

Síntese Total Quimioenzimática da (+)-Codeína

Álvaro Takeo Omori (PQ)*¹ e Tomas Hudlicky (PQ)²

¹ Centro de Ciências Naturais e Humanas. Universidade Federal do ABC, Rua Catequese, 242, Santo André – SP.

² Department of Chemistry and Centre of Biotechnology, Brock University, 500 Glenridge Ave., St. Catharines, Canada

e-mail: alvaro.omori@ufabc.edu.br

Palavras Chave: síntese total, biocatálise, dihidroxilação, paládio, reação de Heck, morfinanas.

Introdução

A maior parte da codeína (**2**) (analgésico e antitussígeno) ainda é sintetizada a partir da morfina extraída do ópio natural. Até hoje não existe uma rota sintética viável a ser utilizada em larga escala e que substitua o processo natural da obtenção da morfina e da semi-síntese da codeína. Dessa maneira, devido à sua grande demanda (consumo de 80 ton/ano nos EUA) e pela busca de uma rota sintética economicamente viável, os alcalóides derivados da morfina ainda atraem atenção dos químicos orgânicos sintéticos.¹

Resultados e Discussão

Em alguns trabalhos envolvendo síntese assimétrica da morfina e derivados (Trost,² Overman³ e Parker⁴) a etapa chave consistiu na introdução da assimetria no material de partida. A vantagem do trabalho presente é que essa quiralidade pode ser gerada por biocatálise (condição **a**, figura 1, tabela 1).

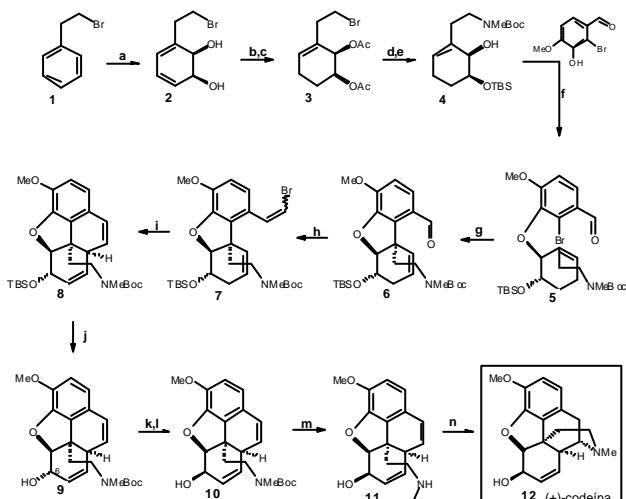


Figura 1. Rota quimioenzimática da (+)-codeína

As etapas-chave dessa rota consistiram em uma reação de Mitsunobu (**f**) e duas reações de Heck intramoleculares (**g** e **i**). Houve a necessidade de inverter o centro C6 (**9**), para tal recorremos ao protocolo de oxidação/redução, obtendo o composto (**10**) com a configuração desejada.

Tabela 1. Condições reacionais a-n

Reação	Condições (Rend.)
a – Dihidroxilação	<i>E. coli</i> JM109 (pDTG601A) (5g/L)
b – Redução	PAD, AcOH-MeOH, 0°C (60%)
c – Diacetilação	Ac ₂ O, Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 0°C a t.a. (79%)
d – Aaminação / Proteção com Boc	MeNH ₂ , K ₂ CO ₃ , THF, -40°C a t.a., então Boc ₂ O, Et ₃ N, MeOH (50%)
e – O-sililação	TBSCl, imidazol, CH ₂ Cl ₂ , -78°C a t.a. (88%)
f – Mitsunobu	<i>n</i> -Bu ₃ P, DIAD, THF, 0°C a t.a. (55%)
g – Heck	Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ , dppf, toluene, 110°C (82%)
h – Wittig	PPPh ₃ CH ₂ Br ₂ , <i>t</i> -BuOK, THF, -60°C (49%)
i – Heck	Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ , dppp, tolueno, 110°C (44%)
j – O-Desproteção	TBAF, THF, t.a. (88%)
k – Oxidação do álcool	IBX, DMF, t.a. (92%)
l – Redução de Luche	NaBH ₄ , CeCl ₃ .7H ₂ O, MeOH, 0°C (89%)
m – N-desproteção	TFA-CH ₂ Cl ₂ (1:4), 0°C a t.a. (88%)
n – Aminomercuriação	Hg(OAc) ₂ , Et ₃ N, THF então LAH t.a. (18%)

Conclusões

Apresentamos uma aplicação sintética do dihidroarenodiol **2** obtido via enzimática. Dessa maneira, a (+)-codeína foi realizada em 14 etapas a partir do bromoetilbenzeno (**1**).⁵

Agradecimentos

CAPES, NSERC (Natural Sciences and Engineering Research Council), TDC Research Foundation, CFI (Canada Foundation for Innovation), OIT (Ontario Innovation Trust) e Brock University.

¹ Uchida, K.; Yokoshima, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5311.

² Trost, B.M.; Tang, W.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14785

³ Overman, L. E.; Hong, C. Y.; Kado, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11028.

⁴ Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 449.

⁵ Omori, A. T.; Finn, K. J.; Leisch, H.; Carroll, R. J.; Hudlicky, T. *Synlett* **2007**, 2859.