

Síntese do alcalóide *b*-carbolínico (+)-Harmicina

Manoel Trindade Rodrigues Junior (PG) e Ronaldo Aloise Pilli* (PQ). pilli@iqm.unicamp.br.

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), CP 6154, 13084-971 Campinas-SP.

Palavras Chave: *harmicina*, *alcalóides indólicos*, *b*-*carbolina*.

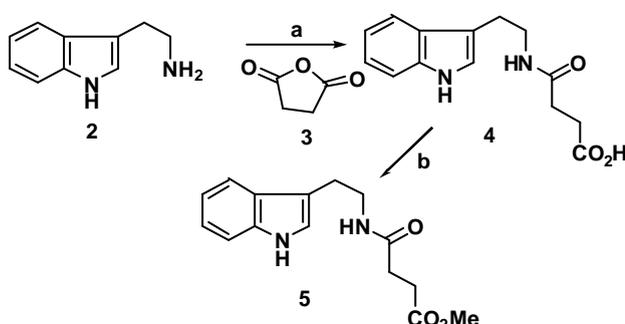
Introdução

A (+)-harmicina (**1**) foi isolada do extrato etanólico da *Kopsia griffithii* por Kam e Sim. Juntamente com o isolamento, Kam e Sim relataram que a (+)-harmicina possui uma alta atividade *anti-leishmania*.¹ A harmicina foi inicialmente preparada na sua forma racêmica por Knolker e Agarwal.² A rota assimétrica e a determinação da configuração absoluta foram realizadas por Ohsawa e colaboradores.³ Recentemente Allin e colaboradores descreveram a síntese da (+)-harmicina em altos rendimento e excessos enantiomérico.⁴ Neste trabalho descrevemos uma rota para a síntese da (+)-harmicina a partir da triptamina **2**, baseada na reação de Bischler-Napieralski para a formação do sistema *b*-carbolínico e da redução assimétrica de Noyori para a construção do centro estereogênico presente em **1**.



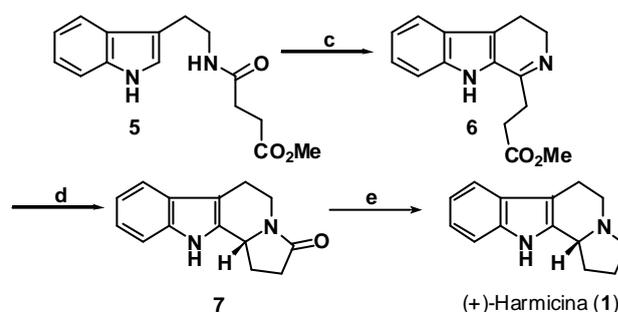
Resultados e Discussão

A síntese da (+)-Harmicina iniciou-se pela reação da triptamina **2** com o anidrido succínico **3** em CH₂Cl₂, levando à formação do amido ácido **4** que foi submetido à reação de esterificação na presença de SOCl₂/MeOH, resultando no composto **5** em 92% de rendimento para as duas etapas (Esquema 1).



Em seguida, a amida **5** sofreu uma reação de Bischler-Napieralski, mediante tratamento com POCl₃ levando à imina **6** (40% de rendimento), que foi

submetida, à redução pelo tratamento com o complexo de (S,S)-TsDPEN-*p*-cimeno-Ru(II), seguida de uma ciclização intramolecular "in situ", fornecendo assim a lactama desejada em 87% de rendimento. A síntese da (+)-harmicina **1** foi finalizada pela redução da lactama **7** com LiAlH₄ em THF. (Esquema 2). A comparação da rotação óptica da lactama **7** ([α]_D²⁵=+235,4 (c=1,0, CHCl₃)) com aquela descrita em literatura ⁵([α]_D²⁵=+249,5 (c=1,0, CHCl₃)) revela a transferência de hidrogênio pela face *Sí* da imina **6**, de acordo com o modelo proposto por Noyori e colaboradores.⁶



Esquema 2: c) POCl₃, Tolueno/CH₃CN (40%); d) (S,S)-TsDPEN-*p*-cimeno-Ru^{II}, HCO₂H-Et₃N (5:2), DMF (87%); e) LiAlH₄, THF, refluxo (93%).

Conclusões

Desenvolvemos uma estratégia eficiente para a síntese (+)-harmicina **1** (5 etapas e 30% de rendimento global) a partir da triptamina **2**.

Agradecimentos

Agradecemos a Fapesp e ao CNPq pelo suporte financeiro.

¹ Kam, T.-S.; Sim, K.-M. *Phytochemistry* **1998**, 47, 145.

² Knolker, H.-J.; Agarwal, S. *Synlett* **2004**, 1767.

³ Itoh, T.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Yokoya, M.; Nakamura, S.; Ohsawa, A. *Heterocycles* **2002**, 58, 115.

⁴ Allin, S. M.; Gaskell, S. N.; Elsegood, M. R. J. Martin, W. P. *Eur. Tetrahedron Lett.*, **2007**, 5669.

⁵ Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13404.

⁶ Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1283.