

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIENCIAS FISICAS E MATEMATICAS
CURSO DE POS-GRADUAÇÃO EM QUIMICA

SINTESE DE ANALOGOS FLUORADOS DE 2,4,5-TRIMETOXIANFETAMINA

Tese submetida à Universidade Federal de Santa Catarina para
obtenção do grau de Mestre em Ciências.

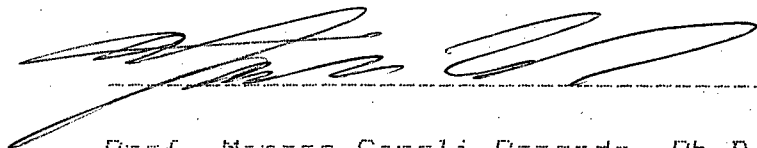
AIDA M. NEIRA JARA

Florianópolis
Santa Catarina - Brasil
Dezembro 1991

ESTA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO DO
TÍTULO DE


" MESTRE EM CIÊNCIAS "

ESPECIALIDADE EM QUÍMICA E APROVADA EM SUA FORMA FINAL PELO
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO



Prof. Marcos Caroli Rezende, Ph.D.

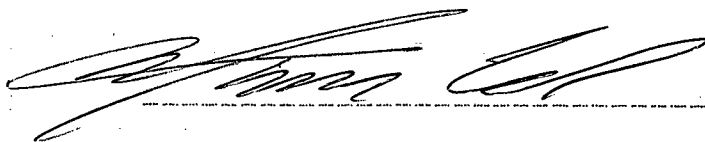
ORIENTADOR



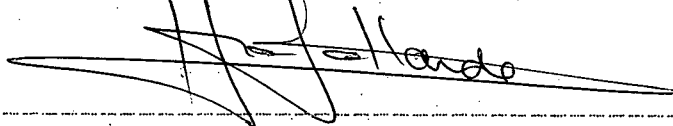
Prof. César Zucco, Ph.D.

COORDENADOR

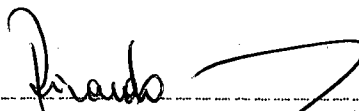
BANCA EXAMINADORA:



Prof. Marcos Caroli Rezende, Ph.D.



Prof. Hugo Gallardo Olmedo, Ph.D.



Prof. Ricardo José Nunes, Ph.D.

AGRADECIMENTOS

- Ao professor Marcos Caroli pela disposição, orientação e paciência.
- Aos professores e amigos da química .
- A CAPES e CNPq pela ajuda financeira para obter este grau de mestre.

RESUMO

Foram descritas as sínteses de analogos fluorados de 2,4,5-trimetoxianfetamina (TMA) que incluye a 2-flúor-4,5-dimetoxi e à 5-flúor-2,4-dimetoxianfetamina assim como as correspondentes fenetilaminas.

A rota sintética envolveu a preparação dos correspondentes benzaldeidos que foram convertidos nos correspondentes nitroestirenos y finalmente foram reducidos à fluorfenilalquilaminas.

Também iniciou-se a síntese da 2-flúor-4,5-metilendioxianfetamine, derivado fluorado da droga alucinógena MDA, com a preparação do precursor 2-flúor-4,5-metilendioxi benzaldeido.

ABSTRACT

The synthesis of fluorinated analogues of 2,4,5- trimethoxyamphetamine (TMA-2), that include 2-fluoro-4,5- dimethoxy- and 5-fluoro-2,4-dimethoxy-amphetamine, as well as the corresponding phenethylamines, is described.

The synthetic route involved the preparation of the corresponding benzaldehydes, which were converted into the corresponding nitrostyrenes and finally reduced to the fluorophenylalkylamines.

The synthesis of 2-fluoro-4,5-methylene dioxyamphetamine, fluorinated derivative of the hallucinogenic drug MDA, was also initiated with the preparation of the precursor 2-fluoro-4,5-methylenedioxy benzaldehyde.

INDICE GERAL

CAPITULO I. OBJETIVOS E INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Objetivos.....	1
1.2. Introdução Geral.....	1
1.3. Anfetaminas.....	3
1.3.1. Propriedades topográficas de drogas que atuam no SNC.....	3
1.3.2. Anfetaminas como compostos psicotomiméticos.....	6
1.4. Relação estrutura-atividade de drogas psicotomiméti- cas	7
1.4.1. Natureza e localização de substituinte no anel aromático.....	7
1.4.2. Variações da cadeia lateral.....	12
1.5. Compostos organofluorados biologicamente ativos.....	12
1.5.1. Propriedades físicas e químicas do átomo de flúor.....	13
1.5.2. Presença do átomo de flúor em moléculas com atividade biológica.....	16
1.5.2.1. Acido fluoroacético como bloqueador no ciclo do ácido cítrico.....	16
1.5.2.2. Fluoruracilos no tratamento de carcino- mas.....	17
1.5.2.3. Fluornorepinefrina como agonista adre-	

nérnico.....	19
CAPITULO II. PARTE EXPERIMENTAL.....	21
Equipamentos.....	21
2.2. Síntese de 4,5-dimetoxi-2-fluor Anfetamina (Anfetamina I).....	22
3,4-dimetoxinitrobenzeno.....	22
3,4-dimetoxianilina.....	22
4,5-dimetoxi-2-fluorbenzaldeído.....	22
1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenila)-2-aminopropeno.....	23
cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenila)-2-amino propeno.....	23
2.3. Síntese de 2,4-dimetoxi-5-fluor Anfetamina (Anfetamina II).....	24
2,4-dimetoxifluorbenzeno.....	24
2,4-dimetoxi-5-fluorbenzaldeído.....	24
1-(2,4-dimetoxi-5-fluorfenila)-2-nitropropeno.....	25
cloridrato de 1-(2,4-dimetoxi-5-fluorfenila)-2-amino propeno.....	25
2.4. Síntese de 4,5-metilendioxi-2-fluor Anfetamina (Anfetamina III).....	26
4,5-diidroxi-2-fluorbenzaldeído.....	26
4,5-metilendioxi-2-fluorbenzaldeído.....	26
2.5. Síntese de 4,5-dimetoxi-2-fluorfenetilamina.....	27
1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-nitroeteno.....	27
cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-nitroete no.....	28

2.6. Síntese de 2,4-dimetoxi-5-fluor fenetilamina.....	28
1-(2,4-dimetoxi-5-fluorfenil)-2-aminoetano.....	28
Cloridrato de 1-(2,4-dimetoxi-5-fluorfenil)-2-amino- etano.....	29
CAPITULO III. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
3.1. Preparação dos aldeídos.....	30
3.1.1. 4,5-dimetoxi-2-fluorbenzaldeído.....	30
3.1.2. 2,4-dimetoxi-5-fluorbenzaldeído.....	32
3.1.3. 4,5-metilendioxi-2-fluorbenzaldeído.....	35
3.2. Preparação dos arilnitroestirenos.....	40
3.2.1. Arilnitropropenos.....	40
3.2.2. Arilnitroetilenos.....	47
3.3. Preparação das arilalquilaminas.....	47
3.3.1. Arilisopropilaminas.....	48
3.3.2. Ariletilaminas.....	48
3.4. Conclusões.....	54
REFERENCIAS.....	55

INDICE DE TABELAS.

Tabela I.	Incidencia no índice Merck de compostos ativos no SNC com topografia indicada.....	5
Tabela II.	Potência relativa de alguns análogos do TMA-2, com substituintes R na posição 4 do anel.....	9
Tabela III	Potência relativa de anfetaminas e fenetilaminas exibindo grupos metóxi e metilendioxi no anel..	11
Tabela IV	Valores de hidrofobicidade de alguns átomos com grupos mais comuns.....	15

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Espectro de IV (KBr) do 2,4-dimetoxi-5-fluorbenzaldeído (14).....	33
Fugura 2.	espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃) do 2,4-dimetóxi-5-fluorbenzaldeído (14).....	34
Figura 3.	Espectro de IV (KBr) do 4,5-metilendioxi-2-fluorbenzaldeído (19).....	38
Figura 4.	Espectro de RMN ¹ (CDCl ₃)do 4,5-metilendioxi-2-fluorbenzaldeído (19).....	39
Figura 5.	Espectro de IV (KBr) de cloridrato de 4,5-dimetoxi-2-fluorbenzilamina.....	42
Figura 6.	Espectro de RMN ¹ (CDCl ₃) do cloridrato de 4,5-dimetoxi-2-fluorbenzilamina.....	43
Figura 7.	Espectro de IV (KBr) do 1-(4,5-dimetoxi-2-fluor	

- fenil)-2-amino propeno (12).....45
- Figura 8. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃) do 1-(4,5-dimetoxi-2-fluor fenil)-2-aminopropano (12).....46
- Figura 9. Espectro de IV (KBr) de cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-aminopropano (13).....49
- Figura 10. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃) do cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-aminopropano...50
- Figura 11. Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-amino etano (21).....52
- Figura 12. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) do cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-aminoetano..53

CAPITULO I

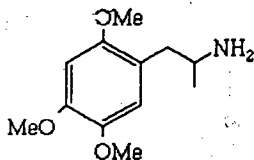
OBJETIVOS E INTRODUÇÃO

1.1 OBJETIVOS

O objetivo desta tese foi preparar análogos fluorados de 2,4,5-trimetoxianfetamina (2,4,5-TMA) (1) e as correspondentes fenetilaminas, como parte de uma linha de pesquisa sobre a relação estrutura-atividade desta classe de compostos.

1.2 INTRODUÇÃO GERAL

Nas pesquisas sobre a relação estrutura-atividade de drogas com possível ação sobre o sistema nervoso central (SNC) tem-se dirigido a atenção para a importância do substituinte no anel aromático em anfetaminas substituídas. O protótipo desta classe de droga é o 1-(2,4,5-trimetoxifenil)-2-amino propano (TMA-2) (1).

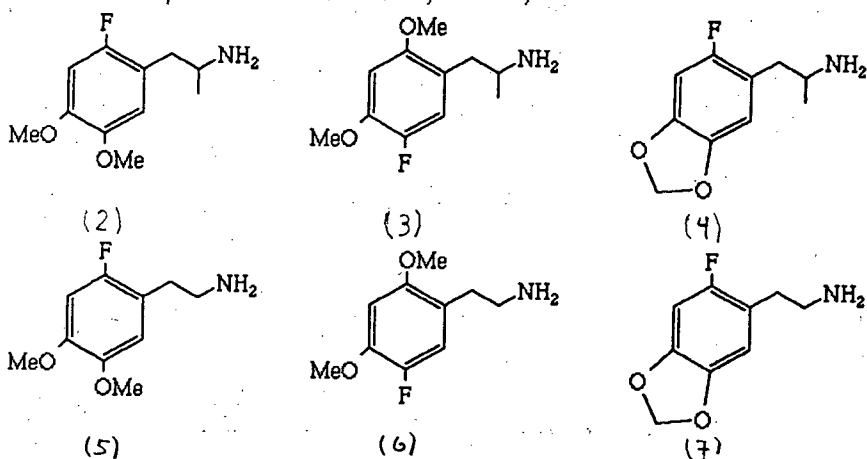


(1)

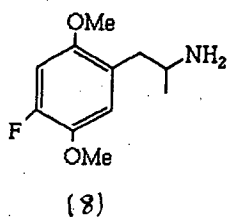
Inúmeros trabalhos^{1,2} com esta família de compostos têm procurado relacionar a estrutura molecular destas drogas

com sua ação alucinogênica, buscando ainda entender esta ação a um nível bioquímico.

Com a finalidade de contribuir ao conhecimento dos mecanismos de ação desta classe de drogas, esta linha de trabalho envolve a síntese e caracterização de novos compostos derivados de anfetaminas 2,4,5-trisubstituídas. Na presente dissertação se tentara a preparação de três compostos fluorados (2), (3), (4), análogos do TMA-2 bem como das fenil-etilaminas correspondentes (5), (6), (7).



Até o momento, o único análogo fluorado do TMA-2 já sintetizado³ foi a 2,5-dimetoxi-4-fluoranfetamina (8), sobre a qual existem estudos⁴ de afinidade por receptores serotoninérgicos, 5-HT₂ e estudos comportamentais em ratos. É de todo interesse preparar e testar os análogos fluorados do TMA-2 nas demais posições do anel.



Para fundamentar este trabalho resume-se nesta Introdução aspectos sobre as relações estrutura-atividade desta classe de compostos de interesse.

Serão abordados também alguns compostos fluorados biologicamente ativos, salientando o crescente interesse atual pela obtenção de análogos fluorados na química farmacêutica.

1.3. ANFETAMINAS

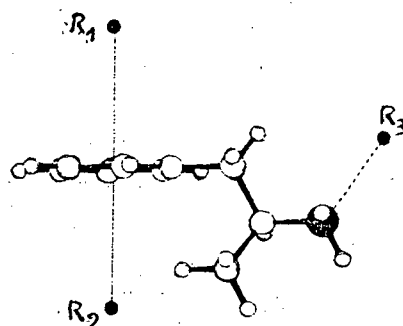
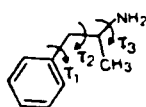
1.3.1. PROPRIEDADES TOPOGRÁFICAS DE DROGAS QUE ATUAM NO SNC.

Em estudos concernentes a drogas ativas no sistema nervoso central (SNC) tornou-se evidente que a presença de um anel benzênico e um átomo de nitrogênio são características comuns da maioria destas substâncias, como analgésicos (morfina), alucinógenos (ácidolisérgico, LSD), estimulantes (anfetaminas), antidepressivos (imipramina) e antipsicóticos (clorpromazina).

E.Lloyd e P.R.Andrews² examinaram as diferenças em disposições topográficas do anel benzênico e do átomo de nitrogênio entre as diferentes classes de drogas que atuam no SNC. Usando gráficos obtidos em computador e baseados em dados de estrutura cristalina de raios-X, eles estabeleceram que existe de fato uma similaridade notável nas disposições topográficas destes grupos nas estruturas cristalinas. Existe para estas drogas um espaço topográfico comum para o anel

benzênico e para o átomo de nitrogênio. Eles assumiram que o grupo aromático da droga interage com um grupo aromático do receptor mediante interação planar hidrofóbica ($\pi-\pi$) e que o grupo N-H forma ponte de hidrogênio com um átomo eletronegativo do receptor.

Assim, para a anfetamina, define-se o seguinte modelo



τ_1, τ_2, τ_3 : ângulos de torção

R_1, R_2, R_3 : representam interações hidrofóbicas acima e abaixo do centro do anel e na direção do átomo de hidrogênio

No modelo o ponto R_3 representa a interação através de ponte de hidrogênio entre o nitrogênio e o receptor. Os outros dois pontos R_1 e R_2 representam possíveis interações hidrofóbicas $\pi-\pi$ entre os grupos aromáticos da droga e o receptor.

Para testar esse modelo comum, eles selecionaram do Índice Merck compostos biologicamente ativos e não ativos " no SNC, apresentados na Tabela I

Tabela I. Incidência no Índice Merck de compostos ativos no SNC com a topografia indicada (ver texto)

Classificação	Número total	Átomo Nitrogênio*	Grupo Fenila*	Nitrogênio e Fenila*	Nitrogênio Fenila e Topografia*
No Índice MERCK	876	406 (46)	375 (43)	245 (28)	147 (17)
Ativos biologicamente (não no SNC)	319	174 (55)	152 (48)	97 (30)	37 (12)
Ativos biologicamente (no SNC)	104	99 (55)	88 (85)	87 (34)	85 (92)

(*) os números entre parêntesis são porcentagem de cada classe contendo as características topográficas selecionadas (nitrogênio, fenila e topografia).

Os resultados desta classificação conduziram às seguintes conclusões :

1. A presença de um anel benzênico e um átomo de nitrogênio com uma topografia definida é uma característica comum das drogas ativas no SNC. 82% de compostos ativos no SNC contêm estes dois grupos comparados com 12% de compostos com outras classes de atividades biológicas .

2. A presença deste átomo de nitrogênio e do grupo fenila parece ser também um prognóstico útil de atividade no SNC. Dos 147 compostos selecionados contendo estes dois grupos , 85 são especificamente classificados como ativos no SNC no Índice Merck.

1.3.2. ANFETAMINAS COMO COMPOSTOS PSICOTOMIMÉTICOS .

Agentes psicofarmacológicos são modificadores seletivos do SNC que são utilizados para o tratamentos de distúrbios

mentais . Eles também são chamados de agentes psicoativos⁶ ou de psicotrópicos incluindo aquelas drogas que deprimem ou estimulam seletivamente a atividade mental.

Uma das classes de agentes farmacológicos mais amplamente estudadas⁷ são os alucinógenos . Geralmente, o termo refere-se a drogas que atuam no SNC para produzir mudanças no pensamento, percepção e humor, sentido de tempo e lugar, memória e padrões não habituais do universo externo e interno de indivíduos normais . Estas drogas também são chamadas de agentes psicodélicos⁸ (capazes de revelar a mente) para expressar a ativação geral de fenômenos psíquicos sem conotação de componentes negativos ou mórbidos.

Outro termo usado comumente para estes agentes que atuam no SNC é psicotomimético, que implica em distúrbios da memória, hiperexcitabilidade, depressão profunda com queda ou com um comportamento violento semelhante ao encontrado em psicoses⁹. Alguns psiquiatras tiveram dificuldade ao selecionar pacientes que possuíam neuroses exibindo manifestações obsessivas ou compulsivas e aqueles que apresentavam outro tipo de desordem similar ao alcoolismo, desvio sexual, autismo, etc.¹⁰

Fenilalquilaminas substituídas como as anfetaminas, têm sido estudadas pela variedade de ações que elas provocam no SNC através de correlações destas atividades com propriedades eletrônicas¹¹, topográficas¹² e fisicoquímicas das moléculas.

1.4. RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DE DROGAS PSICOTIMIMÉTICAS.

Shulgin e colaboradores² reuniram dados da atividade alucinogénica em humanos para um número bastante grande de fenilalquilaminas. A mescalina foi selecionada como o composto de referência para esse trabalho. Assim, a potência de cada composto foi expressada em unidades de mescalina (UM), definidas como a relação da dose efetiva de mescalina (3.75 mg./Kg) e a dose efetiva do composto.

Como as drogas estão envolvidas em numerosas interações¹² antes de induzir alucinações, e devido ao grau variável de resposta em humanos, o erro nas medidas relativas de atividades alucinogénica no homem é aproximadamente de um 20%.

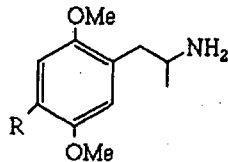
Estas drogas psicotomiméticas foram discutidas considerando-se parâmetros estruturais como:

- natureza e localização do substituinte no anel aromático
- variações da cadeia lateral

1.4.1. NATUREZA E LOCALIZAÇÃO DO SUBSTITUINTE NO ANEL AROMÁTICO.

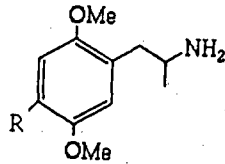
Uma variedade de fenetilaminas e anfetaminas com substituintes diversos no anel aromático foi sintetizada.^{2,13,14} Estudos de relação estrutura-atividade de fenil-

alquilaminas psicotomiméticas potenciais têm mostrado que as drogas psicoativas mais potentes desta classe química são fenilisopropilaminas com o anel metoxilado. O padrão ideal de substituição envolve dois grupos metóxido nas posições 2 e 5 e um grupo R variável alquila e outros na posição 4.



No homem, a 2,5-dimetoxianfetamina (2,5-DMA) é um alucinógeno. A substituição na posição 4 desta substância por um grupo metoxi (TMA), metila (DOM), ou etila (DOE) aumenta a potência do composto. A introdução na posição 4 de um átomo de bromo (DOB) ou de iodo (DOI) originam um aumento acentuado na potência da droga. (Tabela II).

Tabela II Potência relativa de alguns análogos do TMA-2, com substituintes R na posição 4 do anel



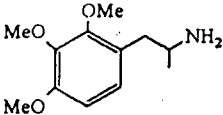
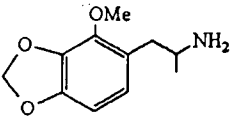
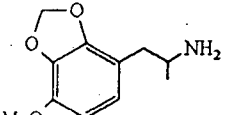
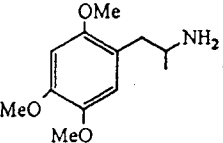
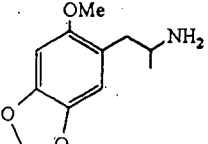
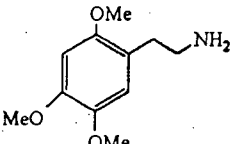
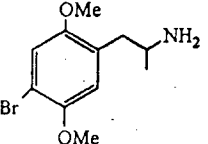
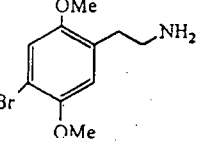
Composto	R	potência alucinógena em humanos (UM)	potência alucinógena em humanos (mg.)	K ₁ (nM)
2,5-DMA	H	8	50	5200
2,4,5-TMA	OMe	17	20	1600
DOM	Me	80	2-5	100
DOEt	Et	100	1.5-4.0	100
DOB	Br	400	0.8-2.0	63
DOI	I	-	0.8-2.0	18.9

Existem indicações de que o substituinte na posição 4 em várias fenilisopropilaminas pode interagir diretamente

com os receptores. Pode-se sugerir que os receptores possuem uma área hidrofóbica que pode acomodar este substituinte.^{14,17} Deste modo parece haver uma correspondência entre a ativação de receptores de serotonina 5-HT₂ tanto com a potência alucinogênica como com o carácter lipofílico do substituinte na posição 4. Na tabela II, esta afinidade é medida pela constante de ligação K_i entre a droga e o receptor 5-HT₂. O DOB e o DOI são os agentes mais potentes possuindo os menores valores de K_i.

A substituição de dois grupos metoxi adjacentes por uma ponte metilendioxi resulta num aumento ou diminuição da potência, dependendo da localização dos substituintes metóxi que participam. (Tabela III)

TABELA III Potência relativa de anfetaminas e fenetilaminas exibindo grupos metoxi e metilendioxi no anel

Estrutura	Potência alucinógena (UM)
	2
	12
	3
	17
	12
	1
	400
	35

1.4.2. VARIAÇÕES DA CADEIA LATERAL

Nas fenilalquilaminas 2,4,5-trimetoxi substituídas a substituição pelo grupo metila no carbono ao grupo amino é muito relevante⁷. As isopropilaminas possuem uma atividade maior que as fenetilaminas correspondentes, o que pode-se observar nos compostos da Tabela III.

Também é importante mencionar trabalhos⁴ de substituição e outros grupos como ceto e hidroxila na posição benzilica de fenilalquilaminas, levando a uma série interessante de compostos que possuem afinidade pelo receptor serotoninérgico.

A introdução de grupos alquila no grupo amino da cadeia lateral reduz a potência ou mesmo inativa a amfetamina correspondente⁴⁴. A 4-metoxiamfetamina é um potente alucinógeno em ratos com uma dose mínima de 3 mg./kg. e o N,N-dimetil derivado foi totalmente inativo a 25 mg./kg. A 2,5-dimetoxi-4-metilamfetamina (DOM) é um potente alucinógeno em humanos e ativo em ratos a 2,5 mg./kg., enquanto o N,N-dimetil derivado foi ativo com 20 mg./kg.

1.5. COMPOSTOS ORGANOFLUORADOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS.

A introdução do átomo de flúor numa molécula normalmente altera suas propriedades químicas e biológicas.

Isto faz com que substratos análogos de flúor se revelem bastante interessantes sob o ponto de vista químico e farmacológico^{20,21}.

Há alguns aspectos interessantes a considerar com respeito a este elemento :

1. propriedades físicas e químicas
2. presença do átomo de flúor em moléculas com atividade biológica

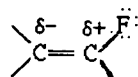
1.5.1. PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DO ÁTOMO DE FLUOR.

Para este halogênio, nada mais especial que sua posição na Tabela Periódica. Os nove prótons no núcleo deste elemento interagem fortemente com o mesmo número de elétrons, já que todos eles ocupam níveis internos. Assim, o raio de van der Waals do flúor ($r_F \sim 1.35 \text{ \AA}$) é contraído, assemelhando-se o flúor em tamanho a um átomo de hidrogênio ($r_H \sim 1.10 \text{ \AA}$). Assim o flúor se constitui em um elemento que pode substituir o hidrogênio sem consequências estéricas notáveis.

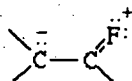
Em contraste com suas similaridades em tamanho, os átomos de hidrogênio e de flúor são um pouco diferentes em suas atividades. A densidade alta efetiva de carga positiva no núcleo e a tendência a completar sua camada de valência torna o flúor fortemente eletronegativo (4.0 na escala de Pauling). Ligado a um centro de reação ele demonstra ser um

razoável grupo de saída. Colocado na vizinhança de um centro de reação ele pode influenciar substancialmente velocidades de reação devido a seu efeito indutivo $-I$ de puxar elétrons.

Entretanto, se o átomo de flúor está ligado a um carbono sp^2 de um sistema insaturado com elétrons π ele exibe o efeito oposto que consiste na repulsão dos elétrons o qual é devido à presença de três pares de elétrons desemparelhados na camada externa do átomo de flúor. Uma forte repulsão surge entre os pares de elétrons $2p$ do átomo de flúor e os pares de elétrons $2p \pi$ no átomo de carbono vizinho. Este efeito é geralmente chamado como efeito doador ressonante ou efeito $+R_{ef}$.



$+I_{ef}$



$+R_{ef}$

Outro parâmetro importante relativo ao flúor é a hidrofobicidade (Tabela IV), a qual está relacionada não somente ao fenômeno de penetração e distribuição da droga no SNC mas também à interação com o sítio receptor. Este fato oferece valiosa informação sobre os sítios receptores.

A constante hidrofóbica, aumenta com o tamanho do grupo e está relacionada com o peso molecular e com valores de raios de van der Waals

Tabela IV Valores de hidrofobicidade de alguns átomos ou grupos mais comuns

grupo	parâmetro hidrofób. (*)	volume molar, ml. (*)
H	0,00	3,1
F	0,14	7,4
CH ₃	0,56	19,2
Cl	0,71	13,2
Br	0,86	17,3
CF ₃	0,88	19,2
OCH ₃	-0,02	24,7
NO ₂	-0,57	-

(*) Ver ref.1

As drogas ativas no SNC geralmente exibem boas correlações entre sua atividade e sua lipofilicidade. Isto se deve à maior capacidade de compostos lipofílicos de atravessar a membrana celular. A introdução de átomos de flúor em uma droga, substituindo por exemplo um hidrogénio, pode assim alterar a hidrofobicidade da droga. Com esse objetivo, diversos análogos fluorados de drogas importantes vem sendo sintetizados e testados^{22,23,24}.

1.5.2. PRESENÇA DO ATOMO DE FLUOR EM MOLECULAS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA.

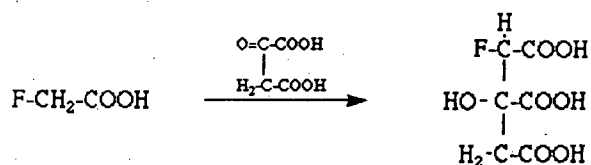
A título de ilustração do que foi afirmado na seção anterior, abordaremos a seguir alguns exemplos notáveis de modificações de atividade de uma droga pela introdução ou substituição por um átomo de flúor.

1.5.2.1. ACIDO FLUORACETICO COMO BLOQUEADOR NO CICLO DO ACIDO CITRICO.

A similaridade do volume estérico e a dissimilaridade do comportamento químico, capacitam muitos compostos fluorados a atuar como antimetabólitos no que diz respeito aos correspondentes produtos naturais livres de haleto. Um exemplo típico é dado pelo ácido fluoracético em sistemas biológicos²⁵. Ele mimetiza o ácido acético tão perfeitamente que ele pode introduzir-se no ciclo do ácido tricar-

boxílico (Krebs/Martins/Knoop), que fornece energia celular.

Quando o ácido fluorolêico precursor do ácido fluoracético é ingerido, este substitui o metabólito natural e combina-se com o ácido oxalilacético para dar ácido -fluorcítrico. O átomo de flúor vizinho impede drasticamente a catálise ácida da eliminação da água.

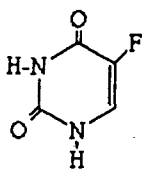


Contudo, nada dramático aconteceria se o ácido fluorcítico não se ligasse irreversivelmente ao ácido tricarbóxico nas mitocôndrias. Uma vez formado, ele não pode ser eliminado e paralisa para sempre unidades chaves biomoleculares, relacionadas com a biosíntese do neuro transmissor acetilcolina. Desta maneira o organismo executa uma síntese letal²⁴: a molécula de ácido fluoracético incorporada é convertida "in vivo" num antimetabólito que bloqueia irreversivelmente o ciclo do ácido tricarbóxico vital no organismo

1.5.2.2. FLUORURACILOS NO TRATAMENTO DE CARCINOMAS.

O princípio de formação de metabólitos pela introdução do átomo de flúor tem induzido sua aplicação na quimioterapia.

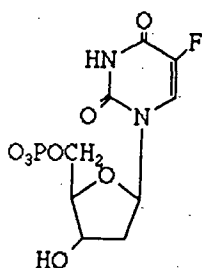
Baseado nesta ideia Heidelberg e col.²⁷ sintetizaram o 5-fluoruracilo (5-FU).



5-FU

Encontrou-se que o 5-FU podia ser incorporado no lugar do uracilo no ARN de células de bactérias, de mamíferos ou de vírus causando mutagênese, erros na transcrição e outros defeitos.

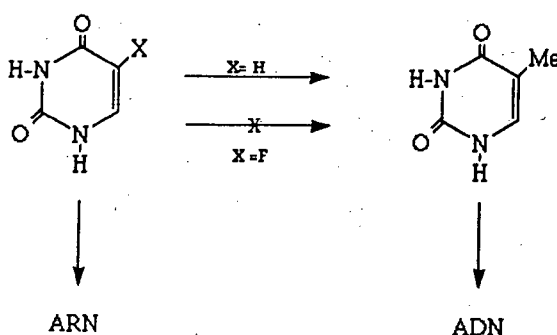
Ainda mais importante, demonstrou-se que o 5-fluor-2-desoxiuridina-5-monofosfato, (F-UMPd) o qual é produzido "in vivo" a partir do 5-FU, atua como um inibidor da enzima timidilato sintetase que é importante na síntese do ADN.



F-UMPd

O bloqueio da reação do timidilato inibe a síntese do ADN, embora continue a produção celular tanto de ARN quanto de proteína. Ocorre um desequilíbrio no crescimento que não

é compatível com a sobrevivência celular e conseqüentemente a divisão das células é impedida. Mediante este mecanismo explica-se o principal efeito inibidor de 5-FU no desenvolvimento de tumores.



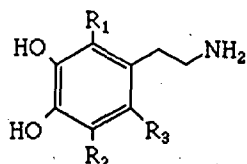
O 5-FU e seus derivados pertencem às poucas classes de drogas que são usadas com êxito no tratamento do câncer^{28,29}. Esta estratégia geral, levou a preparar um número de fluoriterpenos^{30,31} que poderiam apresentar outros efeitos farmacológicos como atividade cancerostática. Muitos fluoresteróides³² são conhecidos como sendo drogas poderosas com propriedades antiinflamatórias, e antialérgicas.

1.5.2.3. FLUORNOREPINEFRINA COMO AGONISTA ADRENERGICO.

Aproximadamente em 1940³³ foi introduzido o termo adrenergico para descrever fibras nervosas que expulsam neurotransmissores simpáticos e só dez anos depois³⁴ identificou-se um neurotransmissor como a norepinefrina (NE).

O termo adrenérgico foi estendido para receptores sobre os quais estes transmissores atuam. A NE é um agonista potente de receptores α , localizados nos terminais pós-sinápticos da musculatura lisa.

Kenneth e col.³⁵ prepararam análogos fluorados de NE com o átomo de flúor figurando como substituinte no anel benzênico, e estudaram suas potências biológicas.



$R_1=F$ $R_2=R_3=H$, 2-fluorNE

$R_2=F$ $R_1=R_3=H$, 5-fluorNE

$R_3=F$ $R_1=R_2=H$, 6-fluorNE

Eles mostraram que as propriedades conferidas à NE pelo substituinte flúor no sistema de resposta adrenérgico periférico e central demonstram claramente que a 2-fluor NE é quase um agonista β -adrenérgico puro, enquanto que a 6-fluor NE é um agonista α -adrenérgico e a 5-fluor NE conserva as duas propriedades de antagonista α e β -adrenérgico.

CAPITULO II

PARTE EXPERIMENTAL

2.1. EQUIPAMENTOS E REAGENTES.

Para a caracterização dos produtos sintetizados utilizaram-se os seguintes instrumentos:

- Os pontos de fusão foram determinados com o uso do aparelho APF-301 da Microquímica e não foram corrigidos
- Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin Elmer Modelo 781.
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN ¹H) foram registrados em um espectrofotômetro Varian modelo EM360L utilizando-se como padrão de referência interna tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos são dados em partes por milhão (ppm, δ).
- As análises elementares de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram feitas em um aparelho Perkin Elmer modelo 2400.
- Os reagentes seguintes foram adquiridos comercialmente: o 1,2-dimetoxibenzeno (veratrol), a 2,4-dimetoxianilina e o tetracloreto de titânio são de origem Aldrich; o nitrometano e o nitroetano do laboratório Riedel-de Haen; o hidreto de lítio e alumínio da Merck.

- Os reagentes seguintes foram preparados segundo procedimentos descritos: nitrito de n-butila³⁶, 78°C, N-metilformanilida³⁷, 130°C; éter , -dicloro metil metilico³⁸, p.e. 84-85°C; diiodo metano³⁷, 181°C.

2.2. SÍNTESE DE 4,5-DIMETOXI-2-FLUOR ANFETAMINA (ROTA SINTÉTICA I)

3,4-Dimetoxinitrobenzeno (9). Obtido por nitração de 1,2-dimetoxibenzeno (veratrol) com uma mistura de ácido nítrico/ácido acético, com rendimento de 98%, segundo método descrito na literatura p.f. 99° C. p.f. lit.⁴⁰ 99,6- 100°C

3,4-dimetoxianilina (10). Obtido pela redução com hidrazina e Pd-C (5%) do composto nitrado anterior, com um rendimento de 70%, segundo método descrito na literatura, p.f. 86°C, p.f. lit⁴¹. 86-87°C.

4,5-dimetoxi-2-fluorbenzaldeído (11). Obtido a partir do sal de diazônio da anilina (10), preparado com ácido fluorbórico e nitrito de n-butila, com rendimento de 75%, segundo a literatura, p.f. 118-120°C, p.f. lit⁴² 116-117°C. A decomposição térmica deste sal de diazônio forneceu o composto fluorado respectivo, com um 15% de rendimento, p.eb. 52°C/ 0,25 mm Hg.; p.e. lit⁴² 120-123°C/ 45 mm Hg. Finalmente, o 6-fluorveratraldeído (3) foi obtido por formilação do composto fluorado com

tetracloreto de titânio e éter , -diclorometil metílico, com rendimento de 50%, p.f. 95°C; p.f. lit⁴². 94-96°.

1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-nitropropeno (12) Foi refluxada durante aproximadamente vinte horas uma solução de 4,5-dimetoxi-2-fluorbenzaldeído (11), (4g.; 0,022 moles), nitroetano (1,8 g; 0,024 moles) e gotas de n-butil amina. A reação foi acidificada com a HCl diluído. Agregou-se metanol e precipitou um produto amarelo (3,6 g; 68%) que foi cristalizado em etanol, p.f. 94-96°C; IV (KBr, cm^{-1}): 2950, (C-H de CH_3); 1600 (C=C de fenila conj.); 1510,1360 ($-\text{NO}_2$); 1100 (C-O-C). RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 8,10 (s, 1H, HC=) : 6,90-6,60 (m, 2H, ArH); 3,90 (s, 3H, OCH₃); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 2,37 (s, 3H, CH₃).

Cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-amino propano. (13). A uma suspensão de LiAlH₄ (0,8 g.; 0,020 moles) em éter etílico seco (10 ml) em atmosfera de nitrogênio adicionou-se uma solução de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-nitropropeno (12), (1g; 4,1 mmoles) em tetraidrofurano seco (15 ml) gota a gota, com agitação e com um banho de água-gelo. Esta mistura foi refluxada durante uma hora, decompondo-se ao fim da reação o excesso de LiAlH₄ cuidadosamente com água. A suspensão resultante foi filtrada e o solvente evaporado. Ao óleo residual foi adicionado éter seco (100 ml) e a solução etérea foi saturada com HCl gasoso, precipitando um compostos branco (0,6 g; 58,6%)

p.f. 224-230°C IV (KBr, cm^{-1} : 3380, 3150 (NH_2); 2950 (C-H de CH_3); 1600 (C=C de fenila conj.); 1100 (C-O-C). RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm.): 8,50 (s, 3H, NH_2); 6,85-6,5 (m, 2H, ArH); 3,75 (s, 6H, OCH_3); 3,0-2,8 (m, 3H, CH, CH_2) ; 1,3 (d, 3H, CH_3).
 Análise :C 52,35, H 6,78, N 5,42. ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{FCl}$) requer. C 52,91; H 6,81; N 5,61 %

2.3. SINTESE DE 2,4-DIMETOXI-5-FLUORANFETAMINA (ROTA SIN- TETICA II).

2,4-dimetoxifluorbenzeno (14). Obtido a partir da diazotação da 2,4-dimetoxianilina com o ácido fluorbórico e nitrito de sodio, com rendimento de 70% segundo método descrito na literatura, p.f. 105-112, p.f. lit⁴³. 100-110°C. O flúor composto final foi obtido por decomposição térmica do sal de diazônio anterior com 15% de rendimento, segundo descrito na literatura, p. eb. 210°C, p. eb. lit⁴ 210°C.

2,4-dimetoxi-5-fluorbenzaldeído (15). Foram misturados com agitação durante trinta minutos quantidades equimolares de oxiclreto de fósforo, POCl_3 (15,3 g., 0,1 mol) e N-metil formanilida (13,5 g; 0,1 mol). A esta mistura adicionou-se gota a gota 2,4-dimetoxifluorbenzeno (15,6 g; 0,1 mol), controlando a temperatura a 25°C, com um banho de água. Quando acabou esta adição a mistura foi agitada durante três horas a 34°C. Deixou-se em repouso, durante uma noite derramando-se então a mistura reacional sobre

água-gelo. O precipitado branco formado (17,7 g, 96 %), foi cristalizado em etanol p.f. 83-84°C. IV (KBr, cm^{-1}): 2900 (C-H de CH_3); 1700 (C=O); 1600 (C=C de fenila conj.); 1100 C-O-C; RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7,9 (d, 1H, J=11,5 Hz, ArH); 6,85 (d, 1H, J=6.0 Hz, Ar); 4,15 (s, 3H, OCH_3); 4,10 (s, 3H, OCH_3).

1-(2,4-dimetoxi-5-fluorfenil)-2-nitropropeno (16). Para a obtenção deste composto, utilizou-se o mesmo método que para o nitro estireno (12) antes descrito. Obtendo-se a partir de 4g. (0,022 moles) de aldeído (15) o correspondente nitropropeno (16), (3.54 g, 67%), p.f 102-104°C. IV (KBr, cm^{-1}): 2950 (C-H de CH_3); 1600 (C=C de fenila conj.) 1510-1360 ($-\text{NO}_2$) 1100 (C-O-C). RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,4 (s, 1H, HC=); 6,65-6,50 (m, 2H, ArH); 4,9 (d, 6H, OCH_3); 2,35 (s, 4H, CH_3).

Cloridrato de 1-(2,4-dimetoxi-5-fluorfenila)-2-amino-
 propano. (17). O método utilizado para obter este novo cloridrato de anfetamina foi semelhante ao método descrito para o cloridrato (13) anterior , com a única diferença de que nesta reação o tempo de refluxo foi de trinta minutos. Obtendo-se a partir de 0,2 g. (0,83 mmoles) de nitroprope no(16) o correspondente cloridrato (17) precipitado branco, (0.1 g, 48,2 %) p.f. 117-121°C IV (KBr, cm^{-1}): 3380, 3150, NH_2 ; 2950 (C-H CH_3); 2000 (C-N); 1600 (C=C de fenila conj.); 1100 (C-O-C). RMN 1 (DMSO, δ ppm): 8,5 (s, 3H, NH_2); 6.9 (m, 2H, ArH); 4.0 (d, 6H, OCH_3).

2.4. SÍNTESE DE 3,4-DIMETILENEDIOXI-2-FLUORANFETAMINA (ROTA SINTÉTICA III)

- 4,5-diidroxí-2-fluorbenzaldeído (18). Alumínio em folha cortada em pedaços e seco (1,8 g., 0,067 moles) e iodo (13,8 g.; 0,109 moles) foram refluxados com agitação em dissulfeto de carbono (138 ml) durante três horas. Esta solução foi resfriada até a temperatura ambiente e adicionando-se à mesma gota a gota, com resfriamento com banho de água-gelo 4,5-dimetoxi-2-fluorbenzaldeído (3g., 16,2 mmoles) em dissulfeto de carbono (18 ml). A mistura reacional foi refluxada novamente durante dezoito horas, resfriada a temperatura ambiente e derramada numa mistura de água-gelo com agitação, sendo posteriormente extraída com éter e lavada com uma solução de tiosulfato de sódio (4%). O extrato etéreo foi extraído com uma solução de hidróxido de sódio (10%), a fase aquosa acidificada com HCl (5 M) e extraída com éter. A fase orgânica foi por fim secada com $MgSO_4$ e concentrada, obtendo-se o dihidroxibenzaldeído (18) bruto (2,15 g, 85%) o qual fundiu a 160-161°C., lit.⁴⁹ p.f. 160°C. IV(KBr, cm^{-1}): 3500 (O-H); 1660 (C=O); 1600 (C=C); 1100 (C-O-C). RMN (DMSO e D_2O , δ ppm): 10,3 (s, 1H, CHO); 7,4 (d, 1H, ArH); 7,1 (d, 1H, ArH).

- 4,5-metilendioxi-2-fluorbenzaldeído (19). Carbonato de potássio seco (1,21 g.; 88 mmoles) e diiodometano (1,43 g.;

5,5 mmoles) foram adicionados a uma solução de 4,5-dihidroxi-2-fluorbenzaldeído (18) em DMSO seco (25 ml) e foram aquecidos a 90°C com agitação durante aproximadamente 21 horas com ambiente de nitrogênio. A mistura foi levada a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com éter. A fase orgânica secada com MgSO₄ foi evaporada deixando como resíduo o produto final bruto, um sólido que por sublimação forneceu o metilendioxi-aldeído (19), (0,5 g.; 38,6 %) de p. f. 75-77°C. IV (KBr, cm⁻¹): 3000; (C-H de CH₃); 1700 (C=O); 1600 (C=C de fenila conj.); 1100, (C-O-C). RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 10,5 (s, 1H, CHO); 7,45 (d, 1H, J=6 Hz, ArH); 6,6 (d, 1H, J=10 Hz, 1H, ArH); 6,2 (s, 2H, OCH₂).

2.5. SÍNTESE DE 4,5-DIMETOXI-2-FLUORFENETILAMINA (ROTA SINTÉTICA IV)

1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-nitroeteno (20) Durante aproximadamente quatro horas, foi refluxada uma solução de 4,5-dimetoxi-2-fluoraldeído (1g.; 5,4 mmoles), acetato de amônio (0,23 g.; 2,98 mmoles), ácido acético (3,6 ml.) e nitrometano (0,36 g.; 5,8 mmoles). Esta solução foi levada a temperatura ambiente e derramada em água-gelo, precipitando um produto amarelo, cristalizado em etanol (0,94 g.; 88%), p.f. 80°C. IV (KBr, cm⁻¹): 2950, (C-H de CH₃); 1600 (C=C de fenila conj.); 1510, 1360 (-NO₂); 1100 (C-O-C).

Cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-aminoetano (21)

A uma suspensão de LiAlH_4 (0,476 g.; 12,5 mmoles) em éter seco (10 ml.) em atmosfera de nitrogênio, adicionou-se uma solução de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-nitroeteno (20), (0,5g.; 2,2 mmoles) em THF seco (5ml.) gota a gota com agitação e com um banho de água-gelo. Esta mistura foi refluxada durante uma hora, decompondo-se ao fim da reação o excesso de LiAlH_4 cuidadosamente com água. A suspensão resultante foi filtrada e o solvente evaporado. Ao óleo residual foi adicionado éter seco (100 ml.) e a solução etérea foi saturada com HCl gasoso, precipitando um sólido branco, purificado em acetona (0,3g.; 57,87%), p.f. 146-148°C, IV (KBr, cm^{-1}): 3380, 3150, (NH_2); 2950, (C-H de CH_3), 1600 (C=C de fenila conj.); 1100 (C-O-C). RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,5 (s, 3H, NH_2); 7,0-6,5 (m, 2H, ArH); 3,8 (s, 6H, OCH_3); 3,1 (m, 4H, CH_2)

2.6. SÍNTESE DE 2,4-DIMETOXI-5-FLUORFENETILAMINA. (ROTA SINTÉTICA V).

1-(2,4-dimetoxi-5-fluorfenil)-2-nitroeteno (22) Para a obtenção deste composto utilizou-se o mesmo método que para o nitroeteno (20) antes descrito, obtendo-se a partir de 0,4g. (2,2 mmoles) de aldeído (15), o correspondente nitroeteno (22), (0,4 g.; 83%). IV (KBr, cm^{-1}): 2950 (C-H de CH_3), 1600 (C=C de fenila conj.); 1510, 1360 ($-\text{NO}_2$). RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 8,1 (q, 1H, HC=); 7,35 (d, 1H, ArH); 6,7 (d, 1H, ArH); 4,0 (s, 3H, OCH_3); 3,98 (s, 3H, OCH_3).

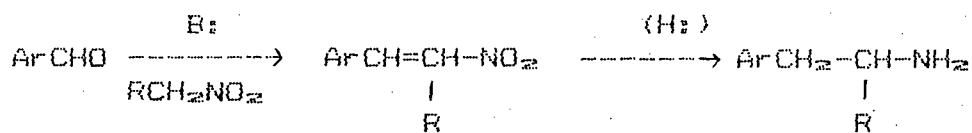
Cloridrato de 1-(2,4-dimetoxi-5-fluorfenil)-2-aminoetano (23). Para a obtenção deste composto, utilizou-se o mesmo método descrito para o cloridrato (21). Obteve-se a partir de 0,3 g. (1,32 mmoles) do nitroeteno (22) o correspondente cloridrato (23), (0,17g.; 54,7%), p.f. 148- 149°. IV (KBr₃, cm⁻¹): 3380, 3150 (NH₃), 2950 (C-H de CH₃), 2000 (C-N), 1600 (C=C de fenila conj.), 1100 (C-O-C). RMN ¹H (CDCl₃, ppm): 8,4 (banda ancha (, 3H, NH₃); 7,2 (d, 1H, ArH); 6,7 (d, 1H, ArH); 3,9 (s, 3H, OCH₃); 3,8 (s, 3H, OCH₃); 3,2 (m, 4H, CH₂-CH₂)

CAPITULO III

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ESTRATEGIA GERAL

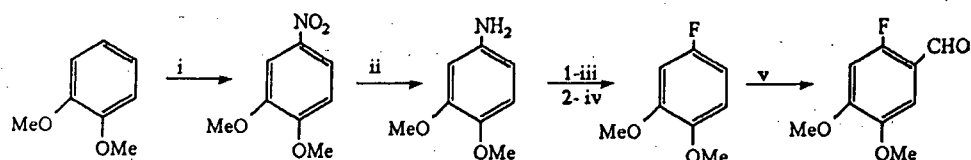
A rota sintética para as diferentes fenilalquilaminas foi feita a partir dos benzaldeídos, através dos estirenos correspondentes



Esta é a rota mais utilizada na literatura para a síntese deste tipo de compostos, introduzindo-se assim uma cadeia alquilamínica lateral em um anel benzênico.

3.1. PREPARAÇÃO DOS ALDEÍDOS.

3.1.1. 4,5-dimetoxi-2-fluorbenzaldeído, (II) A obtenção deste composto foi feita a partir do veratrol, adquirido comercialmente, segundo rotas descritas na literatura⁴² e apresentadas no seguinte esquema:

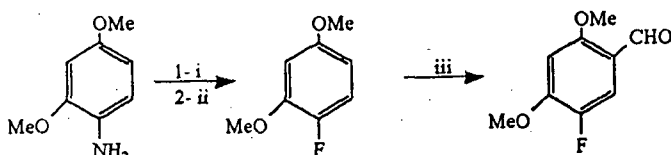


i) HNO_3 ; ii) N_2H_4 ; iii) $n\text{-BuONO}$, HBF_4 , iv) calor,
v) $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$, TiCl_4 .

Destas cinco etapas, a etapa (iv) de fluoração mediante a decomposição térmica do correspondente sal de diazônio foi a que mais comprometeu o rendimento global do processo. Na literatura este método está descrito como tendo uma média de rendimento de 40%. Não conseguiram-se neste trabalho rendimentos maiores que 15%, apesar de tomar-se todas as precauções necessárias descritas para um bom rendimento, tais como: secagem prévia do sal, aquecimento suave já que esta é uma reação exotérmica, uso de vácuo para ajudar à destilação, uso de interceptador ("trampa") resfriado com nitrogênio líquido para reter o produto.

Não obstante essa limitação, este método foi utilizado na obtenção dos outros fluorbenzaldeídos posteriormente descritos. Esta reação de Schiemann foi escolhida devido à facilidade de obtenção dos reagentes e por ser um bom método para introduzir um átomo de flúor em um anel aromático,

3.1.2. 2,4-dimetoxi-5-fluorbenzaldeído. (15) Este aldeído é um composto novo. A estratégia utilizada para a síntese deste composto está apresentada no esquema abaixo descrito, considerando como reagente de partida a 2,4-dimetoxianilina, adquirida comercialmente



i) NaNO_2 , HBF_4 ; ii) calor; iii) N-metilformanilida, POCl_3

A formilação foi feita com N-metilformanilida, um composto preparado segundo a literatura³⁷ muito mais fácil de sintetizar em comparação com o α, β -diclorometil metil éter que precisa de muitos cuidados principalmente o referente à umidade do material de vidro e reagentes utilizados e na destilação do produto puro.

A identificação do benzaldeído (15) foi feita através de dados de espectroscopia de infravermelho, mediante as bandas características da carbonila na região de 1700 cm^{-1} , da dupla ligação C=C do anel benzênico em 1600 cm^{-1} , vibração C-O em 1100 cm^{-1} e vibração C-H para o anel aromático tetrasubstituído a 850 cm^{-1} .

Antecipava-se a introdução do grupo CHO na posição 5 do reagente 2,4-dimetoxifluor benzeno, posição essa ativada pelos grupos metoxi. Isto foi confirmado pelo espectro de

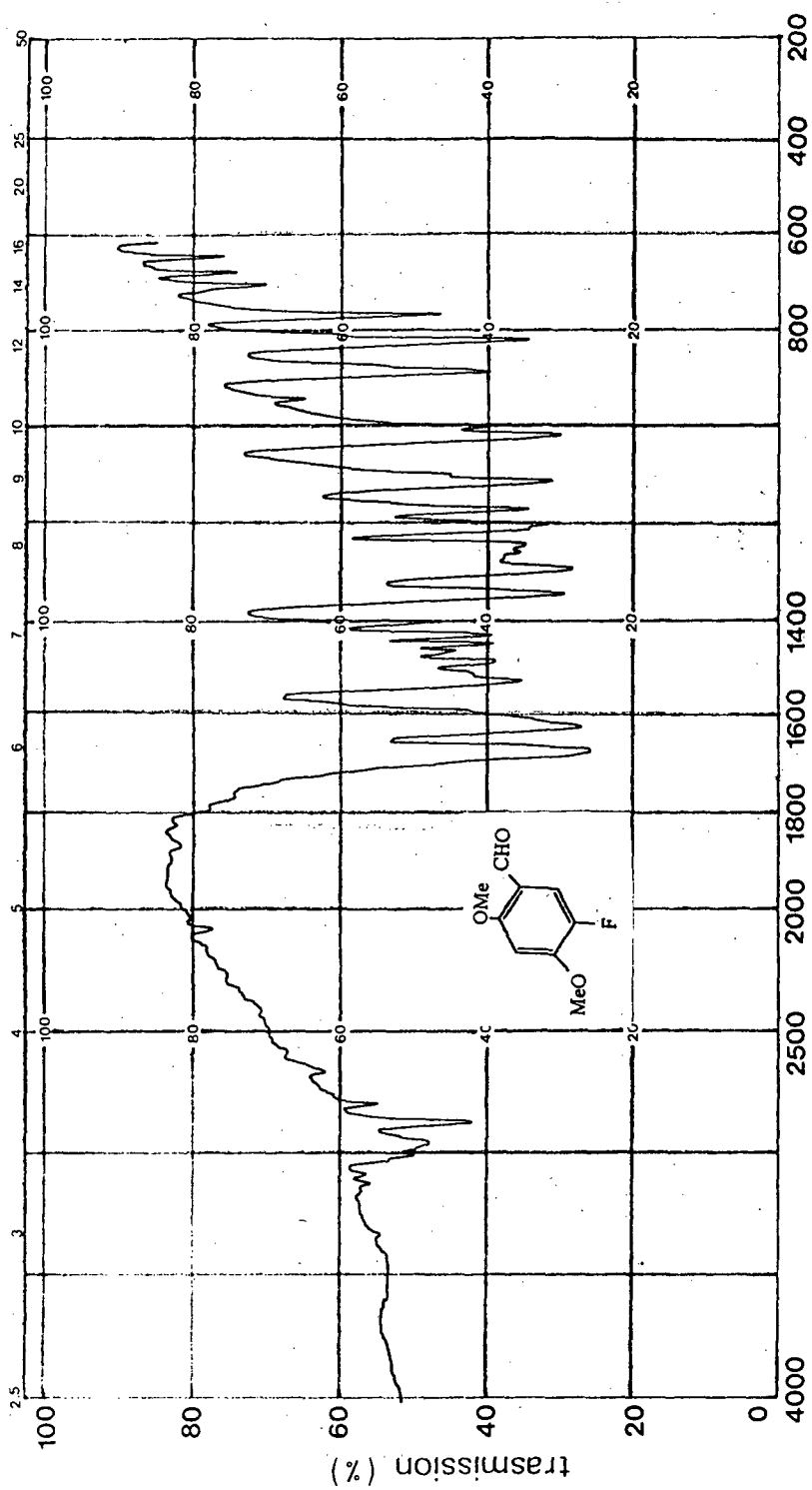


Figura 1. Espectro de IV (KBr) do 2,4-dimetoxi-5-fluor ben zaldeído (14)

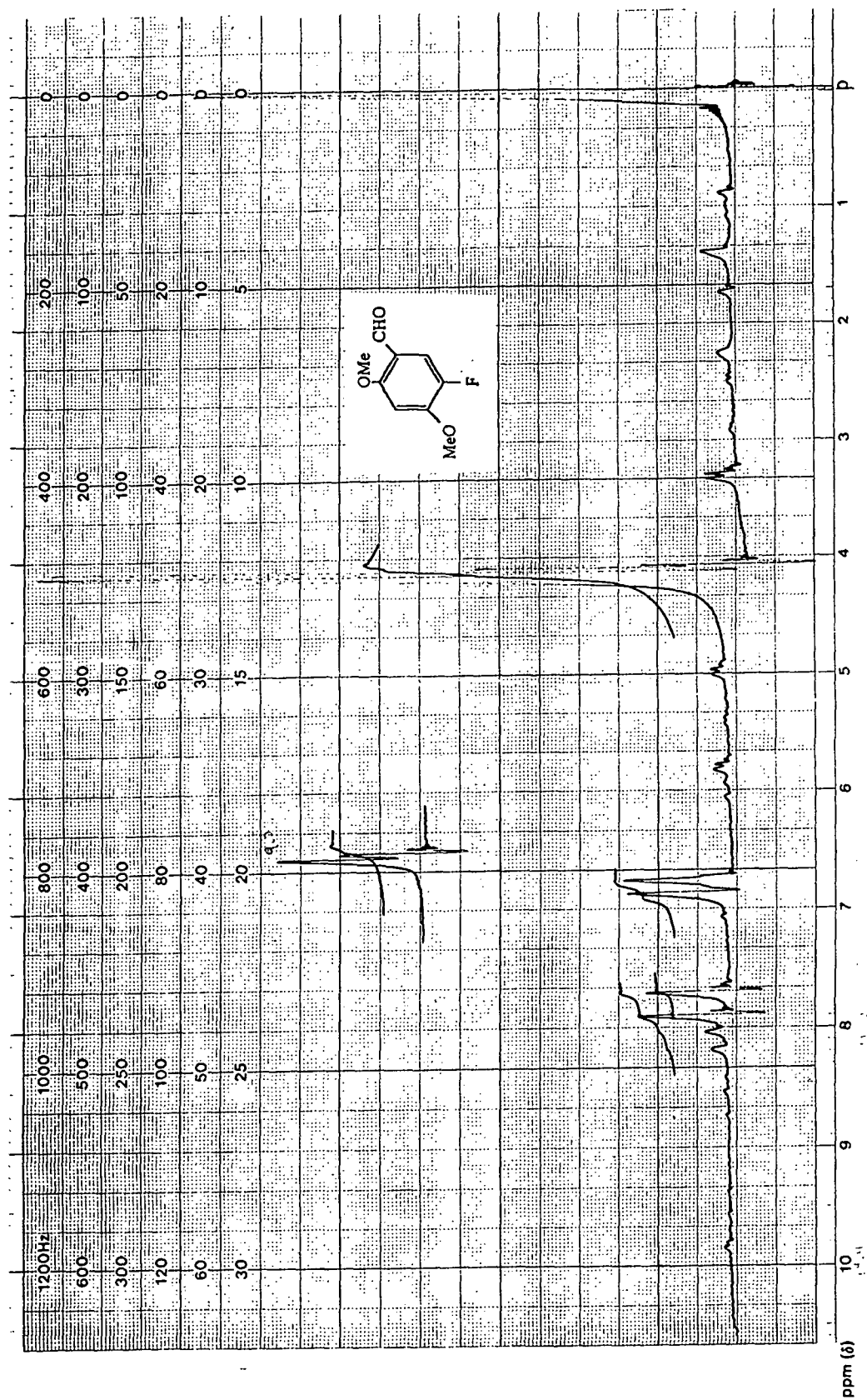
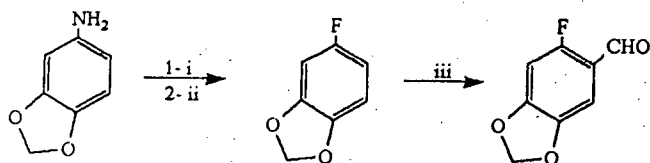


Figura 2. Espectro do RMN ^1H (CDCl_3) do 2,4-dimetóxi-5-fluorbenzaldeído (14)

RMN de próton do produto, na figura 1, o qual apresenta na região de 7,9 ppm um dublete com $J=11,5$ Hz, acoplamento H,F orto e outro a 6,95 ppm com $J=6,0$ Hz, acoplamento H,F meta para cada um dos prótons em posição para do anel aromático, o que confirma a orientação do fluor substituinte. Este tipo de acoplamento é observado em outros tipos de compostos como as fluoronorepinefrinas³⁵

3.1.3.4.5-metilendioxi-2-fluorbenzaldeído(19). Inicialmente a rota sintética tentada para este fluoraldeído foi a apresentada no seguinte esquema:

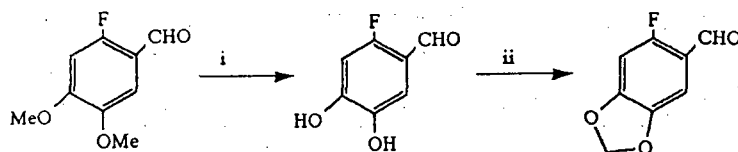


i) $\text{NaNO}_2, \text{HBF}_4$; ii) calor; iii) N-metilformilida, POCl_3

A primeira etapa (i) foi exitosa já que se obteve o correspondente sal de diazônio com bom rendimento, apresentando-se como um sal bastante estável, com uma absorção intensa e característica do grupo BF_4 em 1050 cm^{-1} no seu espectro de IV.

Infelizmente, a segunda etapa (ii) de decomposição térmica deste sal de diazônio não aconteceu como esperava-se. Ao invés disso, obteve-se como produto da destilação um sólido preto, não identificado, e que não correspondia ao composto fluorado desejado.

Intentou-se então fazer esta reação de Schiemann refluxando-se o sal em solventes como tolueno e n-hexano segundo alguns trabalhos publicados^{4a}, mas não se teve sucesso. Como alternativa para a síntese deste aldeído foi proposta a seguinte estratégia.



i) AlCl_3 , ii) CH_2I_2 , K_2CO_3

A primeira etapa de demetilação foi provada inicialmente utilizando-se AlCl_3 . Diversas tentativas empregando refluxo do reagente com excesso de AlCl_3 (ald.: $\text{AlCl}_3 = 1:6$) em (CH_2Cl_2) por 8, 16 e 30 horas foram infrutíferas, obtendo-se o material de partida inalterado. A literatura^{4a} registra a seletividade de AlCl_3 na demetilação de grupos metoxi adjacentes a uma carbonila

aldeídica ou cetônica sem afetar outros grupos MeO-
presentes na molécula. Isto explica talvez o insucesso do
método. Optou-se então, pela demetilação com AlI_3 preparado
"in situ" a partir de Al e I_2 , utilizando-se como solvente
dissulfeto de carbono⁴⁴. Obteve-se como produto puro o
4,5-diidro xi-2- fluorbenzal deído p.f. 160-161°C. A
preparação deste diol por demetilação do dimetoxi
correspondente com BBr_3 está descrita na litera- tura³⁵,
p.f.160°.O fluorbenzaldeído(18) apresentou ban das
características no IV na região de 3500 cm^{-1} para a vibração
O-H, 1660 cm^{-1} para a carbonila, 1100 cm^{-1} para a vibração
C-O-C. O espectro de RMN de próton em DMSO na presença de
 D_2O apresenta a 10,3 ppm um singlete para o próton
aldeídico, um dublete a 7,4 e outro a 6,9 ppm para cada um
dos prótons do anel aromático. Sinais ao 0,1 e 1,8 ppm são
devido à impurezas e "side bands"

A próxima etapa de metilenação foi feita com diiodome-
tano, preparado segundo a literatura³⁷, utilizando-se como
base para a abstração dos prótons o carbonato de potássio.
Obteve-se o 4,5-metilendioxi-2-fluorbenzaldeído que
purificado por sublimação apresentou no espectro de RMN de
próton (ver figura 4) um singlete a 10,5 ppm para o próton
aldeídico, um dublete a 7,45 ppm com $J=6,0\text{ Hz}$ e outro a 6,8
ppm com $J=10,0\text{ Hz}$ para os prótons aromáticos em posição para
,e finalmente um singlete a 6,2 ppm para os prótons
metilenddioxí.

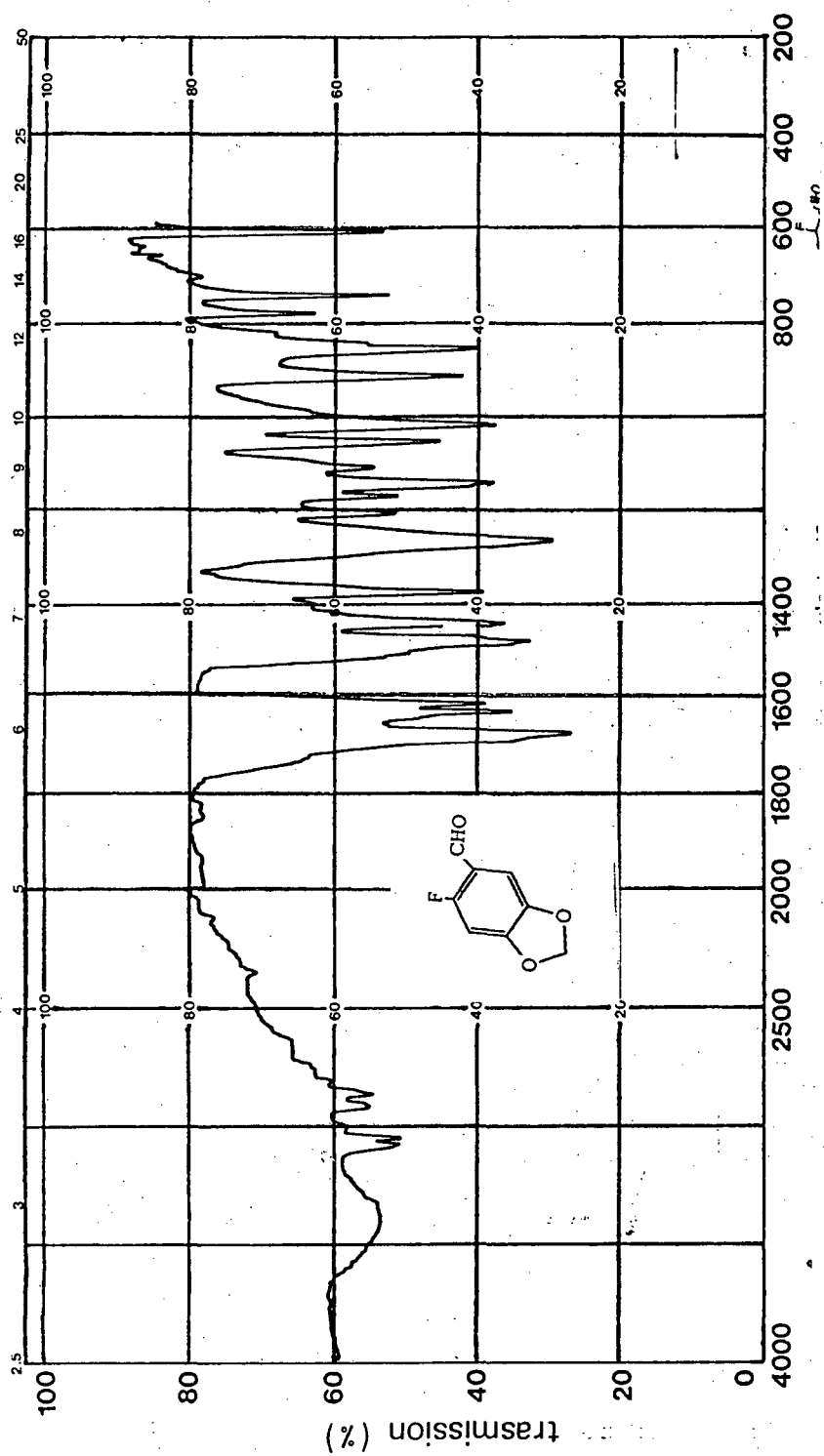


Figura 3. Espectro de IV (KBr) do 4,5-metilendioxi-2-fluorbenzaldeído (19)

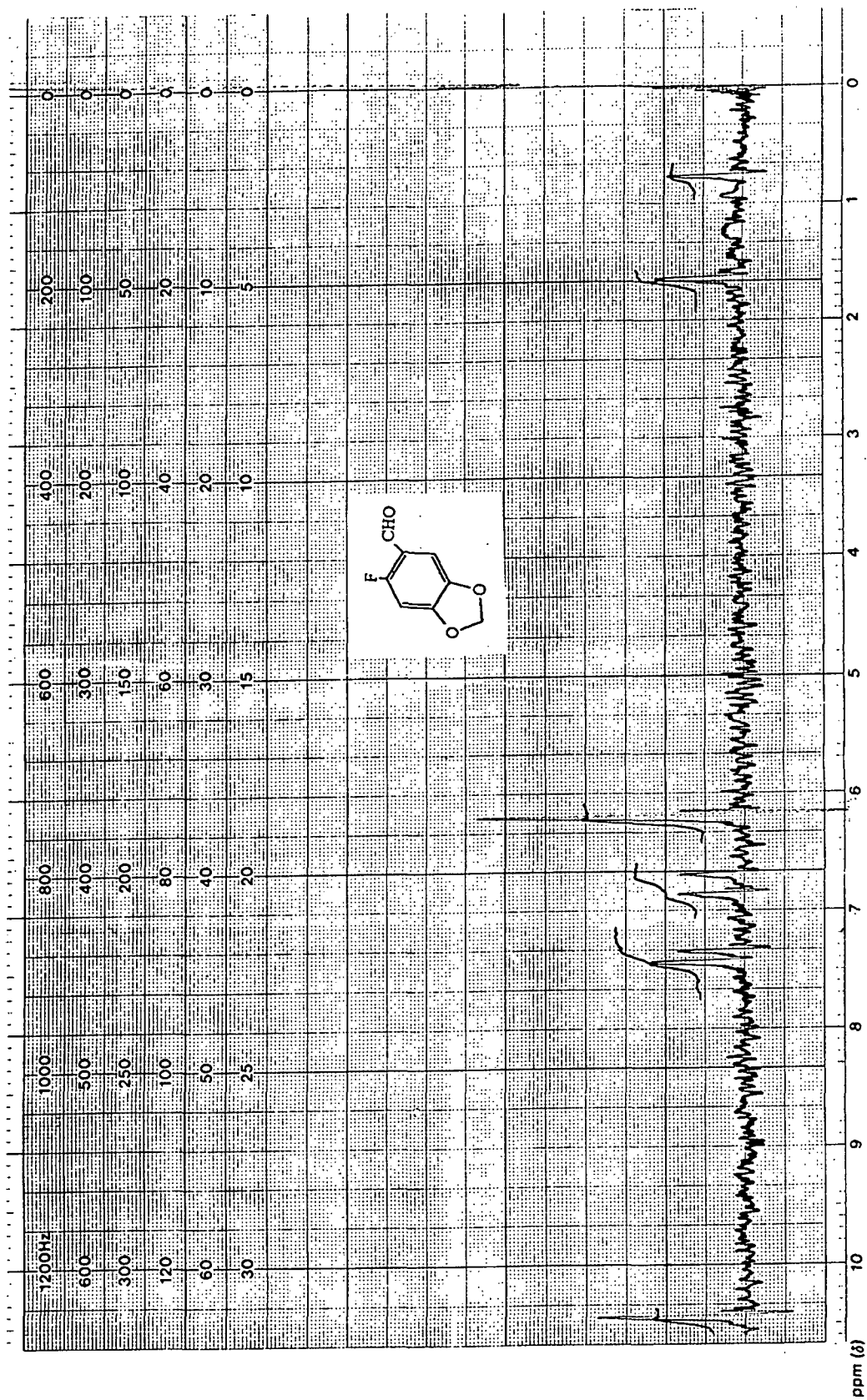
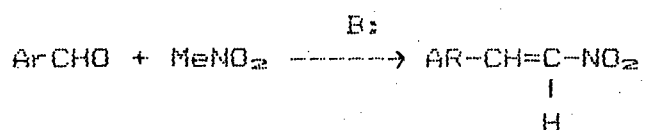
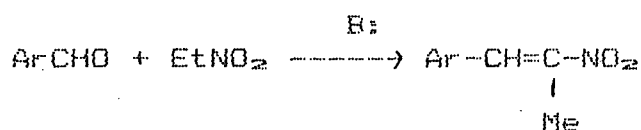


Figura 4. Espectro de RMN ¹ (CDCl₃) do 4,5-metilendioxi-2-fluorbenzaldeído (19)

3.2. PREPARAÇÃO DOS ARILNITROESTIRENOS.

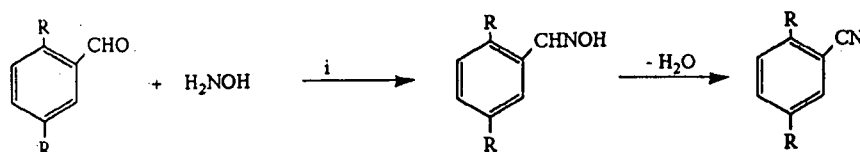
Os diferentes arilnitropropenos e arilnitroestirenos foram preparados pela condensação dos correspondentes aldeídos e alquilnitrocompostos (reação de Knoevenagel), apresentadas nas seguintes reações.



3.2.1. Arilnitropropenos. As primeiras sínteses do 4,5-dimetoxi-2-fluornitropropeno (12) foram feitas pela condensação do aldeído (11) correspondente com o nitroetano, acetato de amônia e ácido acético em refluxo por aproximadamente quatro horas.

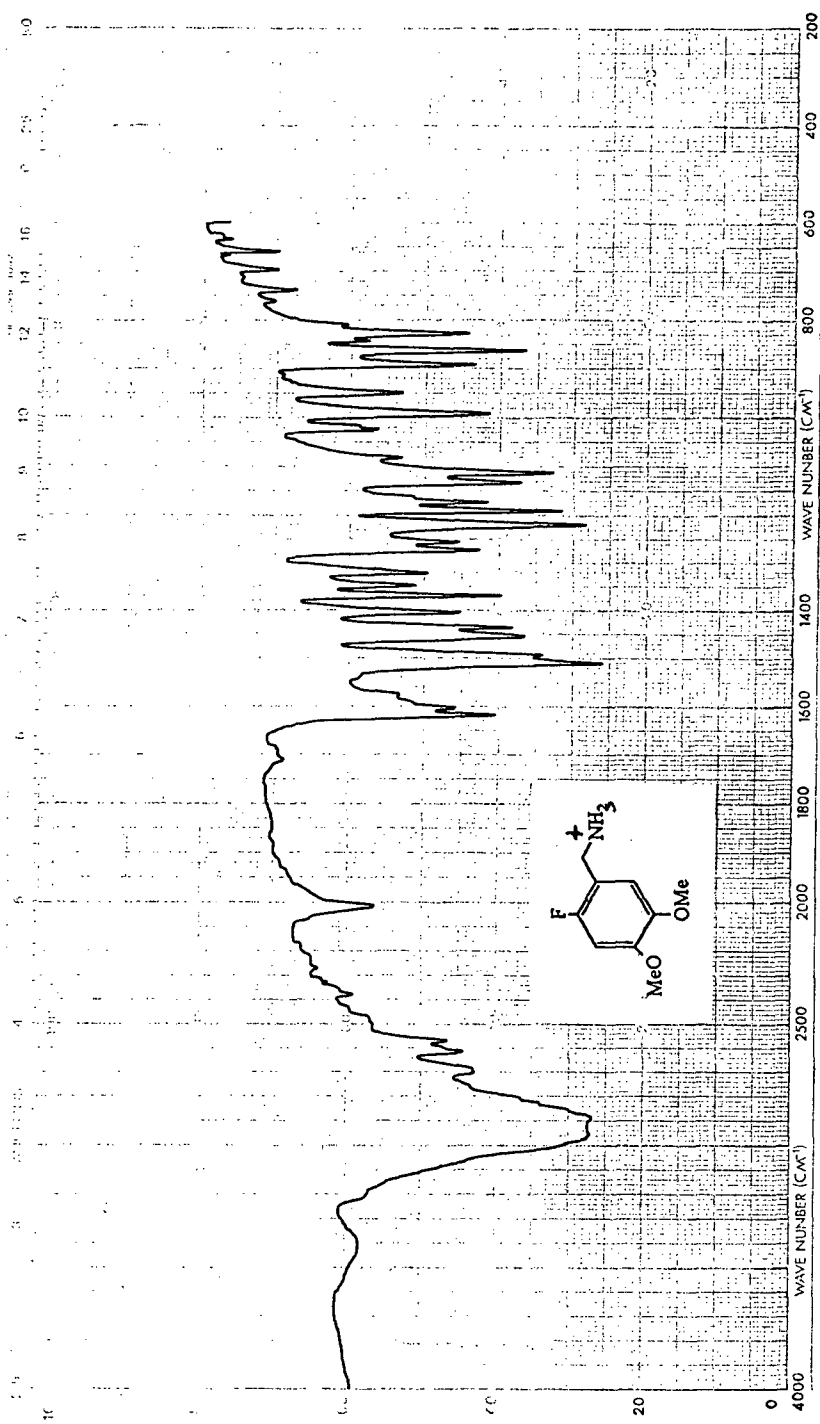
Analisando cuidadosamente o espectro IV do produto presumido nitroestireno correspondente, observamos a 2000 cm^{-1} uma banda atribuível a um grupo nitrila. Isto nos levou a suspeitar do procedimento anterior

A formação de nitrilos nestas reações foi observada por outros autores⁴⁵ que propuseram o seguinte mecanismo:



Concluiu-se que este método não era bom para a preparação destes nitroestirenos. A presença de átomos fortemente eletronegativos na posição 2 poderia ser responsável por esse insucesso. A formação de nitrilo foi observada em reações similares nas quais os substratos eram benzaldeídos substituídos em 2 por um halógeno⁴⁷.

A redução da provável nitrila com LiAlH_4 em éter como solvente, em refluxo durante três horas, forneceu como produto final um óleo que saturado com HCl precipitou em um sólido branco que apresentou as seguintes bandas características em RMN de próton em água deuterada: um multiplete entre 7,12 e 6,83 ppm para os prótons aromáticos, um singleto a 4,19 ppm para os prótons do grupo CH_2 e um singleto a 3,88 ppm para os seis prótons dos dois grupos metóxi. Este composto foi assim identificado como o cloridrato de 4,5-dimetoxi-2-fluorbenzilamina, confirmando de esta forma nossas suspeitas quanto a formação de uma nitrila na condensação com EtNO_2 .



Espectro 5. Espectro de IV (KBr) de cloridrato de 4,5-dimetoxi-2-fluorbenzilamina

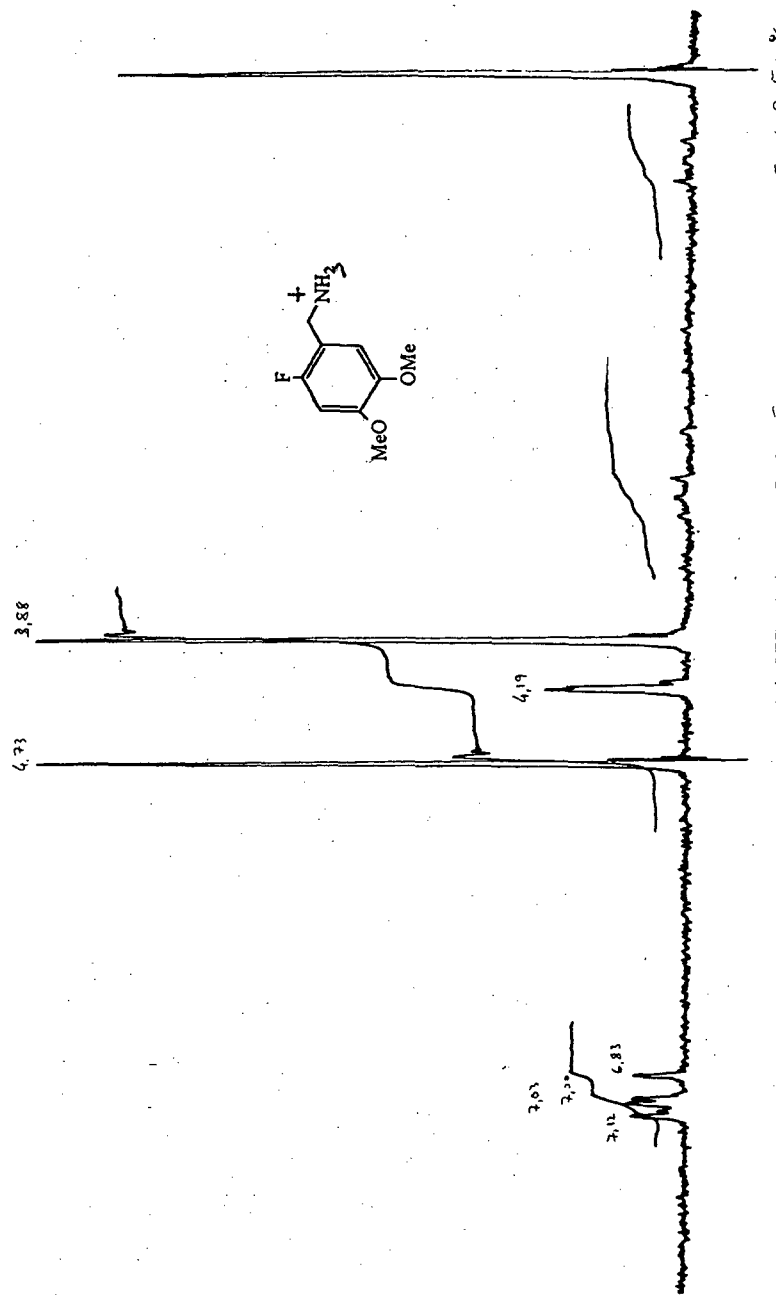
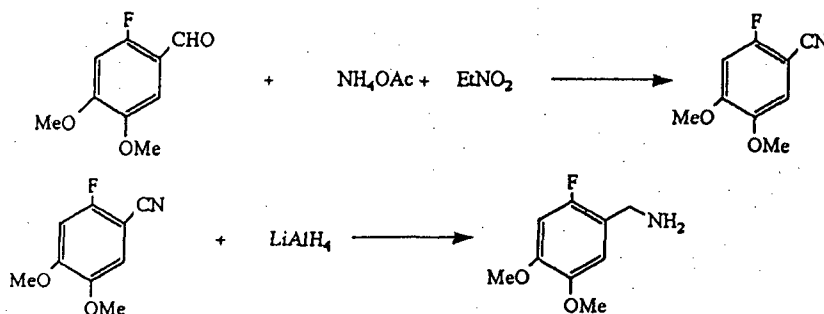


Figura 6. Espectro de RMN (CDCl_3) do cloridrato de 4,5-dimetoxi-2-fluorbenzilamina



Em vista deste problema, optou-se por outro método para a condensação do aldeído com EtNO_2 na presença de *n*-butilamina como catalizador de reação.

O 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenila)-2-nitropropeno (12), obtido por este método foi caracterizado pelas bandas características de IV na região de 1600 cm^{-1} para a vibração $\text{C}=\text{C}$ do anel benzênico, 1510 e 1360 cm^{-1} para o grupo NO_2 e 1100 cm^{-1} para a vibração $\text{C}-\text{O}-\text{C}$. O espectro de RMN de próton (ver figura 8) em CDCl_3 apresentou um singlete a $8,1$ ppm para o próton $\text{HC}=\text{C}$, um multiplete entre $6,90$ e $6,60$ ppm para os dois prótons aromáticos, um singlete a $3,90$ e outro a $3,86$ ppm para os prótons de cada grupo metoxi e um singlete a $2,37$ ppm do grupo metila.

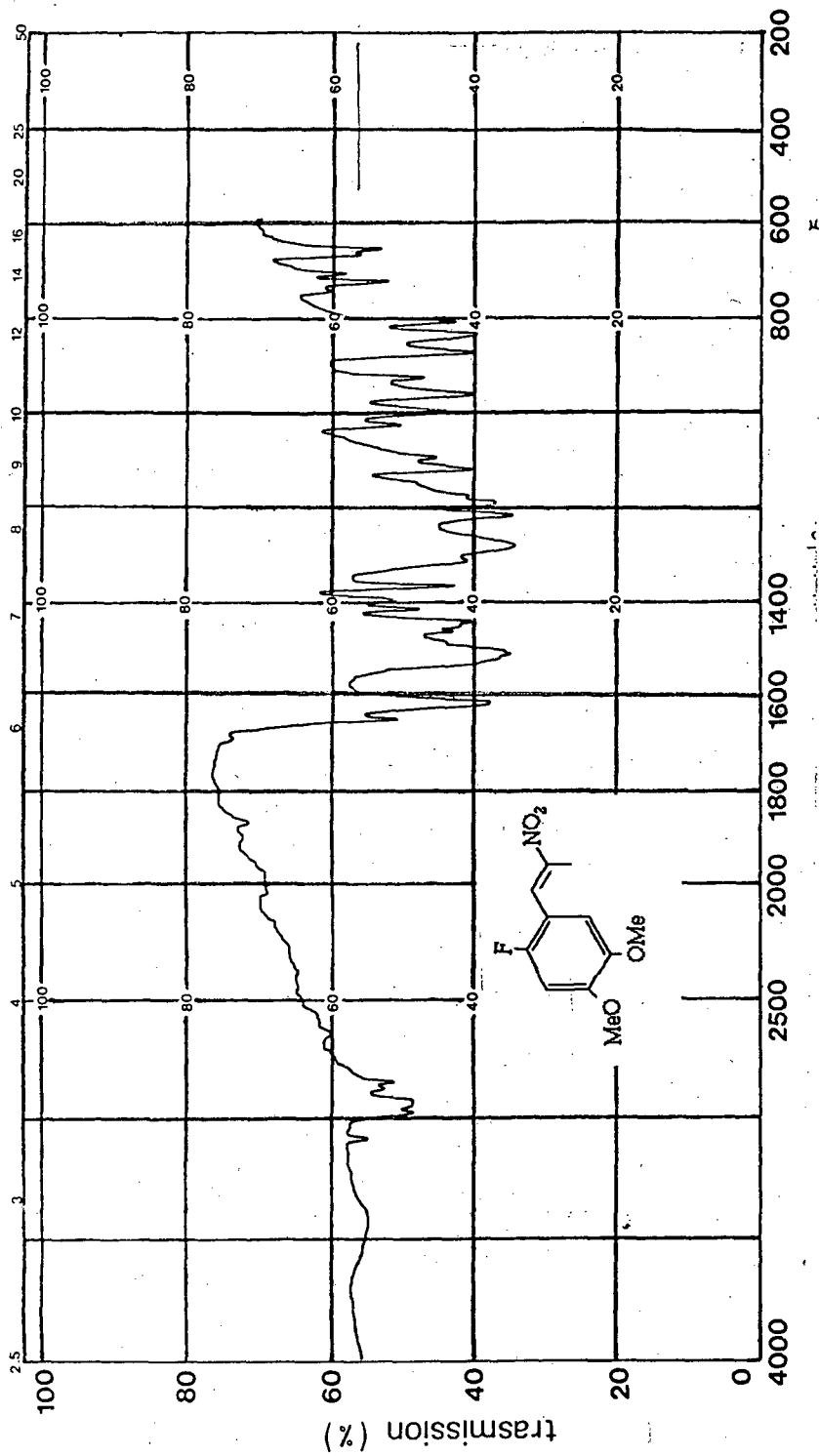


Figura 7. Espectro de IV (KBr) do 1-(4,5-dinitro-2-fluorfenil)-2-nitropropeno (12)

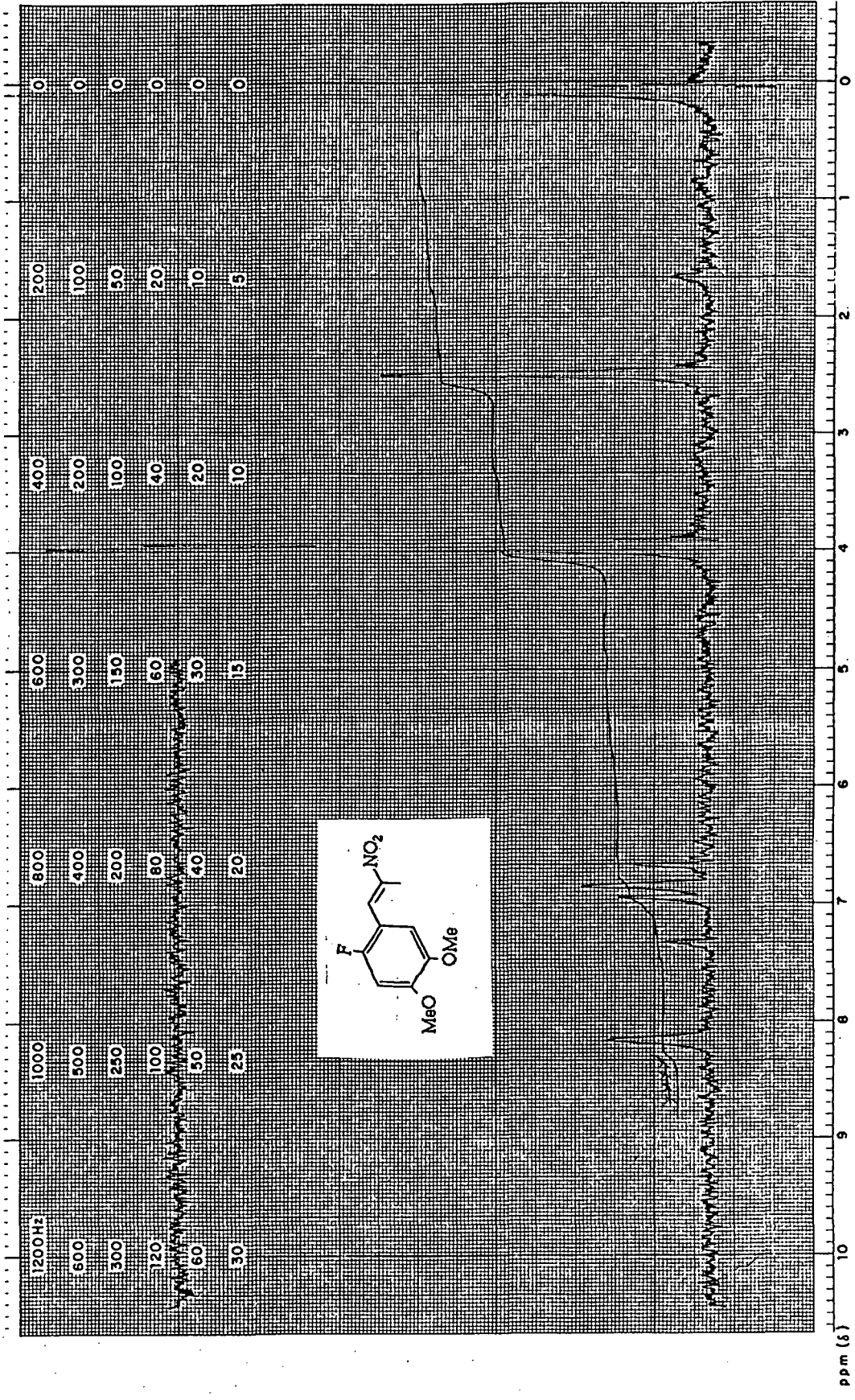


Figura 8. Espectro de RMN ¹ (CDCl₃ do 1-(4,5-dimetoxi-2-fluor fenil)-2-nitropropeno(12)

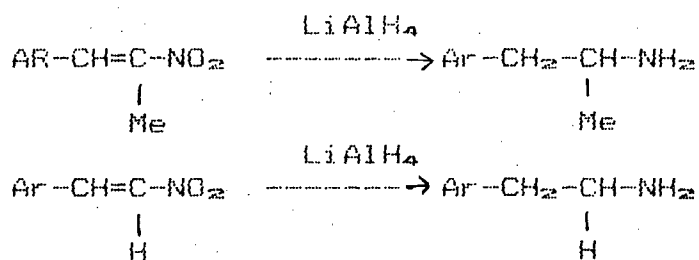
O 2,4-dimetoxi-2-fluor nitropropeno (16) foi obtido mediante condensação do correspondente aldeído e nitroetano em presença de n-butilamina, sendo caracterizado por espectros de IV e de RMN de próton.

3.2.2. Arilnitroetilenos. A estratégia de síntese para estes compostos foi a condensação dos correspondentes aldeídos com o nitrometano, obtendo-se os seguintes nitroetilenos: 4,5-dimetoxi-2-fluornitroetileno (20) e 2,4-dimetoxi-5-fluornitroetileno (22)

A modo de exemplo, o 4,5-dimetoxi-2-fluoretileno apresenta as seguintes bandas características no IV: na região de 1600 cm^{-1} para a vibração C=C do anel benzênico, a 1550 e 1360 cm^{-1} para o grupo nitro e a 1100 cm^{-1} para a vibração C-O.

3.3 PREPARAÇÃO DAS ARILALQUILAMINAS.

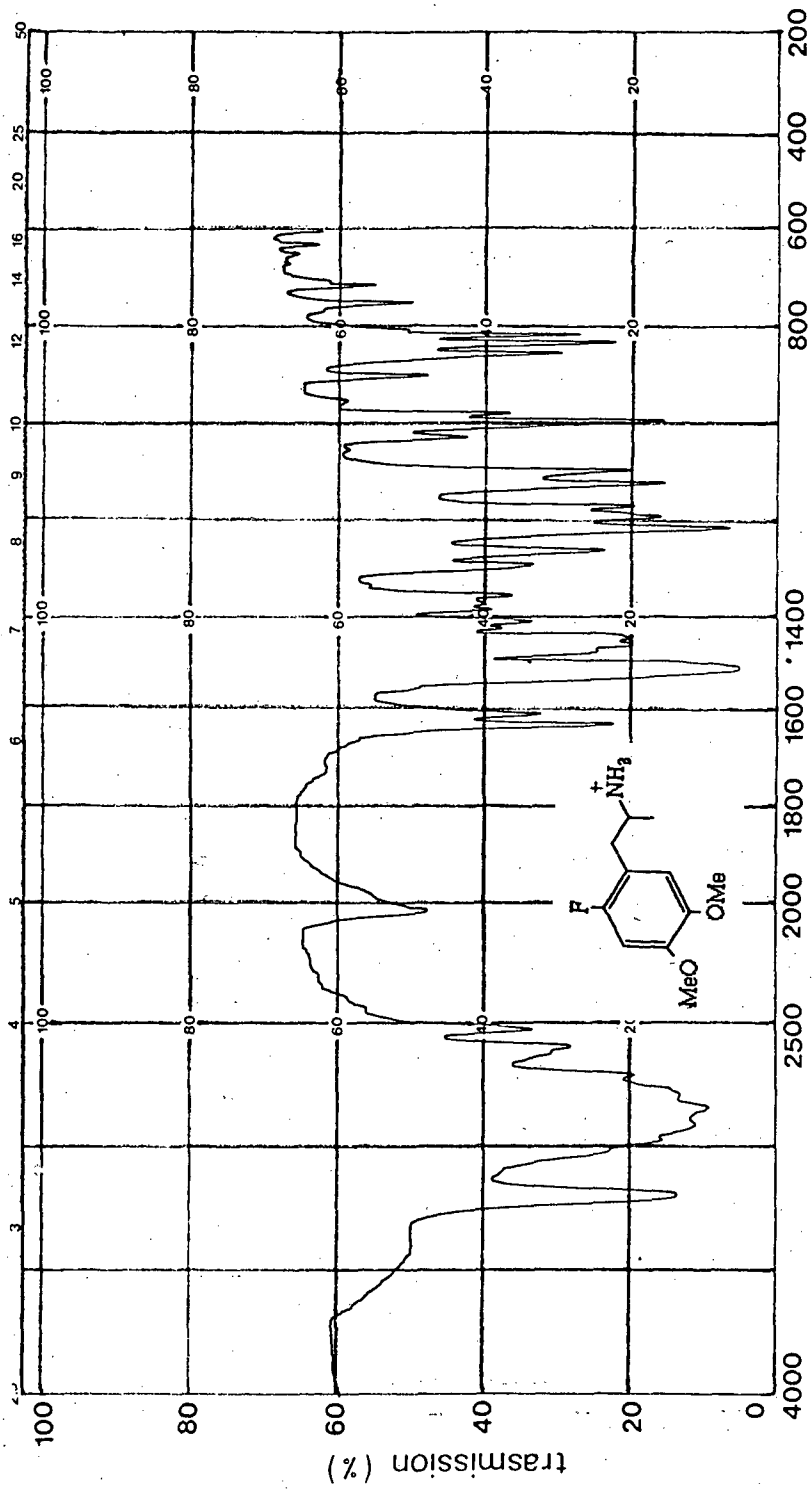
A rota sintética para a preparação das fenilisopropilaminas e fenetilaminas foi através de redução com LiAlH_4 com éter como solvente, em atmosfera de nitrogênio, representado nas seguintes equações:



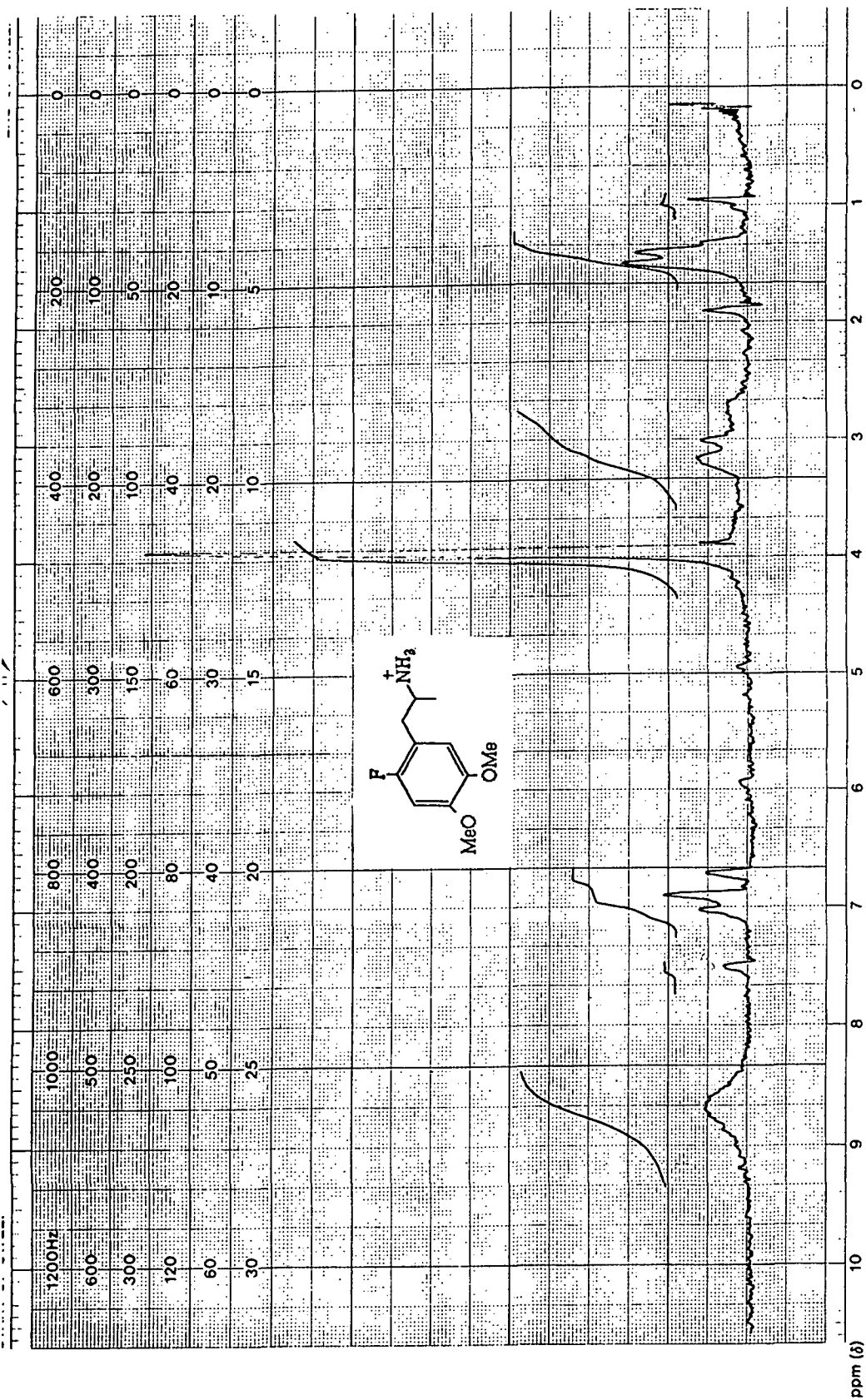
3.3.1. Arilisopropilaminas. O cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluor-fenil)-2-aminopropano (13) foi obtido pela redução do nitropropeno (12) com LiAlH_4 em refluxo por uma hora em éter. O cloridrato (13) desta amina obtido por saturação da solução etérea da amina com HCl gasoso foi caracterizado pelas seguintes bandas no infravermelho: 3380 e 3150 cm^{-1} para o grupo NH_2 ; 2950 cm^{-1} vibração C-H do grupo metila; 1600 cm^{-1} C=C da fenila; 1100 cm^{-1} vibração C-O. O espectro de RMN de próton (ver figura 10) em CDCl_3 , apresenta uma banda larga a $8,50$ ppm para o grupo NH_2 , entre $6,85$ e $6,50$ ppm um multiplete para os dois prótons aromáticos, a $3,75$ ppm um singlete para os dois grupos metóxi, entre $3,0$ e $2,8$ ppm um multiplete para os prótons do CH e CH_2 da cadeia lateral e um dublete a $1,3$ ppm para o grupo metila.

O cloridrato de 1-(2,4-dimetoxi-5-fluorfenil)-2-aminopropano (17) foi sintetizada da mesma maneira que a anfetamina anterior, sendo caracterizado por espectroscopia de IV e RMN de próton.

3.3.2. Ariletilaminas. A preparação destas aminas foi feita utilizando as mesmas condições de redução dos



Espectro 9. Espectro de IV (KBr) de cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)et-2-aminopropano(13)

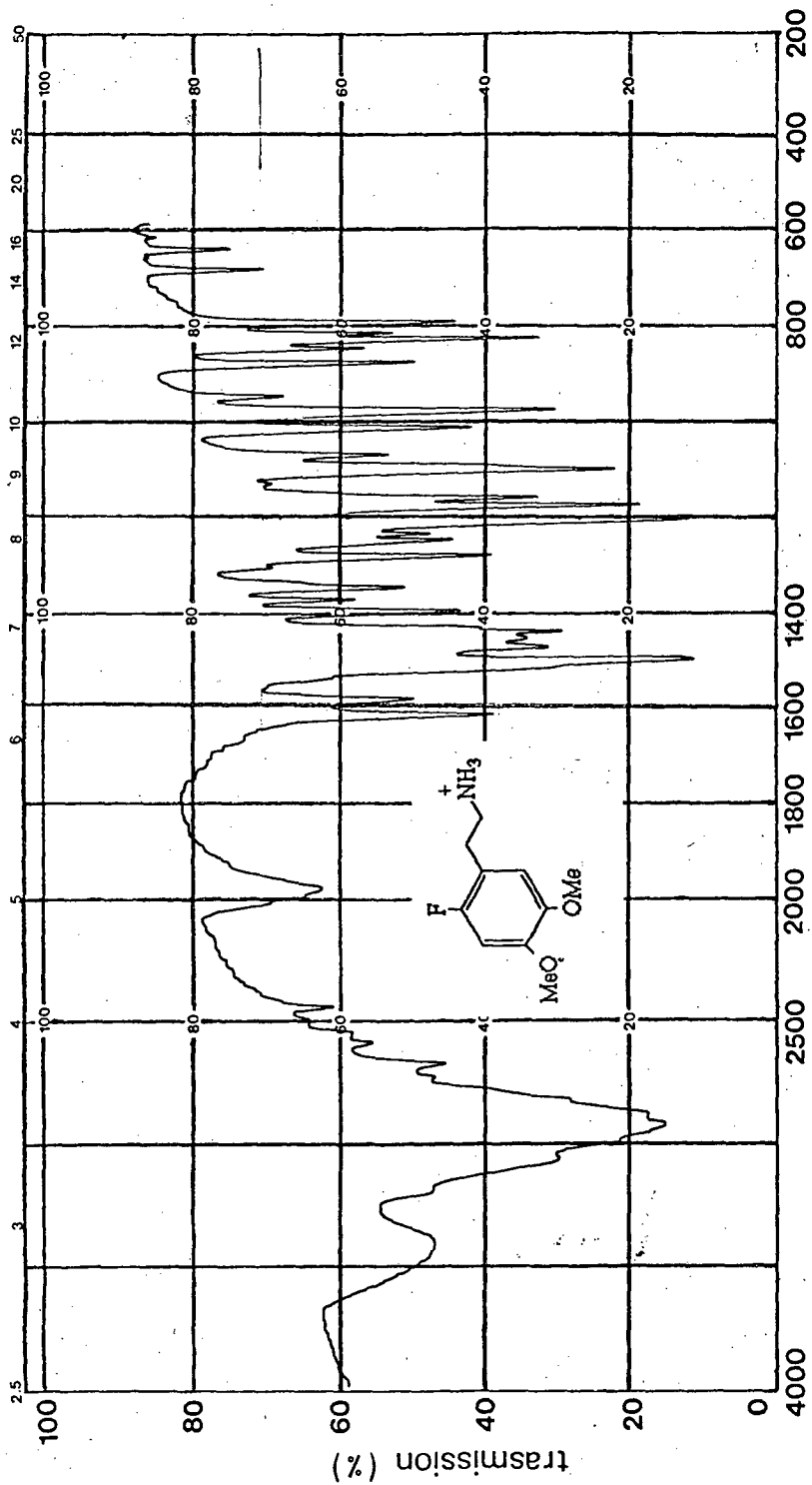


Espectro 10. Espectro de RMN 1 (CDCl_3) do cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-aminopropano (13)

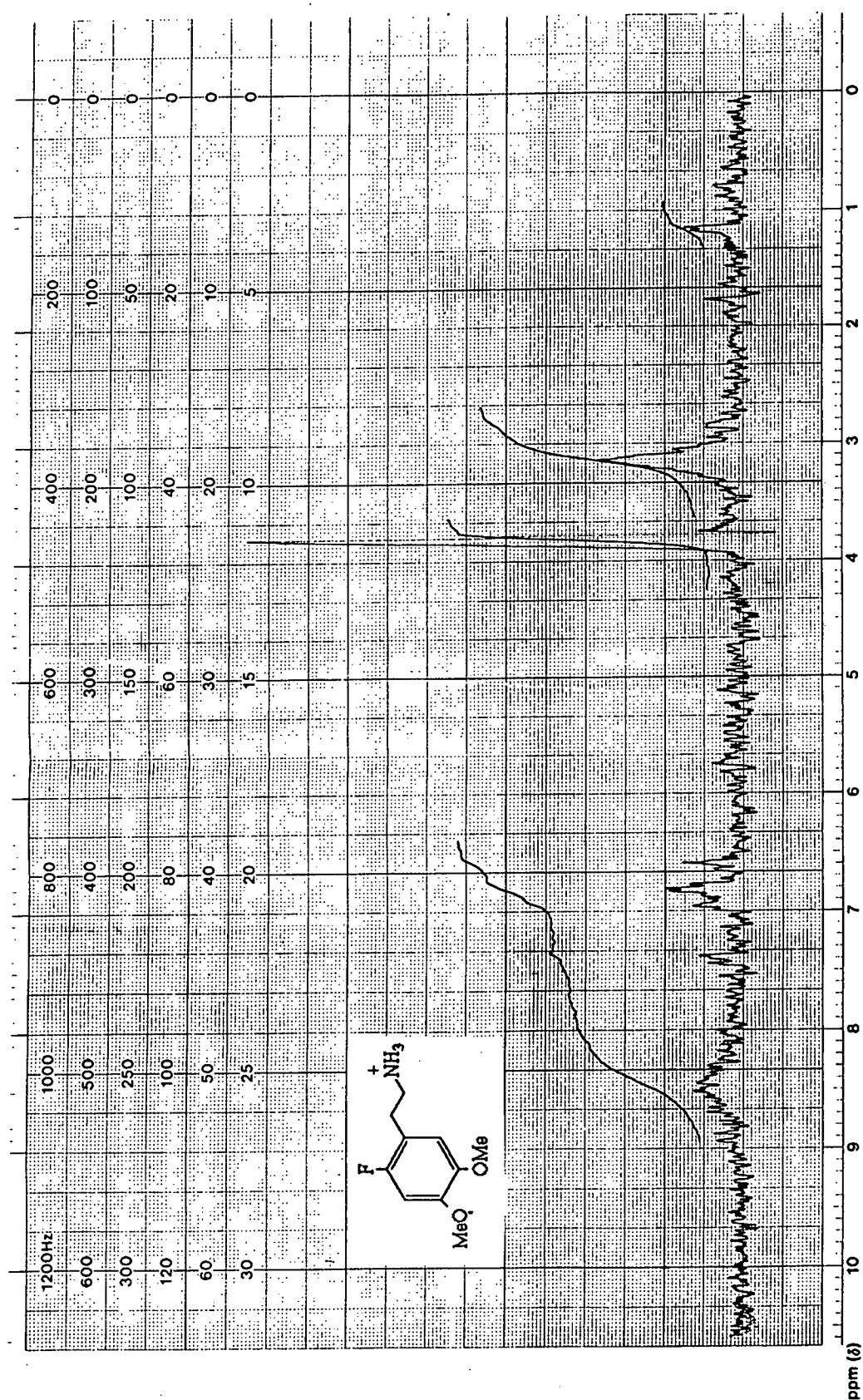
estirenos correspondentes com LiAlH_4 , que as anfetaminas anteriormente descritas.

Assim, obtiveram-se os cloridratos das seguintes fenetilaminas: 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-aminoetano (21) e 2,4-dimetoxi-5-fluorfeniletilamina (23)

Afim de exemplificar a caracterização de um deste tipo de compostos, consideremos a 4,5-dimetoxi-2-fluorfeniletilamina. O cloridrato (21) desta amina apresenta no espectro de infravermelho uma banda a 3380 e 3150 cm^{-1} para o grupo metila, a 1600 cm^{-1} para $\text{C}=\text{C}$ da fenila e a 1100 cm^{-1} para a vibração $\text{C}-\text{O}$. O espectro de RMN de próton apresenta uma banda larga a $8,5 \text{ ppm}$ para o grupo NH_3 , um multiplete entre $7,0$ e $6,5 \text{ ppm}$ para os dois prótons aromáticos, um singlete a $3,8 \text{ ppm}$ para os prótons dos grupos metóxi e um multiplete a $3,1 \text{ ppm}$ para os quatro prótons metilénicos da cadeia lateral.



Espectro 11. Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-amino etano(21)



Espectro 12. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) do cloridrato de 1-(4,5-dimetoxi-2-fluorfenil)-2-aminoetano (21)

3.4. CONCLUSÕES

Na preparação de análogos fluorados de TMA-2, foram sintetizados os seguintes compostos:

2-flúor-4,5-dimetoxi anfetamina

2-flúor-4,5-dimetoxi fenetilamina

5-flúor-2,4-dimetoxi anfetamina

5-flúor-2,4-dimetoxi fenetilamina

A preparação destes compostos foi feita considerando as seguintes etapas:

- Sintetizaram-se os correspondentes fluorbenzaldeídos a partir de reagentes dimetoxifenilas adquiridos comercialmente.
- Mediante condensação destes benzaldeídos com nitroetano ou com nitrometano, obtiveram-se os correspondentes nitropropenos e nitroetenos.
- Redução destes nitroestirenos com LiAlH_4 forneceu as anfetaminas e fenetilaminas desejadas.

Na tentativa de preparar uma terceira anfetamina e sua respectiva fenetilamina:

2-flúor-4,5-metilendioxi anfetamina

2-flúor-4,5-metilendioxi fenetilamina

obteve-se o 2-flúor-4,5-metilendioxi benzaldeído por demetilação seguida de reciclagem do 2-flúor-4,5-dimetoxi benzaldeído

A obtenção das duas arilalquilaminas procuradas a partir deste benzaldeído não deve oferecer maiores problemas.

REFERENCIAS

- 01 - GUPTA, S.P., OSAR . Studies on drugs acting at the central nervous system. Chem.Rev., v.89, p.1765-1800, 1989.
- 02 - SHULGIN, A.T., SARGENT, T., NARANJO, C. Structure-activity relationships of one-ring psychotomimetics. Nature, v.221, p.537-541, 1969.
- 03 - GLENNON, R.A., YOUN, G.R., BENINGTON, F. 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.1163-1168, 1982.
- 04 - GLENNON, R.A., TITELER, M., KENNEY, J.D. Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. Life Sciences, v.35, p.2505-2511, 1984.
- 05 - LLOYD, E.S., ANDREWS, P.R. A common structural model for central nervous system drugs and their receptors. J.Med.Chem. v.29, p. 453-462, 1986.
- 06 - GLENNON, R.A., LIEBOWITZ, S.M., ANDERSON, G.M., III. Serotonin receptor affinities of psychoactive phenylalkylamine analogues. J.Med.Chem., v.23, p.294-299, 1980.

- 07 - GUPTA, S.P., SINGH, P., BINDAL, M.C. QSAR studies on hallucinogens. Chem.Rev., v.83, p.633-649, 1983.
- 08 - OSMOND, H. Ann. N.Y. Acad. Sci., v.66, p. 418, 1957.
apud GUPTA, S.P., SINGH, P., BINDAL, M.C. QSAR Studies on hallucinogens. Chem. Rev., v.83, p. 633-649, 1983.
- 09 - ABOOD, L. G. Drugs affecting the central nervous system. New York: Dekker, 1968.
- 10 - BOWMAN, W.C., RAND, M.S. Text book of pharmacology. 2. ed. Oxford: Blackweel Scientific Publications, 1980, v.1, p.15.
- 11 - KAUFMAN, J.J., KOSKI, W.S. Drug design. New York: Ariens, E.J., 1975, v.5, p.251.
- 12 - KANG, S., GREEN, I.P. Correlation between activity and electronic state of hallucinogenic Amphetamines. Nature, v.226, p. 645, 1970.
- 13 - SHULGIN, A.T., SARGENT, T., NARANJO. C. Pharmacology, v.5, p. 103, 1971. apud GUPTA, S.P., SINGH, P., BINDAL, M.C. QSAR studies on hallucinogens. Chem. Rev., v.83, p. 633-649, 1983.
- 14 - GOMEZ-JERIA, J.S., CASSELS, B.K., SAAVEDRA-AGUILAR, J. C. 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.433-437.

- 15 - SHULGIN, A.T. Handbook psychopharmacology, v.11, p.243, 1978 Apud GLENNON, R.A., YOUNG, G. R., BENINGTON, F. et.al. Behavioral and serotonin receptor properties of 4-substituted derivatives of the hallucinogen 1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-amino propane. J.Ned.Chem., v.25, p.1163-1168, 1982.
- 16 - NICHOLS, D.E., SHULGIN, A.T., DYER, D.C. Life Sci., v.21, p.569, 1977. Apud GUPTA, S.D. QSAR studies an drugs acting at the central nervous systems. Chem.Rev., v.89, p.1765-1800, 198.
- 17 - SEGCEL, M.R., YOUSIF, M.Y., LYON, R.A., et. al. A structure-affinity study of the binding of 4-substituted analogues of 1-(2,5-dimetoxyphenyl)-2- amino-propane at 5-HT₂ serotonin receptors. J.Med.Chem., v.33, p. 1032-1036, 1990.
- 18 - SHULGIN, A.T., BUNNELL, S., SARGENT, T., Nature, v.89, p.1011, 1961 apud. SHULGIN, A.T., SARGENT, T., NARANJO, C. Structure-activity relationships of one-ring psychotomimetics. Nature, v.221, p.537-541, 1969.
- 19 - SHULGIN, A.T. Experientia, v.17, p.127, 1963. apud SHULGIN, A.T., SARGENT, T., NARANJO, C. Structure-activity relationships of one-ring psychotomimetics. Nature, v.221, p. 537-541, 1969.

- 20 - SIMONS, S.H. Fluorine Chemistry. N.Y.: Academic Press. Inc., 1954. v.2, p.213-320.
- 21 - MANN, J. Chem. Soc. Rev., v.16, p.381, 1987 apud FIGUEREDO, M., MARQUET, J., MORENO, -MANAS, M. et.al. The photoreactions of 2-fluoro-4-nitroanisole with amines. The search for new biochemical photoprobes. Tetrahedron Letters, v.30, p.2427-2428, 1989.
- 22 - SUTER, C.M., LAWSON, E.S., SMITH, P.G. The synthesis and germicidal properties of some alkylfluorophenols. J.Am.Chem.Soc., v.61, p.161-165, 1939.
- 23 - SUTER, C.M., WESTON, A.W. Some fluorinated amines of the pressor type. J.Am.Chem.Soc., v.63, p.602-605, 1941.
- 24 - KIRK, K.L. Photochemistry of diazonium salts. 4. Synthesis of ring-fluorinated tyramines and dopamines. J.Org.Chem., v.41, p. 2373-2376, 1976.
- 25 - SCHLOSSER, M. Introduction of fluorine into organic molecules: why and how. Tetrahedron, v.34, p.3-17, 1978.
- 26 - PETERS, A. Proc. Roy.Soc., v.B139, p.143, 1952. apud SCHLOSSER, M. Introduction of fluorine into organic molecules: why and how. Tetrahedron, v.34, p.3-17, 1978.

- 27 - DUSCHINSKY, R., PLEVEN, E. The synthesis of 5-fluoropyrimidines. J. Am. Chem.Soc., v.79, p.4559-4560, 1957.
- 28 - HEIDELBERGER, C., CHAUDHURI, K, DANNEBERG, P. et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. Nature,v. 179, p.663-666, 1957.
- 29 - MOXITGONERY, J.A., HEWSON, K. Synthesis of potential anticancer agents. x.2-fluoroadenosine. J.Am.Chem.Soc., v.79, p. 4559, 1957.
- 30 - CLAYTON, R.B. Biosynthesis of sterols, steroids and terpenoid. Part I. Biogenesis of cholesterol and the fundamental steps in terpenoid biosynthesis. Quart.Rev., v.19, p.168-200, 1965.
- 31 - CLAYTON, R.B. Biosynthesis of sterols, steroids, and terpenoids. Part II. Phytosterols, terpenes and the physiologically active steroids. Quart.Rev., v.19 p.201-230, 1965.
- 32 - SCHERER, O. Fortschr. Chem. Forschung. Heidelberg: Verlag, 1970. v.14, p.2.
- 33 - DALE, H.H. J.Physiol, v.80, p.10P, 1933. apud KIRK K.L., CANTACUZENE, D., NIMITKITPAISA, Y. et al. Synthesis and biological properties of 2-5-, and 6-fluornorephrines. J.Med.Chem., v.22, p.1493-1497, 1979.

- 34 - VON EULER, U.S. Acta Physiol., v.16, p.63, 1948.
apud KIRK, K.L., CANTACUZENE, D., NIMITKITPAISA, Y.
et al. Synthesis and biological properties of
2,5-, and 6-fluoronorepinephrines. J.Med.Chem.,
v.22, p.1493-1497, 1979.
- 35 - KIRK, K.L., CANTACUZENE, D., NIMITKITPAISAN, Y. et
al. Synthesis and biological properties of 2-,5,
and 6-fluoronorepinephrines. J.Med.Chem., v.22,
p.1493-1497, 1979.
- 36 - BLATT, A.H. Organic Synthesis. New York: John Wiley
& Sons, Inc. 1943, v.2. p.108.
- 37 - HORNING, E.C. Organic Synthesis. New York: John Wiley
& Sons, Inc. 1955, v.3, p.590.
- 38 - BAUMGARTEN, H.E. Organic Synthesis, New York: John
Wiley & Sons. 1973. v.5, p.365.
- 39 - BEILSTEIN. Organische Chemie. Berlin: Verlag von
Julius Springer, 1928, v.1, p.18.
- 40 - ZELLNER, Von H., ZELLNERG. Synthesen van Chinoxalin-
derivaten. Helv.Chim.Acta, v.49, p.913-939, 1966.
- 41 - FARMACO (Pavia).Ed. Sci ,v.19, N°5. p.459-473, 1964
- 42 - FURLANO, D.C., KIRK K.L. An improved Synthesis of
4-fluoroveratrole. Efficient route to 6-fluorovera-

tralheyde and 6-fluoro-D,L-DOPA. J. Org. Chem.,
v.51, p.4073-4075, 1986.

- 43 - DURRANI, A.A., TYMAN, J.H.P. Long-chain phenols. Part.
16. A novel synthesis of homologous orsellinic
acids and their methyl ethers. J. Chem. Soc. Perkin I,
v. p.1658-1666, 1980.
- 44 - SMYTHIES, J.R., BEATO, J., BENINGTON, F. et al. Behavioural
effects of some derivatives of amphetamines and LSD
and their significance, Nature, v.226, p.644-645,
1970.
- 45 - YOUNG, T.E., BEIDLER, W.T. Direct synthesis of methyl-3-
aryl-1,2,4-oxadiazoles from arylaldehydes, nitroetha
ne, and ammonium acetate. J. Org. Chem, v.50, p.1182-
1186, 1985.
- 46 - BHATT, M.V., KULKARNI, S.U. Cleavage of ethers. Synthesis
v.4, p.24-282, 1983.
- 47 - BRUCE CASSELS, Comunicação pessoal