

Luciano Luiz Silva

**Síntese total dos alcalóides glutarimídicos:
(±) 1-(2-Feniletil)-3-(dimetilamino)piperidina-2,6-
diona (Filantimida) e (2S)-2-Metil-N-[(3S)-2,6-dioxo-
1-(2-feniletil)piperidin-3-il]butanamida (Julocrotina)**

Florianópolis – SC

2007

**Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas
Programa de Pós-Graduação em Química**

**Síntese total dos alcalóides glutarimídicos:
(±) 1-(2-Feniletil)-3-(dimetilamino)piperidina-2,6-
diona (Filantimida) e (2S)-2-Metil-N-[(3S)-2,6-dioxo-
1-(2-feniletil)piperidin-3-il]butanamida (Julocrotina)**

**Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do grau de Mestre
em Química**

Luciano Luiz Silva

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef

Florianópolis, Fevereiro de 2007

Luciano Luiz Silva

**Síntese total dos alcalóides glutarimídicos:
(±)1-(2-Feniletil)-3-(dimetilamino)piperidina-2,6-
diona (Filantimida) e (2S)-2-Metil-N-[(3S)-2,6-dioxo-
1-(2-feniletil)piperidin-3-il]butanamida (Julocrotina)**

Esta dissertação foi julgada e aprovada para obtenção do título de **Mestre em Química no Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 14 de fevereiro de 2007

Prof. Dr. Ademir Neves
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef
Orientador
Departamento de Química - UFSC

Prof. Dr. Miguel S. B. Caro
Departamento de Química – UFSC

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá
Departamento de Química – UFSC

Prof. Dr. Edison Minatti
Departamento de Química – UFSC

**Dedico este trabalho aos
meus pais Floriano e Neusa**

“Aceite com sabedoria o fato de que o caminho está cheio de contradições. Há momentos de alegria e desespero, confiança e falta de fé, mas vale a pena seguir adiante.”

Paulo Coelho

Agradecimentos

- + Aos meus pais Floriano e Neusa;**
- + Aos meus irmãos Leandro e Eliane;**
- + Ao meu Professor, Orientador e Amigo Joussef;**
- + Aos amigos do laboratório Sandro; Luca; Luciano;**
Lidi; Tula; Misael; Marcus;
- + A minha namorada Suellen;**
- + Aos meus amigos e amigas;**
- + Aos Professores e Funcionários da UFSC;**
- + A CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado;**
- + E a todos que de uma forma direta ou indireta me ajudaram a chegar até aqui.**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Métodos Sintéticos Gerais para Construção do Anel Glutarimídico.....	9
2. JUSTIFICATIVAS.....	15
3. OBJETIVOS.....	16
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	35
6. SEÇÃO EXPERIMENTAL.....	36
6.1. Materiais e Métodos.....	36
6.2. Procedimento Para as Reações.....	37
7. BIBLIOGRAFIA.....	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura da Glutarimida (piperidina-2,6-diona).....	1
Figura 2: Ciclohexamida.....	1
Figura 3: Epiderstatina.....	2
Figura 4: Sesbanimida.....	2
Figura 5: Aminoglutetimida.....	2
Figura 6: Antineoplasto A10.....	3
Figura 7: Streptimidona.....	3
Figura 8: Talidomida.....	4
Figura 9: 4-fenilglutarimidas.....	4
Figura 10: Buspirona.....	5
Figura 11: 3-benzilglutarimidas e seus <i>N</i> -metil análogos.....	5
Figura 12: (R) e(S) <i>N</i> -CBZ-3-aminoglutarimidas.....	6
Figura 13: Filantimida	7
Figura 14: Julocrotonas.....	7
Figura 15: Espectro de ¹ H RMN do monoamida-monoácido (21)	19
Figura 16: Espectro de ¹³ C RMN do monoamida-monoácido (21)	20
Figura 17: Espectro de ¹ H RMN e ¹³ C RMN do monoamida-monoéster (22)..	21
Figura 18: Espectro de ¹ H RMN do <i>N</i> -CBZ-glutarimida (23).....	22
Figura 19: COSY <i>N</i> -CBZ-glutarimida (23).....	23
Figura 20: Espectro de ¹³ C RMN do <i>N</i> -CBZ-glutarimida (23).....	23
Figura 21: Espectro de ¹ H RMN do Filantimida (13).....	26
Figura 22: COSY Filantimida.....	27
Figura 23: Espectro de ¹³ C RMN do Filantimida (13).....	27

Figura 24: Espectro de ^1H RMN do γ -monoamida- α -monoácido (27)	30
Figura 25: Espectro de ^{13}C RMN do γ -monoamida- α -monoácido (27).....	30
Figura 26: Espectro de IV do Julocrotina (17).....	32
Figura 27: Espectro de ^1H RMN do Julocrotina (17).....	33
Figura 28: Espectro de ^{13}C RMN do Julocrotina (17).....	34
Figura 29: COSY Julocrotina (17).....	34

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: COSY N-CBZ-glutarimida (23).....	23
Tabela 2: 2: COSY Filantimida (13).....	27
Tabela 3: COSY Julocrotina (17).....	34

SIGLAS E ABREVIATURAS

Δ – aquecimento;
 δ – deslocamento químico;
AcOEt – acetato de etila;
Ar – aromático;
Bn – benzil;
BOC – *N*-terc-Butoxicarbonil;
Cat. – catalisador;
CBz – carbobenzilóxi;
CCD – cromatografia em camada delgada;
 CDCl_3 – clorofórmio deuterado;
COSY – correlação homonuclear $^1\text{H} - ^1\text{H}$;
d – dubleto;
 D_2O – água deuterada;
 d_6 -DMSO – dimetilsulfóxido deuterado;
DCC – diciclo-hexilcarbodiimida;
DCU – diciclo-hexiluréia;
dd – duplo dubleto;
ddd – duplo duplo dubleto;
DEPT – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer;
DMAP – 4-dimetilaminopiridina;
DMF – dimetilformamida;
DMSO – dimetilsulfóxido;
EDCI – 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto;
Et – etil;
 Et_3N – trietilamina;
EtOH – etanol;
HOBT – 1-hidroxibenzotriazol;
IV – Infravermelho;
J – constante de acoplamento;
Lit. – literatura;
m – múltiplo;
Me – metil;

MeOH – metanol;
P-NHS – *N*-hidroxisuccinimida
P.f. – ponto de fusão;
Pg – página;
Ph – fenil;
Py – piridina;
q – quarteto;
RMN-¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono;
RMN-¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio;
s – singleto;
t – tripleto;
T – temperatura ambiente;
TEA – trietilamina
THF – tetraidrofurano;
p-TsOH – ácido *p*-toluenossulfônico.



1. Introdução

A porção glutarimida (1), uma piperidina-2,6-diona, derivado do ácido glutárico, está presente em um grande número de produtos naturais e sintéticos, que apresentam um amplo espectro de atividades farmacológicas.¹

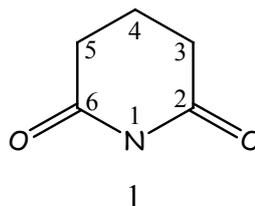


Figura 1: Estrutura da Glutarimida (piperidina-2,6-diona)

A importância desta porção glutarimida pode ser observada em alguns exemplos de substâncias, sendo que algumas são utilizadas como droga:¹

A ciclohexamida (2), relatada pela primeira vez em 1946 por Whiffen, Bohonas e Emerson,² foi isolada da cepa *Streptomyces griséus* e testes biológicos mostraram que ela possui atividade anti-tumoral, bactericida e antifúngica, além de ser um excelente repelente de roedores.³ Esse amplo espectro de atividades da ciclohexamida (2) está relacionado com seu alto poder

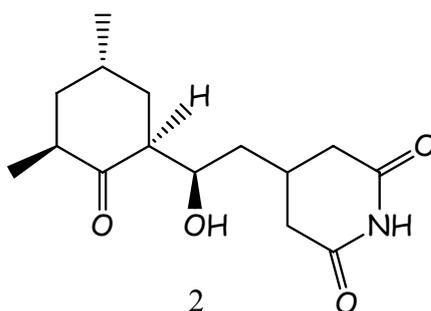


Figura 2: Ciclohexamida

de inibição da síntese de proteínas por impedir a liberação do t-RNA desacilado do sítio peptidil (P) do ribossomo.^{4,5}

Já a epiderstatina (3), um dos novos antibióticos isolados de várias espécies de *Streptomyces pulveraceus*, mostrou ser um potente inibidor da atividade mitogênica induzida pelo fator de crescimento epidérmico (EGF).⁶

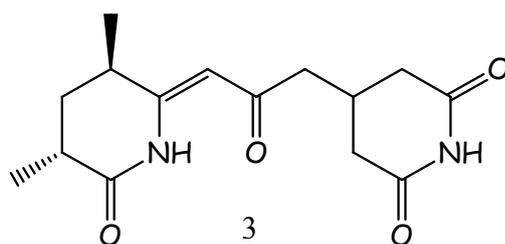


Figura 3: Epiderstatina

É interessante salientar que muitas drogas contendo a porção glutarimida exibem atividade anticâncer e dentre elas, a sesbanimida (4), isolada das sementes da *Sesbania drummondii* e *S. punices*, apresentou uma notável citotoxicidade contra células KB *in vitro* e uma potente ação inibitória contra leucemia P388 *in vivo*.⁷

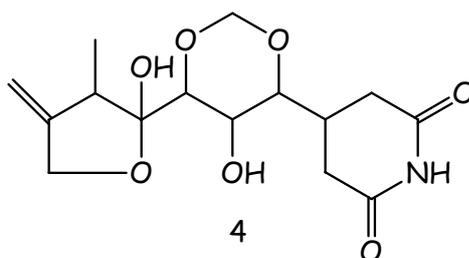


Figura 4: Sesbanimida

A aminoglutetimida (5), por sua vez, é um inibidor da enzima aromatase que está envolvida na esteroidogênese e é utilizada com sucesso na terapia do câncer de mama metastático.⁸

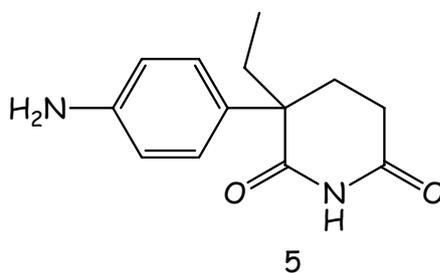


Figura 5: Aminoglutetimida

Um dos mais simples derivados de glutarimida, o antineoplaston A10 (6), foi isolado da urina humana e apresentou atividade antineoplásica com baixo grau de toxicidade. Este composto inibe o crescimento citostático das células do

carcinoma hepatocelular humano *in vitro* e quase não mostrou efeitos colaterais em testes clínicos fase I.⁹

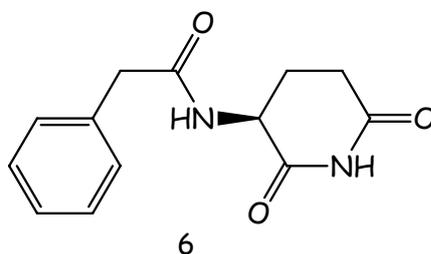


Figura 6: Antineoplasto A10

Uma atividade biológica importante, dentre as já mencionadas, pode ser representada pela Streptimidona (7), um dos muitos antibióticos glutarimídicos isolados de *Streptomyces* que apresenta um amplo espectro de ação contra leveduras e fungos filamentosos além de exibir eficácia contra *Entamoeba histolytica*.¹⁰

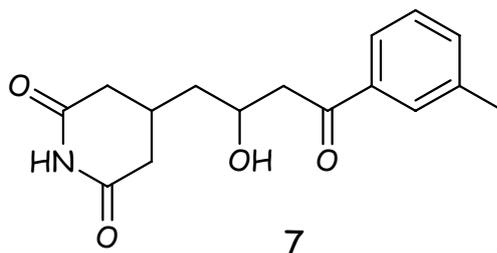


Figura 7: Streptimidona

A talidomida (8), uma glutarimida derivada do ácido glutâmico, foi desenvolvida por Wilhelm Kunz em 1953 objetivando preparar pequenos peptídeos com ação antibiótica.^{11,12} Porém, testes farmacológicos revelaram se tratar de um composto com excelente propriedade sedativo-hipnótica sendo em 1957 amplamente comercializada, em sua forma racêmica, na Europa, Ásia, América do Sul e Canadá como fármaco para o tratamento da insônia.¹³ Já na década de 60, esse medicamento (8) foi prescrito mundialmente como sedativo e agente antinaúseas, indicado no alívio do mal-estar matinal comum em gestantes. Porém seu isômero (S), foi responsável pelo nascimento de milhares de crianças com deformações congênitas, que foram, posteriormente atribuídas ao seu perfil teratogênico.¹⁴⁻¹⁶ Dessa forma, sua comercialização foi cancelada e em 1965 a

talidomida foi prescrita como sedativo para pacientes leprosos, observando acentuada redução da dor e do processo inflamatório até então desconhecidos.¹⁷

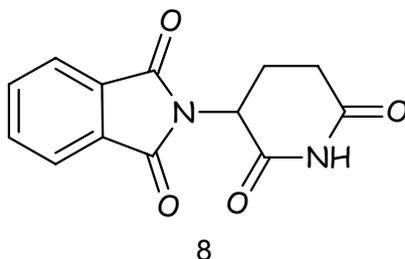
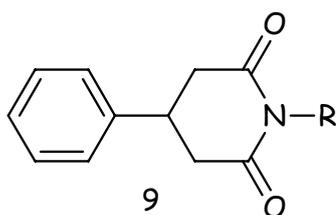


Figura 8: Talidomida

Com base na descoberta de suas propriedades antiinflamatória e imunorreguladoras, ela foi utilizada no tratamento da hanseníase em 1998,¹⁸ marcando-se de forma definitiva o renascimento deste fármaco que representa, atualmente, um dos principais agentes terapêuticos disponíveis para o tratamento efetivo de lepromas. Em outros estudos a talidomida vem sendo empregada no tratamento de doenças como: artrite reumatóide,¹⁹ doença de Crohn,²⁰ câncer,²¹ AIDS e no auxílio da perda de peso desordenado de portadores do bacilo da tuberculose.²²⁻²³

As 4-fenilglutarimidas (9), substituídas na posição 1 por diversos grupos alquilas e arilas, apresentaram atividade anti-tumoral em camundongos.²⁴



R = CH₃; CH₂CH₃; C₆H₅; etc

Figura 9: 4-fenilglutarimidas

Também é observado que muitos derivados de glutarimida possuem propriedade parcial agonista no sistema nervoso central (SNC). Suas ações englobam desde convulsivo e analéptico (agonistas) a anticonvulsivos e

hipnóticos (antagonistas). Entretanto, os mecanismos para esta ação não foram ainda elucidados.²⁵

As glutarimidas apresentam importante efeito sobre o SNC, de tal forma que uma pequena alteração na molécula pode fazê-la atuar como agente convulsivo ou depressivo.²⁶ A bupirona (10), por exemplo, apresentou características semelhantes ao diazepam, com expressiva atividade ansiolítica,²⁷ assim como alguns de seus derivados *N*-substituídos.²⁸

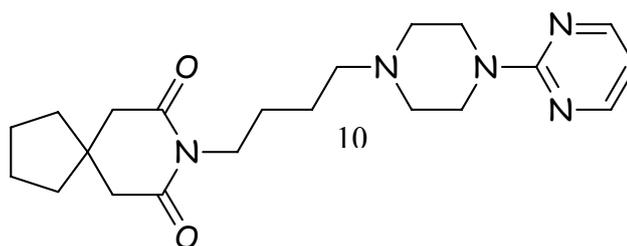


Figura 10: Bupirona

Estudos com uma série de 3-benzilglutarimidas e seus *N*-metil análogos (11), indicam promissores efeitos anticonvulsivantes em ratos e camundongos, sendo que a 3-(4-clorobenzil)glutarimida ($R_1 = H$, $R_2 = Cl$) foi a mais potente, emergindo como um candidato a protótipo de fármaco. Além do mais, essa glutarimida se mostrou mais potente que alguns fármacos disponíveis no mercado e, mais importante, é destituída de toxicidade.²⁹

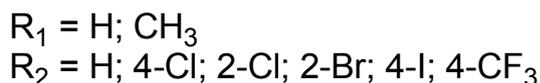
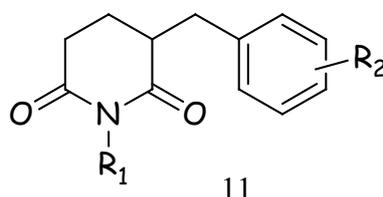


Figura 11: 3-benzilglutarimidas e seus *N*-metil análogos

Atualmente, os anticonvulsivos disponíveis no mercado não são eficazes no controle das várias formas de ataque da epilepsia.³⁰ Estimativas indicam que

1% da população é afetada por alguma forma de epilepsia. Dessas, 20 a 40% não utilizam nenhum controle com drogas atualmente disponíveis.³¹ Além disso, as drogas antiepilépticas usadas possuem diversos efeitos adversos, como sedativo, teratogênico e toxicidade hepática.^{31,32}

Entretanto, há um grande esforço para o desenvolvimento de novos tipos de anticonvulsivos, incluindo modificações dos já existentes.³³ Dentre elas podemos destacar alguns derivados de (*R*) e (*S*) N-CBZ-3-aminoglutarimidas (12) que apresentaram atividades anticonvulsivantes.³³

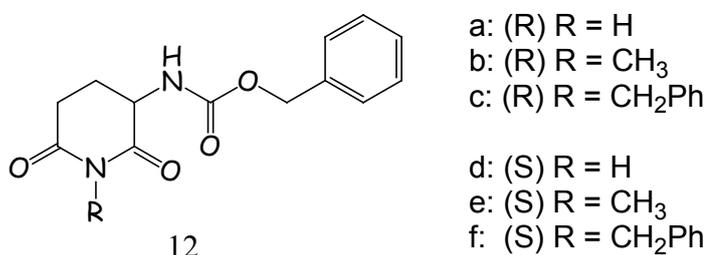
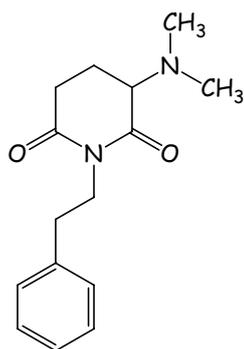


Figura 12: (*R*) e (*S*) N-CBZ-3-aminoglutarimidas

Nestas últimas duas décadas vários produtos naturais contendo a porção 3-aminoglutarimida foram isolados e identificados.^{34, 35}

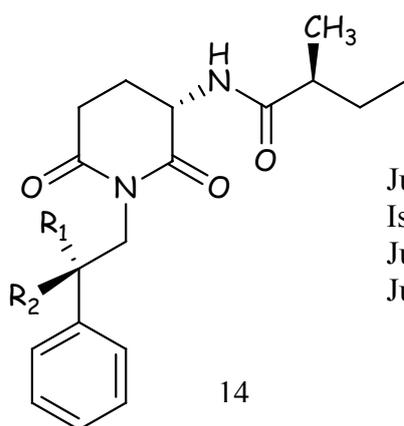
Calixto e colaboradores em 1984³⁶ avaliando o uso de extrato de *Phyllanthus sellowianus* (quebra-pedra), um remédio popular para o tratamento de cálculos nos rins e bexiga, mostraram a evidência de um alcalóide, que mais tarde, em 1988,³⁵ foi isolado e caracterizado como sendo a (\pm) 1-(2-Feniletil)-3,3-dimetilaminopiperidina-2,6-diona, denominada Filantimida (13). Ela mostrou atividade antiespasmódica em anéis intestinais de cobaias e útero de ratas e ureter de cachorro, o qual explica parcialmente sua propriedade no tratamento de cálculos renais.³⁶



13

Figura 13: Filantimida

Mais recentemente, Suárez e colaboradores,³⁴ isolaram e elucidaram as estruturas dos alcalóides glutarimídicos 14, 15, e 16, extraídos do *Cróton cuneatus* Klotzsch (Euphorbiaceae), uma árvore pequena típica da região da Amazônia venezuelana, e comumente conhecida como: arapurina, caferana e manteco de água.³⁷ Esta planta medicinal é utilizada pelos nativos da Amazônia no tratamento de inflamações, distúrbio gastrointestinal e como analgésico.³⁸ A atividade citotóxica *in vitro* desses compostos foi avaliada contra seis linhagens de células tumorais humanas apresentando bons resultados e o Julocrotol (14) se mostrou mais efetivo.³⁴ A mesma atividade citotóxica foi observada pela julocrotina (17) isolada do *Croton cascarilloides* Raeusch,³⁹ *Croton humilis*⁴⁰ e *Croton membranaceus* Mull.⁴¹



14

- | | |
|---------------|--------------------------|
| Julocrotol | (14) $R_1 = H, R_2 = OH$ |
| Isojulocrotol | (15) $R_1 = OH, R_2 = H$ |
| Julocrotona | (16) $R_1 = R_2 = O$ |
| Julocrotina | (17) $R_1 = H, R_2 = H$ |

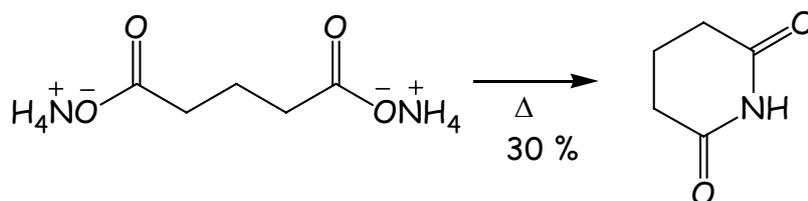
Figura 14: Julocrotonas

Fica evidente que a presença da porção glutarimídica nestas substâncias indica alguma propriedade comum que permite exercerem atividade em uma célula. Dessa forma, foi sugerido¹ que o grupo imídico, substituído nas posições 3 ou 4 do anel, está atuando como transportador de molécula na qual transporta substituintes biologicamente ativos através da membrana celular. Isto é devido a uma notável similaridade com as propriedades físico químicas dos derivados de glutarimida e uracil. Assim, a porção glutarimida pode interagir com receptores específicos envolvidos no transporte dos nucleosídeos uracil e timina podendo facilmente cruzar a membrana biológica, incluído membranas nucleares e a barreira sangue-cérebro. Michalska¹ levanta a hipótese que o anel glutarimídico é bem resistente a clivagem hidrolítica desde que possa ser estabilizado pela formação de ligação de hidrogênio com biomoléculas e este requisito é de suma importância para a passagem de uma droga através da membrana celular. Entretanto, uma vez dentro da célula, o anel glutarimídico sofre hidrólise por diferentes metabólitos os quais, por si só, seriam incapazes de penetrar a membrana celular. Estes metabólitos agora podem exercer uma ampla variedade de atividades farmacológicas.¹

1.1 Métodos Sintéticos Gerais para Construção do Anel Glutarimídico

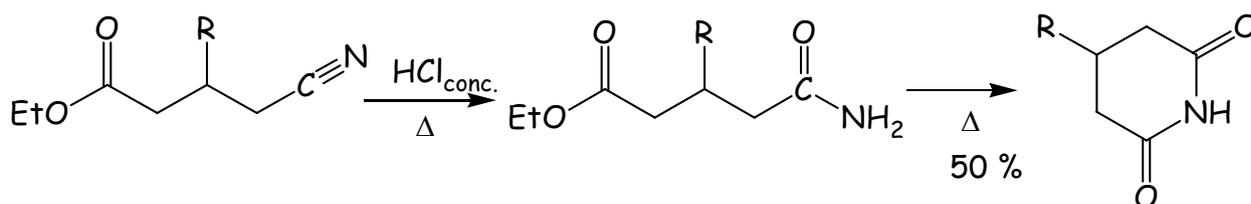
A síntese de glutarimidas é um assunto de contínuo interesse devido, como mencionado antes, ao amplo espectro de atividade biológica de produtos naturais e sintéticos contendo esta unidade estrutural. Existem muitos métodos de construção do anel glutarimídico, porém serão mencionados apenas alguns métodos de preparação do anel glutarimídico contendo ou não grupos alquílicos e ou arílicos e maior ênfase será dada na preparação de glutarimidas contendo em suas estruturas a função amina na posição 3 do anel.

Um dos métodos mais antigos de preparação do anel glutarimídico utiliza a reação de desidratação, via aquecimento, do glutarato de amônio⁴² (Esquema 1), porém em baixo rendimento.



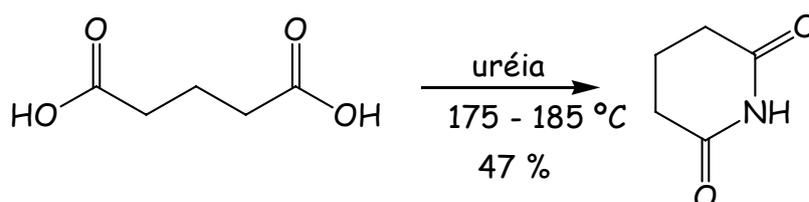
Esquema 1

Em 1957, Phillips e colaboradores,⁴³ prepararam derivados glutarimídicos pela desidratação de ácidos glutarâmicos substituídos na posição 4, gerados *in situ* pelo tratamento de γ -ciano ésters apropriados com HCl concentrado de acordo com o Esquema 2. O mesmo protocolo foi utilizado na preparação de uma série de glutarimidas, racêmicas e enantioméricas, substituídas na posição 4 do anel com rendimentos não superiores a 50%.⁴⁴



Esquema 2

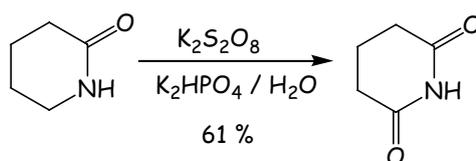
Outra metodologia bem simples é a reação de fusão do ácido glutárico e uréia,⁴⁵ que é utilizada como fonte de amônia, fornecendo a glutarimida em 47% de rendimento (Esquema 3). Esta metodologia foi aplicada usando o ácido glutárico,⁴⁶ e o seu 3-fenil derivado,⁴⁷ obtendo-se rendimentos de 75% e 97% respectivamente. Seijas e colaboradores⁴⁸ recentemente, empregaram esta mesma metodologia na preparação de glutarimidas sob condições de



Esquema 3

aquecimento por microondas e obtiveram melhores rendimentos em relação aquelas efetuadas sob aquecimento convencional e uma melhora substancial nos rendimentos (acima de 90%) foi obtida utilizando a tiouréia como fonte de amônia.

Outro método bastante interessante é a reação de oxidação de δ -lactamas, a qual foi inicialmente relatada em 1966 por Needles e colaboradores,⁴⁹ como mostrado no Esquema 4. Três anos mais tarde, Doumaux⁵⁰ realizando a mesma reação, utilizou o ácido peracético, na presença de acetilacetato de

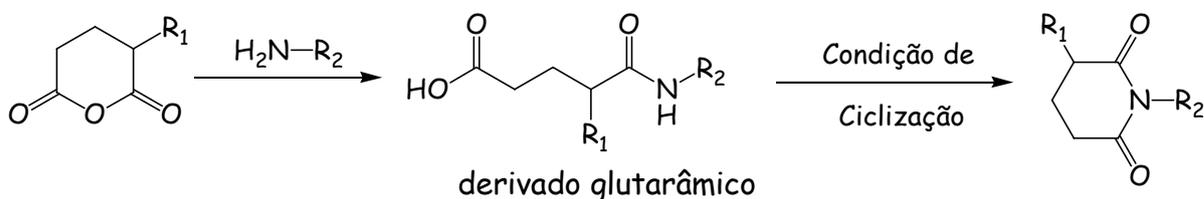


Esquema 4

Mn (II), e obteve rendimentos superiores a 70%. Somente em 2005, Taherpour,⁵¹ reutilizando o método desenvolvido por Doumaux, porém sob condição de irradiação de microondas (90 W, 5 min.), obteve um rendimento de 85%.

A partir da década de 80, uma série de glutarimidas foram preparadas, em bons rendimentos, utilizando o anidrido glutárico⁵² e seu derivado 3-alkilarsubstituído⁵³⁻⁵⁵ na presença de várias aminas primárias. Os derivados glutarâmicos obtidos foram, então, ciclizados por diferentes métodos como:

ativação da porção ácida via cloreto ácido, desidratação induzida por calor ou microondas, ou substituição nucleofílica intramolecular no grupamento carbometóxi pelo anion carbamóil (Esquema 5).



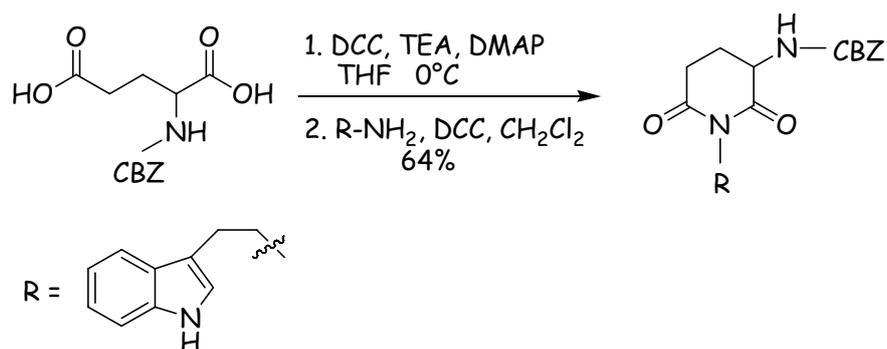
Condições de ciclização

R_1	R_2	
H	H	- NH_4Cl , 4-DMAP, 22s Microondas, (92%) ⁵³
CH_3	H	- SOCl_2 , DMF, refluxo, (60%) ⁵⁴
CH_3	H	- Dioxano, 30min, 230°C, (89%) ⁵¹
t-Butil	H	- 1.1 HCl, Et_2O , 1.2 CH_2N_2 , 1.3 NaOMe, MeOH, (54%) ⁵⁴

Esquema 5

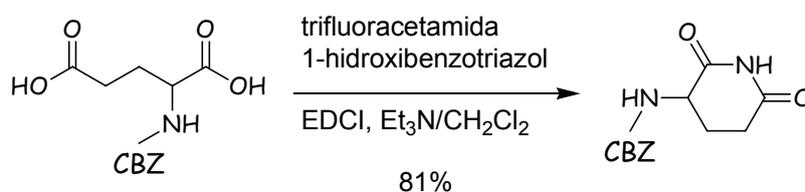
A preparação de glutarimidas derivadas do ácido glutâmico, por sua vez, exige uma metodologia mais elaborada devido à presença do grupo amino alfa a carbonila. Dessa forma, muitas das metodologias relatadas na literatura estão baseadas na química de peptídeos que utilizam reações de proteção e desproteção do grupo amino, ativação da carbonila e acoplamento com nucleófilos.

Uma das primeiras metodologias aplicadas na preparação de 3-aminoglutarimidas, protegidas na forma de carbamato, faz uso do anidrido *N*-carbobenzilóxi glutâmico. Embora este reagente seja comercialmente disponível, há uma preferência pela sua geração, *in situ*, promovida por agentes desidratantes: anidrido acético e diferentes carbodiimidas, dentre outros. Este, por sua vez, é interceptado pela amina desejada e a monoamida monoácido formada no meio reacional cicliza mediante ação da carbodiimida presente conforme Esquema 6.⁵⁶



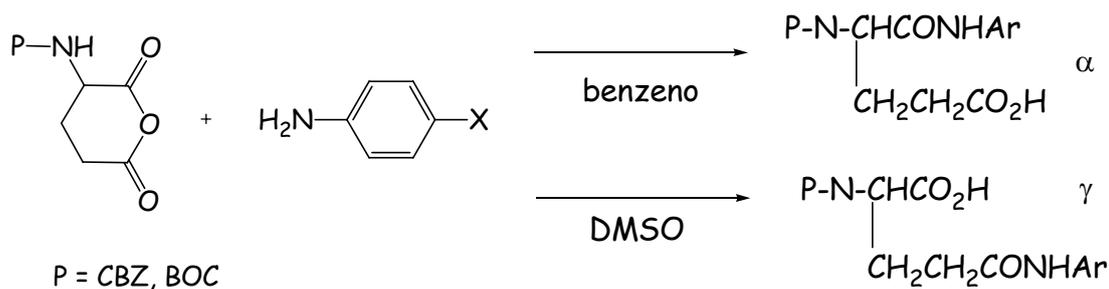
Esquema 6

De maneira análoga, Flaih e colaboradores⁵⁷ realizaram essa ciclização em alto rendimento utilizando a trifluoroacetamida, como fonte de “NH”, sob as condições representadas no Esquema 7.



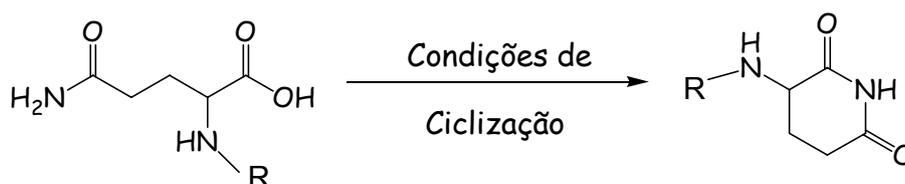
Esquema 7

É importante salientar que a abertura do anidrido *N*-CBZ-glutâmico por substâncias contendo nitrogênio nucleofílico pode gerar os isômeros α - e γ -*N*-CBZ-glutarâmicos (Esquema 8). Nos exemplos acima citados nenhuma menção foi feita em relação aos intermediários *N*-CBZ-glutarâmicos formados, pois no processo de ciclização ambos levariam ao mesmo produto. Keillor e colaboradores⁵⁸ estudaram a regioseletividade de abertura de uma série de anidridos glutâmicos utilizando diferentes grupos protetores com várias arilaminas e observaram que essa abertura é dependente da polaridade do solvente. Em solventes apolares, há uma preferência na formação dos α -*N*-P-glutarâmicos, já em solventes polares apróticos os γ -*N*-P-glutarâmicos são preferencialmente formados (Esquema 8). Esta regioseletividade não foi observada para álcoois, alquilaminas e tióis.



Esquema 8

Outro material de partida muito utilizado é a glutamina, geralmente protegida na forma CBZ ou BOC (disponíveis comercialmente), a qual é convertida na respectiva glutarimida sob diferentes condições de ciclização como mostrado no Esquema 9.

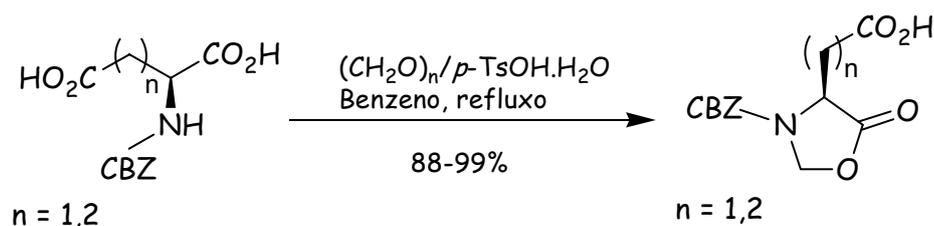


Condições de Ciclização

R = BOC	Carbonil Diimidazol, THF: Rend. 45% ⁵⁹
R = BOC	NHS, DCC, THF: Rend. 57% ⁶⁰
R = CBZ	DCC, DMF: Rend. 33% ⁶¹
R = CBZ	NHS, DCC, DMF, THF: Rend. 71% ⁶²

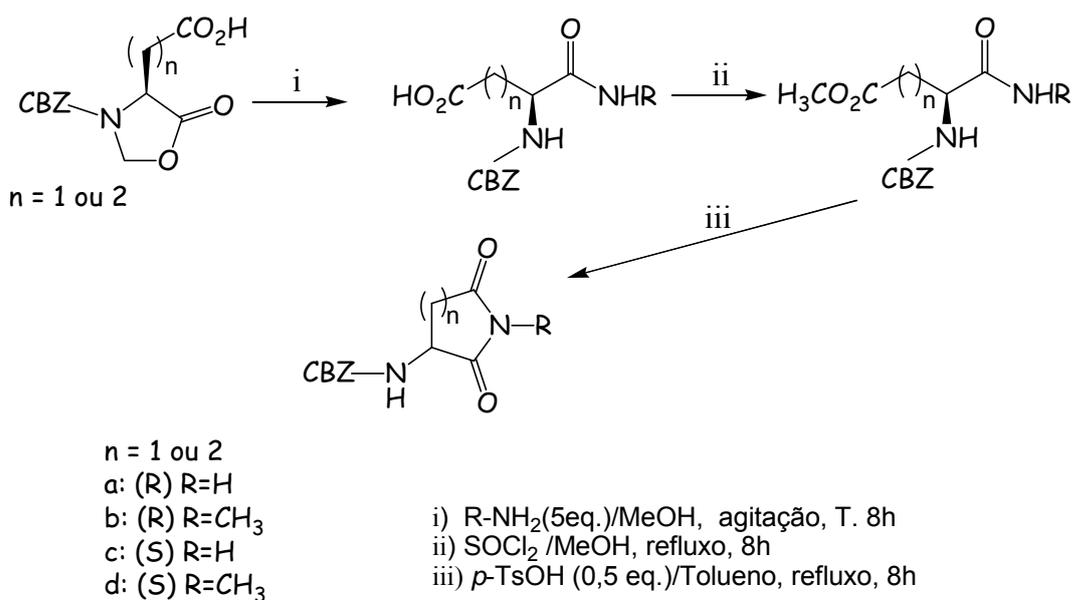
Esquema 9

Uma metodologia bem interessante está baseada no uso da porção N-CBZ-5-oxazolidinona desenvolvida por Ben-Ishai⁶³ e aplicada por Itoh⁶⁴ e Bloemhoff⁶⁵ na proteção seletiva de grupos α -carboxílicos dos ácidos aspártico e glutâmico (Esquema 10). Esta proteção seletiva permite a manipulação do grupo carboxílico livre sem interferência dos grupos α -amino ou α -carboxílico.⁶⁶



Esquema 10

Park e colaboradores^{31,33} estudando a propriedade anticonvulsivante de imidas, desenvolveram uma metodologia na preparação de uma série de *N*-CBZ-glutarimidas e *N*-CBZ-succinimidas utilizando a estratégia da proteção seletiva de grupos α -carboxílicos dos amino ácidos aspártico e glutâmico na forma de 5-oxazolidinona com rendimentos entre 45 e 70% (Esquema 11).



Esquema 11

2. JUSTIFICATIVAS

A necessidade do desenvolvimento de novos fármacos que sejam efetivos contra algumas patologias ainda sem tratamento adequado, porém a custos baixos e dotados de mínimos efeitos adversos, tem impulsionado a pesquisa nesta área. Sabe-se que cerca de 85% dos fármacos existentes no mercado farmacêutico são sintéticos. Porém, vale ressaltar, que a maioria desses fármacos são originados de produtos naturais que apresentam alguma propriedade medicinal. Muitos desses produtos naturais contêm a função imida, constituindo uma importante classe. Dentre esta classe de compostos imídicos podemos destacar as glutarimidas, por apresentarem um amplo espectro de atividades farmacológicas anteriormente mencionadas. Dessa forma, torna-se atrativo para um químico orgânico sintético elaborar metodologias tanto na síntese de produtos naturais quanto no desenvolvimento de análogos.

A (±)Filantimida (13), (±)1-(2-Feniletil)-3-(dimetilamino)piperidina-2,6-diona, um alcalóide derivado do ácido glutâmico, é encontrado na *Phyllanthus sellowianus* (quebra-pedra) e possui propriedades antiespasmódicas³⁶. Este composto foi isolado e caracterizado em 1988³⁵ na sua forma racêmica, porém há um forte indício de racemização durante o seu processo de seu isolamento.

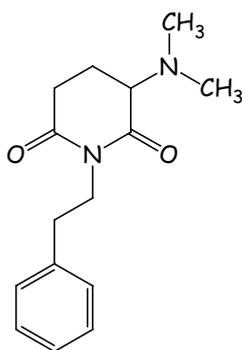
Nosso interesse em preparar esta substância reside no conhecimento que, passados mais de 15 anos, foi constatado não haver citações na literatura sobre sua síntese e mais importante ainda está em desenvolver uma estratégia sintética apropriada que pudesse também ser estendida a outros produtos naturais, importantes farmacologicamente, contendo a subestrutura 3-aminoglutarimida.



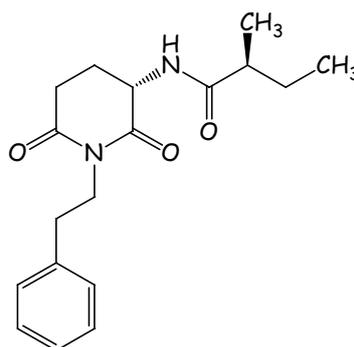
3-aminoglutarimida

3. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo sintetizar os produtos naturais, alcalóides glutarimídicos, a (±)Filantimida (13) e a (-)Julocrotina (17) que apresentam atividades antiespasmódica e anti-tumoral respectivamente.

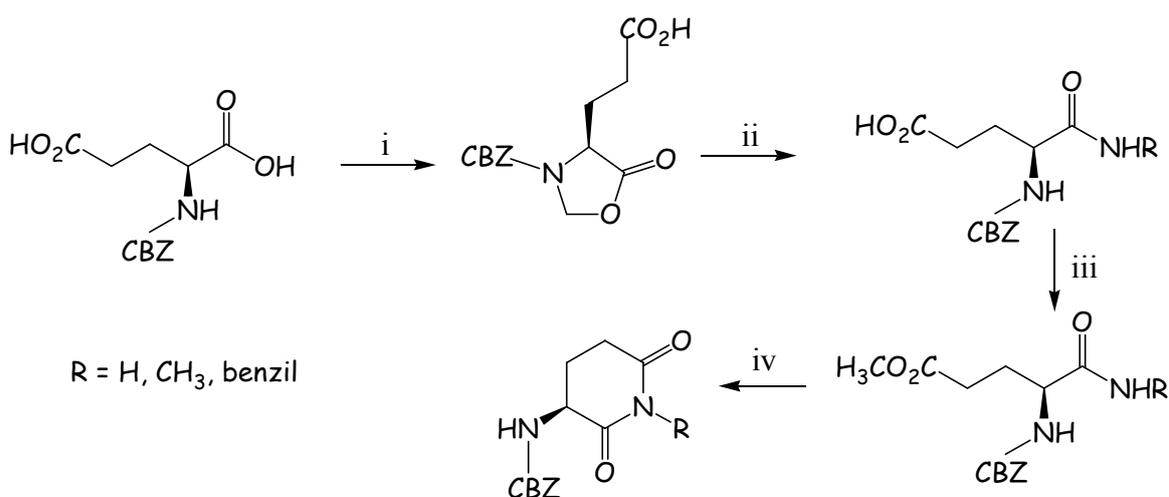


Filantimida (13)



Julocrotina (17)

A construção do anel glutarimídico, presente nesses dois produtos naturais, será baseada na metodologia desenvolvida por Park e colaboradores^{31,33} conforme Esquema 12.

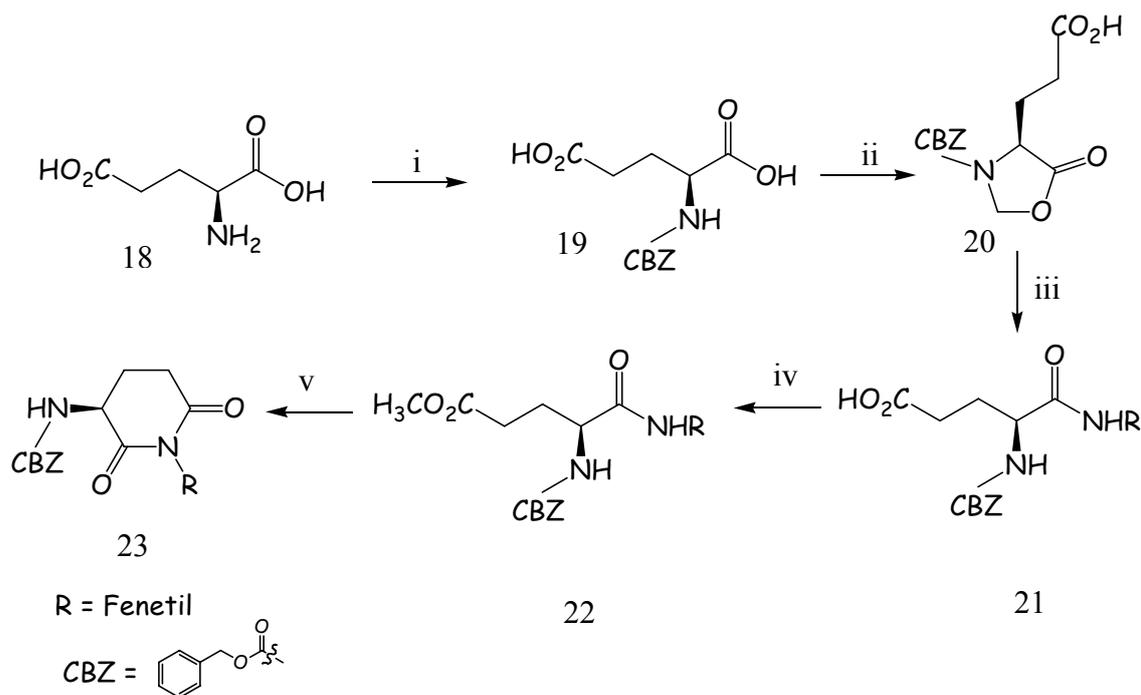


- i) HCHO/*p*-TsOH/benzeno, refluxo ii) R-NH₂/MeOH, agitação
iii) SOCl₂/MeOH, refluxo iv) *p*-TsOH/Tolueno, refluxo

Esquema 12

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

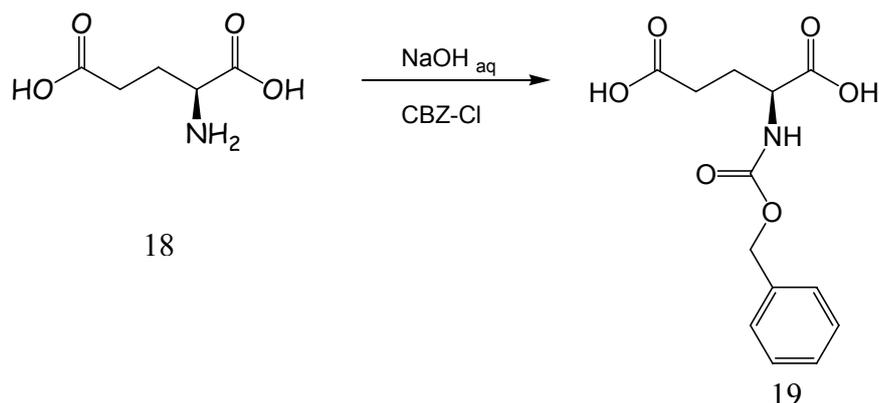
A estratégia utilizada na síntese da Filantimida (13) está baseada no método desenvolvido por Park e colaboradores^{31,33} na elaboração da subestrutura 3-aminoglutarimida (23) como mostrado no Esquema 13.



i) CBZ-Cl/NaOH (4M), agitação, ii) HCHO/p-TsOH/benzene, refluxo iii) 2-Fenetilamina/MeOH
iv) SOCl₂/MeOH v) p-TsOH/Tolueno, refluxo

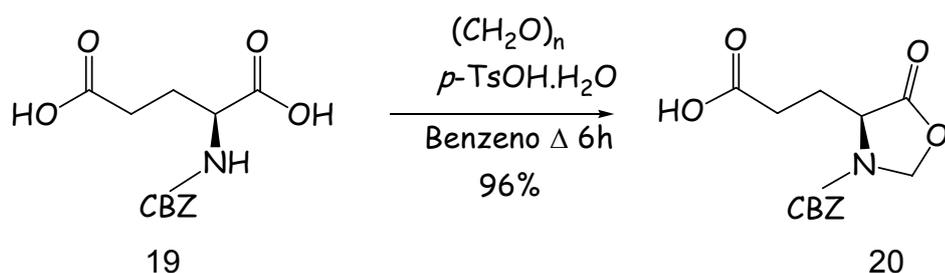
Esquema 13

A proteção do grupo amino do ácido L-glutâmico foi realizada utilizando métodos clássicos da literatura pela reação do clorofornato de benzila (CBZ-Cl) e ácido glutâmico, sob condições de Schotten-Baumann, fornecendo o ácido N-CBZ-glutâmico (19) em 94% de rendimento e com ponto de fusão 119-120 °C (Lit⁶⁷ 119-120 °C, 95%) (Esquema 14). Vale ressaltar que melhores rendimentos são obtidos empregando uma agitação constante e vigorosa do meio reacional devido à formação de um sistema bifásico e preferencialmente agitação mecânica.



Esquema 14

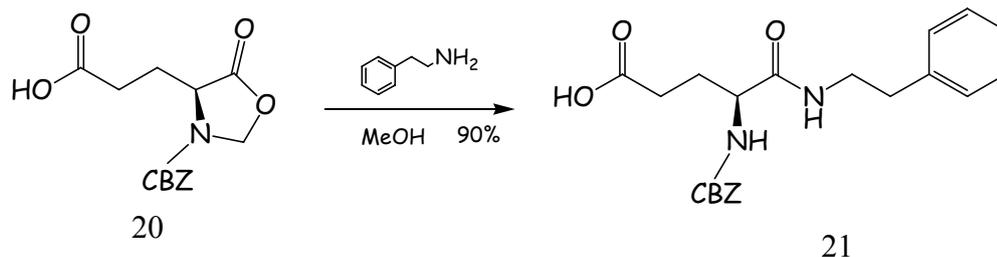
O tratamento do ácido N-CBZ-glutâmico (19) com paraformaldeído, sob refluxo em benzeno, e na presença do ácido *p*-TsOH.H₂O como catalisador, levou a 5-oxazolidinona (20) (Esquema 15), óleo incolor bem viscoso, em 96% de rendimento (Lit⁶⁶ 68-69°C, 99%). A formação do composto cíclico foi



Esquema 15

acompanhada por CCD e o produto apresentou no espectro de IV bandas características em 3300-2800 cm⁻¹ (ν COOH) e 1800 e 1740 cm⁻¹ bandas largas referentes as carbonilas. No espectro de RMN ¹H os sinais referentes aos hidrogênios do grupo CH₂ do anel 5-oxazolidina (20) aparecem em 5,15 ppm como um dubleto com J = 6,0 Hz e um singleto largo em 5,48 ppm respectivamente e um singleto largo em 9,90 ppm relativo ao hidrogênio OH que desaparece na presença de D₂O. Esses dados estão de acordo com aqueles relatados por Bartlett.⁶⁶

A 5-oxazolidinona (20), por sua vez, é convertida na monoamida-monoácido (21) na preparação de α-carboxamidas. Dessa forma, a 5-oxazolidinona (20) na presença de um excesso de fenetilamina em metanol forneceu a monoamida-monoácido (21) (Esquema 16) em 90% de rendimento após purificação em sílica e recristalização.



Esquema 16

O espectro de IV da monoamida-monoácido (21) mostra uma banda larga entre 3350 a 3200 cm^{-1} referente a sobreposição dos grupamentos NH e OH e bandas em 1728, 1701, 1641 cm^{-1} relativas as carbonilas. O espectro de RMN ^1H (Figura 15) apresenta um tripleto em 2,77 ppm com $J = 6,8$ Hz, atribuído aos hidrogênios benzílicos do grupo fenetil, um mutipletto em 3,48 referentes aos outros 2 hidrogênios CH_2 do grupo fenetil, em 4,30 ppm um dubleto de dubleto de dubleto com $J = 7,2; 7,2; 8,0$ Hz do hidrogênio CH e os sinais dos NH do carbamato como um dubleto em 5,94 ppm com $J = 8,8$ Hz e da amida como um singletto em 6,85 ppm que desaparecem na presença de D_2O .

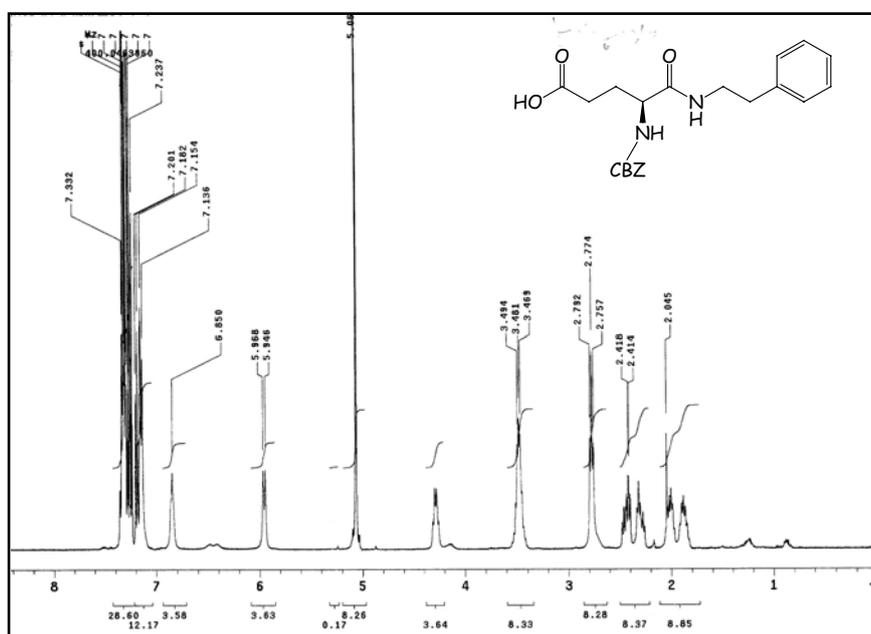


Figura 15: Espectro de ^1H RMN do monoamida-monoácido (21) (CDCl_3)

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 16) mostra sinais das três carbonilas em 156,8, 171,7 e 176,3 referentes as do carbamato, amida e ácido respectivamente. O

espectro de massa mostrou o íon molecular em 384, em 84 (pico base) relativo ao fragmento $[C_4H_6NO]^+$ e os fragmentos 105 ($[C_8H_9]^{++}$) e 92 ($[C_7H_8]^{++}$).

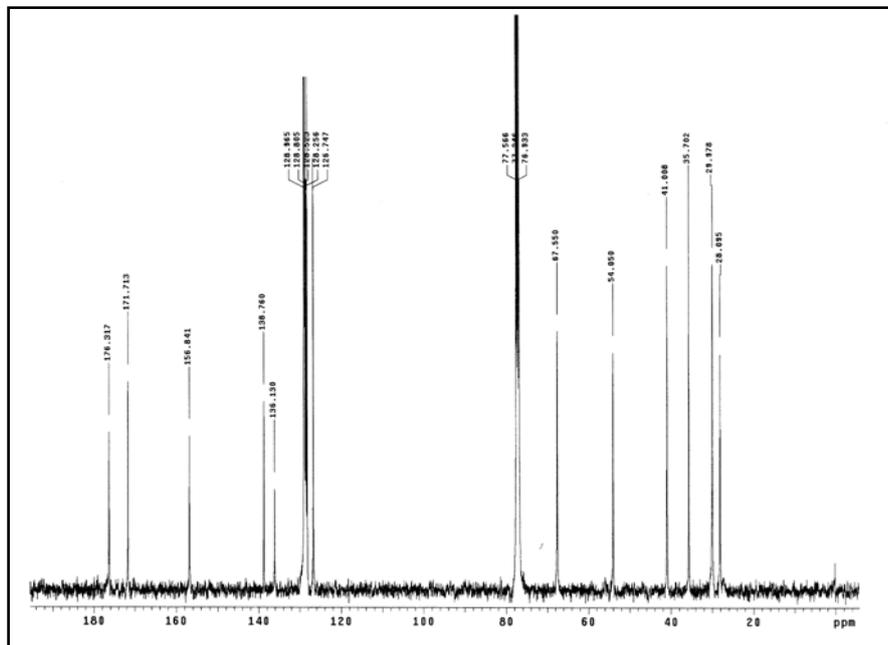
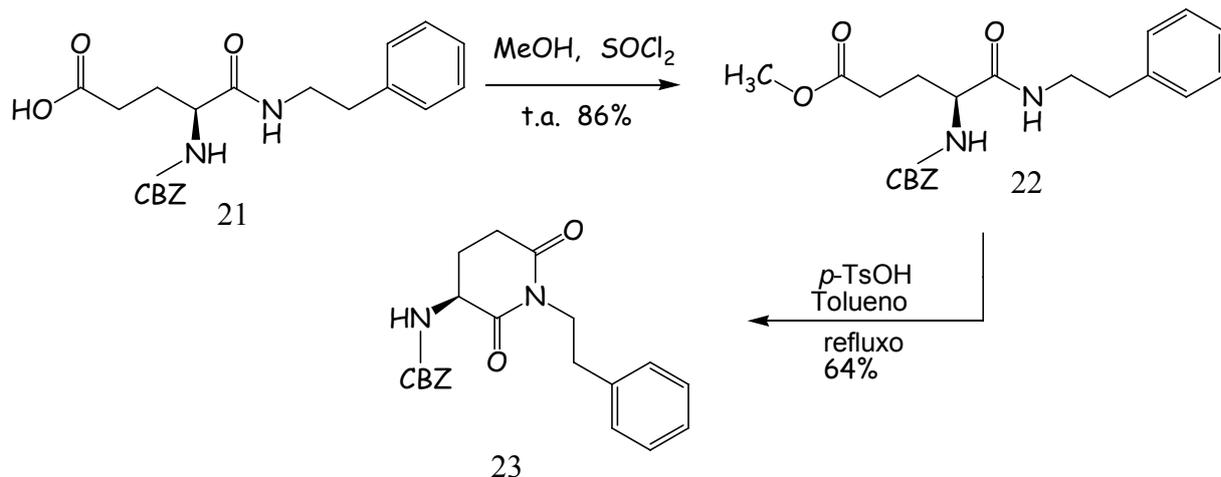


Figura 16: Espectro de ^{13}C RMN do monoamida-monoácido (21) ($CDCl_3$)

Neste estágio, com a monoamida-monoácido (21) em mãos, empregamos alguns métodos clássicos da literatura para formação do anel glutarimídico (1) e dentre eles utilizamos os métodos de ativação da carbonila promovidos por DCC e cloreto de tionila que se mostram ineficientes. No entanto, a reação de ciclização foi bem sucedida, quando o éster metílico da monoamida-monoácido (22) foi deixado reagir com ácido p-toluenossulfônico, como catalisador, em tolueno sob refluxo fornecendo a *N*-CBZ-glutarimida (23) em 64% de rendimento (Esquema 17).



Esquema 17

A confirmação estrutural do metiléster da monoamida-monoácido (22) pode ser feita analisando os espectros de RMN-¹H e ¹³C (Figura 17) que mostram sinais em 3,64 e 52,1 ppm respectivamente relativos à metila do grupo metoxila do éster.

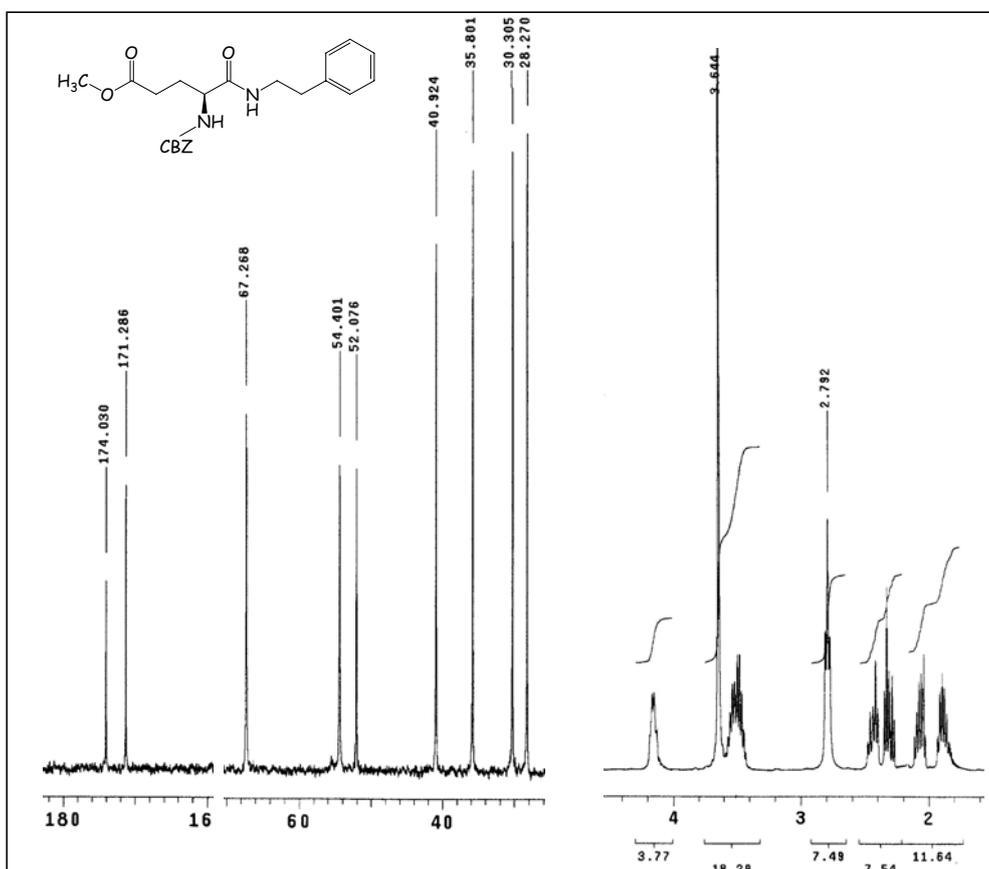


Figura 17: Espectro de ¹H RMN e ¹³C RMN do monoamida-monoéster (22) (CDCl₃)

O produto ciclizado, a *N*-CBZ-glutarimida (23), apresentou dados espectrais condizentes com sua estrutura. Seu espectro de IV mostra uma banda em 3335 cm^{-1} referente ao estiramento NH e apenas uma banda larga em 1686 cm^{-1} que possivelmente é referente as carbonilas sobrepostas. O espectro de RMN ^1H (Figura 18) apresenta um duplo duplo dubleto em 1,75 ppm com $J = 4,8$; 4,8 e 13,2 Hz referente ao hidrogênio 4', um mutipletto em 2,48 ppm referente ao outro hidrogênio 4, em 4,27 ppm um multipletto relativo ao hidrogênio metínico 3 e o hidrogênio NH do carbamato tem seu sinal em 5,64 ppm que desaparece com a adição de D_2O . Além do mais, a ausência dos sinais em 3,64 ppm relativo a metila do grupo metoxila do éster e em 6,40 ppm relativo ao NH da amida é indicativo da formação da glutarimida (23).

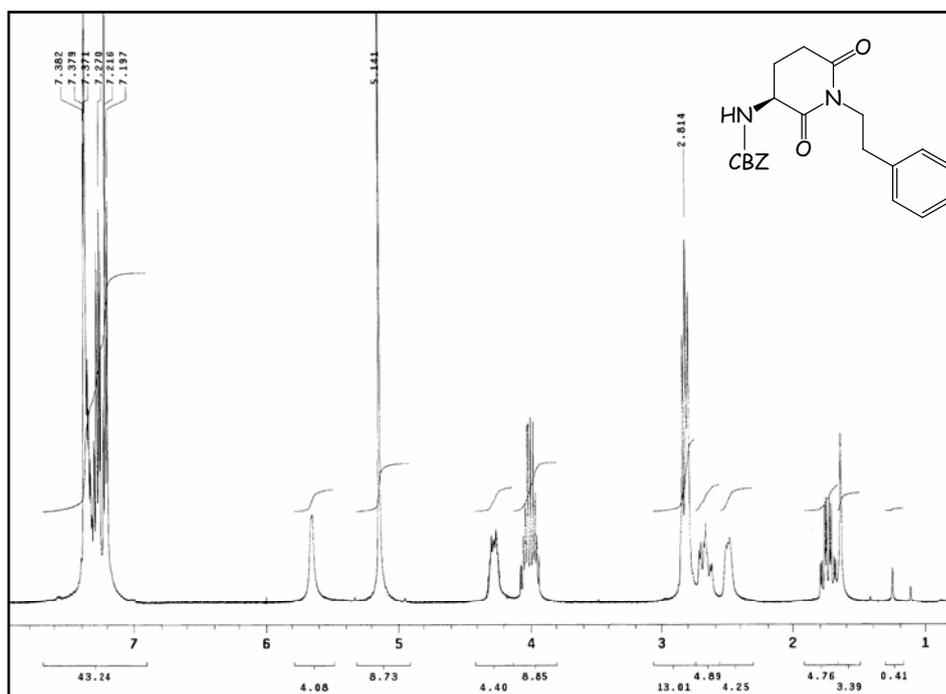


Figura 18: Espectro de ^1H RMN do *N*-CBZ-glutarimida (23), (CDCl_3)

Os dados obtidos pelo procedimento COSY (Figura 19) que fornece informações sobre a conectividade $^1\text{H} - ^1\text{H}$, estão de acordo com a estrutura proposta.

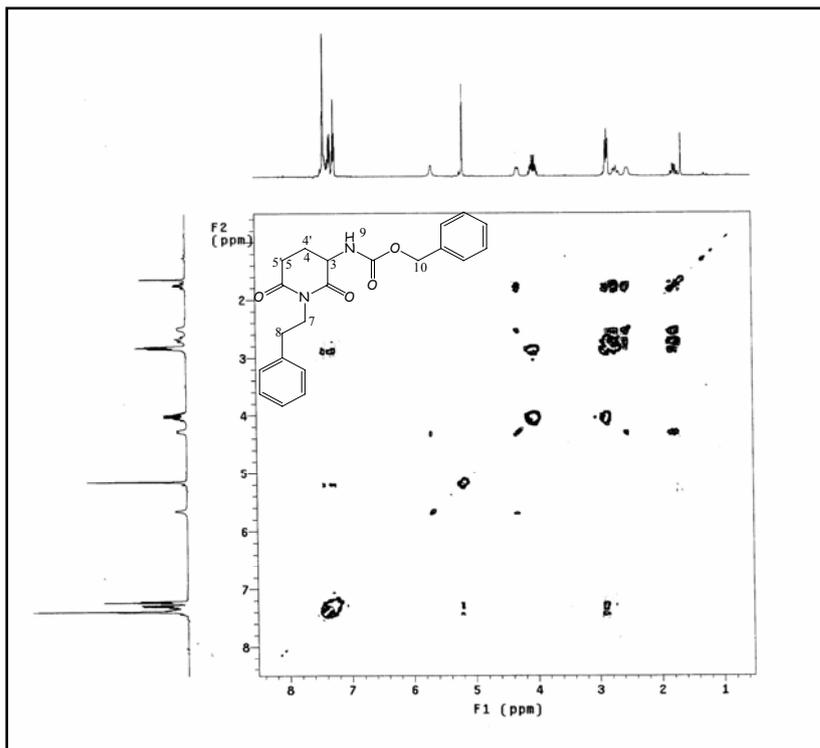


Tabela 1: COSY *N*-CBZ-glutarimida (23)

H9	H3
H3	H4; H4'
H4; H4'	H5; H5'
H4	H4'
H5	H5'
H8	H7
H8	H Ar
H10	H Ar

Figura 19: COSY *N*-CBZ-glutarimida (23)

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 20) mostra três sinais em 158,5, 171,4, 172,9 ppm relativos as carbonilas e a ausência do sinal em 52,1 ppm relativo ao carbono da metoxila do éster corrobora com a estrutura cíclica. O espectro de massa mostrou o íon molecular em 366, em 105 (pico base) ($[\text{C}_8\text{H}_9]^+$, fenetil), e os fragmentos 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, tropílio) e 84 relativo ao fragmento $[\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}]^+$.

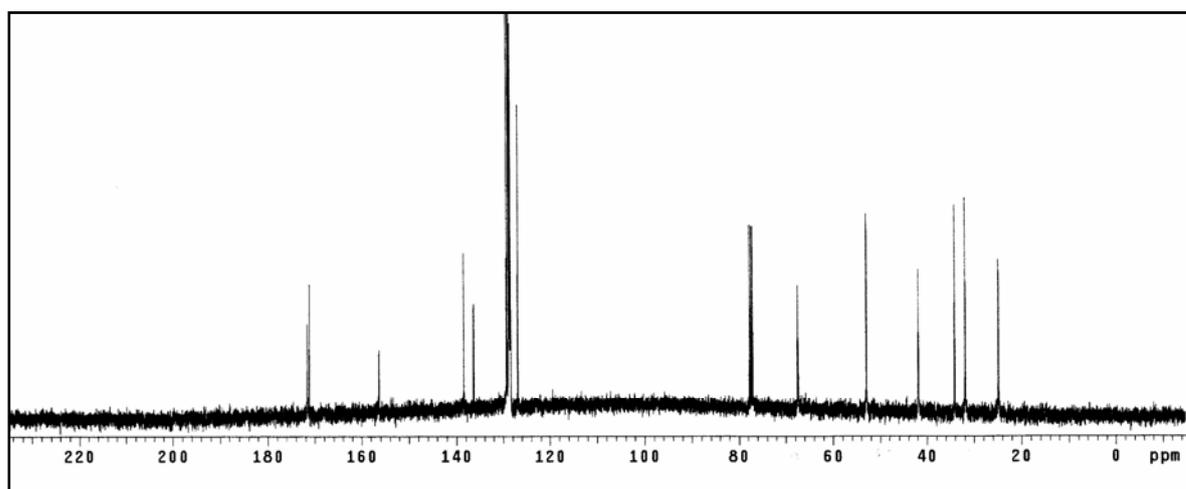
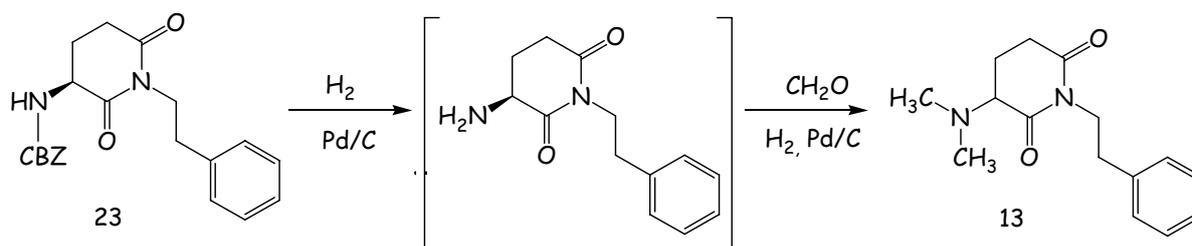


Figura 20: Espectro de ^{13}C RMN do *N*-CBZ-glutarimida (23), (CDCl_3)

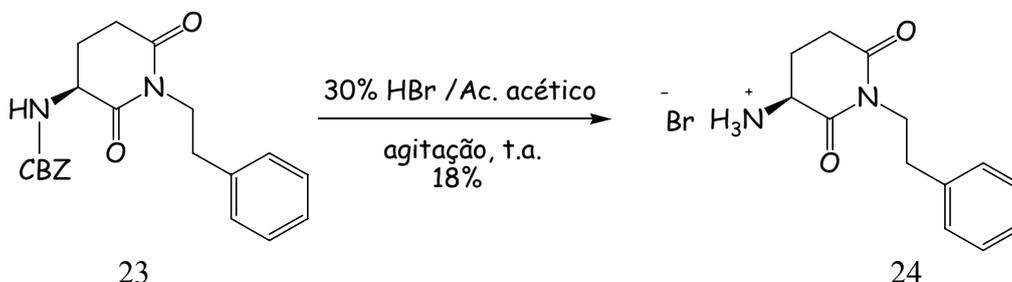
Neste estágio, com o sistema glutarimídico elaborado, poderíamos concluir a síntese da Filantimida (13) em duas etapas: desproteção da *N*-CBZ-glutarimida (23) e dimetilação do grupo amino livre. Existem vários métodos de desproteção para benziloxicarbonilaminas⁷³ e em nosso caso optamos pela reação de hidrogenólise por estarmos trabalhando com a *N*-CBZ-glutarimida (23) opticamente ativa (configuração *S*). Este método é vantajoso, pois a desproteção ocorre em meio neutro, enquanto outros métodos, geralmente, utilizam meios fortemente ácidos que poderiam induzir uma parcial ou total racemização do composto. Assim, a *N*-CBZ-glutarimida (23) foi submetida às condições de hidrogenólise, utilizando Pd/C como catalisador e após 4 horas de reação (acompanhada por CCD) o produto desprotegido não pode ser isolado, após inúmeras tentativas, devido sua grande instabilidade. O acompanhamento da reação por CCD mostrava claramente o consumo do material de partida e aparecimento de um novo produto, supostamente, o composto desprotegido. Dessa forma, pensamos na seguinte estratégia para obtenção da Filantimida (13): utilizar a hidrogenação catalítica para promover as reações de hidrogenólise e dimetilação do grupo amino livre na presença de formaldeído, via reação de aminação redutiva. Esta estratégia reside no acompanhamento por CCD da reação de hidrogenólise do grupo protetor e em seguida no mesmo vaso reacional, formaldeído é adicionado em excesso, a mistura é colocada sob as mesmas condições de hidrogenação e acompanhada por CCD (Esquema 18).



Esquema 18

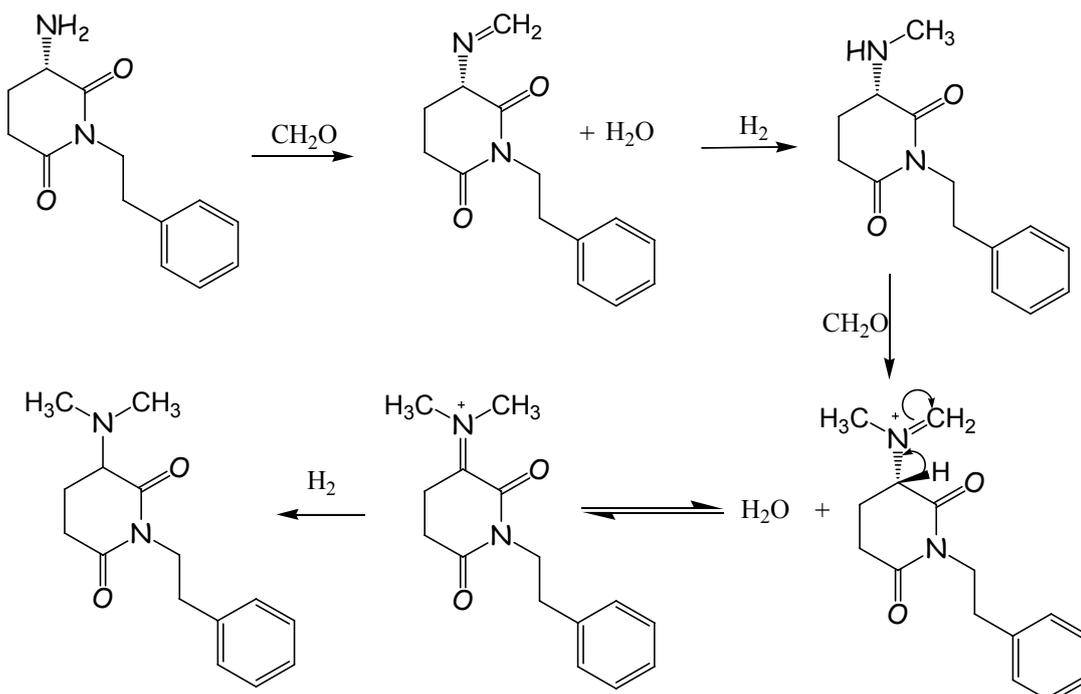
Esta metodologia foi bem sucedida e o produto foi isolado em 86% de rendimento, porem este material apresentou uma rotação óptica zero. Isto nos indicou que o processo de racemização pudesse estar ocorrendo na hidrogenólise ou na reação de aminação redutiva, pois a *N*-CBZ-glutarimida (23) apresentava uma rotação específica de $-30,6^\circ$. Este problema pôde ser resolvido quando

medimos a rotação específica -36° em H_2O (Lit.³² -61° em MeOH) do hidrobrometo da (S)-3-amino-1-fenetilglutarimida (24) obtido pela reação de desproteção da (S)-N-CBZ-glutarimida (23) com 30% HBr em ácido acético glacial (Esquema 19). Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram idênticos aos relatados na literatura.³²



Esquema 19

Como a reação de desproteção, via hidrogenólise, ocorreu em meio neutro e a mesma quando executada em meio ácido retém a configuração do centro estereogênico, o processo de racemização poderia estar ocorrendo na etapa da dimetilação, via aminação reductiva. Este processo pode ser explicado por um mecanismo plausível (Esquema 20) em que a etapa da segunda metilação leva ao imínio (26) e este, por sua vez, induz um aumento na acidez do hidrogênio α a carbonila que se equilibra com seu tautômero (25). Como consequência, a hidrogenação, agora, poderá ocorrer em ambas as faces do imínio (26) levando ao produto racemizado.



Esquema 20

A (\pm)Filantimida (13), mostra no seu espectro de IV bandas em 1733 e 1687 cm^{-1} referentes as carbonilas e a ausência da banda de NH em torno de 3300 cm^{-1} é indicativo da dimetilação no nitrogênio amínico. O espectro de RMN ^1H (Figura 21), apresentou um mutiplete em 1,84 ppm referente aos hidrogênios 4 e 4', um singlete em 2,25 ppm referente aos 6 hidrogênios das metilas e um tripleto em 3,10 ppm com $J = 6 \text{ Hz}$ do hidrogênio metínico.

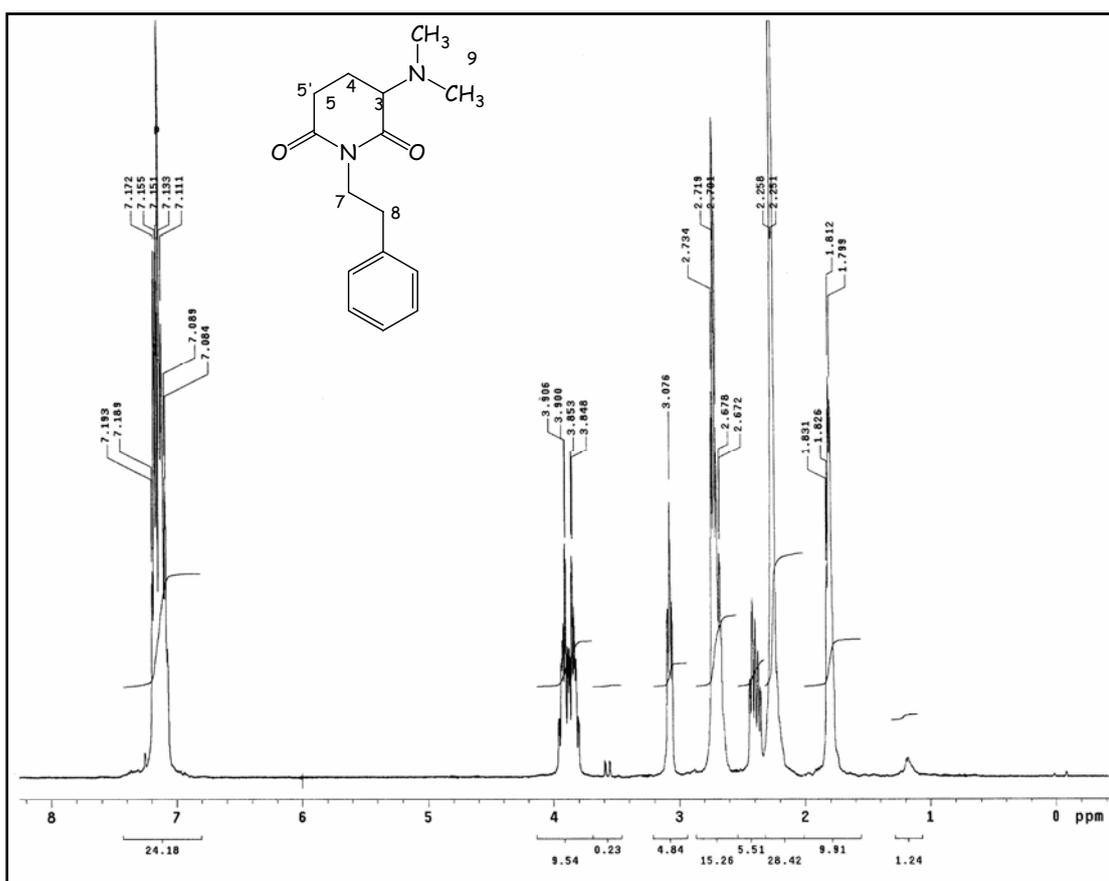


Figura 21: Espectro de ^1H RMN da Filantimida (13), (CDCl_3)

Os dados obtidos pelo procedimento COSY (Figura 22) estão de acordo com a estrutura proposta.

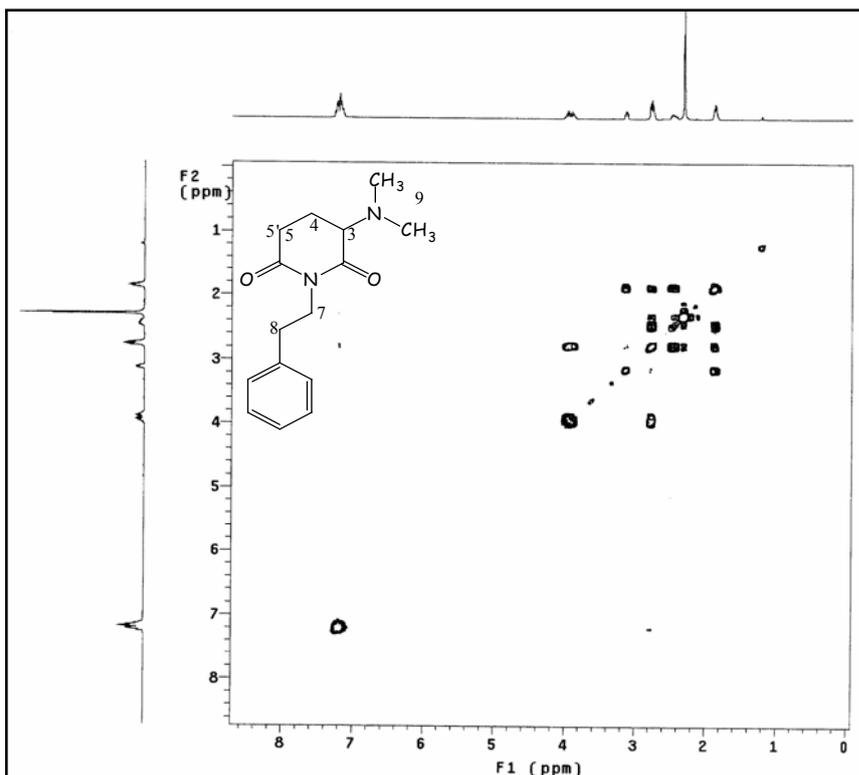


Tabela 2: COSY
Filantimida (24)

H3	H4
H4	H5; H5'
H8	H7
H8	H Ar

Figura 22: COSY Filantimida (13)

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 23) mostra as duas carbonilas em 171,9; 172,3 ppm. O sinal em 42,0 ppm é indicativo das metilas ligadas ao nitrogênio amínico e além do mais, foi observado a ausência dos sinais do grupo carbamato. O espectro de massa mostrou o íon molecular m/e em 260, em 84 (pico base) relativo ao fragmento $[\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}]^{++}$, 105 $[\text{C}_8\text{H}_9]^{++}$, fenetil e 44 $(\text{N}(\text{CH}_3)_2)^{++}$.

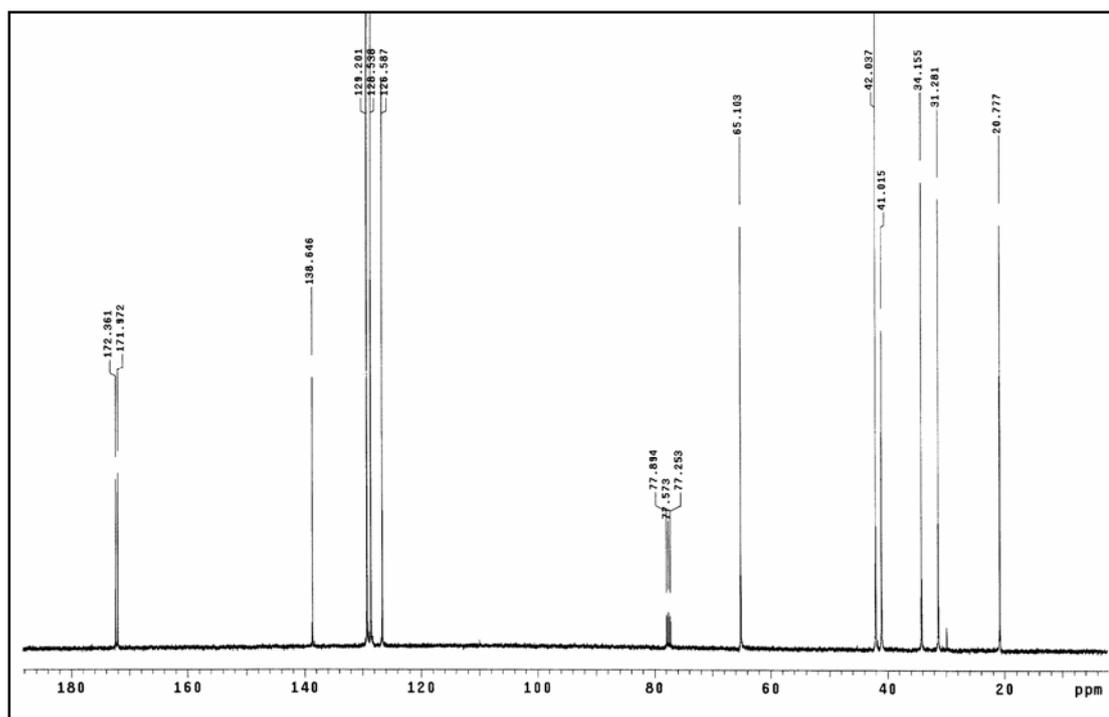
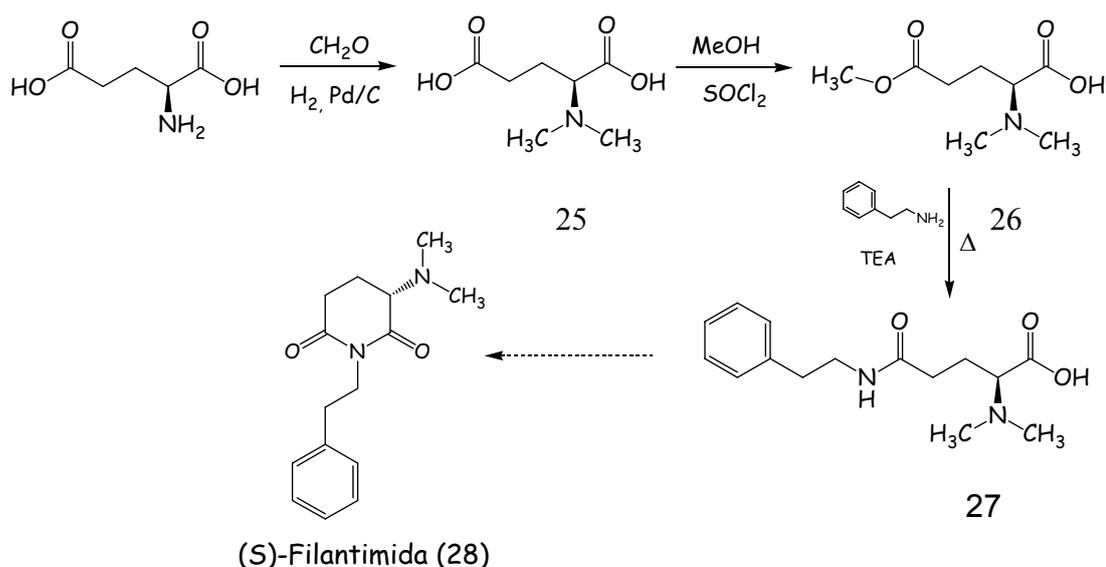


Figura 23: Espectro de ^{13}C RMN do Filantimida (13), (CDCl_3)

Um dos nossos objetivos, neste trabalho, era desenvolver uma metodologia adequada na síntese da Filantimida opticamente ativa (configuração S no carbono 3) e isto pode ser observado pelo fato de utilizarmos o ácido L-glutâmico como material de partida. Como o processo de racemização ocorreu na etapa de alquilação, via aminação reductiva, optamos em proceder a dimetilação do grupo amino livre, obtido após a hidrogenólise, usando agentes alquilantes como CH_3I ou $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$ na presença de base. Várias tentativas foram utilizadas e em diversas condições, porém sempre resultando em uma mistura complexa de difícil separação. Isto nos levou a pensar numa metodologia alternativa que envolvesse um intermediário com o grupo dimetilamino já estabelecido e com a configuração S. Este, por sua vez, quando submetido ao processo de ciclização, sob condições apropriadas, levaria ao produto desejado com retenção do centro estereogênico (Esquema 21). Assim, iniciamos nossa metodologia preparando o ácido *N,N*-dimetil-L-glutâmico (25) pela reação de aminação reductiva do ácido L-glutâmico com excesso de formaldeído aquoso sob atmosfera de H_2 na presença de 10% Pd/C como catalisador.⁶⁸ O produto 25 foi isolado e após recristalização apresentou um ponto de fusão de 196 – 197 °C, com rotação específica de + 40° (c 1, H_2O , 25 °C) e um rendimento de 84% [Lit⁶⁸ 192 °C, 99%, +40,3° (c 3,7; H_2O , 16 °C)]. A conversão de 25 em seu γ -metil éster derivado (26) está baseada em métodos conhecidos de esterificação regioseletiva de ácidos dicarboxílicos.⁶⁹⁻⁷¹



Esquema 21

Dessa forma, a reação se procedeu em metanol na presença de cloreto de tionila a temperatura ambiente e o produto γ -metil éster do ácido *N,N*-dimetil-L-glutâmico (26) foi isolado em 95% de rendimento. Os dados de IV do composto evidenciam a monoesterificação do ácido *N,N*-dimetil-L-Glutâmico, que apresenta uma banda em 1742cm^{-1} referente a carbonila do éster e outra em 1616 cm^{-1} típica de uma carbonila na forma de carboxilato, muito comum em aminoácidos (forma íon dipolar ou zwitterion). Essas evidências foram confirmadas no espectro de RMN - ^{13}C que mostra um sinal em 53,7 ppm relativo a metoxila e dois sinais referentes as carbonilas em 171 e 175,5 ppm. A intenção de preparar o γ -metil éster do ácido *N,N*-dimetil-L-glutâmico (26) seria uma forma de transformá-lo na correspondente γ -monoamida- α -monoácido (27) pela reação de substituição nucleofílica da metoxila pelo grupo fenetilamino. Essa transformação foi bem sucedida utilizando uma mistura de γ -metil éster (26) e fenetilamina na presença de trietilamina a uma temperatura de $155\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mistura reacional foi dissolvida em metanol e o produto precipitou pela adição de acetato de etila numa relação 1:10, como um sólido branco, com alto grau de pureza, em 66% de rendimento e $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7$ (c 1, MeOH). A γ -monoamida- α -monoácido (27) apresenta uma banda larga entre $3400 - 2800\text{ cm}^{-1}$ referente a sobreposição dos grupos NH e OH e outra banda larga em 1631 cm^{-1} referente as carbonilas da amida e do ácido. O espectro de RMN ^1H (Figura 24), apresenta um singlete em 2,50 ppm relativo as duas metilas, um duplo dubleto em 3,12 ppm com $J = 5,6$ e $6,0$ Hz referente ao hidrogênio 6, um dubleto de tripleto em 3,26 ppm com $J = 5,6$ e $7,6$ Hz do hidrogênio 2, dois multipletos em 7,19 e 7,28 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos e um tripleto em 8,08 ppm com $J = 5,6$ Hz do hidrogênio amídico que desaparece na presença de D_2O .

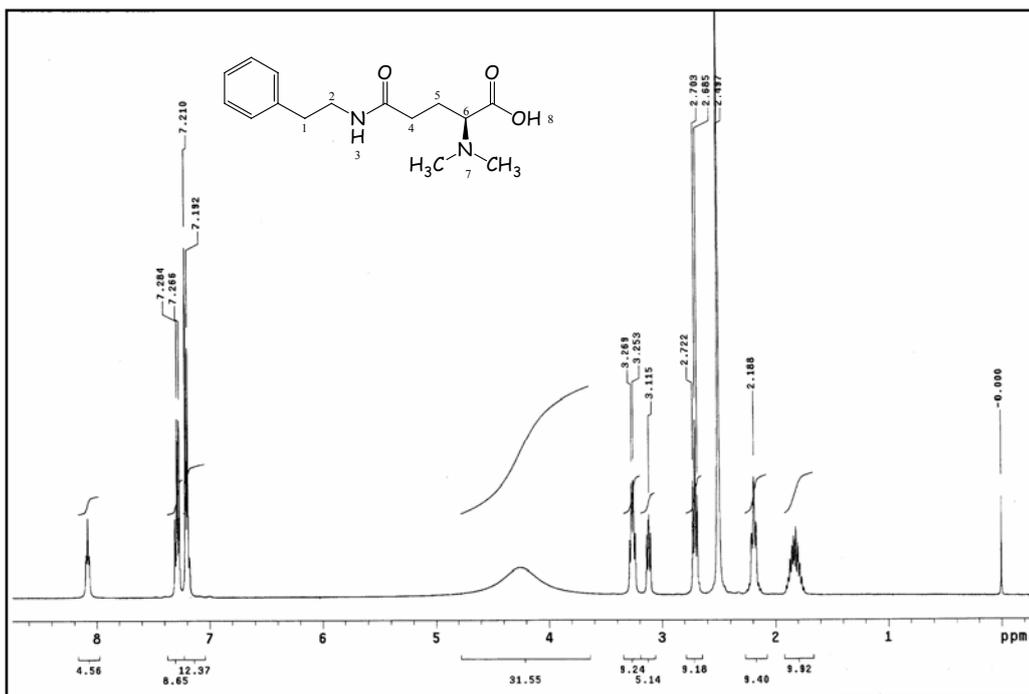


Figura 24: Espectro de ^1H RMN do γ -monoamida- α -monoácido (27) (DMSO)

O espectro de RMN - ^{13}C (Figura 25) mostra sinais entre 131,5 – 144,8 ppm referentes aos carbonos aromáticos do grupo fenetilamínico, dois carbonos carbonílicos em 174,4 e 177,0 ppm da amida e do ácido respectivamente.

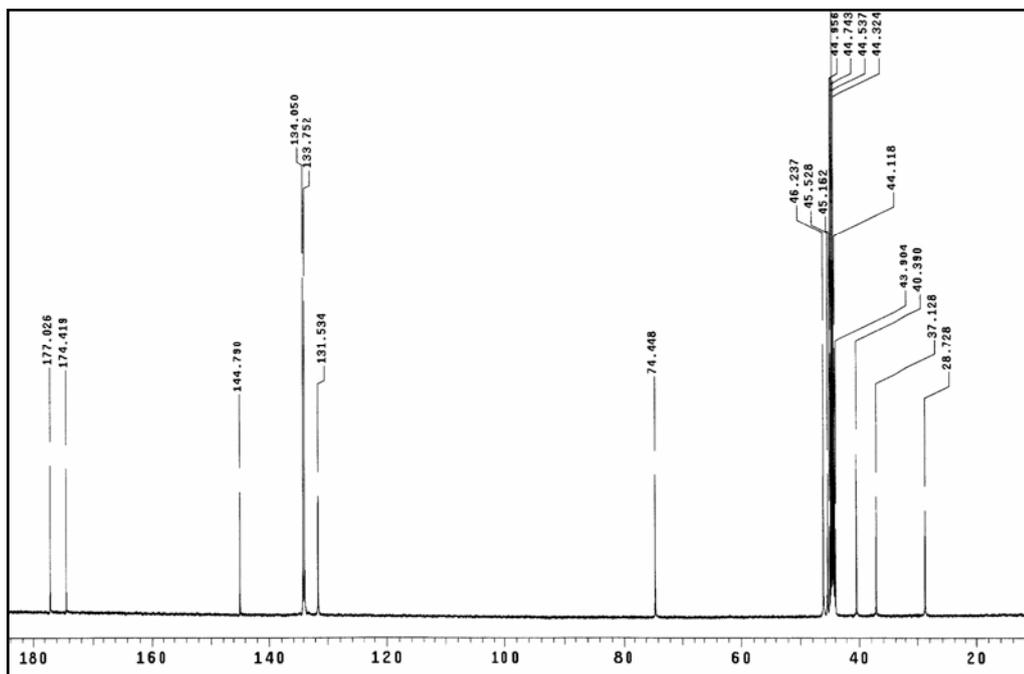
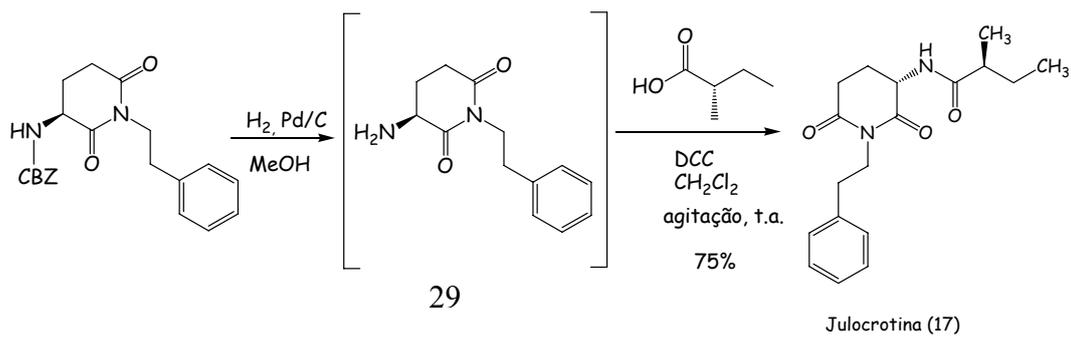


Figura 25: Espectro de ^{13}C RMN do γ -monoamida- α -monoácido (27) (DMSO)

A γ -monoamida- α -monoácido (27) contém todos os requisitos necessários para, sob condições de ciclização, levar a Filantimida (28) com configuração absoluta S. Vale salientar que o processo de ciclização envolve uma γ -amida- α -ácido, oposta ao precursor, α -amida- γ -ácido, utilizado na reação de ciclização na síntese da (\pm)Filantimida (13) (comparar esquemas 17 e 21). A literatura relata vários métodos de ciclização de monoamida-monoácidos derivados do ácido glutâmico.^{54,56,72} Dentre eles, utilizamos os procedimentos da diciclohexilcarbodiimida (DCC), como agente ativante, na presença de catalisador como DMAP ou HOBT e do anidrido acético/anidrido trifluoracético e ambos se mostraram ineficientes na conversão da γ -monoamida-monoácido (27) para a (S)-Filantimida (28). Apesar da metodologia proposta (esquema 21) falhar na última etapa (ciclização), esta envolve uma química bem mais simples e menos onerosa que propicia um estudo mais detalhado sobre as condições ideais para a reação de ciclização.

Uma vez estabelecida a metodologia de síntese da (\pm)Filantimida (13) (Esquema 18), essa foi estendida para a elaboração da Julocrotina (17) (Esquema 22), um produto natural com atividade anti-tumoral, que contém o anel 3-aminoglutarimídico. Como esse produto natural difere da Filantimida apenas na porção amínica, o gem-dimetil é substituído pela porção (S)-2-metilbutanoila, utilizamos o mesmo precursor a N-CBZ-3-aminoglutarimida (23) pois em duas etapas (desproteção e acilação) a julocrotina (17) poderia ser obtida. Dessa forma, a N-CBZ-3-aminoglutarimida (23) foi submetida a mesma condição de hidrogenólise, utilizando Pd/C como catalisador (acompanhada por CCD) e o produto desprotegido, a instável 3-aminoglutarimida (29), por sua vez, foi acilada com o ácido (S)-2-metilbutil butanóico na presença de DCC (Esquema 22) levando a julocrotina (17) ($[\alpha]_D^{20} = -46,6^\circ$ (c 0,88; MeOH), Lit⁷⁴ $[\alpha]_D^? = -50,1^\circ$; c 1,19 ; MeOH) em 75% de rendimento.



Esquema 22

O espectro de IV da Julocrotina (17) mostra uma banda em 3279 cm^{-1} relativa ao NH, três bandas de carbonilas em 1730 , 1687 e 1644 cm^{-1} (Figura 26).

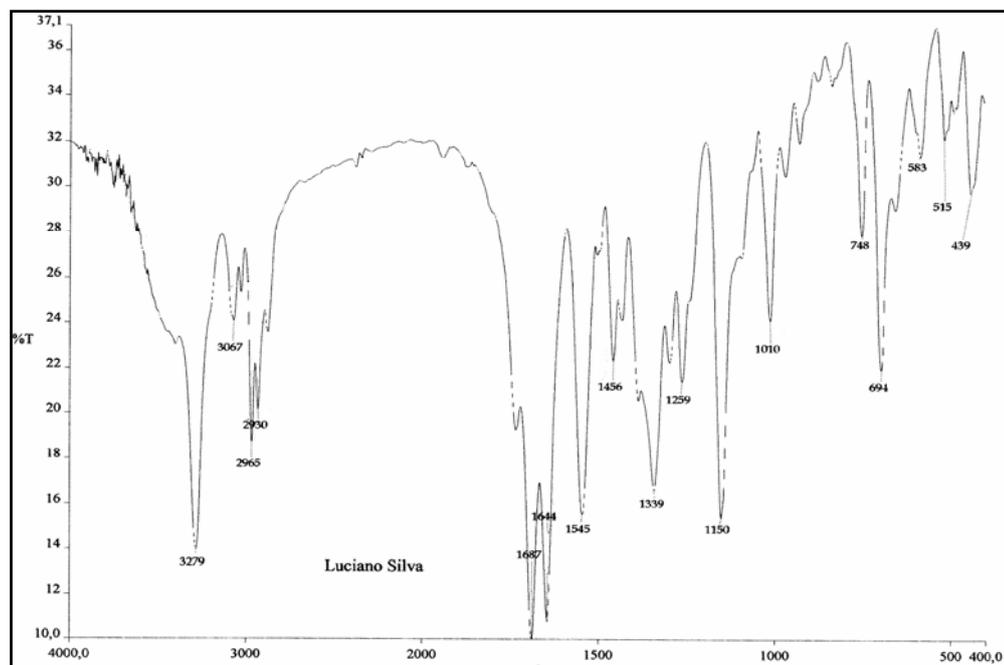


Figura 26: Espectro de IV do Julocrotina (17)

No espectro de RMN- ^1H (Figura 27) os hidrogênios referentes a porção (S)-2-metilbutil butanóila (28) aparecem como um tripleto em 0,93 ppm hidrogênio 12, um dubleto em 1,65 ppm hidrogênio 13, dois multipletos em 1,46 e 1,68 ppm referente aos hidrogênios 11' e 11 e um multipletos em 2,22 ppm referente ao hidrogênios 10. Já os hidrogênios 5 e 5' aparecem como um dubleto de um sistema AB em 2,74 ppm pois acoplam somente com um dos hidrogênios 4 do grupo CH_2 e um dubleto em 6,30 ppm referente ao hidrogênio amidico que desaparece com a adição de D_2O .

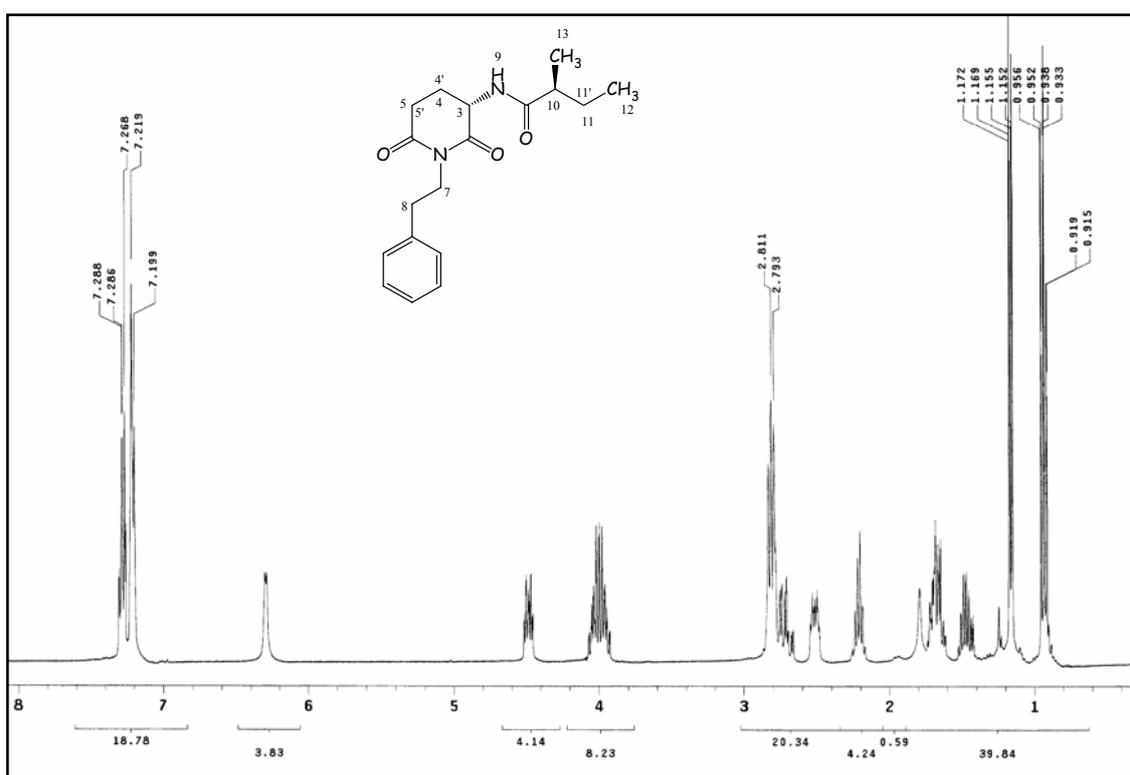


Figura 27: Espectro de ^1H RMN do Julocrotina (17) (CDCl_3)

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 28) mostra os três carbonos referentes as carbonilas em 171,3, 172,1 e 177,1 ppm e os sinais em 12,1 e 17,6 ppm são referentes aos carbonos metílicos.

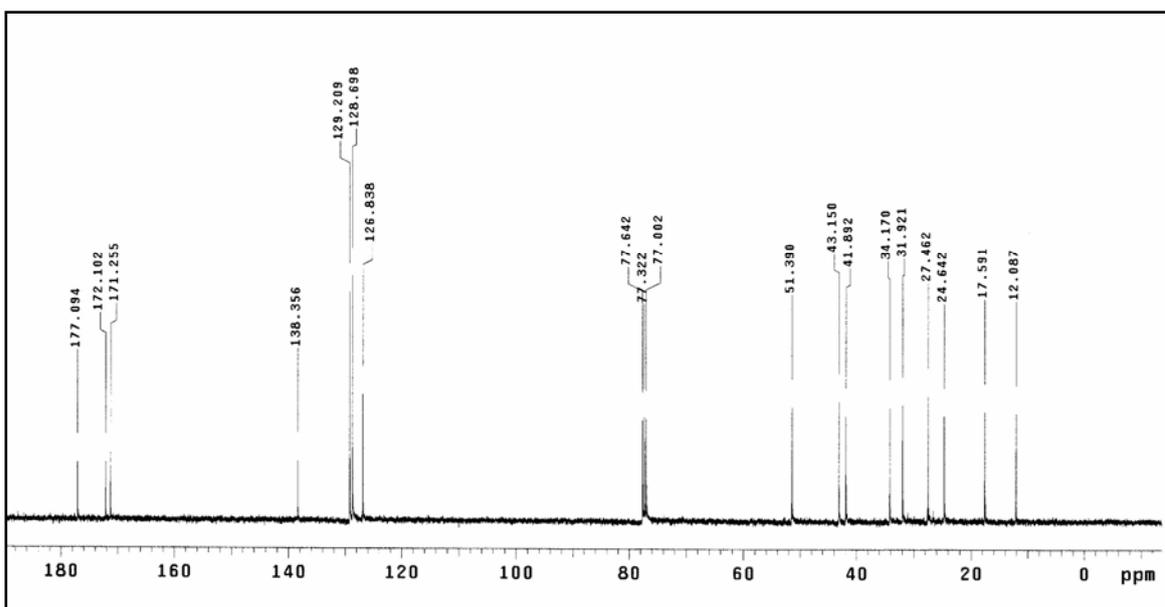


Figura 28: Espectro de ^{13}C RMN do Julocrotina (17) (CDCl_3)

Os dados obtidos pelo procedimento COSY (Figura 29) estão de acordo com a estrutura proposta. Os dados espectrométricos acima mencionados são similares àqueles relatados na literatura.⁴⁰

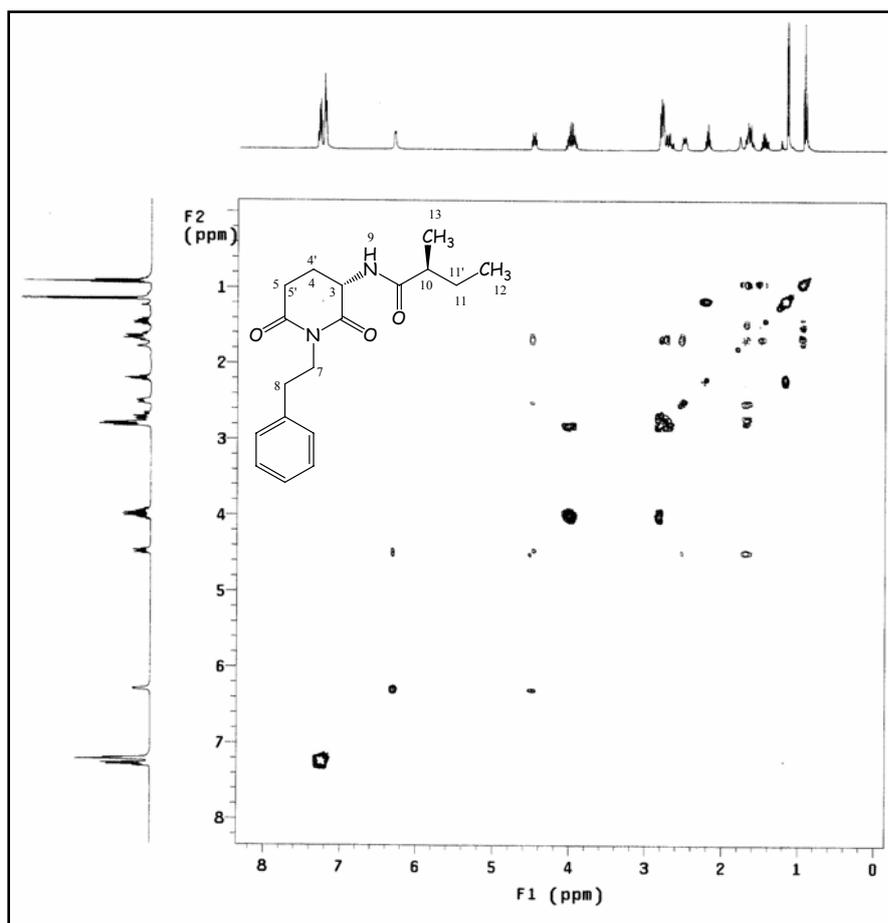


Tabela 3: COSY
Julocrotina (17)

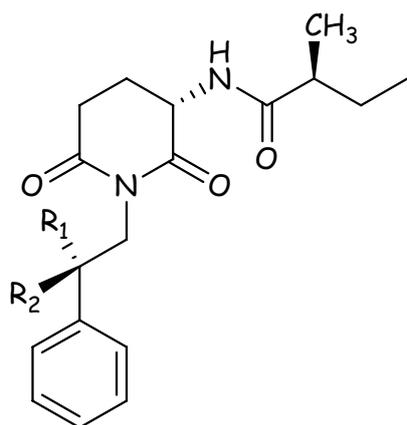
H9	H3
H3	H4 H4'
H4	H4'
H4; H4'	H5
H5'	H5
H8	H7
H10	H13
H11	H11'; H12
H11'	H12

Figura 29: COSY Julocrotina (17).

5. Conclusão e Perspectivas

Neste trabalho foi desenvolvida e aplicada a primeira metodologia de síntese da (\pm) 1-(2-Feniletil)-3-(dimetilamino)piperidina-2,6-diona ((\pm)Filantimida (13)), um produto natural isolado do *Phyllanthus sellowianus* (quebra-pedra), cuja estrutura química foi elucidada em 1988. A utilidade desta metodologia pode ser comprovada na preparação de outro alcalóide glutarimídico, a (2S)-2-Metil-N-[(3S)-2,6-dioxo-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]butanamida (-) julocrotina (17). Esta metodologia foi bem eficiente na síntese desses dois produtos naturais com rendimentos totais de 39% e 33% respectivamente.

A certificação desta metodologia será definitiva pela sua aplicação nas sínteses dos alcalóides glutarimídicos: julocrotol (14) isojulocrotol (15), e julocrotona (16), como potenciais moléculas-alvo.



Julocrotol (14) R₁ = H, R₂ = OH
Isojulocrotol (15) R₁ = OH, R₂ = H
Julocrotona (16) R₁ = R₂ = O

Finalmente, seria importante retomar a metodologia alternativa ilustrada no Esquema 21 com intuito de encontrar condições apropriadas na etapa de ciclização do ácido (S)-[2-(Dimetilamino)-4-((2-feniletil)carbamoil)]butanóico (γ -monoamida- α -monoácido (27) na elaboração da Filantimida opticamente ativa.

6. Seção Experimental

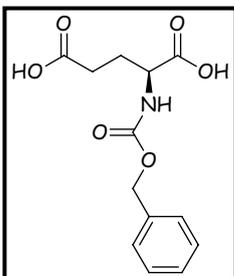
6.1 Material e Métodos

A determinação do ponto de fusão das substâncias sólidas foi realizada em um aparelho Microquímica MQPF-301. Os espectros de Infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr, em espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR 1600, com sistema de registro computadorizado na região de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} . Os espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C foram obtidos em aparelhos de RMN Bruker AW-200F (200 MHz e 50,3 MHz) ou Varian AS-400 (400 MHz e 100 MHz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os resultados de análise elementar encontram-se dentro da faixa de $\pm 0,4\%$ em relação aos valores teóricos, tendo sido determinado em um instrumento Carlo Erba EA 1110. As medidas da rotação específica foram realizadas num polarímetro Perkin Elmer 343. As hidrogenações foram realizadas em um Hidrogenador Paar

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CDD), utilizando sílica gel F₂₅₄ Merck como adsorvente e para a purificação dos compostos através de colunas cromatográficas, utilizou-se sílica gel 60 Merck (230-400 mesh). Todos os solventes e reagentes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Mallinckrodt, Nuclear) e utilizados sem prévia purificação.

6.2 Procedimento Para as Reações

Ácido (S)-2-(Benziloxicarbonilamino)pentanodióico (19)



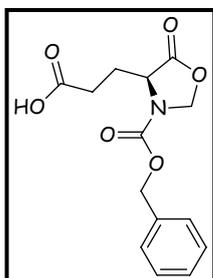
A uma solução de ácido L-glutâmico (11,8 g, 80 mmol) em 20 mL de NaOH (4 M) a 0 °C e sob agitação mecânica (600 RPM), foram adicionados gota a gota simultaneamente 20 mL de NaOH (4 M) e clorofornato de benzila (CBZ-Cl) (11,7 mL, 82 mmol), durante 30 min. Após a adição, a mistura foi

deixada sob agitação mecânica por mais 6 horas a temperatura ambiente e extraída com éter etílico (3 x 30 mL). A fase aquosa foi acidificada com HCl (3 M), até pH \approx 3 e extraída com CH₂Cl₂ (4 x 30 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada, fornecendo um sólido branco.

Rendimento: 94%

PF= 119-120 °C (lit. ⁷⁴ 119-120 °C, 95%)

Ácido (S)-3-[(3-Benziloxicarbonil)-5-oxooxazolidin-4-il]propanóico (20)



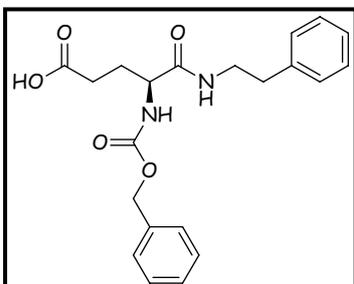
Uma suspensão de **19** (3,0 g, 10,7 mmol), paraformaldeído (0,48 g, 16 mmol) e *p*-TsOH.H₂O (10 mg) em benzeno (40 ml) foi refluxada durante 3 horas (reação acompanhada por CCD, 40/60, acetato de etila/hexano), utilizando o sistema Dean-stark para remoção de água. O solvente foi evaporado e a mistura resultante foi neutralizada com K₂CO₃ aquoso (0,5 M) e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3 x 40 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 30 mL), seca em MgSO₄, filtrada e evaporada. O óleo resultante foi cromatografado em sílica (4 x 15 cm) utilizando 2% clorofórmio/metanol como eluente, fornecendo um óleo viscoso incolor.

Rendimento: 96% (Lit⁶⁶ 88 – 94%)

IV (KBr): $\nu = 3300 - 2800, 1800, 1740, 1510, 1470, 1405, 1120 \text{ cm}^{-1}$.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,10\text{-}2,30$ (m; 2H), 2,44 (m; 2H), 4,36 (m; 1H), 5,07 (s; 2H), 5,15 (d; J = 6,0; 1H), 5,48 (br; 1H) 7,40 (m; 5H), 9,90 (br; 1H).

Ácido (S)-4-(Benziloxicarbonilamino)-4-(((2-feniletil)carbamoil)] butanóico (21)



A uma solução em agitação de **20** (2,05 g, 6,97 mmol) em MeOH (25 mL), sob argônio, foi adicionado 2-fenitilamina (4,21 g, 34,8 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 18 horas (reação acompanhada por CCD, 70/30, acetato de etila/hexano). O solvente foi evaporado e o resíduo foi suspenso em água (20 mL) e acidificado até pH \approx 2, com HCl (3 M). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL) e a fase orgânica foi lavada com água (2 x 20 mL) e brine (1 x 30 mL), seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada fornecendo um sólido branco. O sólido foi cromatografado em sílica (4 x 20 cm) utilizando 2% THF/diclorometano, e o produto recristalizado em clorofórmio/hexano fornecendo um sólido branco amorfo.

Rendimento: 90%

PF: 121-122 °C

IV (KBr): ν = 3350 - 3200, 1728, 1701, 1641, 1539, 1442, 1266, 1171 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,93 (m; 1H), 2,02 (m; 1H), 2,33 (m; 1H), 2,41 (m; 1H), 2,77 (t; 2H, J = 6,8), 3,48 (m; 2H), 4,30 (ddd; J = 7,2; 7,2; 8,0; 1H), 5,06 (s; 2H), 5,94 (d; J = 8,8; 1H) 6,85 (s; 1H), 7,25 (m; 10H).

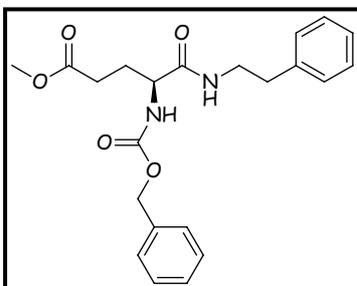
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 28,0; 29,9; 35,7; 41,0; 54,1; 67,6; 126,7; 128,2; 128,5; 128,8; 129,0; 136,1; 138,8; 156,8; 171,7; 176,3.

CHN = C₂₁H₂₄N₂O₅ Teor. = C(65.61%) H(6.29%) N(7.29%)

Exp. = C(65,73%) H(6,21%) N(7,34%)

EIMS M/z = 384 (M⁺, 10%), 105 (98), 92 (84), 84 (100).

(S) 4-(Benziloxicarbonilamino)-4-[(2-feniletil)carbamoil]butanoato de metila (22)



A uma solução em agitação de **21** (1,04 g, 2,7 mmol) em metanol seco (20 mL) sob argônio, foi adicionado cloreto de tionila (0,42 g, 2,7 mmol) gota a gota e a mistura mantida sob as mesmas condições por 3 horas (reação acompanhada por CCD, 50/50, acetato de etila/hexano). O solvente foi evaporado, o bruto

dissolvido em diclorometano (20 mL) e a solução resultante foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 20 mL) e com brine (30 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada fornecendo um sólido que foi recristalizado em clorofórmio/hexano, resultando um sólido branco amorfo.

Rendimento: 84%

PF = 124-125 °C.

IV (KBr): ν = 3293, 2953, 1732, 1692, 1648, 1534, 1444, 1253 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,93 (m; 1H), 2,05 (m; 1H), 2,28 (m; J = 6,8; 7,2; 1H), 2,42 (m, 1H), 2,79 (t J = 6,8; 2H), 3,45 (m; 2H), 3,64 (s; 3H), 4,18 (ddd, J = 6,8; 6,8; 7,4; 1H), 5,06 (s; 2H), 5,75 (d; J = 8,8; 1H), 6,40 (s; 1H), 7,28 (m; 10H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 28,2; 30,3; 35,8; 40,9; 52,1; 54,4; 67,3; 126,7; 128,3; 128,5; 128,8; 128,9; 129,0; 136,4; 138,8; 156,5; 171,2; 174,0.

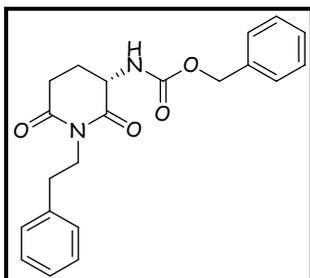
CHN = C₂₂H₂₆N₂O₅ Teor. = C(66.32%) H(6.58%) N(7.03%)

Exp. = C(66,41%) H(6,56%) N(7,06%)

EIMS M/z = 398 (M⁺, 17%), 105 (90), 92 (85), 84 (100).

[α]_D²⁰ = - 10,79 (c 1,002, CHCl₃)

3-(Benziloxicarbonil)amino-1-(2-feniletil)piperidina-2,6-diona (23)



Uma mistura de **22** (1 g, 2,5 mmol), *p*-TsOH.H₂O (0,24 g, 1,25 mmol) em tolueno (20 mL), sob argônio, foi refluxada durante 8 horas (reação foi acompanhada por CCD, 98/2, CH₂Cl₂/THF). O solvente foi evaporado e o bruto foi solubilizado em éter etílico e a solução resultante foi lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada, o solvente removido a vácuo e o sólido bruto obtido foi cromatografado em sílica (4 x 25 cm) e eluída com diclorometano e a seguir com uma mistura de 30% metanol em diclorometano fornecendo um sólido que foi recristalizado em clorofórmio/hexano, resultando cristais brancos na forma de agulha.

Rendimento: 64%

PF = 122-123 °C

IV (KBr): ν = 3029, 2954, 1686, 1546, 1425, 1303, 1008 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,75 (dq; J = 4,8; 13,2; 1H), 2,48 (m; 1H), 2,66 (m; 1H), 2,83 (m; 3H), 4,02 (m; 2H), 4,27 (m 1H), 5,15 (s; 2H), 5,64 (br; 1H), 7,20(m; 10H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 25,5; 32,1; 35,4; 41,4; 52,6; 69,3; 126,3; 128,1; 128,2; 128,4; 128,5; 128,9; 136,0; 138,9; 158,5; 171,4; 172,9.

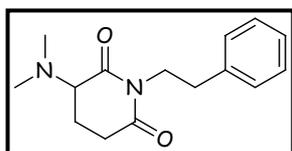
CHN = C₂₁H₂₂N₂O₄ Teor. = C(68,84%) H(6,05%) N(7,65%)

Exp. = C(68,92%) H(6,18%) N(7,68%)

EIMS M/z = 366 (M⁺, 10%), 105 (100), 91 (95), 84 (80).

[α]_D²⁰ = - 30,57 (c = 1,12, CHCl₃).

(±) 1-(2-Feniletil)-3-(*N,N*-dimetilamino)piperidina-2,6-diona (13)



Uma suspensão de **23** (100 mg, 0,272 mmol), 10% Pd/C (15 mg) em metanol (10 mL) foi submetido à hidrogenação catalítica (40 psi) a temperatura ambiente, durante 4h (acompanhada por CCD, 98/2, CH₂Cl₂/THF) e então foi adicionado formaldeído (aq) 37 % (0,5 mL, 6 mmol) e a mistura resultante deixada sob as mesmas condições por 8h (acompanhada por CCD, 98/2, CH₂Cl₂/THF). A suspensão foi filtrada sobre uma cama de celite e a solução foi evaporada. O resíduo oleoso obtido foi cromatografado em alumina neutra (4 x 15 cm) usando clorofórmio como eluente, obtendo o produto como um óleo incolor viscoso.

Rendimento: 89%

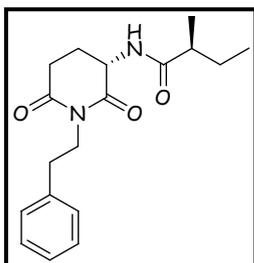
IV (KBr): $\nu = 3387, 2959, 1733, 1687, 1501, 1460, 1352, 1259, 1141 \text{ cm}^{-1}$.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,82$ (m; 2H), 2,25 (s; 6H), 2,42 (m; 1H), 2,67 (m; 1H), 2,72 (t; J = 7,8; 2H), 3,10 (t; J = 6,0; 1H), 3,85 (m; 2H), 7,15(m; 5H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20,7; 31,3; 34,2; 41,1; 42,0; 65,1; 126,3; 128,5; 129,2; 138,9; 171,9; 172,3$.

EIMS M/z = 260 (M⁺, 18%), 105 (74), 84 (100), 44(60).

(2S)-2-Metil-N-[(3S)-2,6-dioxo-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]butanamida (17)



Uma suspensão de **23** (367,16 mg, 1 mmol), 10% Pd/C (40 mg) em metanol (10 mL) foi submetido à hidrogenação catalítica (40 psi) a temperatura ambiente, durante 4 horas (acompanhada por CCD, 98/2, CH₂Cl₂/THF) e a mistura reacional foi filtrada em celite e o solvente evaporado. O sólido resultante foi dissolvido em 10 mL de diclorometano

seco e a solução resultante foi resfriada a 0°C e DCC (25 mg, 1,2 mmol) foi adicionado e em seguida o ácido **28** (12,2 mg, 1,2 mmol) foi adicionado gota a gota. Após, adição o banho foi retirado e a reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 3 horas (acompanhada por CCD). O solvente foi evaporado e éter etílico (20 mL) foi adicionado, o precipitado foi filtrado e o solvente removido a vácuo. O resíduo sólido resultante foi cromatografado em sílica (3 x 20 cm) e eluído com diclorometano / THF na proporção 98/2, fornecendo um sólido branco que foi recristalizado em éter/hexano.

Rendimento: 75%

PF = 105 -106 °C (Lit⁷⁴. 108-109 °C)

IV (KBr): ν = 3279, 2965, 1730, 1687, 1644, 1545, 1456cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (t; J = 7,4; 3H), 1,65 (d; J = 6,8; 3H), 1,46 (m; 1H), 1,68 (m; 3H), 2,22 (m; 1H), 2,50 (m; 1H), 2,74 (dubleto de um sistema AB; J² = 5,2; J³ = 13,2), 2,80 (t; J = 7,6; 2H), 4,00(m; 2H), 4,49 (ddd; J = 5,2; 5,2; 13,2; 1H), 6,30 (d; J = 5,2; 1H), 7,25 (m; 5H).

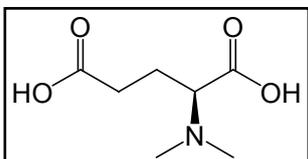
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 12,1; 17,6; 24,6; 27,5; 31,9; 34,2; 41,9; 43,2; 51,4; 126,8; 128,7; 129,2; 138,4; 171,3; 172,1; 177,1.

CHN = C₂₁H₂₂N₂O₄ Teor = C(68,33%) H(7,65%) N(8,85%)

Exp = C(68,69%) H(7,33%) N(8,89%)

[α]_D²⁰ = - 46,59 (c = 0,88; MeOH). (Ref⁷⁵. [α]_D = - 50,0 MeOH).

Ácido (S)-2-(dimetilamino)pentanóico (25)



Uma suspensão de ácido L-glutâmico (12 g, 81,6 mmol), formaldeído 37% (24 mL, 288 mmol) e 10% Pd/C (5 g) em água (300mL) foi colocada em um hidrogenador Paar a uma pressão de H₂ de 44 psi por 12 horas. A mistura reacional foi filtrada em uma cama de celite e o sólido obtido foi lavado com água fervente (150 mL). Após evaporação da água, o sólido branco obtido foi dissolvido em 50 mL 50% EtOH/H₂O a quente e depois da adição de 50 mL de acetona, a solução resultante foi deixada no freezer por dois dias. O sólido branco precipitado foi coletado por filtração em um funil de büchner e seco na estufa (100°C) por três horas.

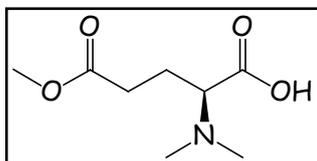
Rendimento: 12,03 g, 84%

PF = 196 - 197 °C

[α]_D²⁰ = + 40° (c 1, H₂O, 25 °C)

[Lit⁷⁰ 192 °C, 99%, +40,3° (c 3,7; H₂O, 16 °C)]

Ácido (S)-4-(metoxicarbonil)-2-(dimetilamino)butanóico (26)



A uma suspensão de *N-N*-dimetilglutâmico (**25**) (5,45 g, 31,15 mmol), resfriada a -5°C e sob agitação, em metanol anidro (150 mL) foi adicionado gota a gota cloreto de tionila (5,2 mL, 70 mmol) durante 20 minutos. Após meia hora o banho foi retirado e a reação foi deixada a temperatura ambiente por duas horas sob agitação. O metanol e o excesso de cloreto de tionila foram evaporados e após sucessivos tratamentos do sólido obtido com adição e evaporação do metanol (2 x 50 mL) e do CHCl_3 (2 x 30 mL), forneceu o produto como um sólido branco.

Rendimento: 7,08 g, 95%

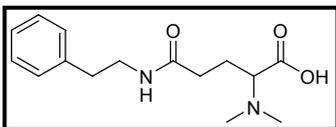
PF = 192 - 193 $^{\circ}\text{C}$

IV (KBr): ν = 1742, 1687 cm^{-1} .

^1H RMN (200 MHz, D_2O): δ : = 2,29 (m; 2H), 2,64 (m; 2H), 2,95 (s; 6H), 3,70 (s; 3H), 4,08 (m; 1H).

^{13}C RMN (50 MHz, D_2O): δ = 22,76; 30,97; 41,53; 43,83; 53,75; 67,54; 171,11; 175,50.

Ácido (S)-2-(Dimetilamino)-4-[(2-feniletil)carbamoil]butanóico (27)



Uma mistura de **26** (567 mg, 3 mmol), feniletilamina (0,42 mL, 3,3 mmol) e trietilamina (0,42 mL, 3 mmol) sob argônio, foi aquecida durante 6 horas a 150 °C, resultando em um óleo castanho escuro. O óleo foi solubilizado a quente em uma solução de metanol / acetato de etila (1:10) e o produto precipitou como um sólido branco, após resfriamento da solução a temperatura ambiente. O sólido foi separado por filtração, lavado com acetato de etila gelado e seco no “dry oven”.

Rendimento: 66%

PF = 188 °C (dec)

IV (KBr): ν = 3320, 3281, 2950, 1631, 1600, 1453, 1357 cm^{-1} .

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ = 1,81 (m; 2H), 2,19 (dd; J = 7,2; 6,8; 2H), 2,50 (s; 6H), 2,70 (t; J = 7,6; 2H), 3,12 (dd; J = 5,6; 6,0; 1H), 3,26 (dt; J = 6,4; 7,6; 2H), 7,19 (m; 3H), 7,28 (m; 2H), 8,08 (t; J = 5,4; 1H).

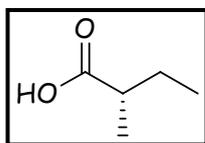
¹³C RMN (100 MHz, DMSO): δ = 28,7; 37,1; 40,4; 45,5; 46,2; 74,4; 131,5; 133,7; 134,1; 144,8; 174,4; 177,0.

CHN = C₁₅H₂₂N₂O₃ · ¾H₂O Teor. = C(61,17%) H(8,06%) N(9,61%)

Exp. = C(60,97%) H(8,01%) N(9,93%)

[α]_D²⁰ = +7 (c 1; MeOH).

(S)-2-metilbutil butanóico (28)



A uma solução de (S)-2-metilbutanol (207 mmol) em acetona (140 ml) sob agitação e a 0°C, foi adicionada lentamente uma solução do reagente de Jones (CrO₃/8M H₂SO₄) (2,69 M, 77 mL, 296 mmol), durante 1h. A mistura foi deixada por mais 2h em agitação a temperatura ambiente. Após foi adicionado 3 mL de 2-propanol e o pH ajustado a aproximadamente 2. A solução resultante foi concentrada a vácuo, 25 mL de água foi adicionada e o composto foi extraído com éter (3 x 35 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 30 mL) e com brine (1 x 30mL), seca em MgSO₄ e filtrada. O composto foi purificado por destilação Kugelrohr (200°C, 1 atm).

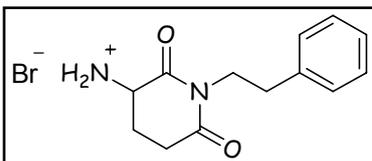
Rendimento: 85%

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,88 (t; J = 7,4; 3H), 1,10 (d; J = 7,2; 3H), 1,47(m; 1H), 1,67(m; 1H), 2,34 (sex; J = 7,0;1H), 11,86 (s; 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 18,2; 14,6; 29,4; 41,3; 185,3.

[α]_D²⁰ = +19,0 (c = 1; CHCl₃). (Lit. ⁷³[α]_D²⁰ = + 19,8 (c = 1,15; CHCl₃).

Brometo de 1-(2-feniletil)-3-aminopiperidina-2,6-diona (24)



Em um balão foi colocado o composto **23** (100 mg, 0,272 mmol), sob argônio e adicionado 0,4 ml de HBr/Ácido Acético (30%), resultando em uma solução laranja. A reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por duas horas e em seguida foram adicionados 2 ml de éter seco e o precipitado obtido foi coletado por filtração como um sólido bege. O precipitado foi macerado em éter anidro, filtrado e seco (dry oven, 48h).

Rendimento: 18% (Lit.⁷⁶ 96%)

PF = 155 – 156 °C

$[\alpha]_D^{25} = -37,5$ (c = 1; H₂O). (Lit.⁷⁵ -61°, c = 2; MeOH)

IV (KBr): $\nu = 3105-2965, 2870-2230, 1725, 1670, 1508, 1465 \text{ cm}^{-1}$.

¹H RMN (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,94$ (m; 1H), $2,18$ (m; 1H), $2,65$ (s; 4H), $3,82$ (m; 2H), $4,13$ (dd; J = 4,8; 4,8;1H), $7,17$ (m; 5 H, ArH).

¹³C RMN (100 MHz, D₂O): $\delta = 21,29; 30,45; 32,96; 41,72; 50,42; 126,88; 128,81; 129,21; 138,65; 170,05; 173,49$

CHN = C₁₃H₁₇BrN₂O₂ Teor.= C(49,85%) H(5,47%) N(8,94%)

Exp. = C(49,83%) H(5,61%) N(8,91%)

7. Bibliografia

1. Michalska, D.; Morzyk, B.; Bienko, D. C.; Wojciechowski, W. Glutarimide: a carrier transporting drug through cell membranes. *Medical Hypotheses*, **2000**, 54(3), 472 - 474.
2. Whiffen, A. J.; Bohonos, N.; Emerson, R. L., The Production of an Antifungal Antibiotic by *Streptomyces griseus*. *Journal of Bacteriology*, **1946**, 52(5), 610 - 611.
3. Johnson, F.; Starkovsky, N. A.; Paton, A. C.; Carlson, A. A. The total synthesis of cycloheximide. *Journal of the American Chemical Society*, **1966**, 88(1), 149 - 59.
4. Bottger, E. C.; Blonar, M. A.; Flavell, R. A. Cyclohexamide, an inhibitor of protein synthesis, gamma-interferon induced expression of class-II messenger-RNA in macrophage cell line. *Immunogenetics*, **1988**, 28, 215 – 220.
5. Grollman, A. P. Structural basis for inhibition of protein synthesis by emetine and cycloheximide based on an analogy between ipecac alkaloids and glutarimide antibiotics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1966**, 56(6), 1867 - 74.
6. Osada, H.; Sonoda, T.; Kusakabe, H.; Isono, K. Epiderstatin, a new inhibitor of the mitogenic activity induced by epidermal growth factor. I. Taxonomy, fermentation, isolation and characterization. *Journal of Antibiotics*, **1989**, 42(11), 1599 - 606.
7. Matsuda, F.; Kawasaki, M.; Terashima, S. Efficient synthesis and antitumor activity of an enantiomeric pair of the sesbanimide AB-ring systems. *Tetrahedron Letters*, **1985**, 26(38), 4639 - 42.
8. Horton, J.; Knuiman, M.; Keller, A. M.; Vogel, H.; Galé, K. E.; Hahn, R. G.; Rosenbluth, R. J.; Tormey, D. C. Combination hormone therapy for metastatic breast cancer. An ECOG study of megestrol and aminoglutethimide. *Cancer* **1987**, 60(9), 2137 - 40.
9. Burzynski, S. R.; Loo, T. L.; Ho, D. H.; Rao, .P N.; Biological active peptides in human urine: III. Inhibitors of the growth of human leukemia, osteosarcoma, and HeLa cells. *Physiological Chemistry and Physics*, **1976**, 8(1), 13 - 22.

-
10. Volpp, G. P.; Douchis, H. Glutarimide antibiotics. Analogs of streptimidone. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1971**, 14(3), 241 - 242.
 11. Hess, S.; Akermann, M. A.; Wnendt, S.; Zwingenberger, K.; Eger, K. Synthesis and immunological activity of water-soluble thalidomide prodrugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2001**, 9(5), 1279 - 1291.
 12. Lima, L. M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. O renascimento de um fármaco: talidomida. *Química. Nova*, **2001**, 24 (5), 683 - 688.
 13. Raje, N.; Anderson, K. Thalidomide--a revival story. *The New England journal of medicine*, **1999**, 341(21), 1606 - 1609.
 14. McBride, W. G.: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, **1961**, 2, 1358.
 15. Lenz, W.: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **1962**, 1, 271 - 272.
 16. Cheymol J. The thalidomide drama, *Rev. Assoc. Med. Bras.*, **1965**, 11(4), 123 - 134.
 17. Bessis, D.; Guillot, B.; Monpoint, S.; Dandurand, M.; Guilhou, J. J. Thalidomide for systemic lupus erythematosus. *Lancet*, **1992**, 339, 549 - 50.
 18. Eriksson, T.; Bjorkman, S.; Roth, B.; Fyge, A.; Hoglund, P. Enantiomers of thalidomide: blood distribution and the influence of serum albumin on chiral inversion and hydrolysis. *Chirality*, **1998**, 10(3), 223 - 8.
 19. Badger, A. M.; Adams, J. L. New treatments for arthritis. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, **1998**, 33, 203 - 212.
 20. Sartor, R. B. New Therapeutic Approaches to Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine* **2000**, 342:1664 - 1666.
 21. Folkman, J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent?. *Journal of the National Cancer Institute*, **1990**, 82(1), 4 - 6.
 22. James, J. S. Thalidomide for wasting syndrome: progress toward compromise. *AIDS treatment news*, **1995**, 234, 1 - 3.
 23. Rojas, M.; Olivier, M.; Gros, P.; Barrera, L. F.; Garcia, L. F. TNF-alpha and IL-10 modulate the induction of apoptosis by virulent Mycobacterium tuberculosis in murine macrophages. *Journal of immunology*, **1999**, 162(10), 6122 - 6131.
 24. De, A. U.; Pal, D. Possible antineoplastic agents I. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1975**, 64(2), 262 - 266.

-
25. Laycock, G. M.; Shulman, A. Partial agonists in the central nervous system. *Nature*, **1963**, 200, 849 - 851.
 26. Nicholson, G. M.; Spence, I.; Johnston, G. A. R. Effects of a depressant/convulsant pair of glutarimides on neuronal activity in the isolated spinal cord of the immature rat. *Neuropharmacology*, **1985**, 24(6), 461 - 464.
 27. Riblet, L. A.; Taylor, D. P.; Eison, M. S.; Stanton, H. C. Pharmacology and neurochemistry of buspirone. *The Journal of clinical psychiatry*, **1982**, 43, 11 - 18.
 28. Zawadowski, T.; Kossakowski, J.; Rump, S.; Jakowicz, I.; Plaznik, A. Synthesis and anxiolytic activity of N-substituted cyclic imides N-[4-(4-aryl)-1-piperazinyl]alkyl]-5,7-dioxabicyclo[2.2.2]octane-2, 3-dicarboximide. *Acta poloniae pharmaceutica*, **1995**, 52(1), 43 - 46.
 29. Goehring, R. R.; Greenwood, T. D.; Nwokogu, G. C.; Pisipati, J. S.; Rogers, T. G.; Wolfe, J. F. Synthesis and anticonvulsant activity of 2-benzylglutarimides. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1990**, 33(3), 926 - 931.
 30. Wilder, B. J.; Seizure disorder-A Pharmacological Approach to treatment. *Ravan Press, N.Y.*, **1985**, 23 - 27.
 31. Park, M.; Lee, J.; Choi, J. Synthesis and anticonvulsant evaluation of a series of (R)- and (S)-N-Cbz- α -aminoglutarimide and succinimide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1996**, 6(12), 1297 - 1302.
 32. Borenstein, M. R.; Doukas, P. H. Anticonvulsant activity of indanylspirosuccinimide Mannich bases. *Journal of pharmaceutical sciences*, **1987**, 76(4), 300 - 302.
 33. Lee, J.; Choi, J.; Park, M. Synthesis and anticonvulsant evaluation of a series of N-Cbz- α -aminoglutarimides. *Archives of Pharmacal Research*, **1996**, 19(3), 248 - 250.
 34. Suarez, A. I.; Blanco, Z.; Delle, M. F.; Compagnone, R. S.; Arvelo, F. Three new glutarimide alkaloids from Croton cuneatus. *Natural Product Research*, **2004**, 18(5), 421 - 426.
 35. Tempesta, M. S.; Corley, D. G.; Beutler, J. A.; Metral, C. J.; Yunes, R. A.; Giacomozzi, C. A.; Calixto, J. B. Phyllanthimide, a new alkaloid from Phyllanthus sellowianus. *Journal of natural products*, **1988**, 51(3), 617 - 618.
 36. Calixto, J. B.; Yunes, R. A.; Neto, A. S.; Valle, R. M.; Rae, G. A.

-
- Antispasmodic effects of an alkaloid extracted from Phyllanthus sellowianus: a comparative study with papaverine. *Brazilian journal of medical and biological research* **1984**, 17(3-4), 313 - 321.
37. Suárez, A., I.; Blanco, Z.; Franco D. M.; Compagnon, R. S.; Arvelo, F.; Bookman, M. M. S.; Zapata, V. Anti-inflammatory activity of *Croton cuneatus* aqueous extract. *Journal of Ethnopharmacology*, **2006**, 105, 95 - 101.
38. Webster, G.; Berry, P. Flora of the Venezuelan Guyana. *Missouri Botanical Garden Press, USA.* **1999**, 5, 117.
39. Cuong, N. M.; Sung, T. V.; Ahn, Byung-Zun. Cytotoxic compounds from *Croton cascarilloides*. *Saengyak Hakhoechi*, **2002**, 33(3), 207 - 210.
40. Aboagye, F. A.; Sam, G. H.; Massiot, G.; Lavaud, C. Julocrotine, a glutarimide alkaloid from *Croton membranaceus*. *Fitoterapia*. **2000**, 71, 461 - 462.
41. Stuart, K. L.; McNeill, D.; Kutney, J. P.; Eigendorf, G.; Klein, F. K. Isolation and synthesis of glutamine and glutarimide derivatives from *Croton humilis*. *Tetrahedron*. **1973**, 29, 4071 - 4075.
42. Hoey, G. B.; Chas. T. L., The Reaction of Succinic and Glutaric Acid with Amines. *Journal of the American Chemical Society*, **1951**, 4473 – 4474.
43. Donald, D.; Phillips, M. A.; Acitelli, J. M. Actidione. I. The Synthesis of the Glutarimide Moiety. *Journal of the American Chemical Society*, **1957**, 3517 – 3519
44. Knabe, J.; Reischig, D. 2,6-Piperidinediones, I. Synthesis of the racemates and the enantiomers of 3,3-disubstituted 2,6-piperidinediones. *Archiv der Pharmazie*, **1984**, 317(4), 353 - 362.
45. Crockett, G. C.; Swanson, B. J.; Anderson, D. R.; Koch, T. H. A preferred method for imide preparation. *Synthetic Communications*, **1981**, 11(6), 447 - 454.
46. Bach, T.; Bergmann, H.; Brummerhop, H.; Lewis, W.; Harms, K. The [2+2]-photocycloaddition of aromatic aldehydes and ketones to 3,4-dihydro-2-pyridones: regioselectivity, diastereoselectivity, and reductive ring opening of the product oxetanes. *Chemistry-A European Journal* **2001**, 7(20), 4512 - 4521
47. Rani, B. R.; Cui, Cheng-Bini.; Ubukata, M.; Osada, H. Thiazoline analogs of epiderstatin, new inhibitors of cell cycle of tsFT-210 cells. *Journal of*

-
- Antibiotics* **1995**, 48(10), 1179 - 1181
48. Seijas, J. A.; Vazquez-Tato, M. P.; Alvarez-de-Gabriel, C. *International Electronic Conferences on Synthetic Organic Chemistry*, 5th, 6th, Sept. 1-30, 2001 and 2002 [and] 7th, 8th, Nov. 1-30, 2003 and 2004, **2004**, 1881 - 1883.
49. Needles, H. L.; Whitfield, R. E. Free-radical chemistry of peptide bonds. II. Conversion of lactams to imides. *Journal of Organic Chemistry*. **1966**, 31(1), 341 - 342.
50. Arthur, R.; Doumaux, J. E.; McKeon, D. J. T. Metal ion-catalyzed peroxide oxidation of organic substrates. Selective synthesis of imides. *Journal of the American Chemical Society*, **1969**, 91(14), 3992 - 3993;
51. Taherpour, A. A.; Mansuri, H. R. Fast oxidation of lactams to cyclic imides using microwave irradiation. *Turkish Journal of Chemistry*, **2005**, 29, 317 - 320.
52. Hijji, Y. M.; Benjamin, E. Microwave-assisted efficient conversion of anhydrides to cyclic imides and N-methoxy imides. International Electronic Conferences on Synthetic Organic Chemistry, 5th, 6th, Sept. 1-30, 2001 and 2002 [and] 7th, 8th, Nov. 1-30, 2003 and 2004, **2004**, 1084 - 1091
53. Stiz, D. S.; Souza, M. M.; Golin, V.; Neto, R. A.; Correa, R.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A.; Cechinel, F. V. Antinociceptive properties of N-aryl-glutaramic acids and N-aryl-glutarimides. *Pharmazie* **2000**, 55(12), 942 - 944.
54. Polonski, T. Circular dichroism spectra and molecular geometry of six-membered ring anhydrides and imides. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1:Organic and Bio-Organic Chemistry*, **1988**, (3), 639 - 648.
55. Pawlowski, M.; Maurin, J. K.; Leniewski, A.; Wojtasiewicz, K.; Czarnocki, Z. The Thorpe-Ingold effect in glutarimide derivatives. Part II. *Heterocycles*, **2005**, 65, 9 - 22.
56. Ducrot, P.; Thal, C. A short diastereoselective synthesis of 1-aminoindolo-[2,3-a]quinolizidines via an N-acyliminium ion cyclization. *Tetrahedron Letters*. **1999**, 40(51), 9037 - 9040.
57. Flaih, N.; Pham-Huy, C.; Galons, H. An expeditious synthesis of cyclic imides. *Tetrahedron Letters*. **1999**, 40(19), 3697 - 3698.
58. Huang, X.; Luo, X.; Roupioz, Y.; Keillor, J. W. Controlled Regioselective

-
- Anilide Formation from Aspartic and Glutamic Acid Anhydrides. *Journal of Organic Chemistry*, **1997**, 62(25), 8821 - 8825.
59. Zhu, X.; Giordano, T.; Yu, Qian-Sheng; Holloway, H. W.; Perry, T. A.; Lahiri, D. Thiothalidomides: Novel Isosteric Analogues of Thalidomide with Enhanced TNF- α Inhibitory Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2003**, 46, 5222-5229.
60. Fox, D. J.; Reckless, J.; Warren, S. G.; Grainger, D. J. Design, Synthesis, and Preliminary Pharmacological Evaluation of N-Acyl-3-aminoglutaramides as Broad-Spectrum Chemokine Inhibitors in Vitro and Anti-inflammatory Agents in Vivo. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2002**, 45(2), 360 - 370.
61. Zahn, H.; Foelsche, E. T. J. Formation of α -[(benzyloxycarbonyl)amino]glutaramide from benzyloxycarbonyl-L-glutamine. *Chemische Berichte*, **1969**, 102(6), 2158 - 2159.
62. Hammond, M.; Kaldor, S. W. Preparation of peptidyl-aldehydes as anti-picornaviral agents. Eur. Pat. Appl. **1995**, 28 pp. CODEN: EPXXDW EP 632051 A1 19950104
63. Ben-Ishai, D. Reaction of Acylamino Acids with Paraformaldehyde. *Journal of the American Chemical Society*, **1957**, 21, 5736 - 5738.
64. Itoh, M. Peptides I. Selective protection of α - or side-chain carboxyl groups of aspartic and glutamic acid. A facile synthesis of \pm -aspartyl and α -glutamyl peptides. *Chem Pharm Bull*, **1969**, 17, 1679 - 1686,
65. Bloemhoff, W.; Kerling, K. E. T. Polypeptides. XV. Synthesis of L- and D-homohistidine. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **1975**, 94(8), 182 - 185.
66. Scholtz, J. M.; Bartlett, P. A. A convenient differential protection strategy for functional group manipulation of aspartic and glutamic acids. *Synthesis*, **1989**, (7), 542 - 544.
67. Zhang, Suo-De; Liu, Gang; Xia, Shu-Quan; Wu, Ping; Zhang, Liang. Meshed-Bag Gathered-Bunch" Method for Solid-Phase Synthesis of Small Molecular Diverse Compounds. *Journal of Combinatorial Chemistry*, **2002**, 4(2),131-137.
68. Bowman, R. E.; Stroud, H. H. N-Substituted amino acids. I. A new method of preparation of dimethylamino acids. *Journal of the Chemical Society*, **1950**, 1342 - 1345.

-
69. Hanby, W. E.; Waley, S. G.; Watson, J. Synthetic Polypeptides. Part II. Polyglutamic Acid. *Journal Chemistry Society*, **1950**, 3239.
70. Guttman, St.; Boissonnas, R. A. Synthesis of benzyl N-acetyl-L-seryl-L-tyrosyl-L-seryl-L-methionyl- γ -L-glutamate and related peptides. *Helvetica Chimica Acta*, **1958**, 41 1852 - 1867.
71. Kuznetsov, V. F.; Lough, A. J.; Gusev, D. G. Triple C-H activation of 1,5-bis(di-tert-butylphosphino)-2-(S)-dimethylaminopentane on ruthenium gives a chiral carbene complex. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* (2002), (20), 2432 - 2433.
72. Luzzio, F. A.; Duveau, D. Y.; Lepper, E. R.; Figg, W. D. Synthesis of Racemic cis-5-Hydroxy-3-phthalimidoglutarimide. A Metabolite of Thalidomide Isolated from Human Plasma. *Journal of Organic Chemistry*, **2005**, 70(24), 10117-10120.
73. Tashiro, Takuya; Mori, Kenji. Pheromone synthesis. Part 197. Synthesis of the enantiomers of 2-sec-butyl-4,5-dihydrothiazole and (1R,5S,7R)-3,4-dehydro-exo-brevicomine, pheromone components of the male mouse, *Mus musculus*. *European Journal of Organic Chemistry*, **1999**, 9, 2167 - 2173.
74. Greene, W. T.; Wuts, P. G. Protective Groups in Organic Synthesis. 2 nd New York, John Wiley & Sons, INC. **1991**, pp 309 - 405.
75. Nakano, T.; Djerassi, C.; Corral, R. A.; Orazi, O. O. Structure of julocrotine. *Journal of Organic Chemistry*, **1961**, 26, 1184 - 1191.
76. Shah, J. H.; Preparation and anti-tumor activity of nitrogen substituted thalidomide analogs. PCT int. Appl. **2003**, 76pp. wo 2003014315