

A Síntese Fluorosa Assistida por Micro-ondas

Eifler-Lima, V. L.;^{a,*} Amaral, P. A.^b

Rev. Virtual Quim., 2010, 2 (4), 298-307. Data de publicação na Web: 9 de fevereiro de 2011

<http://www.uff.br/rvq>

The Use of Microwave Irradiation in the Fluorous Synthesis

Abstract: Fluorous Synthesis employs perfluoroalkyl (Rf) chains as “phase tags” to improve the efficiency of the purification of reaction mixtures. This method allied to microwave irradiation led to compounds in high yields and chemical diversity in shorter time. This manuscript presents the fluorous synthesis and explores the advantages of the microwave fluorous synthesis. Furthermore, some papers from the recent literature are quickly presented.

Keywords: combinatorial chemistry; fluorous synthesis; microwave irradiation.

Resumo

A Síntese Fluorosa emprega um suporte fluoroso solúvel (cadeias perfluoroalquiladas – Rf) para aumentar a eficiência da purificação das misturas de reação. Esta técnica aliada à irradiação com micro-ondas, geralmente, fornece compostos em maiores rendimentos e com grande diversidade química num curto espaço de tempo. Este manuscrito apresenta a síntese fluorosa e explora as suas vantagens quando assistida por micro-ondas. Em adição, algumas publicações da literatura recente são brevemente apresentadas.

Palavras-chave: Química combinatória; síntese fluorosa; irradiação com micro-ondas.

* LASOM - Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal. Universidade Federal do Rio Grande do Sul/UFRGS, Av. Ipiranga 2752, Porto Alegre/RS.

✉ veraeifler@ufrgs.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20100027](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20100027)

A Síntese Fluorosa Assistida por Micro-ondas

Vera Lucia Eifler-Lima^{a,*}, Patrícia A. Amaral^b

^a LASOM - Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal. Universidade Federal do Rio Grande do Sul/UFRGS, Av. Ipiranga 2752, Porto Alegre/RS, Brasil.

^b Universidade do Extremo Sul Catarinense/UNESC, Av. Universitária, 1105 - 88806-000. Criciúma/SC, Brasil.

[*veraeifler@ufrgs.br](mailto:veraeifler@ufrgs.br)

Recebido em 6 de janeiro de 2010. Aceito para publicação em 8 de fevereiro de 2011

1. Introdução à química combinatória
2. Conceito da síntese fluorosa
3. Repensando a síntese fluorosa
4. A interface entre a síntese em solução e a síntese em fase sólida
5. Alguns exemplos: síntese fluorosa assistida por micro-ondas
6. Conclusões

1. Introdução à química combinatória

A química combinatória ou síntese combinatória pode ser descrita como a preparação de uma grande variedade de compostos, de forma rápida, simultânea e eficaz, pela combinação racional de coleções de blocos de construção (*building blocks*). Cada conjunto de compostos recém-sintetizados é ligeiramente diferente do conjunto anterior.

A química combinatória foi iniciada nos anos 90 com a síntese de moléculas de baixo peso molecular, e acelerou a obtenção de coleções de moléculas (quimiotecas) com grande diversidade estrutural e alto grau de pureza para a rápida avaliação *in vitro*, geralmente empregando-se *High Throughput Screening (HTS)*.¹

A química combinatória engloba uma série de técnicas e métodos sempre com o objetivo de se descobrir compostos com potencial farmacológico importante (*hits*), que, a partir das estratégias usuais da química medicinal (bioisosterismo, hibridação molecular, dentre outras) pode desenvolver novos candidatos a fármacos. O objetivo da química combinatória não consiste em descobrir fármacos e

sim hits, embora o *Sorafenib** tenha sido descoberto empregando-se esta metodologia. A partir deste entendimento, nos dias atuais esta tecnologia é vista com mais clareza e usada com mais astúcia, o que permite uma evolução nos métodos utilizados para a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos.

Desde as primeiras sínteses de benzodiazepínicos, em que se empregou a Síntese Orgânica em Fase Sólida (SOFS)², foram desenvolvidas novas rotas de síntese, caracterização e purificação de produtos, criação de novos suportes sólidos, novos equipamentos, bem como o aumento de escala. Atualmente, a SOFS é uma técnica muito empregada tanto no meio acadêmico quanto industrial, mesmo que ainda existam problemas relacionados ao monitoramento e à adaptação de algumas reações.³

Entre as novas estratégias de síntese, a Síntese em Fase Fluorosa (SFF) emergiu como uma alternativa à síntese clássica em solução ou mesmo à síntese em fase sólida, pois ela reúne as vantagens destes dois métodos. As reações são feitas em solução, o que favorece o seu monitoramento, além da simplicidade de purificação dos intermediários e do produto final

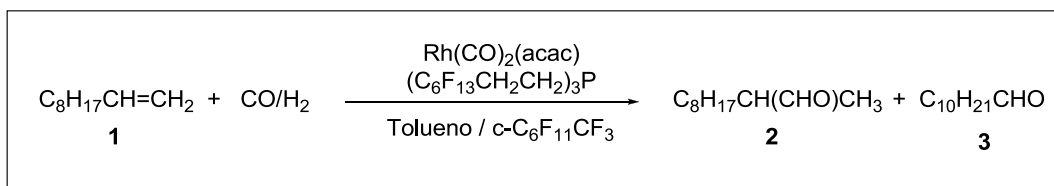
* Fármaco utilizado no tratamento do carcinoma de células renais e hepatocelular.

com o uso de um suporte perfluorado.⁴ Na síntese fluorosa, utilizam-se solventes perfluoroalquilados (Rf) aos quais o substrato é ligado temporariamente e liberado em uma etapa posterior.

A separação dos componentes da mistura de reação é feita utilizando extração líquido/líquido, que pode ser bifásica (fluorosa-água) ou trifásica (fluorosa-orgânica, fluorosa-aquosa e fluorosa-orgânica-aquosa), ou ainda por cromatografia, com o emprego de sílica altamente fluorada.

2. Conceito da síntese fluorosa

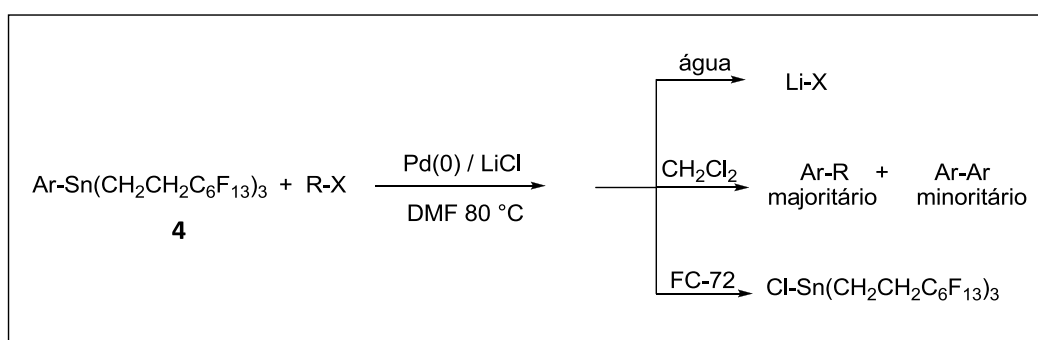
Foi como "catálise fluorosa bifásica" que a **SFF** foi apresentada à comunidade científica em 1994, graças aos trabalhos de Horváth e Rábai (Esquema 1).⁵



Esquema 1. Reação de hidroformilação. Primeira síntese fluorosa por Horváth e Rábai

Estes autores demonstraram através de uma reação de hidroformilação, que a utilização conjunta de uma mistura bifásica tolueno-solvente fluorado e de uma fosfina "altamente fluorada" mostrou-se bastante eficaz, pois além de facilitar a purificação dos produtos da reação, pode-se ainda reciclar o catalisador fluorado contido na fase fluorada. Este método permite trabalhar em catálise homogênea a quente, e após o resfriamento do meio de reação, os compostos orgânicos são extraídos da fase fluorada com um solvente orgânico.

Em 1996, a equipe do Professor Dennis P. Curran, em Pittsburgh nos EUA, percebeu a importância desta nova estratégia aplicando-a aos fundamentos da síntese combinatória em fase líquida. Com isso, publicou as primeiras sínteses em paralelo empregando um reagente fluorado com o objetivo de facilitar as etapas de purificação. Em um de seus primeiros trabalhos, Curran e col. sintetizaram uma quimioteca de 15 compostos *via* acoplamento de *Stille*, utilizando um derivado organoestanho "altamente fluorado" (Esquema 2).⁶



Esquema 2. Acoplamento de Stille, utilizando derivado organoestanho "altamente fluorado". Síntese do Professor Dennis P. Curran de 1996

Após evaporação dos solventes, uma etapa de extração trifásica água/diclorometano/FC-72 (mistura de fluoro-hexanos) elimina os sais e os derivados altamente fluorados de cloreto de estanho da fase fluorosa. Estes últimos podem, em seguida, serem reciclados e reutilizados. Os compostos orgânicos são enfim extraídos seletivamente pela fase orgânica.

O caminho para a síntese combinatória fluorosa foi então aberto, e, em 1997, a equipe do Prof. Curran propôs o conceito de "síntese fluorosa".⁷ Diferentes abordagens foram introduzidas,⁸ empregando um composto "altamente fluorado" como reagente, removedores de subprodutos ou do substrato que estava em excesso ou não reagiu, e grupos

protetores.

A utilização de um produto de partida altamente fluorado expandiu-se rapidamente devido à sua analogia com a síntese em fase sólida, uma vez que existe igualmente a possibilidade de serem realizadas

sínteses multi-etapas que, após uma clivagem terminal para eliminar as cadeias fluoradas, fornece os produtos finais com excelente pureza (>90 %) (Fig. 1).⁹

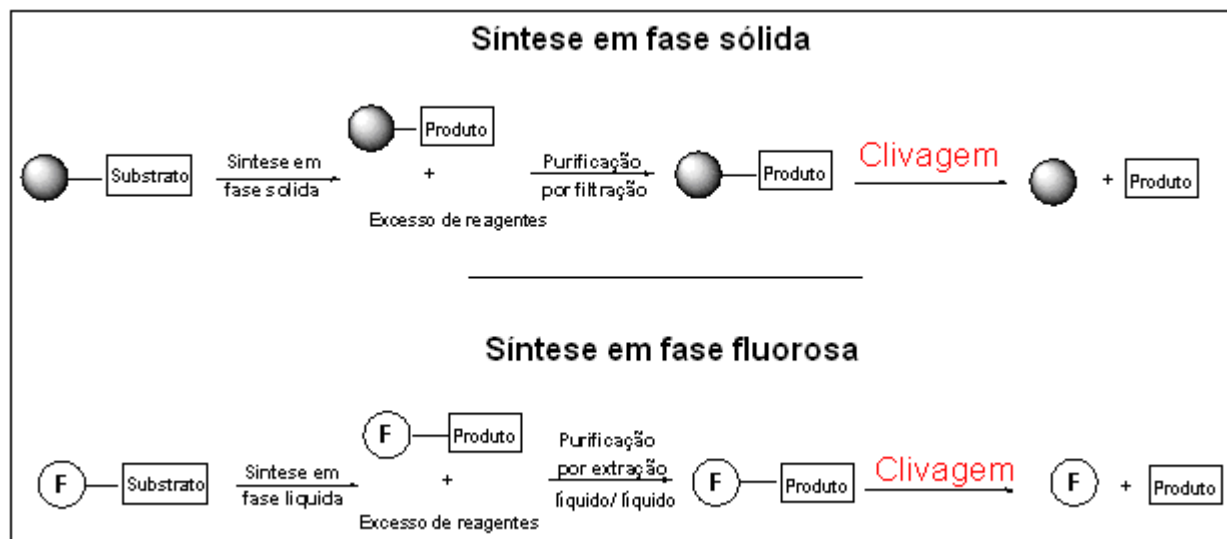


Figura 1: Analogia entre as sínteses em fase sólida e em fase fluorosa

Até 1999, todas as sínteses fluorosas relacionavam-se a um composto "altamente fluorado", contendo uma forte proporção de flúor como indispensável para separar os compostos por extração líquido-líquido. Contudo, quanto maior o número de átomos de flúor no suporte, menor a solubilidade dos compostos fluorados nos solventes orgânicos, sendo, às vezes, necessário utilizar solventes fluorados ou híbridos como o trifluorbenzeno, ou ainda efetuar as reações em equipamentos de micro-ondas^{10a} para que as mesmas sejam feitas em meio homogêneo.

A utilização de compostos altamente fluorados requer em geral, uma fase de adaptação das condições de reação descritas na literatura. A utilização simultânea de compostos "fracamente fluorados" e de uma sílica fluorada é atualmente uma solução para estes inconvenientes, sendo a estratégia mais empregada na síntese fluorosa.

3. Repensando a Síntese Fluorosa

Os compostos ditos "fracamente fluorados" (C₃F₇, C₆F₁₃ ou C₈F₁₇) são solúveis na maior parte dos solventes orgânicos e permitem que as reações sejam realizadas em meio homogêneo (à temperatura

ambiente se necessário e sem solvente fluorado) com todas as vantagens em termos de cinética de reação e de análises dos intermediários. Portanto, são adequados para a obtenção de moléculas com fins terapêuticos.

A fraca proporção de flúor não permite, entretanto, a purificação por extração líquido/líquido. Foi com a aplicação da extração em fase sólida (SPE, *Solid Phase Extraction*), usando sílica fluorada, que a utilização da síntese fluorosa se desenvolveu.⁴ A SPE foi eficaz para separar de maneira fácil e rápida a mistura de reação em frações fluoradas e não-fluoradas,

A sílica fluorada (Fig. 2) possui uma grande afinidade pelas cadeias perfluoroalquila.^{10b} Os compostos fluorados são retidos seletivamente em relação aos compostos não fluorados graças às fortes interações flúor-flúor entre eles e a sílica fluorada. Na maior parte das vezes, emprega-se fase reversa, e a separação pode ser efetuada em dois tempos por simples filtração a vácuo (Extração em Fase Sólida Fluorosa: EFSF). Primeiramente, uma mistura de eluentes ditos "fluorofóbicos" (habitualmente uma mistura de MeOH/água, 5 a 25 % de água) elui especificamente os compostos não fluorados, para em seguida um solvente dito "fluorofílico" (MeOH, MeCN, THF, Et₂O) eluir os compostos fluorados. Desta maneira, a fração desejada é concentrada e o produto

é isolado e caracterizado.

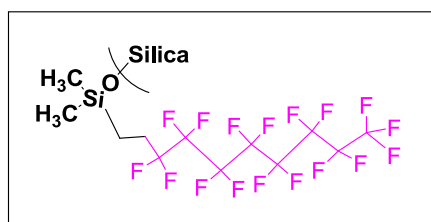


Figura 2: Estrutura da sílica fluorada

Essa técnica de separação é facilmente automatizada, sendo aplicada na síntese em paralelo em fase fluorosa. A sílica fluorada evita a utilização de solvente fluorado (muitas vezes de custo elevado), é estável e pode ser reutilizada.¹¹

Além disso, a possibilidade de separar por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) uma mistura de compostos fracamente fluorados, contendo cadeias perfluoroalquilas de diferentes tamanhos, levou ao desenvolvimento da síntese fluorosa em mistura (*Fluorous Mixture Synthesis*).¹²

4. A interface entre a síntese em solução e a síntese em fase sólida

A síntese fluorosa é apresentada por seus criadores como “uma síntese em solução, se aproximando em muito da síntese em fase sólida de um ponto de vista conceitual, mas se afastando fortemente dela do ponto de vista experimental”.¹³ As cadeias perfluoroalquilas podem ser comparadas às microesferas das resinas da SOFS, pois seu papel é “marcar” os compostos com o objetivo de facilitar sua purificação. Contudo, as técnicas de manipulação dos compostos “marcados” por uma cadeia perfluoroalquila e de compostos acoplados a um suporte sólido diferem enormemente.

O caráter líquido ou solúvel dos “marcadores” fluorados permite trabalhar em fase homogênea, com ausência de solventes, e a purificação dos compostos pode, em consequência, ser efetuada com as técnicas usuais da síntese em solução (extração, cromatografia, cristalização, destilação), empregando um solvente orgânico ou uma sílica fluorada. Esta tecnologia reúne, ao mesmo tempo, as vantagens da síntese clássica em solução e da síntese em fase sólida (Tabela 1), constituindo uma alternativa para a química combinatória.

Tabela 1 - Comparação das principais características das sínteses em solução, em fase sólida e em fase fluorosa.

Características	em solução	Síntese em fase sólida	fluorosa
Cinética de reação favorável	☺	☺☺	☺
Facilidade de adaptação dos métodos descritos na literatura	☺	☺	
Ampla espectro de reações	☺	☺	☺
Monitoramento das reações (CCD, RMN, HPLC, IV)	☺		☺
Facilidade de aumento de escala	☺		☺
Purificação facilitada		☺☺	☺
Utilização de excesso de reagentes		☺☺	☺
Possibilidade de automação		☺☺	☺
Síntese de misturas		☺	☺
Baixo custo	☺		

☺ pontos positivos ; ☺☺ pontos muito positivos

No entanto, ela apresenta alguns inconvenientes ligados notadamente ao efeito retirador de elétrons do flúor, suscetível de modificar a reatividade de certos grupos, e ao custo ainda relativamente elevado dos compostos fluorados e da sílica fluorada. Estes problemas, contudo não impediram seu

desenvolvimento, e após 1999 numerosas publicações descrevem a síntese de quimiotecas obtidas por síntese fluorosa, a partir de substratos fracamente fluorados.¹⁴

O termo síntese fluorosa é atualmente utilizado para designar o conjunto de técnicas empregando um

composto fluorado, técnica que na sua origem foi relacionada à conversão de um substrato de partida fluorado em produto fluorado, em analogia à síntese em fase sólida. A denominação dessas técnicas ainda não é consensual. Desta maneira, para evitar confusões, e em comparação com as sínteses em solução e em fase sólida, nos pareceu judicioso reagrupar todas estas técnicas sob o termo "**síntese em fase fluorosa**" onde se emprega um material de partida fracamente fluorado usando sílica fluorada para a separação (SPE).

O grande impacto que esta metodologia provocou é claramente ilustrado pelo aparecimento, desde seu surgimento, de mais de 500 publicações sobre o assunto. As moléculas fluoradas disponíveis no mercado não cessam de se multiplicar e se diversificar, dando assim lugar à adaptação de numerosas reações em fase fluorosa, inclusive reações de compostos organometálicos (Heck, Suzuki, etc).¹⁵

Outra característica importante da síntese fluorosa, é a possibilidade de ser combinada com outros métodos como a síntese em fase sólida, reações empregando CO₂ supercrítico e irradiações com micro-ondas.^{4b}

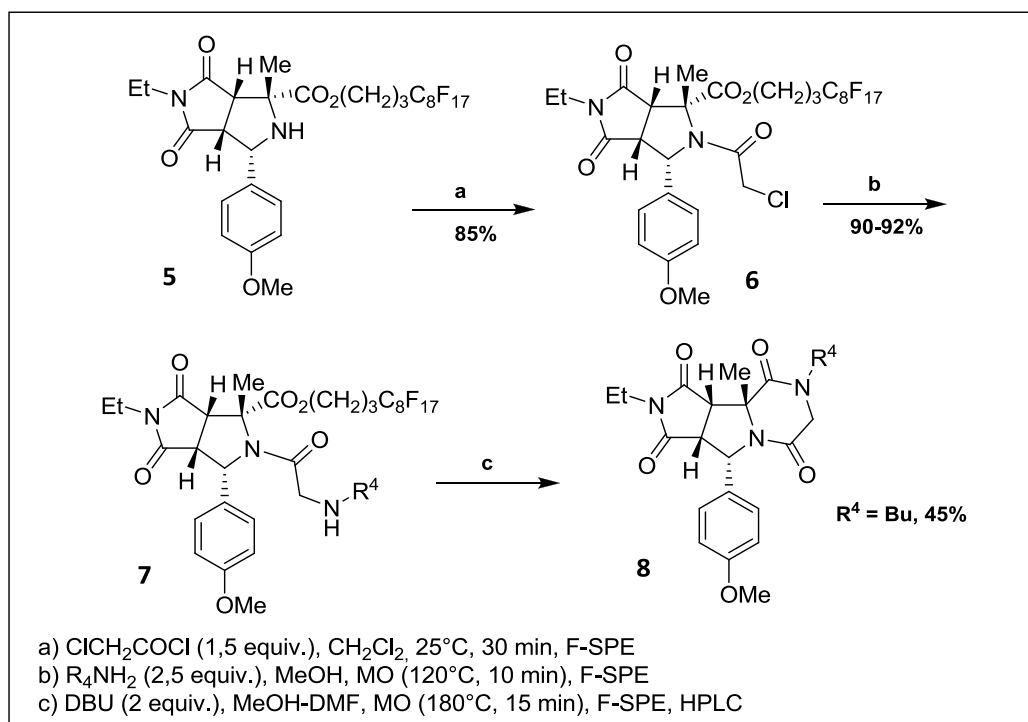
O uso das irradiações com micro-ondas em síntese orgânica tem sido amplamente empregado para reduzir tempo de reação, e aumentar os rendimentos ou a seletividade. Progressos vêm sendo feitos nesta área, inclusive sua extensão à síntese em fase sólida e

à síntese fluorosa.¹¹ A seguir, exemplifica-se o uso e a grande aplicação destes dois métodos com algumas publicações recentes descritas na literatura para a síntese de compostos de estruturas variadas.

5. Alguns exemplos: Síntese fluorosa assistida por micro-ondas

A síntese fluorosa de sistemas tri- e tetracíclicos foi realizada por Zhan e col. empregando síntese fluorosa assistida por irradiação com micro-ondas.¹⁶ Estes autores obtiveram anéis fundidos de hidantoínas, piperazinodionas e benzodiazepinas em curtos períodos de reação, como pode ser exemplificado para a síntese da piperazinodiona (Esquema 3).

A síntese começa com a *N*-acilação de **5** com ClCH₂COCl (etapa a), seguido de ataque nucleofílico com diferentes aminas (etapa b) para fornecer o intermediário perfluorado **7**, em rendimento de 92%. A clivagem da fase fluorada e a ciclização do produto foram realizadas com 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBU) sob irradiação com micro-ondas, fornecendo o produto **8** em 45% de rendimento. Este trabalho demonstrou a potencialidade da síntese fluorosa para a preparação de heterociclos consagrados e de interesse farmacológico.

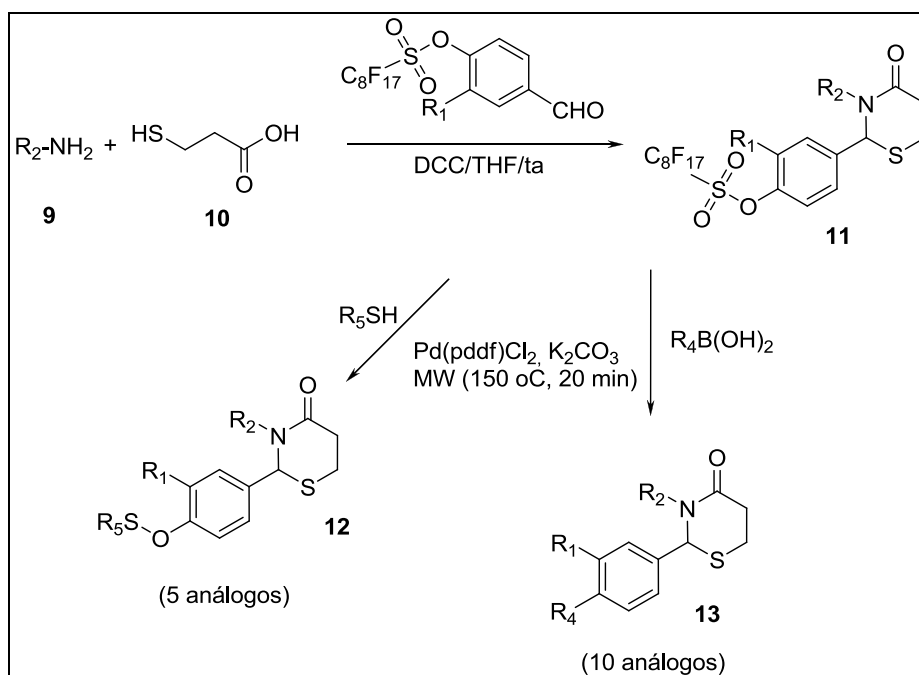


Esquema 3. Síntese fluorosa assistida por micro-ondas de sistemas heterociclos tricíclicos

Reações multicomponentes (RMC) são atualmente bastante empregadas em química combinatória em função de sua versatilidade. Muitos trabalhos aliando a síntese fluorosa com RMC podem ser encontrados na literatura.¹⁷ Um dos reagentes é acoplado à fase fluorosa e o produto removido ao final da síntese é facilmente purificado por extração fluorosa em fase sólida (F-SPE).

Um exemplo é a síntese de 2-aryl-4-tiazinanonas publicada por Zhou e col. recentemente (esquema

4).¹⁸ Nessa síntese, um aldeído perfluorado aromático reage com amina **9** e o ácido B- mercapto acético **10**, a temperatura ambiente, para formar a tiazinanona perfluorada **11**. Posteriormente **11** reage, em condições de Suzuki e sob irradiação com micro-ondas (150°C, 20 min.), com diferentes ácidos borônicos para formar as quimiotecas de **12** (5 análogos) e de **13** (10 análogos).

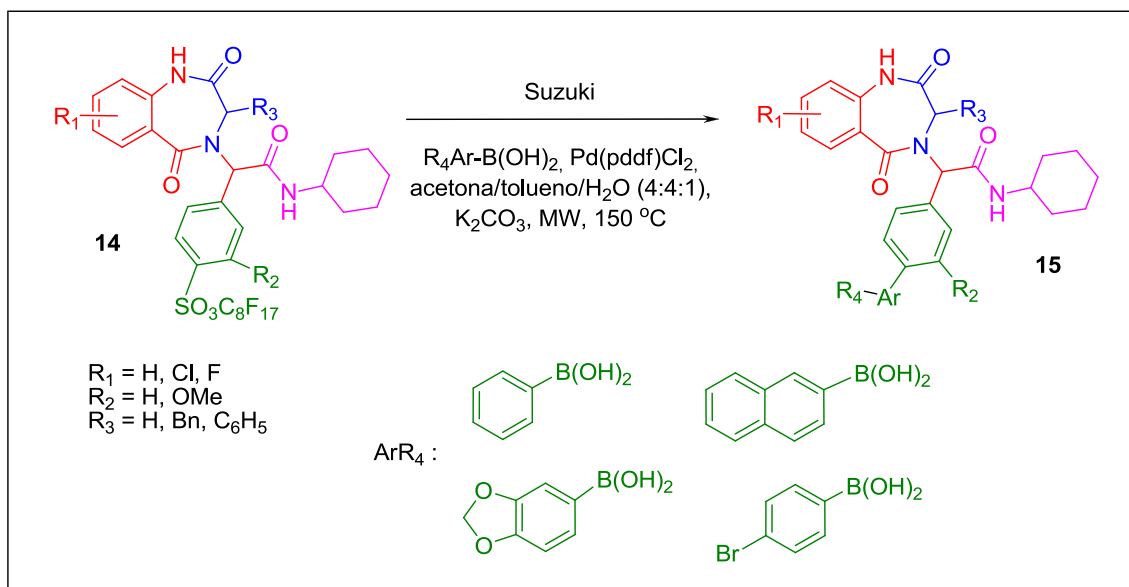


Esquema 4. Síntese de 2-aryl-4-tiazinanonas

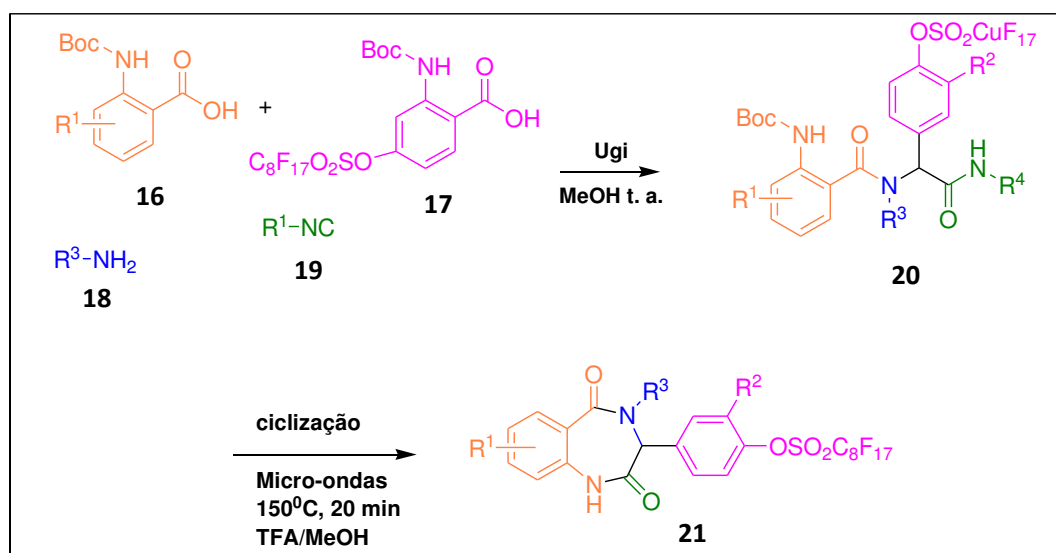
Outro exemplo do uso da reação de Suzuki foi a eliminação da fase fluorosa sob irradiação com micro-ondas, relatado por Liu e col.¹⁹ O esquema 5 mostra a última etapa da síntese de diversas benzodiazepinas **15** onde a fase fluorosa foi eliminada com o uso de diversos ácidos borônicos numa temperatura de 150°C. Com o uso da reação de Suzuki os autores exploraram a introdução de diversos substituintes para estudos posteriores de relação estrutura-atividade (SAR - *Structure-activity relationship*), demonstrando a aplicabilidade do método em química medicinal.

Zhou e col. sintetizaram em paralelo uma quimioteca de 1,4-benzodiazepinas-2,5-dionas

combinando síntese fluorosa e irradiação com micro-ondas¹⁸ (Esquema 6). A estratégia escolhida por estes autores foi a reação multicomponente de Ugi empregando os seguintes reagentes: ácidos antranílicos *N*-Boc-protetidos **16**, derivado de benzaldeído fluorado **17**, aminas **18** e isocianeto de cicloexila ou isocianoacetato de metila **19** a temperatura ambiente. A reação em micro-ondas foi empregada para a ciclização e formação do anel benzodiazepínico **21**. Este trabalho demonstra mais uma vez a grande aplicabilidade da associação das reações multicomponentes, síntese fluorosa e irradiação com micro-ondas em química medicinal.



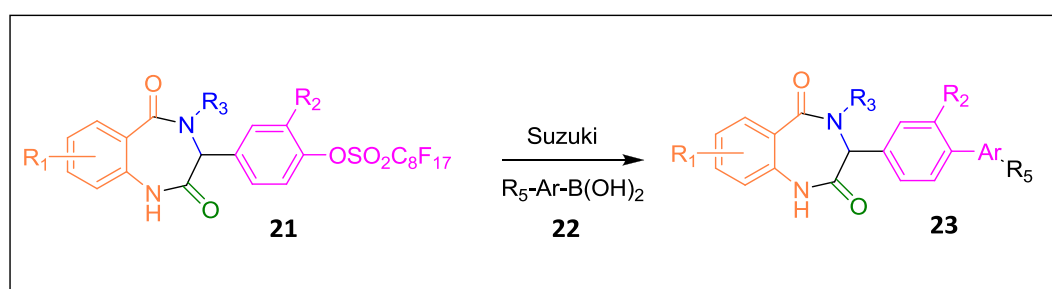
Esquema 5. Síntese de benzodiazepinas



Esquema 6. Síntese de 1,4-benzodiazepinas-2,5-dionas

Reações de acoplamento de Suzuki foram feitas com o emprego de irradiação com micro-ondas para a remoção da cadeia fluorada (Esquema 7).¹⁸ Esta estratégia de clivagem do suporte fluoroso permitiu

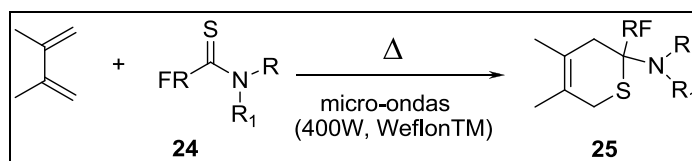
que os autores, com a introdução de um grupo biarila ao final da síntese, a criação de um quarto ponto de diversidade química na quimioteca sintetizada.



Esquema 7. Eliminação da fase fluorosa através de acoplamento de Suzuki

Mikhilichenko e col. mostraram o primeiro exemplo de reações hetero-Diels Alder entre tioamidas alifáticas perfluoradas e 2,3-dimetilbutadieno (Esquema 8). A reação foi realizada

a 180°C durante 3 h, numa potência de 400 W em Weflon™ (reator de micro-ondas apropriado para reações orgânicas).²¹



Esquema 8. Reação hetero-Diels Alder fluorosa

6. Conclusões

O uso da irradiação com micro-ondas nas reações químicas popularizou-se muito nos últimos anos, e é uma excelente ferramenta para a síntese fluorosa. Comparada ao aquecimento convencional, o aquecimento utilizando irradiação com micro-ondas acelera os tempos de reação, geralmente aumenta os rendimentos e a seletividade de reações, entre outras vantagens. O uso simultâneo destas duas metodologias poupa tempo e, frequentemente, simplifica o trabalho experimental, permitindo usar seletivamente os blocos de construção para a obtenção de diferentes classes de compostos em um curto espaço de tempo.

Referências Bibliográficas

- (a) Fenniri, H., ed.; *Combinatorial Chemistry: Practical Approach.*; Oxford University Press: Oxford, 2000 (b) Dias, R. L. A.; Correa, A. G. *Quim. Nova.* **2001**, *24*, 236. [CrossRef]
- Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149. [CrossRef].
- Dolle, R. E.; Le Bourdonnec, B.; Goodman, A. J.; Morales, G. A.; Thomas, C. J.; Zhang, W. *J. Comb. Chem.*, **2008**, *10*, 753. [CrossRef] [PubMed]
- (a) Curran D. P. *Aldrichim. Acta.* **2006**, *39*, 3; [Link] (b) Zhang, W. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2531; [CrossRef] [PubMed] (c) Curran, D. P. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1649; [CrossRef] (d) Barthel-Rosa, L. P.; Gladysz, J. A. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190-192*, 587. [CrossRef]
- (a) Horváth, I. T.; Rábai, J. *Science* **1994**, *266*, 72; [CrossRef] [PubMed] (b) Hope, E. G; Stuart, A. M. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 75. [CrossRef]

- Curran, D. P.; Hoshino, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6480. [CrossRef] [PubMed]
- Studer, A.; Hadida, S.; Ferritto, R.; Kim, S. Y.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *Science* **1997**, *275*, 823. [CrossRef] [PubMed]
- Curran, D. P. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 432. [CrossRef]
- (a) Studer, A.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2917; [CrossRef] [PubMed] (b) Studer, A.; Curran, D. P. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 6681. [CrossRef]
- (a) Larhed, M.; Hoshino, M.; Hadida, S.; Curran, D. P.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5583; [CrossRef] (b) Curran D. P. *Synlett.* **2001**, 1488. [CrossRef]
- Zhang, W. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *266*, 145. [CrossRef] [PubMed]
- Jung, W. -H.; Guyenne, S.; Riesco-Fagundo, C.; Mancuso, J.; Nakamura, S.; Curran, D. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1130. [CrossRef] [PubMed]
- Zhang, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4475. [CrossRef]
- (a) Nagashima, T.; Zhang, W. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 942; [CrossRef] [PubMed] (b) Villard, A. L.; Warrington, B. H.; Ladlow, M. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 611; [CrossRef] [PubMed] (c) Wilcox, C. S.; Gudipati, V.; Lu, H.; Turkyilmaz, S.; Curran D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6938; [CrossRef] [PubMed] (d) Lu, Y.; Zhang, W. *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 91; [CrossRef] [PubMed] (e) Curran, D. P.; Moura-Letts, G.; Pohlman, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2423. [CrossRef] [PubMed]
- Chu, Q.; Henry, C.; Curran, D. P. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2453. [CrossRef] [PubMed]
- Zhang, W.; Lu, Y.; Chen, C. H.; Curran, D. P.; Geib, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2055. [CrossRef]

- ¹⁷ Zhang, W. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2007**, *10*, 219. [[CrossRef](#)]
- ¹⁸ Zhou, H.; Liu, A.; Li, X.; Ma, X.; Feng, W.; Zhang, W.; Yan, B. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁹ Liu, A.; Zhou, H.; Su, G.; Zhang, W.; Yan, B. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 1083. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Zhou, H.; Zhang, W.; Yan, B. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²¹ Mikhailichenko, S. S.; Bouillon, J.; Besson, T.; Shermolovich, Y. G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 990. [[CrossRef](#)]