

Estudos visando à síntese total enantiosseletiva da (+)-coridalina

Tássia E. Oliveira (IC) e Cristiano Raminelli (PQ)*

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

Palavras Chave: alcaloide protoberberínico, (+)-coridalina, química de benzino

Abstract

Studies toward the enantioselective total synthesis of (+)-corydaline

Enantioselective total synthesis of the alkaloid (+)-corydaline has been carried out employing benzyne chemistry.

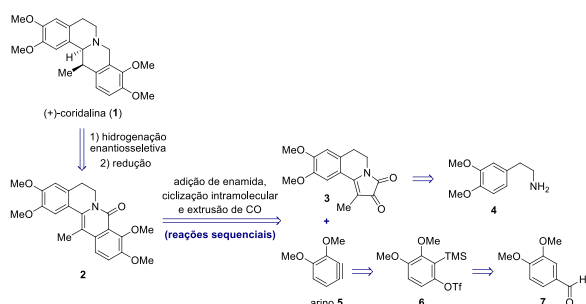
Introdução

Tendo em vista a grande importância de benzino como intermediário altamente reativo em química orgânica, com aplicação em sínteses totais¹ e preparações de materiais funcionais,² pretendemos realizar a síntese total da (+)-coridalina, empregando na etapa chave 2-(trimetilsilil)aril triflato, sob condições reacionais relativamente brandas,³ e, posteriormente, reação de hidrogenação enantiosseletiva catalisada por complexo de rutênio.⁴

Resultados e Discussão

Inicialmente, apresentamos a análise retrossintética para o alcaloide protoberberínico (+)-coridalina (**1**) (**Esquema 1**).

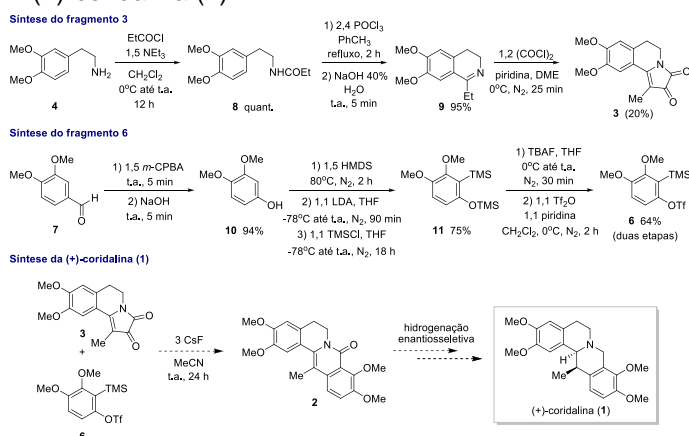
Esquema 1. Análise retrossintética para a (+)-coridalina (**1**).



Norteados pela análise retrossintética para a (+)-coridalina (**1**) (**Esquema 1**) iniciamos a sua síntese pela preparação dos fragmentos **3** e **6**. O tratamento de 3,4-dimetoxifenetilamina (**4**) com cloreto de propionila na presença de trietilamina, resultou na amida **8** em rendimento quantitativo. O composto **8** foi submetido à reação de Bischler-Napieralski fornecendo a diidroisoquinilina **9** em rendimento de 95%. A reação do composto **9** com cloreto de oxalila na presença de piridina, resultou no intermediário **3** em rendimento não otimizado de 20%. Paralelamente, o sililaril triflato **6** foi produzido a partir de 3,4-dimetoxibenzaldeído (**7**) por reação de oxidação, seguida de hidrólise básica, resultando em

3,4-dimetoxifenol (**10**) em rendimento de 94%. O composto **10** foi submetido à reação de proteção na presença de HMDS, seguida de reação ácido-base fazendo uso de LDA, promovendo a formação de carbânion, que após reação com TMSCl forneceu o intermediário dissililado **11** em rendimento isolado de 75%. O composto **11** teve a sua hidroxila fenólica desprotegida na presença de TBAF e o fenol obtido foi deixado reagir com anidrido trifílico na presença de piridina, fornecendo o precursor de arino **6** em rendimento de 64% para as duas etapas (**Esquema 2**).

Esquema 2. Rota proposta para a síntese da (+)-coridalina (**1**).



Conclusões

As sínteses dos fragmentos **3** e **6** foram realizadas. O rendimento da transformação do intermediário **9** no fragmento **3** está sendo otimizado. Em seguida, daremos continuidade à síntese da (+)-coridalina (**1**), empregando na etapa chave 2-(trimetilsilil)aril triflato (**6**), sob condições reacionais relativamente brandas, e, posteriormente, hidrogenação enantiosseletiva catalisada por complexo de rutênio.

Agradecimentos

Ao CNPq e à FAPESP pelo suporte financeiro.

¹ (a) Rossini, A. F. C.; Muraca, A. C. A.; Casagrande, G. A.; Raminelli, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10033. (b) Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550.

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 Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1211.

⁴ (a) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713. (b) Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117.