

Estudo visando à síntese total do alcalóide aporfinoide (*R*)-(-)-aporfina

Givago P. Percim (PG) e Cristiano Raminelli* (PQ)

Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, SP, Brasil
*raminelli@unifesp.br

Palavras Chave: química de benzino, (*R*)-(-)-aporfina, síntese total

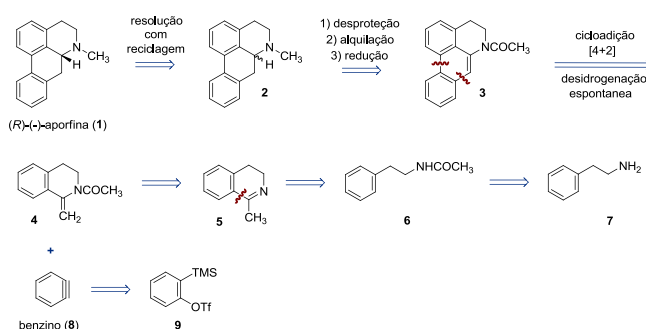
Introdução

Em vista da considerável importância da química benzino em reações de inserção em ligações sigma e reações de cicloadição, as quais tem sido frequentemente utilizadas na síntese de produtos naturais bioativos¹ e em preparações de materiais funcionais,² decidimos realizar a síntese total do alcalóide aporfinoide (*R*)-(-)-aporfina (**1**), usando como etapa chave a reação de cicloadição [4+2] seguida de desidrogenação espontânea,³ entre metilenotetraidroisoquinolina (**4**) e benzino (**8**), gerado a partir de 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**9**), sob condições brandas.⁴

Resultados e Discussão

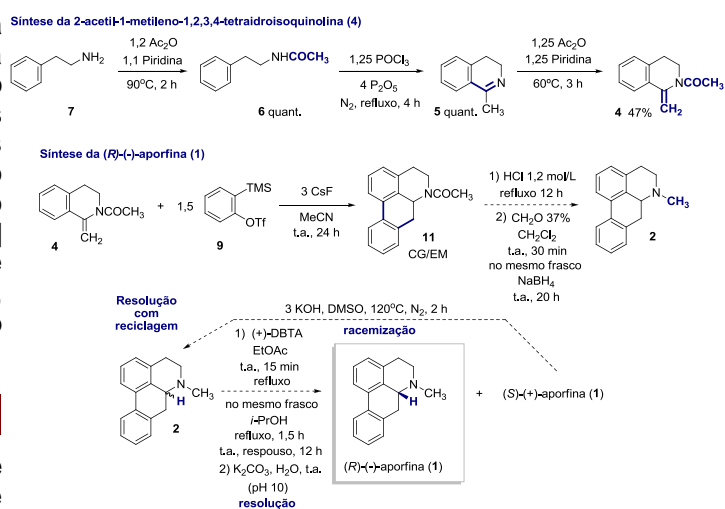
Nossa abordagem para obter o alcalóide (*R*)-(-)-aporfina (**1**) foi baseada na análise retrossintética delineada no **Esquema 1**.

Esquema 1. Análise retrossintética para (*R*)-(-)-aporfina (**1**).



Iniciamos a síntese do alcalóide aporfinoide (*R*)-(-)-aporfina (**1**), através da reação de acetilação de 2-fenetilamina (**7**), com excesso de anidrido acético e piridina, resultando na formação de *N*-fenetilacetamida (**6**), em um rendimento quantitativo. Em seguida, a reação da amida **6** com oxicloreto de fósforo e pentóxido de fósforo, levou à formação de 1-metil-3,4-diidroisoquinolina (**5**), também em um rendimento quantitativo. A proteção do composto **5**, com excesso de anidrido acético e piridina, deu origem a 2-acetil-1-metileno-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (**4**), em um rendimento não otimizado de 47%. Depois disso, realizamos a reação de cicloadição [4+2] entre o composto **4** e o precursor benzino **9**, resultando majoritariamente no composto **11**, que foi identificado por CG/EM (**Esquema 2**).

Esquema 2. Rota sintética para (*R*)-(-)-aporfina (**1**).



A otimização do procedimento para o isolamento e a purificação do composto **11** está sendo realizada. Posteriormente, daremos continuidade à síntese da (*R*)-(-)-aporfina (**1**) por meio de reações de hidrólise ácida e metilação, seguidas de uma resolução com reciclagem⁵ mostradas no **Esquema 2**.

Conclusões

Estamos realizando a síntese total do alcalóide aporfinoide denominado (*R*)-(-)-aporfina (**1**) utilizando como estratégia a reação chave de cicloadição [4+2] entre 2-acetil-1-metileno-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (**4**) e o precursor benzino **9**.

Agradecimentos

Agradecemos ao CNPq e à FAPESP pelo apoio financeiro e a CAPES pela bolsa de mestrado concedida a G. P. Percim.

¹(a) Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550. (b) Gampe, C. M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3766.
²(a) Lu, X.; Nikawa, H.; Tsuchiya, T.; Akasaka, T.; Toki, M.; Sawa, H.; Mizorogi, N.; Nagase, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 594. (b) Shen, Y.-M.; Grampp, G.; Leesakul, N.; Hu, H.-W.; Xu, J.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3718.
³(a) Atanes, N.; Castelo, L.; Guitián, E.; Saá, C.; Saá, J. M.; Suau, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2984. (b) Saá, C.; Guitián, E.; Castedo, L.; Saá, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4559.
⁴Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1211.
⁵Shi, X.-X.; Ni, F.; Shang, H.-X.; Yan, M.-L.; Su, J.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2210.