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, Paulo C. M. L. Miranda.

Resumo

Foi desenvolvido uma rota para síntese total da elipticina através de uma reação de ciclização intramolecular envolvendo ativação C-H catalisada por paládio. O método envolve a formação de uma isoquinolinodiona a partir de 2,5-dimetoxibenzaldeído seguido de uma reação de adição nucleofílica regioseletiva da 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 replicação.

Uma destas substâncias é o alcaloide pirido[4,3-b]carbazólico elipticina (1), conhecida por interagir com o DNA através de um mecanismo conhecido como intercalação.^[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 da elipticina através da ativação C-H catalisada por paládio de uma isoquinolinodiona empregando materiais de partida e reagentes relativamente acessíveis.

Figura 1. Estrutura do alcaloide elipticina (1).

Resultados e Discussão

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

Em trabalhos anteriores publicados pelo grupo, foi possível a síntese da isoelipticina através da adição nucleofílica de anilinas na posição 7 de 5,8-isoquinolinodionas, dada a regioseletividade da reação em função do padrão de substituição do intermediário sintético empregado.^[4]

O foco dos estudos deste projeto é, portanto, a inversão da regioseletividade na adição da anilina: da posição 7 da isoquinolina para a sua posição 6. As reações posteriores para formação da elipticina (ativação C-H na posição 7, ciclização intramolecular e redução dos grupos metoxi ou oxo) seriam idênticas àsquelas utilizadas para formação da isoelipticina.^[4]

O método desenvolvido neste projeto envolve a oxidação do nitrogênio piridínico ao seu *N*-óxido (7) seguido da desmetilação dos grupos metóxi nas posições 5 e 8, invertendo a distribuição eletrônica do sistema e favorecendo o ataque nucleofílico de aminas na posição desejada. Obtiveram-se proporções de até 6:1 do produto *N*-fenilado (5) desejado em relação a seu isômero na reação de adição nucleofílica.

Figura 2. Estratégia sintética utilizada para obtenção da elipticina.

Conclusões

Através dos estudos realizados foi possível o avanço no estudo da síntese total da elipticina, obtendo-se isoquinolinodionas *N*-feniladas na posição 6 com alta regioseletividade.

Agradecimentos

Ao PIBIC/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-Catalyzed Coupling Reactions. Chemistry Select, **2018**, *3*, 436-439.