

Funcionalização de nitrilas heterocíclicas utilizando a base TMPMgCl.LiCl

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

Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos. Universidade de São Paulo (FCFRP-USP)

* fermoraes25@yahoo.com.br

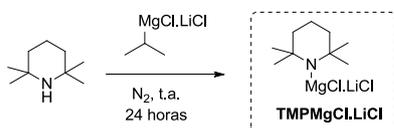
Palavras Chave: Nitrilas, bases organometálicas, funcionalização

Introdução

Compostos heterocíclicos destacam-se por apresentarem grande importância nas áreas química e farmacêutica devido ao amplo espectro de atividades biológicas e farmacológicas.¹ Sendo assim, o estudo de novas metodologias visando a obtenção de anéis aromáticos heterocíclicos funcionalizados é de grande relevância. Neste trabalho, foi investigada a aplicação da base TMPMgCl.LiCl² na funcionalização de nitrilas heterocíclicas contendo o anel furano ou tiofeno em suas estruturas.

Resultados e Discussão

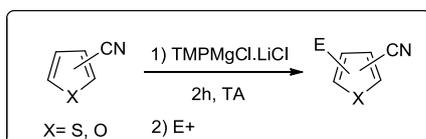
A base organometálica TMPMgCl.LiCl foi preparada em THF em concentrações próximas a 1,0 mol/L através da reação da 2,2,6,6-tetrametilpiperidina com o turbo Grignard *i*-PrMgCl.LiCl como apresentado no esquema abaixo (Esquema 1).



Esquema 1: Preparação da monobase de magnésio

Com a base TMPMgCl.LiCl em mãos foram realizados alguns testes de metalação utilizando a 2-tiofenocarbonitrila como substrato modelo. Foram realizados vários testes condicionais a fim de se obter a melhor condição de metalação direta (Esquema 2) e levou aos intermediários organometálicos desejados após 2 horas de reação à temperatura ambiente, conforme monitorado por análises CG-EM.

Além disso, a reação das espécies organometálicas com diferentes eletrófilos levou aos produtos desejados em bons rendimentos. Alguns produtos obtidos estão apresentados na Figura 1.



Esquema 2: Reação de metalação dirigida com base TMPMgCl.LiCl

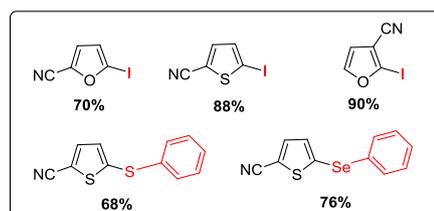
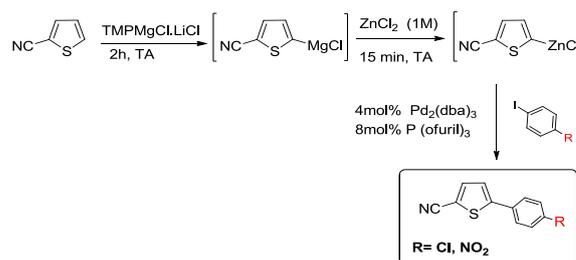


Figura 1: Produtos obtidos utilizando a base TMPMgCl.LiCl

Além disso, intermediários organomagnésio da 2-tiofenocarbonitrila foram transmetalados com cloreto de zinco e submetidos a reações de acoplamento de Negishi catalisadas por Pd₂(dba)₃. Os produtos arilados vem sendo obtidos em bons rendimentos, conforme apresentado no esquema abaixo (Esquema 3).



Esquema 3: Reação de acoplamento cruzado de Negishi do substrato 2-tiofenocarbonitrila.

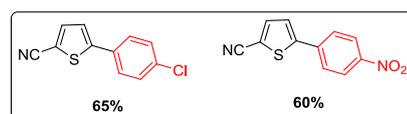


Figura 2: Produtos obtidos através da reação de acoplamento cruzado de Negishi.

Conclusões

Os resultados obtidos neste estudo indicam que a base TMPMgCl.LiCl é um interessante reagente para a síntese de nitrilas heterocíclicas funcionalizadas, pois levou aos produtos em bons rendimentos. Além disso, os resultados abrem a perspectiva de aplicação desta metodologia na síntese de moléculas bioativas.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPQ

1. Quin, L. D., Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocycle Chemistry*, 2010.
2. G.C. Clososki, C.J. Rohbogner, and P. Knochel. *Angew. Chem. Int. Ed.* 46, 7681-7684, 2011.