

Nova Rota de Síntese de α -Bromo Enaminonas Cíclicas

Caio C. Oliveira (IC) e Silvio Cunha* (PQ)

Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Campus de Ondina, Salvador - BA, 40170-290, Brasil
e-mail: cco86@hotmail.com

Palavras Chave: enaminonas, butenolídeos, amidas do ácido tetrônico

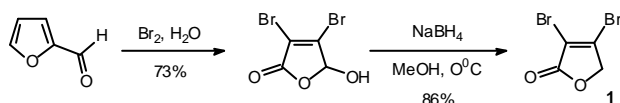
Introdução

Enaminonas têm sido alvo de estudos na formação de intermediários avançados para síntese de compostos bioativos.¹ As enaminonas α -halogenadas são obtidas, na maioria das vezes, pela adição do halogênio à dupla ligação e posterior eliminação de HX (X= Cl, Br, I), com auxílio de aminas terciárias.² A presença de substituintes halogenados são essenciais para síntese de substâncias benzodiazepínicas.³

Apresentamos aqui uma nova rota de síntese de enaminonas cíclicas α -bromadas, obtidas em uma única etapa e em bons rendimentos, empregando como material de partida o 3,4-dibromo-2(5H)-furanona.

Resultados e Discussão

Devido ao seu fácil acesso, o butenolídeo 3,4-dibromo-2(5H)-furanona **1** foi selecionado como material de partida, explorando-se o fato de ser um aceptor de Michael, e foi preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura, Esquema 1.⁴ Para a síntese das enaminonas α -bromadas, avaliou-se as reações de **1** frente a várias aminas nucleofílicas. Assim, as aminas aromáticas **2** foram investigadas e, após experimentação, metanol se mostrou como melhor solvente, Esquema 2, e foram obtidas as enaminonas cíclicas **3**, que são amidas do ácido tetrônico.

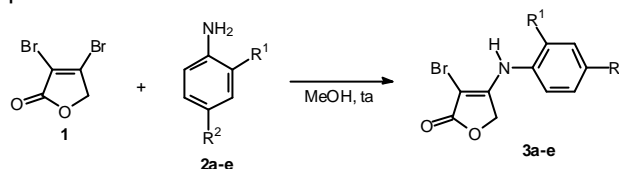


Esquema 1

A natureza do substituinte da amina aromática **2** afeta mais significativamente no tempo da reação que nos rendimentos, Tabela 1, sendo que aminas aromáticas com grupos doadores de elétrons diminuem o tempo da reação comparando-se à reação do butenolídeo e a anilina. Reações com aminas alifáticas primárias e com derivados de aminopiridinas também foram estudadas. No entanto, formaram misturas complexas. Com morfolina obteve-se a enaminona correspondente em 49% de rendimento.

Adicionalmente aos aspectos sintéticos, investigou-se a bioatividade das α -bromo enaminonas cíclicas.

Dessa forma, a concentração mínima inibitória (MIC) das enaminonas foi determinada para as bactérias *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 6538, *M. luteus* ATCC 10240, *S. mutans* ATCC 25175, *P. aeruginosa*, e os fungos *A. niger* ATCC 16404 e *Candida albicans*. Os resultados dos bioensaios demonstraram que estas substâncias apresentam baixa atividade antimicrobiana (MIC >100µg/mL), sendo que apenas **3a** e **3d** apresentaram MIC de 50µg/mL e 25µg/mL para *S. mutans*.



Esquema 2

Tabela 1. Rendimento das Enaminonas

Produto	R ¹	R ²	Tempo (h)	Rend. (%)
3a	H	H	10	89
3b	H	CH ₃	10	86
3c	H	OCH ₃	5	80
3d	NH ₂	H	10	75
3e	H	Cl	73	87

Conclusões

A rota sintética desenvolvida é bastante promissora, pois tanto os reagentes quanto o tratamento da reação são pouco dispendiosos. No momento, estão sendo realizados estudos de modificação estrutural nestas enaminonas para aumentar sua ação antimicrobiana. Novas metodologias para adição de aminas alifáticas estão em estudo a fim de criar uma biblioteca de compostos com atividade biológica significativa.

Agradecimentos

Os autores agradecem as Agências Brasileiras pela bolsa concedida a S.C (CNPq), C.C.O. (PIBIC-CNPq) e pelo suporte financeiro do CNPq e da FAPESB.

¹ Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; *Quim. Nova*; **2004**, 27, 89.

² Kim, J. M.; Na, J. E.; Kim, J. M.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6317.

³ Kordik, C. P.; Reitz, A. B. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5644.

⁴ Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron*; **2006**, 62, 7113.