Síntese de Análogos de Alcalóides Através da Reação de Cicloadição Formal Aza-[3+2] de Enaminonas Cíclicas com Difenilciclopropenona

Silvio Cunha* (PQ), Fabiano Damasceno (PG) e Jailton Ferrari (PG)

Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Campus de Ondina, Salvador - BA, 40170-290, Brasil
e-mail: silviodc@ufba.br

Palavras Chave: *enaminonas, pirrolizidinas, indolizidinas*

Introdução

A fascinante química de enaminonas têm atraído a atenção de vários pesquisadores devido as suas propriedades ambifílicas e ambidentadas e ao seu potencial na síntese de compostos heterociclicos.[1,2] Além disto, são facilmente preparadas em bons rendimentos.[3]

A síntese de núcleos pirrolizidinicos[4] e indolizidinicos[5] é, também, um tema de interesse contínuo porque estão presentes em diversos alcalóides e seus análogos bioativos. Devido a estas características foram desenvolvidas várias metodologias sintéticas para se ter acesso aos núcleos supracitados. Adicionalmente, a síntese de heterociclos de nitrogênio possuindo dois grupos arilas em posições adjacentes, inclusive pirrolizidinas e indolizidinas, tem também despertado o interesse dos pesquisadores, por causa da potencial atividade biológica destes compostos.[6]

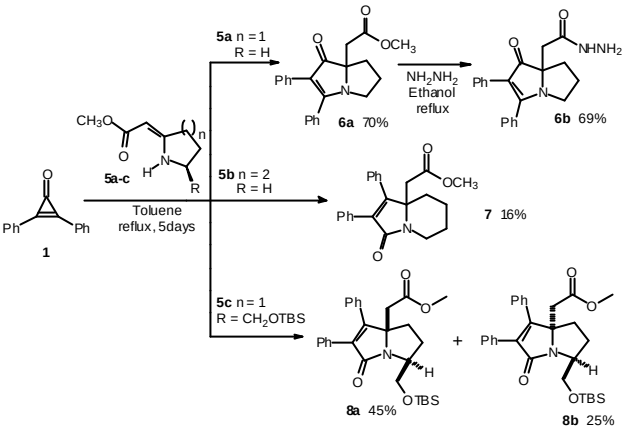
Neste trabalho, descrevemos os nossos resultados relativos à reação de enaminonas cíclicas com difenilciclopropenona **1**, objetivando a síntese de novos derivados polifuncionalizados de pirrolizidinas e indolizidinas.

Resultados e Discussão

As reações de **1** com **5a** e com **5b-c**, preparadas de acordo com a literatura,[7] ocorreram em tolueno sob refluxo durante 5 e 3 dias, respectivamente, Esquema 1. A formação dos heterocíclicos bicíclicos corresponde a uma cicloadição Formal Aza-[3+2], onde a ciclopropropenona e a enaminona representam as unidades de *3C* e *NC*, respectivamente.

A regioquímica da aza-anelação foi determinada através da analise dos espectros de HMBC, e depende do tamanho do anel da enaminona (**5a** *versus* **5b**) e do congestionamento estérico em torno do seu nitrogênio (**5a** *versus* **5c**). Assim, na reação de **1** com **5b-c** houve a formação das lactamas **7** e **8a-b**, enquanto que a reação de **1** com **5a** foi obtida a amida vinílica **6**.

A formação de **6** pode ser racionalizada através do ataque do nitrogênio de **5a** ao carbono vinílico de **1**, seguido de abertura do anel de **1** e uma reação de Michael intramolecular. Na obtenção de **7** e **8a-b** o ataque se deu na carbonila de **1**, seguido das mesmas etapas mencionadas.



Esquema 1

Para avaliar a atividade antimicrobiana de alguns derivados, **6a** foi convertido no derivado **6b**, Esquema 1, e a concentração inibitória mínima (MIC) determinada frente a vários fungos e bactérias. **6a** apresentou atividade antibacteriana (MIC, 12,5µg/mL) contra *S. Mutans* ATCC 24175.

Conclusões

Nosso grupo desenvolveu uma metodologia versátil na obtenção de compostos análogos de alcalóides, com núcleos pirrolizidinicos e indolizidinicos, em uma etapa, via reação de cicloadição Formal Aza-[3+2] e com bons rendimentos.

Agradecimentos

Os autores agradecem as Agências Brasileiras pela bolsa concedida a S.C (CNPq), F.D (CNPq) e J.F (CAPES) e pelo suporte financeiro do CNPq e da FAPESB.

[1] Lue, P.; Greenhill, J.V. *Advances in Heterocyclic Chemistry;* Katritzky, A.R., ed.; Academic Pres: New York, **1997**, 67, 207-343.
[2] Negri, G.; Kascheres, C.; Kascheres, A.J. *Heterocyclic Chem.* **2004**, 41, 461.
[3] Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; *Quim. Nova;* **2004**, *27*, 89.
[4] Maison, W.; Prenzel, A. H. G. P.; *Synthesis* **2005**, 1031.
[5] Pyne, S. G.; Davis, A. S.; Gates, N. J.; Hartley, J. P.; Lindsay, K. B.; Machan, T.; Tang, M.; *Synlett* **2004**, 2670
[6] Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron;* **2006**, 62, 7113.

[7] Célérier, J.-P.; Deloisy, E.; Lhommet, G.; Maitte, P. *J. Org. Chem*. **1979**, 44, 3089.