UMA METODOLOGIA SIMPLES E DIASTEROSSELETIVA PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS POLIFUNCIONALIZADOS DE HARMICINA

Lucas Vicari (PIBIC/CNPq/UEM), Fernanda Andreia Rosa (Orientadora), Jeniffer do Nascimento Ascencio Camargo (Coorientadora). E-mail: farosa@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Ciências Exatas e da Terra / Química

Palavras-chave: *β*-carbolina; harmicina; íon *N*-acilíminio.

RESUMO

Os alcaloides do tipo harmicina constituem uma classe de produtos naturais derivados de tetra-hidro-β-carbolinas, caracterizados por um sistema tetracíclico indolizidino[8,7-*b*]indólico. A complexidade estrutural desses policiclos, associada ao interesse por suas propriedades biológicas, torna relevante o desenvolvimento de estratégias sintéticas eficientes e estereosseletivas para a obtenção de novos derivados. Neste trabalho, foi investigada uma estratégia para a síntese diastereosseletiva de um derivado polifuncionalizado do tipo harmicina a partir de uma β-enaminodicetona funcionalizada com o éster metílico do L-triptofano. O precursor indólico foi obtido com rendimento de 82% e submetido a uma sequência de ciclização promovida por DBU, seguida de uma etapa em meio ácido envolvendo uma ciclização intramolecular do tipo Pictet–Spengler. A influência da quantidade de PTSA e do solvente sobre a diastereosseletividade da transformação foi avaliada. O emprego de 1,2 equivalentes de PTSA proporcionou as maiores seletividades, sendo obtidas razões diastereoisoméricas superiores a 99:1 em diclorometano e metanol, estimadas por RMN de ^{1}H do produto bruto. Esses resultados demonstram o potencial da estratégia para a construção rápida e altamente diastereosseletiva de derivados polifuncionalizados do tipo harmicina, embora a etapa de isolamento e purificação do produto final ainda necessite de otimização.

INTRODUÇÃO

Os sistemas policíclicos contendo o núcleo indólico estão amplamente presentes na natureza e são encontrados em diversos alcaloides. Em especial, as *β*-carbolinas (BC) têm sido amplamente estudadas, uma vez que apresentam amplo espectro farmacológico (SINGH, T. P., SINGH O. M., 2018).

Entre esses sistemas, destacam-se os alcaloides do tipo harmicina, uma classe de produtos naturais derivados de tetra-hidro-β-carbolinas, caracterizados por um esqueleto tetracíclico indolizidino[8,7-b]indólico. Derivados estruturalmente relacionados à harmicina têm despertado interesse em razão de suas propriedades antileishmania, e outras atividades biológicas, como antinociceptivo, antimalária e antiviral (HABEL, D., *et al.*, 2020). Embora esta classe de composto seja de grande

interesse de estudo, os métodos mais utilizados para sua síntese utilizam condições caras não *eco-friendly*, resultando em rendimentos baixos (CHAKRABORTY, I., JANA, S., 2013). Além disso, ainda há muito a ser descoberto sobre as atividades biológicas deste sistema de anéis fundidos, dada a sua baixa exploração, a obtenção deste núcleo polifuncionalizado é uma oportunidade para ampliar o nosso conhecimento das propriedades farmacológicas desta classe de moléculas (PATEL, V., *et al.*, 2023).

Nesse contexto, com base em metodologias desenvolvidas pelo nosso grupo de pesquisa Síntese de Heterociclos (SINTHET), este trabalho teve como objetivo investigar uma metodologia simples e diastereosseletiva para a síntese de um derivado polifuncionalizado do tipo harmicina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tendo em vista o potencial que o núcleo *β*-carbolina apresenta, foram aplicadas metodologias desenvolvidas pelo grupo de pesquisa para a síntese tanto do precursor quanto do produto final, sendo necessária a inserção do núcleo indólico para a obtenção das BC. A rota sintética está representada na **Figura 1**.

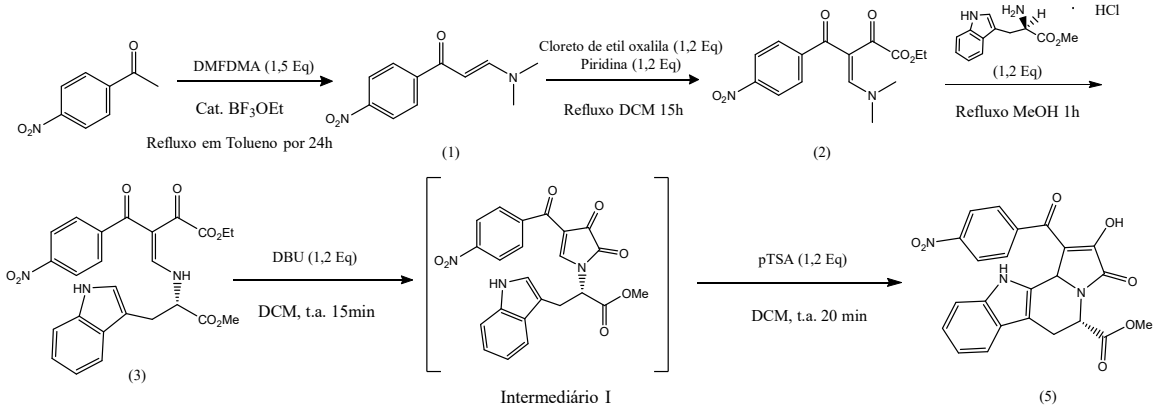


Figura 1 – Rota sintética para a obtenção do derivado polifuncionalizado do tipo harmicina.

A primeira etapa foi a obtenção da β-enaminona a partir da reação de condensação entre a respectiva acetofenona com 1,5 equivalentes de *N,N*-dimetilforfamida dimetil acetal (DMFDMA) e catálise de $BF_3.OEt_2$. A mistura reacional foi mantida em refluxo de tolueno por 24 horas, obtendo assim o composto **1**. Subsequentemente, na segunda etapa, foi obtida a *β*-enaminodicetona através de uma reação de *C*-acilação da *β*-enaminona, utilizando 1,2 equivalentes de cloreto de etil oxalila em refluxo de DCM anidro e piridina. A mistura reacional foi mantida em atmosfera inerte de N_2 e refluxo de DCM por 15 horas, obtendo-se o precursor *β*-enaminodicetona (BED) **2**.

O passo seguinte foi a adição do grupo indol à estrutura por meio de uma reação de troca do grupo *N,N*-dimetilamina da BED, para tal, a mesma foi solubilizada em metanol e adicionados 1,2 equivalentes do cloridrato do metil aminoéster de triptofano. A mistura reacional ficou em refluxo de metanol por 1 hora e o progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD). A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e, posteriormente, mantida a 0 °C por um período

de 12 h. Após, o precipitado foi filtrado e seco sob vácuo. O precursor indólico **3** foi obtido com 82% de rendimento. Para a obtenção do núcleo *β*-carbolínico, diversos testes foram realizados com o intuito de obter a BC com as melhores condições. Para tal, utilizou-se a metodologia desenvolvida por Poletto, *et al*. (2019). O precursor foi solubilizado em DCM e então adicionados 1,2 equivalentes de DBU e deixado em agitação em temperatura ambiente por 15 minutos. A seguir, foram adicionados 2,2 equivalentes de pTSA e deixado em agitação por mais 20 minutos, sendo obtido o produto final **5**.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais testes desenvolvidos neste projeto foram direcionados à otimização da formação do sistema policíclico do tipo harmicina. Assim, diversas condições foram testadas a partir da condição determinada por Poletto, *et al*. (2019). Os testes realizados estão apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Otimização da ciclização diastereosseletiva via reação de Pictet-Spengler

Entrada	Solvente	Base	Ácido	d.r. (%) [a]
1	DCM	DBU (1.2 eq)	PTSA (2.2 eq)	93:7
2	DCM	DBU (1.2 eq)	PTSA (1.2 eq)	>99:1
3	DCM	DBU (1.2 eq)	PTSA (0.5 eq)	91:9
4	MeCN	DBU (1.2 eq)	PTSA (1.2 eq)	95:5
5	MeOH	DBU (1.2 eq)	PTSA (1.2 eq)	>99:1

[a] Mistura diastereoisomérica estimada por análise de RMN de ^{1}H do produto bruto.

O primeiro teste realizado está apresentado na **Entrada 1**, em que foi utilizada a mesma condição descrita no artigo base, sendo que a BED contendo o grupo indol foi solubilizada em DCM, foram adicionados 1,2 equivalentes de DBU e a reação foi deixada em agitação em temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD, sendo observado o consumo total do precursor **3** após 15 minutos. A seguir, foi adicionado o PTSA (2,2 equiv) e a reação foi deixada em agitação por mais 20 minutos. Após, o solvente foi evaporado e foi solicitada análise de RMN de ^{1}H análise bruto da reação. Pela análise do espectro de RMN de 1H, foi possível observar pelo conjunto de sinais a formação do produto na forma de diastereoisômeros, na proporção de 93:7. A formação do núcleo BC pode ser racionalizada pela formação de uma espécie *N*-acilimínio em meio ácido, seguida de ataque intramolecular do núcleo indólico em uma ciclização do tipo Pictet–Spengler. A reação também foi avaliada utilizando quantidades menores de PTSA (**Entradas 2** e **3**). A condição da Entrada 2, utilizando 1,2 equivalente de PTSA, apresentou d.r.

>99:1, superior às condições empregando 2,2 e 0,5 equivalente de ácido. Posteriormente, foi realizada a variação do solvente da reação, utilizando acetonitrila (MeCN) e metanol (MeOH) (**Entradas 4 e 5**). Dentre os solventes avaliados, DCM e MeOH apresentaram as maiores diastereosseletividades, com d.r. >99:1, enquanto MeCN forneceu d.r. 95:5. Como DCM e MeOH apresentaram seletividades equivalentes (**Entradas 2** e **5)**, a definição da condição ótima deve considerar também o rendimento isolado e a eficiência de purificação. Para a purificação do produto obtido, foi realizada a filtragem do sólido formado em solução, sendo que, ao utilizar DCM o produto precipitou levemente, enquanto ao utilizar MeOH, houve maior formação de precipitado. Ainda assim, foi observado que parte do produto se encontra em solução, sendo necessário otimizar a purificação.

CONCLUSÕES

Com a execução do projeto foi possível realizar a síntese dos precursores *β*-enaminona, *β*-enaminodicetona terciária e *β*-enaminodicetona secundária com o resíduo do aminoester do *L*-triptofano, a última apresentando rendimento de 82%. A síntese do produto BC também foi possível, sendo obtido um derivado polifuncionalizado do tipo harmicina com elevada diastereosseletividade (d.r. >99:1). Entretanto, ainda se faz necessário otimizar a etapa de isolamento e purificação do produto final.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, à Universidade Estadual de Maringá por tornar o desenvolvimento do projeto possível, ao CNPq pelo fomento, ao Departamento de Química (DQI), e, especialmente, ao grupo de pesquisa SINTHET, por proporcionar o conhecimento no qual esse estudo foi fundamentado.

REFERÊNCIAS

CHACKRABORTY, I.; JANA, S. Synthetic Developments on the Indolizidine Alkaloid, Harmicine. **Synthesis**, v. 45, n. 24, p. 3325-3331, 2013.

HABEL, D. *et al*. Natural Product-Derived Chiral Pyrrolidine-2,5-diones, Their Molecular Structures and Conversion to Pharmacologically Important Skeletons. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 7, p. 2178–2190, 2020.

PATEL, V. *et al*. Recent Progress for the Synthesis of β-Carboline Derivatives – an Update. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 44, n. 2, p. 1366–1391, 2023.

POLETTO, J. *et al*. One-Pot Highly Regioselective Synthesis of *α*-Ketoamide *N*-Arylpyrazoles from Secondary *β*-Enamino Diketones. **Organic Letters**, v. 21, n. 16, p. 6325-6328, 2019.

SINGH, T. P.; SINGH, O. M. Recent Progress in Biological Activities of Indoles and Indoles Alkaloids. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 1, p. 9-25, 2018