

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Funcionalização dirigida de 2-oxazolinas e dioxinonas utilizando bases mistas de lítio-magnésio

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: João Henrique Carvalho Batista

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 28/08/2015. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2015

RESUMO

BATISTA, J. H. C. **Funcionalização dirigida de 2-oxazolinas e dioxinonas utilizando bases mistas de lítio-magnésio.** 2015. 234f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Desde sua descoberta, os reagentes organometálicos tem sido amplamente utilizados em estudos metodológicos para preparação de novas substâncias orgânicas e na síntese de moléculas bioativas. De maneira geral, a escolha pelo uso de determinado reagente organometálico envolve o conhecimento de sua natureza química bem como de sua reatividade. Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar a reatividade de novos reagentes mistos de magnésio e de lítio na funcionalização de 2-oxazolinas e dioxinonas, que são importantes intermediários na síntese de substâncias bioativas. No caso das 2-oxazolinas, embora as reações de troca iodo-magnésio nos substratos iodados não tenham levado aos resultados esperados, um estudo complementar, envolvendo a base $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, levou ao desenvolvimento de uma nova metodologia de funcionalização de halofenil-2-oxazolinas. Neste estudo, após a etapa de metalação, os reagentes organometálicos puderam ser reagidos com diferentes eletrófilos, levando aos produtos em bons rendimentos. Além disso, após uma etapa de transmetalation com cloreto de zinco, os intermediários puderam ser arilados através de reações de acoplamento cruzado. De forma similar, na sequência do trabalho, a funcionalização de uma série de piridino-oxazolinas com $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi também avaliada, levando aos produtos desejados com um interessante controle da quimio- e da regiosseletividade. Na etapa final do projeto, foi realizado um estudo sobre a funcionalização de dioxinonas, que são importantes precursores da síntese de produtos naturais. Nestes estudos, a dibase mista de lítio-magnésio $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ levaram aos produtos *ortho*-funcionalizados com grande seletividade. O sucesso desta metodologia nos motivou a realizar também investigações preliminares sobre a síntese de um análogo da caramboxina, um produto natural de grande interesse farmacológico.

Palavras-chave: 1. metalação. 2. 2-oxazolinas. 3. dioxinonas. 4. reagentes organometálicos. 5. regiosseletividade.

Introdução

1. Introdução

Historicamente, o grande avanço atual experimentado pela síntese orgânica teve inicio a partir de meados do século XIX, destacando-se a síntese da uréia por Frederich Wohler em 1828, e a síntese do corante mauveína por Willian Perkin em 1856. Com isso, a síntese orgânica desenvolveu-se mais rapidamente na segunda metade do século XX, devido à descoberta de novas reações, principalmente reações de formação de ligação carbono-carbono e o avanço dos reagentes organometálicos preparados a partir de metais de transição. Devido às novas descobertas, milhares de novos compostos são desenvolvidos todos os anos.

Neste processo, métodos sintéticos tornam-se mais modernos e eficientes na contínua busca por moléculas biologicamente ativas para as indústrias farmacêuticas, agroquímicas e de materiais. No caso dos reagentes químicos, estes devem fornecer alta reatividade e ao mesmo tempo boa seletividade e tolerância à presença de grupos funcionais. Além disso, esses reagentes devem ter a vantagem de serem inofensivos ambientalmente e apresentarem baixo custo. Reagentes organometálicos são excelentes instrumentos para atender a esses requisitos e, portanto, são indispensáveis nos dias de hoje.

Em 1849, Frankland (FRANKLAND 1848) deu inicio aos estudos que culminaram com o desenvolvimento da química organometálica moderna através da síntese do reagente dietilzinco. Entretanto, reagentes de organomagnésio (GRIGNARD 1900) e organolítio (SCHLENK e HOLTZ, 1917; ZIEGLER e COLONIUS 1930) foram os primeiros a dominar esse ramo da química orgânica, ao invés dos organometálicos de zinco.

No início do século XIX, *Victor Grignard* sintetizou o primeiro composto organomagnésio (GRIGNARD 1900). Apartir daí, os reagentes de organomagnésio desempenharam um papel fundamental na síntese orgânica. O desenvolvimento de novos métodos na sua preparação abriu caminhos para reagentes de organomagnésio altamente funcionalizados. Na prática, a estabilidade e excelente reatividade fazem com que esses compostos de organomagnésio sejam intermediários organometálicos indispensáveis na indústria e em laboratórios acadêmicos. Como ilustrado na **Figura 1**, a reatividade de espécies organometálicas aumenta o caráter iônico da ligação carbono-metal. Assim, foram estabelecidos caminhos alternativos na síntese orgânica para a formação de novas ligações carbono-carbono.

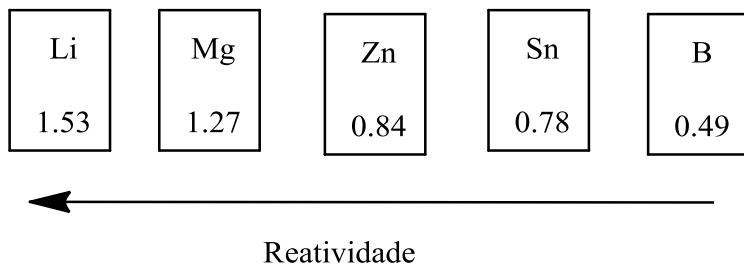


Figura 1: Diferença de eletronegatividade de alguns metais em relação ao carbono (BOUDIER et al., 2000; KNOCHEL et al., 2003).

A diversidade de substâncias organometálicas reside na diferença de polaridade de uma ligação carbono-metal, sendo esta dependente da eletronegatividade do metal em questão. Quase todos os metais da tabela periódica têm encontrado aplicações úteis na síntese organometálica, seja como catalisadores ou como reagentes. Por exemplo, compostos organolítio demonstram alta reatividade com eletrófilos como consequência do caráter altamente polar da ligação carbono-lítio. Entretanto, muitas vezes as reações devem ser realizadas a baixa temperatura (-78 °C) para serem seletivas. Em contrapartida, reagentes de Grignard têm demonstrado um caráter mais covalente na ligação C-Mg, resultando em uma maior estabilidade dos compostos organometálicos gerados. Sendo assim, muitas reações com diferentes eletrófilos podem ser conduzidas a temperatura ambiente.

1.1 Preparação de Compostos de Organomagnésio

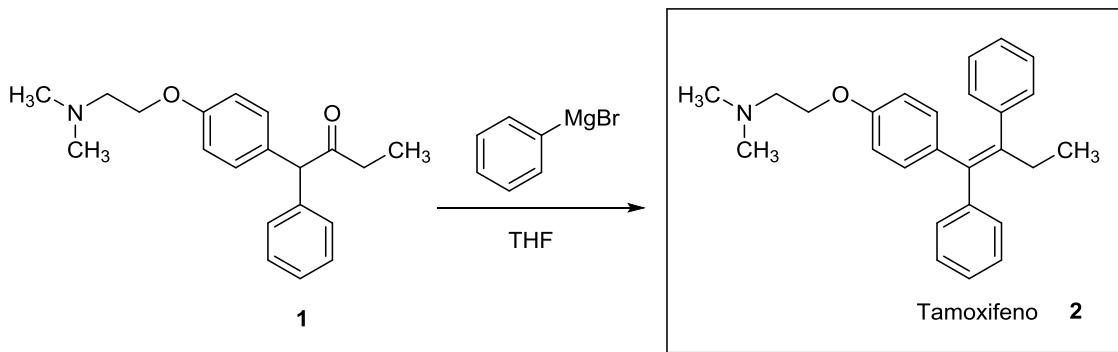
Existem três grandes métodos sintéticos para a preparação de reagentes organometálicos, são eles: (1) inserção direta de um metal entre uma ligação carbono-halogênio; (2) reação de transmetalização (3) reação de troca halogênio-metal e (4) metalação dirigida utilizando bases orgânicas como os amidetos metálicos. Sendo assim, a execução desses métodos permite preparar os reagentes organometálicos mais apropriados para realizar determinado tipo de reação (DAGOUSSET et al., 2014).

O químico Francês François Auguste Victor Grignard descobriu em 1900, que os haletos de organomagnésio são produzidos pela reação de magnésio metálico com haleto orgânico em éter seco, inspirados pela reação de Barbier. Desde a sua primeira

descoberta os reagentes de orgamagnésio tem ocupado uma posição privilegiada na síntese orgânica.

Em 1912, este pioneiro trabalho foi laureado com o Prêmio Nobel “*para a descoberta do chamado reagente de Grignard, que nos últimos anos teve um grande avanço e progresso na química orgânica*” e essa afirmação mantém verdadeira até hoje (BOUDET, 2007). A fácil preparação, boa estabilidade e alta reatividade fazem dos reagentes de Grignard uma das ferramentas mais poderosas e indispensáveis na formação de novas ligações carbono-carbono.

Uma ilustração da reação de Grignard é etapa chave na produção industrial do *Tamoxifeno* (**2**), um antagonista do receptor de estrogênio no tecido mamário que é utilizado no tratamento de câncer de mama. (Esquema 1) (HARPER e WALPOLE, 1966; BEDFORD e RICHARDSON, 1966; HELL, et al., 1978; ROBERTSON, KATZENELLENBOGEN, 1982.). Em 2004, foi o fármaco mais vendido no mundo para este tipo de tratamento.



Esquema 1: Etapa chave da produção industrial do fármaco Tamoxifeno (**2**).

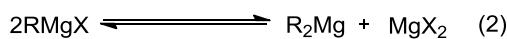
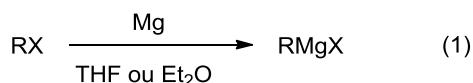
Outra considerável vantagem no uso de reagentes de Grignard é sua capacidade de sofrer reações de transmetalação com uma variedade de sais metálicos como cobre ou zinco (LIPSHUTZ e SENGUPTA, 1992) proporcionando um melhor controle em termos de estabilidade e quimiosseletividade.

Apesar de sua ampla aplicação, três aspectos específicos aumentam a dificuldade na síntese desses reagentes. No primeiro caso, muitos halogénios orgânicos reagem muito lentamente com magnésio metálico, levando a baixos rendimentos. O segundo refere-se a provável formação de subprodutos indesejáveis e/ou a decomposição térmica dos reagentes de Grignard. O terceiro é a incompatibilidade de alguns grupos funcionais

eletrofílicos e reações exotérmicas que não são fáceis de controlar durante processos industriais.

1.1.1 Inserção Oxidativa

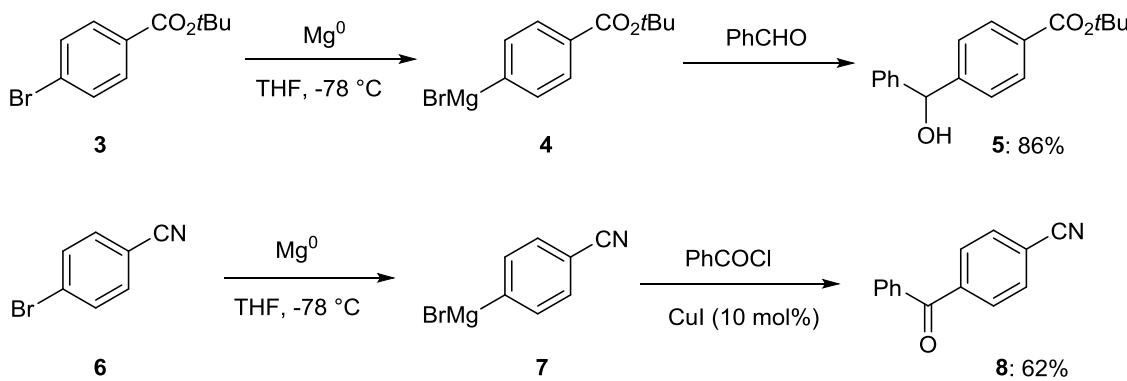
O método mais comum e utilizado para preparar reagentes organometálicos é a adição oxidativa direta de magnésio ou zinco metálico entre a ligação carbono-halogênio em solventes polares apróticos como tetraidrofurano ou éter dietílico (Esquema 2, eq. 1). Em solução, o reagente de Grignard (RMgX) está em equilíbrio (equilíbrio Schlenk, esquema 2, eq. 2) com R_2Mg e MgX_2 , dependendo da temperatura, do solvente e do haleto X^- (SCHLENK e HOLTZ, 1917).



Esquema 2: Síntese do reagente de Grignard por adição oxidativa (Eq. 1) e equilíbrio Schlenk (Eq. 2).

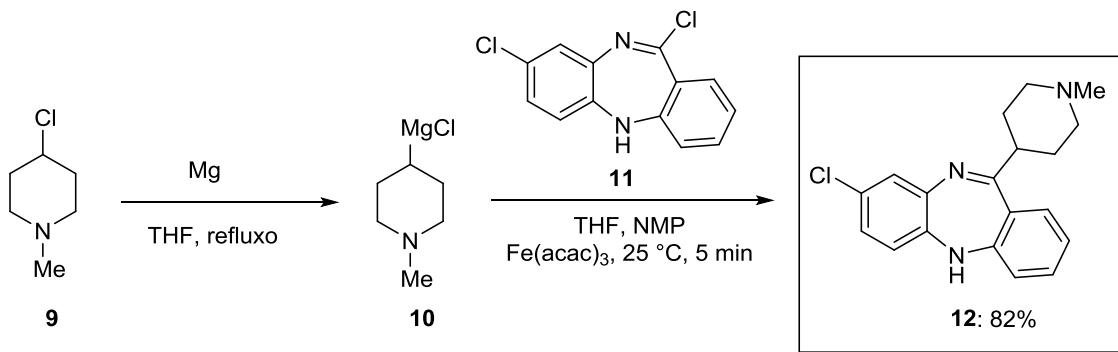
Geralmente, o magnésio metálico é coberto com uma ‘camada de óxido’ (GARST e SERIAGA, 2004). Nessas condições, a fim de reduzir o período de indução e obter uma melhor reproduzibilidade da reação, a ativação da superfície do magnésio com reagentes como 1,2 dibromoetano no início da reação é normalmente realizado (LINDSELL, 1982).

Em um estudo pioneiro, e a fim de facilitar a inserção do metal, *Rieke* preparou magnésio metálico (Mg^0) altamente ativado pelo tratamento de cloreto de magnésio com lítio na presença de 20 mol% de naftaleno. A reação de inserção ocorreu a -78 °C (RIEKE e HANSON, 1997; RIEKE, 2000; LEE, VELARDE-ORTIZ e RIEKE, 2000) e a espécie de magnésio gerada foi utilizada na preparação de diferentes funcionalizações utilizando reagentes de aril magnésio à baixas temperaturas (Esquema 3).



Esquema 3: Preparação de reagentes de Grignard funcionalizados utilizando magnésio-Rieke (Mg^0).

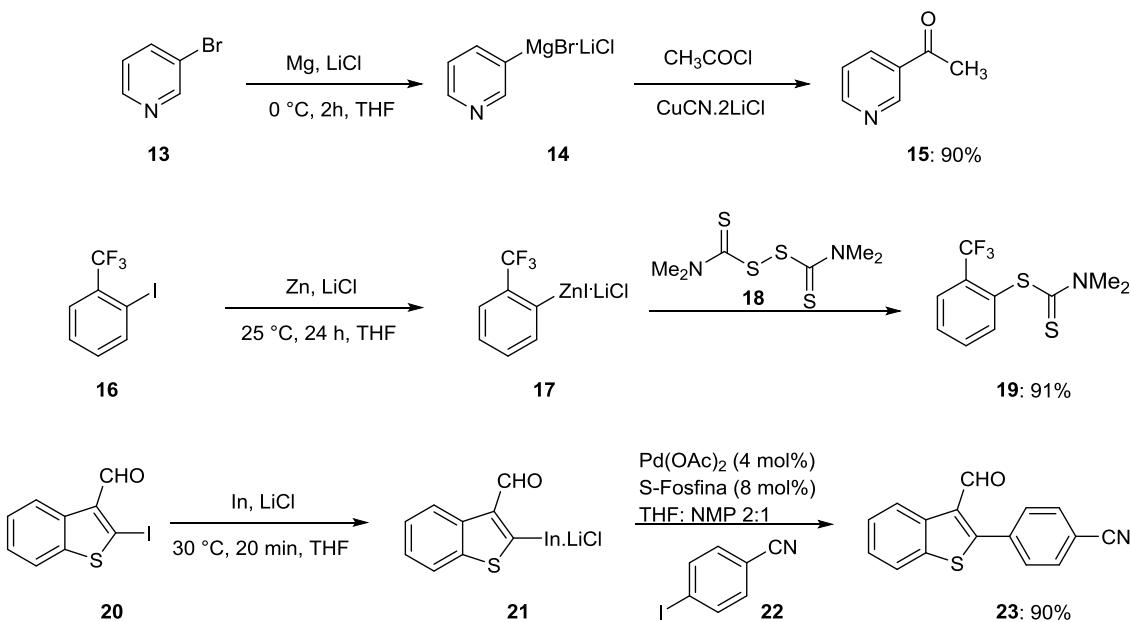
Um exemplo da utilização da reação de inserção oxidativa é na síntese de um análogo da clozapina, um antipsicótico utilizado no tratamento da esquizofrenia (Esquema 4), no qual, 4-cloro-1-metilpiperidina (**9**) em THF foi adicionado gota a gota ao magnésio metálico e aquecido sob refluxo por 1 hora para obter o reagente de Grignard **10**, que então reagindo com o cloreto de imidazol **11** em uma reação de acoplamento cruzado catalisada por ferro, fornece o análogo da clozapina **12** em 82% de rendimento (OTESSEN, EK e OLSSON, 2006; DAGOUSSET et al., 2014).



Esquema 4: Síntese de um análogo da Clozapina por inserção direta de magnésio.

Nos últimos anos, uma forma mais conveniente de inserção de metais entre ligações carbono-halogênio foi reportada por Knochel e colaboradores utilizando magnésio metálico, (METZGER, PILLER e KNOCHEL, 2008; PILLER, et al., 2008; PILLER, et al., 2009), zinco metálico (METZGER, SCHADE e KNOCHEL, 2008; KNOCHEL et al., 2011) e índio metálico (CHEN, SUN e KNOCHEL, 2009) na

presença de LiCl em THF (Esquema 5). Este sal tem diversas funções e apresenta um papel fundamental nessas reações, principalmente na solubilidade do composto organometálico formado (REICHARDT, 2003).



Esquema 5: Preparação de reagentes de organomagnésio, organozinco e organoíndio na presença de LiCl.

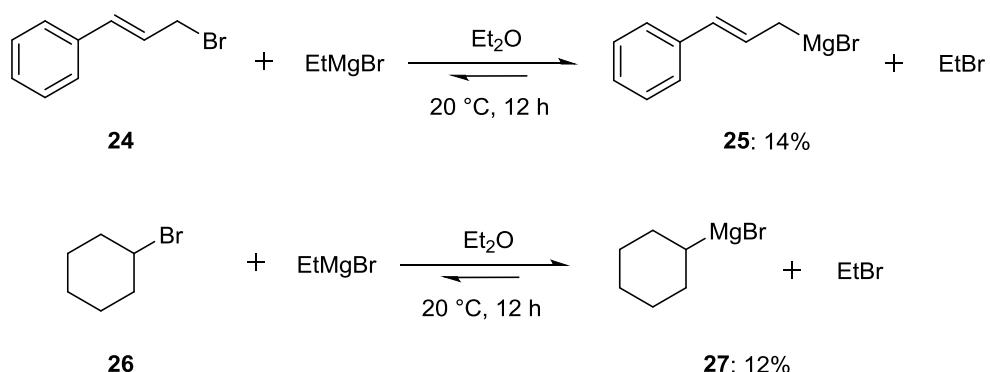
1.1.2 Preparação de Reagentes de Grignard por Reação de Troca Halogênio-Metal

Além da inserção oxidativa, uma alternativa na síntese de reagentes organometálicos é a reação de troca halogênio/metal, que pode ser usada na preparação de reagentes organometálicos funcionalizados. Essa classe de reações foi descoberta por Wittig (WITTIG, POCKELS e DROGE, 1938) e Gilman (GILMAN, LANGHAM e JACOBY, 1939; JONES e GILMAN, 1951) em 1938, e tornou-se muito importante na formação de novas ligações carbono-carbono em substratos aromáticos e heteroaromáticos a partir de halogenos orgânicos correspondentes, principalmente brometos e iodetos (TUCKER, MAJID e KNOCHEL, 1992).

Embora essas reações ocorram rapidamente, os principais inconvenientes com a utilização de reagentes de organolítio são as baixas temperaturas necessárias para estas reações e a moderada tolerância a grupos funcionais. Por outro lado, as reações de troca

halogênio-magnésio tornaram-se métodos eficientes para a preparação de novos reagentes funcionalizados com uma grande utilidade sintética (KNOCHEL et al., 2003).

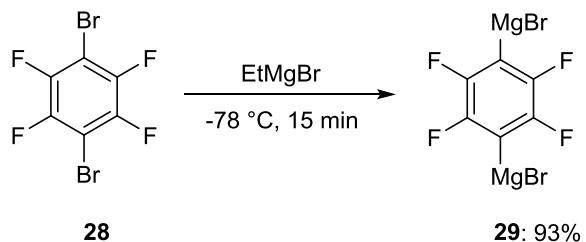
O primeiro exemplo da reação de troca halogênio-magnésio foi reportado por *Prévost* em 1931 (PRÉVOTS, 1931), com a reação do brometo de cinamila (**24**) na presença de EtMgBr produzindo o brometo de cinamila de magnésio **25** em baixo rendimento (Esquema 6). Além disso, *Urion* relatou a preparação do brometo de ciclohexil magnésio **27** de maneira semelhante (URION, 1934).



Esquema 6: Primeiros exemplos de reação de troca halogênio-magnésio.

A reação de troca halogênio-magnésio é um processo de equilíbrio que favorece a formação da espécie de organomagnésio mais estável ($\text{sp} > \text{sp}^2(\text{vinílico}) > \text{sp}^2(\text{arílico}) > \text{sp}^3(\text{primário}) > \text{sp}^3(\text{secundário})$). Por isso, a fim de deslocar o equilíbrio para o sentido desejado, a espécie de organomagnésio resultante deve ser mais estável do que o reagente de Grignard utilizado para a reação de troca.

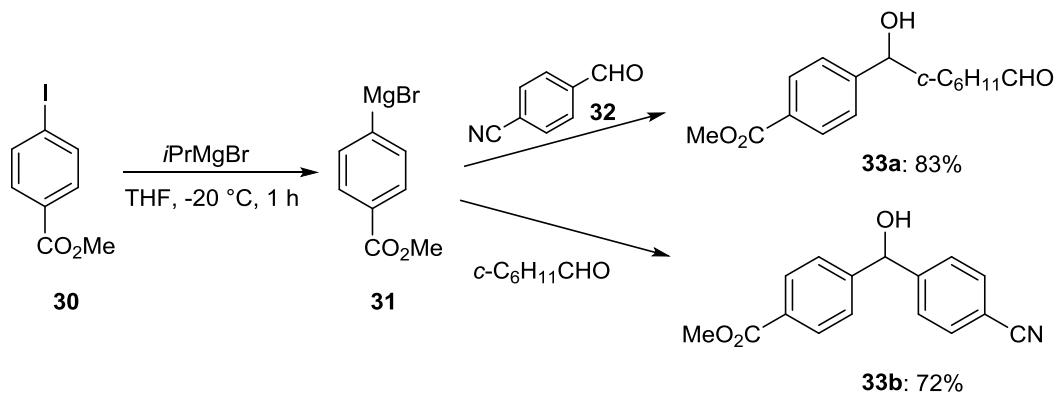
Em 1971, *Tamborskie* e *Moore* demonstraram o papel fundamental das propriedades eletrônicas dos átomos de halogênio e a velocidade de formação dos novos reagentes de Grignard na molécula orgânica (TAMBORSKI e MOORE, 1971). A ordem de reatividade ($\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} >> \text{F}$) é influenciada pela força da ligação halogênio-carbono, pela eletronegatividade e polarizabilidade do haleto. Além disso, foi também demonstrado que a velocidade de troca halogênio-magnésio depende da presença de substituintes eletronegativos. Um exemplo é na reação da 1,4-dibromo-2,3,5,6-tetrafluorobenzeno (**28**) que é convertida rapidamente na espécie 1,4-dimagnésio **29** utilizando EtMgBr (Esquema 7).



Esquema 7: Reação de troca bromo-magnésio em compostos poli-halogenados.

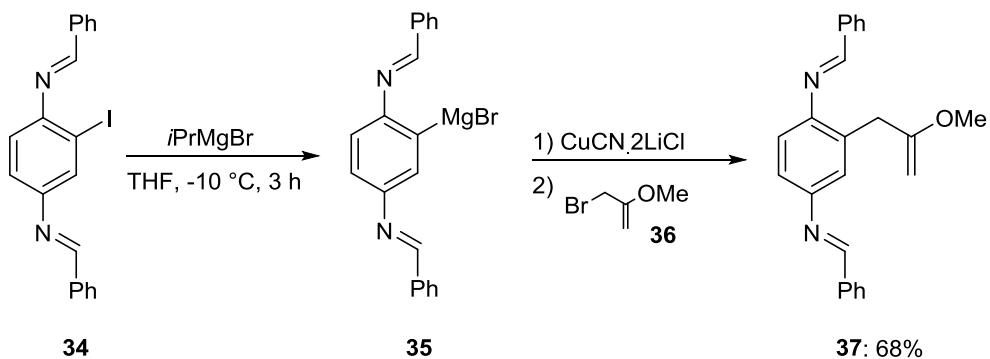
Esses primeiros estudos demonstraram o grande potencial sintético das reações de troca halogênio-magnésio (BOLM e PUPOWICZ, 1997). Em 1998, *Knochel* relatou a possibilidade de realizar reações de troca I/Mg a baixas temperaturas em compostos aromáticos e heteroaromáticos, na presença de grupos funcionais sensíveis, resultando na preparação de reagentes de Grignard funcionalizados (BOYMOND et al., 1998; VARCHI et al., 2001; KNOCHEL et al., 2003). Foi assim demonstrado que iodetos de arila funcionalizados reagem rapidamente em THF com *iPrMgBr* ou *iPrMgCl* em temperaturas inferiores 0 °C, levando a uma variedade de iodetos de magnésio funcionalizados (BOYMOND et al., 1998).

Grupos funcionais sensíveis como nitrilas, ésteres ou amidas são tolerados neste tipo de reação. Como característica principal, o tratamento de metil 4-iodobenzoato (**30**) com *iPrMgBr* em THF a -20 °C por 1 h gera o reagente de Grignard funcionalizado **31**, que é estável por várias horas em temperaturas abaixo de -10°C, e reage facilmente com aldeídos a -20 °C formando os álcoois esperados **33 a,b** em 72 e 83% de rendimento respectivamente (Esquema 8).



Esquema 8: Reações de troca iodo-magnésio com aldeídos.

Outro exemplo na utilização das reações de troca halogênio-metal ocorreu com a *bis* imina **34** que foi submetida a uma reação de troca iodo-magnésio com *iPrMgBr* a -10 °C por 3h gerando a espécie de magnésio **35** e a transmetalização com CuCN.2LiCl e alilação com brometo de 2-metóxi de alila formando a *bis*-imina **37** com 68% de rendimento (Esquema 9).



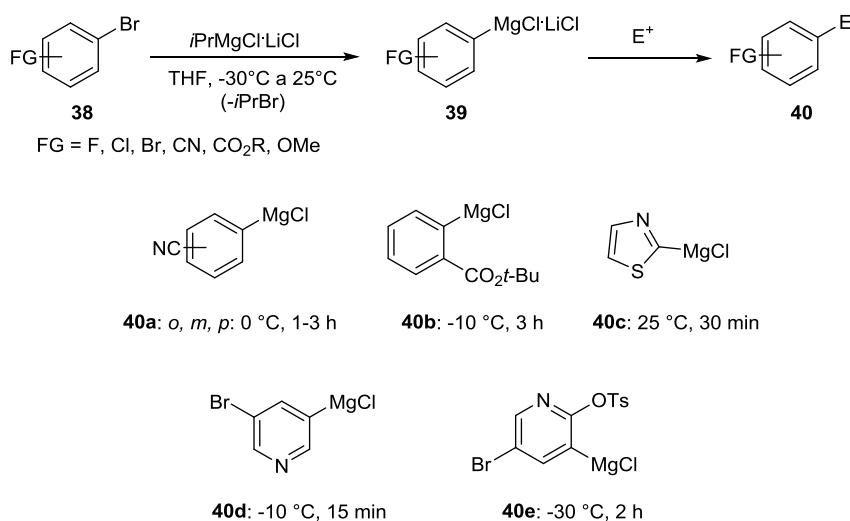
Esquema 9: Reações de troca iodo-magnésio com diferentes eletrófilos.

É importante ressaltar que as reações de troca Br/Mg, embora mais lentas que as reações I/Mg, são suficientemente rápidas em temperaturas abaixo de 0 °C para a preparação de brometos de magnésio funcionalizados, que toleram grupos retiradores de elétrons. Então, a reação de troca Br/Mg é adequada na preparação de reagentes de Grignard que toleram grupos funcionais sensíveis.

A velocidade de troca depende fortemente da densidade eletrônica do anel aromático. Assim, enquanto a bromopentafluorbenzeno leva 30 min a -78 °C para que ocorra a reação de troca Br/Mg, a 1-bromo-2,4,5-trifluorbenzeno, o tempo reacional é de 1 hora a -10 °C para a total conversão no organomagnésio correspondente (ABARBRI, DEHMEL e KNOCHEL, 1999; ABARBRI et al., 2000).

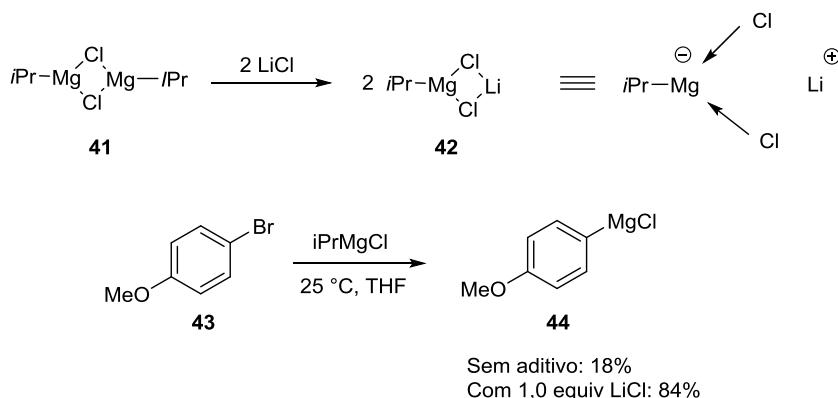
No entanto, alguns brometos de arila não ativados não reagem a uma velocidade suficiente mesmo a temperatura ambiente, limitando a utilização desses reagentes de Grignard (KNOCHEL et al., 2003; BARL et al., 2014; KLATT et al., 2014).

Devido a estes inconvenientes reacionais e com o objetivo de gerar reagentes mais solúveis e reativos, *Knochel* e *Krasovskiy* (KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2004) realizaram um estudo no qual adicionaram diferentes sais de lítio como LiBr, LiBF₄, LiClO₄, LiI e LiCl ao *iPrMgCl* e verificaram que a adição de LiCl ao reagente de Grignard apresentou melhores resultados, que os obtidos em reações de troca bromo-magnésio (Esquema 10).



Esquema 10: Reação de troca Br/Mg mediadas com LiCl em haletos aromáticos e heteroaromáticos (KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2004; REN e KNOCHEL, 2006).

Neste estudo, especulou-se que o papel do LiCl no turbo Grignard seria para ativar o *i*-PrMgCl e aumentar a nucleofilicidade do grupo *iso*-propil, pois, formação do intermediário *i*-PrMgCl₂⁻ Li⁺, confere um caráter “ato” ao reagente formado (*i*-PrMgCl·LiCl) e a razão para acelerar essas reações são que os agregados poliméricos do *i*-PrMgCl são quebrados pelo LiCl aumentando a reatividade e a solubilidade das espécies de Mg (Esquema 11).



Esquema 11: Reação de troca bromo-magnésio com LiCl.

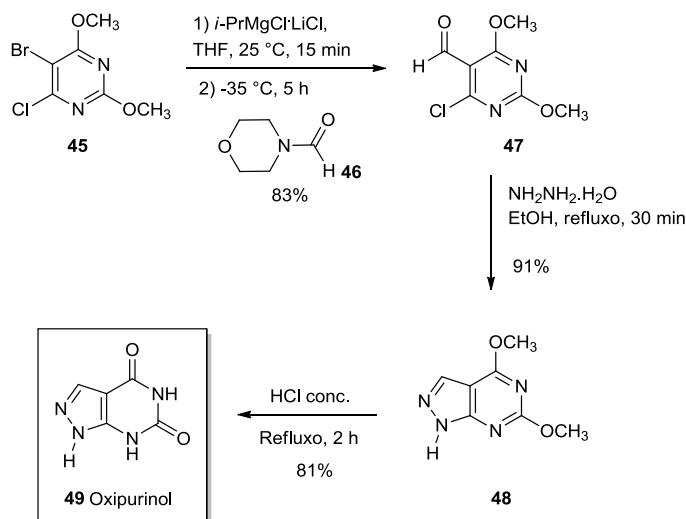
Outro fator importante, responsável pelo rendimento reacional quando o *i*-PrMgCl·LiCl é utilizado em reações de troca, é a minimização dos subprodutos de eliminação. Hauk e colaboradores constataram que a presença de LiCl diminui

drasticamente a reação de eliminação (HX) e, consecutivamente, maiores conversões em reações de troca bromo-magnésio (HAUK, LANG e MURSO, 2006; MURSO e RITTMEYER, 2006).

Este promissor reagente (conhecido como turbo-Grignard) tem sido muito utilizado, não somente em acelerar reações de troca halogênio (ou sulfóxido) magnésio, como também em uma gama de aplicações sintéticas em laboratório, assim como a sua utilização em larga escala em processos industriais (REN, KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2005; SAPOUNTZIS et al., 2005; BARON e KNOCHEL, 2005).

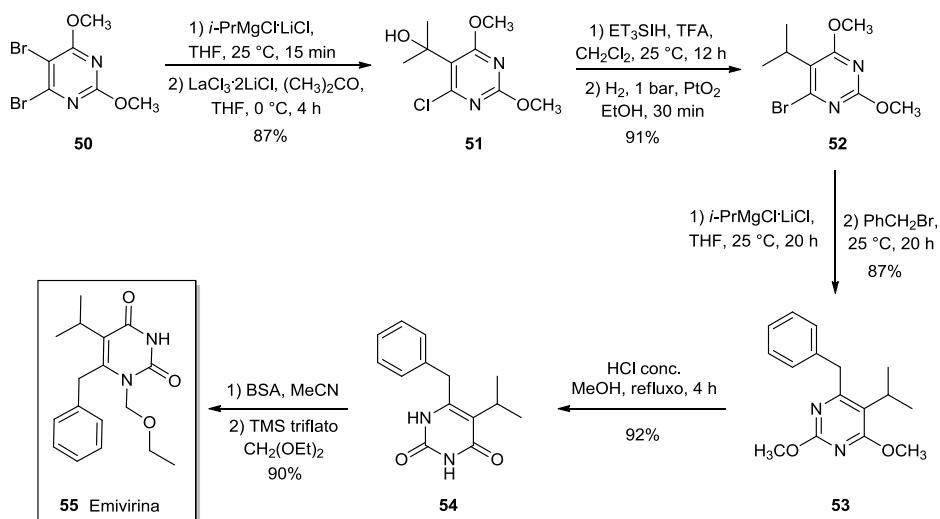
Devido a grande importância desse reagente, Paul Knochel foi laureado com o prêmio da Enciclopédia de Reagentes para a Síntese Orgânica pelo desenvolvimento do $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$, onde os interesses desse reagente incluem o desenvolvimento de novos reagentes organometálicos, métodos para a sua utilização em síntese orgânica, catálise assimétrica e síntese de produto natural (BRUCKL et al., 2010).

Um exemplo da utilização do $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em reações de troca halogênio-metal, é na síntese total do oxipurinol e da emivirina, (BOUDET e KNOCHEL, 2006) que são compostos que contém em seu esqueleto base unidades de uracila, e essas unidades estão presentes no DNA e estão relacionadas em produtos naturais, (SAKAMOTO et al., 1996; LAGOJA, 2005) sendo que as uracilas são estruturas privilegiadas na descoberta de fármacos (NEWKOME e PANDLER, 1982) e são amplamente utilizadas no tratamento de câncer (Esquema 12).



Esquema 12: Síntese do oxipurinol 49.

Oxipurinol **49** (NAGAMATSU, FUJITA, ENDO, 2000) é um inibidor da xantina oxidase que é um metabólito ativo do fármaco allopurinol. Em casos de doenças renais este metabólito acumula-se até níveis tóxicos. Já a emivirina **55** é um inibidor da transcriptase reversa. Nos últimos anos, várias alternativas para a síntese de análogos da emivirina **55**, estão sendo estudados, pois esses inibidores têm como alvo o retrovírus HIV-1(Esquema 13).



Esquema 13: Síntese da Emivirina **55**.

1.1.3 Reações de metalação com amidetos de magnésio.

Outra possibilidade que favorece a geração de reagentes organometálicos são as reações de metalação dirigida, utilizando amidetos metálicos ou organometálicos alquílicos (Snieckus, 1990). Desde o trabalho pioneiro dos grupos de pesquisa de Gilman, (GILMAN, LANGHAM e JACOBY, 1939) , Wittig (WITTIG e FUHRMANN, 1940) e Snieckus, (MACKLIN, PANTELEEV e Snieckus, 2008) a metalação *ortho*-dirigida (do inglês, DoM – *Directed ortho-metallation*) tem sido amplamente utilizada na funcionalização regiosseletiva de compostos aromáticos e heteroaromáticos.

Bases de lítio, como alquil lítio (RLi) e amidetos de lítio (R_2NLi) já são tradicionalmente utilizadas para realizar desprotonação em anéis aromáticos e heteroaromáticos (MULVEY et al., 2007; L'HELGOUAL'CH et al., 2008; CHEVALLIER e MONGIN, 2008; CHEVALLIER e MONGIN, 2013; MARQUISE et al., 2014; MONGIN et al., 2015). Algumas bases de lítio são apresentadas na Figura 2.

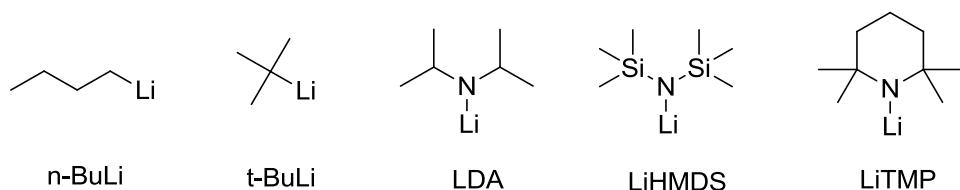
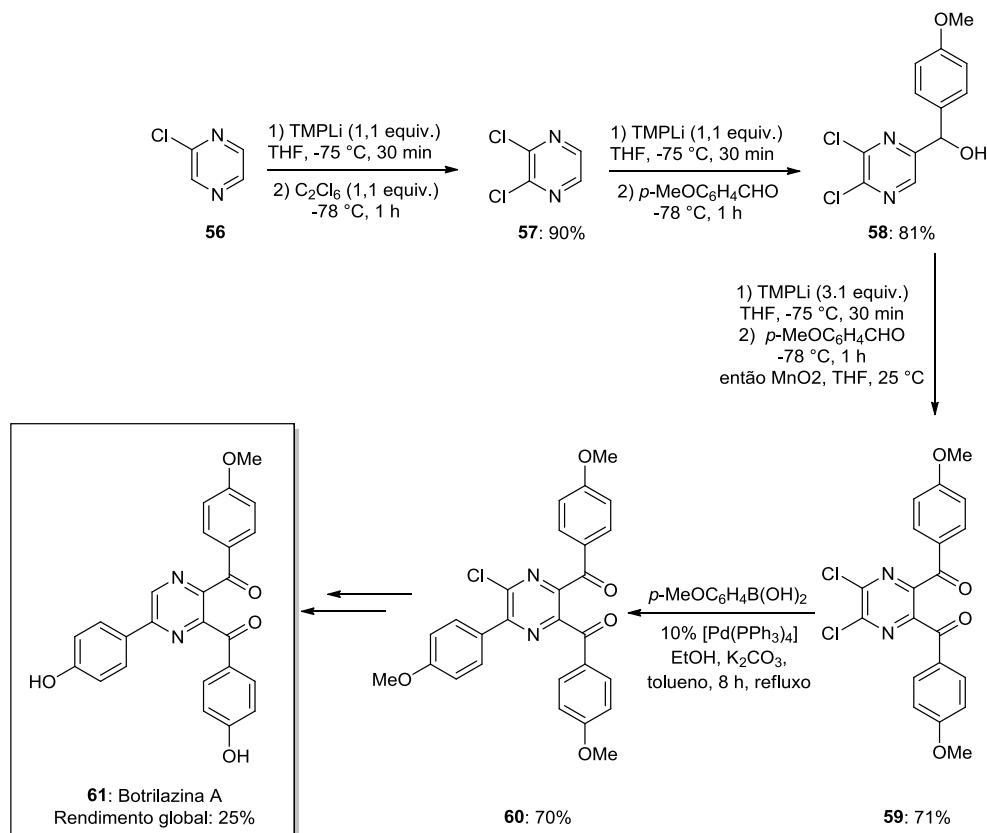


Figura 2: Algumas Bases de Lítio.

A ativação de arenos utilizando bases de lítio já foi empregada como etapa chave na síntese de diversas moléculas com atividade biológica. Um exemplo, é a síntese da botrilazina A (Esquema 14), (BURON et al., 2005) um alcaloide pirazínico que demonstra citotoxicidade contra células tumorais humanas.



Esquema 14: Síntese total da botrilazina A.

No entanto, como já apresentado anteriormente, os intermediários de organolítio apresentam alguns inconvenientes, como baixa tolerância a grupos funcionais sensíveis

(éster, nitro, ciano, etc.), e a necessidade de baixas temperaturas para que a reação seja seletiva, o que dificulta a reprodução das reações em escala industrial.

Além disso, a baixa estabilidade dos amidetos de lítio em soluções de THF à temperatura ambiente requer geração *in situ* desses reagentes (EATON et al., 1987; KRASOVSKIY, KRASOVSKAYA e KNOCHEL 2006). Para contornar tais inconveniências, o uso de bases do tipo magnésio é uma boa opção (HENDERSON e KERR, 2001; EATON et al., 1987; EATON et al., 1987; EATON e MARTIN, 1988).

Em 1947, Hauser e Walker relataram a utilização de amidetos de magnésio **R₂NMgX** (**62**), **R₂NMgR'** (**63**) e **(R₂N)₂Mg** (**64**), conhecidas como bases de Hauser (Figura 3) (HAUSER e WALKER, 1947; ZHANG e EATON, 2002; EATON et al., 2003; GARCÍA-ALVAREZ et al., 2008;).

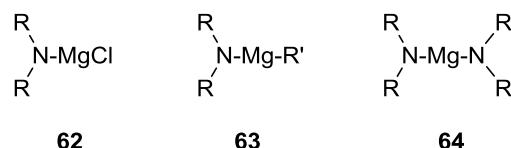
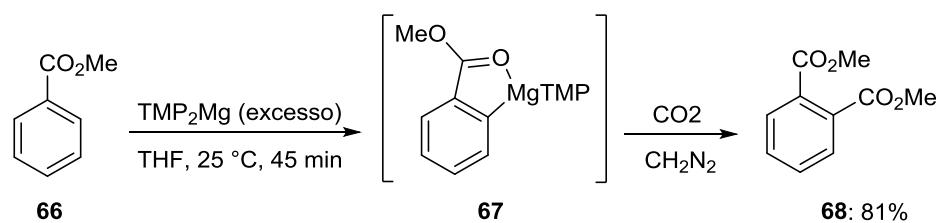


Figura 3: Amidetos de Magnésio (Bases de Hauser).

Estas bases tornaram-se, desde então, bastante promissoras (HENDERSON e KERR, 2001). Eaton e colaboradores, demonstraram o potencial das bases Hauser na *ortho*-magnesiação de compostos aromáticos (Esquema 15).

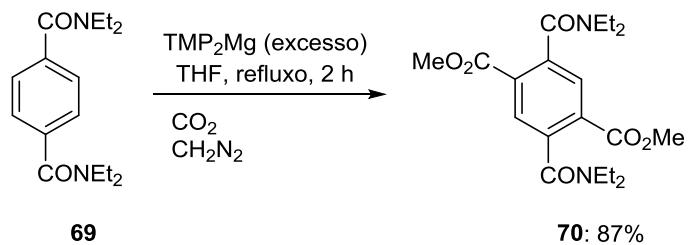


Esquema 15: *Ortho*-magnesiação seletiva do benzoato de metila com TMP_2Mg .

Desta forma, a reação de metalação do benzoato de metila (**66**) foi realizada a 25 °C com excesso de TMP_2Mg em THF para fornecer o intermediário de magnésio **67**, e após adição de dióxido de carbono e diazometano forneceu o ftalato de dimetila **68** em

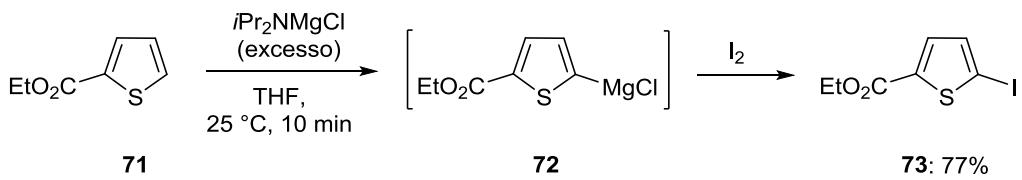
81% (Esquema 15). (EATON, LEE, e XIONG, 1989; EATON, XIONG e GILARDI, 1993).

Outro exemplo da utilização da base de Hauser foi a reação entre *N,N,N',N'*-tetraetilbenzeno-1,4-dicarboxiamida (**69**) com TMP_2Mg (excesso, THF, refluxo, 2 h) seguido pela carboxilação e esterificação formando o tereftalato **70** em 87% de rendimento (Esquema 16) (EATON, LEE e XIONG, 1989; EATON, XIONG e GILARDI, 1993).



Esquema 16: *Orto*-magnesiação seletiva da dicarboxiamida com TMP_2Mg .

Em 1995, Mulzer e colaboradores reportaram a funcionalização regiosseletiva da carboxamida piridina e carbamatos utilizando-se a TMPPMgCl como agente de metalação (SCHLECKER et al., 1995; SCHLECKER et al., 1995). Mais tarde, Kondo e colaboradores, estenderam este método de funcionalização regio e quimiosseletiva para anéis heterocíclicos como indóis (KONDO, YOSHIDA e SAKAMOTO, 1996), tiofenos, carboxilatos e tiazóis (Esquema 17) (SHILAI, KONDO e SAKAMOTO, 2001).

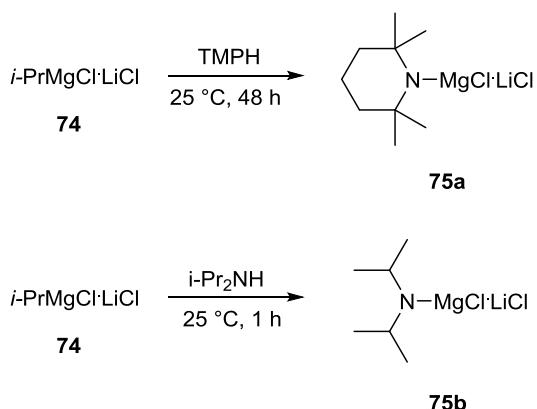


Esquema 17: Magnesiação do 2-carbetoxitiofeno (**71**) utilizando $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$, seguido por iodólise.

Apesar de pioneiro, este extensivo estudo realizado por Eaton e colaboradores, Mulzer e colaboradores, entre outros, na magnesiação direta de arenos e heteroareenos, as bases de Hauser, demonstrem várias limitações. Uma grande desvantagem é a baixa

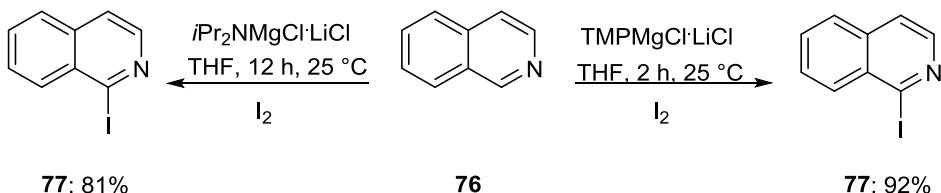
solubilidade em solventes orgânicos comumente utilizados e o excesso do amideto de magnésio (2-12 equiv) é necessário para alcançar altas conversões (SCHLECKER et al., 1995a; SCHLECKER et al., 1995b), com isso subsequentes reações com eletrófilos (8-10 equiv). (OOI, UEMATSU e MARUOKA 2003).

Devido aos inconvenientes apresentados pelas bases de Hauser, o desenvolvimento acessível de uma base de magnésio altamente solúvel com uma grande eficiência seria desejável. Em 2006, *Knochel* e colaboradores publicaram o desenvolvimento de amidetos mistos de lítio e magnésio do tipo $R_2NMgCl \cdot LiCl$ (**75a,b**) (KRASOVSKIY, KRASOVSKAYA e KNOCHEL, 2006), obtidos pela reação do *i*-PrMgCl·LiCl (KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2004; REN, KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2004; REN, KRASOVSKIY e KNOCHEL, 2005) com di-*isopropilamina* ou 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH) em THF (Esquema 18). Esta nova geração de bases possui uma excelente basicidade, ótima solubilidade e excelente estabilidade térmica em THF, permitindo seu armazenamento por um longo período.



Esquema 18: Preparação de amidetos de Li/Mg do tipo $R_2NMgCl \cdot LiCl$.

Em um estudo preliminar, foi investigada a magnesiação da isoquinolina na presença de bases do tipo $R_2NMgCl \cdot LiCl$. Assim, a reação do substrato com 2 equiv de **75b** durante 12 h à 25°C levou, após a etapa de iodólise, ao isolamento da iodoisoquinolina **77** em 81% de rendimento. Em contraste, a base estericamente mais impedida TMPMgCl·LiCl levou a completa magnesiação do mesmo substrato em 2 h a 25 °C utilizando-se apenas 1,1 equivalentes da base. Após a reação com iodo, o produto **77** foi isolado em 92% de rendimento (Esquema 19). (KRASOVSKIY, KRASOVSKAYA e KNOCHEL, 2006).



Esquema 19: Magnesiação da isoquinolina com $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

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 4).

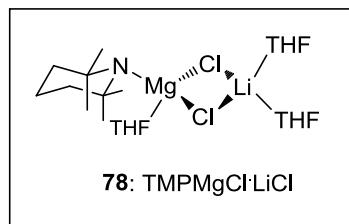
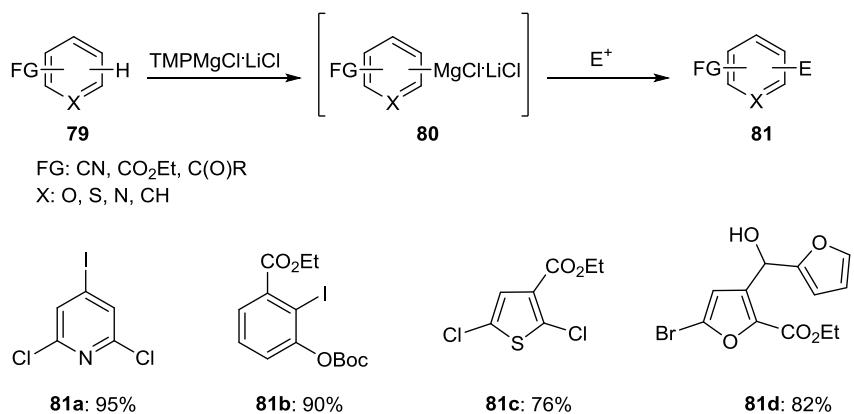


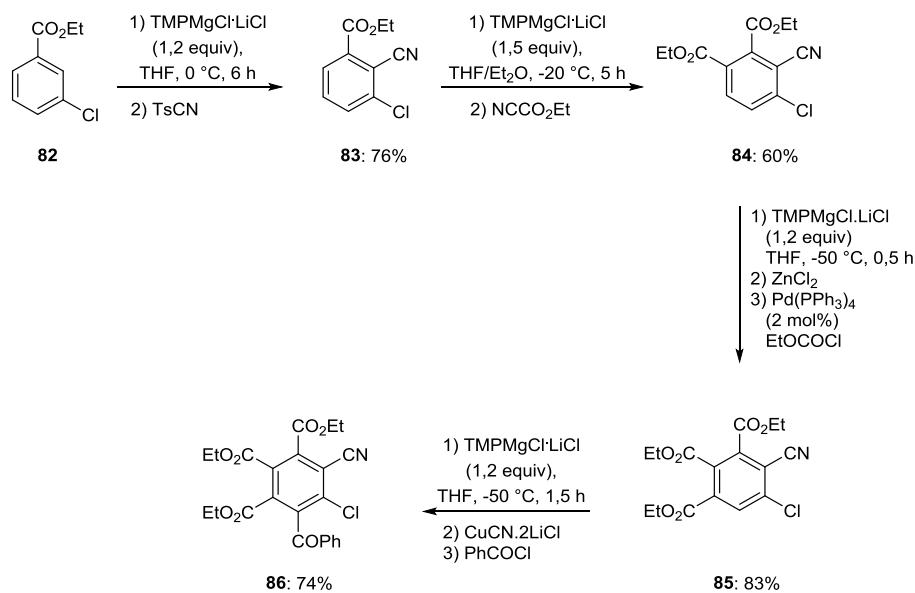
Figura 4: Preparação da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (75) .

Essas bases são capazes de desprotonar muitos compostos aromáticos e heteroaromáticos, favorecendo a magnesiação regiosseletiva de diferentes substratos, a fim de reagirem-se com uma grande variedade de eletrófilos (Esquema 20) (BOUDET, LACHS e KNOCHEL, 2007; BOUDET, DUBBAKA, KNOCHEL, 2008; MOSRIN e KNOCHEL, 2008; LIN, BARON e KNOCHEL, 2006; STOLL e KNOCHEL 2008).



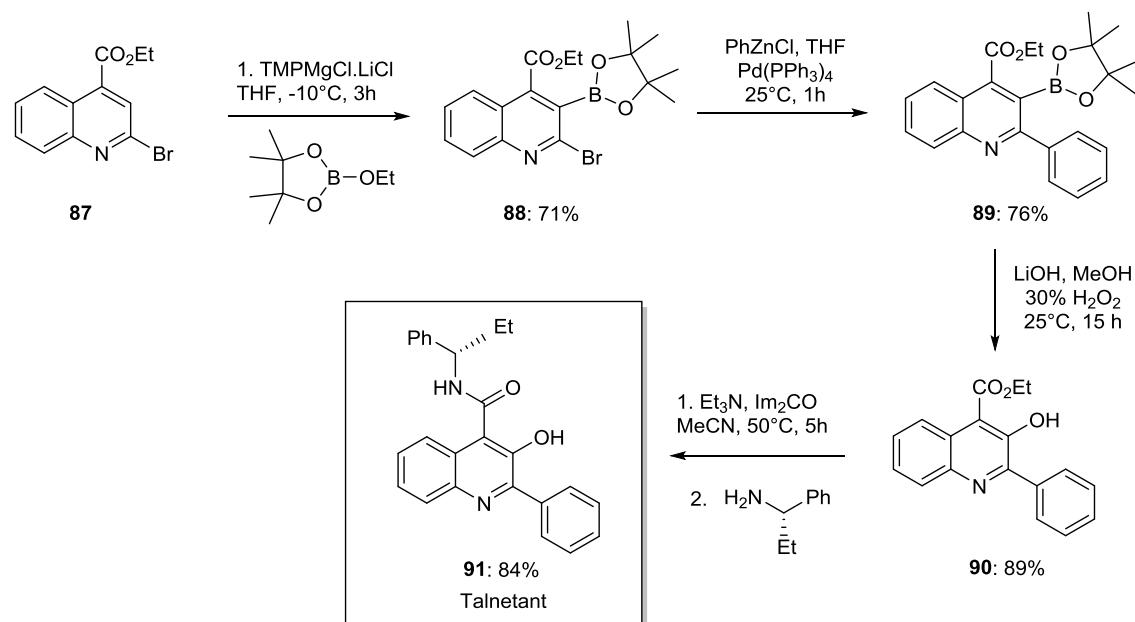
Esquema 20: Esquema geral da magnesiação de arenos e heteroareenos utilizando $\text{TMMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Outro ponto a ser destacado nessas reações utilizando a $\text{TMMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, são que essas metodologias tem sido um sucesso mediante sucessivas reações de metalação, permitindo acesso a novos reagentes aromáticos e heteroaromáticos contendo grupos funcionais sensíveis como éster, nitrila ou cetona (Esquema 21) (CLAYDEN, STIMSON e KEENAN, 2006). Um exemplo desta aplicação pode ser vista no esquema abaixo (Esquema 21), onde um composto benzênico hexassubstituído foi obtido a partir de quatro metalações consecutivas.



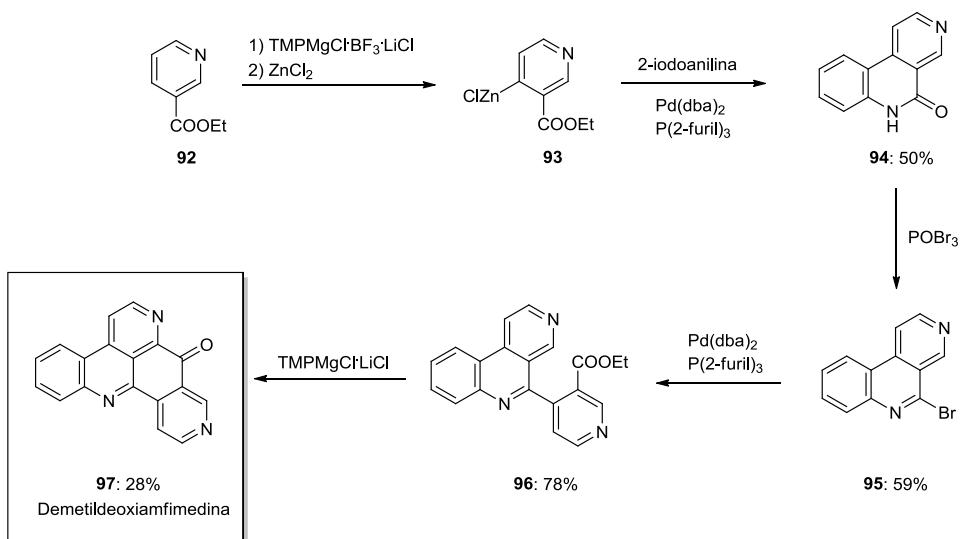
Esquema 21: Preparação do benzeno hexasubstituído realizado por quatro magnesiações consecutivas com a $\text{TMMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Após os primeiros relatos sobre a utilização da $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, em compostos aromáticos e heteroaromáticos, Boudet e colaboradores, utilizou esse reagente em uma das etapas reacionais na síntese total do talnetant, um antagonista do receptor NK_3 , demonstrando a aplicabilidade desse reagente na síntese de agentes terapêuticos. (Esquema 22) (BOUDET, LACHS e KNOCHEL, 2007).



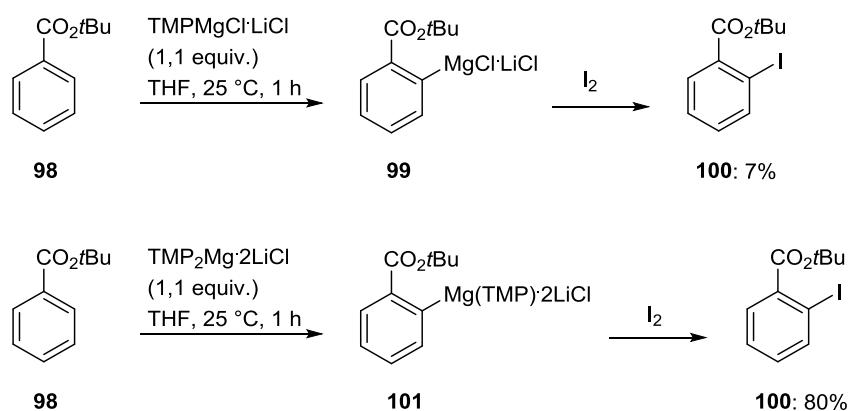
Esquema 22: Síntese total do talnetant.

Recentemente, foi publicado por Melzer e colaboradores a síntese total da demetil-deoxiam-fimedina (97), (MELZER, PLODEK e BRACHER, 2014) um alcalóide marinho com importantes atividades biológicas, como, por exemplo, atividade citotóxica, antibacteriana, antiviral, antifúngica, antiparasitária e inseticida (DELFOURNE e BASTIDE, 2003). Nesta síntese foi utilizada as bases de Knochel-Hauser ($\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$) em duas etapas reacionais, demonstrando a grande aplicabilidade desses reagentes não somente em estudos metodológicos, mas também na síntese de produtos naturais (Esquema 23).



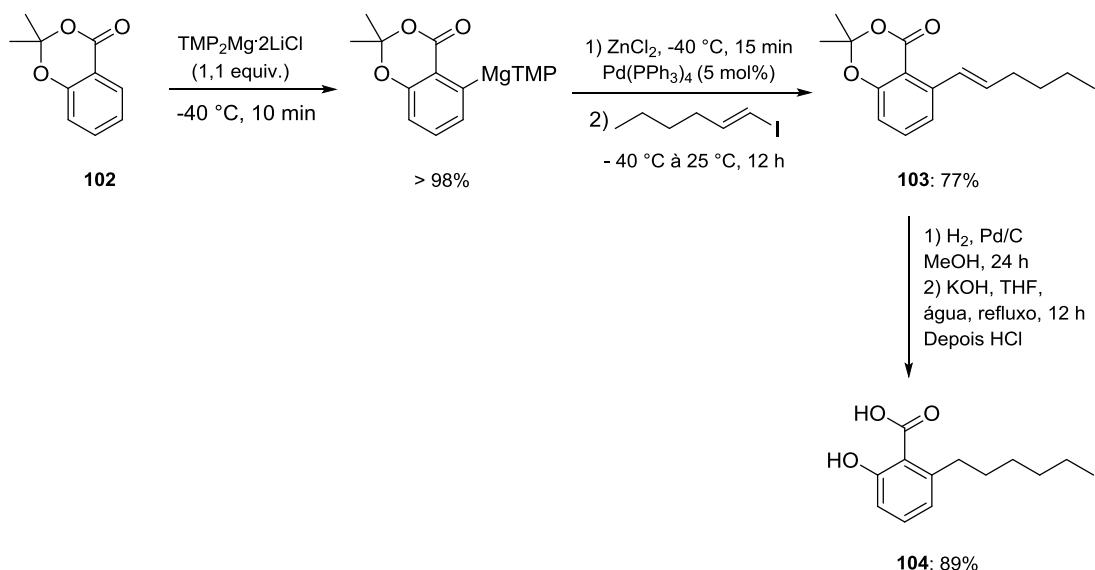
Esquema 23: Síntese Total da Demetildeoxiamfimedina (97).

Porém, em alguns casos a $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ não é forte o suficiente para garantir uma rápida reação de magnesiação, por exemplo, no caso de substratos aromáticos contendo substituintes doadores de elétrons. Por exemplo, a metalação do *terc*-butilbenzoato **98** com $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ a 25 °C produziu o organomagnésio em somente 7% de rendimento. Com o objetivo de resolver estes problemas, em 2007 *Clososki, Rohbogner e Knochel* desenvolveram uma nova classe de bases mistas de Li/Mg, do tipo $((\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl})$ como a dibase mista de lítio e magnésio $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (CLOSOSKI, ROHBOGNER e KNOCHEL 2007). A título de comparação, a reação do *terc*-butilbenzoato **98** com a $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ forneceu, após a etapa de iodólise, o produto iodado em 80% de rendimento (Esquema 24).



Esquema 24: Reação do benzoato de *terc*-butila com $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$.

Como observado, esta nova classe de bases revela uma capacidade de metalação superior, (NAKA et al 2007) permitindo a magnesiação e a funcionalização de vários compostos aromáticos e heteroaromáticos com grupos funcionais sensíveis sob condições suaves. Outro exemplo da eficiência da $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ foi demonstrada pela *ortho*-desprotonação da 1,3-dimetilbenzodioxi-4-nona (**102**, Esquema 25). Neste caso, após a transmetação com ZnCl_2 , o derivado organozinco correspondente foi submetida a um acoplamento cruzado de Negishi. Em seguida, após uma etapa de hidrogenação e de hidrólise da dioxinona, o ácido 6-hexil-salicílico (**104**), um produto natural que pode ser encontrado no óleo essencial de *Pelargonium sidoides* DC, foi isolado e caracterizado.

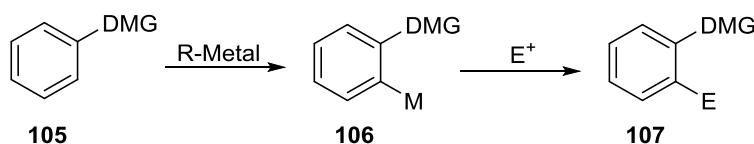


Esquema 25: Preparação do ácido 6-hexilsalicílico (**104**) via desprotonação regiosseletiva utilizando $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$.

1.1.3.1 Utilização de grupos dirigentes com bases organometálicas.

Devido à grande importância sintética de grupos dirigentes em anéis aromáticos e heteroaromáticos, Beak e Snieckus investigaram intensivamente a *ortho* metalação dirigida (DoM) utilizando bases de lítio e o efeito da proximidade do complexo induzido (SNIECKUS 1990; WHISLER 2004). O conceito DoM descreve a funcionalização regiosseletiva da posição *ortho* induzida por grupos dirigentes presente em diferentes substratos.

O princípio da reação de metalação *orto* dirigida em sistemas aromáticos e heteroaromáticos baseia-se na desprotonação orientada em posição *orto* por um grupo dirigente de metalação adequado (DMG – *Directed Metallation Group*). A espécie *orto* metalada formada reage, por sua vez, com o eletrófilo (E^+) para a formação de produtos 1,2-dissubstituídos (Esquema 26) (SOUZA e ALMEIDA 2002).



Esquema 26: Reação de metalação *orto* dirigida.

A reação de metalação *orto*-dirigida depende principalmente de dois parâmetros: 1) da natureza dos agentes de metalação; (GSCHWEND e RODRIGUEZ 1979) 2) da natureza do grupo dirigente de metalação (DMG). Os DMGs tem uma dupla influência racionalizada em termos de CIPE (*Complexe-Induced Proximity Effects*) (BEAK e MEYERS 1986), sobre a primeira etapa de desprotonação. Seu efeito indutivo aumenta a acidez do hidrogênio situado em *orto*. Eles interagem com a base dirigindo-o ao sítio de desprotonação, permitindo assim a formação de uma espécie *orto*-metalada estabilizada por quelação (Figura 5).

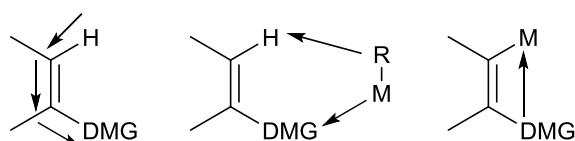
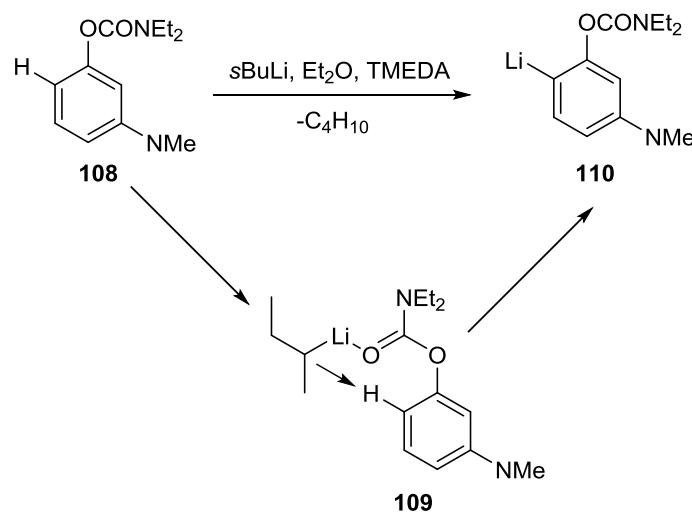


Figura 5: Reação de metalação *orto* dirigida.

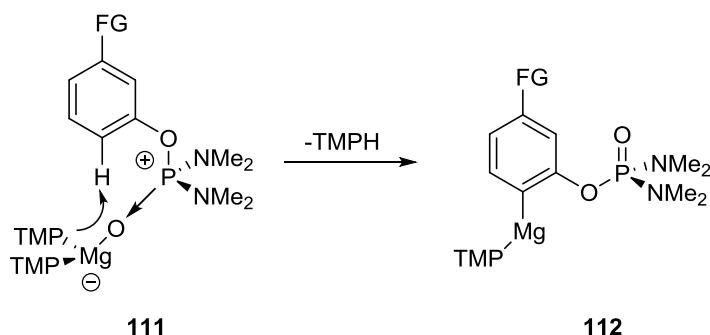
Na presença de um determinado grupo, o agente de metalação é complexado e então a base correspondente é conduzida por aproximação para ativação do próton, que geralmente ocorre na posição *orto* ao grupo dirigente (Esquema 27).



Esquema 27: *Orto*-Metalação dirigida utilizando um DMG.

Os DMGs mais utilizados para reações de *orto* metalação dirigida e com grande utilidade sintética são: carbamatos, amidas, metoxilas, nitrilas, 2-oxazolinas, fósforosdiamidatos, halogênios, entre outros (RAPPOPORT e MAREK, 2008; WHISLER et al., 2004).

Em 2008, foi reportado por Knochel e colaboradores a magnesiação de areos utilizando TMP₂Mg·2LiCl (ROHBOGNER, CLOSOSKI e KNOCHEL 2008). Neste trabalho foi realizado um estudo de *orto*-metalação de um substrato aromático na presença de um grupo dirigente. No decorrer desses estudos foi observado que o grupo *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamidato é um grupo dirigente muito forte devido à excepcional polaridade da ligação P=O (Esquema 28).



Esquema 28: Efeito do grupo *orto*-dirigente.

É importante destacar também que diversos compostos heterocíclicos aromáticos sem grupos *ortho*-dirigentes também são susceptíveis a reações de metalação dirigida. Essas reações são favorecidas principalmente pelo efeito indutivo retirador de elétrons do heteroátomo, que tornam o hidrogênio vizinho ao heteroátomo razoavelmente ácido. Outro ponto a ser ressaltado nessas reações é que em alguns casos, mesmo com a presença de um DMG, a reação ocorre adjacente ao heteroátomo (MONGIN e QUÉQUINER 2001; TURCK et al., 2001).

1.2 Preparação e reatividade de 2-oxazolininas

Oxazolininas consistem em uma importante classe de compostos heterocíclicos que apresentam propriedades citotóxicas, antitumoral, neuroprotetora, antibiótica e antifúngica (PRINSEP et al., 1992; SHITAKAWAKA et al., 2000). Além disso, seu esqueleto carbônico está presente em muitos produtos naturais isolados de organismos marinhos (TAN et al., 2000). Por exemplo, o composto BE-70016, isolado da *Actinoplanes* sp. (McINTOSH, DONIA e SCHMIDT 2009) pode ser utilizado no controle de tumores em humanos e em ratos. (Figura 6) (TAN et al., 2000; McINTOSH, DONIA e SCHMIDT, 2009). A plantazolicina A (Figura 6), é um antibiótico natural que foi isolado de uma bactéria gram positiva do gênero *Bacillus amyloliquefaciens*, sendo que ela tem sido especificamente identificado como um agente bactericida ativo contra *Bacillus anthracis*. Essa espécie de bacilo foi a primeira bactéria descrita como causadora da zoonose Anthrax, uma doença infecciosa aguda, que pode causar a morte (ZOE, FENNER e STEVEN 2015).

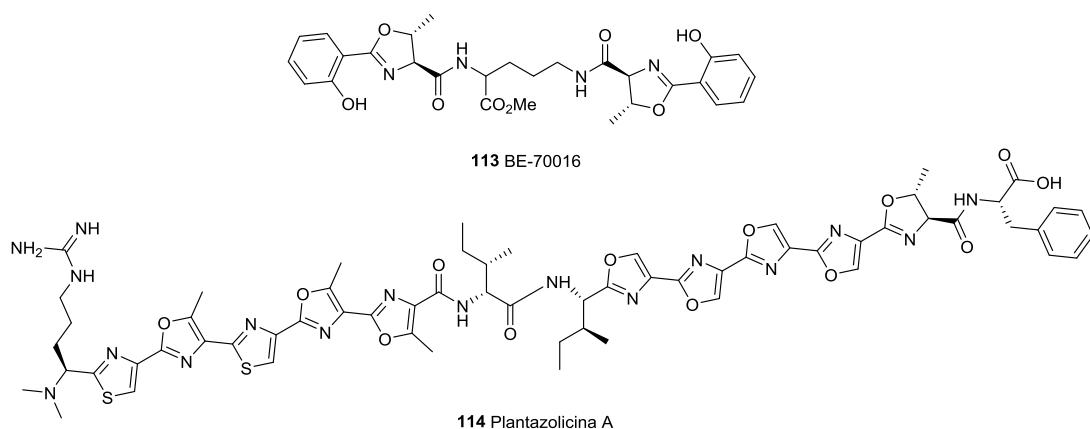
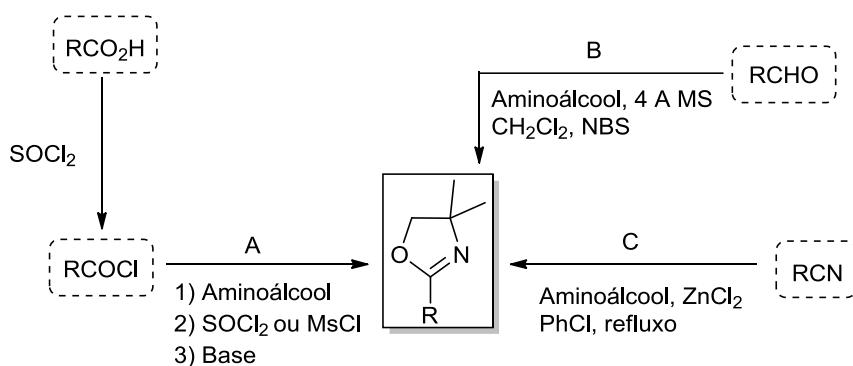


Figura 6: Produtos naturais contendo oxazolininas.

Embora as 2-oxazolinas encontrem aplicação como precursores de polimerização na formação de micelas, uma das utilizações mais exploradas destes compostos em química é como grupos protetores de ácidos carboxílicos. Além disso, os anéis oxazolínicos são amplamente utilizados como auxiliares quirais e também como ligantes em catálise assimétrica e tem uma grande aplicabilidade em transformações catalisadas por metais (O' REILLY e GUIRY, 2014; McCARTNER et al., 2015; NOTTINGHAM et al., 2015).

Dos diversos métodos de preparação de oxazolinas descritos na literatura, podemos destacar as seguintes rotas sintéticas: (A) reação de cloretos de ácido com aminoálcool, (B) síntese oxidativa das 2-oxazolinas a partir de aldeídos e (C) processo *one-pot* da condensação de um aminoálcool com nitrila a elevada temperatura (Esquema 29).

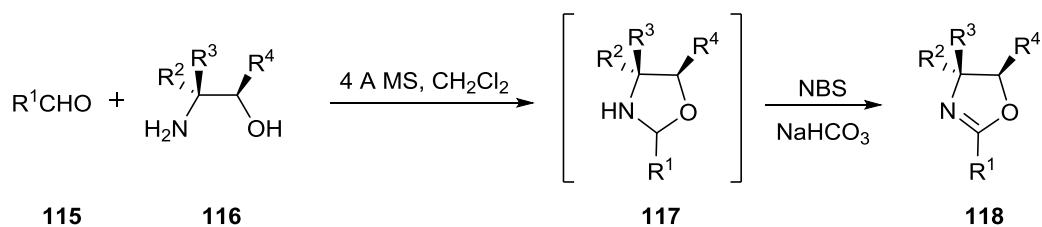


Esquema 29: Rotas mais comuns para a síntese das 2-oxazolinas.

As três etapas do método A geralmente resultam no isolamento do produto em bons rendimentos. Inicialmente, ácido carboxílico é convertido em seu respectivo cloreto de ácido na presença de SOCl₂. Em seguida, após a reação com o aminoálcool desejado, o grupo hidróxi é convertido em um bom grupo abandonador e a molécula é ciclizada em condições básicas (GANT e MEYERS, 1994; AGER, PRAKASH e SCHAAD, 1996).

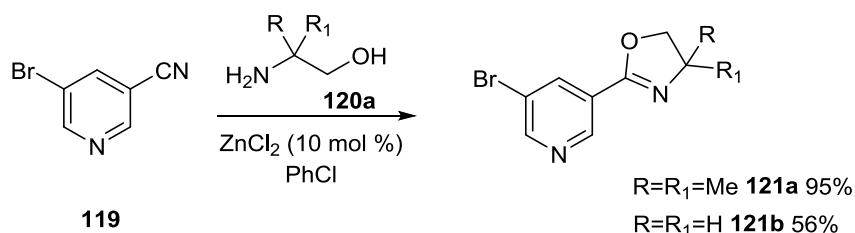
Métodos oxidativos para formação de heterociclos são atrativos e muitos podem ser encontrados visando a formação de benzoxazóis (KAWASHITA et al., 2003), benzimidazóis (CHANG, ZHAO e PAN 2002) e imidazóis (FUJIOKA et al., 2005; ISHIHARA e TOGO 2006; GOGOI e KONWAR 2006) a partir de aldeídos. Entretanto,

a síntese oxidativa de oxazolina utilizando aldeído não é muito comum. Contudo, *Schwekendiek* e *Glorius* reportaram um método versátil que se mostrou bastante promissor para síntese oxidativa das 2-oxazolinas, onde previa-se a condensação de um aldeído **115** com um aminoálcool **116** conduzindo a formação de uma oxazolidina **117** e com subsequente oxidação, gerando uma oxazolina **118** (Esquema 30) (SCHWEKENDIEK e GLORIUS 2006).



Esquema 30: Preparação de oxazolinas a partir de aldeídos (MS = Peneira Molecular).

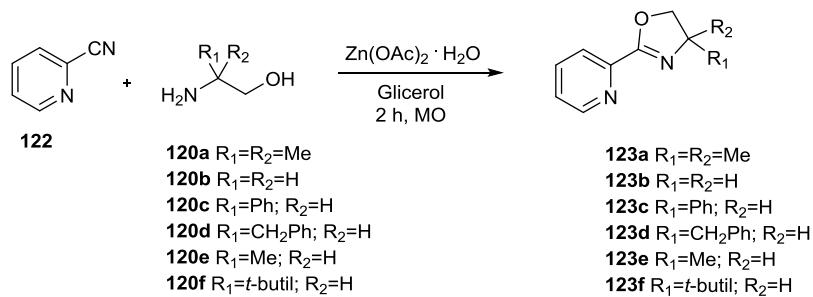
Outro método bastante utilizado e muito eficiente na síntese de oxazolinas foi descrito por Witte e Seeliger em 1974, e consiste no processo *one-pot* catalisado com ácido de Lewis, onde ocorre a condensação de um aminoálcool com uma nitrila a elevadas temperaturas (WITTE e SEELINGER 1974). Este método 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 foram adicionados a 5-bromonicotinonitrila **119** e 2-amino-2-metil-1-propanol **120a** em clorobenzeno seco para formação da bromo-piridina-oxazolina **121** (Esquema 31).



Esquema 31: Preparação de oxazolinas a partir de nitrilas.

Em 2013, Carmona e colaboradores publicaram a síntese de oxazolinas-piridínicas sob irradiação em micro-ondas (CARMONA et al., 2013). Neste trabalho,

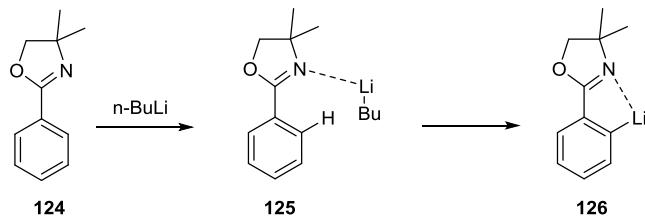
foi demonstrada a síntese de oxazolinas-piridínicas a partir de nitrilas com aminoálcool, utilizando acetato de zinco e glicerol como catalisadores em micro-ondas. A aplicação desta metodologia permitiu o acesso a diferentes oxazolinas-piridínicas em um intervalo de tempo curto quando comparado com aquecimento convencional, e com rendimentos satisfatórios (Esquema 32).



Esquema 32: Síntese de piridina-oxazolinas utilizando irradiação de micro-ondas.

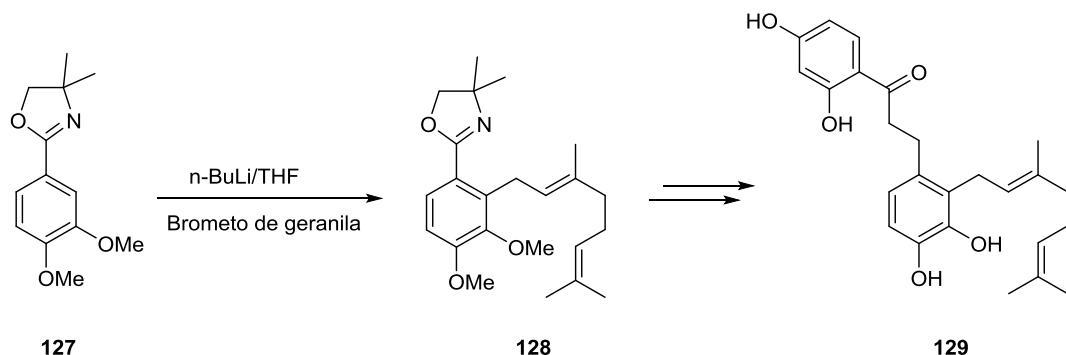
A metalação dirigida de anéis aromáticos e heteroaromáticos é um método eficaz na funcionalização de compostos insaturados (Snieckus, 1990; Mulvey et al., 2007; Whisler et al., 2004; Zenzola et al., 2014). Meyers foi o pioneiro na estratégia de *orto*-litiação de ariloxazolinas e este método tem sido amplamente utilizado na funcionalização regiosseletiva destes compostos.

A metalação de ariloxazolinas com bases de lítio é uma das reações clássicas da literatura. Várias bases de alquillítio são aplicadas nessas reações, porém o *n*-BuLi é a mais frequentemente utilizado na *orto*-desprotonação de ariloxazolinas (Beak e 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 33) (Sammakia e Latham 1996).



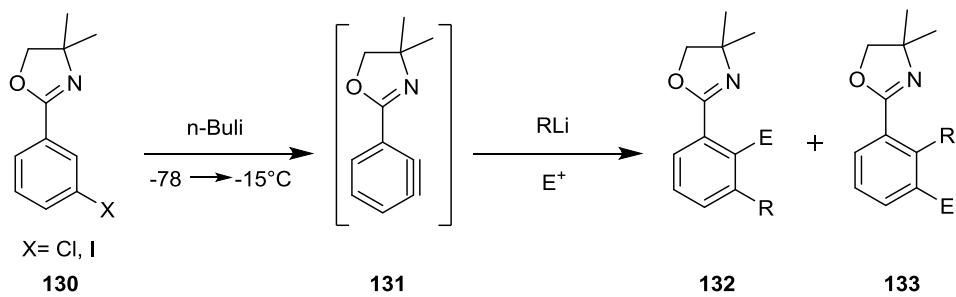
Esquema 33: *Orto*-desprotonação de ariloxazolinas via complexação com nitrogênio.

Com base nestes estudos de metalação, Nakano e colaboradores reportaram a eficiência da *orto*-metalação na síntese do AC-5-1, um potente inibidor de lipoxigenase **129** (NAKANO, UCHIDA e FUJIMOTO 1989). Neste caso, a oxazolina **127** foi submetida a litiação com *n*-BuLi, seguida pela adição do eletrófilo gerando o benzeno tetrassubstituído **128** (Esquema 34).



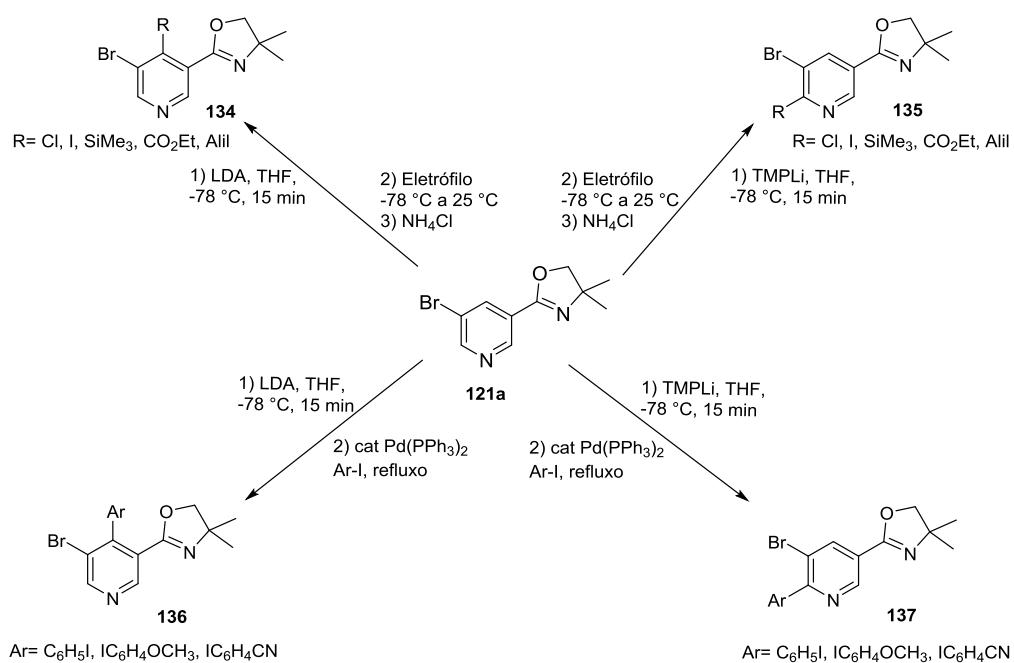
Esquema 34: Aplicação sintética de oxazolinas com bases de lítio.

Porém, alguns inconvenientes estão descritos na literatura quanto a utilização das bases de lítio. (GANT e MEYERS 1994; PANSEGRAU, RIEKER e MEYERS, 1988; MEYERS e PANSEGRAU 1985; MEYERS e PANSEGRAU 1983). Por exemplo, assim como em outros halogenos aromáticos, é bem conhecido que a litiação de halogenos de arila pode ser complicada devido à formação de intermediários de arino (Esquema 35). Contudo, estudos pioneiros de Meyers e colaboradores mostraram que benzino-oxazolinas são facilmente geradas pela *orto*-litiação de fenil-oxazolinas substituídas com cloro e iodo na posição *meta* através do aquecimento da mistura reacional de -78°C a -15°C, formando uma mistura de regiosômeros do tipo **132** e **133**.



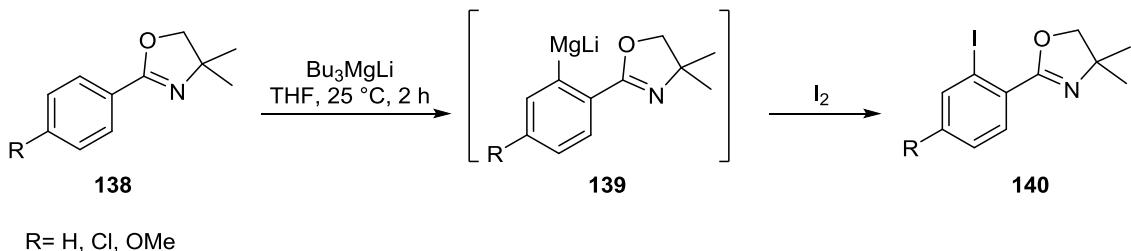
Esquema 35: Formação dos regiosômeros **132** e **133** pelo intermediário benzino.

Dando continuidade os estudos de reatividade de ariloxazolinas, Marsais e colaboradores investigaram a utilização de amidetos de lítio como LDA e TMPLi na funcionalização da 3-bromo-piridina-oxazolina com o intuito de produzir análogos do ácido nicotínico (ROBERT et al., 2006). Neste trabalho também foi avaliado a litiação regiosseletiva 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 36).



Esquema 36: Substituição e arilação C-2 e C-4 da 3-bromo-piridina-oxazolina.

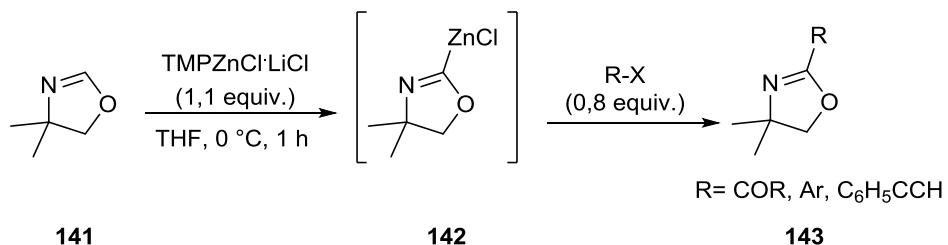
Seguindo com a reatividade das oxazolinas diante de compostos organometálicos, Marsais e colaboradores descreveram a funcionalização *orto*-dirigida de arenos utilizando magnesiatos (BELLAMY et al., 2010). Neste artigo foi investigado a magnesiação de azinas, azóis e oxazolinas utilizando a tris- e tetra(alquil) magnesiatos de lítio (Bu_3MgLi e Bu_4MgLi_2). O foco do trabalho foi à *orto*-magnesiação de aromáticos com grupos *orto*-dirigentes retiradores de elétrons. Então, a 4,4-dimetilbenzeno-oxazolina foi tratada com Bu_3MgLi (0,4 equiv.) a 25 °C em THF por um período de 2 h, e a completa magnesiação foi verificada pelo trapeamento com iodo levando a derivados *orto*-iodados (Esquema 37). Outros intermediários de arilmagnesiatos foram avaliados na preparação de arenos funcionalizados com reações de acoplamento cruzado de Negishi com rendimentos que variaram de 40 a 62%.



R= H, Cl, OMe

Esquema 37: Reação de magnesiação de oxazolinas com Bu_3MgLi .

Recentemente, foi publicado por Knochel e colaboradores a metalação da 4,4-dimetiloxazolina utilizando bases de zinco do tipo $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ para a preparação de novas 2-ariloxazolininas (HASS et al., 2015). Neste trabalho foi apresentada uma nova metodologia de funcionalização do anel oxazoliníco utilizando cloretos de acila e reações de acoplamento cruzado de Negishi e Sonogashira que permitiram a obtenção de 14 compostos com rendimentos satisfatórios (Esquema 38).



Esquema 38: Zincação da 4,4-dimetiloxazolina utilizando TMPZnCl·LiCl.

1.3 Preparação e reatividade de dioxinonas

Salicilatos funcionalizados são estruturas que ocorrem em uma variedade de produtos naturais, em sua maioria são compostos bioativos com relevantes atividades farmacológicas (GERSON, HELMUT e PETER 2008; LACAILLE, GALLE e WAGNER 1996). Dentre eles, ácido dimetoxipirimidinilsalicílico, apresenta potente atividade herbicida através da inibição da enzima acetil-hidroxilase (AHAS) (DELEGATO, 2010; DELEGATO, 2009).

Por outro lado, deidroaltenusin, que foi inicialmente isolada dos extratos de fungos do gênero *Alternaria* (ROSSET et al., 1957), apresenta capacidade inibitória seletiva de enzimas DNA polimerase de mamíferos podendo ser empregada como agente quimioterápico (MIZUSHINA et al., 2000; KAMISUKI et al., 2002). As grafislactonas e seus derivados também já foram relatados na literatura por sua potente atividade antitumoral (ZHANG et al., 2005).

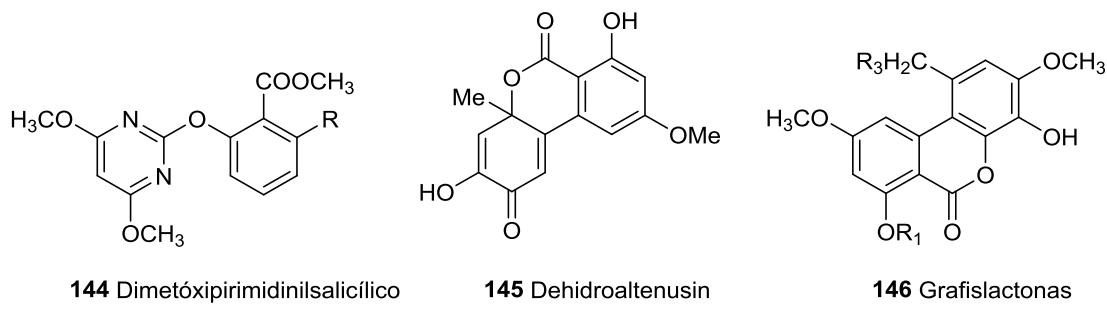
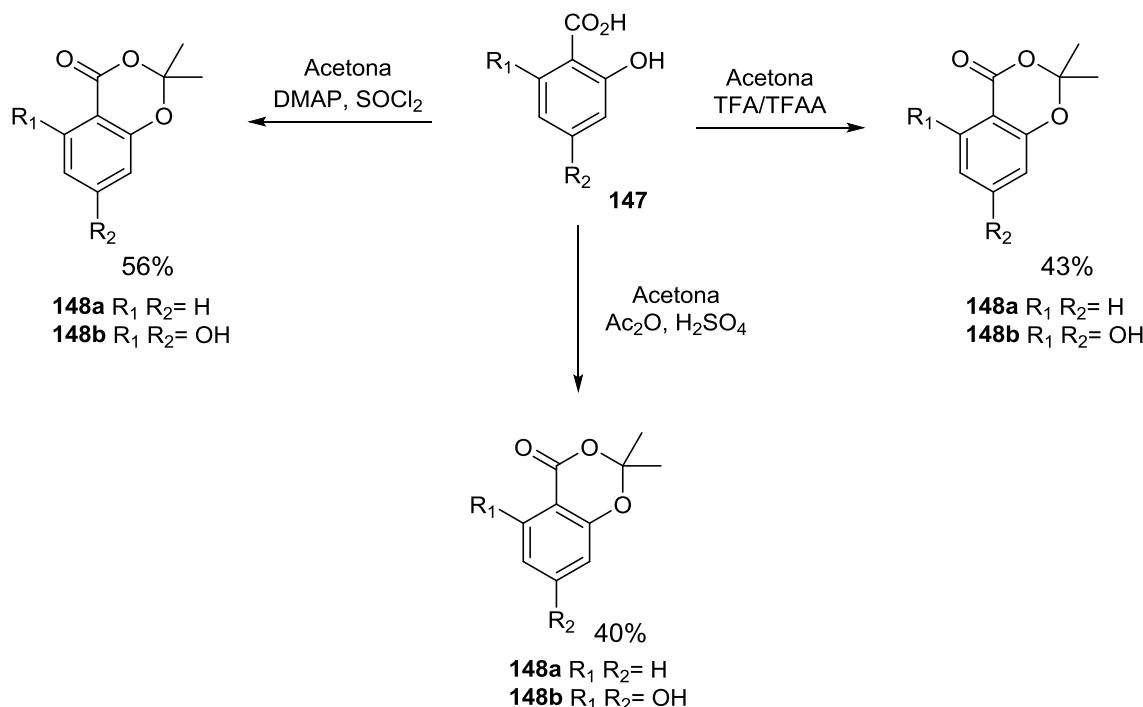


Figura 7: Salicilatos farmacologicamente ativos.

Além das inúmeras atividades farmacológicas descritas para os salicilatos, eles também têm sido amplamente utilizados como importantes intermediários na síntese orgânica (VIKTOR et al., 2012; DAIKI e KEN 2012.; BHAVESH et al., 2011). Por isso, existem várias metodologias descritas na literatura para a proteção simultânea do ácido carboxílico e da hidroxila a fim de produzirem dioxinonas.

Em 1992, Dushin e Danishefsky realizaram a proteção do 2,4,6 trihidróxi-ácido-benzóico em acetona na presença de ácido trifluoroacético e anidrido trifluoroacético para formação da dioxinona com rendimento de 43% (Esquema 39) (DUSHIN e DANISHEFSKY, 1992).

Em 1994, Hadfield e colaboradores descreveram a etapa de proteção simultânea da 2,4,6-tri-hidroxi-ácido benzóico com cloreto de tionila (SOCl₂) na presença de *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) em acetona gerando a dioxinona em 56% (Esquema 39) (HADFIELD et al., 1994). Além disso, Machotta e colaboradores relataram a proteção do ácido salicílico em acetona na presença de anidrido acético (Ac₂O) e ácido sulfúrico que levou à formação do ácido salicílico protegido em 40% (Esquema 39) (MACHOTTA STRAUB e OESTREICH 2007).

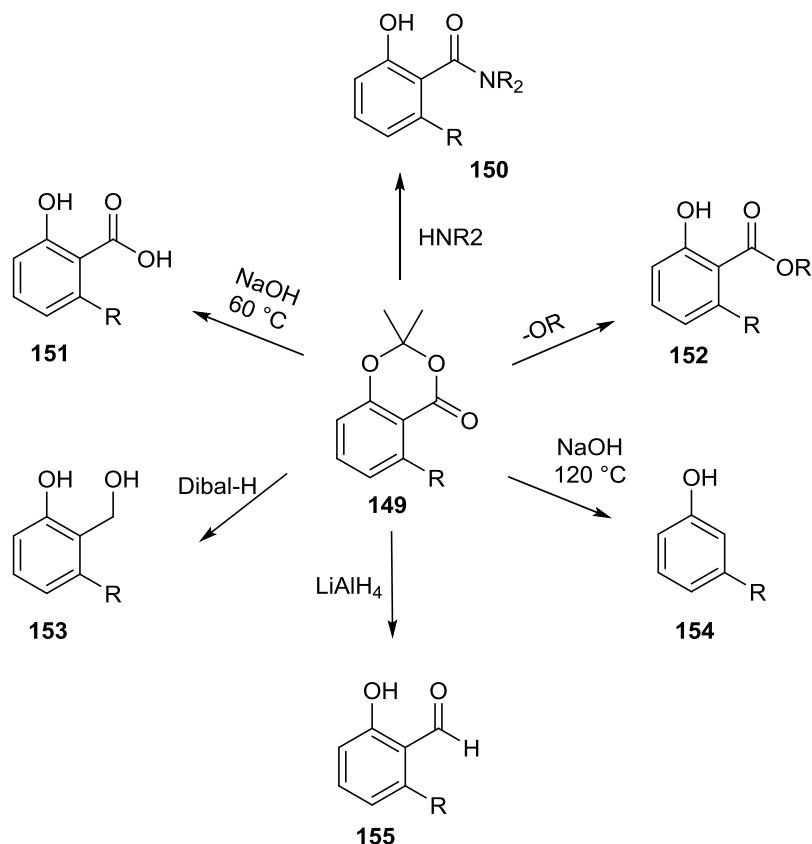


Esquema 39: Métodos de preparação de dioxinonas.

Apesar da importância e do crescente interesse pelas dioxinonas, nota-se a escassez de métodos e discussão na literatura acerca da preparação deste tipo de compostos.

Podemos encontrar na literatura alguns estudos envolvendo reações com as 2,2-dimetil-1,3-benzodioxin-4-ona, principalmente como intermediários reativos na síntese total de produtos naturais (DUSHIN e DANISHEFSKY 1992; HOLLOWAY, HUGEL e RIZZACASA 2003; KAMISUKI et al., 2004; BAJWA e JENNINGS 2006; CHOI et al., 2010; YOSHINO, SATO e HIRAMA 2012; SHIHARI, MAHANKALI e RAJENDRAPRASAD 2012; BOLTE et al., 2015) (Esquema 40).

Dependendo do meio reacional, as dioxinonas podem ser convertidas em diversos grupos funcionais tais como: ácidos fenólicos, ésteres, amidas e fenóis descarboxilados que são frequentemente utilizados como alvos sintéticos (DUSHIN e DANISHEFSKY 1992; SOLTANI e DE BRABANDER 2005).



Esquema 40: Formação de diferentes grupos funcionais a partir de dioxinonas.

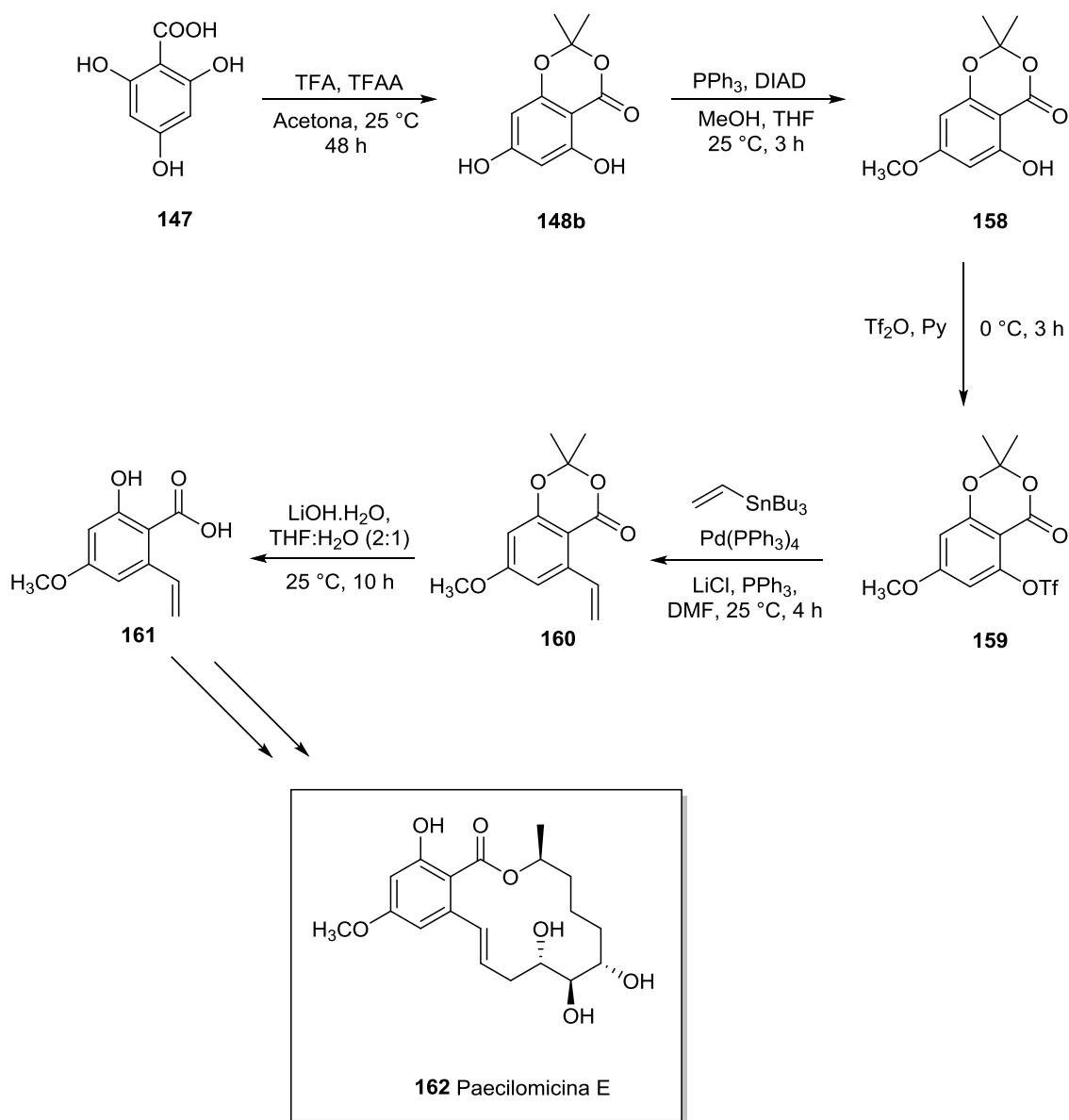
As dioxinonas podem também serem convertidas em aldeídos e alcóois quando tratadas com agentes redutores como LiAlH_4 e DIBAL-H (BAJWA e JENNINGS 2006). Neste estudo, foram desenvolvidas duas metodologias de redução de dioxinonas, e foram sintetizadas uma gama de salicilaldeídos e hidróxi-benzilalcóois com diferentes substituintes no anel aromático (Esquema 40). Estas duas metodologias permitem a produção de subunidades de aromáticos que podem ser utilizados na síntese total de produtos naturais biologicamente ativos.

Ainda sobre os estudos de reatividade com dioxinonas, há poucos relatos na literatura acerca de reações de acoplamento cruzado utilizando dioxinonas como substrato. Bem como, Chao e colaboradores relataram a funcionalização de compostos arilsalicilados por reações de acoplamento cruzado de Suzuki em micro-ondas (KAPPE 2004; LIU et al., 2013). Os iodetos de arila (**156**) foram preparados utilizando uma estratégia sintética descrita na literatura (CLOSOSKI, ROHBOGNER e KNOCHEL 2007), foram reagidos com ácidos borônicos e ácidos borônicosalquenílicos (Esquema 41).



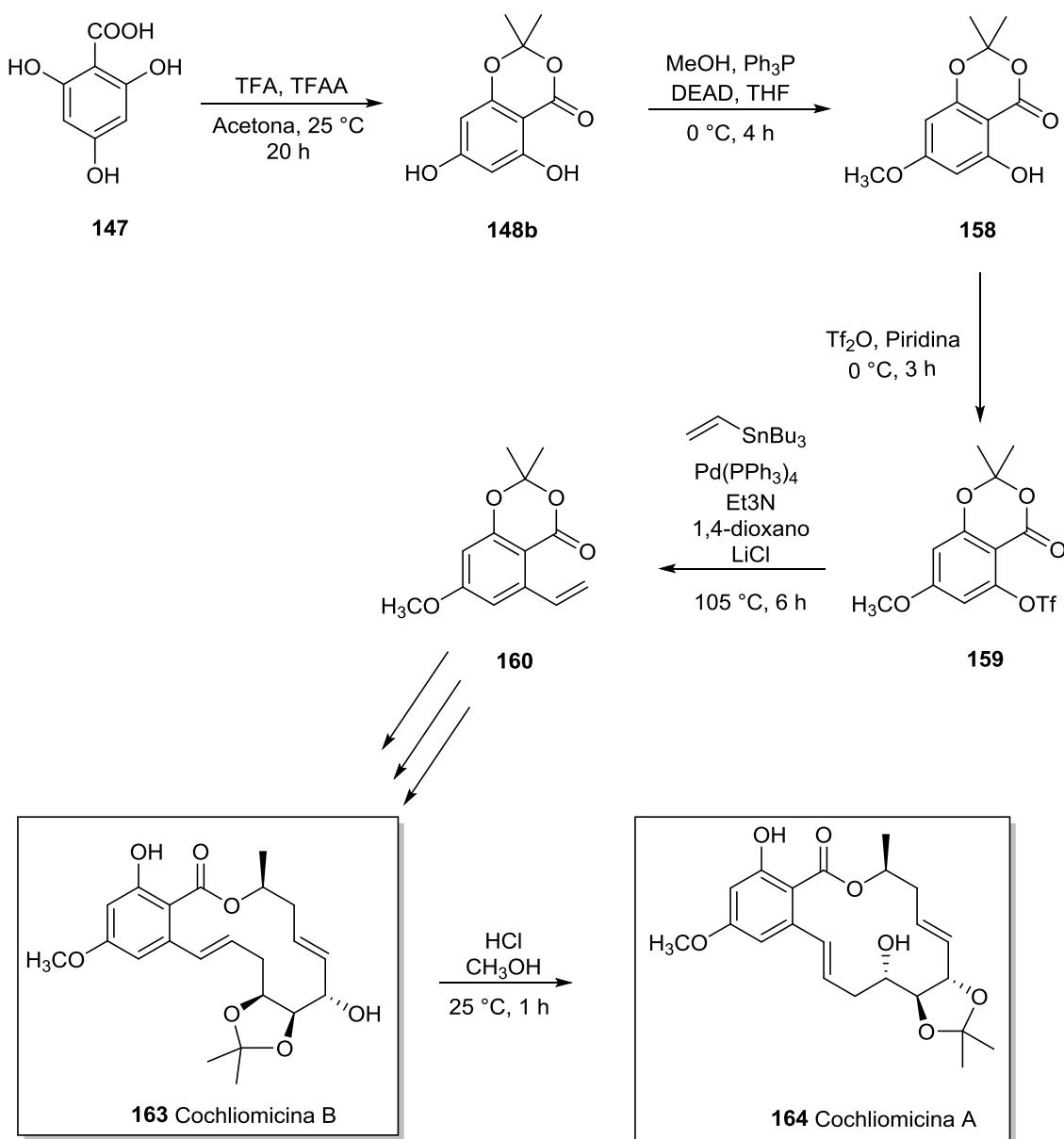
Esquema 41: Reação de acoplamento cruzado de Suzuki entre iodeto de arila e ácido borônico.

Como citado anteriormente, as dioxinonas são muito utilizadas como intermediários sintéticos. Um exemplo de aplicação de dioxinona é na síntese total esterosselativa da paecilomicina E (SHIHARI, MAHANKALI e RAJENDRAPRASAD 2012). Este novo composto tem atividade antiplasmódica contra o *Plasmodium falciparum*. Pela análise retro-sintética da paecilomicina E, foram necessários à síntese de dois fragmentos, iniciando-se pela proteção da 2,4,6 trihidróxi ácido benzóico **147** gerando a dioxinona protegida **148b**. (Esquema 42).



Esquema 42: Síntese da paecilomicina E.

Recentemente foi publicado por Bolte e colaboradores a síntese total de dois produtos naturais marinhos conhecidos como Cochliomicinas A e B (BOLTE et al., 2015). Estes compostos apresentam uma variedade extraordinária de propriedades biológicas como antimarialária, antifúngica, antiviral e antiparasitária e por isso tem atraído expressiva atenção (BRASE et al., 2009). Na rota sintética da Cochliomicinas A e B a etapa de proteção do 2,4,6 tri-hidróxi ácido benzólico **147** gerando a dioxinona **148b** na presença de ácido trifluoroacético (TFA) e anidrido trifluoroacético (TFAA) é de fundamental importância na síntese destas moléculas (Esquema 43).



Esquema 43: Síntese da Cochliomicina A e B.

O levantamento feito na literatura mostra que ainda há uma escassez de métodos na funcionalização de dioxinonas. Sendo assim, o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a preparação de dioxinonas constitui uma área de pesquisa atual e promissora.

Conclusão

4. Conclusão

O estudo contemplou uma investigação metodológica sobre a funcionalização de 2-oxazolinas aromáticas e de dioxinonas utilizando reagentes organometálicos mistos de magnésio e de lítio. Neste contexto, os reagentes organometálicos foram preparados com sucesso e tiveram suas concentrações avaliadas através de titulações.

No caso das 2-oxazolinas, embora as reações de troca iodo-magnésio nos substratos iodados não tenham levado aos resultados esperados, um estudo complementar, envolvendo a base $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, levou ao desenvolvimento de uma nova metodologia de funcionalização de halofenil-2-oxazolinas. Neste estudo, após a etapa de metalação, os reagentes organometálicos puderam ser reagidos com diferentes eletrófilos, levando aos produtos em bons rendimentos. Além disso, após uma etapa de transmetalização com cloreto de zinco, os intermediários puderam ser arilados através de reações de acoplamento cruzado. Os resultados deste trabalho foram recentemente publicados no *European Journal of Organic Chemistry* como *full paper*.

Na sequência do trabalho, a funcionalização de uma série de oxazolinas-piridinas com $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi também avaliada, levando aos produtos desejados com um interessante controle de quimio- e regiosseletividade. Devido o crescimento da catálise assimétrica e a necessidade de novos catalisadores, decidimos ampliar os estudos de funcionalização utilizando oxazolinas quirais como substratos. Estes estudos resultaram na obtenção de compostos altamente funcionalizados o que nos mostra uma perspectiva de fácil e rápida obtenção de novos catalisadores quirais através desta metodologia.

Na etapa final do projeto, foi realizado um estudo sobre a funcionalização de dioxinonas, que são importantes precursores da síntese de produtos naturais. Nestes estudos, o uso da dibase $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ foi contemplado, e levou a produtos *ortho* funcionalizados com grande seletividade. Neste caso, entretanto, a presença de grupos dirigentes competidores levou a funcionalização de outras posições do anel aromático.

Devido o sucesso alcançado na funcionalização de diversos substratos aromáticos, decidimos aplicar a metodologia de metalação para a obtenção de um análogo da caramboxina, um produto natural de grande interesse farmacológico. Neste contexto, a aplicação da metodologia desenvolvida para dioxinona resultou na obtenção do intermediário desejado com sucesso, portanto, tornando-se um material de partida eficiente para utilização na síntese total do análogo da caramboxina. Deste modo, em

uma etapa complementar a este trabalho a ser desenvolvida pelo grupo, esperamos com entusiasmo concluir a primeira síntese do análogo proposto.

Nestes estudos podemos concluir que a funcionalização de oxazolinas aromáticas, heteroaromáticas, bem como quirais e as dioxinonas podem ser altamente funcionalizadas mediadas por amidetos de magnésio seguida por reações com eletrófilo ou acoplamento de Negishi. A metodologia desenvolvida permite a rápida e eficiente obtenção regiosseletiva de compostos de interesse.

Referências Bibliográficas

5. Referências Bibliográficas

1. Abarbri, M.; Dehmel, F.; Knochel, P. Bromine-magnesium-exchange as a general tool for the preparation of polyfunctional aryl and heteroaryl magnesium-reagents. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449-7453.
2. Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Bérillon, L.; Dehmel, F.; Rottlander, M.; Knochel, P. Preparation of New Polyfunctional Magnesiated Heterocycles Using a Chlorine-Bromine-, or Iodine-Magnesium Exchange. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4618-4634.
3. Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. 1,2-Amino Alcohols and Their Heterocyclic Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 835-876.
4. 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. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 238-241.
5. Bajwa, N.; Jennings, M. P. Efficient and selective reduction protocols of the 2,2-dimethyl-1,3-benzodioxan-4-one functional group to readily provide both substituted salicylaldehydes and 2-hydroxybenzyl alcohols. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3646-3649.
6. Barl, N. M.; Werner, V.; Samann, C.; Knochel, P. The halogen/magnesium-exchange using iprmgcl·licl and related exchange reagents. *Heterocycles*, **2014**, *88*, 827-844.
7. Baron, O.; Knochel, P. Preparation and Selective Reactions of Mixed Bimetallic Aromatic and Heteroaromatic Boron-Magnesium Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133-3135.
8. Batista, J. H. C.; Dos Santos, F. M.; Bozzini, L. A.; Vessecchi, R.; Oliveira, A. R. M.; Clososki, G. C. Directed functionalization of halophenyl-2-oxazolines with TMPMgCl·LiCl. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *5*, 967-977.

- 9.** Beak, P.; Meyers, A. I. Stereo- and regiocontrol by complex induced proximity effects: reactions of organolithium compounds. *Acc. Chem. Res.*, **1986**, *19*, 356-363.
- 10.** Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- 11.** Bedford, G.R.; Richardson, D.N. Preparation and identification of cis and trans isomers of a substituted triarylethylene. *Nature*, **1966**, *212*, 733.
- 12.** Bellamy, E.; Bayh, O.; Hoarau, C.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F. Ortho-directed functionalization of arenes using magnesite bases. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 7043-7045.
- 13.** Bolm, C.; Pupowicz, D. Magnesium promoted cyclopropanation reactions of allylic alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7349-7352.
- 14.** Bolte, B.; Basutto, J. A.; Bryan, C. S.; Garson, M. J.; Banwell, M. G.; Ward, J. S. Modular total syntheses of the marine-derived resorcylic acid lactones cochliomycins a and b using a late-stage Nozaki-Hiyama-Kishi macrocyclization reaction. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 460-470.
- 15.** Boudier, A.; Bromm, L.O.; Lotz, M.; Knochel, P. New applications of polyfunctional organometallic compounds in organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 4414-4435.
- 16.** Boudet, N.; Knochel, P. Chemo- and regioselective functionalization of uracil derivatives, applications to the synthesis of oxypurinol and emivirine, *Org Lett.*, **2006**, *8*, 3737-3740.
- 17.** Boudet, N. Polyfunctionalizations of N-Heterocycles via Chemo- and Regioselective Metalations . PhD Thesis, LMU Munchen, 2007.
- 18.** Boudet, N.; Lachs, J. R.; Knochel, P. Multipke regioselective functionalizations of quinolines via magnesiations. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5525-5528.
- 19.** Boudet, N.; Dubbaka, S. R.; Knochel, P. Oxidative amination of cuprated pyrimidine and purine derivatives. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1715-1718.

- 20.** Boymond, L.; Rottlander, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. Preparation of highly functionalized Grignard reagents by an iodine-magnesium exchange reaction and its application in solid-phase synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, **37**, 1701-1703.
- 21.** Bräse, S.; Encinas, A.; Keck, J.; Nising, C. F. Chemistry and biology of mycotoxins and related fungal metabolites. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3903-3990.
- 22.** Bruckl, T.; Thoma, I.; Wagner, A. J.; Knochel, P.; Carell, T. Efficient synthesis of deazaguanosine-derived tRNA nucleosides PreQ0, PreQ1, and archaeosine using the turbo-grignard method. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, *34*, 6517-6519.
- 23.** Buron, F.; Plé, N.; Turck, A.; Quéquier, G. synthesis of pyrazine alkaloids from botryllus leachi. *Diazines 43. J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2616-2621.
- 24.** Carlstrom, A.S.; Fredj, T. Palladium-catalyzed bis-coupling of dihaloaromatics with 2-amidoacrylates.,*J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1289-1293.
- 25.** Carmona, R. C.; Schevciw, E. P.; Albuquerque, J. L. A.; Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A. Joint use of microwave and glycerol-zinc (II) acetate catalytic system in the synthesis of 2-pyridyl-2-oxazolines. *Green Process Synth*, **2013**, *2*, 35-42.
- 26.** Carroll, M. P.; Guiry, P. J. P, N Ligands in asymmetric catalysis. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 819-833.
- 27.** Clayden, J.; Stimson, C. C.; Keenan, M. Contra-Friedel-Crafts tert-butylation of substituted aromatic rings via directed metallation and sulfinylation. *Chem. Commun.*, **2006**, *13*, 1393-1394.
- 28.** 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 Lett.*, **2002**, *43*, 951-954.
- 29.** Chen, Y.H.; Sun, M.; Knochel, P. LiCl-mediated preparation of functionalized benzylic indium(III) halides and highly chemoselective palladium-catalyzed cross-coupling in a protic cosolvent.*Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2236-2239.

- 30.** Chevallier, F.; Mongin, F. Functionalization of diazines and benzo derivatives through deprotonated intermediates. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 595-609.
- 31.** Chevallier F.; Mongin, F. Lithiations and magnesiations on quinoline and isoquinoline. *Topics in Heterocyclic Chemistry*. **2013**, *31*, 93-129.
- 32.** Choi, H. G.; Son, J. B.; Park, D-S.; Ham, Y. J.; Hah, J-M.; Sim, T. An efficient and enantioselective total synthesis of naturally occurring L-783277. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4942-4946.
- 33.** Clososki, G.C.; Rohbogner, C.J.; Knochel, P. Direct magnesiation of polyfunctionalized arenes and heteroarenes using $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681-7684.
- 34.** Rohbogner, C.J.; Clososki, G.C.; Knochel, P. A general method for meta and para functionalization of arenes TMP_2Mg center dot 2LiCl . *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1503-1507.
- 35.** Crestey, F.; Knochel, P. Regioselective functionalization of chlorophthalazine derivatives. *Synthesis*, **2010**, *7*, 1097-1106.
- 36.** Dagousset, G.; François, C.; León, T.; Blanc, R.; Sansiaume-Dagousset, E.; Knochel, P. Preparation of functionalized lithium, magnesium, aluminum, zinc, manganese, and indium organometallics from functionalized organic halides. *Synthesis*, **2014**, *46*, 3133-3171.
- 37.** Delforne, E.; Bastide, J. Marine pyridoacridine alkaloids and synthetic analogues as antitumor agents. *J. Med. Res. Rev.*, **2003**, *23*, 234-252.
- 38.** Delgado, E. J. Theoretical calculation of position coefficients of dimethoxypyrimidinylsalicylic acids. *J. Mol. Model.*, **2010**, *16*, 1421-1425.
- 39.** Delgado, E. J. DFT calculation of pka's for dimethoxypyrimidinylsalicylic based herbicides. *Chem. Phys. Lett.*, **2009**, *471*, 133-135.
- 40.** Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. IX. Extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *J. Chem. Phys.*, **1971**, *54*, 724-729.

- 41.** Dong, Z.; Clososki, G.C.; Wunderlich, S.H.; Unsinn, A.; Li, J.; Knochel, P. Direct zincation of functionalized aromatics and heterocycles by using a magnesium base in the presence of $ZnCl_2$ *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 457-468.
- 42.** Dong, Z.; Zhu, W.; Zhang, Z.; Li, M. An efficient and mild *ortho*-zincation of aromatics and heterocycles by using $TMP_2Mg \cdot 2LiCl$ in the presence of $ZnCl_2$. *J. Organomet. Chem.*, **2010**, *695*, 775-780.
- 43.** Dushin, R. G.; Danishefsky, S. J. Total syntheses of KS-501, KS-502, and their enantiomers. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 655-659.
- 44.** Eaton, P. E.; Daniels, R. G.; Casucci, D.; Cunkle, G. T.; Engler, P. amide activation for cyclopropane *ortho*-lithiation. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2100-2102.
- 45.** Eaton, P. E.; Cunkle G. T.; Marchioro G; Martin M. R. Reverse transmetalation: a strategy for obtaining certain otherwise difficultly accessible organometallics. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 948-949.
- 46.** Eaton, P. E.; Martin, M. R. Transmetalation and reverse transmetalation on ortho-activated aromatic compounds: a direct route to o,o'-disubstituted benzenes. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2728-2732.
- 47.** Eaton, P. E.; Lee, C. H.; Xiong, Y. Magnesium Amide Bases and Amido-Grignards. 1. Ortho magnesiation. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8016-8018.
- 48.** 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. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10195-10202.
- 49.** Eaton, P. E.; Zhang, M. X.; Komiya, N.; Yang, C. G; Steele, I.; Gilardi, R. A new approach to substituted cyclobutanes: Direct β -deprotonation/magnesiation of cyclobutane carboxamides. *Synlett*, **2003**, *9*, 1275-1278
- 50.** Ferreira, P.M.T.; Maia, H.L.S.; Monteiro, L.S; Sacramento, J. High yielding synthesis of dehydroamino acid and dehydropептиde derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*. **1999**, 3697-3709.

- 51.** Frankland, E. Organic radicals – on the isolation of organic radicals. *J. Chem. Soc.*, **1848-49**, 2, 263-264.
- 52.** Frischmuth, A.; Fernández, M.; Barl, N.M.; Achrainer, F.; Zipse, H.; Berionni, G.; Mayr, H.; Karaghiosoff, K.; Knochel,P. New *in situ* trapping metalations of functionalized arenes and heteroarenes with TMPLi in the presence of ZnCl₂ and other metal salts. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 7928-7932.
- 53.** Fujioka, H.; Murai, K.; Ohba, Y.; Hiramatsu, A.; Kita, Y. A mild and efficient one-pot synthesis of 2-dihydroimidazoles from aldehydes. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2197-2199.
- 54.** Gant, T.; Meyers, A. I. The chemistry of 2-oxazolines (1985–present). *Tetrahedron*, **1994**, 8, 2297-2360.
- 55.** Garcia-Cairasco,N.; Moyses-Neto, M.; Del Vecchio, F; Oliveira, J.A.C.; Santos, F.L.; Castro, O.W.; Arisi, G.M.; Dantas, M.; Carolino, R.O.G.; Coutinho-Neto, J.; Dagostin, A.L.A.; Rodrigues, M.C.A.; Leão, R.M.; Quintiliano, S.A.P.; Silva Jr, L.F.; Gobbo-Neto, L.; Lopes, N.P. Elucidating the neurotoxicity of the star fruit. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 13067-13070.
- 56.** 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. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 8079-8081.
- 57.** García-Yebra, C. Janssen, J. P.; Rominger, F.; Helmchen, G. Asymmetric iridium(I)-catalyzed allylic alkylation of monosubstituted allylic substrates with phosphinooxazolines as ligands. Isolation, characterization, and reactivity of chiral (allyl)iridium (iii) complexes. *Organometallics.*, **2004**, 23, 5459-5470.
- 58.** Garst,J.F. Grignard reagent formation and freely diffusing radical intermediates. *Acc. Chem. Res.*, **1991**, 24, 95-97.
- 59.** Garst, J. F.; Seriaga, M. P. Grignard reagente formation. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 623-652.

- 60.** Genov, M.; Almorin, A.; Espinet, P. Microwave assisted asymmetric Suzuki-Miyaura and Negishi cross-coupling reactions: synthesis of chiral binaphthalenes. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 625-627.
- 61.** Gilman, H.; Langham, W.; Jacoby, A. L. metalation as a side reaction in the preparation of organolithium compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 106-109.
- 62.** Glockner, S.; Tran, D. N.; Ingham, R. J.; Fenner, S.; Wilson, Z. E.; Battilocchio, C.; Ley, S. V. The rapid synthesis of oxazolines and their heterogeneous oxidation to oxazoles under flow conditions. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 207-214.
- 63.** Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. Heteroatom-facilitated lithiations. *Org. React.*, **1979**, *26*, 1.
- 64.** Grignard, V. Some new organometallic combinations of magnesium and their application to the synthesis of alcohols and hydrocarbons. *C. R. Acad. Sci.*, **1900**, *130*, 1322-1324.
- 65.** Gogoi, P.; Konwar, D. An efficient and one-pot synthesis of imidazolines and benzimidazoles via anaerobic oxidation of carbon–nitrogen bonds in water. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 79-82.
- 66.** Gupta, L.; Hoepker, A. C.; Singh, K. J.; Collum, D. B. Lithium diisopropylamide-mediated ortholithiations: Lithium chloride catalysis. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2231-2233.
- 67.** Hadfield, A.; Schweitzer, H.; Trova, M. P.; Green, K. Practical, large-scale synthesis of 2,2-dimethyl-5-hydroxy-4-oxo-benzo-1,4-dioxin. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1025–1028.
- 68.** Hagen, S.E.; Domaglia, J.M. Synthesis of 5-methyl-4-oxo-quinolinecarboxylic acids. *Heterocyclic Chem.* **1990**, *19*, 1609-1616.
- 69.** Harper, M.J.K.; Walpole, A.L. Contrasting endocrine activities of *cis* and *trans* isomers in a series of substituted triphenylethylenes. *Nature*, **1966**, *212*, 87.

- 70.** Harvey, R. G., Cortez, C. Fluorine-substituted derivatives of the carcinogenic dihydrodiol and diol epoxide metabolites of 7-methyl-, 12-methyl- and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7101-7118.
- 71.** Haas, D.; Hofmayer, M. S.; Bresser, T.; Knochel, P. Zincation of 4,4-dimethyloxazoline using TMPZnCl·LiCl. A New preparation of 2-aryloxazolines. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 6415-6417.
- 72.** Hauk, D.; Lang, S.; Murso, A. Minimization of side reactions in bromine magnesium exchanges with i-PrMgCl/LiCl and s-BuMgCl/LiCl mixtures. *Organic Process & Development*, 2006, *10*, 733-738.
- 73.** Hauser, C. R.; Walker, H. G. Condensation. XXXVIII. Condensation of certain esters by means of diethylaminomagnesium bromide. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 295-297.
- 74.** Heel, R.C.; Brogdon, R.N.; Speight, T.M.; Avery, G.S. Tamoxifen: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of breast cancer. *Drugs*, **1978**, *16*, 1-24.
- 75.** Henderson, K. W.; Kerr, W. J. Magnesium bisamides as reagents in synthesis. *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3430-3437.
- 76.** Hiriyakkanavar, I.; Baron, O.; Wagner, A. J.; Knochel, P. Functionalized magnesium organometallics as versatile intermediates for the synthesis of polyfunctional heterocycles. *Chem. Commun.*, 2006, *6*, 583-593.
- 77.** Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. 4-Dialkylaminopyridines as Highly Active Acylation Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569-583.
- 78.** Hojo, D.; Tanaka, K. Rhodium-catalyzed C-H bond activation/ [4+2] annulation/aromatization cascade to produce phenol, naphtol, phenanthrenol, and triphenyllenol derivatives. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1492-1495.
- 79.** Holloway, G.A.; Hugel, H.M.; Rizzacasa, M.A. Formal total synthesis of salicylihalamides A and B. *J.Org.Chem.* **2003**, *68*, 2200-2204.

- 80.** Ishihara, M.; Togo, H. An efficient preparation of 2-imidazolines and imidazoles from aldehydes with molecular iodine and (diacetoxyiodo)benzene *Synlett*, **2006**, 2, 227-230.
- 81.** Jaric, M.; Haag, B.S.; Unsinn, A.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. Highly selective metalations of pyridines and related heterocycles using new frustrated Lewis pairs or tmp-zinc and tmp-magnesium bases with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 5451-5455.
- 82.** F. Jensen, Introduction to Computational Chemistry, John Wiley & Sons, 1999.
- 83.** Jones, R. G.; Gilman, H. The halogen-metal interconversion reaction with organolithium compounds. *Org. Reactions.*, **1951**, 6, 339-366.
- 84.** Kamisuki, S.; Takahashi, S.; Mizushina, Y.; Hanashima, S.; Kuramochi, K.; Kobayashi, S.; Sakaguchi, K.; Nakata, T.; Sugawara, F. Total synthesis of dehydroaltenusin. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 5695-5700.
- 85.** Kappe, C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 6250-6284.
- 86.** Kawashita, Y.; Nakamichi, N.; Kawabata, H.; Hayashi, M. Direct and Practical Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles Promoted by Activated Carbon *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3713-3715.
- 87.** Klatt, T.; Roman, D.S.; León, T.; Knochel, P. TMP-magnesium and TMP-zinc bases for the regioselective metalation of the cinnoline scaffold. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 1232-1235.
- 88.** Klatt, T.; Markiewicz, J. T.; Samann, C.; Knochel, P. Strategies to prepare and use functionalized organometallic reagents. *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 4253-4269.
- 89.** Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. Highly functionalized organomagnesium reagents prepared through halogen–metal exchange *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4302-4320.

- 90.** Knochel, P.; Schade, M. T.; Bernhardt, S.; Manolikakes, G.; Metzger, A.; Piller, F. M.; Rohbogner, C. J.; Mosrin, M. Functionalization of heterocyclic compounds using polyfunctional magnesium and zinc reagents. *J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 1261-1277.
- 91.** 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.*, **2004**, 43, 3333-3336.
- 92.** 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.* **2006**, 45, 2958-2961.
- 93.** Lacaille-Dubois, M.A.; Katja, G.; Hildebert, W. Secoiridoids and xanthones from Gentianella nitida. *Planta Med.*, **1996**, 62, 365-367.
- 94.** Lagoja, I.M. Pyrimidines as constituent of natural biologically active compounds. *Chem. Biodiversity.*, **2005**, 2, 1-50.
- 95.** Lee, C.T.; Yang, W.T.; Parr, R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B.* **1988**, 37, 785-789.
- 96.** Lee, J.; Velarde-Ortiz, R.; Rieke, R. D. Low-temperature formation of functionalized Grignard reagents from direct oxidative addition of active magnesium to aryl bromides. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 5428-5430.
- 97.** L'Helgoual'ch, J-M.; Seggio, A.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Jeanneau, E.; Uchiyama, M.; and Mongin, F. Deprotonative metalation of five-membered aromatic heterocycles using mixed lithium-zinc species. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 177-183.
- 98.** Lin, W.; Baron, O.; Knochel, Highly functionalized benzene syntheses by directed mono or multiple magnesiations with $TMPMgCl \cdot LiCl$. *P. Org. Lett.*, **2006**, 8, 5673-5676.

- 99.** Lindsell, W. E. Comprehensive Organometallic Chemistry I (Eds. G. Wilkinson, F. G. S. Stone and G. E. Ebel), Vol. 1, Chap 3, Pergamon Press, Oxford, 1982, pp. 155-252.
- 100.** Lipshutz, B.H.; Sengupta, S. Organocopper reagents: substitution, conjugate addition, carbo/metallocupration, and other reactions. *Organic Reactions*, **1992**, *41*, 135
- 101.** Liu, Y.C.; Huang, Z.Y.; Chen, Q.; Yang, G.F. Efficient synthesis of functionalized 6-arylsalicylates via microwave-promoted suzuki cross-coupling reaction. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 9025-9032.
- 102.** Machotta, A.B.; Straub, B.F.; Oestreich, M. Intramolecular Heck reaction - formation of carbocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13455-13463.
- 103.** Machotta, A. B.; Straub, B. F.; Oestreich, M. Oxygen donor-mediated equilibration of diastereomeric alkene-palladium (ii) intermediates in enantioselective desymmetrizing Heck cyclizations. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13455-13463.
- 104.** Macklin, T. K.; Panteleev, J.; Snieckus, V. carbamoyl translocations by an anionic ortho-fries and cumulenolate α -acylation pathway: regioselective synthesis of polysubstituted chromone 3- and 8-carboxamides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 2097-2101.
- 105.** Marques, F.A.; Wosch, C. L.; Frensch, G.; Labes, R.; Maia, B. H. L. N. S.; Salome, K. S.; Barison, A.; Guerrero, P. G. Stereoselective addition of diethylzinc to aldehydes using chiral beta hydroxy-2-oxazolines as catalysts. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2015**, *26*, 165-170.
- 106.** Marquise, N.; Bretel, G.; Lassagne, F.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Gros, P. C.; and Mongin F. Deproto-metallation using mixed lithium-zinc and lithium-copper bases and computed CH acidity of 2-substituted quinolines. *RSC Advances*, **2014**, *4*, 19602-19612.
- 107.** McCartney, D.; Nottingham, C.; Muller-Bunz, H.; Guiry, P.J. Exploiting the *gem*-disubstitution effect in FcPHOX and HetPHOX P,N ligands: synthesis

- and applications in Pd-catalyzed intermolecular Heck reactions. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 10151-10162.
- 108.** McIntosh, J. A.; Donia, M. S.; Schmidt, E. W. Ribosomal peptide natural products: the ribosomal and nonribosomal worlds. *Nat. Prod. Rep.*, **2009**, *26*, 537-559.
- 109.** Mehta, V.P.; Van der Eycken, E.V. Microwave-assisted C–C bond forming crosscoupling reactions: an overview. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4925-4936.
- 110.** Melzer, B.; Plodek, A.; Bracher, F. Total synthesis of the marine pyridoacridine alkaloid demethyldeoxyamphimedine. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 7239-7242.
- 111.** Meyers, A.I.; Pansegrau, P.D. The synthesis of 1,2,3-trisubstituted benzenes. Further comments on benzyne derived from aryl oxazolines. *Tetrahedron Letters*, **1983**, *24*, 4935-4938.
- 112.** Meyers, A.I.; Pansegrau, P.D. Tandem additions of cuprates to benzyne. A regioselective synthesis of 3-alkyl or aryl-2-substituted benzoic acids. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, *11*, 690-691.
- 113.** Melzig, L.; Rauhut, C.B.; Naredi-Rainer, N.; Knochel, P. Difunctionalisation of arenes and heteroarenes by directed metallation and sulfoxide–magnesium exchange. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 5362-5372.
- 114.** Metzger, A.; Schade, M. A.; Knochel, LiCl-mediated preparation of highly functionalized benzylic zinc chlorides. *P. Org. Lett.* **2008**, *10*, 1107-1110.
- 115.** Mitsunobu, O. The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products. *Synthesis*, **1981**, *1*, 1-28.
- 116.** Mizushina, Y.; Kamisuki, S.; Mizuno, T.; Takemura, M.; Asahara, H.; Linn, S.; Yamaguchi, T.; Matsukage, A.; Hanaoka, F.; Yoshida, S.; Saneyoshi, M.; Sugawara, F.; Sakaguchi, K. Dehydroaltenusin, a mammalian DNA polymerase α inhibitor. *J. Biol. Chem.*, **2000**, *275*, 33957-33961.

- 117.** Mosrin, M.; Knochel, P. Regio- and chemoselective multiple functionalization of pyrimidine derivatives by selective magnesiations using $\text{TMPCMgCl} \cdot \text{LiCl}$. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2497-2500.
- 118.** 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*, **2001**, *57*, 4059-4090.
- 119.** Mongin, F.; Curty, C.; Marzi, E.; Leroux, F. R.; Schlosser, M. Substituent effects on the relative rates and free energies of ortho-lithiation reactions: families of fluorobenzenes as the substrates. *Arkivoc*, **2015**, *4*, 48-65.
- 120.** Mortier, J. The Meyers reaction (1994-2010). *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2413-2447.
- 121.** Moyses-Neto, M.; Carolino, R.O.G.; Lopes,N.P.; Garcia-Cairasco, N. in *Clinical Nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, **2008**, *1*, 901-912.
- 122.** Mross, G.; Helmut, R.; Langer, P. Synthesis of functionalized biaryls based on a Heck cross-coupling – [3+3] cyclization strategy. *Synlett*, **2008**, *7*, 963-966.
- 123.** Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. Deprotonative metalation using ate compounds: synergy, synthesis, and structure building. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3801-3824.
- 124.** Murso, A.; Rittmeyer, P. Turbo Grignard: lithium-powered halogen/magnesium exchange reactions. *Spec. Chem. Mag.*, **2006**, *26*, 40-41.
- 125.** Nagamatsu, T.; Fujita, T.; Endo, K. Novel xanthine oxidase inhibitor studies. Part 3. Convenient and general syntheses of 3-substituted 7H-pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-ones as a new class of potential xanthine oxidase inhibitors. *J. Chem. Soc.*, **2000**, 33-42.
- 126.** Naka, H.; Uchiyama, M. U.; Matsumoto, Y.; Wheatley, A. E. H.; McPartlin, M.; Morey, J. V.; Kondo, Y. An aluminum ate base: its design,

- structure, function, and reaction mechanism. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1921-930.
- 127.** Nakano, J.; Uchida, K.; Fujimoto, Y. An efficient total synthesis of AC-5-1: novel 5-lipoxygenase inhibitor isolated from *Artocarpus communis*. *Heterocycles*, **1989**, *29*, 427-430.
- 128.** Newkome, G.R.; Pandler, W.W. *Contemporary Heterocyclic Chemistry*; Wiley: New York, 1982.
- 129.** Nottingham, C.; Benson, R.; Muller-Bunz, H.; Guiry, P.J. Synthesis of ferrocene oxazoline N,O ligands and their application in asymmetric ethyl- and phenylzinc additions to aldehydes. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 10163-10176.
- 130.** Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. New, improved procedure for the synthesis of structurally diverse N-spiro C₂ – symmetric chiral quaternary ammonium bromides. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4576-4578.
- 131.** O’ Reilly, S.; Guiry, P.J. Recent applications of C₁-symmetric bis(oxazoline)-containing ligands in asymmetric catalysis. *Synthesis*, **2014**, *46*, 0722-0739.
- 132.** Ottesen, L.K.; Ek, F.; Olosson, R. Iron-catalyzed cross-coupling of imidoyl chlorides with Grignard reagents. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1771-1773.
- 133.** Patel, B.H.; Heath, S.F.A.; Mason, A.M.; Barrett, G. M. Efficient two-directional syntheses of a homophthalate ester and novel resorcylate oligomers. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2258-2261.
- 134.** Pansegrouw, P.D.; Rieker, W.F.; Meyers, A.I. The oxazoline-benzyne route to 1,2,3-trisubstituted benzenes. Tandem addition of organolithiums, organocuprates, and lithionitriles to benzynes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7178-7184.
- 135.** Piller, F.M.; Appukuttan, P.; Gavryushin, A.; Helm, M.; Knochel, P. Convenient preparation of polyfunctional arylmagnesium reagents using a direct magnesium insertion in the presence of LiCl. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802-6806

- 136.** Piller, F.M.; Knochel, P. Regio- and chemoselective synthesis of full substituted thiophenes, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 445-448.
- 137.** Prinsep, M. R.; Moore, R. E.; Levine, I. A.; Patterson, G. M. L. Westiellamide, a Bistratamide-Related Cyclic Peptide from the Blue-Green Alga *Westiellopsis prolifica*. *J. Nat. Prod.*, **1992**, *55*, 140.
- 138.** Rapport, Z.; Marek, I. The Chemistry of Organomagnesium Compounds, part 1, Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2008. LIVRO
- 139.** Rathman, T.L.; Bailey, W.F. Optimization of Organolithium Reactions. *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, *13*, 144-151.
- 140.** Reichardt, C. Solvents and solvent effects in organic chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, 2003, p. 46.
- 141.** Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel P. Stereoselective preparation of functionalized acyclic alkenylmagnesium reagents using i-PrMgCl.LiCl. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4215.
- 142.** Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. Preparation of cyclic alkenylmagnesium reagents via an iodine/magnesium exchange. *Chem. Commun.*, **2005**, *4*, 543-545.
- 143.** Ren, H.; Knochel, P. Regioselective functionalization of trisubstituted pyridines using a bromine–magnesium exchange. *Chem Commun.*, **2006**, *7*, 726-728.
- 144.** Rieke, R. D.; Hanson, M. V. New organometallic reagents using highly reactive metals. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1925-1956.
- 145.** Rieke, R. D. The preparation of highly reactive metals and the development of novel organometallic reagents. *Aldrichim Acta*, **2000**, *33*, 52-60.
- 146.** Robert, N.; Bonneau, A.L.; Hoarau, C.; Marsais, F. Unusual sterically controlled regioselective lithiation of 3-bromo-5-(4,4'-dimethyl)oxazolinylpyridine. straightforward access to highly substituted nicotinic acid derivatives. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 6071-6074.

- 147.** Robert, N.; Martin, T.; Grisel, J.; Lazaar, J.; Hoarau, C.; Marsais, F. On study of sterically controlled regioselective lithiation of meta-halopyridocarboxamides derivatives. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1768-1770.
- 148.** Robertson, D.W.; Katzenellenbogen, J.A. Synthesis of the E and Z isomers of the antiestrogen tamoxifen and its metabolite hydroxytamoxifen in tritium-labeled form. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2387-2393
- 149.** Rohbogner, C. R.; Clososki, G. C.; Knochel, P. A general method for *meta* and *para* functionalization of arenes using $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1503-1507.
- 150.** Rohbogner, C.J.; Wirth, S.; Knochel, P. Directed magnesiation and zincation with N-. heterocycles. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1984-1987.
- 151.** Rogers, H.R.; Hills, C.L.; Fujiwara, Y.; Rogers, R.J.; Mitchell, H.L.; Whitesides, G.M. Mechanism of formation of Grignard reagents. Kinetics of reaction of alkyl halides in diethyl ether with magnesium. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 217-226.
- 152.** Rossett, T.; Sankhala, R.H.; Stickings, C.E.; Taylor, M.E.U.; Thomas, R. Studies in the biochemistry of micro-organisms. Metabolites of *Alternaria tenuis* Auct.: culture filtrate products. *Biochem.*, **1957**, *67*, 390-400.
- 153.** Sammakia T.; Latham, H. A. On the mechanism of oxazoline-directed metalations: evidence for nitrogen-directed reactions. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1629-1635.
- 154.** Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Sato, S.; Yamanaka, H. Condensed heteroaromatic ring systems. Part 24. Synthesis of rigidin, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine marine alkaloid. *J. Chem. Soc.* **1996**, *5*, 459-464.
- 155.** Sapountzis, I.; Lin, W.; Kofink, C.; Desprotopoulou, C.; Knochel, P. Iron-Catalyzed Aryl-Aryl Cross-Couplings with Magnesium-Derived Copper Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1654-1658.

- 156.** Schlecker, W.; Huth, A.; Ottow, E.; Mulzer, J. Regioselective metalation of pyridinylcarbamates and pyridinecarboxamides with (2,2,6,6-tetramethylpiperidino)magnesium chloride *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 8414-8416
- 157.** Schlecker, W.; Huth, A.; Ottow, E.; Mulzer, J. Regioselective metalation of 9-methoxymethyl-beta-carboline-3-carboxamides with amidomagnesium chlorides. *Synthesis*, **1995**, *10*, 1225-1227.
- 158.** Schlenk, W.; Holtz, J. *Chem. Ber.*, **1917**, *50*, 262-274.
- 159.** Schwekendiek, K.; Glorius, F. Efficient oxidative synthesis of 2-oxazolines. *Synthesis*, **2006**, *18*, 2996-3002.
- 160.** Shilai, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. Selective metallation of thiophene and thiazole rings with magnesium amidebase. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2001**, *1*, 442-444.
- 161.** Shitakawaka, H.; Nakajima, S.; Hirayama, M.; Kondo, H.; Kojiri, K. *Chem. Abstr.*, **2000**, *132*, 150670.
- 162.** Shrestha,S .; Bhattacharai, B.R.; Lee,K-H.; Cho,H. Mono- and disalicylic acid derivatives: PTP1B inhibitors as potential anti-obesity drugs. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 6535.
- 163.** Snieckus, V. Directed *ortho* metalation. Tertiary amide and o-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 879-933.
- 164.** Soltani, O.; De Brabander, J. K. A Concise Synthesis of (+)-SCH 351448. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2791-2793.
- 165.** Souza, M.V.N.; Almeida, M.V. Reações de ortometalação em piridinas. *Quim. Nov.*, **2002**, *25*, 89-98.
- 166.** Srihari, P.; Mahankali, B.; Rajendraprasad, K. Stereoselective total synthesis of paecilomycin E. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 56-58.
- 167.** Stoll, A. H.; Knochel, P. Preparation of fully substituted anilines for the synthesis of functionalized indoles. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 113-116.

- 168.** Tamborski, C.; Moore, G. J. Synthesis of polyfluoroaromatic magnesium compounds through the exchange reaction. *J. Organomet. Chem.*, **1971**, *26*, 153-156.
- 169.** 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 *Sigmadocia symbiotica*. *Org. Chem.*, **2000**, *65*, 419-425.
- 170.** 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 1: Metallation of pyridines, quinolines and carbolines. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4489-4505.
- 171.** Varchi, G.; Jensen, A. E.; Dohle, W.; Ricci, A.; Knochel, P. Preparation of functionalized magnesiated aniline derivatives. *Synlett*, **2001**, *4*, 477-480.
- 172.** Urion, E. *Comp. Rend. Acad. Sci.*, **1934**, *198*, 1244.
- 173.** Vessecchi, R.; Galembeck, S.E. Evaluation of the enthalpy of formation, proton affinity, and gas-phase basicity of γ -butyrolactone and 2-pyrrolidinone by isodesmic reactions. *J. Phys. Chem. A*, **2008**, *112*, 4060-4066.
- 174.** Vessecchi, R.; Naal, Z.; Lopes, J.N.C.; Galembeck, S.E.; Lopes, N.P. Generation of naphthoquinone radical anions by electrospray ionization: solution, gas-phase, and computational chemistry studies. *J. Phys. Chem. A*, **2011**, *115*, 5453-5460.
- 175.** Viegas Jr., C.; Bolzani, V.S.; Barreiro, E.J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Quím. Nova*, **2006**, *29*, 326-337.
- 176.** Viktor, O.; Iaroshenko, I.; Savych, A.; Villinger, V.; Sosnovskiky, Y.; Peter, L. Synthesis of 4-quinolones, benzopyran derivatives and other fused systems based on the domino ANRORC reactions of (ortho-fluoro)-3-benzoylchromones. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 9344-9348.
- 177.** Walborsky, H.M. Mechanism of Grignard reagent formation. The surface nature of the reaction. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 286-293.

- 178.** Whisler, M. C.; Macneil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. Beyond thermodynamic acidity: a perspective on the complex-induced proximity effect (CIPE) in deprotonation reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2206-2225.
- 179.** Witte, H.; Seelinger, W. Cyclische imidsäureester aus nitrilen und aminoalkoholen. *Ann. Chem.*, **1974**, *6*, 996-1009.
- 180.** Wittig, G.; Fuhrmann, G. Exchange reactions with phenyllithium. V. Behavior of the halogenated anisoles toward phenyllithium. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1940**, *73*, 1197-1218.
- 181.** Wunderlich, S.; Knochel, P. High temperature metalation of functionalized aromatics and heteroaromatics using $(\text{tmp})_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ and microwave irradiation. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4705-4707.
- 182.** Wunderlich, S.H.; Rohbogner, C.J.; Unsinn, A.; Knochel, P. Scaleable preparation of functionalized organometallics via directed *ortho*-metalation using Mg- and Zn-amide bases. *Org. Process Res. Dev.*, **2010**, *14*, 339-345.
- 183.** Yoshino, T.; Sato, I.; Hirama, M. Total Synthesis of aspercyclides a and b via intramolecular oxidative diaryl ether formation. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4290-4292.
- 184.** Yoshinori, K.; Yoshida, A.; Sakamoto, T. Magnesium of indoles with magnesium amide bases. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1: Org. Biorg. Chem.*, **1996**, *1*, 2331-2332.
- 185.** Zenzola, M.; Degennaro, L.; Trinchera, P.; Carroccia, L.; Giovine, A.; Romanazzi, G.; Mastrorilli, P.; Rizzi, R.; Pisano, L.; Luisi, R. Harnessing the ortho-directing ability of the azetidine ring for the regioselective and exhaustive functionalization of arenes. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 12190-12200.
- 186.** Ziegler, K.; Colonius, H. Untersuchungen über alkali-organische Verbindungen. V. Eine bequeme Synthese einfacher Lithiumalkyle. *Liebigs Ann. Chem.* **1930**, *479*, 135-149.

187. Zhang, M. X.; Eaton, P. E. BuMgN-iso-Pr₂: a new base for stoichiometric, position-selective deprotonation of cyclopropanecarboxamides and other weak CH acids. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2169-2171.
188. Zhang, H. W.; Huang, W. Y.; Song, Y. C.; Chen, J. R.; Tan, R. X. Four 6H-dibenzo [b,d] pyran-6-one derivatives produced by the endophyte *Cephalosporium acremonium*. *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88*, 2861-2864.