

# Síntese de derivados imidazólicos a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman.

Jorge A. Siqueira (IC) e Fernando Coelho (PQ)\* (coelho@iqm.unicamp.br)

DQO – Instituto de Química – UNICAMP – Caixa Postal 6154 – 13084-970 – Campinas, SP

Palavras Chave: Imidazol; Morita-Baylis-Hillman; Adição conjugada; Adição diastereosseletiva.

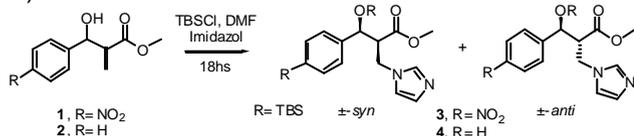
## Introdução

O núcleo imidazólico está presente em diversos fármacos e produtos naturais com atividade biológica, que vão desde agentes anti-ulcerogênicos e anti-fúngicos até moléculas passíveis de serem utilizadas no tratamento de infecções, como a Nagstatina.<sup>1</sup>

Relatamos nessa comunicação os resultados obtidos em um estudo que visa preparar derivados imidazólicos dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH), avaliar o comportamento do imidazol como nucleófilo nessa reação e os esforços realizados na tentativa de explorar esses derivados na síntese de heterociclos mais complexos.

## Resultados e Discussão

O tratamento do aduto de MBH (**1**) com TBSCl e Imidazol em DMF, por um longo período de tempo, leva à formação de um produto resultante da proteção concomitante da hidroxila secundária e da adição 1,4 de imidazol (**3**), com 72% de rendimento e uma diastereosseletividade de 5 : 1 (*syn*: *anti*) (Esquema 1).



**Esquema 1.** Síntese de derivados imidazólicos a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman.

A reação com o aduto **2** forneceu **4**, em 55% de rendimento, com a mesma diastereosseletividade. Diante desses resultados realizamos a reação de adição somente com um excesso de imidazol numa mistura DMF : H<sub>2</sub>O (3:1) e observamos que nessa condição os rendimentos eram bons (~70%), entretanto nenhuma diastereosseletividade foi observada. A formação dos derivados imidazólicos nos levou a investigar a possibilidade de prepararmos heterociclos mais complexos, oriundos do ataque nucleofílico de um ânion gerado no imidazol sobre a carbonila do éster (Esquema 2). Baseados em precedentes descritos na literatura tratamos a mistura diastereoisomérica **4** com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro em refluxo de DMSO.<sup>2</sup> Nessa condição observamos uma extensa degradação do material de partida.

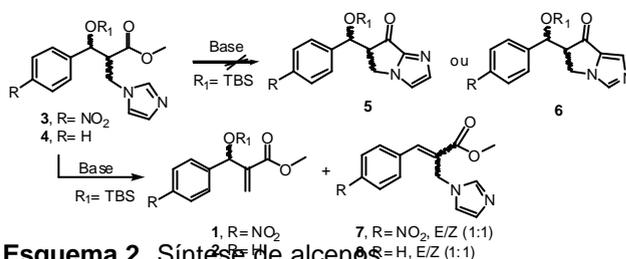
Tentamos então utilizar outras bases e os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Bases testadas na reação de ciclização

Base	Condição	% <sup>a</sup>	Produto
<i>t</i> -BuLi	-78 °C, THF	-	-
LDA	-78 °C, THF	80	1 ou 2, 7 e 8
HMDSLi	-78 °C, THF	75	1 ou 2, 7 e 8

<sup>a</sup> Produtos purificados por cromatografia em camada delgada.

O tratamento com *t*-BuLi leva à completa degradação do material de partida, entretanto quando **3** ou **4** foram tratados com LDA ou HMDSLi observamos uma reação de eliminação do imidazol, similar aquela observada na última etapa do mecanismo da reação de MBH, ou então uma reação de eliminação do grupamento de proteção levando a formação de uma mistura de alcenos E/Z, facilmente separados por cromatografia (Esquema 2).



**Esquema 2.** Síntese de alcenos.

## Conclusões

Derivados imidazólicos dos adutos de MBH foram sintetizados com rendimentos moderados e boa diastereosseletividade. O tratamento com base levou a formação de alcenos, com bons rendimentos. Estudos adicionais estão em andamento visando aumentar o escopo dessa reação e preparar outros esqueletos heterocíclicos.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e a Fapesp pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup> Aoyagi, T.; Sude, H.; Uotani, K.; Kojima, F.; Aoyama, T.; Horiguchi, K.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1404.

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

<sup>2</sup> Wientraub, P. M.; Tieman, P. L.; Huffman, J. C. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 563.