

Metalação direta de ésteres e nitrilas piridínicas usando a base organometálica TMPMgCl.LiCl

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

¹Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos. Universidade de São Paulo (FCFRP-USP)
fermoraes25@yahoo.com.br

Palavras Chave: Nitrilas, metalação, base organometálica.

Abstract

Directed metalation of pyridine nitriles and esters using the organometallic base TMPMgCl.LiCl .

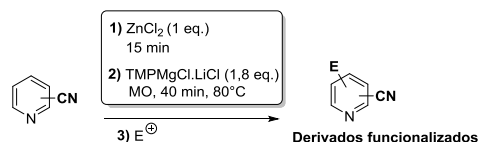
Pyridines nitriles and esther were *orto*-metalated next to the directing group using TMPMgCl.LiCl in the presence or absence of ZnCl_2 . Some reactions conditions were realized using microwave irradiation, after subsequent trapping with some electrophiles, the corresponding functionalized products were obtained in yields ranging from 54-85%.

Introdução

A metalação de aromáticos e heteroaromáticos é uma ferramenta importante, a qual permite a funcionalização destes compostos em poucas etapas. A base organometálica TMPMgCl.LiCl^1 tem se mostrado eficiente na metalação direta de vários substratos heterocíclcos como tiofeno, furanos, oxazolinás e sistemas piridínicos.² Porém, os estudos descritos na literatura para cianopiridinas e carboxilatos de piridina não foram amplamente explorados. Neste sentido, estes substratos foram estudados utilizando a base organometálica TMPMgCl.LiCl na presença e na ausência de ZnCl_2 , utilizando diferentes metodologias, assim como o uso de irradiação de micro-ondas nas reações de metalação.

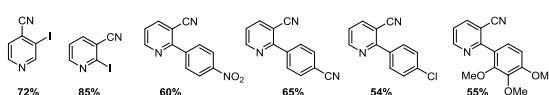
Resultados e Discussão

Inicialmente foi preparada a base organometálica TMPMgCl.LiCl utilizando 2,2,6,6-tetrametilpiperidina e turbo Grignard *i*-PrMgCl.LiCl. Após a obtenção do reagente organometálico, os compostos 3-piridinacarbonitrila e 4-piridinacarbonitrila foram submetidos a um estudo metodológico utilizando irradiação de micro-ondas na etapa de metalação. As reações foram monitoradas via CG-FID e os produtos identificados por CG-EM e RMN. Para ambos os substratos, foi previamente adicionado solução ZnCl_2 (1 mol/L) seguido da adição da base TMPMgCl.LiCl (1,8 equivalentes). A mistura reacional foi submetida a irradiação de micro-ondas a 80°C durante 40 minutos conforme demonstrado no esquema 1.

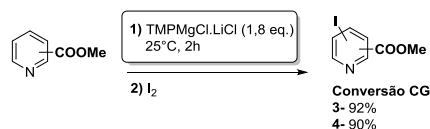


Esquema 1. Esquema geral das reações de metalação de 3-piridinacarbonitrila e 4-piridinacarbonitrila utilizando a base TMPMgCl.LiCl .

Produtos obtidos:



Estudos preliminares foram realizados com nicotinato de metila e isonicotinato de metila utilizando a base TMPMgCl.LiCl . Várias condições reacionais foram testadas em diferentes temperaturas, tempo reacional e equivalente de base, utilizando-se iodo como eletrófilo. As reações foram monitoradas via CG-FID e os produtos iodados foram detectados por CG-EM. A condição de metalação destes substratos foram conduzidos utilizando-se 1,8 equivalentes da base à 25°C por 2 horas. Os produtos iodados foram obtidos com 90% de conversão de acordo com o esquema 2.



Esquema 2. Esquema geral das reações de metalação de nicotinato de metila e isonicotinato de metila utilizando a base TMPMgCl.LiCl .

Conclusões

Os resultados obtidos neste estudo indicam que a base organometálica TMPMgCl.LiCl e a metodologia utilizada foram eficientes na metalação de cianopiridinas e carboxilatos de piridina. É interessante ressaltar que o uso desta base organometálica na presença de ZnCl_2 leva ao intermediário mais estável (organozinco) permitindo realizar reações sob aquecimento (micro-ondas).

Agradecimentos

Fapesp, Capes e CNPq.

¹ a) Clososki, G. C.; Rohbognier, C. J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7681-7684.; b) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2958-2961.

² a) dos Santos, F. M.; Batista, J. H. C.; Vessecchi, R.; Clososki, G. C. **2015**, 26(20), 2795-2800. b) Batista, J. H. C.; dos Santos, F. M.; Bozzini, L. A.; Vessecchi, R.; Oliveira, A. R. M.; Clososki, G. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5, 967-977. c) Bentabed-Ababsa, G.; Ely, S. C. S.; Hesse, S.; Nassar, E.; hevallier, F.; Nguyen, T. T.; Derdour, A.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 839-847.