



UNICAMP

# Uma Nova Síntese Para a Nocaína, um Análogo da Cocaína

Rafael de Matos Leite (IC), Julio Cezar Pastre (PG) e Carlos Roque Duarte Correia (PQ)\*

Instituto de Química – UNICAMP – Campinas, SP, Brasil. \*roque@iqm.unicamp.br



LASSO

## Introdução

A cocaína é uma droga alcalóide estimulante com alto poder de causar dependência, sendo que o seu uso crônico leva a grande aceleração do envelhecimento e a profundos danos cerebrais irreversíveis, entre outros problemas de saúde. Em 2003, apenas nos Estados Unidos foram vendidos aproximadamente 35 bilhões de dólares de cocaína. No Brasil, cerca de 2 % dos estudantes brasileiros já usaram cocaína pelo menos uma vez na vida. Entre as maiores cidades do Estado de São Paulo, o abuso de cocaína atinge 2,1 % da população, constituindo-se na terceira substância ilícita mais utilizada, atrás apenas dos solventes (2,7 %) e da maconha (6,6 %). Inibidores de recaptação monoaminícos vêm sendo estudados por seus efeitos intrínsecos no mecanismo de recompensa cerebral, assim como pelo seu potencial em reduzir o mecanismo de recompensa induzido pela cocaína. Dentre as substâncias desenvolvidas com essa finalidade destaca-se a nocaína.<sup>1</sup>

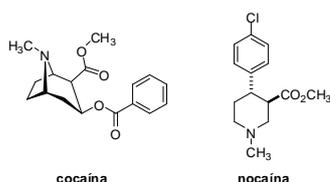
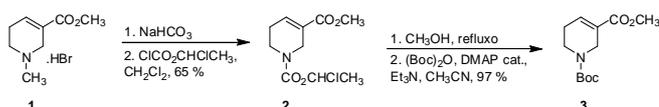


Figura 1. Estruturas da Cocaína e da Nocaína.

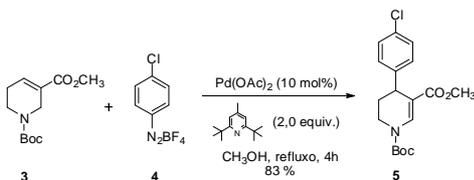
## Resultados e Discussões

Em nossa estratégia visando a síntese da Nocaína, a etapa chave envolve a reação de Heck de uma olefina deficiente de elétrons com sais de arenodiazônio.

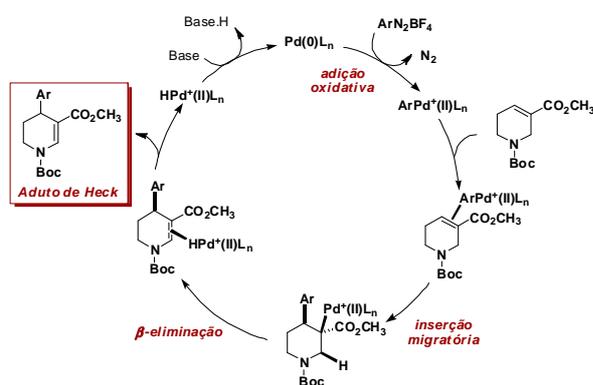
Primeiramente, a tetrahidropiridina **3** foi preparada em grandes quantidades a partir do hidrobrometo de arecolina **1**, aplicando as condições descritas no Esquema 1 com bons rendimentos.

Esquema 1. Síntese da tetrahidropiridina **3**.

A arilação de Heck da tetrahidropiridina **3** com o tetrafluoroborato de 4-clorofenildiazônio **4** em presença de acetato de paládio (II) como catalisador, em metanol sob refluxo, forneceu o aduto de Heck desejado **5** em bom rendimento, como único regioisômero observado (Esquema 2)<sup>2</sup>

Esquema 2. Arilação de Heck da tetrahidropiridina **3**.

A formação exclusiva do aduto de Heck **5** pode ser racionalizada pelo mecanismo geral aceito da arilação de Heck (Esquema 3). Após a adição oxidativa do Pd(0) no arildiazônio, levando à espécie catiônica do paládio, segue uma inserção migratória deste complexo na dupla ligação. Logo após, uma  $\beta$ -eliminação ocorre com o hidrogênio de orientação *syn* para produzir um novo alceno. Finalmente, o PdH é reduzido pela base levando a regeneração do complexo ativo de Pd(0), que volta a operar no ciclo.

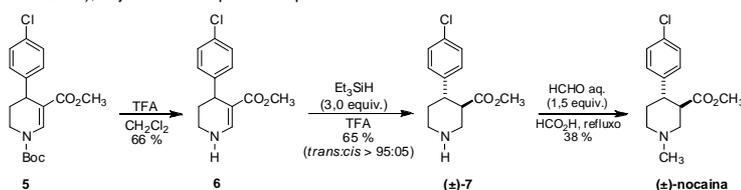


Esquema 3. Mecanismo da reação de Heck

Na próxima etapa, a clivagem do grupamento Boc do aduto de Heck empregando ácido trifluoroacético forneceu a enamina **6** em 66 % de rendimento (Esquema 4).

A redução subsequente da dupla ligação do sistema enamino-éster de **6** foi realizada com hidreto de trietilsilano em ácido trifluoroacético, produzindo a piperidina ( $\pm$ )-**7** em 65 % de rendimento, como único diastereoisômero *trans* detectável (RMN de <sup>1</sup>H).

Por fim, a amina reductiva do composto ( $\pm$ )-**7** com formaldeído em presença de ácido fórmico como solvente e fonte de hidreto, forneceu a ( $\pm$ )-nocaína em 50 % (não otimizado), cujos dados espectroscópicos são idênticos aos descritos na literatura.<sup>3</sup>



Esquema 4. Síntese total da nocaína.

## Conclusão

Em conclusão, desenvolvemos um método conveniente para a preparação de 4-arilpiperidinas. A etapa-chave desta rota, a arilação de Heck, procedeu muito bem, permitindo uma síntese formal total concisa da nocaína. As pesquisas estão em progresso para otimizar os rendimentos da síntese total e estender esta metodologia para a síntese de outros alcalóides piperidínicos.

## Agradecimentos



<sup>1</sup> Kozikowski, A.P. et al *J. Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **2001**, *68*, 171.

<sup>2</sup> Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1657.

<sup>3</sup> Kozikowski, A.P. et al *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1962.