

# Síntese Total Quimioenzimática da (+)-Codeína

Álvaro Takeo Omori (PQ)\*<sup>1</sup> e Tomas Hudlicky (PQ)<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> 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, morfina.

## 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.<sup>1</sup>

## Resultados e Discussão

Em alguns trabalhos envolvendo síntese assimétrica da morfina e derivados (Trost,<sup>2</sup> Overman<sup>3</sup> e Parker<sup>4</sup>) a etapa chave consistiu na introdução da assimetria no material de partida. A vantagem do trabalho presente é que essa quiralidade pôde ser gerada por biocatálise (condição **a**, figura 1, tabela 1).

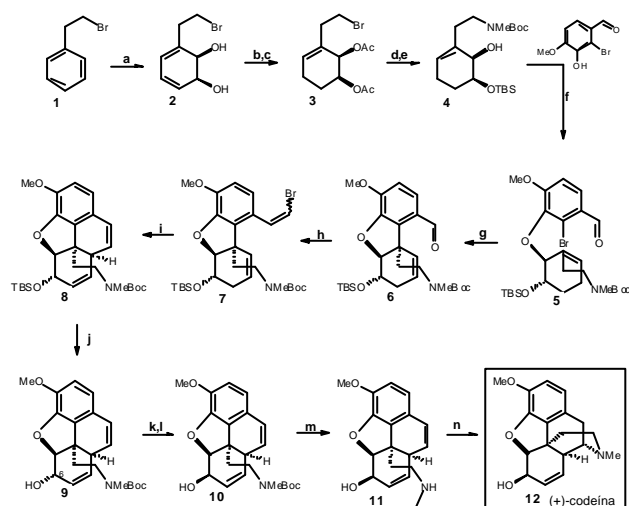


Figura 1. Rota quimioenzimática da (+)-codeína

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

## Agradecimentos

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

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

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

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

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

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