

Reações de ativação C-H na preparação de alcalóides pirido[4,3-B]carbazólicos: Síntese total da Elipticina.

Bruno K. Serikava*, Joaquim A. M. Castro, Fabrício F. Naciuk, Paulo C. M. L. Miranda.

Resumo

Foi desenvolvido uma rota sintética para síntese total da elipticina através de uma reação de ciclização intermolecular envolvendo ativação C-H catalisada por paládio. O método envolve a formação de uma isoquinolina a partir de 2,5-dimetoxibenzaldeído seguido de uma reação de adição nucleofílica enantiosseletiva de uma anilina.

Palavras-chave:

Acoplamento C-H cruzado, Compostos heterocíclicos, Reação de Pomeranz-Fritsch.

Introdução

Algumas substâncias são capazes de interagir fisicamente com o DNA, distorcendo sua estrutura e função, eventualmente inibindo sua síntese. Algumas substâncias com efeitos antitumorais conhecidas por interagir com o DNA interatuam através de um mecanismo de intercalação.^[1]

Uma das moléculas capazes de interagir com o DNA por este mecanismo é a elipticina (1) (figura 1). A intercalação destes compostos pode ser sucedida pela clivagem do DNA,^[2] sendo portanto útil para o tratamento de cânceres, doenças onde há uma anomalia na multiplicação de células.

O objetivo deste projeto é a síntese total e estudo da rota sintética da elipticina através da ativação C-H catalisada por paládio de uma isoquinolina empregando materiais de partida e reagentes relativamente acessíveis.

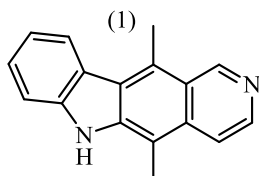


Figura 1. Estrutura do alcaloide elipticina.

Resultados e Discussão

A síntese proposta parte do 2,5-dimetoxibenzaldeído e, através da reação de Pomeranz-Fritsch via modificação de Bobbit e Jackson, forma a 5,8-dimetoxisoquinolina, reação cujas condições já foram otimizadas pelo grupo.^[3]

O foco dos estudos deste projeto é a adição regioseletiva de uma anilina na posição 6 da isoquinolina (2), uma vez que as reações posteriores para formação da elipticina (ativação C-H na posição 7, ciclização intermolecular e redução dos grupos metoxi ou oxo) já foram estudada anteriormente pelo grupo.^[4]

Um dos métodos testados foi a adição regioseletiva de um halogênio (ou pseudo-halogênio) seguida de uma adição nucleofílica da anilina em *ipso* ao halogênio como no composto 3. Ainda que tenha sido possível a adição regioseletiva do halogênio, foi observada a adição *cine* da anilina quando o halogênio utilizado foi o bromo, indicando que o efeito estéreo do bromo sobressai quando comparado à ativação da posição. Quando utilizado um grupo azida (um pseudo-halogênio pouco

volumoso), observou-se uma mistura de isômeros, resultado insatisfatório dado o objetivo do projeto.

O outro método testado foi a oxidação do nitrogênio piridínico ao seu N-óxido (4), invertendo a disponibilidade eletrônica do sistema e favorecendo o ataque nucleofílico de aminas na posição desejada. Esta rota tem apresentado uma boa regioseletividade (>95:5) e está atualmente sob estudo.

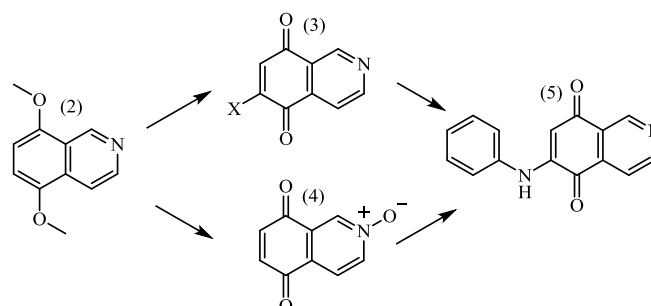


Figura 2. Rotas para síntese da molécula precursora da elipticina.

Conclusões

Através dos estudos realizados, foi possível o avanço no estudo da síntese total da elipticina, obtendo-se produtos derivados da isoquinolina aminados na posição 6 com alta regioseletividade.

Agradecimentos

Ao CNPq, pela bolsa concedida.

¹ Nelson, E. M.; Tewey, K. M. e Liu, L. F. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1984, 81, 1361.

² Waring, M. J. Annu. rev. biochem. 1981, 50, 159-192.

³ Naciuk, F. F. 5,8-Dimetoxisoquinolina como intermediário sintético versátil: Síntese total das Caulibugulonas A, B, C e D e da Isoelipticina. 2014. 254f. Tese (Doutorado em Ciências na área de Química Orgânica) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. Campinas.

⁴ Naciuk, F. F.; Castro, J. A. M.; Serikava, B. K.; Miranda, P. C. M. L. Straightforward Synthesis of Isoelipticine by Palladium-Catalysed Coupling Reactions. Chemistry Select, 3, p. 436-439, 2018.