

Síntese de Novos Análogos da Mescalina Conformacionalmente Restringidos

Laura B. L. R. Nascimbem (IC), Ricardo de L. Barreto (PG) e Carlos R. D. Correia * (PQ)

Instituto de Química – UNICAMP – CP 6154 – CEP – 13083-970 – Campinas, SP, Brasil. * roque@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: arilação de Heck, mescalina, sais de diazônio.

Introdução

Um importante alcalóide alucinógeno foi descoberto em 1896 por Heffer¹ e chamado de mescalina. Essa substância foi encontrada no cacto peyote *Lophophora williamsii* e é a 3-(3,4,5-trimetóxiifeniletil)amina.

A mescalina possui atividade no sistema nervoso central (SNC) sobre o receptor da dopamina (5-HT₂) e é utilizada como protótipo para diversos estudos de relação estrutura-atividade (SAR). Receptores 5-HT₂ mediam muitos processos fisiológicos importantes, como contração vascular e não vascular do músculo liso, humor, ansiedade e comportamento alimentar.

Os análogos são usados para o tratamento de distúrbios do SNC, tais como esquizofrenia e depressão.

Resultados e Discussão

O análogo da mescalina foi obtido a partir da dialilamina comercial, passando-se pelo lactamol como intermediário-chave.

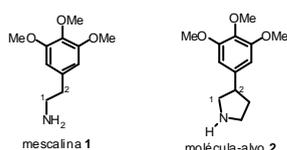


Figura 1. Mescalina e seu novo análogo 2.

Para se obter o lactamol desejado, preparamos o sal de diazônio a partir da 3,4,5-trimetóxi-anilina comercial, seguindo as condições de Schiemann²

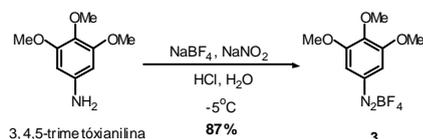


Figura 2. Preparação do sal de diazônio 3.

Paralelamente, a partir da dialilamina comercial foi feita uma reação de metátese de olefinas seguida de proteção para gerar a *N*-Cbz-3-pirrolina. Esta última foi submetida a uma arilação de Heck, com a utilização do sal de diazônio preparado na etapa anterior seguindo-se as condições de Carpes e colabs.³ para geração do lactamol 5.

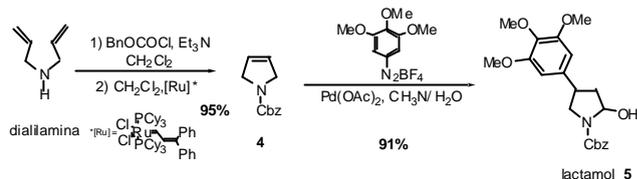


Figura 3. Proteção, metátese e posterior arilação de Heck.

A partir do lactamol foi realizada uma reação de eliminação gerando-se o enecarbamato 6, utilizando-se as condições desenvolvidas por Correia e colabs.⁴

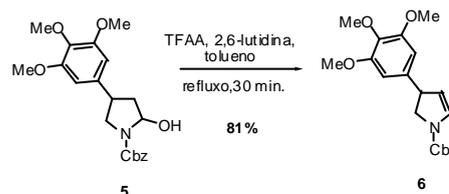


Figura 4. Reação de eliminação.

Por fim, realizou-se uma reação de hidrogenação catalítica com desproteção concomitante do nitrogênio, para gerar a molécula-alvo desejada.

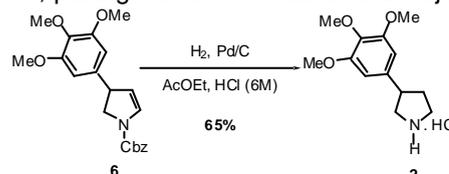


Figura 5. Redução e remoção do grupo protetor.

Conclusões

Um novo análogo conformacionalmente restringido da mescalina foi obtido após 5 etapas com um rendimento global de 46%. O produto final está sendo enviado para realização de testes farmacológicos.

Agradecimentos

À FAPESP pelo apoio financeiro.

¹Heffer, A. *Chem. Ber.*, **1896**, 29, 216.

²Roe, A. *Organic Reactions*, **1949**, 105, 193

³Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D., *Synlett*, **2000**, 7, 1037

⁴Correia, C. R. D.; Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. M. L., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6646.