioselectividade da metalação das fenil-2-oxazolinias substituídas na posição *meta*.

Além disso, as metodologias sintéticas desenvolvidas neste trabalho foram aplicadas com sucesso na síntese de substâncias bioativas, como a ftalidas e de um análogo de tamibaroteno, demonstrando assim sua relevância para a síntese orgânica e química medicinal.

REFERÊNCIAS

4. Referências

ALEIXO, M. A. A.; GARCIA, T. M.; CARVALHO, D. B.; VIANA, L. H.; AMARAL, M. S.; KASSAB, N. M.; CUNHA, M. C.; PEREIRA, I. C.; GUERRERO, P. G.; PERDOMO, R. T.; MATOS, M. F. C.; BARONI, A. C. M. Design, synthesis and anticancer biological evaluation of novel 1,4-diaryl-1,2,3-triazole retinoid analogues of tamibarotene (AM80). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, n. 1, p. 109-124, doi: 10.21577/0103-5053.20170119, 2018.

AMARAL, M. F. Z. J.; BAUMGARTNER, A. A.; VESSECCHI, R.; CLOSOSKI, G. C. Directed metalation of 1-ester-substituted indolizines: Base/electrophile-controlled regioselective functionalization. **Organic Letters**, v. 17, n. 2, p. 238-241, doi: 10.1021/ol503288e, 2015.

ANDRIKOPOULOS, P. C.; ARMSTRONG, D. R.; GRAHAM, D. V.; HEVIA, E.; KENNEDY, A. R.; MULVEY, R. E.; O'HARA, C. T.; TALMARD, C. Selective meta-deprotonation of toluene by using alkali-metal-mediated magnesiation. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 22, p. 3459–3462, doi:10.1002/anie.200500379, 2005.

ASHBY, E. C.; PARRIS, G. E. Composition of grignard compounds. VII. Composition of methyl- and tert-butyilmagnesium halides and their dialkylmagnesium analogs in diethyl ether and tetrahydrofuran as inferred from nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, n. 5, p. 1206-1213, doi: 10.1021/ja00734a030, 2012.

ASSIMOMYTIS, N.; SARIYANNIS, Y.; STAVROPOULOA, G.; TSOUNGAS, P. G.; VARVOUNIS, G.; CORDOPATIS, P. Anionic *ortho*-Fries rearrangement, a facile route to arenol-based mannich bases. **Synlett**, n. 17, p. 2777-2782, doi: 10.1055/s-0029-1217991, 2009.

AWAD, H.; MONGIN, F.; TRÉCOURT, F.; QUÉGUINER, G.; MARSAIS, F.; BLANCO, F.; ABARCA, B.; BALLESTEROS, R. Deprotonation of fluoro aromatics using lithium magnesates. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 36, p. 6697–6701, doi:10.1016/j.tetlet.2004.07.077, 2004.

BALKENHOHL, M.; SALGUES, B.; HIRAI, T.; KARAGHIOSOFF, K.; KNOCHER, P. Regioselective metalation and functionalization of the pyrazolo[1,5-a]pyridine scaffold using Mg- and Zn-TMP bases. **Organic Letters**, v. 20, n. 10, p. 3114-3118, doi: 10.1021/acs.orglett.8b01204, 2018.

BANSAL, S.; HALVE, A. K. Oxazolines: Their synthesis and biological activity. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 5, n. 11, p. 4601-4616, doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(11).4601-16, 2014.

BANCEL, S.; CHAKRABORTY, T.; FOUGEROLLES, A.; ELBASHIR, S. M.; JOHN, M.; ROY, A.; WHORISKEY, S.; WOOD, K. M.; HATALA, P.; SCHRUM, J. P. US-Patent US2016/31908A1, **2016**.

- BATISTA, J. H. C.; SANTOS, F. M.; BOZZINI, L. A.; VESSECCHI, R.; OLIVEIRA, A. R. M.; CLOSOSKI, G. C. Directed functionalization of halophenyl-2-oxazolines with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 5, p. 967-977, doi: 10.1002/ejoc.201403255, 2015.
- BECKE, A. D.; Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, v. 38, n. 6, p. 3098-3100, doi: 10.1103/PhysRevA.38.3098, 1988.
- BEAK, P.; MEYERS, A. I. Stereo- and regiocontrol by complex induced proximity effects: Reactions of organolithium compounds. **Accounts of Chemical Research**, v. 19, n. 11, p. 356-363, doi: 10.1021/ar00131a005, 1986.
- BELLAMY, E.; BAYH, O.; HOARAU, C.; TRÉCOURT, F.; QUÉQUINER, G.; MARSAIS, F. *Orto*-directed functionalization of arenes using magnesite bases. **Chemical Communications**, v. 46, n. 37, p. 7043-7045, doi: 10.1039/C0CC01731K, 2010.
- BLATT, H. A. The Fries reaction. **Chemical Reviews**, v. 27, n. 2., p. 413-436, doi: 10.1021/cr60087a004, 1940.
- BOUDET, N.; LACHS, J. R.; KNOCHÉL, P. Multiple regioselective functionalizations of quinolines via magnesiations. **Organic Letters**, v. 9, n. 26, p. 5525-5528. doi:10.1021/ol702494k, 2007.
- BOUDIER, A.; BROMM, L. O.; LOTZ, M.; KNOCHÉL, P. New applications of polyfunctional organometallic compounds in organic synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 39, n. 24, p. 4414-4435, doi: 10.1002/1521-3773(20001215)39:24<4414::AID-ANIE4414>3.0.CO;2-C, 2000.
- BOYER, J. L.; KRUM, J. E.; MYRES, M. C.; FAZAL, A. N.; WIGAL, C. T. Synthetic utility and mechanistic implications of the Fries rearrangement of hydroquinone diesters in boron trifluoride complexes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 15, p. 4712-4714, doi: 10.1021/jo000412q, 2000.
- BRAUNSTEIN, P.; NAUD, F. Hemilability of hybrid ligands and the coordination chemistry of oxazoline-based systems. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, n. 4, p. 680-699, doi: 10.1002/1521-3773(20010216)40:4<680::AID-ANIE6800>3.0.CO;2-0, 2001.
- BRESSER, T.; MOSRIN, M.; MONZON, G.; KNOCHÉL, P. Regio- and chemoselective zincation of sensitive and moderately activated aromatics and heteroaromatics using $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 14, p. 4686-4695, doi: 10.1021/jo100884u, 2010.
- BRUKER, R. **Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms**. Massachusetts: Harcourt/Academic Press, 2002.

- BURON, F.; PLÉ, N.; TURCK, A.; QUÉGUINER, G. Synthesis of pyrazine alkaloids from *Botryllus leachi*. Diazines 43. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 7, p. 2616-2621, doi: 10.1021/jo0478196, 2005.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. A. **Advanced Organic Chemistry- Part A: Structure and Mechanism**, 5ª Ed., New York: Springer, 2007.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. A. **Advanced Organic Chemistry- Part B: Reactions and Synthesis**, 5ª Ed., New York: Springer, 2007.
- CAPRIATI, V.; DEGENNARO, L.; FLORIO, S.; LUISI, R. Oxazoline-mediated highly stereoselective synthesis of α,β -substituted- β -aminoalkanamides, potential precursors of unnatural β 2,2,3-amino acids. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 49, p. 8651–8654, doi: 10.1016/j.tetlet.2007.10.032, 2007.
- CHA, J. Y.; HUANG, Y.; PETTUS, T. R. R. Total synthesis of TK-57-164A, Isariotin F, and their putative progenitor Isariotin E. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 50, p. 9519-9521, doi: 10.1002/anie.200904716, 2009.
- CHADWICK, S. T.; RAMIRES, A.; GUTA, L.; COLLUM, D. B. *n*-butyllithium/*N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine-mediated ortholithiations of aryl oxazolines: Substrate-dependent mechanisms. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 8, p. 2259–2268, doi: 10.1021/ja068057u, 2007.
- CHANG, J.; ZHAO, K.; PAN, S. Synthesis of 2-arylbenzoxazoles via DDQ promoted oxidative cyclization of phenolic Schiff bases—a solution-phase strategy for library synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 6, p. 951-954, doi: 10.1016/S0040-4039(01)02302-4, 2002.
- CHEA, W.; YU, T.; JIN, D.; REN, X.; ZHU, D.; SU, H.; BRYCE, M. R. A simple oxazoline as fluorescent sensor for Zn^{2+} in aqueous media. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 69, p. 89-93, doi: 10.1016/j.inoche.2016.03.025, 2016.
- CHENG, G-J.; ZHANG, X.; CHUNG, L. W.; XU, L.; WU, Y-D. Computational organic chemistry: Bridging theory and experiment in establishing the mechanisms of chemical reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 5, p. 1706-1725, doi: 10.1021/ja5112749, 2015.
- CLAYDEN, J.; STIMSON, C. C.; KEENAN, M. Contra-Friedel–Crafts *tert*-butylation of substituted aromatic rings via directed metallation and sulfinylation. **Chemical Communications**, n. 13, p. 1393-1394, doi: 10.1039/b600181e, 2006.
- CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHER, P. Direct magnesiation of polyfunctionalized arenes and heteroarenes using $(\text{tmp})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 40, p. 7681-7684, doi: 10.1002/anie.200701487, 2007.
- COLLUM, D. B.; MCNEIL, A.; RAMIREZ, A. Lithium diisopropylamide: Solution kinetics and implications for organic synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 17, p. 3002-3017, doi: 10.1002/anie200603038, 2007.

- DESIMONI, G.; FAITA, G.; JORGENSEN, K. A. C₂-Symmetric chiral bis(oxazoline) ligands in asymmetric catalysis. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 9, p. 3561–3651, doi: 10.1021/cr0505324, 2006.
- EATON, P. E.; LEE, C. H.; XIONG, Y. Magnesium amides bases and amino Grignards. 1. Ortho magnesiation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 20, p. 8016-8018, doi: 10.1021/ja00202a054, 1989.
- EATON, P. E.; MARTIN, R. M. Transmetalation and reverse transmetalation on *ortho*-activated aromatic compounds: A Direct Route to *o,o'*-Disubstituted Benzenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 12, p. 2728-2732, doi: 10.1021/jo00247a013, 1988.
- EATON, P. E.; XIONG, Y.; GILARDI, R. Systematic substitution on the cubane nucleus. Synthesis and properties of 1,3,5-trinitrocubane and 1,3,5,7-tetranitrocubane. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, n. 22, p. 10195-10202, doi: 10.1021/ja00075a039, 1993.
- ELSCHENBROICH, Ch; SALZER, A. **Organometallics- A concise Introduction**, 2^a Ed., Weinhen: Wiley-VCH, 1992.
- EPSZTAJN, J.; JÓZWIAK, A.; SZCZESNIAK, A. K. Secondary amides as *ortho*-directed metallation groups for arenes; A useful construction way of the polysubstituted aromatic and heteroaromatic systems. **Current Organic Chemistry**, v. 10, n. 14, p. 1817-1848, doi: 10.2174/138527206778249883, 2006.
- FAITA, G.; MELLA, M.; TOSCANINI, M.; DESIMONI, G. Asymmetric Friedel–Crafts alkylation of activated benzenes with methyl (*E*)-2-oxo-4-aryl-3-butenates catalyzed by [Pybox/Sc(OTf)₃]. **Tetrahedron**, v. 66, n. 16, p. 3024–3029, doi: 10.1016/j.tet.2010.02.054, 2010.
- FLORIO, S.; SALOMONE, A. Heterocycle-mediated *ortho*-functionalization of aromatic compounds: The DoM methodology and synthetic utility. **Synthesis**, v. 48, n. 13, p. 1993-2008, doi: 10.1055/s-0035-1561596, 2016.
- FRUMP, J. A. Oxazolines. Their preparation, reactions, and applications. **Chemical Reviews**, v. 71, n. 5, p. 483-505, doi: 10.1021/cr60273a003, 1971.
- FUJIOKA, H.; MURAI, K.; OHBA, Y.; HIRAMATSU, A.; KITA, Y. A mild and efficient one-pot synthesis of 2-dihydroimidazoles from aldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 13, p. 2197-2199, doi: 10.1016/j.tetlet.2005.02.025, 2005.
- FUKUDA, T.; FUKUSHIMA, K.; SANAI, S.; IWAIO, M. Synthesis of non-steroidal estrogen receptor antagonists R1128 A, B, C, and D via an oxazoline-promoted iterative *ortho*-lithiation strategy. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 85, n. 1, p. 133-135, doi: 10.1246/bcsj.20110243, 2012.
- GALIANO-ROTH, A. S.; COLLUM, D. B. Structure and reactivity of lithium diisopropylamide (LDA). The consequences of aggregation and solvation during the

metalation of an *N,N*-dimethylhydrazone. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 17, p. 6772-6778, doi: 10.1021/ja00199a042, 1989.

GANT, T. G.; MEYERS, A. I. The chemistry of 2-oxazolines (1985-present). **Tetrahedron**, v. 50, n. 8, p. 2297-2360, doi: 10.1016/S0040-4020(01)86953-2, 1994.

GARCÍA-ÁLVAREZ, P.; GRAHAM, D. V.; HEVIA, E.; KENNEDY, A. R.; KLETT, J.; MULVEY, R. E.; O'HARA, C. T.; WEATHERSTONE, S. Unmasking representative structures of TMP-active Hauser and turbo-Hauser bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 42, p. 8079–8081, doi:10.1002/anie.200802618, 2008.

GILLERON, P.; WLODARCZYK, N.; HOUSSIN, R.; FARCE, A.; LACONDE, G.; GOOSSENS, J-F.; LEMOINE, A.; POMMERY, N.; HÉNICHARTA, J-P.; MILLET, R. Design, synthesis and biological evaluation of substituted dioxodibenzothiazepines and dibenzocycloheptanes as farnesyltransferase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 19, p. 5465-5471, doi: 10.1016/j.bmcl.2007.07.002, 2007.

GILMAN, H.; BEBB, R. L. Relative Reactivities of organometallics compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 61, n. 1, p. 109-112, doi: 10.1021/ja01870a037, 1939.

GILMAN, H.; ESMAY, D. L. Stability of an ether Solution of methylmagnesium iodide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 22, n. 9, p. 1011-1013, doi: 10.1021/jo01360a002, 1957.

GIRI, R.; CHEN, X.; YU, J-Q. Palladium-catalyzed asymmetric iodination of unactivated C-H bonds under mild conditions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 117, n. 14, p. 2150–2153, doi: doi.org/10.1002/ange.200462884, 2005.

GOK, Y.; NOEL, T.; VAN DER EYCKEN, J. Novel C₂-symmetric bisoxazolines with a chiral trans-(2*R*,3*R*)-diphenylcyclopropane backbone: preparation and application in several enantioselective catalytic reactions. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 21, n. 18, p. 2275–2280, doi: 10.1016/j.tetasy.2010.07.021, 2010.

GORDEY, E. E.; YADAV, P. N.; MERRIN, M. P.; DAVIES, J.; WARD, S. A.; WOODMAN, G. M. J.; SADOWY, A. L.; SMITH, T. G.; GOSSAGE, R. A. Synthesis and biological activities of 4-*N*-(anilinyln-[oxazolyl])-7-chloroquinolines (n = 30 or 40) against Plasmodium falciparum in in vitro models. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 15, p. 4512–4515. doi:10.1016/j.bmcl.2011.05.131, 2011.

GOGOI, P.; KONWAR, D. An efficient and one-pot synthesis of imidazolines and benzimidazoles via anaerobic oxidation of carbon–nitrogen bonds in water. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 1, p. 79-82, doi: doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.10.134, 2006.

GRAHAM, D. V.; HEVIA, E.; KENNEDY, A. R.; MULVEY, R. E.; O'HARA, C. T.; TALMARD, C. Building an extended inverse crown motif via alkali-metal-mediated α -magnesiumation of furan. **Chemical Communications**, n. 4, p. 417–419, doi:10.1039/b514985a, 2006.

- GUTIERREZ, D. A.; LEE, W-C. C.; SHEN, Y.; LI, J. J. Palladium-catalyzed electrophilic C–H fluorination of arenes using oxazoline as a removable directing group. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 48, p. 5372-5376, doi: 10.1016/j.tetlet.2016.10.079, 2016.
- HAAG, B.; MOSRIN, M.; ILA, H.; MALAKHOV, V.; KNOCHER, P. Regio- and chemoselective metalation of arenes and heteroarenes using hindered metal amide bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 42, p. 9794-9824, doi: 10.1002/anie.201101960, 2011.
- HAAS, D.; W.; FESSEL, W.; J.; DALAPENHA, R. A.; KESSLER, H.; SEEKINS, D.; KAPLAN, M.; RUIZ, N. M.; PLOUGHMAN, L. M.; LABRIOLA, D. F.; MANION, D. J. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 183, n. 3, p. 392-400, doi: 10.1086/318083, 2001.
- HAAS, D.; HOFMAYER, M. S.; BRESSER, T.; KNOCHER, P. Zincation of 4,4-dimethyloxazoline using TMPZnCl·LiCl. A new preparation of 2-aryloxazolines. **Chemical Communications**, v. 51, n. 29, p. 6415-6417, doi: 10.1039/C5CC01144B, 2015.
- HAAS, D.; MOSRIN, M.; KNOCHER, P. Regioselective functionalization of the oxazole scaffold using TMP-bases of Mg and Zn. **Organic Letters**, v. 15, n. 24, p. 6162–6165. doi:10.1021/ol403019c, 2013.
- HAENEL, M. W.; FIESELER, H.; JAKUBIK, D.; GABOR, B.; GODDARD, R.; KRUGER, C. Bidentate phosphines of heteroarenes: 1,9-bis(diphenylphosphino)-dibenzothiophene and 4,6-bis(diphenylphosphino)dibenzothiophene. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 13, p. 2107–2110. doi:10.1016/s0040-4039(00)60357-x, 1993.
- HAIDUC, I.; ZUCKERMAN, J. J. **Basic Organometallic Chemistry**: Containing Comprehensive Bibliography. New York: Walter de Gruyter, Inc., 1985.
- HAMADA, Y. H.; YAMADA, I. O.; UENADA, M. O.; SAKATA, T. O. US-Patent US005214202A, **1991**.
- HAMELL, M.; LEVINE, R. Condensations effected by the alkali amides. iv. the reactions of esters with lithium amide and certain substituted lithium amides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 15, n. 1, p. 162-168, doi: 10.1021/jo01147a026, 1950.
- HARGADEN, G. C.; GUIRY, P. J. Recent applications of oxazoline-containing ligands in asymmetric catalysis. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 6, p. 2505–2550, doi: 10.1021/cr800400z, 2009.
- HARNDEN, M. R.; RASMUSSEN, R. R. Synthesis of compounds with potential central nervous system stimulant activity. II. 5-Spiro-substituted 2-amino-2-oxazolines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 305-308, doi: 10.1021/jm00296a039, 1970.

HAUSER, C. R.; WALKE, H. G. Condensation of certain esters by means of diethylaminomagnesium bromide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, n. 2, p. 295-297, doi: 10.1021/ja01194a040, 1947.

HORI, Y.; ABE, Y.; EZAKI, M.; GOTO, T.; OKUHARA, M.; KOHSAKA, M. J. R1128 substances, novel non-steroidal estrogen-receptor antagonists produced by a *Streptomyces*. I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological properties. **The Journal of Antibiotics**, v. 46, n. 7, p. 1055-1062, doi: 10.7164/antibiotics.46.1055, 1993.

ISHIHARA, M.; TOGO, H. An efficient preparation of 2-imidazolines and imidazoles from aldehydes with molecular iodine and (diacetoxyiodo)benzene. **Synlett**, v. 37, n. 2, 227-230, doi: 10.1055/s-2005-923604, 2006.

JIANG, Y.; HOU, J.; LI, X.; XU, W.; ZHANG, Y. Design, synthesis and biological evaluation of novel tamibarotene derivative as multitarget anticancer agent. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 13, n. 8, p. 729-733, doi: 10.2174/157018081308160826182531, 2016.

KAWASHITA, Y.; NAKAMICHI, N.; KAWABATA, H.; HAYASHI, M. Direct and Practical Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles promoted by activated carbon. **Organic Letters**, v. 5, n. 20, p. 3713-3715, doi: 10.1021/ol035393w, 2003.

KAYSER, O.; LATTE, K.; KOLODZIEJ H.; HAMMERSCHIIDT, F.-J. Composition of the essential oils of *Pelargoniumsidoides* DC. and *Pelargonium reniforme* Curt. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 13, n. 3, p. 209-212, doi: 10.1002/(SICI)1099-1026(199805/06)13:3<209::AID-FFJ731>3.0.CO;2-U, 1998.

KELLEHAN, D.; KIRBY, F.; FRAIN, D.; RODRIGUEZ-GARCIA, A. M.; GARCIA, J. I.; O'LEARY, P. AraBOX and XyliBOX based catalysts for cyclopropanations, Diels Alder cycloadditions and allylic additions. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 24, n. 12, p. 750-757, doi: 10.1016/j.tetasy.2013.04.020, 2013.

KIKUSHIMA, K.; HOLDER, J. C.; GATTI, M.; STOLTZ, B. M. Palladium-catalyzed asymmetric conjugate addition of arylboronic acids to five-, six-, and seven-membered β -substituted cyclic enones: Enantioselective construction of all-carbon quaternary stereocenters. **Journal of American Chemical Society**, v. 133, n. 18, p. 6902-6905, doi: 10.1021/ja200664x, 2011.

KHANUM, S. A.; KHANUM, N. F.; SHASHIKANTH, M. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2-aryloxy methyl oxazolines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 16, p. 4597-4601, doi:10.1016/j.bmcl.2008.07.029, 2008.

KNOCHER, P. **Handbook of functionalized organometallics**, vol 1. Weinhen: Wiley-VCH, 2005.

KOBAYASHI, J.; CHENG, J-F.; KILUCHI, Y.; ISHIBASHI, M.; YAMAMURA, S.; OHIZUMI, Y.; OHTA, T.; NOZOE, S. Rigidin, a novel alkaloid with calmodulin antagonistic activity from the okinawan marine tunicate *Eudistoma cf. rigida*. **Tetrahedron Letters**, v. 31, n. 32, p. 4617-4620, doi: 10.1016/S0040-4039(00)97690-1, 1990.

- KONDO, Y.; YOSHIDA, A.; SAKAMOTO, T. Magnesiation of indoles with magnesium amide bases. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 19, p. 2331-2332, doi: 10.1039/p19960002331, 1996.
- KRASOVSKIY, A.; KRASOVSKAYA, V.; KNOCHER, 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. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 18, p. 2958-2961, doi: 10.1002/anie.200504024, 2006.
- KUDAVALLI, J. S.; RAO, S. N.; BEAN, D. E.; SHARMA, N. D.; BOYD, D. R.; FOWLER, P. W.; GRONERT, S.; KAMERLIN, S. C. L.; KEEFFE, J. R.; O'FERRALL, R. A. M. Base-catalyzed dehydration of 3-substituted benzene *cis*-1,2-dihydrodiols: stabilization of a cyclohexadienide anion intermediate by negative aromatic hyperconjugation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 34, p. 14056-14069, doi: 10.1021/ja304366j, 2012.
- KUMAR, S. A.; GHOSH, S.; METHA, G. N. Efficient and improved synthesis of Telmisartan. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 6, n. 25, doi:10.3762/bjoc.6.25, 2010.
- LEBEGUE, N.; FLOUQUET, N.; BERTHETOL, P.; PFEIFFER, B.; RENARD, P. Novel dibenzothiazepines without substitution on the sulfonamide group. **Synthetic Communications**, v. 32, n. 18, p. 2877-2884, doi: 10.1081/SCC-120006473, 2002.
- LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785-789, doi: 10.1103/PhysRevB.37.785, 1988.
- LI, J. J. **Name reaction: A collection of a detailed mechanisms and synthetic applications**. 4^a Ed., New York: Springer, 2009.
- LI, Q.; WOODS, K. W.; CLAIBORNE, A.; GWALTNEY, S. L.; BARR, K. J.; LIU, G.; GEHRKE, L.; CREDO, R. B.; HUI, Y. H.; LEE, J.; WARNER, R. B.; KOVAR, P.; NUKKALA, M. A.; ZIELINSKI, N. A.; TAHIR, S. K.; FITZGERALD, M.; KIM, K. H.; MARSH, K.; FROST, D.; NG, S.-C.; HING, S. R.; SHAM, L. Synthesis and biological evaluation of 2-indolyloxazolines as a new class of tubulin polymerization inhibitors. Discovery of A-289099 as an orally active antitumor agent. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, n. 3, p. 465-469, doi:10.1016/s0960-894x(01)00759-4, 2002.
- LIN, W.; BARON, O.; KNOCHER, P. Highly functionalized benzene syntheses by directed mono or multiple magnesiations with $TMPMgCl \cdot LiCl$. **Organic Letters**, v. 8, n. 24, p. 5673-5676, doi:10.1021/ol0625536, 2006.
- LIPPING, L.; KUTT, A.; KAUPMEES, K.; KOPPEL, I.; BURK, P.; LEITO, I.; KOPPEL, I. A. Acidity of anilines: Calculations vs experiment. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, n. 37, p. 10335-10344, doi: 10.1021/jp204064q, 2011.

- MATTSON, R. J.; SLOAN, C. P. Ortho-Directed Lithiation in π -Deficient Diazinyl Heterocycles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 10, 3410-3412, doi: 10.1021/jo00297a085, 1990.
- MEI, T. S.; PATEL, H. H.; SIGMAN, M. S. Enantioselective construction of remote quaternary stereocenters. **Nature**, v. 508, p. 340–344, doi: 10.1038/nature13231, 2014.
- MEYERS, A. I.; AVILA, W. B. Chemistry of aryloxazolines. Applications to the synthesis of lignan lactone derivatives. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n. 19, p. 3881–3886, doi: 10.1021/jo00332a024, 1981.
- MEYERS, A. I.; MIHELICH, E. D. Oxazolines. XVII. Regioselective metalation of 2-aryl oxazolines. Route to polydeuteriobenzoic acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 40, n. 21, p. 3158–3159, doi: 10.1021/jo00909a040, 1975.
- MEYERS, A. I.; PANSEGRAU, P. D. The synthesis of 1,2,3-trisubstituted benzenes. Further comments on benzyne derived from aryl oxazolines. **Tetrahedron Letters**, v. 24, n. 45, p. 4935-4938, doi: 10.1016/S0040-4039(01)99815-6, 1983.
- MEYERS, A. I.; PANSEGRAU, P. D. Tandem additions of cuprates to benzyne. A regioselective synthesis of 3-alkyl or aryl-2-substituted benzoic acids. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 11, p. 690-691, doi:10.1039/c39850000690, 1985.
- MEYERS, A. I.; REUMAN, M.; GABEL, R. A. Nucleophilic annulations of aromatics. Novel route to benzo-fused ring systems via oxazoline activation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n. 4, p. 783–788, doi: 10.1021/jo00317a027, 1981.
- MIAH, M. A. J.; SIBI, M. P.; CHATTOPADHYAY, S.; FAMILONI, O. B.; SNIECKUS, V. Directed *ortho*-metalation of aryl amides, O-carbamates, and methoxymethoxy systems: Directed metalation group competition and cooperation. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 447-454, doi: 10.1002/ejoc.201701143, 2018.
- MIWAKO, I.; KAGECHIKA, H. Tamibarotene. **Drugs Today (Barc)**, v. 43, n. 8, p. 563-568, doi: 10.1358/dot.2007.43.8.1072615, 2007.
- MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 1: Metallation of pyridines, quinolines and carbolines. **Tetrahedron**, v. 57, n. 19, p. 4059-4090, doi: 10.1016/S0040-4020(01)00100-4, 2001.
- MONZÓN, G.; TIROTTA, I.; KNOCHÉL, P. The ortho and meta magnesiation of functionalized anilines and amino-substituted pyridines and pyrazines at room temperature. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 42, p. 10624-10627, doi: 10.1002/anie.201205465, 2012.
- MOSRIN M.; KNOCHÉL, P. TMPZnCl·LiCl: A new active selective base for the directed zincation of sensitive aromatics and heteroaromatics. **Organic Letters**, v. 11, n. 8, p. 1837-1840, doi: 10.1021/ol900342a, 2009.

- MULVEY, R. E.; MONGIN, F.; UCHIYAMA, M.; KONDO, Y. Deprotonative metalation using ate compounds: synergy, synthesis, and structure building. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 21, p. 3802–3824, doi:10.1002/anie.200604369, 2007.
- MURIE, V. E.; NISHIMURA, R. H. V.; ROLIM, L. A.; VESSECCHI, R.; Lopes, N. P.; CLOSOSKI, G. C. Base-controlled regioselective functionalization of chloro-substituted quinolines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 2; p. 871-880, doi: 10.1021/acs.joc.7b02855, 2018.
- NAKANO, J.; UCHIDA, K.; FUJIMOTO, Y. An efficient total synthesis of AC-5-1: novel 5-lipoxygenase inhibitor isolated from *Artocarpus communis*. **Heterocycles**, v. 29, n. 3, p. 427-430, doi: 10.3987/COM-89-4827, 1989.
- NICKEL, J.; FERNÁNDEZ, M.; KLIER, L.; KNOCH, P. Synthesis of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines by copper-mediated carbomagnesiations of N-sulfonyl ynamides and application to the preparation of rigidin A and a 7-azaserotonin derivative. **Chemistry A European Journal**, v. 22, n. 40, p. 14397 – 14400, doi: 10.1002/chem.201602519, 2016.
- OHNISHI, K. PML-RAR α inhibitors (ATRA, tamibaroten, arsenic trioxide) for acute promyelocytic leukemia. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 12, n. 5, p. 313–317, doi: 10.1007/s10147-007-0694-6, 2007.
- OLIVEIRA, A. R. M.; VILLAR, J. A. F. P.; SIMONELLI, F.; GARIANI, R. A.; WOSCH, C. L.; ZARBIN, P. H. G. Conjugated addition of bis(oxazoliny)zinc to substituted 2-nitrovinyl benzenes: an alternative synthesis of ($\pm$)-Rolipram. **Tetrahedron Letters**. V. 48, n. 8, p. 1507–1509, doi: doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.12.007, 2007.
- OLIVEIRA, C. C.; ANGNES, R. A.; CORREIA, C. R. D. Intermolecular enantioselective Heck–Matsuda arylations of acyclic olefins: Application to the synthesis of β -aryl- γ -lactones and β -aryl aldehydes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 9, p. 4373-4385, doi: 10.1021/jo400378g, 2013.
- OOI, T.; UEMATSU, Y.; MARUOKA, K. New, improved procedure for the synthesis of structurally diverse N-spiro C2-symmetric chiral quaternary ammonium bromides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 11, p. 4576–4578, doi:10.1021/jo030032f, 2003.
- ORTAR, G.; MORIELLO, A. S.; MORERA, E.; NALLI, M.; MARZO, V. D.; PETROCELLIS, L. D. 3-Ylidenephthalides as a new class of transient receptor potential channel TRPA1 and TRPM8 modulators. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 20, p. 5614–5618, doi: 10.1016/j.bmcl.2013.08.039, 2013.
- OVERMAN, L. E.; OWEN, C. E.; ZIPP, G. G. Diastereoselective lithiation of (η^6 -arene)dicarbonyltriphenylphosphane chromium(0) oxazoline complexes—direct preparation of enantiopure complexes having planar chiral fragments of either configuration. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 20, p. 3884-3887, doi: 10.1002/1521-3773(20021018)41:20<3884::AID-ANIE3884>3.0.CO;2-O, 2002.

- PADMAVATHI, V.; LAKSHMI, T. R.; MAHESH, K.; PADMAJA, A. Synthesis and biological activity of a new class of sulfone-linked pyrrolylpyrazoles and pyrrolylisoxazoles from methyl-3-aryl-2-(*E*-arylethenesulfonyl)acrylate. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 57, n. 11, p. 1200–1205, doi:10.1248/cpb.57.1200, 2009.
- PANSEGRAU, P. D.; RIEKER, W. F.; MEYERS, A. I. The oxazoline-benzyne route to 1,2,3-trisubstituted benzenes. Tandem addition of organolithiums, organocuprates, and α -lithionitriles to benzyne. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 21, p. 7178–7184, doi: 10.1021/ja00229a037, 1988.
- PILLER, F. M.; KNOCHEL, P. Regio- and chemoselective synthesis of fully substituted thiophenes. **Organic Letters**, v. 11, n. 2, p. 445–448. doi:10.1021/ol802513q, 2009.
- RAPPAPORT, Z.; MAREK, I. **The Chemistry of Organomagnesium Compounds**, part 1, Chichester: Jhon Wiley & Sons Ltd, 2008.
- RATHMAN, T. L.; BAILEY, W. F. Optimization of organolithium reactions. **Organic Process Research & Development**, v. 13, n. 2, p. 144–151, doi: 10.1021/op800246z, 2009.
- ROBERT, N.; BONNEAU, A.L.; HORRAU, C.; MARSAIS, F. Unusual sterically controlled regioselective lithiation of 3-bromo-5-(4,4'-dimethyl)oxazolinylpyridine. straightforward access to highly substituted nicotinic acid derivatives. **Organic Letters**, v. 8, n. 26, p. 6071–6074, doi: 10.1021/ol062556i, 2006.
- ROHBOGNER, C. J.; CLOSOSKI, G. C.; KNOCHEL, P. A general method for meta and para functionalization of arenes using $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 8, p. 1503–1507, doi: 10.1002/anie.200703382, 2008.
- ROHBOGNER, C. J.; WUNDERLICH, S. H.; CLOSOSKI, G. C.; KNOCHEL, P. New mixed Li/Mg and Li/Mg/Zn amides for the chemoselective metallation of arenes and heteroarenes, **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2009, n. 11, p. 1781–1795, doi: 10.1002/ejoc.200801277, 2009.
- SAKAKURA, A.; UMEMURA, S.; KONDO, R.; ISHIHARA, K. Dehydrative cyclization catalyzed by the combination of molybdenum(VI) oxides and benzoic acids: First synthesis of the antitumour substance BE-70016. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 349, n. 4–5, p. 551–555, doi: 10.1002/adsc.200600550, 2007.
- SAMMAKIA, T.; LATHAM, H. A. On the mechanism of oxazoline-directed metalations: Evidence for nitrogen-directed reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 61, n. 5, p. 1629–1635, doi: 10.1021/jo951556l, 1996.
- SAMMAKIA, T.; LATHAM, H. A.; SCHAAD, D. R. Highly diastereoselective *ortho* lithiations of chiral oxazoline-substituted ferrocenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 1, p. 10–11, doi: 10.1021/jo00106a005, 1995.
- SANTOS, F. M.; BATISTA, J. H. C.; VESSECCHI, R.; CLOSOSKI, G. C. Directed functionalization of cyano-substituted furans and thiophenes with $\text{TPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. **Synlett**, v. 26, n. 20, p. 2795–2800, doi: 10.1055/s-0035-1560586, 2015.

SCHWEKENDIEK, K.; GLORIUS, F. Efficient oxidative synthesis of 2-oxazolines. **Synthesis**, n. 18, p. 2996-3002, doi: 10.1055/s-2006-950198, 2006.

SHILAI, M., KONDO, Y., SAKAMOTO, T. Selective metallation of thiophene and thiazole rings with magnesium amide base. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 4, p. 442-444, doi:10.1039/b007376h, 2001.

SMITH, M. B. **Organic Synthesis**. New York: Mcgraw-Hill, 1994.

SNIECKUS, V. Directed *ortho* metalation. Tertiary amide and *O*-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. **Chemical Reviews**, v. 90, n. 6, p. 879-933, doi: 10.1021/cr00104a001, 1990.

SURRY, D. S.; FOX, D. J.; MACDONALD, S. J. F.; SPRING, D. R. Aryl-aryl coupling via directed lithiation and oxidation. *Chemical Communications*, v. 20, p. 2589-2590, doi: Surry, D. S., Fox, D. J., Macdonald, S. J. F., & Spring, D. R. (2005). Aryl-aryl coupling via directed lithiation and oxidation. **Chemical Communications**, v 20, p. 2589-2590, doi:10.1039/b501939g, 2005.

TAN, L. T.; WILLIAMSON, R. T.; GERWICK, W. H.; WATTS, K. S.; MCGOUGH, K.; JACOBS, R. J. Cis,cis-and trans,trans-ceratospongamide, new bioactive cyclic heptapeptides from the Indonesian red alga *Ceratodictyon spongiosum* and symbiotic sponge *Sigmatocia symbiotica*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 2, p. 419-425, doi: 10.1021/jo991165x, 2000.

TEIXEIRA, R. R.; PEREIRA, W. L.; TOMAZ, D. C.; OLIVEIRA, F. M.; GIBERTI, S.; FORLANI, G. Synthetic analogues of the natural compound cryphonectric acid interfere with photosynthetic machinery through two different mechanisms. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 23, p. 5540-5549, doi: 10.1021/jf400698j, 2013.

THOMPSON, A.; CORLEY, E. G.; HUNTINGTON, M. F.; GRABOWSKI, E. J. J.; REMENAR, J. F.; COLLUM, D. B. Lithium ephedrate-mediated addition of a lithium acetylide to a ketone: Solution structures and relative reactivities of mixed aggregates underlying the high enantioselectivities. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 9, p. 2028-2038, doi: S0002-7863(97)01379-6, 1998.

TURCK, A.; PLÉ, N.; MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 2: Metallation of pyrimidines, pyrazines, pyridazines and benzodiazines. **Tetrahedron**, v. 57, n. 21, p. 4489-4505, doi: 10.1016/s0040-4020(01)00225-3, 2001.

WAKEFIELD, B. J. **The Chemistry of Organolithium Compounds**, Oxford: Pergamon, 1974.

WANG, Y-H.; LEE, H-T.; SUEN, M-C. Syntheses and structures of Ag(I) complexes containing 1,4-bis(4,5-dihydro-2-oxazolyl)benzene. **Polyhedron**, v. 27, n. 4, p. 1177-1184, doi: 10.1016/j.poly.2008.01.001, 2008.

WILSON, Z. E.; FENNER, S.; LEY, S. V. Total syntheses of linear polythiazole/oxazole Plantazolicin A and its biosynthetic precursor Plantazolicin B. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 4, p. 1284–1288. doi:10.1002/anie.201410063, 2014.

WITTIG, G.; FUHRMANN, G. Über das Verhalten der halogenierter Anisole gegen Phenyl-lithium (V. Mitteil. Über die Reaktionsweise des Phenyl-lithiums). **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B series)**, n. 71, n. 9, p. 1903-1912, doi: 10.1002/cber.19400731114, 1940.

WITTE, H.; SEELINGER, W. Cyclische imidsäureester aus nitrilen und aminoalkoholen. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 6, p. 996-1009, doi: 10.1002/jlac.197419740615, 1974.

WOLINSKA, E. Asymmetric Henry reactions catalyzed by copper (II) complexes of chiral 1,2,4-triazine-oxazoline ligands: the impact of substitution in the oxazoline ring on ligand activity. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 25, n. 15, p. 1122–1128, doi: 10.1016/j.tetasy.2014.06.019, 2014.

YANG, J.; XIAO, J.; CHEN, T.; HAN, L-B. Nickel-catalyzed phosphorylation of phenol derivatives via C–O/P–H cross-coupling. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 9, p. 3911-3916, doi: 10.1021/acs.joc.6b00289, 2016.

YOUN, S. W.; SONG, H. S.; PARK, J. H. NHC-catalyzed oxidative cyclization reaction for the synthesis of 3-substituted phthalides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 15, p. 2388–2393, doi: 10.1039/C3OB42546K, 2014.

ZENG, T.; YANG, L.; HUDSON, R.; SONG, G.; MOORES, A. R.; LI, C-J. Fe₃O₄ Nanoparticle-supported copper(I) Pybox catalyst: Magnetically recoverable catalyst for enantioselective direct-addition of terminal alkynes to imines. **Organic Letters**, v. 13, n. 3, p. 442–445, doi: 10.1021/ol102759w, 2011.

ZHAO, Y.; ZHAI, L-L.; LV, G-C.; ZHOU, X.; SUN, W-Y. Silver(I) complexes with oxazoline-containing bidentate ligands: Syntheses, structures and properties. **Inorganica Chimica Acta**, v. 392, p. 38-45, doi: 10.1016/j.ica.2012.06.035, 2012.

ZHANG, S. M.; PATTACINI, R.; BRAUNSTEIN, P. Reactions of a phosphinoimino-thiazoline-based metalloligand with organic and inorganic electrophiles and metal-induced ligand rearrangements organometallics. **Organometallics**, v. 29, n. 24, p. 6660–6667, doi: 10.1021/om100466n, 2010.