



UNICAMP

Adição de Michael em Adutos de Morita-Baylis-Hillman. Síntese de Derivados Imidazólicos

Gabriela Sávio Mastelaro, Manoel Trindade Rodrigues Junior e

Fernando Antonio Santos Coelho (Orientador)

Instituto de Química, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

FAPESP



Palavras-chave: Morita-Baylis-Hillman - Adição de Michael - Imidazol

Introdução

A reação de Morita-Baylis Hillman consiste em uma reação de condensação entre um aldeído e um composto α,β -insaturado portando um grupo retirador de elétrons, na presença de uma amina ou fosfina. Essa reação gera um aduto polifuncionalizado (Figura 1), que pode sofrer uma adição de Michael com diferentes nucleófilos. Nesse trabalho o nucleófilo utilizado foi o imidazol e foram estudadas as melhores condições para a adição e a diastereosseletividade do processo.¹

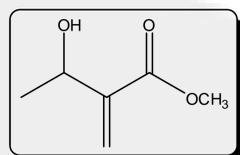
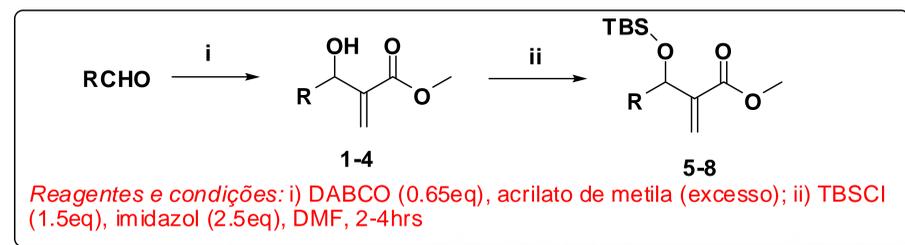


Figura 1 – aduto de Morita-Baylis-Hillman

O grupo imidazol é de grande importância pois está presente em um número bastante grande de moléculas bioativas e fármacos, como a histamina, o omeprazol e o cetoconazol.²

Metodologia e Resultados

O nosso estudo iniciou-se pela síntese dos adutos de MBH de acordo com o protocolo desenvolvido em nosso grupo de pesquisa. Nesta metodologia os adutos de MBH foram obtidos em moderados a bons rendimentos. Após, os adutos de MBH foram então protegidos na forma de éter de silício e para tal foram utilizadas condições clássicas, utilizando TBSCl como agente sililante (Esquema 1). Os produtos sililados foram obtidos em excelentes rendimentos.³



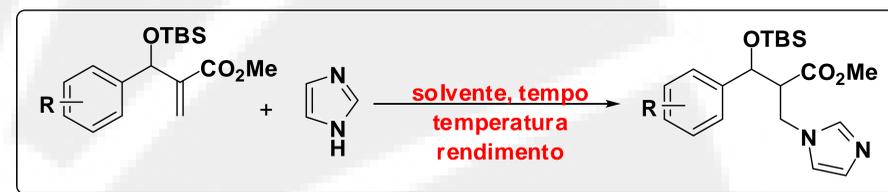
Esquema 1 – Reação de MBH e de proteção

Tabela 1 – Resultados da reação de MBH e de proteção

Entrada	R	Adutos	Adutos Sililados
1	2-NO ₂ -Ph	88% (1)	97% (5)
2	3-Cl-Ph	94% (2)	82% (6)
3	2-Br-Piperonal	72% (3)	80% (7)
4	4-OMe-Ph	60% (4)	87% (8)

Todos os compostos foram purificados por coluna cromatográfica e caracterizados por Infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C.

Posteriormente os adutos sililados foram submetidos a reação de Michael em diferentes condições reacionais, como demonstrado na Tabela 2.⁴



Esquema 2 – Reação de adição de Michael

Ent.	R	Eq. de Imidazol	Solv.	Tempo (dias)	Temp. °C	anti:syn	Rend. %
1	3-Cl-Ph	2.5	DMF	15	t.a.	1:1	40
2	3-Cl-Ph	2.5	CH ₃ CN	15	t.a.	1:1	10
3	3-Cl-Ph	2.5	MeOH	15	t.a.	1:6	43
4	3-Cl-Ph	5	MeOH	21	t.a.	1:6	67
5	3-Cl-Ph	10	MeOH	21	t.a.	1:11	92
6	2-NO ₂ -Ph	10	MeOH	21	t.a.	1:2	83
7	2-Br-Piperonal	10	MeOH	21	t.a.	1:3	77

A reação de adição gera dois produtos diastereoisoméricos, cuja mistura pode ser caracterizada por RMN. Percebe-se que a Entrada 5 representa a melhor condição experimental, já que tem o melhor rendimento e o melhor excesso enantiomérico.

Como conclusão, nesse projeto obtivemos êxito no estudo de adição de imidazol em derivados sililados de adutos de MBH, determinando as melhores condições para essa reação. Vale ressaltar que a posição do grupo substituinte no anel aromático é de suma importância para a distereosseletividade.

Referências Bibliográficas

- Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8609-8612;
- Patrick G. L.; *An Introduction to Medicinal Chemistry*; Oxford University Press, 1995, 1^o Ed, pp. 205-279.
- Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Lopes, E. C. S.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437
- Li, J.; Wang, X.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5253-5237.

