

Síntese estereosseletiva de 5-oxopirazolidinas benzilidênicas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman

José Tiago M. Correia (PG), Hugo Santos* (IC), Manoel T. Rodrigues Jr. (PQ), Fernando Coelho (PQ)

* g091534@iqm.unicamp.br

Instituto de Química – UNICAMP – Depto. de Química Orgânica – 13083-970 – Cidade Universitária Zeferino Vaz, Barão Geraldo, Campinas, SP.

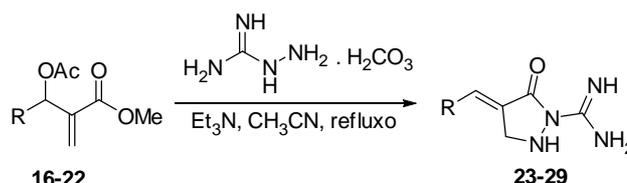
Palavras Chave: Morita-Baylis-Hillman, pirazolidin-3-onas, oxopirazolidinas

Introdução

Substâncias heterocíclicas desempenham um importante papel em vários setores de interesse comercial. Derivados heterocíclicos do tipo pirazolidin-3-onas, incluindo 5-oxopirazolidina-1-carboximidamidas, possuem propriedades farmacológicas significativas, como atividades analgésicas, antipiréticas e anticancerígenas.¹ Adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH), moléculas funcionalizadas com alto potencial sintético, vem sendo utilizados como substratos eficientes para a síntese de heterocíclis com novos padrões estruturais.^{2,3} Neste trabalho, apresentamos um método simples e direto para a síntese de novos derivados 5-benzilidenos-5-oxopirazolidina-1-carboximidamidas a partir de adutos de MBH.

Os adutos de MBH acetilados foram então tratados com carbonato de aminoguanidina (0,83 equiv.) na presença de trietilamina como base e refluxados em acetonitrila, numa sequência *tandem* envolvendo uma adição de Michael seguida de ciclização. As 4-benzilidenos-5-oxopirazolidina-1-carboximidamidas **23-29** foram obtidas em rendimentos que variaram de razoáveis a bons. Em todos os casos, a estereoquímica da dupla ligação exocíclica foi *E* (comprovada por RMN ¹H) (Tabela 2).

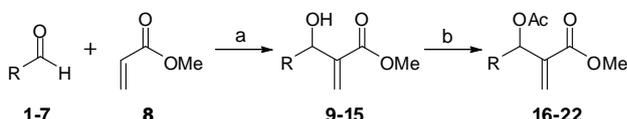
Tabela 2. Preparação das 4-benzilidenos-5-oxopirazolidina-1-carboximidamidas.



Resultados e Discussão

Os adutos de MBH foram preparados de acordo com a metodologia desenvolvida em nosso grupo de pesquisa.⁴ Diversos aldeídos aromáticos foram tratados com acrilato de metila (**8**), na presença de DABCO para fornecer os adutos de MBH (**9-15**) em bons rendimentos (Tabela 1), que em seguida foram tratados com cloreto de acetila para fornecer os derivados acetilados (**16-22**) em rendimentos de bons a excelentes (Tabela 1).

Tabela 1. Preparação e acetilação dos adutos de MBH.



Reagentes e condições: a. DABCO, ultrassom; b. CH₃COCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂.

Entrada	Aduto	% (MBH)*	% (Acetilação)*
1	4-MeO-Ph	9, 72	16, 95
2	Piperonil	10, 73	17, 75
3	4-Bu-Ph	11, 77	18, 81
4	2-F-Ph	12, 92	19, 62
5	3-Cl-Ph	13, 91	20, 92
6	4-Cl-Ph	14, 87	21, 75
7	4-NO ₂ -Ph	15, 97	22, 93

* Rendimentos dos produtos isolados e purificados.

Entrada	Aduto acetilado	Produto, Rdt. (%)*
1	16, 4-MeO-Ph	23, 66
2	17, Piperonil	24, 86
3	18, 4-Bu-Ph	25, 45
4	19, 2-F-Ph	26, 30
5	20, 3-Cl-Ph	27, 60
6	21, 4-Cl-Ph	28, 66
7	22, 4-NO ₂ -Ph	29, 53

* Rendimentos dos produtos isolados e purificados.

Conclusões

Em resumo, desenvolvemos uma metodologia eficiente, simples e seletiva para a síntese de (*E*)-4-benzilidenos-5-oxopirazolidina-1-carboximidamidas a partir adutos de MBH. O perfil biológico dessas substâncias está sendo avaliado.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP, à CAPES e ao CNPQ, pelo suporte financeiro e bolsas concedidas e à Unicamp, pela infraestrutura oferecida.

¹ Bhosale, S. K.; Bhosale, N. S. *Int. J. Chem. Sci.* **2008**, *6*, 2256.

² i: Singh, V.; Batra, S.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511.; ii: Gowrisankar, S.; Lee, H. S.; Lee, K. Y.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8769.

³ Rodrigues, Jr., M. T.; Gomes, J. C.; Smith, J.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4988;

⁴ Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Lopes, E. C. S.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437.