

## Nova rota sintética da 1-(2-feniletil)-3,3-dimetilaminopiperidina-2,6-diona (Filantimida)

Luciano Luiz Silva\* (PG), Antônio Carlos Joussef (PQ).

Depto. de Química, Universidade Federal de Santa Catarina – 88040-900 Florianópolis–SC

\* lucianols@qmc.ufsc.br

Palavras Chave: Síntese, Filantimida, *Phyllanthus sellowianus*

### Introdução

Nos últimos anos o interesse no desenvolvimento de compostos com atividades farmacológicas e biológicas de origem sintética vem crescendo, e na sua grande maioria utiliza compostos de origem natural como modelo. Dentre eles, podemos destacar as glutarimidas, substâncias imídicas, que apresentam um amplo espectro de atividades farmacológicas e biológicas, tais como: antitumoral, sedativas, antimitóticas, hipnóticas, anticonvulsivantes, analgésicas, bactericidas e antifúngicas.<sup>1,2</sup>

Calixto *at al*<sup>3</sup> estudando a ação farmacológica da fração alcaloidal do *Phyllanthus sellowianus*, (quebra-pedra), constatou sua atividade antiespasmódica. Mais tarde, Tempesta *at al*<sup>4</sup> caracterizaram um alcalóide racêmico derivado da glutarimida denominada Filantimida, como maior componente desta fração, que parece ser a responsável pela atividade antiespasmódica.

O objetivo deste trabalho é desenvolver uma metodologia sintética para a 1-(2-feniletil)-3,3-dimetilaminopiperidina-2,6-diona, (Filantimida) opticamente ativa e comparar suas propriedades biológicas com as da Filantimida Natural.

A maioria das metodologias encontrada na literatura para a elaboração de compostos contendo o anel glutarimídico envolve uma série de etapas mais elaboradas com inicial proteção do grupo amino do ácido L-glutâmico (1).<sup>5</sup> Como o objetivo do nosso trabalho era desenvolver uma metodologia mais simples e sem a necessidade de proteção do grupo amino, conforme demonstrado no **Esquema 1**, iniciamos esse trabalho com a preparação do N,N-dimetil-L-Glutâmico (2), com posterior esterificação regioseletiva do diácidos carboxílicos, formando o  $\gamma$ -metil éster (3) desejado. Em seguida o éster (3) foi convertido, via aminólise, na monoamida (4) que, por sua vez, foi submetido a reação de ciclização levando a formação do produto natural. Os dados espectroscópicos foram condizentes com os do produto natural, porém sua análise em CG utilizando uma coluna quiral, indicou um excesso enantiomérico de 40%. Foi constatado que o processo de racemização parcial ocorre na etapa de aminólise.

### Conclusões

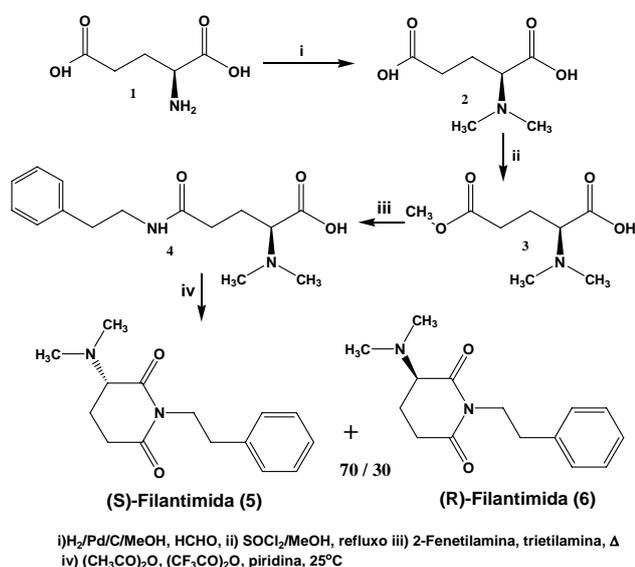
Neste trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia sintética para a Filantimida, um produto natural encontrado no quebra-pedra. Os dados de IV, RMN <sup>1</sup>H, COSY, RMN <sup>13</sup>C, CHN e CG, estão de acordo com as estruturas propostas, os rendimentos foram considerados satisfatórios, com rendimento total acima de 30%.

Os testes de atividade antitumoral ainda estão em andamento.

### Agradecimentos

UFSC, CNPq, CAPES

### Resultados e Discussão



### Esquema 1

<sup>1</sup>Matsuda, F.; Kawasaki, M.; Terashima, S.; Tetrahedron Lett; **1985**, 26, 4639–4642.

<sup>2</sup>Hargreaves, M. K.; Pritchard, J.G.; Chem Rev., **1970**, 70, 479.

<sup>3</sup>Calixto, J. B.; Yunes, R.; Neto, A. S.; Valle, R. R.; Rea, G. A.; Braz. J. Méd. Biol. Res. **1984**, 17, 313-321.

<sup>4</sup>Tempesta, M. S.; Corley, D. G.; Buetter, J. A.; Metral, C. J.; Calixto, J. B.; Phyllanthimide, a new alkaloid from *Phyllanthus sellowianus*. Journal of Natural Products, **1988**, 51: 3, 617-618.

<sup>5</sup>Silva, L. L.; Joussef, A. C.; Resumo - 29ª RASBQ, **2006**, Águas de Lindóia – São Paulo.