

Aplicação farmacológica e metodologias de síntese para o Alcalóide Fenantridínico Quelidonina

Por Guilherme de Oliveira e Carlos de Andrade

A *Chelidonium majus* é uma planta da família *Papavaracea*. Seu extrato é utilizado no tratamento de várias doenças. O poder medicinal dessas plantas está associado à presença de uma variedade de alcalóides isoquinolínicos e benzofenantridínicos. Dentre os alcalóides fenantridínicos, a quelidonina tem sido utilizada com sucesso no tratamento de diversos tipos de câncer e, apesar de seu interesse farmacológico, poucas sínteses surgiram para essa molécula. Nesse artigo, fazemos uma breve revisão da literatura sobre a aplicação farmacológica desse alcalóide, assim como de algumas metodologias para sua síntese.

Palavras-chave: *chelidonium majus*, *quelidonina*, *farmacológica*, *síntese*.

The *Chelidonium majus* is a plant that belongs to the *Papavaracea* family. Its extract is used in the treatment of some illnesses. The medicinal uses of these plants are associated with a range of isoquinolines and benzophenanthridines alkaloids. Among phenanthridines alkaloids, the chelidonine has been used successfully in the treatment of different kinds of cancer and, although its pharmacologic interest, this molecule have only a few syntheses. In this article, a brief review of literature is made on the pharmacologic application of this alkaloids, as well as of some syntetics methodologies for its synthesis.

Keywords: *chelidonium majus*, *chelidonine*, *pharmacologic*, *synthesis*.

Introdução

A *Chelidonium majus*¹ é uma planta nativa da Europa e Ásia ocidental.² Esta é a planta da família *Papavaraceae* atualmente mais estudada. Isso se justifica pela variedade de alcalóides isoquinolínicos e benzofenantridínicos que podem ser isolados da mesma, conforme exemplo mostrado na Figura 1.

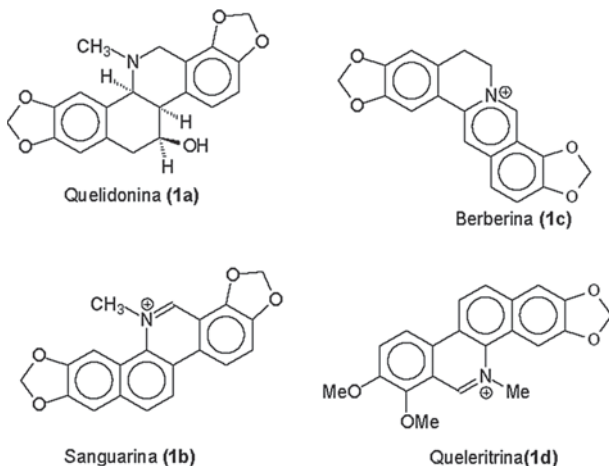


Figura 1: Exemplos de alcalóides obtidos a partir de plantas da família Papavaraceae.

Estas moléculas apresentam significativa atividade biológica e estão distribuídos de forma heterogênea na planta.³ A disponibilidade desses e outros compostos nessa planta, justifica a sua utilização para fins medicinais.⁴ Comercialmente, essa erva é comercializada sob a forma de extratos,⁵ obtidos de acordo com os procedimentos descritos em várias farmacopéias européias, sendo utilizados, posteriormente, no tratamento de várias doenças.⁶ Os chineses foram um dos primeiros povos a fazerem uso desse fitoterápico e, dessa forma, acumularam ao longo do tempo um grande conhecimento a respeito dos constituintes químicos e aplicações farmacológicas da *Chelidonium majus*.⁷ Dentre as aplicações farmacológicas, pode-se citar a ação anti-microbiana da sanguarina **1b** e a atividade anti-câncer da quelidonina **1a**.⁸ Dentre os constituintes

químicos, este último tem sido amplamente estudado. Esta molécula foi isolada pela primeira vez no ano de 1839 e tornou-se o primeiro alcalóide benzofenantridínico a ter sua estrutura elucidada.⁹ Ambos os enantiômeros,¹⁰ assim como a mistura racêmica,¹¹ podem ser obtidos de diferentes plantas da família Papaveraceae. Sua estrutura e a configuração relativa foram deduzidas com base em evidências químicas¹², raio-X¹³ e RMN ¹H.¹⁴

Em plantas da família *Papavaraceae*, a quelidonina é encontrada principalmente nas raízes (376 mg/100 g).¹⁵ Essa molécula apresenta grande interesse farmacológico, em virtude de sua significativa atividade anti-câncer.¹⁶ Um exemplo da aplicação tecnológica desse alcalóide é o desenvolvimento do Ulkain, uma molécula semi-sintética, obtida a partir de três moléculas da quelidonina (Figura 2).

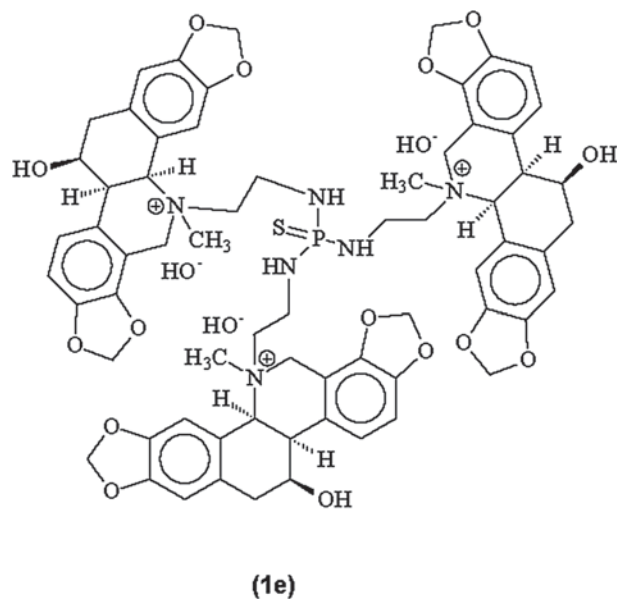


Figura 2: Estrutura do composto semi-sintético Ulkain.

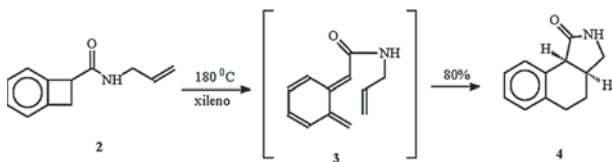
A literatura descreveu o sucesso da aplicação desse composto como uma droga quimioterápica, destacando-se que o diferencial dessa molécula é a sua seletividade tóxica para as células malignas e a ausência de efeito colateral grave.¹⁷

Diante do exposto, apesar do interesse farmacológico da quelidonina, poucos esforços foram direcionados na síntese total desta molécula.

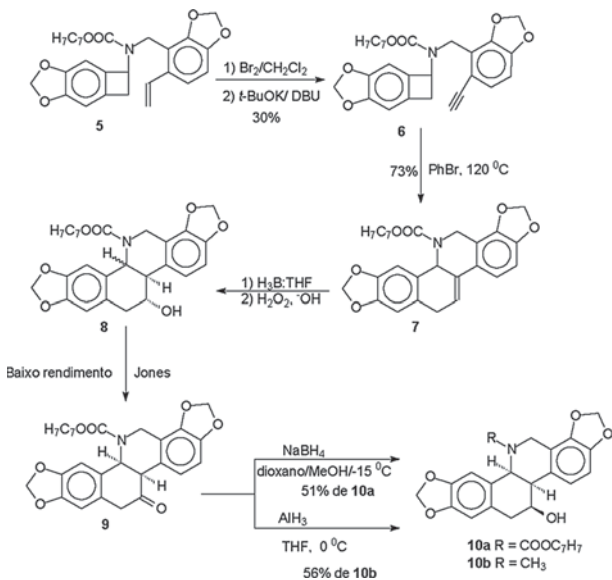
Metodologias sintéticas descritas para a quelidonina

A primeira síntese dessa molécula ocorreu em 1971.¹⁸ A etapa-chave desta síntese baseou-se na preparação estereosseletiva de sistemas heterocíclicos através do rearranjo térmico de benzociclobuteno (Esquema 1). Neste caso, a preparação da lactama **4** envolveu a formação do intermediário **3** que, por meio de uma reação de cicloadição [4+2] intramolecular, levou à formação desse produto.

Esquema 1



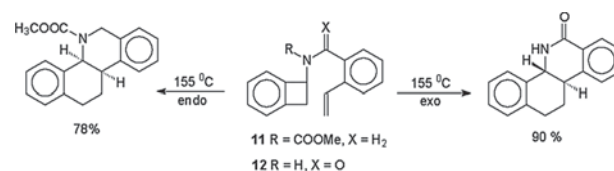
Esquema 2



Na aplicação desta metodologia na síntese da quelidonina, o composto **6** foi transformado em **7**, que segundo os autores envolveria uma reação de Diels-Alder intramolecular entre um intermediário *o*-quinodimetano e uma ligação tripla (Esquema 2).

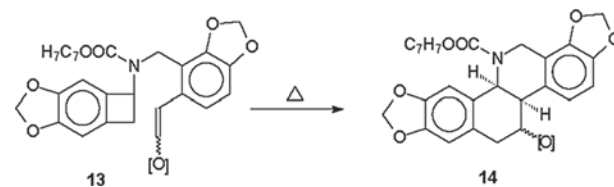
De acordo com os autores, os baixos rendimentos obtidos nas transformações de **5** em **6** e de **7** em **8** inviabilizavam esta rota sintética. Outro aspecto descrito como relevante nesta sequência de síntese é a ausência de estereosseletividade na conversão de **7** em **8**. Este problema foi contornado aplicando uma etapa de cicloadição sob controle conformacional, onde se esperava que o carbamato **11** levasse seletivamente ao estereoisômero *cis* via uma cicloadição *endo*, por outro lado a lactama **12** levaria ao produto *exo* (Esquema 3).

Esquema 3



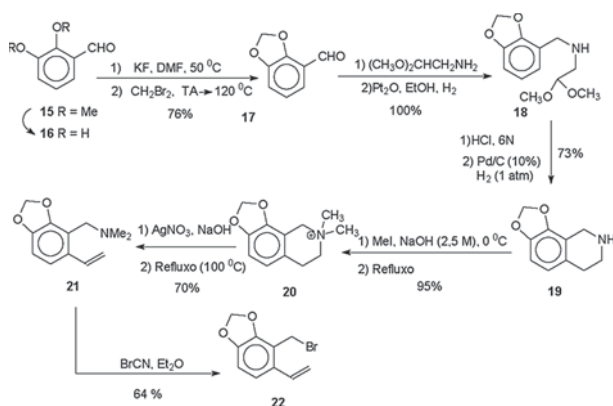
De posse dos resultados acima, Oppolzer *et al*¹⁹ descreveram uma rota sintética cuja etapa central é mostrada abaixo (Esquema 4).

Esquema 4

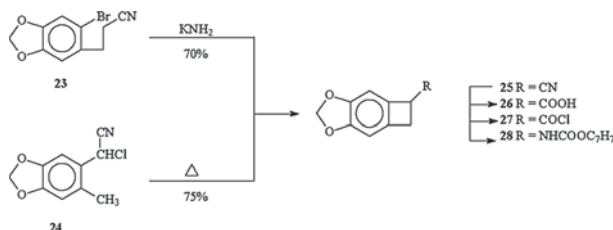


Nota-se, nesse caso, que ao invés de uma tripla ligação utilizou-se uma olefina funcionalizada com oxigênio. Com esta rota, obteve-se a (\pm) quelidonina com 100% de estereosseletividade. Para potencializar a etapa descrita no Esquema 4, os esforços iniciais direcionaram-se na construção dos intermediários **22** e **28** (Esquemas 5 e 6).

Esquema 5



Esquema 6



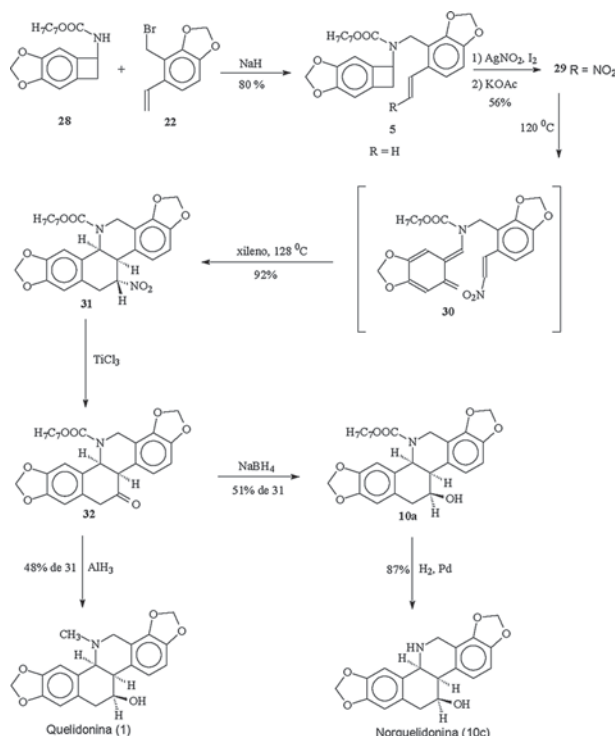
De posse dos intermediários **22** e **28**, o estireno **5** foi sintetizado e posteriormente convertido na quelidonina e norquelidonina (Esquema 7).

Os autores descreveram que o alto controle regioquímico alcançado e a ausência de produtos derivados de um hipotético (*Z*)-quinodimetano são consistentes com uma reação de cicloadição intramolecular irreversível do intermediário (*E*)-quinodimetano **30**. Acredita-se que uma forte preferência pelo estado de transição **A** (*exo*-NO₂) sobre o estado de transição **B** (*endo*-NO₂) seja responsável pelo controle da estereosseletividade (Esquema 8).

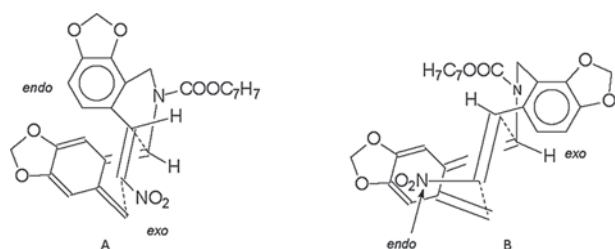
Entretanto, Oppolzer *et al.*¹⁹ descreveram que estes resultados contrastaram com a adição térmica do benzociclobutenilcarbamato **28** com ω-nitroestireno **33**, onde a adição bimolecular ocorreu em direção oposta, obtendo-se uma mistura diastereomérica de **34**, na proporção de 2:1 (Esquema 9).

Depois deste trabalho, poucas publicações surgiram descrevendo a síntese total desta molécula, sendo que estas

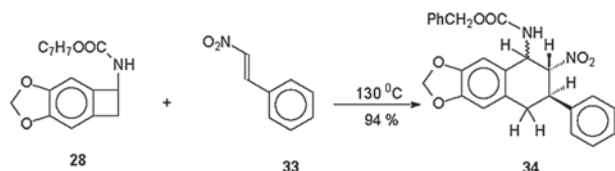
Esquema 7



Esquema 8

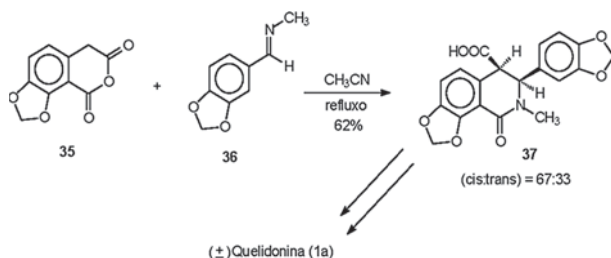


Esquema 9



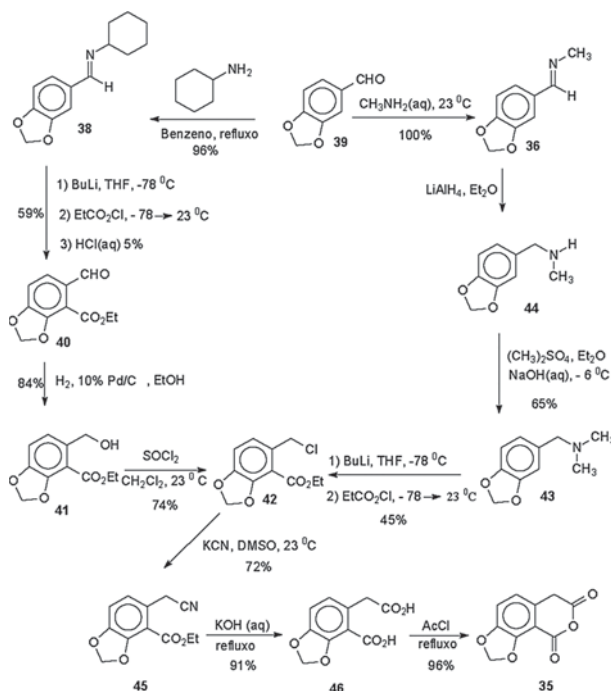
sínteses geralmente ocorrem via reações de cicloadição e todas racêmicas. Cushman *et al.*²⁰ propuseram a segunda síntese total deste alcalóide. A metodologia sintética teve como etapa-chave a condensação do anidrido **35** com a base de Schiff **36**, levando-se à isoquinolona **37**, que posteriormente foi convertida na quelidonina racêmica (Esquema 10).

Esquema 10



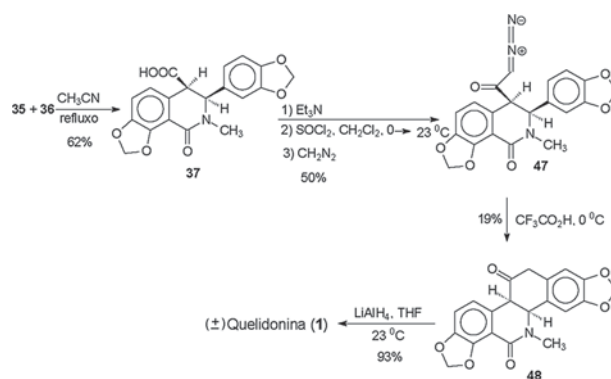
O anidrido **35** foi obtido por duas vias sintéticas diferentes, a partir do piperonal **39**, ambas em sete etapas. A síntese desta molécula está descrita abaixo (Esquema 11).

Esquema 11



Nesta rota sintética, a condensação do anidrido **35** com a base de Schiff **36** desempenhou o papel de etapa chave na síntese da quelidonina (Esquema 12). A baixa estereosseletividade desta etapa restringe parcialmente sua aplicação na síntese, uma vez que a reação de condensação entre **35** e **36** leva à formação de uma mistura diastereomérica de isoquinolonas (67% *cis*; 33% *trans*). Outro aspecto a ser considerado é que o diastereômero **37** (*cis*) é termodinamicamente menos estável, podendo ser interconvertido no isômero *trans*.

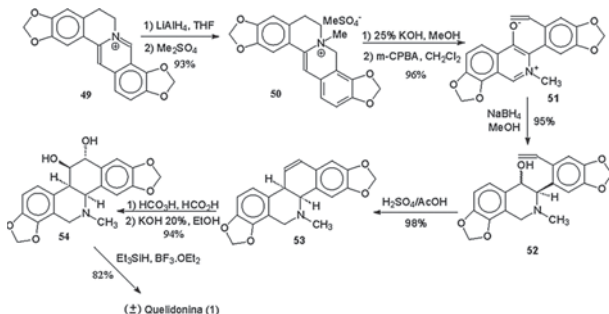
Esquema 12



Em 1986, Hanaoka *et al.*²¹ descreveram uma nova metodologia de síntese para esta substância (Esquema 13). Nessa rota de síntese, os autores partiram da coptisina **49**, como precursor da quelidonina. Assim como a quelidonina, esse alcalóide também é encontrado em plantas da família *Papavaraceae*, sendo usualmente encontrado em concentrações superiores (509 mg/100 g nas folhas; 970 mg/100 g nas raízes) às encontradas para quelidonina, justificando, dessa forma, a sua utilização como matéria-prima para a síntese desse último. Paralelamente, deve-se destacar que todas as etapas de síntese, excetuando-se a última, foram obtidas em rendimentos superiores a 90%.

Uma aparente limitação dessa síntese estaria associada à etapa de redução de **51**, a qual levou a uma mistura de isômeros (80% *cis*, 15% *trans*). Entretanto, o tratamento de ambos com ácido sulfúrico, em ácido acético, forneceu **53**, que foi então convertido na quelidonina racêmica. Desde então, nenhuma outra síntese foi descrita para esse alcalóide.

Esquema 13



Conclusões

O levantamento feito nessa breve revisão nos permite concluir: (1) a quelidonina, assim como outros alcalóides presentes em plantas da família *Papavaracea*, surgem como fármacos promissores para o desenvolvimento de medicamentos eficazes no tratamento de diversas doenças, entre elas o câncer; (2) a utilização de extratos de *Chelidonium majus* ainda é o método mais eficiente de acesso à quelidonina, uma vez que as metodologias de síntese descritas para essa molécula, com exceção ao de Hanaoka, são longas e trabalhosas. Todas levam a quelidonina racêmica; (3) uma alternativa para obter um método de síntese mais eficiente para a quelidonina seria partir de um precursor natural, abundante e com alguma semelhança estrutural com o alcalóide, em um caso análogo ao utilizado por Hanaoka, que partiu da coptisina.

REFERÊNCIAS

1. Probst, J. M.; *Ann. Pharm.* 1839, 29, 113.
2. Colombo, M. L.; Bosisio, E.; *Pharmacol. Res.* 1996, 33, 127.
3. a) Hegnauer R.; *Chemotaxonomie der Pflanzen* 1969, 5, 264. b) Tomi, F.; Colombo, M. L.; *Phytochemistry* 1995, 40, 37.
4. Paris R. R.; Moyse, H.; *Precis de Matière Médicale* 1967, 2, 207.
5. Colombo, M. L.; Bosisio, E.; *Pharm. Res.* 1996, 33, 127.
6. Fulde, G.; Wichtl, M.; *Deutsche Apotheker Zeitung* 1994, 135, 1031.
7. Niu, C.; He, L.; *Zhongguo Yaoxue Zazhi* 1994, 29, 138.
8. a) Tan, G. T.; Pezzuto, J.; Kinghorn, A. D.; *J. Nat. Prod.* 1991, 54, 143. b) Boegge, S. C.; Kesper, S.; Verspohl, E. J.; Nahrstedt, A.; *Planta Med.* 1996, 62, 173. c) Hiller, K. O.; Ghorbani, M.; Schilcher, H.; *Planta Med.* 1998, 64, 758. d) Kery, A.; Horvath, J.; Nasz, I.; Verzar-Petri, G.; Kulcsar, G.; Dan, P.; *Acta Pharm.* 1987, 57, 19. e) Kokoska, L.; Polesny, Z.; Rada, V.; Nepovim.; A.; Vanek, T.; *J. Ethnopharm.* 2002, 82, 51. f) Lenfeld, J.; Kroutil, M.; Marsalek, E.; Slavik, J.; Preninger, V.; Simanek, V.; *Planta Med.* 1981, 43, 161. g) Mahady, G. B.; Pendland, S. L.; Stoia, A.; Chadwick, L. R.; *Phytother Res.* 2003, 17, 217. h) Hejtmankova, N.; Walterova, D.; Preininger, V.; *Planta Med.* 1981, 43, 161. i) Vahlensieck, U.; Hahn, R.; Winterhoff, H.; Gumbinger, H. G.; Nahrstedt, A.; Kemper, F. H.; *Planta Med.* 1995, 61, 267.
9. a) von Bruchhausen, F.; Bersch, H. W.; *Chem. Ber.* 1930, 63, 2520. b) Späth, E.; Kuffner, F.; *Chem. Ber.* 1931, 64, 370. c) Bersch, H. W.; *Arch. Pharm.* 1958, 291, 491. c) Chen, C. -Y.; MacLean, D. B.; *Can. J. Chem.* 1967, 45, 3001. d) Naruto, S.; Arakawa, S.; Haneko, H.; *Tetrahedron Lett.* 1968, 1705.
10. a) Slavik, J.; Slaviková, L. *Collect. Czech. Chem. Comm.* 1957, 22, 279. b) *Ibid.*, 1959, 24, 3141.
11. a) Schlotterbeck, J. O.; Watkins, H. C.; *Chem. Ber.* 1902, 35, 7. b) Slavik, J.; Slaviková, L.; Brabenec, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.* 1965, 30, 3697. c) Slaviková, L. *ibid.*, 1968, 33, 635.
12. Bruchhausen, F.; Bersch, H. W.; *Chem. Ber.* 1931, 63, 2520.

13. a) Kamigauchi, M.; Miyamoto, Y.; Iwasa, K.; Sugiura, M.; Nishijo, Z.; Takao, N.; Ishida, T.; I. Yasuko.; Inove, M.; *Helv. Chim. Acta* 1990, 73, 2171. b) Takao, N.; Bessho, N.; Kamigauchi, M.; Iwasa, K.; Tomida, K.; Fujiwara, T.; Fuji, S.; *Tetrahedron Lett.* 1979, 6, 495.
14. a) Bersh, J.; *Arch. Pharm.* 1958, 291, 491. b) Snatzke, G.; Hrbek, J.; Hruban, L.; *Tetrahedron* 1970, 26, 5013.
15. Sarkozi, G.; Janicsa, L.; Kursinszki, A.; *Chromatographia* 2006, 63, S81.
16. a) Cushman, M.; Choong, T.; Valko, J. T.: Koleck, M. P. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 5067. b) Cushman, M.; Choong, T.; Valko, J. T.: Koleck, M. P. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 3845. c) Gansauge, S.; Ramadami, M.; Gansauge, S.; *Gastroenterology* 2001, 120, 3135. d) Hiller, K.; Ghorbani M.; Schilcher H.; *Planta Med.* 1998, 64, 758. e) Martin, G.; Guitian, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5907. f) Kemeny-Beke, A.; Aradi, J.; Damjanovich, J.; *Cancer Lett.* 2006, 237, 67. g) Joubert, A.; Lottering, M. L.; Panzer, A.; *Biomedical Research-Tokyo* 2004, 25, 27.
17. a) Danysz A.; Kokoschinegg, M.; *F. Clin. Res.* 1992, 18, 39. b) Panzer, A.; *Cancer Lett.* 2000, 160, 237.
18. Oppolzer, W.; Keller, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 3836.
19. Oppolzer, W.; Robbiani, C.; *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 1119.
20. Cushman, M.; Choong, T-C.; Valko, J. T.; Koleck, M. P. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 5065.
21. Hanaoka, M.; Yoshida, S.; Annen, M.; Mukai, C. *Chem. Lett.* 1986, 739.

Guilherme R. de Oliveira^{1,2*}, Carlos Kleber Z. de Andrade³

¹ Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, CP 355, CEP 75113-630, Anápolis, GO, Brasil

² Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, UEG, CP 459, CEP 75001-970, Anápolis, GO, Brasil

³ Instituto de Química, UnB, CP 355, CEP 70904-970, Brasília, DF, Brasil

* E-mail: guilherme.senai@sistemafieg.org.br