

# Estudo visando à síntese total convergente do protótipo aporfinoide (R)-(-)-apomorfina

Ana C. A. Muraca (PG) e Cristiano Raminelli (PQ)\*

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

Palavras Chave: química de benzeno, aporfinoide, reação de cicloadição, (R)-(-)-apomorfina

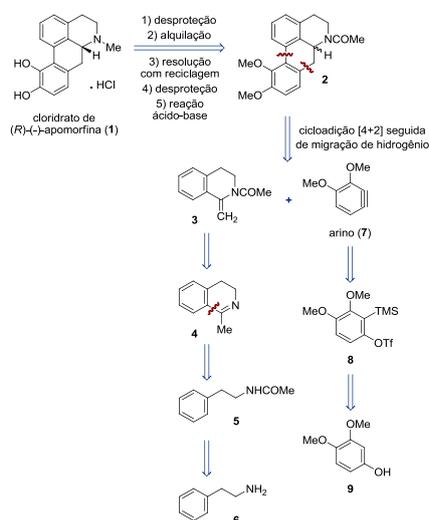
## Introdução

Tendo em vista a grande importância de benzeno como intermediário altamente reativo em química orgânica, com aplicação em sínteses totais<sup>1</sup> e preparações de materiais funcionais,<sup>2</sup> pretendemos realizar a síntese total convergente do protótipo aporfinoide (R)-(-)-apomorfina, utilizado como fármaco na terapia do mal de Parkinson e no tratamento de disfunção erétil,<sup>3</sup> empregando estratégia que apresenta na etapa chave reação de cicloadição [4+2], seguida de migração de hidrogênio, entre 1-metileno-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina e arino, formado a partir de seu correspondente 2-(trimetilsilil)aril triflato, sob condições reacionais relativamente brandas.

## Resultados e Discussão

Inicialmente, apresentamos a análise retrossintética para o cloridrato de (R)-(-)-apomorfina (1) (Esquema 1).

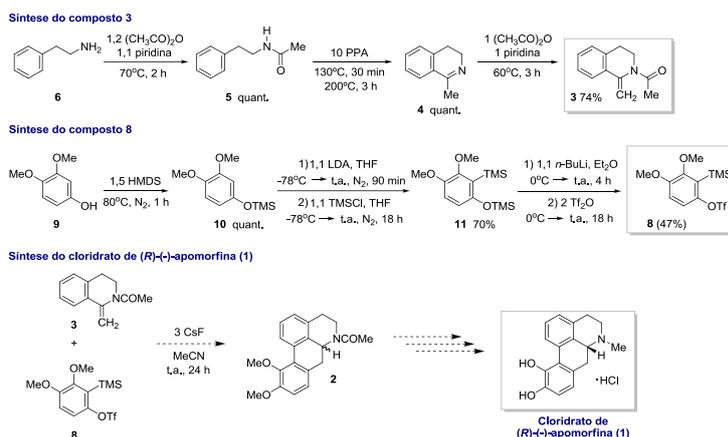
Esquema 1. Análise retrossintética para o cloridrato de (R)-(-)-apomorfina.



A reação de acetilação da fenilamina **6**, com excessos de anidrido acético e de piridina, resultou na formação da fenilamida **5** em rendimento quantitativo. Em seguida, a reação da amida **5** com ácido polifosfórico sob aquecimento, resultou na 1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **4** em rendimento quantitativo. A proteção do composto **4**, com anidrido acético e piridina, levou à formação da 1-metileno-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **3** em 74% de rendimento. Paralelamente, submetemos o 3,4-dimetoxifenol **9** à reação com excesso de hexametildissilazana (HMDS), resultando no composto

sililado **10** em rendimento quantitativo. O tratamento do composto **10** com diisopropilamido de lítio (LDA) e a reação do carbânion intermediário formado com excesso de cloreto de trimetilsilano (TMSCl), resultou na formação do composto dissililado **11** em rendimento isolado de 70%, o qual deixamos reagir com *n*-BuLi por 4 horas e, em seguida, com excesso de anidrido trifílico (Tf<sub>2</sub>O), para obtermos o 2-(trimetilsilil)aril triflato **8** em rendimento não otimizado de 47% (Esquema 2).

Esquema 2. Síntese do cloridrato de (R)-(-)-apomorfina (1).



## Conclusões

Reportamos neste resumo a síntese dos intermediários **3** e **8**, obtidos por reações que apresentaram bons rendimentos. Os compostos **3** e **8** serão empregados na reação de cicloadição [4+2], seguida de migração de hidrogênio, para formação do intermediário **2**, visando à produção do protótipo aporfinoide (R)-(-)-apomorfina (1).

## Agradecimentos

Ao CNPq e à FAPESP pelo suporte financeiro. À FAPESP e à CAPES pelas bolsas de mestrado.

<sup>1</sup> (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.

<sup>2</sup> (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. (c) Guitián, E.; Pérez, D.; Peña, D. *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *14*, 109.

<sup>3</sup> (a) Lemke, T. L.; Williams, D. A.; Roche, V. F.; Zito, S. W. Em *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2013, 7ª Ed. (b) Liu, D.; Venhuis, B. J.; Wikstrom, H. V.; Dijkstra, D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7264. (c) Neves, G.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Rates, S. M. K. *Quím. Nova* **2004**, *27*, 949.