UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Aplicação de amidetos metálicos na preparação de nitrilas
funcionalizadas de interesse sintético e medicinal**

Misael Luciano Ferreira

**Ribeirão Preto
2018**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Aplicação de amidetos metálicos na preparação de nitrilas
funcionalizadas de interesse sintético e medicinal**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para
obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e
Sintéticos.

Orientado: Misael Luciano Ferreira

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

**Ribeirão Preto
2018**

RESUMO

FERREIRA, L. L. **Aplicação de amidetos metálicos na preparação de nitrilas funcionalizadas de interesse sintético e medicinal**. 2018. 204f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

A funcionalização régiosseletiva e quimiosseletiva de arenos utilizando reagentes organometálicos têm sido uma ferramenta importante na síntese de novas moléculas de interesse científico e tecnológico, principalmente para a Química Medicinal. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi investigar a reatividade de amidetos metálicos na funcionalização de benzonitrilas, uma vez que o grupo ciano é um importante intermediário sintético e pode ser transformado em diversos grupos funcionais. Para tanto, inicialmente, cianofenóis foram convertidos aos respectivos pivalatos, carboxilatos e fosforodiamidetos, sendo estes grupos estudados como grupos *orto*-dirigentes de metalação. Com o objetivo de desenvolver metodologias para funcionalização dos substratos, diferentes amidetos de lítio e mistos de magnésio e lítio foram estudados sob diferentes condições reacionais, sendo iodo o eletrófilo padrão para monitoramento das reações. De maneira geral, observou-se pouca reatividade das bases mistas $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{MgCl} \cdot 2\text{LiCl}$ frente aos substratos estudados. Por outro lado, a base TMPLi se mostrou efetiva na funcionalização dos substratos, sendo que os produtos de rearranjo de Fries foram sempre majoritários em detrimento aos produtos de iodólise. Com isso, diferentes benzonitrilas funcionalizadas de estrutura inédita na literatura puderam ser sintetizadas de maneira regiosseletiva, sendo os produtos caracterizados por meio de análises de RMN bidimensionais. Similarmente, na etapa final do projeto, a reatividade das mesmas bases foi investigada em reações com metóxi-benzonitrilas, sendo que neste caso os iodetos esperados foram obtidos em bons rendimentos pelo uso das bases mistas de magnésio e lítio. Adicionalmente, os intermediários organometálicos demonstraram boa reatividade frente a diversos eletrófilos, proporcionando o isolamento de benzonitrilas substituídas com diferentes grupos funcionais, sendo estas de grande interesse sintético e medicinal.

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

ABSTRACT

FERREIRA, L. L. **Application of metallic amides for the preparation of functionalized nitriles of synthetic and medicinal interest.** 2018. 204f. Dissertation (Masters). Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto – University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

The regioselective and chemoselective functionalization of arenes using organometallic reagents has been an important tool for the synthesis of new molecules of scientific and technologic interest, especially for the Medicinal Chemistry. In this context, the objective of this work was to investigate the reactivity of metallic amides in the functionalization of benzonitriles once the cyano group is an important synthetic intermediate and can be transformed in several different functional groups. Thus, initially, cyanophenols were converted to the respective pivalates, carboxylates and phosphoramidates which were studied as ortho directing metalation groups. With the goal of developing methodologies for the functionalization of the cited substrates, different lithium amides and mixed lithium-magnesium amides were studied under different reaction conditions being iodide the standard electrophile for reaction monitoring. In general, it was observed little reactivity of the mixed bases $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ and $\text{TMP}_2\text{MgCl}\cdot 2\text{LiCl}$ against the studied substrates. On the other hand, the TMPLi base has proved to be effective in the functionalization of the substrates though the Fries' rearrangement products were always observed in majority compared to the iodolysis products. By using this strategy, several novel functionalized benzonitriles could be synthesized in a regioselective way with the products being characterized by bidimensional NMR techniques. Similarly, in the final stage of the project the reactivity of the same bases was investigated in reactions employing methoxy-benzonitriles where the mixed lithium-magnesium afforded the expected iodides in good yields. Additionally, the organometallic intermediates demonstrated good reactivity against several electrophiles providing the isolation of substituted benzonitriles of great synthetic and medicinal interest.

Keywords: 1. Metalation. 2. Nitriles. 3. Functionalization. 4. Organometallic Reagents. 5. Magnesiation

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Boc	<i>terc</i> butoxycarbonila
Boc ₂ O	Di- <i>terc</i> -butil dicarbonato
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil lítio
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butila
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
CG	Cromatografia gasosa
CCD	Cromatografia em camada delgada
C	Carbono
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
°C	Graus Celcius
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
dt	Duplo tripleto
DME	1,2-dimetoxietano
Et ₃ N	Trietilamina
Et ₂ O	Éter etílico
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
g	gramas
Hz	Hertz
h	hora
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
m/z	Relação massa carga
mg	Miligrama
mL	Mililitro
min	Minutos
SOCl ₂	Cloreto de tionila
MHz	Mega hertz
Me	Metila
Mo	Microondas
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinamida
Nu	Nucleófilo
ppm	Partes por milhão
q	Quaduplete
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
s	Singleto
t	Tripleto
T.A.	Temperatura Ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico

1. Introdução

Historicamente, a síntese orgânica teve início a partir de meados do século XX, destacando-se a síntese da uréia a partir do cianeto de amônio por Frederick Wohler em 1828, e a síntese do corante mauveína por William Perkin em 1856. Tal avanço deve-se em grande parte a melhorias nas técnicas de isolamento, purificação e elucidação estrutural de novas moléculas simples ou complexas provenientes de produtos naturais. Desta forma, as primeiras sínteses totais foram baseadas em estruturas de produtos naturais e levaram a um avanço na compreensão da reatividade química e mecanismo reacional de tais substâncias.

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 e reagentes químicos.^{1,2}

Atualmente os pesquisadores que se dedicam a esta área de atuação contam com uma grande variedade de “ferramentas sintéticas”. Dentre inúmeros métodos sintéticos disponíveis, a utilização de compostos organometálicos tem se destacado principalmente em reações que envolvem formação de ligação carbono-carbono³ e também na funcionalização quimiosseletiva e regioseletiva de compostos orgânicos.

Compostos organometálicos possuem um íon de caráter metálico como por exemplo, Li, Mg, Zn, Al, dentre outros, diretamente ligado ao átomo de carbono de uma molécula orgânica, desta forma o comportamento químico desses reagentes depende da natureza do íon metálico e da hibridização do átomo e carbono ligado a ele.⁴

Uma ligação carbono-metal, pode ser representada como $M^{\delta+}-C^{\delta-}$ pois geralmente apresenta caráter intermediário entre uma ligação iônica e uma ligação covalente. Assim, quanto maior for a diferença de eletronegatividade entre o metal e o carbono da ligação maior é o caráter iônico da mesma, e portanto maior é sua reatividade (Figura 1).^{5,6} Em contrapartida, Benjamin Haag e colaboradores relataram em 2011 a compatibilidade de compostos organometálicos com diferentes grupos funcionais e concluiu-se que compatibilidade é inversa a reatividade, desta forma quanto maior for o caráter iônico da ligação carbono-metal, maior é a nucleofilicidade e menor a compatibilidade com grupos funcionais.^{3,7}

Figura 1: Diferença de eletronegatividade de alguns metais em relação ao carbono.

Todavia, outro fator que influencia diretamente a reatividade de compostos organometálicos é hibridização do átomo de carbono, apesar do carbono possuir um único valor numérico na escala de eletronegatividade de Linus Pauling (2,5), sua eletronegatividade aumenta com a extensão do caráter “s” da ligação, $sp^3 < sp^2 < sp$.⁶ Desta forma é possível controlar a reatividade destas espécies através da variação do metal e dos substituintes ligados a ele.⁴

Dentre os compostos organometálicos, os mais utilizados na síntese orgânica são os organolítios e os organomagnésios. Os organolítios foram descobertos por Schlenk e Holtz em 1917,^{8,9} entretanto, somente em meados de 1930 estes compostos passaram a ser largamente estudados, dando então origem a uma classe de organolítios hoje denominada de alquil-lítios.⁵

Os compostos organomagnésio foram descritos em 1900 pelo químico francês Auguste Victor Grignard. Inspirado pela reação de Barbier, Grignard descobriu que haletos de magnésio são produzidos a partir da inserção oxidativa de magnésio metálico a um haleto orgânico em solvente aprótico polar como dietiléter e THF.¹⁰ Em 1912, Grignard foi laureado com o Premio Nobel por seu trabalho pioneiro com reagentes organomagnésio. Desde então, esses reagentes tem ocupado uma posição privilegiada na síntese orgânica.^{4,11} A fácil preparação, boa estabilidade e alta reatividade fazem destes uma das ferramentas mais poderosas na formação de ligações carbono-carbono.

A estrutura geral dos reagentes de Grignard pode ser representada por $R-Mg-X$ em que R pode ser um grupamento alquila, alquenila ou arila e X um halogênio “cloro, bromo ou iodo”. Entretanto, em solução o reagente de Grignard entra em equilíbrio químico denominado “Schlenk” que pode ser influenciado pela natureza do grupamento orgânico, pelo halogênio, temperatura e concentração.^{5,8} Este equilíbrio pode ser deslocado para formação da espécie (R_2Mg) ou para formação do haleto de magnésio (MgX_2) (Esquema 1).

Esquema 1: Síntese do reagente de Grignard por adição oxidativa e equilíbrio Schlenk.

1.1. Reatividade dos reagentes organometálicos

Compostos organometálicos podem realizar diferentes tipos de reações dependendo a reatividade do metal, do eletrófilo utilizado e da natureza do reagente utilizado. Estas reações podem ser classificadas de acordo com a transformação executada.^{12,13,14} Desta forma, o metal de um reagente organometálico pode ser substituído por um átomo de hidrogênio (desprotonação direta/metalação dirigida), haleto (troca-halogênio-metal) outro metal (transmetalização), heteroátomo ou grupo heterofuncional (adição e/ou substituição nucleofílica) ou ainda sofrer (eliminações beta) ou ser adicionado a um alceno ou alcino por adição nucleofílica (carbometalação) (Figura 2).^{12,13,14}

Figura 2: Reações organometálicas.

Reagentes organometálicos também realizam reações de *adição oxidativa* que se referem à inserção de um metal a uma ligação covalente e de *eliminação redutiva*, que diz respeito a eliminação de uma molécula a partir de complexo metálico de transição, podem sofrer *eliminação beta de hidreto*, processo que envolve a formação de uma dupla ligação e uma ligação M-H e ainda sofrer *inserção migratória*, quando há combinação de dois ligantes do complexo metálico. Todavia, algumas metodologias sintéticas utilizam diversas reações de organometálicas em seu curso reacional, como exemplo as reações de acoplamento cruzado.^{12,13,14}

Dentre as reações descritas acima a metalção dirigida e a troca halogênio-metal foram as transformações predominantemente utilizadas neste estudo de funcionalização de

nitrilas aromáticas. Com o intuito de melhor compreender o tema alguns conceitos relevantes serão abordados a seguir.

1.1.1. Reações de troca halogênio-metal

Como próprio nome relata, esse tipo de reação consiste na substituição de um halogênio “X” (cloro, bromo ou iodo) de um haleto orgânico pelo metal “M” de um reagente organometálico (Esquema 2).⁸

Esquema 2: Reação de troca halogênio-metal.

As reações de troca halogênio-metal foram descritas pela primeira vez por Prévost em 1931 com a reação do brometo de cinamila na presença de EtMgBr produzindo o brometo de cinamila em baixo rendimento.¹⁵ De maneira semelhante, em 1934 Urion relatou a preparação do brometo de ciclohexil magnésio obtido por meio de reações de troca bromo-magnésio (Esquema 3).¹⁶ Posteriormente, em 1938, Gilman descreveu reações de troca bromo-lítio.^{17,18}

Esquema 3: Primeiros exemplos de reação de troca halogênio-magnésio.

A capacidade do grupamento R em estabilizar a carga negativa é que desloca o equilíbrio desta reação para a formação do organometálico mais estável. Este equilíbrio é deslocado para que haja a formação da ligação carbono-metal no carbono que contém o hidrogênio mais ácido ($sp > sp^2 > sp^3$), ou seja, a reação ocorre da esquerda para direita

se a acidez de R'H for maior que RH (Esquema 4).⁸ Atualmente, dois mecanismos são utilizados para explicar esta reação: (1) transferência radicalar de elétrons e (2) ataque nucleofílico ao halogênio.¹⁹

Esquema 4: Mecanismo (1) e (2) da reação troca halogênio-metal.

Sabe-se que esta reação é favorecida cineticamente, contudo, inconvenientes como subprodutos reacionais derivados de reações que alquilação (Acoplamento de Wurtz) e reações de metalação do R'X, podem ser evitadas ou reduzidas quando baixas temperaturas e curtos tempos reacionais são empregados.¹⁹

Estudos de Tamborkie e Moore realizados em 1971, demonstraram um papel fundamental das propriedades eletrônicas dos átomos de halogênios e a velocidade de formação de novos compostos organometálicos. A ordem de reatividade é influenciada pela força da ligação halogênio-carbono, eletronegatividade e polaridade do haleto, podendo ser expressa como $I > Br > Cl > F$.²⁰ A velocidade da troca halogênio-magnésio também foi estudada, demonstrando que substituintes eletronegativos contribuem para o seu aumento. Um exemplo é a reação do 1,4 dibromo-2,3,4,6-tetrafluorobenzeno com EtMgBr dando origem rapidamente a espécie 1,4-di-substituída com magnésio em 93% de rendimento (Esquema 5).²⁰

Esquema 5: Reação de troca bromo-magnésio em compostos poli-halogenados.

Reações de troca iodo-magnésio também vem sendo aplicadas com sucesso. Em 1998, Knochel relatou a possibilidade de realizar este tipo de troca halogênio-metal a baixas

temperaturas com compostos aromáticos e heteroaromáticos contendo grupos funcionais sensíveis. Alguns exemplos importantes estão demonstrados no Esquema 6.^{21,22,23,24,25,26}

Esquema 6: Reação de troca iodo-magnésio em compostos aromáticos e heteroaromáticos contendo grupos funcionais sensíveis.

Apesar das vantagens e da ampla aplicação dos reagentes de Grignard descritas acima, alguns inconvenientes dificultam sua utilização em reações de troca halogênio-magnésio. A troca Br-Mg ocorre de forma lenta e só se concretiza de fato quando o substrato possui grupamentos *orto* ao haleto que coordenam a reação de troca, outro inconveniente é a possível formação de subprodutos de eliminação HX (alceno) em haletos de alquila.^{26,27}

Com 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. Foi observada a inserção de sais como LiBF₄, LiClO₄, LiBr e LiCl como aditivo entre a ligação carbono-halogênio na presença de THF, resultando em espécies organometálicas com maior capacidade de troca halogênio-metal.²⁸ Por meio destes estudos a presença de LiCl mostrou-se ser a mais eficiente quando utilizado em proporções estequiométricas, desenvolvendo o papel de ativar o *i*-PrMgCl e aumentar o caráter

nucleofílico do grupo *iso*-propila, pois a formação do intermediário $i\text{-PrMgCl}_2 \cdot \text{Li}^+$, confere um caráter “ato” ao reagente formado. Desta forma, possíveis agregados poliméricos do $i\text{-PrMgCl}$ são quebrados pelo LiCl, aumentando a solubilidade e a reatividade das espécies organomagnésio. Este reagente foi denominado como turbo-Grignard (Esquema 7).

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

Os exemplos descritos adiante (Esquema 8) demonstram claramente a diferença entre o reagente $i\text{-PrMgCl}$ complexado com cloreto de lítio e o organomagnésio $i\text{-PrMgCl}$ clássico. No caso, quando a 2,6-dibromopiridina foi submetida a reação de troca halogênio-metal com o $i\text{-PrMgCl}$, foi necessário 2 equivalentes do reagente para formação do intermediário organometálico. Mesmo assim, após a reação do intermediário com benzaldeído, o produto foi obtido com rendimento de 42%. Por outro lado, o uso de 1,05 equivalentes do turbo-Grignard $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ sob as mesmas condições reacionais, levou ao produto esperado com rendimento de 89%.²⁹

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

Devido a sua especial reatividade, o turbo-Grignard vem sendo utilizado como etapa chave em diversas rotas sintéticas de fármacos e moléculas com potencial bioativo. Um exemplo é a síntese total do oxipurinol,³⁰ composto que contém em seu esqueleto base

unidades de uracila (Esquema 9). As uracilas estão presentes na composição do DNA e vem sendo utilizadas no tratamento de câncer.³¹

Esquema 9: Síntese total do oxipurinol.

1.1.2. Reações de metalação dirigida

A reação de metalação de um substrato consiste na substituição de um átomo de hidrogênio deste substrato por um metal do reagente organometálico. Quando se trata de substratos contendo anéis aromáticos, reagentes como alquil-potássio e alquil-sódio são fortes o suficiente para desprotonar o benzeno. Entretanto, compostos como os organolítios necessitam de uma ativação adicional no anel aromático para que a reação aconteça, desta forma compostos aromáticos que contem grupos funcionais sofrem reação de metalação com maior facilidade.^{32,33} Estes grupos funcionais contem em si heteroátomos que se complexam com o metal e então podem ser chamados de grupos *orto*-dirigentes (DMG – *Direct Metalation Group*), e consequentemente a reação é denominada metalação dirigida (DoM – *Direct ortho-Metalation*). A espécie *orto* metalada por sua vez reage com um eletrófilo (E^+) para a formação de produtos substituídos (Esquema 10).

Esquema 10: Reação de metalação *orto* dirigida.

A reação de metalação *orto*-dirigida foi descrita pela primeira vez em meados de 1940 por Gilman e colaboradores, sendo diversos os grupos funcionais que podem direcionar a reação, entre eles carbamatos, metoxilas, aminas, triflatos, halogênios entre outros.^{34, 35, 36} De maneira geral estes grupos podem influenciar a metalação por meio de efeito de proximidade com o complexo metálico (CIPE – Complex-Induced Proximity Effect). Esta influência pode se dar de duas maneiras: (1) quelação e (2) efeito indutivo (Figura 3).³⁷

Figura 3: Efeito do grupo *orto*-dirigente.

As bases de lítio como alquil-lítio (RLi) são tradicionalmente utilizadas para desprotonação de anéis aromáticos. Em meados de 1930, quando estes compostos passaram a ser largamente estudados, alguns organolítios foram sintetizados e disponibilizados comercialmente, entre eles, os alquil-lítios como o MeLi, *terc*-BuLi, *sec*-BuLi e *n*-BuLi sendo estes os primeiros reagentes organometálicos a se destacarem em reações de formação carbono-carbono e na funcionalização de anéis aromáticos (Figura 4).^{8, 33, 38, 39, 40, 41, 42}

Figura 4: Primeiros reagentes organolítio que foram desenvolvidos.

A aplicabilidade de tais reagentes pode ser observada com frequência na síntese de moléculas bioativas. Um exemplo interessante é a síntese do efavirenz,⁴³ um antiviral que associação com indinavir outro antiviral apresenta excelentes resultados no tratamento da Aids (Esquema 11).⁴³

Esquema 11: Síntese do efavirenz.

Entretanto, a alta reatividade destes reagentes leva a formação de espécies instáveis, por possuírem alto caráter nucleofílico são pouco tolerantes frente a alguns grupos funcionais importantes tais como nitrila, éster e grupo nitro, mesmo em temperaturas bastante baixas (-78°C a -100°C). Outra desvantagem surge quando são utilizados substratos halogenados, podendo ocorrer uma competição entre a reação de desprotonação e a troca halogênio-lítio.^{33, 44, 45, 46, 47}

Diante deste contexto, amidetos de lítio, que são reconhecidamente bases fortes, começaram a ser estudadas. Apesar da ligação N-Li ter propriedades análogas as da ligação C-Li, uma vez que ambas possuem forte caráter iônico e comprimentos similares, os di-alquilamidetos de lítio são mais volumosos e com isso estericamente mais impedidos, portanto menos nucleofílicos, permitindo que reações de metalização dirigida ocorram sem afetar muitos grupos funcionais reativos presentes na estrutura do substrato (Figura 5).^{33, 48, 49, 50, 51, 52}

Figura 5: Amidetos de lítio populares na síntese orgânica.

Estas bases tornaram-se desde então bastante promissoras em reações de metalacção dirigida.⁵² A fim de exemplificar suas vantagens frente os alquil-lítio convencionais, Queguiner e colaboradores demonstraram que, quando 2-fluoropiridina é usada como substrato, a reacção com *n*-BuLi/TMEDA a -40 °C seguida de hidrólise leva preferencialmente a formação do produto de adição nucleofílica do *n*-Butil com 65% de rendimento. Por outro lado, quando LDA é usado como base, a -70 °C, seguida de adição de TMSCl como eletrófilo, somente o produto sililado, oriundo da reacção do organolítio intermediário é observado, sendo este isolado com 82% de rendimento (Esquema 12).^{53, 54}

Esquema 12: Reação utilizando amidetos metálicos estericamente impedidos.

Todas as bases de lítio descritas aqui até o momento apresentam como inconveniente a necessidade de baixas temperaturas para que a reacção de metalacção seja seletiva, dificultando assim possíveis aplicação em maior escala e em processos industriais.⁵⁴

Como opção, os amidetos de magnésio merecem destaque, pois os reagentes organomagnésio normalmente apresentam boa reatividade e ao mesmo tempo possuem maior estabilidade que os reagentes de lítio correspondentes. Os pioneiros a estudar esta classe de bases foram Meunier,⁵⁵ Hauser,^{56, 57} Eaton^{58, 59} e Mulzer,⁶⁰ que demonstraram que a reacção de aminas estericamente impedidas com reagentes alquilmagnésio em THF levam a formação de amidetos de magnésio do tipo R₂NMgX e (R₂N)₂Mg, que são conhecidos como bases de Hauser (Figura 6).

Figura 6: Amidetos de Magnésio (Bases de Hauser).

Os amidetos de magnésio permitem que reações de metalacção dirigida em substratos contendo grupos funcionais sensíveis ocorram de maneira mais seletiva, evitando assim produtos oriundos de reações secundárias indesejadas. Contudo, a baixa solubilidade destas bases em solventes orgânicos tradicionais, além da necessidade de excesso (2-12 equiv.) para que a reacção de metalacção seja completada, são importantes desvantagens. Além disso, a necessidade de uso de quantidade excessiva de base também pode demandar uma quantidade maior de eletrófilo, uma vez que parte deste pode ser consumido em reações paralelas com o excesso de base.⁶⁰

Frente a este cenário, de maneira complementar ao desenvolvimento do reagente turbo-Grignard (*i*-PrMgCl·LiCl),²⁸ em 2006 Paul Knochel e colaboradores desenvolveram uma nova classe de amidetos de magnésio complexadas com LiCl.^{61, 62} Esta nova classe de reagentes combinou amidetos metálicos estericamente impedidos (bases pouco nucleofílicas) com LiCl, sendo estes significativamente mais solúveis em solventes orgânicos, uma vez que o sal utilizado diminui a formação de agregados (Figura 7).^{63, 64}

Figura 7: Bases mistas de lítio e magnésio.

A primeira base mista de lítio e magnésio desenvolvida pelo grupo do Prof. Knochel foi a $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$, produzida por meio da reação do turbo-Grignard com TMPH em THF a 25 °C por 48-72 horas, que permite o preparo do reagente em rendimentos quantitativos (até 1,2 mol/L em THF, Esquema 13).⁶²

Esquema 13: Síntese do $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$.

Posteriormente, em 2008, a teoria em que os amidetos mistos de lítio e magnésio possuem uma estrutura monomérica, pode ser em parte confirmada devido ao trabalho de Mulvey e colaboradores, que evidenciaram através da avaliação da estrutura cristalina do reagente $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, a presença de dois átomos de cloro em ponte com dois metais (Figura 8).⁶⁵

Figura 8: Forma monomérica do $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.

Logo após a primeira publicação sobre o $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, em 2007, Boudet e colaboradores utilizaram esse reagente em uma das etapas reacionais na síntese total do talnetant, um antagonista do receptor NK3, demonstrando sua aplicabilidade na síntese de agentes terapêuticos (Esquema 14).⁶⁶

Porém, em alguns casos específicos, como por exemplo substratos aromáticos contendo substituintes doadores de elétrons, o $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ não se mostrou reativo o suficiente para garantir uma rápida formação do intermediário organomagnésio. Com o objetivo de produzir uma base ainda mais reativa, a $\text{TMP}_2\text{MgCl}\cdot 2\text{LiCl}$, foi desenvolvida a partir da reação de $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ com o amideto de lítio TMPLi em THF a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h.⁶¹

Esta nova base mostrou-se ser ainda mais poderosa e seletiva permitindo então a reação com substratos aromáticos contendo substituintes doadores de elétrons em um curto período de tempo.^{61, 67, 68, 69, 70} A título de comparação, a reação do *tert*-butilbenzoato com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$ seguida da adição de iodo molecular como eletrófilo levou a formação do produto correspondente com 7% de rendimento. Por sua vez, quando utilizado a base $\text{TMP}_2\text{MgCl}\cdot 2\text{LiCl}$ nas mesmas condições reacionais, após a iodólise obteve-se o produto com 80% de rendimento (Esquema 15).

Esquema 15: Reação do benzoato de *tert*-butila com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{MgCl}\cdot 2\text{LiCl}$.

Como observado, a base $\text{TMP}_2\text{MgCl}\cdot 2\text{LiCl}$ revela uma capacidade ainda maior de metalação permitindo a funcionalização de vários compostos aromáticos e heteroaromáticos. A eficiência e aplicabilidade deste reagente foi demonstrado na síntese de um produto natural encontrado no óleo essencial da *Pelatgonium sidoides* DC. Neste caso, após a *orto*-metalção da 1,3-dimetilbenzodioxo-4-na com $\text{TMP}_2\text{MgCl}\cdot 2\text{LiCl}$, o reagente organomagnésio correspondente pode ser transmetalado com ZnCl_2 , sendo este em seguida submetido a uma reação de acoplamento cruzado de Negishi catalisado por

paládio. Finalmente, após etapa de hidrogenação e hidrólise da dioxinona, o ácido 6-hexilsalicílico desejado foi isolado em bom rendimento (Esquema 16).⁶¹

Em virtude da eficiência das bases do tipo $\text{R}_2\text{NMgCl} \cdot \text{LiCl}$ e $(\text{R}_2\text{N})_2\text{MgCl} \cdot 2\text{LiCl}$ frente a vários substratos, estas foram objeto de uma patente internacional, cujo registro foi licenciado para empresa multinacional Chmetall.⁷¹ Atualmente, a base $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ é comercializada pela empresa Sigma-Aldrich.

1.2. Estrutura e reatividade das nitrilas

O grupo funcional nitrila é composto por uma ligação *sp* entre um carbono e um átomo de nitrogênio. O comprimento desta ligação é de 1 "Å" e a energia desta ligação é 891 (kJ mol⁻¹) (Figura 9).⁷²

Figura 9: Estrutura do grupo funcional nitrila.

Uma característica importante deste grupo funcional é a estabilização de carbânions, devido a efeitos de ressonância (grupos que retiram elétrons estabilizam carbânions) e polaridade da ligação C-N uma vez que a estabilidade destes compostos aumenta com o caráter s da ligação (Esquema 17).⁷²

Esquema 17: Estabilização de carbânions consedida por nitrila.

Nitrilas podem sofrer diversas reações e ser convertidas em diferentes grupos funcionais como aminas, cetonas, ácidos carboxílicos e amidas. Entretanto como o enfoque deste trabalho foi no estudo de benzonitrilas, a diante será apresentado algumas informações importantes a respeito destes compostos.

1.2.1. Importância sintética e biologica das benzonitrilas

As benzonitrilas pertencem a uma classe de compostos de grande importância na química atual, pois além da aplicação como intermediarios sintéticos de fármacos e moléculas contendo propriedades bioativas, fazem parte da estrutura química de corantes e de agroquímicos.^{73, 74, 75, 76} Este grupo também serve como intermediário para uma infinidade de transformações importantes, algumas reações representativas são mostradas a seguir (Esquema 18).⁷⁷

Esquema 18: Aplicações sintéticas das benzonitrilas.

Na figura 9, são apresentados alguns exemplos de benzonitrilas que apresentam propriedades medicinais, como o letrozol,⁷⁸ um farmaco antineoplásico, o ecitalopran⁷⁹ (antidepressivo), etravitina⁸⁰ (antiviral utilizado no tratamento de HIV), lodoxamida⁸¹ (anti-inflamatório) e a bicamutamida⁸² (antineoplásico).

Figura 10: Fármacos comerciais que contêm benzonitrilas em sua estrutura.

1.2.2. Síntese das benzonitrilas

Devido a sua importância química e medicinal, existem várias opções sintéticas de preparação de benzonitrilas. Neste contexto, quando se diz respeito a escalas industriais, o método de escolha é a amoniação, que consiste na reação entre derivados de tolueno, amônia e oxigênio à (300-550 °C) na presença de catalisadores (Esquema 19).^{83, 84}

Esquema 19: Síntese de benzonitrilas utilizando a reação de amoniação.

Todavia, as amoniações de toluenos são restritas principalmente a substratos não funcionalizados devido à alta temperatura, alta pressão e o grande excesso de amônia usado nas reações. Por outro lado, apenas um número limitado de substratos contendo a

unidade metilbenzeno é disponível comercialmente. Por isso, este procedimento é mais comumente aplicado apenas para produção da benzonitrila e clorobenzonitrilas.^{85, 86}

Outro método comumente utilizado na preparação de benzonitrilas são as reações de Rosenmund-von Braun e Sandmeyer, (Esquema 20).⁸⁷

Esquema 20: Síntese de benzonitrilas utilizando a reação de Rosenmund-von Braun e Sandmeyer.

No entanto estas metodologias também apresentam alguns inconvenientes, sendo o principal delas a necessidade de uso de quantidades estequiométricas de cianeto de cobre, o que leva a quantidades equimolares de resíduos de metais pesados. No caso da reação de Rosenmund-von Braun, uma importante desvantagem é a necessidade de temperatura relativamente elevada (150-250 °C). Ainda como limitante, devido a baixa reatividade dos cloretos e brometos de arila, em geral se faz necessário a utilização de iodetos de arila (reagentes relativamente mais caros).

Uma alternativa útil para a preparação de benzonitrilas substituídas, constitui na cianação de compostos aril-X (X = Cl, Br, I, OTf e H) catalisada por um metal de transição. Esta reação utiliza agentes de cianação baratos e facilmente disponíveis como por exemplo o cianeto de sódio ou de potássio (Esquema 21).^{88, 89, 90, 91}

Esquema 21: Preparação de benzonitrilas usando metais de transição como catalisadores.

A ordem de reatividade dos derivados de aril-X é oposta à energia de dissociação de ligação das ligações C-X, ou seja, quanto maior for a energia necessária para a quebra da

ligação, menor é a reatividade dos compostos. Em geral, os substituintes retiradores de elétrons do anel aromático aumentam a reatividade, enquanto os substituintes dadores de elétrons diminuem a reatividade. Os catalisadores utilizados para o acoplamento são complexos de metais de transição, especialmente complexos de paládio ou níquel. Particularmente, os catalisadores de paládio toleram uma variedade de grupos funcionais, mas são menos sensíveis ao ar e à umidade em comparação com os catalisadores de níquel.

A primeira cianação catalisada por paládio de derivados aril-X foi reportada em 1973 por Takagi e colaboradores.⁹² O grupo reagiu brometos e iodetos de arila com cianeto de potássio utilizando paládio como catalisador em DMF como solvente a 140-150 °C por 2-12 h (Esquema 22).

Esquema 22: Primeira cianação de iodetos e brometos de arila catalisada por paládio.

Os primeiros estudos mecanísticos também foram realizados por Takagi e colaboradores, levando à proposta mostrada no Esquema 23.^{94, 95, 96} O mecanismo consiste em dois ciclos, um representando o ciclo típico para uma reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio com adição oxidativa e eliminação redutiva e um segundo ciclo prévio, onde as espécies de paládio atuam como portadores de cianeto.

Dentre as conhecidas técnicas de preparação de benzonitrilas, não há dúvida de que as cianações catalisadas por paládio são as opções mais práticas e que oferecem os melhores resultados em laboratório.⁷⁷

1.3. Reatividade de benzonitrilas em reações com reagentes organometálicos e amidetos metálicos

O grupo funcional nitrila reage com vários reagentes organometálicos levando a intermediários e produtos de grande utilidade sintética. Por exemplo, reagentes alquil-lítio e alquil-magnésio (reagentes clássicos de Grignard), reagem com o grupo nitrila levando a produtos de adição nucleofílica. A importância deste tipo de reação é ilustrada no esquema abaixo, onde a valerofenona foi formada a partir de dois protocolos distintos, usando *n*-BuLi (baixa temperatura) ou *n*-BuMgBr (refluxo), (Esquema 24).^{97, 98}

Recentemente, a funcionalização de ligações C-H do anel aromático por meio de complexos metálicos pouco nucleofílicos e estericamente impedidos (amidetos de

magnésio) vem permitindo a preparação de benzonitrilas contendo funcionalizações em diversas posições no anel aromático. Por exemplo, Eaton e Martin descreveram a reação de *orto*-funcionalização da benzonitrila utilizando o amideto metálico de lítio TMPLi em excesso (6,5 equiv.) na presença de HgCl₂. A reação foi realizada a 0 °C, por 2 horas, contudo, após a adição de bromo como eletrófilo, o produto halogenado foi obtido em apenas 16% de rendimento (Esquema 25).⁹⁹

Esquema 25: Funcionalização de benzonitrila utilizando TMPLi.

Posteriormente Clososki e colaboradores estuaram a metalação deste mesmo substrato utilizando o diamideto misto de lítio e magnésio TMP₂MgCl·2LiCl. Após a etapa de metalação realizada a 0 °C por 3 horas, o substrato foi submetido a uma reação de transmetalção com ZnCl₂. Por sua vez, o intermediário organozinco formado foi submetido a uma reação de acoplamento cruzado de Negishi, onde o composto biarilado (**98**) foi obtido com 70% de rendimento (Esquema 26).⁶¹

Esquema 26: Funcionalização da benzonitrila utilizando TMP₂MgCl·2LiCl.

Estudos com compostos dicianobenzeno também são reportados na literatura, por exemplo, Krizan e colaboradores descreveram a funcionalização do composto 1,3-dicianobenzeno empregando LDA a -96 °C, seguida da reação com iodo molecular como eletrófilo. Esta reação levou a formação do produto 2-iodo-1,3-dicianobenzeno com 79% de rendimento (Esquema 27).⁷⁴

Esquema 27: Funcionalização do 1,3-dicianobenzeno utilizando LDA.

Dicianobenzenos substituídos em posições diferentes, como o 1,2-dicianobenzeno e o 1,4-dicianobenzeno, também já foram submetidos a reações de metalação. No caso, a metalação do 1,2-dicianobenzeno utilizando TMPLi a -78 °C por 2h, seguida da reação com iodo como eletrófilo, resultou na formação do produto 2,3-diciano-1,4-diiodobenzeno com 74% de rendimento. Por outro lado, quando o composto 1,4-dicianobenzeno quando utilizado as mesmas condições reacionais, resultou na formação do produto mono-iodado (**104**) com 72% de rendimento (Esquema 28).¹⁰⁰

Esquema 28: Funcionalização do dicianobenzenos usando TMPLi.

Benzonitrilas substituídas com halogênios (ativadores do anel) também já foram objetos de estudo em reações de metalação dirigida. Em 2015, Knockel e colaboradores demonstraram a reatividade dos compostos 2-fluorobenzonitrila e 3-fluorobenzonitrila utilizando 0,6 equivalentes do amideto de zinco TMP₂Zn·2MgCl₂·2LiCl, a 25 °C por 12 horas, proporcionando produtos alquilados foram isolados em 51-88% de rendimento (Esquema 29).¹⁰¹

Esquema 29: Funcionalização de 2-fluorobenzonitrila e 3-fluorobenzonitrila mediado por $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$.

Um fato interessante sobre estas reações é que após a etapa de metalização, os intermediários organozinco foram submetidos a reações de acoplamento cruzado de Negishi utilizando cobalto como catalisador. Uma vez em que reações de acoplamento cruzado catalisadas por Pd ou Ni dominam esse campo, embora apresentem desvantagens, por exemplo, a toxicidade e o alto preço do metal, bem como a exigência de ligantes sofisticados.¹⁰¹

Recentemente, estudos sobre benzonitrilas substituídas com grupos *orto*-dirigentes, como por exemplo os cianobenzenoatos de etila, foram realizados. Frishmuth e colaboradores relataram a funcionalização regioseletiva do 3-cianobenzoato de etila em um estudo utilizando diferentes bases, dentre as quais $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ e TMPLi na presença de cloreto de zinco complexado com cloreto de lítio ($\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$). A reação com o amideto de zinco permaneceu por 1 hora a 25°C , sendo que o subsequente “quench” com iodo resultou no composto **112** com 46% de rendimento. Por outro lado, quando o amideto de lítio na presença do mesmo sal metálico foi usado a -78°C por 5 min, seguida da reação de iodolise a regioseletividade da reação foi alterada. De fato, a metalização na posição *orto* ao grupo ester forneceu o produto **113** em 54% de rendimento (Esquema 30).¹⁰²

Esquema 30: Funcionalização do 3-dicianobenzoato de etila usando intermediários organozinco.

Outro ponto a ser destacado nessas reações utilizando bases mistas, são que essas metodologias tem sido um sucesso mediante sucessivas reações de metalação, permitindo acesso a novos reagentes aromáticos contendo grupos funcionais sensíveis. Um exemplo, desta aplicação pode ser vista no esquema abaixo (Esquema 31), onde um composto benzênico hexasubstituído foi obtido a partir de quatro metalações consecutivas.¹⁰³

Esquema 31: Preparação de benzonitrila penta-substituída mediada por quatro metalações consecutivas.

Diversos compostos heterocíclicos aromáticos, como por exemplo as piridinas, são susceptíveis as reações de metalação dirigida. Estas reações são favorecidas principalmente pelo efeito indutivo retirador de elétrons do heteroátomo, que toram seu hidrogênio vizinho razoavelmente mais ácido. Em muitos casos mesmo com a presença de

um grupo que dirige a metalação (*DMG – Direct Metalation Group*) a reação se procede adjacente ao heteroátomo.

Caily e colaboradores demonstraram esta competitividade entre o heteroátomo e o grupo ciano investigando a reatividade de piridinas substituídas nas posições *orto*, *meta* e *para* frente a um excesso da base TMPLi.¹⁰⁴ Quando estes utilizaram 2,0 equivalentes de TMPLi a -80 °C como base e iodo molecular como eletrófilo, produtos mono-substituídos e di-substituídos foram obtidos (Esquema 32).

Esquema 32: Funcionalização de cianopiridinas mediada por TMPLi.

Seguindo o interesse em estudar a reatividade de compostos heterocíclicos substituídos com nitrila, realizou-se recentemente em nosso grupo um estudo sobre a funcionalização de furanos e tiofenos contendo o grupo nitrila nas posições 2 e 3, respectivamente.¹⁰⁵ Assim, após uma triagem envolvendo diversas condições reacionais, as reações de metalação com a base TMPMgCl·LiCl seguida pela subsequente adição de eletrófilos, levou aos produtos esperados com boa seletividade. Além disso, protocolos alternativos visando a melhoria dos rendimentos isolados foram também estudados, dentre os quais o uso da base TMPMgCl·LiCl na presença de ZnCl₂ e reações em micro-ondas, o qual permitiu a funcionalização do composto 3-tiofenocarbonitrila com alta seletividade (Esquema 33).

Esquema 33: Funcionalização de tiofenilcarbonitrilas e furanocarbonitrilas.

Embora o potencial da aplicação destes reagentes na frente a benzonitrilas já tenha sido demonstrado na literatura, os estudos realizados até o momento ainda são limitados. Deste modo, o alvo deste trabalho foi o estudar da reatividade de benzonitrilas substituídas com diferentes grupos *orto*-dirigentes e grupos desativantes do anel aromático frente a diferentes bases organometálicas.

2. Considerações finais e conclusões

Considerando o objetivo do presente trabalho e analisando os resultados obtidos, é possível tecer algumas generalizações referentes ao projeto desenvolvido.

A atuação ao longo do curso de Mestrado deu-se, primordialmente, acerca do estudo de reatividade de diversas benzonitrilas funcionalizadas perante diferentes amidetos metálicos, por meio de reações de metalação dirigida com finalidade de construir benzonitrilas polifuncionalizadas.

Dessa forma, primeiramente, foi realizado um estudo de funcionalização dos pivalatos de cianofenila, carboxilatos de cianofenila e fosforodiamidetos de cianofenila, por meio da metalação dirigida usando amidetos metálicos. Para tanto, os substratos foram preparados em bons rendimentos a partir dos *orto*, *meta* e *para*-cianofenóis e dos correspondentes reagentes comerciais usando protocolos disponíveis na literatura.

Durante os testes reacionais de metalação, em que foram testadas tanto amidetos de lítio, quanto mistos de magnésio e lítio, foi constatado que as reações tendem a serem regioseletivas, no entanto, com formação predominante de produtos de rearranjo de Fries, que puderam ser caracterizados por técnicas de RMN bidimensionais. De maneira geral, o amideto de lítio TMPLi foi a base que se mostrou mais eficiente, proporcionando o isolamento de diversas benzonitrilas funcionalizadas de estrutura inédita na literatura.

Mesmo com a presença do competitivo grupo ciano, os grupos dirigentes de metalação instalados nas moléculas demonstraram sua maior eficiência, tendo em todos os casos dirigido a desprotonação para suas respectivas posições *orto*.

Em um segundo estágio do trabalho, foram promovidos os estudos de funcionalização das benzonitrilas substituídas com o grupo metóxi nas posições *orto*, *meta* e *para*. Nas reações de metalação, esses substratos mostraram diferente reatividade quando comparada com os anteriormente estudados, sendo que, de acordo com o substrato, eficientes desprotonações puderam ser realizadas com bases de lítio ou com as mistas de lítio magnésio. No caso, a grande diferença residiu na 2-metoxi-benzonitrila, que foi eficientemente desprotonada apenas com o diamideto misto de magnésio e lítio $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$.

No caso das metoxi-benzonitrilas, foi possível investigar a reatividade dos intermediários organometálicos com outros eletrófilos. Por meio desta estratégia, uma biblioteca de benzonitrilas funcionalizadas, algumas também de estratégia inédita na literatura, puderam ser isoladas e caracterizadas.

Como apresentado acima, o presente estudo levou ao desenvolvimento de algumas metodologias bastante eficientes para preparação de benzonitrilas funcionalizadas. Quando a importância sintética e medicinal destes compostos é considerada, pode-se concluir que os principais objetivos foram atingidos. Além disso, há a perspectiva de que estes sejam usados como base para futuros estudos nesta área de pesquisa.

3. 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 KNOCHEL, P. **handbook of functionalized organometallics**, vol 1. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.
- ⁴ SMITH, M. B. **Organic Synthesis**. New York: McGraw-Hill, 1994
- ⁵ CAREY, F.A: SUNDERBERG, R. A. **Advanced Organic Chemistry-Part B: Reactions and Synthesis, 5^a Ed.**, New York: Springer, 2007.
- ⁶ HAIDUC, I.; ZUCKERMAN, J. J. **Basic Organometallic Chemistry**: Containing Comprehensive Bibliography. New York: Walter de Gruyter, Inc., 1985.
- ⁷ 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.
- ⁸ WAKEFIELD, B. J. The Chemistry of Organolithium Compounds, **Oxford**: Pergamon, 1974.
- ⁹ EISHC, J. J. HENTY GILMAN: American Pioneer in the Rise of Organometallic Chemistry in Modern Science and Technology. **Organometallics**, v 21, n 25, p. 5439-5463, doi:10.102/om0109408,2002.
- ¹⁰ GRIGNARD, VICTOR. About mixed organo-magnesium compounds and their application to syntheses of acid, alcohols and hydrocarbons. [machine translation]. **Annales de Université de Lyon**. Neue Serie. Volume1901 Pages1-116 Part 6 Journal 1901.
- ¹¹ BOUDET, N. Polyfunctionalizations of N-Heterocycles via Chemo- and Regioselective Metalations. PhD Thesis, LMU Munchen, 2007.
- ¹² SCHLOSSER, M. Organometallics in Synthesis – Third Manual, New Jersey: JohnWiley & Sons, 2013.
- ¹³ ELSCHENBROICH, Ch.; SALZER, A. Organometallics – A concise Introduction, 2^a Ed., Weinheim: Wiley-VCH, 1992.
- ¹⁴ PARKINS, A. W.; POLLER, R. C. An Introduction to Organometallic Chemistry. London: Macmillan, 1986.

- ¹⁵ PRÉVOST, C. The action of α -ethylenic bromides on organomagnesium bromides-collected results. *Bulletin de la Societe Chimique de France*, v.49, p. 1372-81, 1931.
- ¹⁶ URION.E. *Compt. Rend.*, 198 (1934), p. 1244.
- ¹⁷ GILMAN, H.; BEBB, R. L. Relative Reactivities of Organometallic Compounds. Metalation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 61, n. 1, p. 109–112, doi:10.1021/01870a037, 1939.
- ¹⁸ WITTIG, G.; POCKELS, U.; DRÖGE, H. Über die Austauschbarkeit von aromatisch gebundenem Wasserstoff gegen Lithium mittels Phenyl-lithiums. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, v. 71, n. 9, p. 1903–1912, doi:10.1002/cber.19380710922, 1938.
- ¹⁹ BAILEY, W. F.; PATRICIA, J. J. The mechanism of the lithium - halogen Interchange reaction: a review of the literature. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 352, n. 1-2, p. 1–46, doi:10.1016/0022-328(88)83017-1, 1988.
- ²⁰ TAMBORSKI, C.; MOORE, G. J. Synthesis of polyfluoroaromatic magnesium compounds through the exchange reaction. **J. Organomet. Chem.**, 1971, 26, 153-156.
- ²¹ ABARBRI, M.; DEHMEL, F.; KNOCHEL, P. Bromine-magnesium-exchange as a general tool for the preparation of polyfunctional aryl and heteroaryl magnesium-reagents. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 42, p. 7449–7453, doi:10.1016/S0040-4039(99)01404-5, 1999.
- ²² BERGAUER, M.; GMEINER, P. Diethoxymethyl Protected Pyrroles: Synthesis and Regioselective Transformations. **Synthesis**, v. 2001, n. 15, p. 2281–2288, doi:10.1055/s- 2001-18445, 2001.
- ²³ FELDING, J. ET AL. Synthesis of 4-Substituted 1-(Benzyloxy)pyrazoles via Iodine–Magnesium Exchange of 1-(Benzyloxy)-4-iodopyrazole. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 11, p. 4196–4198, doi:10.1021/jo982160n, 1999.
- ²⁴ BOYMOND, L.; ROTTLANDER, M.; CAHIEZ, G.; KNOCHEL, P. Preparation of highly functionalized Grignard reagents by an iodine-magnesium exchange reaction and its application in solid-phase synthesis. **Angew. Chem. Int. Ed.** 1998, 37, 1701-1703.
- ²⁵ VARCHI, G.; JENSEN, A. E.; DOHLE, W.; RICCI, A.; KNOCHEL, P. Preparation of functionalized magnesiated aniline derivatives. **Synlett**, 2001, 4, 477-480.
- ²⁶ KNOCHEL, P.; DOHLE, W.; GOMMERMANN, N.; KNEISEL, F. F.; KOPP, F.; KORN, T.; SAPOUNTZIS, I.; VU, V. A. Highly functionalized organomagnesium reagents prepared through halogen–metal exchange **Angew. Chem. Int. Ed.**, 2003, 42, 4302-4320
- ²⁷ BARL, N. M.; WERNER, V.; SAMANN, C.;KNOCHEL, P. The halogen/magnesium-exchange using iprmgcl·licl and related exchange reagents. **Heterocycles**, 2014, 88, 827-844.

- ²⁸ KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides. **Angewandte Chemie International English**), v. 43, n. 25, p. 3333–6, doi:10.1002/anie.200454084, 2004.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ BOUDET, N.; KNOCHEL, P. Chemo- and regioselective functionalization of uracil derivatives, applications to the synthesis of oxypurinol and emivirine, **Org. Lett.**, 2006, 8, 3737-3740.
- ³¹ SAKAMOTO, T.; KONDO, Y.; SATO, S.; YAMANAKA, H. Condensed heteroaromatic ring systems. Part 24. Synthesis of rigidin, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine marine alkaloid. **J. Chem. Soc.** 1996, 5, 459-464.
- ³² ELSCHENBROICH, Ch.; SALZER, A. Organometallics – A concise Introduction, 2a Ed., Weinheim: Wiley-VCH, 1992.
- ³³ RAPPOPORT, Z.; MAREK, I.; The Chemistry of Organomagnesium Compounds, part 1, **Chichester**: John Wiley & Sons Ltd, 2008.
- ³⁴ GILMAN, H.; LANGHAM, W.; JACOBY, A. L. metalation as a side reaction in the preparation of organolithium compounds. **J. Am. Chem. Soc.**, 1939, 61, 106-109.
- ³⁵ WITTIG, G.; FUHRMANN, G. Exchange reactions with phenyllithium. V. Behavior of the halogenated anisoles toward phenyllithium. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, 1940, 73, 1197- 1218.
- ³⁶ MACKLIN, T. K.; PANTELEEV, J.; SNIECKUS, V. carbamoyl translocations by an anionic ortho- fries and cumulenolate α -acylation pathway: regioselective synthesis of polysubstituted chromone 3- and 8-carboxamides. **Angew. Chem. Int. Ed.**, 2008, 47, 2097-2101.
- ³⁷ MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 1: Metallation of pyridines, quinolines and carbolines. **Tetrahedron**, v. 57, n. 19, p. 4059–4090, doi:10.1016/S0040-4020(01)00100-4, 2001.
- ³⁸ MULVEY, R. E.; MONGIN, F.; UCHIYAMA, M.; KONDO, Y. Deprotonative metalation using ate compounds: synergy, synthesis, and structure building. **Angew. Chem. Int. Ed.**, 2007, 46, 3801-3824.
- ³⁹ L'HELGOUAL'CH, J-M.; SEGGIO, A.; CHEVALLIER, F.; YONEHARA, M.; JEANNEAU, E.; UCHIYAMA, M.; AND MONGIN, F. Deprotonative metalation of five-membered aromatic heterocycles using mixed lithium-zinc species. **J. Org. Chem.**, 2008, 73, 177-183.
- ⁴⁰ CHEVALLIER, F. e MONGIN, F. Functionalization of diazines and benzo derivatives through deprotonated

intermediates. *Chemical Society Reviews*, v. 37, n. 3, p. 595–609, doi:10.1039/b709416g, 2008.

⁴¹ CHEVALLIER, F. ET AL. N-aryl pyrazoles: DFT calculations of CH acidity and deprotonative metallation using a combination of lithium and zinc amides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, n. 12, p. 4671–84, doi:10.1039/c1ob05267e, 2011.

⁴² CHEVALLIER, F. ET AL. Deprotonation and computed CH acidity of 2-aryl-1,2,3- triazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, n. 25, p. 4878–85, doi:10.1039/c2ob25554e, 2012.

⁴³ THOMPSON, A. ET AL. Lithium Ephedrate-Mediated Addition of a Lithium Acetylide to a Ketone: Solution Structures and Relative Reactivities of Mixed Aggregates Underlying the High Enantioselectivities. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 9, p. 2028– 2038, doi: S0002-7863(97)01379-6, 1998.

⁴⁴ JENKINS, P. R. Organometallic Reagents In Synthesis, **Oxford Chemistry Primers**, Oxford, 1991.

⁴⁵ SNIECKUS, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. **Chem. Rev.** 1990, 90, 879 – 933.

⁴⁶ BRUCKNER, R. Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms. Massachusetts: Harcourt/Academic Press, 2002.

⁴⁷ CLAYDEN, J.; STIMSON, C. C.; KEENAN, M. Contra-Friedel-Crafts tert-butylation of substituted aromatic rings via directed metallation and sulfinylation. *Chemical Communications*, n. 13, p. 1393–1394, doi:10.1039/b600181e, 2006.

⁴⁸ GALIANO-ROTH, A. S.; COLLUM, D. B. Structure and reactivity of lithium diisopropylamide (LDA). The consequences of aggregation and solvation during the metalation of an N,N-dimethylhydrazone. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 17, p. 6772–6778, doi:10.1021/ja00199a042, 1989.

⁴⁹ HAAG, B. ET AL. Regio- and chemoselective metalation of arenes and heteroarenes using hindered metal amide bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 42, p. 9794–9824, doi:10.1002/anie.201101960, 2011.

⁵⁰ HAMELL, M.; LEVINE, R. Condensations effected by the alkali amides. iv. the reactions of esters with lithium amide and certain substituted lithium amides 1. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 15, n. 1, p. 162–168, doi:10.1021/jo01147a026, 1950.

⁵¹ OLOFSON, R. A.; DOUGHERTY, C. M. Lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide and related, strong, proton-specific bases. Evaluation in synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 2, p. 582–584, doi:10.1021/ja00783a045, 1973.

⁵² TURCK, A. ET AL. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 2: Metallation of pyrimidines, pyrazines, pyridazines and benzodiazines. **Tetrahedron**, v. 57, n. 21, p. 4489–4505, doi:10.1016/S0040-

4020(01)00225-3, 2001.

⁵³ GÜNGÖR, T.; MARSAIS, F.; QUEGUINER, G. Metallation regioselective en serie pyridinique: Synthese originale d'amino-2 aroyl-3 pyridines. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 215, n. 2, p. 139–150, doi:10.1016/S0022-328(00)80124-2, 1981.

⁵⁴ MARSAIS, F.; GRANGER, P.; QUEGUINER, G. Synthesis and structural study of 2,5- dihydropyridines. Competitive metalation of 2-fluoropyridine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n. 22, p. 4494–4497, doi:10.1021/jo00335a035, 1981.

⁵⁵ MEUNIER, L. HEBD, C. R. **Seances Acad. Sci.** 1903, 136, 758.

⁵⁶ HAUSER, C. R. WALKER, H. G. **J. Am. Chem. Soc.** 1947, 69, 295.

⁵⁷ HAUSER, C. R. FROSTICK, F. C. **J. Am. Chem. Soc.** 1949, 71, 1350.

⁵⁸ EATON, P. E. LEE, C. H XIONG, Y. **J. Am. Chem. Soc.** 1989, 111, 8016;

⁵⁹ EATON, P. E. LUKIN, K. A. **J. Am. Chem. Soc.** 1993, 115, 11370.

⁶⁰ 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.

⁶¹ CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. Direct magnesiation of polyfunctionalized arenes and heteroarenes using (tmp)(2)Mg 2LiCl. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 40, p. 7681–4, doi:10.1002/anie.200701487, 2007.

⁶² 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**, v. 45, n. 18, p. 2958–2961, doi:10.1002/anie.200504024, 2006.

⁶³ KLATT, T.; MARKIEWICZ, J. T.; ET AL. Strategies to prepare and use functionalized organometallic reagents. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 10, p. 4253–69, doi:10.1021/jo500297r, 2014.

⁶⁴ HAAG, B. et al. Regio- and chemoselective metalation of arenes and heteroarenes using hindered metal amide bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 42, p. 9794–9824, doi:10.1002/anie.201101960, 2011.

⁶⁵ 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.

- ⁶⁶ BOUDET, N.; LACHS, J. R. e KNOCHER, P. Multiple regioselective functionalizations of quinolines via magnesiations. **Organic Letters**, v. 9, n. 26, p. 5525–8, doi:10.1021/ol702494k, 2007.
- ⁶⁷ BOUDET, N.; DUBBAKA, S. R. e KNOCHER, P. Oxidative amination of cuprated pyrimidine and purine derivatives. **Organic Letters**, v. 10, n. 9, p. 1715–8, doi:10.1021/ol800353s, 2008.
- ⁶⁶ DESPOTOPOULOU, C. ET AL. Functionalization of 4,5-Dihydrobenzo[g]indazoles Using Magnesium- or Zinc-Heterocyclic Intermediates. **Synthesis**, v. 2009, n. 21, p. 3661–3671, doi:10.1055/s-0029-1217008, 2009.
- ⁶⁸ GROLL, K. ET AL. Regioselective metalations of pyrimidines and pyrazines by using frustrated Lewis pairs of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ and hindered magnesium- and zinc-amide bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 26, p. 6776–80, doi:10.1002/anie.201301694, 2013.
- ⁶⁹ ROHBOGNER, C. J.; CLOSOSKI, G. C.; KNOCHER, P. A general method for meta and para functionalization of arenes using $\text{TMP}2\text{Mg} \cdot 2 \text{LiCl}$. **Angewandte Chemie International English**, v. 47, n. 8, p. 1503–7, doi:10.1002/anie.200703382, 2008.
- ⁷⁰ UNSINN, A.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHER, P. Directed Magnesiation of Polyhaloaromatics using the Tetramethylpiperidylmagnesium Reagents $\text{TMP}2\text{Mg} \cdot 2 \text{LiCl}$ and $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 355, n. 8, p. 1553–1560, doi:10.1002/adsc.201300185, 2013.
- ⁷¹ UNIVERSITY MUNICH LUDWIG MAXIMILINS 2008
- ⁷² CAREY, F. A; SUNDBERG, R. A. **Advanced Organic Chemistry-Part A: Structure and Mechanism, 5^a Ed.**, New York: Springer, 2007.
- ⁷³ 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
- ⁷⁴ 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.
- ⁷⁵ 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.
- ⁷⁶ 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.
- ⁷⁷ 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.

⁷⁸ LETROZOL: Comprimido revestido. Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró - CRF-SP: 19.258. EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA. CNPJ: 61.190.096/0001-92. Bula de remédio.

⁷⁹ ESCITALOPRAM: Comprimido revestido. Farm. Resp.: Gabriela Mallmann - CRF-SP: 30.138. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. CNPJ 60.659.463/0001-91. Bula de remédio

⁸⁰ ETRAVIRINA: Comprimido. Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF-SP: 12.304. JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA. CNPJ 51.780.468/0001-87. Bula de remédio.

⁸¹ LODOXAMIDA: Solução Oftálmica Estéril. Farm. Respo.: Lygia C. Piazza CRF – SP: 8066. Alcon Laboratórios do Brasil Ltda. CNPJ 60.412.327/0001-00. Bula de remédio.

⁸² BICALUTAMIDA: Comprimido revestido. Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP no 19.825. AstraZeneca do Brasil Ltda. CNPJ 60.318.797/0001-00. Bula de remédio.

⁸³ STEVENSON, A. C. Ind. Eng. Chem., 1949, 41, 1846–1851.

⁸⁴ MARTIN, A. KALEVARU, N.V. LU"CKE, B. E SANS, J. **Green Chem.**, 2002, 4, 481–485.

⁸⁵ MARTIN, A. WOLF, G. STEINKE, U. E LU"CKE, B. **J. Chem. Soc.**, Faraday Trans., 1998, 94, 2227–2233.

⁸⁶ MARTIN, A. E LU"CKE, B. Catal. Today, 1996, 32, 279–283.

⁸⁷ TILSTAM, U. E WEINMANN, H. Activation of Mg metal for safe formation of Grignard reagents on plant scale. **Org. Process Res. Dev.** 2002, 6, 906–910.

⁸⁸ TSUJI, J. Transition Metal Reagents and Catalysts—Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Chichester, 2000.

⁸⁹ BRANDSMA, L. VASILEVSKY S. F E. VERKRUIJSSE, H. D Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis, Springer

⁹⁰ VERLAG, Berlin, Heidelberg, 1999, pp. 149–177.

⁹¹ ELLIS G. P. E. ROMNEY-ALEXANDER, T. M **Chem. Rev.**, 1987, 87, 779–794.

⁹² HECK, R. F. Palladium Reagents in Organic Syntheses, **Academic Press**, London, 1985.

⁹³ TAKAGI, K. OKAMOTO, T. SAKAKIBARA Y. E OKA, S. **Chem. Lett.**, 1973, 471–474.

⁹⁴ K. TAKAGI, K. OKAMOTO, T. SAKAKIBARA, Y. OHNO, A. OKA S. E HAYAMA, N. Bull. **Chem. Soc. Jpn.**,

1976, 49, 3177–3180.

⁹⁵ CHATT J. E SHAW, B. L. **J. Chem. Soc.**, 1962, 5075–5084.

⁹⁶ MALATESTA, L. **J. Chem. Soc.**, 1955, 3924–3926.

⁹⁷ LAWRENCE S. COOK AND BASIL J. WAKEFIELD. Enamidines. Part 1. Synthesis of Enamidines and Dihydrotriazines by the Reaction of Organolithium and Organomagnesium Compounds with Aromatic Nitriles. 1980

⁹⁸ WEIHUI ZHONG, YAOTIAO WU AND XINGXIAN ZHANG. Efficient chemoselective addition of Grignard reagents to carbonyl compounds in 2-methyltetrahydrofuran. **Journal of Chemical Research** 2009

⁹⁹ 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.

¹⁰⁰ Fraser, R. R. & Savard, S. Le lithio-2 naphthalène carbonitrile-1 et ses produits de substitutions. **Can. J. Chem.** 1986, 64, 621–625.

¹⁰¹ ALICIA CASTELLÓ-MICÓ, SIMON A. HERBERT, THIERRY LEÓN, THOMAS BEIN, AND PAUL KNOCHER. Functionalizations of Mixtures of Regioisomeric Aryllithium Compounds by Selective Trapping with Dichlorozirconocene. **Angew. Chem. Int. Ed.** 2016, 55, 401-404

¹⁰² 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 ZnCl₂ and Other Metal Salts. *Angewandte Chemie International Edition*. 2014, 53, 7928-32.

¹⁰³ WENWEI LIN, OLIVER BARON, AND PAUL KNOCHER Highly Functionalized Benzene Syntheses by Directed Mono or Multiple Magnesiations with TMPMgCl·LiCl. **Organic Letters** 2006 Vol. 8, No. 24 5673-5676

¹⁰⁴ THOMAS CAILLY, Synthesis of ortho-substituted cyanopyridines through lithio intermediate trapping. **Tetrahedron Letters** 46 (2005) 135–137.

¹⁰⁵ FERNANDA M. DOS SANTOSA JOÃO H. C. BATISTAA RICARDO VESSECCHIB GIULIANO C. CLOSOSKI. Directed Functionalization of Cyano-Substituted Furans and Thiophenes with TMPMgCl·LiCl. Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York — **Synlett** 2015, 26, 2795–2800

¹⁰⁶ Henry, D. J. Studies the total synthesis of (-) mitragyne using solid-supported reagents. **Org. React.** 2003, (20140701).

¹⁰⁷ ZICMANIS, A., KATKEVICA, S., MEKSS, P. SKRODELE, L., RASINA, D. Lewis acid-catalyzed Fries rearrangement of aryl acetates in ionic liquid media. **Latvijas kimijas zurnals** 2008, p. 363-373.

- ¹⁰⁸ PAUL, S.; GUPTA, M. Selective Fries Rearrangement Catalyzed by Zinc Powder. **Synthesis** 2004, 11, 1789-1792
- ¹⁰⁹ WHISLER, M. C. et al. Beyond thermodynamic acidity: a perspective on the complex-induced proximity effect (CIPE) in deprotonation reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 17, p. 2206–25, doi:10.1002/anie.200300590, 2004.
- ¹¹⁰ ANTONIO PROCOPIO, GIANCARLO CRAVOTTO, MANUELA OLIVERIO, PAOLA COSTANZO, MONICA NARDI ANDROSINA PAONESSA. An eco-sustainable erbium(III)-catalyzed method for formation/cleavage of O-tert-butoxy carbonates. **Green Chem.**, 2011, 13, 436
- ¹¹¹ ENDO, TKRSHI, METSUMOTO, KOZO, TAMOSO, KEN-ICH, OGAWA RYO. Phosphotus-cotaining compouns as epoxy resin cyrin agesnts and curable epoxy resin compositions them.
- ¹¹² BARTOLO GABRIELE,A HICHAM BENABDELKAMEL,B PIERLUIGI PLASTINA,B ALESSIA FAZIO,A GIOVANNI SINDONA,B LEONARDO DI DONNAB. trans-Resveratrol-d4, a Molecular Tracer of the Wild-Type Phytoalexin; Synthesis and Spectroscopic Properties **Synthesis** 2008, No. 18, pp 2953–2956
- ¹¹³ PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, Oxford: Pergamon Press, 1980.