



Síntese formal da elipticina: Assistência anquimérica remota no controle da regioquímica da adição nucleofílica em quinonas.

Aluno:

Bruno Koiti Serikava - RA: 165267

Orientador:

Prof. Dr. Paulo Miranda

Colaboradores:

Joaquim Antônio Martins de Castro

Prof. Dr. Nelson Morgon

Resumo:

A elipticina é uma molécula policíclica aromática que possui propriedades antitumorais devido a sua capacidade de interação com o DNA através de um mecanismo chamado intercalação, que ocorre através do empilhamento “ π ” entre os pares de bases do DNA devido ao seu tamanho característico e propriedades químicas, podendo acarretar na clivagem do mesmo. Na natureza, a elipticina foi isolada pela primeira vez a partir da *Ochrosia elliptica*,^[1] e sua primeira síntese reportada foi em 1959, por Woodward.^[2]

Em trabalhos anteriores já publicados pelo grupo foi descrito a síntese total da isoelipticina utilizando um material de partida relativamente barato e comercialmente disponível, o 2,5-dimetoxibenzaldeído, para obter o intermediário 5,8-dimetoxisoquinolina através da reação de Pomeranz-Fristch. Este intermediário pode sofrer uma desmetilação das posições 5 e 8 através da reação com CAN (Nitrato de cério amoniacal/ HNO_3) ou TCCA/HCl, formando a 5,8-isoquinolinodiona, um intermediário passível de sofrer um



ataque nucleofílico regioseletivo de uma anilina (com uma razão de até 10:1 em relação ao seu regioisômero) na posição 7, formando a 7-fenilaminoisoquinolino-5,8-diona, composto que precede a formação da isoelipticina mediante ativação C-H e metilação das carbonilas nas posições 5 e 8 (figura 1).^[3,4,5]

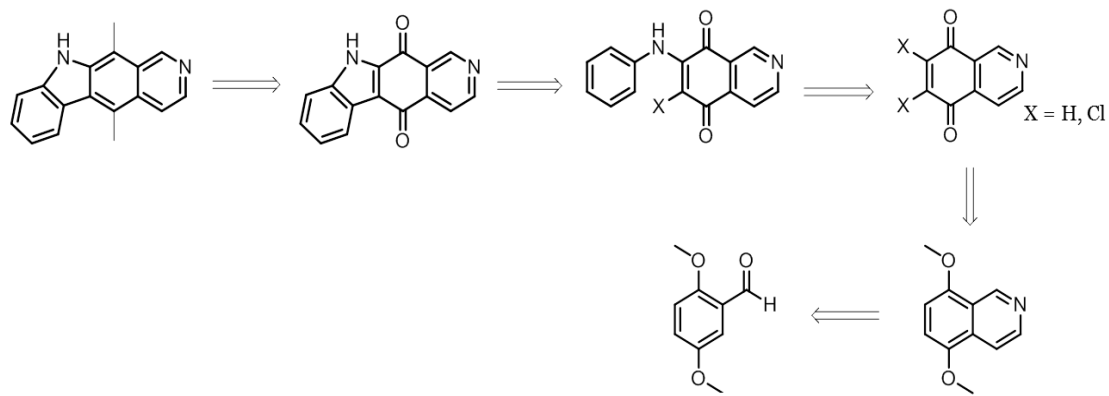


Figura 1: Rota sintética empregada para síntese da isoelipticina.^[3,4]

Para que seja realizada a síntese da elipticina utilizando esta abordagem é necessário que haja a inversão da regioseletividade do ataque nucleofílico da amina à isoquinolinodiona. Esta inversão foi alcançada após a oxidação do nitrogênio piridínico da isoquinolina (**6**) à função *N*-óxido.

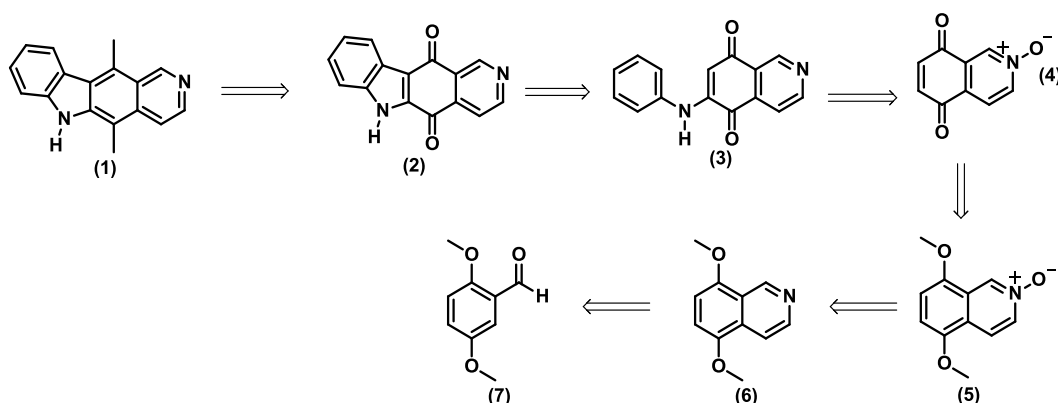


Figura 2: Estratégia sintética empregada para síntese da elipticina (**1**).



Dada a simetria entre as carbonilas adjacentes, têm-se que a regioseletividade da adição nucleofílica se deve à assistência anquimérica do nitrogênio piridínico, cuja deslocalização de cargas favorecerá as estruturas de ressonância que resultarão na adição da amina à posição 7.

Para inverter o regioquímica do ataque nucleofílico, supôs-se que a oxidação do nitrogênio piridínico reduziria a eletrofilicidade da carbonila da posição 5, desativando a posição 7 frente a um ataque nucleofílico e favorecendo o ataque nucleofílico na posição 6. Era esperado também que uma redução de eletrofilicidade na molécula aumentasse significativamente o tempo reacional. Foi observado, no entanto, um aumento inesperado na velocidade da reação.

Realizando cálculos teóricos DFT (Teoria Funcional de Densidade), porém, concluiu-se que o fator determinante para tal adição na isoquinolinodiona *N*-oxidada não foi a densidade de cargas. Não foram observadas diferenças significativas nas densidades eletrônicas dos carbonos 6 e 7, nem diferenças entre os orbitais de fronteiras das moléculas. O gráfico de coordenada de reação resultante dos cálculos mostra que a adição do nucleófilo não é a etapa lenta do processo e sim a etapa seguinte, de tautomerismo (TS1) (figura 3).

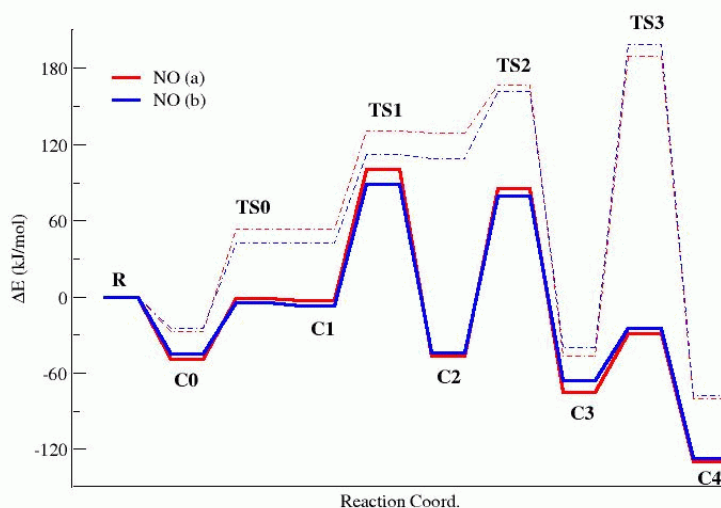


Figura 3: Coordenada de reação da adição nucleofílica da metilamina ao *N*-óxido da isoquinolino-5,8-diona mostrando o ataque na posição 6 (linha azul) e o ataque na posição 7 (linha vermelha). As linhas cheias são relacionadas aos processos assistidos por uma segunda molécula de amina.

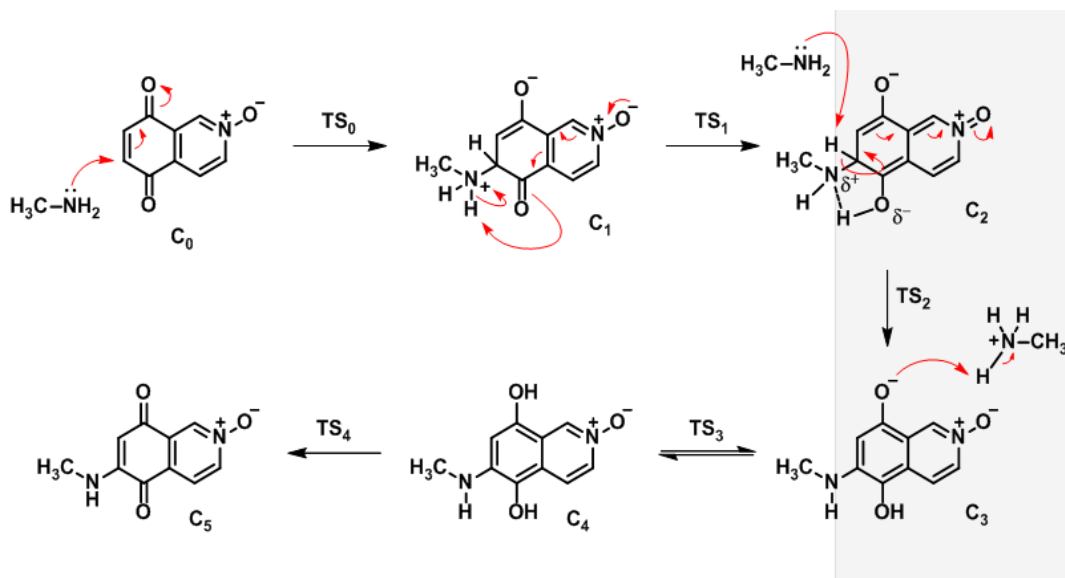


Figura 4: Mecanismo proposto de adição ao *N*-óxido da isoquinolino-5,8-diona (6) que favorece a adição da amina na posição 6, segundo o IRC calculado por DFT.

Dessa forma, a presença do *N*-óxido efetivamente diminui a energia de ativação e auxilia a desprotonação do tautômero formado (TS2), favorecendo o produto substituído na posição 6, visto que estes efeitos serão menos intensos caso o ataque se processe pela posição 7 (figura 4).

Este efeito pode ser comprovado através análise do RMN HMBC da 6-fenilaminoisoquinolino-5,8-diona. Ademais, utilizando um espectro de ^1H -RMN de duas amostras não purificada (ou seja, contendo ambos os isômeros), obtidas após a adição nucleofílica da anilina à, respectivamente, isoquinolino-5,8-diona (método anterior utilizado para obtenção da isoelipticina) e ao *N*-óxido da isoquinolino-5,8-diona (método atual), é possível observar os sinais dos hidrogênios relativos às posições 6 e 7 de cada isômero em proporções diferentes (figura 5).

As etapas seguintes envolvem a ativação C-H da posição 7 da 6-fenilaminoisoquinolino-5,8-diona utilizando paládio catalítico, formando a elipticinoquinona, que, utilizando as mesmas condições utilizadas em trabalhos anteriores,^[3,4] resultou em um rendimento de até 58%, alcançando até 73% quando utilizados ânions e bases mais volumosas ($\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ e Cs_2CO_3). Alcançada a elipticinoquinona, têm-se completa a síntese formal da elipticina, visto que a etapa de redução das carbonilas com MeLi para síntese da isoelipticina foi realizada com ambos os isômeros com posterior separação via cromatografia.^[3]

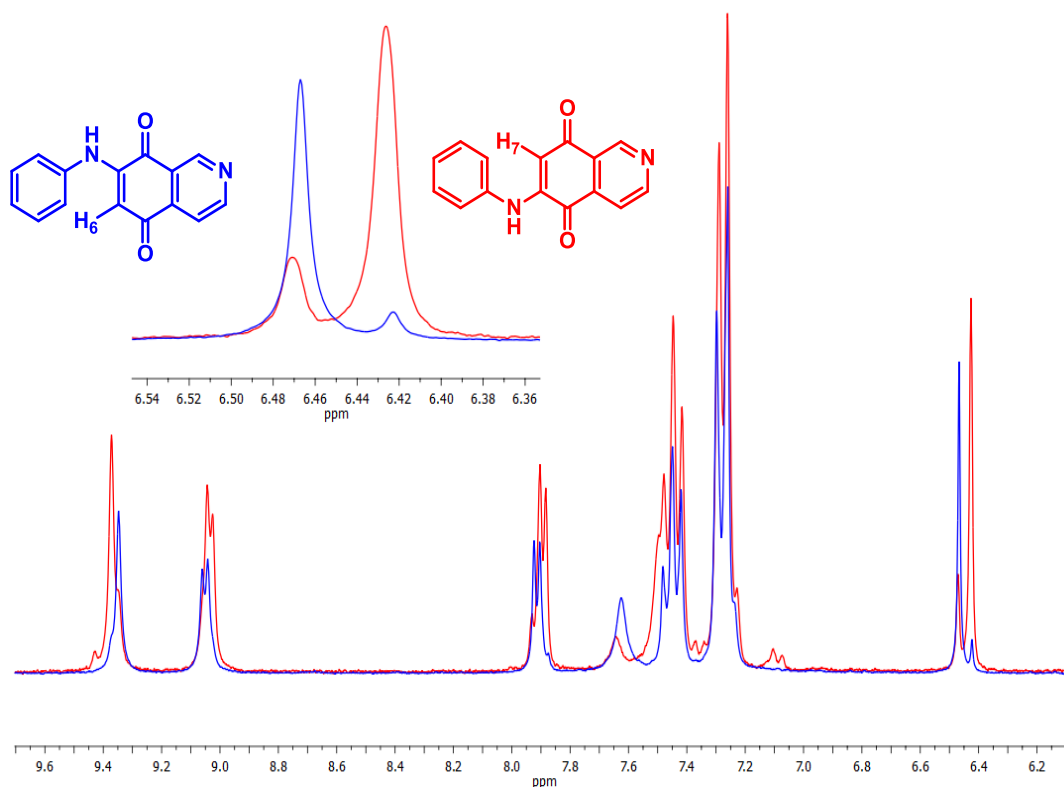


Figura 5: Comparação entre o espectro de RMN- ^1H de duas amostras não purificadas contendo a 6-fenilaminoisoquinolino-5,8-diona e a 7-fenilaminoisoquinolino-5,8-diona partindo dos métodos mencionados, com ênfase na região correspondente aos hidrogênios das posições 6 e 7.

Referências:

- [1] Goodwin, S., Smith, A. F. & Horning, E. C. Alkaloids of *Ochrosia elliptica* Labill. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 1903–1908
- [2] Woodward, R. B., Iacobucci, G. A. & Hochstein, F. A. The Synthesis of Ellipticine. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 4434–4435
- [3] Naciuk, F. F. 5,8-Dimetoxisoquinolina como intermediário sintético versátil: Síntese total das Caulibugulonas A, B, C e D e da Isoelipticina. Tese (Doutorado em Ciências na área de Química Orgânica) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. Campinas. **2014**. 254f.
- [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. *ChemistrySelect*, **2018**, 3, 436.
- [5] Naciuk, F. F.; Milan, J. C.; Andreão, A.; Miranda, P. C. M. L. Exploitation of a Tuned Oxidation with *N*-Haloimides in the Synthesis of Caulibugulones A–D. *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 5026-5030.