

## Reacciones de Grignard: más de cien años de relevancia Grignard reactions: over a hundred years of relevance

N.G. Duarte-León <sup>a</sup>, J.G. Alvarado-Rodríguez <sup>a,\*</sup>, J.V. García-González <sup>a</sup>, N. Andrade-López <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Pachuca, Hidalgo, México.

### Resumen

Los reactivos de Grignard han sido los compuestos organometálicos más utilizados de los últimos cien años. Al final del siglo XIX, en la Universidad de Lyon, Antoine Barbier modificó el método Wagner-Saytzeff mediante el intercambio de Zn por Mg en la síntesis de alcoholes en un solo paso, a partir de halogenuros orgánicos y compuestos carbonílicos. Posteriormente, su estudiante doctoral Victor Grignard estudió esa modificación de una forma más detallada. Él identificó la especie reactiva como RMgX, y concluyó que podría mejorar los rendimientos de sus reacciones al preparar primero a esta especie para posteriormente adicionarla al compuesto carbonílico. La síntesis de los reactivos de Grignard está fuertemente influenciada por factores diversos como los disolventes usados, la forma de activar al magnesio o la naturaleza del halogenuro orgánico empleado. Estos compuestos organomagnésicos tienen gran importancia en la química sintética debido a que se comportan como nucleófilos capaces de formar enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo.

*Palabras Clave: Magnesio, reactivos de Grignard, Reacción de Barbier.*

### Abstract

Grignard reagents have been the most used organometallic compounds in the last hundred years. At the end of the 19<sup>th</sup> century, at the University of Lyon, Antoine Barbier decided to modify the Wagner-Saytzeff reaction and replaced Zn by Mg in the one-step method for alcohol synthesis, starting from organic halides and carbonyl compounds. Then, Victor Grignard, his PhD student, studied his professor's reaction more profoundly. He identified the reactive species as RMgX and concluded that his yields could be improved by preparing these ones first, and then adding them to the carbonylic compound. The synthesis of Grignard reagents is strongly influenced by several factors such as solvents, magnesium activation modes, or the nature of the organic halide. These organomagnesium compounds are essential in synthetic chemistry because they behave as nucleophiles that can form carbon-carbon or carbon-heteroatom bonds.

*Keywords: Magnesium, Grignard Reagents, Barbier reaction.*

### 1. Introducción

La reacción de Grignard es importante debido a que permite la formación de enlaces carbono-carbono, carbono-fósforo, carbono-estaño, carbono-boro y, en general, enlaces carbono-heteroátomo. En este tipo de reacciones que utilizan magnesio como reactivo se transforman moléculas simples en otras de mayor complejidad.

Fue descubierta por François Auguste Victor Grignard (NobelPrize.org, 2023) (1871-1935) al principio del siglo XX, y aún tiene relevancia en la síntesis química, a pesar de que su reproducibilidad puede ser afectada por diversos factores tales como la forma, tamaño o pureza de los trozos de magnesio metálico, por el equilibrio de Schlenk o por el grado de asociación del compuesto organomagnésico en disolución.

Una buena parte de los reactivos de Grignard son preparados en éter etílico, o desde los principios de los años 50, en tetrahidrofurano (THF).

#### 1.1. Aspectos históricos

La química organometálica del zinc fue estudiada en el laboratorio del químico ruso Aleksandr Mikhailovich Saytzeff (1841-1910) a finales del siglo XIX. El objetivo era sintetizar alcoholes (Wagner & Saytzeff, 1875), sin embargo, los compuestos organometálicos de zinc tienen la desventaja de ser espontáneamente inflamables al exponerlos al aire. Además, algunas reacciones pueden necesitar semanas o

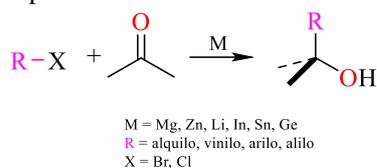
\*Autor para la correspondencia: jgar@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: du278476@uaeh.edu.mx (Nayla G. Duarte-León), jgar@uaeh.edu.mx (José G. Alvarado-Rodríguez), ga194936@uaeh.edu.mx (J. Viridiana García-González), nandrade@uaeh.edu.mx (Noemí Andrade-López).

incluso meses para obtener los productos en bajos rendimientos.

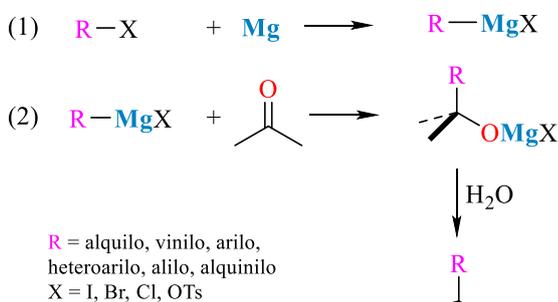
Con este antecedente, en la Universidad de Lyon, en Francia, Philippe Antoine Françoise Barbier (1848-1922), quien es conocido como uno de los fundadores de la química organometálica, decidió reemplazar al zinc con magnesio debido a que este metal es más electropositivo y reactivo. Otras alternativas para aplicaciones prácticas incluían al sodio o al potasio, que forman compuestos organometálicos inestables y difíciles de preparar.

La reacción de Barbier procede en un solo paso y se realiza entre un halogenuro de alquilo, un compuesto con un grupo carbonilo y un metal como magnesio, litio, aluminio, zinc, indio, estaño o germanio (Esquema 1). En el mecanismo probablemente se forma un anión radical  $R-X^{\cdot-}$  en la superficie del metal como producto de la transferencia de un solo electrón entre el metal y el halogenuro, antes de que se forme la especie organometálica *in situ* (Molle & Bauer, 1982). Esto puede promover una baja especificidad y resultados insatisfactorios para muchos sustratos.



Esquema 1: Reacción de Barbier.

Las dificultades mencionadas motivaron a que Victor Grignard y su profesor Barbier dirigieran su atención para diseñar y desarrollar una metodología que optimizara la obtención de reactivos de organomagnesio con mejores rendimientos. En su tesis doctoral de 1901, Grignard desarrolló un método en dos pasos que involucra la preparación inicial de un halogenuro de organomagnesio (que identificó como  $RMgX$ ), y su reacción posterior con sustratos carbonílicos (Esquema 2), lo que podría mejorar los rendimientos. La importancia de este descubrimiento ha sido tal que ha sido utilizado para la preparación de muchos productos e intermediarios.



Esquema 2: Reacción de Grignard.

El compuesto de Grignard reacciona como un nucleófilo debido a la polaridad del enlace metal-carbono ( $M^{\delta+}-C^{\delta-}$ ), o puede incluso participar en reacciones de transferencia de electrones (Seyferth, 2009).

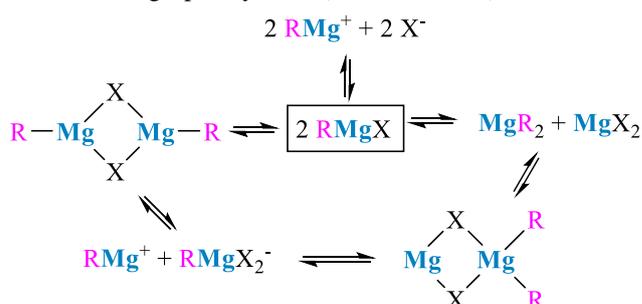
Debido a la relevancia de su contribución, Victor Grignard fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1912, el cual compartió con Paul Sabatier por su trabajo en la hidrogenación de compuestos orgánicos en presencia de metales. La relevancia de su trabajo fue tal que al momento de

su muerte en 1935 ya existían cerca de 6,000 referencias de compuestos de Grignard en la literatura.

En 1929, Johann Wilhelm Schlenk (1879-1943) descubrió junto con su hijo el equilibrio complejo en el que pueden participar los halogenuros de organomagnesio en disolución y que actualmente es llamado el equilibrio de Schlenk (Seyferth, 2009).

En el equilibrio de Schlenk, los sustituyentes en el magnesio se redistribuyen y forman dos especies simétricas (Esquema 3): un diorganomagnesio y un dihalogenuro de magnesio, el cual puede precipitar con la adición de dioxano al formarse el polímero de coordinación  $MgX_2(\mu\text{-dioxano})_2$ . También pueden formar dímeros y oligómeros, debido a la tendencia de los grupos halogenuro a formar puentes.

La posición del equilibrio y las concentraciones de cada especie están influidas por la temperatura, el disolvente, la naturaleza del grupo R y de X (Miessler, 2011).



Esquema 3: Equilibrios de los reactivos de Grignard.

### 1.2. ¿Qué es un reactivo de Grignard?

En el compendio de terminología química Gold Book de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada IUPAC (por sus siglas en inglés) (IUPAC, 1997) se define a un reactivo de Grignard como un halogenuro de organomagnesio de forma  $RMgX$  que contiene un enlace C-Mg, aunque también se refiere a la mezcla en equilibrio en disolución de las especies  $R_2Mg + MgX_2$  (equilibrio de Schlenk).

Los reactivos de Grignard pueden actuar tanto como:

- Nucleófilos de carbono que están involucrados en reacciones de adición o sustitución.
- Bases fuertes que pueden desprotonar sustratos ácidos, produciendo bases conjugadas o productos de reacciones de eliminación.

Las limitaciones asociadas con estos procesos a grandes escalas se deben a la cantidad de energía liberada en el primer paso del proceso, el cual es usual que se presente en disolventes con bajos puntos de ebullición. Además, las reacciones de Grignard deben desarrollarse en condiciones anhidras y bajo atmósfera inerte para evitar la reacción del reactivo generado con agua o con trazas de impurezas, incluyendo el oxígeno y el  $CO_2$  del aire (Silverman & Rakita, 1996). A partir de la década de 1950, se escogió también al THF como un disolvente adecuado debido a su capacidad de coordinar al catión  $Mg^{2+}$  y de estabilizar a los productos.

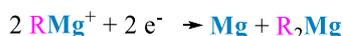
Aunque aún hay debate sobre el mecanismo de formación de los reactivos, una manera de explicarlo es que sea por la transferencia de un solo electrón de la superficie del Mg hacia la especie  $RX$ . Esta transferencia puede aumentar o disminuir por diversos factores, como la pureza y el área superficial del

Mg, la naturaleza del electrófilo, el disolvente y el grupo R (Orchin, 1989).

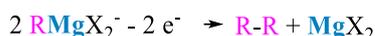
Al ser electrolitos débiles, los reactivos de Grignard pueden conducir la corriente eléctrica en disolventes de baja constante dieléctrica. En la electrólisis de estos reactivos hay especies con Mg tanto en el cátodo como en el ánodo (Esquema 4) (Seyferth, 2009).



en el cátodo:

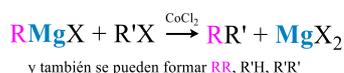


en el ánodo:



Esquema 4: Electrólisis de un reactivo de Grignard.

El acoplamiento R-R puede ocurrir más rápidamente si se agrega como catalizador  $\text{CoCl}_2$  (o algún otro halogenuro de metales de transición como  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ , etc.) a una disolución del reactivo de Grignard y un exceso de halogenuro de alquilo (Esquema 5).



Esquema 5: Reacción asistida por catalizador.

## 2. Preparación de los reactivos de Grignard

Típicamente, los reactivos de Grignard se preparan a partir de la reacción de un halogenuro de alquilo o arilo RX con magnesio metálico, en presencia de un éter como disolvente, bajo condiciones inertes y calentamiento a reflujo dentro de una campana de extracción.

Algunos de los resultados indeseados pueden incluir:

- Producto homoacoplado
- Reacciones intramoleculares
- Formación de peróxidos organomagnésicos
- Que no ocurra la iniciación de RX con Mg

En general, la reacción iniciará con la adición del 10-20% en peso de la disolución de RX sobre el magnesio, sin agitar. Hasta que no se confirme la iniciación, no se recomienda añadir más del 20% del halogenuro RX para evitar una reacción demasiado exotérmica.

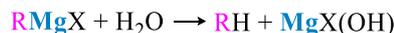
La evidencia de esta iniciación es un cambio visual de la viruta de magnesio de un color plateado brillante a un color café/negro opaco, además de observarse el desprendimiento de un gas. La disolución se tornará más oscura. Debido a que algunos métodos de activación deben llevarse a cabo bajo condiciones de calentamiento a reflujo en donde la temperatura se mantiene relativamente constante, esta no puede usarse como parámetro para determinar la iniciación (Tilstam & Weinmann, 2002).

Para estas reacciones heterogéneas se han probado diferentes formas y dimensiones de trozos de Mg metálico, así como distintas formas de activación química, mecánica y sonoquímica (Silverman & Rakita, 1996).

### 2.1. Efecto del agua y del oxígeno

El equipo de vidrio necesario para llevar a cabo la reacción, los halogenuros RX, el magnesio y los disolventes deben estar secos (<0.02% en peso de  $\text{H}_2\text{O}$ ) y libre de  $\text{O}_2$ . De no ser así, la reacción no podrá iniciar apropiadamente, excepto para sustratos que sean altamente reactivos (Silverman & Rakita, 1996).

La presencia de agua en el medio puede llevar a una iniciación exotérmica súbita después de la adición completa de RX, debido a que el agua puede salir del medio como un azeótropo durante el calentamiento a reflujo, o ser consumida por el reactivo de Grignard que comienza a formarse (Esquema 6).



Esquema 6: Reacción con agua.

A escala industrial, la manera más eficiente considerando los costos, es utilizar el mismo reactivo de Grignard preparado en una reacción anterior para eliminar  $\text{H}_2\text{O}$ .

La presencia de oxígeno no retardará el proceso de iniciación, pero puede reaccionar para formar peróxidos que tienen la capacidad de oxidar a los reactivos, a los ligantes, al catalizador o al producto final, y a través de una hidrólisis se forma ROH que causaría problemas en la purificación (Silverman & Rakita, 1996).

### 2.2. Efecto del disolvente

Los principales factores por considerar en la elección del disolvente son de seguridad, economía y reactividad, ya que puede afectar a los rendimientos. Los problemas en seguridad están directamente relacionados con su punto de inflamabilidad; con respecto a este punto, el éter etílico tiene mayores desventajas.

Los efectos del disolvente se pueden atribuir a la polaridad, basicidad y cambios en el equilibrio de Schlenk. Las propiedades de solubilidad surgen de la coordinación del oxígeno del éter al magnesio. La solvatación con THF permite coordinar a cuatro moléculas de disolvente, mientras que en éter etílico se involucran menos moléculas.

Las especies más solvatadas de magnesio son más reactivas, pero en las entidades menos solvatadas es necesario que se adicionen más moléculas de disolvente del medio para promover la reacción. (Peltzer, Gauss, Eisenstein, & Cascella, 2020). El disolvente juega un papel importante en la reacción. Otras reacciones organometálicas con esta condición son, por ejemplo, las que involucran metales alcalinos, alcalinotérreos o las de complejos de lantánidos.

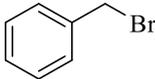
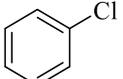
Los éteres son elegidos por la solubilidad de los reactivos de Grignard (hasta 4 M). La solubilidad en aminas es baja (menos de 1 M) y es posible que se formen sales de amonio. Además, la especie  $\text{MgX}_2$  no es soluble en hexano, tolueno, *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA), hexametilfosforamida (HMPA), 1,4-dioxano (que se usa para producir  $\text{R}_2\text{Mg}$ ); lo que puede aprovecharse por el predominio de los derivados diorganomagnesio.

### 2.3. Efecto del halogenuro RX

Debido a que la reacción de Mg con RX para producir  $\text{RMgX}$  es una reacción de adición oxidativa, se ha propuesto que el potencial de reducción del halogenuro orgánico puede ser un indicador de su reactividad. Este potencial se compara

con el potencial de reducción de  $Mg^{2+}$  a  $Mg$  (-2.375 V). Con estos valores, se puede anticipar la dificultad en preparar un reactivo de Grignard, además de predecir reacciones alternas indeseadas. Las generalidades se muestran en la tabla 1 y se presentan los datos de potenciales de reducción de algunos halogenuros orgánicos obtenidos en condiciones similares. (Silverman & Rakita, 1996). Por ejemplo, el valor del potencial de reducción del clorobenceno indica que es lo suficientemente poco reactivo para evitar la formación del producto de homocoplamiento (bifenilo), dando lugar al reactivo de Grignard  $PhMgCl$  deseado.

Tabla 1. Potencial de reducción de  $RX$  (en voltios) y su efecto en la reacción de Grignard

Efecto		$RX$
mayor que -2.0	Reactividad alta, homocoplamiento favorecido.	 -1.22 V
-2.0 a -2.3	Reactividad moderada, homocoplamiento escaso.	 -2.17 V
Menor a -2.3	Reactividad baja, no hay homocoplamiento.	 -2.58 V

Como se puede entonces anticipar, mientras más reactivo sea  $RX$ , hay mayor probabilidad de formar el producto homocoplado. Existen métodos para facilitar las reacciones lentas modificando parámetros como la velocidad de agitación, temperatura, velocidad de adición, concentración y superficie de  $Mg$ .

Con respecto al halógeno  $X$ , la velocidad de desaparición de  $Mg$  sigue el orden  $I > Br > Cl \gg F$ , sin embargo, ella puede no estar correlacionada con la formación de un reactivo de Grignard activo. El efecto de  $R$  en el consumo de  $Mg$  tiene la tendencia alilo, bencilo  $>$  alquilo primario  $>$  alquilo secundario, cicloalquilo  $\geq$  alquilo terciario, aromático  $>$  vinilo.

Otros métodos sintéticos alternativos incluyen reacciones de intercambio metal-metal, reacciones ácido-base de  $RH$  con un reactivo de Grignard, o transmetalación óxido-reductiva.

#### 2.4. Activación de $Mg$

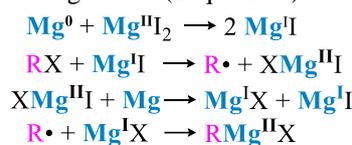
En general, el magnesio está recubierto con una capa de óxido de magnesio que inhibe la reacción con  $RX$ . El tratamiento más simple involucra la remoción de la capa de óxido al lavar con ácido diluido, lijar la superficie, o molerlo mecánicamente. Otros métodos son:

- Método *dry-stir*: Existen reportes de la activación al mantener el  $Mg$  en agitación bajo condiciones inertes (por ejemplo, por todo un día) lo que resulta en un cambio de color hacia uno más oscuro, además de la aparición de una capa del metal en el fondo del matraz, y una reducción en el tamaño de partícula. Este no es un método muy empleado, ya que las partículas de magnesio pueden actuar como abrasivos del material de vidrio que se

emplee si se mantienen en agitación por periodos prolongados.

- Activación con yodo elemental: Este es uno de los métodos más utilizados, incluso en procesos a gran escala. El procedimiento típico es colocar virutas de magnesio en una atmósfera inerte con una pequeña cantidad de yodo. Posteriormente, el disolvente es adicionado gota a gota para iniciar la activación, y la mezcla se mantiene en agitación hasta que el color característico del yodo desaparezca. El disolvente puede ser evaporado a presión reducida y el magnesio activado puede guardarse para su uso posterior; sólo necesitará ser calentado.

El yoduro de magnesio(I) es más soluble y reactivo que el magnesio metálico y es propuesto como el agente activo en este proceso. Debido a que es regenerado, puede considerarse que actúa como un catalizador. Las etapas propuestas son las siguientes (Esquema 7):



Esquema 7: Reacción con  $I_2$ .

- Adición de dihidruro-bis(2-metoxietoxi)aluminato(1-) de sodio (SMEAH, por sus siglas en inglés; nombres comerciales Red-Al, Synhydrid, Vitride; figura 1). Este método elimina la necesidad de secar y purificar los disolventes, remueve humedad, alcoholes y peróxidos, activa el magnesio, y adicionar un exceso de este reactivo no interfiere con la reacción de Grignard.

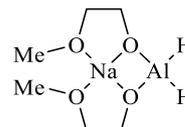
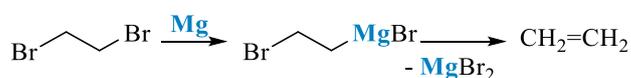


Figura 1: Dihidruro-bis(2-metoxietoxi)aluminato(1-) de sodio.

- Activación por arrastre (*entrainment*). En este proceso se utilizan cantidades catalíticas de un halogenuro de alquilo muy reactivo en conjunto con otro menos reactivo para iniciar la reacción. Sin embargo, para sustratos muy inertes, son necesarias cantidades equimolares del halogenuro de alquilo reactivo, por lo que se necesitarán dos equivalentes de viruta de magnesio. El yoduro de metilo y el bromuro de etilo han sido utilizados en este enfoque, con la desventaja obvia de que se forma un segundo reactivo de Grignard. Pearson y sus colaboradores desarrollaron en 1959 un método empleando al 1,2-dibromoetano, el cual forma dibromuro de magnesio (que es el activador) y libera gas etileno, además, no es necesaria la temperatura de reflujo (Esquema 8) (Pearson, Cowan, & Beckler, 1959).



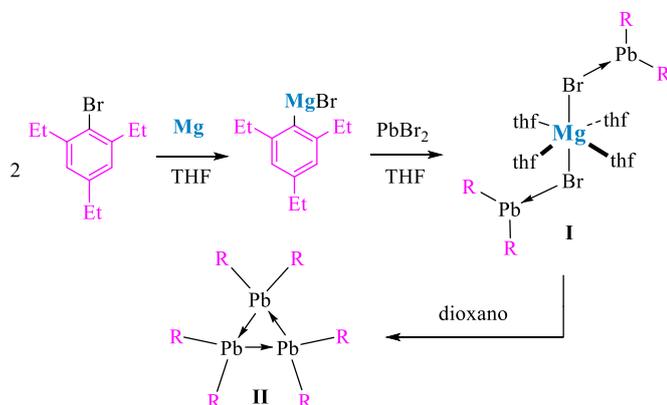
Esquema 8: Reacción de  $Mg$  con 1,2-dibromoetano.

- Vaporización de átomos de metal. Esta técnica se ha empleado desde 1969 y puede ser resumida en dos pasos;



obtener alcoholes, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres, tioles y aminas (Esquema 11).

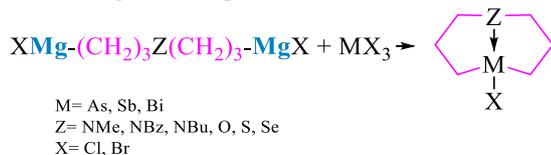
Un ejemplo muy interesante de preparación y reactividad de un reactivo de Grignard es la obtención y aislamiento de un complejo dinuclear plumbileno (compuesto I), que es un intermediario de un complejo homocíclico de plomo (compuesto II; Esquema 12) (Stabenow, Saak, Marsmann, & Weidenbruch, 2003).



Esquema 12: Síntesis de un homociclo de plomo vía reactivos de Grignard.

Aquí se observa la importancia del disolvente THF para actuar como ligante (thf) que estabiliza especies de magnesio(II), el papel del dioxano para romper esos complejos y, globalmente, la formación de enlaces Pb–C.

Otro ejemplo es el de Bräu en 1994, en donde reportó un procedimiento para obtener heterociclos organometalicos de ocho miembros con átomos donadores y ácidos de Lewis del grupo 15 (As, Sb, Bi) (Bräu, y otros, 1994) a través de una reacción de Grignard (Esquema 13).



Esquema 13: Obtención de heterociclos organometalicos de ocho miembros.

El ligante dihalogenado demostró ser poco reactivo con el magnesio metálico, así que fue necesaria la activación asistida por 1,2-dibromoetano. El disolvente empleado fue THF.

El análisis estructural mostró que en el compuesto con antimonio la geometría es una pseudo-bipirámide de base triangular (es decir, con una posición ecuatorial vacante), que es promovida por una interacción transanular  $\text{M} \leftarrow \text{Z}$  de tipo donador-aceptor.

#### 4. Turbo-Grignard

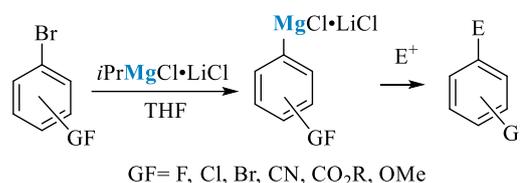
A pesar de su amplia aplicación, existen tres factores que aumentan la dificultad de generar reactivos de Grignard. En primera instancia, muchos halogenuros orgánicos reaccionan muy lentamente con viruta de magnesio, lo que puede causar bajos rendimientos y una conversión incompleta. Además, en las reacciones pueden formarse productos indeseados o la inestabilidad térmica del compuesto de Grignard resultaría en

su descomposición. El control en los procesos industriales tiene el riesgo de verse afectado por la incompatibilidad de algunos grupos funcionales electrofílicos y la exotermicidad generada.

De esta manera, han surgido alternativas para la preparación de los reactivos de Grignard como la transmetalación, adición oxidativa de magnesio Rieke a los halogenuros orgánicos, y las reacciones de intercambio de halógeno-magnesio (Li-Yuan Bao, Zhao, & Shi, 2015).

En 2004, fue descrita la preparación de compuestos funcionalizados de arilmagnesio utilizando  $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (Krasovskiy & Knochel, 2004). Las reacciones proceden en un intervalo conveniente de temperatura ( $-15^\circ\text{C}$  a  $23^\circ\text{C}$ ) y son escalables a mayores cantidades. Existen dos rutas para su obtención: la adición de  $i\text{PrCl}$  sobre viruta de magnesio y LiCl en THF en proporciones 1:1:1, o la adición de una solución de  $i\text{PrMgCl}$  en THF a LiCl; en condiciones inertes.

Debido a su importancia, fue reconocido con el Premio a Mejor Reactivo de la EROS (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, por sus siglas en inglés) en el año 2011; a este reactivo se le conoce como turbo-Grignard (Esquema 14).



Esquema 14: Preparación de reactivos de arilmagnesio funcionalizados.

Desde su primer reporte, el reactivo turbo-Grignard ha atraído interés y demostrado numerosas aplicaciones como un reactivo de intercambio para obtener compuestos de magnesio funcionalizados o como nucleófilos para obtener directamente el producto isopropilado. En comparación con los reactivos de Grignard convencionales, utilizar un turbo Grignard en las mismas reacciones muestra una mayor reactividad y selectividad en condiciones moderadas.

#### 5. Conclusiones

Aunque el reactivo de Grignard es conocido desde hace más de un siglo, su uso hoy en día no cesa; aún hay muchos aspectos por conocer sobre su reactividad y, tal vez aún más, acerca de las estructuras diversas que presenta en disolución y en el estado sólido. Las reacciones de Grignard son esenciales en muchas rutas sintéticas. Afortunadamente, existen múltiples variables manipulables en los procesos a pequeña y gran escala como: el tipo y la cantidad del disolvente o el método de activación del magnesio para controlar la iniciación, o la funcionalización de los reactivos de Grignard.

#### Agradecimientos

NGDL y JVGG agradecen al CONACYT la beca otorgada para sus estudios de posgrado. JGAR agradece al CONACYT el financiamiento del proyecto de Ciencia Básica A1-S-12381.

## Referencias

- Ashby, E. (1967). Grignard Reagents. Compositions and mechanisms of reaction. *Quarterly Reviews, Chemical Society*, 21, 259-285.
- Bräu, E., Falke, R., Ellner, A., Beuter, M., Kolb, U., & Dräger, M. (1994). On heterocyclic systems containing bismuth(III) 2. Eight-membered heterocycles Cl/Br/I-M(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>X with Lewis Acidic group 15 atoms M=As, Sb, Bi and donor atoms X=NR, S: a contribution to the value of the electronegativity of bismuth(III). *Polyhedron*, 13(3), 365-374.
- Cintas, P., Palmisano, G., & Cravotto, G. (2011). Power ultrasound in metal-assisted synthesis: From classical Barbier-like reactions to click chemistry. *Ultrasonics Sonochemistry*, 18, 836-841.
- Cravotto, G., Procopio, A., Oliverio, M., Orio, L., & Carnaroglio, D. (2011). Simple sonochemical protocols for fast and reproducible Grignard reactions. *Green Chemistry*, 13, 2806-2809.
- IUPAC. (1997). *Compendium of Chemical Terminology; (the "Gold Book")* (segunda ed.). Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Krasovskiy, A., & Knochel, P. (2004). A LiCl-Mediated Br/Mg Exchange Reaction for the Preparation of Functionalized Aryl- and Heteroaryl Magnesium Compounds from Organic Bromides. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(25), 3333-3336.
- Li-Yuan Bao, R., Zhao, R., & Shi, L. (2015). Progress and developments in the turbo Grignard Reagent i-PrMgCl·LiCl: a ten-year journey. *Chemical Communications*, 51(32), 6884-6900.
- Miessler, G. T. (2011). *Inorganic Chemistry* (Cuarta ed.). Pearson.
- Molle, G., & Bauer, P. (1982). The Barbier Synthesis: A One-Step Grignard Reaction? *Journal of the American Chemical Society*, 104, 3481-3487.
- NobelPrize.org. (16 de abril de 2023). Victor Grignard – Nobel Lecture. Obtenido de <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1912/grignard/lecture/>
- Orchin, M. (1989). The Grignard reagent: Preparation, structure and some reactions. *Journal of Chemical Education*, 66(7), 586.
- Peltzer, R., Gauss, J., Eisenstein, O., & Cascella, M. (2020). The Grignard Reaction – Unraveling a Chemical Puzzle. *Journal of the American Chemical Society*, 142(6), 2984-2994.
- Rieke, R., & Hudnall, P. (1972). Activated metals. I. Preparation of highly reactive magnesium metal. *Journal of the American Chemical Society*, 94(20), 7178-7179.
- Seyferth, D. (2009). The Grignard Reagents. *Organometallics*, 28, 1598-1605.
- Silverman, G., & Rakita, P. (1996). *Handbook of Grignard Reagents* (Primera ed.). CRC Press.
- Smolnikov, S., Shahari, M., & Dolzhenko, A. (2020). Chapter 9 - Sonochemical protocols for Grignard reactions. En *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science* (págs. 243-255). Elsevier.
- Stabenow, F., Saak, W., Marsmann, H., & Weidenbruch, M. (2003). Hexaarylcyclotriplumbane: A Molecule with a Homonuclear Ring System of Lead. *Journal of the American Chemical Society*, 125(34), 10172-10173.
- Tilstam, U., & Weinmann, H. (2002). Activation of Mg Metal for Safe Formation of Grignard Reagents on Plant Scale. *Organic Process Research & Development*, 6(6), 906-910.
- Wagner, G., & Saytzeff, A. (1875). Synthese des Diäthylcarbinols, eines neuen Isomeren des Amylalkohols. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 175(3), 351-374.