



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Funcionalização dirigida de nitrilas aromáticas e heteroaromáticas
utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutora em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientada: Fernanda Moraes dos Santos

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas em 07/10/2016. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP

**Ribeirão Preto
2016**

RESUMO

DOS SANTOS, F. M. **Funcionalização dirigida de nitrilas aromáticas e heteroaromáticas utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$** . 2016. 190f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

A funcionalização regioseletiva e quimiosseletiva de arenos e heterociclos utilizando reagentes organometálicos têm sido uma ferramenta importante na síntese de novas moléculas bioativas, assim como na química de materiais. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi investigar a reatividade de novos reagentes mistos de magnésio e de lítio na funcionalização de nitrilas aromáticas (dicianobenzeno) e heteroaromáticas (furano, tiofeno, piridina e pirazina), uma vez que o grupo ciano é um importante intermediário sintético e pode ser transformado em diversos grupos funcionais. Para todos os substratos, foram realizados testes metodológicos, a fim de obter a melhor condição reacional de metalação utilizando a base organometálica $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na presença ou ausência de aditivos, como ZnCl_2 . Após a formação do intermediário magnesiado, diferentes eletrófilos foram testados, levando aos produtos desejados em bons rendimentos. Por outro lado, após reações de transmetalção com cloreto de zinco, os intermediários puderam ser arilados através de reações de acoplamento cruzado de Negishi. Além disso, o estudo de metalação dirigida de nitrilas contendo furano e tiofeno em sua estrutura resultou na síntese de nitrilas heterocíclicas funcionalizadas em bons rendimentos. De forma similar, na sequência do trabalho, as funcionalizações de uma série de piridinas e pirazinas foram avaliadas utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, tanto em condições convencionais, quanto pelo uso de irradiação de micro-ondas na etapa de metalação. Após as reações dos reagentes organomagnésio correspondentes com diversos eletrófilos, foram obtidos pirazinas e piridinas funcionalizadas com interessantes quimio- e regioseletividades, e em rendimentos moderados. Finalmente, a reatividade de cianobenzenos e dicianobenzenos frente à base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ foi também avaliada, e neste caso os reagentes de lítio se mostraram mais eficientes para funcionalização destes compostos.

Palavras-chave: 1. Metalação. 2. Nitrilas. 3. Funcionalização. 4. Reagentes Organometálicos. 5. Magnesiação

1. INTRODUÇÃO

1.1. Reagentes organometálicos

Ao longo dos anos, a síntese orgânica tem se dedicado à busca por novas estratégias sintéticas que permitam a obtenção de moléculas visando as mais variadas aplicações, tais como compostos de interesse farmacêutico, agroquímico, alimentício ou na pesquisa de novos materiais.

1,2

Dentre essas ferramentas sintéticas, a química de organometálicos tem se destacado principalmente em reações que envolvem formação de ligação carbono-carbono e também na funcionalização quimiosseletiva e regioseletiva de compostos orgânicos.³

Compostos organometálicos podem ser definidos como espécies que possuem um metal ligado diretamente ao átomo de carbono, como por exemplo, Li, Mg, Zn, Al, dentre outros. A reatividade da espécie organometálica geralmente aumenta com o aumento da natureza iônica da ligação carbono-metal.⁴ Em 2011, baseando-se em resultados experimentais descritos na literatura, Benjamin Haag e colaboradores relataram a compatibilidade de compostos organometálicos com grupos funcionais de acordo com a natureza do metal.^{3,5}

A reatividade e compatibilidade dos reagentes organometálicos com grupos funcionais dependem da característica do metal ligado ao carbono, no qual está diretamente relacionado com a polarizabilidade da ligação C-M. Quanto maior o caráter iônico da ligação maior a reatividade do organometálico e menor a compatibilidade com grupos funcionais sensíveis.⁵

Um dos primeiros relatos sobre a química de organometálicos foi feito em 1849 quando Edward Frankland realizou a síntese do dietilzinco a partir do brometo de etila e zinco metálico.⁶ A partir destes estudos, vários reagentes organometálicos foram desenvolvidos, sendo que os organolítios foram os primeiros a se destacarem em reações de formação de ligação carbono-carbono e na funcionalização de anéis aromáticos e heteroaromáticos. Entretanto, a alta reatividade dos reagentes organolítio leva a formação de espécies instáveis, sendo tolerante a alguns grupos funcionais em temperaturas extremamente baixas (-78°C a -100°C), como nitrilas, ésteres e o grupo nitro.³ Neste caso, as estratégias sintéticas mais comumente

utilizadas envolvem reações de troca halogênio/metal, transmetalização e metalização direta (troca hidrogênio-metal).^{7,8}

Espécies organolítio são comumente geradas a partir de reações de troca halogênio-metal ou desprotonação direta com reagentes organometálicos de lítio, como *n*-BuLi, LDA, TMPLi, LiHDMS, dentre outros, conforme apresentado na Figura 1.

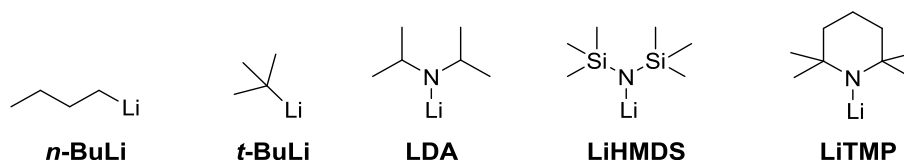
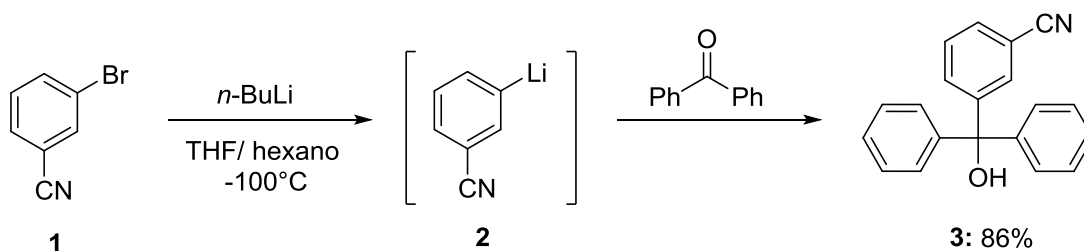


Figura 1: Reagentes organometálicos de lítio.

Reações de troca halogênio-lítio desenvolvidas por Wittig, Gilman e colaboradores permitem a preparação de diversos compostos organolítio.^{9,10} Estudos adicionais, realizados por Parham e colaboradores, demonstraram que reações de troca bromo-lítio são facilmente realizadas à -100°C em uma mistura de solventes THF/hexano.¹⁰ A título de exemplo, o esquema abaixo demonstra a funcionalização da 3-bromobenzonitrila (**1**) utilizando a base *n*-BuLi seguido da reação com o eletrófilo benzofenona, o qual resultou na formação do composto **3** em 86% de rendimento (Esquema 1).



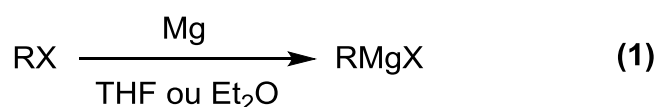
Esquema 1: Reação de troca Br/Li utilizando *n*-BuLi.¹⁰

Por outro lado, ligações carbono-metal com maior caráter covalente, como em reagentes organomagnésio e organozinco, permitem a formação de intermediários mais estáveis e reações com maior seletividade em relação aos intermediários organolítio.

Desde 1900, com a descoberta do reagente de Grignard, a química de organomagnésio têm desempenhado um papel importante como ferramenta sintética

na busca de novas moléculas. A síntese deste organometálico a partir da inserção oxidativa de magnésio metálico a um haleto orgânico em solvente polar aprótico como THF ou dietiléter, despertou o interesse de vários pesquisadores da área de síntese orgânica, possibilitando o desenvolvimento de novas estratégias sintéticas utilizando reações de inserção oxidativa, troca halogênio-metal e reações de transmetalção.

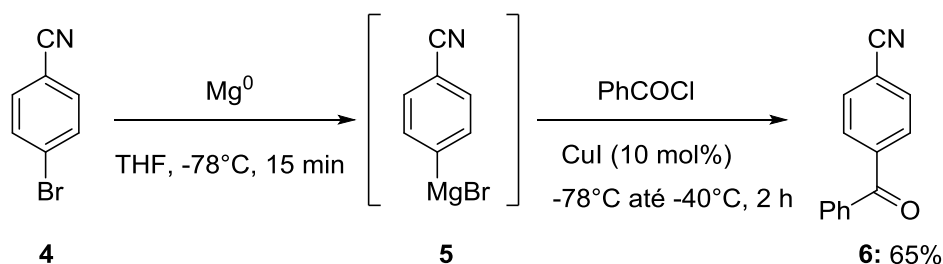
Em solução, o reagente de Grignard (RMgX) está em equilíbrio (Equilíbrio de Schlenk, Esquema 2, Eq. 2) com espécies do tipo R₂Mg e MgX₂, dependendo da temperatura, do solvente e do haleto X⁻.



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

Normalmente, metais no estado fundamental são recobertos por uma camada de óxido.¹¹ Sendo assim, alguns aditivos como 1,2-dibromoetano e DIBAL, são adicionados ao magnésio metálico na preparação do Grignard, a fim de melhorar a reprodutibilidade das reações de inserção oxidativa.¹²

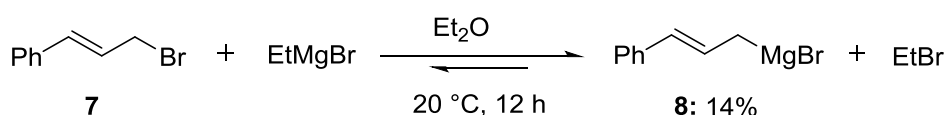
Com o objetivo de facilitar a inserção de magnésio em reações de troca halogênio-metal, Rieke preparou magnésio metálico (Mg⁰) altamente ativado pelo tratamento de cloreto de magnésio com lítio na presença de 20 mol% de naftaleno. Essa estratégia tem como vantagem possibilitar a preparação de reagentes de Grignard contendo grupos funcionais sensíveis. Por exemplo, por meio de uma etapa de inserção na presença de magnésio ativado pelo protocolo de Rieke, a magnesiação do composto 4-bromo-benzonitrila (**4**) foi realizada à -78 °C.^{13,14} A espécie organomagnésio gerada foi utilizada na reação com diferentes eletrófilos, como por exemplo, cloreto de benzoila, na presença de sal de cobre (CuI), conforme demonstrado no Esquema 3.



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

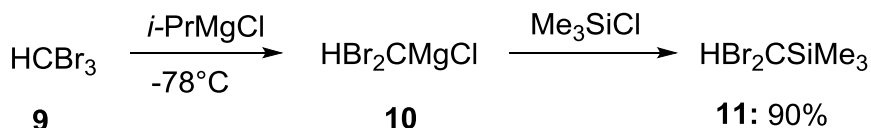
Apesar da ampla aplicação destes reagentes, alguns inconvenientes são observados, dificultando o uso de reagentes de Grignard clássicos, principalmente em escala industrial. Um deles é a possível formação de subprodutos indesejáveis durante a reação e/ou decomposição térmica dos reagentes de Grignard. Além disso, a incompatibilidade de reagentes organomagnésio com alguns grupos funcionais pode ser um problema, mais especificamente no caso de reações exotérmicas, as quais são muito difíceis de controlar em um processo industrial.

Em 1931 Prévost relatou o primeiro exemplo de reação troca bromo-magnésio com a reação de brometo de cinamila (**7**) e o reagente de Grignard (EtMgBr), porém, o brometo de cinamilmagnésio (**8**) foi obtido em baixo rendimento (14%) conforme apresentado no Esquema 4.¹⁵



Esquema 4: Primeiro exemplo de reação de troca halogênio-magnésio.

Estudos pioneiros de reações troca halogênio-metal que levaram à preparação de carbenóides de magnésio foram desenvolvidos por Villiéras e colaboradores em 1967.¹⁶ Naquele caso, a reação de *i*-PrMgCl com CHBr_3 a -78°C resultou na formação do carbenóide **10** o qual pode ser *trapeado* com eletrófilos como clorotrimetilsilano (Esquema 5), obtendo-se assim, o produto **11** em alto rendimento (90%).



Esquema 5: Preparação de um carbenóide de magnésio utilizando *i*-PrMgCl

A obtenção de carbenóides funcionalizados a partir da reação de troca Br/Mg forneceu informações importantes para o estudo sistemático de carbenóides de magnésio, onde a troca halogênio-metal é mais eficiente com a presença de um átomo eletronegativo.

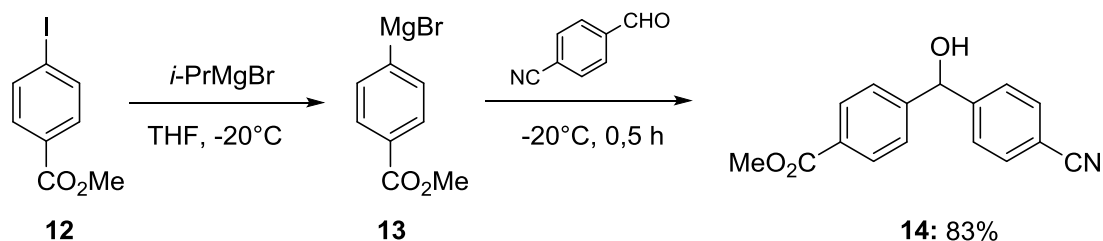
A partir de vários estudos, foi possível observar que a troca halogênio metal é um processo de equilíbrio, no qual o organomagnésio mais estável a ser gerado é favorecido, na seguinte ordem: $sp > sp^2(\text{vinil}) > sp^2(\text{aril}) > sp^3(\text{prim.}) > sp^3(\text{sec.})$. Sabe-se também que a reatividade do substrato não depende apenas das propriedades eletrônicas da molécula, mas também de qual átomo de halogênio se encontra na molécula.¹⁷ No caso, a ordem de reatividade ($I > Br > Cl >> F$) é influenciada pela força da ligação carbono-halogênio, eletronegatividade do haleto e polarizabilidade do mesmo.¹⁸

Os resultados obtidos em pesquisas envolvendo reagentes de Grignard funcionalizados a partir da aplicação de reações de troca halogênio-magnésio utilizando *i*-PrMgCl em THF demonstraram que existem algumas limitações de acordo com o substrato utilizado na reação. Por exemplo, sabe-se que reagentes de Grignard reagem rapidamente com aldeídos e muitas cetonas mesmo em temperaturas muito baixas.¹⁹ Assim, a presença destes grupos em substratos pode levar a reações indesejadas.

Por outro lado, outros grupos funcionais importantes, como ésteres, nitrilas e amidas muitas vezes demandam de altas temperaturas para serem atacados de forma efetiva por reagentes de Grignard. Neste contexto, em termos de seletividade, observa-se que a natureza do haleto poderá ser determinante, pois a viabilização de reações de troca sob baixa temperatura poderá preservar a presença destes importantes grupos funcionais no substrato. Este é o caso dos iodoarenos, cujas reações de troca podem ser realizadas em temperaturas negativas, em alguns casos à -78°C , preservando assim o grupo funcional do substrato. Um exemplo é apresentado no esquema abaixo, onde a presença do grupo éster é tolerada quando

o reagente de Grignard aromático **13** é gerado à -20°C com *i*-PrMgCl (Esquema 6).

20



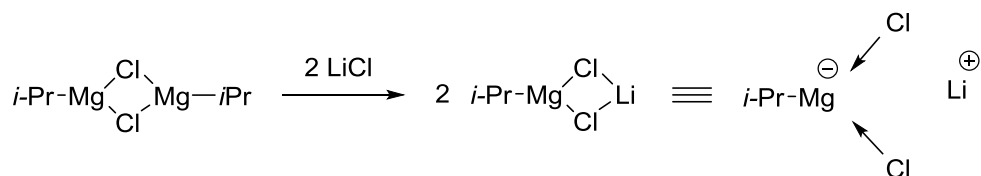
Esquema 6: Reação de troca iodo-magnésio utilizando *i*-PrMgBr.

Além disso, compostos heteroaromáticos substituídos com iodo do tipo piridina, quinolina, imidazóis, dentre outros, podem ser facilmente funcionalizados por meio de reações de troca I/Mg sob baixas temperaturas. Entretanto, iodetos aromáticos contendo grupos doadores, como por exemplo o grupo metóxi, demandam de temperaturas mais altas e tempos de reação maiores. Embora não sejam tão rápidas quanto as de troca I/Mg, as reações de troca Br/Mg também podem ser realizadas sob baixa temperatura. Contudo, em vários casos, há a necessidade de temperaturas mais altas para que a reação se processe com eficiência, fato que pode se tornar um problema, especialmente no caso de brometos aromáticos ricos em elétrons, quando baixos rendimentos são obtidos devido a reações competitivas de eliminação de HBr.²¹

Com o objetivo de gerar reagentes mais solúveis e reativos, em 2004, Knochel e colaboradores desenvolveram um novo reagente organometálico a partir da reação clássica de Grignard.²² O grupo observou que a inserção de elementos como Mg,¹⁴ In¹⁵ e Zn¹⁶ entre a ligação carbono-halogênio na presença de LiCl em THF, resulta em espécies organometálicas com maior capacidade de troca halogênio-metal. Além de tornar as reações de troca mais rápidas, os reagentes mistos de magnésio e lítio, conhecidos como reagentes turbo-Grignard, podem também ser aplicados em uma gama de reações em laboratório de pesquisa como na indústria.²³

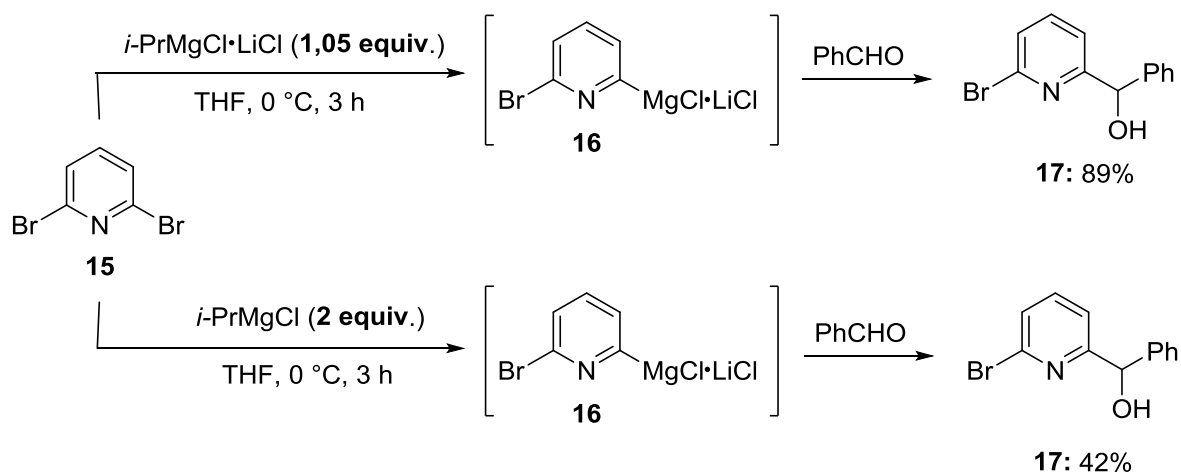
No turbo-Grignard, a presença de LiCl desenvolve o papel de ativar o *i*-PrMgCl e aumentar o caráter nucleofílico do grupo *iso*-propila, pois a formação do intermediário $i\text{-PrMgCl}_2^- \text{Li}^+$, confere um caráter “ato” ao reagente formado (*i*-PrMgCl•LiCl). Sendo assim, possíveis agregados poliméricos do *i*-PrMgCl são

quebrados pelo LiCl aumentando a reatividade e solubilidade das espécies de Mg (Esquema 7).



Esquema 7: Preparação do *turbo*-Grignard $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$

Os exemplos descritos no Esquema 8 demonstram claramente a diferença entre o reagente $i\text{-PrMgCl}$ complexado com cloreto de lítio e o organomagnésio $i\text{-PrMgCl}$ convencional. No caso, quando 2,6-dibromopiridina (**15**) foi submetida a reação de troca halogênio-metal com o $i\text{-PrMgCl}$, 2 equivalentes do reagente foram necessários para completa conversão do material de partida no organometálico. Mesmo assim, após a reação do intermediário **16** com benzaldeído, o produto **17** foi obtido com rendimento de apenas 42%. Por outro lado, o uso de 1,05 equivalentes do *turbo*-Grignard $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ levou ao consumo total do material de partida em 3 horas de reação. Após a adição do mesmo eletrófilo, o produto esperado (**17**) foi obtido em 89% de rendimento (Esquema 8).²²



Esquema 8: Reação de troca Br/Mg utilizando $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

1.2. Reações de metalação com bases mistas de magnésio e lítio

Estudos pioneiros de *Meunier*,²⁴ *Hauser*,²⁵ *Eaton*,²⁶ e *Mulzer*²⁷ demonstraram que a reação de reagentes alquilmagnésio com aminas estericamente impedidas em THF levam à formação de amidetos de magnésio (**18**, **19** e **20**) do tipo R_2NMgX e $(R_2N)_2Mg$, que são conhecidas como bases de Hauser (Figura 2).

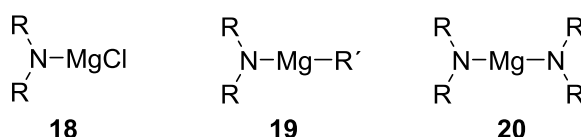
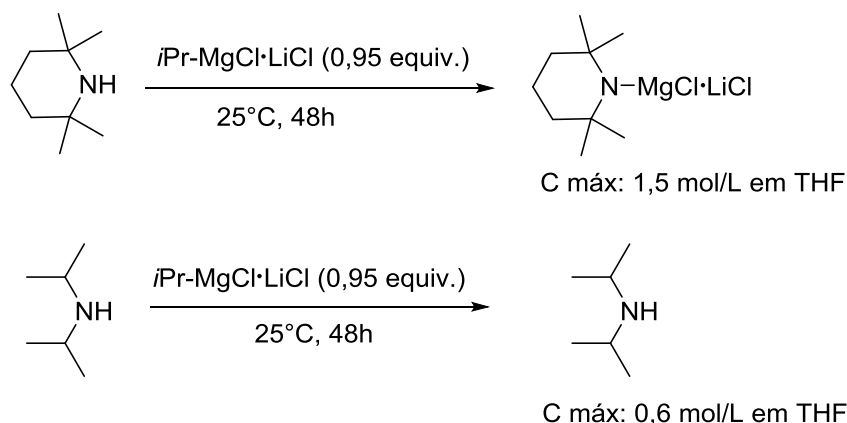


Figura 2: Amidetos de magnésio (Bases de Hauser).

Apesar dos amidetos de magnésio serem mais reativos do que os reagentes alquilmagnésio em reações de desprotonação, a baixa solubilidade destas bases normalmente requer seu uso em excesso (2-12 equiv.) para que ocorra a magnesiação completa do substrato. A necessidade de excesso da base também pode demandar uma quantidade maior de eletrófilo, já que parte deste pode ser perdido em reações paralelas com o excesso de base.²⁷

Estudos recentes de Knochel e colaboradores demonstraram que a complexação de cloreto de lítio com amidetos de magnésio (bases de Hauser) aumenta a solubilidade da base em solventes orgânicos, uma vez que o sal utilizado diminui a formação de agregados. O esquema abaixo mostra a preparação destas bases a partir do *turbo*-Grignard *i*-PrMgCl•LiCl utilizando aminas impedidas como 2,2,6,6-tetrametilpiperidina e diisopropilamina. A reação se procede a 25°C por 48 horas, resultando no reagente organometálico com concentrações máximas de 1,5 mol/L e 0,6 mol/L, respectivamente (Esquema 9).



Esquema 9: Preparação de amidetos de Mg/Li do tipo $\text{R}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

A melhor solubilidade e reatividade da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em comparação com as bases de Hauser, sugere que amidetos de magnésio possuem estruturas monoméricas. Evidências a respeito desta teoria foram reportadas por Mulvey e colaboradores,²⁸ que através da avaliação da estrutura cristalina da molécula observaram a presença de dois átomos de cloro em ponte com dois metais, no caso Mg e Li (Figura 3).

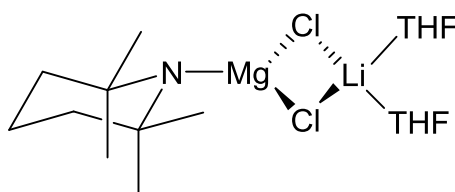
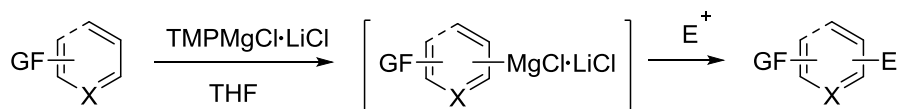


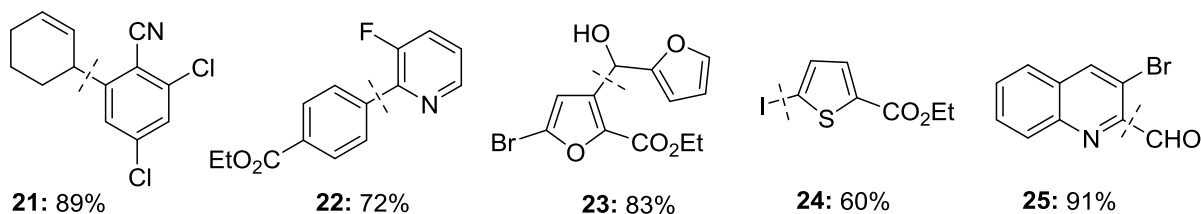
Figura 3: Estrutura da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$

A partir dos reagentes organomagnésio obtidos via metalação direta, uma gama de eletrófilos podem ser utilizados na funcionalização de compostos aromáticos e heteroaromáticos. Alguns exemplos (**21-25**) são apresentados no esquema abaixo (Esquema 10).



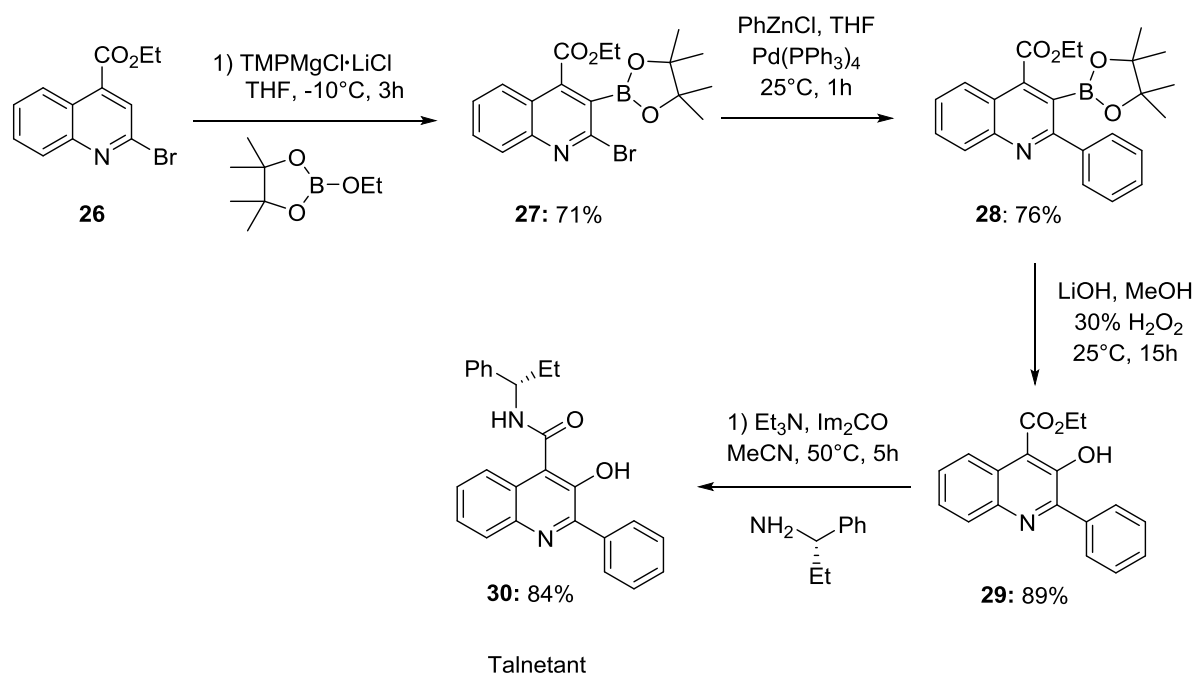
GF= F, Cl, Br, CN, CO₂R, OMe.

X= CH, O, S, N



Esquema 10: Esquema geral da magnesiação de arenos e heteroarenos utilizando TMPMgCl·LiCl.

Após os primeiros estudos com a base TMPMgCl·LiCl, em 2007, Boudet e colaboradores²⁹ utilizaram esse reagente em uma das etapas reacionais na síntese total do talnetant (**30**), um antagonista do receptor NK3, demonstrando a aplicabilidade desse reagente na síntese de moléculas bioativas (Esquema 11).



Esquema 11: Síntese total do talnetant.

Apesar da versatilidade da base organometálica $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em reações de metalação dirigida e dos diversos eletrófilos utilizados na funcionalização de compostos aromáticos e heteroaromáticos, observa-se que para arenos pouco ativados como benzoato de *tert*-butila (**35**), a base mista de magnésio de lítio não é suficientemente forte para desprotonar o anel aromático em questão.

Sendo assim, Knochel e colaboradores desenvolveram uma nova classe de bases mistas Mg/Li, os bisamidatos de magnésio complexados com cloreto de lítio $[(\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}]$. De forma complementar, outras bases metálicas (**32-34**) foram desenvolvidas como apresentado na Figura 4.

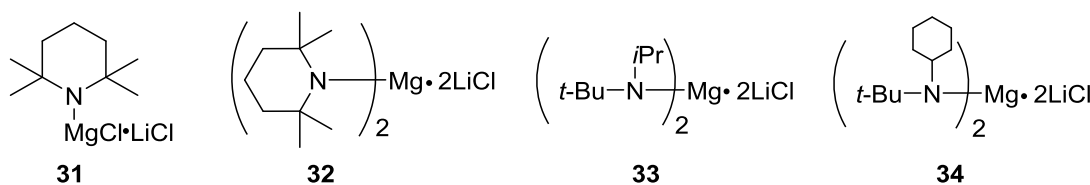
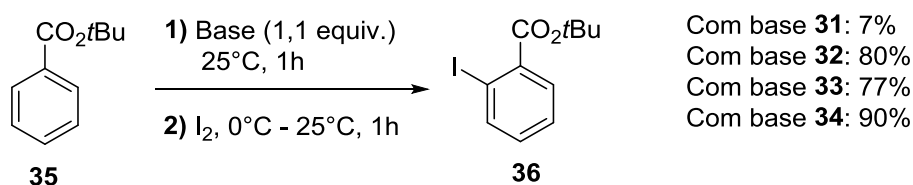


Figura 4: Amidatos de magnésio complexados com cloreto de lítio.

O estudo de reatividade das bases **31-34** frente ao composto **35** (benzoato de *tert*-butila) foi realizado por Clososki e colaboradores. Quando utilizados 1,1 equivalentes de base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**31**), na temperatura de 25°C por 1 hora, o produto iodado foi obtido em apenas 7% de rendimento. Por outro lado, a magnesiação do composto **35** foi realizada com sucesso quando as dibases de magnésio **32-34** foram utilizadas nas mesmas condições reacionais. Conforme apresentado no Esquema 12, o produto iodado **36** foi obtido em altos rendimentos (80%, 77% e 90%, respectivamente), sendo que a base $[\text{tBu}(i\text{-Pr})\text{N}]_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (**33**) apresentou a melhor capacidade de magnesiação em relação as demais.



Esquema 12: Reação do benzoato de *tert*-butila com bases organometálicas do tipo $\text{R}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $(\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$.

1.3. Metalação de Nitrilas

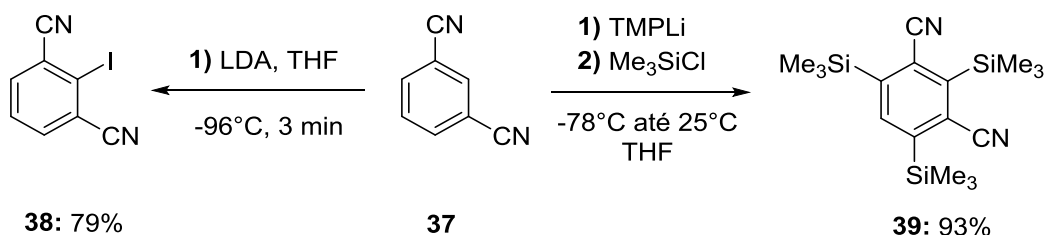
As nitrilas pertencem a uma classe de compostos de grande importância química, pois além das aplicações como intermediários sintéticos para produtos farmacêuticos e agrícolas apresentam versatilidade como precursores na síntese de várias moléculas bioativas.^{30,31,32,33} Nitrilas funcionalizadas são encontradas em produtos naturais e podem ser transformadas em uma variedade de grupos funcionais tais como: aminas, cetonas, ácidos carboxílicos e amidas,^{14,34} assim como, podem ser utilizados como material de partida na síntese de heterocíclis.³⁵ Consequentemente, existe um grande interesse no desenvolvimento de métodos para síntese de moléculas contendo este grupo funcional.

Devido à sua importância, nos últimos anos foram desenvolvidas várias estratégias sintéticas de preparação de compostos contendo grupo nitrila, dentre estes, os métodos comumente utilizados envolvem reação de Rosenmund-von Braun a partir de haletos e reação de Sandmeyer a partir de anilinas.¹² Outras reações como desidratação de aldoximas,³⁶ oximas,³⁷ amidas³⁸ e reações de cianação de haletos aromáticos catalisadas por paládio são também empregadas, pois normalmente levam aos produtos em altos rendimentos.^{39,40,41}

As estratégias comumente escolhidas para preparação de reagentes organometálicos aromáticos contendo o grupo nitrila são as reações de inserção direta de magnésio,⁴² troca halogênio-metal utilizando reagentes organolítio^{43,44} e de Grignard.^{45,46,47,48} Por outro lado, alguns amidetos de lítio, tais como diisopropilamideto de lítio (LDA) e 2,2,6,6-tetrametilpiperidinato de lítio (TMPLi), já foram utilizadas em reações de *orto*-litação de nitrilas aromáticas.^{49,50,51}

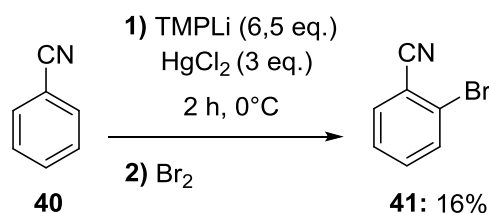
Contudo, em alguns estudos os reagentes organolítios se mostraram instáveis, especialmente no caso da benzonitrila, onde apenas produtos obtidos através do trapeamento *in situ* com eletrófilos foram isolados em bons rendimentos.³¹

Krizan e colaboradores³¹ descreveram a funcionalização do composto 1,3-dicianobenzeno empregando o LDA à -96°C, utilizando em seguida o iodo como eletrófilo, levando assim ao 2-iodo-1,3-dicianobenzeno (**38**) com 79% de rendimento. No entanto, quando a base TMPLi foi utilizada em excesso (3 equivalentes), o produto trissubstituído com trimetilsilano foi obtido através do trapeamento *in situ* do eletrófilo em THF, com rendimento de 93% (Esquema 13).³³



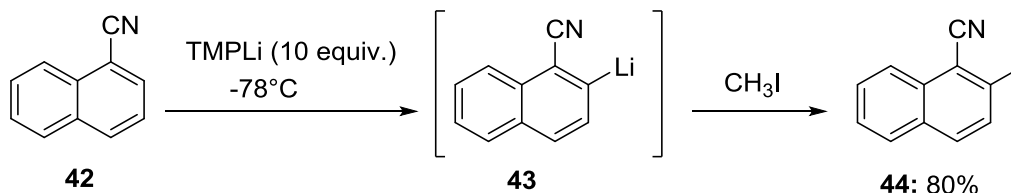
Esquema 13: Reação de 1,3-dicianobenzeno utilizando bases de lítio.

Eaton e Martin descreveram a reação de *orto*-substituição de mercúrio em benzenos ativados utilizando como reagentes organometálicos TMPLi em excesso (6,5 equivalentes) na presença de HgCl_2 . A funcionalização da benzonitrila (**40**) utilizando bromo como eletrófilo foi realizada à 0°C com tempo reacional de 2 horas, porém o produto halogenado **41** foi obtido em 16% de rendimento (Esquema 14).⁵²



Esquema 14: Reação da benzonitrila com TMPLi.

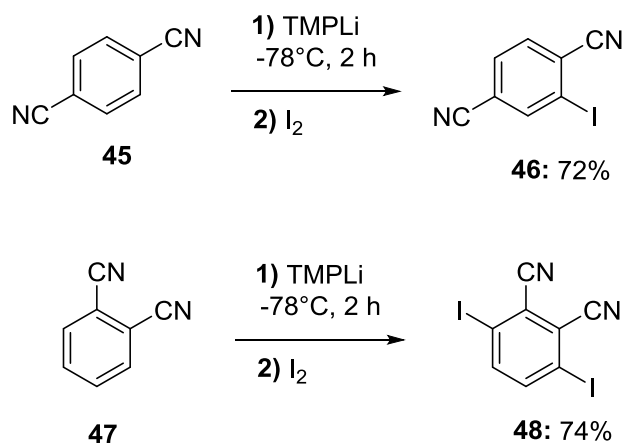
A metalação da naftalenocarbonitrila (**42**) com excesso de TMPLi (10 equivalentes) à -78°C , seguido da reação com diferentes eletrófilos (iodometano, clorotrimetilsilano, difenildisseleneto, dentre outros), realizado por Fraser e Savard,⁵³ levou ao isolamento de vários naftalenos funcionalizados em bons rendimentos (80-85%). O Esquema 15 apresenta a reação do composto **42** utilizando a base TMPLi com subsequente *quench* com iodo metano, o qual resultou no composto **44** com 80% de rendimento.



Esquema 15: Metilação da naftalenocarbonitrila mediada pela base TMPLi

A partir da metodologia descrita por Fraser e Savard, *orto*-iodoarenonitrilas foram preparadas em bons rendimentos pela reação de nitrilas aromáticas com TMPLi

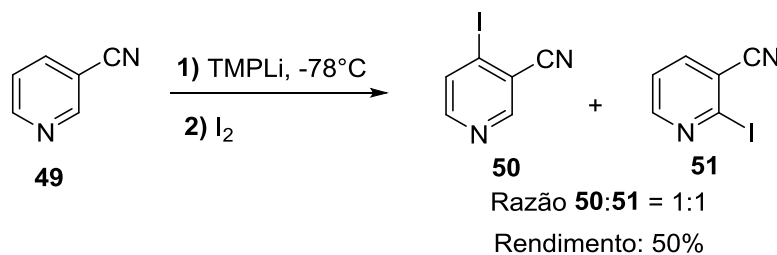
à -78°C . A metalação de 1,4-dicianobenzeno (**45**) seguido da reação com iodo resultou no produto funcionalizado **46** com 72% de rendimento, enquanto que a reação com o composto 1,2-dicianobenzeno (**47**) fornece o produto 2,3-diciano-1,4-diiodobenzeno (**48**) com 74% de rendimento, conforme demonstrado no Esquema 16.



Esquema 16: Funcionalização do dicianobenzeno mediado por TMPLi.

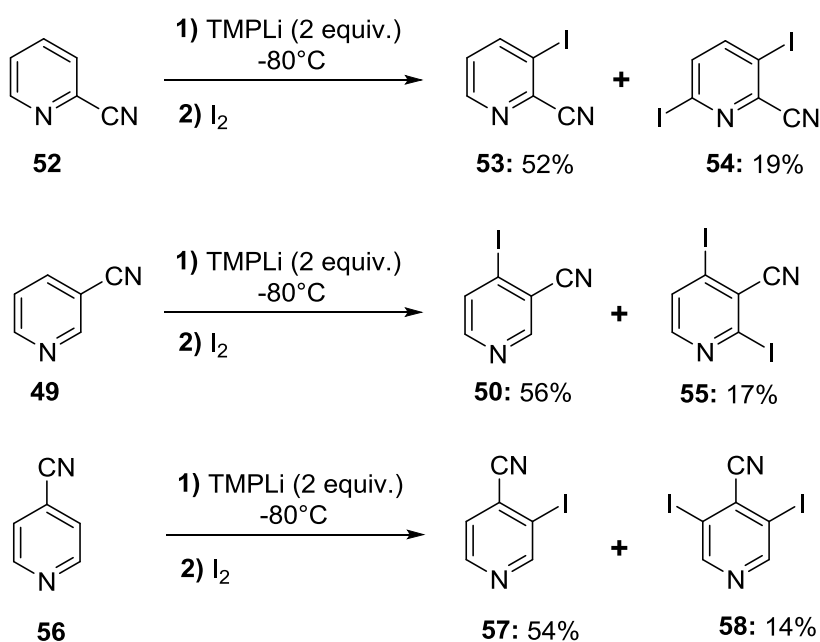
Por outro lado, quando Mongin e colaboradores⁵⁴ estudaram a metalação da benzonitrila utilizando combinações de TMPLi e cloreto de zinco na presença de TMEDA (tetrametiletilenodiamina), o produto iodado foi obtido com rendimento moderado de 52%.

Compostos heterocíclicos contendo grupo nitrila como cianotiofeno e cianopiridinas também já foram estudados utilizando bases de lítio como LDA e TMPLi. Por exemplo, Pletnev e colaboradores descreveram a *orto*-litação da 3-tiofenocarbonitrila empregando TMPLi como base e iodo como eletrófilo. A metalação deste substrato à -78°C e tempo reacional de 2 horas resultou no produto iodado com 87% de rendimento. Contudo, quando o mesmo procedimento e condições reacionais foram aplicados ao composto 3-piridinacarbonitrila (**49**), observou-se uma mistura de regioisômeros (**50:51**), isolados na proporção 1:1 (50% de rendimento) conforme demonstrado no Esquema 17.



Esquema 17: Funcionalização da 3-piridinacarbonitrila mediada pela base TMPLi.

Cailly e colaboradores investigaram a reatividade da 2-piridinacarbonitrila (**52**), 3-piridinacarbonitrila (**49**) e 4-piridinacarbonitrila (**56**) frente a um excesso da base TMPLi. Quando foram utilizados 2 equivalentes de TMPLi à -80°C, seguido da reação de eletrófilos halogenados como iodo (I₂), hexacloroetano (C₂Cl₆) e tetrabromometano (CBr₄), piridinas funcionalizadas foram obtidas em rendimentos moderados. Por outro lado, quando iodo molecular foi utilizado como eletrófilo, produtos monossustituídos e dissustituídos foram obtidos (Esquema 18). Além disso, quando hexacloroetano foi utilizado como eletrófilo, somente a 3-piridinacarbonitrila levou a uma mistura de regioisômeros monossustituídos. Finalmente, a *orto*-funcionalização de 2-piridinacarbonitrila e 4-piridinacarbonitrila com bromo e cloro resultou na formação de um único produto em bons rendimentos (69-75%).⁵⁵

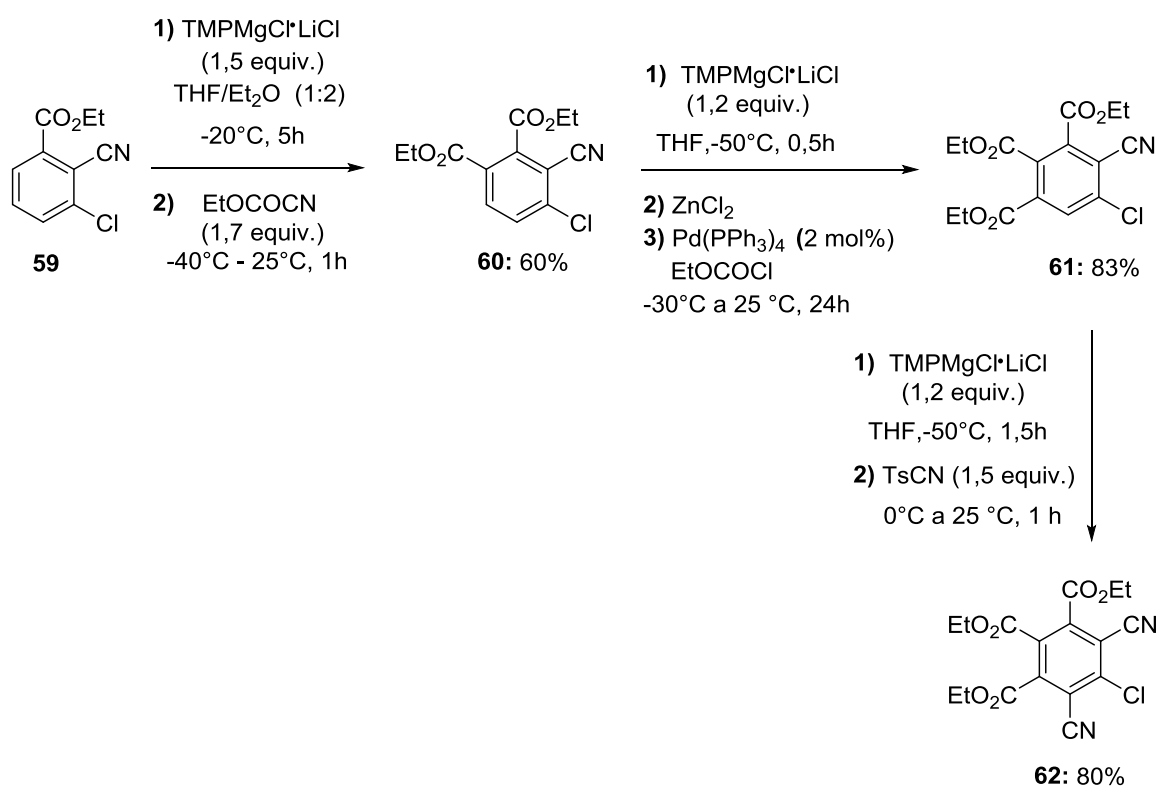


Esquema 18: Funcionalização de cianopiridinas mediada por TMPLi.

Embora exista um enorme volume de informações na literatura sobre reações com bases de lítio, até o momento, os melhores resultados sobre a metalação de nitrilas aromáticas foram alcançados quando bases de magnésio,^{56,57} de zinco,^{58,59} manganês e de alumínio⁶⁰ foram utilizadas. As bases mistas de lítio e magnésio são reagentes relativamente novos e, conseqüentemente, ainda foram pouco explorados em síntese orgânica. No entanto, alguns resultados interessantes sobre a metalação de nitrilas aromáticas e heteroaromáticas já foram publicados, demonstrando o potencial destes reagentes na síntese de moléculas funcionalizadas.

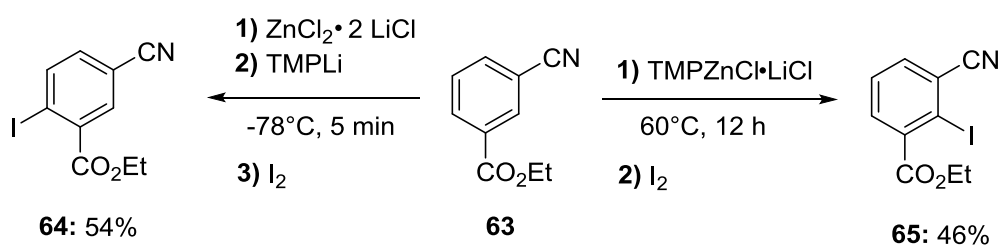
A metalização com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ permite a metalação consecutiva de anéis aromáticos permitindo a obtenção de novas moléculas altamente funcionalizadas. Em uma contribuição bastante interessante, Lin e colaboradores descreveram a multifuncionalização do composto **59** com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em sucessivas reações de metalação. As reações foram realizadas sob baixa temperatura ($-50\text{ }^\circ\text{C}$) em THF, resultando na benzonitrila hexassubstituída **62** em 80% de rendimento (Esquema 19).

61



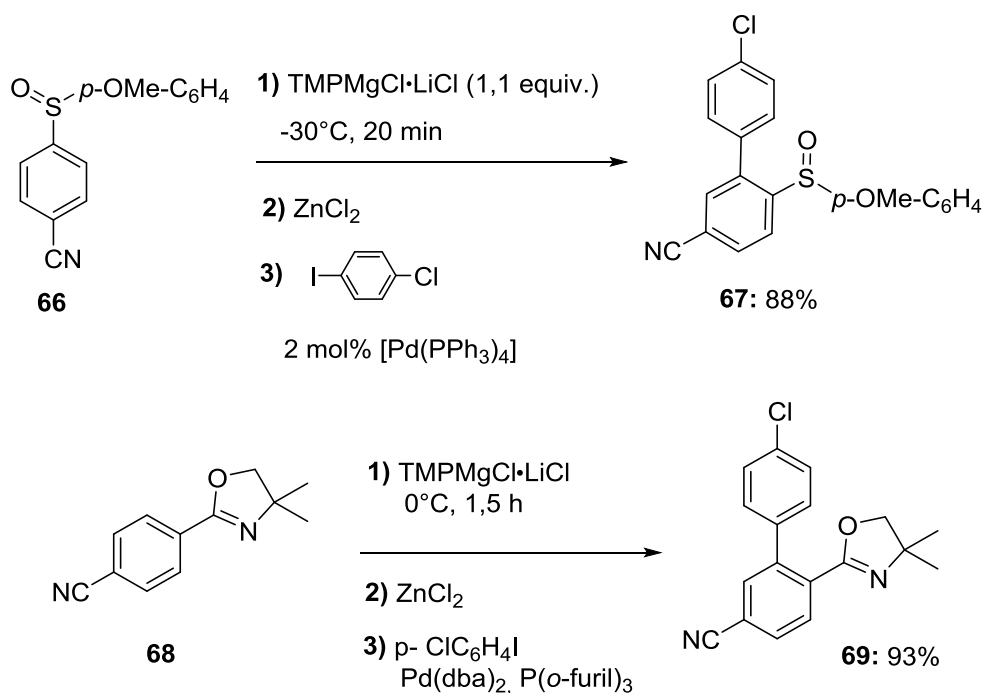
Esquema 19: Preparação da benzenonitrila hexa-substituída **62** mediada por três metalizações consecutivas com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Recentemente, Frishmuth e colaboradores relataram a funcionalização regioseletiva da benzonitrila 3-cianobenzoato de etila (**63**).⁶² Neste estudo, diferentes bases foram utilizadas como $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ e TMPLi na presença de cloreto de zinco complexado com cloreto de lítio ($\text{ZnCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$). A reação com a base de zinco procedeu-se em 12 hora à 60°C e o subsequente *quench* com iodo resultou no composto **65** em 46% de rendimento. Por outro lado, quando a base de lítio foi utilizada na presença do sal metálico a regioseletividade da reação foi alterada, e a posição de metalação ocorreu na posição *orto* ao grupo éster. O intermediário organolítico foi obtido à -78°C por 5 min utilizando a base TMPLi , seguido da reação de iodólise, fornecendo o produto **64** em 54% de rendimento (Esquema 20).



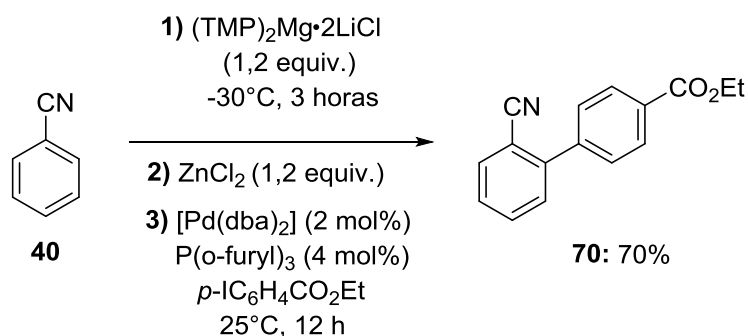
Esquema 20: Reação de funcionalização de 3-cianobenzoato de etila.

Benzonitrilas *para*-substituídas com grupos fortemente dirigentes como sulfóxidos e oxazolinias do tipo **66** e **68**, respectivamente, podem ser metaladas empregando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,1 equiv.) sob baixas temperaturas.⁶³ Por exemplo, o produto biarilado **67** foi obtido em alto rendimento (88%), através da reação de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ à -30°C por 20 min, transmetalização com ZnCl_2 , seguido da reação de acoplamento cruzado de Negishi, utilizando 1-cloro-4-iodobenzeno como eletrófilo e 2 mol% de paládio tetrakis $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$. Da mesma forma, a base mista de magnésio e lítio ($\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$) foi eficiente na magnesiação de benzonitrila *para*-substituída com o anel oxazol a 0°C durante 1,5 horas. A reação do intermediário organometálico com o eletrófilo 1-cloro-4-iodobenzeno e sistema de catalisador $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{P}(\text{o-furil})_3$, resultou na formação do produto **69** em 93% de rendimento, conforme demonstrado no esquema abaixo (Esquema 21).



Esquema 21: Reação de benzonitrilas para-substituídas com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Clososki e colaboradores descrevem a *orto*-magnesiação de benzonitrila utilizando o diamideto misto de magnésio e lítio $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$. Após a etapa de metalação realizada à 0°C durante 3 horas e transmetalção com ZnCl_2 , o intermediário foi submetido a reação de acoplamento cruzado de Negishi utilizando $p\text{-IC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Et}$ como eletrófilo, resultando no produto biarilado **70** com 70% de rendimento (Esquema 22).⁶⁴

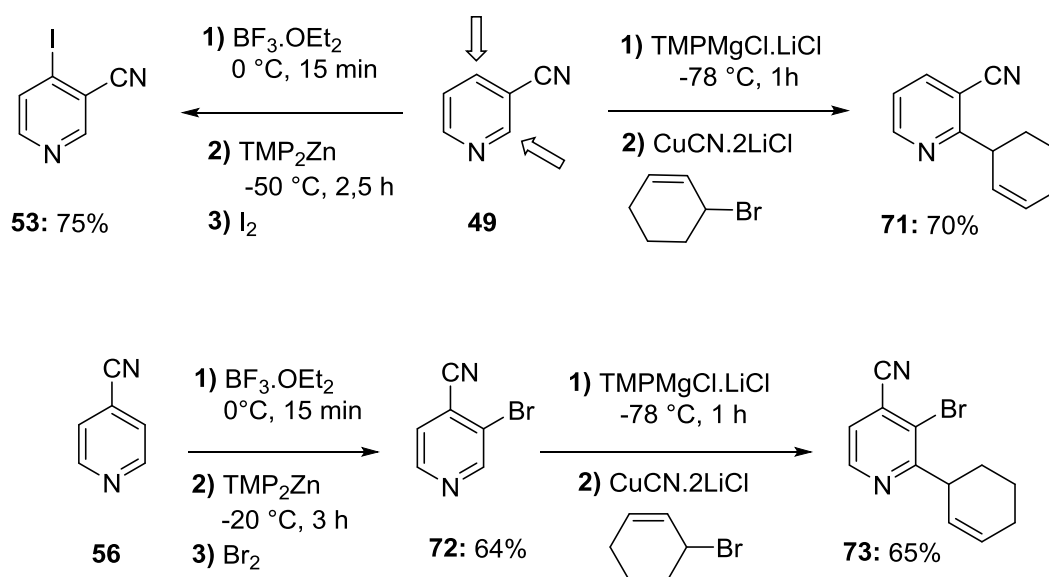


Esquema 22: Arilação da benzonitrila mediada pela base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$.

Metalações regioseletivas de piridinacarbonitrila utilizando bases mistas de magnésio ($\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$) e Zinco (TMP_2Zn) complexadas com cloreto de lítio, foram

descritas por Knochel e Diène. Piridinas funcionalizadas foram preparadas a partir da reação de 3-piridinacarbonitrila (**49**) com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, à -78°C por 1 hora. Após a etapa de alilação utilizando o eletrófilo 3-bromociclo-hexeno na presença de sal de cobre ($\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$), o produto foi obtido com 70% de rendimento. Por outro lado, quando o $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ foi adicionado previamente ao substrato, seguido da etapa de metalação com a dibase de zinco (TMP_2Zn), a regioseletividade da reação foi alterada, e o produto iodado na posição *orto* a nitrila foi obtido em 75% de rendimento (Esquema 23).

Similarmente, a funcionalização do composto 4-piridinacarbonitrila foi realizada utilizando $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ e a base TMP_2Zn à -20°C durante 3 horas com subsequente adição de bromo ao organozinco formado. Após a obtenção do produto bromado em 64% de rendimento, uma segunda funcionalização com brometo de alila (3-bromociclohexeno) foi realizada utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ à -78°C por 1 hora, resultando no produto difuncionalizado **73** em 65% de rendimento (Esquema 23).⁶⁵

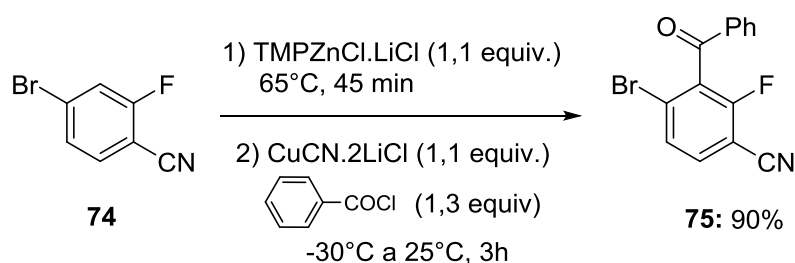


Esquema 23: Funcionalização da 3-piridinacarbonitrila e 4-piridinacarbonitrila utilizando amidetos mistos de Mg/Li e Zn/Li.

Assim como os amidetos de magnésio complexados com cloreto de lítio, as bases organometálicas mistas de zinco e lítio tem demonstrado grande potencial na síntese de novos reagentes organozinco funcionalizados.

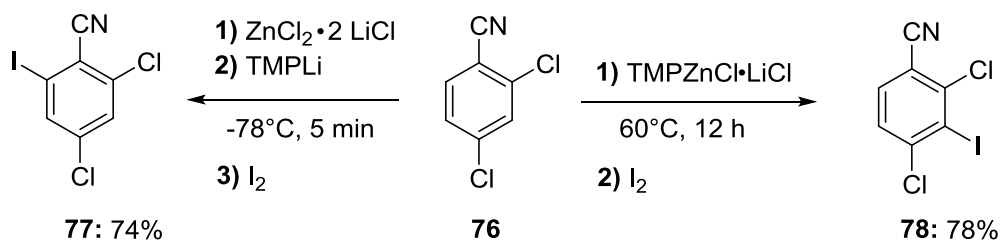
Compostos aromáticos contendo grupos retiradores de elétrons como halogênio e grupo éster, são facilmente metalados com bases de zinco complexadas com cloreto de lítio. Diversos trabalhos têm sido publicados demonstrando a versatilidade de reagentes organozinco que podem ser submetidos a reação com diferentes eletrófilos para obtenção de moléculas multifuncionalizadas.

Em 2010, Bresser e colaboradores descreveram a funcionalização da 2-flúor-4-bromobenzonitrila em larga escala (50 mmols), utilizando a base $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$. O produto benzoilado foi obtido em 90% de rendimento a partir da reação do intermediário zincado com sal de cobre ($\text{CuCN}\cdot\text{LiCl}$) e cloreto de benzoila, conforme demonstrado no esquema 24.⁶⁶



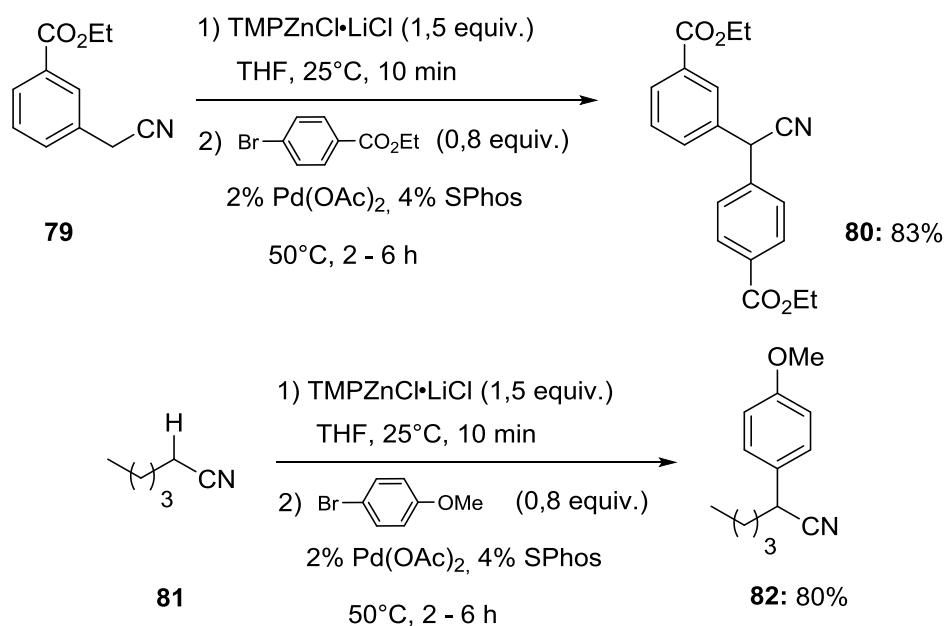
Esquema 24: Funcionalização da 2-flúor-4-bromobenzonitrila utilizando a base $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$.

Frishmuth e colaboradores reportaram a funcionalização regioseletiva da benzonitrila halogenada 2,4-diclorobenzonitrila (**76**). Neste estudo, diferentes bases foram utilizadas como $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ e TMPLi na presença de cloreto de zinco complexado com cloreto de lítio ($\text{ZnCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$). A reação com a base de zinco procedeu-se à 60°C por 12 horas e subsequente *quench* com iodo resultou na benzonitrila funcionalizada em 78% de rendimento. Por outro lado, quando utilizado a base de lítio na presença do sal metálico a regioseletividade da reação foi alterada, e a posição de metalação ocorreu na posição *orto* ao grupo nitrila. O intermediário organolítio foi obtido a -78°C por 5 min utilizando a base TMPLi , seguido da reação de iodólise, fornecendo o produto **78** em 74% de rendimento (Esquema 25).



Esquema 25: Funcionalização da 2,4-diclorobenzonitrila (**76**) utilizando a base $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ e TMPLi .

Nitrilas benzílicas e alifáticas, podem sofrer reações de α -arilação utilizando como base $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (1,5 equiv.) à 25°C por 10 minutos, seguido da adição de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mol%), ligante SPhos (4 mol%) e 4-bromobenzoato de etila (0,8 equiv.) como eletrófilo. O esquema abaixo mostra a mono- α -arilação da nitrila benzílica do tipo **79** e nitrila alifática do tipo **81** com rendimentos de 83% e 80%, respectivamente (Esquema 26).



Esquema 26: Reação de funcionalização de nitrilas benzílicas e alifáticas utilizando a base $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$.

Considerações finais

4. Considerações Finais

Considerando os objetivos iniciais propostos e analisando os resultados apresentados e discutidos no decorrer desta tese, é possível concluir que o desenvolvimento do projeto de pesquisa contribuiu bastante para o conhecimento da reatividade da base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ frente a substratos aromáticos e heterocíclicos contendo o grupo nitrila.

Inicialmente, foi realizado um estudo de funcionalização com nitrilas heterocíclicas que continham em suas estruturas o anel furano e tiofeno, utilizando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. Neste estudo, após a etapa de metalação, os reagentes organometálicos puderam ser reagidos com diferentes eletrófilos, levando aos produtos em bons rendimentos. Além disso, após uma etapa de transmetalção com cloreto de zinco, os intermediários foram arilados através de reações de acoplamento cruzado de Negishi. Os estudos computacionais para determinação dos pKa foram interessantes para a discussão e comparação dos valores teóricos obtidos com os sítios de desprotonação dos hidrogênios do anel heterocíclico (furano e tiofeno), assim como a regioseletividade da reação mediada pela base organometálica $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Na sequência do trabalho, compostos heterocíclicos nitrogenados como piridinacarbonitrila e pirazinacarbonitrila foram também estudados. Nestes estudos, uma nova metodologia de funcionalização foi desenvolvida, empregando a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na presença de ZnCl_2 , em reações mediadas por irradiação de micro-ondas, tanto na etapa de formação do intermediário organometálico quanto em reações de acoplamento cruzado de Negishi. Esta metodologia permitiu a síntese de várias piridinas e pirazinas funcionalizadas, de grande interesse sintético para preparação de produtos naturais e de moléculas bioativas, em rendimentos moderados.

O uso de irradiação de micro-ondas em reações de metalação dirigida demonstrou ser uma estratégia sintética interessante, uma vez que, a reatividade do composto pirazinacarbonitrila frente a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ é extremamente baixa, e esta reatividade foi alterada quando a mesma base foi utilizada na presença de cloreto de zinco. Quando o reator de micro-ondas foi utilizado na etapa de metalação, o tempo reacional foi otimizado de 3 horas para 10 min de reação. Assim

como nas reações de metalização dirigida do composto 3-tiofenocarbonitrila (**91**), a reação mediada por irradiação de micro-ondas se mostrou mais eficiente, pois o tempo reacional foi otimizado para 20 min.

Na etapa final do projeto, foi realizado um estudo sobre a funcionalização dos compostos benzonitrila e dicianobenzeno com a base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. Os substratos foram submetidos a uma série de testes metodológicos, porém os resultados obtidos para os compostos benzonitrila e 1,2-dicianobenzeno não foram satisfatórios. No caso dos substratos 1,3-dicianobenzeno e 1,4-dicianobenzeno, foi possível observar a formação dos produtos iodados em baixas conversões e os produtos foram identificados apenas por CG-EM. Quando comparados com resultados apresentados na literatura, confirmados em nosso laboratório para o caso do 1,3-dicianobenzeno, constata-se que as bases de lítio convencionais, como TMPLi e LDA , são mais eficientes que a $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na funcionalização desta classe de compostos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ Nicolaou, K. C., Chen, J. S., Edmonds, D. J. & Estrada, A. A. Recent advances in the chemistry and biology of naturally occurring antibiotics. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, 48, 660–719.
- ² Kim, J. Y. *et al.* Efficient Tandem Polymer Solar Cells Fabricated by All-Solution Processing. *Science*, **2007**, 317, 222–225.
- ³ Haag, B., Mosrin, M., Ila, H., Malakhov, V. & Knochel, P. Regio- and chemoselective metalation of arenes and heteroarenes using hindered metal amide bases. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, 50, 9794–9824.
- ⁴ Boudier, A., Bromm, L. O., Lotz, M. & Knochel, P. New Applications of Polyfunctional Organometallic Compounds in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4414–4435.
- ⁵ P. Knochel, F. Kopp, *Handbook of Functionalized Organometallics*, Vol. 1 (Ed.: P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, p. 1.
- ⁶ (a) E. Frankland, *Liebigs Ann. Chem.*, 71, 171, **1848-9**. (b) E. Frankland, *J. Chem. Soc.*, 2, 263, **1848-9**.
- ⁷ Jenkins, P. R. *Organometallic Reagents In Synthesis*, Oxford Chemistry Primers, Oxford, **1991**.
- ⁸ Snieckus, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879 – 933.
- ⁹ G Wittig, G., Pockels, U. & Dröge, H. Über die Austauschbarkeit von aromatisch gebundenem Wasserstoff gegen Lithium mittels Phenyl-lithiums. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A B Ser)*. 1938, 71, 1903–1912.
- ¹⁰ (a) Parham, W. E.; Jones, L. D., Halogen-metal exchange in esters of haloaryl acids. *Journal of Organic Chemistry* **1976**, 41 (16), 2704-2706. (b) W. E. Parham, L. D.

Jones., Elaboration of bromoarylnitriles. *Journal of Organic Chemistry* **1976**, *41* (16), 1187-1191.

¹¹ Garst, J. F. & Soriaga, M. P. Grignard reagent formation. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 623–652.

¹² Tilstam, U. & Weinmann, H. Activation of Mg metal for safe formation of Grignard reagents on plant scale. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 906–910.

¹³ (a) Rieke, R. D.; Hanson, M. V., New organometallic reagents using highly reactive metals. *Tetrahedron* **1997**, *53* (6), 1925-1956. (b) R. D. Rieke, M. S. Sell, W. R. Klein, T.-A. Chen, J. D. Brown and M. U. Hansen, in *Active Metals. Preparation, Characterization, Application* (Ed. A. Fürstner), Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, p. 1.

¹⁴ Lee, J. S.; Velarde-Ortiz, R.; Guijarro, A.; Wurst, J. R.; Rieke, R. D., Low-temperature formation of functionalized Grignard reagents from direct oxidative addition of active magnesium to aryl bromides. *Journal of Organic Chemistry*. **2000**, *65* (17), 5428-5430.

¹⁵ C. Prévost, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1931**, 1372.

¹⁶ (a) J. Villi´eras, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 1520. (b) J. Villi´eras, B. Kirschleger, R. Tarhouni and M. Rambaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 470.

¹⁷ Tamborski, C. & J. Moore, G. Synthesis of polyfluoroaromatic magnesium compounds through the exchange reaction. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *26*, 153–156.

¹⁸ Knochel, P., Gavryushin, A. & Brade, K. *Functionalized Organomagnesium Compounds: Synthesis and Reactivity. The Chemistry of Organomagnesium Compounds*. Cap. 12, **2008**.

¹⁹ Knochel, P. *et al.* Highly functionalized organomagnesium reagents prepared through halogen-metal exchange. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302–4320.

²⁰ Boymond, L., Rottländer, M., Cahiez, G. & Knochel, P. Preparation of highly functionalized Grignard reagents by an iodine-magnesium exchange reaction and its application in solid-phase synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701–1703.

-
- ²¹ Krasovskiy, A.; Knochel, P. A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroaryl magnesium compounds from organic bromides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3333-3336.
- ²² Knochel, P.; Schade, M. T.; Bernhardt, S.; Manolikakes, G.; Metzger, A.; Piller, F. M.; Rohbogner, C. J.; Mosrin, M. Functionalization of heterocyclic compounds using polyfunctional magnesium and zinc reagents. *J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 1261-1277.
- ²³ Bao, R. L.-Y., Zhao, R. & Shi, L. Progress and developments in the turbo Grignard reagent *i*-PrMgCl•LiCl: a ten-year journey. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6884–6900.
- ²⁴ L. Meunier, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1903**, *136*, 758.
- ²⁵ a) C. R. Hauser, H. G. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 295; b) C. R. Hauser, F. C. Frostick, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1350.
- ²⁶ a) P. E. Eaton, C. H. Lee, Y. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016; b) P. E. Eaton, K. A. Lukin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11370.
- ²⁷ Schlecker, W., Huth, A. & Ottow, E. Regioselective Metalation of Pyridinylcarbamates and Pyridinecarboxamides with (2,2,6,6-Tetramethylpiperidino)magnesium Chloride. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8414–8416.
- ²⁸ García-Álvarez P.; Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T.; Weatherstone, S. Unmasking representative structures of TMP-active Hauser and turbo-Hauser bases. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 8079-8081.
- ²⁹ Boudet, N.; Lachs, J. R.; Knochel, P. Multiple regioselective functionalizations of quinolines via magnesiations. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5525-5528.
- ³⁰ Zheng, S.; Yu, C.; Shen, Z. Ethyl Cyanoacetate: A New Cyanating Agent for the Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3644-3647.

-
- ³¹ Augustine, J. K., Bombrun, A. & Atta, R. N. A practical and cost-efficient, one-pot conversion of aldehydes into nitriles mediated by 'activated DMSO'. *Synlett*, **2011**, 15, 2223–2227.
- ³² Oishi, T., Yamaguchi, K. & Mizuno, N. Catalytic oxidative synthesis of nitriles directly from primary alcohols and ammonia. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, 48, 6286–6288.
- ³³ Veisi, H. Direct oxidative conversion of alcohols, amines, aldehydes, and benzyl halides into the corresponding nitriles with trichloroisocyanuric acid in aqueous ammonia. *Synthesis (Stuttg)*, **2010**, 15, 2631–2635.
- ³⁴ Rokade, B. V., Malekar, S. K. & Prabhu, K. R. A novel oxidative transformation of alcohols to nitriles: an efficient utility of azides as a nitrogen source. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5506.
- ³⁵ Anbarasan, P., Schareina, T. & Beller, M. Recent developments and perspectives in palladium-catalyzed cyanation of aryl halides: synthesis of benzonitriles. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5049.
- ³⁶ Nakajima, M.; Qiao, K., Bao, Q.; Kobayashi, N.; Bao, Q.; Tomida, D.; Yokoyama, C. Efficient dehydration of aldoximes to nitriles catalyzed by a Lewis acid ionic liquid. *Chem. Lett.* **2011**, 40, 396–397.
- ³⁷ Movassagh, B. & Fazeli, A. Direct Synthesis of Aromatic Nitriles from Aldehydes Using Hydroxylamine and Oxalyl Chloride. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 623–628.
- ³⁸ Chen, F.-E., Li, Y., Xu, M. & Jia, H. Tetrabutylammonium Peroxydisulfate in Organic Synthesis; XIII . 1 A Simple and Highly Efficient One-Pot Synthesis of Nitriles by Nickel-Catalyzed Oxidation of Primary Alcohols with Tetrabutylammonium Peroxydisulfate. *Synthesis (Stuttg)*. **2002**, 13, 1804–1806.
- ³⁹ Anbarasan, P., Schareina, T. & Beller, M. Recent developments and perspectives in palladium-catalyzed cyanation of aryl halides: synthesis of benzonitriles. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5049.

-
- ⁴⁰ Ushkov, A. V., Grushin, V. V. Rational Catalysis Design on the Basis of Mechanistic Understanding: Highly Efficient Pd-Catalyzed Cyanation of Aryl Bromides with NaCN in Recyclable Solvents. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10999-11005.
- ⁴¹ Chidambaram, R. A robust palladium-catalyzed cyanation procedure: beneficial effect of zinc acetate. *Tetrahedron Letters.* **2004**, 45, 1441-1444.
- ⁴² Piller, F. M.; Appukkuttan, P.; Gavryushin, A.; Helm, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* Regio- and chemoselective synthesis of fully substituted furans. **2008**, 47, 6802-6806.
- ⁴³ Parham, W. E.; Piccirilli, R. M. Preparation of Arylbenzoic Acid. Reaction of Aryllithium Reagents with Phthalic Anhydride. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 7, 1268-1269.
- ⁴⁴ Nagaki, A.; Kim, H.; Usutani, H.; Matsuo, C.; Yoshida, J-i. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1212-1217.
- ⁴⁵ Steib, A. K.; Thaler, T.; Komeyama, K.; Mayer, P.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50, 3303-3307, **2011**
- ⁴⁶ Schade, M. A., Yamada, S. & Knochel, P. Synthesis of polyfunctional allenes by successive copper-mediated substitutions. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 4232–4237.
- ⁴⁷ Cahiez, G., Duplais, C. & Buendia, J. Manganese-catalyzed oxidative cross-coupling of grignard reagents with oxygen as an oxidant. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, 48, 6731–6734.
- ⁴⁸ Kloetzing, R. J., Krasovskiy, A. & Knochel, P. The Mg-oppenauer oxidation as a mild method for the synthesis of aryl and metallocenyl ketones. *Chem. - A Eur. J.* **2007**, 13, 215–227.

-
- ⁴⁹ Krizan, T. D.; Martin, J. C. *J. Directed ortho lithiation of isophthalonitrile. New methodology for the synthesis of 1,2,3-trisubstituted benzenes. *Org. Chem.* **1982**, 47, 2681.*
- ⁵⁰ Fraser, R. R. & Savard, S. Le lithio-2 naphthalène carbonitrile-1 et ses produits de substitutions. *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 621–625.
- ⁵¹ Krizan, T. D. & Martin, J. C. In Situ Trapping of Ortho-Lithiated Benzenes Containing Electrophilic Directing Groups. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6155–6157.
- ⁵² Eaton Eaton, P. E.; Martin, M. R. Transmetalation and reverse transmetalation on ortho-activated aromatic compounds: a direct route to o,o'-disubstituted benzenes. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2728-2732.
- ⁵³ Fraser, R. R. & Savard, S. Le lithio-2 naphthalène carbonitrile-1 et ses produits de substitutions. *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 621–625.
- ⁵⁴ Snégaroff, K.; Komagawa, S.; Chevallier, F.; Gros, P.C., Golhen, S., Roisnel, T.. Deprotonative Metalation of Substituted Benzenes and Heteroaromatics Using Amino/Alkyl Mixed Lithium–Zinc Combinations. *Chemistry A European Journal.* **2010**,16, 8191-8201.
- ⁵⁵ Cailly, T., Fabis, F., Lemaître, S., Bouillon, A., Rault. S. Synthesis of ortho-substituted cyanopyridines through lithio intermediate trapping. *Tetrahedron Letters.* **2005**, 46, 135-7.
- ⁵⁶ Lin, W., Baron, O., Knochel, P. Highly Functionalized Benzene Syntheses by Directed Mono or Multiple Magnesiations with TMPMgCl·LiCl. *Organic Letters.* **2006**, 8, 5673-6.
- ⁵⁷ Duez, S., Bernhardt, S., Heppekausen, J.; Fleming, F.F.; Knochel, P. Pd-Catalyzed α -Arylation of Nitriles and Esters and γ -Arylation of Unsaturated Nitriles with TMPZnCl·LiCl. *Organic Letters.* **2011**, 13, 1690-3.
- ⁵⁸ Bresser, T.; Mosrin, M., Monzon, G., Knochel, P. Regio- and Chemoselective Zincation of Sensitive and Moderately Activated Aromatics and Heteroaromatics Using TMPZnCl·LiCl. *The Journal of Organic Chemistry.* **2010**, 75, 4686-95.

-
- ⁵⁹ Jaric, M., Haag, B. A., Manolikakes, S. M., Knochel, P. Selective and Multiple Functionalization of Pyridines and Alkaloids via Mg- and Zn-Organometallic Intermediates. *Organic Letters*. **2011**, 13, 2306-9.
- ⁶⁰ Uchiyama, M., Naka, H., Matsumoto, Y., Ohwada, T. Regio- and Chemoselective Direct Generation of Functionalized Aromatic Aluminum Compounds Using Aluminum Ate Base. *Journal of the American Chemical Society*. **2004**, 126, 10526-7.
- ⁶¹ Lin, W., Baron, O. E. Knochel, P. Highly Functionalized Benzene Syntheses by Directed Mono or Multiple Magnesiations with TMPMgCl·LiCl. *Organic Letters*. **2006**, 8, 5673-6.
- ⁶² Frischmuth, A., Fernández, M., Barl, N. M., Achraimer, F., Zipse, H., Berionni, G. 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*. **2014**, 53, 7928-32.
- ⁶³ (a) Melzig, L., Rauhut, C. B., Naredi-Rainer, N., Knochel, P. Difunctionalisation of Arenes and Heteroarenes by Directed Metallation and Sulfoxide–Magnesium Exchange. *Chemistry a European Journal*. **2011**, 17, 5362-72. (b) Haas, D., Hofmayer, M. S., Bresser, T., Knochel, P. Zincation of 4,4-dimethyloxazoline using TMPZnCl·LiCl. A new preparation of 2-aryloxazolines. *Chemical Communications*. **2015**, 51, 6415-7.
- ⁶⁴ Clososki, G. C., Rohbogner, C. J., Knochel, P. Direct Magnesiumation of Polyfunctionalized Arenes and Heteroarenes Using (tmp)₂Mg·2 LiCl. *Angewandte Chemie International Edition*. **2007**, 46, 7681-4
- ⁶⁵ Knochel, P., Diène, C. Preparation of functionalized Zn and Mg-organometallics. Application to the performance of diastereoselective cross-couplings. *Comptes Rendus Chimie*. **2011**, 14, 842-50.
- ⁶⁶ Bresser, T., Monzon, G., Mosrin, M., Knochel, P. Scalable Preparation of Sensitive Functionalized Aromatics and Heteroaromatics by Directed Metalation Using tmpZnCl·LiCl. *Organic Process Research & Development*. **2010**, 14, 1299-303.

-
- ⁶⁸ Krasovskiy, A., Krasovskaya, V., Knochel, P. Mixed Mg/Li Amides of the Type $R_2NMgCl \cdot LiCl$ as Highly Efficient Bases for the Regioselective Generation of Functionalized Aryl and Heteroaryl Magnesium Compounds. *Angewandte Chemie International Edition*. **2006**,45, 2958-61
- ⁶⁹ García-Álvarez, P., Graham, D. V., Hevia, E., Kennedy, A. R., Klett, J., Mulvey, R. E. Unmasking Representative Structures of TMP-Active Hauser and Turbo-Hauser Bases. *Angewandte Chemie International Edition*. **2008**,47, 8079-81.
- ⁷⁰ Krasovskiy, A., Krasovskaya, V., Knochel, P. Gemischte Mg/Li-Amide des Typs $R_2NMgCl \cdot LiCl$ als hoch effiziente Basen zur regioselektiven Synthese funktionalisierter Aryl- und Heteroarylmagnesium-Verbindungen. *Angewandte Chemie*. **2006**, 118, 3024-7.
- ⁷¹ Piller, F. M., Knochel, P. Regio- and Chemoselective Synthesis of Fully Substituted Furans. *Synthesis*. **2011**, 11,1751-8.
- ⁷² Pletnev, A. A., Tian, Q. & Larock, R. C. Carbopalladation of nitriles: Synthesis of 2,3-diaryllindenones and polycyclic aromatic ketones by the Pd-catalyzed annulation of alkynes and bicyclic alkenes by 2-iodoarenenitriles. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9276–9287.
- ⁷³ Chevallier, F., Mongin, F. Functionalization of diazines and benzo derivatives through deprotonated intermediates. *Chemical Society Reviews*. **2008**, 37,595-609.
- ⁷⁴ Chevallier, F.; Mongin, F., *Topics in Heterocyclic Chemistry*. **2013**, 31, 93-129.
- ⁷⁵ Frischmuth, A., Fernández, M., Barl, N. M., Achrainer, F., Zipse, H., Berionni, G. New In Situ Trapping Metalations of Functionalized Arenes and Heteroarenes with $TMPLi$ in the Presence of $ZnCl_2$ and Other Metal Salts. *Angewandte Chemie International Edition*. **2014**, 53, 7928-32.

-
- ⁷⁶ Vessecchi, R., Galembeck, S. E. Evaluation of the Enthalpy of Formation, Proton Affinity, and Gas-Phase Basicity of γ -Butyrolactone and 2-Pyrrolidinone by Isodesmic Reactions. *The Journal of Physical Chemistry*. **2008**, 112, 4060-6.
- ⁷⁷ Vessecchi, R., Naal, Z., Lopes, J. N. C., Galembeck SE, Lopes NP. Generation of Naphthoquinone Radical Anions by Electrospray Ionization: Solution, Gas-Phase, and Computational Chemistry Studies. *The Journal of Physical Chemistry*. **2011**, 115, 5453-60.
- ⁷⁸ Becke, A. D. Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*. **1993**, 98, 5648-52.
- ⁷⁹ Lee, C., Yang, W., Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review*. **1988**, 37, 785-9.
- ⁸⁰ Ditchfield, R., Hehre, W. J., Pople, J. A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal of Chemical Physics*. **1971**, 54, 724-8.
- ⁸¹ Negishi, E-i., Bagheri, V., Chatterjee, S., Luo, F. T., Miller, J. A., Stoll, A. T. Palladium-catalyzed acylation of organozincs and other organometallics as a convenient route to ketones. *Tetrahedron Letters*. **1983**, 24, 5181-4.
- ⁸² Mosrin, M., Bresser, T., Knochel, P. Regio- and Chemoselective Multiple Functionalization of Chloropyrazine Derivatives. Application to the Synthesis of Coelenterazine. *Organic Letters*. **2009**, 11, 3406-9.
- ⁸³ Dong, Z., Clososki, G. C., Wunderlich, S. H., Unsinn, A., Li, J., Knochel, P. Direct Zincation of Functionalized Aromatics and Heterocycles by Using a Magnesium Base in the Presence of $ZnCl_2$. *Chemistry A European Journal*. **2009**, 15, 457-68.
- ⁸⁴ Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Letters*. **1986**, 2, 279-82.
- ⁸⁵ Giguere, R. J., Bray, T. L., Duncan, S. M., Majetich, G. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Letters*. **1986**, 27, 4945-8.

-
- ⁸⁶ Kappe, C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*. **2004**, 43,6250-84.
- ⁸⁷ Rodríguez, H., Suarez, M., Pérez, R., Petit, A., Loupy, A. Solvent-free synthesis of 4-aryl substituted 5-alkoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyridones under microwave irradiation. *Tetrahedron Letters*. **2003**, 44, 3709-12.
- ⁸⁸ Bresser, T., Mosrin, M., Monzon, G., Knochel, P. Regio- and Chemoselective Zincation of Sensitive and Moderately Activated Aromatics and Heteroaromatics Using TMPZnCl-LiCl. *The Journal of Organic Chemistry*. **2010**,75, 4686-95.
- ⁸⁹ Mosrin, M., Bresser, T., Knochel, P. Regio- and Chemoselective Multiple Functionalization of Chloropyrazine Derivatives. Application to the Synthesis of Coelenterazine. *Organic Letters*. **2009**,11, 3406-9.
- ⁹⁰ Bentabed-Ababsa, G., Cheikh Sid Ely, S., Hesse, S., Nassar, E., Chevallier, F., Nguyen, T. T. Direct Metalation of Heteroaromatic Esters and Nitriles Using a Mixed Lithium-Cadmium Base. Subsequent Conversion to Dipyridopyrimidinones. *The Journal of Organic Chemistry*. **2010**, 75, 839-47.
- ⁹¹ Piller, F. M., Appukkuttan, P., Gavryushin, A., Helm, M., Knochel, P. Convenient Preparation of Polyfunctional Aryl Magnesium Reagents by a Direct Magnesium Insertion in the Presence of LiCl. *Angewandte Chemie International Edition*. **2008**, 47, 6802-6.
- ⁹² Parham, W.E, Piccirilli, R. M. Preparation of aroylbenzoic acid. Reaction of aryllithium reagents with phthalic anhydride. *The Journal of Organic Chemistry*. **1976**, 41,1268-9.
- ⁹³ Nagaki, A., Kim, H., Usutani, H., Matsuo, C., Yoshida, J-i. Generation and reaction of cyano-substituted aryllithium compounds using microreactors. *Organic & Biomolecular Chemistry*. **2010**, 8,1212-7.
- ⁹⁴ Dong, Z., Clososki, G. C., Wunderlich, S. H., Unsinn, A., Li, J., Knochel, P. Direct Zincation of Functionalized Aromatics and Heterocycles by Using a Magnesium Base in the Presence of ZnCl₂. *Chemistry A European Journal*. **2009**,15, 457-68.