

Funcionalização dirigida de nitrilas indolizínicas utilizando bases organometálicas

Bárbara S. da S. Rossato¹ (IC)*, Mônica F. Z. J. Amaral¹ (PG), Giuliano C. Clososki¹ (PQ)

*barbara.rossato@usp.br

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP, Av. do Café S/N, Ribeirão Preto, São Paulo.

Palavras Chave: Indolizinas, metalação direta, compostos heterocíclicos

Introdução

A indolizina é um heterociclo composto por um anel piridínico e um anel pirrólico fundidos. Embora a importância medicinal desta classe de compostos, estudos abordando a funcionalização de indolizinas utilizando bases organometálicas e amidetos de lítio ainda são escassos na literatura. Recentemente, demonstramos que indolizinas substituídas com ésteres podem ser funcionalizadas de forma regioseletiva utilizando bases impedidas de lítio e lítio-magnésio.¹ Assim, neste trabalho, ampliamos o estudo para nitrilas indolizínicas, as quais foram submetidas a um estudo metodológico com diferentes bases organometálicas e à subsequente reação com vários eletrófilos, visando a obtenção de moléculas difuncionalizadas inéditas.

Resultados e Discussão

As indolizinas e as bases empregadas neste trabalho foram sintetizadas seguindo protocolos descritos na literatura^{2,3,4} (Figura 1).

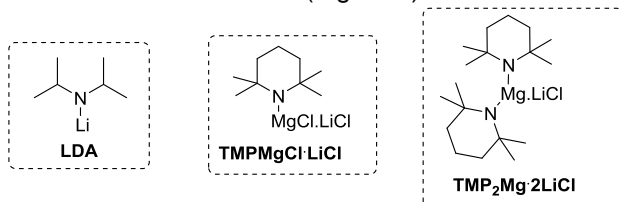
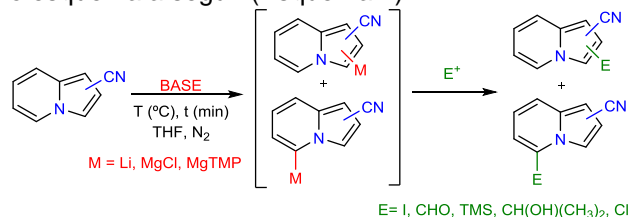


Figura 1. Bases utilizadas neste projeto

O estudo metodológico e as reações com os diversos eletrófilos foram realizados de acordo com o esquema a seguir (Esquema 1):



Esquema 1

A indolizina-2-carbonitrila não apresentou reatividade nos testes com amidetos lítio, contudo as reações com as bases mistas de lítio e magnésio foram promissoras. Além disso, a indolizina-1-carbonitrila apresentou boa reatividade com os amidetos de lítio e com a base mista TMPMgCl.LiCl. Alguns derivados obtidos a partir da metodologia estão apresentados na tabela abaixo (Tabela 1).

Tabela 1. Metalação da indolizina-1- carbonitrila e da indolizina-2-carbonitrila com bases organometálicas seguida por reações com eletrófilos.

Item	Cond. ^a	Eletrófilo	Produto	Rend. _b (%)
1	A	I ₂		78
2	A	HCONMe ₂		60
3	A	Cl ₃ CCCl ₃		52
4	A	(CH ₃) ₂ CHO		74
5	B	I ₂		75
6	B	HCONMe ₂		55
7	B	(CH ₃) ₂ CHO		82
8	C	TMSCl		67
9	D	I ₂		47
10	D	Cl ₃ CCCl ₃		63

^aCondições: A: LDA, 1.4 equiv, 0°C, 30 min; B: TMP.MgCl.LiCl, 1.8 equiv, 25°C., 1h.; C: TMPMgCl.LiCl, 3 equiv, 25 °C, 1 h.; D: TMP₂Mg. 2LiCl, 2 equiv, 25 °C, 1 h. ^bRendimento do produto majoritário isolado.

Conclusões

A reação de nitrilas indolizínicas com bases organometálicas seguida da reação com diferentes eletrófilos levou à síntese de vários derivados difuncionalizados em bons rendimentos. Assim, a metodologia possui grande potencial de aplicação na síntese de moléculas bioativas.

Referências Bibliográficas

- [1] Amaral, M. F. Z. J.; Baumgartner, A. A.; Vessecchi, R.; Clososki, G. *C. Org. Lett.* **2015**, *17*, 238.
- [2] Bode, M. L.; Kaye, P. T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1993**, 1809.
- [3] Clososki, G. C.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681-7684.
- [4] Lingala, S.; Nerella, R.; Cherukupally, R.; Das, A. K., *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2011**, *6*, 2, 128-131.

Agradecimentos