

UFRRJ

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

TESE

**SÍNTESE E CORRELAÇÕES ENTRE A ESTRUTURA E A ATIVIDADE
LEISHMANICIDA DE NOVAS AMIDAS ESTIRIL-SUBSTITUÍDAS**

Kenia Pissinate

Rio de Janeiro
Agosto de 2010



SÍNTESE E CORRELAÇÃO ENTRE A ESTRUTURA E A ATIVIDADE LEISHMANICIDA DE NOVAS AMIDAS ESTIRIL-SUBSTITUÍDAS

KENIA PISSINATE

Sob a Orientação da Professora
Aurea Echevarria

Co-orientação do Professor
Marco Edilson Freire de Lima

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Química**, no Curso de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica

Seropédica, RJ
Agosto de 2010

547.2
P678s
T

Pissinate, Kenia, 1979-
Síntese e correlação entre a
estrutura e a atividade
leishmanicida de novas amidas
estiril-substituídas / Kenia
Pissinate - 2010.

182 f.: il.

Orientador: Aurea Echevarria.

Tese (doutorado) - Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro,
Curso de Pós-Graduação em Química.

Bibliografia: f. 151-159.

1. Síntese orgânica - Teses. 2.
Amidas - Teses. I. Echevarria,
Aurea, 1950-. II. Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro.
Curso de Pós-Graduação em Química.
III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

KENIA PISSINATE

Dissertação/Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Química**, no Curso de Pós-Graduação em Química, área de Concentração em Síntese Orgânica.

DISSERTAÇÃO (TESE) APROVADA EM 27/08/2010 (Data da defesa).



Prof. Dra. Aurea Echevarria. ICE-UFRRJ
(Presidente/Orientador)



Prof. Dr. Marco Edilson Freire de Lima. ICE-UFRRJ
(Co-orientador)



Prof. Dra. Maria Aparecida M. Maciel (DQ-UFRN)




Prof. Dra. Alice Maria Rolim Bernardino (IQ-UFF)



Prof. Dra. Débora Decote Ricardo de Lima (IV-UFRRJ)



Prof. Dra. Márcia Cristina de Oliveira (ICE-UFRRJ)



Prof. Dr. Celio Freire de Lima (IB-UFRJ)



Prof. Dra. Rosane Nora Castro (ICE-UFRRJ)

**“Se vi mais longe foi por estar sobre os ombros de gigantes”
Isaac Newton**

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. AUREA ECHEVARRIA pela orientação e amizade ao longo destes anos, pela paciência e compreensão, por todo seu apoio na realização e execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. MARCO EDILSON F. DE LIMA pela orientação e apoio no desenvolvimento deste trabalho.

À Profa. Dra. LÚCIA HELENA PINTO e a Profa. Dra. MARIA DAS GRAÇAS DANELLI pela realização dos ensaios de atividade leshmanicida.

Aos professores: AURÉLIO, JOÃO, ROSANE, MÁRIO GERALDO, CARLOS MAURÍCIO, ANDRESSA E DARI pelo esclarecimento científico passado durante o meu doutorado, amizade e convívio.

A todo o corpo docente do Departamento de Química da UFRRJ pelos ensinamentos proporcionados durante estes anos.

Aos meus amigos: ARI, HELOISA, CAMILA, CLÁUDIO, REGINA, ELIANE e ANDRÉ pela amizade, companheirismo e ajuda que foram fundamentais, principalmente nos momentos mais difíceis.

Aos técnico-administrativos do departamento de química: FRANCIS, CARLÃO, MAURÍCIO, RENATO, EUGENIO E ELI.

Aos amigos da pós-graduação do PPGQ e colegas do laboratório de Imunologia pelo convívio.

A todos aqueles que participaram deste trabalho e na minha formação profissional direta e indiretamente, sobretudo aos meus pais e as minhas irmãs pelo apoio e incentivo nesta etapa final.

Aos que não foram citados devido à minha falta de memória.

A Universidade Federal RURAL do Rio de Janeiro pela oportunidade e por todos os momentos vivenciados nesta Instituição, levando-me a uma formação impar, muito além da acadêmica.

A CAPES, pela bolsa concedida.

NAMASTÊ!

ABREVIACOES

aq.	Aquoso
ATP	Trifosfato de adenosina
° C	Graus Celsius
CCF	Cromatografia em camada fina
CG	Cromatografia em fase gasosa
CG-MS	Cromatografia gasosa acoplada à espectroscopia de massas
cm ⁻¹	Centímetro recíproco
d	Dupleto
DCC	N,N-diciclohexilcarbodiimida
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
ddt	duplo duplo tripleto
DIBAL	Diisobutil alumínio
DL ₅₀	Dose letal para 50%
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dp	Desvio padrão
<i>E</i>	Entgegen (de lado oposto)
EM	Espectrometria de massas
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentração inibitória para 50%
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LC	Leishmaniose cutânea
LV	Leishmaniose visceral
logP	Log do coeficiente de partição
M	Multipleto
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólio
m/z	Razão massa-carga
NADH	Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido
ppm	Partes por milhão
PVP	Polivinilpirrolidona
quint.	Quinteto
r	Coefficiente de correlação linear
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
SAR	Structure Activity Relationship (Relação Estrutura Atividade)
sl	Sinal largo
SDS	Lauril sulfato de sódio
SME	Sistema de microemulsão
SNC	Sistema nervoso central
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetraidrofurano

Z	Zusammen (do mesmo lado)
β -CD	β -ciclodextrina
Δ	Aquecimento à temperatura de refluxo
δ	Deslocamento químico

RESUMO

Este trabalho relata a preparação de 25 estiril-amidas das quais 8 são inéditas, obtidas através da reação de substituição nucleofílica, via formação do cloreto de ácido, dos ácidos estiril-substituídos com os nucleófilos benzilamina, fenetilamina, 3,4-dimetoxifenetilamina, 3,4-metilenodioxifenetilamina em bons rendimentos. Também foram obtidos derivados *N*-estiril-*N,N'*-díciclo-hexil-uréias, via reação de acoplamento com a DCC. Além disso, foram preparados 5 compostos derivados da piperina, amida alcaloidal majoritária de *Piper nigrum*, sendo 4 deles inéditos na literatura. As técnicas espectroscópicas de IV e RMN de ^1H e ^{13}C foram utilizadas para caracterizar os produtos obtidos. Averiguou-se a biodisponibilidade em meio aquoso para os ensaios *in vitro* das estiril-amidas substituídas em três tipos de veículos (SME, PVP e β -CD). Foi realizado, também o estudo da atividade citotóxica das estiril-amidas substituídas frente à forma promastigota de *Leishmania amazonensis* e às células de macrófagos de camundongo, além da inibição enzimática frente a DNA topoisomerase II- α . Os ensaios leishmanicidas mostraram que a série estiril-5'-6'-dimetoxifenetilamidas foi a mais citotóxica, apresentando uma maior seletividade diante dos macrófagos. As séries das estiril-benzil e fenetil-amidas apresentaram correlações lineares entre os valores de logP e os % de inibição frente a *L. amazonensis* na concentração de 50 μM . Pôde-se observar que, de maneira geral, os veículos β -CD e PVP contribuiram para a biodisponibilização das amidas independentemente do efeito eletrônico do substituinte. As estiril-amidas, em sua grande maioria, inibiram a atividade enzimática da topoisomerase II- α .

Palavras chaves: estiril-amidas, atividade leishmanicida, DNA topoisomerase II- α .

ABSTRACT

In this work describes the preparation of styryl-25 amides of which eight are new. The amides were obtained in good yields, by nucleophilic substitution reaction through formation of acid chlorides, by reacting styryl-substituted acids with the nucleophiles benzylamine, phenethylamine, 1,3-benzodioxolphenethylamine and 3,4-dimethoxyphenethylamine. Derivatives *N*-styryl-*N,N'*-dicyclo-hexyl-ureas were also obtained by coupling reaction with DCC. In addition, five compounds derivated from piperine, amide alkaloidal majority of *Piper nigrum*, were prepared, 4 of them new. The spectroscopic techniques IR and RMN ^1H and ^{13}C were used to characterize the products obtained. The bioavailability in aqueous medium for *in vitro* tests of styryl-substituted amides in three types of vehicles (EMS, PVP and β -CD) was tested. The cytotoxicity of styryl-substituted amides for the promastigote form of *Leishmania amazonensis* and mouse macrophage cells was studied, as well as the enzyme inhibition against DNA topoisomerase II- α . The antileishmanial tests showed that the series-styryl 5'-6'-dimetoxifenetilamidas was the most cytotoxic, showing a higher selectivity for the macrophages. The series of styryl-benzyl and phenethyl-amide showed linear correlations between the logP values and % inhibition against *L. amazonensis* at a concentration of 50 μM . It was observed that, in general, vehicles β -CD and PVP contributed to the bioavailability of amides regardless of the electronic effect of the substituent. The styryl-amides, for the most part, inhibited the enzymatic activity of topoisomerase II- α .

Keywords: styryl-amides, antileishmania activity, DNA-topoisomerase II- α .

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.2 Leishmaniose	2
1.2.2 Aspectos sócio-econômicos da doença.....	6
1.2.3 Aspectos Quimioterápicos	7
1.3 A função amida nos compostos orgânicos.....	11
1.3.1 Métodos e estratégias para a obtenção das amidas	11
1.3.2 Amidas antiparasitárias.....	14
1.4 Amidas derivadas de ácidos cinâmicos.....	16
1.4.1 Propriedades biológicas dos derivados de tiramidas.....	17
1.5 Veículos de fármacos: Biodisponibilização	19
2 JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E ESTRATÉGIA DE SÍNTESE.....	21
2.1 Justificativa, objetivo geral e específicos.....	21
2.2 Estratégias de síntese das séries de amidas	22
2.2.1 Obtenção de amidas tetraidropiperina substituídas	22
2.2.2 Obtenção de produtos provenientes da hibridação da piperina e do benzinidazol	23
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
3.1 Síntese e caracterização dos análogos da Piperina (24)	24
3.1.1 Obtenção e caracterização da 5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidinopentanona (37).....	24
3.1.2 Obtenção e caracterização da 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidinopentanona (38).....	25
3.1.3 Obtenção e caracterização da 5-(6-amino-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidinopentanona (39)	25
3.1.4 Obtenção e caracterização da 5-(6-iodo-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidinopentanona (40).....	26
3.1.5 Obtenção e caracterização da 5-(6-cloro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidinopentanona (41)	28
3.2 Síntese dos ácidos cinâmicos	29
3.3 Obtenção e caracterização geral das séries das amidas estiril substituídas	29
3.3. Síntese e caracterização das amidas estiril- <i>N</i> -benzil substituídas (46a-l).....	34
3.3.1 Síntese e caracterização das amidas estiril- <i>N</i> -fenetil substituídas (47a-i)	36
3.3.2 Síntese e caracterização das amidas estiril- <i>N</i> -(5',6'-dimetoxi)-fenetil substituídas (48a-e)	38
3.3.3 Síntese e caracterização das amidas estiril- <i>N</i> -(5',6'-benzodioxolil)- etilamidas (49a e 49e)	40
3.3.4 Síntese e caracterização das <i>N</i> -estiril- <i>N,N'</i> -díciclo-hexiluréias substituídas (50a e 50e).....	42
3.4 Ensaios Biológicos	46
3.4.1 Estudo de biodisponibilização das estiril-amidas para os ensaios <i>in vitro</i>	46
3.4.2 Avaliação da Atividade Leishmanicida	49
3.4.3 Inibição da DNATopoisomerase II- α	59
4 CONCLUSÃO	63
5 MATERIAL E MÉTODOS.....	64

5.1 Extração da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-2,4-pentadien-1-ona (24) (piperina)	65
5.2 Síntese dos derivados análogos à piperina	65
5.2.1 Síntese da 5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona (37)	65
5.2.2 Síntese da 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)-(1-piperidino)pentanona (38)	68
5.2.3 Síntese da 5-(6-amino-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona (39)	70
5.2.4 Síntese da 5-(6-iodo-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona (40)	73
5.2.5 Síntese da 5-(6-cloro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona (41)	76
5.3 Síntese das amidas estiril-substituídas	79
5.3.1 Procedimento geral para a síntese dos ácidos cinâmicos	79
5.3.2 Procedimento geral para a síntese das séries estiril-benzil-amidas 46 e estiril-fenetil-amidas 47..	80
5.4 Ensaio Biológicos	148
5.4.1 Atividade Leishmanicida	148
5.4.2 Ensaio de citotoxicidade em macrófagos	149
5.4.3 Atividade de inibição enzimática: DNA-topoisomerase II- α	149
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	151

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Formas morfológicas de <i>Leishmania</i> (WHO, acessado em abril de 2010). (a) promastigota; (b) amastigota intracelular em macrófago.....	2
Figura 2: <i>Phlebotomine sandfly</i> (WHO, acessado em: 01/2010)	3
Figura 3: Ciclo de vida do protozoário (CHAPPUIS <i>et al.</i>, 2007).	4
Figura 4: Distribuição mundial de <i>Leishmania Cutânea</i> (WHO, 2010).	5
Figura 5: Distribuição mundial de <i>Leishmania Visceral</i> (WHO, 2010).....	5
Figura 6: Estrutura das drogas de primeira e segunda escolha para o tratamento de Leishmaniose.....	7
Figura 7: Fármacos de fase clínica.	9
Figura 8: Síntese de cloreto de ácido utilizando SOCl₂ ou (COCl)₂.	12
Figura 9: Síntese de amida em etapa única, como formação do intermediário acila.	13
Figura 10: Estrutura dos agentes de acoplamento a base de carbodiimida: DCC, DCI e EDCI.....	13
Figura 11: Síntese enzimática de amidas.	14
Figura 12: Estrutura do Benznidazol, Piperina, Piplartina e Nicotinamida	15
Figura 13: Estruturas das <i>N</i>-estiril amidas naturais	16
Figura 14: Dímeros de feruloilamidas naturais.....	17
Figura 15: Amidas sintéticas da classe das tiraminas.....	18
Figura 16: Estrutura da polivinilpirrolidona (PVP).....	19
Figura 17: Estrutura molecular da β- ciclodextrina (β- CD).	20
Figura 18: Planejamento estrutural das tetraidropiperinas substituídas.....	22

Figura 19: Planejamento estrutural das séries das amidas <i>N</i> -estiril substituídas.....	23
Figura 20: Reação de hidrogenação da piperina 24.....	24
Figura 21: Reação de nitração: obtenção da 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanona 38.....	25
Figura 22: Reação de redução: obtenção da 5-(6-amino-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidinopentanona 39.....	26
Figura 23: Síntese de haleto de arila via reação de Sandmeyer.....	27
Figura 24: Reação de Sandmeyer: obtenção dos derivados halogenados 40 e 41.....	28
Figura 25: Síntese dos ácidos <i>trans</i> X-cinâmicos.....	29
Figura 26: Retrossíntese para obtenção das séries das amidas estiril-substituídas.....	29
Figura 27: Obtenção dos cloretos de acila e das amidas correspondentes.....	30
Figura 28: Esquema mecanístico sugerido para a formação do cloreto de ácido estiril-substituído.....	31
Figura 29: Numeração da estrutura geral das amidas (46-49).....	32
Figura 30: Espectro de RMN ¹ H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-β-fenil-2-propenamida em CDCl ₃	38
Figura 31: A) Espectro de RMN de ¹ H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -[2-(5',6'-benzodioxol-5-il)etil]-3-fenetil-2-propenamida (49a). B) Espectro de RMN de ¹ H da (2 <i>E</i>)-3-(2,4-benzodioxol-1-il)- <i>N</i> -[2-(5',6'-benzodioxol-5-il)etil]-3-fenetil-2-propenamida (49e).....	41
Figura 32: Proposta para a síntese da série das amidas estiril- <i>N</i> -dopaminil substituídas.....	43
Figura 33: Reações de ácidos carboxílicos com di-imidas.....	43
Figura 34: Mecanismo de síntese de amidas via etapa única de acoplamento, catalisada por HOBt.....	44
Figura 35: Mecanismo simplificado do rearranjo molecular sugerido para a obtenção da <i>N</i> -estiril- <i>N,N'</i> -diciclo-hexiluréia.....	45
Figura 36 – Espectro de RMN de ¹ H da amida estiril- <i>N,N'</i> -diciclo-hexilureia 50a.....	45
Figura 37: – Espectro de RMN ¹³ C da uréia <i>p</i> -cloro-estiril substituída 50f.....	46
Figura 38: Valores de % de inibição <i>versus</i> concentração dos SMEs frente a <i>L. amazonensis</i>	48
Figura 39: Valores de % de inibição <i>versus</i> concentração dos SMEs frente a macrófagos.....	48
Figura 40: Reação de redução do MTT à formazana.....	50
Figura 41: Valores dos percentuais de inibição frente a <i>L. amazonensis</i> (promastigotas) para a série estiril-benzil-amidas (CBA).....	52
Figura 42: Valores dos percentuais de inibição frente a <i>L. amazonensis</i> (promastigotas) para a série estiril-fenilamida (CFA).....	53
Figura 43: Valores dos percentuais de inibição frente a <i>L. amazonensis</i> (promastigotas) para a série estiril-metilenodioxi-fenilamidas (MDFAs).....	53

Figura 44: Estrutura cristalográfica do complexo de inclusão da formado entre a βCD e a benzamida (WANG <i>et al.</i>, 2007).....	54
Figura 45: (1): etoposida 20 μM + pBR322 25 μg + topo II-α (1U); (2): pBR322 25 μg; (3): pBR322 25 μg + topo II-α (1U); (4): CBA (46a) 50 μM; (5): OCH₂O-CBA (46e) 50 μM; (6): NO₂-CBA (46d) 50 μM; (7): Me-CBA (46g) 50 μM; (8): MeO-CBA (46b) 50 μM; (9): Cl-CBA (46f) 50 μM; (10): F-CBA (46c) 50 μM.....	60
Figura 46: (1): etoposida 20 μM + pBR322 25 μg + topo II-α (1U); (2): pBR322 25μg; (3): pBR322 25μg + topo II-a (1U); (4): CFA (47a) 50μM; (5): NO2-CFA (47d) 50μM; (6): Me-CFA (47g) 50μM; (7): OCH2O-CFA (47e) 20μM; (8): MeO-CFA (47b) 50μM; (9): F-CFA (47c) 50μM; (10): Cl-CFA (47f) 50μM.	60
Figura 47: (1): etoposida 20 μM + pBR322 25 μg + topo II-α (1U), (2): DNA 0,25μg, (3): DNA 0,25μg + enzima 1U, (4): 3-Eil-4-OH-CFA (47m) 50μM, (5): 3OH-4OMe-CBA (46h) 50μM (6): OET-CBA (46j) 50μM, (7): Br-CBA (46i)50μM, (8):Br-CFA (47i) 50μM, (9): CN-CBA (46l) 50μM, (10): 3OH-4Me-CFA (47h)50μM.....	61
Figura 48: (1): etoposida 20 μM + pBR322 25 μg + topo II-α (1U); (2): pBR322 25mg; (3): pBR322 25μg + topo II-a (1U); (4): MeO-DMFA (48b) 50μM; (5): F-DMFA (48c) 50μM; (6): OCH₂O-DMFA (48e) 50μM; (7): NO₂-DMFA (48d) 50μM.	61
Figura 49: Gel 2: etoposida 20μM, (2): DNA 0,25μg, (3): DNA 0,25μg + enzima 1U, (4): DMFA (48a) 50μM, (5): MDFA (49a) 50μM.	62

ÍNDICE DE TABELA

Tabela 1: Quimioterápicos usados atualmente para o tratamento da Leishmaniose.....	10
Tabela 2: Deslocamento químico do C4 (anel A) nos espectros de RMN de ¹³C para as amidas substituídas.	33
Tabela 3: Valores de deslocamento químico (δ) de RMN de ¹³C para os derivados da série estiril-benzil amidas 46a-l.....	35
Tabela 4: Valores de deslocamento químico (δ) de RMN de ¹³C para os derivados da série estiril-fenetil amida 47a-i e 47m.....	37
Tabela 5: Valores de deslocamento químico (δ) de RMN de ¹³C para os derivados da série estiril-N-(5',6'-dimetoxi)-fenetil 48a-e.....	39
Tabela 6: Valores de deslocamento químico (δ) de RMN de ¹³C para os derivados da série estiril-N-(metilenodioxo)-fenetil 49a e 49e.	42
Tabela 8: Soluções em DMSO contendo β-CD ou PVP utilizadas nos ensaios antileishmania.....	49
Tabela 9: Valores da % de inibição do crescimento de <i>L. amazonensis</i> frente às séries de estiril-benzil-amidas, estiril-fenetil-amidas, estiril-5',6'-metilenodioxo-fenetil-amidas e estiril-5',6'-dimetoxi-fenetil-amidas (50μM), usando DMSO, β-CD e PVP.....	51
Tabela 10: Valores dos percentuais de inibição do crescimento de <i>L. amazonensis</i>, utilizando 1% de DMSO, e de seletividade da atividade inibitória entre promastigotas e macrófagos, utilizando as estiril-amidas (50 μM).	58

Tabela 11. Atribuições para os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (50 MHz) para a 5-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona 37 em CDCl_3	66
Tabela 12. Atribuições para o espectro de RMN ^1H para a 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)- (1-piperidino)pentanone 38 em CDCl_3	68
Tabela 13 - Atribuições para o espectro de RMN ^1H para a 5-(6-amino-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona 39 em CDCl_3	71
Tabela 14 - Atribuições para o espectro de RMN ^1H para a 5-(6-iodo-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanone 40 em CDCl_3	74
Tabela 15 - Atribuições para o espectro de RMN ^1H para a 5-(6-cloro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanona 41 em CDCl_3	77
Tabela 16: Pontos de fusão e rendimentos obtidos para os ácidos <i>trans</i> -X-cinâmicos 45.	79
Tabela 17: Pontos de fusão e rendimentos obtidos para as estiril-benzil-amidas substituídas 46.	80
Tabela 21- Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-fenil-2-propenamida 46a em cm^{-1} (KBr).	81
Tabela 18 - Atribuições para o espectro de RMN DE ^1H e ^{13}C para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-fenil-2-propenamida 46a em CDCl_3	81
Tabela 23 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 46b em cm^{-1} (KBr).	83
Tabela 19 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 46b em CDCl_3	83
Tabela 20 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-etoxifenil)-2-propenamida 46j em cm^{-1} (KBr).	85
Tabela 21 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-etoxifenil)-2-propenamida 46j em CDCl_3	85
Tabela 22 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida 46g em cm^{-1} (KBr).	88
Tabela 23 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida 46g em CDCl_3	88
Tabela 24 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-cianofenil)-2-propenamida 46l em cm^{-1} (KBr).	90
Tabela 25 – Atribuições para o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-cianofenil)-2-propenamida 46l em CDCl_3	91
Tabela 26 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida 46i em cm^{-1} (KBr).	93
Tabela 27 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida 46i em CDCl_3	93
Tabela 28 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida 46f em cm^{-1} (KBr).	95
Tabela 29 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida 46f em CDCl_3	95

Tabela 30 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-benzil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 46c em cm ⁻¹ (KBr).	97
Tabela 31 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹ H e ¹³ C para a (2E)-N-benzil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 46c em CDCl ₃	97
Tabela 32 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-benzil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 46d em cm ⁻¹ (KBr).	100
Tabela 33 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹ H e ¹³ C para a (2E)-N-benzil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 46d em CDCl ₃	100
Tabela 34 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-benzil-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 46e em cm ⁻¹ (KBr).	102
Tabela 35 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹ H e ¹³ C para a (2E)-N-benzil-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 46e em CDCl ₃	102
Tabela 36 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-benzil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida 46h em cm ⁻¹ (KBr).	104
Tabela 37 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹ H para a (2E)-N-benzil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida 46h em CDCl ₃	104
Tabela 38: Pontos de fusão e rendimentos obtidos para as estiril-fenetil-amidas substituídas 47a-i e 47m.	106
Tabela 39 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenetil-3-fenil-2-propenamida 47a em cm ⁻¹ (KBr).	107
Tabela 40 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹ H para a (2E)-N-fenetil-3-fenil-2-propenamida 47a em CDCl ₃	107
Tabela 41 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenetil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 47b em cm ⁻¹ (KBr).	110
Tabela 42 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹ H para a (2E)-N-fenetil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 47b em CDCl ₃	110
Tabela 43 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenetil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida 47g em cm ⁻¹ (KBr).	112
Tabela 44 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹ H para a (2E)-N-fenetil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida 47g em CDCl ₃	112
Tabela 45 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenetil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida 47i em cm ⁻¹ (KBr).	114
Tabela 46 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹ H para (2E)-N-fenetil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida 47i em CDCl ₃	114
Tabela 47 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenetil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida 47f em cm ⁻¹ (KBr).	116
Tabela 48 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹ H para a (2E)-N-fenetil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida 47f em CDCl ₃	116
Tabela 49 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenetil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 47c em cm ⁻¹ (KBr).	118

Tabela 50 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 47c em CDCl_3	118
Tabela 51 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 47d em cm^{-1} (KBr).	120
Tabela 52 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 47d em CDCl_3	120
Tabela 53 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(3,4-benzodioxo-1-il)-2-propenamida 47e em cm^{-1} (KBr).	122
Tabela 55 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil- β -(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida 47h em cm^{-1} (KBr).....	123
Tabela 56 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida 47h em CDCl_3	123
Tabela 57: Pontos de fusão e rendimentos obtidos para as estiril-dimetoxifenetil-amidas substituídas 48a-e.	125
Tabela 58 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-fenil-2-propenamida 48a em cm^{-1} (KBr).....	126
Tabela 59 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-fenil-2-propenamida 48a em CDCl_3	126
Tabela 60 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 48b em cm^{-1} (KBr).	128
Tabela 61 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 48b em CDCl_3	128
Tabela 62 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 48c em cm^{-1} (KBr).	130
Tabela 63 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 48c em CDCl_3	130
Tabela 65 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 48d em cm^{-1} (KBr).	132
Tabela 66 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 48d em CDCl_3	132
Tabela 66 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 48e em cm^{-1} (KBr).....	134
Tabela 67 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H para a (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 48e em CDCl_3	134
Tabela 68: Pontos de fusão e rendimentos obtidos para as estiril-5',6'-benzodioxolilamidas substituídas 49a e 49e.	136

Tabela 69 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)-etil]-3-fenil-2-propenamida 49a em cm ⁻¹ (KBr). ...	137
Tabela 70 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹ H para a (2E)-N-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)-etil]-3-fenil-2-propenamida 49a em CDCl ₃	137
Tabela 71 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para (2E)-N-[2'-(5',6'- benzodioxol-3'-il)- etil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 49e em cm ⁻¹ (KBr).	139
Tabela 72 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹ H para para (2E)-N-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)- etil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 49e em CDCl ₃	140
Tabela 73 - Atribuições das absorções observadas no espectro de infravermelho para a N,N'diciclo-hexil-N-[(2E)-3-fenil-2-propenil]uréia 50a em cm ⁻¹ (KBr).	142
Tabela 74 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹ H e RMN ¹³ C (50,3 Hz) para a N,N'diciclo-hexil-N-[(2E)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]uréia 50a em CDCl ₃	143
Tabela 75 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a N,N'diciclo-hexil-N-[(2E)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]uréia 50f em cm ⁻¹ (KBr).	145
Tabela 76 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹ H e RMN ¹³ C (50,3 Hz) para a N,N'diciclo-hexil-N-[(2E)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]uréia 50f em CDCl ₃	145

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1: Espectro de massas da 5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona 5 37.	67
Espectro 2: Espectro de RMN ¹ H da 5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona 37, em CDCl ₃	67
Espectro 3: Espectro de RMN ¹³ C da 5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona 37, em CDCl ₃	67
Espectro 4: Espectro de massas da 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)- (1-piperidino)-pentanone 38.	69
Espectro 5: Espectro de RMN ¹ H da 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)- (1-piperidino)-pentanone 38, em CDCl ₃	69
Espectro 6: Espectro de RMN ¹³ C da 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanone 38, em CDCl ₃	69
Espectro 7: Espectro de massas da 5-(6-amino-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona 39.	72
Espectro 8: Espectro de RMN ¹ H da 6-amino-5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona 39, em CDCl ₃	72
Espectro 9: Espectro de RMN ¹³ C da 5-(6-amino-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona 39, em CDCl ₃	72
Espectro 10: Espectro de massas da 5-(6-iodo-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanone 40, em CHCl ₃	75

Espectro 11: Espectro de RMN ^1H 5-(da 6-iodo-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanone 40, em CDCl_3	75
Espectro 12: Espectro de RMN ^{13}C da 5-(6-iodo-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanone 40, em CDCl_3	75
Espectro 13: Espectro de massas da 5-(6-cloro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanona 41.....	77
Espectro 14: Espectro de RMN DE ^1H da 5-(6-cloro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanona 41, em CDCl_3	78
Espectro 15: Espectro de RMN ^{13}C da 5-(6-cloro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanona 41, em CDCl_3	78
Espectro 16– Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-fenil-2-propenamida 46a.	82
Espectro 17- Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-fenil-2-propenamida 46a em CDCl_3	82
Espectro 18- Espectro de RMN ^{13}C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-fenil-2-propenamida 46a em CDCl_3	82
Espectro 19 - Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 46b.....	84
Espectro 20: Espectro de RMN de ^1H da ((2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 46b em CDCl_3	84
Espectro 21- Espectro de RMN ^{13}C da ((2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 46b em CDCl_3	84
Espectro 22 - Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-etoxifenil)-2-propenamida 46j.....	86
Espectro 23 - Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-etoxifenil)-2-propenamida 46j em CDCl_3	86
Espectro 24 - Espectro de RMN ^{13}C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-etoxifenil)-2-propenamida 46j em CDCl_3	87
Espectro 25: Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida 46j.....	89
Espectro 26: Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida 46j em CDCl_3	89
Espectro 27: Espectro de RMN ^{13}C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida 46j em CDCl_3	90
Espectro 28 - Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-cianofenil)-2-propenamida 46l.....	91
Espectro 29: Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-cianofenil)-2-propenamida 46l em CDCl_3	92
Espectro 30: Espectro de RMN ^{13}C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-cianofenil)-2-propenamida 46l em CDCl_3	92
Espectro 31: Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida 46i.....	94

Espectro 32: Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida 46i em CDCl_3	94
Espectro 33: Espectro de RMN ^{13}C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida 46i em CDCl_3	94
Espectro 34: Espectro de Infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida 46f, em KBr.	96
Espectro 35: Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida 46f, em MeOD.	96
Espectro 36: Espectro de RMN ^{13}C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida 46f, em MeOD.	96
Espectro 37: Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 46c.	98
Espectro 38: Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 46c em CDCl_3	98
Espectro 39: Espectro de RMN ^{13}C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 46c em CDCl_3	99
Espectro 40: Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 46d.	101
Espectro 41: Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 46d.	101
Espectro 42: Espectro de RMN ^{13}C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 46d.	101
Espectro 43: Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 46e.	103
Espectro 44: Espectro de RMN de ^1H da ((2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 46e em CDCl_3	103
Espectro 45: Espectro de RMN ^{13}C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 46e em CDCl_3	103
Espectro 46: Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida 46h em KBr.	105
Espectro 47: Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida 46h em CDCl_3	105
Espectro 48: Espectro de RMN ^{13}C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida 46h em CDCl_3	105
Espectro 49: Espectro de Infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-fenil-2-propenamida 47a	108
Espectro 50: Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-fenil-2-propenamida 47a em CDCl_3	108
Espectro 51: Espectro de RMN ^{13}C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-fenil-2-propenamida 47a em CDCl_3	109

Espectro 52: Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 47b.....	111
Espectro 53: Espectro de RMN de ¹ H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 47b em CDCl ₃	111
Espectro 54 - Espectro de RMN ¹³ C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 47b em CDCl ₃	111
Espectro 55: Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida 47g em KBr.	113
Espectro 56: Espectro de RMN de ¹ H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida 47g em CDCl ₃	113
Espectro 57 - Espectro de RMN ¹³ C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida 47g em CDCl ₃	113
Espectro 58: Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida 47i.....	115
Espectro 60 - Espectro de RMN ¹³ C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida 47i em CDCl ₃	115
Espectro 61: Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida 47f.....	117
Espectro 62: Espectro de RMN de ¹ H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida 47f em CDCl ₃	117
Espectro 63 - Espectro de RMN ¹³ C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida 47f em CDCl ₃	117
Espectro 64: Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 47c.	119
Espectro 65: Espectro de RMN de ¹ H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 47c em CDCl ₃	119
Espectro 66 - Espectro de RMN ¹³ C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-β-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 47c	119
Espectro 67: Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 47d.....	121
Espectro 68: Espectro de RMN de ¹ H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 47d em CDCl ₃	121
Espectro 69 - Espectro de RMN ¹³ C da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 47d em CDCl ₃	121
Espectro 70: Espectro de RMN de ¹ H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 47e em CDCl ₃	122
Espectro 72: Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida 47h.....	124
Espectro 73: Espectro de RMN de ¹ H da (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -fenetil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida 47h em CDCl ₃	124

Espectro 74 - Espectro de RMN ¹³ C da (2E)-N-fenetil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida 47h em CDCl ₃	124
Espectro 75: Espectro de infravermelho da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-fenil-2-propenamida 48a em KBr.	127
Espectro 76: Espectro de RMN de ¹ H da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-fenil-2-propenamida 48a em CDCl ₃	127
Espectro 77: Espectro de RMN ¹³ C da ((2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-fenil-2-propenamida 48a em CDCl ₃	127
Espectro 78: Espectro de infravermelho da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 48b em KBr.	129
Espectro 79: Espectro de RMN de ¹ H da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 48b em CDCl ₃	129
Espectro 80: Espectro de RMN ¹³ C da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 48b em CDCl ₃	129
Espectro 81: Espectro de infravermelho da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 48c em KBr.....	131
Espectro 82: Espectro de RMN de ¹ H da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 48c em CDCl ₃	131
Espectro 83: Espectro de RMN ¹³ C da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 48c em CDCl ₃	131
Espectro 84: Espectro de infravermelho da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 48d em KBr.	133
Espectro 85: Espectro de RMN ¹ H da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 48d em CDCl ₃	133
Espectro 86: Espectro de RMN ¹³ C da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 48d em CDCl ₃	133
Espectro 87: Espectro de infravermelho da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 48e em KBr.	135
Espectro 89: Espectro de RMN ¹³ C da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 48e em CDCl ₃	135
Espectro 90: Espectro de infravermelho da (2E)-N-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)-etil]-3-fenil-2-propenamida 49a em cm ⁻¹ (KBr).	138
Espectro 91: Espectro de RMN de ¹ H da (2E)-N-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)-etil]-3-fenil-2-propenamida 49a em CDCl ₃	138
Espectro 92: Espectro de RMN ¹³ C da (2E)-N-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)-etil]-3-fenil-2-propenamida 49a em CDCl ₃	138
Espectro 93: Espectro de infravermelho da para (2E)-N-[2'-(5',6'- benzodioxol-3'-il)-etil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 49e em cm ⁻¹ (KBr).	140
Espectro 94: Espectro de RMN de ¹ H da para (2E)-N-[2'-(5',6'- benzodioxol-3'-il)-etil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 49e em CDCl ₃	141

Espectro 95: Espectro de RMN ¹³ C da para (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -[2'-(5',6'- benzodioxol-3'-il)- etil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida 49e em CDCl ₃	141
Espectro 96: Espectro de infravermelho da <i>N,N'</i> diciclo-hexil- <i>N</i> -[(2 <i>E</i>)-3-fenil-2—propenil]uréia 50a em cm ⁻¹ (KBr).....	143
Espectro 97: Espectro de RMN de ¹ H da <i>N,N'</i> diciclo-hexil- <i>N</i> -[(2 <i>E</i>)-3-fenil-2—propenil]uréia 50a em CDCl ₃	144
Espectro 98 - Espectro de infravermelho da <i>N,N'</i> diciclo-hexil- <i>N</i> -[(2 <i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]uréia 50f em cm ⁻¹ (KBr).	146
Espectro 99: Espectro de RMN de ¹ H da <i>N,N'</i> diciclo-hexil- <i>N</i> -[(2 <i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]uréia 50f em CDCl ₃	146
Espectro 100 - Espectro de RMN ¹³ C da <i>N,N'</i> diciclo-hexil- <i>N</i> -[(2 <i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]uréia 50f em CDCl ₃	147

1 INTRODUÇÃO

1.1 As Doenças Tropicais Negligenciadas

As doenças tropicais negligenciadas (DTN) atingem cerca de um bilhão de pessoas no mundo, sendo a maioria pessoas de baixa renda e marginalizadas que vivem em zona rural dos países subdesenvolvidos. Majoritariamente, as DTN são doenças causadas por parasitas capazes de delibitar o hospedeiro, acarretando graves problemas de saúde pública, por conseguinte, impactando o desenvolvimento econômico e a qualidade de vida das populações (WHO/TDR, 2010).

A desconsideração destas doenças, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), ocorre tanto no nível da comunidade local quanto em âmbito nacional e internacional. Os principais motivos a esta negligência são devido aos aspectos intrínsecos como as barreiras geográficas e educacionais, políticos e econômicos, as quais não enfrentadas se somatizam, contribuindo para o agravamento e o descontrole das enfermidades (WHO/TDR, 2010).

O incentivo pelos órgãos públicos e privados para o avanço das pesquisas, desenvolvimento de vacinas e medicamentos ainda é insatisfatório, especialmente pelas indústrias farmacêuticas devido ao baixo retorno financeiro. A principal razão para esta negligência deve-se ao fato destas doenças serem de pouca visibilidade e, por afetarem populações pobres (WHO/TDR, 2010). Durante 15 anos, entre 1975 a 1999, chegaram a ser desenvolvidos aproximadamente 1300 fármacos, destes apenas 10% vieram a ser introduzido no mercado (WATKINS, 2003)

As parasitoses tropicais de maior impacto são as doenças de Chagas, Malária, Leishmaniose e Tripanossomiase Africana, responsáveis pelo maior índice de óbitos e de motilidade, infetando cerca de 30% da população global (WATKINS, 2003). Dessas 3 protozooses, apenas a Leishmaniose é responsável pela enfermidade de 350 milhões de pessoas (DESJEUX, 2001).

As dificuldades para obtenção de um tratamento definitivo, entre outros fatores, também estão atreladas as diversidades clínicas e epidemiológicas apresentadas por algumas DTNs. No caso da leishmaniose, alguns quadros clínicos podem ser controlados, exclusivamente através de quimioterapia. De fato, para muitas DTNs mais complexas, os quimioterápicos representam a forma mais eficiente de tratamento/controlado, embora em sua grande maioria sejam bastante nocivos.

Nos últimos anos, os incentivos às pesquisas têm concentrando esforços para o desenvolvimento de novas ferramentas para o tratamento das DNTs, como o desenvolvimento de diagnósticos clínicos mais precisos, de vacinas e a síntese de fármacos mais efetivos (HERWALDT, 1999; MALTEZOU, 2010).

1.2 Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença que se manifesta em diversas formas clínicas, sendo as mais notáveis para a espécie humana: Visceral ou Calazar, Cutâneas e Mucocutânea, provocadas pela replicação do protozoário em sistema monofagocítico mononuclear, derme e na mucosa naso oro-faríngea, respectivamente. Destas, a Leishmaniose Visceral é a mais grave e fatal, na falta do tratamento (SOARES-BEZERRA *et al.*, 2004; WHO/TDR, 2010;).

Da descrição do parasito, em 1903, até hoje, a leishmaniose ainda é um problema de saúde pública, potencializada por fatores de risco ambiental como migração, urbanização e desmatamento florestal, além dos fatores de risco individual, aos indivíduos portadores de outras enfermidades como: HIV e desnutrição (HERWALDT, 1999).

O agente etiológico causador da doença é o protozoário do gênero *Leishmania* que compreende cerca de 20 espécies, existentes em duas distintas formas morfológicas: a flagelada promastigota; e a amastigota, parasita intracelular obrigatório de macrófagos de mamíferos (Figura1) (WHO, acessado em abril de 2010).

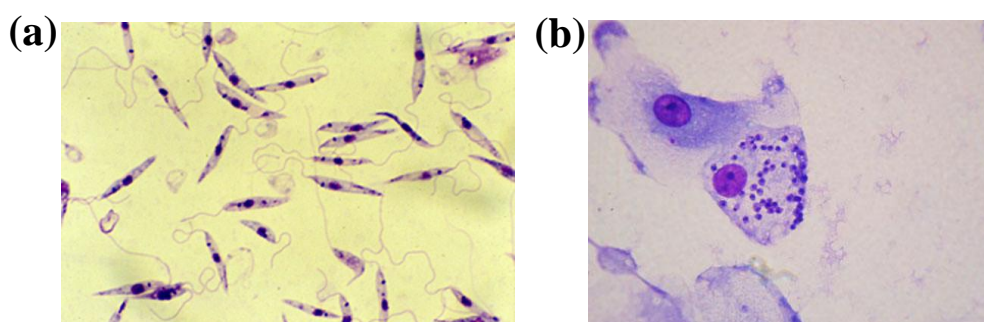


Figura 1: Formas morfológicas de *Leishmania* (WHO, acessado em abril de 2010). (a) promastigota; (b) amastigota intracelular em macrófago.

A leishmaniose é uma doença antroponótica e zoonótica. O protozoário, durante seu ciclo de vida, tem como hospedeiro vertebrado (reservatório) tanto homem quanto os animais domésticos e selvagens como roedores, caninos e os marsupiais. O inseto, hospedeiro invertebrado (vetor), ao se alimentar nestes reservatórios, contamina-se e, conseqüentemente,

transmite ao homem a doença. No caso da antroponótica, o homem é o único reservatório (TESH, 1995).

A infecção ocorre quando os promastigotas metacíclicos são transmitidos ao homem durante a picada da fêmea infectada dos insetos pertencentes aos gêneros *Phlebotomus* (Velho Mundo) e *Lutzomyia* (Novo Mundo) (PESSOA & MARTINS, 1977). A figura 2 ilustra o vetor *Phlebotomine sandfly* transmissor da Leishmaniose.



Figura 2: *Phlebotomine sandfly* (WHO, acessado em: 01/2010)

No hospedeiro vertebrado, os promastigotas infectam os macrófagos sadios e se transformam em amastigotas. Dentro destas células, inicia-se o processo de multiplicação do protozoário causando a ruptura dos macrófagos, seguido da liberação de amastigotas livres no sangue, que serão aspirados pelo flebótomo (hospedeiro invertebrado) ao se alimentar. O ciclo do protozoário está ilustrado na figura 3 (CHAPPUIS *et al.*, 2007).

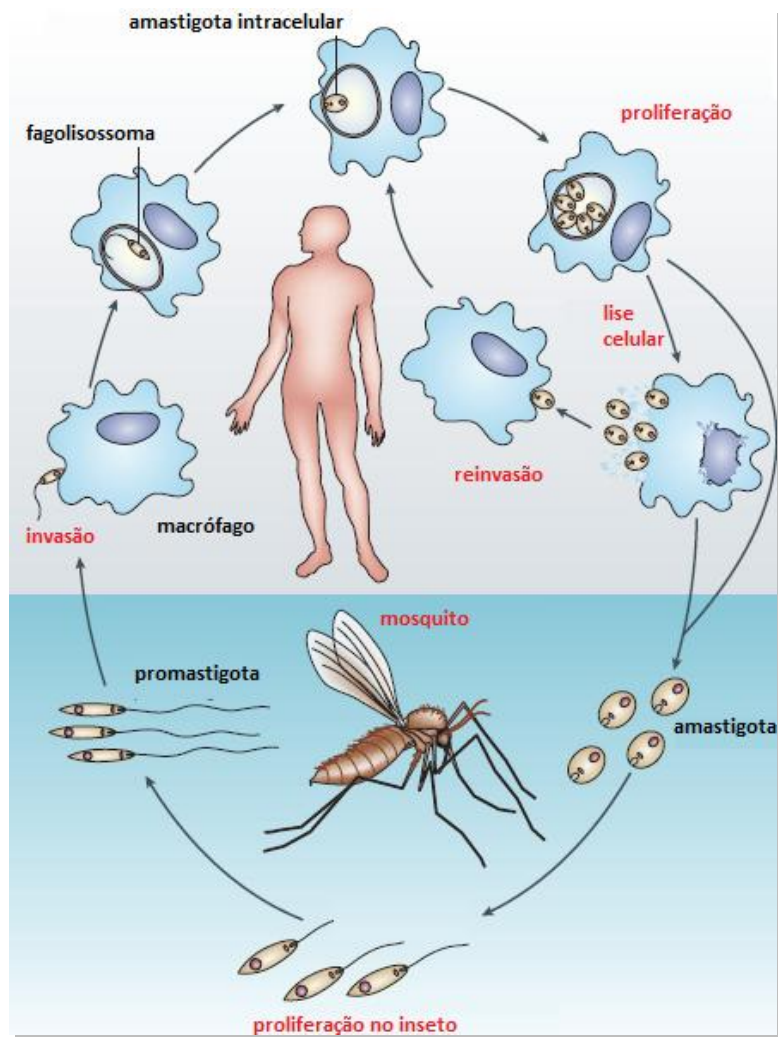


Figura 3: Ciclo de vida do protozoário (CHAPPUIS *et al.*, 2007).

1.2.1 Epidemiologia

A leishmaniose é endêmica em áreas tropicais, subtropicais e no sul da Europa, abrangendo desde florestas americanas aos desertos no norte da Ásia, principalmente nas áreas rurais. Atualmente, cerca de 88 países apresentam a doença, destes 72 são em desenvolvimento e 13 são subdesenvolvidos. A leishmaniose cutânea (LC) abrange 90% dos casos de leishmaniose mundial, registrada como maiores índices no Afeganistão, Brasil, Iran, Peru, Arábia Saudita e Síria (Figura 4). Enquanto a leishmaniose visceral (LV) ocorre em aproximadamente 65 países, a maioria dos casos está distribuída em áreas suburbanas e rurais como em Bangladesh, Índia, Nepal, Sudão e Brasil (Figura 5) (DESJEUX, 1996).

Oficialmente, estima-se, uma incidência anual de 2 milhões de novos casos, sendo que de 1 a 1,5 milhões LC e 500 milhões LV. A população de risco no mundo chega a 350

milhões de pessoas (WHO, 1993). No entanto, estes dados podem estar subestimados, pois não incluem os registros obtidos por organizações não-governamentais (DESJEUX, 2003).

No Brasil, registra-se cerca de 400 mil casos de Leishmaniose, notificada em todos os estados, sendo a maior incidência na região norte, centro-oeste, nordeste e sudeste (FUNASA, 2000; SOARES-BEZERRA *et al.*, 2004).

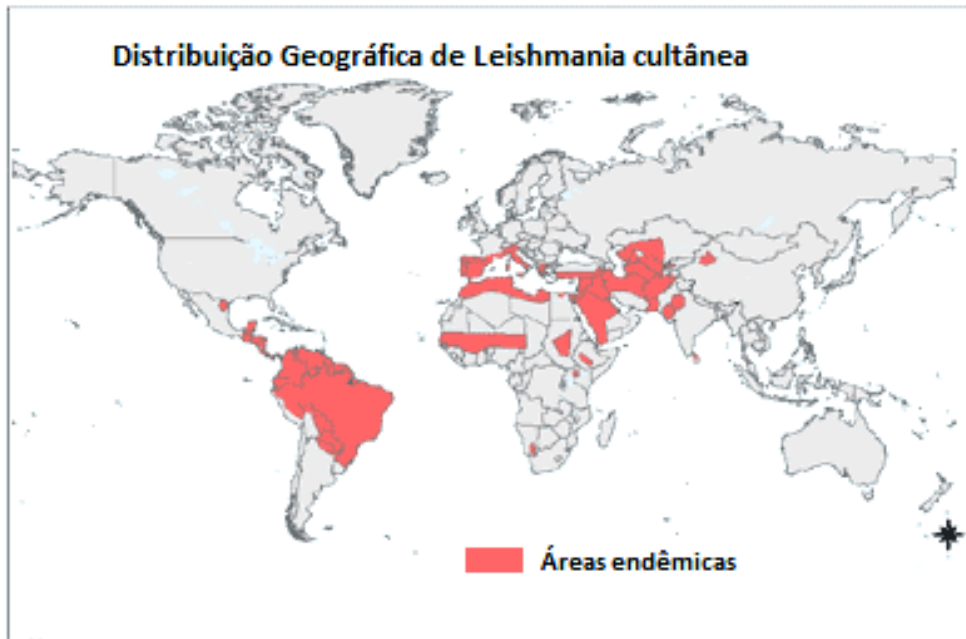


Figura 4: Distribuição mundial de Leishmania Cutânea (WHO, 2010).

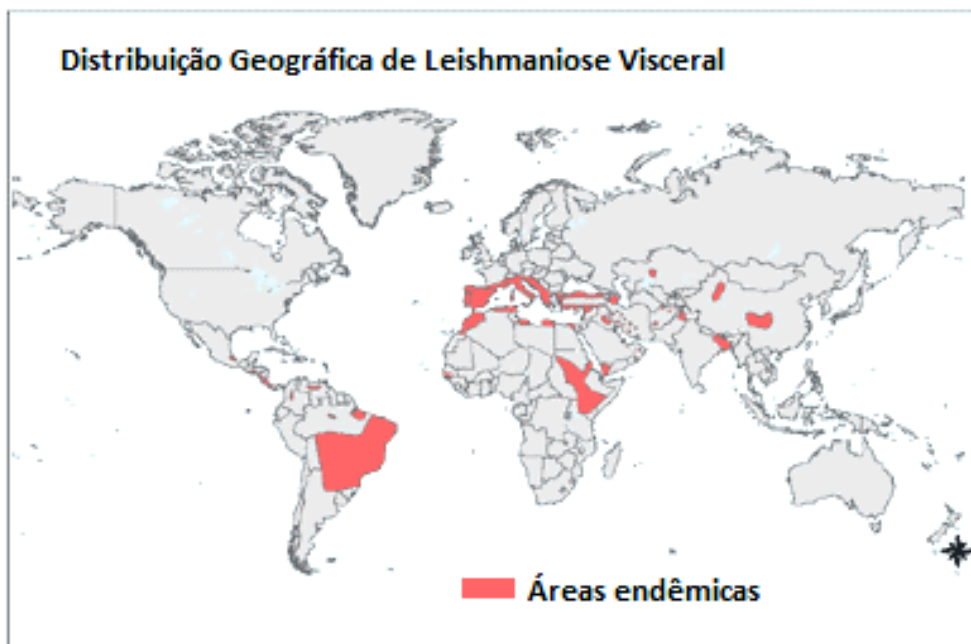


Figura 5: Distribuição mundial de Leishmania Visceral (WHO, 2010).

1.2.2 Aspectos sócio-econômicos da doença

A incidência e a prevalência da Leishmaniose têm a contribuição de diversos fatores. Um deles é o não diagnóstico ou registro da doença, principalmente em populações que não têm acesso a hospitais. Outro fator importante tem sido a interrupção da administração dos medicamentos em pacientes contaminados, favorecendo os mecanismos de resistência aos fármacos utilizados. Um dos motivos da suspensão do tratamento tem sido o custo. Na Índia, a estimativa de custo total, incluindo hospitalização, para um tratamento completo pode variar entre 30US\$ a 1613US\$ dependendo do fármaco a ser administrado (DESJEUX, 2004).

Questões ambientais como desmatamento e colonização de áreas florestais, principalmente em regiões endêmicas, também têm contribuído para a domesticação e exposição do inseto vetor. Um exemplo clássico vivenciado no Brasil é a urbanização da cidade de Manaus e das áreas rurais vizinhas que levou a expansão do ciclo zoonótico de LV (DESJEUX, 2004).

Condições sociais e econômicas de uma população quando deterioradas também elevam o fator de risco devido à baixa capacidade da resposta auto-imune, bem como, a desnutrição contribui para o aumento da doença, principalmente em crianças. Recentemente, outro aspecto crítico na difusão e controle desta parasitose tem sido a co-infecção entre o protozoário e o vírus HIV, que tem apresentado um número crescente de casos no Brasil e no mundo, sobretudo na região mediterrânea da Europa, que compreende Espanha, França, Itália e Portugal (DESJEUX, 1996; WHO/CDS/CSR/ISR/2000).

1.2.3 Aspectos Quimioterápicos

Em 1912, Gaspar Viana constatou a ação leishmanicida do tártaro emético (tartarato de potássio e antimônio trivalente – Sb^{3+}), composto este, precursor dos atuais antimoniais pentavalentes (Sb^{5+}), medicamentos usados como fármacos de primeira escolha no para o tratamento dos casos de leishmaniose. Introduzidos na década de 40, os antimoniais pentavalentes são comercializados sob duas formulações: antimoniato estibogluconato de sódio **1** (Pentostan[®]), em países de língua inglesa e *N*-metil-glucamina **2** (Glucantime[®]) no Brasil e em países de língua francesa (GENESTRA, 2003; FUNASA, 2000).

Para os casos em que não há uma resposta satisfatória com o tratamento da parasitose pelos antimoniais, a segunda escolha de fármacos é a diamidina aromática Pentamidina **3** e o antibiótico poliênico Anfotericina B **4** (Figura 6). Quimioterápicos com uma ação mais efetiva, porém de uso limitado devido à alta toxidez (CROFT *et al.*, 2003).

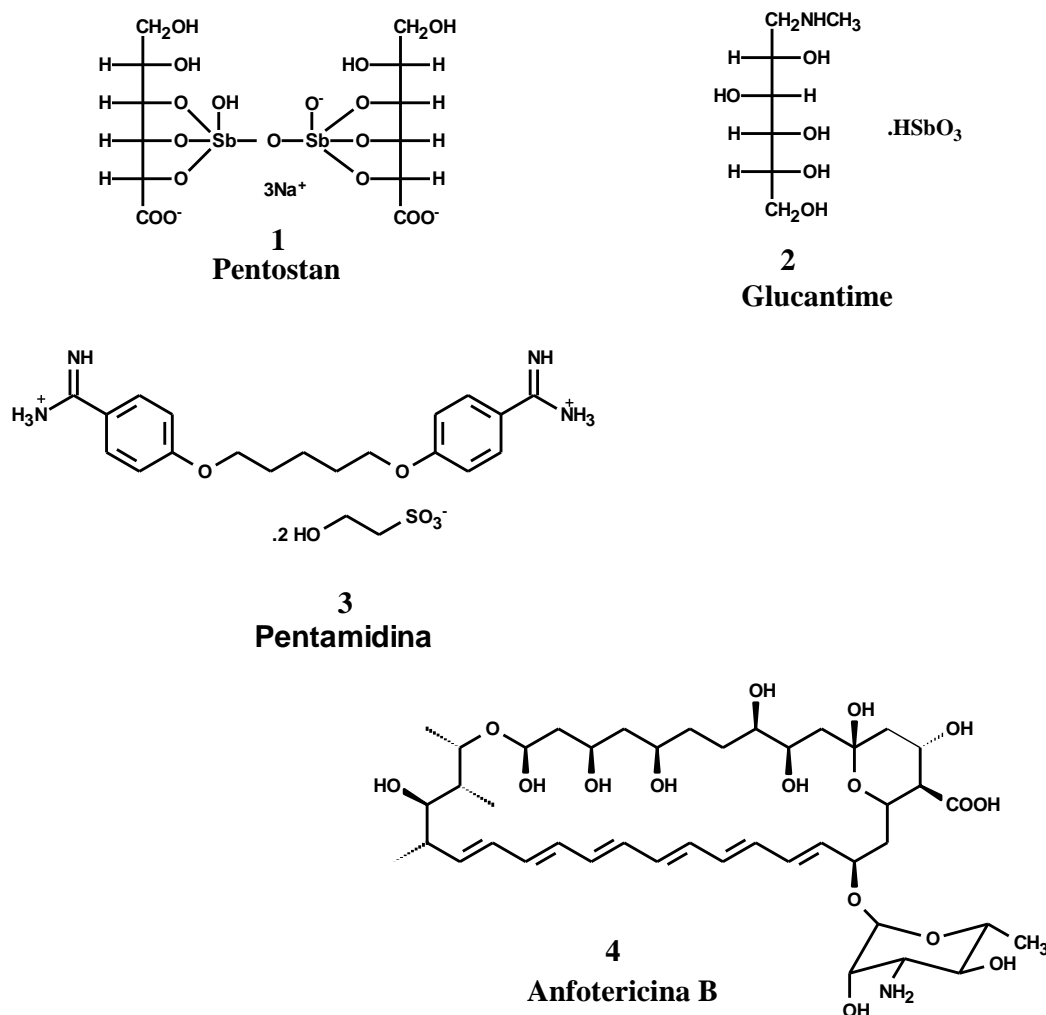


Figura 6: Estrutura das drogas de primeira e segunda escolha para o tratamento de Leishmaniose.

A quimioterapia atual empregada com os medicamentos citados anteriormente é extensivo, sendo necessário que o paciente fique internado por pelo menos 28 dias sob administração intravenosa ou intramuscular (FUNASA, 2000). Além disso, o custo total acaba tornando o tratamento completo inviável, visto que a doença geralmente atinge mais de uma pessoa da família, geralmente de baixa renda.

Diante destes fatos, os desafios para a quimioterapia antileishmanial envolvem pesquisas voltadas a redução da toxicidade do medicamento ao hospedeiro (homem), como também, a otimização de formulações de uso oral e tópica, facilitando o tratamento.

Neste sentido, um dos avanços recentemente obtidos tem sido a associação da Anfotericina B em lipídeos (Anfotericina B lipossomal). Essa associação tem contribuído para elevar o potencial de ação do composto, diminuindo sua toxicidade. Embora outros tipos de encapsulamento estejam sendo avaliados, estes medicamentos são de uso restrito devido ao alto custo (BERMAN *et al.*, 1998).

Quimioterápicos para o tratamento da leishmaniose em sistemas coloidais vêm atraindo a atenção de muitos pesquisadores nos últimos anos, principalmente com os avanços da nanobiotecnologia com a qual é possível se ter nanossistemas carreadores de fármacos cada vez mais específicos, capazes de aumentar sua biodisponibilidade e eficiência (DATE *et al.*, 2007).

A hexadecilfosfolina **5** (Miltefosina), desenvolvida na década de 1980 para a quimioterapia do câncer, tem apresentado resultados promissores quando empregada no tratamento da Leishmaniose. Este fármaco tem a vantagem de poder ser administrado na forma oral e vem sendo testado na Índia (fase IV) para LV. No entanto, o fator limitante do seu uso é o efeito teratogênico (CROFT *et al.* 2003).

Compostos azólicos usados como antifúngicos, como por exemplo, o Cetoconazol **6**, têm gerado muito interesse quanto as suas ações leishmanicidas, devido ao fato deste protozoário também apresentar lipídeos de membranas similares aos de fungos, alvo de ação destes fármacos. No entanto, estudos têm mostrado que algumas espécies de *Leishmania* têm apresentado baixa sensibilidade a este medicamento (HERWALDT, 1999).

Outro fármaco de administração oral, potencialmente ativo em LV na África, é o Sitamaquina **7**, um derivado da 8-aminoquinolina. Este composto também tem apresentado resultados promissores frente a *L. chagasi*, e atualmente, encontra-se em fase de estudo quanto a sua toxicidade (WATKINS, 2003).

A Paramomicina **8** (Figura 7), um aminoglicosídeo extraído de *Streptomyces rimosus* com atividade antibiótica (HERWALDT, 1999; MELLO, 2000), tem sido empregado para combater LV sob a forma parenteral e, no caso das lesões cutâneas (LC), já vem sendo testado em formulações tópicas (CROFT *et al.*, 2003).

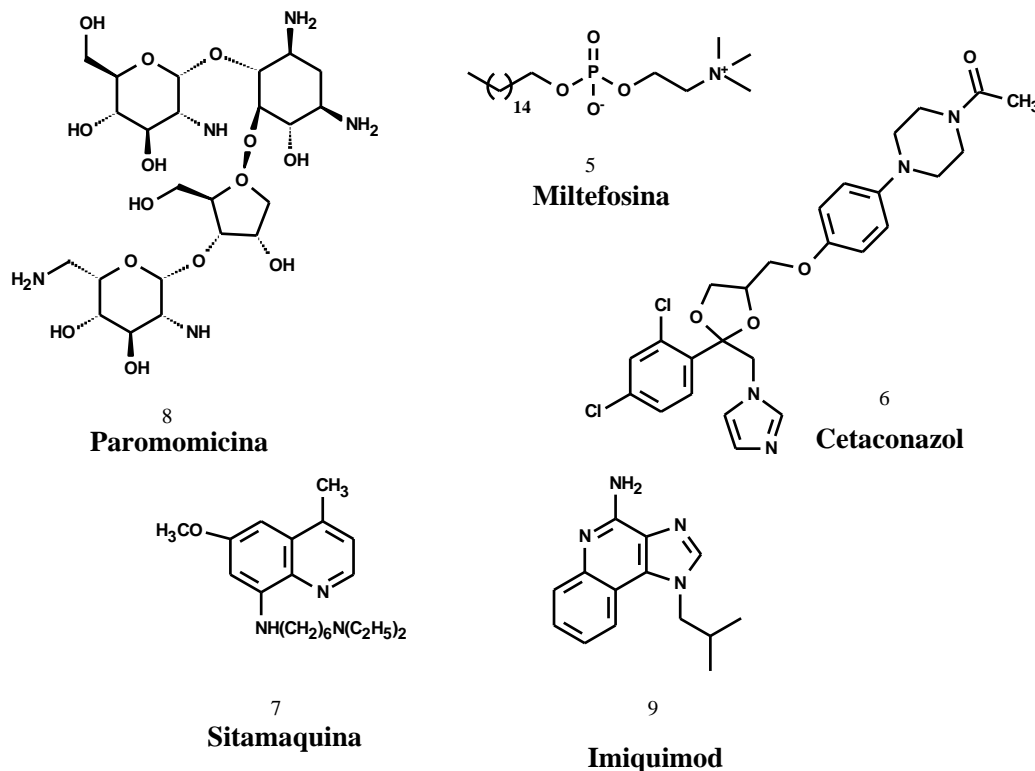


Figura 7: Fármacos de fase clínica.

No entanto, estes agentes quimioterápicos (Tabela 1), ainda apresentam baixa eficácia na cura e alta toxidez, sendo que muitos provocam fortes efeitos colaterais devido à necessidade de alta dosagem e ao longo tempo de tratamento, restringindo-se a uso pediátrico, geriátrico e a gestantes (CROFT *et al.*, 2006).

Outro agravante tem sido a resistência apresentada por algumas espécies de *Leishmania*, como no caso dos antimoniais. Em seu ciclo, o protozoário passa por duas formas de vida, com distintas sensibilidades aos fármacos, além de possuírem sítio de infecção diferente, acarretando aos medicamentos processos farmacocinéticos específicos (DATE *et al.*, 2007).

Tabela 1: Quimioterápicos usados atualmente para o tratamento da Leishmaniose.

<i>Leishmaniose</i>	<i>Fase de tratamento</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Administração</i>
Visceral	Fármacos de 1ª escolha	Antimoniais pentavalente	Parenteral
	Fármacos de 2ª escolha	Anfotericina B	Parenteral
		Anfotericina B lipossomal	Parenteral
		Pentamidina	Parenteral
	Testes clínicos	Miltefosina	Oral, fase IV
		Paramomicina	Oral, fase III
Sitamaquine		Oral, fase II	
Cutânea	Fármacos de 1ª escolha	Antimoniais pentavalente	Parenteral
	Fármacos de 2ª escolha	Anfotericina B	Parenteral
		Pentamidina	Parenteral
		Paramomicina	Topical
	Testes clínicos	Miltefosina	Oral, fase III
		Paramomicina	Topical, fase II
		Imiquimod	Topical, fase II
		Derivados Azólicos	Oral

Os avanços tecnológicos nos últimos anos têm contribuído para o aprimoramento e desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos especializados para atuarem em diferentes vias metabólicas essenciais do protozoário. Muitos destes compostos agem na estimulação ao estresse oxidativo como Allopurinol, na intercalação com o DNA do cinetoplasto (GEORGE *et al.*, 2006) ou inibição da enzima DNA topoisomerase; e também na inibição da síntese do ergosterol e de fosfolípidios (SOAREZ-BEZERRA *et al.*, 2004; CROFT *et al.*, 2006).

Um grande percentual dos agentes sintéticos leishmanicidas estudados atualmente são constituídos de diversos grupos farmacofóricos, muitos representados por funções nitrogenadas como anéis heterocíclicos, aminas, amidinas e guanidinas. Uma grande vantagem desses grupamentos de caráter alcalino se deve ao fato da capacidade de formar sais em meios biológicos, elevando sua solubilidade em água (GARETH, 2003).

Assim, compostos heterocíclicos nitrogenados, como os sais mesoiônicos, amplamente estudados em nosso grupo de pesquisa, tem-se mostrado promissores com expressiva atividade leishmanicida. Em estudo com a série 1,3,4-tiadiazolio-2-aminidas estes mostraram atividade citotóxica para a forma promastigota de *L. amazonensis*, *L. brasiliensis* e *L. chagasi* (DA SILVA, *et al.* 2002; RODRIGUES, *et al.* 2007). Além disso, a série 1,3,4-tiadiazolio-2-

fenilamina frente a forma amastigota do *Trypanosoma cruzi* revelou uma ação mais efetiva que o Benznidazol, medicamento de referência (FERREIRA, *et al.* 2008).

Interessantemente, o fato de anéis heterocíclicos como 1,2,4-oxadiazol serem bioisómeros funcionais de ésteres e amidas (ANDERSEN *et al.*, 1996), tem nos estimulado a investigar séries de estiril-amida como leishmananocida.

1.3 A função amida nos compostos orgânicos

Onipresente na vida, a função amídica, presente em moléculas pequenas ou em macroestruturas como os complexos protéicos, desempenha um importante papel nos processos biológicos, catálise enzimática, transporte de substâncias, proteção imune e suporte mecânico (MONTALBETTI & FALQUE, 2005).

Sintéticas ou de origem natural, as amidas representam uma importante classe de compostos orgânicos com um amplo espectro de aplicações medicinais. Muitos dos derivados amídicos exibem atividades biológicas, tais como: anti-helmíntica, anti-histamínica, bactericida, antiparasitária, antifúngica e anticâncer (SHAABANI, 2007).

Uma análise feita no banco de dados do *Comprehensive Medicinal Chemistry* em 1999 revelou que o grupo carboxiamida está presente em mais de 25% dos fármacos conhecidos. A ampla aplicação deste grupo funcional está vinculada às propriedades de aceptor e doador de ligação hidrogênio, a estabilidade e a neutralidade das carboxiamidas (MONTALBETTI e FALQUE, 2005).

1.3.1 Métodos e estratégias para a obtenção das amidas

As amidas são sintetizadas através de reações de adição nucleofílica no carbono acílico de cloreto de ácidos na presença de nucleófilos de caráter amino. Podendo ser obtidas em uma única etapa ou mais, com a formação de intermediários. As amidas podem ser preparadas a partir de anidridos ácidos, azidas, cetonas, ácidos carboxílicos e derivados acílicos, como ésteres. Os métodos para a obtenção da ligação amídica, segundo (MONTALBETTI e FALQUE, 2005), podem envolver 3 diferentes rotas:

- 1- A formação de um agente acilante intermediário, submetido imediatamente a aminólise;
- 2- A formação de um agente acilante reativo a partir do ácido de origem, seguido do tratamento com amina;

- 3- A geração do agente acilante *in situ* a partir do ácido em presença da amina, por meio da adição de uma agente de acoplamento.

Dentre estes, os haletos de acila, principalmente os constituídos de cloreto, representam o método mais comum e mais reativo para a obtenção de amidas. Este método consiste em duas etapas: i) formação do intermediário haleto de acila proveniente da reação entre o ácido carboxílico desejado com cloretos de ácidos inorgânicos ou orgânicos; ii) a etapa de reação de condensação com a amina. Os agentes acilantes mais utilizados são: os cloretos de ácidos de ácido fosfórico e fosforoso, PCl_5 e PCl_3 , respectivamente (PEARSON & ROUSH, 1999), cloreto de tionila **10** (SOCl_2) (NARASIMHAN *et al.*, 2004) e cloreto de oxalila **11** (COCl_2) (RIBEIRO *et al.*, 2004), figura 8.

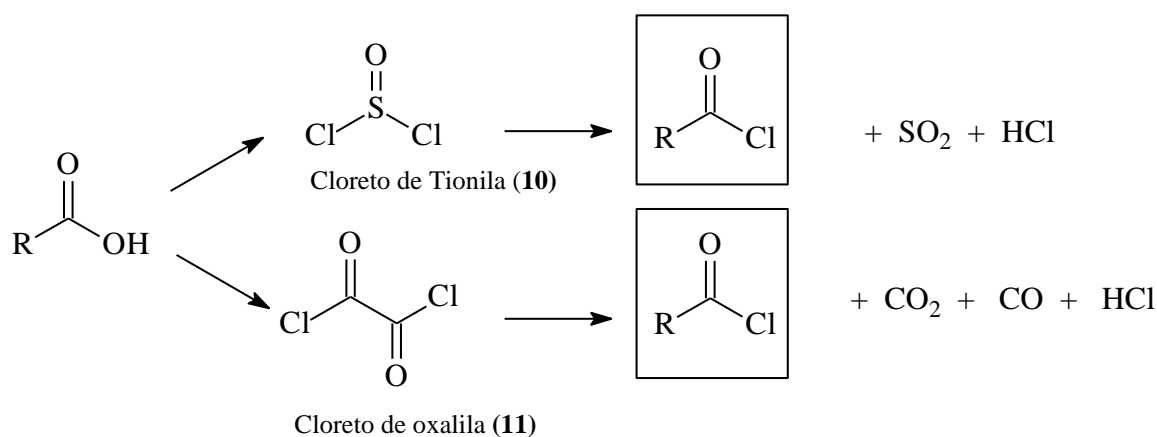


Figura 8: Síntese de cloreto de ácido utilizando SOCl_2 ou $(\text{COCl})_2$.

A formação de cloreto de ácido através da utilização de cloreto de oxalila não requer condições especiais, como mudança de temperatura, tornando-o mais vantajoso que o cloreto de tionila. No entanto, como os demais agentes de cloração, essa reação leva a formação de ácido clorídrico o que pode ser uma desvantagem para substratos sensíveis a baixo pH, bem como aos que possuem outros sítios reacionais que possam sofrer racemização, hidrólise ou clivagem de grupos protetores. Na etapa seguinte, a amidação ocorre mediante a adição da amina e, para *trapear* o HCl formado, utilizou-se uma amina terciárias de baixo caráter nucleofílico (Et_3N). A reação pode ser acelerada na presença de piridina ou dimetilaminopiridina (DMAP) (MONTALBETTI & FALQUE, 2005).

Métodos mais brandos com a formação de uma agente acilante *in situ* têm sido muito empregados na química orgânica para a síntese de peptídeos, amidas, ésteres e compostos heterocíclicos. O acoplamento da amina com o ácido carboxílico acontece via ativação direta

da carboxila gerando um complexo acila na presença de diciclo-hexilcarbodiimida **18** (SHEEHAN & HESS, 1955), carbonildiimidazol **12** (CDI) (PAUL *et al.*, 1960) ou azido difenilfosfonato **15** (DPPA) (figura 9).

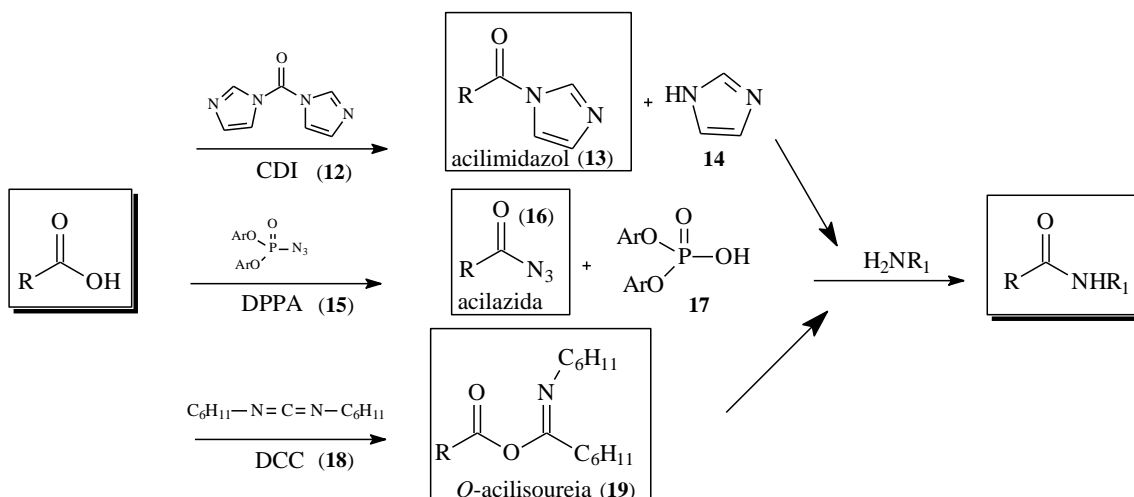


Figura 9: Síntese de amida em etapa única, como formação do intermediário acila.

As carbodiimidas comercialmente utilizadas são a diciclo-hexilcarbodiimida **18** (DCC), a 1,3-diisopropilcarbodiimida **20** (DCI) e a 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida **21** (EDCI), diferenciando-se quanto a polaridade da uréia formado no final da reação, conforme representado na figura 10 (MONTALBETTI & FALQUE, 2005).

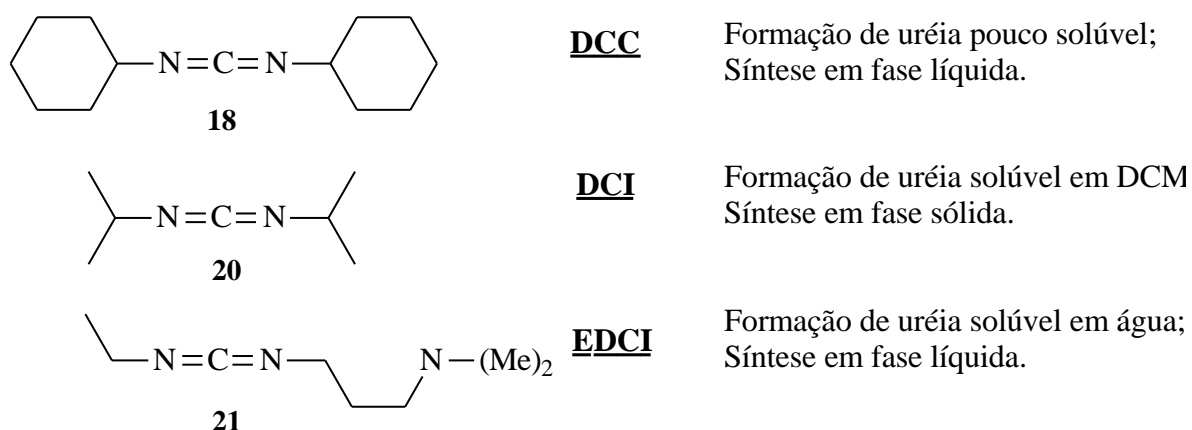


Figura 10: Estrutura dos agentes de acoplamento a base de carbodiimida: DCC, DCI e EDCI.

Outros agentes acilantes têm sido explorados na literatura para formação de amidas, por exemplo, uso de catecolboranos (SHIOIRI *et al.*, 1972) arilborano (ISHIHARA, *et al.* 1996), carbonato de *tert*-butil 3-(3,4-dihidrobenzotriazina-4-on)il (BOC-ODhbt) (BASEL &

HASSNER, 2002). Também tem sido realizada a síntese de amidas a partir de ácidos e aminas primárias em sistemas livres de solventes via radiação de microondas (PERREUX *et al.*, 2002).

Em organismos vivos, as amidas são sintetizadas pela ação de enzimas específicas da classe das amilases e proteases, via reação de aminólise e hidrólise. O emprego destas enzimas como biocatalizadores têm permitido formação de ligação amídica específicas e a biotransformação enantiosseletiva de substratos para obtenção de amidas assimétricas (DALLA-VECCHIA *et al.*, 2004). O uso das lipases na preparação de amidas quirais foi inicialmente demonstrado por Gotor *et al.* (1988) na reação de resolução do cloropropionato de etila racêmico **22** com várias aminas na presença de solvente orgânico, ilustrada na figura 11 (GOTOR *et al.*, 1988).

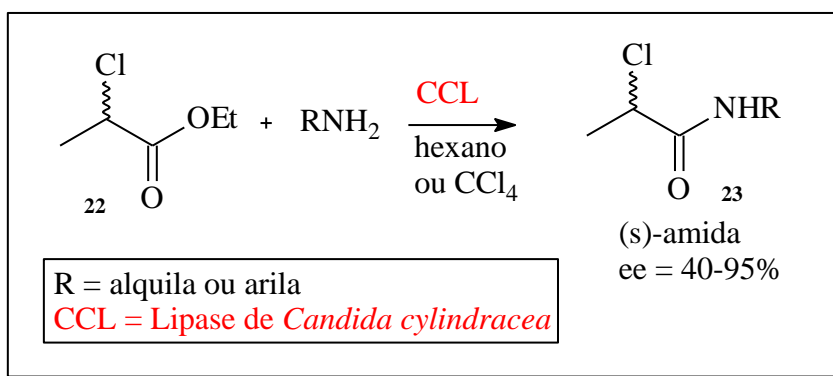


Figura 11: Síntese enzimática de amidas.

1.3.2 Amidas antiparasitárias

A alta toxicidade dos fármacos utilizados atualmente e as formas resistentes de *Leishmania* têm impulsionado as pesquisas para a síntese de novos compostos análogos a produtos naturais, principalmente os fitoterápicos tradicionalmente usados para o tratamento de parasitoses (TEMPONE *et al.*, 2005).

Diversas classes de metabólitos especiais têm sido reportadas na literatura como eficientes agentes leishmanicidas (CARVALHO & FERREIRA, 2001). Exemplos representativos frente a distintas espécies de *Leishmania* podem ser citados para alcaloides quinolínicos (FOURNET *et al.*, 1993), isoquinolínicos (AKENDENGUE *et al.*, 1999) e indólicos (MUNOZ *et al.*, 1994).

Ribeiro *et al.*, observaram a ação da piperina **24**, uma amida alcaloidal obtida da espécie *Piper nigrum* (Piperaceae) frente ao protozoário *Trypanosoma cruzi* (Figura 12). Os

resultados mostraram-se promissores com valores de IC_{50} 4,91 μ M e 7,36 μ M frente às formas amastigosta e epimastigota, respectivamente, quando comparados ao Benznidazol (RIBEIRO *et al.*, 2004).

O Benznidazol **23** (Figura 12), um dos principais fármacos disponibilizado para tratamento da doença de Chagas (causada pelo *T. cruzi*, protozoário de mesma ordem (kinetoplastida) que as espécies de *Leishmania*), no entanto, não foi eficaz frente as espécies de *Leishmania* (HERWALDT, 1990).

Em outra partida, o alcaloide amídico piperina, apresentou uma ação citotóxica moderada frente a *L. donovani*. Sua ação foi potencializada quando incorporada em sistemas lipossomais (KAPIL, 1993).

Análoga a piperina **24**, a pipartina **25** (Figura 12) recentemente isolada de extratos, em metanol, de *Piper retrofractum* (Piperaceae) também apresentou uma significativa atividade *in vitro* (100 μ M) e *in vivo* (30mg/Kg) em *L. donovani* (BODIWALA, *et al.* 2007).

Outro alcalóide, a nicotinamida **26**, da classe dos nicotínicos tem apresentado ação promissora frente a *L. major* (figura 12). Estudo em amastigotas mostrou uma significativa inibição da carga parasitária em camundongos infectados com leishmaniose visceral a uma concentração de 5 mM (SERENO *et al.*, 2005).

A eficiência de alguns compostos nitrogenados se deve a sua ação inibitória da síntese de tubulinas tripanossomatídicas (BHATTACHARYA, *et al.* 2004). Esse modo de ação tem sido relatado em *T. cruzi* após o tratamento com piperina (FREIRE DE LIMA, 2008), e também, com as sulfonamidas e benzamidas frente as tubulinas de cinetoplastos de *Leishmania* (GEORGE *et al.* 2006).

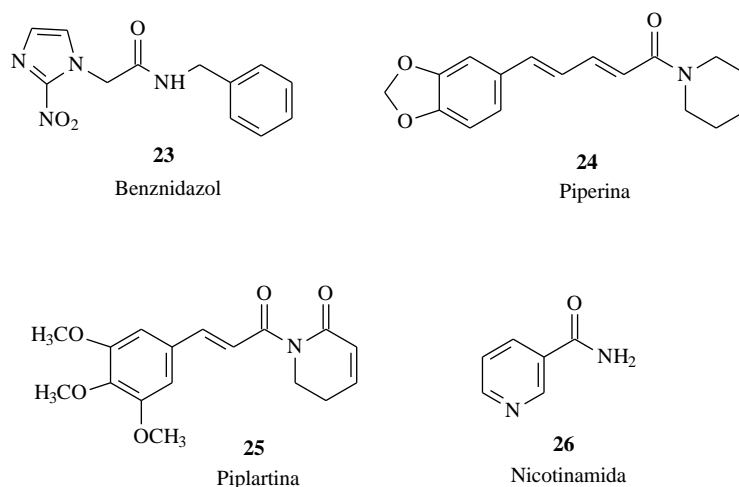


Figura 12: Estrutura do Benznidazol, Piperina, Piplartina e Nicotinamida

1.4 Amidas derivadas de ácidos cinâmicos

Nas plantas, as amidas derivadas de ácidos cinâmicos constituem uma diversificada classe de amidas fenólicas como as feruloiltiramina, *p*-coumaroltiramina, feruloilserotonina *p*-coumaroilserotonina e *p*-coumaroilnoradrenalina e, são biossintetizadas a partir da condensação de cinamatos e aminas, via enzimas acetilcolinesterases e descarboxilases (KANG & BACK, 2006).

Estas amidas *N*-cinamoil-substituídas estão presentes em distintas partes vegetativas dependendo da espécie (figura 13): em *Piper nigrum*, a piperina **24** pode ser obtida das folhas e caules, sendo que sua maior concentração está nos frutos (SEMLER & GROSS, 1988); enquanto que nos frutos de espécie *Xylopia aethiopica* foi isolada a amida cinâmica **27** (LAJIDE *et al.*, 1995); o alcalóide **28** foi extraído das flores de *Capsicum annuum*; e das folhas de *Aptenia cordifolia* e de *Isodon excisus* (Lamiaceae), foram isoladas as amidas **29** e **30**, respectivamente (DELLAGRECA, 2006).

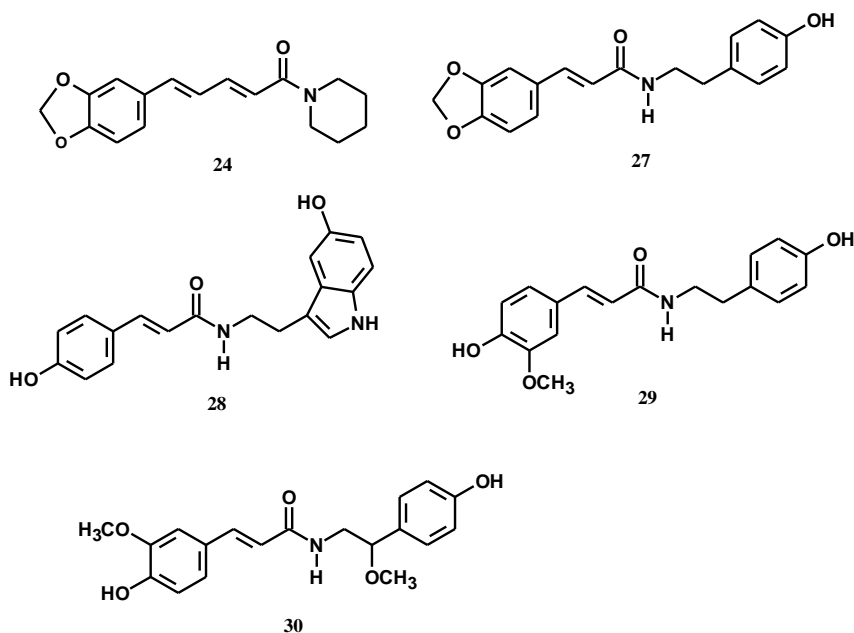


Figura 13: Estruturas das *N*-estiril amidas naturais

A produção dessas amidas nos vegetais lhes confere proteção, contribuindo para a formação da barreira polifenólica, resistente a injúria enzimática causada por patógenos (NEGREL, 1996; citado por KING, 2005).

KING *et al.* (2005) isolaram e identificaram dímeros feruloilamidas **31** e **32** em tubérculos de batatas (*Solanum tuberosum*) infectadas com o fitopatôgeno *Streptomyces*

scabies, segundo os autores, estes dímeros indicam ser intermediários na formação do domínio polifenólico associado ao processo de suberização do vegetal (Figura 14).

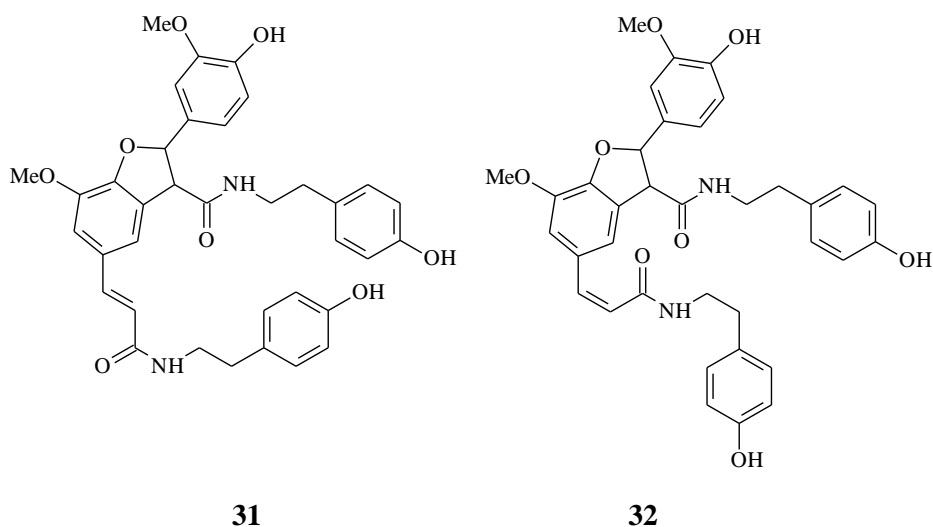


Figura 14: Dímeros de feruloilamidas naturais.

1.4.1 Propriedades biológicas dos derivados de tiramidas

Amidas derivadas de ácidos caféico, ferúlico, coumárico e cinâmico com tiraminas, dopaminas ou serotoninas têm sido isoladas ou sintetizadas para estudos em diferentes áreas terapêuticas como agentes anticâncer ou antioxidantes (OKOMBI *et al.*, 2006).

Algumas amidas naturais derivadas do ácido cinâmico substituído com propriedades biológicas têm sido isoladas em plantas medicinais como da espécie *I. excisus*, amplamente distribuída na Coreia e usada para detoxificação. Das partes aéreas desta planta, foi isolada uma nova amida (Figura 15) com potencial atividade inibidora da apoptose em células U937, induzida com etoposida (LEE *et al.*, 2001).

Em 2003, Nesterenko e col., sintetizaram uma ampla série de amidas, buscando moléculas capazes de induzir seletivamente a apoptose em células do câncer, baseando-se na classe das aminas *N*-acil aromáticas relatadas na literatura por suas atividades pro e anti-apoptóticas, como por exemplo os produtos naturais isolados de *I. excisus* e a *N*-fenetil-2-fenilacetamida (NPPA), figura 15 (NESTERENKO *et al.*, 2003).

Outra amida natural da classe das *N*-coumaroil-tiraminas, assim como a piperina, é produzida e acumulada na planta em resposta a ataque de patógeno. No entanto, esta amida é pouco abundante nos vegetais. Park e Schoene, em 2002, descreveram a síntese deste produto a partir da tiramina e do ácido coumárico, tendo como intermediário o anidrido coumárico, porém obtiveram um rendimento moderado. Na avaliação biológica, foi constatado que a *N*-coumaroil-tiramina possui um efeito antiploriferativo nas células tumorais humanas U937 e

Jurkat na fase S do ciclo celular, via inibição de enzima tirosinase (PARK & SCHOENE, 2002).

Na sequência, Park & Schoene (2003) sintetizaram e avaliaram os análogos *N*-estiril **33**, *N*-cafeoil **34**, *N*-feruloil **35** e *N*-sinapoiltiramina **36** (Figura 15) frente às linhagens de células HL 60, U937 e Jurkat. Dentre os análogos estudados, o composto *N*-cafeoiltiramina apresentou maior atividade biológica, elevando a ação da caspase-3 e inibindo o crescimento celular. A ação biológica, cujo mecanismo de ação via redução na atividade da tirosinase, é acentuada com a presença das hidroxilas no anel fenilpropenila (PARK & SCHOENE, 2003).

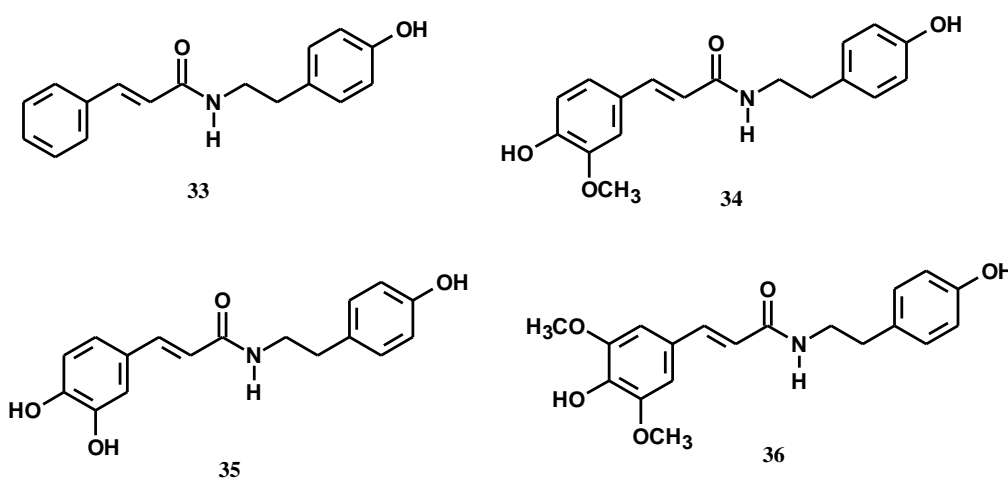


Figura 15: Amidas sintéticas da classe das tiraminas.

Outros análogos da *N*-hidroxicinamoilfenilquilamida têm sido estudados frente à enzima tirosinase, responsável pela síntese da melanina por catalisar a transformação da tirosina em L-dopaquinona. A atividade biológica destas amidas tem sido relatada promissora frente aos melanócitos humanos (OKOMBI *et al.*, 2006). A porção 4-resorcinol ou catecol tem sido sugerida como de inibidor específico ao sítio ativo binuclear da enzima (SHIMIZU *et al.*, 2000).

Estudos com os ácidos cinâmicos mono, di ou tri substituídos e seus derivados ésteres ou amidas também tem apresentado propriedade bactericida, fungicida e antioxidante (NARASIMHAN *et al.*, 2004; KANG & BACK, 2006).

1.5 Veículos de fármacos: Biodisponibilização

A dispersão de biomoléculas insolúveis ou pouco solúveis em água pode ser melhorada quando associadas a formulações como co-solvente, partículas coloidais, micelas e lipossomos. Essas formulações, ao associarem-se com o composto ativo, formam complexos mais solúveis e, conseqüentemente, sua distribuição ao sítio de ação é melhorada. Outra vantagem, que tem atraído grande interesse, é a versatilidade quanto a sua natureza química e tamanho, permitindo um amplo espectro de aplicação (GARETH, 2003; DATE *et al.*, 2007).

A liberação controlada do composto ativo pelo veículo, geralmente ocorre de forma gradual e específica, sendo suficientes pequenas concentrações (DATE *et al.*, 2007). Este princípio tem atraído o interesse no emprego de veículos nas formulações de quimioterápicos antileishmaniais.

A redução da toxicidade dos antimoniais tem sido averiguada quando associados em sistemas de encapsulamento lipossomal (FRÉZARD *et al.*, 2005; SCHETTINI *et al.*, 2006).

Para resolver o efeito de resistência aos antimoniais apresentado pelo protozoário, e a alta toxicidade dos fármacos de segunda escolha, a Anfotericina B lipossomal representa uma das formulações de sucesso. Na Índia, seu emprego tem sido a proposta mais eficaz, com baixa toxicidade, para o tratamento de pacientes com leishmania visceral (DATE *et al.*, 2007).

Polivinilpirrolidona (PVP)

Dentre as diversas formulações utilizadas para biodisponibilização de fármacos, materiais poliméricos biodegradáveis constituídos de poliamidas também têm sido amplamente empregados para aumentar a solubilidade de compostos hidrofóbicos (EI-ARINI & LEUENBERGER, 1995). A polivinilpirrolidona (Figura 16) tem sido utilizada ao longo da história em aplicações farmacêuticas e com alto grau de biocompatibilidade, aumentando a solubilidade e a taxa de dissolução de compostos orgânicos (ZHANG *et al.*, 2005).

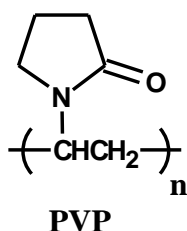


Figura 16: Estrutura da polivinilpirrolidona (PVP).

Fármacos antiparasitários de baixa solubilidade em água têm apresentado uma melhor atividade quando associados com a PVP. O praziquantel, um fármaco utilizado para o tratamento da esquistossomose, quando misturados com o polímero forma um co-precipitados com elevada facilidade de dissolução (EI-ARINI & LEUENBERGER, 1998).

Os mecanismos de formação destes co-precipitados não estão completamente esclarecidos, sabendo-se que podem ser afetados pelo tipo de estrutura dos compostos, pela relação entre as massas de ambos, pelo tipo de co-solvente utilizado e tamanho do PVP. Simonelli e col. (1969), ao observar a formação de co-precipitados de sulfatiazol-PVP, sugeriram que o aumento da taxa de dissolução está relacionado com a ausência da forma cristalina, resultando numa dispersão extremamente fina da substância com o co-precipitado (SIMONELLI *et al.*, 1969 em: EI-ARINI & LEUENBERGER, 1998).

Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CD) são oligossacarídeos cíclicos compostos por unidades de glicose conectadas em ligação tipo α 1,4-glicosídica, formando uma cavidade interna apolar e uma porção externa polar, figura 17 (DEL VALE, 2006). São conhecidas como complexos de inclusão de fármacos, devido à capacidade de incluir em seu interior moléculas hidrofóbicas por interações não-covalentes, aumentando sua solubilidade (SZEJTLI, 1998; CHEN *et al.*, 1996; ROY & GUILLORY, 1996).

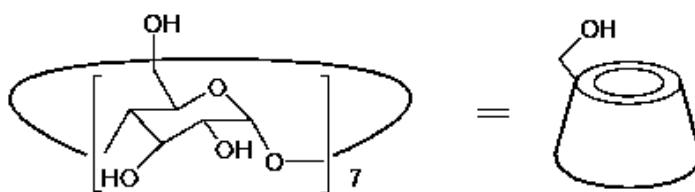


Figura 17: Estrutura molecular da β -ciclodextrina (β -CD).

Estudos com antimônio de meglutina (AM) associado com β -ciclodextrina têm aumentado a absorção oral do Sb em ratos com leishmaniose cutânea (DEMICHELI *et al.*, 2004). A composição AM- β -CD tem sido investigada para o desenvolvimento de formulações tópicas para o tratamento da doença (MARTINS *et al.*, 2006).

2 Justificativa, objetivos e estratégia de síntese

2.1 Justificativa, objetivo geral e específicos

A leishmaniose ainda é um problema de saúde pública em muitos países e tem aumentado anualmente o número de casos no mundo, devido tanto a sua complexidade quanto a negligência dos setores políticos e econômicos. As únicas opções de tratamento têm sido o emprego de quimioterápicos com alta toxidez, baixa eficiência e de custo elevado. Neste contexto, torna-se necessário a busca por novos fármacos mais efetivos que os utilizados na terapia atual.

Os estudos desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa com ênfase em síntese, modificação estrutural de produtos naturais e avaliação citotóxica têm preparado diversos compostos nitrogenados como potenciais protótipos antiprotozoários.

Neste trabalho visamos a síntese de estiril-amidas derivadas do produto natural piperina e da classe das tiraminas, tendo por objetivo a simplificação estrutural de novas séries de moléculas híbridas potencialmente ativas frente à *Leishmania amazonensis*.

Além disso, o desenvolvimento do estudo de SAR contemplou os seguintes objetivos específicos:

- ∴ Sintetizar, purificar e caracterizar as novas séries das estiril-amidas;
- ∴ Avaliar a atividade leishmanicida das séries de amidas obtidas;
- ∴ Analisar a biodisponibilização das amidas frente à *Leishmania amazonensis* em ensaios *in vitro*;
- ∴ Avaliar a citotoxicidade frente às células de macrófagos;
- ∴ Correlacionar a hidrofobicidade com a atividade citotóxica das séries de amidas avaliadas.

2.2 Estratégias de síntese das séries de amidas

2.2.1 Obtenção de amidas tetraidropiperina substituídas

As amidas tetraidropiperina *orto*-substituídas foram planejadas estruturalmente a partir da molécula da piperina com a cadeia alquila saturada, a tetraidropiperina **37**. Esta amida (**37**) frente ao carcinoma de Ehrlich apresentou uma ação inibitória mais acentuada que a piperina, ao contrário da ação citotóxica relatada frente às formas forma metacíclicas do *Tripanosoma cruzi* (PISSINATE, 2006; RIBEIRO *et al.*, 2004). Em vista destes resultados, objetivamos sintetizar novos derivados substituídos na posição *orto* ao radical alquil-amida da piperina hidrogenada **37** para investigar a influencia do efeito eletrônico na atividade leishmanicida. Os ensaios biológicos foram realizados em colaboração com o grupo de pesquisa da Profa. Dra. Lúcia Helena Pinto do Laboratório de Microbiologia e Imunologia Veterinária do Departamento de Microbiologia do Instituto de Veterinária da UFRRJ.

As estruturas estão representadas na figura 18.

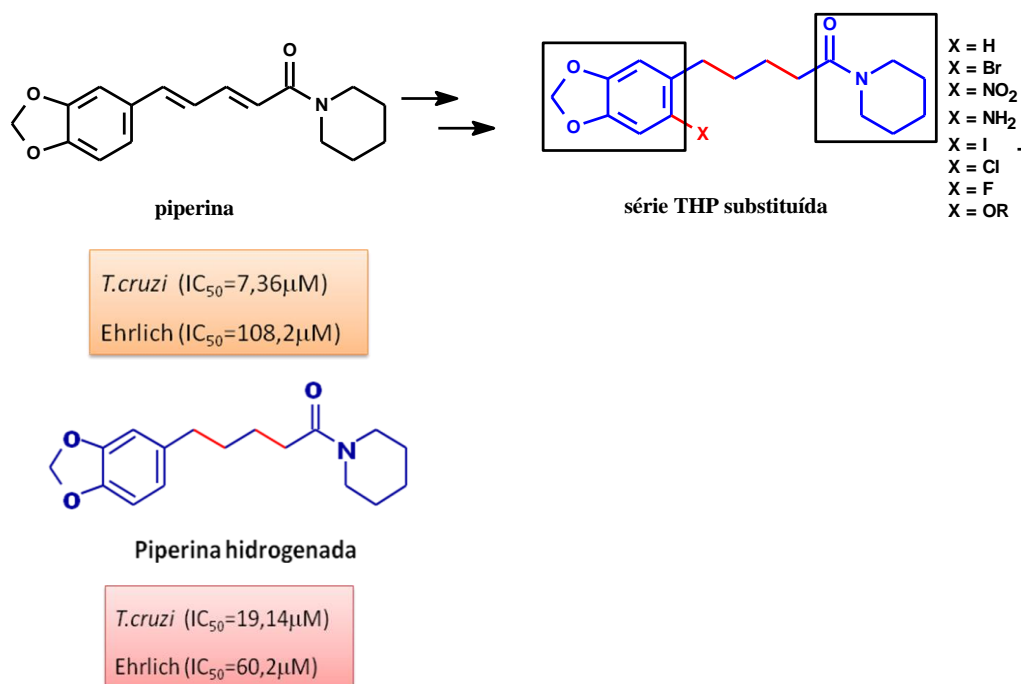


Figura 18: Planejamento estrutural das tetraidropiperinas substituídas.

2.2.2 Obtenção de produtos provenientes da hibridação da piperina e do benznidazol

O planejamento das séries das estiril-amidas substituídas se baseia no acoplamento da estrutura da piperina com o benznidazol, ambos potencialmente testados como tripanocidas, visando a simplificação estrutural de amidas protótipo com esse perfil de atividade. Embora sejam de espécies diferentes, os protozoários *Leishmania* e *Trypanosoma* pertencem à mesma ordem Kinetoplastida da família Tripanosomatidae (DE SOUZA, 2002). Assim, as amidas *N*-estiril substituídas foram desenhadas envolvendo o núcleo 1,3-benzodioxol do alcalóide natural e a carbonila conjugada, com cadeia alquílica reduzida a uma insaturação. Já a subunidade amídica é proveniente da benzilamina e do benznidazol. Diferentes grupos funcionais foram introduzidos no anel, objetivando avaliar o efeito eletrônico.

A substituição da benzilamina por fenetilaminas modificadas na posição *meta* e *para*, levou a obtenção de novas séries análogas as tiraminas (Figura19).

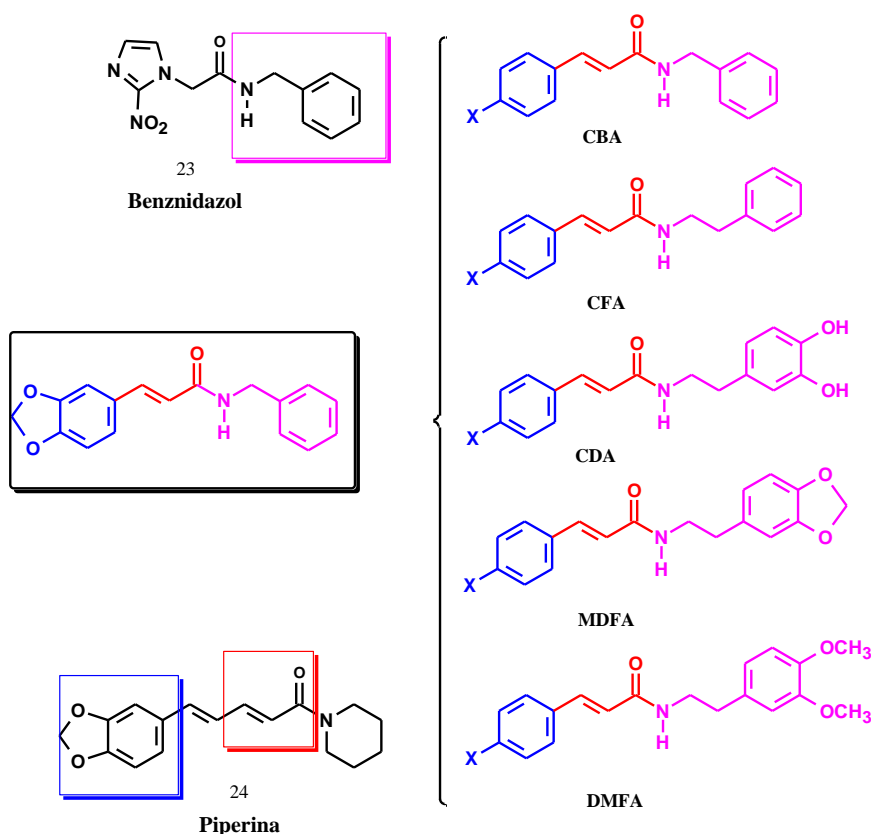


Figura 19: Planejamento estrutural das séries das amidas *N*-estiril substituídas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foram sintetizadas trinta e duas amidas, sendo cinco 5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidinopentanonas (**37-47**) derivadas do produto natural piperina, dos quais 4 dos compostos são inéditos na literatura, **38-41**. Além destas amidas, também foram obtidas 5 séries estiril-substituídas: **46a-l**, **47a-h**, **48 a-e**, **49a e 49e** e as uréias **50a e 50f**, das quais 7 amidas são inéditas (**47c,d,g,i,m**; **48d**; **50c**). A seguir, estes compostos serão apresentados dentro de suas respectivas séries, enfatizando a metodologia de síntese empregada e sua caracterização espectrométrica.

3.1 Síntese e caracterização dos análogos da Piperina (**24**)

A piperina **24** e os derivados análogos **37** e **38** foram obtidos, conforme metodologia já utilizada em outros trabalhos por nosso grupo de pesquisa. A caracterização dos derivados análogos da piperina foi feita através de técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas acoplada a cromatografia gasosa e, por comparação com dados de literatura (BARRETO-JUNIOR, 2005).

3.1.1 Obtenção e caracterização da 5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidinopentanona (**37**)

A amida saturada, tetraidropiperina **37**, obtida a partir da reação de hidrogenação das duplas ligações da piperina **24** (Figura 20), cuja metodologia empregada consistiu no uso do Pd/C como catalisador, em presença de acetato de etila sob atmosfera de hidrogênio, foi confirmada após as atribuições nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , em CDCl_3 (Espectros 2 e 3).

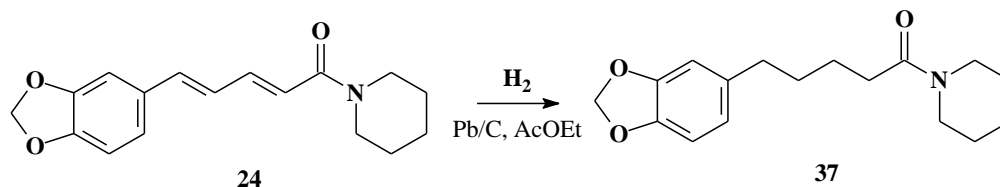


Figura 20: Reação de hidrogenação da piperina **24**.

Através da análise do espectro de RMN de ^{13}C , pôde-se constatar a saturação da cadeia alquílica pelo desaparecimento dos sinais referentes aos carbonos olefínicos na região entre 120 a 142 ppm, atribuídos anteriormente aos carbonos olefínicos da piperina **24**

(BARRETO-BONFIM, 2006). No espectro 3, além da atribuição dos carbonos α , β , γ , e δ na região entre 35 a 29 ppm, também pôde-se analisar a ausência do efeito da conjugação sobre a carbonila amídica, observando-se sua absorção em campo mais baixo (171,04 ppm) quando comparado à piperina (165,3 ppm).

3.1.2 Obtenção e caracterização da 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidinopentanona (38)

A nitropiperina hydrogenada **38** foi obtida após uma reação clássica de nitração aromática, com a qual pôde-se inserir o grupamento nitro na posição 6 do anel aromático (Figura 21). A obtenção do derivado semi-sintético **38** foi realizada com a utilização de ácido nítrico fumegante à baixa temperatura, e sua estrutura pode ser confirmada segundo as atribuições nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (espectros 5 e 6).

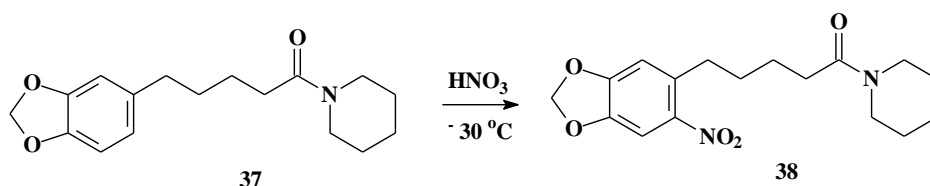


Figura 21: Reação de nitração: obtenção da 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanona **38**.

A análise do espectro de RMN de ^1H da 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanona indicou a incorporação do grupo nitro na posição 6 do anel aromático através da aparição de dois simpletos em 6,73 e 7,45 ppm correspondentes aos deslocamentos químicos dos hidrogênios em H2 e H5, respectivamente. Essa reação foi favorecida devido a contribuição do efeito doador de elétrons dos oxigênios do grupo metilenodioxo.

3.1.3 Obtenção e caracterização da 5-(6-amino-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidinopentanona (39)

A síntese da aminopiperina hydrogenada (**39**) foi realizada através da reação de redução do grupo nitro da substância **38**, por duas diferentes metodologias (Figura 22).

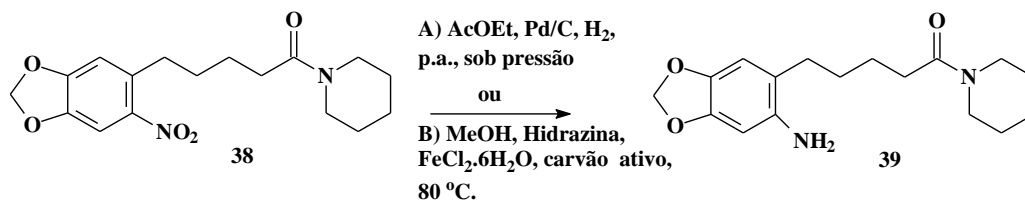


Figura 22: Reação de redução: obtenção da 5-(6-amino-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidinopentanona **39**.

Utilizando a metodologia A, a redução do grupamento nitro em **38**, realizada no hidrogenador, sob atmosfera de hidrogênio em pressão reduzida, em acetato de etila na presença de Pd/C como catalisador, levou a formação do produto **39**. O baixo rendimento do produto obtido (20%), o longo tempo reacional e a necessidade de purificação por cromatografia em coluna utilizando florissil como fase estacionária, conduziu a buscar uma segunda metodologia.

Tuccinardi e colaboradores (2006) descreveram a síntese do 2-bromo-3-cloronitrobenzeno através da reação da redução do grupo nitro utilizando a hidrazina monohidratada em presença de FeCl₂.6H₂O e carvão ativado. Com o emprego desta metodologia, a redução do grupo nitro de **38** forneceu a aminopiperina saturada **39** com bom rendimento (70%) sem necessitar da purificação em coluna de florissil. Outra vantagem desta metodologia foi a diminuição do tempo de reação de 8 horas para 3 horas.

A caracterização de **39** foi feita, segundo métodos convencionais de espectrometria de massas acoplada a cromatografia gasosa e espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C (espectros 8 e 9).

No espectro de RMN de ¹H os sinais em 6,55 e 6,35 ppm, na forma de simpletos, correspondendo aos hidrogênios 2 e 5 do anel aromático, confirmaram a presença do grupo amino na posição 6 do anel. No espectro de RMN de ¹³C, observou-se um sinal em 171,31 ppm da carbonila amídica. Através da análise do espectro de massas pode-se detectar o íon molecular m/z = 304 e outros fragmentos característicos, como a piperidina com m/z = 84.

3.1.4 Obtenção e caracterização da 5-(6-iodo-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidinopentanona (**40**)

A conversão de amina aromática em haleto de arila pode ser obtida via reação de Sandmeyer, na qual um grupo amino aromático ao ser tratado com nitrito de sódio em condições ácidas, transforma-se em um sal diazônio que, posteriormente, é deslocado por um nucleófilo (Cl⁻, Br⁻, CN⁻ ou OH⁻), figura 23. A literatura recente destaca que a reação ocorre

por mecanismo complexo envolvendo 3 etapas, passando pela formação de radicais livres e, consequentemente, leva a formação de subprodutos. (HANSON *et al.*, 2002; HANSON *et al.*, 2004).

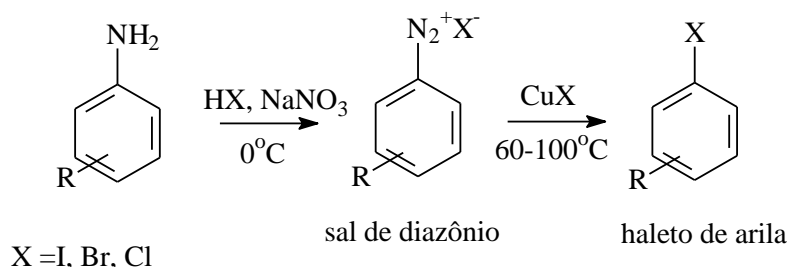


Figura 23: Síntese de haleto de arila via reação de Sandmeyer.

O derivado inédito iodado da piperina (**40**) foi sintetizado através da reação de Sandmeyer a partir da correspondente amina aromática **39** (Figura 24), utilizando tanto a metodologia clássica como a empregada por He *et al.*, (2006). Para tanto, vide material e métodos. He *et al.*, (2006) descreveu a síntese do 5-iodo-1,3-benzodioxol via reação de Sandmeyer com adição de uréia após a etapa de formação do sal de diazônio.

A obtenção do composto **40** em ambas metodologias empregadas foi em baixo rendimento, embora a segunda tenha apresentado rendimento superior (40%), em relação a primeira (15%).

Os métodos espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C (espectros 11 e 12), permitiram atribuir os simpletos aos hidrogênios 2 e 5 do anel aromático (6,73 ppm e 7,21 ppm), confirmando a substituição na posição 6 do anel. A presença do halogênio pôde ser confirmada no espectro de RMN de ^{13}C , observando-se o sinal em 87,57 ppm do carbono ligado ao átomo de iodo. Através da análise do espectro de massas pôde-se detectar o íon molecular $m/z = 416$ e outros fragmentos característicos, como a perda do átomo de iodo, $m/z = 289$, e a piperidina $m/z = 84$ (espectro 10).

Em função dos resultados dos rendimentos obtidos para o derivado **40**, utilizou-se apenas a segunda metodologia de reação de Sandmeyer para sintetizar o composto clorado **41**.

3.1.5 Obtenção e caracterização da 5-(6-cloro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidinopentanona (**41**)

A síntese do composto clorado **41** (Figura 24), assim como do derivado **40**, levou a formação de subprodutos necessitando o uso de técnicas de cromatografia em coluna de gel de sílica, como fase estacionária, para seus isolamentos e purificações, utilizando Hexano/AcOEt (7:3) como eluente. O rendimento obtido foi 15% para o derivado **41** puro.

No espectro de RMN de ^1H os sinais em 6,68 e 6,80 ppm, na forma de simpletos, correspondendo aos hidrogênios 2 e 5 do anel aromático, confirmaram a presença do cloro na posição 6 do anel. No espectro de RMN ^{13}C , observou-se o sinal em 125,23 ppm referente ao carbono ligado ao átomo de cloro. O íon molecular com $m/z = 324$ e outros fragmentos característicos foram detectados, através da análise do espectro de massas (Espectros 13, 14 e 15).

O baixo rendimento na obtenção dos compostos halogenados pode ser justificado pela perda do íon diazônio durante as metodologias empregadas, uma vez que detectou-se a presença do precursor da série, a tetraidropiperina **37**, no final da reação de Sandmeyer, como também, a purificação por coluna cromatográfica em gel de sílica.

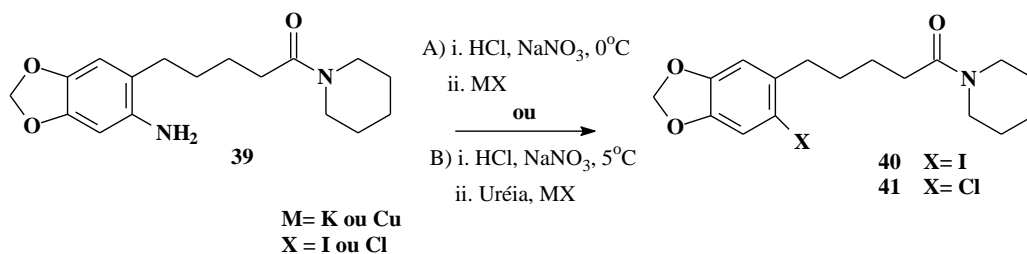


Figura 24: Reação de Sandmeyer: obtenção dos derivados halogenados **40** e **41**.

3.2 Síntese dos ácidos cinâmicos

A síntese dos ácidos cinâmicos substituídos constituiu na primeira etapa para obtenção das séries das amidas estiril-susbtuídas. A rota sintética baseou-se na metodologia descrita por Santos e col. (2002), na qual o aldeído de escolha **42a-l** reagiu com o ácido malônico **43** em presença de piperidina e piridina (Figura 25). Os rendimentos obtidos foram satisfatórios, variando de 50 a 95%, exceto o ácido *p*-dimetilaminocinâmico que foi obtido em baixo rendimento (38%). A confirmação dos produtos foi feita por comparação dos pontos de fusão com os reportados na literatura (vide Material e Métodos, pag. 78).

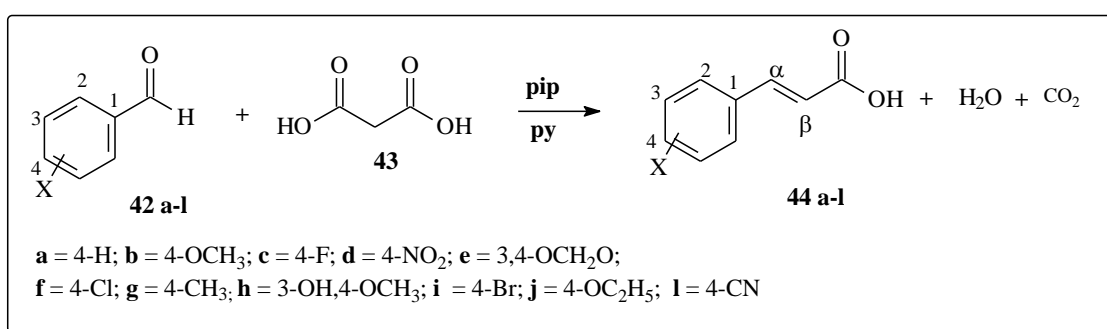


Figura 25: Síntese dos ácidos *trans*X-cinâmicos.

3.3 Obtenção e caracterização geral das séries das amidas estiril substituídas

A partir dos ácidos cinâmicos adequadamente substituídos (**44a-l**) direcionou-se a síntese das séries das amidas estiril-substituídas conforme a retróssíntese apresentada na figura 26, sendo que foram obtidas 4 séries: a série das benzil amidas (**46a-l**), das fenetil amidas (**47a-l**), das metilenodioxi amidas (**48a-e**) e das 3,4-dimetoxi amidas (**49a** e **49e**).

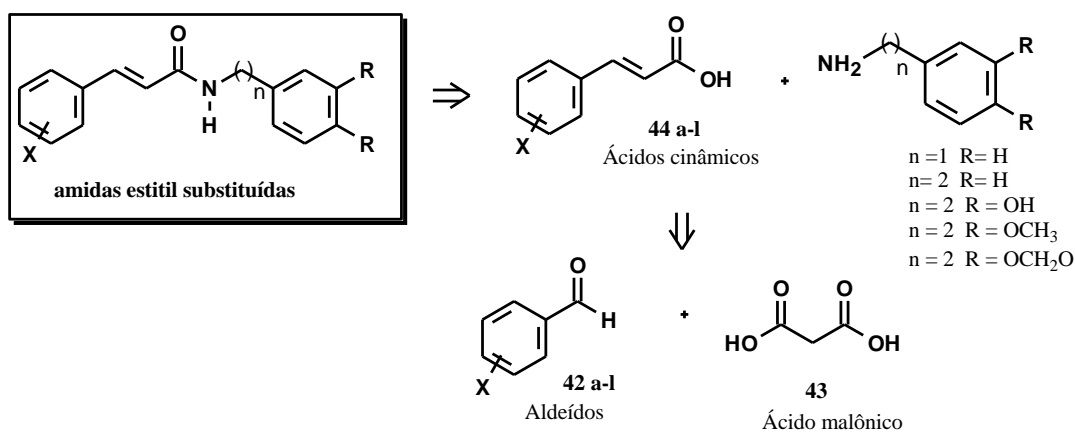


Figura 26: Retrossíntese para obtenção das séries das amidas estiril-substituídas.

Dentre as metodologias frequentemente empregadas na preparação de amidas a partir dos ácidos correspondentes, escolhemos o método que envolve a passagem pelo cloreto de ácido utilizando cloreto de oxalila, por ser um reagente mais disponível no laboratório e por apresentar rendimentos melhores (BARRETO-JUNIOR, 2005). Em relação a possibilidade do uso de cloreto de tionila, a vantagem do emprego do cloreto de oxalila é a redução do tempo reacional e a realização das reações a temperatura ambiente.

Assim, as amidas foram sintetizadas em duas etapas, segundo a metodologia descrita por Shimada *et al* (2006), na qual utilizou cloreto de oxalila e DMF, em concentração catalítica, na etapa de formação do cloreto de ácido **45a-1**.

A partir desta metodologia, optou-se em variar o sistema de solvente da reação (SANTOS *et al.*, 2002), utilizando diclorometano na etapa de formação do intermediário, cloreto de acila, devido ao fato de ser mais volátil e carreador do cloreto de oxalila excedente. Na etapa seguinte, que envolve a condensação dos ácidos cinâmicos com a amina escolhida, utilizou-se tolueno. A adição nucleofílica da amina desejada ao cloreto de ácido levou a formação das amidas pouco solúveis, conseqüentemente, de fácil isolamento por filtração (Figura 27).

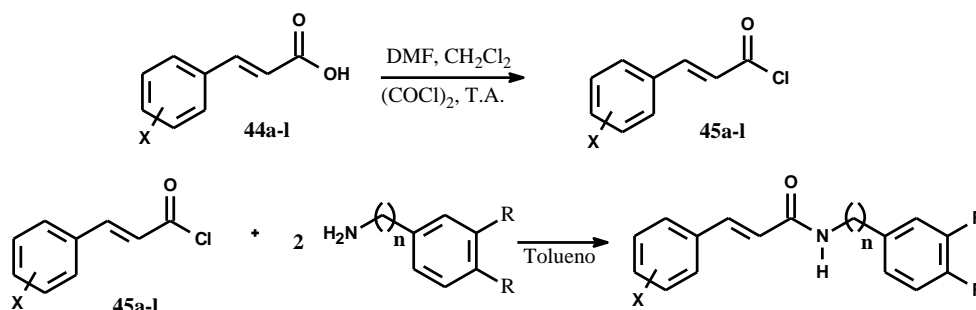
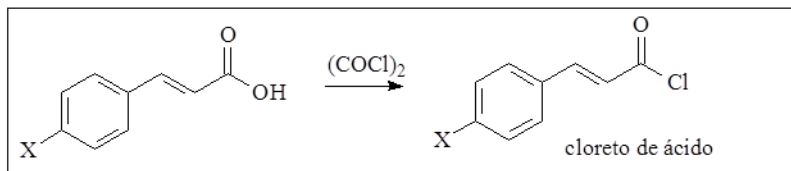


Figura 27: Obtenção dos cloretos de acila e das amidas correspondentes.

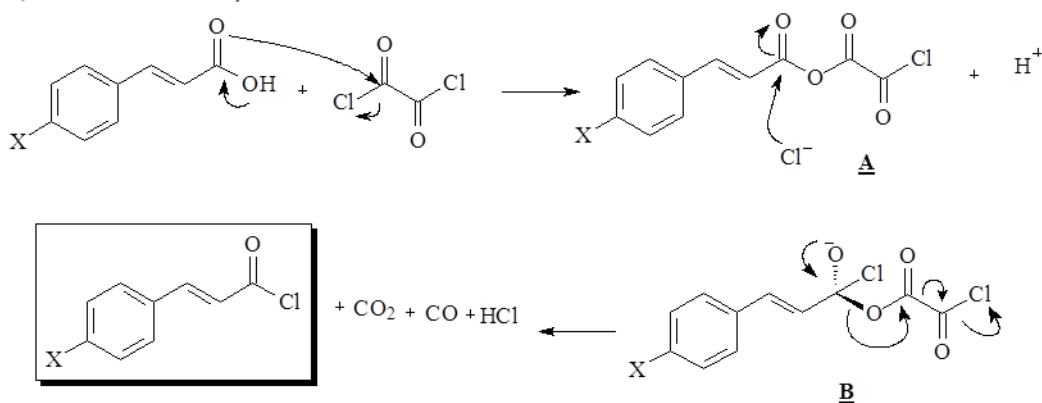
Na conversão clássica de ácido carboxílico em agentes acilantes, como o cloreto de ácido, o mecanismo envolve o ataque nucleofílico do ácido carboxílico no carbono carbonílico do cloreto de oxalila, formando o anidrido **A** e um equivalente de HCl é liberado. Posteriormente, forma-se o cloreto de ácido carboxílico via um intermediário tetraédrico **B**, seguido da liberação de gases CO₂ e CO (Figura 28a) (BRUCKNER, 2002).

O emprego frequente da DMF nesse tipo de conversão contribui para a ativação da carbonila, via formação do intermediário reativo cloro-enamina **C**, reagente de Vilsmeier-Haack (Figura 28b). O mecanismo desta reação sucede através da reação de substituição

nucleofílica, em que o carbono imínico **C** é atacado pelo ácido carboxílico liberando o íon cloreto, levando a formação do anidrido *N*-metilado **D**. Este, na etapa seguinte, ao ser acilado regenera o catalizador DMF, levando a obtenção do cloreto de ácido (BRUCKNER, 2002; SHIMADA *et al.*, 2006; MONTALBETTI & FALQUE, 2005).



A) Mecanismo de formação de cloreto de ácido via cloreto de oxalila



B) Mecanismo de formação de cloreto de ácido via cloreto de oxalila catalizada com DMF

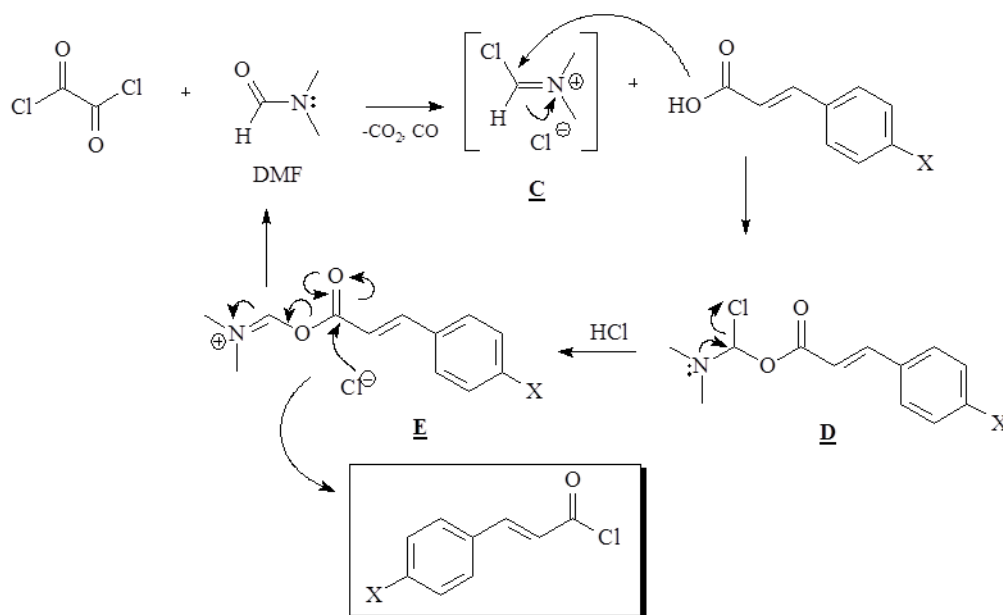


Figura 28: Esquema mecanístico sugerido para a formação do cloreto de ácido estiril-substituído.

Todas as séries das amidas apresentaram em comum, devido à sua estrutura, absorções na região do infravermelho para as deformações axiais da carbonila amídica (C=O) em torno de 1645 cm^{-1} e de amida secundária (N-H) entre 3320 a 3270 cm^{-1} . Outra característica observada foi a deformação angular de dupla ligação conjugada a carbonila (C=C) entre 1620 - 1590 cm^{-1} , de acordo com a natureza do substituinte.

Nos espectros de RMN de ^1H , foram observados dois dupletos referentes aos hidrogênios da ligação dupla *trans* (H α e H β), com uma constante de acoplamento entre si de 15 Hz na região de $6,25\text{ ppm}$ e $7,57\text{ ppm}$. A Figura 29 mostra a estrutura geral das amidas com a respectiva numeração dos átomos de carbono.

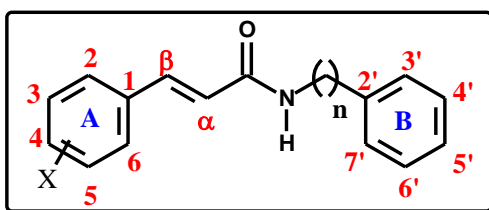


Figura 29: Numeração da estrutura geral das amidas (**46-49**).

Nos espectros de RMN de ^1H dos compostos *p*-substituídos os hidrogênios H3-5, H2-6 foram atribuídos aos dupletos em $7,25$ e $7,31\text{ ppm}$, respectivamente, com constante de acoplamento de $8,0\text{ Hz}$.

Os sinais dos simpletos em $3,75$ e $3,8\text{ ppm}$ nos espectros de RMN de hidrogênio caracterizaram a presença da metoxila (OCH_3) nos compostos **46b**, **47b** e **48b**. A metila (CH_3) nos compostos **46g** e **47g** foi confirmada no simpleto em $1,67\text{ ppm}$. O grupo etoxila do derivado **46j** apresentou no espectro os sinais em $3,97\text{ ppm}$ (q, 2H) e $1,36\text{ ppm}$ (t, 3H) referentes ao metileno (H1') e a metila (H2'), respectivamente. O sinal em $5,91\text{ ppm}$ (s, 1H) indicou a presença da grupo metileno dióxido nos derivados **46e**, **47e** e **48e**.

Os espectros de RMN de ^{13}C revelaram a existência da carbonila amídica em 165 ppm e dos C α e C β em 120 e 141 ppm , respectivamente. O menor deslocamento químico observado para o C α se deveu ao efeito de proteção da carbonila adjacente.

Os deslocamentos químicos do carbono quaternário C4 nos derivados *para*-substituídos (anel A) das séries amídicas foram assinalados nos espectros conforme a influencia dos grupos substituintes na posição ipso (Tabela 2). A presença da metoxila nos derivados **b** das séries benzil e fenetil amidas foi confirmada nos espectros de RMN de ^{13}C

através dos sinais em 55ppm, e a etoxila no derivado **j** foi observada nos sinais em 63 e 14 ppm, referentes aos carbonos metilênico e metílico, respectivamente.

Tabela 2: Deslocamento químico do C4 (anel A) nos espectros de RMN de ^{13}C para as amidas substituídas.

	<i>X</i>	$\delta C4$ (ppm)
a	4-H	129
b	4-OCH ₃	160
c	4-F	166
d	4-NO ₂	154
e	3,4-OCH ₂ O	148
f	4-Cl	135
g	4-CH ₃	140
h	3-OH, 4-OCH ₃	148
i	4-Br	123
j	4-OCH ₂ CH ₃	160
l	4-C≡N	112

De maneira geral, os grupos substituintes inseridos no anel **A** nas séries das estiril amidas foram caracterizados nos espectros de infravermelho. Os compostos *p*-substituídos apresentaram uma absorção na região de infravermelho em 830 cm^{-1} referente ao anel aromático (A) 1,4-dissubstituído. Enquanto que para os derivados 1,2,4 trissubstituídos no anel aromático (A) puderam ser observadas duas bandas de absorção em 809 e 846 cm^{-1} (Figura 29).

A presença da metoxila e da etoxila pôde ser observada através das deformações angulares, simétrica e assimétrica, do éter em 1226 e 1043 cm^{-1} , respectivamente. A deformação axial do grupo éter foi observada em 1249 e 1037 cm^{-1} .

Nos espectros de IV os derivados substituídos pelos grupos *p*-ciano e *p*-nitro apresentaram sinais referentes a deformação axial em 2223 cm^{-1} relativa a nitrila (C≡N) e em 1519 e 1340 cm^{-1} (C-NO₂) ao grupo nitro. Para os derivados halogenados, foi observada na região de infravermelho a deformação axial em 1222 cm^{-1} da ligação C-Br, 1095 e 1079 cm^{-1} da ligação C-Cl e, 1226 cm^{-1} para a ligação C-F.

3.3. Síntese e caracterização das amidas estiril-*N*-benzil substituídas (46a-l)

Os derivados *N*-benzil-substituídos foram sintetizados utilizando-se os correspondentes cloretos de ácido e a benzilamina usando-se o dobro da concentração da amina para a captura do HCl formado. As amidas foram obtidas com 30-60% de rendimento, dependendo da natureza do substituinte (Tabela 17, página 79).

Como o esperado, os espectros de infravermelho apresentaram bandas características das deformações axiais referentes à carbonila conjugada (C=O) na faixa de 1650 cm⁻¹ e à amida secundária (N-H) em 3300 cm⁻¹. Também foi detectado sinal intenso referente às deformações axiais em 1029 e 1264 cm⁻¹ para o grupo metoxila, quando presente.

Nos espectros de RMN ¹H para as estruturas da série *N*-benzil-substituídas, dois dupletos referentes aos hidrogênios do alceno *trans* (H α e H β), com uma constante de acoplamento entre si de 15 Hz, foram observados em 6,25 e 7,57 ppm. Os hidrogênios H1' do metileno adjacente ao nitrogênio da amida foram observados em 4,49 ppm em um duplete, com a constante de acoplamento de 5,5 Hz com o H-N da amida secundária.

Através dos espectros de RMN de ¹³C puderam ser confirmados a presença dos substituintes no anel **A**, conforme está ilustrado na tabela 2. A caracterização geral desta série foi realizada através dos sinais de deslocamento químico dos carbonos metilênicos do grupamento benzila, da carbonila amídica conjugada, e dos carbonos α e β do grupamento C=C. A tabela 3 apresenta os valores de deslocamento químico de ¹³C para todos os derivados da série.

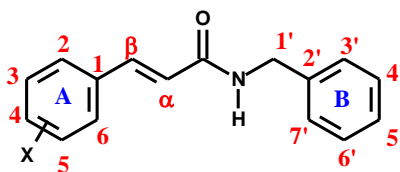


Tabela 3: Valores de deslocamento químico (δ) de RMN de ^{13}C para os derivados da série estiril-benzil amidas **46a-l**.

^{13}C (δ)	46a	46b	46c	46d	46e	46f	46g	46h	46i	46j	46l
X =	4-H	4-OMe	4-F	4-NO ₂	4-OCH ₃ O	4-Cl	4-Me	3-OH;4-Me	4-Br	4-OEt	4-CN
1	134,73	127,90	131,02	148,19	129,13	133,21	131,99	128,72	133,69	129,37	139,06
2	128,77	128,72	129,55	138,85	106,30	129,05	128,30	112,56	129,22	128,71	127,84
3	129,74	114,22	115,98	124,53	149,09	129,05	129,57	145,78	132,07	114,70	132,28
4	129,30	160,89	162,28	154,34	148,19	135,53	140,06	148,11	123,89	160,30	112,55
5	129,74	114,22	115,76	124,13	108,51	129,05	129,57	110,51	132,07	114,70	132,28
6	128,77	128,72	129,55	138,85	123,91	129,05	129,57	121,63	129,22	128,71	127,84
1'	43,88	43,81	43,78	44,06	43,84	43,05	43,88	43,82	43,94	43,79	43,71
2'	138,15	138,20	138,21	137,72	138,21	138,05	138,21	138,22	138,05	138,35	138,80
3'	127,60	127,53	127,78	128,35	127,91	127,89	127,81	127,91	127,95	127,51	127,52
4'	128,77	128,72	128,78	128,84	128,73	128,94	127,81	128,72	128,87	127,89	128,52
5'	128,77	128,72	127,50	127,94	127,56	127,62	129,57	127,53	127,68	127,29	127,46
6'	127,60	127,53	128,78	128,84	128,73	128,94	127,81	128,72	128,87	127,89	128,52
7'	127,60	127,53	127,78	128,35	127,91	127,89	127,81	127,91	127,95	127,51	127,52
C=O	165,7	166,10	166,01	164,58	165,9	165,45	165,96	166,07	165,42	166,20	164,40
α	120,33	117,96	120,41	119,34	119,34	120,91	119,30	118,39	121,03	117,88	118,00
β	141,49	141,04	139,99	135,66	141,18	140,06	141,46	141,21	140,21	141,07	139,06
CH₃		55,32					21,43	55,94		53,54	
CH₂			14,74		101,42					14,74	
CN			-								123,45

Os carbonos α e β mostraram nos valores de deslocamento químico a influencia do efeito eletrônico dos substituintes, ou seja, quando presentes grupos doadores de elétrons o C α apresentou absorção em campo mais alto e na presença de grupos retiradores de elétrons em campo mais baixo. No caso do C β , quando presentes grupos retiradores de elétrons ocorre a competição com o efeito retirador da carbonila, causando uma certa blindagem, levando portanto a valores menores quando frente a doadores de elétrons.

Os deslocamentos químicos dos carbonos do anel A representaram os efeitos esperados de acordo com os substituintes. No caso do derivado fluor-substituído **46c**, pôde-se observar os acoplamentos C-F com ^1J e ^2J igual a 250 e 21Hz, respectivamente.

3.3.1 Síntese e caracterização das amidas estiril-*N*-fenetil substituídas (47a-i)

A série das estiril-fenetil-amidas (Figura 31) pôde ser preparada a partir dos respectivos cloretos de ácido, tanto com excesso da fenetilamina quanto em presença equimolar da mesma com um equivalente de trietilamina (TEA). O rendimento geral para a obtenção desta série foi melhor em comparação com a série *N*-benzil-substituída, ou seja, as amidas foram preparadas com rendimentos na faixa de 60 -75% (Tabela 38, página 105).

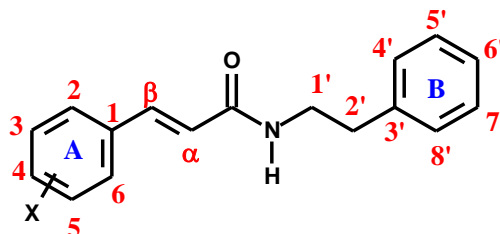
Os derivados desta série foram caracterizados através dos métodos convencionais de análise (CG-Massas e infravermelho), através dos quais pôde-se detectar o íon molecular e os grupamentos funcionais para cada derivado em função da natureza dos substituintes.

Os compostos apresentaram em comum, na sua estrutura, absorções na região do infravermelho para as deformações axiais da carbonila amídica (C=O) na faixa de 1650 cm^{-1} e da amida secundária (N-H) entre $3300\text{-}3270\text{ cm}^{-1}$. Outra característica observada nesta série foi a deformação angular de alceno conjugado a carbonila (C=C) entre $1620\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$.

Na análise dos espectros de RMN de ^1H a presença da olefina conjugada a carbonila foi confirmada. Os derivados da série monossustituídos no C4 apresentaram o sistema AA'BB' em dois dupletos em H α 6,25 e H β 7,53 ppm com constante de acoplamento de 15 Hz. Os espectros de RMN de ^{13}C para a série estiril-fenetilamidas indicaram de forma similar a série estiril-benzilamidas, os mesmos sinais característicos.

A tabela 4 mostra os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para todos os derivados da série das estiril-fenetil-amidas.

Tabela 4: Valores de deslocamento químico (δ) de RMN de ^{13}C para os derivados da série estiril-fenetil amida **47a-i** e **47m**.



^{13}C (δ)	47a	47b	47c	47d	47f	47g	47h	47i
X=	4-H	4-OMe	4-F	4-NO ₂	4-Cl	4-Me	3-OH;4-Me	4-Br
1	134,81	127,45	130,96	148,,09	133,25	132,03	131	133,68
2	127,70	129,34	120,22	138,46	129,01	128,84	112,53	129,17
3	128,70	114,19	115,99	124,70	129,01	129,79	145, 78	131,99
4	129,67	160,84	164,75	154,13	135,44	139,98	148, 01	123,77
5	128,70	114,19	115,78	124,70	129,01	129,79	110,05	131,99
6	127,70	129,34	120,22	138,46	129,01	128,84	121,60	129,17
1'	40,81	40,76	40,78	40,87	43,78	43,88	40,78	40,78
2'	35,67	35,67	35,61	35,49	35,58	35,70	35,45	35,57
3'	138,88	138,91	138,81	138,58	138,75	138,94	138,94	138,75
4'	128,70	128,80	128,70	128,32	128,75	128,84	128,71	128,70
5'	127,79	128,80	128,79	129,74	128,91	127,79	128,86	128,70
6'	126,57	126,51	126,58	126,66	126,56	126,57	126,57	126,58
7'	127,70	128,80	128,79	129,74	128,91	127,79	128,86	128,70
8'	128,70	128,80	128,70	128,32	128,75	128,84	138,94	128,70
C=O	165,87	166,22	165,68	164,70	165,52	166,11	166,10	165,49
α	120,62	118,09	120,22	120,22	121,11	119,52	118,69	121,14
β	141,04	140,70	139,88	134,88	139,67	141,96	141,87	139,81
CH₃	-	-	-	-	-	21,43	-	-
OCH₃	-	55,32	-	-	-	-	55,99	-
CH₂	-	-	-	-	-	-	-	-
CN	-	-	-	-	-	-	-	-

De forma similar à série **46**, os carbonos α e β mostraram os efeitos em função da natureza dos substituintes no anel A. Além disso, o derivado flúor-substituído **47c**, apresentou sinais indicando os acomplamentos C-F com ^1J e ^2J igual a 250 e 21Hz, respectivamente.

3.3.2 Síntese e caracterização das amidas estiril-*N*-(5',6'-dimetoxi)-fenetil substituídas (48a-e)

A série das amidas estiril-*N*-(5',6'-dimetoxi)-fenetil substituídas foi sintetizada para estudo de comparação, especialmente, com a série da estiril-fenetil-amida. Nesta série, objetivou-se a incorporação de duas metoxilas nas posições C5' e C6' do anel fenetil e a incorporação de substituintes na posição *para* do anel A, além do derivado não substituído. A preparação das estiril-*N*-(5',6'-dimetoxi)-fenetilamidas foi realizada a partir de quantidades equimolares dos cloretos de ácido correspondentes e a 5,6-dimetoxi-fenetilamina, utilizando-se TEA em quantidade equimolar. Os produtos desta série foram obtidos em bons rendimentos na faixa de 78-90 % (Tabela 57, página 124).

Os grupos funcionais desta série foram confirmados nos espectros de IV, nos quais observaram-se as bandas de absorção das deformações axiais assimétricas e simétricas de éter em 1222 e 1024 cm^{-1} , respectivamente. As estruturas moleculares foram caracterizadas através de RMN de ^1H e ^{13}C .

Os hidrogênios metoxílicos (OCH_3) do anel B foram detectados através de simpleto largo em 3,89 ppm (6H), além dos hidrogênios olefínicos e dos hidrogênios metilênicos (Figura 30).

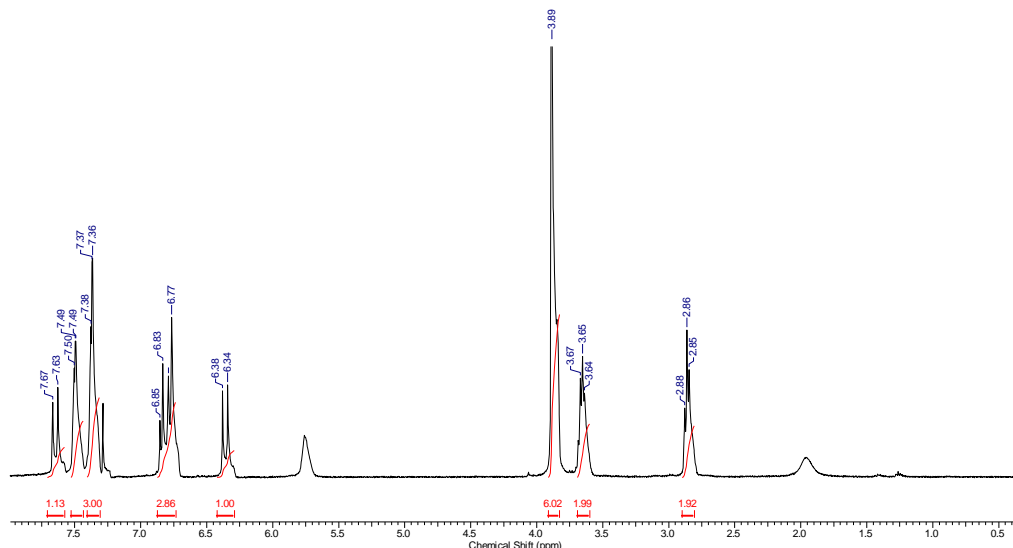
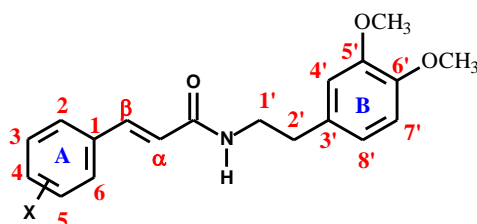


Figura 30: Espectro de RMN ^1H da (2*E*)-*N*-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]- β -fenil-2-propenamida em CDCl_3 .

Nos espectros de RMN de ^{13}C , foram observados os sinais correspondentes à carbonila $\text{C}=\text{O}$ na faixa de 164,81-166,48 ppm e, os $\text{C}\alpha$ e $\text{C}\beta$ apresentaram, de maneira semelhante as outras séries citadas anteriormente, os efeitos dos substituintes do anel A. O derivado **48b** apresentou absorções distintas para as metoxilas presentes nos anéis A e B. A tabela 5 mostra os deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para todos os derivados da série **48**.

Tabela 5: Valores de deslocamento químico (δ) de RMN de ^{13}C para os derivados da série estiril-*N*-(5',6'-dimetoxi)-fenetil **48a-e**.



^{13}C (δ)	48a	48b	48c	48d	48e
X=	4-H	4-OMe	4-F	4-NO ₂	4-OCH ₂ O
1	134,14	127,42	130,96	141,02	131,34
2	128,98	129,95	120,63	128,28	106,30
3	130,67	114,43	115,95	124,01	149,28
4	131,53	161,61	164,74	149,05	148,54
5	130,67	114,20	115,74	124,01	108,66
6	128,98	129,32	120,22	128,28	124,22
1'	41,23	40,96	40,95	40,99	41,18
2'	35,32	35,16	35,12	34,99	35,57
3'	132,53	138,91	139,87	138,30	129,41
4'	109,11	112,03	112,00	111,93	112,07
5'	146,80	149,05	149,08	148,06	147,79
6'	146,80	146,15	147,74	147,74	147,79
7'	108,41	111,44	111,45	111,41	111,89
8'	121,70	120,64	129,47	124,77	120,81
C=O	166,48	166,44	165,83	164,81	166,33
α	117,57	118,00	120,56	120,60	118,74
β	141,52	140,84	139,87	141,02	140,98
CH₃	30,90	55,25 55,36	55,88	55,84	56,18
CH₂	-	-	-	-	101,39

3.3.3 Síntese e caracterização das amidas estiril-*N*-(5',6'-benzodioxolil)- etilamidas (49a e 49e)

A síntese das amidas estiril-*N*-(5',6'-benzodioxolil)- etilamidas foi realizada a partir dos cloretos de ácido estiril-substituídos e da 5,6-metilenodioxifenetilamina em concentrações equimolares na presença de TEA, também em quantidade equimolar, em bons rendimentos de 70 a 76% para **49a** e **49e**, respectivamente. No derivado não substituído **49a**, o núcleo metilenodioxi está presente apenas no anel **B** e, no composto **49e**, apresenta-se em ambos os anéis.

Nos espectros de RMN de ^1H , foram observados para estas substâncias o simpleto largo em 5,96 ppm referente aos dois hidrogênios metilênicos, para o composto **49a**, e para o composto **49e**, estes hidrogênios absorveram em 6,01 e 5,96 ppm, conforme pode ser observado na figura 31 a e b.

A tabela 6 mostra os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para ambos os derivados da série **49a** e **49e**.

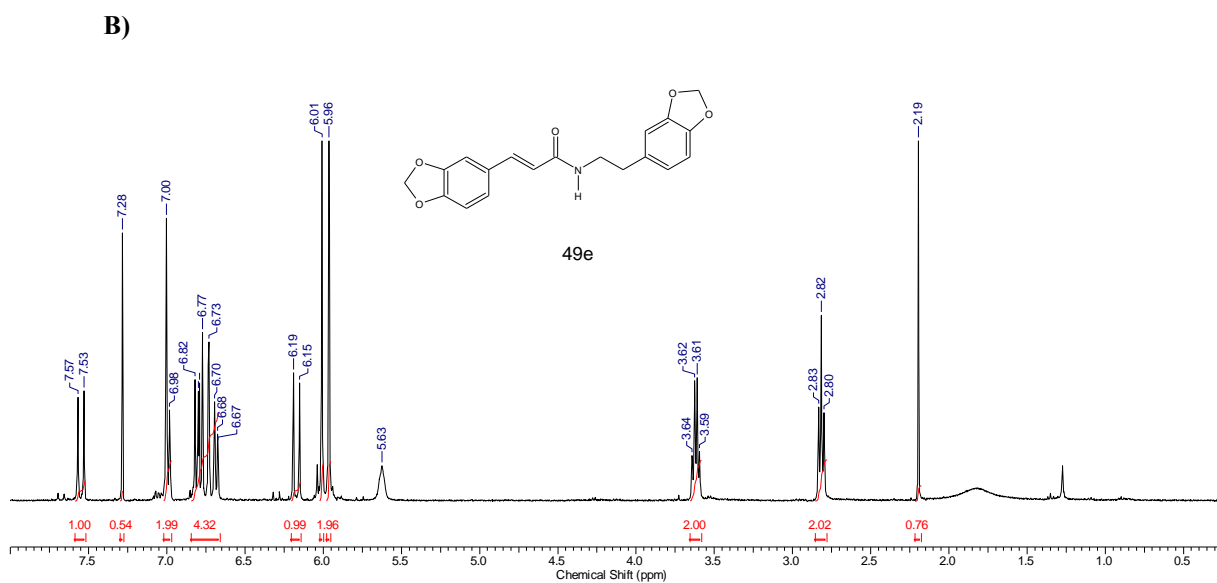
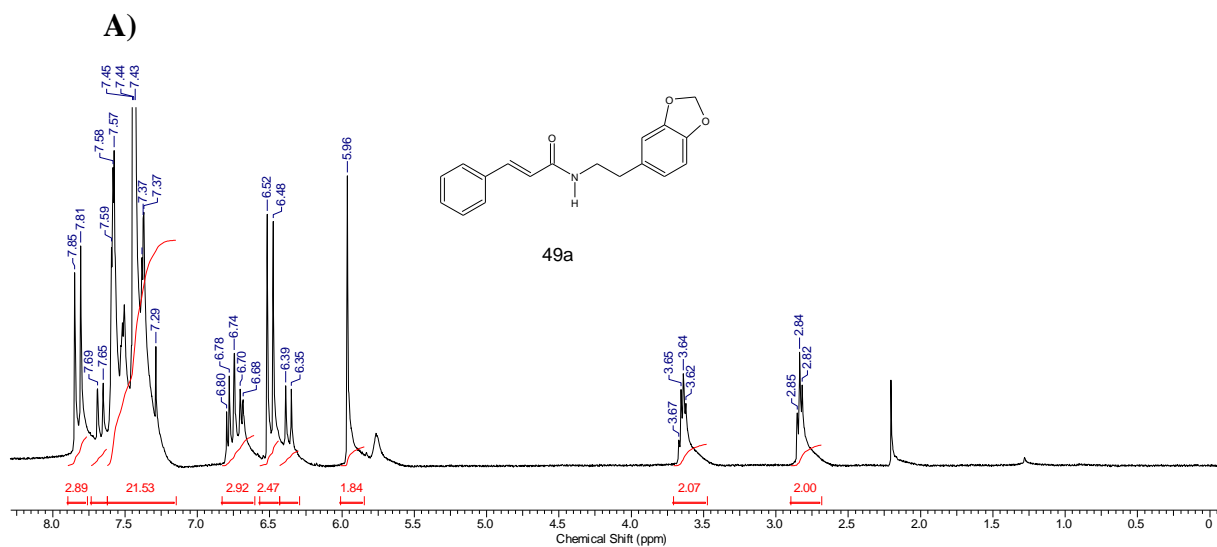
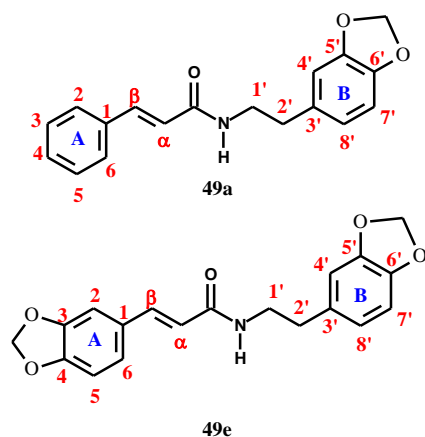


Figura 31: A) Espectro de RMN de ^1H da (2E)-N-[2-(5',6'-benzodioxol-5-il)etil]-3-fenetil-2-propenamida (**49a**). B) Espectro de RMN de ^1H da (2E)-3-(2,4-benzodioxol-1-il)-N-[2-(5',6'-benzodioxol-5-il)etil]-3-fenetil-2-propenamida (**49e**).

Tabela 6: Valores de deslocamento químico (δ) de RMN de ^{13}C para os derivados da série estiril-*N*-(metilenodioxil)-fenetil **49a** e **49e**.



^{13}C (δ)	49a	49e
	4-H	OCH ₂ O
1	134,02	129,19
2	128,94	106,34
3	128,33	149,06
4	127,81	147,88
5	128,33	108,43
6	128,94	123,89
1'	41,00	40,96
2'	35,30	35,41
3'	132,49	132,61
4'	109,06	106,34
5'	147,84	148,22
6'	146,93	146,25
7'	108,06	108,43
8'	121,68	121,70
C=O	166,07	166,02
α	117,34	118,54
β	141,34	140,88
CH ₂	100,91	100,95 101,44

3.3.4 Síntese e caracterização das *N*-estiril-*N,N'*-dicrolo-hexiluréias substituídas (**50a** e **50e**)

A tentativa de síntese da série das amidas estiril-*N*-dopaminil substituídas foi realizada através de duas metodologias distintas, porém em nenhuma delas logrou-se êxito (Figura 32). Na primeira metodologia, utilizou-se o cloreto de ácido como intermediário e a dopamina em quantidades equimolares, mas não se observou a formação do produto, obtendo-se o ácido de partida e a dopamina oxidada como resíduo, principalmente após a adição da TEA, também usada em quantidade equimolar. A segunda metodologia utilizada consistiu em realizar a

reação usando a diciclo-hexilcarbodidimida (DCC) segundo Reux e colaboradores (2008), porém com algumas modificações, para a obtenção do produto em uma única etapa, no entanto o produto não foi observado.

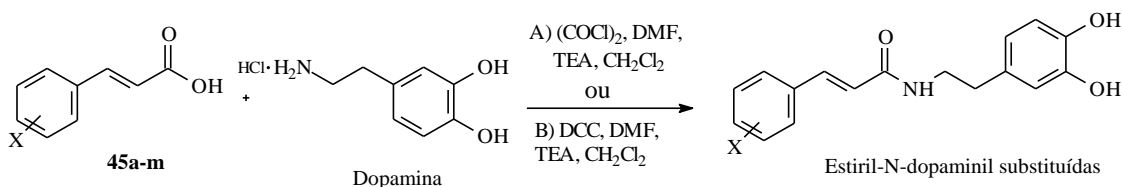


Figura 32: Proposta para a síntese da série das amidas estiril-*N*-dopaminil substituídas

O mecanismo descrito na literatura para as reações de síntese de amidas via acoplamento de ácidos carboxílicos com carbodiimidas, como o DCC, inicia-se com a protonação da carbodiimida, a qual é atacada pelo ânion carboxilato formando um intermediário reativo a *O*-acilissouréia (HEGARTY, 1979). Posteriormente, dependendo das condições reacionais, a reação pode seguir por duas vias principais: a) reagir com um nucleófilo, como uma amina, para formar a amida correspondente; b) sofrer um rearranjo acil-*O*-*N* para formar a *N,N'*-diciclo-hexilureia (DCU) (Figura 33).

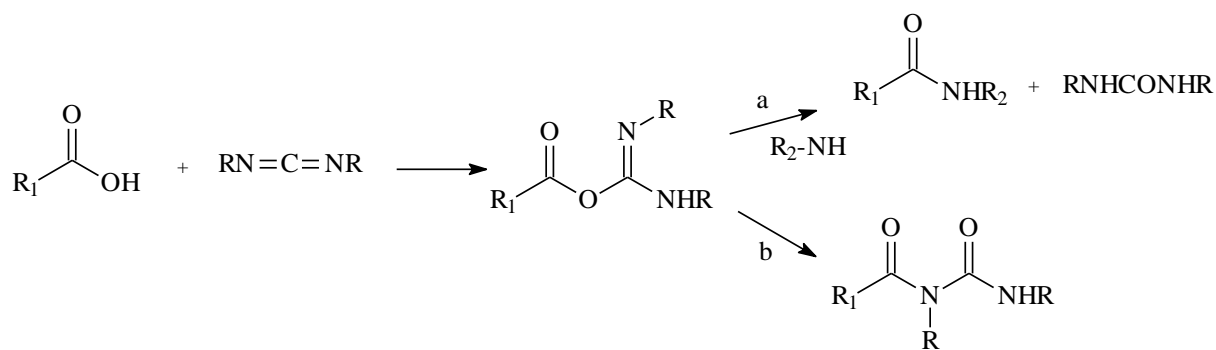


Figura 33: Reações de ácidos carboxílicos com di-imidas.

Fernandez e colaboradores (2000) sintetizaram derivados glicosilados de dopamina via reação de condensação em presença de diciclo-hexilcarbodidimida em presença da dimetilaminopiridina (DMAP). As hidroxilas foram protegidas com brometo de benzila e a amida foi obtida com sucesso.

No procedimento de Reux e col. (2008), a condensação de um aminoaçúcar dissolvido em DMF levou ao ácido clorambucil após 20h de reação a temperatura ambiente. Na reação, a DCC foi adicionada em quantidade equimolar, juntamente com *N*-

hidroxibenzenotriazol (OHBT), como catalizador. O produto puro foi obtido após purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica.

Os aditivos DMAP e OHBT, empregados pelos autores citados acima, tem a função de ativar a carbonila, aumentando a eficiência de acilação do grupo amino (CHAN & COX, 2007). O uso de HOBt também contribuiu para diminuir a formação da *N,N'*-diciclo-hexiluréia, figura 34 (MONTALBETTI & FALQUE, 2005).

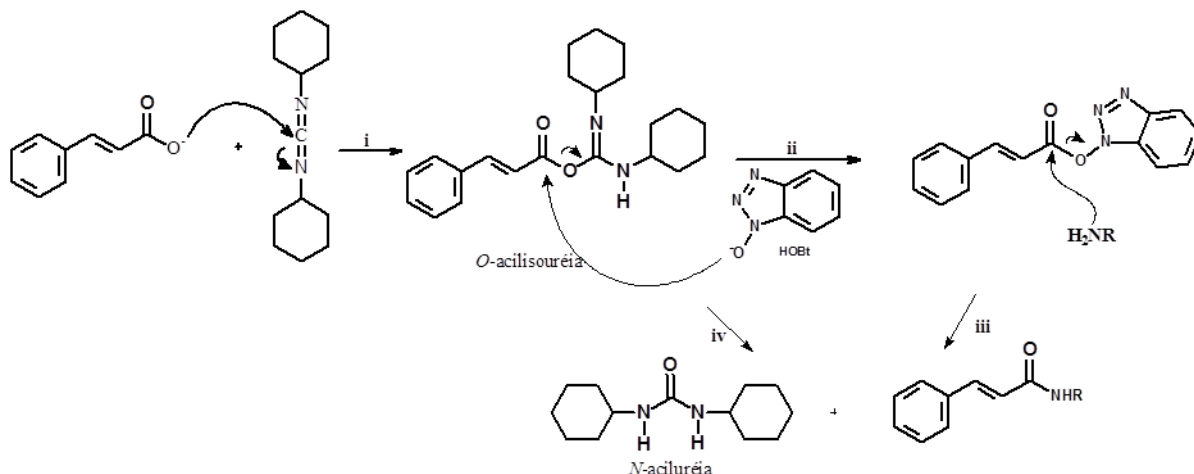


Figura 34: Mecanismo de síntese de amidas via etapa única de acoplamento, catalisada por HOBt.

Entretanto, uma das desvantagens do emprego da DCC é a possibilidade de racemização e formação de um intermediário *N,N'*-diciclo-hexiluréia, por condensação da própria DCC (HEGARTY, 1979). Nesta reação concertada ocorre uma transferência intramolecular da ligação O-Acil para N-acil, levando à formação da acilisoureia. O emprego de DMAP e HOBt também auxiliam na protonação e no deslocamento da carbodi-imida na forma de uréia (CHAN & COX, 2007).

Neste trabalho de tese, como se tratava de cloridrato de dopamina e, não de um aminoaçúcar, como no caso citado por Reux, a reação foi feita em diclorometano (DCM) como solvente, em presença de TEA. As hidroxilas não foram protegidas e a reação se procedeu na ausência de DMAP ou HOBt (*N*-hidroxibenzenotriazol). No entanto, ao invés da amida correspondente, o produto obtido foi a *N,N'*-diciclo-hexil-*N*-[(*2E*)-3-fenil-2-propenil]uréia (DCU), conforme mecanismo sugerido para a etapa de rearranjo intramolecular na Figura 35.

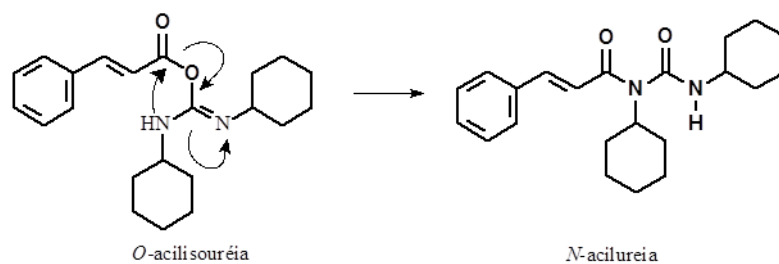


Figura 35: Mecanismo simplificado do rearranjo molecular sugerido para a obtenção da *N*-estiril-*N,N'*-diciclo-hexiluréia.

Por essa razão, a síntese da série estiril-*N*-dopaminil substituída não foi bem sucedida, sendo obtidos compostos da série de *N*-estiril-*N,N'*-diciclo-hexiluréia substituídas. No entanto, como a síntese desta série não foi nosso objetivo, foram isolados e caracterizados apenas a *N*-estiril-*N,N'*-(diciclo-hexil)-uréia **50a** e a *p*-cloro-estiril-*N,N'*-(diciclo-hexil)-uréia **50f**.

Nos espectros de RMN de ^1H , as *N*-estiril-*N,N'*-diciclo-hexiluréias apresentaram sinais na forma de dois dupletos um 7,55 ppm e outro em 6,65 ppm com acoplamento de 15 Hz entre si, relativos aos hidrogênios olefínicos do grupo estirila. Outra característica em comum destes compostos foram os dois multipletos relativos aos $\text{H}_{1'}$ e $\text{H}_{1''}$ do anel cicloexila em 4,09 ppm e 3,75 ppm, respectivamente. Também foram registrados os sinais (multipletos) referentes aos deslocamentos químicos dos hidrogênios metínicos CHN ($1'$ e $1''$) dos anéis diciclo-hexila em 4,11 e 3,36 ppm, respectivamente, conforme espectro na figura 36.

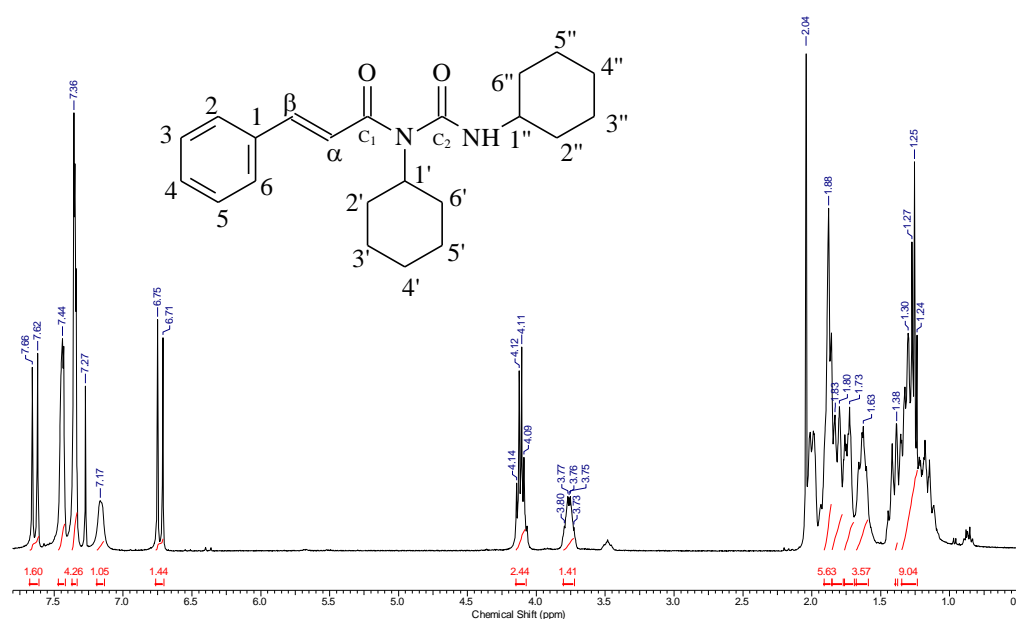


Figura 36 – Espectro de RMN de ^1H da amida estiril-*N,N'*-diciclo-hexilureia **50a**.

No espectro de RMN de ^{13}C , a uréia *p*-cloro-estiril substituída, observou-se as carbonilas amídicas em 164 e 160 ppm. Os carbonos C_1 e C_1' apresentaram deslocamentos químicos em 59 e 55 ppm, respectivamente. Os carbonos referentes aos dois anéis cicloexila foram atribuídos na faixa de 25,3 a 32,75 ppm (Figura 37).

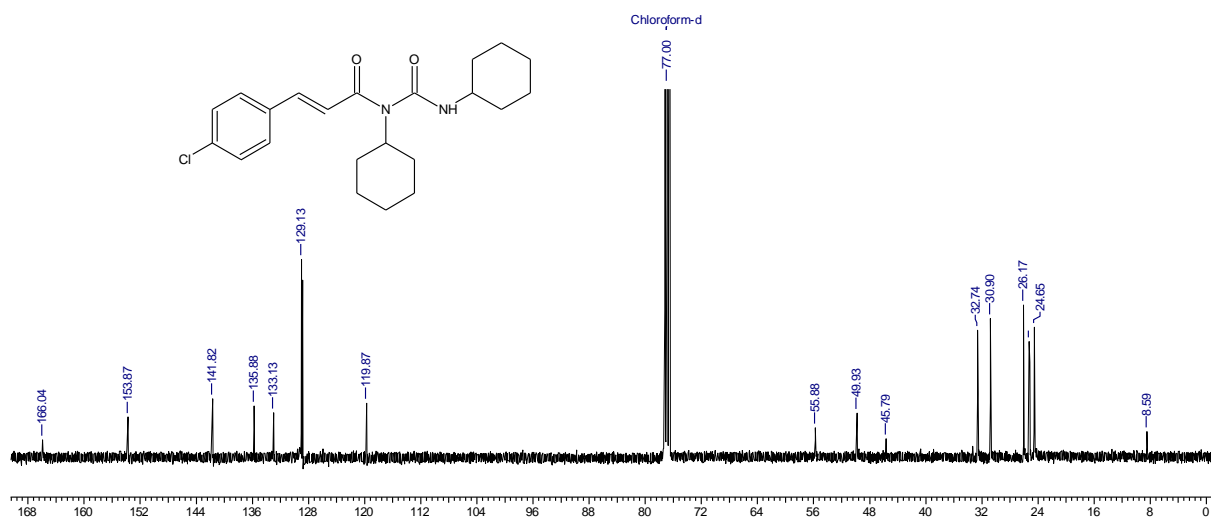


Figura 37: – Espectro de RMN ^{13}C da uréia *p*-cloro-estiril substituída **50f**.

3.4 Ensaios Biológicos

3.4.1 Estudo de biodisponibilização das estiril-amidas para os ensaios *in vitro*

3.4.1.1 Microemulsões

A solubilidade das amidas sintetizadas neste trabalho foi um dos principais fatores que interferiram na realização dos ensaios para a avaliação da atividade anti-leishmania, pois estas se apresentaram pouco solúveis no meio de cultura utilizado.

O estudo de sistemas de microemulsões (SME) para aumentar a solubilidade de compostos sintéticos e naturais vem sendo aplicado por nosso grupo de pesquisa em colaboração com as Profas. Dras. Maria Aparecida Maciel e Tereza Neuma de Castro Dantas, da UFRN.

Dentre os sistemas de microencapsulamento desenvolvidos por Gomes e colaboradores (2006), foram avaliados 4 tipos de microemulsões, sendo elas SME-1, SME-7, SME-8 e SME-10. Essas microemulsões se apresentaram mais estáveis em solução aquosa. A classificação dos SME baseia-se de acordo com suas formulações, considerando a natureza e concentração dos componentes: Tween 20, Span 20, IPM, etanol e água (GOMES *et al.*, 2006).

Os sistemas microemulsionados SME-1, SME-G7 e SME-H8 foram obtidos utilizando-se misturas dos tensoativos Tween 80 e Span 20 (3:1) e o sistema SME-10 contém como tensoativo a mistura Tween 20: Span 20. Como cotensoativo utilizou-se propilenoglicol (SME-G7) e mistura de etanol e sorbitol (SME-H8); a formulação SME-10 não contém tensoativo. Como fase óleo utilizou-se para todas as formulações miristato de isopropila com percentuais que variam de 5 – 30%. Apenas o sistema SME-G7 não contém água, para os demais o percentual de água bidestilada variou entre 7 – 60%. Estas formulações foram preparadas de acordo com metodologia previamente reportada (GOMES *et al.*, 2006).

Neste estudo, observou-se que a estabilidade dos SME se manteve garantida até a concentração de 2 % (v/v) em relação ao PBS. Acima deste percentual as soluções se apresentavam turvas, tornando os ensaios inviáveis. Portanto, estes estudos preliminares foram realizados com percentuais abaixo de 2 % SME/PBS (v/v).

Assim, inicialmente, foram realizados ensaios *in vitro* frente a culturas de *Leishmania amazonensis* com os sistemas de microemulsões e PBS para avaliação da toxicidade desses sistemas frente aos parasitos. Os resultados obtidos mostraram alta toxicidade para estas formulações frente a *L. amazonensis*, inibindo de 90 a 95% o crescimento dos parasitos na presença de 1% (v/v) das SME. Observou-se, também, que quanto mais diluídas as soluções SME/PBS mais tóxicas se tornavam os SME ao parasito. A Figura 38 mostra os gráficos dos percentuais de inibição em relação à concentração das microemulsões em PBS frente a *L. amazonensis*.

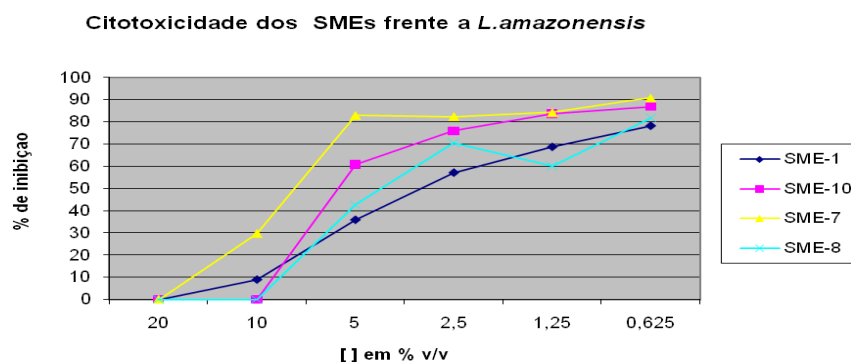


Figura 38: Valores de % de inibição *versus* concentração dos SMEs frente a *L. amazonensis*.

Interessantemente, os ensaios realizados frente às células de macrófagos mostraram que a diluição dos sistemas SME em PBS diminuía sua citotoxicidade. A diluição de 0,25 % em PBS para o sistema SME-1, apresentou uma inibição do crescimento celular abaixo de 20 %, enquanto que os demais sistemas SME-7, SME-8 e SME-10 chegaram a inibir acima de 80% da proliferação dos macrófagos (Figura 39).

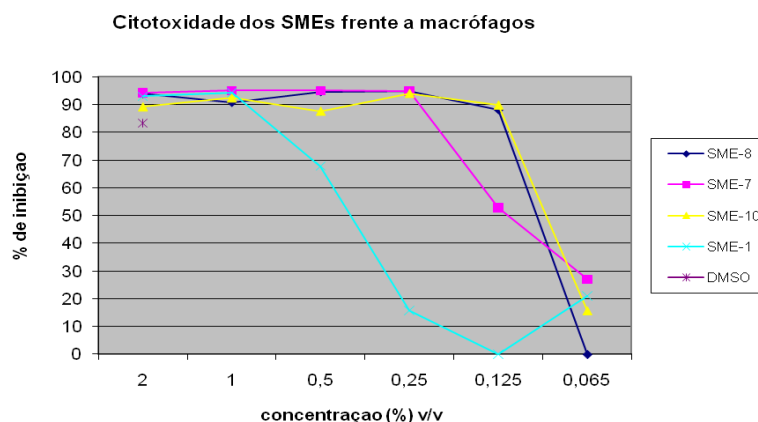


Figura 39: Valores de % de inibição *versus* concentração dos SMEs frente a macrófagos

O sistema SME-1 foi o menos citotóxico frente aos macrófagos, possivelmente devido a menor concentração de tensoativos (IPM, Tween 80 e Span 20), sugerindo um possível mecanismo de morte via lise de membrana celular. No entanto, as SME-7,8 e 10 mostraram-se leishmanicidas, mas também citotóxicos frente aos macrófagos, inviabilizando seu emprego como veículo biodisponibilizador das amidas.

3.4.1.2 Ciclodextrina e PVP

A partir dos resultados obtidos com os sistemas de microemulsões buscou-se outras alternativas para viabilizar a biodisponibilização das amidas nos ensaios frente aos parasitos da *L. amazonensis*. As novas alternativas estudadas envolveram a incorporação das amidas em β -ciclodextrina (β -CD) ou polivinilpirrolidona (PVP), sistemas estes amplamente utilizados para solubilizar moléculas hidrofóbicas, às soluções de meios hidrofílicos como no caso do meio de cultura a ser utilizado nos ensaios biológicos.

Previamente aos ensaios, foram preparadas, a partir da solução estoque das amidas, diluições sucessivas contendo o composto e β -ciclodextrina (β -CD) ou polivinilpirrolidona (PVP), com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade destes agentes em solução aquosa. O controle positivo, referente a cada solução, também, foi avaliado. As concentrações das soluções utilizadas nos experimentos estão apresentadas na tabela 8.

Tabela 7: Soluções em DMSO contendo β -CD ou PVP utilizadas nos ensaios antileishmania.

<i>componentes</i>	<i>Amostras em DMSO</i>	<i>Amostras em CD</i>	<i>Amostras em PVP</i>
composto	50 μ M	50 μ M	50 μ M
DMSO	1%	1%	1%
β -CD	-	100 μ M	-
PVP	-	-	100 μ g/mL

Após sucessivos ensaios para avaliar a maior razão entre a solubilidade/citotoxicidade dos veículos utilizados para aumentar a biodisponibilidade das amidas, a proporção empregada foi de 1:2 composto/ β -CD, enquanto que a concentração da PVP foi de 100 μ g/mL. Nessas concentrações a β -CD e a PVP foram soluções com baixa toxicidade tanto para os parasitos quanto para os macrófagos.

Assim, em função desses resultados a β -CD e a PVP foram utilizadas para aumentar a solubilidade das amidas em meio de cultura favorecendo sua biodisponibilidade nos ensaios *in vitro*.

3.4.2 Avaliação da Atividade Leishmanicida

A avaliação da atividade leishmanicida das amidas sintetizadas neste trabalho de tese foi realizada com a intenção de se obter novas moléculas análogas à amida alcaloidal, piperina

e tiraminas, potencialmente ativas contra a leishmaniose, visto que os fármacos de uso clínico atuais apresentam alto custo e alta toxidez.

O ensaio de avaliação da atividade antileishmania foi realizado no laboratório de Microbiologia e Imunologia Veterinária do Departamento de Microbiologia Veterinária do Instituto de Veterinária da UFRRJ, sob a orientação da professora Dra. Lúcia Helena Pinto da Silva e o protocolo experimental utilizado referiu-se ao publicado por Pinto-da-Silva e colaboradores (2005).

A determinação da atividade antileishmania *in vitro* foi realizada segundo o método do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio), o qual consiste na medida do dano induzido pela substância no metabolismo celular de glicídios, principalmente na atividade de enzimas desidrogenases (MOSMANN, 1983).

Desta forma, neste trabalho, a atividade celular foi quantificada através da redução do MTT à formazana correspondente, ocasionada indiretamente pela ação das enzimas desidrogenases presentes nas células viáveis (Figura 40). Os produtos formados pela atividade enzimática, NADH e NADPH, são responsáveis em reduzir o sal tetrazólio à formazana na medida em que não há perda da viabilidade celular.

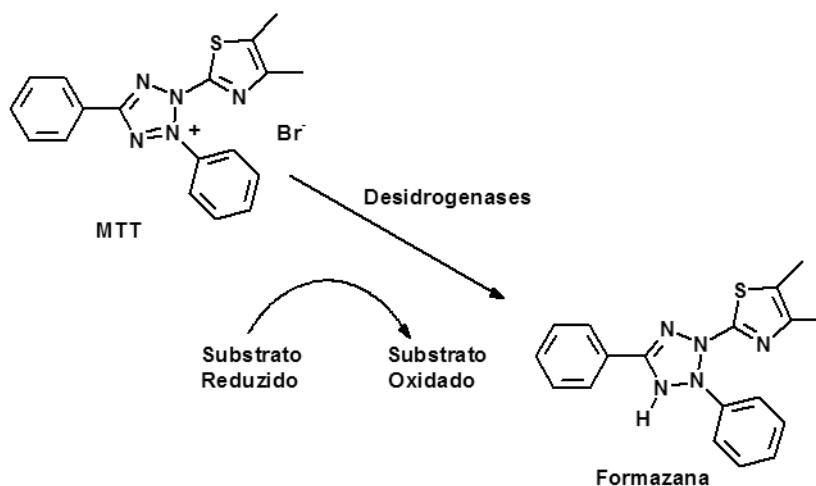


Figura 40: Reação de redução do MTT à formazana.

A atividade leishmanicida das séries estiril-amidas foi avaliada frente às formas promastigotas de *L. amazonensis* em culturas na fase estacionária. A tabela 9 mostra os resultados obtidos para os derivados das séries estiril-susbtituídas a 50 μ M utilizando como veículo para a solubilização o DMSO, β -CD e PVP.

Tabela 8: Valores da % de inibição do crescimento de *L. amazonensis* frente às séries de estiril-benzil-amidas, estiril-fenetil-amidas, estiril-5',6'-metilenodioxifenetil-amidas e estiril-5',6'-dimetoxifenetil-amidas (50µM), usando DMSO, β-CD e PVP.

Amostras (50µM) ensaiadas frente à promastigotas de <i>L. amazonensis</i>									
Série	1% de DMSO			1% de DMSO com β-CD			1% DMSO com PVP		
	% de inib. ^a	dp (±) ^b	n ^c	% de inib. ^a	dp (±) ^b	n ^c	% de inib. ^a	dp (±) ^b	n ^c
<i>4-X-estiril-benzil-amida</i>									
H	17,31	1,53	3	22,66	1,73	3	29,42	6,77	3
OMe	3,55	1,83	3	5,53	1,26	3	7,31	1,38	3
F	13,62	1,87	3	7,269	2,82	3	20,95	1,19	3
NO ₂	3,87	2,43	3	12,34	1,27	3	24,10	2,37	3
OCH ₂ O	8,10	2,42	3	15,40	2,10	3	6,43	3,26	3
Cl	12,01	2,492	3	14,56	2,76	3	20,00	2,32	3
Me	14,45	3,04	3	10,12	1,01	3	9,51	1,41	3
3-OH,4-OMe	1,63	2,83	3	8,065	0,68	3	10,46	5,52	3
Br	16,25	2,99	3	15,31	3,84	3	18,46	1,10	3
OEt	0,55	0,96	3	7,24	2,00	3	10,56	2,57	3
CN	3,46	2,14	3	2,97	1,20	3	15,47	2,11	3
<i>4-X-estiril-fenetil-amida</i>									
H	17,70	0,89	3	12,33	2,75	3	0	0	3
OMe	11,32	1,43	3	26,00	1,26	3	22,61	0,63	3
F	8,45	1,67	3	0,06	0,11	3	11,26	1,17	3
NO ₂	16,74	1,55	3	28,00	6,44	3	0,30	0,52	3
OCH ₂ O	17,79	2,99	3	30,07	3,67	3	25,05	12,36	3
Cl	24,17	3,14	3	16,04	1,195	3	34,87	0,70	3
Me	17,82	1,82	3	26,69	1,93	3	32,85	0,99	3
3-OH,4-OMe	41,073	1,76	3	36,77	2,10	3	37,57	0,48	3
Br	37,04	1,50	3	25,43	0,88	3	27,09	0,53	3
4-Etil,3-OH	18,15	2,40	3	49,78	0,72	3	39,10	5,26	3
<i>4-X-estiril-dimetoxifenetil-amida</i>									
H	25,76	1,24	3	15,74	0,79	3	35,64	1,88	3
OMe	27,13	6,09	3	22,80	9,72	3	27,38	2,78	3

F	33,64	1,43	3	33,75	8,99	3	37,20	0,99	3
NO₂	39,16	3,58	3	45,68	6,12	3	43,96	3,69	3
OCH₂O	26,59	5,66	3	25,46	1,51	3	36,15	1,32	3
<i>estiril-metilenodioxifenetil-amida</i>									
H	19,64	0,82	3	29,61	3,68	3	30,92	7,29	3

^a% de inib.= percentual de inibição; ^bdp= desvio padrão; ^cn= número de ensaio independentes

Os resultados obtidos para a série das estiril-benzilamidas frente à *L. amazonensis*, na forma de promastigotas, mostraram os derivados não-substituído, nitrado e os halogenados como os mais citotóxicos, sendo que a utilização da β -CD ou PVP para aumentar a solubilização dessas amidas contribuiu, de maneira geral, para o incremento da atividade desta série. A utilização da PVP favoreceu a solubilidade da maioria dos derivados desta série, principalmente os constituídos por grupos retiradores de elétrons. A Figura 41 mostra o gráfico com os percentuais de inibição para cada derivado da série estiril-benzilamidas destacando a natureza dos substituintes e o veículo usado junto ao DMSO.

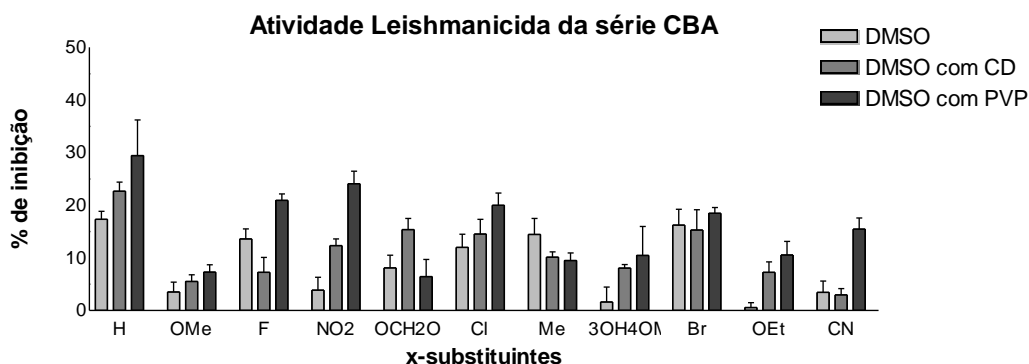


Figura 41: Valores dos percentuais de inibição frente a *L. amazonensis* (promastigotas) para a série estiril-benzil-amidas (CBA).

O incremento de um carbono metilênico na cadeia saturada do grupo ligado ao nitrogênio amídico, série estiril-fenetilamidas, tornou essas amidas mais hidrofóbicas potencializando a atividade leishmanicida nos derivados 4-Cl, 4-Br, 4-Me, 4-OMe, em comparação com a série estiril-benzil-amidas. De maneira geral, a atividade biológica foi

favorecida na presença da β -CD ou PVP, exceto para os derivados não substituído, 3-OH,4-OMe e 4-Br, como pode ser observado na tabela 7 e figura 42.

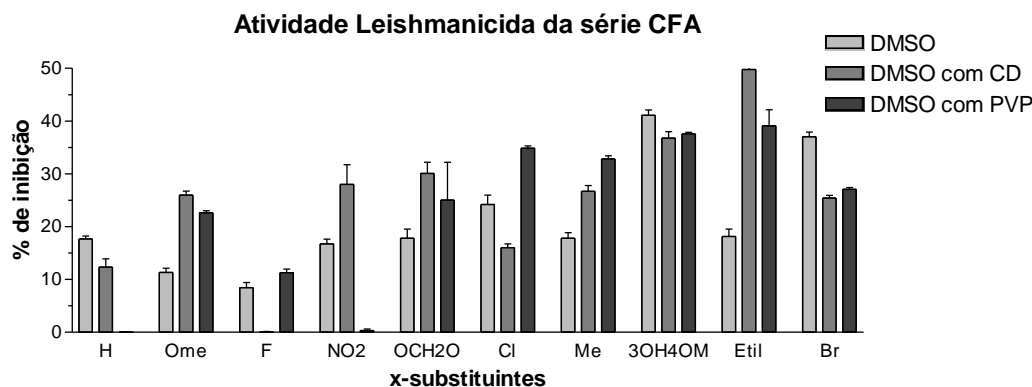


Figura 42: Valores dos percentuais de inibição frente a *L. amazonensis* (promastigotas) para a série estiril-fenetilamida (CFA).

Na série estiril-metilenodioxifenetil-amida, a presença do grupo metilenodioxido no anel B elevou a ação leishmanicida para os derivados 4-H, 4-F e 4-NO₂ em relação às séries anteriores. Para todos os derivados desta série, a solução contendo PVP foi a que apresentou um maior percentual de inibição. A incorporação da β -CD não contribuiu na biodisponibilização dos compostos, exceto para o derivado 4-NO₂ (Figura 43).

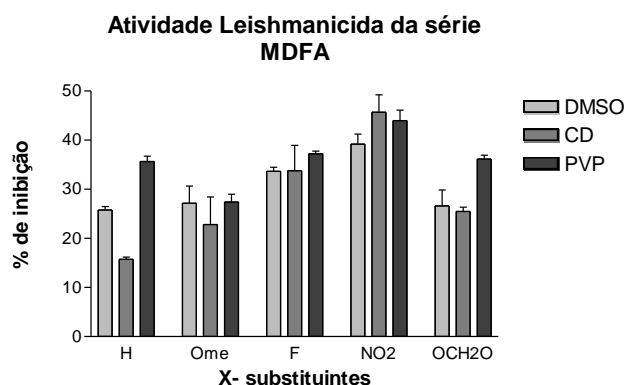


Figura 43: Valores dos percentuais de inibição frente a *L. amazonensis* (promastigotas) para a série estiril-metilenodioxifenetilamidas (MDFA).

O derivado **49a** da série estiril-5',6'-metilenodioxifenetil-amidas apresentou percentual de inibição em torno de 30% quando utilizado β -CD ou PVP. Em comparação aos

derivados não-substituídos das outras séries de amidas, o derivado **49a** apresentou melhor atividade quando biodisponibilizado em β -CD.

A β -CD é capaz de formar complexo de inclusão em meio aquoso, incorporando em sua cavidade apolar a porção mais hidrofóbica da molécula. No entanto alguns fatores como tamanho e volume da molécula podem influenciar na formação ou não destes complexos (AMIEL *et al.*, 1999)

Wang e col. verificaram por cristalografia de raios X que a inserção da benzamida na cavidade da β -CD em proporção 1:1 ocorre sem o estabelecimento de ligação de hidrogênio (Figura 44), sendo o tamanho da gaiola grande o suficiente para acomodar totalmente o anel benzênico mono-substituído (WANG *et al.*, 2007).

Neste trabalho, a proporção adotada foi de 1:2, objetivando a inserção de ambos os anéis aromáticos (A e B) na cavidade de β -CD. De fato, a utilização da β -CD nos ensaios para a avaliação da atividade antileishmania com as amidas levou, de maneira geral ao aumento da atividade biológica (WANG *et al.*, 2007).

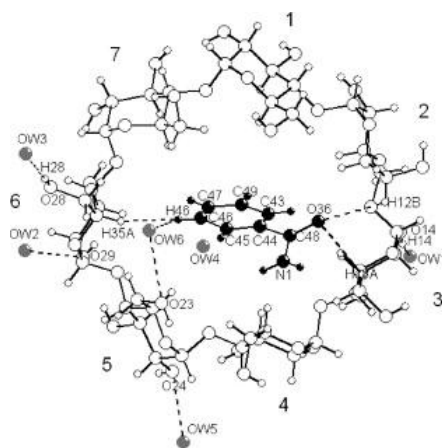
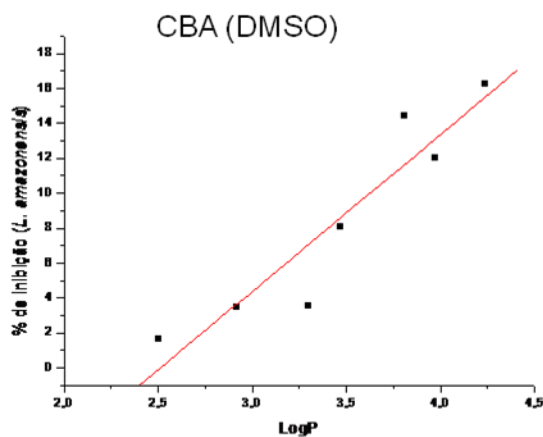


Figura 44: Estrutura cristalográfica do complexo de inclusão da formado entre a β CD e a benzamida (WANG *et al.*, 2007).

Os valores de logP, foram calculados para as séries estiril-amidas, utilizando-se o programa ACD, e posteriormente correlacionados com os correspondentes valores dos percentuais de inibição, a 50 μ M, frente a *L. amazonensis*.

CBA (46)	LogP* CFA (47)	LogP* DMFA (48)	LogP* MDFA (49)	LogP*
X = H	3.35	X = H	3.51	X = H 3.25 X = H 3.38
OMe	3.30	Ome	3.46	Ome 3.20
F	3.36	F	3.52	F 3.26
NO2	2.24	NO2	2.41	NO2 2.15
OCH2O	3.47	OCH2O	3.64	OCH2O 3.37
Cl	3.97	Cl	4.04	
Me	3.81	Me	3.97	
3OH4OMe	2.5	3OH4OMe	2.66	
Br	4.24	Etil	4.45	
OEt	3.83	Br	4.02	
CN	2.92			

Os resultados das correlações mostraram um perfil linear para as séries da benzil e fenetil-amidas. A série estiril-benzil-amidas apresentou correlação linear para os ensaios realizados em DMSO ($r = 0,9364$, $dp = 2,25$ e $p = 0,002$ para $n = 7$), e na presença de β -CD ($r = 0,9134$, $dp = 2,03$, $p = 0,004$ para $n = 7$).



Amostra (DMSO)

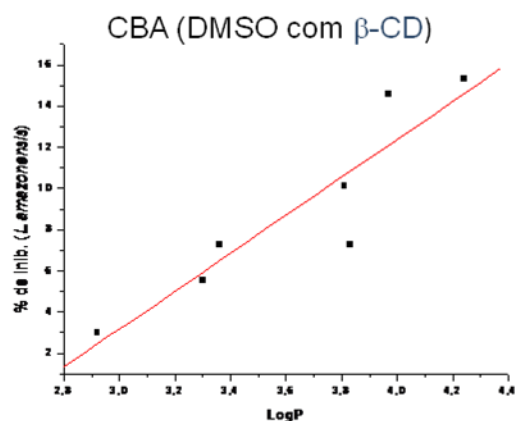
$$\% \text{ de inib.} = -22,56 (\pm 5,27) + 8,97 (\pm 1,50) \text{ LogP}$$

$$r = 0,9364 \text{ dp} = 2,25 \text{ p} = 0,002 \text{ n} = 7$$

Amostra (DMSO com β -CD)

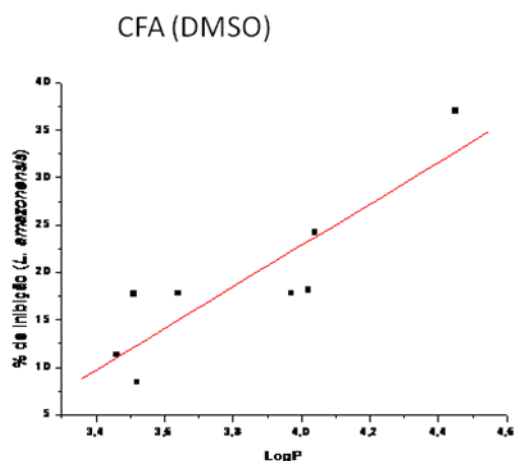
$$\% \text{ de inib.} = -24,48 (\pm 6,65) + 9,21 (\pm 1,81) \text{ LogP}$$

$$r = 0,9150 \text{ dp} = 2,03 \text{ p} = 0,003 \text{ n} = 7$$



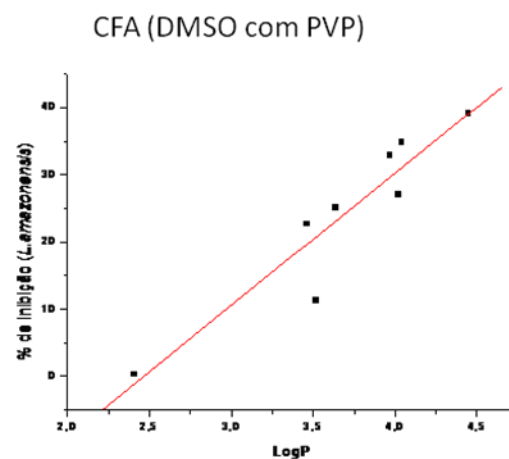
A série estiril-fenetil-amidas mostrou correlação linear menos significativa do que a anterior para os ensaios realizados em DMSO ($r = 0,8802$, $dp = 4,45$, $p = 0,004$ para $n = 8$), e na presença de PVP ($r = 0,8426$, $dp = 7,49$, $p = 0,009$ para $n = 8$).

As correlações sugerem a importância do efeito hidrofóbico para a atividade anti-leishmania, pois as amidas com maiores valores de $\log P$ apresentaram maiores percentuais de inibição.



Amostras (DMSO)

% de inib. = $-64,58 (\pm 18,476) + 21,86 (\pm 4,81) \text{ LogP}$
 $r = 0,8802$ $dp = 4,45$ $p = 0,004$ $n = 8$



Amostras (DMSO com PVP)

% de inib. = $-48,68 (\pm 11,27) + 19,74 (\pm 3,02) \text{ LogP}$
 $r = 0,9364$ $dp = 4,87$ $p = 0,001$ $n = 8$

3.3 Citotoxicidade frente a macrófagos

A atividade citotóxica das séries das estiril-amidas, também foi analisada frente a células de macrófagos de camundongo. Na tabela 8 estão representados os valores da atividade inibitória e a seletividade para as amostras na concentração de 50 μ M tratadas apenas em DMSO 1%. A série estiril-dimetoxifenetil-amida apresentou-se, de maneira geral, mais seletiva do que as demais.

Tabela 9: Valores dos percentuais de inibição do crescimento de *L. amazonensis*, utilizando 1% de DMSO, e de seletividade da atividade inibitória entre promastigotas e macrófagos, utilizando as estiril-amidas (50 µM).

Série	<i>Atividade inibitória</i>				Seletividade (X/Y)
	<i>L. amazonensis</i> (X) (2.10 ⁶ cél/mL)		Macrófagos (Y) (1.10 ⁶ cél/mL)		
	% de inib. ^a	dp (±) ^b	% de inib. ^a	dp (±) ^b	
<i>4-X-Estiril-benzilamida</i>					
H	17,31	1,53	35,60	1,96	0,96
OMe	3,55	1,83	16,25	0,24	0,42
F	13,62	1,87	12,06	0,74	2,24
NO ₂	3,87	2,43	30,12	0,22	0,24
OCH ₂ O	8,10	2,42	8,89	2,64	1,82
Cl	12,01	2,492	20,29	0,33	1,18
Me	14,45	3,04	19,45	1,90	1,48
3-OH,4-OMe	1,63	2,83	22,44	2,35	0,14
Br	16,25	2,99	31,82	0,42	1,02
OEt	0,55	0,96	7,80	1,62	0,14
CN	3,46	2,14	10,80	0,49	0,60
<i>4-X-Estiril-fenetilamida</i>					
H	17,70	0,89	9,42	1,79	3,74
OMe	11,32	1,43	12,14	2,10	1,86
F	8,45	1,67	18,96	2,08	0,88
NO ₂	16,74	1,55	35,50	2,94	0,94
OCH ₂ O	17,79	2,99	36,85	1,80	0,96
Cl	24,17	3,14	18,72	3,94	2,58
Me	17,82	1,82	33,55	1,13	1,06
3-OH,4-OMe	41,07	1,76	31,16	10,60	2,62
Br	37,04	1,50	32,01	2,80	2,3
OEt	18,15	2,40	32,10	0,83	1,12
<i>4-X-Estiril-dimetoxifenetilamida</i>					
H	25,76	1,24	12,88	1,02	4
OMe	27,13	6,09	15,23	2,16	3,56
F	33,64	1,43	21,43	1,81	3,12
NO ₂	39,16	3,58	5,48	1,49	14,28
OCH ₂ O	26,59	5,66	41,52	2,97	1,28
<i>Estiril-metilenodioxifenetil-amida</i>					
H	19,64	0,82	18,02	2,23	2,16

^a% de inib.= percentual de inibição; ^bdp= desvio padrão

3.4.3 Inibição da DNA Topoisomerase II- α

As DNA-topoisomerasas representam a família de enzimas essenciais aos processos topológicos durante a replicação, transcrição, recombinação e reparo da dupla fita de DNA. Existem três categorias de isoenzimas: DNA topoisomerasas tipos I α , I β (CE 5.99.1.2) e II (CE 5.99.1.3) (CHAMPOUX, 2001; WANG, 2002).

As DNAs topoisomerasas II são enzimas homodiméricas dependentes de ATP para realizar o corte na dupla fita do DNA; capazes de relaxar, concatenar e de introduzir moléculas de DNA, estão presentes tanto em células de mamíferos nas formas isoméricas DNA topoisomerase II- α e β como em protozoários parasitos: *Trypanosoma* sp e *Leishmania* sp (FRAGOSO & GOLDENBERG, 1992; DAS, *et al.*, 2001).

Os ensaios realizados frente a DNA topoisomerase II- α humana foram os da inibição do efeito do relaxamento do DNA super-helicoidal do plasmídeo pBR322 e ATP, conforme a metodologia descrita por Esteves-Souza e col. (2006). O controle positivo utilizado nos ensaios foi a etoposida (20 μ M), inibidor específico da Topo II.

As figuras a seguir apresentam os resultados obtidos através das fotografias dos géis de agarose, reveladas com brometo de etídio, após a realização dos ensaios. A banda do DNA super-helicoidal, quando presente nos ensaios com as amidas, revela a inibição da atividade enzimática. Do contrário, a presença apenas da banda do DNA relaxado indica que a enzima atuou sobre o DNA, relaxando-o.

As séries estiril-amídicas a uma concentração de 50 μ M foram, de maneira geral, inibidoras da atividade enzimática da topoisomerase II- α humana, sugerindo um possível mecanismo de ação dessas substâncias ao atuarem na inibição da *Leishmania amazonensis*. A série estiril-benzil-substituída (**46**) foi a mais ativa, sendo que dentre os 11 compostos testados apenas o derivado **46e** não foi ativo (Figura 45 e 47).

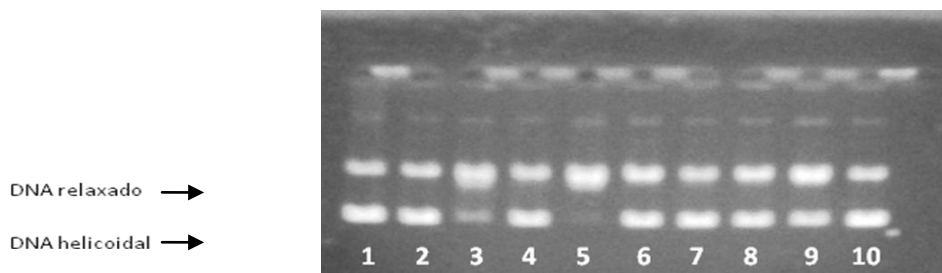


Figura 45: (1): etoposida 20 μM + pBR322 25 μg + topo II- α (1U); (2): pBR322 25 μg ; (3): pBR322 25 μg + topo II- α (1U); (4): **CBA (46a)** 50 μM ; (5): OCH₂O-CBA (**46e**) 50 μM ; (6): NO₂-CBA (**46d**) 50 μM ; (7): Me-CBA (**46g**) 50 μM ; (8): MeO-CBA (**46b**) 50 μM ; (9): Cl-CBA (**46f**) 50 μM ; (10): F-CBA (**46c**) 50 μM .

Na série estiril-fenil-amida **47**, os compostos **47e**, **47h**, **47i** e **47m** apresentaram inibição total da ação da topoisomerase II- α à 50 μM sobre o DNA. Os ensaios com estes derivados revelaram a presença no gel do DNA super-helicoidal, confirmando a inativação da enzima. Para os compostos **47b** e **47f**, pode-se observar bandas menos intensas indicando o DNA super-helicoidal, mostrando, qualitativamente, uma baixa atividade de inibição enzimática (Figura 46 e 47).

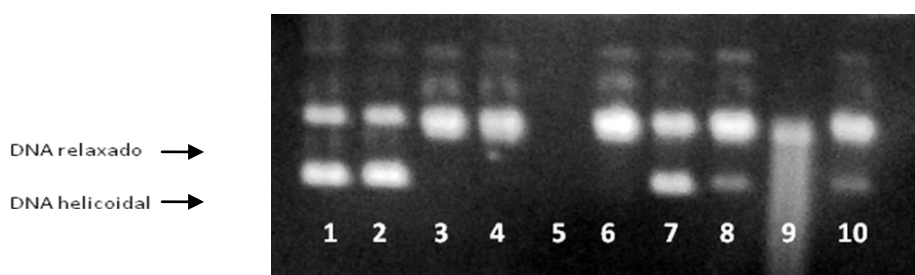


Figura 46: (1): etoposida 20 μM + pBR322 25 μg + topo II- α (1U); (2): pBR322 25 μg ; (3): pBR322 25 μg + topo II-a (1U); (4): CFA (**47a**) 50 μM ; (5): NO₂-CFA (**47d**) 50 μM ; (6): Me-CFA (**47g**) 50 μM ; (7): OCH₂O-CFA (**47e**) 20 μM ; (8): MeO-CFA (**47b**) 50 μM ; (9): F-CFA (**47c**) 50 μM ; (10): Cl-CFA (**47f**) 50 μM .

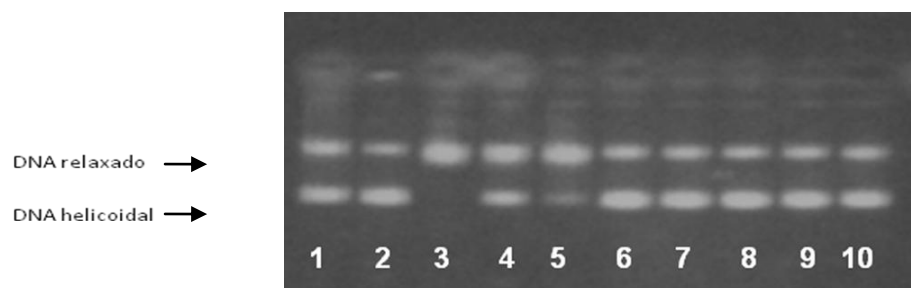


Figura 47: (1): etoposida 20 μM + pBR322 25 μg + topo II- α (1U), (2): DNA 0,25 μg , (3): DNA 0,25 μg + enzima 1U, (4): 3-Eil-4-OH-CFA (**47m**) 50 μM , (5): 3OH-4OMe-CBA (**46h**) 50 μM (6): OET-CBA (**46j**) 50 μM , (7): Br-CBA (**46i**)50 μM , (8):Br-CFA (**47i**) 50 μM , (9): CN-CBA (**46l**) 50 μM , (10): 3OH-4Me-CFA (**47h**)50 μM .

A presença das metoxilas no anel B, na série das estiril-5',6'-dimetoxi-fenetil-amidas resultou na atividade dos derivados frente a enzima topo II- α , exceto o composto **48c**. Aparentemente, o padrão de substituição no anel B para os derivados **48a-e** favorece a inibição enzimática, independentemente do efeito eletrônico dos substituintes (Figura 48 e 49).

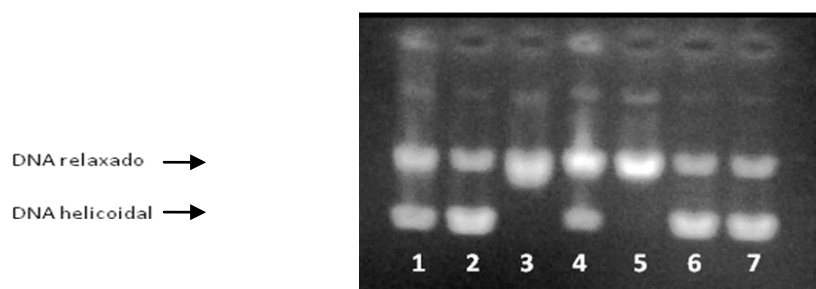


Figura 48: (1): etoposida 20 μM + pBR322 25 μg + topo II- α (1U); (2): pBR322 25mg; (3): pBR322 25 μg + topo II-a (1U); (4): MeO-DMFA (**48b**) 50 μM ; (5): F-DMFA (**48c**) 50 μM ; (6): OCH₂O-DMFA (**48e**) 50 μM ; (7): NO₂-DMFA (**48d**) 50 μM .

O composto **49a**, similar estruturalmente ao derivado **48a**, também foi ativo frente a enzima topo II- α . A figura 49, revela a ação destes compostos com a presença da banda do DNA super-helicoidal, conforme o controle positivo com etoposida.

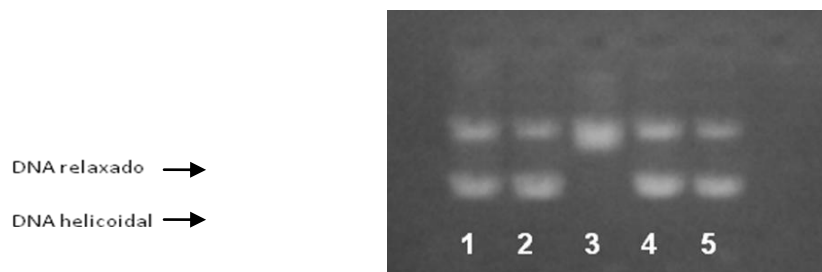


Figura 49: Gel 2: etoposida 20 μ M, (2): DNA 0,25 μ g, (3): DNA 0,25 μ g + enzima 1U, (4): DMFA (**48a**) 50 μ M, (5): MDFA (**49a**) 50 μ M.

4 CONCLUSÃO

- Os métodos de síntese utilizados para a obtenção dos derivados semi-sintéticos **37-39** mostraram-se satisfatórios com a redução do tempo reacional e obtenção dos produtos com maior grau de pureza, sobretudo o 2º método empregado para a obtenção da amida **39**.
- A reação de Sandmeyer empregada para a obtenção dos derivados halogenados **40** e **41** foi pouco satisfatória devido a formação de vários subprodutos. Além disso, a purificação das amidas em coluna cromatográfica de gel de sílica também contribuiu para o baixo rendimento. O emprego da uréia tornou o método mais eficiente.
- As reações com o cloreto de oxalila em presença de DMF para a obtenção das séries estiril-benzilamida, estiril-fenetilamida, estiril-dimetoxifenetilamida e estiril-metilenodioxifenetilamida, foram satisfatórias, com rendimentos variando de 50 a 95%.
- A formação da série estiril-dopaminilamida não logrou-se êxito tanto via formação de cloreto de ácido, quanto com o uso da DCC.
- O emprego da DCC, na ausência do HOBt, favoreceu a interação N-acil intramolecular, levando a obtenção de *N*-estiril-*N,N'*-diciclo-hexil-uréias em rendimentos 60-76%.
- Os ensaios para a avaliação da atividade leishmanicidas mostraram que a série estiril-5'-6'-dimetoxifenetilamidas foi a mais citotóxica, apresentando uma maior seletividade diante dos macrófagos.
- A utilização da β -CD e PVP contribuiu para a biodisponibilização das amidas independentemente do efeito eletrônico do substituinte. As estiril-amidas (50 μ M), em sua grande maioria, inibiram a atividade enzimática da topoisomerase II- α .

5 MATERIAL E MÉTODOS

Os solventes utilizados para reações, extrações e purificações em colunas cromatográficas possuíam grau analítico, sendo fornecidos pela Merck ou Vetec.

Os espectros na região de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1600 FT, utilizando-se filme em células de NaCl para produtos líquidos ou pastilhas de KBr para os sólidos, tendo-se os valores de número de onda medidos em cm^{-1} .

As absorvâncias na região UV-visível foram obtidas em leitora de microplacas Elisa (Modelo 680, Bio Rad).

Os espectros de RMN de ^1H (200 MHz) e de ^{13}C (50,3 MHz) foram obtidos em um aparelho Bruker AC-200, utilizando-se como solventes CDCl_3 , acetona- D_6 e TMS como referência interna, tendo os valores de deslocamento químico (δ) medidos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz. As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades foram descritas da seguinte forma: s-simpleto; d-duplete; dd-duplo duplete; m-multiplete.

Os espectros de CG-massas foram obtidos em um espectrômetro de massas acoplado a um cromatógrafo gasoso (CG-EM), modelo Varian Saturn 2000, com impacto de elétrons à 70 eV. Os pontos de fusão foram obtidos em aparelho MELTEMP II e não foram corrigidos.

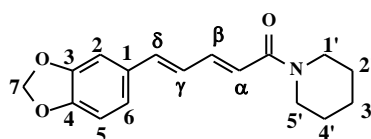
Os ensaios para avaliação da atividade leishmanicida foram realizados no Laboratório de Microbiologia e Imunologia Veterinária do Departamento de Microbiologia Veterinária do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio Janeiro (UFRRJ), em colaboração com a Profa. Dra. Lúcia Helena Pinto.

5.1 Extração da (2*E*,4*E*)-5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-2,4-pentadien-1-ona (24) (piperina)

Sementes moídas de pimenta do reino (100g), adquiridas comercialmente, foram empacotadas em cartucho de papel de filtro e disposto no extrator de Soxhlet o qual fora conectado a um balão de 1L contendo 500 mL de etanol. A extração foi mantida sob refluxo por 5 horas.

Evaporou-se com auxílio do rotaevaporador a solução obtida e adicionou-se ao extrato uma solução de KOH em etanol (20%) para promover a precipitação dos taninos e demais impurezas. Filtrou-se a solução do extrato alcalinizada, separando os grumos. Em seguida, acrescentou-se água destilada à solução para precipitar a piperina.

A piperina **24** na forma de cristais amarelos 2,8g (3%) foi obtida após uma semana, quando a precipitação da mesma se deu por completa, permitindo sua extração e purificação com éter etílico à 4° C.

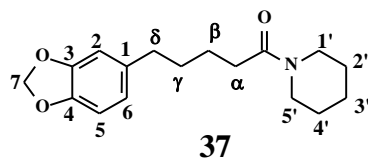


5.2 Síntese dos derivados análogos à piperina

5.2.1 Síntese da 5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona (37)

A piperina **24** (1200 mg) foi adicionada a um balão de 100 mL, juntamente com 20 mL de acetato de etila e 60 mg (5 %) de Pd/C, como catalisador, sob agitação por 20 minutos em atmosfera de H₂.

Após o término da reação, o produto foi filtrado em funil de vidro sobre papel de filtro e purificado ao passar por seringa de florisil (Sep-pak). Evaporou-se o solvente, obtendo-se a tetaidropiperina **37** na forma de um óleo âmbar. A reação forneceu 1,13 g, rendimento de 93% (CONCEIÇÃO, 1999; BARRETO-JUNIOR, 2005).

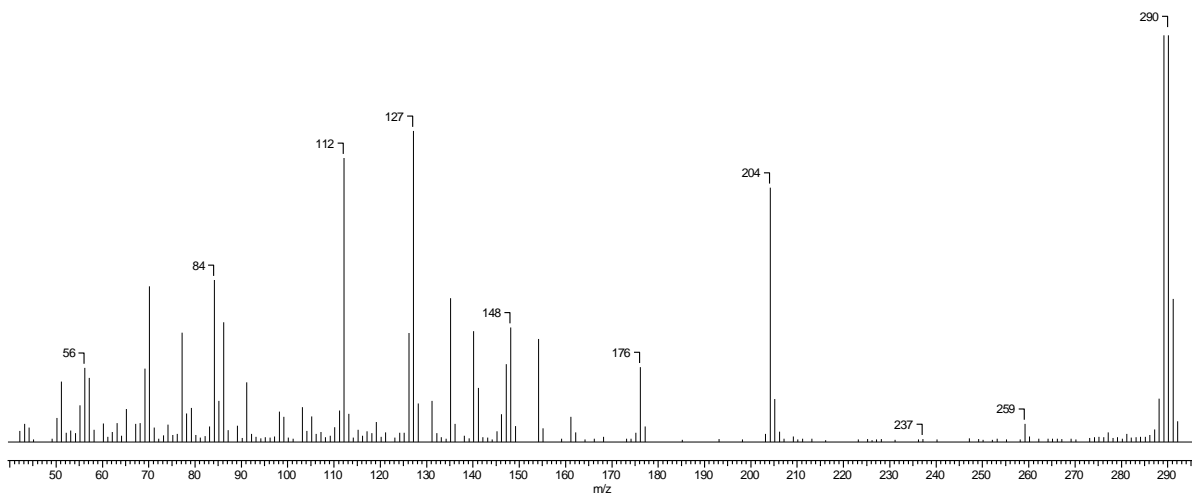


F.M.: C₁₇H₂₄N₂O₃ (P.M.: 289,30)

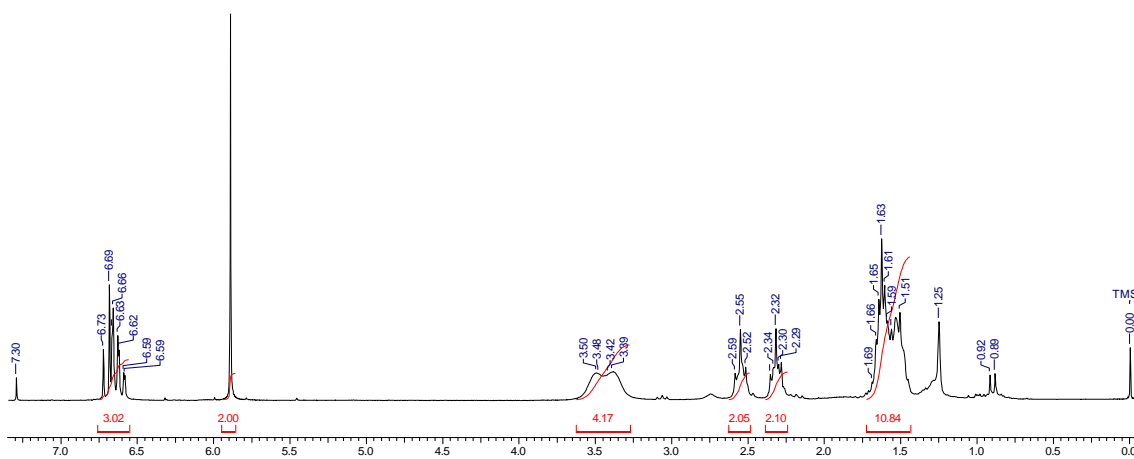
E.M. (m/z): 290 (M+H)⁺

Tabela 10. Atribuições para os espectros de RMN de ¹H e ¹³C (50 MHz) para a 5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona **37** em CDCl₃.

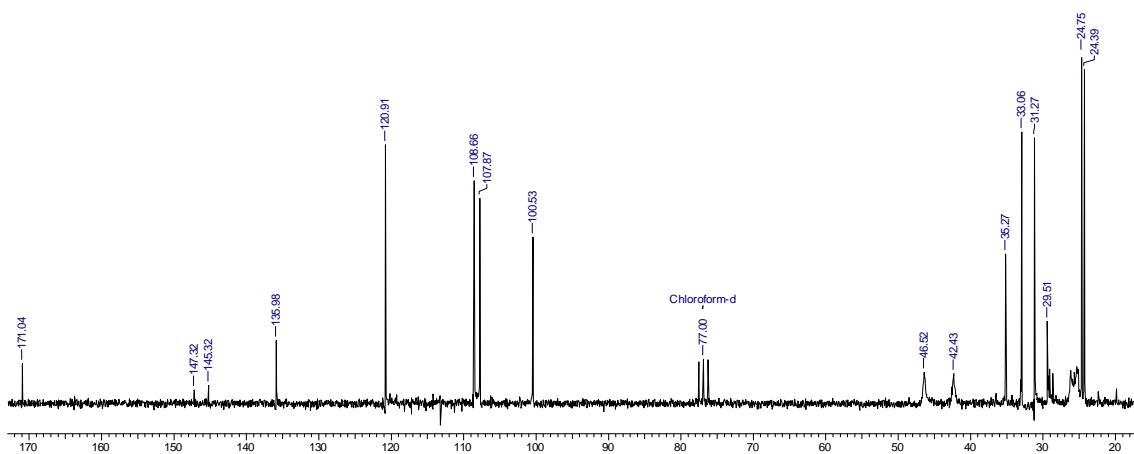
Posição	¹ H (δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1'-5'	1,89-1,51 (m, 10H)	48,52-24,39
1	-	135,98
2	6,73-6,59 (m, 1H)	107,87
3	-	147,32
4	-	145,32
5	6,73-6,59 (m, 1H)	108,66
6	6,73-6,59 (m, 1H)	120,91
7	5,84 (s, 2H)	100,87
α	2,20 (t, 2H, J= 7,0)	33,06
β	1,45-1,55 (m, 2H)	29,51
γ	1,45-1,55 (m, 2H)	31,27
δ	2,40 (t, 2H, J= 7,0)	35,27
C=O	-	171,04



Espectro 1: Espectro de massas da 5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona **37**.



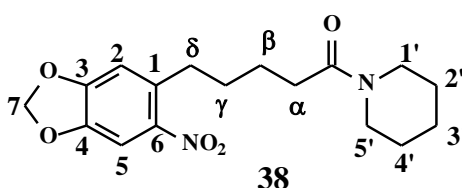
Espectro 2: Espectro de RMN ^1H da 5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona **37**, em CDCl_3 .



Espectro 3: Espectro de RMN ^{13}C da 5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona **37**, em CDCl_3 .

5.2.2 Síntese da 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)-(1-piperidino)pentanona (38)

Uma solução de 1g de tetrahidropiperina (3,46 mmol) em ácido acético glacial (2,66mL) foi preparada e mantida a 0 °C, sob agitação, e a ela adicionou-se, gota a gota, 0,486 mL de ácido nítrico fumegante (10,8 mmol). A reação foi mantida à 5 °C durante 5 horas. Após este período, a mistura reacional foi transferida a um funil de decantação contendo 10 mL de água e extraída com 30 mL de acetato de etila (3x de 10 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ e evaporou-se o excesso de solvente. Para a purificação do produto foi realizada uma cromatografia em sílica-gel, da qual se obteve 0,662 g, rendimento de 57% (CONCEIÇÃO, 1999; BARRETO-JUNIOR, 2005).

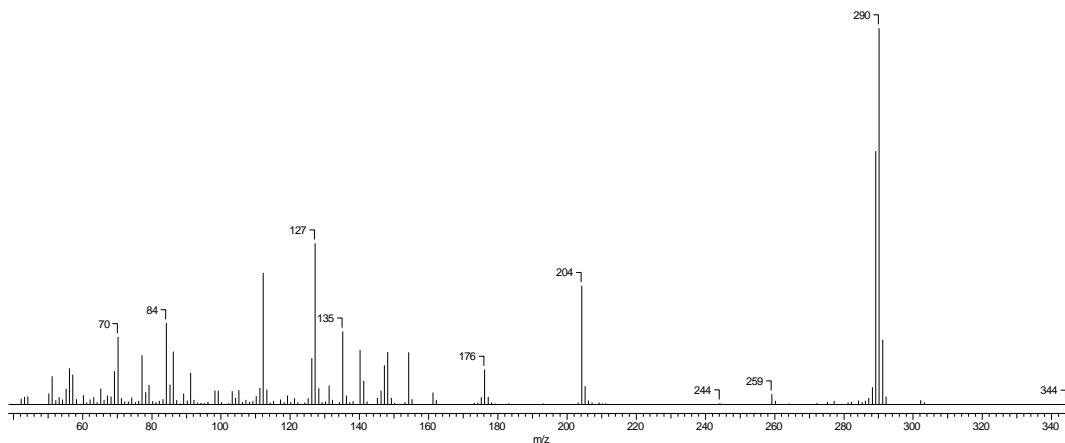


F.M.: C₁₇H₂₂N₂O₅ (P.M.: 334,30)

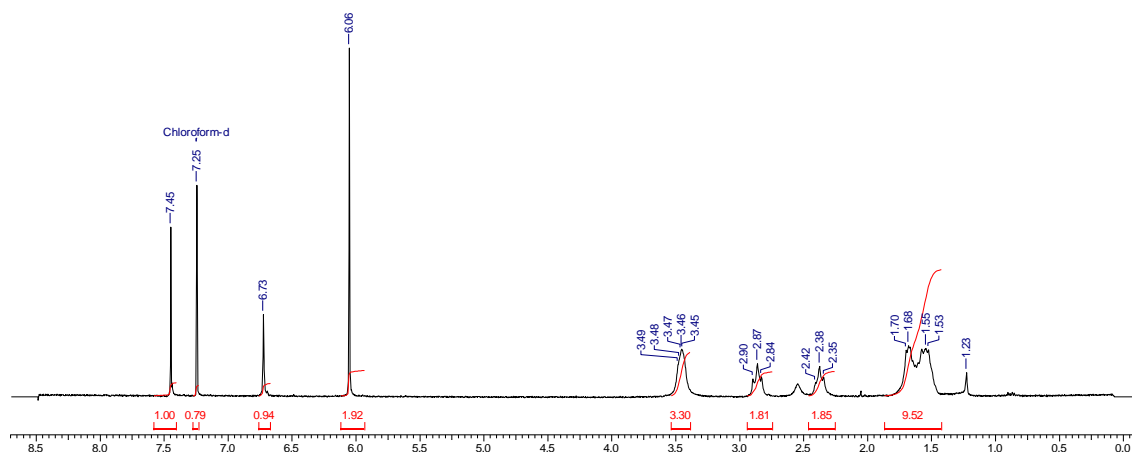
E.M. (m/z): 244 (M+H)⁺

Tabela 11. Atribuições para o espectro de RMN ¹H para a 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)-(1-piperidino)pentanone **38** em CDCl₃.

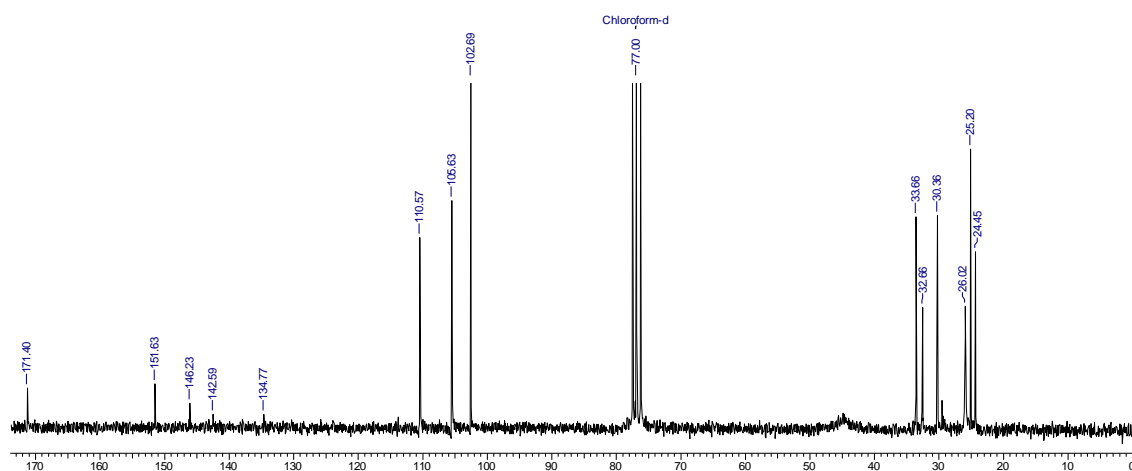
Posição	¹ H (δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1'-5'	1,70-1,53 (m, 10H)	48,52-24,39
1	-	134,47
2	6,73 (s, 1H)	110,57
3	-	151,63
4	-	142,59
5	7,45 (s, 1H)	105,63
6	-	146,23
7	6,06 (s, 2H)	102,69
α	2,38 (t, 2H, J= 6,9)	33,66
β	3,49-3,45 (m, 2H)	30,38
γ	3,49-3,45 (m, 2H)	32,38
δ	2,87 (t, 2H, J= 7,2)	26,02
C=O	-	171,40



Espectro 4: Espectro de massas da 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)- (1-piperidino)-pentanone **38**.



Espectro 5: Espectro de RMN ^1H da 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)- (1-piperidino)-pentanone **38**, em CDCl_3 .



Espectro 6: Espectro de RMN ^{13}C da 5-(6-nitro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanone **38**, em CDCl_3 .

5.2.3 Síntese da 5-(6-amino-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona (39)

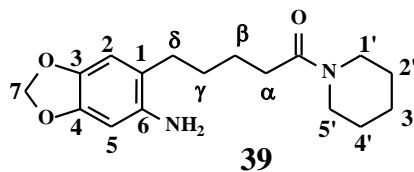
A aminopiperina saturada **39** foi obtida utilizando-se duas metodologias para a reação de redução.

Metodologia 1

À um recipiente de vidro (garrafa do hidrogenador) mantido sob pressão, agitação e atmosfera de H₂ foram adicionados 600 mg de nitropiperina saturada **38**, acrescido de 20 mL de acetato de etila e 60 mg de Pd/C, como catalisador. A reação foi mantida por 48 horas, interrompida somente no período noturno. A mistura reacional foi filtrada e, evaporado o solvente, obtendo 368,2 mg de produto na forma de um sólido vermelho. Após purificação em coluna aberta com florisil, em sistema de eluição hexano:acetato de etila (4:6), obteve-se 109,2 mg (20%) da 6-amino-5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona **39**, na forma de cristais perolados.

Metodologia 2

Em um balão de duas bocas de 25 mL foram adicionados 0,5584 g (1,67 mmol) de nitropiperina saturada **38**, juntamente com 0,0013 g (0,0048 mmol) de FeCl₃.H₂O e 0,0884 g de carvão ativo em 17 mL de metanol. A reação foi mantida em agitação e aquecida à 80 °C, sob refluxo, posteriormente, foram adicionados 1,3 mL (0,260 mmol) de hidrazina monohidratada (gota a gota). Manteve-se a reação por 6 horas, após este período, a mistura reacional foi esfriada a temperatura ambiente, filtrada e concentrada. Formou-se um resíduo esbranquiçado o qual foi dissolvido em clorofórmio, lavado com uma solução de NaCl, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado novamente (TUCCINARDI *et al.*, 2006). Obteve-se 354 mg (70%) de 6-amino-5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona **39**, na forma de sólido perolado.

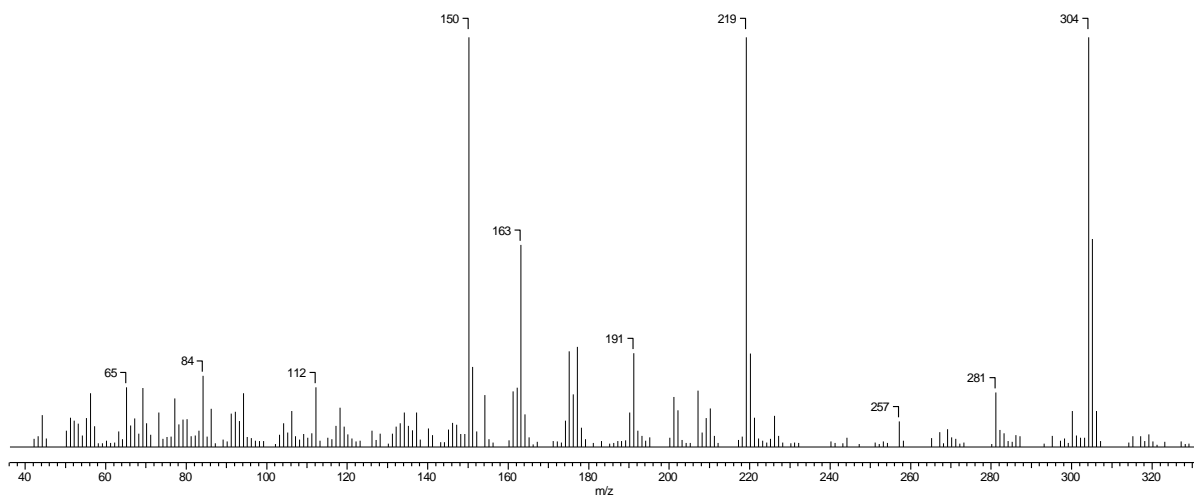


F.M.: C₁₇H₂₄N₂O₃ (P.M.: 304,30)

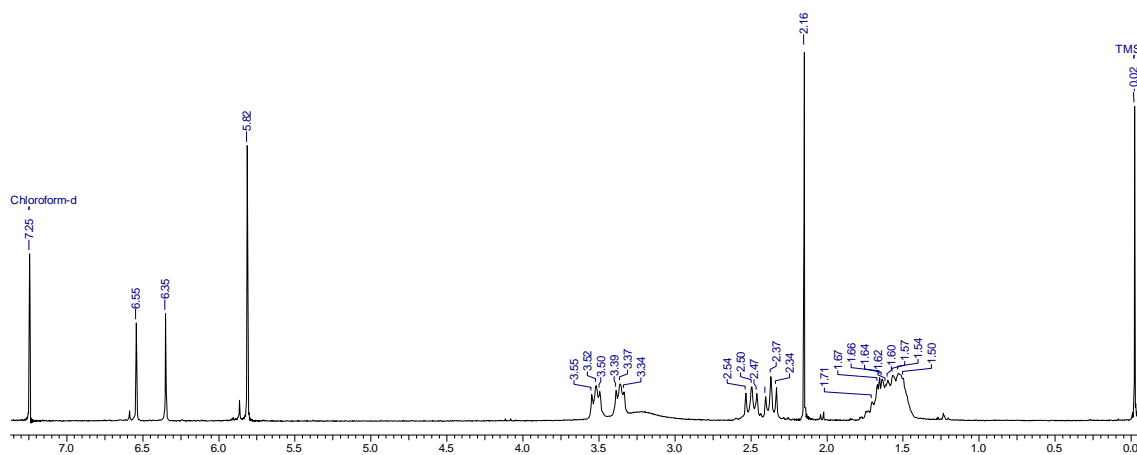
E.M. (m/z): 304 (M+H)⁺

Tabela 12 - Atribuições para o espectro de RMN ¹H para a 5-(6-amino-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona **39** em CDCl₃.

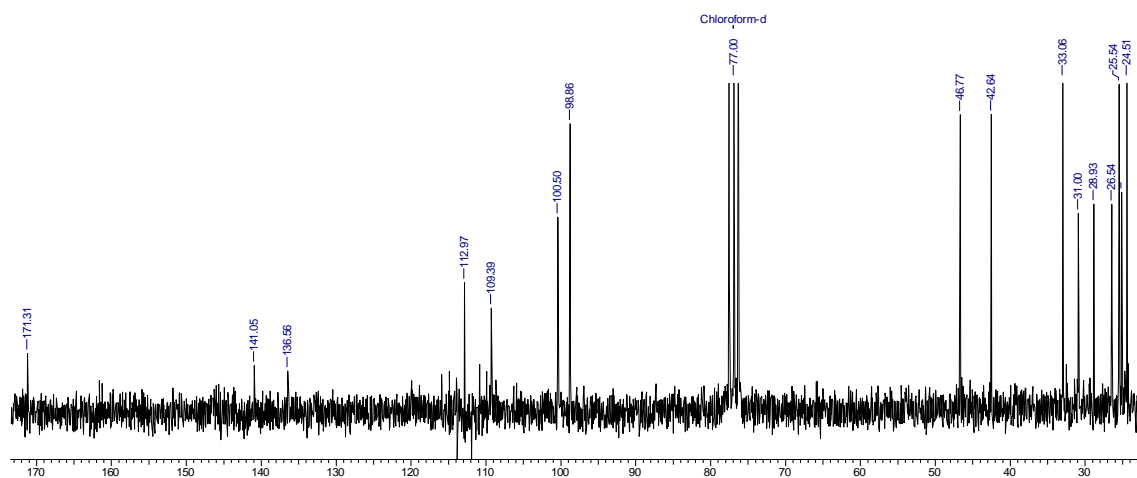
Posição	¹ H (δ, ppm; <i>J</i> , Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1'-5'	1,48-1,67 (m, 2H)	48,52-24,39
1	-	136,58
2	6,55 (s, 1H)	109,39
3	-	
4	-	141,05
5	6,35 (s, 1H)	112,97
6	-	98,88
7	5,82 (s, 2H)	100,5
α	3,37 (t, 2H, <i>J</i> = 6,9)	33,08
β	2,54-2,47 (m, 2H)	26,44
γ	2,39-2,34 (m, 2H)	31,00
δ	3,52 (t, 2H, <i>J</i> = 7,2)	28,93
C=O	-	171,40



Espectro 7: Espectro de massas da 5-(6-amino-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona **39**.



Espectro 8: Espectro de RMN ^1H da 6-amino-5-(2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona **39**, em CDCl_3 .



Espectro 9: Espectro de RMN ^{13}C da 5-(6-amino-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona **39**, em CDCl_3 .

5.2.4 Síntese da 5-(6-iodo-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona (40)

Os novos derivados halogenados **40** e **41** foram obtidos por reação de Sandmeyer a partir da amina aromática **39**, utilizando tanto a metodologia clássica (1) como a descrita por He *et al* 2006 (2).

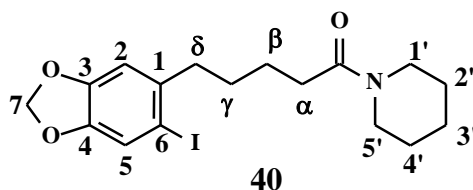
Metodologia 1

A tetraidropiperina **39** (1,3 mmol) foi dissolvida em uma solução de 0,7 mL de ácido clorídrico (50%) contida em um becher à 5 °C. Adicionou-se gota-a-gota 1,4 mmol de uma solução aquosa (0,45 mL) de nitrito de sódio (0,096 g), resfriada previamente. Sob agitação constante tomou-se o devido cuidado para que a temperatura não ultrapassasse 10 °C. Em seguida, após a constatação do ácido nitroso, foi vertido vagarosamente ao sal de diazônio 1,3 mmol uma solução aquosa de 0,240 mL de iodeto de potássio contendo 0,216 g, sob agitação. A mistura reacional foi deixada em repouso a temperatura ambiente por 3 horas para o despreendimento N₂. A solução reacional foi neutralizada com bicarbonato de sódio (10%) e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada a vácuo. A purificação foi feita em coluna de gel de sílica, utilizando hexano:AcOEt como eluente (10:0 à 4:6). Obteve-se um produto pastoso esbranquiçado com 15 % de rendimento.

Metodologia 2

A amina tetraidropiperina **39** (0,2 g) foi dissolvida em 0,57 mL de HCl concentrado em becher contendo pedaços de gelo (2 g). Sob banho de gelo a 5 °C, foi vertido lentamente durante 15 min uma solução aquosa de NaNO₂ (1,775 mmol) e mantida e agitação por 10 min. Adicionou-se em seguida 30 mg de ureia e, após 10 min, e uma solução de 1,922 mmol de KI (0,318 g) em água (0,386 mL) foi adicionada lentamente sob agitação. A reação permaneceu em repouso durante a noite. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca em NaSO₄ e reservada.

O excesso de I₂ foi eliminado ao adicionar a mistura reacional, uma solução de bissulfito de sódio (5 %) sob agitação por mais de 10 min. A solução incolor resultante foi extraída com diclorometano, seca novamente com NaSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de gel de sílica, utilizando hexano:AcOEt como eluente (10:0 à 4:6). Obteve-se um produto com 40 % de rendimento.

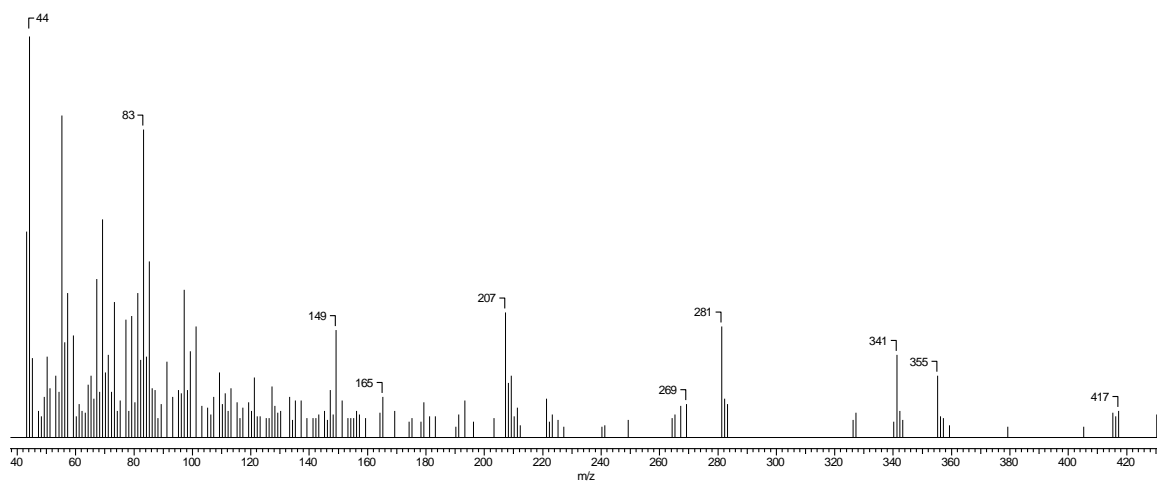


F.M.: C₁₆H₁₅NO (P.M.: 415,27)

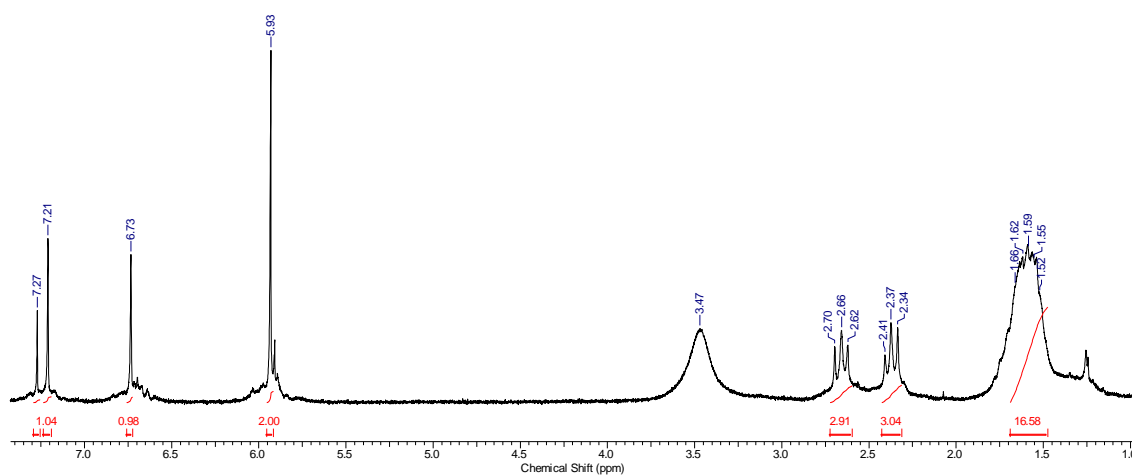
E.M. (m/z): 417 (M+H)⁺

Tabela 13 - Atribuições para o espectro de RMN ¹H para a 5-(6-iodo-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanone **40** em CDCl₃.

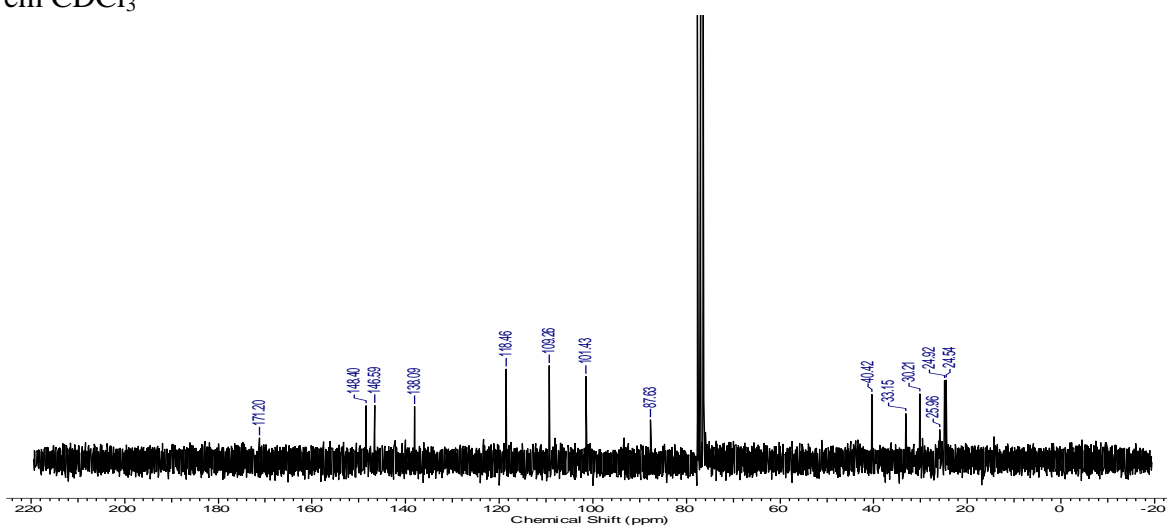
Posição	¹ H (δ, ppm; <i>J</i> , Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1'-5'	1,66-1,52 (m, 4H)	48,52-24,39
1	-	138,09
2	7,21 (s, 1H)	109,26
3	-	148,40
4	-	146,59
5	6,73 (s, 1H)	118,46
6	-	87,63
7	5,93 (s, 1H)	101,43
α	2,37(t, 2H, <i>J</i> = 7,2)	33,15
β	1,66-1,52 (sl, 2H)	25,96
γ	1,66-1,52 (sl, 2H)	30,21
δ	2,66 (t, 2H, <i>J</i> = 7,5)	40,42
C=O	-	171,20



Espectro 10: Espectro de massas da 5-(6-iodo-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanone **40**, em CHCl_3 .



Espectro 11: Espectro de RMN ^1H 5-(da 6-iodo-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanone **40**, em CDCl_3



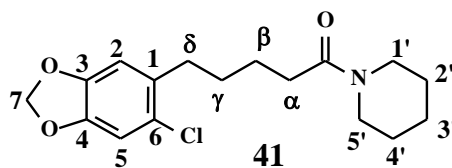
Espectro 12: Espectro de RMN ^{13}C da 5-(6-iodo-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanone **40**, em CDCl_3

5.2.5 Síntese da 5-(6-cloro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-piperidino-pentanona (41)

A síntese do composto clorado foi realizada segundo a metodologia 2 descrita acima para a realização da reação de Sandmeyer.

A amina tetraidropiperina **37** (1,3 mmol) foi dissolvida em HCl (1,14 mL) e adicionou-se gelo picado (3 g). Depois foi adicionado 3,55 mmol de uma solução de NaNO₂ em água (1,38 mL), durante um período de 15 min. Em seguida, adicionou-se a uréia (1 mmol) e após 10 min foi vertido lentamente uma solução de 3,844 mmol de CuCl (0,38g) em água (0,77mL). A mistura reacional permaneceu em repouso por algumas horas.

Houve a formação de um precipitado marrom, o qual foi filtrado e lavado com com diclorometano. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e ressuspensa com éter etílico gelado, separando-se dos resíduos do balão. A fração orgânica de éter etílico foi purificada por cromatografia preparativa em placas de gel de sílica, utilizando hexano:AcOEt como eluente (4:6). Obteve-se um produto oleoso de coloração amarelada com 15 % de rendimento.

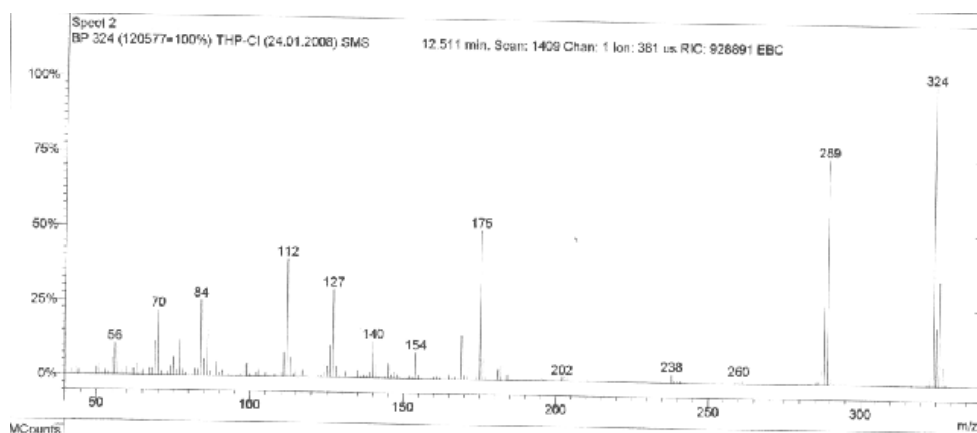


F.M.: C₁₇H₂₂ClNO₃ (P.M.: 323,81)

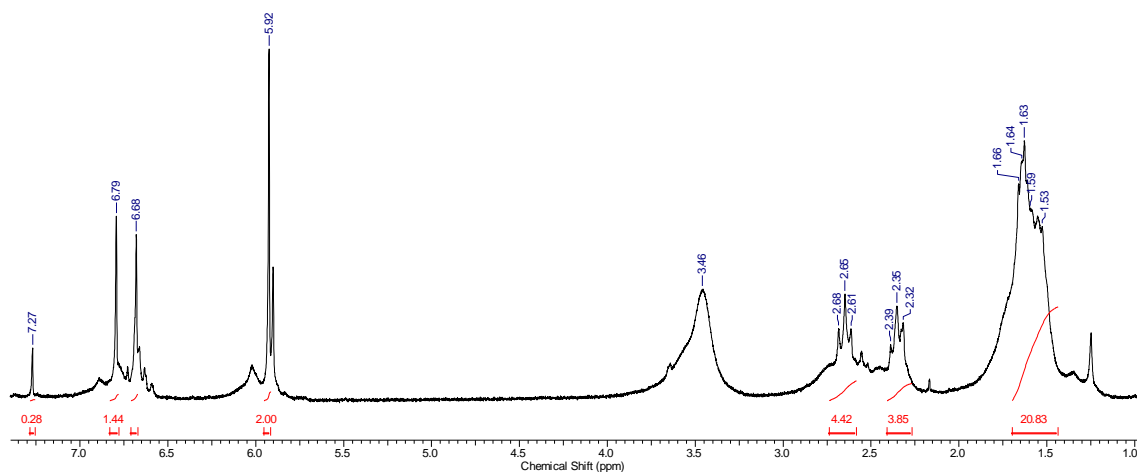
E.M. (m/z): 324 (M+H)⁺

Tabela 14 - Atribuições para o espectro de RMN ¹H para a 5-(6-cloro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanona **41** em CDCl₃.

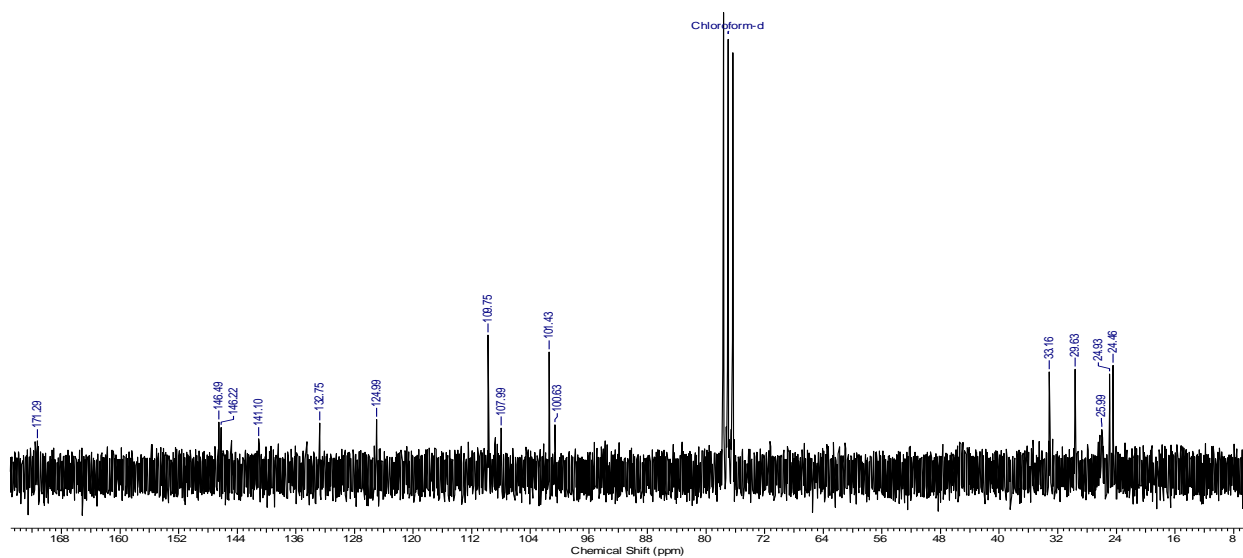
Posição	¹ H (δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1'-5'	1,66-1,53 (m, 2H)	48,52-24,39
1	-	138,09
2	6,79 (s, 1H)	109,26
3	-	148,40
4	-	146,59
5	6,68 (s, 1H)	118,46
6	-	87,63
7	5,92 (s, 2H)	101,43
α	2,35 (t, 2H, J= 6,9)	33,15
β	1,66-1,53 (m, 2H)	25,96
γ	1,66-1,53 (m, 2H)	30,21
δ	2,65 (t, 2H, J= 7,2)	40,42
C=O	-	171,20



Espectro 13: Espectro de massas da 5-(6-cloro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanona **41**.



Espectro 14: Espectro de RMN DE ^1H da 5-(6-cloro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanona **41**, em CDCl_3



Espectro 15: Espectro de RMN ^{13}C da 5-(6-cloro-2,4-benzodioxol-1-il)-1-(1-piperidino)pentanona **41**, em CDCl_3 .

5.3 Síntese das amidas estiril-substituídas

5.3.1 Procedimento geral para a síntese dos ácidos cinâmicos

Em um balão de fundo redondo (50 mL) conectado a um condensador de refluxo foram adicionados 25 mmol do benzaldeído selecionado (Tabela 1), 50 mmol de ácido malônico, 10 mL de piridina e 0,2 mL de piperidina. A mistura foi mantida a temperatura de 90 °C durante duas horas, e depois por mais quinze minutos sob refluxo. Após o resfriamento, a mistura reacional foi acidificada com uma solução de HCl (20 %, v/v). Os cristais precipitados foram filtrados e lavados com uma solução de HCl (20 %) e depois com água gelada. Os rendimentos e pontos de fusão dos ácidos cinâmicos substituídos sintetizados estão ilustrados na tabela 19.

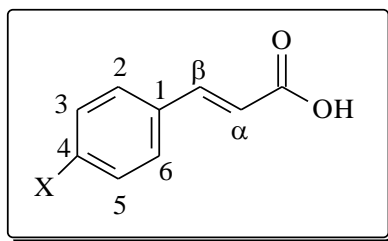


Tabela 15: Pontos de fusão e rendimentos obtidos para os ácidos *trans*-X-cinâmicos **45**.

	X	Y	P. F. ^a (°C)	Rend. ^b (%)
45a	H	H	137	74
45b	4-OME	H	179	80
45c	4-F	H	178-180	95
45d	4-NO ₂	H	>250	91
45e	OCH ₂ O	-	224	82
45f	4-Cl	H	249-250	92
45g	4-Me	H	200	84
45h	4-OME	3-OH	235	88
45i	4-Br	H	>250	80
45j	4-OEt	H	292-195	81
45l	4-CN	H	>250	93
45m	4-OH	3-Et	155-158	50

^aP.F.: Ponto de fusão; ^bRend.: Rendimento

5.3.2 Procedimento geral para a síntese das séries estiril-benzil-amidas 46 e estiril-fenetil-amidas 47

A mistura reacional contendo o ácido cinâmico (2,027 mmol) e uma quantidade catalítica de DMF (0,2 mL) em diclorometano (20 mL) foi mantida em banho de gelo, depois, adicionou-se gota-a-gota o cloreto de oxalila (2,211 mmol). Deixou agitar a temperatura ambiente por 3 horas, em seguida, concentrou-se a vácuo (SHIMADA *et al.*, 2006). Ao balão contendo o cloreto de ácido, foi adicionado, utilizando uma seringa, o diclorometano seco (10 mL) e em seguida a amina desejada (4,054 mmol). Após uma hora de agitação a temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada a vácuo, ressuspensa com tolueno e filtrada. O produto sólido foi lavado com hexano. A tabela 20 mostra os pontos de fusão e rendimentos obtidos.

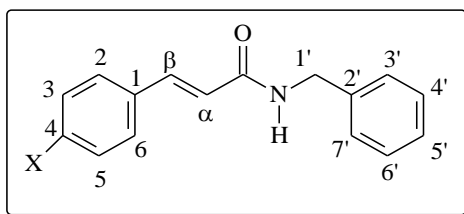
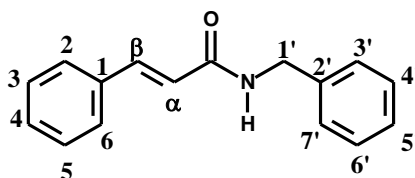


Tabela 16: Pontos de fusão e rendimentos obtidos para as estiril-benzil-amidas substituídas 46.

	X	Y	P. F. ^a (°C)	Rend. ^b (%)
46a	H	H	105	75
46b	4-OME	H	147	80
46c	4-F	H	121	90
46d	4-NO ₂	H	187	87
46e	3,4-OCH ₂ O	-	146	77
46f	4-Cl	H	153	88
46g	4-Me	H	-	83
46h	4-OME	3-OH	147	68
46i	4-Br	H	168	86
46l	4-CN	H	158	90

^aP.F.: Ponto de fusão; ^bRend.: Rendimento

5.3.2.1 Caracterização da (2E)-N-benzil-3-fenil-2-propenamida (46a)



F.M.: C₁₆H₁₅NO (P.M.: 237,30)

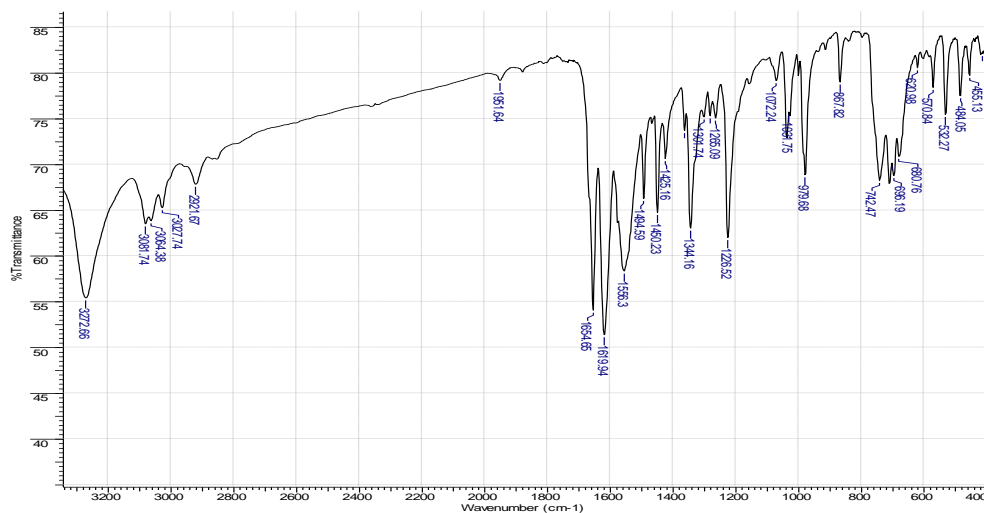
E.M. (m/z): 238 (M+H)⁺

Tabela 17- Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-benzil-3-fenil-2-propenamida **46a** em cm⁻¹ (KBr).

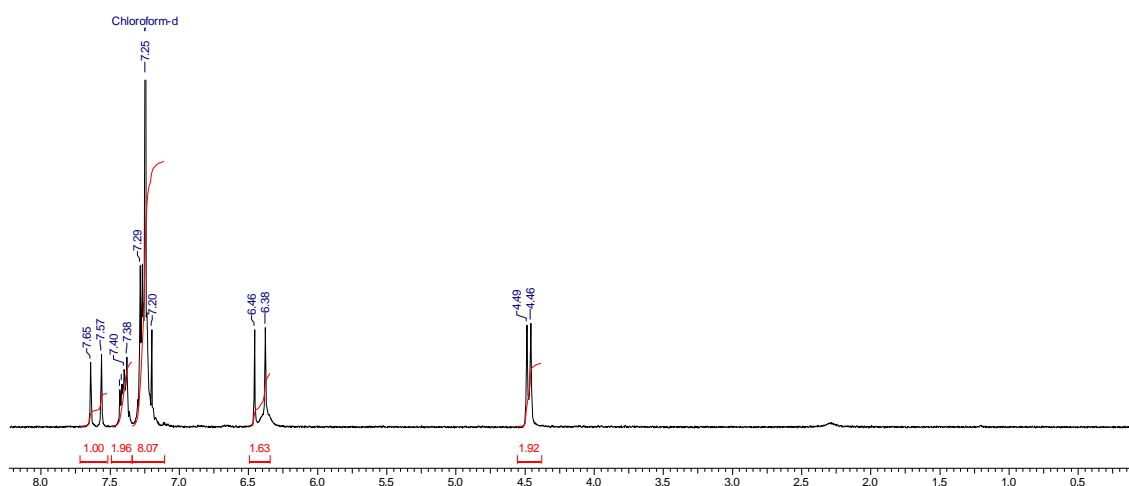
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	3027:ν _{C-H} de Alceno 1619:ν _{C-C} de Alceno Trans 979:δ _{C-H} Alceno Trans
Alquil	2921:ν _{as} Carbono sp ³ 1494:δ _s Carbono sp ³ 1425:δ _s Carbono sp ³
Anel aromático	1556:ν _{C-C} de anel aromático 742:δ _{C-H} de Aromático monossubstituído 696:δ _{C-H} de Aromático monossubstituído 680:δ _{C-H} de Aromático monossubstituído
Amida	3272:ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1654:ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 18 - Atribuições para o espectro de RMN DE ¹H e ¹³C para a (2E)-N-benzil-3-fenil-2-propenamida **46a** em CDCl₃.

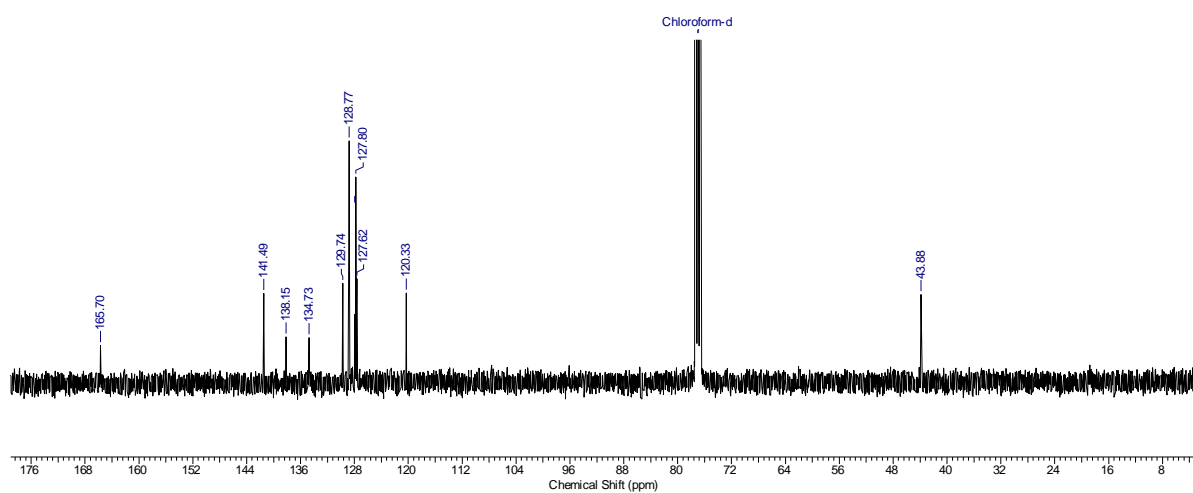
Posição	¹ H (δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1	-	134,73
2-6	-	129,74-128-77
1'	4,46 (d, 2H; J=4 Hz)	43,88
2'	-	138,15
3' e 7'	7,29-7,20 (m, 5 H)	127,60-128,77
α	6,38 (d, 1H; J=16 Hz)	120,33
β	7,57 (d, 1H; J=16 Hz)	141,49
C=O		165,7



Espectro 16- Espectro de infravermelho da (2E)-N-benzil-3-fenil-2-propenamida **46a**.

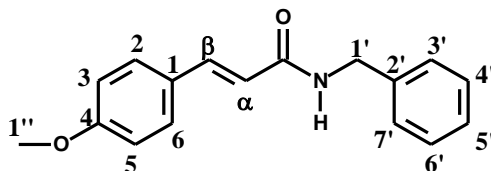


Espectro 17- Espectro de RMN de ^1H da (2E)-N-benzil-3-fenil-2-propenamida **46a** em CDCl_3 .



Espectro 18- Espectro de RMN ^{13}C da (2E)-N-benzil-3-fenil-2-propenamida **46a** em CDCl_3 .

5.3.2.2 Caracterização da (2E)-N-benzil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 46b



FM.: C₁₇H₁₇NO₂ (P.M.: 267,32)

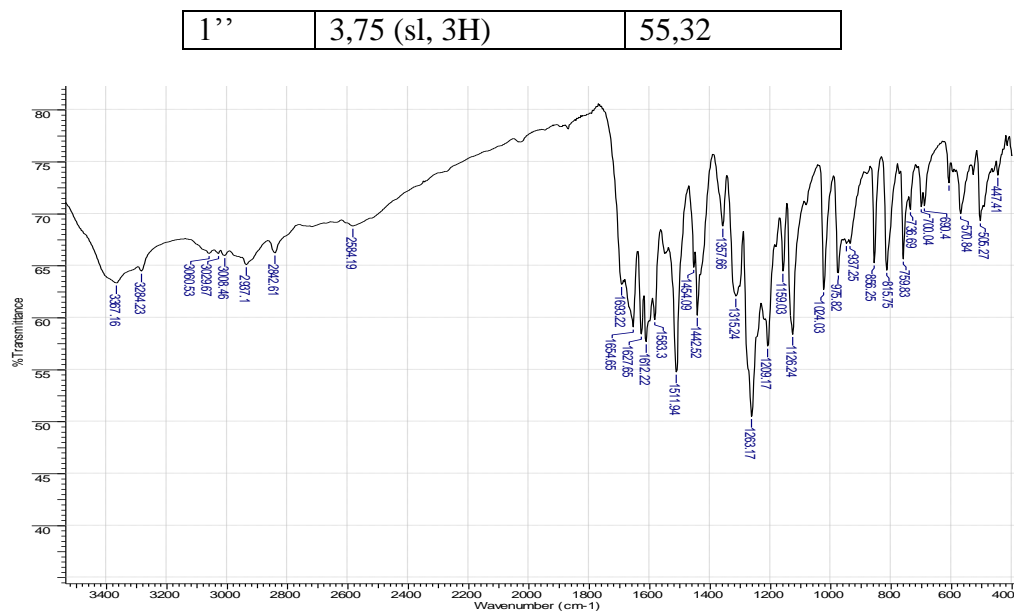
E.M. (m/z): 268 (M+H)⁺

Tabela 19 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-benzil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida **46b** em cm⁻¹ (KBr).

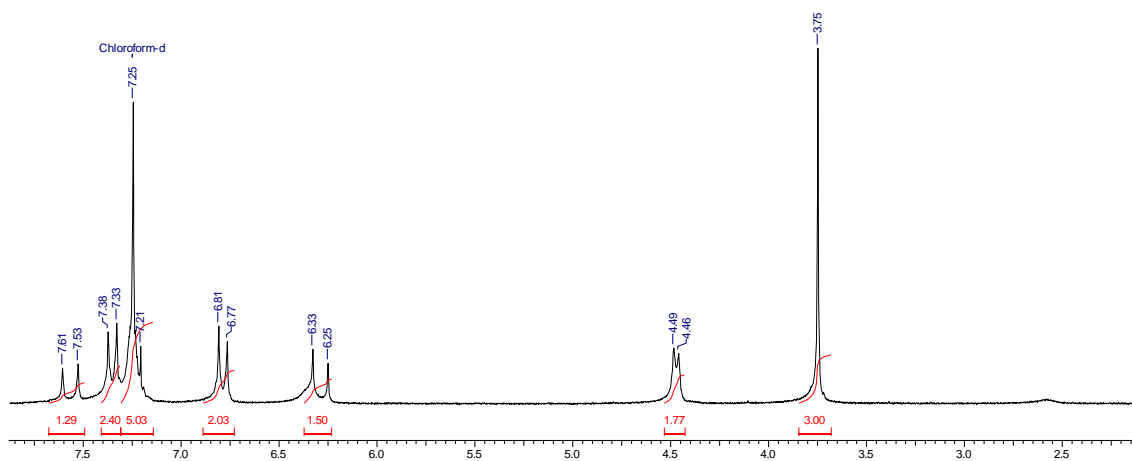
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	3025: ν _{C-H} de Alceno 975: δ _{C-H} Alceno Trans
Alquil	2937: ν _{as} Carbono sp ³ 2842: ν _{as} Carbono sp ³ 1494: δ _s Carbono sp ³ 1425: δ _s Carbono sp ³
Éter	1263: ν _{as} C-O-C 1024: ν _s C-O-C
Anel aromático	1583: ν _{C-C} de anel aromático 1511: ν _{C-C} de anel aromático 700: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 690: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 815: δ _{C-H} de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3284: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1654: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 20 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H e ¹³C para a (2E)-N-benzil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida **46b** em CDCl₃.

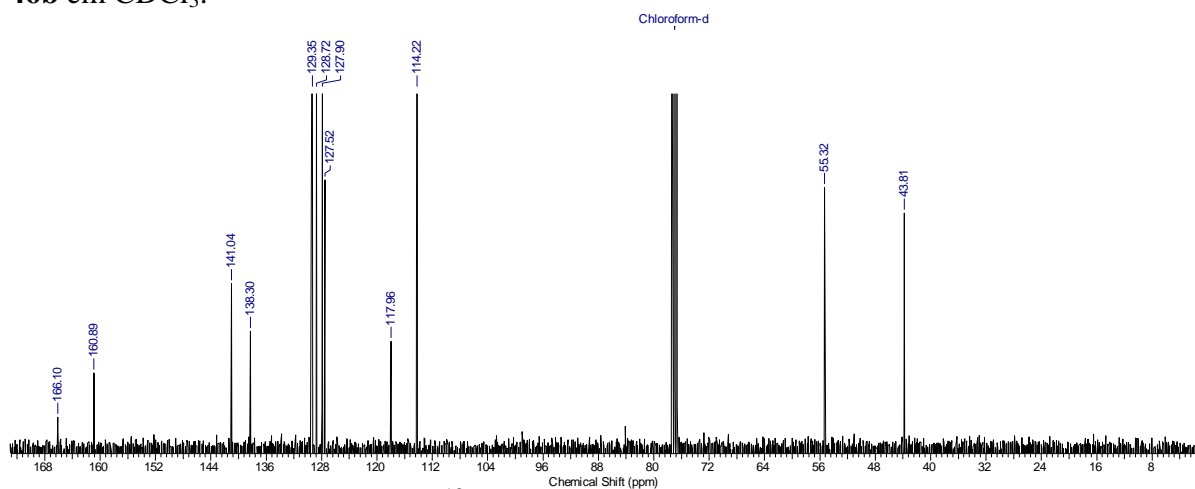
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C(δ, ppm)
1	-	127,90
2 e 6	7,35 (d, 2H; J=8 Hz)	128,72
3 e 5	6,79 (d, 2H; J=8 Hz)	114,22
4	-	160,89
1'	4,46 (d, 2H; J=4 Hz)	43,81
2'	-	138,20
3'-7'	7,21-7,27 (m, 5 H)	127,53-128,72
α	6,29 (d, 1H; J=16 Hz)	117,96
β	7,57 (d, 1H; J=16 Hz)	141,04
C=O	-	166,10



Espectro 19 - Espectro de infravermelho da ((2*E*)-*N*-benzil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida **46b**.

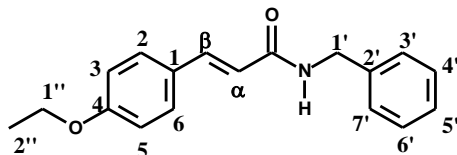


Espectro 20: Espectro de RMN de ^1H da ((2*E*)-*N*-benzil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida **46b** em CDCl_3 .



Espectro 21- Espectro de RMN ^{13}C da ((2*E*)-*N*-benzil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida **46b** em CDCl_3 .

5.3.2.3 Caracterização da (2E)-N-benzil-3-(4-etoxifenil)-2-propenamida (46j)



FM.: C₁₈H₁₉NO₂ (P.M.: 281,35)

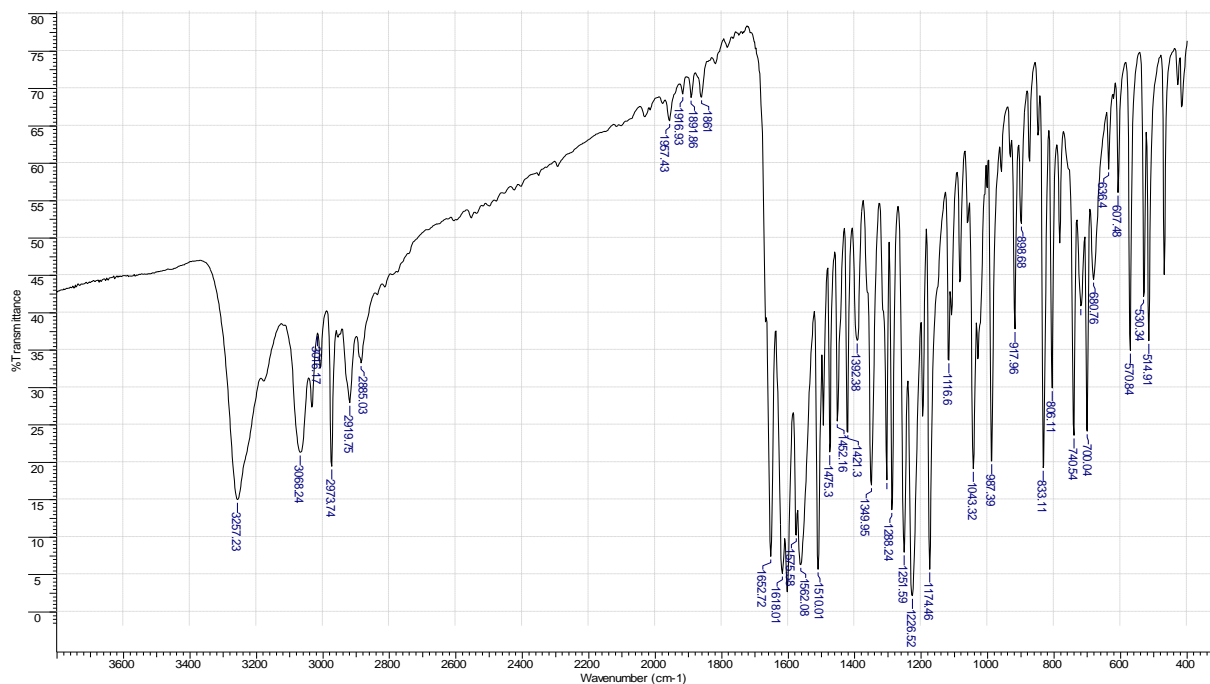
E.M. (m/z): 238 (M+H)⁺

Tabela 21 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-benzil-3-(4-etoxifenil)-2-propenamida **46j** em cm⁻¹ (KBr).

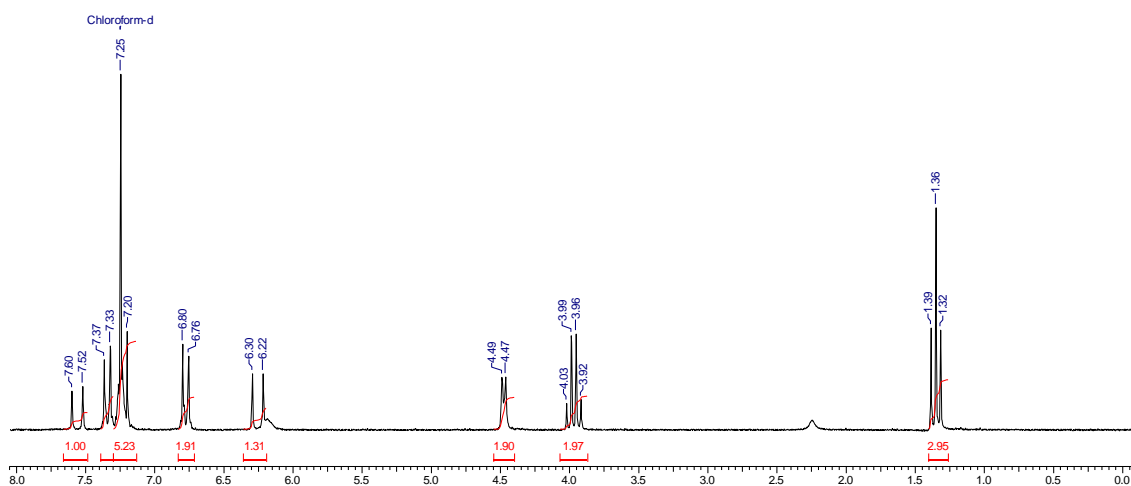
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	3025: ν _{C-H} de Alceno 1618: ν _{C-C} de Alceno
Alquil	2973: ν _{as} Carbono sp ³ 2885: ν _s Carbono sp ³ 1475: δ _s Carbono sp ³ 1421: δ _s Carbono sp ³
Éter	1226: ν _{as} C-O-C 1043: ν _s C-O-C
Anel aromático	1562: ν _{C-C} de anel aromático 1510: ν _{C-C} de anel aromático 833: δ _{C-H} de Aromático 1,4-dissubstituído
Amida	3257: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1652: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 22 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H e ¹³C para (2E)-N-benzil-3-(4-etoxifenil)-2-propenamida **46j** em CDCl₃.

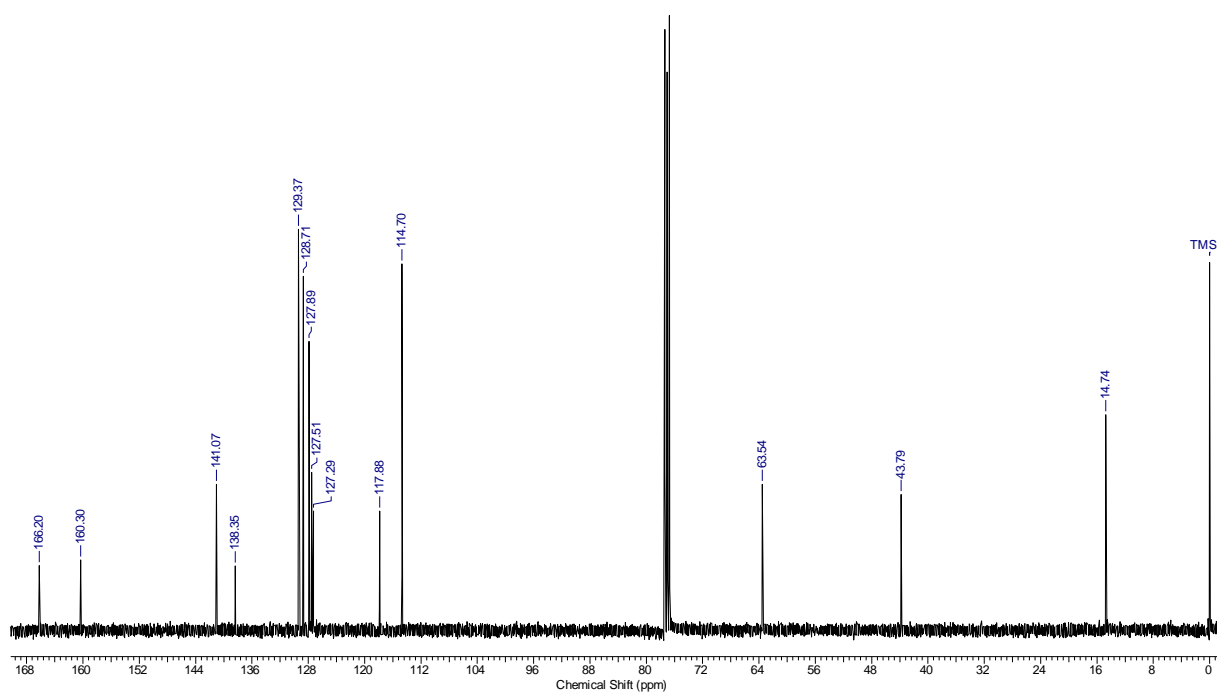
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C(δ, ppm)
1	-	129,37
2 e 6	7,52 (d, 2H; J=8 Hz)	128,71
3 e 5	6,76 (d, 2H; J=8 Hz)	114,70
4	-	160,30
1'	4,46 (d, 2H; J=4 Hz)	43,79
2'	-	138,35
3' - 7'	7,21-7,27 (m, 5 H)	127,29-127,89
α	6,22 (d, 1H; J=16 Hz)	117,88
β	7,52 (d, 1H; J=16 Hz)	141,07
C=O	-	166,20
1''	3,97 (q, 2H; J=8 Hz)	53,54
2''	1,36 (t, 3H; J=8 Hz)	14,74



Espectro 22 - Espectro de infravermelho da (2E)-N-benzil-3-(4-etocefenil)-2-propenamida **46j**.

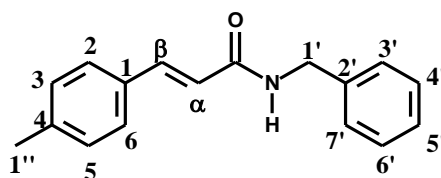


Espectro 23 - Espectro de RMN de ^1H da (2E)-N-benzil-3-(4-etocefenil)-2-propenamida **46j** em CDCl_3 .



Espectro 24 - Espectro de RMN 13C da *(2E)*-*N*-benzil-3-(4-etoxyfenil)-2-propenamida **46j** em CDCl₃.

5.3.2.5 Caracterização da *(2E)*-*N*-benzil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (**46g**)



FM.: C₁₇H₁₇NO₂ (P.M.: 251,32)

E.M (m/z): 252 (M+H)⁺

Tabela 23 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2*E*)-*N*-benzil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida **46g** em cm⁻¹ (KBr).

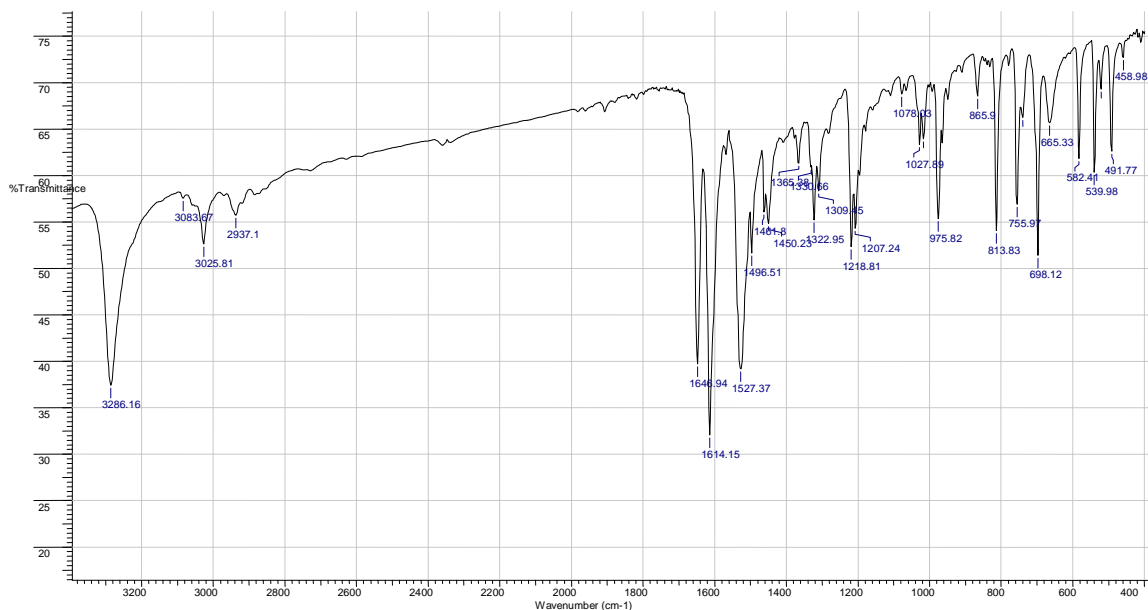
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1614: ν_{C-C} de Alceno 975: δ_{C-H} Alceno Trans
alquil	1496: δ_s Carbono sp ³ 1450: δ_s Carbono sp ³
Anel aromático	1527: ν_{C-C} de anel aromático 755: δ_{C-H} de Aromático monossustituído 698: δ_{C-H} de Aromático monossustituído 813: δ_{C-H} de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3266: ν_{N-H} de amida 2 ^a . 1646: $\nu_{C=O}$ de amida 2 ^a .

Tabela 24 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H e ¹³C para a (2*E*)-*N*-benzil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida **46g** em CDCl₃.

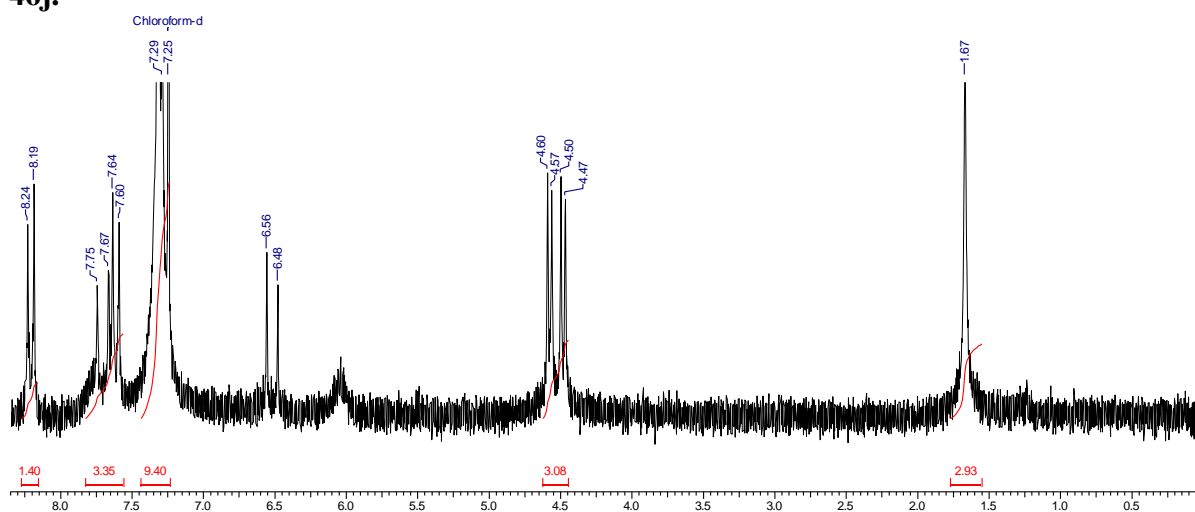
Posição	¹ H(δ , ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ , ppm)
1	-	131,99
2 e 6	8,21 (d, 2H; J=10 Hz)	128,30
3 e 5	7,62 (d, 2H; J=10 Hz)	129,57
4	-	140,06
1'	4,46 (d, 2H; J=5,5 Hz)	43,88
2'	-	138,21
3' - 7'	7,21-7,28 (m, 5 H)	127,81-129,57
α	6,52 (d, 1H; J=16 Hz)	119
β	7,72 (d, 1H; J=16 Hz)	141
C=O	-	165,96
1''	1,67 (s, 3H)	21,43

Title

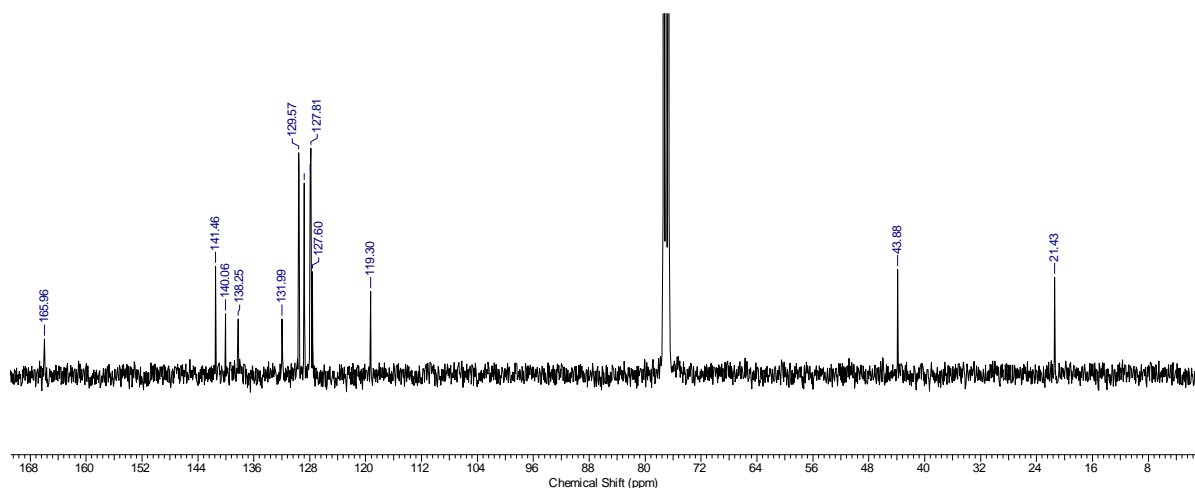
4-MECBA



Espectro 25: Espectro de infravermelho da (2*E*)-*N*-benzil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida **46j**.

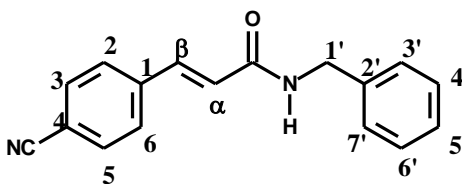


Espectro 26: Espectro de RMN de ¹H da (2*E*)-*N*-benzil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida **46j** em CDCl₃.



Espectro 27: Espectro de RMN ^{13}C da $(2E)$ -*N*-benzil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida **46j** em CDCl_3 .

5.3.2.6 Caracterização da $(2E)$ -*N*-benzil-3-(4-cianofenil)-2-propenamida (**46l**)



FM.: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ (P.M.: 262,31)

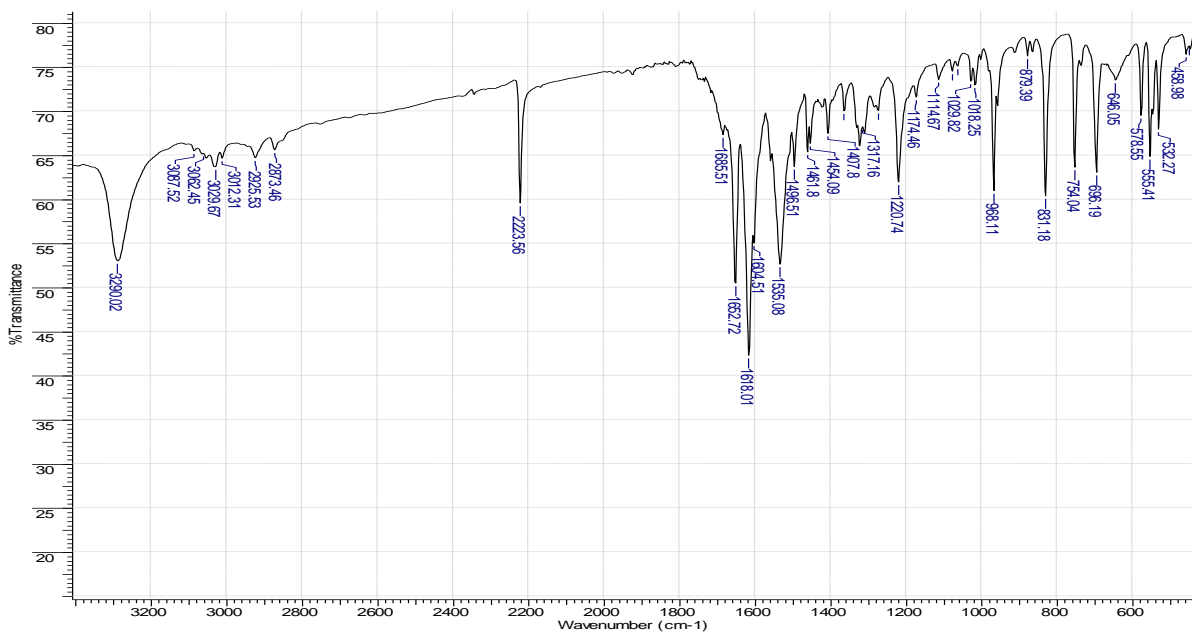
E.M (m/z): 262 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Tabela 25 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a $(2E)$ -*N*-benzil-3-(4-cianofenil)-2-propenamida **46l** em cm^{-1} (KBr).

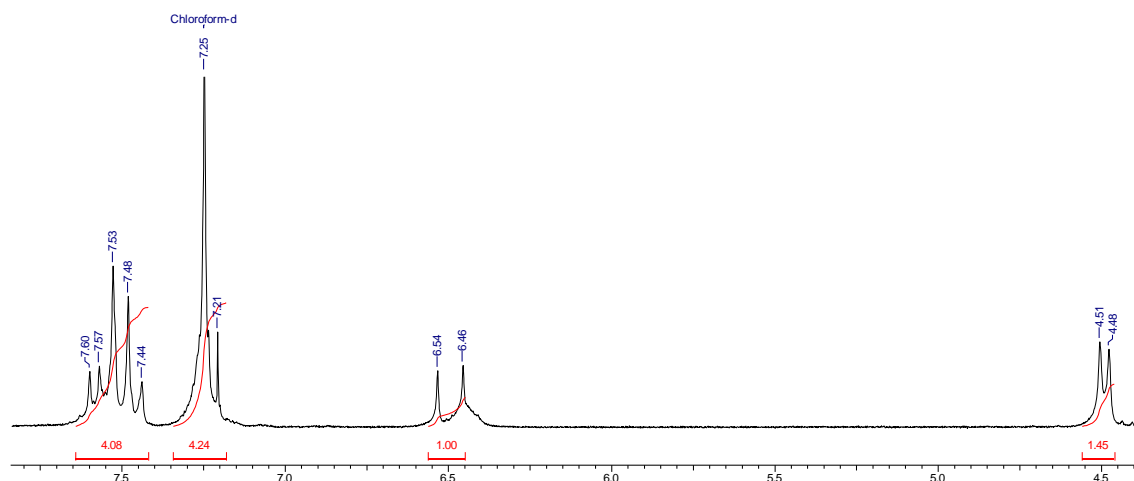
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1618: $\nu_{\text{C-C}}$ de Alceno 968: $\delta_{\text{C-H}}$ Alceno Trans
Alquil	1496: δ_{s} Carbono sp^3 1425: δ_{s} Carbono sp^3
Ciano	2223: $\nu_{\text{C-N}}$
Anel aromático	1535: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 754: $\delta_{\text{C-H}}$ de Aromático monossustituído 696: $\delta_{\text{C-H}}$ de Aromático monossustituído 831: $\delta_{\text{C-H}}$ de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3290: $\nu_{\text{N-H}}$ de amida 2 ^a . 1652: $\nu_{\text{C=O}}$ de amida 2 ^a .

Tabela 26 – Atribuições para o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para a (2*E*)-*N*-benzil-3-(4-cianofenil)-2-propenamida **46l** em CDCl_3 .

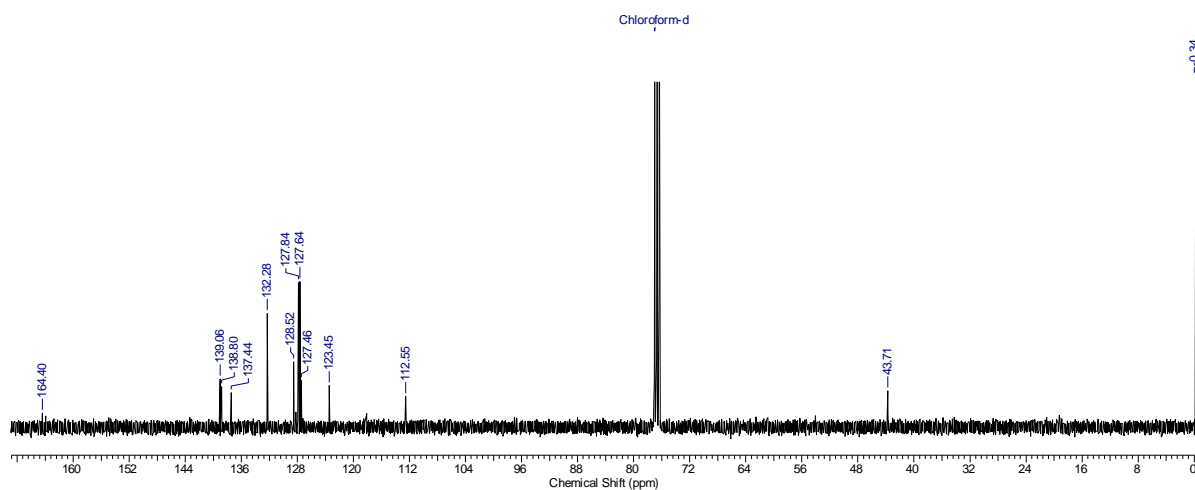
Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	139,06
2 e 6	7,48 (d, 2H; J=8 Hz)	127,84
3 e 5	7,57 (d, 2H; J=8 Hz)	132,28
4	-	112,55
1'	4,49 (d, 2H; J=6 Hz)	43,71
2'	-	138,80
3'-7'	7,21-7,28 (m, 5 H)	127,68-128,87
α	6,25 (d, 1H; J=16 Hz)	118,00
β	7,44 (d, 1H; J=16 Hz)	139,06
C=O	-	164,40
C \equiv N	-	123,45



Espectro 28 - Espectro de infravermelho da (2*E*)-*N*-benzil-3-(4-cianofenil)-2-propenamida **46l**.

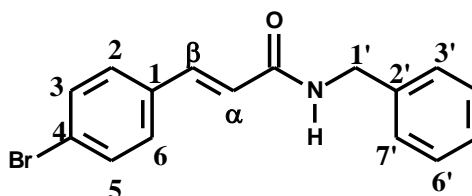


Espectro 29: Espectro de RMN de ^1H da $(2E)$ - N -benzil-3-(4-cianofenil)-2-propenamida **461** em CDCl_3 .



Espectro 30: Espectro de RMN ^{13}C da $(2E)$ - N -benzil-3-(4-cianofenil)-2-propenamida **461** em CDCl_3 .

5.3.2.7 Caracterização da (2E)-N-benzil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida 46i



FM.: C₁₆H₁₄BrNO (P.M.: 316,19)

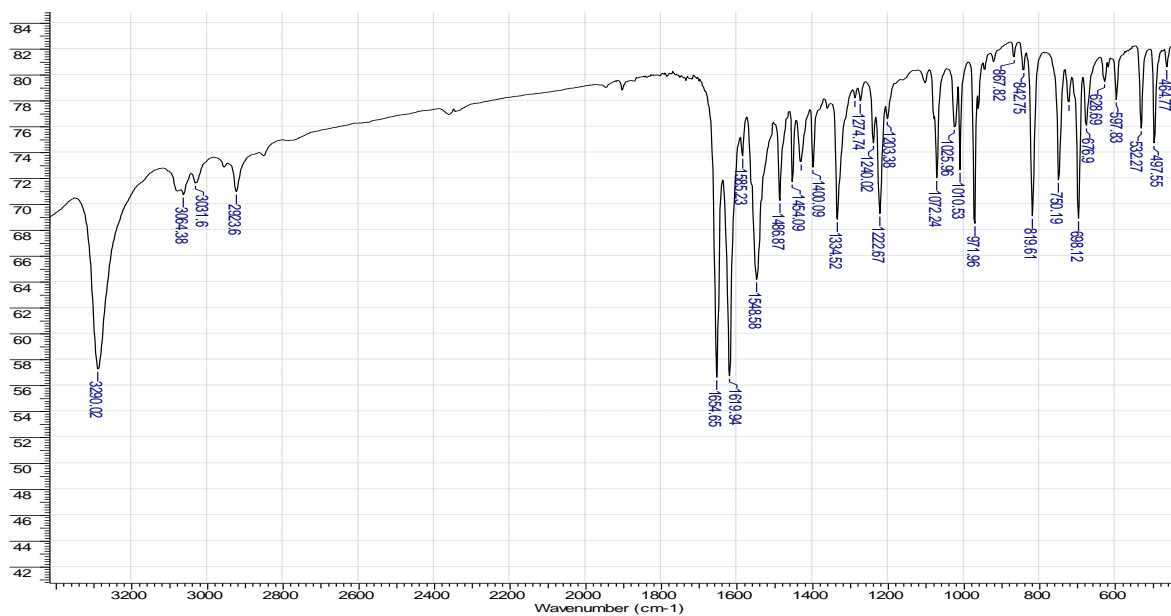
E.M. (m/z): 317 (M+H)⁺

Tabela 27 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-benzil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida **46i** em cm⁻¹ (KBr).

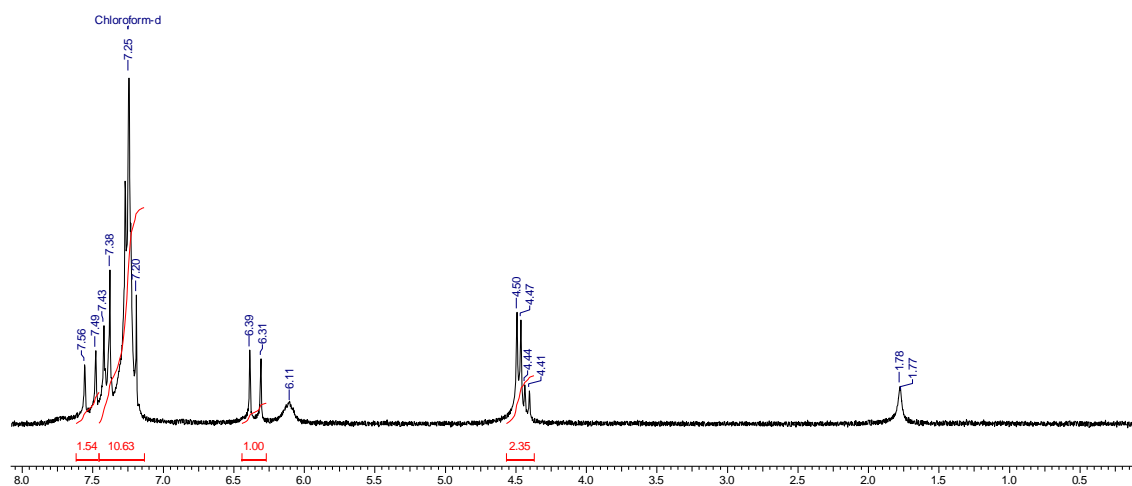
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1619: ν _{C-C} de Alceno 971: δ _{C-H} Alceno Trans
Alquil	2923: ν _{as} Carbono sp ³ 1486: δ _s Carbono sp ³ 1454: δ _s Carbono sp ³
bromo	1222: ν _{Br-C} aromático
Anel aromático	anel aromático 1548: ν _{C-C} de anel aromático 750: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 698: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 819: δ _{C-H} de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3290: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1654: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 28 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H e ¹³C para a (2E)-N-benzil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida **46i** em CDCl₃.

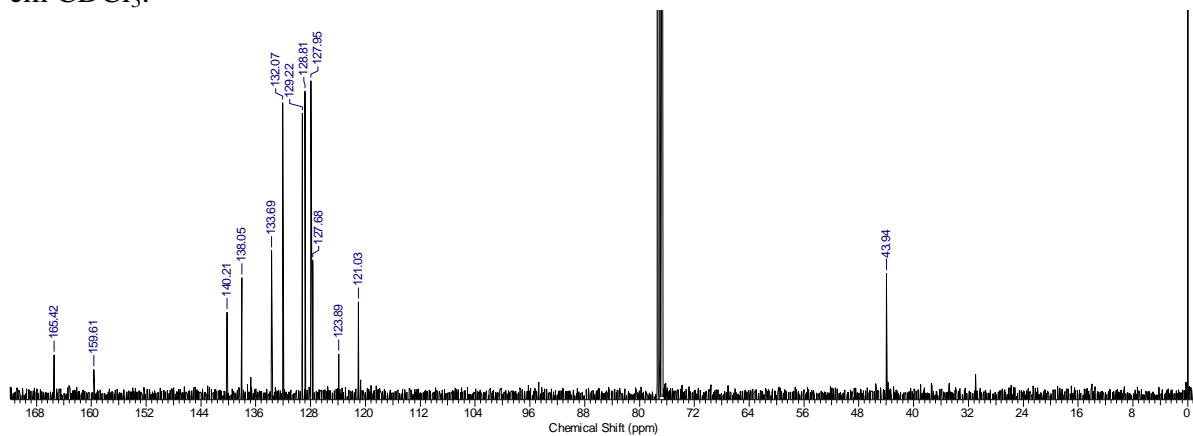
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C(δ, ppm)
1	-	133,69
2 e 6	7,41 (d, 2H; J=10 Hz)	129,22
3 e 5	7,22 (d, 2H; J=10 Hz)	132,07
4	-	123,89
1'	4,48 (d, 2H; J=6 Hz)	43,94
2'	-	138,05
3'-7'	7,21-7,28 (m, 5 H)	127,68-128,87
α	6,25 (d, 1H; J=16 Hz)	121,03
β	7,53 (d, 1H; J=16 Hz)	140,21
C=O	-	165,42



Espectro 31: Espectro de infravermelho da (2E)-N-benzil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida **46i**.

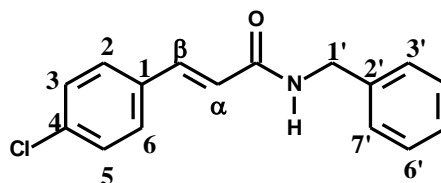


Espectro 32: Espectro de RMN de ¹H da (2E)-N-benzil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida **46i** em CDCl₃.



Espectro 33: Espectro de RMN ¹³C da (2E)-N-benzil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida **46i** em CDCl₃.

5.3.2.7 Caracterização da (2E)-N-benzil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida (46f)



FM.: C₁₆H₁₄ClNO (P.M.: 271,74)

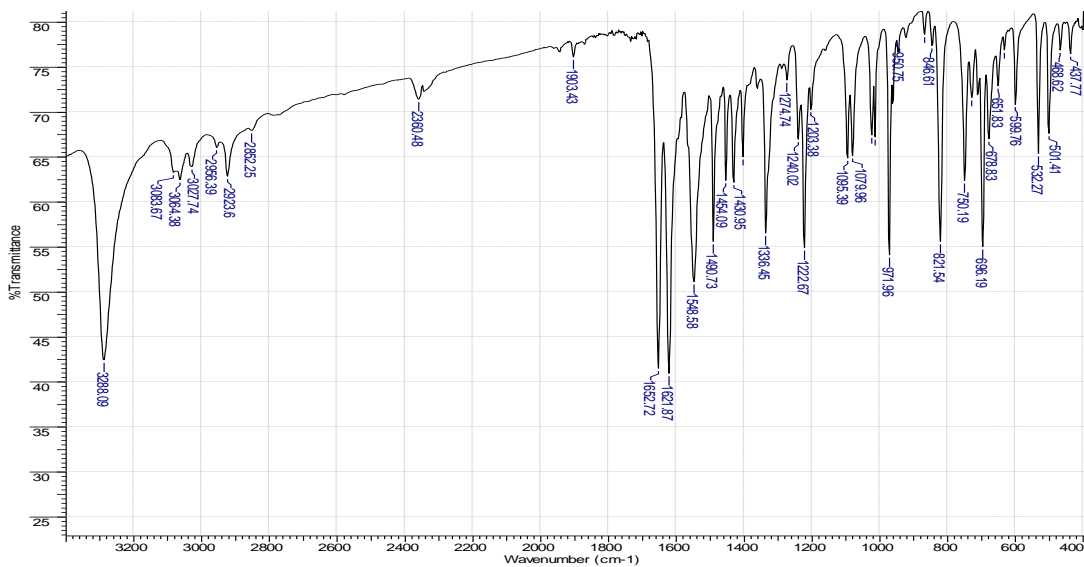
E.M. (m/z): 272 (M+H)⁺

Tabela 29 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-benzil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida **46f** em cm⁻¹ (KBr).

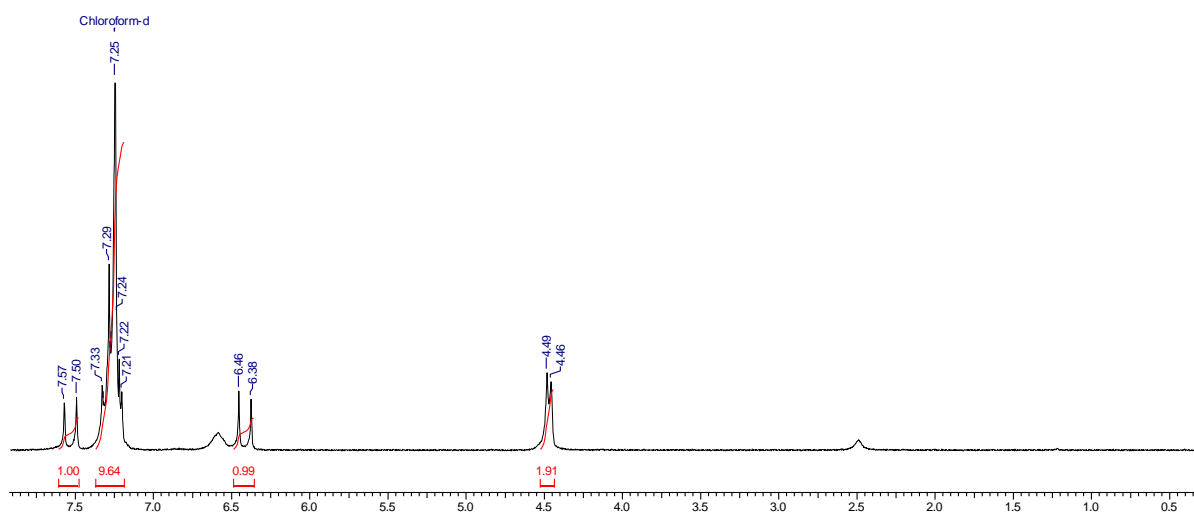
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1621: ν _{C-C} de Alceno 971: δ _{C-H} Alceno Trans
cloro	1095: ν _{asCl-C} de Cloro-benzeno 1079: ν _{sCl-C} de Cloro-benzeno
Anel aromático	1621: ν _{C-C} de anel aromático 1548: ν _{C-C} de anel aromático 750: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 696: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 821: δ _{C-H} de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3288: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1652: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 30 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H e ¹³C para a (2E)-N-benzil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida **46f** em CDCl₃.

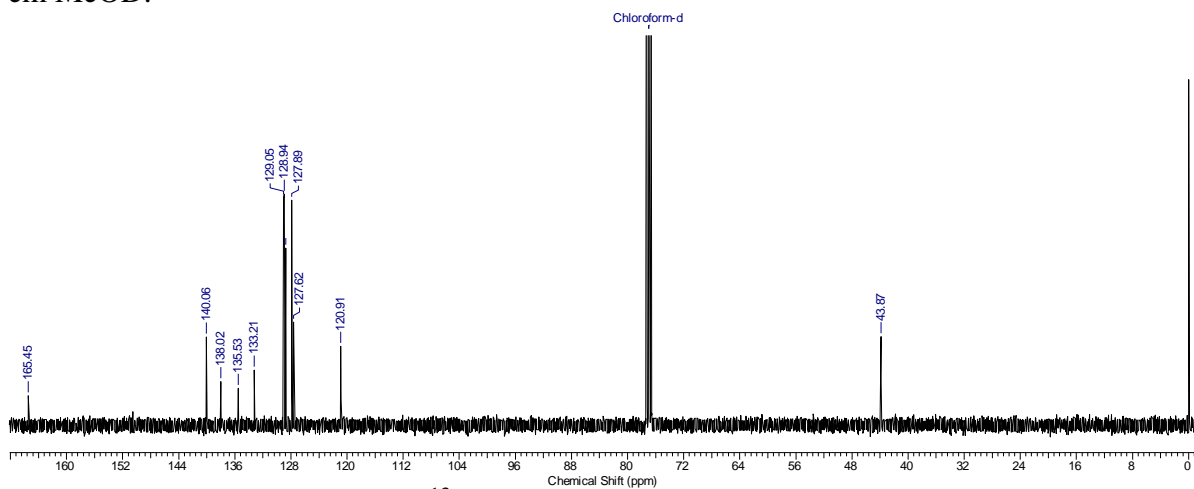
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C(δ, ppm)
1	-	133,21
2 e 6	7,31 (d, 2H; J=8 Hz)	129,05
3 e 5	7,21 (d, 2H; J=8 Hz)	129,05
4	-	135,53
1'	4,46 (d, 2H; J=5,5 Hz)	43,05
2'	-	138,05
3'-7'	7,21-7,28 (m, 6 H)	127,89
α	6,43 (d, 1H; J=16 Hz)	120,91
β	7,54 (d, 1H; J=16 Hz)	140,06
C=O	-	165,45



Espectro 34: Espectro de Infravermelho da (*E*)-*N*-benzil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida **46f**, em KBr.

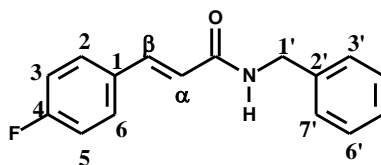


Espectro 35: Espectro de RMN de ¹H da (*E*)-*N*-benzil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida **46f**, em MeOD.



Espectro 36: Espectro de RMN ¹³C da (*E*)-*N*-benzil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida **46f**, em MeOD.

5.3.2.9 Caracterização da (2E)-N-benzil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 46c



FM.: C₁₆H₁₄FNO (P.M.: 255,29)

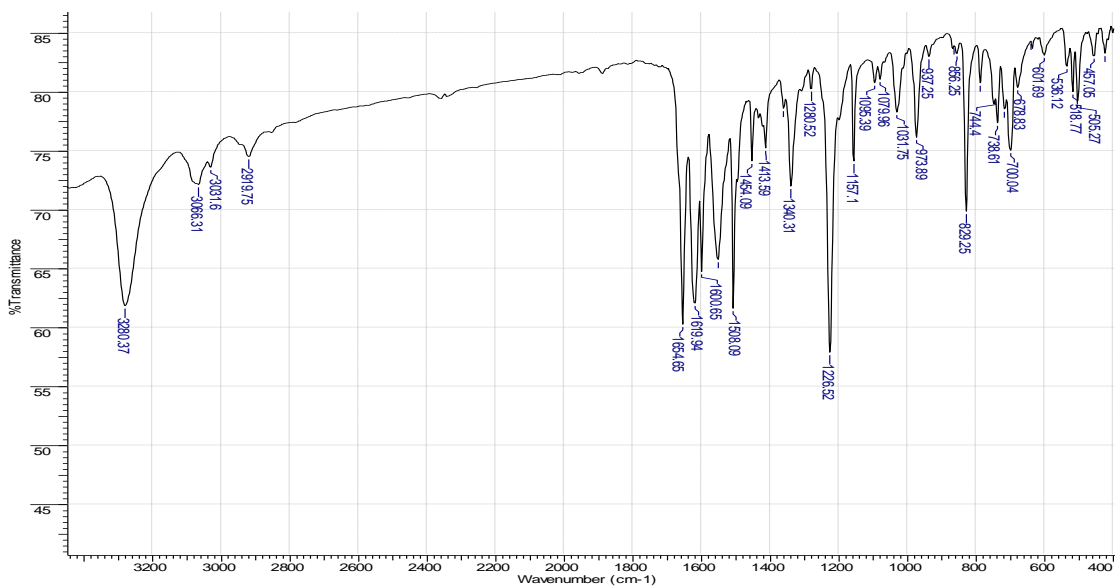
E.M. (m/z): 256 (M+H)⁺

Tabela 31 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-benzil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida **46c** em cm⁻¹ (KBr).

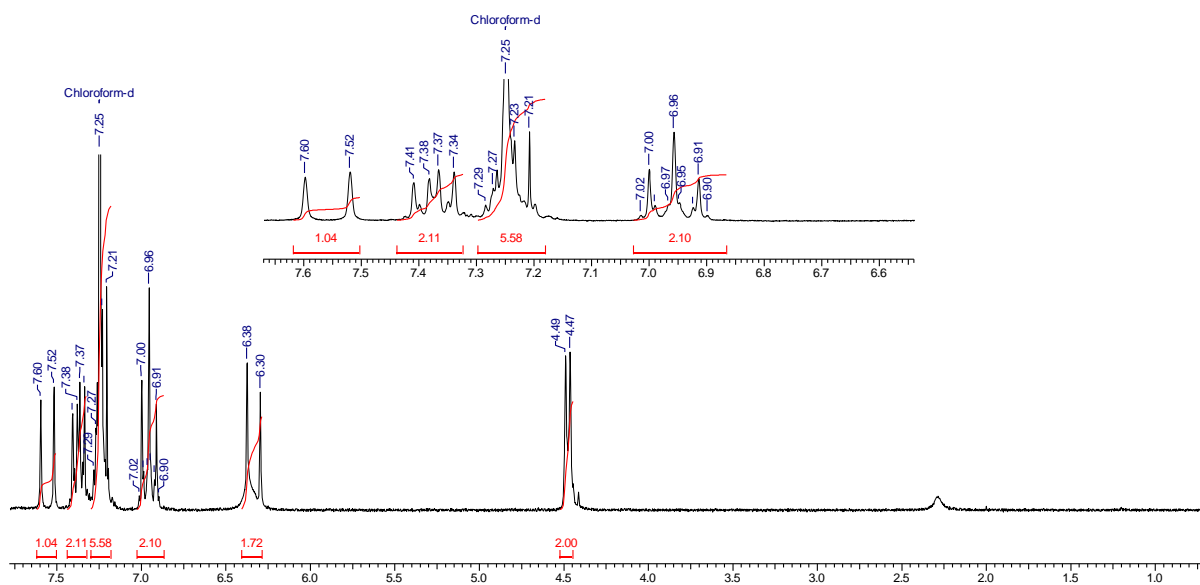
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1619: ν _{C-C} Alceno Trans
fluor	1226: ν _{C-F}
Anel aromático	1583: ν _{C-C} de anel aromático 1508: ν _{C-C} de anel aromático 700: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 678: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 829: δ _{C-H} de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3280: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1654: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 32 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H e ¹³C para a (2E)-N-benzil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida **46c** em CDCl₃.

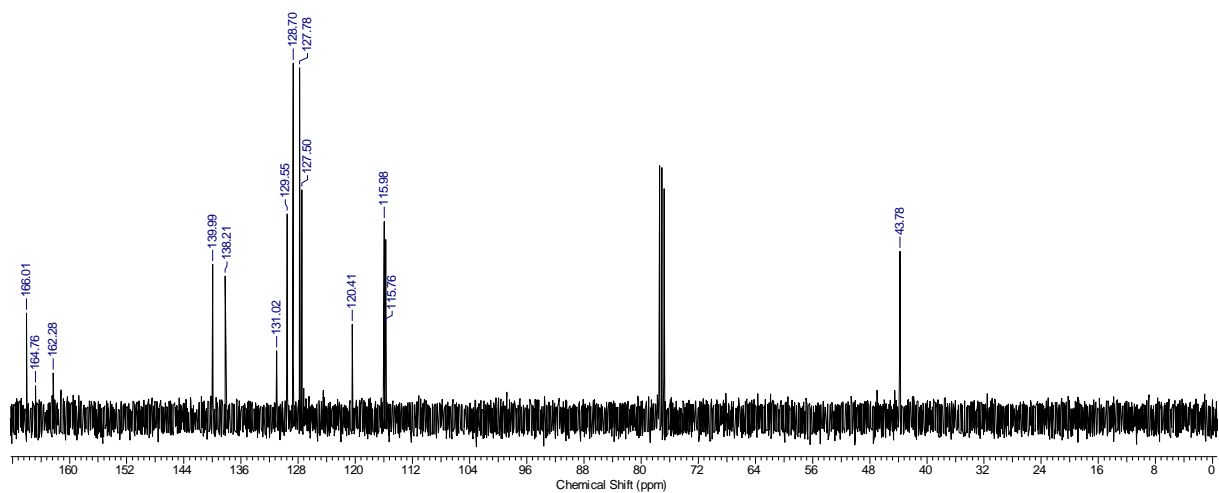
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C(δ, ppm)
1	-	131,02
2 e 6	7,38 (dd, 2H; J=8 e J=6 Hz)	129,55
3 e 5	6,96 (t, 2H; J=8 Hz)	115,98
4	-	162,28
1'	4,46 (d, 2H; J=4 Hz)	43,78
2'	-	138,21
3'-7'	7,21-7,28 (m, 5 H)	127,50-128,78
α	6,30 (d, 1H; J=16 Hz)	120,41
β	7,52 (d, 1H; J=16 Hz)	139,99
C=O	-	166,01



Espectro 37: Espectro de infravermelho da (2E)-N-benzil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida **46c**.

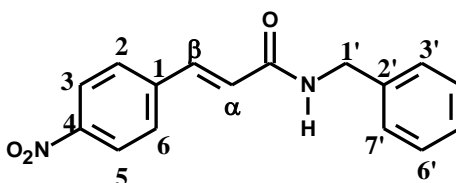


Espectro 38: Espectro de RMN de ¹H da (2E)-N-benzil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida **46c** em CDCl₃.



Espectro 39: Espectro de RMN ^{13}C da *(2E)*-*N*-benzil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida **46c** em CDCl_3 .

5.3.2.10 Caracterização da (2E)-N-benzil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida (46d)



FM.: C₁₆H₁₄N₂O₃ (P.M.: 282,29)

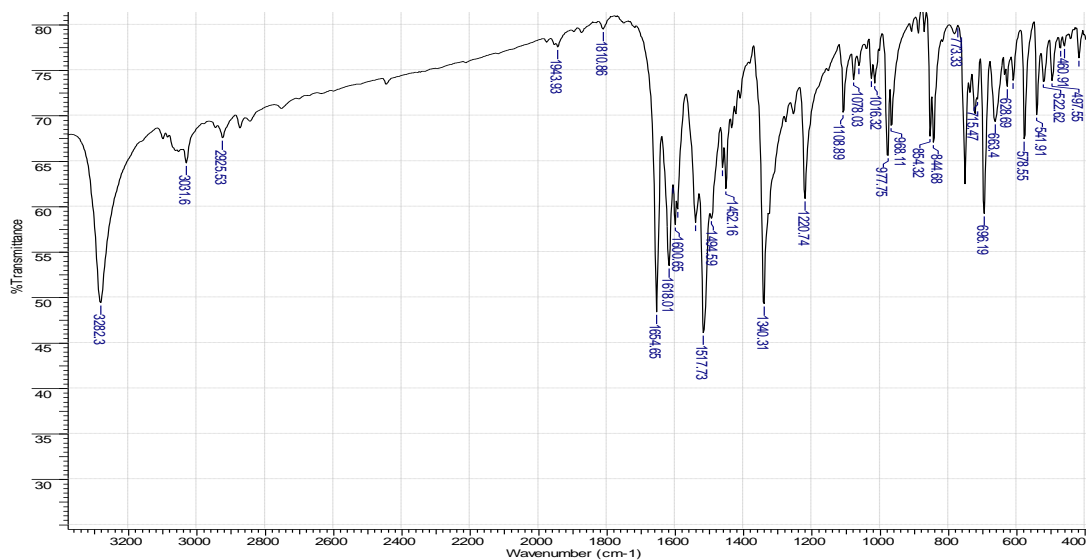
E.M. (m/z): 282 (M+H)⁺

Tabela 33 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-benzil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida **46d** em cm⁻¹ (KBr).

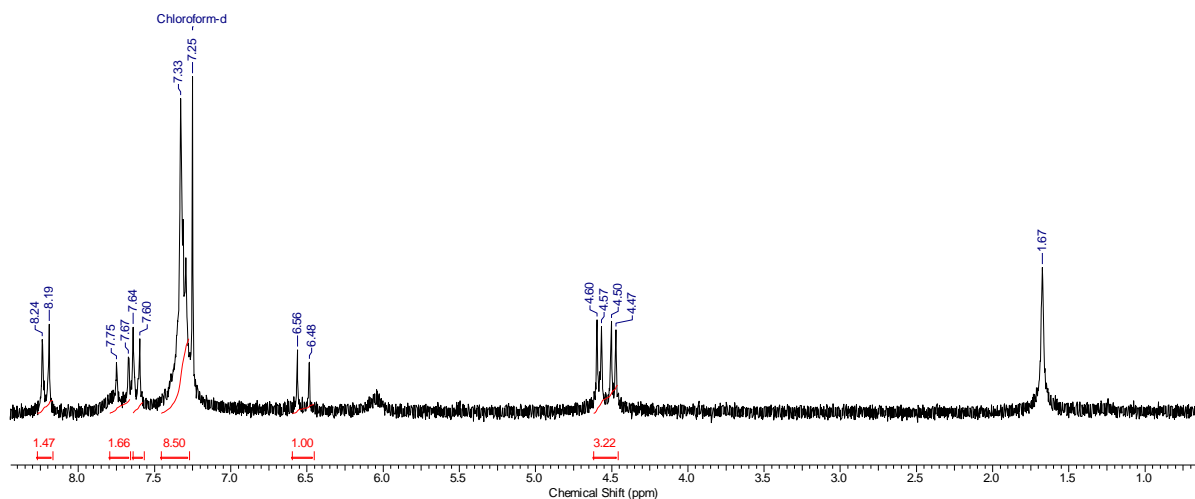
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1618: ν _{C-C} de Alceno 977: δ _{C-H} Alceno Trans
Nitro	1517: ν _{as} C=N de nitrocomposto aromático 1340: ν _s C=N de nitrocomposto aromático 854: ν _{C-N} de nitrocomposto aromático
Anel aromático	1517: ν _{C-C} de anel aromático 739: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 696: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 844: δ _{C-H} de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3282: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1654: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 34 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H e ¹³C para a (2E)-N-benzil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida **46d** em CDCl₃.

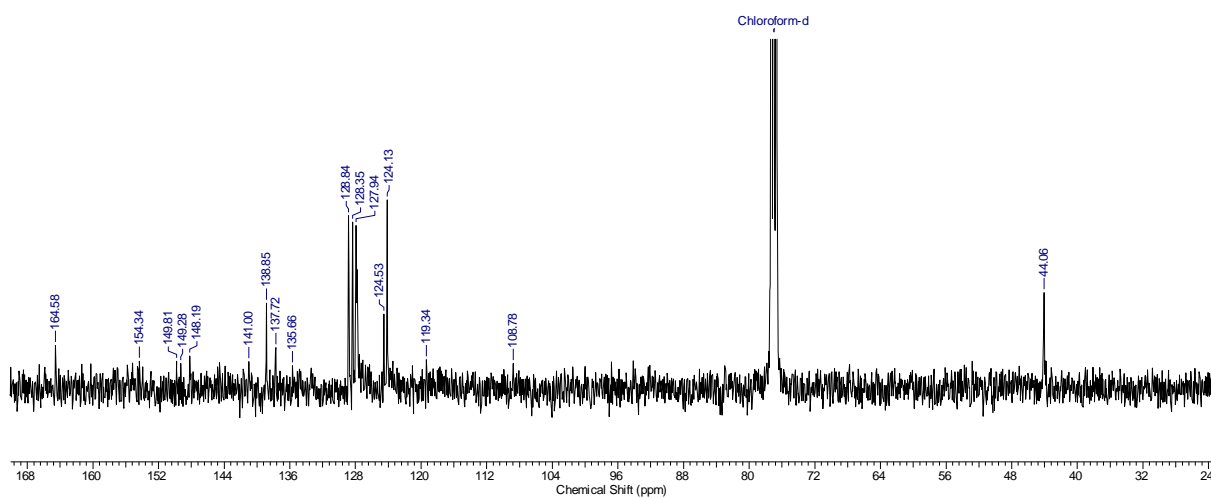
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C(δ, ppm)
1	-	148,19
2 e 6	8,23 (d, 2H; J=10Hz)	138,85
3 e 5	7,62 (d, 2H; J=8 Hz)	124,53
4	-	154,34
1'	4,46 (d, 2H; J=5,5 Hz)	44,06
2'	-	137,72
3'-7'	7,33-7,25 (m, 5 H)	128,35
α	6,52 (d, 1H; J=16 Hz)	119,34
β	7,71 (d, 1H; J=16 Hz)	135,66
C=O	-	164,58



Espectro 40: Espectro de infravermelho da (E)-N-benzil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida **46d**.

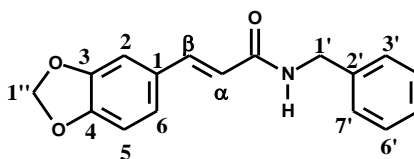


Espectro 41: Espectro de RMN de ¹H da (E)-N-benzil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida **46d**.



Espectro 42: Espectro de RMN ¹³C da (E)-N-benzil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida **46d**.

5.3.2.11 Caracterização da (2E)-N-benzil-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida (46e)



FM.: C₁₇H₁₅N₂O₃ (P.M.: 282,29)

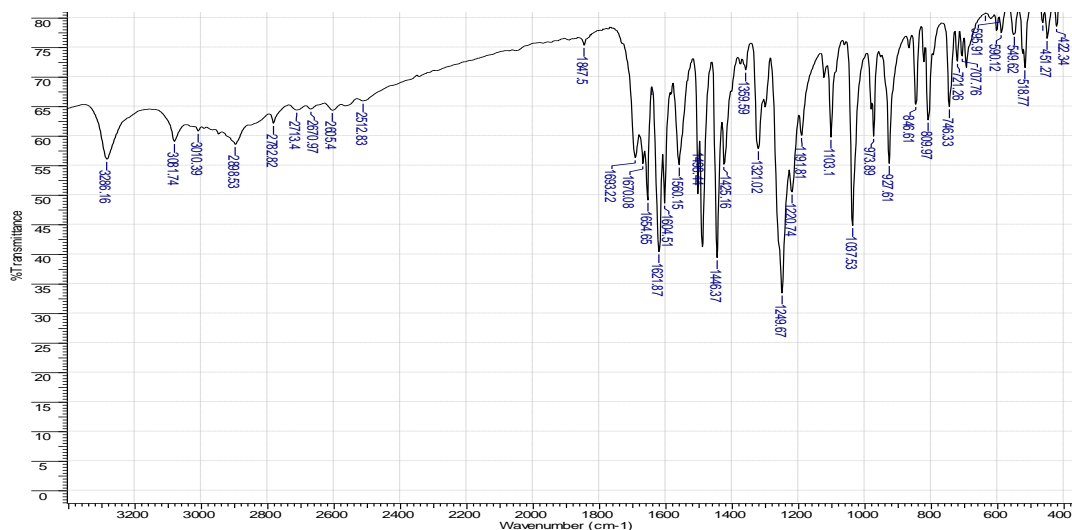
E.M. (m/z): 282 (M+H)⁺

Tabela 35 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-benzil-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **46e** em cm⁻¹ (KBr).

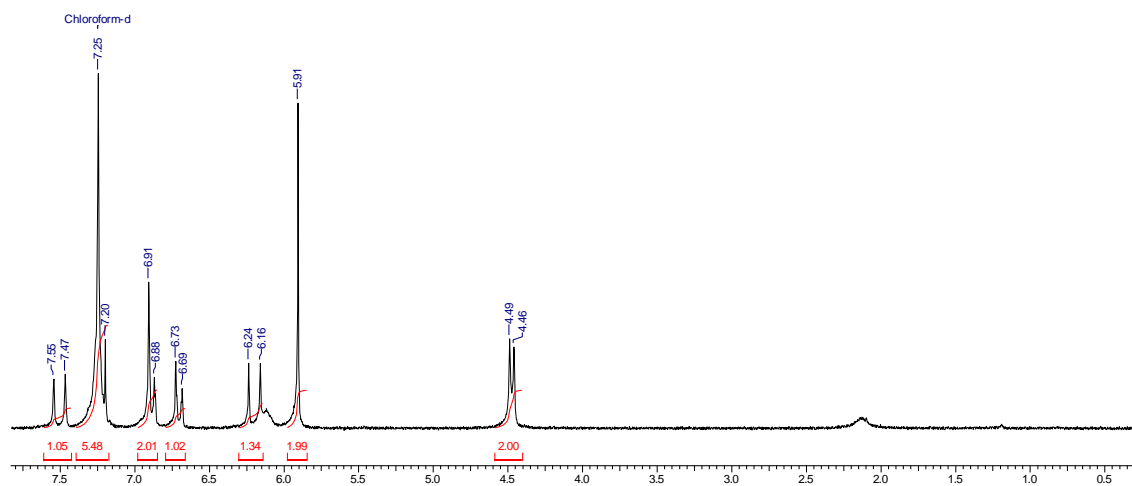
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1621: ν _{C-C} de Alceno 973: δ _{C-H} Alceno Trans
Éter	1249: ν _{as} C-O-C 1037: ν _s C-O-C 927: δ _{C-H} de OCH ₂ O
Anel aromático	1560: ν _{C-C} de anel aromático 746: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 846: δ _{C-H} de Aromático 1,2,4-dissustituído 809: δ _{C-H} de Aromático 1,2,4-dissustituído
Amida	3286: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1654: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 36 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H e ¹³C para a (2E)-N-benzil-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **46e** em CDCl₃.

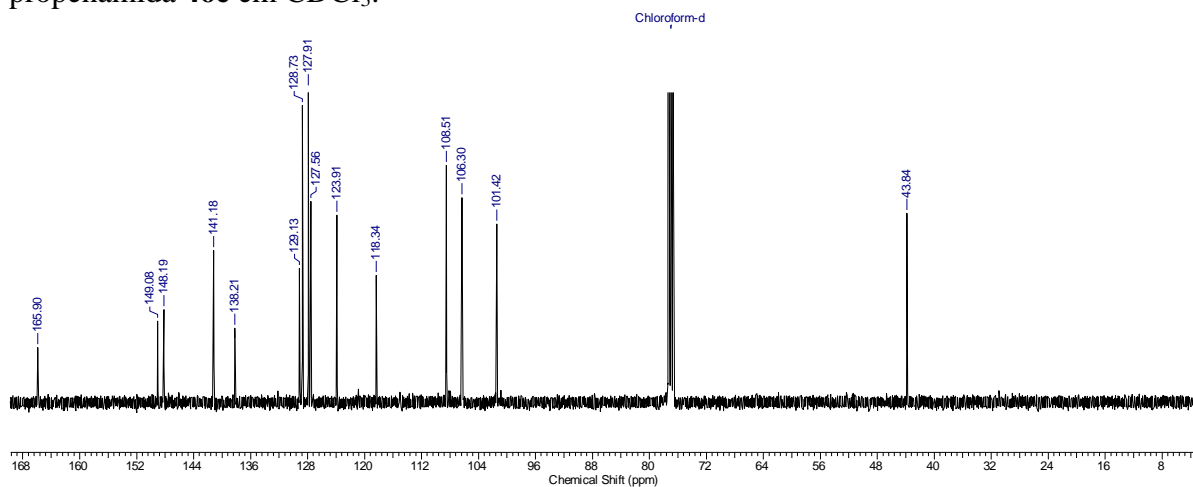
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C(δ, ppm)
1	-	129,13
2	6,91 (s, 1H)	106,30
3	-	149,09
4	-	148,19
5	6,88 (d, 1H; J=8 Hz)	108,51
6	6,69 (d, 1H; J= 8 Hz)	123,91
1'	4,46 (d, 2H; J=6 Hz)	43,84
2'	-	138,21
3'-7'	7,20-7,27 (m, 5 H)	127,56-128,73
α	6,20 (d, 1H; J=16 Hz)	119,34
β	7,51 (d, 1H; J=16 Hz)	141,18
C=O	-	165,90
1''	5,91 (s, 2H)	101,42



Espectro 43: Espectro de infravermelho da (2*E*)-*N*-benzil-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **46e**.

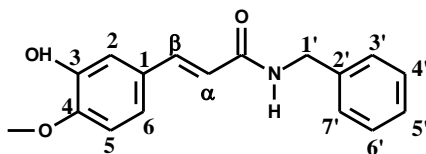


Espectro 44: Espectro de RMN de ¹H da ((2*E*)-*N*-benzil-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **46e** em CDCl₃.



Espectro 45: Espectro de RMN ¹³C da (2*E*)-*N*-benzil-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **46e** em CDCl₃.

5.3.2.12 Caracterização da (2E)-N-benzil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida (46h)



FM.: C₁₇H₁₇NO₃ (P.M.: 283,32)

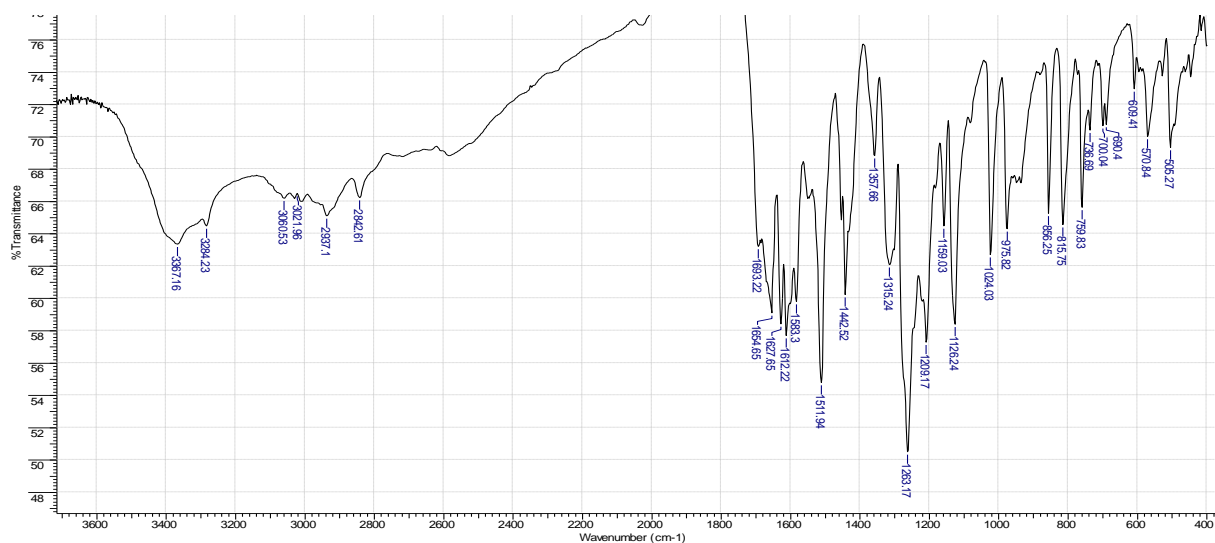
E.M. (m/z): 269 (M+H)⁺

Tabela 37 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-benzil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida **46h** em cm⁻¹ (KBr).

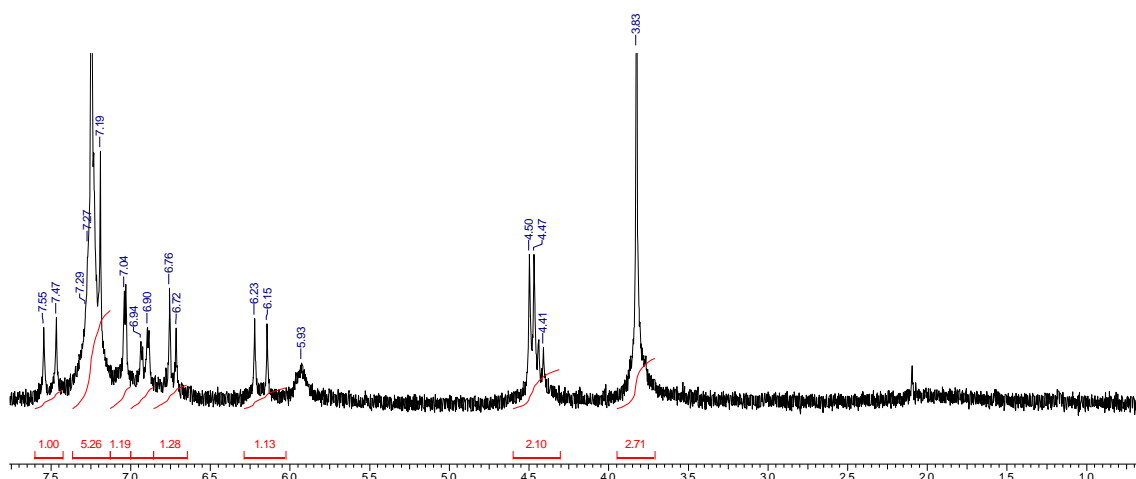
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	3025: ν _{C-H} de Alceno 975: δ _{C-H} Alceno Trans
Éter	1263: ν _{as} C-O-C 1024: ν _s C-O-C
Fenol	3367: ν _a O-H 1263: ν _a C-O
Anel aromático	1583: ν _{C-C} de anel aromático 1511: ν _{C-C} de anel aromático 700: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 690: δ _{C-H} de Aromático monossustituído
Amida	3284: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1654: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 38 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para a (2E)-N-benzil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida **46h** em CDCl₃.

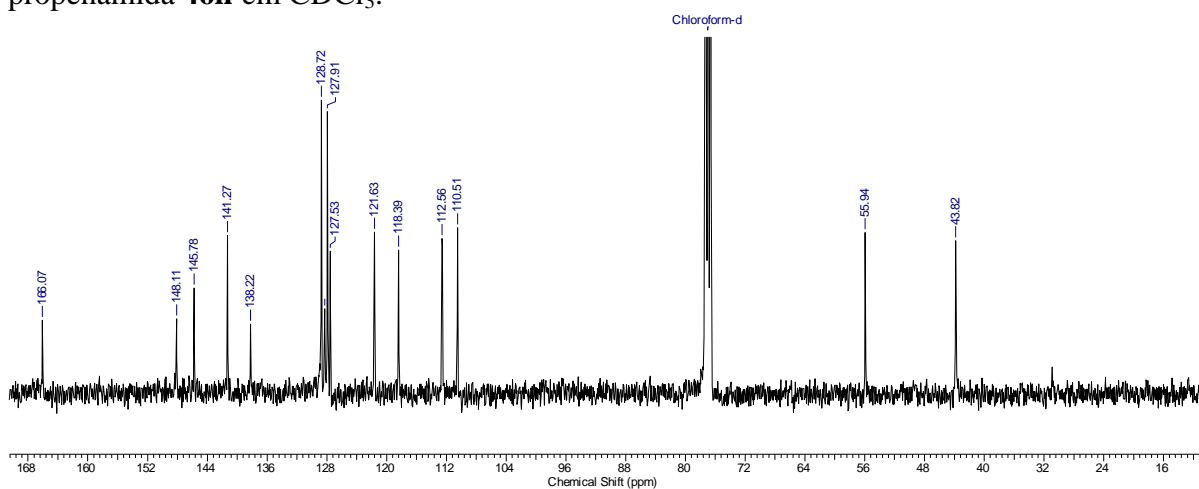
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C(δ, ppm)
1	-	128,72
2	7,02 (s, 1H)	112,56
3	-	145,78
4	-	148,11
5	6,92 (d, 1H; J=8 Hz)	110,51
6	6,74 (d, 1H; J= 8 Hz)	121,63
1'	4,47 (d, 2H; J=6 Hz)	43,82
2'	-	138,22
3'-7'	7,20-7,27 (m, 5 H)	127,73-128,72
α	6,19 (d, 1H; J=16 Hz)	118,39
β	7,51 (d, 1H; J=16 Hz)	141,21
C=O	-	166,07
1''	3,83 (s, 3H)	55,94



Espectro 46: Espectro de infravermelho da (2E)-N-benzil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida **46h** em KBr.



Espectro 47: Espectro de RMN de ^1H da (2E)-N-benzil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida **46h** em CDCl_3 .



Espectro 48: Espectro de RMN ^{13}C da (2E)-N-benzil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida **46h** em CDCl_3 .

5.2.3 Caracterização da série estiril-fenetil-amida (47)

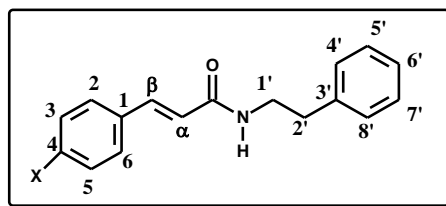
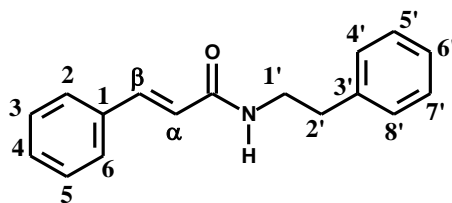


Tabela 39: Pontos de fusão e rendimentos obtidos para as estiril-fenetil-amidas substituídas **47a-i** e **47m**.

	X	Y	P. F. ^a (°C)	Rend. ^b (%)
46a	H	H	126	92
46b	4-OME	H	125	87
46c	4-F	H	142	91
46d	4-NO ₂	H	187	90
46e	3,4-OCH ₂ O	-	192	86
46f	4-Cl	H	153	86
46g	4-Me	H	152	82
46h	4-OME	3-OH	>200	67
46i	4-Br	H	160	83
46m	4-OH	3-Et	171	64

^aP.F.: Ponto de fusão; ^bRend.: Rendimento

5.2.3.1 Caracterização da (2E)-N-fenetil-3-fenil-2-propenamida (47a)



FM.: C₁₇H₁₇NO (F.M.: 251,30)

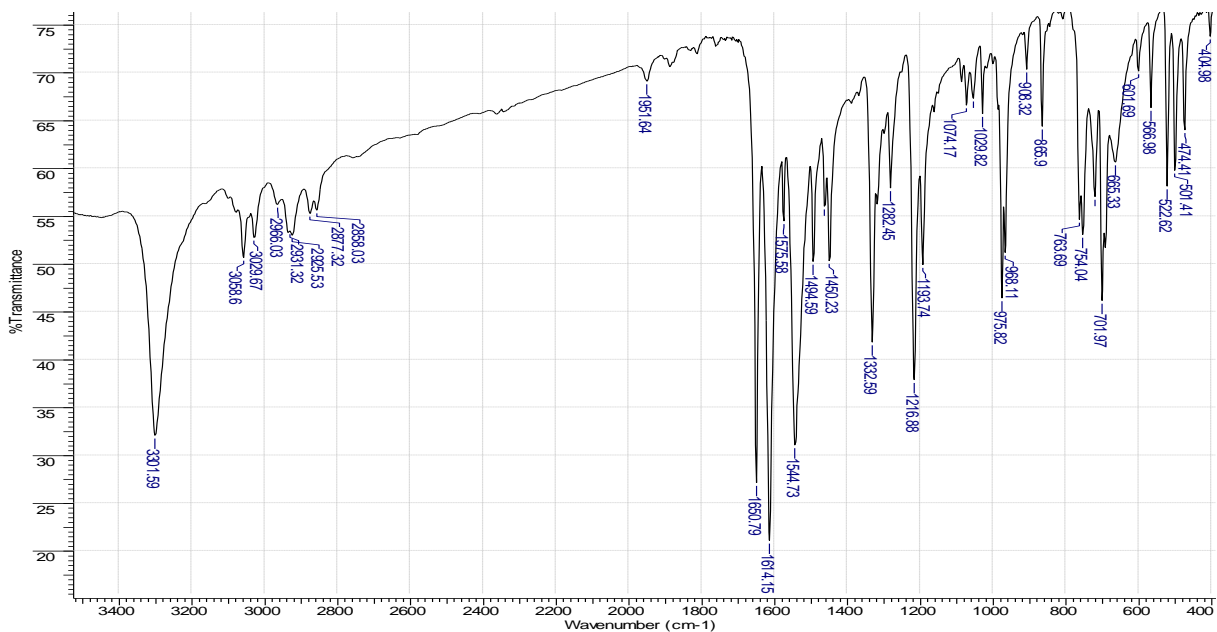
E.M. (m/z): 252 (M+H)⁺

Tabela 40 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenetil-3-fenil-2-propenamida **47a** em cm⁻¹ (KBr).

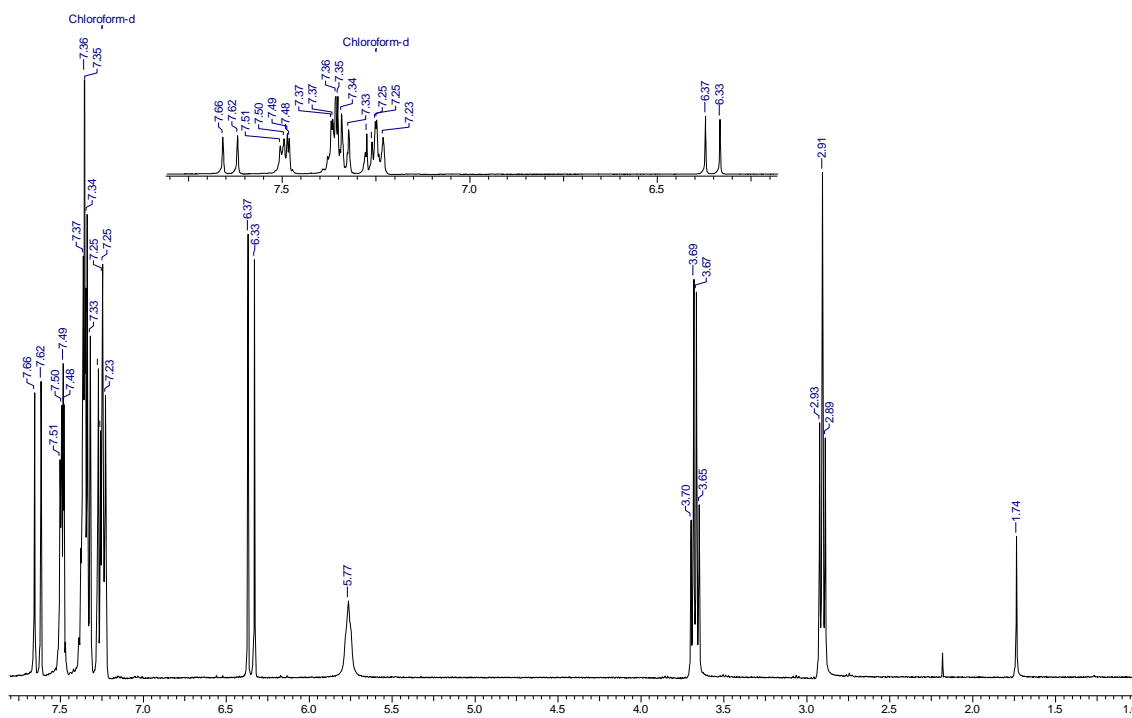
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	2966:ν _{C-H} de Alceno 1614:ν _{C=C} de Alceno 975:δ _{C-H} Alceno Trans
Anel aromático	1544:ν _{C=C} de anel aromático 763:δ _{C-H} de Aromático monossustituído 724:δ _{C-H} de Aromático monossustituído 701:δ _{C-H} de Aromático monossustituído 665:δ _{C-H} de Aromático monossustituído
Amida	3301:ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1650:ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 41 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para a (2E)-N-fenetil-3-fenil-2-propenamida **47a** em CDCl₃.

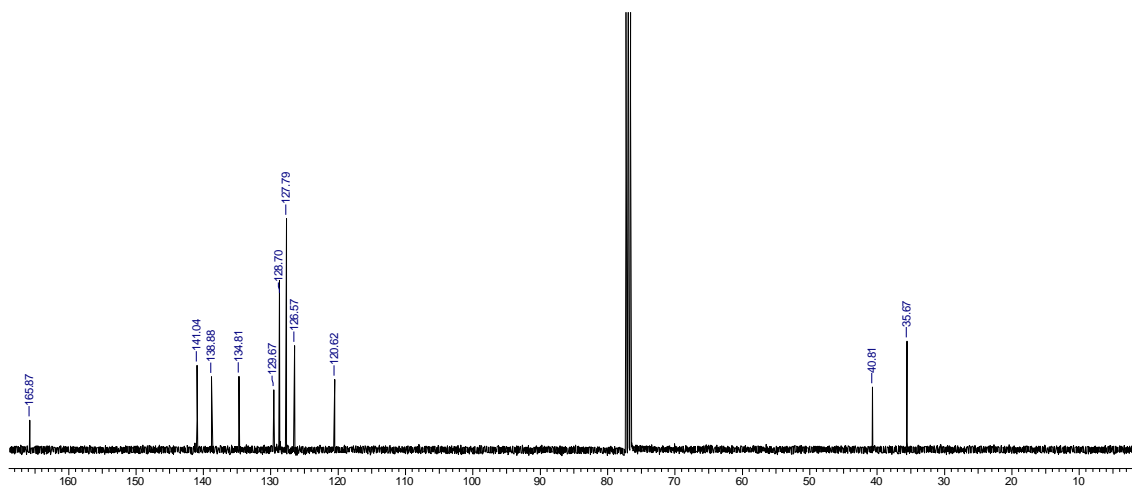
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C(δ, ppm)
1	-	134,81
2-6	7,23-7,27 (m, 5H)	127,70
1'	3,69 (t, 2H; J=8 Hz)	40,81
2'	2,91 (t, 2H; J= 8 Hz)	35,67
3'	-	138,88
4'-8'	7,37-7,33 (m, 5 H)	128,70
C=O	-	165,87
α	6,35 (d, 1H; J=16 Hz)	120,61
β	7,63 (d, 1H; J=16 Hz)	141,04



Espectro 49: Espectro de Infravermelho da (2E)-N-fenetil-3-fenil-2-propenamida **47a** .

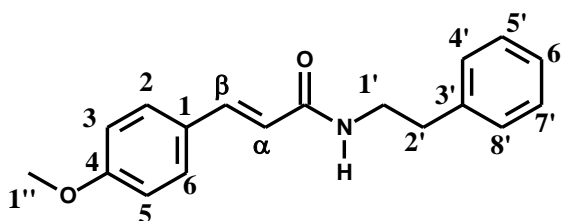


Espectro 50: Espectro de RMN de ¹H da (2E)-N-fenetil-3-fenil-2-propenamida **47a** em CDCl₃.



Espectro 51: Espectro de RMN ^{13}C da $(2E)$ - N -fenetil-3-fenil-2-propenamida **47a** em CDCl_3 .

5.2.3.3 Obtenção da $(2E)$ - N -fenetil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida (**47b**)



FM.: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (F.M.: 281,30)

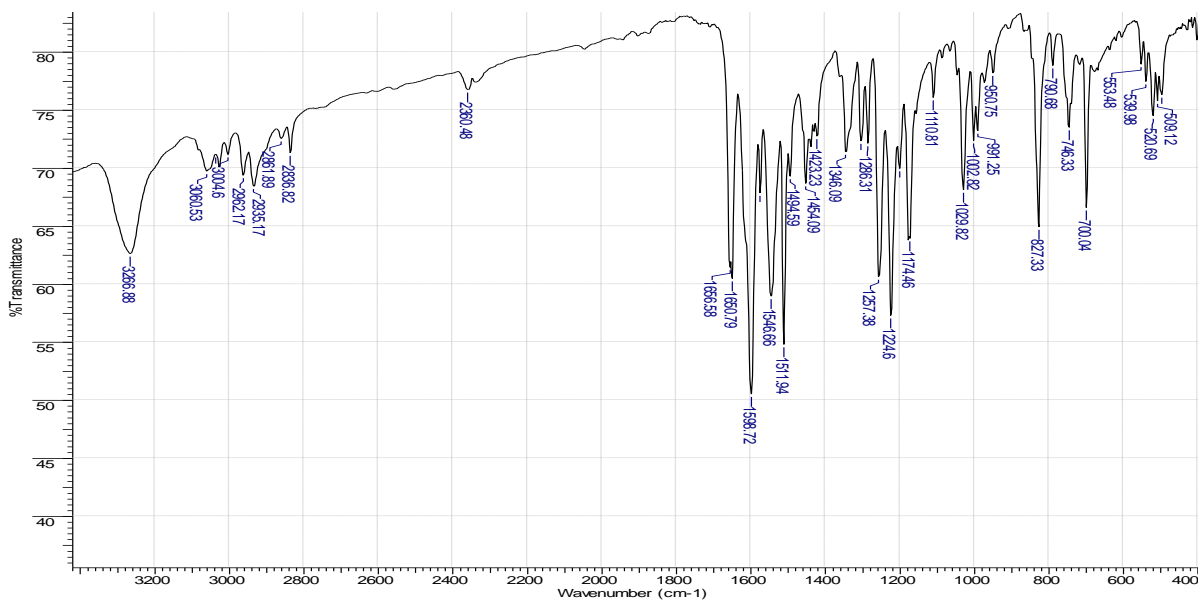
E.M. (m/z): 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Tabela 42 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2*E*)-*N*-fenetil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida **47b** em cm⁻¹ (KBr).

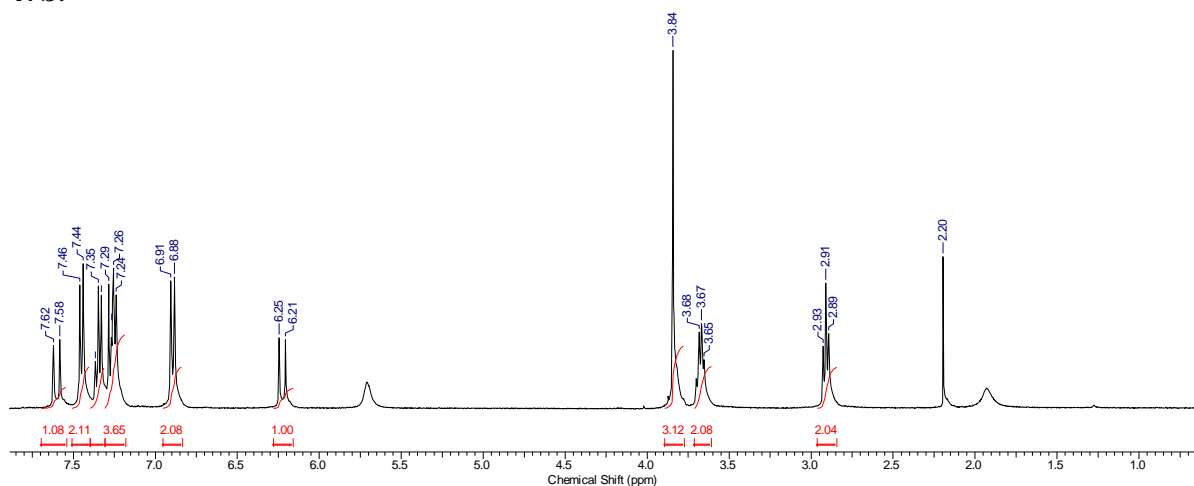
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1598: ν_{C-C} de Alceno
Éter	1257: $\nu_{asC-O-C}$ 1029: ν_{sC-O-C}
Anel aromático	3060: ν_{C-H} de anel aromático 1546: ν_{C-C} de anel aromático 746: δ_{C-H} de Aromático monossustituído 700: δ_{C-H} de Aromático monossustituído 827: δ_{C-H} de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3266: ν_{N-H} de amida 2 ^a . 1650: $\nu_{C=O}$ de amida 2 ^a .

Tabela 43 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para a (2*E*)-*N*-fenetil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida **47b** em CDCl₃.

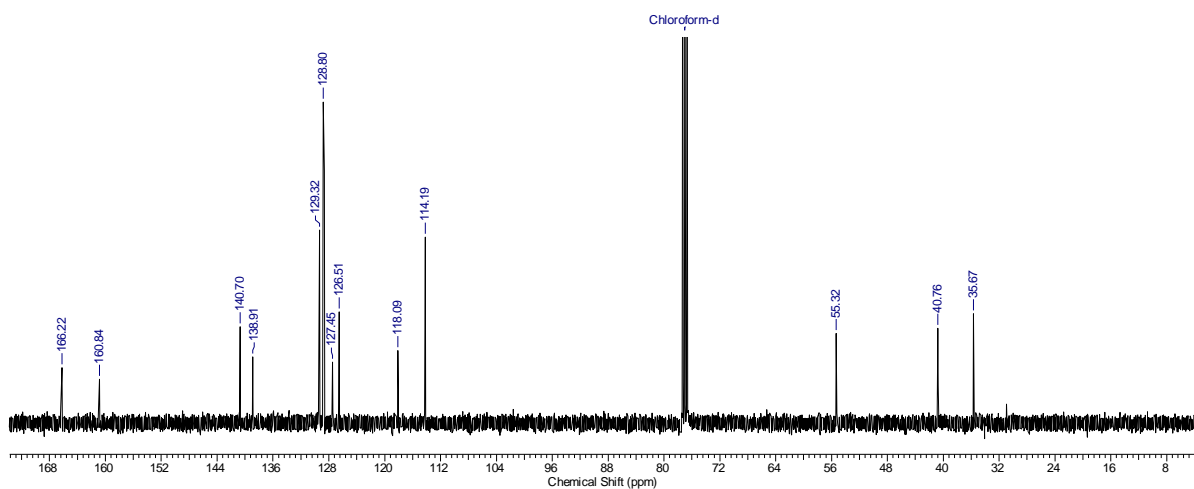
Posição	¹ H (δ , ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ , ppm)
1	-	127,45
2-6	7,46 (d, 2H; J=12 Hz)	129,34
3-5	6,91 (d, 2H; J=12 Hz)	114,19
4	-	160,84
1'	4,48 (d, 2H; J=8 Hz)	40,76
2'	3,83 (s, 3H)	35,67
3'	-	138,91
4'-8'	7,35-7,24 (m, 5 H)	128,80
α	6,23 (d, 1H; J=16 Hz)	118,09
β	7,60 (d, 1H; J=16 Hz)	140,70
C=O	-	166,22
1''	3,84 (sl, 3H)	55,32



Espectro 52: Espectro de infravermelho da (2E)-N-fenetil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 47b.

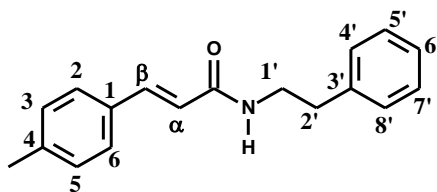


Espectro 53: Espectro de RMN de ¹H da (2E)-N-fenetil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 47b em CDCl₃.



Espectro 54 - Espectro de RMN ¹³C da (2E)-N-fenetil-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida 47b em CDCl₃.

5.2.3.5 Obtenção da (2E)-N-fenetil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (47g)



FM.: C₁₈H₁₉NO (F.M.: 265,30)

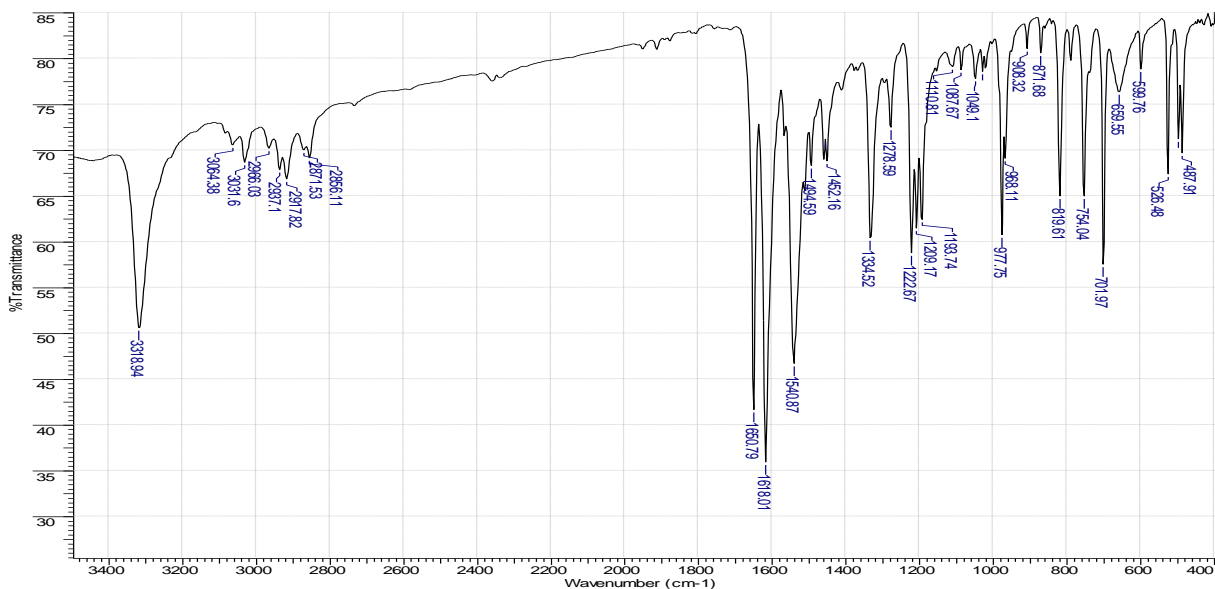
E.M. (m/z): 266 (M+H)⁺

Tabela 44 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenetil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida **47g** em cm⁻¹ (KBr).

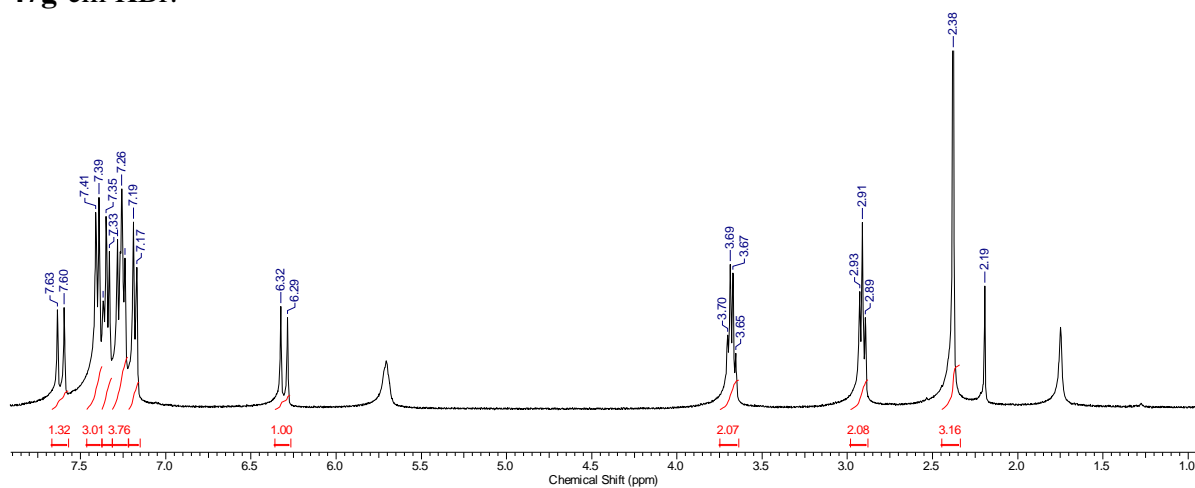
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1618: ν _{C-C} de Alceno 977: δ _{C-H} Alceno Trans
Anel aromático	3064: ν _{C-H} de anel aromático 1540: ν _{C-C} de anel aromático 754: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 701: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 819: δ _{C-H} de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3318: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1650: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 45 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para a (2E)-N-fenetil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida **47g** em CDCl₃.

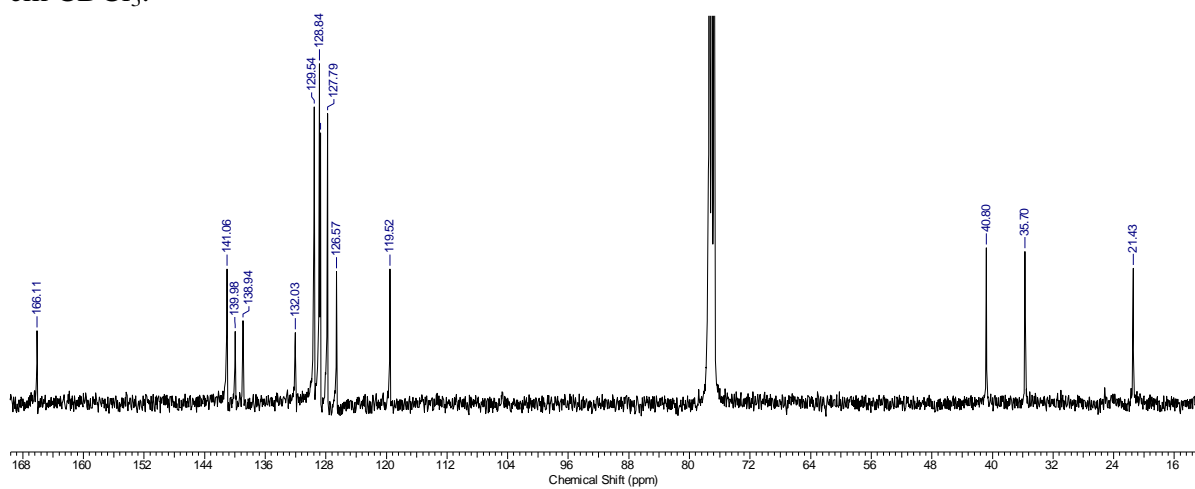
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1	-	132,03
2-6	7,17 (d, 2H; J=8 Hz)	128,84
3-5	7,39 (d, 2H; J=8 Hz)	129,79
4	-	139,98
1'	3,69 (d, 2H; J=16 e 8 Hz)	43,88
2'	2,91 (d, 2H; J=8 Hz)	35,70
3'	-	138,94
4'-8'	7,20-7,27 (m, 5 H)	128,84
C=O	-	166,11
α	6,19 (d, 1H; J=15 Hz)	119,52
β	7,51 (d, 1H; J=15 Hz)	141,96
CH ₃	3,84 (sl, 3H)	21,43



Espectro 55: Espectro de infravermelho da (*E*)-*N*-fenetil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida **47g** em KBr.

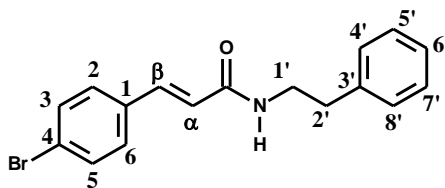


Espectro 56: Espectro de RMN de ¹H da (*E*)-*N*-fenetil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida **47g** em CDCl₃.



Espectro 57 - Espectro de RMN ¹³C da (*E*)-*N*-fenetil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida **47g** em CDCl₃.

5.2.3.7 Obtenção da (2E)-N-fenetil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (47i)



FM.: C₁₇H₁₆BrNO: 330,22

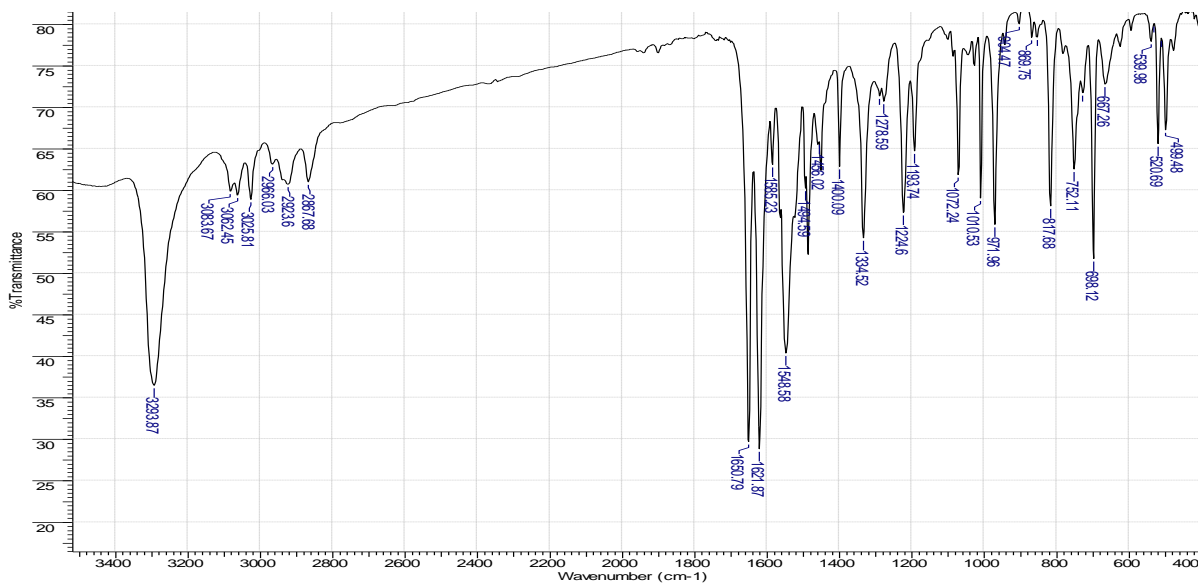
E.M. (m/z): 330 (M+H)⁺

Tabela 46 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenetil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida **47i** em cm⁻¹ (KBr).

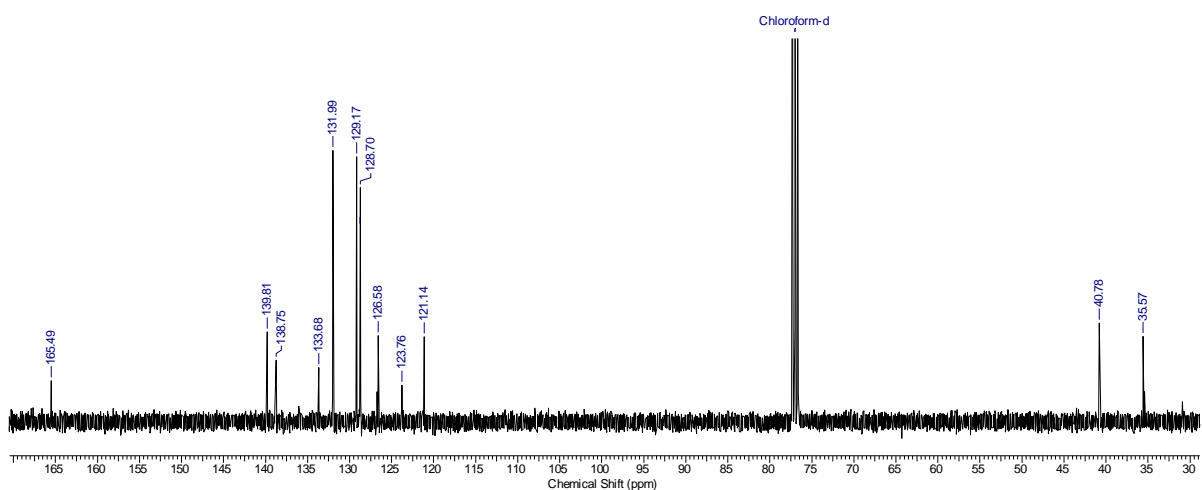
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1621: νC-C de Alceno
bromo	1224: νBr-C aromático
Anel aromático	3083: νC-H de anel aromático 3060: νC-H de anel aromático 1548: νC-C de anel aromático 752: δC-H de Aromático monossustituído 698: δC-H de Aromático monossustituído 819: δC-H de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3293: νN-H de amida 2 ^a . 1650: νC=O de amida 2 ^a .

Tabela 47 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para (2E)-N-fenetil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida **47i** em CDCl₃.

Posição	¹³ C (δ, ppm)
1	133,68
2-6	129,17
3-5	131,99
4	123,77
1'	40,78
2'	35,57
3'	138,75
4'-8'	128,70
C=O	165,49
α	121,14
β	139,81

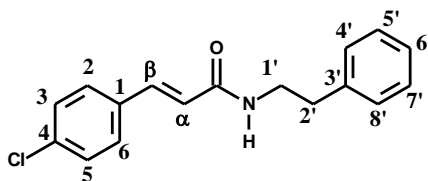


Espectro 58: Espectro de infravermelho da (2*E*)-*N*-fenetil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida **47i**.



Espectro 59 - Espectro de RMN ^{13}C da (2*E*)-*N*-fenetil-3-(4-bromofenil)-2-propenamida **47i** em CDCl_3 .

5.2.3.8 Obtenção da (2E)-N-fenetil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida (47f)



FM.: C₁₇H₁₆ClNO: 285,77

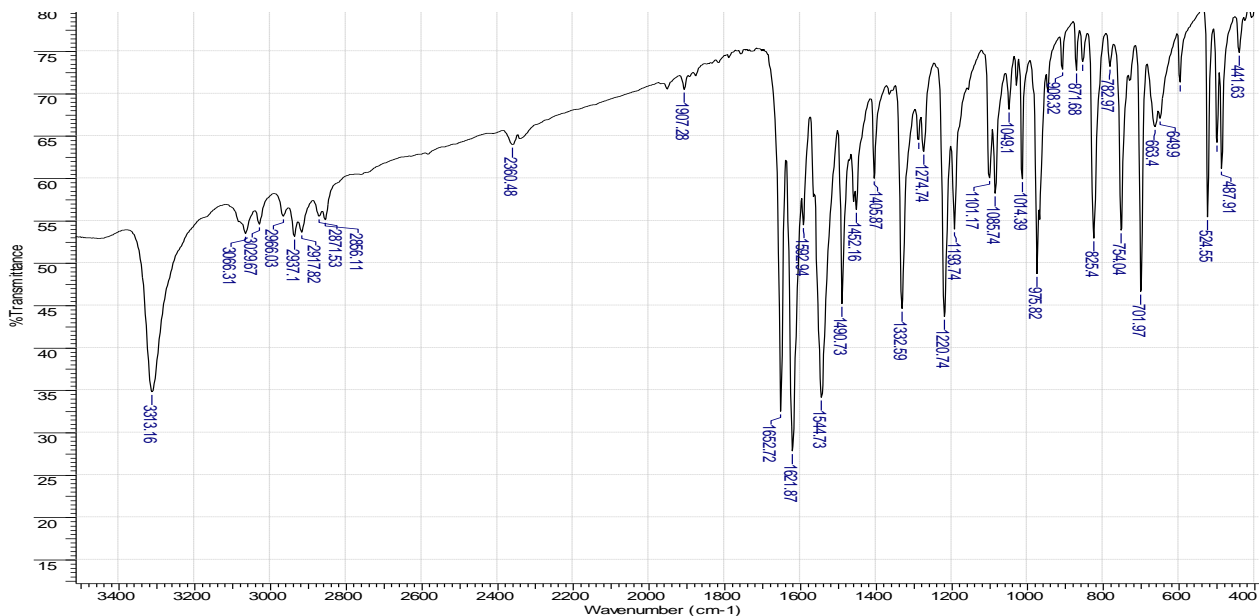
E.M. (m/z): 287 (M+H)⁺

Tabela 48 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenetil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida **47f** em cm⁻¹ (KBr).

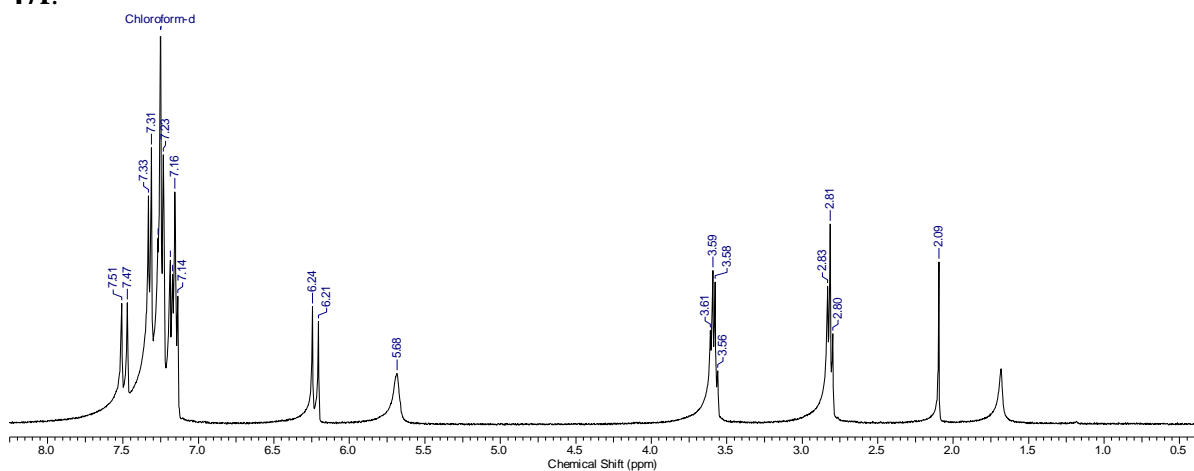
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	3025: ν _{C-H} de Alceno 975: δ _{C-H} Alceno Trans
Cloro	1101: ν _{asCl-C} de Cloro-benzeno 1085: ν _{sCl-C} de Cloro-benzeno
Anel aromático	1544: ν _{C-C} de anel aromático 754: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 701: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 825: δ _{C-H} de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3313: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1652: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 49 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para a (2E)-N-fenetil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida **47f** em CDCl₃.

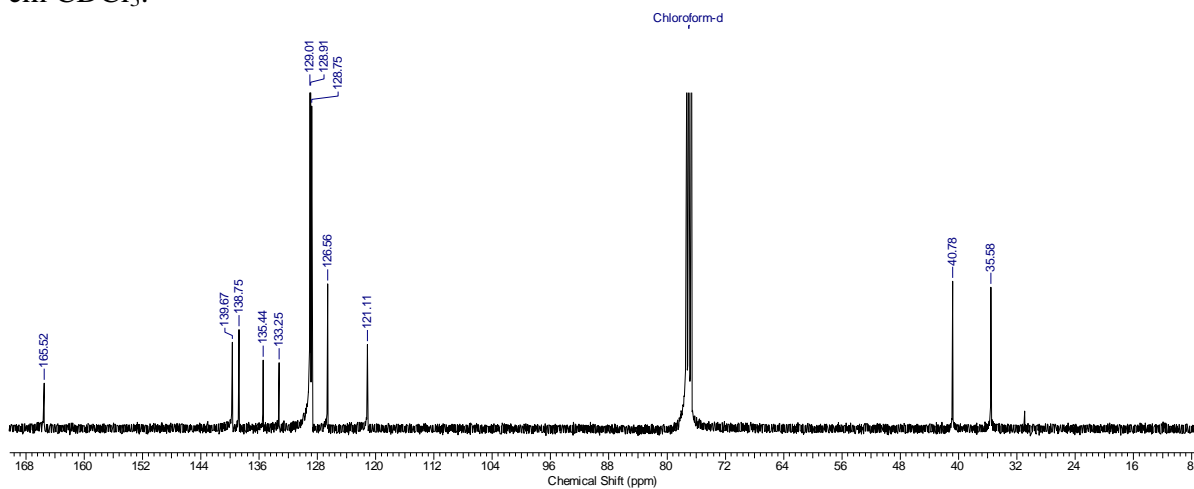
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1	-	132,03
2-6	7,31 (d, 2H; J= 8 Hz)	128,84
3-5	7,14 (d, 2H; J=8 Hz)	129,79
4	-	139,98
1'	3,59 (dd, 2H; J=12 e 8 Hz)	43,78
2'	2,81 (t, 3H; J=8 Hz)	35,58
3'	-	138,75
4'-8'	7,20-7,27 (m, 5 H)	128,75
C=O	-	165,52
α	6,21 (d, 1H; J=12 Hz)	121,11
β	7,47 (d, 1H; J=12 Hz)	139,67



Espectro 60: Espectro de infravermelho da (2E)-N-fenil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida **47f**.

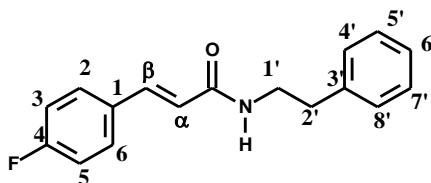


Espectro 61: Espectro de RMN de ¹H da (2E)-N-fenil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida **47f** em CDCl₃.



Espectro 62 - Espectro de RMN ¹³C da (2E)-N-fenil-3-(4-clorofenil)-2-propenamida **47f** em CDCl₃.

5.2.3.9 Obtenção da (2E)-N-fenetil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida (47c)



FM.: C₁₇H₁₆FNO (F.M.: 269,31)

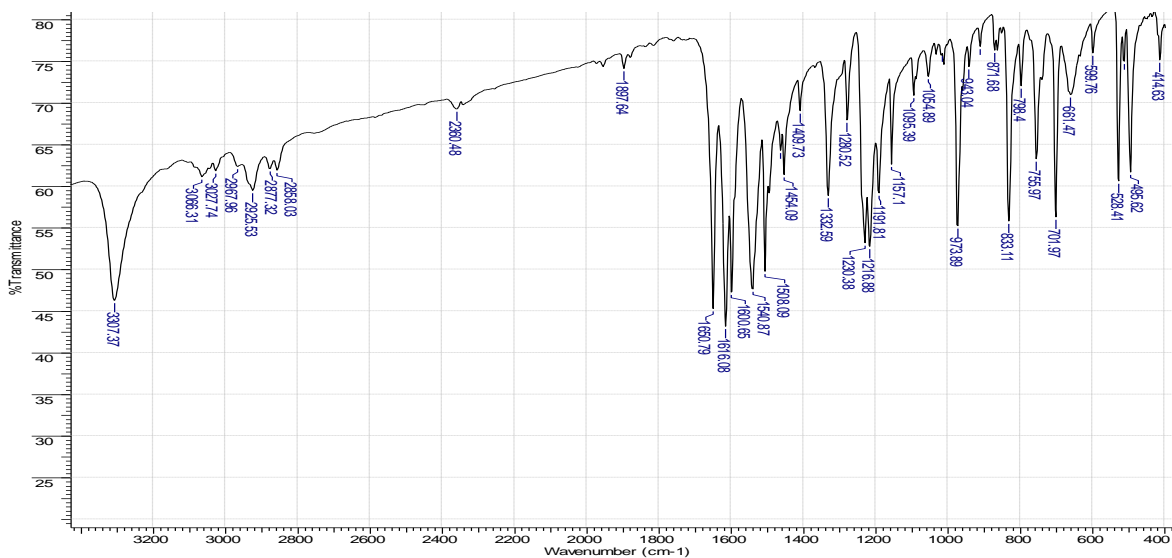
E.M. (m/z): 270 (M+H)⁺

Tabela 50 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenetil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida **47c** em cm⁻¹ (KBr).

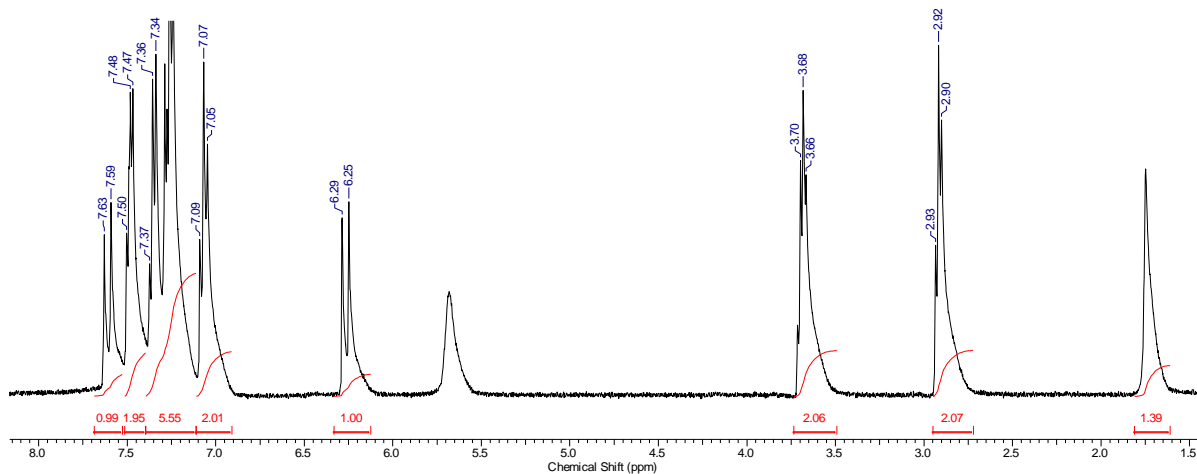
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	3027: ν _{C-H} de Alceno 1616: ν _{C-C} Alceno Trans
fluor	1230: ν _{C-F}
Anel aromático	1540: ν _{C-C} de anel aromático 755: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 701: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 833: δ _{C-H} de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3307: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1655: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 51 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para a (2E)-N-fenetil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida **47c** em CDCl₃.

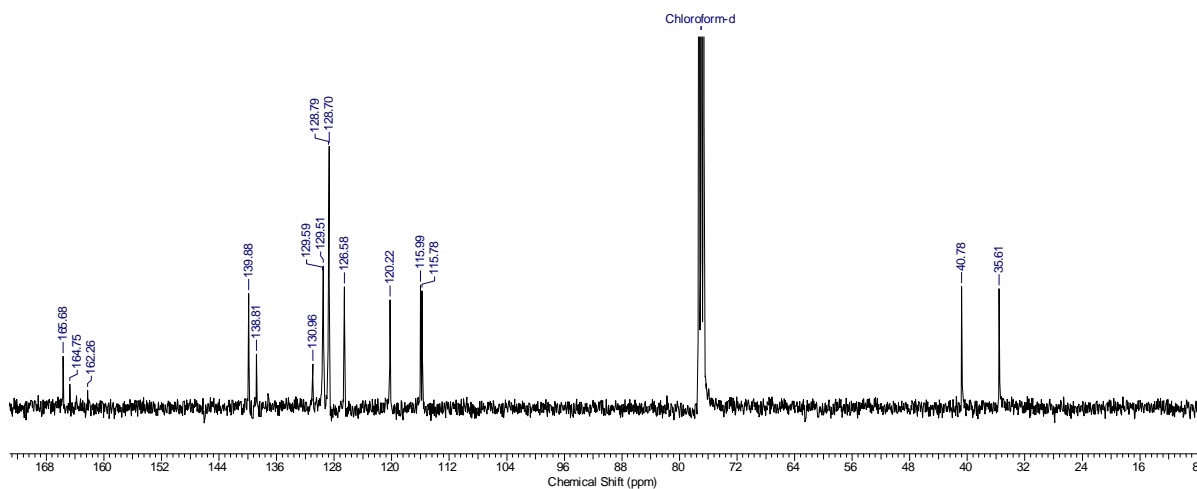
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1	-	130,96
2-6	7,48 (d,d, 2H; J=8 Hz)	120,22
3-5	6,92 (t, 2H; J= 8 Hz)	115,99
4	-	164,75
1'	3,68 (q, 2H; J=8 Hz)	40,78
2'	2,92 (t, 2H; J=8 Hz)	35,61
3'	-	138,81
4'-8'	7,20-7,27 (m, 5 H)	128,70
C=O	-	165,68
α	6,25 (d, 1H; J=16 Hz)	120,22
β	7,59 (d, 1H; J=16 Hz)	139,88



Espectro 63: Espectro de infravermelho da (2E)-N-fenetil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 47c.



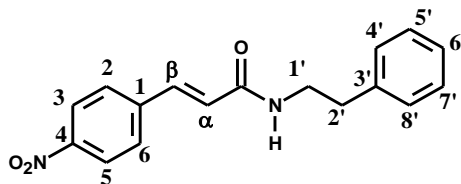
Espectro 64: Espectro de RMN de ¹H da (2E)-N-fenetil-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 47c em CDCl₃.



Espectro 65 - Espectro de RMN ¹³C da (2E)-N-fenetil-β-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida 47c

em CDCl₃.

5.2.3.10 Obtenção da (2E)-N-fenil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida (47d)



FM.: C₁₇H₁₆N₂O₃ (F.M.: 296,32)

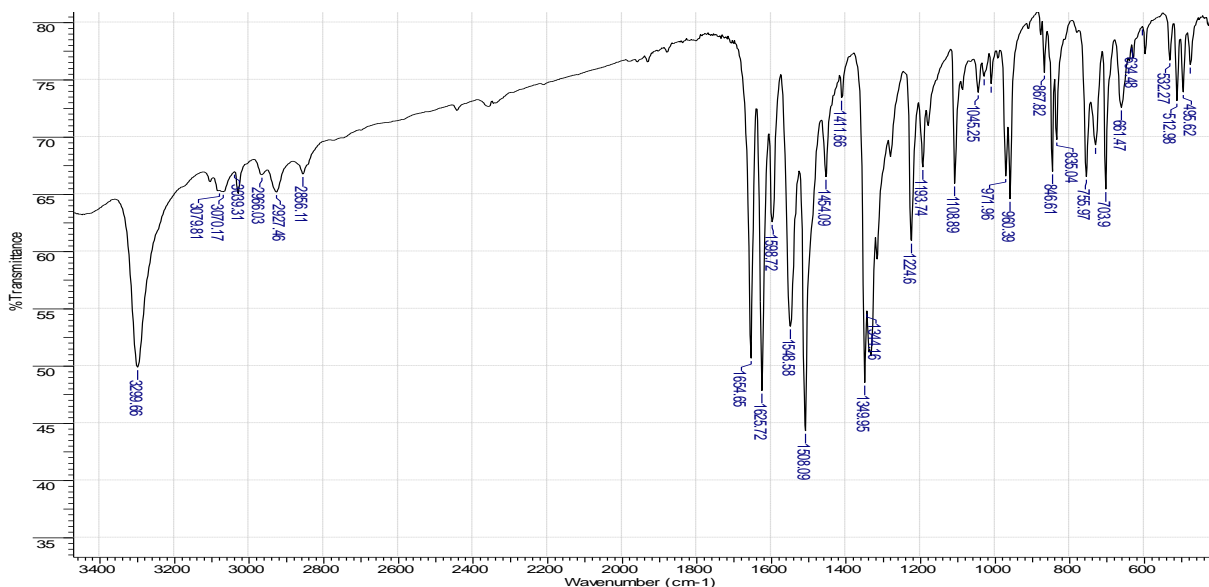
E.M. (m/z): Encontrado: 296 (M+H)⁺

Tabela 52 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida **47d** em cm⁻¹ (KBr).

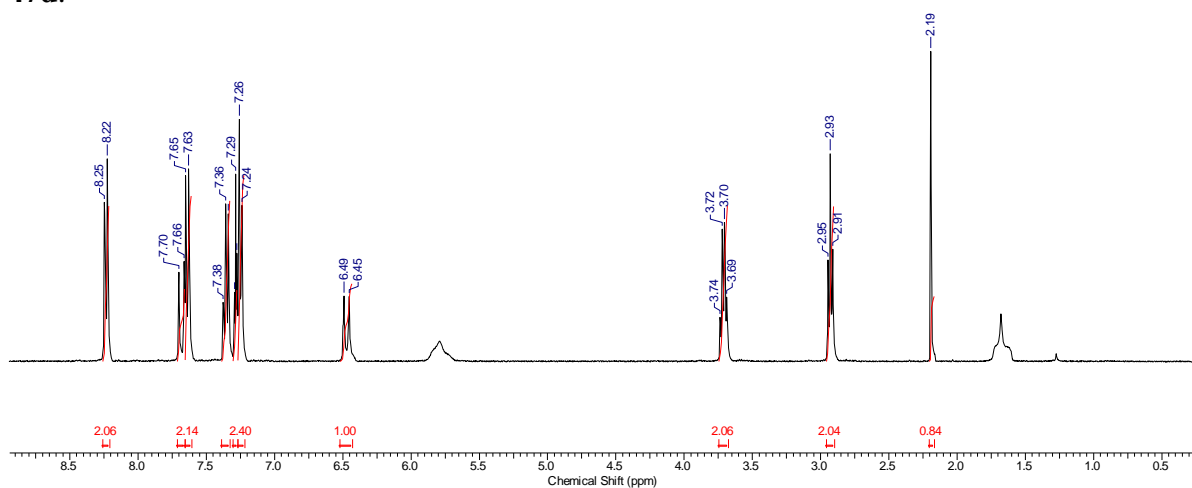
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1625: ν _{C-C} de Alceno 971: δ _{C-H} Alceno Trans
Nitro	1508: ν _{as} C=N de nitrocomposto aromático 1349: ν _s C=N de nitrocomposto aromático 856: ν _{C-N} de nitrocomposto aromático
Anel aromático	1548: ν _{C-C} de anel aromático 703: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 661: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 834: δ _{C-H} de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3299: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1654: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 53 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para a (2E)-N-fenil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida **47d** em CDCl₃.

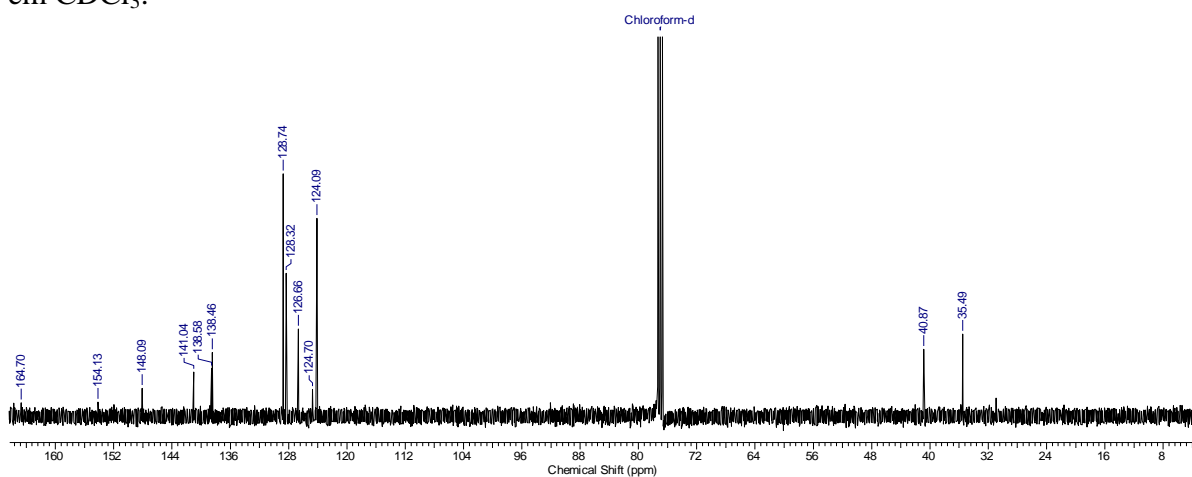
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1	-	148,09
2-6	8,22 (d, 2H; J= 8 Hz)	138,46
3-5	7,63 (d, 2H; J= 8 Hz)	124,70
4	-	154,13
1'	3,70 (d,d, 2H; J= 8 e 4 Hz)	40,87
2'	2,93 (t, 2H; J= 8 Hz)	35,49
3'	-	138,58
4'-8'	7,38-7,24 (m, 5 H)	128,32
C=O	-	164,70
α	6,45 (d, 1H; J=16 Hz)	120,22
β	7,66 (d, 1H; J=16 Hz)	134,88



Espectro 66: Espectro de infravermelho da (2E)-N-fenil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 47d.

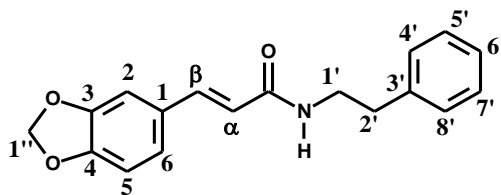


Espectro 67: Espectro de RMN de ¹H da (2E)-N-fenil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 47d em CDCl₃.



Espectro 68 - Espectro de RMN ¹³C da (2E)-N-fenil-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida 47d em CDCl₃.

5.2.3.11 Obtenção da (2E)-N-fenetil-3-(3,4-benzodioxo-1-il)-2-propenamida (47e)

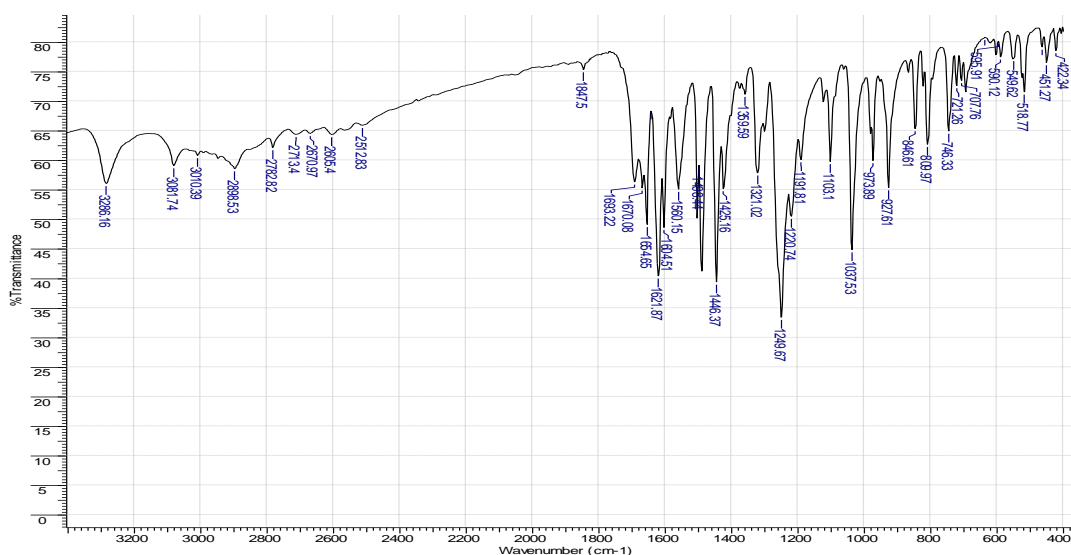


FM.: C₁₈H₁₇NO₃ F.M.: 295,33)

E.M. (m/z): 238 (M+H)⁺

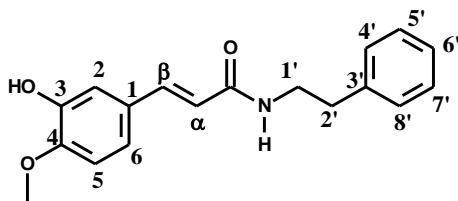
Tabela 54 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenetil-3-(3,4-benzodioxo-1-il)-2-propenamida **47e** em cm⁻¹ (KBr).

Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1621: ν _{C=C} de Alceno 973: δ _{C-H} Alceno Trans
alquil	1494: δ _s Carbono sp ³ 1425: δ _s Carbono sp ³
Éter	1249: ν _{as} C-O-C 1037: ν _s C-O-C 927: δ _{C-H} de CH ₂
Anel aromático	1583: ν _{C=C} de anel aromático 1511: ν _{C=C} de anel aromático
Amida	3286: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1654: ν _{C=O} de amida 2 ^a .



Espectro 69: Espectro de RMN de ¹H da (2E)-N-fenetil-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **47e** em CDCl₃.

5.2.3.12 Obtenção da (2E)-N-fenetil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida (47h)



FM.: C₁₈H₁₉NO₃ (F.M.: 297,35)

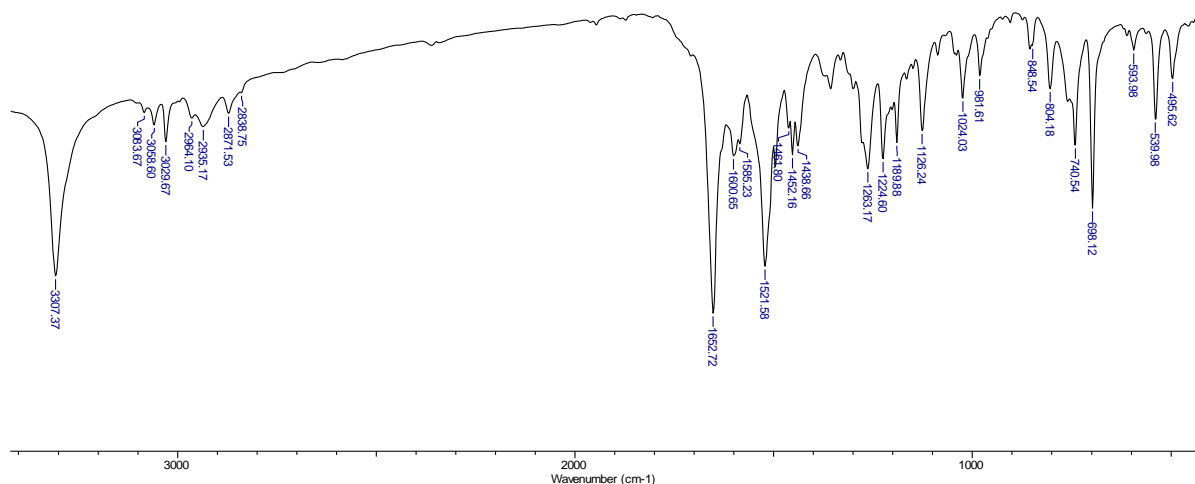
E.M. (m/z): 297 (M+H)⁺

Tabela 55 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-fenetil-β-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida **47h** em cm⁻¹ (KBr).

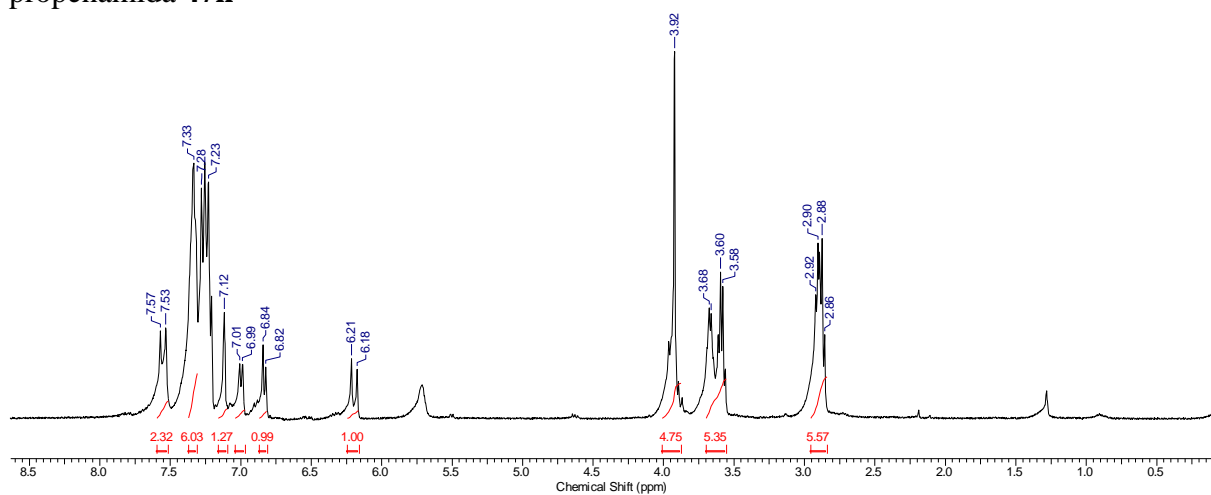
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	3029: ν _{C-H} de Alceno 981: δ _{C-H} Alceno Trans
Éter	1263: ν _{as} C-O-C 1024: ν _s C-O-C
Anel aromático	1521: ν _{C-C} de anel aromático 740: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 698: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 848: δ _{C-H} de Aromático 1,2,4-dissustituído 804: δ _{C-H} de Aromático 1,2,4-dissustituído
Amida	3307: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1652: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 56 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para a (2E)-N-fenetil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida **47h** em CDCl₃.

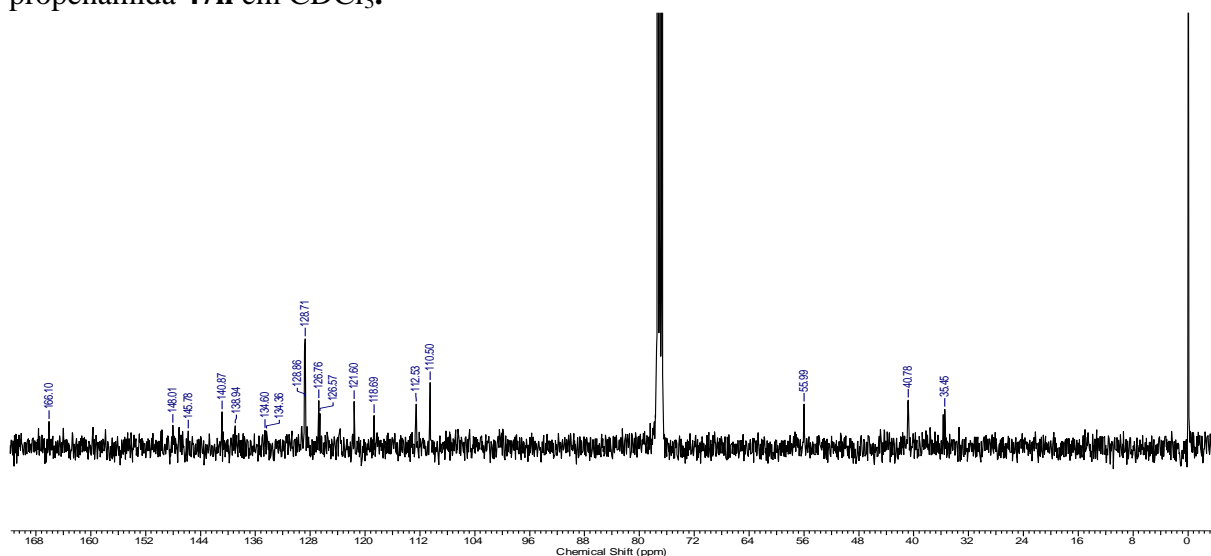
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹ H(δ, ppm)
1	-	131,00
2	7,12 (s, 1H)	112,53
3	-	145, 78
4	-	148, 01
5	6,99 (d, 1H; J=8 Hz)	110,05
6	6,82 (d, 1H; J= 8 Hz)	121,60
1'	3,60 (d, 2H; J=8 Hz)	40,78
2'	-	35,45
3'	7,20-7,27 (m, 5 H)	131,00
4'-8'		128,71
α	6,18 (d, 1H; J=16 Hz)	118,69
β	7,53 (d, 1H; J=16 Hz)	141,87
C=O	-	166,10
CH ₃	3,93 (s, 3H)	55,99



Espectro 70: Espectro de infravermelho da (2E)-N-fenetil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida **47h**



Espectro 71: Espectro de RMN de ^1H da (2E)-N-fenetil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida **47h** em CDCl_3 .



Espectro 72 - Espectro de RMN ^{13}C da (2E)-N-fenetil-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenamida **47h** em CDCl_3 .

5.2.4 Síntese da X-estiril-dimetoxifenetil-amidas (48)

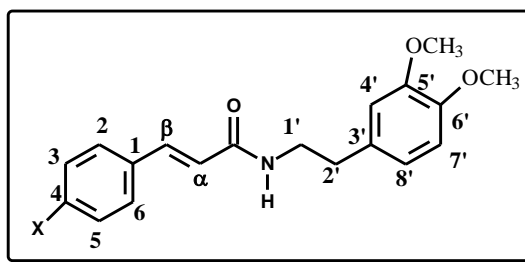
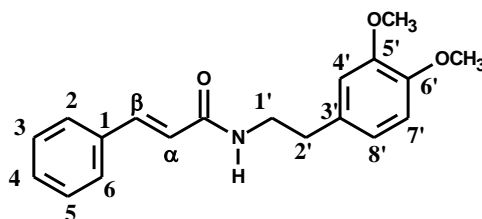


Tabela 57: Pontos de fusão e rendimentos obtidos para as estiril-dimetoxifenetil-amidas substituídas **48a-e**.

	X	P. F. ^a (°C)	Rend. ^b (%)
48a	H	126	87
48b	4-OME	125	78
48c	4-F	142	90
48d	4-NO₂	187	86
48e	3,4-CH₂O	192	84

^aP.F.: Ponto de fusão; ^bRend.: Rendimento

5.2.4.1 Obtenção da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-fenil-2-propenamida (48a)



FM.: C₁₉H₂₁NO₃ (F.M.: 311,3)

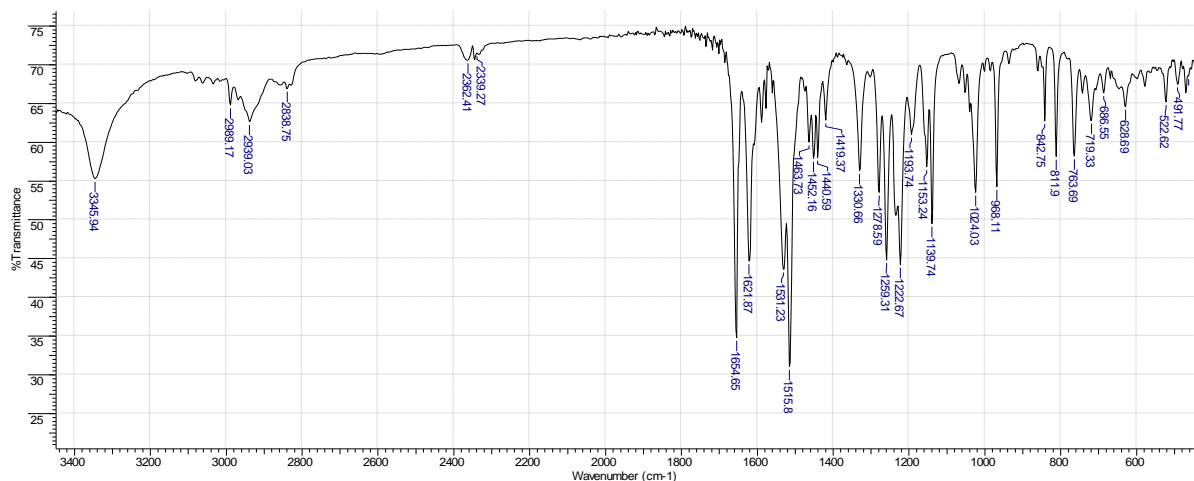
E.M. (m/z): 312 (M+H)⁺

Tabela 58 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-fenil-2-propenamida **48a** em cm⁻¹ (KBr).

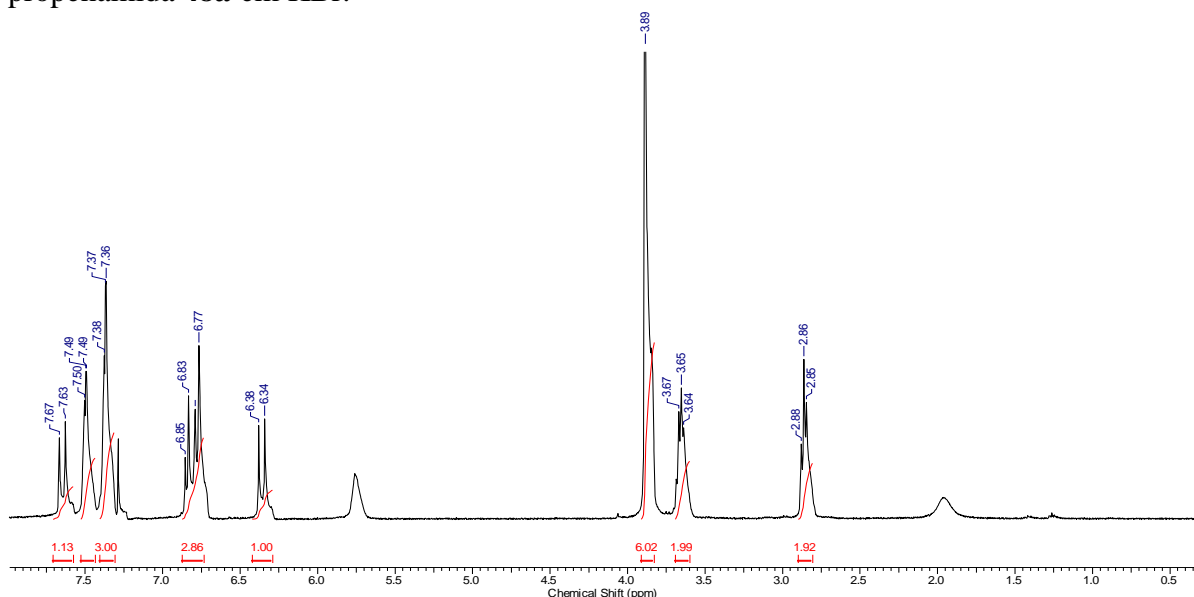
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1621: ν _{C-C} de Alceno 968: δ _{C-H} Alceno Trans
Éter	1259: ν _{as} C-O-C 1024: ν _s C-O-C
Anel aromático	1531: ν _{C-C} de anel aromático 754: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 701: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 819: δ _{C-H} de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3345: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1654: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 59 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para a (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-fenil-2-propenamida **48a** em CDCl₃.

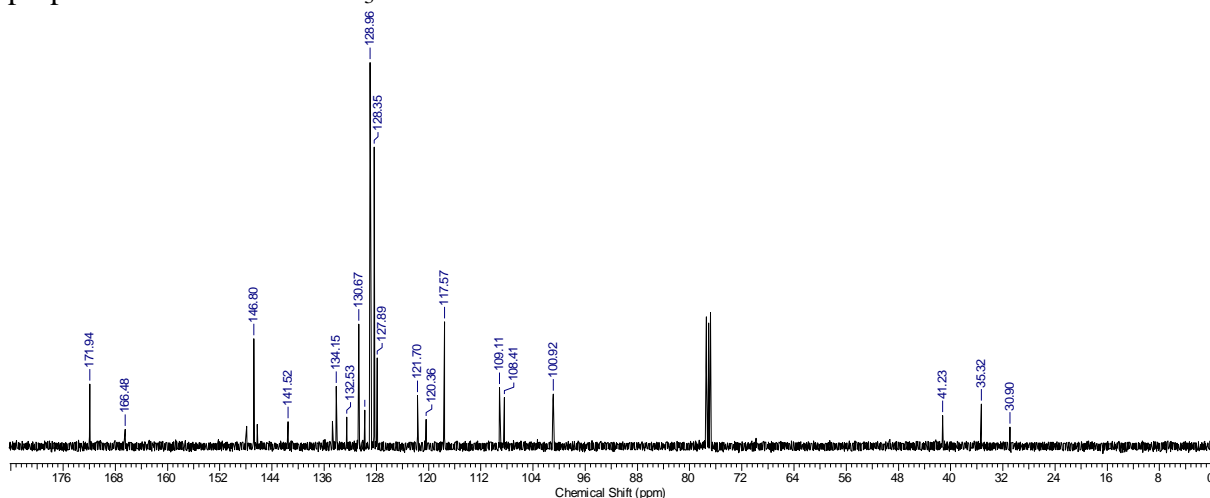
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1	-	134,14
2-6	7,65-7,32 (m, 5H)	128,98-131,53
1'	3,65 (dd, 2H; J=13 e 6 Hz)	41,23
2'	2,86 (dd, 2H; J= 13 e 6 Hz)	35,32
3'	-	132,53
4'	7,49 (s, 1H)	109,11
5'	-	146,80
6'	-	146,80
7'	6,83 (d, 1H; 8 Hz)	108,41
8'	6,77 (d, 1H; 8 Hz)	121,70
C=O		166,48
α	6,36 (d, 1H; J=16 Hz)	117,57
β	7,65 (d, 1H; J=16 Hz)	141,52
CH ₃	3,89 (sl, 6H)	30,90



Espectro 73: Espectro de infravermelho da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-fenil-2-propenamida **48a** em KBr.

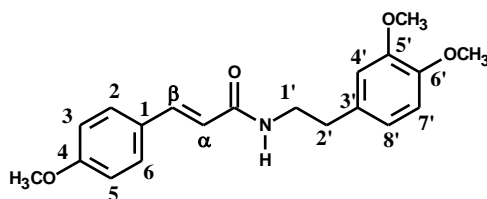


Espectro 74: Espectro de RMN de ¹H da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-fenil-2-propenamida **48a** em CDCl₃.



Espectro 75: Espectro de RMN ¹³C da ((2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-fenil-2-propenamida **48a** em CDCl₃.

5.2.4.2 Obtenção da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida (48b)



F.M.: C₂₀H₂₃NO₄ (F.M.: 341,4)

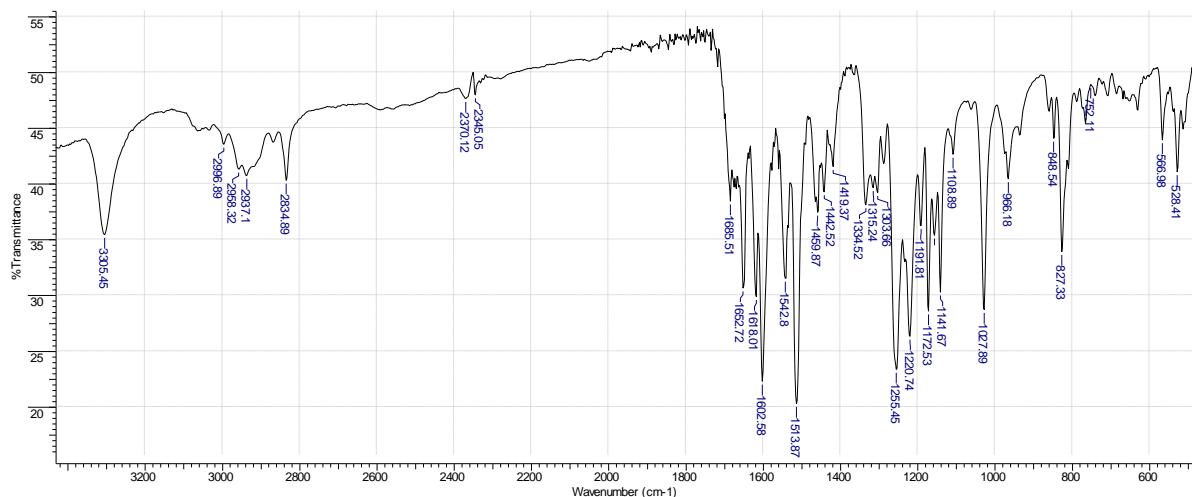
E.M. (m/z): 341 (M+H)⁺

Tabela 60 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida **48b** em cm⁻¹ (KBr).

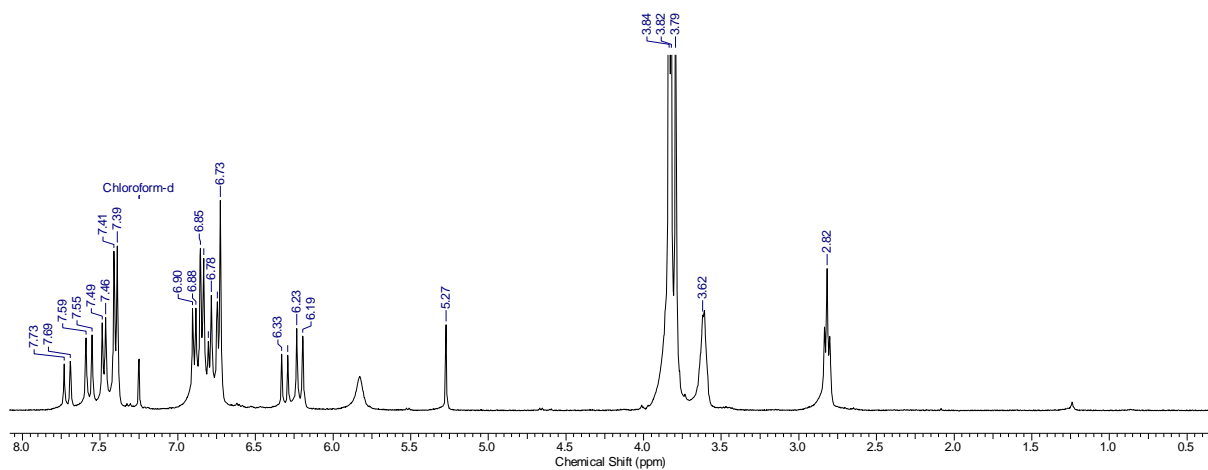
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1618: ν _{C-C} de Alceno 966: δ _{C-H} Alceno Trans
Éter	1255: ν _{as} C-O-C 1024: ν _s C-O-C
Anel aromático	3064: ν _{C-H} de anel aromático 1540: ν _{C-C} de anel aromático
Amida	3305: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1652: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 61 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para a (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida **48b** em CDCl₃.

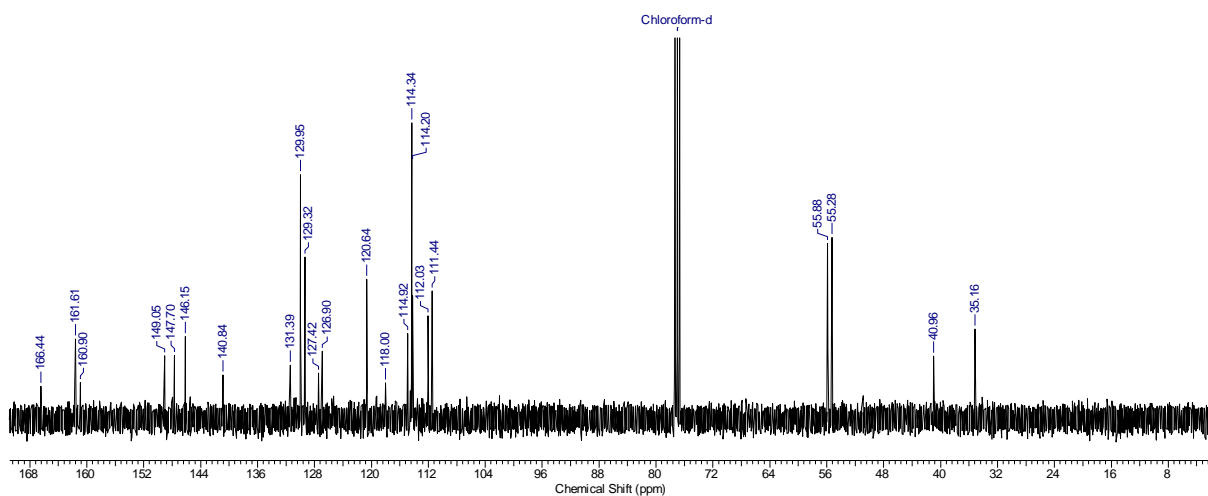
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1	-	127,42
2-6	6,88 (d, 2H, J=8 Hz)	129,95
3-5	7,46 (d, 2H, J=8 Hz)	114,43
4	-	161,61
1'	3,62 (m, 2H)	40,96
2'	2,82 (t, 2H; J= 8 Hz)	35,16
3'	-	138,91
4'	6,73 (s, 1H)	112,03
5'	-	149,05
6'	-	146,15
7'	6,85 (d, 1H; 8 Hz)	111,44
8'	7,39 (d, 1H; 8 Hz)	120,64
C=O	-	166,44
α	6,36 (d, 1H; J=16 Hz)	118,00
β	7,65 (d, 1H; J=16 Hz)	140,84
CH ₃	3,82 (sl, 6H)	55,25 55,36



Espectro 76: Espectro de infravermelho da (2*E*)-*N*-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida **48b** em KBr.

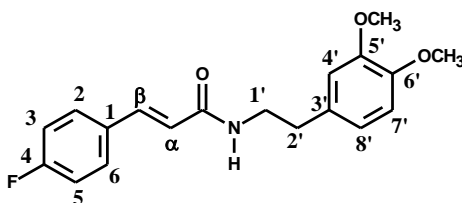


Espectro 77: Espectro de RMN de ¹H da (2*E*)-*N*-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida **48b** em CDCl₃.



Espectro 78: Espectro de RMN ¹³C da (2*E*)-*N*-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenamida **48b** em CDCl₃.

5.2.4.3 Obtenção da (2*E*)-*N*-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida **48c**



F.M.: C₁₉H₂₀FNO₃ (F.M.: 329,3)

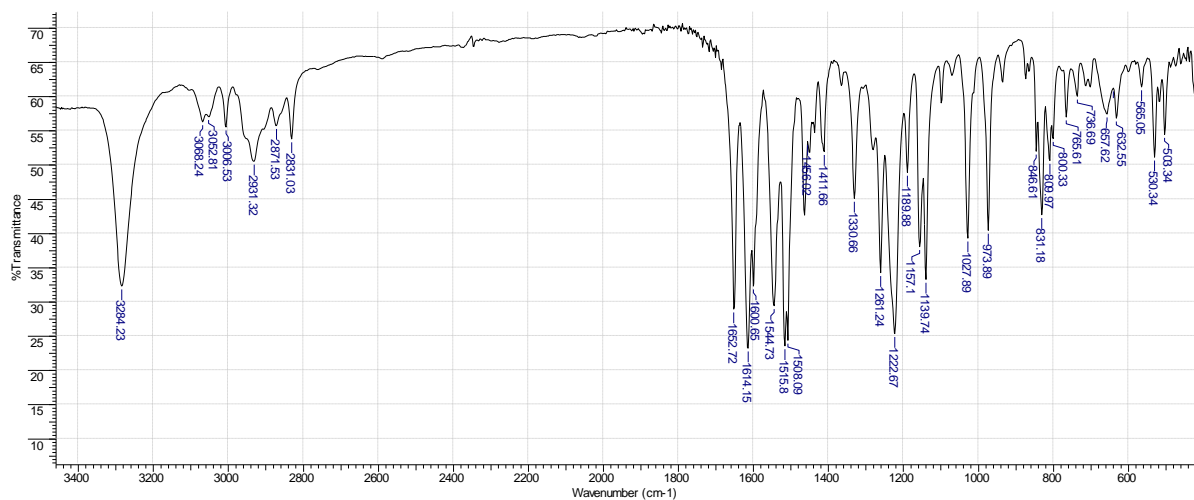
E.M. (m/z): 355 (M+H)⁺

Tabela 62 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2*E*)-*N*-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida **48c** em cm⁻¹ (KBr).

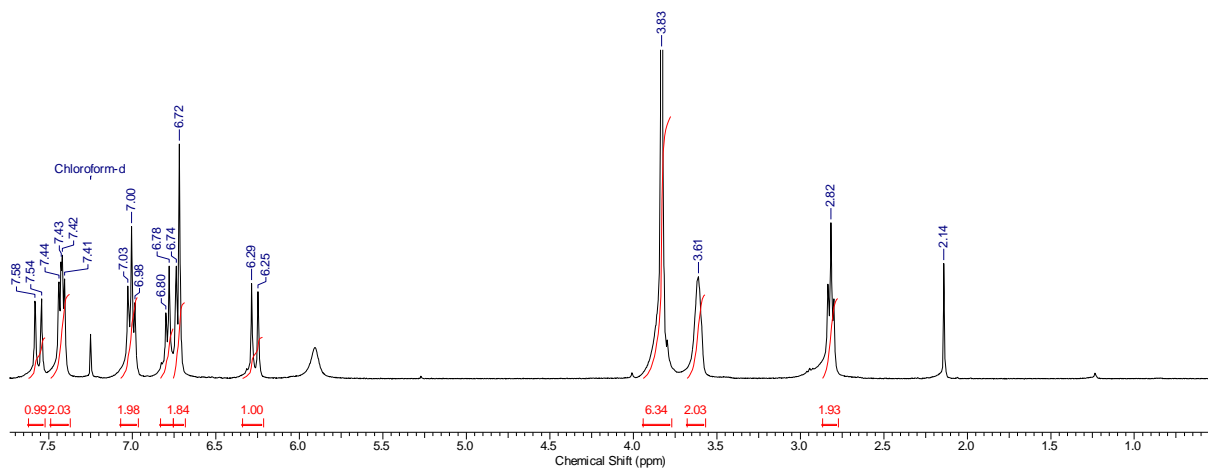
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1614: ν _{C-C} de Alceno 973: δ _{C-H} Alceno Trans
Fluor	1222: ν _{as} Carbono sp ³
Éter	1261: ν _{as} C-O-C 1027: ν _s C-O-C
Anel aromático	1544: ν _{C-C} de anel aromático
Amida	3284: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1652: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 63 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para a (2*E*)-*N*-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida **48c** em CDCl₃.

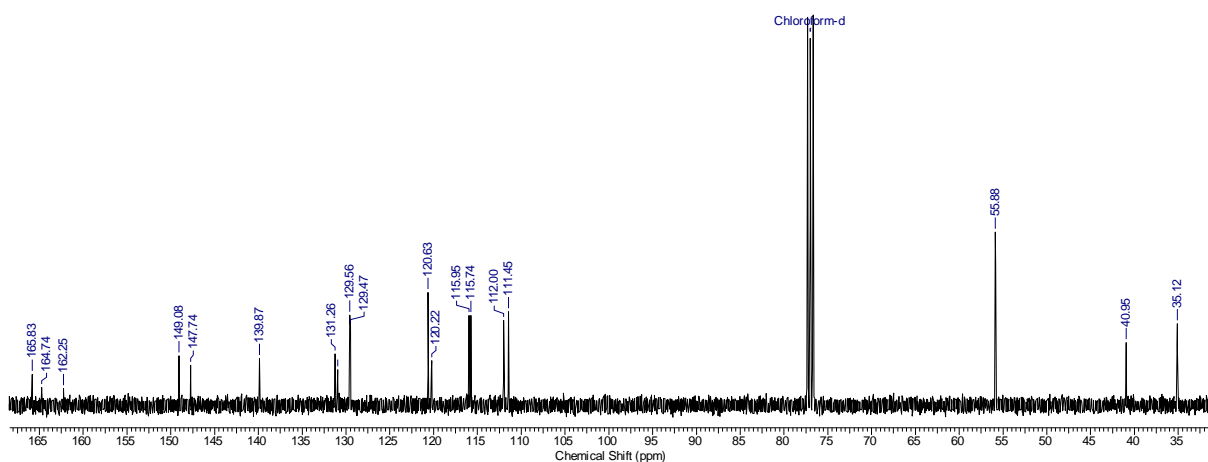
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1	-	130,96
2-6	7,00 (t, 2H; J= 8 Hz)	120,63
3-5	6,74(dd, 2H; J=8 e 24 Hz)	115,95
4	-	164,74
1'	4,48 (d, 2H; J=5,5 Hz)	40,95
2'	3,83 (s, 3H)	35,12
3'	-	139,87
4'	7,42 (s, 1 H)	112,00
5'	-	149,08
6'	-	147,74
7'	7,42 (m, 1H)	111,45
8'	7,42 (m, 1H)	129,47
C=O	-	165,83
α	6,25 (d, 1H; J=16 Hz)	120,56
β	7,54 (d, 1H; J=16 Hz)	139,87
CH ₃	3,83 (sl, 6H)	55,88



Espectro 79: Espectro de infravermelho da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida **48c** em KBr.

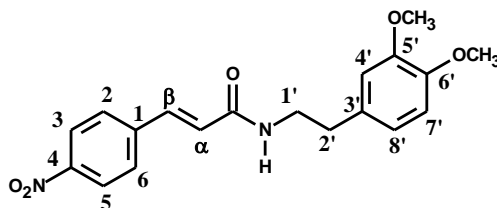


Espectro 80: Espectro de RMN de ¹H da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida **48c** em CDCl₃.



Espectro 81: Espectro de RMN ¹³C da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida **48c** em CDCl₃.

5.2.4.4 Obtenção da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida (48d)



F.M.: C₁₉H₂₀N₂O₅ (P.M.: 356,3)

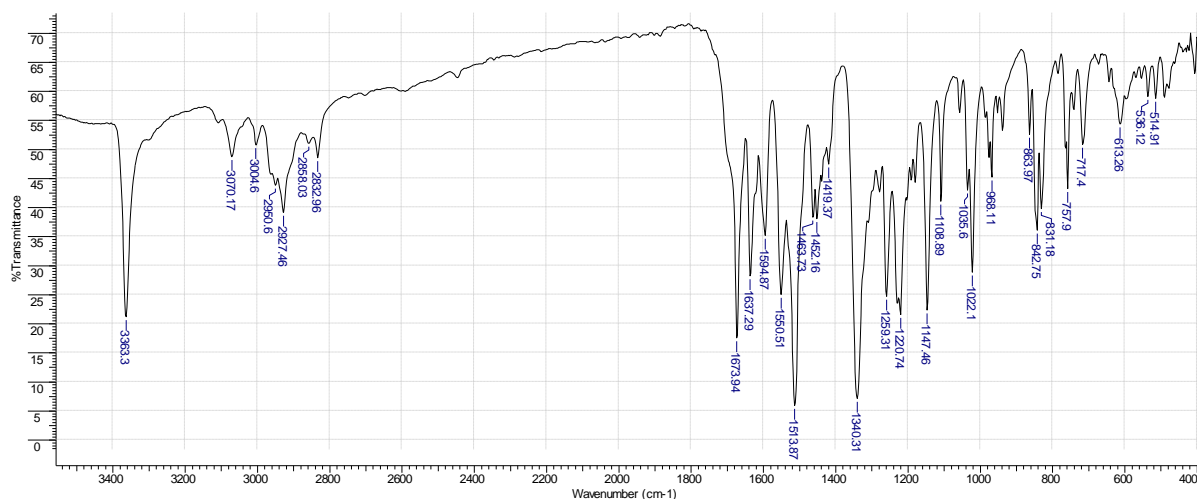
E.M. (m/z): 356,15 (M+H)⁺

Tabela 64 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida **48d** em cm⁻¹ (KBr).

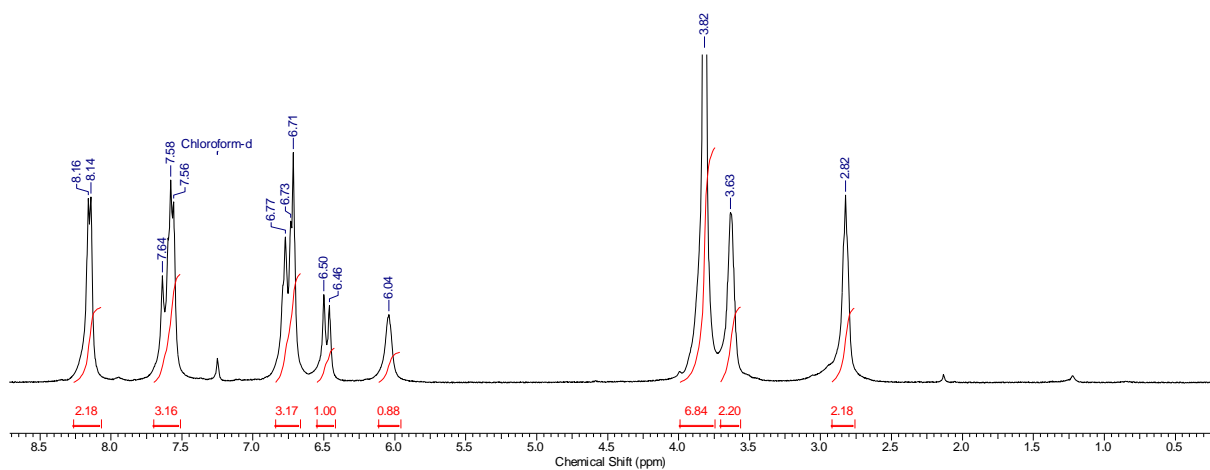
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1637: ν _{C-C} de Alceno 968: δ _{C-H} Alceno Trans
Nitro	1513: ν _{as} C=N de nitrocomposto aromático 1340: ν _s C=N de nitrocomposto aromático
Éter	1259: ν _{as} C-O-C 1022: ν _s C-O-C
Anel aromático	1550: ν _{C-C} de anel aromático
Amida	3363: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1673: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 65 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H e ¹³C para (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida **48d** em CDCl₃.

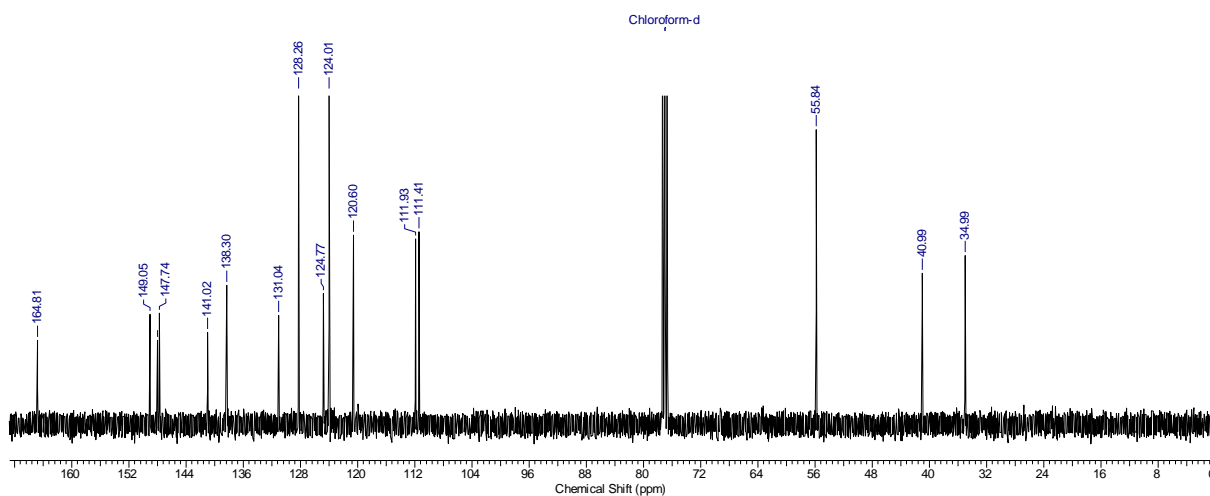
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1	-	141,02
2-6	6,71 (d, 2H; J= 8 Hz)	128,28
3-5	7,56 (d, 2H; J= 8 Hz)	124,01
4	-	149,05
1'	3,63 (m, 2H)	40,99
2'	2,82 (m, 2H)	34,99
3'	-	138,30
4'	7,58 (s, 1 H)	111,93
5'	-	148,06
6'	-	147,74
7'	7,20-7,27 (m, 5 H)	111,41
8'	7,20-7,27 (m, 5 H)	124,77
C=O	-	164,81
α	6,46 (d, 1H; J=16 Hz)	120,60
β	7,64 (d, 1H; J=16 Hz)	141,02
CH ₃	3,82 (sl, 6H)	55,84



Espectro 82: Espectro de infravermelho da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida **48d** em KBr.

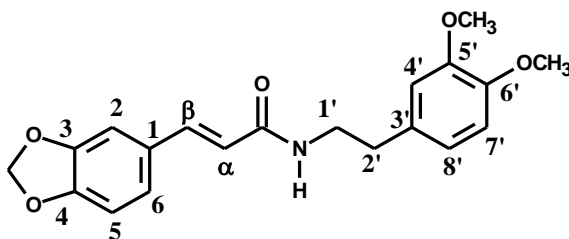


Espectro 83: Espectro de RMN ^1H da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida **48d** em CDCl_3 .



Espectro 84: Espectro de RMN ^{13}C da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenamida **48d** em CDCl_3 .

5.2.4.5 Obtenção da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida (48e)



F.M.: C₁₉H₂₀NO₅: 355,4

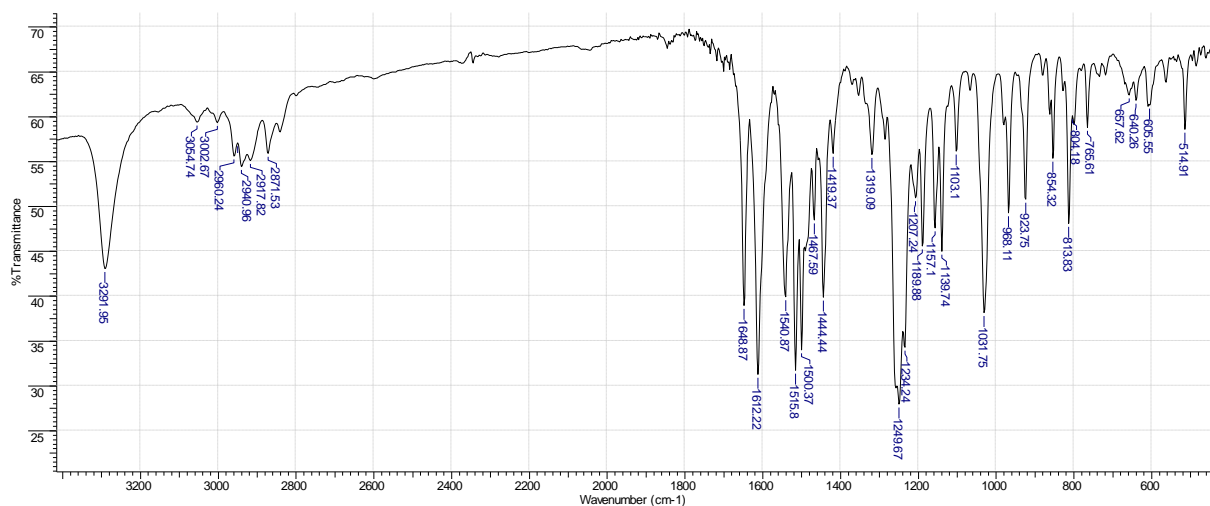
E.M. (m/z): (M+H)⁺

Tabela 66 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **48e** em cm⁻¹ (KBr).

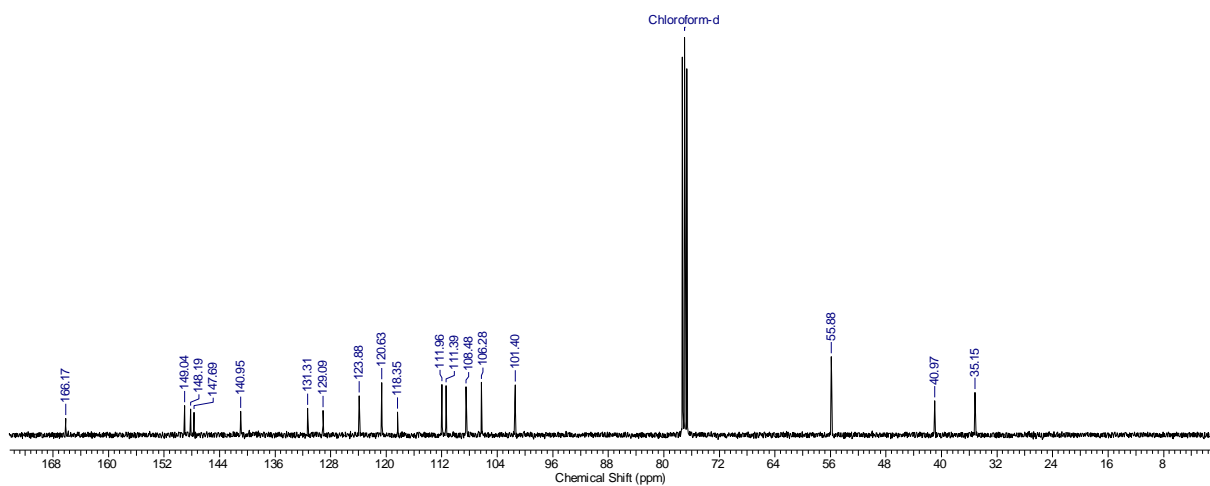
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1618: ν _{C-C} de Alceno 977: δ _{C-H} Alceno Trans
Éter	1249: ν _{as} C-O-C 1031: ν _s C-O-C
Anel aromático	3064: ν _{C-H} de anel aromático 1540: ν _{C-C} de anel aromático
Amida	3318: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1650: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 67 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para a (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **48e** em CDCl₃.

Posição	¹³ C (δ, ppm)
1	129,09
2	106,28
3	149,04
4	148,19
5	108,48
6	123,88
1'	43,97
2'	35,15
3'	138,21
4'	127,91
5'	128,73
6'	127,56
7'	128,73
8'	127,91
C=O	166,17
α	118,35
β	140,95
CH ₃	55,88
CH ₂	101,40



Espectro 85: Espectro de infravermelho da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **48e** em KBr.



Espectro 86: Espectro de RMN ^{13}C da (2E)-N-[2'-(5',6'-dimetoxi)-fenetil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **48e** em CDCl_3 .

5.2.5 Síntese da X-estiril-5',6'-benzodioxolilamidas (49)

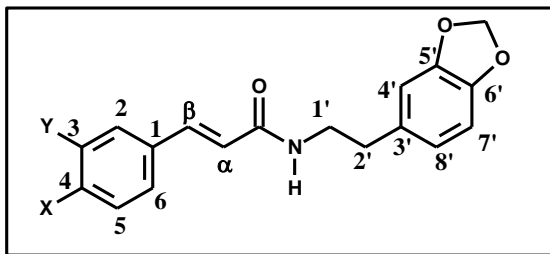
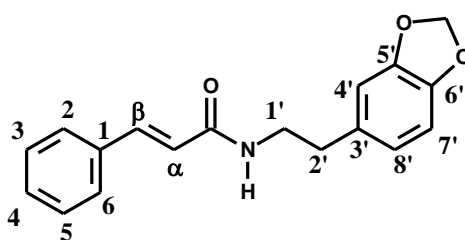


Tabela 68: Pontos de fusão e rendimentos obtidos para as estiril-5',6'-benzodioxolilamidas substituídas **49a** e **49e**.

	X	P. F. ^a (°C)	Rend. ^b (%)
49a	H	105	70
49e	OCH ₂ O	146	76

^aP.F.: Ponto de fusão; ^bRend.: Rendimento

5.2.5.1 Obtenção da (2E)-N-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)-etil]-3-fenil-2-propenamida (**49a**)



F.M.: C₁₈H₁₇NO₃ (P.M.: 295,3)

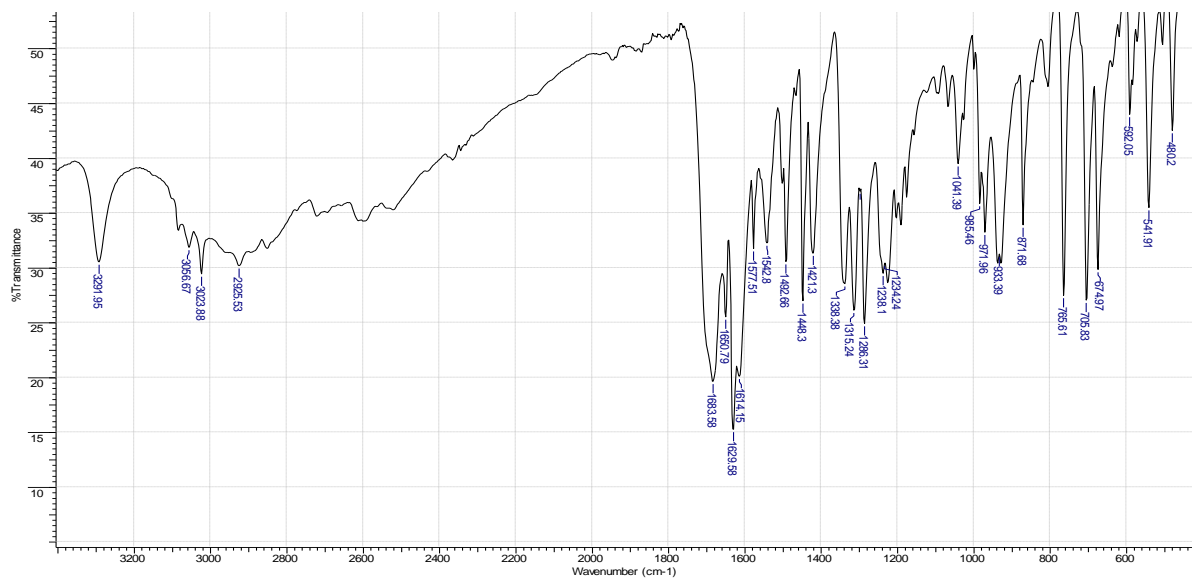
E.M. (m/z): 295 (M+H)⁺

Tabela 69 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E)-N-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)-etil]-3-fenil-2-propenamida 49a em cm⁻¹ (KBr).

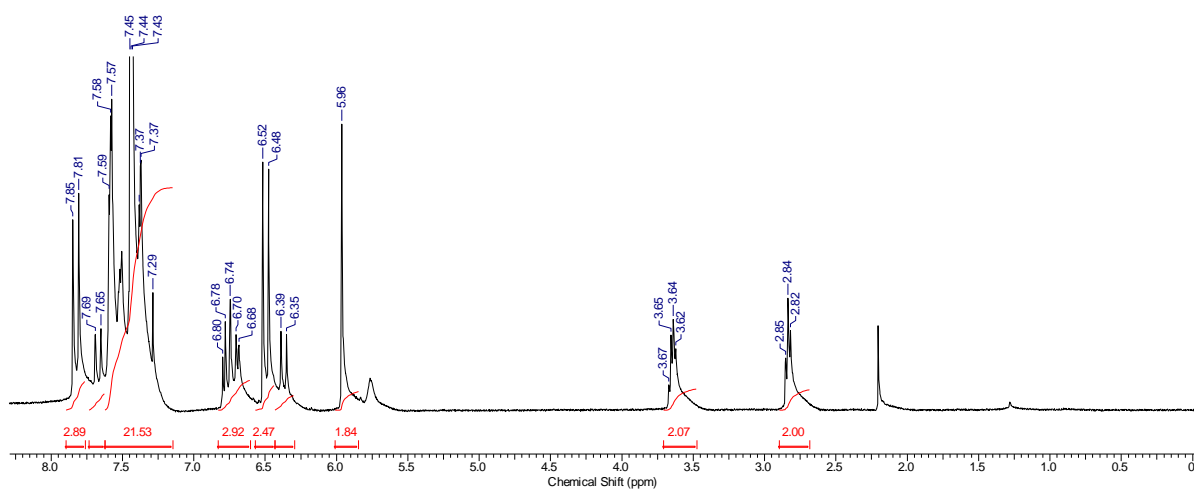
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1614: ν_{C-C} de Alceno 971: δ_{C-H} Alceno Trans
Éter	1234: $\nu_{asC-O-C}$ 1041: ν_sC-O-C
Anel aromático	1540: ν_{C-C} de anel aromático 754: δ_{C-H} de Aromático monossustituído 705: δ_{C-H} de Aromático monossustituído
Amida	3291: ν_{N-H} de amida 2 ^a . 1650: $\nu_{C=O}$ de amida 2 ^a .

Tabela 70 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H para a (2E)-N-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)-etil]-3-fenil-2-propenamida 49a em CDCl₃.

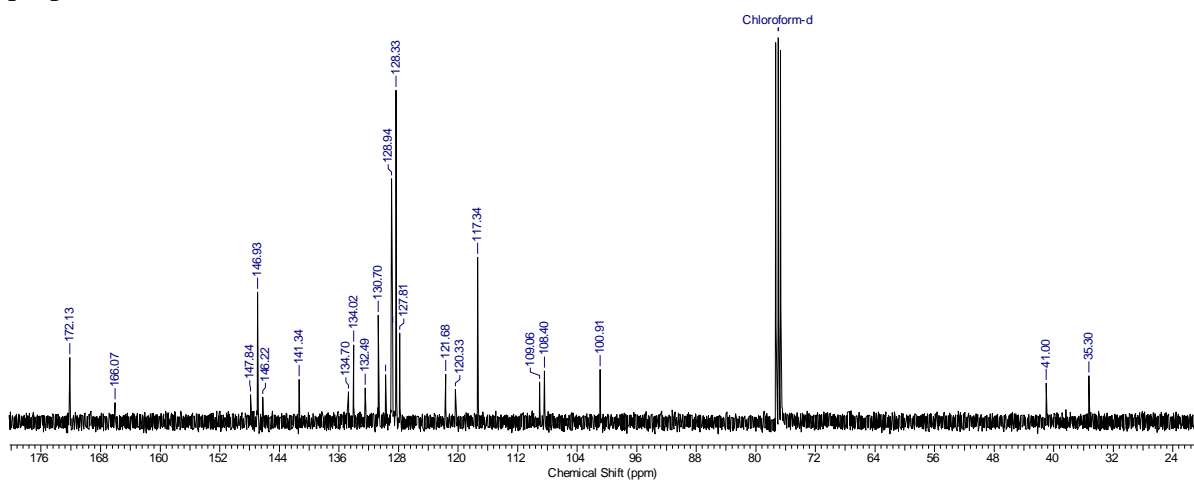
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1	-	134,02
2-6	7,45-7,29 (m, 5H)	128,94
1'	3,24 (dd, 2H; J=13 e 6 Hz)	128,33
2'	2,84 (dd, 2H; J= 13 e 6 Hz)	127,81
3'	-	128,33
4'	6,8 (d, 1H; J= 2)	128,94
5'	-	41,00
6'	-	35,30
7'	6,74 (dd, 1H; 8 e 2 Hz)	108,06
8'	6,68 (dd, 1H; 8 e 2 Hz)	121,68
C=O	-	166,07
α	6,52 (d, 1H; J=15 Hz)	117,34
β	7,85 (d, 1H; J=15 Hz)	141,34
metileno	5,98 (sl, 2H)	100,91



Espectro 87: Espectro de infravermelho da (2E)-N-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)-etil]-3-fenil-2-propenamida **49a** em cm^{-1} (KBr).

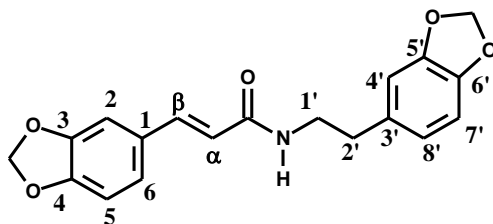


Espectro 88: Espectro de RMN de ^1H da (2E)-N-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)-etil]-3-fenil-2-propenamida **49a** em CDCl_3 .



Espectro 89: Espectro de RMN ^{13}C da (2E)-N-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)-etil]-3-fenil-2-propenamida **49a** em CDCl_3 .

5.2.5.2 Obtenção da (2E)-N-[2'-(5',6'- benzodioxol-3'-il)- etil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida (49e)



F.M.: C₁₉H₁₇NO₅ (P.M.: 339,3)

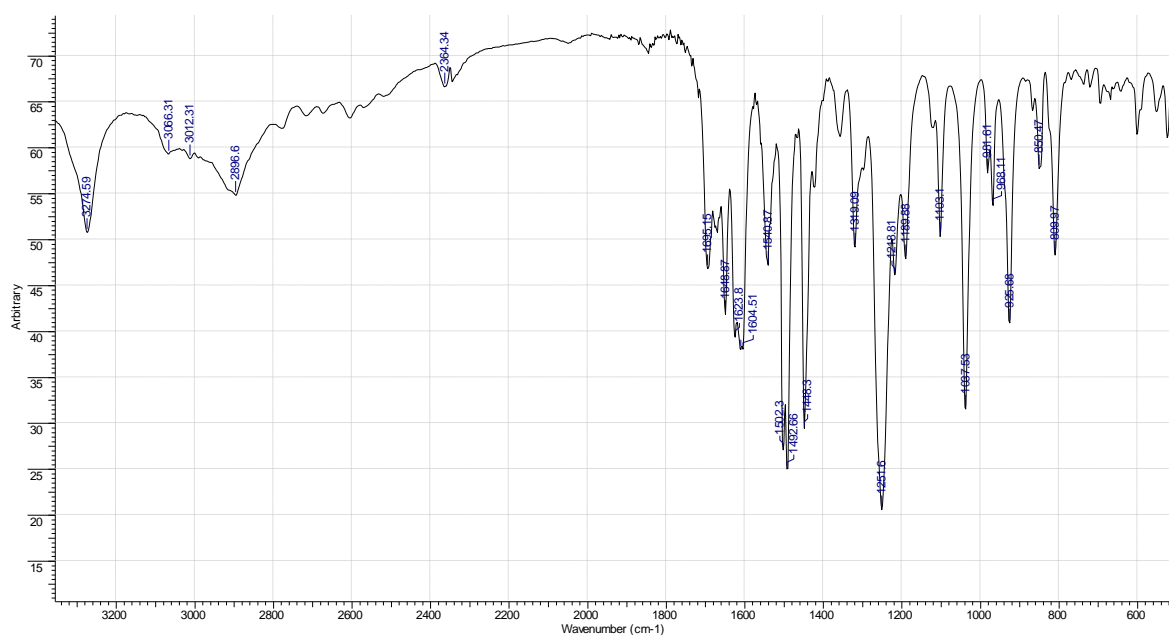
E.M. (m/z): 220 (M+H)⁺

Tabela 71 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para (2E)-N-[2'-(5',6'- benzodioxol-3'-il)- etil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **49e** em cm⁻¹ (KBr).

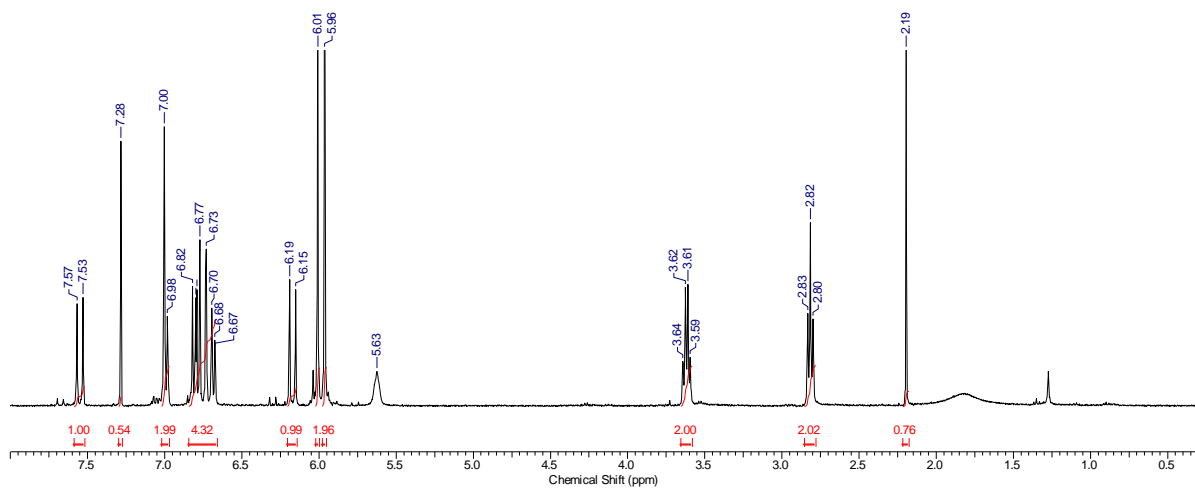
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1618: ν _{C-C} de Alceno 977: δ _{C-H} Alceno Trans
Alquil	2871: ν _{as} Carbono sp ³ 2856: ν _{as} Carbono sp ³ 1494: δ _s Carbono sp ³ 1425: δ _s Carbono sp ³
Anel aromático	3064: ν _{C-H} de anel aromático 1540: ν _{C-C} de anel aromático 754: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 701: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 819: δ _{C-H} de Aromático 1,4-dissustituído
Amida	3318: ν _{N-H} de amida 2 ^a . 1650: ν _{C=O} de amida 2 ^a .

Tabela 72 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H para para (2*E*)-*N*-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)-etil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **49e** em CDCl_3 .

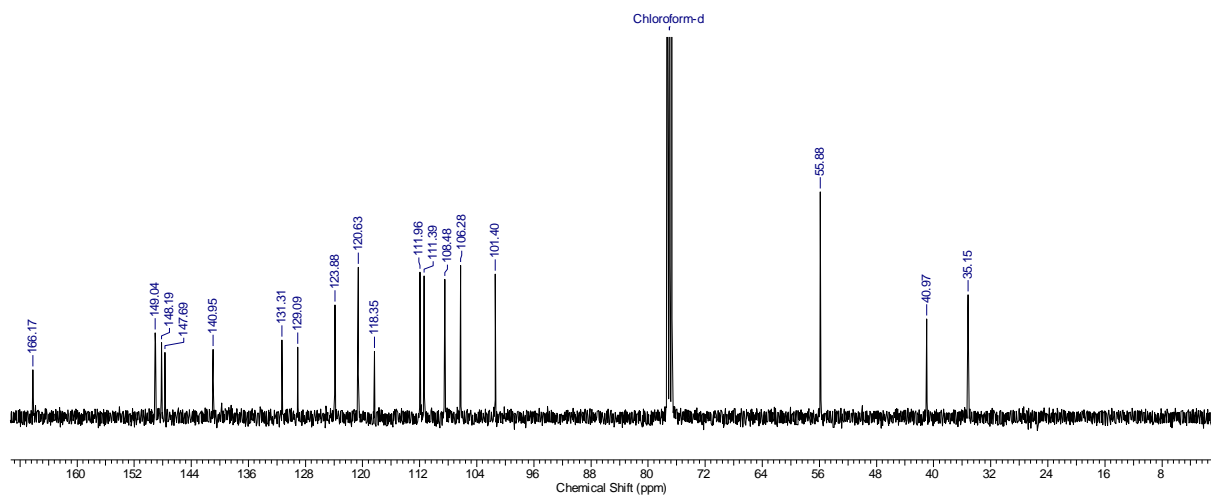
Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	129,19
2	7,0 (s, 1H)	106,34
3	-	149,06
4	-	147,88
5	6,82-6,67 (d, 1H; 8Hz)	108,43
6	6,82-6,67 (d, 1H; 8Hz)	123,89
1'	3,24 (dd, 2H; J=13 e 6 Hz)	40,96
2'	2,84 (dd, 2H; J= 13 e 6 Hz)	35,41
3'	-	132,61
4'	7,0 (s, 1H)	106,34
5'	-	148,22
6'	-	146,25
7'	6,82-6,67 (d, 1H; 8Hz)	108,43
8'	6,82-6,67 (d, 1H; 8Hz)	121,70
C=O	-	166,02
α	6,52 (d, 1H; J=15 Hz)	118,54
β	7,85 (d, 1H; J=15 Hz)	140,88
CH_2	5,98 (sl, 2H)	100,95 101,44



Espectro 90: Espectro de infravermelho da para (2*E*)-*N*-[2'-(5',6'-benzodioxol-3'-il)-etil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **49e** em cm^{-1} (KBr).



Espectro 91: Espectro de RMN de ^1H da para (2*E*)-*N*-[2'-(5',6'- benzodioxol-3'-il)- etil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **49e** em CDCl_3 .



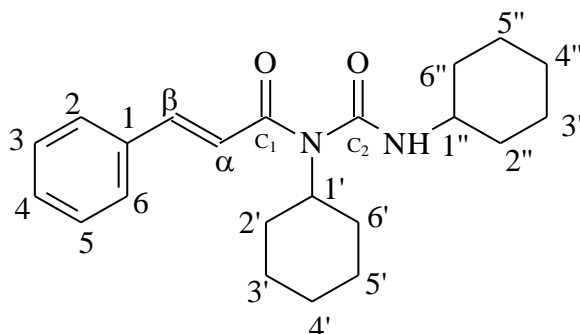
Espectro 92: Espectro de RMN ^{13}C da para (2*E*)-*N*-[2'-(5',6'- benzodioxol-3'-il)- etil]-3-(3,4-benzodioxol-1-il)-2-propenamida **49e** em CDCl_3 .

5.3.1 Síntese das estiril-diciclo-hexil-uréias

Procedimento geral para a síntese da série estiril-diciclo-hexil-ureias 50a e 50f

Os ácidos cinâmicos devidamente substituídos (1 mmol) foram dissolvidos em DCM e, sobre esta solução foram adicionados, posteriormente, 189 mg (1 mmol) de cloridrato de dopamina, 206 mg (1 mmol) de DCC, 0,277mg (2 mmol) de TEA e uma quantidade catalítica de DMF. A solução foi agitada por 24 h a temperatura ambiente. Após este período, a solução foi filtrada e concentrada sob vácuo. Em seguida lavada com uma solução ácida (HCl 20% v/v), água e a fase orgânica seca com Na₂SO₄. O precipitado branco do balão foi ressuspendido e recristalizado em AcOEt, obtendo-se o produto com 50% de rendimento (REUX *et al.*,2008, modificada).

5.3.1.1 Caracterização da *N,N'*-diciclo-hexil-*N*-[(2*E*)-3-fenil-2-propenil]uréia (50a)



F.M.: C₂₂H₃₁N₂O₂: (P.M.: 355,5)

E.M. (m/z): 357 (M+H)⁺

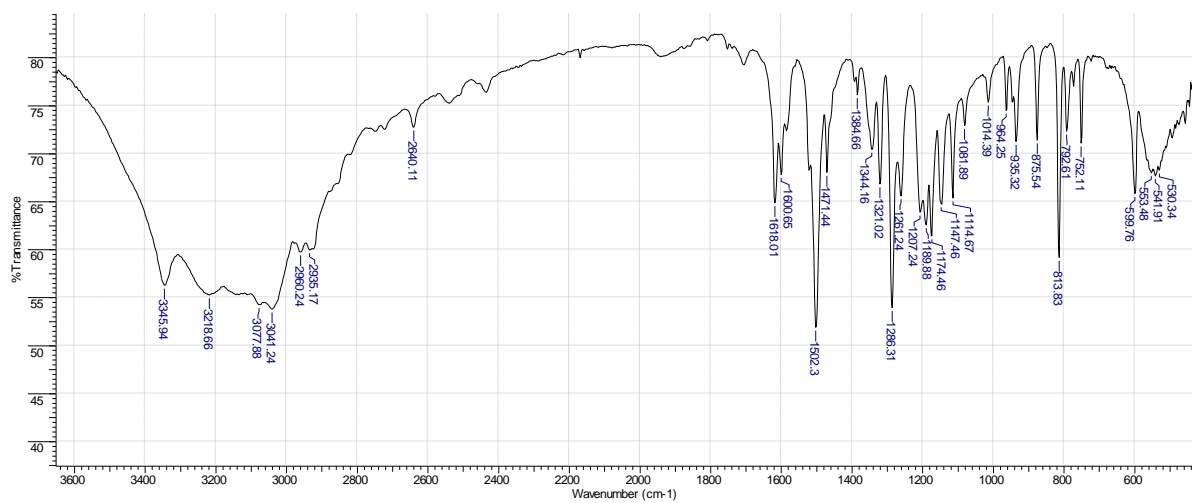
Rendimento: 65%

Tabela 73 - Atribuições das absorções observadas no espectro de infravermelho para a *N,N'*-diciclo-hexil-*N*-[(2*E*)-3-fenil-2-propenil]uréia **50a** em cm⁻¹ (KBr).

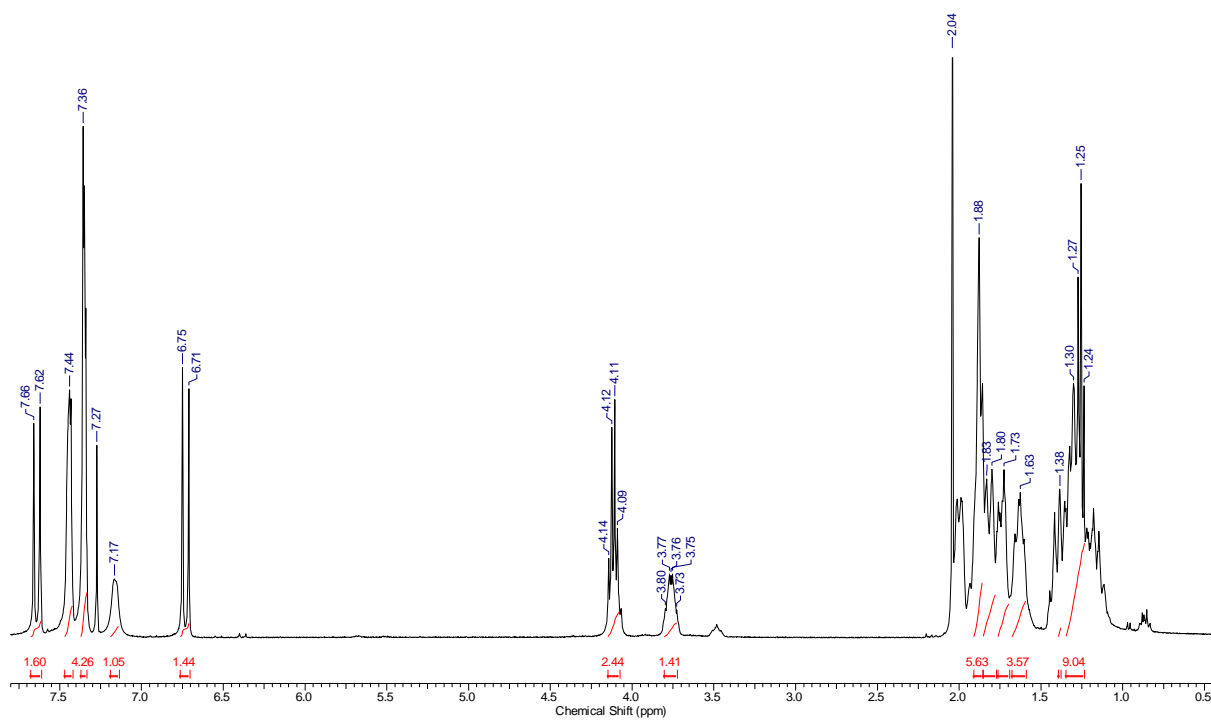
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1618: ν _{C-C} de Alceno
Anel aromático	3064: ν _{C-H} de anel aromático 1540: ν _{C-C} de anel aromático 754: δ _{C-H} de Aromático monossustituído 701: δ _{C-H} de Aromático monossustituído
Amida	3345: ν _{N-H} da DCC. 1600: ν _{C=O} de amida 2 ^a . 1502: ν _{C=O} de uréia.

Tabela 74 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H e RMN ^{13}C (50,3 Hz) para a *N,N'*-diciclo-hexil-*N*-[(2*E*)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]uréia **50a** em CDCl_3 .

Posição	$^1\text{H}(\delta, \text{ppm}; \text{J, Hertz})$
1	-
2 - 6	7,44-7,17 (m, 5H)
1'	4,10 (m, 1H)
2'-6'	1,8-1,6 (m, 5H)
1''	3,78 (m, 1H)
2''- 6''	1,3-1,24 (m, 5H)
$\text{C}_1=\text{O}$	-
$\text{C}_2=\text{O}$	-
α	6,73 (d, 1H; J=16 Hz)
β	7,64 (d, 1H; J=16 Hz)

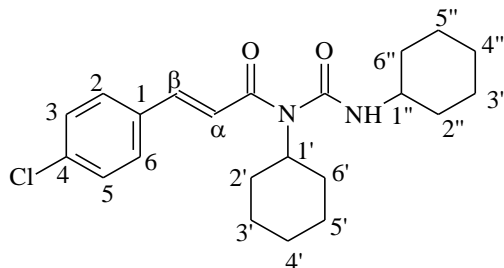


Espectro 93: Espectro de infravermelho da *N,N'*-diciclo-hexil-*N*-[(2*E*)-3-fenil-2—propenil]uréia **50a** em cm^{-1} (KBr).



Espectro 94: Espectro de RMN de ^1H da *N,N'*-diciclo-hexil-*N*-[(2*E*)-3-fenil-2—propenil]uréia **50a** em CDCl_3 .

5.3.1.2 Obtenção da *N,N'*diciclo-hexil-*N*-[(2*E*)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]uréia (**50f**)



F.M.: C₂₂H₃₀N₂O₂ (P.M.: 389,94)

E.M. (m/z): 254 (M+H)⁺

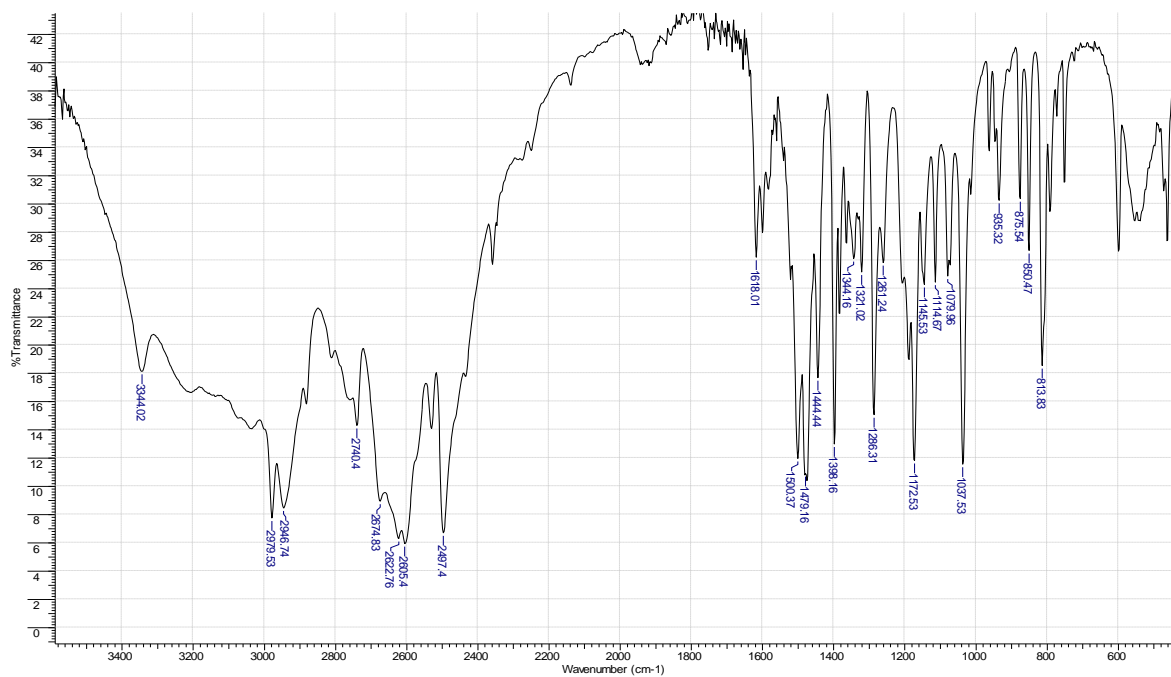
Rendimentos: 76%

Tabela 75 - Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a *N,N'*diciclo-hexil-*N*-[(2*E*)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]uréia **50f** em cm⁻¹ (KBr).

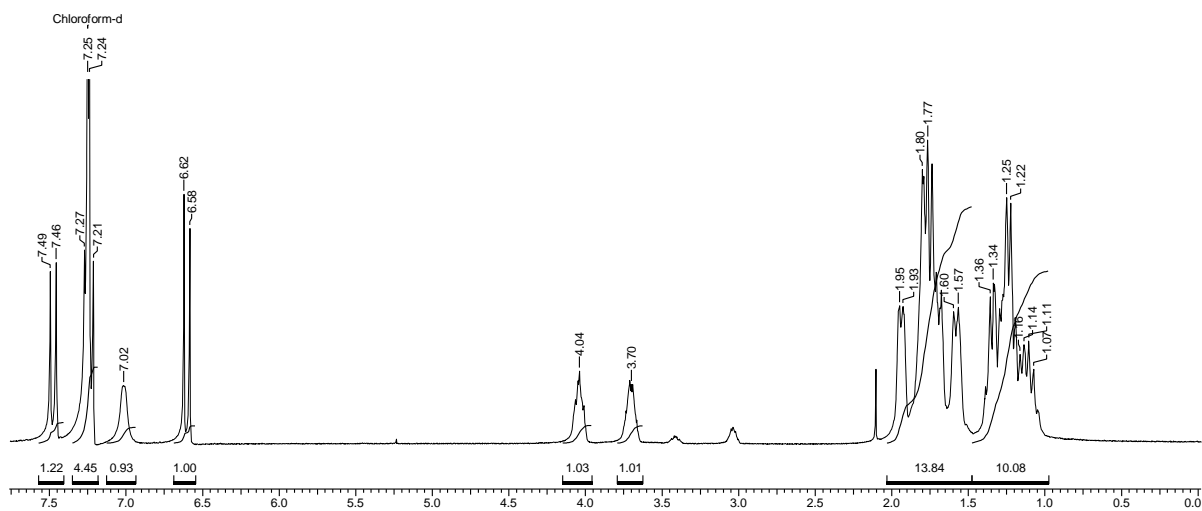
Grupo funcional	Bandas de absorção
Alceno	1618: ν _{C-C} de Alceno
cloro	1079: ν _{asCl-C} de Cloro-benzeno 1037: ν _{sCl-C} de Cloro-benzeno
Anel aromático	1500: ν _{C-C} de anel aromático 813: δ _{C-H} de Aromático 1,4-dissubstituído
Amida	3344: ν _{N-H} da DCC 1600: ν _{C=O} de amida 2 ^a . 1500: ν _{C=O} de uréia.

Tabela 76 - Atribuições para o espectro de RMN de ¹H e RMN ¹³C (50,3 Hz) para a *N,N'*diciclo-hexil-*N*-[(2*E*)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]uréia **50f** em CDCl₃.

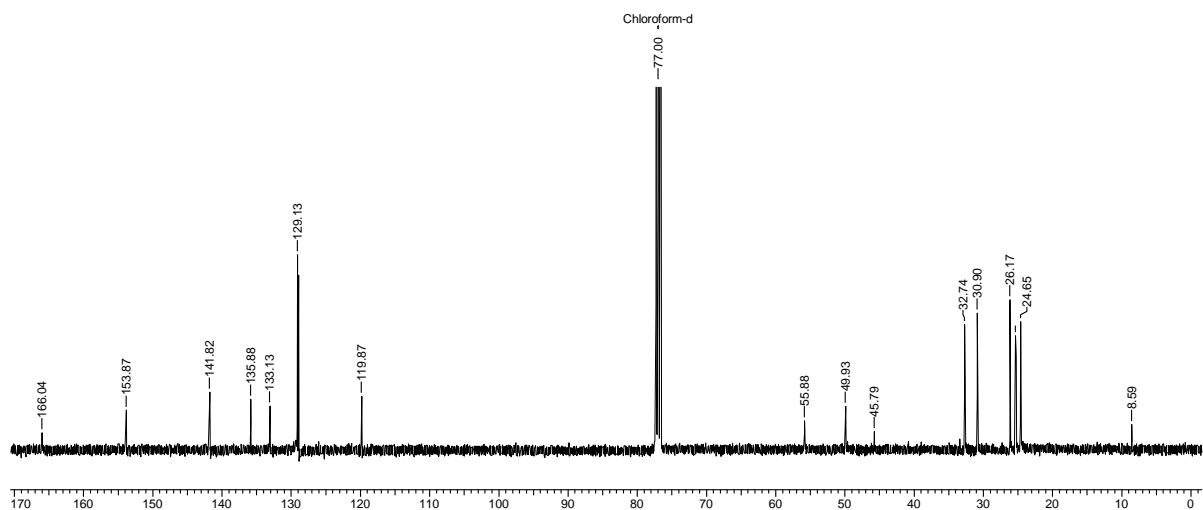
Posição	¹ H(δ, ppm; J, Hertz)	¹³ C (δ, ppm)
1	-	133,13
2 e 6	7,26 (d, 2H; J=8Hz)	129,13
3 e 5	7,23 (d, 2H; J=8 Hz)	129,13
4	-	135,88
1'	4,04 (m, 1H)	55,88
2' - 6'	1,9-1,57 (m, 5H)	32,74 e 24,65
1''	3,70 (m, 1H)	49,93
2'' - 6''	1,36-1,07 (m, 5H)	32,74 e 24,65
C ₁ =O	-	166,04
C ₂ =O	-	153,87
α	7,49 (d, 1H; J=16 Hz)	141,82
β	6,62 (d, 1H; J=16 Hz)	119,87



Espectro 95 - Espectro de infravermelho da *N,N'*diciclo-hexil-*N*-[(*2E*)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]uréia **50f** em cm^{-1} (KBr).



Espectro 96: Espectro de RMN de ^1H da *N,N'*diciclo-hexil-*N*-[(*2E*)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]uréia **50f** em CDCl_3 .



Espectro 97 - Espectro de RMN ^{13}C da *N,N'*-díciclo-hexil-*N*-[(2*E*)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]uréia **50f** em CDCl_3 .

5.4 Ensaios Biológicos

5.4.1 Atividade Leishmanicida

Parasitas

A cultura *in vitro* de promastigotas de *L. amazonensis* (WHOM/BR/75/Josefa) foi mantida em meio Schneider (Schneider Insect Medium, Sigma) suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB-Ciprion) e 10% de urina humana à 26° C. Para os ensaios de citotoxicidade, utilizou-se os parasitas na fase estacionária de crescimento (5-6 dias de cultivo).

Ensaio de citotoxicidade

O ensaio para avaliação da atividade anti-parasitária de promastigotas de *L. amazonensis* (2×10^6 cel/mL) (PALIT *et al.*, 2009) foi realizado em microplacas de 96 poços (200 μ L), incubadas com meio Schneider suplementados com 10% de soro SFB à 26 °C, na presença ou não das amidas sintetizadas neste trabalho (50 μ M, com 1% de DMSO). A sobrevivência dos parasitas foi avaliada após 48 h através do método colorimétrico MTT (5 mg/mL) em leitura de Elisa à 570 nm (MOSMANN, 1983).

A biodisponibilização das amidas em meio de cultura (*in vitro*) foi avaliada na presença de β -ciclodextrina (β -CD) e polivinilpirrolidona (PVP).

Procedimento

Foi preparada uma solução estoque de 10 mM β -CD e 10 mg/mL de PVP, ambas em PBS. Durante a diluição, 20 μ L da solução estoque de cada composto (10 mM em DMSO), foram incubados com 20 μ L da solução de β -CD (10 mM) ou 20 μ L de PVP (10 mg/mL) e completado o volume final de 200 μ L com meio de cultura ou PBS.

Em seguida, desta solução foram retirados 20 μ L de cada tratamento de droga (com complexo de inclusão ou não) e plaqueados com 50 μ L de uma solução de parasitas (2×10^6 cel/mL) e completado o volume com meio de cultura à 200 μ L.

Controle:

Controle de parasito sem DMSO

Controle de parasito com DMSO 1%

Controle de parasito com DMSO 1% e 100 μ M de β -CD

Controle de parasito com DMSO 1% e 100 μ g/mL de PVP

Para as concentrações dos compostos:

50 μ M do composto (DMSO 1%)

50 μ M do composto (DMSO 1%) com 100 μ M de β -CD

50 μ M do composto (DMSO 1%) com 100 μ g/mL de PVP

5.4.2 Ensaio de citotoxicidade em macrófagos

Os macrófagos peritoneais foram extraídos de camundongos BALB/c no 3º dia, após a incubação com 1,5 mL de tioglicolato 3%, e incubados em placas de 96 poços (2×10^5 /poço) em meio RPMI suplementado com 10% de SFB a 34 °C em atmosfera de 5% de CO₂ por 24 horas. Após esse período, as células não aderentes foram descartadas e o meio de cultura foi restabelecido aos macrófagos aderidos, adicionando-se em seguida os tratamentos das amostras e do controle, levando-os a incubação por mais 24 h a 34 °C / 5% de CO₂. Para avaliar a viabilidade celular adicionou-se o 10 μ L MTT (5 mg/mL), após 3 h de incubação o sobrenadante foi descartado e aos macrófagos aderidos adicionou-se 200 μ L de DMSO para solubilizar a formazana formada. A atividade mitocondrial das células foi quantificada a 570nm em leitora de ELISA (Bio-Rad Laboratories). Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição em relação aos controles não tratados com as amidas. Os experimentos foram feitos em triplicata.

5.4.3 Atividade de inibição enzimática: DNA-topoisomerase II- α

O ensaio da atividade de inibição da enzima DNA-topoisomerase foi realizado pela Profa. Dra. Andressa Esteves Souza no laboratório de pesquisa do Núcleo de Síntese e Química Medicinal (NUSQUIMED) (ESTEVES-SOUZA *et al.*, 2006).

Material para a obtenção do DNA relaxado

O ensaio com os compostos frente à enzima DNA-topoisomerase II- α humana (topo II- α) foi realizado segundo o Kit da TopoGEN, o qual contém o DNA de plasmídeo super-helicoidal (na forma I) (25 μ g em 10 mL de tampão TE) como substrato. Além do DNA, também os tampões: TE (10 mM Tris-HCl em pH 7,5 e 1 mM EDTA); o tampão do ensaio 50 mM Tris-HCl, pH 8, 120 mM KCl, 10 mM MgCl₂, 100 mM EDTA, 3 mg/mL de albumina de soro bovino, 0,5 mM ditioneitol e 0,5 mM ATP. Os DNAs super-helicoidais utilizados (plasmídeo pBR322) foram comprados da Gibco. Ao tampão de corrida foi adicionado 25% de azul de bromofenol, 50% glicerol e 10% de SDS. A agarose e as substâncias usadas foram obtidas da Sigma.

Ensaio da Topo II- α

O protocolo do ensaio de inibição da topo II- α foi seguido de acordo com o Kit da TopoGEN. Inicialmente, foi preparada uma mistura reacional contendo 10 μ L da amida (50 μ M), 0,125 μ g/mL de DNA pBR322 (Gibco) e o tampão do ensaio, 2U da Topo II- α . Nesta mistura, a enzima foi utilizada para relaxar o DNA durante 30 min. incubada à 37°C. Após este período, a reação foi finalizada com a adição de 1 μ L de tampão de término (25% azul de bromofenol, 50% glicerol e 10% de SDS). Os produtos das reações foram analisados por eletroforese em gel de agarose 1% em tampão de corrida TAE (Tris-acetato-EDTA). Os géis foram corados com brometo de etídio (0,5 μ g/mL), sendo a revelação feita por transiluminador UV e imediatamente registrados em máquina fotográfica digital (fotos apresentadas no capítulo de resultados e discussão).

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKENDENGUE, B., NGOU-MILAMA, E., LAURENS, A., HOCQUEMILLER, R., Recent advances in the fight against leishmaniasis with natural products. **Parasite**, v. 6 n.1, p. 3–8, 1999.

ANDERSEN, K. E.; LUNDT, B. F.; JORGENSEN, A. S.; BRAESTRUP, C. Oxadiazoles as bioisosteric transformations of carboxylic functionalities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 31, p. 417–425, 1996.
avaliação citotóxica. 1999. 168p. Dissertação de Mestrado - UFRRJ, Seropédica.

BARRETO-JUNIOR, C. B.; Abordagem para a Síntese de Amidas Naturais Bioativas e seus Análogos. 2005. 178p. Dissertação de Mestrado – UFRRJ, Seropédica, RJ

BASEL, Y.; HASSNER, A. Activation of carboxylic acids as their active esters by means of *tert*-butyl 3-(3,4-dihydrobenzotriazine-4-on)yl carbonate. **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 2529–2533, 2002.

BERMAN, J.D. et al. Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. *Bull. World Health Organ.* 76, 25–32, 1998.

BHATTACHARYA, G.; HERMAN, J.; DELFIN, D.; SALEM, M.; BARSZCZ, T.; MOLLET, M.; RICCIO, G.; BRUN, R.; WERBOVETZ, K. Synthesis and Antitubulin Activity of N¹- and N⁴-Substituted 3,5-Dinitro Sulfanilamides against African Trypanosomes and *Leishmania*. **Journal Medicinal Chemistry**, v. 47, p.1823–1832, 2004.

BODIWALA, R.S.; SINGH, G.; SINGH, R.; DEY, C.S.; SHARMA, S.S.; BHUTANI, K.K.; SINGH, I.P. Antileishmanial amides and lignans from *Piper cubeba* and *Piper retrofractum* Hardik. **Journal of Natural Medicines**, v. 61, p. 418–421, 2007.

BRUCKNER, R. **Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms**; Harcourt/Academic: San Diego, p. 239, 2002.

CARVALHO, P.B.; FERREIRA, E.I. Review Leishmaniasis phytotherapy. Nature's leadership against an ancient disease. **Fitoterapia**, v. 72, p. 599-618, 2001.

CHAMPOUX, J.J. DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. **Annual Review Biochemistry**, v. 70, p. 369–413, 2001.

CHAN, L.C.; COX, B.G.; Kinetics of Amide Formation through Carbodiimide/*N*-Hydroxybenzotriazole (HOBt) Couplings. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, p. 8863-8869, 2007.

CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S.; HAILU, A.; GHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R.W.; ALVAR, J.; BOELAERT, M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, p. 873-882, 2007.

CHEN, C.; CHEN, F.; WU, A.; HSU, H.; KANG, J.; CHENG, H. Effect of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the solubility, photostability and in-vitro permeability of alkannin/shikonin enantiomers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 141, p 171-178, 1996.

CONCEIÇÃO, A. P. S. **Piperina: modificações estruturais, síntese de análogos e avaliação citotóxica**. 168p. Dissertação de Mestrado - UFRRJ, Seropédica, 1999.

COUCEIRO, J. N. S. S.; DA-SILVA, P. M.; SANTOS, M. G. M.; RIBEIRO, T. S.; DE LIMA, M. E. F. Natural Piperine as a New Alternative Against Influenza Viruses. **Virus Reviews and Research**, v. 10, n. 1, p. 27-32, 2005.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, d. J. Plants As a Source of Anti-Cancer Agents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, p. 72-79, 2005

CREF, BJ, JONES TC, BADAR R, SAMPAIO D, TEIXEIRA R, JOHNSON W.D.J. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. *J Infect Dis* 1987;156:1030–3. In: P. Desjeux / *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis*, v. 27, p. 305–318, 2004.

CROFT, S.L. COOMBS, G.H. Leishmaniasis: current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. **Trends in Parasitology**, v.19, n.11, 2003.

CROFT, S.L.; BARRETT, M.P.; URBINA, J.A. Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis. **Trends in Parasitology**, v.21, n. 11, 2005.

CROFT, S.L.; SEIFERT, K.; DUCHÊNE, M. Antiprotozoal activities of phospholipid analogues. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v.126, n. 2, p 165-172, 2003.

CROFT, S.L.; SUNDAR, S.; FAIRLAMB, A.H. Drug Resistance in Leishmaniasis. **Clinical Microbiology Reviews**, v.19, p. 111 – 126, 2006.

DA SILVA, E. F., M. M. CANTO-CAVALHEIRO, V. R. BRAZ, L. CYSNE-FINKELSTEIN, L. L. LEON, AND A. ECHEVARRIA. Synthesis and biological evaluation of new 1,3,4-thiadiazolium-2-phenylamine derivatives against *Leishmania amazonensis* promastigotes and amastigotes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, p. 979–984, 2002.

DALLA-VECCHIA, R. ; NASCIMENTO, M.G.; SOLDI, V. Aplicações Sintéticas de Lipases Imobilizadas em Polímeros. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 623-630, 2004

DAS, A.; DASGUPTA, A.; SHARMA, S.; GHOSH, M.; SENGUPTA, T.; BANDOPADHYAY, S.; MAJUMDER, H.K.; Characterisation of the gene encoding type II DNA topoisomerase from *Leishmania donovani*: a key molecular target in antileishmanial therap. **Nucleic Acids Research**, v. 29, p. 1844–1851, 2001.

DATE, A.A.; JOSHI, M.D.; PATRAVALE, V.B. Parasitic diseases: Liposomes and polymeric nanoparticles versus lipid nanoparticles. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 6, p. 505–521, 2007.

DE SOUZA, W. Basic Cell Biology of Trypanosoma Cruzi. **Current Pharmaceutical Design**, v. 8, n. 4, p. 269-285, 2002

DEL VALLE, E.M.M. Cyclodextrins and their uses: a review. **Process Biochemistry**, v. 39, p 1033-1046 , 2004.

DELLAGRECA, M.; PREVITERA, L.; PURCARO, R.; ZARRELLI, A. Cinnamic acid amides and lignanamides from Aptenia cordifolia. **Tetrahedron**, v. 62, p. 2877–2882, 2006.

DEMICHELI, C., OCHOA, R., DA SILVA, J.B.B., DE MELO, A.L., FALCÃO, C.A.M., ROSSI-BERGMANN, B., SINISTERRA, R.D., FRÉZARD, F. Oral delivery of meglumine antimoniate-beta-cyclodextrin complex for treatment of leishmaniasis. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 48, p. 100– 103. 2004.

DENIS, J. N.; GREENE, A. E. J., GUENARD, D.; GUERITTE-VOEGELEIN, F.; MANGATAL, L.; POTIER, P., Highly efficient, practical approach to natural taxol. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, p. 5917, 1988.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new Perspectives. **Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases**, v. 27, p. 305–318, 2004.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: public health aspects and control. **Clinics in Dermatology**, v.14, n. 5, p. 417-423, 1996.

DESJEUX, P. The increase in risk factors for the leishmaniasis Worldwide. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.95, p. 239–43; 2001.

EI-ARINI, S.K.; LEUENBERGER, H. Modelling of drug release from polymer matrices: Effect of drug loading. **International Journal of Pharmaceutics**, v.121, n. 2, p. 141-148, 1995.

EPSTEIN, W. W.; NETZ, D. F.; SEIDEL, J. L. Isolation of Piperine from Black Pepper. **Journal of Chemical Education**, v. 70, n. 7, p. 598-599, 1993

ESTEVEZ-SOUZA, A.; PISSINATE, K.; NASCIMENTO, M.G.; GRYNBERG, N. G.; ECHEVARRIA, A. Synthesis, cytotoxicity, and DNA-topoisomerase inhibitory activity of new symmetric ureas and thioureas. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.14, p. 492–499, 2006.

FERREIRA, W.S.; FREIRE-DE-LIMA, L.; SARAIVA, V.B.; ALISSON-SILVA, F.; MENDONÇA-PREVIATO, L.; PREVIATO, J.O.; ECHEVARRIA, A.; LIMA, M.E.F. Novel 1,3,4-thiadiazolium-2-phenylamine chlorides derived from natural piperine as trypanocidal agents: Chemical and biological studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 2984-299, 2008.

FOURNET, A.; BARRIOS, A.A.; MUNOZ, V.; HOCQUEMILLER, R.; CAVE, A.; BRUNETON, J. 2-Substituted Quinoline Alkaloids as Potential Antileishmanial Drugs. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.37, n.4, p. 859-863, 1993.

FRAGOSO, S.P.; GOLDENBERG, S. Cloning and characterization of the gene encoding *Trypanosoma cruzi* DNA topoisomerase II. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 55, pp. 127–134, 1992.

FREIRE DE LIMA, L ; RIBEIRO, TS ; ROCHA, GM ; BRANDÃO, B ; ROMEIRO, A; MENDONÇA PREVIATO, L ; PREVIATO, J. O ; LIMA, M. E. F. ; CARVALHO, TMU ; HEISE, N . The toxic effects of piperine against *Trypanosoma cruzi*: ultrastructural alterations and reversible blockage of cytokinesis in epimastigote forms. **Parasitology Research**, v. 102, p. 1059-1067, 2008

FRÉZARD, F.; SCHETTINI, D. A.; ROCHA, O. G. F.; DEMICHELI, C. Lipossomas: propriedades físicoquímicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. **Química Nova**, v. 28, p.511- 518, 2005.

FUNNESA. Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana/Organização: Gerência Técnica de Doenças Transmitidas por Vetores e Antropozoonoses. - Coordenação de Vigilância Epidemiológica - Centro Nacional de Epidemiologia - Brasília - p62, 2000.

GANTIER JC, FOURNET A, MUNOS MH, HOCQUEMILLER R. **Planta Medica**, v. 62, p.285, 1996

GARETH, T. **Química Medicinal: uma introdução. Rio de Janeiro**. Ed: Guanabara Koogan, 2003.

GENESTRA, M.; ECHEVARRIA, A.; CYSNE-FINKELSTEIN, L.; VIGNÓLIO-ALVES, L.; LEON, L.L. Effect of amidine derivatives on nitric oxide production by *Leishmania amazonensis* promastigotes and axenic amastigotes. **Nitric Oxide**, v. 8, n.1, p. 1-6, 2003.

GEORGE, T.G.; JOHNSAMUEL, J.; DELFÍN, D.A.; YAKOVICH, A.; MUKHERJEE, M.; PHELPS, M.A.; DALTON, J.T.; SACKETT, D.L.; KAISER, M.; BRUN, R.; WERBOVETZ, K.A. Antikinetoplastid antimetabolic activity and metabolic stability of dinitroaniline sulfonamides and benzamides. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 14, n.16, p 5699-5710, 2006

GOMES, F. E. S., ANJOS, G. C.; DANTAS, T. N. C.; *MACIEL, M. A. M.; ESTEVES, A.; ECHEVARRIA, A. Obtenção de Nanoformulações do Tipo Microemulsão Objetivando a Biodisponibilização de *Anacardium occidentale* e sua Eficiência como Agente Antioxidante. **Revista Fitos**, v. 2, 3,82-88, 2006.

GOTOR, V., BRIEVA, R., REVOLLEDO, F. A simple procedure for the preparation of chiral amides. **Tetrahedron Letters**, v. 29, p. 6973-6974, 1988.

HAN, S-Y.; KIM, Y-A. Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 60, p. 2447–2467, 2004.

HANSON, P.; JONES, J R.; TAYLOR, A.B.; WALTON, P.H.; TIMMS, A.W.; Sandmeyer reactions. Part 7.1 An investigation into the reduction steps of Sandmeyer

hydroxylation and chlorination reactions, **Journal of the Chemical Society. Perkin Transaction II**, v. 2, p. 1135–1150, 2002.

HANSON, P.; ROWELL, S.C.; WALTON, P.H.; TIMMS, A.W. Promotion of Sandmeyer hydroxylation (homolytic hydroxydediazonation) and hydrodediazonation by chelation of the copper catalyst: bidentate ligands. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v.2, p.1838, 2004.

HE, H.; ZATORSKA, D.; KIM, J.; AGUIRRE, J.; LLAUGER, L.; SHE, Y.; WU, N.; IMMORMINO, R. M.; GEWIRTH, D.T.; CHIOSIS, G. Identification of Potent Water Soluble Purine-Scaffold Inhibitors of the Heat Shock Protein 90. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.49, p. 381-390, 2006.

HEGARTY, A.F.; MCCORMACK, M.T.; BRADY, K.; FERGUSON, G.; ROBERTS, P.J. Competing Acyl Transfer and Intramolecular O + N Acyl Group Migration from an Isolable O-Acylisourea **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n.7, p. 867, 1979.

HERWALDT, B. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 354, n. 9185, p. 1191-1199, 1999.

ISHIHARA, K.; OHARA, S.; YAMAMOTO, H. 3,4,5-Trifluorobenzeneboronic Acid as an Extremely Active Amidation Catalyst, **Journal of Organic Chemistry**, v.61, p. 4196–4197, 1996

KANG, S.; BACK, K. Enriched production of N-hydroxycinnamic acid amides and biogenic amines in pepper (*Capsicum annuum*) flowers. **Scientia Horticulturae**, n. 108, p. 337–341, 2006.

KAPIL, A. Piperine - A Potent Inhibitor of Leishmania-Donovani Promastigotes *In-Vitro*. **Planta Medica**, v. 59, n. 5, p. 474, 1993.

KING, R.R.; CALHOUN, L.A. Characterization of cross-linked hydroxycinnamic acid amides isolated from potato common scab lesions. **Phytochemistry**, v. 66, p. 2468–2473, 2005.

LAJIDE, L.; ESCOUBAS, P.; MIZUTANI, J. Termite antifeedant activity in *x ylopi* *aethiopica*. **Phytochemistry**, v. 40, n. 4, p. 1105-1112, 1995.

LEE, C.; KIM, J.; LEE, J.; LEE, S.; KHO, Y. Two New Constituents of *Isodon excisus* and Their Evaluation in an Apoptosis Inhibition Assay. **Journal of Natural Products**, v. 64, p. 659-660, 2001.

MALTEZOU, H.C. Drug Resistance in Visceral Leishmaniasis. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, Article ID 617521, p. 1-8, 2010.

MARTINS, P. S.; OCHOA, R.; PIMENTA, A.M.C.; FERREIRA, L.A.M.; MELO, A.L.; SILVA, J.B.B.; SINISTERRA, R.D.; DEMICHELI, C.; FRÉZARD, F. Mode of action of β -cyclodextrin as an absorption enhancer of the water-soluble drug meglumine antimoniate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 325, n. 1-2, p. 39-47, 2006.

MELLO, H. **Síntese, parâmetros lipofílicos, eletrônicos e correlações de estrutura x atividade antileishmania de 1H-Pirazolo[3,4b]-piridinas.** Tese (Doutorado em Química Orgânica) UFRRJ, Seropédica, 2000.

MONTALBETTI, C. A. G. N.; FALQUE V. Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron**, v. 61, n. 46, p. 10827-10852, 2005.

MOSMANN, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55, 1983.

MUÑOZ, V.; MORETTI, C.; SAUVAIN, M.; CARON, C.; PORZEL, A.; MASSIOT, G.; RICHARD, B.; LE MEN-OLIVIER, L. Isolation of Bis-Indole Alkaloids with Antileishmanial and Antibacterial Activities from *Perschiera van heurkii* (Syn. *Tabernaemontana van heurkii*). **Planta Medica**, v. 60, p.455-459, 1994.

NARASIMHAN, B.; BELSARE, D.; PHARANDE D.; MOURYA, V.; DHAKE, A. Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 39, 827–834, 2004

NEGREL, J., POLLET, B., LAPIERRE, C., Ether-linked ferulic acid amides in natural and cultured periderms of potato tuber. **Phytochemistry**, v. 43, p. 1195–1199, 1996.

NESTERENKO, V.; PUTT, K. S.; HERGENROTHER, P. J. Identification from a Combinatorial Library of a Small Molecule that Selectively Induces Apoptosis in Cancer Cells. **Journal of the American Chemical Society**. 125, 14672-14673, 2003

OKOMBI, S.; RIVAL, D.; BONNET, S.; MARIOTTE, A.; PERRIERE, E.; BOUMENDJE, A.. Analogues of N-hydroxycinnamoylphenalkylamides as inhibitors of human melanocyte-tyrosinase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 16, 2252–2255, 2006

PALATNIK-DE-SOUSA, C. B. Vaccines for leishmaniasis in the fore coming 25 years **Vaccine**, v. 26, p. 1709-1724, 2008.

PALIT P.; PAIRA, P.; HAZRA, A.; BANERJEE, S.; GUPTA, AD.; DASTIDAR, SG.; MONDAL, N.B.; Phase transfer catalyzed synthesis of bis-quinolines: Antileishmanial activity in experimental visceral leishmaniasis and *in vitro* antibacterial evaluation **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.44, n.2, p. 845-853, 2009.

PARK, J. B.; SCHOENE, N. Synthesis and Characterization of N-Coumaroyltyramine as a Potent Phytochemical Which Arrests Human Transformed Cells via Inhibiting Protein Tyrosine Kinases. **Biochemical and Biophysical Research Communications** 292, 1104–1110, 2002

PARK, J. B.; SCHOENE, N. N-Caffeoyltyramine arrests growth of U937 and Jurkat cells by inhibiting protein tyrosine phosphorylation and inducing caspase-3. **Cancer Letters**, 202, 161–171, 2003

PARMAR, V. S.; JAIN, S. C.; BISHT, K. S.; JAIN, R.; TANEJA, P.; JHA, A.; TYAGI, O. D.; PRASAD, A. K.; WENGEL, J.; OLSEN, C. E.; BOLL, P. M. Phytochemistry of the Genus Piper. **Phytochemistry**, v. 46, n. 4, p. 597-673, 1997

PATERSON, I.; ANDERSON, E. A. The Renaissance of Natural Products as Drug Candidates. **Science**, v. 310, n. 5747, p. 451-453, 2005

PEARSON, A. J., ROUSH, W. R. **Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups**, Eds.; Wiley: New York, p 333, 1999.

PERREUX, L.; Loupy, A.; Volatron, F. Solvent-free preparation of amides from acids and primary amines under microwave irradiation. **Tetrahedron**, v. 58, n. 11, p. 2155, 2002.

PESSOA, S.B.; MARTINS, A.V. **Parasitologia Médica**, 10^a Ed., Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1990.

PINTO-DA-SILVA, H.L.; FAMPA, P.; SOARES, D.C.; OLIVEIRA, S.M.P.; SOUTO-PADRON, T.; SARAIVA, E.M. The 3A1-La monoclonal antibody reveals key features of *Leishmania (L) amazonensis* metacyclic promastigotes and inhibits procyclics attachment to the sand fly midgut. **International Journal for Parasitology**, v. 35, n. 7, p. 757-764, 2005.

PISSINATE, K. **Atividade Citotóxica de *Piper nigrum* e *Struthanthus marginatus*. Estudo Preliminar da Correlação Entre a Citotoxicidade e Hidrofobicidade da Piperina e Derivados Sintéticos**. 2006. 93p. Dissertação de Mestrado – UFRRJ, Seropédica, RJ

RAAY B, MEDDA S, MUKHOPADHYAY S, BASU MK. Targeting of piperine intercalated in mannose-coated liposomes in experimental leishmaniasis. **Indian Journal of Biochemistry & Biophysics**, v.36, p. 248-251, 1999.

RIBEIRO, T. S.; FREIRE-DE-LIMA, L.; PREVIATO, J. O.; ENDONCAPREVIATO, L.; HEISE, N.; DE LIMA, M. E. F. Toxic Effects of Natural Piperine and Its Derivatives on Epimastigotes and Amastigotes of *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 13, p. 3555-3558, 2004.

RODRIGUES, R. F., DA SILVA, E. F., ECHEVARRIA A., R. FAJARDO-BONIN, V. F. AMARAL, L. L. LEON, AND M. M. CANTO-CAVALHEIRO. A comparative study of mesoionic compounds in *Leishmania* sp and toxicity evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 1039–1043, 2007.

ROY, A.K., GUILLORY, J.K. The effect of cyclodextrins on the aqueous stability of cyclopentolate hydrochloride. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 138, n. 1, p 37-43, 1996.

SAITOH, K.; SHIINA, I.; MUKAIYAMA. O,O'-Di(2-pyridyl) Thiocarbonate as an Efficient Reagent for the Preparation of Carboxylic Esters from Highly Hindered Alcohols. **Chemistry Letters**, v. 27, n. 7, p 679, 1998.

SCHETTINI, D. A.; RIBEIRO, R. R.; DEMICHELI, C.; ROCHA, O. G. F.; MELO, M.; MICHALICK, M. S. M.; FRÉZARD, F. Improved targeting of antimony to the bone marrow of dogs using liposomes of reduced size. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 315, n. 1-2, p.140- 147, 2006.

SEMLER, U.; GROSS, G. G. Distribution of Piperine in Vegetative Parts of Piper Nigrum. **Phytochemistry**, v. 27, n. 5, p. 1566-1567, 1988.

SERENO, D.; ALEGRE, A.M.; SILVESTRE, R.; VERGNES, B.; OUAISSI, A. In Vitro Antileishmanial Activity of Nicotinamide. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 49, pp 808 – 812, 2005.

SHAABANI, A.; SOLEIMANI, E.; REZAYAN, A. H. A novel approach for the synthesis of aryl amides. **Tetrahedron Letters**, 48, 6137–6141, 2007.

SHEEHAN, J. C.; HESS, G. P. A New Method of Forming Peptide Bonds **Journal American of the Chemical Society**, v. 77, p. 1067–1068, 1955.

SHIINA, I.; KUBOTA, M.; IBUKA, R. A novel and efficient macrolactonization of ω -hydroxycarboxylic acids using 2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride (MNBA) **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 42, p. 7535-7539, 2002.

SHIMADA, Y.; TANIGUCHI, N.; MATSUHISA, A.; AKANE, H.; KAWANO, N.; SUZUKI, T.; TOBE, T.; KAKEFUDA, A.; YATSU, T.; TAHARA, A.; TOMURA, Y.; KUSAYAMA, T.; WADA, K.; TSUKADA, J.; ORITA, M.; TSUNODA, T.; TANAKA, A. Synthesis and biological activity of novel 4,4-difluorobenzazepine derivatives as non-peptide antagonists of the arginine vasopressin V_{1A} receptor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v 14, n. 6, p 1827-1837, 2006.

SHIMIZU, K.; KUBO, I.; NIHEI, K. Oxidation products of quercetin catalyzed by mushroom tyrosinase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, V.12, n. 20, p. 5343-5347, 2004.

SHIOIRI, T.; NINOMIYA, K.; YAMADA, S. Y. Diphenylphosphoryl azide. New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis. **Journal American of the Chemical Society**, v.94, p 6203–6205, 1972.

SIMONELLI, A.P., METHA, S.C., HIGUCHI, W.I. Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone _PVP.-sulfathiazole coprecipitates. **Journal of Pharmacology. Scienci**, 58, 538–549. 1969.

SOARES-BEZERRA, R. J.; LEON, L.; GENESTRA, M. Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 2, 2004.

SZEJTLI, J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. **Chemical Reviews**, v. 98, n. 5, p. 1743–1754, 1998.

TEMPONE, A.G.; BORBOREMA, S.E.T.; ANDRADE HF.; GUALDA, N.C.A.; YOGI, Á.; CARVALHO, C.S.; BACHIEGA, D.; LUPO, F.N.; BONOTTO, S.V.; FISCHER, D.C.H. Antiprotozoal activity of Brazilian plant extracts from isoquinoline alkaloid-producing families. **Phytomedicine**, v. 12, n. 5, p. 382-390, 2005.

TESH, R. B. Control of zoonotic visceral leishmaniasis. Is it time to change strategies? *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 52, p.287-92; 1995. Citado em: CHAPPUIS, F.; SUNDAR S; HAILU, A.; GHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R.W.; ALVAR, J.; BOELAERT, M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? **Nature Reviews Microbiology** 5, 873-882, 2007

TUCCINARDI,T.; BERTINI, S.; MARTINELLI, A.; MINUTOLO,F.; ORTORE,G.; PROTA, G.P.G.; RAPPOSELLI,S.; CARLSON, K.E.; KATZENELLENBOGEN, J.A.; MACCHIA, M. Synthesis of Anthranylaldoxime Derivatives as Estrogen Receptor Ligands and Computational Prediction of Binding Modes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, p. 5001-5012, 2006.

WANG, E-J.; LIAN, Z-X.; CAI, J.; The crystal structure of the 1:1 inclusion complex of β -cyclodextrin with benzamide. **Carbohydrate Research**, v.342, n. 5, p. 767-771, 2007.

WANG, J.C. Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective, *Nat. Rev., Mol. Cell Biol.* v.3, p. 430–440, 2002.

WATKINS, B. M. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development. **Trends in Parasitology**, v.19, n. 11, 2003.

WHO. Intensified control of neglected diseases: report of an international workshop, Berlin, 10–12 December, 2003. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/CDS/CPE/CEE/2004.45).

WHO. The disease and its epidemiology. Acessado em 02/2010: http://www.who.int/leishmaniasis/disease_epidemiology/en/index.html , 2010)

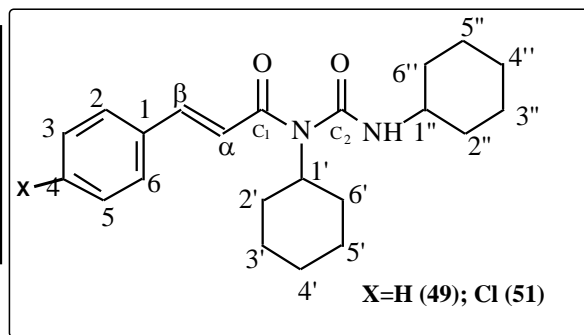
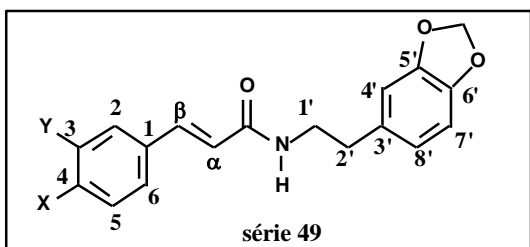
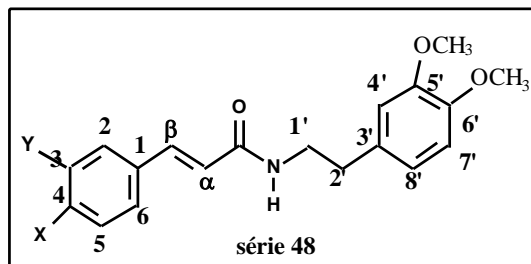
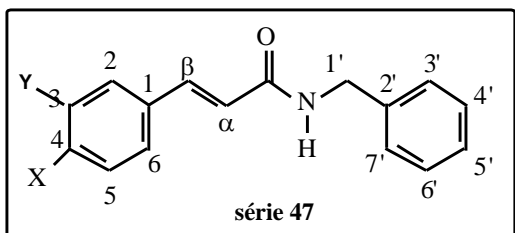
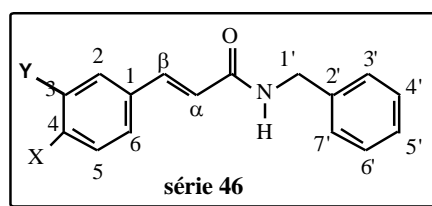
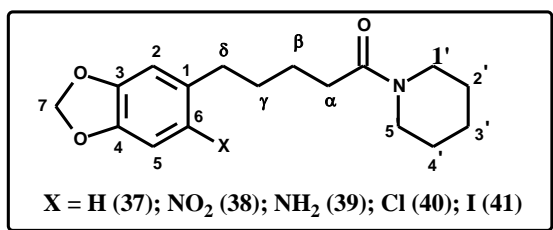
WHO/CDS/CSR/ISR/2000. LEISHMANIASIS AND LEISHMANIA/HIV CO-INFECTION. Acessado em 04/2010: <http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/Leishmaniasis.pdf>

WHO/TDR. A human rights-based approach to neglected tropical diseases. Acessado em de 01/2010: (<http://apps.who.int/tdr/publications/tdr-research-publications/human-rights/pdf/human-rights.pdf>)

World Health Organization-TDR. **The TDR fifteenth program report. Research Progress 1999—2000**. New and Improved Tools; 2003. Acessado em www.who.int/tdr/research/progress9900/tools/vdr.htm.

ZHANG, H.-L.; BAI, T.-C.; YAN, G.-B.; HU, J. Solubility of silybin in aqueous poly(vinylpyrrolidone) solution. **Fluid Phase Equilibria**, v. 238, n. 2, p.186-192, 2005.

Estruturas químicas dos compostos sintetizados.



Substituintes		
	X	Y
a	H	H
b	4-OME	H
c	4-F	H
d	4-NO ₂	H
e	OCH ₂ O	
f	4-Cl	H
g	4-Me	H
h	4-OME	3-OH
i	4-Br	H
j	4-OEt	H
l	4-CN	H
m	4-OH	3-Et