

# Iodociclicização de $\beta$ -Enaminoésteres: Aplicação na Síntese de Benzamidas Bioativas no Sistema Nervoso Central.

Eliseu O. De Oliveira<sup>1,2</sup> (PQ)\*, Carlos A. Brandt<sup>3</sup> (PQ), Maria A. B. Da Silveira<sup>1</sup> (PQ), Richard A. Glennon<sup>2</sup> (PQ).

1- Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco-13S, São Paulo-SP, 05508-900.

2- Dept. Medicinal Chemistry – School of Pharmacy - VCU, P.O. Box 980540 – Richmond-VA, 23298, USA.

3- Instituto Butantan, Av. Vital Brasil 1500, São Paulo-SP, 05503-900.

\*eodeoliveira@vcu.edu

Palavras Chave: Iodociclicização,  $\beta$ -enaminoésteres, benzamidas.

## Introdução

Benzamidas representam importante classe de compostos ativos no sistema nervoso central (i.e.: antieméticos, antipsicóticos, estimulantes da motilidade gástrica)<sup>1</sup>. Em especial, destacam-se as benzamidas metileno-pirrolidínicas, análogos de conformação restrita da metoclopramida (i.e.: sulpirida, amisulpirida, nemonaprida)<sup>2</sup>. A fim de se expandir estudos de REA (relações entre a estrutura e a atividade biológica) destes compostos junto aos receptores D<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>, iniciamos a exploração de nova série de derivados funcionalizados N-,2- e 3-pirrolidino-substituídos. Para tal fizemos uso da metodologia de síntese, por nós desenvolvida, de iodociclicização de  $\beta$ -enaminoésteres<sup>3</sup>.

## Resultados e Discussão

As benzamidas (1) e (2) exemplificam a série de compostos sintetizados, obtidas pela condensação dos respectivos derivados amínicos (3) e (4) com os ácidos benzóicos pertinentes em meio de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e EDCI (Figura I).

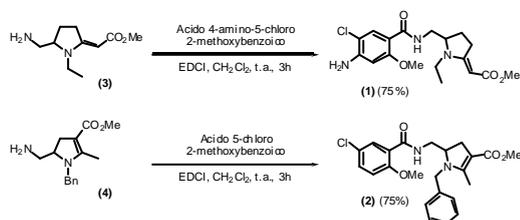


Figura I. Síntese das benzamidas metileno-pirrolidínicas.

A etapa chave na síntese dos derivados foi a obtenção do anel pirrolidínico (5) via iodociclicização dos  $\beta$ -enaminoésteres correspondentes (Figura II). A alta seletividade do iodo nas ciclicações sugere a formação de complexo- $\pi$  entre este e a olefina presente na molécula. O anel se forma via ataque nucleofílico intramolecular do átomo de nitrogênio à este complexo- $\pi$ <sup>4</sup>.

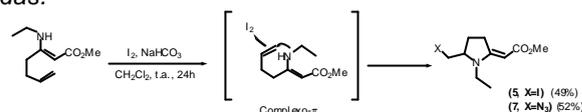


Figura II. Iodociclicização dos  $\beta$ -enaminoésteres.

Finalmente, os iodo-compostos (5) e (6) foram convertidos nos respectivos azido-compostos (7) e (8) via tratamento com NaN<sub>3</sub> em DMF e presença de (Et)<sub>4</sub>NBr. Estes foram reduzidos cataliticamente com H<sub>2</sub>(g)/Lindlar<sup>®</sup> em EtOH aos amino-compostos (3) e (4) (Figura III).

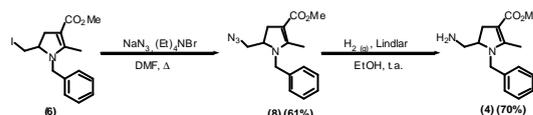


Figura III. Interconversão funcional dos iodo-compostos às amino-metileno-pirrolidinas.

(1) – P.f. 159-160 °C; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,18 (t, J = 6,96, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,80-1,86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,06-2,19 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 3,03-3,39 (m, 5H, CH, CH<sub>2</sub>); 3,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,80-3,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,52 (br s, 2H, ArNH<sub>2</sub>); 4,61 (s, 1H, CH); 6,28 (s, 1H, ArH); 7,74 (br s, 1H, CONH); 8,07 (s, 1H, ArH); Anal. Elem. Calc. para (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C=56,40 (56,62), H=6,22 (6,33), N=10,71 (11,00).

## Conclusões

Embora não estereoseletivo, o método de iodociclicização de  $\beta$ -enaminoésteres possibilitou a síntese das benzamidas metileno-pirrolidínicas de interesse de maneira direta e eficaz. Os compostos-chave (i.e. iodo-metileno-pirrolidínicos) foram obtidos em alto grau de funcionalização e em bons rendimentos através de três etapas de síntese (i.e.: alquilação do  $\beta$ -cetoéster, preparação do enaminoéster e iodociclicização).

## Agradecimentos

A CAPES-Programa PDEE-BEX0866/00-8, e ao Prof. Richard A. Glennon<sup>2</sup>, pelo suporte financeiro.

<sup>1</sup> Norman, M. H.; Kelley, J. L.; Hollingsworth, E. B. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3417-3423 e referencias contidas.

<sup>2</sup> Thomas, C.; Hubner, H.; Gmeimer, P. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 841-846.

<sup>3</sup> Ferraz, H. M. C.; De Oliveira, E. O.; Payret-Arrua, M. E.; Brandt, C. A.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7357-7359.

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

<sup>4</sup> Charberlin, A.R.; Mulholland, R.L.Jr.; Kahn, S.D.; Hehre, W.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 672-677.