

## 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.<sup>[1]</sup>

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,<sup>[2]</sup> 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.

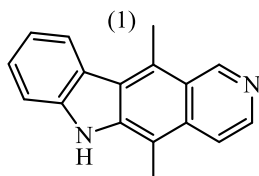


Figura 1. Estrutura do alcaloide elipticina.

### 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.<sup>[3]</sup>

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.<sup>[4]</sup>

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.

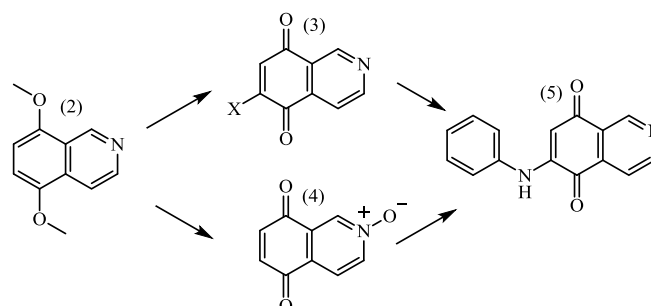


Figura 2. Rotas para síntese da molécula precursora da elipticina.

### 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.

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

<sup>2</sup> Waring, M. J. Annu. rev. biochem. 1981, 50, 159-192.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.