

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE DE 1-ARIL-2-AMINOPROPANOS COM  
POSSÍVEL ATIVIDADE SIMPATOMIMÉTICA**

**TESE SUBMETIDA A UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE "MESTRE EM CIÊNCIAS".**

**MILTON DANIEL AILLÓN TORRES**

**FLORIANÓPOLIS  
SANTA CATARINA - BRASIL  
SETEMBRO - 1990**

**SÍNTESE DE 1-ARIL-2-AMINOPROPANOS COM  
POSSÍVEL ATIVIDADE SIMPATOMIMÉTICA**

**MILTON DANIEL AILLÓN TORRES**

**ESTA TESE FOI JULGADA E APROVADA EM SUA FORMA FINAL PELO  
ORIENTADOR E MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA.**

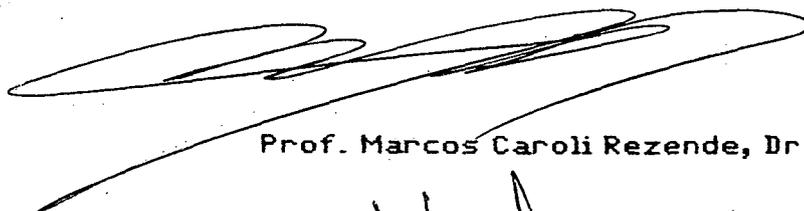


Prof. Marcos Caroli Rezende, Dr.  
ORIENTADOR



Prof. Rosendo Augusto Yunes, Dr.  
COORDENADOR

**Banca Examinadora:**



Prof. Marcos Caroli Rezende, Dr.



Prof. Hugo A. Gallardo Olmedo, Dr.



Prof. Ricardo José Nunes, Dr.

**AGRADECIMENTOS**

- A Marcos Caroli Rezende.
- Aos professores Hugo A. Gallardo Olmedo e Bruce K. Cassels.
- A UFSC e CAPES.

**INDICE**

**I - INTRODUÇÃO**

1.1 - Objetivos .....	1
1.2 - Histórico .....	2
1.3 - Substâncias simpaticomiméticas e alucinogênicas .....	6
1.4 - Arilalquilaminas .....	9
1.4.1 - $\beta$ -feniletilaminas .....	9
1.4.2 - Fenilisopropilaminas .....	10
1.4.3 - Trimetoxianfetaminas .....	11
1.4.4 - Análogos do TMA-2 .....	11
1.5 - Relação estrutura-atividade .....	13
1.6 - Análogos aminados do TMA-2. Justificativa do trabalho ..	14

**II - RESULTADOS E CONCLUSÕES**

2.1 - Resumo dos objetivos .....	18
2.2 - Estratégia A .....	18
2.3 - Estratégia B .....	22
2.4 - Conclusões .....	24

**III - PARTE EXPERIMENTAL**

3.1 - Instrumentação .....	25
3.2 - Reagentes .....	25
3.3 - Preparação de intermediários .....	25
3.3.1 - 2-nitro-4,5-dialcoxibenzaldeídos: .....	25
2-nitro-4,5-dimetoxibenzaldeído .....	26
2-nitro-4,5-metilendioxibenzaldeído .....	26

3.3.2- Intermediários da rota A:	
6-nitroveratrílidene-p-toluidina .....	26
6-nitropiperonilidene-p-toluidina .....	26
6-aminoveratrílidene-p-toluidina .....	26
6-aminopiperonilidene-p-toluidina .....	26
2-amino-4,5-dimetoxibenzaldeído .....	26
2-amino-4,5-metilendioxibenzaldeído .....	27
3.3.3 - 1-(dialcoxilfenil)-2-nitropropanos ( $\beta$ -metil- nitroestirenos): .....	27
3,4-dimetoxi- $\beta$ -metilnitroestireno .....	27
3,4-metilendioxi- $\beta$ -metilnitroestireno ...	27
3.3.4 - 3,4-Dialcoxianfetaminas: .....	27
1-(3,4-dimetoxifenil)-2-aminopropano .....	28
1-(3,4-metilendioxifenil)-2-aminopropano ..	28
3.3.5 - 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzaldeído-etilendio- xiacetal .....	28
3.3.6 - 1-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-2-nitropro- peno .....	29
3.3.7 - Cloridratos de 2-nitro-4,5-dialcoxianfeta- minas: .....	29
Cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil) -2-aminopropano .....	30
Cloridrato de 1-(4,5-metilendioxi-2-nitro- fenil) -2-aminopropano .....	30
3.3.8 - Cloridratos de 2-amino-4,5 - dialcoxianfe- taminas: .....	31
Bis cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-amino- fenil)-2-aminopropano .....	31

Bis cloridrato de 1-(4,5-metilendioxi-2-aminofenil)-2-aminopropano .....	31
3.3.9 - 1-(3,4-dimetoxi-2-nitrofenil)-2-(N-acetamido) propano .....	32
3.3.10- 1-(3,4-metilendioxi-2-nitrofenil) - 2 - (N - acetamido) propano .....	33
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	39

## INDICE DE FIGURAS

1 - Figuras 1 - 3 : Espectros IV (KBr), RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) e RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto (24a): 4,5-dimetoxi-2 -nitrobenzaldeído -etilendioxiacetal .....	34
2 - Figuras 4 - 6: Espectros IV (KBr), RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) e RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto (27a): 1- (4,5-dimetoxi-2 - nitrofenil)-2-nitropropeno .....	35
3 - Figuras 7 - 9 : Espectros IV (KBr), RMN $^1\text{H}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ ) e RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto (3b): Cloridrato de 1-(4,5-metilendioxi-2 - nitrofenil)-2-aminopropano .....	36
4 - Figuras 10 , 11 : Espectros IV(KBr) e RMN $^1\text{H}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto (4b): Bis cloridrato de 1- (4,5-metilendioxi-2-amino fenil)-2 -aminopropano .....	37
5 - Figuras 12 - 14 : Espectros IV(KBr),RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) e RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto (30b): 1-(3,4-metilendioxi-2 -nitrofenil)-2 -( N-acetamido ) propano .....	38

**RESUMO**

A estrutura da conhecida droga psicotomimética 1-(2,4,5-trimetoxifenil)-2-aminopropano (TMA-2) tem sido a base para múltiplas variações de substituintes que visam a uma melhor compreensão da ação alucinogênica das arilisopropilaminas no sistema nervoso central.

Foram sintetizados análogos do TMA-2 onde um grupo nitro ou amino substitui um grupo metoxi na posição 2-, bem como os análogos nitro ou amino no C-2 do Composto 1-(2-metoxi-4,5-metilendioxifenil)-2-aminopropano (MMDA-2). São discutidas as rotas sintéticas usuais desta família de compostos.

**ABSTRACT**

The structure of the well-known psychotomimetic drug 1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-2-aminopropane (TMA-2) has been the basis for various substituent variations aimed at understanding the action of hallucinogenic arylisopropylamines on the central nervous system.

The analogues of TMA-2 wherein a nitro or amino group replaces a methoxy group at the 2-position were synthesized, as well as the C-2 nitro or amino analogues of 1-(2-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane (MMDA-2). The usual synthetic approach to this family of compounds is discussed.

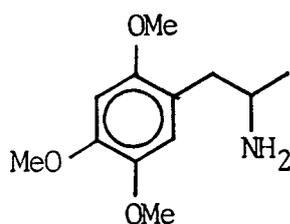
## I - INTRODUÇÃO

### 1.1 - Objetivos

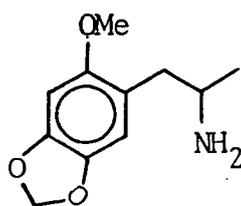
Numerosos estudos da relação estrutura-atividade farmacológica de moléculas possuindo a unidade estrutural 1-fenil-2-aminopropano, demonstram que a substituição 2,4,5 - no anel aromático proporciona a máxima potência como agentes psicotomiméticos em humanos<sup>1</sup>. Dentro deste modelo de substituição, o composto 1-(2,4,5-trimetoxifenil)-2-aminopropano (TMA-2) (1) tem marcada ação como agente simpatomimético, e tem sido tomado como base para variações estruturais que visam a uma maior compreensão das interações receptor-fármaco deste tipo de substâncias.<sup>2,3,4</sup>

Dentre os análogos sintetizados do TMA-2, pouco se sabe sobre seus derivados nitrogenados. Recentemente<sup>5</sup> verificou-se que a introdução de um grupo - NO<sub>2</sub> na posição 4- do anel gera um composto alucinógeno de alta potência.

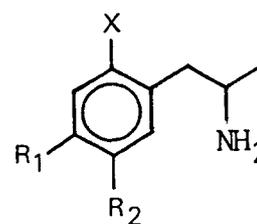
Neste projeto procura-se sintetizar compostos análogos a TMA-2 e 1-(4,5-metilendioxi-2-metoxifenil)-2-aminopropano (MMDA-2) (2) onde o grupo metoxi em 2- é substituído pelos grupos nitro, amino ou alquilamino como em (3a, b - 7a, b). Antecipa-se que as influências estéricas e eletrônicas dos grupos amino ou alquilamino sobre o anel sejam semelhantes às do grupo metoxi. Tais compostos poderão vir a ser testados mais tarde. A determinação da sua possível ação poderá contribuir para um maior entendimento da relação estrutura-atividade psicotomimética que opera *in vivo* com esta interessante família de compostos.



(1)



(2)



	$R_1$	$R_2$
(a)	OMe	OMe
(b)	$O-CH_2-O$	

X = NO<sub>2</sub> (3); NH<sub>2</sub> (4); NHMe (5); NMe<sub>2</sub> (6); NHEt (7)

## 1.2 - Histórico

Desde a mais remota antiguidade, cada sociedade tem desenvolvido mecanismos capazes de produzir efeitos profundos sobre o humor e o comportamento de seus indivíduos.

O uso de substâncias químicas de origem principalmente vegetal com esta finalidade é tão antigo quanto a própria civilização. Exemplos aceitos em nossa sociedade são o álcool, a cafeína e o tabaco. Outras substâncias capazes de induzirem alterações somáticas ou psíquicas no homem têm encontrado uso e aceitabilidade em diferentes culturas, e usadas são raramente em nossa sociedade.

Referências à obtenção e uso do ópio e cannabis são encontradas há vários séculos antes de nossa era. A morfina (8), principal alcalóide e princípio ativo do ópio, foi descoberta em 1804 por Serturmer e o tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) (9), princípio ativo da cannabis, isolado e sintetizado em 1964 por Mechoulam. No novo mundo, muitas culturas indígenas utilizavam e ainda utilizam em forma sagrada, diversas plantas

intoxicantes:<sup>6</sup>

A coca nas regiões andinas de cuja folha foi isolado o principal alcalóide e princípio ativo, a cocaína (10).

O cactus San Pedro (*Trichocereus pachanoi*), das regiões andinas, tem como princípio ativo a mescalina (11), um poderoso alucinógeno usado com fins religiosos pelos indígenas da região. Embora com um teor de alcalóide inferior, outro cactus muitíssimo mais famoso, o Peiote (*Lophophora williamsii*), contém o mesmo princípio ativo e tem sido utilizado desde os primeiros tempos pelos índios do norte do México e sudoeste dos EUA como um ingrediente de ritos mágicos-religiosos, originando em 1918 a Igreja Americana Nativa que combina o peiotismo com princípios cristãos<sup>6</sup>.

O pó das sementes do Paricá, uma árvore do gênero *Piptadenia peregrina*, é usado por índios da Amazônia e culturas atacamenhas. Foram constatados como princípios ativos alcalóides de reconhecida ação tóxica e alucinógena, sendo o principal a N,N-dimetiltriptamina (DMT) (12).

Uma bebida alucinógena preparada com lianas de uma trepadeira (*Banisteriopsis caapi*) é conhecida na região oeste da Amazônia como caapi (Brasil e Colômbia), Yagé (Colômbia) e Ayahuasca (Equador, Peru e Bolívia). Os princípios ativos da planta são harmina (13) e harmalina (14).

No Brasil, o uso mágico-religioso do ayahuasca passou da selva amazônica para alguns povoados da região, onde se mesclou com elementos de espiritismo, catolicismo, pagelança, e mesmo alguns cultos de origem africana, num mercado sincretismo religioso em torno a uma bebida alucinogênica preparada por mistura de caapi com folhas da chacrona que contém o princípio ativo DMT e que denominam de Santo Daime.

Em Rondônia o caapi é amplamente consumido. Em Porto Velho é droga da Seita da União do Vegetal.

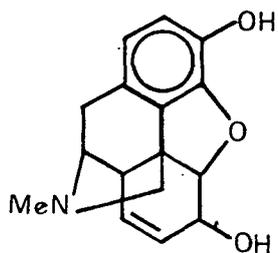
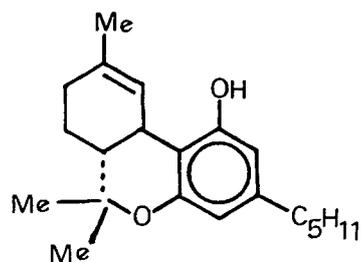
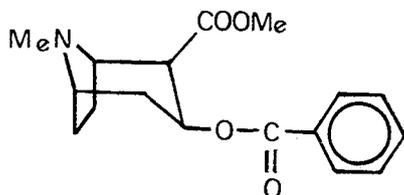
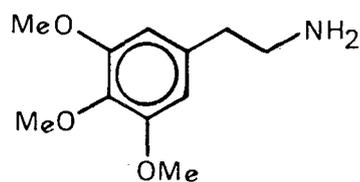
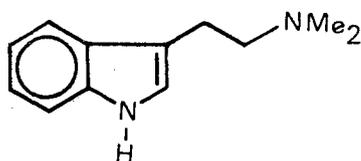
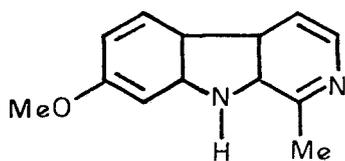
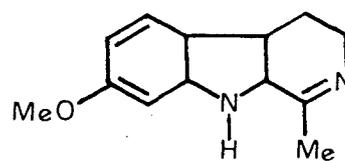
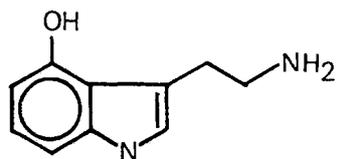
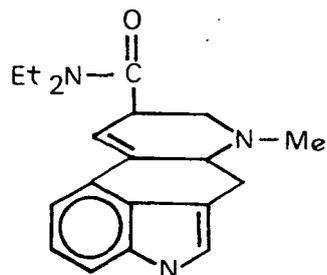
O cogumelo Teonanácatl foi o centro de um culto que existiu entre os Maias e desapareceu antes da chegada dos espanhóis. Seu principal alcalóide, psilocina (15) apresenta efeitos psicodélicos.

Ololiuhqui e Tliltliltzen são os nomes indígenas das sementes de trepadeiras cujo habitat é o sul do México. O uso ritual das sementes alucinógenas é tradição milenar e sobrevive, ainda hoje, entre alguns povos da região. Como plantas culturais, sua importância é talvez tão grande como a do Teonanácatl e a do Peiote. As amidas do ácido lisérgico (16), são as principais responsáveis pelos seus efeitos psíquicos.

Muitas outras substâncias foram usadas com fins principalmente rituais por culturas de todo o mundo no decorrer do tempo. No entanto, somente no início do século XX a cultura ocidental tomou conhecimento dessas substâncias.

Uma das primeiras a ser estudada foi a mescalina, isolada em 1896 por L. Lewin e A. Heffer, e sintetizada em 1918 por E. Spaeth<sup>6,7</sup>. Muitos outros estudos foram feitos com substâncias alucinógenas de origem vegetal, mas o interesse inusitado foi despertado pelas observações do químico suíço A. Hofmann<sup>6,7</sup> em 1947, ao descrever as alterações subjetivas que experimentou após ingerir alguns microgramas do LSD-25 que tinha sido sintetizada pelo próprio Hofmann em 1938.

Por outro lado, as sociedades de ocidente foram remexidas por um fenômeno sócio-cultural que atingiu intensidade máxima na década de sessenta. A revolta contra os valores utilitários encontrou nos alucinógenos o símbolo de suas idéias. Tudo isto marcou também o início das intensas controvérsias e contra-pressões a respeito do uso ou abuso dos alucinógenos, controvérsias que permanecem vivas até hoje.

**(8) morfina****(9) Δ<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol  
(Δ<sup>9</sup>-THC)****(10) cocaína****(11) mescalina****(12) N,N-dimetiltriptamina (DMT)****(13) harmina****(14) harmalina****(15) psilocina****(16) dietilamida do ácido  
lisérgico (LSD)**

### ***1.3 - Substâncias Simpatomiméticas e Alucinogênicas***

Embora o interesse nos efeitos psicológicos de agentes farmacológicos seja tão antigo quanto a humanidade, o uso de "drogas" ou "fármacos" no tratamento de distúrbios psiquiátricos só se definiu a partir dos meados da década de 1950.

Farmacologicamente se entende por "droga" a matéria-prima mineral, vegetal ou animal da qual se podem extrair um ou mais princípios ativos; de acordo com esta aceção, os agentes terapêuticos de origem sintética não são drogas.

Fármaco (ou medicamento, especialmente quando se encontra na sua forma farmacêutica) é uma substância de constituição química definida que pode ter aplicação em farmácia seja como preventivo, curativo ou agente de diagnóstico. Neste sentido uma droga não é estritamente um fármaco pois sua constituição não é necessariamente conhecida. Embora estes termos possuam, a rigor, significados diferentes, são usados indistintamente.

Os psicofármacos ou agentes psicotrópicos são modificadores seletivos do sistema nervoso central (SNC) usados no tratamento de distúrbios psíquicos. São também chamados de agentes psicoativos ou psicoterapêuticos.

**Simpatomiméticos:** Também chamados simpaticomiméticos ou adrenérgicos. São substâncias capazes de provocar respostas fisiológicas equivalentes ou semelhantes às que resultam da estimulação do setor simpático adrenérgico do sistema nervoso autônomo (SNA). As drogas simpatomiméticas constituem um importante grupo de agentes terapêuticos. Desde o ponto de vista químico, todas as drogas simpatomiméticas são aminas.

**Psicotomiméticos, Alucinógenos, Psicotogênicos ou Psicodélicos:** O termo psicotomimético dá ênfase ao fato de que seu uso pode levar a

gerar estados tóxicos que possuem uma estreita relação de semelhança com a psicose de ocorrência natural, vale dizer, que atuam no SNC originando estados que mímetizam a psicose.

O termo psicotogênico é provavelmente mais descritivo, desde que o conceito inclui tanto as psicoses endógenas quanto exógenas.

Várias alterações fisiológicas são produzidas, sendo que boa parte delas de natureza simpatomimética. Geralmente, estas drogas originam transtornos vegetativos seguidos de alucinações visuais intensas dotadas de significado psicológico e alterações da percepção, cujo significado subjetivo é, em geral, muito mais profundo - Neste sentido, o termo "psicodélico" foi cunhado significando expansão da mente para uma nova realidade. A percepção do tempo também pode ser alterada, assim como a dos limites físicos e da personalidade (despersonalização), ocorrendo as vezes uma divisão e, em doses maiores, perda da identidade. Alterações do humor são também características predominando a euforia a doses baixas. Doses maiores podem provocar ansiedade e até estados de temor ou pânico incontrolláveis.

Embora os últimos agentes discutidos produzam alterações de humor e do pensamento, não há uma linha divisória bem definida entre eles e outras categorias de substâncias.

As psicoses tóxicas têm sido descritas após a ingestão de um grande e variado número de substâncias. Na verdade, a maioria dos medicamentos de ação central, incluindo metais pesados, brometos, barbitúricos, anestésicos, narcóticos e diversos simpaticomiméticos, podem produzir alterações desse tipo. No entanto, os últimos mencionados se diferenciam dos psicotomiméticos ou alucinógenos em pelo menos três aspectos:

- produzem visíveis efeitos "neurológicos" ou "orgânicos", como ataxia, desequilíbrio, nistagmo e disartria.

- requerem maiores doses para produzir alterações psicológicas ou fisiológicas importantes.

- além disso, não são capazes de induzir alterações de consciência tão profundas.

Embora no momento não pareça haver nenhuma demonstração aceitável, as teorias de que na esquizofrenia e outras psicoses endógenas existiria algum fator tóxico, ganhou estímulo através dos relatos sobre as ações dos medicamentos psicotogênicos<sup>8</sup>.

Contudo, a importância das drogas psicotomiméticas não se esgota no benefício terapêutico que elas podem trazer. Do ponto de vista científico, elas lançaram o desafio de explicar como a introdução de algumas moléculas de substâncias químicas no organismo, podem resultar em alterações tão marcantes e seletivas das funções mais complexas que o cérebro pode realizar, como órgão regulador do comportamento e das funções mentais.

Por outro lado, outros conceitos são envolvidos mais além do âmbito científico, tais como as mudanças culturais, sociais e pessoais catalizadas pela dependência psicológica e fisiológica deste tipo de drogas. Isto garante um contínuo interesse pelo seu estudo. Porém os estudos com psicotomiméticos encontram dificuldades a se realizarem como consequência de serem um tipo único de compostos em química medicinal.

Primeiro: porque embora as alterações sensoriais a que leva o uso de psicotomiméticos sejam reversíveis e de relativamente curta vida, não têm sido geralmente aceitos em aplicações médicas.

Segundo: Ao contrário de agentes farmacológicos, os psicotrópicos produzem efeitos que podem ser reconhecidos só em humanos. Mas estes estudos, por sua natureza, são ética e legalmente difíceis de realizar. Estudos em modelos animais têm sido usados para comparar propriedades farmacológicas específicas dentro de famílias relacionadas de alucinógenos, mas a extrapolação daquelas propriedades aos efeitos que produzem no SNC do homem são de limitado valor e, em geral, não aceitos.

Terceiro: A ausência de utilidade médica reconhecida destas substâncias, bem como o potencial abuso pela sociedade, somado aos aspectos legais, têm tido como efeito um certo preconceito científico de muitos investigadores a se envolverem com o tema.

#### *1.4 - Arilalquilaminas*

##### *1.4.1 - $\beta$ - feniletilaminas*

O mais antigo alucinógeno conhecido e um dos mais amplamente estudados é a mescalina ( 3,4,5 - trimetoxifeniletilamina ). Ele foi originalmente isolado, em 1896, do cacto peiote originário do Rio Grande, sudeste dos EEUU e norte do México, e sua estrutura verificada por síntese vinte anos depois<sup>6,7</sup>

O interesse pela mescalina se baseia no fato de que ela causa efeitos psíquicos inusitados, os quais têm fornecido um vocabulário qualitativo básico à descrição de outras drogas alucinógenas. Os efeitos farmacológicos da mescalina foram descritos por vários autores.<sup>6,9</sup>

Embora seja, em termos quantitativos, um dos alucinógenos menos potente que se conheça, tem sido explorado clinicamente num grande número de estudos.

Quantitativamente, a mescalina serve como "standard". A maioria dos estudos mostram uma intoxicação consistente depois de uma dose oral de 300 - 500 mg do sal (sulfato) - equivalente a 225 - 375 mg da base livre - e uma dose crítica efetiva tem sido aceita como 350 mg. Dividindo este valor pela dose efetiva observada de uma droga estruturalmente relacionada, se obtém a sua potência em relação a mescalina<sup>7</sup>.

Modificações no anel da mescalina mudam de forma significativa a potência. Isômeros da mescalina apresentam, em geral, menos potência e muitos análogos obtidos por substituição de um grupo metóxi, particularmente em 4- no TMA-2, um aumento de potência. Modificações na cadeia alquílica são conhecidas. A inserção de um átomo de oxigênio entre o anel aromático e a cadeia elimina a atividade alucinogênica<sup>10</sup>. A adição de um grupo metil ao carbono  $\alpha$  aumenta a potência destes compostos. Tais substâncias são discutidas na secção seguinte.

#### *1.4.2 - Fenilisopropilaminas*

A família de alucinógenos mais amplamente conhecida é o grupo de derivados de fenilisopropilaminas (2-amino-1-fenilpropano) ou anfetamina (17) que é o mais simples representante desta família. A anfetamina e substâncias correlatas estão dotadas de pronunciada ação central e fraca ação periférica semelhante às determinadas pela estimulação do sistema simpático ou adrenérgico, tais como aceleração dos batimentos cardíacos e aumento da pressão arterial. Em doses terapêuticas ordinárias produzem euforia com aumento da sensação de bem-estar, maior agudeza mental e diminuição da fadiga. Mas pode-se desenvolver uma "psicose de anfetamina" durante um abuso prolongado ou breve com várias características de esquizofrenia manifestadas por alucinações visuais e auditivas, como foi demonstrado depois de usar uma série de compostos sintetizados por Shulgin<sup>11</sup> em 1964.

Contudo, os efeitos qualitativos da anfetamina são muito diferentes daqueles apresentados pelos alucinógenos, como a mescalina, que é capaz de gerar estados psicóticos relativamente isentos de delírio e desorientação e, portanto, mais parecidos com os distúrbios que se vêem nas psicoses espontâneas. As anfetaminas são, na verdade, drogas simpatomiméticas de ação essencialmente estimulante, enquanto a mescalina é uma droga alucinogênica.

### **1.4.3 - Trimetoxianfetaminas**

A substituição no grupo fenil da anfetamina com um ou mais grupos doadores de elétrons resulta em derivados os quais são, em muitos casos, potentes agentes psicotomiméticos.<sup>1,4</sup>

Trimetoxianfetaminas são compostos quimicamente relacionados à mescalina e à anfetamina. O exato homólogo da mescalina é a 3,4,5-trimetoxianfetamina (TMA) (18), o qual representa uma estrutura amalgamada das estruturas das duas drogas centralmente ativas, mescalina e anfetamina. O isômero 2,4,5-trisubstituído (TMA-2) (1) é o mais potente das seis estruturas possíveis, e esta substituição emerge frequentemente nas estruturas de substâncias com atividade alucinogênica.

Também são conhecidas drogas simpatomiméticas com um grupo metilendioxí em lugar de dois grupos metoxi adjacentes. A mais simples e melhor estudado é a 3,4-metilendioxianfetamina (DMA) (19). Novamente, o isômero trisubstituído 2-metoxi-4,5-metilendioxianfetamina (MMDA-2) (2) é o mais potente. Estes compostos apresentam mais efeitos estimulantes que alucinogênicos.<sup>12</sup>

### **1.4.4 - Análogos do TMA-2**

Numerosos estudos desses compostos têm mostrado que a posição 4- da 2,4,5-trisubstituição tem uma profunda influência sobre a potência da molécula.<sup>13</sup>

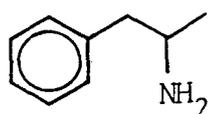
As 2,5-dimetoxi-4X-anfetaminas, onde X= R, RO, RS, F, Br, I (R= alquil de cadeia curta), são potentes alucinógenos oralmente ativos. A substituição do grupo 4-OMe por 4-SMe duplica a potência e provoca uma mudança na natureza qualitativa com perda das características próprias

da mescalina, mas com ganhos na capacidade intelectual ( como na anfetamina ), que tem sido denominado "efeito aleph". Os análogos com grupos etilo e n-propilo deste composto sulfurado são de potência incrementada sobre o protótipo metilado.

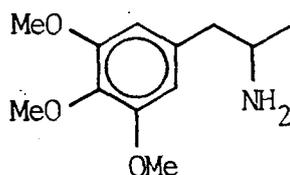
A substituição do grupo 4-OMe por metil quadruplica a potência com respeito ao TMA-2 e qualitativamente produz efeitos que se assemelham à mescalina. Novamente o análogo etilado é mais potente. O mais conhecido desses compostos é o 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM ou STP). O DOM é um derivado com efeitos psicotomiméticos possivelmente sintetizado seguindo o método publicado por Shulgin<sup>11</sup> e cujos efeitos semelhantes a outros alucinógenos, foram estudados por Hollister e Snyder.<sup>14</sup>

Análogos halogenados também têm sido estudados, encontrando-se um incremento das potências com respeito ao TMA-2 em 5 vezes quando Br e I são introduzidos na posição 4-. Os efeitos qualitativos se assemelham estreitamente aos dos análogos metilendioxi mas, a doses maiores, apresentam propriedades alucinogênicas.

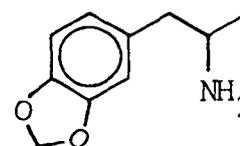
A introdução de um grupo -NO<sub>2</sub> também origina um análogo de alta potência<sup>5</sup> (BON). Neste caso o BON difere de seus análogos similarmente ativos pelo fato de possuir um grupo hidrofílico -NO<sub>2</sub> ocupando o lugar dos substituintes lipofílicos no C-4 do anel aromático.



(17) anfetamina



(18) TMA



(19) MDA

## ***1.5 - Relação Estrutura-Atividade***

Os sistemas biológicos encontrados pelos fármacos, e a série de fenômenos que ocorrem desde que são introduzidos no organismo até sua interação final e posterior excreção são extremamente complexos. Entrevê-se, daí, que os fatores que operam em tais fenômenos são numerosos e de variada natureza.

A idéia de tentar expressar matematicamente as relações entre estrutura química de uma substância e a atividade farmacológica que produz é bastante antiga. Contudo, só ultimamente alguns autores vêm tentando expressar tais relações por meio de equações matemáticas. Nessas equações entram parâmetros que representam as propriedades físico-químicas das substâncias em sua correlação com a atividade farmacológica<sup>15-17</sup>. Esses parâmetros podem ser agrupados em quatro famílias: de solubilidade, eletrônicos empíricos, eletrônicos não-empíricos e estéricos<sup>18</sup>.

*1. Parâmetros de Solubilidade:* Medem o grau de atração dos fármacos pelos lipídios e pelas regiões hidrofóbicas das macromoléculas. O coeficiente de partição  $P$  e a constante de hidrofobicidade  $\pi$  são uns dos principais parâmetros desta família.

Overton e Meyer<sup>18</sup> foram os pioneiros nesses estudos. Segundo esses autores, tais compostos, tendo maior afinidade pelos lipídios, se fixariam preponderantemente às células do sistema nervoso, ricas em lipídios. A esse fenômeno se deveria a sua ação biológica.

*2. Parâmetros Eletrônicos Empíricos:* Medem o efeito eletrônico de um substituinte sobre a variação de energia  $\Delta G^\circ$  de uma reação química, vale dizer, de uma interação fármaco-receptor. Os mais usados são: constante de Hammett  $\sigma$ ,  $pK_a$ .

3. *Parâmetros Eletrônicos Não-empíricos:* Relacionam-se com elétrons  $\pi$ , as energias correspondentes e vários outros índices eletrônicos, visto que os elétrons  $\pi$ , por serem deslocalizados, condicionam a maioria das propriedades físico-químicas das moléculas.

Os principais parâmetros desta família representam a capacidade de doar ou receber elétrons tais como: HOMO, energia do orbital molecular ocupado mais alto, LEMO, energia do orbital molecular vazio mais baixo.

4. *Parâmetros Estéricos:* Medem o efeito estérico intramolecular de um substituinte numa molécula, vale dizer, sua influência na interação fármaco-receptor.

Baseados nos parâmetros vistos acima usam-se principalmente dois métodos básicos para estudar as relações quantitativas entre estrutura química e atividade biológica: Modelos matemáticos e Modelos de química quântica.

- O método de correlacionar a atividade biológica com estrutura química mediante modelos matemáticos consiste em expressar a atividade biológica em função de parâmetros atribuídos a cada grupo substituinte e/ou porção matriz da molécula.

- Por outro lado, já que todas as propriedades físicas e químicas das moléculas apresentam origem eletrônica, procurar a esse nível a explicação das interações dos fármacos com seus respectivos receptores é uma alternativa razoável e utilizada pelos modelos da química quântica.

### **1.6 - Análogos Aminados do TMA-2. Justificativa do Trabalho**

Como se discutiu anteriormente, as 2,5-dimetoxi-4-X-anfetaminas são potentes alucinógenos. As características do sistema tais como: lipofilicidade, efeitos estéricos, configuração eletrônica do anel<sup>5</sup>, podem ser modificadas dentro de um amplo limite, variando o grupo substituinte X nesta série alucinogênica.

A substituição do grupo MeO- no C-2 ( e em menor extensão no C-5 ) do anel benzênico por um grupo EtO- ou MeS-, é associado a uma considerável perda da potência. A mesma substituição no C-4 origina compostos de igual ou maior atividade portanto o fenômeno não está relacionado à lipofilicidade geral dessas moléculas.

Por outro lado, como as mudanças na configuração eletrônica do anel, associado com a substituição do grupo -OMe por -OEt, devem ser muito pequenas, a menor potência dos análogos 2 e 5 -OEt devem ser atribuídas à incapacidade do receptor a aceitar antagonistas com substituintes volumosos nessas posições.

Considerando o fato de que grupos alcoxi e alquiltio têm sido avaliados pela sua contribuição à atividade alucinógena de fenilalquilaminas 2,4,5 - e 3,4,5-trissubstituídas,<sup>4,19,20</sup> a função alquilamina como substituinte no anel poderia constituir uma extensão daqueles trabalhos levando a uma contribuição para uma maior compreensão das interações entre este tipo de drogas e os neurotransmissores afetados por elas.

Com relação ao estudo da conformação preferencial de arilmetilaminas, os grupos metilamino e fenol, por um lado, e dimetilamino ou etilamino e metoxi por outro, fazem similares contribuições hidrofóbicas, sendo entretanto algo diferentes nas suas propriedades eletrônicas.

A introdução de um substituinte orto em relação à função amina afeta os grupos metilamino e dimetilamino de forma diferente. É sabido que um substituinte orto modifica a conformação do sistema aril-dimetilamino em tal forma que a doação de elétrons desde o nitrogênio ao anel aromático diminui<sup>21</sup>.

Por outro lado, a monosubstituição orto de aril-metilaminas não altera significativamente a conformação do grupo amina. Um segundo substituinte em orto seria necessário para forçar o grupo N-metil fora do plano do anel aromático com a conseqüente perda de conjugação. Neste sentido a função metilamino é melhor mimético do grupo -OMe que sua contraparte dimetilada. Considerando, também, que o grupo etilamino conserva sua conformação, sua maior contribuição à lipofilicidade o faria um candidato ainda melhor a substituir o grupo -OMe.

A literatura registra dois exemplos de arilaminas análogas de alucinógenos fenilalquilaminas. São elas: o 1-(2,5-dimetoxi-4-dimetilaminofenil)-2-amino propano, sendo este composto um inibidor fraco mas seletivo da monoaminoxidase (MAO)<sup>22</sup>, e o 1-(3,4-dimetoxi-2-aminofenil)-2-amino propano, que é um intermediário de síntese e hipotensivo.<sup>23</sup> Contudo, nenhum destes compostos foi testado em humanos como agente alucinogênico.

Considerando que a contribuição à lipofilicidade do grupo dimetilamino é desprezível, e que a presença de um substituinte em orto inibe a conjugação dos elétrons do nitrogênio com o anel aromático<sup>21</sup>, parece razoável predizer que o antes mencionado inibidor da MAO e outros possíveis análogos dimetilaminados de fenilalquilaminas 2,4,5-trissubstituídas não serão muito mais ativos que as correspondentes substâncias dissubstituídas sem a função amina aromática.

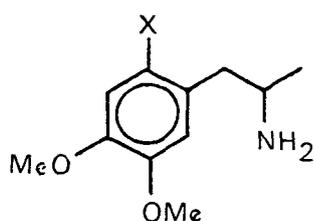
Como o grupo arilmetilamino conserva sua configuração na presença de substituintes orto, análogos com esta função no lugar de -OMe poderiam ser alucinógenos mais potentes apesar de sua provável menor lipofilicidade. Análogos etilaminados podem ser ainda mais ativos em virtude de sua maior lipossolubilidade.

Nosso projeto inicial envolvia, portanto, a síntese de análogos do TMA-2 (1) e MMDA-2 (2) onde se substitui um grupo MeO em -2 por grupos  $\text{NH}_2$ , NHMe, NHEt, e NMe<sub>2</sub> como possíveis compostos com atividade simpato ou psicotomimética.

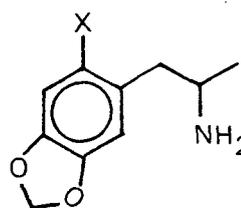
## II - RESULTADOS E CONCLUSÕES

### 2.1 - Resumo dos Objetivos

Foram preparados compostos análogos a TMA-2 (1) e MDMA-2 (2), onde o grupo metoxi em 2- foi substituído pelos grupos nitro e amino como em 3a,b e 4a, b de acordo com as rotas mostradas no esquema 3.



**3a, 4a**



**3b, 4b**

x = NO<sub>2</sub> (3); NH<sub>2</sub> (4)

### 2.2 - Estratégia A

A rota sintética usual para esta família de compostos parte dos correspondentes benzaldeídos substituídos. Portanto a primeira estratégia tentada foi baseada na funcionalização do anel aromático como uma etapa prévia à geração da cadeia lateral. O primeiro passo desta rota considera a introdução dos grupos amino ou alquilamino na posição 2-, no estado inicial de benzaldeído.

Os métodos descritos na literatura<sup>24</sup> para a preparação de derivados de O-aminobenzaldeídos são geralmente limitados à redução de O-nitrobenzaldeídos e à oxidação de O-toluidinas.

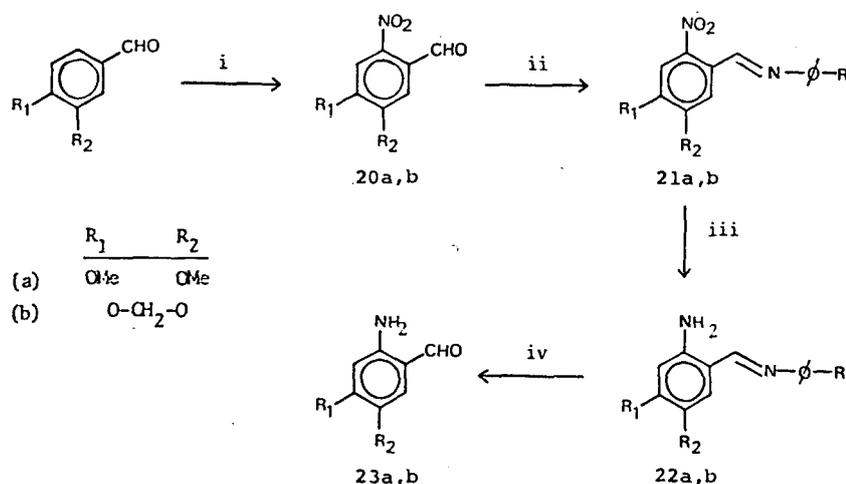
O 2-amino-4,5-dimetoxi- (23a) e 2-amino-4,5-metilendioxi

-benzaldeídos (23b) foram preparados em baixos rendimentos (inferiores a 10%) a partir de veratraldeído e piperonal, respectivamente, segundo o método descrito na literatura<sup>25,26</sup> como apresentado no esquema 1.

A preparação dos derivados intermediários 2-NO<sub>2</sub> (20a, b) e sua condensação com uma p-alquilanilina para dar as correspondentes bases de Schiff (21a, b) não ofereceu dificuldades e pôde ser efetuada em altos rendimentos. A redução da 6-nitroveratrilidene-p-alquilanilina (21a) e 6-nitropiperonilidene-p-alquilanilina (21b) foi feita segundo o procedimento geral de Zinin<sup>27</sup>. A literatura<sup>28</sup> mostra que a redução de nitro aromáticos com Na<sub>2</sub>S é sensível às condições experimentais e os rendimentos são incrementados notavelmente (sobre 90%) quando condições anidras são usadas. Porém, na prática não foi possível obter rendimentos maiores que 20% com Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O. As tentativas de melhorar o rendimento com Na<sub>2</sub>S previamente desidratado a partir do reagente disponível, não tiveram sucesso.

As dificuldades práticas para melhorar os rendimentos desta etapa, além do fato de que os 2-aminobenzaldeídos finais (23a, b) são produtos instáveis que se decompõem e sofrem autocondensação<sup>29</sup>, motivaram o abandono desta rota.

Esquema 1



i) HNO<sub>3</sub> ; ii) H<sub>2</sub>N-φ-Me, EtOH ; iii) Na<sub>2</sub>S, EtOH ; iv) NaOH

Diversas variantes da estratégia A foram tentadas como apresentados no esquema 2.

Tentativas para simplificar a preparação original em 4-etapas destes compostos por redução seletiva do grupo 2-NO<sub>2</sub> na presença do grupo carbonila do aldeído, não tiveram sucesso. Foram testados como agentes redutores: SnCl<sub>2</sub>/EtOH<sup>30</sup>, FeSO<sub>4</sub>/NH<sub>4</sub>OH<sup>31</sup>, Na<sub>2</sub>S/EtOH<sup>32</sup>, H<sub>2</sub>/Ni(R)<sup>33</sup>. Porém, estes sistemas levaram, nos três primeiros casos, a misturas de produtos de redução na forma de um material intratável, no último, ao o-nitroalcoxibenzaldeído de partida.

Outra tentativa de gerar o grupo amino na posição 2- considera a proteção prévia da função aldeído como o etilenacetal (24a), que não ofereceu dificuldades na sua preparação, seguida de redução do grupo -NO<sub>2</sub> para obter (25a). Porém o grupo -NO<sub>2</sub> apresentou uma inesperada resistência a uma variedade de agentes redutores neutros ou básicos como: SnCl<sub>2</sub>/EtOH<sup>30</sup>, Na<sub>2</sub>S/EtOH<sup>32</sup>, S/NaOH/acetona-metanol<sup>34</sup>, Pd-C/H<sub>2</sub><sup>35</sup> ou N<sub>2</sub>H<sub>4</sub><sup>36</sup> ou ciclohexeno<sup>37</sup>, e a redução inusual com hidreto de lítio e alumínio (LAH) de nitrocompostos aromáticos estericamente impedidos a aminas através de um intermediário azo<sup>38</sup>.

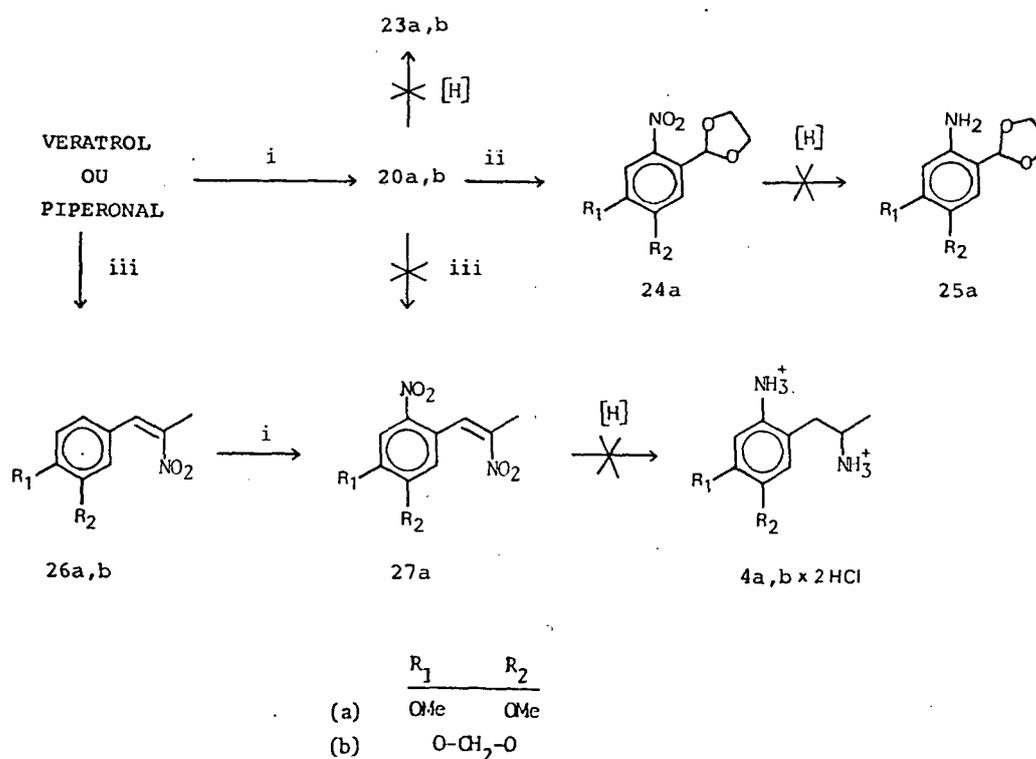
Havendo fracassado na introdução do grupo - NH<sub>2</sub> no estado inicial em rendimento razoável, decidiu-se trabalhar na cadeia lateral depois de introduzir o grupo nitro na posição 2- do anel aromático.

Tentativas de preparar o correspondente 1-aryl-2-nitropropeno (27a) por condensação de (20a) com EtNO<sub>2</sub>/NH<sub>4</sub>OAc - HOAc fracassaram. Porém, a nitração de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-nitropropeno (26a), obtido pela condensação anterior introduziu o grupo -NO<sub>2</sub> na posição 2- dando com bom rendimento 1 - (4,5-dimetoxi- 2 - nitrofenil) - 2 - nitropropeno (27a). Este

resultado inesperado é confirmado pelos seus espectros RMN  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ , consistentes com a substituição em 2-.

Infelizmente, o 2-nitropropeno (27a) não pôde ser convertido à amina (4a). A redução do nitro composto resultante com dupla ligação conjugada leva a nitro compostos saturados, ou misturas de compostos diméricos<sup>39-41</sup> formados pelo acoplamento dos intermediários parcialmente reduzidos, sendo obtida uma mistura amorfa de substâncias, confirmando o fato de que nitro compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados se comportam em relação a agentes redutores de forma semelhante a cetonas  $\alpha,\beta$  insaturadas<sup>41</sup>. A redução catalítica de (27a) com Pd-C/ $\text{H}_2\text{SO}_4$ -HOAc<sup>42,43</sup> mostrou traços da amina (4a) isolada como o bis-cloridrato.

### Esquema 2



i)  $\text{HNO}_3$  ; ii)  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  /  $\text{TsOH}$  ; iii)  $\text{EtNO}_2$  /  $\text{Ni}_4\text{OAc}$ ,  $\text{HOAc}$

### 2.3 - Estratégia B

Uma segunda estratégia testada demonstrou ter mais êxito. Ela consistiu na elaboração no último estágio da função amino aromática depois de desenvolvida totalmente a cadeia alquilamino lateral, como apresentado no esquema 3.

O composto (4a) foi previamente obtido por esta rota como um intermediário sintético descrito na patente<sup>23</sup>, a partir da condensação do correspondente benzaldeído com nitro etano dando o 1-aryl-2-nitropropeno (26a) o qual foi facilmente reduzido com hidreto de lítio e alumínio ao desejado 1-aryl-2-amino-propano (28a). O composto (28b) foi preparado de forma análoga.

A nitração da 3,4-dimetoxi- ou 3,4-metilendioxfanfetaminas (28a, b) dá, em bom rendimento, as correspondentes 2-nitro-alcoxfanfetaminas (3a, b) isoladas como os respectivos cloridratos.

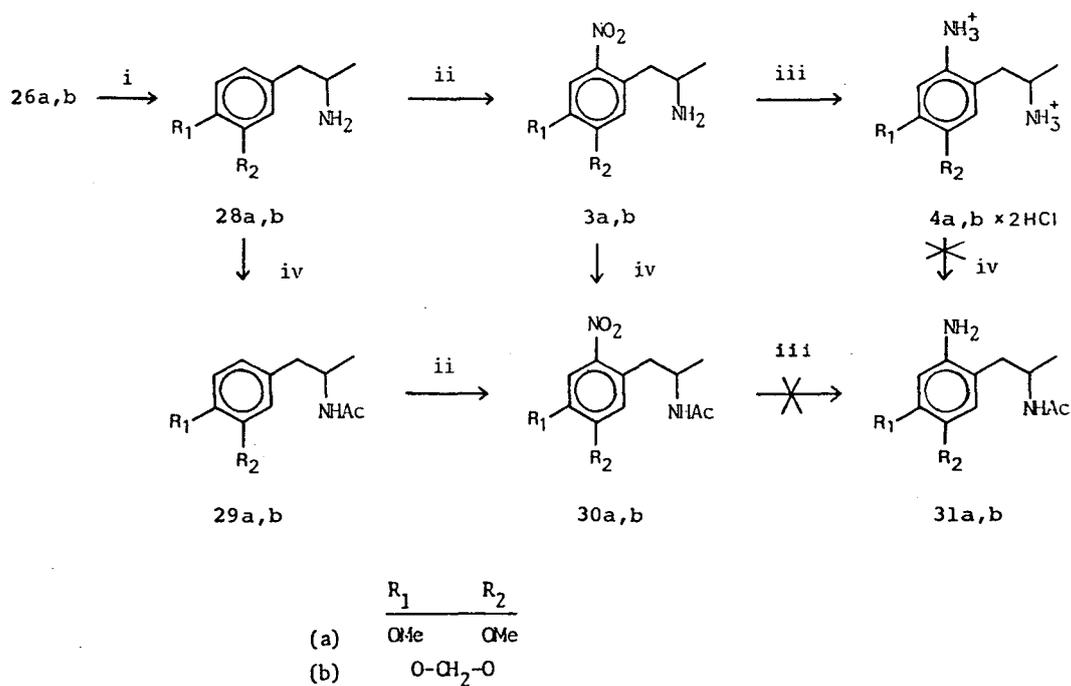
Finalmente a redução catalítica dos compostos (3a, b) leva à obtenção, em bom rendimento, dos correspondentes 2-amino alcoxfanfetaminas (4a, b) isolados como os bis hidrocloreto.

A preparação das aminas substituídas (5a, b - 7a, b) onde X=alquilamino, a partir dos correspondentes diaminas 4a e 4b, contempla a necessidade de proteger seletivamente o grupo amino alifático como uma etapa prévia a funcionalização do grupo amino aromático. A tricloroacetona (TCA) foi usada com este objetivo esperando-se obter as correspondentes amidas alifáticas (31a, b) sem afetar a função amina aromática. Porém, os resultados obtidos não foram satisfatórios. Os rendimentos da reação foram baixos sob o ponto de vista sintético e aparentemente se obteve uma mistura de produtos acetilados.

Uma estratégia alternativa considera a proteção prévia com TCA das nitro-alcoxfanfetaminas, compostos (3a, b), antes da redução do

grupo nitro aromático. A reação introduziu o grupo acila, como desejado, obtendo-se as correspondentes acetanilidas, compostos ( 30a, b ), em bom rendimento. Estas acetanilidas também foram obtidas, em rendimento semelhante, pela acilação prévia das alcoxianfetaminas, compostos ( 28a, b ), seguida da nitração. Entretanto, as tentativas posteriores de reduzir a função nitro de tais compostos por hidrogenação catalítica para obter (31a, b), fracassaram.

### Esquema 3



i) LAH, THF ; ii) HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O ; iii) H<sub>2</sub> / Pd-C, HCl ; iv) TCA / Et<sub>3</sub>N, MeCN

## 2.4 - Conclusões

1. - Na obtenção dos derivados nitrados e aminados, a estratégia B tem demonstrado ter mais sucesso que a estratégia A.

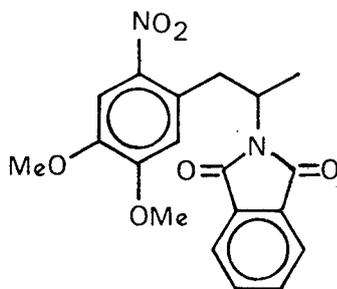
2. - Os derivados nitrados (3a) e (3b) são obtidos com facilidade, bons rendimentos e cristalinidade.

Os derivados aminados (4a) e (4b) são obtidos com bons rendimentos. Porém, existem dificuldades na purificação possivelmente devido ao grupo - NH<sub>2</sub> aromático na posição - 2.

3. - A redução do grupo - NO<sub>2</sub> em -2, a partir de (30a) ou (30b) é inexplicavelmente difícil. A mesma dificuldade parece existir para o composto (32) cuja redução não ocorre como no caso do derivado aminado não protegido 1-(2,5-dimetoxi-4-nitrofenil)-2-amino propano (DOA)<sup>44</sup>.

Estes problemas deverão ser contornados futuramente na obtenção destes derivados aminados.

4. - Tanto do ponto de vista prático como pela maior facilidade de manipulação, os alvos 1-(2,5-dimetoxi-4-X-fenil)-2-aminopropanos, onde X= NHR, seriam mais indicados para posteriores estudos.



( 32 )

### III - PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 - Instrumentação

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho de chapa quente tipo Koffler e não foram corrigidos. Os espectros de IR foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer 781. As análises elementais, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) foram feitas no departamento de Química-Facultad de Ciências de la Universidad de Chile - Todos os deslocamentos químicos são dados em partes por milhão (ppm.) relativo ao tetrametilsilano (TMS.) como padrão interno de referência. As reduções catalíticas foram realizadas em um hidrogenador Parr, modelo 3911. No acompanhamento das reações foi empregado cromatografia em camada fina (TLC), usando como adsorvente silicagel 60, Merck.

#### 3.2 - Reagentes

3,4-dimetilbenzaldeído (veratrol), 3,4-metilendioxibenzaldeído (piperonal), Pd-C (10%), hidreto de lítio e alumínio (LAH), nitroetano de procedência Merk, hidrogênio (AGA), foram usados em diversas etapas. A tricloroacetona (TCA) usada foi preparada em um trabalho anterior conforme descrito na literatura<sup>45</sup>.

#### 3.3 - Preparação de Intermediários

**3.3.1 - 2-nitro-4,5-dialcoxibenzaldeídos**  
2-nitro-4,5-dimetoxi- (20a) e 2-nitro-4,5-metilendioxibenzaldeídos (20b) foram preparados por nitração dos correspondentes aldeídos segundo o método descrito na literatura<sup>46</sup>.

Por este método foram preparados:

*2-nitro-4,5-dimetoxibenzaldeído* (20a)

Rendimento = 90 %

P.F. = 129 - 31°C (P.F. Lit.<sup>46</sup> = 132 - 3°C)

*2-nitro-4,5-metilendioxibenzaldeído* (20b)

Rendimento = 80 %

P.F. = 92 - 96°C (P.F. Lit.<sup>47</sup> = 98,5°C)

**3.2.2 - Intermediários da rota A:** foram preparados segundo o método descrito na literatura<sup>25,26</sup>

*6-nitroveratrílidene-p-toluidina* (21a)

Rendimento = 80%

P.F. = 129°C (P.F. Lit.<sup>25</sup> = 131°C)

*6-nitropiperonílidene-p-toluidina* (21b)

Rendimento = 80%

P.F. = 123°C (P.F. Lit.<sup>26</sup> = 125,5°C)

*6-aminoveratrílidene-p-toluidina* (22a)

Rendimento = 15%

P.F. = 113°C (P.F. Lit.<sup>25</sup> = 115°C)

*6-aminopiperonílidene-p-toluidina* (22b)

Rendimento = 10%

P.F. = 132°C (P.F. Lit.<sup>26</sup> = 134,5°C)

*2-amino-4,5-dimetoxibenzaldeído* (23a)

Rendimento = 40%

P.F. = 84°C (P.F. Lit.<sup>25</sup> = 86°C)

*2-amino-4,5-metilendioxibenzaldeído* (23b)

Rendimento = 45%

P.F. = 105°C (P.F. Lit.<sup>26</sup> = 107°C)

**3.3.3 - 1-(dialcoxifenil)-2-nitropropenos ( $\beta$ -nitroestirenos):** Foram preparados refluxando os correspondentes dialcoxibenzaldeídos com EtNO<sub>2</sub> e NH<sub>4</sub>OAc em AcOH como é descrito por Gairaud e Lappin<sup>48</sup>. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina (TLC) e o produto purificado por cristalização em EtOH ou cromatografia rápida usando CHCl<sub>3</sub> como eluente.

Por este método foram preparados:

*3,4-dimetoxi- $\beta$ -nitroestireno* (26a)

Rendimento = 85 - 90%

P.F = 66 - 67°C, (P.F Lit.<sup>48</sup> = 67 - 68°C)

IU (cm<sup>-1</sup>): 1660 (c=c); 1600 (Ar); 1510,1320 (NO<sub>2</sub>); 1250,1020 (OCH<sub>3</sub>)

*3,4-metilendioxi- $\beta$ -nitroestireno* (26b)

Rendimento = 85 - 90%

P.F = 86 - 90°C, (P.F Lit.<sup>49</sup> = 95°C)

IU (cm<sup>-1</sup>): 1650 (c=c); 1600 (Ar); 1500,1320 (NO<sub>2</sub>); 920 (O-CH<sub>2</sub>-O)

**3.3.4 - 3,4-Dialcoxianfetaminas:** As 3,4-dimetoxi- e 3,4-metilendioxianfetaminas foram sintetizadas previamente<sup>1</sup> por redução com LAH dos correspondentes 1-(dialcoxifenil)-2-nitropropenos.

Terminada a reação, o excesso de hidreto foi destruído segundo o procedimento de Steinhardt<sup>50</sup>. O produto bruto assim obtido foi utilizado sem qualquer purificação adicional na preparação das correspondentes 2-nitro-3,4-dialcoxianfetaminas.

Por este método foram preparados:

*1-(3,4-dimetoxifenil)-2-aminopropano* (28a)

Rendimento = 80 - 85% (produto bruto)

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300 (N-H); 1600 (N-H + Ar); 1120 (C-N)

*1-(3,4-metilendioxifenil)-2-aminopropano* (28b)

Rendimento = 75 - 85% (produto bruto)

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300 (N-H); 1600 (NH + Ar); 1120 (C-N)

**3.3.5 - 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzaldeído-etilendioxiacetal** (24): Veratrol (0.1 moles), etilenoglicol (0.12 moles) e TsOH (0.01 g.) foram refluxados com benzeno em um aparelho de Dean-Stark, até que não se formasse mais água ( 2 a 3 hrs. ). Terminada a reação, a mistura contendo o produto foi lavada com NaOH diluído e com água, seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentrada em rotavapor obtendo-se o acetal como um sólido amarelo pálido, que cristalizou na forma de agulhas em EtOH com um rendimento de 93%. P.F= 122 - 3°C.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2900 (C-H); 1520, 1330 (Ar -  $\text{NO}_2$ ); 1270, 1010 ( $\text{OCH}_3$ )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.59 (1H,s, H-6' ou 3'); 7.28 (1H,s, H-3' ou 6'); 6.49 (1H, s,CH); 4.09 (4H, s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 4.00 e 3.96 (3H cada, s,  $\text{OCH}_3$ )

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 152.8 (C-5'); 148.8 (C-4'); 141,2 (C-2'); 127.5 (C-1'); 108.9 (C-6'); 107.9 (C-3'); 99.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 65.3 (C-1); 56.4 ( $\text{OCH}_3$ )

Análise calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ : C, 51.76; H, 5.10; N, 5.49.

Encontrado: C, 51.62; H, 5.21; N, 5.34

**3.3.6 - 1-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-2-nitropropeno (27a):**  
 O nitroestireno puro (26a) (0.02 moles) foi adicionado em pequenas porções a uma mistura de 32 ml de  $\text{HNO}_3$  (d. 1.4) e 12 ml de água a 12-15°C. A mistura foi agitada durante 3 hrs. e mantida mais 30 min. a 12-15°C, resfriada a 0°C e derramada em água-gelo. O nitro derivado precipitado foi filtrado, lavado com água, secado e cristalizado em EtOH dando o produto na forma de agulhas amarelas em 80% de rendimento. P.F 126-7°C.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1620 (C=C); 1580 (Ar); 1530, 1500, 1320 (ArNO<sub>2</sub> +  $\beta$  NO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.31 (1H, s, Ar-CH=C-); 7.80 (1H, s, H-6' ou 3'); 6,80 (1H, s, H-3' ou 6'); 4.03 (6H, s, OMe); 2.26 (3H, s, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 153.49 (C-5'); 149.61 (C-2); 147.81 (C-4'); 140.21 (C-2'); 131.66 (C-1); 122.65 (C-1'); 111.84 (C-6'); 108.14 (C-3'); 14,0 (C-3');

Análise calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 49.25; H, 4.48; N, 10.45.

Encontrado: C, 49.26; H, 4.48; N, 10.35

### **3.3.7 - Cloridratos de 2-nitro-4,5-dialcoxianfetaminas:**

Dialcoxianfetamina (0,02 moles) dissolvido em 10 ml de  $\text{HNO}_3$  2N foi adicionada a 30 ml de  $\text{HNO}_3$  (d 1.4) e 12 ml de H<sub>2</sub>O a 12-15°C. A mistura foi agitada 3 hrs. a temperatura ambiente e derramada em água-gelo. As nitroalcoxianfetaminas precipitadas foram suspensas em água e tratadas com NaOH. O óleo separado foi extraído com CHCl<sub>3</sub>, secado com MgSO<sub>4</sub> e o solvente removido em rotavapor. O resíduo foi dissolvido em éter seco e a amina precipitada como cloridrato com HCl gasoso o produto bruto foi filtrado e cristalizado em uma mistura MeOH-Et<sub>2</sub>O obtendo-se um sólido levemente amarelo.

Por este método foram preparados:

*Cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-2-aminopropano: (3a)*  
x HCl

Rendimento: 70%

P.F = 212 - 13°C (P.F Lit.<sup>23</sup> = 215,5 - 16,5 (MeOH + Et<sub>2</sub>O))

IU (cm<sup>-1</sup>): 3000 - 2800, 1580, 1500 (N<sup>+</sup>-H); 1520, 1330 (Ar-NO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): δ = 7.63 (1H, s, H-6' ou 3'); 7.03 (1H, s, H-3' ou 6'); 4,04 e 3.98 (3H cada, s, OMe); 3.70 (1H, m, H-2); 3.25 (2H, m, H-1); 1.49 (3H, d, J=6Hz, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD): δ = 154.90 (C-5'); 142.61 (C-2'); 141.63 (C-4'); 127.41 (C-1'); 116.01 (C-6'); 109.67 (C-3'); 57.24 e 56,79 (OMe); 49,54 (C-2); 39.26 (C-1); 18.87 (Me);

Análise calculado para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 47.74; H, 6.15; N, 10.13

Encontrado: C, 47.62; H, 6.05; N, 10.25

*Cloridrato de 1-(4,5-metilendioxi-2-nitrofenil)-2-aminopropano: (3b)* x HCl

Rendimento: 80%

P.F = 189 - 91°C

IU (cm<sup>-1</sup>): 3000 - 2800, 1590, 1480 (N<sup>+</sup>-H); 1500, 1320 (Ar-NO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): δ = 7.56 (1H, s, H-6' ou 3'); 7.00 (1H, s, H-3' ou 6'); 6,18 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O); 3.65 (1H, m, H-2); 3.2 (2H, m, H-1); 1.36 (3H, d, J= 6Hz, Me)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 153.70 (C-5'); 149.15 (C-4'); 144.53 (C-2'); 129.37 (C-1');  
 112.60 (C-6'); 106.80 (C-3'); 105.00 (OCH<sub>2</sub>O); 49,57 (C-2); 39.37 (C-1);  
 18.76 (Me);

Análise calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$ : C, 46.06; H, 4.99; N, 10.75

Encontrado: C, 45.71; H, 5.04; N, 10.74

### 3.3.8 - Cloridratos de 2-amino-4,5-dialcoxianfetaminas:

Os cloridratos das nitroalcoxianfetaminas (10 moles) foram hidrogenados sobre 0.2 g. de Pd-C 10 % em 20 ml de MeOH e 2 ml de HCl a uma pressão inicial de 3 atm e temperatura ambiente, até que a quantidade teórica de hidrogênio fosse consumida. Terminada a reação, o catalizador foi removido por filtração e o filtrado concentrado a pressão reduzida obtendo-se os correspondentes bis cloridratos, cristalizados em uma mistura MeOH-Et<sub>2</sub>O na forma de um sólido branco.

Por este método foram preparados:

*Bis cloridrato del-(4,5-dimetoxi-2-aminofenil)-2-aminopropano*  
 (4a) x 2 HCl

Rendimento: 90%

P.F = 235°C (P.F Lit.<sup>23</sup> = 240 - 1°C (MeOH + Et<sub>2</sub>O))

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3000 - 2800, 1580, 1500 (N<sup>+</sup>-H)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 7.03 (2H, s, Ar - H); 4.0 (6H, s, OMe); 3,7 (1H, m, H-2);  
 3.00 (2H, m, H-1); 1.4 (3H, d,  $J = 6\text{Hz}$ , Me)

*Bis cloridrato 1-(4,5-metilendioxi-2-aminofenil)-2-aminopropano*  
 (4b) x 2 HCl

Rendimento: 87%

P.F = 220 - 25°C

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3100 - 2700, 1590, 1480 ( $\text{N}^+\text{-H}$ )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 7.00 (2H, s, ArH); 6.10 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 3,75 (1H, m, H-2); 3.2 (2H, m, H-1); 1.40 (3H, d,  $J = 6\text{Hz}$ , Me)

**3.3.9 - 1-(3,4-dimetoxi-2-nitrofenil)-2-(N-acetamido)propano (30a):** 1-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-2-aminopropano

hidrocloreto (1 m mol), trietilamina (2 moles) e tricloroacetona (1.01 m moles) em  $\text{CH}_3\text{CN}$  foram agitadas à temperatura ambiente por aproximadamente 1 hr. Terminada a reação, o solvente foi removido em rotavapor obtendo-se um resíduo amarelo pálido o qual foi purificado por cromatografia rápida usando como eluente uma mistura etanol-clorofórmio (1:2). O produto, isolado sob a forma de um sólido levemente amarelo, foi obtido em 80% de rendimento. P.F = 182-5°C.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 3100 ( $\text{N-H}$ ); 1630 ( $\text{C=O}$ ); 1550 - 1500 ( $\text{N-H} + \text{C-N}$ ); 1500, 1320 ( $\text{Ar-NO}_2$ )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.50 (1H, s, H-6' ou 3'); 6.80 (1H, s, H-3' ou 6'); 4,3 (1H, m, C-2); 4.0 (6H, d, OMe); 3.25 (2H, m, C-1); 1.85 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ); 1.25 (3H, d,  $J = 6\text{Hz}$ , Me)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.55 ( $\text{C=O}$ ); 153.10 ( $\text{C-5'}$ ); 147,49 ( $\text{C-4'}$ ); 141.94 ( $\text{C-2'}$ ); 128.82 ( $\text{C-1'}$ ); 113.21 ( $\text{C-6'}$ ); 108.02 ( $\text{C-3'}$ ); 56.45 e 56.40 (OMe cada); 47.03 ( $\text{C-2}$ ); 38.56 ( $\text{C-1}$ ); 23.44 ( $\text{CO-CH}_3$ ); 21.21 ( $\text{C-3}$ )

Análise calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 55.32; H, 6.38; N, 9.93.

Encontrado: C, 55.04; H, 6.50; N, 9.75

**3.3.10 - 1-(3,4-metilendioxi-2-nitrofenil)-2-(N-acetamido) propano (30b):** Preparado e purificado segundo o procedimento anterior, obtendo-se o produto como um sólido levemente amarelo em 75% de rendimento. P.F = 137-9°C

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 3100 (N-H); 1640 (C=O); 1550 - 1500 (H-H + C-N); 1500, 1320 (Ar-NO<sub>2</sub>)

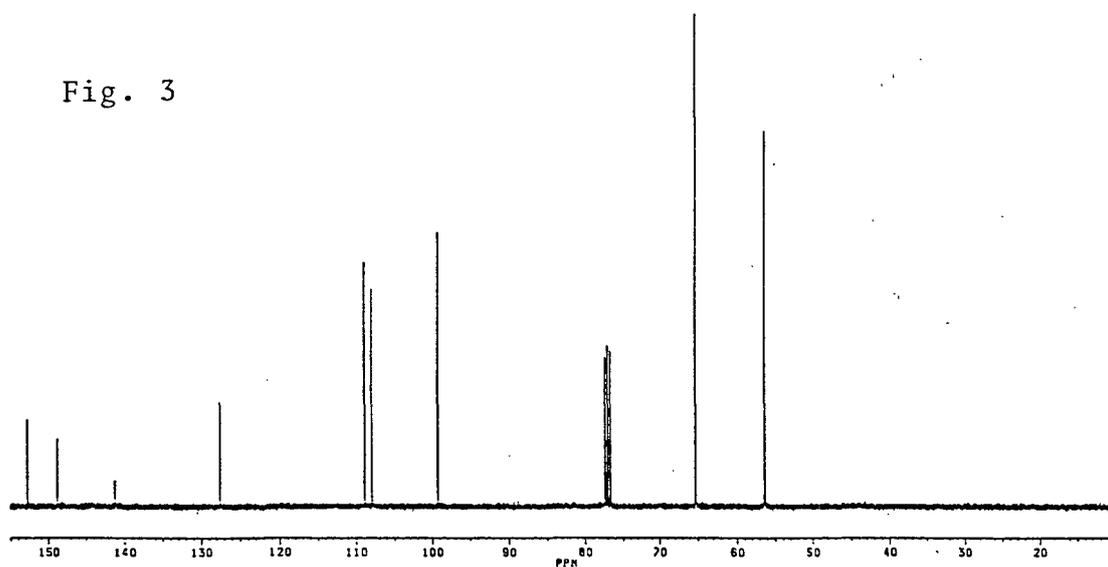
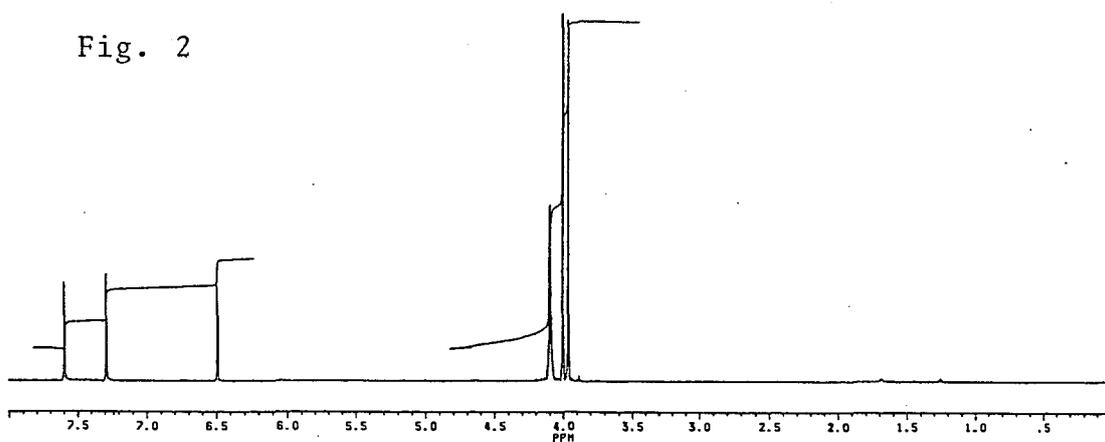
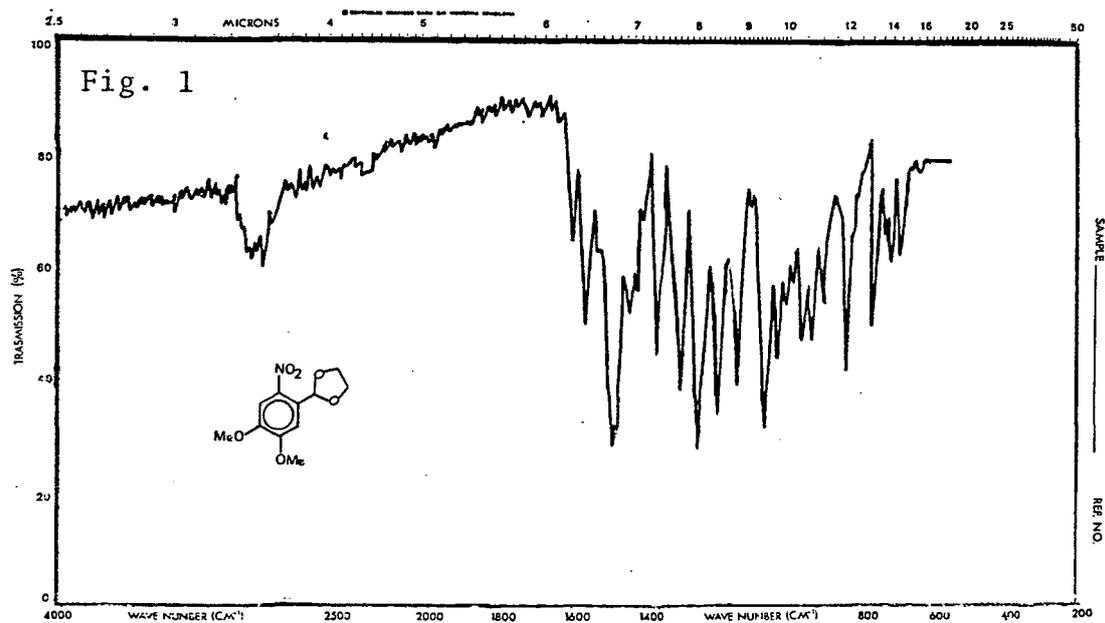
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.41 (1H, s, H-6' ou 3'); 6.79 (1H, s, H-3' ou 6'); 6,10 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O); 4.20 (1H, m, H-2); 3.01 (2H, m, H-1); 1.86 (3H, s, COCH<sub>3</sub>); 1.23 (3H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , Me)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.63 (C=O); 151.73 (C-5'); 146,72 (C-4'); 143.46 (C-2'); 130.87 (C-1'); 110.73 (C-6'); 105.46 (C-3'); 102.92 (OCH<sub>2</sub>O); 46.93 (C-2); 39.07 (C-1); 23.35 (CO-CH<sub>3</sub>); 21.15 (C-3)

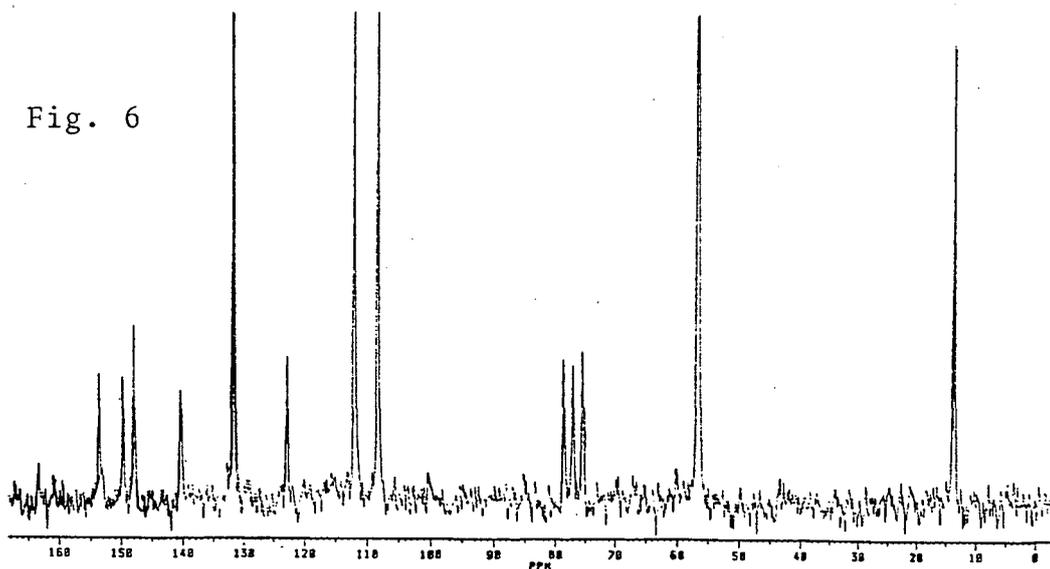
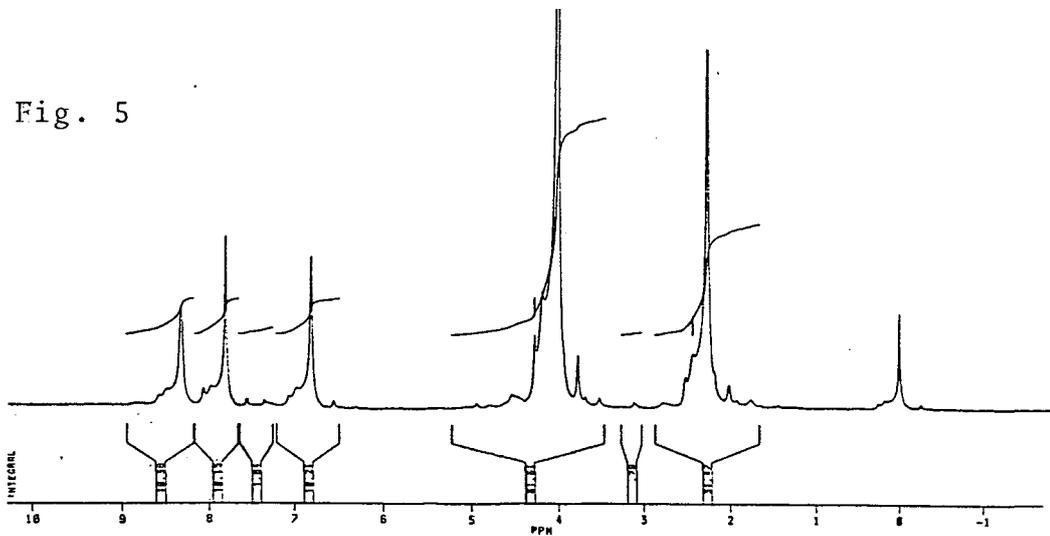
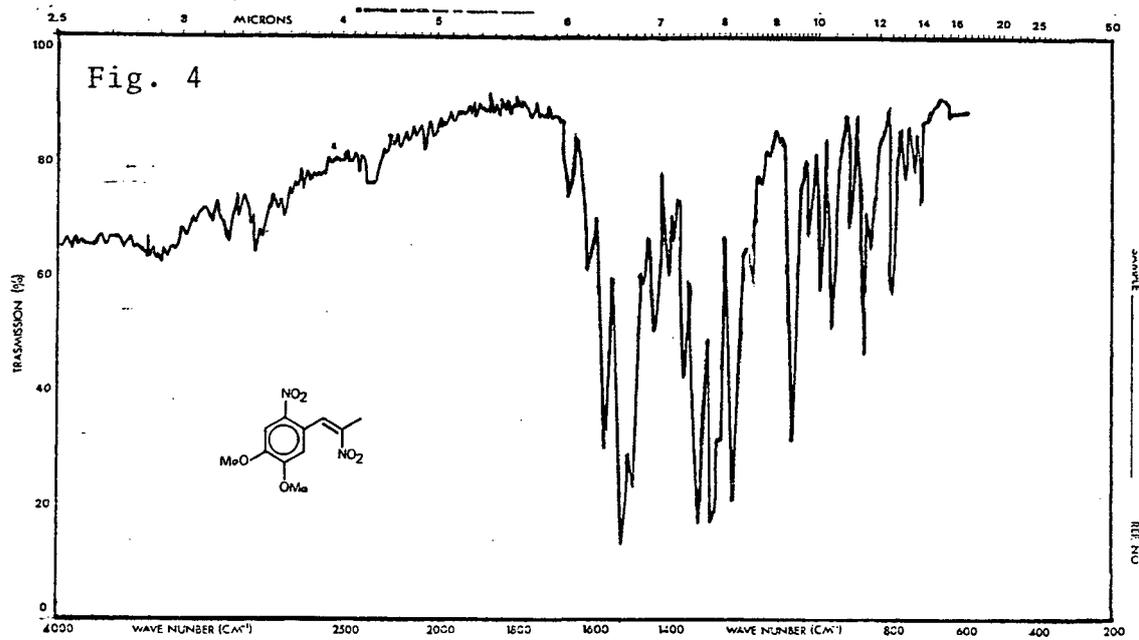
Análise calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 54.14; H, 5.26; N, 10.53.

Encontrado: C, 53.95; H, 5.25; N, 10.38

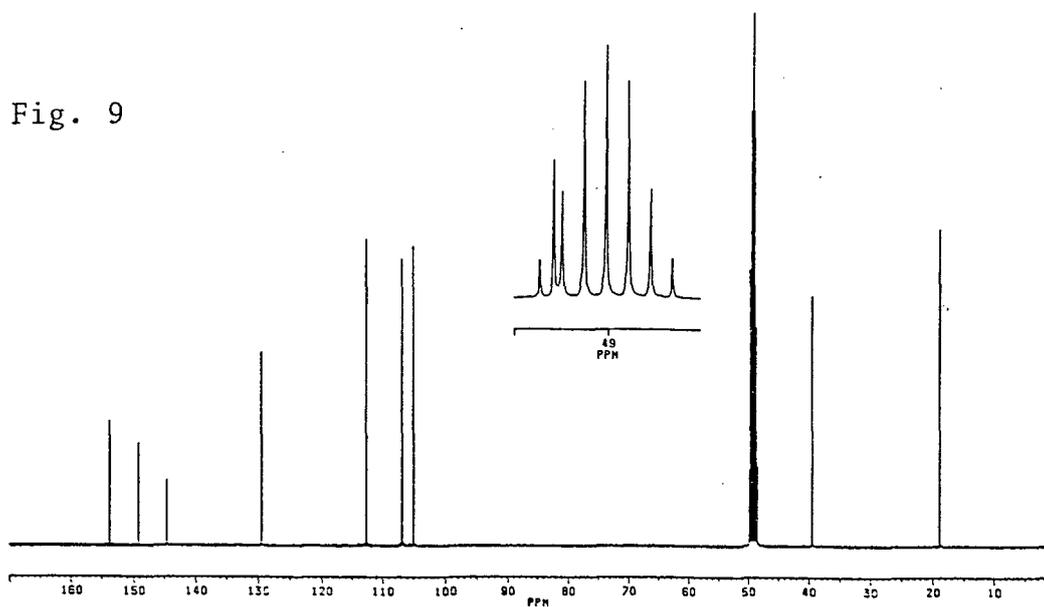
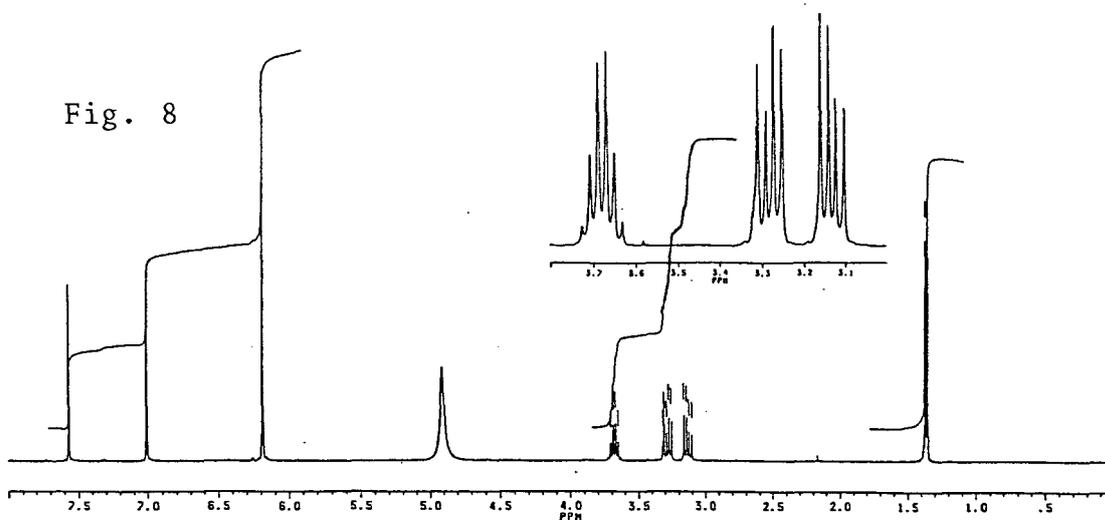
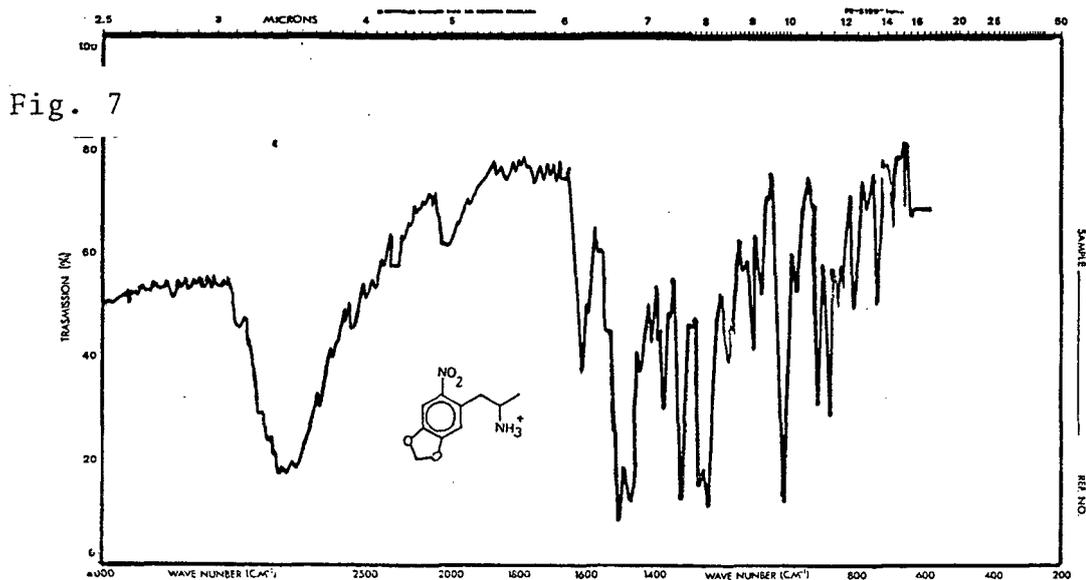
Espectros IV (KBr), RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) e RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto (24a): 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzaléido-etilendioxiacetal



Espectros IV (KBr), RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) e RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto (27a): 1-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-2-nitropropeno



Espectros IV (KBr), RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) e RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto (3b): Cloridrato de 1-(4,5-metilendioxi-2-nitrofenil)-2-aminopropano



Espectros IV(KBr) e RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto (4b):  
Bis cloridrato de 1-(4,5-metilendioxi-2-aminofenil)-2-aminopropano

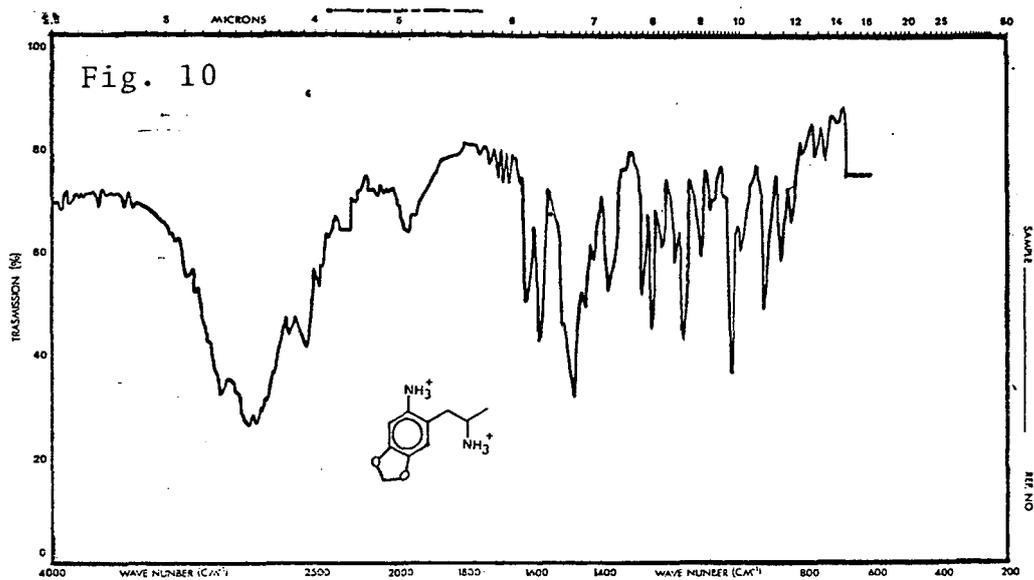
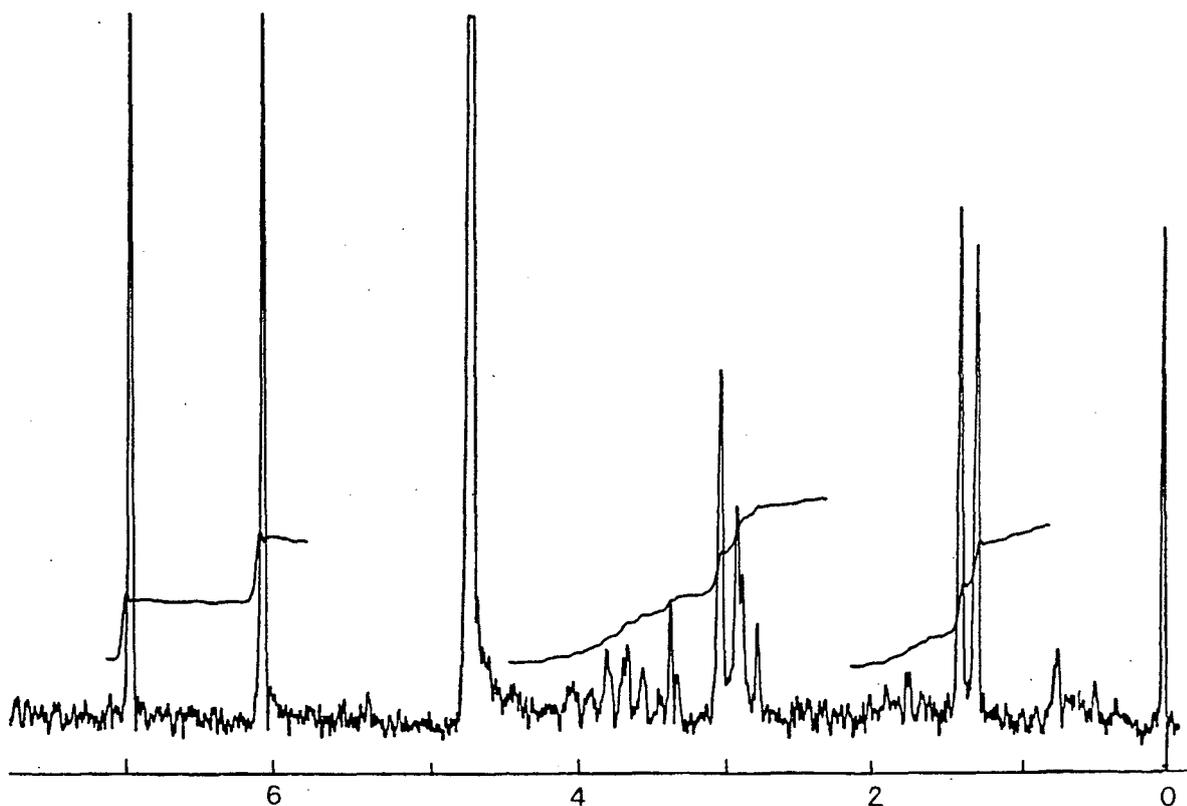
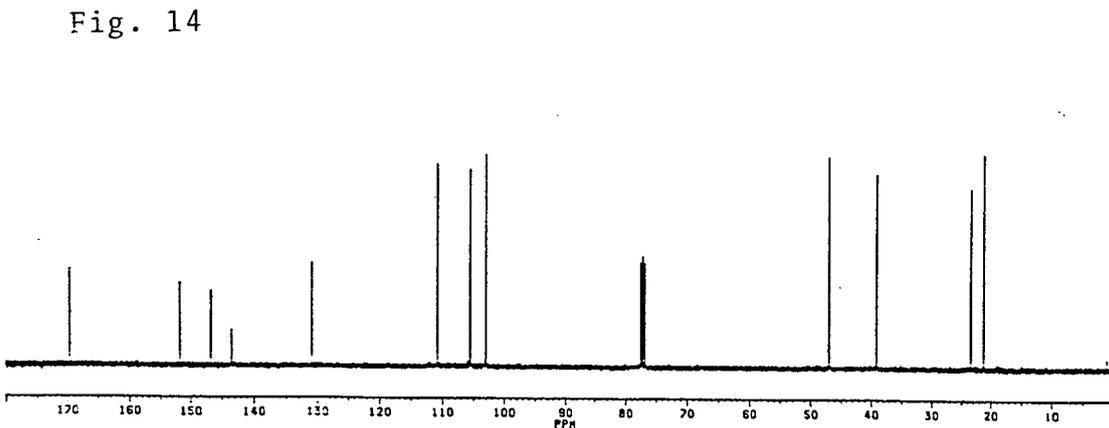
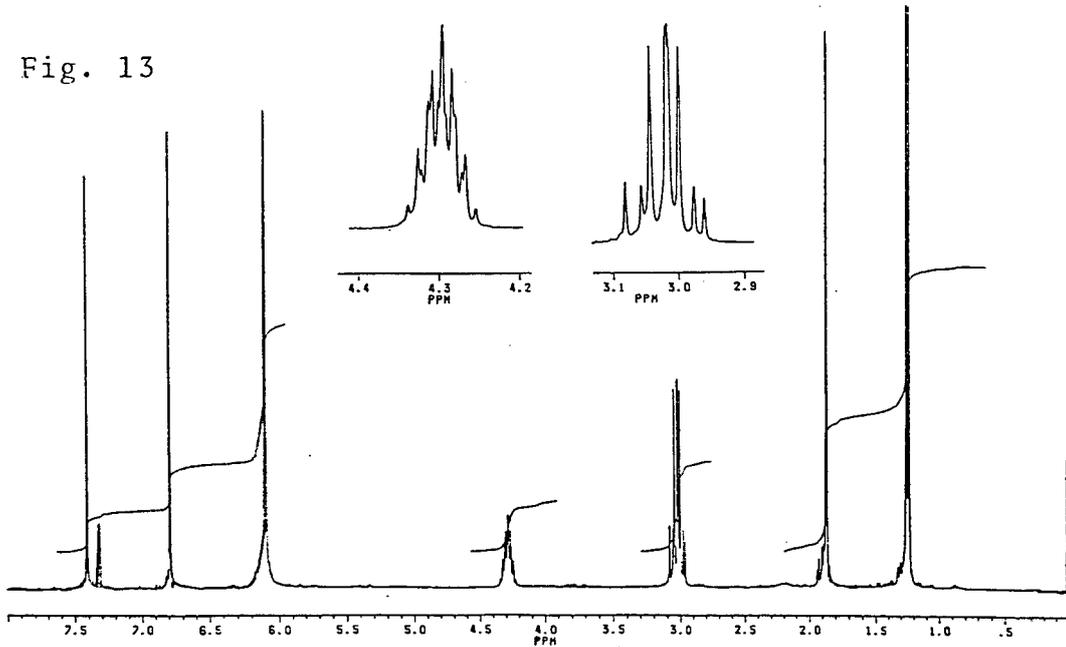
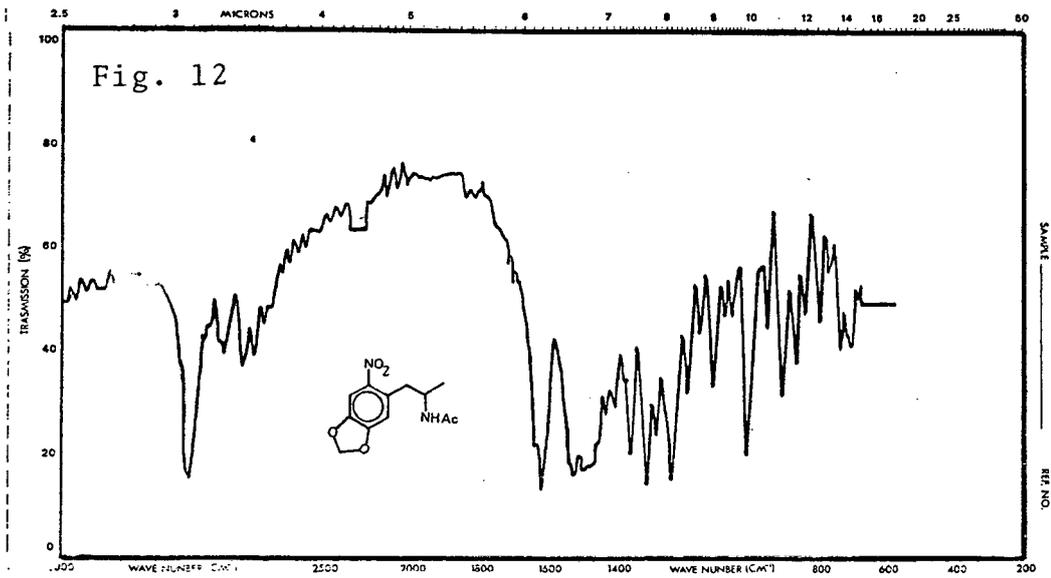


Fig. 11



Espectros IV(KBr), RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) e RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto (30b): 1-(3,4-metilendioxi-2-nitrofenil)-2-(N-acetamido)propano



## BIBLIOGRAFIA

- 1 - SHULGIN, A.T. et al. Structure-activity relationships of one-ring psychotomimetics. Nature, v.221, p.537, 1969.
- 2 - NICHOLS, B. E., SHULGIN, A. T. Sulfur analogs of psychotomimetic amines. J. Pharm. Sci., v.65, n.10, p.1554, 1976.
- 3 - GLENNON, R. A. et al. Behavioral and serotonin receptor properties of 4-Substituted derivatives of the hallucinogen 1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane. J. Med. Chem., v.25, p.1163, 1982.
- 4 - CASTAGNOLI, N. et al. Monomethylthio analogues of 1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-2-aminopropane. J. Med. Chem., v.20, n.10, p.1235, 1977.
- 5 - GOMES-JERIA, et al. A quantum-chemical and experimental study of the hallucinogen (+)-1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)-2-aminopropane (DON). Eur. J. Med. Chem., v.22, p.433, 1987.
- 6 - SACHINDRA, N. P. LSD and other hallucinogens, In: Drug Abuse: Clinical and basic aspects. St. Louis: the C.V. Mosby. 1977. Cap. 10.
- 7 - SHULGIN, A. T. Hallucinogens. In: Burger, A. Medicinal Chemistry. New York: Wiley-Interscience. 1981. Cap. 6.
- 8 - KETY, S. S. Biochemical theories of schizophrenia. Science, v.129, p.1528, 1959.
- 9 - COHEN, S. Psychotomimetic agents. Ann. Rev. Pharmacol., v.7, p.301, 1967.
- 10 - CARLSSON, et al. Basische derivate des 4,5,6-trimethoxyindols und des 3,4,5-trimethoxyphenols. Helv. Chim. Acta, v.46 p.1231, 1963.
- 11 - SHULGIN, A. T. Psychotomimetic amphetamines: Methoxy-3,4-dialkoxy-amphetamines. Experientia, v.20, p.366, 1964.

- 12 - NICHOLS, D. E., SHULGIN, A. T. et al. A. T. Derivatives of 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine: Representatives of a novel therapeutic class., J. Med. Chem., v. 29, n. 10, p. 2002, 1986
- 13 - SHULGIN, A. T., DYER, D. C. Psychotomimetic phenylisopropylamines. 5,4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenylisopropylamines J. Med. chem. v.18, p.1201, 1975.
- 14 - SNYDER, S.H. et al. 2,5-Dimethoxy-4-methyl-amphetamine (STP): A new hallucinogenic drug. Science , v. 158, p. 669, 1967.
- 15 - PURCELL, W. P. et al. Quantitative structure-activity relationship and molecular orbitals. In: Burger, A., (Ed.), Medicinal Chemistry, 3 Ed. New York: Wiley-Interscience. 1970. p. 164-192.
- 16 - CAMMARATA, A. Interrelationship of the regression models used for structure-activity analyses. J. Med. Chem., v.15, n.6, p. 573, 1972.
- 17 - HIGUCHI, T., DAVIS, S. S. Thermodynamic analysis of structure-activity relationships of drugs: Prediction of optimal structure. J. Pharm. Sci., v. 59, n. 10, p. 1376, 1970.
- 18 - KORDLKDUAS, A. Influência das propriedades físico-químicas In: Fundamentos de farmacologia molecular, base para planejamento de fármacos. 2 ed. São Paulo, EDART, Ed. USP, 1974. Cap. 3.
- 19 - SHULGIN, A. T. et al. Handbook of psychopharmacology. New York, Plenum, 1978. v. 11
- 20 - JACOB III, P., SHULGIN, A. T. Sulfur analogues of psychotomimetic agents. 2. Analogues of (2,5-dimethoxy-4-ethylphenyl) isopropylamine. J. Med. Chem., v. 26, p. 746, 1983.
- 21 - LAUTERBUR, P. C. C<sup>13</sup> Nuclear magnetic resonance spectroscopy. IV. Aniline; N,N-dimethylaniline, and their methyl derivatives: Steric

- inhibition of conjugation. J. Chem. Phys., v.38, n. 6, p. 1415, 1963.
- 22 - FLORUALL, L. et al. Selective monoamine oxidase inhibitors. II. 4-amino-phenylalkylamine derivatives. Acta Pharm. Suec., v.20, p.255 - 270, 1983.
- 23 - MERK & CO., Inc. Hypotensive 4,5-dihydroxy- $\alpha$ -methylphenethylamine derivatives. BELG. 633,963, Dec. 23, 1963. apud C. A. 61: 6953 g, 1964.
- 24 - GASSMANN, P. G., DREWES, H. R. The ortho functionalization of aromatic amines. Benzoylation, formylation and vinylation of anilines. J. Am. Chem. Soc., v. 100, n. 24, p. 7600 - 7610, 1978.
- 25 - RILLIET, A. Sur l'aldéhyde 6-aminovératrique et ses dérivés. Helv. Chim. Acta., v. 5, p. 547 - 552, 1922.
- 26 - RILLIET, A., KLEITMANN, L. Sur le 6-aminopipéronal. Comp. Rend., v.157, p. 782 - 784, 1913.
- 27 - PORTER, H. K. The zinc reduction of nitroarenes In: Organic Reaction, New York: Wiley, 1973. v. 20, p. 455
- 28 - HUBER, D., et al. Selective reduction of aromatic / aliphatic nitro group by sodium sulfide. Tetrahedron Lett., v. 29, n. 10, p. 635 - 636, 1988.
- 29 - SIDWICK, N. U. The organic chemistry of nitrogen. London: Clarendon Press, 1949. Cap. 3, p. 47
- 30 - BELLAMY, F. D., OU, K. Selective reduction of aromatic nitro compounds with stannous chloride in non acidic and non aqueous medium. Tetrahedron Lett., 25, n.8, p. 839 - 842, 1984.
- 31 - SMITH, L. I., OPIE, J. W. Org. Synth. Coll., v. 3, p. 56 - 58, 1955.

- 32 - NICKSON, T. E. A unique application of the sulfide reduction useful for the preparation of isomerically pure aromatic nitro compounds and anilines. J. Org. Chem., v. 51, p. 3903 - 3904, 1986.
- 33 - COWLAGI, B. S. et al. A convenient synthesis of dimethylamino aromatic compounds. Indian J. Chem., v. 14B, p. 904 - 905, 1976.
- 34 - SANDLER, S. R., KARO, W. Organic functional group preparations. 2. ed. Orlando: Academic Press, 1983. v. 1, Cap. 13, p. 410.
- 35 - McQUILLIN, F. J. Reduction and hydrogenation in structural elucidation. In: Technique of organic chemistry. 2. ed. New York: Wiley, 1963. v. 11, 1a parte, Cap. 9.
- 36 - FURST et al. Hydrazine as a reducing agent for organic compounds (catalytic hydrazine reduction). Chem. Rev., v. 65, p. 51, 1965.
- 37 - ENTWISTLE, I. D. et al. Seletive rapid transfer-hydrogenation of aromatic nitro-compounds. J. Chem. Soc. Perkin I, n. 13, p. 1300 - 1301, 1975.
- 38 - ANET, F. A. L., MUCHOWSKI, J. M. Lithium aluminum hydride reduction of sterically hindered aromatic nitro compounds. Can. J. Chem., v. 38, p. 2526 - 2528, 1960.
- 39 - MEYERS, A. I., SIRCAR, J. C. The reduction of nitroalkenes to nitroalkanes with aqueous sodium borohydride. J. Org. Chem., v. 32, p. 4134, 1967.
- 40 - SONN, A., SCHELLENBERG, A. Über die katalytische reduktion von  $\omega$ -nitro-styrolen. Ber., v. 50, p. 1513, 1917.
- 41 - KOHLER, E. P., DRAKE, N. L. The catalytic reduction of nitro compounds. I.  $\alpha$ ,  $\beta$  - Unsaturated nitro compounds. J. Am. Chem. Soc., v. 45, p. 1281 - 1289, 1923.

- 42 - KINDLER, K. et al. Studien über den mechanismus chemischer reaktionen. V. Die bedeutung von moleküverbindungen bei katalytischen hydrierungen. Adn., v. 511, p. 209 - 212, 1934.
- 43 - SCHALES, O. Über  $\beta$ -substituierte äthylamine, I. Mitteil.: Ein einfaches verfahren zur darstellung von  $\beta$ -phenyl-äthyl-aminen aus  $\omega$ -nitro-styrolen. Ber., v.68B, p. 1579 - 1581, 1935.
- 44 - CASSELS, B. K. Comunicação pessoal. Universidad de Chile.
- 45 - WYANDOTTE CHEMICALS CORP. Preparation of 1,1,1-trihalo-2-ketones Patente appl Aug 2, 1963, 13 p. apud. C. A. 63: 2900e, 1965.
- 46 - FETSCHER, C. A. Org. Synth. Coll., v. 4, p. 735 - 737, 1963.
- 47 - EKELEY, J. B., KLEMME, M. S. Nitration of piperonal. J. Am. Chem. Soc., v. 50, p. 2711 - 2715, 1928. apud. C. A., v. 22, p.4512, 1928.
- 48 - GAIRAUD, C. B., LAPPIN, G. R. The synthesis of  $\omega$ -nitrostyrenes. J. Org. Chem., v.18, p. 1, 1953.
- 49 - BURTON, H., DUFFIED, J. A. The synthesis of derives of 5,6-dihydroxy-indole. Part I. 5,6-methylenedioxyindole and its 2-methyl derivative. J. Chem. Soc., p. 78-79, 1949. apud. C. A. v. 43, 7020 d, 1949.
- 50 - MIČOVIĆ, V. M., MIHAILOVIĆ, M. L. J. The reduction of acid amides with lithium aluminum hydride. J. Org. Chem., v. 18, p. 1190, 1953.