

PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DO ALCALÓIDE 3,3-DIISOPENTENIL-N-METIL-2,4-QUINOLDIONA

Bartholomeu A. Barros-Filho¹ (PG), Fátima M. Nunes¹ (PG), Maria da Conceição F. de Oliveira¹ (PQ*), Manoel Andrade Neto¹ (PQ), Jair Mafezoli² (PQ).

1-Curso de Pós-graduação em Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, Campus do Pici, Caixa Postal 6044, Fortaleza-CE, 60455-970, mcfo@ufc.br

2-Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza-CE

Palavras Chaves: *Esenbeckia almawillia*, Alcalóides quinolônicos

Introdução

A descoberta de moléculas com atividade biológica é um dos objetivos da química de produtos naturais. Dentre as várias classes de metabólitos secundários de origem vegetal, os alcalóides quinolônicos estão associados a uma ampla variedade de atividade biológica.¹⁻⁴ A investigação fitoquímica de *Esenbeckia almawillia* (Rutaceae) levou ao isolamento do alcalóide 3,3-diisopentenil-N-metil-2,4-quinoldiona (**1**) em alto rendimento a partir do caule e das raízes desta espécie. Novos derivados deste alcalóide, obtidos por transformação química, foram descritos na literatura.⁵ Dando continuidade ao estudo de transformação estrutural deste alcalóide, o presente trabalho descreve a preparação de oito novos derivados de **1** e a investigação da atividade antimicobacteriana deste produto natural e dos derivados **4**, **5**, **7** e **8**.

Resultados e Discussão

O alcalóide **1** foi submetido a reação de ozonólise⁶ para fornecer o derivado **2**. Redução da carbonila cetônica do alcaloide **1** com NaBH₄, forneceu o alcaloide **3**,⁵ o qual foi submetido a reações de O-metilação,⁷ O-alilação,⁸ O-butilação,⁸ O-hexilação⁸ e O-benzilação⁹ gerando os derivados **4-8**, respectivamente. O derivado **5** foi submetido a hidrogenação catalítica⁵ para formar **9**. Os derivados **2** e **4-9** são inéditos na literatura. A determinação estrutural das substâncias isoladas foi realizada por métodos espectrométricos (RMN ¹H e ¹³C uni- e bidimensionais, IV, EM).

A atividade antimicobacteriana de **1** e dos derivados **4**, **5**, **7** e **8** foi avaliada contra o *Mycobacterium tuberculosis* no Departamento de Bioquímica e Imunologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Todas as substâncias testadas não apresentam atividade antimicobacteriana satisfatória (IC₅₀ 125 µMOLL⁻¹).

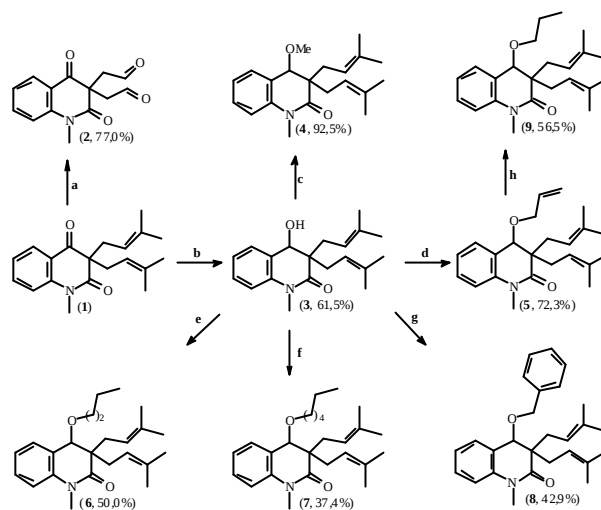


Figura 1 - Reações de derivação de **1**: a) **1**, O₃, 20min., 2. KI, AcOH, NaHSO₃; b) NaBH₄, EtOH, 0°C, 4,5h; c) MeI, KOH, DMSO, 40 min.; d) alil-Br, KOH, benzeno, refluxo, 5,5 h; e) butil-Br, KOH, benzeno, refluxo, 5,5 h; f) hexil-Br, KOH, benzeno, refluxo, 5,5 h; g) NaH, ¹Bu₄N⁺Cl⁻, BnCl, 3 h, t.a.; h) H₂, Rh/Al₂O₃, AcOEt, 3,5 atm, 24 h.

Conclusões

As reações de modificação estrutural de **1** possibilitaram a obtenção de oito derivados. Com exceção de **3**, todos os derivados obtidos são inéditos na literatura. A atividade antimicobacteriana de **1**, **4**, **5**, **7** e **8** foi testada, apresentando IC₅₀ 125 µMOLL⁻¹.

Agradecimentos

CNPq/Pronex, CAPES e FUNCAP/Pronex pelo auxílio financeiro. Departamento de Bioquímica e Imunologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP pelos ensaios biológicos.

¹Ratnayake, S.; Fang, X. P.; Anderson, J. E.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 1462.

²Oliva, A.; Meepagala, K. M.; Wedge, D. E.; Harries, D.; Hale, A. L.; Aliotta, G.; Duke, S. O. *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, 51, 890.

³McCormick, J. L.; McKee, T. C.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 469.

⁴Adams, M.; Wube, A. A.; Bucar, F.; Bauer, R.; Kunert, O.; Haslinger, E. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2005**, 26, 261.

⁵Nunes, F. M.; Barros-Filho, B. A.; de Oliveira, M. C. F.; Mafezoli, J.; Andrade-Neto, M.; de Mattos, M. C.; Silveira, E. R.; Pirani, J. R. *Magnetic Resonance in Chemistry*, **2005**, 43, 180.

⁶Wayland, E. N.; John, H. S. J. *Org. Chem.*, **1966**, 345.

⁷Robert, A. W. J.; Malcolm, E. R. *Tetrahedron*, **1979**, 2169.

⁸Gigg, R.; Warren, C. D. J. *Chem. Soc. Organic*, **1969**, 2367.

⁹Willner, I.; Rabinovitz, M. *Tetrahedron Letters*, **1976**, 3335.