

**Luciano Luiz Silva**

**SÍNTESE DE COMPOSTOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS  
CONTENDO A PORÇÃO GLUTARIMIDA COMO NÚCLEO  
BÁSICO**

**Florianópolis**

**2011**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Luciano Luiz Silva**

**SÍNTESE DE COMPOSTOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS  
CONTENDO A PORÇÃO GLUTARIMIDA COMO NÚCLEO  
BÁSICO**

**Tese submetida ao Programa de  
Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Santa  
Catarina como parte dos  
requisitos para a obtenção do  
Grau de Doutorado em Química**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef**

**Florianópolis**

**2011**



**Dedico esse trabalho de Doutorado  
aos meus Pais Floriano e Neusa,  
por tudo o que vocês fizeram por mim.**

## **Agradecimentos**

Aos meus pais Floriano e Neusa, aos meus irmãos Leandro e Eliane, pelo amor e ajuda sempre que necessário.

A minha noiva Suellen por todo o amor, compreensão, carinho e dedicação.

Ao meu Professor, amigo e orientador Antonio Carlos Joussef, por todo o conhecimento passado em todos esses anos de convivência.

A TODOS os amigos do laboratório 302 “LabSOMe”

Aos meus amigos e amigas fora da UFSC;

Aos funcionários da central de análises: Ângelo, Marcelo, Marcilene, Eliane, Marta e Renato pela realização das análises de RMN, IV e CHNS;

A Professora Maria da Graça e seus alunos pelas análises de CG.

Aos Professores e Funcionários da UFSC;

A Professora Ana Angélica Steil e sua aluna Letícia Muraro Pereira Joaquim pelos testes antitumorais;

A CNPq, pela concessão da bolsa de doutorado;

A UFSC e ao curso de Pós-Graduação em Química pela oportunidade e formação.

E a todos que de uma forma direta ou indireta me ajudaram a chegar até aqui.

## RESUMO

Neste trabalho foram desenvolvidas metodologias simples e eficientes visando à síntese de produtos naturais contendo a subestrutura 3-aminoglutarimida.

Uma nova metodologia de preparação da filantimida foi aplicada sem a utilização de protocolos de proteção/desproteção e diferenciação de carbonila a partir do ácido L-glutâmico em rendimento total de 35%, porém com 40% de excesso enantiomérico.

A metodologia de síntese da julocrotina, anteriormente desenvolvida em nosso laboratório, foi modificada na etapa de acilação do grupo amino substituindo o agente ativante DCC pelo DMTMM.

De forma análoga, esta metodologia foi utilizada com sucesso na síntese da julocrotona a qual, sob condições de hidrogenação catalítica controlada leva a formação do julocrotol e/ou da julocrotina. Esta metodologia é eficiente e versátil, pois permite o acesso a três produtos naturais, dependendo das condições utilizadas.

A mesma metodologia foi aplicada, sem sucesso, na síntese das cordiarimidas A e B. Diante deste insucesso, uma nova rota foi utilizada, com sucesso, a qual evita o uso de grupos protetores, o que a torna mais acessível, mais rápida, com economia atômica e de reagentes.

Uma série de derivados glutarimídicos foi preparada utilizando a metodologia desenvolvida por Koomen, e juntamente com os compostos da família das julos e com a filantimida foram testados contra duas linhagens tumorais mantidas em camundongos na forma ascítica: o tumor ascítico de Ehrlich (TAE) e o Sarcoma 180 (S 180). Apenas os compostos glutarimídicos contendo o grupo metileno na posição três do anel apresentaram relevante citotoxicidade.

**Palavras-Chaves: Glutarimida; Filantimida; Julocrotona.**

## ABSTRACT

In this thesis were developed simple and efficient methodologies for the synthesis of 3-aminoglutarimide containing natural products.

A new route for the synthesis of optically pure phyllanthimide was employed without the use of protection/deprotection and carbonyl differentiation protocols from L-glutamic acid in a good overall yield (35%), but with only 40% of enantiomeric excess.

An improvement was done in the methodology for the synthesis of julocrotine, previously developed in our laboratory, by using DMTMM as an activating agent instead of DCC.

Analogously, this methodology was also extended to the synthesis of julocrotone, julocrotol and julocrotine with success. The julocrotone under controlled catalytic hydrogenation led either to julocrotine or julocrotol. This methodology is efficient and versatile due to the fact that it allows access to three natural products.

The same approach was used for the synthesis of cordiarimide A and B, but without any success. A new strategy was designed and applied with success and the main features of this methodology include the use of no protecting groups, inexpensive reagents and high chemical efficiency.

A series of glutarimide derivatives were prepared using the methodology developed by Koomem and together with julocrotone, julocrotine, julocrotol and phyllanthimide were tested *in vitro* against Ehrlich (TAE) and Sarcoma 180 (S 180) tumors and 3-methylene containing glutarimide compounds presented significant cytotoxicity.

**Keywords: Glutarimide, Phyllanthimide, Julocrotone**

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação de fusão da uréia com o ácido glutárico substituído nas posições 2 e 3 .....	11
Esquema 2: Síntese de glutarimidas 31 utilizando o ácido 2-carboximetil-benzóico 30 .....	11
Esquema 3: Síntese de glutarimidas 35 .....	13
Esquema 4: Síntese de uma série de derivados de acetatos contendo a subestrutura <i>N</i> -Cbz-3-aminoglutarimidoxi 39 .....	13
Esquema 5: Síntese de 3-aminoglutarimidas protegidas 43 .....	13
Esquema 6: Síntese do produto natural marinho tricíclico Schulzeine 47 .....	14
Esquema 7: Preparação de 3-glutarimidas 18 via diânion 48.....	14
Esquema 8: Síntese da filantimida racêmica (21) .....	15
Esquema 9: Síntese de glutarimidas 4-substituídas 53 .....	15
Esquema 10: Síntese da 3-benzilidenoglutarimida (55) .....	16
Esquema 11: Síntese do precursor 61 análogo da sesbanimida 5.....	16
Esquema 12: Síntese de uma série de compostos glutarimídicos 4-nucleotídeos 63 .....	17
Esquema 13: Síntese da glutarimida polifuncional 67 .....	17
Esquema 14: Síntese da glutarimida fosfonana (70) .....	17
Esquema 15: Fosforanas 70 e 72 como potenciais precursores de glutarimidas 3-substituídas 73 e 74.....	18
Esquema 16: Síntese da filantimida racêmica (21) .....	22
Esquema 17: Mecanismo de racemização da filantimida (21) .....	22
Esquema 18: Síntese da filantimida (21) opticamente ativa.....	23
Esquema 19: Síntese do ácido <i>N,N</i> -dimetilamino- <i>L</i> -glutâmico (77).....	23
Esquema 20: Síntese da $\gamma$ -2-fenetilamida mono-ácido 79.....	24
Esquema 21: Síntese da ( <i>S</i> )-filantimida (21).....	25
Esquema 22: Síntese da ( <i>R</i> ) e ( <i>S</i> ) filantimida (21) .....	25
Esquema 23: Síntese do monometil-éster 78 e $\gamma$ -2-fenetilamida mono-ácido 79 .....	26
Esquema 24: Síntese da julocrotina (25).....	30
Esquema 25: Rota sintética para obtenção da julocrotona (24), do julocrotol (22) e do isojulocrotol (23).....	33
Esquema 26: Reação de formação da $\alpha$ - mono-amida (81).....	34
Esquema 27: Síntese da glutarimida <i>N</i> -protegida (83).....	34
Esquema 28: Síntese da <i>N</i> -( <i>S</i> )-2-metilbutanoilglutarimida (84) .....	36
Esquema 29: Síntese da julocrotona (24).....	37

Esquema 30: Redução da julocrotona (24) para julocrotol (22) e julocrotina (25) .....	39
Esquema 31: Reação de redução da julocrotona (24) .....	41
Esquema 32: Redução da julocrotona (24) para isojulocrotol (23) .....	42
Esquema 33: Rota sintética da cordiarimida A (26) e cordiarimida B (27) .....	43
Esquema 34: Síntese da <i>N</i> -acetilglutamina (87) .....	43
Esquema 35: Síntese do éster metílico da <i>N</i> -acetilglutamina 88.....	44
Esquema 36: Síntese do <i>N</i> -acetil piroglutamato de metila (90) .....	45
Esquema 37: Síntese da <i>N</i> -acetilglutamina (89) .....	45
Esquema 38: Síntese da cordiarimida A (26).....	46
Esquema 39: Síntese da cordiarimida B (27) .....	47
Esquema 40: Síntese de derivados glutarimídicos .....	51
Esquema 41: Síntese da cloroacetamida (92).....	51
Esquema 42: Síntese do ílideo de fósforo (94) .....	52
Esquema 43: Síntese do 3-fosforanagutarimida (70) .....	52
Esquema 44: Síntese de 3-metilenogutarimidias substituídas (95) .....	53
Esquema 45: Síntese da <i>N</i> -fenetil-3-metilenogutarimida (121) .....	56
Esquema 46: Síntese do sal de fosfônio 119 .....	57
Esquema 47: Síntese da <i>N</i> -fenetil-3-fosforanagutarimida (120).....	57
Esquema 48: Síntese do composto <i>N</i> -fenetil-3-metilenogutarimida (121) .....	58
Esquema 49: Síntese do isojulocrotol (23) com utilização do epóxi (122) .....	68
Esquema 50: Metodologias que serão utilizadas na elaboração de toda uma série de análogos e homólogos glutarimídicos .....	69

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura da glutarimida (1) .....	1
Figura 2: Estrutura da cicloheximida (2).....	2
Figura 3: Estrutura da epiderstatina (3) e acetoxicicloheximida (4).....	3
Figura 4: Estrutura da sesbanimida (5).....	3
Figura 5: Estrutura da streptimidona (6) .....	3
Figura 6: Estrutura da migrastatina (7), iso-migrastatina (8) e lactimidomicina (9) .....	4
Figura 7: Derivados glutarimídicos sintéticos 10 e 11 .....	4
Figura 8: Estrutura da buspirona (12).....	5
Figura 9: Estrutura da aminoglutetimida (13) .....	5
Figura 10: Estrutura da antineoplaston A10 (14). .....	5
Figura 11: Estrutura da 3-galoilamino-L- glutarimida- <i>N</i> -substituída (15).....	6
Figura 12: Estrutura do acilamino-L-glutarimida 16.....	6
Figura 13: Estrutura da talidomida (17) .....	7
Figura 14: Estrutura da 3-benzilglutarimididas e seus <i>N</i> -metil análogos 18.....	8
Figura 15: Estruturas das ( <i>R</i> ) e ( <i>S</i> ) <i>N</i> -Cbz- glutarimididas 19 e <i>N</i> -acetil 208	
Figura 16: Estrutura da filantimida (21).....	9
Figura 17: Estrutura das julos isoladas por Suarez e colaboradores.....	9
Figura 18: Estrutura da cordiarimida A (26) e cordiarimida B (27).....	10
Figura 19: ( <i>S</i> )-filantimida (21) e ( <i>R</i> )-filantimida (21) .....	25
Figura 20: Espectro de RMN de 1H da filantimida parcialmente racêmica (21) .....	27
Figura 21: Espectro de RMN de 1H da filantimida racêmica (21).....	27
Figura 22: Ampliação do RMN de 1H da filantimida parcialmente racemizada e totalmente racemizada .....	28
Figura 23: Espectro de RMN de 13C da filantimida parcialmente racêmica (21).....	29
Figura 24: Espectro de RMN de 1H da julocrotina (25) .....	31
Figura 25: Espectro de RMN de 13C da julocrotina (25).....	32
Figura 26: Espectro de RMN de 1H da glutarimida (83) .....	35
Figura 27: Espectro de RMN de 1H da julocrotona (24) .....	37
Figura 28: Espectro de RMN de 13C da julocrotona (24).....	38
Figura 29: Espectro de RMN de 1H da julocrotol (22) .....	40
Figura 30: Ampliação do espectro de RMN de 1H da julocrotona (24) e julocrotol (22).....	40
Figura 31: Espectro de RMN de 13C da julocrotol (22) .....	41
Figura 32: Espectro de RMN de 1H da cordiarimida A (26) .....	46

Figura 33: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da cordiarimida A (26) .....	47
Figura 34: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da cordiarimida B (27) .....	48
Figura 35: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da cordiarimida B (27).....	49
Figura 36: 3-Fosforana glutarimidas 70 e 72 .....	50
Figura 37: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ das 3-metilenogutarimidas (96)..	53
Figura 38: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ das 3-metilenogutarimidas (96)	54
Figura 39: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da <i>N</i> -fenetil-3-metilenogutarimida (121).....	59
Figura 40: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da <i>N</i> -fenetil-3-metilenogutarimida (132).....	59
Figura 41: Compostos testados contra o tumor de Ehrlich e Sarcoma 180 .....	63

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Tabela 1: Dados reacionais das 3-metilenoglutarimidias substituídas .....	54
Tabela 2: Valores de MTT, células vivas, células mortas e viabilidade celular de células do tumor de Ehrlich e Sarcoma 180 cultivadas com a substância 96 .....	64
Tabela 3: Valores de MTT, células vivas, células mortas e viabilidade celular de células do tumor de Ehrlich e Sarcoma 180 cultivadas com a substância 121 .....	64
Tabela 4: Valores de MTT de células sadias da cavidade peritoneal cultivadas na presença de 300 $\mu$ mol L-1 das substâncias 96 e 121 .....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

- $[\alpha]_D$  – rotação óptica específica;  
 $\Delta$  – aquecimento;  
 $\delta$  – deslocamento químico;  
AcOEt – acetato de etila;  
Ar – aromático;  
Bn – benzila;  
BOC – *N*-tert-butoxicarbonil;  
Cat. – catalisador;  
Cbz – carbobenzilóxi;  
CCD – cromatografia em camada delgada;  
DCC – díciclo-hexilcarbodiimida;  
DCU – díciclo-hexiluréia;  
CDI – 1,1'-carbonyldiimidazol  
DMAP – 4-dimetilaminopiridina;  
DMF – dimetilformamida;  
DMSO – dimetilsulfóxido;  
DMTMM – cloreto de 4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio  
EDCI – 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida cloridrato;  
Et – etil;  
Et<sub>3</sub>N – trietilamina;  
EtOH – etanol;  
HOBT – 1-hidroxibenzotriazol;  
IV – Infravermelho;  
Me – metil;  
MeOH – metanol;  
MTT – Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difeniltetrazólio;  
NHS – *N*-hidroxisuccinimida  
P.f. – ponto de fusão;  
Ph – fenil;  
Py – piridina;  
RMN de <sup>13</sup>C – Ressonância magnética nuclear de carbono;  
RMN de <sup>1</sup>H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio;  
t.a. – temperatura ambiente;  
TEA – trietilamina  
THF – tetraidrofurano;  
*p*-TsOH – ácido *p*-toluenossulfônico.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 Compostos glutarimídicos naturais e sintéticos .....	1
1.2 Métodos sintéticos gerais para construção do anel glutarimídico ....	10
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	19
<b>3. OBJETIVO</b> .....	20
3.1 Objetivo Geral.....	20
3.3 Objetivo Específicos .....	20
<b>4. RESULTADOS e DISCUSSÃO</b> .....	22
4.1 Síntese da filantimida opticamente ativa.....	22
4.2 Otimização na metodologia sintética da julocrotina (25) .....	29
4.3 Síntese de outros produtos naturais glutarimídicos .....	32
4.4 Síntese da cordiarimida A (26) e cordiarimida B (27) .....	42
4.5 Preparação de sistema glutarimídico .....	50
<b>5. TESTES BIOLÓGICOS REALIZADOS</b> .....	60
5.1 Meio de cultura completo .....	60
5.2 Manutenção do tumor .....	60
5.3 Cultivo das células tumorais e tratamento <i>in vivo</i> .....	61
5.4 Determinação da proliferação celular (viabilidade celular total) .....	61
5.5 Determinação do número de células vivas e mortas não aderidas .....	62
5.6 Determinação da adesão celular.....	62
5.2 Análise dos resultados.....	62
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	66
<b>7. PERSPECTIVAS</b> .....	68
<b>8. SEÇÃO EXPERIMENTAL</b> .....	70
8.1. Instrumentação e reagentes .....	70
8.2. Procedimentos experimentais.....	71
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b> .....	96
 <b>APÊNDICE A – Espectros dos compostos sintetizados</b> .....	 104



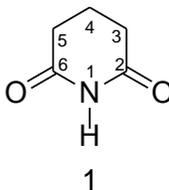
## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Compostos glutarimídicos naturais e sintéticos

Nos últimos anos tem-se verificado um grande avanço científico envolvendo os estudos químicos e farmacológicos de plantas medicinais que visam obter novos compostos com propriedades terapêuticas.<sup>1</sup> Essas substâncias naturais, utilizadas pela população como medicamentos, são de extrema importância, e na sua grande maioria são usadas como modelos para a síntese de novos fármacos empregados hoje na medicina moderna.

A síntese orgânica de compostos bioativos, isolados de plantas, permite a sua obtenção em escala muito maior em relação àqueles isolados de fontes naturais atendendo o apelo atual na preservação da natureza.

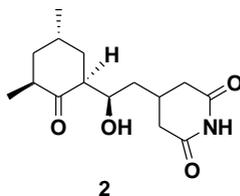
Dentre os inúmeros grupos funcionais imprescindíveis para atividade biológica de compostos sintéticos e naturais destacam-se as glutarimidas (**1**) (Figura 1), imidas cíclicas de seis membros, que apresentam um amplo espectro de atividades biológicas e farmacológicas. Dentre elas pode-se destacar: sedativas, hipnóticas, anticonvulsivantes, hipotensivas, antimitóticas, antitumorais, analgésicas, fungicidas e inseticidas.<sup>2</sup> Além disso, muitos derivados glutarimídicos apresentam importantes propriedades agonistas e antagonistas parciais no sistema nervoso central (SNC) e suas ações englobam desde convulsivos, depressivos e analépticos (agonistas) a anticonvulsivos e hipnóticos (antagonistas).<sup>2-4</sup>



**Figura 1:** Estrutura da glutarimida (**1**)

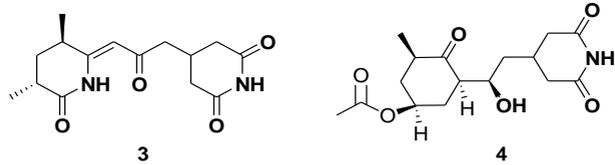
A importância da porção glutarimida pode ser observada em um grande número de substâncias que já foram testadas, sendo que algumas delas já são utilizadas como fármacos. Como exemplos de compostos glutarimídicos substituídos na posição quatro do anel, podemos destacar a cicloeximida (**2**)<sup>3</sup> (Figura 2), isolada da cepa *Streptomyces griseus*, que

age como um inibidor da biossíntese de proteínas em organismos eucarióticos.<sup>5</sup> Além da cicloeximida (**2**) ser um inibidor da síntese de proteínas, ela também apresenta uma vasta gama de atividades biológicas, como: bactericida, antitumoral, antifúngica e antiviral, além de ser um excelente repelente de roedores.<sup>6,7</sup> Devido às propriedades apresentadas acima da cicloeximida (**2**), esta tem sido alvo de inúmeras transformações em derivados, com a finalidade de melhorar suas propriedades farmacológicas. A acetilação do grupo hidroxílico acarretou na perda da inibição da síntese de proteína. Por outro lado, quando submetida à aminação reductiva utilizando diferentes aminas, esses derivados retêm parcialmente a atividade inibidora<sup>8</sup> no entanto apresentam atividade anticonvulsivante.<sup>9</sup> Em estudos recentes a cicloeximida (**2**) e alguns de seus derivados mostraram ser inibidores do vírus da hepatite B.<sup>10</sup>



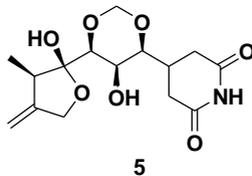
**Figura 2:** Estrutura da cicloeximida (**2**)

Outro composto contendo a porção glutarimida isolada de diferentes espécies de *Streptomyces pulveraceus* foi a epiderstatina (**3**) (Figura 3), a qual mostrou-se ser um potente inibidor da atividade mitogênica induzida pelo fator de crescimento epidérmico (EGF).<sup>11</sup> Porém, em um estudo mais detalhado foi constatado que tanto a epiderstatina (**3**) natural quanto sintética puras apresentavam uma considerável diminuição na atividade mitogênica. A epiderstatina (**3**) utilizada nos testes realizados anteriormente foi analisada em HPLC com coluna quiral e foi constatado que continha cerca de 10% da acetoxicicloeximida (**4**) (Figura 3), como contaminante, sendo este composto o grande responsável pela atividade mitogênica.<sup>12</sup>



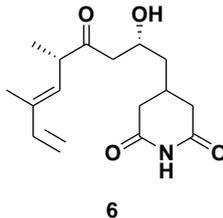
**Figura 3:** Estrutura da epiderstatina (3) e acetoxícicloeximida (4)

A sesbanimida (5) (figura 4), isolada das sementes da *Sesbania drummondii*<sup>13</sup> (conhecida como feijão veneno) e *Sesbania punices*,<sup>14</sup> exibe atividade anticâncer.<sup>13</sup> Ela foi sintetizada por Matsuda, apresentando uma notável citotoxicidade contra células KB *in vitro* e uma potente ação inibitória contra leucemia P388 *in vivo*.<sup>15</sup>



**Figura 4:** Estrutura da sesbanimida (5)

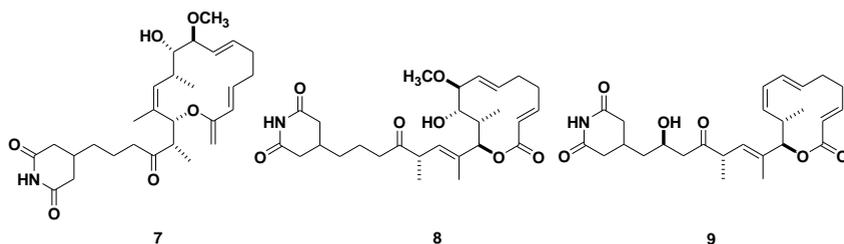
Uma atividade biológica importante, dentre as já mencionadas, pode ser representada pela Streptimidona (6) (Figura 5), um dos muitos antibióticos glutarimídicos isolados de *Streptomyces* que apresenta uma forte ação antimicrobiana contra células eucarióticas, exibindo um amplo espectro de ação contra leveduras e fungos filamentosos, além de ser eficaz contra o protozoário *Entamoeba histolytica* (causador diarreias graves).<sup>16,17</sup>



**Figura 5:** Estrutura da streptimidona (6)

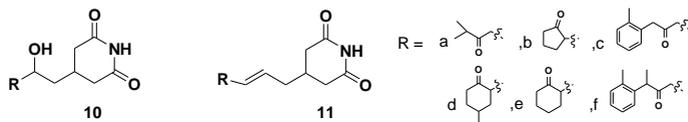
Outros exemplos interessantes são a migrastatina (7), a isomigrastatina (8) e a lactimidomicina (9) (Figura 6), sendo macrolídeos

de 12-14 membros contendo uma cadeia lateral glutarimídica e pertencem a mesma classe de macrolídeos antibióticos. Os três compostos são isolados do mosto da *Streptomyces sp.* MK929-43F1, *Streptomyces platensis* e da *Streptomyces amphibiosporus* ATCC53964, respectivamente.<sup>18,19</sup> Esses compostos e seus análogos mostraram *in vitro* possuir citotoxicidade em um grande número de linhagens de células humanas e em *in vivo* apresentaram atividades antitumoral, antifúngica e inibiram a replicação do DNA.<sup>19-21</sup> A migrastatina (**7**) foi sintetizada em 27 etapas.<sup>22</sup>



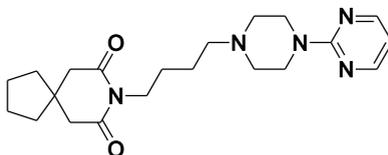
**Figura 6:** Estrutura da migrastatina (**7**), iso-migrastatina (**8**) e lactimidomicina (**9**)

A síntese do macrolídeo<sup>23</sup> da migrastatina (**7**) e de muitos derivados contendo diferentes substituintes na posição 4 do anel glutarimídico (Figura 7) estão sendo realizadas para uma melhor compreensão das suas atividades biológicas. Alguns exemplos desses compostos glutarimídicos sintéticos foram testados e avaliados contra o vírus influenza A e contra os vírus herpes simplex 2 (HSV-2), apresentando bons resultados antivirais, sendo o composto **10f** o mais eficiente.<sup>24</sup>



**Figura 7:** Derivados glutarimídicos sintéticos **10** e **11**

Outra glutarimida interessante é a buspirona (**12**) (Figura 8) que apresenta características semelhantes ao diazepam, com expressiva atividade ansiolítica.<sup>25</sup> Alguns de seus derivados *N*-substituídos<sup>26,27</sup> apresentaram a mesma atividade, além de possuir efeitos antinociceptivo e antidepressivo.<sup>27</sup>

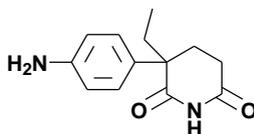


12

**Figura 8:** Estrutura da buspirona (12)

Outros compostos glutarimídicos que também apresentam importantes atividades farmacológicas são os que possuem substituintes na posição três do anel.

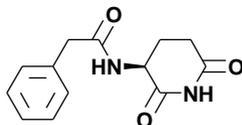
Dentre eles, a aminoglutetimida (13) (figura 9) que é um inibidor de primeira geração da enzima aromatase (enzima responsável pela conversão de androgênio a estrogênio), a qual está envolvida na esteroidogênese e está sendo utilizada com sucesso na terapia do câncer de mama metastático e do câncer de próstata.<sup>28,29</sup>



13

**Figura 9:** Estrutura da aminoglutetimida (13)

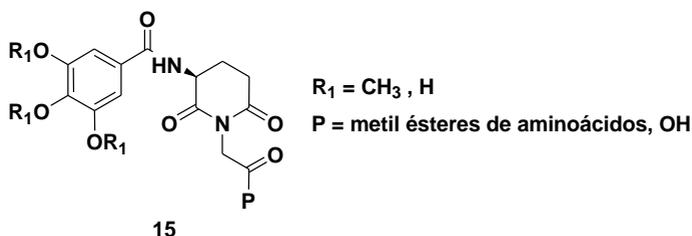
Um dos mais simples derivados da glutarimida, o antineoplaston A10 (14) (Figura 10), foi isolado da urina humana<sup>30</sup> e apresentou atividade antineoplásica e antitumoral<sup>31</sup> com baixo grau de toxicidade. Este composto inibe o crescimento citostático das células do carcinoma hepatocelular humano *in vitro* e quase não mostrou efeitos colaterais em testes clínicos (fase I).<sup>30</sup>



14

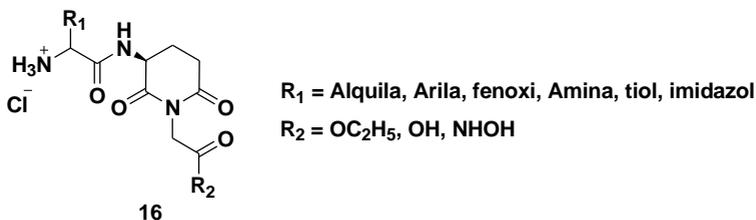
**Figura 10:** Estrutura da antineoplaston A10 (14)

Uma série de compostos glutarimídicos contendo o grupo galoilamino na posição 3 e grupos dipeptídeos derivados da glicina na posição 1 do anel glutarimídico (Figura 11) foram preparados com o intuito de melhorar a bioatividade. Esses compostos **15** apresentaram resultados inibitórios em metaloproteinases (MMP) e aminopeptidase (APN) que são enzimas proteolíticas, fundamentais à carcinogênese e angiogênese. Os compostos mais efetivos foram quando  $R_1 = \text{CH}_3$  e o resíduo P sendo o metil éster da histidina ou simplesmente o grupo hidroxilamina.<sup>32,33</sup> Além disso, o composto com  $R_1 = \text{CH}_3$  e resíduo P = NHOH apresentou uma boa atividade antimetastática, *in vivo*, em testes com células HL-60 (leucemia).<sup>33</sup>



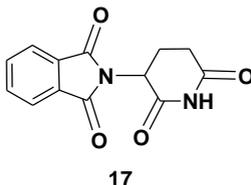
**Figura 11:** Estrutura da 3-galoilamino-L-glutarimida-N-substituída (**15**)

Já a série de compostos glutarimídicos **16** contendo dipeptídeos na posição 3 e derivados da glicina na posição 1 (Figura 12) apresentaram elevada atividade específica inibitória contra aminopeptidase N, segundo o autor, devido à existência de grupo amino livre.<sup>34</sup> O composto contendo  $R_1 = \text{benzil}$  e  $R_2 = \text{NHOH}$  mostrou-se ser mais potente que os outros derivados carboxílicos na inibição da aminopeptidase N *in vitro* e *in vivo*, além de apresentar atividade antimetastática *in vivo*.<sup>34</sup>



**Figura 12:** Estrutura do acilamino-L-glutarimida **16**

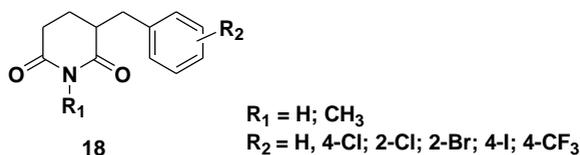
O composto glutarimídico mais conhecido é a talidomida (**17**) (Figura 13), uma glutarimida derivada do ácido glutâmico que foi desenvolvida por Wilhelm Kunz em 1953 objetivando preparar pequenos peptídeos com ação antibiótica.<sup>35</sup> Porém foi utilizada como sedativo, hipnótico, agente antinaúsea em gestantes, além de ser administrado tratamento da insônia.<sup>36</sup> Entretanto, por apresentar efeitos teratogênicos, a sua comercialização foi suspensa em 1965. Mais tarde a talidomida (**17**) foi prescrita como sedativo para pacientes leprosos com acentuada redução da dor e do processo inflamatório, até então desconhecidos.<sup>35</sup>



**Figura 13:** Estrutura da talidomida (**17**)

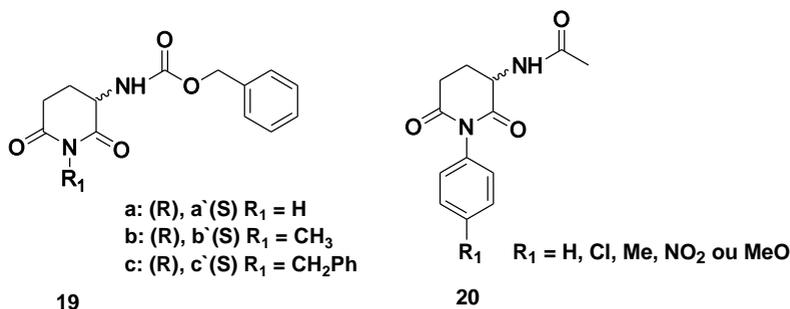
Com base na descoberta de suas propriedades anti-inflamatória e imunorreguladora, ela foi utilizada no tratamento da hanseníase e atualmente é um dos principais agentes terapêuticos disponíveis para o tratamento efetivo de lepromas.<sup>35</sup> Em outros estudos, a talidomida (**17**) e diversos análogos<sup>36,37</sup> vêm sendo empregados no tratamento de doenças como: artrite reumatóide, doença de Crohn, câncer, AIDS e no auxílio da perda de peso desordenado por portadores do bacilo da tuberculose.<sup>35-37</sup> Em estudos recentes, a talidomida e seus análogos foram testados com bons resultados, quanto à capacidade de inibir o fator de necrose tumoral (TNF)<sup>38</sup> e o TNF- $\alpha$ <sup>39</sup> que é o responsável pela Síndrome de Caquexia. Essa síndrome é caracterizada pelo consumo dos estoques de gordura corporal e perda progressiva do apetite, encontrada em pacientes terminais de câncer ou AIDS.

Em outros estudos com uma série de 3-benzilglutarimidas e seus análogos *N*-metil **18** (Figura 14) indicaram efeitos anticonvulsivantes com baixa toxicidade 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.<sup>40</sup>



**Figura 14:** Estrutura da 3-benzilglutarimida e seus *N*-metil análogos **18**

Outros compostos glutarimídicos foram sintetizados e testados como anticonvulsivos.<sup>41</sup> Dentre eles, pode-se destacar alguns derivados de (*R*) e (*S*) *N*-Cbz-3-aminoglutarimidias **19**<sup>41</sup> e os derivados *N*-acetil **20** (Figura 15) sendo que os compostos contendo os grupos nitro e metoxi apresentaram maior atividade anticonvulsivante.<sup>42</sup>

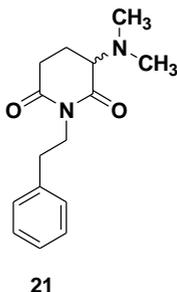


**Figura 15:** Estruturas das (*R*) e (*S*) *N*-Cbz-glutarimidias **19** e *N*-acetil **20**

Existe no mundo uma quantidade incontável de plantas medicinais, as quais são utilizadas há milhares de anos para o tratamento de doenças, através de mecanismos na maioria das vezes desconhecidos. O conhecimento e uso de plantas medicinais muitas vezes é o único recurso terapêutico disponível para diversas comunidades e grupos étnicos. O uso de plantas no tratamento de enfermidades é tão antigo quanto a espécie humana<sup>41</sup> e geralmente são utilizadas de forma caseira, na forma de chás ou de extratos.

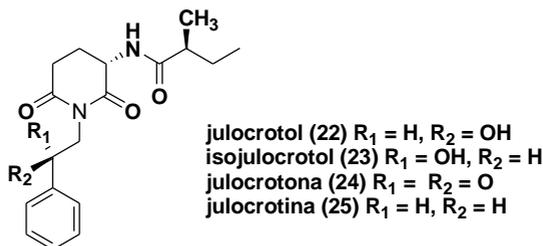
Os estudos com plantas medicinais vêm crescendo muito nas últimas duas décadas e vários produtos naturais contendo a porção 3-aminoglutarimida foram isolados e identificados. Calixto e colaboradores<sup>44</sup> estudando a ação farmacológica da fração alcaloidal do *Phyllanthus sellowianus*, conhecido no Brasil como quebra-pedra, usado como remédio popular para o tratamento de cálculos nos rins e bexiga, mostraram a evidência de um alcalóide, que mais tarde, em 1988,<sup>45</sup> foi

isolado e caracterizado como sendo a ( $\pm$ ) 1-(2-Feniletil)-3-(dimetilamino)piperidina-2,6-diona, denominada filantimida (**21**) (Figura 16). Em testes *in vivo* esse produto mostrou moderada atividade antiespasmódica.



**Figura 16:** Estrutura da filantimida (**21**)

Em um estudo mais recente, Suárez e colaboradores<sup>46</sup> isolaram e elucidaram as estruturas dos alcalóides glutarimídicos **22** – **25** (Figura 17), extraídos do *Croton cuneatus* Klotzsch (Euphorbiaceae), uma árvore pequena típica da região da Amazônia venezuelana, e comumente conhecida como arapurina, caferana e manteco de água.<sup>47</sup>

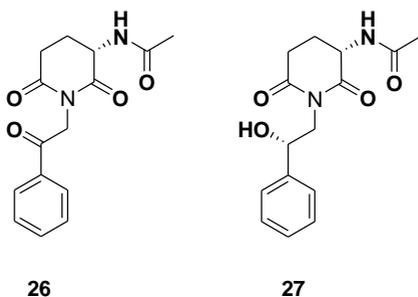


**Figura 17:** Estrutura das julos isoladas por Suárez e colaboradores

Essa planta medicinal é utilizada pelos nativos da Amazônia venezuelana no tratamento de inflamações, distúrbio gastrointestinal e como analgésico. A atividade citotóxica *in vitro* desses compostos foi avaliada contra seis linhagens de células tumorais humanas apresentando bons resultados sendo que o isojulocrotol (**23**) se mostrou mais efetivo.<sup>46</sup> O extrato aquoso da *Croton cuneatus* também foi testado para analgesia e atividade anti-inflamatória.<sup>47</sup>

A julocrotina (**25**) foi reportada pela primeira vez por Anastasi em 1925, isolada da *Julocroton montevidensis*,<sup>48</sup> tendo sua estrutura confirmada por Djerassi em 1959,<sup>49</sup> e sua estrutura cristalina por Raios-X em 2008.<sup>50</sup> Ela também foi isolada da *Croton humilis* L.,<sup>51</sup> *Croton membranaceus* Mull.<sup>52</sup> e *Croton pullei* var. *glabrior*,<sup>53</sup> um cipó encontrado no Pará. Estudos recentes mostraram que a julocrotina (**25**) possui efeito antiproliferativo das formas promastigotas e amastigotas do protozoário *Leishmania amazonensis*, que causa a leishmaniose cutânea e não tem qualquer efeito citotóxico.<sup>54</sup>

No mesmo ano, duas novas glutarímidas foram isoladas e caracterizadas como sendo a cordiarimida A (**26**) e cordiarimida B (**27**) (Figura 18), do extrato da raiz da *Cordia globifera*, planta nativa da região tropical da África, América e Ásia. Elas apresentaram moderada atividade citotóxica, e ambas inibiram a formação do ânion radical superóxido na xantina / xantina oxidase (ensaio XXO), podendo ser utilizadas como supressor radicalar.<sup>55</sup>



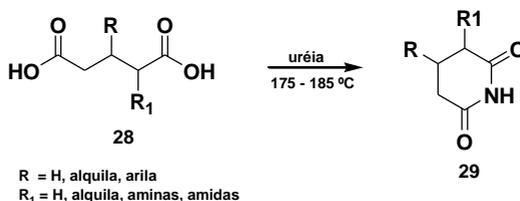
**Figura 18:** Estrutura da cordiarimida A (**26**) e cordiarimida B (**27**)

## 1.2 Métodos sintéticos gerais para construção do anel glutarimídico

Dado o amplo espectro de atividades biológicas e farmacológicas das glutarímidas, muitos métodos sintéticos na elaboração de produtos naturais e sintéticos contendo a subestrutura glutarimida foram desenvolvidos. Os métodos mais utilizados na preparação do anel glutarimídico contendo ou não grupos alquílicos e/ou arílicos serão relatados, enfatizando a preparação de glutarímidas contendo substituintes nas posições 1, 3 e 4 do anel.

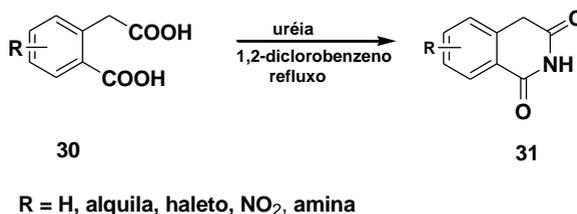
Uma metodologia bem simples é a reação de fusão do ácido glutárico substituído nas posições 2 e 3 com uréia,<sup>56-59</sup> fornecendo a

glutarimida desejada (Esquema 1). Seijas e colaboradores<sup>60</sup> empregaram essa mesma metodologia na preparação de glutarimidas sob condições de aquecimento por microondas e obtiveram bons rendimentos em relação às efetuadas sob aquecimento convencional e uma melhora substancial nos rendimentos (acima de 90%) foi obtida utilizando a tiouréia como fonte de amônia.



**Esquema 1:** Reação de fusão da uréia com o ácido glutárico substituído nas posições 2 e 3

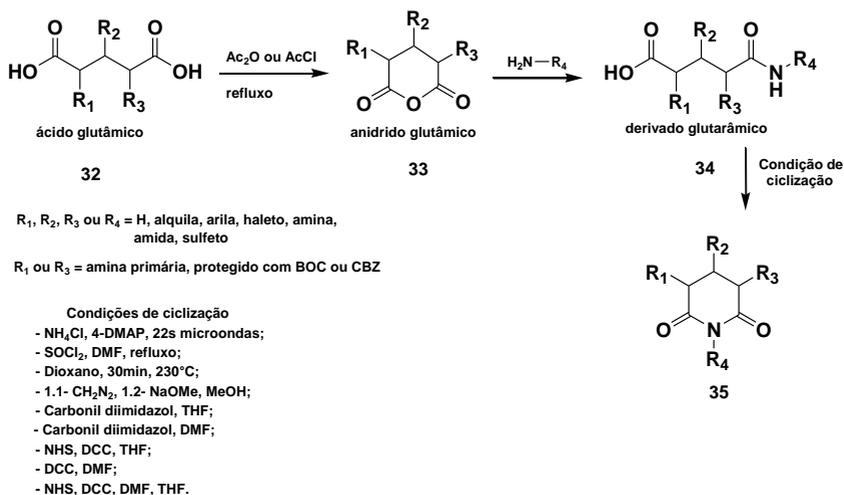
Da mesma forma, uma série de glutarimidas **31** foi preparada utilizando o ácido 2-carboximetil-benzóico (**30**) substituído e uréia como fonte de amônia sob refluxo (Esquema 2).<sup>59,61</sup> Essa série de compostos apresentou atividade inibidora da quinase dependente da ciclina,<sup>59</sup> que é crucial para o controle do ciclo celular e que pode ser utilizada no tratamento de câncer.



**Esquema 2:** Síntese de glutarimidas **31** utilizando o ácido 2-carboximetil-benzóico **30**

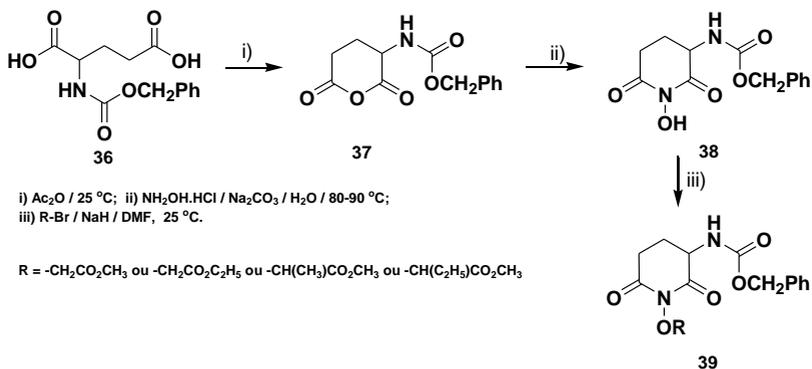
Outra metodologia utiliza reações dos derivados do anidrido glutâmico **33** com várias amina primárias na preparação de seus respectivos ácidos glutarâmicos **34**.<sup>62-66</sup> Estes então, são convertidos nas respectivas glutarimidas **35** por diferentes métodos de ciclização, tais como: ativação da porção ácida via cloreto de ácido, desidratação induzida por calor ou microondas, ou substituição nucleofílica

intramolecular no grupamento carbometóxi pelo anion carbamoil (Esquema 3).



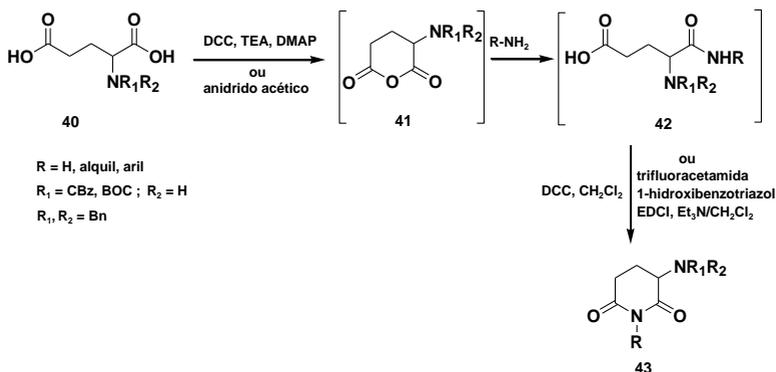
**Esquema 3:** Síntese de glutarimidas **35**

Um exemplo que retrata bem a metodologia apresentada acima envolve a preparação de derivados de acetatos contendo a subestrutura *N*-Cbz-3-aminoglutarimidoxi **39**, na qual o anidrido glutâmico protegido **37** foi preparado pelo tratamento do ácido *N*-Cbz-glutâmico **36** com anidrido acético. Este quando tratado com o cloridrato da hidroxilamina levou à formação da 1-hidroxi-*N*-Cbz-glutarimida (**38**). O composto final foi obtido via *O*-alquilação com o correspondente  $\alpha$ -bromo éster (Esquema 4). Essa série de compostos **39** apresentou moderada atividade hipnótica.<sup>67</sup>



**Esquema 4:** Síntese de uma série de derivados de acetatos contendo a subestrutura *N*-Cbz-3-aminoglutarimidoxi **39**

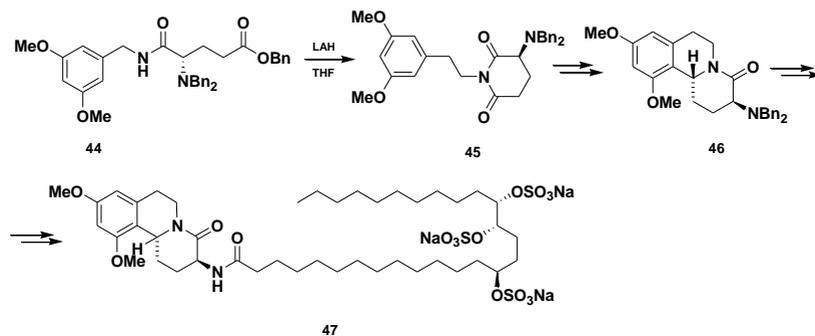
Já a síntese de 3-aminoglutarimidias protegidas **43** faz uso do anidrido glutárico *N*-protegido **41**. Embora esse reagente seja comercialmente disponível, há uma preferência pela sua geração *in situ* promovida por agentes desidratantes, como: anidrido acético e diferentes carbodiimidas, dentre outros. Este, por sua vez, é interceptado pela amina desejada e o monoácido **42** formado no meio reacional cicliza mediante a presença de um agente desidratante (Esquema 5).<sup>68</sup>



**Esquema 5:** Síntese de 3-aminoglutarimidias protegidas **43**

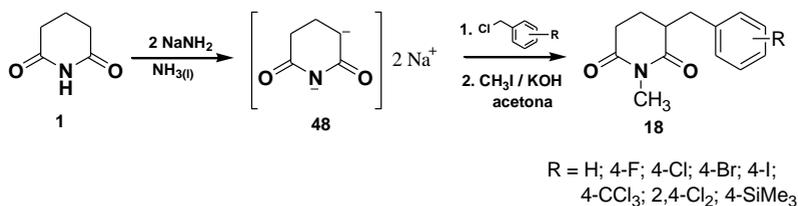
Kuntinyong e colaboradores,<sup>69</sup> sintetizaram o derivado glutarimídico **45** substituído na posição 3 do anel e utilizaram este composto como precursor na síntese do produto natural marinho

tríclico Schulzeine (**47**), que exibe potente efeito inibitório para  $\alpha$ -glucosidase e é visto como uma droga promissora para o tratamento de câncer, diabetes e infecções virais (Esquema 6).



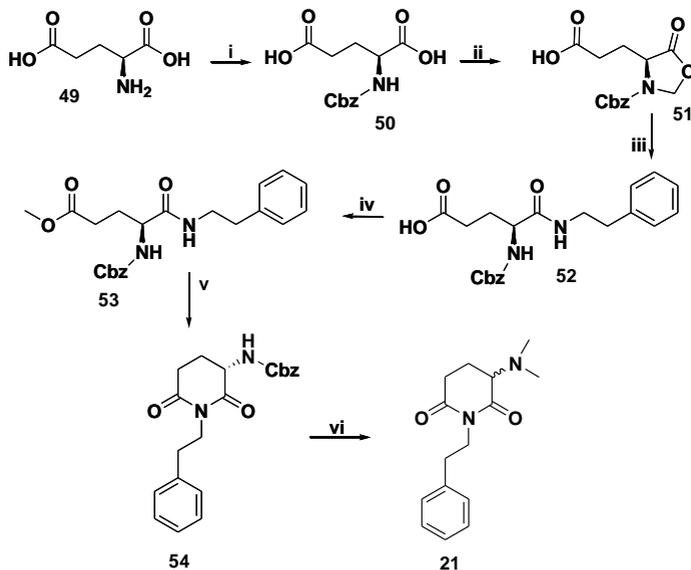
**Esquema 6:** Síntese do produto natural marinho tricíclico Schulzeine **47**

Glutarimidas substituídas na posição 3 também podem ser preparadas pela utilização do diânion **48** obtido da glutarimida (**1**) (disponível comercialmente) com amideto de sódio em amônia líquida. Este diânion, por sua vez, reage com eletrófilos fornecendo as 3-glutarimidas desejadas **49** (Esquema 7), os quais foram testados com sucesso como anticonvulsivantes.<sup>40</sup>



**Esquema 7:** Preparação de 3-glutarimidas **18** via diânion **48**

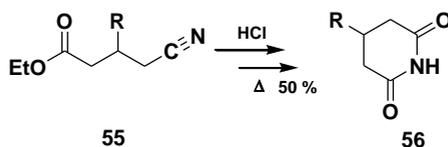
A síntese da Filantimida racêmica (**21**)<sup>70</sup> foi baseada no método desenvolvido por Park<sup>71</sup> na elaboração da subestrutura 3-aminoglutarimida como mostrado no Esquema 8. Esta metodologia de construção do anel glutarimídico utiliza protocolos de proteção/desproteção e regiosseleção já descritas na literatura,<sup>70</sup> a partir do ácido L-glutâmico (**49**).



i) Cbz-Cl / NaOH (4mol.L<sup>-1</sup>), agitação; ii) Paraformaldeído / p-TsOH / tolueno, refluxo; iii) 2-fenetilamina / MeOH, iv) SOCl<sub>2</sub> / MeOH; v) p-TsOH/tolueno, refluxo; vi) 1. H<sub>2</sub>/Pd/C, CH<sub>2</sub>O, MeOH

### Esquema 8: Síntese da filantimida racêmica (21)

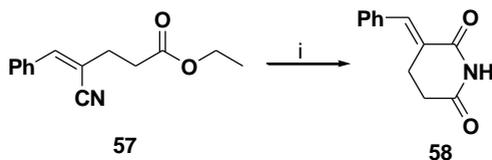
Em 1957, Phillips e colaboradores<sup>72</sup> prepararam os derivados glutarimídicos **56** substituídos na posição 4, pelo tratamento de  $\gamma$ -ciano ésteres **55** apropriados, na presença de HCl concentrado de acordo com o Esquema 9, porém em baixos rendimentos. O mesmo protocolo foi utilizado na preparação de uma série de glutarimidas racêmicas e enantiomericamente puras, com rendimentos não superiores a 50%.<sup>73</sup>



### Esquema 9: Síntese de glutarimidas 4-substituídas **56**

Recentemente, foi preparada uma série de glutarimidas substituídas na posição 3 do anel glutarimídico **57** utilizando o ciano

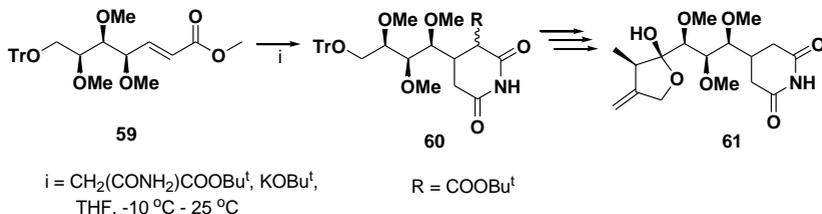
éster **54**, na presença de cloreto férrico e ácido acético sob refluxo (Esquema 10).<sup>74</sup>



i)  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , refluxo

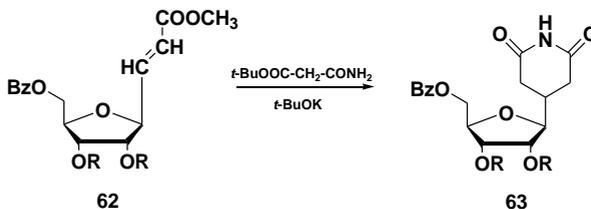
**Esquema 10:** Síntese da 3-Benzilidenoglutarimida (**55**)

Outra metodologia empregada na síntese do anel glutarimídico faz uso de uma reação tipo “one pot” pela adição de Michael, via enolato do  $\text{CH}_2(\text{CONH}_2)\text{COOBut}^\dagger$ , com o éster insaturado **59** resultando em uma mistura diastereoisomérica do composto **60**. Essa metodologia foi utilizada para a síntese de um precursor análogo da sesbanimida (**5**) (Figura 4 pag. 14).<sup>75</sup>



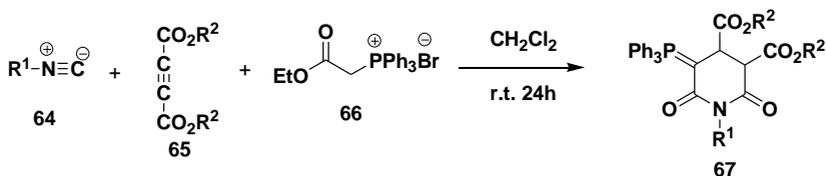
**Esquema 11:** Síntese do precursor **61** análogo da sesbanimida (**5**)

Metodologia semelhante foi utilizada por Koomen<sup>76</sup> na síntese de uma série de compostos glutarimídicos **63** substituídos na posição 4 utilizando os nucleotídeos **62**. Estes, no entanto, foram testados como antivirais e não apresentaram resultados significativos (Esquema 12).



**Esquema 12:** Síntese de uma série de compostos glutarimídicos 4-nucleotídeos **63**

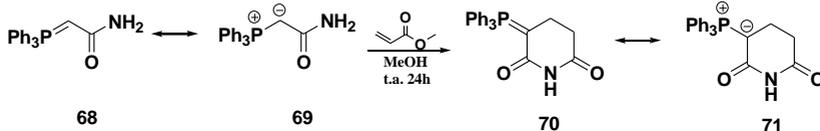
De maneira bem particular, a construção do anel glutarimídico **67** foi elaborada pela reação de condensação entre a alquil-isonitrila **64**, acetilnodicarboxilatos de dialquila **65** e o brometo de (etoxicarbonilmetil) trifenilfosfônio **66**. O produto formado, uma glutarimida polifuncional **67**, é uma subestrutura importante na síntese de uma série de produtos naturais e sintéticos que possuem inúmeras atividades biológicas.<sup>77</sup>



R<sub>1</sub> = Cicloexila, T-butila  
R<sub>2</sub> = Metila, Etila, T-butila

**Esquema 13:** Síntese da glutarimida polifuncional **67**

Outra metodologia muito interessante para a construção do anel glutarimídico contendo a unidade trifenilfosforilideno na posição 3 do anel foi desenvolvida por Wanner e Koomen,<sup>78</sup> que faz uso da reação entre a trifenilfosforana-acetamida (**68**) com acrilato de metila para a formação da glutarimida **70**. Nesta reação, após a adição de Michael do ilídeo **68** no acrilato de metila ocorre a imediata ciclização (Esquema 14).<sup>79,80</sup>



**Esquema 14:** Síntese da glutarimida fosforana **70**



## 2. JUSTIFICATIVA

A síntese orgânica pode ser considerada o ponto inicial para o desenvolvimento do processo de obtenção de substâncias mais complexas, tanto para a medicina quanto para a indústria, a partir de compostos considerados simples e de baixo valor agregado. Também, o desenvolvimento de novas moléculas bioativas se faz necessário, uma vez que são encontradas na natureza, em muitos casos, em pequenas quantidades. Essas moléculas alvos geralmente estão presentes na forma de extratos muito utilizados na medicina popular.

A síntese de fármacos é de suma importância na busca de novas substâncias que podem atuar na cura efetiva de patologias ainda sem tratamento. Porém, se faz necessário a elaboração de novos medicamentos, com baixos custos e dotados de efeitos adversos mínimos. Isso tem impulsionado a pesquisa nesta área, pois é de conhecimento que cerca de 85% dos fármacos existentes no mercado farmacêutico são sintéticos e, vale ressaltar que a maioria desses fármacos são originados de modificações de produtos naturais que apresentam propriedades medicinais. Esses produtos naturais têm seu princípio ativo isolado e identificado servindo como modelo para a síntese de novos medicamentos.

Muitos desses produtos naturais contêm a função imida, constituindo uma importante classe de compostos. Dentre esta classe de compostos imídicos podem-se destacar as glutarimidas, por apresentarem um amplo espectro de atividades farmacológicas. Dessa forma, torna-se atrativo para um químico orgânico sintético elaborar metodologias, tanto na síntese de produtos naturais glutarimídicos quanto no desenvolvimento de seus análogos.

Nosso maior interesse está voltado em desenvolver uma metodologia sintética adequada e que possa ser estendida a outros produtos naturais contendo a subestrutura 3-aminogutarimida e 3-metilenogutarimida que apresentarem importantes funções farmacológicas.

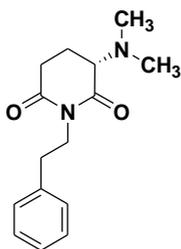
### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo desenvolver metodologias de síntese de alcalóides glutarimídicos e de derivados 3-alkilideno e 3-arylideno- glutarimídicos com interesse farmacológico.

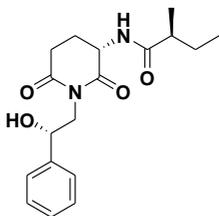
#### 3.2 Objetivos Específicos

- Dar continuidade ao trabalho realizado no mestrado no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas mais acessíveis para a obtenção do produto natural (3*S*)-1-(2-feniletil)-3,3-dimetilaminopiperidina-2,6-diona (filantimida **21**), opticamente ativa.

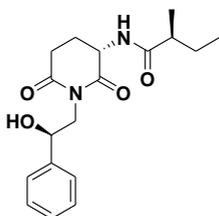


Filantimida **21** opticamente ativa

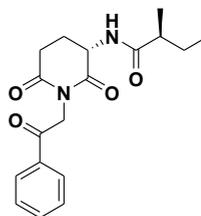
- Desenvolver uma metodologia para a síntese dos alcalóides glutarimídicos julocrotol (**22**), isojulocrotol (**23**) e julocrotona (**24**) presentes na *Croton cuneatus* Klotzsch (Euphorbiaceae).



Julocrotol **22**

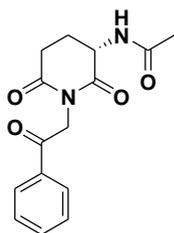
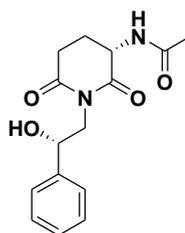


Isojulocrotol **23**

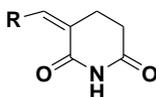
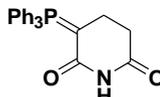


Julocrotona **24**

- Desenvolver uma metodologia para a síntese dos produtos naturais cordiarimida A e cordiarimida B.

Cordiarimida A (**26**)Cordiarimida B (**27**)

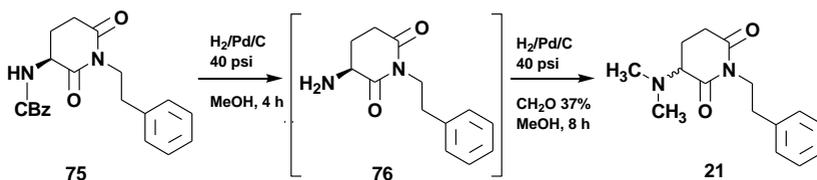
- Preparar uma série de compostos glutarimídicos 106 a partir do 3-trifenilfosforanilidenoglutarimida 70, desenvolvido por Wanner e Koomen,<sup>78</sup> com o intuito de avaliar e melhorar a atividade anticâncer frente ao crescimento dos tumores de Ehrlich e Sarcoma 180.

**106****70**

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

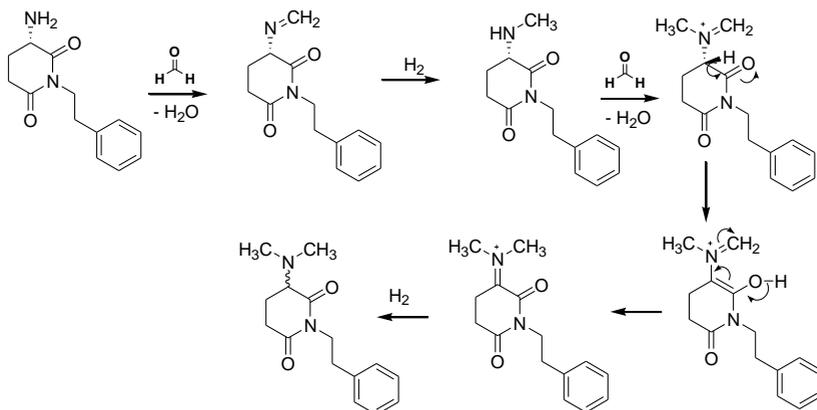
### 4.1 Síntese da filantimida opticamente ativa

Uma metodologia de síntese da filantimida (**21**)<sup>70</sup> embora o objetivo do fosse sua obtenção na forma enantiomericamente pura (ver composto **80**, Esquema 18, pag. 34), a última etapa envolvendo a aminação reductiva foi determinante no processo de racemização total do composto (Esquema 16).



**Esquema 16:** Síntese da filantimida racêmica (**21**)

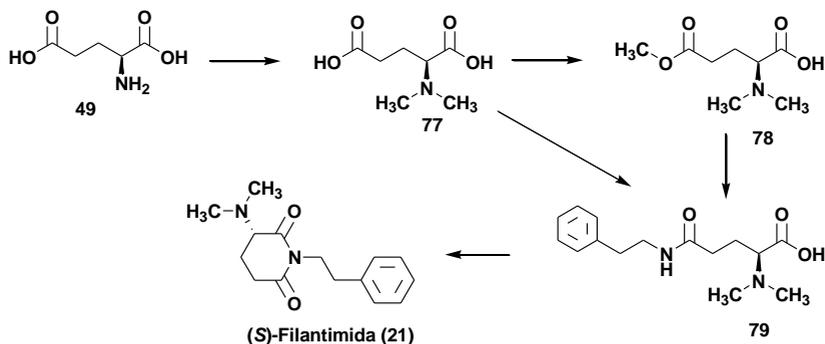
Um mecanismo plausível para essa racemização pode ser mostrado no Esquema 17.



**Esquema 17:** Mecanismos de racemização da filantimida (**21**)

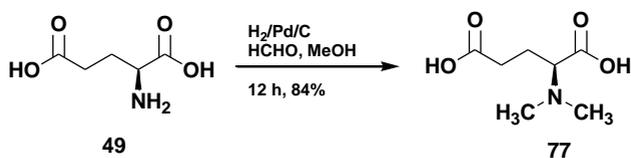
Diante do exposto, nosso primeiro objetivo foi desenvolver uma nova metodologia na síntese da (3*S*)-1-(2-feniletil)-3-(dimetilamino) piperidina-2,6-diona (filantimida **21**) opticamente ativa (Esquema 18).

Dessa forma, iniciou-se um estudo na busca de uma metodologia que resultasse na obtenção da filantimida opticamente pura, e uma pesquisa mais minuciosa na literatura mostrou que o composto **77** poderia ser obtido via aminação redutiva de **49** na sua forma enantio pura (Esquema 18).



**Esquema 18:** Síntese da filantimida (**21**) opticamente ativa

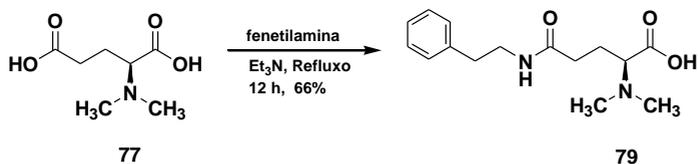
Assim, utilizou-se nesta metodologia o ácido L-glutâmico (**50**) como material de partida, o qual sob condições de aminação redutiva foi convertido no composto **77** em bom rendimento, com ponto de fusão e rotação óptica específicos condizentes com os dados da literatura<sup>81</sup> (Esquema 19).



**Esquema 19:** Síntese do ácido N,N-dimetilamino-L-glutâmico (**77**)

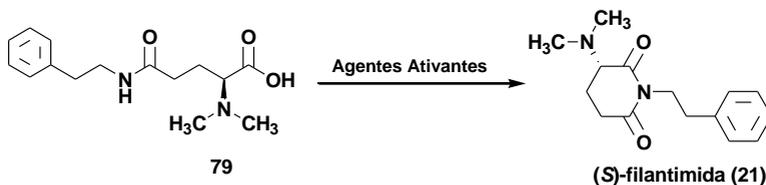
Esta etapa realizada no início da metodologia evitaria os protocolos de proteção e desproteção do grupo amina e ao mesmo tempo estaríamos com o centro estereogênico dimetilamino já estabelecido. Nessa reação devido a acidez do hidrogênio alfa carbonila ser mais alto que no composto ciclizado, a racemização explicada no Esquema 17 (pag. 34) não ocorre. O próximo passo foi converter o composto **77** diretamente na γ-2-fenilamida mono-ácido **79** através de

uma reação de amidização, utilizando a 2-fenilamina na presença de trietilamina. O composto **79** foi obtido como um sólido puro e em 66% de rendimento pelo tratamento do produto bruto reacional com acetato de etila/metanol, a quente, em uma proporção de 10/1, (Esquema 20). A amidização ocorre exclusivamente na carbonila gama devido ao impedimento histérico causada pelo grupo dimetilamino.



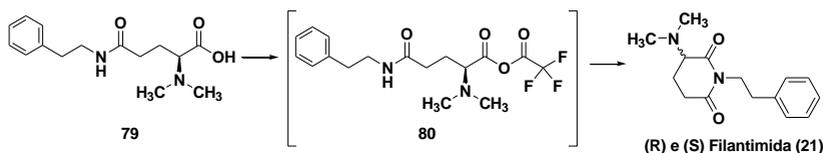
**Esquema 20:** Síntese da  $\gamma$ -2-fenilamida mono-ácido **79**

A análise de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  mostra todos os sinais do composto sendo que os hidrogênios da porção 2-fenilamino aparecem como um tripleto em 8,06 ppm com  $J = 5,4$  Hz referente ao hidrogênio NH, em 2,67 um tripleto com  $J = 7,4$  Hz e em 3,23 ppm um duplo de tripleto com  $J = 5,4$  e 7,4 Hz relativos aos quatro hidrogênios  $\text{CH}_2$  e em 7,24 ppm um multiplete referente aos 5 hidrogênios aromáticos do grupo fenetil, além de dois multipletos em 1,81 e 2,18 ppm relativos aos dois  $\text{CH}_2$  e em 3,09 ppm um duplo duplo com  $J = 7,4$  e 6,2 Hz, referente ao CH do centro estereogênico do ácido glutâmico, em 2,49 ppm um simpleto dos 6 hidrogênios das duas metilas ligadas ao nitrogênio. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  mostra sinais em 34,6 e 40,5 ppm referentes aos carbonos  $\text{CH}_2$  do grupo fenetil, entre 126,6 e 139,4 ppm aos sinais relativos aos carbonos aromáticos, em 23,42, 31,76 e 69,81 ppm referentes aos dois carbonos  $\text{CH}_2$  e CH respectivamente do ácido glutâmico, em 41,32 ppm relativo aos dois carbonos  $\text{CH}_3$  ligados ao nitrogênio amínico e em 172,34 e 173,99 ppm relativos as duas carbonilas. O composto **79**, agora, possui os requisitos apropriados para ser submetida à reação de ciclização, induzida por agentes ativantes, na síntese da filantimida (**21**) opticamente ativa (Esquema 21).



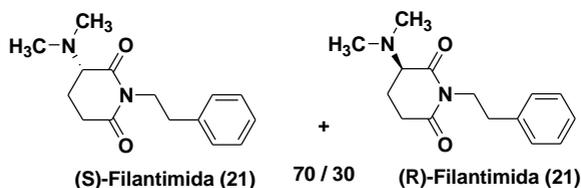
**Esquema 21:** Síntese da (*S*)-filantimida (**21**)

As várias tentativas de ciclização utilizando agentes ativantes como: DCC na presença de DMAP ou HOBT, DMTMM na presença de HOBT, CDI e  $\text{SOCl}_2$ , sob diversas condições de temperatura e solvente, se mostraram ineficientes. Porém, quando a reação de ciclização foi induzida por uma mistura de anidrido acético e anidrido trifluoracético em piridina (uma condição não muito usual), a filantimida (**21**) foi obtida em 71% de rendimento (Esquema 22).



**Esquema 22:** Síntese da (*R*) e (*S*) filantimida (**21**)

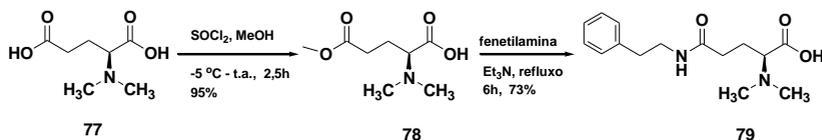
Embora o produto de ciclização apresentasse uma rotação óptica específica de + 15,0 não foi possível como confrontar esse dado com o da literatura, uma vez que a filantimida natural foi isolada na sua forma racêmica.<sup>45</sup> Dessa forma, sua pureza óptica foi analisada por cromatografia gasosa utilizando uma coluna quiral que indicou uma racemização parcial com um excesso enantiomérico de 40% em favor do enantiômero *S*, conforme a Figura 19.



**Figura 19:** (*S*)-Filantimida (**21**) e (*R*)-Filantimida (**21**)

Diante desse resultado, investigou-se o processo de racemização parcial estava ocorrendo na etapa de amidação ou ciclização. Da mesma forma, o composto  $\gamma$ -2-fenetilamida mono-ácido **79** foi analisado cromatograficamente e constatou-se que houve racemização parcial e na mesma ordem de grandeza (30%) obtida na filantimida (**21**) analisada. Isto é indicativo que a etapa de amidação é a etapa que leva a racemização parcial devido as condições utilizadas no processo e não a etapa de ciclização induzida pelo anidrido trifluoroacético (Esquema 20).

Assim, com o intuito de evitar a racemização parcial de **79**, foi preparado o monometil-éster **78** opticamente puro (Esquema 23). Este composto **78** foi preparado, em 95% rendimento, utilizando cloreto de tionila em metanol à baixa temperatura. O uso de temperaturas maiores (refluxo) ocasiona a diesterificação do composto **77**. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  do composto **78** apresentaram os hidrogênios da metoxila em 3,68 ppm como um simpleto e o sinal do seu carbono em 52,4 ppm, os sinais dos hidrogênios do gem dimetil em 2,91 e 2,94 ppm e os sinais dos seus carbonos em 40,0 e 42,7 ppm.



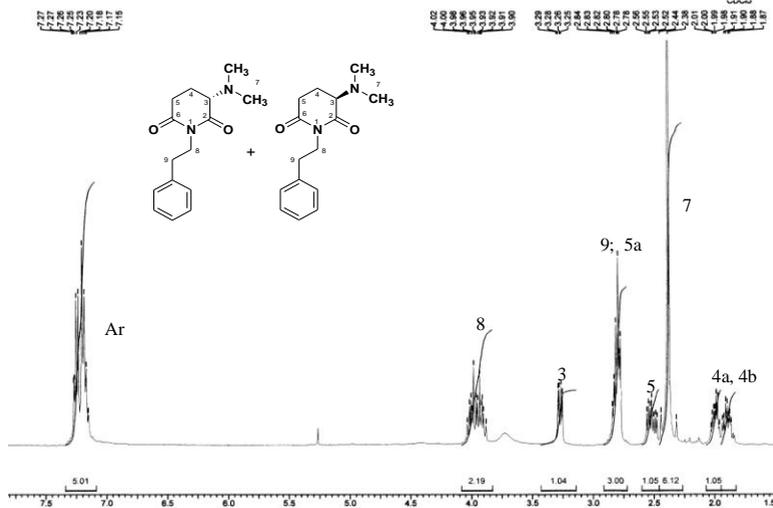
**Esquema 23:** Síntese do monometil-éster **78** e  $\gamma$ -2-fenetilamida mono-ácido **79**

Agora com o monometil-éster **78**, em mãos, esse foi submetido a condições de aminólise fornecendo a monoamida **79** em 73% de rendimento. Porém, após análise em cromatografia gasosa, foi constatado o mesmo grau de racemização na formação do  $\gamma$ -2-fenetilamida mono-ácido **79** quando comparado com o uso direto do diácido **77** (Esquema 20). Nesta metodologia que leva duas etapas para a formação do composto **79** obteve-se um rendimento total de 69%, sendo um pouco melhor do que sua forma direta.

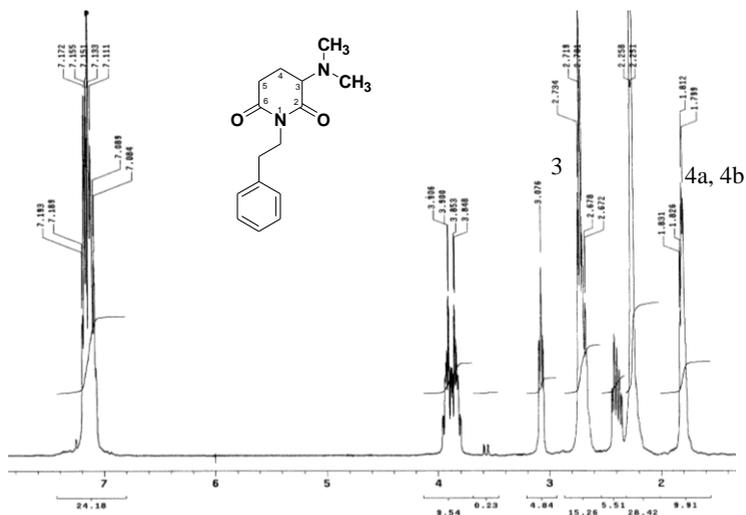
Embora a metodologia desenvolvida na síntese da filantimida (**21**) leve a uma racemização parcial, ela é muito mais eficiente, mais simples, com um rendimento total de 47% e não requer protocolos de proteção e desproteção como os utilizados na síntese da filantimida racêmica.<sup>70</sup>

Nota-se nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  da filantimida (**21**) parcialmente racemizada, (Figura 20) e da filantimida (**21**) racêmica,

(Figura 21), que os sinais referentes aos hidrogênios 3, 4a e 4b apresentam diferenças tanto nos deslocamentos químicos quanto nas multiplicidades.

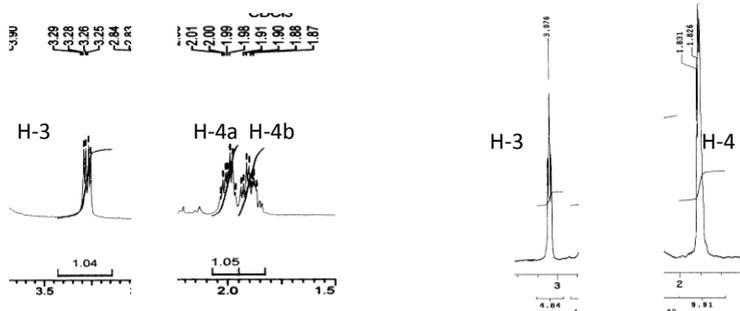


**Figura 20:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da filantimida (**21**) parcialmente racêmica (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta/\text{ppm}$ )



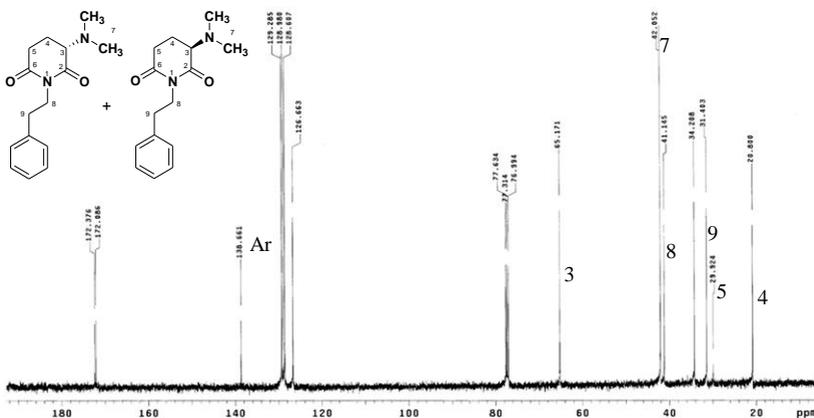
**Figura 21:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da filantimida (**21**) racêmica (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta/\text{ppm}$ )

Essas diferenças podem ser melhor observadas na ampliação mostrada na Figura 22 e nota-se que o composto racêmico apresenta um multipletto em 1,82 ppm referente aos hidrogênios 4a e 4b e um tripletto em 3,07 ppm referente ao hidrogênio 3, enquanto que na filantimida parcialmente racemizada esses hidrogênios 4a e 4b apresentam dois conjuntos de multipletos em 1,89 e 1,99 ppm, respectivamente, e o hidrogênio 3 como um duplo dupletto em 3,27 ppm.



**Figura 22:** Ampliação do RMN de  $^1\text{H}$  da filantimida parcialmente racemizada e totalmente racemizada

A filantimida parcialmente racemizada também apresentou um simpleto em 2,44 ppm referente aos 6 hidrogênios metílicos, em 2,55 ppm relativo ao hidrogênio 5b, em 2,82 ppm referentes aos hidrogênios 5a e 9, em 3,96 ppm relativo aos hidrogênios 8 e em 7,23 ppm referente aos hidrogênios aromáticos. Já o seu espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  mostra os sinais de todos os carbonos condizentes com a estrutura proposta, sendo os sinais em 20,80, 31,40 e 65,17 ppm referentes aos carbonos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$  do anel glutarimídico, em 34,21 e 41,15 ppm os sinais dos carbonos  $\text{CH}_2$  do grupo fenetil, em 42,05 ppm o sinal referente aos carbonos  $\text{CH}_3$  ligados ao nitrogênio, um conjunto de sinais entre 126,66 a 138,66 ppm referentes aos carbonos aromáticos e em 172,08 e 172,38 ppm relativos às duas carbonilas (Figura 23).

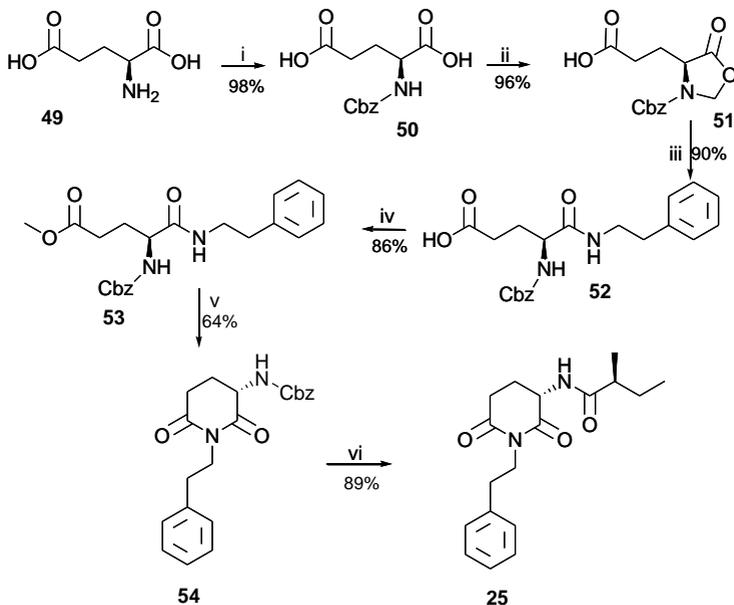


**Figura 23:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da filantimida parcialmente racêmica (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta/\text{ppm}$ )

As análises de IV, CHN e COSY do composto estão de acordo com a estrutura proposta.

#### 4.2 Otimização na metodologia sintética da julocrotina (25)

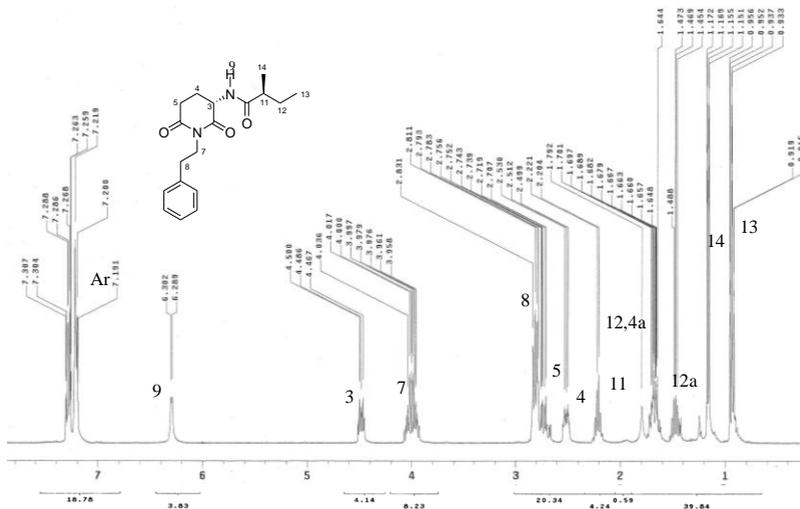
A julocrotina (**25**), outro produto natural glutarimídico, foi preparada em meu trabalho mestrado<sup>70</sup> utilizando a metodologia já utilizada na síntese da filantimida (**21**) (Esquema 8, pag. 26) com uma modificação na última etapa, a acilação do nitrogênio amínico, uma etapa que apresentava dificuldades como mostrado no Esquema 24. Com o intuito de melhorar o rendimento desta etapa, o agente ativante DCC foi substituído pelo DMTMM, um agente ativante que pode ser utilizado em metanol, o qual facilitou a etapa de desproteção do nitrogênio. Esta condição favorece a remoção do Pd/C, sendo necessária uma simples filtração em celite e a solução metanólica resultante é rapidamente submetida à condição de acilação com DMTMM e o ácido (*S*)-2-metil-butanóico. Esta etapa evita a necessidade de, após a remoção do catalisador, evaporar o metanol e submeter à reação em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Dessa forma, o uso de DMTMM proporcionou um incremento considerável no rendimento de 75% para 89%. Todas as análises realizadas comprovam a estrutura e também pode ser comparada com as encontradas na literatura.<sup>52</sup>



i) Cbz-Cl / NaOH ( $4\text{mol}^{-1}$ ), agitação; ii) Paraformaldeído / *p*-TsOH / tolueno, refluxo; iii) 2-fenilamina / MeOH; iv)  $\text{SOCl}_2$  / MeOH; v) *p*-TsOH/tolueno, refluxo; vi) 1.  $\text{H}_2$ /Pd/C, MeOH, 2. ácido (*S*)-2-metil-butanoico, DMTMM, MeOH.

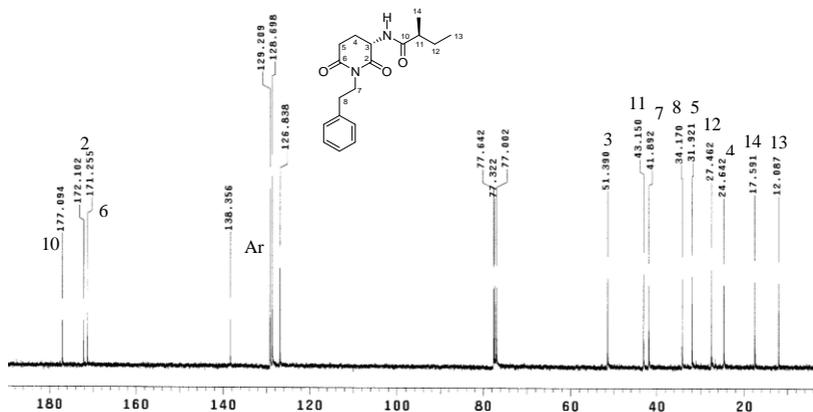
#### Esquema 24: Síntese da julocrotina (25)

A rotação óptica específica,  $[\alpha]_D^{20} = -46,6^\circ$ , mostrou ser um valor muito próximo daquele relatado na literatura<sup>49</sup> que é de  $[\alpha]_D^{20} = -50,1^\circ$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 24), os hidrogênios referentes à porção (*S*)-2-metilbutanoíla aparecem como um tripleto em 0,93 ppm (H 13), um duplete em 1,65 ppm (H 14), dois multipletos em 1,46 e 1,68 ppm (H 12a e 12b respectivamente) e um multiplete em 2,22 ppm (H 11). Os hidrogênios 5a e 5b aparecem como um duplete de um sistema AB em 2,74 ppm pois acoplam somente com um dos dois hidrogênios 4 do grupo  $\text{CH}_2$  alfa carbonila que aparecem em 1,68 e 2,50 ppm respectivamente, em 4,49 ppm um duplo duplo duplete (ddd) referente ao hidrogênio 3, um duplete em 6,30 ppm relativo ao hidrogênio amídico que desaparece com a adição de  $\text{D}_2\text{O}$  e um conjunto de multipletos em 7,25 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos.



**Figura 24:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da Julocrotina (**25**)  
(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta/\text{ppm}$ )

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , (Figura 25), mostra três sinais referentes às carbonilas em 171,3, 172,1 e 177,1 ppm e os sinais em 12,1 e 17,6 ppm são relativos aos carbonos C13 e C14, em 27,46 ppm referente ao carbono C12 e em 43,15 ppm relativo ao C11 do grupo butanoíla, em 24,46 e 31,92 ppm referentes aos carbonos C4 e C5, em 51,39 ppm relativo ao carbono C3 do anel glutarimídico, em 34,17 e 41,89 ppm referentes aos carbonos C8 e C7 do grupo fenetila e um conjunto de sinais em 126,84 a 138,36 ppm referentes aos carbonos aromáticos.

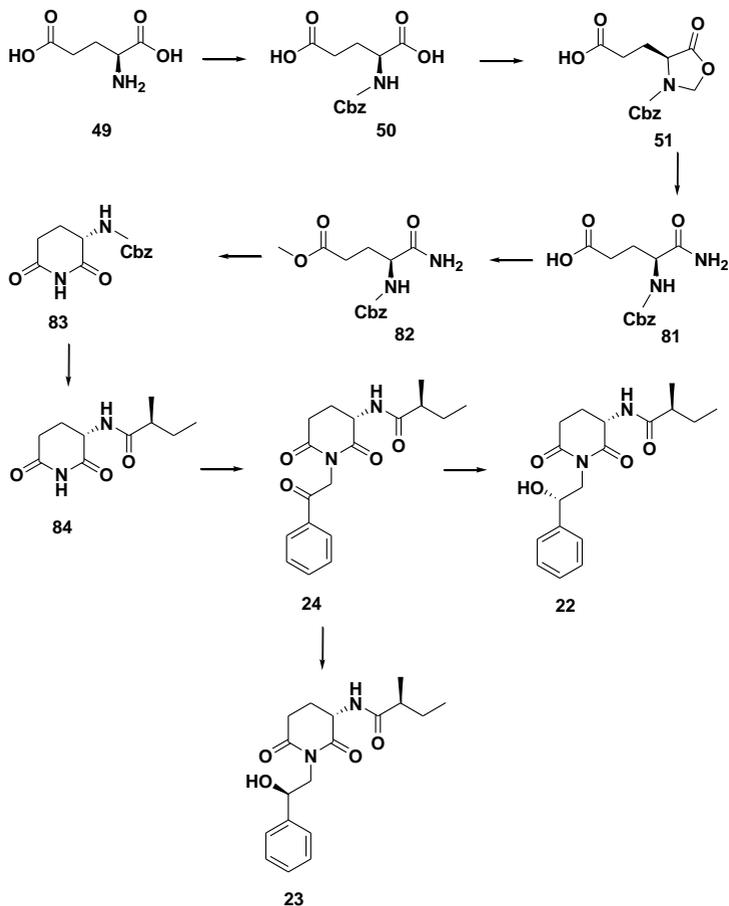


**Figura 25:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da Julocrotina (**25**)  
(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta/\text{ppm}$ )

Os dados de IV, COSY e CHN estão de acordo com a estrutura proposta. Todos os dados espectrométricos mencionados são similares aos relatados na literatura.<sup>49,50,52</sup>

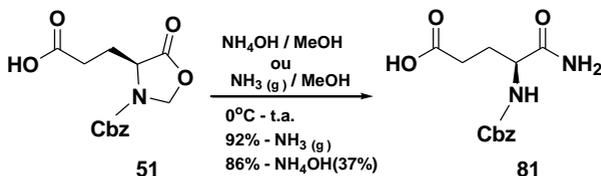
### 4.3 Síntese de outros produtos naturais glutarimídicos

Uma vez estabelecida a metodologia para a síntese da julocrotina (**25**) buscamos aplicá-la para a obtenção de outros produtos naturais glutarimídicos na tentativa de testar suas limitações e seu escopo. Dessa forma, a metodologia foi aplicada com sucesso na síntese dos produtos naturais glutarimídicos; a julocrotina (**24**) e o Julocrotol (**22**) e também a julocrotina (**25**) pode ser obtida a partir da julocrotina (**24**), tornando esta metodologia bem versátil (Esquema 25). Esses produtos naturais foram isolados da *Crotons cuneatus* por Suárez<sup>46</sup> e, como mencionado anteriormente, apresentam diversas atividades farmacológicas.



**Esquema 25:** Rota sintética para obtenção da julcrotona (**24**), do julocrotol (**22**) e do isojulocrotol (**25**)

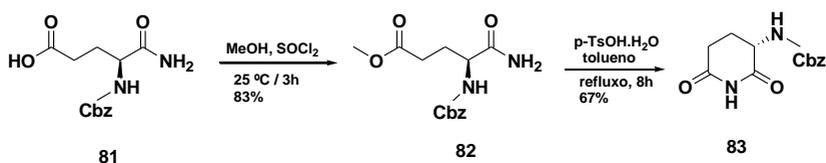
Uma das vantagens desta metodologia está no uso da oxazolidinona **51**, que apresenta uma proteção e consequentemente uma diferenciação seletiva das carbonilas do ácido glutâmico. Esta estratégia permite que ambas as carbonilas possam ser manipuladas independentemente. Assim, a abertura do anel da oxazolidinona com amônia gasosa ou hidróxido de amônio em metanol forneceu a  $\alpha$ -monoamida **81** em bons rendimentos (Esquema 26).



**Esquema 26:** Reação de formação da  $\alpha$ -mono-amida (**81**)

O composto **81** apresentou em seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dois simples em 6,07 e 6,81 ppm referentes ao  $\text{NH}_2$  da amida e um duplete em 6,30 ppm relativo ao NH do carbamato e vale ressaltar nesse espectro não foi observado o sinal do hidrogênio do ácido carboxílico. Os sinais dos hidrogênios relativos aos grupos  $\text{NH}_2$  e NH desaparecem na presença de  $\text{D}_2\text{O}$ , mostrando serem hidrogênios lábeis. Outros sinais que completam a estrutura do composto aparecem como dois multipletos em 1,60 e 1,80 ppm referentes aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  beta à carbonila, um multiplete em 2,07 ppm relativos aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  alfa a carbonila, um duplo triplete em 3,90 ppm referente ao hidrogênio metínico, em 4,76 ppm um simpleto relativo aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  benzílico e em aproximadamente 7,10 ppm os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  os sinais referentes às carbonilas apresentam-se em 161,4 ppm do grupo carbamato em 179,0 e 179,4 ppm da amida e do ácido carboxílico, respectivamente, além dos sinais em 70,85 ppm do  $\text{CH}_2$  e um conjunto de sinais entre  $\delta$  133,11 e 142,44 ppm dos carbonos aromáticos, em 59,29 ppm um sinal referente ao carbono metínico e em 32,59 e 35,70 ppm os sinais relativos aos carbonos  $\text{CH}_2$  alfa e beta à carbonila, respectivamente. As análises de CHN e IV também corroboram com a estrutura do composto.

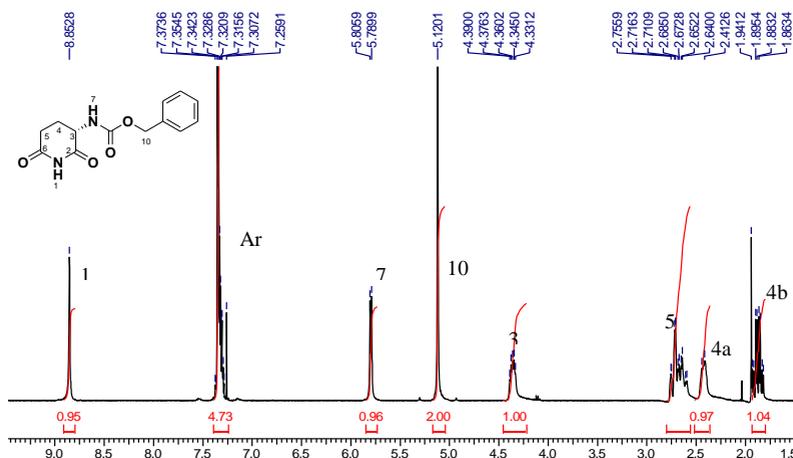
Neste estágio, o próximo passo foi converter a  $\alpha$ -mono-amida **81** em seu correspondente éster **82** para subsequente elaboração do anel glutarimídico via ciclização induzida por ácido, levando a formação da glutarimida *N*-protegida **83** (Esquema 27).



**Esquema 27:** Síntese da glutarimida *N*-protegida (**83**)

Assim, a esterificação da  $\alpha$ -mono-amida **81** foi realizada com  $\text{SOCl}_2$  em metanol seco, sendo o material bruto obtido purificado por cromatografia em coluna, utilizando uma cama de sílica, que forneceu o mono-éster **82** em 83% de rendimento. A sua estrutura pôde ser confirmada pelo aparecimento dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  em 3,64 e 52,18 ppm, respectivamente, relativos ao  $\text{CH}_3$  do grupo metoxila do metiléster.

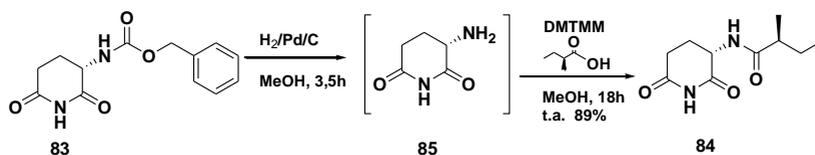
A ciclização do mono-éster **82** foi efetivada utilizando a mesma condição reacional aplicada na síntese da julocrotina (**25**) e a glutarimida **83** foi obtida em 67% de rendimento. Os dados espectrais são condizentes com sua estrutura; o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 26) apresenta um duplete em 5,80 ppm referente ao hidrogênio NH (H7) do grupo carbamato e um simpleto em 8,85 ppm relativo ao NH (H1) imídico, sendo que ambos os sinais desaparecem com a adição de  $\text{D}_2\text{O}$ . Além do mais, as ausências dos sinais em 3,64 ppm do  $\text{OCH}_3$  e em 6,03 e 6,56 ppm do  $\text{NH}_2$  da amida evidenciam que a reação de ciclização ocorreu.



**Figura 26:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da glutarimida (**83**)  
(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta/\text{ppm}$ )

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da glutarimida **83** apresenta sinais em 25,30 e 31,37 ppm referentes aos C4 e C5, em 52,09 ppm relativo ao C3, e a ausência do sinal em 52,18 ppm relativo ao  $\text{OCH}_3$  do éster é indicativo da formação da glutarimida **83**.

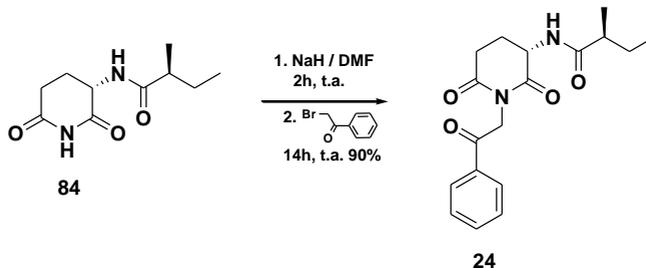
Uma vez elaborado o sistema glutarimídico, os próximos passos seriam a acilação e a alquilação dos nitrogênios dos grupos carbamato e imídico, respectivamente. A escolha pela sequência na introdução do grupo 2-metilbutanoila no nitrogênio N-7 e em seguida pela fenacilação do nitrogênio N-1 se faz necessária, pois se houvesse uma troca nestas etapas, a reação de hidrogenólise do grupo Cbz em N-7 utilizando Pd/C como catalisador ocasionaria a redução da cetona benzílica do grupo fenacila. Dessa forma, a glutarimida **83** foi submetida a uma reação de hidrogenólise em meio neutro para a desproteção do grupo amino. O composto desprotegido **95** foi rapidamente, devido a sua instabilidade, acilado com o ácido *S*-2-metil-butanóico, na presença de DMTMM como agente ativante, levando ao produto desejado **84** em excelente rendimento (Esquema 28).



**Esquema 28:** Síntese da *N*-(*S*)-2-metilbutanoilglutarimida (**84**)

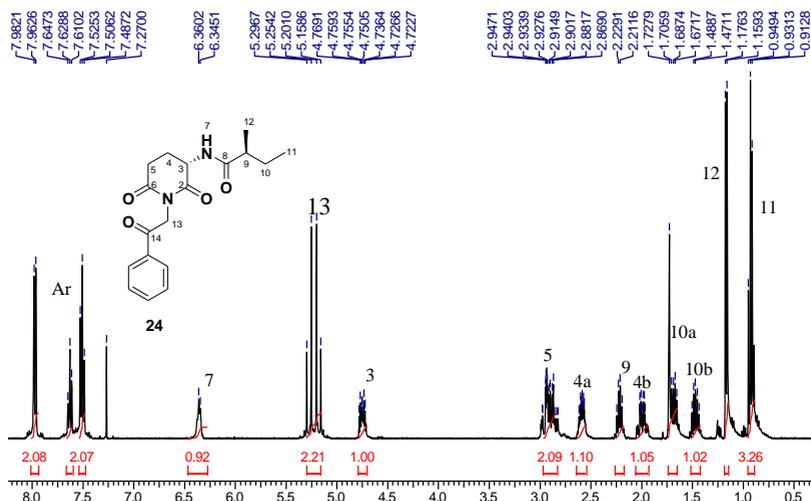
O uso do agente ativante DMTMM facilita sobremaneira a reação de acilação, pois a mesma pode ser realizada no mesmo solvente da hidrogenólise. A estrutura do composto foi determinada por análises espectrométricas, mostrando a ausência dos sinais nos espectros de RMN de  $^1H$  e de  $^{13}C$ , do grupo Cbz e o aparecimento dos sinais do grupo 2-metilbutanoila em 0,93 e 1,16 ppm referentes aos hidrogênios dos grupos  $CH_3$ , em 12,02 e 17,55 ppm referentes aos seus carbonos, outros sinais característicos em 1,47, 1,67 e 27,40 ppm relativos ao  $CH_2$  e em 2,58 e 43,08 ppm referentes ao  $CH$  do grupo 2-metil-butanoila.

Finalmente, o produto natural julocrotona (**24**) foi obtido, em excelente rendimento, mediante a reação de fenacilação do nitrogênio imídico utilizando o brometo de fenacila (Esquema 29).



**Esquema 29:** Síntese da julocrotona (**24**)

A introdução da unidade fenacila ao nitrogênio imídico ocorre via uma reação  $S_N2$  na qual o ânion é gerado pela desprotonação do nitrogênio imídico do derivado glutarimídico **84** utilizando NaH. O espectro de RMN  $^1H$  mostra o aparecimento dos sinais característicos do grupo fenacila mostrando um conjunto de sinais em 7,48 a 7,98 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos e sinais típicos de um sistema AB centrados em 5,18 e 5,28 ppm relativos aos dois hidrogênios  $CH_2$  ligado ao nitrogênio imídico com uma constante de acoplamento de 17,00 Hz, conforme mostrado na Figura 27, esses valores condizem com os da literatura.<sup>46</sup>

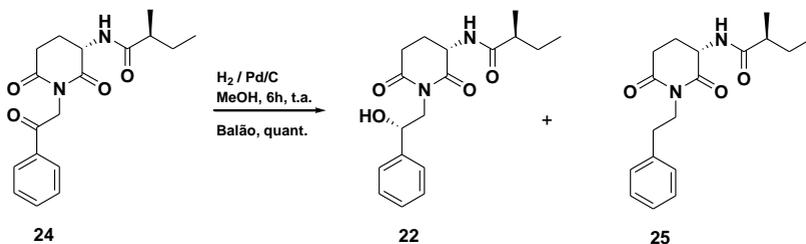


**Figura 27:** Espectro de RMN de  $^1H$  da julocrotona (**24**)  
(400 MHz,  $CDCl_3$  em  $\delta/ppm$ )



redução da carbonila benzílica também pode levar ao grupo benzila via hidrogenólise do correspondente álcool.

Diante das restrições impostas pela Julocrotona (**24**), nossa primeira tentativa de redução foi utilizar a hidrogenação catalítica empregando 10% Pd/C, com monitoramento por CCD (Esquema 30).



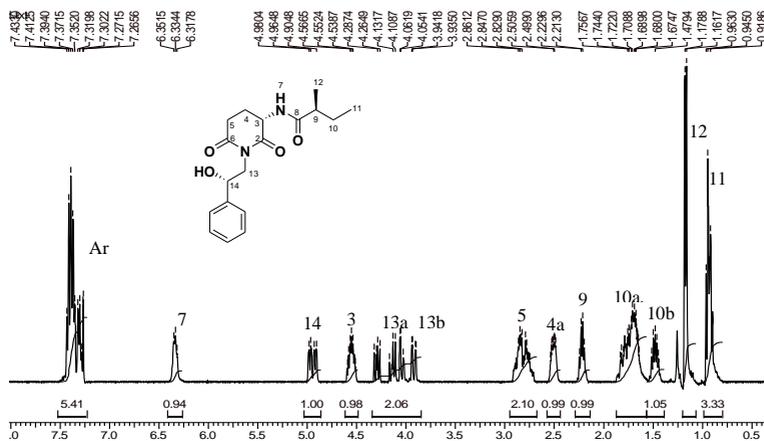
**Esquema 30:** Redução da julocrotona (**24**) para julocrotol (**22**) e julocrotina (**25**)

Nessa reação de redução esperávamos que os centros estereogênicos presentes na julocrotona (**24**) induzissem seletivamente a hidrogenação por uma das faces da carbonila da cetona, levando exclusivamente ao julocrotol (**22**) ou isojulocrotol (**23**). O acompanhamento da reação por CCD revelou que ao final da reação (consumo do material de partida) dois produtos foram formados. A separação desses produtos por cromatografia de coluna em sílica e análise posterior de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C mostrou se tratar do julocrotol (**22**) e da julocrotina (**25**) numa relação 9:1 em favor do primeiro. Vale ressaltar que nas mesmas condições de hidrogenação catalítica da julocrotona (**24**) e após 24 h a julocrotina (**25**) é formada exclusivamente.

A análise em cromatografia gasosa, utilizando coluna quiral, do julocrotol (**22**) mostrou ser somente um estereoisômero e a rotação óptica específica encontrada foi de  $[\alpha]_D^{20} = -58,66^\circ$  e está bem próxima do valor relatado ( $[\alpha]_D^{25} = -56,0^\circ$ ) na literatura.<sup>46</sup> Além do mais, os dados de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C foram comparados com os valores encontrados na literatura,<sup>46</sup> e são condizentes com a estrutura da julocrotol (**22**). Essa reação após purificação propicia um rendimento de 91% do produto natural desejado.

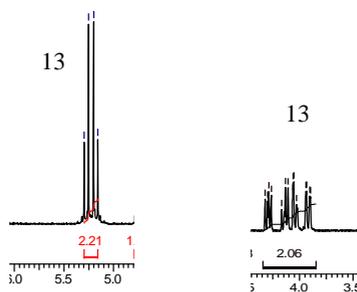
A formação exclusiva de um dos álcoois mostra, como previsto, que a porção butanoilamina protege a face Si da carbonila da cetona favorecendo a hidrogenação pela sua face Re menos impedida e conseqüentemente, levando à formação do álcool com configuração *S*.

Os dados espectroscópicos e espectrométricos obtidos do julocrotol (**22**) estão de acordo com aqueles relatados na literatura.<sup>46</sup> O aparecimento de um multipeto em 4,94 ppm no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  referente ao hidrogênio CH (H-14), demonstra que ocorreu a redução da carbonila benzílica (Figura 29).



**Figura 29:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do Julocrotol (**22**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta/\text{ppm}$ )

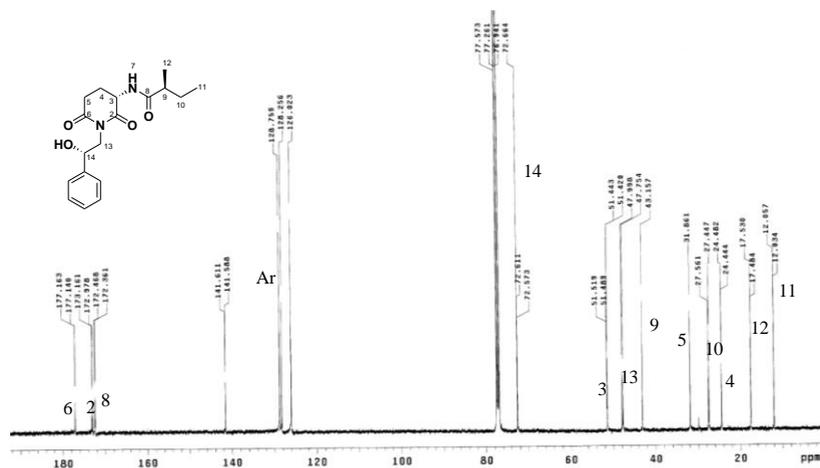
Outro sinal que demonstra essa reação de redução é o desdobramento do sinal referente aos dois hidrogênios  $\text{CH}_2$  (H-13) ligado nitrogênio imídico, Figura 30.



**Figura 30:** Ampliação do RMN de  $^1\text{H}$  (H-13) da julocrotona (**24**) e julocrotol (**22**)

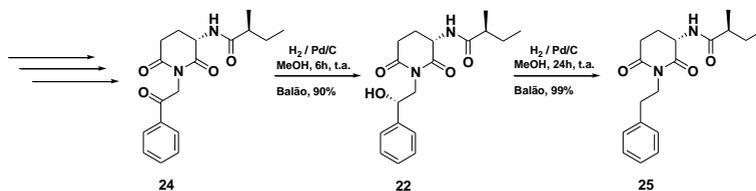
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 31) mostra todos os sinais esperados e foi constatada a ausência do carbono da carbonila benzílica

em 191,74 ppm e a presença em 72,66 ppm do sinal referente ao carbono C-14 ligado à hidroxila.



**Figura 31:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da julocrotol (**22**) (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> em δ/ppm)

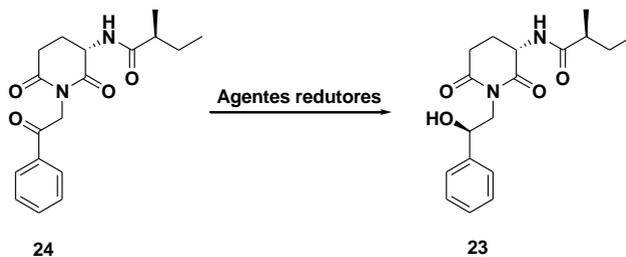
Esta metodologia se mostrou muito eficiente e versátil, pois permite o acesso a três produtos naturais, dependendo das condições utilizadas (Esquema 31).



**Esquema 31:** Reação de redução da julocrotona (**24**)

Diante do sucesso desta metodologia, voltou-se a atenção para a síntese do isojulocrotol (**23**) que dentre os compostos glutarimídicos isolados por Suárez, foi o que apresentou maior atividade antitumoral. Assim, nosso próximo passo foi investigar um agente redutor que fosse capaz de se aproximar pela face Si da carbonila da cetona da julocrotona (**24**) levando a formação do álcool com configuração R e conseqüentemente teríamos o produto natural Isojulocrotol (**23**)

(Esquema 32). Várias tentativas foram realizadas utilizando o  $\text{NaBH}_4$  e DIBAL-H como agentes redutores e em diversas condições de temperatura, tempo e solventes, mas sempre forneceram uma mistura complexa de difícil separação.

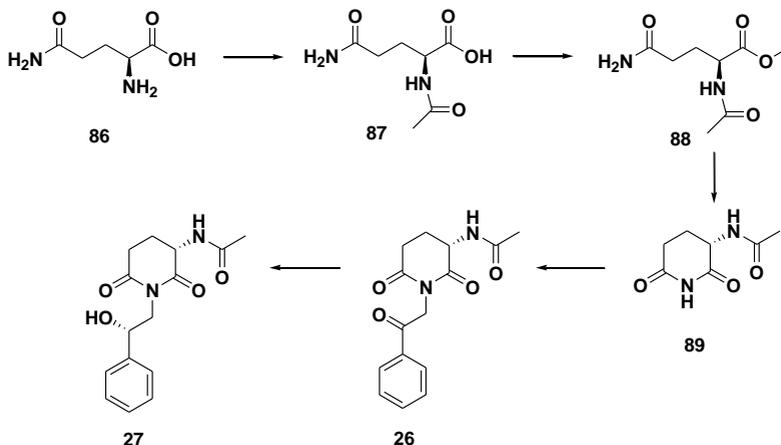


**Esquema 32:** Redução da julocrotona (**24**) para isojulocrotol (**23**)

#### 4.4 Síntese da cordiarimida A (**26**) e cordiarimida B (**27**)

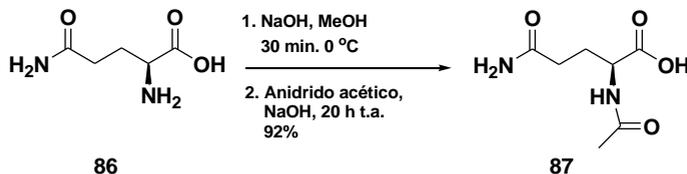
Em 2010, duas novas glutarimidas, a cordiarimida A (**26**) e a cordiarimida B (**27**) foram isoladas de *Cordia globifera* e apresentaram moderada atividade citotóxica. Ambas inibiram a formação de ânion radical superóxido, podendo ser utilizadas como supressor radicalar.<sup>55</sup>

Com a descoberta dessas novas glutarimidas buscou-se aplicar a mesma metodologia desenvolvida para a síntese dos produtos naturais da família das julos. Esta metodologia sintética apresentou dificuldades na etapa de acilação (no caso uma acetilação) do nitrogênio amínico da glutarimida **85** (Esquema 28). Diante desta dificuldade, optou-se por uma rota bem distinta daquela até então utilizada (Esquema 33), evitando o uso de grupos protetores e, conseqüentemente, tornando-a mais acessível, mais rápida e com economia atômica e de reagentes.



**Esquema 33:** Rota sintética da cordiarimida A (**26**) e cordiarimida B (**27**)

Assim, a L-glutamina (**86**) foi convertida na *N*-acetilglutamina (**87**) com rendimento de 92% (Esquema 34).

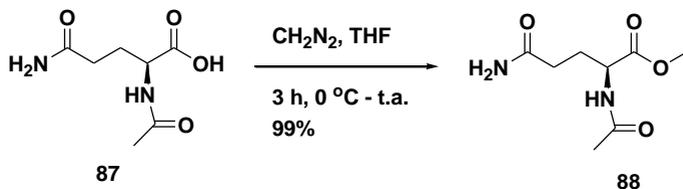


**Esquema 34:** Síntese da *N*-acetilglutamina (**87**)

Esta reação assemelha-se muito com a reação de proteção do grupo amino com Cbz e dessa forma, a reação de acetilação seguiu o mesmo protocolo. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostra dois multipletos em 1,69 e 1,90 ppm relativos aos hidrogênios  $\text{CH}_2$  beta à carbonila, em 1,80 ppm um simpleto relativo aos hidrogênios  $\text{CH}_3$  do grupo acetil, em 2,08 ppm um multipletto relativo aos hidrogênios  $\text{CH}_2$  alfa à carbonila, em 4,10 um duplo triplete com  $J = 7,95$  e  $5,28$  Hz relativos ao  $\text{CH}$  do centro estereogênico, em 6,78 e 7,30 ppm dois simpletos relativos aos hidrogênios  $\text{NH}_2$  e em 8,13 ppm um dupletto com  $J = 7,85$  Hz relativo ao  $\text{NH}$  ligado ao centro estereogênico. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  mostra todos os sinais esperados sendo em 22,75 ppm relativo aos carbonos  $\text{CH}_3$  do grupo acetil, em 27,22, 31,73 e 51,97 ppm referentes aos dois carbonos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$  da glutamina, respectivamente, e em 169,96 e 174,01 ppm relativos às suas carbonilas. Além do mais, a rotação óptica

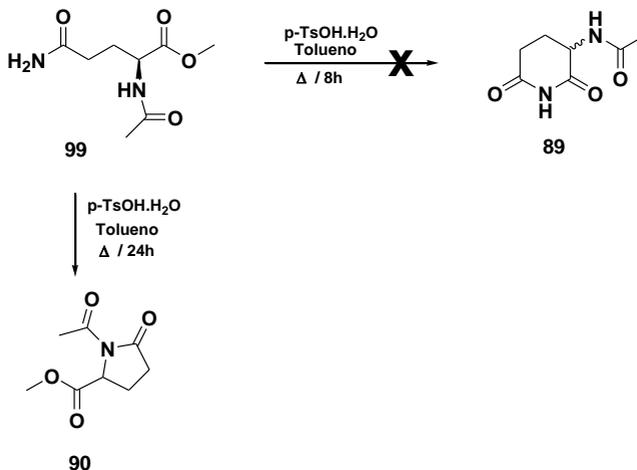
específica do composto  $[\alpha]_D^{20} = -12,00^\circ$ , está bem próximo daquele relatado na literatura.<sup>82</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -12,5^\circ$ .

Vale ressaltar que nesta rota a introdução do grupo acetil na L-glutamina tem dupla finalidade; uma é de servir como parte integrante da molécula e outra é de atuar como grupo protetor. Com a *N*-acetilglutamina (**87**) em mãos, o próximo passo foi convertê-la em seu metil-éster **88** utilizando diazometano como agente alquilante (Esquema 35). Essa etapa resultou em um rendimento de 99% e não exige a necessidade de uma purificação mais elaborada, sendo necessária somente uma recristalização. A confirmação da estrutura do metil-éster **88** pode ser feita analisando os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , que mostram sinais em 3,59 e 52,23 ppm, respectivamente, relativos à metila do grupo metoxila do metil-éster **88**.



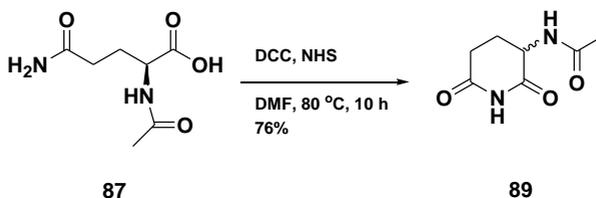
**Esquema 35:** Síntese do éster metílico da *N*-acetilglutamina (**88**)

Com a síntese do metil-éster **88**, aplicou-se as mesmas condições de ciclização utilizadas na síntese das julos (Esquema 26). A reação de ciclização foi acompanhada por CCD e após o consumo do material de partida o produto formado foi purificado por cromatografia de coluna em sílica e os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  indicaram se tratar do produto ciclizado, *N*-acetil piroglutamato de metila **90**, em 74% de rendimento, Esquema 36.



**Esquema 36:** Síntese do *N*-acetil piroglutamato de metila (**90**)

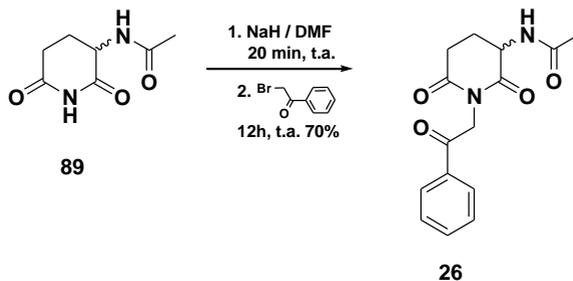
Diante desta inesperada reação de ciclização, buscou-se na literatura métodos de obtenção de glutarimidas a partir de derivados de glutaminas. Assim, adaptou-se o método que faz uso das *N*-acil-L-glutaminas para obtenção de glutarimidas utilizando DCC e *N*-hidroxissuccinimida em DMF sob aquecimento por um período de 6 h com retenção do centro estereogênico.<sup>83</sup> Para este método foi empregado em nosso sistema a *N*-acetilglutamina (**87**) e após 10 h o produto ciclizado **89**, com uma configuração não definida, foi isolado em 76% de rendimento (Esquema 37).



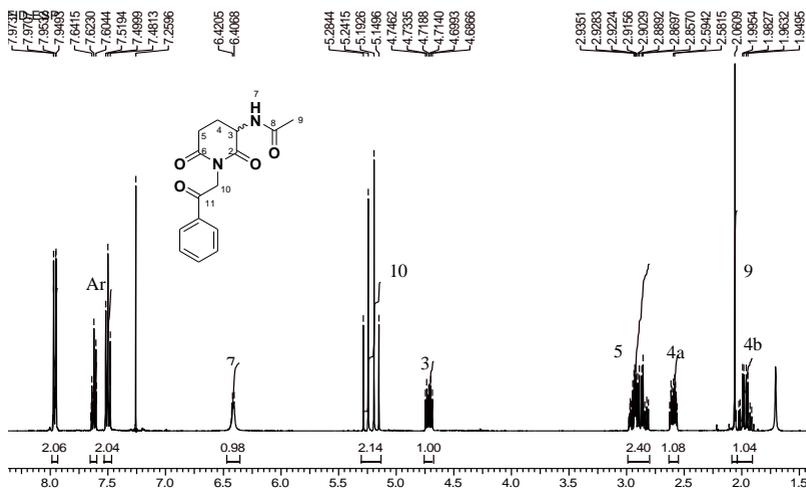
**Esquema 37:** Síntese da *N*-acetilglutarimida (**89**)

Essa reação tem a grande vantagem do subproduto formado, o DCU, precipitar em DMF sendo necessária somente uma filtração para sua remoção. A sua estrutura foi confirmada através de análise de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, que mostram a ausência dos dois sinais em 6,78 e 7,30 ppm referentes aos dois hidrogênios do NH<sub>2</sub> da amida e a presença de um sinal em 10,79 ppm referente ao hidrogênio NH imídico.

Por fim, a reação de introdução do grupo fenacila no nitrogênio imídico da *N*-acetilglutarimida **89** resultou no produto natural cordiarimida A (**26**) em bom rendimento (Esquema 38).

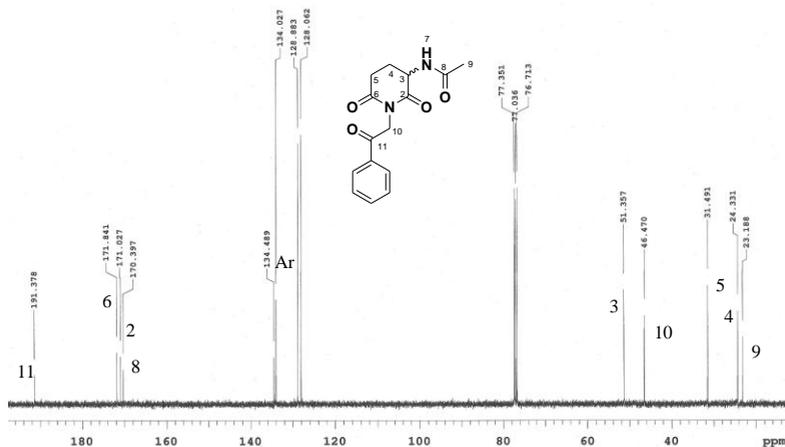


Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  mostram a presença dos sinais característicos do grupo fenacila em 7,50 a 7,97 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos e sinais típicos de um sistema AB centrados em 5,16 e 5,26 ppm relativos aos dois hidrogênios do  $\text{CH}_2$  ligado ao nitrogênio imídico, com uma constante de acoplamento de 17,20 Hz, conforme mostrado na Figura 32. Esses valores condizem com os da literatura.<sup>55</sup>



**Figura 32:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da cordiarimida A (**26**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta/\text{ppm}$ )

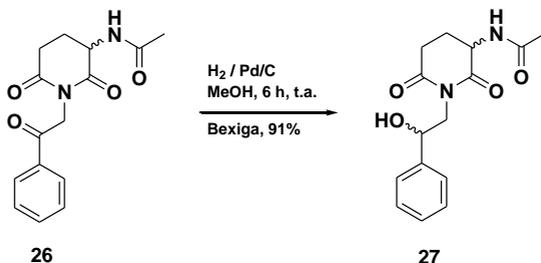
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 33) também nos mostra todos os sinais esperados, sendo um conjunto em 128,05 a 134,48 ppm referentes aos carbonos aromáticos, mostrando também os quatro sinais das carbonilas em 170,38, 171,01, 171,83 e 191,36 ppm, além do sinal em 46,47 ppm do carbono ligado ao nitrogênio imídico.



**Figura 33:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da cordiarimida A (**26**) (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta/\text{ppm}$ )

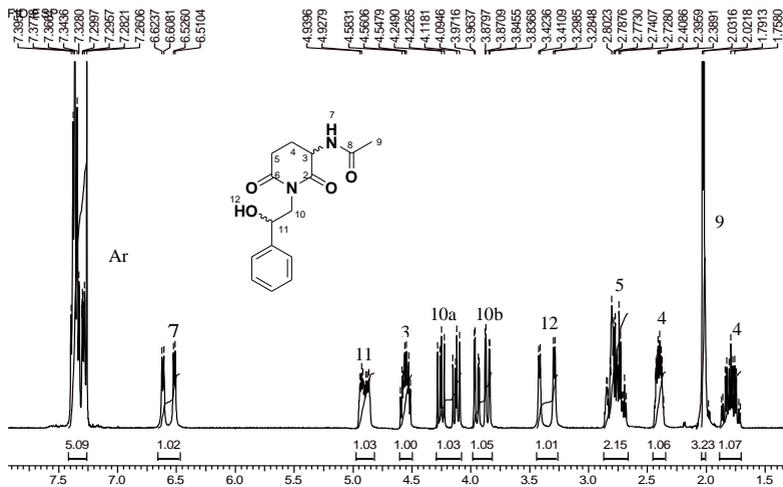
Outras análises de IV, CHN e COSY do composto comprovam a estrutura proposta.

De forma análoga à preparação do julocrotol (**22**), o método utilizado para a síntese da cordiarimida B (**27**) envolve a redução catalítica da carbonila benzílica da cordiarimida A (**26**) de forma diastereosseletiva, utilizando Pd/C como catalisador (Esquema 39).



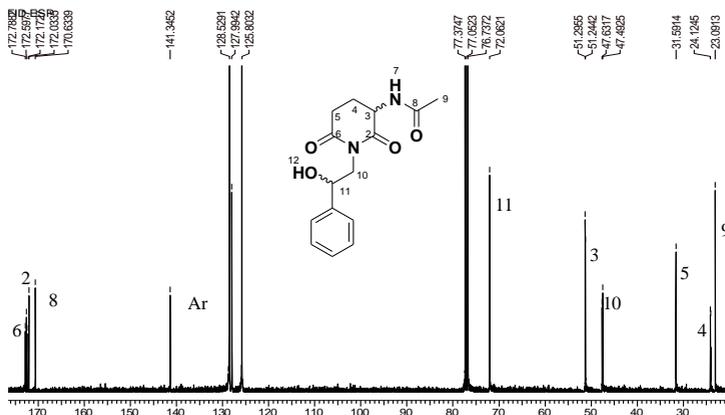
**Esquema 39:** Síntese da cordiarimida B (**27**)

Os dados espectrométricos obtidos condizem com os da literatura.<sup>55</sup> Esse composto mostra o aparecimento de um sinal característico em 4,94 ppm referente ao hidrogênio H11 ligado ao carbono que contém o grupo hidroxila (Figura 34).



**Figura 34:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da cordiarimida B (26) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta/\text{ppm}$ )

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 35) mostra todos os sinais esperados, sendo um conjunto em 125,80 a 141,53 ppm referente aos carbonos aromáticos, mostrando também os três sinais das carbonilas em 170,63, 172,08 e 172,60 ppm, além do sinal em 72,06 ppm do carbono ligado ao grupo hidroxila.



**Figura 35:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da cordiarimida B (**26**) (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta/\text{ppm}$ )

Embora as sínteses dos dois produtos naturais glutarimídicos **26** e **27** tenham sido bem sucedidas, os valores de suas rotações ópticas específicas (pag. 91, 92) não condiziam com os relatados pela literatura.<sup>55</sup> Os valores obtidos estavam muito abaixo dos relatados e se aproximando de valores próximos a racematos. Essas discrepâncias nos levaram a investigar se houve racemização parcial nas etapas que sucederam a reação de acetilação da L-glutamina **86** pois o produto *N*-acetilado **87** apresentou uma rotação óptica específica bem próxima daquela relatada pela literatura.<sup>82</sup> Como a literatura não relata o valor da rotação óptica específica da *N*-acetil-L-glutarimida **89**, torna-se difícil saber se este composto apresenta um valor de rotação óptica baixo ou se nesta etapa de ciclização houve uma racemização parcial, embora as condições desta ciclização já tenham sido empregadas com sucesso para uma série de *N*-acil-L-glutaminas com total retenção do centro estereogênico das glutarimidas formadas.<sup>76</sup> Por outro lado, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da cordiarimida B (**27**) apresenta na região de 6,60 ppm dois dupletos relativos ao NH da amida e na região de 3,40 ppm dois dupletos referentes ao OH do álcool com áreas de integração próximos de 1:1.

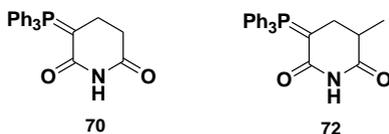
Esta observação pode estar indicando que a cordiarimida A (**26**) contém ainda seu centro estereogênico retido e que não há uma preferência por uma de suas faces na reação de redução de sua carbonila benzílica, levando a uma mistura de diastereoisômeros. Dessa forma, torna-se indispensável que a pureza óptica da *N*-acetil-L-glutarimida **89**

seja averiguada utilizando a cromatografia gasosa com coluna quiral, a qual neste estágio do trabalho não foi executada.

#### 4.5 Preparação de sistemas glutarimídicos

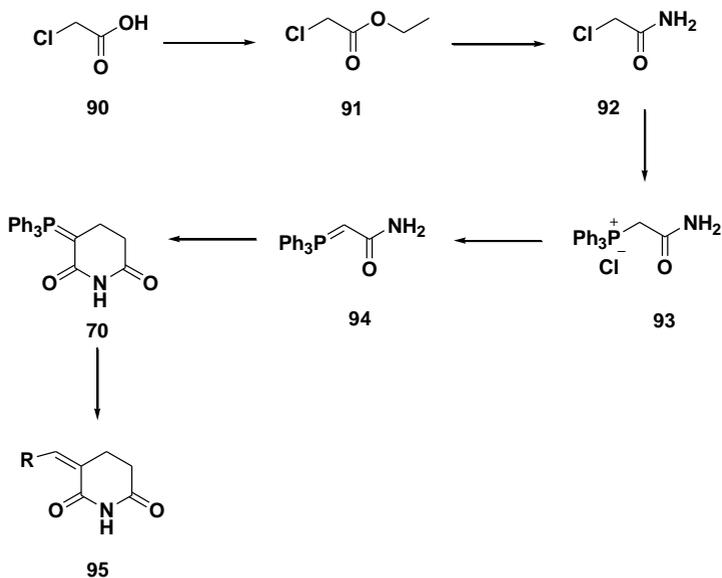
As metodologias até então desenvolvidas neste trabalho visavam às sínteses de produtos naturais glutarimídicos que apresentavam interessantes atividades farmacológicas. No entanto, tinha-se o interesse na preparação de uma gama de compostos contendo o anel glutarimídico como subestrutura principal da molécula e subsequentemente avaliá-los em testes farmacológicos antitumorais. Diante disso, escolheu-se a metodologia desenvolvida por Wanner e Koomen<sup>78</sup> a qual propicia a construção de um anel glutarimídico contendo na posição três a unidade trifenilfosforilideno.

Como mencionado na introdução desta tese, os sistemas **70** e **72** (Figura 36) são versáteis e possibilitam reações de olefinação (reação de Wittig) com diferentes aldeídos e/ou cetonas, tornando assim o sistema glutarimídico **106** um aceptor de Michael para uma série de nucleófilos (Esquema 40).



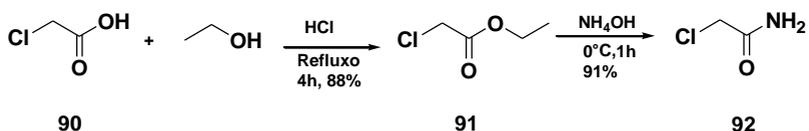
**Figura 36:** 3-fosforana glutarimidas **70** e **72**

Assim, preparou-se a fosforana **70** a partir do ácido cloroacético (**90**), o qual foi submetido à reação de olefinação de Wittig com diferentes aldeídos para a elaboração da série de glutarimidas **95** (Esquema 40).



**Esquema 40:** Síntese de derivados glutarimídicos

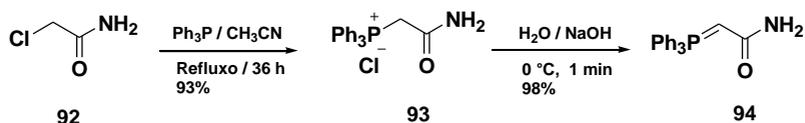
A preparação da fosforana **70** foi iniciada pela esterificação do ácido cloroacético (**90**) (método de Fischer) em um bom rendimento. O éster **91** foi então convertido na respectiva cloroacetamida **92** na presença de hidróxido de amônio a  $0^\circ\text{C}$  em 91% de rendimento (Esquema 41).



**Esquema 41:** Síntese da cloroacetamida (**92**)

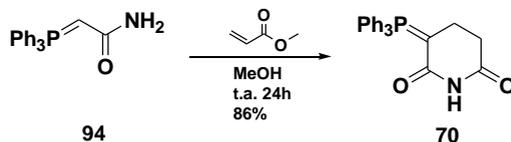
Com a cloroacetamida (**92**) em mãos, nosso próximo passo foi submetê-la a uma reação de substituição nucleofílica ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) na presença de trifetilfosfina para formar o sal de fosfônio **93**. Esta reação, de acordo com a literatura<sup>84</sup> utiliza o nitrometano como solvente, o qual foi substituído por acetonitrila, que além de propiciar a obtenção do produto **93** em alto rendimento, é de fácil disponibilidade. O sal de fosfônio **93** pode ser armazenado por um longo período sem se deteriorar, facilitando o acesso ao ílideo de fósforo **94** quando necessitado. Assim,

o composto **94** foi preparado utilizando uma solução aquosa de hidróxido de sódio e usado rapidamente devido a sua instabilidade. Vale ressaltar que a reação de geração do ílideo **94** é super rápida e leva por volta de 1 minuto e tempos maiores diminuem consideravelmente seu rendimento (Esquema 42).



**Esquema 42:** Síntese do ílideo de fósforo (**94**)

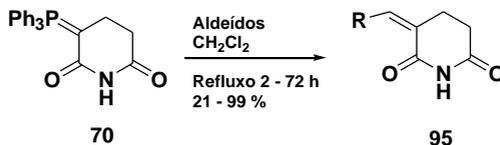
A reação de formação do 3-fosforanaglutarimida (**70**) é bem interessante, pois é fortemente dependente do solvente e só ocorre em solventes hidroxilados próticos como álcoois. Além do mais, a reação é executada na forma de uma suspensão em metanol, tornando difícil seu acompanhamento (Esquema 43).



**Esquema 43:** Síntese do 3-fosforanaglutarimida (**70**)

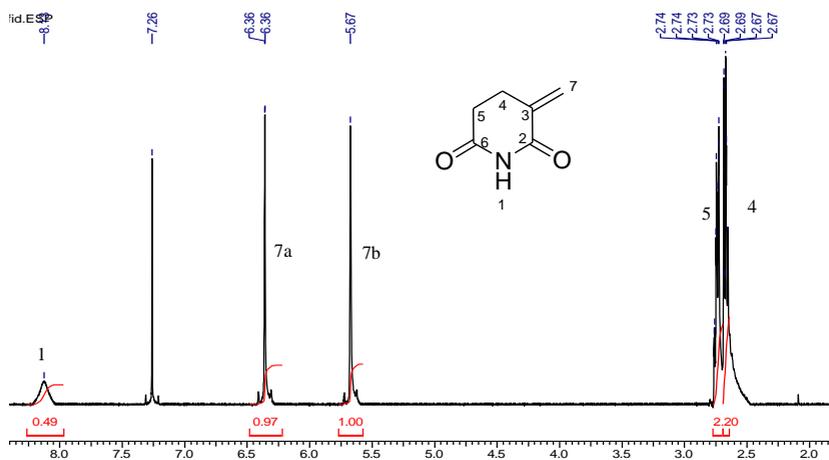
O 3-fosforanaglutarimida (**70**) apresentou em seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  todos os sinais esperados, sendo o sinal mais característico em 7,26 ppm um simpleto referente ao NH amídico. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  mostra o sinal característico do carbono do fosforana em 41,17 ppm como um duplete com  $J = 126$  Hz. Os demais dados espectrométricos condizem com os da literatura.<sup>78,80</sup>

Com a 3-fosforanaglutarimida (**70**) elaborada, foi submetida às condições de reação de Wittig com uma variedade de aldeídos para formação das 3-metilenoglutarimidas substituídas **95** (Esquema 44). Os tempos reacionais variam consideravelmente, implicando que essas reações são fortemente influenciadas principalmente por fatores eletrônicos e conseqüentemente afetam sobremaneira seus rendimentos (Tabela 1). Todos os compostos foram caracterizados por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e CHN.



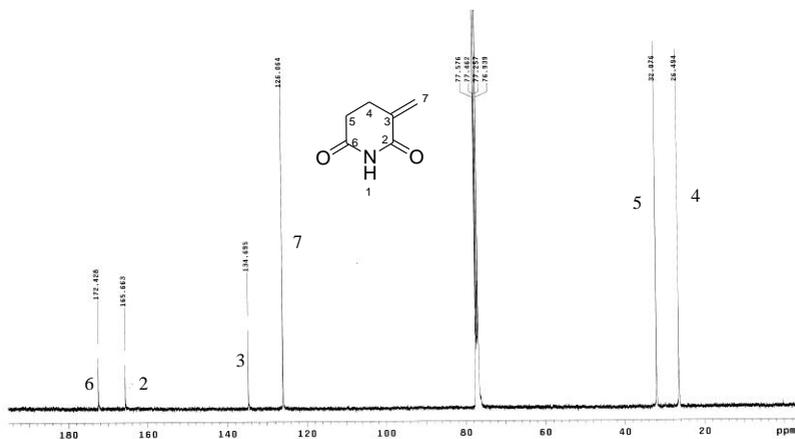
**Esquema 44:** Síntese de 3-metilenoglutarimidias substituídas (**95**)

Os compostos de **96** a **116** seguem aproximadamente o mesmo padrão nos seus espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os dados de RMN  $^1\text{H}$  do 3-metilenoglutarimidia (**96**) como por exemplo, mostra a presença dos sinais em 2,67 e 2,73 ppm como multipletos relativos aos hidrogênios  $\text{CH}_2$  do anel glutarimídico, um simpleto em 5,67 ppm e um duplete em 6,36 ppm com  $J = 1,17$  Hz referentes aos dois hidrogênios metilênicos e um simpleto largo em 8,13 ppm relativo ao hidrogênio NH (Figura 36). Observa-se ainda a ausência dos sinais dos hidrogênios aromáticos do grupo trifenilfosfina.



**Figura 37:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-metilenoglutarimidias (**96**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta/\text{ppm}$ )

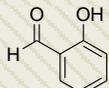
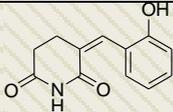
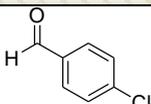
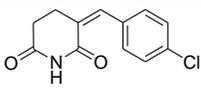
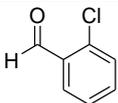
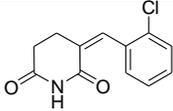
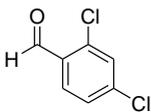
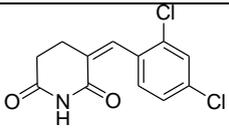
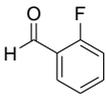
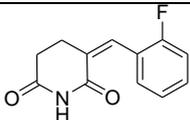
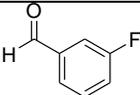
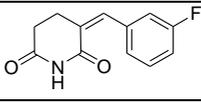
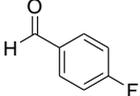
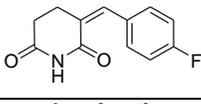
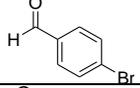
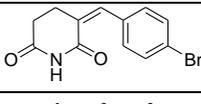
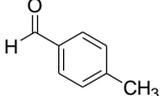
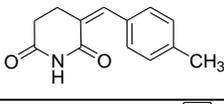
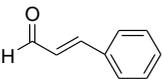
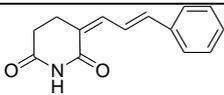
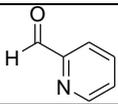
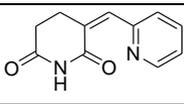
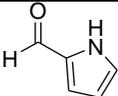
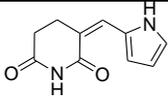
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 37) mostra todos os sinais esperados, sendo em 26,49 ppm relativo ao C4, em 32,07 referente ao C5, em 126,06 e 134,69 ppm relativos aos carbonos C7 e C3 respectivamente e mostra também os dois sinais das carbonilas em 165,66 e 172,43 ppm.

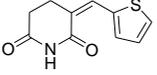
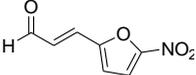
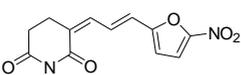
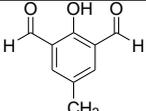
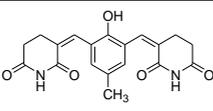


**Figura 38:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-metilenoglutarímidas (**96**) (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta/\text{ppm}$ )

**Tabela 1:** Dados reacionais das 3-metilenoglutarímidas substituídas.

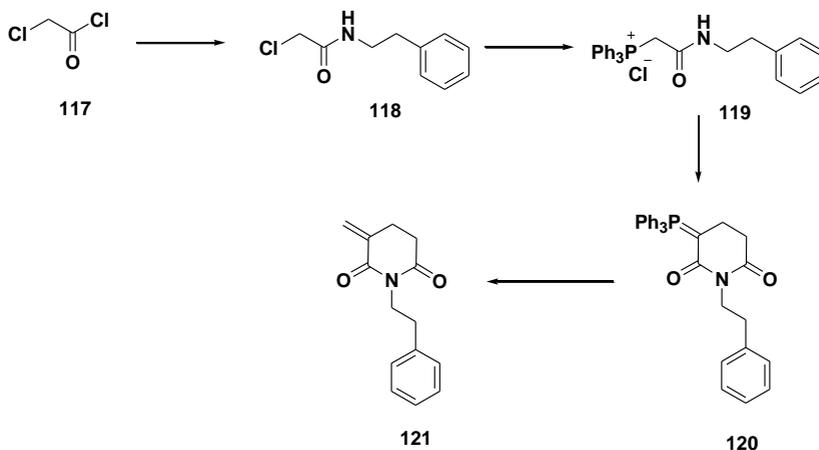
Aldeído	Produto	Tempo (h)	Rend. <sup>a</sup> (%)	PF (°C)
		2	70	118-119
		1	99	210-212
		1	77	167-168
		20	70	178-179
		8	31	156-157
		18	33	189-191

		36	21	225-228
		6	68	220-221
		24	62	227-228
		48	51	206-207
		24	70	198-199
		24	65	201-202
		8	78	230-231
		4	70	231-233
		28	74	187-190
		72	55	195-197
		24	61	Dec. 223
		28	66	Dec. 230

		24	73	217-219
		72	56	Dec. 245
		1	43	242-243

<sup>a</sup> Rendimento dos produtos após purificação. <sup>b</sup> Melhor rendimento após purificação. <sup>c</sup> Pior rendimento após purificação.

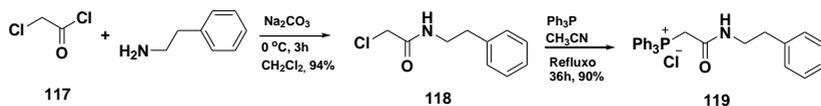
Uma adaptação da rota sintética (Esquema 40) foi feita para a preparação da *N*-fenetil-3-metilenoglutarimida (**121**), como mostrada no Esquema 45.



**Esquema 45:** Síntese da *N*-fenetil-3-metilenoglutarimida (**121**)

Nesta metodologia, a reação de amidação com a fenetilamina utiliza o cloreto de cloroacetila (**117**) no lugar do cloroacetato de metila devido a sua maior reatividade e por estar disponível naquele momento do trabalho (Esquema 46). Esta reação economiza uma etapa com

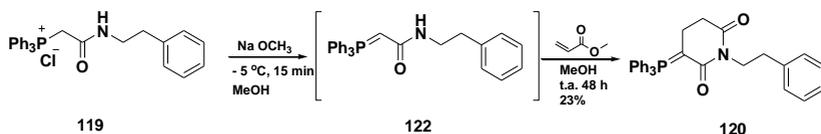
relação ao mostrado no Esquema 41 e fornece a amida em alto rendimento.



#### Esquema 46: Síntese do sal de fosfônio **119**

A preparação do sal de fosfônio **119** seguiu o mesmo protocolo do composto **93**, em bom rendimento. O seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostra um tripleto com  $J = 8,02$  Hz em 2,60 ppm e um multipletto em 3,24 ppm referentes aos quatro hidrogênios  $\text{CH}_2$  do grupo fenetil. Em 4,99 ppm mostra um dupletto com  $J = 14,25$  Hz, relativo ao  $\text{CH}_2$  ligado ao fósforo, um conjunto de sinais em 7,14 a 7,73 ppm referentes aos 20 hidrogênios aromáticos e em 10,01 ppm um tripleto com  $J = 5,17$  Hz relativo ao hidrogênio NH. Esses dados, em conjunto com outros como IV e RMN de  $^{13}\text{C}$  confirmam a estrutura do composto.

Com o sal de fosfônio em mãos, prosseguiu-se a etapa de formação da *N*-fenetil-3-fosforanaglutarimida (**120**) gerando o ílide de fósforo **122** *in situ*, com a utilização do metóxido de sódio também gerado *in situ*, o qual é interceptado pelo acrilato de metila (Esquema 47). O rendimento dessa reação é baixo, porém mais alto quando se utiliza NaOH (12% rendimento) no lugar de MeONa.

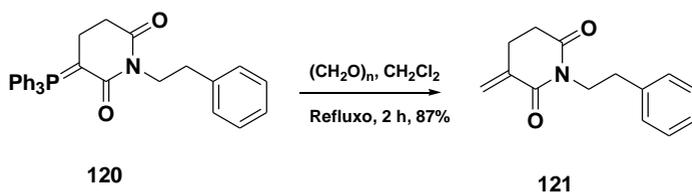


#### Esquema 47: Síntese da *N*-fenetil-3-fosforanaglutarimida (**120**)

O composto **120** foi caracterizado utilizando técnicas de IV, RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e CHN. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostrou todos os sinais esperados, sendo um multipletto em 2,00 ppm e um duplo tripleto e 2,55 ppm com  $J = 7,23$  e 2,73 Hz, referentes aos hidrogênios  $\text{CH}_2$  do anel glutarimídico, em 2,89 ppm um multipletto e em 4,04 ppm, um tripleto com  $J = 7,42$  Hz, referentes aos hidrogênios  $\text{CH}_2$  do grupo fenetil e dois conjuntos de sinais, um em 7,22 e outro em 7,51 ppm

referentes aos 20 hidrogênios aromáticos. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  também apresenta os sinais esperados, sendo em 19,90 e 35,08 ppm referentes aos carbonos do anel glutarimídico, em 34,94 e 39,88 ppm relativos aos carbonos do grupo fenetil e em 39,88 e 41,23 ppm referem-se a um duplete do carbono ligado ao fósforo. O espectro também mostra um conjunto de sinais entre 125,68 e 139,90 ppm referentes aos carbonos aromáticos e as duas carbonila em 167,10 e 173,32 ppm.

Finalmente, a *N*-fenetil-3-metilenoglutarimida (**121**) foi obtida em excelente rendimento pela reação de olefinação de Wittig entre a *N*-fenetil-3-fosforanoglutarimida (**120**) e o *p*-formaldeído (Esquema 48).



**Esquema 48:** Síntese do composto *N*-fenetil-3-metilenoglutarimida (**121**)

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 38) mostrou todos os sinais esperados; em 2,65 ppm um multiplete referente aos 4 hidrogênios do anel glutarimídico, em 2,85 ppm um duplo duplete com  $J = 8,79$  e  $7,03$  Hz e em 4,05 ppm um multiplete, referentes aos dois  $\text{CH}_2$  do grupo fenetil, em 5,59 ppm um duplete com  $J = 1,37$  Hz, em 6,31 ppm um simpleto referentes aos dois hidrogênios do grupo metileno e em 7,26 ppm um multiplete referentes aos hidrogênios aromáticos. Os dados de IV e CHN condizem com a estrutura de **121**.



Diante destes dois potenciais aceptores de Michael **96** e **121**, várias séries de glutarimidaz 3-substituídas poderão ser preparadas a partir de diversos nucleófilos, principalmente aqueles contendo nitrogênio e enxofre.

## **5. TESTES BIOLÓGICOS REALIZADOS**

Os testes biológicos dos compostos glutarimídicos (Figura 40) foram realizados na UNIVALI – Centro de Ciências Tecnológicas, da Terra e do Mar - Curso de Ciências Biológicas – Itajaí, utilizando duas linhagens tumorais mantidas em camundongos na forma ascítica: O tumor ascítico de Ehrlich (TAE) e o Sarcoma 180 (S 180).

### **5.1 Meio de cultura completo**

O meio de cultura utilizado foi o meio RPMI 1640 (Gibco®), no qual foi acrescentado 27 mL de bicarbonato de sódio a 7,5% (Merck®) por litro de meio, 1% de uma solução contendo penicilina (10.000 unidade/mL), estreptomicina (10.000µg/mL) e glutamina (29,2mg/mL) (Gibco®) e 10 ou 20% de soro bovino fetal (LaborClin®).

### **5.2 Manutenção do tumor**

Foram utilizadas duas linhagens de células tumorais, o tumor de Ehrlich (TAE) e o Sarcoma 180 (S180). Estes dois tumores experimentais são mantidos no laboratório de Imunopatologia do Centro de Ciências da Saúde, UNIVALI sob a responsabilidade das professoras Ana Angélica Steil e Darcy Y. O. Sato. Para a manutenção das duas linhagens das células tumorais, a cada semana o líquido ascítico é aspirado da cavidade peritoneal de um animal com tumor ascítico e, depois de determinado o número de células viáveis,  $5 \times 10^6$  células do TAE e  $1 \times 10^6$  células do S180, é inoculadas em animais sadios. Para este repique semanal são utilizados dois camundongos swiss fêmeas, pesando entre 25 e 35 gramas, provenientes do Biotério da UNIVALI, com o intuito de garantir que pelo menos um animal sobreviva e se torne fonte de células tumorais, não só para a manutenção do tumor, mas, também, para a realização dos experimentos. No presente trabalho foram utilizadas somente células que seriam descartadas do repique, assim, evitando sacrificar desnecessariamente mais animais.

Na realização deste trabalho foram seguidos todos os preceitos éticos recomendados para uso de animais em pesquisa. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVALI.

### **5.3. Cultivo das células tumorais e tratamento *in vitro***

As células tumorais provenientes da cavidade peritoneal do camundongo foram coletadas e cultivadas em 50 mL de meio de cultura (3.1.1.) contendo 20% de soro bovino fetal na concentração inicial de  $5 \times 10^5$  células tumorais/mL de meio. Foram colocadas em garrafas de cultivo ( $75\text{cm}^2$ ) e mantidas em estufa a  $37^\circ\text{C}$  em ambiente com  $\text{CO}_2$  por 96 horas, com troca parcial (aproximadamente 80%) de meio após 48 horas. Após 96 horas de cultivo, foi avaliada a viabilidade celular e células com viabilidade superior a 90% foram diluídas e meio contendo 10% de soro fetal (80% meio novo e 20% meio das células) na concentração de  $5 \times 10^5$  células tumorais/mL, foi efetuado o plaqueamento de 0,2 mL /poço em placa de 96 poços. A cada poço da placa foi adicionado 0,02 mL das substâncias sintéticas glutarimídicas em concentração final de 10 e  $300\mu\text{M}$ . A placa foi mantida na estufa de cultivo por mais 48 horas. Todos os experimentos foram feitos em duas placas: uma para a determinação da viabilidade celular total pela técnica de redução do  $\text{MTT}^{85}$  e outra para a determinação da viabilidade das células em suspensão.

### **5.4 Determinação da proliferação celular (viabilidade celular total)**

Foi realizado o teste  $\text{MTT}^{85}$  (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difeniltetrazólio) para determinar a viabilidade celular. Para isto, após 48 horas de plaqueamento das células e das moléculas glutaramídicas, foi adicionado, na placa de cultivo,  $20\mu\text{L}$  de MTT a cada poço da placa. As células foram mantidas em estufa a  $37^\circ\text{C}$ , por 2 horas. Após este período, foram retirados 100L de sobrenadante de cada poço da placa e adicionado  $100\mu\text{L}$  de uma solução de DMSO (dimetil sulfoxido, PA, Nuclear) a cada poço, para parar a reação e dissolve os cristais que foram formados. Logo após a adição de DMSO, a densidade óptica foi determinada em espectrofotômetro em comprimento de onda de 540nm.

## 5.5 Determinação do número de células vivas e mortas não aderidas

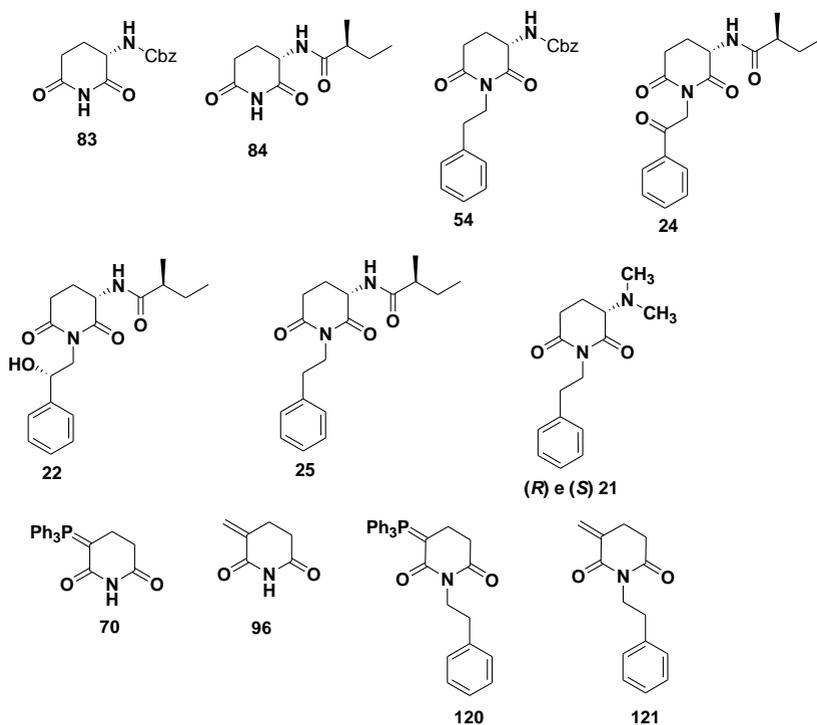
Após 48 horas do cultivo com as moléculas glutaramídicas, as células foram ressuspensas com muito cuidado para não tocar a ponteira no fundo da placa. E 100µL da suspensão celular foram transferidos para outra placa e foram adicionados 100µL de azul de Tripán (descrito em 3.1.4) foi adicionado imediatamente antes da contagem das células. O número total de células tumorais foi determinado através da contagem em câmara de Neubauer, usando-se microscópio óptico comum na objetiva de 40x. A viabilidade celular foi determinada logo após a contagem em câmara de Neubauer, com células em 10<sup>4</sup>/mL (o número de células não foi multiplicado pela diluição feita com o azul de Tripán<sup>86</sup>).

## 5.6 Determinação da adesão celular

Após a ressuspensão das células e retirada de 100µL da suspensão celular como descrito acima, a cada poço da placa foi adicionado 20µL de cristal violeta (item 3.1.4.) e após 3 minutos a placa foi lavada em água corrente de forma delicada. Após secagem a temperatura ambiente, a cada poço da placa foi colocado 100µL de etanol e foi procedida a leitura da densidade óptica em comprimento de onda de 620nm.

## 5.7 Análise dos resultados

Para realização das análises, os dados obtidos foram tabelados, onde são apresentados os valores de redução de MTT em DO 540<sub>nm</sub>, número de células vivas e número de células mortas em células x 10<sup>4</sup>/mL e porcentagem de viabilidade. Os resultados apresentam a média de dois experimentos realizados em quadruplicata. Para o cálculo da viabilidade, foi considerada a porcentagem de células vivas no total de células em suspensão (células vivas + células mortas). Diferenças inferiores a 50% comparados aos valores das células na ausência de glutarimidas (células controle) foram consideradas como diferenças irrelevantes.



**Figura 41:** Compostos testados contra o tumor de Ehrlich e o Sarcoma 180

Os testes mostraram que as glutarimidas **21**, **22**, **24**, **25**, **54**, **70**, **83**, **84** e **120**, na concentração de 10 e 300  $\mu\text{mol.L}^{-1}$ , não apresentaram atividade significativa em ambas as células tumorais. Vale ressaltar que as glutarimidas **22**, **24** e **25** apresentaram atividade citotóxica *in vitro* contra seis linhagens de células tumorais humanas apresentando bons resultados.<sup>46</sup>

Por outro lado, as glutarimidas **96** e **121**, na concentração 300  $\mu\text{mol.L}^{-1}$ , induziram morte celular de ambas as células tumorais, Ehrlich e Sarcoma 180, como reportada nas Tabelas 2 e 3.

**Tabela 2.** Valores de MTT, células vivas, células mortas e viabilidade celular de células do tumor de Ehrlich e Sarcoma 180 cultivadas com a substância **96**.

<b>Tumor</b>	<b>Tratamentos (Compostos)</b>	<b>MTT<sup>(a)</sup></b>	<b>Células Vivas<sup>(b)</sup></b>	<b>Células Mortas<sup>(b)</sup></b>	<b>Viabilidade (%)</b>
Ehrlich	Controle	0,451	46,33	16,33	73,97
	10 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	0,457	39,00	7,00	85,42
	300 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	0,228	2,00	46,66	4,14
Sarcoma 180	Controle	0,570	27,33	1,33	96,03
	10 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	0,505	32,00	0,50	98,38
	300 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	0,206	3,33	24,33	11,78

<sup>(a)</sup> Média da DO 540<sub>nm</sub> do experimento realizado em quadruplicata.

<sup>(b)</sup> Média de células x 10<sup>4</sup>/mL do experimento realizado em quadruplicata.

**Tabela 3.** Valores de MTT, células vivas, células mortas e viabilidade celular de células do tumor de Ehrlich e Sarcoma 180 cultivadas com a substância **121**.

<b>Tumor</b>	<b>Tratamentos (Compostos)</b>	<b>MTT<sup>(a)</sup></b>	<b>Células Vivas<sup>(b)</sup></b>	<b>Células Mortas<sup>(b)</sup></b>	<b>Viabilidade (%)</b>
Ehrlich	Controle	0,437	28,71	5,14	85,18
	10 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	0,390	34,66	0,66	98,09
	300 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	0,249	1,00	16,66	4,74
Sarcoma 180	Controle	0,449	11,33	4,66	70,86
	10 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	0,478	15,00	1,33	92,03
	300 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	0,206	0,00	13,00	0,00

<sup>(a)</sup> Média da DO 540<sub>nm</sub> do experimento realizado em quadruplicata.

<sup>(b)</sup> Média de células x 10<sup>4</sup>/mL do experimento realizado em quadruplicata.

Como os resultados indicaram ação citotóxica das glutarimidas **96** e **121**, testes de toxicidade com células residentes da cavidade peritoneal de camundongos sadios foram realizados (Tabela 4). Os

resultados mostraram uma inibição da redução de MTT em aproximadamente 50%, indicando que estes compostos possuem uma citotoxicidade alta, não somente para as células tumorais como também para as células saudáveis, tornando inviável o uso destas glutarimidas *in vivo*.

**Tabela 4.** Valores de MTT de células saudáveis da cavidade peritoneal cultivadas na presença de  $300 \mu\text{mol.L}^{-1}$  das substâncias **96** e **121**.

<b>Tratamento</b>	<b>MTT<sup>(a)</sup></b>
Controle	0,569
<b>96</b>	0,284
<b>121</b>	0,286

<sup>(a)</sup> Média da DO 540<sub>nm</sub> do experimento realizado em quadruplicata.

## 6. CONCLUSÃO

A metodologia desenvolvida na obtenção da filantimida opticamente pura **21** (Esquema 18) mostrou ser eficiente, com menor número de etapas e sem a necessidade de utilizar grupos protetores<sup>70</sup> que resultou na filantimida racêmica **21** (Esquema 16). Apesar de sua superioridade, esta levou a uma racemização parcial (30%) da Filantimida que ocorreu na etapa de amidação. Dessa forma, há uma necessidade de encontrar agentes ativantes adequados que promovam a ciclização e ao mesmo tempo mantenham o centro estereogênico intacto.

Diante do sucesso parcial na obtenção da Filantimida opticamente pura **21**, a melhora na metodologia de síntese da Julocrotina (**25**) desenvolvida também no meu trabalho de mestrado<sup>70</sup> foi substancial com respeito ao agente ativante na etapa de acilação do amino grupo. Nesta etapa o DCC foi substituído pelo DMTMM, que ocasionou um aumento no rendimento de 75% para 89%, além de facilitar as condições reacionais no processo de desproteção e acilação, respectivamente.

Com algumas alterações na metodologia de síntese da julocrotina (**25**) (Esquema 23) foi possível preparar a julocrotona (**24**) e utilizá-la como precursora na obtenção do Julocrotol (**22**) e também da julocrotina (**25**), tornando essa metodologia modificada (Esquema 24) mais eficiente e abrangente, além de poder viabilizar a síntese do isojulocrotol (**23**) a partir da reação de alquilação do nitrogênio imídico da glutarimida **84** com o respectivo epóxido **122** com configuração *R* já definida (Esquema 32).

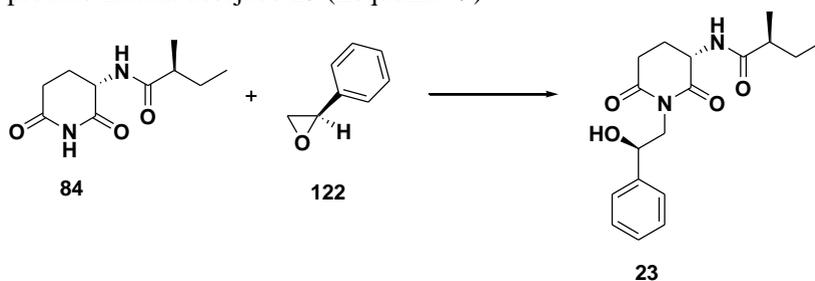
A metodologia desenvolvida para síntese dos produtos naturais da família das julos foi aplicada na síntese da cordiarimida A (**26**) e da cordiarimida B (**27**) e se mostrou limitada na etapa de acilação (no caso uma acetilação) do nitrogênio amínico da glutarimida **85**. Essa limitação levou à aplicação de uma nova rota sintética, à qual evitou o uso de grupos protetores e, conseqüentemente, tornou-a mais acessível, mais rápida e com economia atômica e de reagentes. Porém, a Cordiarimida A (**26**) e a Cordiarimida B (**27**) foram obtidas nas formas racêmicas sendo que a racemização ocorre na etapa de formação do anel glutarimídico.

Uma série de compostos glutarimídicos contendo grupos alquilídenos e arilídenos na posição três do anel foi preparada (Tabela 1) a partir do 3-fosforanagutarimida (**70**) utilizando a metodologia desenvolvida por Wanner e Koomen.<sup>78</sup>

Os testes biológicos utilizando duas linhagens tumorais mantidas em camundongos na forma ascítica: O tumor ascítico de Ehrlich (TAE) e o Sarcoma 180 (S 180) mostraram que os compostos contendo o grupo metileno na posição três do anel apresentam citotoxicidade relevante. Dessa forma, uma série de derivados glutarimídicos (Tabela 1) contendo diferentes substituintes na porção metileno do anel foi elaborada e está sendo testada com o intuito de atenuar consideravelmente a citotoxicidade em células sadias.

## 7. PERSPECTIVAS

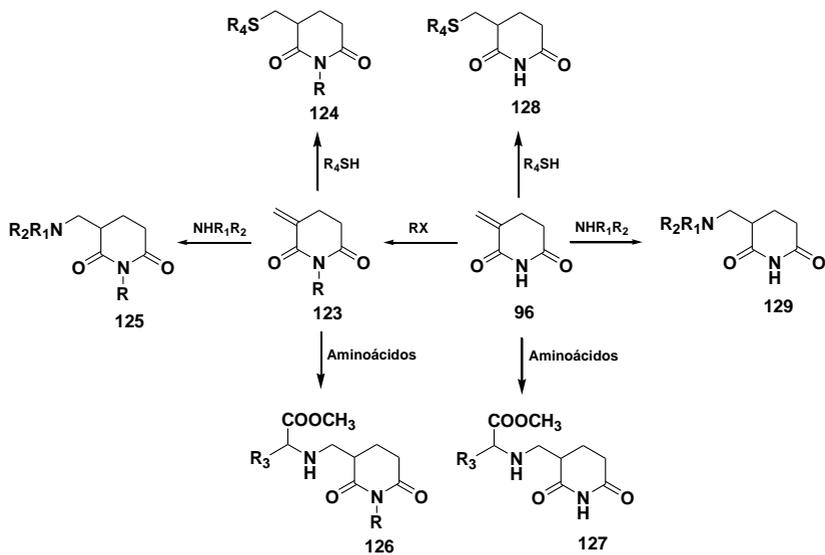
Devido à limitação na metodologia (Esquema 32, pag. 55), buscou-se um método alternativo, eficiente que pudessem levar ao produto natural desejado, porém, utilizando parte da metodologia aplicada até então. Dessa forma, uma boa alternativa seria a reação de alquilação do nitrogênio imínico da glutarimida **84** com o epóxido **122** que já contém o centro quiral com configuração *R*, pois é bem conhecido que abertura de epóxidos via  $S_N2$  ocorre no carbono menos substituído e neste caso teríamos retenção de configuração fornecendo o produto natural desejado **23** (Esquema 49).



**Esquema 49:** Síntese do Isojulocrotol (**23**) com utilização do epóxi (**122**)

Tendo em vista que os compostos glutarimídicos que apresentaram atividade citotóxica possuem o grupo metileno na posição três do anel, isto propiciou a elaboração de uma série de derivados glutarimídicos (Tabela 1, pag. 66) contendo diferentes substituintes na porção metileno do anel no intuito de aumentar a atividade citotóxica frente a células tumorais utilizadas no trabalho. Os testes de atividade citotóxica destes derivados estão ainda em andamento.

A derivatização dos sistemas 3-metilenoglutarimídicos em glutarimidas contendo grupos alquila, alquila, arila e arila na posição 3 do anel se baseia nas propriedades antitumorais e imunomoduladoras de uma série de compostos glutarimídicos que apresentam estes grupos na posição três do anel conforme relatado na literatura.<sup>34</sup> Finalmente, a incorporação de amino ácidos nestes sistemas poderá fornecer resultados promissores haja vista essas unidades estarem presentes em um grande número de fármacos comercializados no mundo e possuírem um amplo espectro de atividades farmacológicas e biológicas.



**Esquema 50:** Metodologias que serão utilizado na elaboração de toda uma série de análogos e homólogos glutarimídicos

## 8. SEÇÃO EXPERIMENTAL

### 8.1 Instrumentação e reagentes

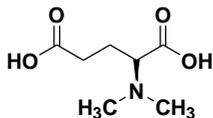
Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em pastilhas de KBr, em espectrômetro ABB Bomen FTLA 2000-100, com sistema de registro computadorizado na região de  $4000\text{ cm}^{-1}$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ . O ponto de fusão das substâncias sólidas foi realizado em um aparelho Microquímica MQPF-301 e não foram corrigidos. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em aparelhos de RMN Varian AS-400 (400 MHz e 100 MHz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, como solventes  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{DMSO-d}_6$ . Os deslocamentos químicos são expressos em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS, sendo as constantes de acoplamento ( $J$ ) apresentadas em Hertz (Hz).

Os resultados de análise elementar encontram-se dentro da faixa de  $\pm 0,4\%$  em relação aos valores teóricos, tendo sido determinados em um instrumento Carlo Erba EA 1110. As medidas de rotação específica foram realizadas num polarímetro Perkin Elmer 343 no laboratório do Prof. Hugo Gallardo (Departamento de Química – UFSC), utilizando microcélula de 0,10 dm e no laboratório da Prof<sup>a</sup> Maria da Graça Nascimento (Departamento de Química – UFSC), utilizando microcélula de 0,90 dm. Os valores de rotação óptica específica ( $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ , unidade  $^{\circ}\text{cm}^2/\text{g}$ ). Os excessos enantioméricos foram determinados por CG utilizando cromatógrafo a gás Shimadzu GC-14B com coluna quiral (Restek RT-BetaDEX-sm – 30 m x 0.32 mm x 0.25  $\mu\text{m}$ ) no laboratório da Prof<sup>a</sup> Maria da Graça Nascimento (Departamento de Química – UFSC). Foram injetadas alíquotas de 1,0  $\mu\text{L}$ , sendo que a temperatura do injetor e do detector foi de 230  $^{\circ}\text{C}$ , com taxa de aquecimento de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , o gás carregador utilizado foi  $\text{H}_2$  a 75 kPa. As hidrogenações foram realizadas em um hidrogenador Parr com pressão de 40 a 44 psi.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CDD), utilizando sílica gel F<sub>254</sub> Merck como adsorvente e para a purificação dos compostos em 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).

## 8.2 Procedimentos Experimentais

### Ácido *N,N*-dimetilamino-L-glutâmico (**77**)



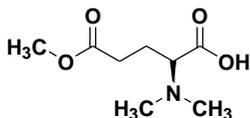
Uma suspensão de ácido L-glutâmico (**49**) (12 g, 81,6 mmol), formaldeído 37% (24 mL, 288 mmol) e 10% Pd/C (0,12 g) em água (300 mL) foi colocada em um hidrogenador Parr a uma pressão de H<sub>2</sub> de 44 psi por 12 h. A mistura reacional foi filtrada em uma cama de celite e o sólido retido foi lavado com água fervente (150 mL). Após evaporação da água, o sólido branco obtido foi dissolvido em 50 mL de uma solução 50% EtOH/H<sub>2</sub>O a quente e após resfriamento a temperatura ambiente, foi adicionado 50 mL de acetona e a solução resultante foi deixada no freezer por dois dias. O precipitado branco foi coletado por filtração em um funil de Büchner e seco no “dry oven” (100 °C) por 12 h.

**Rendimento: 84%**

**PF** = 196 - 197 °C (lit.<sup>81</sup> 192 °C)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 40° (c 1,0, H<sub>2</sub>O, 25 °C). (lit.<sup>81</sup> **[α]<sub>D</sub><sup>16</sup>** = + 40,3° (c 3,7; H<sub>2</sub>O)

### Ácido (*S*)-4-(metoxicarbonil)-2-(dimetilamino)butanóico (**78**)



A uma suspensão em agitação de **77** (5,45 g, 31,15 mmol), a -5 °C em metanol anidro (150 mL) foi adicionado cloreto de tionila gota a gota (5,2 mL, 70 mmol) durante 20 min. Após meia hora, o banho de gelo foi retirado e a reação, sob agitação, foi deixada a temperatura ambiente por 2 h. O metanol e o excesso de cloreto de tionila foram evaporados e após tratamento do sólido obtido com adição e evaporação do metanol (2 x 50 mL) e CHCl<sub>3</sub> (2 x 30 mL), respectivamente, forneceu o produto como um sólido branco.

**Rendimento: 95%**

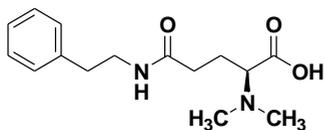
**PF** = 192 - 193 °C

**IV (KBr): ν** = 3328, 1742, 1687 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, D<sub>2</sub>O) (δ, ppm):** 2,17 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,00 (dd, *J* = 9,76, 3,71 Hz, 1 H).

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, D<sub>2</sub>O) (δ, ppm):** 21,42; 29,74; 40,05; 42,75; 52,45; 66,51; 170,29; 174,73.

### Ácido 2-(dimetilamino)-4-[(2-feniletil)carbamoil]butanóico (79)



Método A: Uma mistura do ácido **77** (1,0 g, 5,7 mmol), feniletilamina (0,79 mL, 6,3 mmol) e trietilamina (0,79 mL, 5,7 mmol) sob argônio foi aquecida por 12 h a 155 °C, resultando em um óleo castanho

escuro. O óleo foi solubilizado a quente em uma solução de 10%, MeOH/AcOEt e após resfriamento da solução à temperatura ambiente o precipitado branco foi coletado por filtração, lavado com acetato de etila gelado e seco no “dry oven” por 24 h.

Rendimento: 66%

Método B: Uma mistura do éster **78** (567 mg, 3 mmol), feniletilamina (0,42 mL, 3,3 mmol) e trietilamina (0,42 mL, 3 mmol) sob argônio foi aquecida durante 6 h a 155 °C, resultando em um óleo castanho escuro. O óleo foi solubilizado a quente em uma solução de 10%, MeOH/AcOEt e após resfriamento da solução à temperatura ambiente o precipitado branco foi coletado por filtração, lavado com acetato de etila gelado e seco no “dry oven” por 24 h.

**Rendimento:** 73%

**PF** = 188 °C (dec.)

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3320, 3281, 2950, 1631, 1600, 1453, 1357  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ, ppm):** 1,81 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,67 (t; *J* = 7,4, 2H), 3,09 (dd, *J* = 7,4, 6,2 Hz, 1H), 3,23 (dt, *J* = 6,0; 7,4 Hz; 2H), 7,19 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 8,08 (t; *J* = 5,4; 1H).

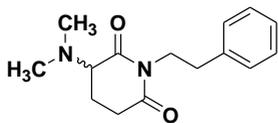
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ, ppm):** 23,42; 31,76; 34,63; 40,50; 41,32; 69,81; 126,65; 128,74; 129,14; 139,38; 172,34; 173,99.

**CHN** = C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · ¾H<sub>2</sub>O Teor. = C (61,17%) H (8,06%) N (9,61%)

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

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +7° (c 1,0; MeOH).(Parcialmente racemizado, 70: 30 *S*:*R*).

**1-(2-Feniletil)-3-(*N,N*-dimetilamino)piperidina-2,6-diona**  
**70:30 *S*:*R* (21)**



Uma suspensão em agitação de **79** (354 mg, 1,28 mmol), anidrido acético (261,5 mg, 25,6 mmol) e piridina (2,42 mL) foi resfriada a 0 °C e logo após foi adicionado anidrido trifluoroacético (53,8 mg, 2,56 mmol). A mistura reacional foi mantida em agitação sob argônio por 24 h (CCD, sílica, 40% hexano/AcOEt) e então foi adicionado uma solução saturada de carbonato de sódio (15 mL) e extraída com clorofórmio (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi removido a vácuo. O óleo obtido foi cromatografado em alumina (Ø 2 x 20 cm) e eluído com uma mistura de acetato de etila/hexano 60/40, obtendo-se o produto como um óleo verde viscoso.

**Rendimento:** 64%

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3387, 2959, 1733, 1687, 1460, 1352, 1141 cm<sup>-1</sup>.

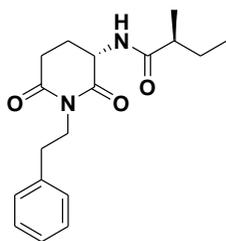
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm):** 1,88 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,44 (s, 6H), 2,55 (m, 1H), 2,82 (m, 3H), 3,27 (dd, *J* = 4,0 e 4,0; 1H), 3,96 (m, 2H), 7,23(m, 5H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm):** 20,80; 31,40; 34,21; 41,15; 42,05; 65,17; 126,66; 128,61; 129,00; 138,66; 172,09; 172,38.

**EIMS *M/z*** = 260 (M<sup>+</sup>, 16%), 188 (20), 111 (55), 105 (84), 84 (100), 44(63).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +15° (c 1,2; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). (Parcialmente racemizado, 70:30 *S*:*R*).

***N*-[(3*S*)-2,6-Dioxo-1-(2-feniletil)-3-piperidinil]-(*2S*)-2-metil**  
**butanamida julocrotina (25)**



Método A. Uma suspensão de **75** (367,16 mg, 1 mmol), 10% Pd/C (40 mg) em metanol (10 mL) foi submetida à hidrogenação catalítica (40 psi) a temperatura ambiente, durante 2 h (CCD, sílica, 2%, THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e a mistura reacional foi filtrada em celite e o solvente foi evaporado. O sólido obtido 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 (*S*)-2-metilbutanóico (12,2 mg, 1,2 mmol) foi adicionado gota a gota. Após a adição, o banho foi retirado e a reação foi deixada sob

agitação à temperatura ambiente por 3 h (acompanhada por CCD). O solvente foi evaporado e éter etílico (20 mL) foi adicionado, o precipitado foi filtrado e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo sólido resultante foi cromatografado em sílica ( $\varnothing$  3 x 20 cm) (2%, THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), fornecendo um sólido branco que foi recristalizado em éter etílico/hexano.

**Rendimento:** 75%

**PF=** 105 - 106 °C (Lit.<sup>52</sup> 108-109 °C)

Método B. Uma suspensão de **54** (16 mg, 1 mmol), 10% Pd/C (40 mg) em metanol (10 mL) foi submetido à hidrogenação catalítica, com a utilização de um balão, a temperatura ambiente durante 6 h (CCD, sílica, 2%, THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). A mistura reacional foi filtrada em celite sob atmosfera de nitrogênio e à solução resultante em agitação foi adicionado DMTMM (331,2 mg, 1,2 mmol), *N*-metil morfolina (1 gota) e o ácido 2-metil-butanóico (119,6 mg, 1,2 mmol) e a reação foi deixada por 12 h. O solvente foi removido a vácuo, o resíduo sólido resultante foi cromatografado em sílica ( $\varnothing$  3 x 10 cm) (30%, hexano/AcOEt), fornecendo um sólido branco.

**Rendimento:** 89 %

**PF=** 108 - 109°C (lit.<sup>52</sup> 108-109 °C)

Método C. Uma suspensão de **24** (330 mg, 1,0 mmol), 10% Pd/C (35 mg) em metanol (30 mL) foi submetida à hidrogenação catalítica (balão) a temperatura ambiente, durante 24 h (CCD, sílica, 30%, hexano/AcOEt). A suspensão foi filtrada sobre uma cama de celite e a solução obtida foi evaporada. O sólido resultante foi cromatografado em sílica ( $\varnothing$  3 x 10 cm) (30%, hexano/AcOEt), fornecendo um sólido branco.

**Rendimento** = 98%

**PF=** 108 - 109°C (lit.<sup>52</sup> 108-109 °C)

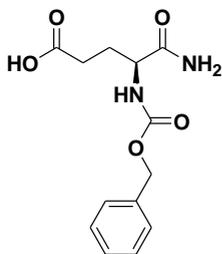
**IV (KBr):**  $\nu$  = 3279, 2965, 1730, 1687, 1644, 1545, 1456 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm):** 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 (dupletto de um sistema AB; *J*<sup>2</sup> = 5,2; *J*<sup>3</sup> = 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).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm):** 12,09; 17,59; 24,64; 27,46; 31,92; 34,17; 41,89; 43,15; 51,39; 126,84; 128,70; 129,21; 138,36; 171,26; 172,10; 177,09.

**CHN** = C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Teor = C (68,33%) H (7,65%) N (8,85%)  
 Exp. = C (68,69%) H (7,33%) N (8,89%)  
 $[\alpha]_D^{20} = -46,59^\circ$  (c = 0,88; MeOH) (lit.<sup>49</sup>  $[\alpha]_D = -50,0^\circ$  MeOH).

**Ácido (S)-[4-((benziloxicarbonil)amino)-4-(carbamoil)]butanóico (81)**



A uma solução em agitação de **51** (4,92 g, 16,7 mmol) em MeOH (20 mL), sob argônio e a 0 °C, foi borbulhado amônia por 15 min (3 vezes em intervalos de 10 min). Após, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 20 h. O solvente foi evaporado e foram adicionados 30 mL de água e a solução resultante foi resfriada em

banho de gelo e acidificada lentamente até pH 2-3 com HCl (0,4 mol. L<sup>-1</sup>). O precipitado branco formado foi filtrado e seco no “dry oven” por 24 h.

Rendimento: 92%

PF: 172 - 173 °C

**IV (KBr):**  $\nu = 3460, 3348, 3200, 1723, 1656, 1641, 1540, 1263 \text{ cm}^{-1}$ .

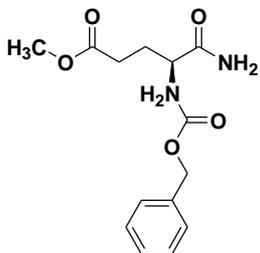
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ, ppm):** 1,60 (m 1 H), 1,80 (m 1 H), 2,07 (m 2 H), 3,90 (dt, 1 H, *J* = 8,2; 5,5 Hz), 4,76 (s, 2 H), 6,07 (br. s, 1 H), 6,30 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 6,81 (br. s, 1 H), 7,10 (m, 5 H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ, ppm):** 32,59; 35,70; 59,29; 70,85; 133,11; 133,22; 133,78; 142,44; 161,40; 178,97 179,38.

**CHN** = C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> Teor.= C (55,71%) H (5,75%) N (9,99%)

Exp. = C (55,54%) H (6,10%) N (10,12%)

**(S)-[4-((Benziloxicarbonil)amino)-4-(carbamoil)]butanoato de metila (82)**



A uma solução em agitação de **81** (1,30 g, 4,4 mmol) em metanol seco (30 mL), sob argônio e a 0 °C, foi adicionado cloreto de tionila (0,68 g, 5,74 mmol) gota a gota e a mistura mantida nas mesmas condições por 3 h. O solvente foi evaporado, o produto bruto dissolvido em clorofórmio (30 mL) e a solução orgânica lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 30 mL) e brine (40 mL). A fase orgânica foi

seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e evaporada. O sólido branco obtido foi purificado em uma cama de sílica (3 x 10 cm, 50%, hexano/AcOEt).

**Rendimento** = 83%

**PF** = 115 - 116 °C.

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3381; 3212; 3200; 2953; 1732; 1659; 1545; 1438  $\text{cm}^{-1}$ .

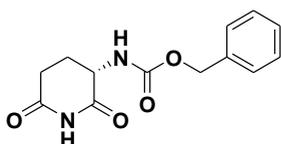
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 1,93 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,48 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 4,27 (dd, 1 H,  $J$  = 7,6; 8,0 Hz), 5,07 (s, 2 H), 5,92 (d; 1 H,  $J$  = 7,6 Hz) 6,03 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 7,30 (m, 5 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 28,14; 30,31; 52,18; 53,75; 67,34; 128,26; 128,47; 128,79; 136,31; 156,59; 173,89; 174,18.

**CHN** =  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  Teor. = C (57,13%) H (6,16%) N (9,52%)

Exp. = C (56,98%) H (6,15%) N (9,71%)

### (3S)-(Benziloxicarbonil)amino-piperidina-2,6-diona (83)



Uma mistura de **82** (800 mg, 2,6 mmol) e *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (0,39 g, 1,3 mmol) em tolueno (40 mL), sob argônio, foi refluxada por 8 h (CCD, sílica, 2% THF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). O solvente foi evaporado, o material bruto foi

solubilizado em éter etílico (50 mL) e lavado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada, o solvente foi removido a vácuo e o sólido obtido foi cromatografado em sílica ( $\varnothing$  4 x 25 cm) (40% hexano/AcOEt). O sólido branco obtido foi recristalizado em  $\text{CHCl}_3$ /hexano.

**Rendimento:** 67%

**PF** = 110 - 112 °C

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3417, 3253, 2909, 1721, 1693, 1526, 1352, 1246  $\text{cm}^{-1}$ .

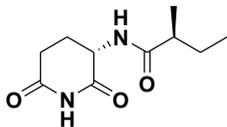
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 1,88 (m, 1 H), 2,43 (m, 1 H), 2,70 (m, 2 H), 4,36 (m, 1 H), 5,12 (s, 2H), 5,80 (d, 1 H,  $J$  = 6,4 Hz), 7,33 (m, 5 H), 8,85 (s, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 25,30; 31,37; 52,09; 67,50; 128,42; 128,56; 128,83; 136,23; 156,48; 172,06; 172,47.

**CHN** =  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$  Teor. = C (59,54%) H (5,38%) N (10,68%)

Exp. = C (59,75%) H (5,61%) N (10,17%)

***N*-[(3*S*)-2,6-Dioxo-3-piperidinil]-(2*S*)-2-metilbutanamida (**84**)**



Uma suspensão de **83** (500 mg, 0,19 mmol) e 10% Pd/C (50 mg) em metanol (15 mL) foi submetido à hidrogenação catalítica (utilizando uma balão) à temperatura ambiente durante 3,5 h (CCD, sílica, 30%, hexano/AcOEt) e então a suspensão foi filtrada em uma cama de celite. À solução resultante em agitação foi adicionado o ácido (*S*)-2-metilbutanóico (292 mg, 0,286 mmol), DMTMM (791 mg, 0,286 mmol) e a mistura reacional foi deixada por 18 h a temperatura ambiente. Após, o solvente foi evaporado fornecendo um sólido roxo que foi cromatografado em coluna de sílica (Ø 2 x 20 cm) (30%, hexano/AcOEt), obtendo-se o produto como um sólido branco.

**Rendimento:** 89%

**PF** = 184 - 185 °C

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3417, 2909, 1738, 1690, 1679, 1518, 1350, 1244  $\text{cm}^{-1}$ .

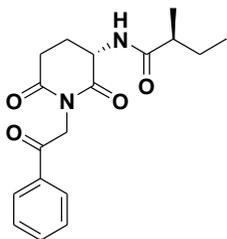
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm):** 0,93 (t,  $J$  = 7,42 Hz, 3 H), 1,16 (d,  $J$  = 6,83 Hz, 3 H), 1,47 (m, 1 H), 1,67 (m, 1 H), 1,83 (m, 1 H), 2,23 (m, 1 H), 2,58 (m, 1 H), 2,76 (m, 2 H), 4,59 (dt,  $J$  = 12,79, 5,42 Hz, 1 H), 6,31 (d,  $J$  = 5,66 Hz, 1 H), 8,42 (br s, 1 H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm):** 12,02; 17,55; 25,24; 27,40; 31,48; 43,08; 50,85; 171,95; 172,08; 177,34.

**CHN** = C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Teor. = C (56,59%) H (7,60%) N (13,20%)

Exp. = C (56,68%) H (7,63%) N (13,29%)

***N*-[(3*S*)-2,6-Dioxo-1-(2-oxo-2-feniletíl)-3-piperidinil]-(2*S*)-2-metilbutanamida (julocrotona (**24**))**



A uma solução em agitação de **84** (310 mg, 146 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado hidreto de sódio em pequenas porções (67 mg, 168 mmol, 60%) a temperatura ambiente. Após 20 min, o brometo de fenacila (400 mg, 200 mmol) foi adicionado e a mistura reacional deixada sob agitação por 14 h (CCD, sílica, 30%, hexano/AcOEt). Em seguida, foi adicionado água (30 mL) e a mistura foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi separada, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada, o solvente removido a vácuo e o sólido bruto obtido foi cromatografado em sílica (Ø 4 x 5 cm) (30%,

hexano/AcOEt). O produto obtido foi recristalizado em AcOEt/hexano, resultando em um sólido branco amorfo.

**Rendimento:** 90%

**PF**= 135 - 137 °C (lit.<sup>46</sup> 89-92 °C)

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3447, 3248, 3082, 2965, 1683, 1648, 1552, 1370  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm):** 0,93 (t,  $J$  = 7,32 Hz, 3 H), 1,17 (d,  $J$  = 6,83 Hz, 3 H), 1,47 (m, 1 H), 1,67 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,58 (m, 1 H), 2,93 (m, 2 H), 4,73 (m, 1 H), 5,18 e 5,28 (sistema AB,  $J$  = 17,00 Hz, 2 H) 6,36 (d,  $J$  = 6,44 Hz, 1 H), 7,51 (t,  $J$  = 7,61 Hz, 2 H), 7,63 (t,  $J$  = 7,42 Hz, 1 H), 7,97 (d,  $J$  = 7,81 Hz, 2 H).

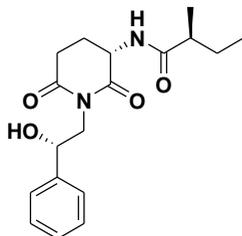
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm):** 12,04; 17,56; 24,62; 27,44; 31,78; 43,14; 46,69; 51,21; 128,29; 129,10; 134,25; 134,73; 171,38; 172,21; 177,10; 191,74.

**CHN** = C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Teor. = C (65,44%) H (6,71%) N (8,48%)

Exp. = C (65,34%) H (6,63%) N (8,40%)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = - 9,6° (c = 1,0; CHCl<sub>3</sub>). (Lit.<sup>46</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = - 10,0° CHCl<sub>3</sub>).

**N-[(3S)-1-[(2S)-2-Hidroxi-2-feniletil]-2,6-dioxo-3-piperidinil]-2,6-dioxo-3-piperidinil-(2S)-2-metilbutanamida (julocrotol (22))**



Uma suspensão de **24** (330 mg, 1,0 mmol) e 10% Pd/C (35 mg) em metanol (30 mL) foi submetida à hidrogenação catalítica (utilizando uma bexiga) a temperatura ambiente, durante 6 h (CCD, sílica, 40% hexano/AcOEt). A suspensão foi filtrada em uma cama de celite, a solução evaporada e o resíduo oleoso obtido foi cromatografado em sílica ( $\varnothing$  2 x 10 cm) (40%, hexano/AcOEt) resultando um óleo viscoso amarelo.

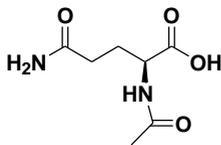
**Rendimento** = 91%

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3373, 2962, 1731, 1675, 1537, 1373, 1164  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm):** 0,94 (m, 3 H), 1,17 (d,  $J$  = 6,83 Hz, 3 H), 1,48 (m, 1 H), 1,72 (m, 2 H), 2,22 (m, 1 H), 2,51 (m, 1 H) 2,82 (m, 2 H) 3,94 - 4,28 (m, 2 H), 4,55 (m, 1 H), 4,94 (m, 1 H), 6,33 (m, 1 H), 7,34 (m, 5 H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm):** 12,06; 17,53; 24,48; 27,50; 31,86; 43,16; 47,90; 51,44; 72,66 126,02; 128,26; 128,76; 141,60; 172,40; 172,98; 177,15.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = - 58,66° (c = 0,75; CHCl<sub>3</sub>). (lit.<sup>46</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = - 56° CHCl<sub>3</sub>).

**N-Acetil-L-glutamina (87)**

Uma solução sob agitação mecânica (600 RPM) e a 0 °C da L-glutamina (**86**) (10,0 g, 68 mmol) em NaOH aquoso (24 mL, 4 mol.L<sup>-1</sup>) foram adicionados, gota a gota, simultaneamente uma solução aquosa de NaOH (24 mL, 4 mol.L<sup>-1</sup>) e anidrido acético (8,74 mL, 75 mmol), durante 30 min. Após a adição, a mistura foi deixada sob agitação mecânica por 20 h a temperatura ambiente. A solução resultante foi resfriada em banho de gelo e acidificada com HCl (3 mol.L<sup>-1</sup>), até pH ≈ 3. O sólido branco precipitado foi filtrado, lavado com éter etílico (2 x 30 mL) e seco no “dry oven” por 24 h.

**Rendimento:** 92%

**PF**= 198 - 199 °C

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3449, 3344, 3229, 3081, 2965, 1670, 1648, 1584 cm<sup>-1</sup>.

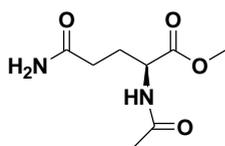
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ, ppm):** 1,69 (m, 1 H), 1,80 (s, 3 H), 1,90 (m, 1 H), 2,08 (m, 2 H), 4,73 (dt, *J* = 7,90, 5,28 Hz, 1 H) 6,78 (br. s, 1 H), 7,30 (br. s, 1 H), 8,13 (d, *J* = 7,85 Hz, 1 H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ, ppm):** 22,75; 27,22; 31,73; 51,97; 169,96; 174,01.

**CHN** = C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Teor. = C (44,68%) H (6,43%) N (14,89%)

Exp. = C (44,66%) H (6,89%) N (14,05%)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 12,00° (c = 1,0; H<sub>2</sub>O). (lit.<sup>82</sup> **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 12,5° H<sub>2</sub>O).

**N-Acetil-L-glutamina metiléster (88)**

A uma solução sob agitação e a 0 °C da *N*-acetilglutamina (**87**) (2,0 g, 11,4 mmol) em THF seco (50 mL), foi adicionado diazometano (gerado pela adição de uma solução de KOH (1,8 g) em H<sub>2</sub>O (3 mL) e etanol (8 mL), em uma suspensão de *N*-metil-*N*-nitroso *p*-toluenossulfonamida em éter etílico (26 mL). Após a persistência da coloração amarela (3 h), os solventes foram evaporados e o resíduo obtido foi dissolvido em THF (20 mL) e precipitado com éter etílico (50 mL) como um sólido branco, o qual foi filtrado e seco.

**Rendimento:** 99%

**PF**= 104 - 106 °C

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3409, 3300, 1734, 1658, 1542, 1437, 1220 cm<sup>-1</sup>.

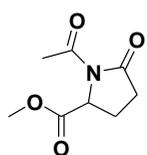
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 1,72 (m, 1 H), 1,82 (s, 3 H), 1,89 (m, 1 H), 2,09 (t,  $J = 7,62$  Hz, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 4,15 (m, 1 H), 6,77 (br. s, 1 H), 7,28 (br. s, 1 H), 8,26 (d,  $J = 7,03$  Hz, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,66; 27,03; 31,50; 52,04; 52,23; 170,01; 173,04; 173,73.

**CHN =  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$**  Teor. = C (47,52%) H (6,98%) N (13,85%)

Exp. = C (47,43%) H (7,57%) N (13,56%)

### ***N*-Acetilpiroglutamato de metila (90)**



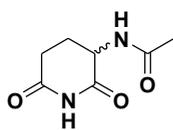
A uma suspensão de **(88)** (500 mg, 2,63 mmol) em tolueno (30 mL) foi adicionado *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O ( 250 mg, 1,32 mmol) e a mistura resultante foi refluxada por 24 h. Após, o solvente foi evaporado e o resíduo oleoso obtido foi cromatografado em sílica ( $\varnothing$  2 x 10 cm) (30%, hexano/AcOEt), resultando num óleo incolor.

**Rendimento:** 74%

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,01 (m, 1 H), 2,28 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,50 (m, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,69 (dd,  $J = 9,38, 2,74$  Hz, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 21,21; 24,53; 31,72; 52,60; 57,60; 170,91; 171,49; 174,40.

### ***N*-(2,6-Dioxo-3-piperidinil)-acetamida (89)**



Uma mistura da *N*-acetilglutamina (**(87)**) (1,76 g, 10 mmol), DCC (2,27 g, 11 mmol) e *N*-hidroxissuccinimida (1,26 g, 11 mmol) em DMF (25 mL), sob argônio, foi aquecida a 80 °C durante 10 h (CCD, sílica, 50%, hexano/AcOEt). Após, a reação foi

deixada esfriar a temperatura ambiente e o precipitado formado (DCU) foi removido por filtração. O solvente foi evaporado e adicionado acetato de etila (100 mL) e a solução resultante foi deixada no freezer por 12 h, para fornecer o produto puro como um sólido branco que foi coletado por filtração e seco no “dry oven” por 24 h.

**Rendimento:** 76%

**PF=** 185 – 186 °C

**IV (KBr):  $\nu$**  = 3345, 3050, 1719, 1678, 1638, 1545, 1199  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ, ppm):** 1,85 (s, 3 H), 1,88 (dt, *J* = 9,18, 3,52 Hz, 2 H), 2,44 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 4,51 (m, 1 H), 8,22 (d, 8,21 Hz, 1 H), 10,79 (br. s, 1 H).

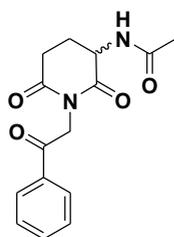
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ, ppm):** 22,95; 24,77; 31,34; 49,43; 169,71; 172,75; 173,45.

**CHN** = C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Teor. = C (49,41%) H (5,92%) N (16,46%)

Exp. = C (49,34%) H (6,03%) N (16,38%)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 2,0° (c = 1; MeOH)

***N*-[2,6-Dioxo-1-(2-oxo-2-feniletíl)-3-piperidinil]acetamida, cordiarimida A (26)**



A uma solução em agitação de **89** (500 mg, 284 mmol) em DMF (15 mL) foi adicionado hidreto de sódio em pequenas porções (125 mg, 312 mmol, 60%) a temperatura ambiente. Após 20 min, o brometo de fenacila (734 mg, 370 mmol) foi adicionado e a mistura reacional deixada sob agitação por 12 h. Em seguida, foi adicionado água (50 mL) e a mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 40 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrados, o solvente removido a vácuo e o sólido bruto obtido foi cromatografado em sílica (4 x 5 cm, 50%, hexano/AcOEt), fornecendo um sólido branco o qual foi solubilizado em clorofórmio e precipitado com hexano.

orgânicos combinados foram secos em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrados, o solvente removido a vácuo e o sólido bruto obtido foi cromatografado em sílica (4 x 5 cm, 50%, hexano/AcOEt), fornecendo um sólido branco o qual foi solubilizado em clorofórmio e precipitado com hexano.

**Rendimento:** 70%

**PF**= 175 - 176 °C

**IV (KBr):** ν = 3414, 3263, 1730, 1700, 1675, 1641, 1373, 1226 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm):** 1,17 (dq, *J* = 12,96, 5,28 Hz, 1 H), 2,06 (s, 3 H), 2,59 (ddt, *J* = 12,94, 5,15, 2,54 Hz 1 H), 2,99 (m, 2 H), 4,71 (ddd, *J* = 13,29, 5,47, 5,08 Hz 1 H), 5,16 e 5,26 (sistema AB, *J* = 17,20 Hz, 2 H) 6,47 (d, *J* = 5,47 Hz, 1 H), 7,50 (t, *J* = 7,62 Hz, 2 H), 7,63 (m, 1 H), 7,97 (dd, *J* = 8,40, 1,37 Hz, 2 H).

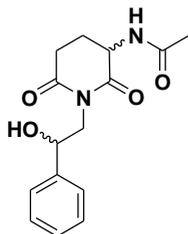
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm):** 23,19; 24,33; 31,49; 46,47; 51,35; 128,05; 128,87; 134,02; 134,48; 170,38; 171,01; 171,83; 191,36.

**CHN** = C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. ¼ C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> Teor. = C (63,97%) H (6,30%) N (9,05%)

Exp. = C (64,14%) H (6,07%) N (9,72%)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 3,0° (c = 1; CHCl<sub>3</sub>) (Lit.<sup>55</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 29,0° (c = 0,36, CHCl<sub>3</sub>).

***N*-[(3*S*)-1-[2-Hidroxi-2-feniletil]-2,6-dioxo-3-piperidinil]acetamide, Cordiarimida B (27)**



Uma suspensão da cordiarimida A (26) (100 mg, 0,347 mmol), 10% Pd/C (30 mg) em metanol (10 mL) foi submetido à hidrogenação catalítica (balão) à temperatura ambiente por 4 h (CCD, 5%, MeOH/AcOEt). A suspensão foi filtrada sobre uma cama de celite e a solução foi evaporada. O resíduo oleoso obtido foi solubilizado em clorofórmio e cromatografado em sílica (2 x 20 cm, 3%,

MeOH/AcOEt), resultando num sólido branco amorfo de baixo ponto de fusão menor que 25 °C.

**Rendimento** = 95%

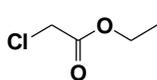
**IV (KBr):**  $\nu$  = 3375, 3064, 1732, 1681, 1541, 1376, 1166  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm):** 1,79 (m, 1 H), 2,02 (d, J = 3,91 Hz, 3 H), 2,40 (m, 1 H), 2,77 (m, 2 H), 3,29 (d, J = 5,40 Hz, 1/2 H), 3,41 (d, J = 5,10 Hz, 1/2 H), 3,90 (m, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 4,55 (m, 1 H), 4,90 (m, 1 H), 6,51 (d, J = 6,25 Hz, 1/2 H), 6,61 (d, J = 6,25 Hz, 1/2 H), 7,34 (m, 5 H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm):** 23,09; 24,12; 31,60; 47,51; 51,25; 72,06 125,80; 127,99; 128,53; 141,34; 170,64; 172,10; 172,65.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = 4,0° (c = 0,7; CHCl<sub>3</sub>) (Lit.<sup>55</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = 20,0° (c = 0,53, CHCl<sub>3</sub>)).

**Cloroacetato de etila (91)**

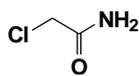


À solução de ácido cloro acético (90) (80 g) em etanol seco (80 mL), foi borbulhado HCl gasoso por 2 min e a mistura reacional foi refluxada por 4 h. Após, a solução foi resfriada em banho de gelo e neutralizada com uma solução de carbonato de sódio saturada. A solução hidroalcoólica resultante foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a fase orgânica foi lavada com água e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi removido e o líquido obtido foi destilado, resultando no composto (91).

**PE:** 142 – 143 °C (lit.<sup>87</sup> 143 °C)

**Rendimento:** 88%

## 2-Cloroacetamida (92)

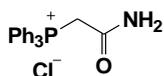


Ao composto (91) (0,105 mol, 12,9 g) em agitação e a 0 °C foi adicionado hidróxido de amônio (0,623 mol, 24 mL) em duas porções de 12 mL, em um intervalo de 15 min. A mistura reacional foi deixada nas mesmas condições reacionais por mais 45 min. O precipitado branco formado foi filtrado, lavado com água gelada (3 x 20 mL) e seco no “dry oven” durante 24 h.

**PF:** 120 - 121 °C. (lit.<sup>88</sup> 120 -121 °C)

**Rendimento:** 91%

## Cloreto de trifetilfosfonioacetamida (93)

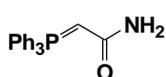


Uma suspensão de 92 (0,0203 mol, 1,9 g) e trietilfosfina (0,0198 mol, 5,2g) em acetonitrila (50 mL) foi refluxada por 36 h, resultando em um sólido branco fino que foi filtrado, lavado com acetato de etila e seco “dry oven” 24 h.

**PF:** 216 – 217 °C (lit.<sup>84</sup> 227 – 229 °C)

**Rendimento:** 93%

## 2-(Trifenilfosforanilideno)-acetamida (94)

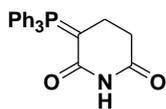


A uma solução em agitação e a 0 °C de 93 (5,69 mmol, 2,0 g) em água (40 mL) foi adicionado uma solução de hidróxido de sódio 4 M (1,45 mL) e após 1 min o sólido branco formado foi filtrado, lavado com água gelada (3 x 20 mL) e seco “dry oven” 24 h.

**PF:** 178 – 180 °C (lit.<sup>78</sup> 177-178 °C)

**Rendimento:** 98%

## 2-(Trifenilfosforanilideno)glutarimida (70)



A uma suspensão do fosforana 94 (10 mmol, 3,16 g) em metanol (25 mL), sob agitação e a temperatura ambiente, foi adicionado acrilato de metila (12 mmol, 1,032 g), a mistura resultante foi mantida nas mesmas condições reacionais por 24 h e filtrada. O sólido obtido foi lavado com metanol gelado (30 mL) e então com éter etílico (3 x 20 mL). O sólido foi então seco no “dry oven” por 24 h.

**PF:** 260 °C (dec.) (lit.<sup>78</sup> 263 – 264 °C)

**Rendimento:** 86%

**IV (KBr):**  $\nu = 3373, 2962, 1731, 1675, 1537, 1373, 1164 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,14 (q,  $J = 7,03 \text{ Hz}$ , 2 H), 2,49 (dt,  $J = 7,03, 1,56 \text{ Hz}$ , 2 H), 7,23 (d,  $J = 3,12 \text{ Hz}$ , 1 H), 7,47 (m, 6 H), 7,74 (m, 9 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 21,50; 33,75; 40,54 e 41,80 (1 C); 125,46; 126,37; 129,20; 132,60; 133,80; 166,90; 174,43.

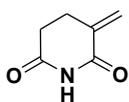
**CHN =  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}$**  Teor. = C (73,98%) H (5,40%) N (3,75%)

Exp. = C (75,68%) H (5,63%) N (3,40%)

- Procedimento geral para a síntese dos compostos glutarimídicos **107 a 127**.

Uma solução de 2-(trifenilfosforanilideno)glutarimida (**70**) (1,1 mmol, 0,373 g) e o aldeído (1,0 mmol) em 1,2-dicloroetano (4 mL) sob atmosfera de argônio foi refluxada pelo tempo especificado para cada composto (acompanhada por CCD). O solvente foi removido e o produto bruto reacional cromatografado em coluna de sílica, fornecendo o produto desejado ou obtido por precipitação no meio reacional e recristalizado como especificado em cada caso.

### 3-Metileno-piperidina-2,6-diona (**96**)



Tempo de reação: 2 h.

Purificação: Cromatografado em sílica ( $\varnothing$  3 x 15 cm) (50%, AcOEt/hexano). Após, o composto resultante foi então recristalizado (33%, hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) resultando em

cristais com forma de agulhas.

**PF:** 118 – 119 °C

**Rendimento:** 70%

**IV (KBr):**  $\nu = 3430, 3184, 3091, 1711, 1690, 1635, 1212 \text{ cm}^{-1}$ .

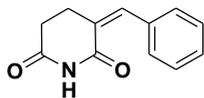
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,67 (m, 2 H), 2,73 (m, 2 H), 5,67 (s, 1 H), 6,36 (d,  $J = 1,17 \text{ Hz}$ , 1 H), 8,13 (br s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 26,49; 32,07; 126,06; 134,69; 165,66; 172,43.

**CHN =  $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_2$**  Teor. = C (57,59%) H (5,64%) N (11,19%)

Exp. = C ( 57,34%) H (5,60%) N (12,40%)

### 3-Benzilideno-piperidina-2,6-diona (97)



Tempo de reação: 1 h.

Purificação: Cromatografado em sílica ( $\varnothing$  2 x 21 cm) (2%, THF/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) fornecendo um sólido branco.

**PF:** 210 – 212 °C

**Rendimento:** 99%

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3430, 3184, 3041, 1711, 1690, 1212  $\text{cm}^{-1}$ .

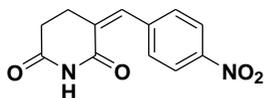
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,51 (t,  $J$  = 6,98 Hz, 2 H), 2,89 (td,  $J$  = 6,98, 1,85 Hz, 2 H), 7,42 (m, 5 H), 7,65 (s, 1 H), 10,89 (br. s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,71; 31,62; 116,32; 128,67; 129,30; 129,67; 130,50; 135,30; 137,79; 150,39; 167,61; 173,43.

**CHN** =  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  Teor. = C (71,63%) H (5,51%) N (6,96%)

Exp. = C (71,33%) H (5,70%) N (6,62%)

### 3-(4-Nitro-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (98)



Tempo de reação: 1 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado e recristalizado (50%, DMF / éter etílico) fornecendo um sólido cristalino

amarelo.

**PF:** 167 – 168 °C

**Rendimento:** 77%

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3438, 3117, 3086, 1706, 1685, 1216  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,54 (t,  $J$  = 6,93 Hz, 2 H), 2,90 (td,  $J$  = 6,98, 1,85 Hz, 2 H), 7,72 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 8,26 (d,  $J$  = 8,79 Hz, 2 H), 11,01 (s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,75; 31,46; 124,30; 131,60; 132,09; 135,33; 142,06; 147,68; 167,12; 173,29.

**CHN** =  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$  Teor. = C (58,54%) H (4,09%) N (11,38%)

Exp. = C (58,50%) H (4,11%) N (11,41%)

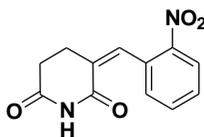
**3-(2-Nitro-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (99)**

Tempo de reação: 20 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado e recristalizado em  $\text{CHCl}_3$  a quente, fornecendo um sólido amarelo.

PF: 178 – 179 °C

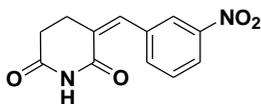
Rendimento: 70%

IV (KBr):  $\nu = 3432, 3200, 1726, 1687, 1351 \text{ cm}^{-1}$ .RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm): 2,51 (t,  $J = 7,13$  Hz, 2 H), 2,65 (td,  $J = 7,08, 1,27$  Hz, 2 H), 7,54 (m, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 8,18 (dd,  $J = 8,20, 1,17$  Hz, 1 H), 11,00 (s, 1 H).RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm): 22,51; 31,69; 125,60; 130,26; 130,64; 130,87; 131,98; 134,49; 134,65; 148,34; 167,10; 173,40.CHN =  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$  Teor. = C (58,54%) H (4,09%) N (11,38%)

Exp. = C (58,48%) H (4,02%) N (11,39%)

**3-(3-Nitro-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (100)**

Tempo de reação: 8 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado a quente e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido amorfo amarelo.

PF: 156 – 157 °C

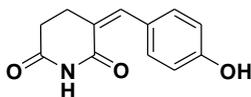
Rendimento: 31%

IV (KBr):  $\nu = 3434, 3190, 1706, 1684, 1208 \text{ cm}^{-1}$ .RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm): 2,53 (t,  $J = 6,97$  Hz, 2 H), 2,90 (td,  $J = 6,87, 1,65$  Hz, 2 H), 7,72 (m, 2 H), 7,91 (d,  $J = 7,70$  Hz, 1 H), 8,20 (m, 2 H), 11,00 (br, 1 H).RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm): 22,62; 31,47; 124,06; 124,71; 130,81; 131,27; 135,33; 136,75; 136,98; 148,57; 167,17; 173,30.CHN =  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$  Teor. = C (58,54%) H (4,09%) N (11,38%)

Exp. = C (58,51%) H (4,08%) N (11,34%)

**3-(4-Hidroxi-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (101)**

Tempo de reação: 18 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado a quente e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido amorfo amarelo.

**PF:** 189 – 191 °C

**Rendimento:** 33%

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3425, 3296, 1692, 1676, 1216  $\text{cm}^{-1}$ .

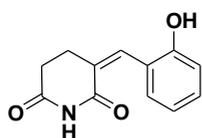
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,50 (m, 3 H), 2,88 (dt,  $J$  = 6,97, 1,47 Hz, 2 H), 6,82 (d,  $J$  = 8,43 Hz, 2 H), 7,34 (d,  $J$  = 8,43 Hz, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 9,95 (br. s, 1 H), 10,77 (br. s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,77; 31,63; 116,21; 125,12; 126,21; 132,73; 138,30; 159,17; 167,86; 173,46.

**CHN** =  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  Teor. = C (66,35%) H (5,10%) N (6,45%)

Exp. = C (66,34%) H (5,03%) N (6,40%)

### 3-(2-Hidroxi-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (102)



Tempo de reação: 36 h.

Purificação: Cromatografado em sílica (2 x 20 cm, 2%, THF/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) fornecendo um sólido branco.

**PF:** 225 - 228 °C

**Rendimento:** 21%

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3284, 3189, 1709, 1670, 1195  $\text{cm}^{-1}$ .

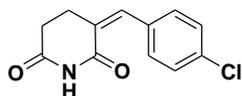
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,51 (m, 3 H), 2,83 (t,  $J$  = 6,44 Hz, 2 H), 6,84 (t,  $J$  = 7,62 Hz, 1 H), 6,91 (d,  $J$  = 8,01 Hz, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 9,99 (br. s, 1 H), 10,82 (br. s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,96; 31,80; 116,31; 119,47; 122,32; 127,28; 130,62; 131,27; 134,19; 157,07; 167,79; 173,55.

**CHN** =  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  Teor. = C (66,35%) H (5,10%) N (6,45%)

Exp. = C (65,87%) H (5,53%) N (6,30%)

### 3-(4-Cloro-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (103)



Tempo de reação: 6 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado a quente e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido amorfo amarelo claro.

**PF:** 220 – 221 °C

**Rendimento:** 68%

**IV (KBr):**  $\nu$  = 3434, 3184, 1727, 1690, 1211  $\text{cm}^{-1}$ .

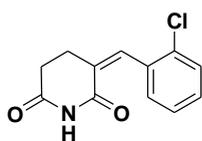
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,52 (t,  $J = 7,03$  Hz, 2 H), 2,87 (td,  $J = 6,93, 1,76$  Hz, 2 H), 7,50 (m, 4 H), 7,63 (m, 1 H), 10,92 (br. s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,67; 31,54; 129,31; 129,40; 132,29; 134,19; 134,24; 136,42; 136,45; 167,41; 173,34.

**CHN = C $_{12}$ H $_{10}$ ClNO $_2$**  Teor. = C (61,16%) H (4,28%) N (5,94%)

Exp. = C (60,99%) H (4,29%) N (5,82%)

### 3-(2-Cloro-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (104)



Tempo de reação: 24 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado a quente e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido amorfo branco.

**PF:** 227 – 228 °C

**Rendimento:** 62%

**IV (KBr):  $\nu = 3433, 3192, 1752, 1695, 1210 \text{ cm}^{-1}$ .**

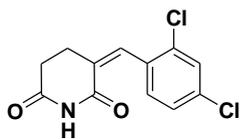
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,52 (t,  $J = 6,93$  Hz, 2 H), 2,76 (td,  $J = 6,83, 1,37$  Hz, 2 H), 7,43 (m, 4 H), 7,55 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 10,98 (br. s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,69; 31,61; 127,89; 130,31; 130,89; 131,28; 131,43; 133,43; 133,95; 134,14; 167,21; 173,37.

**CHN = C $_{12}$ H $_{10}$ ClNO $_2$**  Teor. = C (61,16%) H (4,28%) N (5,94%)

Exp. = C (61,02%) H (4,26%) N (5,82%)

### 3-(2,4-Dicloro-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (105)



Tempo de reação: 48 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado a quente e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido amorfo branco.

**PF:** 206 – 207 °C

**Rendimento:** 51%

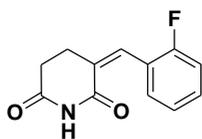
**IV (KBr):  $\nu = 3441, 3186, 1722, 1694, 1208 \text{ cm}^{-1}$ .**

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,52 (t,  $J = 6,78$  Hz, 2 H), 2,75 (td,  $J = 6,78, 1,83$  Hz, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,74 (d,  $J = 1,47$  Hz, 1 H), 11,00 (br. s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,66; 31,52; 128,13; 129,86; 131,58; 132,49; 132,63; 132,70; 134,88; 135,15; 167,04; 173,34.

**CHN =  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$**  Teor. = C (53,36%) H (3,36%) N (5,19%)  
Exp. = C (53,34%) H (3,30%) N (5,32%)

### 3-(2-Fluor-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (106)



Tempo de reação: 24 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado a quente e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido amorfo branco.

**PF:** 198 – 199 °C

**Rendimento:** 70%

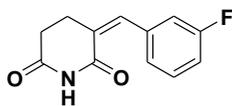
**IV (KBr):**  $\nu = 3426, 3186, 1726, 1696, 1209 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,52 (t,  $J = 6,93 \text{ Hz}$ , 2 H), 2,78 (t,  $J = 6,84 \text{ Hz}$ , 2 H), 7,38 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,61 (br. s, 1 H), 10,96 (br. s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,94; 31,57; 116,43; 123,01; 129,94; 131,20; 131,44; 131,95; 160,62; 167,13; 173,40.

**CHN =  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$**  Teor. = C (65,75%) H (4,60%) N (6,39%)  
Exp. = C (65,37%) H (4,65%) N (6,41%)

### 3-(3-Fluor-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (107)



Tempo de reação: 24 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado a quente e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido amorfo branco.

**PF:** 201 - 202 °C

**Rendimento:** 65%

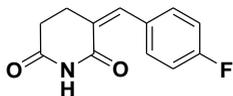
**IV (KBr):**  $\nu = 3429, 3186, 1726, 1691, 1208 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,52 (t,  $J = 6,97 \text{ Hz}$ , 2 H), 2,88 (td,  $J = 6,97, 1,83 \text{ Hz}$ , 2 H), 7,22 (td,  $J = 8,62, 2,57 \text{ Hz}$ , 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,48 (m, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 10,93 (br. s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,68; 31,53; 116,40; 116,92; 126,65; 129,98; 131,30; 136,38; 137,68; 162,72 (161,51, 163,93); 167,36; 173,37.

**CHN =  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$**  Teor. = C (65,75%) H (4,60%) N (6,39%)  
Exp. = C (65,21%) H (4,76%) N (6,32%)

### 3-(4-Fluor-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (108)



Tempo de reação: 8 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado a quente e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido amorfo branco.

PF: 230 - 231 °C

Rendimento: 78%

IV (KBr):  $\nu = 3434, 3183, 1727, 1688, 1209 \text{ cm}^{-1}$ .

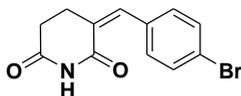
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm): 2,50 (t,  $J = 7,03 \text{ Hz}$ , 2 H), 2,86 (td,  $J = 6,93, 1,76 \text{ Hz}$ , 2 H), 7,27 (m, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 10,90 (br. s, 1 H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm): 22,61; 31,55; 116,19; 116,40; 128,51; 131,82; 132,83; 132,91; 136,70; 162,82 (161,59, 64,05); 167,52; 173,39.

CHN =  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$  Teor. = C (65,75%) H (4,60%) N (6,39%)

Exp. = C (64,98%) H (5,03%) N (6,17%)

### 3-(4-Bromo-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (109)



Tempo de reação: 4 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado a quente e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido amorfo branco.

PF: 231 - 233 °C

Rendimento: 70%

IV (KBr):  $\nu = 3437, 3183, 1725, 1687, 1286 \text{ cm}^{-1}$ .

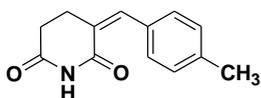
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm): 2,51 (t,  $J = 6,90 \text{ Hz}$ , 2 H), 2,86 (td,  $J = 6,88, 1,66 \text{ Hz}$ , 2 H), 7,42 (d,  $J = 8,40 \text{ Hz}$ , 2 H), 7,60 (s, 1 H); 7,63 (d,  $J = 8,40 \text{ Hz}$ , 2 H), 10,92 (br. s, 1 H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm): 22,68; 31,53; 123,00; 129,45; 132,23; 132,51; 134,52; 136,50; 136,53; 167,42; 173,36.

CHN =  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$  Teor. = C (51,45%) H (3,60%) N (5,00%)

Exp. = C (51,42%) H (3,64%) N (4,91%)

### 3-(4-Metilbenzilideno)-piperidina-2,6-diona (110)



Tempo de reação: 28 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado a quente e lavado com

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido amorfo branco.

**PF:** 187 - 190 °C

**Rendimento:** 74%

**IV (KBr):**  $\nu = 3433, 3187, 1726, 1689, 1211 \text{ cm}^{-1}$ .

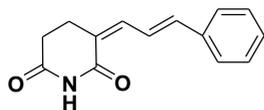
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,32 (s, 3 H), 2,50 (m, 2 H), 2,89 (td,  $J = 6,93, 1,76 \text{ Hz}$ , 2 H), 7,25 (d,  $J = 8,01 \text{ Hz}$ , 2 H), 7,37 (d,  $J = 8,01 \text{ Hz}$ , 2 H) 7,61 (s, 1 H) 10,85 (s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 21,62; 22,75; 31,62; 127,73; 129,90; 130,61; 132,48; 137,88; 139,51; 167,73; 173,43.

**CHN =  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$**  Teor. = C (72,54%) H (6,09%) N (6,51%)

Exp. = C (72,39%) H (6,23%) N (6,34%)

### 3-(3-Fenil-2-propenilideno)-piperidina-2,6-diona (111)



Tempo de reação: 72 h.

Purificação: O precipitado formado após o resfriamento da reação foi filtrado e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fornecendo um sólido amorfo

branco.

**PF:** 195 - 197 °C

**Rendimento:** 55%

**IV (KBr):**  $\nu = 3432, 3159, 1717, 1679, 1203 \text{ cm}^{-1}$ .

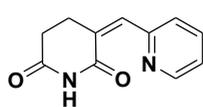
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,54 (t,  $J = 6,93 \text{ Hz}$ , 2 H), 2,87 (t,  $J = 6,83 \text{ Hz}$ , 2 H), 7,10 (m, 1 H), 7,31 (m, 3 H), 7,37 (t,  $J = 7,32 \text{ Hz}$ , 2 H), 7,64 (d,  $J = 7,22 \text{ Hz}$ , 2 H), 10,75 (s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 21,55; 31,67; 124,07; 127,56; 128,09; 129,49; 129,68; 136,93; 137,45; 141,33; 167,54; 173,73.

**CHN =  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$**  Teor. = C (73,99%) H (5,77%) N (6,16%)

Exp. = C (74,08%) H (5,83%) N (6,12%)

### 3-(2-Piridinilmetileno)-piperidina-2,6-diona (112)



Tempo de reação: 24 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado a quente e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido amorfo amarelo.

**PF:** 223 °C (dec.)

**Rendimento:** 61%

**IV (KBr):**  $\nu = 3430, 3180, 1714, 1682, 1202 \text{ cm}^{-1}$ .

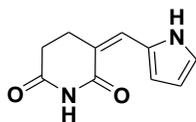
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,55 (t,  $J = 6,97$  Hz, 2 H), 3,39 (m, 2 H) 7,35 (dd,  $J = 7,33, 4,77$  Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,62 (d,  $J = 8,07$  Hz, 1 H), 7,86 (dt,  $J = 7,70, 1,83$  Hz, 1 H), 8,67 (d,  $J = 3,67$  Hz, 1 H), 10,92 (br. s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,45; 31,53; 124,15; 128,06; 132,09; 135,20; 137,71; 150,16; 154,65; 167,81; 173,69.

**CHN = C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** Teor. = C (65,34%) H (4,98%) N (13,85%)

Exp. = C (65,21%) H (4,89%) N (13,78%)

### 3-(2-Pirrolilmetileno)-piperidina-2,6-diona (113)



Tempo de reação: 28 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado a quente e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido amorfo amarelo.

**PF:** 230 °C (dec.)

**Rendimento:** 66%

**IV (KBr):**  $\nu = 3381, 3271, 3184, 1700, 1670, 1223 \text{ cm}^{-1}$ .

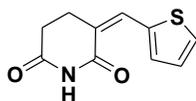
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,54 (t,  $J = 7,13$  Hz, 2 H), 2,82 (td,  $J = 7,13, 1,56$  Hz, 2 H), 6,22 (m, 1 H), 6,53 (d,  $J = 1,17$  Hz 1 H), 7,04 (td,  $J = 2,26, 1,17$  Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 10,63 (br. s, 1 H) 11,44 (br. s, 1 H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,60; 31,21; 111,45; 114,01; 119,70; 122,96; 128,53; 167,74; 173,57.

**CHN = C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** Teor. = C (63,15%) H (5,30%) N (14,73%)

Exp. = C (64,31%) H (5,58%) N (15,11%)

### 3-(2-Tiofenilmetileno)-piperidina-2,6-diona (114)



Tempo de reação: 24 h.

Purificação: Cromatografado em sílica (2 x 18 cm, 2%, THF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) fornecendo um sólido amorfo marrom.

**PF:** 217 – 219 °C

**Rendimento:** 73%

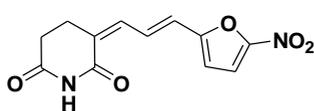
**IV (KBr):**  $\nu = 3434, 3176, 1710, 1674, 1209 \text{ cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,60 (t,  $J = 7,13$  Hz, 2 H), 2,91 (td,  $J = 6,98, 1,66$  Hz, 2 H), 7,21 (dd,  $J = 5,17, 3,81$  Hz, 1 H), 7,56 (d,  $J = 3,51$  Hz, 1 H), 7,80 (m, 2 H), 10,85 (br. s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,72; 31,10; 124,42; 128,67; 130,54; 131,69; 134,74; 138,29; 167,30; 173,31.

**CHN=C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S** Teor.= C (57,95%) H (4,38%) N (6,76%) S (15,47%)  
Exp.= C (57,89%) H (4,40%) N (6,81%) S (14,54%)

### 3-[3-(5-Nitro-2-furil)-propenilideno]-piperidina-2,6-diona (115)



Tempo de reação: 72 h.

Purificação: O precipitado formado durante a reação foi filtrado a quente e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido

amorfo amarelo.

**PF:** 245 °C (dec.)

**Rendimento:** 56%

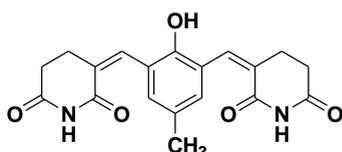
**IV (KBr):**  $\nu$  = 3440, 3183, 1703, 1681, 1351  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,56 (t,  $J$  = 6,87 Hz, 2 H), 2,87 (t,  $J$  = 6,78 Hz, 2 H), 7,11 (m, 1 H), 7,18 (d,  $J$  = 4,03 Hz, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 7,75 (d,  $J$  = 4,03 Hz, 1 H), 10,87 (s, 1 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 22,84; 31,50; 114,43; 116,14; 125,87; 128,94; 131,56; 135,29; 152,07; 155,84; 167,14; 173,53.

**CHN = C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** Teor. = C (54,13%) H (5,30%) N (10,52%)  
Exp. = C (55,17%) H (5,97%) N (10,38%)

### 3-[3-(2,6-Dioxo-3-piperidinilidenometil)-2-hidroxi-5-metilbenzilideno]-piperidina-2,6-diona (116)



Tempo de reação: 1 h.

O composto precipitou durante a reação, esse precipitado foi filtrado a quente e lavado com 3 x 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo um sólido amorfo branco.

**PF:** 242 – 243 °C

**Rendimento:** 43%

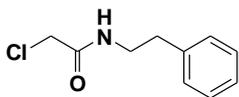
**IV (KBr):**  $\nu$  = 3186, 3082, 1713, 1684, 1277  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,23 (s, 3 H), 2,48 (t,  $J$  = 6,74 Hz, 4 H), 2,79 (t,  $J$  = 6,54 Hz, 4 H), 7,03 (s, 2 H), 7,72 (s, 2 H), 10,81 (s, 2 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ , ppm):** 20,86; 23,06; 31,83; 124,19; 128,48; 131,67; 134,34, 134,38; 152,79; 167,59; 173,32.

CHN = C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> Teor. = C (64,40%) H (5,12%) N (7,91%)  
Exp. = C (64,34%) H (5,19%) N (7,80%)

### 2-Cloro-*N*-fenetilacetamida (118)

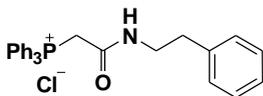


A uma solução em agitação e a 0 °C de feniletilamina (12,1 g, 10 mmol) e carbonato de sódio (10,92g, 13 mmol) em 100 mL de diclorometano, foi gotejado lentamente (1 h) cloreto de cloreto de cloreto de acetila (**128**) (13,56 g, 12 mmol). Após adição, a mistura reacional foi deixada sob agitação em temperatura ambiente por 3 h, o solvente foi evaporado e o sólido obtido recristalizado (10% H<sub>2</sub>O/MeOH), resultando no composto desejado.

PF: 65 – 66 °C (lit.<sup>89</sup> 60 – 63 °C)

Rendimento: 94%

### Cloreto de *N*-fenetil-2-trifenilfosfônioacetamida (119)



Uma suspensão de (**129**) (7,9 g, 40 mmol) e trifetilfosfina (10,75 g, 41 mmol) em acetonitrila (120 mL) foi refluxada por 36 h, resultando em um sólido branco fino que foi filtrado, lavado com acetato de etila e seco no “dry oven” 24 h.

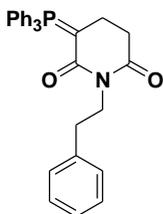
PF: 220 - 221 °C (lit.<sup>90</sup> 221-222 °C)

Rendimento: 90%

IV (KBr):  $\nu = 3434, 2950, 1670, 1595, 1348, 1130\text{cm}^{-1}$ .

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm): 2,60 (t,  $J = 8,02$  Hz, 2 H), 3,24 (m, 2 H) 4,99 (d,  $J = 14,25$  Hz, 2 H) 7,14 (m, 5 H) 7,58 (m, 6 H) 7,73 (m, 9 H) 10,01 (t,  $J = 5,17$  Hz, 1 H).

### *N*-Fenetil-3-trifenilfosforilidenoglutaramida (120)



A uma solução de metóxido de sódio (gerado a partir do sódio metálico (0,024 g, 1,01 mmol) em metanol seco (2,5 mL) em agitação, a uma temperatura de – 5 °C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado o fosforana (**130**) (0,459 g, 1,0 mmol). Após 15 min, foi adicionado acrilato de metila (0,103 g, 1,2 mmol) e a reação foi mantida por 48 h nas mesmas condições reacionais. O sólido formado foi coletado por filtração, lavado com metanol gelado

(30 mL) e então com éter etílico (3 x 20 mL). O produto foi recristalizado em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano e seco no “dry oven” por 24 h.

**PF:** 194 – 195 °C

**Rendimento:** 23 %

**IV (KBr):**  $\nu = 3434, 2950, 1670, 1595, 1348, 1130\text{cm}^{-1}$ .

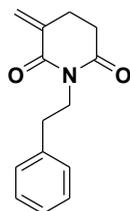
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,00 (m, 2 H); 2,55 (td,  $J = 7,23, 2,73$  Hz, 2 H); 2,89 (m, 2 H); 4,04 (t,  $J = 7,42$  Hz, 2 H); 7,22 (m, 5 H); 7,51 (m, 15 H),

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 19,90; 34,94; 35,08; 39,88; 41,23; 125,68; 125,74; 126,60; 127,99; 128,73; 128,85; 129,22; 131,98; 132,01; 133,40; 133,50; 139,90; 167,10; 173,32.

**CHN =  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$**  Teor = C (76,69%) H (6,02%) N (2,89%)

Exp. = C (77,12%) H (6,21%) N (2,78%)

### ***N*-Fenetil-3-metilenoglutaramida (121)**



Uma mistura da *N*-fenetil-3-fosforanoglutaramida (**131**) (0,09 g, 1,89 mmol) e paraformaldeído (5,6 mg, 1,89 mmol) foi refluxada em 1,2-dicloroetano, por 2 h. Após, o solvente foi evaporado e o sólido obtido cromatografado em sílica (3 x 25 cm, 40% AcOEt/hexano), fornecendo um sólido branco o qual foi recristalizado em 50%,  $\text{CHCl}_3$ /hexano.

**PF:** 158 – 160 °C

**Rendimento:** 87 %

**IV (KBr):**  $\nu = 3429, 3025, 2958, 1717, 1671, 1634, 1358, 1146\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 2,65 (m, 4 H); 2,85 (dd,  $J = 8,79, 7,03$  Hz, 2 H); 4,05 (m, 2 H); 5,59 (d,  $J = 1,37$  Hz, 1 H); 6,31 (s, 1 H); 7,26 (m, 5 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm):** 26,00; 32,90; 34,22; 41,55; 125,02; 126,67; 128,64; 129,22; 135,73; 138,79; 166,04; 172,10.

**CHN =  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$**  Teor. = C (73,34%) H (6,59%) N (6,11%)

Exp. = C (73,49%) H (6,86%) N (6,17%)

## BIBLIOGRAFIA

1. Filho, V. C.; Yunes, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificações estrutural para otimização da atividade; *Quim. Nova* **1998**, *21*, 99-105.
2. Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R. Cyclic carboxylic monoimides; *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 439 - 469.
3. Laycock, G. M.; Shulnab, A. Partial Agonists in the Central Nervous System; *Nature* **1963**, *200*, 849 - 851.
4. Nicholson, G. M.; Spence, I.; Johnston, G. A. Effects of a depressant/convulsant pair of glutarimides on neuronal activity in the isolated spinal cord of the immature rat; *Neuropharmacology* **1985**, *24*, 461-464.
5. Huang, S.; Yu, Z.; Robert, F.; Zhao, L.; Jiang, Y.; Duan, Y.; Pelletier, J.; Shen, B. Cycloheximide and congeners as inhibitors of eukaryotic protein synthesis from endophytic actinomycetes *Streptomyces* sps. YIM56132 and YIM56141; *J. Antibiotics* **2011**, *64*, 163-166.
6. Johnson, F.; Starkovsky, N. A.; Paton, A. C.; Carlson, A. A. The total synthesis of cycloheximide; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 149-159.
7. Bottger, E. C.; Blunar, M. A.; Flavell, R. A. Cycloheximide, an inhibitor of protein synthesis, prevents gamma-interferon-induced expression of class II mRNA in a macrophage cell line; *Immunogenetics* **1988**, *28*, 215 - 220.
8. Paoletti, F.; Ainger, K.; Donati, I.; Scardigli, R.; Vetere, A.; Cattaneo, A.; Campa, C. Novel fluorescent cycloheximide derivatives for the imaging of protein synthesis; *Biochem. Biophys. Res. Co.* **2010**, *396*, 258-264.
9. Piatak, D. M.; Tang, P. F.; Yen, C. C. Cycloheximide analogues as potential anticonvulsants; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 50-54.
10. Guo, H.; Li, Y.; Yi, H.; Zhang, T.; Wang, S.; Tao, P.; Li, Z. Synthesis, structures and anti-HBV activities of derivatives of the glutarimide antibiotic cycloheximide; *J. Antibiot.* **2009**, *62*, 639-642.
11. Sonoda, T.; Osada, H.; Uramoto, M.; Uzawa, J. Epidestatin, a new inhibitor of the mitogenic activity induced by epidermal growth factor; *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1607-1609.
12. Ubukata, M.; Rani, B. R.; Cui, C.-B.; Osada, H. Preparation of Optically Active Epidestatin and Its Stereoisomers-Epidestatin is Not a Real Inhibitor of the Mitogenic Activity Induced by Epidermal Growth Factor- ( Computation and Structure Manipulation In; *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1176-1178.

13. Powell, R. G.; Smith, C. R. Jr.; Weisleder, D.; Matsumoto, G.; Clardy, J.; Kozlowski, J. Sesbanimide, a potent antitumor substance from *Sesbania drummondii* seed.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3739-3741.
14. Gorst-Allman, C. P.; Steyn, P. S.; Vleggaar, R.; Grobbelaar, N. Structure elucidation of sesbanimide using high-field NMR spectroscopy; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1984**, *6*, 1311-1314.
15. Matsuda, F.; Kawasaki, M. S. Efficient synthesis and antitumor activity of an enantiomeric pair of the sesbanimide AB-ring systems; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4639 - 4642.
16. Dounchis, H.; Volpp, G. P. Glutarimide antibiotics. Analogs of Streptimidone; *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 241-242.
17. Kondo, H.; Oritani, T.; Kiyota, H. Synthesis and Antifungal Activity of the Four Stereoisomers of Streptimidone , a Glutarimide Antibiotic from *Streptomyces rimosus* forma paromomycinus; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *20*, 3459-3462.
18. Ju, J.; Rajski, S. R.; Lim, S.; Seo, J.; Peters, N. R.; Hoffmann, F. M.; Shen, B. Evaluation of new migrastatin and dorrigocin congeners unveils cell migration inhibitors with dramatically improved potency; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5951-5954.
19. Ju, J.; Seo, J.; Her, Y.; Lim, S.; Shen, B. New lactimidomycin congeners shed insight into lactimidomycin biosynthesis in *Streptomyces amphibiosporus*; *Organic letters* **2007**, *9*, 5183-5186.
20. Sugawara, K.; Toda, S.; Komiyama, N.; Hatori, M.; Moriyama, T.; Sawada, Y.; Kamei, H.; Konishi, M.; Oki, T. Lactimidomycin, a new glutarimide group antibiotic; *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 1433-1441.
21. Ju, J.; Rajski, S. R.; Lim, S.; Seo, J.; Peters, N. R.; Hoffmann, F. M.; Shen, B. Lactimidomycin, iso-migrastatin and related glutarimide-containing 12-membered macrolides are extremely potent inhibitors of cell migration; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1370-1371.
22. Raymond, S.; Cossy, J. Total Synthesis of (+)-Migrastatin; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4800-4804.
23. Dias, L. C.; Finelli, F. G.; Conegero, L. S.; Krogh, R.; Andricopulo, A. D. Synthesis of the Macrolactone of Migrastatin and Analogues with Potent Cell-Migration Inhibitory Activity; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6748-6759.
24. Ji, X.; Zhong, Z.; Xue, S.; Meng, S.; He, W.; Gao, R.; Li, Y.; Li, Z. Synthesis and antiviral activities of synthetic glutarimide derivatives; *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1436-1441.

25. Riblet, L. A.; Taylor, D. P.; Eison, M. S.; Stanton, H. C. Pharmacology and neurochemistry of buspirone; *J. Clin. Psychiat.* **1982**, *43*, 11-18.
26. 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-dioxobicyclo-[2.2.2]octane-2,3-dicarboximide; *Acta. Pol. Pharm.* **1995**, *52*, 43-46.
27. Butkevich, I.; Mikhailenko, V.; Vershinina, E.; Semionov, P.; Makukhina, G.; Otellin, V. Maternal buspirone protects against the adverse effects of in utero stress on emotional and pain-related behaviors in offspring; *Physiol. Behav.* **2011**, *102*, 137-142.
28. Horton, J.; Knuiman, M.; Keller, A. M.; Vogel, H.; Gale, 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*, 2137-2140.
29. Higley, E. B.; Newsted, J. L.; Zhang, X.; Giesy, J. P.; Hecker, M. Assessment of chemical effects on aromatase activity using the H295R cell line.; *Environ. Sci. Pollut. R.* **2010**, *17*, 1137-48.
30. Burzynski, S. R.; Loo, T. L.; Ho, D. H.; Rao, P. N.; Georgiades, G.; Kratzenstein, H. Biological active peptides in human urine: III. Inhibitors of the growth of human leukemia, osteosarcoma, and HeLa cells; *Physiol. Chem. Phys.* **1976**, *8*, 13-22.
31. Burzynski, S. R.; Lewy, R. I.; Weaver, R. A.; Axler, M. L.; Janicki, T. J.; Jurida, G. F.; Paszkowiak, J. K.; Szymkowski, B. G.; Khan, M. I.; Bestak, M. Phase II study of antineoplaston A10 and AS2-1 in patients with recurrent diffuse intrinsic brain stem glioma: a preliminary report; *Drugs in R&D* **2003**, *4*, 91-101.
32. Li, Q.; Fang, H.; Xu, W. Novel 3-galloylamido-N'-substituted-2,6-piperidinedione-N-acetamide peptidomimetics as metalloproteinase inhibitors; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2935-2938.
33. Li, Q.; Fang, H.; Wang, X.; Hu, L.; Xu, W. Novel cyclic-imide peptidomimetics as aminopeptidase N inhibitors. Design, chemistry and activity evaluation. Part I; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4819-4825.
34. Li, Q.; Fang, H.; Wang, X.; Xu, W. Novel cyclic-imide peptidomimetics as aminopeptidase N inhibitors. Structure-based design, chemistry and activity evaluation. II; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1618-1626.
35. Lima, L. M. Fraga, C. A. M. Barreiro, E. J. O renascimento de um Fármaco: Talidomida; *Química Nova* **2001**, *24*, 683-688.

36. Nakamura, T.; Noguchi, T.; Miyachi, H.; Hashimoto, Y. Hydrolyzed metabolites of thalidomide: synthesis and TNF-alpha production-inhibitory activity; *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 651-654.
37. Stewart, S. G.; Spagnolo, D.; Polomska, M. E.; Sin, M.; Karimi, M.; Abraham, L. J. Synthesis and TNF expression inhibitory properties of new thalidomide analogues derived via Heck cross coupling; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5819-5824.
38. Stewart, S. G.; Braun, C. J.; Ng, S.; Polomska, M. E.; Karimi, M.; Abraham, L. J. New thalidomide analogues derived through Sonogashira or Suzuki reactions and their TNF expression inhibition profiles; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *18*, 650-662.
39. Chaulet, C.; Croix, C.; Alagille, D.; Normand, S.; Delwail, A.; Favot, L.; Lecron, J.; Viaud-Massuard, M. Design, synthesis and biological evaluation of new thalidomide analogues as TNF- $\alpha$  and IL-6 production inhibitors; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1019-22.
40. 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; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 926-931.
41. Lee, J.; Choi, J.; Park, M. Synthesis and anticonvulsant evaluation of A series of N-Cbz- $\alpha$ -aminoglutarimides; *Arch. Pharm. Res.* **1996**, *19*, 248-250.
42. Wit, D. T.; Seth, S. K.; Baiman, E. R.; Weibe, S. L.; Wolf, H. H. Para-Substituted N-Acetyl-L(S)- and -D(R)- $\alpha$ -amino-N-phenylsuccinimides -glutarimides. Substituent Effects on S tereoselective Anticonvulsant Activity; *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1117-1123.
43. Maciel, M. A. M.; Pinto, A. C.; Veiga Jr, V. F.; Grynberg, N. F.; Echevarria, A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 429-438.
44. Calixto, J. B.; Yunes, R. A.; Neto, A. S.; Valle, R. M. Antispasmodic effects of an alkaloid extracted from *Phyllanthus sellowianus*: a comparative study with papaverine; *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1984**, *17*, 313 - 21.
45. 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*; *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 617-618.
46. Suárez, A. I.; Blanco, Z.; Monache, F. D.; Compagnone, R. S.; Arvelo, F. Three new Glutarimide Alkaloids from *Croton cuneatus*; *Nat. Prod. Res.* **2004**, *18*, 421-426.
47. Suárez, A. I.; Blanco, Z.; Compagnone, R. S.; Salazar-Bookaman, M. M.; Zapata, V.; Alvarado, C. Anti-inflammatory activity of *Croton cuneatus* aqueous extract; *J. Ethnopharmacology* **2006**, *105*, 99-101.

48. Anastasi, G. The presence of an alkaloid in "Julocroton montevidensis"; *An. Assoc. Quim. Argent.* **1925**, *13*, 348.
49. Nakano, T.; Djerassi, C. The structure of Julocrotine; *Tetrahedron Lett.* **1959**, *14*, 8-12.
50. Moreira, R. Y.; Brasil, D. S.; Alves, C. N.; Guilhon, G. M.; Santos, L. S.; Arruda, M. S.; Muller, A. H.; Barbosa, P.; Abreu, A. S.; Silva, E. O.; Rumjanek, V. M.; Souza, J.; Silva, A. B.; Santos, R. H. Crystal structure and theoretical calculations of Julocrotine, a natural product with antileishmanial activity; *Int. J. Quantum. Chem.* **2008**, *108*, 513-520.
51. Stuart, K. L.; McNeill, D. Isolation and synthesis of glutamine and glutarimide derivatives from *Croton humilis*; *Tetrahedron* **1973**, *29*, 4071-4075.
52. Aboagye, F. A.; Sam, G. H.; Massiot, G.; Lavaud, C. Julocrotine, a glutarimide alkaloid from *Croton membranaceus*; *Fitoterapia* **2000**, *71*, 461-2.
53. Barbosa, P.; Abreu, A.; Batista, E.; Guilhon, G.; Muller, A.; Arruda, M.; Santos, L.; Arruda, A.; Secco, R. Glutarimide alkaloids and terpenoids from *Croton pullei* var. *glabrior* Lanj; *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**, *35*, 887-90.
54. Guimarães, L. R.; Rodrigues, A. P.; Marinho, P. S.; Muller, A. H.; Guilhon, G. M.; Santos, L. S.; Nascimento, J. L.; Silva, E. O. Activity of the julocrotine, a glutarimide alkaloid from *Croton pullei* var. *glabrior*, on *Leishmania (L.) amazonensis*; *Parasitology Res.* **2010**, *107*, 1075-1081.
55. Parks, J.; Gyeltshen, T.; Prachyawarakorn, V.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P. Glutarimide alkaloids and a terpenoid benzoquinone from *Cordia globifera*; *J. Nat Prod.* **2010**, *73*, 992-994.
56. Epstein, J. W.; Brabander, H. J.; Fanshawe, W. J.; Hofmann, C. M.; McKenzie, T. C.; Safir, S. R.; Osterberg, A. C.; Cosulich, D. B.; Love, F. M. 1-Aryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexanes, a New Series of Nonnarcotic Analgesic Agents; *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 481-490.
57. Geoffrey, C. C.; Barry, J. S.; David, R. A.; Tad, H. K. A Preferred Method for Imide Preparation; *Synthetic Commun.* **1981**, *11*, 447 - 454.
58. Rani, B. R. Cui, C.-B. Ubukata, M. Osada, H. Thiazoline analogues of Epiderstatin, new inhibitors of cell cycle of tsFT-210 cells; *J. Antibiotics* **1995**, *48*, 1179 -1181.
59. Tsou, H.; Otteng, M.; Tran, T.; Floyd, M. B.; Reich, M.; Birnberg, G.; Kutterer, K.; Ayril-Kaloustian, S.; Ravi, M.; Nilakantan, R.; Grillo, M.; McGinnis, J. P.; Rabindran, S. K. 4-(Phenylaminomethylene)isoquinoline-1,3(2H,4H)-diones as potent and

selective inhibitors of the cyclin-dependent kinase 4 (CDK4); *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3507-3525.

60. Seijas, J. A.; Vázquez-Tato, M. P.; González-Bande, C.; Martínez, M. M.; Pacios-López, B. Microwave Promoted Synthesis of a Rehabilitated Drug: Thalidomide; *Synthesis* **2001**, *7*, 999 -1000.

61. Mayer, S. C.; Banker, A. L.; Boschelli, F.; Di, L.; Johnson, M.; Kenny, C. H.; Krishnamurthy, G.; Kutterer, K.; Moy, F.; Petusky, S.; Ravi, M.; Tkach, D.; Tsou, H.; Xu, W. Lead identification to generate isoquinolinedione inhibitors of insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) for potential use in cancer treatment; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3641 - 3645.

62. 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. Flaih, N.; Pham-Huy, C.; Galons, H. An expeditious synthesis of cyclic imides. *Tetrahedron Letters*. **1999**, *40*, 3697 - 3698. 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. *J. Med Chem.* **2002**, *45*(2), 360 - 370.

63. Stiz, D. S.; Souza, M. M.; Golin, V.; Neto, R. A.; Correa, R.; Nunes, R. J.; Yunes, R. S.; Cechinel, F. V. Antinociceptive properties of N-aryl-glutaramic acids and N-aryl-glutarimides. *Pharmazie* **2000**, *55*, 942 - 944. Polonski, T. Circular dichroism spectra and molecular geometry of six-membered ring anhydrides and imides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*. **1988**, (3), 639 -648.

64. De, A. U.; Pal, D. Possible antineoplastic agents I; *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 262 - 266.

65. Taherpour, A. A.; Mansuri, H. R. Fast Oxidation of Lactams to Cyclic Imides Using Microwave Irradiation; *Turkish J. Chemi.* **2005**, *29*, 317 - 320.

66. Hammond, M.; Kaldor, S. W. Preparation of peptidyl-aldehydes as anti-picornaviral agents; *Eur. Pat. Appl.* **2005**, *CODEN: EPX*, 28 pp.

67. Byun, A.; Park, J.; Moon, K. H.; Park, M. S. Synthesis and hypnotic activities of N-Cbz-alpha-aminoglutaramidooxy carboxylate derivatives; *Arch. Pharm. Res.* **2008**, *31*, 834-837.

68. Ducrot, P. A short diastereoselective synthesis of 1-aminoindolo-[2,3-a]quinolizidines via an N-acyliminium ion cyclisation; *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 9037-9040.

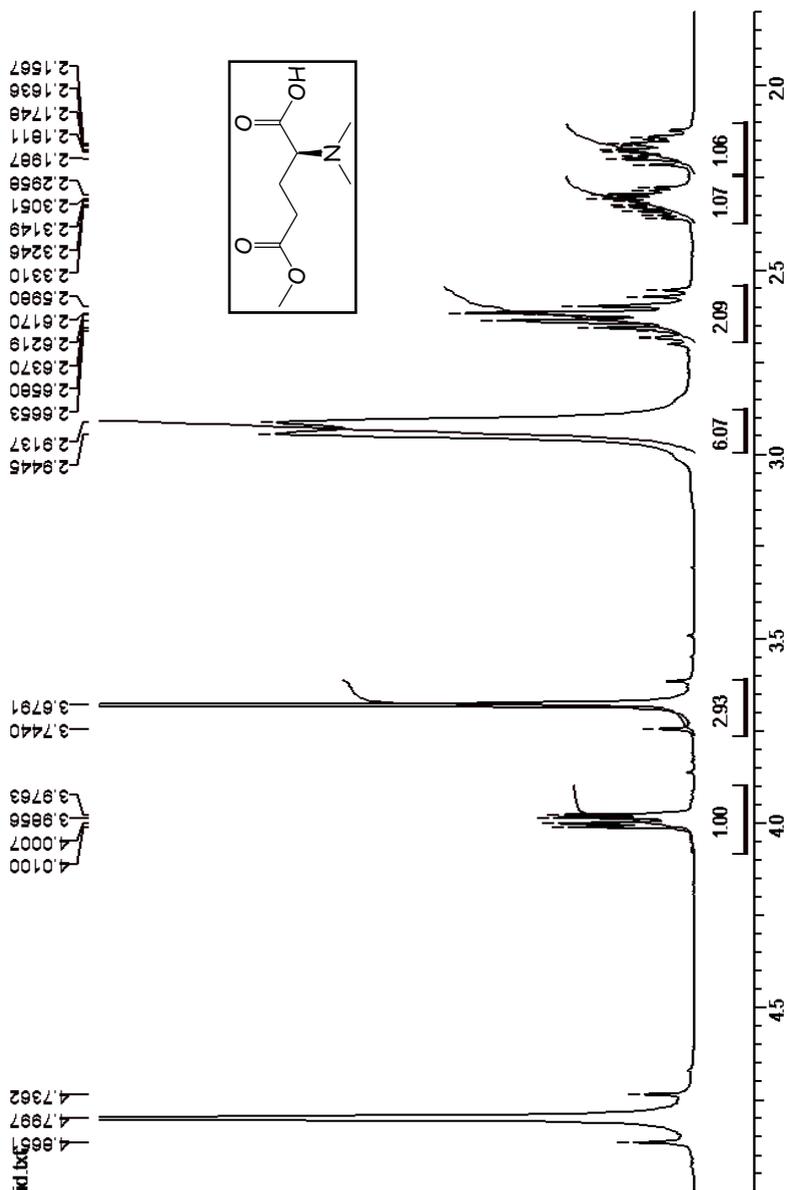
69. Kuntiyong, P.; Akkarasamiyo, S.; Eksinitkun, G. Short synthetic route toward the tricyclic core of schulzeines; *Chem. Let.* **2006**, *35*, 1008 - 1009.
70. Silva, L. L. Síntese total dos alcalóides glutarimídicos: (+ -) 1-(2-Feniletíl)-3-(dimetilamino)piperidina-2,6-diona (Filantimida) e (2S)-2-Metil-N-[(3S)-2,6-dioxo-1-(2-feniletíl)piperidin-3-il]butanamida (Julocrotina); 2007. 70 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.
71. Park, M.; Lee, J.; Choi, J. Synthesis and anticonvulsant evaluation of a series of (R)- and (S)-N-Cbz- $\alpha$ -Aminoglutarimide and Succinimide; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1297-1302.
72. Donald, D.; Phillips, M. A.; Acitelli, J. M. Actidione. I. The synthesis of the glutarimide moiety; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *19*, 3517 - 3519.
73. Knabe, J.; Reisching, D. 2,6-Piperidinediones, I. Synthesis of the Racemates and the Enantiomers of 3,3-Disubstituted 2,6-Piperidinediones; *Arch. Phar.* **1984**, *317*, 353 - 362.
74. Basavaiah, D.; Lenin, D.; Devendar, B. A simple protocol for the synthesis of a piperidine-2, 6-dione framework from Baylis – Hillman adducts; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3538-3542.
75. van Den Bos, J. C.; Vloon, W. J.; Koomen, G.-J.; Pandit, U. K. Synthesis of acyclic analogues of sesbanimides A and B; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6787 - 6784.
76. Wanner, M. J.; Koomen, G. J. Potential antiviral agents. Synthesis and properties of Glutarimide-Nucleosides; *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **1988**, *7*, 511 - 517.
77. Shaabani, A.; Soleimani, E.; Khavasi, H. R.; Hoffmann, R.; Rodewald, U. C.; Pöttgen, R. An isocyanide-based three-component reaction: synthesis of fully substituted N-alkyl-2-triphenylphosphoranylidene glutarimides; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5493-5496.
78. Wanner, M. J.; Koomen, G. J. 2-Substituted Glutarimides via Preformed Wittig Reagents; *Synthesis* **1988**, *4*, 325 - 327.
79. Wanner, M. J.; Koomen, G. J. New phosphonium ylides by functionalization of triphenylphosphoranylideneacetamide; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1513 - 1516.
80. Wanner, M. J.; Koomen, G. J. Synthesis of ( $\pm$ )-nitramine, ( $\pm$ )-isonitramine and ( $\pm$ )-sibirine via Diels-Alder reactions; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2301 - 2304.

81. Bowman, R. E.; Strioud, H. H. N-substituted amino-acids. Part I. A new method of preparation of dimethylamino-acids; *J. Chem. Soc.* **1950**, 1342 - 1345.
82. Kuvaeva, Z. I.; Lopatik, D. V.; Nikolaeva, T. A.; Knizhnikova, A. N.; Naidenov, V. É.; Markovich, M. M. Drug synthesis methods and manufacturing technology preparation and use of N-acetyl- $\alpha$ -amino acids; *Pharm. Chem. J.* **2010**, *44*, 307-309.
83. Fox, D.; Reckless, J.; Warren, S. G.; Grainger, D. J. Design, synthesis, and preliminary pharmacological evaluation of N-acyl-3-aminoglutarimides as broad-spectrum chemokine inhibitors in vitro and anti-inflammatory agents in vivo.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 360-70.
84. Trippett, S.; Walker, D. M. The reaction of witting reagents with phenyl isocyanate.; *J. Chem. Soc.* **1959**, 3874-3876.
85. Freshney, R. *Culture of Animal Cells, a Manual of Basic Technique*; 2005; p. 5th Ed. Hoboken NJ, John Wiley & Sons.
86. Curi, R.; Peres, C. M. *Como cultivar células.*; 2005; p. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA, v. 1, p.
87. Banerjee, A.; Sengupta, S., Adak, M. M.; Banerjee, G. C. Use of Phosphorus Pentoxide: Esterification of Organic Acids; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3106-3108.
88. Hashem, S.; Mona, H. S. A Facile Hydration of Nitriles into Amides by Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/MeSO<sub>3</sub>H (AMA); *Synthetic Commun.* **2003**, *33*, 207-212.
89. Kim, J. Formation of pyrazinoisoquinoline ring system by the tandem amidoalkylation and N-acyliminium ion cyclization: An efficient synthesis of Praziquantel; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7395-7400.
90. Yang, J.; Marriner, G. A.; Wang, X.; Bowman, P. D.; Kerwin, S. M.; Stavchansky, S. Synthesis of a series of caffeic acid phenethyl amide (CAPA) fluorinated derivatives: comparison of cytoprotective effects to caffeic acid phenethyl ester (CAPE).; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5032-5038.

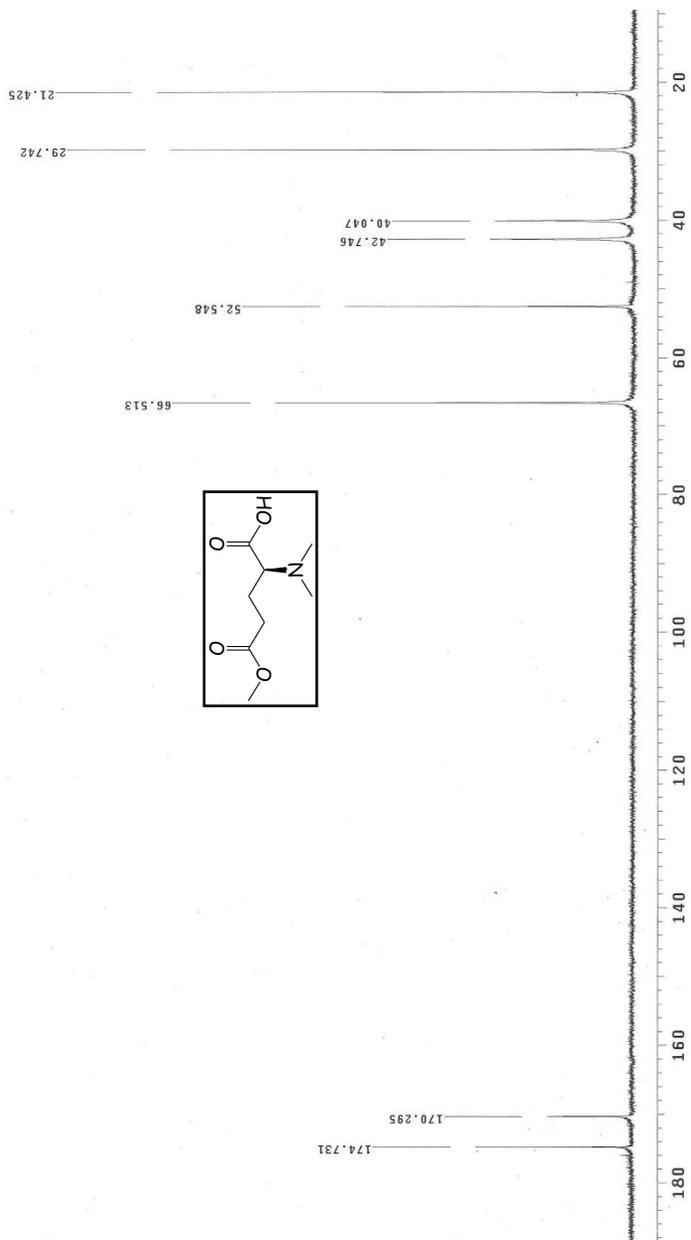
**APÊNDICE A – ESPECTROS DOS COMPOSTOS  
SINTETIZADOS**

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) (δ, ppm)**

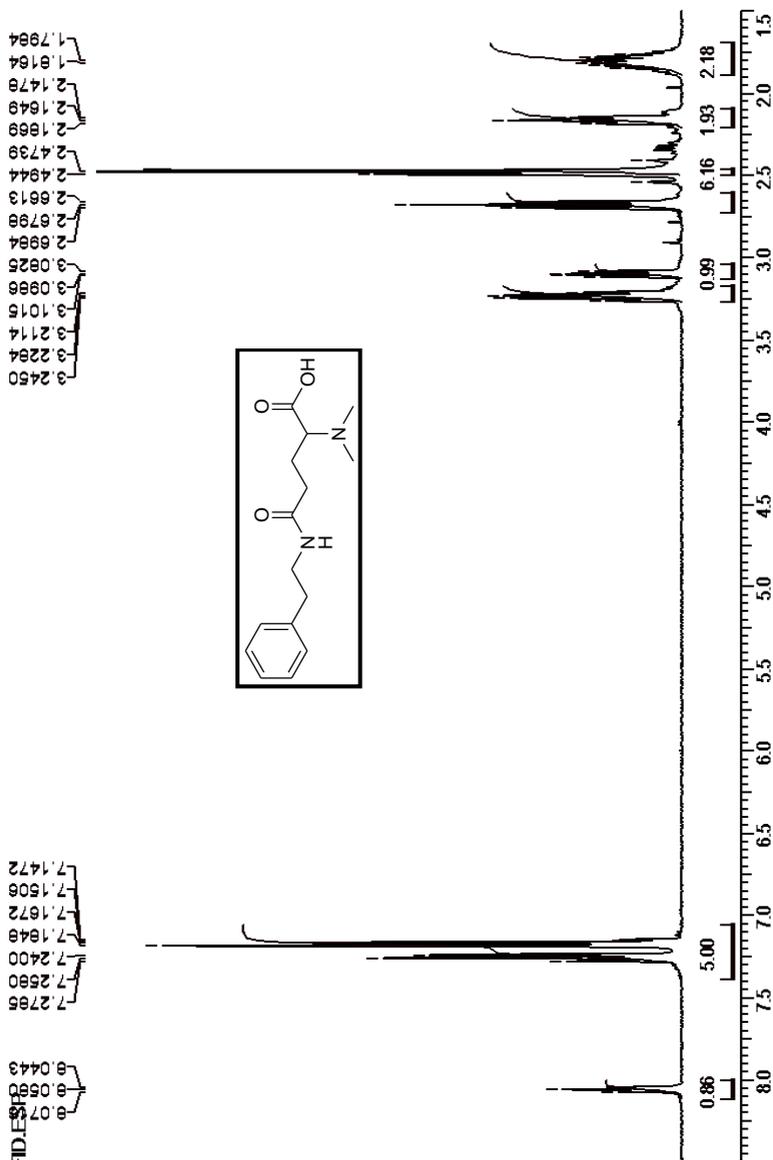
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) (δ, ppm)**



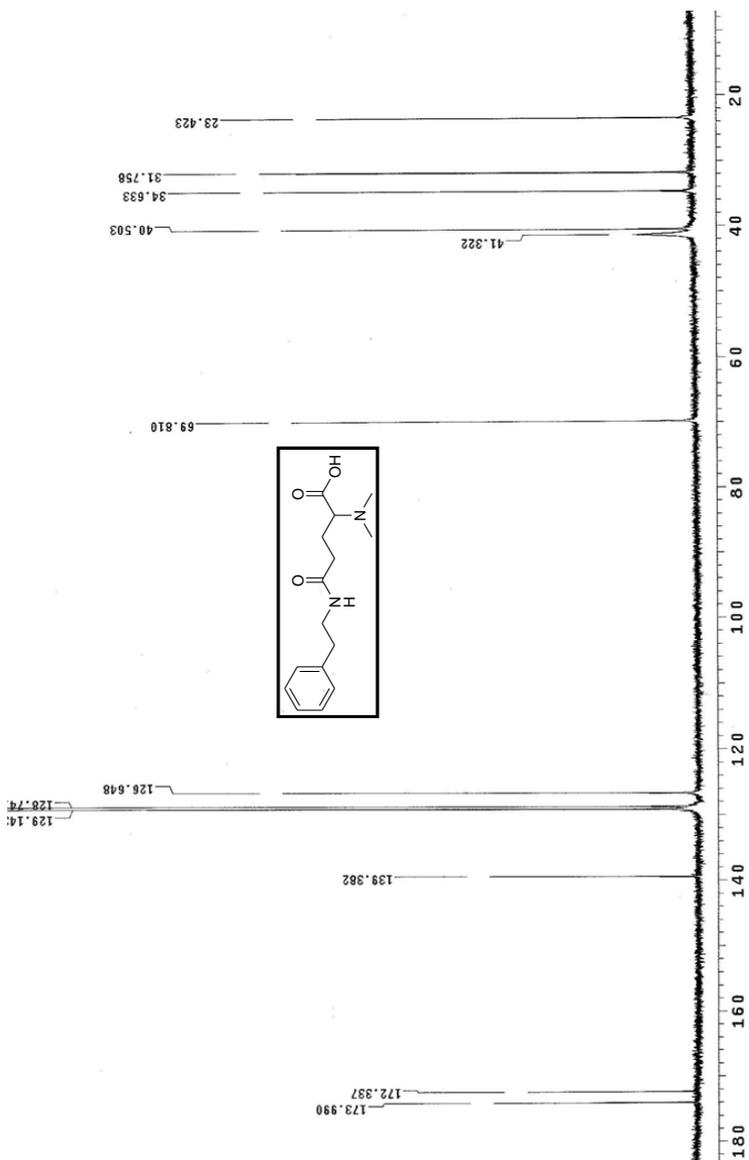
Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): Ácido (S)-4-(metoxicarbonil)-2-(dimetilamino)butanóico (78)



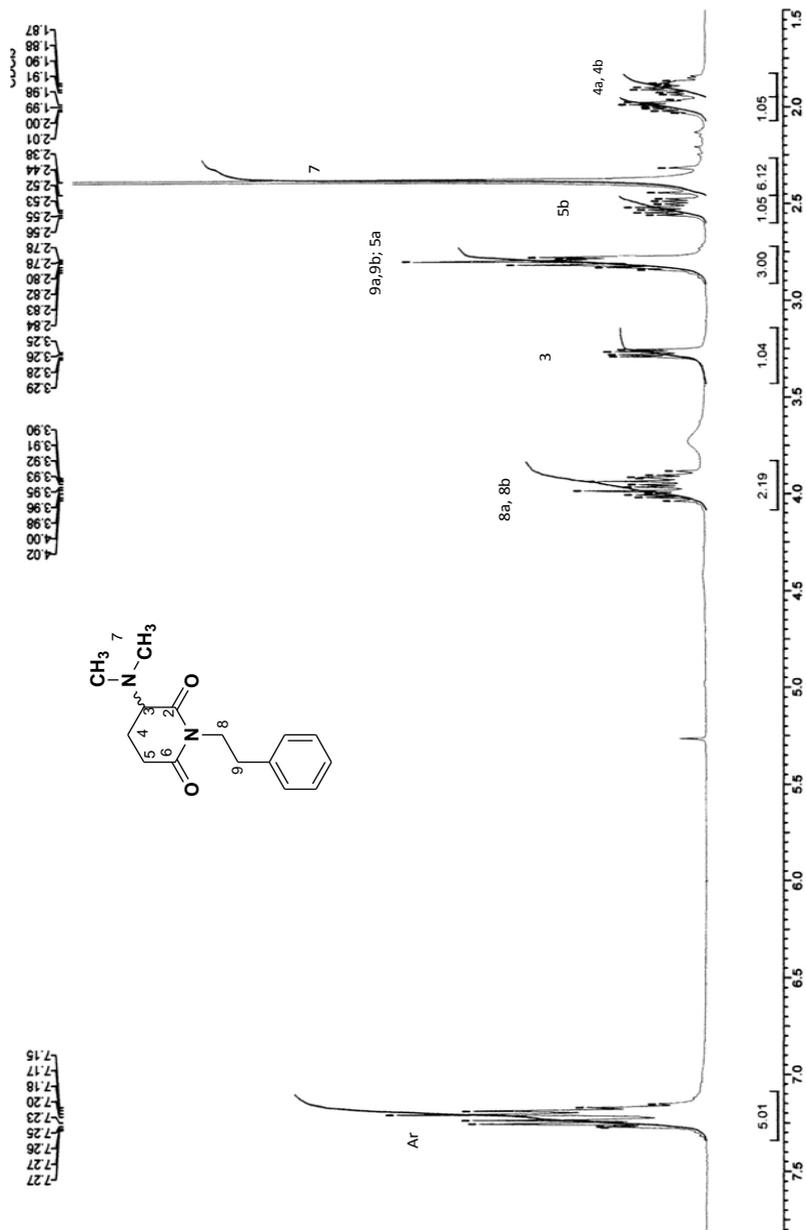
Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): Ácido (S)-4-(metoxicarbonil)-2-(dimetilamino)butanóico (78)



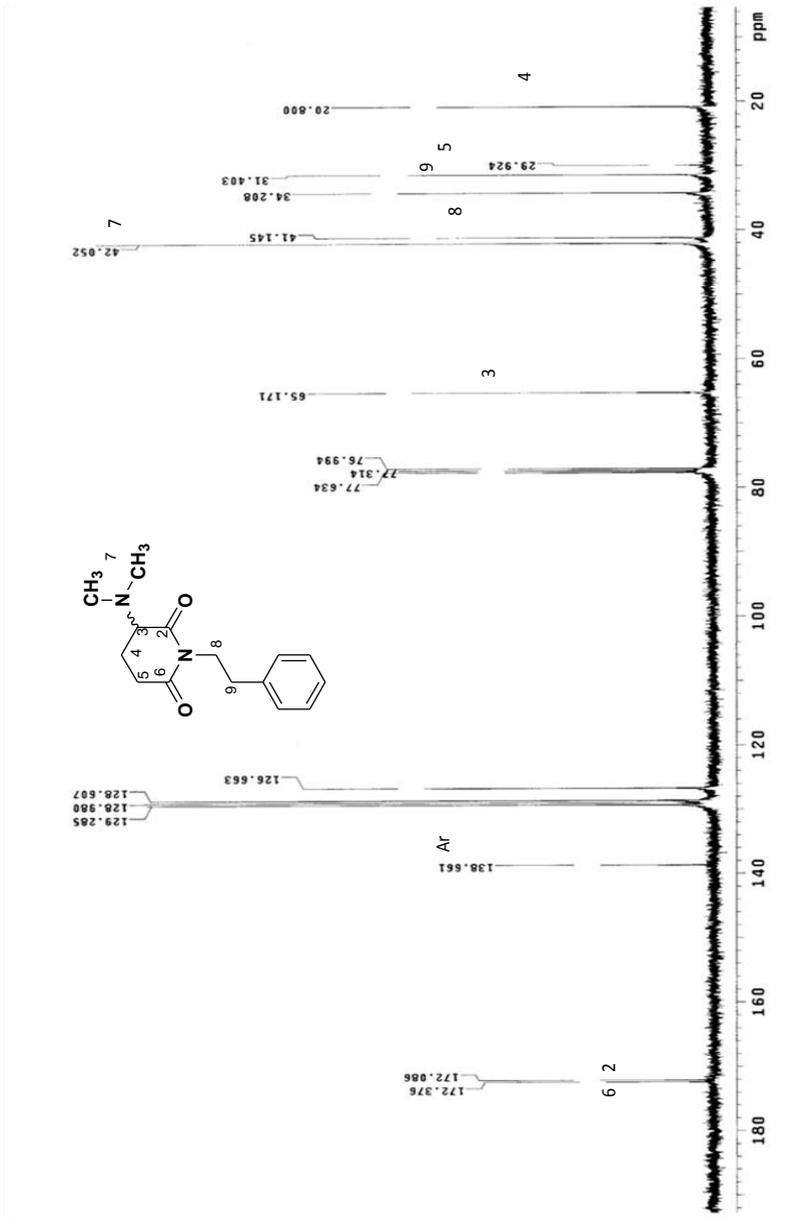
Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): Ácido (S)-2-(Dimetilamino)-4-[(2-feniletíl)carbamoil]butanóico (79)



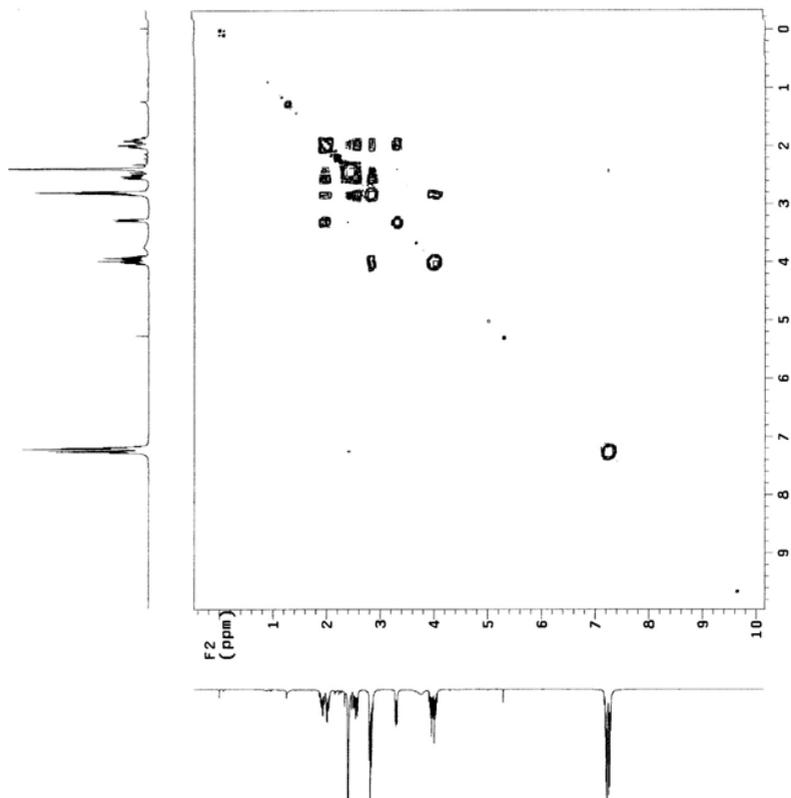
Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): Ácido (S)-2-(Dimetilamino)-4-[(2-feniletil) carbamoil]butanóico (79)



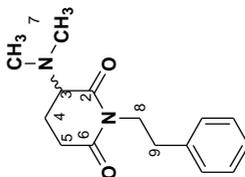
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Filantimida parcialmente racêmica (21)



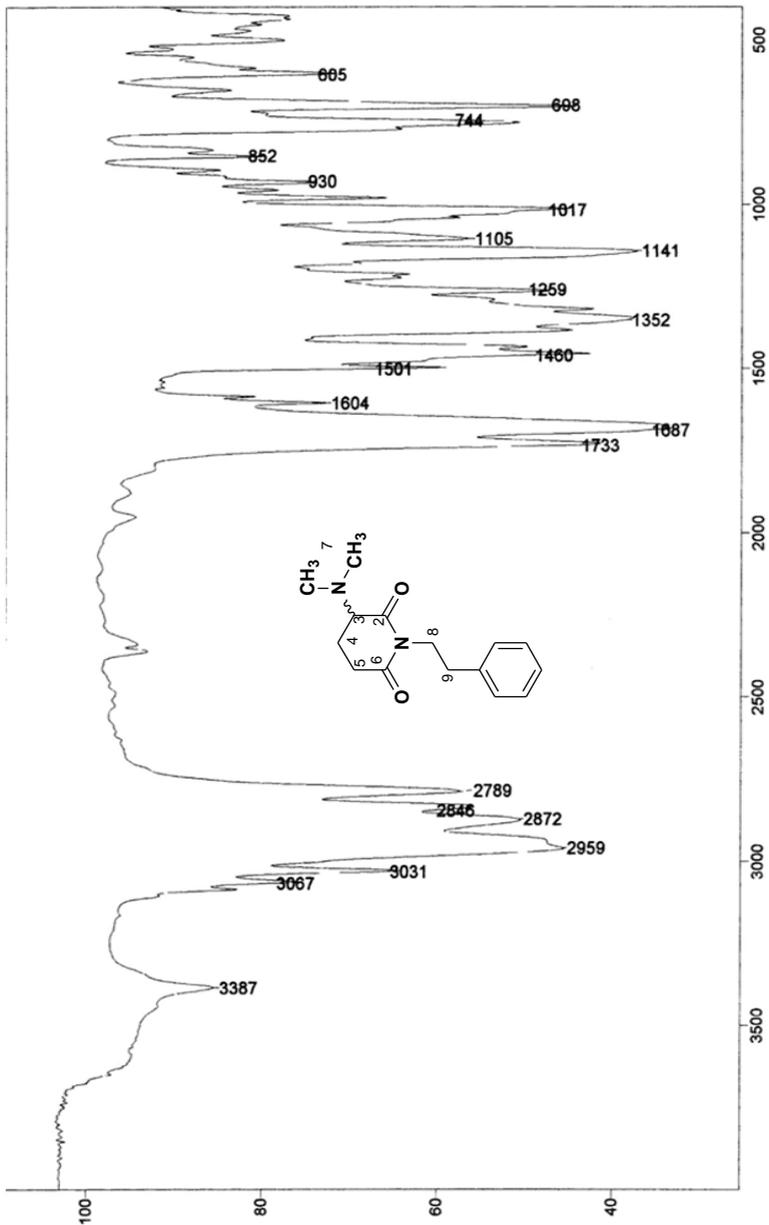
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>): Filantimida parcialmente racêmica (21)



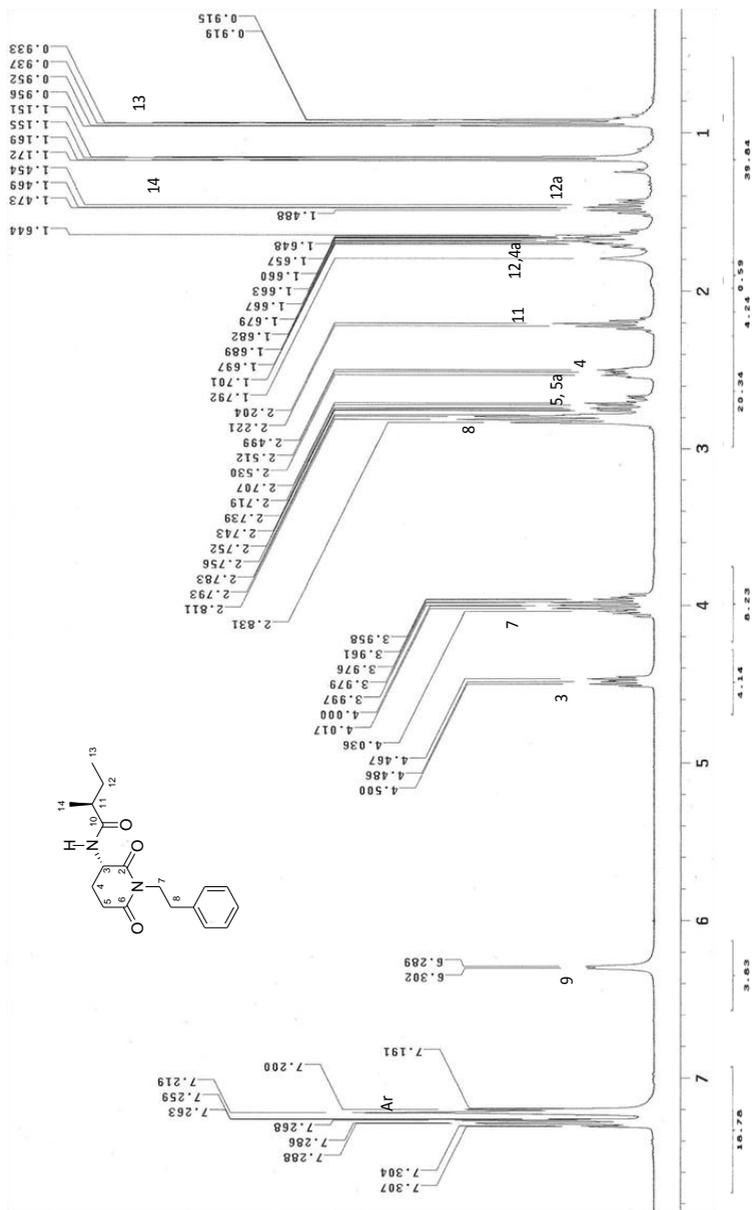
H3	H4a H4b
H4a	H4b
H4a; H4b	H5a; H5b
H5b	H5a
H8	H9

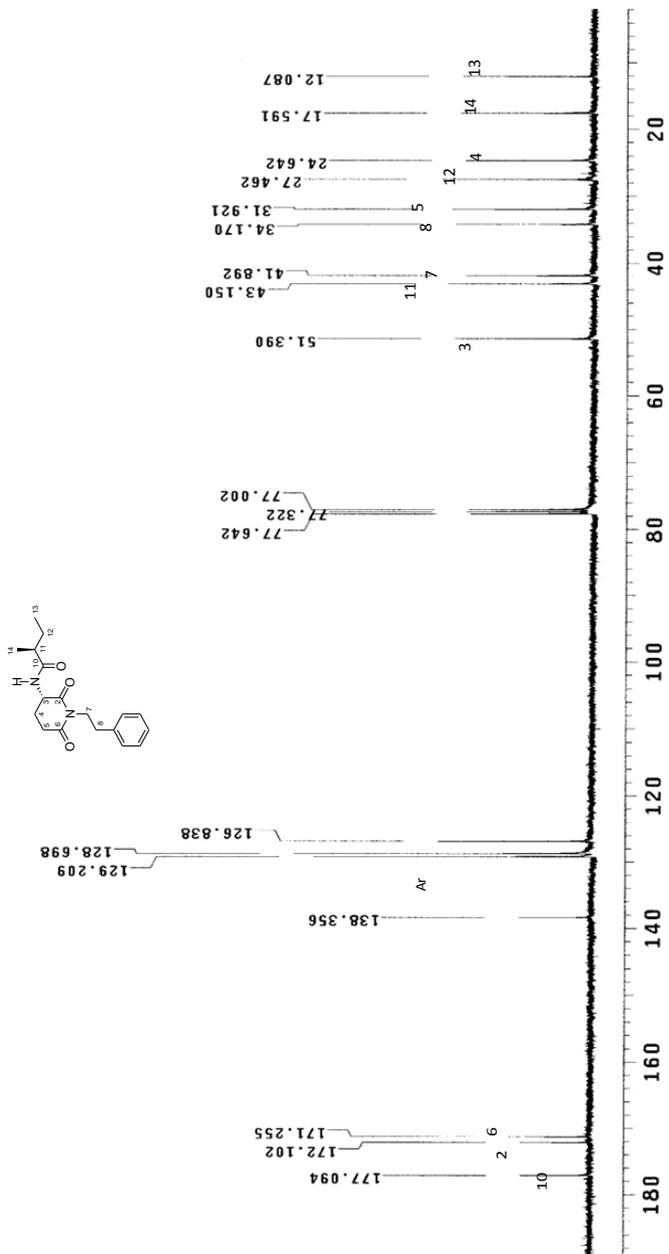


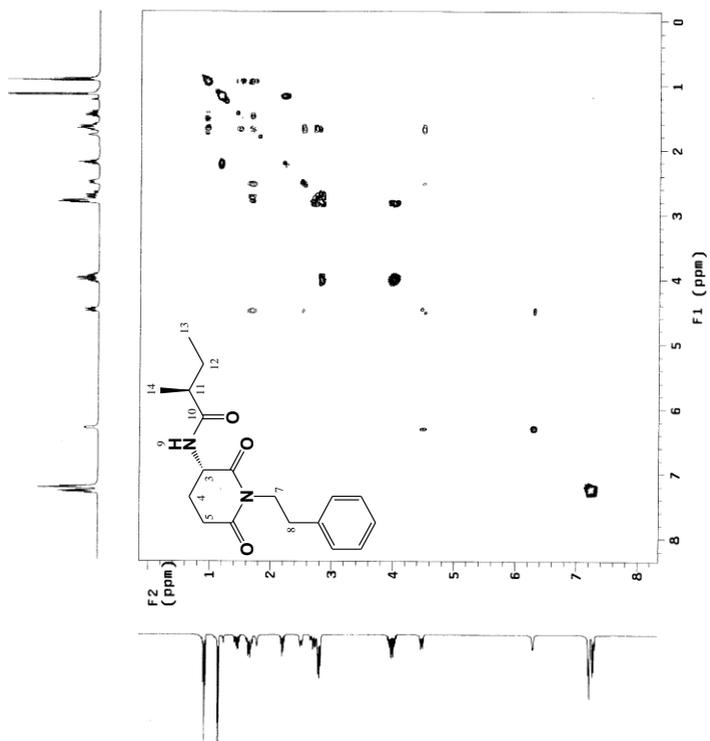
**Espectro: COSY (CDCl<sub>3</sub>): Filantimida parcialmente racemizada (21)**



Espectro: IV (KBr): Filantimida parcialmente racemizada (21)

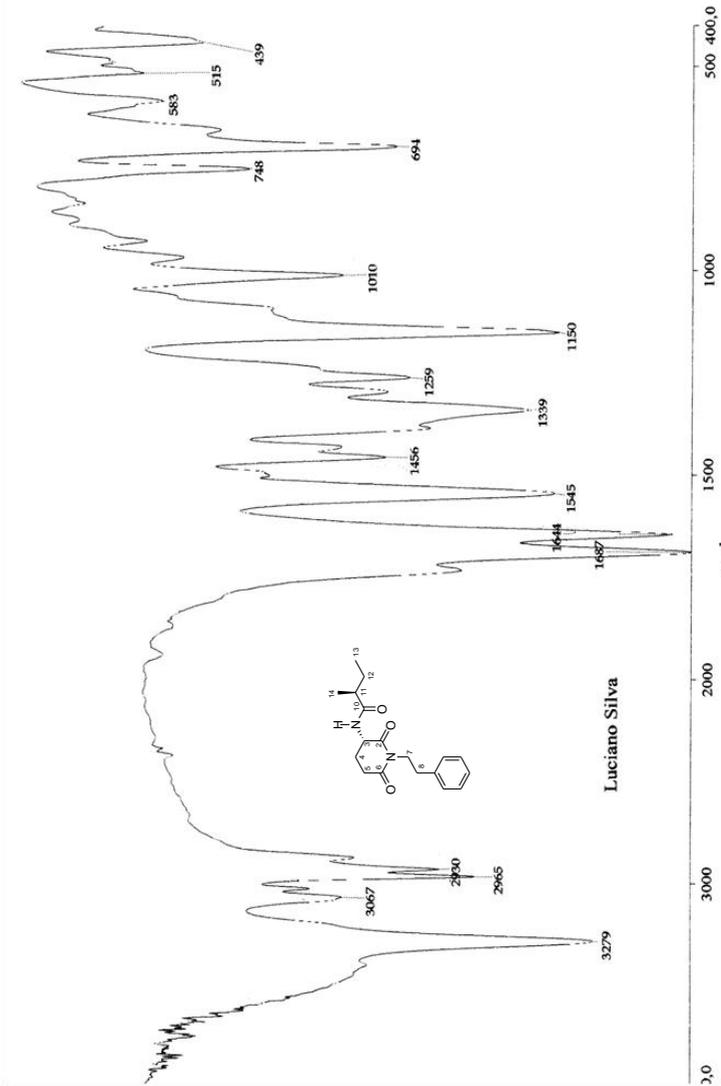
Espectro RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>): Julocrotina (25)

Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>): Julocrotina (25)

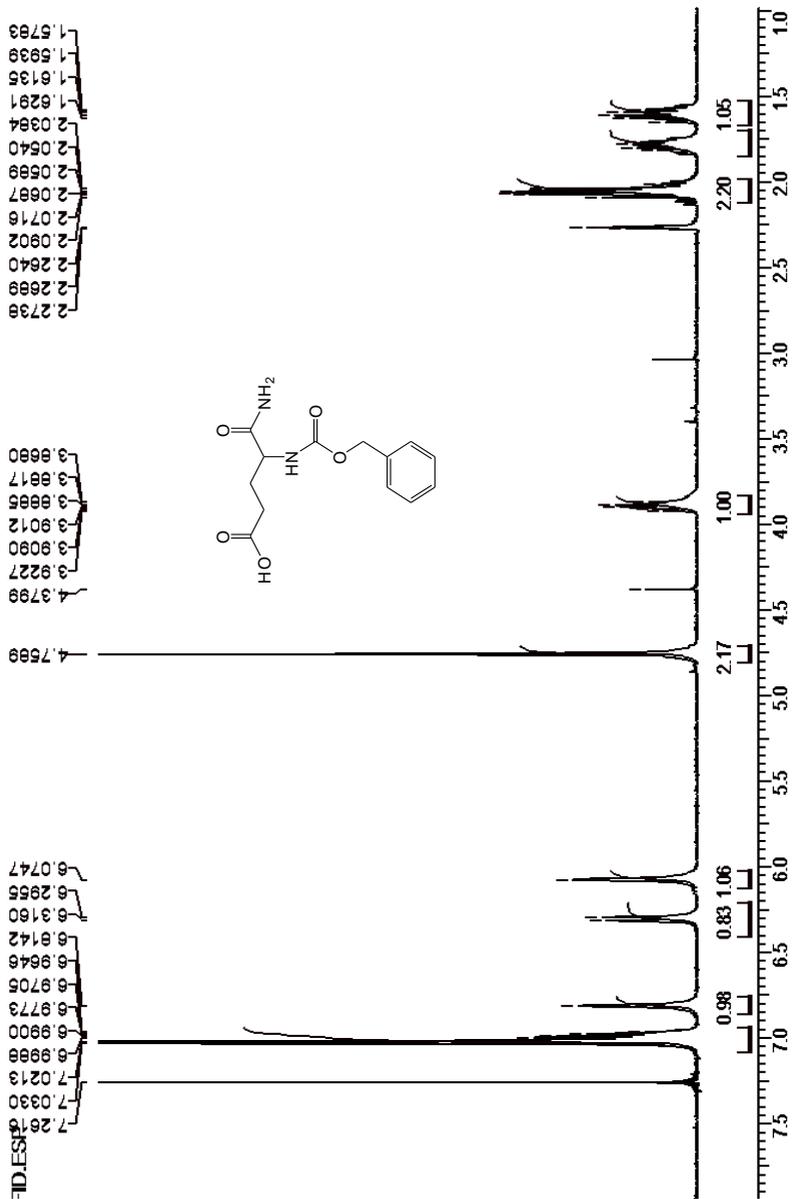


H9	H3
H3	H4a H4b
H4a	H4b
H4a; H4b	H5a
H5b	H5a
H8	H7
H11	H14
H12	H12a; H13
H12a	H13

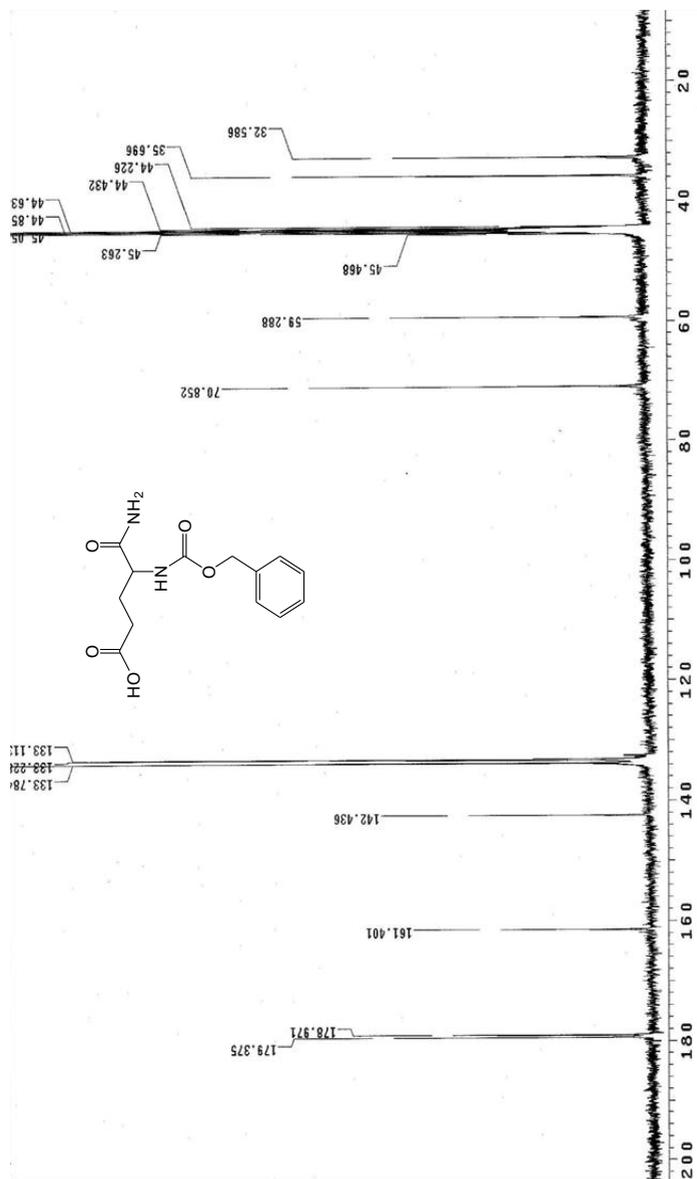
**Espectro de COSY (CDCl<sub>3</sub>): Julocrotina (25)**



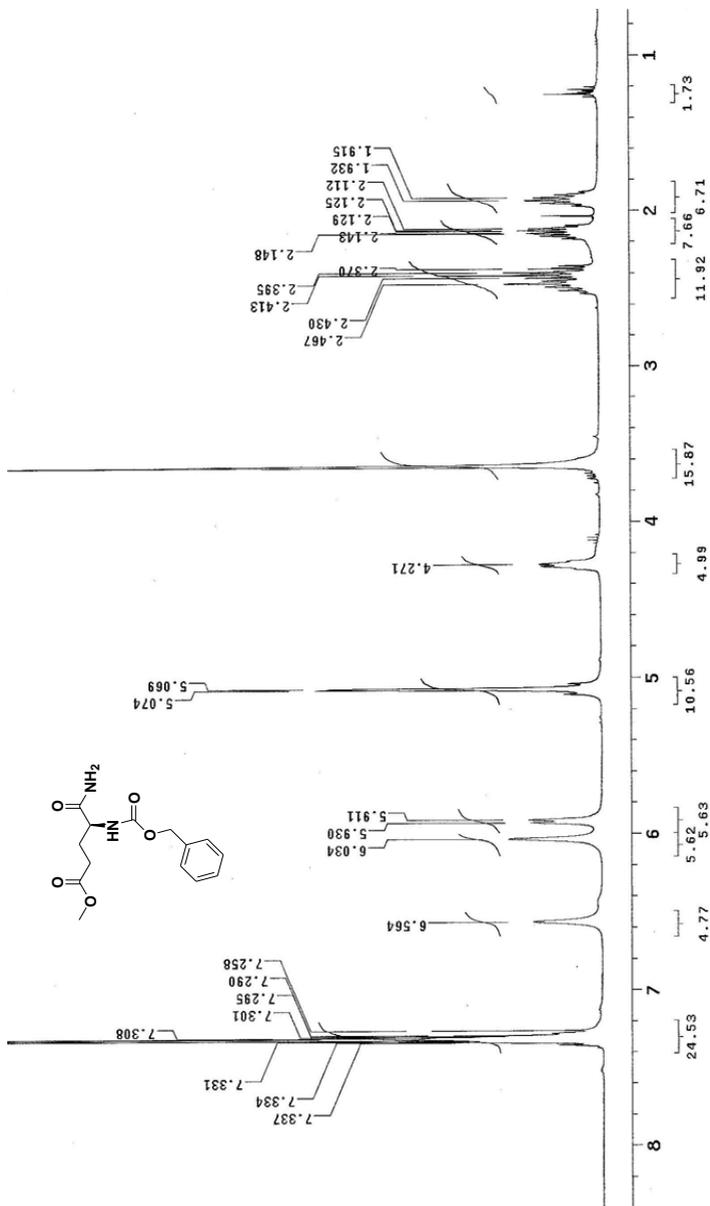
Espectro de IV (KBr) Julocrotina (25)



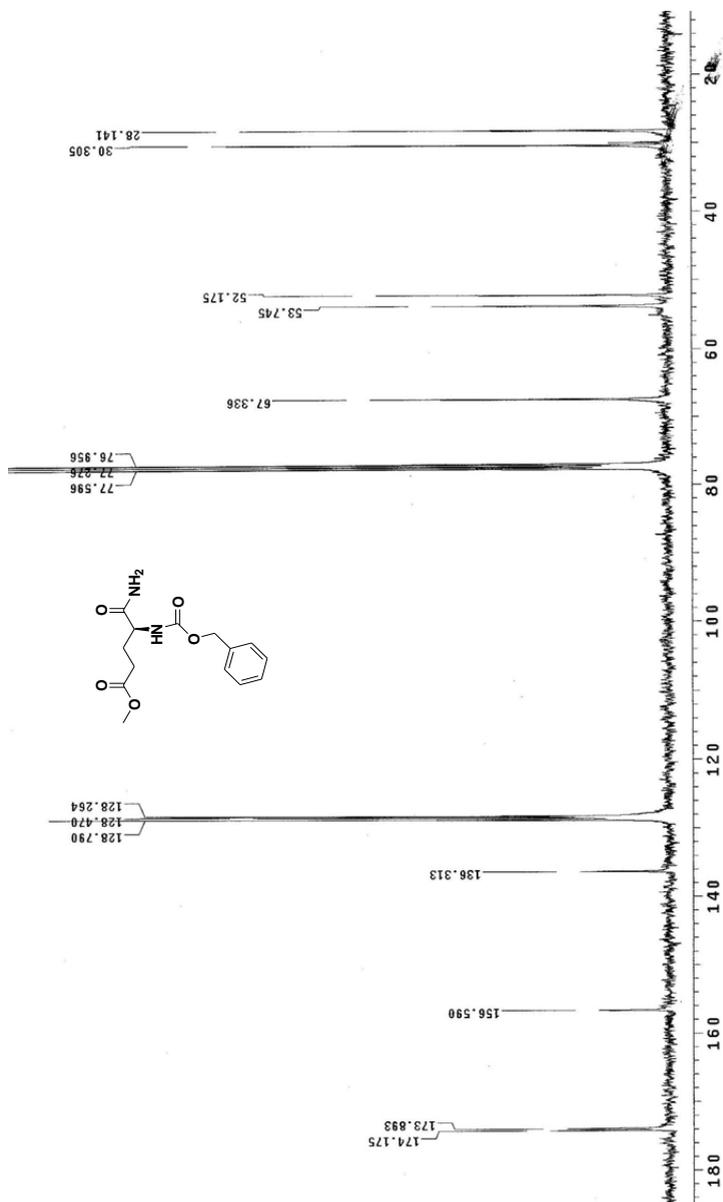
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): Ácido (S)-[4-(benzoyloxycarbonyl) amino]-4-(carbamoyl)butanoico (89)



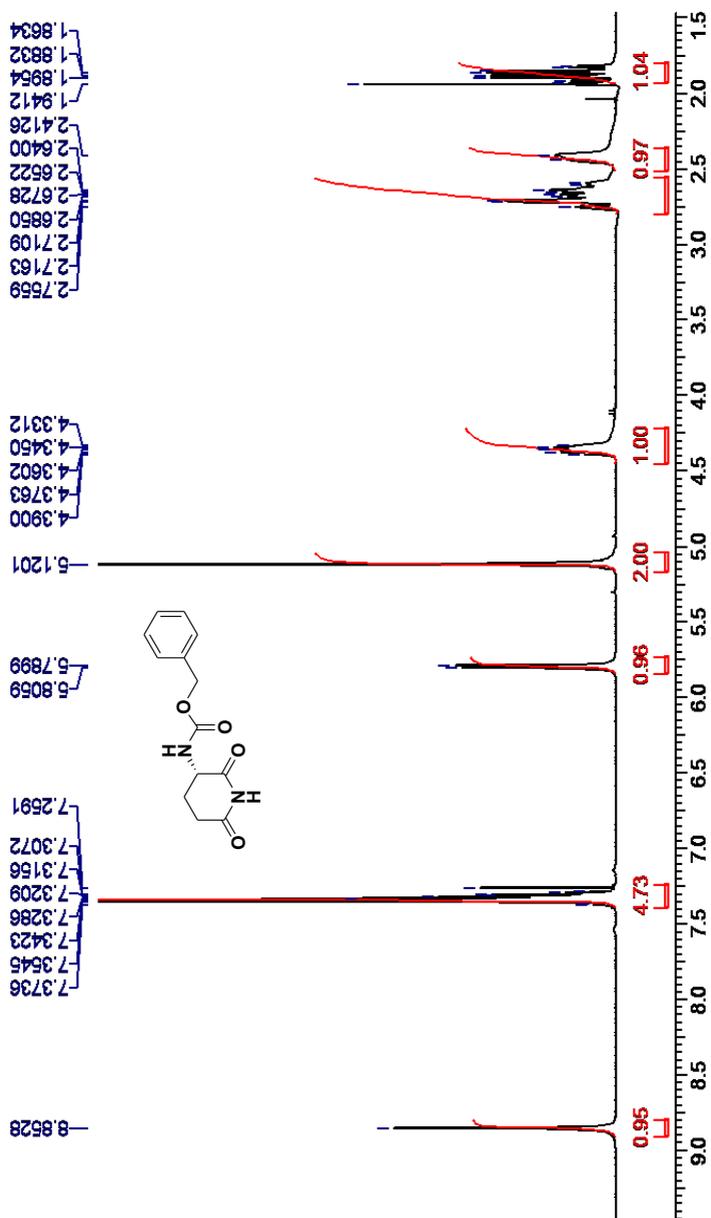
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): Ácido (S)-[4-(benziloicarbonyl) amino]-4-(carbamoyl)butanoico (89)



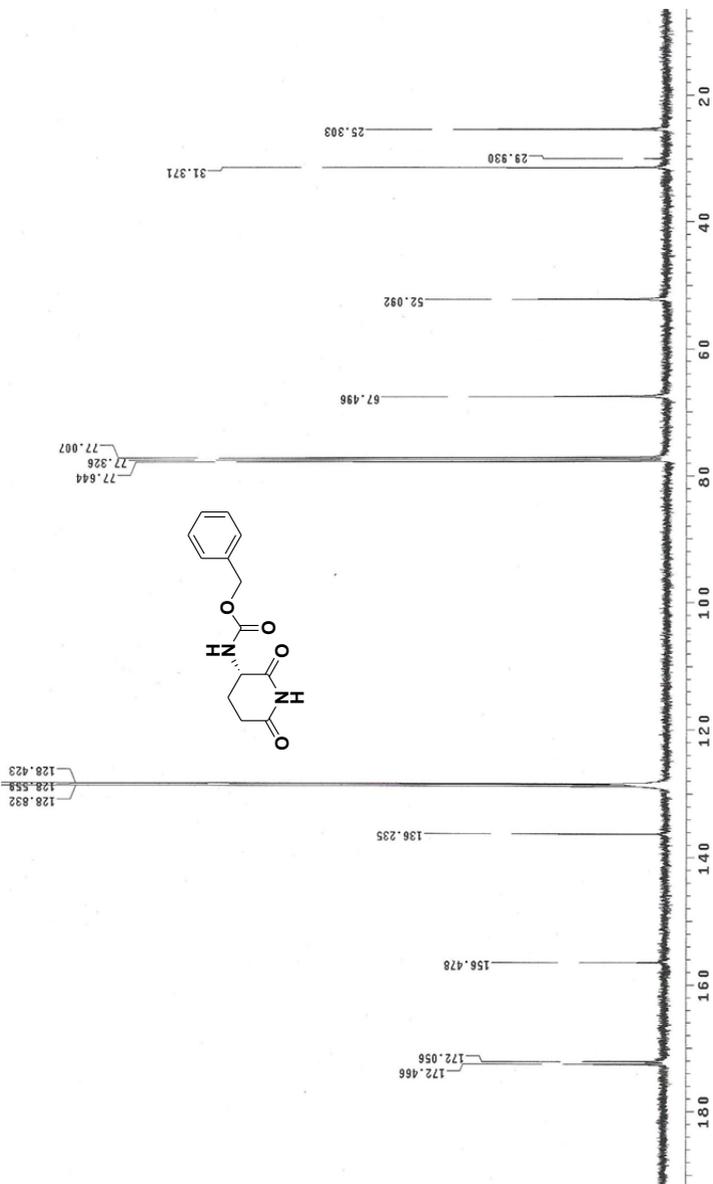
Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): (S)-[4-((benziloxy)carbonil)amino]-4-(carbamoyl)butanoato de metila (90).



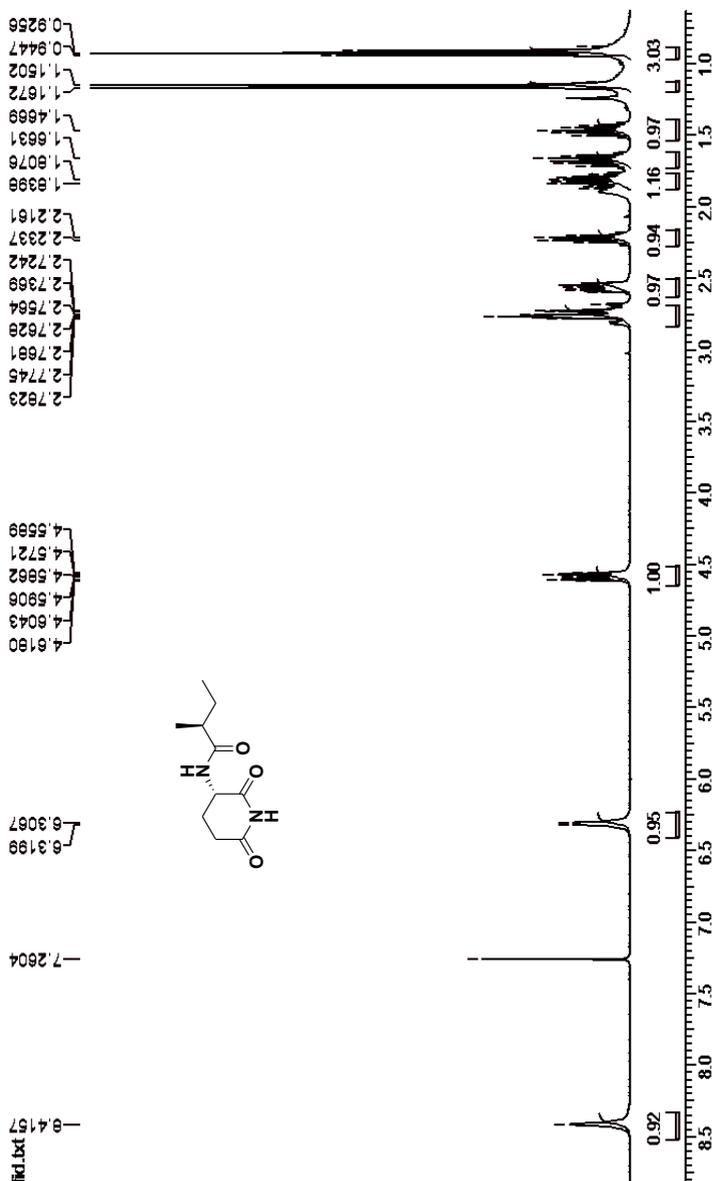
Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>): (S)-[4-((benzoyloxycarbonyl)amino)-4-(carbamoyl)]butanoato de metila (90).



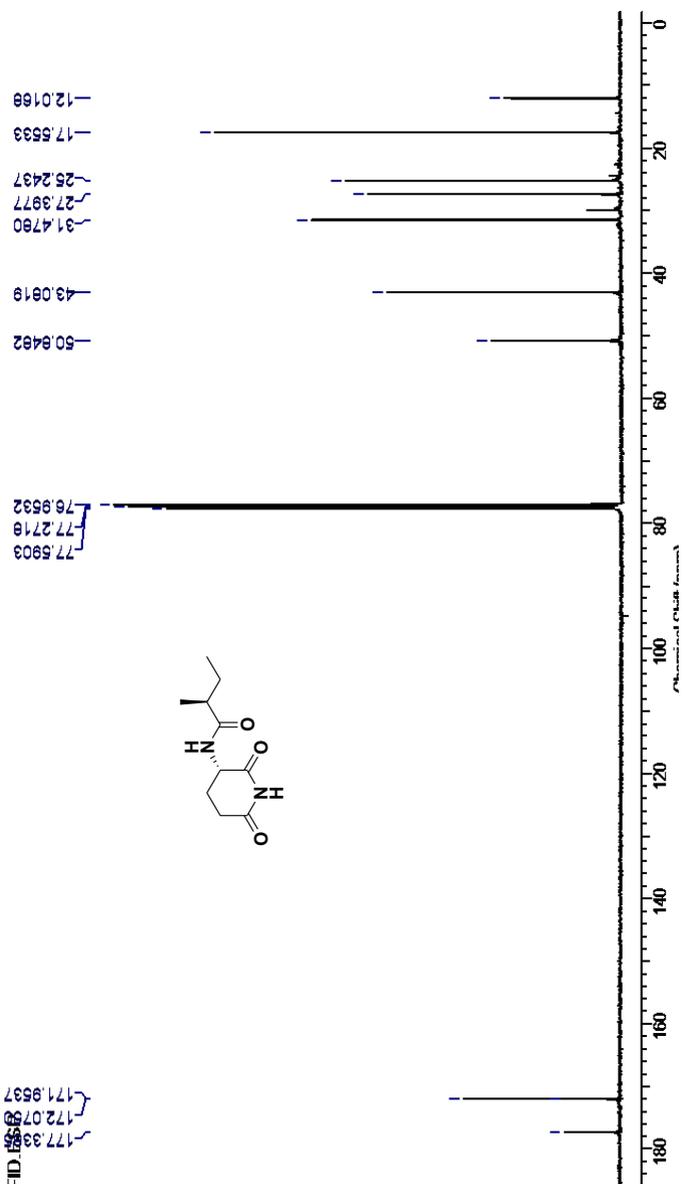
Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): (3S)-(Benziloxycarbonyl)amino-piperidina-2,6-diona (91)



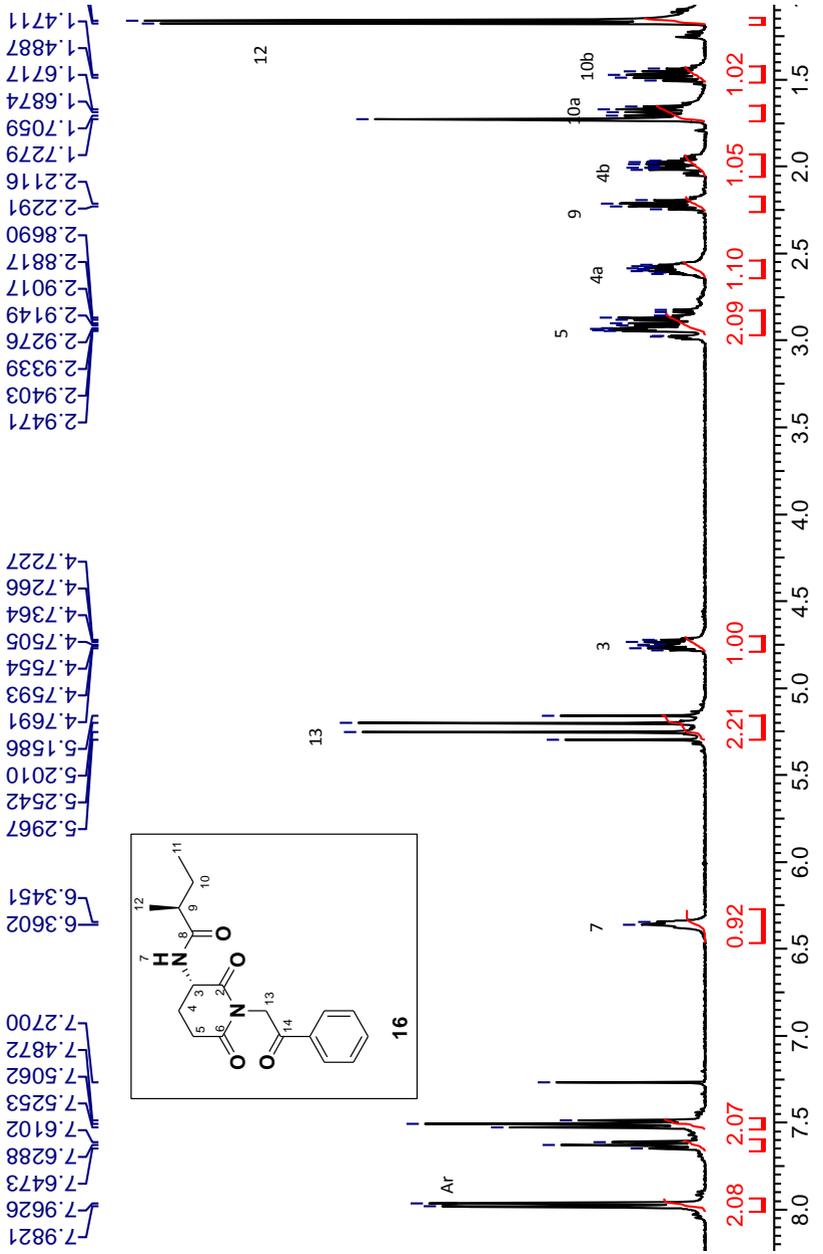
Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): (3S)-(Benziloxycarbonil)amino-piperidina-2,6-diona (91)



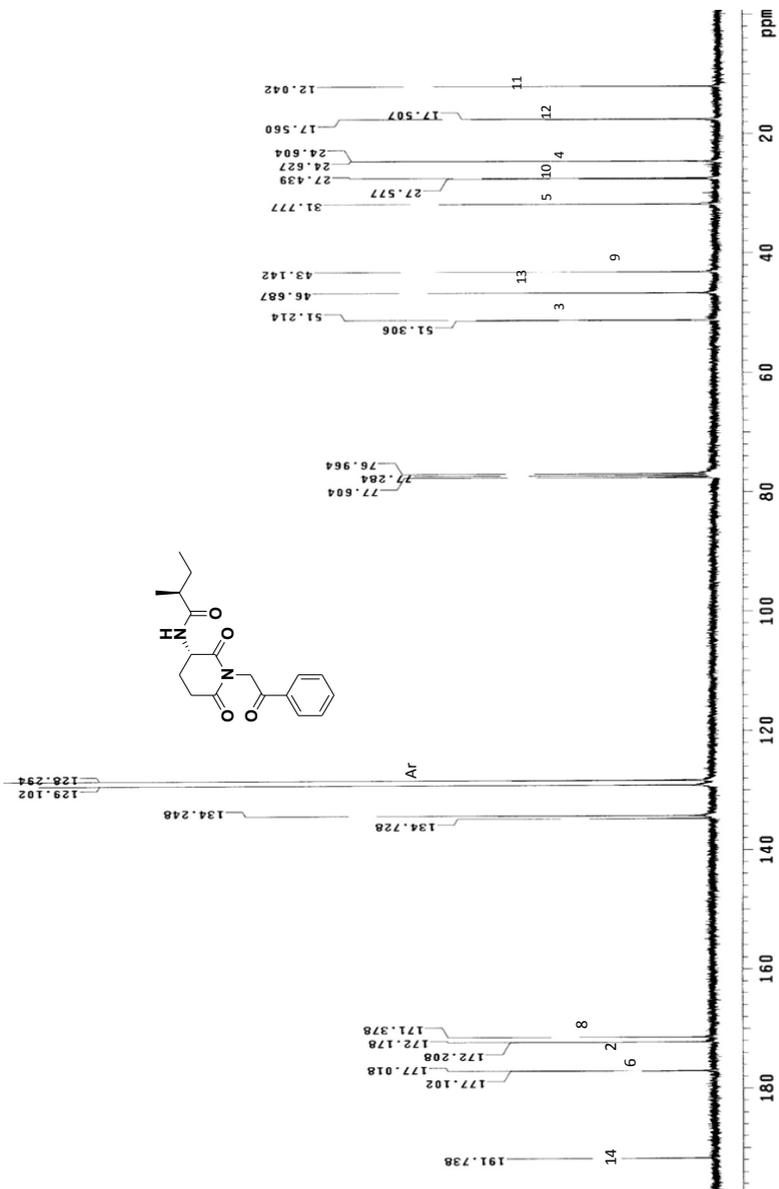
Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): *N*-[(3*S*)-2,6-dioxo-3-piperidinil]-(2*S*)-2-metilbutanamida. (92)



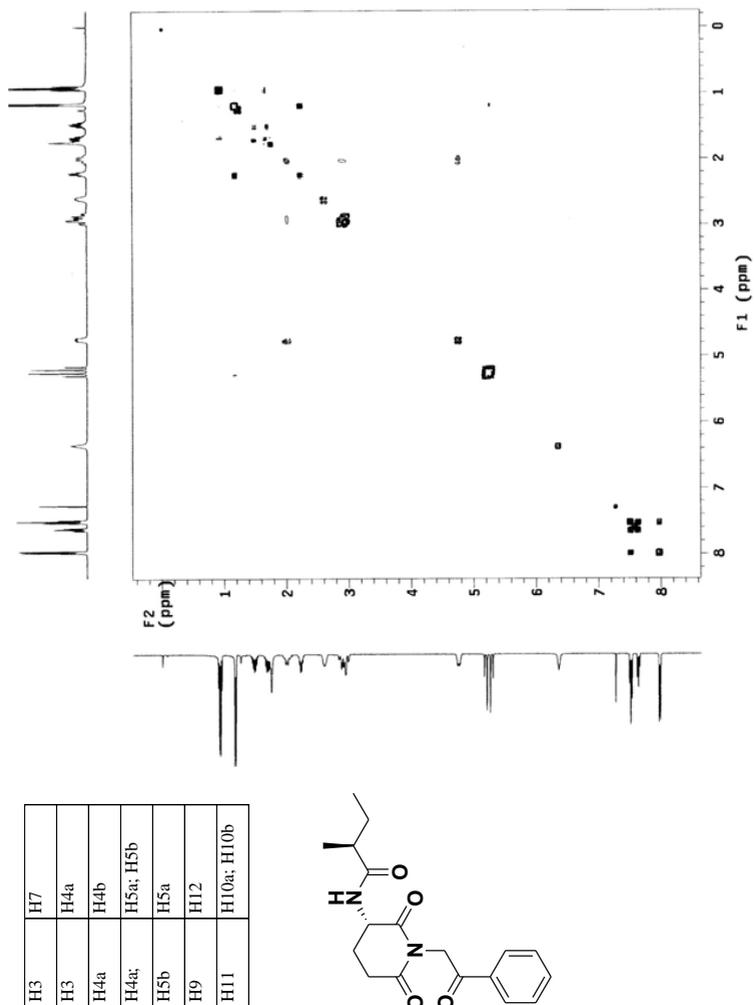
Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): *N*-[(3*S*)-2,6-dioxo-3-piperidinil]-(2*S*)-2-metilbutanamida. (92)



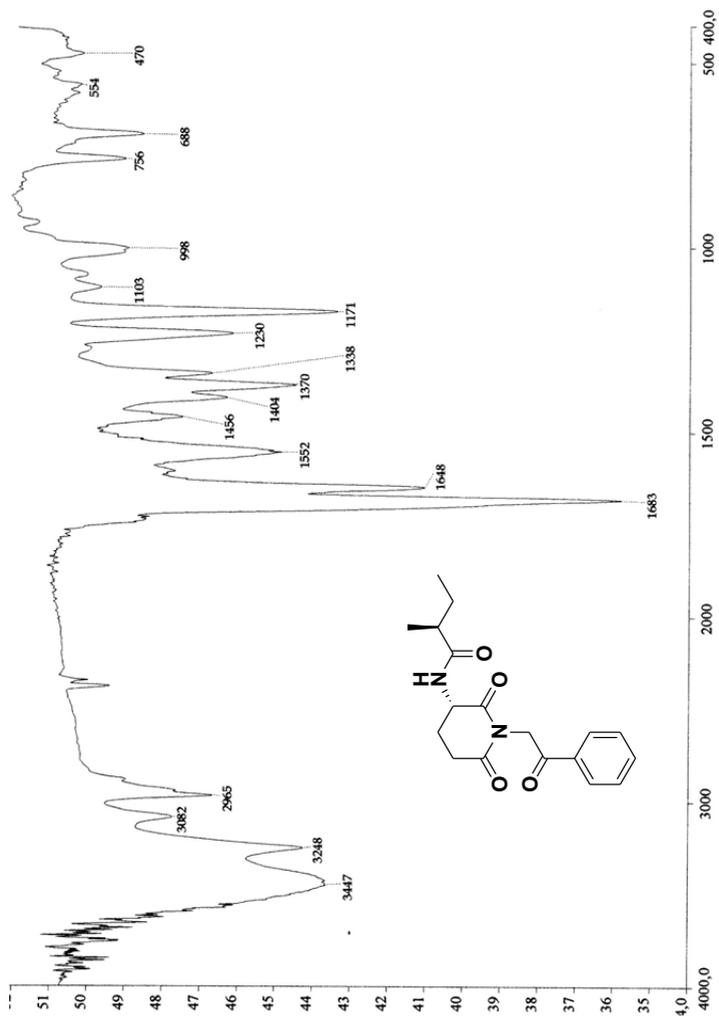
Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): *N*-[*(3S)*-2,6-dioxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-3-piperidinil]-*(2S)*-2-metilbutanamida. Julocrotona (24)



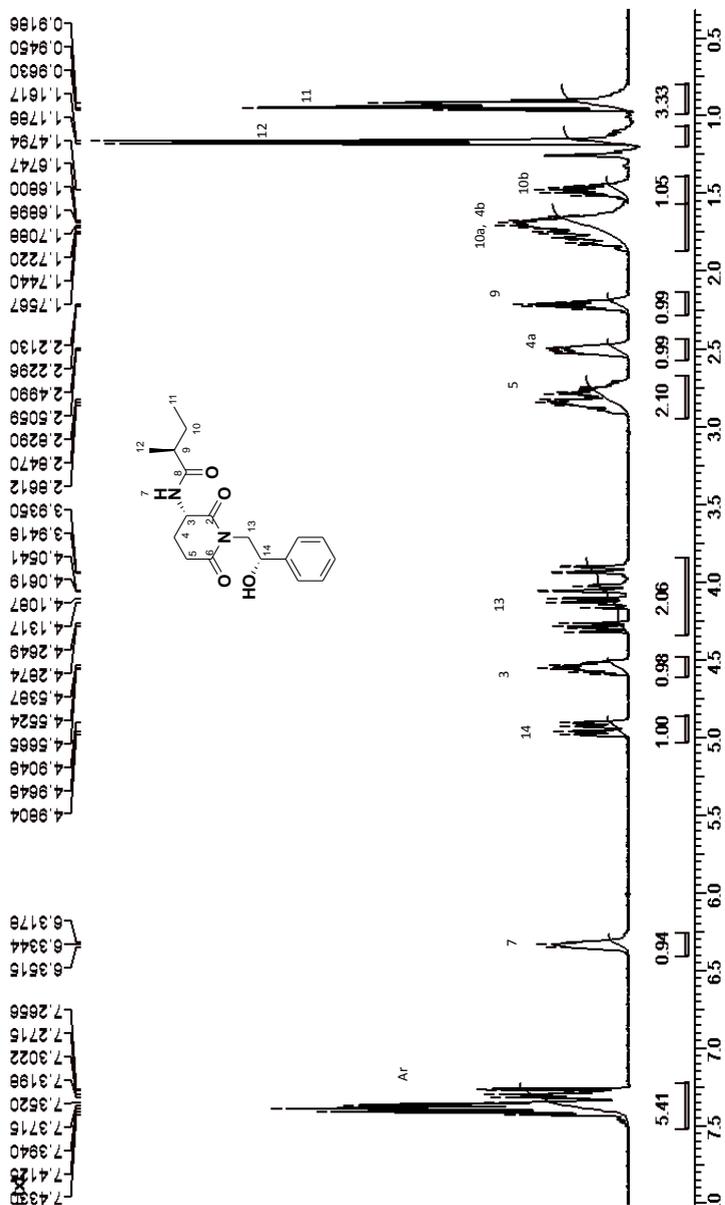
Espectro RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): *N*-[(3*S*)-2,6-dioxo-1-(2-oxo-2-feniletile)-3-piperidinil]- (2*S*)-2-metilbutanamida. Julocrotona (24)



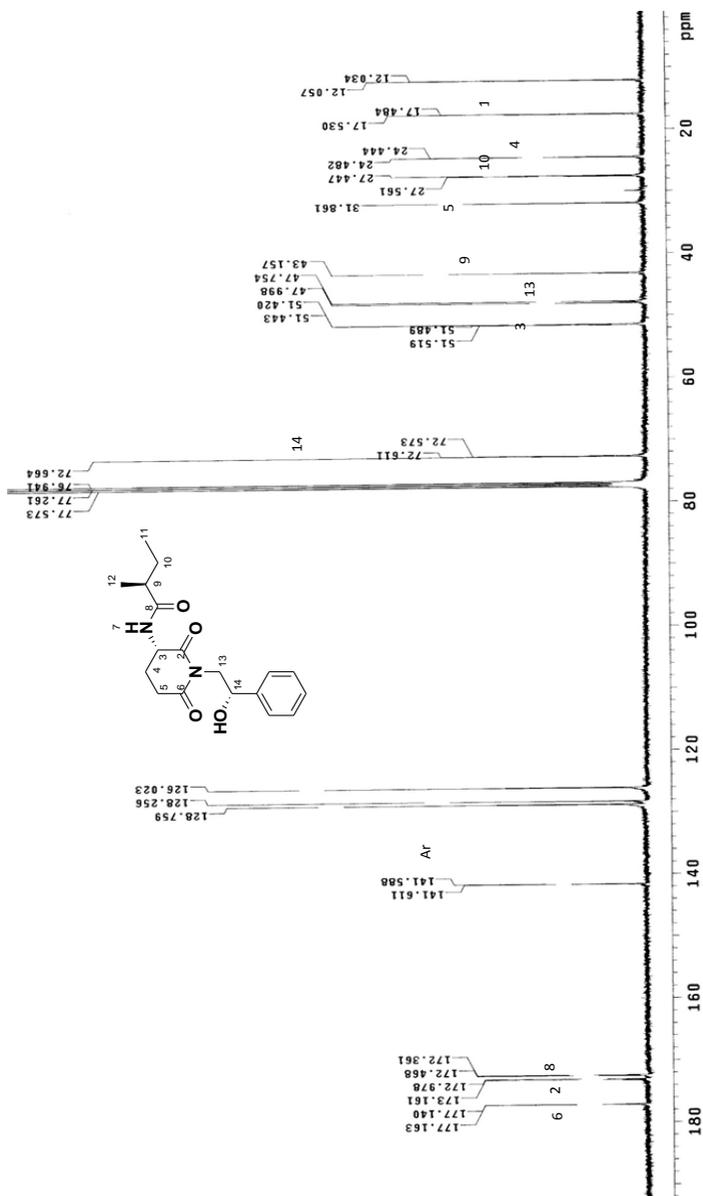
**Espectro de COSY (CDCl<sub>3</sub>): *N*-[(3*S*)-2,6-dioxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-3-piperidinil]-(2*S*)-2-metilbutanamida. Julocrotona (24)**



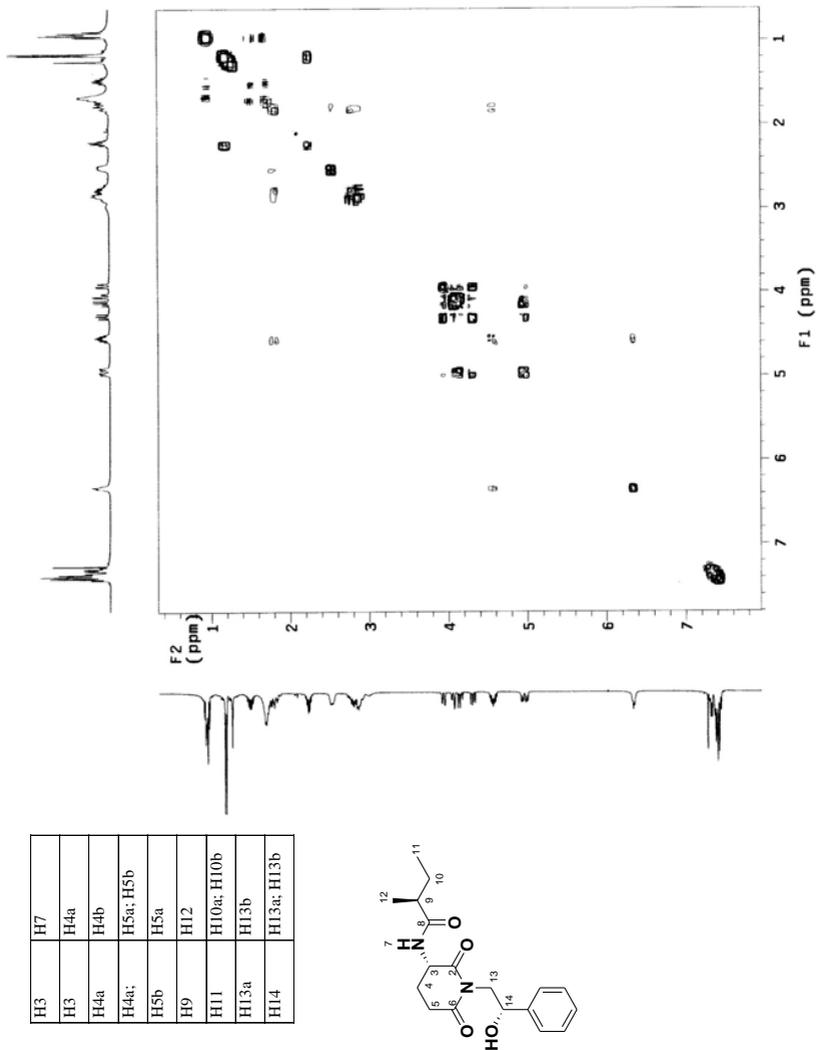
**Espectro IV (KBr): *N*-[(3*S*)-2,6-dioxo-1-(2-oxo-2-feniletíl)-3-piperidinil]-(2*S*)-2-metilbutanamida. Julocrotona (24)**



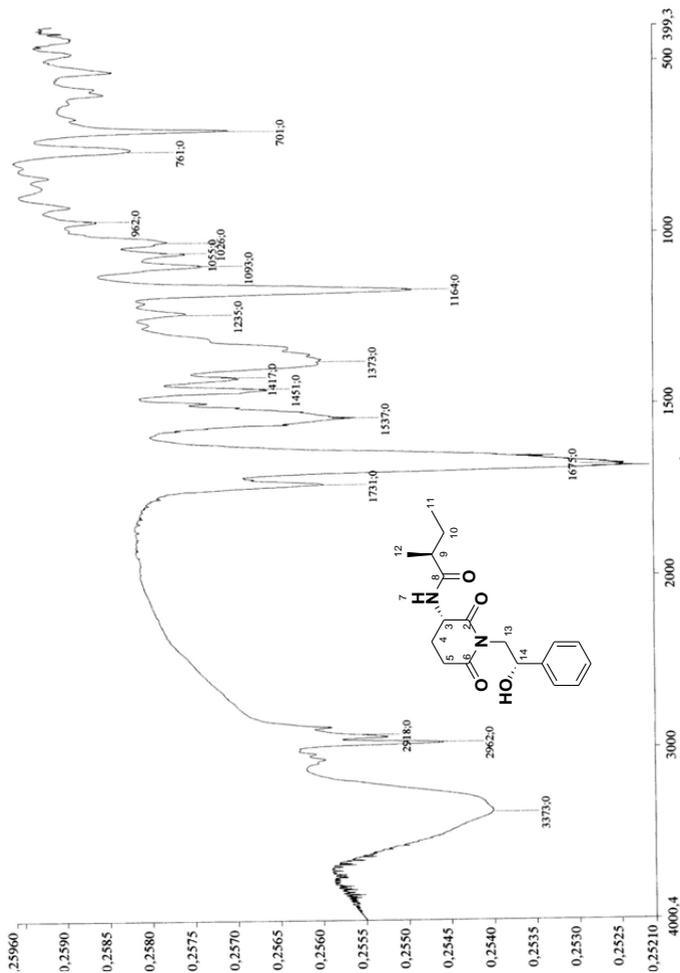
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): *N*-[(3*S*)-1-[(2*S*)-2-hidroxi-2-feniletil]-2,6-dioxo-3-piperidinil]-(2*S*)-2-Metilbutanamida. Julocrotol (22)



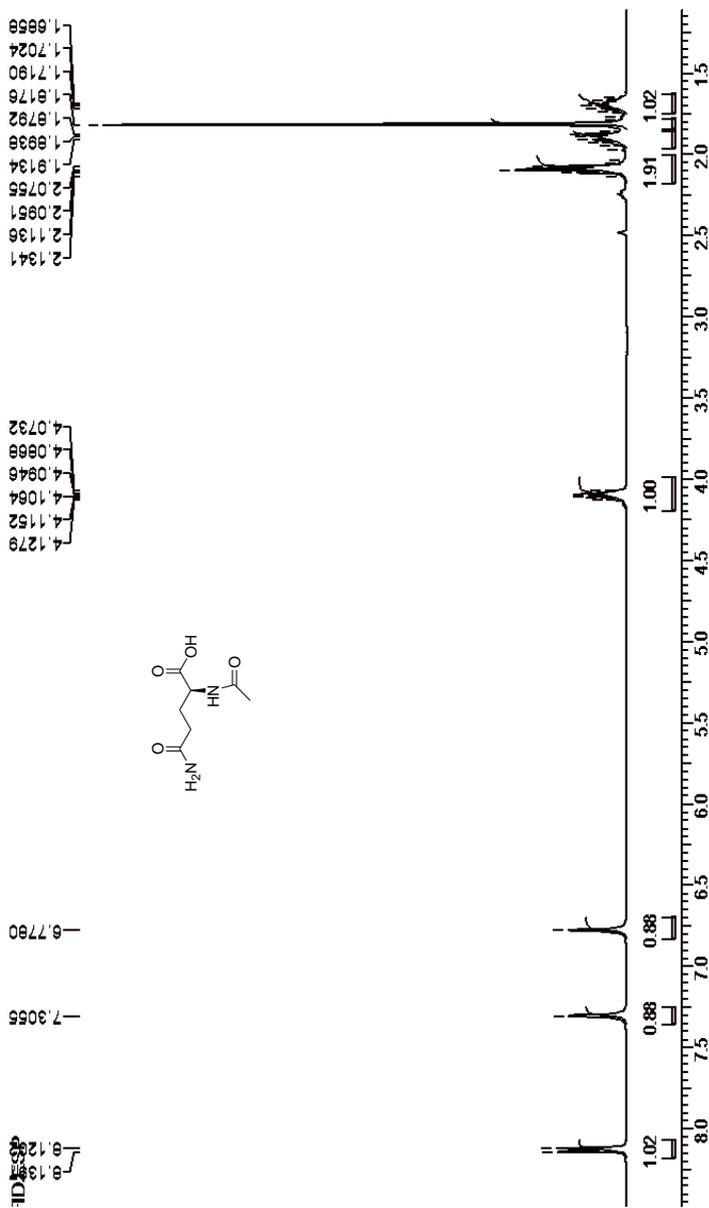
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): *N*-[(3*S*)-1-[(2*S*)-2-hidroxi-2-feniletil]-2,6-dioxo-3-piperidinil]-2(*S*)-2-Metilbutanamida. Julocrotol (22)

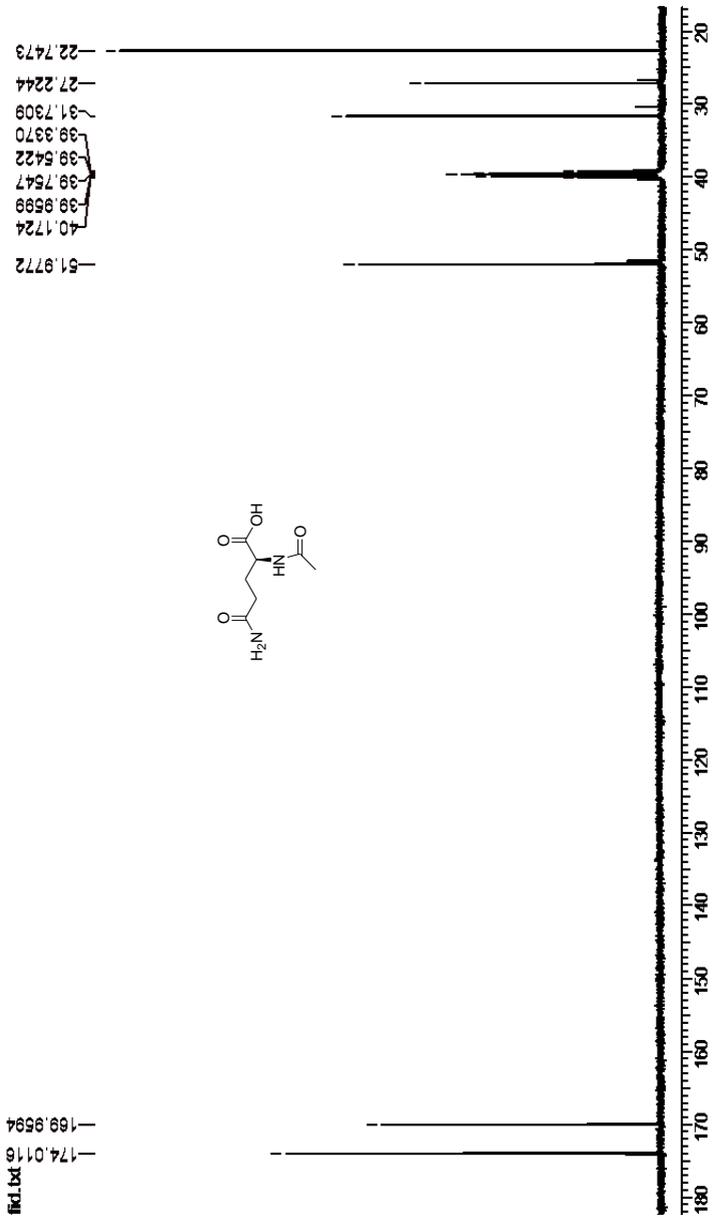


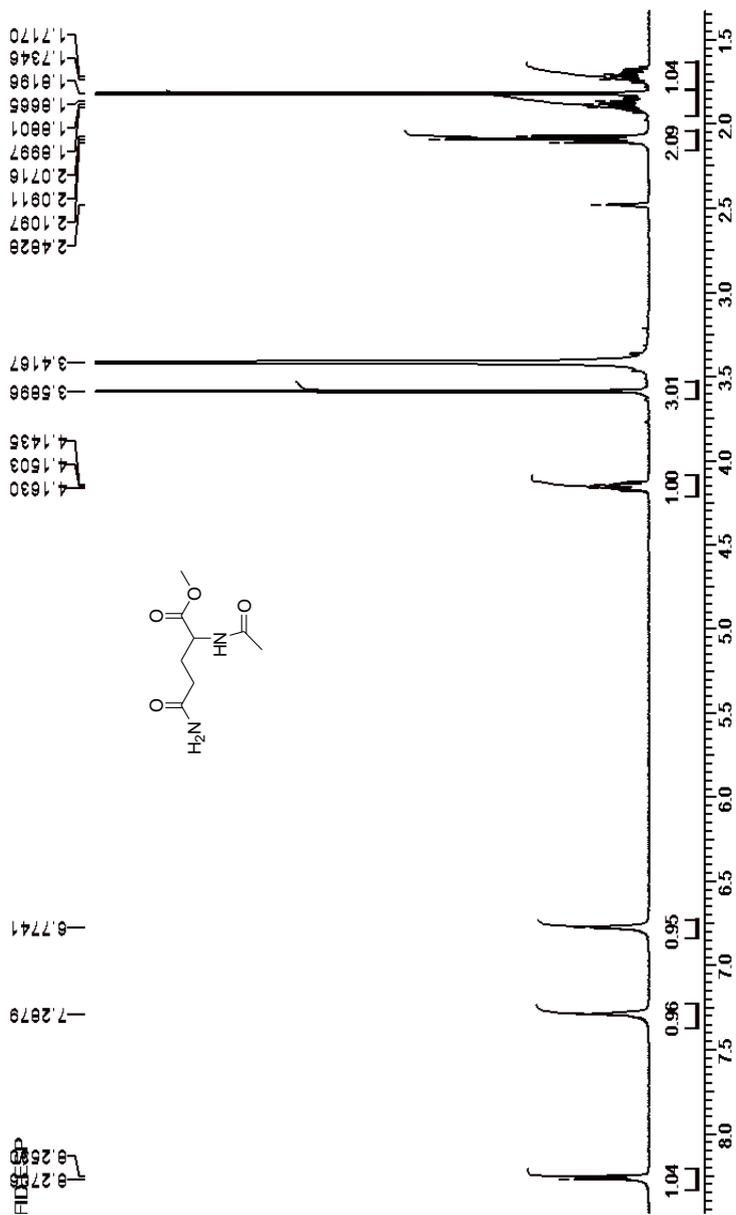
**Espectro de COSY (CDCl<sub>3</sub>): *N*-[(3*S*)-1-[(2*S*)-2-hidroxi-2-feniletil]-2,6-dioxo-3-piperidinil]-(2*S*)-2-Metilbutanamida. Julocrotol (22)**

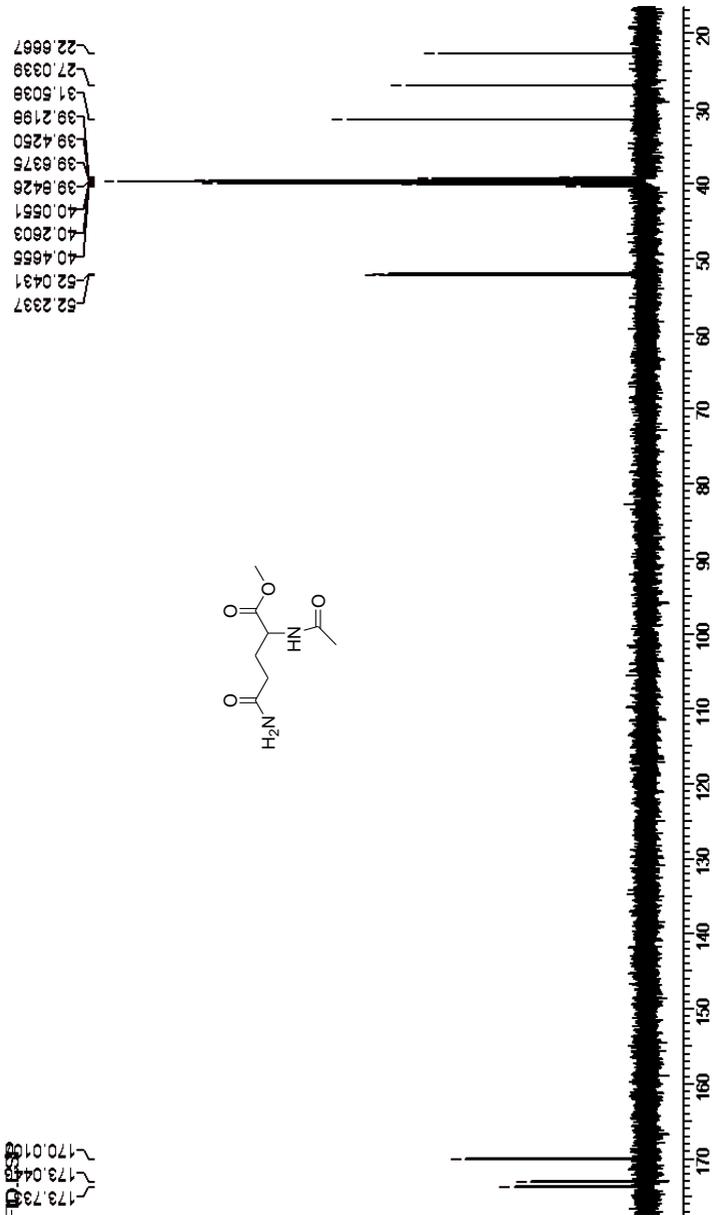


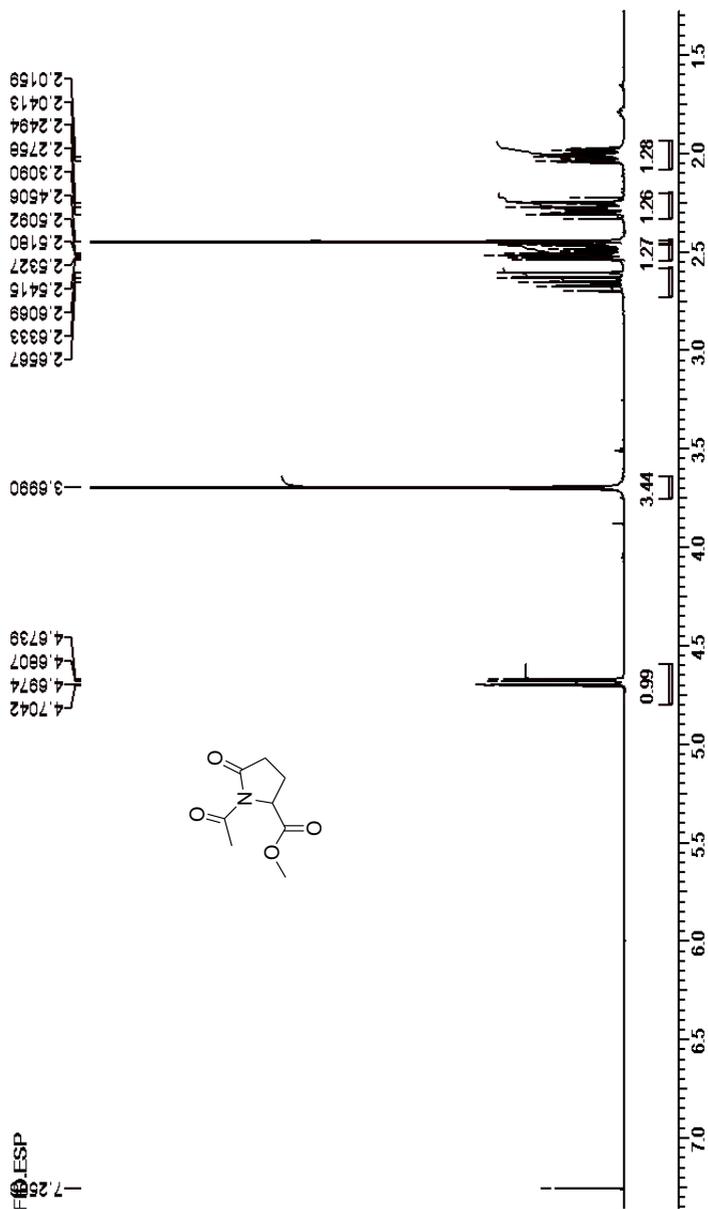
**Espetro de IV (KBr): *N*-[(3*S*)-1-[(2*S*)-2-hidroxi-2-feniletil]-2,6-dioxo-3-piperidinil]-2,6-dioxo-3-piperidinil-(2*S*)-2-metilbutanamida. Julocrotol (22)**

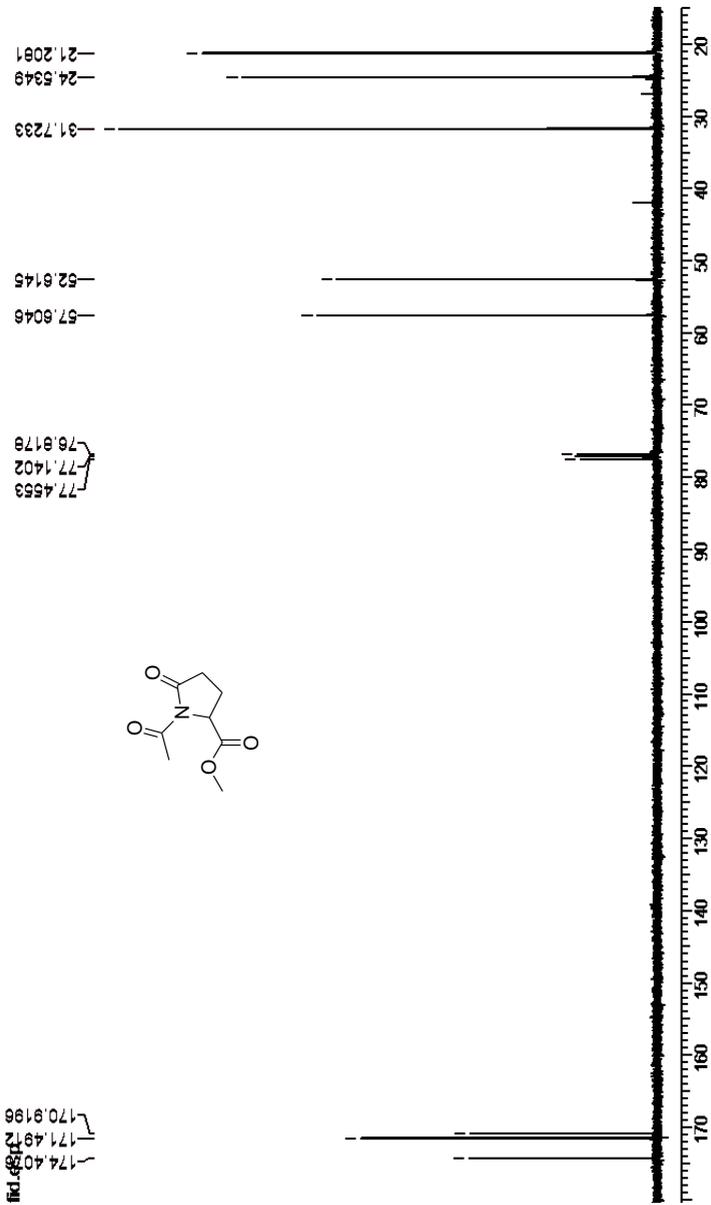
Espectro RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): *N*-acetil-L-glutamina (96)

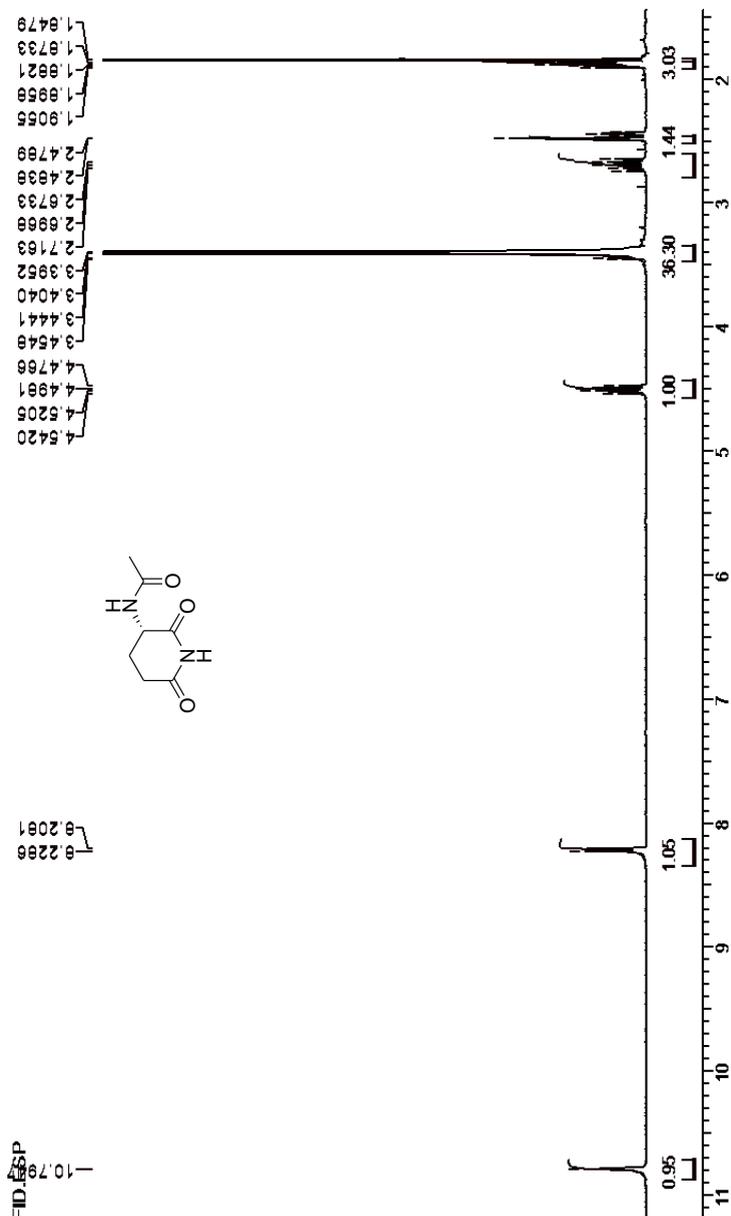
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ): N-acetil-L-glutamina (96)

Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): *N*-acetil-L-glutamina-metiléster (97)

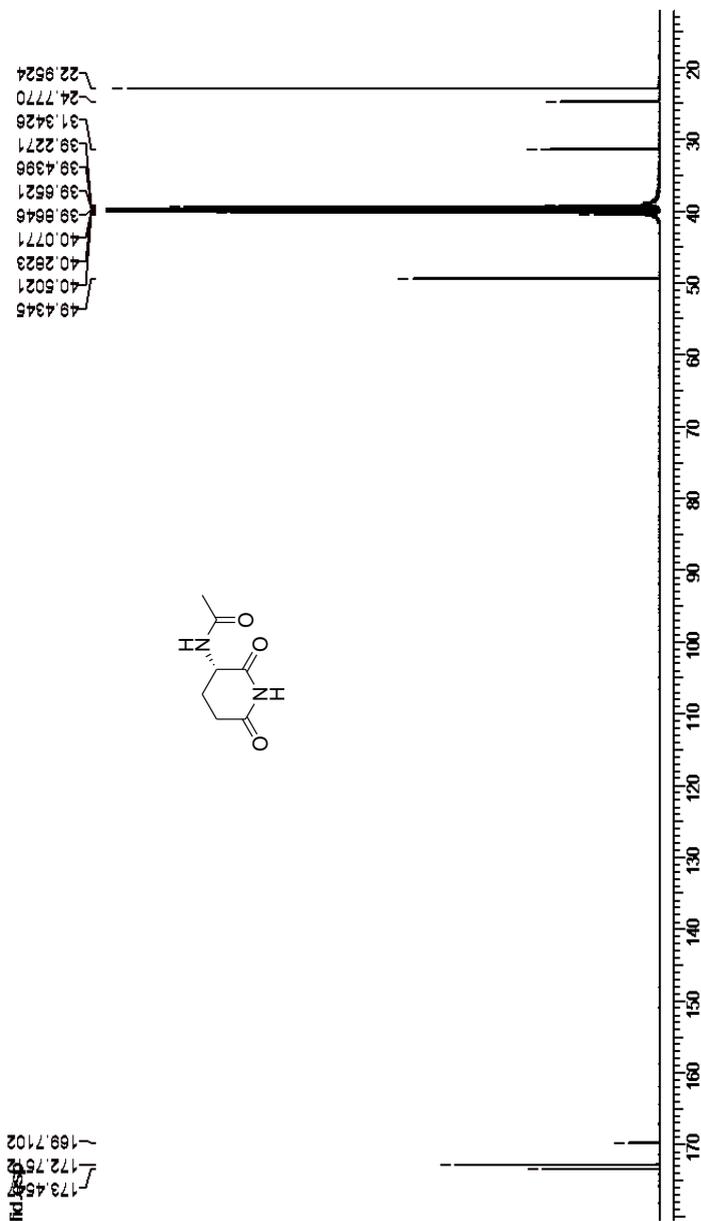
Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): *N*-acetil-L-glutamina-metiléster (97)

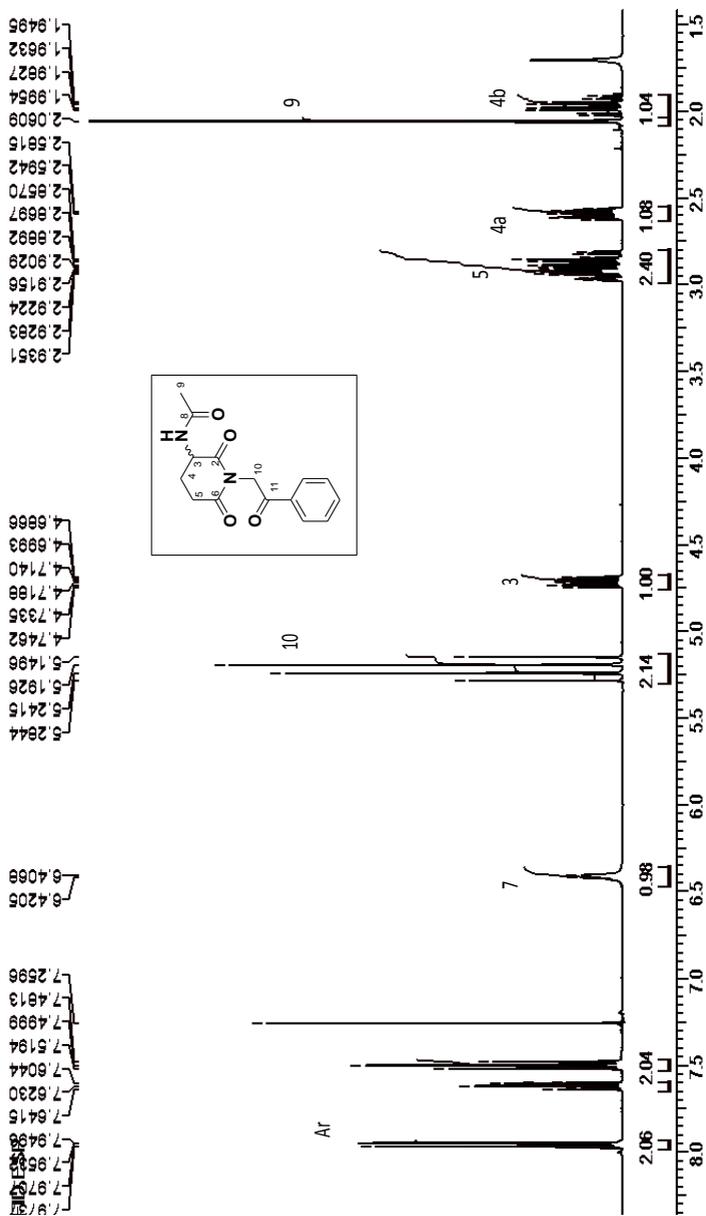
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>): Metil-N-acetilpiroglutamato (99)

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Metil-N-acetilpiroglutamato (99)

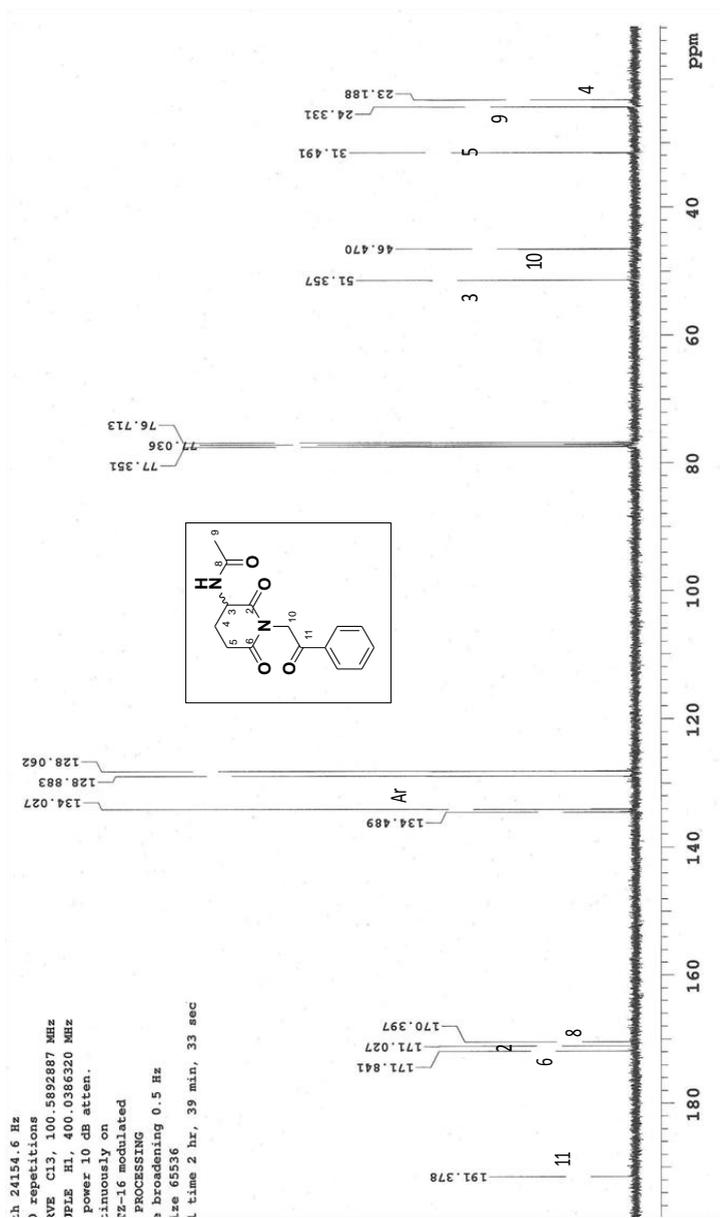


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): *N*-(2,6-dioxo-3-piperidinil)acetamide (98)

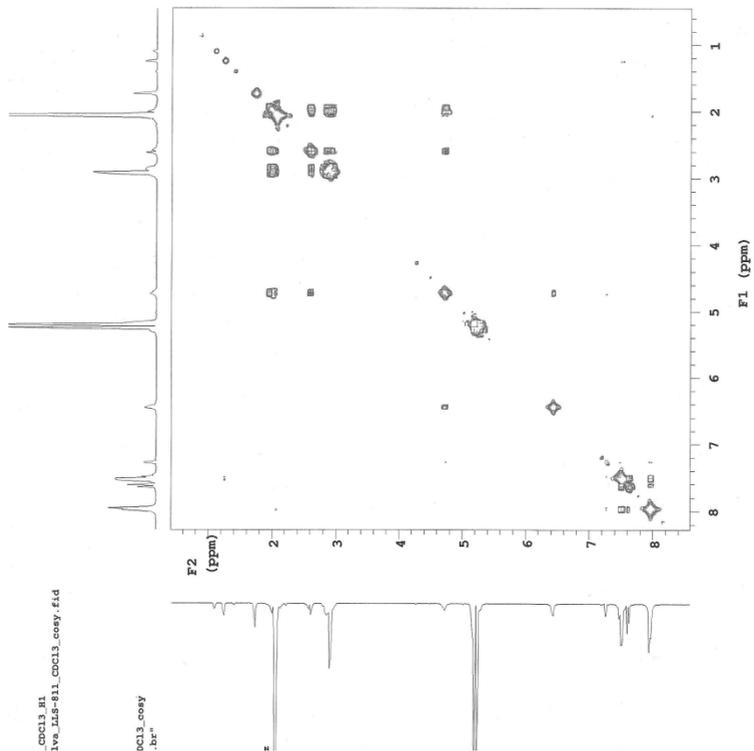
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): *N*-(2,6-dioxo-3-piperidinil)acetamide (98)



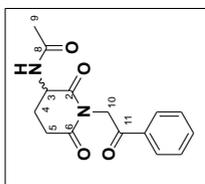
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): *N*-[2,6-dioxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-3-piperidinil] acetamida Cordiarimide A (26)



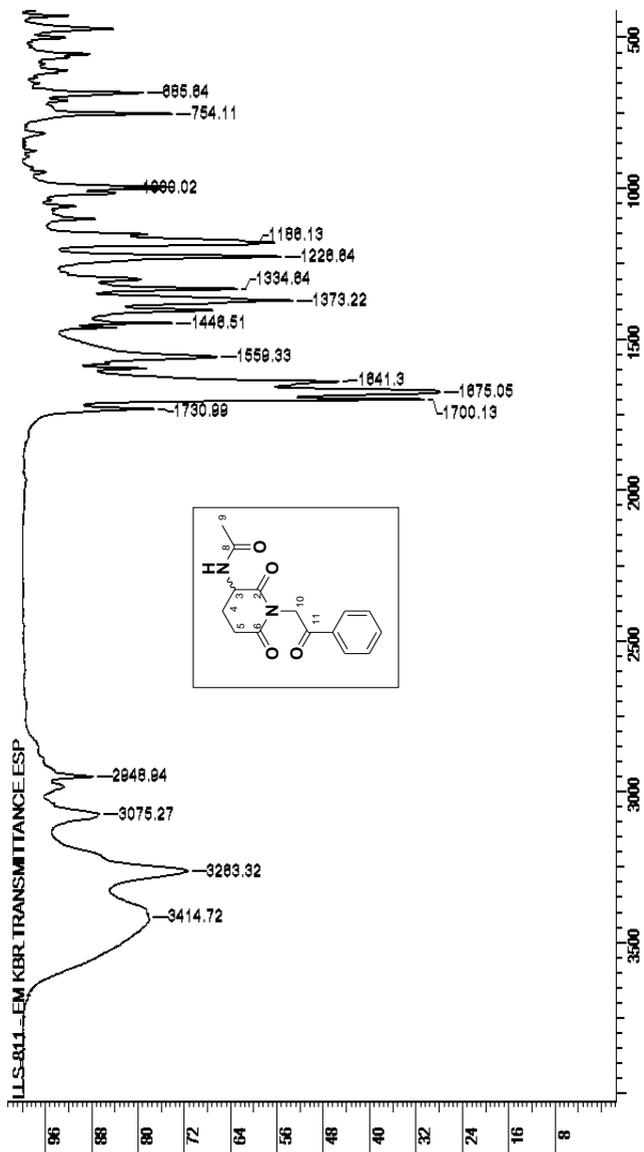
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) *N*-[2,6-dioxo-1-(2-oxo-2-feniletíl)-3-piperidinil] acetamida Cordiarimide A (26)



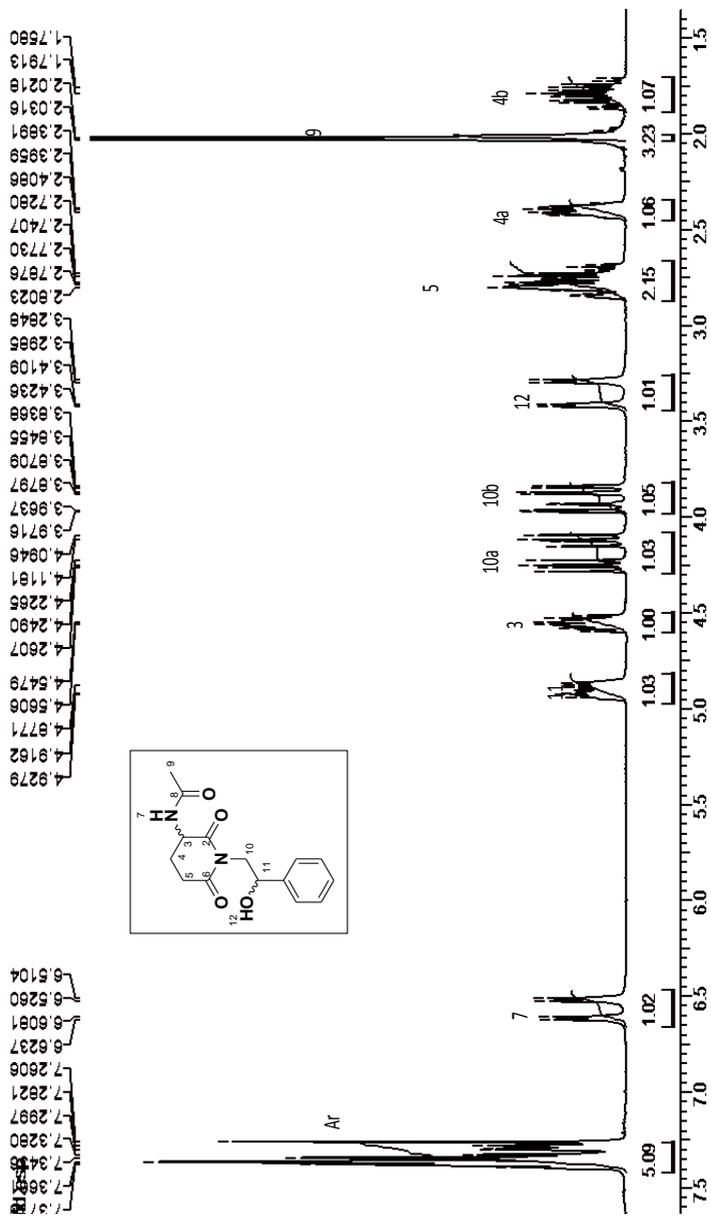
H3	H4a, H4b
H4b	H4a
H4a, H4b	H5a, H5b
H7	H3



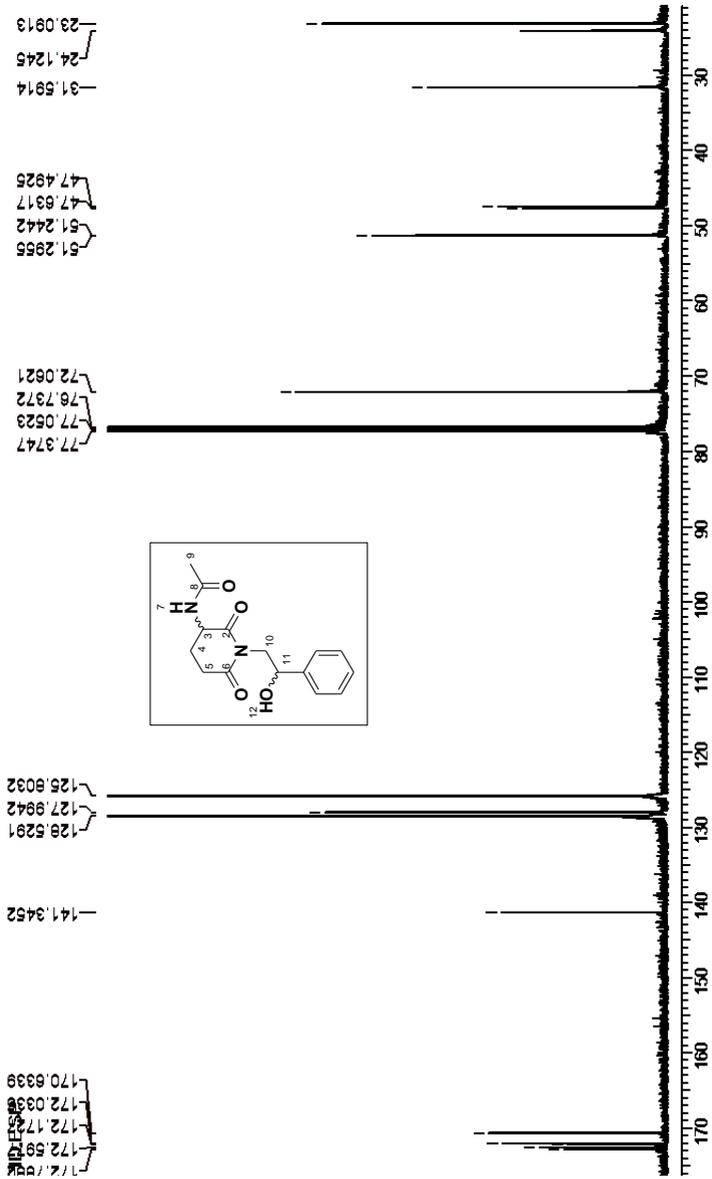
**Espectro de COZY (CDCl<sub>3</sub>) *N*-[-2,6-dioxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-3-piperidinil] acetamida Cordiarimide A (26)**



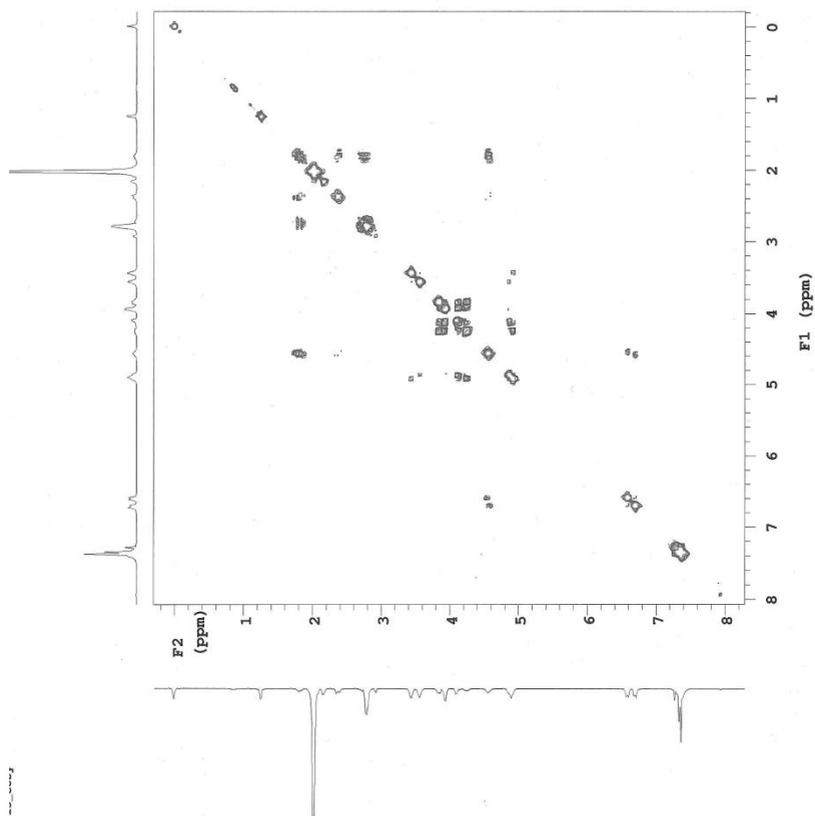
Espectro de IV (KBr): *N*-[2,6-dioxo-1-(2-oxo-2-feniletíl)-3-piperidinil]acetamida Cordiarimide A (26)



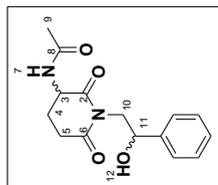
Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): *N*-[(3*S*)-1-[2-hidroxi-2-feniletíl]-2,6-dioxo-3-piperidinil]acetamida Cordiarimida B (27)



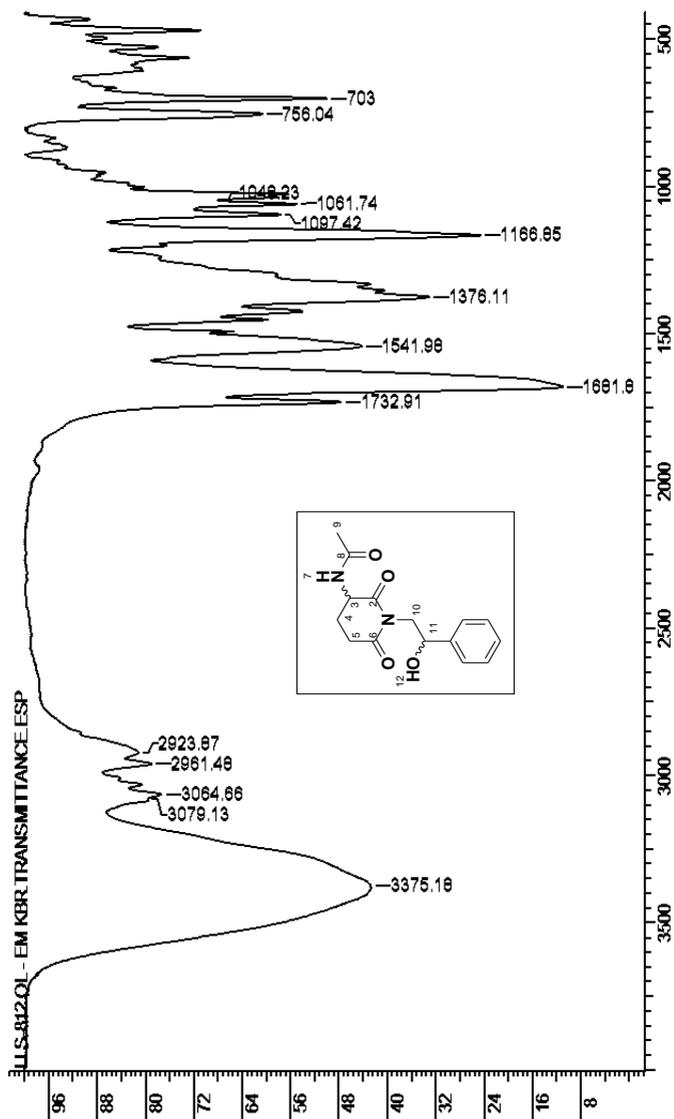
Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): *N*-[(3*S*)-1-[2-hidroxi-2-feniletil]-2,6-dioxo-3-piperidinil]acetamide Cordiarimide B (27)



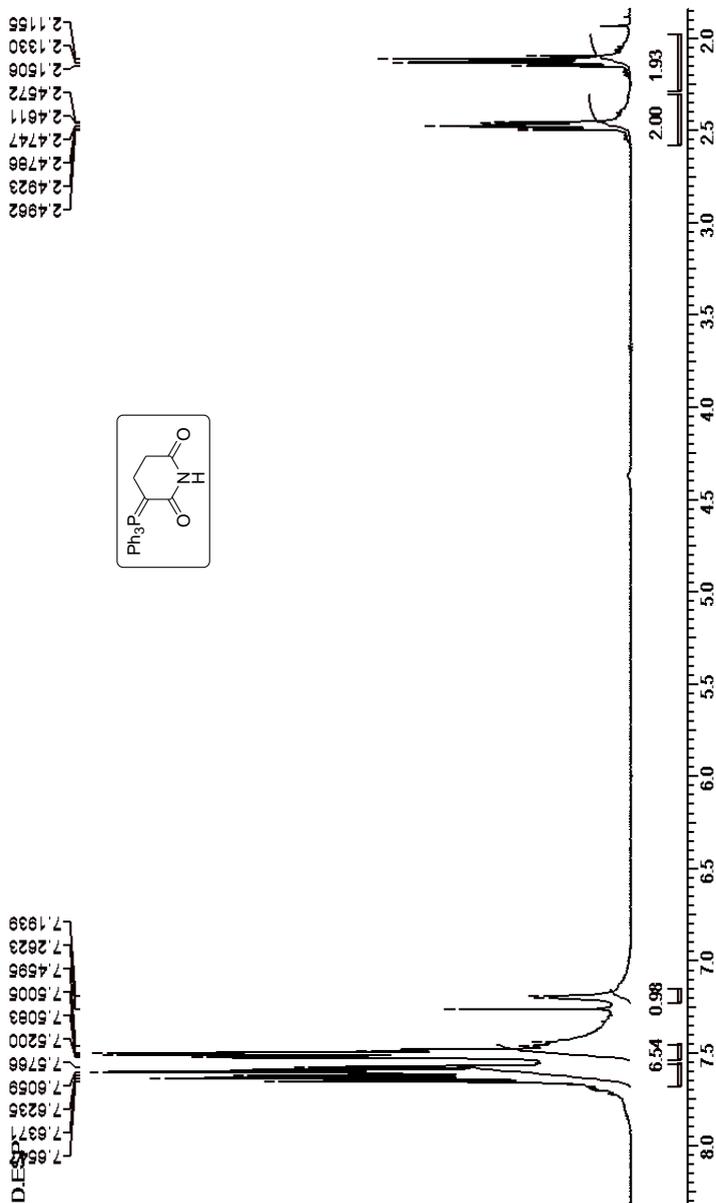
H3	H4a; H4b
H4b	H4a
H4a; H4b	H5a; H5b
H7	H3
H11	H12
H10	H11



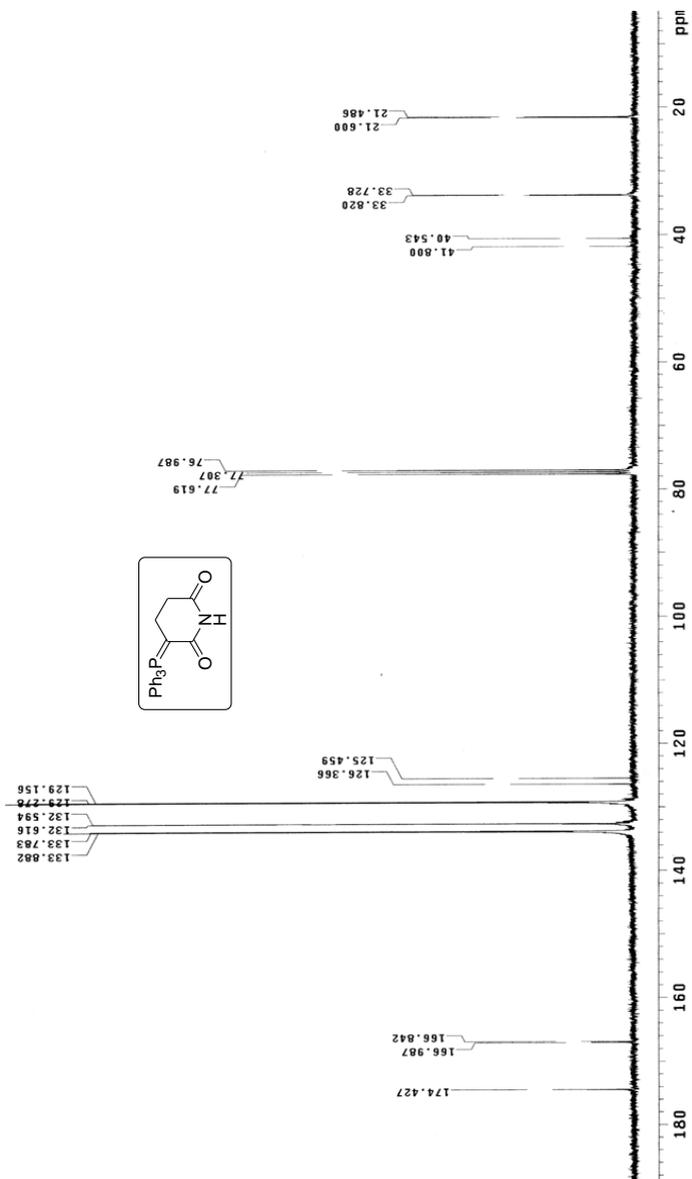
**Espectro de COSY (CDCl<sub>3</sub>): *N*-[(3*S*)-1-[2-hidroxi-2-feniletil]-2,6-dioxo-3-piperidinil]acetamide Cordiarimide B (27)**



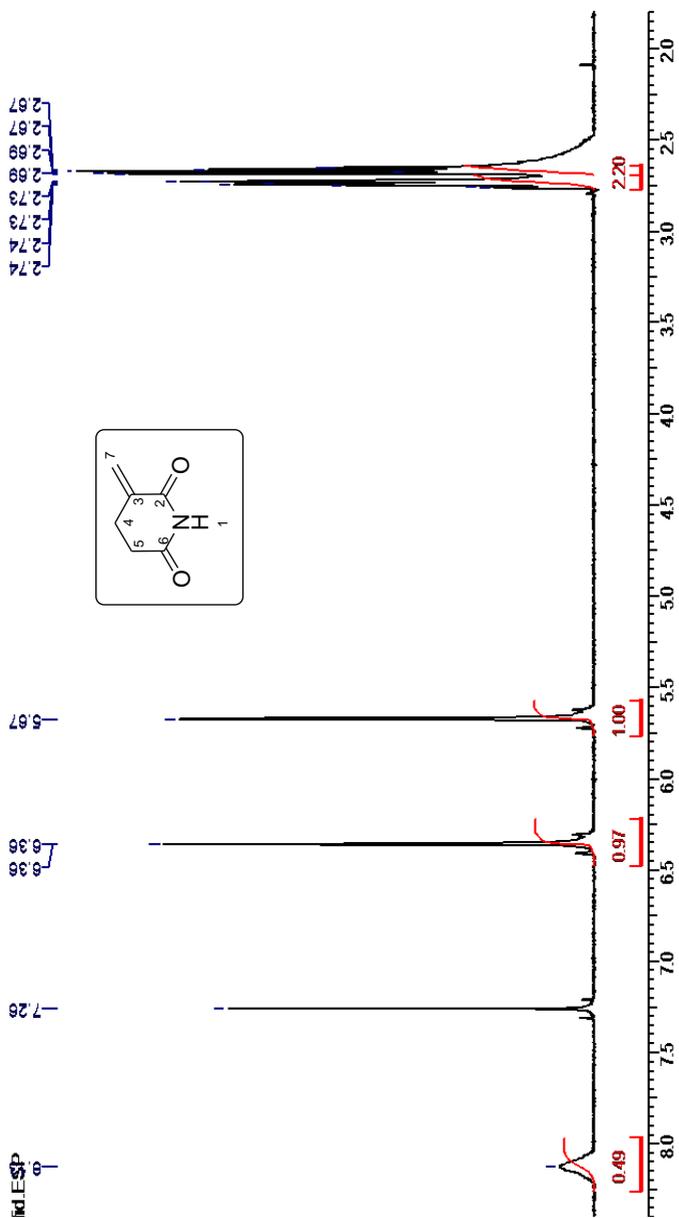
Espectro de IV (KBr): *N*-[(3*S*)-1-[2-hidroxi-2-feniletil]-2,6-dioxo-3-piperidinil]acetamide Cordiarimide B (27)



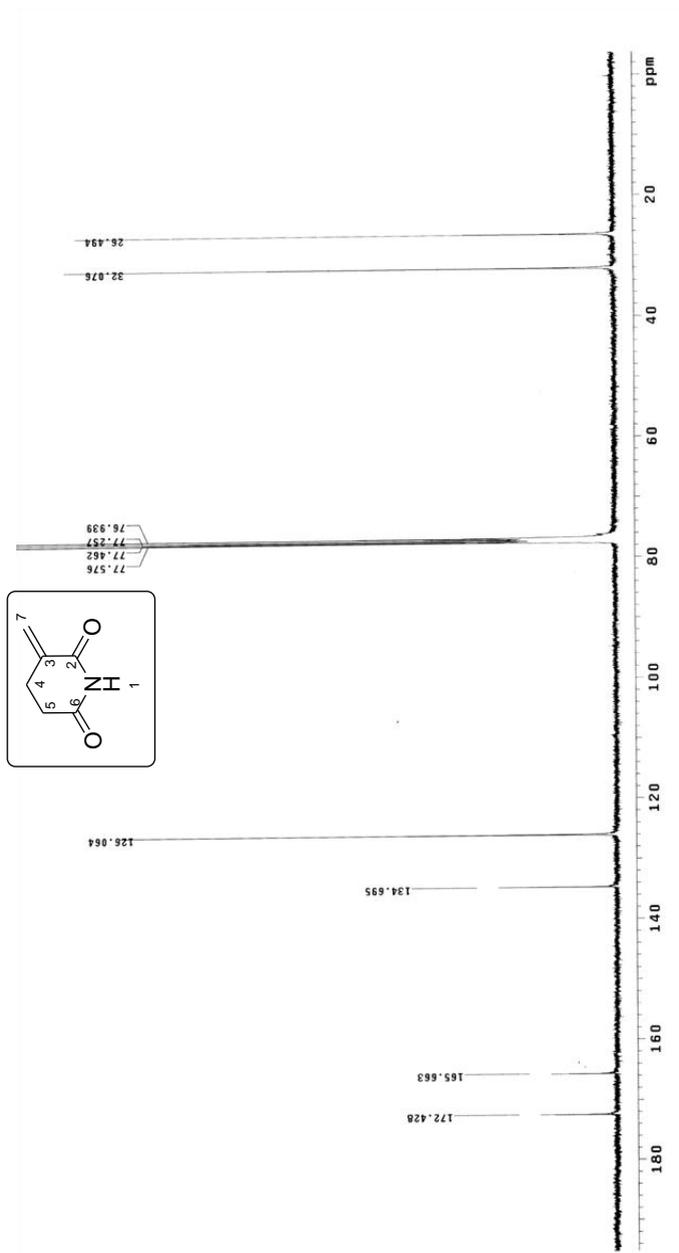
Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2-(Trifenilfosforanilideno)glutarimide (70)



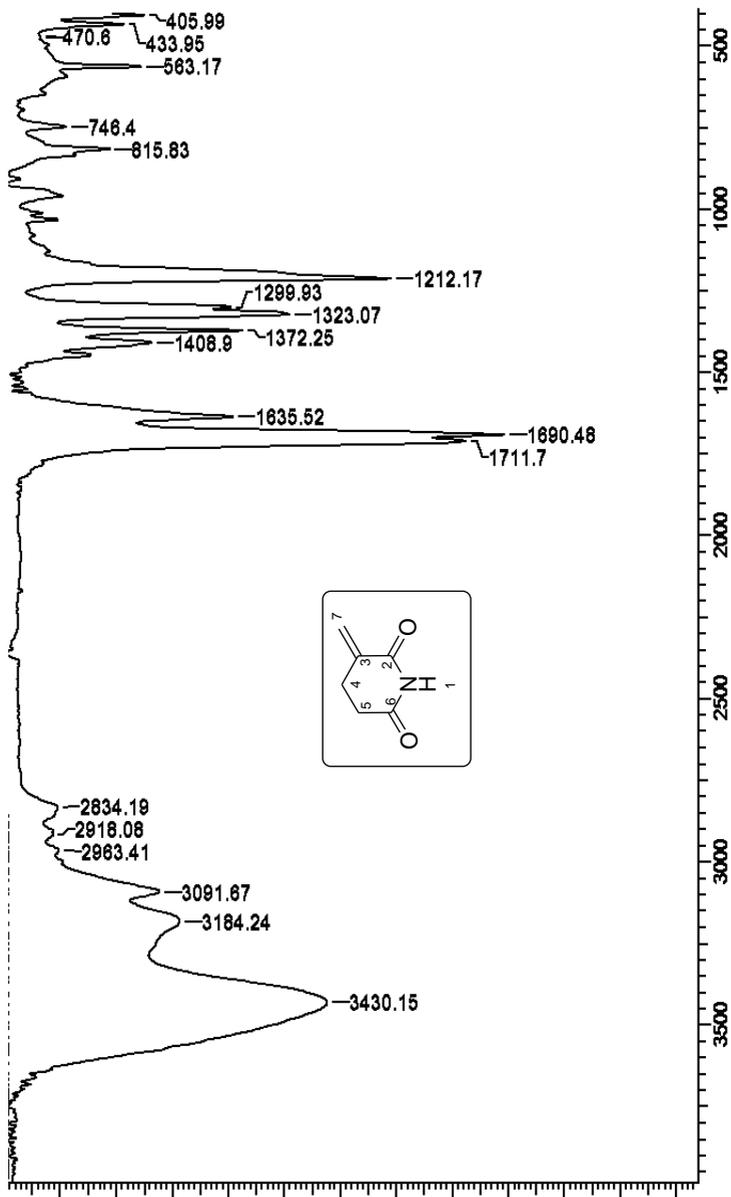
Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>): 2-(Trifenilfosforanilideno)glutarimide (70)



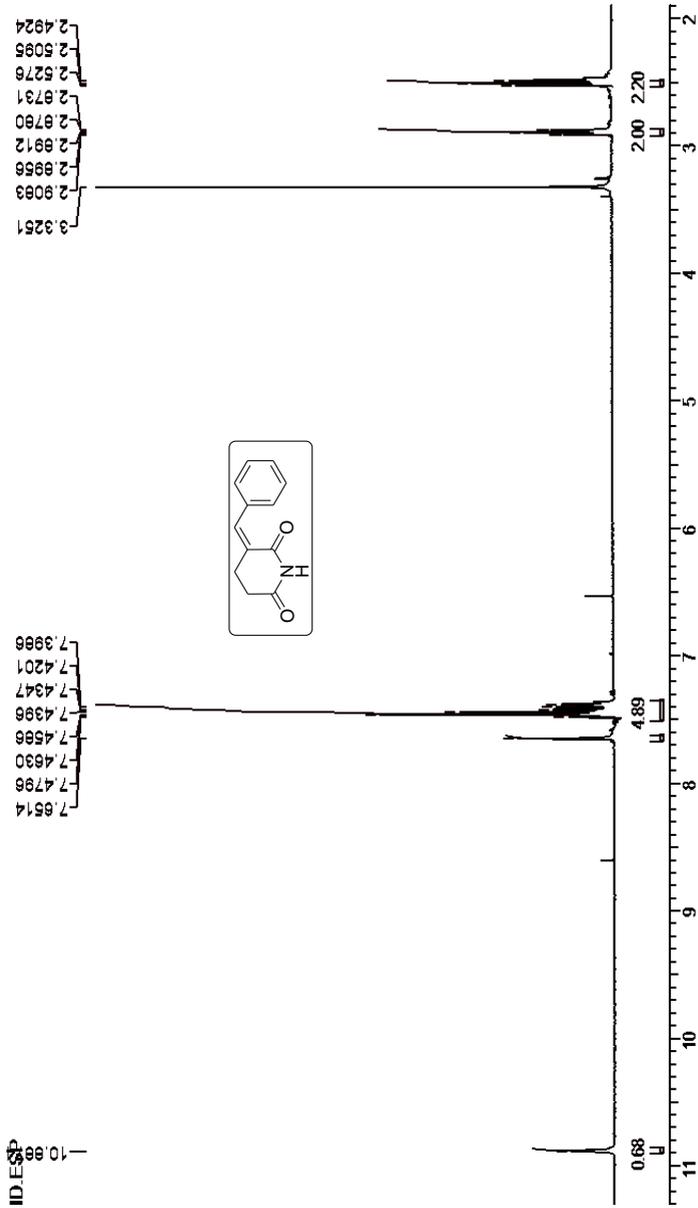
Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3-Methylene-piperidine-2,6-dione (107)

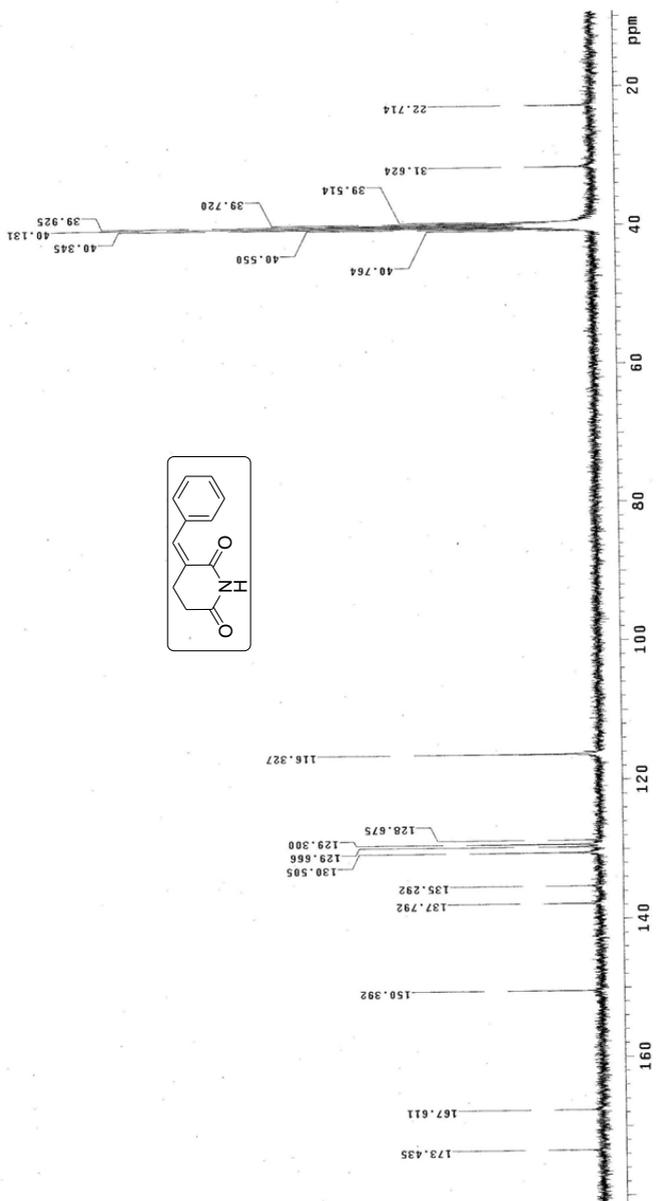


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3-Methylene-piperidine-2,6-dione (107)

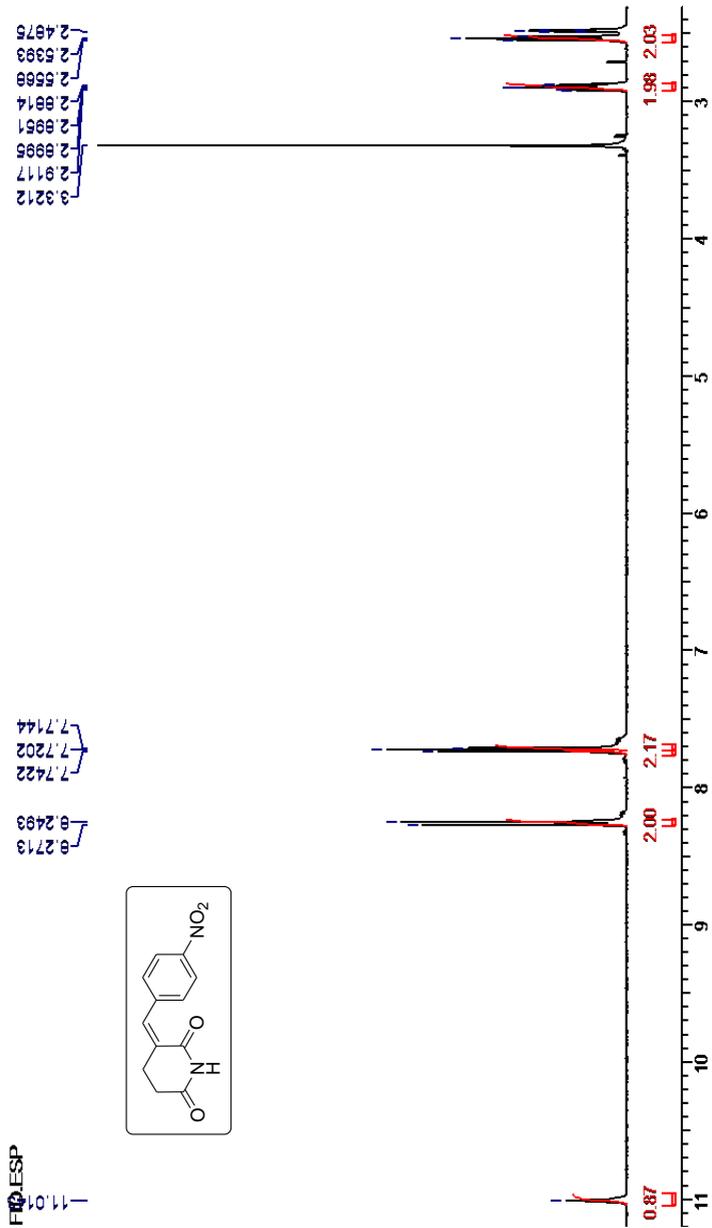


Espectro de IV (KBr): 3-Methylene-piperidine-2,6-dione (107)

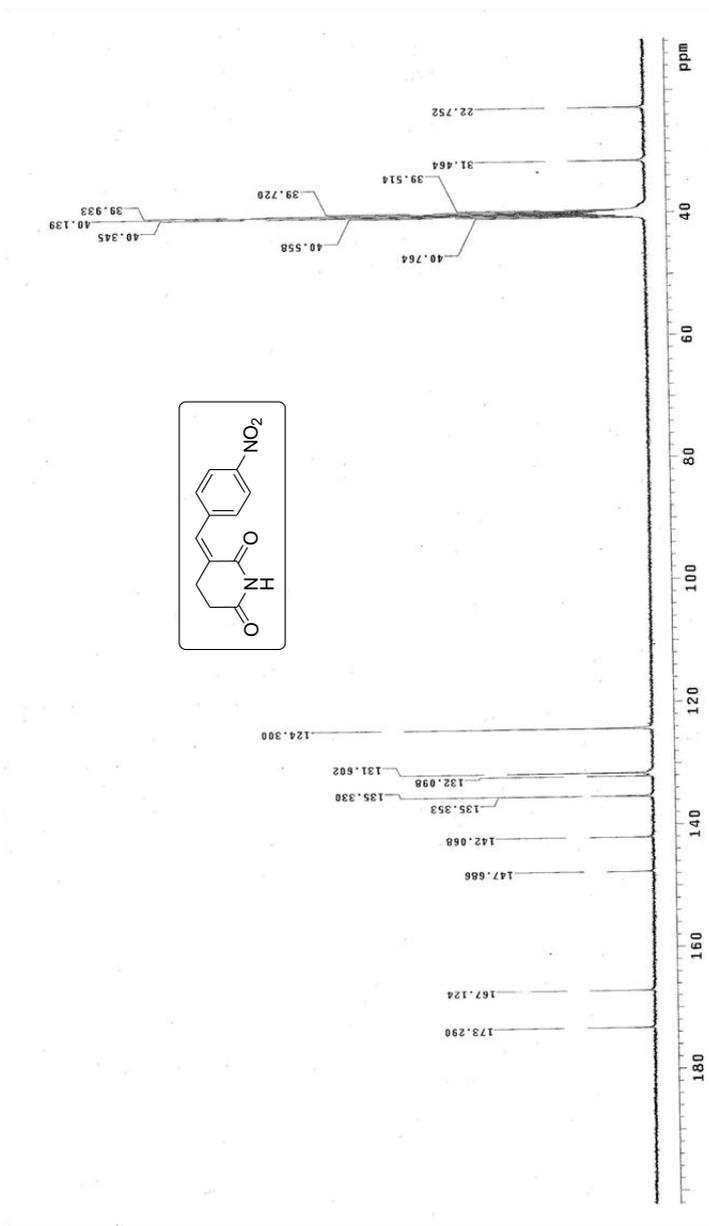
Espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-Benzylideno-piperidine-2,6-dione (108)



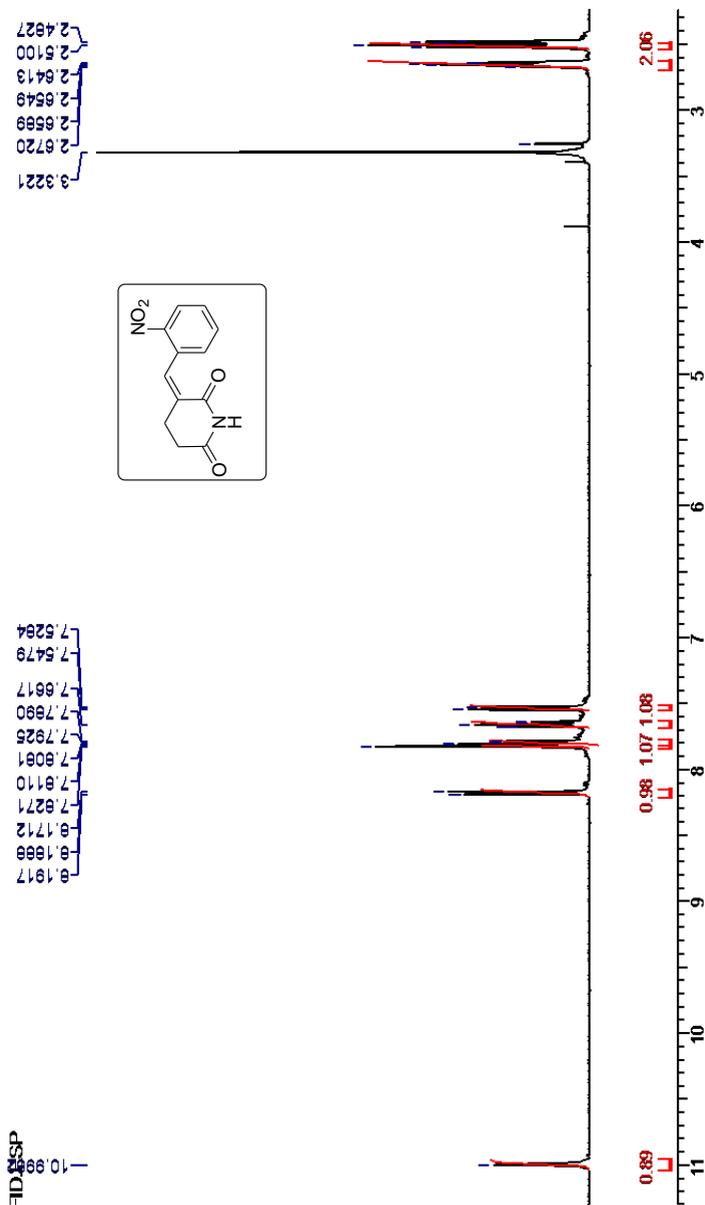
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-Benzylideno-piperidine-2,6-dione (108)



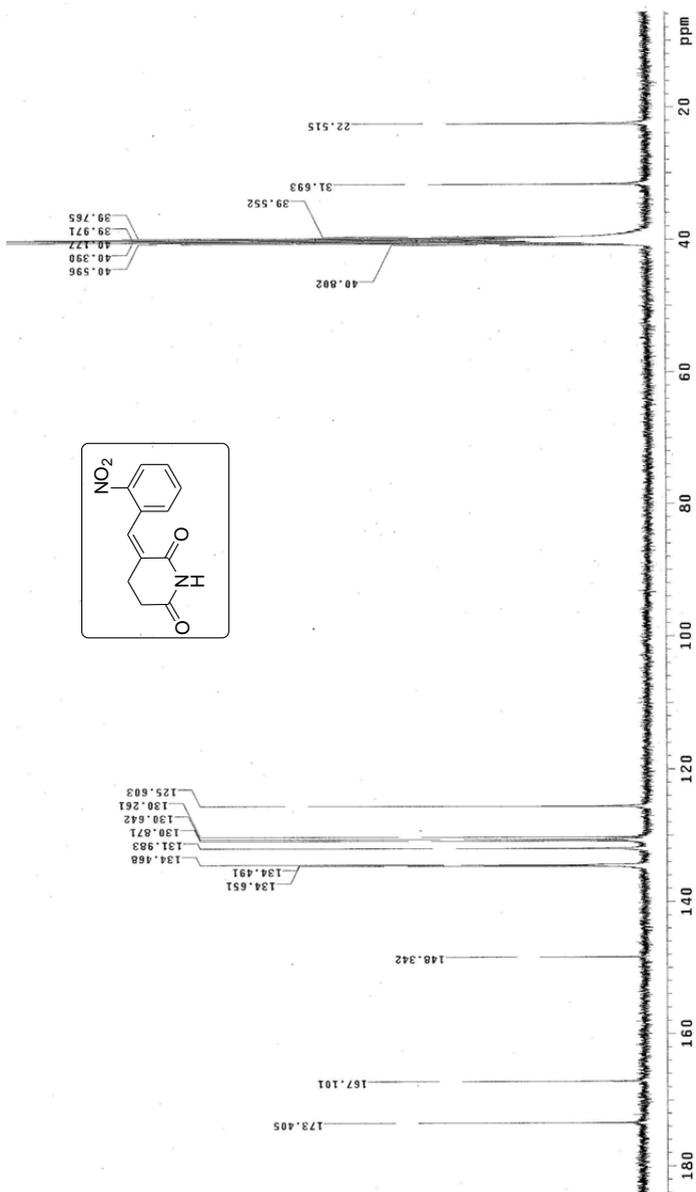
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 3-(4-Nitro-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (109)



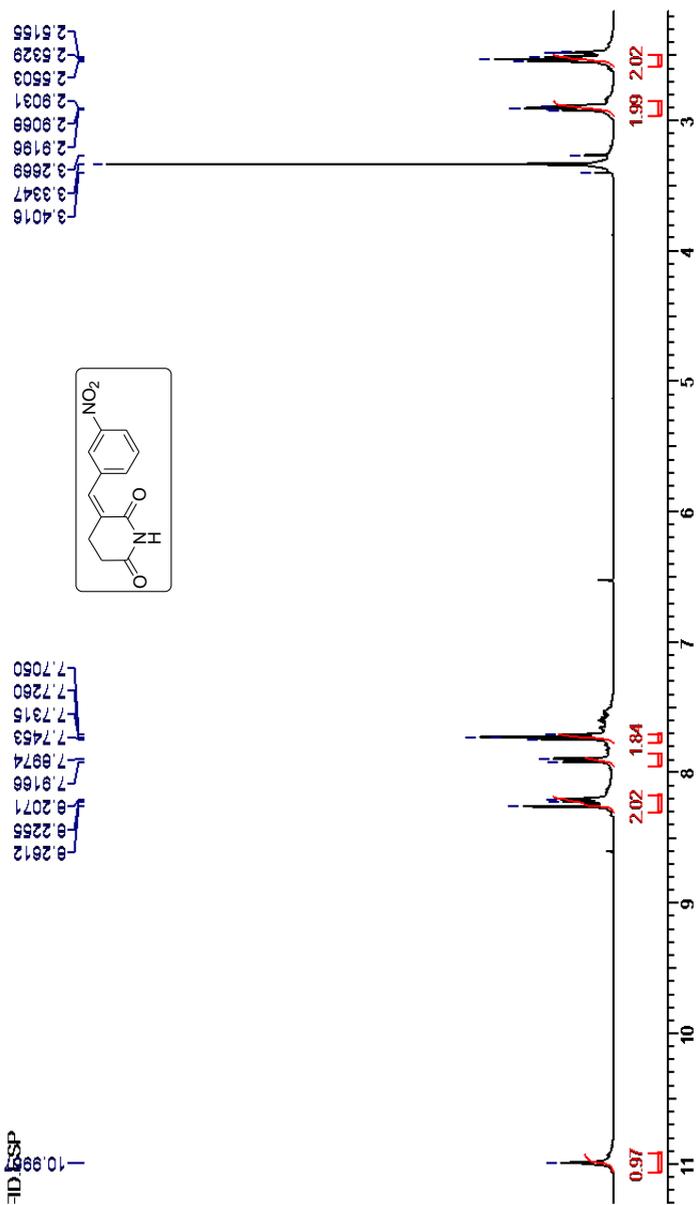
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(4-Nitro-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (109)



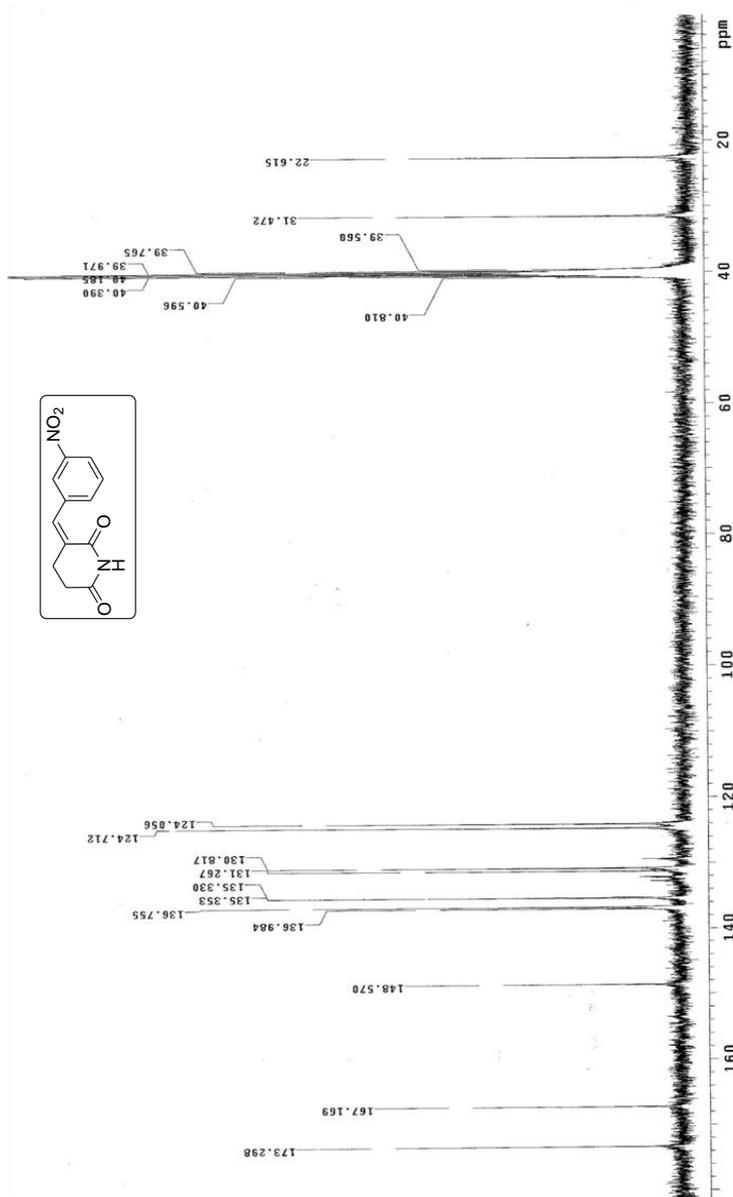
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3-(2-Nitro-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (110)



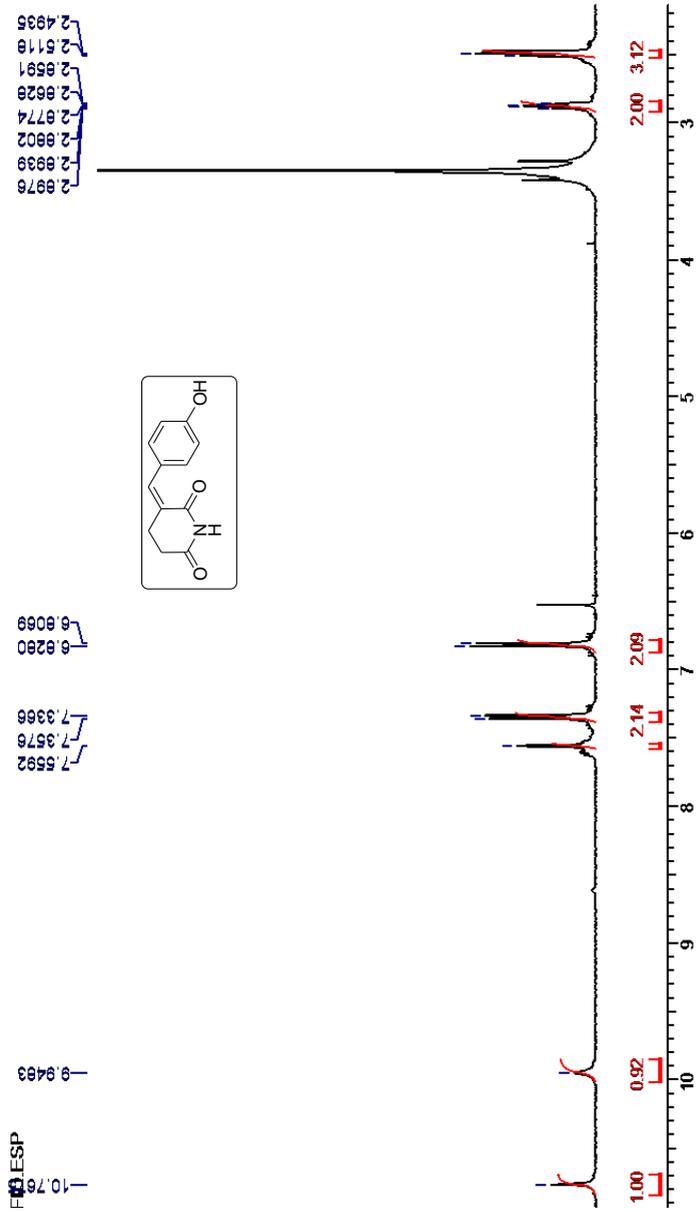
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ): 3-(2-Nitro-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (110)



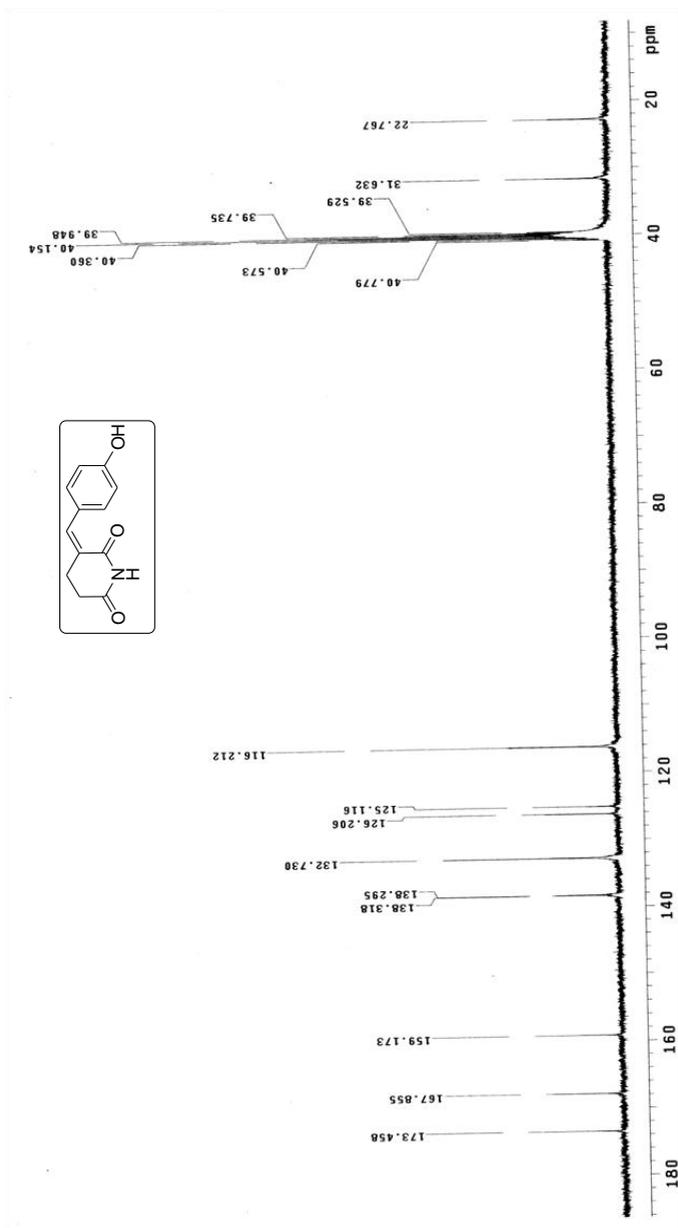
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 3-(3-Nitro-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (111)



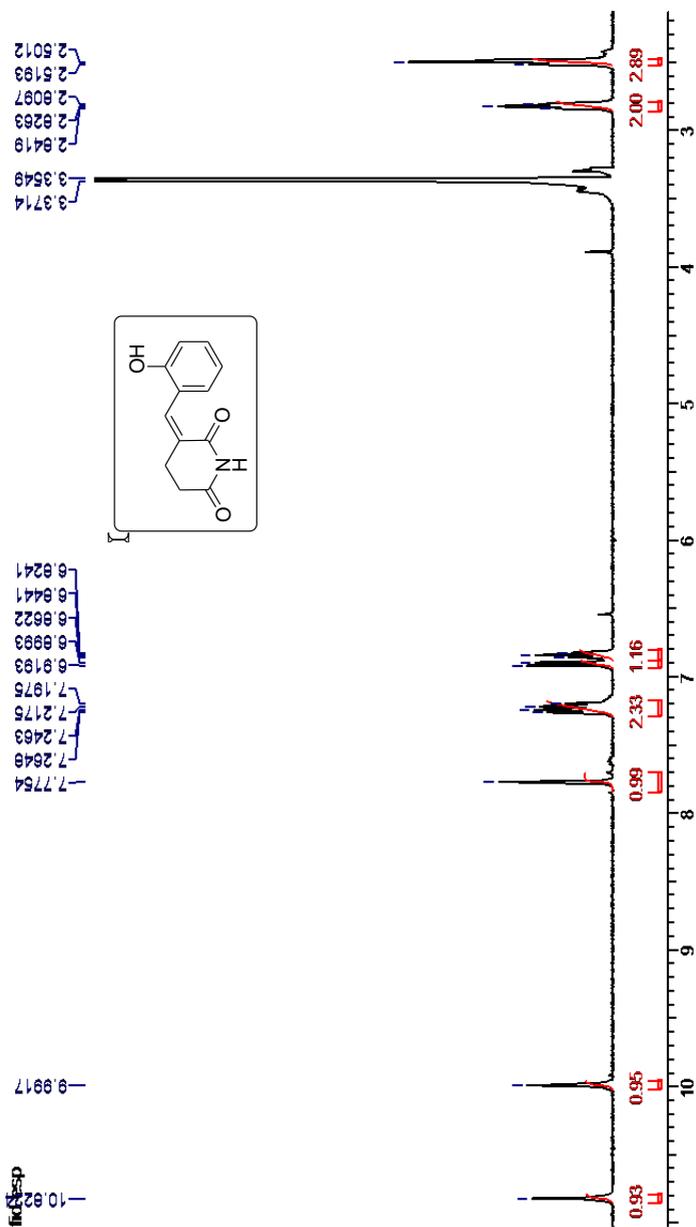
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(3-Nitro-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (111)



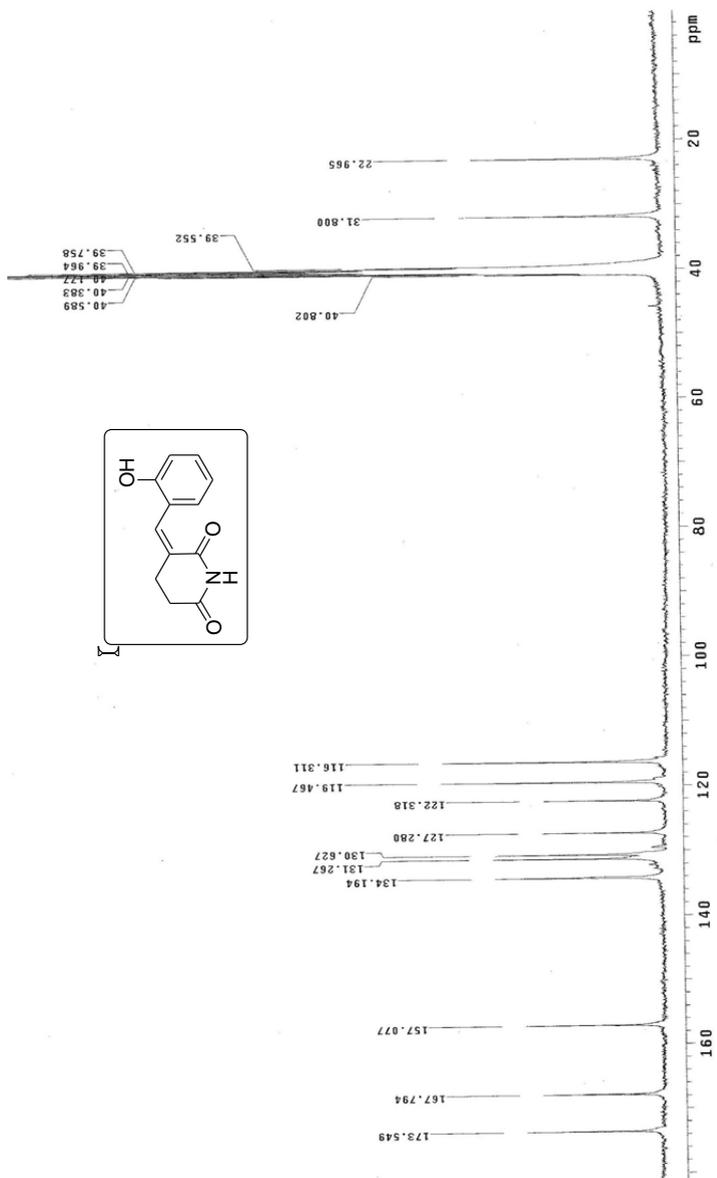
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 3-(4-Hidroxi-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (112)



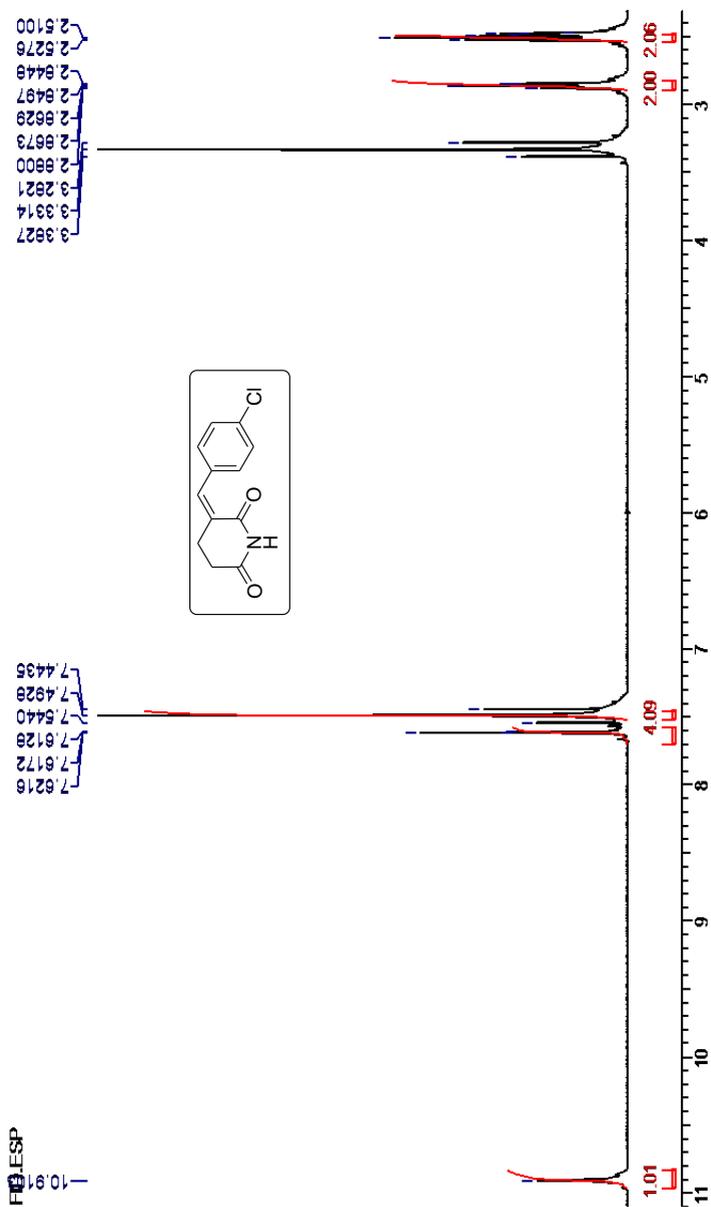
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(4-Hidroxi-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (112)



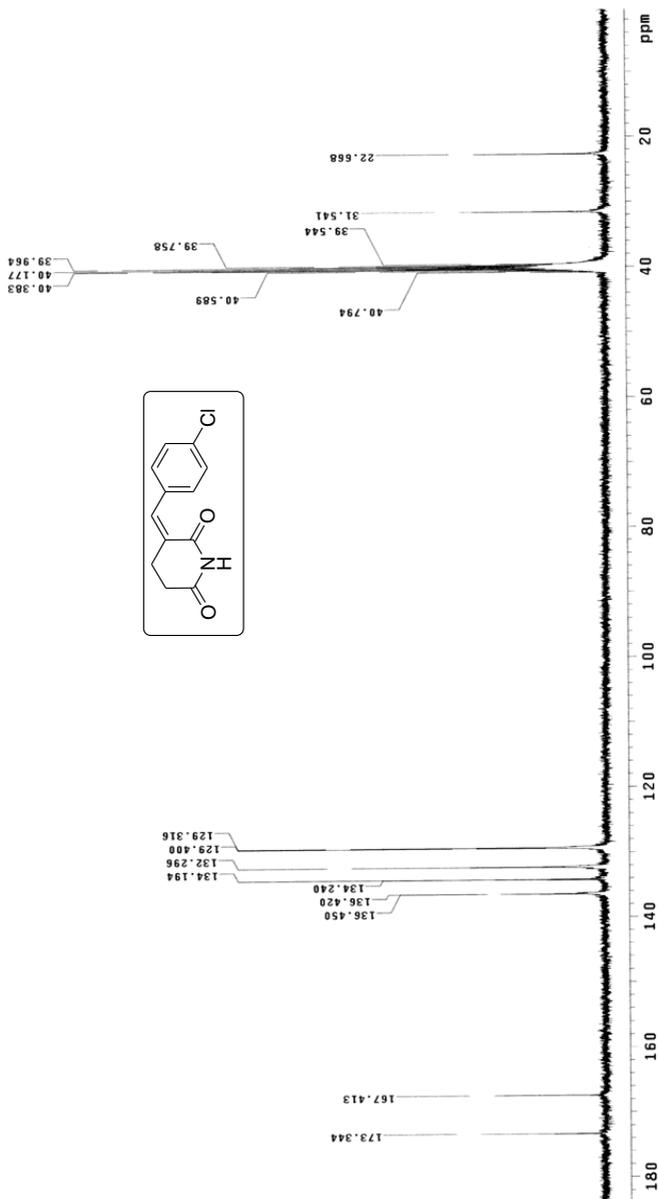
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3-(2-Hidroxi-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (113)



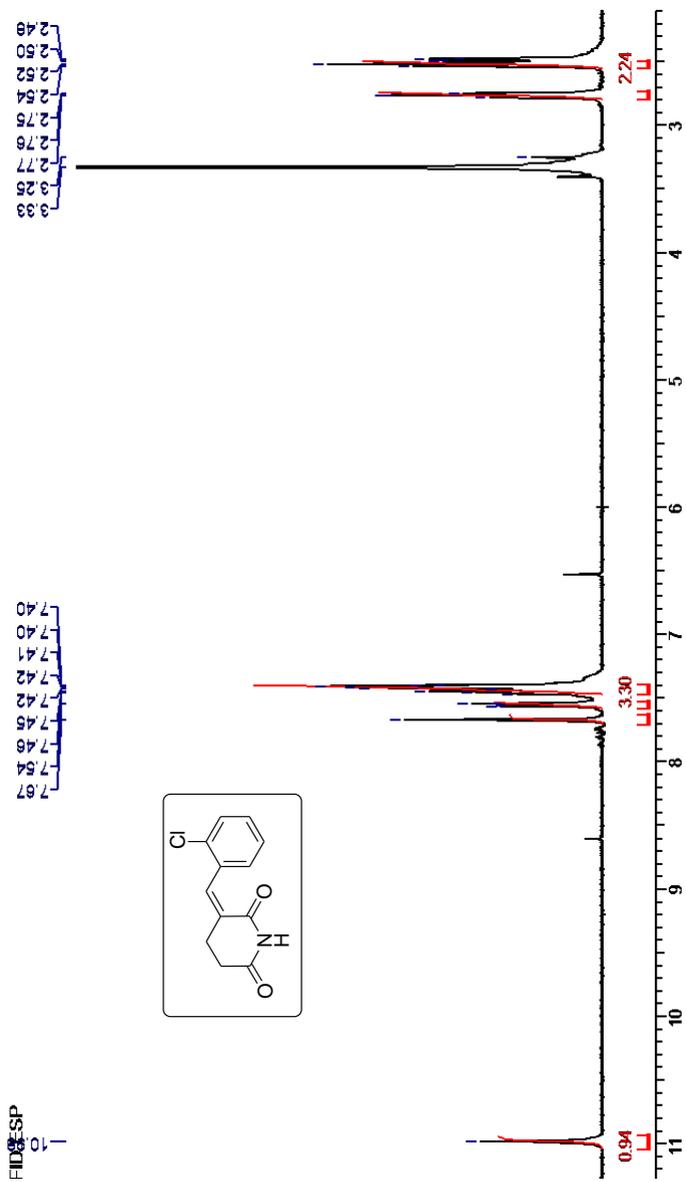
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ): 3-(2-Hidroxi-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (113)



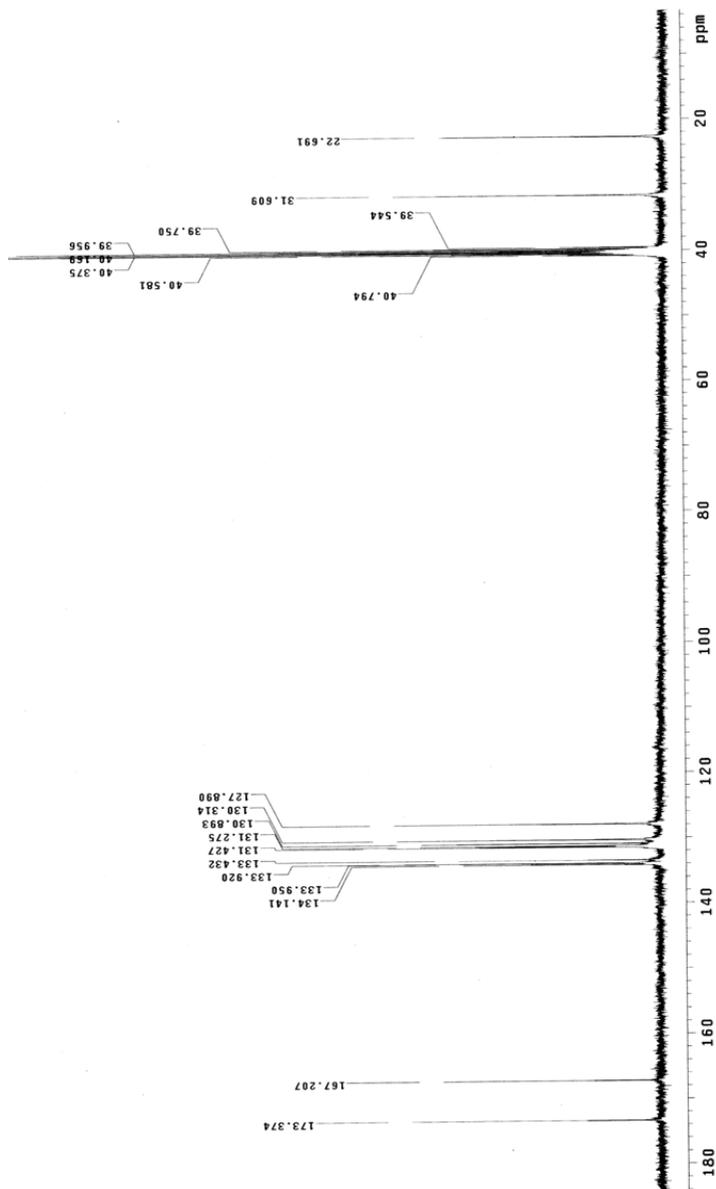
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3-(4-Cloro-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (114)



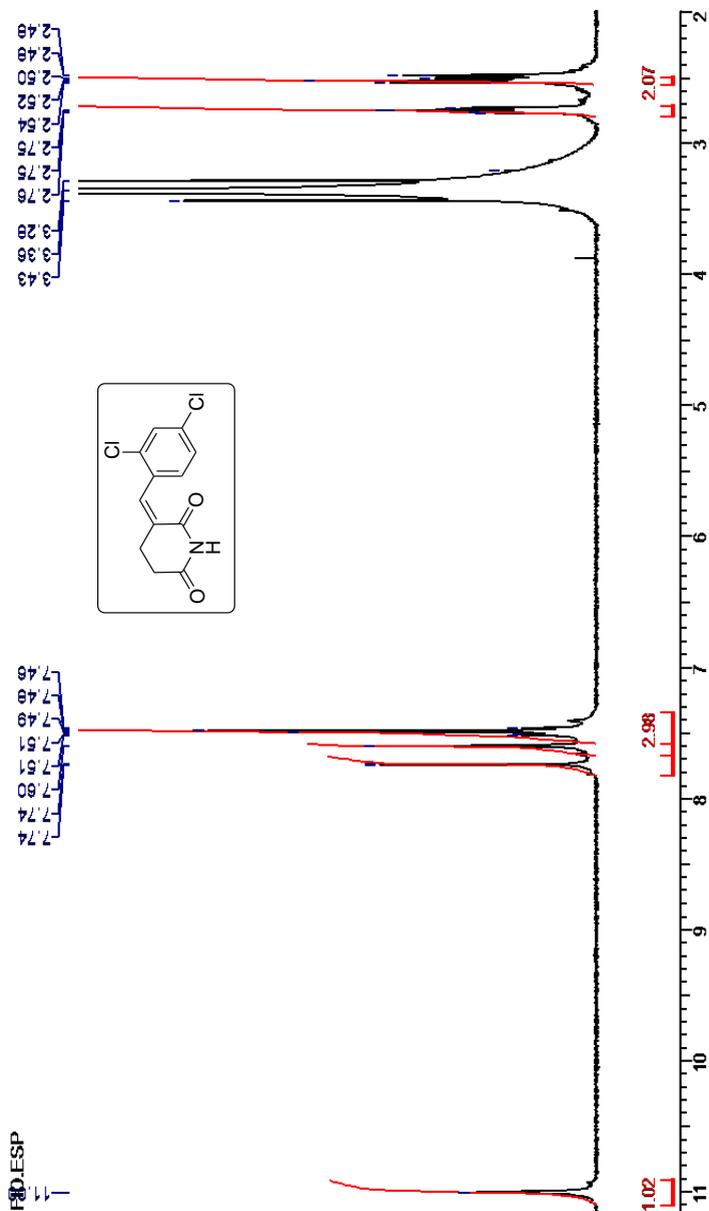
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(4-Cloro-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (114)



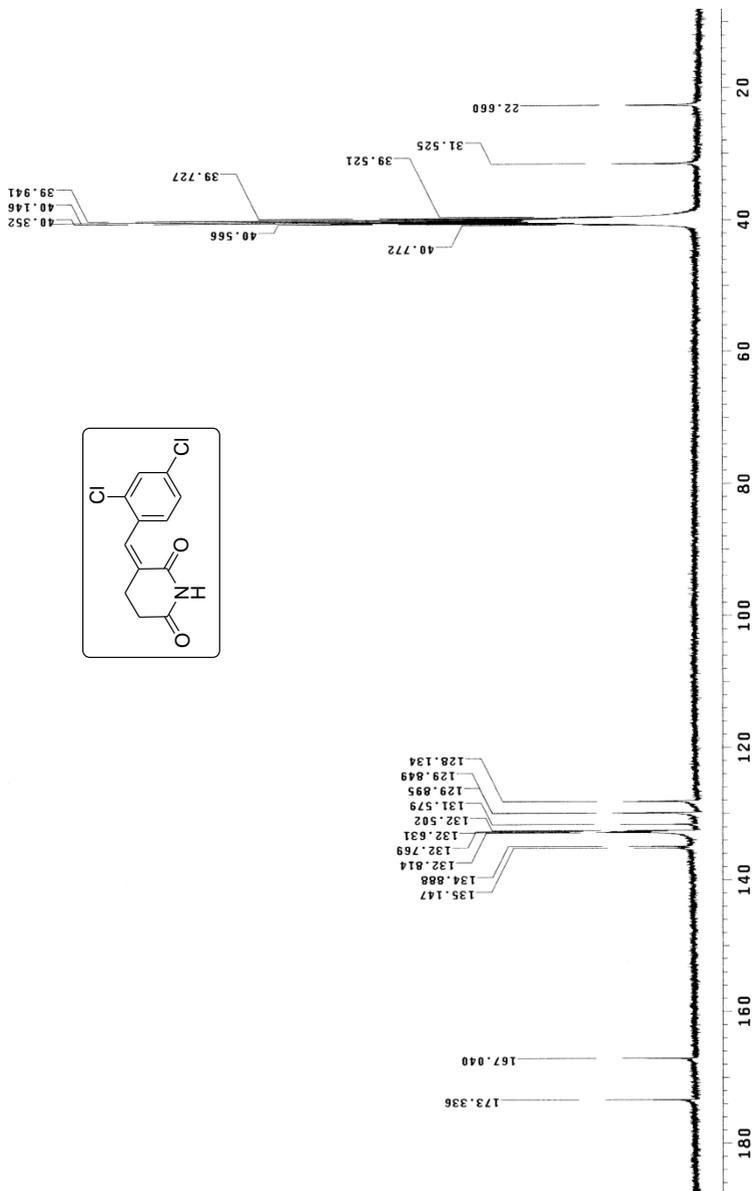
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(2-Cloro-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (115)



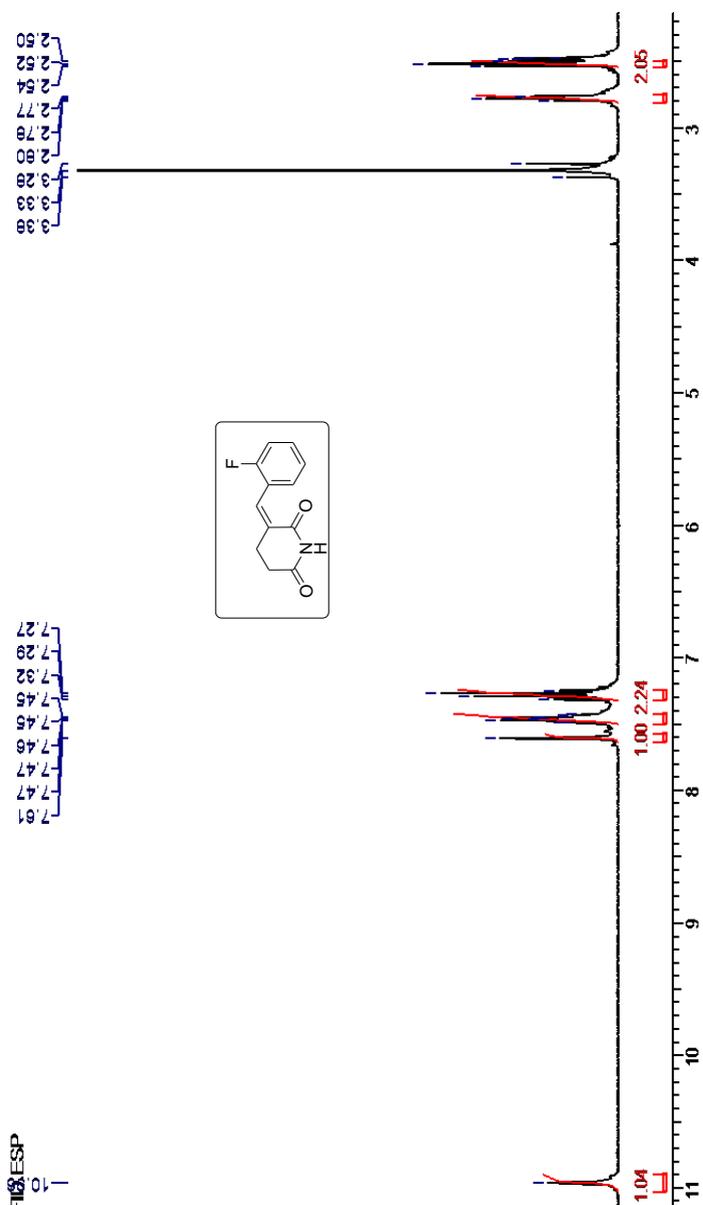
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(2-Cloro-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (115)



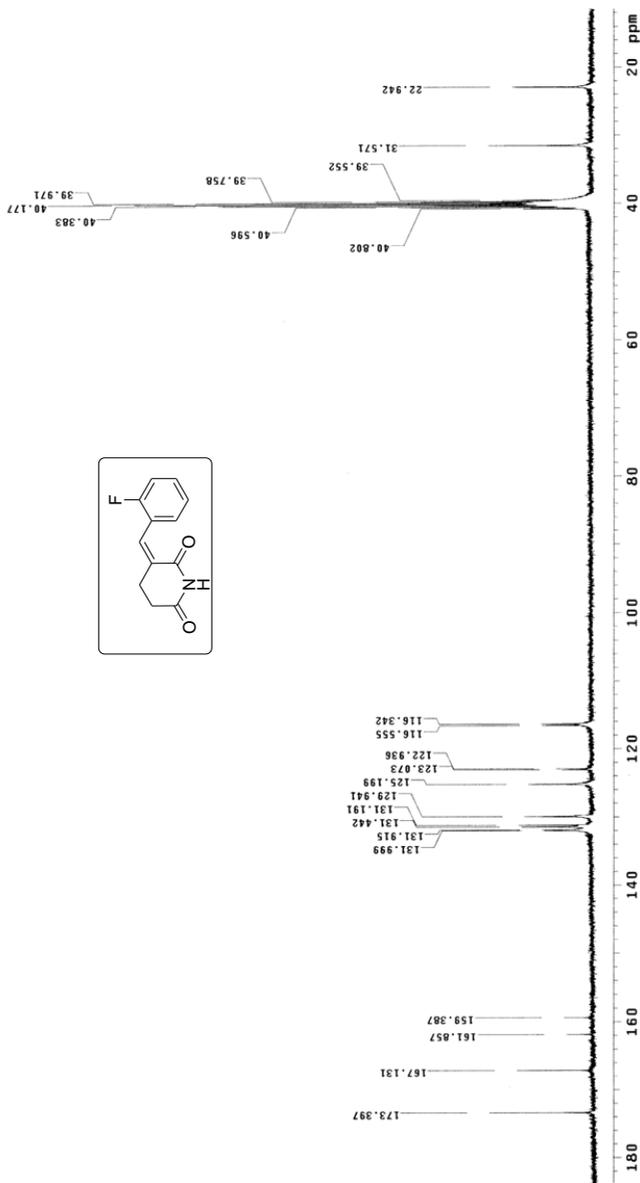
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(2,4-Dicloro-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (116)



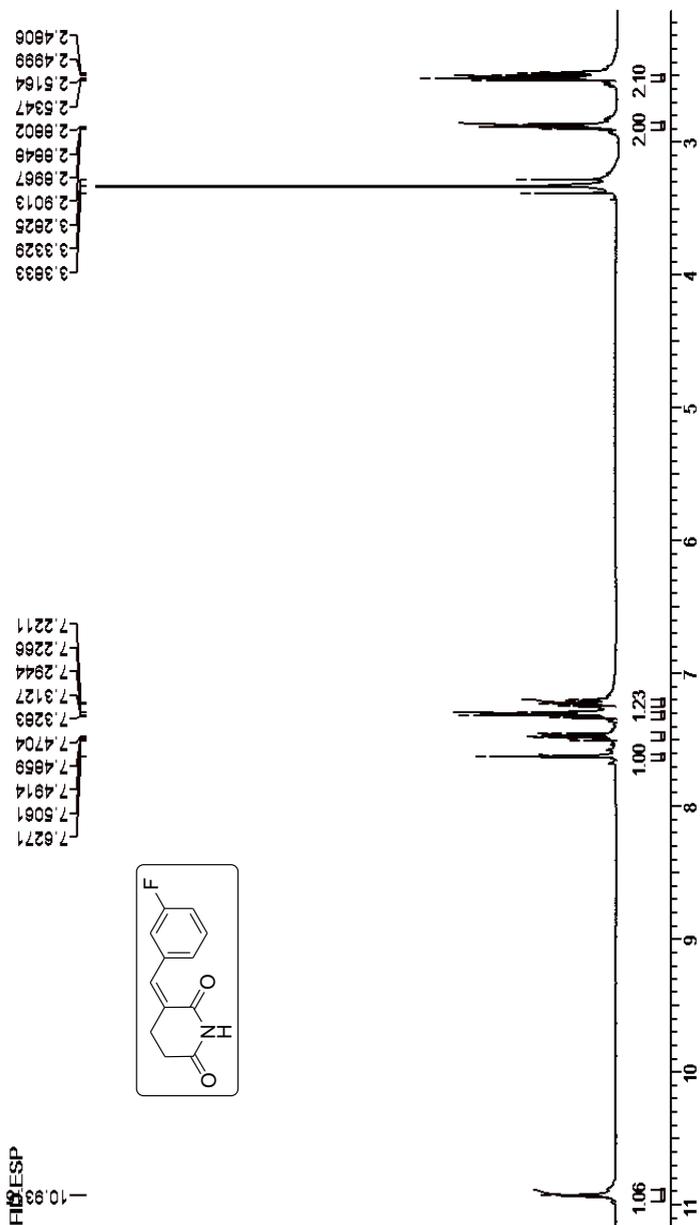
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(2,4-Dicloro-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (116)



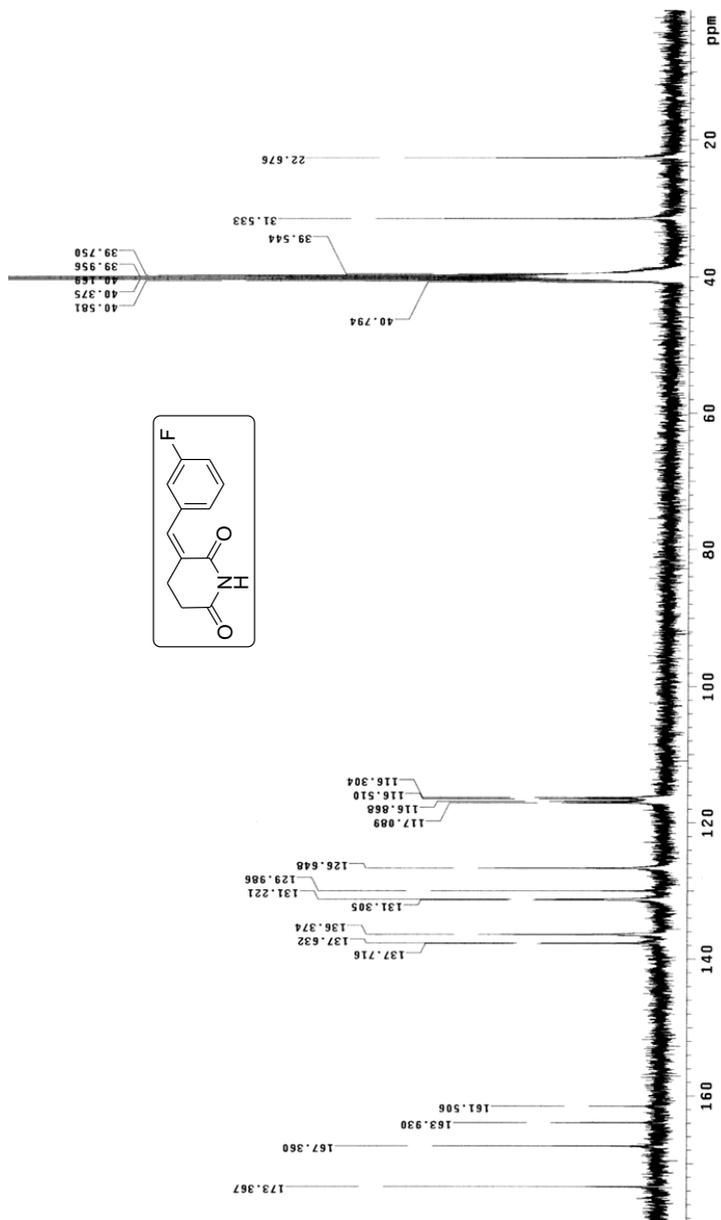
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(2-Fluor-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (117)



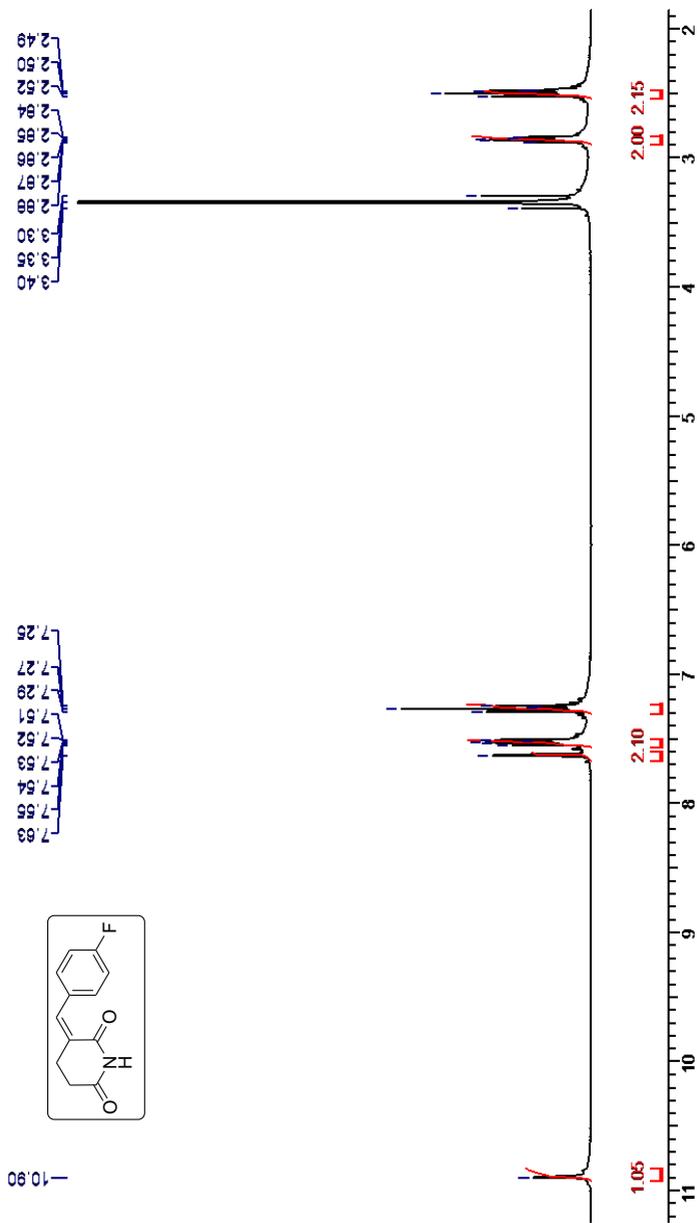
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(2-Fluor-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (117)



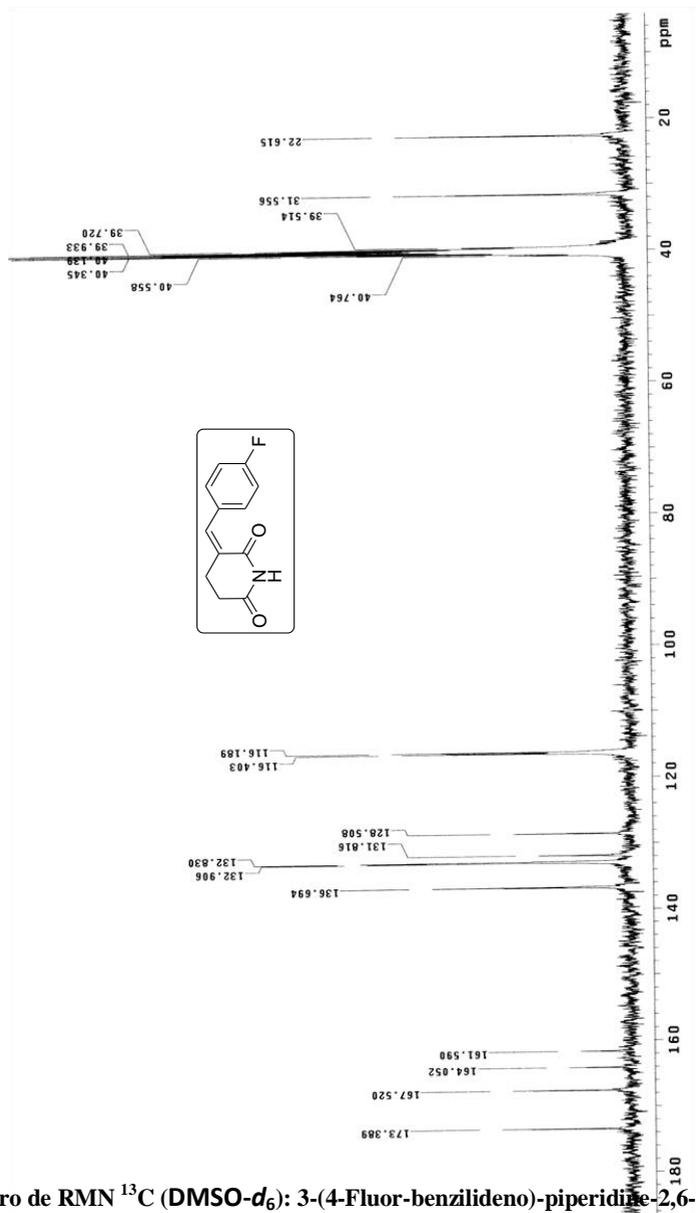
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3-(3-Fluor-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (118)



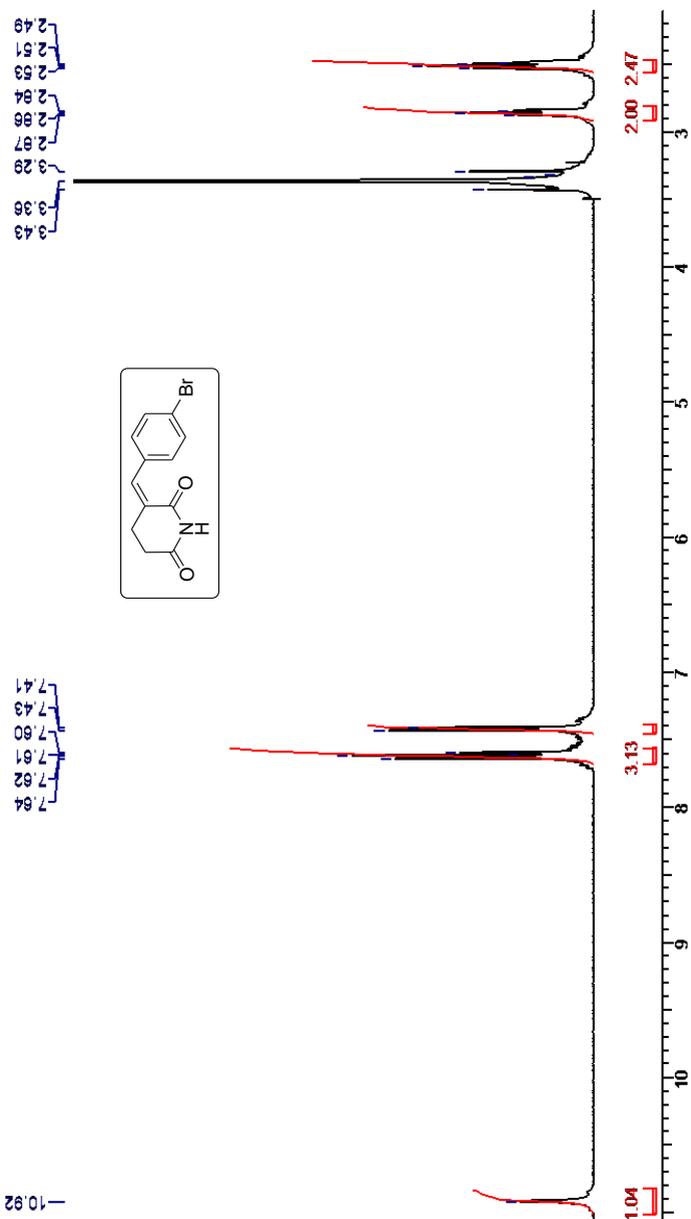
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(3-Fluor-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (118)



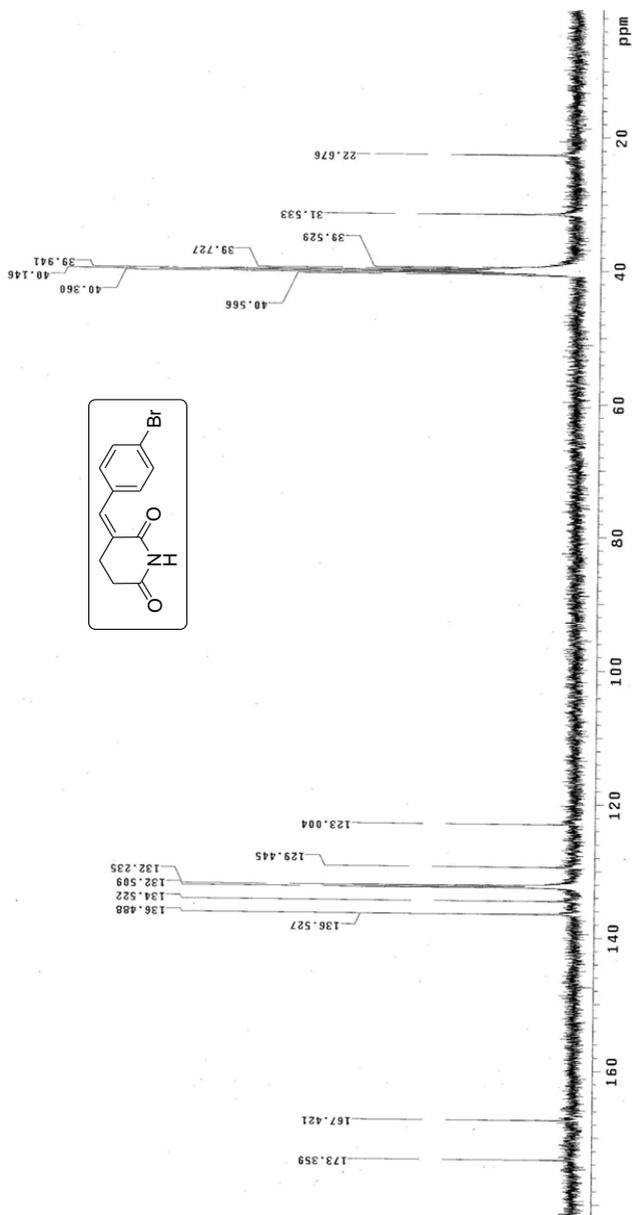
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(4-Fluor-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (119)



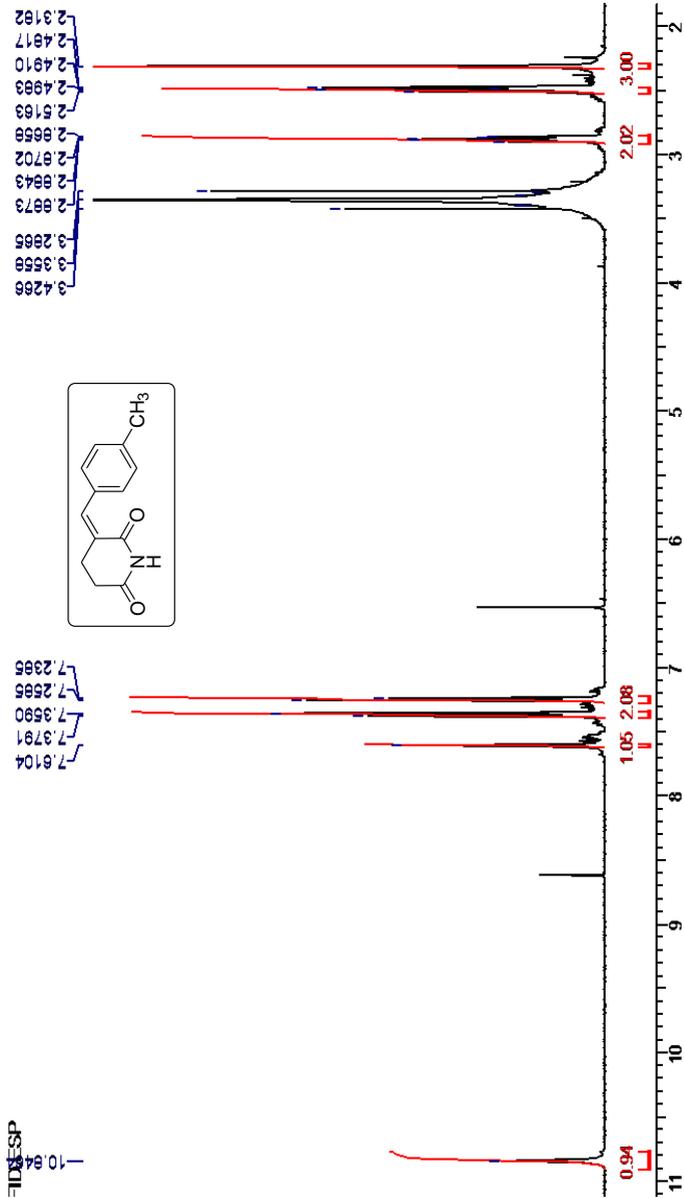
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(4-Fluor-benzilideno)-piperidina-2,6-diona (119)



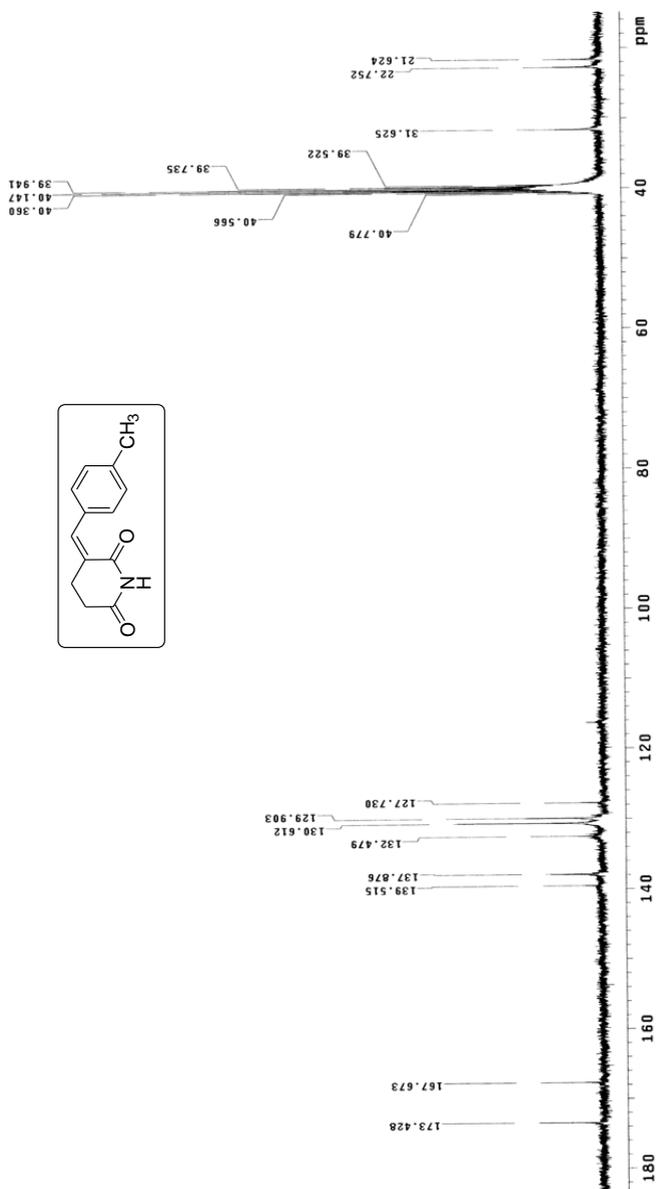
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(4-Bromo-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (120)



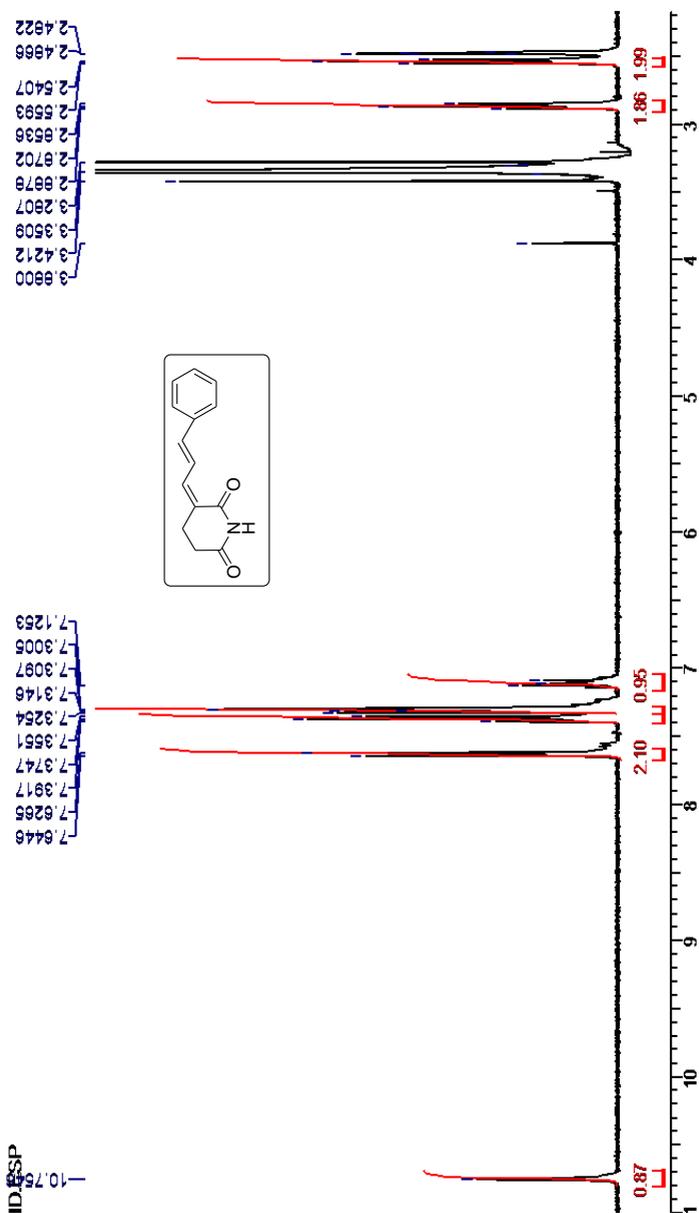
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(4-Bromo-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (120)

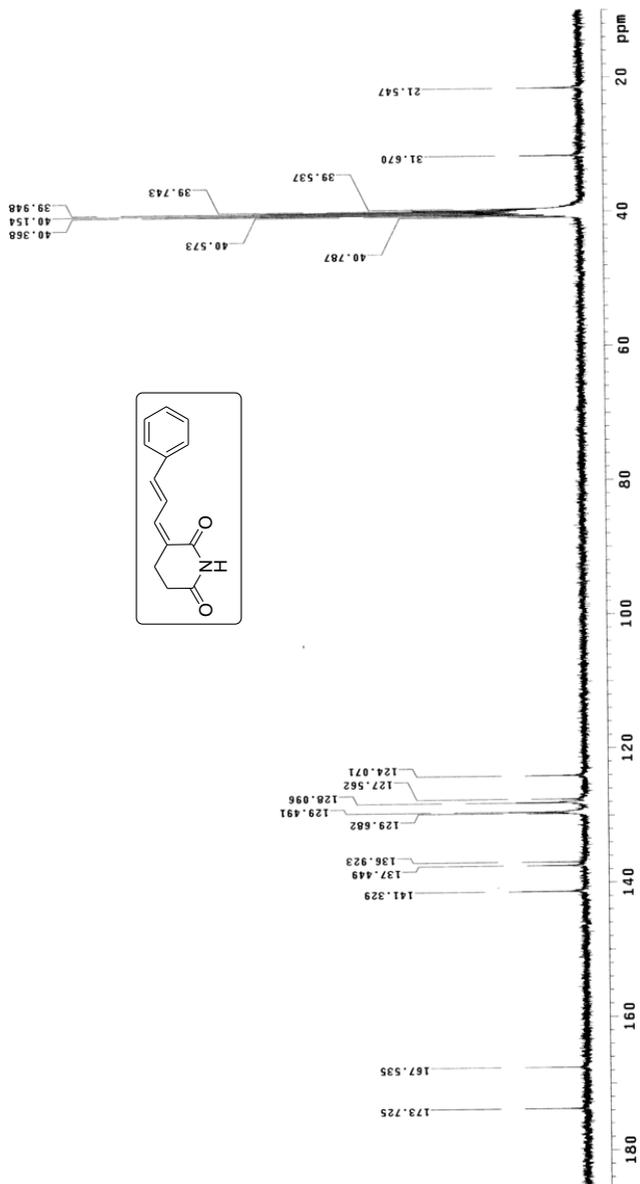


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3-(4-Metil-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (121)



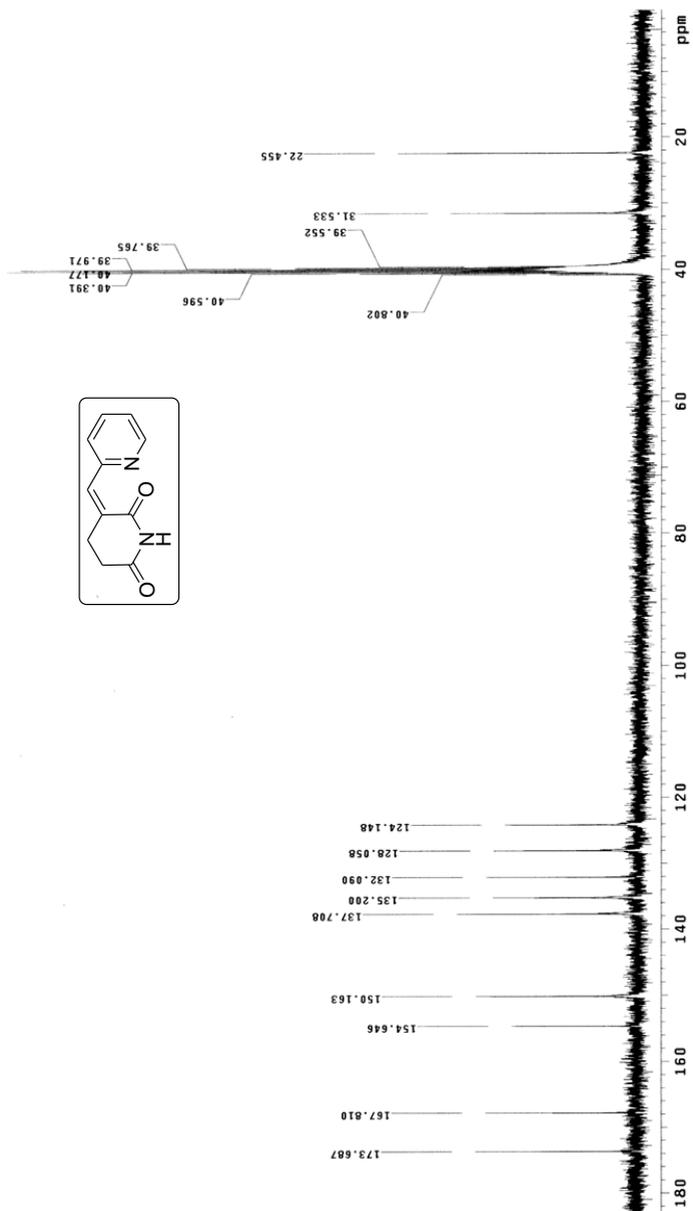
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(4-Metil-benzilideno)-piperidine-2,6-diona (121)



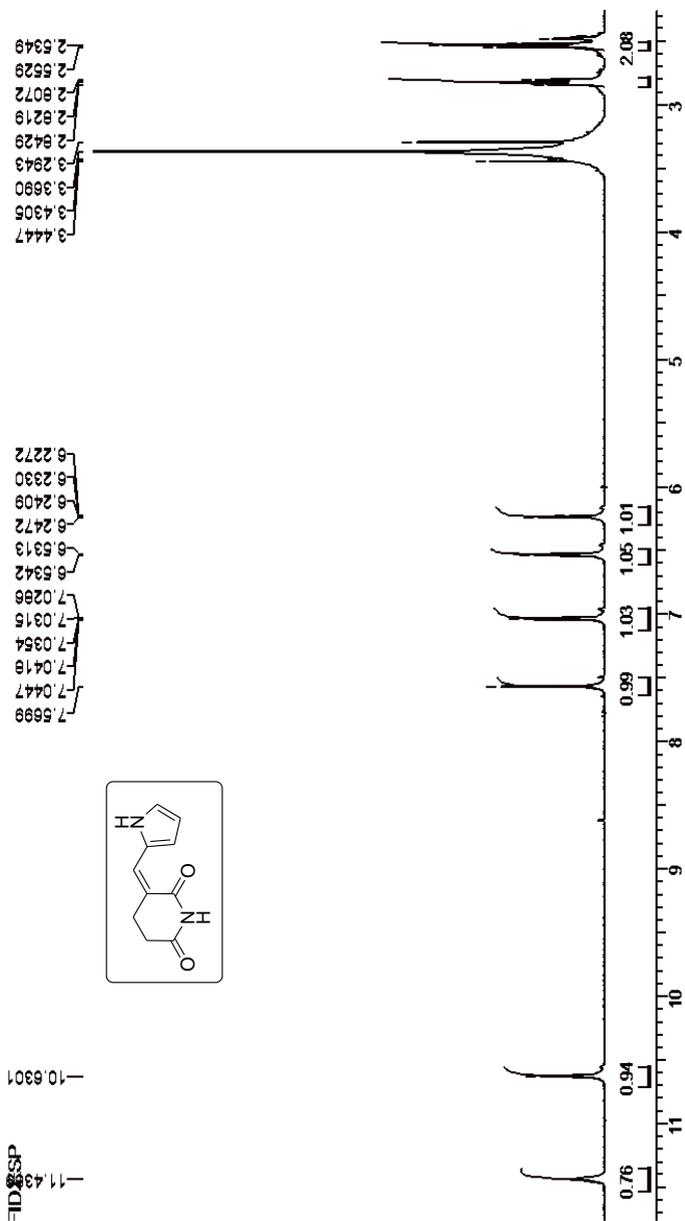


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(3-fenil-2-propenilideno)-piperidina-2,6-diona (122)

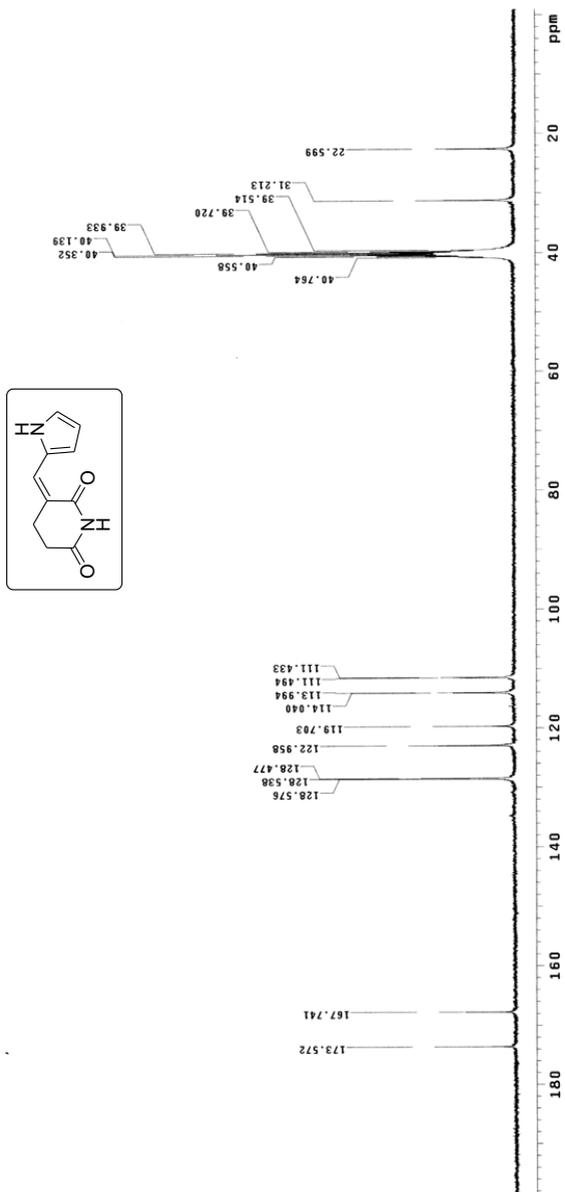




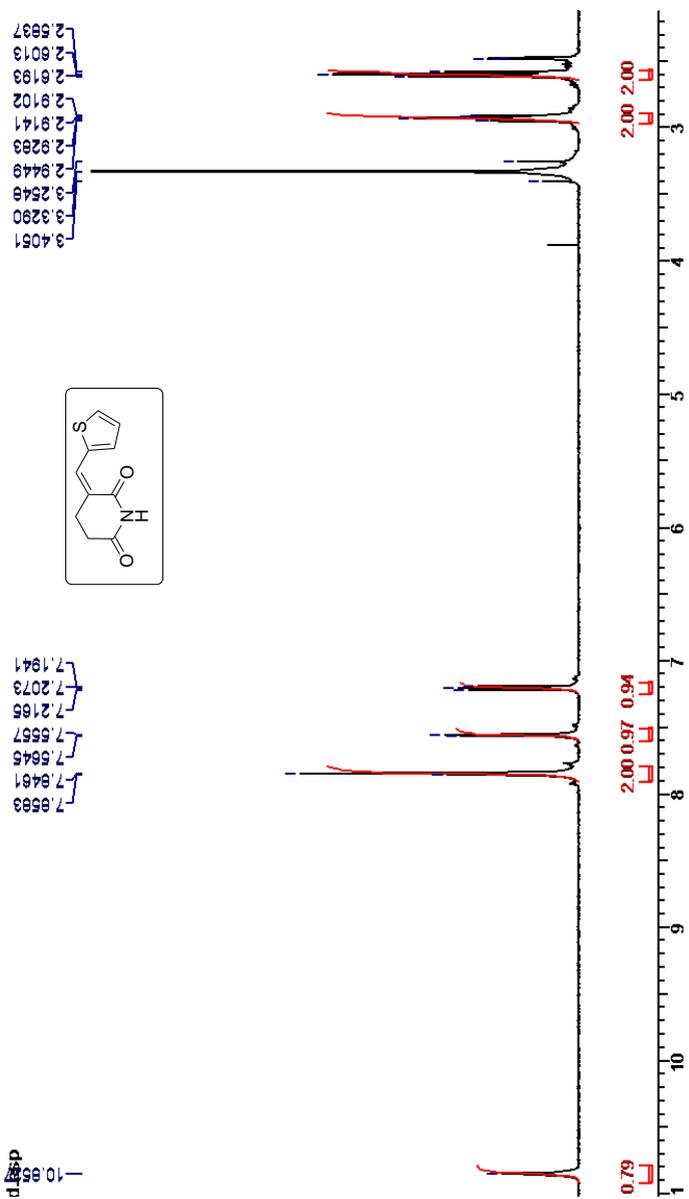
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 3-(2-Piridinilmetileno)-piperidina-2,6-diona (123)



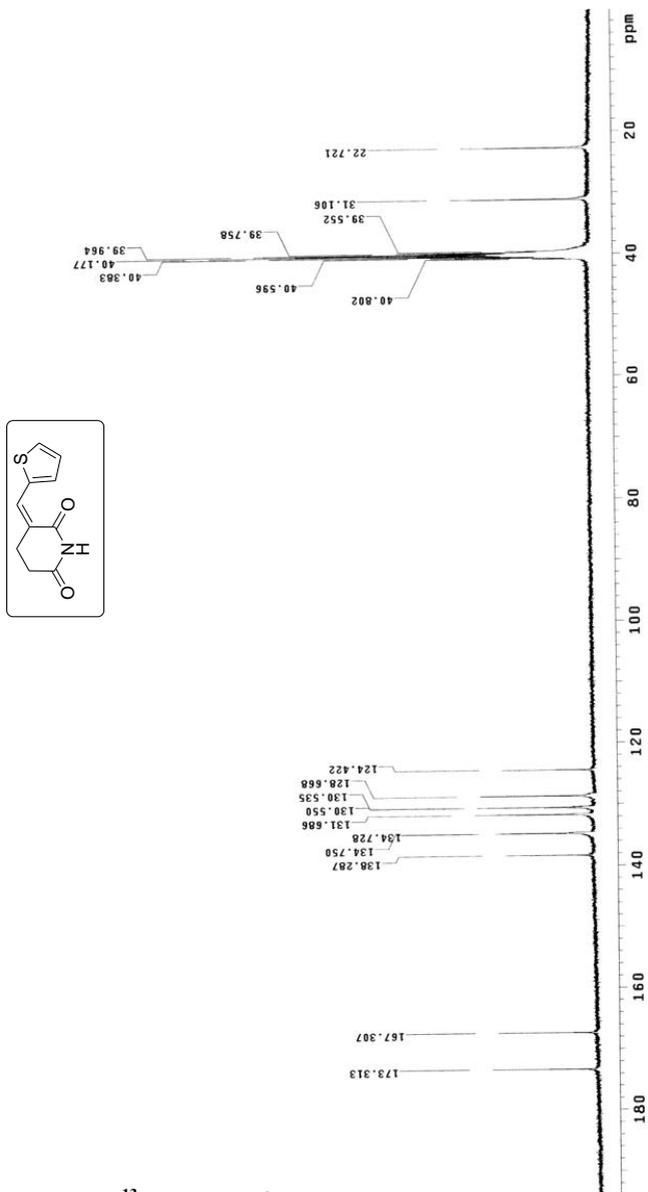
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3-(2-Pirrolilmetileno)-piperidina-2,6-diona (124)



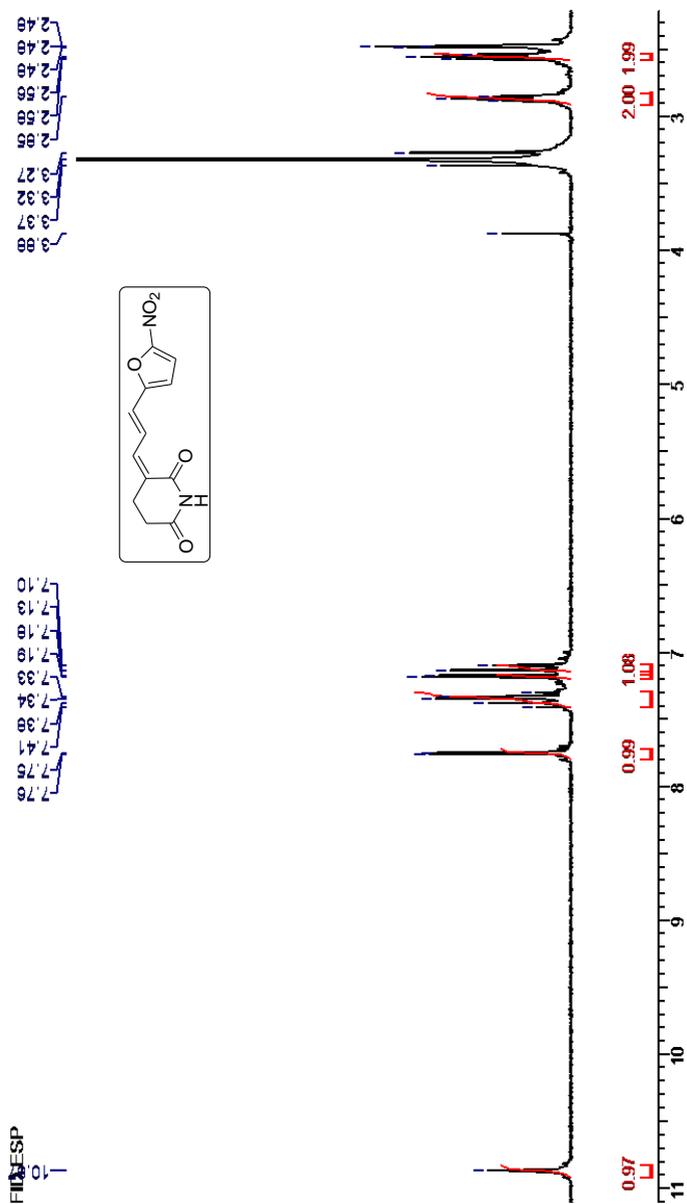
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(2-Pirrolilmetileno)-piperidina-2,6-diona (124)



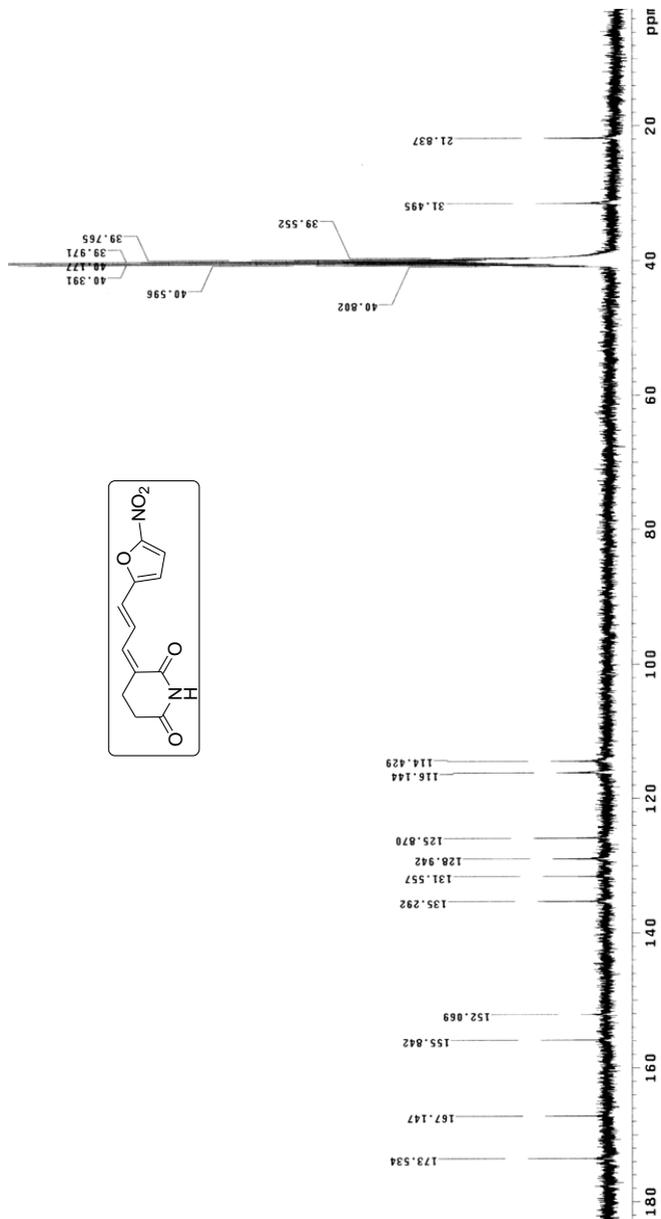
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3-(2-Tiofenilmetileno)-piperidina-2,6-diona (125)



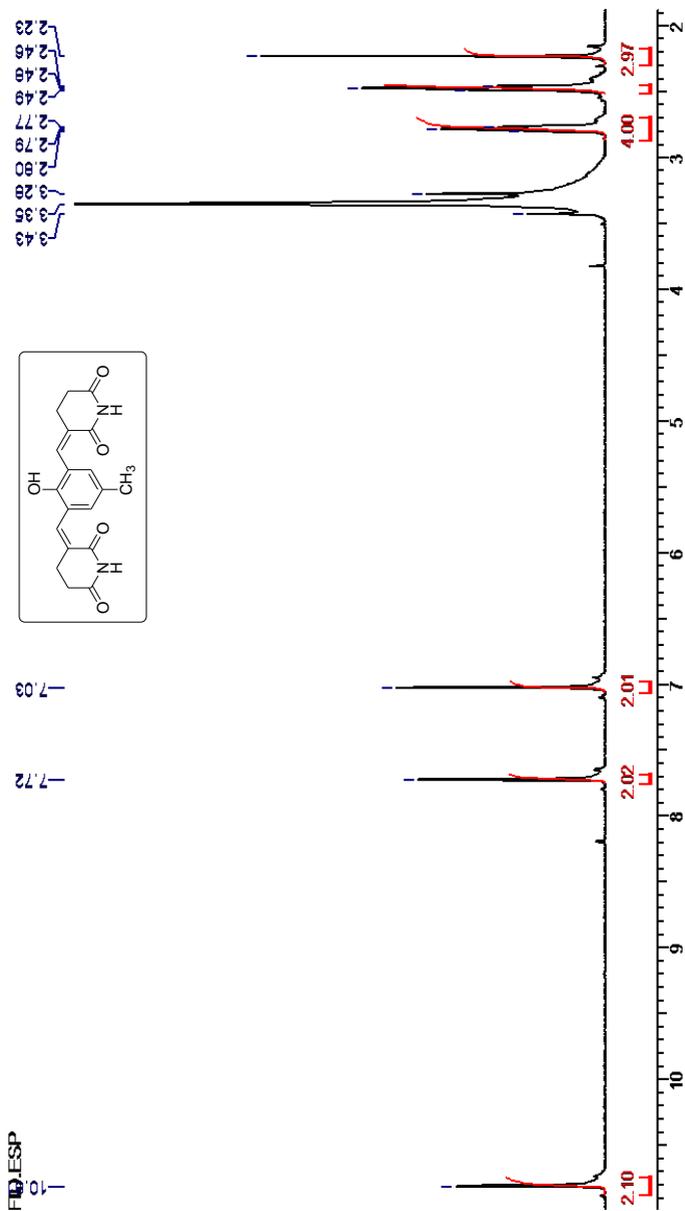
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(2-Tiofenilmetileno)-piperidina-2,6-diona (125)



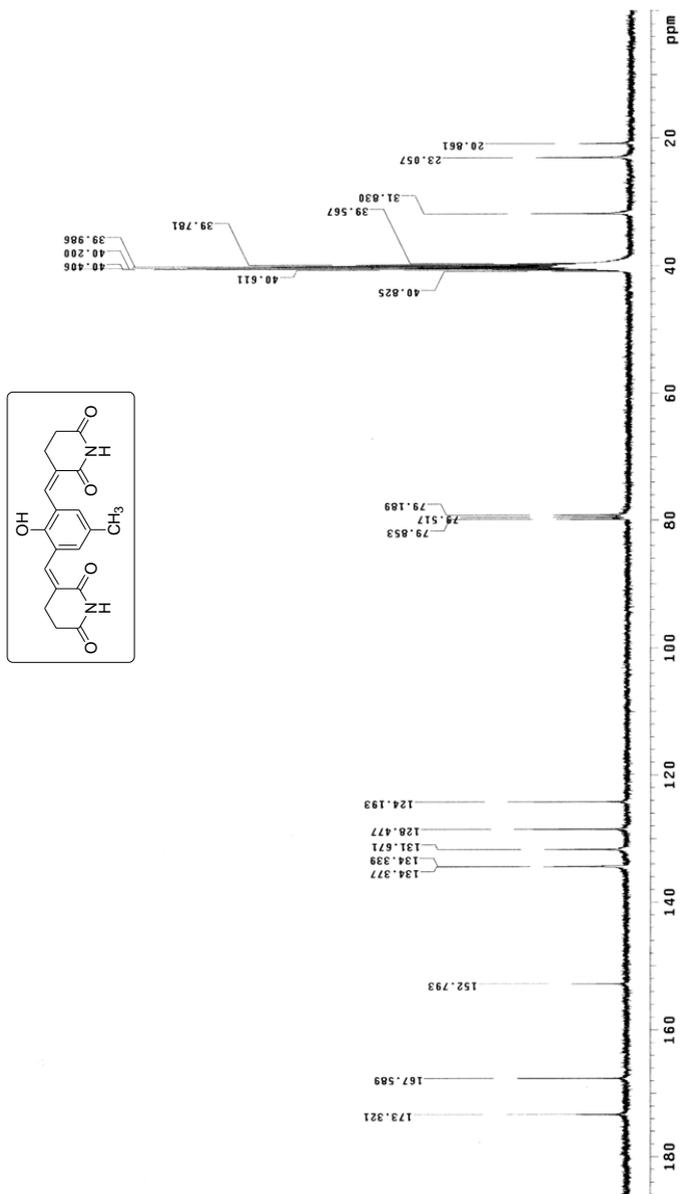
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(3-furil-2-propenilideno)-piperidina-2,6-diona (126)



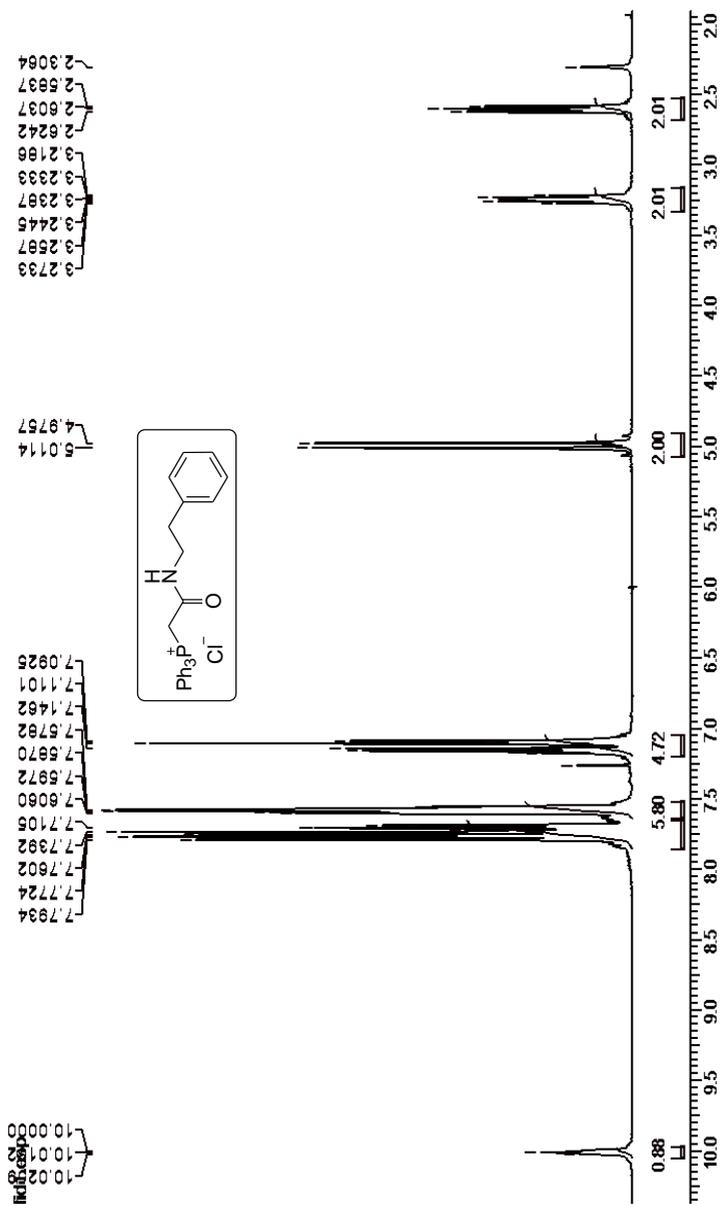
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-(3-furil-2-propenilideno)-piperidina-2,6-diona (126)



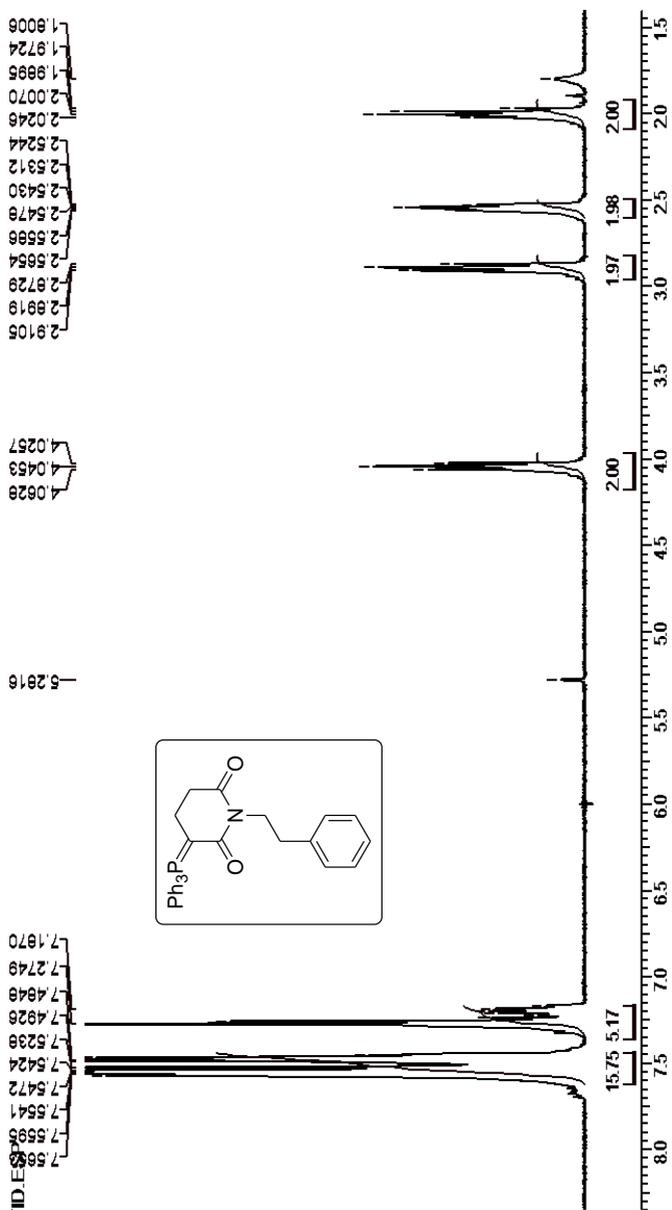
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ): 3-[3-(2,6-Dioxo-3-piperidinilidenometil)-2-hidroxi-5-metilbenzilideno]-piperidina-2,6-diona (127)

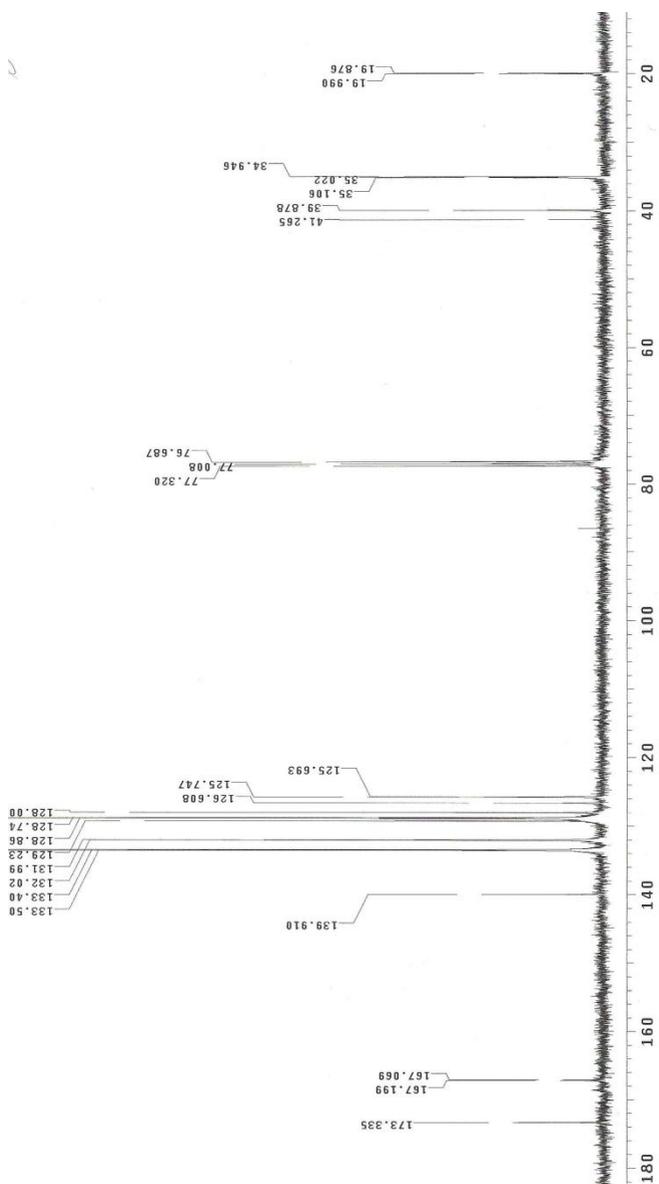


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$  +  $\text{DMSO-}d_6$ ): 3-[3-(2,6-Dioxo-3-piperidinilidenometil)-2-hidroxi-5-metilbenzilideno]-piperidina-2,6-diona (127)

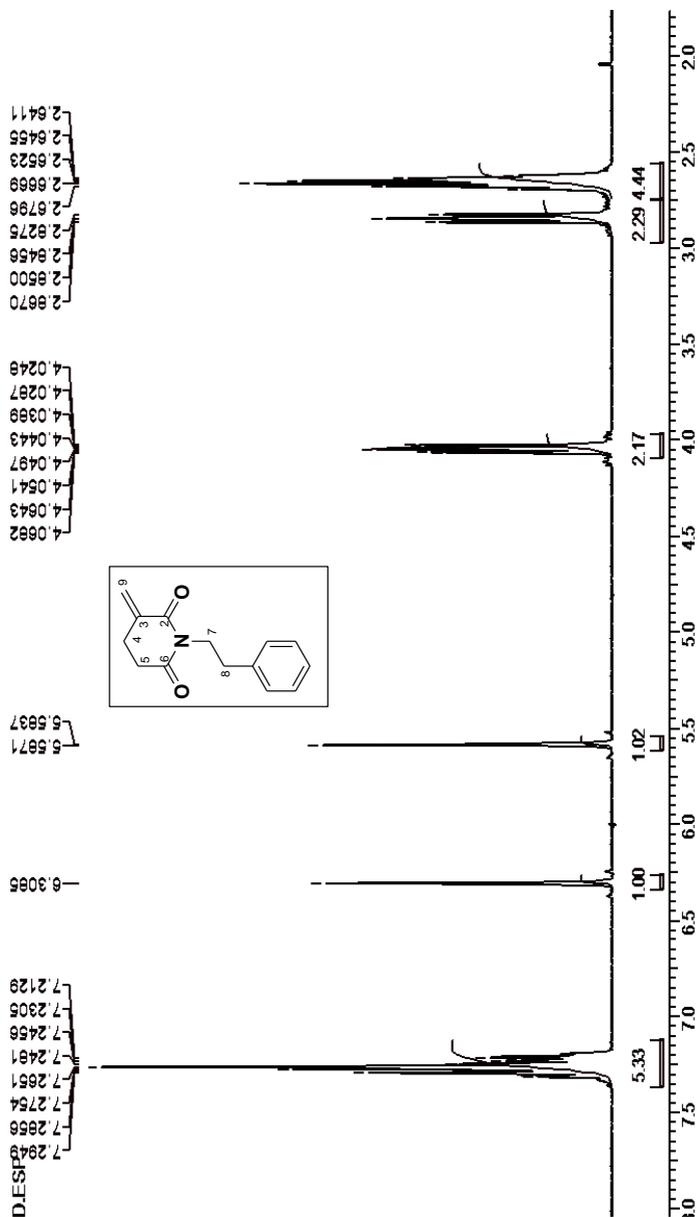


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): Cloreto de 2-trifenilfosfina-*N*-fenetilacetamida (130)

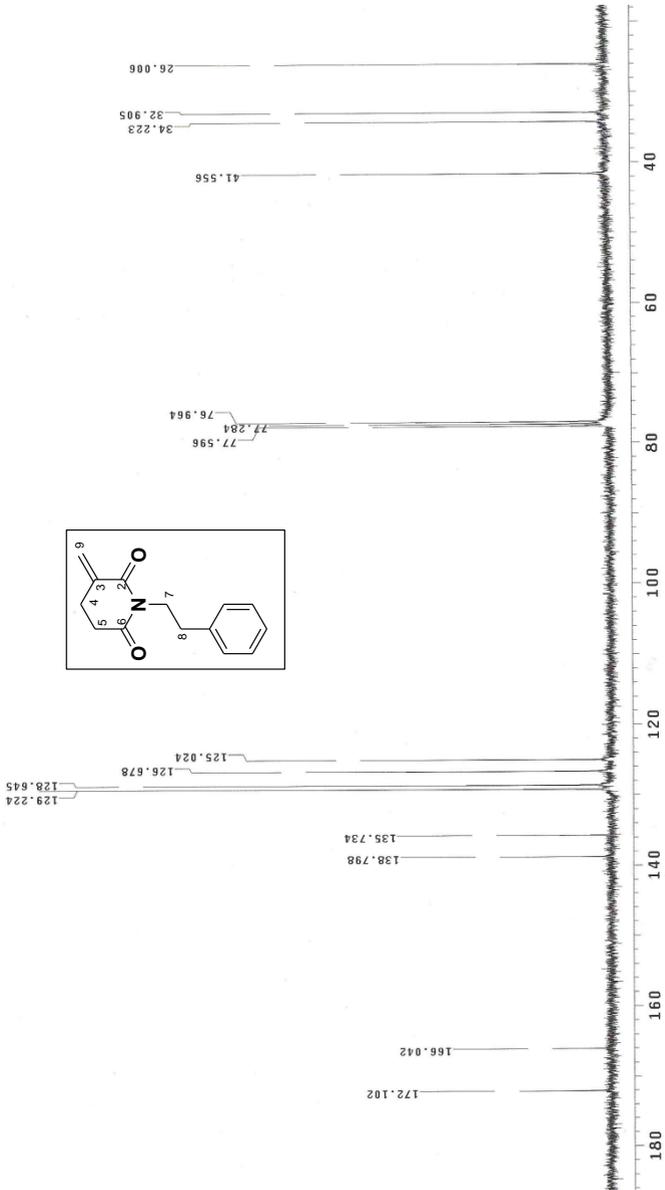
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>): *N*-fenetil-3-fosforanoglutarimida (131)



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>): *N*-fenil-3-fosforanoglutarimida (131)



Spectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): *N*-fenil-3-metilenogutarimida (132)



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): *N*-fenetil-3-metilenoglutarimida (132)