

Síntese de forma da (±)-Epibatidina e da (±)-Epiboxidina envolvendo reação de Mannich intramolecular como etapa chave

Ronaldo E. Oliveira F.¹ (PG), Álvaro T. Omori^{1*} (PQ)

*alvaro.omori@ufabc.edu.br

¹ Universidade Federal do ABC, Centro de Ciências Naturais e Humanas, CEP 09210-170, Santo André, SP, Brasil

Palavras Chave: Epibatidina, Mannich, azanorbornanos, ciclização, íon imínio

Introdução

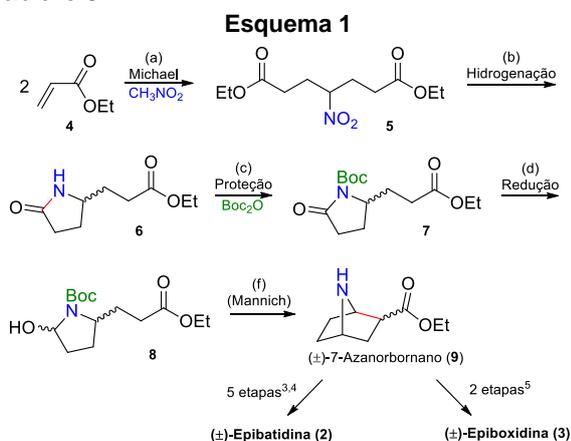
7-azabicyclo[2.2.1]heptanos ou 7-azanorbornanos (**1**) ou são compostos bicíclicos com o nitrogênio ligado em ponte. Em 1974, foi descoberta a (-)-epibatidina (**2**), isolada da pele de rãs da espécie *Epipedobates tricolor*. Este alcalóide possui atividade analgésica de 200-500 vezes mais forte que a morfina.¹ Atualmente muitos análogos à epibatidina são sintetizados e testados; a (-)-epiboxidina (**3**) é um potencial fármaco para o tratamento do Alzheimer.² Este trabalho consistiu na obtenção do esqueleto 7-azanorbornânico via reação de Mannich intramolecular, através da ciclização de um intermediário íon imínio.



Figura 1. Estrutura do 7-azanorbornano (**1**), da (-)-epibatidina (**2**) e da epiboxidina (**3**).

Resultados e Discussão

O esquema abaixo representa a rota adotada. A dupla adição de Michael entre o nitroetano e o acrilato de etila, seguida da redução do grupo nitro por hidrogenação e posterior proteção da lactama levou ao carbamato **7**. Redução da carbonila cíclica com NaBH₄ levou ao composto **8**, precursor do azabicilo **9**.



(a) 2% Cs₂CO₃, CH₃NO₂, 0°C, N₂, 30min, 25%. (b) 40% Ni-Raney, EtOH, H₂, rt, 46h, 58% (c) 10% DMAP, Boc₂O, ACN (anidro), 0°C→rt, N₂, overnight, 87%. (d) NaBH₄, MeOH, 0°C, 2h, 69%. (e) BF₃·Et₂O, DCM (anidro), 0°C, N₂, 1h, 14%, dr 57/43.

A tabela 1 apresenta o *screening* de ácidos de Lewis para a ciclização intramolecular envolvendo o íon N-acilimínio. O BF₃·Et₂O demonstrou-se o ácido mais eficiente para a ciclização.

Tabela 1. *Screening* de ácido de Lewis para ciclização intramolecular via Mannich.

Ácido de Lewis	Eq. (mol)	Tempo	9*
BF ₃ ·Et ₂ O	1	15h	55%
NbCl ₅	0,2	24h	3%
NbO ₅	0,2	48h	-
RhCl ₃	0,4	62h	-
Al ₂ (SO ₄) ₃	0,4	62h	-
K ₂ Cr ₂ O ₇	0,4	62h	-
Eu ₂ O ₃	0,4	62h	-
ZnI ₂	0,4	62h	-
CuI	0,4	62h	-
CuBr ₂	0,2	48h	-
PdCl ₂	0,2	48h	-

*Dados avaliados por GC-MS.

Conclusões

O 7-azanorbornano **9** foi obtido em 5 etapas; os compostos de **5** a **9** foram caracterizados por RMN, massas e IR. A metodologia desenvolvida para a obtenção dos 7-azanorbornanos pode ser aplicada na síntese formal ou total da epibatidina (**2**) ou da epiboxidina (**3**).

Agradecimentos



- Falkenberg, M. B.; Pereira, P. A. *Latin Amer. J. of Pharm.* **2007**, *26*, 614.
- Garraffò, H. M.; Spande, T. F.; Williams, M.; *Heterocycles* **2009**, *79*, 207.
- Node, M.; Nishide, K.; Fujiwara, T.; Ichihashi, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 2363.
- Armstrong, A.; Bhonoah, Y.; Shanahan, E. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 8019.
- Pandey, G.; Sahoo, A. K.; Gadre, S. R.; Bagul, T. D.; Phalgune, U. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4990.