

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

EDUARDO BUSTOS MASS

ROTA PARA A SÍNTESE DE FENETILAMINAS *N*-BENZIL SUBSTITUÍDAS

Porto Alegre, 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

EDUARDO BUSTOS MASS

ROTA PARA A SÍNTESE DE FENETILAMINAS *N*-BENZIL SUBSTITUÍDAS

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso – QUI” do curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Orientador

Porto Alegre, 2014.

Aos avós y *abuelos*.

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Dr. Dennis Russowsky, pela orientação durante os meses passados e pelas sugestões e discussões que levaram à produção desse trabalho.

Ao prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro, pela orientação nos anos iniciais do curso e pela colaboração nesse trabalho, permitindo o uso do seu laboratório e equipamentos.

A todos os colegas de laboratório com quem trabalhei e os que ainda trabalho. Os que me ajudaram e os que pude ajudar.

Aos amigos mais antigos, com que tive pouco contato no último ano, e que continuam sendo grandes amigos.

Aos familiares, por suas notáveis existências. Pelas ausências e presenças, todas grandemente importantes para a minha estruturação.

À Amanda, por ser imensamente paciente.

“Primeiro você cai num poço. Mas não é ruim cair num poço assim de repente? No começo é. Mas você logo começa a curtir as pedras do poço. O limo do poço. A umidade do poço. A água do poço. A terra do poço. O cheiro do poço. O poço do poço. Mas não é ruim a gente ir entrando nos poços dos poços sem fim? A gente não sente medo? A gente sente um pouco de medo mas não dói. A gente não morre? A gente morre um pouco em cada poço. E não dói? Morrer não dói. Morrer é entrar noutra. E depois: no fundo do poço do poço do poço do poço você vai descobrir quê. ”

Nos poços, Caio Fernando Abreu.

RESUMO

Dado o potencial exclusivo que alguns compostos alucinógenos têm no tratamento de certos distúrbios psicológicos é importante que se busquem alternativas sintéticas para esse tipo de compostos, e é importante que nessas alternativas se tenha a possibilidade de adaptar diferentes ligantes que possam modular sua atividade biológica. Nesse trabalho foi realizada a síntese de uma *N*-benzil-fenetilamina substituída a partir de um benzaldeído e nitrometano. A etapa mais estudada foi a de redução do β -nitroestireno produzido inicialmente. Para realizar essa redução foram utilizados diversos sistemas como Fe-HCl, $\text{NH}_4\text{HCO}_2\text{-Zn}$, LiAlH_4 e $\text{H}_2\text{-Pd/C}$. O método que apresentou os melhores resultados foi o de hidrogenação catalítica com a adição de ácido *p*-toluenossulfônico, do qual se conseguiu um rendimento isolado da β -feniletanoamina de 65 %. A seguir com essa amina foi feita uma aminação redutiva do benzaldeído. O rendimento obtido para a amina secundária formada foi de 21 %. Espera-se aperfeiçoar todas essas reações –em especial a aminação redutiva- de forma a melhorar o rendimento total da rota para obtenção desses compostos.

Palavras-chave: Alucinógenos. Distúrbios psicológicos. Síntese orgânica. Redução de β -nitroestirenos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Templates de compostos agonistas parciais dos receptores 5-HT _{2A}	11
Figura 2: Estrutura química do neurotransmissor serotonina.	12
Figura 3: Mecanismo de biossíntese (a) e neurotransmissão (b) serotoninérgica.	13
Figura 4: Fontes naturais de compostos com propriedades alucinógenas.....	15
Figura 5: Estruturas de alguns agonistas dos receptores 5-HT _{2A}	16
Figura 6: Cerimônia de peiole em 1892.....	18
Figura 7: Mecanismo de hidrogenação catalítica do eteno.	22
Figura 8: Espectro de RMN ¹ H do composto 24 ampliado.....	25
Figura 9: Cromatogramas das reações 6 e 10 ampliados de 0 a 10 minutos.....	27
Figura 10: Possíveis subprodutos das reações 6 a 9.....	27
Figura 11: Estruturas das β-fenilaminas obtidas nesse trabalho.	28
Figura 12: Estrutura de compostos utilizados para estudos de PET <i>in vivo</i>	29
Figura 13: Espectro de RMN ¹ H do composto 24 : (<i>E</i>)-1- <i>N</i> , <i>N</i> -dimetilamino-4-(2-nitroetenil) – benzeno.	42
Figura 14: Espectros de massas e IV do composto 24 : (<i>E</i>)-1- <i>N</i> , <i>N</i> -dimetilamino-4-(2-nitroetenil) – benzeno.	43
Figura 15: Espectro de RMN ¹ H do composto 26 : (<i>E</i>)-1,2,3-trimetoxi-5-(2-nitroetenil) –benzeno....	44
Figura 16: Espectros de massas e IV do composto 26 : (<i>E</i>)-1,2,3-trimetoxi-5-(2-nitroetenil) –benzeno.	45
Figura 17: Espectro de RMN ¹ H do composto 25 : (<i>E</i>)-1-metoxi-4-(2-nitroetenil) –benzeno.	46
Figura 18: Espectros de massas e IV do composto 25 : (<i>E</i>)-1-metoxi-4-(2-nitroetenil) –benzeno.....	47
Figura 19: Espectros de massas e RMN ¹ H do composto isolado da Reação 6 da Tabela 1 (29 ou 30).	48
Figura 20: Espectro de RMN ¹³ C do composto isolado da Reação 6 da Tabela 1 (29 ou 30)..	49
Figura 21: Espectros de massas e RMN ¹ H do composto 31 : 2-fenil-1-etanamina.	50
Figura 22: Espectro de RMN ¹³ C do composto 31 : 2-fenil-1-etanamina.....	51
Figura 23: Espectros de massas e RMN ¹ H do composto 32 : 2-(3,4,5-trimetoxifenil) -1-etanamina. .	52
Figura 24: Espectro de RMN ¹³ C do composto 32 : 2-(3,4,5-trimetoxifenil) -1-etanamina.....	53
Figura 25: Espectros de massas e RMN ¹ H do composto 33 : <i>N</i> -benzil-2-(3,4,5-trimetoxifenil) – etanamina.	55
Figura 26: Espectro de RMN ¹³ C do composto 33 : <i>N</i> -benzil-2-(3,4,5-trimetoxifenil) -etanamina.	56

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Esquema geral da síntese realizada.	20
Esquema 2: Reação de Henry genérica seguida de desidratação.	21
Esquema 3: Condensação de uma amina com um aldeído.	22
Esquema 4: Redução com NaBH ₄	23
Esquema 5: Esquema geral dos β -nitroestirenos sintetizados.	24
Esquema 6: Reação de aminação redutiva.	28

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético
5-HT: serotonina
5-HTP: 5-hidroxitriptofano
AADC: L-aminoácido aromático descarboxilase
AC: adenilato ciclase
CCD: cromatografia em camada delgada
CG/EM: cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
d: dubleto
DAG: diacilglicerol
DMT: *N,N*-dimetiltriptamina
Hz: hertz
IE: impacto eletrônico
IP₃: 1,3,4-trifosfato inositol
IV: espectroscopia de infravermelho
J: constante de acoplamento
LSD: dietilamida de ácido lisérgico
LSA: ácido lisérgico
m: multiplete
MAO: monoamina oxidase
MHz: megahertz
m/z: razão massa/carga
PIP₂: 4,5-difosfato fosfatidilinositol
ppm: parte por milhão
RMN ¹H: espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C: espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono
s: singleto
SERT: transportadores de serotonina
SSRI: inibidor seletivo da recepção de serotonina
t: tripleto
t.a.: temperatura ambiente
TH: triptofano hidroxilase
THF: tetraidrofurano
TMS: tetrametilsilano
TRYP: L-triptofano

SUMÁRIO

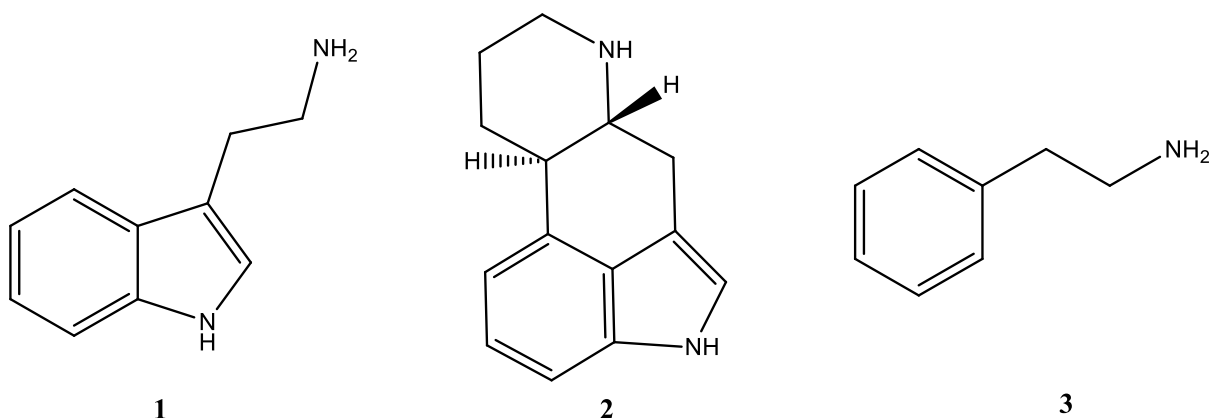
1	INTRODUÇÃO	11
1.1	OS RECEPTORES SEROTONÍNICOS 5-HT	12
1.2	RECEPTORES 5-HT _{2A} E SEUS AGONISTAS	14
1.3	PANORAMA HISTÓRICO DO USO E DA PESQUISA DE ALUCINÓGENOS	17
2	OBJETIVOS	20
2.1	GERAIS	20
2.2	ESPECÍFICOS	20
3	METODOLOGIA	21
3.1	REAÇÃO DE HENRY - DESIDRATAÇÃO	21
3.2	REDUÇÕES POR HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA:	21
3.3	AMINAÇÕES REDUTIVAS	22
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5	CONCLUSÃO	30
6	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	32
6.1	SÍNTESE DE NITROOLEFINAS (REAÇÃO DE HENRY – NITROALDOL):	31
6.1.1	(<i>E</i>)-1,2,3-trimetoxi-5-(2-nitroetenil) –benzeno (26)	32
6.1.2	(<i>E</i>)-1-metoxi-4-(2-nitroetenil) –benzeno (25)	32
6.1.3	(<i>E</i>)-1- <i>N</i> , <i>N</i> -dimetilamino-4-(2-nitroetenil) –benzeno (24)	32
6.2	REDUÇÃO DOS β-NITROESTIRENOS COM Fe-HCl	33
6.3	REDUÇÃO DOS β-NITROESTIRENOS COM Pd/C E NH ₄ HCO ₂	33
6.4	REDUÇÃO DOS β-NITROESTIRENOS COM Zn E NH ₄ HCO ₂	33
6.5	REDUÇÃO DOS β-NITROESTIRENOS COM LiAlH ₄ ⁴³	33
6.6	HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA COM Pd/C E H ₂	34
6.6.1	2-fenil-1-etanamina (31)	34
6.6.2	2-(3,4,5-trimetoxifenil) -1-etanamina (32)	34
6.7	AMINAÇÕES REDUTIVAS	34
6.7.1	<i>N</i> -benzil-2-(3,4,5-trimetoxifenil) –etanamina (33)	35
7	REFERÊNCIAS	36
8	ANEXO – COLEÇÃO DE ESPECTROS	41

1 INTRODUÇÃO

Os receptores 5-HT_{2A} fazem parte dos receptores acoplados à proteína G¹ e têm como ligante natural o neurotransmissor serotonina², no entanto diversos análogos ou compostos com estruturas similares interagem com esse receptor, regulando processos excitatórios (agonistas) e inibitórios (antagonistas) de neurotransmissão. Atua em funções biológicas e neurológicas como cognição, aprendizado, memória, comportamento, entre outros³. Alguns dos papéis desempenhados pelo receptor são a manifestação de estados alterados de consciência⁴, enxaqueca⁵, depressão⁶ e esquizofrenia⁷.

Dentre os compostos agonistas do receptor, que podem ser observados na Figura 1, encontram-se as triptaminas **1**, que são estruturalmente as mais parecidas com a serotonina e são bastante seletivas em relação aos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A}. Exemplos clássicos desse tipo de composto são a psilocibina, encontrada nos cogumelos do gênero *Psilocybe*, a *N, N*-dimetiltriptamina (DMT), encontrada na cascas e raízes de algumas plantas como a jurema preta (*Mimosa tenuiflora*), mas também produzida naturalmente no corpo humano⁸, a 5-MeO-DMT e a 5-HO-DMT (bufotenina) encontradas em alguns sapos da família *Bufo*. Há também as ergolinas **2**, como o LSD e o LSA, que também são estruturalmente parecidas com a serotonina, porém com maior rigidez estrutural. E há também as β-fenetilaminas **3**, como a mescalina - presente no cacto peiote (*Lophophora williamsii*) - que são estruturalmente mais simples do que os outros compostos citados anteriormente, tendo sido os mais extensamente estudados⁹.

Figura 1: Templates de compostos agonistas parciais dos receptores 5-HT_{2A}.

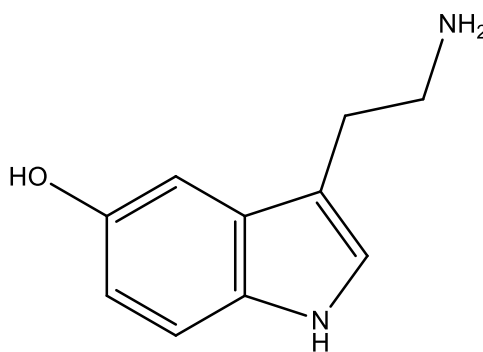


As β -fenetilaminas, juntamente a benzaldeídos e um agente redutor pode sofrer aaminação redutiva, levando a um grupo de compostos muito mais seletivos com os receptores 5-HT_{2A}³, as *N*-benzil fenetilaminas.

■ OS RECEPTORES SEROTONÍNICOS 5-HT

Os receptores serotonínicos (5-HT) são um grupo de receptores acoplados à proteína G e têm como ligante natural o neurotransmissor serotonina **4** (Figura 2). Podem ser encontrados em uma variedade de organismos, desde vermes até os mamíferos, embora a quantidade de invertebrados que possuem o sistema seja limitada¹⁰. Em organismos mais simples, como o da *C. elegans*, os receptores mediam comportamentos como a postura de ovos¹¹.

Figura 2: Estrutura química do neurotransmissor serotonina.



4

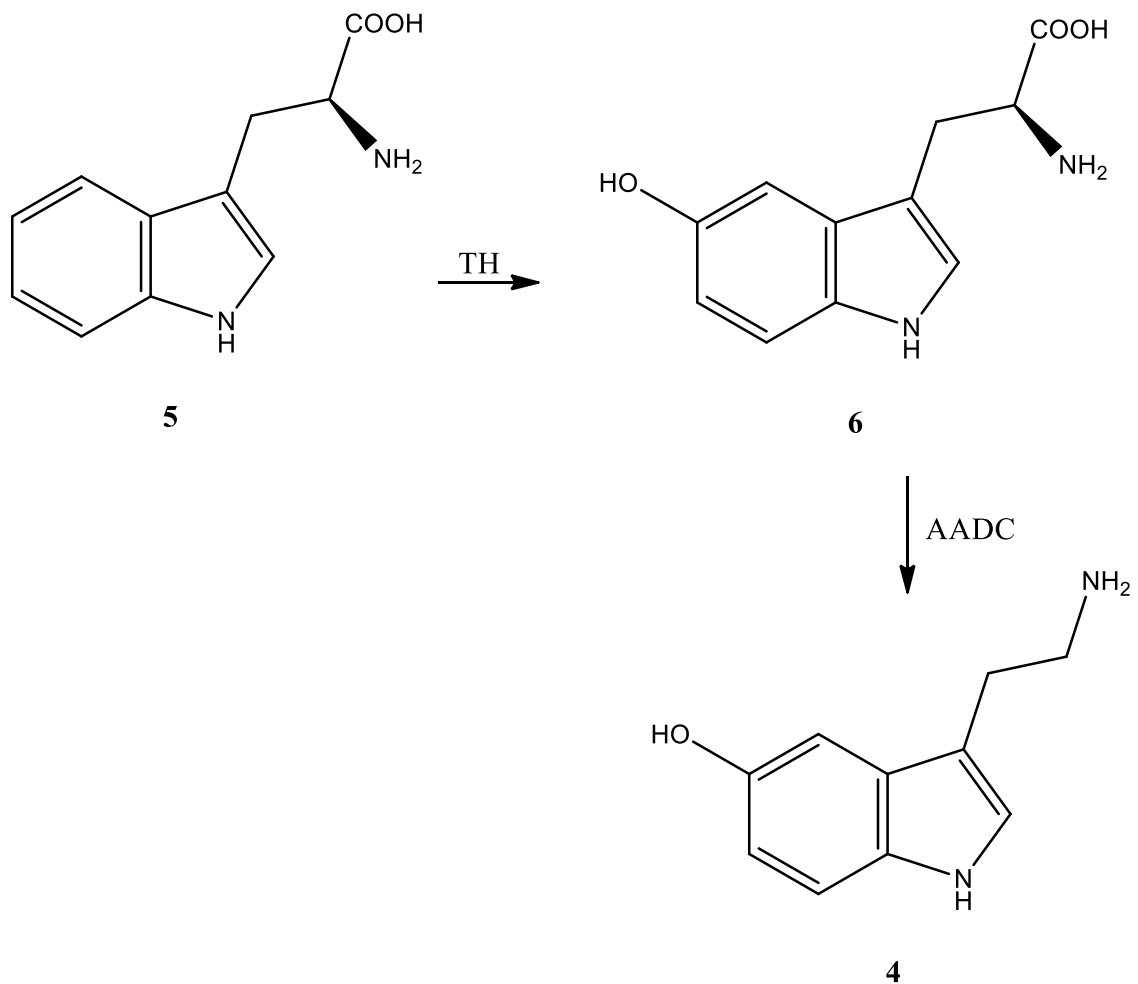
Nos humanos, esses receptores modulam a liberação de diversos neurotransmissores como dopamina, epinefrina e acetilcolina e de hormônios, como oxitocina e cortisol. Estão envolvidos em funções biológicas como apetite, cognição, aprendizado, memória, comportamento e vícios³. Anomalias no sistema serotoninérgico implicam desordens como depressão crônica, anorexia e esquizofrenia¹⁰. Uma vasta gama de fármacos age diretamente nesses receptores, como antidepressivos, antipsicóticos, antieméticos, alucinógenos e remédios para enxaqueca.

No decorrer das últimas décadas foram descobertos 15 subtipos de receptores serotonínicos, agrupados em 7 famílias (de 5-HT₁ a 5-HT₇)¹². Essa classificação foi feita de acordo com as suas similaridades de sequenciamento dos aminoácidos de sua composição e pelos caminhos que se seguem à ativação do receptor.

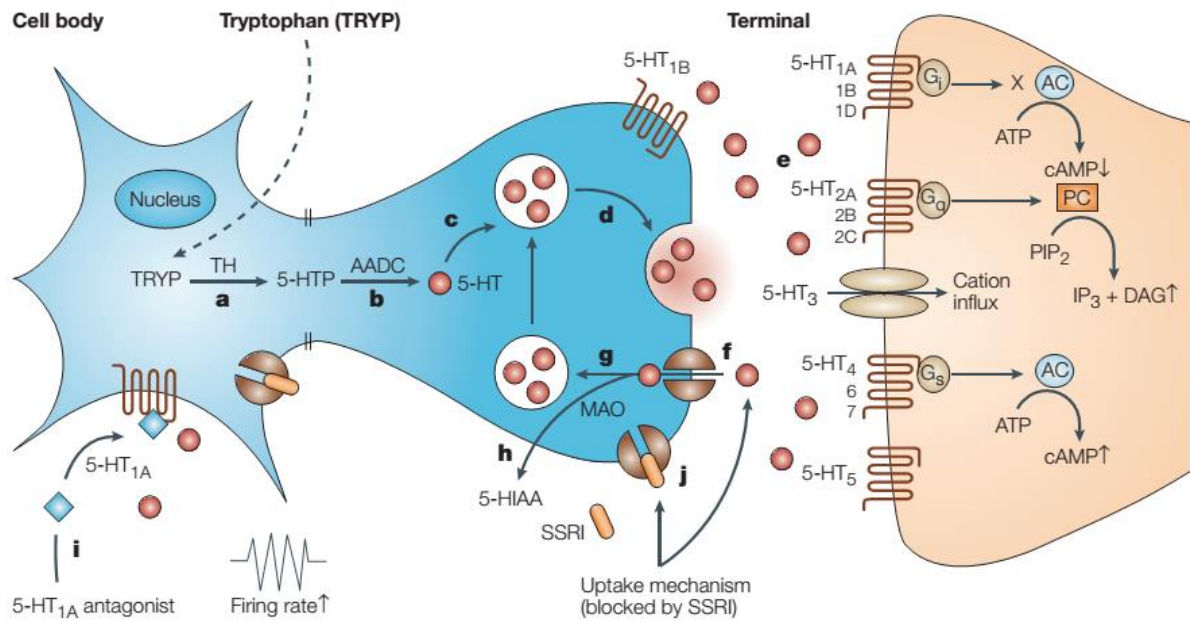
A serotonina **4** (5-HT) é sintetizada a partir do aminoácido *L*-triptofano **5** (TRYP) em duas etapas (Figura 3a¹³). A enzima triptofano hidroxilase (TH) oxida o a posição 5 do TRYP, produzindo o 5-hidroxitriptofano **6** (5-HTP), que é então convertido a serotonina pela *L*-

aminoácido aromático descarboxilase (AADC). Seguindo o caminho realizado pela serotonina após a sua biossíntese na Figura 3b, a 5-HT é incorporada a uma vesícula que a secreta na fenda sináptica, ficando livre para ativar algum dos receptores serotoninérgicos, que estará acoplado com seu determinado sistema de transdução de sinal no neurônio pós-sináptico. Em vez de ativar algum receptor, pode ser captada pelos transportadores de serotonina (SERT) e levada de volta ao neurônio pré-sináptico. No neurônio pré-sináptico pode ser englobada por uma vesícula novamente ou oxidado pela enzima monoamina oxidase (MAO) a ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

Figura 3: Mecanismo de biossíntese (a) e neurotransmissão serotoninérgica (b)¹³.



(a) biossíntese da serotonina



(b) mecanismo de neurotransmissão serotoninérgica.

Todos os neurônios serotoninérgicos do cérebro estão localizados aglomerados no núcleo raphe¹⁰, embora esses corpos celulares enviem projeções para todo o sistema nervoso central. Embora a serotonina esteja ubíqua no cérebro, a diversidade de sinalizações e a especificidade de funções surgem das moléculas que recebem o sinal, os receptores.

RECEPTORES 5-HT_{2A} E SEUS AGONISTAS

É comumente aceito que as características comportamentais de alguns alucinógenos tanto em humanos quanto em animais são intermediadas pela ativação dos receptores 5-HT_{2A}¹⁴. Essa conclusão se baseia em estudos nos quais a atividade comportamental é alterada por alucinógenos; essa atividade está correlacionada com a afinidade e a eficácia da ligação desses compostos com os receptores. Traços desse comportamento observado são bloqueados por antagonistas seletivos dos receptores 5-HT_{2A}¹⁵.

No review feito por Nichols¹⁶ sobre compostos alucinógenos, ele os definiu como sendo “compostos com uma psicofarmacologia similar ao LSD **11** ou mescalina **7** e que exibem seu efeito no sistema nervoso central através de agonismo (ou agonismo parcial) dos receptores 5-HT_{2A}”.

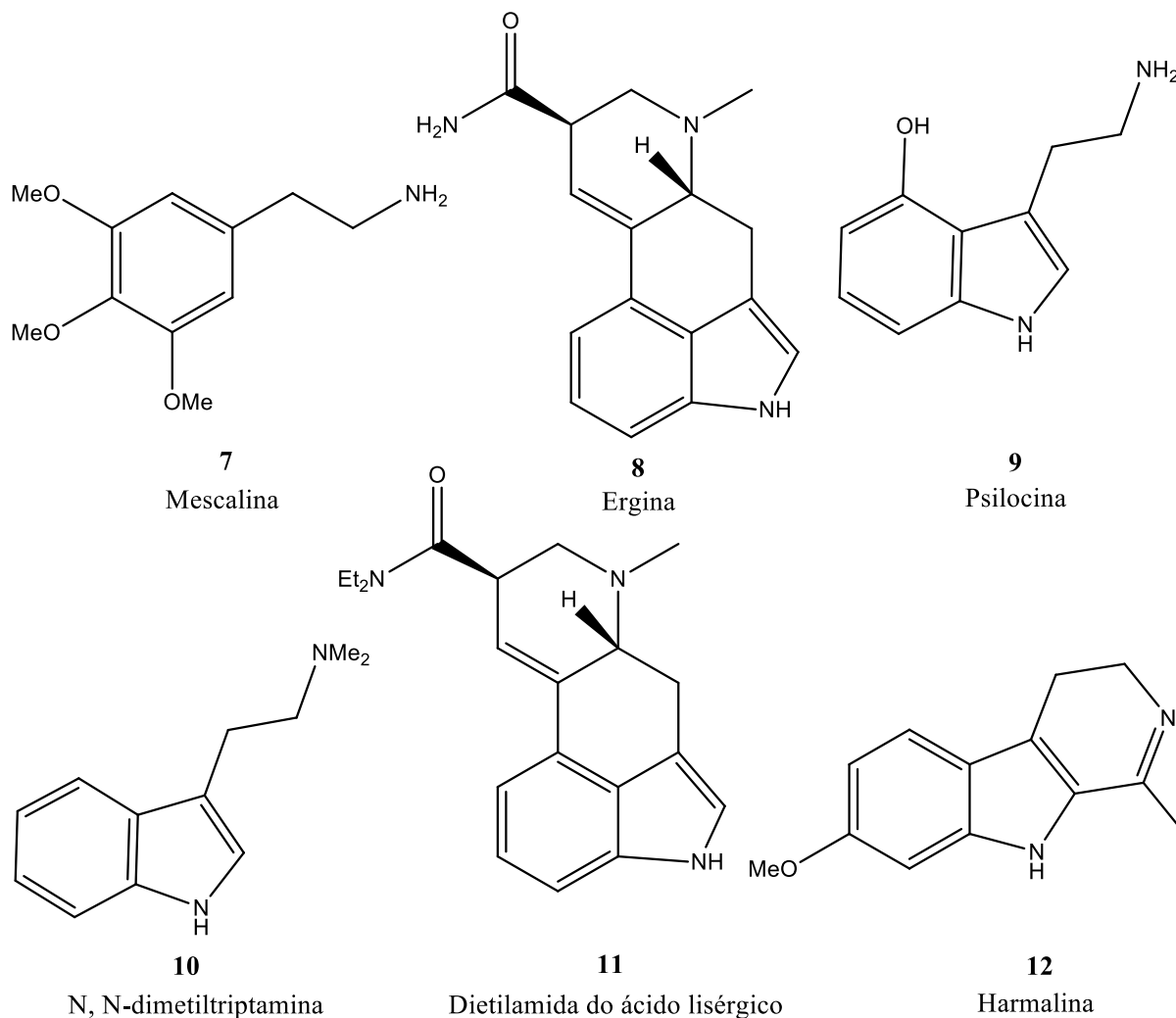
Na introdução foram mostradas as estruturas básicas que esses agonistas possuem (Figura 1). Na Figura 4 podem ser vistas imagens de alguns organismos que possuem esses compostos, adaptadas da tese de doutorado de Hansen (2010)¹⁷. Logo abaixo, na Figura 5

podem ser vistas as estruturas químicas de alguns dos compostos citados na legenda da Figura 4. Nota-se que não são todos agonistas seletivos a este receptor, mas todos produzem seus efeitos através da ativação dos 5-HT_{2A}.

Figura 4: Fontes naturais de compostos com propriedades alucinógenas¹⁷.



1 – Cacto *Lophophora williamsii*, contém mescalina. 2 – Trepadeira *Argireya nervosa*, contém diversos derivados de ácidos lisérgicos. 3 – Cogumelo *Psilocybe azurescens*, contém psilocina e psilocibina. 4 – fungo *Claviceps purpurea*, contém ergotamina. 5 – Sapo *Incilius alvarius*, contém DMT e 5-MeO-DMT. 6 – *Virola surinamensis*, sua casca contém triptaminas e β -carbolinas. 7 – *Psychotria viridis* e 8 – *Mimosa hostilis*, contém DMT e 9 – *Banisteriopsis caapi* contém β -carbolinas.

Figura 5: Estruturas de alguns agonistas dos receptores 5-HT_{2A}.

Notou-se que a adição do substituinte *N*-benzil nas fenetilaminas aumenta drasticamente a afinidade dos compostos com esses receptores. Esse aumento foi inferido a uma maior interação π - π entre o substituinte e a porção aromática da região Phe339^(6,51)¹⁸. Reforça-se esse argumento com os resultados obtidos para *N*-alquil substituintes¹⁹, no qual a seletividade desses diminui em relação aos análogos não alquilados. Além da presença do substituinte *N*-benzil, foi observado um aumento da afinidade dos compostos pelo receptor com a adição de grupos polares (metóxi e hidróxi) na posição 2 benzílica.

Além de estudos de docking¹⁸ e de ensaios com radioligantes¹⁹, a afinidade com receptores 5-HT_{2A} pode ser avaliada por movimentos rítmicos rotacionais da cabeça (HTR) em ratos²⁰. Esse comportamento se caracteriza pelo rápido movimento da cabeça de ratos de um lado para o outro, e é característico da administração de agonistas do 5-HT_{2A}.

■ PANORAMA HISTÓRICO DO USO E DA PESQUISA DE ALUCINÓGENOS

O primeiro alucinógeno a ser isolado foi a mescalina, do cacto mexicano peiote (*Lophophora williamsii*), por Arthur Heffter em 1895²¹. Não só isolou, como conduziu experimentos consigo mesmo comparando os efeitos da mescalina com os do peiote, mas como os estudos não levaram a nenhuma aplicação médica na época, foi perdido o interesse na substância.

A história da pesquisa envolvendo a serotonina e seus receptores está diretamente relacionada com os estudos sobre a origem dos efeitos proporcionados pelos alucinógenos. Os primeiros estudos com esse tipo de substância foram realizados por Albert Hofmann em 1943. Após entrar em contato acidentalmente com uma de suas amostras, a ergolina sintética LSD, resolveu investigar as propriedades alucinógenas desses compostos, propondo o estudo dessas substâncias a seus colegas²².

Cinco anos depois, em 1948, foi isolada serotonina do soro sanguíneo bovino²³ e em 1953 foram encontradas altas concentrações de serotonina no cérebro²⁴. Descoberta então a existência desse neurotransmissor e percebida a relação entre as estruturas da serotonina e do LSD (presença do núcleo indólico), começaram a ser propostas teorias de que os efeitos alucinógenos poderiam vir do antagonismo²⁵ dos receptores serotoninínicos, ou ainda da mimetização dos efeitos da serotonina²⁶. Independente de não serem verdadeiras as conclusões tiradas de muitos desses estudos, foram todas necessárias para a construção de estudos e tratamento de diversos tipos de desordens psiquiátricas.

O LSD também serviu de combustível para a contracultura que estava surgindo nos anos 1960 nos Estados Unidos, que rejeitava as normas sociais vindas dos anos 1950. O movimento *Hippie* por exemplo traçava ideias a respeito de igualdade dos direitos civis das mulheres, dos homossexuais e dos negros, e a rejeição à Guerra do Vietnã, e como cenário disso estava o rock psicodélico e a *pop art*. Entretanto o uso em 1966 causou alguns acidentes, como distúrbios mentais em pessoas suscetíveis, suicídios por uso descuidado (geralmente relacionados a fatores externos) e a Sandoz, responsável por sua produção, parou de distribuí-lo²¹.

Estudos clínicos de alucinógenos com humanos só foram possíveis novamente nos anos 1990^{27,28}, nos quais foram realizadas séries de experimentos com psilocibina, dos quais tirou-se evidências de que os efeitos alucinógenos se dão através do agonismo dos receptores 5-HT_{2A}. Já nos anos 2010 é possível encontrar utilidades práticas para esses compostos: é usado, por

exemplo, na psiquiatria experimental, tratar dependência em álcool²⁹ e para aliviar medo e ansiedade em pacientes com doenças terminais^{30,31}. Nesse trabalho de 2014 de Gasser *et al.*³¹ foi conduzido um estudo piloto para verificar a segurança e a eficácia do uso de LSD na psicoterapia de 12 pacientes com ansiedade relacionada a um risco de vida. Foram realizadas sessões comuns, seguidas de psicoterapias com o uso de LSD. As sessões suplementares aconteceram de duas a três semanas depois, e nelas foram empregados 200 µg LSD em alguns pacientes e 20 µg em outros, aleatoriamente. Respondendo ao teste *State-Trate Anxiety Inventory* (STAI) - que é um questionário pré-definido que avalia em diferentes níveis o grau de ansiedade do indivíduo – os pacientes mostraram-se menos ansiosos até 12 meses depois da sessão. Esse estudo indica a viabilidade da implementação desses tipos de técnicas em ambientes totalmente supervisionados por pessoas experientes.

À introdução desse tipo de composto na medicina contemporânea temos como contraponto o uso desregrado de compostos alucinógenos, caindo na área de drogas de abuso^{32,33}. Entretanto, os principais problemas a respeito desse tópico são a falta de informação do público em geral que consome essas substâncias e as misturas ou substituições feitas pelos vendedores³⁴.

O uso controlado dessas substâncias pode ser comparado aos usos rituais/religiosos de algumas plantas em suas determinadas culturas. Em geral essa planta ou fungo era utilizada em cerimônias sacramentais guiados por um xamã, que é uma espécie de guia espiritual já experiente que auxilia os presentes em suas jornadas pelo subconsciente³⁵.

Figura 6: Cerimônia de peiote em 1892³⁶.



Esses rituais são a forma mais antiga que se sabe de prática religiosa e de acesso ao sagrado. Frei Bernardino de Sahagún (1499-1590) foi o autor de um dos primeiros relatos europeus sobre o uso do peiote. Segundo Sahagún, que baseou-se em relatos indígenas, os toltecas e chichimecas faziam uso do cacto sagrado cerca de 2000 anos antes da chegada dos espanhóis no Novo Mundo. Achados arqueológicos no Texas indicaram a presença de espécies de peiote em um contexto de uso cerimonial de mais de 3000 anos³⁷.

2 OBJETIVOS

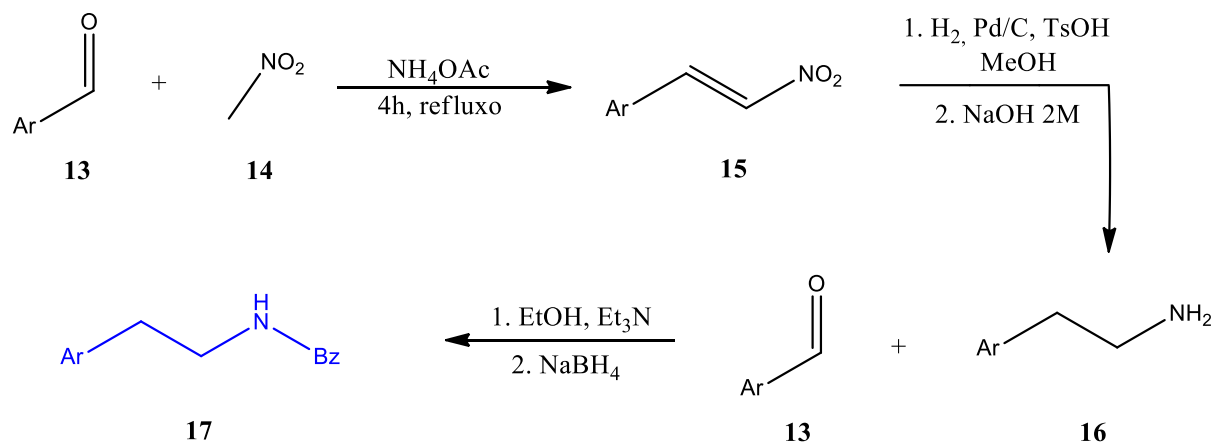
2.1 GERAIS

Desenvolver uma sequência rápida e eficiente para a produção dos compostos *N*-benzil fenetilaminas para futuros ensaios biológicos visando uma melhor compreensão do sistema serotoninérgico, através do agonismo dos receptores 5-HT_{2A}.

2.2 ESPECÍFICOS

Como objetivo específico tomamos uma rota para a síntese de *N*-benzil-fenetilaminas **17**. Os compostos-alvo podem ser obtidos através da reação de Henry entre um benzaldeído **13** e um nitroalcano **14**, produzindo β-nitroestirenos **15**, que quando reduzidos a β-fenetilaminas **16** podem fazer aminações redutivas em benzaldeídos **13**, como mostrado no Esquema 1.

Esquema 1: Esquema geral da síntese realizada.



3 METODOLOGIA

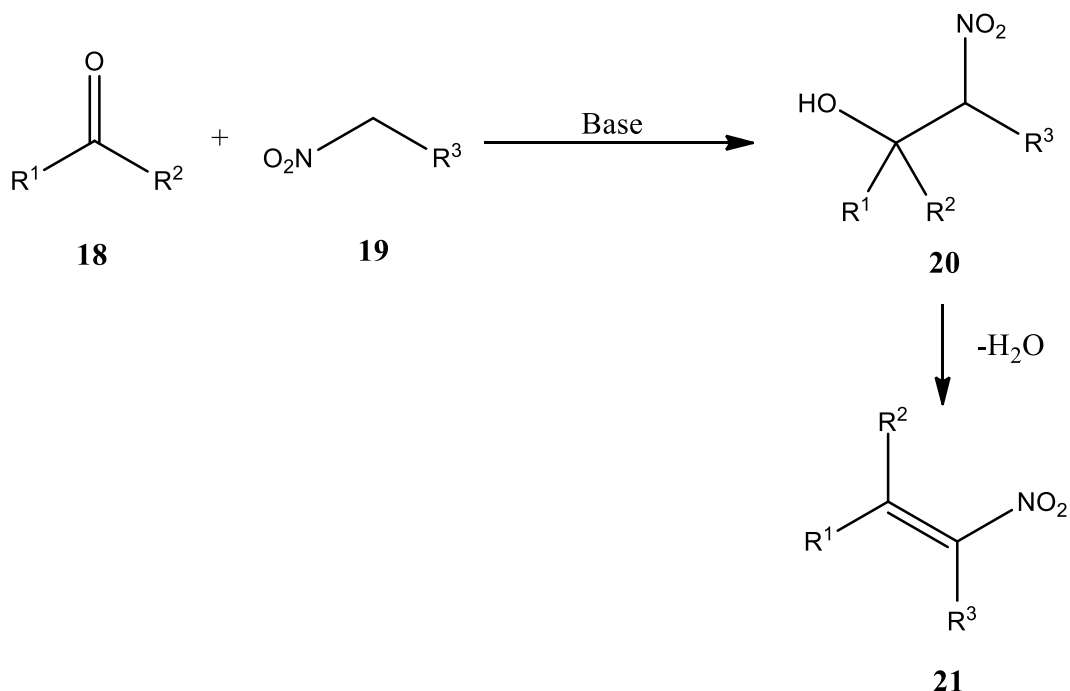
A seguir serão descritas brevemente as metodologias utilizadas na construção desse trabalho.

3.1 REAÇÃO DE HENRY - DESIDRATAÇÃO

Inicialmente utilizamos a reação de Henry para sintetizar β -nitroestirenos. A reação de Henry consiste classicamente na reação entre um composto carbonílico **18** e um nitrocomposto alquílico com hidrogênio α **19**. Tem-se então a formação de uma ligação carbono-carbono concomitante à formação de um grupo bifuncional, um β -nitroálcool³⁸ **20**.

No nosso caso, a alta temperatura empregada na reação e a base em quantidades equivalentes leva à subsequente eliminação de água, gerando β -nitroolefinas **21**. A reação pode ser observada genericamente no esquema abaixo:

Esquema 2: Reação de Henry genérica seguida de desidratação.

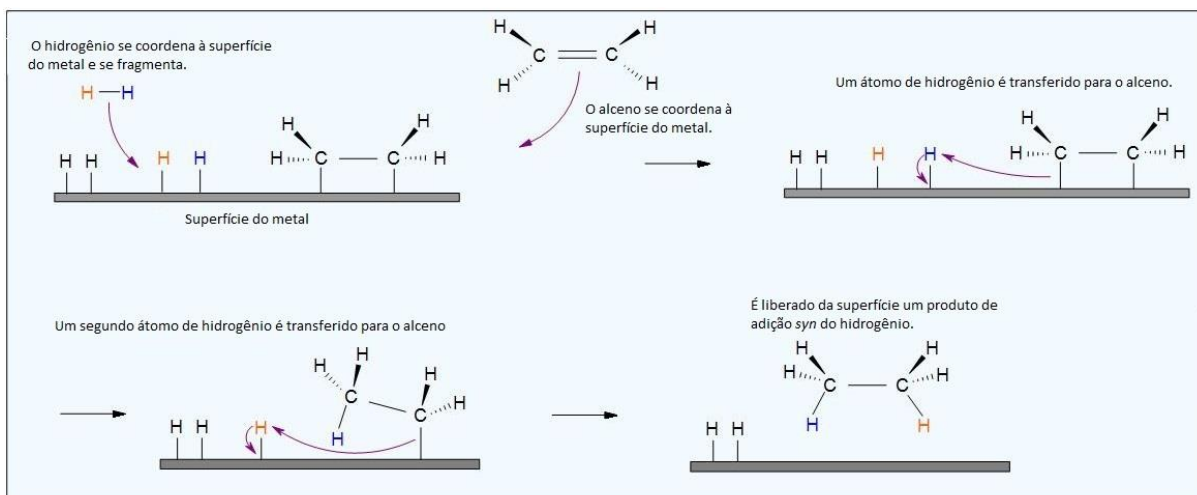


3.2 REDUÇÕES POR HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA:

Para fazer a redução dos β -nitroestirenos, foram realizadas hidrogenações catalíticas, utilizando Pd/C como catalisador. O metal utilizado deve ter uma grande área superficial, pois na sua superfície irão se ligar os reagentes, dessa forma, geralmente o metal é disperso em algum suporte poroso. Por isso, geralmente se usa o paládio como catalisador, disperso em carbono ativado, para aumentar sua atividade. A adsorção dos reagentes na superfície do catalisador acontece em duas etapas: fisissorção e quimissorção. A fisissorção se caracteriza por interações fracas, enquanto a quimissorção envolve uma ligação química. Ela pode ser associativa, como no caso de uma olefina, que mantém sua estrutura química ou dissociativa, como o H_2 , que se adsorve na superfície e se fragmenta³⁹.

Uma imagem que ilustra bem o funcionamento da hidrogenação de uma olefina está representada na Figura 7:

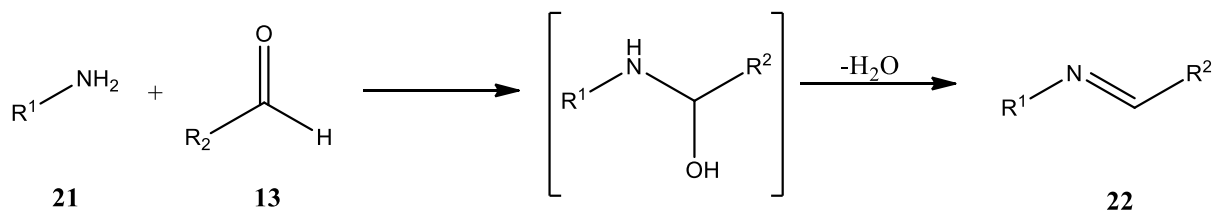
Figura 7: Mecanismo de hidrogenação catalítica do eteno⁴⁰.



3.3 AMINAÇÕES REDUTIVAS

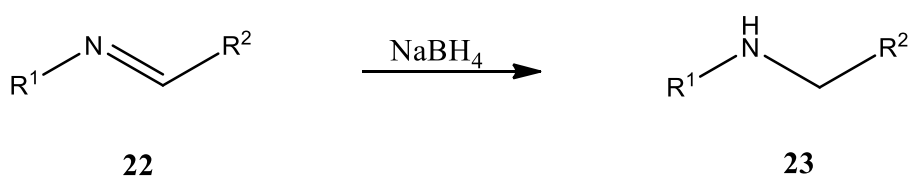
Para tornar a β -fenetilamina **21** uma amina secundária, resolvemos fazer a aminação redutiva de benzaldeídos com elas. A aminação redutiva é uma técnica para fazer a alquilação de aminas, consiste em duas reações: uma condensação de uma amina e um aldeído ou cetona **13**, que se segue à eliminação de água.

Esquema 3: Condensação de uma amina com um aldeído.



A segunda etapa envolve a adição *in situ* de um redutor, promovendo a transformação da imina formada a uma amina:

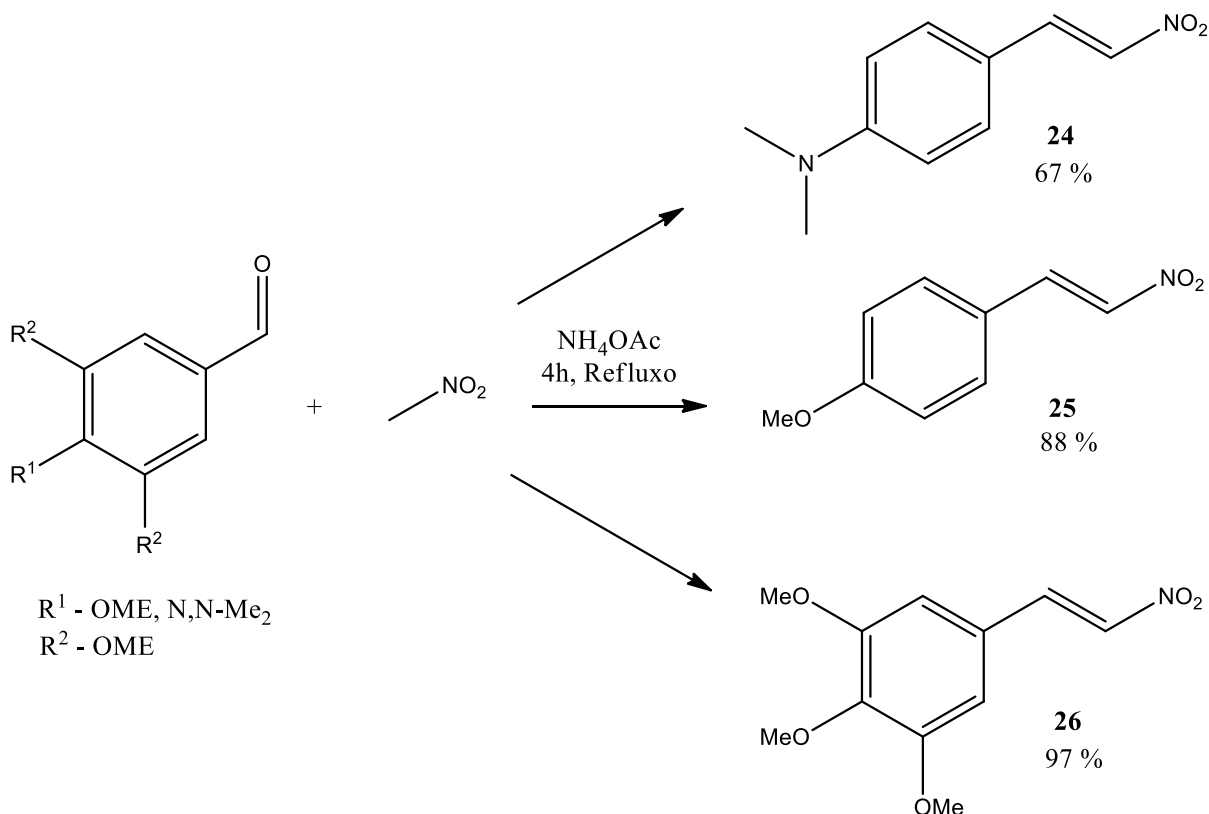
Esquema 4: Redução com NaBH_4 .



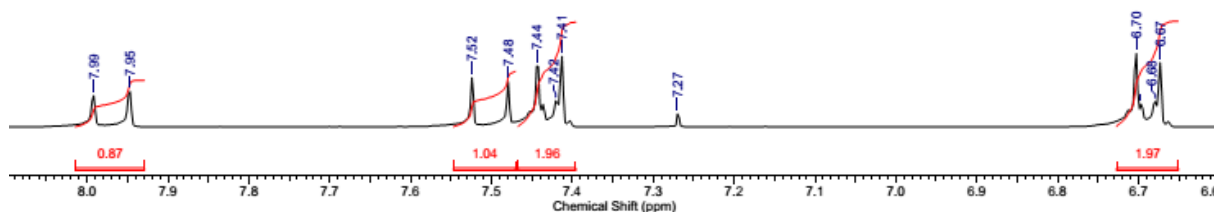
Quando comparada com uma reação de S_N2 , geralmente empregadas para alquilação de aminas, a aminação redutiva tem a vantagem de não favorecer uma segunda alquilação. Assim, mostram-se muito úteis para a conversão de aminas primárias para aminas secundárias⁴¹.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diversas referências utilizam da facilidade em se obter β -nitroestirenos através da reação de Henry^{42,43,44,45}. Nessa reação é utilizado NH_4OAc como base –que favorece também a eliminação de água, e o solvente da reação é o próprio nitrocomposto. Foram sintetizados três β -nitroestirenos (**24**, **25** e **26**) com rendimentos isolados de 67 %, 88 % e 97 % respectivamente. Suas estruturas e origem encontram-se no Esquema 5 e as suas caracterizações por IV, RMN ¹H e EM encontram-se em anexo das páginas 40-46.

Esquema 5: Esquema geral dos β -nitroestirenos sintetizados.

A Figura 8 mostra a ampliação do espectro de RMN ¹H do composto **24** da região dos hidrogênios aromáticos entre 8,1 a 6,6 ppm.

Figura 8: Espectro de RMN ¹H do composto **24** ampliado.

Podemos ver na ampliação acima a presença dos dois dubletos nas regiões 7,97 e 7,50 ppm do espectro, característicos de hidrogênios de olefinas com substituintes eletrorretiradores por estarem nessa região e com configuração *E*, pois a sua constante de acoplamento $J = 13,5$ Hz. Nos espectros de RMN ¹H dos β -nitroestirenos **25** e **26**, o mesmo padrão de dubletos é observado na mesma região com mesma constante de acoplamento, caracterizando os compostos como olefinas desativadas trans substituídas, como pode ser visto nas páginas 42, 44 e 46 nos anexos. Já nas regiões mais blindadas, de 3 a 4 ppm, é possível observar sinais característicos de hidrogênios alquílicos que comprovam a obtenção dos compostos.

Foram feitas algumas tentativas de redução do β -nitroestireno. Comentários qualitativos a respeito dos resultados são mostrados na Tabela 1:

Tabela 1: Comentários a respeito das metodologias de redução do β -nitroestireno.

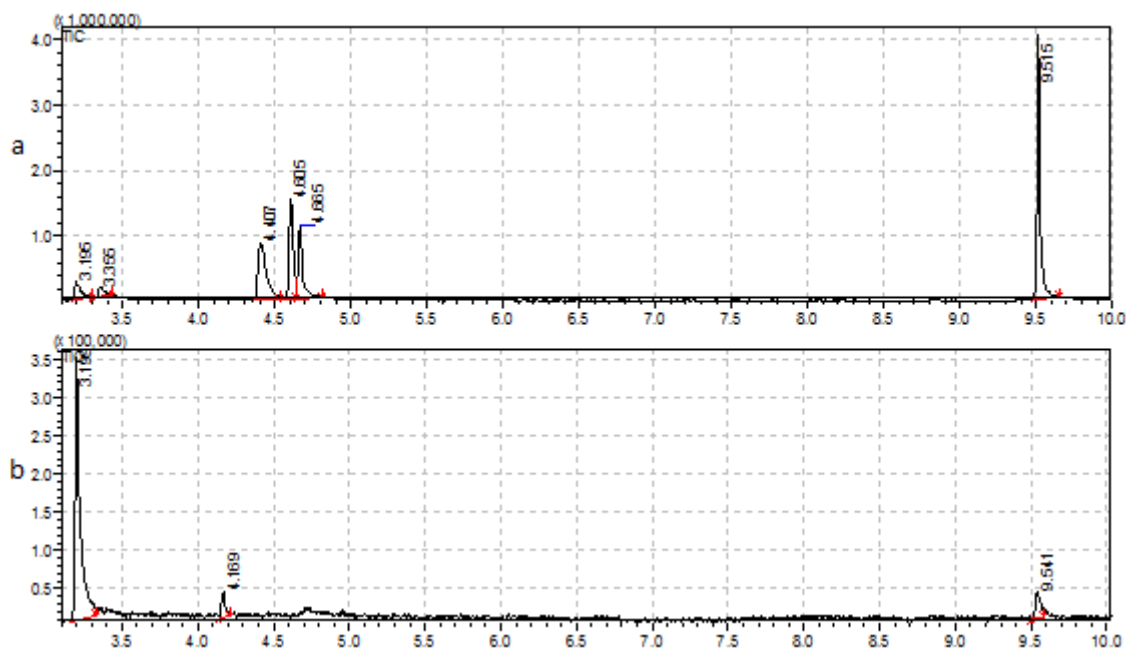
Reação	Condições	Resultados
1	Fe/HCl, refluxo	Não houve formação do produto desejado ^a .
2	NH ₄ HCO ₂ , Pd/C, refluxo	Não ocorreu reação ^a .
3	NH ₄ HCO ₂ , Zn, refluxo	Houve formação das oximas (<i>E</i>) e (<i>Z</i>) majoritariamente ^b .
4	LiAlH ₄ , refluxo	A amina não foi obtida após o tratamento da reação.
5	1 atm H ₂ , HCl, 0 °C, 3 h	Não ocorreu reação ^a .
6 ^c	5 atm H ₂ , t.a., MeOH	Reação em paralelo.
7 ^c	10 atm H ₂ , t.a., MeOH	Reação em paralelo.
8 ^c	15 atm H ₂ , t.a., MeOH	Reação em paralelo.
9 ^c	5 atm H ₂ , t.a., THF	Produto β -fenilnitroetano majoritário.
10 ^c	5 atm H ₂ , t.a., TsOH	Rendimento isolado = 65%

^a Baseado em CG e CCD. ^b Caracterizados por CG/EM. ^c 30 minutos, Pd/C.

Foram tentadas reduções conforme diversas metodologias já descritas para a redução de β -nitroestirenos. Realizamos a redução utilizando Fe-HCl⁴⁶ (Reação 1) em que, conforme os autores, β -nitroestirenos com hidrogênio α são reduzidos a aminas, enquanto β -nitroestirenos secundários sofrem hidrólise oxidativa. No entanto não observamos a formação da amina correspondente por CG. Na tentativa de redução por transferência catalítica de hidrogênio com formiato de amônio e Pd/C (Reação 2)⁴⁷, não houve conversão. Já na redução utilizando Zn como catalisador (Reação 3)⁴⁸ houve grande formação de oximas e traços da amina, acredito que com um maior excesso de NH₄HCO₂ haja formação considerável da amina, entretanto o teste não foi realizado. Também foi feito um teste com LiAlH₄ como agente redutor⁴³, entretanto não foi possível isolar o produto: ele não se formou ou se perdeu durante o tratamento da reação.

O método escolhido para dar continuidade ao trabalho foi o de hidrogenação catalítica mediada por Pd/C. Utilizando 1 atm de pressão de H₂ (Reação 5) conforme a metodologia proposta por Kohno⁴⁹, não foi observada a formação de nenhum produto por CCD. Então foram feitas tentativas de hidrogenação com maiores pressões sem o meio ácido. Independentemente da pressão adotada (5, 10 ou 15 atm), o produto majoritário foi de uma reação que acontecia em paralelo, discutida no próximo parágrafo.

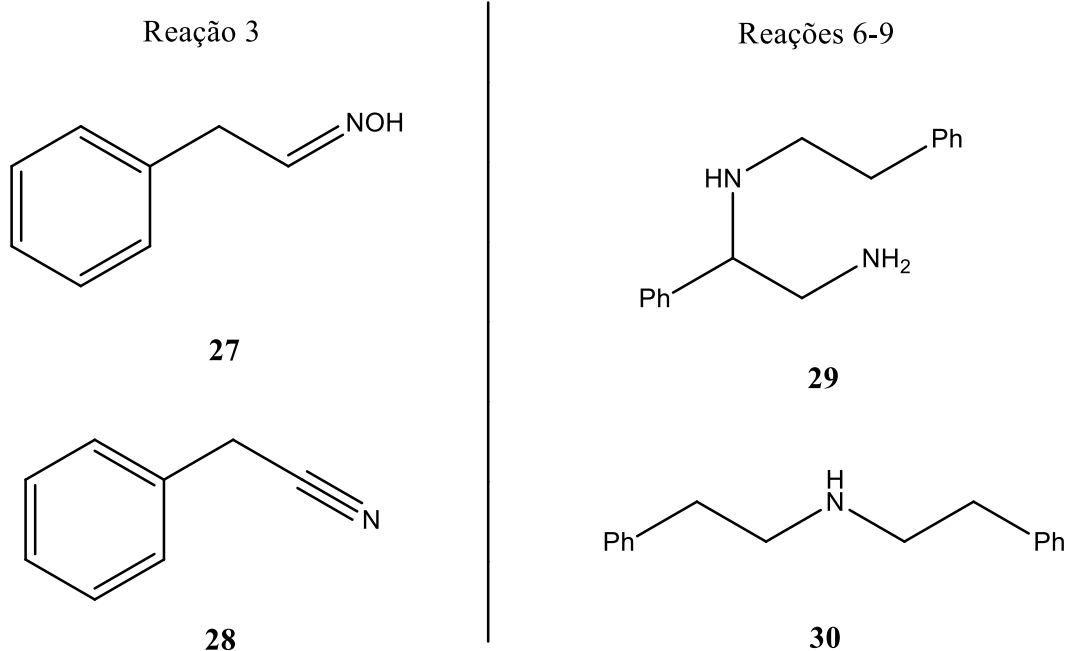
Figura 9: Cromatogramas das reações 6 e 10 ampliados de 0 a 10 minutos.



a – cromatograma da Reação 6. b – cromatograma da Reação 10.

No cromatograma a da figura acima pode ser visto em 3,195 minutos, o sinal referente a β -fenetilamina desejada. Como subprodutos foi possível identificar as benzenoacetoximas **27** (4,407 e 4,605 min) e benzenoacetonitrila **28** (em 4,465 min), além de um composto cuja estrutura não foi elucidada que aparece no cromatograma em 9,515 min. Dada a grande formação desse composto frente ao desejado, ele foi isolado e caracterizado por EM, RMN ^1H e RMN ^{13}C (anexo, páginas 48 e 49). Os dados não são conclusivos, mas permitem sugerir a possibilidade da formação de um dos composto mostrados na Figura 10, abaixo. O composto **29** seria proveniente de uma adição de Michael da amina que se forma ao β -nitroestireno de partida seguida da redução do grupo nitro⁵⁰. Já o composto **30** poderia vir de uma aminação redutiva da benzenoacetonitrila pela amina também formada⁵¹. Testes ainda serão conduzidos para identificar o composto obtido.

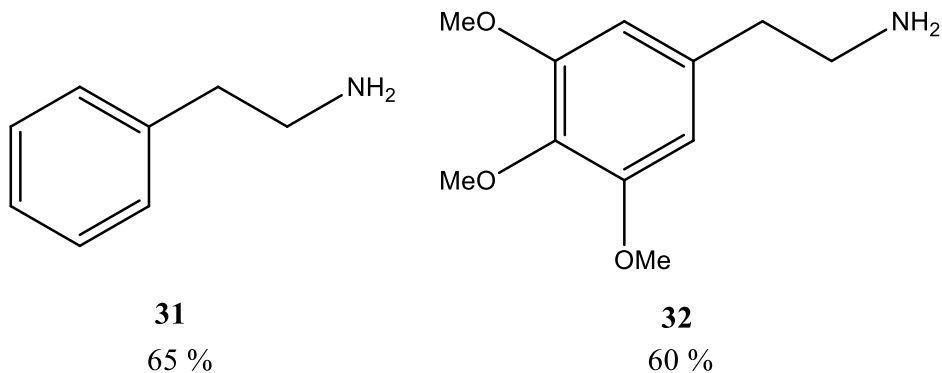
Figura 10: Subprodutos obtidos na Reação 3 e possíveis subprodutos das reações 6 a 9.



Pudemos conduzir a síntese pela adição de um ácido na reação (Reação 10). Assim, a amina que se forma, vai sendo convertida a um sal de amônio. O ácido escolhido foi o TsOH por ser sólido e estável ao ar, podendo ser facilmente pesado e adicionado à reação. No cromatograma b da Figura 9 podemos ver a primazia na formação da amina (3,149 min) frente ao subproduto antes observado.

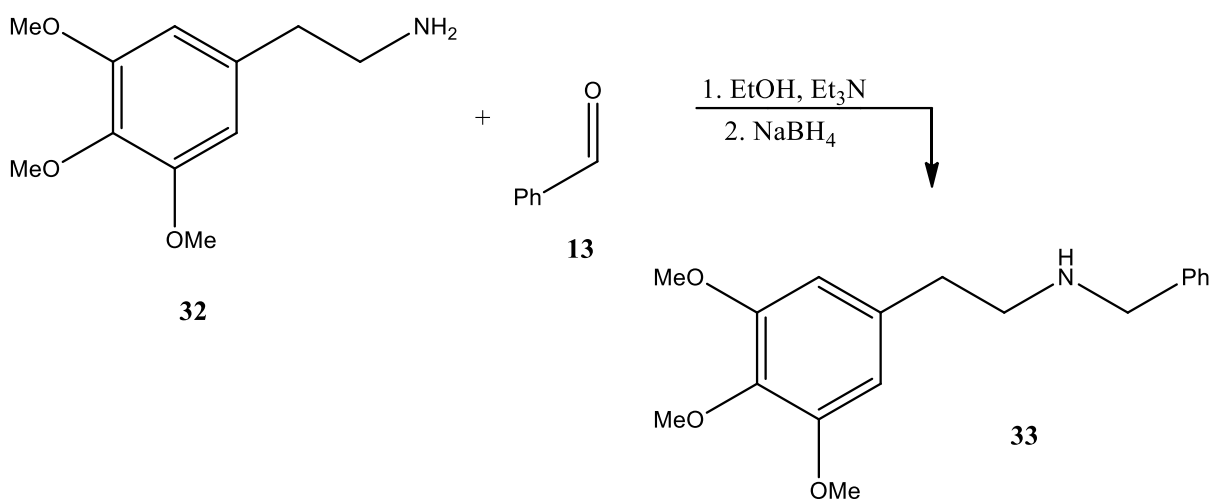
A β -fenetilamina **31** pôde ser obtida com rendimento isolado de 65 %, mas creio que o processo de extração ainda possa ser otimizado de forma a aumentar o rendimento. As estruturas das aminas obtidas são mostradas na Figura 11.

Figura 11: Estruturas das β -fenetilaminas obtidas nesse trabalho.



De posse dos compostos citados, foi feita aminação reductiva da 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-etanamina **32** no belzaldeído **13**. O esquema da reação encontra-se abaixo:

Esquema 6: Reação de aminação reductiva.

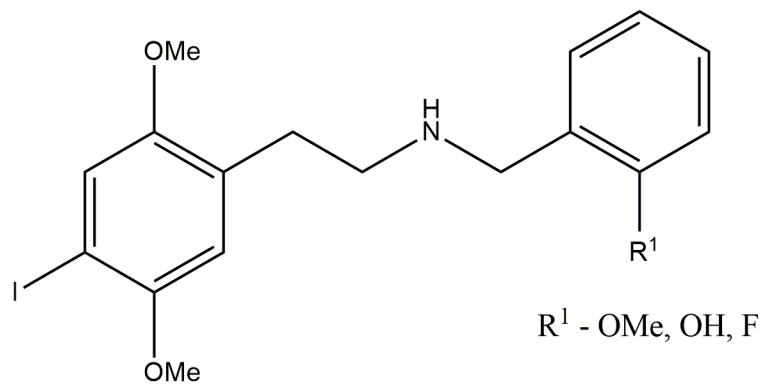


O composto **33** sintetizado nesse trabalho enquadra-se no grupo *N*-benzil fenetilaminas, a mais recente classe de agonistas dos receptores 5-HT_{2A}. Esses compostos, após testes de toxicidade e testes de atividade biológica, podem ter utilidade como uma ferramenta na psiquiatria e na pesquisa em neuroquímica.

Já se sabe que derivados marcados com ¹¹C da *N*-benzil da 4-iodo-2,5-dimetoxi-etanamina (Figura 12) têm potencial para serem utilizados no mapeamento cerebral por tomografia com emissão de pósitrons (PET), mas esses compostos foram avaliados em relação ao seu metabolismo e não foi possível traçar um perfil farmacocinético devido à alta

metabolização hepática⁵², logo, a extensão dos seus efeitos pode variar grandemente de acordo com o metabolismo de cada indivíduo.

Figura 12: Estrutura de compostos utilizados para estudos de PET *in vivo*¹⁷.



5 CONCLUSÃO

Nesse trabalho foi realizada a síntese da *N*-benzil-2-(3,4,5-trimetoxifenil) –etanamina **33** a partir de benzaldeídos e nitrometano via reação de Henry seguida de redução e aminação redutiva. A partir de benzaldeídos com diferentes substituintes aromáticos e nitroalcanos, diversos análogos estruturais β -nitroestirenos podem ser facilmente sintetizados; nesse trabalho foram produzidos três.

A investigação a respeito da redução do β -nitrofeniletieno foi a mais extensa, necessitando de diversas tentativas com métodos diferentes para poder ser realizada efetivamente. O método utilizado de hidrogenação catalítica com H₂ e Pd/C e meio ácido mostrou-se efetivo. Foram obtidos rendimentos moderados para as duas aminas obtidas (60-65 %)

A reação de aminação redutiva do benzaldeído com a 2-(3,4,5-trimetoxifenil) -1-etanamina **32** forneceu a *N*-benzil-2-(3,4,5-trimetoxifenil) –etanamina **33** em 21 %.

Perspectivas:

1. Realizar uma investigação mais extensa para otimizar esse processo sintético, como a avaliação de mudanças na natureza e no volume do solvente e diferentes temperaturas e catalisadores
2. Otimizadas essas reações, gerar um grupo de análogos com bioisómeros, que devem possuir efeitos biológicos similares aos dos compostos já utilizados mas com a possibilidade de melhorar a sua biodisponibilidade ou otimizar a sua atividade. Essa avaliação pode ser importante também para diminuir a toxicidade de possíveis fármacos ou traçadores biológicos.

6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Todos solventes e reagentes usados no trabalho foram obtidos de fontes comerciais e foram utilizados sem prévia purificação, à exceção do THF na Reação 4 da Tabela 1, na qual foi seco, assim como os outros reagentes e as vidrarias.

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Varian VNMRS ou num Bruker, ambos de 300 MHz para as análises de ^1H e de 75 MHz para as análises de ^{13}C , utilizando CDCl_3 como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) são mostrados tendo como referência o sinal do TMS ($\delta = 0$ ppm) para as análises de RMN ^1H e o sinal central do tripleto do CDCl_3 ($\delta = 77,0$ ppm) para as análises de RMN ^{13}C . As multiplicidades dos sinais são descritas de maneira abreviada como: s para singlete, d para dubleto, t para tripleto e m para multipletto. As constantes de acoplamento (J) são expressas em Hz.

Os espectros de IV foram obtidos em um espectrômetro Shimadzu IRPrestige-21, com varredura na região entre 4000 e 400 cm^{-1} .

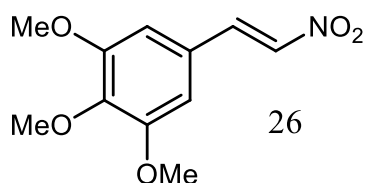
As análises por CG/EM foram realizadas em um cromatógrafo gasoso com detector de massas Shimadzu, modelo QP-2010SE com injetor AOC-20i, com coluna Rxi-1MS e arraste de He nas seguintes condições: temperatura do injetor: 250 $^\circ\text{C}$, modo Split com razão 44, pressão: 94,3 kPa, fluxo total: 59,6 mL/min, início da corrida a 100 $^\circ\text{C}$ e crescimento a 15 $^\circ\text{C}/\text{min}$ até 250 $^\circ\text{C}$, temperatura da fonte de íons: 250 $^\circ\text{C}$.

As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica-gel (60-200 mesh) como fase estacionária e misturas variáveis de hexano e acetato de etila como eluentes.

6.1 SÍNTESE DE NITROOLEFINAS (REAÇÃO DE HENRY – NITROALDOL)⁴²:

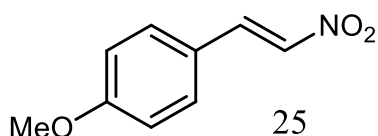
A um balão de fundo redondo equipado com condensador de refluxo foram adicionados 4 mmol do benzaldeído desejado, 225 mmol de nitrometano (12 mL) e 4 mmol de NH_4OAc . A mistura reacional foi submetida à agitação magnética a uma temperatura de 100 $^\circ\text{C}$ durante 4h. Após esse tempo a mistura foi resfriada em banho de gelo e vertida em um erlenmeyer contendo 80 mL de água gelada. Essa mistura foi transferida para um funil de separação e foi feita a extração com acetato de etila (3 x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl, em seguidas secas sobre MgSO_4 anidro e a seguir filtradas e concentradas sob pressão reduzida.

6.1.1 (*E*)-1,2,3-trimetoxi-5-(2-nitroetenil) –benzeno (26):



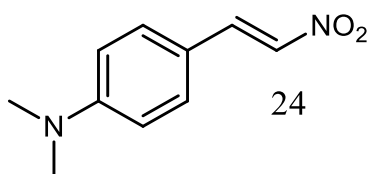
Foi obtido um sólido amarelo-escuro, com rendimento de 97 % e ponto de fusão 119-121 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,94 (d, $J = 13,5$ Hz 1H), 7,55 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 6H). EM (IE 70eV): m/z 239, 207, 196, 181, 149, 125. IV $\nu_{\text{máx.}}$: 3107, 2941, 2845, 1626, 1581, 1506, 1317, 1247, 1128, 1001, 825.

6.1.2 (E)-1-metoxi-4-(2-nitroetenil) –benzeno (25):



Foi obtido um sólido amarelo com rendimento de 88 % e ponto de fusão 87-88 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H). EM (IE 70eV): m/z 179, 162, 132, 121. IV $\nu_{\text{máx.}}$: 3104, 2835, 1602, 1513, 1495, 1250, 1173, 1029, 971, 830, 554.

6.1.3 (E)-1-N,N-dimetilamino-4-(2-nitroetenil) –benzeno (24):



Foi obtido um sólido vermelho com rendimento de 67 % e ponto de fusão 180-182 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,08 (s, 6H). EM (IE 70eV): m/z 192, 146, 130, 121. IV $\nu_{\text{máx.}}$: 3104, 2919, 2828, 1595, 1530, 1483, 1319, 968, 809, 510.

6.2 REDUÇÃO DOS β -NITROESTIRENOS COM Fe-HCl⁴⁶:

Foi preparada uma solução do β -nitroestireno (1,5 mmol) em uma mistura MeOH (2,5 mL), H_2O (1 mL) e $\text{HCl}_{(\text{conc.})}$ (1 mL). Sob agitação, foi adicionado aos poucos Fe em pó (3 mmol). A mistura reacional foi levada à temperatura de refluxo e manteve-se a agitação por 4h,

a seguir foi filtrada em celite com MeOH. O filtrado foi concentrado e diluído em um pequeno volume de NaOH 1M, do qual se extraiu a amina com 3 lavagens de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e evaporada.

6.3 REDUÇÃO DOS β-NITROESTIRENOS COM Pd/C E NH₄HCO₂⁴⁷:

Foi adicionado NH₄HCO₂ (5 mmol) a uma solução de β-nitroestireno (1 mmol) em THF/MeOH 1:1 (8 mL). A seguir adicionou-se também Pd/C 10 % (5 mol %) e manteve-se a agitação à temperatura ambiente. Após 3h a mistura reacional foi filtrada em celite e concentrada. Então a mistura foi lavada com água e dela se fez extrações com CH₂Cl₂.

6.4 REDUÇÃO DOS β-NITROESTIRENOS COM Zn E NH₄HCO₂⁴⁸:

Foi preparada uma solução do β-nitroestireno 1 (1 mmol) em MeOH (10 mL) e a ela foram adicionados 5 mmol de NH₄HCO₂ e 2 mmol de Zn em pó. A mistura reacional foi levada à temperatura de refluxo sob agitação e a reação foi acompanhada por CCD (elute), levando cerca de 30 minutos para que houvesse total conversão do reagente de partida. Após o resfriamento do sistema, foi feita filtração em celite e evaporação do solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído em Et₂O e foram feitas 2 lavagens com água e 1 lavagem com solução de NaCl saturada. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

6.5 REDUÇÃO DOS β-NITROESTIRENOS COM LiAlH₄⁴³:

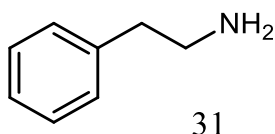
Em um balão foi preparada uma suspensão de LiAlH₄ (9 mmol) em THF seco (3 mL) sob atmosfera inerte. A seguir foi adicionado lentamente o β-nitroestireno (diluído em 2 ml de THF seco). O meio reacional ficou sob agitação por 30 minutos a 0 °C e mais 2 h em refluxo. Após a mistura foi resfriada e foram adicionadas algumas gotas de uma solução de NaOH 10 % para desativar o LiAlH₄, até que a solução ficasse turva amarelada. A seguir a mistura foi filtrada em celite, utilizando EtOAc como eluente.

6.6 HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA COM Pd/C E H₂:

Em um reator de aço foram adicionados o benzaldeído (1 mmol), Pd/C 10% e TsOH (1 equiv.). O reator foi ambientado 3 vezes com H₂ e então pressurizado. O meio reacional ficou sob agitação por 30 minutos. A seguir a mistura foi filtrada em celite e concentrada sob pressão

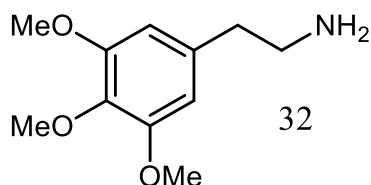
reduzida. Para obter a amina livre, ao sólido obtido foram adicionados 5 mL de uma solução 2 M de NaOH, e dessa fase aquosa a amina foi extraída com 3 lavagens de CH₂Cl₂.

2-fenil-1-etanamina (31):



Foi obtido um óleo amarelo com rendimento de 65 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 3H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,59 (s, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 39,97; 43,48; 126,15; 128,44; 128,82; 139,75. EM (IE 70eV): m/z 121, 103, 91, 77.

6.6.2 2-(3,4,5-trimetoxifenil) -1-etanamina (32):



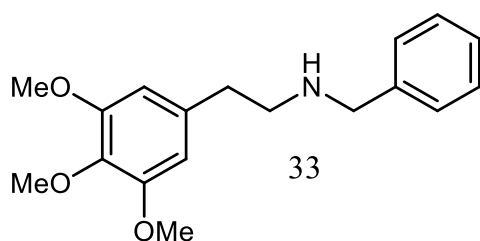
Foi obtido um óleo amarelo escuro com rendimento de 60 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,42 (s, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 136,21; 128,88; 128,65; 127,15; 49,10; 49,01; 32,26; 15,22. EM (IE 70eV): 182, 167, 151, 139, 107.

6.7 AMINAÇÕES REDUTIVAS¹⁷:

Foram adicionados a um balão a fenetilamina (1 mmol), o benzaldeído (1,1 mmol) e etanol (10 mL). A seguir adicionou-se Et₃N (1 mmol) e manteve-se a o meio reacional sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente, acompanhando a reação por CCD até o desaparecimento do sinal da fenetilamina. Então foi adicionado NaBH₄ (2 mmol) para fazer a redução da imina. Manteve-se a reação de 30 minutos a 3 horas sob agitação. A mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida e a seguir redissolvida em EtOAc (15 mL) e H₂O (15 mL). A seguir a fase aquosa foi lavada mais duas vezes (10 mL) com EtOAc. A fase

orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando como eluente inicialmente EtOAc/hexano 1:1 e depois EtOAc puro.

6.7.1 *N*-benzil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)–etanamina (33):



Foi obtido um óleo laranja com rendimento de 21 %; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,24 (m, 5H), 6,43 (s, 2H), 3,84 (s, 11H), 2,97 (s, 1H), 2,92 (t, 2H), 2,81 (t, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 164,87; 153,08; 138,80; 135,19; 128,38; 128,25; 105,40; 60,74; 55,93; 53,31; 49,78; 36,01; EM (IE 70eV): m/z 299, 182, 181, 167, 148, 136, 120.

7 REFERÊNCIAS

- ¹ The Nobel Prize in Chemistry 2012. Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2012/>. Acesso em 04 de setembro de 2014.
- ² COOK, E. H.; FLETCHER, K. E.; WAINWRIGHT, M.; MARKS, N.; YAN, S.; LEVENTHAL, B. L. Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT₂ receptor: identity with frontal cortex serotonin 5-HT_{2A} receptor. *Journal of Neurochemistry*. v. 63. n. 2. pp. 465-469, 1994.
- ³ HANSEN, M; PHONEKEO, K.; PAINE, J. S.; LETH-PETERSEN, S.; BEGTRUP, M.; BRAUNER-OSBORNE, H.; KRISTENSEN, J. S. Synthesis and structure-activity relationships of N-benzyl phenethylamines as 5-HT_{2A/2C} agonists. *ACS Chemical Neuroscience*. v. 5. pp. 243-249. 2014.
- ⁴ GRIFFITHS, R. R.; RICHARDS, W. A.; McCANN, U; JESSE, R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*. v. 187. n 3. pp. 268-283. 2006.
- ⁵ HAMEL, E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. v. 27. n. 11. pp. 1293-1300. 2007.
- ⁶ CELADA, P.; PUIG, M. V.; AMARGÓS-BOSCH, M.; ADELL, A.; ARTIGAS, F. The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. v. 29. n. 4. pp. 252-265. 2004.
- ⁷ VOLLENWEIDER, F. X. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin- 2 agonist action. *NeuroReport*. v. 9. n. 17. pp. 3897-3902. 1998.
- ⁸ BURCHETT, S. A.; HICKS, T. P. The mysterious trace amines: Protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain. *Progress in Neurobiology*. v. 79. n. 5-6. pp. 223-246. 2006.
- ⁹ SHULGUIN, Alexander; SHULGIN, Ann; PIHKAL: A chemical love story. Estados Unidos: Transform Press. 1991. Disponível em: < https://www.erowid.org/library/books_online/pihkal/pihkal.shtml>. Acessado em 07 de novembro de 2014.
- ¹⁰ NICHOLS, C. D.; SANDERS-BUSH, E. Serotonin receptor signaling and hallucinogenic drug action. *The Heffter Review of Psychedelic Research*. v. 2, pp. 73-79. 2001.
- ¹¹ WAGGONER, L. E.; ZHOU, G. T.; SCHAFER, R. W.; SCHAFER, W. R. Control of alternative behavioral states by serotonin in *Caenorhabditis elegans*. *Neuron*. v. 21, pp. 203-14. 1998.
- ¹² GERHARDT, C. C.; HEERIKHUIZEN, H. van. Functional characteristics of heterologously expressed 5-HT receptors. *European Journal of Pharmacology*. v. 334. n. 1. pp. 1-23. 1997.

- ¹³ WONG, D. T.; PERRY, K. W.; BYMASTER, F. P. The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nature Reviews Drug Discovery*. v. 4. pp. 764-774. 2005.
- ¹⁴ GEYER, M. A.; VOLLENWEIDER, F. Z. Serotonin research: contributions to understand psychoses. *Trends in Pharmacological Sciences*. v. 29. n. 9. pp. 445-453. 2009.
- ¹⁵ GLENNON, R. A.; YOUNG, R.; ROSECRANS, J. A. Antagonism of the effects of the hallucinogen DOM and the purported 5-HT Agonist quipazine by 5-HT₂ antagonists. *European Journal of Pharmacology*. v. 91. n. 2-3. pp. 189-196. 1983.
- ¹⁶ NICHOLS, D. E. Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*. v. 101. n. 2. pp. 131-181. 2004.
- ¹⁷ HANSEN, M. *Design and synthesis of selective serotonin receptor agonists for positron emission tomography imaging of the brain*. 2010. 227 pp. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de Copenhage.
- ¹⁸ BRADEN, M. R.; PARRISH, J. C.; NAYLOR, J. C.; NICHOLS, D. E. Molecular interaction of serotonin 5-HT_{2A} receptor residues Phe339^(6.51) and Phe340^(6.52) with superpotent N-benzyl phenethylamine agonists. *Molecular Pharmacology*. v. 70. n. 6. pp. 1956-1964. 2006.
- ¹⁹ GLENNON, R. A.; DUKAT, A.; MOHAMED, E.; HO, L.; JOSEPH, L. A.; MILT, T. Influence of amine substituents on 5-HT_{2A} versus 5-HT_{2C} binding of phenylalkyl- and indolylalkylamines. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 37. n. 13. pp. 1929-1935. 1994.
- ²⁰ HALBERSTADT, A. L.; GEYER, M. A. Characterization of the head-twitch response induced by hallucinogens in mice: detection of the behavior based on the dynamics of head movement. *Psychopharmacology*. v. 227. n. 4. pp. 727-739. 2013.
- ²¹ Disponível em: <<http://www.heffter.org/about-arthurheffter2.htm>>, acessado em 07 de novembro de 2014.
- ²² HOFMANN, A. *LSD: My problem child: Reflections on sacred drugs, mysticism and science*. 2. ed. 1980. Mcgraw-Hill. 101 pp.
- ²³ RAPPORT, M. M.; GREEN, A. A. PAGE, I. H. Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization. *Journal of Biological Chemistry*. v. 176. pp. 1243-1251. 2001.
- ²⁴ TWAROG, B. M.; PAGE, I. H. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *American Journal of Physiology*. v. 175. pp. 157-161. 1953.
- ²⁵ GADDUM, J. H.; HAMMEED, K. A. Drugs that antagonize 5-hydroxytryptamine. *British Journal of Pharmacology*. v. 9. pp. 240-248. 1954.
- ²⁶ SHAW, E.; WOOLLEY, D. W. Some serotonin-like activities of lysergic acid diethylamide. *Science*. v. 124. pp. 121-123. 1956.

- ²⁷ VOLLENWEIDER, F. X.; LEENDERS, K. L.; SCHARFETTER, C.; MAGUIRE, P.; STADELMANN, O.; ANGST, J. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology*. v. 16. n. 5. pp. 357-372. 1997.
- ²⁸ VOLLENWEIDER, F. X.; VOLLENWEIDER-SCHERPENHUYZEN, M. F.; BÄBLER, A.; VOGEL, H.; HELL, D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*. v. 9. n. 17. pp. 3897-3902. 1998.
- ²⁹ KREBS, T. S.; JOHANSEN, P. Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*. v. 26. n. 7. pp. 994-1002. 2012.
- ³⁰ GROB, C. S.; DANFORTH, A. L.; GURPREET, S. C.; HAGERTY, M.; MCCAY, C. R.; HALBERSTADT, A. L. GREER, G. R. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of General Psychiatry*. v. 68. n. 1. pp. 71-78. 2011.
- ³¹ GASSER, P.; HOLSTEIN, D.; MICHEL, Y.; DOBLIN, R.; YAZAR-KLOSINSKI, B.; PASSIE, T.; BRENNEISEN, R. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *The Journal of Nervous and Mental Diseases*. v. 202. n. 7. pp. 513-520. 2014.
- ³² STELLPFLUG, S. J.; KEALEY, S. E.; HEGARTY, C. B.; JANIS, G. C. 2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl] ethanamine (25I-NBOMe): clinical case with unique confirmatory testing. *Journal of Medical Toxicology*. v. 10. pp. 45-50. 2014.
- ³³ POKLIS, J. L.; DEVERS, J. L.; ARBEFEVILLE, E. F.; PEARSON, J. M.; HOUSTON, E.; POKLIS, A. Postmortem detection of 25-I-NBOMe [2-(4-iodo-2,5-dimethoxy phenyl)-N-((2-methoxyphenyl)methyl)ethanamine] in fluids and tissues determined by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry from a traumatic death. *Forensic Science International*. v. 234. pp. e14-e20. 2014.
- ³⁴ Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2014/10/1533247-mais-barata-droga-usada-por-jovem-morto-na-usp-e-vendida-como-lsd.shtml>>. Acessado em 07 de novembro de 2014.
- ³⁵ ELIADE, M. *Shamanism: Archaic techniques of ecstasy*. Bollingen Series LXXVI, Princeton University Press. 1972. pp. 3-7.
- ³⁶ Disponível em: <http://www.fs.fed.us/wildflowers/ethnobotany/Mind_and_Spirit/hallucinogens.shtml>. Acessado em 07 de novembro de 2014.

- ³⁷ HOFMANN, A.; SCHULTES, R. E. *Plantas de los dioses; Orígenes del uso de los alucinógenos*. 2. ed. McGraw-Hill. 1993. pp. 132-144.
- ³⁸ LUZZIO, F. A. The Henry reaction: recent examples. *Tetrahedron*. v. 57. pp. 915-945. 2001.
- ³⁹ NEROZZI, F. Heterogeneous catalytic hydrogenation. *Platinum Metals Review*. v. 56. n. 4. pp. 236-241. 2012.
- ⁴⁰ Disponível em: <http://chemwiki.ucdavis.edu/Organic_Chemistry/Hydrocarbons/Alkenes/Reactions_of_Alkenes/Catalytic_Hydrogenation>. Acessado em 04 de novembro de 2014.
- ⁴¹ BAXTER, E. W.; REITZ, A. B. Reductive aminations of carbonyl compounds with borohydride and borane reducing agents. *Organic Reactions*, v. 59. n. 1. pp. 1-125.
- ⁴² NACIUK, F. F.; *Síntese total do (±)-baclofen via adição de Michael a nitroolefinas promovidas por hidrotalcitas*. 2010. 255 pp. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- ⁴³ QIAN, W.; Lu, W.; SUN, H.; LI, Z.; ZHU, L.; ZHAO, R.; ZHANG, L.; ZHOU, S.; ZHOU, Y.; JIANG, H.; ZHEN, X.; LIU, H. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of novel tetrahydroprotoberberine derivatives: selective inhibitors of dopamine D₁ receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 20. pp. 4862-4871. 2012.
- ⁴⁴ DAUZONNE, D.; ROYER, R. Versatile synthesis of 1-aryl-2-nitro-3-(3,4,5-trimethoxy phenyl)-propenes as precursor of novel mescaline derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. v. 34. pp. 1628-1633. 1986.
- ⁴⁵ ZHENG, C.; CHEN, J.; LIU, J.; ZHOU, X.; LIU, N.; SHI, D.; HUANG, J.; LY, J.; ZHU, J.; ZHOU, Y. Synthesis and biological evaluation of 1-phenyl-1,2,3,4-dihydroiso quinoline compounds as tubulin polymerization inhibitors. *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences*. v. 345, n. 6. pp. 454-462. 2012.
- ⁴⁶ PRADHAN, P. K.; DEY, S.; JAISANKAR, P.; GIRI, V. S. Fe-HCl: An efficient reagent for deprotection of oximes as well as selective oxidative hydrolysis of nitroalkenes and nitroalkanes to ketones. *Synthetic Communications*. v. 35, n. 7, pp. 913-922. 2005.
- ⁴⁷ KABALKA, G. W.; PACE, R. D.; WADKGAONKAR, P. P. The palladium assisted transfer reduction of α,β -unsaturated nitroalkenes to oximes using ammonium formate. *Synthetic Communications*. v. 20. n. 16. pp. 2452-2458. 1990.
- ⁴⁸ ABIRAJ, K.; GOWDA, D. C.; CHANNE, D. Zinc/ammonium formate: a new facile system for the rapid and selective reduction of oximes to amines. *Journal of Chemical Research*. v. 6. pp. 332-334. 2003.
- ⁴⁹ KOHNO, M.; SASAO, S.; MURAHASHI, S. Synthesis of phenethylamines by hydrogenation of β -nitrostyrenes. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, v. 63. n. 4. pp. 1252-1254. 1990.

- ⁵⁰ BLASS, B. E.; FENSOME, A.; TRYBULSKI, E.; MAGOLDA, R.; GARDELL, S.J.; LIU, K.; SAMUEL, M.; FEINGOLD, I.; HUSELTON, C.; JACKSON, C. M.; DJANDJIGHIAN, L.; HO, D.; HENNAN, J.; JANUSZ, J.M. Selective Kv1.5 blockers: Development of (R)-1-(methylsulfonylamino)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-4-(4-methoxyphenyl)-2-imidazolidinone (KVI-020/ WYE-160020) as a potential treatment for atrial arrhythmia. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 52. pp. 6531-6534. 2009.
- ⁵¹ SHARMA, S. K.; LYNCH, J.; SOBOLEWSKA, A. M.; PLUCINSKI, P.; WATSON, R. J.; WILLIAMS, J. M. J. Pt/C catalysed direct reductive amination of nitriles with primary amines in a continuous flow multichannel microreactor. *Catalysis Science and Technology*. v. 3. pp. 85-88. 2013.
- ⁵² LETH-PETERSEN, S.; BUNDGAARD, C.; HANSEN, M.; CARNERUP, M. A.; KEHLER, J.; KRISTENSEN, J. L. Correlating the metabolic stability of psychedelic 5-HT_{2A} agonists with anecdotal reports of human oral bioavailability. *Neurochemical Research*. v. 39, n. 10, pp. 2018-2023. 2014.

8 ANEXO – COLEÇÃO DE ESPECTROS

Figura 13: Espectro de RMN ^1H do composto **24**: (*E*)-1-*N,N*-dimetilamino-4-(2-nitroetenil)-benzeno.

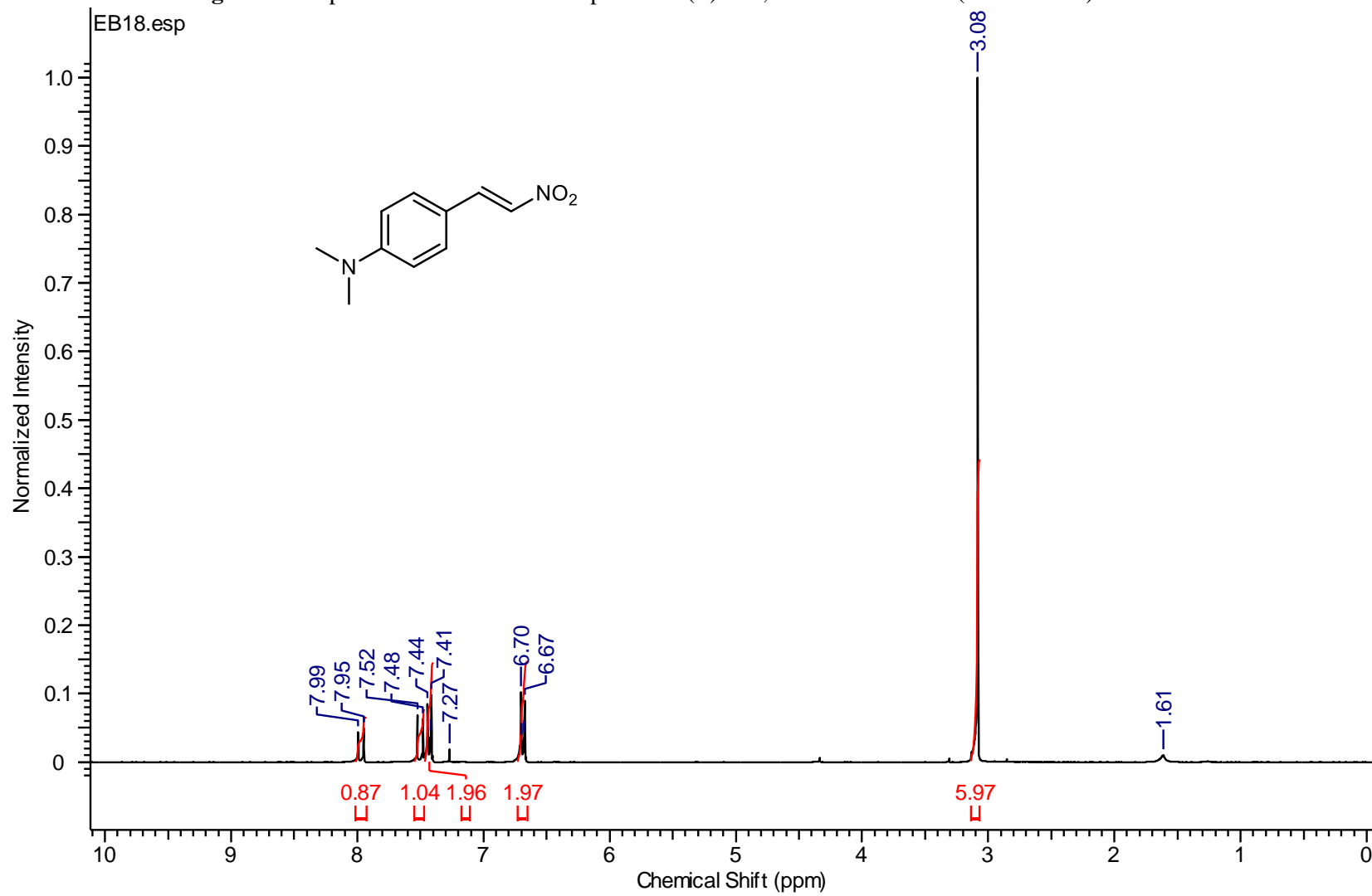


Figura 14: Espectros de massas e IV do composto **24**: (*E*)-1-*N,N*-dimetilamino-4-(2-nitroetenil)-benzeno.

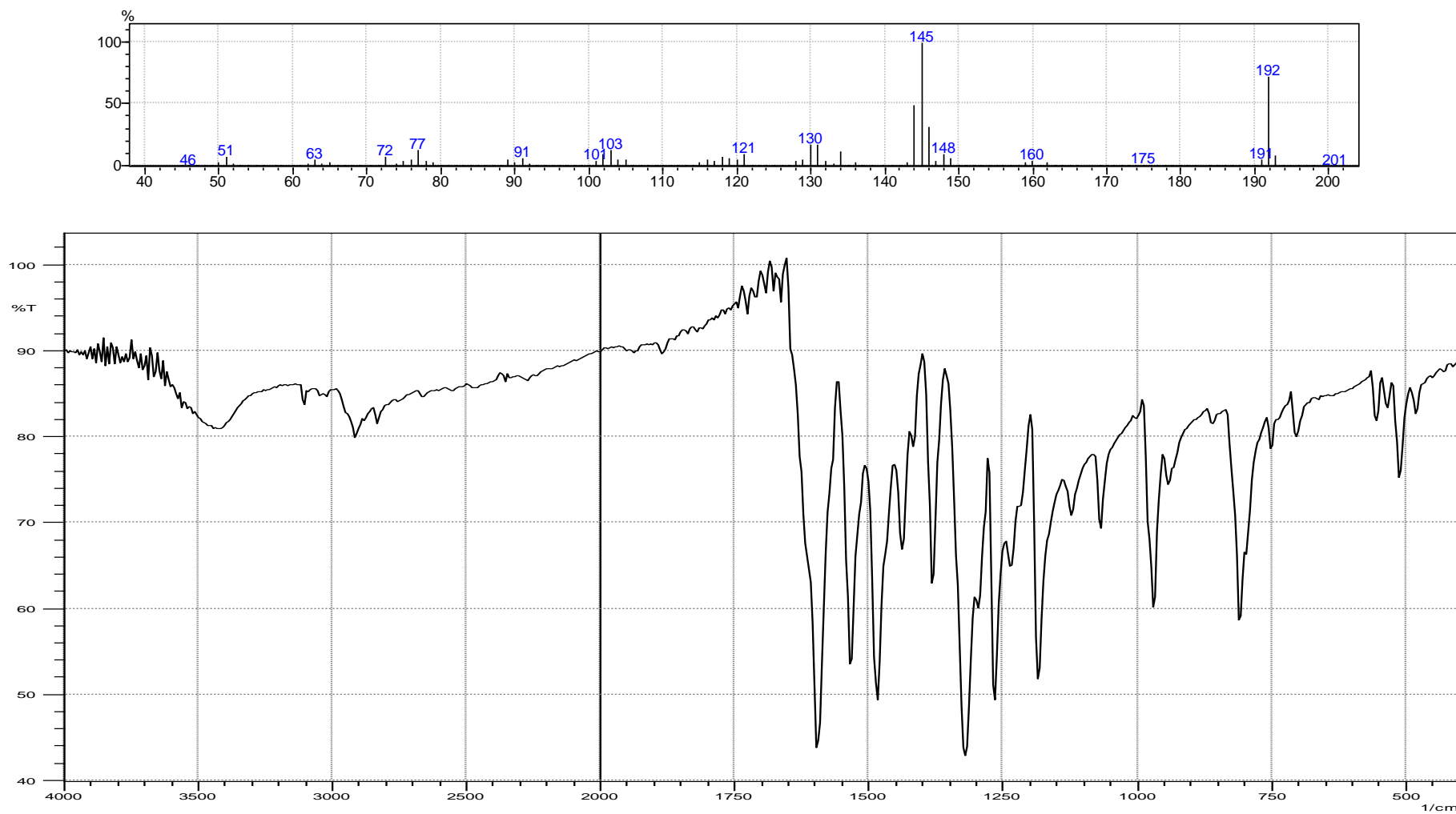


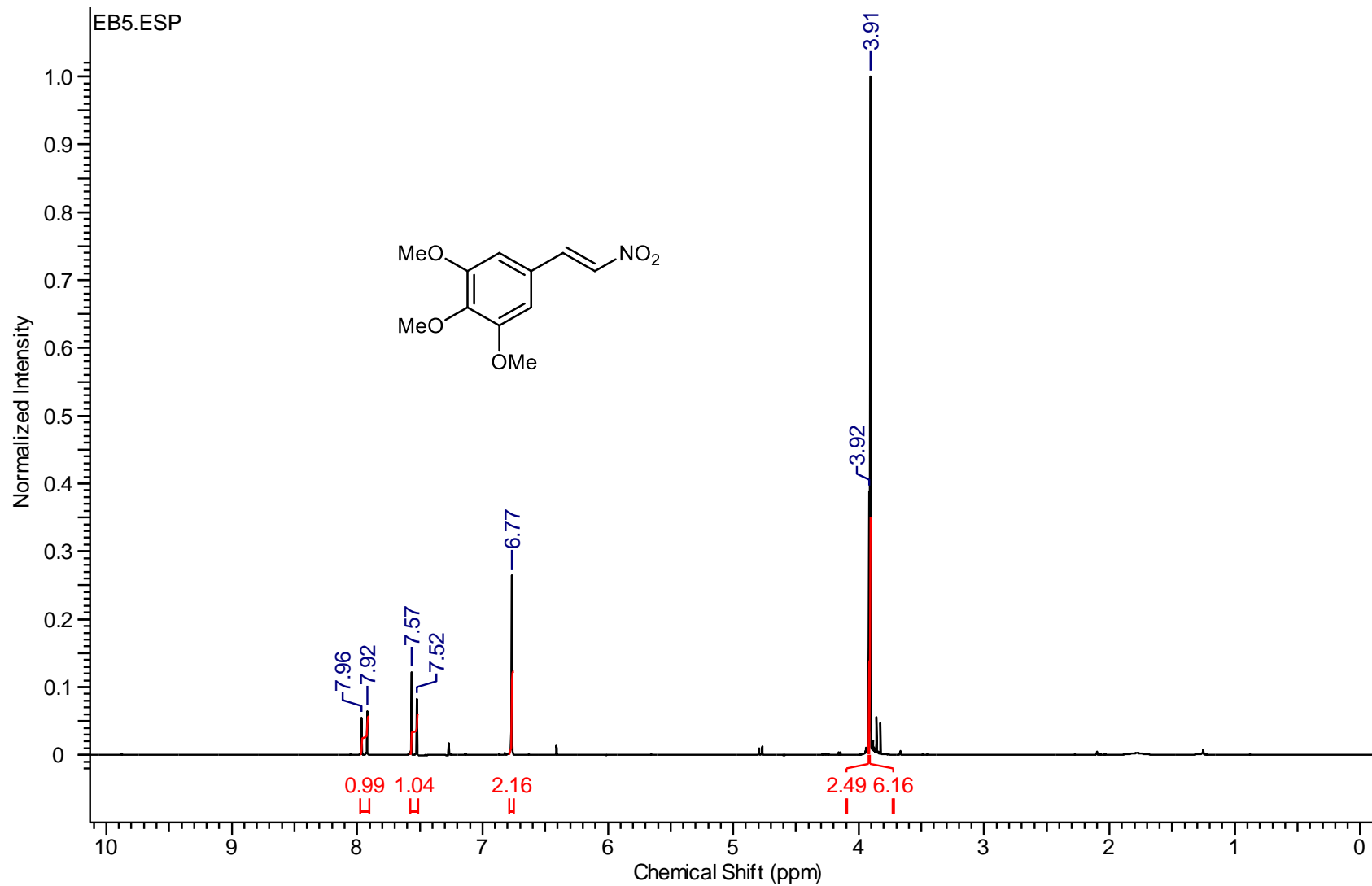
Figura 15: Espectro de RMN ^1H do composto **26**: (*E*)-1,2,3-trimetoxi-5-(2-nitroetenil) –benzeno.

Figura 16: Espectros de massas e IV do composto **26**: (*E*)-1,2,3-trimetoxi-5-(2-nitroetnil) –benzeno.

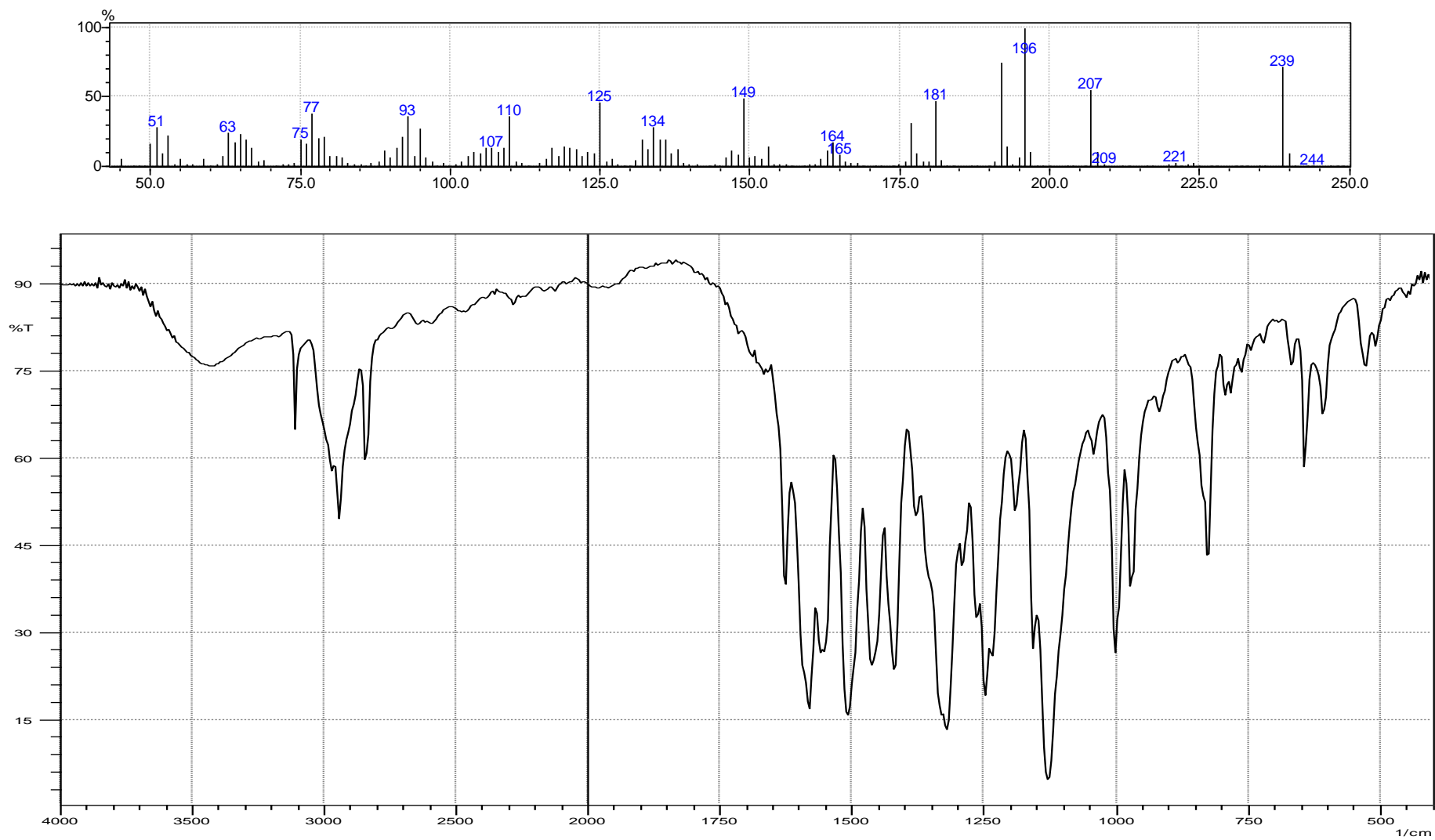


Figura 17: Espectro de RMN ^1H do composto **25**: (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitroetnil) –benzeno.

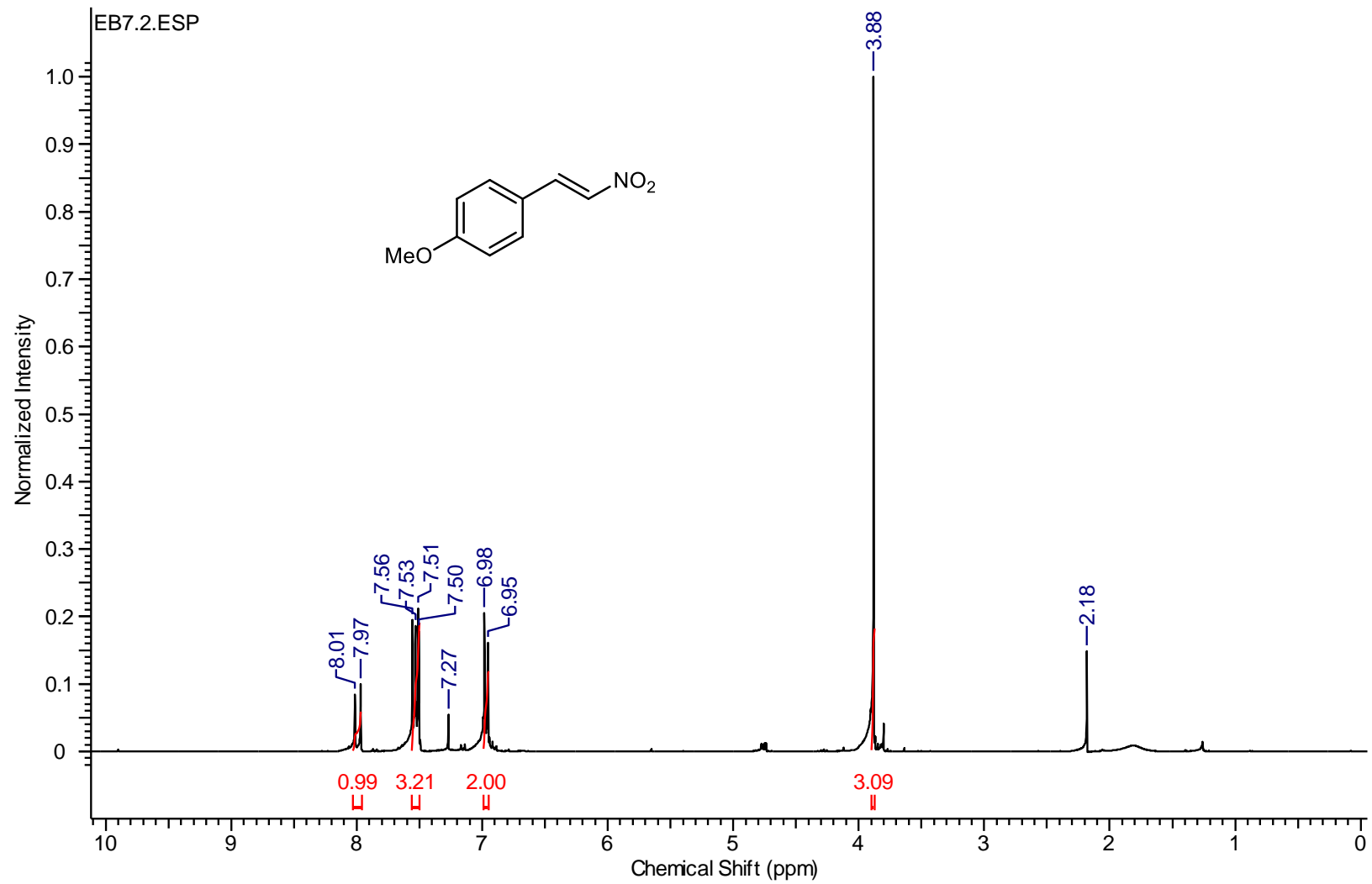


Figura 18: Espectros de massas e IV do composto **25**: (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitroetil) –benzeno.

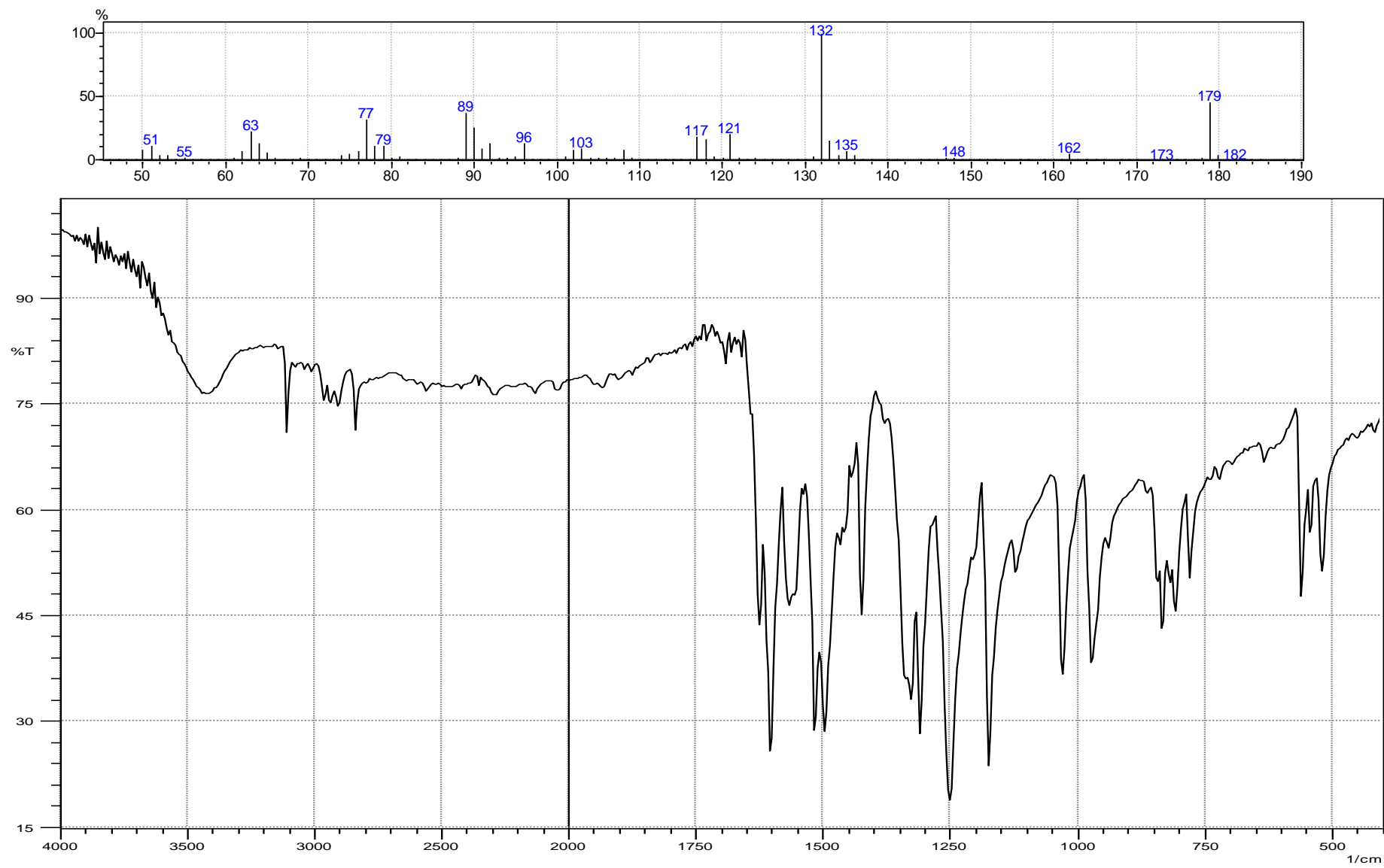


Figura 19: Espectros de massas e RMN ^1H do composto isolado da Reação 6 da Tabela 1 (**29** ou **30**).

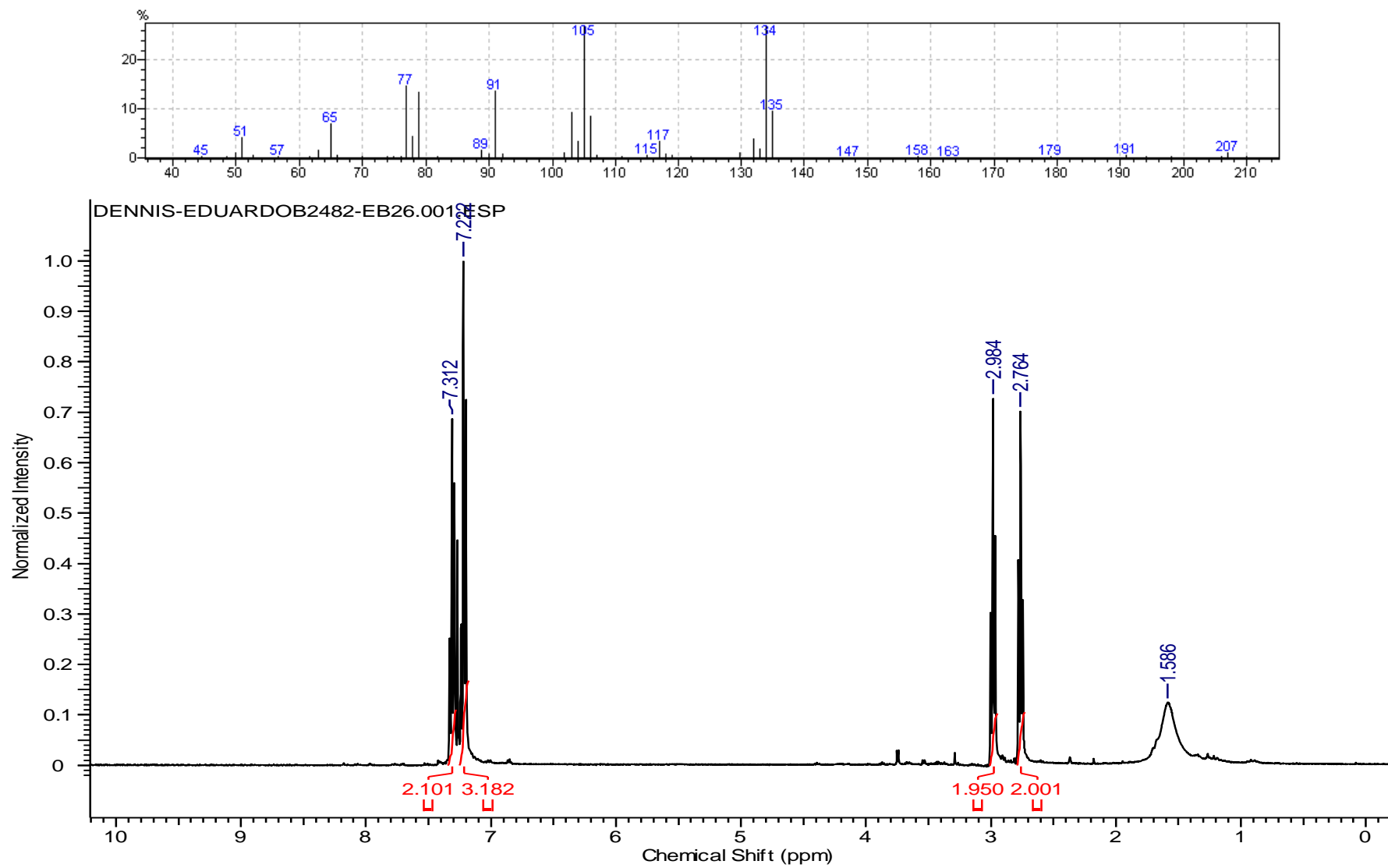


Figura 20: Espectro de RMN ^{13}C do composto isolado da Reação 6 da Tabela 1 (**29** ou **30**).

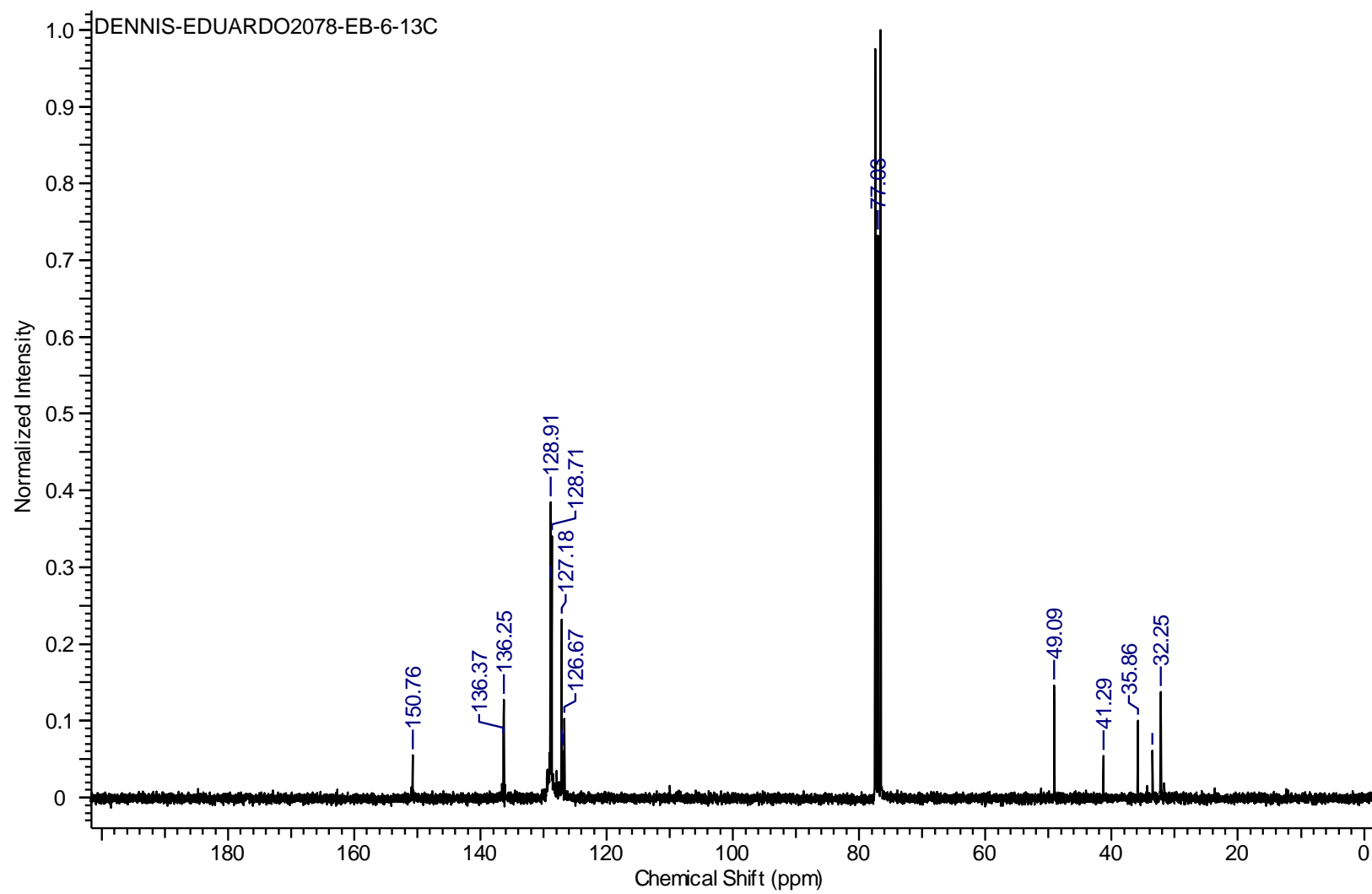


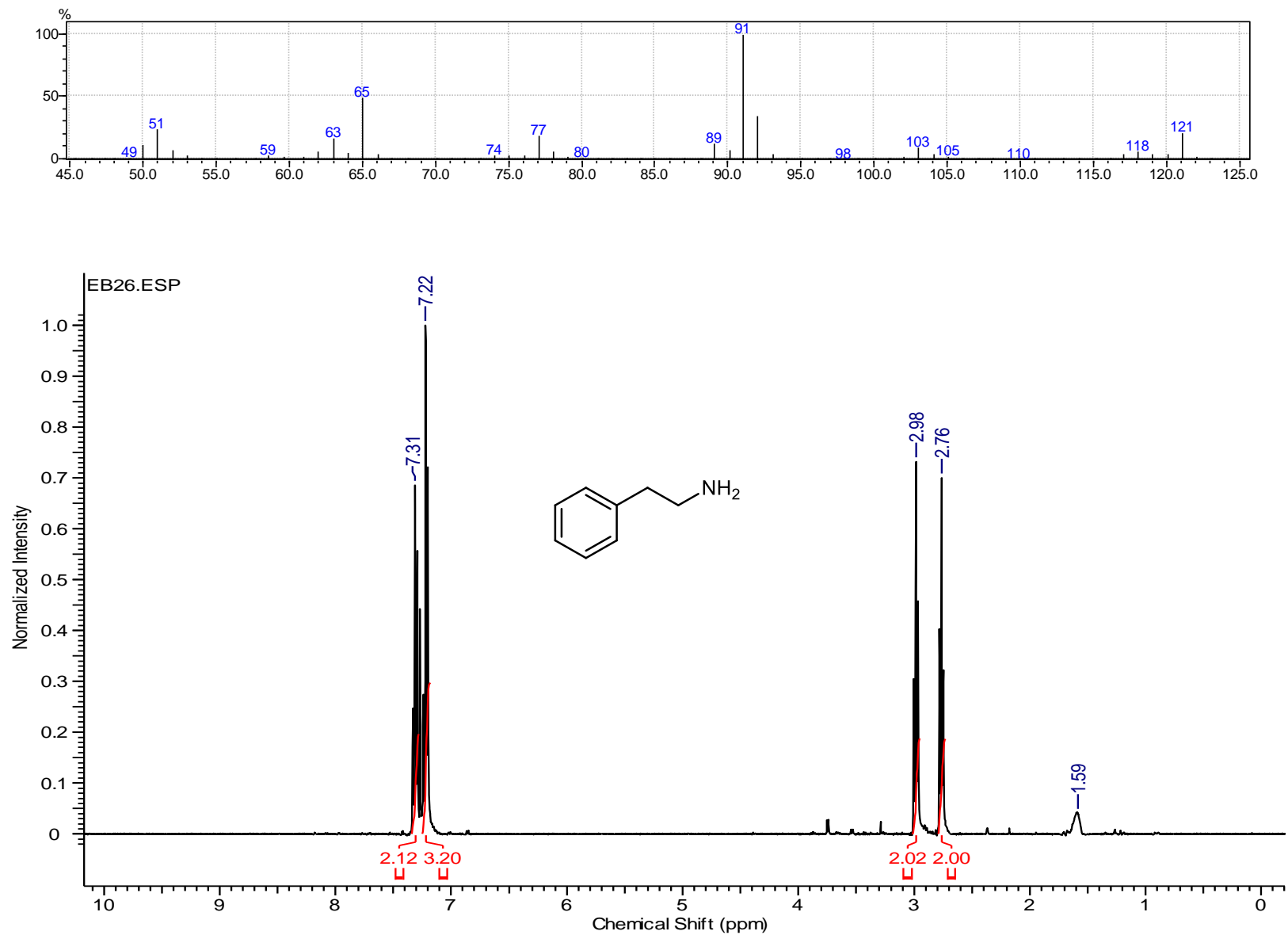
Figura 21: Espectros de massas e RMN ^1H do composto **31**: 2-fenil-1-etanamina.

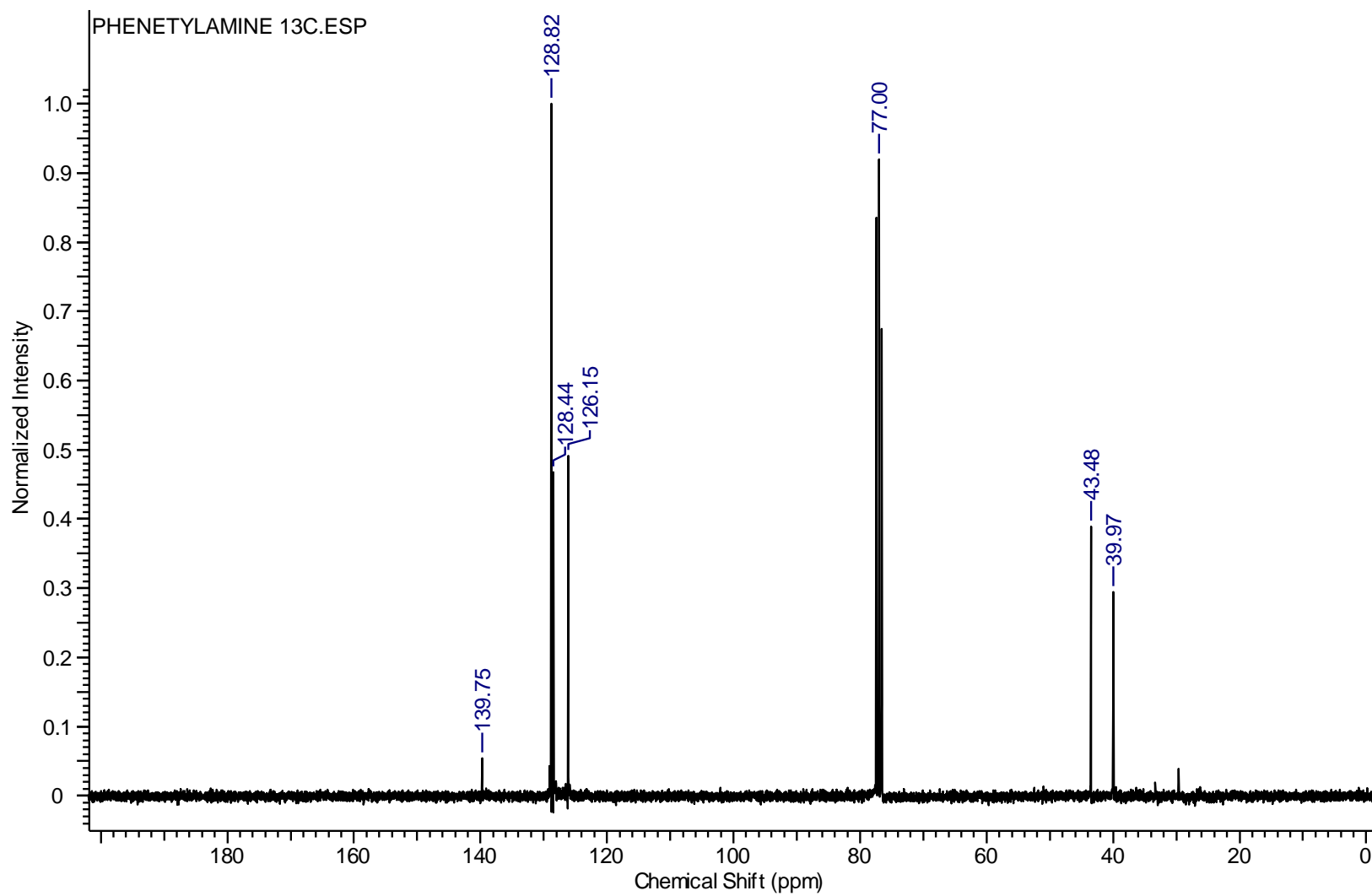
Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C do composto **31**: 2-fenil-1-etanamina.

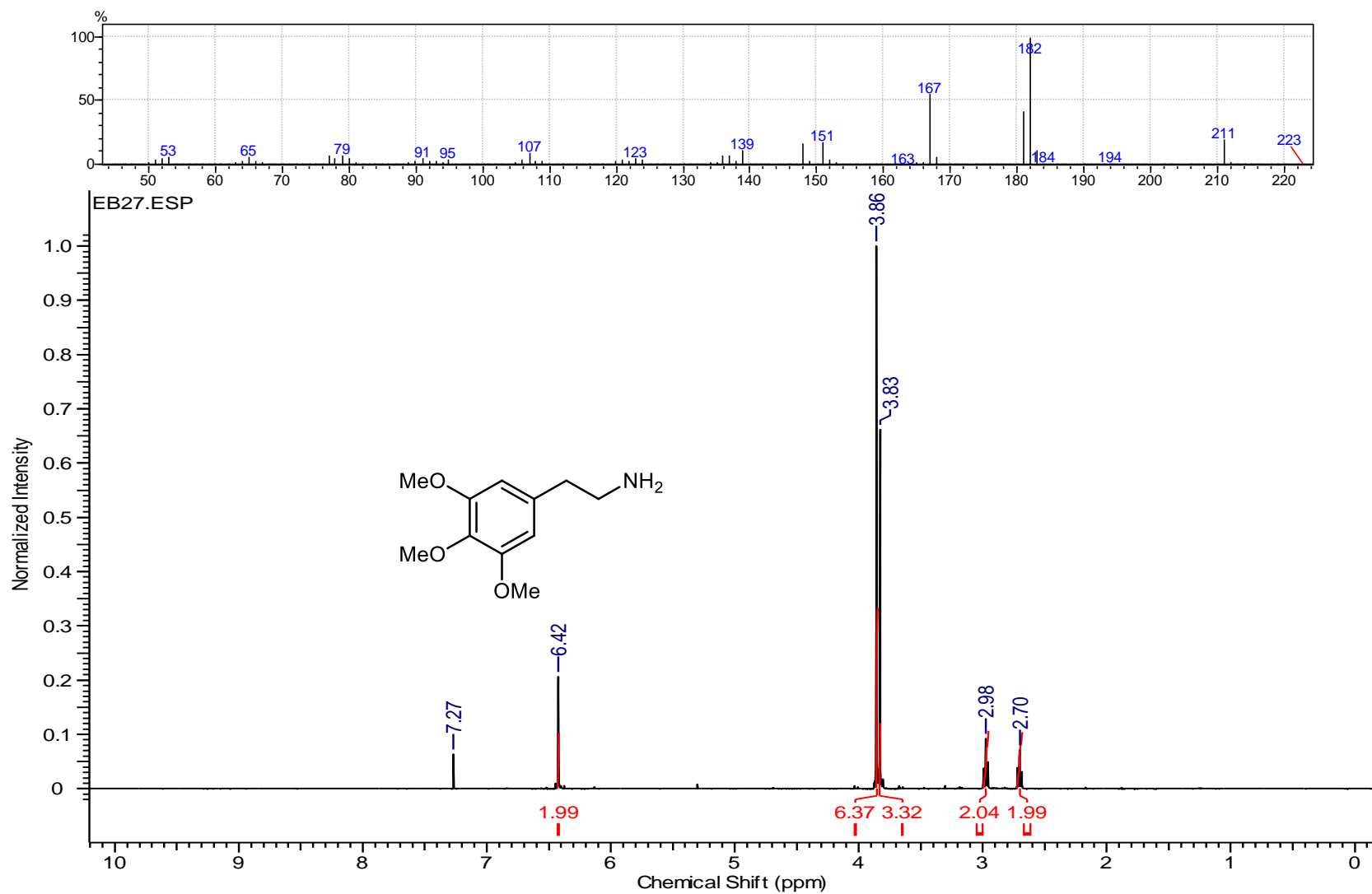
Figura 23: Espectros de massas e RMN ^1H do composto **32**: 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-etanamina.

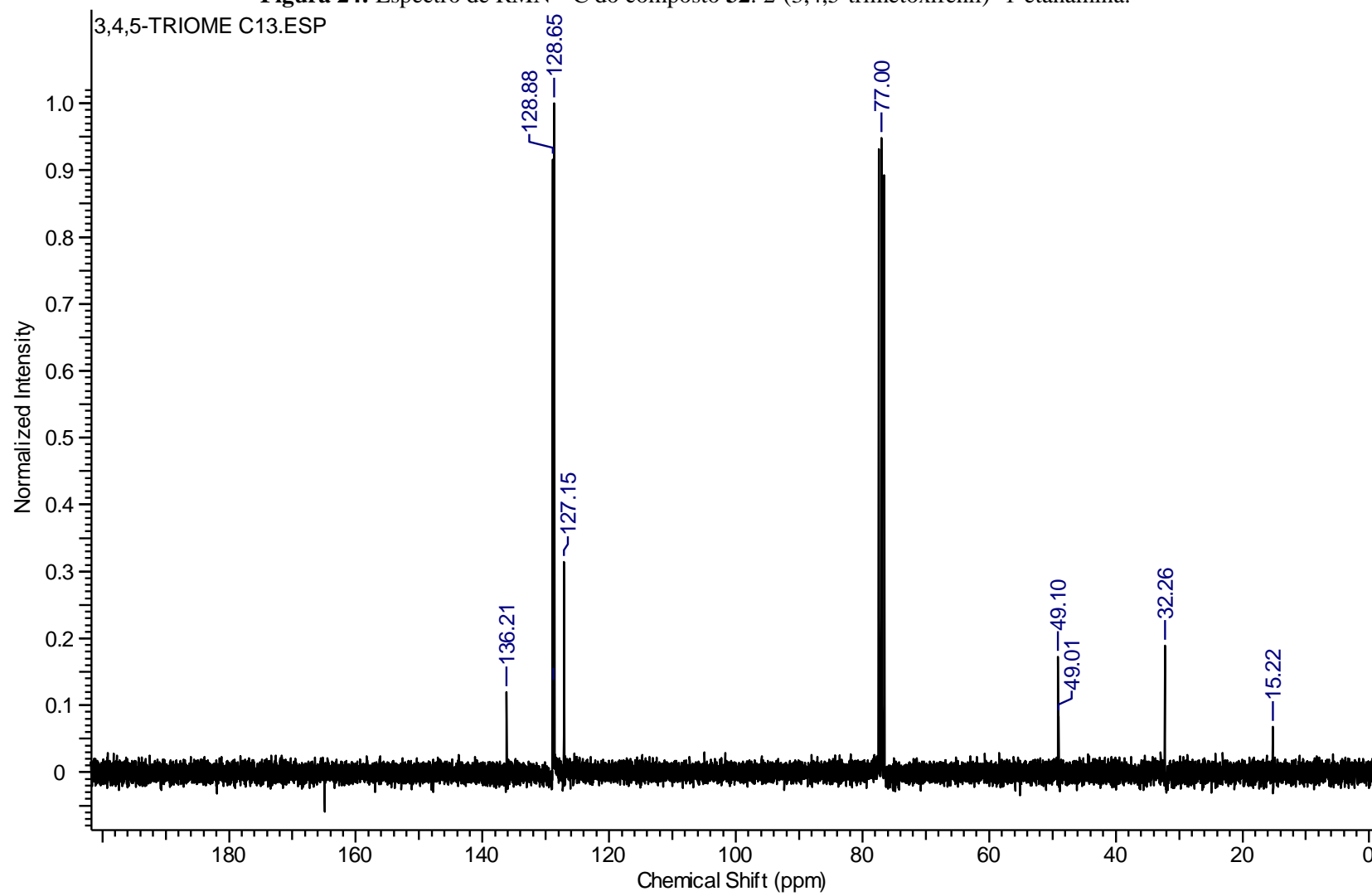
Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C do composto **32**: 2-(3,4,5-trimetoxifenil) -1-etanamina.

Figura 25: Espectros de massas e RMN ^1H do composto **33**: *N*-benzil-2-(3,4,5-trimetoxifenil) -etanamina.

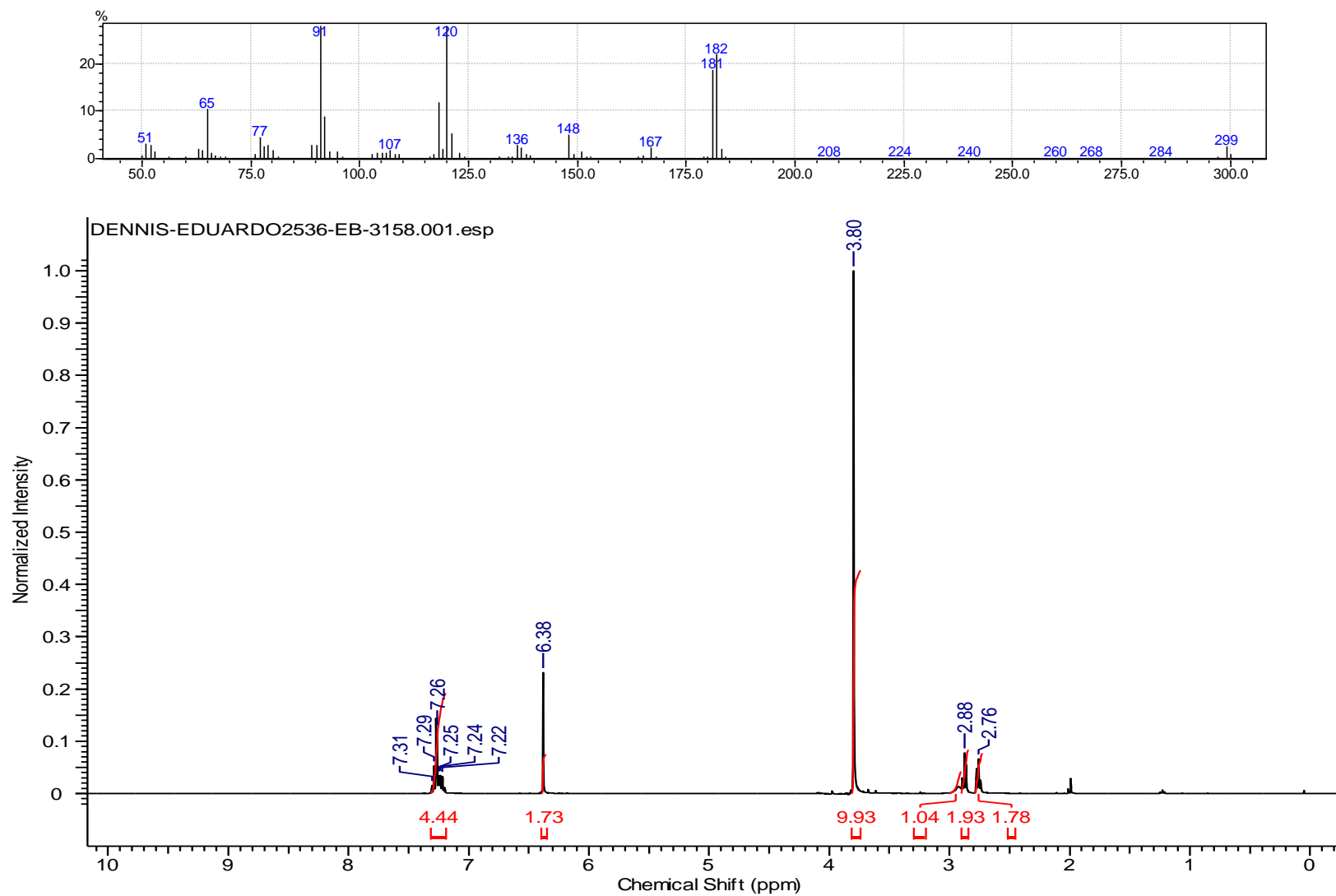


Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C do composto **33**: *N*-benzil-2-(3,4,5-trimetoxifenil) –etanamina.