

Metalação de nitrilas heteroaromáticas com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ mediada por micro-ondas

¹Fernanda Moraes dos Santos (PG), ¹João Henrique C. Batista (PG), ¹Giuliano Cesar Clososki* (PQ).

Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos. Universidade de São Paulo (FCFRP-USP)
fermoraes25@yahoo.com.br

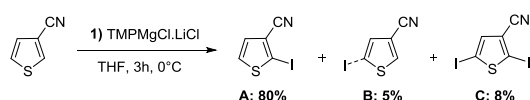
Palavras Chave: Nitrilas, metalação, micro-ondas.

Introdução

Reações em micro-ondas têm atraído a atenção dos pesquisadores devido às vantagens atribuídas a esta técnica, tais como a possibilidade de realizar reações químicas em menor tempo, com melhor reprodutibilidade e em melhores rendimentos.¹ Recentemente, investigamos a aplicação de reagentes mistos de magnésio-lítio na funcionalização de diferentes substratos aromáticos e heterocíclicos, incluindo nitrilas. Neste trabalho, estudamos a aplicação de micro-ondas na funcionalização de nitrilas heterocíclicas do tipo tiofeno e pirazina utilizando a base organometálica $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na presença e ausência de ZnCl_2 .²

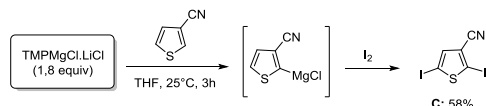
Resultados e Discussão

Inicialmente, o composto 3-tiofenocarbonitrila foi submetido a um estudo metodológico de metalação com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ em que foram testadas diferentes temperaturas, tempo reacional e equivalentes da base. Iodo elementar foi utilizado como eletrófilo e as reações foram monitoradas por CG-FID. Em geral, foi observado a formação dos regioisômeros **A** e **B** e também do produto diiodado **C** na maioria das condições testadas. A melhor condição encontrada e a composição dos produtos de reação estão descritos no esquema 1



Esquema 1

Além disso, quando a ordem de adição dos reagentes foi invertida, o produto diiodado foi obtido majoritariamente em 58% de rendimento (Esquema 2).



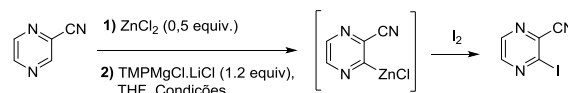
Esquema 2

Com o objetivo de aumentar a regioseletividade da reação foram testados protocolos alternativos, como a adição de ZnCl_2 ao meio reacional e aquecimento em micro-ondas na presença do aditivo. Na tabela 1 estão descritos os resultados obtidos neste estudo.

Tabela 1. Condições reacionais dos protocolos realizados.

Método	Tempo	Temp. (°C)	Conversão(%)
Convencional	3 h	25°C	82%
Micro-ondas	20 min	100°C	90%

Os mesmos protocolos descritos anteriormente foram aplicados para pirazinacarbonitrila. Quando utilizado $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na ausência de ZnCl_2 , não foi observado a formação do produto iodado em nenhuma das condições testadas e quando utilizado a mesma base na presença de ZnCl_2 foi observado a formação do produto e o mesmo foi obtido em 65% de rendimento (Esquema 3). Visando diminuir o tempo reacional e aumentar o rendimento da reação foram testadas outras condições utilizando micro-ondas o que resultou no produto iodado em 75% de rendimento (Tabela 2).



Esquema 3

Tabela 2. Rendimento isolado obtido para pirazinacarbonitrila.

Método	Tempo	Temp. (°C)	Rend. (%)
Convencional	3 h	25°C	65%
Micro-ondas	10 min	60°C	75%

Conclusões

Os resultados obtidos neste estudo indicam que o uso de micro-ondas em reações de desprotonação de anéis heteroaromáticos do tipo tiofeno e pirazina com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, na presença de ZnCl_2 , é uma técnica eficaz que possui grande potencial de aplicação na funcionalização dirigida destes compostos.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPQ

¹Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v.43, p. 6250-6284, 2004.

²Dong, Z.; Clososki, G. C.; Wunderlich, S. H.; Unsinn, A.; Li, J.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.*, v.15, p.457-468, 2009.