

Artigo

Princípios Gerais de *ortho*-Litiação em Arilfosfinamidas**Bastos, N. M. S.;*** Popovici, C. A.; Souza, M. C.; Romeiro, G. A.

Rev. Virtual Quim., 2014, 6 (4), 1086-1104. Data de publicação na Web: 5 de junho de 2014

<http://www.uff.br/rvq>**General Principles of *ortho*-Lithiation in Arylphosphinamides**

Abstract: The development of alternatives to render the *ortho*-lithiation reaction of arylphosphinamides a diastereoselective and enantioselective process turned this class well explored among the organophosphorus compounds. The use of organolithium bases is the most suitable method for *ortho* functionalization in aromatic systems. In general, the reaction proceeds in two stages. Firstly, the removal of the *ortho* hydrogen promoted by the organolithium base takes place, followed by electrophilic neutralization leading to the formation of 1,2-disubstituted product. The improvement of the potential of the organolithium bases is often achieved by using chelating agents, such as *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (TMEDA) and (-)-sparteine. Despite being subject of many theoretical and experimental studies, the mechanism of *ortho*-metallation remains controversial. Therefore, this paper will discuss the main mechanisms involved in the *ortho*-metallation of arylphosphinamides as well as the processes of synthesis of this class of organophosphorus compounds.

Keywords: *ortho*-lithiation; mechanism; phosphinamide.

Resumo

O desenvolvimento de alternativas para que a reação de *ortho*-litiação de arilfosfinamidas transcorresse de modo diastereosseletivo e enantiosseletivo tornou esta classe bem explorada entre os organofosforados. A utilização de bases organolíticas é o método mais adequado de funcionalização na posição *ortho* de sistemas aromáticos. De forma geral a reação acontece em duas etapas. Na primeira ocorre a abstração do próton *ortho* pela base organolítica, seguindo-se à neutralização eletrofílica, que implica na formação do produto 1,2-disubstituído. O melhoramento do potencial das bases organolíticas muitas das vezes é alcançado utilizando agentes quelantes, tais como *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina (TMEDA) e (-)-esparteína. Apesar de ter sido alvo de muitos estudos teóricos e experimentais, o mecanismo da *ortho*-metalração permanece com controvérsias. Portanto, neste trabalho serão discutidos os principais mecanismos envolvidos na *ortho*-metalração de arilfosfinamidas, bem como os processos de síntese desta classe de compostos organofosforados.

Palavras-chave: *ortho*-litiação; mecanismo; arilfosfinamida.

* Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campos do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

✉ neidemar.moura@gmail.com

DOI: [10.5935/1984-6835.20140069](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140069)

Princípios Gerais de *orto*-Litiação em Arilfosfinamidas

Neidemar M. S. Bastos,^{a,*} Cristinel Adrian Popovici,^b Marcos C. de Souza,^a Gilberto A. Romeiro^a

^a Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campos do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

^b Universidad de Almería, Área de Química Orgánica, Carretera de Sacramento s/n, 04120 Almería, Spain.

* neidemar.moura@gmail.com

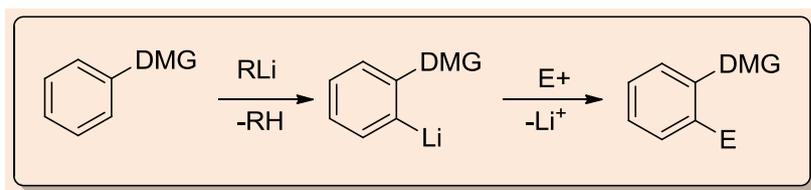
Recebido em 21 de março de 2014. Aceito para publicação em 3 de junho de 2014

1. Introdução
2. Mecanismo de reação em *orto*-litiação
3. *orto*-Litiação em arilfosfinamidas
4. Conclusões

1. Introdução

A descoberta da *orto*-litiação do anisol em presença de *n*-BuLi em 1940 ocasionou uma revolução na síntese de compostos aromáticos 1,2-dissubstituídos.¹ No início dos anos 1970 as bases organolíticas tornaram-se disponíveis comercialmente e, a partir de então, o número de trabalhos reportados sobre *orto*-litiação se multiplicou de forma

notável, até tornar-se um dos métodos mais empregados atualmente para funcionalização na posição *orto* de ânions aromáticos. De forma geral a reação se passa em duas etapas. Na primeira ocorre a abstração do próton *orto* ativado pelo grupo diretor de metalação (DMG - *Directing Metalating Group*) promovida pela base organolítica, seguindo-se à neutralização eletrofílica, que implica na formação do produto 1,2-dissubstituído.² (Esquema 1).



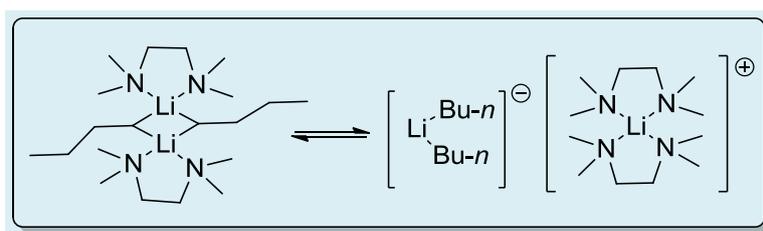
Esquema 1. Reação geral de desprotonação-adição eletrofílica em sistemas aromáticos ativados por um grupo diretor

A natureza do grupo diretor pode ser muito distinta e em geral contém um heteroátomo doador de elétrons, como ocorre em éteres, carboxilatos, carboxamidas, ureias, formamidas, oxazolininas, oxazolidinas, carbamatos, aminas, dentre outros. Existem também grupos com dois heteroátomos, dos quais destacam-se tioésteres, sulfonas, sulfonamidas, selenamidas, fosfinamidas, fosforamidas, e outros exemplos.³

Compostos organolitiados são utilizados para desprotonar ácidos fracos. É sabido que os organolitiados se encontram agregados entre si e na presença de bases de Lewis estes agregados se rompem para formar uma base mais eficiente que o alquil lítio sem tratamento. Normalmente a *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina (TMEDA) é utilizada para esta finalidade, unindo-se ao lítio como um ligante bidentado, como se comprovou no estudo de cristalografia de raios-X de monocristal para a TMEDA e para a (-)-esparteína.⁴⁻⁶ Durante a última década se utilizou também triaminas em litiações, cujos complexos com bases organolitiadas são bases mais fortes que as geradas com as diaminas comentadas anteriormente.⁷

Em solução, a adição de TMEDA provoca a dissociação dos agregados devido à

tendência do lítio a coordenar-se ao nitrogênio, formando um complexo no qual o átomo de Li se encontra geralmente tetracoordenado. (Esquema 2). O aumento da basicidade destes complexos é evidente em litiações que não ocorrem na ausência dos aditivos, como na desprotonação quantitativa do benzeno em adição de [*n*-BuLi-TMEDA] ou [*n*-BuLi-TMCD] (TMCD=*N,N,N',N'*-tetrametilciclo-hexan-1,2-diamina).⁸ O complexo [*s*-BuLi-TMEDA] é um agente desprotonante muito mais efetivo, provocando a litiação do tetrametilsilano 100 vezes mais rápido que o [*n*-BuLi-TMEDA].⁹ O incremento da reatividade das bases organolíticas em presença de diaminas, conduz a implementação desta metodologia na metalização de sistemas que se mostram pouco reativos frente a base organolíticas clássicas e em solventes muito pouco polares. Na metalização em alquil lítio não complexados se utiliza frequentemente um excesso de base para a completa litiação do substrato. A adição de TMEDA favorece o uso de menor quantidade de base e permite que ocorra a reação em temperaturas mais brandas e com tempo de reação menor. Tais características fazem com que estes complexos sejam os mais utilizados em *orto*-litiação atualmente.



Esquema 2. Coordenação do *n*-BuLi ao nitrogênio do TMEDA conduzindo à dissociação dos agregados

Os amidetos como LDA (di-isopropilamida de lítio) e Li-TMP (tetrametilpiperidil-lítio) são bases menos fortes e seu êxito em metalização depende da acidez dos prótons *orto* sendo a reação, na maioria dos casos, reversível.¹⁰ A eficiência de muitas das novas bases desenvolvidas depende em grande parte do substrato a metalizar. As mais utilizadas são os

butil-lítio nas suas 4 variações (*n*-, *s*-, *t*- e *iso*), o metil-lítio e o fenil-lítio.¹¹

Dentre os solventes comuns, THF e éter etílico são bastante utilizados em reações de organolitiação. Menor tempo de reação, fácil separação dos produtos e maior eficiência energética foram observados nas reações de *orto*-litiação realizadas em éter etílico devido

ao maior grau de desagregação das substâncias organolitiadas neste solvente.

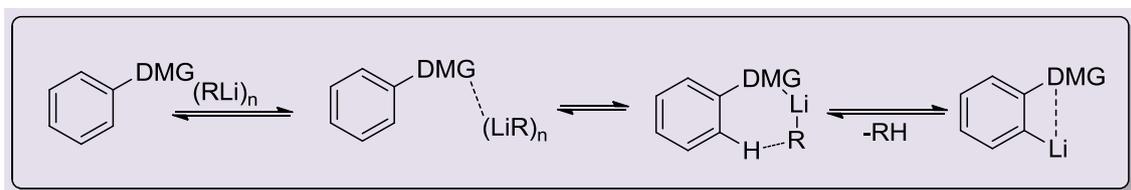
Mesmo sendo alvo de muitos estudos teóricos e experimentais,^{12,13} o mecanismo da *orto*-metalacão permanece com controvérsias, visto que não há evidências para assegurar o envolvimento de um mecanismo radicalar na etapa de litiação.¹⁴ Nesta revisão bibliográfica serão apresentados e discutidos os principais mecanismos de *orto*-litiação da literatura com foco em arilfosfinamidas.

2. Mecanismo de reação em *orto*-litiação

O modelo que melhor descreve a *o*-litiação em substrato com alta capacidade complexante é o modelo denominado “efeito

de proximidade induzido por complexação” (CIPE, *Complex Induced Proximity Effect*), apoiado por dados experimentais provenientes de difração de raios-x de monocristais,¹⁵ estudo de RMN,¹⁶ marcação isotópica e também por cálculos teóricos.^{17,18}

Segundo esse modelo, para ocorrer abstração do próton na posição *orto*, faz-se necessário primeiramente a complexação da base com o grupo diretor, coordenando-se desta forma ao centro reativo. A existência deste tipo de pré-complexos se evidenciou também em estudo com (-)-esparteína como fonte de quiralidade.¹⁹ É possível observar no Esquema 3 o mecanismo da reação de *orto*-metalacão para grupos fortemente coordenantes como carboxamida, carbamato ou fosfinamida, entre outros. O pré-complexo substrato-base organolítica evoluciona com a eliminação de uma molécula de alcano e origina o ânion correspondente.

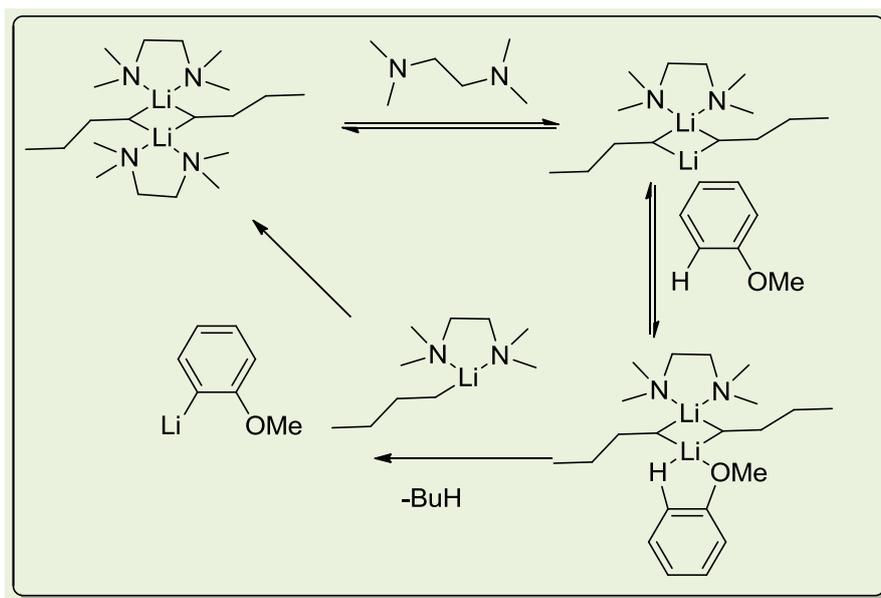


Esquema 3. Mecanismo do modelo CIPE

O estudo realizado por Schleyer e Bauer mediante RMN sobre a metalacão do anisol com *n*-BuLi mostrou que o substrato com a base forma um tetrâmero,²⁰ onde o lítio está coordenado ao oxigênio do éter, encontrando-se perto do próton *orto*, o que confirma as observações anteriores sobre a existência de um complexo entre o *n*-BuLi e o anisol.²¹ É válido destacar que apesar da proximidade espacial, a metalacão não ocorre nem mesmo a temperatura ambiente. A adição de TMEDA ao meio de reação provoca a desagregação deste tetrâmero, liberando o anisol e favorecendo a metalacão, que ocorre a temperatura inferior a 0°C. Não se observa interação alguma entre o próton *orto* e o átomo de Li no espectro de correlação heteronuclear 2D ⁷Li, ¹H HOESY.

Os autores sugerem a existência de um intermediário muito reativo proveniente da dissociação do dímero [TMEDA.*n*-BuLi]₂ e posterior complexação do substrato que atua, neste caso, como agente quelante (Esquema 4). Desta maneira se destaca a importância da existência de posições livres para a coordenação, onde a reação estaria controlada por fatores cinéticos.

A preferência pela *orto*-litiação frente às demais posições (*meta* e *para*) se explica por fatores termodinâmicos, sendo o produto formado energeticamente mais favorável devido à complexação intramolecular do Li com o grupo diretor.



Esquema 4. Mecanismo de metalização do anisol na presença de TMEDA proposto por Schleyer e Bauer

O fato de não terem observado a interação entre o átomo de lítio e o próton *orto* no espectro 2D não implica necessariamente em sua ausência, podendo ter-se formado o intermediário com tempo de vida muito pequeno, não sendo, portanto, observado através de espectroscopia de RMN. Desta forma, os autores não rejeitam a influência da proximidade do átomo de lítio da posição *orto*, como o modelo CIPE, sendo que destacam a importância dos fatores mencionados (cinético e termodinâmico).²²

As evidências experimentais mostram que o modelo CIPE não se ajusta adequadamente a sistemas cujo grupo diretor não é fortemente coordenante,²³ o que levou ao grupo de Collum a propor um outro mecanismo. Os argumentos dos autores incluem as seguintes observações:

1- O complexo $[n\text{-BuLi.TMEDA}]$ metala compostos com grupos *orto*-diretores, (anisol) ainda que na ausência desses grupos não impeçam a desprotonação (no caso do benzeno).

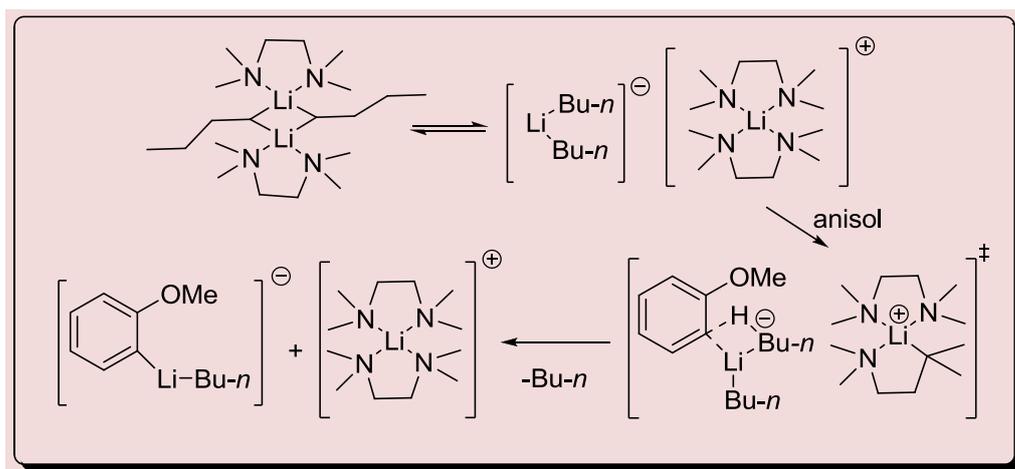
2- O estudo de Schleyer mostra que a pré-complexação não é o fator mais importante, mas sim a existência de uma interação metal-substituinte estabilizada.

3- Se a metalização se deve à coordenação do lítio a um grupo diretor, não se explica o efeito sinérgico observado em compostos com dois grupos diretores situados mutuamente em *meta*,²⁴ em que a metalização ocorre preferencialmente entre os dois grupos diretores, apesar do maior impedimento estérico.

4- *orto*-metalização em compostos dissustituídos depende do solvente.²⁵

5- A adição de um ligante fortemente complexante como HMPA (hexametilfosforamida), em compostos com grupos *orto*-diretores de diferentes prioridades (que favorecem a litição em posição *orto* com diferentes velocidades) provoca o curioso efeito de inverter as prioridades dos grupos.²⁶

Com base no estudo cinético, Collum e colaboradores propuseram um mecanismo similar, no qual a força motriz da *orto*-litição se atribui ao efeito indutivo do substituinte, capaz de estabilizar o estado de transição. Sua natureza afeta somente a velocidade da reação, assim como no modelo de Schleyer. O mecanismo proposto ocorre por meio da formação de um íon tríplice, como pode ser observado no Esquema 5.



Esquema 5. Mecanismo de metalização do anisol na presença de TMEDA proposto por Collum. A velocidade da reação é aumentada devido à estabilização do estado de transição causado pelo efeito retirador de elétrons (I⁻) do grupo metoxila

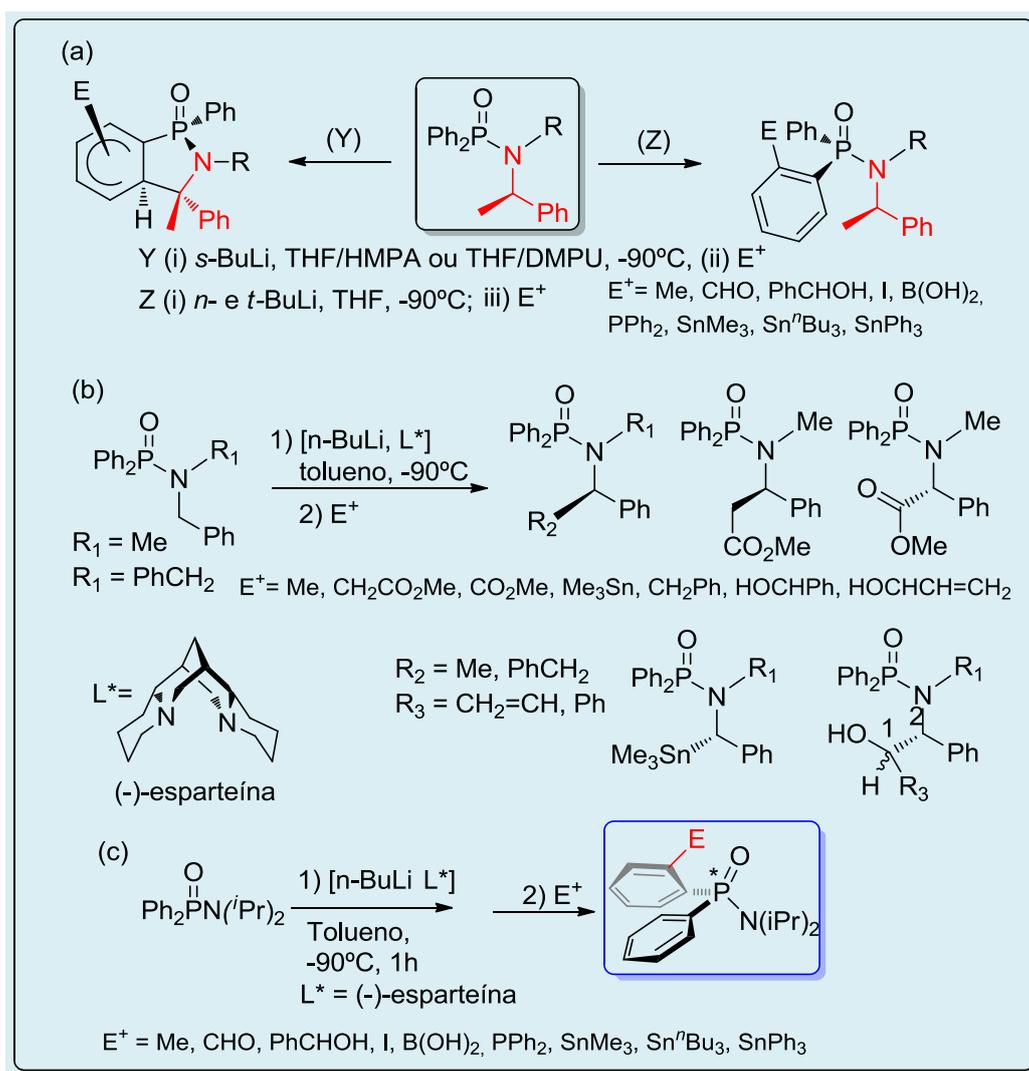
3. *orto*-Litiação em arilfosfinamidas

Ortiz e colaboradores estudaram reações de litiação dirigidas por grupos fosforados (fosfazenos, fosfinamidas e tiofosfinamidas) para posições adjacentes: *orto* com relação ao fósforo e alfa com relação ao nitrogênio. A desprotonação nestas posições conduz a ânions que permitem introduzir uma grande variedade de grupos funcionais mediante reações para formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo com eletrófilos adequados.

No Esquema 6 é possível observar as condições de reação já estabelecidas para direcionar a litiação seletivamente para as posições benzílica (Y) e *orto* (Z).²⁷ Em ambos os casos, desenvolveu-se alternativas para fazer com que o processo transcorresse de modo diastereosseletivo e enantiosseletivo. No primeiro caso, empregou-se fosfinamidas quirais,²⁸ enquanto que no segundo a indução assimétrica foi alcançada mediante

utilização do complexo [*n*-BuLi (-)-esparteína] (Esquema 6b,c).²⁹ Os produtos funcionalizados em posição benzílica foram utilizados como precursores de compostos acíclicos e heterocíclicos de alto valor agregado, enantiomericamente puros. Adicionalmente, quando se efetua a litiação benzílica em presença de agentes de solvatação, tais como HMPA ou DMPU (*N,N'*-dimetilpropilenourea), o ânion formado propicia um ataque intramolecular na posição *orto* de um dos anéis *p*-fenila, originando-se um novo ânion, neste caso, desaromatizado, o qual acopla com um amplo número de eletrófilos com excelente estereocontrole (Esquema 6a).³⁰

As fosfinamidas litiadas em posição *orto*, foram utilizadas como ligantes na preparação de complexos de estanho(IV), ouro(I) e ouro(III). Estes últimos mostraram-se catalisadores muito eficientes em reações de acoplamento entre aminas, aldeídos e acetilenos terminais para preparar aminas propargílicas com excelentes rendimentos e estereosseletividade.³¹

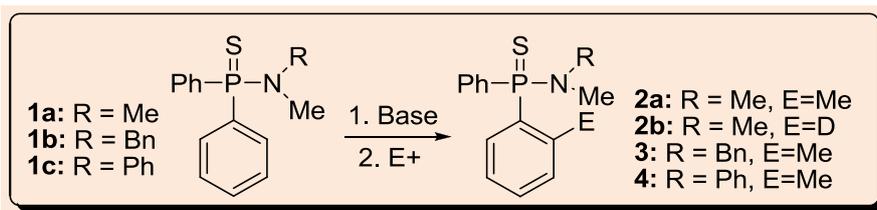


Esquema 6. Metodologia da reação de litiação seletiva para as posições benzílica e *orto*

Uma contribuição relevante para o processo de otimização de desprotonação seletiva consiste na elucidação dos intermediários de reação que se formam na etapa de litiação, utilizando técnicas de ressonância magnética multinuclear (¹H, ⁷Li, ¹³C, ³¹P). Como parte de estudos estruturais em solução, destaca-se uma metodologia desenvolvida por Ortiz e colaboradores para obter espectros de correlação ³¹P, ¹Li{¹H}-HMQC bidimensionais, que permitam identificar as distintas espécies litiadas em

posições benzílica³² e *orto*,³² assim como, estabelecer o mecanismo que conduz aos produtos de desaromatização mediante ciclização aniônica.³³

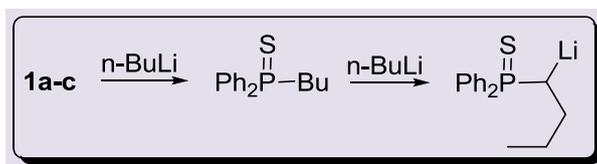
No Esquema 7 é possível observar substratos contendo duas posições suscetíveis à desprotonação (**1a-c**), a posição *orto* e a NC $\bar{\pi}$.³⁴ Para discriminar entre ambos os tipos de prótons e proporcionar *orto*-litiação preferencialmente, fez-se necessário elaborar experimentos com uma variedade de bases, solventes e temperatura de reação.



Esquema 7. Reação de *orto*-litação-neutralização em tiofosfinamidas

Como bases foram utilizadas *t*-BuLi, *t*-BuLi/TMEDA, *s*-BuLi, *s*-BuLi/TMEDA, *n*-BuLi e *n*-BuLi/TMEDA, em solventes dimetoximetano, tetra-hidrofurano, tolueno e pentano, e temperaturas compreendidas entre -78 °C e 10 °C. Os melhores resultados foram obtidos com *t*-BuLi, em

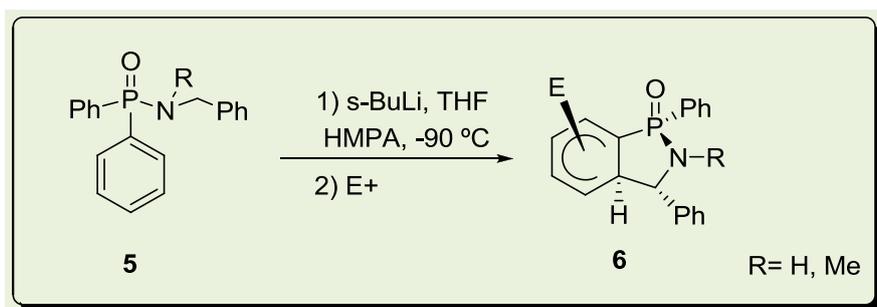
dimetoximetano a -10 °C. A reação do ânion com MeI produziu o derivado *orto*-metilado com 78% de rendimento. Em reação paralela as tiofosfinamidas **1a-c** sofreram ataque nucleofílico sobre o átomo de fósforo com *n*-BuLi e o produto resultante foi metalado com facilidade na posição α (Esquema 8).



Esquema 8. Ataque nucleofílico e subsequente metalação em tiofosfinamidas

As difenilfosfinamidas são compostos muito similares aos seus tio-derivados. É de se esperar que a substituição do átomo de enxofre unido ao fósforo por um oxigênio não alterasse significativamente seu comportamento químico. No ano de 2000, Ortiz e colaboradores iniciaram o estudo da litiação regioseletiva de *N*-alquil-*N*-benzil(difenil)fosfinamidas (**5**) análogas às difeniltiofosfinamidas **1**. A desprotonação destes ocorre em posições *orto* e/ou N α . (Esquema 9).³⁵

Em condições similares às descritas para a litiação-metalção de **1**,³⁶ a formação inesperada de **6** mostrou que a litiação das difenilfosfinamidas **5** ocorreu na posição benzílica e que o carbânion resultante atacou o grupo *P*-fenila na posição *orto*. O sistema desaromatizado se forma com a adição de diferentes eletrófilos. Os melhores resultados quanto ao rendimento e à estereosseletividade se obtém quando a reação é conduzida em THF a -90°C em presença de agentes de solvatação, tais como HMPA ou DMPU.³⁷



Esquema 9. Desaromatização de difenilfosfinamidas (**5**) mediante litiação-adição eletrofílica

Os compostos do tipo **6** formados apresentam 3, 4 e até 5 centros quirais para eletrófilos proquirais e a reação ocorre com alta regioseletividade e diastereosseletividade. A síntese de **6** representa a primeira reação de desaromatização descrita sobre fosfinamidas.³⁸ Os produtos desaromatizados apresentam atividades antitumorais e, mediante hidrólise em meio ácido, levam à obtenção de ácidos γ -aminofosfínicos quirais, valiosos na síntese de novos peptídeos fosforados. O estudo do mecanismo de reação revelou que em ausência de co-solvente a litação *orto* (aproximadamente 30%) compete com a benzílica,³⁹ o que sugere

que com a seleção cuidadosa das condições de reação, a desprotonação *orto* pode converter-se no processo majoritário.

As quatro fosfinamidas **7-10** (Figura 1) estão em estudos de desprotonação em posição *orto*, duas das quais são aquirais (**7 e 8**) e as outras duas apresentam um centro quiral (**9 e 10**). Com essas últimas foram dados os primeiros passos para dirigir a metalação preferencialmente sobre um só núcleo aromático com a ajuda dos auxiliares quirais de segunda geração, obtendo-se desta forma derivados com quiralidade no átomo de fósforo. A primeira aplicação prática das fosfinamidas funcionalizadas em posição *orto* é a detecção de lantanídeos em solução.⁴⁰

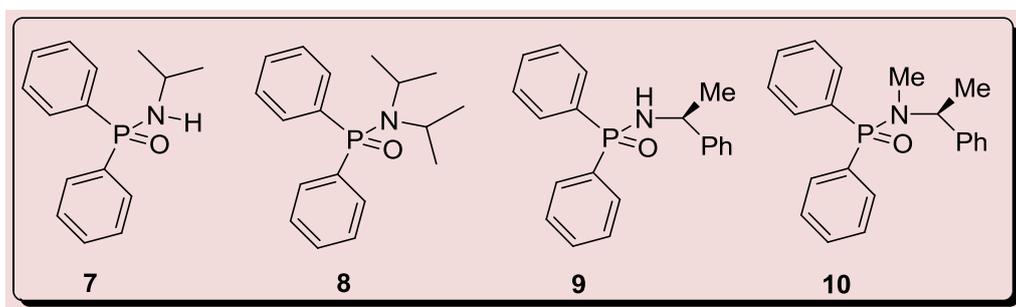
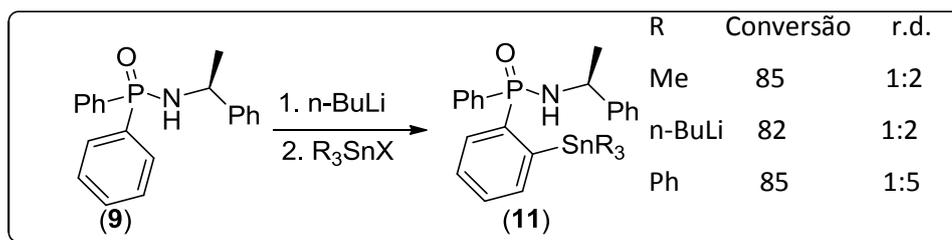


Figura 1. Fosfinamidas utilizadas para o estudo da desprotonação em posição *orto*

A *orto*-litação é alcançada efetuando a desprotonação em THF e em ausência de HMPA ou DMPU. Para as fosfinamidas secundárias **7 e 9** *n*-BuLi é uma base apropriada, visto que o primeiro equivalente desprotona o grupo NH e o amideto resultante desativa o grupo P=O adjacente frente ao ataque nucleofílico do segundo equivalente da base, sendo a reação melhor conduzida a -35°C .⁴¹ Esta base não é apropriada para as fosfinamidas terciárias **8 e 10**, pois direciona a reação para substituição nucleofílica sobre o fósforo seguida de metalação na posição α , tal como representado no **Esquema 7**. A melhor opção de base para as fosfinamidas terciárias é *t*-BuLi, por seu maior impedimento estérico e elevada reatividade a -90°C .⁴²

A conversão conseguida nas reações de metalação-adição eletrofílica sobre os substratos **7 e 9** está compreendida entre 73 e 84% para eletrófilos como PhCHO, Me₃SnCl e MeI. No caso das fosfinamidas **9 e 10** se empregou uma quantidade mais ampla de eletrófilos com o propósito de alcançar uma maior diastereosseletividade. A menor reatividade de **9** na *orto*-litação (conversão de 82-85%) é compensada com os excessos diastereoméricos notáveis alcançados, enquanto que a adição eletrofílica sobre o ânion *orto* de **10** (conversão de 95-97%) não apresenta diastereosseletividade para os eletrófilos empregados. No **Esquema 10** se reproduz os resultados conseguidos na metalação sobre **9** e posterior adição eletrofílica com cloretos de trialquilstanho.



Esquema 10. Conversões e razão diastereoisomérica (r.d.) da *orto*-lithiação de 9

Na metalação de **8** em ausência de agentes complexantes foram identificados, através de experimentos de espectroscopia de RMN de $^7\text{Li}\{\text{P}\}$, ^{31}P e $2\text{D } ^7\text{Li}, ^{31}\text{P}\{\text{H}\}$, a presença de um monômero (**12**) e dois

dímeros (**13**, **14**) diastereoméricos (*like* e *unlike*). Como pode ser observado na Figura 2, os monômeros se unem através de ligações Li-O. Os dímeros se encontram em equilíbrio através do monômero.³³

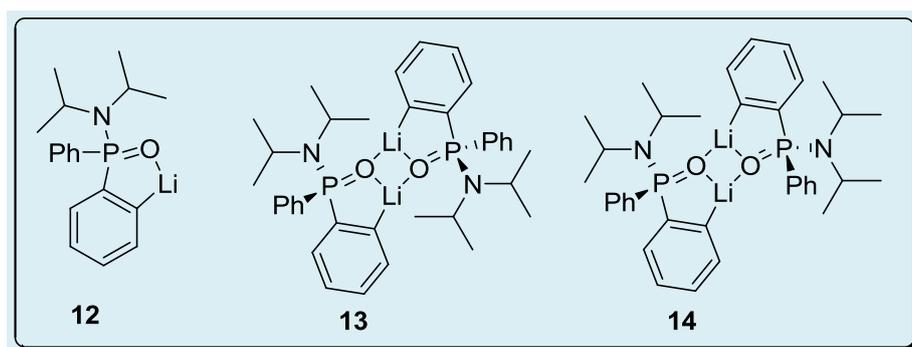
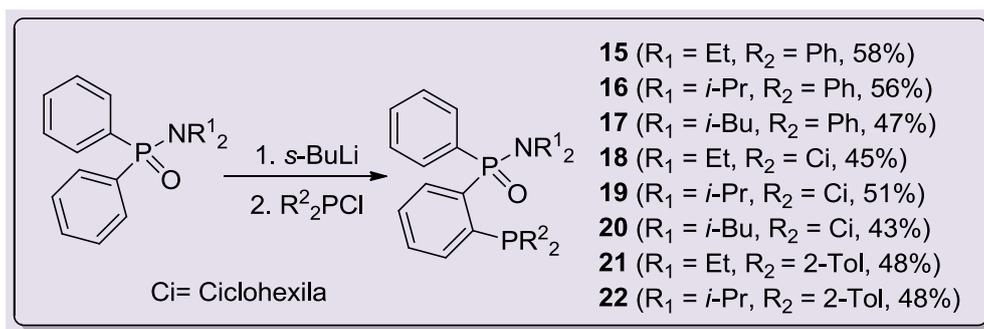


Figura 2. Espécies organolíticas presentes na lithiação de **8** em THF em ausência de agentes complexantes

O grupo de pesquisa de B. Williams⁴³ utilizou recentemente a metodologia de *orto*-lithiação em fosfinamidas seguido de neutralização eletrofílica do ânion com diversas fosfinas (Esquema 11) com o

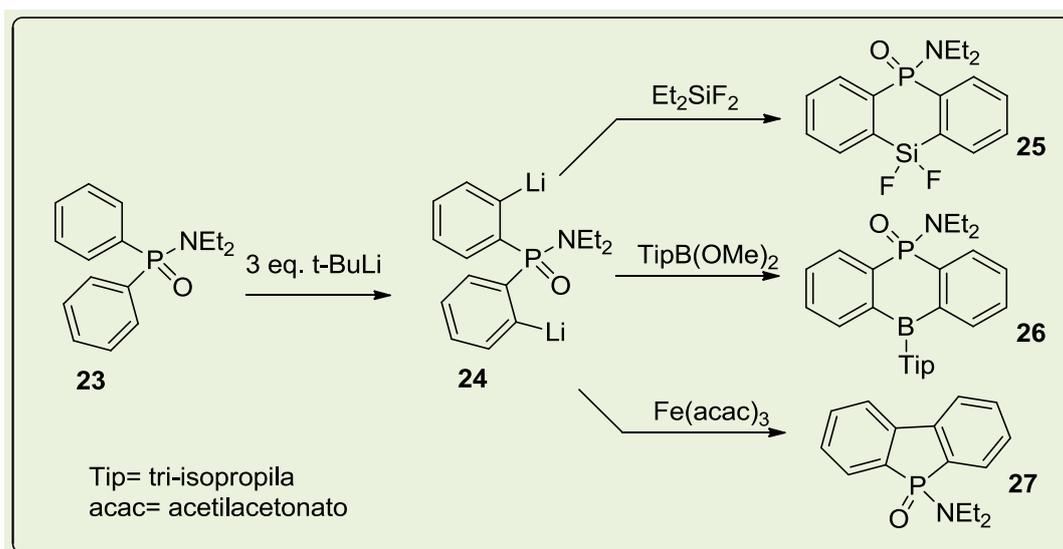
objetivo de pesquisar as propriedades catalíticas dos produtos **15-22** em reação de Suzuki. Os rendimentos obtidos não foram muito elevados (43-58%).



Esquema 11. Acoplamento de fosfinamidas em posição *orto* com fosfinas

A dilitiação na posição *orto* tem sido pouco explorada. Bem desenvolvida, pode se tornar uma maneira fácil de preparar moléculas polifuncionalizadas com grande diversidade estrutural. Sendo conhecida a capacidade dirigente do grupo fosfinamida tornou-se

possível a obtenção de diânions de fosfinamidas terciárias. O Esquema 12 mostra a síntese de diferentes tipos de heterociclos fosforados a partir do diânion **24**, utilizando eletrófilos bidentados apropriados e reações de acoplamento oxidativo.⁴⁴

**Esquema 12.** Obtenção de heterociclos fosforados a partir da *orto*-dilitiação de **23**

Resultados preliminares de trabalhos de Ortiz e colaboradores mostraram desprotonação com 2,4 equivalentes de *t*-BuLi por 2 horas a -35°C em THF. A posterior adição do eletrófilo proporcionou derivados *orto-orto'* dilitiados com conversões acima de 80%. Como é possível observar no **Esquema 13**, a introdução do mesmo eletrófilo nos dois ânions *orto* da fosfinamida **8** ocorre com boa conversão utilizando o método antes mencionado. O único produto secundário é o de mono-substituição. Mediante a mudança das condições de reação, solvente e temperatura, conseguiu-se melhorar consideravelmente a conversão obtendo-se a bisfosfina **28** de maneira quantitativa. O mesmo método foi realizado na síntese de **29** com resultados similares.⁴⁵

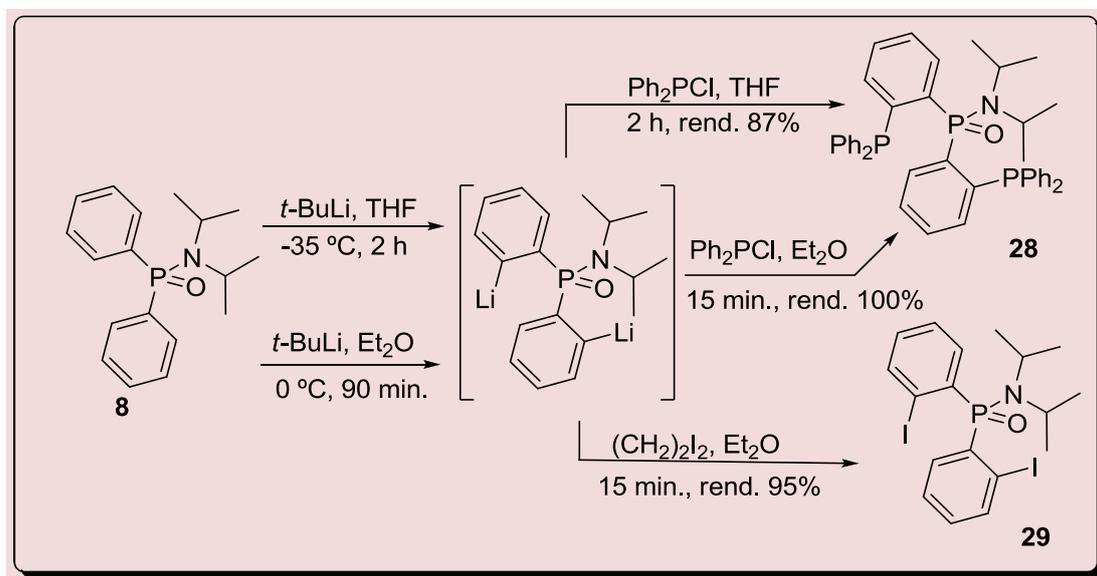
Tal como já mencionado, a metalação efetuada em éter etílico apresenta vantagem destacável frente à reação em THF. No caso de **29** é suficiente a cristalização do produto bruto da reação, alcançando pureza de 97%

(contaminado com produto estável monolitiado). A bisfosfina **28** precipita a partir do meio de reação com rendimento de 98%.

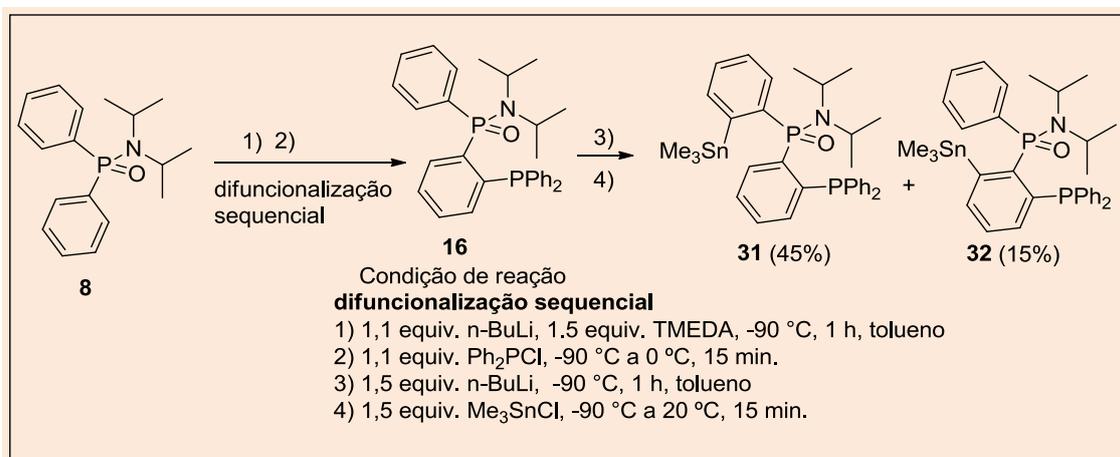
O Esquema **14** descreve um estudo sobre difuncionalização *orto* da fosfinamida **8** mediante dupla litição-adição eletrofílica direta e sequencial. É possível obter produtos *di-orto* metalados se os ânions forem gerados sequencialmente. Para tanto, Ph_2PCl foi utilizado como eletrófilo, devido à ausência de processos secundários na segunda etapa de metalação e fácil observação/identificação de produtos nos espectros de RMN de ^{31}P . Foi utilizado também o Me_3SnCl como o segundo eletrófilo, pois assim introduz-se um núcleo de Sn nos produtos de reação, facilitando o reconhecimento da posição da segunda litição mediante acoplamento Sn-P. Nota-se que a adição do agente quelante é feita apenas na primeira metalação. Após o consumo de Ph_2PCl , o TMEDA se tornará disponível para coordenar ao *n*-BuLi adicionado na segunda etapa de litição. Esta

estratégia proporciona o produto desejado **31**, que contém dois grupos funcionais diferentes na posição *orto* de cada anel *p*-fenílico, com uma conversão de 45%, junto

com uma pequena quantidade de derivado **32** (15%) procedente da dupla desprotonação no mesmo anel.⁴⁶



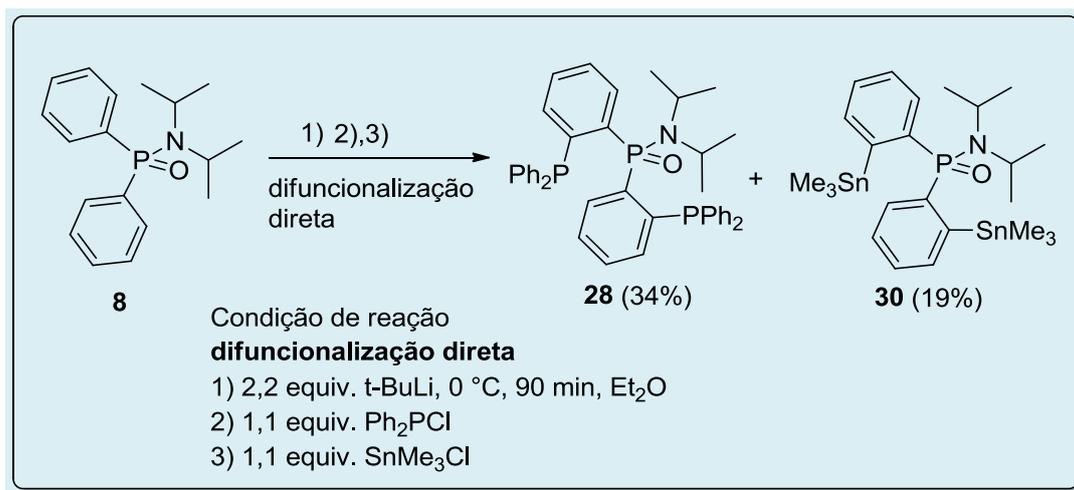
Esquema 13. Síntese dos derivados *o,o'*-disubstituídos **28** e **29**



Esquema 14. Difuncionalização *orto* de **8** mediante dupla litação-adição eletrofílica sequencial

Curiosamente, quando o diânion *orto*, *orto'* é inicialmente gerado pela reação de **8** com 2,2 equiv. de *t*-BuLi e procede-se à adição simultânea dos eletrófilos, os produtos **28** (34%) e **30** (19%) são obtidos majoritariamente (Esquema 15). Isto é uma evidência a pouco seletividade do diânion

diante de eletrófilos diferentes. Como produtos secundários se observam principalmente os correspondentes a monoadição de cada eletrófilo. Não se detecta a presença de **31** e **32** no bruto da reação.

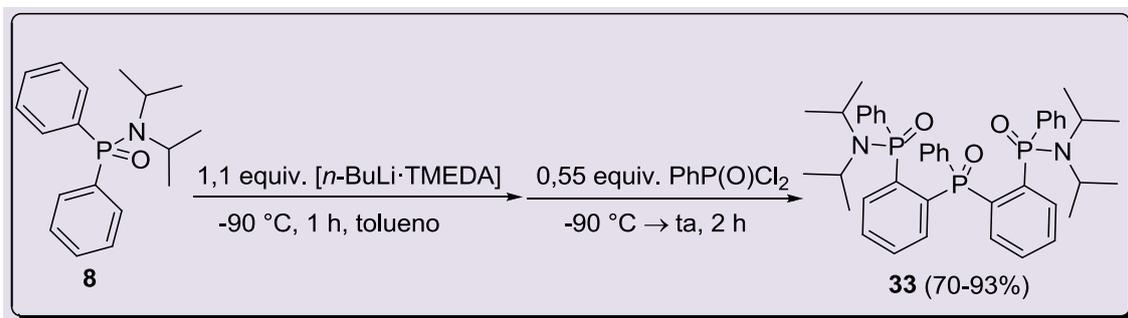


Esquema 15. Difuncionalização *orto* de **8** mediante dupla litação-adição eletrolítica direta

A proporção de produtos de dissubstituição na metalação sequencial é inalterada se o processo for realizado através do isolamento de **16**, seguido de repetição da litação e adição de Me₃SnCl sobre este intermediário. Além disso, se na etapa 4 se mantém a temperatura a -90°C e se prolonga o tempo de adição eletrofílica por meia hora, a proporção de **31** e **32** fica inalterada, fato que inclui uma translocação da carga negativa para formar o ânion precursor de **32**. Esses resultados demonstram que na formação dos produtos é determinante a etapa de litação, que toma um curso diferente na dimetalção sequencial frente à direta. O método exposto representa uma

maneira fácil e vantajosa de obter compostos polifuncionalizados através de um processo "one-pot", que também minimiza a quantidade de TMEDA utilizada. Os rendimentos dos produtos **31** e **32** variaram entre 40 e 12%, respectivamente.

No **Esquema 16** é possível observar um exemplo de *orto*-dilitação diastereosseletiva contendo eletrófilo suscetível a dupla substituição, PhP(O)Cl₂.⁴⁵ O produto **33** é um composto meso contendo 2 fragmentos fosfinamida *orto* substituídos ligados a um núcleo óxido de fosfina, o que proporcionou a formação de um produto com três grupos P=O, adequado para a química de coordenação.



Esquema 16. Síntese diastereosseletiva de **33**

Na estrutura **33** as unidades constituintes fosfinamídicas exibem átomos de fósforos com quiralidade. Além disso, são ligantes

muito adequados para complexar íons lantanídeos por causa da natureza oxofílica. De fato, há relatos na literatura do composto

33 coordenado com nitrato de ítrio (III) (**34**)⁴⁵ e európio (**35**)⁴⁶ obtidos com estequiometria metal/ligante de [1:1] e [1:2]

em acetonitrila e temperatura ambiente (Figura 4).

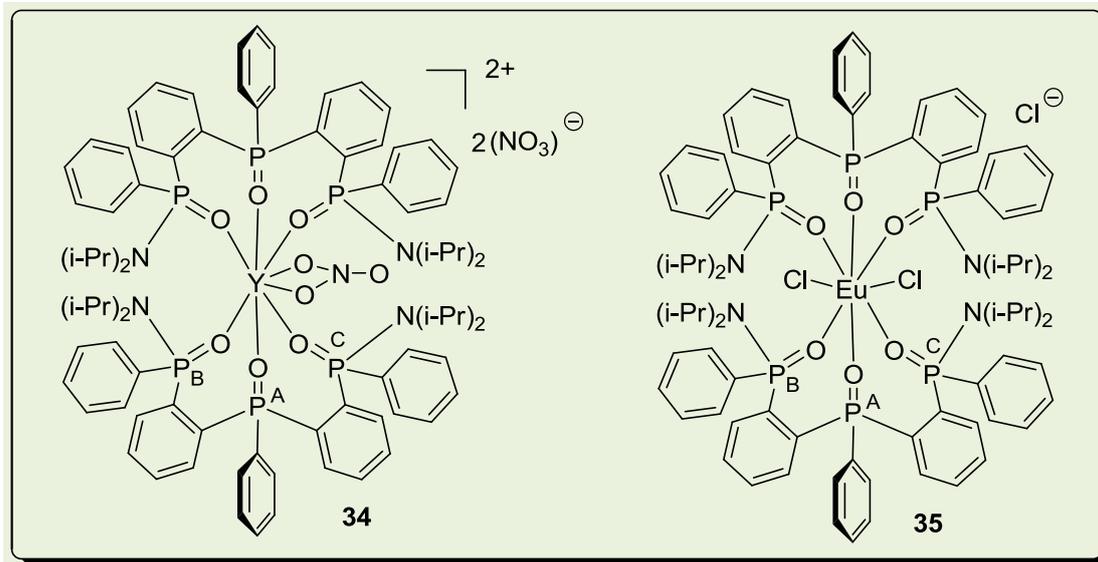


Figura 4. Composto **33** coordenado com nitrato de ítrio (III) (**24**) e európio (**35**)

Estudos mostraram o uso do ligante **33** na fabricação de membranas poliméricas, cujas propriedades (sensibilidade, seletividade, reprodutibilidade, limite de detecção analítico) estão entre as melhores técnicas para determinar lantanídeos em amostras aquosas.⁴⁶

4. Conclusões

Foram abordadas distintas metodologias de litição e diluição, de modo a ampliar os conhecimentos sobre os possíveis produtos que se podem obter, assim como os rendimentos, solventes e agentes de litição empregados.

Pode-se dizer que a capacidade *orto*-diretora das arilfosfinamidas está entre as mais exploradas entre os compostos organofosforados.

Na metalção das arilfosfinamidas, dependendo da natureza do substrato, é possível empregar bases organolíticas tanto

ramificadas como lineares.

A utilização de agentes de metalção (TMEDA, TMEDA) em sistemas poucos reativos frente à base organolíticas clássicas e em solventes poucos polares favorece maior velocidade de reação, menor uso de base e temperatura mais branda.

Em *N*-benzil(difenil)fosfinamidas a litição pode ser dirigida seletivamente para a posição *orto* ou *N*-benzilica. A primeira se encontra favorecida cineticamente, enquanto que os ânions benzílicos podem ligar-se ao eletrófilo ou promover sua evolução para alcançar produtos desaromatizados com aplicações práticas. Além disso, utilizando substratos de partida quirais é possível obter produtos enantiomericamente puros.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES e ao Programa CAPES-DGU de colaboração

internacional Brasil-Espanha pelo auxílio financeiro.

Referências Bibliográficas

- ¹ a) Gilman, H.; Bebb, R. L. Metalation as a side reaction in the preparation of organolithium compounds. *Journal of the American Chemical Society* **1939**, *61*, 109; [CrossRef] b) Wittig, G.; Fuhrman, G. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series). *European Journal of Inorganic Chemistry* **1940**, *73*, 1197. [CrossRef]
- ² Vicentini, G.; Braga, L. S. P. N,N-dimethyl-diphenylphosphinamide adducts of some Lanthanide Nitrates. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* **1971**, *33*, 2959. [CrossRef]
- ³ a) Clayden, J. *Organolithiums Selectivity for Synthesis*. Pergamon Press: Oxford **2002**; [CrossRef] b) Bastos, D. S.; Silva, A. C.; Albert, A. L. M.; Barros, W. M. R.; Slana, G. B. C. A.; Cardoso, J. C.; Lopes, R. S. C.; Lopes, C. C. An efficient and concise total synthesis of the antimalarial alkaloid quindoline. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 3144. [CrossRef]
- ⁴ Setter, W. N.; Schleyer, P. V. R. X-Ray Structural Analyses of Organolithium Compounds. *Advances in Organometallic Chemistry* **1985**, *24*, 353. [CrossRef]
- ⁵ Strohmman, C.; Strohfeltdt, K.; Schildbach, D. The Crystal Structures of the Chiral Alkylolithium Bases [*n*-BuLi(-)-Sparteine]₂ and [Et₂O(*i*-PrLi)₂(-)-Sparteine]. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 13672. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶ Strohmman, C.; Dilsky, S.; Strohfeltdt, K. Crystal Structures of [PhLi(-)-sparteine]₂, [PhOLi(-)-sparteine]₂, and the Mixed Aggregate [PhLi·PhOLi-2(-)-sparteine]. *Organometallics* **2006**, *25*, 4. [CrossRef]
- ⁷ a) Walczak, M.; Walczak, K.; Mink, R.; Rausch, M. D.; Stucky, G. Metalation of ferrocene by *n*-butyllithium-pentamethyldiethylenetriamine. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, *100*, 6382; [CrossRef] b) Strohmman, C.; Gessner, V. H. A Highly Enantiomerically Enriched Lithosilane by Selective Cleavage of a Silicon-Phenyl Bond with Lithium. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 4566. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸ Strohmman, C.; Gessner, V. H. Crystal Structures of the Chiral Diamine (*R,R*)-TMEDA with the Commonly Used Alkylolithium Bases Methyllithium, *iso*-Propyllithium, and *sec*-Butyllithium. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 8952. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹ Langer, A. W. Polyamine-Chelated Alkali Metal Compounds. *Advances in Chemistry Series*. **1974**, *130*, 270. [CrossRef]
- ¹⁰ Clegg, W.; Dale, S. H.; Drummond, A. M.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. Alkali-Metal-Mediated Zincation of Anisole: Synthesis and Structures of Three Instructive Ortho-Zincated Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 7434. [CrossRef] [PubMed]
- ¹¹ Snieckus, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate Directors in Synthetic Strategies for Polysubstituted Aromatics. *Chemical Reviews* **1990**, *90*, 879. [CrossRef]
- ¹² a) Saá, J. M. An HF and DFT *ab initio* Study on the Mechanism of *ortho*-Directed Lithiation of Hydric and Nonhydric Aromatic Compounds Incorporating Aggregation and Discrete Solvation: The Role of *N,N,N',N'*-Tetramethylethane-1,2-diamine (TMEDA) in Lithiation Reactions. *Helvetica Chimica Acta* **2002**, *85*, 814; [CrossRef] b) Brandt, P.; Haeffner, F. A DFT-Derived Model Predicts Solvation-Dependent Configurational Stability of Organolithium Compounds: A Case Study of a Chiral α -Thioallyllithium Compound. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 48. [CrossRef] [PubMed] (c) Phuan, P. W.; Ianni, J. C.; Kozlowski, M. C. Is the A-Ring of Sparteine Essential for High Enantioselectivity in the Asymmetric Lithiation-Substitution of *N*-Boc-pyrrolidine. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 15473. [CrossRef] [PubMed]
- ¹³ a) Luitjes, H.; Kanter, F. J. J.; Schakel, M.; Schmitz, R. F.; Klumpp, G. W. Is the A-Ring of Sparteine Essential for High Enantioselectivity in the Asymmetric Lithiation-Substitution of *N*-Boc-pyrrolidine. *Journal of the American*

- Chemical Society* **1995**, *117*, 4179; [CrossRef] b) Sun, X. F.; Collum, D. B. Lithium Diisopropylamide-Mediated Enolizations: Solvent-Dependent Mixed Aggregation Effects. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 2452; [CrossRef] c) Sun, X. F.; Collum, D. B. Self-Assembly Triangular and Square Rhenium(I) Tricarbonyl Complexes: A Comprehensive Study of Their Preparation, Electrochemistry, Photophysics, Photochemistry, and Host-Guest Properties. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 2459; [CrossRef] d) Ramirez, A.; Candler, J.; Bashore, C. G.; Wirtz, M. C.; Coe, J. W.; Collum, D. B. Formation of Benzynes from 2,6-Dihaloarylolithiums: Mechanistic Basis of the Regioselectivity. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 14700. [CrossRef] [PubMed] e) McNeil, A. J.; Collum, D. B. Reversible Enolization of β -Amino Carboxamides by Lithium Hexamethyldisilazide. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 5655. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁴ a) Shirley, D. A.; Johnson, J. R., Jr.; Hendrix, H. P. Product Distribution in the Metalation of Some Aromatic Substrates with *n*-butyllithium. *Journal of Organometallic Chemistry* **1968**, *11*, 209; [CrossRef] b) Screttas, C. G. Metallation of aryl ethers by lithium arenes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1972**, 869. [CrossRef]
- ¹⁵ a) Marsch, M.; Harms, K.; Zschage, O.; Hoppe, D.; Boche, G. η^1 -(1*S*, 2*E*)-1-(*N,N*-diisopropylcarbamoyloxy)-3-trimethylsilylallyllithium(-)-Sparteine: Structure of a Chiral, Carbamoyloxy-substituted Allyllithium Compound. *Angewandte Chemie International Edition* **1991**, *30*, 321; [CrossRef] b) Boche, G.; Marsch, M.; Harbach, J.; Harms, K.; Ledig, B.; Schubert, F.; Lohrenz, J. C. W.; Ahlbrecht, H. [α -(Dimethylamino)benzylolithium-Diethyl Ether]₂, (S)- α -(Methylpivaloylamino)benzylolithium – (-)-Sparteine, and [3-Iodo-2-lithio-1-methylindole – 2 Tetrahydrofuran]₂: Crystal Structure Investigations of α -Lithiated Amines. *Chemische Berichte* **1993**, *126*, 1887; [CrossRef] c) Hoppe, I.; Marsch, M.; Harms, K.; Boche, G.; Hoppe, D. Generation of Enantiomerically Enriched Lithium Indenides by Means of (-)-Sparteine: Structure, Stereoselective Substitution, and Solvent Effects. *Angewandte Chemie International Edition* **1995**, *34*, 2158; [CrossRef] d) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Rominger, F.; Urtel, H. Phosphinofenchol or Metastable Phosphorane? Phosphorus Derivatives of Fenchol. *Chemistry - A European Journal* **2001**, *7*, 4456; [CrossRef] e) Strohmam, C.; Strohfeltd, K.; Schildbach, D.; McGrath, M. J.; O'Brien, P. Crystal Structures of (+)-Sparteine Surrogate Adducts of Methylolithium and Phenyllithium *Organometallics* **2004**, *23*, 5389; [CrossRef] f) Strohmam, C.; Seibel, T.; Schildbach, D. The Crystal Structures of a Chiral Aminoalkoxide Cluster and Its Adduct with Benzylolithium. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 9876. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶ Fernández, I.; González, J.; López-Ortiz, F. Deuterium-Labeling and NMR Study of the Dearomatization of *N*-Alkyl-*N*-benzylidiphenylphosphinamides through Anionic Cyclization: Ortho and Benzylic Lithiation Directed by Complex-Induced Proximity Effects. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 12551. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁷ Anderson, D. R.; Albu, T. V. Ab Initio Determination of Reversible Potentials and Activation Energies for Outer-Sphere Oxygen Reduction to Water and the Reverse Oxidation Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 11855. [CrossRef]
- ¹⁸ a) Bailey, W. F.; Beak, P.; Kerrick, S. T.; Ma, S.; Wiberg, K. B. Large-Scale Resonance Amplification of Optical Sensing of Volatile Compounds with Chemoresponsive Visible-Region Diffraction Gratings. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 1889; [CrossRef] b) Arvidsson, P. I.; Hilmersson, G.; Davidsson, O. On the Mechanism of Internal *ortho*-Lithiation in a Mixed Complex Between BuLi and a Chiral Lithium Amide. *Helvetica Chimica Acta* **2002**, *85*, 3814. [CrossRef]

- ¹⁹ Gallagher, D. J.; Beak, P. Complex-Induced Complex and a Rate-Determining Deprotonation in the Asymmetric Lithiation of Boc-Pyrrolidine by an *i*-PrLi/(-)-Sparteine Complex. *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*, 7092. [CrossRef]
- ²⁰ Bauer, W.; Schleyer, P. v. R. Mechanistic Evidence for ortho-Directed Lithiations from one- and two-Dimensional NMR Spectroscopy and MNDO Calculations. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111*, 7191. [CrossRef]
- ²¹ Ellison, R. A.; Kotsonis, F. N. Complexation and Self-association of Methyl Aryl Ethers. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 805. [CrossRef]
- ²² a) Van Eikema Hommes, N. J. R.; Schleyer, P. v. R. Kinetically Enhanced Metalation—How Substituents Direct orthoLithiation *Angewandte Chemie International Edition* **1992**, *31*, 755; [CrossRef] b) Van Eikema Hommes, N. J. R.; Schleyer, P. v. R. Mechanisms of Aromatic Lithiation: Influence of Aggregation and Directing Groups. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5903; [CrossRef] c) Kremer, T.; Junge, M.; Schleyer, P. v. R. Mixed Aggregates of Alkali Metal Compounds: Structure and Stability of “Superbase” Models. *Organometallics* **1996**, *15*, 585. [CrossRef]
- ²³ a) Rennels, R. A.; Maliakal, A. J.; Collum, D. B. Ortholithiation of Anisole by *n*-BuLi-TMEDA: Reaction via Disolvated Dimers. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 421; [CrossRef] b) Chadwick, S. T.; Rennels, R. A.; Rutherford, J. L.; Collum, D. B. Are *n*-BuLi/TMEDA-Mediated Arene Ortholithiations Directed? Substituent-Dependent Rates, Substituent-Independent Mechanisms. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 8640. [CrossRef]
- ²⁴ Christensen, H. Preparation of Salicylaldehydes via the Ortho-Lithio Derivatives of Methoxymethyl-Protected Phenols. *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry* **1975**, *5*, 65. [CrossRef]
- ²⁵ Schlosser, M. Parametrization of Substituents: Effects of Fluorine and Other Proximity Effects: Evidence for a Prelithiation Heteroatoms on OH, NH, and CH Acidities. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 1497. [CrossRef]
- ²⁶ Shimano, M.; Meyers, A. I. Asymmetric Michael-Type Additions of Lithium Amides to Aromatic Systems Leading to Novel .beta.-Amino Acids. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 10815. [CrossRef]
- ²⁷ López-Ortiz, F.; Iglesias, M. J.; Fernández, I.; Andújar-Sánchez, C. M.; Ruiz-Gómez, G. Nucleophilic Dearomatizing (D_NAr) Reactions of Aromatic C,H-Systems. A Mature Paradigm in Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 1580. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁸ Oña-Burgos, P.; Fernández, I.; Iglesias, M. J.; Torre-Fernández, L.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. Phosphinamide-Directed Benzylic Lithiation. Application to the Synthesis of Peptide Building Blocks. *Organic Letters* **2008**, *10*, 537. [CrossRef]
- ²⁹ Oña-Burgos, P.; Fernández, I.; Rocés, L.; Torres-Fernández, L.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. Asymmetric Deprotonation-Substitution of *N*-Pop-benzylamines Using [RLi/(-)-Sparteine]. Enantioselective Sequential Reactions and Synthesis of N-Heterocycles. *Organic Letters* **2008**, *10*, 3195. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁰ Popovici, C. A.; Oña Burgos, P.; Fernández, I.; Rocés, L.; García Granda, S.; Iglesias, M. J.; López Ortiz, F. Enantioselective Desymmetrization of Diphenylphosphinamides via (-)-Sparteine-Mediated Ortho-Lithiation. Synthesis of *P*-Chiral Ligands. *Organic Letters* **2010**, *12*, 428. [CrossRef] [PubMed]
- ³¹ a) Fernández, I.; López-Ortiz, F.; Tejerina, B.; García-Granda, S. Dearomatizing Anionic Cyclizations of *N*-Benzyl-*N*-methyl-diphenylphosphinamides. Synthesis of γ -(*N*-Methylamino)phosphinic Acids. *Organic Letters* **2001**, *3*, 1339; [CrossRef] [PubMed] b) Fernández, I.; López Ortiz, F.; Menéndez Velázquez, A.; García Granda, S. Regio- and Diastereoselective Preparation of Tetrahydrobenzo[*c*]-1-aza-2 λ^5 -phospholes through Dearomatization Cyclization of Lithiated *N*-Benzyl-*N*-

- alkyl(diphenyl)phosphinamides. Synthesis of γ -(*N*-Alkylamino)phosphinic Acids. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 3852; [CrossRef] [PubMed] c) Ruiz-Gómez, G.; López-Ortiz, F. *Synlett* **2002**, 781; [CrossRef] d) Fernández, I.; Forcén-Acebal, A.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. Synthesis of Functionalized 1,4-Cyclohexadienes through Intramolecular Anionic Dearomatization of *N*-Alkyl-*N*-benzylidiphenylphosphinamides. Insight into the Reaction Mechanism. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 4472; [CrossRef] [PubMed] e) Fernández, I.; Ruiz-Gómez, G.; Alfonso, I.; Iglesias, M. J.; López-Ortiz, F. Unprecedented asymmetric induction through configurationally stable lithium *N*-(α -methylbenzyl)phosphinamides. A new entry to enantiomerically pure γ -aminophosphinic acids and esters. *Chemical Communications* **2005**, 5408; [CrossRef] [PubMed] f) Ruiz-Gómez, G.; Iglesias, M. J.; Serrano-Ruiz, M.; García-Granda, S.; Francesch, A.; López-Ortiz, F.; Cuevas, C. Dearomatizing Anionic Cyclization of *N*-Alkyl-*N*-benzyl(dinaphthyl)phosphinamides. A Facile Route to γ -(Amino)dihydronaphthalenylphosphinic Acids. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 3790; [CrossRef] [PubMed] g) Ruiz-Gómez, G.; Iglesias, M. J.; Serrano-Ruiz, M.; López-Ortiz, F. Double Dearomatization of Bis(diphenylphosphinamides) through Anionic Cyclization. A Facile Route of Accessing Multifunctional Systems with Antitumor Properties. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 9704. [CrossRef] [PubMed]
- ³² Oña-Burgos, P.; Fernández, I.; Rocas, L.; Torre-Fernández, L.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. An Unprecedented Phosphinamidic Gold(III) Metallocycle: Synthesis via Tin(IV) Precursors, Structure, and Multicomponent Catalysis. *Organometallics* **2009**, *28*, 1739. [CrossRef]
- ³³ Fernández, I.; López-Ortiz, F. ⁷Li, ³¹P Shift correlation. Application to the Structural Assignment of benzyl lithium Complexes of *N*-methyl-*N*-benzylphosphinamide. *Chemical Communications* **2004**, 1142. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁴ Fernández, I.; Oña Burgos, P.; Oliva J. M.; López Ortiz F. Solution and Computed Structure of *o*-Lithium *N,N*-Diisopropyl-*P,P*-diphenylphosphinic Amide. Unprecedented Li–O–Li–O Self-Assembly of an Aryllithium. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 5193. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁵ a) Fernández, I.; González, J.; López-Ortiz, F. Deuterium-Labeling and NMR Study of the Dearomatization of *N*-Alkyl-*N*-benzylidiphenylphosphinamides Through Anionic Cyclization: Ortho and Benzylic Lithiation Directed by Complex-Induced Proximity Effects. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 12551; [CrossRef] [PubMed] b) Morán-Ramallal, A.; López-Ortiz, F.; González, J. Ionic vs Pericyclic Transition States for the Cyclization Reactions of C $_{\alpha}$ -N Anions Derived from Amides and Phosphinamides. *Organic Letters* **2004**, *6*, 2141; [CrossRef] [PubMed] c) Morán Ramallal, A.; Fernández, I.; López-Ortiz, F.; González, J. Mechanism of Anionic Dearomatizing Reactions of Diphenylphosphinamide Derivatives: A Theoretical and Experimental Study. *Chemistry - A European Journal* **2006**, *11*, 3022; [CrossRef] [PubMed]
- ³⁶ Yoshifuji, M.; Toyota, K.; Shibayama, K.; Inamoto, N. Isolation and characterization of some very stable 1-phospha-allenes: sterically protected iminomethylene- and ethenylidenephosphines. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 1809. [CrossRef]
- ³⁷ Fernández, I.; López-Ortiz, F.; Tejerina, B.; García-Granda, S. Dearomatizing Anionic Cyclizations of *N*-Benzyl-*N*-methylidiphenylphosphinamides. Synthesis of γ -(*N*-Methylamino)phosphinic Acids. *Organic Letters* **2001**, *3*, 1339. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁸ López-Ortiz, F.; Iglesias, M. J.; Fernández, I.; Andújar-Sánchez, C. M.; Ruiz-Gómez, G. Nucleophilic Dearomatizing (D_NAr) Reactions of Aromatic C,H-Systems. A Mature Paradigm in Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 1580. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁹ a) Morán-Ramallal, A.; López-Ortiz, F.; González, J. Ionic vs Pericyclic Transition States for the Cyclization Reactions of C $_{\alpha}$ -N

Anions Derived from Amides and Phosphinamides. *Organic Letters* **2004**, *6*, 2141; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] b) Morán-Ramallal, A.; Fernández, I.; López-Ortiz, F.; González, J. Mechanism of Anionic Dearomatizing Reactions of Diphenylphosphinamide Derivatives: A Theoretical and Experimental Study. *Chemistry - A European Journal* **2005**, *11*, 3022. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁴⁰ a) Mishra, S. Anhydrous Scandium, Yttrium, Lanthanide and Actinide Halide Complexes with Neutral Oxygen and Nitrogen Donor Ligands. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, *252*, 1996; [[CrossRef](#)] b) Kolarik, Z. Complexation and Separation of Lanthanides(III) and Actinides(III) by Heterocyclic N-Donors in Solutions. *Chemical Reviews* **2008**, *108*, 4208; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] c) Nilsson, M.; Nash, K. L. Trans-Lanthanide Extraction Studies in the TALSPEAK System: Investigating the Effect of Acidity and Temperature. *Solvent Extraction and Ion Exchange* **2009**, *27*, 354; [[CrossRef](#)] d) Mincher, B. J.; Modolo, G.; Mezyk, S. P. The Effects of Radiation Chemistry on Solvent Extraction: 2. A Review of Fission-Product Extraction. *Solvent Extraction and Ion Exchange* **2009**, *27*, 579. [[CrossRef](#)]

⁴¹ Fernández, I.; Oña Burgos, P.; Ruiz Gómez, G.; Bled, C.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. Phosphinamide-Directed *ortho* Metalations: Application to the Desymmetrization of the Diphenylphosphoryl Group. *Synlett* **2007**, 611. [[CrossRef](#)]

⁴² Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Terminal Alkynes with 4-Triflyloxazole: Studies toward the Construction of the C26–C31 Subunit of Phorboloxazole A. *Organic Letters* **2000**, *2*, 469. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁴³ Williams, D. B. G.; Evans, S. J.; de Bod, H.; Mokhadinyana, M. S.; Hughes, T. Directed *ortho* Metallation Chemistry and Phosphine Synthesis: New Ligands for the Suzuki-Miyaura Reaction *Synthesis* **2009**, 3106. [[CrossRef](#)]

⁴⁴ Tsuji, H.; Komatsu, S.; Kanda, Y.; Umebar, T.; Saeki, T.; Tamao, K. Double *Ortho*-lithiation of (Diethylamino)diphenylphosphine Oxide and *tert*-Butyldiphenylphosphine Oxide. *Chemistry Letters* **2006**, *35*, 758. [[CrossRef](#)]

⁴⁵ Popovici, C. A., I. Fernandez, P. Oña-Burgos, L. Rocas, S. García-Granda and F. López-Ortiz, Synthesis and Structure of Tridentate bis(phosphinic amide)-phosphine Oxide Complexes of Yttrium Nitrate. Applications of ³¹P, ⁸⁹Y NMR Methods in Structural Elucidation in Solution. *Dalton Transactions* **2011**, *40*, 6691. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁴⁶ Sainz-Gonzalo, F. J.; Casimiro, M.; Popovici, C. A.; Rodríguez-Diéguez, A., J.; Fernández-Sánchez, F. Fernández, I.; López-Ortiz, F.; Fernández-Gutiérrez, A. Development of Polymeric Sensing Films Based on a Tridentate bis(phosphinic amide)-phosphine oxide for detecting europium(III) in water. *Dalton Transactions* **2012**, *41*, 6735. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]