

**UFRRJ**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**ORGÂNICA**

**DISSERTAÇÃO**

**ABORDAGEM PARA A SÍNTESE DE AMIDAS**  
**NATURAIS BIOATIVAS E SEUS ANÁLOGOS**

**Cleber Bomfim Barreto Junior**

**2005**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA**

**ABORDAGEM PARA A SÍNTESE DE AMIDAS NATURAIS**  
**BIOATIVAS SEUS E ANÁLOGOS**

**CLEBER BOMFIM BARRETO JUNIOR**

*Sob a orientação do Professor*

**Marco Edilson Freire de Lima**

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências** em Química Orgânica, na área de concentração de Síntese Orgânica.

**Seropédica, RJ**

**Março de 2005**

547.21

B273a

T

Barreto Junior, Cleber Bomfim, 1977-

Abordagem para a síntese de amidas naturais bioativas seus e análogos / Cleber Bomfim Barreto Junior. - 2005.

188f. : il.

Orientador: Marco Edilson Freire de Lima.

Dissertação(mestrado) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Exatas.

Bibliografia: f. 159-167.

1. Síntese orgânica - Teses. 2. Amidas - Teses. 3. Biossíntese - Teses. 4. Chagas, Doença de - Tratamento - Teses. I. Lima, Marco Edilson Freire de, 1965-. II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Instituto de Ciências Exatas. III. Título.

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

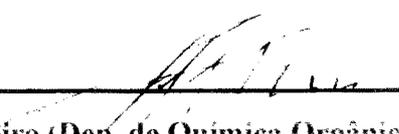
**CLEBER BOMFIM BARRETO JUNIOR**

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências em Química Orgânica na área de concentração de Síntese Orgânica

**DISSERTAÇÃO APROVADA EM 10/06/2005**

---

**Prof. Marco Edilson Freire de Lima (Dep. de Química/ICE/UFRRJ)  
(Orientador e Presidente da Banca Examinadora)**



---

**Prof. Sérgio Pinheiro (Dep. de Química Orgânica-IQ/UFF)**

---

**Prof. Carlos Maurício R. de Sant'Anna (Dep. de Química/ICE/UFRRJ)**

## **DEDICATÓRIA**

A Deus, minha família, e amigos que me ajudaram e acompanharam ao longo deste percurso.

## AGRADECIMENTOS

Ao longo deste árduo caminho encontrei pessoas muito especiais na qual desejo extremamente agradecer pela ajuda e pela companhia antes e durante do meu mestrado.

Antes de tudo quero agradecer a Deus, por tudo que ele me tem proporcionado desde meu nascimento até hoje.

Aos meus pais pelo apoio, paciência e compreensão durante o mestrado, principalmente pelas minhas ausências em casa devido ao meu trabalho.

Meu grande amor, amiga e companheira Silvana que se mostrou ser uma pessoa maravilhosa e por sempre estar ao meu lado ajudando e sempre me apoiando nos momentos difíceis.

Aos meus grandes amigos Walber, Verônica, Pierre, Rodney e Wellison pelo companheirismo, ajuda e amizade que foram fundamentais para meu trabalho e meu conhecimento, principalmente nos momentos tensão e descontração.

Ao Professor Marco Edílson pela oportunidade de trabalhar em seu laboratório, conhecimento transferido, paciência quando as coisas não davam certo e pela preocupação com o meu desempenho no curso e por todo o seu apoio na realização e execução deste trabalho.

À professora Rosane Nora pelo esclarecimento científico passado durante o meu mestrado, pela amizade e convívio.

Aos professores Áurea Echevarria, João, Laerte Azeredo, Cida, Carlos Mauricio, Caioco agradecer pelo conhecimento adquirido durante todo meu curso de graduação e pós-graduação em química que me tornaram o químico que sou hoje.

Aos estagiários Breno e Vitor Hugo pela amizade e convívio durante a fase experimental.

Aos funcionários do departamento de química Carlão, Maurício, Conceição, Renato, Eugenio e em especial para o Eli e André Shock.

Aos amigos da pós-graduação Wildomar, Ari, Kenia, Cláudio, Adriana, Sheila, Bauer, Andréia Rosane, Julio, Virgínia, Luciano, Eliete, Janaína, Marli, Mirtes, Heloisa pelo convívio.

A todos aqueles que participaram deste trabalho e na minha formação profissional direta e indiretamente aos que não foram citados devido à minha falta de memória.

A CAPES e FAPERJ, pela bolsa concedida.

A Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro pela oportunidade.

# ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS .....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS .....	XIII
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	XIV
ÍNDICE DE ESPECTROS .....	XV
RESUMO.....	XIX
ABSTRACT .....	XX
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....	XXI
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Atividades farmacológicas das espécies.....	2
1.2 Substâncias presentes no gênero <i>Piper</i> .....	2
1.3 Piperina – amida majoritário da <i>Piper nigrum</i> Linn. ....	8
1.4 Atividades biológicas da piperina .....	9
1.5 Biossíntese da piperina .....	12
1.6 Algumas abordagens sintéticas para a piperina.....	12
1.7 A Doença de Chagas.....	15
<b>2 JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>23</b>
3.1 Síntese de Análogos a Partir da Piperina.....	23
3.1.1 Tentativas de abertura do núcleo metilenodioxílico.....	23
3.1.2 Tentativas de nitração direta do anel aromático .....	24
3.2 Síntese dos análogos da piperina a partir do eugenol.....	25
3.2.1 Obtenção do alquil eugenol .....	25
3.2.2 Obtenção do nitro safrol 67 .....	27
3.2.3 Obtenção dos aldeídos $\alpha,\beta$ insaturados .....	28
3.2.4 Obtenção do éster 77 .....	32
3.2.5 Obtenção do ácido 79 .....	34
3.2.6 Obtenção da amida 80 .....	35
3.3 Otimização da Rota Sintética .....	36
3.3.1 Obtenção do 2-cloro-1-piperidinil-acetila 82 .....	36
3.3.2 Obtenção do fosfonato 85.....	38
3.3.3 Utilização da fosfonacetamida 85 nas reações de obtenção das amidas 40	
3.4 Preparação de Derivados Saturados, Substituídos no Anel Aromático.....	43
3.4.1 Obtenção da nitropiperina hidrogenada 94.....	44
3.4.2 Obtenção da bromopiperina hidrogenada 93.....	45
<b>4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>47</b>
<b>5 EXPERIMENTAL .....</b>	<b>48</b>
5.1 Materiais e Métodos .....	48
5.2 Procedimento Geral para as Reações de Alquilação do Eugenol.....	48
5.2.1 4-Alil-1,2-dimetoxibenzeno 63 .....	49
5.2.2 4-Alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 64.....	54

5.2.3	4-Alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno	65	58
5.3	Preparação do 5-alil-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol	67	62
5.4	Experimental Geral para a Preparação dos Aldeídos $\alpha,\beta$ -Insaturados		66
5.4.1	( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído	68	66
5.4.2	1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona	73	70
5.4.3	( <i>E</i> )-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído	69	74
5.4.4	1-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona	60	78
5.4.5	( <i>E</i> )-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído	70	79
5.4.6	1-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona	75	83
5.4.7	( <i>E</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído	71	84
5.4.8	1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-propen-1-ona	76	88
5.4.9	( <i>E</i> )-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído	72	89
5.5	Preparação do (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila	77	93
5.6	Preparação do ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico	79	97
5.7	Preparação da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona	80	101
5.8	Preparação do 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona	82	105
5.9	Preparação do dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato	85	109
5.10	Experimental Geral para a Preparação das Amidas a Partir do dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato	85	114
5.10.1	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona	80	114
5.10.2	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona	89	114
5.10.3	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona	90	119
5.10.4	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona	66	123
5.10.5	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona	1 (Piperina)	127
5.10.6	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> )-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona	2 (Piperetina)	131
5.10.7	( <i>E</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona	60	135
5.10.8	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona	88	139
5.10.9	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona	87	143
5.11	Síntese da 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-pentanona	50	147
5.12	Síntese da 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona	93	151
5.13	Síntese da 6-Nitro 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanone	94	155
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>		<b>159</b>

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Algumas atividades farmacológicas exibidas por espécies do gênero <i>Piper</i> . 2	
Tabela 2 - Algumas substâncias encontradas em plantas do gênero <i>Piper</i> .....	3
Tabela 3 - Distribuição da piperina nas diferentes partes de <i>Piper nigrum</i> . .....	9
Tabela 4 – DL <sub>50</sub> da piperina por via oral (JOHRI & ZUTSHI, 1992).....	11
Tabela 5 – Valores de IC <sub>50</sub> para a piperina e derivados sintéticos em <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	19
Tabela 6 – Rendimentos dos alquil eugenóis sintetizados .....	27
Tabela 7 – Rendimentos e ponto de fusão dos produtos obtidos.....	30
Tabela 8 – Rendimento, número de etapas e ponto de fusão das amidas sintetizadas ...	41
Tabela 9 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o 4- alil-1,2-dimetoxibenzeno 63 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 1, Página 60) .....	50
Tabela 10 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 4-alil-1,2- dimetoxibenzeno 63 (Espectro 2, Página 60) .....	50
Tabela 11 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50 MHz) para o 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno 63 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 3 e Espectro 4, Página 61)..	51
Tabela 12 – Atribuições das absorções observados no espectro de Infravermelho para o 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 64 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 5, Página 64) .....	54
Tabela 13 – Dados de fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 64 (Espectro 6, Página 64) .....	54
Tabela 14 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50 MHz) para o 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 64 em CDCl <sub>3</sub> (Espectro 7, Página 65).....	55
Tabela 15 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno 65 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 9, Página 68).....	58
Tabela 16 – Dados de fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno 65 (Espectro 10, Página 68).....	58
Tabela 17 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50 MHz) para o 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno 65 em CDCl <sub>3</sub> (Espectro 11 e Espectro 12, página 69) .....	59
Tabela 18 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o 5-alil-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol 67 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 13, página 72) .....	62
Tabela 19 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 5-alil-6- nitro benzo[d][1,3]dioxol 67 (Espectro 14, página 72) .....	62
Tabela 20 - Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50 MHz) para o 5-alil-6-nitro benzo[d][1,3]dioxol 67 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 15 e Espectro 16, página 73) .....	63
Tabela 21 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o ( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído 68 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 17, Página 77) .....	66
Tabela 22 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do ( <i>E</i> )-3- (3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído 68 (Espectro 18, Página 77) .....	67
Tabela 23 - Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50 MHz) para o ( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído 68 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 19 e Espectro 20, página 78) .....	67
Tabela 24 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona 73 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 21, Página 81).....	70
Tabela 25 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da 1-(3,4- dimetoxifenil)-2-propen-1-ona 73 (Espectro 22, Página 81) .....	70

Tabela 26 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50 MHz) para a 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona 73 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 23 e Espectro 24, página 82) .....	71
Tabela 27 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o (E)-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído 69 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 25, Página 85).....	74
Tabela 28 - Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do (E)-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído 69 (Espectro 26, Página 85) .....	74
Tabela 29 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50 MHz) para o (E)-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído 69 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 27 e Espectro 28, Página 86) .....	75
Tabela 30 - Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 1-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona 74 (Espectro 26, Página 85).....	78
Tabela 31 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o (E)-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído 70 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 30, página 90).....	79
Tabela 32 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do (E)-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído 70 (Espectro 31, Página 90).....	79
Tabela 33 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para o (E)-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído 70 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 32 e Espectro 33, página 91) .....	80
Tabela 34 - Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 1-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona 75 (Espectro 34, Página 92) .....	83
Tabela 35– Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 71 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 35, página 95).....	84
Tabela 36 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) para o (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 71 (Espectro 49, Página 109).....	84
Tabela 37 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para o (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 71 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 37 e Espectro 38, página 96) .....	85
Tabela 38 - Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-propen-1-ona 76 (Espectro 39, Página 97).....	88
Tabela 39 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o (E)-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 72 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 40, Página 100).....	89
Tabela 40 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do (E)-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 72 (Espectro 41, Página 100).....	89
Tabela 41 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50 MHz) para o (E)-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 72 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 42 e Espectro 43, Página 101).....	90
Tabela 42 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila 77 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 44, página 105) .....	93
Tabela 43 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila 77 (Espectro 45, Página 105)....	94
Tabela 44 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para o (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila 77 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 46 e Espectro 47, página 106) .....	94

Tabela 45 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico 79 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 48, página 109) .....	97
Tabela 46 - Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico 79 (Espectro 49, Página 109)...	98
Tabela 47 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para o ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico 79 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 50 e Espectro 51, páginas 110).....	98
Tabela 48 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 80 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 52, página 114).....	101
Tabela 49 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 80 (Espectro 53, página 114) .....	102
Tabela 50 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 80 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 54 e Espectro 55, página 115) .....	102
Tabela 51 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona 82 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 56, página 118).....	105
Tabela 52 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona 82 (Espectro 57, página 118).....	105
Tabela 53 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona 82 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 58, página 119) .....	106
Tabela 54 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato 85 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 60, página 122).....	109
Tabela 55 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato 85 (Espectro 61, página 122).....	109
Tabela 56 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para a dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato 85 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 62, Espectro 63 e Espectro 64, página 123 e 124).....	110
Tabela 57 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 89 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 65, página 128).....	115
Tabela 58 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 89 (Espectro 66, página 128) .....	115
Tabela 59 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 89 em CDCl <sub>3</sub> . (e, página) .....	116
Tabela 60 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 90 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 69, página 132).....	119
Tabela 61 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 90 (Espectro 70, página 132) .....	119
Tabela 62 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 90 em CDCl <sub>3</sub> . (e, página) .....	120

Tabela 63 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 66 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 73, página 136).....	123
Tabela 64 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 66 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 74 e Espectro 75, página 137).....	124
Tabela 65 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 1 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 76, página 140).....	127
Tabela 66 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 1 (Espectro 77, página 140) .....	127
Tabela 67 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 1 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 78 e Espectro 79, página 141) .....	128
Tabela 68 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> )-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona 2 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 80, página 144).....	131
Tabela 69 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> )-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona 2 (Espectro 81, página 144).....	131
Tabela 70 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> )-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona 2 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 82 e Espectro 83, página 145).....	132
Tabela 71 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a ( <i>E</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona 60 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 84, página 148).....	135
Tabela 72 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da ( <i>E</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona 60 (Espectro 85, página 148) .....	135
Tabela 73 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para a ( <i>E</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona 60 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 86 e Espectro 87, página 149) .....	136
Tabela 74 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 88 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 88, página 152) .....	139
Tabela 75 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 88 (Espectro 89, página 152) .....	139
Tabela 76 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 88 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 90 e Espectro 91, página 153) .....	140
Tabela 77 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 87 em cm <sup>-1</sup> (Espectro 92, página 156).....	143
Tabela 78 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 87 (Espectro 93, página 156).....	143
Tabela 79 – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) e <sup>13</sup> C (50,3 MHz) para a (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 87 em CDCl <sub>3</sub> . (Espectro 94 e Espectro 95, página 157) .....	144

Tabela 80 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 50 em $\text{cm}^{-1}$ (Espectro 96, página 160) .....	147
Tabela 81 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 50 (Espectro 97, página 160) .....	147
Tabela 82 – Atribuições para o Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz) e $^{13}\text{C}$ (50,3 MHz) para a 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 50 em $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 98e Espectro 99, página 161) .....	148
Tabela 83 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 93 em $\text{cm}^{-1}$ (, página ) .....	151
Tabela 84 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 93 (Espectro 101, página 164) .....	151
Tabela 85 – Atribuições para o Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz) e $^{13}\text{C}$ (50,3 MHz) para a 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 93 em $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 102 e Espectro 103, página 165) .....	152
Tabela 86 – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a 6-nitro-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 94 em $\text{cm}^{-1}$ (Espectro 104, página 168) .....	155
Tabela 87 – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da 6-nitro 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 94 (Espectro 105, página 168) .....	155
Tabela 88 – Atribuições para o Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz) e $^{13}\text{C}$ (50,3 MHz) para a 6-nitro 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 94 em $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 106 e Espectro 107, página 169) .....	156

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Piperina, principal alcalóide encontrado na pimenta do reino ( <i>Piper nigrum</i> Linn.) .....	1
Figura 2 - Isômeros da piperina .....	8
Figura 3 - Metabólitos da piperina excretados pela urina. ....	10
Figura 4 – Formas amastigota (esquerda) e epimastigota (centro) do protozoário e o vetor (barbeiro, direita) do <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	16
Figura 5 – Ciclo de vida do <i>Trypanosoma cruzi</i> no vetor .....	16
Figura 6 – Ciclo de vida do <i>Trypanosoma cruzi</i> no hospedeiro vertebrado iniciando pela forma epimastigota (quadro A) aderindo-se a parede celular, fagocitado (Quadros B a D) e multiplicando-se (Quadros F a H) até a ruptura celular (quadro J) liberando as formas epimastigotas.....	17
Figura 7 – Drogas utilizadas no tratamento da doença de chagas .....	18
Figura 8 – Piperina e derivados sintéticos testados em <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	19
Figura 9 – Requisitos estruturais relevantes para a atividade tóxica sobre <i>T. cruzi</i> .....	21
Figura 10 – Modificações estruturais no anel aromático.....	22
Figura 11 – Resultados de atividade sobre <i>Trypanosoma cruzi</i> entre a piperina 1 e a tetraidropiperina 86 e outras amidas preparadas (93 e 94) pela tetraidropiperina 50. ....	44
Figura 12 – Piperina e seus análogos sintéticos .....	46

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Proposta biossintética para a formação da piperina .....	12
Esquema 2 – Abordagem de Tsuboi e Takeda. ....	13
Esquema 3 – Abordagem de Chandrasekhar para a síntese da piperina .....	13
Esquema 4 – Abordagem sintética descrita por Oediger e Schulze. ....	14
Esquema 5 – Abordagem sintética de Sloop. ....	14
Esquema 6 – Abordagem sintética de Schobert .....	15
Esquema 7 – Produtos da abertura do grupo metilenodioxí.....	23
Esquema 8 – Reação de abertura do metilenodioxí da piperina por Venkatasamy <i>et al.</i> 24	24
Esquema 9 – Tentativa de nitração da piperina .....	24
Esquema 10 – Produtos da reação de nitração da piperina (SHENOY <i>et al.</i> , 1992).....	24
Esquema 11 – Análise retrossintética a partir do eugenol 62.....	25
Esquema 12 – Reação de O-alkilação do eugenol.....	26
Esquema 13 – Proposta de fragmentação do metil eugenol 63 .....	26
Esquema 14 – Reação de nitração do safrol 9 .....	27
Esquema 15 – Proposta de fragmentação do nitrosafrol 67 .....	28
Esquema 16 – Reação de formação do aldeído via epoxidação.....	28
Esquema 17 – Reação de oxidação de alil benzenos por dióxido de selênio .....	29
Esquema 18 – Proposta mecanística para a reação de oxidação com dióxido de selênio .....	31
Esquema 19 – Proposta de fragmentação para o aldeído metil 68 .....	32
Esquema 20 – Proposta mecanística para a reação de Wittig.....	33
Esquema 21 – Proposta mecanística para a reação de Emmons-Horner .....	33
Esquema 22 – Reação do aldeído 68 para formação do éster 67 .....	34
Esquema 23 – Reação de hidrólise do éster 77 .....	34
Esquema 24 – Reação de obtenção da amida 80 .....	35
Esquema 25 – Esquema de otimização da rota sintética .....	36
Esquema 26 – Reação de formação 2-cloro-1-piperidil acetila 82.....	36
Esquema 27 – Mecanismo de formação da 2-cloro-1-piperidinil-acetila 82.....	37
Esquema 28 – Efeito anisotrópico sobre os carbonos do anel piperidínico .....	37
Esquema 29 – Reação de preparação do fosfonato 85 .....	38
Esquema 30 – Proposta mecanística para a reação de Arbuzov, aplicada à obtenção do fosfonato 85 .....	39
Esquema 31 – Proposta de fragmentação do fosfonato 85.....	40
Esquema 32 – Reação de Emmons-Horner do aldeído metil 68 com o fosfonato 85... 40	40
Esquema 33 – Esquema da preparação da piperetina 2 a partir da piperina 1 .....	42
Esquema 34 – Proposta de fragmentação da amida metil 80 .....	43
Esquema 35 – Reação de nitração da tetraidropiperina 50.....	44
Esquema 36 – Proposta de fragmentação da 6-nitro tetraidropiperina ?? .....	45
Esquema 37 – Reação de bromação da tetraidropiperina 50.....	46

## ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1 – Espectro de Infravermelho do 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno 63.....	52
Espectro 2 – Espectro de Massa do 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno 63.....	52
Espectro 3 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno 63 em CDCl <sub>3</sub> .....	53
Espectro 4 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno 63 em CDCl <sub>3</sub> .....	53
Espectro 5 – Espectro de Infravermelho do 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 64 ..	56
Espectro 6 – Espectro de Massa do 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 64.....	56
Espectro 7 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 64 em CDCl <sub>3</sub> .....	57
Espectro 8 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 64 em CDCl <sub>3</sub> .....	57
Espectro 9 – Espectro de Infravermelho do 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno 65..	60
Espectro 10 – Espectro de Massa do 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno 65 .....	60
Espectro 11 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno 65 em CDCl <sub>3</sub> .....	61
Espectro 12 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno 65 em CDCl <sub>3</sub> .....	61
Espectro 13 – Espectro de Infravermelho do 5-alil-6-nitro benzo[d][1,3]dioxol 67.....	64
Espectro 14 – Espectro de Massa do 5-alil-6-nitro benzo[d][1,3]dioxol 67 .....	64
Espectro 15 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o 5-alil-6-nitro benzo[d][1,3]dioxol 67 em CDCl <sub>3</sub> .....	65
Espectro 16 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C para o 5-alil-6-nitro benzo[d][1,3]dioxol 67 em CDCl <sub>3</sub> .....	65
Espectro 17 – Espectro de Infravermelho do ( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído 68. 68	68
Espectro 18 – Espectro de Massa do ( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído 68.....	68
Espectro 19 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o ( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído 68 em CDCl <sub>3</sub> .....	69
Espectro 20 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C para o ( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído 68 em CDCl <sub>3</sub> .....	69
Espectro 21 – Espectro de Infravermelho da 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona 73 72	72
Espectro 22 – Espectro de Massa da 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona 73 .....	72
Espectro 23 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona 73 em CDCl <sub>3</sub> .....	73
Espectro 24 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C para a 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona 73 em CDCl <sub>3</sub> .....	73
Espectro 25 – Espectro de Infravermelho do ( <i>E</i> )-3-(4-isopropoxi-3- metoxifenil)acrilaldeído 69.....	76
Espectro 26 – Espectro de Massa do ( <i>E</i> )-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído 69 .....	76
Espectro 27 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o ( <i>E</i> )-3-(4-isopropoxi-3- metoxifenil)acrilaldeído 69 em CDCl <sub>3</sub> .....	77
Espectro 28 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C para o ( <i>E</i> )-3-(4-isopropoxi-3- metoxifenil)acrilaldeído 69 em CDCl <sub>3</sub> .....	77
Espectro 29 – Espectro de Massa do 1-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona 74 .....	78
Espectro 30 – Espectro de Infravermelho do ( <i>E</i> )-3-(4-(benziloxi)-3- metoxifenil)acrilaldeído 70.....	81

Espectro 31 – Espectro de Massa do ( <i>E</i> )-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído 70	81
Espectro 32 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ( <i>E</i> )-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído 70 em CDCl <sub>3</sub> .....	82
Espectro 33 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do ( <i>E</i> )-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído 70 em CDCl <sub>3</sub> .....	82
Espectro 34 – Espectro de Massa do 1-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona 75	83
Espectro 35 – Espectro de infravermelho do ( <i>E</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 71	86
Espectro 36 – Espectro de Massa do ( <i>E</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 71..	86
Espectro 37 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ( <i>E</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 71 em CDCl <sub>3</sub> .....	87
Espectro 38 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do ( <i>E</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 71 em CDCl <sub>3</sub> .....	87
Espectro 39 - Espectro de Massa do 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-propen-1-ona 76..	88
Espectro 40 – Espectro de infravermelho do ( <i>E</i> )-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 72.....	91
Espectro 41 – Espectro de Massa do ( <i>E</i> )-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 72	91
Espectro 42 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o ( <i>E</i> )-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 72 em CDCl <sub>3</sub> .....	92
Espectro 43 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C para o ( <i>E</i> )-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 72 em CDCl <sub>3</sub> .....	92
Espectro 44 – Espectro de Infravermelho do (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila 77	95
Espectro 45 – Espectro de Massa do (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila 77	95
Espectro 46 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila 77 em CDCl <sub>3</sub> .....	96
Espectro 47 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila 77 em CDCl <sub>3</sub> .....	96
Espectro 48 – Espectro de Infravermelho do ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico 79.....	99
Espectro 49 – Espectro de Massa do ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico 79.....	99
Espectro 50 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico 79 em acetona <sub>d-6</sub> .....	100
Espectro 51 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico 79 em acetona <sub>d-6</sub> .....	100
Espectro 52 – Espectro de Infravermelho da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 80.....	103
Espectro 53 - Espectro de Massa da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 80	103
Espectro 54 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 80 em CDCl <sub>3</sub> .....	104
Espectro 55 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 80 em CDCl <sub>3</sub> .....	104
Espectro 56 – Espectro de Infravermelho da 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona 82	107
Espectro 57– Espectro de Massa da 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona 82	107

Espectro 58 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona 82.....	108
Espectro 59 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona 82.....	108
Espectro 60 – Espectro de infravermelho da dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato 85 .....	111
Espectro 61 – Espectro de Massa do dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato 85 ....	111
Espectro 62 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato 85 em CDCl <sub>3</sub> .....	112
Espectro 63 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C da dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato 85 em CDCl <sub>3</sub> .....	112
Espectro 64 – Espectro de RMN <sup>31</sup> P do dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato 85	113
Espectro 65 – Espectro de Infravermelho da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 89 .....	117
Espectro 66 – Espectro de Massa da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 89.....	117
Espectro 67 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 89 em CDCl <sub>3</sub> .....	118
Espectro 68 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 89 em CDCl <sub>3</sub> .....	118
Espectro 69 – Espectro de Infravermelho da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 90.....	121
Espectro 70 – Espectro de Massa da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 90.....	121
Espectro 71 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 90 em CDCl <sub>3</sub> .....	122
Espectro 72 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 90 em CDCl <sub>3</sub> .....	122
Espectro 73 – Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 66.....	125
Espectro 74 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 66 em CDCl <sub>3</sub> .....	126
Espectro 75 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 66 em CDCl <sub>3</sub> .....	126
Espectro 76 – Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 1.....	129
Espectro 77 – Espectro de Massa da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 1.....	129
Espectro 78 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 1 em CDCl <sub>3</sub> .....	130
Espectro 79 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 1 em CDCl <sub>3</sub> .....	130
Espectro 80 – Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> )-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona 2 .....	133
Espectro 81 – Espectro de Massa da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> )-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona 2 .....	133
Espectro 82 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> )-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona 2 em CDCl <sub>3</sub> .....	134
Espectro 83 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> )-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona 2 em CDCl <sub>3</sub> .....	134
Espectro 84 – Espectro de infravermelho da ( <i>E</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona 60.....	137

Espectro 85 – Espectro de Massa da ( <i>E</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona 60 .....	137
Espectro 86 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H da ( <i>E</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona 60 em CDCl <sub>3</sub> .....	138
Espectro 87 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C da ( <i>E</i> )-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona 60 em CDCl <sub>3</sub> .....	138
Espectro 88 – Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 88 .....	141
Espectro 89 – Espectro de Massa da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 88 .....	141
Espectro 90 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 88 em CDCl <sub>3</sub> .....	142
Espectro 91 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 88 em CDCl <sub>3</sub> .....	142
Espectro 92 – Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 87 .....	145
Espectro 93 – Espectro de Massa da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 87 .....	145
Espectro 94 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 87 em CDCl <sub>3</sub> .....	146
Espectro 95 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C da (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 87 em CDCl <sub>3</sub> .....	146
Espectro 96 – Espectro de infravermelho da 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 50.....	149
Espectro 97 – Espectro de Massa da 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 50.....	149
Espectro 98 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H da 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 50 em CDCl <sub>3</sub> .....	150
Espectro 99 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H da 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 50 em CDCl <sub>3</sub> .....	150
Espectro 100 – Espectro de infravermelho da 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 93.....	153
Espectro 101 – Espectro de Massa da 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 93.....	153
Espectro 102 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H da 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 93 em CDCl <sub>3</sub> .....	154
Espectro 103 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C da 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 93 em CDCl <sub>3</sub> .....	154
Espectro 104 – Espectro de infravermelho da 5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 94.....	157
Espectro 105 – Espectro de Massa da 5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 94.....	157
Espectro 106 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H da 5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 94 em CDCl <sub>3</sub> .....	158
Espectro 107 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C da 5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 94 em CDCl <sub>3</sub> .....	158

## RESUMO

BARRETO JÚNIOR, Cleber Bomfim. **Abordagem Para a Síntese de Dienamidas Naturais Bioativas e Seus Análogos.** RJ. Seropédica: UFRRJ, 2005. 199p. (Dissertação, Mestrado em Química Orgânica, Síntese Orgânica)

Os resultados descritos neste trabalho se inserem numa linha de pesquisa que tem como objetivo a síntese de moléculas com potencial atividade antiparasitária, a partir de precursores de origem natural. São descritas as sínteses estereosseletivas de nove (*E,E*)-dienamidas, análogas à amida natural piperina (isolada de *Piper nigrum*), com modificações no padrão de substituição do anel aromático. A abordagem sintética desenvolvida para a síntese das dienamidas, possui como etapa-chave a reação de Emmons-Horner do ânion da piperidinil-fosfonoacetamida com aldeídos adequados, preparados a partir dos alilbenzenos naturais, safrol e eugenol. A metodologia sintética estudada foi ainda aplicada na síntese de três amidas naturais: piperina, piperetina e 3,4-metilenodioxo-cinamamida, todas isoladas de espécies do gênero *Piper*. As novas amidas obtidas terão suas atividades tóxicas avaliadas sobre epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*, protozoário flagelado, agente etiológico da doença de Chagas.

## ABSTRACT

BARRETO JÚNIOR, Cleber Bomfim. **Approach to the Synthesis of Natural Bioactive Dienamides and Their Analogues** RJ. Seropédica: UFRRJ, 2005. 199p. (Dissertação, Mestrado em Química Orgânica, Síntese Orgânica)

The results described in this thesis are part of a research project which aims at the syntheses of molecules with potential antiparasitic activity using natural products as precursors. The stereoselective syntheses of nine (*E,E*)-dienamides with different substitution patterns, which are analogous to natural piperine (isolated from *Piper nigrum*) were carried out. The synthetic approach involves, as a key step, an Emmons-Horner reaction of the piperidinylphosphonoacetamide anion with suitable aldehydes, which were in turn prepared from the natural allylbenzenes, safrole and eugenol. This synthetic methodology was further employed in the syntheses of the natural amides piperine, piperettine and 3,4-methylenedioxycynamamide, which are all found in the *Piper* genus. The new amides will be investigated in relation to their potential action against epimastigote forms of the protozoan *Trypanosoma cruzi*, the ethiological agent of the Chagas disease.

**Keywords:** Dienamides, Emmons-Horner, Piperamides

## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

aq.	Aquoso
BuLi	Butil-lítio
CCF	Cromatografia em camada fina
CG	Cromatografia em fase gasosa
CG-MS	Cromatografia gasosa acoplada à espectroscopia de massas
cm <sup>-1</sup>	Centímetro recíproco
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
ddd	Duplo duplo dubleto
ddt	duplo duplo tripleto
DIBAL	Diisobutil alumínio
DL <sub>50</sub>	Dose letal para 50%
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>E</i>	Entgegen (de lado oposto)
EM	Espectrometria de massas
EMIE	Espectrometria de massas por impacto de elétrons
eV	Elétron-Voltz
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Concentração inibitória para 50%
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
m	Multiplete
m/Z	Razão massa-carga
ppm	Partes por milhão
quint.	Quinteto
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN <sup>31</sup> P	Ressonância magnética nuclear de fósforo 31
s	Singleto
SAR	Structure Activity Relationship (Relação Estrutura Atividade)
sl	Sinal largo
SNC	Sistema nervoso central
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetraidrofurano
Z	Zusammen (do mesmo lado)
Δ	Aquecimento à temperatura de refluxo
δ	Deslocamento químico

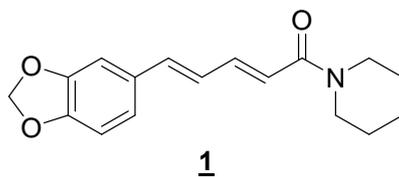
# 1 INTRODUÇÃO

As espécies do gênero *Piper* são encontradas em diversas regiões tropicais e subtropicais do planeta e são muito usadas como fitoterápicos na medicina popular e como condimento na área gastronômica.

O nome genérico “pimenta” é derivado do termo espanhol utilizado para designar a pimenta preta (*Piper nigrum*). Em latim tardio, o termo *pigmentum* servia para designar pigmento e também pimenta (em latim tradicional *piper*). Deste termo, origina-se a raiz do inglês *pepper*. Dentre as mais de 1000 espécies descritas no gênero *Piper*, destaca-se a *Piper nigrum* (conhecida no Brasil como pimenta do reino), devido à sua importância econômica, que se deve ao seu sabor e aroma incomparáveis.

A *Piper nigrum* é comercializada sobre 2 formas principais: a pimenta do reino do tipo preta e a pimenta do reino do tipo branca. Para produzir a pimenta preta, as espigas são colhidas quando os frutos completamente desenvolvidos, de coloração verde-clara ou amarelada, debulhadas mecanicamente em debulhadores ou manualmente, ou então são colocadas para secar ao sol, e durante o processo de secagem as drupas secas vão se desprendendo do eixo da espiga. Para preparar a pimenta branca, as espigas são colhidas quando os frutos apresentam a coloração amarelada ou vermelha. As espigas são colocadas em sacos de plástico trançado sem serem debulhadas, e maceradas em tanques. A pimenta produzida por esse processo apresenta a coloração branca e o odor característico de pimenta-do-reino. Após maceração e lavagem, a pimenta é seca ao sol, classificada e embalada (EMBRAPA, 2005).

A pimenta do reino contém cerca de 3% de óleo essencial. O princípio picante da pimenta é devido, principalmente, à presença de amidas, que ocorrem na planta em concentrações de até 5%. Dentre estes compostos a piperina (**1**) ocorre em maior proporção, principalmente nos frutos da planta (LINGUANOTTO, 2002). Outro ponto relevante em relação à piperina é a facilidade de sua extração, que se realiza através da preparação do extrato etanólico dos frutos secos de *P. nigrum*, num extrator de Soxhlet (IKAN, 1991; RIBEIRO *et al.*, 2004), fornecendo o produto em sua forma pura, em rendimentos de até 7%. Levando em consideração que o Brasil é um dos grandes produtores mundiais de pimenta do reino (EMBRAPA, 2005), a piperina pode ser vista como uma matéria-prima potencial para a síntese de outras moléculas de interesse.



**Figura 1** – Piperina, principal alcalóide encontrado na pimenta do reino (*Piper nigrum* Linn.)

Na medicina popular da Índia, país de onde a *Piper nigrum* é originada, uma mistura de *Piper nigrum*, *Piper longum* e *Zinziber officinalis* (gingibre) constitui o chamado trikatu (em sânscrito, “três acres”), uma formulação usada no tratamento de

várias doenças (ATAL *et al.*, 1981). Também na Índia, as raízes da espécie *P. beetle*, são utilizadas como contraceptivo (ATAL *et al.*, 1975). Na China, o princípio pungente da pimenta do reino é indicado no tratamento da epilepsia (LIU *et al.*, 1984; D'HOOGHE *et al.*, 1996).

São relatadas outras utilizações de espécies do gênero *Piper*, que vão desde o uso como plantas ornamentais à preparação de bebidas alucinógenas (ATAL *et al.*, 1975; PARMAR *et al.*, 1997).

### 1.1 Atividades farmacológicas das espécies

Como mencionado, a utilização de espécies do gênero *Piper* com fins medicinais, é prática comum nas culturas chinesa e indiana. Na China, algumas prescrições recomendam o uso de *P. futokadsura* no tratamento de arritmias cardíacas e da asma. Na Jamaica, dores estomacais são tratadas com uma infusão de *P. aduncum*. e *P. hispidum* (que também apresentam propriedades repelentes contra insetos). No México e no Brasil, usa-se *P. amalago* para aliviar dores estomacais e no combate a infecções.

Na Tabela 1 estão sumariadas algumas das atividades biológicas mais relevantes (PARMAR *et al.*, 1997).

**Tabela 1** – Algumas atividades farmacológicas exibidas por espécies do gênero *Piper*

ATIVIDADE	ESPÉCIE
Antitumoral	<i>P. hookeri</i> , <i>P. clarkii</i> , <i>P. hancei</i> , <i>P. rebesioides</i> , <i>P. wallichii</i> , <i>P. nigrum</i>
Antileucêmica	<i>P. hookeri</i> , <i>P. futokadsura</i> , <i>P. attenuatum</i>
Analgésica	<i>P. arboricola</i> , <i>P. nigrum</i>
Antibacteriana	<i>P. aducum</i> , <i>P. mesthysticum</i>
Anti-reumática	<i>P. guineense</i> , <i>P. nigrum</i>
Inseticida	<i>P. nigrum</i> , <i>P. hispidum</i> , <i>P. longum</i>
Antiinflamatória	<i>P. amalago</i> , <i>P. nigrum</i>
Antiasmática	<i>P. futokadsura</i> , <i>P. chaba</i>
Antipirética	<i>P. chaba</i> , <i>P. nigrum</i>
Anti-hipertensivo	<i>P. beetle</i>
Antifúngica	<i>P. beetle</i>
Depressivo do SNC	<i>P. mesthysticum</i>

### 1.2 Substâncias presentes no gênero *Piper*

Além da piperina **1**, outras substâncias são encontradas em plantas do gênero *Piper*, sendo estas responsáveis pelas atividades biológicas anteriormente descritas. Na Tabela 2 são ilustradas as substâncias encontradas em algumas espécies deste gênero (PARMAR *et al.*, 1997).

**Tabela 2** - Algumas substâncias encontradas em plantas do gênero *Piper*

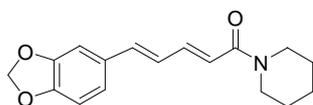
Espécie	Substâncias encontradas
<i>P. acutisleginum</i>	$\beta$ -Sitosterol <u>26</u> Piperlonguminina <u>3</u> Piperina <u>1</u> Cepharadiona A <u>4</u>
<i>P. aduncum</i>	Dillapiol <u>10</u> Miristicina <u>11</u> 5-metoxi-6-(2-propenil)-1,2-metilenodioxi-benzeno <u>12</u> Safrol <u>9</u> Piperitona <u>23</u> 1,2,3-Trimetoxi-5-(2-propenil)-benzeno <u>13</u> 2,6-Dimetoxi-4-(2-propenil)-fenol <u>14</u> 2',6'-diidroxí-4'-metoxidihidrochalcona <u>32</u> 2-Acetoxi-1,3-dimetoxi-5-(2-propenil) benzeno <u>15</u>
<i>P. attenuatum</i>	$\beta$ -Sitosterol <u>26</u> Kadsurin A <u>21</u>
<i>P. beetle</i>	$\beta$ -Sitosterol <u>26</u> Cepharadiona A <u>4</u> Piperina <u>1</u> Piperlonguminina <u>3</u>
<i>P. brachystachyum</i>	Sesamina <u>17</u> (+)-Asarinina <u>18</u> 3-(3,4-dimetóxi-fenil)-propionamida <u>5</u> Parsley apiol <u>16</u>
<i>P. falconeri</i>	Nerolidol <u>24</u>
<i>P. khasiana</i>	Flavokawaina A <u>34</u> Piperlonguminina <u>3</u> Piperina <u>1</u>
<i>P. longum</i>	(+)-Asarinina <u>18</u> Guineensina <u>6</u> Retrofractamida A <u>7</u>
<i>P. manii</i>	Retrofractamida A <u>6</u> Flavokawaina A <u>26</u> Tectochrysin <u>27</u>
<i>P. pedicellosum</i>	Pellitorina <u>7</u> $\beta$ -Sitosterol <u>24</u> Piperlonguminina <u>2</u> Cepharadiona A <u>3</u>
<i>P. peepuloides</i>	$\beta$ -Sitosterol <u>24</u> Flavokawaina A <u>26</u> (+)-Diaeudesmina <u>18</u>
<i>P. thomsoni</i>	(+)-Galbelgina <u>19</u> Piperina <u>1</u> Cepharadiona A <u>3</u>

Essas substâncias pertencem a várias classes de compostos naturais, entre eles: amidas, propenilfenóis, lignanas, neolignanas, terpenos, esteróides, kawapironas, piperolídeos, chalconas, diidrochalconas, flavonas e flavononas (PARMAR *et al.*, 1997;

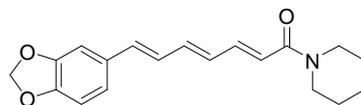
PARMAR *et al.*, 1998) e mais recentemente, as bisamidas (TSUKAMOTO *et al.*, 2002).

Alguns exemplos são dados a seguir:

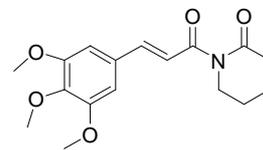
### Amidas



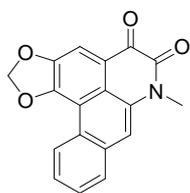
Piperina  
**1**



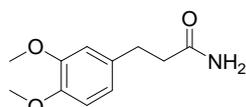
Piperetina  
**2**



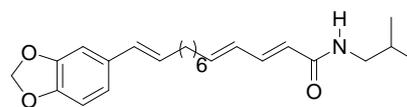
Piperlongumina (piplartina)  
**3**



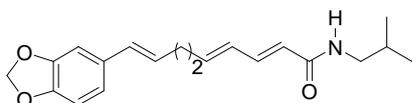
Cepharradiona A  
**4**



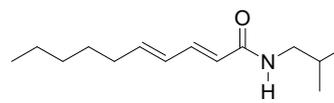
3-(3,4-dimetoxifenil)  
propionamida  
**5**



Guineensina  
**6**

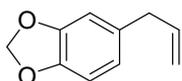


Retrofractamida A  
**7**

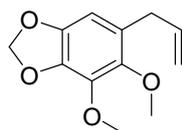


Pellitorina  
**8**

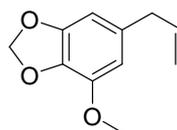
### Propenilfenóis



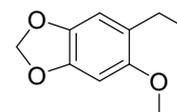
Safrol  
**9**



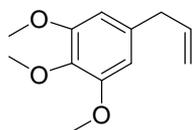
Dillapiol  
**10**



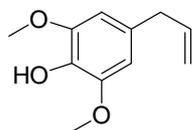
Miristicina  
**11**



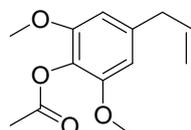
5-metoxi-6-(2-propenil)-  
1,3-metilenodioxo-benzeno  
**12**



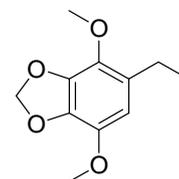
1,2,3-trimetoxi-  
5-(2-propenil)-benzeno  
**13**



2,6-dimetoxi-  
4-(2-propenil)-fenol  
**14**

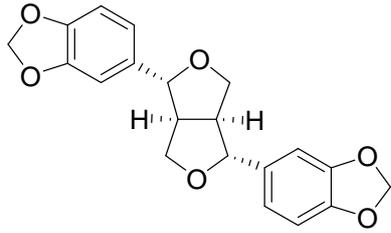


2-acetoxi-1,3-dimetoxi-  
5-(2-propenil)-benzeno  
**15**

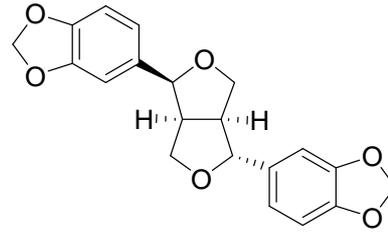


Parsley apiol  
**16**

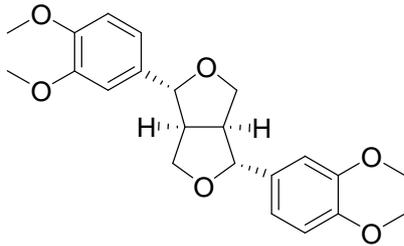
Lignanas



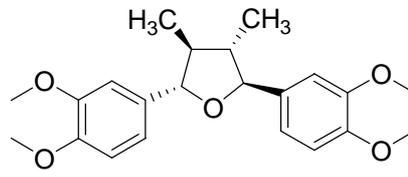
Sesamina  
**17**



(+)-Asarinina  
**18**

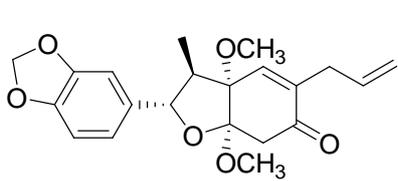


(+)-Diaeudesmina  
**19**

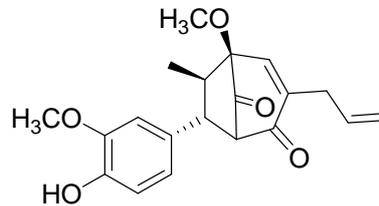


(+)-Galbelgina  
**20**

Neolignanas

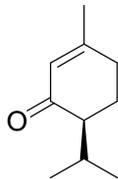


Kadsurina A  
**21**

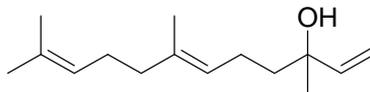


Kadsurenina K  
**22**

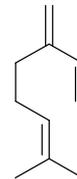
Terpenos



Piperitona  
**23**

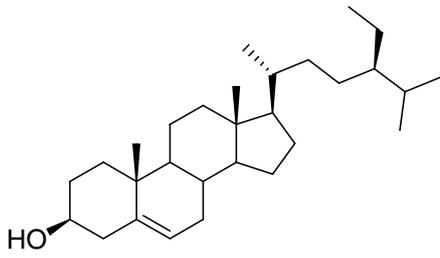


Nerolidol  
**24**

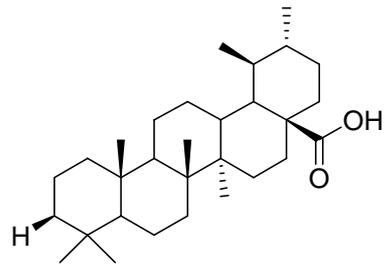


Mirceno  
**25**

Esteróides

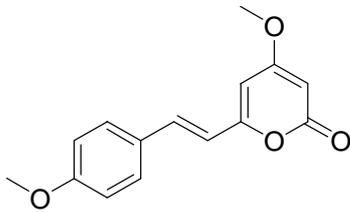


$\beta$ -Sitosterol  
**26**

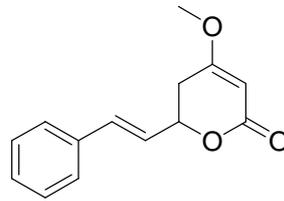


Ácido ursólico  
**27**

Kawapironas

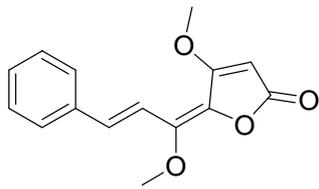


Yangonina  
**28**

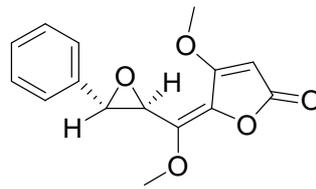


Kawaina  
**29**

Piperolídeos

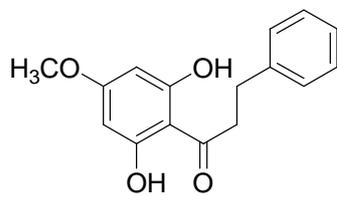


Piperolida  
**30**

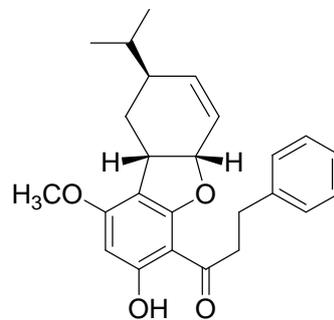


7,8-Epoxipiperolida  
**31**

Diidrochalconas

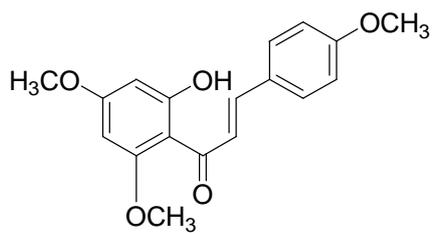


2',6'-Dihidroxi-4'-metoxi  
dihidrochalcona  
**32**

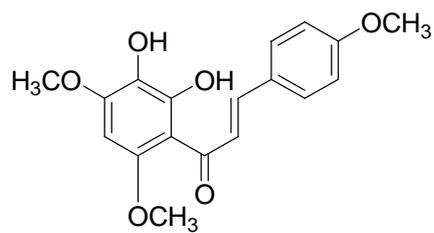


Adunctina B  
**33**

Chalconas

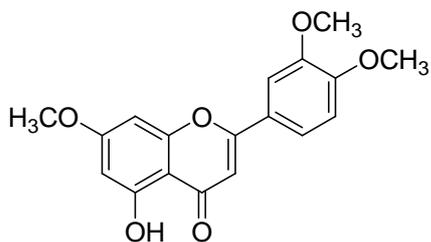


Flavokawaina A  
**34**

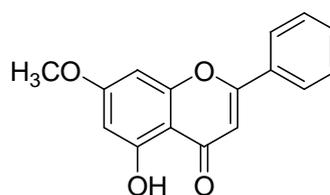


2',3'-diidroxi-4',6'-  
dimetóxi-chalcona  
**35**

Flavonas

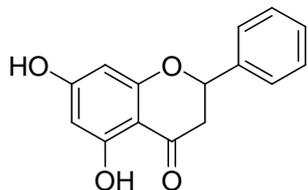


5-hidroxi-7,3',4'-trimetoxi  
flavona  
**36**

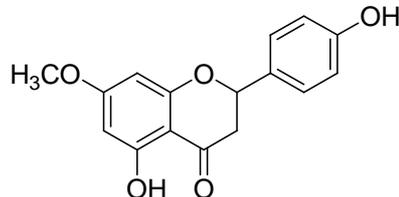


Tectochrysin  
**37**

Flavononas

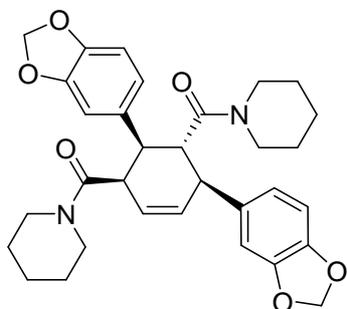


4,7-diidroflavonona  
**38**

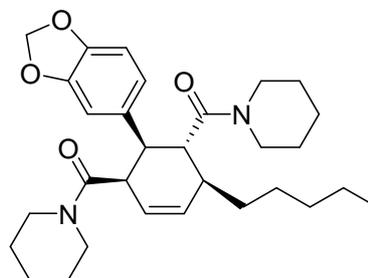


Sakuranetina  
**39**

Bisamidas



Nigramida A  
**40**



Nigramida H  
**41**

### 1.3 Piperina – amida majoritário da *Piper nigrum* Linn.

A amida piperina (**1**) é o constituinte majoritário de *Piper nigrum* e também de várias outras espécies deste gênero. Trata-se do isômero *2E,4E* do esqueleto 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona. São também encontradas na planta as formas *2Z,4E* (isopiperina **42**), *2E,4Z* (isochavicina **43**) e *2Z,4Z* (chavicina **44**), sendo que estes 3 isômeros são minoritários (BUDAVARI, 1996). A piperina, devido à sua abundância, foi a primeira substância a ser isolada de espécies de *Piper* por Oerstedt em 1819, sendo que a sua estrutura só foi determinada quase cem anos depois, por LANDENBURG & SCHOLTZ em 1894 (EPSTEIN *et al.*, 1993).

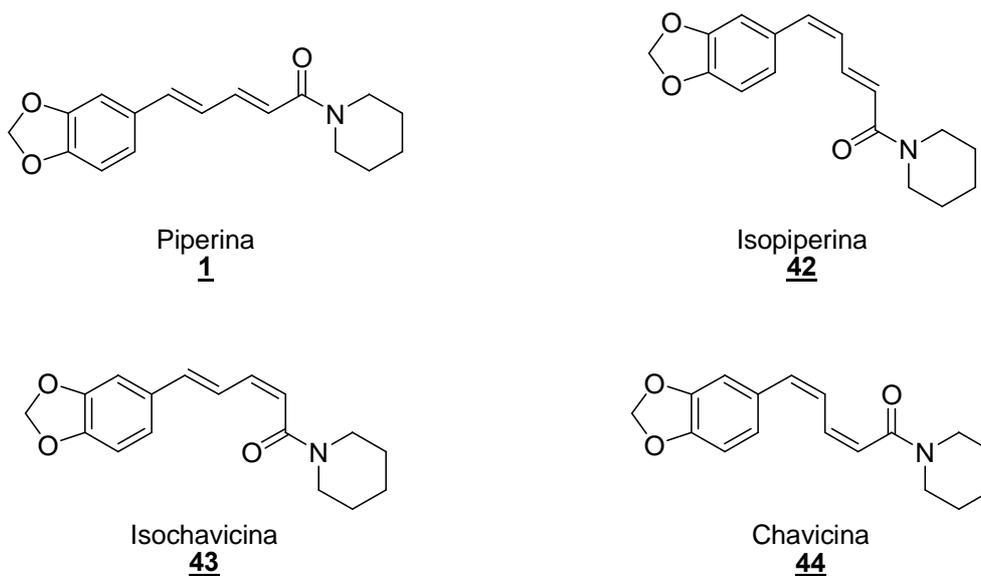


Figura 2 - Isômeros da piperina

Como pode ser visto na Tabela 3, a piperina é encontrada principalmente nos frutos, também ocorrendo em menor proporção em outras partes da planta (SEMLER & GROSS, 1988).

**Tabela 3** - Distribuição da piperina nas diferentes partes de *Piper nigrum*.

Material		Piperina	
		(mg/g pfr) <sup>a</sup>	(mg/g ps) <sup>b</sup>
Raiz		0,057	0,32
Folhas	Verdes	0,0006	0,0049
	Secas	0,0002	0,0007
Galhos	Verdes	0,0087	0,070
	Secas	0,46	1,92
Frutos	Pimenta preta <sup>c</sup>		
	Amostra comercial	—	20,7
	Pimenta branca <sup>c</sup>		
	Amostra comercial	—	2,25

a) miligrama por grama de peso fresco de pimenta

b) miligrama por grama de peso seco de pimenta

c) comercial. Valores obtidos por médias

#### 1.4 Atividades biológicas da piperina

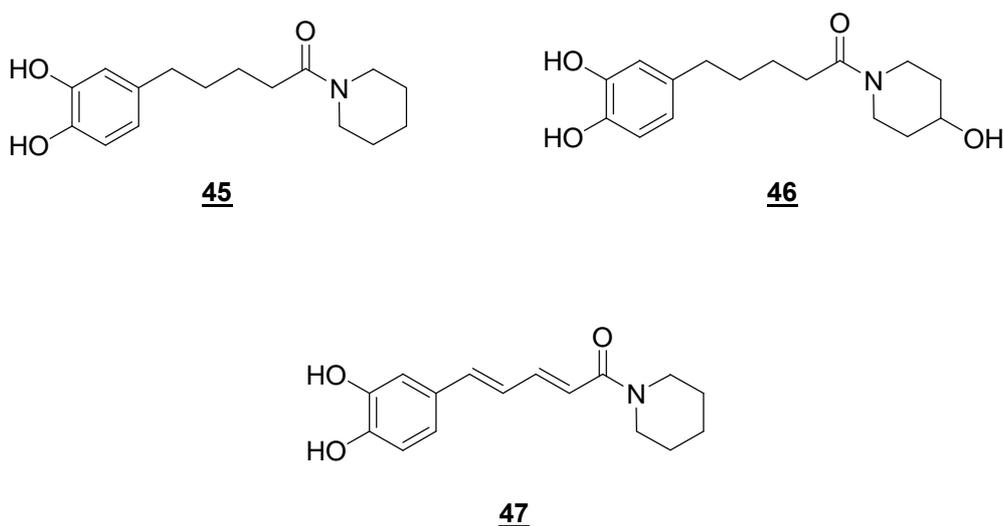
As plantas do gênero *Piper*, como dito anteriormente, possuem diversos tipos de atividades farmacológicas. Elas têm sido usadas na medicina popular, entre outras aplicações, no tratamento de vários tipos de enfermidades como perturbações gástricas e abdominais, dificuldades urinárias, reumatismo e doenças venéreas. *P. nigrum* e *P. longum* tem grande reputação no uso popular para o tratamento da asma, bronquite e desintéria (JOHRI & ZUTSHI, 1992; PARMAR *et al.*, 1997). Na medicina folclórica chinesa, *P. nigrum* é mencionada para o tratamento da epilepsia (PEI, 1983). DAHANUKAR *et al.* (1984) relataram a eficácia dos frutos de *P. longum* na redução da asma em pacientes adultos (UPADHYAYA *et al.*, 1982) e em crianças. Em outro estudo, *P. nigrum* promoveu a secreção de suco digestivo e aumento de apetite (SUMATHIKUTTY *et al.*, 1979). Extratos de *P. nigrum* e *P. longum* aumentam o tempo de sono induzido por barbituratos. *P. longum* exerce ainda efeito estimulante no sistema nervoso central em ratos, enquanto que em camundongos extrato dos frutos de *Piper retrofractum* teve efeito depressor do SNC. São relatadas também atividades abortivas para *P. longum* e atividade antifúngica para *P. nigrum* (JOHRI & ZUTSHI, 1992).

Como a piperina é o principal constituinte, presente em diversas espécies, podemos supor que esta amida natural seja a substância responsável por grande parte das atividades descritas, apesar de podermos esperar também um efeito sinérgico nestas misturas de constituintes presentes nos estudos realizados com extratos.

Em estudos sobre a farmacologia da piperina 1, avaliada como produto puro, foi demonstrada sua atividade como estimulante do SNC em ratos. Outros resultados demonstram que a piperina possui propriedades depressoras do SNC em animais de laboratório, produzindo efeito hipnótico (JOHRI & ZUTSHI, 1992). A princípio, o aparente paradoxismo observado nestes dois estudos pode ser devido às suscetibilidades diferenciadas das espécies de animais utilizadas, além de variações nas doses utilizadas. Relatou-se também atividade antipirética da piperina, atividade analgésica em camundongos e atividade antiinflamatória, evidenciada em testes de redução do edema

da pata de rato, induzido por carragenina (JOHRI & ZUTSHI, 1992). A piperina interage com o sistema serotoninérgico do cérebro de ratos, o que sugere que esta ação da piperina pode ser responsável pela sua atividade anti-epiléptica (LIU *et al.*, 1984). Piyachaturawat *et al.* percebeu que a piperina diminuiu o cansaço de camundongos (PIYACHATURAWAT *et al.*, 1982).

O estudo do perfil farmacocinético da piperina revelou que após administração oral ocorre 97% de absorção geral em vários tipos de dosagens, enquanto que 3% são excretados pelas fezes, mas não houve detecção na urina. A concentração máxima de piperina foi encontrada no estômago e no intestino, após 6 h por administração oral ou intravenosa, e após 24 h somente traços de piperina permaneceram no fígado, rim e baço. O aumento da excreção de ácidos urônicos, sulfatos conjugados e fenóis são consequência da cisão do grupamento metilenodioxi da piperina, aparentando ser a glicuronidação e sulfatação os principais passos da biotransformação (BHAT & CHANDRASEKHARA, 1986). Na Figura 3 são mostrados os metabólitos da piperina que foram isolados na urina humana. Os derivados catecólicos **45** e **46** foram detectados na maioria dos indivíduos, enquanto que **47** foi excretado em somente 15% dos indivíduos (HOLZEL & SPITELLER, 1984).



**Figura 3** - Metabólitos da piperina excretados pela urina.

A adição de piperina (0,05%) em uma dieta alimentar sintética provocou um aumento da alimentação em ratos. Não foi observado efeito adverso da pimenta do reino ou da piperina sobre ratos jovens. Estudos sobre toxicidades agudas, sub-agudas e crônicas mostraram que doses farmacologicamente ativas da piperina não causam nenhuma anormalidade na razão peso corpóreo/órgão pesados ou patologias clínicas. Os valores de DL<sub>50</sub> para a piperina são descritos na Tabela 4 o qual mostra uma ampla margem de índice terapêutico, quando comparados aos valores de suas concentrações farmacologicamente ativas (JOHRI & ZUTSHI, 1992).

**Tabela 4** – DL<sub>50</sub> da piperina por via oral (JOHRI & ZUTSHI, 1992)

Animal	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Camundongos	1636,8
Camundongos	330,0
Rato jovens	585,0
Rato	514,0
Rato	800,0

Sem dúvida, o aumento da biodisponibilidade de outros medicamentos pela piperina é a mais intrigante das atividades farmacológicas desta substância. Este efeito é observado quando os medicamentos são coadministrados com a piperina, traduzindo-se em maior concentração plasmática dos mesmos. Tal efeito foi constatado por BANO *et al.* (1987; 1991), com o propranolol, teofilina e a fenitoina; por GUPTA *et al.* (1998), com a nimensulida e por SHOBA *et al.* (1998) com a curcumina.

Todos os trabalhos relatam um aumento de 100% (ou mais) na concentração de tais substâncias na corrente sanguínea. As razões levantadas para este efeito, segundo a maioria dos autores são:

- Alterações na permeabilidade das células epiteliais;
- Influência na glicuronidação (etapa mais importante na biotransformação de compostos xenobióticos);
- Atuação sobre as enzimas hepáticas metabolizantes, monooxigenases hepáticas e o citocromo P450.

A grande vantagem ressaltada em todos os trabalhos para o aumento da biodisponibilidade, está na possibilidade da utilização de uma rota alternativa de administração de medicamentos, evitando assim a via parenteral (mais dolorosa e invasiva), além da administração de doses menores, reduzindo possíveis efeitos colaterais indesejáveis.

Além destas atividades relacionadas sobre a piperina, foram relatados atividades inseticidas da piperina e derivados sintéticos em *Ascia monuste orseis* (DE PAULA *et al.*, 2000; ESTRELA *et al.*, 2003), *Acanthoscelides obtectus*, *Brevicoryne brassicae*, *Protopolybia exigua* e *Cornitermes cumulans* (DE PAULA *et al.*, 2000)

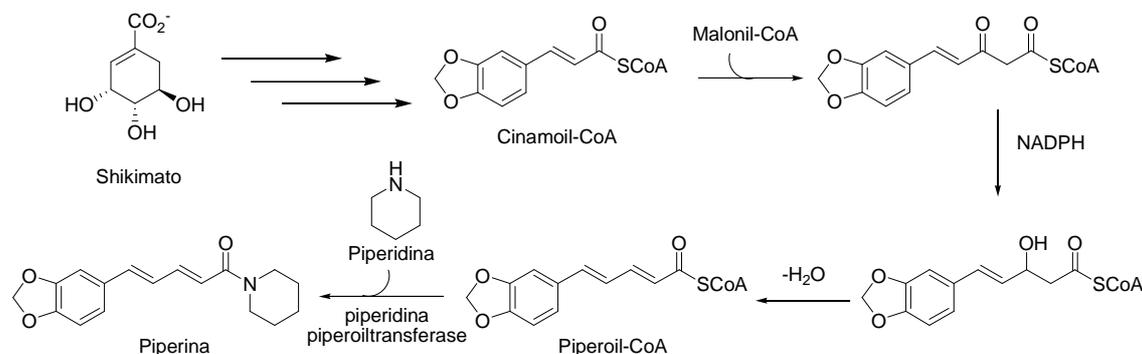
SUNILA & KUTTAN (2004) apresentaram em seu trabalho resultados sobre as atividades imunomoduladora e antitumoral, tanto da piperina quanto do extrato alcoólico de *Piper longum*, em carcinomas de Ehrlich e linfoma de Dalton, mostrando um bom resultado citotóxico como também imunomodulador, aumentando a quantidade anticorpos nos modelos estudados.

VENKATASAMY *et al.* (2004) relatou o potencial emprego da piperina e de seus análogos sintéticos no tratamento do vitiligo, com diversos compostos apresentando picos de atividade a uma concentração de 10 µM sobre o crescimento dos melanócitos.

## 1.5 Biossíntese da piperina

O ácido pipérico, porção acil da molécula da piperina, tem sua biossíntese mostrada no Esquema 1. Vemos o chiquimato como precursor do derivado cinâmico, que pode possuir diferentes padrões de oxigenação no anel aromático (nos carbonos 3, 4 e 5), sendo que o anel 3,4-metilenodioxi é bastante comum na classe dos fenilpropanóides (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>). Após reação do tioéster do derivado cinâmico com uma unidade de malonil-ScoA, seguida da redução da enona gerada e β-eliminação, chegamos ao tioéster piperoil-CoA que reage com piperidina gerando a piperina (GEISLER & GROSS, 1990; DEWICK, 2001).

Desde o início dos estudos biossintéticos da piperina foi proposto que sua formação dava-se por condensação da piperidina com o tioéster piperoilCoA (Esquema 1). GEISSMAN & CROUT (1969), na década de 70, propôs uma rota biossintética para a piperina que apenas a descoberta posterior da enzima piperidina piperoiltransferase pôde confirmar. Esta enzima mostrou-se específica para piperidina, alcançando 100% de atividade relativa (GEISLER & GROSS, 1990).



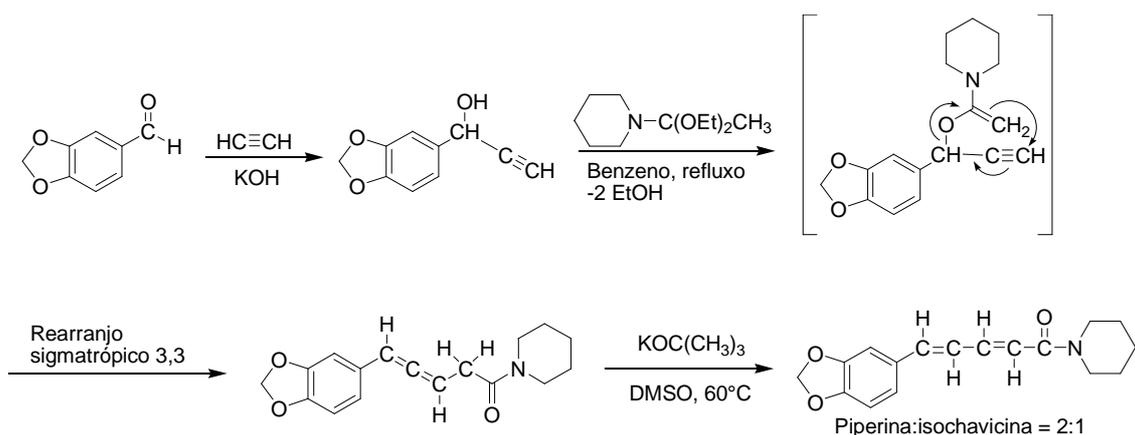
**Esquema 1** – Proposta biossintética para a formação da piperina.

## 1.6 Algumas abordagens sintéticas para a piperina

Como descrito, a piperina é um produto natural abundante em várias espécies de *Piper*, e devido ao seu variado perfil de atividades biológicas, diversos pesquisadores têm trabalhado no desenvolvimento de rotas sintéticas para obtenção deste produto natural e de outras amidas relacionadas (SCHULZE & OEDIGER, 1981; OLSEN & SPESSARD, 1981; SLOOP, 1995; NASKAR *et al.*, 1998; ABARBRI *et al.*, 1998; CHANDRASEKHAR *et al.*, 2000; SCHOBERT *et al.*, 2001). A seguir (Esquema 2 ao Esquema 6), mostramos algumas abordagens sintéticas que selecionamos, dentre as descritas na literatura.

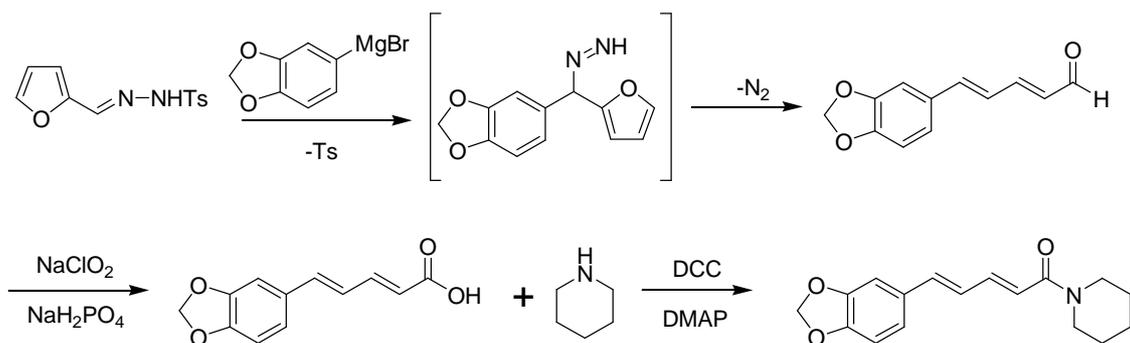
O primeiro a sintetizar a piperina foi RÜGHEIMER em 1882. A partir daí, vários grupos de pesquisas desenvolveram várias rotas sintéticas visando simplicidade e/ou melhores rendimentos.

TSUBOI & TAKEDA (1979) demonstraram a síntese da piperina a partir do piperonal em 3 etapas passando por um rearranjo sigmatrópico 3,3, formando a piperina e a isochavicina numa proporção de 2:1 (Esquema 2).



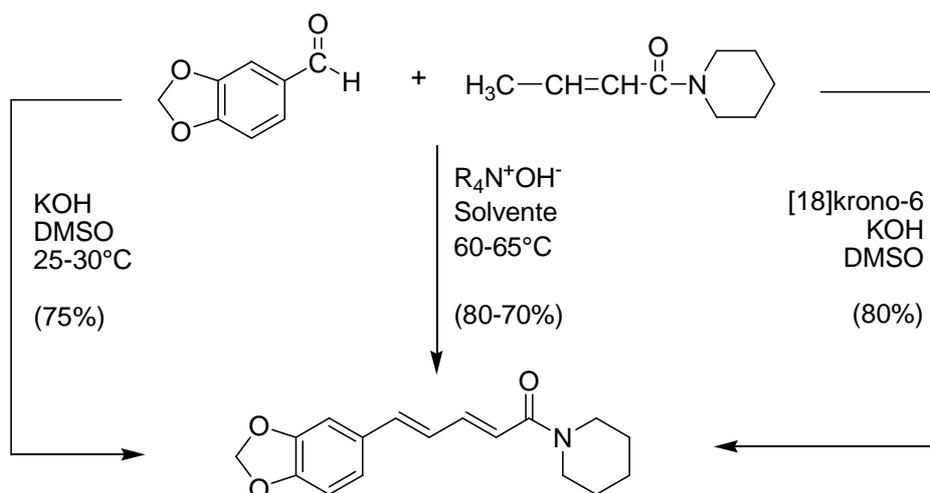
**Esquema 2** – Abordagem de Tsuboi e Takeda.

CHANDRASEKHAR *et al.* (2000) apresentou uma rota sintética interessante a partir da reação de tosilidrazonas com reagente de Grignard adequado, gerando a piperina em 3 etapas e com bom rendimento (Esquema 3).



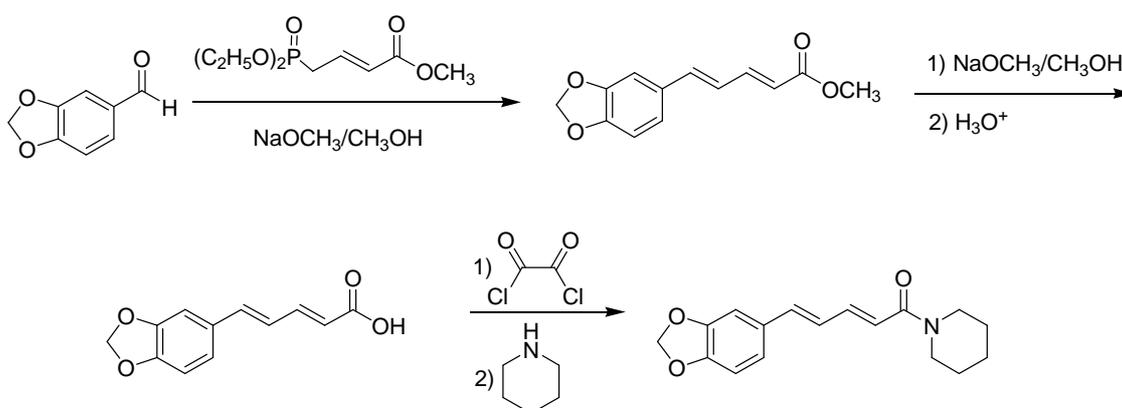
**Esquema 3** – Abordagem de Chandrasekhar para a síntese da piperina

SCHULZE & OEDIGER (1981) fizeram um estudo da reação do piperonal com crotonopiperamida por condensação aldólica em diferentes condições (Esquema 4). Neste estudo foi verificado que a natureza da base utilizada não exerce influência relevante sobre os rendimentos obtidos, que ficaram em torno de 70 a 80%.



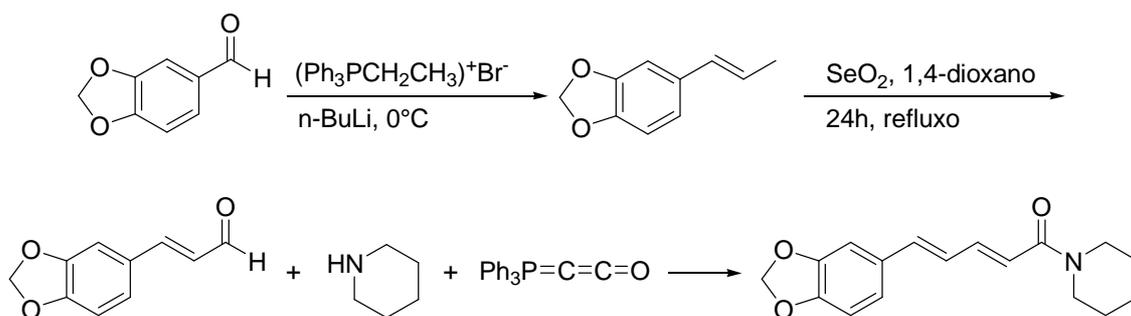
**Esquema 4** – Abordagem sintética descrita por Oediger e Schulze.

SLOOP (1995) propôs a síntese da piperina através de reações simples com finalidade acadêmica em aulas práticas de química orgânica experimental. A preparação do alcalóide segue por uma reação de Wittig, saponificação do éster e uma reação de aminólise com a piperidina, que é uma seqüência clássica para a obtenção destas amidas, utilizada em diversos trabalhos de síntese de alquenilamidas (ARAÚJO-JÚNIOR *et al.*, 1999; DUARTE *et al.*, 2004).



**Esquema 5** – Abordagem sintética de Sloop.

SCHOBERT *et al.* (2001) propôs uma rota sintética (Esquema 6) para sintetizar a piperina e outras amidas, em 3 etapas usando como material de partida o piperonal, tendo como etapa chave a reação do aldeído cinâmico com cetenilidenotrifetilfosforano ( $Ph_3P=C=C=O$ ) em presença da piperidina, gerando a amida correspondente.

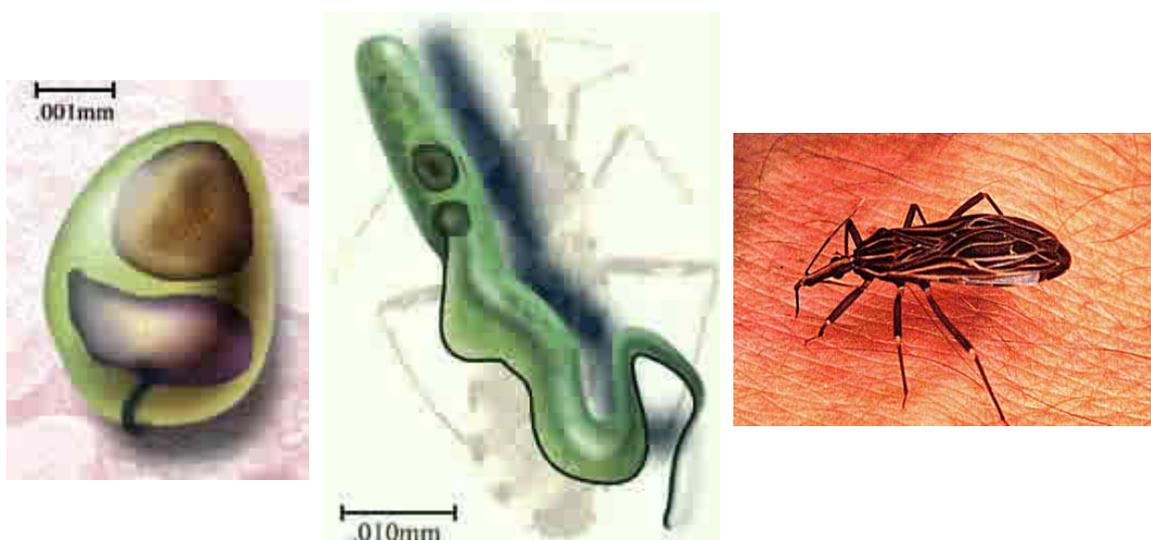


**Esquema 6** – Abordagem sintética de Schobert

Além disso, a piperina, devido a sua versatilidade estrutural, tem servido de precursor para outros compostos em trabalhos de modificação estrutural como, por exemplo, na inibição das enzimas do citocromo P450 (KOUL *et al.*, 2000); para síntese de amidas com atividades inseticidas (ELLIOTT *et al.*, 1987a; ELLIOTT *et al.*, 1987b; ELLIOTT *et al.*, 1987c; ELLIOTT *et al.*, 1987d; ELLIOTT *et al.*, 1987e; ELLIOTT *et al.*, 1987f; ELLIOTT *et al.*, 1989; HORSHAM *et al.*, 1989; BABUDRI *et al.*, 1994; DE PAULA *et al.*, 2000; ESTRELA *et al.*, 2003) e para tratamento do vitiligo (VENKATASAMY *et al.*, 2004). Recentemente nosso grupo de pesquisa descreveu a atividade tóxica de piperina e derivados sobre o *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de chagas (RIBEIRO *et al.*, 2004).

## 1.7 A Doença de Chagas

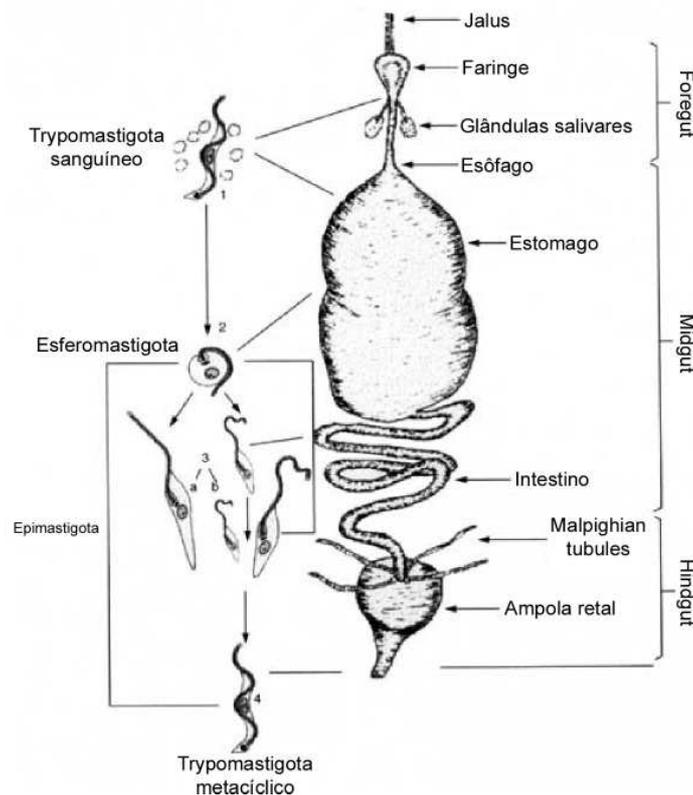
A doença de Chagas foi descoberta no início do século XX por Carlos Chagas, enfermidade causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (Figura 4), da ordem Kinetoplastida e família Tripanosomatidae (DE SOUZA, 2002). Estima-se que na América Latina 100 milhões de pessoas se encontrem sob o risco de infecção e cerca de 16-18 milhões de pessoas já estejam infectados pelo parasita (WHO, 1995).



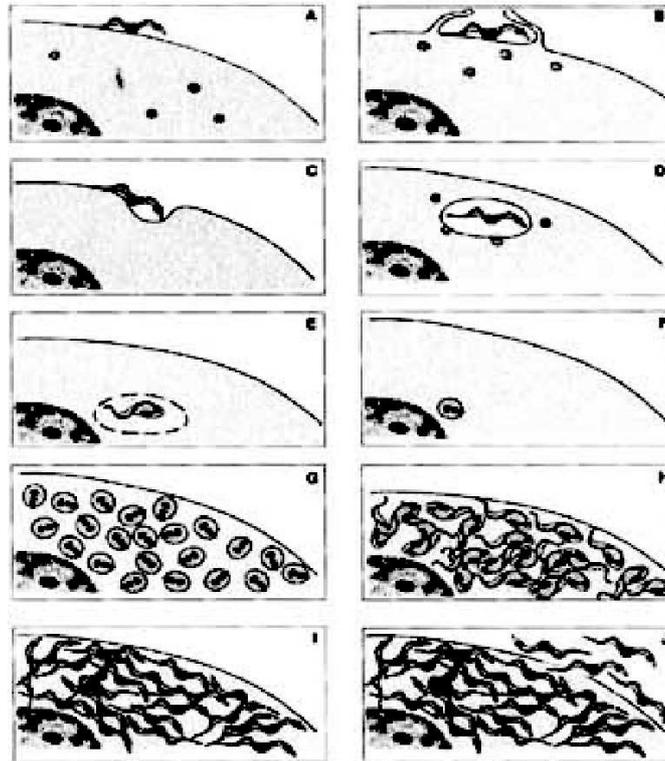
**Figura 4** – Formas amagastigota (esquerda) e epimastigota (centro) do protozoário e o vetor (barbeiro, direita) do *Trypanosoma cruzi*

Esta é uma doença endêmica, ocorrendo predominantemente na área rural, onde a transmissão estaria relacionada à domiciliação do vetor triatomíneo. Diferentes espécies de insetos hematófagos podem transmitir o parasito ao homem, estes insetos são pertencentes à família *Reduviidae* e Subfamília *Triatominae* (DE SOUZA, 2002). A transmissão da doença também pode ocorrer por transplantes de órgãos, transfusão de sangue e por transmissão congênita.

O ciclo biológico do *Trypanosoma cruzi* se alterna entre dois hospedeiros, um invertebrado (insetos da família *Ruduviidae*) e um vertebrado (animais silvestres e/ou o homem). O ciclo biológico começa quando o hospedeiro invertebrado durante seu repasto sanguíneo ingere formas tripomastigotas circulantes presentes no hospedeiro vertebrado. Essas formas infecciosas, conhecidas como tripomastigotas metacíclicos, diferenciam-se em epimastigotas, a forma não infecciosa, que habita o trato digestivo do inseto. Estas formas epimastigotas diferenciam-se em tripomastigotas metacíclicos, que são liberados junto com as fezes e urina do inseto durante seu repasto sanguíneo, e são capazes de infectar qualquer tipo de célula nucleada do hospedeiro vertebrado (Figura 5 e Figura 6) (DE SOUZA, 2002).

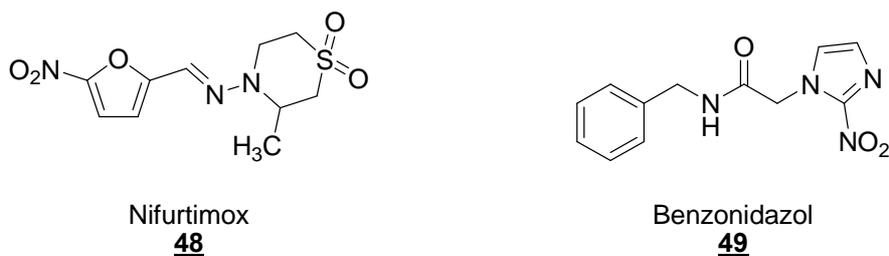


**Figura 5** – Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* no vetor



**Figura 6** – Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* no hospedeiro vertebrado iniciando pela forma epimastigota (quadro A) aderindo-se a parede celular, fagocitado (Quadros B a D) e multiplicando-se (Quadros F a H) até a ruptura celular (quadro J) liberando as formas epimastigotas.

Uma quimioterapia específica para esta parasitose ainda não está disponível. As drogas utilizadas para o tratamento desta doença são nitrofuranos (como o nifurtimox **48**) e nitroimidazóis (como o benznidazol **49**) introduzidos empiricamente há três décadas atrás. O mecanismo de ação dessas drogas começou a ser desvendado há duas décadas. No caso do nifurtimox, age via mecanismo de redução do grupo nitro em radicais nitroânions instáveis, os quais reagem produzindo metabólitos oxigenados altamente tóxicos (peróxidos e superóxidos), enquanto que o benznidazol parece agir por uma via diferente (estresse redutivo), que envolve modificações nas ligações covalentes de macromoléculas, via intermediários nitroreduzidos. O inconveniente dessas drogas são seus efeitos colaterais, sendo eles: anorexia, vômitos, polineuropatia periférica e dermatopatia alérgica, provavelmente provocada pelos danos oxidativos e redutivos nas células hospedeiras. O grande problema na quimioterapia dessas duas drogas ocorre pelo fato delas não curarem o paciente, e sim amenizarem os efeitos decorrentes da infecção (URBINA, 2002).



**Figura 7** – Drogas utilizadas no tratamento da doença de chagas

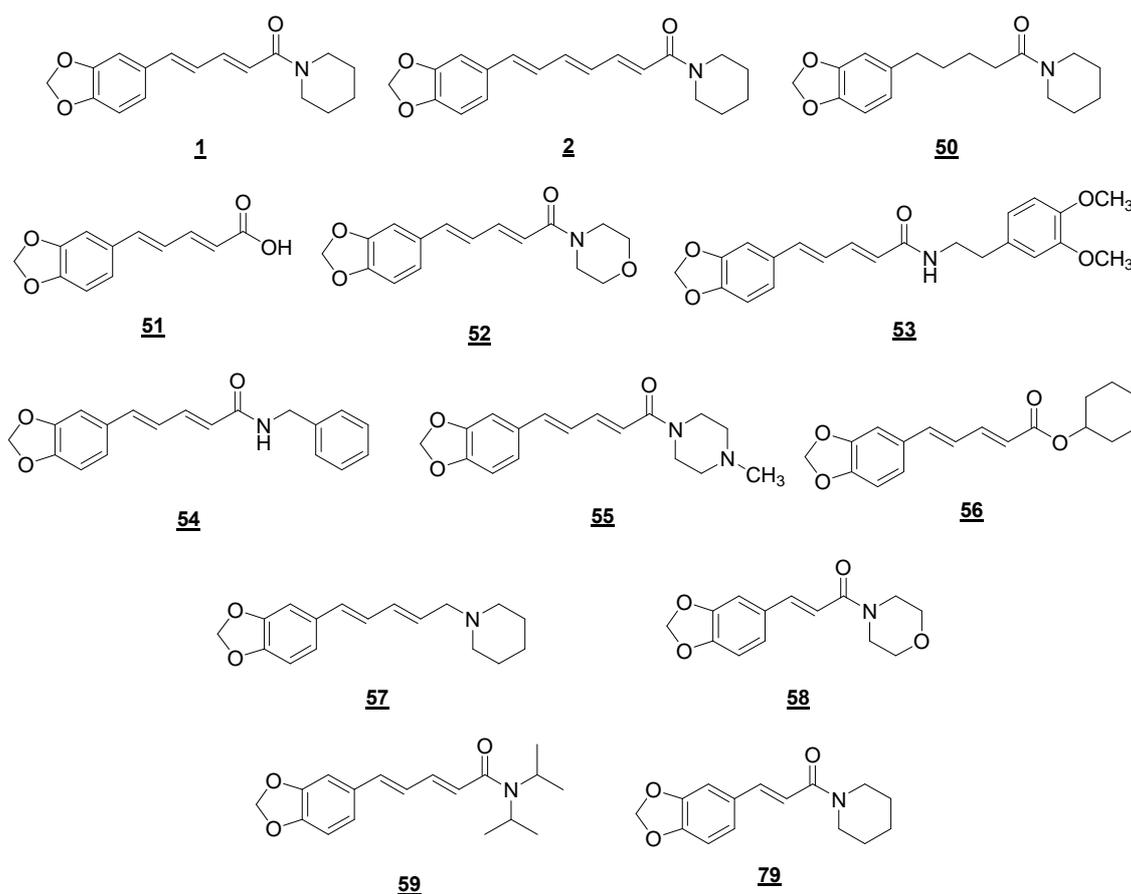
Outras drogas estão sendo desenvolvidas para tentar combater essa doença. Como a incidência desta doença ocorre em pessoas de regiões pobres, as indústrias farmacêuticas abandonaram as pesquisas nesta área devido ao alto investimento necessário para o desenvolvimento de novas drogas e à falta de mercado potencial, comprometendo o processo de descoberta de uma nova droga eficaz (COURA & DE CASTRO, 2002a).

Avanços estão sendo feitos para a descoberta de novas drogas úteis no combate à doença de Chagas. Uma das vertentes utiliza produtos naturais como protótipos para o desenvolvimento de moléculas úteis no tratamento da doença, ou como modelo para síntese ou semi-síntese de substâncias análogas ao produto natural. Várias classes de substâncias encontradas em plantas estão sendo testadas, como taxóides (taxol e derivados), estilbenóides, naftoquinonas, alcalóides, entre outros (COURA & DE CASTRO, 2002b). Em 1993, KAPIL descreveu a atividade da piperina **1** na inibição da *Leishmania donovani*. Por se tratar de um protozoário da família dos tripanosomatídeos, RIBEIRO *et al.*(2004), em seu trabalho de modificação estrutural da piperina, realizado em nosso grupo de pesquisa, testou a amida natural e seus análogos sintéticos contra o *Trypanosoma cruzi*, obtendo bons resultados para a piperina e alguns análogos, tendo como padrão positivo o benznidazol **49** (Tabela 5 e Figura 8).

**Tabela 5** – Valores de IC<sub>50</sub> para a piperina e derivados sintéticos em *Trypanosoma cruzi*

Compostos	Epimastigotas IC <sub>50</sub> (μM)	Amastigotas IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>
<b>1</b>	7,36	4,91
<b>2</b>	10,67	7,40
<b>49</b> (benznidazol)	2,20	2,58
<b>50</b>	19,41	11,52
<b>51</b>	>114,67	—
<b>52</b>	56,13	5,71
<b>53</b>	>65,61	—
<b>54</b>	>81,43	—
<b>55</b>	>83,33	—
<b>56</b>	>83,33	—
<b>57</b>	17,49	9,63
<b>58</b>	>95,78	—
<b>59</b>	14,85	7,77
<b>79</b>	>96,52	—

a) somente os derivados que apresentaram atividade tóxica relevante sobre epimastigotas foram avaliados contra amastigotas



**Figura 8** – Piperina e derivados sintéticos testados em *Trypanosoma cruzi*

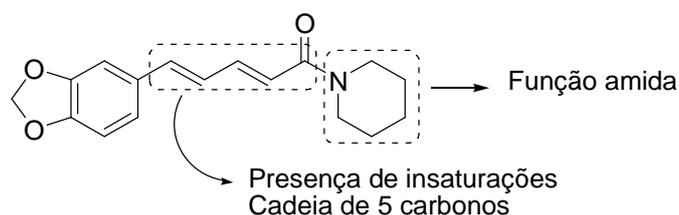
Posteriormente, foram realizados estudos sobre os possíveis mecanismos de ação da piperina sobre *T. cruzi* (DE LIMA *et al.*, 2003; DE LIMA, 2004), através da

avaliação da atividade inibitória da amida natural sobre a glicose-6-fosfato-desidrogenase (GPDH) e malato-desidrogenase (MDH), enzimas-chave da via glicolítica do parasita. Apesar da piperina ter apresentado atividade inibitória sobre estas enzimas, os valores de  $IC_{50}$  obtidos para esta inibição indicaram que este não deve ser o mecanismo de ação principal. Estudos de microscopia eletrônica evidenciaram o efeito da piperina na citocinese do parasita, bloqueando o processo de divisão celular. Resultados similares foram demonstrados em estudos realizados por BAUM *et al.* (1981) com taxol.

## 2 JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS

Este trabalho se insere numa linha de pesquisa, desenvolvida em nosso laboratório, que tem como objetivo a preparação de moléculas potencialmente úteis no tratamento de doenças parasitárias, utilizando produtos naturais como precursores. Dentro desta linha, descrevemos primeiramente a atividade do diarileptanóide natural, curcumina, e de derivados, sobre *Leishmania amazonensis*, protozoário causador da leishmaniose, parasitose grave, endêmica em várias regiões do Brasil (ARAÚJO *et al.*, 1999; GOMES *et al.*, 2002a; GOMES *et al.*, 2002b). Recentemente, evidenciamos a atividade tóxica da amida natural piperina frente ao *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas (RIBEIRO *et al.*, 2004). A partir destes resultados, foram preparados uma série de derivados do produto natural (Figura 8, página 19), nos quais realizamos modificações sobre a função amida e sobre a cadeia lateral insaturada, obtendo dados sobre os fatores estruturais relevantes para a atividade biológica exibida, a saber (Figura 9):

- Tamanho da cadeia (5 carbonos);
- Função nitrogenada (amida);
- Presença de insaturações;

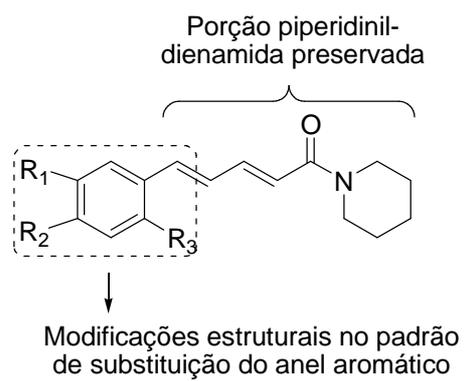


**Figura 9** – Requisitos estruturais relevantes para a atividade tóxica sobre *T. cruzi*

O objetivo deste trabalho é desenvolver e otimizar uma metodologia sintética que permita a preparação de amidas naturais e seus análogos, modificados quanto à substituição no anel aromático, onde o objetivo será a de avaliar, mais futuramente, a importância deste fator estrutural na atividade tripanossomicida exibida por esta classe de substâncias;

Também será feita a caracterização dos análogos obtidos bem como seus intermediários sintéticos por técnicas espectrométricas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono, espectrometria na região do infravermelho e espectrometria de massa;

Uma vez obtidos os novos derivados, serão avaliadas suas atividades tóxicas sobre o parasita *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas, comparando-as com a atividade do produto natural. Estes resultados, somados àqueles obtidos por RIBEIRO *et al.* (2004), fornecerão subsídios para traçarmos um perfil mais detalhado de SAR para esta classe de substâncias (Figura 10).



**Figura 10** – Modificações estruturais no anel aromático

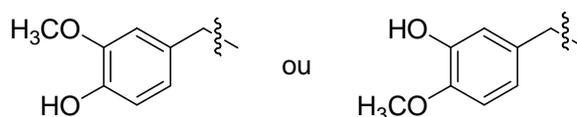
## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 Síntese de Análogos a Partir da Piperina

#### 3.1.1 Tentativas de abertura do núcleo metilenodioxílico

A primeira etapa do nosso trabalho envolveu a tentativa de abertura do grupo metilenodioxi da piperina, visando, num menor número de etapas, sintetizar análogos modificados no núcleo aromático.

Na literatura, são encontrados alguns procedimentos para a abertura desse anel que, quando bem sucedidos, podem fornecer diferentes produtos (BHATT & KULKARNI, 1983).

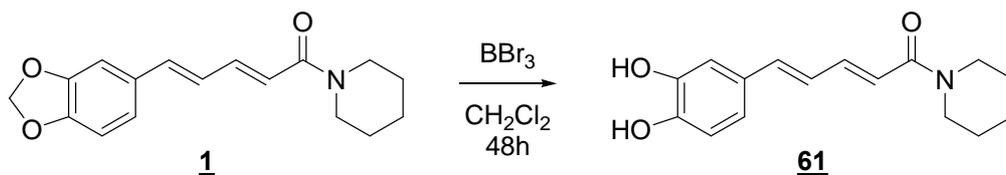


Esquema 7 – Produtos da abertura do grupo metilenodioxi.

CONCEIÇÃO (1999) tentou um procedimento de abertura do grupo metilenodioxílico com ácido forte (ácido iodídrico), mas não obteve sucesso. DE AMORIM *et al.* (2001) realizaram um estudo de abertura do núcleo metilenodioxi presente na molécula do safrol e de alguns derivados, utilizando  $\text{AlCl}_3$ , obtendo ótimos resultados sobre o piperonal. No caso do safrol e do isosafrol, foi obtida uma mistura complexa de produtos.

Na tentativa de se aplicar esta metodologia na abertura do anel metilenodioxi da piperina, observou-se por CCF a formação de uma mistura de produtos, o que talvez tenha ocorrido devido a complexação do  $\text{AlCl}_3$  com as duplas ligações do dieno da cadeia lateral, catalisando reações de dimerização, ou mesmo polimerização catiônica, o que a princípio impossibilitou a obtenção do produto desejado.

Recentemente, VENKATASAMY *et al.* (2004) descreveu a abertura do núcleo metilenodioxi da piperina através do tratamento com  $\text{BBr}_3$ , gerando o catecol **61** (Esquema 8) em 76% de rendimento. Ao tentarmos reproduzir o experimental descrito no trabalho de VENKATASAMY *et al.*, substituindo o  $\text{BBr}_3$  por  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$  (que dispúnhamos no laboratório) não tivemos êxito na obtenção do produto de abertura. Encontramos na literatura exemplos de abertura de anéis metilenodioxílicos presentes em outros substratos com tratamentos destes com  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$  e com outros reagentes (BHATT & KULKARNI, 1983; GREENE & WUTS, 1991).

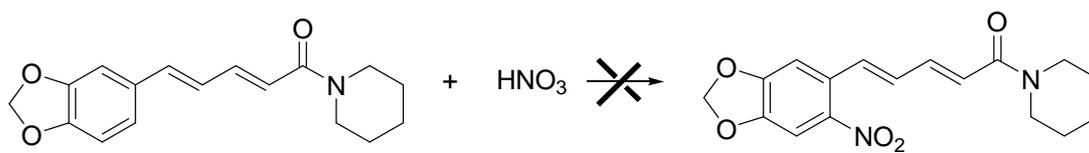


**Esquema 8** – Reação de abertura do metilenodioxí da piperina por Venkatasamy *et al.*

### 3.1.2 Tentativas de nitração direta do anel aromático

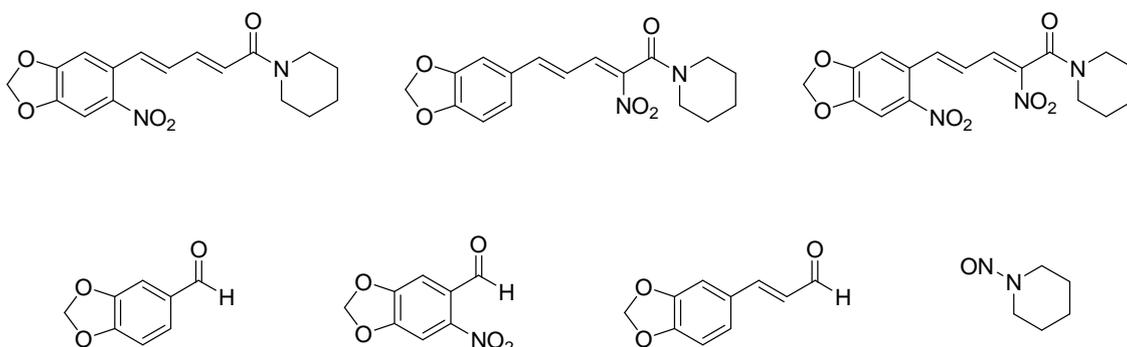
A síntese deste nitro derivado foi estimulada devido aos relatos sobre a atividade de compostos nitroaromáticos sobre parasitas como *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi* e *Trypanosoma brucei* (VIODÉ *et al.*, 1999; GRELLIER *et al.*, 2001). Estes compostos nitrados têm como principal efeito a formação de espécies de oxigênio reativas, e o parasita não possui um mecanismo de detoxicação eficiente, provocando a morte do parasita por estresse oxidativo.

Com a piperina em mãos, tentou-se fazer a nitração da mesma, com objetivo de gerar o derivado 6-nitro piperina (Esquema 9), mas sem sucesso, obtendo-se uma mistura complexa de produtos.



**Esquema 9** – Tentativa de nitração da piperina

SHENOY *et al.* (1992) tentou produzir a 6-nitro piperina utilizando  $\text{HNO}_2$ ,  $\text{NOCl}$  e  $\text{N}_2\text{O}_4$  mas também obteve uma mistura de produtos conseguindo separar e identificar vários dos produtos formados, entre eles a 6-nitro piperina com rendimento máximo de 2%. No esquema abaixo (Esquema 10) são apresentadas algumas substâncias encontradas na reação.



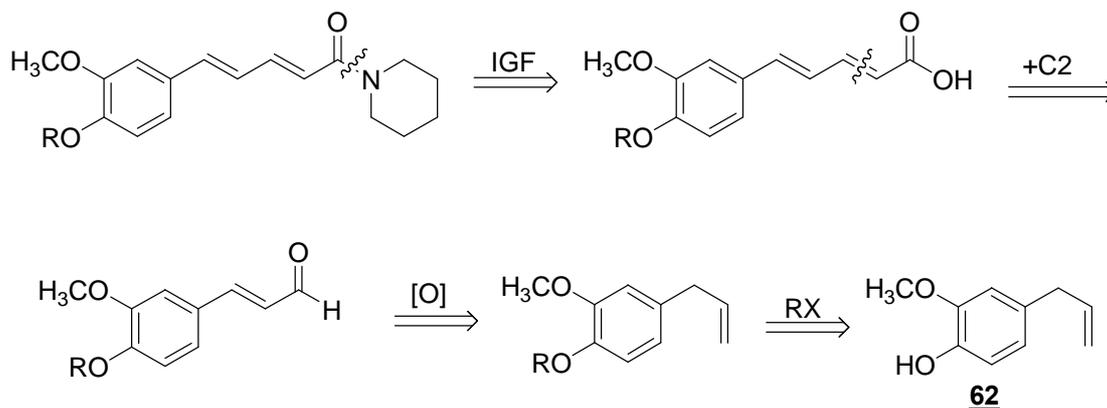
**Esquema 10** – Produtos da reação de nitração da piperina (SHENOY *et al.*, 1992)

Devido aos resultados negativos obtidos na tentativa de nitração da piperina, relatados anteriormente, tentou-se buscar outras metodologias mais brandas para

conseguir nitrar o anel aromático, como, por exemplo, a utilização de microondas (KWON *et al.*, 1997), de ultra-som (KAMAL *et al.*, 2004) e o uso do reagente de Claycop (GIGANTE *et al.*, 1995). As três metodologias mostraram-se ineficientes para inserir o grupo nitro na piperina, forçando-nos a procurar uma outra rota sintética para a síntese deste derivado, que será comentada adiante.

### 3.2 Síntese dos análogos da piperina a partir do eugenol

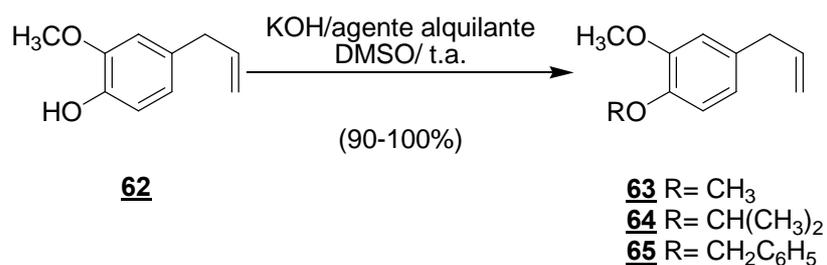
Com a impossibilidade da abertura do grupo metilenodioxi partiu-se para a síntese destes análogos a partir do eugenol, proposto pela análise retrossintética mostrado no Esquema 11. O uso do eugenol como material de partida é muito importante, por ele ser um produto natural extraído do óleo de cravo (*Syzygium aromaticum* Mer & Per) e do óleo de alfavacão (*Ocimum gratissimum* L. var. eugenol) (COSTA, 2000), e possuir, além de uma metoxila, uma hidroxila fenólica livre, o que facilita fazer modificações estruturais nesta parte da molécula, possibilitando a obtenção de diferentes derivados.



Esquema 11 – Análise retrossintética a partir do eugenol **62**

#### 3.2.1 Obtenção do alquil eugenol

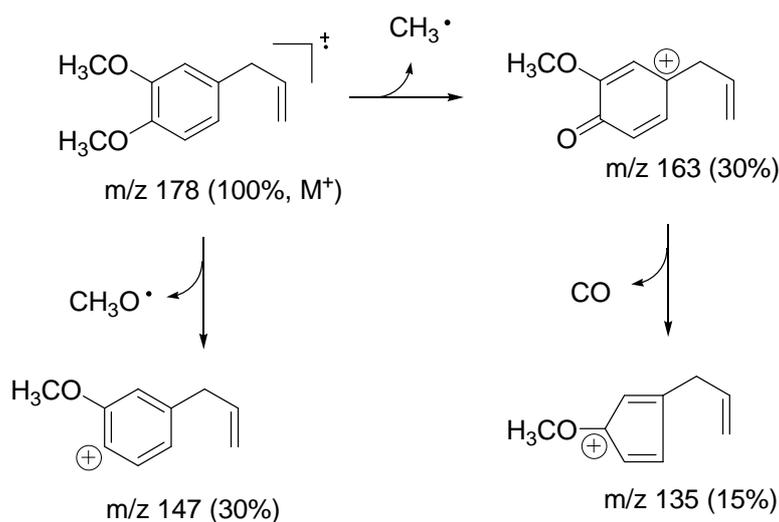
A primeira etapa desta síntese requer uma simples *O*-alquilação da hidroxila fenólica, produzindo o alquil eugenol (**63**, **64** e **65**). Esta transformação pode ser realizada pela síntese de Williamson, sendo que encontramos na literatura diversas metodologias, envolvendo o uso de  $\text{Ag}_2\text{O}$  (PETTIT & KASTURI, 1961; WALKUP & CUNNINGHAM, 1987),  $\text{NaH}$  (HART *et al.*, 1987; LODGE & HEATHCOCK, 1987), ou ainda  $\text{KOH/DMSO}$  (JOHNSTONE & ROSE, 1979), em presença de agentes alquilantes adequados. Analisando estas três metodologias, elegemos o uso de  $\text{KOH/DMSO}$ , como melhor opção para a formação do alquil eugenol, que envolve a presença de iodeto de metila (para formar o composto **63**), iodeto de isopropila (para formar o composto **64**) e cloreto de benzila (para formar o composto **65**) como agente alquilante, que gerou o produto esperado em excelentes rendimentos, usando reagentes de fácil acesso em nosso laboratório. A escolha destes agentes alquilantes se deveu à disponibilidade dos mesmos no laboratório, e por aumentar o caráter lipofílico da série de derivados preparados, o que nos permitiria inferir sobre a influência desta porção na atividade biológica avaliada para os produtos finais.



**Esquema 12** – Reação de O-alkilação do eugenol

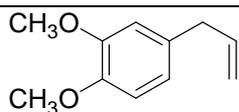
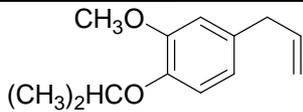
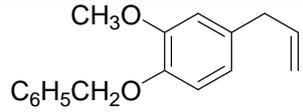
A formação destes alquil eugenóis (**63**, **64** e **65**) é confirmada com o desaparecimento da banda de hidroxila no espectro de infravermelho e aparecimento dos íons moleculares correspondentes ( $m/z= 178, 206$  e  $254$ ) no espectro de massa. Os rendimentos dos produtos obtidos estão indicados abaixo (Tabela 1).

Segue abaixo uma proposta de fragmentação do derivado metilado **63** (Esquema 13)



**Esquema 13** – Proposta de fragmentação do metil eugenol **63**

**Tabela 6** – Rendimentos dos alquil eugenóis sintetizados

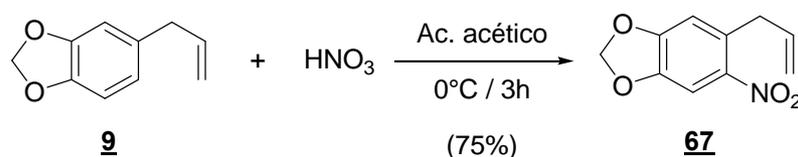
Produto <sup>a</sup>	Rendimento (%)
 <p><b>63</b></p>	90
 <p><b>64</b></p>	98
 <p><b>65</b></p>	95

a) todos os produtos são líquidos

### 3.2.2 Obtenção do nitro safrol **67**

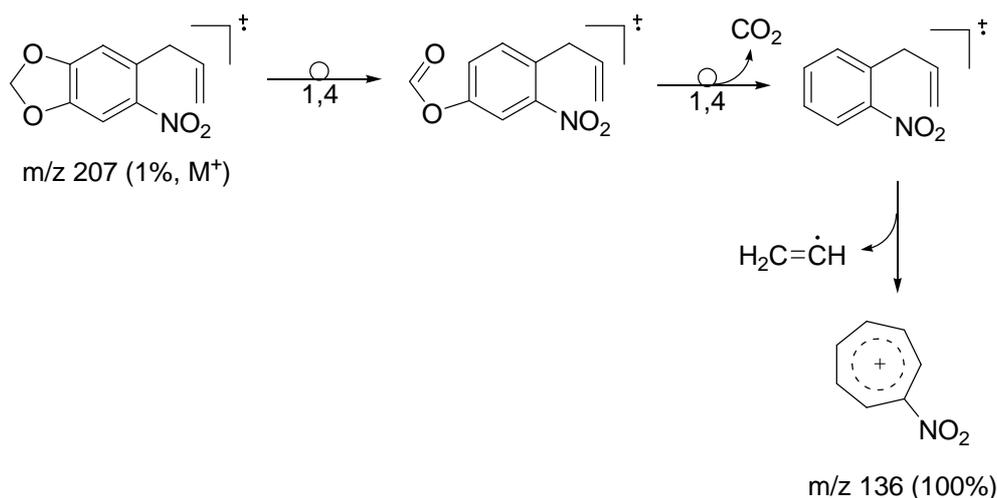
Devido à impossibilidade de se nitrar a piperina diretamente, foi desenvolvida uma alternativa sintética para a obtenção deste derivado partindo do safrol.

Para a obtenção da nitropiperina **66**, como relatado no item 3.1.2 (página 24), as metodologias utilizadas para a nitração direta da piperina se mostraram infrutíferas, forçando-nos a buscar uma alternativa para a produção do derivado nitrado. A alternativa adotada para a síntese deste composto envolveu a preparação do nitrosafrol **67**, utilizando o safrol **9** como material de partida através de uma reação de nitração clássica, gerando o produto desejado com 75% de rendimento (Esquema 14).



**Esquema 14** – Reação de nitração do safrol **9**

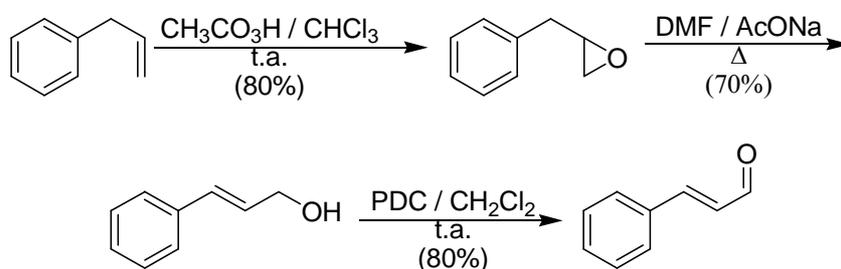
O nitrosafrol formado foi identificado por espectroscopia de infravermelho, mostrando uma absorção em  $1331\text{ cm}^{-1}$ , referente à deformação axial do grupamento  $\text{NO}_2$  ligado ao anel aromático. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  confirma a introdução do substituinte nitro na posição 6 do anel aromático, devido aos sinais em forma de singleto em  $\delta\ 6,74\text{ ppm}$  e  $\delta\ 7,47\text{ ppm}$ , referentes aos hidrogênios aromáticos 2 e 5, respectivamente. Por RMN  $^{13}\text{C}$ , o carbono 6 do anel aromático aparece em  $\delta\ 135,2\text{ ppm}$  confirmando a posição do grupamento nitro devido. O espectro de massa apresenta, além dos picos do íon molecular ( $m/z\ 207$ ), os demais fragmentos característicos para as respectivas estruturas. No Esquema 15 mostramos uma proposta de fragmentação para o nitrosafrol **67**.



**Esquema 15** – Proposta de fragmentação do nitrosafrol **67**

### 3.2.3 Obtenção dos aldeídos $\alpha,\beta$ insaturados

Com o alquil eugenol formado, partiu-se então para a oxidação da dupla ligação do grupamento alila. Na literatura encontram-se algumas alternativas para a transformação de uma ligação dupla terminal para aldeído  $\alpha,\beta$  insaturado (COSTA *et al.*, 1980; STEFANI *et al.*, 2000). No trabalho de COSTA *et al.* (1980) vemos uma rota de obtenção via epoxidação da dupla ligação, seguida de abertura do epóxido, gerando o álcool alílico correspondente, com posterior oxidação para aldeído (Esquema 16).

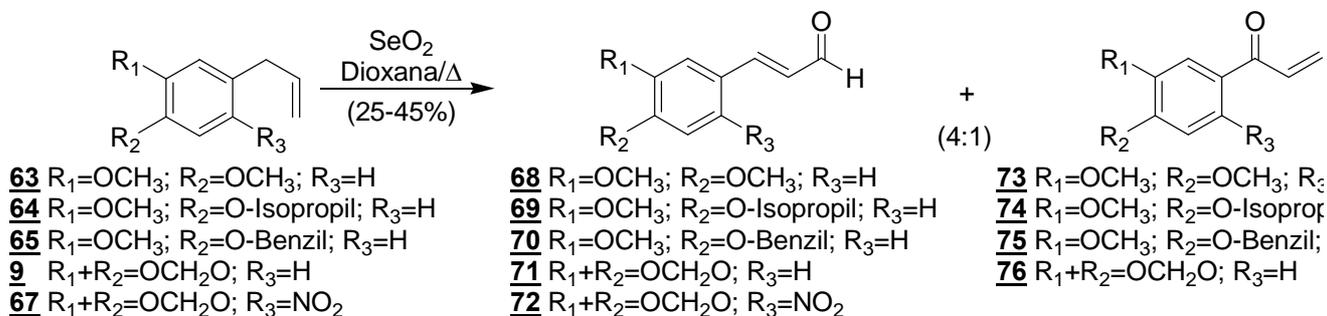


**Esquema 16** – Reação de formação do aldeído via epoxidação.

Esta seqüência não nos pareceu adequada quando comparada à alternativa descrita por COSTA *et al.* (1980) no mesmo trabalho, onde utiliza-se  $\text{SeO}_2$  como oxidante, gerando o aldeído desejado em uma etapa e com rendimentos razoáveis. Com esta metodologia em mãos, prosseguiu-se a síntese deste aldeído  $\alpha,\beta$  insaturado com a vantagem desta reação se procede, em uma única etapa, mas tendo como subproduto, a formação da fenil vinil cetona e pela dificuldade de retirar o selênio que é formado ( $\text{Se}^0$ ) do produto.

Uma outra metodologia utilizando também dióxido de selênio com hidroperóxido de terc-butila utilizada por UMBREIT & SHARPLESS (1977) tem como ponto positivo a utilização de quantidades catalíticas de  $\text{SeO}_2$ , eliminando o selênio ( $\text{Se}^0$ ) como subproduto, facilitando assim a purificação do produto, mas quando utilizado nos alil benzenos a reação não ocorreu. PAQUETTE *et al.* (1984), na síntese

do silfiperfoleno, utilizaram cromato de sódio como reagente para oxidação alílica de seus intermediários. Como cromo se apresenta como um bom reagente para esse tipo de oxidação (MUZART, 1992), tentou-se utilizar esta metodologia para produzir os aldeídos cinâmicos desejados, contudo, os resultados obtidos não foram satisfatórios.



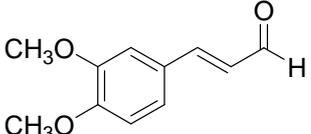
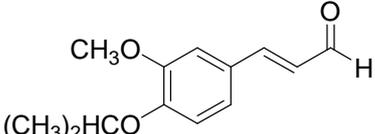
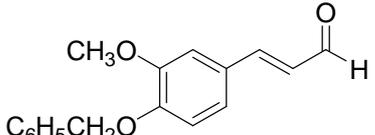
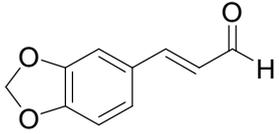
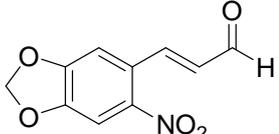
**Esquema 17** – Reação de oxidação de alil benzenos por dióxido de selênio

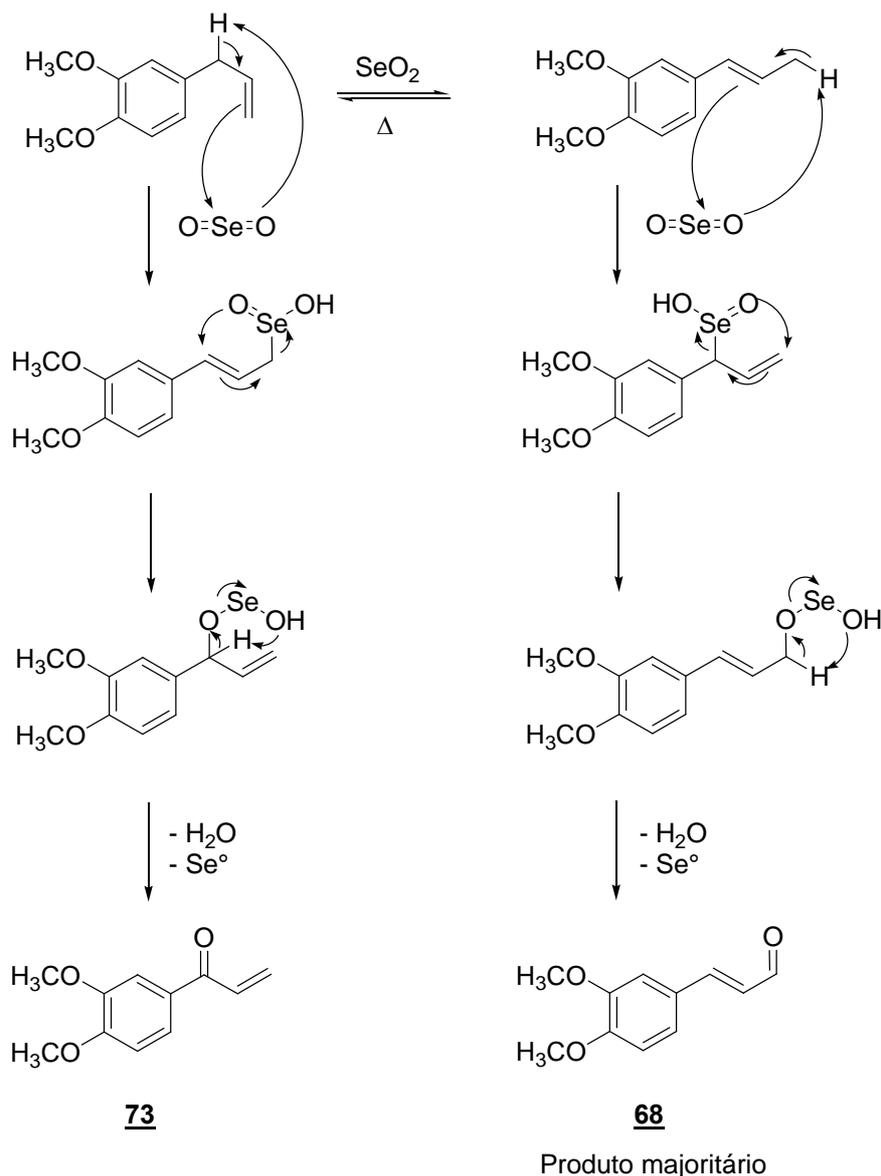
Os aldeídos cinâmicos são gerados, numa proporção de 4:1, em relação ao subproduto. Como o objetivo da reação era obter os aldeídos correspondentes, os subprodutos não foram isolados, tendo sido caracterizado por espectrometria de massa (com exceção da cetona **73** que foi totalmente caracterizada). Os aldeídos cinâmicos obtidos foram devidamente separados por cromatografia em coluna e os rendimentos de sua preparação encontram-se sumarizados na Tabela 7.

Através desta metodologia para a síntese dos aldeídos  $\alpha,\beta$  insaturados, aproveitamos para desenvolver uma nova abordagem sintética para a produção da piperina a partir do safrol produzindo o aldeído cinâmico correspondente. Também foi feito a oxidação do nitro safrol para a obtenção do aldeído, que é uma das etapas chaves para a síntese da nitropiperina **66**.

No Esquema 18 descrevemos uma proposta mecanística para a formação dos aldeídos  $\alpha,\beta$  insaturados (MARCH, 1985).

**Tabela 7** – Rendimentos e ponto de fusão dos produtos obtidos

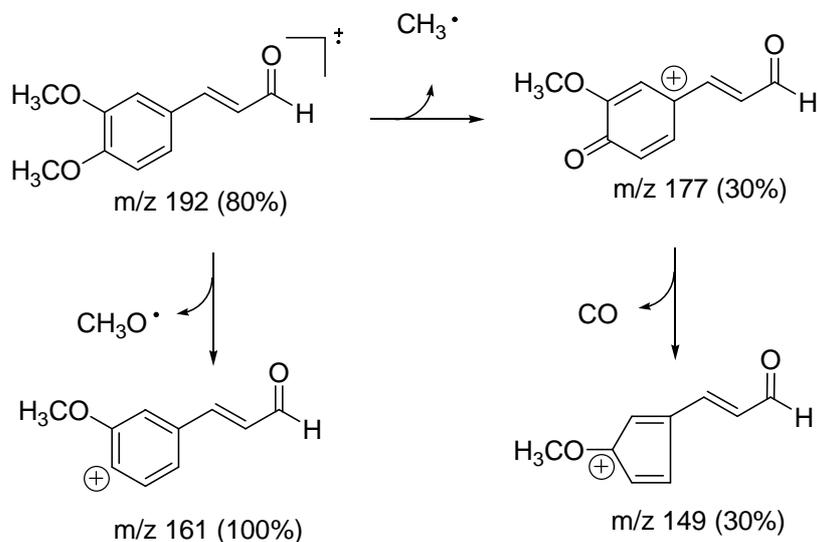
Produto	Rendimento (%)	P.F. (°C)
 <p><b>68</b></p>	20	71
 <p><b>69</b></p>	17	90-91
 <p><b>70</b></p>	29	92-93
 <p><b>71</b></p>	31	81-82
 <p><b>72</b></p>	26	194-195



**Esquema 18** – Proposta mecanística para a reação de oxidação com dióxido de selênio

Os aldeídos formados foram identificados por espectroscopia de infravermelho mostrando uma absorção de  $1668\text{ cm}^{-1}$  para o intermediário **68**,  $1672\text{ cm}^{-1}$  para **69**,  $1665\text{ cm}^{-1}$  para **70**,  $1675\text{ cm}^{-1}$  para **71** e  $1679\text{ cm}^{-1}$  para **72** referente a deformação axial da ligação C=O conjugado à dupla ligação e ao anel aromático. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  confirma a presença da função aldeído nos intermediários formados pelo aparecimento do sinal em  $\delta\ 193,5$  para **68**, **69**, **70**, **71** e  $\delta\ 193,2$  para **72** e no RMN  $^1\text{H}$  observou-se um sinal na forma de dubleto em  $\delta\ 9,66\text{ ppm}$  ( $J=7,6\text{ Hz}$ ) para **68**;  $\delta\ 9,62\text{ ppm}$  ( $J=7,6\text{ Hz}$ ) para **69**;  $\delta\ 9,65\text{ ppm}$  ( $J=7,6\text{ Hz}$ ) para **70** e **71**; e  $\delta\ 9,75\text{ ppm}$  ( $J=7,6\text{ Hz}$ ) para **72**, relativo aos hidrogênio aldeídico que acopla com o hidrogênio alfa à carbonila, além de dois sinais, um duplo dubleto em  $\delta\ 6,62\text{ ppm}$  ( $J=15,8$  e  $7,6\text{ Hz}$ ) e um dubleto em  $\delta\ 7,42\text{ ppm}$  ( $J=15,8\text{ Hz}$ ) para **68**;  $\delta\ 6,57\text{ ppm}$  ( $J=15,8$  e  $7,7\text{ Hz}$ ) e  $\delta\ 7,38\text{ ppm}$  ( $J=15,7\text{ Hz}$ ) para **69**;  $\delta\ 6,60\text{ ppm}$  ( $J=15,7$  e  $7,7\text{ Hz}$ ) para **70**;  $\delta\ 6,56\text{ ppm}$  ( $J=15,7$  e  $7,7\text{ Hz}$ ) e  $\delta\ 7,38\text{ ppm}$  ( $J=16,0\text{ Hz}$ ) para **71**; e  $\delta\ 6,51\text{ ppm}$  ( $J=15,8$  e  $7,7\text{ Hz}$ ) e  $\delta\ 8,01\text{ ppm}$  ( $J=15,7\text{ Hz}$ ) para **72**, confirmando a formação do alceno conjugado à carbonila e de configuração *trans*. Os espectros de massa apresentam, além dos picos dos íons moleculares, os demais

fragmentos característicos para as respectivas estruturas. No Esquema 19 mostramos uma proposta de fragmentação para o aldeído **68**.



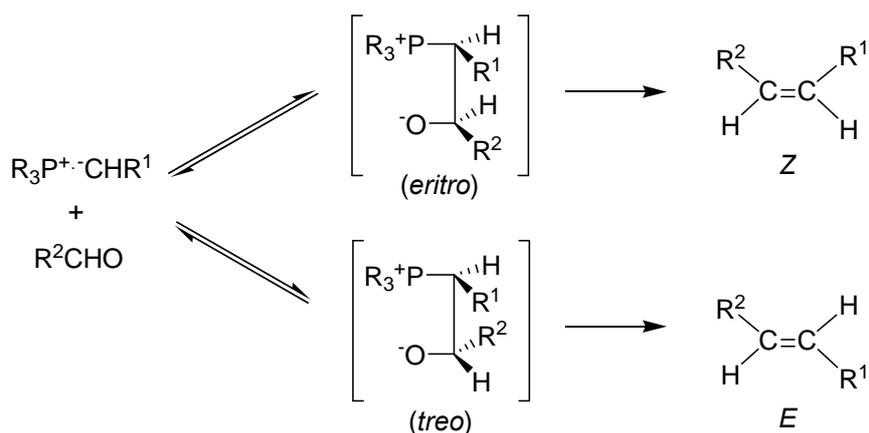
Esquema 19 – Proposta de fragmentação para o aldeído metil **68**

### 3.2.4 Obtenção do éster **77**

Como pode ser visualizado na análise retrossintética (Esquema 11, página 25), após a formação do aldeído **68**, o próximo passo consiste na inserção de duas unidades de carbono para a formação do éster 2,4 pentadienil com geometria *trans-trans*.

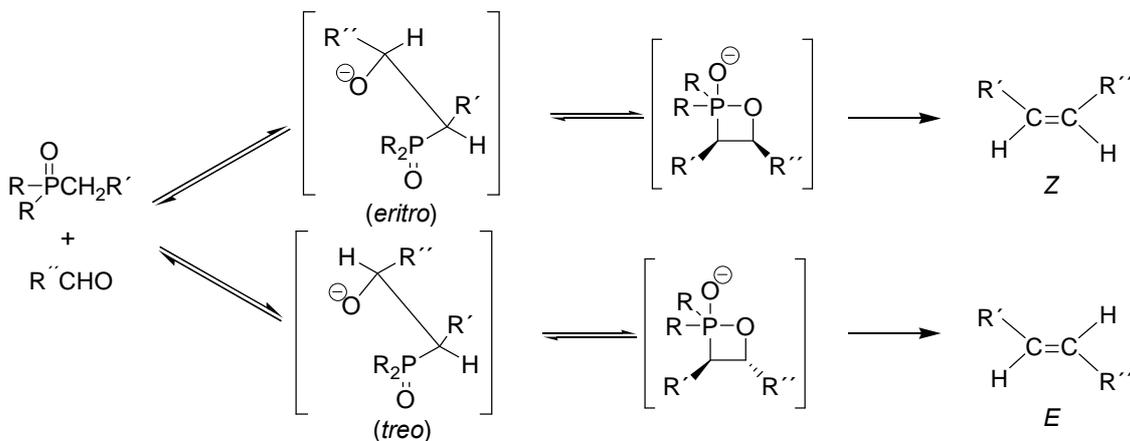
Imaginamos para execução desta etapa o uso da reação de Wittig, que é uma metodologia bastante útil na síntese de alquenos (CARRUTHERS, 1986; MARYANOFF & REITZ, 1989; RAPPOPORT, 1997). A reação do ílide de fósforo com o aldeído promove a formação de ligação dupla carbono-carbono no lugar da ligação dupla carbono-oxigênio. Na primeira tentativa de se obter o éster **77** através da reação de Wittig utilizamos como reagente o carboximetileno-trifenilfosforano [(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], preparado “*in situ*” pela reação do  $\alpha$ -bromoacetato de etila com trifetilfosfina, que gerou o éster desejado em rendimentos moderados (40-50%). Este baixo rendimento pode ser explicado pela reduzida nucleofilia do fosforano estabilizado, aliado ao fato do substrato da reação de olefinação, o aldeído **68**, ter a carbonila aldeídica conjugada com um núcleo aromático rico em elétrons, diminuindo consideravelmente a sua reatividade frente a nucleófilos. O mecanismo proposto (Esquema 20) originalmente envolve a adição nucleofílica do carbono do ílide ao carbono da carbonila, formando um intermediário dipolar (uma betaína) seguido da eliminação do óxido de fosfina. No geral, quando o ílide não possui estabilização o produto formado será uma mistura de isômeros *E/Z* e quando o ílide é estabilizado, isto é, possui grupamentos elétron atratores, a olefina formada, terá predominantemente geometria *E* (*trans*).

A predominância do isômero *E* advém da reversibilidade da etapa de formação da betaína intermediária, que permite a interconversão ao intermediário *treo*, termodinamicamente mais estável, que gera o alqueno *E*.



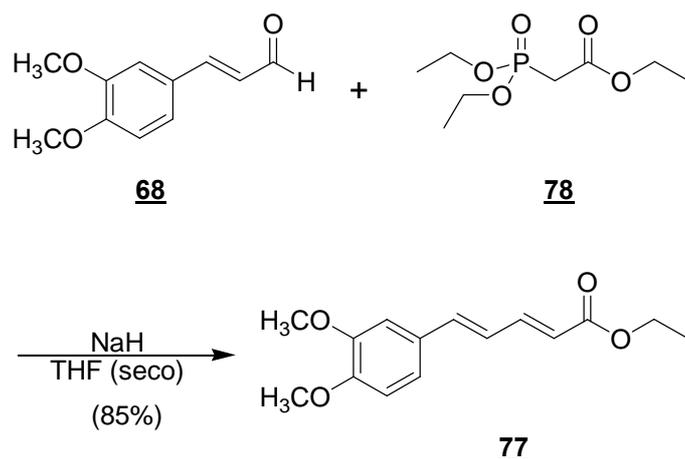
**Esquema 20** – Proposta mecanística para a reação de Wittig

Uma alternativa interessante ao uso dos fosforanos nas reações de olefinação envolve o uso dos respectivos fosfonatos que são facilmente preparados pela reação do haleto com trietilfosfito, sendo também alguns disponíveis comercialmente (CARRUTHERS, 1986; MARYANOFF & REITZ, 1989; SLOOP, 1995; ARAÚJO-JÚNIOR *et al.*, 1999). Os ânions gerados a partir dos fosfonatos são mais reativos devido ao fato da carga negativa, neste caso, não sofrer deslocalização adicional pelos orbitais d do átomo de fósforo (Esquema 21).



**Esquema 21** – Proposta mecanística para a reação de Emmons-Horner.

Em sua tese de mestrado, PINTO (1997) descreve o uso do dietil fosfonoacetato de etila **78**, para inserção do éster em aldeídos obtendo produtos com rendimentos de 75-80%. Ao aplicarmos esta metodologia (Esquema 22) ao aldeído **68**, após algumas adaptações experimentais, conseguimos como produto majoritário o éster **77**.

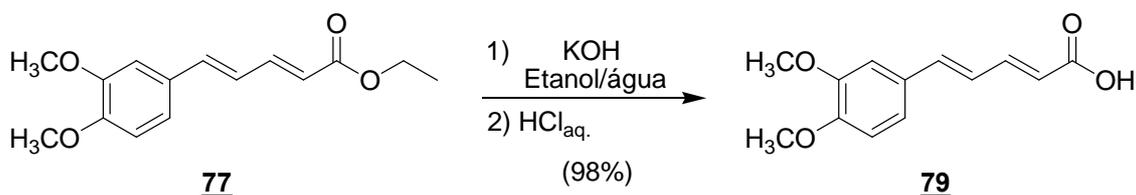


**Esquema 22** – Reação do aldeído **68** para formação do éster **67**

O éster **77** formado foi caracterizado através dos métodos convencionais de análise, sendo que no espectro de infravermelho foi observada uma absorção intensa em  $1706\text{ cm}^{-1}$ , relativa a deformação axial da carbonila do éster conjugado. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  observou-se um sinal característico em  $\delta\ 167,2\text{ ppm}$ , referente ao carbono da carbonila do éster e dois sinais em  $\delta\ 60,2\text{ ppm}$  e  $\delta\ 14,26\text{ ppm}$  referentes ao metileno e metila do éster. No espectro de RMN  $^1\text{H}$ , dentre os demais sinais característicos, dois sinais sendo um em  $\delta\ 7,40\text{ ppm}$ , na forma de um duplo dubleto ( $J=15,2$  e  $9,6\text{ Hz}$ ) e o outro em  $\delta\ 5,91\text{ ppm}$ , na forma de um dubleto ( $J=15,3\text{ Hz}$ ), confirmando a geometria *trans* da insaturação entre os carbonos  $\alpha$  e  $\beta$  à carbonila. O espectro de massa mostrou, além do íon molecular ( $m/z=262$ ), vários fragmentos característicos.

### 3.2.5 Obtenção do ácido **79**

Para a obtenção do ácido **79** foi realizada uma simples hidrólise básica clássica em meio hidroalcolóico, gerando, após acidificação do meio, um sólido amarelo com rendimento de 98%. (Esquema 23)



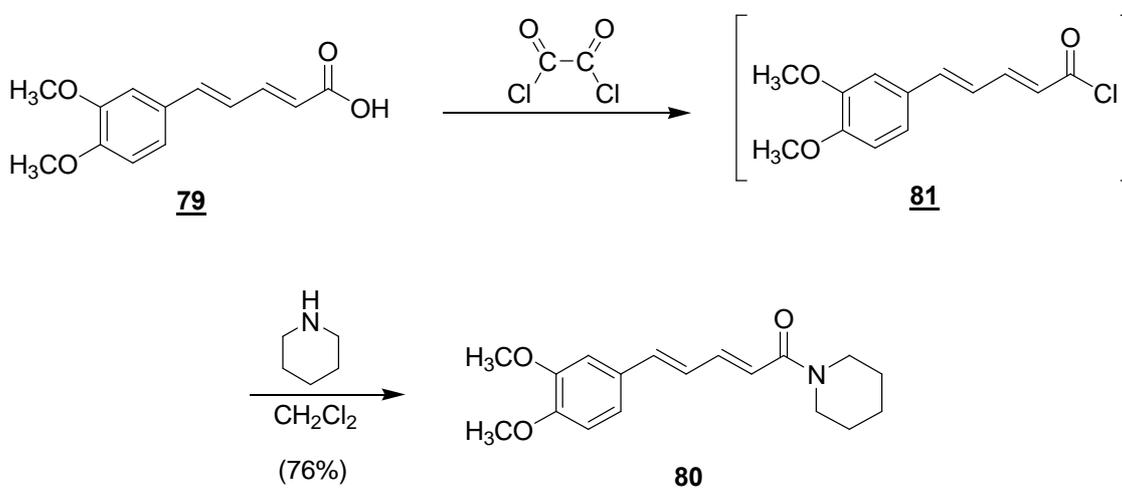
**Esquema 23** – Reação de hidrólise do éster **77**

A caracterização foi feita através dos métodos espectroscópicos convencionais e foi observado no espectro de infravermelho uma absorção larga, de média intensidade, na região entre  $3300\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ , referente à deformação axial da hidroxila do ácido em ponte, além de uma banda forte em  $1669\text{ cm}^{-1}$ , proveniente da deformação axial da carbonila do ácido conjugado. No RMN  $^1\text{H}$  observamos um sinal largo e fraco em  $\delta\ 2,90\text{ ppm}$ , referente ao hidrogênio da hidroxila ácida e no RMN  $^{13}\text{C}$  observamos um sinal característico do carbono da carbonila do ácido em  $\delta\ 167,7\text{ ppm}$ . No espectro de

massa aparece o pico do íon molecular ( $m/z = 234$ ), além de alguns picos característicos do esqueleto.

### 3.2.6 Obtenção da amida **80**

As metodologias mais comumente empregadas na preparação de amidas a partir do ácido correspondentes envolvem a utilização de dicicloexilcarbodiimida (DCC) em presença da amina adequada (YESILADA *et al.*, 1996), a passagem pelo respectivo cloreto de acila (SLOOP, 1995) ou ainda através da formação de mesilatos (VENKATASAMY *et al.*, 2004). Apesar do uso do DCC permitir a obtenção da amida em uma etapa a partir do ácido, esta metodologia apresenta como inconveniente a difícil remoção de dicicloexiluréia formada como sub-produto na reação. Dentre as duas últimas metodologias apresentadas, escolhemos o método que envolve a passagem pelo cloreto de ácido utilizando cloreto de oxalila, por ser um reagente mais disponível no laboratório do que o cloreto de metanossulfonila, e por apresentar rendimentos melhores (VENKATASAMY *et al.*, 2004). Aplicando esta metodologia na obtenção da amida **80**, inicialmente o ácido **79** foi tratado com cloreto de oxalila, gerando o cloreto de ácido **81**. Este, após tratamento com piperidina em diclorometano seco e à temperatura ambiente, gerou a amida desejada (Esquema 24), em 30 minutos com bons rendimentos (76%). A alternativa de obtermos o cloreto de acila utilizando  $\text{SOCl}_2$ , apesar de se demonstrar aplicável, apresentou rendimentos menores, além da necessidade de maior tempo de reação sob refluxo.



Esquema 24 – Reação de obtenção da amida **80**

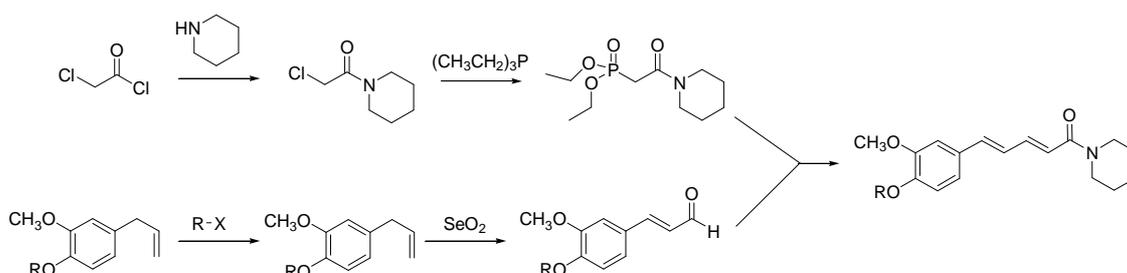
Após purificação, por coluna cromatográfica, o produto foi caracterizado através dos métodos espectrométricos, obtendo-se os seguintes dados: no espectro de infravermelho observamos uma absorção intensa em  $1636\text{ cm}^{-1}$  característica da carbonila amídica conjugada. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  foram observados sinais em  $\delta$  3,58,  $\delta$  3,34 e  $\delta$  1,64 ppm relativos aos hidrogênios do anel piperidínico; e no de RMN  $^{13}\text{C}$  aparece um sinal em  $\delta$  165,2 ppm relativo ao carbono da carbonila amídica. No espectro de massa mostra o íon molecular ( $m/z = 301$ ), além de outros fragmentos.

### 3.3 Otimização da Rota Sintética

A metodologia que acabamos de descrever, aplicada à síntese da amida **80**, permitiria a preparação dos demais análogos da piperina em 5 etapas a partir do eugenol com rendimentos globais em torno de 10%. No intuito de diminuir o número de etapas e aumentar o rendimento global, desenvolvemos uma nova abordagem sintética para atingir nossos objetivos.

Como nosso objetivo envolve a preparação de piperidil amidas, imaginamos realizar a etapa de olefinação, utilizando um fosfonato adequadamente funcionalizado. VENKATASAMY *et al.* (2004) aplicou a idéia de introduzir a função piperidinil amida já formada, na síntese da piperetina **2**, através de uma reação de condensação aldólica, originalmente descrita por SCHULZE & OEDIGER (1981).

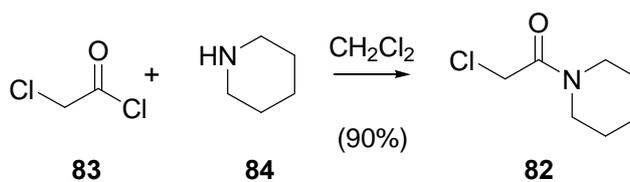
A opção de, através de uma síntese convergente, gerar um fosfonato com a porção amida já formada, que posto para reagir com aldeído  $\alpha,\beta$  insaturado, previamente preparado, gera a dienamida esperada (Esquema 25), reduziria o numero de etapas (de 5 para 3, partindo do eugenol), aumentando o rendimento global da seqüência sintética.



Esquema 25 – Esquema de otimização da rota sintética

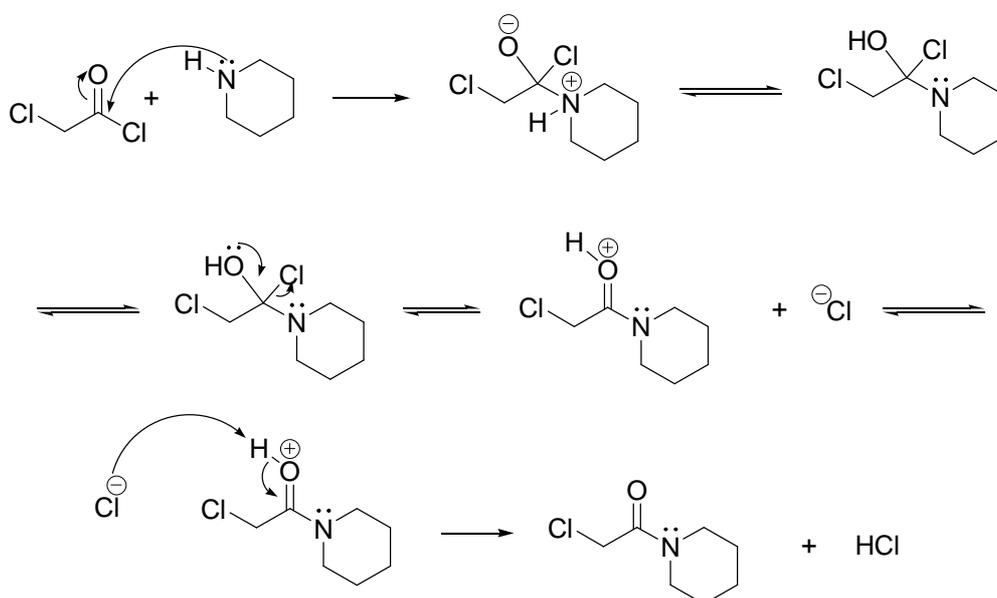
#### 3.3.1 Obtenção do 2-cloro-1-piperidil acetila **82**

Para a geração do fosfonato desejado partiu-se da reação do cloreto de cloro acetila (comercial) com a piperidina (1 mol: 2 mol), sob atmosfera de nitrogênio para evitar a hidrólise do cloreto de ácido, e utilizando diclorometano seco como solvente (Esquema 26). A reação ocorre via mecanismo de substituição nucleofílica acílica do cloreto de ácido, o qual é extremamente reativo, com a amina. O excesso de amina é necessário para a reação, pois há liberação de 1 mol de HCl protonando parte da amina livre no meio reacional.



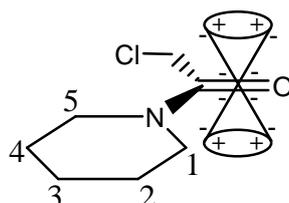
Esquema 26 – Reação de formação 2-cloro-1-piperidil acetila **82**

O Esquema 27 mostra o mecanismo para a obtenção da 2-cloro-1-piperidinil-acetila **82**.



**Esquema 27** – Mecanismo de formação da 2-cloro-1-piperidinil-acetila **82**

A caracterização da 2-cloro-1-piperidinil-acetila **82** foi feita através dos métodos convencionais de análise (IV, CG-MS, RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ ). No infravermelho observam uma banda intensa em  $1648\text{ cm}^{-1}$ , característica de deformação axial de  $\text{C}=\text{O}$  da carbonila amídica e outra em  $786\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação axial de  $\text{C}-\text{Cl}$ . No espectro de RMN  $^1\text{H}$  observou-se um sinal, na forma de um singlete, em  $\delta\ 4,11\text{ ppm}$ , relativo ao metileno adjacente a carbonila da amida e ao átomo de cloro. Os hidrogênios metilênicos do anel piperidínico adjacentes ao nitrogênio apresentam dois sinais em forma de tripleto com deslocamento químico de  $\delta\ 3,58\text{ ppm}$  ( $J= 5,6\text{ Hz}$ ) e  $\delta\ 3,47\text{ ppm}$  ( $J= 5,4\text{ Hz}$ ) onde a não equivalência destes sinais pode ser atribuído pelo efeito de anisotropia diamagnética (WILLIAMS & FLEMING, 1989), uma vez que os carbonos do anel piperidínico estão em ambientes químicos diferentes, devido ao efeito mesomérico entre o átomo de nitrogênio e o átomo de carbono da carbonila impedir a livre rotação da ligação a temperatura ambiente, apresentado no Esquema 28; e os demais metilenos do anel surgem com um sinal em  $\delta\ 1,66\text{ ppm}$  na forma de um sinal largo. Este comportamento, relativo à não equivalência dos hidrogênios e carbonos do anel piperidínico, é observado em todas as amidas sintetizadas neste trabalho.

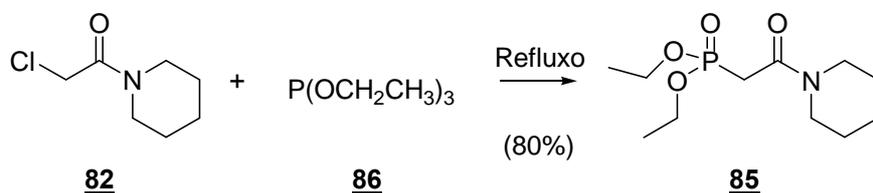


**Esquema 28** – Efeito anisotrópico sobre os carbonos do anel piperidínico

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  observou-se um sinal  $\delta$  164,7 ppm referente à carbonila da amida, um sinal  $\delta$  47,2 ppm referente ao metileno adjacente à carbonila e ao átomo de cloro. Os carbonos metilênicos (C1 e C5) adjacentes ao nitrogênio apresentam sinais em  $\delta$  43,1 ppm e  $\delta$  41,0 ppm e os demais em  $\delta$  26,1 ppm,  $\delta$  25,2 ppm e  $\delta$  24,1 ppm (C2, C4 e C3 respectivamente), devido à não equivalência dos átomos de carbonos, como descrito no parágrafo anterior.

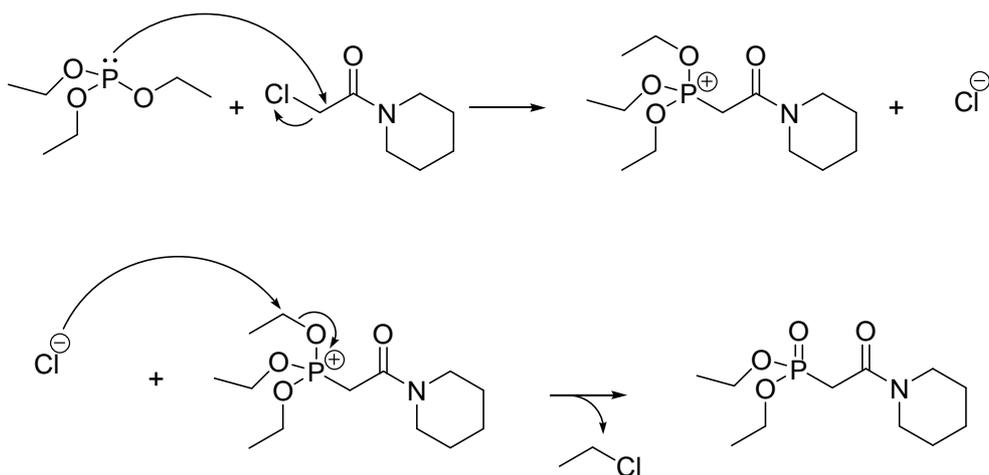
### 3.3.2 Obtenção do fosfonato **85**

Tendo em mãos a 2-cloro-1-piperidinil-acetila **82**, a próxima etapa consistiu na síntese do fosfonato, o qual pode ser realizado através da reação de Arbuzov (ARBUZOV, 1906; BHATTACHARYA & THYAGARAJAN, 1981; RODRIGUES, 2000). O mecanismo se passa através do ataque nucleofílico de 1 equivalente do fosfito de trietila **86**, através do par de elétrons livres do átomo de fósforo trivalente, a 1 equivalente da 2-cloro-1-piperidinil-acetila **82**, no carbono halogenado, de modo a formar um intermediário, no qual o átomo de fósforo, tetracoordenado, está carregado positivamente, liberando 1 equivalente do íon cloreto, que subsequente abstrai um grupamento etila, formando o cloreto de etila e o grupamento fosfonato. Na reação, o próprio fosfito de trietila, utilizado em excesso é o solvente, e o cloreto de etila é liberado, a medida que a reação vai ocorrendo, o que desloca o equilíbrio no sentido da formação do produto, visto que o mesmo possui baixo ponto de ebulição (12,3°C, BUDAVARI, 1996). Ao término da reação, não foi observada a formação de subprodutos.



Esquema 29 – Reação de preparação do fosfonato **85**

O mecanismo da reação de Arbuzov, aplicada à síntese do fosfonato, encontra-se mostrado no Esquema 30.

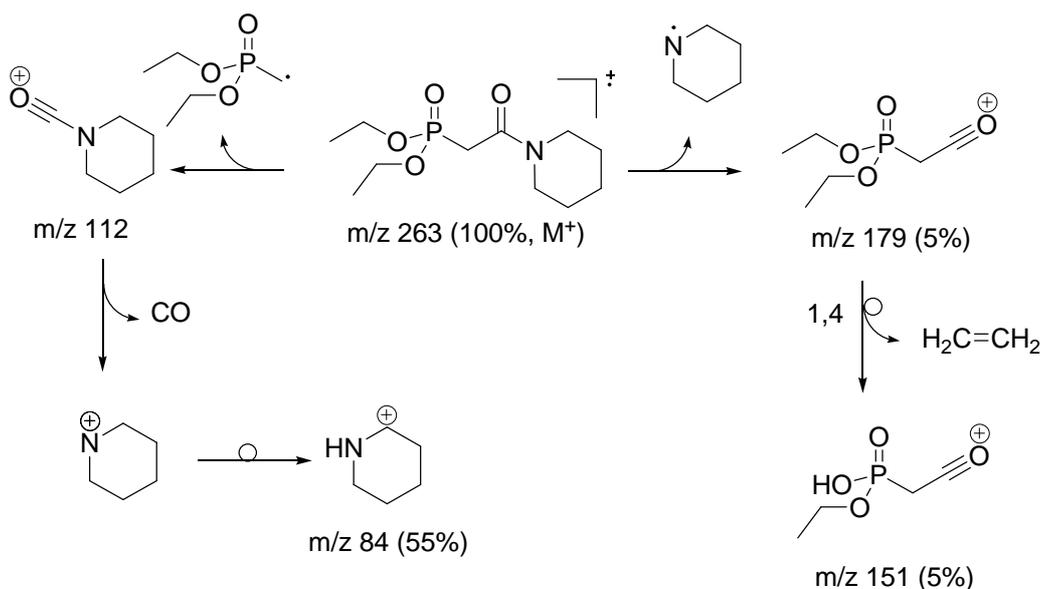


**Esquema 30** – Proposta mecanística para a reação de Arbuzov, aplicada à obtenção do fosfonato **85**

Desta forma o fosfonato pode ser sintetizado em escala multigramas após purificado por cromatografia em coluna, obtido em rendimentos na faixa de 70-80%, se apresentando estável, após meses de estocagem à temperatura ambiente.

As análises espectroscópicas revelaram por infravermelho uma banda em  $1257\text{ cm}^{-1}$ , referente à deformação axial da ligação P=O e duas em  $1036$  e  $818\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação axial da ligação P-O-C, características de fosfonatos, e uma banda em  $1620\text{ cm}^{-1}$ , referente à deformação axial da carbonila amídica. Pelo espectro de RMN  $^1\text{H}$  vemos um sinal na forma de dubleto em  $\delta$  2,99 ppm referente ao metileno adjacente à carbonila e ao fósforo. A constante de acoplamento é alta ( $J= 22,0\text{ Hz}$ ) pelo fato do fósforo ter número de *spin* igual a  $1/2$  e ter abundância natural de 100%, tendo as mesmas regras de multiplicidades fósforo-hidrogênio igual às de hidrogênio-hidrogênio. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , há um sinal na forma de dubleto em  $\delta$  45,5 ppm referente ao metileno adjacente à carbonila e ao átomo de fósforo e este dubleto é decorrente do acoplamento fósforo-carbono gerando este desdobramento do sinal com constante de acoplamento de 254,8 Hz. Este efeito se estende pelas ligações adjacentes, como ocorre com a carbonila da amida, com sinal em  $\delta$  162,8 ppm em forma de dubleto com constante de acoplamento de 6,1 Hz. Foi feita também a análise espectroscópica de RMN  $^{31}\text{P}$ , confirmando a presença de fósforo na molécula com sinal em  $\delta$  20,6 ppm, o que está de acordo com os valores de literatura para este tipo de função (JOHNSON & ZHANG, 1995). Por espectrometria de massa foi observado o pico do íon molecular  $m/z$  264 ( $\text{M}^{+1}$ ), o fragmento de piperidina ( $m/z$  84) e outros picos característicos.

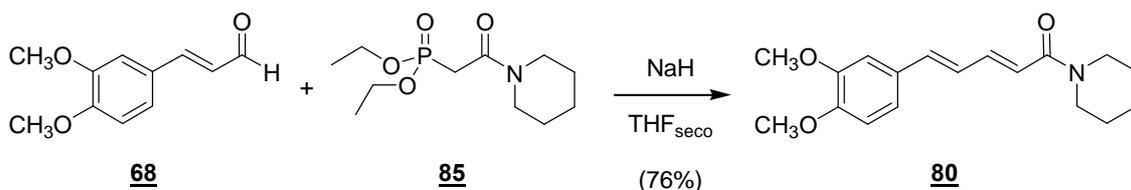
Abaixo segue uma proposta de fragmentação do fosfonato **85** (Esquema 31).



Esquema 31 – Proposta de fragmentação do fosfonato **85**

### 3.3.3 Utilização da fosfonacetamida **85** nas reações de obtenção das amidas

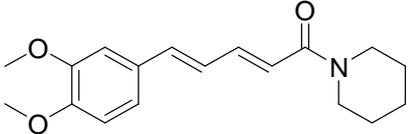
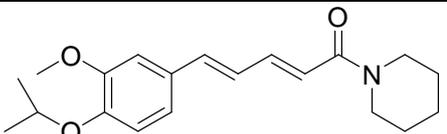
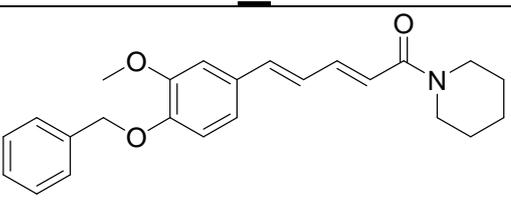
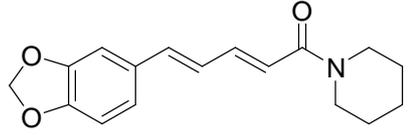
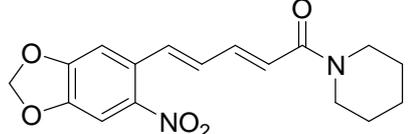
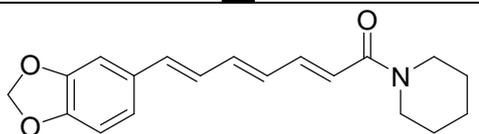
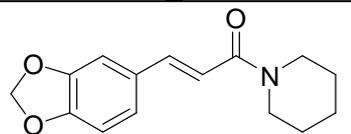
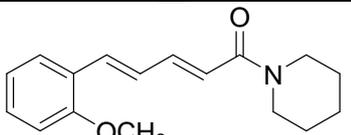
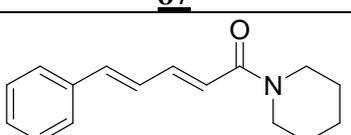
A próxima etapa de nosso trabalho, que é a etapa chave da seqüência sintética proposta, envolve o uso da reação de Emmons-Horner-Wordsworth (MARYANOFF & REITZ, 1989). Como dito no item 3.2.4 (página 32), os fosfonatos são mais reativos que os fosforanos, com mecanismo já ilustrado no item 3.2.4. A metodologia foi adaptada para a utilização do novo fosfonato produzido, fornecendo as amidas com geometria *trans-trans* (2*E*,4*E*) em número menor de etapas. No esquema a seguir, Esquema 32, encontra-se a reação de preparação da dienamida **80**, através da utilização do fosfonato **85**. As demais amidas foram preparadas através de reações semelhantes.



Esquema 32 – Reação de Emmons-Horner do aldeído metil **68** com o fosfonato **85**

Além das amidas derivadas do eugenol, a metodologia desenvolvida por nós permitiu a preparação da nitropiperina **66** (a partir do nitroaldeído **72**, Esquema 17, página 29). Foram preparadas ainda as amidas naturais encontradas em plantas do gênero *Piper* (PARMAR *et al.*, 1997) piperina **1** (a partir do aldeído **71**, Esquema 17, página 29), a piperetina **2** (a partir do aldeído **92**, Esquema 33, página 42) e a amida cinamoil **60** (preparada a partir do piperonal comercial). A partir de aldeídos cinâmicos comerciais, foi possível preparar dois análogos: a amida 2-metoxi **87** e a amida fenil **88**, por esta metodologia. Na tabela abaixo (Tabela 8) são mostradas as amidas sintetizadas, com seus respectivos rendimentos e número de etapas.

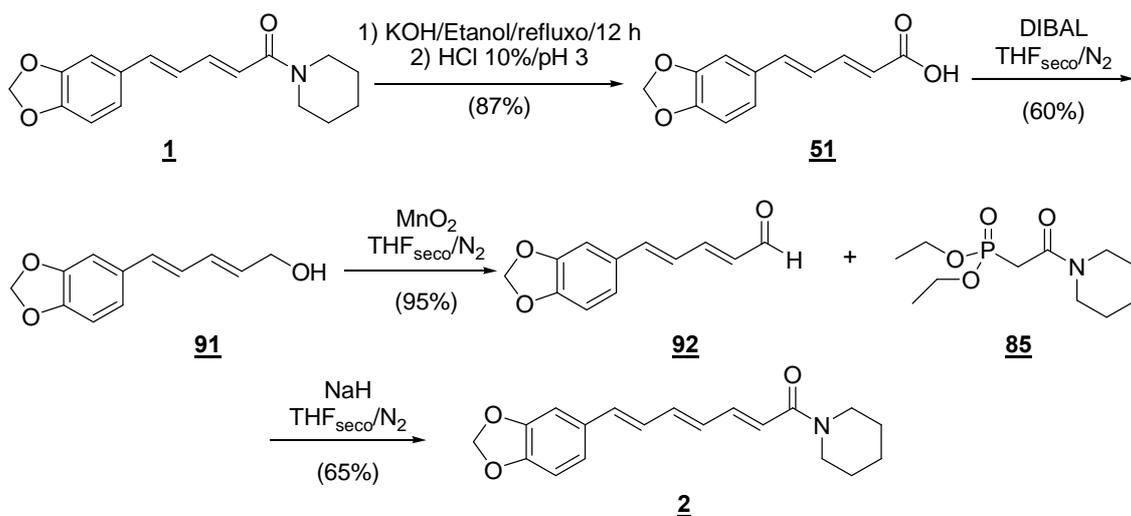
**Tabela 8** – Rendimento, número de etapas e ponto de fusão das amidas sintetizadas

Dienamida	Rendimento (%)	Nº de etapas	P.F. (°C)
 <p style="text-align: center;"><b>80</b></p>	76(13,6 <sup>a</sup> )	3(5 <sup>b</sup> )	105-106
 <p style="text-align: center;"><b>89</b></p>	71(12 <sup>a</sup> )	3	84-85
 <p style="text-align: center;"><b>90</b></p>	88(24 <sup>a</sup> )	3	114-115 (lit.: 116)
 <p style="text-align: center;"><b>1</b></p>	71(22 <sup>a</sup> )	2	124-125 (lit. 123-125)
 <p style="text-align: center;"><b>66</b></p>	50(5,2 <sup>a</sup> )	3	210-211
 <p style="text-align: center;"><b>2</b></p>	65	4 <sup>e</sup> (6 <sup>f</sup> )	127 (lit. 128-130)
 <p style="text-align: center;"><b>60</b></p>	52	1 <sup>c</sup>	82-83 (lit. 80-82)
 <p style="text-align: center;"><b>87</b></p>	60	1 <sup>c</sup>	d
 <p style="text-align: center;"><b>88</b></p>	63	1 <sup>c</sup>	84-85

a) rendimento global entre parênteses; b) Número de etapas pela primeira metodologia; c) partiu-se do aldeído já disponível no laboratório; d) o estado físico do produto é líquido; e) numero de etapas a partir da piperina; f) numero de etapas a partir da piperina descrita por RIBEIRO (2004)

A piperetina e a amida cinamoil já foram sintetizadas anteriormente em nosso laboratório (RIBEIRO *et al.*, 2004; RIBEIRO, 2004). A síntese destas amidas neste trabalho nos permitiu testar a eficiência da rota sintética desenvolvida, além de demonstrar uma nova abordagem para a síntese desses produtos naturais.

As dienamidas, sintetizadas em uma etapa, tiveram como material de partida seus respectivos aldeídos  $\alpha,\beta$  insaturados (**87**, e **88**) prontamente disponíveis no laboratório. No caso da síntese da piperetina **2**, utilizou-se o aldeído piperínico **92**, cuja preparação, em 3 etapas a partir da piperina **1** (RIBEIRO, 2004) foi repetida por nós (Esquema 33).

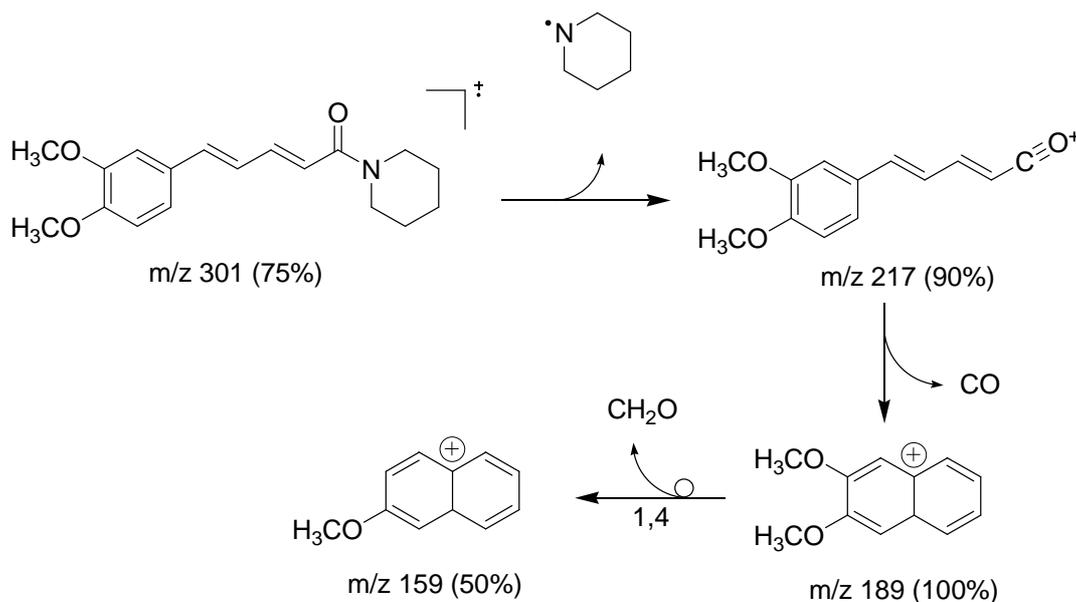


Esquema 33 – Esquema da preparação da piperetina **2** a partir da piperina **1**

Para a caracterização das amidas formadas, foram usadas as técnicas usuais de espectroscopia (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , Infravermelho e Espectrometria de Massas). No espectro de infravermelho observamos uma banda de absorção, referente à deformação axial de carbonila em  $1636\text{ cm}^{-1}$  para a amida metil **80**;  $1640\text{ cm}^{-1}$  para a amida isopropil **89**;  $1635\text{ cm}^{-1}$  para a amida benzil **90**;  $1633\text{ cm}^{-1}$  para a nitropiperina **66**;  $1635\text{ cm}^{-1}$  para a piperina **1**;  $1626\text{ cm}^{-1}$  para a piperetina **2**;  $1645\text{ cm}^{-1}$  para a amida cinamoil **60**;  $1639\text{ cm}^{-1}$  para a amida fenil **88**; e  $1635\text{ cm}^{-1}$  para a amida 2-metoxi **87**. Através do espectro de RMN  $^1\text{H}$  pôde-se confirmar a geometria *trans* da dupla ligação formada através da reação de Emmons-Horner-Wordsworth pelos sinais do hidrogênio alfa a carbonila em forma de duplete em  $\delta 6,47\text{ ppm}$  ( $J= 14,4\text{ Hz}$ ) para a amida metil **80**,  $\delta 6,45\text{ ppm}$  ( $J= 14,7\text{ Hz}$ ) para a amida isopropil **89**,  $\delta 6,34\text{ ppm}$  ( $J= 14,5\text{ Hz}$ ) para a amida benzil **90**,  $\delta 6,50\text{ ppm}$  ( $J= 14,8\text{ Hz}$ ) para a nitropiperina **66**,  $\delta 6,41\text{ ppm}$  ( $J= 14,5\text{ Hz}$ ) para a piperina **1**,  $\delta 6,37\text{ ppm}$  ( $J= 14,6\text{ Hz}$ ) para a piperetina **2**,  $\delta 6,71\text{ ppm}$  ( $J= 15,3\text{ Hz}$ ) para a amida cinamoil **60**,  $\delta 6,48\text{ ppm}$  ( $J= 14,7\text{ Hz}$ ) para a amida fenil **88** e  $\delta 6,42\text{ ppm}$  ( $J= 14,5\text{ Hz}$ ) para a amida  $\delta$ -2-metoxi **87**; e um sinal do hidrogênio beta a carbonila na forma de um multiplete em  $\delta 7,39\text{ ppm}$  ( $J= 14,7\text{ Hz}$ ) para a amida isopropil **89**,  $\delta 7,34\text{ ppm}$  ( $J= 14,8\text{ Hz}$ ) para a nitropiperina **66**,  $\delta 7,37\text{ ppm}$  ( $J= 14,6$  e  $7,0\text{ Hz}$ ) para a piperina **1**,  $\delta 7,35\text{ ppm}$  ( $J= 14,8$  e  $11,1\text{ Hz}$ ) para a piperetina **2**,  $\delta 7,53\text{ ppm}$  ( $J= 15,3\text{ Hz}$ ) para a amida cinamoil **60**,  $\delta 7,42\text{ ppm}$  ( $J= 14,7$  e  $11,0\text{ Hz}$ ) para a amida 2-metoxi **87**, confirmando a geometria *trans*, que é informado pela constante de acoplamento para

este tipo alceno (aproximadamente 15 Hz para *trans* e 7 Hz para *cis*). A espectroscopia de massa evidencia a formação das amidas pelo pico do íon molecular ímpar, devido à presença do átomo de nitrogênio na molécula, e também pelo pico  $m/z$  84, detectado em quase todos os espectros, evidenciando o fragmento piperidinil presente nas amidas. A nitropiperina **66** não foi caracterizada por espectroscopia de massa, pois não foi possível cromatografar a amida por CG-MS.

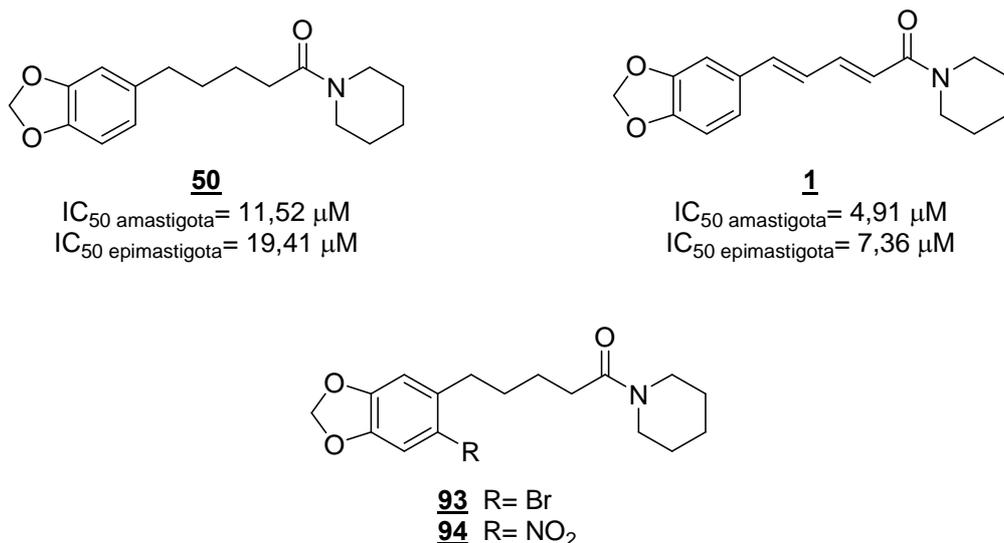
No esquema abaixo é demonstrado uma proposta de fragmentação de uma das amidas sintetizadas (Esquema 34).



Esquema 34 – Proposta de fragmentação da amida metil **80**

### 3.4 Preparação de Derivados Saturados, Substituídos no Anel Aromático

Foram ainda sintetizadas mais 2 amidas (**93** e **94**), tendo como intermediário para esta amidas a tetraidropiperina **50**, sendo elas já preparadas e relatadas em outros trabalhos do grupo de pesquisa do laboratório (CONCEIÇÃO, 1999; RIBEIRO *et al.*, 2004; RIBEIRO, 2004). Uma vez que os resultados descritos por RIBEIRO (2004) em seu trabalho demonstraram que a amida saturada **50** (Tabela 5, página 19), apesar de apresentar uma diminuição da atividade tóxica sobre *Trypanosoma cruzi*, quando comparada à piperina, ainda possui atividade significativa sobre as formas amastigotas e epimastigotas do parasita, como pode ser visto na Figura 11, decidimos preparar dois derivados desta amida, substituídos na posição 6 do anel aromático por bromo **93** e por um grupamento nitro **94**, objetivando avaliar sua toxicidade sobre o parasita. A síntese destes dois derivados pode ser feita diretamente a partir da tetraidropiperina **50**, pois a posição 6 do anel aromático encontra-se ativada, devido à ausência das duplas conjugadas, que interfere diretamente na reação de substituição eletrofílica aromática.



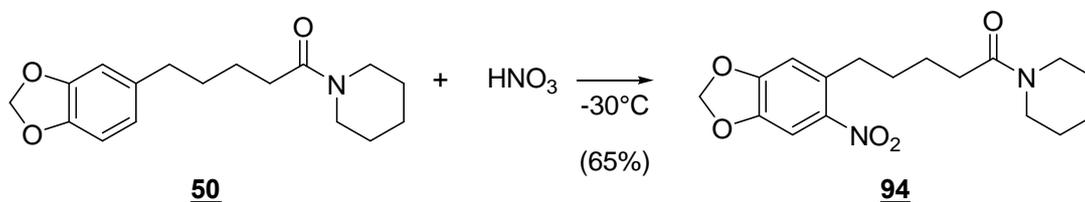
**Figura 11** – Resultados de atividade sobre *Trypanosoma cruzi* entre a piperina **1** e a tetraidropiperina **86** e outros amidas preparadas (**93** e **94**) pela tetraidropiperina **50**.

Para hidrogenação das duplas ligações da piperina foi utilizada a metodologia que usa Pd/C como catalisador e acetato de etila como solvente em atmosfera de hidrogênio. A reação ocorreu normalmente como descrito nos trabalhos citados acima.

Após análise dos espectros obtidos para a piperina hidrogenada **50**, confirmou-se a formação do produto em 91% de rendimento.

### 3.4.1 Obtenção da nitropiperina hidrogenada **94**

Tendo em mãos a tetraidropiperina **50**, seguiu-se para a inserção do grupamento nitro na posição 6 do anel aromático. Para isso, usamos uma metodologia clássica de nitração aromática, utilizando ácido nítrico fumegante à baixa temperatura (Esquema 35). Como o anel aromático possui uma densidade eletrônica alta, devido aos oxigênios do grupamento metilenodioxí contribuírem com elétrons, a reação ocorre de forma normal, ao contrário da piperina em que o dieno, conjugado com a carbonila amídica, interfere na nitração aromática. O produto nitrado **94** foi obtido, a partir de **50**, em 65% de rendimento.

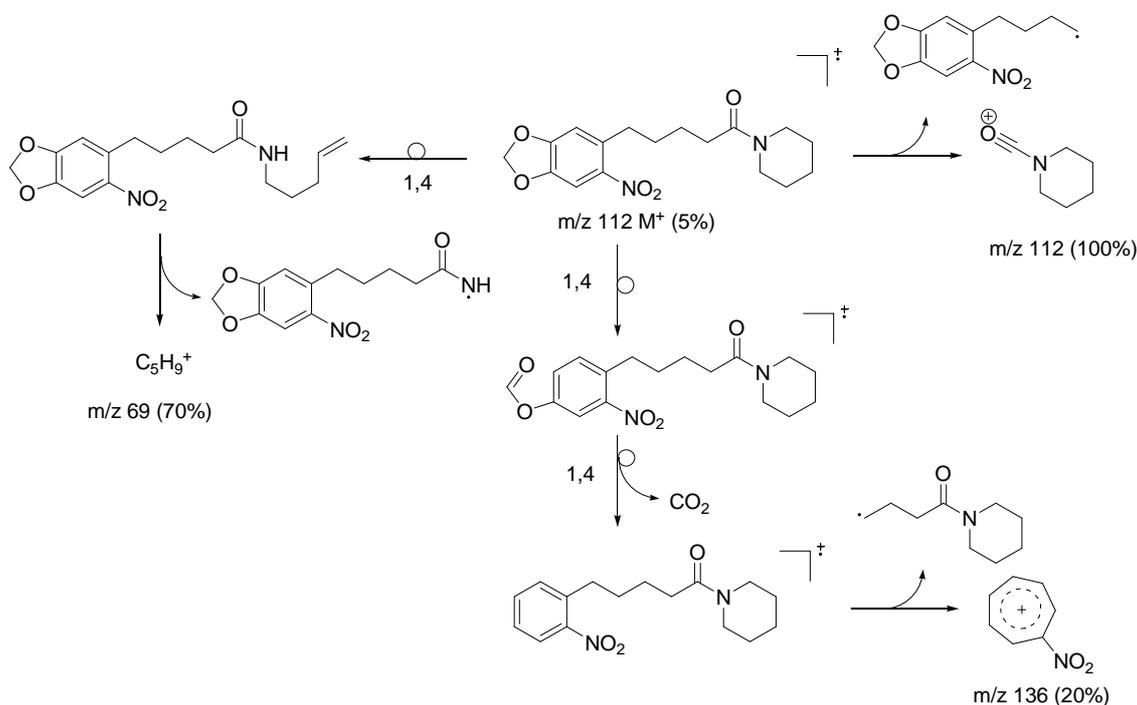


**Esquema 35** – Reação de nitração da tetraidropiperina **50**

Nas análises espectroscópicas convencionais revelaram por infravermelho uma banda em 1207  $\text{cm}^{-1}$ , referente à deformação axial simétrica de NO<sub>2</sub> aromático, uma banda em 814  $\text{cm}^{-1}$  referente à deformação angular dos hidrogênios aromáticos

indicando que o anel é tetrassubstituído e uma banda em  $1638\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação axial da carbonila amídica. Pelo espectro de RMN  $^1\text{H}$  os sinais dos hidrogênios aromáticos em  $\delta\ 6,69\text{ ppm}$  e  $\delta\ 7,42\text{ ppm}$  na forma de singletos correspondendo aos hidrogênios 2 e 5 do anel aromático, confirmando assim a presença do grupo  $\text{NO}_2$  na posição 6 do anel. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  observamos um sinal em  $\delta\ 146,1\text{ ppm}$  referente ao carbono ligado ao grupamento nitro, além de um sinal em  $\delta\ 170,9\text{ ppm}$ , referente ao carbono da carbonila amídica. Por espectroscopia de massa foi detectado o íon molecular  $m/z = 334$ , fragmento da piperidina  $m/z = 84$  e outros fragmentos característicos.

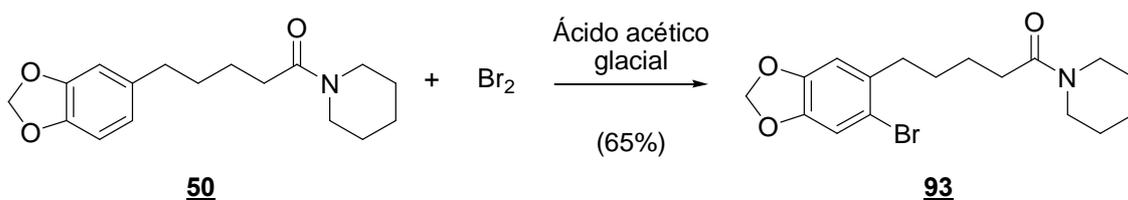
No esquema propomos um mecanismo de fragmentação da 6-nitro tetraidropiperina.



Esquema 36 – Proposta de fragmentação da 6-nitro tetraidropiperina ??

### 3.4.2 Obtenção da bromopiperina hidrogenada 93

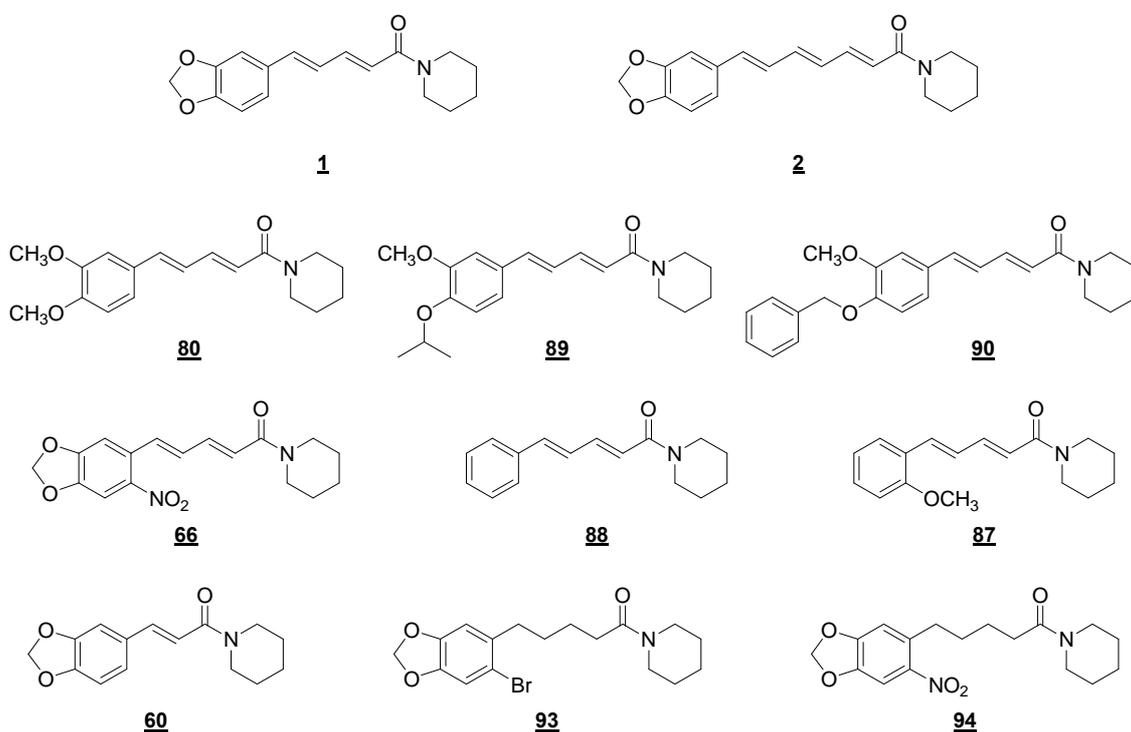
Partindo da tetraidropiperina 50, seguiu-se para a adição de bromo na posição 6 do anel aromático. Para isso, usamos uma metodologia utilizando  $\text{Br}_2$  em ácido acético glacial (CONCEIÇÃO, 1999). Como o anel aromático tem alta densidade eletrônica, dito no item anterior, a reação ocorre de forma normal, gerando o produto nitrado em 36% de rendimento.



**Esquema 37** – Reação de bromação da tetraidropiperina **50**

Nas análises espectroscópicas convencionais revelaram por infravermelho uma banda em  $1641\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação axial da carbonila amídica. Pelo espectro de RMN  $^1\text{H}$  os sinais dos hidrogênios aromáticos em  $\delta$  6,67 ppm e  $\delta$  6,93 ppm na forma de singletos correspondendo aos hidrogênios 2 e 5 do anel aromático, confirmando assim a presença do bromo na posição 6 do anel. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  observamos um sinal em  $\delta$  113,9 ppm, referente ao carbono do anel aromático ligado ao bromo, além de um sinal em  $\delta$  170,9 ppm, referente ao carbono da carbonila amídica. Por espectroscopia de massa foi detectado o íon molecular  $m/z= 369$ , fragmento da piperidina  $m/z= 84$  e outros fragmentos característicos.

Na figura a seguir (Figura 12) encontram-se descritas as estruturas dos derivados e análogos da piperina sintetizados neste trabalho.



**Figura 12** – Piperina e seus análogos sintéticos

## 4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A abordagem sintética desenvolvida neste trabalho teve como etapa-chave a reação de Emmons-Horner da piperidinil-fosfonoacetamida (**85**) com aldeídos cinâmicos adequadamente substituídos, obtidos a partir do alilbenzeno natural eugenol. Esta abordagem se mostrou eficiente e reprodutível, permitindo a obtenção das amidas desejadas (**80**, **87**, **88**, **89**, **90**) em rendimentos adequados. Foi possível ainda, através da abordagem desenvolvida, obter a piperina (**1**), em 2 etapas a partir do safrol, além das amidas naturais piperetina (**2**), em 4 etapas a partir da piperina natural; e a amida cinâmica (**60**), em 1 etapa a partir do piperonal. Além disso, foi obtida a alquenilamida nitrada (**66**), a partir do nitro-safrol.

A avaliação da atividade tóxica das moléculas sintetizadas, sobre as formas epimastigotas do *T.cruzi*, encontra-se em andamento no laboratório de Glicobiologia do IBCCF-UFRJ (trabalho realizado sob a supervisão do prof. Norton Heise). Além disso, os derivados preparados neste trabalho, juntamente com algumas moléculas preparadas no trabalho de RIBEIRO (2004), estão sendo avaliadas quanto às suas toxicidades frente ao carcinoma de Ehrlich, sendo que os resultados obtidos até o momento são extremamente promissores (PISSINATE *et al.*, 2005) e estão sendo feitos também testes de atividade inseticida em *Musca domestica* e *Lucilia cuprina* em razão de diversos trabalhos envolvendo a atividade inseticida da piperina e outras amidas naturais ou sintéticas.

Outros derivados encontram-se em fase de preparação em nosso laboratório, utilizando a rota sintética desenvolvida neste trabalho.

## 5 EXPERIMENTAL

### 5.1 Materiais e Métodos

Os solventes utilizados para reações, extrações e colunas cromatográficas possuíam grau analítico, sendo fornecidos pela Merck ou Vetec. Alguns dos solventes utilizados em reações foram submetidos aos seguintes tratamentos (PERRIN *et al.*, 1980):

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – destilação sobre CaH<sub>2</sub>, sendo o destilado estocado sobre peneira molecular;

THF – destilação sobre Na/benzofenona com utilização imediata;

O eugenol utilizado como material de partida tem grau de pureza de 99%, adquirido da Acros.

O hidreto de sódio, em dispersão a 60% de óleo mineral, foi usado sem tratamento prévio.

A remoção dos solventes foi feita em um evaporador rotatório Fisatom, modelo 802.

Para cromatografia em coluna aberta utilizou-se como adsorvente gel de Sílica 60 Merck, com partículas de 35-70 mesh (0,063-0,200mm).

Para CCF, utilizou-se placas de alumínio Kiessel Gel 60 F 254, 0,2mm de espessura Merck-Darmstadt, reveladas em lâmpada UV, com comprimento de onda a 254 nm.

As determinações dos pontos de fusão foram realizadas em um aparelho Buchi 510 e os mesmos não foram corrigidos.

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<sup>-1</sup>.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz) e de <sup>13</sup>C (50,3 MHz) foram obtidos em um aparelho Bruker AC-200, utilizando-se como solventes CDCl<sub>3</sub>, acetona-D<sub>6</sub> e TMS como referência interna, tendo os valores de deslocamento químico (δ) medidos em ppm e as constantes de acoplamento (J) medidas em Hertz.

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro de massas acoplado a um cromatógrafo gasoso (CGAR-EM), modelo Varian Saturn 2000, com impacto de elétrons à 70 eV.

### 5.2 Procedimento Geral para as Reações de Alquilação do Eugenol

Descrevemos abaixo o procedimento geral para a obtenção do alquil eugenol correspondente. (JOHNSTONE & ROSE, 1979)



Em um balão equipado com agitador magnético, utilizou-se DMSO como solvente e 4 equivalentes de KOH pulverizado. Depois de 10 minutos de agitação, adicionou-se ao meio reacional 1 equivalente de eugenol, seguidos de 2 equivalentes do respectivo agente alquilante. O meio reacional foi mantido sob agitação, à temperatura ambiente, por aproximadamente 30 minutos.

Após o término da reação, evidenciado por CCF (eluído em hexano/acetato de etila 20%), o conteúdo do balão foi vertido para um funil de separação e diluído com água destilada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x), e em seguida o combinado orgânico foi lavado com água (5x), seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrado e evaporado em rotavapor. O produto bruto obtido foi depois purificado em coluna filtrante (eluente: hexano/acetato de etila 5%).

A seguir descrevemos as quantidades de substrato, reagentes e solventes utilizados na preparação de cada um dos derivados alquilados, bem como os respectivos rendimentos e dados espectrométricos.

### 5.2.1 4-Alil-1,2-dimetoxibenzeno **63**

A partir de 10g (9,38 mL; 60,9 mmol) de eugenol foram obtidos, após purificação, 9,756g (90% de rendimento) de 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno **63** na forma de um óleo incolor. Reagentes: 13,67g de KOH (243,6 mmol) e 17,29g de CH<sub>3</sub>I (7,58 mL; 121,8 mmol). Solvente: 200 mL de DMSO.

**Tabela 9** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno **63** em  $\text{cm}^{-1}$  (Espectro 1, Página 52)

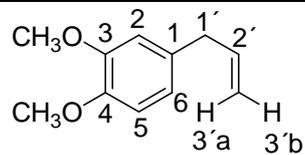
<b>Grupo Funcional</b>	<b>Bandas de Absorção</b>
Alceno	3073: $\nu_{\text{C-H}}$ Vinílico 1638: $\nu_{\text{C=C}}$ Vinílico 913: $\delta_{\text{C-H}}$ Vinílico
Alquil	2939: $\nu_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1461: $\delta_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1335: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$
Anel Aromático	3000: $\nu_{\text{C-H}}$ Aromático 1592: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 1514: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 851: $\delta_{\text{C-H}}$ Anel aromático 1,2,4 trissubstituído 807: $\delta_{\text{C-H}}$ Anel aromático 1,2,4 trissubstituído
Éter	1262: $\nu_{\text{C-O-C}}$ de alquil-aril éter 1030: $\nu_{\text{C-O}}$ de alquil-aril éter

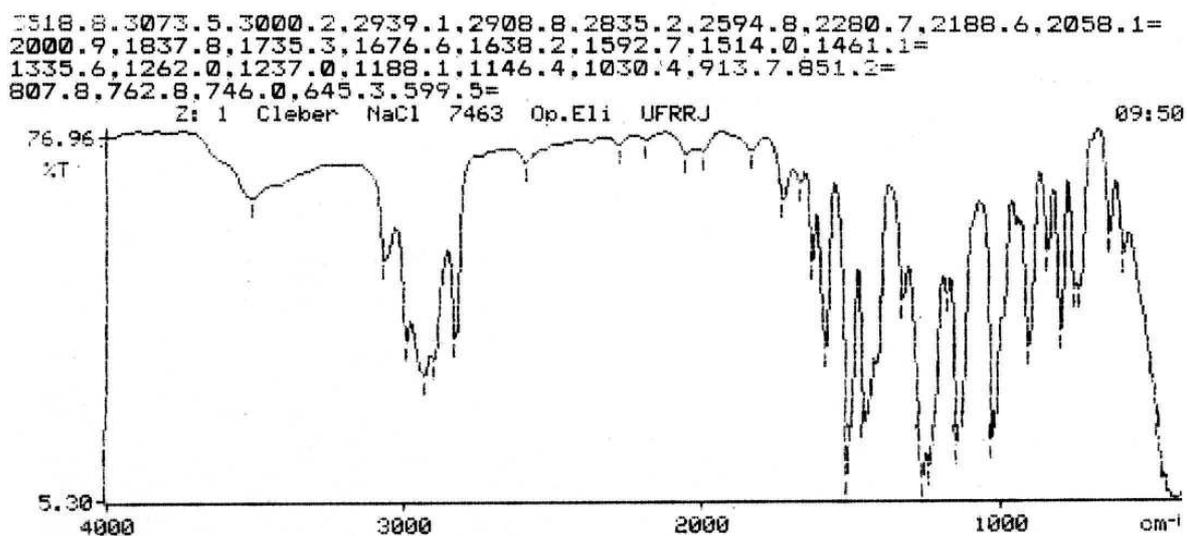
**Tabela 10** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno **63** (Espectro 2, Página 52)

<b>Fragmento</b>	<b>Intensidade do pico</b>
178 ( $\text{M}^+$ )	100%
163	30%
147	30%
135	10%
115	5%
107	25%
91	25%
77	20%
65	10%

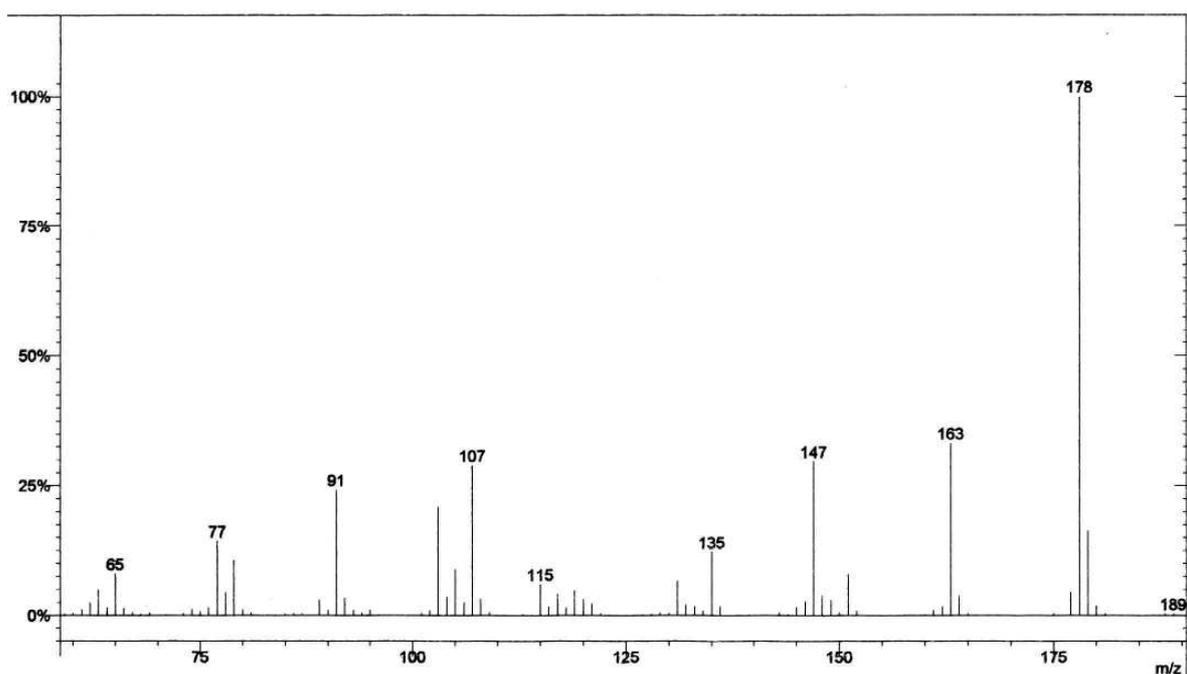
**Tabela 11** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) para o 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno **63** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 3 e Espectro 4, Página 53)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	137,6
2	6,69-6,83 (m, 1H)	111,0
3	—	148,7
4	—	147,2
5	6,69-6,83 (m, 1H)	111,7
6	6,69-6,83 (m, 1H)	120,2
3-OCH <sub>3</sub>	3,85 (s, 3H)	55,7
4-OCH <sub>3</sub>	3,84 (s, 3H)	55,6
1'	3,32 (d, 2H, J = 6.6)	39,6
2'	5,94 (ddt, 1H, J= 16.7, J= 10.2, J= 6.6)	132,5
3'	a) 5,05 (d, 1H, J= 16,6) b) 5,04 (d, 1H, J= 10,6)	115,4





**Espectro 1** – Espectro de Infravermelho do 4-*alil*-1,2-dimetoxibenzeno **63**



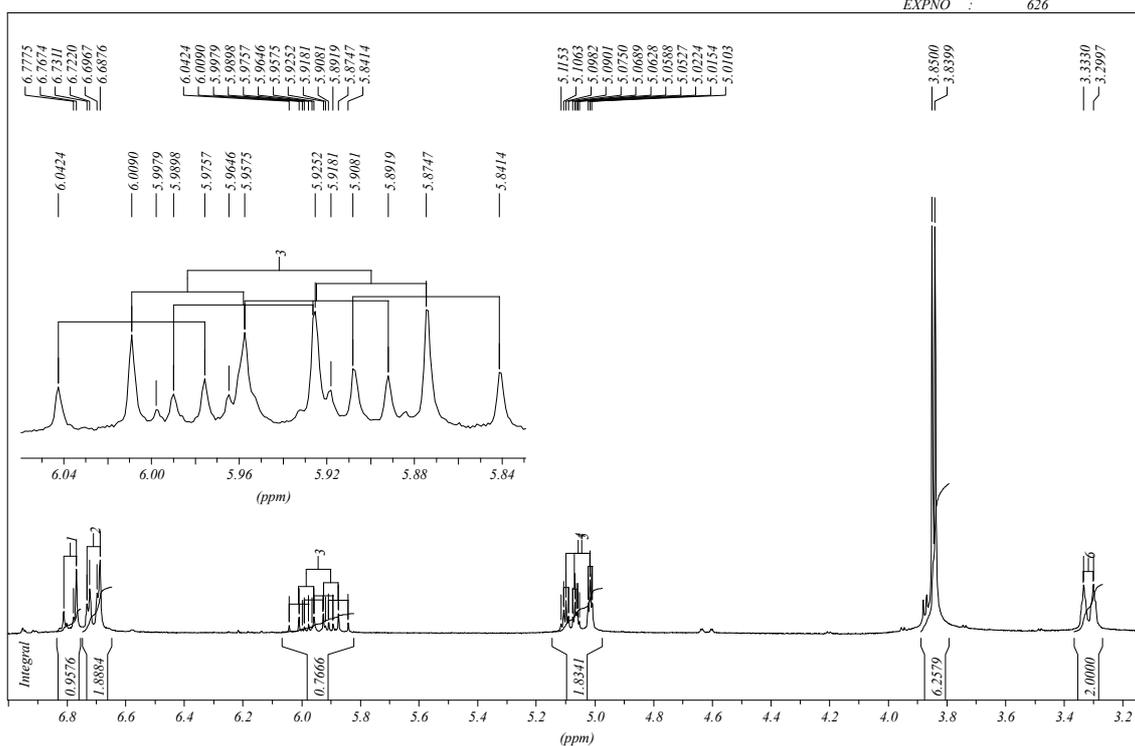
**Espectro 2** – Espectro de Massa do 4-*alil*-1,2-dimetoxibenzeno **63**

METIL-EUGENOL

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

NAME : clebe8

EXPNO : 626



Espectro 3 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno **63** em  $\text{CDCl}_3$

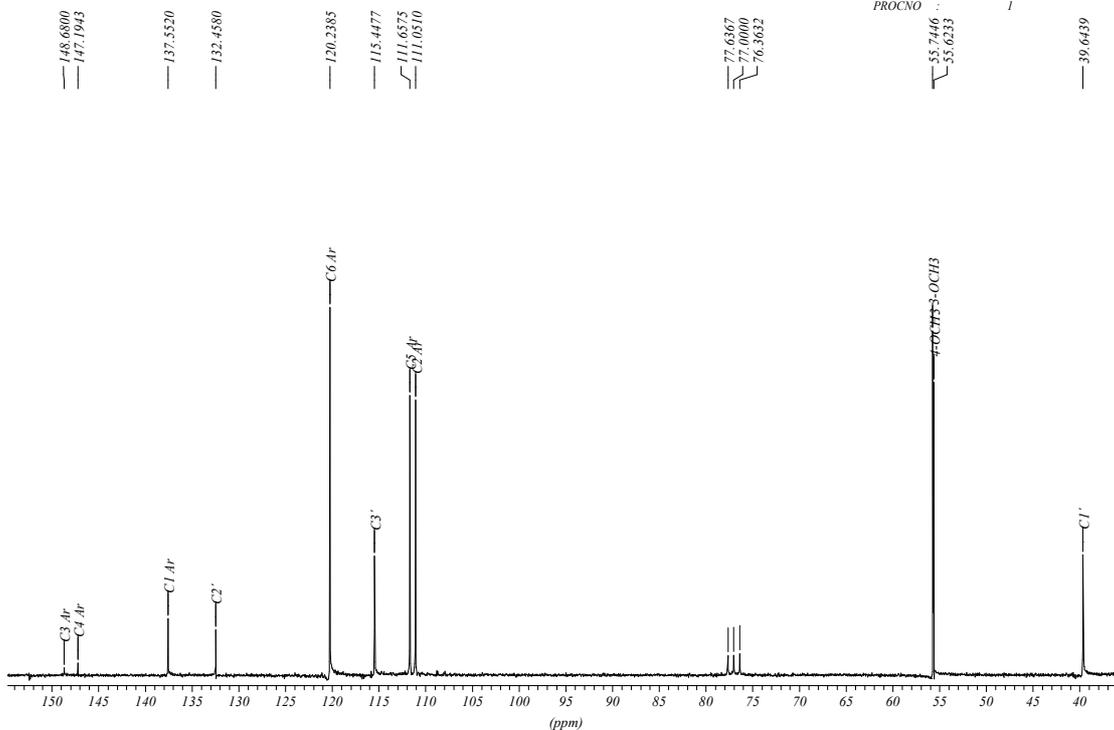
METILEUGENOL

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

NAME : clebe8

EXPNO : 627

PROCNO : 1



Espectro 4 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno **63** em  $\text{CDCl}_3$

### 5.2.2 4-Alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **64**

A partir de 4g de eugenol foram obtidos, após purificação, 4,99 g (~100%) do 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **64** na forma de um óleo incolor. Reagentes: 5,47g de KOH (97,44 mmol) e 8,28g de iodeto de isopropila (4,87 mL; 48,7 mmol). Solvente: 80 mL de DMSO.

**Tabela 12** – Atribuições das absorções observados no espectro de Infravermelho para o 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **64** em  $\text{cm}^{-1}$  (Espectro 5, Página 56)

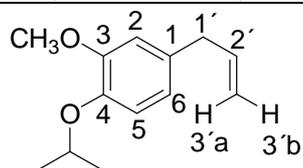
Grupo Funcional	Bandas de Absorção
Alceno	3075: $\nu_{\text{C-H}}$ Vinílico 1639: $\nu_{\text{C=C}}$ Vinílico 995: $\delta_{\text{C-H}}$ Vinílico 913: $\delta_{\text{C-H}}$ Vinílico
Alquil	2976: $\nu_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1462: $\delta_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1377: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$
Anel Aromático	1587: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 1509: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 848: $\delta_{\text{C-H}}$ Anel Aromático 1,2,4 trissubstituído 814: $\delta_{\text{C-H}}$ Anel Aromático 1,2,4 trissubstituído

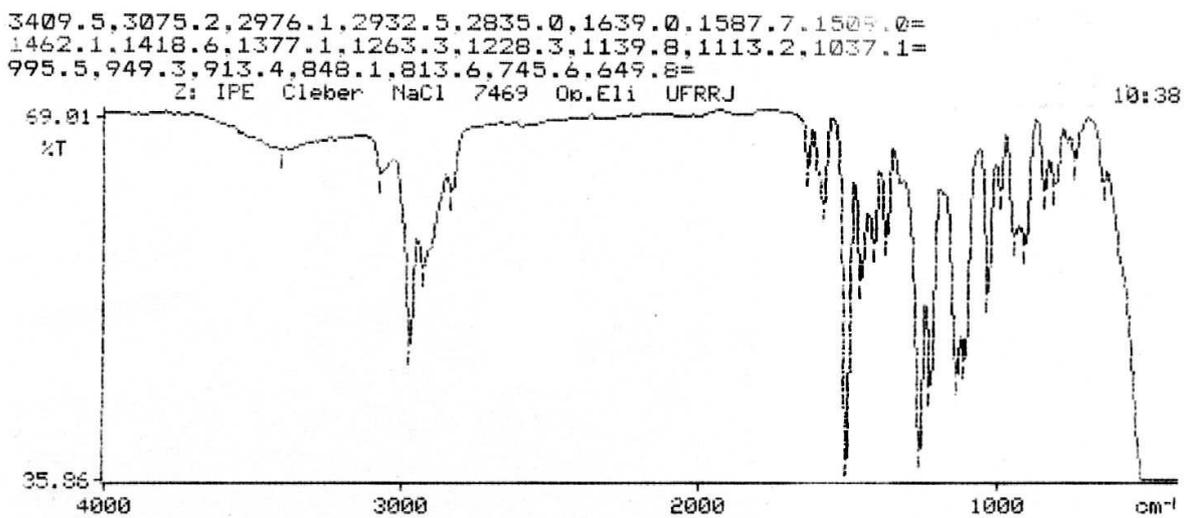
**Tabela 13** – Dados de fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **64** (Espectro 6, Página 56)

Fragmento	Intensidade do pico
206 ( $\text{M}^+$ )	100%
164	20%
149	20%
131	7,5%
121	5%
103	5%
91	5%
77	5%

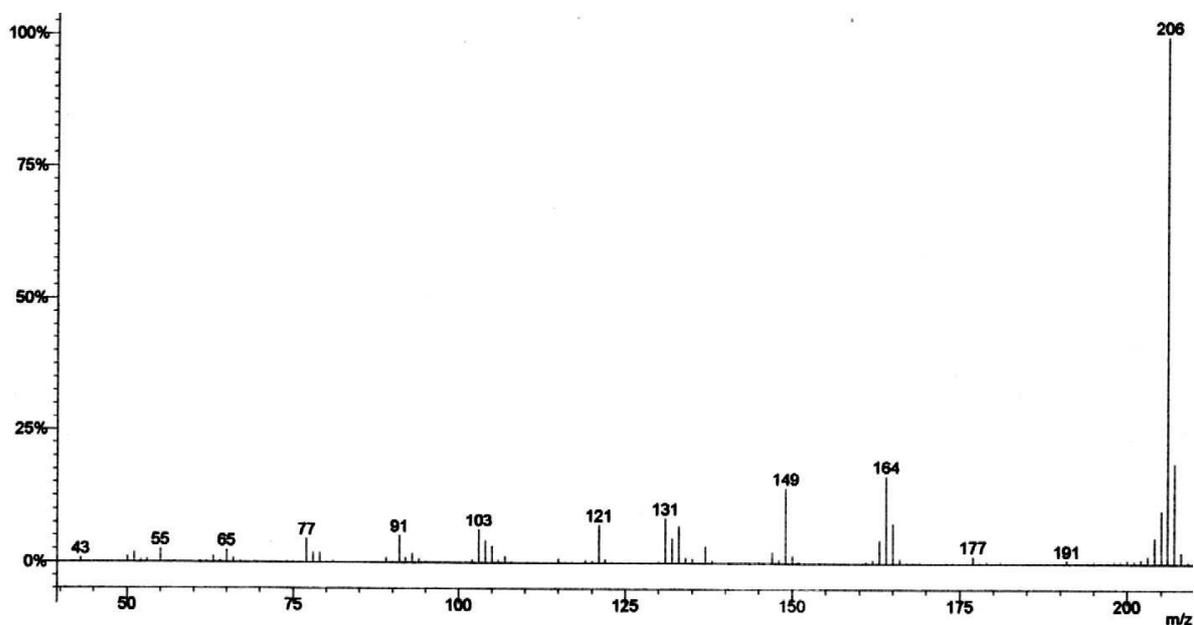
**Tabela 14** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) para o 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **64** em  $\text{CDCl}_3$  (Espectro 7, Página 57)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	133,1
2	6,67-6,71 (sl, 1H)	112,5
3	—	151,5
4	—	145,5
5	6,83 (d, 1H, J= 7.7)	115,5
6	6,67-6,71 (sl, 1H)	120,3
3-OCH <sub>3</sub>	3,83 (s, 3H)	55,8
4-OCH	4,47 (quint., 1H, J= 6.2)	71,5
CH <sub>3</sub>	1,35 (d, 6H, J= 6.1)	22,1
1'	3,33 (d, 2H, J= 6.7)	39,8
2'	5,96 (ddt, 1H, J= 16.6, J= 10.0, J= 6.6)	137,6
3'	a) 5,08 (d, 1H, J= 16.8) b) 5,06 (d, 1H, J= 10.1)	116,2

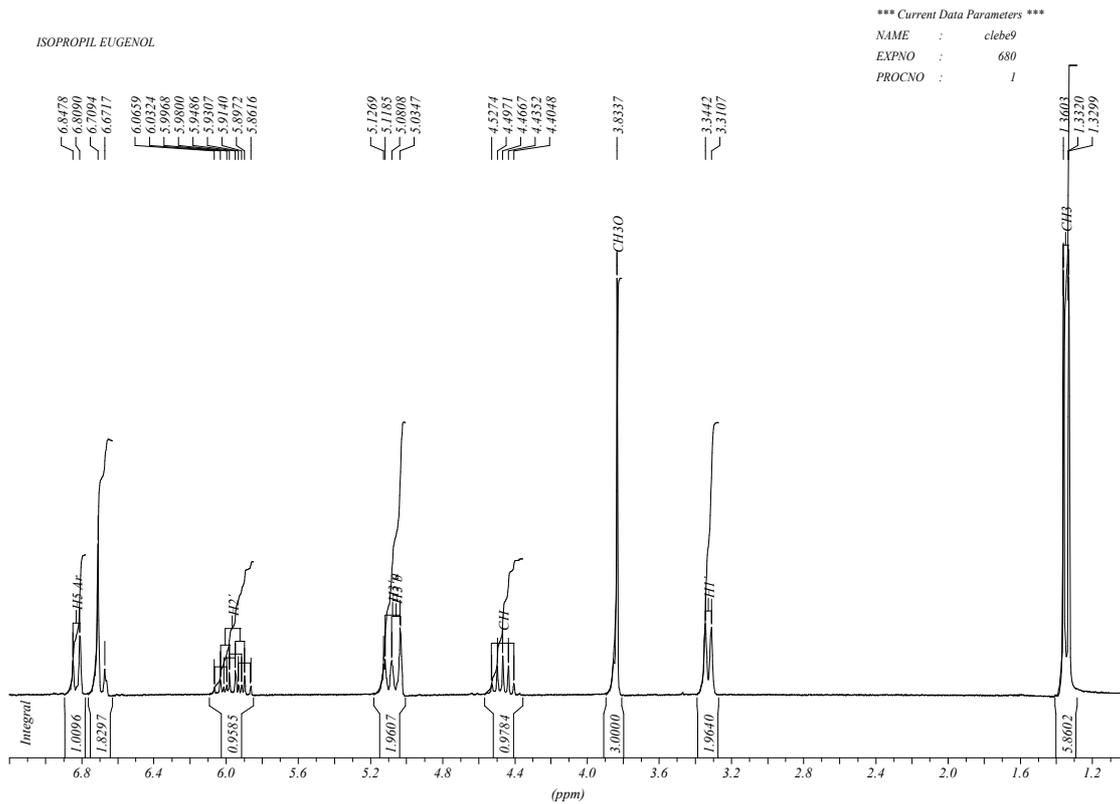




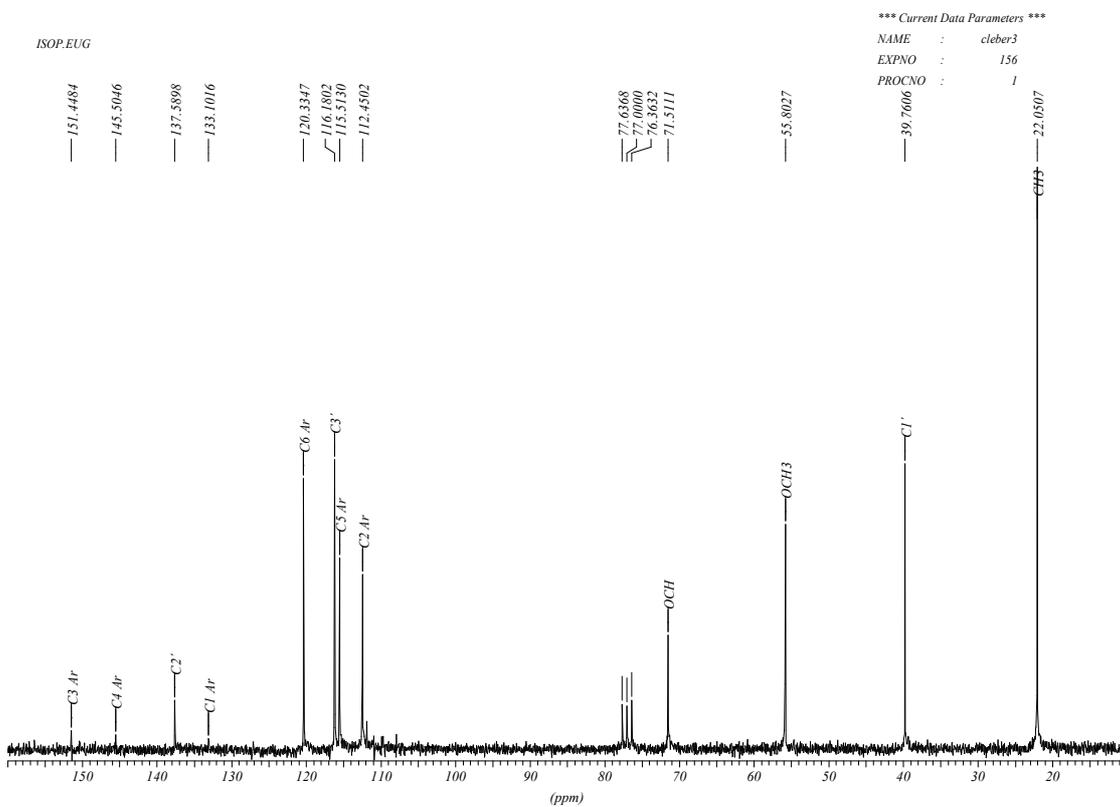
**Espectro 5** – Espectro de Infravermelho do 4-*alil*-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **64**



**Espectro 6** – Espectro de Massa do 4-*alil*-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **64**



**Espectro 7** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **64** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Espectro 8** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **64** em  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.2.3 4-Alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno **65**

A partir de 4g de eugenol foram obtidos, após purificação, 2,954g (95%) do 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno **65** na forma de um líquido incolor. Reagentes: 2,73g de KOH (48,72 mmol) e 3,08g de cloreto de benzila (2,80 mL; 24,36 mmol). Solvente: 40 mL.

**Tabela 15** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno **65** em  $\text{cm}^{-1}$  (Espectro 9, Página 60)

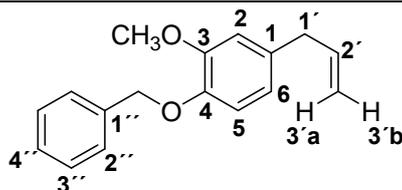
Grupo Funcional	Bandas de Absorção
Alceno	3062: $\nu_{\text{C-H}}$ Vinílico 1639: $\nu_{\text{C=C}}$ Vinílico 913: $\delta_{\text{C-H}}$ Vinílico
Alquil	2932: $\nu_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 2863: $\nu_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1457: $\delta_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1380: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$
Anel Aromático	3032: $\nu_{\text{C-H}}$ Aromático 1590: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 1511: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 1456: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 850: $\delta_{\text{C-H}}$ Aromático 1,2,4 trissubstituído 805: $\delta_{\text{C-H}}$ Aromático 1,2,4 trissubstituído 740: $\delta_{\text{C-H}}$ Aromático monossubstituído 698: $\delta_{\text{C-H}}$ Aromático monossubstituído
Éter	1262: $\nu_{\text{C-O-C}}$ de alquil-aril éter 1029: $\nu_{\text{R-C-O}}$ de alquil-aril éter

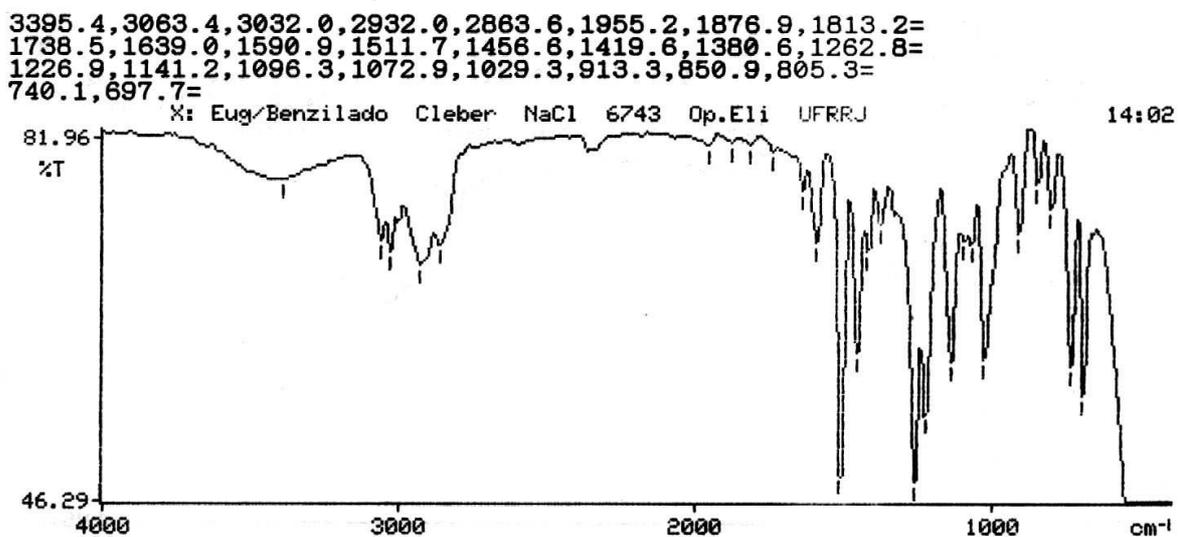
**Tabela 16** – Dados de fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno **65** (Espectro 10, Página 60)

Fragmento	Intensidade do pico
254 ( $\text{M}^+$ )	80%
177	7,5%
163	30%
131	5%
103	15%
91	100%
77	10%
65	25%
51	5%

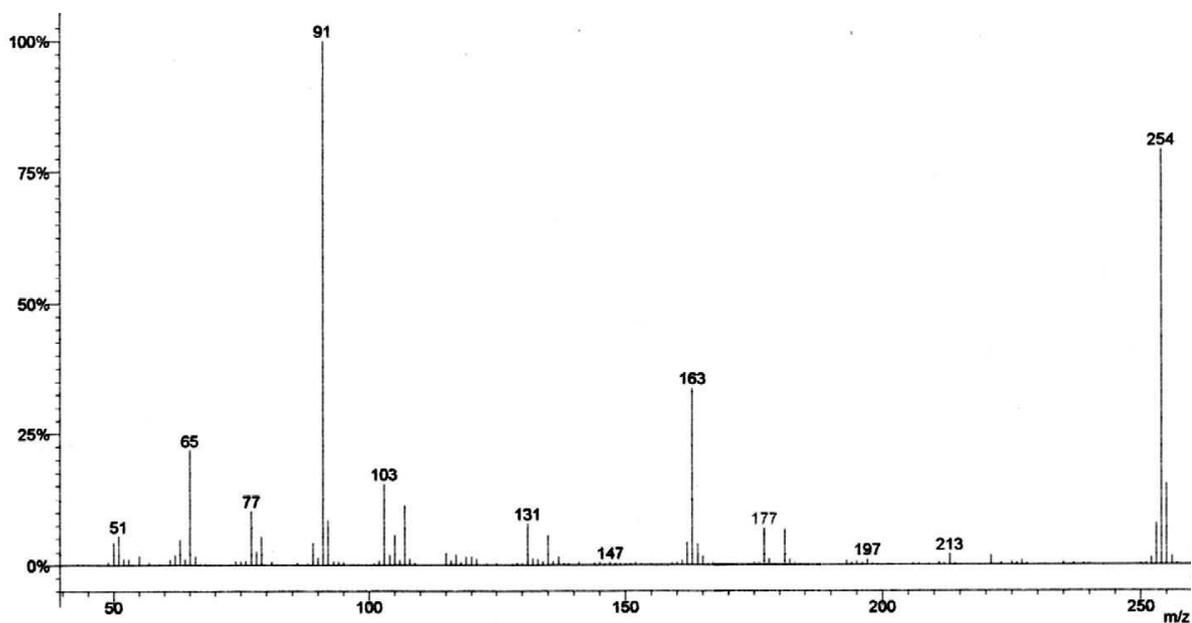
**Tabela 17** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) para o 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno **65** em  $\text{CDCl}_3$  (Espectro 11 e Espectro 12, página 61)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	137,5
2	6,73 (d, 1H, J= 1.8)	112,2
3	—	146,4
4	—	149,5
5	6,80 (d, 1H, J= 8.3)	114,0
6	6,65 (dd, 1H, J= 8.8, J= 1.8)	118,4
3-OCH <sub>3</sub>	3,87 (s, 3H)	55,8
4-OCH <sub>2</sub>	5,12 (s, 2H)	71,0
1'	3,31 (d, 2H, J= 6.7)	39,7
2'	5,94 (ddt, 1H, J= 16.8, J= 10.3, J= 6.6)	127,7
3'	a) 5,06 (d, 1H, J= 16.4) b) 5,04 (d, 1H, J= 10.5)	115,5
1''	—	137,2
2''	7,46-7,27 (m, 2H)	128,4
3''	7,46-7,27 (m, 2H)	127,2
4''	7,46-7,27 (m, 1H)	127,5

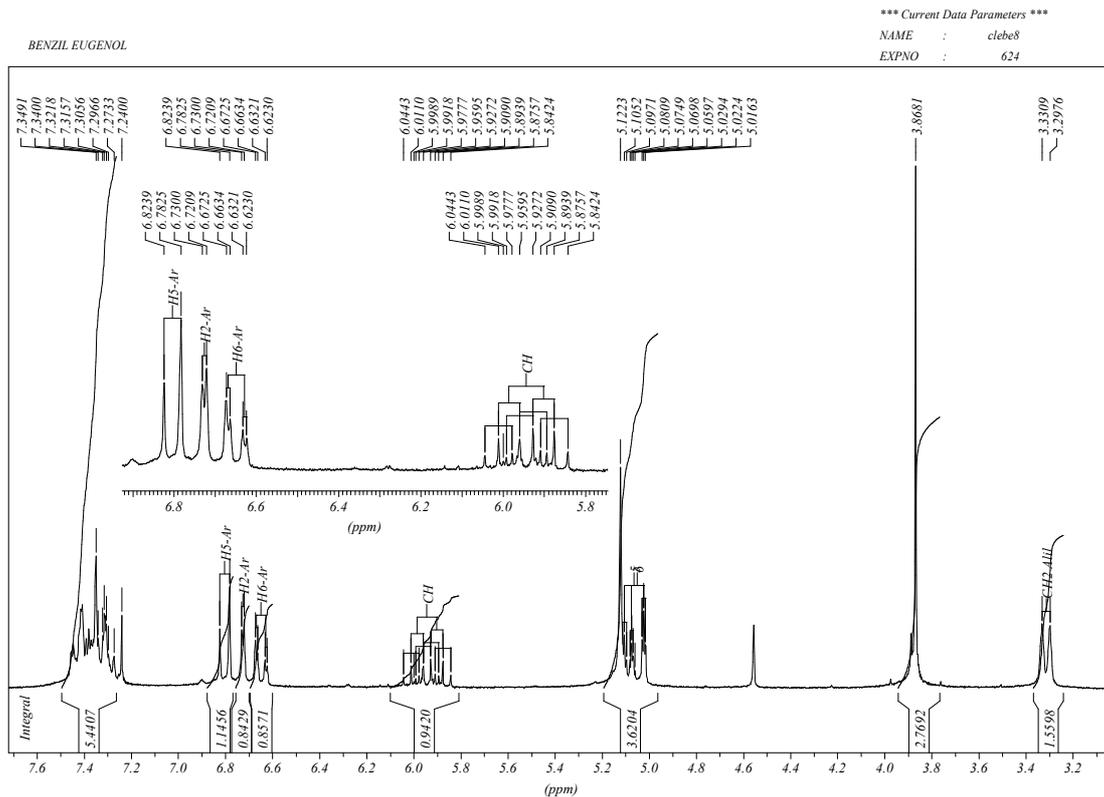




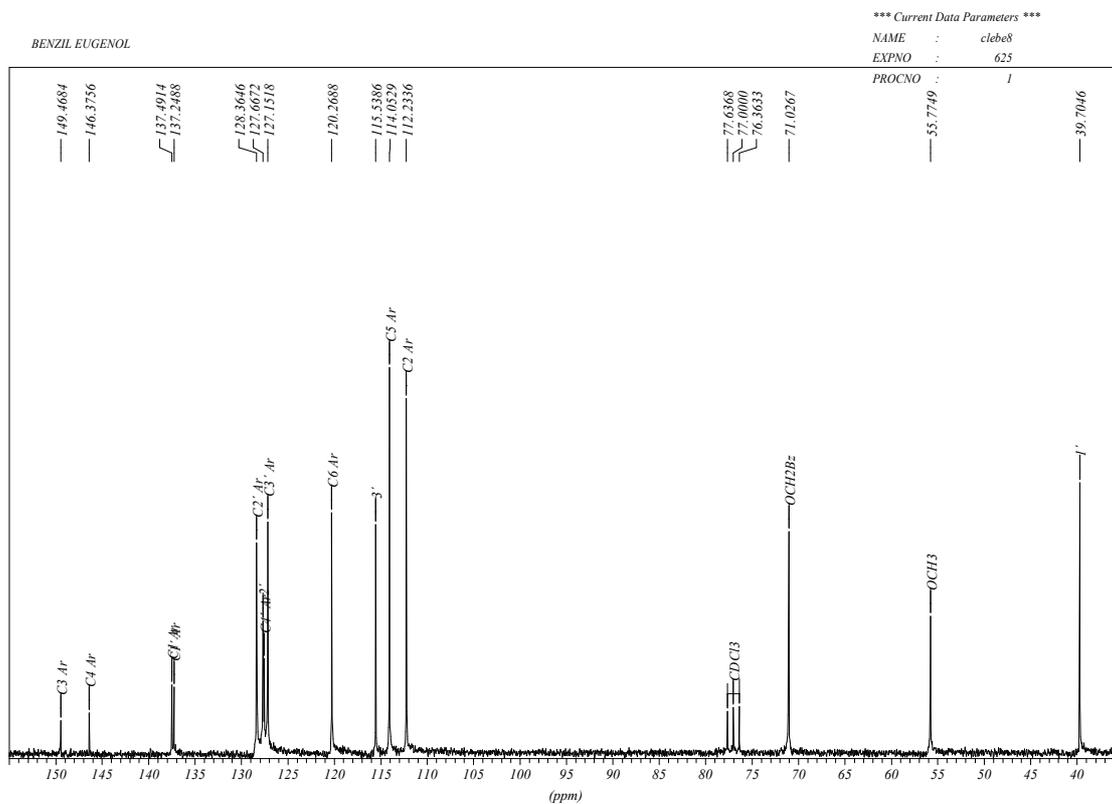
Espectro 9 – Espectro de Infravermelho do 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno 65.



Espectro 10 – Espectro de Massa do 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno 65

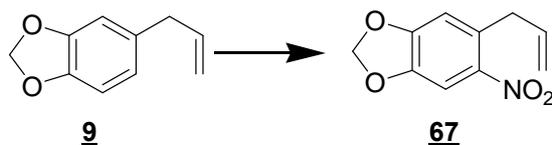


**Espectro 11** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 4-alil-1-(benziloxy)-2-metoxibenzeno **65** em  $\text{CDCl}_3$



**Espectro 12** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 4-alil-1-(benziloxy)-2-metoxibenzeno **65** em  $\text{CDCl}_3$

### 5.3 Preparação do 5-alil-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol 67



À uma solução de 3 g de safrol 9 (2,74 mL; 18,5 mmol) em 14 mL de ácido acético glacial, mantida sob agitação magnética a 0°C, foram adicionados, gota a gota, 4,66 g de HNO<sub>3</sub> (3,33 mL; 74 mmol). Após 3h a 0°C a mistura reacional atingiu a temperatura ambiente, sendo transferida para um funil de decantação e particionada entre de acetato de etila (100 mL) e água (4x50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50 mL), e em seguida seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada, fornecendo um resíduo oleoso avermelhado, o qual foi purificado por cromatografia com sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 10%) fornecendo 2,87 g (75% de rendimento) do 5-alil-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol 53, na forma de um óleo de coloração amarelada. (COSTA *et al.*, 1980)

**Tabela 18** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o 5-alil-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol 67 em cm<sup>-1</sup> (Espectro 13, página 64)

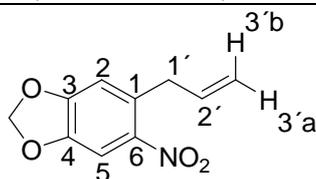
Grupo Funcional	Bandas de Absorção
Alceno	3081: $\nu_{C-H}$ Vinílico
Alquil	2980: $\nu_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup>
Anel Aromático	1520: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 1483: $\nu_{C-C}$ de anel aromático
Éter	1256: $\nu_{as}$ C-O-C de alquil aril éter 1035: $\nu_{as}$ C-O-C de alquil aril éter
Nitro	1331: $\nu_s$ NO <sub>2</sub> aromático

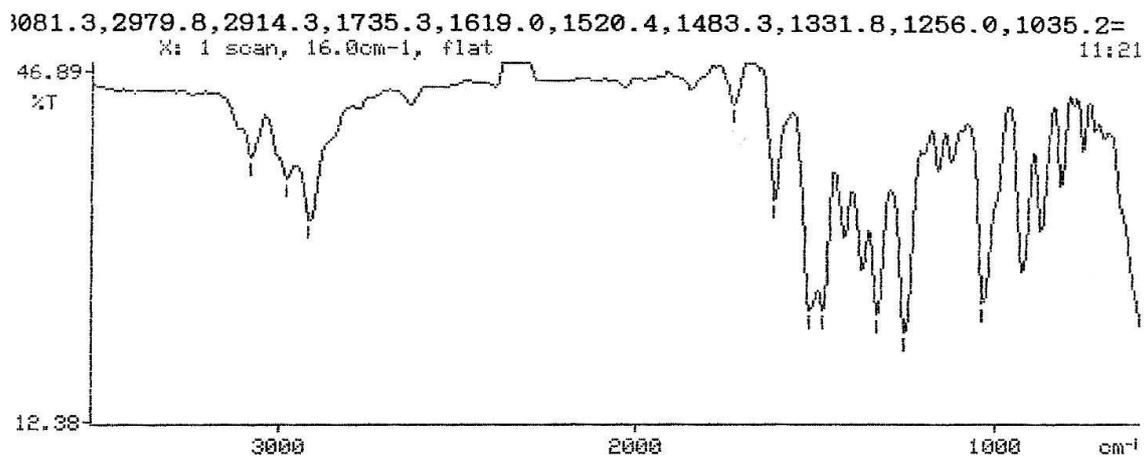
**Tabela 19** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 5-alil-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol 67 (Espectro 14, página 64)

Fragmento	Intensidade do pico
207 (M <sup>+</sup> )	>1%
192	15%
175	75%
164	35%
145	10%
136	100%
117	20%
106	25%
89	50%
77	30%
63	60%
51	35%

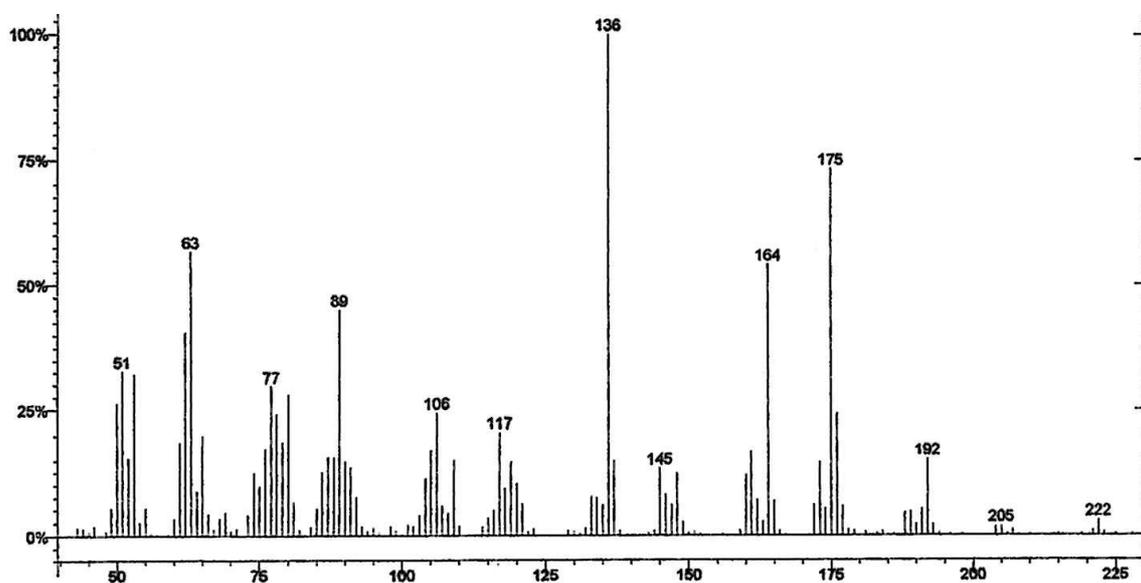
**Tabela 20** - Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) para o 5-alil-6-nitro benzo[d][1,3]dioxol **67** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 15 e Espectro 16, página 65)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	132,2
2	6,74 (s, 1H)	110,4
3	—	146,4
4	—	142,6
5	7,47 (s, 1H)	102,8
6	—	135,2
OCH <sub>2</sub> O	6,07 (s, 2H)	102,8
1'	3,63 (d, 2H, J= 6.5)	37,6
2'	5,94 (ddt, 1H, J= 16.5, J= 10.2, J= 6.3)	117,0
3'	a) 5,09 (d, 1H, J= 10.3) b) 5,06 (d, 1H, J= 16.6)	105,6

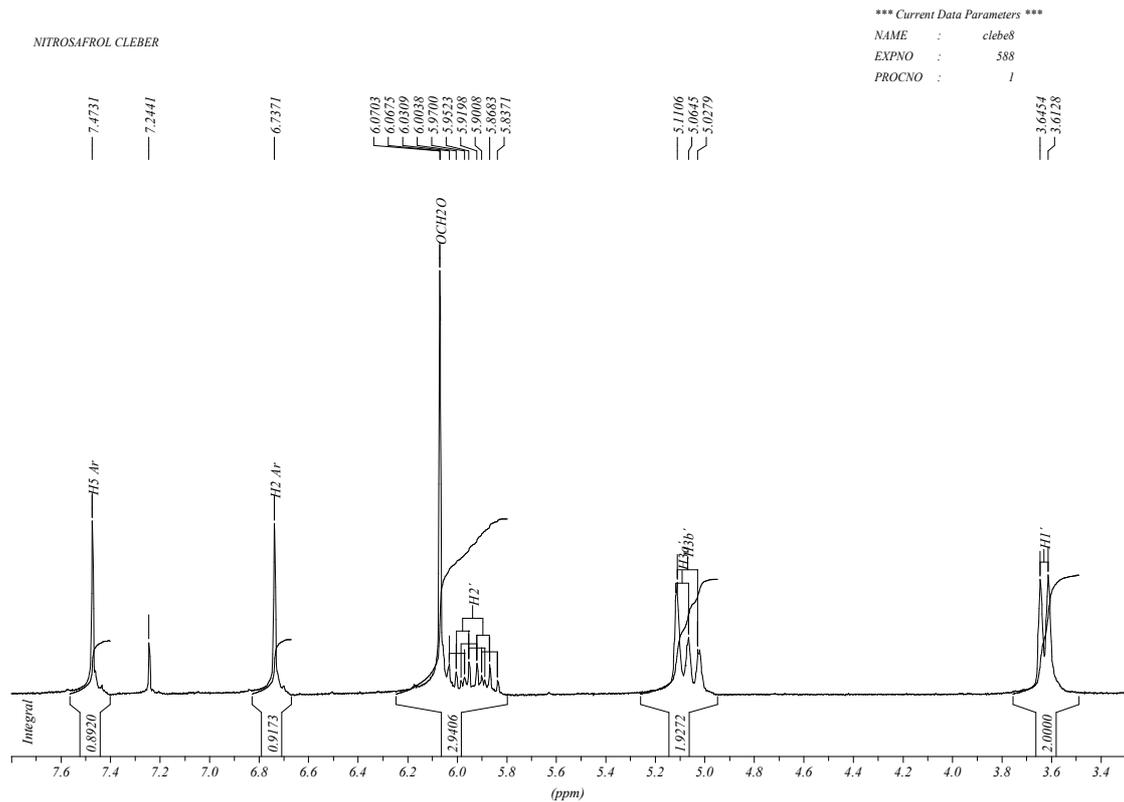




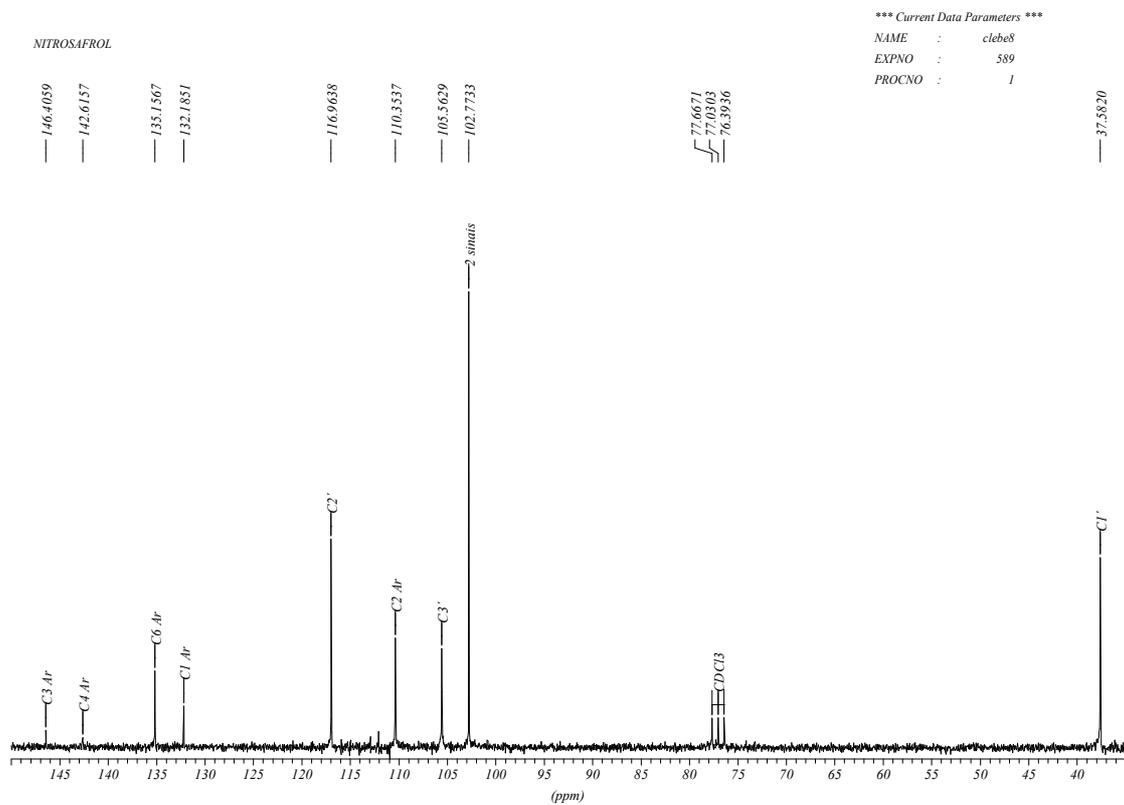
**Espectro 13** – Espectro de Infravermelho do 5-alil-6-nitro benzo[d][1,3]dioxol **67**



**Espectro 14** – Espectro de Massa do 5-alil-6-nitro benzo[d][1,3]dioxol **67**



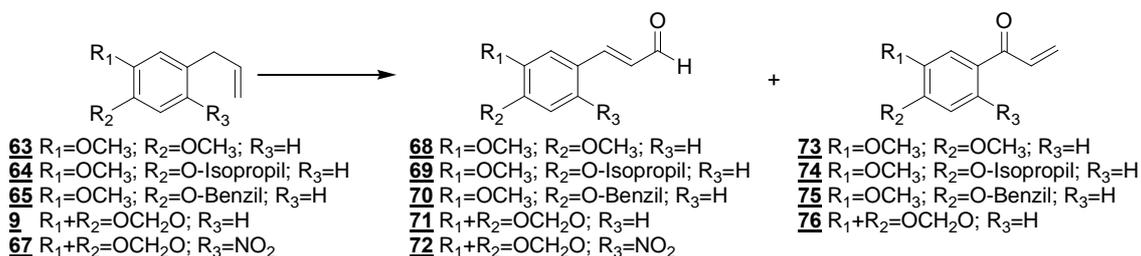
**Espectro 15** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o 5-aliil-6-nitro benzo[d][1,3]dioxol **67** em  $\text{CDCl}_3$



**Espectro 16** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o 5-aliil-6-nitro benzo[d][1,3]dioxol **67** em  $\text{CDCl}_3$

## 5.4 Experimental Geral para a Preparação dos Aldeídos $\alpha,\beta$ -Insaturados

Descrevemos abaixo o procedimento geral para a obtenção do aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturados correspondentes. (COSTA *et al.*, 1980)



À uma solução de 1 equivalente do alilbenzeno em dioxana, mantida num balão equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se 1 equivalente de SeO<sub>2</sub>. A mistura foi refluxada por 5 horas e em seguida deixada por 72 horas em repouso à temperatura ambiente. O Se<sup>0</sup> depositado foi filtrado sobre celite e a mistura reacional foi evaporada, fornecendo um resíduo avermelhado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna aberta (eluente: hexano/acetato de etila 10%) gerando o respectivo aldeído cinâmico.

### 5.4.1 (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído **68**

A partir de 2,0 g (1,93 mL; 14,6 mmol) de 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno **63** foi obtido 0,570 g (20% de rendimento) de (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído **68**, após purificação, na forma de um sólido incolor com ponto de fusão de 71°C. Reagente: 1,62g de SeO<sub>2</sub> (14,6 mmol). Solvente: 30 mL de 1,4 dioxana. Segue abaixo os dados de caracterização do produto.

Foi possível isolar e caracterizar a cetona **73** que se formou como produto secundário. Os dados espectrométricos para a cetona **73** seguem a seguir (páginas 70-73).

**Tabela 21** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído **68** em cm<sup>-1</sup> (Espectro 17, Página 68)

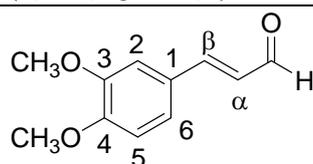
Grupo Funcional	Bandas de Absorção
Alceno	3077: $\nu_{C-H}$ Vinílico 980: $\delta_{C-H}$ Alceno <i>trans</i>
Aldeído	1668: $\nu_{C=O}$ de aldeído $\alpha,\beta$ insaturado:
Alquil	2836: $\nu_s$ Carbono sp <sup>3</sup> 1466: $\delta_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup>
Anel Aromático	1594: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 1512: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 873: $\delta_{C-H}$ Aromático (1H isolado) 853: $\delta_{C-H}$ Aromático (2H vizinhos)
Éter	1270: $\nu_{as}$ C-O-C de alquil-aril éter 1016: $\nu_{as}$ C-O-C de alquil-aril éter

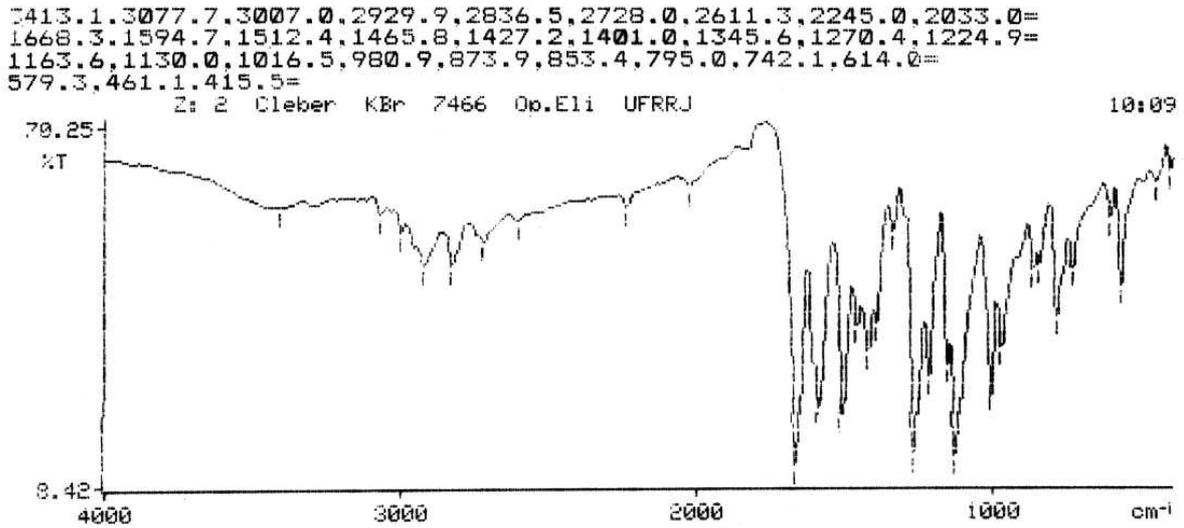
**Tabela 22** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído **68** (Espectro 18, Página 68)

Fragmento	Intensidade do pico
192 (M <sup>+</sup> )	80%
177	25%
161	100%
149	25%
133	20%
121	25%
103	20%
91	30%
77	45%
65	15%
51	20%

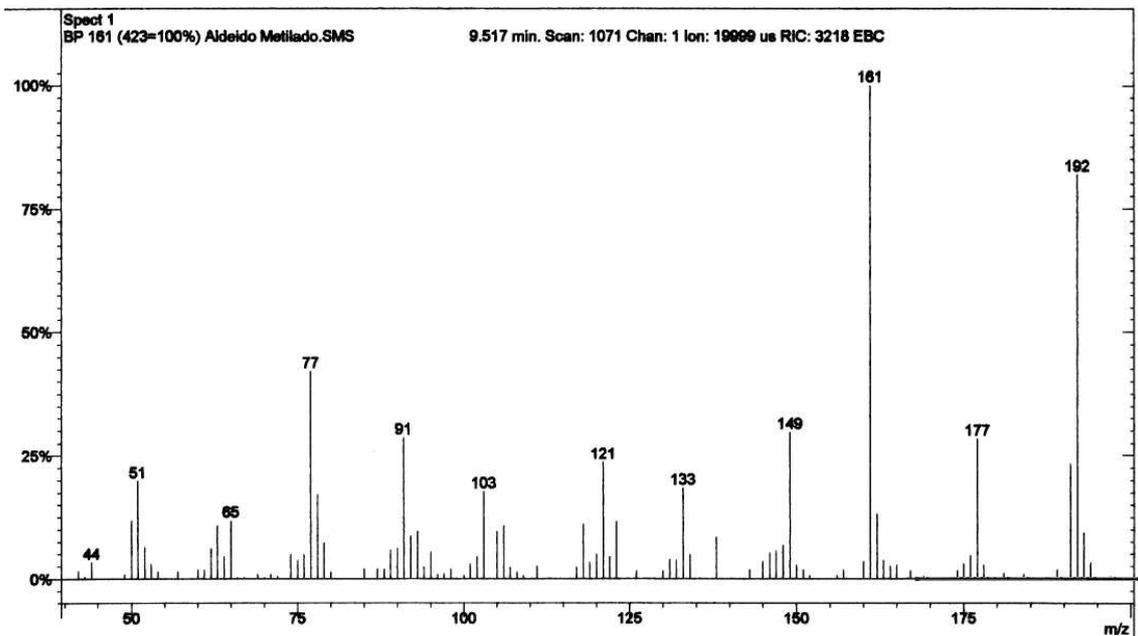
**Tabela 23** - Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) e <sup>13</sup>C (50 MHz) para o (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído **68** em CDCl<sub>3</sub>. (Espectro 19 e Espectro 20, página 69)

Posição	<sup>1</sup> H (δ, ppm; J, Hertz)	<sup>13</sup> C (δ, ppm)
1	—	127,0
2	7,09-7,19 (m, 1H)	111,1
3	—	149,3
4	—	151,9
5	6,91 (d, 1H, J= 8,2)	109,8
6	7,09-7,19 (m, 1H)	123,4
3-OCH <sub>3</sub>	3,93 (s, 3H)	56,0
4-OCH <sub>3</sub>	3,93 (s, 3H)	55,9
CHO	9.66 (d, 1H, J <sub>2</sub> = 7.59)	193,5
α	6,62 (dd, 1H, J = 15,8, J = 7,6)	126,6
β	7,42 (d, 1H, J <sub>1</sub> = 15,8)	152,8

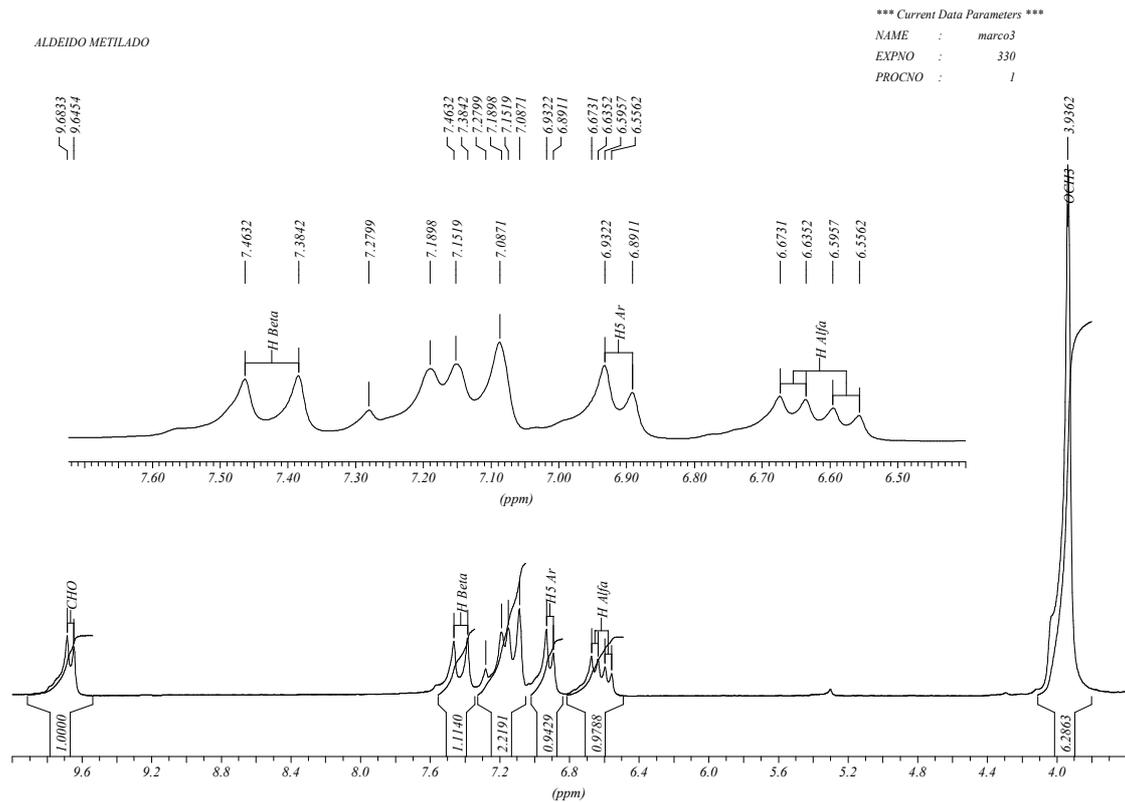




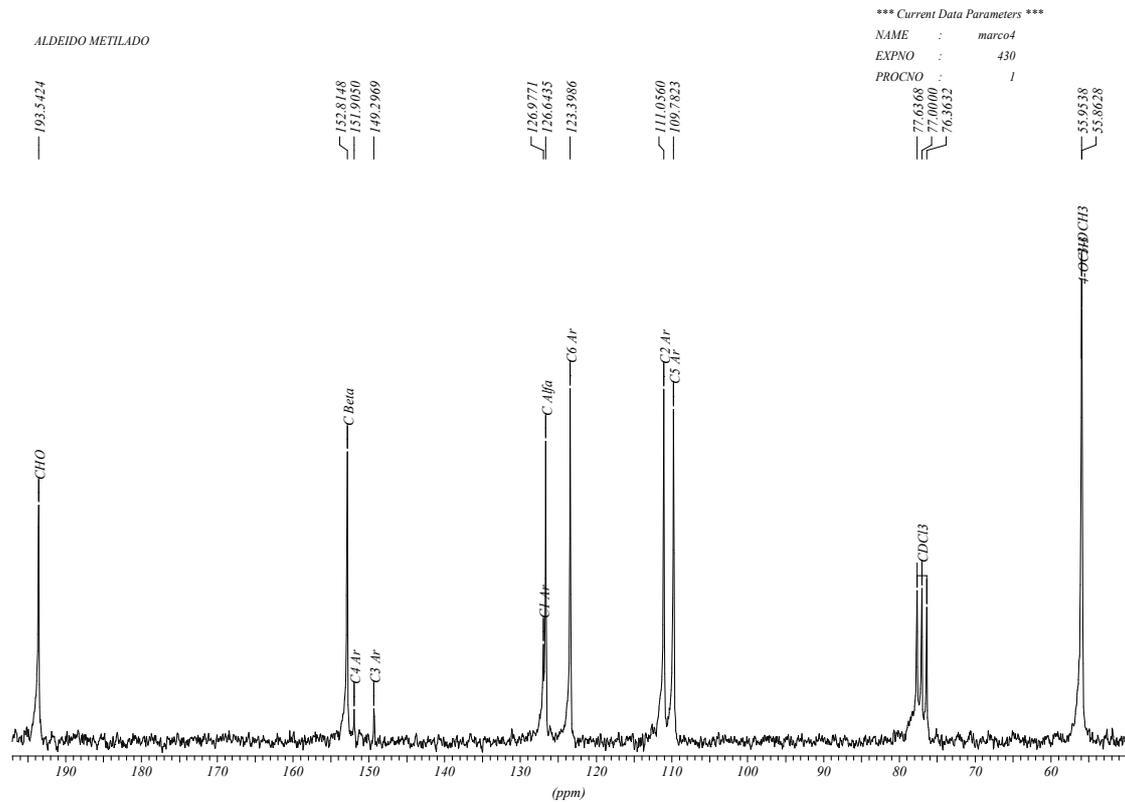
Espectro 17 – Espectro de Infravermelho do (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído 68.



Espectro 18 – Espectro de Massa do (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído 68



**Espectro 19** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído **68** em  $\text{CDCl}_3$



**Espectro 20** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído **68** em  $\text{CDCl}_3$

### 5.4.2 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona 73

**Tabela 24** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona 73 em  $\text{cm}^{-1}$  (**Espectro 21**, Página 72)

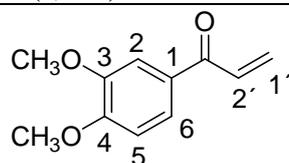
Grupo Funcional	Bandas de Absorção
Alceno	3076: $\nu_{\text{C-H}}$ Vinílico
Cetona	1671: $\nu_{\text{C=O}}$ de cetona $\alpha,\beta$ insaturado
Alquil	2931: $\nu_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 2853: $\nu_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1462: $\delta_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$
Anel Aromático	1593: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 1515: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 863: $\delta_{\text{C-H}}$ Aromático 1,2,4 trissubstituído 809: $\delta_{\text{C-H}}$ Aromático 1,2,4 trissubstituído
Éter	1269: $\nu_{\text{as}}$ C-O-C de alquil-aril éter 1025: $\nu_{\text{as}}$ C-O-C de alquil-aril éter

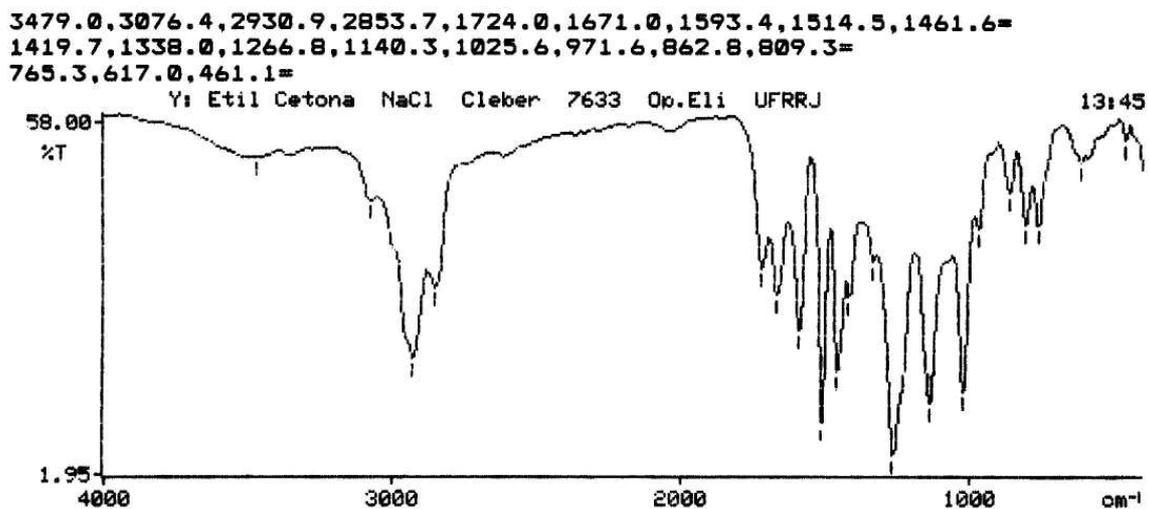
**Tabela 25** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona 73 (**Espectro 22**, Página 72)

Fragmento	Intensidade do pico
192 ( $\text{M}^+$ )	100%
177	45%
161	80%
151	25%
133	20%
121	20%
105	15%
91	25%
77	25%
63	10%
51	15%

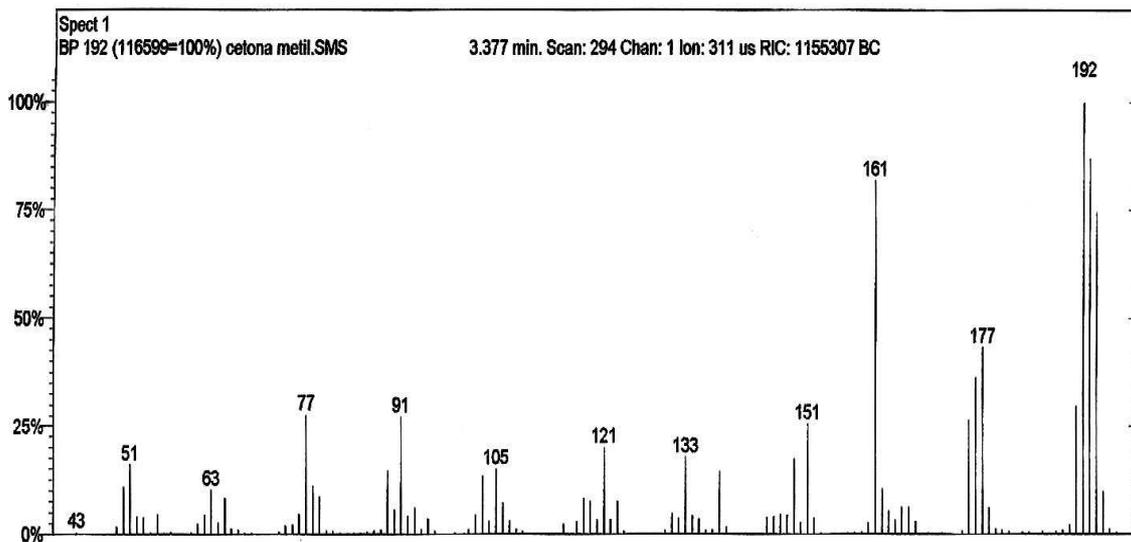
**Tabela 26** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) para a 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona **73** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 23 e Espectro 24, página 73)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1'	6,22 (m, 1H)	130,9
2'	6,16-6,26 (m, 2H)	111,0
C=O	—	148,9
1	—	109,9
2	6,78-6,93 (m, 1H)	126,5
3	—	117,7
4	—	129,7
5	6,78-6,93 (m, 1H)	108,8
6	6,78-6,93 (m, 1H)	119,6
3-OCH <sub>3</sub>	3,87 (s, 3H)	55,7
4-OCH <sub>3</sub>	3,87 (s, 3H)	55,8



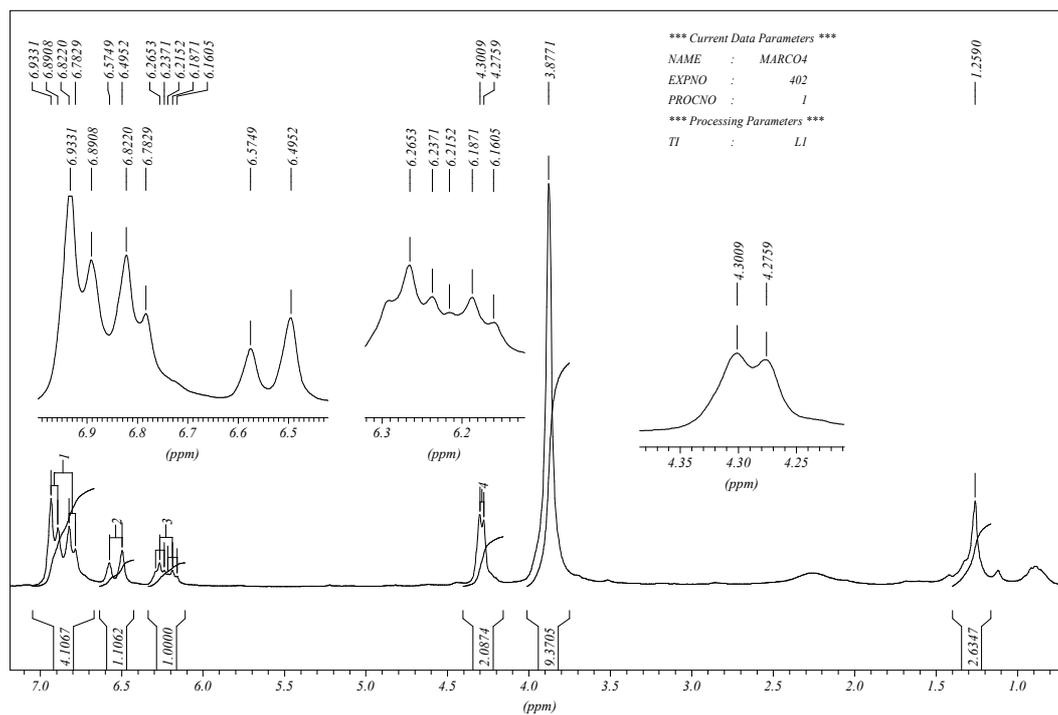


**Espectro 21** – Espectro de Infravermelho da 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona 73

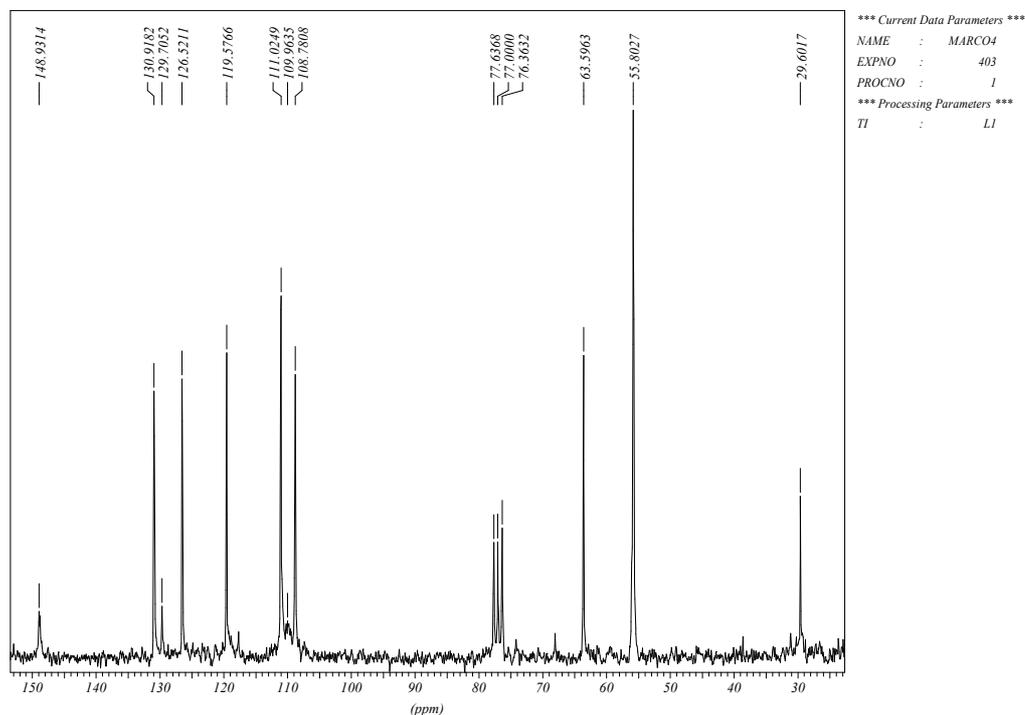


**Espectro 22** – Espectro de Massa da 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona 73

Cetona Metilada (Luiz)



**Espectro 23** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona **73** em  $\text{CDCl}_3$



**Espectro 24** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona **73** em  $\text{CDCl}_3$

### 5.4.3 (*E*)-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído **69**

A partir de 3,0g (14,54 mmol) de 4-alil-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **64** foi obtido 0,560g (17%) de (*E*)-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído **69**, após purificação, na forma de um cristal incolor com ponto de fusão de 90-91°C e como produto secundário a 1-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona **74**. Reagente: 1,61g de SeO<sub>2</sub> (14,54 mmol). Solvente: 45 mL de 1,4 dioxana.

**Tabela 27** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o (*E*)-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído **69** em cm<sup>-1</sup> (Espectro 25, Página 76)

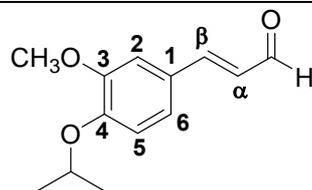
Grupo Funcional	Banda de Absorção
Alquil	2981: $\nu_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup> 2817: $\nu_s$ Carbono sp <sup>3</sup> 1476: $\delta_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup> 1380: $\delta_s$ Carbono sp <sup>3</sup>
Anel Aromático	1590: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 1507: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 852: $\delta_{C-H}$ Aromático 1,2,4 trissubstituído 802: $\delta_{C-H}$ Aromático 1,2,4 trissubstituído
Aldeído	1672: $\nu_{C=O}$ de aldeído $\alpha,\beta$ insaturado
Éter	1265: $\nu_{as}$ C-O-C de aquil aril éter 1028: $\nu_{as}$ C-O-C de aquil aril éter

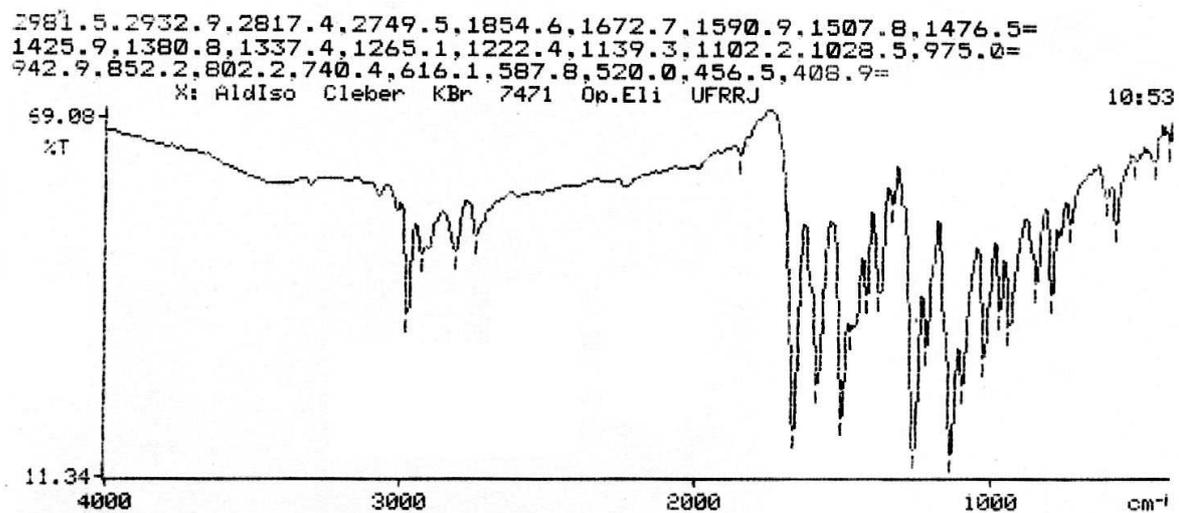
**Tabela 28** - Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do (*E*)-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído **69** (Espectro 26, Página 76)

Fragmento	Intensidade do pico
220 (M <sup>+</sup> )	100%
203	17,5%
178	25%
161	20%
147	25%
135	10%
118	7,5%
107	10%
77	10%

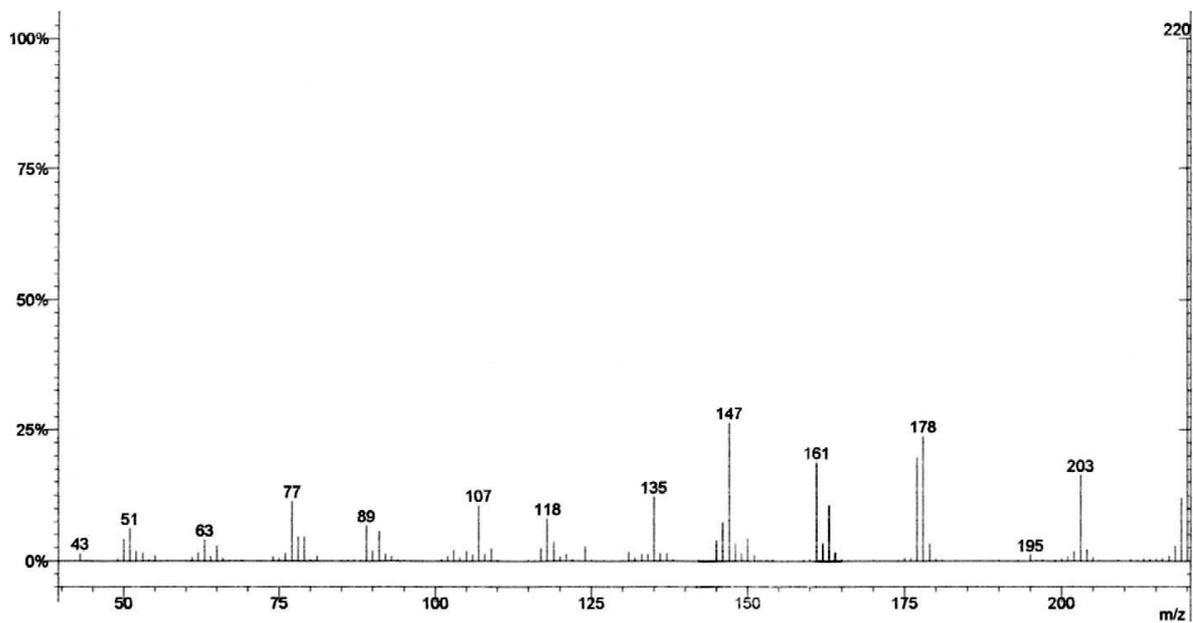
**Tabela 29** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) para o (*E*)-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído **69** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 27 e Espectro 28, Página 77)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	126,7
2	7,05 (d, 1H, J= 1,8)	110,5
3	—	150,3
4	—	150,2
5	6,87 (d, 1H, J= 8,4)	114,1
6	7,10 (dd, 1H, $J_1= 8,4$ , $J_2= 2,0$ )	123,2
CHO	9,62 (d, 1H, J= 7,6)	193,5
$\alpha$	6,57 (dd, 1H, $J_1= 15,8$ , $J_2= 7,7$ )	126,5
$\beta$	7,38 (d, 1H, J= 15,7)	152,9
3-OCH <sub>3</sub>	3,86 (s, 3H)	55,9
4-OCH	4,60 (hept, 1H, J= 6,1)	71,2
CH <sub>3</sub>	1,37 (d, 6H, J= 6,1)	21,8

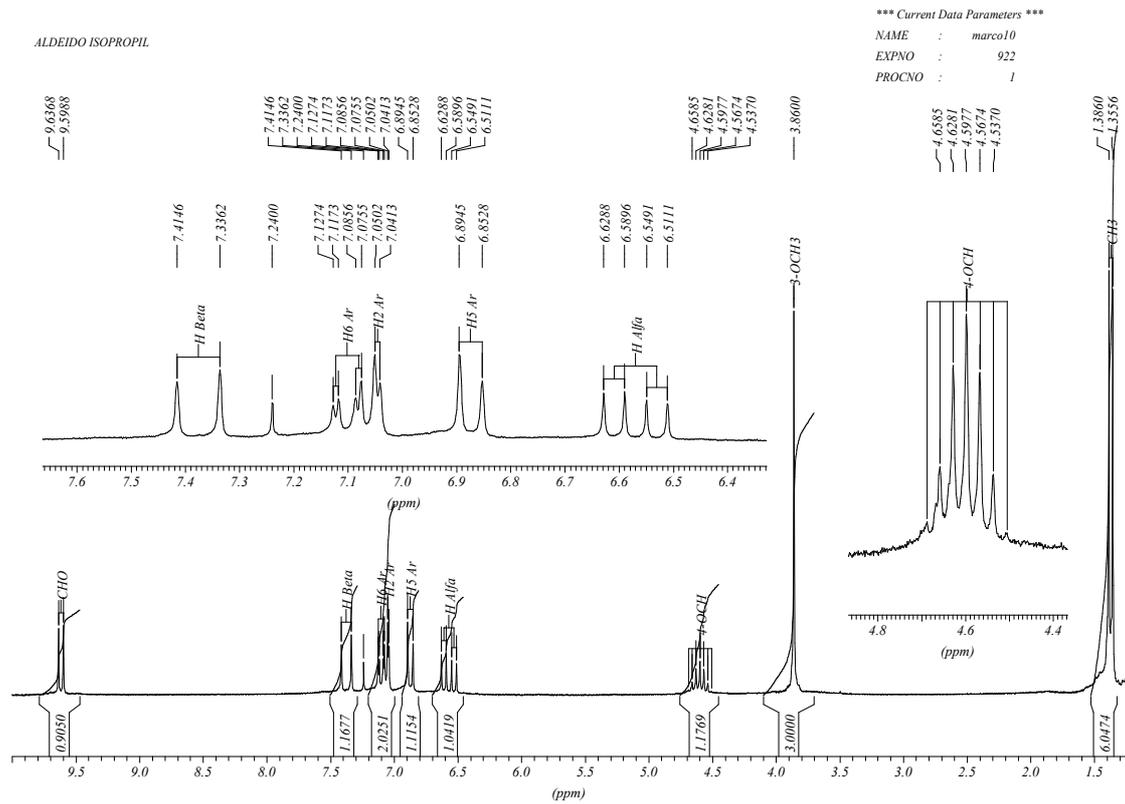




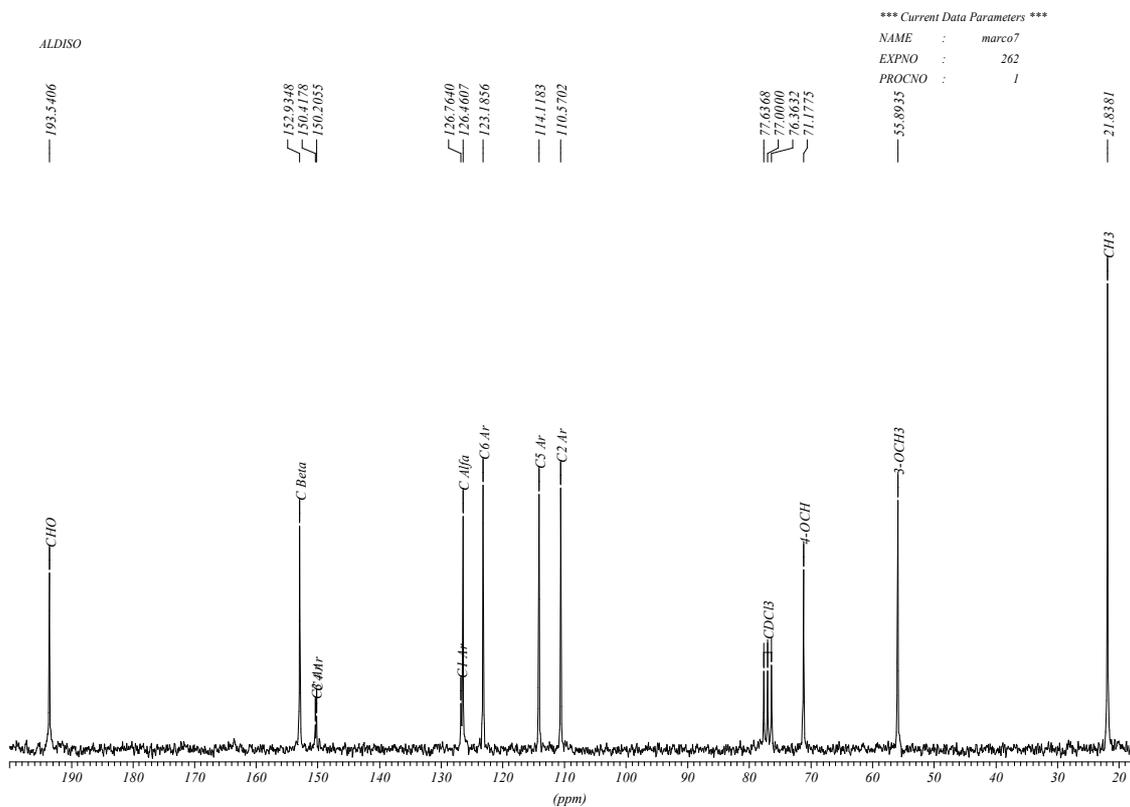
Espectro 25 – Espectro de Infravermelho do (*E*)-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído 69



Espectro 26 – Espectro de Massa do (*E*)-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído 69



Espectro 27 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o (*E*)-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído **69** em  $\text{CDCl}_3$

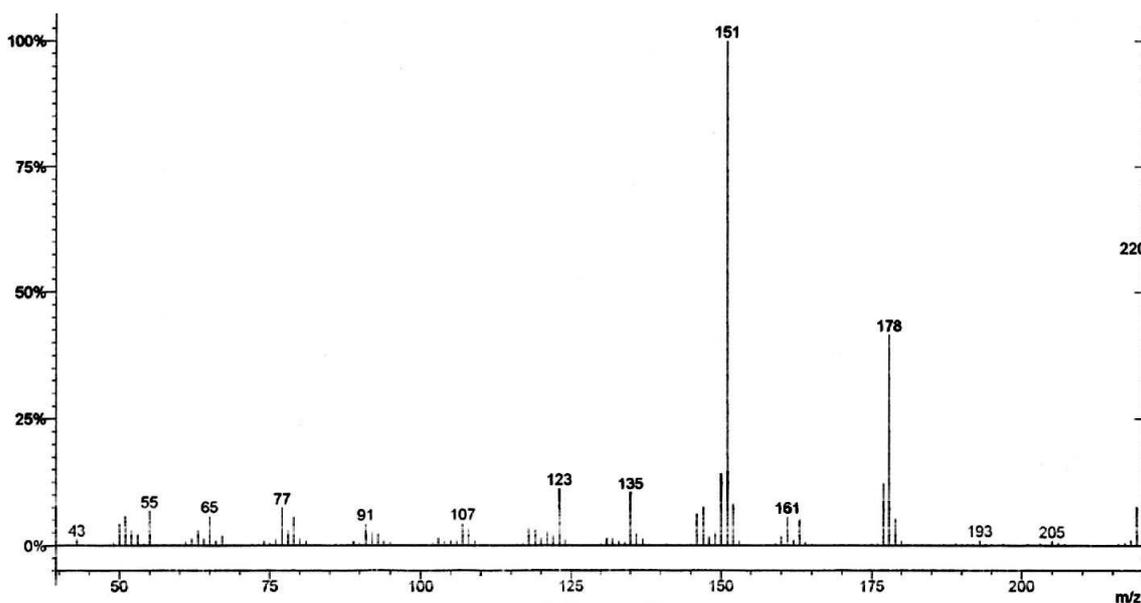
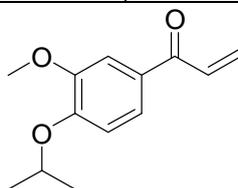


Espectro 28 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o (*E*)-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído **69** em  $\text{CDCl}_3$

#### 5.4.4 1-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona 60

Tabela 30 - Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 1-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona 74 (Espectro 26, Página 76)

Fragmento	Intensidade do pico
220 (M <sup>+</sup> )	57%
193	>1%
178	45%
161	5%
151	100%
135	10%
123	10%
107	5%
77	7,5%



Espectro 29– Espectro de Massa do 1-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona 74

#### 5.4.5 (*E*)-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído **70**

A partir de 1,43 g (5,62 mmol) de 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno **65** foi obtido 0,437 g (29%) do (*E*)-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído **70**, após purificação, na forma de um sólido incolor com ponto de fusão de 92-93°C e como produto secundário a 1-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona **75**. Reagente: 0,624 g de SeO<sub>2</sub> (5,62 mmol). Solvente: 20 mL de 1,4 dioxana.

**Tabela 31** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o (*E*)-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído **70** em cm<sup>-1</sup> (Espectro 30, página 81)

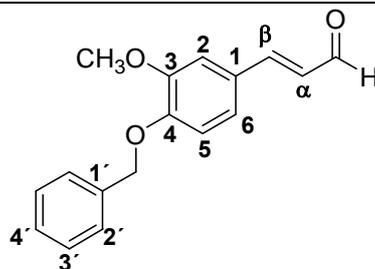
Grupo Funcional	Bandas de Absorção
Alceno	3065: $\nu_{C-H}$ de alcenos 1619: $\nu_{C=C}$ de alcenos conjugados com C=O 974: $\delta_{C-H}$ de alceno <i>trans</i>
Aldeído	1665: $\nu_{C=O}$ de aldeído $\alpha,\beta$ insaturado
Alquil	2927: $\nu_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup> 2851: $\nu_s$ Carbono sp <sup>3</sup> 1462: $\delta_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup> 1385: $\delta_s$ Carbono sp <sup>3</sup>
Anel Aromático	3033: $\nu_{C-H}$ de Aromático 1596: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 1512: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 866: $\delta_{C-H}$ Aromático 1,2,4 trissubstituído 802: $\delta_{C-H}$ Aromático 1,2,4 trissubstituído 740: $\delta_{C-H}$ Aromático monossubstituído 695: $\delta_{C-H}$ Aromático monossubstituído
Éter	1270: $\nu_{as}$ C-O-C de alquil aril éter 1011: $\nu_{as}$ C-O-C de alquil aril éter

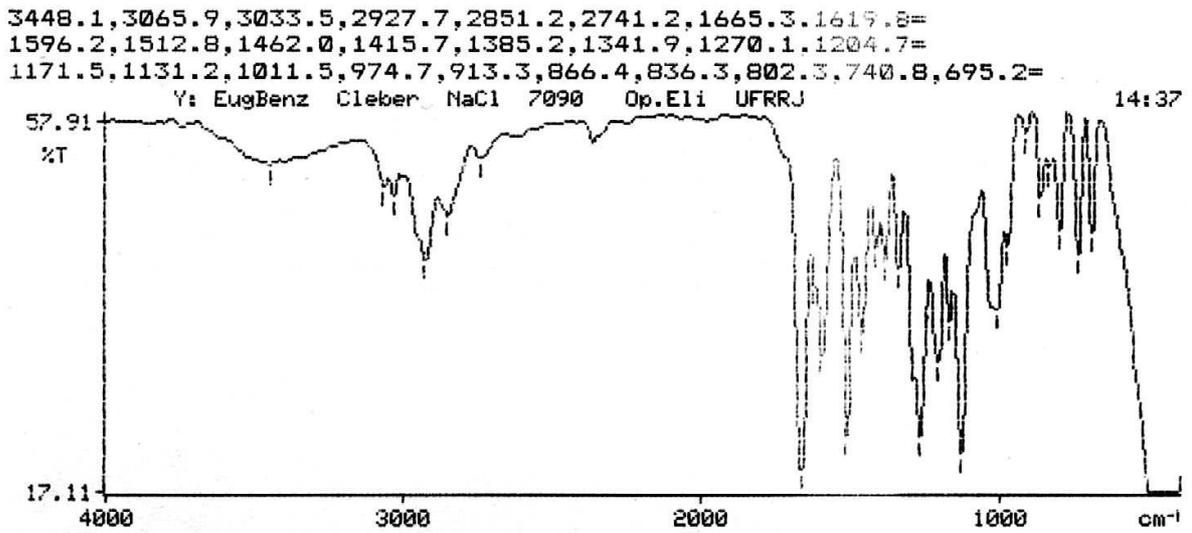
**Tabela 32** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do (*E*)-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído **70** (Espectro 31, Página 81)

Fragmento	Intensidade do pico
268 (M <sup>+</sup> )	10%
250	2,5%
177	7,5%
131	2,5%
121	2,5%
106	2,5%
91	100%
77	7,5%
65	20%
51	5%

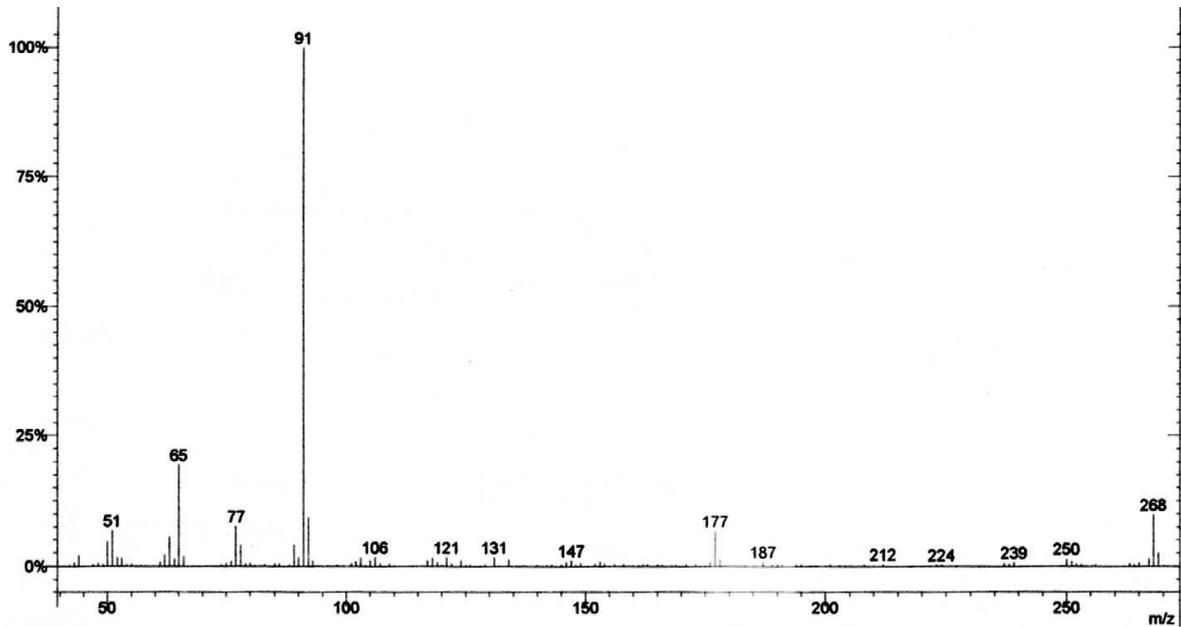
**Tabela 33** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para o (*E*)-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído **70** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 32 e Espectro 33, página 82)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	128,6
2	7,094 (d, 1H, J= 1.8)	110,3
3	—	150,9
4	—	149,7
5	6,90 (d, 1H, J=8.8)	113,2
6	7,091 (dd, 1H, $J_1= 8.8$ , $J_2= 2.1$ )	123,1
CHO	9,65 (d, 1H, J= 7.8 Hz)	193,5
$\alpha$	6,60 (dd, 1H, $J_1=15.7$ , $J_2= 7.7$ )	128,6
$\beta$	7,45 (d, 1H, J=2.1)	152,8
3-OCH <sub>3</sub>	3,93 (s, 3H)	55,9
4-OCH <sub>2</sub>	5,21 (s, 2H)	70,7
1'	—	136,2
2'	7,31-7,44 (sl, 2H)	126,6
3'	7,31-7,44 (sl, 2H)	128,0
4'	7,31-7,44 (sl, 1H)	127,1

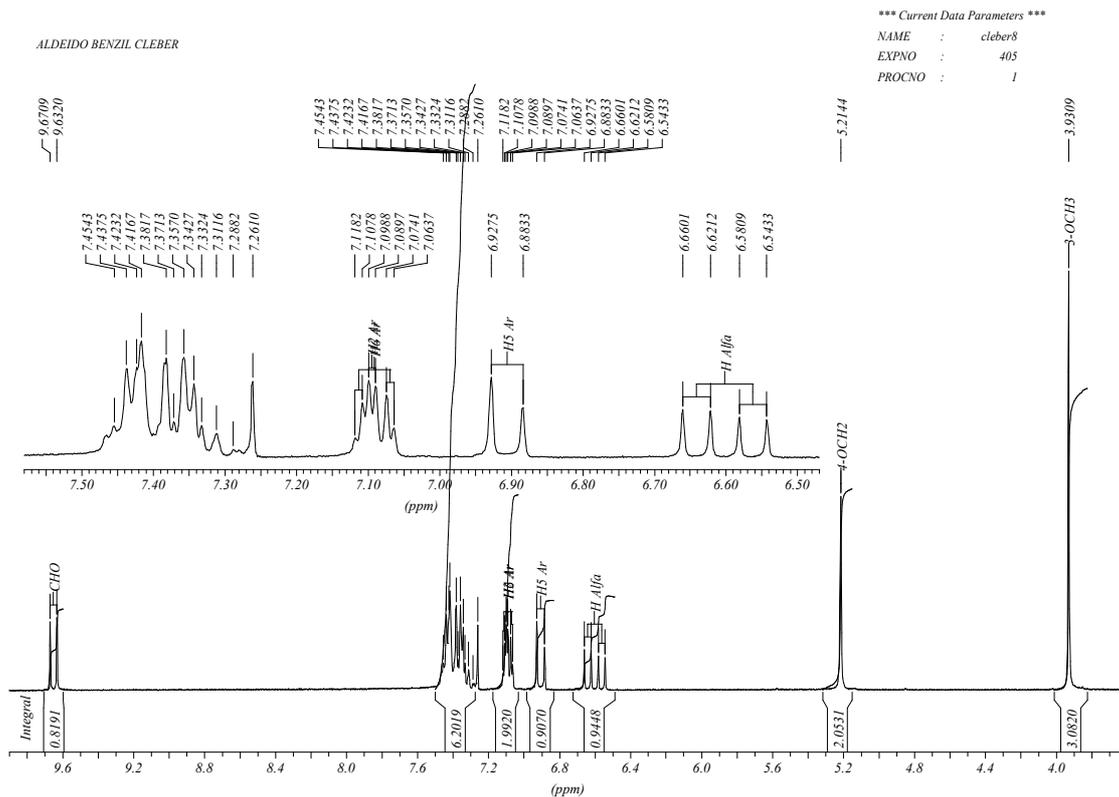




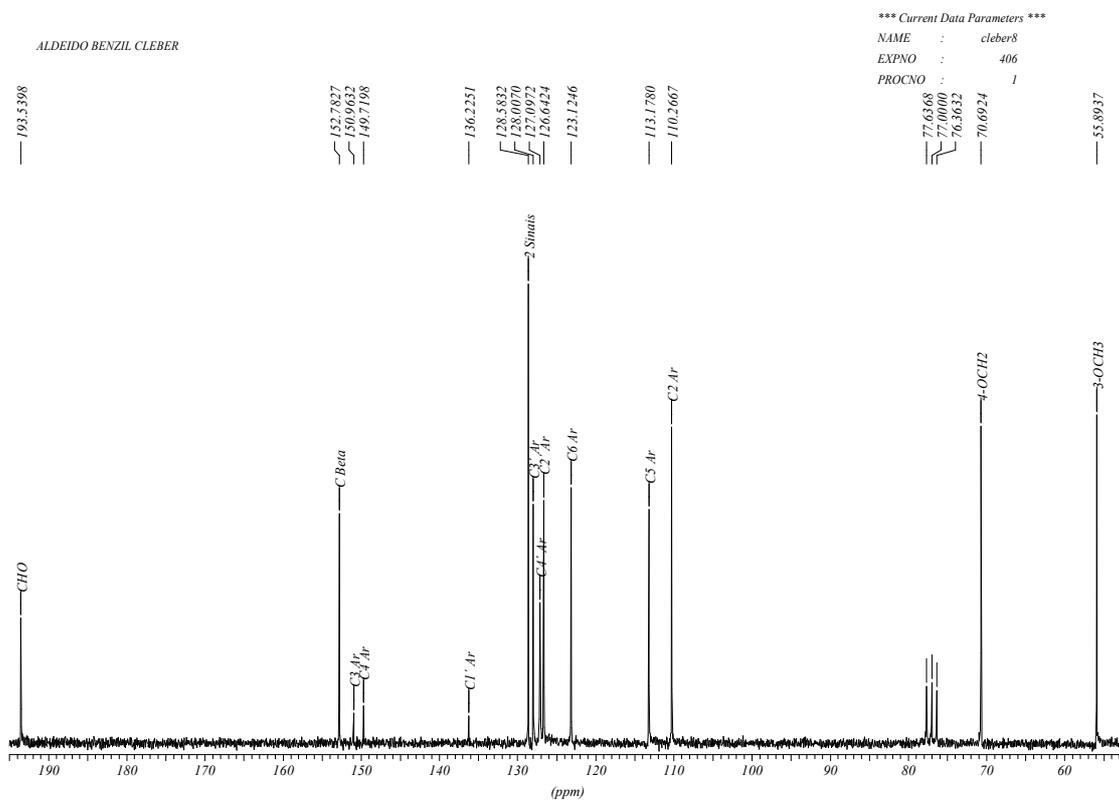
Espectro 30 – Espectro de Infravermelho do (*E*)-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído 70



Espectro 31 – Espectro de Massa do (*E*)-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído 70



**Espectro 32** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do (*E*)-3-(4-(benziloxy)-3-metoxifenil)acrilaldeído **70** em CDCl<sub>3</sub>

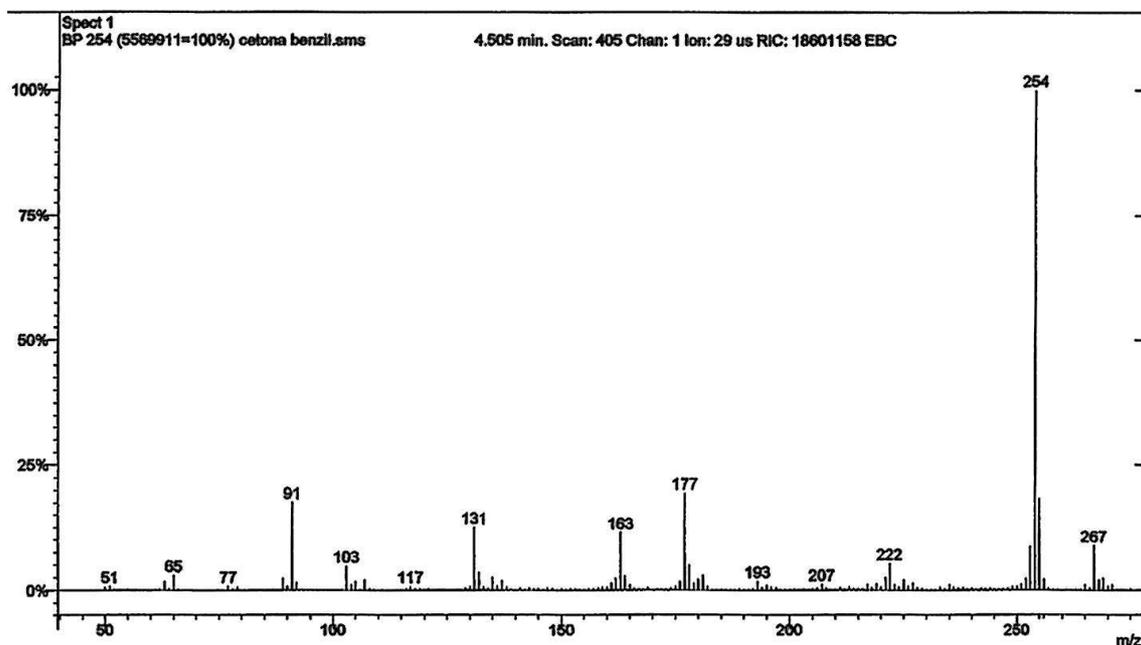
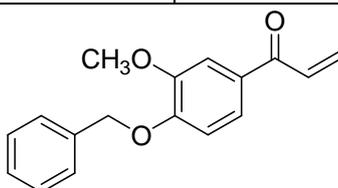


**Espectro 33** – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do (*E*)-3-(4-(benziloxy)-3-metoxifenil)acrilaldeído **70** em CDCl<sub>3</sub>

### 5.4.6 1-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona 75

**Tabela 34** - Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 1-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona 75 (Espectro 34, Página 83)

Fragmento	Intensidade do pico
268 (M <sup>+</sup> )	2,5%
254	100%
222	5%
207	2,5%
193	2,5%
177	20%
163	15%
131	15%
117	2,5%
103	5%
91	20%
77	2,5%
65	2,5%



**Espectro 34** – Espectro de Massa do 1-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona 75

#### 5.4.7 (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **71**

A partir de 1,0g (6,16 mmol) de safrol **9** foi obtido 0,337g (31% de rendimento) de (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **71**, após purificação, na forma de um sólido incolor com ponto de fusão de 81-82°C e como produto secundário a 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-propen-1-ona **76**. Reagente: 0,684g de SeO<sub>2</sub> (6,16 mmol). Solvente: 15 mL de 1,4 dioxana.

**Tabela 35**– Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **71** em cm<sup>-1</sup> (Espectro 35, página 86)

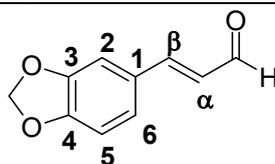
Grupo Funcional	Bandas de Absorção
Alceno	3048: $\nu_{C-H}$ de alcenos 1621: $\nu_{C=C}$ de alcenos conjugados com C=O 972: $\delta_{C-H}$ de alceno <i>trans</i>
Aldeído	2710: Ressonância de Fermi 1675: $\nu_{C=O}$ de aldeído $\alpha,\beta$ insaturado
Alquil	2919: $\nu_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup> 1449: $\delta_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup>
Anel Aromático	1500: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 876: $\delta_{C-H}$ Benzeno 1,2,4 trissubstituído 805: $\delta_{C-H}$ Benzeno 1,2,4 trissubstituído
Éter	1263: $\nu_{as}$ C-O-C de alquil aril éter 1034: $\nu_{as}$ C-O-C de alquil aril éter 928: $\delta_{C-H}$ de OCH <sub>2</sub> O

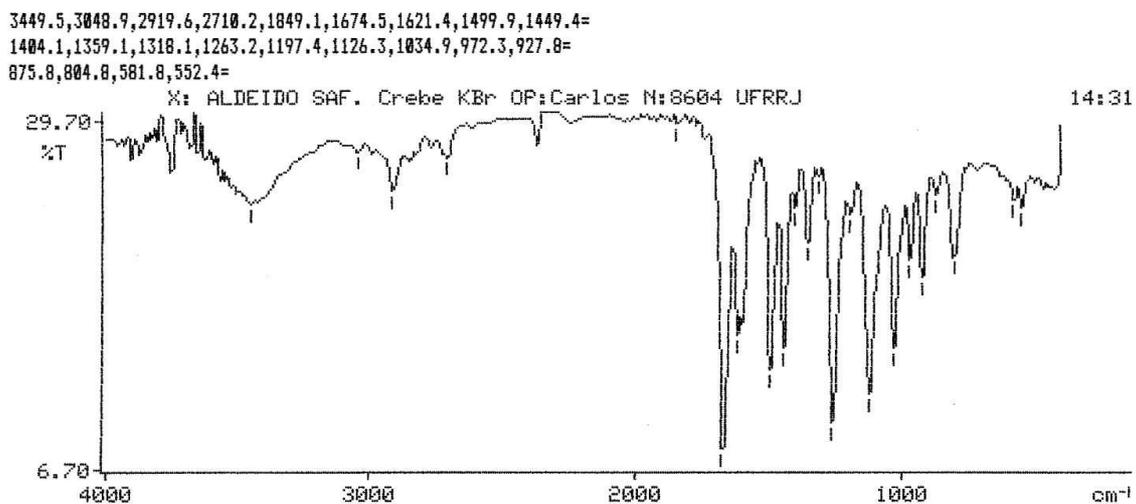
**Tabela 36** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) para o (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **71** (Espectro 49, Página 99)

Fragmento	Intensidade do pico
176 (M <sup>+</sup> )	100%
159	10%
147	25%
135	5%
118	10%
89	15%
63	5%

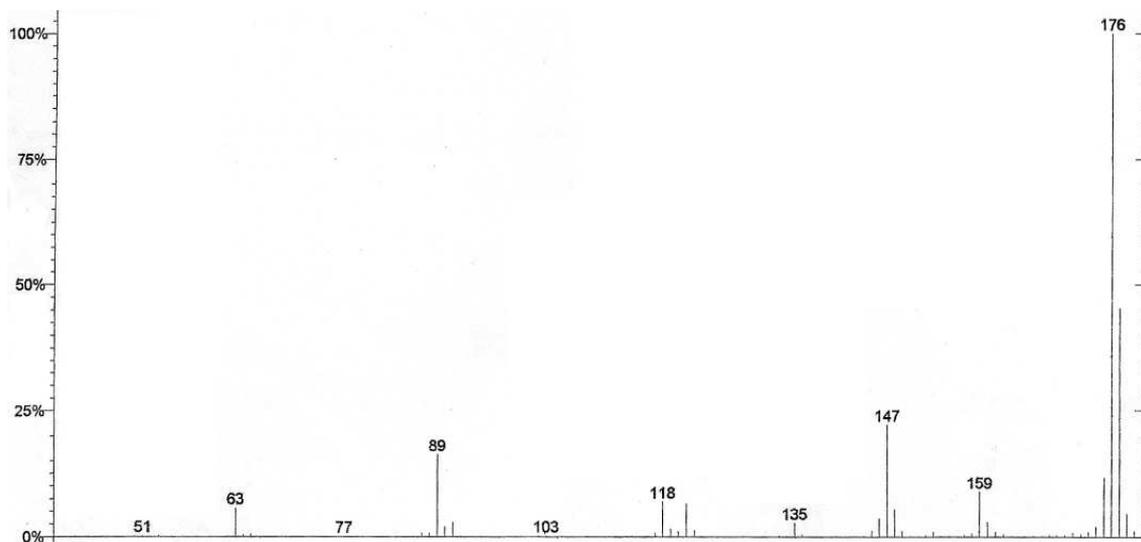
**Tabela 37** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para o (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **71** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 37 e Espectro 38, página 87)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	128,4
2	7,066 (d, 1H, J= 1.8)	108,7
3	—	150,4
4	—	148,5
5	6,86 (d, 1H, J= 8.6)	106,7
6	7,07 (dd, 1H, J= 8,3, J= 1.8)	125,2
OCH <sub>2</sub> O	6,05 (s, 2H)	101,7
CHO	9,65 (d, 1H, J= 7.7)	193,5
$\alpha$	6,56 (d, 1H, J= 15.7, J= 7.7)	126,7
$\beta$	7,38 (d, 1H, J= 16.0)	152,5

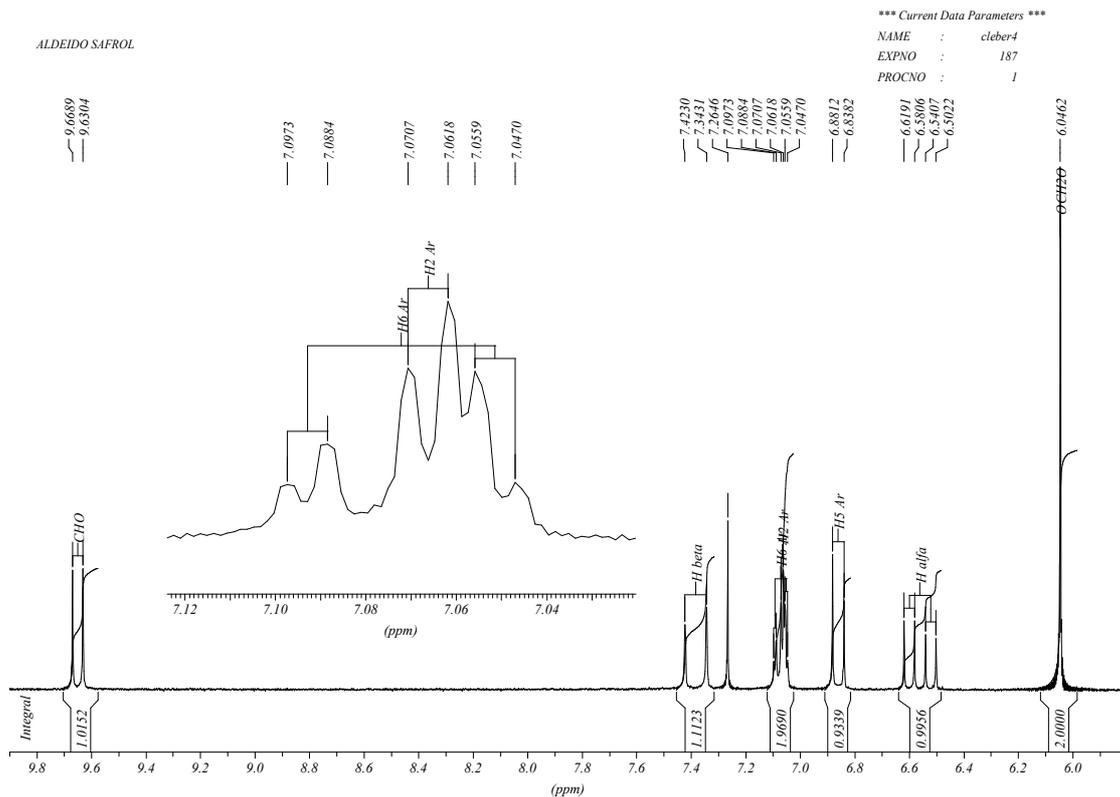




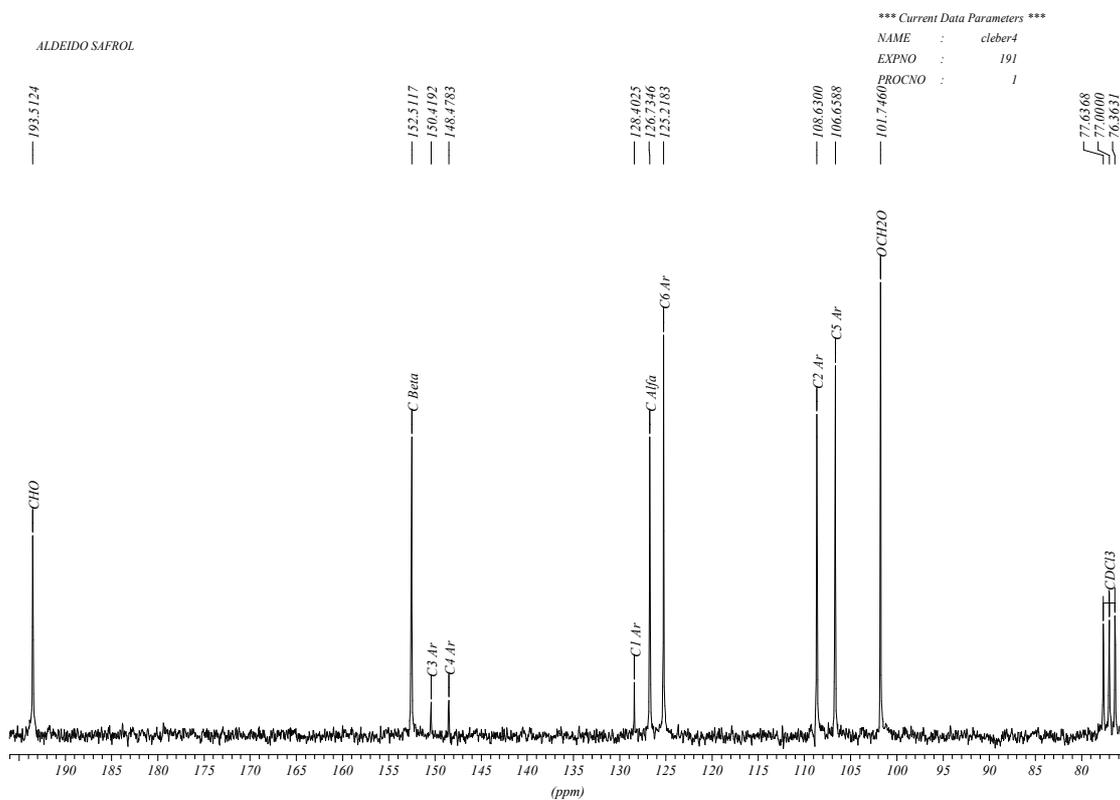
**Espectro 35** – Espectro de infravermelho do (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **71**



**Espectro 36** – Espectro de Massa do (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **71**



**Espectro 37** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **71** em  $\text{CDCl}_3$

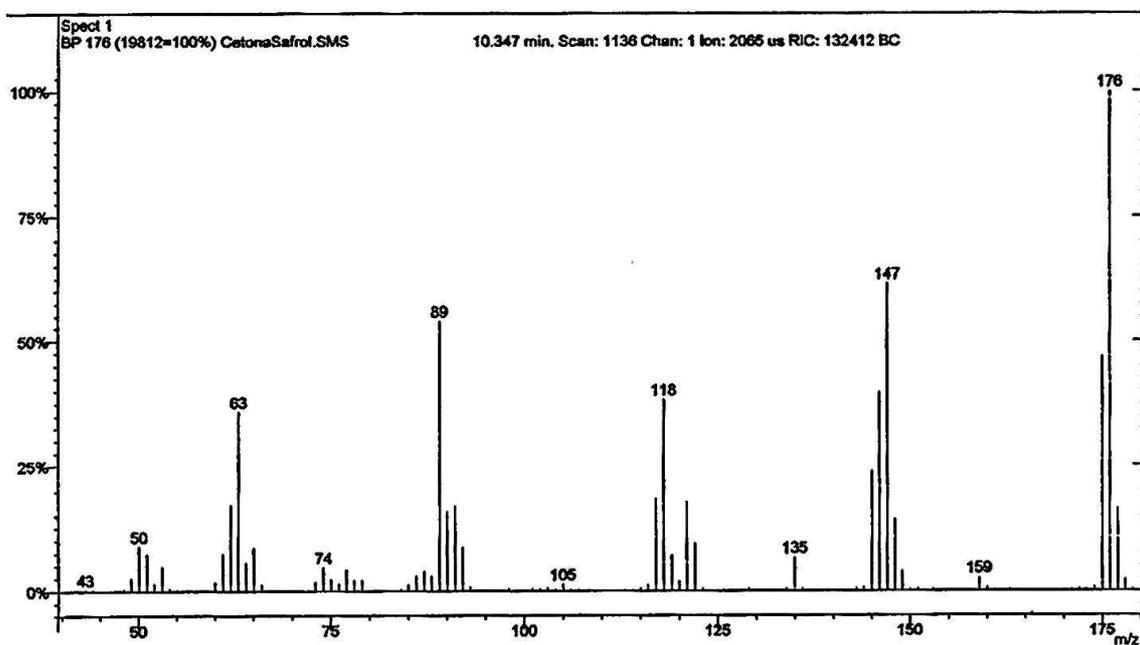
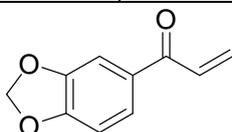


**Espectro 38** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **71** em  $\text{CDCl}_3$

### 5.4.8 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-propen-1-ona 76

Tabela 38 - Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-propen-1-ona 76 (Espectro 39, Página 88)

Fragmento	Intensidade do pico
176 (M <sup>+</sup> )	100%
159	2,5%
147	60%
135	5%
118	40%
105	2,5%
89	55%
74	5%
63	35%
50	10%



Espectro 39 - Espectro de Massa do 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-propen-1-ona 76

#### 5.4.9 (*E*)-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **72**

A partir de 1,4 g (6,76 mmol) de 5-alil-6-nitro benzo[d][1,3]dioxol **67** foi obtido 0,395 g (26%) de (*E*)-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **72**, após purificação, na forma de um sólido avermelhado com ponto de fusão de 194-195°. Reagente: 0,750 g de SeO<sub>2</sub> (6,76 mmol). Solvente: 20 mL de 1,4 dioxana. Seguem abaixo os dados de caracterização do produto.

**Tabela 39** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o (*E*)-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **72** em cm<sup>-1</sup> (Espectro 40, Página 91)

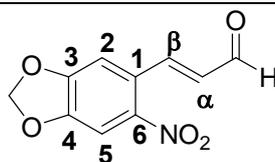
Grupo Funcional	Bandas de Absorção
Alceno	3066: $\nu_{C-H}$ de alceno 979: $\delta_{C-H}$ de alceno <i>trans</i>
Aldeído	1679: $\nu_{C=O}$ de aldeído $\alpha,\beta$ insaturado
Alquil	2923: $\nu_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup> 2864: $\nu_s$ Carbono sp <sup>3</sup> 1395: $\delta_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup>
Anel Aromático	1601: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 1511: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 882: $\delta_{C-H}$ Aromático 1,2,4 trissubstituído 819: $\delta_{C-H}$ Aromático 1,2,4 trissubstituído
Éter	1275: $\nu_{C-O-C}$ de alquil aril éter 921: $\delta_{C-H}$ de OCH <sub>2</sub> O
Nitro	1337: $\nu_s$ NO <sub>2</sub> aromático 921: $\nu_{C-N}$ de NO <sub>2</sub> 571: NO <sub>2</sub> aromático

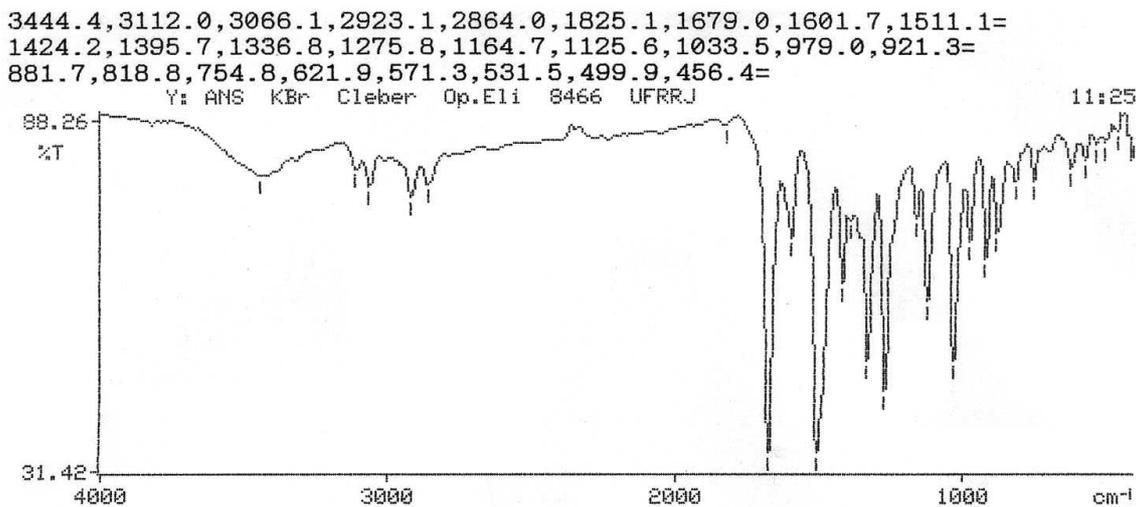
**Tabela 40** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do (*E*)-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **72** (Espectro 41, Página 91)

Fragmento	Intensidade do pico
222 (M <sup>+</sup> )	5%
205	2,5%
192	15%
175	75%
164	60%
145	10%
136	100%
117	25%
106	25%
89	45%
77	30%
63	50%
51	30%

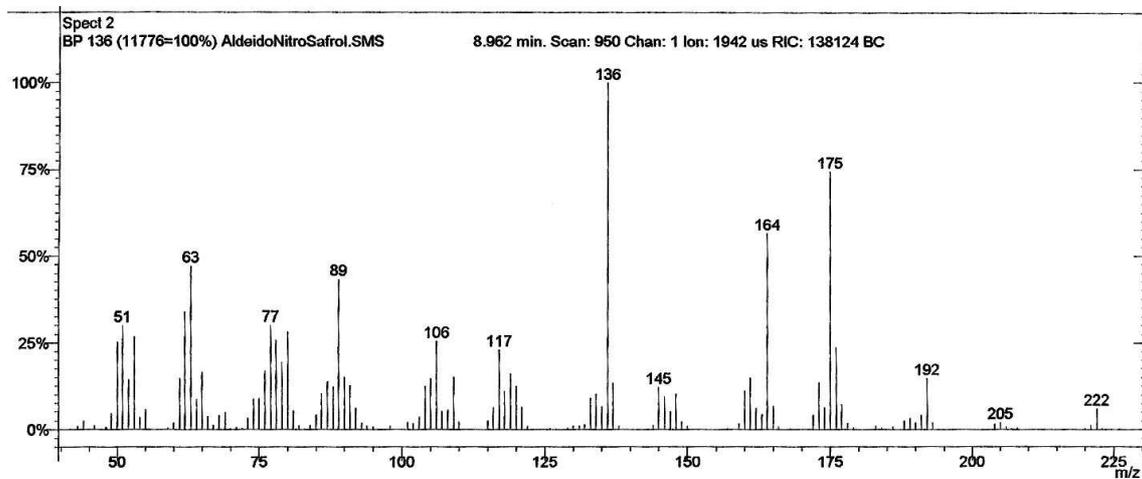
**Tabela 41** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) para o (*E*)-3-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **72** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 42 e Espectro 43, Página 92)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	130,0
2	7,00 (s, 1H)	107,1
3	—	151,4
4	—	149,7
5	7,57 (s, 1H)	105,9
6	—	146,3
OCH <sub>2</sub> O	6,18 (s, 2H)	104,0
CHO	9,75 (d, 1H, J= 7.6)	193,2
$\alpha$	6,51 (dd, 1H, J= 15.8, J= 7.7)	131,6
$\beta$	8,01 (d, 1H, J= 15.7)	147,6



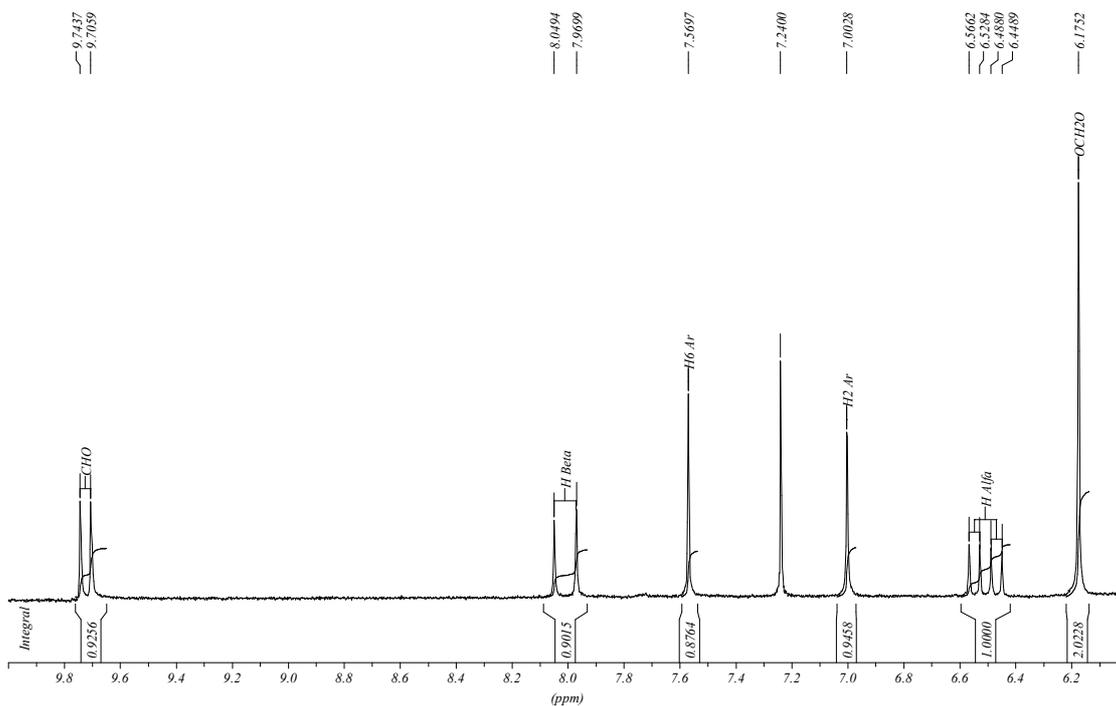


**Espectro 40** – Espectro de infravermelho do (*E*)-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 72

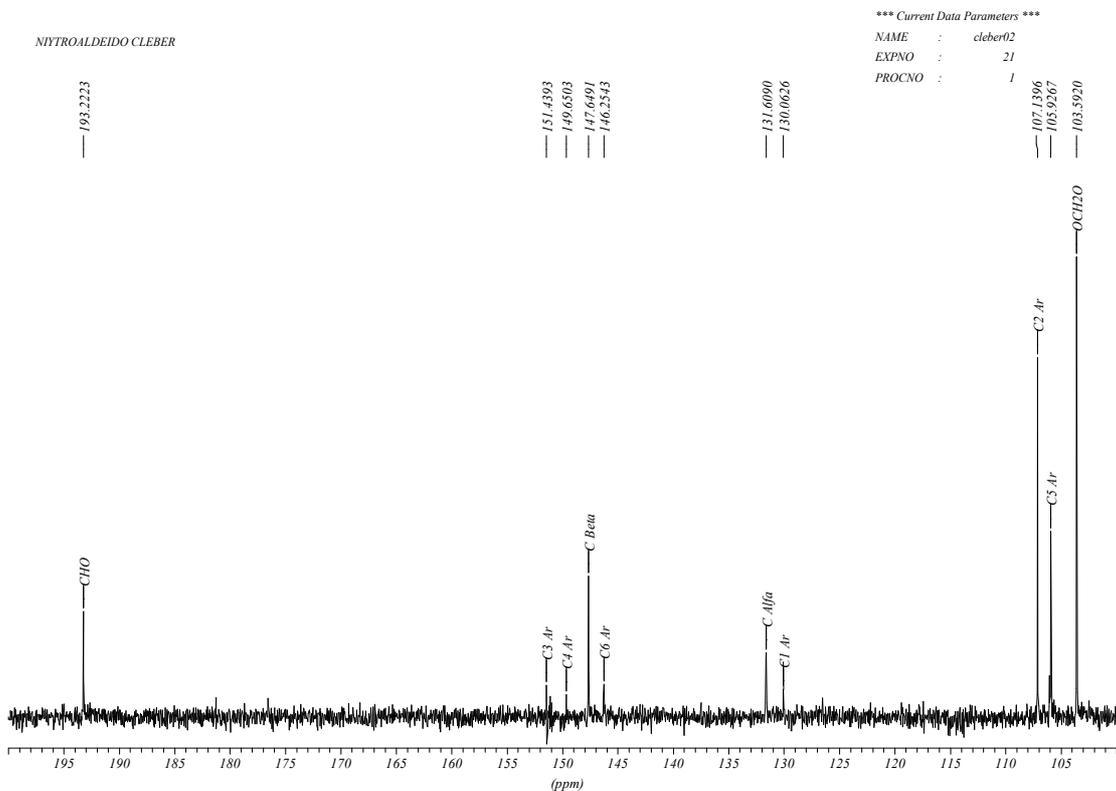


**Espectro 41** – Espectro de Massa do (*E*)-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 72

NITROALDEIDO CLEBER CDCL3

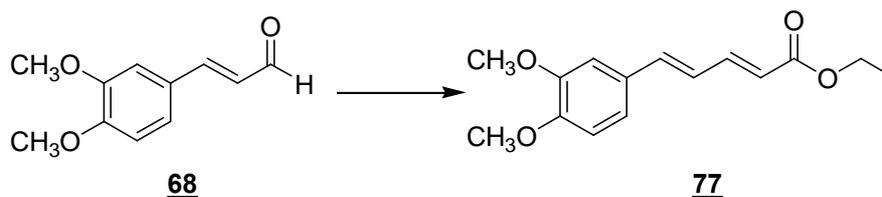


**Espectro 42** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o (*E*)-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **72** em  $\text{CDCl}_3$



**Espectro 43** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o (*E*)-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído **72** em  $\text{CDCl}_3$

## 5.5 Preparação do (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila 77



Em um balão, equipado com agitador magnético e septo de borracha, foi feita uma suspensão de 0,150 g de NaH 60% (2,497 mmol) em 5 mL de THF seco agitado sob atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado ao meio reacional, gota a gota, uma solução de 0,560 g de trietil 2-fosfoetanoato (0,496 mL, 2,497 mmol) em 5 mL de THF seco observando-se a evolução de hidrogênio. Após 30 minutos de reação, baixou-se a temperatura do sistema com banho de gelo e NH<sub>4</sub>Cl e adicionou-se uma solução de 0,400 g (1,78 mmol) do (E)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído **68** em 10 mL de THF seco, gota a gota, com agitação, deixando então o meio reacional chegar a temperatura ambiente por 1 hora. Após o término da reação, acompanhada por CCF adicionou-se ao meio reacional 5 mL de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, evaporou-se o THF sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado com 10 mL de água e acetato de etila (3x25 mL). Em seguida, a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e posteriormente com salmoura (2x25 mL) sendo então seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna filtrante de gel de sílica, eluída com uma mistura de hexano/acetato de etila 15% gerando 0,460 g (84%) do (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila **77** na forma de um sólido amarelo pálido com ponto de fusão de 80°C. (PINTO, 1997)

**Tabela 42** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila **77** em cm<sup>-1</sup> (Espectro 44, página 95)

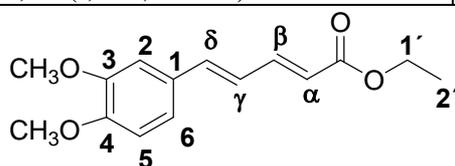
Grupo Funcional	Bandas de Absorção
Alceno	1622: ν <sub>C=C</sub> de alcenos conjugados com C=O
Alquil	2931: ν <sub>as</sub> Carbono sp <sup>3</sup> 2837: ν <sub>s</sub> Carbono sp <sup>3</sup> 1459: δ <sub>as</sub> Carbono sp <sup>3</sup> 1367: δ <sub>s</sub> Carbono sp <sup>3</sup> 761: Deformação de esqueleto do grupo etil
Anel Aromático	1590: ν <sub>C-C</sub> de anel aromático 1513: ν <sub>C-C</sub> de anel aromático 855: δ <sub>C-H</sub> Aromático 1,2,4 trissubstituído 805: δ <sub>C-H</sub> Aromático 1,2,4 trissubstituído
Éster	1706: ν <sub>C=O</sub> de éster α,β insaturado 1169: ν <sub>as</sub> C-O-C de éster 608: δ <sub>as</sub> C-O-C de alquil-aril éter
Éter	1236: ν <sub>as</sub> C-O-C de alquil-aril éter 1026: ν <sub>as</sub> C-O-C de alquil-aril éter

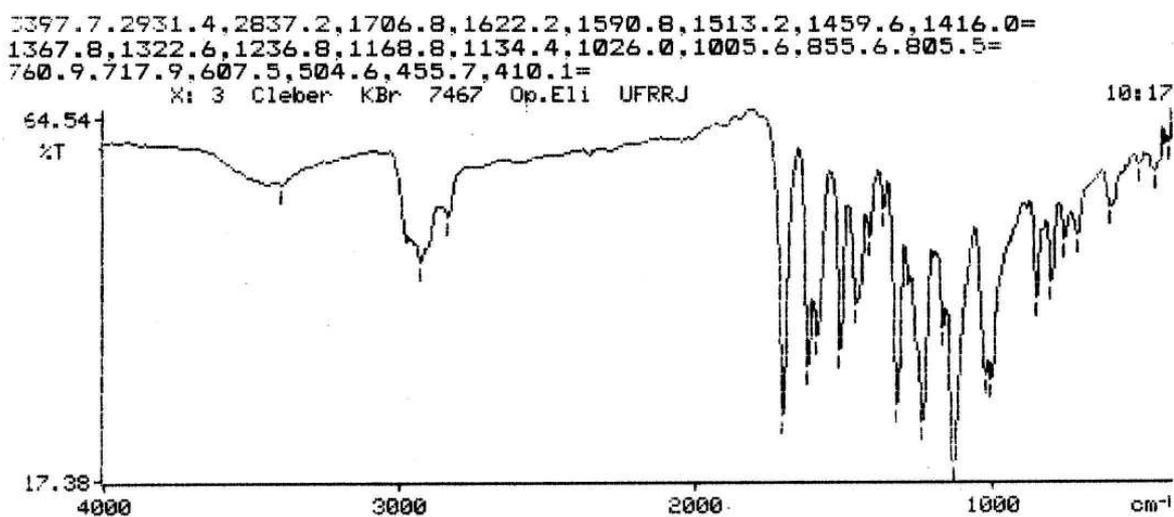
**Tabela 43** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila **77** (Espectro 45, Página 95)

Fragmento	Intensidade do pico
262 (M <sup>+</sup> )	60%
233	5%
217	12,5%
189	100%
174	40%
158	15%
145	10%
131	7,5%
115	10%
103	7,5%
77	5%
51	5%

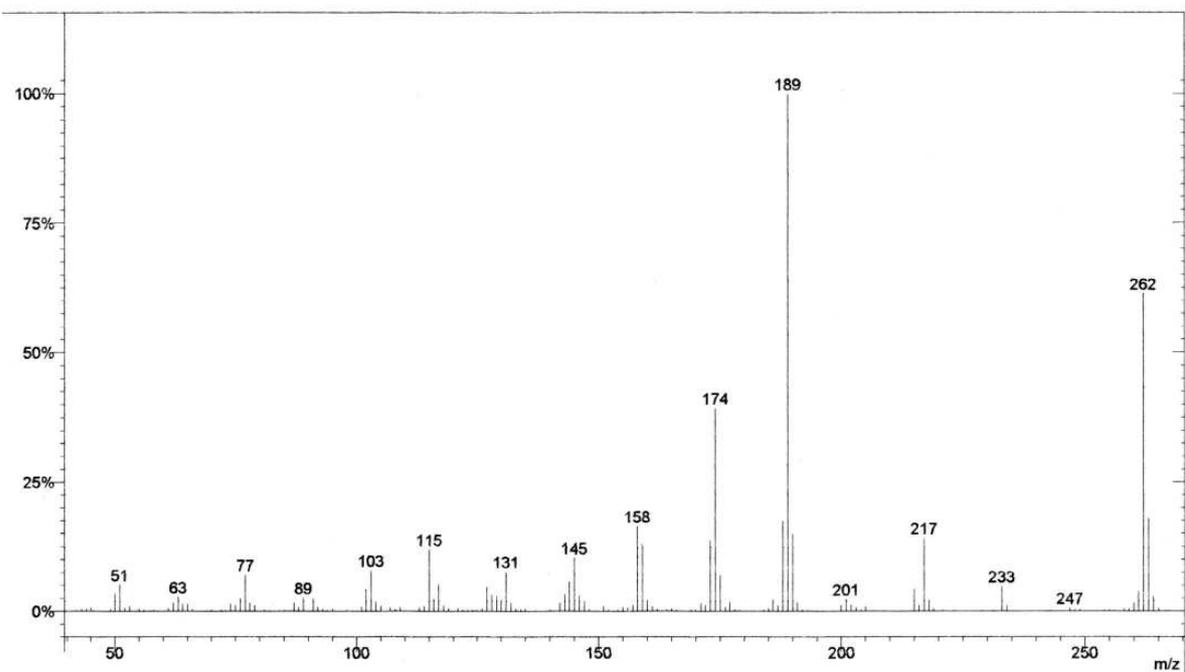
**Tabela 44** – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) e <sup>13</sup>C (50,3 MHz) para o (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila **77** em CDCl<sub>3</sub>. (Espectro 46 e Espectro 47, página 96)

Posição	<sup>1</sup> H (δ, ppm; J, Hertz)	<sup>13</sup> C (δ, ppm)
1	—	129,0
2	6,96-7,01 (m, 1H)	108,9
3	—	150,0
4	—	149,1
5	6,76-6,85 (m, 1H)	111,0
6	6,76-6,85 (m, 1H)	120,1
C=O	—	167,2
α	5,91 (d, 1H, J = 15.3)	121,1
β	7,40 (dd, 1H, J= 15.2, J= 9.6)	144,8
γ	6,69 (dd, 1H, J= 15.6, J= 9.9)	124,3
δ	6,76-6,85 (m, 1H)	140,3
3-CH <sub>3</sub> O	3,86 (s, 3H)	55,9
4-CH <sub>3</sub> O	3,89 (s, 3H)	55,8
1'	4,19 (q, 2H, J= 7.2)	60,2
2'	1,28 (t, 3H, J= 7.2)	14,3





**Espectro 44** – Espectro de Infravermelho do (2*E*,4*E*)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila 77

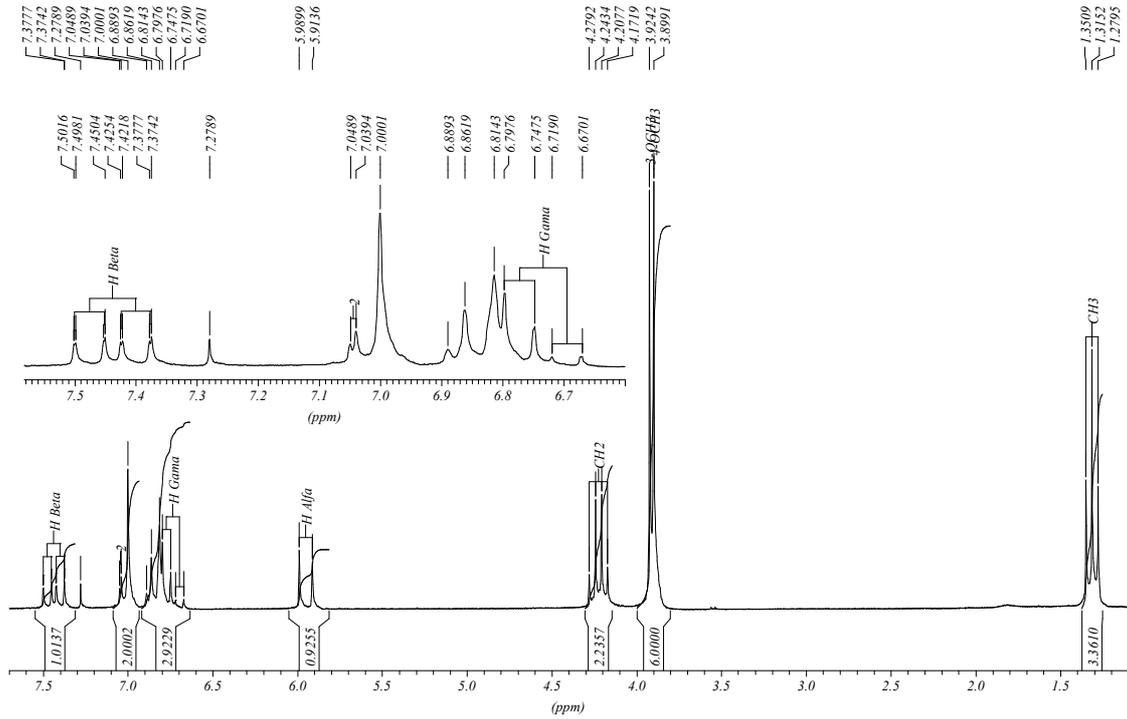


**Espectro 45** – Espectro de Massa do (2*E*,4*E*)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila 77

ESTER PIPER METILADO

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

NAME : marco2  
EXPNO : 139  
PROCNO : 1

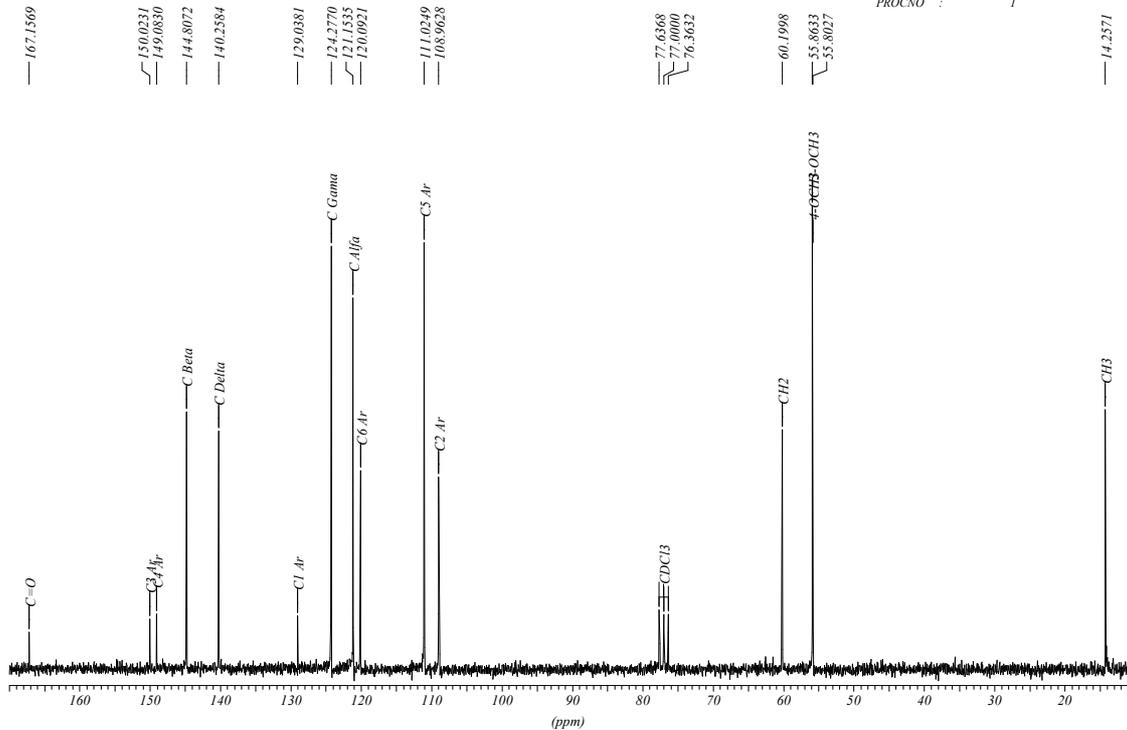


**Espectro 46** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila **77** em  $\text{CDCl}_3$

CLEBER ESTER METIL

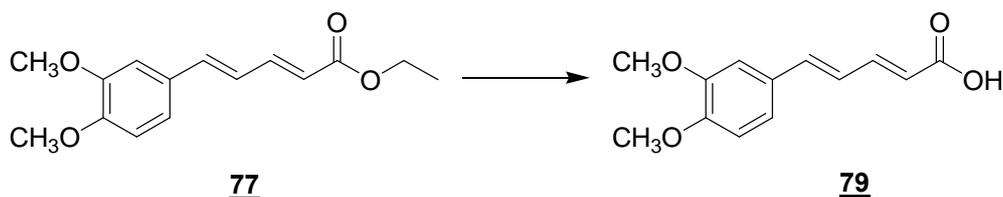
\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

NAME : marco2  
EXPNO : 138  
PROCNO : 1



**Espectro 47** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila **77** em  $\text{CDCl}_3$

## 5.6 Preparação do ácido (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico 79



Em um balão, equipado com agitador magnético, foi feita uma solução de 0,200g (0,763 mmol) do (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienoato de etila 77 em 20 mL de etanol, sobre a qual adicionou-se e 7,6 mL de KOH 1M (7,625 mmol). A evolução da reação foi acompanhada por CCF.

Após o término da reação, o meio reacional foi concentrado no evaporador rotatório, sendo então acidulado com HCl 1M até pH próximo de 4, ocorrendo a precipitação do ácido (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico na forma de um sólido amarelo claro que foi então filtrado a vácuo, seco ao ar, gerando 0,175 g (98%) do ácido 79 na forma de um sólido amarelo claro com ponto de fusão de 203°C.

**Tabela 45** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para o ácido (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico 79 em  $\text{cm}^{-1}$  (Espectro 48, página 99)

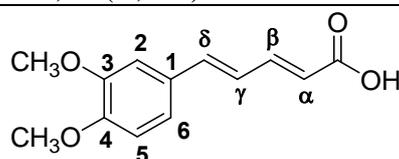
Grupos Funcionais	Bandas de Absorção
Ácido Carboxílico	2534: $\nu_{\text{OH}}$ de Ácido carboxílico 1669: $\nu_{\text{C=O}}$ de Ácido carboxílico 962: $\delta_{\text{O-H}}$ de ácido carboxílico
Alceno	3065: $\nu_{\text{C-H}}$ de alcenos 1612: $\nu_{\text{C=C}}$ de alceno conjugado
Alquil	2928: $\nu_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 2834: $\nu_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1462: $\delta_{\text{as}}$ da carbono $\text{sp}^3$
Anel Aromático	1588: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 1512: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 872: $\delta_{\text{C-H}}$ de Aromático 1,2,4 trissubstituído 806: $\delta_{\text{C-H}}$ de Aromático 1,2,4 trissubstituído
Éter	1260: $\nu_{\text{as}}$ C-O-C de alquil-aril éter 1014: $\nu_{\text{as}}$ C-O-C de alquil-aril éter 607: $\delta_{\text{R-C-O}}$ de éter

**Tabela 46** - Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) do ácido (2*E*,4*E*)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico **79** (Espectro 49, Página 99)

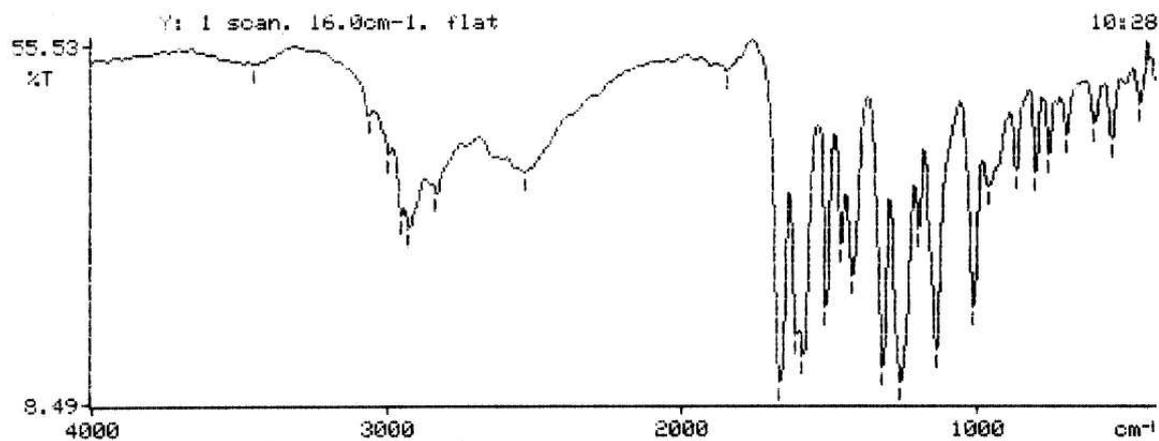
Fragmento	Intensidade do pico
234 (M <sup>+</sup> )	1%
217	15%
189	100%
174	40%
158	15%
145	10%
131	10%
115	12,5%
103	10%
91	2,5%
77	7,5%

**Tabela 47** – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) e <sup>13</sup>C (50,3 MHz) para o ácido (2*E*,4*E*)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico **79** em CDCl<sub>3</sub>. (Espectro 50 e Espectro 51, páginas 100)

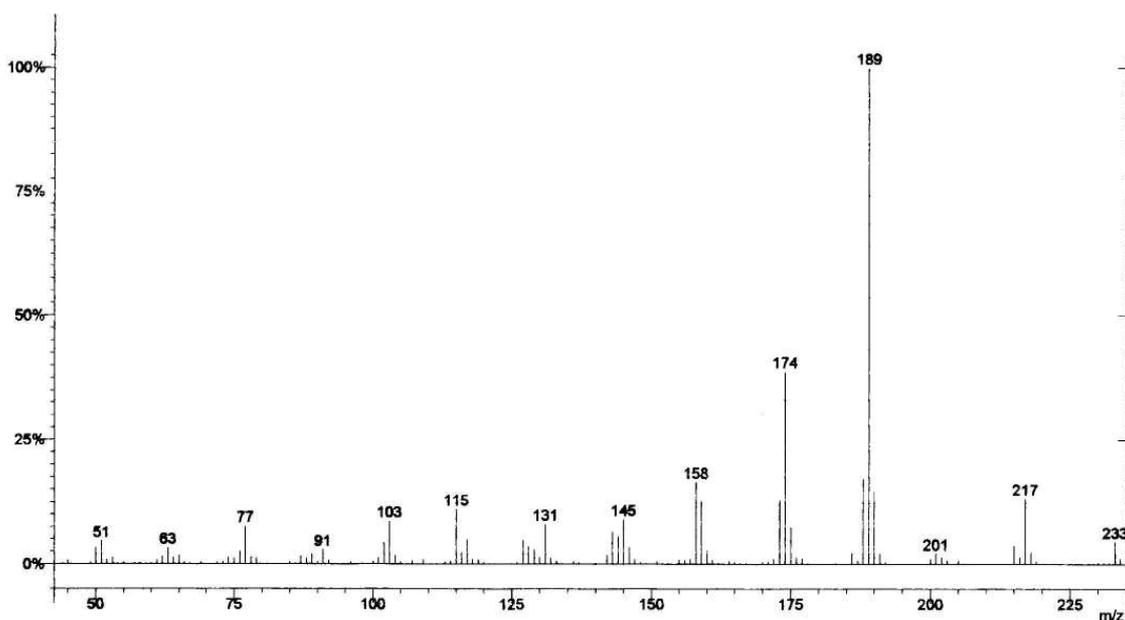
Posição	<sup>1</sup> H (δ, ppm; J, Hertz)	<sup>13</sup> C (δ, ppm)
1	—	125,9
2	6,95-7,13 (m, 1H)	110,4
3	—	146,0
4	—	133,2
5	6,95-7,13 (m, 1H)	112,3
6	6,95-7,13 (m, 1H)	120,7
C=O	—	167,7
α	5,97 (d, 1H, J= 15.1)	114,3
β	7,44 (ddd, 1H, J= 15.1, J= 6.0, J= 3.9)	141,1
γ	6,95-7,13 (m, 1H)	122,0
δ	6,95-7,13 (m, 1H)	125,0
3-OCH <sub>3</sub>	3,86 (s, 3H)	55,8
4-OCH <sub>3</sub>	3,84 (s, 3H)	55,8
OH	2,90 (sl, 1H)	—



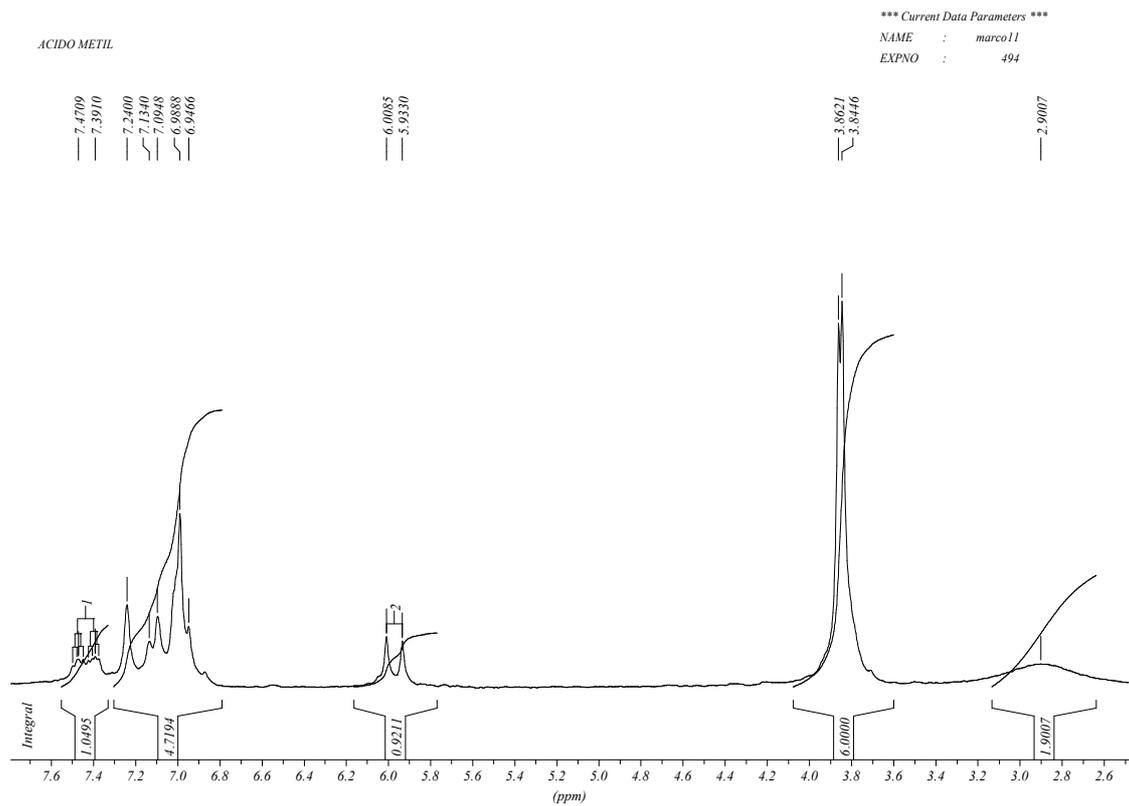
7450.8,3065.3,2996.8,2955.3,2928.0,2834.7,2534.4,1849.0,1669.3=  
 1612.5,1588.9,1512.4,1462.1,1423.2,1320.8,1260.5,1199.5=  
 1141.0,1014.0,962.0,872.3,806.0,761.2,701.5,606.7,549.1,454.4=



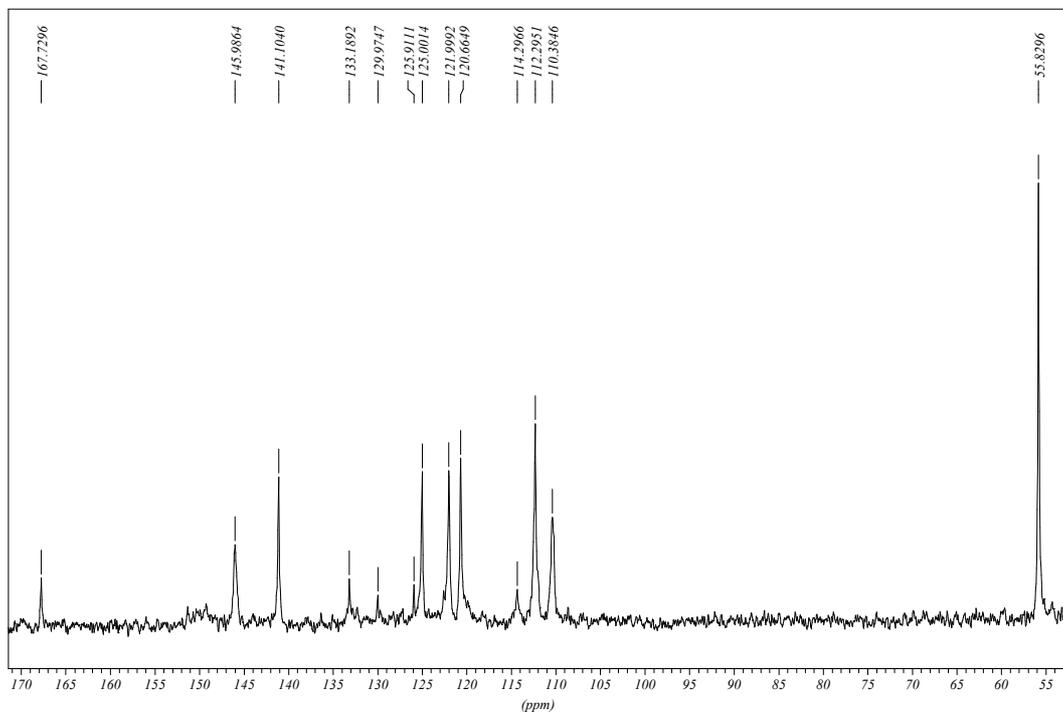
**Espectro 48** – Espectro de Infravermelho do ácido (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico **79**



**Espectro 49** – Espectro de Massa do ácido (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico **79**

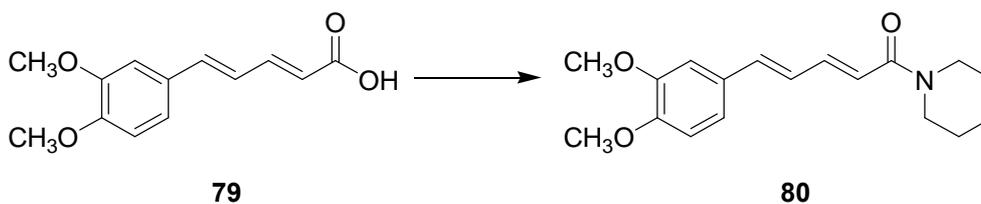


**Espectro 50** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ácido  $(2E,4E)$ -5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico **79** em acetona $_{d-6}$



**Espectro 51** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do ácido  $(2E,4E)$ -5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico **79** em acetona $_{d-6}$

### 5.7 Preparação da (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **80**



Em um balão, equipado com agitador magnético e mantido sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foram adicionados 0,100 g (0,423 mmol) do ácido (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-pentadienóico **79** e 1,45 g (1,0 mL; 11,42 mmol) de cloreto de oxalila. A evolução da reação foi acompanhada por CCF, indicando o total consumo do ácido de partida (para acompanhamento da reação por CCF, coloca-se um pouco do meio reacional, coletado por tubo capilar, em metanol que reage imediatamente formando um éster metílico. Esta é uma forma indireta para verificar a formação do cloreto de acila, devido à sua alta reatividade). O excesso do cloreto de oxalila foi evaporado à pressão reduzida, levando a formação de um resíduo amarelo, que foi submetido à etapa seguinte sem purificação prévia. Ao resíduo obtido, foram adicionados 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco ao qual foi adicionado, em seguida, uma solução de 0,145g de piperidina (0,169 mL, 1,71 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. Após 20 minutos de agitação, a análise por CCF indicou o término da reação, e então o solvente foi evaporado e o resíduo formado foi extraído com éter etílico e purificado em coluna (eluente: hexano/acetato de etila 15%) fornecendo 0,098 g (76%) da (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **80** na forma de um sólido amarelo com ponto de fusão de 106-107°C. (CONCEIÇÃO, 1999)

**Tabela 48** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **80** em cm<sup>-1</sup> (Espectro 52, página 103)

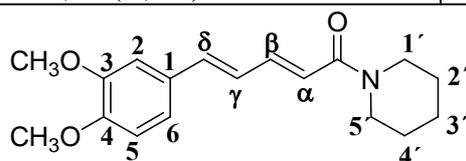
Grupo Funcional	Bandas de Absorção
Alquil	2935: ν <sub>as</sub> Carbono sp <sup>3</sup> 2856: ν <sub>s</sub> Carbono sp <sup>3</sup> 1447: δ <sub>as</sub> Carbono sp <sup>3</sup> 1351: δ <sub>s</sub> Carbono sp <sup>3</sup>
Amida	1636: ν <sub>C=O</sub> de amida terciária
Anel Aromático	2997: ν <sub>C-H</sub> de anel aromático 1593: ν <sub>C-C</sub> de anel aromático 1513: ν <sub>C-C</sub> de anel aromático 854: δ <sub>C-H</sub> Aromático 1,2,4 trissubstituído 807: δ <sub>C-H</sub> Aromático 1,2,4 trissubstituído
Éter	1261: ν <sub>as</sub> de alquil-aril éter 1023: ν <sub>as</sub> de alquil-aril éter

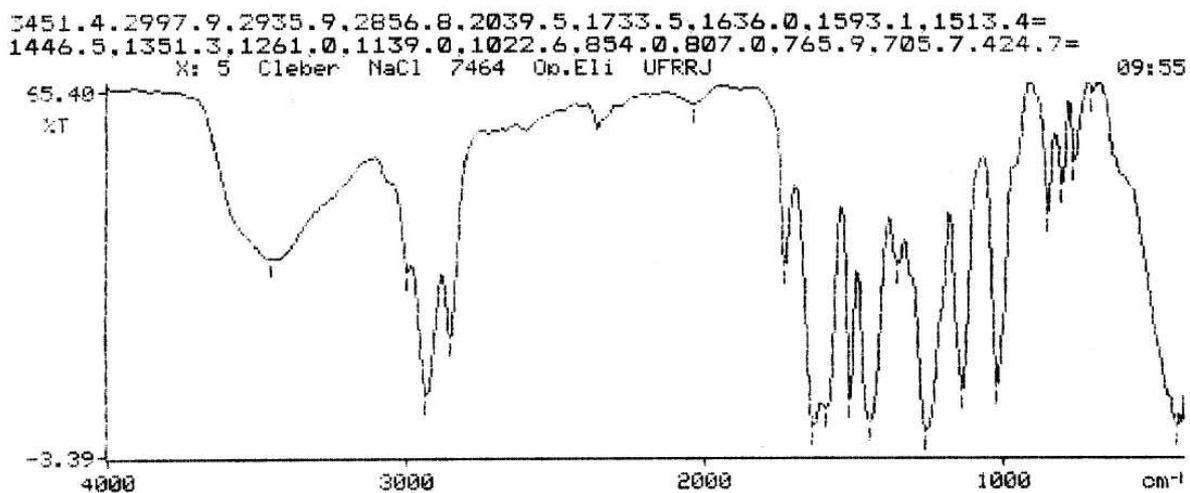
**Tabela 49** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2*E*,4*E*)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **80** (Espectro 53, página 103)

Fragmento	Intensidade do pico
301 (M <sup>+</sup> )	75%
286	20%
270	10%
217	85%
202	15%
189	100%
174	45%
159	50%
145	15%
131	15%
115	25%
103	15%
84	15%
51	10%

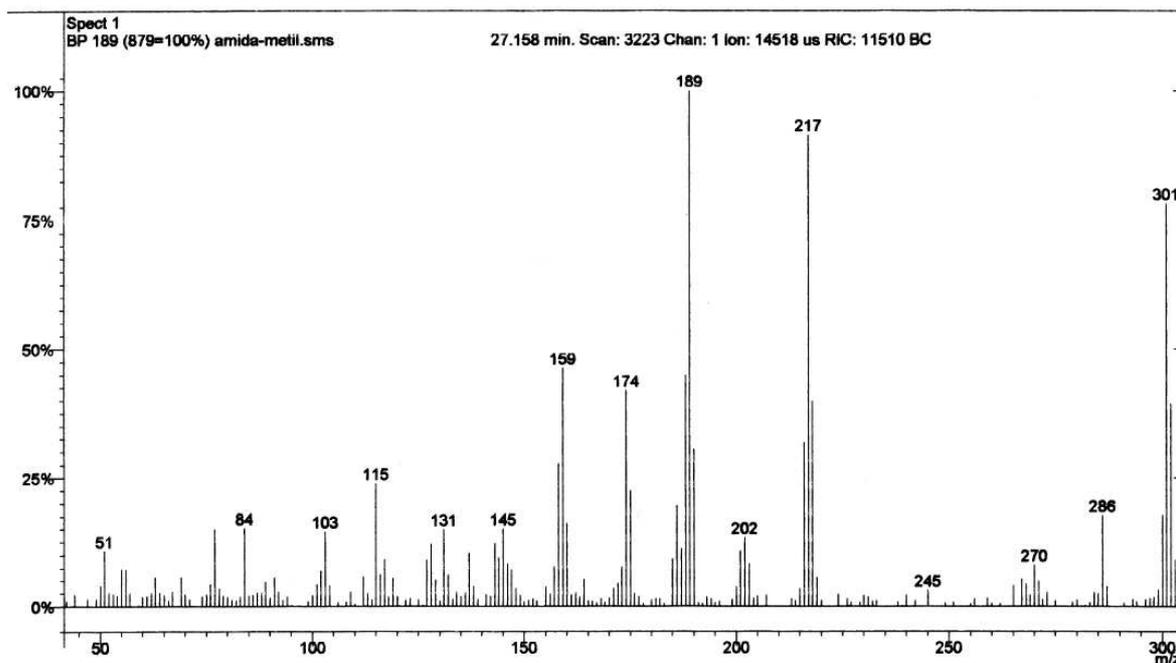
**Tabela 50** – Atribuições para o Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) e <sup>13</sup>C (50,3 MHz) para a (2*E*,4*E*)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **80** em CDCl<sub>3</sub>. (Espectro 54 e Espectro 55, página 104)

Posição	<sup>1</sup> H (δ, ppm; J, Hertz)	<sup>13</sup> C (δ, ppm)
1	—	129,5
2	7,16 (s, 1H)	108,8
3	—	149,6
4	—	149,0
5	6,78-7,03 (m, 1H)	111,0
6	6,78-7,03 (m, 1H)	120,6
C=O	—	165,4
α	6,47 (d, 1H, J = 14,4)	119,7
β	7,42 (m, 1H)	142,5
γ	6,78-7,03 (m, 1H)	125,1
δ	6,78-7,03 (m, 1H)	138,3
3-OCH <sub>3</sub>	3,90 (s, 3H)	55,8
4-OCH <sub>3</sub>	3,92 (s, 3H)	55,7
1'	3,34 (sl, 2H)	46,8
2'	1,64 (sl, 2H)	26,6
3'	1,64 (sl, 2H)	24,6
4'	1,64 (sl, 2H)	25,5
5'	3,58 (sl, 2h)	43,1

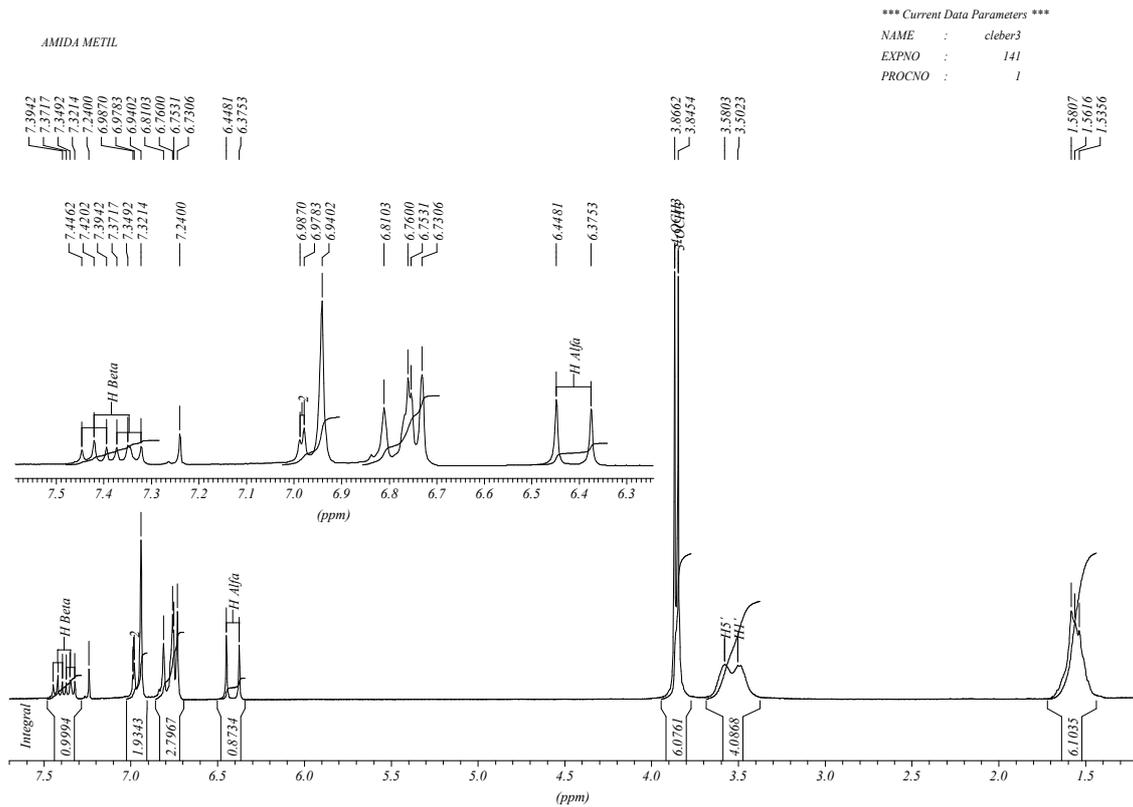




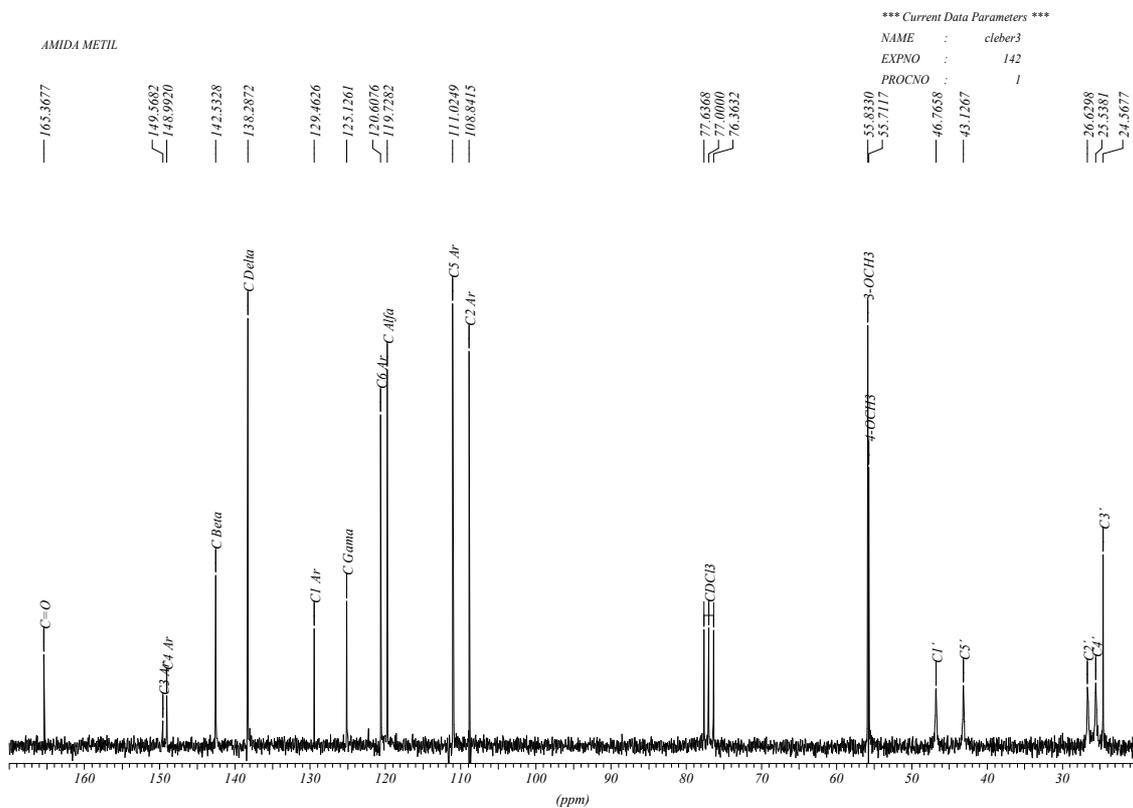
**Espectro 52** – Espectro de Infravermelho da (2*E*,4*E*)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **80**



**Espectro 53** - Espectro de Massa da (2*E*,4*E*)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **80**

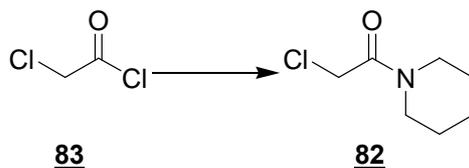


**Espectro 54** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da (2*E*,4*E*)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **80** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Espectro 55** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da (2*E*,4*E*)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **80** em  $\text{CDCl}_3$ .

## 5.8 Preparação do 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona **82**



Em um balão seco de 25 mL de capacidade, equipado com agitador magnético e mantido sob atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) e em banho de gelo, colocou-se uma solução de 1,418 g (12,56 mmol; 1,0 mL) de cloreto de α-cloroacetila **83** em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco e adicionou-se, gota a gota, 2,14 g (25,12 mmol; 2,48 mL) de piperidina. Após o término da reação, o meio reacional foi diluído com 20 mL de acetato de etila e lavado com HCl 1M (2x20 mL) e solução de NaHCO<sub>3</sub> (2x20 mL). Após extração, a solução foi concentrada, fornecendo um líquido amarelado com massa de 1,713 g (90%). A reação foi acompanhada por CCF, tendo como eluente hexano/acetato de etila 45%, e revelado em cuba de iodo. O produto obtido foi usado na etapa seguinte sem purificação prévia. (RODRIGUES, 2000; RODRIGUES & DACOSTA, 2002)

**Tabela 51** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona **82** em cm<sup>-1</sup> (Espectro 56, página 107)

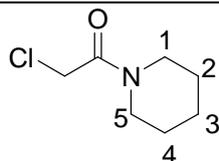
Grupo funcional	Bandas de Absorção
Alquil	2939: ν <sub>as</sub> Carbono sp <sup>3</sup> 2860: ν <sub>s</sub> Carbono sp <sup>3</sup> 1449: δ <sub>s</sub> Carbono sp <sup>3</sup>
Amida	1648: ν <sub>C=O</sub> de amida terciária
Haletos	786: ν <sub>C-Cl</sub> de Cloreto de alquila

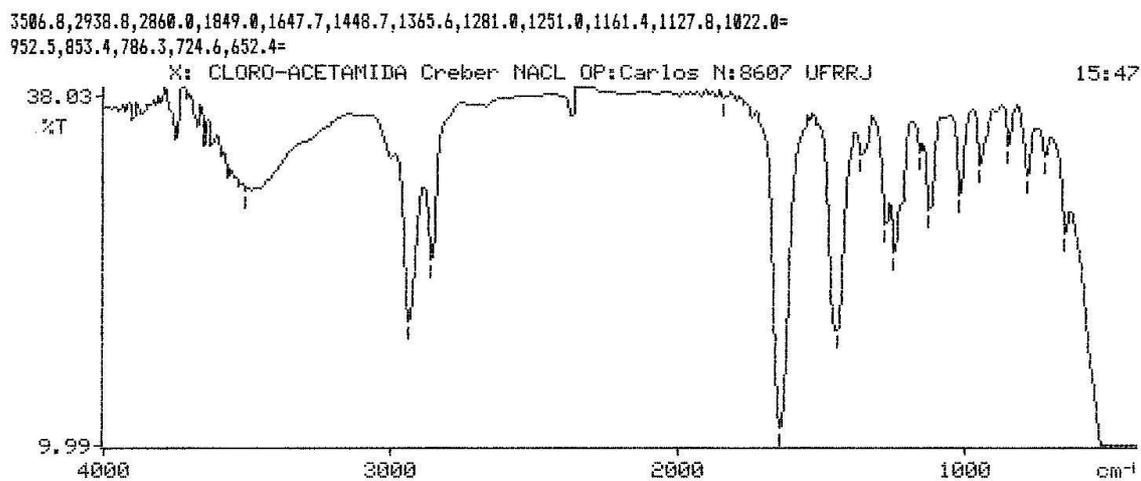
**Tabela 52** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona **82** (Espectro 57, página 107)

Fragmento	Intensidade do pico
162 (M <sup>+</sup> )	75%
144	30%
126	100%
112	10%
98	7,5%
84	25%
70	5%
56	5%
49	2,5%
42	2,5%

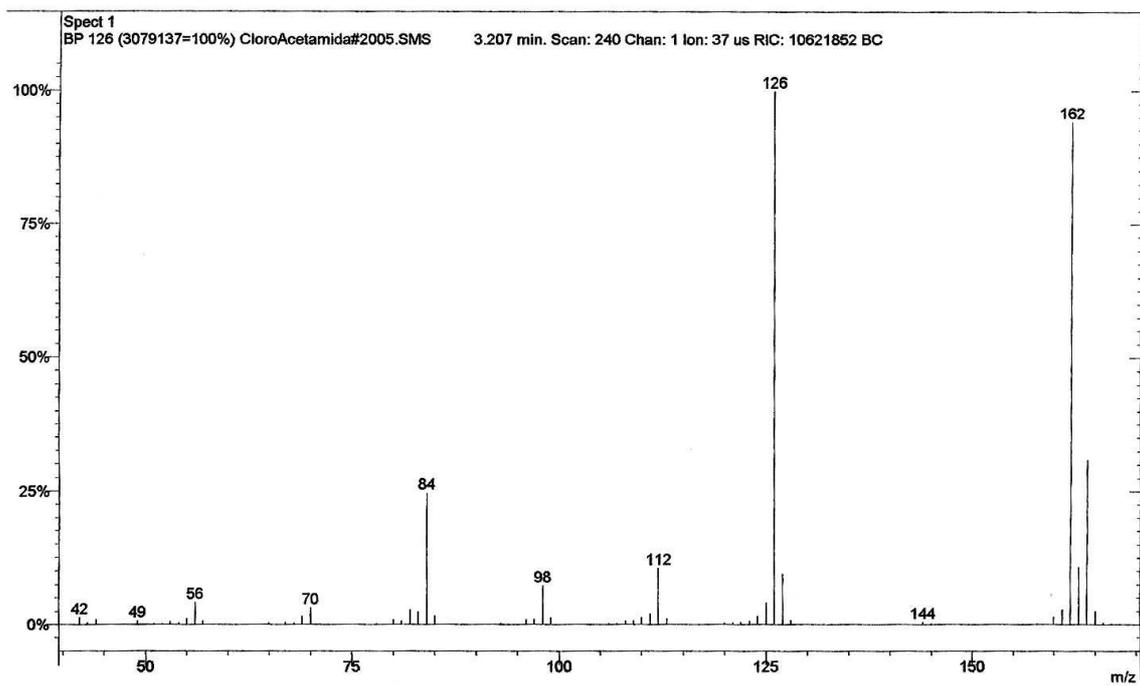
**Tabela 53** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona **82** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 58, página 108)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
C=O	—	164,7
$\text{CH}_2\text{Cl}$	4,11 (d, 2H, J=0,7)	47,2
1	3,58 (t, 2H, J=5,6)	43,1
2	1,66 (sl, 2H)	26,1
3	1,66 (sl, 2H)	24,1
4	1,66 (sl, 2H)	25,2
5	3,47 (t, 2H, J=5,4)	41,0

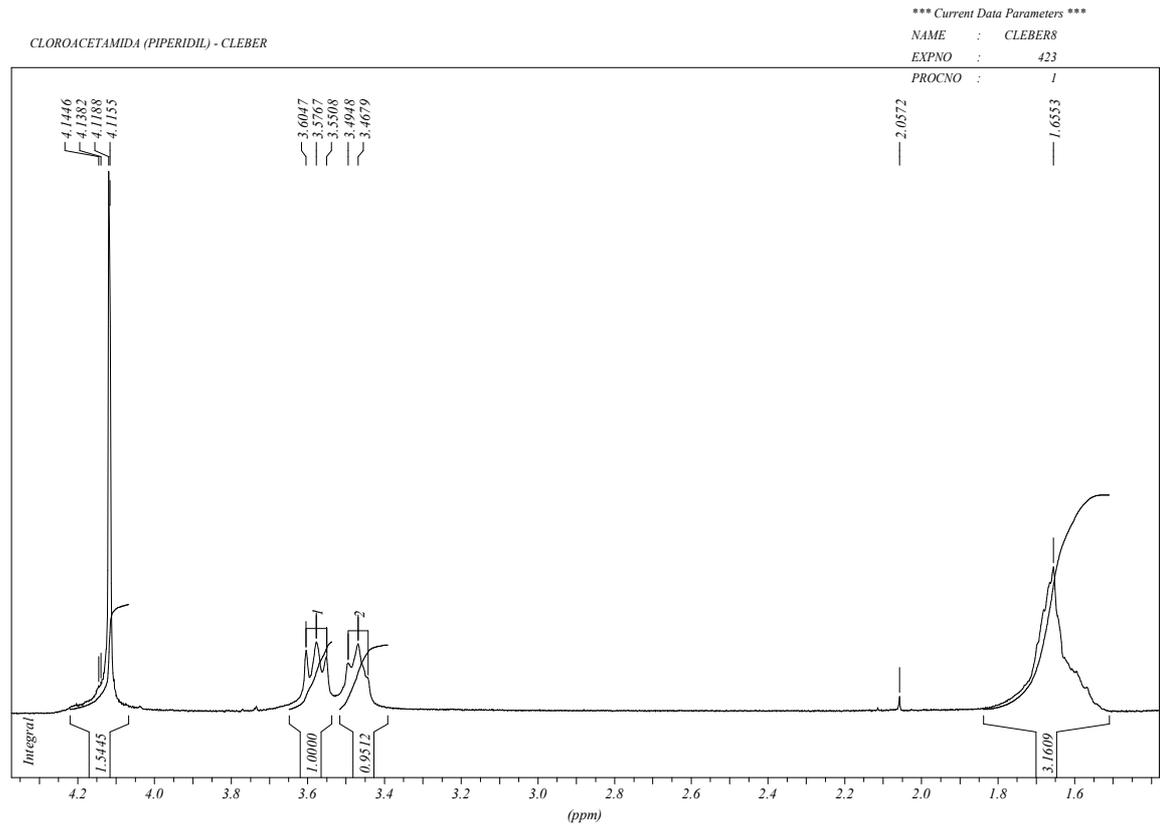




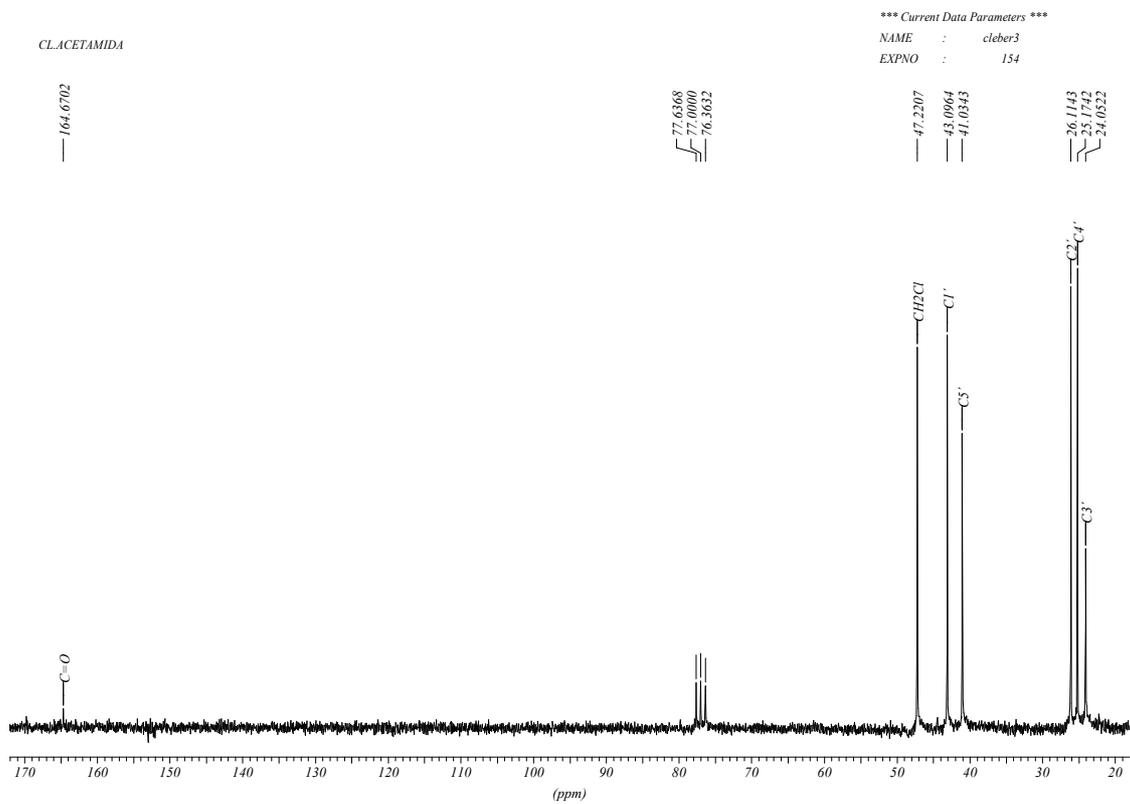
**Espectro 56** – Espectro de Infravermelho da 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona **82**



**Espectro 57**– Espectro de Massa da 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona **82**

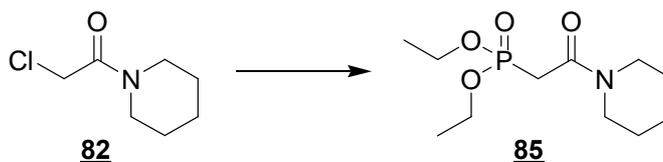


**Espectro 58** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona **82**



**Espectro 59** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona **82**

## 5.9 Preparação do dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato **85**



Em um balão de 10 mL de capacidade, equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e munido de um borbulhador, adicionou-se 0,5g (3,1 mmol) de 2-cloro-1-(1-piperidinil)etanona **82** e 0,618g (3,72 mmol; 0,637 mL) de fosfito de trietila. A mistura reacional, sob agitação magnética, foi mantida durante 6h à temperatura de 160-170°C. Ao término da reação, acompanhada por CCF (eluente: acetato de etila), a mistura obtida foi submetida a vácuo por 5h, à temperatura de aproximadamente 80°C. Obteve-se como produto bruto um líquido levemente esverdeado. O produto foi purificado em coluna aberta, fornecendo 0,615 g (75%) do dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato **85** na forma de um líquido incolor. (RODRIGUES, 2000; RODRIGUES & DACOSTA, 2002)

**Tabela 54** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato **85** em  $\text{cm}^{-1}$  (Espectro 60, página 111)

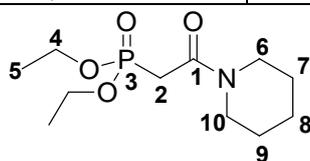
Grupo funcional	Bandas de Absorção
Alquil	2981: $\nu_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1484: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1374: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$
Amida	1620: $\nu_{\text{C=O}}$ de amida terciária
Fosfonato	1257: $\nu_{\text{P=O}}$ de fosfonato 1036: $\nu_{\text{P-O-C}}$ de fosfonato 818: $\nu_{\text{P-O-C}}$ de fosfonato

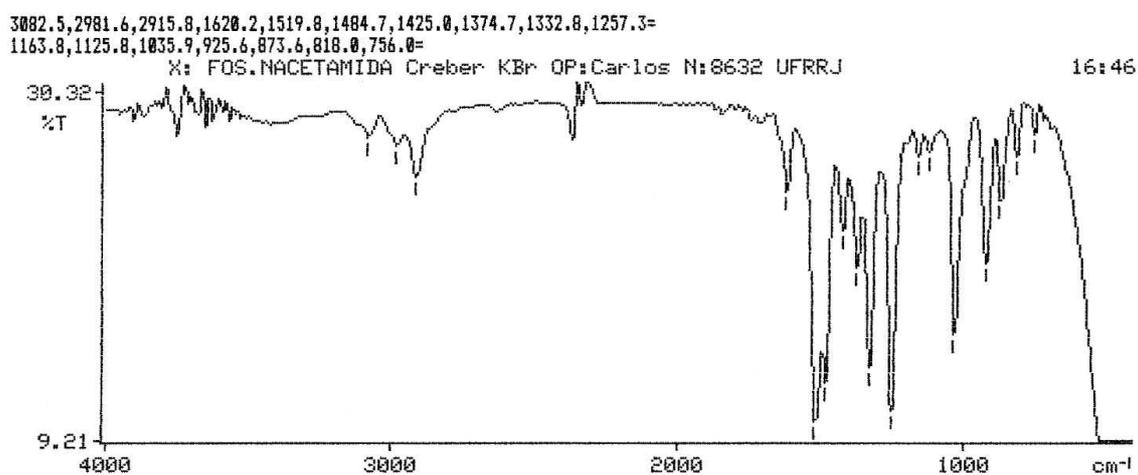
**Tabela 55** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato **85** (Espectro 61, página 111)

Fragmento	Intensidade do pico
264 ( $\text{M}^{+1}$ )	100%
218	5%
190	5%
179	5%
151	5%
125	10%
111	5%
97	10%
84	55%
56	10%

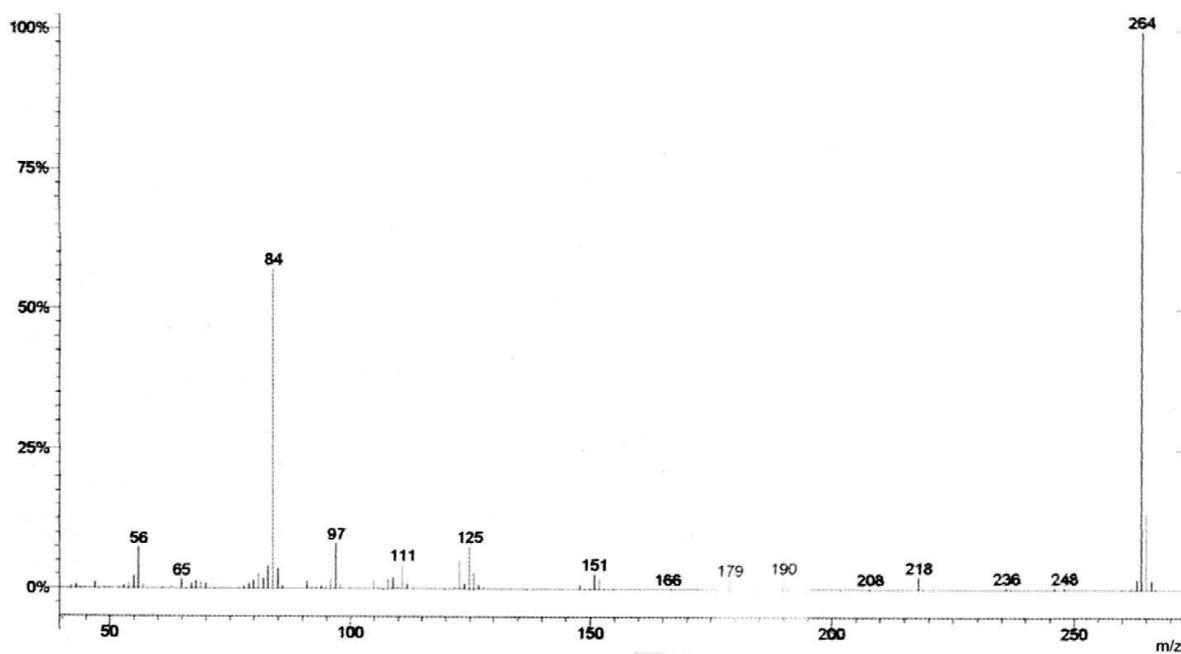
**Tabela 56** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para a dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato **85** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 62, Espectro 63 e Espectro 64, página 112 e 113)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{31}\text{P}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	162,8 (d, J= 6,1)	—
2	2,99 (d, 2H, $J_P= 22,0$ )	45,5 (d, J= 254,8)	—
3	—	—	20,6
4	4,1 (quint., 2H, J= 7,24)	62,4 (d, J= 7,6)	—
5	1,27 (t, 3H, J= 7,0)	16,2 (d, J= 6,1)	—
6	3,49 (m, 2H)	34,5	—
7	1,59 (sl, 2H)	26,2	—
8	1,59 (sl, 2H)	24,2	—
9	1,59 (sl, 2H)	25,4	—
10	3,42 (m, 2H)	31,9	—





**Espectro 60** – Espectro de infravermelho da dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato **85**



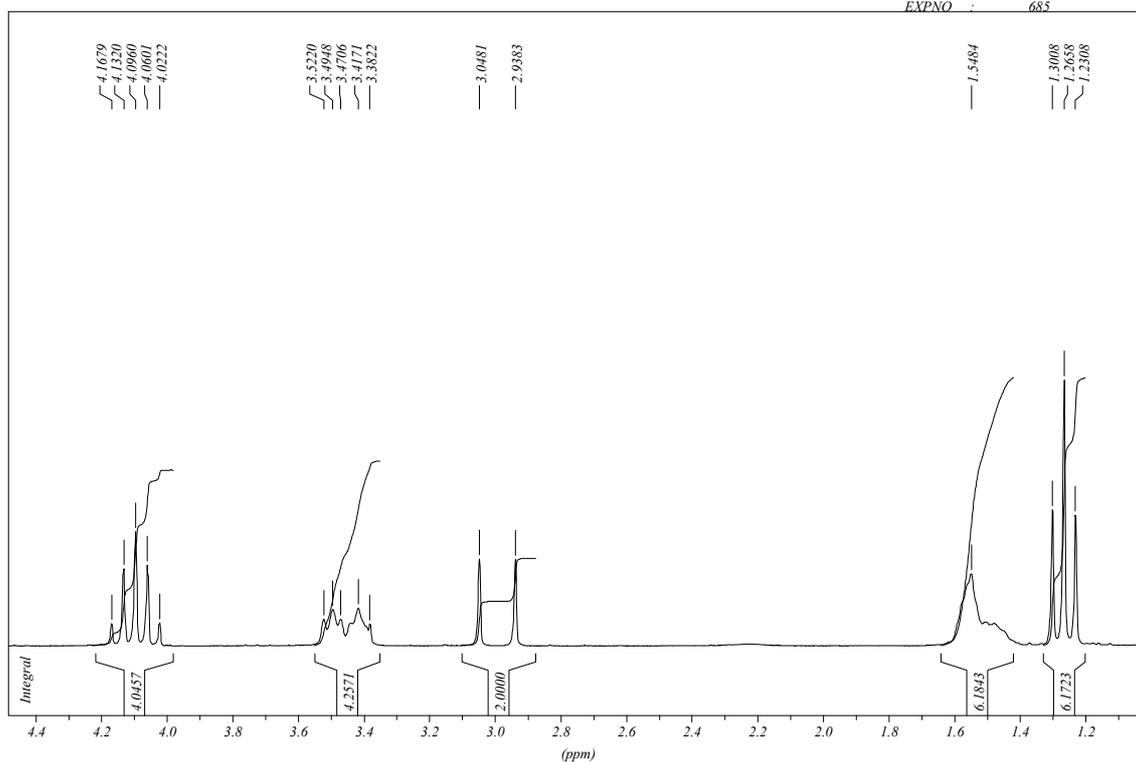
**Espectro 61** – Espectro de Massa do dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato **85**

FOSFONOACETAMIDA COLUNA

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

NAME : clebe9

EXPNO : 685



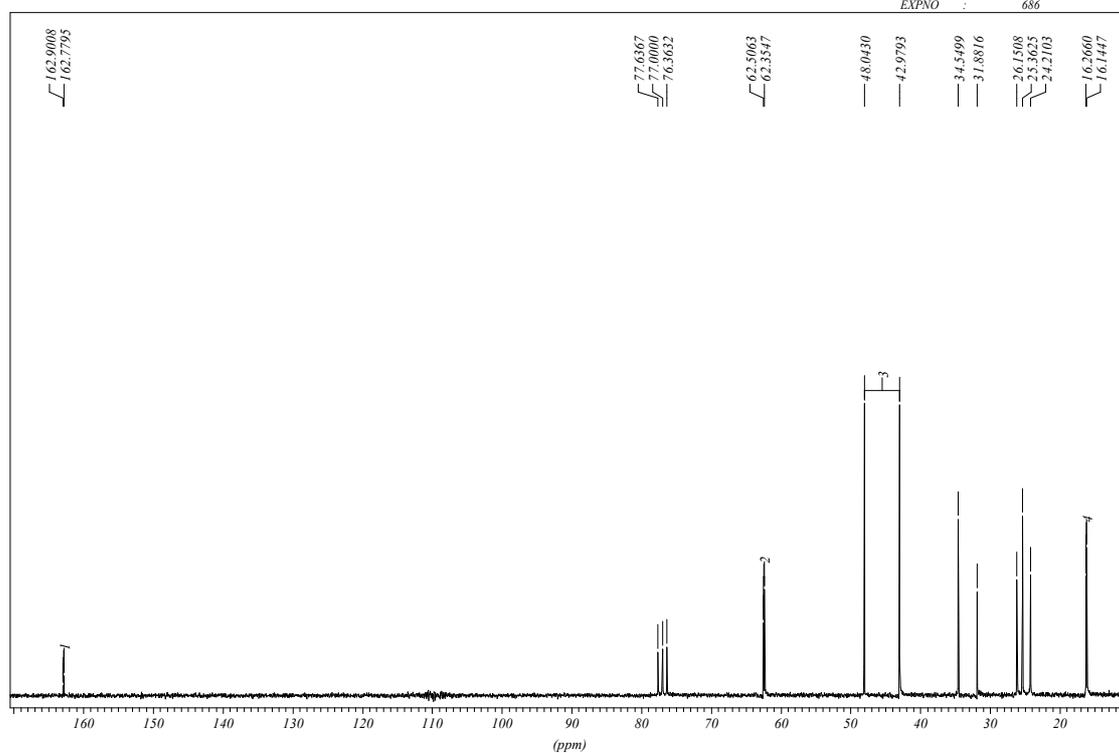
**Espectro 62** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato **85** em  $\text{CDCl}_3$

FOSFONOACETAMIDA

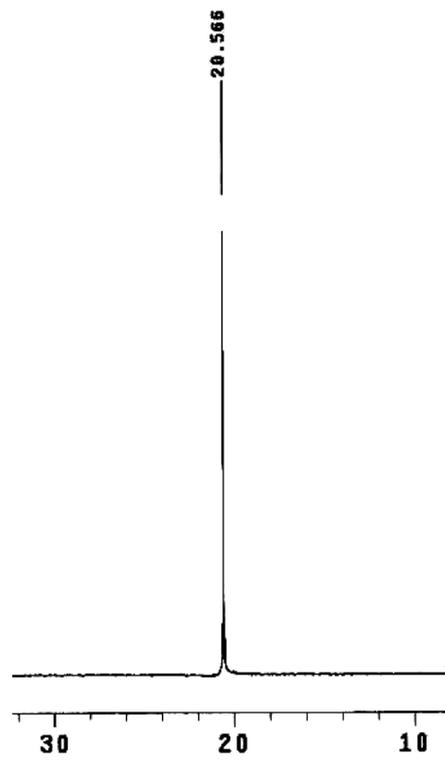
\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

NAME : clebe9

EXPNO : 686

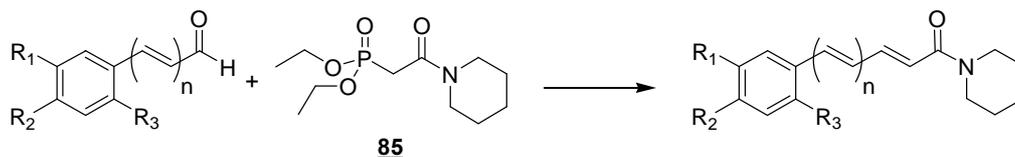


**Espectro 63** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato **85** em  $\text{CDCl}_3$



**Espectro 64** – Espectro de RMN <sup>31</sup>P do dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato **85**

## 5.10 Experimental Geral para a Preparação das Amidas a Partir do dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato **85**



**68** n=1; R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=H

**69** n=1; R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>3</sub>=H

**70** n=1; R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=OBz; R<sub>3</sub>=H

**71** n=1; R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>=OCH<sub>2</sub>O; R<sub>3</sub>=H

**72** n=1; R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>=OCH<sub>2</sub>O; R<sub>3</sub>=NO<sub>2</sub>

**96** n=1; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>

**97** n=1; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H

**92** n=2; R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>=OCH<sub>2</sub>O; R<sub>3</sub>=H

**95** n=0; R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>=OCH<sub>2</sub>O; R<sub>3</sub>=H

**80** n=1; R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=H

**89** n=1; R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>3</sub>=H

**90** n=1; R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=OBz; R<sub>3</sub>=H

**1** n=1; R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>=OCH<sub>2</sub>O; R<sub>3</sub>=H

**66** n=1; R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>=OCH<sub>2</sub>O; R<sub>3</sub>=NO<sub>2</sub>

**87** n=1; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>

**88** n=1; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H

**2** n=2; R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>=OCH<sub>2</sub>O; R<sub>3</sub>=H

**60** n=0; R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>=OCH<sub>2</sub>O; R<sub>3</sub>=H

À uma suspensão de NaH em THF seco, mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte (N<sub>2</sub>), foi adicionado, gota-a-gota, uma solução do dietil 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilfosfonato **85** em THF seco, observando-se a evolução de hidrogênio. Após 30 minutos de reação, baixou-se a temperatura do sistema para aproximadamente -10°C, com banho de gelo e NH<sub>4</sub>Cl e adicionou-se uma solução do aldeído, gota-a-gota sob agitação, deixando-se após a adição, o banho atingir a temperatura ambiente em 1h. A reação foi terminada adicionando-se 4 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e evaporando o THF sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado em 3 mL de água destilada e 3 x 10 mL de acetato de etila. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com 5 mL de solução saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e posteriormente com salmoura (2 x 10 mL), sendo então seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada, e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel, tendo como eluente hexano/acetato de etila 10%. A seguir descrevemos as quantidades de substrato, reagentes, bem como os rendimentos obtidos para cada um das piperamidas sintetizadas.

### 5.10.1 (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **80**

A partir de 0,100 g (0,423 mmol) do (E)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilaldeído **68** foi obtido, após purificação, 0,098 g (76%) da (2E,4E)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **80** na forma de um sólido amarelo com ponto de fusão de 105-106°C. Reagentes: 1,45g de cloreto de oxalila (1,0 mL; 11,42 mmol) e 0,145g de piperidina (0,169 mL; 1,71 mmol). Solvente: 2,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Os dados de caracterização do produto de encontram no item 5.7 (página 101).

### 5.10.2 (2E,4E)-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **89**

A partir de 0,150g (0,423 mmol) do (E)-3-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acrilaldeído **69** foi obtido, após purificação, 0,160 g (71%) da (2E,4E)-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **89** na forma de um

sólido amarelo, com ponto de fusão de 84-85°C. Reagentes: 0,215g do fosfonato (0,817 mmol) e 0,049g de NaH 60% (0,817 mmol). Solvente: 7,5 mL de THF seco.

**Tabela 57** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2*E*,4*E*)-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **89** em cm<sup>-1</sup> (Espectro 65, página 117)

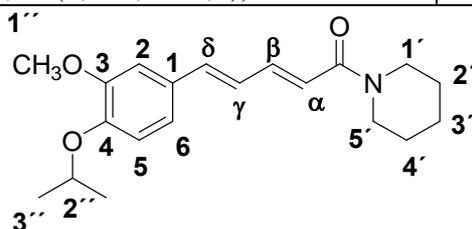
Grupo Funcional	Bandas de Absorção
Alceno	951: $\delta_{C=C}$ de alceno <i>trans</i>
Alquil	2935: $\nu_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup> 2858: $\nu_s$ Carbono sp <sup>3</sup> 1443: $\delta_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup> 1373: $\delta_s$ Carbono sp <sup>3</sup>
Amida	1640: $\nu_{C=O}$ de amida terciária
Anel Aromático	1591: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 1509: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 854: $\delta_{C-H}$ Aromático (2H vizinhos) 809: $\delta_{C-H}$ Aromático (2H vizinhos)
Éter	1260: $\nu_{as}$ C-O-C de alquil aril éter 1025: $\nu_{as}$ C-O-C de alquil aril éter

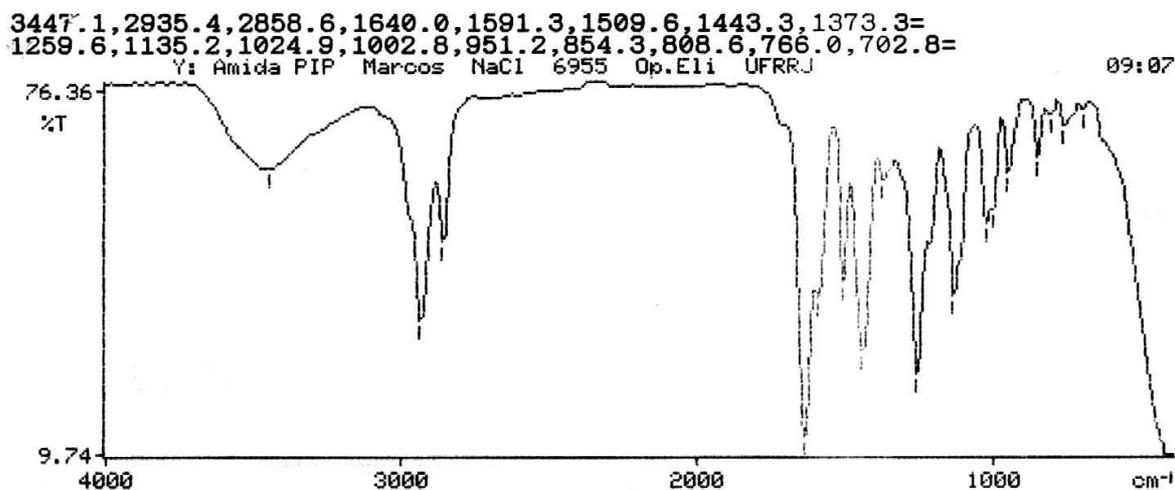
**Tabela 58** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2*E*,4*E*)-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **89** (Espectro 66, página 117)

Fragmento	Intensidade do pico
329 (M <sup>+</sup> )	100%
286	25%
272	20%
203	60%
175	75%
160	12,5%
143	25%
115	25%
84	35%

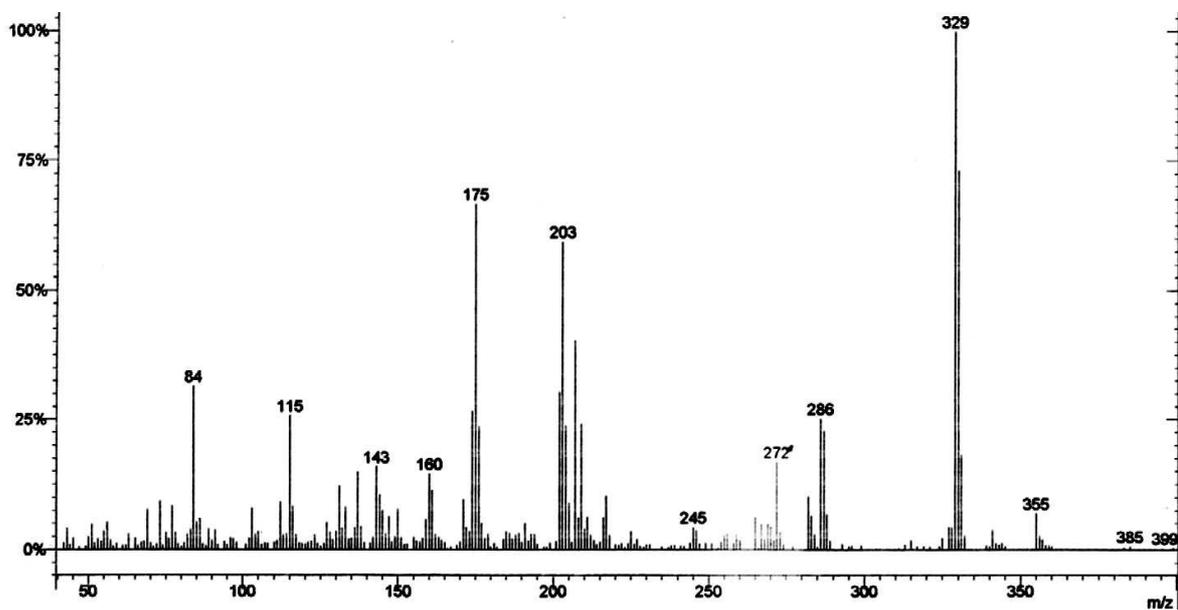
**Tabela 59** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para a (2*E*,4*E*)-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **89** em  $\text{CDCl}_3$ , (e, página)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	129,6
2	6,954 (d, 1H, J= 1,9)	109,5
3	—	150,0
4	—	147,8
5	6,82 (d, 1H, J= 9,1))	114,8
6	6,953 (dd, 1H, J= 8,7; J= 1,8)	119,5
C=O	—	165,3
$\alpha$	6,45 (d, 1H, J = 14,7)	120,4
$\beta$	7,39 (dt, 1H, J= 14,7; J= 5,2)	142,5
$\gamma$	6,74-6,79 (m, 1H)	125,0
$\delta$	6,74-6,79 (m, 1H)	138,4
1'	3,60 (sl, 2H)	46,7
2'	1,60 (sl, 2H)	26,5
3'	1,60 (sl, 2H)	24,5
4'	1,60 (sl, 2H)	25,5
5'	3,51 (sl, 2H)	43,0
1''	3,85 (s, 3H)	55,7
2''	4,53 (quint., 1H, J= 6,1)	71,1
3''	1,35 (d, 6H, J= 6,0))	21,8

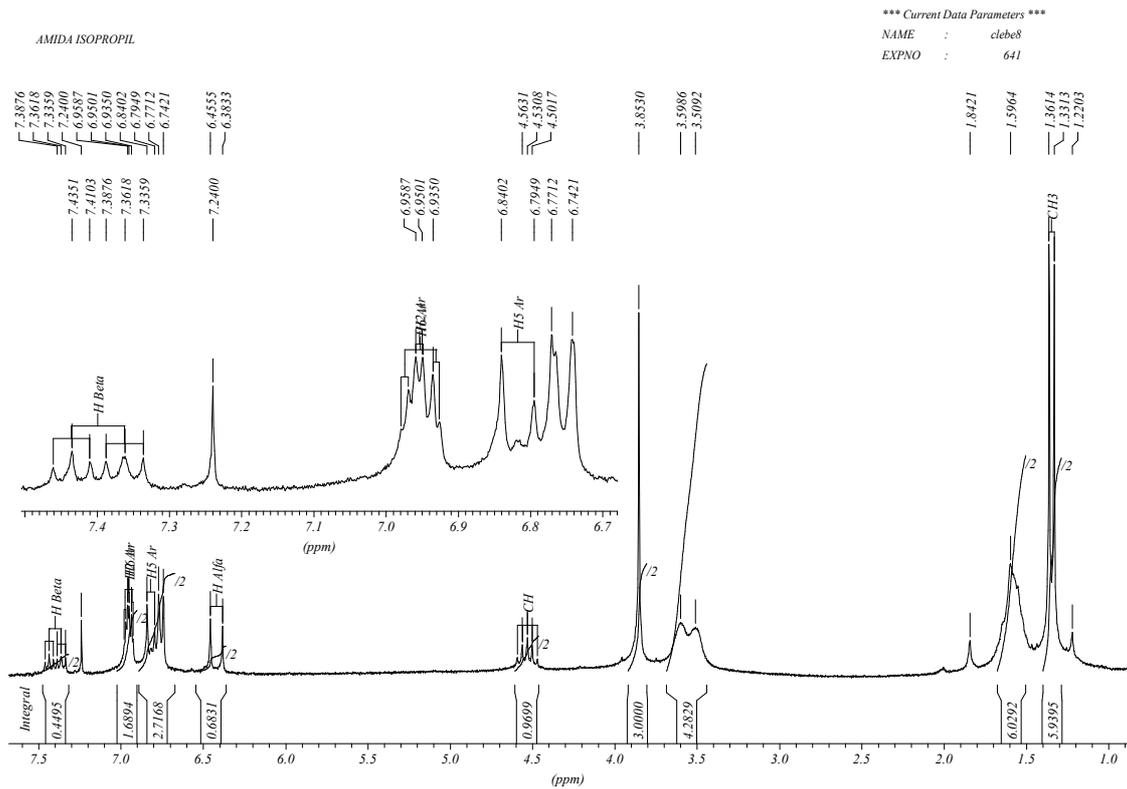




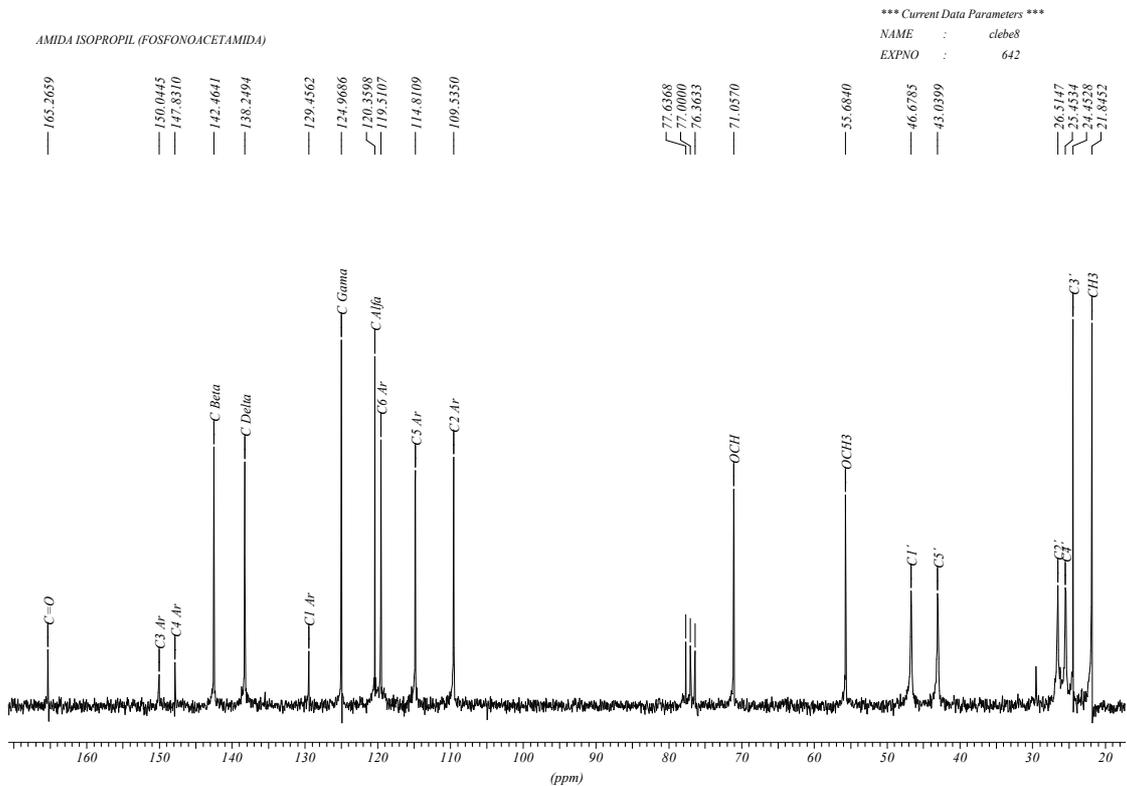
**Espectro 65** – Espectro de Infravermelho da (2*E*,4*E*)-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **89**



**Espectro 66** – Espectro de Massa da (2*E*,4*E*)-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **89**



**Espectro 67** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da (2E,4E)-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **89** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Espectro 68** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da (2E,4E)-5-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **89** em  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.10.3 (2E,4E)-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 90

A partir de 0,150 g (0,559 mmol) do (E)-3-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)acrilaldeído 70 foi obtido, após purificação, 0,187g (88%) da (2E,4E)-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 90 na forma de um sólido amarelo, com ponto de fusão de 114-115°C (lit.: 116°C, KOUL *et al.*, 2000). Reagentes: 0,177g do fosfonato (0,671 mmol) e 0,040g de NaH 60% (0,671 mmol). Solvente: 7,5 mL de THF seco.

**Tabela 60** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E,4E)-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 90 em  $\text{cm}^{-1}$  (Espectro 69, página 121)

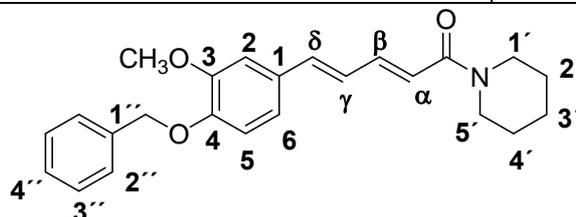
Grupo funcional	Bandas de Absorção
Alquil	2930: $\nu_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 2851: $\nu_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1447: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1385: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$
Amida	1635: $\nu_{\text{C=O}}$ de amida terciária
Anel Aromático	3004: $\nu_{\text{C-H}}$ de anel aromático 1581: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 1513: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 852: $\delta_{\text{C-H}}$ de benzeno 1,2,4 trissubstituído 802: $\delta_{\text{C-H}}$ de benzeno 1,2,4 trissubstituído
Éter	1253: $\nu_{\text{as}}$ de alquil-aril éter

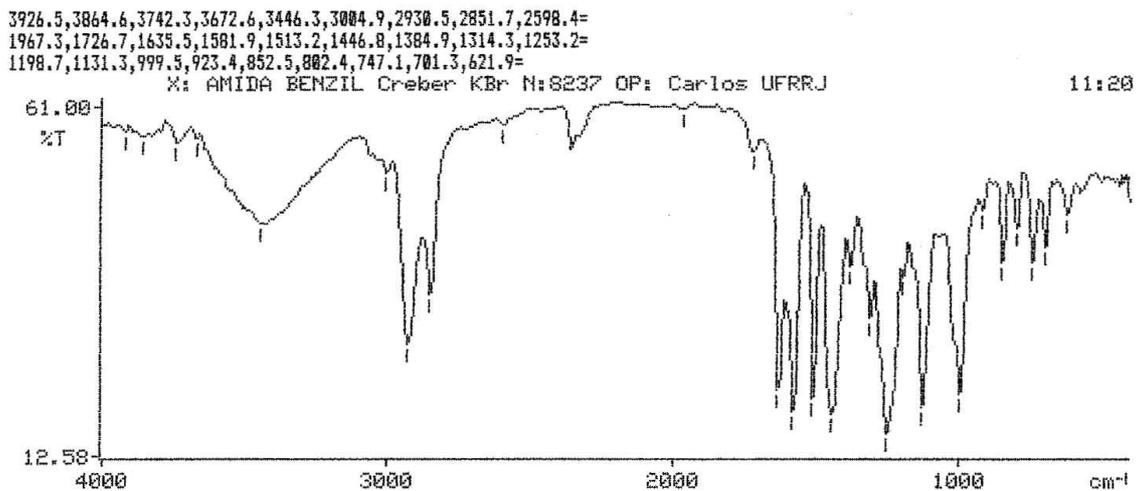
**Tabela 61** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2E,4E)-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 90 (Espectro 70, página 121)

Fragmento	Intensidade do pico
375 ( $\text{M}^+$ )	>1%
167	30%
149	100%
121	2,5%
104	5%
71	15%
57	12,5%

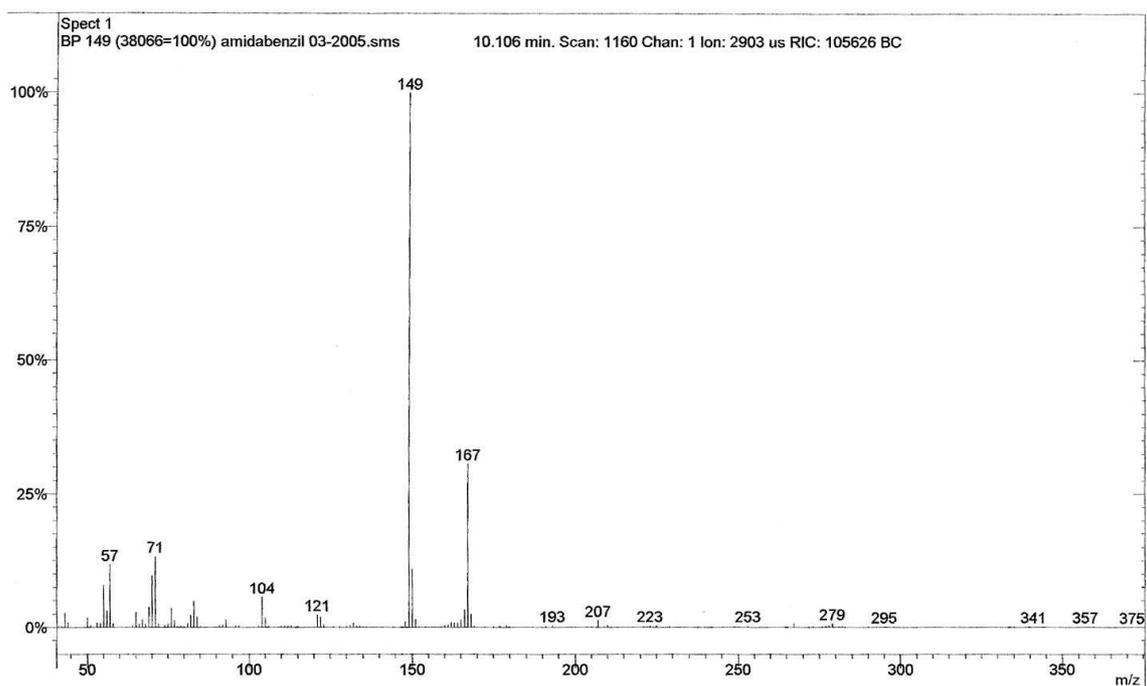
**Tabela 62** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para a (2*E*,4*E*)-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **90** em  $\text{CDCl}_3$ . (e, página)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	129,7
2	6,65-6,89 (m, 1H)	109,3
3	—	149,4
4	—	148,5
5	6,65-6,89 (m, 1H)	113,4
6	6,65-6,89 (m, 1H)	119,6
3-OCH <sub>3</sub>	3,78 (s, 3H)	55,6
4-OCH <sub>2</sub>	5,02 (s, 2H)	70,5
C=O	—	165,1
$\alpha$	6,34 (d, 1H, J= 14,5)	120,2
$\beta$	7,17-7,39 (m, 1H)	142,3
$\gamma$	6,65-6,89 (m, 1H)	125,1
$\delta$	6,65-6,89 (m, 1H)	138,0
1'	3,40 (sl, 2H)	46,6
2'	1,49 (sl, 2H)	26,4
3'	1,49 (sl, 2H)	24,3
4'	1,49 (sl, 2H)	25,3
5'	3,50 (sl, 2H)	42,9
1''	—	136,5
2''	7,17-7,39 (m, 2H)	126,9
3''	7,17-7,39 (m, 2H)	128,4
4''	7,17-7,39 (m, 1H)	127,6

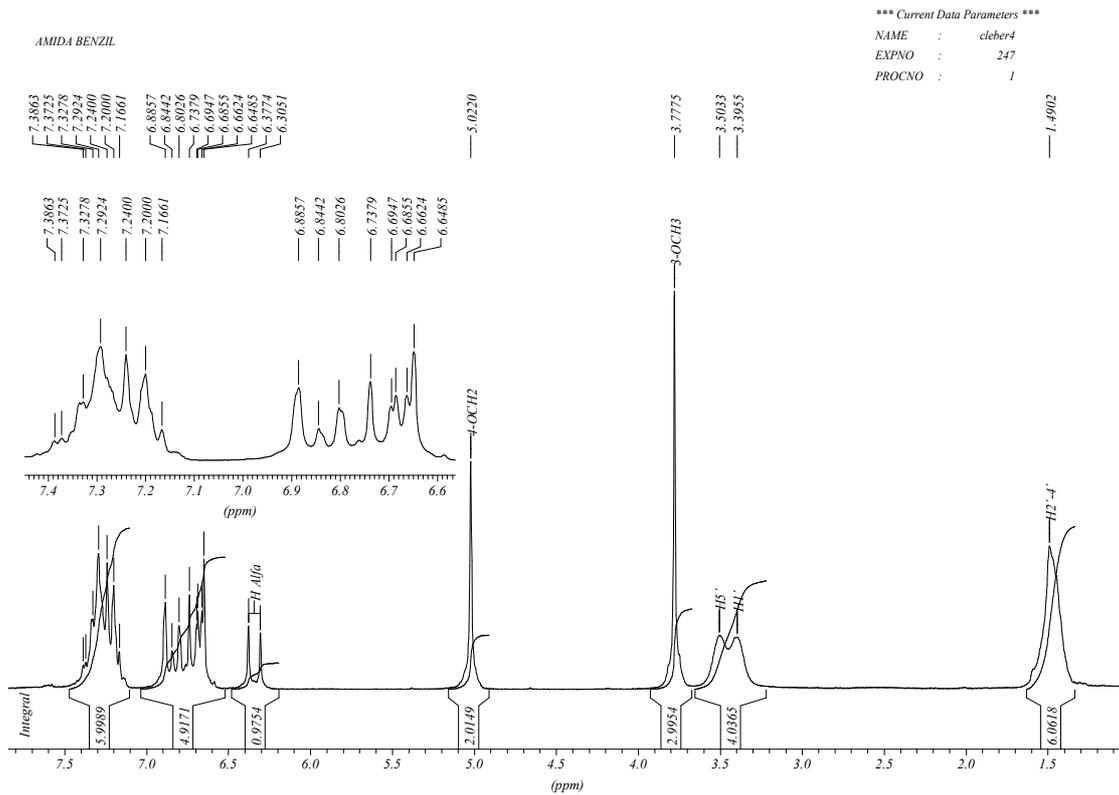




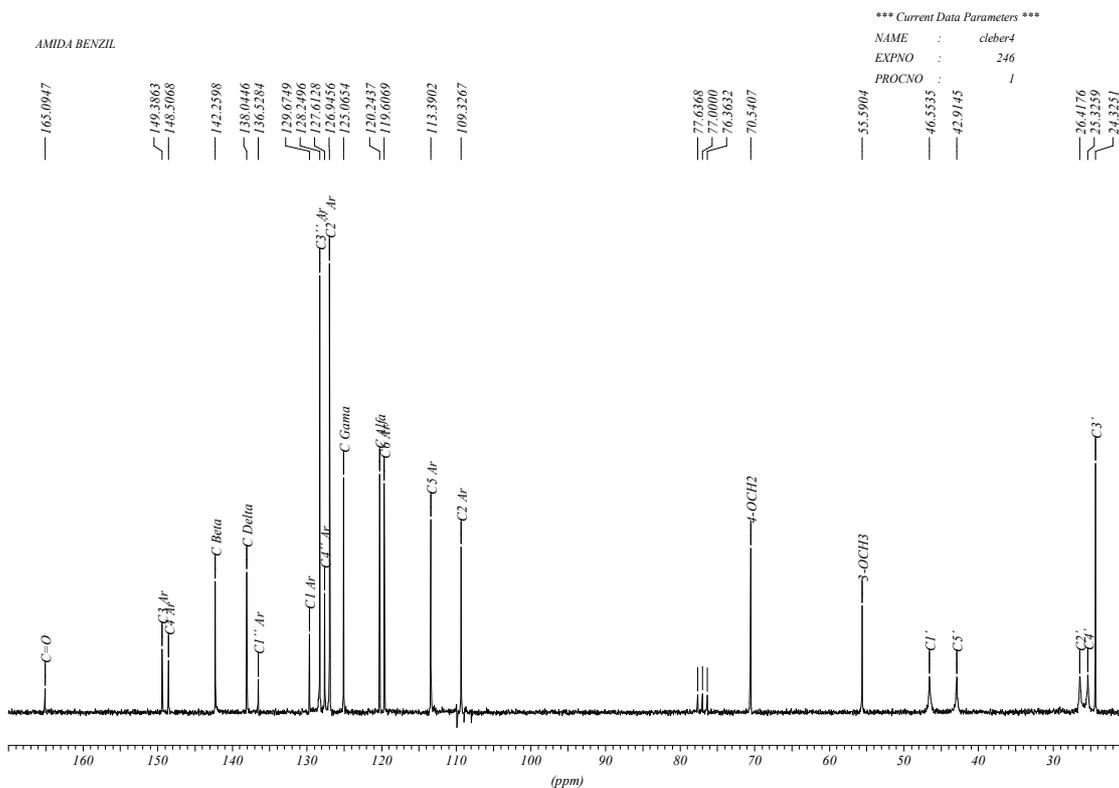
**Espectro 69** – Espectro de Infravermelho da (2*E*,4*E*)-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 90



**Espectro 70** – Espectro de Massa da (2*E*,4*E*)-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 90



**Espectro 71** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da (2*E*,4*E*)-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **90** em  $\text{CDCl}_3$



**Espectro 72** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da (2*E*,4*E*)-5-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **90** em  $\text{CDCl}_3$

**5.10.4 (2E,4E)-5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 66**

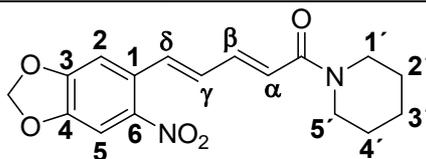
A partir de 0,400 g (1,809 mmol) do (*E*)-3-(6-nitro benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído 72 foi obtido, após purificação, 0,303 g (50%) da (2*E*,4*E*)-5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 66 na forma de um sólido de coloração alaranjada com ponto de fusão de 210-211°C. Reagentes: 0,571 g do fosfonato (2,17 mmol) e 0,130 g de NaH 60% (2,17 mmol). Solvente: 20 mL de THF seco.

**Tabela 63** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2*E*,4*E*)-5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 66 em cm<sup>-1</sup> (Espectro 73, página 125)

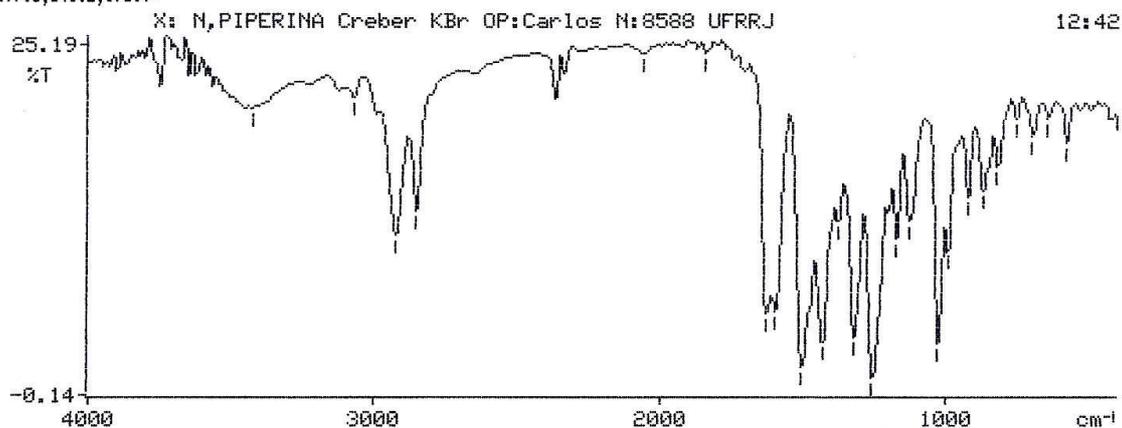
Grupo funcional	Bandas de Absorção
Alquil	2925: $\nu_{as}$ Carbono $sp^3$ 2855: $\nu_s$ Carbono $sp^3$ 1434: $\delta_s$ Carbono $sp^3$ 1380: $\delta_s$ Carbono $sp^3$
Amida	1633: $\nu_{C=O}$ de amida terciária
Anel Aromático	1599: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 1507: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 872: $\delta_{C-H}$ de benzeno 1,2,4 trissubstituído 820: $\delta_{C-H}$ de benzeno 1,2,4 trissubstituído
Alceno	3072: $\nu_{C-H}$ de Alceno 996: $\delta_{C-H}$ Alceno Trans
Éter	1259: $\nu_{as}$ de alquil-aril éter 1031: $\nu_s$ de alquil-aril éter 926: $\delta_{C-H}$ CH <sub>2</sub>
Nitro	1326: $\nu_s$ de NO <sub>2</sub> aromático 579: Deformação de NO <sub>2</sub>

**Tabela 64** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para a (2*E*,4*E*)-5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **66** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 74 e Espectro 75, página 126)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	129,2
2	6,97 (s, 1H)	106,4
3	—	151,8
4	—	147,8
5	7,45 (s, 1H)	105,5
6	—	142,2
C=O	—	164,9
$\alpha$	6,50 (d, 1H, J= 14.8)	123,1
$\beta$	7,34 (d, 1H, J= 14.8)	141,2
$\gamma$	6,69 (dd, 1H, J= 15.2, J <sub>2</sub> = 11.1)	130,8
$\delta$	7,32 (dd, 1H, J= 15.3)	133,3
OCH <sub>2</sub> O	6,10 (s, 2H)	103,0
1'	3,60 (sl, 2H)	46,5
2'	1,60 (sl, 2H)	26,7
3'	1,60 (sl, 2H)	24,5
4'	1,60 (sl, 2H)	25,5
5'	3,49 (sl, 2H)	43,2



3424.1,3072.9,2925.3,2854.5,2064.0,1847.9,1633.7,1599.3,1506.7,1434.4=  
1300.4,1325.6,1259.5,1176.7,1133.4,1030.5,996.0,925.6,872.5,819.5,757.1=  
697.8,645.2,578.9=



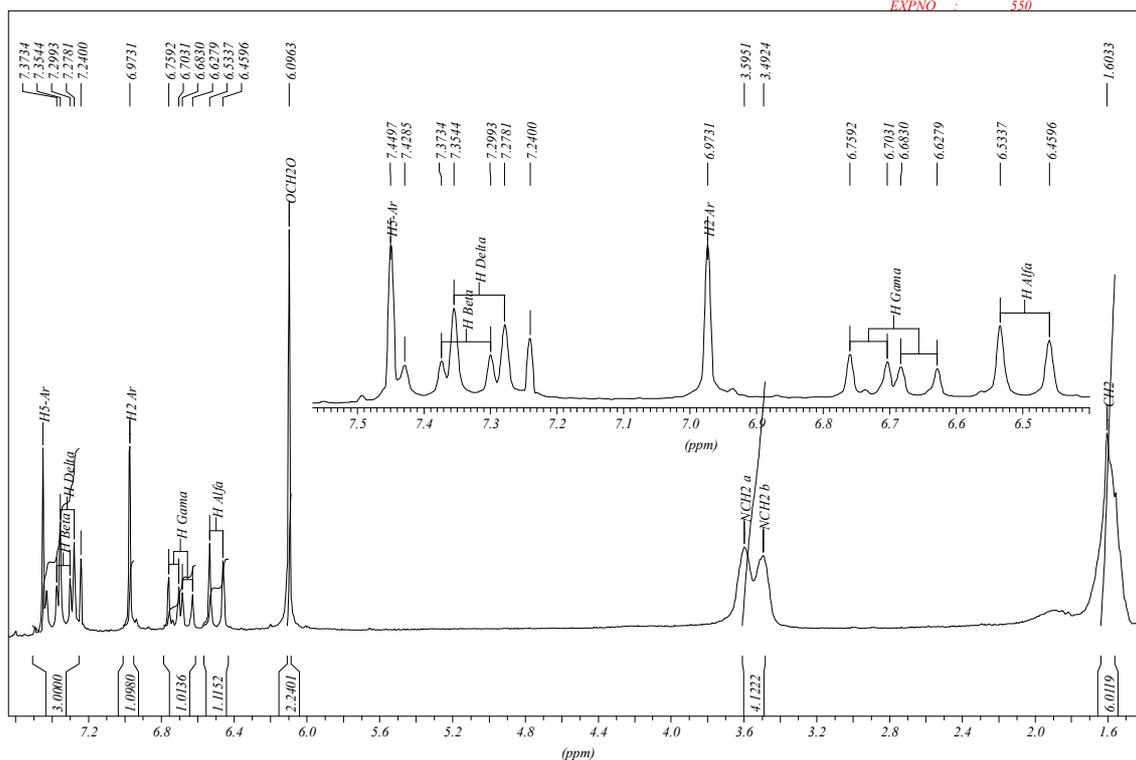
**Espectro 73** – Espectro de infravermelho da (2*E*,4*E*)-5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **66**

PIPERINA 6-NITRO CLEBER

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

NAME : clebe7

EXPNO : 550



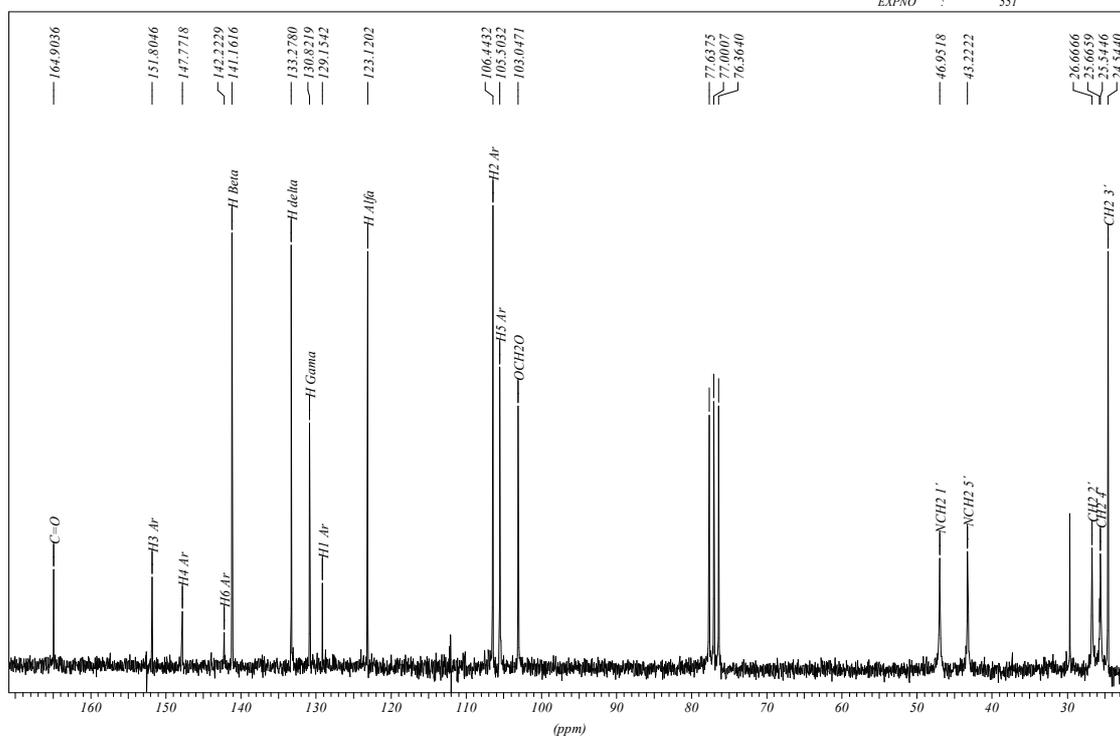
**Espectro 74** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da (2E,4E)-5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **66** em  $\text{CDCl}_3$ .

6-NITROPIPERINA (CLEBER)

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

NAME : clebe7

EXPNO : 551



**Espectro 75** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da (2E,4E)-5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **66** em  $\text{CDCl}_3$ .

**5.10.5 (2E,4E)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 1 (Piperina)**

A partir de 0,150 g (0,851 mmol) do (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído ?? foi obtido, após purificação, 0,160 g (71%) da (2*E*,4*E*)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 71 na forma de um sólido amarelo com ponto de fusão de 124-125°C (lit.: 123-125°C, IKAN, 1991). Reagentes: 0,269 g do fosfonato (1,022 mmol) e 0,061 g de NaH 60% (1,022 mmol). Solvente: 7,5 mL de THF seco.

**Tabela 65** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2*E*,4*E*)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 1 em cm<sup>-1</sup> (**Espectro 76**, página 129)

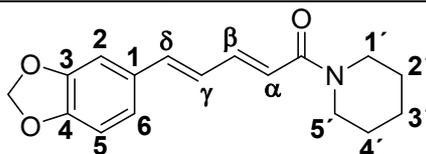
Grupo funcional	Bandas de Absorção
Alquil	2938: $\nu_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 2858: $\nu_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1444: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1364: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$
Amida	1635: $\nu_{\text{C=O}}$ de amida terciária
Anel Aromático	3007: $\nu_{\text{C-H}}$ de anel aromático 1583: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 1490: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 848: $\delta_{\text{C-H}}$ Aromático 1,2,4 trissubstituído
Alceno	997: $\delta_{\text{C-H}}$ Alceno Trans
Éter	1251: $\nu_{\text{as}}$ de alquil-aril éter 1027: $\nu_{\text{s}}$ de alquil-aril éter 926: $\delta_{\text{C-H}}$ CH <sub>2</sub>

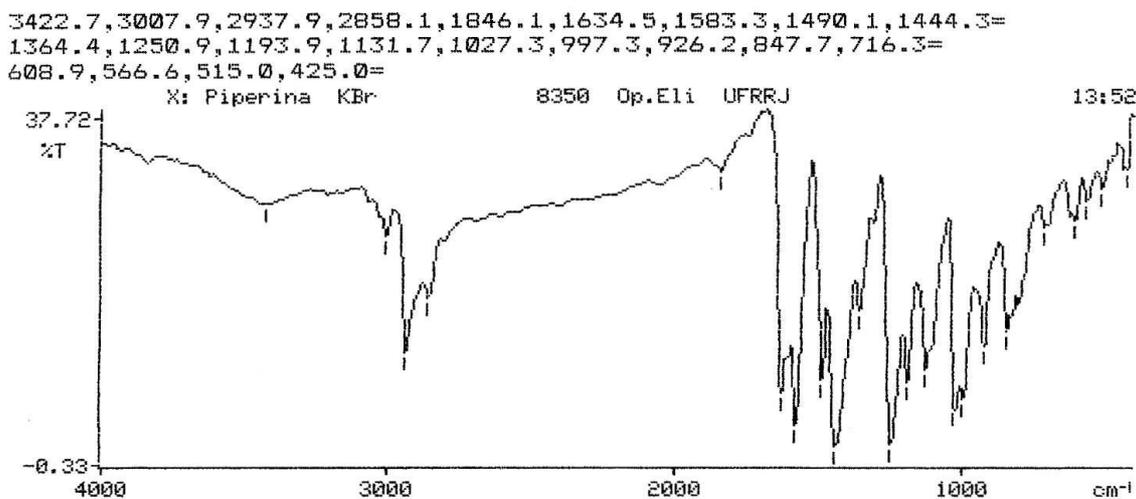
**Tabela 66** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2*E*,4*E*)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 1 (**Espectro 77**, página 129)

Fragmento	Intensidade do pico
162 (M <sup>+</sup> )	75%
144	30%
126	100%
112	10%
98	7,5%
84	25%
70	5%
56	5%
49	2,5%
42	2,5%

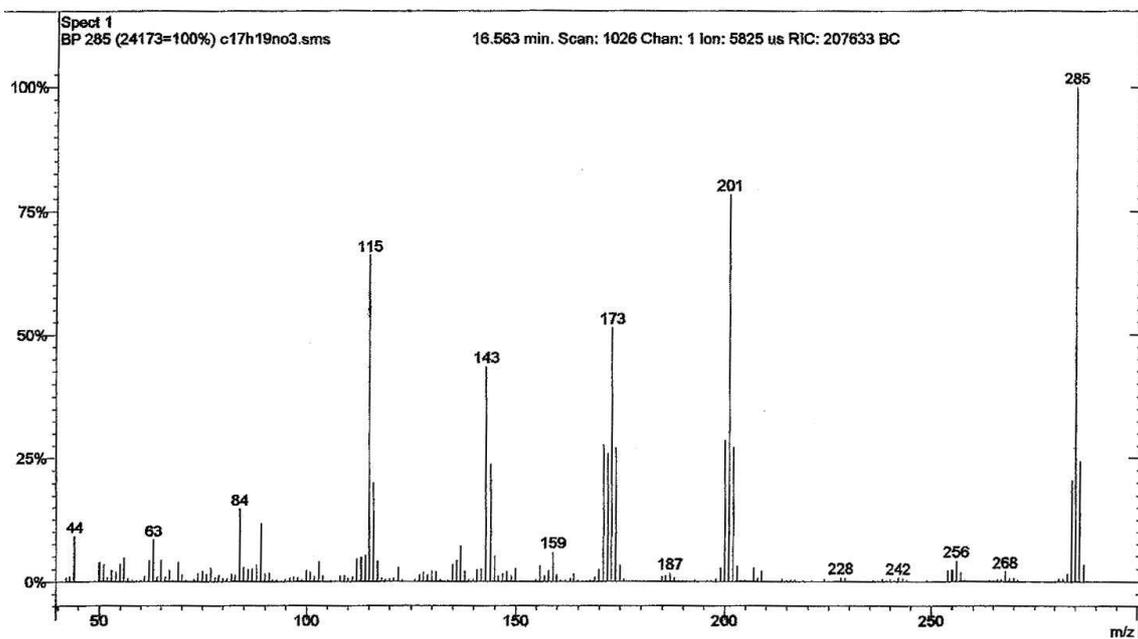
**Tabela 67** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para a (2*E*,4*E*)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **1** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 78 e Espectro 79, página 130)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	130,9
2	6,95 (d, 1H, J= 1.6)	105,5
3	—	148,1
4	—	148,0
5	6,87 (dd, 1H, J= 8.0, J= 1.6)	108,4
6	6,70-6,77 (m, 1H)	122,4
OCH <sub>2</sub> O	5,95 (s, 2H)	101,1
C=O	—	165,3
$\alpha$	6,41 (d, 1H, J= 14.5)	119,9
$\beta$	7,37 (ddd, 1H, J= 14.6, J= 7.0, J= 3.2)	142,4
$\gamma$	6,70-6,77 (m, 1H)	125,2
$\delta$	6,70-6,77 (m, 1H)	138,1
1'	3,60 (m, 2H)	46,8
2'	1,60 (m, 2H)	26,6
3'	1,58 (m, 2H)	24,5
4'	1,60 (m, 2H)	25,5
5'	3,50 (m, 2H)	43,1

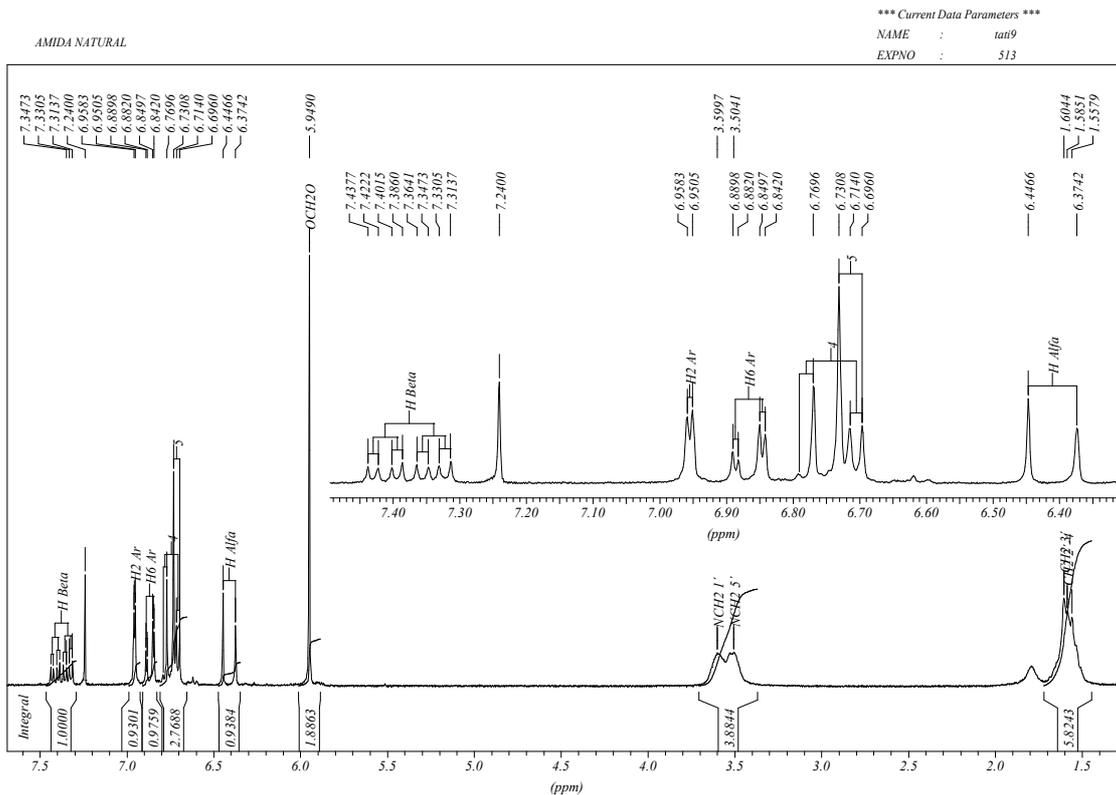




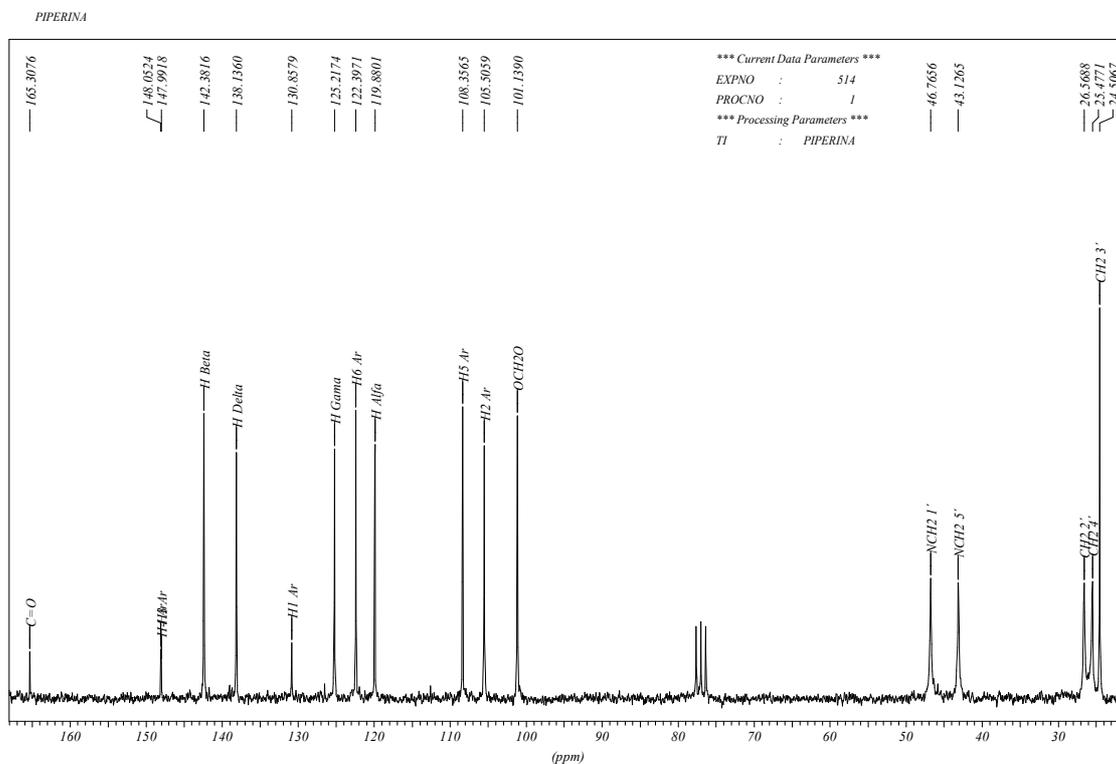
**Espectro 76** – Espectro de infravermelho da (2*E*,4*E*)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 1



**Espectro 77** – Espectro de Massa da (2*E*,4*E*)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona 1



**Espectro 78** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da (2*E*,4*E*)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **1** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Espectro 79** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da (2*E*,4*E*)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **1** em  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.10.6 (2E,4E,6E)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona **2** (Piperetina)

A partir de 0,250 g (1,236 mmol) do aldeído piperínico **92** foi obtido, após purificação, 0,252 g (65%) da (2E,4E,6E)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona **2** na forma de um sólido amarelo, com ponto de fusão de 127°C (lit.: 128-130, RIBEIRO, 2004). Reagentes: 0,391 g do fosfonato (1,484 mmol) e 0,089 g de NaH 60% (1,484 mmol). Solvente: 12,5 mL de THF seco.

**Tabela 68** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E,4E,6E)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona **2** em  $\text{cm}^{-1}$  (Espectro 80, página 133)

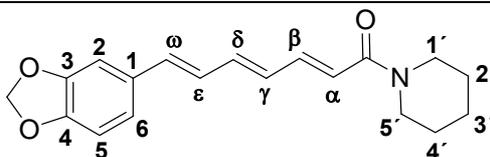
Grupo funcional	Bandas de Absorção
Alquil	2930: $\nu_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1445: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$
Amida	1626: $\nu_{\text{C=O}}$ de amida terciária
Anel Aromático	807: $\delta_{\text{C-H}}$ Aromático 1,2,4 trissubstituído
Éter	1252: $\nu_{\text{as}}$ de alquil-aril éter 1021: $\nu_{\text{s}}$ de alquil-aril éter 931: $\delta_{\text{C-H}}$ $\text{OCH}_2\text{O}$

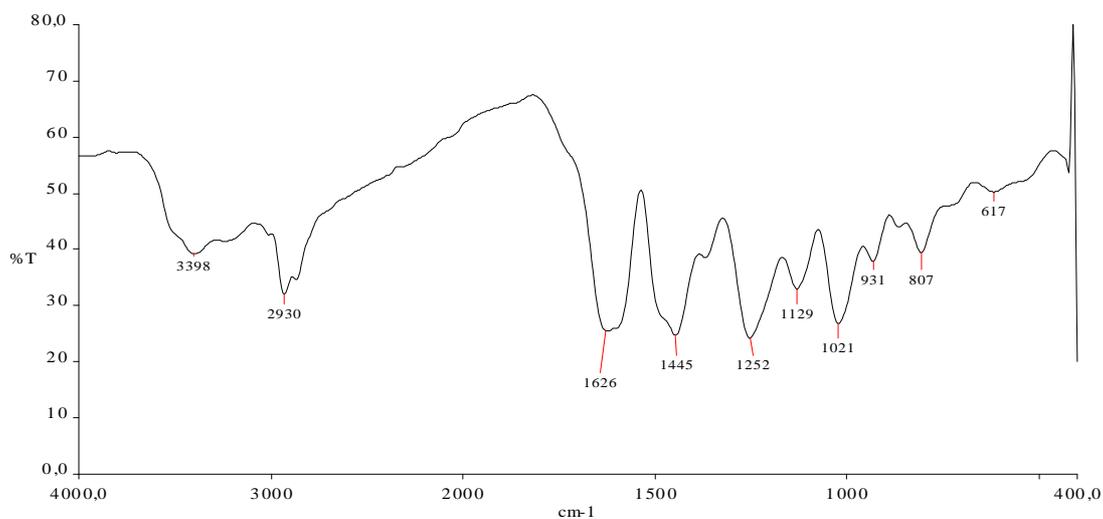
**Tabela 69** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2E,4E,6E)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona **2** (Espectro 81, página 133)

Fragmento	Intensidade do pico
162 ( $\text{M}^+$ )	75%
144	30%
126	100%
112	10%
98	7,5%
84	25%
70	5%
56	5%
49	2,5%
42	2,5%

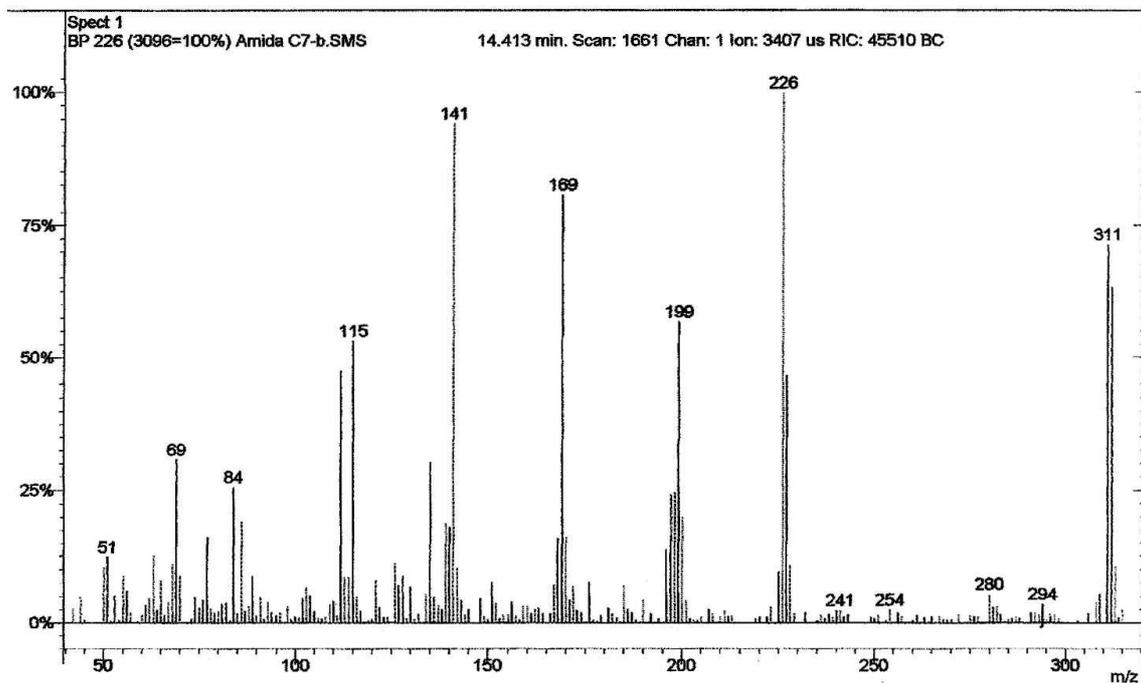
**Tabela 70** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para a (2*E*,4*E*,6*E*)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona **2** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 82 e Espectro 83, página 134)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	131,3
2	6,96 (d, 1H, J= 1,6)	105,4
3	—	148,1
4	—	147,7
5	6,76 (d, 1H, J= 8,0)	105,3
6	6,85 (dd, 1H, J= 8,2, J= 1,6)	108,4
OCH <sub>2</sub> O	5,96 (s, 2H)	101,1
C=O	—	165,3
$\alpha$	6,37 (d, 1H, J=14,6)	119,9
$\beta$	7,35 (dd, 1H, J= 14,8, J= 11,1)	142,3
$\gamma$	6,43-6,69 (m, 1H)	139,0
$\delta$	6,43-6,69 (m, 1H)	126,6
$\epsilon$	6,43-6,69 (m, 1H)	130,3
$\omega$	6,43-6,69 (m, 1H)	135,2
1'	3,62 (sl, 2H)	46,8
2'	1,57-1,62 (m,2H)	26,6
3'	1,57-1,62 (m,2H)	24,5
4'	1,57-1,62 (m,2H)	25,5
5'	3,52 (sl, 2H)	43,2

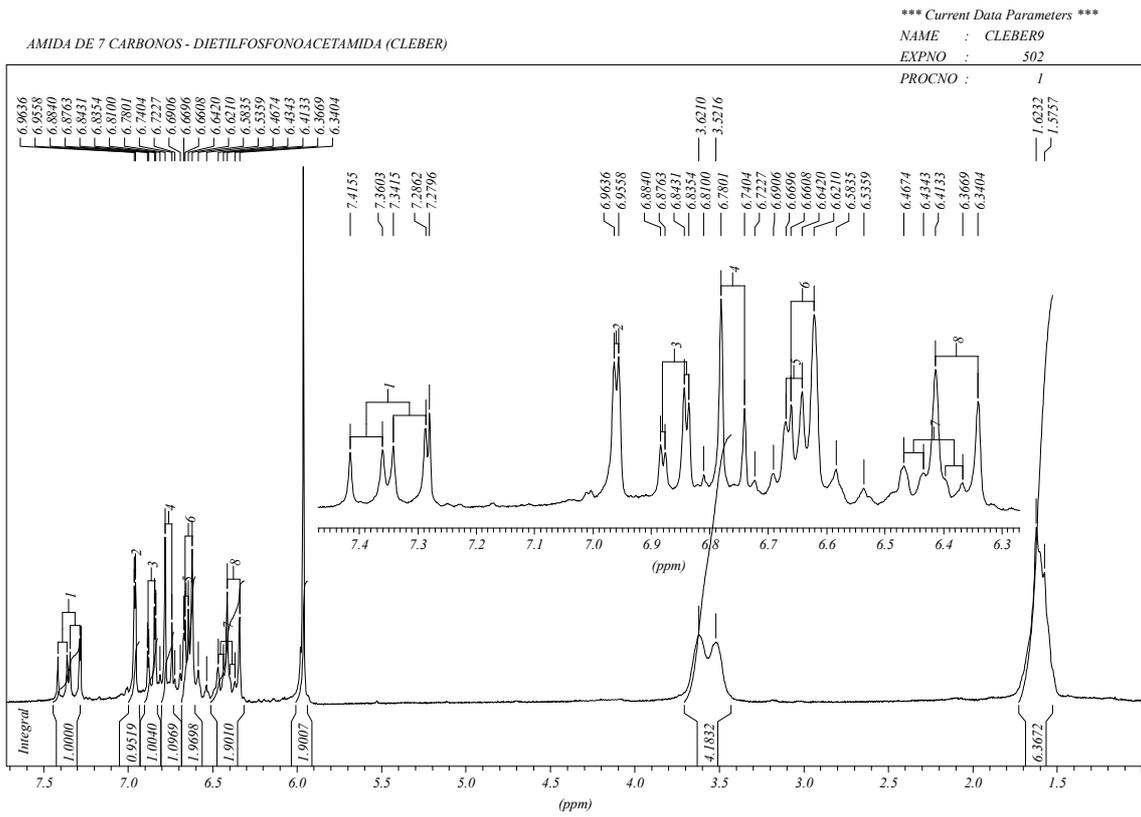




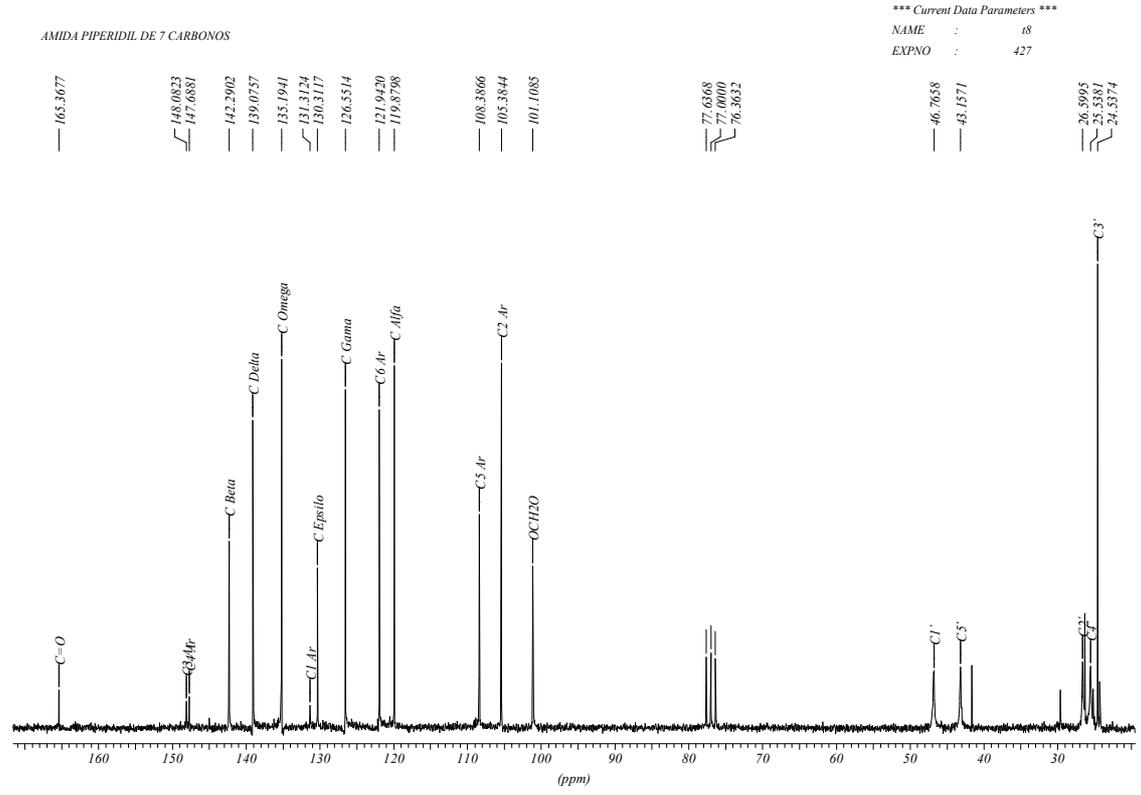
**Espectro 80** – Espectro de infravermelho da (2*E*,4*E*,6*E*)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona 2



**Espectro 81** – Espectro de Massa da (2*E*,4*E*,6*E*)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona 2



**Espectro 82** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H da (2E,4E,6E)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona **2** em CDCl<sub>3</sub>.



**Espectro 83** – Espectro de RMN <sup>13</sup>C da (2E,4E,6E)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4,6-heptatrien-1-ona **2** em CDCl<sub>3</sub>.

### 5.10.7 (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona **60**

A partir de 0,400 g (2,664 mmol) do piperonal **95** foi obtido, após purificação, 0,359 g (52%) da (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona **60** na forma de um sólido amarelo claro, com ponto de fusão de 82-83°C (lit.: 80-82°C, VENKATASAMY *et al.*, 2004). Reagentes: 0,842 g do fosfonato (3,197 mmol) e 0,192 g de NaH 60% (3,197 mmol). Solvente: 20 mL de THF seco.

**Tabela 71** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona **60** em cm<sup>-1</sup> (Espectro 84, página 137)

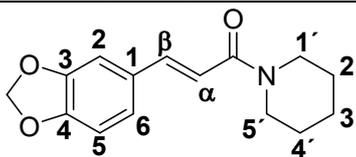
Grupo funcional	Bandas de Absorção
Alceno	3068: $\nu_{C-H}$ de Alceno 972: $\delta_{C-H}$ Alceno <i>Trans</i>
Alquil	2938: $\nu_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup> 2856: $\nu_s$ Carbono sp <sup>3</sup> 1445: $\delta_s$ Carbono sp <sup>3</sup> 1357: $\delta_s$ Carbono sp <sup>3</sup>
Amida	1645: $\nu_{C=O}$ de amida terciária
Anel Aromático	3005: $\nu_{C-H}$ de anel aromático 1599: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 1497: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 856: $\delta_{C-H}$ de Aromático 1,2,4 trissubstituído 819: $\delta_{C-H}$ de Aromático 1,2,4 trissubstituído
Éter	2787: $\nu_{C-H}$ OCH <sub>2</sub> O 1251: $\nu_{as}$ de alquil-aril éter 1038: $\nu_s$ de alquil-aril éter 933: $\delta_{C-H}$ CH <sub>2</sub>

**Tabela 72** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona **60** (Espectro 85, página 137)

Fragmento	Intensidade do pico
260 (M <sup>+</sup> )	100%
243	2,5%
229	2,5%
216	2,5%
202	2,5%
175	35%
160	2,5%
145	2,5%
112	20%
89	20%
63	5%

**Tabela 73** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para a (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona **60** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 86 e Espectro 87, página 138)

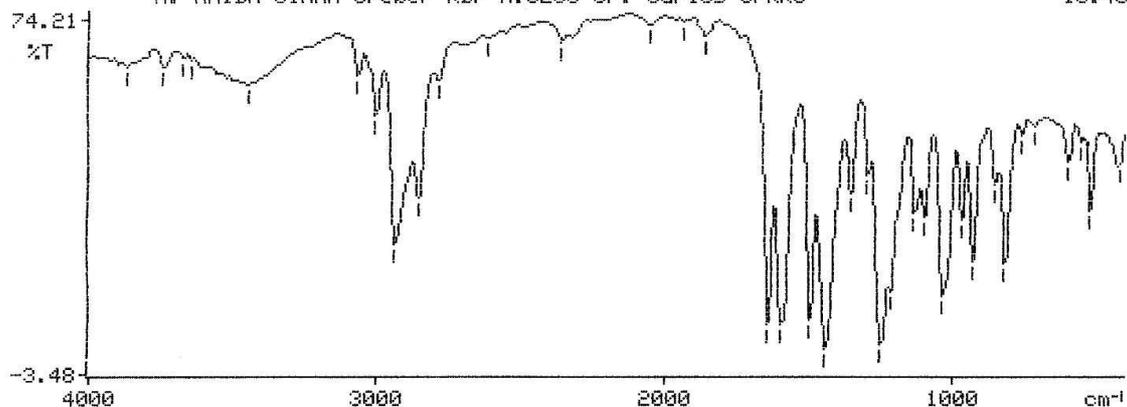
Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	129,7
2	7,01 (d, 1H, J= 1.7)	106,1
3	—	148,6
4	—	148,0
5	6,76 (d, 1H, J= 7.8)	108,3
6	6,96 (dd, 1H, J= 8.0, J= 1.7)	123,4
OCH <sub>2</sub> O	5,96 (s, 2H)	101,2
C=O	—	165,2
$\alpha$	6,71 (d, 1H, J=15.3 Hz)	115,5
$\beta$	7,53 (d, 1H, J= 15.3)	141,8
1'	3,61 (sl, 2H)	46,8
2'	1,61 (sl, 2H)	26,7
3'	1,61 (sl, 2H)	24,5
4'	1,61 (sl, 2H)	25,5
5'	3,57 (sl, 2H)	43,2



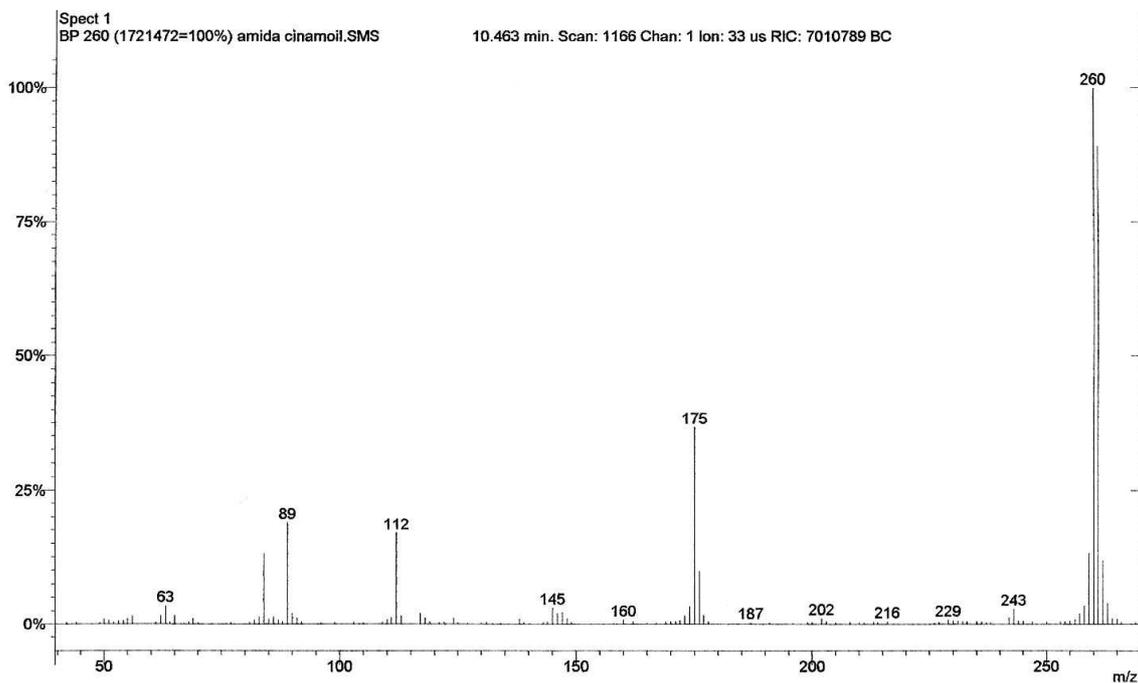
3866.1,3743.4,3673.4,3648.2,3449.1,3067.6,3005.2,2937.6,2856.5,2787.6=  
2617.5,2360.9,2050.7,1939.3,1865.3,1645.0,1599.5,1497.6,1445.0=  
1357.0,1297.0,1251.1,1217.7,1136.1,1101.2,1038.0,972.0,932.7=  
856.0,819.7,761.4,717.7,599.1,553.1,521.9,419.0=

X: AMIDA CINAM Creber KBr N:8235 OP: Carlos UFRRJ

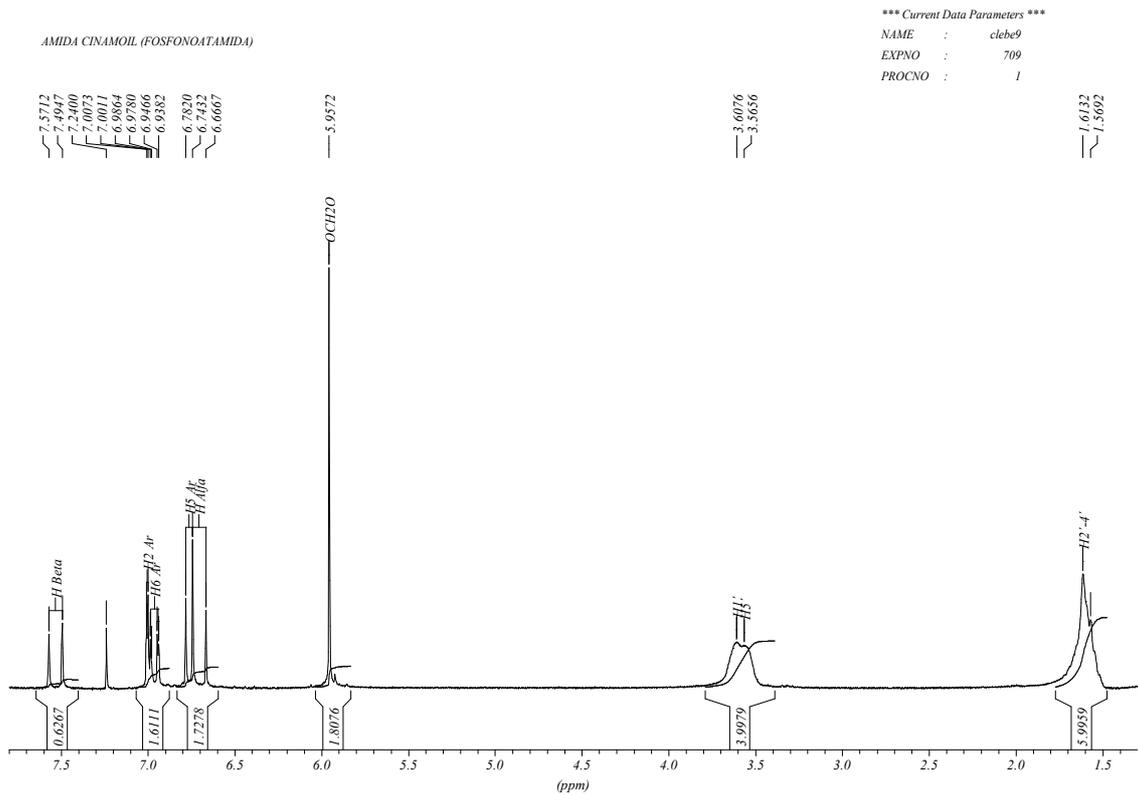
10:46



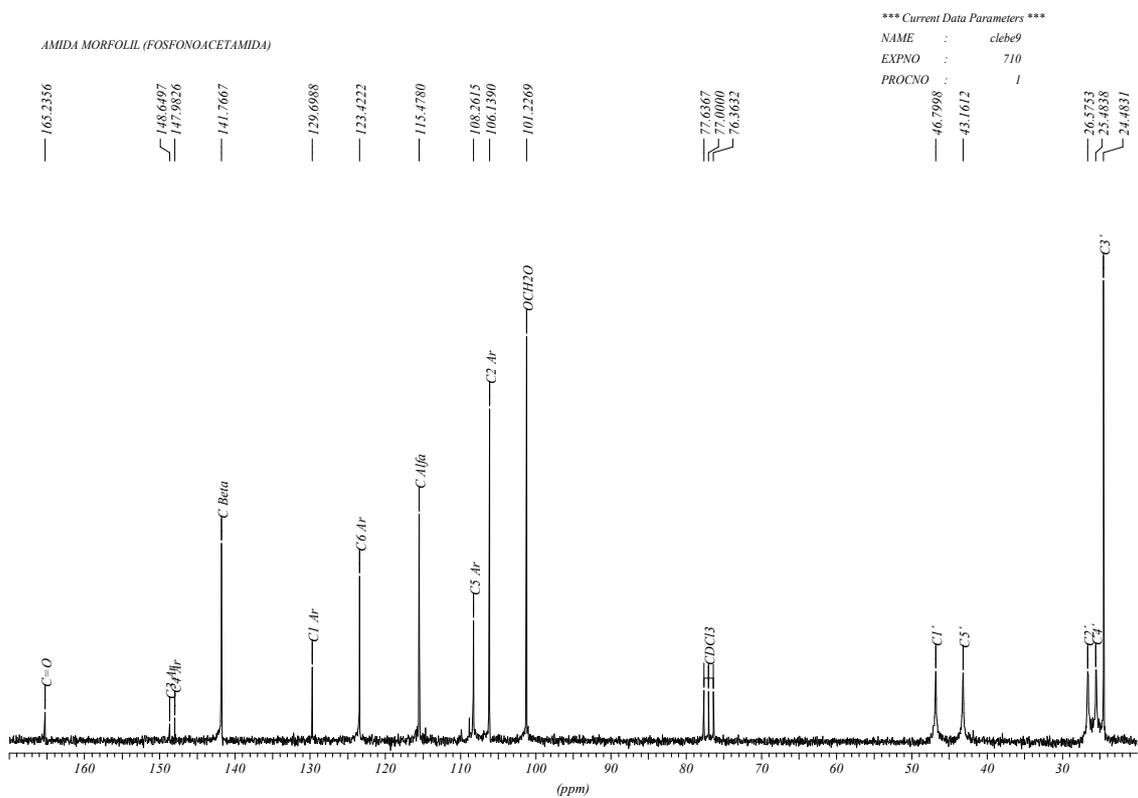
**Espectro 84** – Espectro de infravermelho da (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona **60**



**Espectro 85** – Espectro de Massa da (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona **60**



**Espectro 86** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona **60** em  $\text{CDCl}_3$



**Espectro 87** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2-propen-1-ona **60** em  $\text{CDCl}_3$

### 5.10.8 (2E,4E)-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **88**

A partir de 0,300 g (2,270 mmol) do aldeído cinâmico **97** foi obtido, após purificação, 0,348 g (63%) da (2E,4E)-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **88**, na forma de um sólido amarelo claro, com ponto de fusão de 84-85°C. Reagentes: 0,717 g do fosfonato (2,724 mmol) e 0,163 g de NaH 60% (2,724 mmol). Solvente: 15 mL de THF seco.

**Tabela 74** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E,4E)-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **88** em  $\text{cm}^{-1}$  (Espectro 88, página 141)

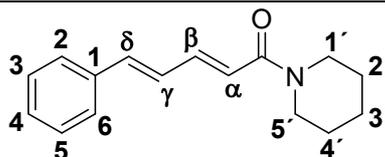
Grupo funcional	Bandas de Absorção
Alquil	2934: $\nu_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 2859: $\nu_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1435: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1358: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$
Amida	1639: $\nu_{\text{C=O}}$ de amida terciária
Anel Aromático	3005: $\nu_{\text{C-H}}$ de anel aromático 1592: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 754: $\delta_{\text{C-H}}$ de Aromático monossustituído 701: $\delta_{\text{C-H}}$ de Aromático monossustituído
Alceno	3058: $\nu_{\text{C-H}}$ de Alceno 955: $\delta_{\text{C-H}}$ Alceno Trans

**Tabela 75** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2E,4E)-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **88** (Espectro 89, página 141)

Fragmento	Intensidade do pico
241 ( $\text{M}^+$ )	100%
224	10%
212	7,5%
198	5%
184	5%
157	80%
137	25%
128	65%
112	15%
102	10%
84	45%
51	10%

**Tabela 76** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para a (2*E*,4*E*)-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **88** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 90 e Espectro 91, página 142)

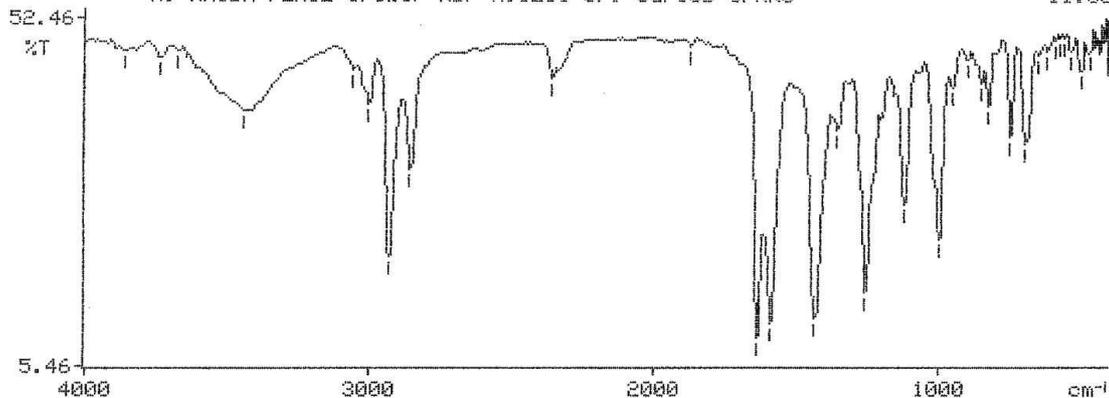
Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	128,4
2	7,27-7,50 (m, 1H)	126,8
3	7,27-7,50 (m, 1H)	128,5
4	7,27-7,50 (m, 1H)	126,7
5	7,27-7,50 (m, 1H)	128,5
6	7,27-7,50 (m, 1H)	126,8
C=O	—	165,1
$\alpha$	6,48 (d, 1H, J=14.7)	120,8
$\beta$	7,27-7,50 (m, 1H)	142,1
$\gamma$	6,79-6,98 (m, 1H)	139,0
$\delta$	7,27-7,50 (m, 1H)	138,2
1'	3,55 (sl, 2H)	46,7
2'	1,64 (sl, 2H)	26,5
3'	1,64 (sl, 2H)	24,5
4'	1,64 (sl, 2H)	25,5
5'	3,63 (sl, 2H)	43,1



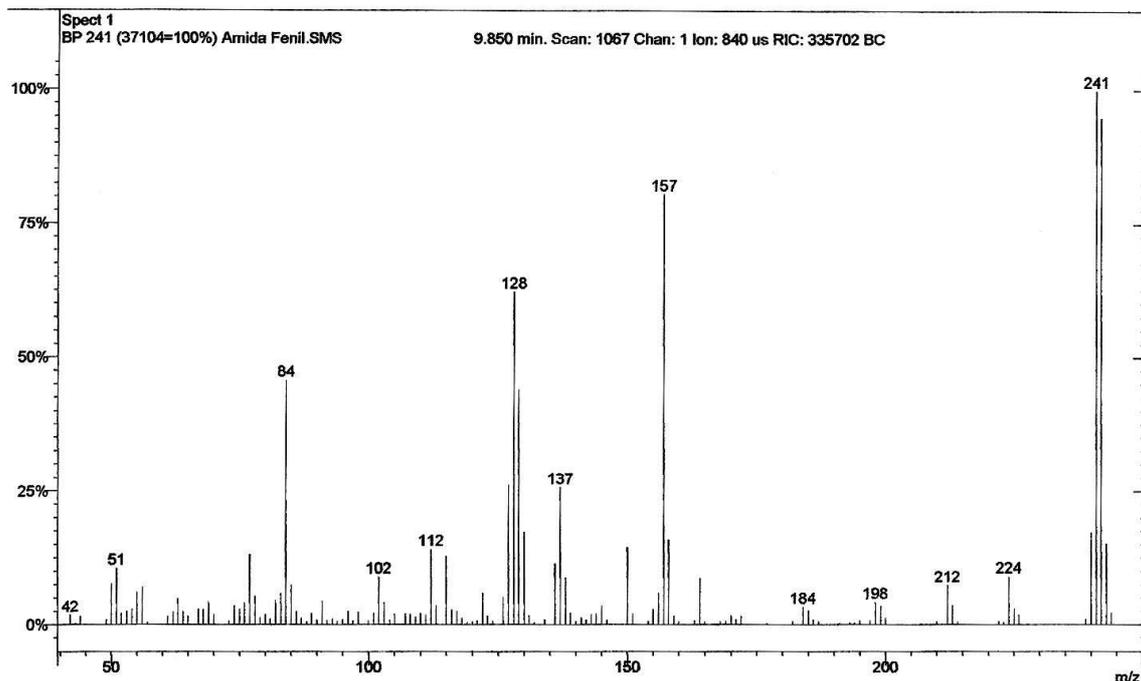
3864.6,3740.4,3673.5,3445.1,3058.0,3004.7,2934.2,2858.6,2361.3=  
1874.7,1639.8,1592.4,1435.4,1356.5,1260.2,1124.5,1003.1,955.3=  
903.5,856.2,830.6,753.7,701.4,655.3,624.0,594.1,578.5,563.4=  
535.3,503.0,472.5=

%: AMIDA FENIL Creber KBr N:6238 OP: Carlos UFRRJ

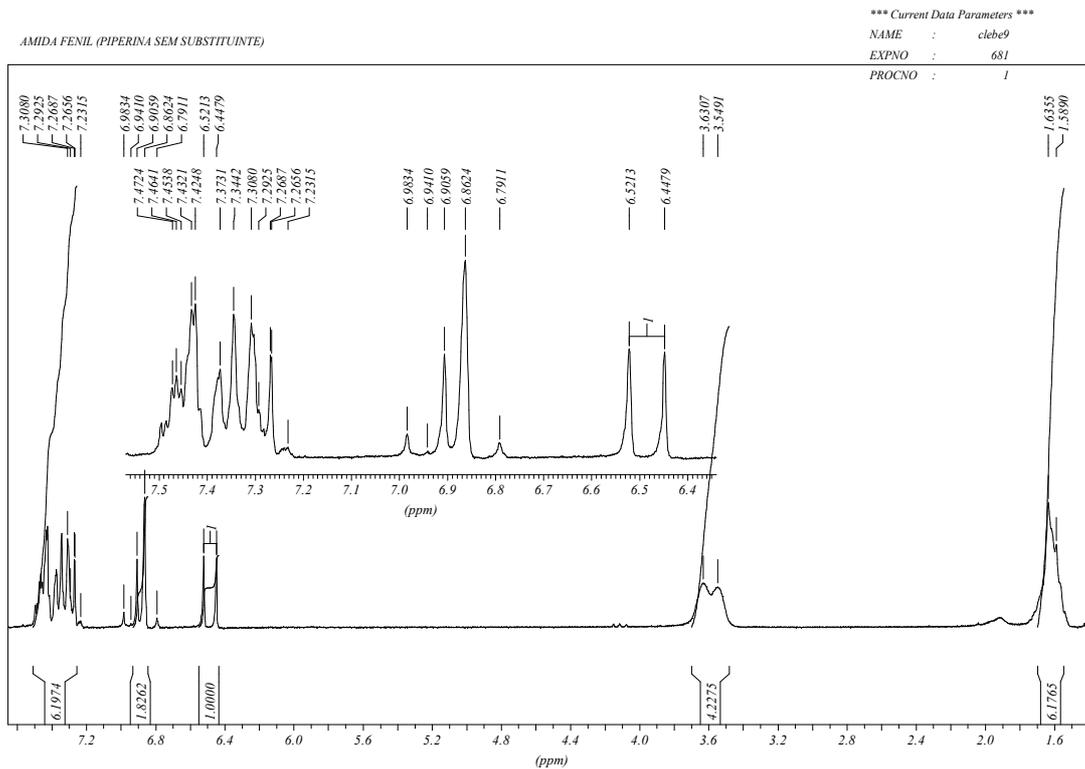
11:36



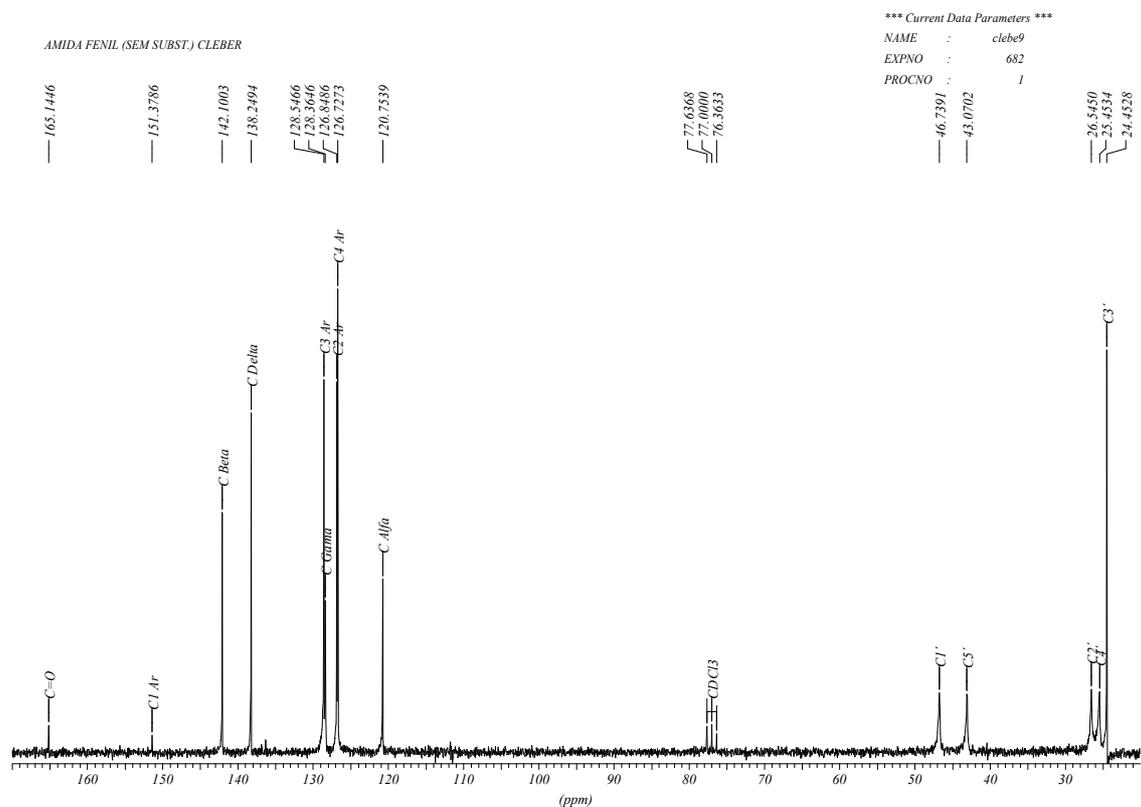
**Espectro 88** – Espectro de infravermelho da (2E,4E)-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **88**



**Espectro 89** – Espectro de Massa da (2E,4E)-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **88**



**Espectro 90** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da (2E,4E)-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **88** em  $\text{CDCl}_3$



**Espectro 91** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da (2E,4E)-5-fenil-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **88** em  $\text{CDCl}_3$

### 5.10.9 (2E,4E)-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **87**

A partir de 0,200 g (1,233 mmol) do aldeído 2-metoxi cinâmico **96** foi obtido, após purificação, 0,203 g (60%) da (2E,4E)-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **87**, na forma de um óleo de coloração amarelada. Reagentes: 0,390 g do fosfonato (1,48 mmol) e 0,089 g de NaH 60% (1,48 mmol). Solvente: 10 mL de THF seco.

**Tabela 77** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a (2E,4E)-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **87** em  $\text{cm}^{-1}$  (Espectro 92, página 145)

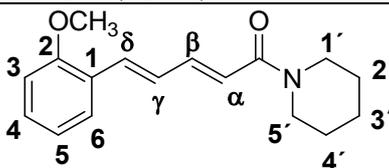
Grupo funcional	Bandas de Absorção
Alquil	2933: $\nu_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 2857: $\nu_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1458: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 1362: $\delta_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$
Amida	1635: $\nu_{\text{C=O}}$ de amida terciária
Anel Aromático	1592: $\nu_{\text{C-C}}$ de anel aromático 756: $\delta_{\text{C-H}}$ de benzeno 1,2-dissubstituído
Éter	1249: $\nu_{\text{as}}$ de alquil-aril éter 1022: $\nu_{\text{s}}$ de alquil-aril éter

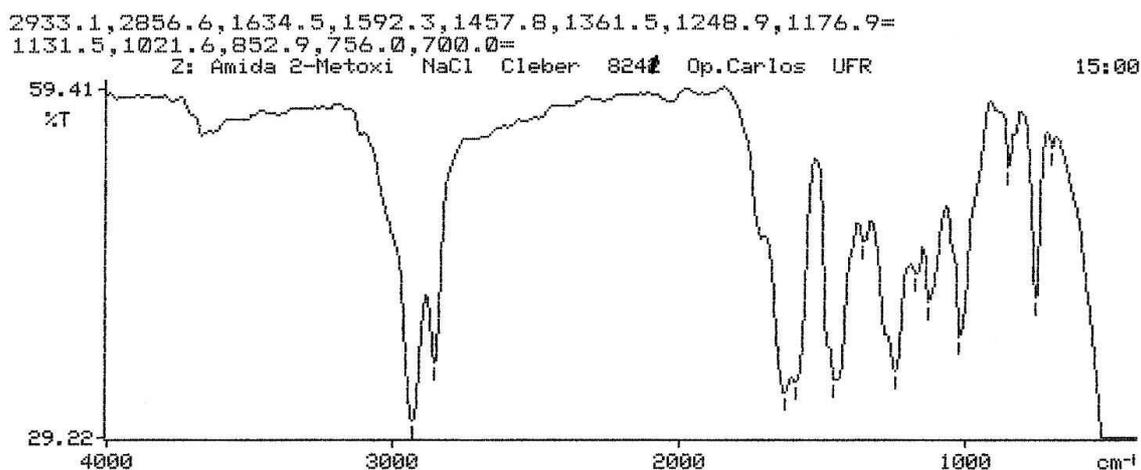
**Tabela 78** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da (2E,4E)-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **87** (Espectro 93, página 145)

Fragmento	Intensidade do pico
271 ( $\text{M}^+$ )	100%
240	25%
187	95%
171	5%
159	35%
144	40%
127	30%
112	35%
84	25%
69	10%
55	10%

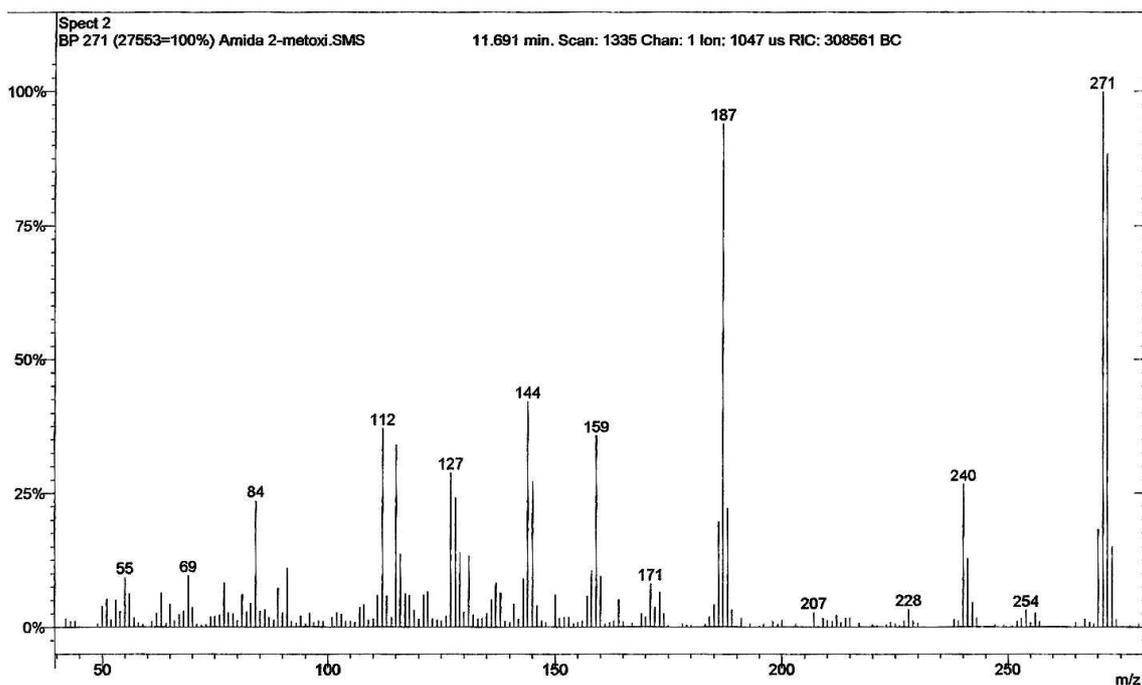
**Tabela 79** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para a (2*E*,4*E*)-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **87** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 94 e Espectro 95, página 146)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	125,2
2	—	157,0
3	6,91 (dd, 1H, J= 7.4, J= 1.2)	110,8
4	7,22 (ddd, 1H, J= 8.2, J= 7.4, J= 1.7)	129,5
5	6,84 (dd, 1H, J= 8.2, J=0.8)	120,4
6	7,44 (dd, 1H, J= 8.5, J= 1.7)	127,4
C=O	—	165,3
$\alpha$	6,42 (d, 1H, J= 14.5)	120,0
$\beta$	7,42 (dd, 1H, J= 14.7, J= 11.0)	143,0
$\gamma$	6,92 (dd, 1H, J= 15.8, J= 11.0)	126,9
$\delta$	7,15 (d, 1H, J= 15.7)	133,4
$\text{OCH}_3$	3,82 (s, 3H)	55,3
1'	3,57 (sl, 2H)	46,7
2'	1,56 (sl,2H)	26,5
3'	1,56 (sl,2H)	24,4
4'	1,56 (sl,2H)	25,4
5'	3,49 (sl, 2H)	43,0

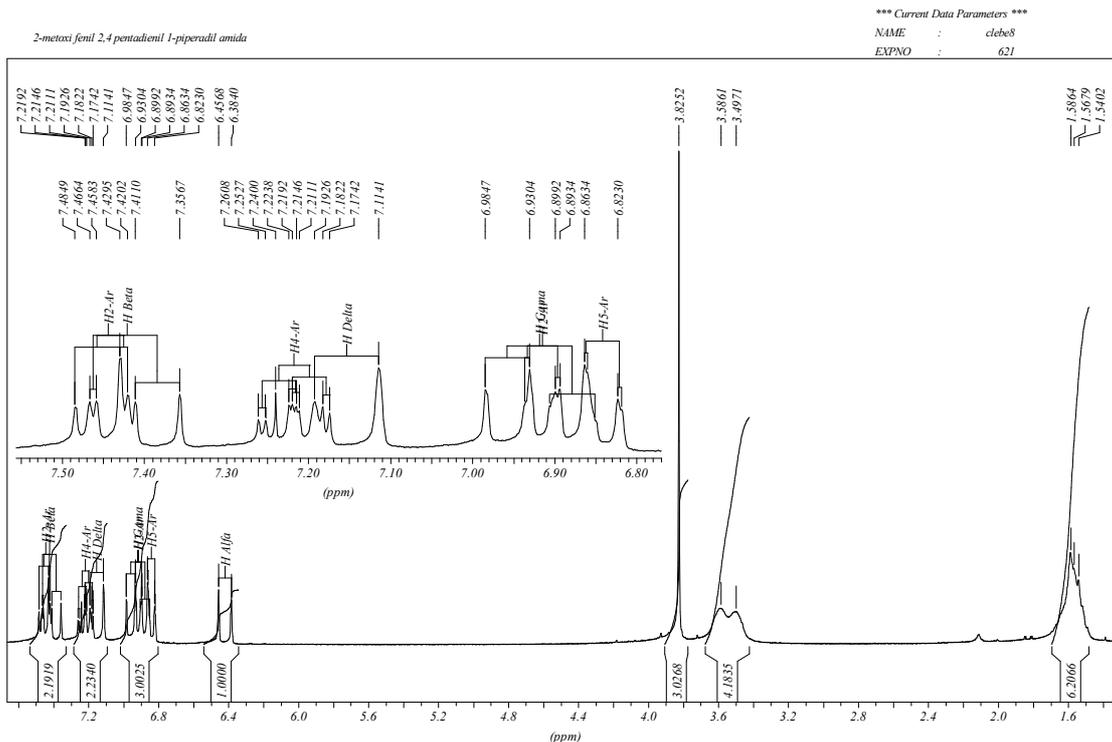




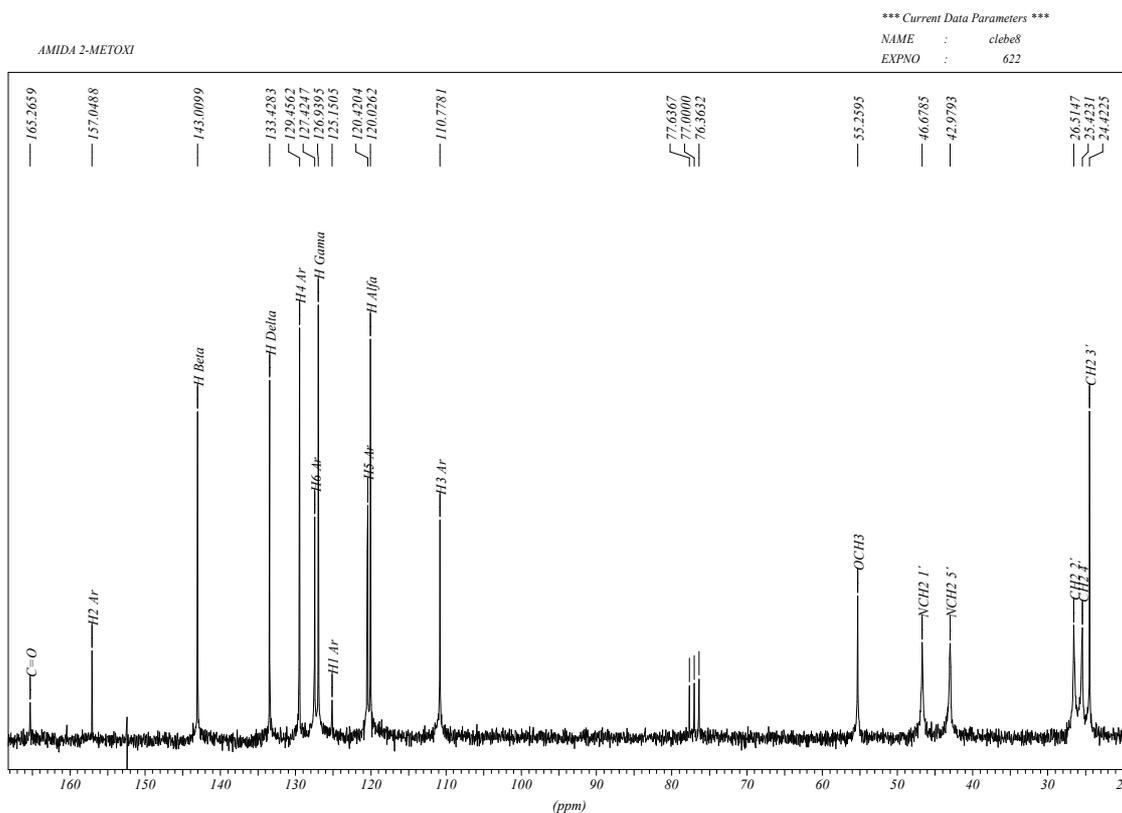
**Espectro 92** – Espectro de infravermelho da (2*E*,4*E*)-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **87**



**Espectro 93** – Espectro de Massa da (2*E*,4*E*)-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **87**

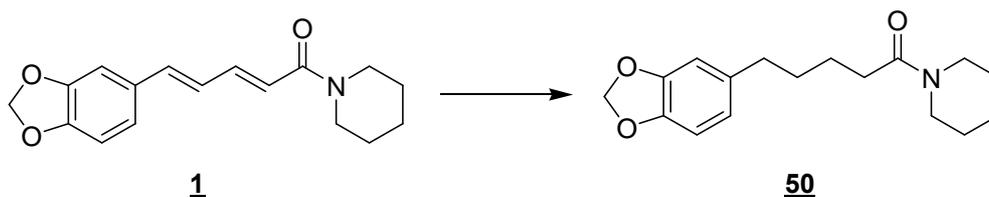


**Espectro 94** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da (2E,4E)-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **87** em  $\text{CDCl}_3$



**Espectro 95** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da (2E,4E)-5-(2-metoxifenil)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **87** em  $\text{CDCl}_3$

### 5.11 Síntese da 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-pentanona **50**



Em um balão de 50 mL equipado com septo, barra de agitação e mantido sob atmosfera de  $H_2$ , foram colocados 0,250 g (0,88 mmol) de (2*E*,4*E*)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)-2,4-pentadien-1-ona **1**, 1,0 mL de acetato de etila e 0,025 g do catalisador Pd/C 10%, sob agitação. O meio reacional permaneceu sob agitação por 2h. A solução foi filtrada, a fim de retirar o catalisador. Evaporou-se o solvente e obteve-se a 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona **50**. A reação forneceu 0,230 g (91%) de (**35**), na forma de um óleo amarelo. (CONCEIÇÃO, 1999)

**Tabela 80** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona **50** em  $cm^{-1}$  (Espectro 96, página 149)

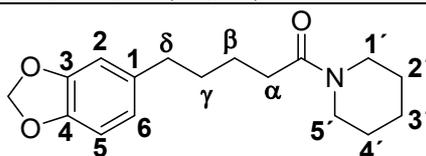
Grupo funcional	Bandas de Absorção
Alquil	2929: $\nu_{as}$ Carbono $sp^3$ 2856: $\nu_s$ Carbono $sp^3$ 1442: $\delta_s$ Carbono $sp^3$
Amida	1637: $\nu_{C=O}$ de amida terciária
Anel Aromático	1490: $\nu_{C-C}$ de anel aromático

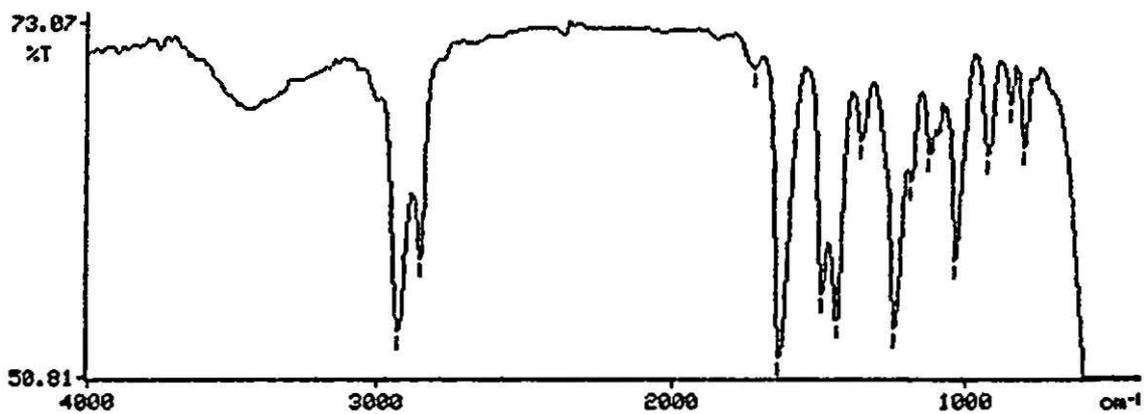
**Tabela 81** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona **50** (Espectro 97, página 149)

Fragmento	Intensidade do pico
289 ( $M^+$ )	95%
269	5%
204	70%
178	20%
127	100%
112	80%
84	40%
70	40%
65	20%

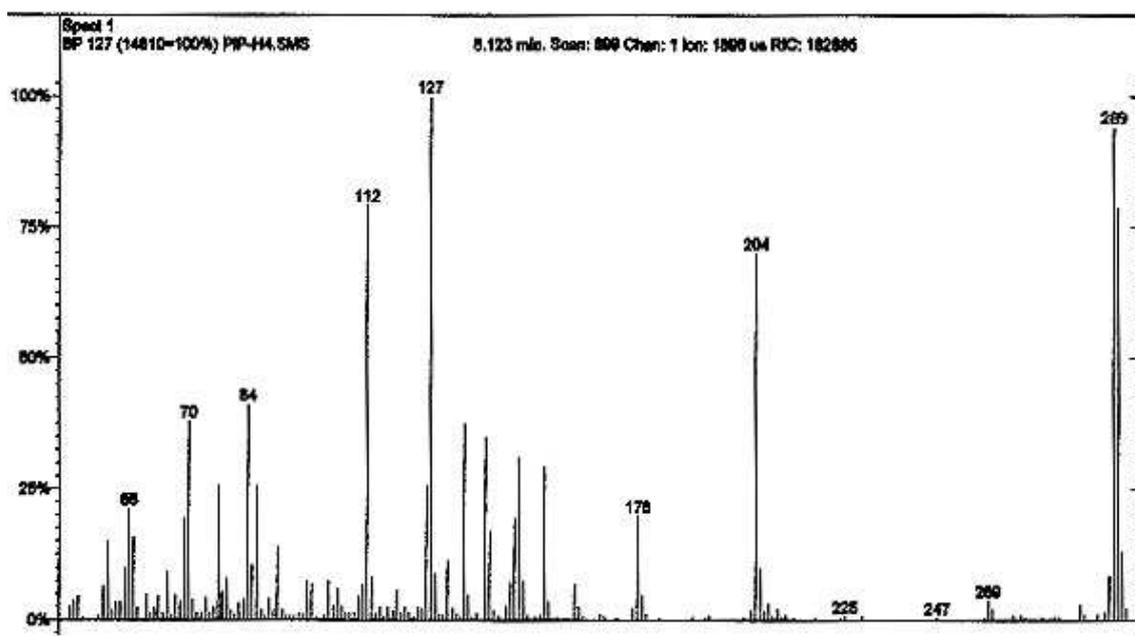
**Tabela 82** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para a 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona **50** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 98e Espectro 99, página 150)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	135,5
2	6,57-6,60 (m, 1H)	107,4
3	—	146,9
4	—	144,9
5	6,57-6,60 (m, 1H)	108,2
6	6,57-6,60 (m, 1H)	120,5
OCH <sub>2</sub> O	5,84 (s, 2H)	101,1
C=O	—	170,7
$\alpha$	2,20 (t, 2H, J= 7,0)	25,9
$\beta$	1,45-1,55 (m, 2H)	34,4
$\gamma$	1,45-1,55 (m, 2H)	32,6
$\delta$	2,40 (t, 2H, J= 7,0)	30,8
1'	3,45-3,50 (m, 2H)	42,0
2'	1,45-1,58 (m, 2H)	24,3
3'	1,45-1,58 (m, 2H)	23,9
4'	1,45-1,58 (m, 2H)	25,0
5'	3,27-3,32 (m, 2H)	46,1

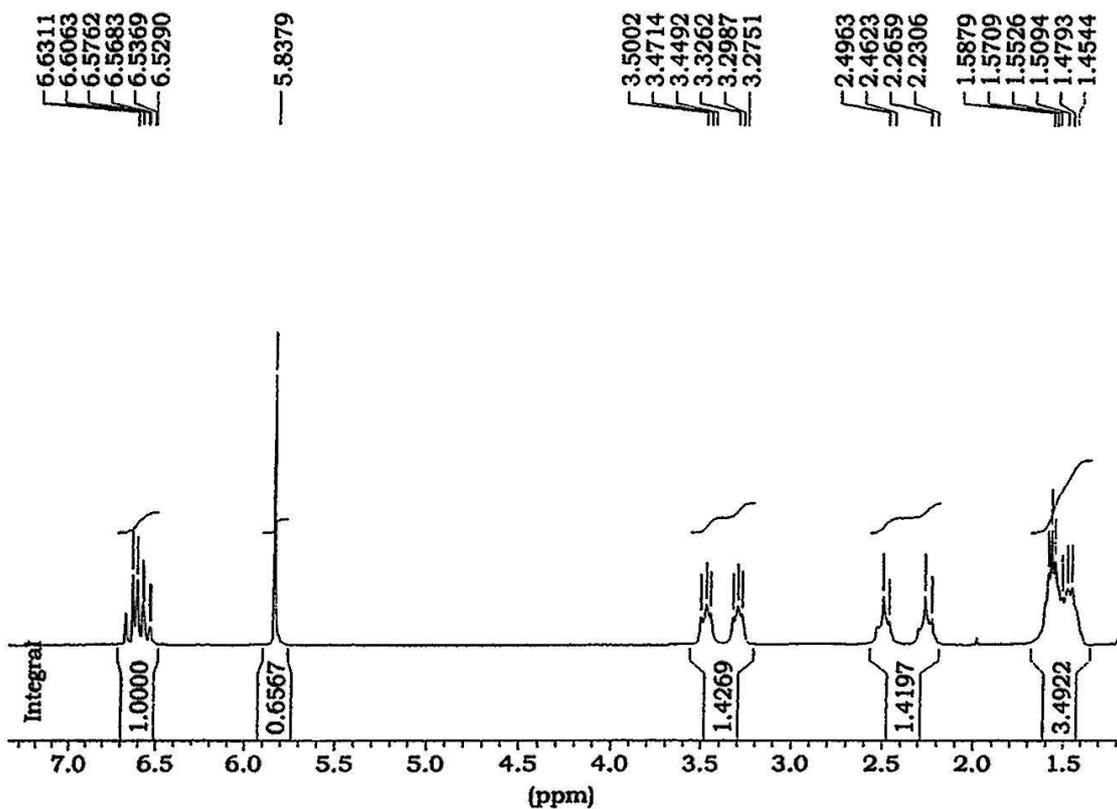




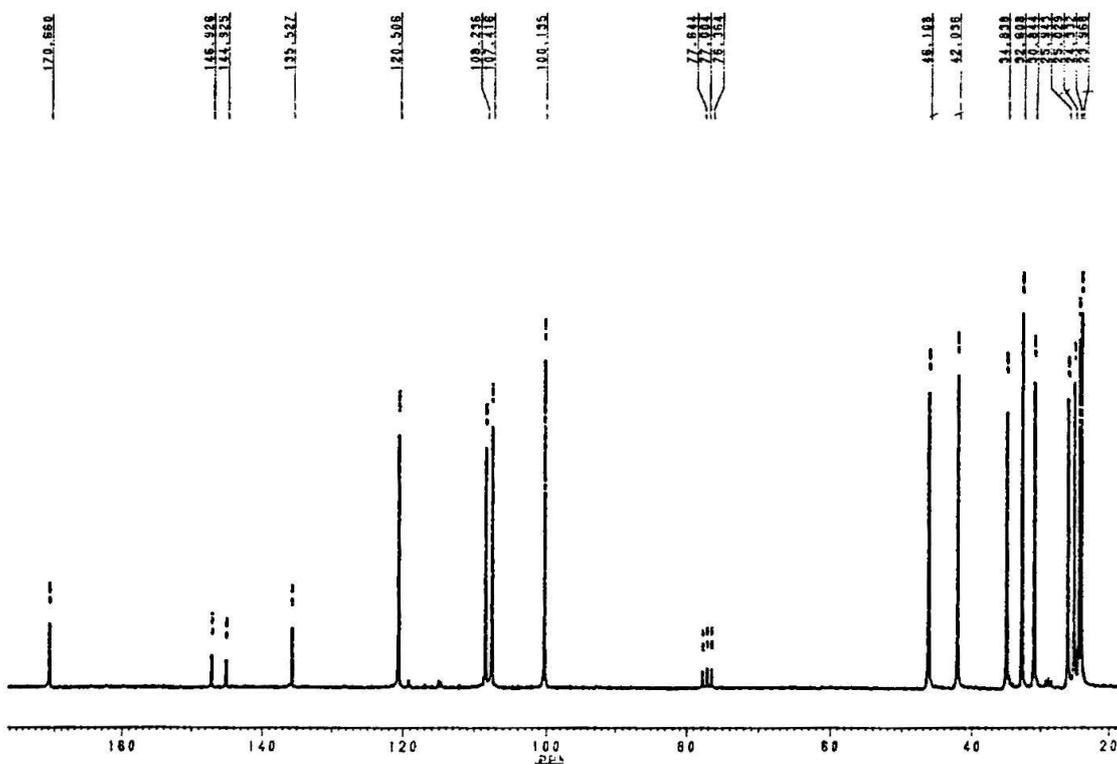
Espectro 96 – Espectro de infravermelho da 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 50



Espectro 97 – Espectro de Massa da 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 50

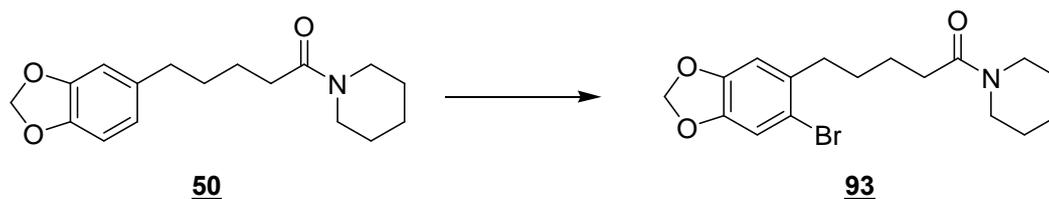


**Espectro 98** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(1-piperidinyl)pentanona **50** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Espectro 99** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(1-piperidinyl)pentanona **50** em  $\text{CDCl}_3$ .

## 5.12 Síntese da 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 93



Em balão de 50 mL foi feita uma solução de 0,500 g (1,73 mmol) da tetraidropiperina 50 em clorofórmio, em quantidade suficiente para dissolver. O balão foi posto em banho de gelo e a esta solução adicionou-se, gota a gota, sob agitação magnética, uma outra solução de 0,1 mL (1,95 mmol) Br<sub>2</sub> em 0,1 mL ácido acético glacial. Após o término da reação, retirou-se o balão do banho, adicionou-se água à mistura reacional fazendo-se a seguir a extração com acetato de etila (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, sendo o solvente retirado em evaporador rotatório, obtendo-se do 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 93, 0,230 g (36 %) de um óleo incolor que cristaliza a baixa temperatura (CONCEIÇÃO, 1999).

**Tabela 83** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 93 em cm<sup>-1</sup> (, página )

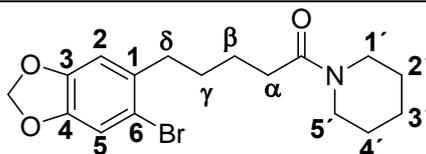
Grupo funcional	Bandas de Absorção
Alquil	2935: $\nu_{as}$ Carbono sp <sup>3</sup> 2856: $\nu_s$ Carbono sp <sup>3</sup> 1377: $\delta_s$ Carbono sp <sup>3</sup>
Amida	1641: $\nu_{C=O}$ de amida terciária
Anel Aromático	1436: $\nu_{C-C}$ de anel aromático 843: $\delta_{C-H}$ de Aromático tetrassubstituído

**Tabela 84** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 93 (Espectro 101, página 153)

Fragmento	Intensidade do pico
369 (M <sup>+</sup> )	85%
289	65%
213	2,5%
175	5%
112	5%
84	10%

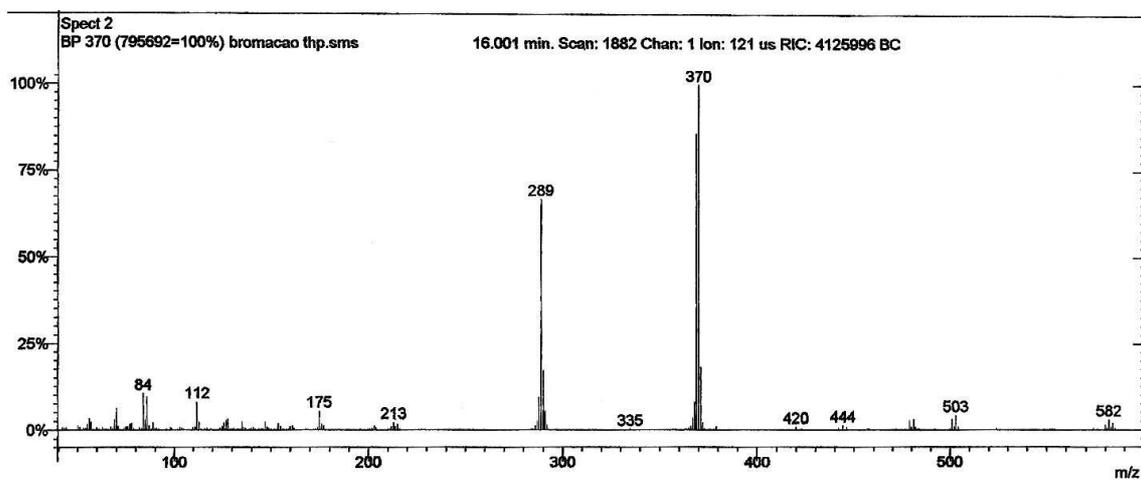
**Tabela 85** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para a 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona **93** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 102 e Espectro 103, página 154)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	134,3
2	6,67 (s, 1H)	112,4
3	—	147,0
4	—	146,3
5	6,93 (s, 1H)	109,7
6	—	113,9
OCH <sub>2</sub> O	5,89 (s, 1H)	101,3
C=O	—	170,9
$\alpha$	2,31(t, 2H, J= 7,2)	33,0
$\beta$	1,50-1,63 (sl, 2H)	29,7
$\gamma$	1,50-1,63 (sl, 2H)	26,3
$\delta$	2,62 (t, 2H, J= 7,5)	35,6
1'	3,50 (t, 2H, J= 5,6)	46,5
2'	1,50-1,63 (sl, 2H)	25,4
3'	1,50-1,63 (sl, 2H)	24,4
4'	1,50-1,63 (sl, 2H)	24,7
5'	3,34 (t, 2H, J= 5,1)	42,4

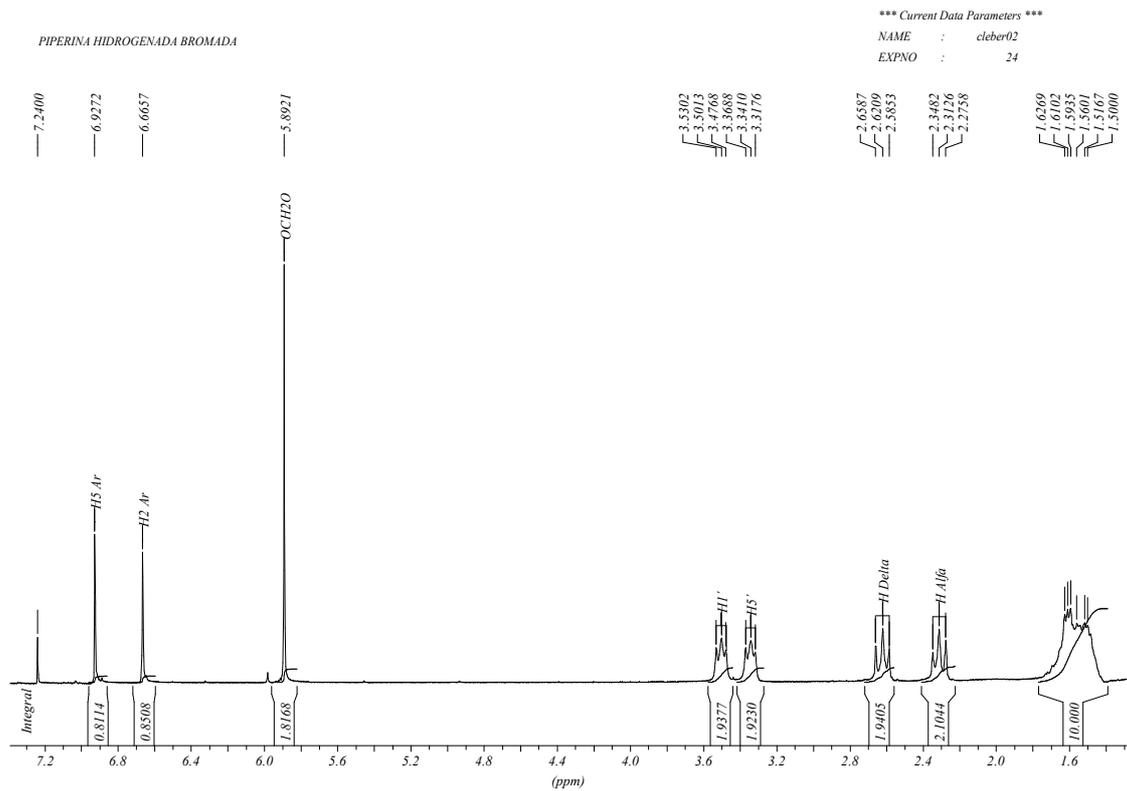




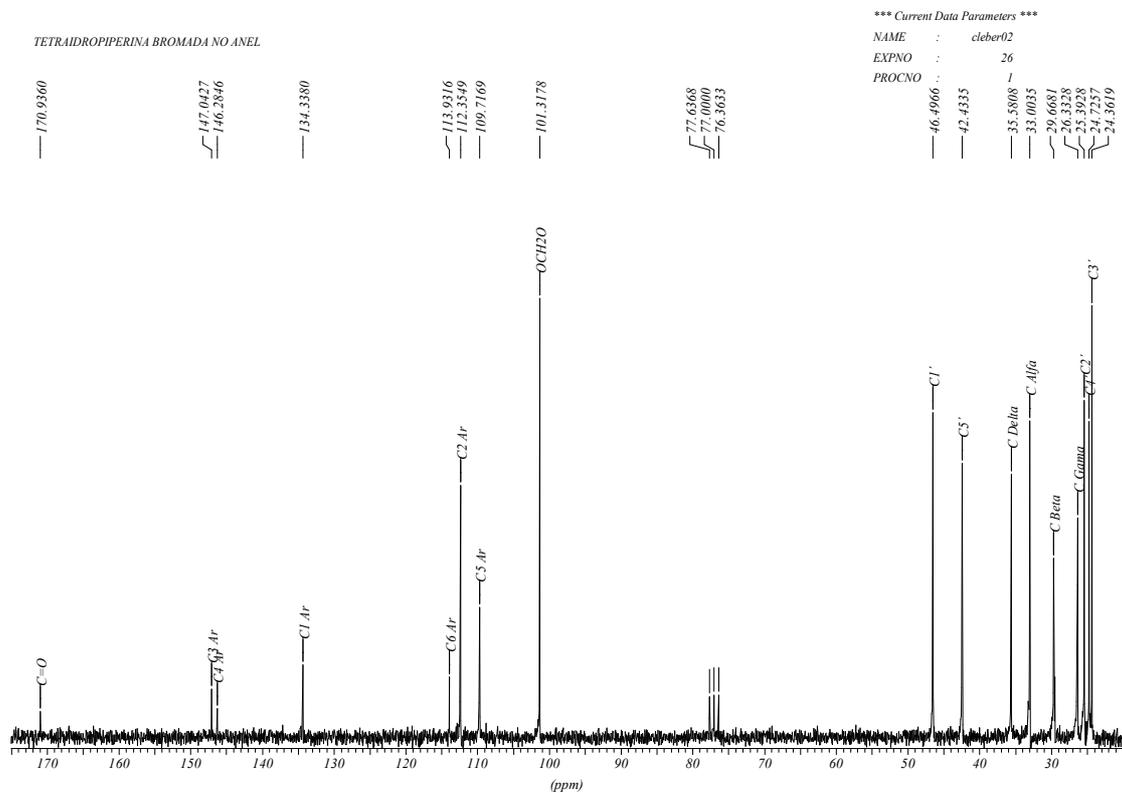
**Espectro 100** – Espectro de infravermelho da 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 93



**Espectro 101** – Espectro de Massa da 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona 93

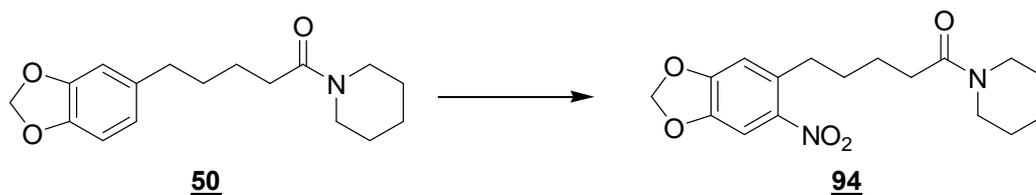


**Espectro 102** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona **93** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Espectro 103** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da 5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona **93** em  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.13 Síntese da 6-Nitro 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanone **94**



À uma mistura de 0,230 g (0,79 mmol) de 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona **50** em 0,88 mL de 1,2-dicloroetano a  $-30^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se 0,44 mL (9,8 mmol) de ácido nítrico fumegante. O meio reacional foi mantido sob agitação a  $-15^{\circ}\text{C}$  por 6,5h. Após este período, a mistura foi vertida em 10 mL de água e extraída com 30 mL de acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o excesso de solvente evaporado. O produto foi purificado em coluna de sílica-gel e obteve-se 0,174 g (65%) como sólido amarelo. p.f.:  $77-79^{\circ}\text{C}$ . (CONCEIÇÃO, 1999)

**Tabela 86** – Atribuições das absorções observadas no espectro de Infravermelho para a 6-nitro-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona **94** em  $\text{cm}^{-1}$  (Espectro 104, página 157)

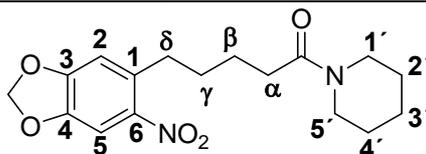
Grupo funcional	Bandas de Absorção
Alquil	2950: $\nu_{\text{as}}$ Carbono $\text{sp}^3$ 2853: $\nu_{\text{s}}$ Carbono $\text{sp}^3$
Amida	1638: $\nu_{\text{C=O}}$ de amida terciária
Anel Aromático	814: $\delta_{\text{C-H}}$ de Aromático tetrassubstituído
Nitro	1207: $\nu_{\text{s}}$ de $\text{NO}_2$ aromático

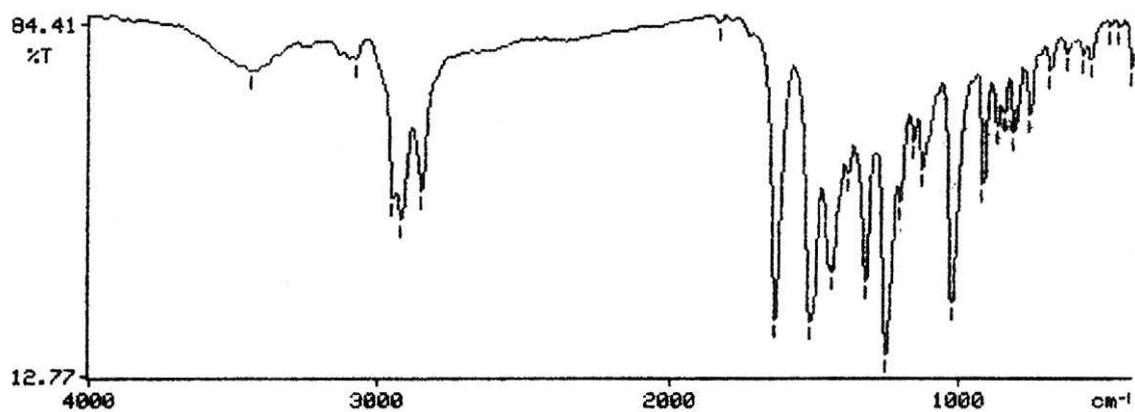
**Tabela 87** – Fragmentos obtidos por Espectrometria de Massa (CG/EMIE) da 6-nitro 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona **94** (Espectro 105, página 157)

Fragmento	Intensidade do pico
334 ( $\text{M}^+$ )	5%
318	70%
300	15%
274	5%
259	2,5%
232	65%
204	45%
190	75%
174	35%
153	55%
136	20%
112	100%
84	95%
69	70%
56	40%

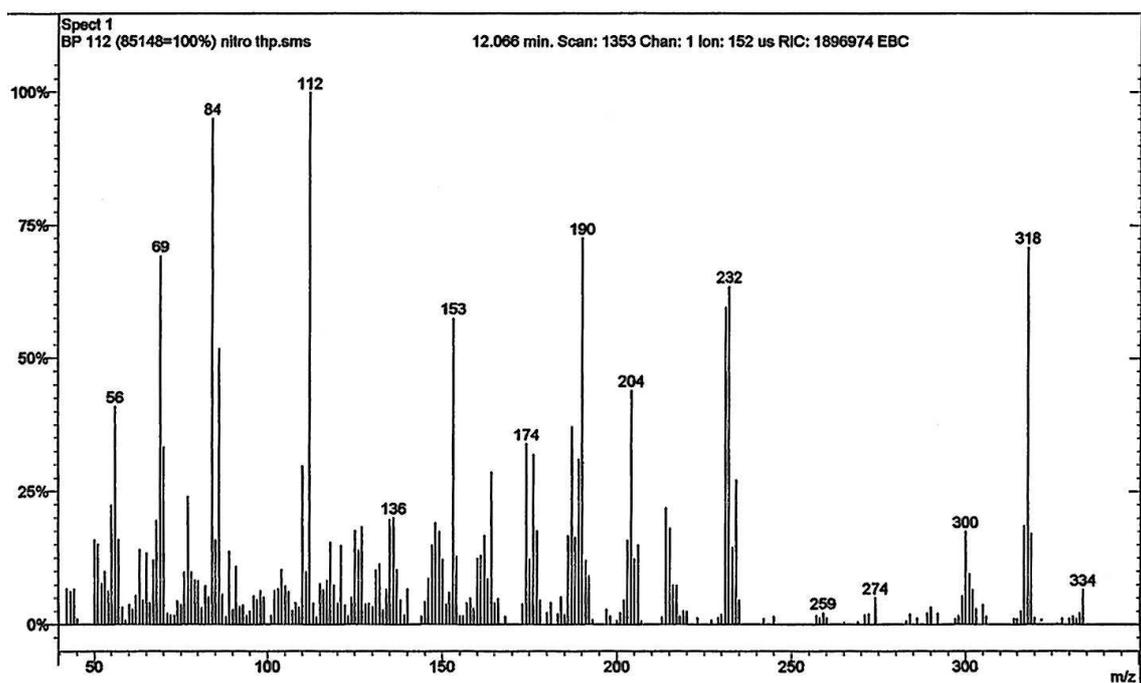
**Tabela 88** – Atribuições para o Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) para a 6-nitro 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona **94** em  $\text{CDCl}_3$ . (Espectro 106 e Espectro 107, página 158)

Posição	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm; J, Hertz)	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)
1	—	134,8
2	6,69 (s, 1H)	110,4
3	—	151,5
4	—	142,5
5	7,42 (s, 1H)	105,5
6	—	146,1
OCH <sub>2</sub> O	6,03 (s, 2H)	102,6
C=O	—	170,9
$\alpha$	2,32 (t, 2H, J= 6,9)	33,6
$\beta$	1,48-1,67 (m, 2H)	30,3
$\gamma$	1,48-1,67 (m, 2H)	32,8
$\delta$	2,83 (t, 2H, J= 7,2)	26,4
1'	3,35 (t, 2H, J= 5,1)	46,6
2'	1,48-1,67 (m, 2H)	25,5
3'	1,48-1,67 (m, 2H)	24,5
4'	1,48-1,67 (m, 2H)	25,0
5'	3,49 (t, 2H, J= 5,4)	42,5

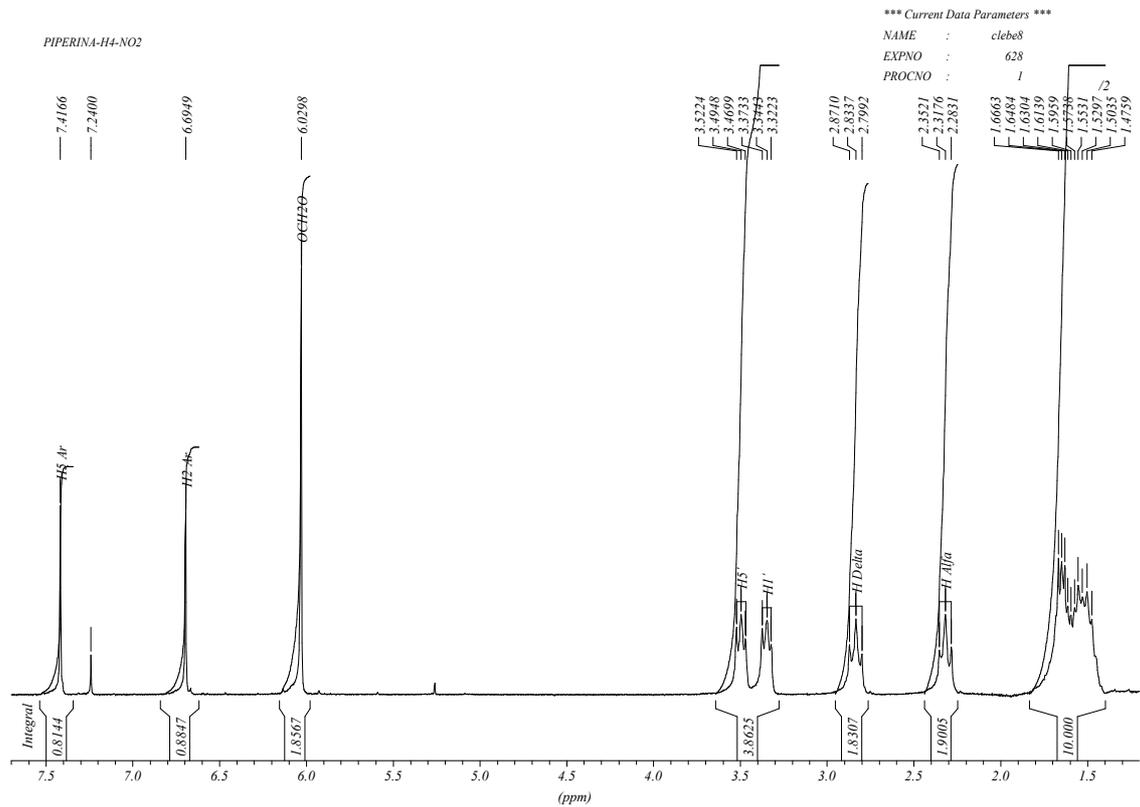




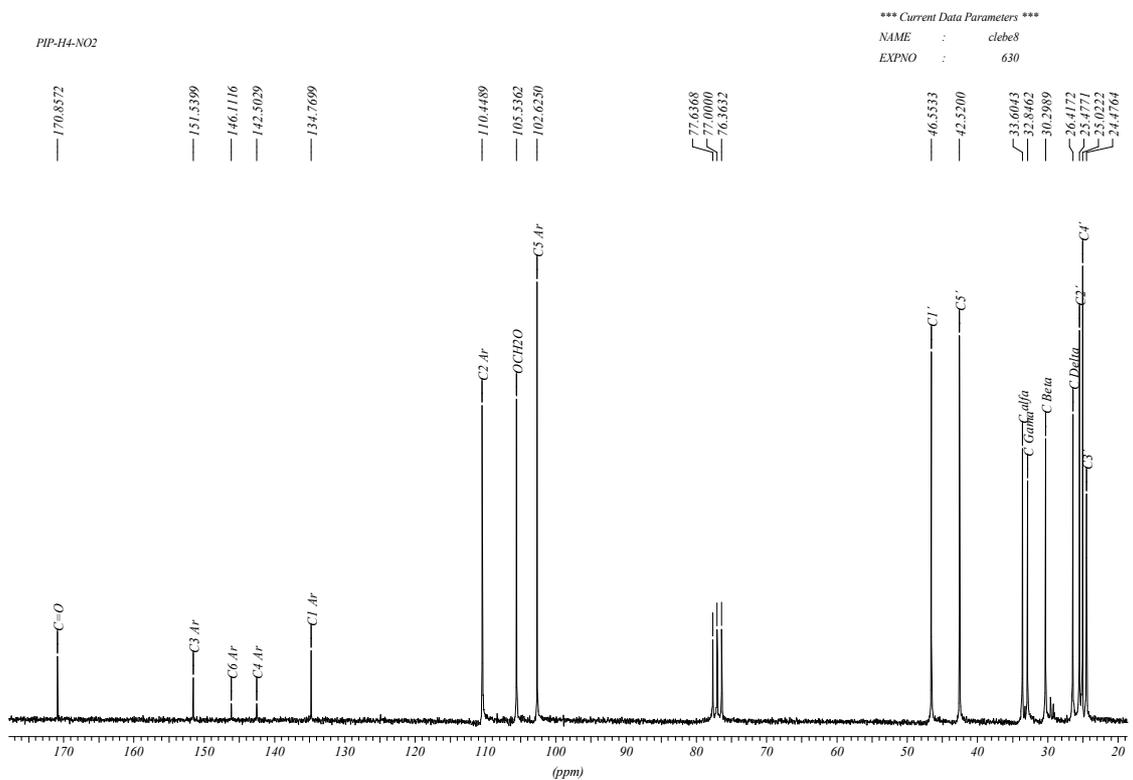
**Espectro 104** – Espectro de infravermelho da 5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona **94**



**Espectro 105** – Espectro de Massa da 5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidinil)pentanona **94**



**Espectro 106** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da 5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidini)pentanona **94** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Espectro 107** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da 5-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-piperidini)pentanona **94** em  $\text{CDCl}_3$ .

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABARBRI, M.; PARRAIN, J. L.; DUCHENE, A. A Synthetic Approach to Natural Dienamides of Insecticidal Interest. **Synthetic Communications**, v. 28, n. 2, p. 239-249, 1998
- ARAÚJO, C. A. C.; ALEGRIO, L. V.; GOMES, D. C. F.; LIMA, M. E. F.; GOMES-CARDOSO, L.; LEON, L. L. Studies on the Effectiveness of Diarylheptanoids Derivatives Against *Leishmania Amazonensis*. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 94, n. 6, p. 791-794, 1999
- ARAÚJO-JÚNIOR, J. X.; BARREIRO, E. J.; PARENTE, J. P.; FRAGA, C. A. M. Synthesis of Piperamides and New Analogues From Natural Safrole. **Synthetic Communications**, v. 29, n. 2, p. 263-273, 1999
- ARBUZOV, A. E. **Phys. Chem. Soc.**, v. 38, p. 687, 1906
- ATAL, C. K.; DHAR, K. L.; SINGH, J. Chemistry of Indian Piper Species. **Lloydia-the Journal of Natural Products**, v. 38, n. 3, p. 256-264, 1975
- ATAL, C. K.; ZUTSHI, U.; RAO, P. G. Scientific Evidence on the Role of Ayurvedic Herbals on Bioavailability of Drugs. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 4, n. 2, p. 229-232, 1981
- BABUDRI, F.; FIANDANESE, V.; NASO, F.; PUNZI, A. A New Straightforward and General-Approach to Dienamide Natural-Products. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 13, p. 2067-2070, 1994
- BANO, G.; AMLA, V.; RAINA, R. K.; ZUTSHI, U.; CHOPRA, C. L. The Effect of Piperine on Pharmacokinetics of Phenytoin in Healthy-Volunteers. **Planta Medica**, n. 6, p. 568-569, 1987
- BANO, G.; RAINA, R. K.; ZUTSHI, U.; BEDI, K. L.; JOHRI, R. K.; SHARMA, S. C. Effect of Piperine on Bioavailability and Pharmacokinetics of Propranolol and Theophylline in Healthy-Volunteers. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 41, n. 6, p. 615-617, 1991
- BAUM, S. G.; WITTNER, M.; NADLER, J. P.; HORWITZ, S. B.; DENNIS, J. E.; SCHIFF, P. B.; TANOWITZ, H. B. Taxol, A Microtubule Stabilizing Agent, Blocks the Replication of *Trypanosoma-Cruzi*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America-Biological Sciences**, v. 78, n. 7, p. 4571-4575, 1981

- BHAT, B. G.; CHANDRASEKHARA, N. Studies on the Metabolism of Piperine - Absorption, Tissue Distribution and Excretion of Urinary Conjugates in Rats. **Toxicology**, v. 40, n. 1, p. 83-92, 1986
- BHATT, M. V.; KULKARNI, S. U. Cleavage of Ethers. **Synthesis-Stuttgart**, n. 4, p. 249-282, 1983
- BHATTACHARYA, A. K.; THYAGARAJAN, G. The Michaelis-Arbuzov Rearrangement. **Chemical Reviews**, v. 81, n. 4, p. 415-430, 1981
- BUDAVARI, S. **The Merck Index: an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals**. 12th ed.; Whitehouse Station, N.J: Merck, 1996. 1 v. (various pagings)
- CARRUTHERS, W. **Some Modern Methods of Organic Synthesis**. 3<sup>rd</sup> ed.; Cambridge Cambridgeshire: Cambridge University Press, 1986. 526 p
- CHANDRASEKHAR, S.; REDDY, M. V.; REDDY, K. S.; RAMARAO, C. Addition of Carbon Nucleophiles to Aldehyde Tosylhydrazones of Aromatic and Heteroaromatic-Compounds: Total Synthesis of Piperine and Its Analogs. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 15, p. 2667-2670, 2000
- CONCEIÇÃO, A. P. S. Piperina: Modificações Estruturais, Síntese De Análogos e Avaliação Citotóxica. 1999. 168p. Dissertação de Mestrado - UFRRJ, Seropédica,
- COSTA, P. R. R. Safrol e Eugenol: Estudo Da Reatividade Química e Uso Em Síntese De Produtos Naturais Biologicamente Ativos e Seus Derivados. **Química Nova**, v. 23, n. 3, p. 357-369, 2000
- COSTA, P. R. R.; TORRES, L. B.; RABI, J. A. Synthesis of Quinolines From Safrole. **Anais Da Academia Brasileira De Ciencias**, v. 52, n. 3, p. 483-488, 1980
- COURA, J. R.; DE CASTRO, S. L. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 1, p. 3-24, 2002a
- COURA, J. R.; DE CASTRO, S. L. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 1, p. 3-24, 2002b
- D'HOOGHE, R.; PEI, Y. Q.; RAES, A.; LEBRUN, P.; VANBOGAERT, P. P.; DEDEYN, P. P. Anticonvulsant Activity of Piperine on Seizures Induced by Excitatory Amino Acid Receptor Agonists. **Arzneimittel-Forschung-Drug Research**, v. 46, n. 6, p. 557-560, 1996
- DAHANUKAR, S. A.; KARANDIAR, S. M.; DESAI, M. Efficacy of *Piper Longum* in Childhood Asthma. **Indian Drugs**, v. 21, p. 384-388, 1984
- DE AMORIM, M. B.; DA SILVA, A. J. M.; COSTA, P. R. R. The Reaction of Safrole Derivatives With Aluminum Chloride: Improved Procedures for the Preparation of Catechols or Their Mono-O-Methylated Derivatives and a Mechanistic

Interpretation. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, n. 3, p. 346-353, 2001

DE LIMA, L. F. Piperina e Derivados: Efeito Tóxico e Possíveis Mecanismos De Ação Em Trypanosoma Cruzi. Um Estudo Comparativo Envolvendo Estrutura Química e Atividade Biológica. 2004. 126p. Dissertação (Mestrado) - IBCCF/UFRJ, Rio de Janeiro,

DE LIMA, L. F.; ROMEIRO, A.; HEISE, N.; PREVIATO, J. O.; PREVIATO, L. M.; RIBEIRO, T. S.; DE LIMA, M. E. F. Piperina e Derivados: Avaliação da Atividade Tóxica Sobre Trypanosoma cruzi e Possíveis Mecanismos de Ação In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 26<sup>o</sup> . 2003, **Anais...** 2003. p. MD-021.

DE PAULA, V. F.; BARBOSA, L. C. D.; DEMUNER, A. J.; PILO-VELOSO, D.; PICANCO, M. C. Synthesis and Insecticidal Activity of New Amide Derivatives of Piperine. **Pest Management Science**, v. 56, n. 2, p. 168-174, 2000

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

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: a Biosynthetic Approach**. 2nd ed ed.; New York: Wiley, 2001. 500p

DUARTE, C. D.; VERLI, H.; RAUJO-JUNIOR, J. X.; MEDEIROS, I. A.; BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. New Optimized Piperamide Analogues With Potent in Vivo Hypotensive Properties. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 23, n. 4-5, p. 363-369, 2004

ELLIOTT, M.; FARNHAM, A. W.; JANES, N. F.; JOHNSON, D. M.; PULMAN, D. A. Synthesis and Insecticidal Activity of Lipophilic Amides .3. Influence of Chain-Length and Terminal Group in N-(2-Methylpropyl)-2,4-Dienamides. **Pesticide Science**, v. 18, n. 3, p. 211-221, 1987c

ELLIOTT, M.; FARNHAM, A. W.; JANES, N. F.; JOHNSON, D. M.; PULMAN, D. A. Synthesis and Insecticidal Activity of Lipophilic Amides .4. the Effect of Substituents on the Phenyl Group of 6-Phenylhexa-2,4-Dienamides. **Pesticide Science**, v. 18, n. 4, p. 223-228, 1987d

ELLIOTT, M.; FARNHAM, A. W.; JANES, N. F.; JOHNSON, D. M.; PULMAN, D. A. Synthesis and Insecticidal Activity of Lipophilic Amides .6. 6-(Disubstituted-Phenyl)Hexa-2,4-Dienamides. **Pesticide Science**, v. 18, n. 4, p. 239-244, 1987f

ELLIOTT, M.; FARNHAM, A. W.; JANES, N. F.; JOHNSON, D. M.; PULMAN, D. A. Synthesis and Insecticidal Activity of Lipophilic Amides .7. Alternative Aromatic-Groups for Phenyl in 6-Phenylhexa-2,4-Dienamides. **Pesticide Science**, v. 26, n. 2, p. 199-208, 1989

ELLIOTT, M.; FARNHAM, A. W.; JANES, N. F.; JOHNSON, D. M.; PULMAN, D. A. Synthesis and Insecticidal Activity of Lipophilic Amides .2. Effect of Heteroatom Replacements and of Introducing Methyl-Groups in the Pentadiene System. **Pesticide Science**, v. 18, n. 3, p. 203-209, 1987b

- ELLIOTT, M.; FARNHAM, A. W.; JANES, N. F.; JOHNSON, D. M.; PULMAN, D. A. Synthesis and Insecticidal Activity of Lipophilic Amides .1. Introductory Survey, and Discovery of An Active Synthetic Compound. **Pesticide Science**, v. 18, n. 3, p. 191-201, 1987a
- ELLIOTT, M.; FARNHAM, A. W.; JANES, N. F.; JOHNSON, D. M.; PULMAN, D. A. Synthesis and Insecticidal Activity of Lipophilic Amides .5. Influence on Activity of Varying the Substituent on Nitrogen. **Pesticide Science**, v. 18, n. 4, p. 229-238, 1987e
- EMBRAPA . Pimenta do reino. Disponível em:  
<[http://bacuri.cpatu.embrapa.br/pimenta\\_do\\_reino/](http://bacuri.cpatu.embrapa.br/pimenta_do_reino/)>. acesso em: 16/5/2005.
- 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
- ESTRELA, J. L. V.; GUEDES, R. N. C.; MALTHA, C. R. A.; FAZOLIN, M. Toxicity of Piperine Amide Analogs to Larvae of *Ascia Monuste Orseis* Godart (Lepidoptera: Pieridae) and *Spodoptera Frugiperda* (J.E. Smith) (Lepidoptera: Noctuidae). **Neotropical Entomology**, v. 32, n. 2, p. 343-346, 2003
- GEISLER, J. G.; GROSS, G. G. The Biosynthesis of Piperine in *Piper Nigrum*. **Phytochemistry**, v. 29, n. 2, p. 489-492, 1990
- GEISSMAN, T. A.; CROUT, D. H. G. **Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism**. San Francisco, Calif: Freeman, Cooper & Co, 1969. ix, 592 p
- GIGANTE, B.; PRAZERES, A. O.; MARCELOCURTO, M. J. Mild and Selective Nitration by Claycop. **Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 11, p. 3445-3447, 1995
- GOMES, D. C. F.; ALEGRIO, L. V.; DE LIMA, M. E. F.; LEON, L. L.; ARAUJO, C. A. C. Synthetic Derivatives of Curcumin and Their Activity Against *Leishmania Amazonensis*. **Arzneimittel-Forschung-Drug Research**, v. 52, n. 2, p. 120-124, 2002a
- GOMES, D. C. F.; ALEGRIO, L. V.; LEON, L. L.; DE LIMA, M. E. F. Total Synthesis and Anti-Leishmanial Activity of Some Curcumin Analogues. **Arzneimittel-Forschung-Drug Research**, v. 52, n. 9, p. 695-698, 2002b
- GREENE, T. W.; WUTS, P. G. Protection for phenols and catechols. In: GREENE, T. W., WUTS, P. G. **Protective Groups in Organic Chemistry**. 2<sup>nd</sup> ed.; New York: John Wiley & Sons Inc., 1991; p. 143-174
- GRELLIER, P.; SARLAUSKAS, J.; ANUSEVICIUS, Z.; MAROZIENE, A.; HOUÉE-LEVIN, C.; SCHREVEL, J.; CENAS, N. Antiplasmodial Activity of Nitroaromatic and Quinoidal Compounds: Redox Potential Vs Inhibition of Erythrocyte Glutathione Reductase. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 393, n. 2, p. 199-206, 2001

- GUPTA, S. K.; VELPANDIAN, T.; SENGUPTA, S.; MATHUR, P.; SAPRA, P. Influence of Piperine on Nimesulide Induced Antinociception. **Phytotherapy Research**, v. 12, n. 4, p. 266-269, 1998
- HART, D. J.; HONG, W. P.; HSU, L. Y. Total Synthesis of (+/-)-Lythrancepine-Ii and (+/-)-Lythrancepine-Iii. **Journal of Organic Chemistry**, v. 52, n. 21, p. 4665-4673, 1987
- HOLZEL, C.; SPITELLER, G. Piperine - An Example of Individually Different (Polymorph) Metabolism of An Omnipresent Nutrition Component. **Liebigs Annalen Der Chemie**, n. 7, p. 1319-1331, 1984
- HORSHAM, M. A.; CLASS, T. J.; JOHNSTON, J. J.; CASIDA, J. E. Metabolites of the Prototype Insecticide (2E,4E)-N-Isobutyl-6-Phenylhexa-2,4-Dienamide .1. Synthesis, Chromatography, Spectroscopy, and Biological-Activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 37, n. 3, p. 777-781, 1989
- IKAN, R. **Natural Products: a Laboratory Guide**. 2<sup>nd</sup> ed.; San Diego: Academic Press, 1991. xiv, 360p
- JOHNSON, C. R.; ZHANG, B. R. Solid Phase Synthesis of Alkenes Using the Horner-Wadsworth-Emmons Reaction and Monitoring by Gel Phase P-31 NMR. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 51, p. 9253-9256, 1995
- JOHNSTONE, R. A. W.; ROSE, M. E. Rapid, Simple, and Mild Procedure for Alkylation of Phenols, Alcohols, Amides and Acids. **Tetrahedron**, v. 35, n. 18, p. 2169-2173, 1979
- JOHRI, R. K.; ZUTSHI, U. An Ayurvedic Formulation Trikatu and Its Constituents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 37, n. 2, p. 85-91, 1992
- KAMAL, A.; KUMAR, B. A.; ARIFUDDIN, M.; PATRICK, M. An Efficient and Facile Nitration of Phenols With Nitric Acid/Zinc Chloride Under Ultrasonic Conditions. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 11, n. 6, p. 455-457, 2004
- KAPIL, A. Piperine - A Potent Inhibitor of Leishmania-Donovani Promastigotes In-Vitro. **Planta Medica**, v. 59, n. 5, p. 474, 1993
- KOUL, S.; KOUL, J. L.; TANEJA, S. C.; DHAR, K. L.; JAMWAL, D. S.; SINGH, K.; REEN, R. K.; SINGH, J. Structure-Activity Relationship of Piperine and Its Synthetic Analogues for Their Inhibitory Potentials of Rat Hepatic Microsomal Constitutive and Inducible Cytochrome P450 Activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 251-268, 2000
- KWON, P. S.; KIM, J. K.; KWON, T. W.; KIM, Y. H.; CHUNG, S. K. Microwave Irradiated Acetylation and Nitration of Aromatic Compounds. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 18, n. 10, p. 1118-1119, 1997
- LANDENBURG, A.; SCHOLTZ, M. Synthese Der Piperins,,Ure Und Des Piperins. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 27, p. 2958, 1894

LINGUANOTTO . Disponível em:

<<http://www.linguanotto.com.br/resumo.asp?Ordem=99>>. acesso em:  
12/3/2002.

- LIU, G. Q.; ALGERI, S.; CECI, A.; GARATTINI, S.; GOBBI, M.; MURAI, S.  
Stimulation of Serotonin Synthesis in Rat-Brain After Antiepilepsirine, An  
Antiepileptic Piperine Derivative. **Biochemical Pharmacology**, v. 33, n. 23, p.  
3883-3886, 1984
- LODGE, E. P.; HEATHCOCK, C. H. Acyclic Stereoselection .40. Steric Effects, As  
Well As Sigma-Star-Orbital Energies, Are Important in Diastereoface  
Differentiation in Additions to Chiral Aldehydes. **Journal of the American  
Chemical Society**, v. 109, n. 11, p. 3353-3361, 1987
- MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure.**  
3rd ed ed.; New York: Wiley, 1985. 1346 p
- MARYANOFF, B. E.; REITZ, A. B. The Wittig Olefination Reaction and  
Modifications Involving Selected Synthetic Aspects Phosphoryl-Sta Bilized  
Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects.  
**Chemical Review**, v. 89, n. 4, p. 863-927, 1989
- MUZART, J. Chromium-Catalyzed Oxidations in Organic Synthesis. **Chemical  
Reviews**, v. 92, p. 113-140, 1992
- NASKAR, D.; CHOWDHURY, S.; ROY, S. Is Metal Necessary in the Hunsdiecker-  
Borodin Reaction? **Tetrahedron Letters**, v. 39, n. 7, p. 699-702, 1998
- OLSEN, R. A.; SPESSARD, G. O. A Short, Stereoselective Synthesis of Piperine and  
Related Pepper-Derived Alkaloids. **Journal of Agricultural and Food  
Chemistry**, v. 29, n. 5, p. 942-944, 1981
- PAQUETTE, L. O.; ROBERTS, R. A.; DRTINA, G. J. Total Synthesis of (-)-  
Silphiperfol-6-Ene and (-)-5-Oxosilphiperfol-6-Ene. **Journal of the American  
Chemical Society**, v. 106, p. 6690-6693, 1984
- 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
- PARMAR, V. S.; JAIN, S. C.; GUPTA, S.; TALWAR, S.; RAJWANSHI, V. K.;  
KUMAR, R.; AZIM, A.; MALHOTRA, S.; KUMAR, N.; JAIN, R.; SHARMA,  
N. K.; TYAGI, O. D.; LAWRIE, S. J.; ERRINGTON, W.; HOWARTH, O. W.;  
OLSEN, C. E.; SINGH, S. K.; WENGEL, J. Polyphenols and Alkaloids From  
Piper Species. **Phytochemistry**, v. 49, n. 4, p. 1069-1078, 1998
- PEI, Y. Q. A Review of Pharmacology and Clinical Use of Piperine and Its Derivates.  
**Epilepsia**, v. 24, p. 177-181, 1983
- PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. **Purification of Laboratory  
Chemicals.** 2<sup>nd</sup> ed.; Oxford: Pergamon Press, 1980. 568 p

- PETTIT, G. R.; KASTURI, T. R. Steroids and Related Natural Products. VII. Boron Trifluoride Etherate-Lithium Aluminum Hydride Reduction of Smilagenin Acetate. **Journal of Organic Chemistry**, v. 26, n. 11, p. 4553-4556, 1961
- PINTO, A. C. Adição De Nitrometano a Enolatos Substituídos Na Posição  $\alpha$ , Derivados Do (*R*)-Gliceraldeído Acetonídeo: Obtenção De  $\Gamma$ -Butirolactonas Trissubstituídas. 1997. Dissertação de Mestrado - UFRJ-NPPN,
- PISSINATE, K.; BARRETO JUNIOR, C. B.; SOARES, B. A.; ECHEVARRIA, A.; DE LIMA, M. E. F. Avaliação da Atividade Citotóxica de Piperina e Derivados Frente ao Carinoma de Ehrlich In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 28°. 2005, Poços de Caldas / MG. **Anais...** São Paulo: Sociedade Brasileira de Química, 2005. p. MD-062.
- PIYACHATURAWAT, P.; GLINSUKON, T.; PEUGVICHIA, P. Post-Coital Anti-Fertility Effect of Piperine. **Contraception**, v. 26, n. 6, p. 625-633, 1982
- RAPPOPORT, Z. **The Chemistry of Dienes and Polyenes**. Chichester: Wiley, 1997. 2 v
- RIBEIRO, T. S. Transformações Químicas No Alcalóide Natural Piperina e Avaliação Da Atividade Tóxica Sobre *Trypanosoma Cruzi*. 2004. 162p. Dissertação de Mestrado - UFRJ, Seropédica,
- RIBEIRO, T. S.; FREIRE-DE-LIMA, L.; PREVIATO, J. O.; MENDONCA-PREVIATO, 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, J. M.; DACOSTA, J. B. N. Synthesis and Characterization of New Symmetrical Bisphosphonates. **Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements**, v. 177, n. 1, p. 137-149, 2002
- RODRIGUES, J. M. Síntese, Caracterização, Estudo De Complexação e Avaliação Da Atividade Tóxica De Novos Bisfosfatos Simétricos. 2000. 241. Dissertação (Mestre em Ciências. Área de Concentração: Química Orgânica) - UFRJ, Seropédica,
- RÜGHEIMER, L. Künstliches Piperin. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 15, p. 1390-1391, 1882
- SCHOBERT, R.; SIEGFRIED, S.; GORDON, G. J. Three-Component Synthesis of (E)-Alpha,Beta-Unsaturated Amides of the Piperine Family. **Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1**, n. 19, p. 2393-2397, 2001
- SCHULZE, A.; OEDIGER, H. New Approaches of Aldol-Type Reactions Demonstrated by Simple Syntheses of Piperine. **Liebigs Annalen Der Chemie**, n. 9, p. 1725-1727, 1981
- SEMLER, U.; GROSS, G. G. Distribution of Piperine in Vegetative Parts of *Piper Nigrum*. **Phytochemistry**, v. 27, n. 5, p. 1566-1567, 1988

- SHENOY, N. R.; CHOUGHULEY, A. S. U.; SHETTY, T. K.; BHATTACHARYA, R. K. Nitrosation of Piperine Using Different Nitrosating Agents - Characterization and Mutagenicity of the Products. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 40, n. 11, p. 2211-2215, 1992
- SHOBA, G.; JOY, D.; JOSEPH, T.; MAJEED, M.; RAJENDRAN, R.; SRINIVAS, P. S. S. R. Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. **Planta Medica**, v. 64, n. 4, p. 353-356, 1998
- SLOOP, J. C. Microscale Synthesis of the Natural-Products Carpanone and Piperine. **Journal of Chemical Education**, v. 72, n. 2, p. A25-A28, 1995
- STEFANI, H. A.; VALDUGA, C. J.; COSTA, I. M.; GABRIEL, A. J. A. Síntese Total do Ácido Ferúlico e do Ferulato de 34-Hidroxi-Tetracontanila a Partir do Eugenol In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 23<sup>o</sup>. 2000, Poços de Caldas / MG. **Anais...** São Paulo: Sociedade Brasileira de Química, 2000. p. QO-109.
- SUMATHIKUTTY, M. A.; RAJARAMAN, K.; SANKARIKUTTY, B.; MATHEW, A. G. Chemical Composition of Pepper Grades and Products. **Journal of Food Science and Technology-Mysore**, v. 16, p. 249-254, 1979
- SUNILA, E. S.; KUTTAN, G. Immunomodulatory and Antitumor Activity of Piper Longum Linn. and Piperine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 90, n. 2-3, p. 339-346, 2004
- TSUBOI, S.; TAKEDA, A. New Synthesis of Piperine and Isochavicine. **Tetrahedron Letters**, n. 12, p. 1043-1044, 1979
- TSUKAMOTO, S.; CHA, B. C.; OHTA, T. Dipiperamides A, B, and C: Bisalkaloids From the White Pepper Piper Nigrum Inhibiting CYP3A4 Activity. **Tetrahedron**, v. 58, n. 9, p. 1667-1671, 2002
- UMBREIT, M. A.; SHARPLESS, K. B. Allylic Oxidation of Olefins by Catalytic and Stoichiometric Selenium Dioxide With Tert-Butyl Hydroperoxide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, n. 16, p. 5526-5528, 1977
- UPADHYAYA, S. D.; KANSAL, C. M.; PANDEY, N. N. Clinical Evaluation of (*Piper Longum*) on Patients of Bronchial Asthma - A Preliminary Study. **Nagarjuna**, v. 25, p. 256-258, 1982
- URBINA, J. A. Chemotherapy of Chagas Disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 8, n. 4, p. 287-295, 2002
- VENKATASAMY, R.; FAAS, L.; YOUNG, A. R.; RAMAN, A.; HIDER, R. C. Effects of Piperine Analogues on Stimulation of Melanocyte Proliferation and Melanocyte Differentiation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 8, p. 1905-1920, 2004
- VIODÉ, C.; BETTACHE, N.; CENAS, N.; KRAUTH-SIEGEL, R. L.; CHAUVIÈRE, G.; BAKALARA, N.; PÉRIÉ, J. Enzymatic Reduction Studies of Nitroheterocycles. **Biochemical Pharmacology**, v. 57, p. 549-577, 1999

- WALKUP, R. D.; CUNNINGHAM, R. T. Studies on the Syntheses of the Aplysiatoxins - Synthesis of A Selectively-Protected Form of the C-27-C-30 (Dihydroxybutanoate) Moiety of Oscillatoxin-A. **Tetrahedron Letters**, v. 28, n. 35, p. 4019-4022, 1987
- WILLIAMS, D. H.; FLEMING, I. **Spectroscopic Methods in Organic Chemistry**. 4<sup>o</sup> ed.; London: McGraw-Hill, 1989. 264p
- YESILADA, A.; ZORLU, E.; AKSU, F.; YESILADA, E. 3,4-Dimethoxy Cinnamic Acid Tertiary Amides: Synthesis and Evaluation of Antiinflammatory and Analgesic Activities. **Farmaco**, v. 51, n. 8-9, p. 595-599, 1996