

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de indolizinas
de interesse sintético**

Mônica Franco Zannini Junqueira Toledo

Ribeirão Preto
2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de indolizinas
de interesse sintético**

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

Orientada: Mônica Franco Zannini Junqueira
Toledo

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas no dia 30/01/2015. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP

Ribeirão Preto
2015

RESUMO

TOLEDO, M. F. Z. J. **Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de indolizinas de interesse sintético**. 2015. 343f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Nos últimos anos, houve um aumento considerável dos estudos envolvendo o núcleo indolizínico, um entre os milhares de heterociclos existentes, sendo 2012 o ano de maior destaque, com 102 publicações. Esse crescente interesse é atribuído principalmente à busca por novos substratos funcionalizados que apresentem características medicinais e biológicas. Todavia, as indolizinas ainda são pouco exploradas se comparadas a outros núcleos heterocíclicos, principalmente no que diz respeito a sua funcionalização por emprego de reagentes organometálicos. Desta forma, o objeto deste trabalho foi o estudo da reatividade de diversas indolizinas perante diferentes organometálicos, por meio de reações de metalação dirigida, troca iodo-magnésio e acoplamento cruzado de Negishi com o intuito de construir indolizinas polifuncionalizadas. Assim sendo, inicialmente foi estudada a reatividade de bases organometálicas diante de algumas indolizinas e as reações de seus intermediários organometálicos com uma variedade de eletrófilos. Para tanto, as indolizinas foram divididas por posicionamento das funcionalizações, ou seja, indolizinas funcionalizadas na posição 1 do anel (-CO₂Et, -CO₂tBu e CN), indolizinas funcionalizadas na posição 2 do anel (-CO₂Et, CN) e indolizinas funcionalizadas nas posições 1 e 3 do anel. Na sequência, foram estudadas as reações de troca iodo-magnésio diante das indolizinas funcionalizadas nas posições 1 e 3 e, por último, as reações de metalação dirigida com os substratos 2-arilindolizínicos seguidas por reações de acoplamento cruzado de Negishi. As moléculas sintetizadas nesta última etapa, por terem apresentado fortes propriedades fluorescentes, foram submetidas a um estudo minucioso sobre essas características. Essas estratégias sintéticas desenvolvidas no presente trabalho foram altamente eficientes, permitindo o preparo de uma série de compostos com grande diversidade estrutural, sendo sintetizadas 64 indolizinas polifuncionalizadas inéditas e 11 indolizinas polifuncionalizadas já descritas na literatura por meio de outras metodologias, com rendimentos variando de 15% a 87%.

Palavras-chave: Indolizinas; metalação; troca halogênio-metal; organometálicos; acoplamento cruzado de Negishi.

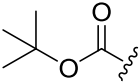
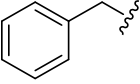
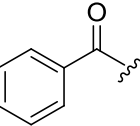
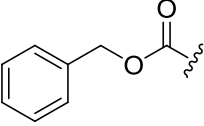

ABSTRACT

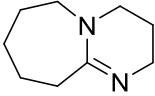
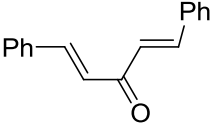
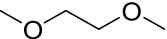
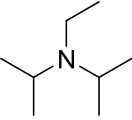
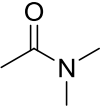
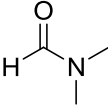
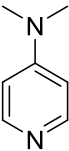

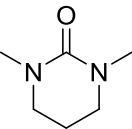
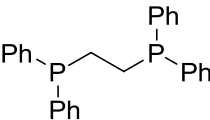
TOLEDO, M. F. Z. J. **Application of organometallic reagents in the functionalization of indolizines of synthetic interest.** 2015. 343f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

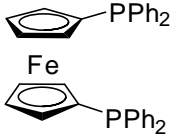
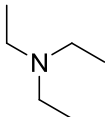
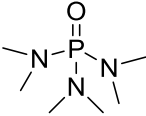
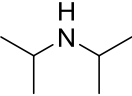
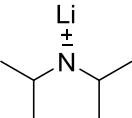
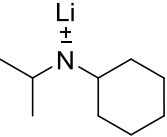
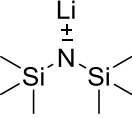
In recent years, there has been a considerable increase in studies involving the indolizinic core, one of thousands of existing heterocycles, with 2012 being the most outstanding year, with 102 publications. This growing interest is mainly attributed to the search for new functionalized substrates that have medicinal and biological characteristics. However, indolizines are unexplored when compared to other heterocycles, particularly regarding their functionalization with the use of organometallic reagents. Thus, the object of this work was the reactivity study of several indolizines with different organometallics by means of directed metalation reactions, iodine-magnesium exchange and Negishi cross-coupling, in order to build functionalized poly-indolizines. Therefore, initially, it was investigated the reactivity of organometallic bases upon some indolizines and the reactions of their organometallic intermediates with a variety of electrophiles. To achieve this, indolizines were divided according to their function position, i.e. indolizines functionalized at position 1 of the ring (-CO₂Et, CN and -CO₂*t*Bu), indolizines functionalized at position 2 of the ring (-CO₂Et, CN) and functionalized at positions 1 and 3 of the ring. Furthermore, the iodine-magnesium exchange reactions of indolizines functionalized at positions 1 and 3 were studied and, finally, directed metalation reactions with 2-aryl indolizinic substrates followed by Negishi cross-coupling reactions were performed. The ultimate products of such reactions showed strong fluorescent properties and, for this reason, were subject of detailed studies on these characteristics. The synthetic strategies developed in this research were highly efficient, enabling the preparation of a large number of compounds with structural diversity, having been synthesized 64 novel poly-functionalized indolizines and 11 known poly-functionalized indolizines, with yields ranging from 15% to 87%.

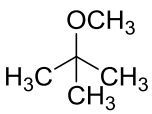
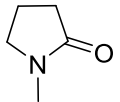
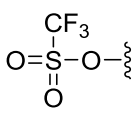
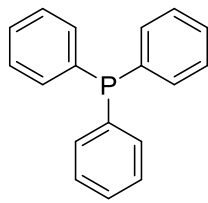
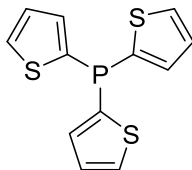
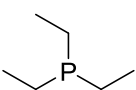
Keywords: Indolizines; metalation; halogen-metal exchange; organometallic; Negishi cross-coupling.

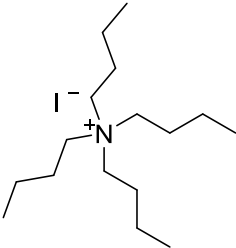
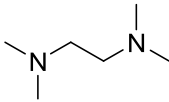
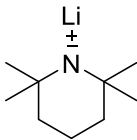
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac		Acetila
Ar		Arila
BF ₃ ·OEt ₂		Dietileterato de trifluoreto de boro
Boc		<i>tert</i> -Butoxicarbonila
Bn		Benzila
Bz		Benzoíla
<i>n</i> -Bu		Butila
Cbz		Benziloxicarbonila
CG		Cromatografia em fase gasosa
CG/EM		Cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas
CCD		Cromatografia em camada delgada
DABCO		1,4-Diazobiciclo[2.2.2]octano

DBU		1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DBa		Dibenzilidenoacetona
DME		1,2-Dimetoxietano
DIPEA		Di-isopropiletilamina
DMA		<i>N,N'</i> -Dimetilacetamida
DMF		<i>N,N'</i> -Dimetilformamida
DMG		<i>“Direct Metalation Group”</i>
DMAP		4-Dimetilaminopiridina
DMSO		Dimetilsulfóxido
DMPU		1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1 <i>H</i>)- pirimidona
DoM		<i>“Direct ortho-Metalation”</i>
Dppe		1,2-Bis(difenilfosfino)etano

Dppf		1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EMAR-ESI		Espectrometria de massas de alta resolução por <i>spray</i> de elétrons
Ent.		Entrada
Equiv.		Equivalente
Et ₃ N		Trietilamina
HMPA		Hexametilfosforamida
Hz		Hertz
<i>i</i> -Pr		Isopropila
(<i>i</i> -Pr) ₂ NH		Di-isopropilamina
IV		Infravermelho
LDA		Di-isopropilamideto de lítio
LICA		Ciclo-hexilisopropilamideto de lítio
LiHMDS		Bis(trimetilsilil)amideto de lítio
MBH		Morita-Baylis-Hillman

M.O.		Micro-ondas
MTBE		Éter metil <i>terc</i> -butílico
NMP		1-Metil-2-pirrolidona
NOE		Efeito nuclear Overhauser
NOEDIFF		Espectroscopia diferencial de efeito nuclear Overhauser
OTf		Triflato
Piv		Pivaloíla
PPh ₃		Trifenilfosfina
P(<i>o</i> -fúril) ₃		Tris(<i>o</i> -fúril)fosfina
p.f.		Ponto de fusão
Ph		Fenila
P(OEt) ₃		Trietilfosfina
ppm		Partes por milhão

RMN de ^1H		Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ^{13}C		Ressonância magnética nuclear de carbono 13
<i>sec</i> -Bu		<i>Sec</i> -Butila
Solv.		Solvente
TBAI		Iodeto de tetra- <i>n</i> -butilamônio
<i>t</i> -Bu		<i>terc</i> -Butila
TMEDA		<i>N,N</i> -Tetrametiletenodiamina
TMP		2,2,6,6-Tetrametilpiperidina
TMPLi		2,2,6,6-Tetrametilpiperidilamideto de lítio
TMS		Trimetilsilano
UV/Vis		Espectroscopia no ultravioleta visível

LISTA DE SÍMBOLOS

δ	Deslocamento químico
J	Constante de acoplamento
Φ_f	Rendimento quântico
ε	Coefficiente de extinção molar
$\Delta\lambda_{St}$	Deslocamento de Stoke
τ	Tempo de vida
$\lambda_{m\acute{a}x.}$	Comprimento de onda de absorção máxima
$\lambda_{exc.}$	Comprimento de onda de excitação
$\lambda_{em.}$	Comprimento de onda de emissão máxima

1. Introdução

1. Introdução

A origem da Química orgânica teve como pressuposto uma tentativa de entender a química da vida, e no último século ganhou proporções incomensuráveis, estando presente em quase tudo que nos rodeia. Tal avanço deve-se em grande parte a melhorias nas técnicas de isolamento, purificação, identificação e síntese de novas moléculas, simples ou complexas. Entre estas, a síntese orgânica permite a produção de substâncias estruturalmente complexas e com alto grau de aplicação prática, partindo de matérias-primas de esqueletos simples e abundantes na natureza. Assim, a síntese orgânica é uma parte crucial da Química orgânica moderna e está demasiadamente relacionada ao nosso dia a dia contemporâneo.

A importância da síntese orgânica é tão significativa que, em 1991, Elias Corey recebeu o prêmio Nobel de Química por seu desenvolvimento na teoria e metodologia de síntese orgânica, afirmando que: “A síntese química está especialmente posicionada no coração da Química, a ciência central, e seu impacto é totalmente penetrante em nossas vidas e na sociedade”.¹

Atualmente os pesquisadores que se dedicam à síntese e à modificação estrutural de compostos orgânicos contam com uma grande variedade de “ferramentas sintéticas”. Entre os diversos métodos sintéticos disponíveis, a utilização dos compostos organometálicos ocupa uma posição central na síntese orgânica, principalmente na formação de ligações carbono-carbono (KNOCHEL, 2005). Esses compostos possuem um íon de caráter metálico, que pode ser Li, Mg, Zn, Cu, Sn, entre outros, diretamente ligado ao átomo de carbono da molécula orgânica, sendo o comportamento químico desses reagentes dependente da natureza do íon metálico e da hibridização do carbono a este ligado (KNOCHEL, 2005; SMITH, 1994).

Uma ligação metal-carbono, por ser polarizada, como $M^{\delta+}-C^{\delta-}$, geralmente apresenta caráter intermediário entre uma ligação iônica e uma ligação covalente. Assim sendo, quanto maior a diferença de eletronegatividade entre o metal e o carbono da ligação, maior o caráter iônico da mesma. Desta forma, a ligação Li-C (Metal do Grupo IA) é altamente polarizada em comparação à ligação Zn-C (Metal do grupo IIB) e, portanto, possui um maior caráter iônico e maior nucleofilicidade (CAREY; SUNDBERG, 2007; HAIDUC; ZUCKERMAN, 1985).

¹Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1990/corey-lecture.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2014.

Todavia, apesar do carbono possuir um único valor numérico na escala de eletronegatividade de Pauling (2,5), sua eletronegatividade efetiva depende do seu estado de hibridização, ou seja, a eletronegatividade do átomo de carbono aumenta de acordo com a extensão do caráter “s” da ligação, $sp^3 < sp^2 < sp$ (HAIDUC; ZUCKERMAN, 1985), sendo possível controlar a reatividade destas espécies através da variação do metal e dos substituintes ligados a ele (SMITH, 1994).

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

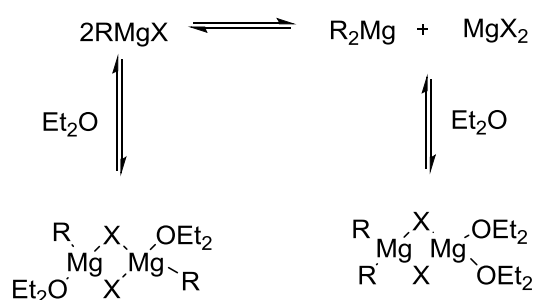
Compostos organolítio, caracterizados por possuírem uma ligação C-Li altamente polarizada, foram descobertos por Schlenk e Holtz em 1917, todavia, somente em meados de 1930, por meio dos pesquisadores Karl Ziegler, Georg Wittig e Henry Gilman, esses compostos passaram a ser largamente estudados (WAKEFIELD, 1974, EISCH, 2002).

Desde então, diversos compostos organolítio foram sintetizados e disponibilizados comercialmente, sendo suas propriedades físicas e químicas amplamente estudadas. Entre estes, os alquil-lítios, como o MeLi, *tert*-BuLi, *sec*-BuLi e *n*-BuLi, são extremamente importantes, já que permitem rápido acesso a outras classes de compostos organolítio (CAREY; SUNDBERG, 2007a).

Embora os reagentes organometálicos de lítio sejam usualmente descritos como “R-Li”, tais compostos existem na prática como agregados, diméricos, tetraméricos, hexaméricos e outros (SMITH, 1994). Em geral, a característica da estrutura depende da natureza do substituinte orgânico, do solvente e da presença de outros ligantes ou aditivos. Por exemplo, um simples alquil-lítio existe predominantemente como hexâmeros em solventes hidrocarbonetos (FRAENKEL; BECKENBAUGH; YANG, 1976; FRAENKEL et al., 1980) e como tetrâmeros em solventes etéreos (BAUER; CLARK; SCHLEYER, 1987; LEWIS; BROWN, 1970), demonstrando que solventes básicos, como éteres, se coordenam com o lítio alterando a estrutura do agregado (normalmente solventes mais básicos levam a agregados menores) (REICH, 2013). A utilização de co-solventes complexantes fortes, como TMEDA, DME, HMPA, DMPU e DABCO, que são capazes de solvatar o cátion lítio, clivam os agregados tornando os alquil-lítios altamente reativos (CAREY; SUNDBERG, 2007a;

SMITH, 1994; REICH, 2013). Já entre os compostos organomagnésio existentes, os haletos de organomagnésio, também denominados de reagentes de Grignard, são os mais conhecidos e utilizados (RAPPOPORT; MAREK, 2008). Victor Grignard, químico francês que descreveu pela primeira vez tal reagente, recebeu em 1912 o prêmio Nobel por seus estudos e descobertas relacionados aos haletos de organomagnésio (RAPPOPORT; MAREK, 2008). Atualmente, os reagentes de Grignard são considerados uma das ferramentas sintéticas mais poderosas e importantes para a síntese orgânica (SMITH, 1994).

A estrutura geral dos reagentes de Grignard pode ser representada por R-Mg-X, em que R pode ser um grupamento alquila, alquenila ou arila e X um átomo de cloro, bromo ou iodo. Todavia, essa designação, apesar de ser bastante útil, é uma representação incompleta da composição do reagente em solução etérea. Usualmente a espécie monomérica está em equilíbrio com o correspondente dimetilmagnésio (R₂Mg) e o haleto de magnésio (MgX₂) (Esquema 1) (WAKEFIELD, 1974; CAREY; SUNDBERG, 2007; SCHLOSSER, 2013). Esse equilíbrio, denominado “Schlenk”, é influenciado pela natureza do grupamento orgânico, do halogênio, do solvente, pela concentração e temperatura (WAKEFIELD, 1974; CAREY; SUNDBERG, 2007). Os reagentes de Grignard também podem ser associados a muitos solventes e gerar dímeros ou trímeros via interação com o halogênio. Em THF, todas as espécies são predominantemente monoméricas (ASHBY, 1980).



Esquema 1

1.1. Reações organometálicas

Os compostos organometálicos podem realizar diferentes tipos de reações que dependem da reatividade do metal, da natureza do reagente, da característica do eletrófilo, da presença de outros metais, etc. As reações organometálicas podem ser classificadas de acordo

com a transformação executada (Figuras 1 e 2) (SCHLOSSER, 2013; ELSCHENBROICH; SALZER, 1992; PARKINS; POLLER, 1986), ou seja, o metal de um reagente organometálico pode ser substituído por um átomo de hidrogênio (metalação ou abstração de hidrogênio ou desprotonação direta); haleto (troca halogênio-metal); outro metal ou metaloide (transmetalização ou troca metal-metal); um heteroátomo ou grupo heterofuncional; uma espécie de carbono (adição e substituição nucleofílica) ou, ainda, pode sofrer β eliminações ou ser incorporado a um alceno ou alcino por adição nucleofílica (carbometalação) (Figura 1) (SCHLOSSER, 2013; ELSCHENBROICH; SALZER, 1992; PARKINS; POLLER, 1986).

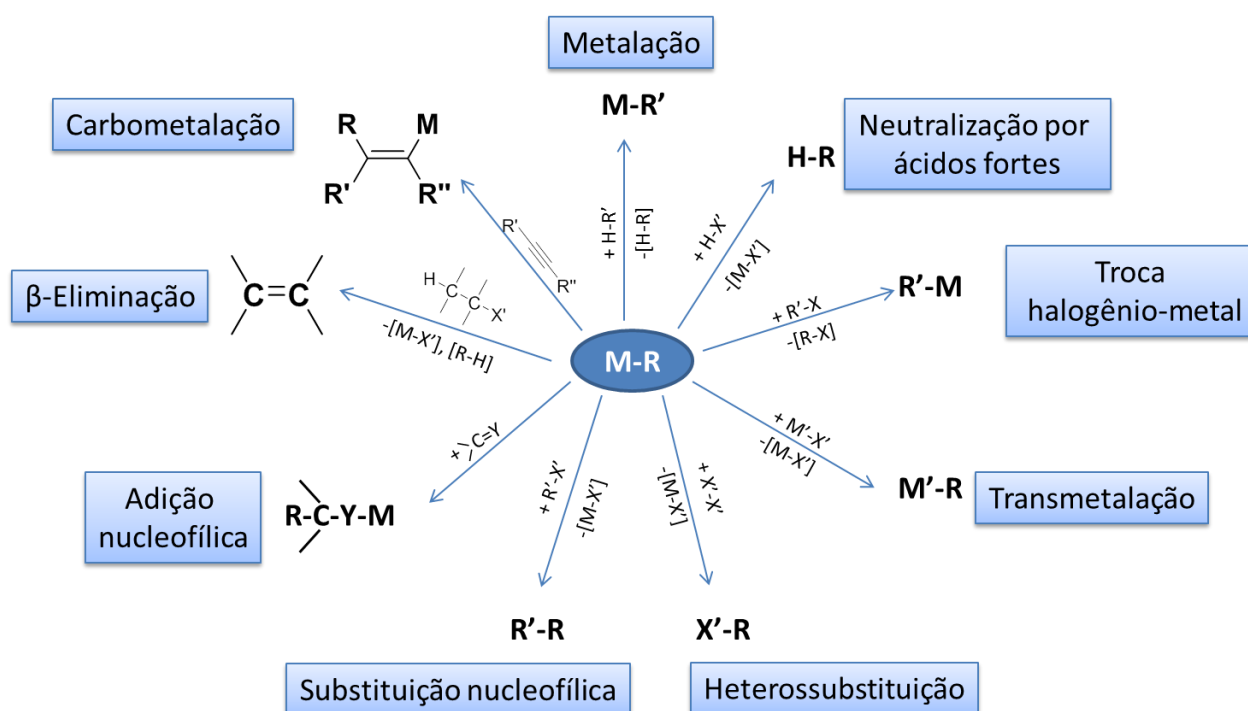


Figura 1. Reações organometálicas (parte 1). Adaptado de ELSCHENBROICH; SALZER, 1992

Os reagentes organometálicos também realizam reações de adição oxidativa/eliminação redutiva (inserção do metal em uma ligação covalente X-Y / eliminação de uma molécula a partir do complexo metálico de transição), eliminação β de hidreto (envolve a formação de uma ligação π e uma ligação M-H) e inserção migratória (combinação de dois ligantes do complexo metálico) (Figura 2) (SCHLOSSER, 2013; ELSCHENBROICH; SALZER, 1992; PARKINS; POLLER, 1986).

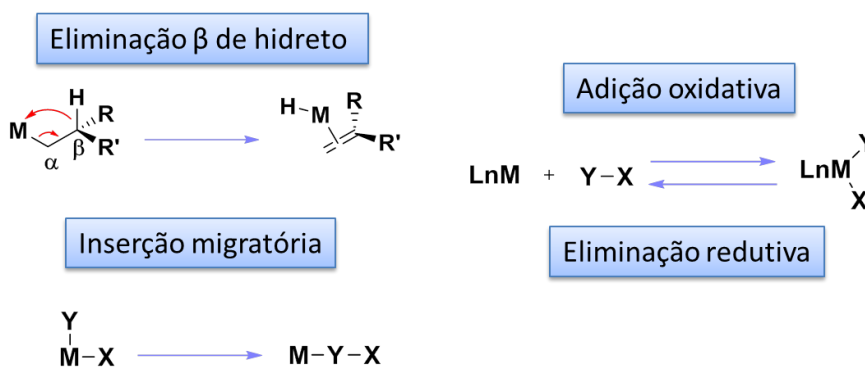


Figura 2. Reações organometálicas (parte 2). Adaptado de ELSCHENBROICH; SALZER, 1992

Vale ressaltar também que algumas metodologias sintéticas, a exemplo dos diversos acoplamentos cruzados existentes atualmente, utilizam durante seu curso reacional mais de uma reação organometálica; entre elas podemos citar a adição oxidativa, a transmetalização, a carbometalação, a eliminação de β de hidreto e a eliminação redutiva (DIEDERICH; STANG, 1998).

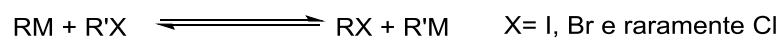
Por meio dos distintos métodos descritos acima, atualmente tornou-se possível a síntese de uma gama de compostos organometálicos funcionalizados. Estes são intermediários sintéticos altamente atrativos e interessantes para a construção das mais variadas estruturas orgânicas, já que em suas reações com diferentes eletrófilos são capazes de gerar moléculas polifuncionalizadas.

Entre as reações descritas acima, a metalação, a troca halogênio-metal e o acoplamento cruzado foram as transformações predominantemente utilizadas neste estudo para funcionalização de indolizinas. Assim, a fim de compreender melhor o tema, alguns conceitos relevantes para a compreensão desta tese serão discutidos a seguir.

1.1.1. Reação de troca halogênio-metal

A reação de troca halogênio-metal, conhecida pelos químicos orgânicos a mais de 80 anos, foi descrita pela primeira vez por Prévost em 1931 (reações de troca bromo-magnésio) e Gilman *et al* e Wittig *et al* em 1938 (reações de troca bromo-lítio) (PREVOST, 1931; GILMAN; LANGHAM; JACOBY, 1939; WITTIG; POCKELS; DRÖGE, 1938). Como o

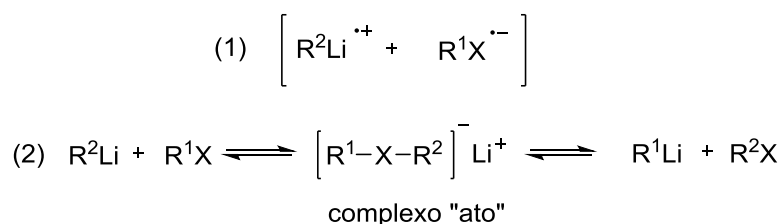
próprio nome já relata, a reação consiste na troca do haleto de um haleto orgânico por um metal do reagente organometálico (Esquema 2).



Esquema 2

O equilíbrio dessa reação depende da capacidade do grupamento R estabilizar a carga negativa. Desta forma, o equilíbrio favorece o derivado metálico que contém o hidrocarboneto mais ácido, ou seja, a reação ocorre da esquerda para a direita se a acidez de R'H for maior que RH (WAKEFIELD, 1974). A visualização de subprodutos reacionais derivados de reações de alquilação (Acoplamento de Wurtz) e reações de metalação do R'X são extremamente comuns quando reagentes organolítio são utilizados, o que pode causar uma redução no rendimento reacional (BAILEY; PATRICIA, 1988). Contudo, tais reações indesejadas podem ser evitadas ou reduzidas pelo uso de temperaturas baixas e curto tempo reacional, já que a reação de troca halogênio-metal é favorecida cineticamente (BAILEY e PATRICIA, 1988; ELSCHENBROICH; SALZER, 1992).

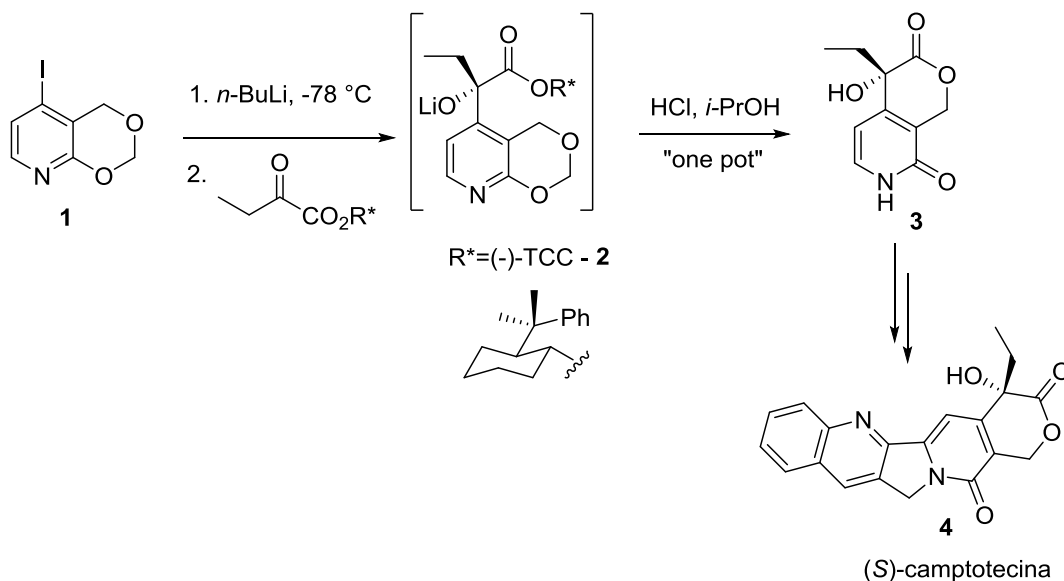
Desde o descobrimento das reações de troca halogênio-lítio, o mecanismo destas reações vem sendo alvo de estudos de diversos grupos de pesquisa, e atualmente dois mecanismos são os mais utilizados para explicar a formação dos produtos visualizados nesta reação: (1) transferência radicalar de elétrons e (2) ataque nucleofílico ao halogênio, via intermediário “ato” (Esquema 3), em que o balanço das evidências sugere que brometos e iodetos de arila tendem a reagir pelo mecanismo nucleofílico (BAILEY; PATRICIA, 1988).



Esquema 3

A utilização deste método na preparação de compostos organolítio permite que diferentes reagentes desta classe sejam sintetizados e que, devido a sua ampla aplicabilidade, tais reagentes sejam frequentemente empregados na síntese de moléculas com atividade biológica e produtos naturais, bem como na funcionalização de diversos heterocíclicos (AGEJAS; GARCÍA-NAVÍO; LAMAS, 2000; BERKOWITZ; CHOI; MAENG, 2000;

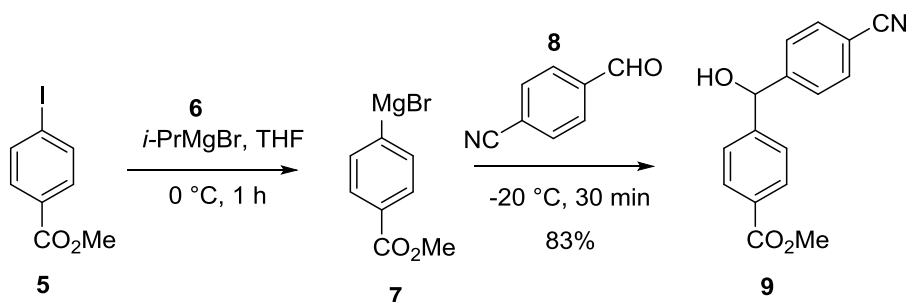
BRADSHER; HUNT, 1981; BURY et al., 1994; MOLANDER; KÖLLNER, 2000; MONGIN et al., 1996; SOTOMAYOR; LETE, 2003; CAI; HUGHES; VERHOEVEN, 1996; PETERSON; MITCHELL, 1997; WANG et al., 2000). Portanto, esse procedimento é considerado um dos métodos mais importantes para a síntese de compostos organolítio diversos. Exemplo interessante dessa aplicação ocorre na síntese do produto natural (*S*)-camptotecina, exemplificado no Esquema 4 (COMINS; NOLAN, 2001).



Esquema 4

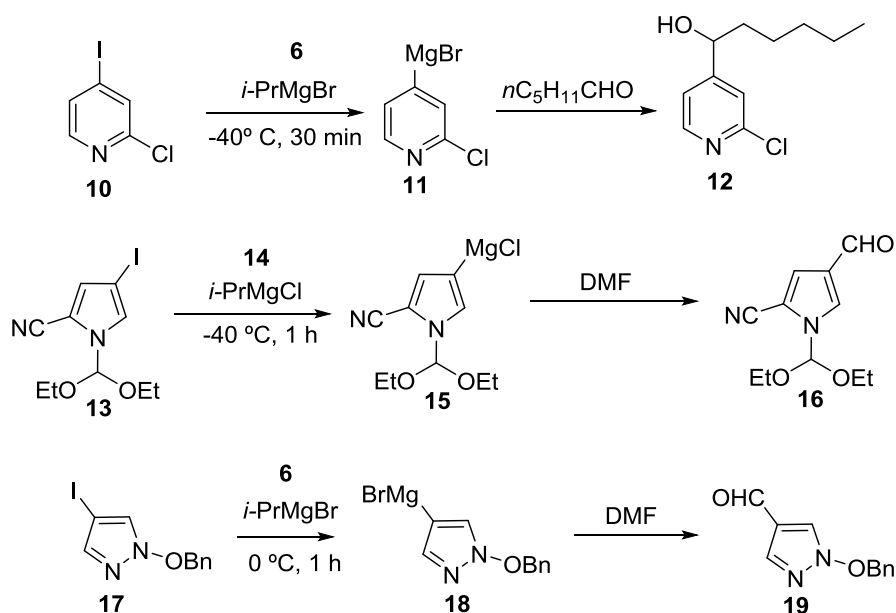
α Até a década de 1990, esta metodologia era bastante empregada para a preparação de compostos organolítio, sendo a maior parte dos compostos organomagnésio preparada por inserção oxidativa direta do magnésio ativado em haletos orgânicos (KNOCHEL, 2005). Entretanto, devido principalmente à baixa tolerância a grupos funcionais, à formação de subprodutos indesejados (produtos de alquilação) e à necessidade de temperaturas extremamente baixas, a reação de troca halogênio-magnésio passou a ser amplamente utilizada, em detrimento da troca halogênio-lítio, na preparação de reagentes organometálicos funcionalizados (KLATT; MARKIEWICZ et al., 2014). Diversos estudos foram conduzidos a fim de demonstrar a compatibilidade do reagente de Grignard diante de moléculas com grupos funcionais sensíveis, como ésteres, amidas, iminas, nitrilas e compostos susceptíveis a reações de metalação (ABARBRI; DEHMEL; KNOCHEL, 1999; ABARBRI et al., 2000; BOYMOND et al., 1998; CALÍ; BEGTRUP, 2002; DUEZ; BERNHARDT et al., 2011; DUEZ; STEIB et al., 2011; FLEMING; ZHANG; KNOCHEL, 2004; FLEMING et al., 2005; JENSEN et al., 2002; NATH et al., 2014; STAUBITZ; DOHLE; KNOCHEL, 2003). Por

exemplo, iodetos de arila funcionalizados com o grupamento éster metílico (-CO₂Me) (**5**) reagem com *i*-PrMgBr em THF a 0 °C por 1 h, gerando o reagente de Grignard **7**, que prontamente reage com aldeído **8** levando ao álcool desejado em bom rendimento (JENSEN et al., 2002) (Esquema 5).



Esquema 5

A reação de troca iodo-magnésio também vem sendo aplicada com sucesso em substratos heterocíclicos susceptíveis à reação competitiva de metalação, de alquilação, ou com grupos funcionais sensíveis se reagentes organolítio fossem utilizados (ABARBRI; DEHMEL; KNOCHEL, 1999; BERGAUER; GMEINER, 2001; FELDING et al., 1999). Alguns exemplos importantes estão demonstrados no Esquema 6 abaixo.



Esquema 6

Ocorre que, apesar das vantagens descritas acima, os reagentes de Grignard possuem algumas desvantagens que limitam sua utilização em reações de troca halogênio-magnésio

diante de diversos substratos, como: (1) a troca Br-Mg ocorre muito lentamente e só se concretiza de fato quando o substrato possui grupamentos *orto* ao haleto que coordenam a reação de troca; (2) a baixa reatividade dos reagentes de organomagnésio pode favorecer a formação do subproduto de eliminação HX (alceno) em haletos de alquila; (3) alguns substratos necessitam de temperatura mais elevada para a reação de troca halogênio-magnésio, diminuindo a compatibilidade com grupos funcionais presentes (BARL et al., 2014; KLATT; MARKIEWICZ et al., 2014; KNOCHEL et al., 2003).

Desta forma, Knochel e colaboradores, a fim de contornar tais inconvenientes, iniciaram os estudos de utilização de sais (LiBF₄, LiClO₄, LiBr e LiCl) como aditivos em reações de troca X-Mg, com o objetivo de gerar reações mais rápidas, eficientes e sob condições mais suáveis (KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004). Por meio desses estudos, esses pesquisadores descobriram que o aditivo LiCl era o mais eficiente se utilizado em quantidades estequiométricas, aumentando drasticamente a reatividade do reagente *i*-PrMgCl. O esquema 7 exhibe a preparação do novo reagente complexado com cloreto de lítio.

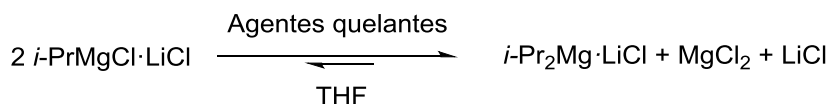


Esquema 7

Dois fatores importantes podem ser os responsáveis pelo aumento da reatividade quando LiCl é utilizado: (1) quebra dos agregados poliméricos comumente existentes em reagentes de Grignard comum e (2) formação do intermediário $i\text{-PrMgCl}_2^- \text{Li}^+$, que confere um caráter “ato” ao reagente formado ($i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$) e, assim, uma maior nucleofilicidade se comparado ao *i*-PrMgCl (KLATT et al., 2014; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004; REN; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004). Outro fator importante, responsável pelo aumento da conversão reacional quando $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ é utilizado em reações de troca, é a minimização dos subprodutos de eliminação. Hauk e colaboradores descobriram que a presença do LiCl diminui drasticamente a reação de eliminação (HX), causando dessa forma um baixo consumo do reagente de Grignard em reações paralelas e, consecutivamente, maiores conversões em reações de troca bromo-magnésio (HAUK; LANG; MURSO, 2006).

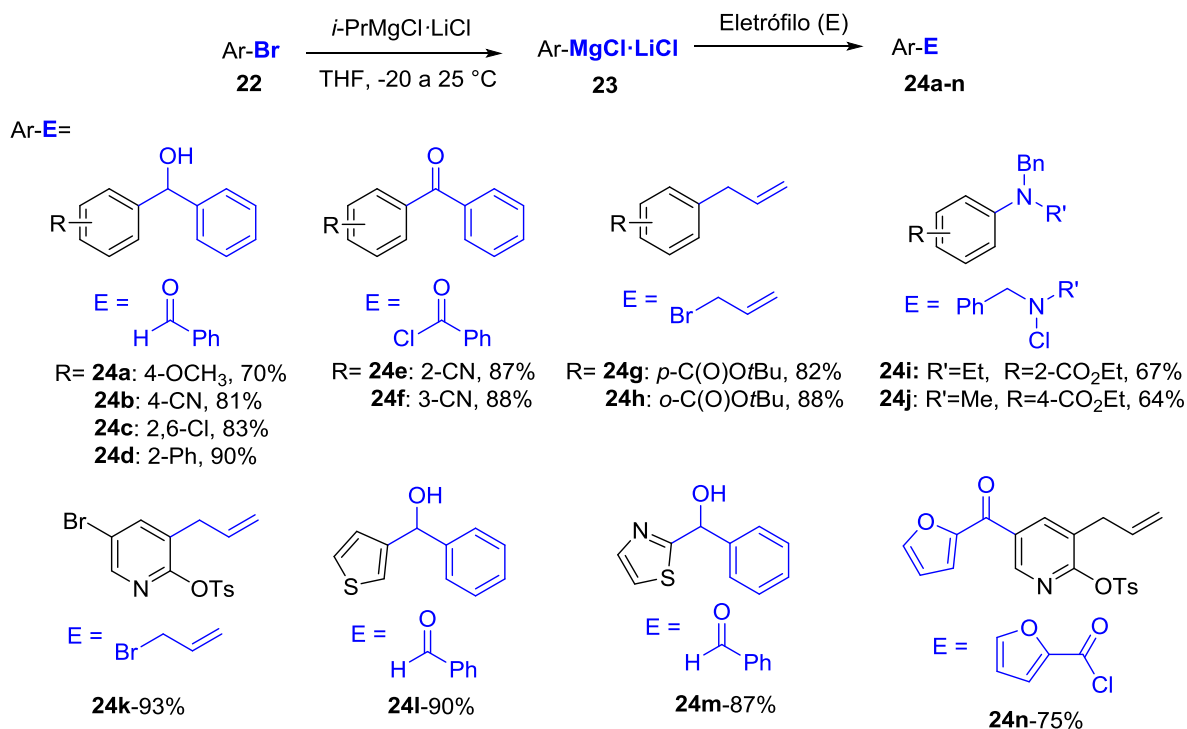
Dando continuidade aos estudos com o $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$, Krasovskiy e colaboradores também analisaram a influência de agentes quelantes na reação de troca e demonstraram que a

adição de éteres de coroa ou dioxano à mistura reacional desloca o equilíbrio de Schlenk em favor do reagente $i\text{-Pr}_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$. Esse reagente demonstrou ser mais reativo em brometos de arila ricos em elétrons que o reagente $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (Esquema 8) (KRASOVSKIY; STRAUB; KNOCHEL, 2006).



Esquema 8

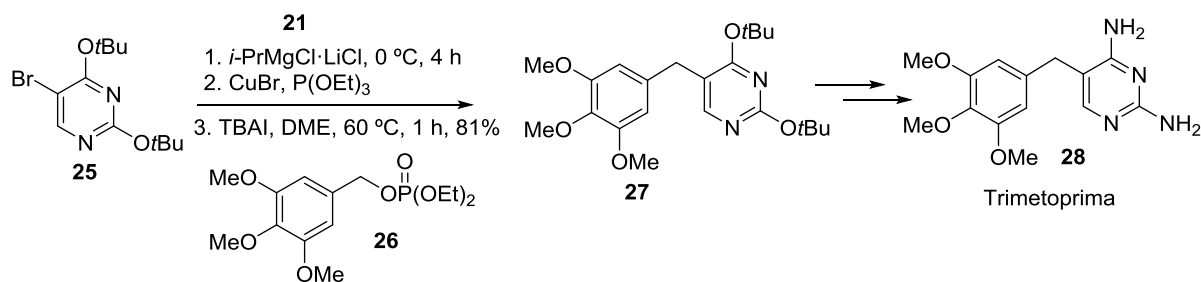
Assim, graças a essas especiais características, tais reagentes foram denominados de turbo Grignard e vêm sendo amplamente utilizados principalmente em brometos aromáticos e heteroaromáticos, permitindo a preparação de compostos altamente funcionalizados (KOPP; KNOCHEL, 2007; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004; LIN; CHEN; KNOCHEL, 2007; MELZIG; RAUHUT; KNOCHEL, 2009; REN; KNOCHEL, 2006; REN; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2004; SINHA; KNOCHEL, 2006) (Esquema 9).



Esquema 9

A fim de demonstrar a aplicação desta metodologia na Química orgânica sintética, Kofink e Knochel descreveram uma nova rota para a síntese do antibiótico trimetoprima utilizando somente quatro etapas reacionais e com rendimento global de 52% (KOFINK;

KNOCHEL, 2006). Nesta síntese, os autores utilizaram o turbo Grignard para realizar a troca Br-Mg com 5-bromo-2,4-di-*tert*-butoxipirimidina, seguida pela reação de acoplamento cruzado com o dietil-fosfato de 3,4,5-trimetoxibenzila fornecendo o intermediário **27**, que após mais 2 etapas reacionais levou a trimetoprima desejada (Esquema 10).

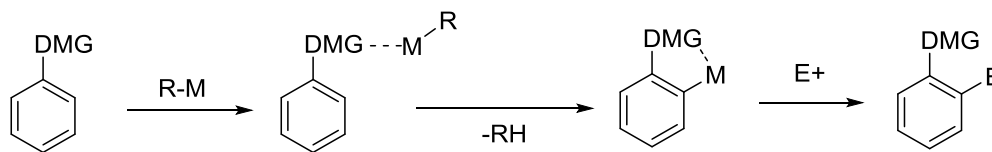


Esquema 10

1.1.2. Reação de metalação dirigida

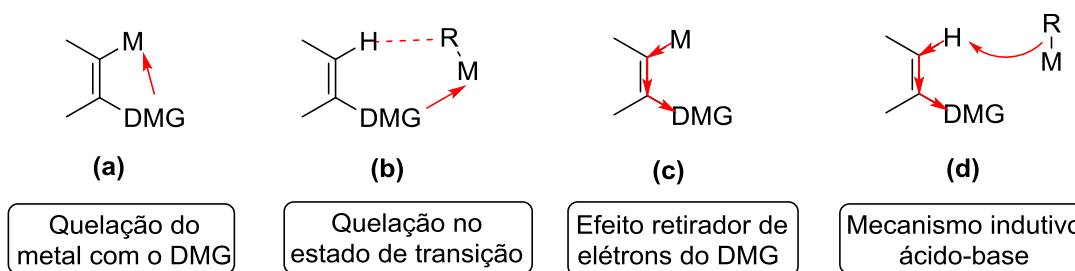
A metalação de um anel aromático consiste na transferência de um metal de um reagente organometálico ou de amidetos metálicos para um substrato aromático pela troca com um átomo de hidrogênio. Reagentes alquil-potássio e alquil-sódio são fortes o suficiente para desprotonar o benzeno, entretanto, compostos organolítio necessitam de uma ativação adicional para que a reação suceda eficientemente. Dessa forma, anéis aromáticos que retêm grupos funcionais contendo heteroátomo (grupos *orto*-dirigentes) sofrem reação de metalação mais facilmente que o benzeno, sendo essa reação denominada de metalação dirigida (ELSCHENBROICH; SALZER, 1992; RAPPOPORT; MAREK, 2008; WAKEFIELD, 1974).

A reação de metalação dirigida ou *orto*-metalção (DoM - *Direct ortho-Metalation*) foi descrita pela primeira vez entre 1939 e 1940 por Gilman et al. e Wittig et al., independentemente (GILMAN; BEBB, 1939; WITTIG; FUHRMANN, 1940). Tal transformação baseia-se na desprotonação na posição *orto* de um anel aromático orientada por um grupo funcional contendo heteroátomo (DMG - *Direct Metalation Group*), que, por sua vez, pode reagir com diferentes eletrófilos gerando produtos 1,2-dissubstituídos (Esquema 11).



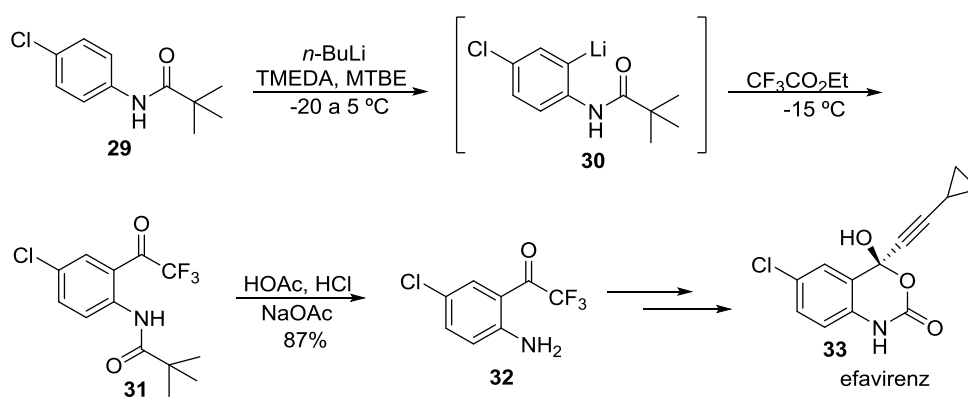
Esquema 11

Os grupos *orto*-dirigentes podem influenciar a metalação dirigida por meio do efeito de proximidade induzido pelo complexo CIPE (*Complex-Induced Proximity Effect*). Essa influência pode se dar de duas formas: (1) por quelação, (a) estabilizando o metal na posição *orto* ou (b) por quelação no estado de transição ou (2) por efeito indutivo, (c) estabilizando a carga negativa na posição orto e/ou (d) diminuindo o pKa do átomo de hidrogênio adjacente a este (Figura 3) (MONGIN; QUÉGUINER, 2001).

Figura 3. Efeito do grupo *orto*-dirigente

Em naftalenos 1-substituídos, a natureza do grupo funcional pode influenciar tanto na formação de produtos por *orto*-dirigência como também por *peri*-dirigência (RAPPOPORT; MAREK, 2008). Enquanto geralmente grupos funcionais altamente quelantes geram produtos na posição *orto* e *peri*, grupos que possuem o efeito dirigente derivado principalmente na sua capacidade de acidificar hidrogênios vizinhos, somente geram produtos na posição *orto* (fatores estereos e condições termodinâmicas ou cinéticas também influenciam a regioseletividade dessas reações) (Esquema 12) (CLAYDEN et al., 1999).

As primeiras bases utilizadas nas reações de metalacão dirigida foram os alquil-lítios, como *n*-BuLi, *sec*-BuLi, *t*-BuLi e MeLi. A alta solubilidade em éteres e alcanos, além da facilidade de serem obtidas comercialmente, permitiram a utilização dessas bases fortes na metalacão de diversos arenos e compostos heteroaromáticos (WAKEFIELD, 1974; RAPPOPORT; MAREK, 2008). Graças a sua ampla aplicabilidade, tais reagentes são frequentemente empregados tanto na síntese de moléculas com atividade biológica como na de produtos naturais. Um exemplo interessante dessa aplicação é a síntese do efavirenz (Esquema 13) (THOMPSON et al., 1998), um potente antiviral que, em combinação com outro antiviral, o indinavir, apresenta excelentes resultados no tratamento da Aids (HAAS et al., 2001).



Esquema 13

Apesar de amplamente utilizados em diversos tipos de reações, os reagentes alquil-lítio denotam desvantagens que limitam seu uso em reações de metalacão dirigida diante de alguns substratos: (1) em geral apresentam baixa tolerância a diversos grupos funcionais (éster, nitro, ciano, etc.), principalmente devido à alta nucleofilicidade desses reagentes; (2) substratos halogenados podem sofrer reações competitivas de troca halogênio-lítio ou reações de eliminação por formação do intermediário arino; (3) diversos compostos aromáticos heterocíclicos sofrem reações competitivas de adição nucleofílica (RAPPOPORT; MAREK, 2008; SMITH, 1994; BRUCKNER, 2002; CLAYDEN; STIMSON; KEENAN, 2006). Diante disso, na metade do século passado, amidetos de lítio (bases fortes e pouco nucleofílicas) começaram a ser estudados, sendo, desde então, ferramentas primordiais em reações de metalacão dirigida (RAPPOPORT; MAREK, 2008; SMITH, 1994; COLLUM; MCNEIL e RAMIREZ, 2007; GALIANO-ROTH e COLLUM, 1989; HAAG et al., 2011; HAMELL e LEVINE, 1950; MONGIN e QUÉGUINER, 2001; OLOFSON e DOUGHERTY, 1973; TURCK et al., 2001).

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

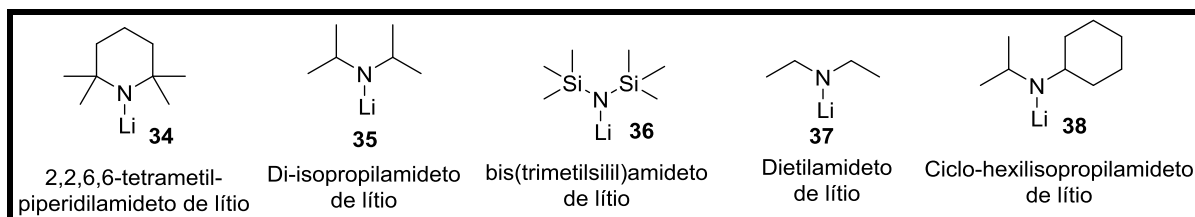
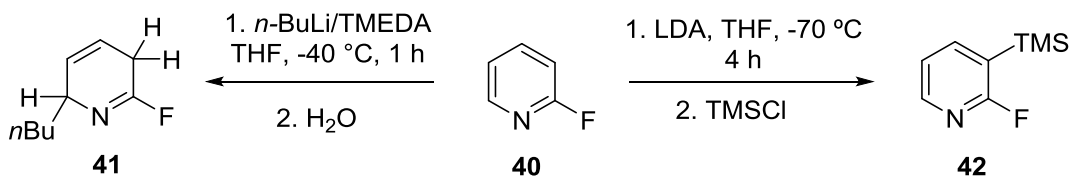


Figura 5. Amidetos de lítio mais populares empregados na síntese orgânica

Geralmente, os amidetos de lítio apresentam as mesmas características em termos de agregação e solvatação que os compostos organolítio. A ligação N-Li tem propriedades análogas à ligação C-Li, já que ambas possuem comprimentos similares e forte caráter iônico. Apesar disso, os di-alquilamidetos de lítio, mais volumosos por serem estericamente impedidos, geralmente agem exclusivamente como bases, sendo, considerados reagentes pouco nucleofílicos (WAKEFIELD, 1974; RAPPOPORT; MAREK, 2008; SMITH, 1994). Deste modo, diversos compostos com grupos funcionais sensíveis aos organolítios apresentam alta tolerância aos di-alquilamidetos de lítio volumosos, permitindo que reações de metalação dirigida ocorram sem afetar o grupamento presente na estrutura do substrato. Tais amidetos também permitem que substratos susceptíveis à adição nucleofílica por agentes alquil-lítio sofram reações de *orto*-metalção de forma completa, evitando assim a formação de subprodutos indesejados (RAPPOPORT; MAREK, 2008).

Um exemplo interessante da importância desses amidetos de lítio em reações de metalção dirigida pode ser observado utilizando a 2-fluoropiridina (**40**) como substrato (GÜNGÖR; MARSAIS e QUEGUINER, 1981; MARSAIS; GRANGER e QUEGUINER, 1981). A reação desse composto com *n*-BuLi/TMEDA a -40 °C e subsequente hidrólise fornece o produto de adição nucleofílica a 2-butil-6-fluoro-2,5-di-hidropiridina (**41**) com 65% de rendimento (purificado por destilação e armazenado a 0 °C). Todavia, quando se emprega LDA a -70 °C, somente o produto de metalção **42** é observado após adição do TMSCl em 82% de rendimento (Esquema 14).



Esquema 14

A despeito da abrangente aplicação das bases de lítio descritas até o momento nas reações de *orto*-metalação, os intermediários reacionais formados a partir desse metal (lítio), por serem altamente reativos, podem gerar diversos subprodutos indesejados, tais como: dímeros (reação de um intermediário organolítio com o próprio substrato), produtos de adição nucleofílica e produtos reacionais provenientes do ataque desses intermediários a grupos funcionais presentes em si próprios (RAPPOPORT; MAREK, 2008). Além disso, a necessidade de baixas temperaturas para que a reação seja seletiva e a baixa estabilidade dos amidetos de lítio em soluções de THF em temperatura ambiente (geração *in situ* desses reagentes), dificulta a reprodução dessas reações em escala industrial (EATON; MARTIN, 1988).

Além das bases descritas até o momento, inúmeras classes de bases metálicas foram desenvolvidas nos últimos tempos a fim de promover a metalação de arenos e heteroarenos (HAAG et al., 2011; MULVEY et al., 2007; SCHLOSSER e MONGIN, 2007; SCHLOSSER, 2001); cada qual com suas vantagens e desvantagens diante das outras classes de bases. Entre elas vale ressaltar:

- As bases de Hauser (R_2NMgX e $(\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg}$) permitiram a metalação *orto*-dirigida de alguns substratos com grupos funcionais sensíveis, evitando reações secundárias indesejadas frequentemente observadas em bases de lítio. Contudo, apresentavam como grande limitação a baixa solubilidade em solventes orgânicos, fazendo-se necessário o seu uso em excesso (até 12 equivalentes) (EATON; LEE; XIONG, 1989; EATON; XIONG; GILARDI, 1993; HAUSER; WALKER, 1947; KONDO; YOSHIDA; SAKAMOTO, 1996; OOI; UEMATSU; MARUOKA, 2003; SHILAI; KONDO; SAKAMOTO, 2001).

- Os organomagnesiatos de lítio (R_3MgLi e $\text{R}_2\text{Mg(TMP)Li}$) permitiram a metalação seletiva de diversos compostos aromáticos em temperaturas mais suaves quando comparados com as bases de lítio, e demonstraram maior reatividade que as bases de Hauser (ANDRIKOPOULOS et al., 2005; AWAD et al., 2004; GRAHAM et al., 2006; MULVEY et al., 2007; WITTIG, 1958).

- As superbases (LiC-KOR) permitiram a metalação de benzenos não ativados em razão da ação simbiótica dos metais. Porém, por ainda serem bases de lítio e por serem mais reativas que o *n*-BuLi, possuem as mesmas desvantagens dos reagentes de lítio descritos anteriormente (CAUBERE, 1993; GROS e FORT, 2002; LOCHMANN, 2000; SCHLOSSER; JUNG e TAKAGISHI, 1990; SCHLOSSER e MONGIN, 2007; SCHLOSSER, 2001).

Em 2006, Knochel e colaboradores desenvolveram uma nova classe de bases mistas de lítio e magnésio ($R_2NMgCl \cdot LiCl$ e $(R_2N)_2Mg \cdot 2LiCl$) (CLOSOSKI; ROHBOGNER e KNOCHEL, 2007; KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA e KNOCHEL, 2006). Essa combinação de amidetos metálicos estericamente impedidos (pouco nucleofílicos) com LiCl produziu bases mais reativas e solúveis em THF. O maior caráter covalente da ligação N-Mg dessas bases evita que muitos subprodutos comumente encontrados em reações de metalação com bases de lítio sejam formados (HAAG et al., 2011; KLATT; MARKIEWICZ, et al., 2014). A estrutura de algumas dessas bases está inserida na Figura 6.

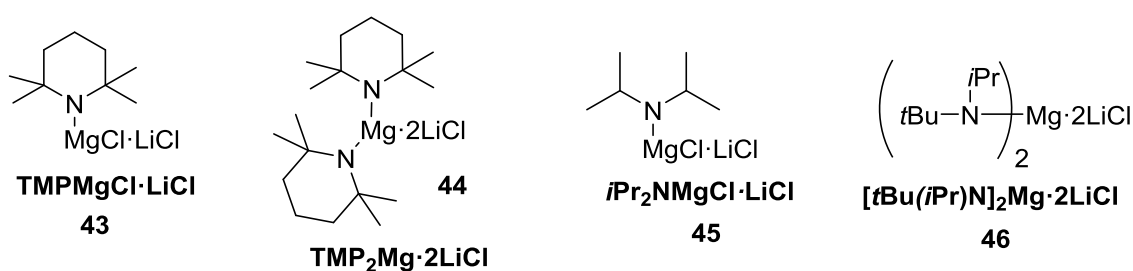
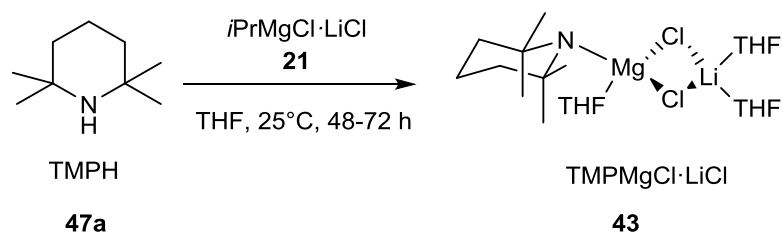


Figura 6. Exemplos das novas bases mistas de lítio e magnésio

A primeira base planejada e sintetizada pelo grupo acima foi a TMPMgCl·LiCl (Monobase de Knochel-Hauser), obtida em rendimentos quantitativos (1,2 M) pelo tratamento do TMPH com o turbo Grignard (*i*-PrMgCl·LiCl) em THF a 25 °C por 48-72 horas (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006) (Esquema 15). Essa base demonstrou-se bastante solúvel em THF, sugerindo que, quando em solução, esteja na sua forma monomérica, fato confirmado por García-Álvarez e colaboradores por meio da resolução da estrutura cristalina da TMPMgCl·LiCl (Esquema 15) (GARCÍA-ALVAREZ et al., 2008). Entretanto, o mesmo não foi observado para a base *i*-Pr₂NMgCl·LiCl que apresentou uma solubilidade muito inferior (0,6 M em THF) e, conseqüentemente, uma reatividade reduzida se comparada com a TMPMgCl·LiCl (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006).



Esquema 15

Deste modo, a metalação dirigida com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ vem permitindo a metalação de compostos aromáticos com diferentes grupos funcionais, nas mais diversas posições do anel benzênico, sendo esta reação facilitada na presença de substituintes retiradores de elétrons. Compostos heteroaromáticos tanto ricos quanto pobres em elétrons também são metalados com facilidade diante desta base. A reação desses intermediários mistos de lítio e magnésio produzidos a partir desta base com diferentes eletrófilos vem proporcionando a síntese de uma variedade de compostos aromáticos altamente funcionalizados. Na figura 7 estão expostos alguns desses intermediários mistos de lítio e magnésio que posteriormente foram funcionalizados por diversos eletrófilos (BOUDET; DUBBAKA; KNOCHEL, 2008; BOUDET; LACHS; KNOCHEL, 2007; CRESTEY; ZIMDARS; KNOCHEL, 2013; DESPOTOPOULOU; KLIER; KNOCHEL, 2009; HAAS; MOSRIN; KNOCHEL, 2013; KLATT et al., 2014; KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006; LIN; BARON; KNOCHEL, 2006; MONZON; KNOCHEL, 2009; MOSRIN; KNOCHEL, 2008; PILLER; KNOCHEL, 2009; UNSINN; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2013; WUNDERLICH et al., 2010).

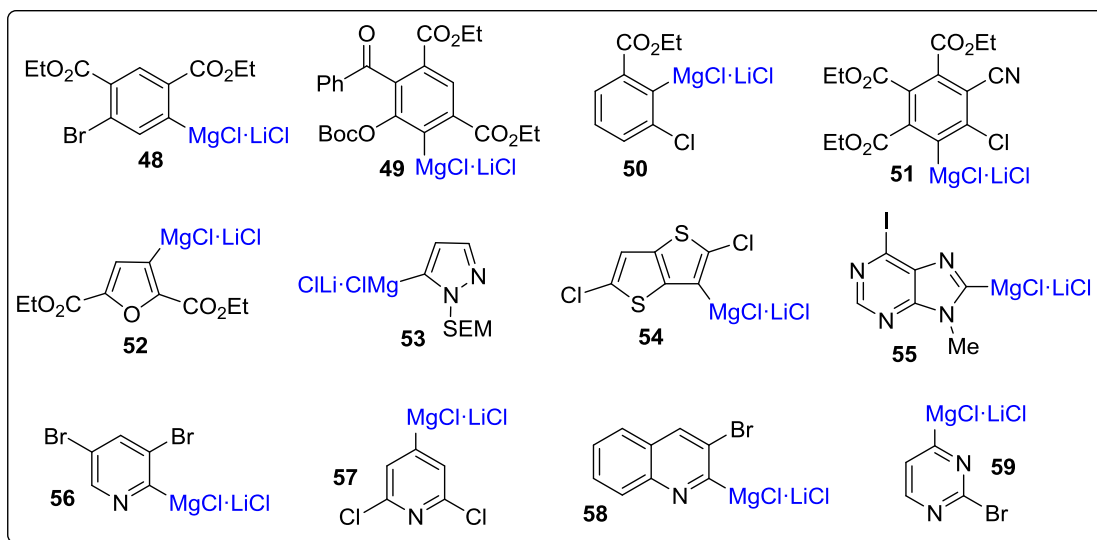
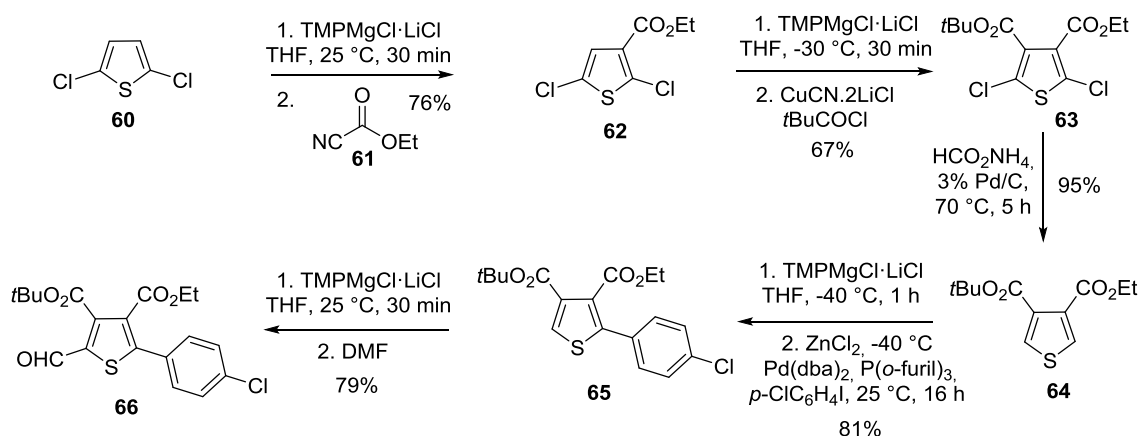


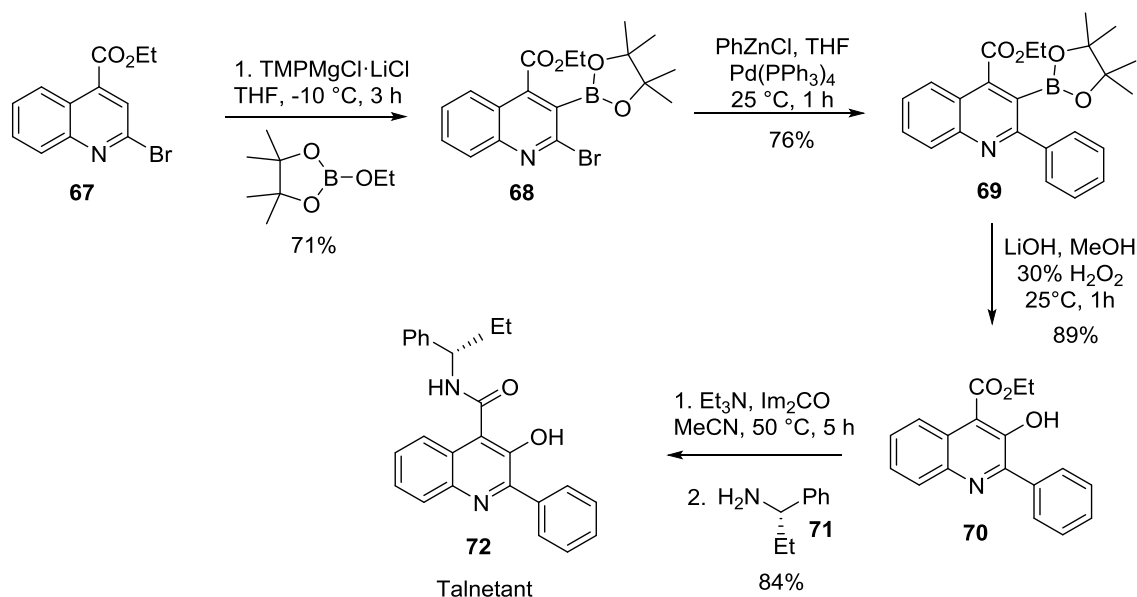
Figura 7. Exemplos de intermediários mistos de lítio e magnésio

A metalação de alguns substratos sucessivas vezes por meio da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ permite a preparação de compostos aromáticos totalmente funcionalizados (HAAS; MOSRIN; KNOCHEL, 2013; LIN; BARON; KNOCHEL, 2006; PILLER; KNOCHEL, 2009). Como Piller & Knochel descreveram na funcionalização das quatro posições do tiofeno utilizando a monobase de Knochel-Hauser (PILLER; KNOCHEL, 2009). Assim, a reação do 2,5-diclorotiofeno (**60**) com **43** seguida pela reação com cianoformiato de etila (**61**) levou ao tiofeno éster-substituído **62** em 76% de rendimento. Uma segunda metalação do substrato **62** com subsequente reação de acilação, gerou o tiofeno **63** em 67% de rendimento. Após a remoção dos dois átomos de cloro (responsáveis por impedir a metalação nas posições mais ácidas 2 e 5 e aumentar a reatividade das posições 3 e 4) por redução catalisada por paládio, mais duas subseqüentes metalações foram realizadas, gerando o produto **66** completamente funcionalizado em bons rendimentos (Esquema 16).



Esquema 16

Pouco após a primeira publicação sobre a $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, em 2007, Boudt et al. utilizaram esse reagente em uma das etapas reacionais da síntese total do talnetant, um antagonista do receptor NK3, demonstrando assim a aplicabilidade desse reagente na síntese de agentes terapêuticos (Esquema 17) (BOUDET; LACHS; KNOCHEL, 2007).



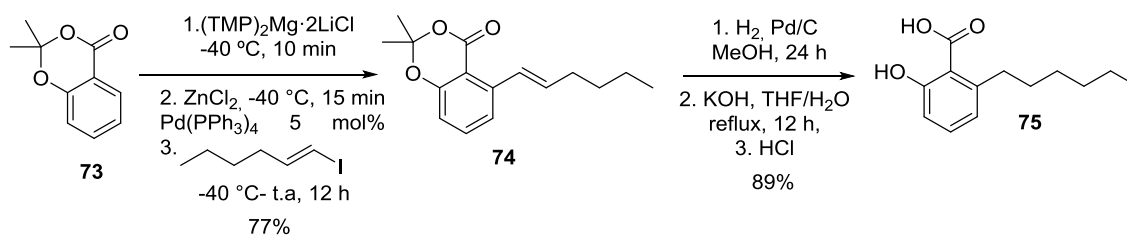
Esquema 17

Dando sequência à síntese desta classe de bases, outra base mista de lítio e magnésio $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ foi preparada pelo mesmo grupo, reagindo a primeira base com o TMPLi , em THF a 0 °C por 30 min (0,6 M em THF). Em geral, a base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ mostrou ser a mais poderosa e seletiva, permitindo a reação com substratos menos ativados (substituintes doadores de elétrons) em um curto período de tempo (BOUDET; DUBBAKA; KNOCHEL, 2008; CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2007; DESPOTOPOULOU et al., 2009; GROLL et al., 2013; ROHBOGNER; CLOSOSKI; KNOCHEL, 2008; UNSINN; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2013). Em razão da grande eficiência das bases do tipo $\text{R}_2\text{NMgCl}\cdot \text{LiCl}$ e $(\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ diante de diversos substratos, estas foram objeto de uma patente internacional, cujo registro foi licenciado para a empresa multinacional Chemetall (UNIVERSITY MUNICH LUDWIG MAXIMILIANS, 2008). Atualmente, a base $\text{TMPMgCl}\cdot \text{LiCl}$ é comercializada pela empresa Sigma-Aldrich.²

Em 2007, um produto natural encontrado no óleo essencial da *Pelargonium sidoides* DC foi preparado com sucesso por Clososki et al a partir da reação da dioxinona **73** com a $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ a -0 °C por 10 minutos seguido pelo acoplamento cruzado de Negishi com o iodeto de (*E*)-1-hexenila. A hidrogenação da ligação dupla e subsequente clivagem da dioxinona com excesso de KOH resultou no produto desejado, o ácido 6-hexilsalicílico (**75**)

² Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/703540?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em: 05 jan. 2015.

com rendimento global de 83% (Esquema 18) (CLOSOSKI; ROHBOGNER e KNOCHEL, 2007).

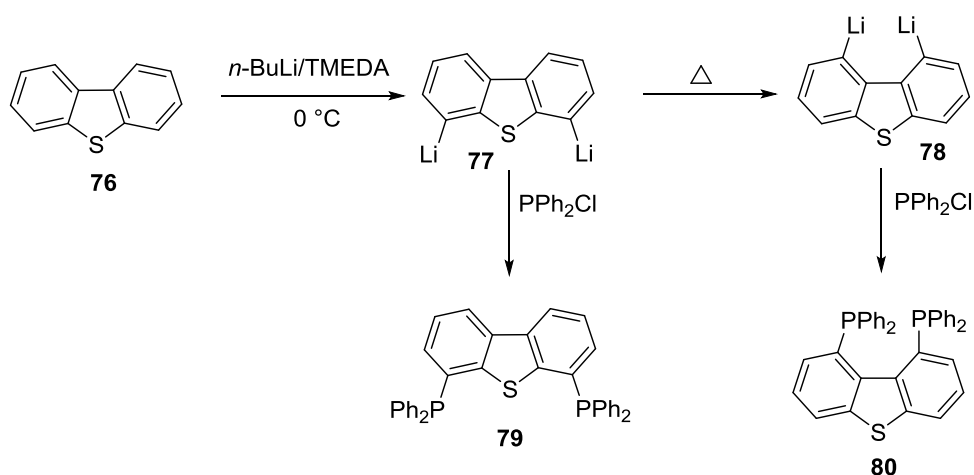


Esquema 18

1.1.2.1. Regiosseletividade das reações de metalação dirigida

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

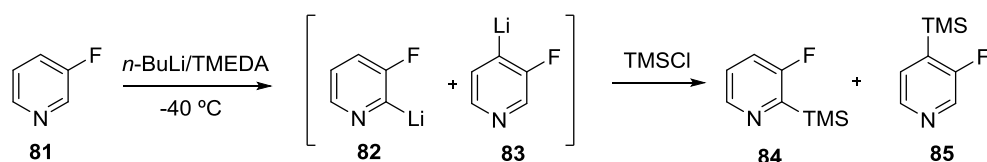
Na literatura é possível encontrar diversos casos de reações de metalação dirigida regiosseletiva em compostos aromáticos e heteroaromáticos (RAPPOPORT; MAREK, 2008; CHEVALLIER; MONGIN, 2008; GROLL et al., 2013; HAAG et al., 2011; KLATT et al., 2014; MONGIN; QUÉGUINER, 2001; TURCK et al., 2001). Um exemplo clássico é a mudança da regiosseletividade com o avanço do tempo e/ou temperatura reacional, em que o sítio metalado mais rapidamente nem sempre corresponde ao organometálico mais estável. Por exemplo, o dibenzotiofeno (**76**), quando submetido à reação de metalação com 2 equivalentes de *n*-BuLi/TMEDA a $0\text{ }^\circ\text{C}$, levou somente ao produto de dupla litiação nas posições *orto* ao átomo de enxofre (**79**) (Esquema 19), mas, quando aquecido, o substrato **77** sofreu uma isomerização que forneceu o produto litiado nas posições 1 e 9 do anel (**80**) promovido pela quelação dos dois átomos de lítio adjacentes pelo TMEDA (HAENEL et al., 1993).



Esquema 19

Efeito similar foi observado quando a 3-fluoropiridina reagiu com *n*-BuLi/TMEDA a -40 °C nos intervalos de 30 min, 1 h, 2 h, 4 h e 6 h, sendo posteriormente tratada com TMSCl. Como detalhado na Tabela 1, o aumento do tempo reacional favorece, quase que exclusivamente, a formação do produto termodinâmico **85** (Tabela 1) (MARSAIS; QUEGUINER, 1983).

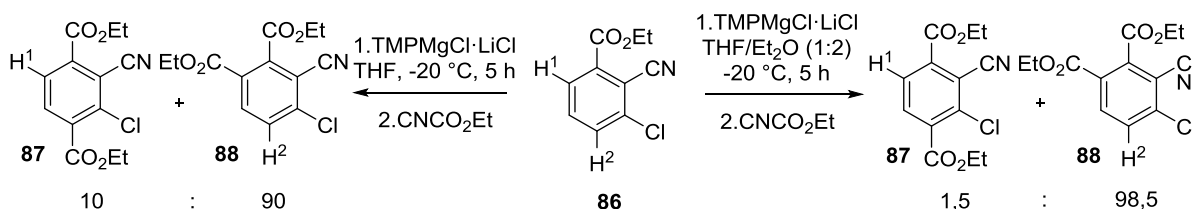
Tabela 1. Efeito do tempo reacional em reações de metalacão dirigida com 3-fluoropiridina



Tempo reacional (h)	Produto (84) Rend. %	Produto (85) Rend. %
0,5	60	5
1	50	16
2	40	30
4	20	50
6	5	70

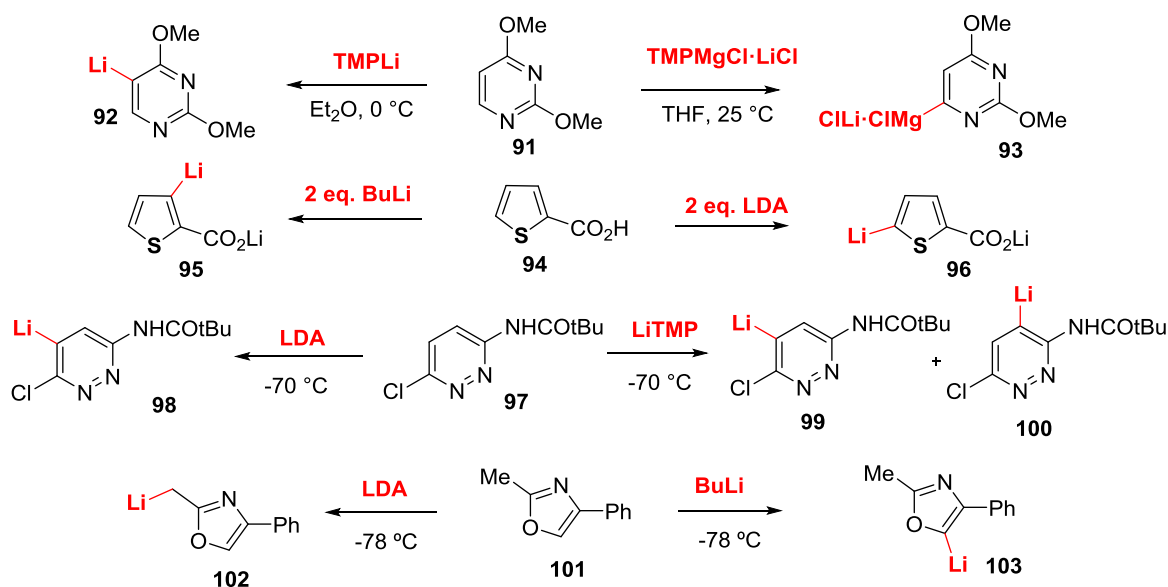
Lin e colaboradores, em 2006, demonstraram outra variante responsável pela alteração na razão regioisomérica em reações de metalacão dirigida: a mistura de solventes (LIN; BARON; KNOCHER, 2006). Os autores evidenciaram que a metalacão do composto **86** com

TMPMgCl·LiCl gerou uma desprotonação competitiva do próton H-1 com o próton H-2 em uma proporção de 90:10 em THF como solvente; todavia, foi possível um aumento dessa proporção (98,5/1,5) quando uma mistura de solventes, THF/Et₂O (1:2), foi empregada (Esquema 20).



Esquema 20

Outra variante muito utilizada pelos químicos sintéticos na metalação regioseletiva de um anel aromático é o emprego de diferentes bases metálicas. No esquema a seguir denotam-se vários exemplos reacionais que levaram a esse tipo de comportamento regioseletivo (Esquema 21) (CARPENTER e CHADWICK, 1985; E. SMITH; S. MOURAD e J. VELANDER, 2002; GROLL et al., 2013; HAAG et al., 2011; KLATT; ROMAN et al., 2014; KNIGHT e NOTT, 1981; MONGIN e QUÉGUINER, 2001; MOSRIN; BOUDET e KNOCHER, 2008; TURC et al., 1993, 2001; WADA; YAMAMOTO; KANATOMO, 1987; TURCK; PLÉ; QUÉGUINER, 1994).



Esquema 21

1.1.3. Reações de acoplamento cruzado

Ao longo das últimas quatro décadas, a reação de acoplamento cruzado evoluiu extraordinariamente, sendo considerada na atualidade um dos métodos mais importantes e aplicáveis na formação de ligações carbono-carbono (BOLM, 2012; JOHANSSON SEECHURN et al., 2012). Tal reconhecimento se tornou real quando, em 2010, Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki foram contemplados com o prêmio Nobel de Química por suas contribuições no desenvolvimento de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio. Essas reações revolucionaram a forma de construir novas moléculas, permitindo de maneira simples a formação de ligações C-C que anteriormente exigiam operações complexas ou não eram possíveis por meio de técnicas clássicas (BOLM, 2012; JOHANSSON SEECHURN et al., 2012; NEGISHI, 2011).

Os catalisadores de paládio estão entre os grandes responsáveis por facilitar tais transformações, tolerando uma ampla variedade de grupos funcionais e permitindo, na maior parte dos casos, que as reações ocorram sob condições suaves. Atualmente, diversos complexos catalíticos de paládio estão disponíveis comercialmente, sendo caracterizados pelos diferentes ligantes e/ ou ânions presentes em sua estrutura, os quais são cruciais na determinação da velocidade e equilíbrio reacional (TSUJI, 2004; LI; GRIBBLE, 2007; CAREY; SUNDBERG, 2007b).

Todavia, como complexos de Pd⁰ são sensíveis ao ar e ao oxigênio, a preparação dessas espécies *in situ* a partir de reagentes de Pd^{II} e agentes redutores tornou-se um dos métodos mais convenientes para a obtenção dessas espécies catalíticas. Tais reagentes de Pd^{II} podem ser reduzidos a Pd⁰ por meio de diversos agentes redutores, como: fosfinas, aminas, álcoois, hidretos metálicos, alcenos, monóxido de carbono e até mesmo por compostos organometálicos. Contudo, sabe-se que as atividades catalíticas dos complexos de Pd⁰ gerados *in situ* nem sempre se assemelham, portanto aconselha-se que testes com diferentes reagentes de Pd^{II} sejam realizados, a fim de encontrar o catalisador mais eficiente para cada tipo de reação (TSUJI, 2004; LI; GRIBBLE, 2007; NEGISHI; MEIJERE, 2002).

O acoplamento cruzado catalisado por paládio consiste principalmente na formação de ligações sp²-sp² ou sp²-sp, entre haletos (ou triflatos) vinílicos ou arílicos (ou alquílicos, alquinílicos) e reagentes organometálicos intermediadas pelo Pd⁰. O mecanismo simplificado para esta transformação inicia-se tipicamente com a adição oxidativa do haleto (ou triflato)

arílico/vinílico ao complexo de Pd^0 seguida pela transferência de um grupo orgânico do organometálico para o complexo organopaládio (transmetalização). O intermediário diorganopaládio (II) sofre então uma eliminação redutiva, fornecendo o produto de acoplamento cruzado desejado (III) e regenerando o catalisador Pd^0 (Figura 8) (TSUJI, 2004; LI; GRIBBLE, 2007; CAREY; SUNDBERG, 2007b; NEGISHI; MEIJERE, 2002).

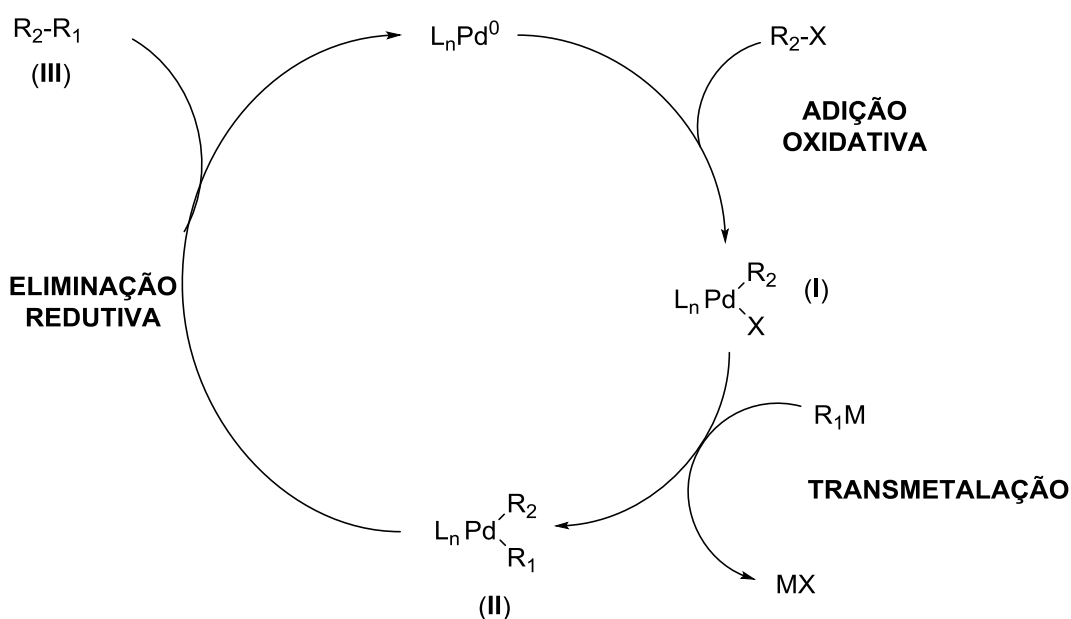


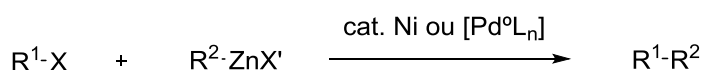
Figura 8. Mecanismo geral das reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio

Embora uma grande variedade de reagentes organometálicos (R-M) possa ser empregada em reações de acoplamento cruzado ($\text{M} = \text{Li}, \text{Mg}, \text{Zn}, \text{Zr}, \text{B}, \text{Al}, \text{Sn}, \text{Si}, \text{Cu}$, entre outros), algumas classes se sobressaíram em razão da facilidade na preparação dos organometálicos e pela baixa reatividade destes perante grupos funcionais comumente presentes nos substratos (JOHANSSON SEECHURN et al., 2012; NEGISHI, 2011; TSUJI, 2004). Como exemplo, pode-se destacar o uso de organoestannanos (acoplamento de Stille), de organoboratos (acoplamento de Suzuki-Miyaura) e de organozinco (acoplamento de Negishi). Em virtude da simplicidade na preparação dos reagentes organozinco *in situ* por transmetalização com os correspondentes intermediários reacionais de organolítio e organomagnésio e da possibilidade de subsequente acoplamento de Negishi “one pot”, este foi um dos métodos escolhidos durante este trabalho para a funcionalização de indolizinas (NEGISHI, 2011), assim, adiante discutiremos detalhadamente a reação de acoplamento cruzado de Negishi.

1.1.3.1. Reação de acoplamento cruzado de Negishi

Em 1976, Ei-ichi Negishi iniciou uma série de estudos visando à utilização de organometálicos mais quimiosseletivos em reações de acoplamento cruzado com haletos orgânicos, a fim de substituir os reagentes de organolítio e Grignard que eram empregados nesse tipo de reação e responsáveis pela sua baixa quimiosseletividade (KING et al., 1978; NEGISHI; KING; OKUKADO, 1977; KING et al., 1978; NEGISHI; KING; OKUKADO, 1977).

Os compostos organozircônio e organoalumínio foram os primeiros organometálicos empregados por Ei-ichi Negishi (BABA; NEGISHI, 1976; NEGISHI; VAN HORN, 1977). Os resultados positivos obtidos por meio desses estudos estimularam a utilização de espécies organometálicas ainda menos reativas, como os reagentes organozinco (BHANU PRASAD et al., 1997; NEGISHI; KING; OKUKADO, 1977). Como consequência, Ei-ichi Negishi desenvolveu em 1977 o emprego de compostos organozinco, como nucleófilos em reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio ou níquel. Esses compostos demonstraram alta reatividade e superior seletividade diante dos organometálicos utilizados até aquele momento, tolerando diversos grupos funcionais e fornecendo os produtos desejados sob condições suaves em bons rendimentos. A seguir pode-se visualizar o esquema geral dessa reação (Esquema 22) (JOHANSSON SEECHURN et al., 2012; TSUJI, 2004, LI; GRIBBLE, 2007; NEGISHI; MEIJERE, 2002).



R¹: arila, benzila, vinila, propargila, acila

R²: alquila, alquinila, arila, vinila, benzila

X: Cl, Br, I, OTf, OTs, OAc

X': Cl, Br, I

Esquema 22

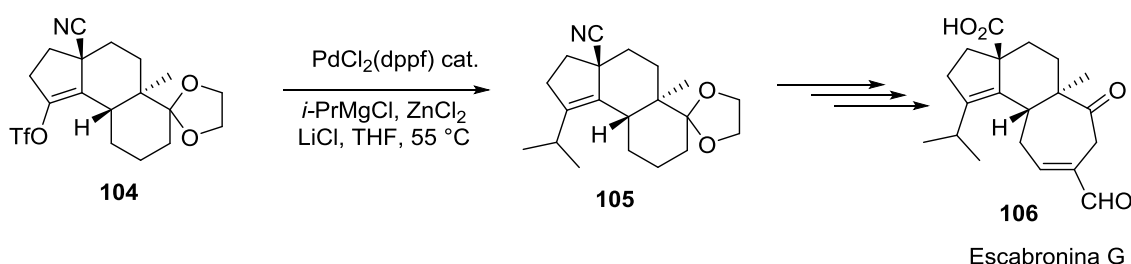
Os reagentes organozinco são usualmente preparados e empregados *in situ* por transmetalção de reagentes de Grignard ou organolítio com haletos de zinco (ZnX₂). Também podem ser preparados por adição oxidativa direta de zinco metálico ativado a alguns haletos orgânicos (CAREY; SUNDBERG, 2007b). Em 1997, Prasad e colaboradores desenvolveram uma metodologia simples que permitiu a preparação de reagentes

organozincos contendo heterociclos nitrogenados por meio da adição oxidativa direta de haletos orgânicos a Zn^0 dust ('em pó') (BHANU PRASAD et al., 1997).

O mecanismo proposto para essa reação é o mesmo apresentado anteriormente na Figura 8, em que o ciclo catalítico é composto de três etapas: a adição oxidativa, a transmetalção e a eliminação redutiva. A diferença está na etapa de transmetalção, em que em vez de um organometálico generalizado (R_1M), temos o organozinco, que troca sua porção orgânica pelo haleto ou triflato contido no complexo de paládio (TSUJI, 2004; LI; GRIBBLE, 2007; CAREY; SUNDBERG, 2007b; NEGISHI; MEIJERE, 2002).

Assim, a reação de acoplamento cruzado de Negishi, que se iniciou com a preparação de compostos biarílicos assimétricos, atualmente permite tanto a formação de ligações carbono sp^2 - sp^2 como também sp^2 - sp e sp^2 - sp^3 , sendo uma ferramenta importantíssima na construção de ligações C-C (TSUJI, 2004; LI; GRIBBLE, 2007).

Um exemplo da aplicação sintética dessa reação foi reportado por Watters em 2005, na síntese da Escabronina G, um indutor da produção do fator neurotrófico, possível fármaco para doenças degenerativas (Parkinson e Alzheimer). Através da reação de acoplamento de Negishi catalisada pelo $PdCl_2(dppf)$, os autores inseriram com sucesso o grupamento isopropila (um carbono sp^3 secundário) no substrato **104**, fornecendo o composto **105** em 75% de rendimento. A escabronina G foi obtida após mais algumas etapas sintéticas (Esquema 23) (WATERS et al., 2005).



Esquema 23

Desde sua descoberta, a reação de acoplamento cruzado de Negishi vem sendo submetida a diversas inovações, algumas buscando a utilização de reagentes menos prejudiciais ao meio ambiente, outras buscando a redução do tempo reacional ou mesmo procurando alternativas diante das desvantagens eminentes do método, entre outras. Dentre estas podemos destacar o emprego de ligantes quirais, de líquidos iônicos, de micro-ondas e de reagentes estáveis de organozincos em estado sólido (MASTRORILLI et al.; 2013;

BERNHARDT et al., 2011; COLOMBE et al., 2013; COTTON; HUERTA e BÄCKVALL, 2003; HERNÁN-GÓMEZ et al., 2014).

Este último foi desenvolvido em 2011 pelo grupo do Professor Knochel, que visava à preparação de reagentes organozincos mais estáveis ao ar e à umidade, permitindo deste modo que esses fossem estocados. Os novos sais estabilizados de organozinco $RZnOPiv \cdot Mg(OPiv)(X) \cdot 2LiCl$ ($X = Cl, Br$ ou I) demonstraram ser estáveis sobre argônio por vários meses, sendo ainda 95% das espécies de zinco consideradas ativas quando expostas ao ar por 5 minutos e 66% quando expostas por 15 minutos (BERNHARDT et al., 2011; COLOMBE et al., 2013; HERNÁN-GÓMEZ et al., 2014).

Até o momento, explanou-se sobre as transformações utilizadas neste trabalho que permitiram a funcionalização de substratos indolizínicos. No próximo tópico serão discutidos conceitos relevantes sobre esse heterociclo, de suma importância para a compreensão desta tese.

1.2. Indolizinas

Das diversas classes de compostos orgânicos existentes na atualidade, os compostos heterocíclicos destacam-se por estarem presentes em diversos processos biológicos, na estrutura de inúmeros fármacos (nifedipina, dipirona, isoniazida, piroxicam, tenofovir, entre outros) e na estrutura de vários compostos empregados no nosso dia a dia (agrotóxicos, corantes, etc.), sendo assim considerados altamente importantes na atualidade. Por exemplo, em 2012, entre os cinco fármacos mais vendidos nos Estados Unidos, quatro possuíam em sua estrutura pelo menos um anel heterocíclico.³

Atualmente, com os avanços da Química sintética, a obtenção e a derivatização destes compostos vêm possibilitando a síntese de diversos substratos de interesse farmacêutico, químico e biológico, além de permitir a preparação de inúmeros intermediários reacionais.

³Disponível em: http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/2012%20U.S.%20Medicines%20Report/2012_U.S.Medicines_Report.pdf#sthas h.pwqPMFsV.dpuf. Acesso em: 10 nov. 2014.

Desta forma, nos últimos anos, os estudos envolvendo núcleos heterocíclicos apresentaram um aumento considerável, destacando-se o núcleo indolizínico, que obteve seu ano de maior destaque em 2012, com 102 publicações (Gráfico 1).⁴

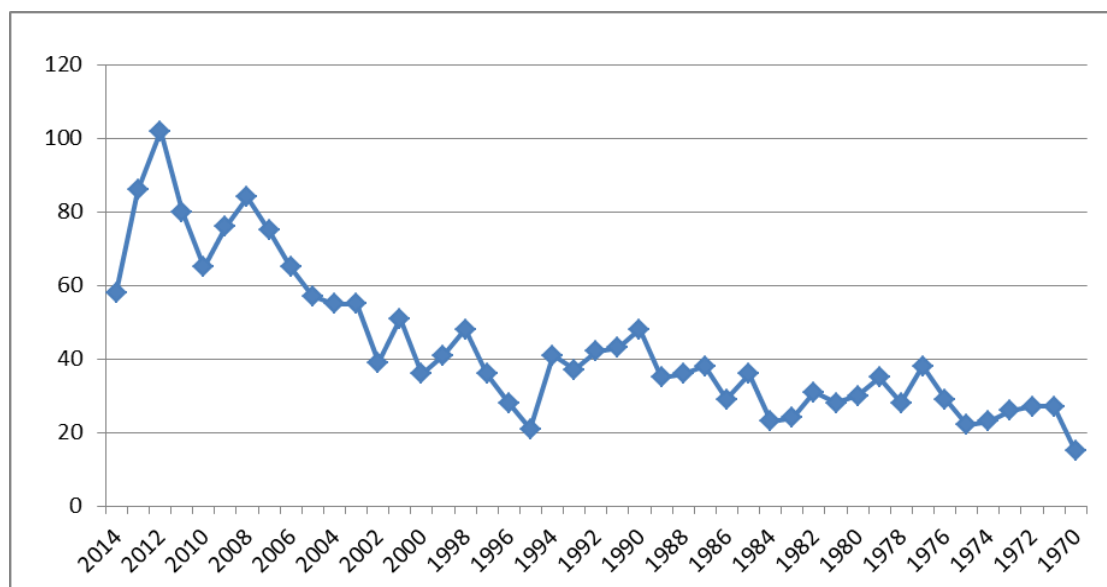


Gráfico 1. Número de publicações envolvendo o núcleo indolizínico por ano

O interesse medicinal e biológico por este núcleo vem sendo um dos grandes responsáveis pelo crescente aumento das pesquisas envolvendo este heterocíclico, uma vez que compostos que contêm o núcleo indolizínico vêm apresentando consideráveis propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antivirais, antitumorais, leishmanicidas, antibacterianas, além de ser aplicadas como depressores do sistema nervoso central, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores de fosfatases e antagonistas do receptor da 5-hidroxitriptamina (BERMUDEZ et al., 1990; DAWOOD et al., 2006; DE BOLLE et al., 2004; GUBIN et al., 1992, 1993; GUNDERSEN et al., 2003, 2007; GUPTA, 2003; HARRELL, 1970; HAZRA et al., 2011; JAMES et al., 2006; KITADOKORO et al., 1998; MEDDA et al., 2003; MUTHUSARAVANAN et al., 2010; OSLUND; CERMAK; GELB, 2008; WEIDE et al., 2006). Na Figura 9 são exemplificados alguns desses compostos.

⁴Disponível em: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>. Acesso em: 11 nov. 2014.

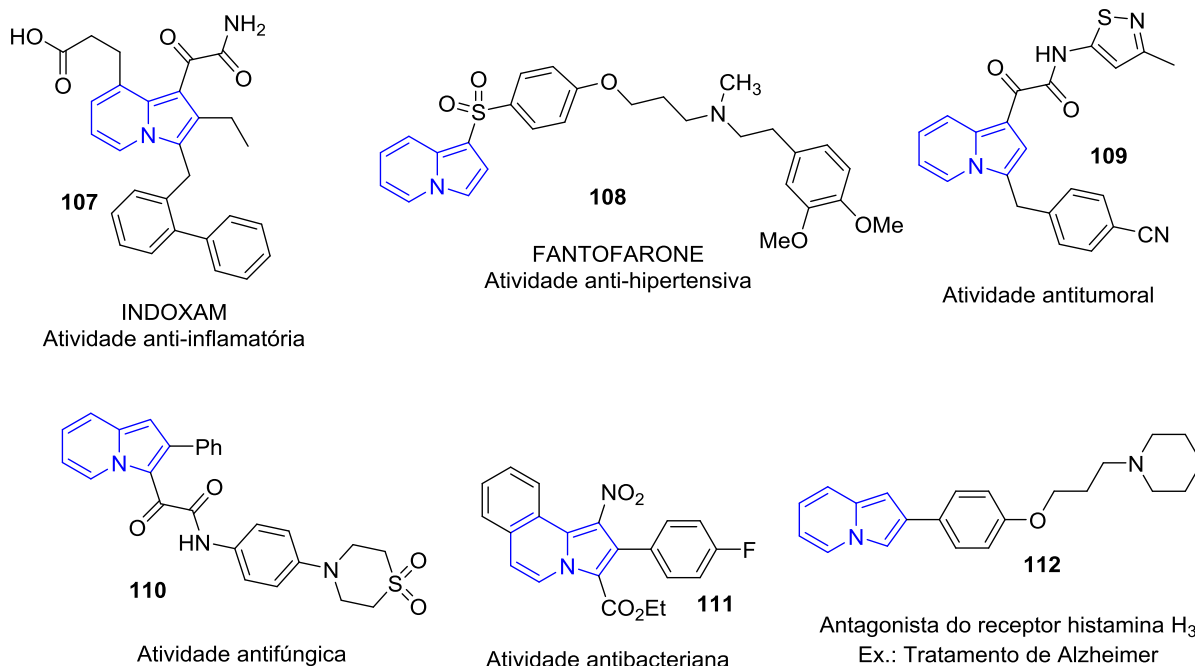


Figura 9. Exemplos de compostos indolizínicos com propriedades medicinais

Ademais, seus derivados parcialmente ou totalmente hidrogenados encontrados na natureza na forma de alcaloides, como a castanospermina, a lentiginosina e a swainsonina, apresentam potente atividade inibitória contra diferentes glicosidases (ITO e KIBAYASHI, 1990; MICHAEL, 2001; TOYOOKA; ZHOU e NEMOTO, 2008; WANG et al., 2003) (Figura 10).

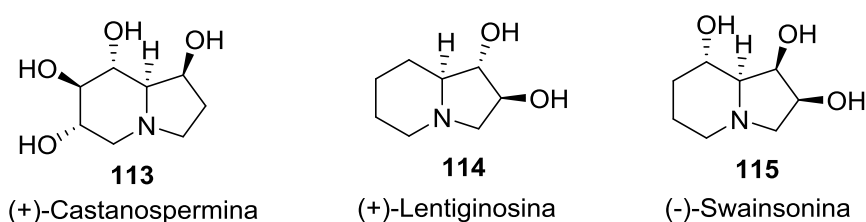
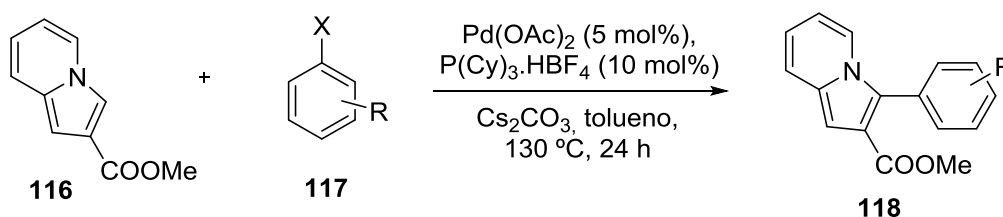


Figura 10. Exemplos de alcaloides indolizínicos

Além do interesse medicinal e biológico, algumas indolizinas destacam-se por possuírem forte fluorescência na região do UV-visível, podendo ser aplicadas como materiais eletroluminescentes em dispositivos optoeletrônicos, corantes, sensores e bio-marcadores. Por exemplo, Lan e colaboradores sintetizaram uma variedade de indolizinas 2,3-dissubstituídas através da ativação C-H, com propriedades fluorescentes. Os novos fluoróforos marcaram com sucesso células A375, exibindo seu futuro potencial como sondas fluorescentes

(Esquema 24) (DELATTRE et al., 2005; KIM et al., 2008a; LIU et al., 2012; SURPATEANU et al., 2007).



Esquema 24

Apesar da importância e do crescente interesse visualizado nestes últimos anos pelas indolizinas, este substrato ainda é pouco explorado se comparado a outros núcleos heterocíclicos.

1.2.1. Estrutura e síntese das indolizinas

Comumente denominado de indolizina, o núcleo heterocíclico descrito na Figura 11 também pode ser encontrado na literatura como pirrolo[1,2-*a*]piridina, pirrocolina, pirrodina e 8-pirrolopiridina (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY; RESS, 1984). Esse heterociclo possui um sistema de deslocalização de 10 elétrons π , em que o átomo de nitrogênio influencia os dois anéis fundidos. Desta forma, o anel de 5 membros possui características parecidas com o pirrol, sendo rico em elétrons, e o anel de 6 membros possui características similares à piridina, sendo deficiente em elétrons. Na Figura 11 podemos visualizar os principais contribuintes de ressonância que expressam o caráter aromático desse núcleo. Embora outras formas canônicas possam ser desenhadas, suas energias são relativamente altas e, portanto, suas importâncias limitadas (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; JOULE, 2010; KATRITZKY; RESS, 1984).

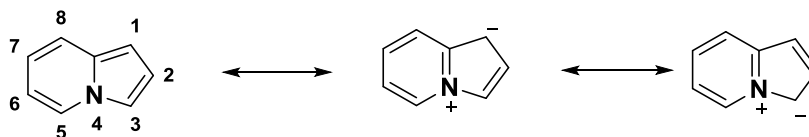
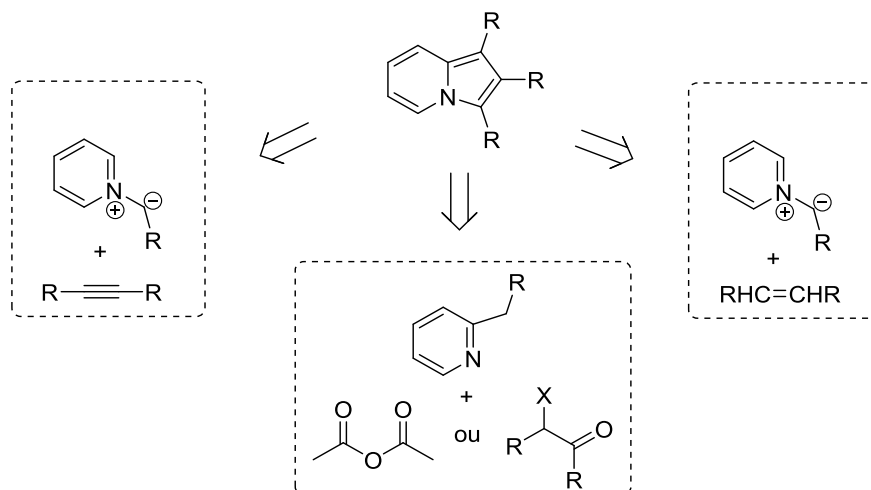


Figura 11. Estruturas canônicas da indolizina

A indolizina possui pK_{aH} de 3,9 e protona no C-3 no núcleo heterocíclico. Por serem mais básicas que o indol (pK_{aH} -3,5), seu cátion possui menor reatividade e maior resistência à polimerização catalisada por ácido que seu isômero (KATRITZKY et al., 2010).

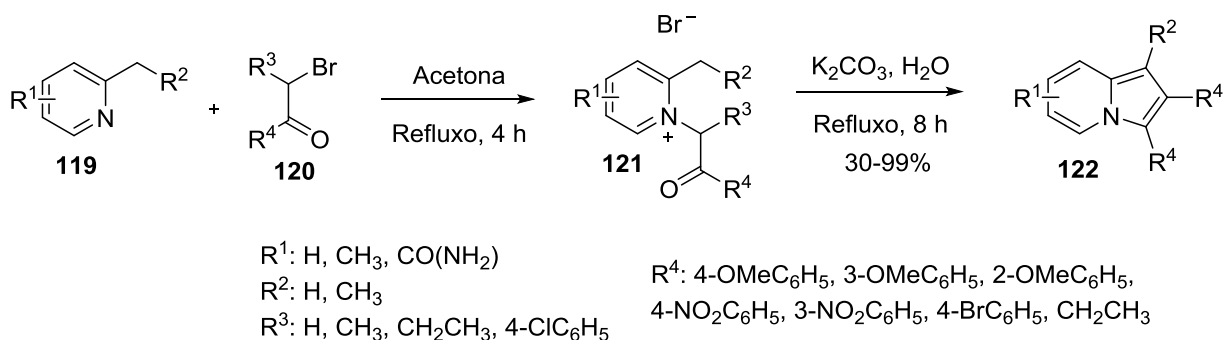
Dos diversos métodos existentes para preparação de indolizinas, podemos destacar as seguintes rotas sintéticas: (1) condensação intermolecular de 2-alkilpiridinas com α -haloacetonas (reação de Tschitschibabin ou Chichibabin) ou com anidridos (reação de Scholtz) e (2) cicloadição 1,3-dipolar de íons piridínicos com alcinos ou alcenos (Esquema 25).



Esquema 25

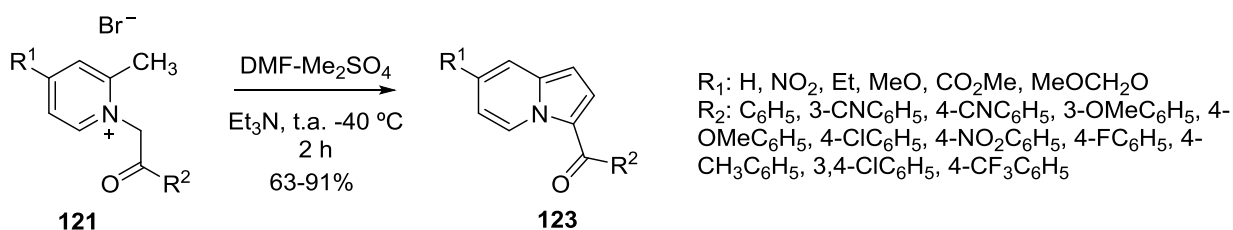
A reação de Tschitschibabin, também denominada de reação de Chichibabin, foi descrita pela primeira vez em 1927, e desde então é um dos métodos mais tradicionais para a preparação de indolizinas. Todavia, essa metodologia não permite a preparação de indolizinas sem substituintes no anel de 5 membros. Esta rota sintética envolve a formação de um sal quaternário de piridíneo a partir de 2-alkilpiridinas e α -haloacetonas, seguida por uma ciclização intramolecular do sal quaternário catalisada por base (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; JOULE, 2010; KATRITZKY; RESS, 1984). Como exemplo, podemos citar o trabalho de Chai e colaboradores, que por

meio deste protocolo sintetizou uma variedade de indolizinas 2-substituídas utilizando diferentes picolinas e α -bromocetonas como materiais de partida (CHAI et al., 2003) (Esquema 26).



Esquema 26

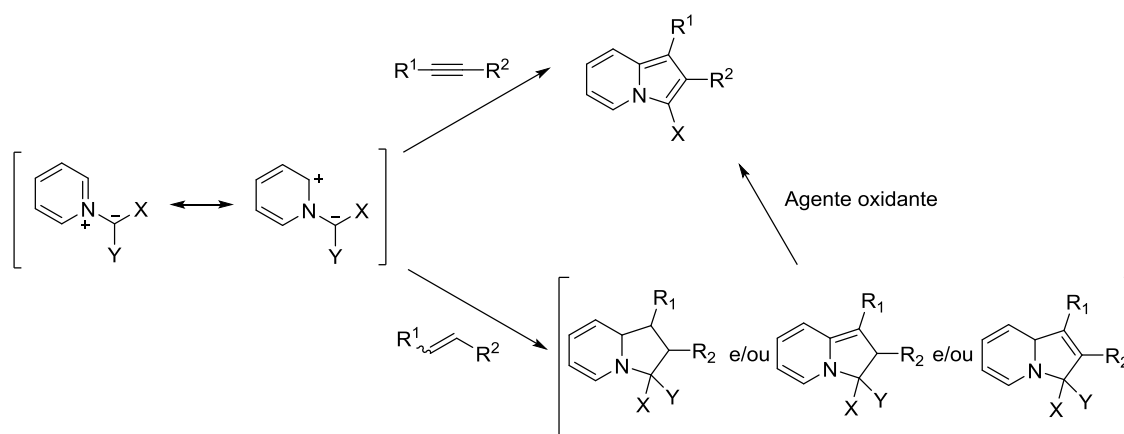
Recentemente, uma variante dessa metodologia foi reportada por Przewloka e colaboradores (PRZEWLOKA et al., 2007), na qual foram sintetizadas diversas indolizinas aciladas na posição 3 do anel (**123**) a partir do sal quaternário de piridínio **121** e do sal de imínio (DMF-Me₂SO₄), em bons rendimentos, sob condições suáveis e com baixo tempo reacional (Esquema 27).



Esquema 27

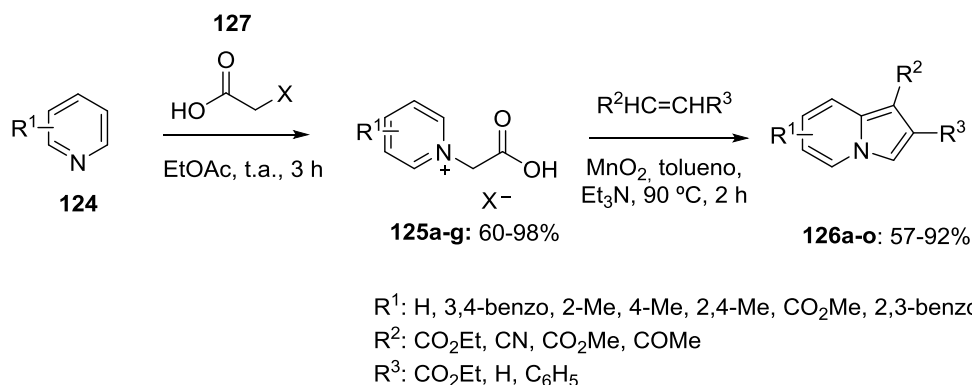
A condensação intramolecular de 2-alkilpiridinas com anidrido acético, denominada de reação de Scholtz, apesar de permitir a preparação de indolizinas simples sem substituintes no anel de 5 membros, é pouco utilizada nos dias atuais em razão da necessidade de temperaturas elevadas e do baixo rendimento associado a essas reações (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; KATRITZKY; RESS, 1984).

Outro método largamente utilizado na preparação de substratos indolizínicos é a reação de cicloadição 1,3-dipolar, por ser considerado um método relativamente simples e realizável em, no máximo, 2 etapas. Tal procedimento envolve a reação de um ileto de piridínio com alcenos ou alcinos deficientes em elétrons, sendo que no caso do emprego de alcenos faz-se necessário o uso de agentes oxidantes (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; JOULE, 2010; KATRITZKY; RESS, 1984) (Esquema 28).



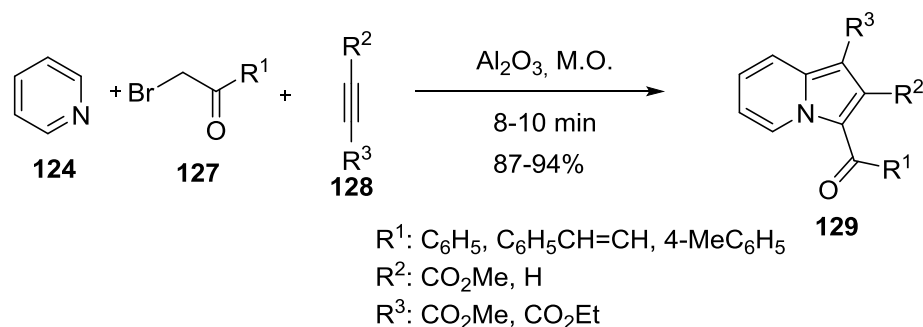
Esquema 28

Em 2000, Zhang e colaboradores aplicaram esta metodologia na síntese de indolizinas não substituídas na posição 3 no anel com bons rendimentos (ZHANG et al., 2000). Para tanto, os pesquisadores empregaram haletos de carboximetilpiridínios (**125**) sintetizados a partir de ácidos halo-acéticos e piridina. Esses sais foram então submetidos à reação de cicloadição diante de diferentes dipolarófilos usando Et₃N como base e MnO₂ como oxidante (Esquema 29).



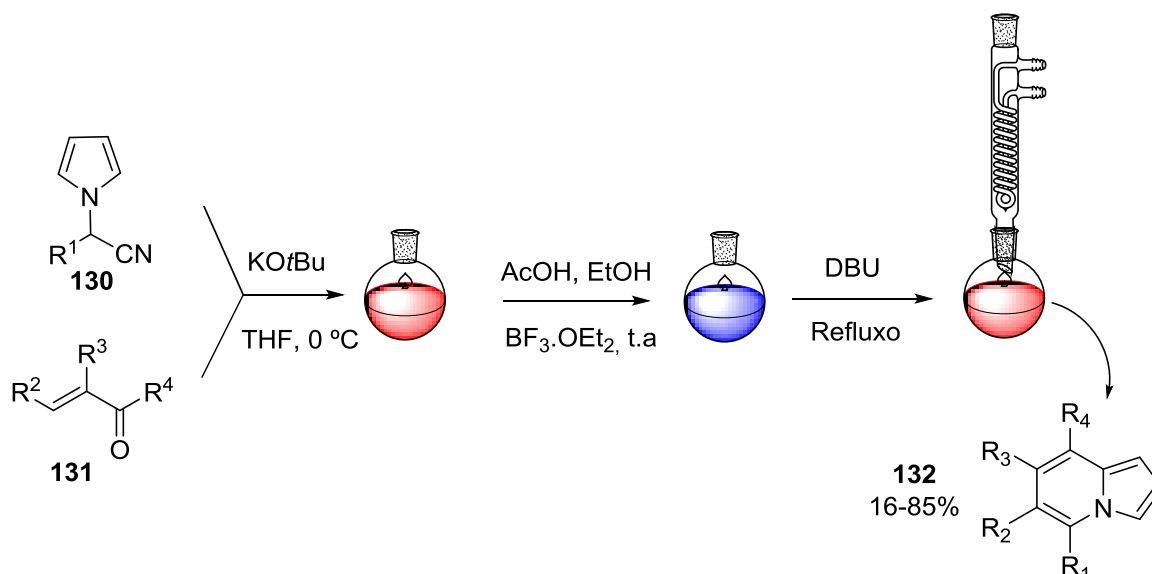
Esquema 29

Recentemente, Bora, Saikia e Boruah, por meio de reações multicomponentes sob radiação micro-ondas, inovaram esta metodologia e permitiram o acesso a diferentes indolizinas em um intervalo de tempo extremamente curto (8-10 min) e em ótimos rendimentos (87%-94%) (BORA; SAIKIA e BORUAH, 2003). Essa reação *one-pot* em micro-ondas foi realizada empregando piridina, α -bromocetonas e alcinos diante da presença de Al_2O_3 como catalisador básico (Esquema 30).



Esquema 30

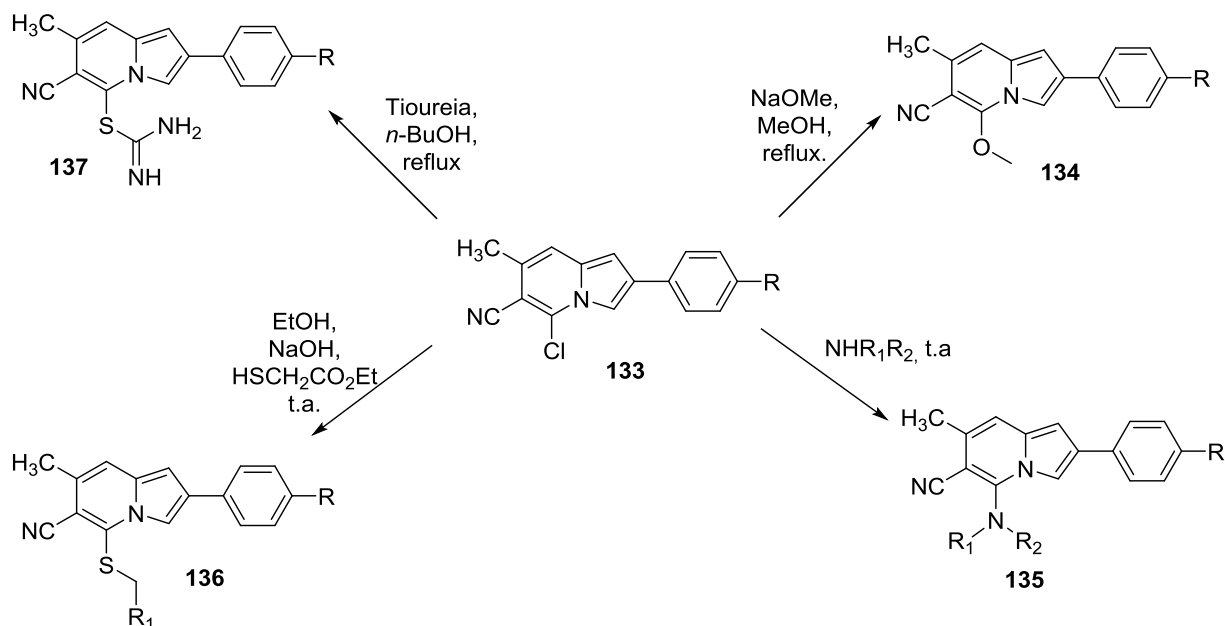
No entanto, estas não são as únicas metodologias existentes para a síntese deste heterociclo. Nos últimos anos, diversas novas rotas sintéticas foram desenvolvidas a fim de construir indolizinas com diferentes grupos funcionais nas mais diversas posições do anel. Entre elas é conveniente citar as reações de cicloisomerização catalisadas ou não por metais, as reações multicomponentes, as reações sob radiação micro-ondas, as reações de cicloaromatização de derivados pirrólicos e as reações de síntese em fase sólida (CUNHA; OLIVEIRA e VASCONCELLOS, 2013; GE et al., 2015; GOFF, 1999; KIM et al., 2007; KUCUKDISLI e OPATZ, 2012, 2013; LEE e KIM, 2013; LI e CHUA, 2011; LI; CHERNYAK e GEVORGYAN, 2012; MAO et al., 2012; SEREGIN e GEVORGYAN, 2006; SMITH et al., 2007; YAN e LIU, 2007; YAN et al., 2007; YANG et al., 2013). Como exemplo, podemos mencionar a metodologia desenvolvida por Kucukdisli e Opatz, realizada *one-pot*, que permite a preparação de indolizinas polissubstituídas nas posições 5-8 do anel heterociclo, pouco descritas na literatura (KUCUKDISLI; OPATZ, 2013). Os pesquisadores utilizaram uma variedade de aldeídos ou cetonas α,β -insaturados e pirróis do tipo **130**. Estes foram submetidos a reações sequenciais de adição conjugada, ciclodesidratação e desidrocianação em um único frasco reacional, fornecendo dezessete novas indolizinas (Esquema 31).



Esquema 31. Adaptado de (KUCUKDISLI e OPATZ, 2013)

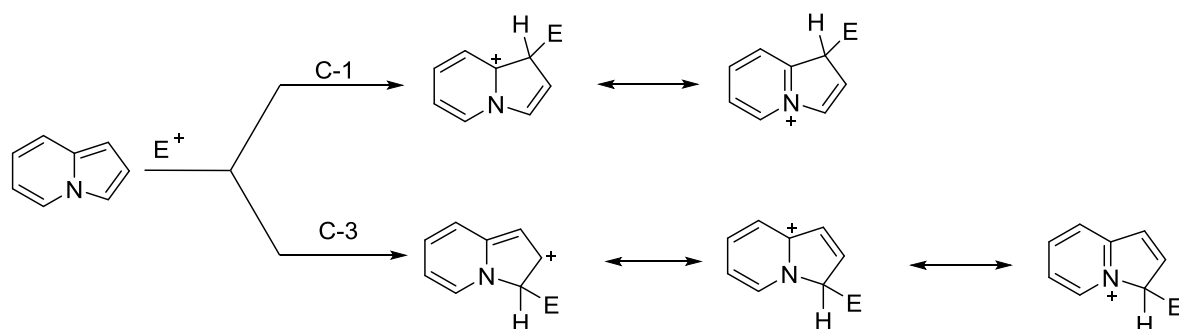
1.2.2. Reatividade das indolizinas

Apesar do anel de 6 membros deste núcleo heterocíclico apresentar características similares às da piridina, as indolizinas pertencem à classe de heterociclos π -excedentes e, desta forma, sofrem principalmente reações de substituição eletrofílica, sendo praticamente inertes a ataques nucleofílicos (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; JOULE, 2010; KATRITZKY; RESS, 1984). Embora não existam relatos na literatura de ataques nucleofílicos a núcleos indolizínicos simples, Babaev e colaboradores demonstraram que indolizinas com grupos retiradores de elétrons na posição C-6 apresentaram-se susceptíveis à substituição nucleofílica aromática, substituindo o átomo de cloro da posição C-5 por átomos de oxigênio, enxofre e nitrogênio (Esquema 32) (BABAEV; VASILEVICH; IVUSHKINA, 2005).



Esquema 32

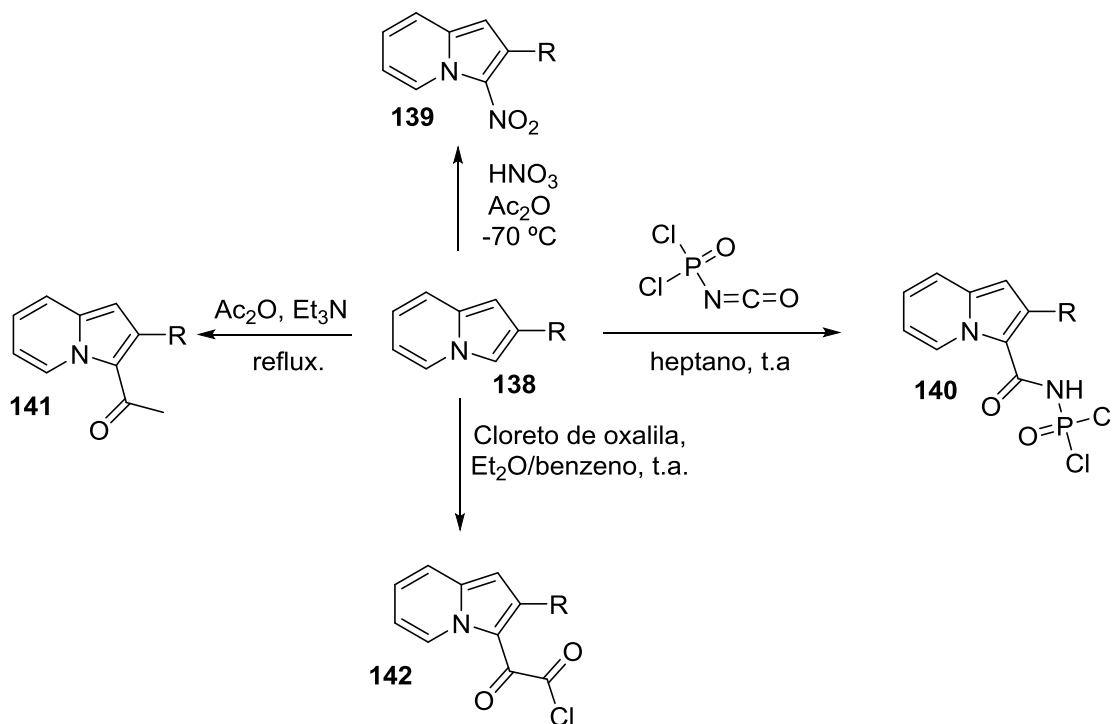
Assim sendo, ao contrário das reações caracterizadas por ataques nucleofílicos, as indolizinas sofrem facilmente reações com reagentes eletrofílicos, sendo a posição C-3 a mais favorecida ao ataque, seguida pela posição C-1. Essa regioseletividade pode ser explicada pelas estruturas de ressonância, em que o ataque em C-1 proporciona dois contribuintes de ressonância e o ataque em C-3 proporciona três (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; JOULE, 2010; KATRITZKY; RESS, 1984) (Esquema 33).



Esquema 33

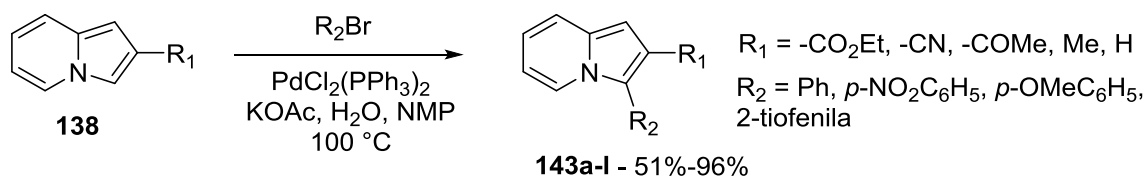
Consequentemente, podemos encontrar na literatura diversos estudos envolvendo o núcleo indolizínico em reações de substituição eletrofílica, como reações de nitração,

alquilação e acilação (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; KATRITZKY et al., 2010; KATRITZKY; RESS, 1984). No esquema a seguir são exemplificados alguns produtos obtidos a partir dessas reações, demonstrando a preferência pela posição C-3 do anel indolizínico (Esquema 34).



Esquema 34

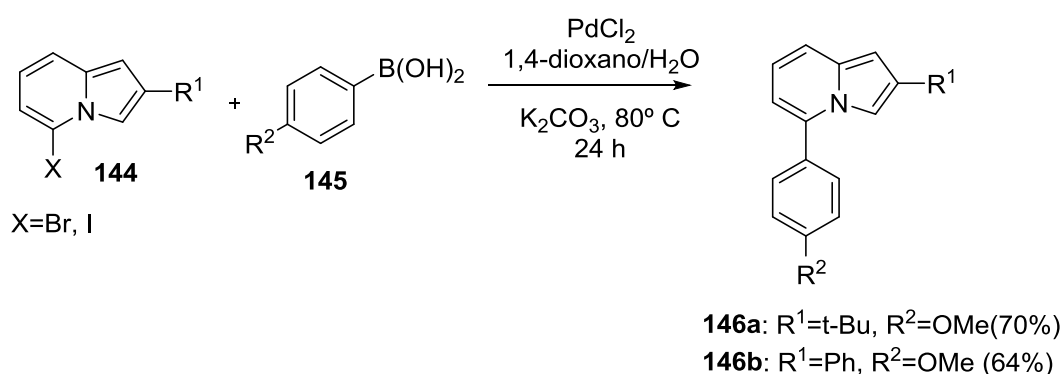
Recentemente, a funcionalização da ligação C-H por meio de complexos metálicos vem permitindo a preparação de indolizinas funcionalizadas na posição C-3 com grupamentos arílicos, heteroarílicos e vinílicos (LIU et al., 2012; PARK et al., 2004; XIA; WANG e YOU, 2009; XIA e YOU, 2009; YANG; CHENG e ZHANG, 2009). Por exemplo, Park et al. reportaram em 2004 a funcionalização de indolizinas substituídas na posição C-2 do anel heterocíclico utilizando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como catalisador perante diferentes brometos arílicos e heteroarílicos (PARK et al., 2004). Tal protocolo demonstrou-se altamente efetivo e possibilitou a síntese seletiva de indolizinas 2,3- dissustituídas (143) com rendimentos variando entre 51%-96% (Esquema 35).



Esquema 35

A reatividade das indolizinas diante de compostos organometálicos é pouco descrita na literatura. Os primeiros estudos sobre a funcionalização direta desses compostos utilizando bases organometálicas foram realizados por pesquisadores da antiga Sanofi Pharma, que utilizaram *n*-BuLi para promover a desprotonação regioselectiva do hidrogênio presente na posição 5 da 2-fenilindolizina (RENARD; GUBIN, 1992). A reação do intermediário com diferentes eletrófilos levou à produção dos derivados funcionalizados em bons rendimentos. Mais recentemente, Babaev e colaboradores também realizaram alguns estudos adicionais utilizando *n*-BuLi, no entanto, apenas 3 substratos pouco funcionalizados foram estudados (KUZNETSOV; BUSH e BABAEV, 2008; KUZNETSOV et al., 2005).

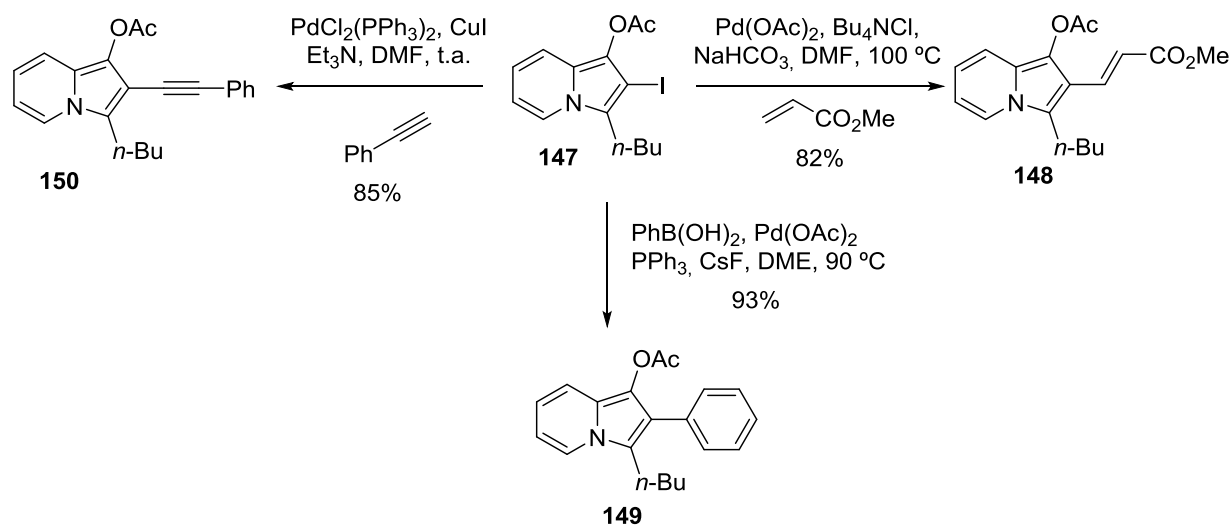
Do mesmo modo, há poucos relatos na literatura acerca de reações de acoplamento cruzado usando o anel indolizínico como substrato, sendo que em nenhum caso foi realizado o acoplamento cruzado de Negishi. Por exemplo, Babaev e colaboradores utilizaram a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura em substratos indolizínicos halogenados (5-haloindolizinas) para se obter produtos como **146a-b** (KUZNETSOV; BUSH e BABAEV, 2008) (Esquema 36).



Esquema 36

Em outro exemplo, Kim et al. aplicaram a metodologia de acoplamento cruzado de Heck, Suzuki-Miyaura e Sonogashira perante o substrato 2-iodoindolizina **147** utilizando

paládio como catalisador, o que permitiu a preparação de 3 novas indolizinas (KIM et al., 2007) (Esquema 37).



Esquema 37

Em face do exposto até o momento, apesar do grande avanço nas pesquisas envolvendo o substrato indolizínico, este ainda é relativamente pouco explorado diante das reações de metalação dirigida e inexplorado nas reações de troca halogênio-metal e nas reações de acoplamento cruzadas de Negishi. Deste modo, o alvo deste trabalho foi o estudo da reatividade deste núcleo heterocíclico diante de diferentes organometálicos e da construção de indolizinas polifuncionalizadas.

Objetivos

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

O objetivo geral deste projeto foi o desenvolvimento de metodologias sintéticas que permitissem as reações de metalação dirigida, de troca halogênio-metal e/ou de acoplamento cruzado de Negishi em indolizinas funcionalizadas, com o emprego de diferentes organometálicos que tolerassem a presença dos grupos funcionais presentes nos substratos. Em um segundo momento, com o intuito de construir uma variedade de indolizinas polifuncionalizadas, foi planejada a reação desses intermediários organometálicos com diversos eletrófilos.

2.2. Objetivos específicos

- Sintetizar as indolizinas funcionalizadas empregadas neste estudo metodológico: indolizina-1-carboxilato de etila, indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila, indolizina-1-carbonitrila, indolizina-2-carboxilato de etila, indolizina-2-carbonitrila, pivalato de 1-(3-butilindolizinila), *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamideto de 1-(3-butilindolizinila), pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila, acetato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila e uma variedade de 2-arilindolizinas;
- Preparar os organometálicos e bases metálicas: *i*-PrMgCl, *i*-PrMgCl·LiCl, EtMgBr, TMPMgCl·LiCl, TMP₂Mg·2LiCl, DMPMgCl·LiCl, TMPLi, LDA, LICA, Et₂NLi e LiHMDS;
- Estudar a reatividade das: indolizina-1-carboxilato de etila, indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila, indolizina-1-carbonitrila, indolizina-2-carboxilato de etila, indolizina-2-carbonitrila, pivalato de 1-(3-butilindolizinila) e *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamideto de 1-(3-butilindolizinila) em face de diversas bases metálicas e reação dos intermediários organometálicos com diferentes eletrófilos;
- Estudar a reatividade das indolizinas pivalato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila e acetato de 3-butil-2-iodo-indolizin-1-ila perante os reagentes de Grignard *i*-PrMgCl e

i-PrMgCl·LiCl e reação dos intermediários organometálicos com diferentes eletrófilos;

- Estudar as condições reacionais para o acoplamento cruzado de Negishi das 2-arylindolizinas e subsequente reação com diferentes haletos de arila;
- Estudar as propriedades fluorescentes das 2,5-diarilindolizinas.

Considerações finais e Conclusões

3. Considerações finais e Conclusões

Considerando os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, foi possível tecer algumas generalizações referentes ao projeto desenvolvido.

A atuação ao longo do curso de Doutorado deu-se, primordialmente, acerca do estudo de reatividade de diversas indolizinas perante diferentes organometálicos, por meio de reações de metalação dirigida, troca iodo-magnésio e acoplamento cruzado de Negishi com a finalidade de construir indolizinas polifuncionalizadas.

Dessa forma, primeiramente foi realizado de maneira bastante eficaz um estudo de funcionalização das indolizina-1-carboxilato de etila, indolizina-1-carboxilato de *tert*-butila e indolizina-1-carbonitrila por meio da metalação dirigida. Durante os testes reacionais foi constatado que as reações tendem a serem regioseletivas de acordo com a base, as condições reacionais e dos eletrófilos, fornecendo regioisômeros funcionalizados na posição 2, na posição 5 e/ou nas posições 2 e 5 do anel indolizínico, sendo que, de forma geral, as bases de lítio favoreceram a formação do regioisômero na posição 5 e as bases mistas de lítio e magnésio favoreceram o regioisômero na posição 2. Esta metodologia permitiu a síntese de 29 diferentes indolizinas inéditas com grupos funcionais variando desde álcool e aldeído até selenetos, todos devidamente caracterizados.

Em um segundo estágio, foram promovidos os estudos de funcionalização das indolizinas com grupamentos ésteres e nitrila na posição 2 do anel (indolizina-2-carboxilato de etila e indolizina-2-carbonitrila) por meio da metalação dirigida e, surpreendentemente, esses substratos não demonstraram o mesmo padrão de reatividade que suas semelhantes substituídas na posição 1: ambas não reagiram diante de nenhuma base de lítio, e somente a indolizina-2-carbonitrila reagiu perante as bases mistas de lítio e magnésio. Adicionalmente, as reações dos intermediários organometálicos formados pela reação com as bases $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$, com diferentes eletrófilos demonstraram diferentes razões regioisoméricas proporcionando a síntese de 5 indolizinas di-funcionalizadas inéditas. Todavia, quando aldeídos foram empregados como eletrófilos, gerou-se uma mistura de produtos altamente instáveis que não foram isolados e, portanto, caracterizados.

Na sequência, foi estudada a funcionalização de indolizinas que continham em sua estrutura grupos doadores de elétrons ($-\text{OCOtBu}$ e $-\text{OP(O)(NMe}_2)_2$) diante da metalação dirigida. Infelizmente, esses substratos não foram reativos diante de diferentes bases metálicas

sob as mais diversas condições experimentais. Assim os estudos foram direcionados para a funcionalização desses substratos que continham grupamentos nas posições 1 e 3 do anel empregando as reações de troca iodo-magnésio perante o reagente de turbo Grignard. Com este protocolo foi possível a síntese de 20 indolizinas polifuncionalizadas com os mais diversos grupos funcionais. Vale ressaltar que a utilização do micro-ondas permitiu a síntese de 1-éster-2-arilindolizinas em um intervalo curto de tempo e com rendimentos moderados.

Durante nossas pesquisas, também foi desenvolvida uma nova condição reacional para a funcionalização de 2-arilindolizinas, catalisadas por paládio, por meio da aplicação da reação de Negishi. Esta condição mostrou-se bastante eficiente, proporcionando a síntese de diversas indolizinas substituídas na posição 5 do anel, com rendimentos de até 86%, e intervalos de tempos reacionais que variaram de 12 a 24 horas. Foram sintetizados 19 compostos inéditos utilizando esta metodologia, caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C , massa de alta resolução, ponto de fusão e infravermelho. As propriedades fotofísicas desses compostos indicaram que eles são candidatos promissores para serem usados como dispositivos optoeletrônicos e marcadores biomoleculares.

Cabe salientar que essa flexibilidade na introdução e modificação de substituintes visando a preparação de pequenas bibliotecas de compostos indolizínicos é de fundamental importância para a Química orgânica sintética, permitindo a preparação de compostos altamente funcionalizados por meio de metodologias simples e eficientes.

Referências Bibliográficas

4. Referências bibliográficas

ABARBRI, M. et al. Preparation of New Polyfunctional Magnesiated Heterocycles Using a Chlorine-, Bromine-, or Iodine-Magnesium Exchange. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 15, p. 4618–4634, doi:10.1021/jo000235t, 2000.

ABARBRI, M.; DEHMEL, F.; KNOCHEL, P. Bromine-magnesium-exchange as a general tool for the preparation of polyfunctional aryl and heteroaryl magnesium-reagents. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 42, p. 7449–7453, doi:10.1016/S0040-4039(99)01404-5, 1999.

ABEL, E. W.; STONE, F. G. A.; WILKINSON, G. **Comprehensive Organometallic Chemistry 2**, vol. 11 Oxford: Elsevier, 1995.

AGEJAS, J.; GARCÍA-NAVÍO, J. L. e LAMAS, C. A straightforward synthesis of 4-substituted 3,4-dihydro-1*H*-2,1,3-benzothiadiazine 2,2-dioxides. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 50, p. 9819–9823, doi:10.1016/S0040-4039(00)01778-0, 2000.

AGGARWAL, V. K.; FULFORD, S. Y.; LLOYD-JONES, G. C. Reevaluation of the mechanism of the Baylis-Hillman reaction: implications for asymmetric catalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 11, p. 1706–8, doi:10.1002/anie.200462462, 2005.

ALVAREZ-BUILLA, J.; VAQUERO, J. J.; BARLUENGA, J. **Modern Heterocyclic Chemistry**, vol. 4, Weinheim: Wiley-VCH, 2011.

AMARANTE, G. W. et al. Dualistic nature of the mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction probed by electrospray ionization mass spectrometry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 8, p. 3031–7, doi:10.1021/jo802578t, 2009.

ANDRIKOPOULOS, P. C. et al. Selective meta-deprotonation of toluene by using alkali-metal-mediated magnesiation. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 22, p. 3459–62, doi:10.1002/anie.200500379, 2005.

ASHBY, E. C. A detailed description of the mechanism of reaction of Grignard reagents with ketones. **Pure and Applied Chemistry**, v. 52, n. 3, p. 545–569, doi:10.1351/pac198052030545, 1980.

AWAD, H. et al. Deprotonation of fluoro aromatics using lithium magnesates. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 36, p. 6697–6701, doi:10.1016/j.tetlet.2004.07.077, 2004.

BABA, S.; NEGISHI, E. A novel stereospecific alkenyl-alkenyl cross-coupling by a palladium- or nickel-catalyzed reaction of alkenylalanes with alkenyl halides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 98, n. 21, p. 6729–6731, doi:10.1021/ja00437a067, 1976.

BABAEV, E. V.; VASILEVICH, N. I.; IVUSHKINA, A. S. Efficient synthesis of 5-substituted 2-aryl-6-cyanoindolizines via nucleophilic substitution reactions. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 9, doi:10.1186/1860-5397-1-9, 2005.

BAILEY, W. F.; PATRICIA, J. J. The mechanism of the lithium - halogen Interchange reaction : a review of the literature. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 352, n. 1-2, p. 1–46, doi:10.1016/0022-328X(88)83017-1, 1988.

BARL, N. M. et al. The Halogen/Magnesium-Exchange Using *i*PrMgCl·LiCl and Related Exchange Reagents. **Heterocycles**, v. 88, n. 2, p. 827, doi:10.3987/REV-13-SR(S)4, 2014.

BASAVAIAH, D.; DHARMA RAO, P.; SUGUNA HYMA, R. The Baylis-Hillman reaction: A novel carbon-carbon bond forming reaction. **Tetrahedron**, v. 52, n. 24, p. 8001–8062, doi:10.1016/0040-4020(96)00154-8, 1996.

BAUER, W.; CLARK, T.; SCHLEYER, P. v. R. The mechanism of directed second lithiations: detection of short proton-lithium separations by ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$ HOESY (2D-heteronuclear Overhauser spectroscopy). **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, n. 4, p. 970–977, doi:10.1021/ja00238a002, 1987.

BERGAUER, M.; GMEINER, P. Diethoxymethyl Protected Pyrroles: Synthesis and Regioselective Transformations. **Synthesis**, v. 2001, n. 15, p. 2281–2288, doi:10.1055/s-2001-18445, 2001.

BERKOWITZ, D. B.; CHOI, S.; MAENG, J. Enzyme-Assisted Asymmetric Total Synthesis of (–)-Podophyllotoxin and (–)-Picropodophyllin. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 3, p. 847–860, doi:10.1021/jo991582+, 2000.

BERMUDEZ, J. et al. 5-Hydroxytryptamine (5-HT₃) receptor antagonists. 1. Indazole and indolizine-3-carboxylic acid derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 7, p. 1924–1929, doi:10.1021/jm00169a016, 1990.

BERNHARDT, S. et al. Preparation of solid salt-stabilized functionalized organozinc compounds and their application to cross-coupling and carbonyl addition reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 39, p. 9205–9, doi:10.1002/anie.201104291, 2011.

BHANU PRASAD, A. et al. Preparation and reactions of new zincated nitrogen-containing heterocycles. **Tetrahedron**, v. 53, n. 21, p. 7237–7254, doi:10.1016/S0040-4020(97)00427-4, 1997.

BODE, M. L.; KAYE, P. T. Indolizine studies. Part 2. Synthesis and NMR spectroscopic analysis of 2-substituted indolizines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 15, p. 1809, doi:10.1039/p19930001809, 1993.

BOLLE, L. DE et al. Potent, selective and cell-mediated inhibition of human herpesvirus 6 at an early stage of viral replication by the non-nucleoside compound CMV423. **Biochemical Pharmacology**, v. 67, n. 2, p. 325–336, doi:10.1016/j.bcp.2003.08.042, 2004.

BOLM, C. Cross-coupling reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 12, p. 5221–3, doi:10.1021/jo301069c, 2012.

BORA, U.; SAIKIA, A. e BORUAH, R. C. A novel microwave-mediated one-pot synthesis of indolizines via a three-component reaction. **Organic Letters**, v. 5, n. 4, p. 435–8, doi:10.1021/ol020238n, 2003.

BOUDET, N.; DUBBAKA, S. R. e KNOCHEL, P. Oxidative amination of cuprated pyrimidine and purine derivatives. **Organic Letters**, v. 10, n. 9, p. 1715–8, doi:10.1021/ol800353s, 2008.

BOUDET, N.; LACHS, J. R. e KNOCHEL, P. Multiple regioselective functionalizations of quinolines via magnesiations. **Organic Letters**, v. 9, n. 26, p. 5525–8, doi:10.1021/ol702494k, 2007.

BOYMOND, L. et al. Preparation of Highly Functionalized Grignard Reagents by an Iodine-Magnesium Exchange Reaction and its Application in Solid-Phase Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 37, n. 12, p. 1701–1703, doi:10.1002/(SICI)1521-3773(19980703)37:12<1701::AID-ANIE1701>3.0.CO;2-U, 1998.

BRADSHER, C. K.; HUNT, D. A. Schiff bases as external and internal electrophiles in reactions of functionalized organolithium reagents. A new route to isoindoline derivatives and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 327–330, doi:10.1021/jo00315a021, 1981.

BRUCKNER, R. **Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms**. Massachusetts: Harcourt/Academic Press, 2002.

BURY, P. et al. Two syntheses of manoalide via heteroatom-assisted alkyne carbometallation. **Tetrahedron**, v. 50, n. 29, p. 8793–8808, doi:10.1016/S0040-4020(01)85353-9, 1994.

BUU-HOÏ, N. P. et al. 2-ARYLPYRROCOLINES AND 2-ARYLPYRIMIDAZOLES. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 19, n. 8, p. 1370–1375, doi:10.1021/jo01373a021, 1954.

CAI, D.; HUGHES, D. L.; VERHOEVEN, T. R. A study of the lithiation of 2,6-dibromopyridine with butyllithium, and its application to synthesis of L-739,010. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 15, p. 2537–2540, doi:10.1016/0040-4039(96)00336-X, 1996.

CALÍ, P.; BEGTRUP, M. Synthesis of Arylglycines by Reaction of Diethyl N-Boc-iminomalonnate with Organomagnesium Reagents. **Synthesis**, n. 01, p. 63–66, doi:10.1055/s-2002-19301, 2002.

CAREY, F. A; SUNDBERG, R. A. **Advanced Organic Chemistry-Part A: Structure and Mechanism**, 5^a Ed., New York: Springer, 2007.

CAREY, F. A; SUNDBERG, R. A. **Advanced Organic Chemistry-Part B: Reactions and Synthesis**, 5^a Ed., New York: Springer, 2007.

CARPENTER, A. J.; CHADWICK, D. J. High-yield syntheses of 2,3-disubstituted furans and thiophenes. **Tetrahedron Letters**, v. 26, n. 14, p. 1777–1780, doi:10.1016/S0040-4039(00)98336-9, 1985.

CASARES, J. a. et al. Insights into the mechanism of the Negishi reaction: ZnRX versus ZnR₂ reagents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 12, p. 3508–9, doi:10.1021/ja070235b, 2007.

CAUBERE, P. Unimetal super bases. **Chemical Reviews**, v. 93, n. 6, p. 2317–2334, doi:10.1021/cr00022a012, 1993.

CELANESE CORP. Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D.; **Reaction of acrylic type compounds with aldehydes and certain ketones**, US 3743669A, 3 jul. 1973.

CHAI, W. et al. A Practical Parallel Synthesis of 2-Substituted Indolizines. **Synlett**, n. 13, p. 2086–2088, doi:10.1055/s-2003-42042, 2003.

CHERNYAK, D.; SKONTOS, C. e GEVORGYAN, V. Two-component approach toward a fully substituted N-fused pyrrole ring. **Organic Letters**, v. 12, n. 14, p. 3242–5, doi:10.1021/ol1011949, 2010.

CHEVALLIER, F. et al. N-aryl pyrazoles: DFT calculations of CH acidity and deprotonative metallation using a combination of lithium and zinc amides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, n. 12, p. 4671–84, doi:10.1039/c1ob05267e, 2011.

CHEVALLIER, F. et al. Deproto-metallation and computed CH acidity of 2-aryl-1,2,3-triazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, n. 25, p. 4878–85, doi:10.1039/c2ob25554e, 2012.

CHEVALLIER, F. e MONGIN, F. Functionalization of diazines and benzo derivatives through deprotonated intermediates. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 3, p. 595–609, doi:10.1039/b709416g, 2008.

CLAYDEN, J. et al. Perilithiation and the synthesis of 8-substituted-1-naphthamides. **Tetrahedron**, v. 55, n. 49, p. 14161–14184, doi:10.1016/S0040-4020(99)00881-9, 1999.

CLAYDEN, J.; STIMSON, C. C.; KEENAN, M. Contra-Friedel-Crafts tert-butylation of substituted aromatic rings via directed metallation and sulfinylation. **Chemical Communications**, n. 13, p. 1393–1394, doi:10.1039/b600181e, 2006.

CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. Direct magnesiation of polyfunctionalized arenes and heteroarenes using (tmp)(2)Mg x 2LiCl. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 40, p. 7681–4, doi:10.1002/anie.200701487, 2007.

COLLUM, D. B.; MCNEIL, A. J.; RAMIREZ, A. Lithium diisopropylamide: solution kinetics and implications for organic synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 17, p. 3002–17, doi:10.1002/anie.200603038, 2007.

COLOMBE, J. R. et al. Synthesis of solid 2-pyridylzinc reagents and their application in Negishi reactions. **Organic letters**, v. 15, n. 22, p. 5754–7, doi:10.1021/ol402798z, 2013.

COMINS, D. L.; NOLAN, J. M. A. Practical Six-Step Synthesis of (S)-Camptothecin. **Organic Letters**, v. 3, n. 26, p. 4255–4257, doi:10.1021/ol0169271, 2001.

COTTON, H. K.; HUERTA, F. F.; BÄCKVALL, J.-E. Highly Selective Negishi Cross-Coupling Reaction of a Zinc-Metallated Ferrocenyl p-Tolyl Sulfoxide: New Chiral Ferrocene-Based Quinone Ligands. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2003, n. 15, p. 2756–2763, doi:10.1002/ejoc.200300117, 2003.

CRESTEY, F.; ZIMDARS, S.; KNOCHER, P. Regioselective Functionalization of Purine Derivatives at Positions 8 and 6 Using Hindered TMP-Amide Bases of Zn and Mg. **Synthesis**, v. 45, n. 21, p. 3029–3037, doi:10.1055/s-0033-1338524, 2013.

CUNHA, S. M. D.; OLIVEIRA, R. G. De; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Microwave-Assisted Convenient Syntheses of 2-Indolizine Derivatives from Morita-Baylis-Hillman Adducts: New in silico Potential Ion Channel Modulators. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 3, p. 432–438, doi:10.5935/0103-5053.20130056, 2013.

DASILVEIRA NETO, B. A. et al. Photophysical and electrochemical properties of π -extended molecular 2,1,3-benzothiadiazoles. **Tetrahedron**, v. 61, n. 46, p. 10975–10982, doi:10.1016/j.tet.2005.08.093, 2005.

DATE, M. et al. Lithiation of ortho-tolyl tetramethylphosphorodiamidates. A facile synthesis of 2-arylbenzofurans including neolignan, carinatin. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 37, n. 10, p. 2884–2886, doi:10.1248/cpb.37.2884, 1989.

DAWOOD, K. M. et al. Synthesis, anticonvulsant, and anti-inflammatory activities of some new benzofuran-based heterocycles. **Archiv der Pharmazie**, v. 339, n. 3, p. 133–40, doi:10.1002/ardp.200500176, 2006.

DAYKIN, L. M. et al. Iterative and regioselective cross-couplings of 2-chloro-3,4-diiodopyridine leading to 2,3,4-triheteroarylpyridines. **Tetrahedron**, v. 66, n. 3, p. 668–675, doi:10.1016/j.tet.2009.11.066, 2010.

DELATTRE, F. et al. 1-(4-Nitrophenoxycarbonyl)-7-pyridin-4-yl indolizine: a new versatile fluorescent building block. Application to the synthesis of a series of fluorescent β -cyclodextrins. **Tetrahedron**, v. 61, n. 16, p. 3939–3945, doi:10.1016/j.tet.2005.02.063, 2005.

DESPOTOPOULOU, C. et al. Functionalization of 4,5-Dihydrobenzo[g]indazoles Using Magnesium- or Zinc-Heterocyclic Intermediates. **Synthesis**, v. 2009, n. 21, p. 3661–3671, doi:10.1055/s-0029-1217008, 2009.

DESPOTOPOULOU, C.; KLIER, L.; KNOCHER, P. Synthesis of fully substituted pyrazoles via regio- and chemoselective metalations. **Organic Letters**, v. 11, n. 15, p. 3326–9, doi:10.1021/ol901208d, 2009.

DIEDERICH, F.; STANG, P. J. **Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions**, New York: Wiley-VCH, 1998.

DUEZ, S.; BERNHARDT, S.; et al. Pd-catalyzed α -arylation of nitriles and esters and γ -arylation of unsaturated nitriles with $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$. **Organic Letters**, v. 13, n. 7, p. 1690–3, doi:10.1021/ol200194y, 2011.

DUEZ, S.; STEIB, A. K.; et al. Lewis acid promoted benzylic cross-couplings of pyridines with aryl bromides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 33, p. 7686–90, doi:10.1002/anie.201103074, 2011.

E. SMITH, T.; S. MOURAD, M.; J. VELANDER, A. Effects of Base, Electrophile, and Substrate on the Selective Alkylation of Heteroaromatic Systems. **HETEROCYCLES**, v. 57, n. 7, p. 1211, doi:10.3987/COM-02-9479, 2002.

EATON, P. E.; LEE, C. H.; XIONG, Y. Magnesium amide bases and amido-Grignards. 1. Ortho magnesiation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 20, p. 8016–8018, doi:10.1021/ja00202a054, 1989.

EATON, P. E.; MARTIN, R. M. Transmetalation and reverse transmetalation on ortho-activated aromatic compounds: a direct route to o,o'-disubstituted benzenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 12, p. 2728–2732, doi:10.1021/jo00247a013, 1988.

EATON, P. E.; XIONG, Y.; GILARDI, R. Systematic substitution on the cubane nucleus. Synthesis and properties of 1,3,5-trinitrocubane and 1,3,5,7-tetranitrocubane. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, n. 22, p. 10195–10202, doi:10.1021/ja00075a039, 1993.

EISCH, J. J. Henry Gilman: American Pioneer in the Rise of Organometallic Chemistry in Modern Science and Technology. **Organometallics**, v. 21, n. 25, p. 5439–5463, doi:10.1021/om0109408, 2002.

ELSCHENBROICH, Ch.; SALZER, A. **Organometallics – A concise Introduction**, 2^a Ed., Weinheim: Wiley-VCH, 1992.

FELDING, J. et al. Synthesis of 4-Substituted 1-(Benzyloxy)pyrazoles via Iodine–Magnesium Exchange of 1-(Benzyloxy)-4-iodopyrazole. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 11, p. 4196–4198, doi:10.1021/jo982160n, 1999.

FLEMING, F. F. et al. Metalated nitriles: organolithium, -magnesium, and -copper exchange of alpha-halonitriles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 6, p. 2200–5, doi:10.1021/jo047877r, 2005.

FLEMING, F. F.; ZHANG, Z.; KNOCHEL, P. Metalated nitriles: halogen-metal exchange with alpha-halonitriles. **Organic letters**, v. 6, n. 4, p. 501–3, doi:10.1021/ol036202s, 2004.

FLISCH, W. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**; Bird, C. W.; Cheesman, G. W. M. Eds.; vol. 4; Pergamon Press: London, 1984.

FRAENKEL, G. et al. Dynamic behavior and aggregation of propyllithium from carbon-13 and lithium-6 NMR at high field. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 10, p. 3345–3350, doi:10.1021/ja00530a007, 1980.

FRAENKEL, G.; BECKENBAUGH, W. E. e YANG, P. P. Exchange and inversion in 2-methylbutyllithium: proton nuclear magnetic resonance line shapes at 300 MHz. **Journal of the American Chemical Society**, v. 98, n. 22, p. 6878–6885, doi:10.1021/ja00438a019, 1976.

FRISCHMUTH, A. et al. New in situ trapping metalations of functionalized arenes and heteroarenes with TMPLi in the presence of ZnCl₂ and other metal salts. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 30, p. 7928–32, doi:10.1002/anie.201403688, 2014.

FROEHLICH, H.; KALT, W. Base-catalyzed halogen dance reaction at thiophenes: a spectroscopic reinvestigation of the synthesis of 2,5-dibromo-3-(trimethylsilyl)thiophene. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 10, p. 2993–2995, doi:10.1021/jo00297a003, 1990.

FUKUDA, T. et al. Directed lithiation of N-benzenesulfonyl-3-bromopyrrole. electrophile-controlled regioselective functionalization via dynamic equilibrium between C-2 and C-5 lithio species. **Organic Letters**, v. 12, n. 12, p. 2734–7, doi:10.1021/ol100810c, 2010.

GALIANO-ROTH, A. S.; COLLUM, D. B. Structure and reactivity of lithium diisopropylamide (LDA). The consequences of aggregation and solvation during the metalation of an N,N-dimethylhydrazone. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 17, p. 6772–6778, doi:10.1021/ja00199a042, 1989.

GARCÍA-ALVAREZ, P. et al. Unmasking representative structures of TMP-active Hauser and turbo-Hauser bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 42, p. 8079–81, doi:10.1002/anie.200802618, 2008.

GE, Y. Q. et al. The synthesis, characterization and optical properties of novel 2-acyl 6-arylindolizines. **Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy**, v. 135, p. 7–13, doi:10.1016/j.saa.2014.06.146, 2015.

GILMAN, H.; BEBB, R. L. Relative Reactivities of Organometallic Compounds. XX. Metalation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 61, n. 1, p. 109–112, doi:10.1021/ja01870a037, 1939.

GILMAN, H.; LANGHAM, W.; JACOBY, A. L. Metalation as a Side Reaction in the Preparation of Organolithium Compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 61, n. 1, p. 106–109, doi:10.1021/ja01870a036, 1939.

GOFF, D. A. Combinatorial synthesis of indolizines on solid support. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 50, p. 8741–8745, doi:10.1016/S0040-4039(99)01879-1, 1999.

GRAHAM, D. V. et al. Building an extended inverse crown motif via alkali-metal-mediated α -magnesiation of furan. **Chemical Communications**, n. 4, p. 417, doi:10.1039/b514985a, 2006.

GROLL, K. et al. Regioselective metalations of pyrimidines and pyrazines by using frustrated Lewis pairs of BF₃·OEt₂ and hindered magnesium- and zinc-amide bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 26, p. 6776–80, doi:10.1002/anie.201301694, 2013.

GROS, P.; FORT, Y. *n*BuLi/Lithium Aminoalkoxide Aggregates: New and Promising Lithiating Agents for Pyridine Derivatives. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2002, n. 20, p. 3375–3383, doi:10.1002/1099-0690(200210)2002:20<3375::AID-EJOC3375>3.0.CO;2-X, 2002.

GUBIN, J. et al. A novel class of calcium-entry blockers: the 1-[[4-(aminoalkoxy)phenyl]sulfonyl]indolizines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 6, p. 981–988, doi:10.1021/jm00084a002, 1992.

GUBIN, J. et al. Novel heterocyclic analogs of the new potent class of calcium entry blockers: 1-[[4-(aminoalkoxy)phenyl]sulfonyl]indolizines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 10, p. 1425–1433, doi:10.1021/jm00062a015, 1993.

GUNDERSEN, L. et al. Antimycobacterial activity of 1-substituted indolizines. **Archiv der Pharmazie**, v. 336, n. 3, p. 191–5, doi:10.1002/ardp.200390019, 2003.

GUNDERSEN, L.-L. et al. Synthesis of indolizine derivatives with selective antibacterial activity against Mycobacterium tuberculosis. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 30, n. 1, p. 26–35, doi:10.1016/j.ejps.2006.09.006, 2007.

GÜNGÖR, T.; MARSAIS, F.; QUEGUINER, G. Metallation regioselective en serie pyridinique: Synthèse originale d'amino-2 aroyl-3 pyridines. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 215, n. 2, p. 139–150, doi:10.1016/S0022-328X(00)80124-2, 1981.

GUPTA, S. A quantitative structure–activity relationship study on a novel class of calcium-entry blockers: 1-[[4-(aminoalkoxy)phenyl]sulphonyl]indolizines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 10, p. 867–873, doi:10.1016/j.ejmech.2003.08.001, 2003.

HAAG, B. et al. Regio- and chemoselective metalation of arenes and heteroarenes using hindered metal amide bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 42, p. 9794–9824, doi:10.1002/anie.201101960, 2011.

HAAS, D.; MOSRIN, M.; KNOCHEL, P. Regioselective functionalization of the oxazole scaffold using TMP-bases of Mg and Zn. **Organic Letters**, v. 15, n. 24, p. 6162–5, doi:10.1021/ol403019c, 2013.

HAAS, D. W. et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 183, n. 3, p. 392–400, doi:10.1086/318083, 2001.

HAENEL, M. W. et al. Bidentate phosphines of heteroarenes: 1,9-bis(diphenylphosphino)-dibenzothiophene and 4,6-bis(diphenylphosphino)dibenzothiophene. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 13, p. 2107–2110, doi:10.1016/S0040-4039(00)60357-X, 1993.

H Aiduc, I.; ZUCKERMAN, J. J. **Basic Organometallic Chemistry: Containing Comprehensive Bibliography**. New York: Walter de Gruyter, Inc., 1985.

HALAUKO, Y. S. et al. DFT calculations of CH acidity of substituted triazoles and experimental study of their ability to undergo mercuration. **Tetrahedron**, v. 66, n. 19, p. 3415–3420, doi:10.1016/j.tet.2010.03.053, 2010.

HAMELL, M.; LEVINE, R. Condensations effected by the alkali amides. iv. the reactions of esters with lithium amide and certain substituted lithium amides 1. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 15, n. 1, p. 162–168, doi:10.1021/jo01147a026, 1950.

HARDIN NARAYAN, A. R.; SARPONG, R. Remarkable facilitation of heterocycloisomerizations with water and other polar protic solvents: metal-free synthesis of indolizines. **Green chemistry**, v. 12, n. 9, p. 1556–1559, doi:10.1039/C0GC00198H, 2010.

HARRELL, W. B. Mannich bases from 1,2-diphenylindolizine: Ephedrine and methamphetamine as amine components. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 59, n. 2, p. 275–275, doi:10.1002/jps.2600590234, 1970.

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 Research & Development**, v. 10, n. 4, p. 733–738, doi:10.1021/op0600153, 2006.

HAUSER, C. R.; WALKER, H. G. Condensation of Certain Esters by Means of Diethylaminomagnesium Bromide 1,2. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, n. 2, p. 295–297, doi:10.1021/ja01194a040, 1947.

HAZRA, A. et al. Amberlite-IRA-402 (OH) ion exchange resin mediated synthesis of indolizines, pyrrolo [1,2-*a*] quinolines and isoquinolines: Antibacterial and antifungal evaluation of the products. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 6, p. 2132–2140, doi:10.1016/j.ejmech.2011.02.066, 2011.

HERNÁN-GÓMEZ, A. et al. Organozinc pivalate reagents: segregation, solubility, stabilization, and structural insights. **Angewandte Chemie International English**, v. 53, n. 10, p. 2706–10, doi:10.1002/anie.201309841, 2014.

ITO, M.; KIBAYASHI, C. An alternative enantioselective total synthesis of (+)-monomorphine I. **Tetrahedron Letters**, v. 31, n. 35, p. 5065–5068, doi:10.1016/S0040-4039(00)97807-9, 1990.

JAMES, D. a. et al. Conjugated indole-imidazole derivatives displaying cytotoxicity against multidrug resistant cancer cell lines. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 19, p. 5164–5168, doi:10.1016/j.bmcl.2006.07.020, 2006.

JENSEN, A. E. et al. Preparation and Reactions of Functionalized Arylmagnesium Reagents. **Synthesis**, v. 2002, n. 04, p. 565–569, doi:10.1055/s-2002-20955, 2002.

JOHANSSON SEECHURN, C. C. C. et al. Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize. **Angewandte Chemie International English**, v. 51, n. 21, p. 5062–85, doi:10.1002/anie.201107017, 2012.

JOULE, J. A.; MILLES, K. **Heterocyclic Chemistry**, 5^a Ed., Chichester: Blackwell Publishing, 2010.

KADIYALA, R. R. et al. Computed CH acidity of biaryl compounds and their deprotonative metalation by using a mixed lithium/zinc-TMP base. **Chemistry - A European Journal**, v. 19, n. 24, p. 7944–60, doi:10.1002/chem.201300552, 2013.

KATRITZKY, A. R.; RAMSDEN, C. A.; JOULE, J. A.; ZHDANKIN, V. V. **Handbook of Heterocyclic Chemistry**, 3^a Ed.; Oxford: Elsevier, 2010.

KATRITZKY, A. R.; RESS, C. W. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**, vol. 4, Oxford: Pergamon Press, 1984.

KEL'IN, A. V.; SROMEK, A. W.; GEVORGYAN, V. A. Novel Cu-Assisted Cycloisomerization of Alkynyl Imines: Efficient Synthesis of Pyrroles and Pyrrole-Containing Heterocycles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 9, p. 2074–2075, doi:10.1021/ja0058684, 2001.

KIM, E. et al. Combinatorial discovery of full-color-tunable emissive fluorescent probes using a single core skeleton, 1,2-dihydropyrrolo[3,4-beta]indolizin-3-one. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 37, p. 12206–7, doi:10.1021/ja8020268, 2008.

KIM, I. et al. Expedient synthesis of indolizine derivatives via iodine mediated 5-endo-dig cyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 6863–6867, doi:10.1016/j.tetlet.2007.07.180, 2007.

KIM, I. et al. A Highly Efficient Catalyst-Free Cycloisomerization Approach to Indolizinones. **Synlett**, v. 2008, n. 15, p. 2334–2338, doi:10.1055/s-2008-1078022, 2008.

KIM, K.; KIM, I. Diversity-oriented construction of highly substituted indolizinones. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 12, n. 3, p. 379–82, doi:10.1021/cc100015k, 2010.

KIM, Y. J. et al. Structure and reactivity of lithium diisopropylamide (LDA) in hydrocarbon solutions. Formation of unsolvated ketone, ester, and carboxamide enolates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 14, p. 4435–4439, doi:10.1021/jo00014a019, 1991.

KITADOKORO, K. et al. Crystal Structure of Human Secretory Phospholipase A₂-IIA Complex with the Potent Indolizine Inhibitor 120-1032 1. **The Journal of Biochemistry**, v. 123, n. 4, p. 619–623, 1998.

KLATT, T.; ROMAN, D. S.; et al. TMP-magnesium and TMP-zinc bases for the regioselective metalation of the cinnoline scaffold. **Organic Letters**, v. 16, n. 4, p. 1232–5, doi:10.1021/ol5001999, 2014.

KLATT, T.; MARKIEWICZ, J. T.; et al. Strategies to prepare and use functionalized organometallic reagents. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 10, p. 4253–69, doi:10.1021/jo500297r, 2014.

KNIGHT, D. W.; NOTT, A. P. The generation and chemistry of dianions derived from furancarboxylic acids. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 1125, doi:10.1039/p19810001125, 1981.

KNOCHEL, P. **Handbook of functionalized organometallics**, vol 1. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.

KNOCHEL, P. et al. Highly functionalized organomagnesium reagents prepared through halogen-metal exchange. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 42, n. 36, p. 4302–20, doi:10.1002/anie.200300579, 2003.

KOFINK, C. C.; KNOCHEL, P. Synthesis of functionalized diarylmethanes via a copper-catalyzed cross-coupling of arylmagnesium reagents with benzylic phosphates. **Organic Letters**, v. 8, n. 18, p. 4121–4, doi:10.1021/ol0616790, 2006.

KONDO, Y.; YOSHIDA, A. e SAKAMOTO, T. Magnesiumation of indoles with magnesium amide bases. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 19, p. 2331, doi:10.1039/p19960002331, 1996.

KOPP, F. e KNOCHEL, P. Iodine-Magnesium Exchange on Unprotected Imidazoles in the Presence of LiCl. **Synlett**, v. 2007, n. 6, p. 0980–0982, doi:10.1055/s-2007-970784, 2007.

KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides. **Angewandte Chemie International English**, v. 43, n. 25, p. 3333–6, doi:10.1002/anie.200454084, 2004.

KRASOVSKIY, A.; KRASOVSKAYA, V.; KNOCHEL, P. Mixed Mg/Li amides of the type $R_2NMgCl.LiCl$ as highly efficient bases for the regioselective generation of functionalized aryl and heteroaryl magnesium compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 18, p. 2958–2961, doi:10.1002/anie.200504024, 2006.

KRASOVSKIY, A.; STRAUB, B. F.; KNOCHEL, P. Highly efficient reagents for Br/Mg exchange. **Angewandte Chemie International English**, v. 45, n. 1, p. 159–62, doi:10.1002/anie.200502220, 2005.

KUCUKDISLI, M.; OPATZ, T. A Modular Synthesis of Polysubstituted Indolizines. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2012, n. 24, p. 4555–4564, doi:10.1002/ejoc.201200424, 2012.

KUCUKDISLI, M.; OPATZ, T. One-pot synthesis of polysubstituted indolizines by an addition/cycloaromatization sequence. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 13, p. 6670–6, doi:10.1021/jo400992n, 2013.

KUZNETSOV, A. G. et al. An Improved Synthesis of Some 5-Substituted Indolizines Using Regiospecific Lithiation. **Molecules**, v. 10, n. 9, p. 1074–1083, doi:10.3390/10091074, 2005.

KUZNETSOV, A. G.; BUSH, A. A.; BABAEV, E. V. Synthesis and reactivity of 5-Br(I)-indolizines and their parallel cross-coupling reactions. **Tetrahedron**, v. 64, n. 4, p. 749–756, doi:10.1016/j.tet.2007.11.017, 2008.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785–789, doi:10.1103/PhysRevB.37.785, 1988.

LEE, J. H.; KIM, I. Cycloaromatization approach to polysubstituted indolizines from 2-acetylpyrroles: decoration of the pyridine unit. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 3, p. 1283–8, doi:10.1021/jo302590a, 2013.

LERNER, D. A.; HOROWITZ, P. M.; EVLETH, E. M. Comparative photophysics of indolizine and related heterocyclics. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 81, n. 1, p. 12–17, doi:10.1021/j100516a004, 1977.

LEWIS, H. L.; BROWN, T. L. Association of alkyllithium compounds in hydrocarbon media. Alkyllithium-base interactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 92, n. 15, p. 4664–4670, doi:10.1021/ja00718a032, 1970.

LI, L.; CHUA, W. K. S. One-pot multistep synthesis of 3-aminoindolizine derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 12, p. 1392–1394, doi:10.1016/j.tetlet.2011.01.087, 2011.

LI, J. J.; GRIBBLE, G. W. **Palladium in Heterocyclic Chemistry – A Guide for the Synthetic Chemist**, 2^a Ed.; Oxford: Elsevier, 2007.

LI, Z.; CHERNYAK, D.; GEVORGYAN, V. Palladium-catalyzed carbonylative cyclization/arylation cascade for 2-aryloindolizine synthesis. **Organic Letters**, v. 14, n. 23, p. 6056–9, doi:10.1021/ol302947r, 2012.

LIN, W.; BARON, O.; KNOCHEL, P. Highly functionalized benzene syntheses by directed mono or multiple magnesiations with TMPMgCl.LiCl. **Organic Letters**, v. 8, n. 24, p. 5673–6, doi:10.1021/ol0625536, 2006.

LIN, W.; CHEN, L.; KNOCHEL, P. Preparation of functionalized 3,4-pyridynes via 2-magnesiated diaryl sulfonates. **Tetrahedron**, v. 63, n. 13, p. 2787–2797, doi:10.1016/j.tet.2007.01.027, 2007.

LINGALA, S. et al. Synthesis and comparative anti-tubercular activity of indolizine derivatives of isoniazid / pyrazinamide / ethionamide. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 6, n. 2, p. 128–131, 2011.

LIU, B. et al. Discovery of a full-color-tunable fluorescent core framework through direct C-H (hetero)arylation of N-heterocycles. **Chemistry - A European Journal**, v. 18, n. 6, p. 1599–603, doi:10.1002/chem.201103329, 2012.

LOCHMANN, L. Reaction of Organolithium Compounds with Alkali Metal Alkoxides – A Route to Superbases. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 6, p. 1115–1126, doi:doi/10.1002/(SICI)1099-0682(200006)2000:6<1115::AID-EJIC1115>3.0.CO;2-K, 2000.

MAO, Z. et al. One-pot multicomponent synthesis of polysubstituted indolizines. **Tetrahedron**, v. 68, n. 1, p. 85–91, doi:10.1016/j.tet.2011.10.083, 2012.

MARSAIS, F.; GRANGER, P.; QUEGUINER, G. Synthesis and structural study of 2,5-dihydropyridines. Competitive metalation of 2-fluoropyridine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n. 22, p. 4494–4497, doi:10.1021/jo00335a035, 1981.

MARSAIS, F.; QUEGUINER, G. Review on the metallation of π -deficient heteroaromatic compounds. **Tetrahedron**, v. 39, n. 12, p. 2009–2021, doi:10.1016/S0040-4020(01)91919-2, 1983.

MASTRORILLI, P.; MONOPOLI, A.; DELL'ANNA, M. M.; LATRONICO, M.; COTUGNO, P.; NACCI, A. **Topics in Organometallic Chemistry - Ionic Liquids in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions**, Berlin: Springer, doi: 10.1007/3418_2013_64, 2013.

MEDDA, S. et al. Phospholipid microspheres: a novel delivery mode for targeting antileishmanial agent in experimental leishmaniasis. **Journal of Drug Targeting**, v. 11, n. 2, p. 123–8, doi:10.1080/1061186031000119101, 2003.

MELZIG, L.; RAUHUT, C. B.; KNOCHER, P. 2,3-Functionalization of furans, benzofurans and thiophenes via magnesiation and sulfoxide-magnesium exchange. **Chemical communications**, n. 24, p. 3536–8, doi:10.1039/b907330b, 2009.

MICHAEL, J. P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 18, n. 5, p. 520–542, doi:10.1039/b005384h, 2001.

MILLER, R. E. et al. Combined directed ortho metalation-halogen dance (HD) synthetic strategies. HD-anionic ortho fries rearrangement and double HD sequences. **Organic Letters**, v. 12, n. 10, p. 2198–201, doi:10.1021/ol100493v, 2010.

MOLANDER, G. A.; KÖLLNER, C. Development of a Protocol for Eight- and Nine-Membered Ring Synthesis in the Annulation of sp^2 , sp^3 -Hybridized Organic Dihalides with Keto Esters. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 24, p. 8333–8339, doi:10.1021/jo001195w, 2000.

MONGIN, F. et al. Pyridine hydrochloride: a new reagent for the synthesis of o-chloro hydroxy derivatives in pyridine and quinoline series. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 37, p. 6695–6698, doi:10.1016/S0040-4039(96)01449-9, 1996.

MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 1: Metallation of pyridines, quinolines and carbolines. **Tetrahedron**, v. 57, n. 19, p. 4059–4090, doi:10.1016/S0040-4020(01)00100-4, 2001.

MONZON, G.; KNOCHER, P. Directed ortho- and meta-Magnesiation or Zincation of Polyfunctional Aryl Nonaflates. **Synlett**, v. 2010, n. 02, p. 304–308, doi:10.1055/s-0029-1219165, 2009.

MORITA, K.; SUZUKI, Z.; HIROSE, H. A Tertiary Phosphine-catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 41, n. 11, p. 2815–2815, doi:10.1246/bcsj.41.2815, 1968.

MOSRIN, M.; BOUDET, N.; KNOCHER, P. Regio- and chemoselective magnesiation of protected uracils and thiouracils using $TMPMgCl \cdot LiCl$ and $TMP(2)Mg \cdot 2LiCl$. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 6, n. 18, p. 3237–9, doi:10.1039/b812528g, 2008.

MOSRIN, M.; BRESSER, T.; KNOCHER, P. Regio- and chemoselective multiple functionalization of chloropyrazine derivatives. Application to the synthesis of coelenterazine. **Organic Letters**, v. 11, n. 15, p. 3406–9, doi:10.1021/ol901275n, 2009.

MOSRIN, M.; KNOCHEL, P. Regio- and chemoselective multiple functionalization of pyrimidine derivatives by selective magnesiations using $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. **Organic Letters**, v. 10, n. 12, p. 2497–500, doi:10.1021/ol800790g, 2008.

MULVEY, R. E. et al. Deprotonative metalation using ate compounds: Synergy, synthesis, and structure building. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 21, p. 3802–3824, doi:10.1002/anie.200604369, 2007.

MUTHUSARAVANAN, S. et al. Facile three-component domino reactions in the regioselective synthesis and antimycobacterial evaluation of novel indolizines and pyrrolo[2,1-a]isoquinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 49, p. 6439–6443, doi:10.1016/j.tetlet.2010.09.128, 2010.

NÄSMAN, J. H.; KOPOLA, N.; PENSAR, G. Tetramethyldiamido phosphate directed β -lithiation of a π -excessive heterocycle; d₂-synthon to 2-substituted butenolides. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 12, p. 1391–1394, doi:10.1016/S0040-4039(00)84267-7, 1986.

NATH, D. et al. Arylthio-metal exchange of α -arylthioalkanenitriles. **Organic Letters**, v. 16, n. 1, p. 62–5, doi:10.1021/ol403020s, 2014.

NEGISHI, E.; MEIJERE, A. **Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis**, New York, Wiley, 2002.

NEGISHI, E. Magical power of transition metals: past, present, and future (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International English**, v. 50, n. 30, p. 6738–64, doi:10.1002/anie.201101380, 2011.

NEGISHI, E.; HORN, D. E. VAN. Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 4. A novel approach to cross-coupling exemplified by the nickel-catalyzed reaction of alkenylzirconium derivatives with aryl halides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, n. 9, p. 3168–3170, doi:10.1021/ja00451a055, 1977.

NEGISHI, E.; KING, A. O.; OKUKADO, N. Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 42, n. 10, p. 1821–1823, doi:10.1021/jo00430a041, 1977.

OLOFSON, R. A.; DOUGHERTY, C. M. Lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide and related, strong, proton-specific bases. Evaluation in synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 2, p. 582–584, doi:10.1021/ja00783a045, 1973.

OOI, T.; UEMATSU, Y.; MARUOKA, K. New, improved procedure for the synthesis of structurally diverse N-spiro C₂-symmetric chiral quaternary ammonium bromides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 11, p. 4576–8, doi:10.1021/jo030032f, 2003.

OSLUND, R. C.; CERMAK, N.; GELB, M. H. Highly specific and broadly potent inhibitors of mammalian secreted phospholipases A₂. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 15, p. 4708–14, doi:10.1021/jm800422v, 2008.

OZAWA, F. **Em Synthesis of Organometallic Compounds – A Pratical Guide**; Komiya, S. Ed.: John Wiley & Sons: Chichester, 1997.

PARK, C. et al. Palladium-catalyzed arylation and heteroarylation of indolizines. **Organic Letters**, v. 6, n. 7, p. 1159–62, doi:10.1021/ol049866q, 2004.

PARKINS, A. W.; POLLER, R. C. **An Introduction to Organometallic Chemistry**. London: Macmillan, 1986.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, Oxford: Pergamon Press, 1980.

PETERSON, M. A.; MITCHELL, J. R. Efficient Preparation of 2-Bromo-6-lithiopyridine via Lithium–Bromine Exchange in Dichloromethane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 23, p. 8237–8239, doi:10.1021/jo971532+, 1997.

PILLER, F. M.; KNOCHEL, P. Regio- and chemoselective synthesis of fully substituted thiophenes. **Organic Letters**, v. 11, n. 2, p. 445–8, doi:10.1021/ol802513q, 2009.

PRÉVOST, C. The action of α -ethylenic bromides on organomagnesium bromides-collected results. **Bulletin de la Societe Chimique de France**, v.49, p. 1372-81, 1931.

PRICE, K. E. et al. Baylis-Hillman mechanism: a new interpretation in aprotic solvents. **Organic Letters**, v. 7, n. 1, p. 147–50, doi:10.1021/ol047739o, 2005.

PRZEWLOKA, T. et al. Application of DMF–methyl sulfate adduct in the regioselective synthesis of 3-acylated indolizines. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 33, p. 5739–5742, doi:10.1016/j.tetlet.2007.06.095, 2007.

RAPPOPORT, Z.; MAREK, I.; **The Chemistry of Organomagnesium Componds**, part 1, Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2008.

REICH, H. J. Role of organolithium aggregates and mixed aggregates in organolithium mechanisms. **Chemical Reviews**, v. 113, n. 9, p. 7130–78, doi:10.1021/cr400187u, 2013.

REN, H.; KNOCHEL, P. Regioselective functionalization of trisubstituted pyridines using a bromine-magnesium exchange. **Chemical Communications**, n. 7, p. 726–8, doi:10.1039/b515168f, 2006.

REN, H.; KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. Stereoselective preparation of functionalized acyclic alkenylmagnesium reagents using *i*-PrMgCl.LiCl. **Organic Letters**, v. 6, n. 23, p. 4215–7, doi:10.1021/ol048363h, 2004.

RENARD, M.; GUBIN, J. Metallation of 2-phenylindolizine. **Tetrahedron Letters**, v. 33, n. 31, p. 4433–4434, doi:10.1016/S0040-4039(00)60102-8, 1992.

ROBIETTE, R.; AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction: a computational investigation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 50, p. 15513–25, doi:10.1021/ja0717865, 2007.

ROHBOGNER, C. J.; CLOSOSKI, G. C.; KNOCHER, P. A general method for meta and para functionalization of arenes using TMP₂Mg₂ LiCl. **Angewandte Chemie International English**, v. 47, n. 8, p. 1503–7, doi:10.1002/anie.200703382, 2008.

ROHBOGNER, C. J.; WIRTH, S.; KNOCHER, P. Phosphorodiamidate-directed metalation of N-heterocycles using Mg- and Zn-TMP bases. **Organic Letters**, v. 12, n. 9, p. 1984–7, doi:10.1021/ol100453x, 2010.

ROTARU, A. V. et al. A Novel Coupling 1,3-Dipolar Cycloaddition Sequence as a Three-Component Approach to Highly Fluorescent Indolizines. **Helvetica Chimica Acta**, v. 88, n. 7, p. 1798–1812, doi:10.1002/hlca.200590141, 2005.

SAINSBURY, M. **Heterocyclic Chemistry**, Cambridge: RCS, 2001.

SCHLOSSER, M. **Organometallics in Synthesis – Third Manual**, New Jersey: JohnWiley & Sons, 2013.

SCHLOSSER, M. The Organometallic Approach to Molecular Diversity – Halogens as Helpers. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2001, n. 21, p. 3975–3984, doi:10.1002/1099-0690(200111)2001:21<3975::AID-EJOC3975>3.0.CO;2-#, 2001.

SCHLOSSER, M.; JUNG, H. C.; TAKAGISHI, S. Selective mono- or dimetalation of arenes by means of superbasic reagents. **Tetrahedron**, v. 46, n. 16, p. 5633–5648, doi:10.1016/S0040-4020(01)87763-2, 1990.

SCHLOSSER, M.; MONGIN, F. Pyridine elaboration through organometallic intermediates: regiochemical control and completeness. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 7, p. 1161–72, doi:10.1039/b706241a, 2007.

SCHNÜRCH, M. et al. Halogen dance reactions--a review. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 7, p. 1046–57, doi:10.1039/b607701n, 2007.

SEREGIN, I. V.; SCHAMMEL, A. W.; GEVORGYAN, V. Base- and ligand-free room-temperature synthesis of N-fused heteroaromatic compounds via the transition metal-catalyzed cycloisomerization protocol. **Organic Letters**, v. 9, n. 17, p. 3433–6, doi:10.1021/ol701464j, 2007.

SEREGIN, I. V.; GEVORGYAN, V. Gold-catalyzed 1,2-migration of silicon, tin, and germanium en route to C-2 substituted fused pyrrole-containing heterocycles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 37, p. 12050–12051, 2006.

SHEN, K. et al. What are the pK_a values of C–H bonds in aromatic heterocyclic compounds in DMSO? **Tetrahedron**, v. 63, n. 7, p. 1568–1576, doi:10.1016/j.tet.2006.12.032, 2007.

SHEN, Y.-M. et al. Synthesis and Emitting Properties of the Blue-Light Fluorophores Indolizino[3,4,5-ab]isoindole Derivatives. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2007, n. 22, p. 3718–3726, doi:10.1002/ejoc.200700250, 2007.

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

SIDDIQUI, N.; AHSAN, W. Triazole incorporated thiazoles as a new class of anticonvulsants: Design, synthesis and in vivo screening. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 4, p. 1536–1543, doi:10.1016/j.ejmech.2009.12.062, 2010.

SINHA, P.; KNOCHER, P. Preparation of Polyfunctional Tertiary Amines via the Electrophilic Amination of Arylmagnesium Compounds Using N -Chloroamines. **Synlett**, v. 2006, n. 19, p. 3304–3308, doi:10.1055/s-2006-951560, 2006.

SKATTEBØL, L.; JONES, E. R. H.; WHITING, M. C. 1-PHENYL-1-PENTEN-4-YN-3-OL. **Organic Syntheses**, v. 39, n. September, p. 56, doi:10.15227/orgsyn.039.0056, 1959.

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

SMITH, C. R. et al. Pt-catalyzed cyclization/1,2-migration for the synthesis of indolizines, pyrrolones, and indolizinones. **Organic Letters**, v. 9, n. 6, p. 1169–71, doi:10.1021/ol0701971, 2007.

SNÉGAROFF, K. et al. Deprotonative metalation of chloro- and bromopyridines using amido-based bimetallic species and regioselectivity-computed CH acidity relationships. **Chemistry - A European Journal**, v. 17, n. 47, p. 13284–97, doi:10.1002/chem.201101993, 2011.

SOTOMAYOR, N.; LETE, E. Aryl and Heteroaryllithium Compounds by Metal - Halogen Exchange. Synthesis of Carbocyclic and Heterocyclic Systems. **Current Organic Chemistry**, v. 7, n. 3, p. 275–300, doi:10.2174/1385272033372987, 2003.

SOUZA, R. O. M. A. De; MIRANDA, L. S. de M. e. Irradiação de micro-ondas aplicada à síntese orgânica: uma história de sucesso no Brasil. **Química Nova**, v. 34, n. 3, p. 497–506, doi:10.1590/S0100-40422011000300023, 2011.

STAUBITZ, A.; DOHLE, W.; KNOCHER, P. Expeditious Functionalization of Quinolines in Positions 2 and 8 via Polyfunctional Aryl- and Heteroarylmagnesium Intermediates. **Synthesis**, n. 2, p. 0233–0242, doi:10.1055/s-2003-36828, 2003.

STEPHENS, P. J. et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 45, p. 11623–11627, doi:10.1021/j100096a001, 1994.

SURPATEANU, G. G. et al. Photochemical behaviour upon the inclusion for some volatile organic compounds in new fluorescent indolizine β -cyclodextrin sensors. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 185, n. 2-3, p. 312–320, doi:10.1016/j.jphotochem.2006.06.026, 2007.

TATAROV, A. et al. SEAr–SNAr couplings of indolizines and related pyrrole derivatives with superelectrophilic nitrobenzoxadiazoles. **Tetrahedron**, v. 66, n. 4, p. 995–1006, doi:10.1016/j.tet.2009.11.071, 2010.

THOMPSON, A. et al. Lithium Ephedrate-Mediated Addition of a Lithium Acetylide to a Ketone : Solution Structures and Relative Reactivities of Mixed Aggregates Underlying the High Enantioselectivities. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 9, p. 2028–2038, doi:S0002-7863(97)01379-6, 1998.

TOYOOKA, N.; ZHOU, D.; NEMOTO, H. Enantioselective syntheses of (-)- and (+)-monomorine I. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 12, p. 4575–7, doi:10.1021/jo800593n, 2008.

TROLL, T.; BECKEL, H.; LENTNER-BÖHM, C. Electrochemical synthesis of substituted indolizines; UV and fluorescence spectra. **Tetrahedron**, v. 53, n. 1, p. 81–90, doi:10.1016/S0040-4020(96)00954-4, 1997.

TSUJI, J. **Palladium Reagents and Catalysts - New Perspectives for the 21st Century**, 2^a Ed.; Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2004.

TURCK, A.; PLÉ, N.; QUÉGUINER, G. Metalation of diazines. **Heterocycles**, v. 37, n. 3, p. 2149-72, doi: 10.3987/REV-93-SR20, 1994.

TURCK, A. et al. On the metalation of 3-substituted and 3,6-disubstituted pyridazines. **Tetrahedron**, v. 49, n. 3, p. 599–606, doi:10.1016/S0040-4020(01)86263-3, 1993.

TURCK, A. et al. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 2: Metallation of pyrimidines, pyrazines, pyridazines and benzodiazines. **Tetrahedron**, v. 57, n. 21, p. 4489–4505, doi:10.1016/S0040-4020(01)00225-3, 2001.

TUTINO, F.; PAPEO, G.; QUARTIERI, F. Acid catalyzed halogen dance on deactivated pyrroles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 47, p. 112–117, doi:10.1002/jhet.276, 2010.

UENO, T. et al. Mechanism-based molecular design of highly selective fluorescence probes for nitrate stress. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 33, p. 10640–1, doi:10.1021/ja061972v, 2006.

UNSINN, A.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. Directed Magnesiumation of Polyhaloaromatics using the Tetramethylpiperidylmagnesium Reagents TMP2Mg·2 LiCl and TMPMgCl·LiCl. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 355, n. 8, p. 1553–1560, doi:10.1002/adsc.201300185, 2013.

VASILESCU, M. et al. Spectrophotometric Characteristics of New Pyridylindolizine Derivatives Solutions. **Journal of Fluorescence**, v. 16, n. 5, p. 631–639, doi:10.1007/s10895-006-0114-8, 2006.

VLAHOVICI, A.; ANDREI, M.; DRUȚĂ, I. A study of the dimethyl 3-benzoyl-5(2'-pyridyl)-indolisine-1,2-dicarboxylate exciplexes with alcohols. **Journal of Luminescence**, v. 96, n. 2-4, p. 279–285, doi:10.1016/S0022-2313(01)00226-5, 2002.

WADA, A.; YAMAMOTO, J.; KANATOMO, S. Synthesis of 5-substituted pyrimidines through ortho-directed lithiation reactions. **Heterocycles**, v. 26, p. 585-9, doi: 10.3987/R-1987-03-0585, 1987.

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

WANG, X. et al. Selective monolithiation of 2,5-dibromopyridine with butyllithium. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 22, p. 4335–4338, doi:10.1016/S0040-4039(00)00664-X, 2000.

WANG, Y. et al. A new indolizinone from *Polygonatum kingianum*. **Planta Medica**, v. 69, n. 11, p. 1066–8, doi:10.1055/s-2003-45160, 2003.

WATERS, S. P. et al. Total synthesis of (-)-scabronine G, an inducer of neurotrophic factor production. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 39, p. 13514–5, doi:10.1021/ja055220x, 2005.

WEIDE, T. et al. 3-Substituted indolizine-1-carbonitrile derivatives as phosphatase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 1, p. 59–63, doi:10.1016/j.bmcl.2005.09.051, 2006.

WHISLER, M. C. et al. Beyond thermodynamic acidity: a perspective on the complex-induced proximity effect (CIPE) in deprotonation reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 17, p. 2206–25, doi:10.1002/anie.200300590, 2004.

WITTIG, G. Komplexbildung und Reaktivität in der metallorganischen Chemie. **Angewandte Chemie**, v. 70, n. 3, p. 65–71, doi:10.1002/ange.19580700302, 1958.

WITTIG, G.; FUHRMANN, G. Über das Verhalten der halogenierten Anisole gegen Phenyl-lithium (V. Mitteil. über die Reaktionsweise des Phenyl-lithiums). **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 73, n. 11, p. 1197–1218, doi:10.1002/cber.19400731114, 1940.

WITTIG, G.; POCKELS, U.; DRÖGE, H. Über die Austauschbarkeit von aromatisch gebundenem Wasserstoff gegen Lithium mittels Phenyl-lithiums. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 71, n. 9, p. 1903–1912, doi:10.1002/cber.19380710922, 1938.

WUNDERLICH, S. H. et al. Scaleable Preparation of Functionalized Organometallics via Directed Ortho Metalation Using Mg- and Zn-Amide Bases. **Organic Process Research & Development**, v. 14, n. 2, p. 339–345, doi:10.1021/op9002888, 2010.

XIA, J.; WANG, X.; YOU, S. Synthesis of biindolizines through highly regioselective palladium-catalyzed C-H functionalization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 1, p. 456–8, doi:10.1021/jo802227u, 2009.

XIA, J.; YOU, S. Synthesis of 3-haloindolizines by copper(II) halide mediated direct functionalization of indolizines. **Organic Letters**, v. 11, n. 5, p. 1187–90, doi:10.1021/ol9000872, 2009.

YAN, B. et al. Highly efficient synthesis of functionalized indolizines and indolizinones by copper-catalyzed cycloisomerizations of propargylic pyridines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 20, p. 7783–6, doi:10.1021/jo070983j, 2007.

YAN, B.; LIU, Y. Gold-catalyzed multicomponent synthesis of aminoindolizines from aldehydes, amines, and alkynes under solvent-free conditions or in water. **Organic Letters**, v. 9, n. 21, p. 4323–6, doi:10.1021/ol701886e, 2007.

YANG, B. et al. New routes for the synthesis of fused pyrrole scaffolds through transition metal-free tandem reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 45, p. 5994–5997, doi:10.1016/j.tetlet.2013.08.060, 2013.

YANG, Y.; CHENG, K.; ZHANG, Y. Highly regioselective palladium-catalyzed oxidative coupling of indolizines and vinylarenes via C-H bond cleavage. **Organic Letters**, v. 11, n. 24, p. 5606–9, doi:10.1021/ol902315w, 2009.

ZHANG, L. et al. A Novel and Practical Synthesis of 3-Unsubstituted Indolizines. **Synthesis**, v. 2000, n. 12, p. 1733–1737, doi:10.1055/s-2000-8195, 2000.