

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA


Síntese de Análogos da Capsaicina

Danilo Caldas de Queiroz

Dissertação de Doutorado

1993


Esta dissertação foi apresentada como parte dos requisitos necessários a obtenção do grau de Doutor em Química Orgânica , outorgado pela Universidade Federal do Ceará , e em cuja Biblioteca Central encontra-se à disposição dos interessados.



Danilo Caldas de Queiroz

TESE APROVADA EM 31 / 01 / 94

EXAMINADORES




Prof. Afrânio Aragão Craveiro
Orientador

Antônio Eusébio Goulart Santana
Universidade Federal de Alagoas - Maceió

Victor Marcos Lunjanck
Universidade Federal Rural do R. de Janeiro

Francisco José Queiroz Monte
Universidade Federal do Ceará - Fortaleza



Yvone Brigido Memória Pouliquen
Universidade Federal do Ceará - Fortaleza

SÍNTESE DE ANÁLOGOS DA CAPSAICINA

Danilo Caldas de Queiroz

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Química Orgânica
como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor.

Universidade Federal do Ceará

Fortaleza - Ceará

1993

Este trabalho foi realizado sob a orientação do Prof. A. A. Craveiro do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará.

Dedico este trabalho a meus familiares ,
especialmente aos meus pais , Antônio B.
Queiroz e Maria C. de Queiroz pelo apoio
e confiança em todos estes anos.

Toda ciência nada mais é do
que um refinamento da maneira
de pensar cotidiana.

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Aos membros do Comitê de Dissertação , professores Afrânio Aragão Craveiro , Francisco José Queiroz Monte e Yvone Brigido Memoria Pouliquen , especialmente ao primeiro , orientador , pela amizade , apoio e dedicação transmitida ao longo do curso e aos professores Victor Marcos Lunjanck e Antônio Eusébio Santana Goulart pelas prestimosas informações na redação final deste trabalho.

Aos demais professores deste Departamento , que de uma ou outra forma contribuíram na minha formação científica.

Aos Drs. Edilberto Rocha Silveira do Curso de Pós-Graduação e Raimundo Braz Filho (Universidade Rural do Rio de Janeiro) pela obtenção dos dados espectrométricos.

Ao Dr. Peter C. Boldt pelas contribuições no desenvolvimento deste trabalho , além de ter cedido amostras de reagentes.

Aos demais amigos do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica desta Universidade e aos amigos do PADETEC (Parque de Desenvolvimento Tecnológico) , pelo estímulo e amizade, e em especial à Antônia Fádia Valentim de Amorim e a José Helder Filgueiras Junior pela valiosa ajuda.

Aos amigos Ícaro Gusmão Pinto Vieira e Francisca Noélia Pereira Mendes pela amizade e conhecimentos transmitidos.

Aos funcionários da oficina , laboratórios e central analítica , em especial à Olga Maria de Moura Ramos , Mary Anne Sousa Lima e Daniel Esdras de A. Uchôa pelo apoio técnico.

Ao CNPq , CAPES , PADCT e FINEP , pela concessão de bolsas e recursos financeiros.

RESUMO

A Capsaicina é o alcalóide mais abundante e o mais importante princípio ativo de várias espécies do gênero *Capsicum*, e mostra além de outras propriedades uma forte atividade analgésica através da inibição de formação e reacumulação da substância P, neuropeptídeo envolvido na transmissão dos impulsos da dor do sistema nervoso periférico ao sistema nervoso central.

A partir do Citronelal, principal constituinte do óleo essencial de *Eucalyptus citriodora*, do α -Pinoeno, principal constituinte do óleo essencial de *Pinus palustris* Mill., e do Ricinoleato de metila, obtido através da transesterificação do óleo fixo de *Ricinus communis*, via preparação dos ácidos 3,7-Dimetil-octanóico, Citronélico, Pinônico e Ricinoléico, foram sintetizados 8 análogos da Capsaicina denominados CAP-Ia, CAP-Ib, CAP-IIa, CAP-IIb, CAP-IIIa, CAP-IIIb, CAP-IVa e CAP-IVb.

Foram utilizadas, principalmente, técnicas tais como, hidrogenação catalítica, oxidação com KMnO_4 e Ag_2O e condensação com Vanilil-amina e o-Vanilil-amina através da utilização, principalmente, de EEDQ como ativante de carboxilas.

Dos capsaicinóides sintetizados, o CAP-Ia e o CAP-IIa, apresentaram um sabor tão picante quanto o da Capsaicina. O CAP-IVa apresentou um sabor levemente picante com propriedade analgésica local, além de uma fraca atividade anticancerígena.

ABSTRACT

Capsaicin is the principal and more important alkaloid of several species of the *Capsicum* genus. This alkaloid shows, among others properties, a potent analgesic action through the inhibition in the formation of substance P, a neuropeptide involved in the pain transmission from the peripheral to the central nervous system.

From Citronellal, the mayor constituent of *Eucalyptus citriodora*, from α -pinene, the principal constituent of *Pinus palustris* essential oil and from Methyl ricinoleate, obtained from Castor oil (*Ricinus communis*) using 3,7-Dimethyl-octanoic acid, Citronellic acid, Pinonic acid and Ricinoleic acid as intermediate, were synthesized 8 capsaicin analogs named CAP-Ia, CAP-Ib, CAP-IIa, CAP-IIb, CAP-IIIa, CAP-IIIb, CAP-IVa and CAP-IVb.

Several techniques were used, such as: catalytic hydrogenation, oxydation with KMnO_4 and Ag_2O and acid condensation with Vanillylamines using mainly EEDQ as carboxyl activating agents.

CAP-Ia and CAP-IIa presented pungent action very similar to Capsaicin itself whereas CAP-IVa showed weak pungent and potent analgesic action as well as a weak anticancer activity.

LISTA DE FIGURAS

Figuras		Página
1	Análogos naturais da Capsaicina	2
2	Capsaicinóides derivados da série dos ácidos carboxílicos alifáticos saturados	22
3	Capsaicinóides derivados da série dos ácidos carboxílicos alifáticos insaturados	23
4	Capsaicinóide derivado do ácido benzóico	23
5	Capsaicinóides não naturais preparados a partir da reação do ácido undecilênico e do ácido sorbico com diferentes aminas aromáticas	25
6	Capsaicinóides não naturais preparados a partir da Vanilil-amina com diferentes ácidos carboxílicos	26
7	Capsaicinóides não naturais preparados por Jones e Pyman	27
8	Capsaicinóides não naturais preparados por Jones e Pyman	28
9	Capsaicinóides não naturais preparados por Jones e Pyman	29
10	Isobutilaminas preparadas por Mitter e Ray	30
11	Capsaicinóides não naturais preparados por Nakajima a partir de ácidos dicarboxílicos	31
12	Carboxamidas acetil homovanílicas preparadas por Hegyes e Földeák	33
13	Carboxamidas acetil homovanílicas preparadas por Hegyes e Földeák	34
14	Capsaicinóides não naturais preparados pela decomposição térmica dos sais dos ácidos correspondentes	35
15	Capsaicinóides não naturais preparados por Brand e colaboradores	36
16	Capsaicinóides naturais e não naturais preparados por Gannett e colaboradores	37
17	Análogos da Capsaicina preparados por Reid e colaboradores	41
18	Espectro de massas da Vanilina	53
19	Espectro na região do Infra-vermelho da Vanilina (KBr)	53
20	Espectro de RMN ¹ H da Vanilina (200 MHz , CDCl ₃)	54
21	Espectro de RMN ¹³ C da Vanilina (50 MHz , CDCl ₃)	55

22	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 da Vanilina (50 MHz , CDCl ₃)	56
23	Espectro de massas da Vanilil-oxima	57
24	Espectro na região do Infra-vermelho da Vanilil-oxima (KBr)	57
25	Espectro de RMN ¹ H da Vanilil-oxima (200 MHz , DMSO-d ₆)	58
26	Espectro de RMN ¹³ C da Vanilil-oxima (50 MHz , DMSO-d ₆)	59
27	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 da Vanilil-oxima (50 MHz , DMSO-d ₆)	60
28	Espectro de massas do Cloridrato de Vanilil-amina	61
29	Espectro na região do Infra-vermelho do Cloridrato de Vanilil-amina (KBr)	61
30	Espectro de RMN ¹ H do Cloridrato de Vanilil-amina (200 MHz , DMSO-d ₆)	62
31	Espectro de RMN ¹³ C do Cloridrato de Vanilil-amina (50 MHz , DMSO-d ₆)	63
32	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 do Cloridrato de Vanilil-amina (50 MHz , DMSO-d ₆)	64
33	Espectro de massas da Vanilil-amina	65
34	Espectro na região do Infra-vermelho da Vanilil-amina (KBr)	65
35	Espectro de RMN ¹ H do Cloridrato da Vanilil-amina (200 MHz , DMSO-d ₆)	66
36	Espectro de RMN ¹³ C da Vanilil-amina (50 MHz , DMSO-d ₆)	67
37	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 da Vanilil-amina (50 MHz , DMSO-d ₆)	68
38	Espectro de massas da o-Vanilina	73
39	Espectro na região do Infra-vermelho da o-Vanilina (KBr)	73
40	Espectro de RMN ¹ H do Cloridrato da o-Vanilina (200 MHz , DMSO-d ₆)	74
41	Espectro de RMN ¹³ C da o-Vanilina (50 MHz , DMSO-d ₆)	75
42	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 da o-Vanilina (50 MHz , DMSO-d ₆)	76
43	Espectro de massas da o-Vanilil-oxima	77
44	Espectro na região do Infra-vermelho da o-Vanilil-oxima (KBr)	77
45	Espectro de RMN ¹ H da o-Vanilil-oxima (200 MHz , DMSO-d ₆)	78
46	Espectro de RMN ¹³ C da o-Vanilil-oxima (50 MHz , DMSO-d ₆)	79
47	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 da o-Vanilil-oxima (50 MHz , DMSO-d ₆)	80

48	Espectro na região do Infra-vermelho do Cloridrato de o-Vanilil-amina (KBr)	81
49	Espectro de RMN ¹ H do Cloridrato de o-Vanilil-amina (200 MHz , DMSO-d ₆)	82
50	Espectro de RMN ¹³ C do Cloridrato de o-Vanilil-amina (50 MHz , DMSO-d ₆)	83
51	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 do Cloridrato de o-Vanilil-amina (50 MHz , DMSO-d ₆)	84
52	Espectro de massas da o-Vanilil-amina	85
53	Espectro na região do Infra-vermelho da o-Vanilil-amina (KBr)	85
54	Espectro de RMN ¹ H da o-Vanilil-amina (200 MHz , DMSO-d ₆)	86
55	Espectro de RMN ¹³ C da o-Vanilil-amina (50 MHz , DMSO-d ₆)	87
56	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 da o-Vanilil-amina (50 MHz , DMSO-d ₆)	88
57	Espectro de massas da Citronelal	96
58	Espectro na região do Infra-vermelho do Citronelal (Filme)	96
59	Espectro de RMN ¹ H do Citronelal (200 MHz , CDCl ₃)	97
60	Espectro de RMN ¹³ C do Citronelal (50 MHz , CDCl ₃)	98
61	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 do Citronelal (50 MHz , CDCl ₃)	99
62	Espectro na região do Infra-vermelho do 3,7-Dimetil-octanal (Filme)	100
63	Espectro de RMN ¹ H do 3,7-Dimetil-octanal (200 MHz , CDCl ₃)	101
64	Espectro de RMN ¹³ C do 3,7-Dimetil-octanal (50 MHz , CDCl ₃)	102
65	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 do 3,7-Dimetil-octanal (50 MHz , CDCl ₃)	103
66	Espectro de massas do Ácido 3,7-Dimetil-octanóico	104
67	Espectro na região do Infra-vermelho do Ácido 3,7-Dimetil-octanóico (Filme)	104
68	Espectro de RMN ¹ H do Ácido 3,7-Dimetil-octanóico (200 MHz , CDCl ₃)	105
69	Espectro de RMN ¹³ C do Ácido 3,7-Dimetil-octanóico (50 MHz , CDCl ₃)	106
70	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 do Ácido 3,7-Dimetil-octanóico (50 MHz , CDCl ₃)	107
71	Espectro de massas do CAP-Ia	108
72	Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-Ia (Filme)	108
73	Espectro de RMN ¹ H do CAP-Ia (200 MHz , CDCl ₃)	109

74	Espectro de RMN ¹ H bidimensional (2D) de correlação homonuclear ¹ H- ¹ H (COSY) do CAP-Ia (200 MHz , CDCl ₃)	110
75	Espectro de RMN ¹³ C do CAP-Ia (50 MHz , CDCl ₃)	111
76	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 do CAP-Ia (50 MHz , CDCl ₃)	112
77	Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ¹³ C- ¹ H (HETCOR) do CAP-Ia obtido por modulação de ¹ J _{CH} (200 MHz , CDCl ₃)	113
78	Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ¹³ C- ¹ H (HETCOR) do CAP-Ia obtido por modulação de ¹ J _{CH} (200 MHz , CDCl ₃)	114
79	Espectro de massas do CAP-Ib	116
80	Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-Ib (Filme)	116
81	Espectro de RMN ¹ H do CAP-Ib (200 MHz , CDCl ₃)	117
82	Espectro de RMN ¹ H bidimensional (2D) de correlação homonuclear ¹ H- ¹ H (COSY) do CAP-Ib (200 MHz , CDCl ₃)	118
83	Espectro de RMN ¹³ C do CAP-Ia (50 MHz , CDCl ₃)	119
84	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 do CAP-Ib (50 MHz , CDCl ₃)	120
85	Espectro de massas do Ácido Citronélico	129
86	Espectro na região do Infra-vermelho do Ácido Citronélico (Filme)	129
87	Espectro de RMN ¹ H do Ácido Citronélico (200 MHz , CDCl ₃)	130
88	Espectro de RMN ¹³ C do Ácido Citronélico (50 MHz , CDCl ₃)	131
89	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 do Ácido Citronélico (50 MHz , CDCl ₃)	132
90	Espectro de massas do CAP-IIa	133
91	Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-IIa (Filme)	133
92	Espectro de RMN ¹ H do CAP-IIa (200 MHz , CDCl ₃)	134
93	Espectro de RMN ¹ H bidimensional (2D) de correlação homonuclear ¹ H- ¹ H (COSY) do CAP-IIa (200 MHz , CDCl ₃)	135
94	Espectro de RMN ¹³ C do CAP-IIb (50 MHz , CDCl ₃)	136
95	Espectro de RMN ¹³ C modulado pela técnica DEPT 135 do CAP-IIa (50 MHz , CDCl ₃)	137
96	Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ¹³ C- ¹ H (HETCOR) do CAP-IIa obtido por modulação de ¹ J _{CH} (200 MHz , CDCl ₃)	138

97	Espectro de massas do CAP-IIb	140
98	Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-IIb (Filme)	140
99	Espectro de RMN ¹ H do CAP-IIb (200 MHz , CDCl ₃)	141
100	Espectro de RMN ¹ H bidimensional (2D) de correlação homonuclear ¹ H- ¹ H (COSY) do CAP-IIb (200 MHz , CDCl ₃)	142
101	Espectro de RMN ¹³ C do CAP-IIb (50 MHz , CDCl ₃)	143
102	Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ¹³ C- ¹ H (HETCOR) do CAP-IIb obtido por modulação de ¹ J _{CH} (200 MHz , CDCl ₃)	144
103	Espectro de massas do α-Pineno	154
104	Espectro na região do Infra-vermelho do α-Pineno (Filme)	154
105	Espectro de RMN ¹ H do α-Pineno (200 MHz , CDCl ₃)	155
106	Espectro de RMN ¹³ C do α-Pineno (50 MHz , CDCl ₃)	156
107	Espectro de massas do Ácido Pinônico	157
108	Espectro na região do Infra-vermelho do Ácido Pinônico (Filme)	157
109	Espectro de RMN ¹ H do Ácido Pinônico (200 MHz , CDCl ₃)	158
110	Espectro de RMN ¹³ C do Ácido Pinônico (50 MHz , CDCl ₃)	159
111	Espectro de massas do CAP-IIIa	160
112	Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-IIIa (KBr)	160
113	Espectro de RMN ¹ H do CAP-IIIa (200 MHz , CDCl ₃)	161
114	Espectro de RMN ¹ H bidimensional (2D) de correlação homonuclear ¹ H- ¹ H (COSY) do CAP-IIIa (200 MHz , CDCl ₃)	162
115	Espectro de RMN ¹³ C do CAP-IIIa (50 MHz , CDCl ₃)	163
116	Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ¹³ C- ¹ H (HETCOR) do CAP-IIIa obtido por modulação de ¹ J _{CH} (200 MHz , CDCl ₃)	164
117	Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ¹³ C- ¹ H (HETCOR) do CAP-IIIa obtido por modulação de ² J _{CH} e ³ J _{CH} (200 MHz , CDCl ₃)	165
118	Espectro de RMN ¹ H modulado pela técnica NOE (Nuclear Overhauser Effect) do CAP-IIIa (200 MHz , CDCl ₃)	166
119	Espectro de massas do CAP-IIIb	168
120	Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-IIIb (KBr)	168
121	Espectro de RMN ¹ H do CAP-IIIb (200 MHz , CDCl ₃)	169
122	Espectro de RMN ¹³ C do CAP-IIIb (50 MHz , CDCl ₃)	170

123	Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ^{13}C - ^1H (HETCOR) do CAP-IIIb obtido por modulação de $^1J_{\text{CH}}$ (200 MHz , CDCl_3)	171
124	Espectro de RMN ^1H modulado pela técnica NOE (Nuclear Overhauser Effect) do CAP-IIIb (200 MHz , CDCl_3)	172
125	Espectro de massas do Ricinoleato de Metila	182
126	Espectro na região do Infra-vermelho do Ricinoleato de Metila (Filme)	182
127	Espectro de RMN ^1H do Ricinoleato de Metila (200 MHz , CDCl_3)	183
128	Espectro de RMN ^{13}C do Ricinoleato de Metila (50 MHz , CDCl_3)	184
129	Espectro de RMN ^{13}C modulado pela técnica DEPT 135 do Ricinoleato de Metila (50 MHz , CDCl_3)	185
130	Espectro de massas do Ácido Ricinoléico	186
131	Espectro na região do Infra-vermelho do Ácido Ricinoléico (Filme)	186
132	Espectro de RMN ^1H do Ácido Ricinoléico (200 MHz , CDCl_3)	187
133	Espectro de RMN ^{13}C do Ácido Ricinoléico (50 MHz , CDCl_3)	188
134	Espectro de RMN ^{13}C modulado pela técnica DEPT 135 do Ácido Ricinoléico (50 MHz , CDCl_3)	189
135	Espectro de massas do CAP-IVa	190
136	Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-IVa (Filme)	190
137	Espectro de RMN ^1H do CAP-IVa (200 MHz , CDCl_3)	191
138	Espectro de RMN ^{13}C do CAP-IVa (50 MHz , CDCl_3)	192
139	Espectro de RMN ^{13}C modulado pela técnica DEPT 135 do CAP-IVa (50 MHz , CDCl_3)	193
140	Espectro de massas do CAP-IVb	195
141	Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-IVb (Filme)	195
142	Espectro de RMN ^1H do CAP-IVb (200 MHz , CDCl_3)	196
143	Espectro de RMN ^1H bidimensional (2D) de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY) do CAP-IVb (200 MHz , CDCl_3)	197
144	Espectro de RMN ^{13}C do CAP-IVb (50 MHz , CDCl_3)	198
145	Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ^{13}C - ^1H (HETCOR) do CAP-IVb obtido por modulação de $^1J_{\text{CH}}$ (200 MHz , CDCl_3)	199
146	Espectro de RMN ^1H modulado pela técnica NOE (Nuclear Overhauser Effect) do CAP-IVb (200 MHz , CDCl_3)	200

LISTA DE ESQUEMAS

Esquemas		página
1	Hipótese de formação da Vanilil-amina a partir da DL-[3- ³ H]-Fenilalanina	3
2	Hipótese de formação do Ácido 8-metil-6-nonenóico a partir da DL-Leucina-1- ¹⁴ C	4
3	Hipótese de formação do Ácido 8-metil-6-nonenóico a partir do ácido DL-Mevalônico-2- ¹⁴ C	4
4	Hipótese de formação do Ácido 8-metil-6-nonenóico a partir da Valina-U- ¹⁴ C	5
5	Localização da dupla ligação por oxidação da Capsaicina natural	9
6	Sequência reacional de síntese da parte alifática da Dihidrocapsaicina , a partir do isocaproato de etila , desenvolvida por Nelson e Dawson	10
7	Sequência reacional de síntese da Capsaicina , a partir do ácido adípico , desenvolvida por Späth e Darling	11
8	Sequência reacional de síntese estereoespecífica da Capsaicina , a partir do 2,3-Dihidro-tetrahidropirano , desenvolvida por Crombie , Dandegaonken e Simpson	13
9	Sequência reacional de preparação da Cis-Capsaicina desenvolvida por Rangoowala	14
10	Sequência reacional de síntese estereoespecífica da Capsaicina desenvolvida por Jezo , na qual utiliza a desidratação térmica do sal obtido pela reação da Vanilil-amina com o ácido 8-metil-6-nonenóico	15
11	Sequência reacional de síntese da Capsaicina , a partir do isobutiraldeído , proposta por Vig e colaboradores	16
12	Sequência reacional de preparação da ¹⁴ C-Capsaicina desenvolvida por Rodine e Chien	17
13	Sequência reacional de síntese da Capsaicina , a partir da hexanolactona , desenvolvida por Gannett e colaboradores	18

14	Sequência reacional de síntese da Capsaicina , utilizando isomerização Z→E da ligação dupla , desenvolvida por Kaga , Miura e Orito	20
15	Sequência reacional de preparação de Capsaicinóides não naturais desenvolvida por Nelson	21
16	Sequência reacional de preparação da N-(4'-Hidroxi-2'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil -octanamida , a partir do Geraniol , desenvolvida por Tsai , Ueda e Tatsumi	32
17	Sequência reacional de preparação da N-(4'-Hidroxi-2'-Metoxibenzil)-Nonanamida , a partir do ácido nonanóico , desenvolvida por Tsai , Ueda e Tatsumi	32
18	Sequência reacional de preparação dos Ácidos carboxílicos , utilizados na síntese dos Capsaicinóides naturais e não naturais , desenvolvida por Gannett e colaboradores	38
19	Sequência reacional de preparação dos Ácidos carboxílicos , via o procedimento de Kocienski-Lythgoe-Julia , utilizada na síntese dos Capsaicinóides naturais e não naturais desenvolvida por Gannett e colaboradores	39
20	Sequência reacional de preparação de Dihidrocapsaicinóides desenvolvida por Kaga e colaboradores	40
21	Sequência reacional de preparação do análogo da Capsaicina (I) desenvolvida por Reid e colaboradores	42
22	Mecanismo de preparação de amidas a partir da reação da ativação de carboxilas com carbodiimidas	46
23	Mecanismo de preparação de amidas a partir da reação de amins com derivados ácidos ativados com EEDQ	47
24	Sequência reacional de preparação da Vanilil-amina e da o-Vanilil-amina a partir da vanilina e da o-Vanilina	48
25	Sequência reacional de síntese da N-(4'-Hidroxi-2'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil -Octanamida (CAP-Ia) e da N-(2'-Hidroxi-2'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil -Octanamida (CAP-Ib) a partir do Citronelal	89
26	Sequência reacional de síntese da N-(4'-Hidroxi-2'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-6-Octenamida (CAP-IIa) e da N-(2'-Hidroxi-2'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-6-Octenamida (CAP-IIb) a partir do Citronelal	122

27	Sequência reacional de síntese da N-(4'-Hidroxi-2'-Metoxibenzil)-3-Acetil-2,2-Dimetil-Butanoacetamida (CAP-IIIa) e da N-(2'-Hidroxi-2'-Metoxibenzil)-3-Acetil-2,2-Dimetil-Butanoacetamida (CAP-IIIb) a partir do α -pineno	146
28	Isomerização Cis-Trans do Ácido pinônico	147
29	Sequência reacional de síntese da N-(4'-Hidroxi-2'-Metoxibenzil)-12-Hidroxi -9(Z)-Octadecenamida (CAP-IVa) e da N-(2'-Hidroxi-2'-Metoxibenzil)-12-Hidroxi -9(Z)-Octadecenamida (CAP-IVb) a partir do Óleo de mamona	174

LISTA DE TABELA

Tabela		Página
1	Intensidade de sabor picante comparativos	24
2	Dados espectrométricos comparativos de RMN ¹ H (200 MHz) da Vanilina , Vanilil-oxima , Cloridrato de Vanilil-amina e da Vanilil-amina	52
3	Dados espectrométricos comparativos de RMN ¹³ C (50 MHz) da Vanilina , Vanilil-oxima , Cloridrato de Vanilil-amina e da Vanilil-amina	52
4	Dados espectrométricos comparativos de RMN ¹ H (200 MHz) da o-Vanilina , o-Vanilil-oxima , Cloridrato de o-Vanilil-amina e da o-Vanilil-amina	72
5	Dados espectrométricos comparativos de RMN ¹³ C (50 MHz) da o-Vanilina , o-Vanilil-oxima , Cloridrato de o-Vanilil-amina e da o-Vanilil-amina	72
6	Dados espectrométricos comparativos de RMN ¹ H (200 MHz) do 3,7-Dimetil-octanal , Ácido 3,7-Dimetil-octanoico , CAP-Ia e do CAP-Ib	94
7	Dados espectrométricos comparativos de RMN ¹³ C (500 MHz) do 3,7-Dimetil-octanal , Ácido 3,7-Dimetil-octanoico , CAP-Ia e do CAP-Ib	95
8	Dados espectrométricos comparativos de RMN ¹ H (200 MHz) do Citronelal , Ácido Citronélico , CAP-IIa e do CAP-IIb	127
9	Dados espectrométricos comparativos de RMN ¹³ C (50 MHz) do Citronelal , Ácido Citronélico , CAP-IIa e do CAP-IIb	128
10	Dados espectrométricos comparativos de RMN ¹ H (200 MHz) do Ácido Pinônico , CAP-IIIa e do CAP-IIIb	152
11	Dados espectrométricos comparativos de RMN ¹³ C (50 MHz) do Ácido Pinônico , CAP-IIIa e do CAP-IIIb	153
12	Dados espectrométricos comparativos de RMN ¹ H (200 MHz) do Ricinoleato de metila , Ácido Ricinoléico , CAP-IVa e do CAP-IVb	180
13	Dados espectrométricos comparativos de RMN ¹³ C (50 MHz) do Ricinoleato de metila , Ácido Ricinoléico , CAP-IVa e do CAP-IVb	181

LISTA DE QUADROS

Quadros		Página
1	Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-Ia no espectrômetro de massas	109
2	Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-Ib no espectrômetro de massas	116
3	Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IIa no espectrômetro de massas	130
4	Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IIb no espectrômetro de massas	138
5	Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IIIa no espectrômetro de massas	157
6	Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IIIb no espectrômetro de massas	164
7	Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IVa no espectrômetro de massas	181
8	Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IVb no espectrômetro de massas	189

LISTA DE ABREVIATURAS

PND	Proton Noise Decoupling
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
HETCOR	Heteronuclear Chemical Shift Correlation
COSY	Homonuclear Correlated Spectroscopy
NOE	Nuclear Overhauser Effect
RMN^{1H}	Ressonância Magnética Nuclear Protônica
RMN^{13C}	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
EEDQ	1-Etoxicarbonil-2-Etoxi-1,2-dihidroquinolina
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
CG/EM	Cromatografia de Gás/Espectrometria de massa
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CCD	Cromatografia de Camada Fina
P.f.	Ponto de Fusão
P.e.	Ponto de Ebulição

ÍNDICE

	Página
Lista de Figuras	IX
Lista de Esquemas	XV
Lista de Tabelas	XVIII
Lista de Quadros	XIX
Lista de Abreviaturas	XX
1 - Introdução	1
1.1 - Biossíntese da Capsaicina	3
1.2 - Atividades Farmacológicas	43
2 - Resultados e Discussão	45
2.1 - Vanilil-amina e o-Vanilil-amina	48
2.2 - N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-octanamida (CAP-Ia) e N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-octanamida (CAP-Ib)	86
2.3 - N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-6-octenamida (CAP-IIa) e N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-6-octenamida (CAP-IIb)	117
2.4 - N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3-Acetil-2,2-DimetilCiclobutanoacetamida (CAP-IIIa) e N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3-Acetil-2,2-DimetilCiclobutanoacetamida (CAP-IIIb)	139
2.5-N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-12-Hidroxi-9(Z)-Octadecen-amida (CAP-IVa) e N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-12-Hidroxi-9(Z)-Octadecenamida (CAP-IVb)	165
2.6 - Atividade Biológica em Ensaio Anticâncer	202
3 - Conclusão	203
4 - Parte Experimental	205
4.1 - Métodos	205
a) Cromatográficos	205
b) Espectrométricos	205
c) Outras determinações	206
4.2 - Destilações	206
4.3 - Solventes e reagentes	206

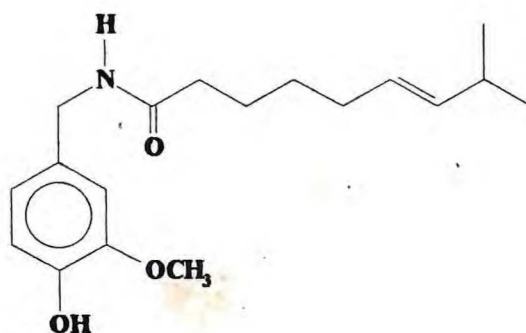
4.4 - Descrição dos Ensaio Anticâncer Utilizados em Virginia Polythec Institute & State University	206
4.5 - Preparação da N-4-Hidroxi-3-Metoxibenzil-amina (Vanilil-amina)	208
4.5.1 - Síntese da 4-Hidroxi-3-Metoxibenzil-oxima(Vanilil-oxima)	208
4.5.2 - Síntese do Cloridrato de 4-Hidroxi-3-Metoxibenzil-oxima (Cloridrato de Vanilil-amina)	208
4.5.3 - Síntese da 4-Hidroxi-3-Metoxibenzil-amina (Vanilil-amina)	208
4.6 - Preparação da N-2-Hidroxi-3-Metoxibenzil-amina (o-Vanilil-amina)	209
4.6.1 - Síntese da 2-Hidroxi-3-Metoxibenzil-oxima (o-Vanilil-oxima)	209
4.6.2 - Síntese do Cloridrato de 2-Hidroxi-3-Metoxibenzil-oxima (Cloridrato de o-Vanilil-amina)	209
4.6.3 - Síntese da 4-Hidroxi-3-Metoxibenzil-amina (o-Vanilil-amina)	210
4.7 - Preparação da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-Octanamida (CAP-Ia) e da N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-Octanamida (CAP-Ib)	210
4.7.1 - Síntese do 3,7-Dimetil-Octanal	210
4.7.2 - Síntese do Ácido 3,7-Dimetil-Octanóico	210
4.7.3 - Síntese do Cloreto de 3,7-Dimetil-Octanoíla	211
4.7.4 - Síntese da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil Octanamida (CAP-Ia)	211
4.7.5 - Síntese da N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-Octanamida (CAP-Ib)	212
4.8 - Preparação da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-6-Octenamida (CAP-IIa) e da N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-6-Octenamida (CAP-IIb)	212
4.8.1 - Síntese do Ácido Citronélico	212
4.8.2 - Síntese do Cloreto de Citronelila	213
4.8.3 - Síntese da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-6-Octenamida (CAP-IIa) - Técnica via Cloreto de Ácido	213
4.8.4 - Síntese da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-6-Octenamida (CAP-IIa) - Técnica via EEDQ	213
4.8.5 - Síntese da N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-6-Octenamida (CAP-IIb)	214
4.9 - Preparação da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3-Acetil-2,2-Dimetil-Ciclobutano Acetamida (CAP-IIIa) e da N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3-Acetil-2,2-Dimetil-Ciclobutano Acetamida (CAP-IIIb)	215
4.9.1 - Síntese do Ácido 3-Acetil-2,2-Dimetil-Ciclobutanoacético (Ácido Pinônico)	215

4.9.2 - Síntese da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3-Acetil-2,2-Dimetil-	215
Ciclobutano Acetamida (CAP-IIIa)	
4.9.3 - Síntese da N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3-Acetil-2,2-Dimetil-	216
Ciclobutano Acetamida (CAP-IIIb)	
4.10 - Preparação da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-12-Hidroxi-9(Z)-	216
Octadecenamida (CAP-IVa) e da N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-12-Hidroxi-9(Z)-	
Octadecenamida (CAP-IVb)	
4.10.1 - Síntese do 12-Hidroxi-9(Z)-Octadecenoato de Metila	216
(Ricinoleato de Metila)	
4.10.2 - Síntese do Ácido 12-Hidroxi-9(Z)-Octadecenóico	217
(Ácido Ricinoléico)	
4.10.3 - Síntese da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-12-Hidroxi-9(Z)-	217
Octadecenamida (CAP-IVa)	
4.10.4 - Síntese da N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-12-Hidroxi-9(Z)-	218
Octadecenamida (CAP-IVb)	
5 - Constantes Físicas e Dados Espectrométricos	219
5.1 - Vanilina	219
5.2 - Vanilil-oxima	220
5.3 - Cloridrato de Vanilil-amina	221
5.4 - Vanilil-amina	222
5.5 - o-Vanilina	223
5.6 - o-Vanilil-oxima	224
5.7 - Cloridrato de o-Vanilil-amina	225
5.8 - o-Vanilil-amina	226
5.9 - Citronelal	227
5.10 - 3,7-Dimetil-Octanal	228
5.11 - Ácido 3,7-Dimetil-Octanóico	229
5.12 - N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-Octanamida (CAP-Ia)	230
5.13 - N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-Octanamida (CAP-Ib)	231
5.14 - Ácido Citronélico	232
5.15 - N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-6-Octenamida (CAP-IIa)	233
5.16 - N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-6-Octenamida (CAP-IIb)	234
5.17 - α -Pino	235
5.18 - Ácido Cis-Pinônico	236
5.19 - Síntese da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-Cis-3-Acetil-2,2-Dimetil-	237
Ciclobutano Acetamida (CAP-IIIa)	

5.20 - Síntese da N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-Cis-3-Acetil-2,2-Dimetil-	238
Ciclobutano Acetamida (CAP-IIIb)	
5.21 - Ricinoleato de Metila	239
5.22 - Ácido Ricinoléico	240
5.23 - N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-12-Hidroxi-9(Z)-Octadecenamida	241
(CAP-IVa)	
5.24 - N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-12-Hidroxi-9(Z)-Octadecenamida	242
(CAP-IVb)	
6 - Referências	243

1 - INTRODUÇÃO

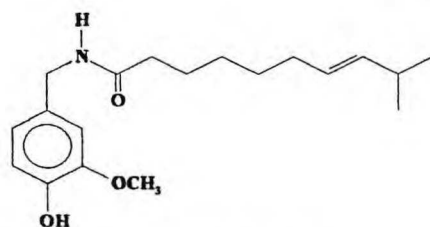
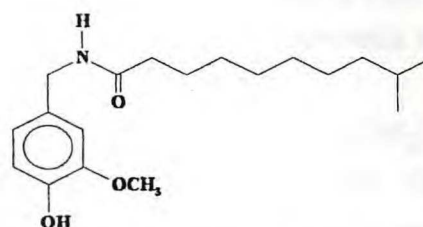
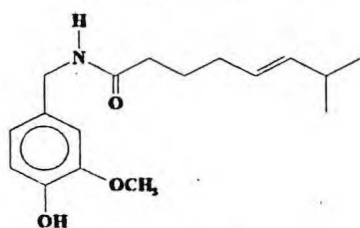
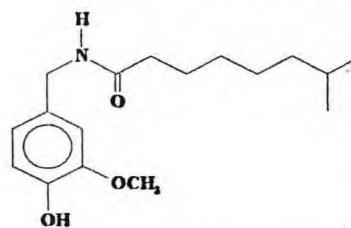
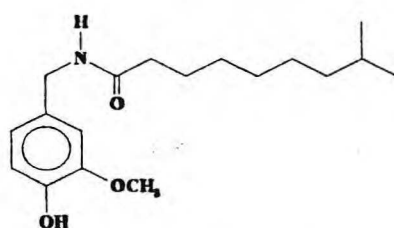
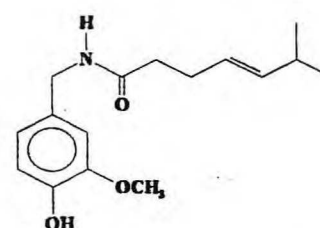
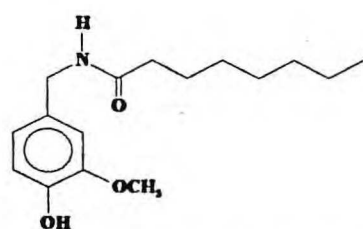
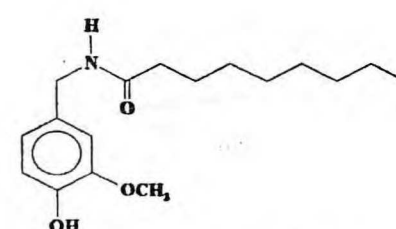
Capsaicina (I) , N- (4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-8-Metil-6(E)-Nonenamida , é o alcalóide mais abundante e o mais importante princípio ativo de várias espécies do gênero *Capsicum*. Esta amida peculiar tem sido motivo de numerosas investigações desde quando foi primeiramente isolada em 1876 ¹.



(I)

A propriedade que separa o gênero capsicum , comumente conhecido como pimenta , de outros grupos de plantas é a presença de Capsaicina. Quanto maior a quantidade de Capsaicina maior o sabor picante da pimenta. A maioria das pimentas , mas não todas , possuem Capsaicina , porém em algumas espécies como por exemplo o *Capsicum annum cerasiforme* Mill. (pimenta de cheiro) e o *Capsicum annum* L. (pimentão) , a quantidade de Capsaicina foi minimizada pelo cultivo através dos anos e o gosto hoje apresenta pouco ou nenhum sabor picante. O conteúdo de Capsaicina em várias espécies de *Capsicum* varia de 0.12 % a 0.53 % ².

Vários métodos cromatográficos são utilizados na análise qualitativa , quantitativa e na identificação dos análogos naturais da Capsaicina. Desta maneira por Cromatografia Gás/Espectrometria de massa (CG/EM)^{2,3,4} , Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)^{5,6} e por Cromatografia de Camada Fina (CCD)^{7,8} , foi possível a identificação de várias outras substâncias semelhantes à Capsaicina , presentes em menores teores (figura 1 , página 2).

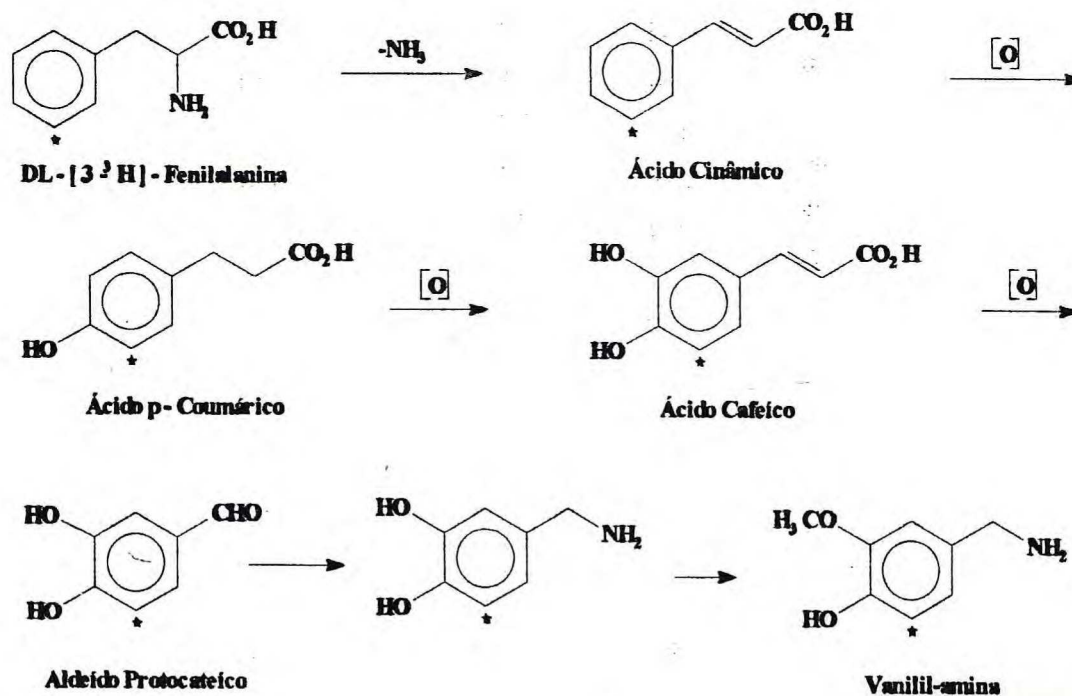
**Homocapsaicina****Homodihidrocapsaicina****Norcapsaicina****Nordihidrocapsaicina****Dihidrocapsaicina****Normocapsaicina****Nonilato de Vanilamida****Decilato de Vanilamida****Figura 1 : Análogos naturais da Capsaicina.**

1.1 - BIOSÍNTESE DA CAPSAICINA

A capsaicina é um alcalóide de origem biossintética mista. Isto é, parte de sua molécula é derivada via ácido shiquímico (unidade C_6-C_1) e parte é derivada via acetato malonato (unidade ácida C_{10}).

Um estudo feito por Bennett e Kirby ⁹, em 1968, utilizando L-[3,5-³H₂]-tirosina e DL-[3-³H]-fenilalanina, determinou que a fenilalanina era um precursor da unidade C_6-C_1 , observando somente um pouco de atividade na capsaicina obtida via tirosina.

Provavelmente esta incorporação de fenilalanina à capsaicina procede via ácido cinâmico, ácido p-cumárico, ácido caféico e aldeído protocatecóico como é encontrado em outras espécies, como por exemplo na biossíntese de ligninas ¹⁰ e alcalóides do tipo amarrillidacea ¹¹ (esquema 1).

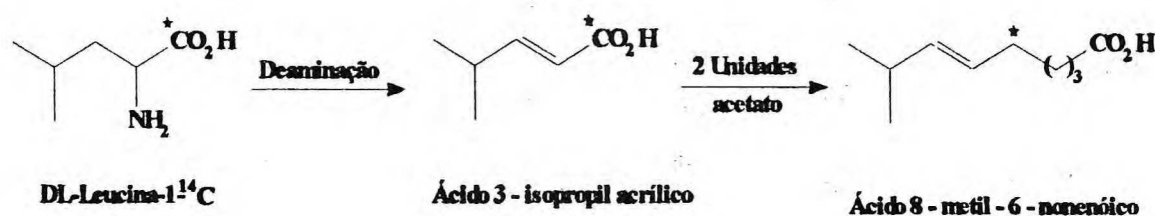


Esquema 1 : Hipótese de formação da Vanilil-amina a partir da DL-[3-³H]-Fenilalanina.

Kirby e Bennett demonstraram que alguns destes intermediários também servem como um precursor da capsaicina.

A pequena quantidade de atividade que foi encontrada na capsaicina após inoculada com tirosina-ar-3,5-³H pôde ser racionalizada pressupondo que estas espécies contém uma pequena quantidade da enzima tirosina-amonilase, que catalizaria a pequena formação do ácido p-coumárico a partir da tirosina.

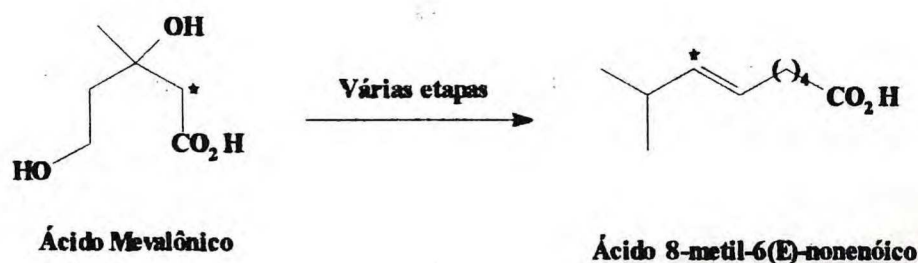
Leete e Louden ¹², também com o propósito de identificar a origem biossintética da capsaicina, propuseram inicialmente que a leucina poderia ser o precursor da unidade acídica da capsaicina (ácido 8-metil-6-nonenóico) via deaminação para formação do ácido 3-isopropil acrílico seguido de adição de duas unidades acetato (esquema 2).



Esquema 2 : Hipótese de formação do ácido 8-metil-6-nonenóico a partir da DL-Leucina-1-¹⁴C..

No entanto a administração de DL-Leucina-1-¹⁴C à planta, *Capsicum frutescens*, em dois experimentos separados, não produziu nenhum alcalóide ativo.

A partir daí propuseram que o ácido mevalônico poderia ser a unidade geradora do ácido graxo ramificado (esquema 3).

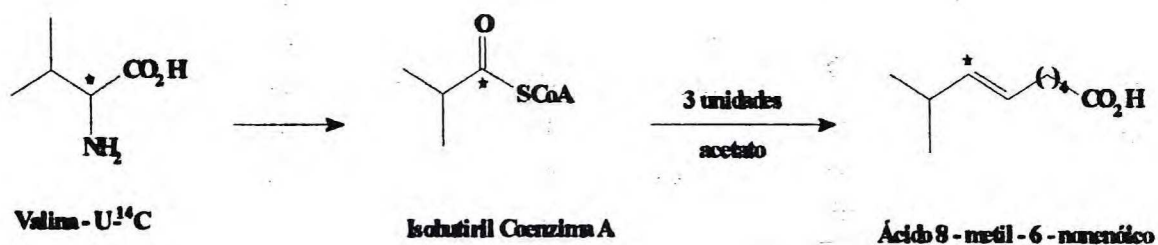


Esquema 3 : Hipótese de formação do ácido 8-metil-6-nonenóico a partir do Ácido DL-Mevalônico-2-¹⁴C.

Da mesma maneira nenhuma atividade foi detectada nos alcalóides após alimentação com ácido mevalônico-2- ^{14}C .

Sabendo que grupos metila encontrados em alguns ácidos graxos ramificados são derivados do grupo metila da metionina ¹³, Leete e Louden administraram L-metionina-metil- ^{14}C à planta, e observaram a presença de material radioativo. Entretanto a hidrólise dos alcalóides radioativos resultou em ácidos quase que totalmente sem radioatividade. Por outro lado a amina resultante desta hidrólise mostrou-se radiotiva, concluindo então os pesquisadores que a metionina serve somente como doador de metila para o grupo metoxi no anel aromático dos alcalóides.

Kolattukudy ¹⁴ e Kaneda ¹⁵ mostraram que a Valina-U- ^{14}C e não a Valina-1- ^{14}C é o precursor de ácidos graxos de cadeia ramificada contendo número par de átomos de carbono. Com base nesta informação, foi sugerido por Leete e Louden que a Valina é um precursor da isobutiril coenzima A, servindo como um "iniciador" na produção de ácidos graxos de número par de átomos de carbono seguido de reação com unidades acetato (esquema 4).



Esquema 4 : Hipótese de formação do ácido 8-metil-6-nonenóico a partir da Valina-U- ^{14}C .

1.2 - HISTÓRICO

O primeiro trabalho publicado na química das espécies do gênero *Capsicum* foi realizado, por Buchholtz ¹⁶, à cerca de 177 anos atrás, mais precisamente em 1816, no qual foi relatado a obtenção de substâncias de sabor picante pela extração com solventes orgânicos dos frutos macerados. Braconnot ¹⁷, trabalhando independentemente, obteve em 1817 resultados similares, onde observou que os princípios ativos poderiam formar sais por dissolução em alcális. Porém, até então, não se sabia qual ou quais eram as substâncias responsáveis por esta propriedade.

Os extratos obtidos por estes dois pesquisadores eram muito impuros e a separação do princípio, ou princípios ativos da planta, até então, tinha se tornado o maior problema. Foram necessários mais 60 anos para que a capsaicina pudesse ser isolada em estado razoavelmente puro.

Buchheim ¹⁶ em 1873 conseguiu obter um concentrado de compostos de sabor picante mais puro, entretanto sem obter qualquer substância pura isolada.

Thresh ^{1,18,19}, que logo em seguida se interessou pelo assunto, fez significantes contribuições. Consciente de que o princípio picante continha uma unidade fenólica, desenvolveu um procedimento de extração na qual esta propriedade foi habilmente explorada.

Assim, pela dissolução do extrato bruto, parcialmente purificado, em um solvente orgânico imiscível em água, seguido de agitação do extrato orgânico obtido com uma solução alcalina e finalmente precipitando o princípio ativo com CO₂, ele obteve pela primeira vez uma substância suficientemente pura que permitiu uma cristalização. A esta substância ele denominou **Capsaicina**, denominação esta que permanece até os dias atuais.

O isolamento da Capsaicina de Thresh apesar de não muito pura, com um ponto de fusão 62°C, bem abaixo do real, constituiu um importante evento na história deste composto.

Thresh no entanto não contribuiu muito na determinação da fórmula molecular. Com a ajuda do Professor Fluckiger baseado na análise elementar, propuseram que a Capsaicina provavelmente apresentava a fórmula molecular C₉H₁₄O₂, não determinando assim a presença de nitrogênio na molécula. Curiosamente o mesmo erro foi relatado no trabalho de Buri ²⁰ que propôs a fórmula molecular C₉H₁₂O₂.

Em 1898 , Micko ²¹ , utilizando a mesma técnica de extração de Thresh , obteve uma amostra mais pura de Capsaicina a qual apresentava um ponto de fusão 63.5°C. Com base em análise elementar e determinações de peso molecular , este pesquisador postulou ser $C_{18}H_{28}NO_3$ a fórmula molecular desta substância , sendo também o primeiro a provar que a Capsaicina continha um grupo metoxila e um grupo hidroxila fenólico.

Micko também propôs a existência de uma relação entre a Capsaicina e Vanilina , assim como também mostrou que o material isolado por Morbitz era idêntico à Capsaicina obtida por Thresh , sendo provavelmente uma forma impura da Capsaicina.

A partir deste trabalho sucederam-se 10 anos sem que nada de grande importância tenha sido feito neste campo.

Esta situação só mudou em 1911 quando Nelson ²² , um pesquisador da Filadélfia , começou a investigar alguns problemas relacionados à Capsaicina.

Inicialmente ele desenvolveu um método de detectar a Capsaicina em extratos de pimenta e gradativamente seu trabalho se ampliou na direção da determinação da fórmula molecular e de sua síntese.

Usando o procedimento de extração de Micko , porém melhorando o método de purificação dos cristais brutos , Nelson obteve um material de maior pureza , cujo ponto de fusão era 64.5°C.

Como consequência da 1ª Grande Guerra Mundial., os trabalhos de pesquisa nesta área ficaram parados , retornando somente a partir de 1919 , quando alguns artigos importantes começaram a ser novamente publicados.

O mais interessante destes trabalhos foi publicado por Nelson ²³ em 1919 , no qual , utilizando o método de Micko , isolou e purificou Capsaicina por recristalização com éter de petróleo contendo 10% de éter etílico. Com o intuito de obter um material mais estável , Nelson preparou a Metil-capsaicina , que foi então oxidada com $KMnO_4$ 3% a fim de se comprovar a estrutura da Capsaicina. Neste experimento foi observando a presença de Ácido verátrico evidenciando assim a presença de um resíduo vanílico na Capsaicina.

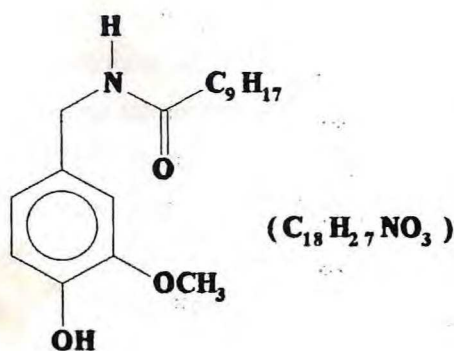
Juntamente com o Ácido verátrico , ácidos voláteis parecem ter sido formados porém não investigados até o momento por se apresentarem em pequenas quantidades.

Devido à inesperada estabilidade da Capsaicina e da Metil-capsaicina frente à ação de ácidos e alcalis , pelo menos a temperaturas ordinárias , a Metil-capsaicina foi hidrolisada com HCl concentrado em autoclave. O produto desta hidrólise foi identificado como Cloridrato de veratril-amina (Cloridrato de 3,4-Dimetoxibenzil-amina) , o que foi confirmado pela não depressão no ponto de fusão ao ser misturado com uma amostra de Cloridrato de veratril-amina sintética.

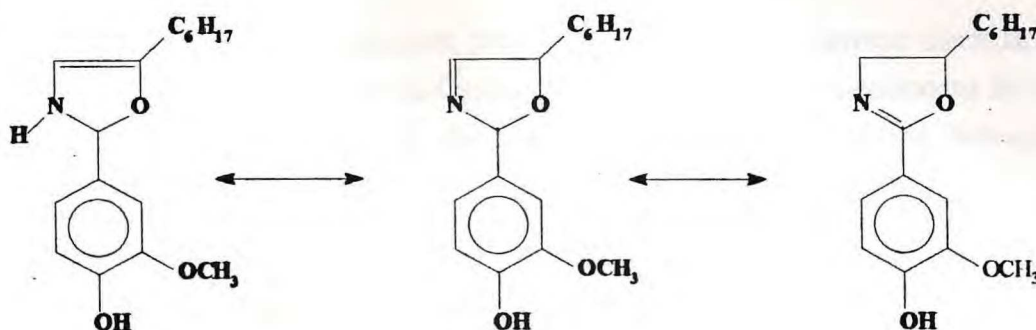
Nelson , de maneira análoga , repetiu o experimento de hidrólise da Capsaicina sem que fosse preciso uma prévia metilação e obteve conseqüentemente a 4-Hidroxi-3-Metoxi-Benzilamina (Vanilil-amina).

A mistura desta Vanilil-amina natural com uma amostra sintética não apresentou depressão no ponto de fusão , demonstrando assim que a observação de Micko era perfeitamente válida.

Pela hidrólise alcalina da capsaicina sobre pressão , Nelson também demonstrou a presença na estrutura de um ácido insaturado , que destilou a 258-261°C sem decomposição. Este ácido ao ser hidrogenado na presença de Paládio coloidal absorveu 1 mol de hidrogênio. A análise do composto hidrogenado (P.e. : 260°C ; P.f. 24-25°C) , juntamente com dados obtidos na literatura levou Nelson a concluir que o ácido deveria ser um ácido decenóico de cadeia ramificada. Entretanto não se preocupou em identificar este ácido insaturado , ficando somente satisfeito em representar a estrutura da capsaicina como sendo :



Em 1919 , Lapworth e Royle ²⁴, trabalhando em Manchester , com base em dados experimentais de reduções da capsaicina , na qual se obtinha amônia e um alcóol alifático , criticaram os resultados propostos por Nelson. Eles propuseram que a capsaicina era um derivado C-substituído de uma das formas isodinâmicas do Dihidro-Oxazol :



Em trabalho posterior, Nelson ²⁵ sintetizou a Capsaicina a partir de Vanilil-amina sintética e do ácido decenóico anteriormente isolado da Capsaicina e demonstrou que suas conclusões anteriores estavam corretas e que, conseqüentemente, as de Lapworth e Royle estavam erradas.

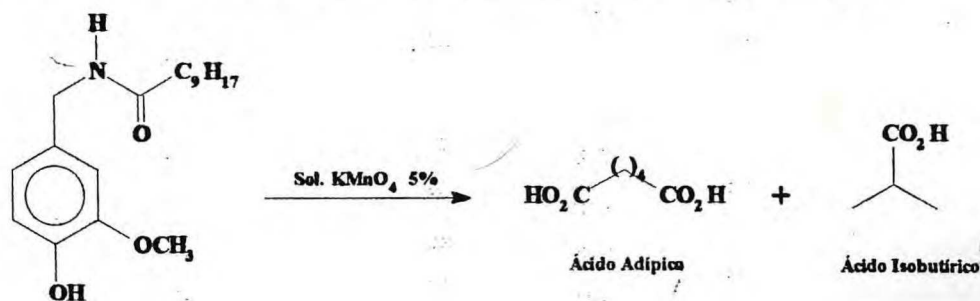
Nelson também demonstrou que a Vanilil-amina era bastante instável, liberando amônia facilmente pelo aquecimento com água ou em soluções de carbonato.

Ainda no mesmo trabalho e com o objetivo de determinar a estrutura do ácido decenóico, Nelson cuidadosamente fundiu, com Hidróxido de potássio, uma amostra de capsaicina e obteve ácido acético, identificado através de seu sal de prata, e um ácido octanóico de cadeia ramificada.

Apesar deste experimento conter valiosa informação, a posição da dupla ligação continuava não determinada visto que isomerização da dupla pode ocorrer nestas condições.

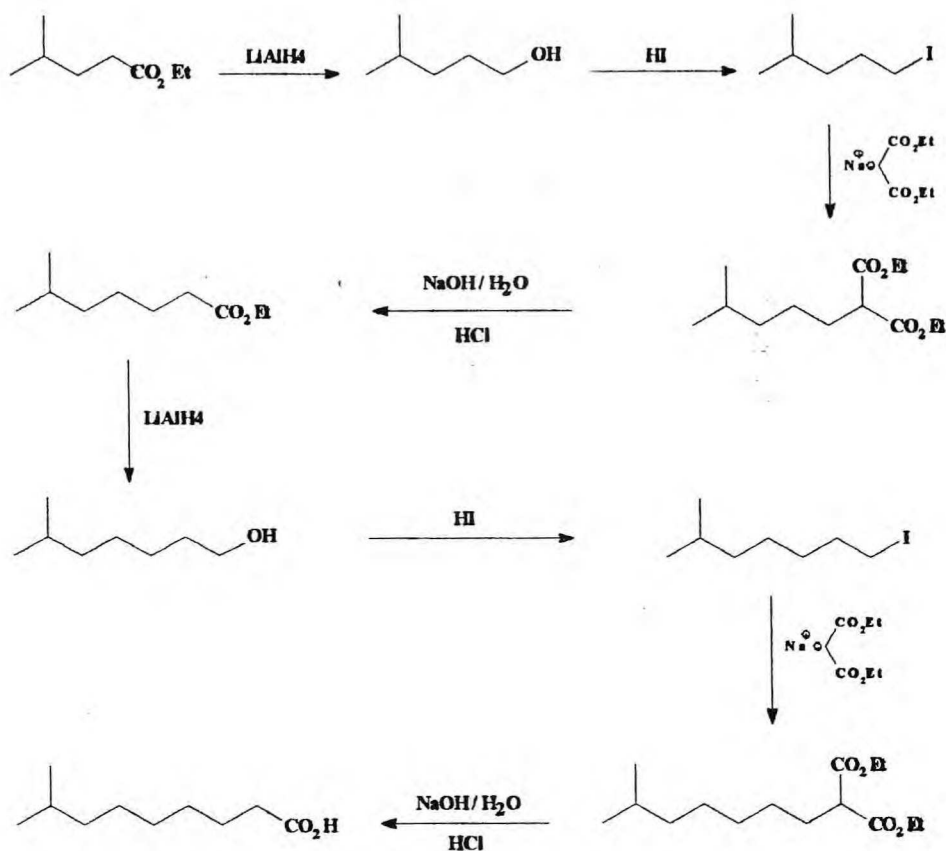
Somente em 1923, Nelson ²⁶, juntamente com Dawson, foram capazes de elucidar a estrutura completa do ácido decenóico. A localização da ligação dupla deste ácido foi determinada pela oxidação da capsaicina natural com uma solução de permanganato de potássio 5%, produzindo assim ácido adípico e ácido isobutírico.

Estes resultados estavam de acordo com os dados da literatura descritos para o ácido 8-Metil-Nonóico relatado por Levene e Allen em 1916 ²⁷ (esquema 5).



Esquema 5 : Localização da dupla ligação por oxidação da capsaicina natural

Para comprovar suas conclusões preliminares, Nelson e Dawson sintetizaram a forma hidrogenada da parte alifática da Capsaicina a partir do 4-Metil-pentanoato de etila e compararam com o produto obtido da hidrólise da Capsaicina natural hidrogenada (esquema 6).



Esquema 6 : Sequência reacional de síntese da parte alifática da Dihidrocapsaicina a partir do isocaproato de etila proposta por Nelson e Dawson.

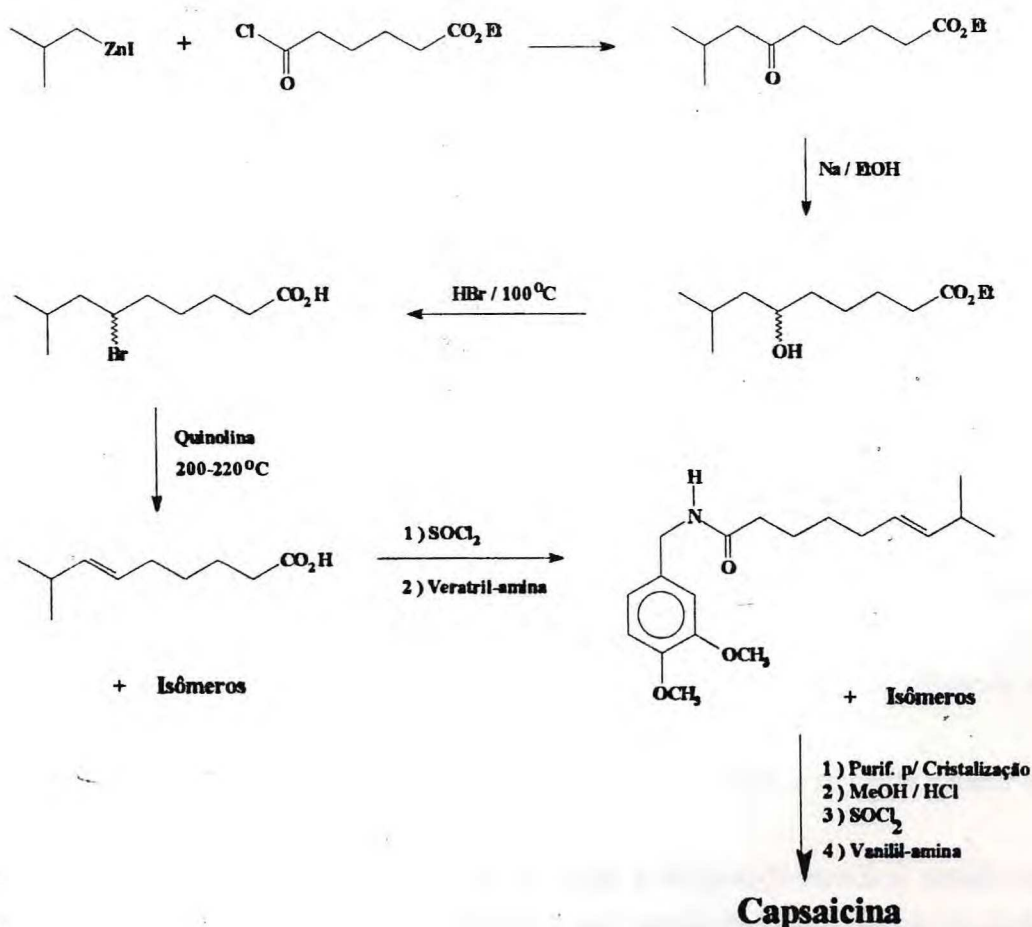
Desta maneira o isocaproato de etila foi reduzido ao 4-Metil-Pentan-1-ol seguido de reação com ácido iodídrico para produzir o Iodeto de 4-Metil-Pentila. Condensação deste iodeto com o Malonato de Etila forneceu o 2-Carboetoxi-6-Metil-Pentanoato de Etila, que após saponificação seguido de acidificação produziu o 6-Metil-Heptanoato de Etila.

Em seguida este éster foi reduzido ao alcóol correspondente, seguido de reação com ácido iodídrico para formar o iodeto de 6-Metil-Heptila. Este foi condensado com Malonato de Etila para produzir o 2-Carboetoxi-6-Metil-Heptanoato de Etila que após saponificação, acidificação e descarboxilação produziu o ácido 8-Metil-Nonanóico.

A condensação deste, via cloreto de ácido, com Vanililamina, produziu o N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-8-Metil-Nonamida (P.f. : 65°C), cuja estrutura é idêntica à forma hidrogenada da capsaicina. A mistura deste produto com a capsaicina natural hidrogenada não apresentou depressão no ponto de fusão.

Nelson tendo resolvido todos os problemas relacionados à estrutura da capsaicina, não tinha ainda proposto uma síntese total para este composto. Seu procedimento foi considerado indireto, via a forma hidrogenada.

A primeira síntese total da Capsaicina foi desenvolvida por dois pesquisadores alemães, Späth e Darling²⁸, que em 1930, obtiveram a parte alifática a partir do ácido adípico (esquema 7).



Esquema 7 : Sequência reacional de síntese da Capsaicina, a partir do ácido adípico, desenvolvida por Späth e Darling.

Inicialmente reagiram iodeto de isobutil zinco com o cloreto do ácido adípico mono etil éster em uma solução de tolueno-etanol para produzir o 8-Metil-6-Oxo-Nonanoato de Etila como uma substância pura fundindo a 39-40°C.

Em seguida este éster foi reduzido com sódio metálico em etanol para formar o 8-Metil-6-Hidroxi-Nonanoato de Etila como uma mistura de isômeros . A mistura destes alcóois isoméricos foi saturada com ácido bromídrico gasoso a 0°C e em seguida aquecida em tubo selado a 100-105°C produzindo um material oleoso , que após várias análises , ficou comprovado ter ocorrido neste a substituição do grupamento hidroxila pelo átomo de bromo.

A destilação deste éster , bromado na posição 6 , a 200-220°C na presença de quinolina produziu um material oleoso , que após saponificação forneceu vários ácidos insaturados cuja separação tanto por destilação quanto por cristalização não foi possível. Devido à dificuldade de purificação destes ácidos , o produto reacional bruto foi condensado com a veratrilamina para produzir várias amidas , purificando-se o produto final por cristalização seguida de destilação em alto vácuo.

Comparação do produto principal , que fundia a 75-76°C , com o éter metílico da Capsaicina natural comprovou tratar-se da metil capsaicina sintética.

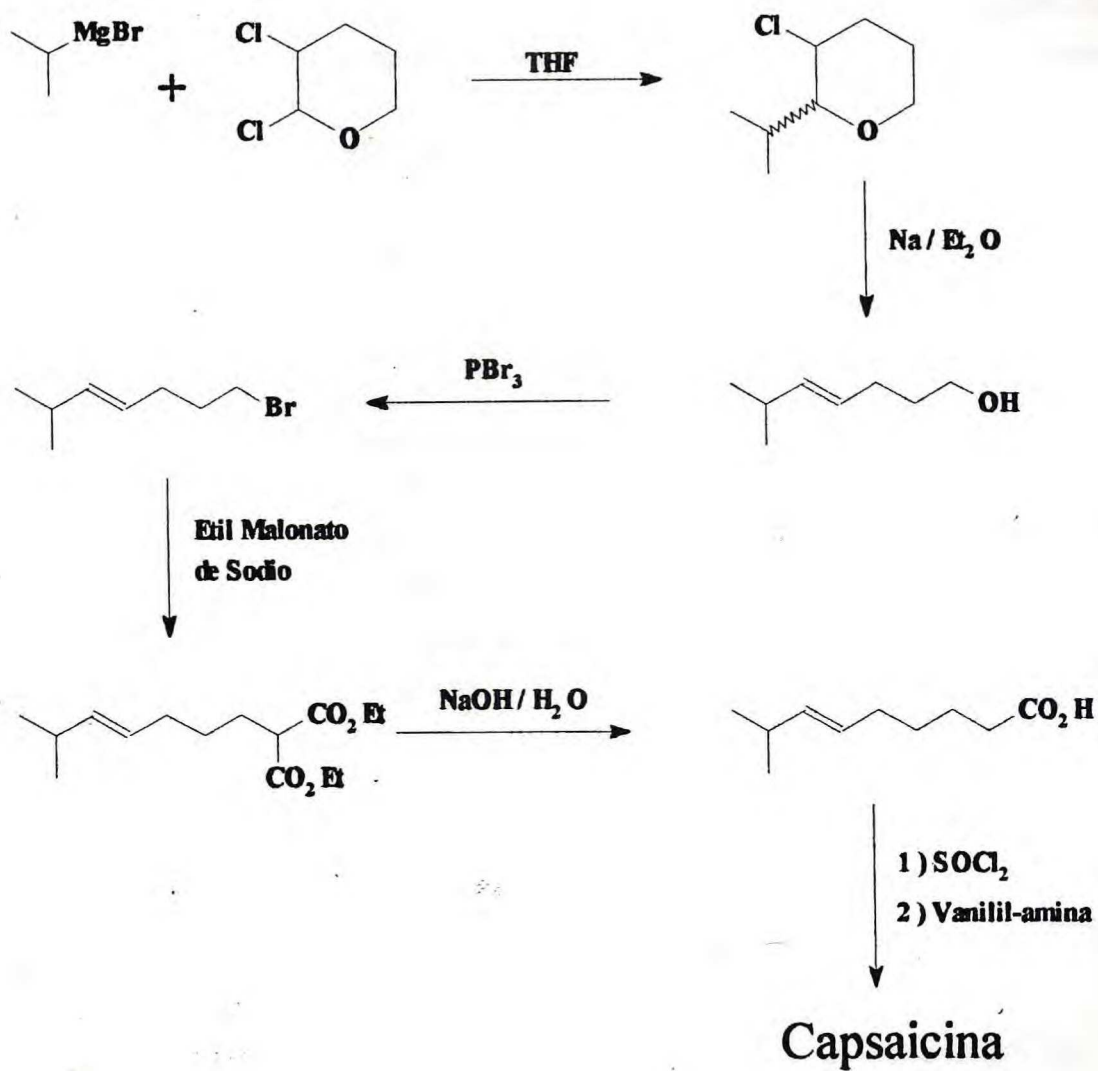
A recuperação do ácido 8-Metil-6-Nonenóico foi possível pelo aquecimento da metil capsaicina com uma solução aquosa de álcool metílico e ácido clorídrico. Neste procedimento a cisão da ligação amídica forneceu o ácido na sua maior parte esterificado. Posterior saponificação seguido de acidificação deste material produziu o ácido desejado em bom rendimento ; este ácido livre foi transformado em cloreto de ácido pela reação com cloreto de tionila e posteriormente condensado com Vanilil-amina .

A Capsaicina sintética assim obtida fundia a 64-65°C e não apresentou depressão no ponto de fusão quando misturada à Capsaicina natural.

A partir deste trabalho de Späth e Darling vários pesquisadores se interessaram pela síntese total da Capsaicina.

Em 1955 , Crombie , Dandegaonker e Simpson ²⁹ realizaram a segunda síntese total da capsaicina.

Eliminando a dificuldade de purificação do ácido 8-Metil-6-Nonenóico obtido como uma mistura de isômeros estruturais e geométricos pela dehidrohalogenação em quinolina , Crombie e colaboradores desenvolveram um método estereoespecífico com relação à localização da dupla ligação (esquema 8 , página 13).



Esquema 8 : Sequência reacional de síntese estereoespecífica da Capsaicina , a partir do 2,3-dicloro-tetrahidropirano , desenvolvida por Crombie , Dandegaonker e Simpson.

A rota inicia com uma reação de Grignard do brometo de isopropil magnésio com o 2,3-diclorotetrahidropirano, seguida de purificação por destilação, levando ao 3-clorotetrahidro-2-isopropilpirano como uma mistura de isômeros.

Esta mistura de isômeros foi tratada com sódio metálico em éter etílico anidro para produzir o 6-metil-4(E)-hepten-1-ol, cuja configuração foi confirmada pelo espectro na região do infra-vermelho e por comparação com os dados de um experimento anteriormente relatado para esta reação^{30,31}.

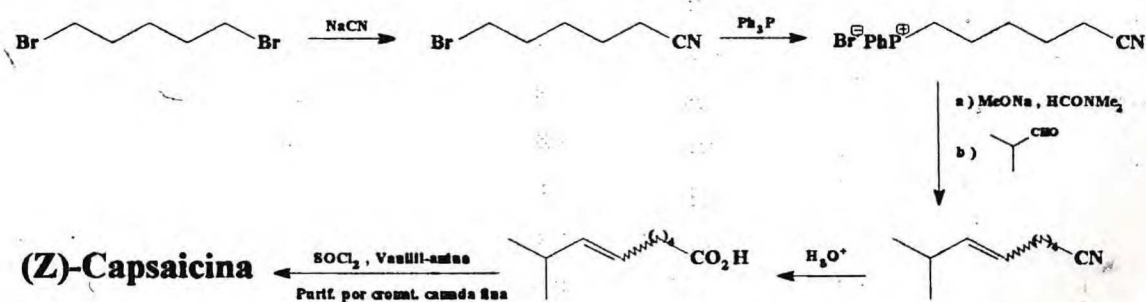
A conversão do 6-metil-4(E)-hepten-1-ol ao brometo correspondente foi feita pelo tratamento deste com tribrometo de fósforo na presença de piridina com posterior purificação por destilação em alto-vácuo.

Em seguida o brometo de 6-metil-4(E)-heptenila em uma reação com etil malonato de sódio, preparado a partir de sódio metálico, etanol e malonato de etila, seguido de hidrólise básica, acidificação, descarboxilação a 160-180°C por 2 horas e destilação, forneceu o ácido 8-metil-6(E)-nonenóico em 52% de rendimento.

Este ácido foi então convertido ao seu cloreto de ácido por tratamento com cloreto de tionila, seguido de reação com Vanilil-amina para produzir a capsaicina. Esta não apresentou depressão no ponto de fusão quando misturada com a capsaicina natural.

Em 1970, Rangoonwala³² preparou o isômero Z, não natural, da Capsaicina a partir do 1,5-dibromopentano. A etapa chave desta rota sintética foi a reação de Wittig do brometo de cianopentil trifenil fosfina com o isobutiraldeído.

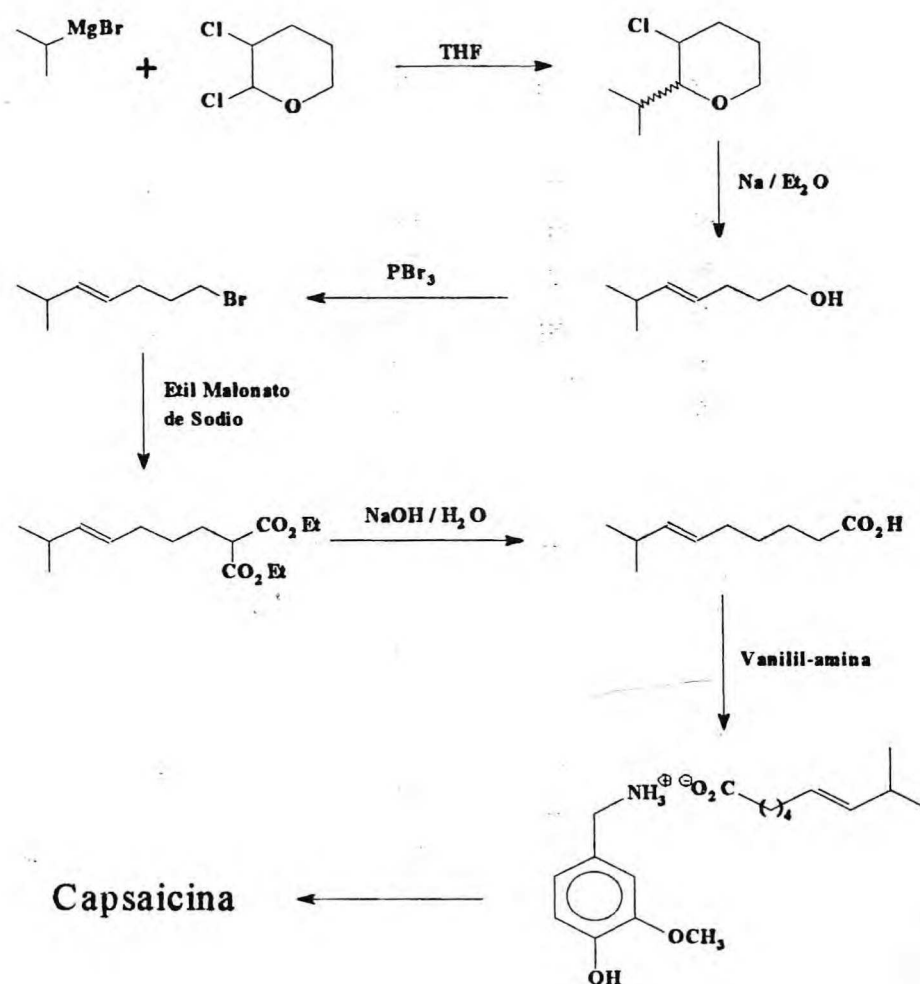
Esta reação levou à formação da dupla ligação carbono-carbono numa mistura de isômeros Z / E cuja separação só foi feita após cromatografia preparativa em camada fina em poliamida dos isômeros E e Z da Capsaicina. O rendimento, neste procedimento, da (Z)-Capsaicina foi de 70% (esquema 9).



Esquema 9 : Sequência reacional de preparação da (Z)-Capsaicina desenvolvida por Rangoonwala.

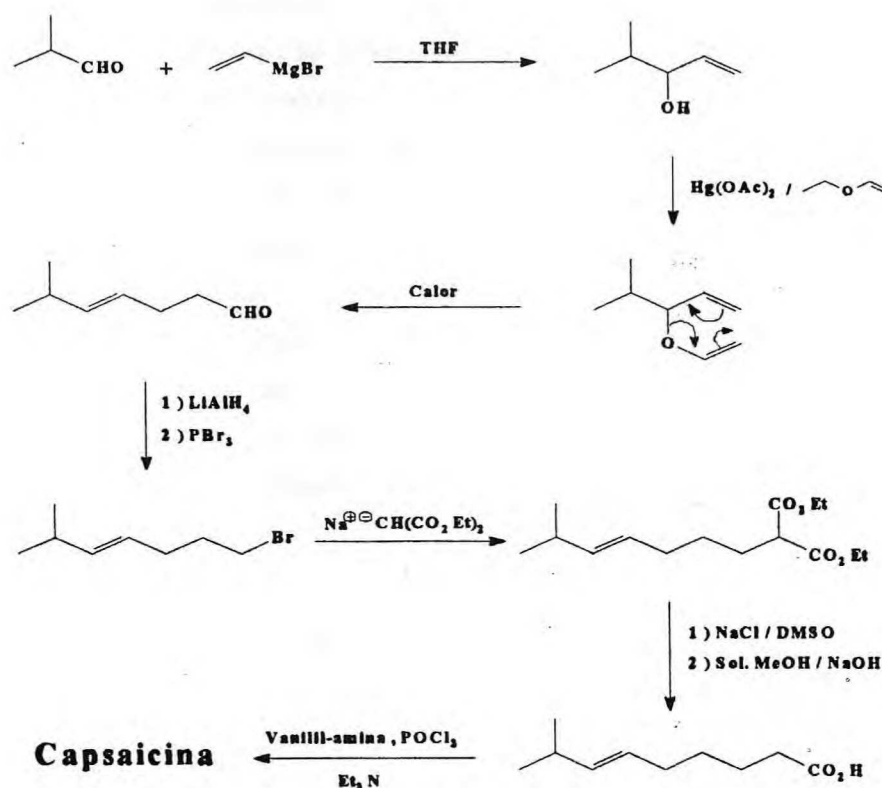
Cinco anos depois Jezo ³³ ao realizar um estudo sobre a estrutura química dos análogos da Capsaicina e suas propriedades farmacodinâmicas sintetizou a capsaicina e alguns de seus derivados .

Sua proposta sintética diferenciava daquela feita por Crombie e colaboradores ²⁹ somente na etapa de condensação do ácido 8-metil-6(E)-nonenóico com a Vanilil-amina . No método de Jezo , o ácido reage com a Vanilil-amina para formação do sal correspondente , que é então desidratado a 160°C por 4 horas para produzir Capsaicina , com um rendimento em torno de 87% , após recristalização com éter de petróleo (esquema 10).



Esquema 10 : Sequência reacional de síntese estereoespecífica da capsaicina desenvolvida por Jezo , na qual utiliza a desidratação térmica do sal obtido pela reação da Vanilil-amina com o ácido 8-metil-6(E)-nonenóico.

Em 1979, Vig e colaboradores³⁴ em continuação a trabalhos sintéticos nos quais preparavam intermediários aldeídicos através de rearranjo de Claisen de éteres vinílicos, propuseram uma nova rota sintética da Capsaicina (esquema 11)



Esquema 11 : Sequência reacional de síntese da Capsaicina, a partir do isobutiraldeído, proposta por Vig e colaboradores.

Pela reação de Grignard do brometo de vinil magnésio com o isobutiraldeído em THF, o 4-metil-pent-1-en-3-ol foi preparado em 68% de rendimento. Este álcool foi então convertido ao éter vinílico pela trans-eterificação com etil vinil éter catalisada por acetato de mercúrio(II).

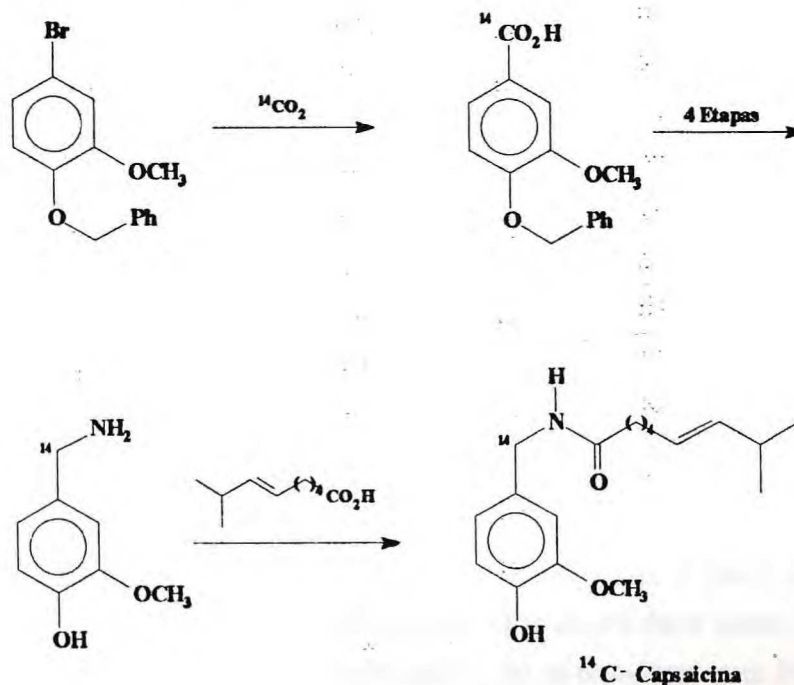
O vinil éter assim obtido foi submetido a um rearranjo de Claisen a uma temperatura de 180°C por 30 minutos em atmosfera inerte, para produzir estereoespecificamente o 6-metil-hept-4(E)-en-1-al com 82% de rendimento.

Em seguida este aldeído foi reduzido ao álcool correspondente pela reação com hidreto de lítio e alumínio e este convertido ao brometo correspondente pela reação com tribrometo de fósforo.

O brometo assim obtido foi submetido a uma alquilação com malonato de etila tratado com sódio fornecendo o 2-carboetóxi-8-metil-6(E)-nonenoato de etila. A descarboxilação do diéster com NaCl / DMSO seguido de hidrólise com uma solução metanólica de NaOH forneceu o ácido 8-metil-6(E)-nonenóico em bom rendimento.

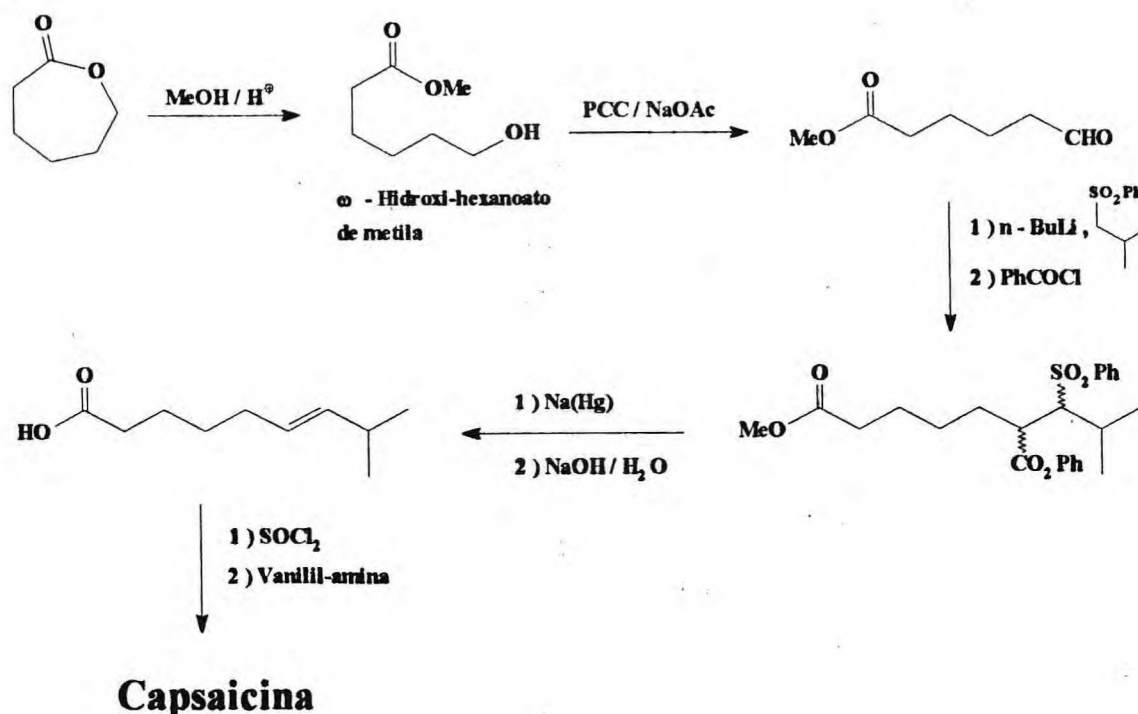
O ácido foi então condensado com a vanilil-amina usando oxiclureto de fósforo na presença de trietilamina. A confirmação estrutural foi feita por comparação do ponto de fusão, do espectro na região do infra-vermelho e por ressonância magnética nuclear protônica, sendo esta última relatada pela primeira vez para este composto.

Em 1984 Rodine e Chien ³⁵ prepararam a Capsaicina marcada com carbono 14 via carboxilação com ¹⁴CO₂ do brometo de 4-fenoxi-3-metoxibenzila. Posteriormente o ácido carboxílico resultante foi convertido na Vanilil-amina marcada com carbono 14 na posição α ao grupamento amina, em 4 passos sintéticos, seguido de acilação com o ácido 8-metil-6(E)-nonenóico (esquema 12).



Esquema 12 : Sequência reacional de preparação de ¹⁴C-Capsaicina desenvolvida por Rodine e Chien.

Gannett e colaboradores ³⁶, em 1988, reportaram a síntese da capsaicina e outros sete análogos por uma técnica desenvolvida em seus laboratórios até então não relatada na literatura (esquema 13).



Esquema 13 : Sequência reacional de síntese da Capsaicina, a partir da hexanolactona, desenvolvida por Gannett e colaboradores.

A parte alifática insaturada da Capsaicina foi preparada a partir da metanólise, catalisada por ácido, da lactona da ciclohexanona. O ω -álcool-éster assim obtido foi logo em seguida oxidado, sem uma prévia purificação, ao ω -oxo-éster com $\text{PCC} / \text{NaOAc}$ em CH_2Cl_2 .

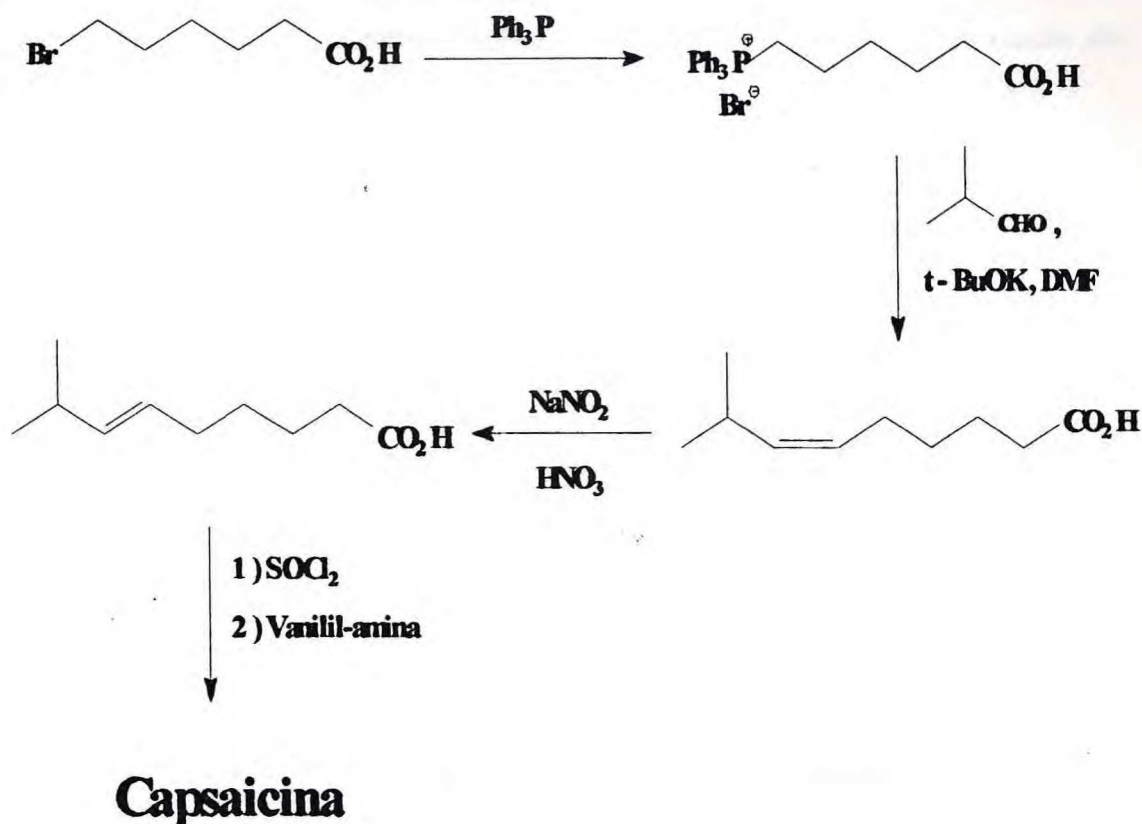
O aumento da cadeia carbônica com 4 átomos de carbono com a dupla localizada na posição 6 foi primeiramente feita por uma reação de Wittig usando brometo de isopropiltrifenilfosfônio como reagente de Wittig não estável e t-butóxido de potássio

como base em DMF. Porém este método usualmente leva a uma mistura de isômero E / Z na razão de 1 : 4-10 . Tentativas de isomerizar o isômero E fotoquimicamente na presença de I_2 / hexano não foram muito satisfatórias (7:3). A fim de obter uma melhor razão E/Z , Ganett e colaboradores usaram o método de inversão de olefinas desenvolvido por Vedejs ³⁷ , o qual envolve a epoxidação do isômero Z , tratamento deste epóxido intermediário com difenilfosfito de lítio seguida de reação com excesso de iodeto de metila.

Mesmo tendo obtido uma melhor razão E/Z dos isômeros (95:5) , o rendimento final após cromatografia foi baixo(aproximadamente 30 %).

Com base nestes experimentos eles decidiram utilizar o método de Kocienski-Lythgoe-Julia ³⁸ de preparação de olefinas . Este método baseia-se na condensação de isobutilfenilsulfona com ω -oxo-éster seguido de " trapping " com cloreto de benzoila para formação da sulfona benzoil éster como uma mistura de isômeros. Subsequente tratamento deste material com amálgama de sódio a $-20^{\circ}C$ por 4 horas forneceu o 8-metil-6-nonenoato de metila como uma mistura de isômeros E/Z na razão 9:1 em rendimentos variando de 70 a 80 %. O isômero E foi então separado por cromatografia em sílica gel e em seguida hidrolisado para gerar o ácido correspondente. Tratamento deste ácido com cloreto de tionila , seguido de reação com Vanilil-amina resultou na Capsaicina , cuja estrutura foi confirmada pelo ponto de fusão , por análise do espectro na região do infra-vermelho , espectrometria de ultra-violeta , espectrometria de massa e ressonância magnética nuclear protônica e de carbono 13 .

Em 1989 , Kaga , Miura e Orito ³⁹ , utilizando uma técnica de isomerização (Z \rightarrow E) de duplas ligações carbono-carbono induzida por ácido nitroso , bastante utilizada na preparação de ácidos graxos e feromônios sexuais , propuseram uma síntese rápida da Capsaicina (esquema 14 , página 20).



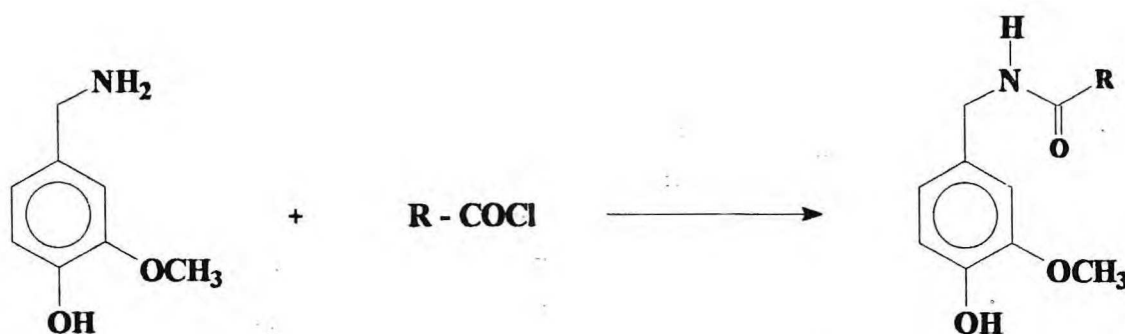
Esquema 14 : Sequência reacional de síntese da Capsaicina , utilizando isomerização Z → E da ligação dupla , desenvolvida por Kaga , Miura e Orito.

Utilizando o ácido 6-bromo-hexanóico , comercialmente disponível , eles prepararam o sal fosfônio correspondente pela reação com trifenilfosfina. Este ao ser tratado com t-butóxido de potássio e isobutil aldeído em DMF produziu o ácido 8-metil-6(Z)-nonenóico , que após esterificação com diazometano e analisado por CGL mostrou ser uma mistura de isômeros E / Z na razão de 1:11 .

O isômero Z , após ser purificado por destilação à vácuo , foi submetido a um tratamento com HNO_2 em HNO_3 a 70°C por 30 minutos para produzir o ácido 8-metil-6-nonenóico como uma mistura de isômeros com 77% de rendimento a uma razão de E/Z 8:1.

Paralelamente às investigações de constituição e síntese da Capsaicina e de seus análogos naturais, comumente conhecido como Capsaicinóides, vários pesquisadores se interessaram em preparar outros análogos não naturais.

Em 1919, Nelson⁴⁰ sintetizou vários Capsaicinóides não naturais via reação dos cloretos de ácido correspondentes com a Vanilil-amina em éter sêco (esquema 15).



Esquema 15 : Sequência reacional de preparação de Capsaicinóides não naturais desenvolvida por Nelson.

Estes Capsaicinóides foram purificados por cristalização em solventes adequados, geralmente benzeno, éter de petróleo / éter etílico ou álcool etílico (figuras 2 e 3, páginas 22 e 23).

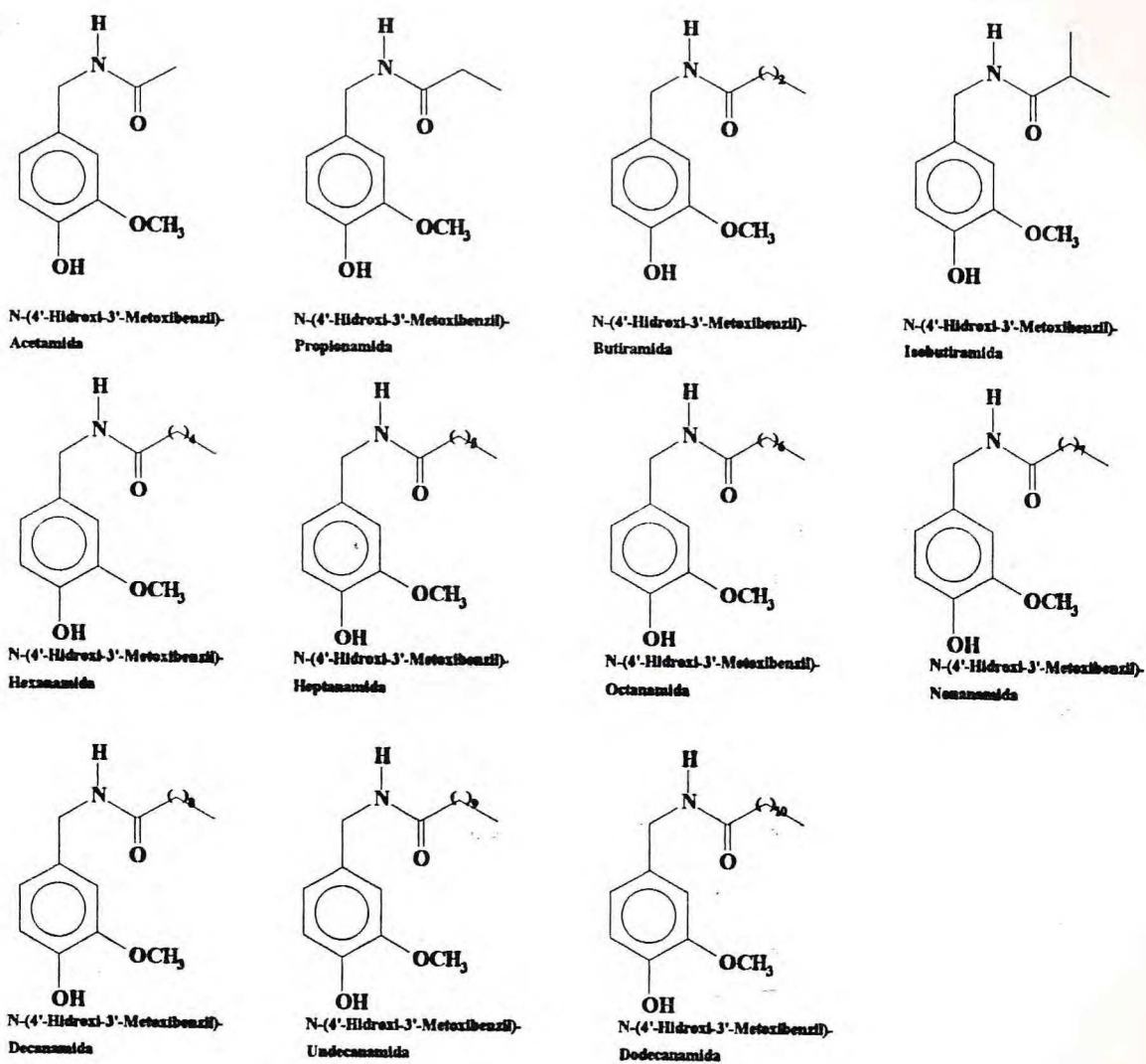


Figura 2 : Capsaicinóides derivados da série dos ácidos carboxílicos alifáticos saturados.

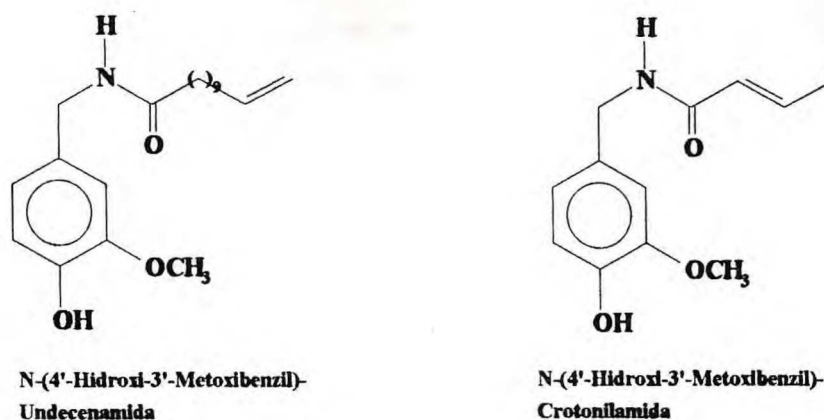


Figura 3 : Capsaicinóides derivados da série dos ácidos carboxílicos alifáticos insaturados.

Dos ácidos aromáticos , somente o capsaicinóide derivado do ácido benzóico foi preparado. Tentativa de preparação do capsaicinóide derivado do ácido cinâmico resultou num produto sem ponto de fusão definido , sendo desta maneira não relatado no referido trabalho. (figura 4)

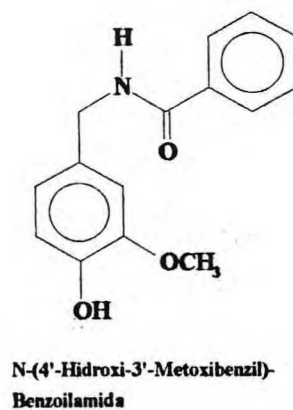


Figura 4 : Capsaicinóide derivado do ácido benzóico.

Nelson pode também determinar o sabor picante relativo dos Capsaicinóide pela quantidade mínima necessária para causar ardor na ponta da língua . As comparações foram feitas com relação à capsaicina como padrão , visto que mesmo a uma concentração de 1/8000 mg em álcool , esta é capaz de causar ardor. Os testes foram repetidos com várias cobaias humanas a fim de eliminar o máximo possível fatores pessoais.

Os resultados assim obtidos foram expressos em uma escala percentual , sendo atribuído à Capsaicina o valor 100 % , onde o sabor picante atinge um máximo na n-nonovanililamida , decrescendo novamente à medida que o peso molecular aumenta (ver tabela 1).

Vanilil n-Hexanamida	5
Vanilil n-Heptanamida	25
Vanilil n-Octanamida	75
Vanilil n-Nonamida	100
Vanilil n-Decanamida	50
Vanilil n-Undecanamida	25
Vanilil n-Dodecanamida	25
Vanilil Undecenamida	25

Tabela 1 : Intensidade de sabor picante comparativos.

Em 1921 , Ott e Zimmermann ⁴¹ prepararam vários outros Capsaicinóides não naturais variando as aminas aromáticas utilizadas , assim como os ácidos carboxílicos.

Para isso eles usaram , além da Vanilil-amina , a 4-Hidroxi-benzilamina , a 2-Hidroxi-benzilamina , a 4-metoxi-benzilamina , a benzilamina , a 4-oxi-fenilamina e a Piperidina. Os ácidos utilizados foram o ácido undecilênico , o ácido sorbínico , o ácido hexilênico , o ácido crotônico , o ácido nonilênico , o ácido oléico , o ácido cinâmico , o ácido palmítico e o ácido esteárico (figura 5 e figura 6 , páginas 25 e 26).

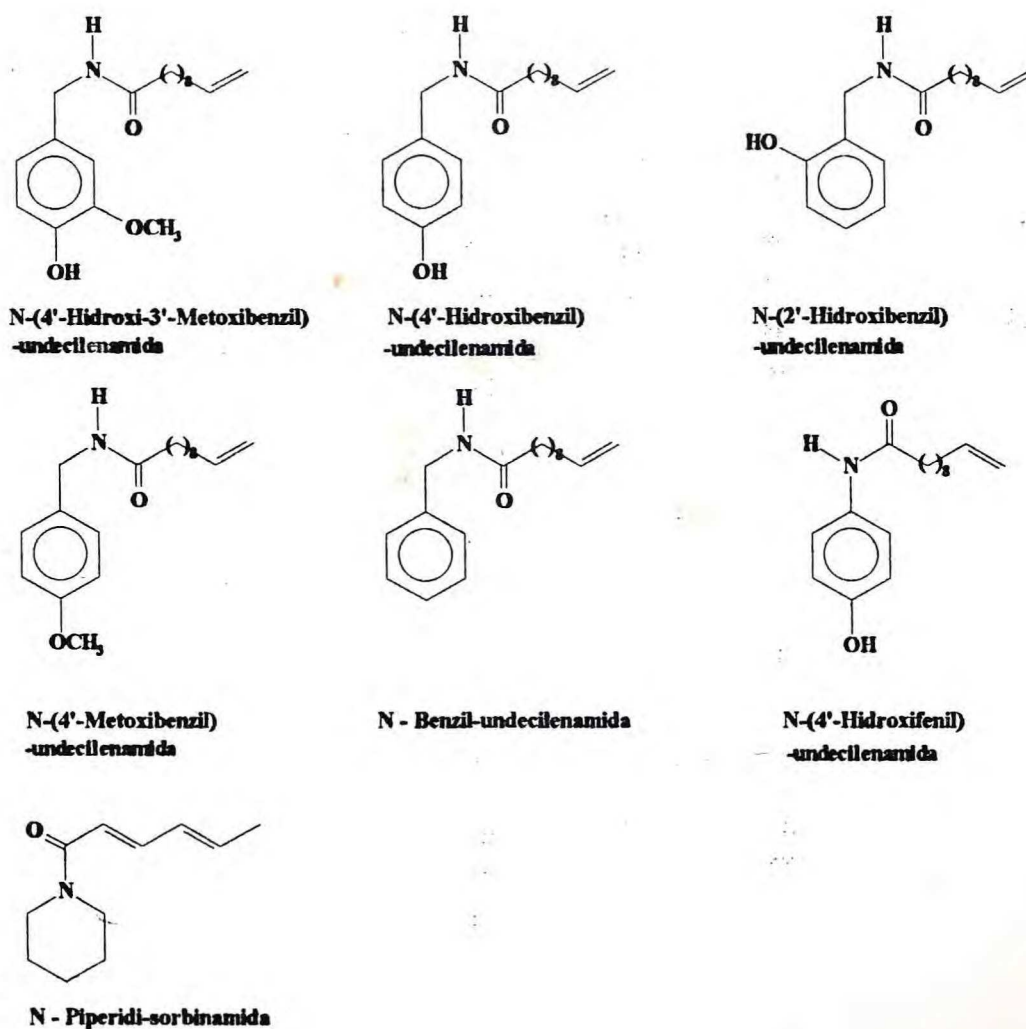
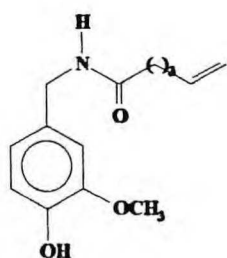
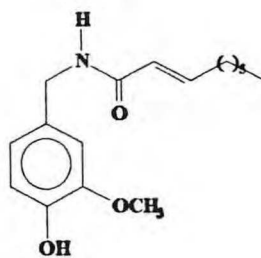


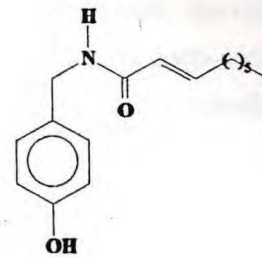
Figura 5 : Capsaicinóides não naturais preparados a partir da reação do ácido undecilênico e do ácido sórbico com diferentes aminas aromáticas



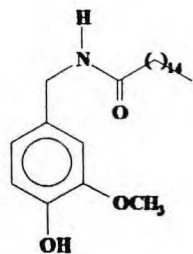
**N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
-hexilenamida**



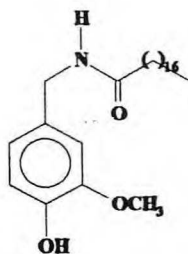
**N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
2-Nonilenamida**



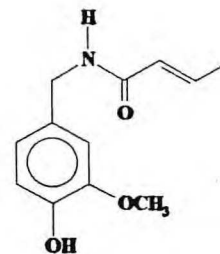
**N-(4'-Hidroxi-benzil)
2-Nonilenamida**



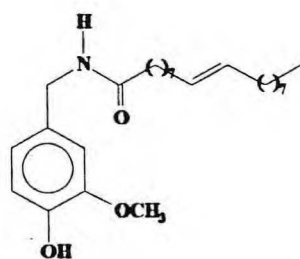
**N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
n-Hexadecanamida**



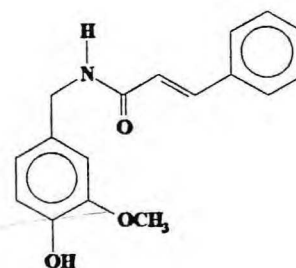
**N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
n-Octadecanamida**



**N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
2-Butenamida**



**N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
9-Octadecenamida**



**N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
3-Fenil-Propenamida**

Figura 6 : Capsaicinóides não naturais preparados a partir da reação da Vanilil-amina com diferentes ácidos carboxílicos.

Em 1925, Jones e Pyman⁴², usando principalmente o método de Nelson⁴⁰, com o objetivo de preparar substâncias com sabor picante mais intenso do que a Capsaicina, prepararam Vanilil-amidas de vários ácidos, incluindo ácidos alifáticos normais e ramificados, ácido benzoico, ácidos graxos ω -fenílicos saturados e ácidos halo-acéticos. Eles também prepararam benzilamidas substituídas do ácido n-nonoico e 10-undecilênico (figuras 7, 8 e 9, páginas 27, 28 e 29).

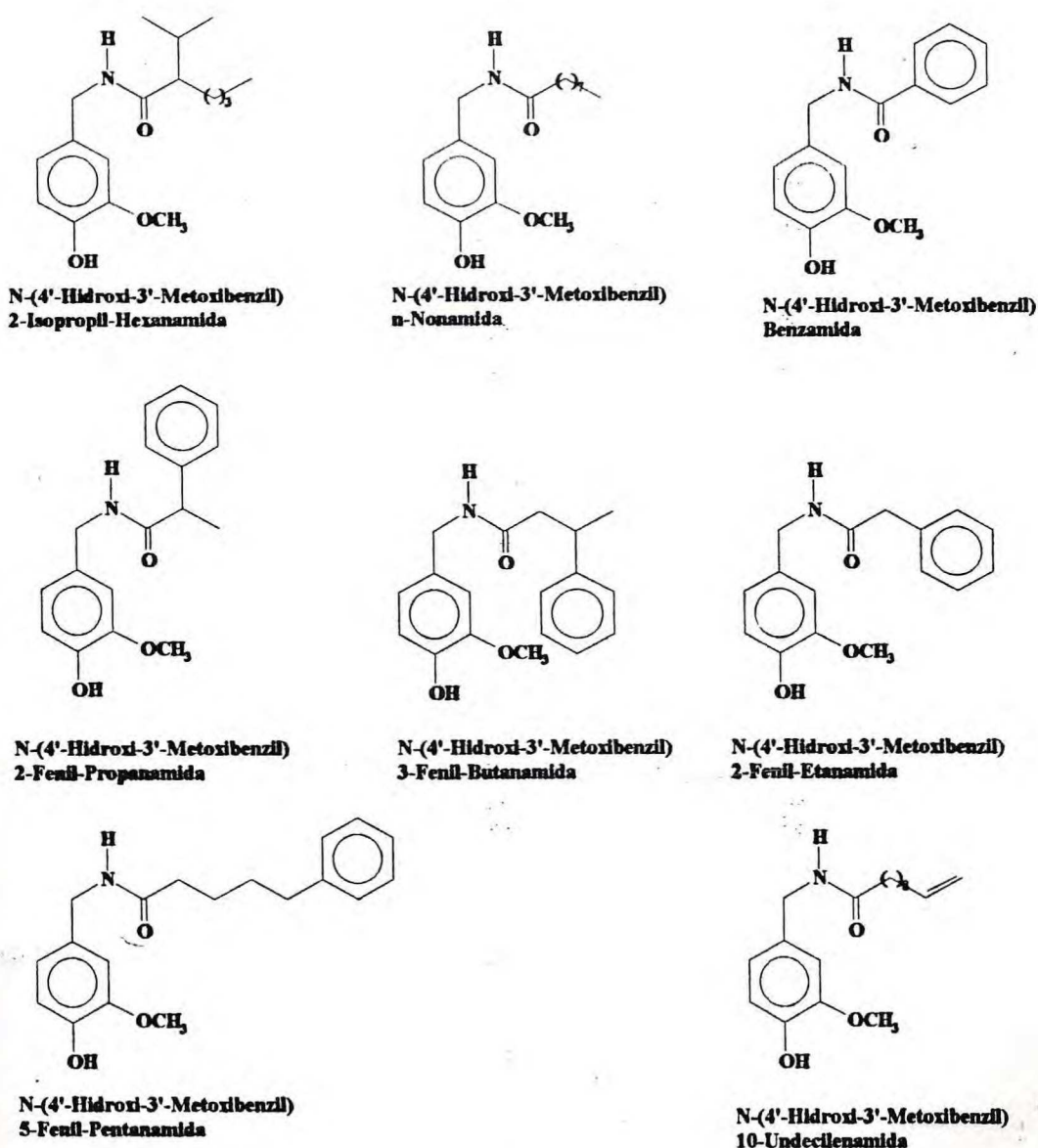
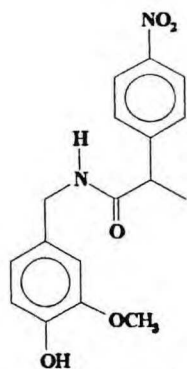
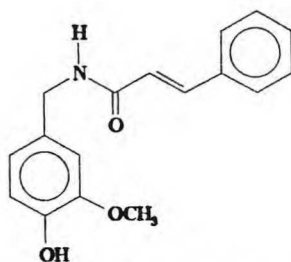


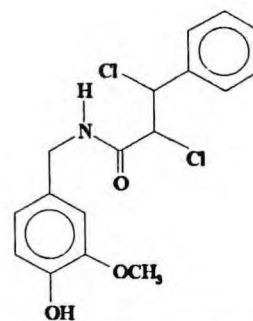
Figura 7 : Capsaicinóides não naturais preparados por Jones e Pyman.



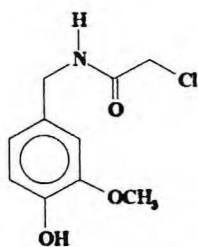
N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
2-p-Nitrofenil-Propionamida



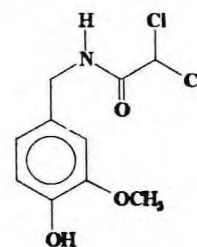
N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
3-Fenil-Propenamida



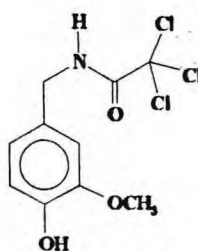
N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
2,3-Dicloro-3-Fenil-Propanamida



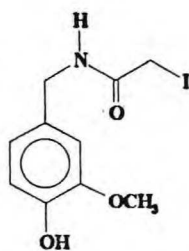
N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
2-Cloro-Etanamida



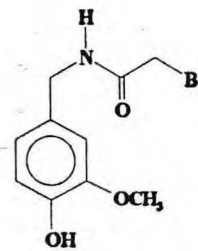
N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)



N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
2,2,2-Tricloro-Etanamida



N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
2-Iodo-Etanamida



N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)
2-Bromo-Etanamida

Figura 8 : Capsaicinóides não naturais preparados por Jones e Pyman.

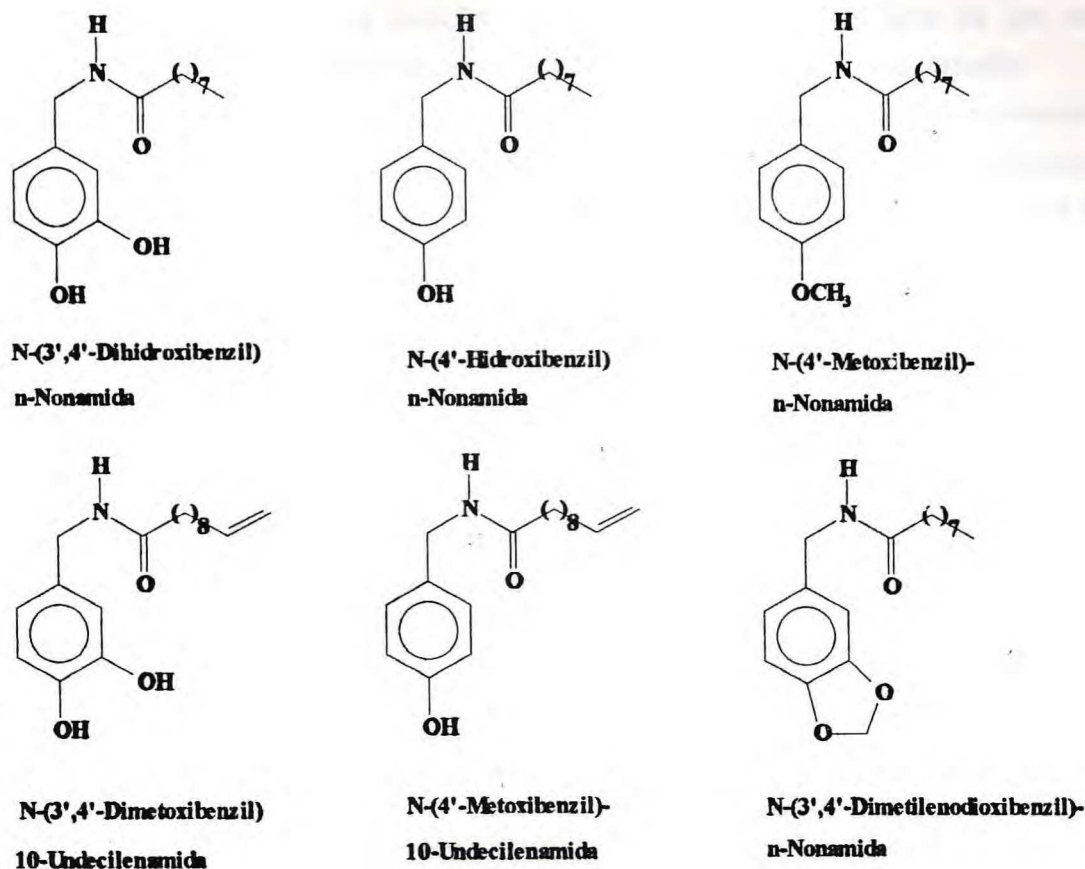


Figura 9 : Capsaicinóides não naturais preparados por Jones e Pyman.

Eles observaram assim que enquanto as Vanilil-aminas dos ácidos graxos fenílicos saturados eram picantes , a benzovanililamida era somente fracamente picante. A cinamovanililamida era praticamente sem sabor , enquanto que seu derivado hidrogenado era picante. Algumas amidas derivadas de ácidos alifáticos apresentavam atividade irritante enquanto que algumas eram desprovidas de tal propriedade.

Das benzilamidas substituídas mencionadas acima , aquelas que possuíam grupos hidroxila fenólicos eram picantes , enquanto que os metoxilados e os metilenodioxo não o eram.

O sabor picante relativo destas substâncias foi determinado pelo método de Pearson ⁴³, o qual baseava-se na diluição de soluções água-álcool em água até que este sabor fosse escassamente perceptível quando algumas gotas da solução eram testadas.

Em 1937, Mitter e Ray ⁴⁴ sintetizaram uma série de isobutilamidas com o propósito de observar se a atividade dependia, de alguma maneira, do tamanho da cadeia carbônica, da localização da dupla ligação e também do caráter dos ácidos alifáticos, aromáticos ou graxos aromáticos. (figura 10).

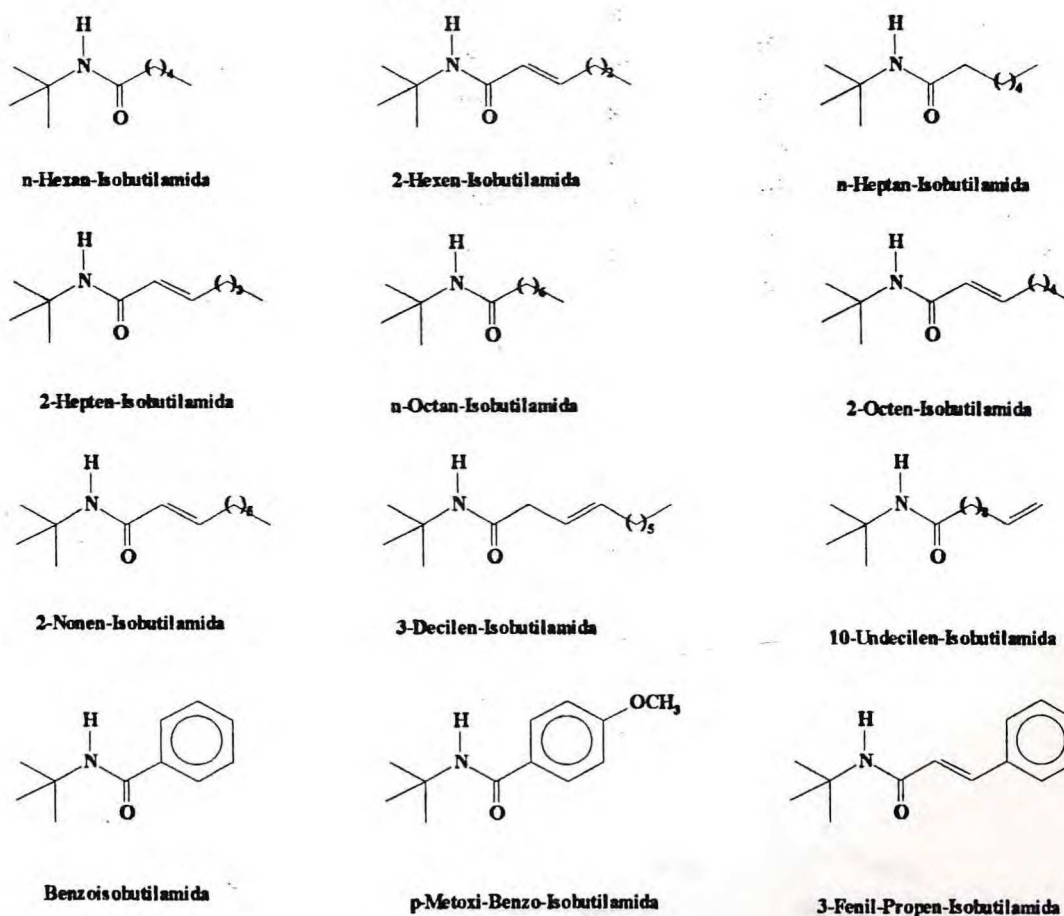


Figura 10 : Isobutilamidas preparadas por Mitter e Ray.

Com base também no método de Pearson ⁴³ de determinação do sabor picante , Mitter e Ray puderam concluir que :

- (1) As isobutilamidas dos ácidos 2-heptenóico e 2-nonenóico são fortemente e igualmente picantes . A n-heptoisobutilamida tem atividade bem próxima em relação à estas duas.
- (2) A benzoisobutilamida é também muito picante , no entanto a anisobutilamida é praticamente isenta de tal propriedade.
- (3) As isobutilamidas dos ácidos n-hexanóico , 2-hexenóico , n-octanóico , 2-octenóico e 3-decilênico são igualmente picantes porém em uma menor escala.
- (4) A isobutilamida do ácido ω -undecilênico é fracamente picante .

Eles puderam então assim concluir que o sabor picante decresce quando a cadeia acil aumenta ou quando a ligação dupla se afasta do grupamento amida.

Em 1946 , Nakajima ⁴⁵ , preparou quatro outros capsaicinóides a partir de ácidos dicarboxílicos . Desta maneira , pela reação de um mol do diácido com dois moles de Vanilil-amina , foram sintetizados a Bis-Vanilil-oxalamida , a Bis-Vanilil-succinamida , a Bis-Vanilil-adipinamida e a Bis-Vanilil-octadienamida (figura 11) .

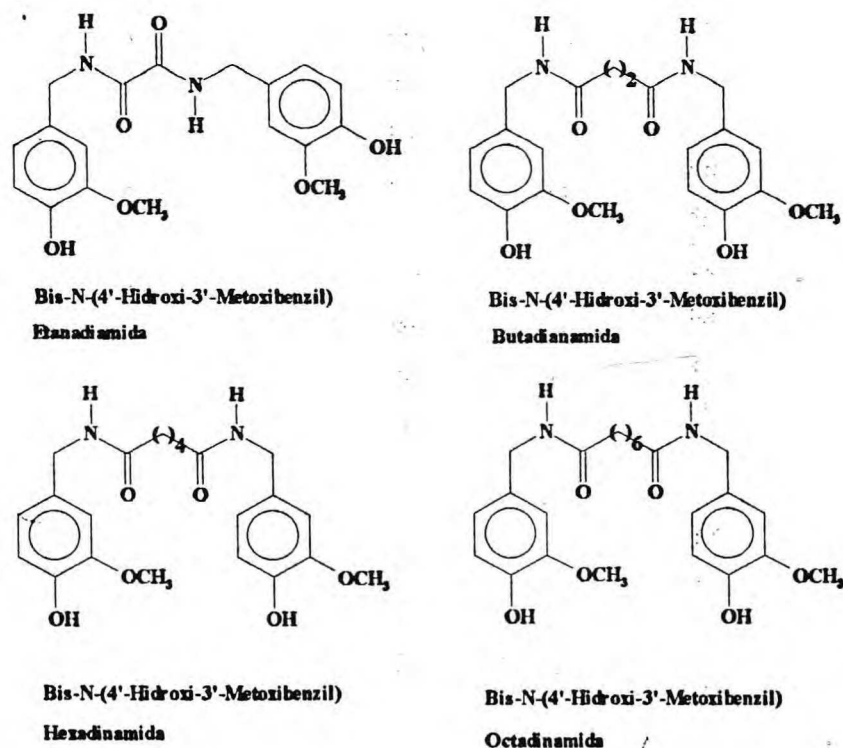
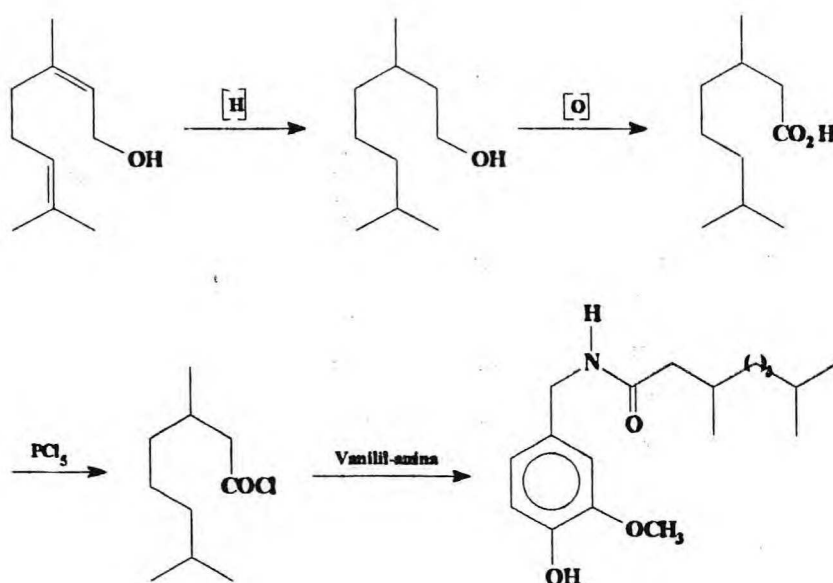
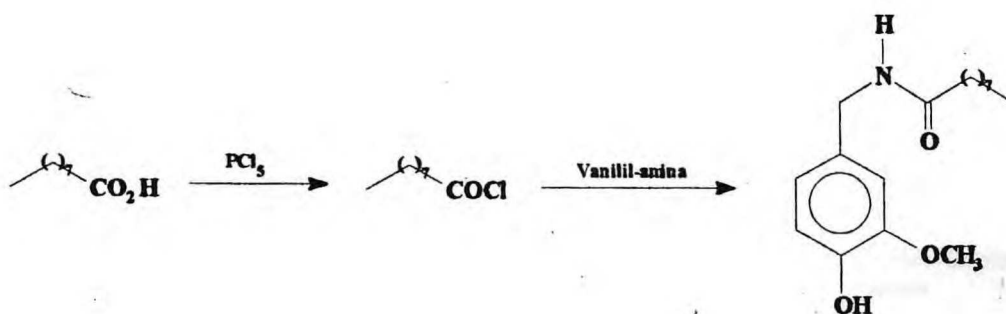


Figura 11 : Capsaicinóides não naturais preparados por Nakajima a partir de ácidos dicarboxílicos.

Em 1969 Tsai, Ueda e Tatsumi⁴⁶ sintetizaram um novo composto pungente a partir da condensação da Vanilil-amina e o ácido 3,7-Dimetil-octanóico o qual foi obtido por hidrogenação catalítica seguida de oxidação do geraniol, monoterpene largamente distribuído na natureza. Adicionalmente Tsai e colaboradores prepararam também um capsaicinóide a partir do ácido pelargônico, ácido nonanóico. O sabor picante destes compostos foi examinado e comparado com a Capsaicina natural, onde a ordem de intensidade de sabor picante: N-(4'-Hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-Dimetil-octanamida > N-(4'-Hidroxi-3'-metoxibenzil)-nonanamida > Capsaicina (esquemas 16 e 17).

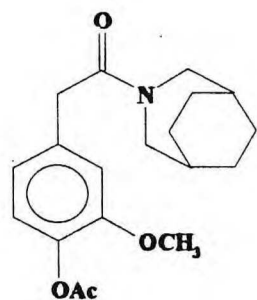


Esquema 16 : Sequência reacional de preparação da N-(4'-Hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-Dimetil-octanamida, a partir do Geraniol, desenvolvida por Tsai, Ueda e Tatsumi.

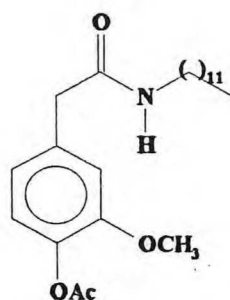


Esquema 17 : Sequência reacional de preparação da N-(4'-Hidroxi-3'-metoxibenzil)-nonanamida, a partir do ácido nonanóico, desenvolvida por Tsai, Ueda e Tatsumi.

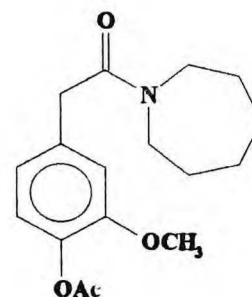
Com o objetivo de estudar as relações estrutura - atividade , Hegyes e Földeák ⁴⁷ em 1974 prepararam análogos da Capsaicina contendo uma inversão na ligação acil-amida , isto é , alquil amidas do ácido homovanílico (figuras 12 e 13 , páginas 33 e 34).



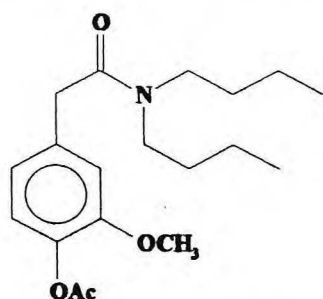
N-3-Azabicyclo-(3.2.2)-Nonanil-(4'-Acetoxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



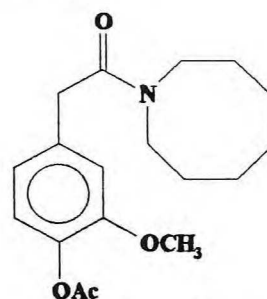
N-Dodecil-(4'-Acetoxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



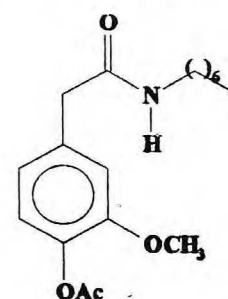
N-Homopiperidil-(4'-Acetoxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



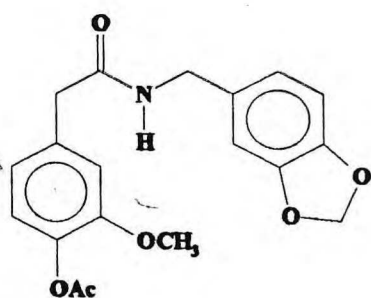
N-Dibutil-(4'-Acetoxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



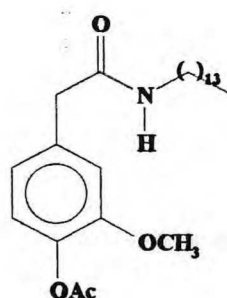
N-Ciclooctil-(4'-Acetoxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



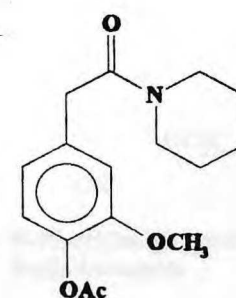
N-Heptil-(4'-Acetoxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



N-Piperonil-(4'-Acetoxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida

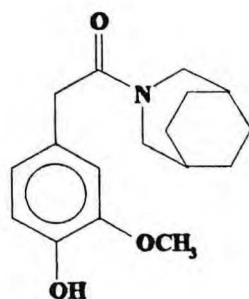


N-Tetradecil-(4'-Acetoxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida

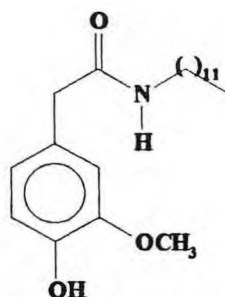


N-Piperidinil-(4'-Acetoxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida

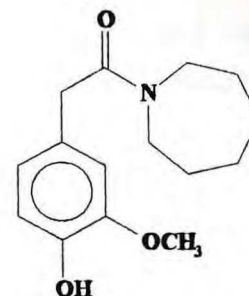
Figura 12 : Carboxamidas acetil homovanílicas preparadas por Hegyes e Földeák.



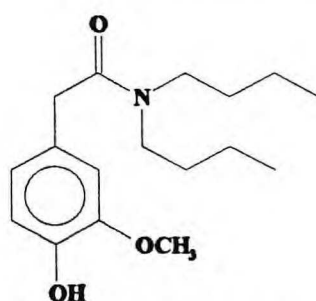
N-3-Azabicyclo-(3.2.2)-Nonanil-(4'-Hidroxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



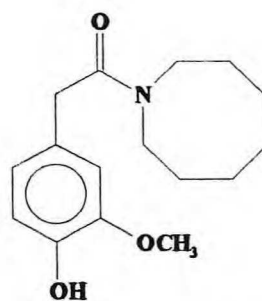
N-Dodecil-(4'-Hidroxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



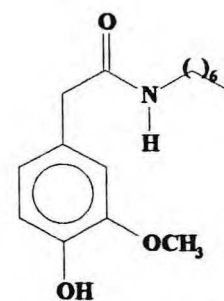
N-Homopiperidil-(4'-Hidroxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



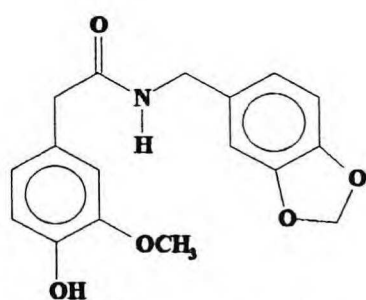
N-Dibutil-(4'-Hidroxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



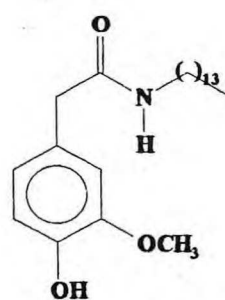
N-Ciclooctil-(4'-Hidroxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



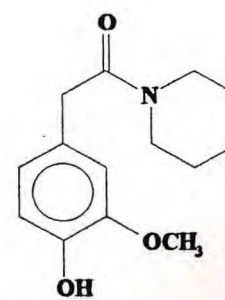
N-Heptenil-(4'-Hidroxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



N-Piperonil-(4'-Hidroxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



N-Tetradecil-(4'-Hidroxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida



N-Piperidinil-(4'-Hidroxi-3'-Metoxifenil)-Acetamida

Figura 13 : Carboxamidas homovanílicas preparadas por Hegyes e Földeák.

Surpreendentemente eles encontraram não só espécies picantes entre estes compostos, como também algumas com efeito analgésico mais forte que a própria Capsaicina.

Uma explicação óbvia desta observação é a similaridade estrutural destes capsaicinóides com os capsaicinóides derivados da Vanilil-amina em uma mesma série homóloga.

No trabalho de Jezo ³³, anteriormente mencionado, além da capsaicina, foram preparados alguns capsaicinóides não naturais, tais como a N-Isovaleril-Vanilil-amida, a 3-Demetoxicapsaicina, a 4-O-metil-3-demetoxicapsaicina, a O-metilcapsaicina e a 8-metil-6-nonen-4-picolilamida, assim como a N-acetil-vanilil-amida (figura 14).

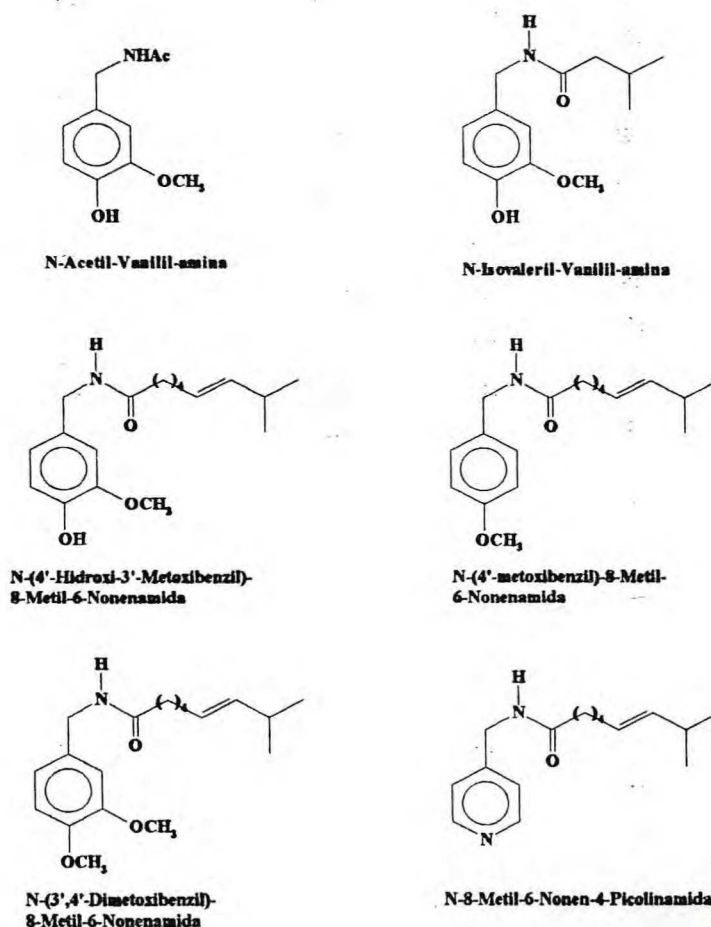


Figura 14 : Capsaicinóides não naturais preparados pela decomposição térmica dos sais dos ácidos correspondentes.

Com o objetivo de investigar as características e a profundidade das ações analgésicas de substâncias relativas à Capsaicina, Brand e colaboradores ⁴⁸ prepararam vários análogos da Capsaicina. Entre eles a N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)oleamida, NE-19550, que provou ser particularmente útil como analgésico visto não ter a toxicidade aguda da Capsaicina, além de ser oralmente ativa em testes analgésicos térmicos. Desde modo este capsaicinóide parece assim representar uma nova classe de agentes analgésicos anti-inflamatórios, não narcóticos de potente ação (figura 15).

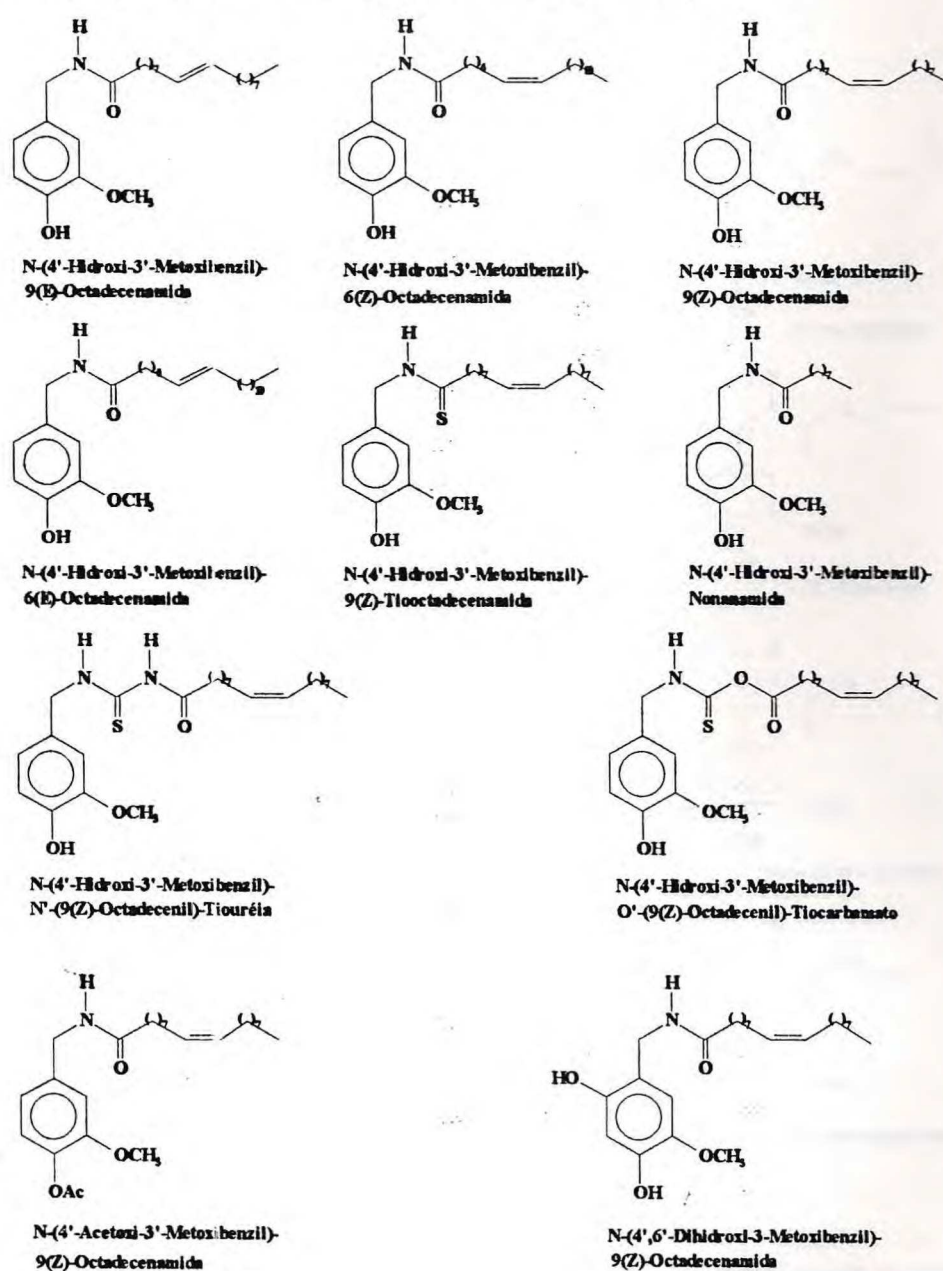


Figura 15 : Capsaicinóides não naturais preparados por Brand e colaboradores

Com o propósito de determinar se a espécie mutagênica nos extratos de pimenta era a Capsaicina, um análogo ou, a dihidrocapsaicina ou uma combinação de todos estes, Gannett e colaboradores³⁶ separaram e caracterizaram usando CLAE e CG / EM 4 Capsaicinóides naturais (isômeros E) e 3 dihidrocapsaicinóides, sendo suas estruturas confirmadas através de sínteses independentes.

Adicionalmente foram preparados 3 Capsaicinóides não naturais - isômeros Z (figura 16).

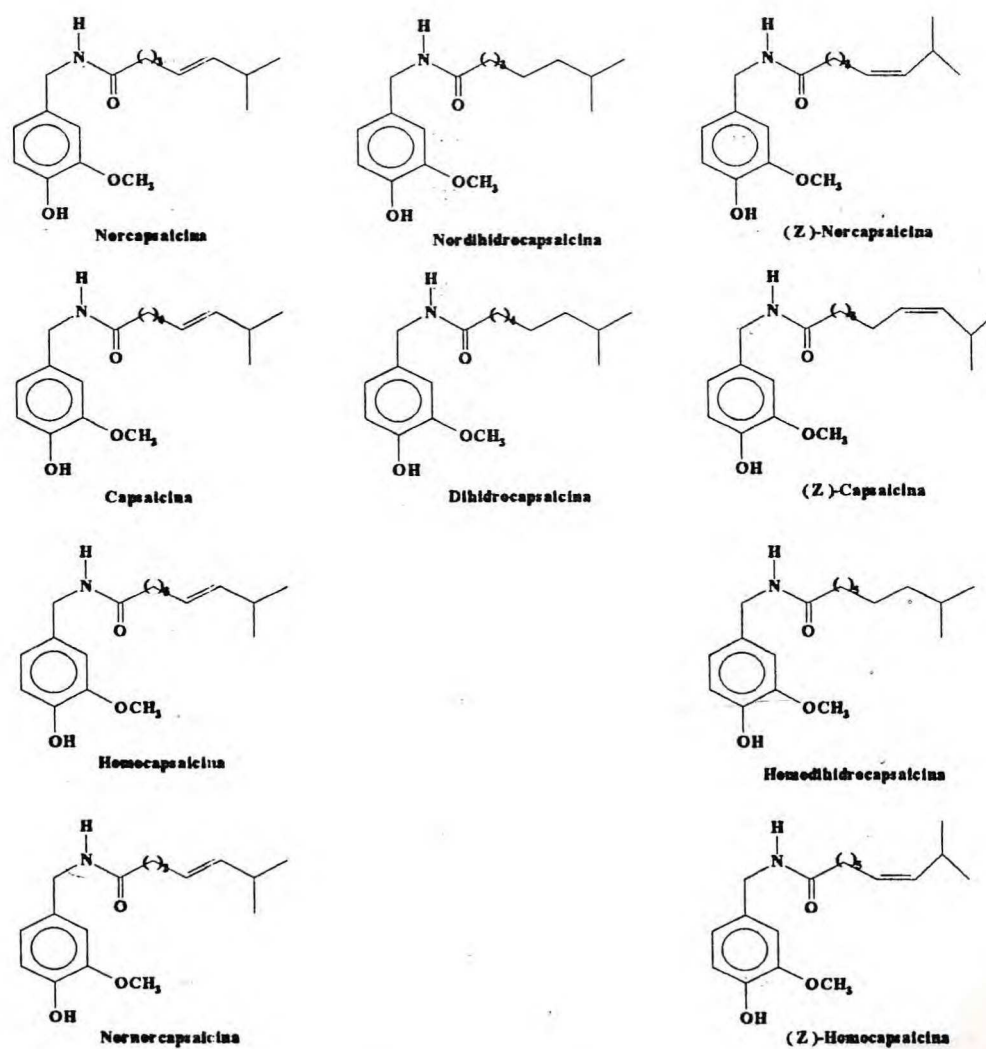
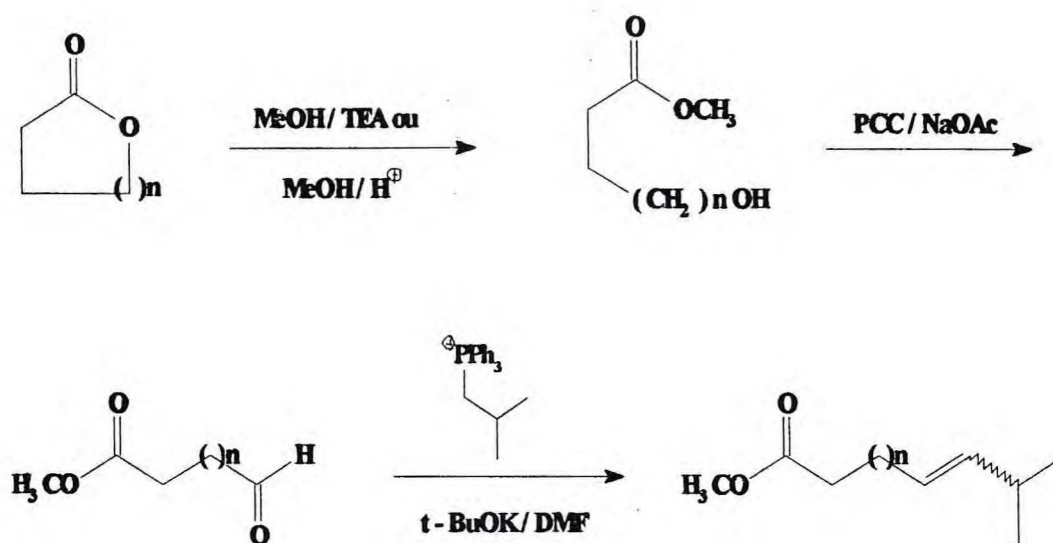


Figura 16 : Capsaicinóides naturais e não naturais preparados por Gannett e colaboradores.

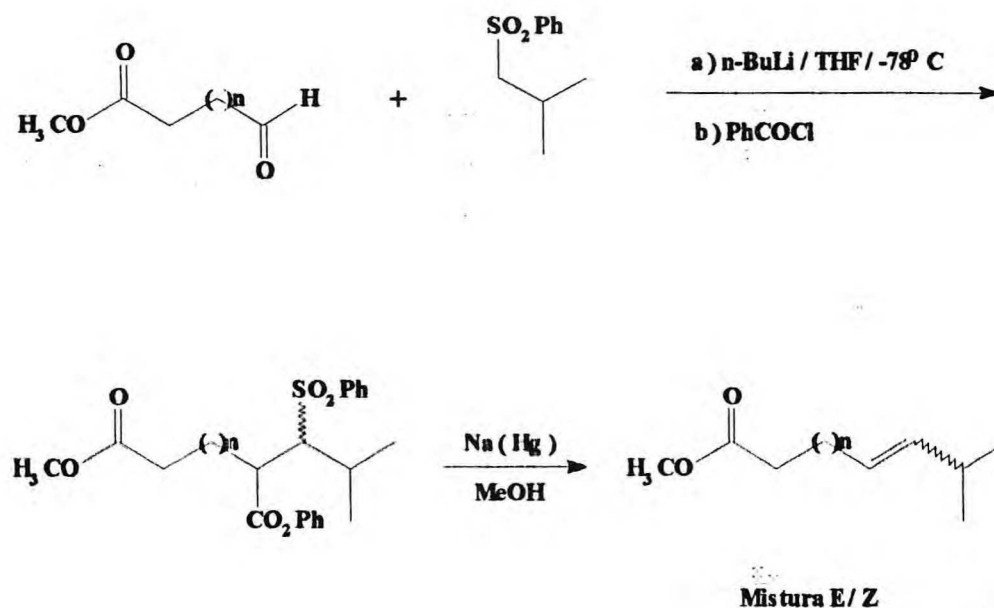
As partes alifáticas das moléculas foram preparadas via etanolise ácido ou base catalizada de lactonas, que foram imediatamente oxidadas a aldeídos, seguida de condensação dos ω -oxo-ésteres resultantes com brometo de isopropil trifenilfosfônio. Nestes casos os produtos obtidos foram uma mistura de isômeros E / Z na razão de 1:4 a 1:10 (esquema 18).



Onde $n=0,1,2,3$

Esquema 18 : Sequência reacional de preparação dos ácidos carboxílicos, utilizados na síntese dos Capsaicinóides naturais e não naturais, desenvolvida por Gannett e colaboradores.

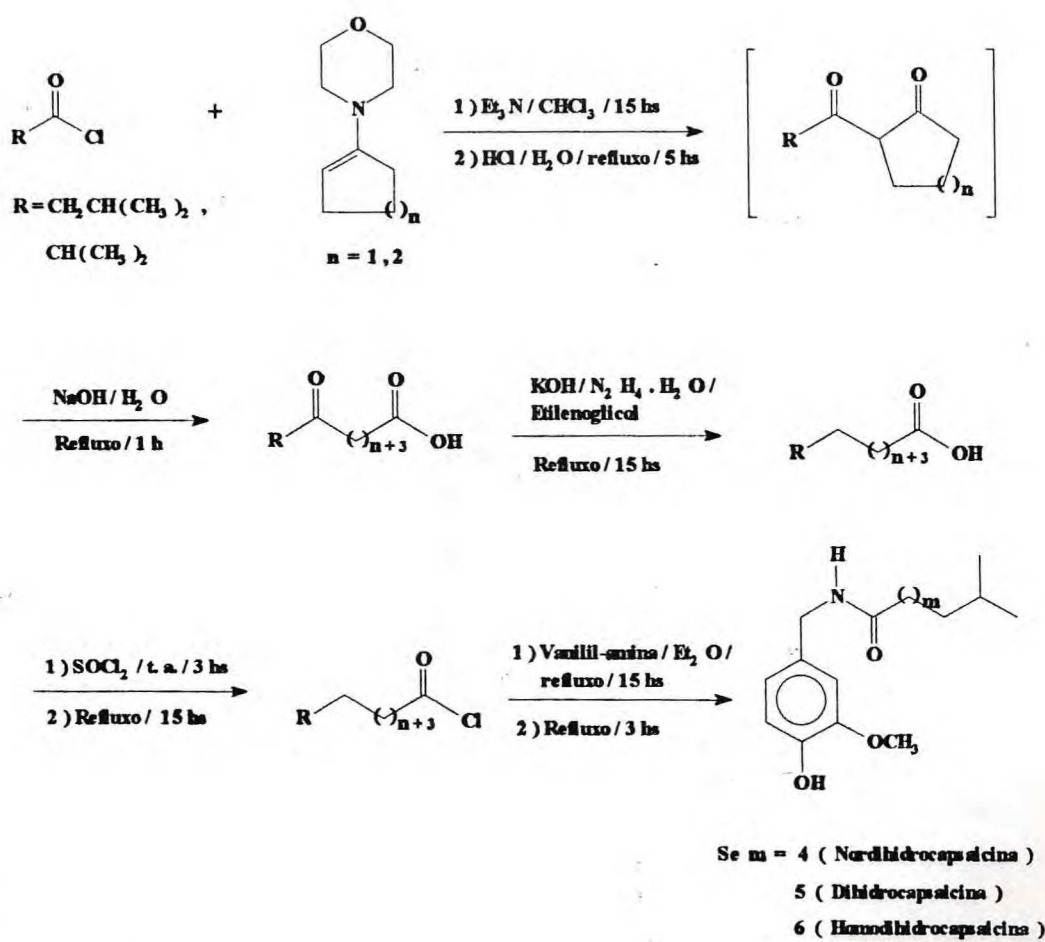
Para obter uma melhor razão E/Z, Gannett e colaboradores fizeram uso do procedimento de Kocienski-Lythgoe-Julia ³⁸ de preparação de olefinas. Assim a condensação da isobutil fenil sulfona com os ω -oxo-ésteres, seguido de "trapping" com cloreto de benzoíla e subsequente tratamento deste material com amálgama de sódio resultou numa mistura de isômeros na razão E/Z 9:1 (esquema 19).



Onde $n = 0, 1, 2, 3$

Esquema 19 : Sequência reacional de preparação dos ácidos carboxílicos, via o procedimento de Kocienski-Lythgoe-Julia, utilizada na síntese dos Capsaicinóides naturais e não naturais, desenvolvida por Gannett e colaboradores.

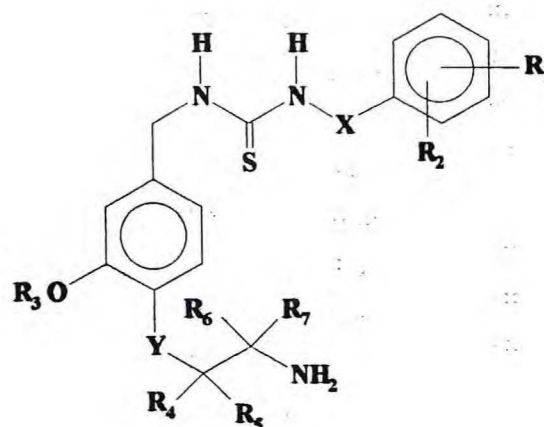
Em 1989, Kaga e colaboradores ⁴⁹ desenvolveram uma rota curta para a síntese de dihidrocapsaicinóides (esquema 20).



Esquema 20 : Sequência reacional de preparação de dihidrocapsaicinóides desenvolvida por Kaga e colaboradores

Esta nova rota consistia de uma redução de Huang-Minlon de um oxi-ácido, obtido pela acilação da morfolil-enamina da ciclohexanona ou ciclopentanona com o cloreto de 2-metil-propanoíla ou com o cloreto de 3-metil-butanoíla, seguido da abertura de anel da β -dicetona correspondente. O cloreto resultante foi condensado rapidamente com a Vanilil-amina para produzir os respectivos dihidrocapsaicinóides.

Em 1991 Reid e colaboradores⁵⁰ prepararam vários análogos da Capsaicina e observaram que os mesmos inibiam inflamações induzidas por suspensão de fermento em pés de camundongos, quando administrados em doses de 2.5 a 100 μ l / Kg (figura 17).



Onde :

R_1 = halo, alquil, Ph, PhCH_2 , NO_2 , ciano, CF_3 , formilamino, alcoxi, PhCH_2O (substituído).

R_2 = H, R_1 .

R_3 = H, alquil.

R_4 , R_5 = H, halo, CO_2H , alcóxicarbonil, aminocarbonil, alquil (substituído), aril.

R_6 , R_7 = R_4 .

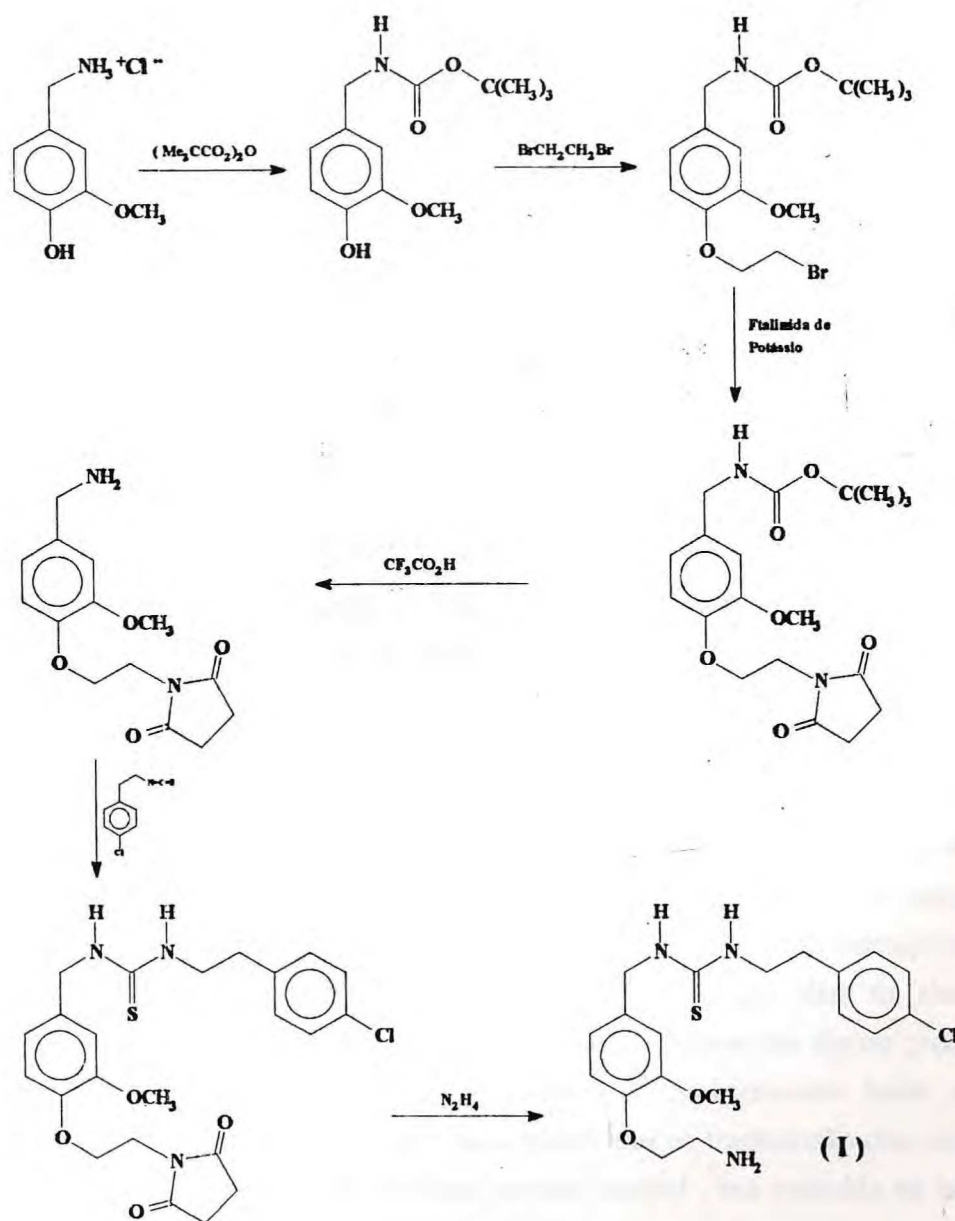
R_6R_7 = C_{3-7} , cicloalquil.

X = $(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_m\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_r$; $n = 1-3$, $m, r = 0-3$.

Y = O, S, NH.

Figura 17 : Análogos da Capsaicina preparados por Reid e colaboradores.

Desta maneira, por exemplo, o análogo da Capsaicina (I) foi preparado a partir do Cloridrato de Vanilil-amina via proteção do grupamento amina, O-alkilação com $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, condensação com ftalimida de potássio, remoção do grupamento N-Boc com ácido trifluoroacético, N-acilação com com Isotiocianato de 2-(4-clorobenzil)-etano e finalmente N-desproteção com hidrazina (esquema 21).



Esquema 21 : Sequência reacional de preparação do análogo da Capsaicina (I) desenvolvida por Reid e colaboradores.

1.3 - ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS

Devido aos diversos e peculiares efeitos biológicos causados por estes frutos em seres humanos , as pimentas vêm sendo usadas desde a antiguidade como aditivo e preservativo de comida e como erva medicinal para males que vão desde coceira e dor até constipação ⁴⁹.

A Capsaicina é um forte estimulante local e quando ingerida produz uma sensação de calor no estômago , sem no entanto possuir efeito narcótico. A Capsaicina pode ser usada tanto internamente quanto externamente . Quando administrada internamente , ela é geralmente ingerida na forma de tintura e possui ação carminativa aliviando a flatulência gástrica associada à dispepsia ⁵² .

Externamente , aplicada na forma de tintura , unguento ou emplasto , impregnado em algodão , etc. , atua como rubefaciente dando alívio em reumatismo , lumbago e neuralgia assim como no tratamento de hemorróidas inflamadas e doloridas ⁵² e frieiras ⁵³.

A Capsaicina apesar de exercer um forte efeito irritante sobre os nervos sensoriais terminais possui pouca ou nenhuma ação em vasos capilares , assim como em outros tipos de vasos sanguíneos ⁵³.

O farmacologista húngaro Nicholas Jancso e seus colaboradores , inicialmente intrigados por algumas das consequências fisiológicas agudas observadas em crianças alimentadas com os frutos das plantas do gênero *Capsicum* , começaram no final dos anos 40 uma extensiva caracterização dos efeitos farmacológicos da Capsaicina e seus congêneres em certos processos sensoriais em mamíferos.

Estes estudos , continuados por Janos Szolcsanyi , Gabor Jancso e Aurelia Jancso-Gabor ^{54,55,56} , após a morte de Jancso em 1966 , revelaram que a maioria dos efeitos farmacológicos da Capsaicina resulta de uma excitação intensa de certos neurônios sensoriais seguido de um prolongado período de insensibilidade a um estímulo fisicoquímico.

Dois dos primeiros trabalhos no leste europeu sugeriram que além de alterar a neurofisiologia dos neurônios sensoriais , a Capsaicina produzia trocas em alguns processos bioquímicos nestas células. Gasparovic e colaboradores ⁵⁷ , observaram assim que a quantidade de substância P (SP) , undecapeptídeos envolvidos na transmissão dos impulsos da dor do sistema nervoso periférico ao sistema nervoso central , era reduzida na espinha dorsal , mas não no cérebro em ratos tratados sistematicamente com Capsaicina.

Experimentos clínicos têm mostrado que a Capsaicina pode inibir o crescimento de tumores em camudongos ⁵⁸ porém estudos relatados em 1984 conferiram à Capsaicina propriedades mutagênicas ⁵⁹. Esta ação importante para estudo do câncer foi posteriormente confirmada por Nagabhushan e Bride ⁶⁰.

A Capsaicina é um dos compostos de sabor picante mais forte existente e mesmo em pequenas quantidades , causa sensação de queimadura na língua e na garganta. Os vapores de capsaicina são extremamentes irritantes e causam desconforto agudo nos olhos , nariz , língua , garganta , etc.

Tanto os capsaicinóides quanto os dihidrocapsaicinóides tem sido bastante estudados a fim de determinar a origem de seus sabores picantes ^{61,62} , de suas capacidades de provocar espiro e irritação na pele ^{16,63,64} , e também por serem inibidores e promotores da substância P ^{65,66}.

2 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os óleos essenciais estão enquadrados dentro de um dos mais importantes grupos de matérias primas para várias indústrias , notadamente as de perfumaria , alimento e farmacêutica ⁶⁷ .

Estes óleos , constituídos principalmente de monoterpenos , sesquiterpenos , ésteres e outras substâncias de baixo peso molecular , vêm apresentando um valor comercial relativamente estável há muitos anos , e sua produção é muito explorada em regiões pouco desenvolvidas em virtude da agricultura primária envolvida em culturas menos exigentes⁶⁷ .

O Brasil , entre vários outros países , tais como a Guatemala , Índia e China , são tradicionais exportadores de óleos essenciais , sendo que os países mais desenvolvidos importam estes óleos como matéria prima barata e lhes agregam valor através de purificação , isolamento de constituintes , modificações químicas e principalmente preparação de derivados ⁶⁷ .

Como no Brasil estes óleos essenciais são pouco explorados , tornou-se para nós interessante utilizar alguns destes óleos como material de partida na síntese de alguns capsaicinóides não naturais , na tentativa de lhes agregar um maior valor econômico.

Os óleos selecionados foram : Óleo essencial de *Eucalyptus citriodora* e a essência de Terebintina , sub-produto da indústria de papel , ambos produzidos no Brasil e geralmente comercializados brutos sem qualquer refino ou modificação química. O óleo de *Eucalyptus citriodora* apresenta como principal constituinte o Citronelal com um teor em torno de 60 a 80 % e a essência de Terebintina , originada quase que exclusivamente de *Pinus palustris* Mill. , apresenta como principal constituinte o α -pineno com um teor variando de 50 a 65 % ⁶⁸ .

Adicionalmente utilizamos o óleo fixo de mamona , *Ricinus communis* , também bastante produzido no Brasil , principalmente na região Nordeste , que é constituído essencialmente de uma mistura de ésteres de ácidos graxos do Glicerol , sendo o Ácido Ricinoléico o seu principal constituinte , podendo está presente em um teor de até 86 % ⁶⁹ .

Outro material de partida utilizado na síntese dos capsaicinóides foi a Vanilina . A Vanilina pode ser obtida a partir do Eugenol , principal constituinte do Óleo essencial de *Eugenia caryophyllata* Thunb. ou Óleo de Cravo .O teor de Eugenol nesta espécie pode chegar a ser de até 90 %.

As regiões de Valença , Taperoá e Itaberá na Bahia tem craveiros cultivados para tornar o país auto-suficiente neste óleo. Porém , embora a procura deste óleo seja grande , ele ainda é pouco produzido no Brasil.

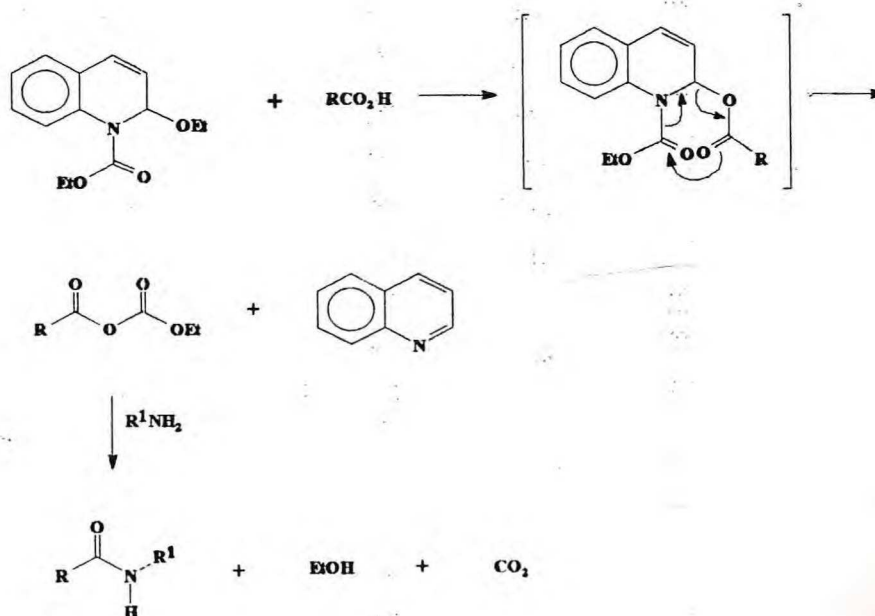
A maior desvantagem encontrada quando se fez uso desta metodologia foi a dificuldade de se separar o material secundário obtido, N-aciluréia, do capsaicinóide. Em alguns casos, como por exemplo na síntese de peptídeos de alto peso molecular, a N-aciluréia e o derivado peptídeo podem ter solubilidades semelhantes, dificultando assim o processo de isolamento da amida ⁷³.

Desta maneira seria de maior viabilidade se utilizar um outro agente acilante que facilitasse os processos de isolamento e purificação dos capsaicinóides.

Um outro agente acilante bastante usado na síntese de peptídeos é o 1-Etoxicarbonil-2-Etoxi-1,2-Dihidroquinolina (EEDQ).

O EEDQ foi originalmente desenvolvido por Bellau e colaboradores ⁷⁴ como um agente depressor do sistema nervoso central. Entretanto Bellau e Malek demonstraram que o EEDQ era também um eficiente e seletivo agente acoplante ⁷⁵.

O mecanismo de ativação de carboxilas parece envolver a troca do grupo etoxi pelo ácido carboxílico para formar um intermediário que é convertido imediatamente num anidrido misto. Este anidrido misto é que então reage com a amina para formar a ligação peptídica ⁷⁶ (ver esquema 23) com formação de quinolina, etanol e CO₂ como sub-produtos de fácil remoção.

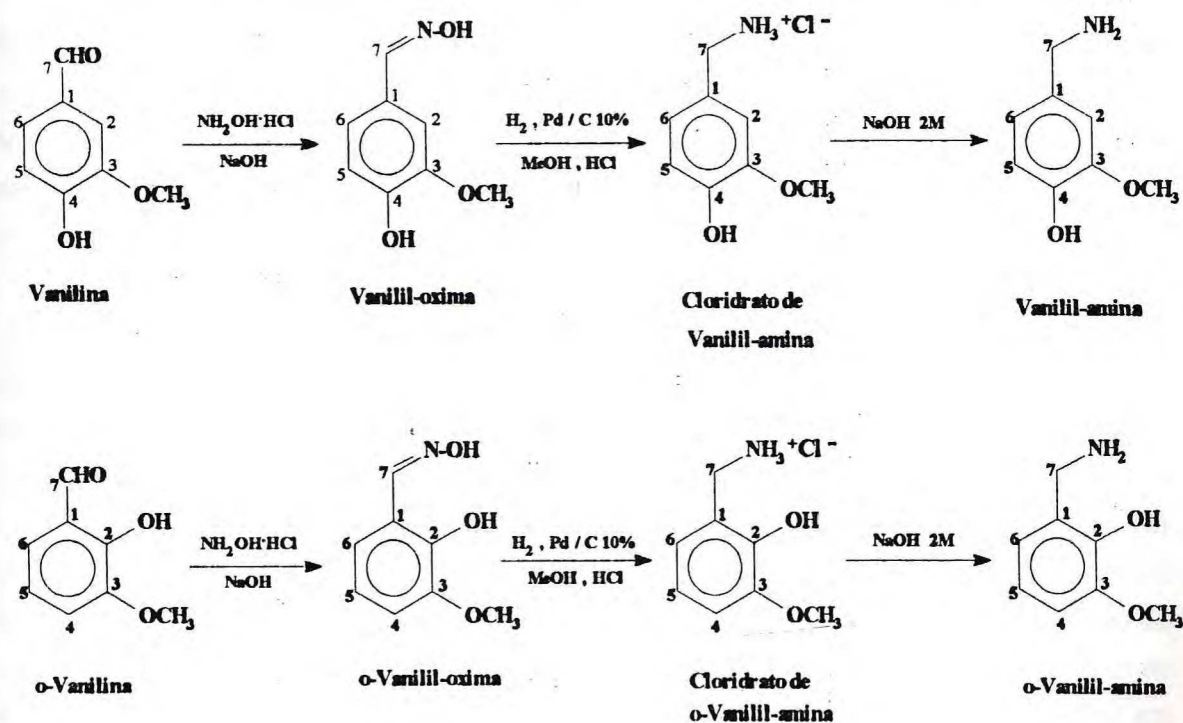


Esquema 23 : Mecanismo de preparação de amidas a partir da reação de aminas com derivados ácido ativados com EEDQ.

Face à dificuldade de localizar na literatura dados espectrais modernos de COSY , PND , DEPT , NOE , etc. de capsaicinóides e de seus precursores sintéticos , decidiu-se neste trabalho por uma análise espectral detalhada destes compostos que servisse no futuro de referência para os pesquisadores da Universidade Federal do Ceará e de outros centros que trabalhem com esta classe de compostos.

2.1 - VANILIL-AMINA E o-VANILIL-AMINA

A rota sintética descrita a seguir (ver esquema 24), permitiu a preparação da Vanilil-amina e da o-Vanilil-amina a partir da Vanilina e da o-Vanilina , respectivamente.



Esquema 24 : Sequência reacional de preparação da Vanilil-amina e da o-Vanilil-amina a partir da Vanilina e da o-Vanilina.

A Vanilina ⁷⁷ é um sólido branco de odor agradável , cujos dados espectrométricos , tais como , os espectros de massas (figura 18 - página 53) , de Absorção na Região do Infra-vermelho (figura 19 - página 54) , de Ressonância Magnética Nuclear Protônica (figura 20 - página 54) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 utilizando as técnica PND (Proton Noise Decoupling - figura 21 -página 55) e DEPT 135

(Distortionless Enhancement by Polarization Transfer - figura 22 - página 56) estão descritos na pagina 219.

Seguindo o esquema reacional 24 a Vanilina foi convertida na Vanilil-oxima através da reação com cloridrato de hidroxilamina em meio básico , com um rendimento de 90.85 % após recristalização em 1,2-dicloroetano ³⁴ . A Vanilil-oxima apresentou-se como um sólido branco cristalino na forma de agulhas com um ponto de fusão de 118-119°C .

O espectro de massas da Vanilil-oxima (figura 23 - página 57) apresentou o pico do ion molecular M⁺ com razão massa/carga (m/z) 167 em concordância com a fórmula molecular C₈H₉NO₃.

No seu espectro de absorção na região do infra-vermelho (figura 24 - página 57) observou-se a ausência da banda forte em 1680 cm⁻¹ correspondente ao estiramento carbono-oxigênio característica de carbonilas de aldeídos e cetonas α,β insaturados. No mesmo espectro pôde-se também observar uma banda em 3460 cm⁻¹ correspondente ao estiramento O-H característico de oximas e uma banda larga entre 3500-2400 cm⁻¹ correspondente ao estiramento O-H de álcoois e fenóis , além de várias outras absorções.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica da Vanilil-oxima (figura 25 - página 58) foi possível observar a ausência do singlete centrado em 9.78 ppm característico do próton aldeídico da Vanilina. No mesmo espectro aparecem ainda várias absorções entre 7.17-6.77 ppm correspondente aos 3 prótons aromáticos e um singlete em 3.77 ppm correspondente aos prótons do grupo metoxila.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 da Vanilil-oxima utilizando a técnica PND (figura 26 - página 59) , apresentou as esperadas 8 linhas espectrais compatíveis com a fórmula molecular C₈H₉NO₃ sugerida pela espectrometria de massa . Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 27 - página 60) , para determinação da multiplicidade , foi possível observar a ausência da absorção da carbonila da Vanilina em 190.95 ppm e o aparecimento da absorção do carbono sp² nitrogenado em 148.24 ppm , além de 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 120.66 ppm , 115.61 ppm , 109.29 ppm e 55.56 ppm , correspondente aos carbonos aromáticos 6 , 5 , 2 e ao carbono da metoxila , respectivamente.

A hidrogenação da Vanilil-oxima com H₂ , Pd / C 10% em álcool metílico na presença de ácido clorídrico concentrado ^{78,34} forneceu o Cloridrato de Vanilil-amina como um sólido branco cristalino na forma de agulhas , quando recristalizado em álcool metílico , em um rendimento de 87.05 % . Apesar da hidrogenação da Vanilil-oxima levar rapidamente à formação da Vanilil-amina , optou-se pela preparação via cloridrato devido ao fato de que a Vanilil-amina facilmente se decompõe na presença de luz.

O espectro de massas do Cloridrato da Vanilil-amina (figura 28 - página 61) apresentou o pico do íon molecular M^+ com razão massa/carga (m/z) 189.5 em concordância com a fórmula molecular $C_8H_{12}ClNO_2$.

No espectro de absorção na região do infra-vermelho do mesmo Cloridrato (figura 29 - página 61) observou-se a presença de uma banda larga em 3160 cm^{-1} correspondente ao estiramento nitrogênio-hidrogênio característico de sais de aminas primárias.

No seu espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica (figura 30 - página 62) pode-se observar a ausência da absorção em 8.00 ppm correspondente ao próton da função oxima assim como a presença de um singlete em 3.85 ppm correspondente aos prótons metilênicos α à função amina , além de várias outras absorções.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 do Cloridrato de Vanilil-amina , utilizando a técnica PND (figura 31 - página 63) , foi possível observar a presença de 8 átomos de carbono de acordo com a fórmula molecular $C_8H_{12}ClNO_2$ sugerida pela espectrometria de massas. Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 32 - página 64) , para determinação da multiplicidade , foi possível observar 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 121.79 ppm , 115.28 ppm , 113.55 ppm e 55.74 ppm , correspondente aos carbonos aromáticos 6 , 5 , 2 e ao carbono da metoxila , respectivamente , além de uma linha espectral de amplitude negativa em 42.20 ppm correspondente ao carbono metilênico 7.

A preparação da Vanilil-amina foi feita facilmente pela simples neutralização do Cloridrato de Vanilil-amina com uma solução de NaOH 2M ³⁹.

O espectro de massas da Vanilil-amina (figura 33 - página 65) apresentou o pico do íon molecular M^+ com razão massa/carga (m/z) 153 em concordância com a fórmula molecular $C_8H_{11}NO_2$.

No seu espectro de absorção na região do infra-vermelho (figura 34 - página 65) observou-se a presença de uma banda larga entre 3400 e 2000 cm^{-1} correspondente ao estiramento O-H de fenóis , impossibilitando assim observar as duas bandas fracas normalmente observada em 3500 cm^{-1} e 3400 cm^{-1} características de aminas primárias.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica desta amina (figura 35 - página 66) foi possível observar várias absorções entre 6.91 ppm e 6.69 ppm correspondente aos prótons aromáticos 2 , 5 e 6 , um singlete em 3.59 ppm correspondente aos prótons metilênicos α ao grupamento funcional amina , observando-se neste caso também um menor efeito desprotetor da função amina aos prótons α em comparação com o sal correspondente e um singlete em 3.73 ppm correspondente aos prótons metoxila.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 da Vanilil-amina utilizando a técnica PND (figura 36 - página 67) , foi possível observar a presença de 8 átomos de carbono correspondente à fórmula molecular $C_8H_{11}NO_2$ sugerida pela espectrometria de massas. Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 37 - página 68) , para determinação da multiplicidade , foi possível observar-se 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 119.34 ppm , 115.17 ppm , 111.48 ppm e 55.52 ppm , correspondentes aos carbonos aromáticos 6 , 5 , 2 e ao carbono da metoxila , respectivamente e uma linha espectral de amplitude negativa em 45.45 ppm correspondente ao carbono metilênico 7. Este último absorve em campo mais baixo em comparação ao sal correspondente (42.20 ppm) devido ao maior efeito desprotetor da função NH_2 em relação à função NH_3^+ .

As tabelas 2 (página 52) e 3 (página 52) mostram as comparações dos dados espectrométricos de Ressonância Magnética Nuclear Protônica e de Carbono 13 da Vanilina , Vanilil-oxima , Cloridrato de Vanilil-amina e da Vanilil-amina.

H \ R	CHO δ ¹ H	=N-OH δ ¹ H	NH ³⁺ Cl ⁻ δ ¹ H	NH ₂ δ ¹ H
1	-	-	-	-
2	7.41-7.36 (1H,m)	7.17 (1H,d,J=1.42)	7.19 (1H,d,J=1.02)	6.91 (1H,s)
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	7.02-6.98 (1H,d,J=8.0)	6.79 (1H,d,J=8.1)	6.79 (1H,d,J=8.1)	6.68 (1H,s)
6	7.41-7.36 (1H,m)	6.98 (1H,dd,J=8.1 e 1.48)	6.86 (1H,dd,J=8.21 e 1.02)	6.69 (1H,s)
7	-	8.00 (1H,s)	3.85 (2H,s)	3.59 (2H,s)
CHO	9.78 (1H,s)	-	-	-
OCH ₃	3.91 (3H,s)	3.77 (3H,s)	3.74 (3H,s)	3.73 (3H,s)
OH	6.48 (1H,s)	9.33 (1H,sl)	-	4.08 (1H,sl)
NH ₂	-	-	-	4.08 (2H,sl)
NH ³⁺ Cl ⁻	-	-	8.61 (3H,sl)	-
=N-OH	-	10.85 (1H,sl)	-	-

Tabela 2 : Dados espectrométricos comparativos de RMN¹H (200 MHz) da Vanilina , Vanilil-oxima , Cloridrato de Vanilil-amina e da Vanilil-amina.

C \ R	CHO δ ¹³ C	=N-OH δ ¹³ C	NH ³⁺ Cl ⁻ δ ¹³ C	NH ₂ δ ¹³ C
1	129.78 (s)	124.60 (s)	124.67 (s)	134.80 (s)
2	108.78 (d)	109.29 (d)	113.55 (d)	111.48 (d)
3	151.74 (s)	148.11 (s)	147.53 (s)	147.53 (s)
4	147.15 (s)	147.95 (s)	146.82 (s)	145.19 (s)
5	114.39 (d)	115.61 (d)	115.28 (d)	115.17 (d)
6	127.51 (s)	120.66 (d)	121.79 (d)	119.34 (d)
7	-	148.24 (d)	42.20 (t)	45.45 (t)
CHO	190.95 (d)	-	-	-
OCH ₃	56.06 (q)	55.56 (q)	55.74 (q)	55.52 (q)

Tabela 3 : Dados espectrométricos comparativos de RMN¹³C (50 MHz) da Vanilina , Vanilil-oxima , Cloridrato de Vanilil-amina e da Vanilil-amina.

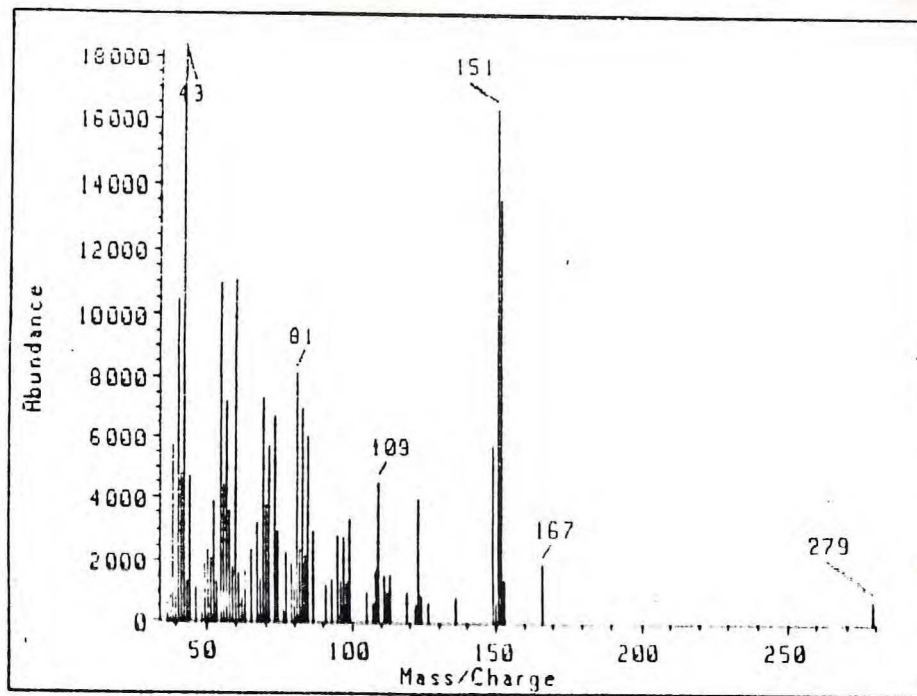


Figura 18 : Espectro de massas da Vanilina

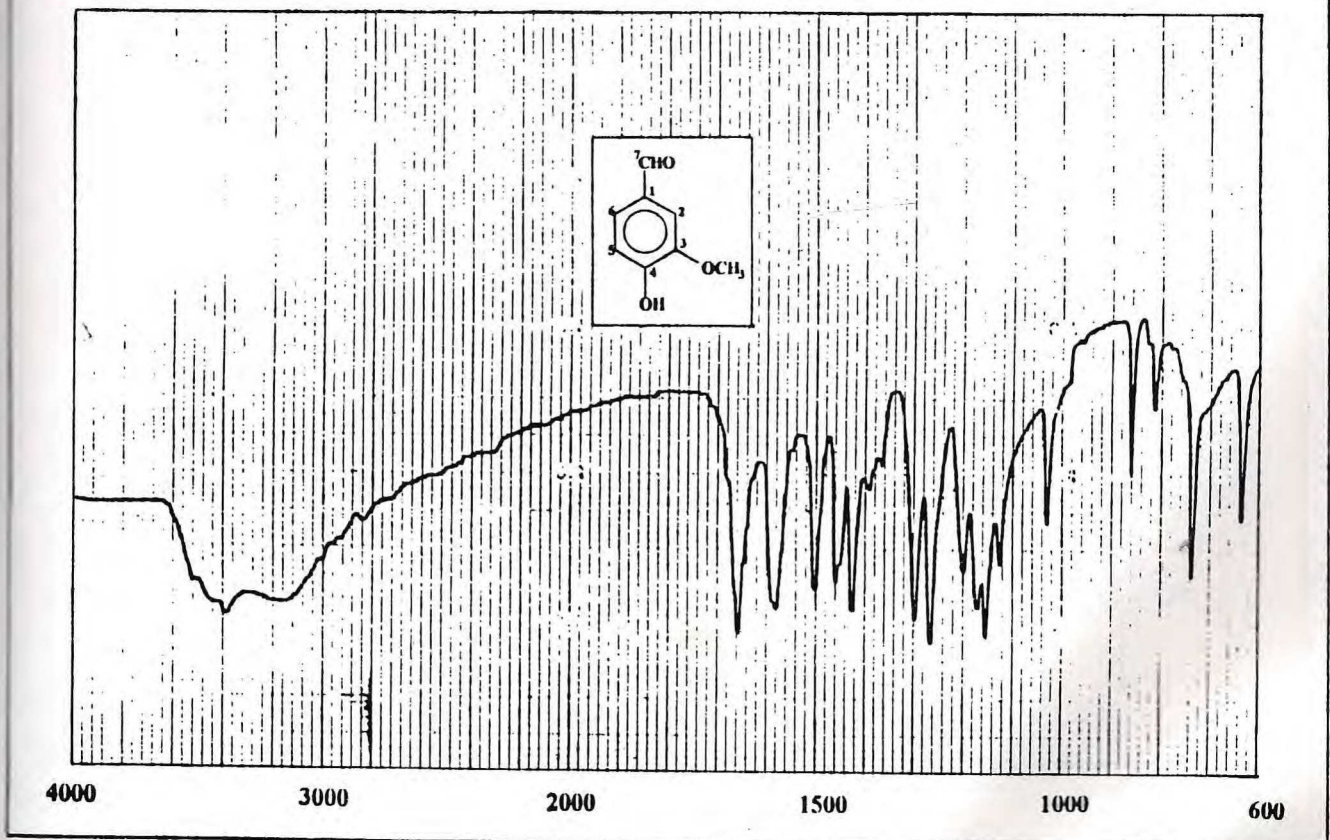


Figura 19 : Espectro na região do Infra-vermelho da Vanilina (KBr)

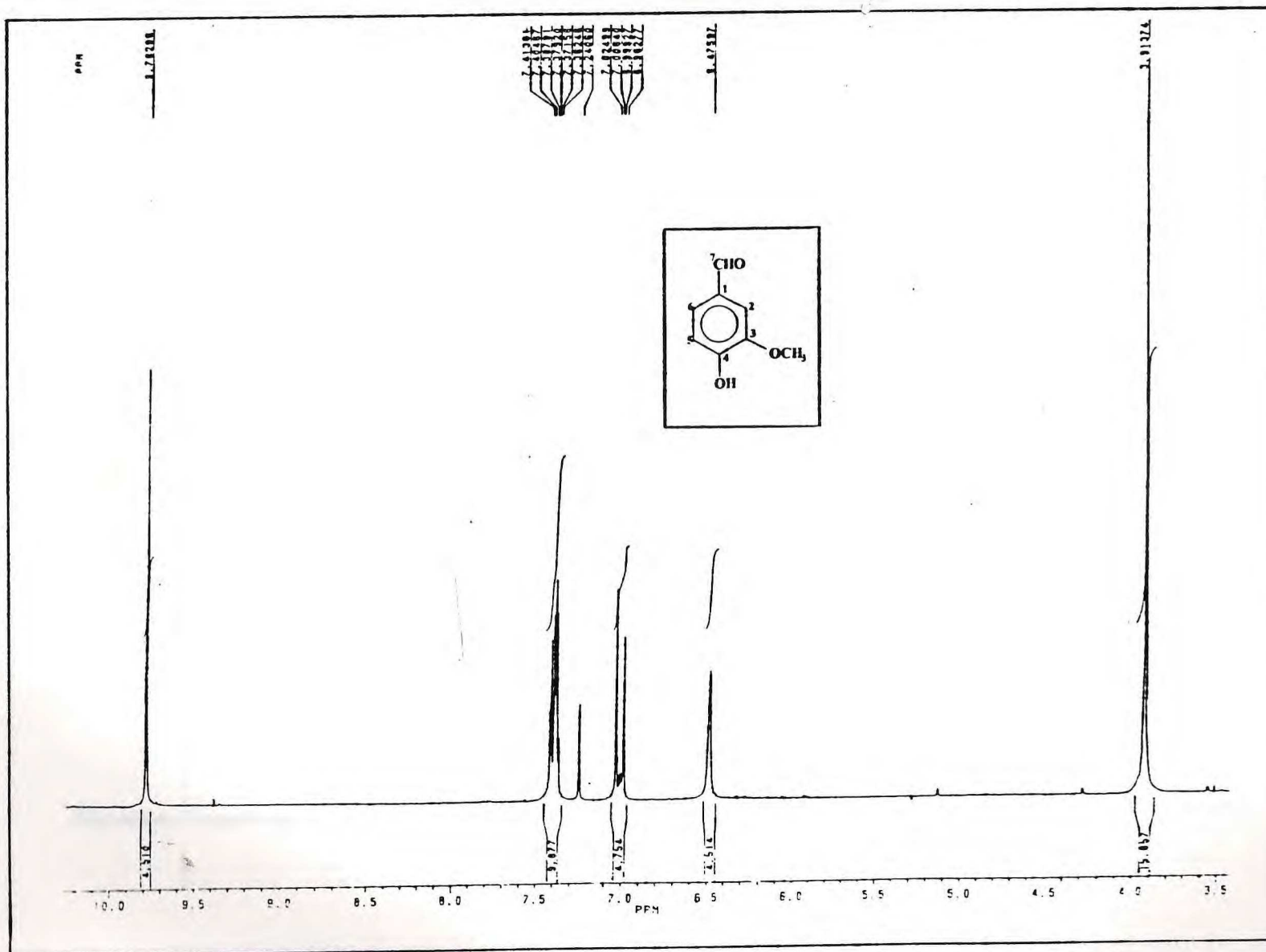


Figura 20 : Espectro de RMN¹H da Vanilina (200 MHz , CDCl₃)

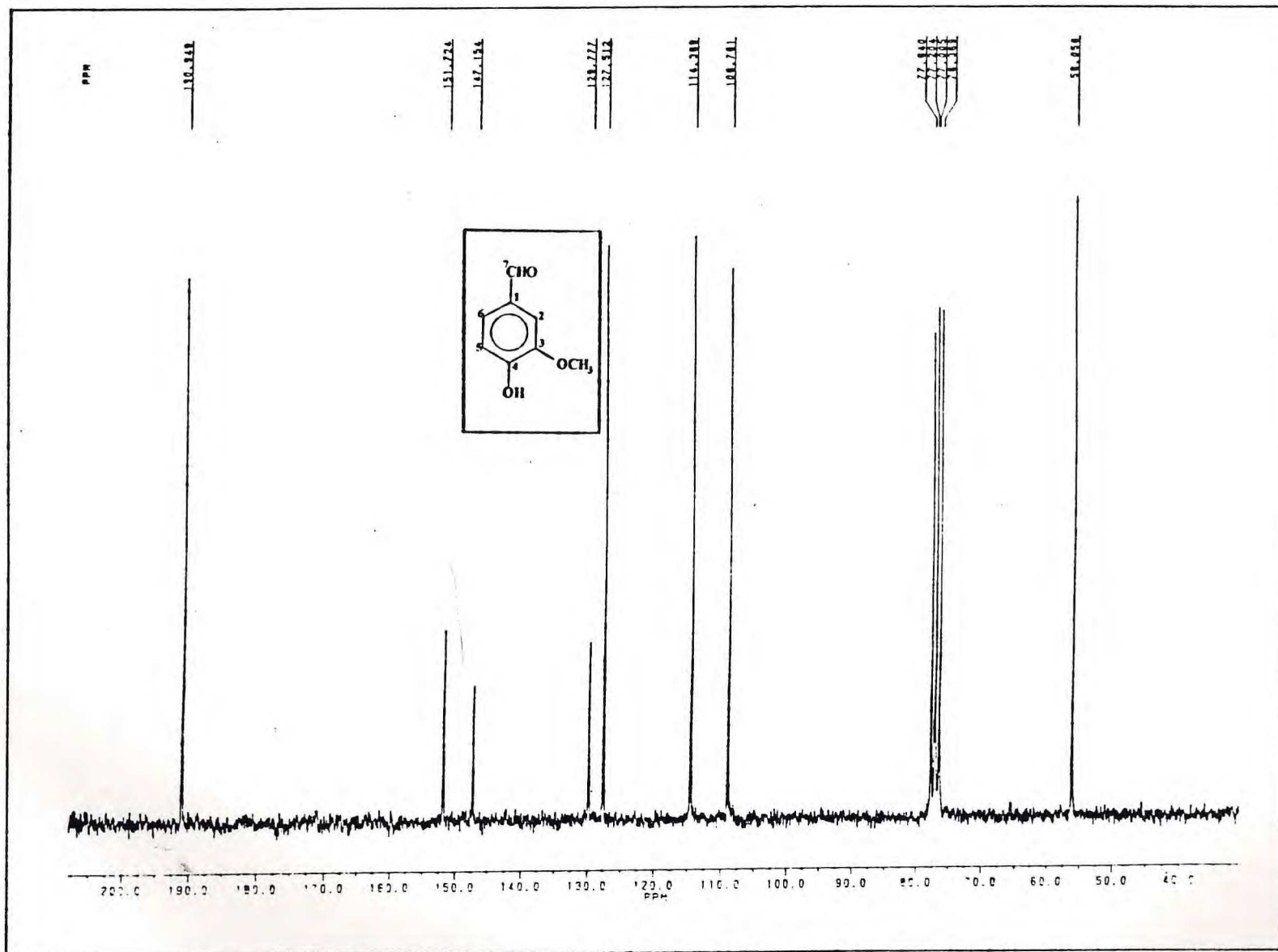


Figura 21 : Espectro de RMN ^{13}C da Vanilina (50 MHz , CDCl_3)

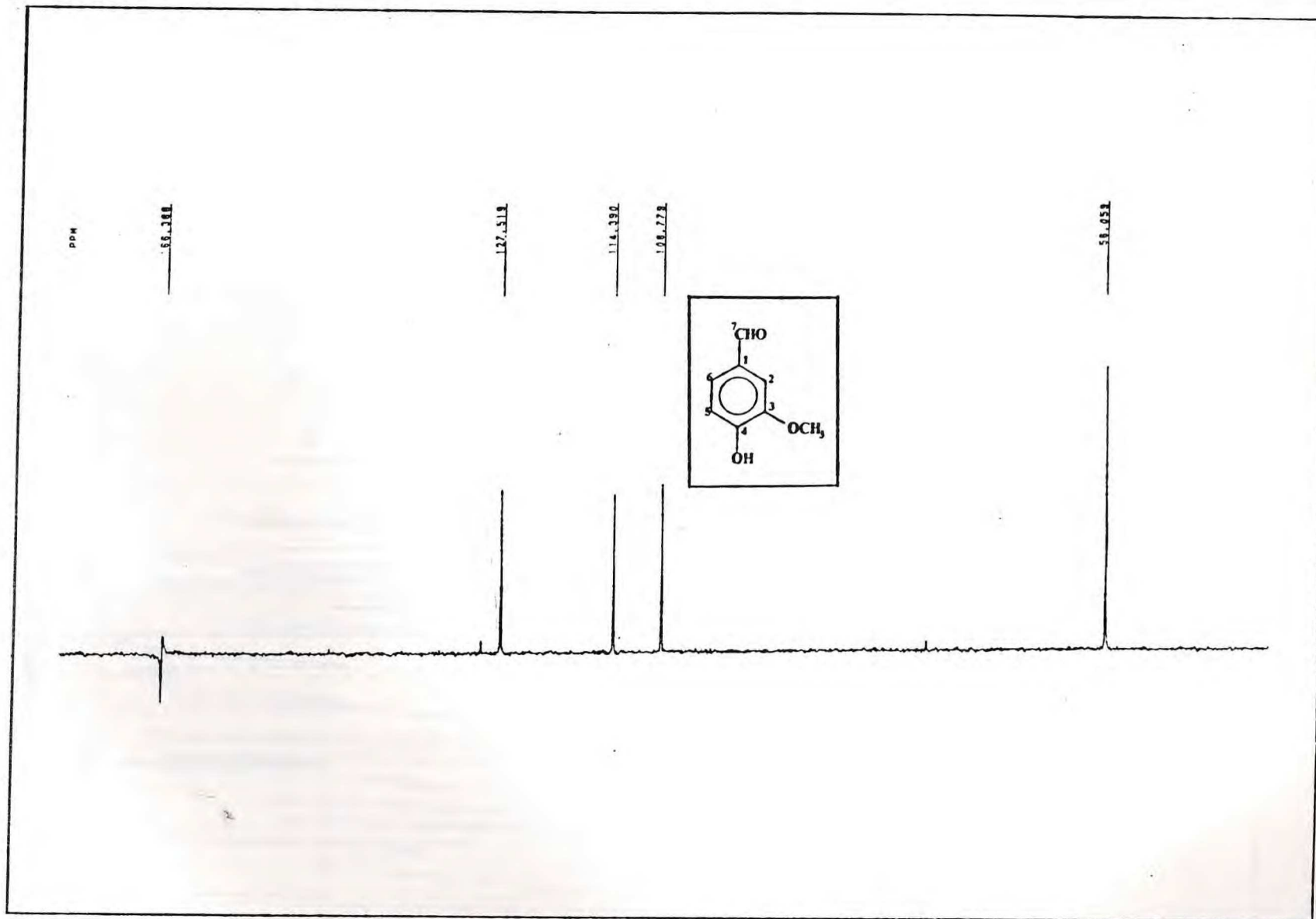


Figura 22 : Espectro de RMN¹³C modulado pela técnica DEPT 135 da Vanilina (50 MHz, CDCl₃)

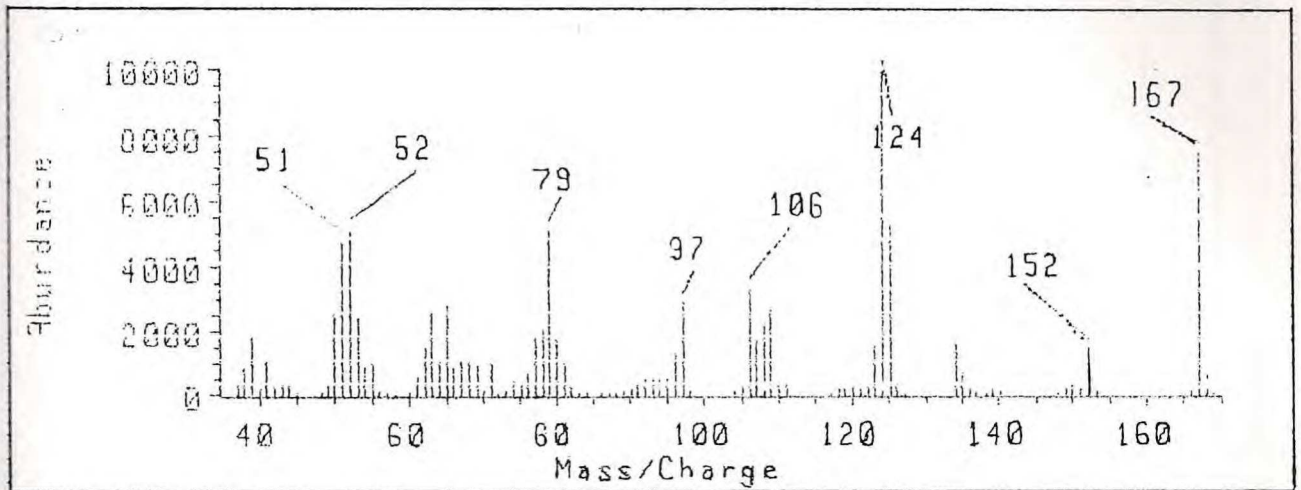


Figura 23 : Espectro de massas da Vanilil-oxima

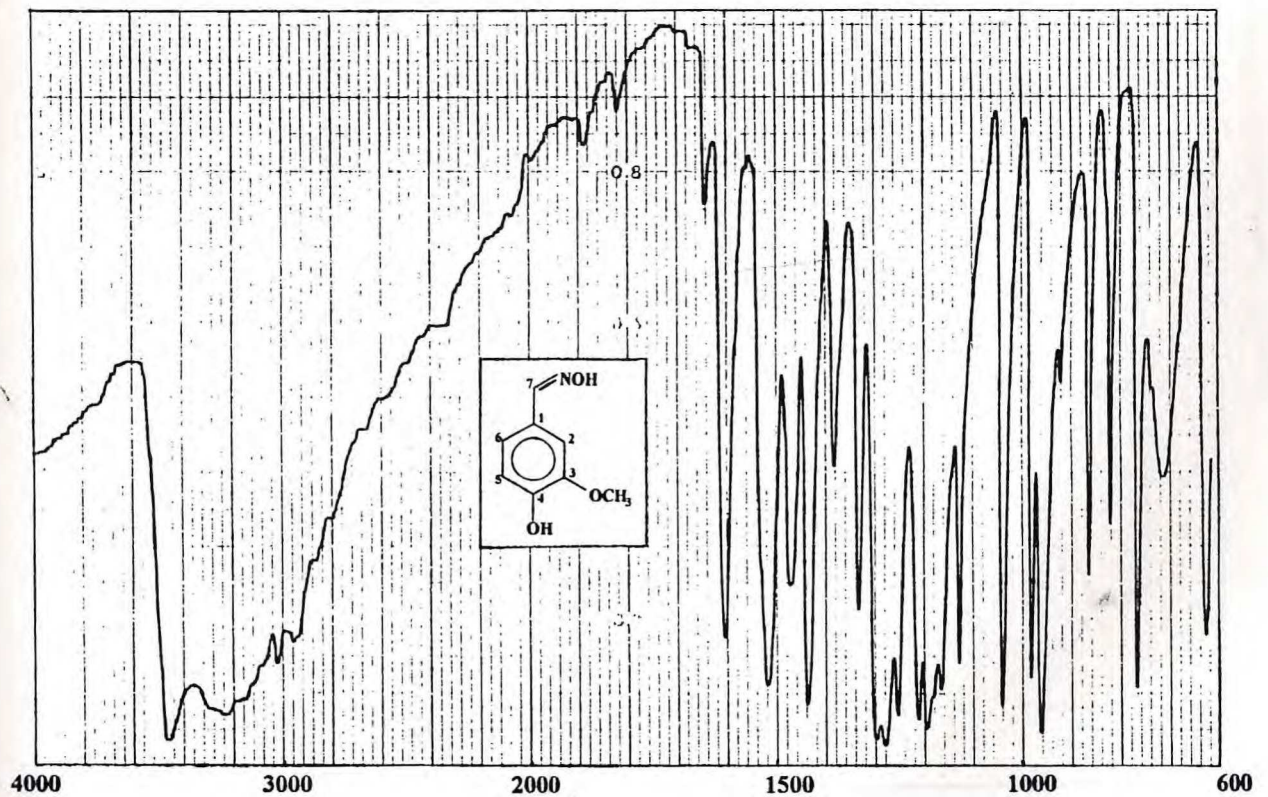


Figura 24 : Espectro na região do Infra-vermelho da Vanilil-oxima (KBr)

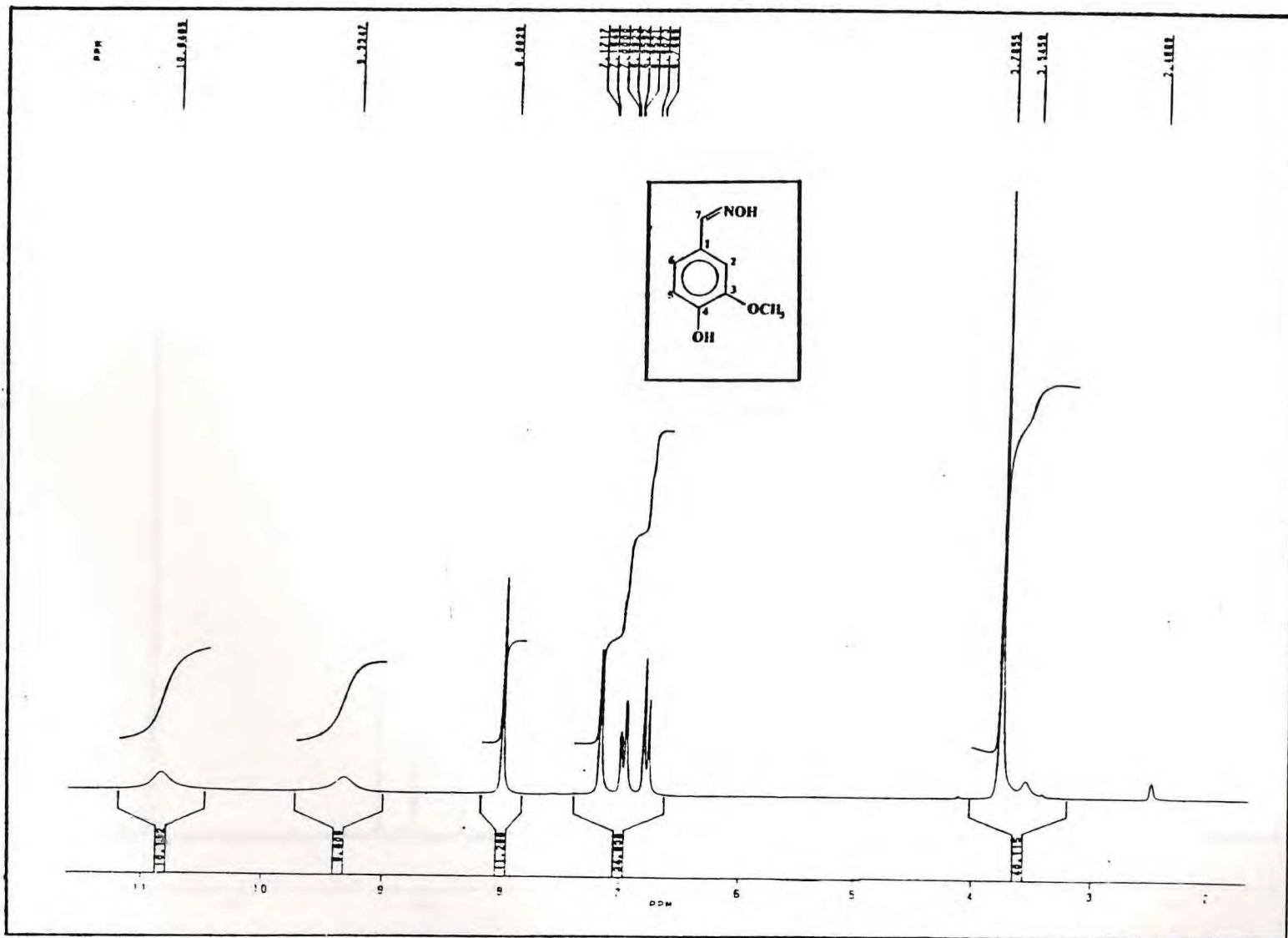


Figura 25 : Espectro de RMN¹H da Vanilil-oxima (200 MHz , DMSO-d₆)

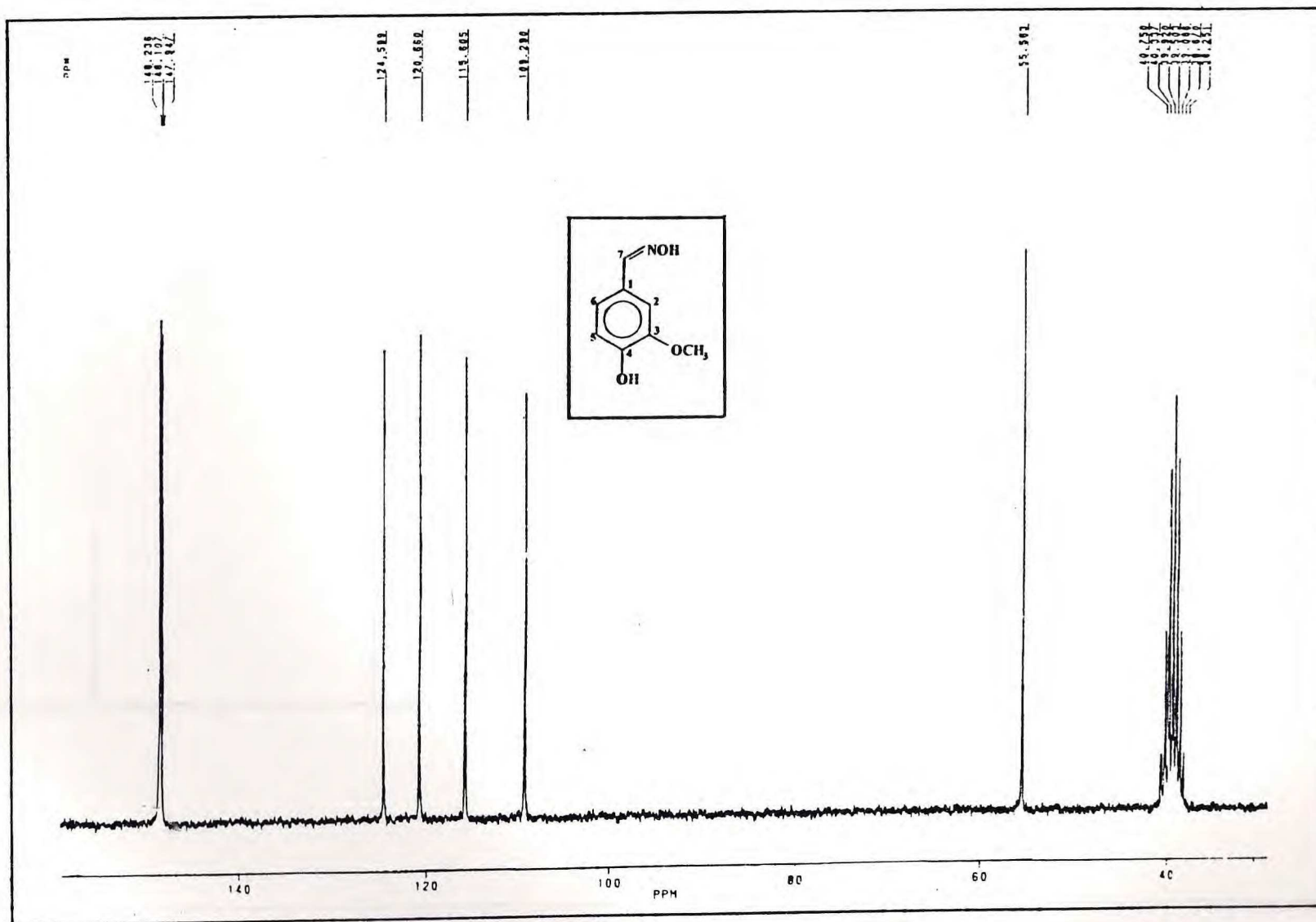


Figura 26 : Espectro de RMN ^{13}C da Vanilil-oxima (50 MHz , DMSO- d_6)

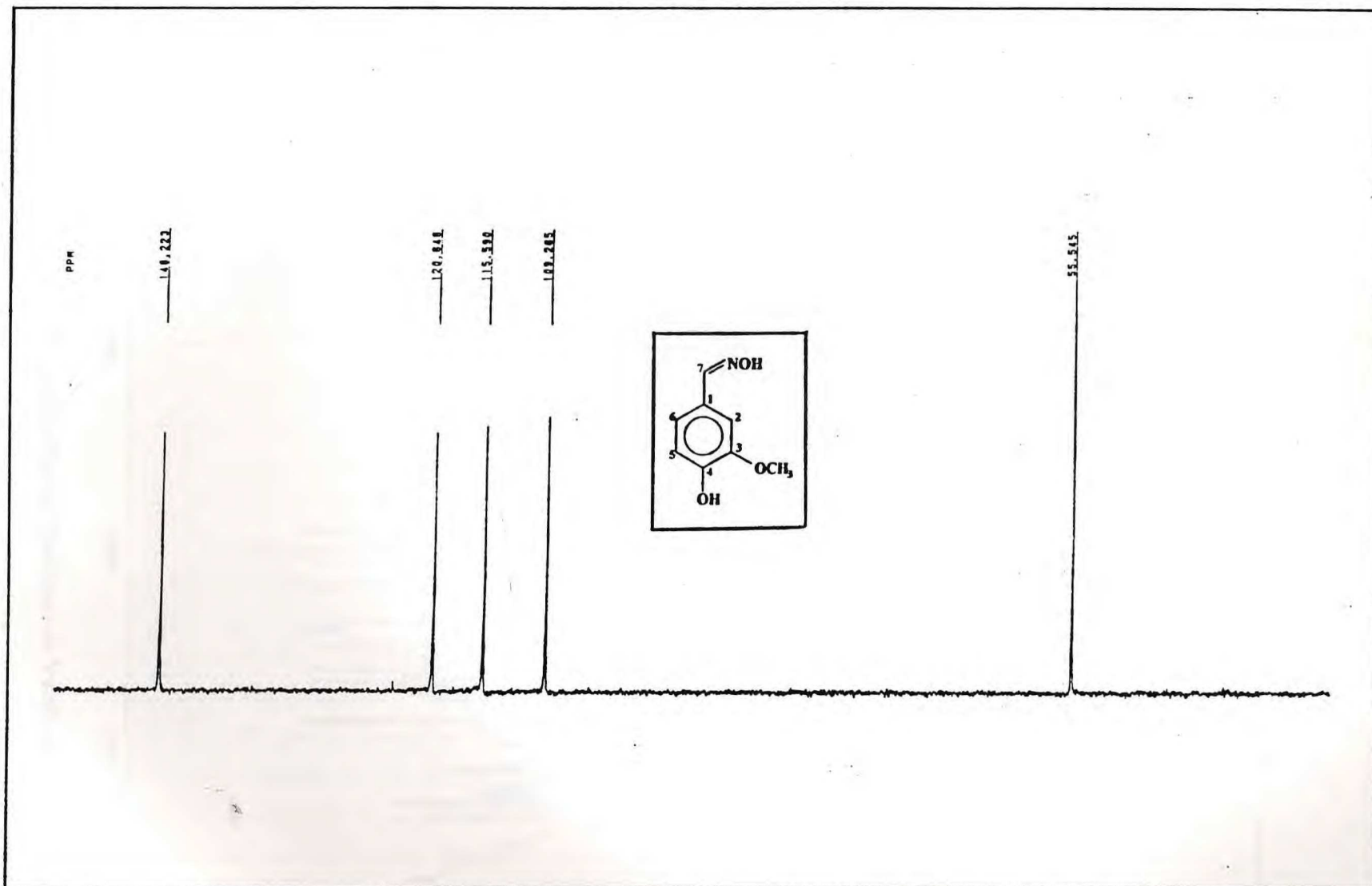


Figura 27 : Espectro de RMN¹³C modulado pela técnica DEPT 135da Vanilil-oxima (50 MHz , DMSO-d₆)

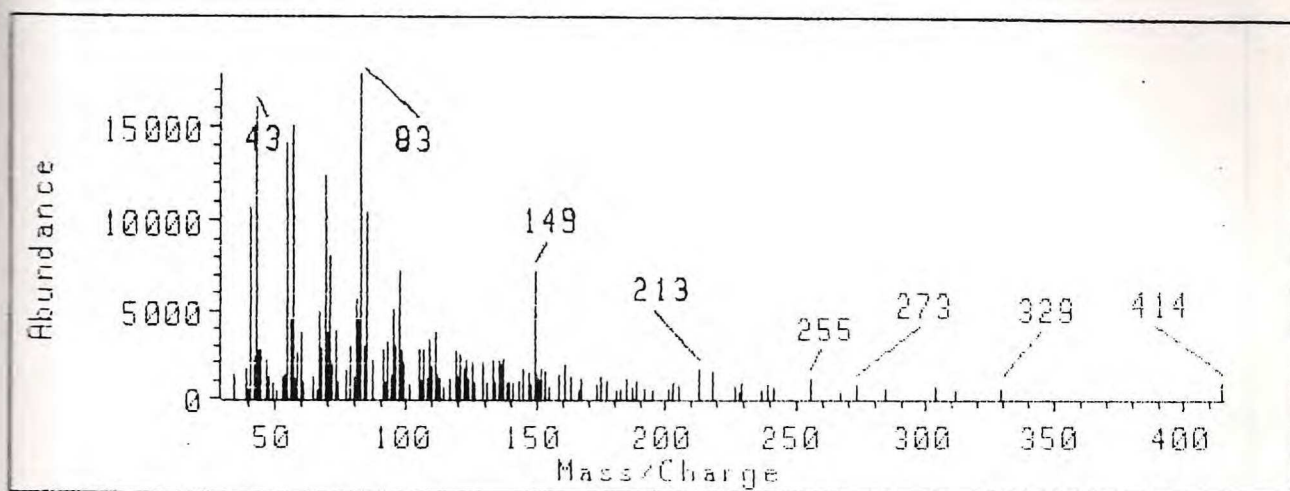


Figura 28 : Espectro de massas do Cloridrato de Vanilil-amina

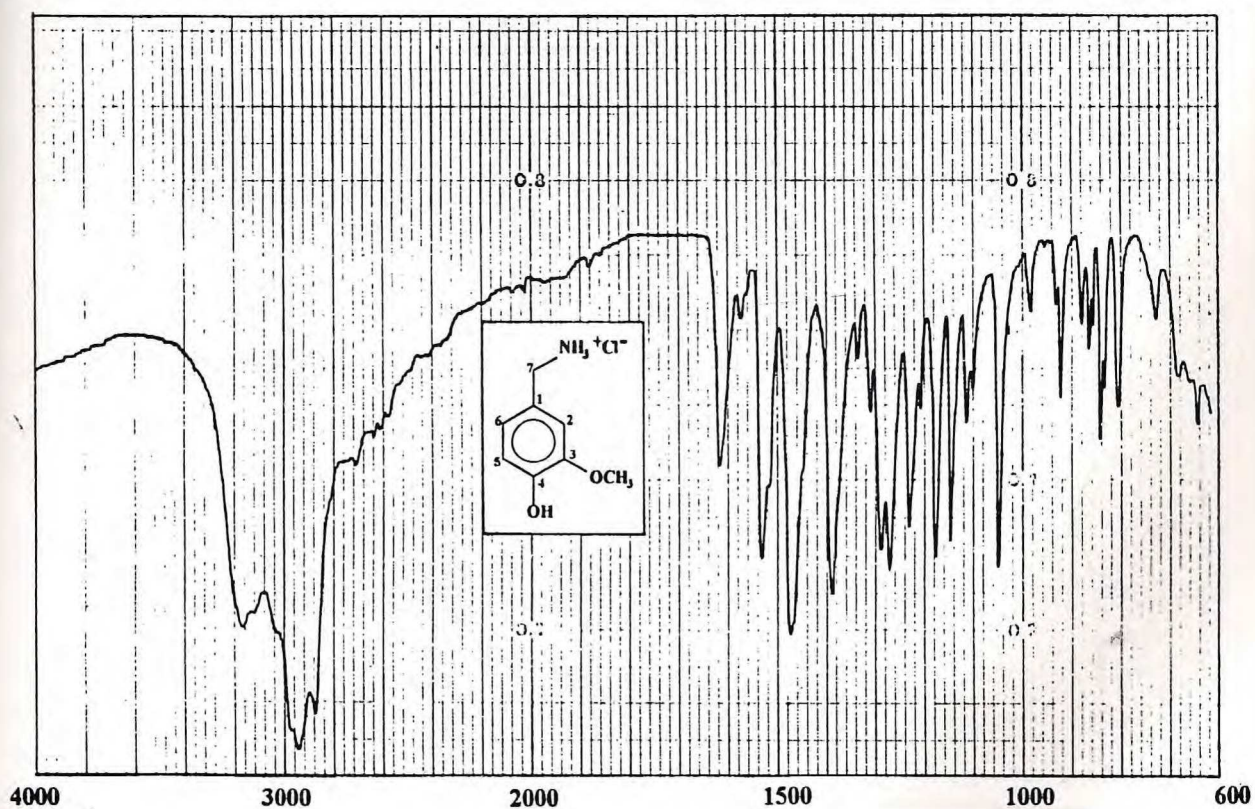


Figura 29 : Espectro na região do Infra-vermelho do Cloridrato de Vanilil-amina (KBr)

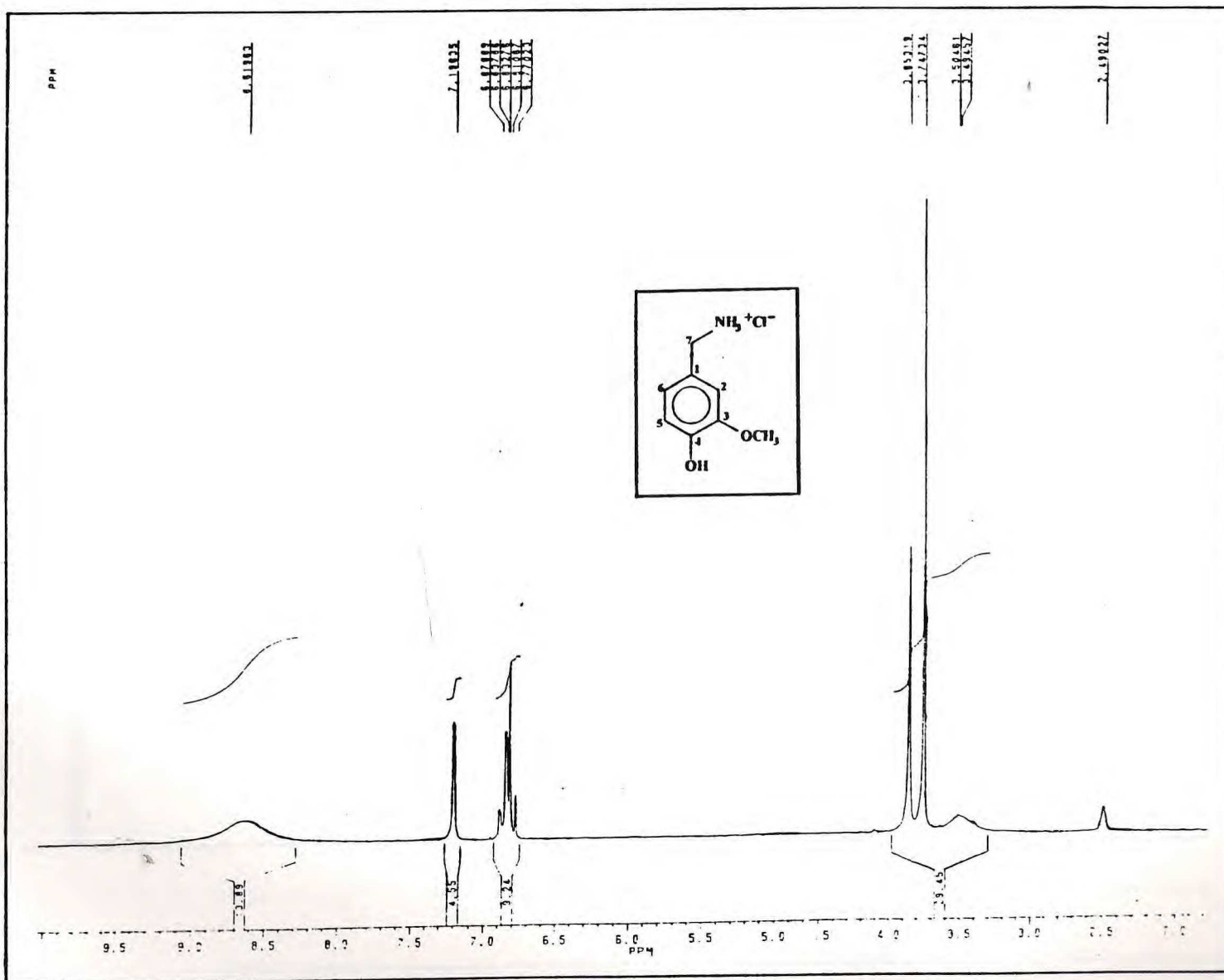


Figura 30 : Espectro de RMN ^1H do Cloridrato de Vanilil-amina (200 MHz , DMSO- d_6)

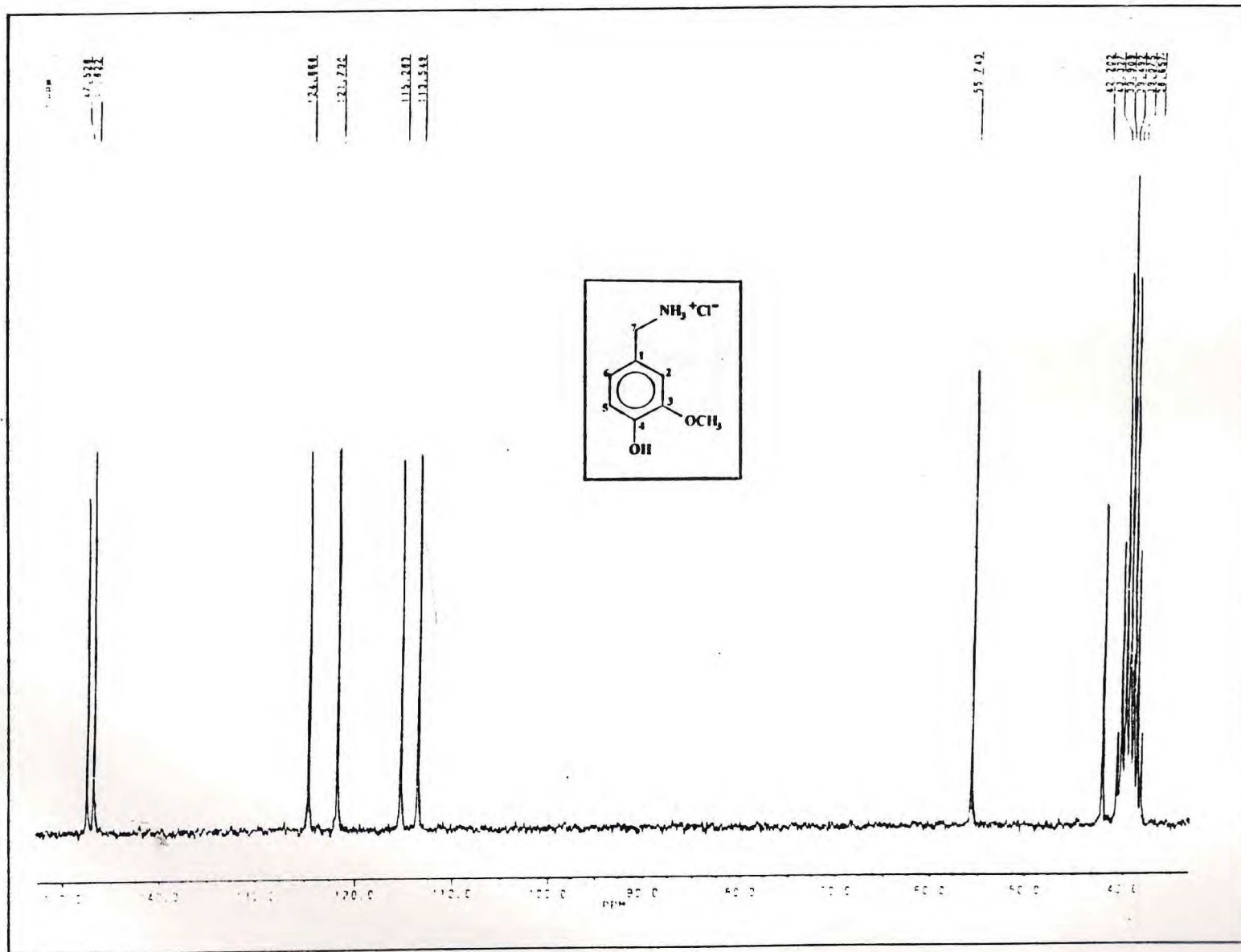


Figura 31 : Espectro de RMN¹³C do Cloridrato de Vanilil-amina (50 MHz , DMSO-d₆)

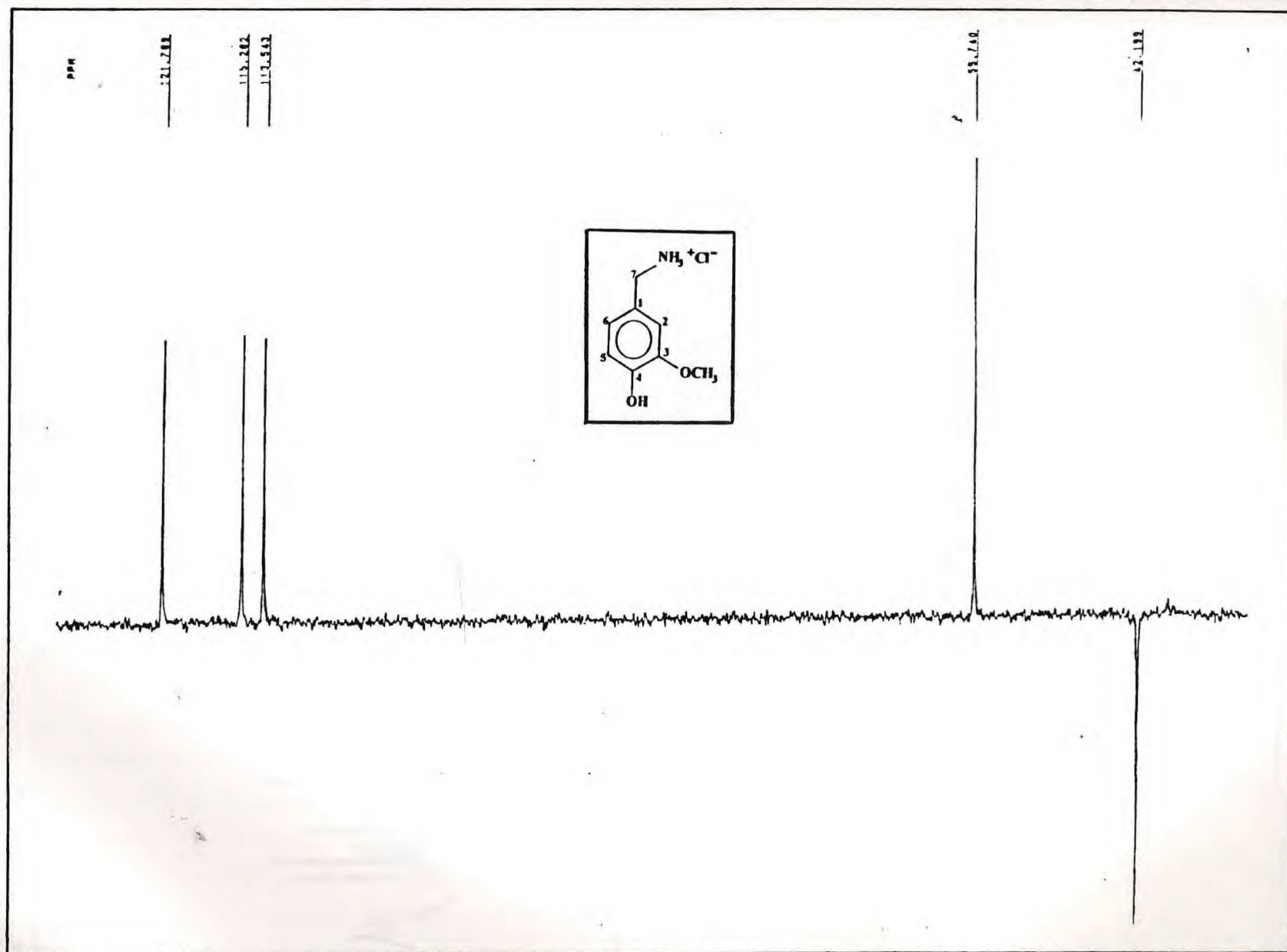


Figura 32 : Espectro de RMN^{13}C modulado pela técnica DEPT 135 do Cloridrato de Vanilil-amina (50 MHz, DMSO-d_6)

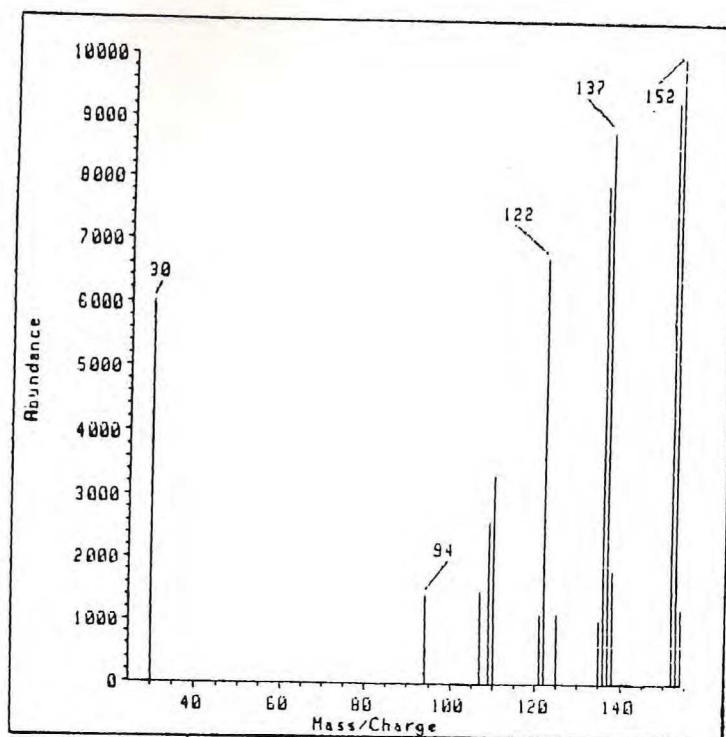


Figura 33 : Espectro de massas da Vanilil-amina

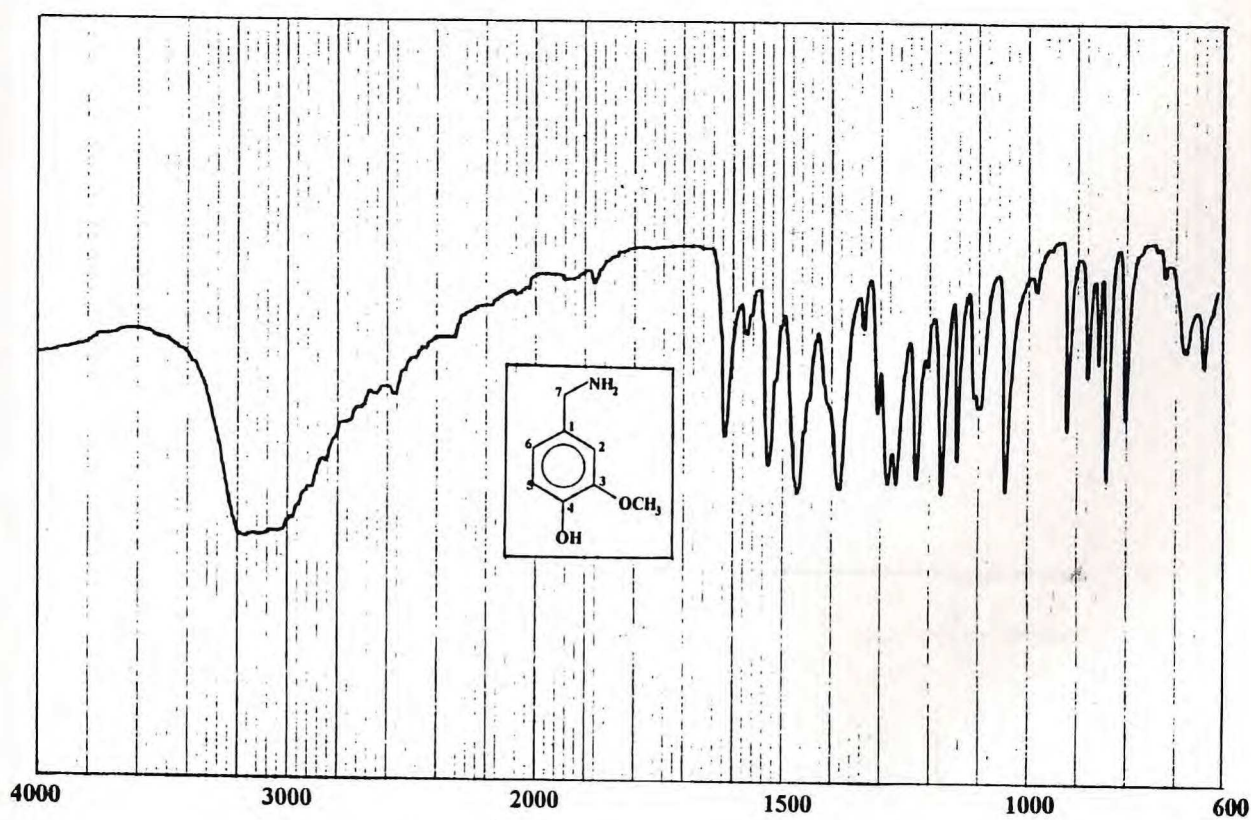


Figura 34 : Espectro na região do Infra-vermelho da Vanilil-amina (KBr)

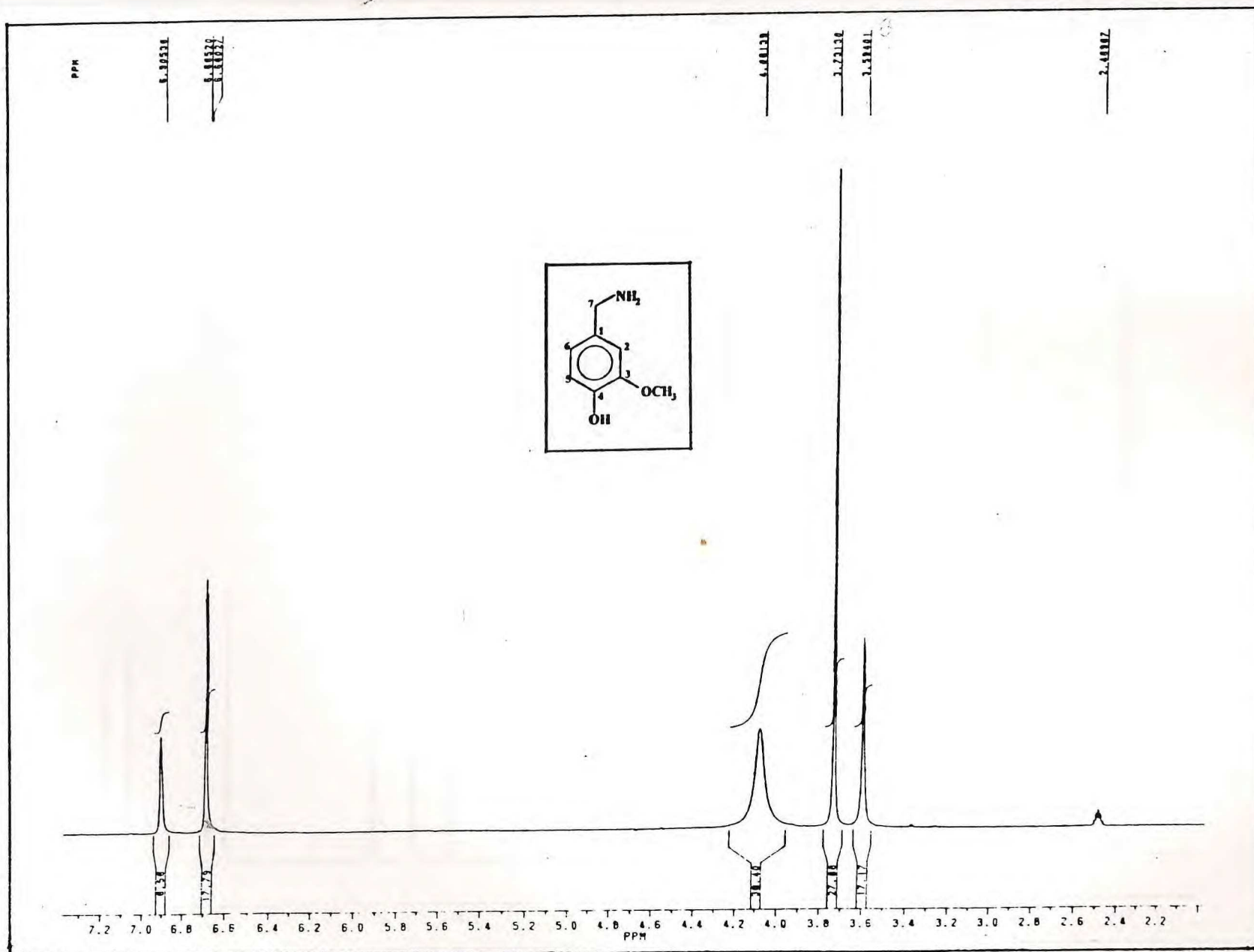


Figura 35 : Espectro de RMN¹H da Vanilil-amina (200 MHz , DMSO-d₆)

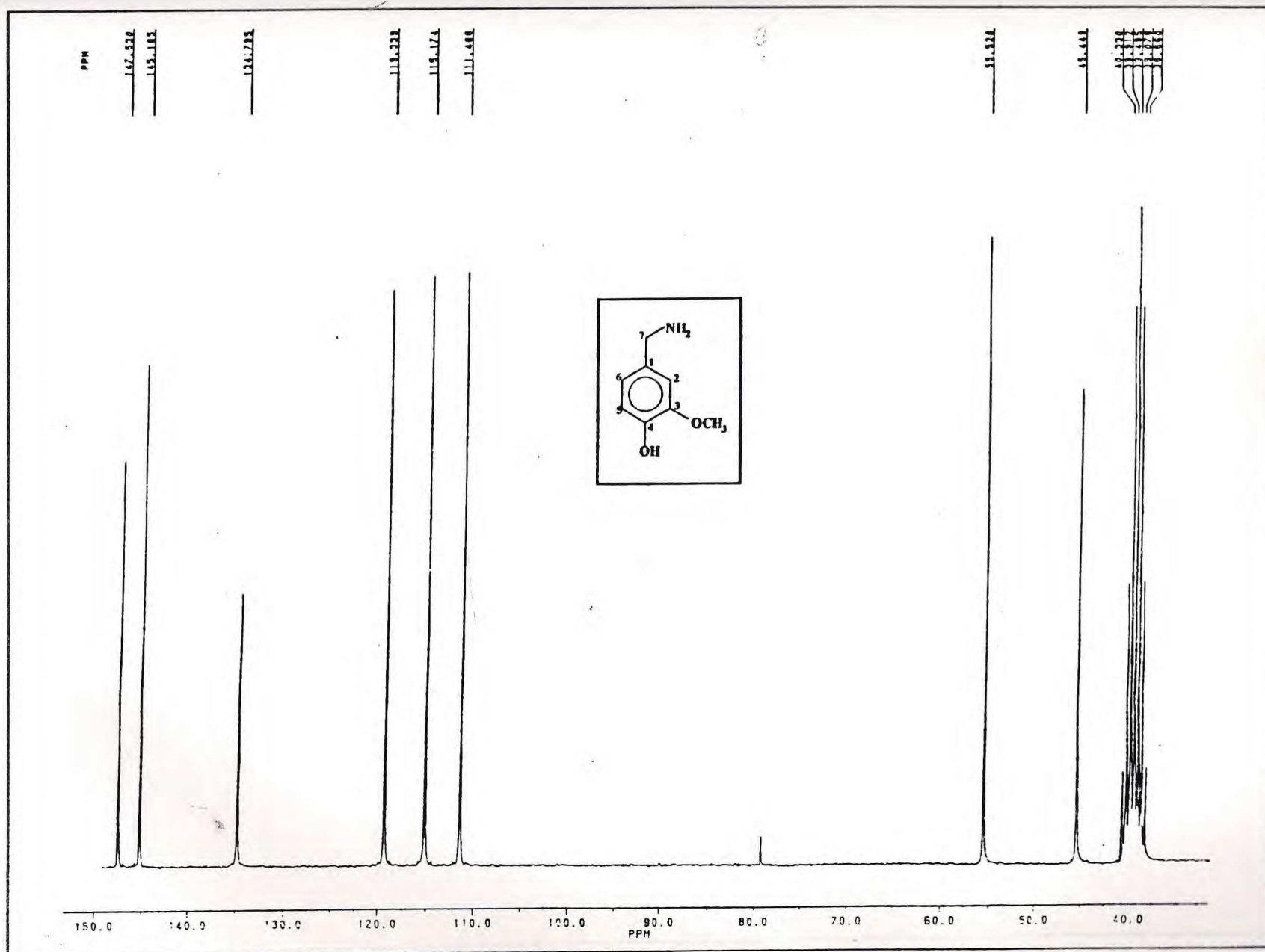


Figura 36 : Espectro de RMN ^{13}C da Vanilil-amina (50 MHz , DMSO-d $_6$)

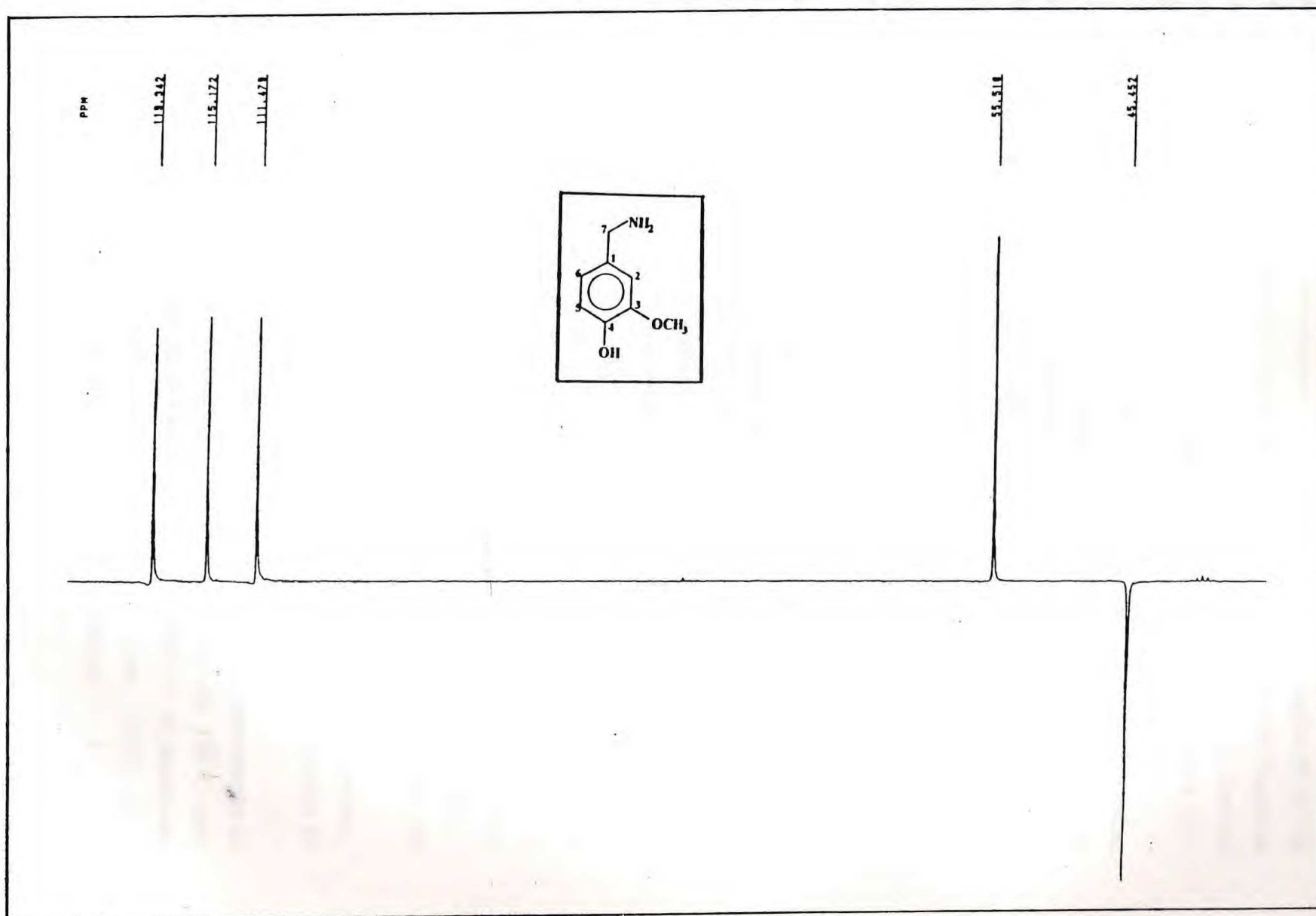


Figura 37 : Espectro de RMN¹³C modulado pela técnica DEPT 135 da Vanilil-amina (50 MHz , DMSO-d₆)

A *o*-Vanilina ⁷⁹ é um sólido amarelo de odor agradável , cujos dados espectrométricos , tais como , os espectros de massas (figura 38 - página 73) , de Absorção na Região do Infra-vermelho (figura 39 - página 73) , de Ressonância Magnética Nuclear Protônica (figura 40 - página 74) , Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 utilizando as técnica PND (figura 41 - página 75) e DEPT 135 (figura 42 - página 76) , então descritos na pagina 223.

Seguindo o esquema reacional 24 a *o*-Vanilina foi convertida na *o*-Vanilil-oxima através da reação com cloridrato de hidroxilamina em meio básico , com rendimento de 90.85 % , após recristalização em 1,2-dicloroetano ³⁴. A *o*-Vanilil-oxima apresentou-se como um sólido branco cristalino na forma de agulhas com um ponto de fusão de 118-119°C .

O espectro de massas da *o*-Vanilil-oxima (figura 43 - página 77) apresentou o pico do ion molecular M^{+} com razão massa/carga (m/z) 167 em concordância com a fórmula molecular $C_8H_9NO_3$.

No seu espectro de absorção na região do infra-vermelho (figura 44 - página 77) observou-se a ausência da banda forte em 1680 cm^{-1} correspondente ao estiramento carbono-oxigênio característica de carbonila de aldeídos e cetonas α,β insaturados. No mesmo espectro observa-se também uma banda em 3460 cm^{-1} correspondente ao estiramento O-H característico de oximas e uma banda larga em $3500\text{-}2400\text{ cm}^{-1}$ correspondente ao estiramento O-H de álcoois e fenóis .

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica da *o*-Vanilil-oxima (figura 45 - página 78) foi possível observar , além da ausência da absorção em 9.81 ppm correspondente ao próton aldeídico da *o*-Vanilina , 2 singletos largos em 11.36 ppm e 9.74 ppm correspondente aos 2 prótons hidroxílicos , um singlete em 8.35 ppm correspondente ao próton da função oxima , 3 absorções centradas em 7.07 ppm , 6.91 ppm e 6.77 ppm correspondente aos prótons aromáticos 4 , 6 e 5 e um singleto em 3.76 ppm correspondente aos prótons do grupo metoxila.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 da *o*-Vanilil-oxima , utilizando a técnica PND (figura 46 - página 79) , mostrou a presença de 8 átomos de carbono .

Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 47 - página 80) , para determinação da multiplicidade , foi possível observar , além da ausência da absorção em 196.43 ppm correspondente à carbonila aldeídica da *o*-Vanilina , 5 linhas espectrais de amplitudes positivas em 148.01 ppm , 119.78 ppm , 119.37 ppm , 112.90 ppm e 55.84 ppm , correspondentes ao carbono sp^2 nitrogenado , aos carbonos aromáticos 5 , 6 , 4 e ao carbono da metoxila , respectivamente.

A hidrogenação da o-Vanilil-oxima com H_2 , Pd / C 10% em álcool metílico na presença de ácido clorídrico concentrado ^{78,34}, forneceu o Cloridrato de o-Vanilil-amina como um sólido branco cristalino em forma de agulhas, quando recristalizado em álcool metílico, com um rendimento de 87.05%. Apesar da hidrogenação da o-Vanilil-oxima levar rapidamente à formação da Vanilil-amina, optou-se pela preparação do cloridrato devido ao fato de que a o-Vanilil-amina, de maneira análoga à Vanilil-amina, se decompõe facilmente na presença de luz.

No espectro de absorção na região do infra-vermelho do mesmo Cloridrato (figura 48 - página 81) observou-se a presença de uma banda forte em 3360 cm^{-1} correspondente ao estiramento nitrogênio-hidrogênio característico de sais de aminas primárias.

No seu espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica (figura 49 - página 82) foi possível observar um deslocamento para campo mais alto dos prótons α ao grupamento funcional amina, isto é, de 8.35 ppm para 3.90 ppm. No mesmo espectro foi possível ainda observar uma absorção centrada em 8.65 ppm correspondente aos prótons ligados aos heteroátomos nitrogênio e oxigênio. Observou-se também absorções entre 6.99 ppm e 6.93 ppm correspondentes aos prótons aromáticos e um singlete em 3.77 ppm correspondente aos prótons metoxila.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 do Cloridrato de o-Vanilil-amina, utilizando a técnica PND (figura 50 - página 83), foi possível observar a presença de 8 átomos de carbono correspondente à fórmula molecular $C_8H_{12}ClNO_2$ sugerida pela espectrometria de massas. Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 51 - página 84), na determinação da multiplicidade, observou-se 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 121.99 ppm, 119.08 ppm, 112.22 ppm e 58.06 ppm, correspondentes aos carbonos aromáticos 5, 6 e 4 e ao carbono da metoxila, respectivamente e uma linha espectral de amplitude negativa em 37.19 ppm correspondente ao carbono metilênico 7.

A preparação da o-Vanilil-amina foi feita facilmente pela simples neutralização do Cloridrato de Vanilil-amina com uma solução de NaOH 2M ³⁹.

O espectro de massas da o-Vanilil-amina (figura 52 - página 85) apresentou o pico do íon molecular M^+ com razão massa/carga (m/z) 153 em concordância com a fórmula molecular $C_8H_{11}NO_2$.

No espectro de absorção na região do infra-vermelho desta substância (figura 53 - página 85) observou-se a presença de uma banda larga entre 3400 e 2000 cm^{-1} correspondente à superposição do estiramento nitrogênio-hidrogênio característico de aminas com o estiramento O-H de fenóis. Devido à concentração da amostra assim como a

presença do grupamento fenólico não foi possível observar as duas bandas fracas existentes na região entre 3500 cm^{-1} e 3400 cm^{-1} características de amins primárias.

No seu espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica (figura 54 - página 86) foram observadas várias absorções entre 6.82 ppm e 6.59 ppm correspondentes aos prótons aromáticos 4 , 5 , 6 , um singleto em 4.07 ppm correspondente aos prótons metilênicos α ao grupo funcional amina e um singleto em 3.86 ppm correspondente aos prótons da metoxila.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 da o-Vanilil-amina , utilizando a técnica PND (figura 55 - página 87) , foi possível observar a presença de 8 átomos de carbono correspondendo à fórmula molecular $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$ sugerida pela espectrometria de massas. Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 56 - página 88) , para determinação da multiplicidade , observou-se 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 120.07 ppm , 117.86 ppm , 110.86 ppm e 55.67 ppm , correspondentes aos carbonos aromáticos 5 , 6 , 4 e ao carbono da metoxila , respectivamente além de uma linha espectral de amplitude negativa em 43.18 ppm correspondente ao carbono metilênico 7.

As tabelas 4 (página 72) e 5 (página 72) mostram as comparações dos dados espectrométricos de Ressonância Magnética Nuclear Protônica e de Carbono 13 da o-Vanilina , o-Vanilil-oxima , Cloridrato de o-Vanilil-amina e da o-Vanilil-amina.

H \ R	CHO $\delta^1\text{H}$	=N-OH $\delta^1\text{H}$	NH_3^+Cl^- $\delta^1\text{H}$	NH_2 $\delta^1\text{H}$
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	7.08 (1H,dd,J=8.0 e 2.0)	7.07 (1H,d,J=7.7)	6.99-6.93 (1H,m)	6.80 (1H,dd,J=8.0 e 2.0)
5	6.86 (1H,t,J=8.0)	6.77 (1H,t,J=7.82 e 7.88)	6.76 (1H,t,J=7.8)	6.72 (1H,t,J=8.0)
6	7.02 (1H,dd,J=8.0 e 2.0)	6.91 (1H,d,J=7.88)	6.99-6.93 (1H,m)	6.62 (1H,dd,J=8.0 e 2.0)
7	-	6.35 (1H,s)	3.90 (2H,s)	4.07 (2H,s)
CHO	9.81 (1H,s)	-	-	-
OCH ₃	3.81 (3H,s)	3.78 (3H,s)	3.77 (3H,s)	3.86 (3H,s)
OH	10.99 (1H,sl)	9.74 (1H,sl)	8.65 (1H,sl)	-
NH ₂	-	-	-	-
NH_3^+Cl^-	-	-	8.65 (3H,sl)	-
=N-OH	-	11.36 (1H,sl)	-	-

Tabela 4 : Dados espectrométricos comparativos de RMN¹H (200 MHz) da o-Vanilina , o-Vanilil-oxima , Cloridrato de o-Vanilil-amina e da o-Vanilil-amina.

C \ R	CHO $\delta^{13}\text{C}$	=N-OH $\delta^{13}\text{C}$	NH_3^+Cl^- $\delta^{13}\text{C}$	NH_2 $\delta^{13}\text{C}$
1	120.47 (s)	116.64 (s)	120.68 (s)	127.00 (s)
2	147.93 (s)	145.83 (s)	144.59 (s)	146.76 (s)
3	151.25 (s)	146.01 (s)	147.66 (s)	147.64 (s)
4	117.63 (d)	112.90 (d)	112.22 (d)	110.86 (d)
5	124.24 (d)	119.78 (d)	121.95 (d)	120.07 (d)
6	119.34 (d)	119.37 (d)	119.08 (d)	117.86 (d)
7	-	146.01 (d)	37.19 (t)	43.18 (t)
CHO	196.43 (d)	-	-	-
OCH ₃	55.94 (q)	55.64 (q)	58.06 (q)	55.67 (q)

Tabela 5 : Dados espectrométricos comparativos de RMN¹³H (50 MHz) da o-Vanilina , o-Vanilil-oxima , Cloridrato de o-Vanilil-amina e da o-Vanilil-amina.

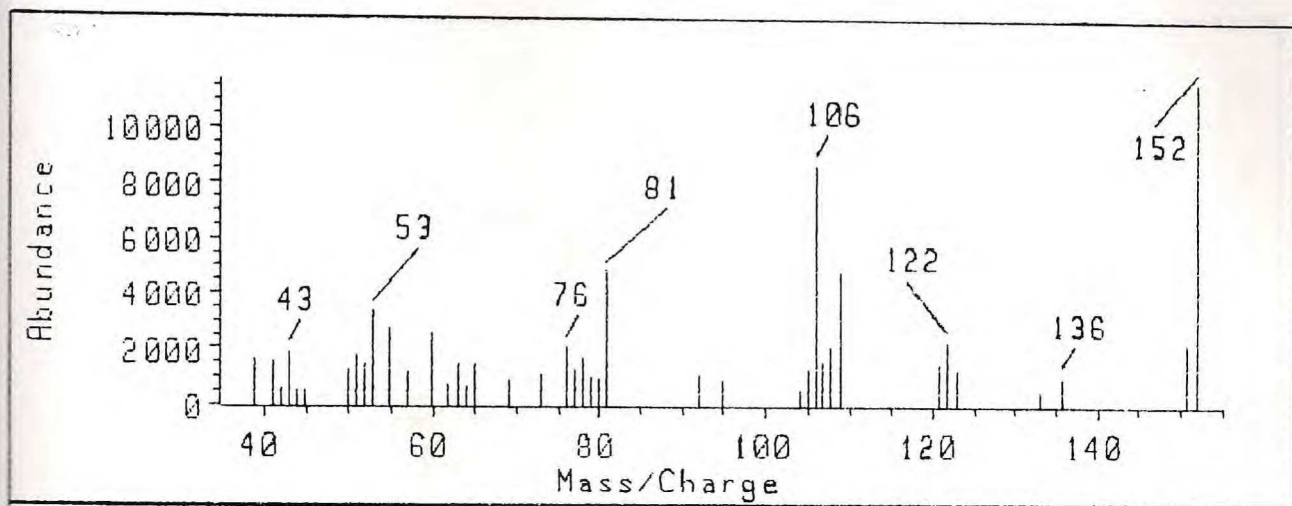


Figura 38 : Espectro de massas da o-Vanilina

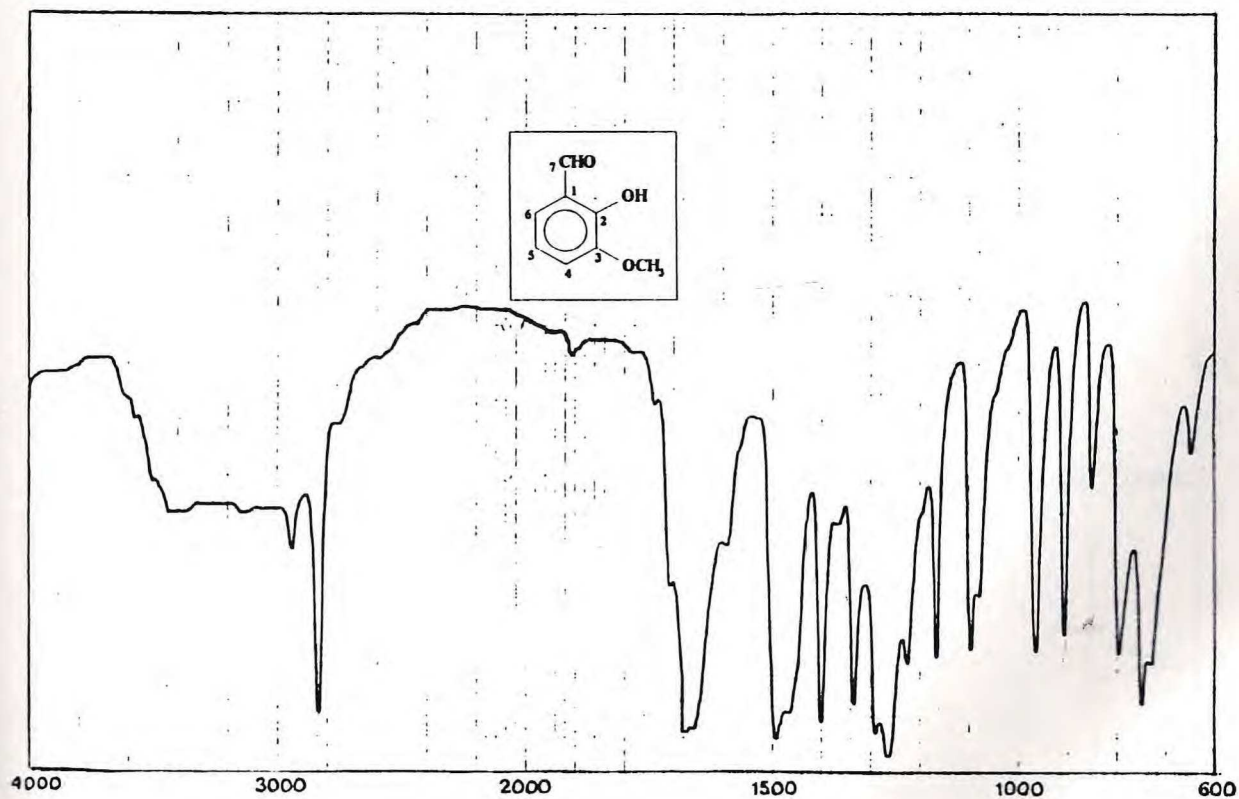


Figura 39 : Espectro na região do Infra-vermelho da o-Vanilina (KBr)

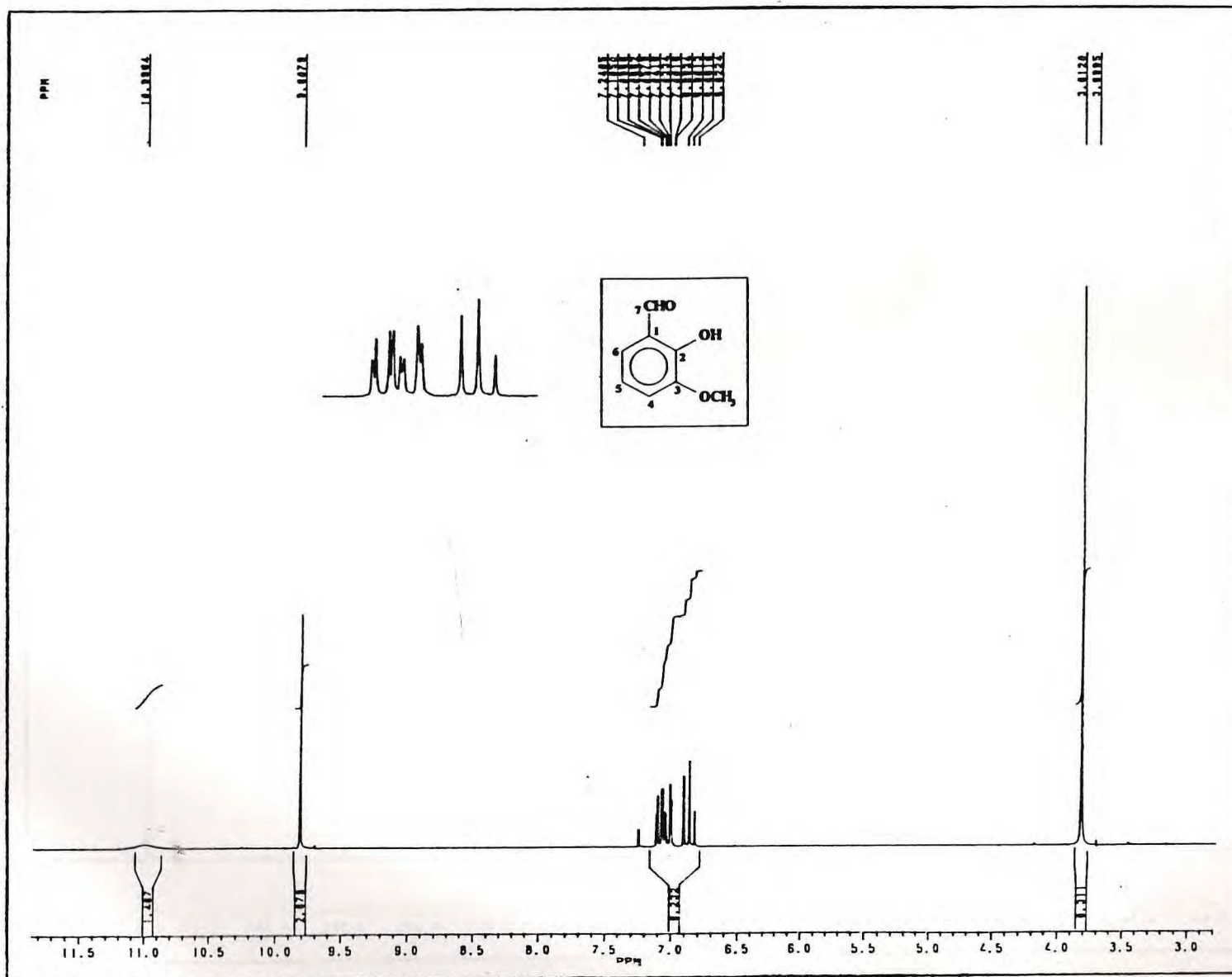


Figura 40 : Espectro de RMN¹H da o-Vanilina (200 MHz , DMSO-d₆)

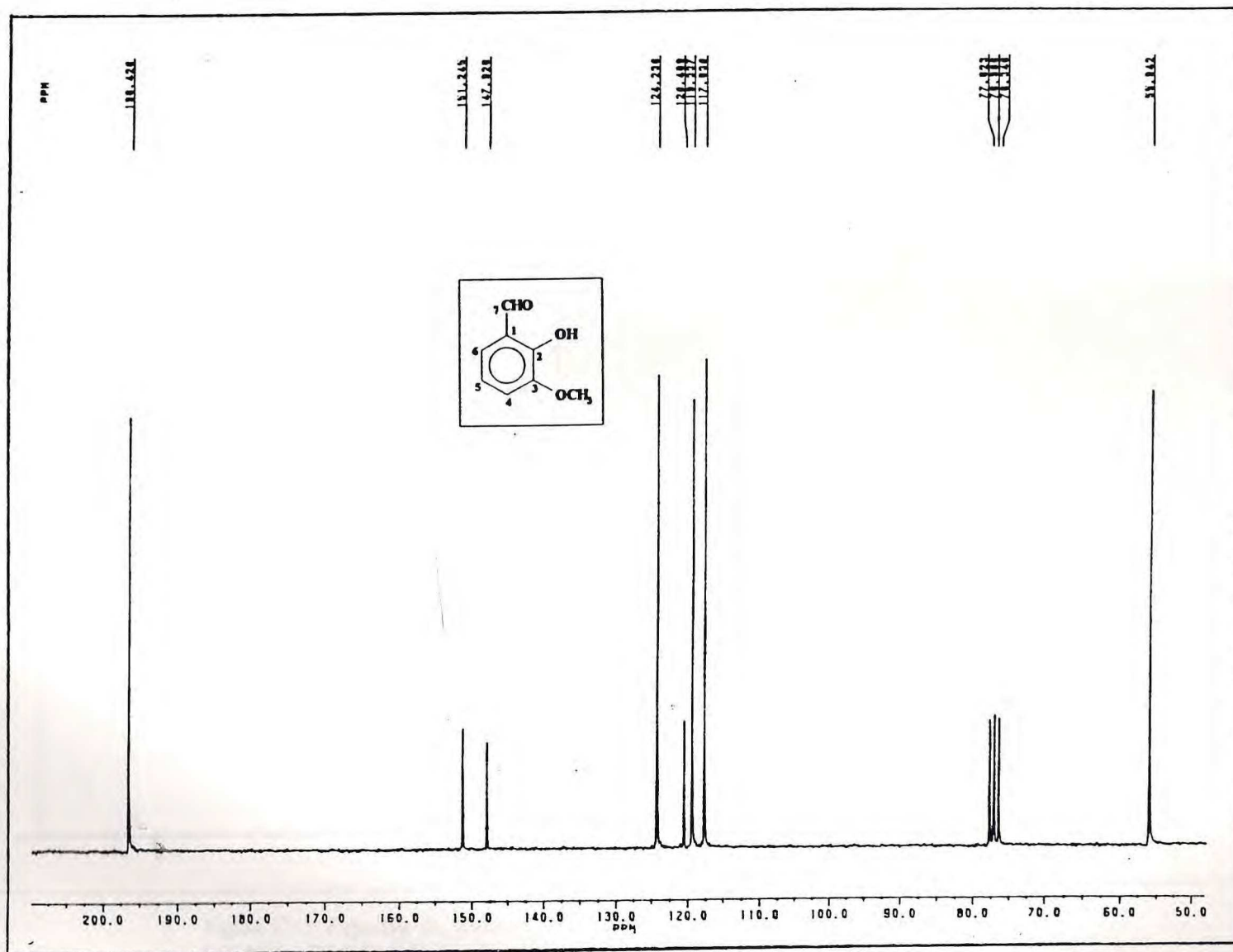


Figura 41 : Espectro de RMN ^{13}C da o-Vanilina (50 MHz , DMSO- d_6)

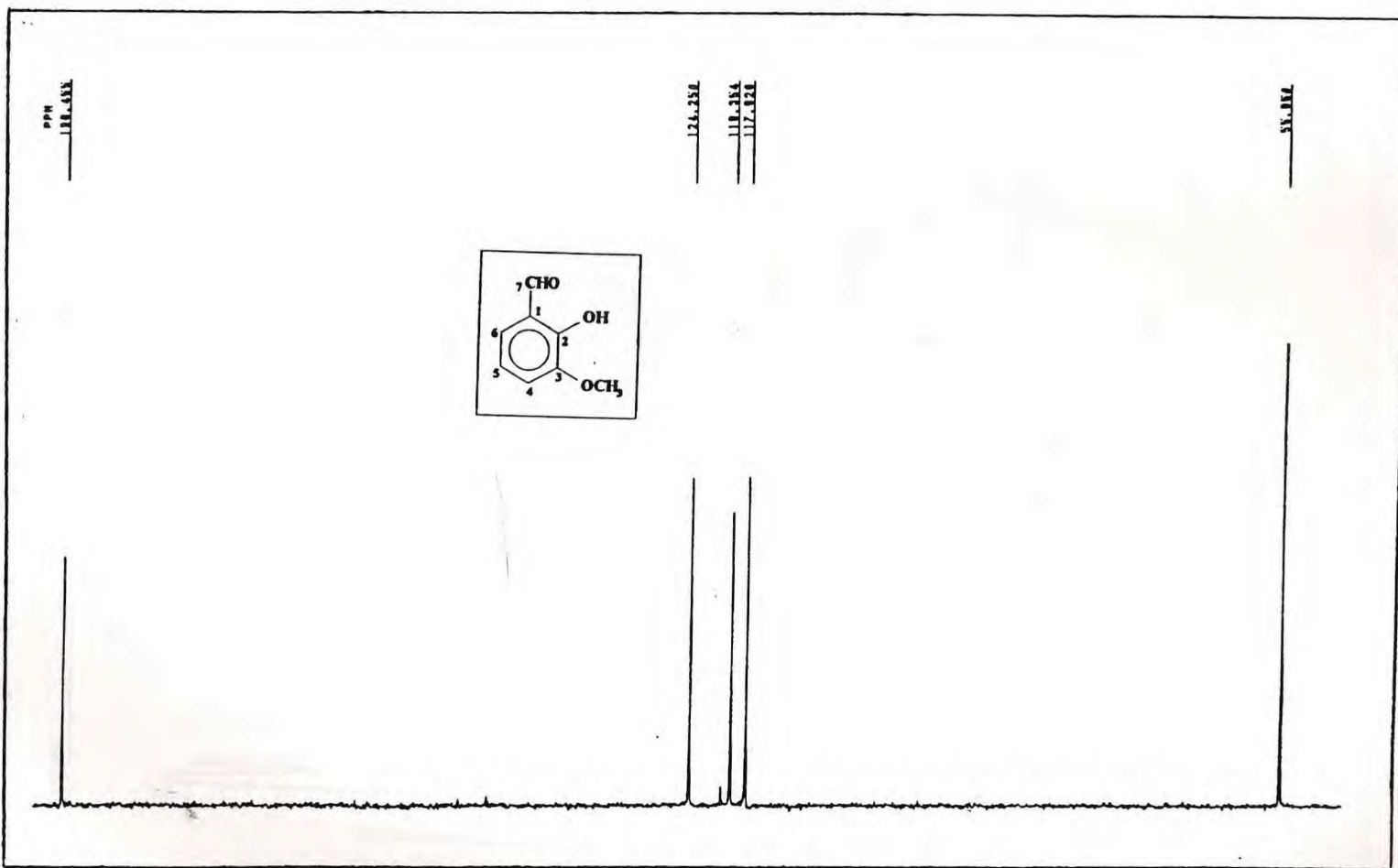


Figura 42 : Espectro de RMN^{13}C modulado pela técnica DEPT 135 da o-Vanilina (50 MHz , DMSO-d_6)

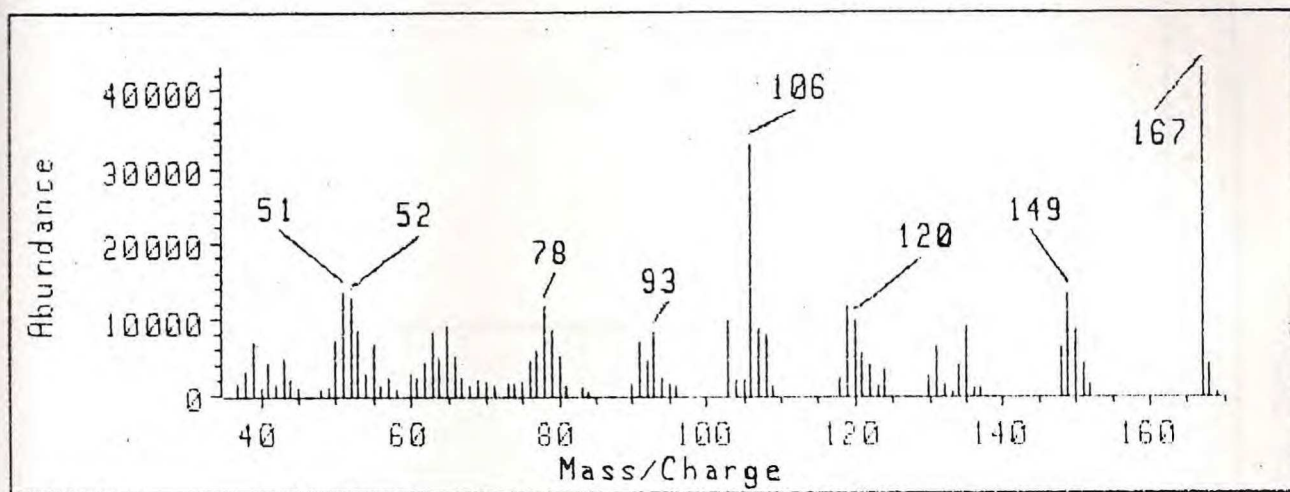


Figura 43 : Espectro de massas da o-Vanilil-oxima

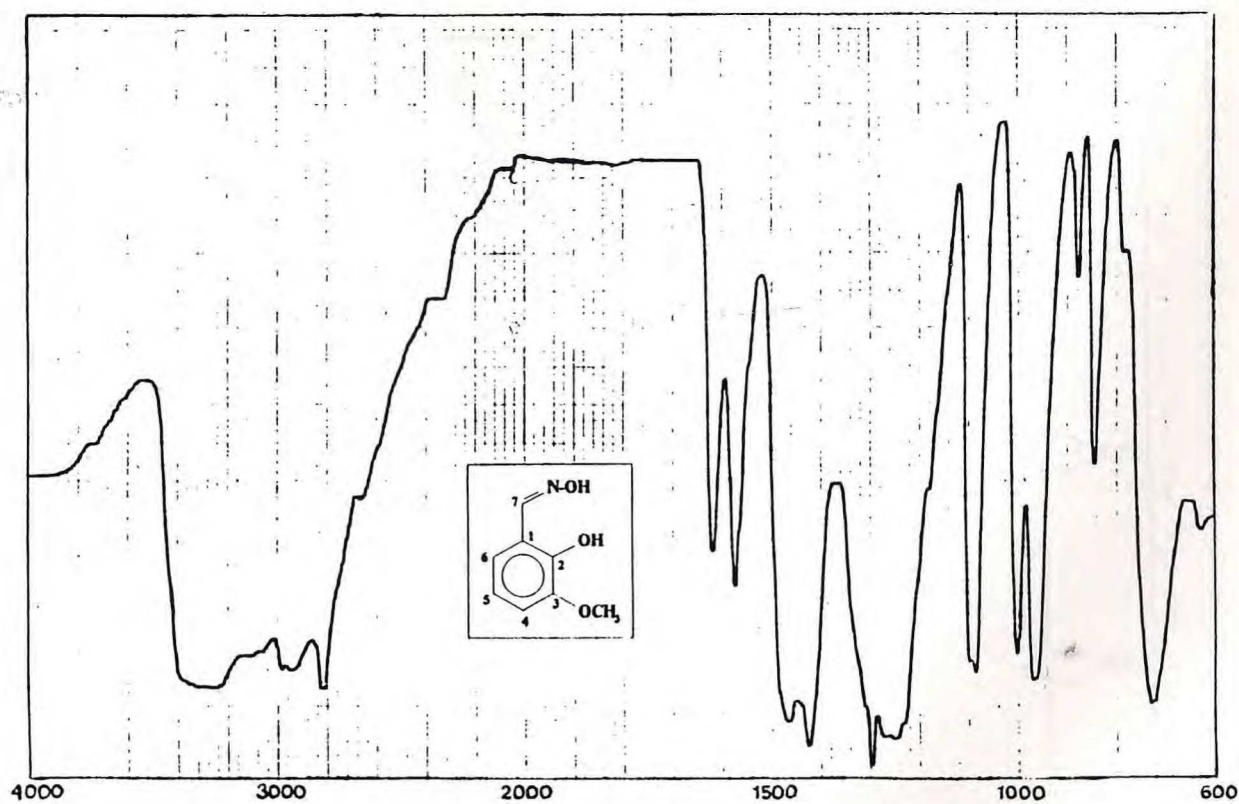


Figura 44 : Espectro na região do Infra-vermelho da o-Vanilil-oxima (KBr)

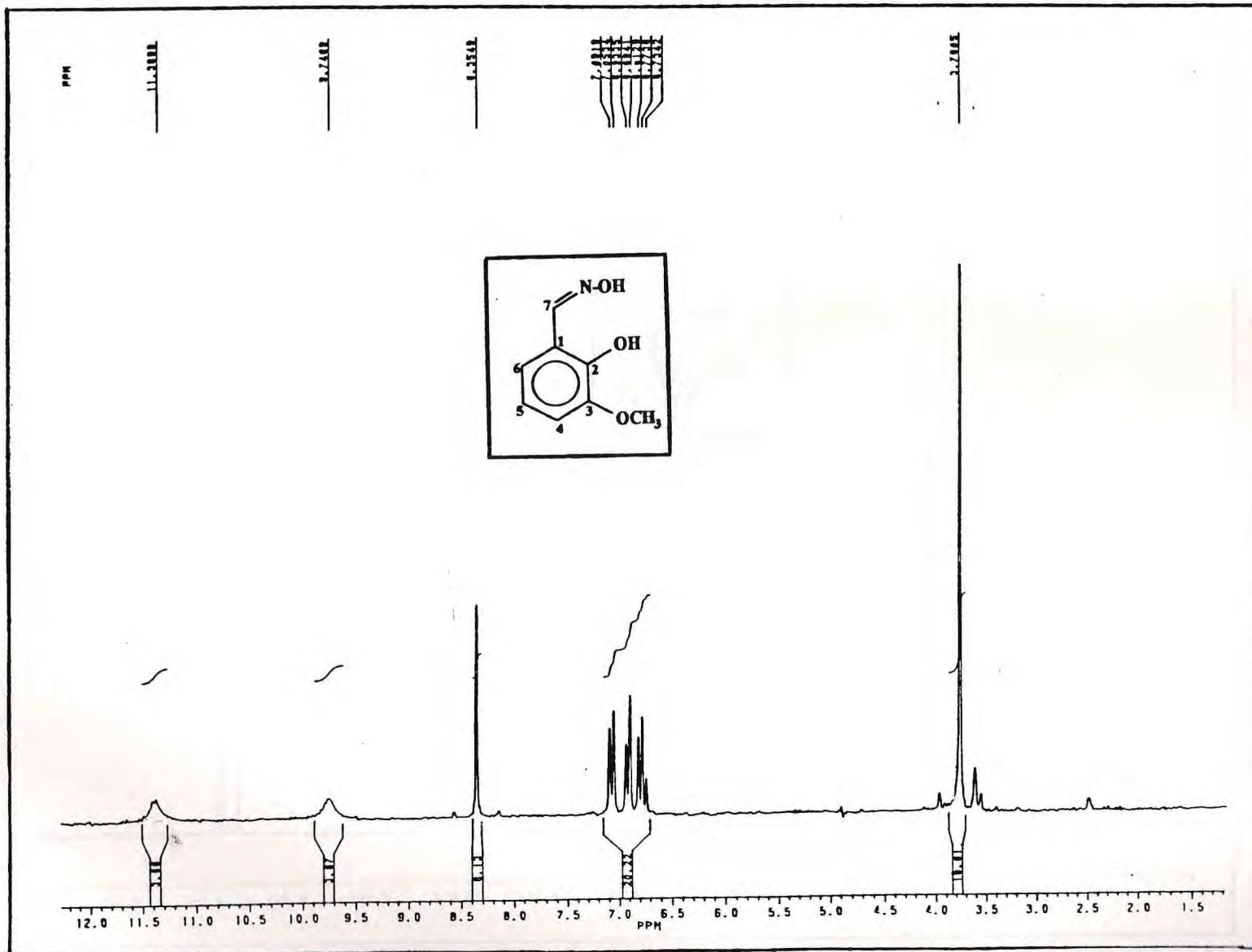


Figura 45 : Espectro de RMN¹H o-Vanilil-oxima (200 MHz , DMSO-d₆)

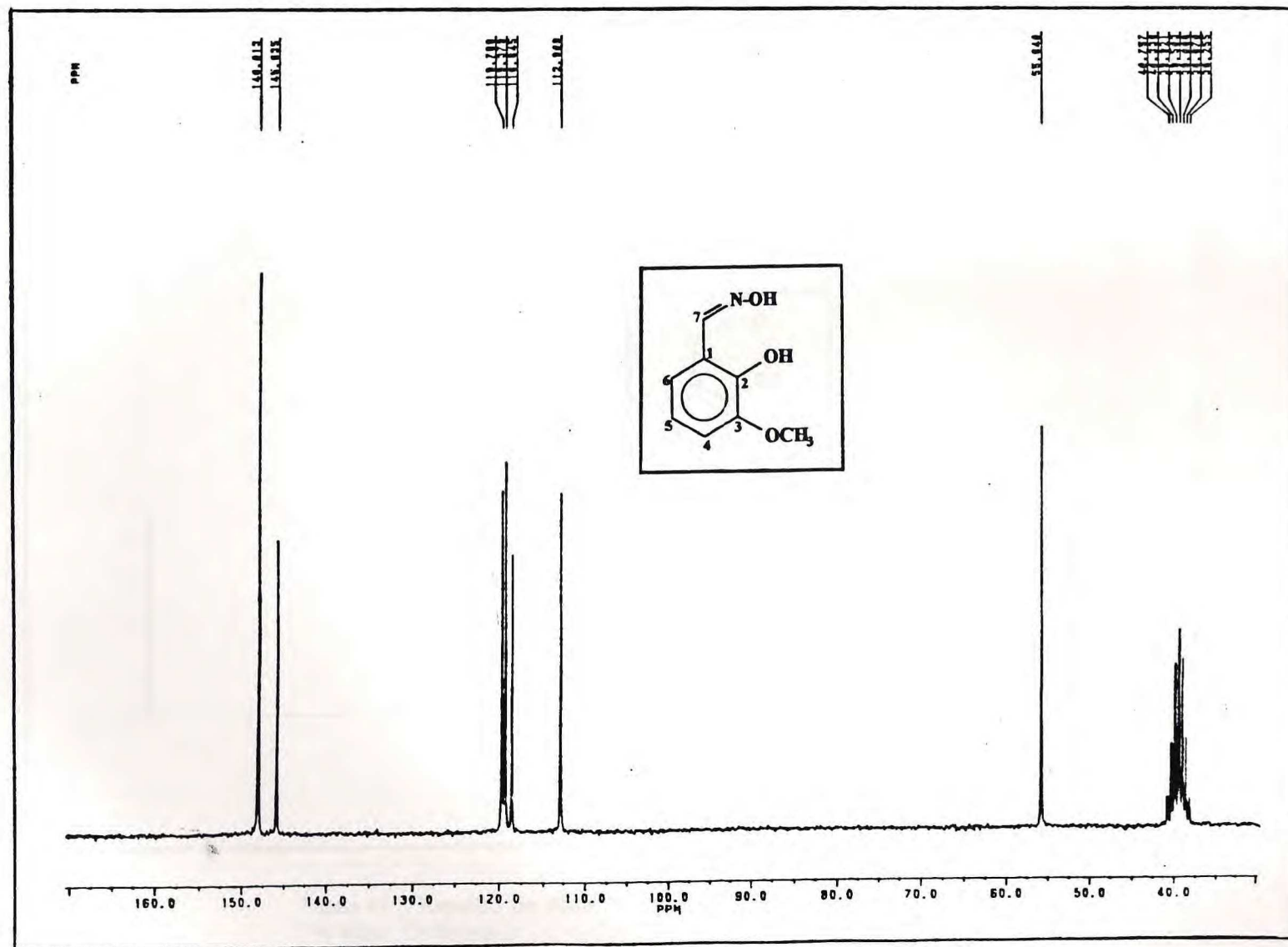


Figura 46 : Espectro de RMN¹³C o-Vanilil-oxima (50 MHz , DMSO-d₆)

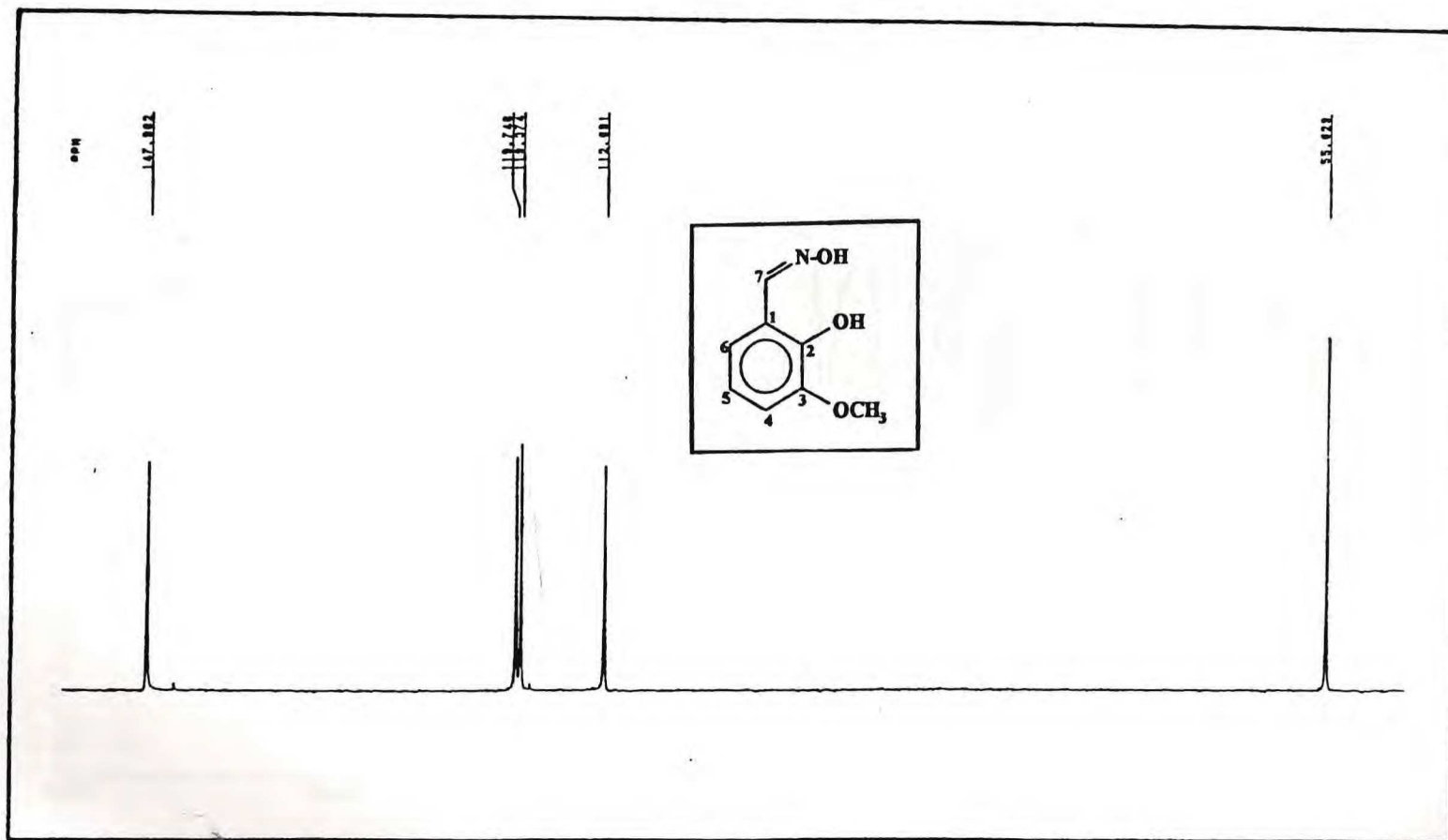


Figura 47 : Espectro de RMN^{13}C modulado pela técnica DEPT 135 o-Vanilil-oxima (50 MHz, DMSO-d_6)

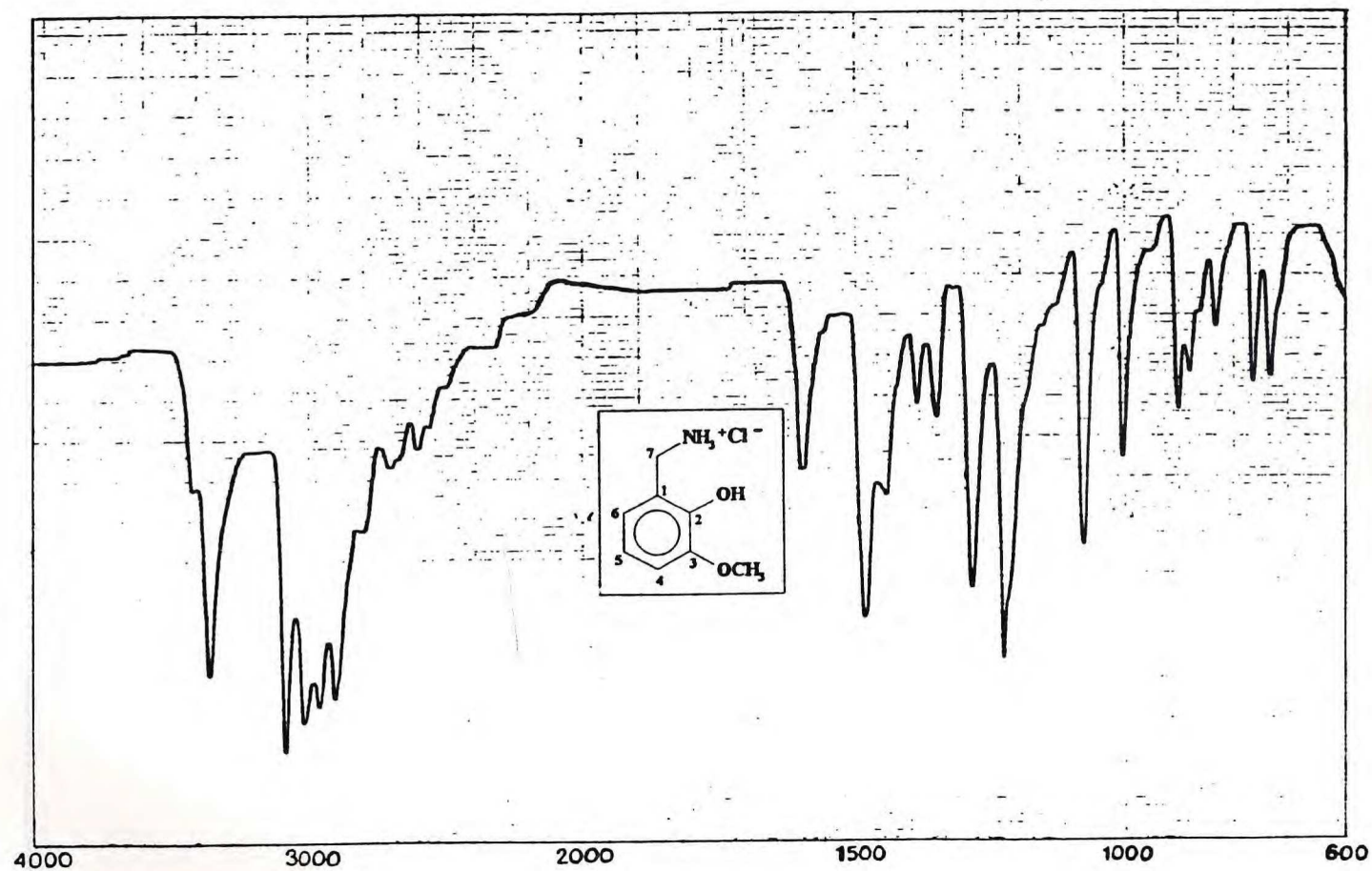


Figura 48 : Espectro na região do Infra-vermelho do Cloridrato de o-Vanilil-amina (KBr)

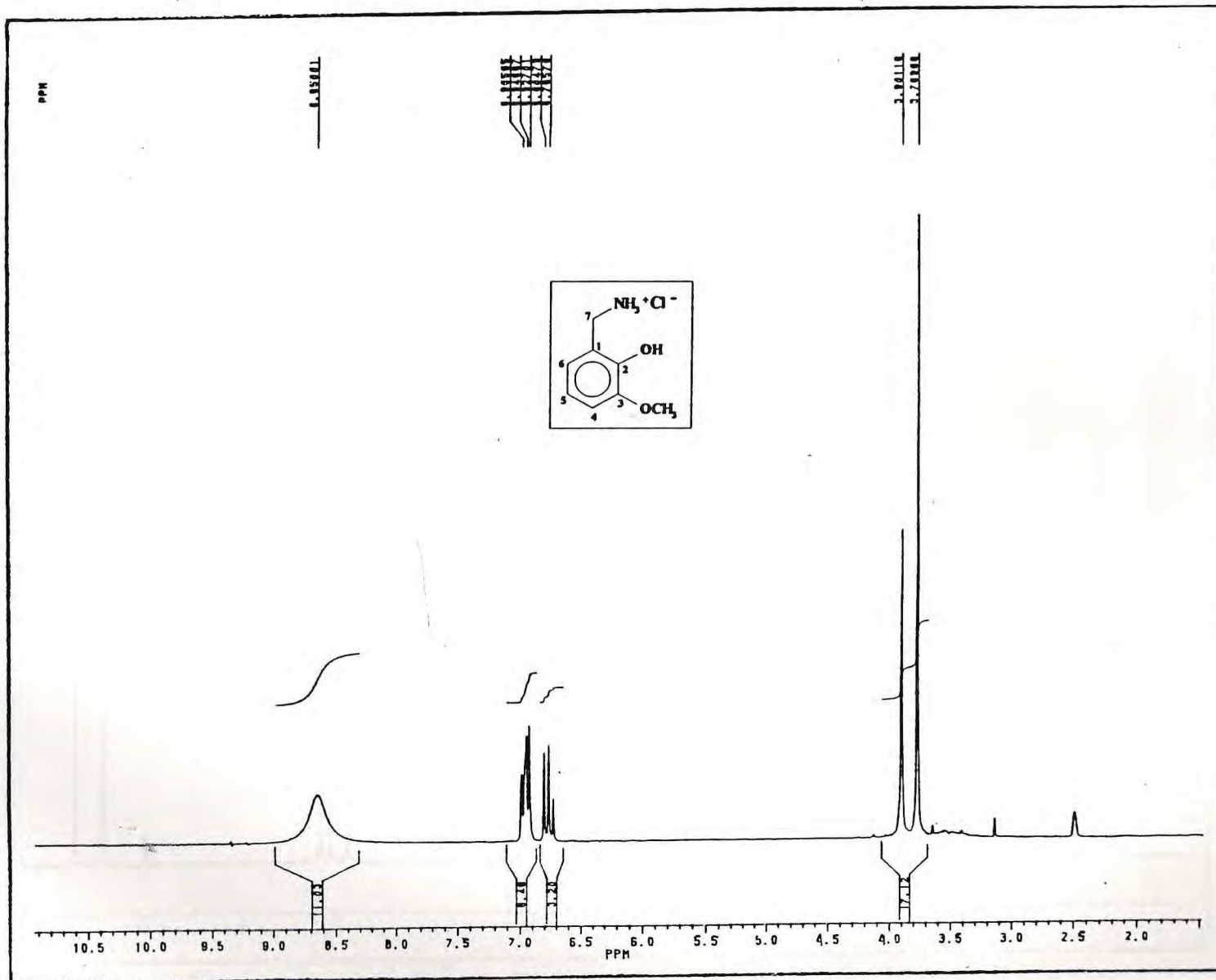


Figura 49 : Espectro de RMN ^1H do Cloridrato de o-Vanilil-amina (200 MHz , DMSO- d_6)

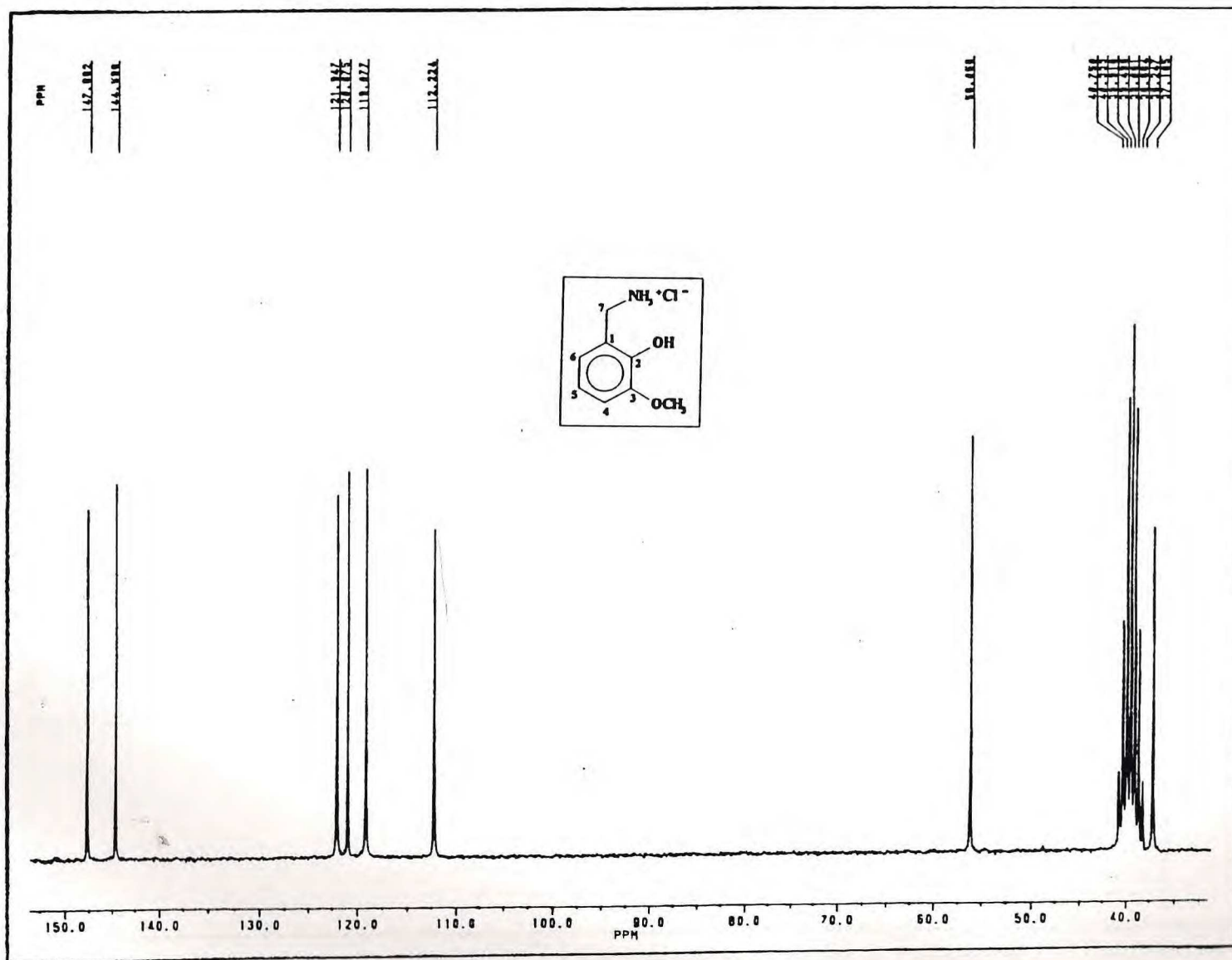


Figura 50 :Espectro de RMN¹³C do Cloridrato de o-Vanilil-amina(50 MHz , DMSO-d₆)

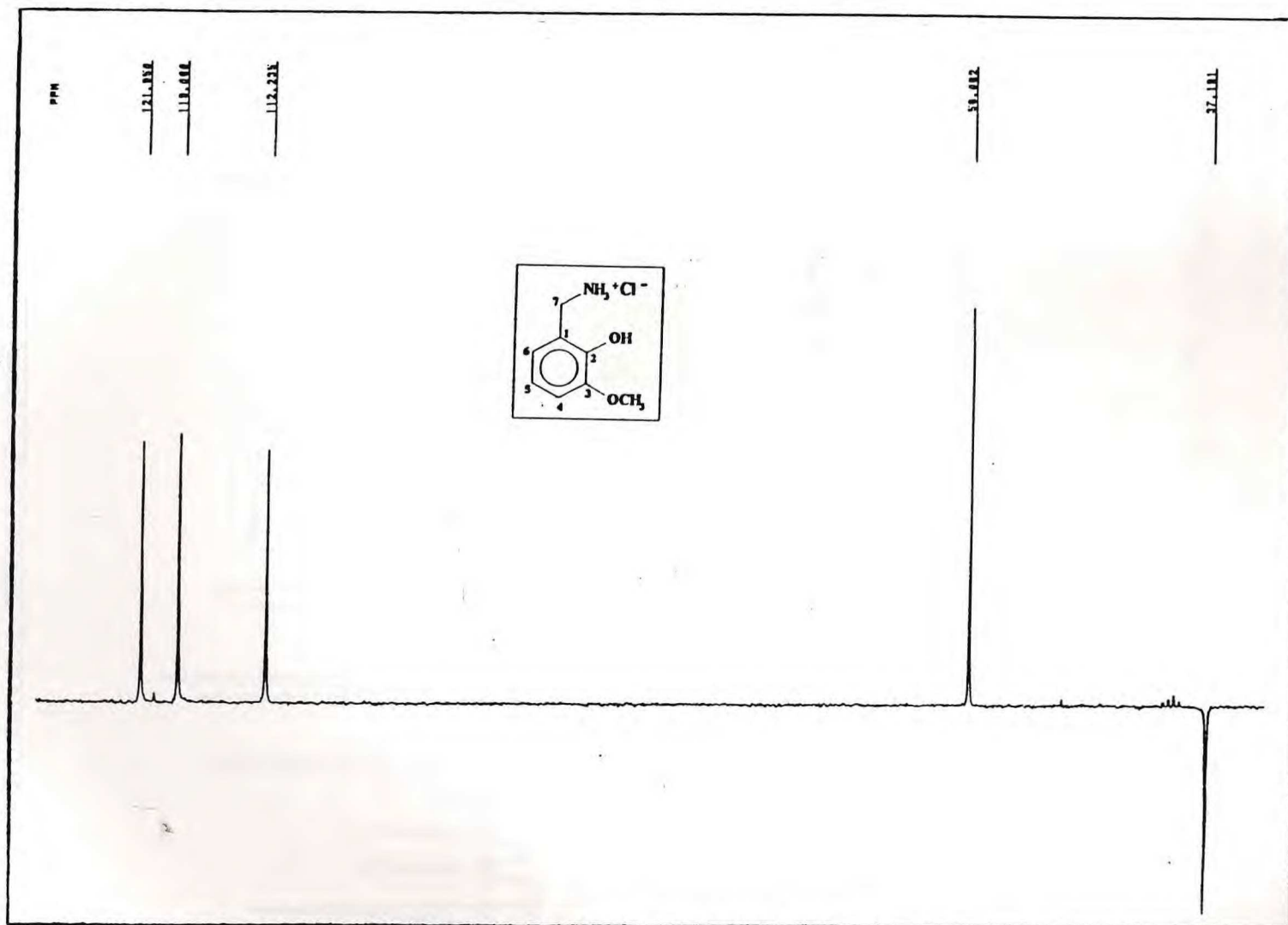


Figura 51 :Espectro de RMN¹³C modulado pela técnica DEPT 135 do Cloridrato de o-Vanilil-amina(50 MHz , DMSO-d₆)

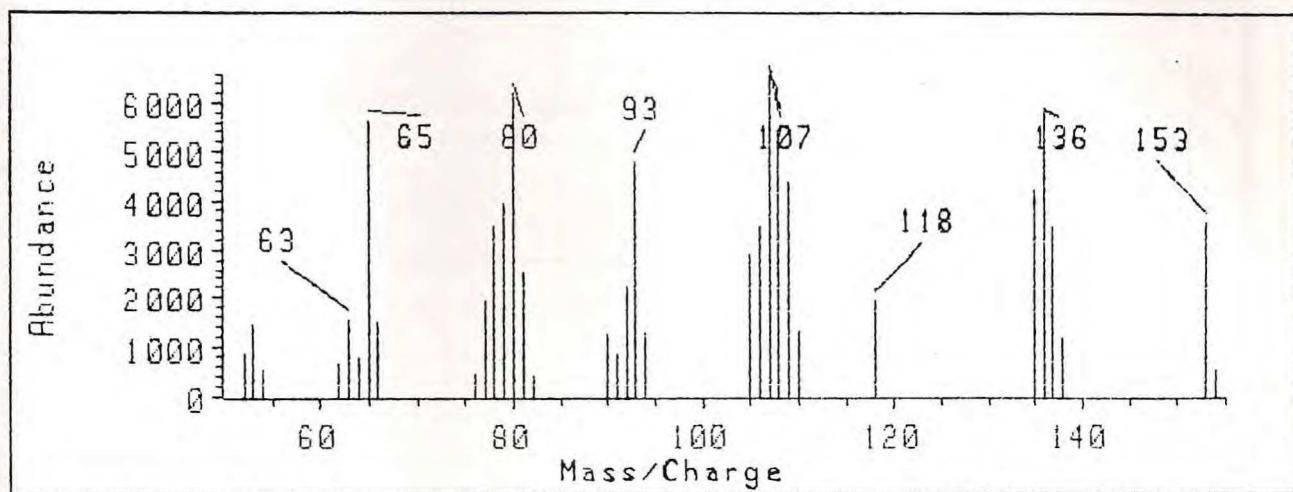


Figura 52 : Espectro de massas da o-Vanilil-amina

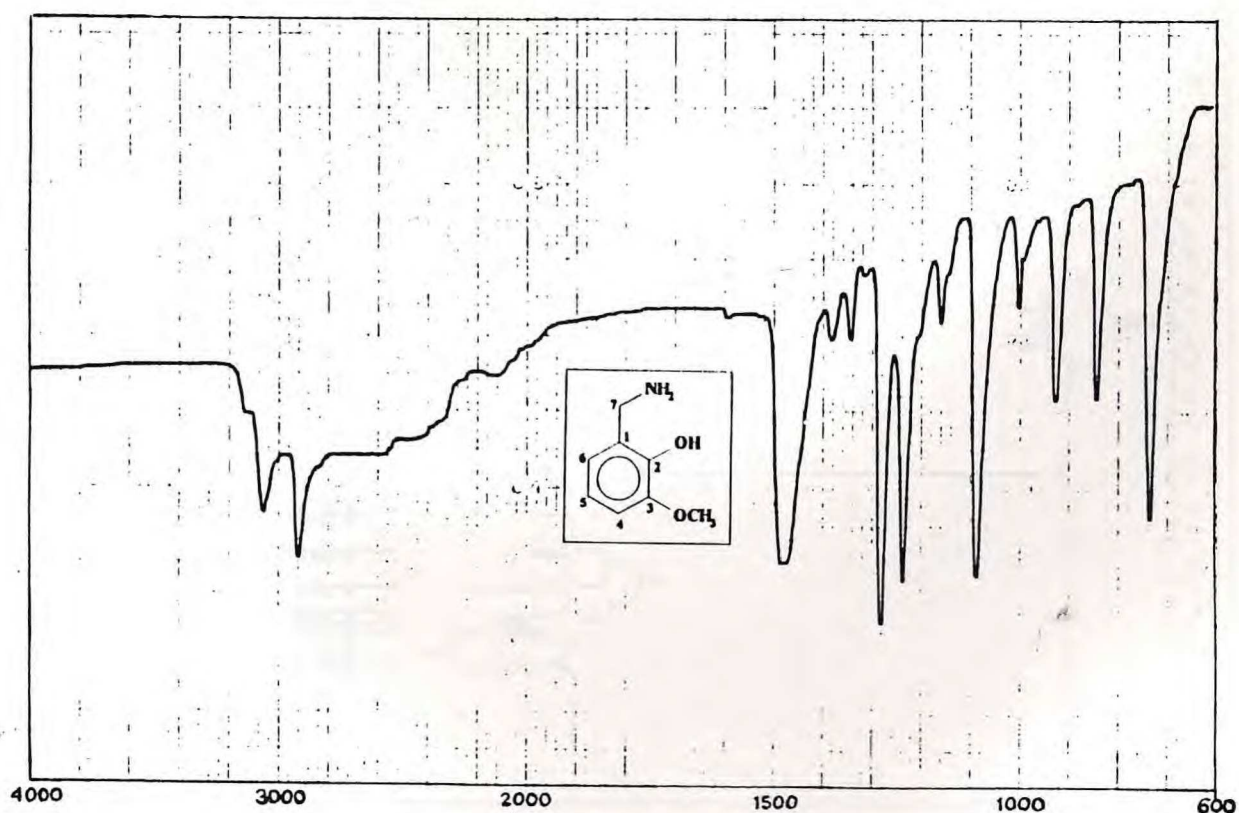


Figura 53 : Espectro na região do Infra-vermelho da o-Vanilil-amina (KBr)

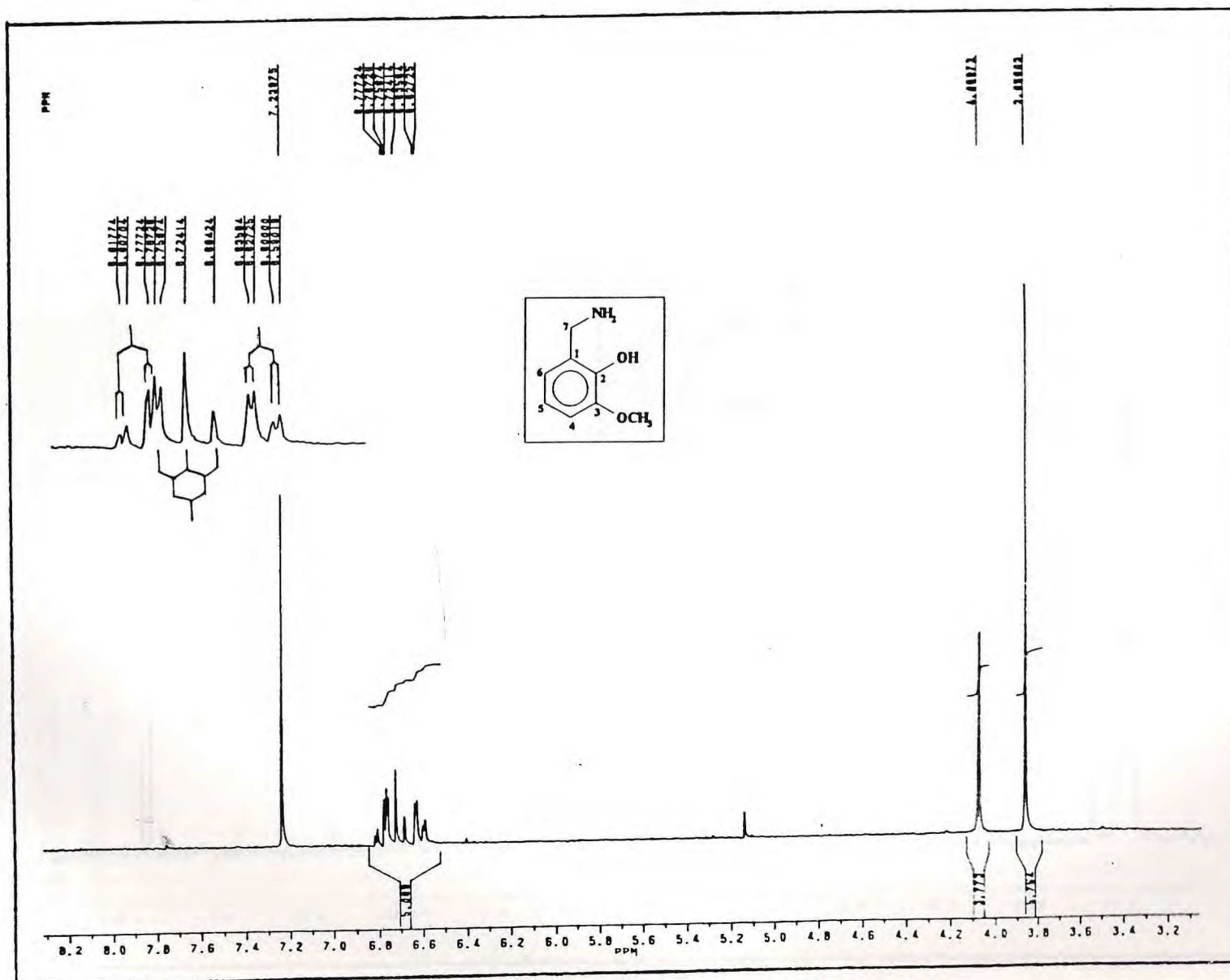


Figura 54 : Espectro de RMN¹H da o-Vanilil-amina (200 MHz , DMSO-d₆)

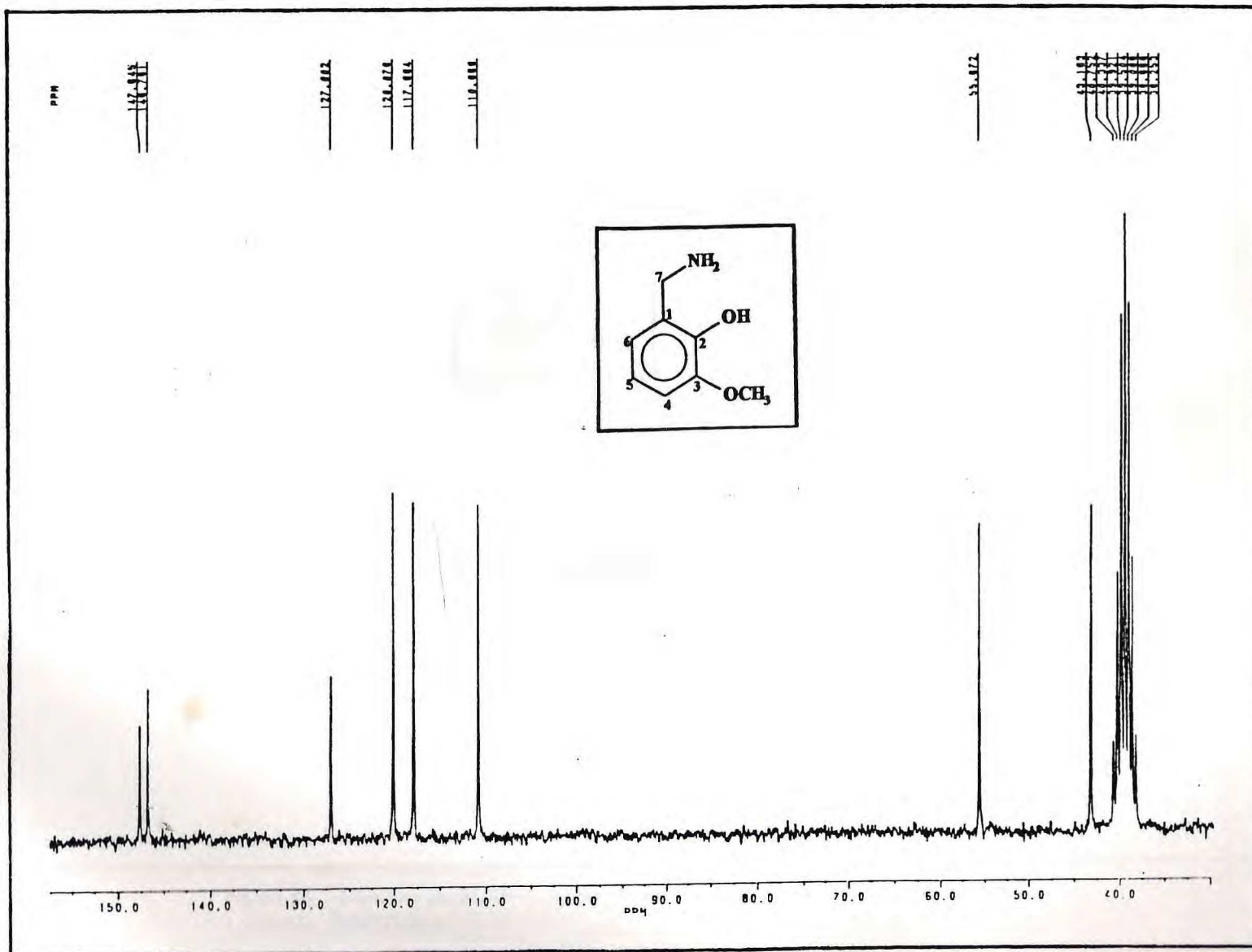


Figura 55 : Espectro de RMN ^{13}C da o-Vanilil-amina (200 MHz , DMSO-d₆)

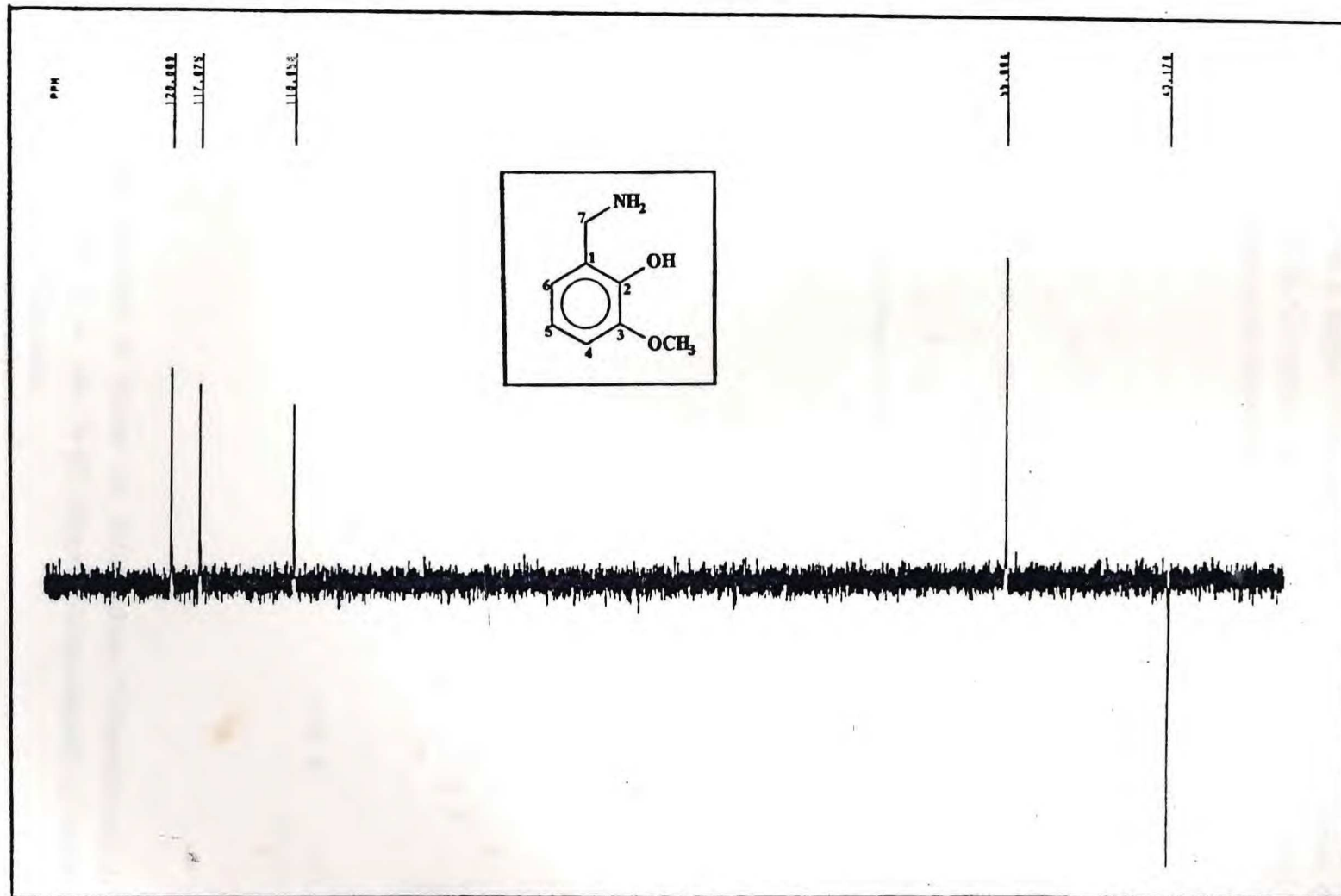
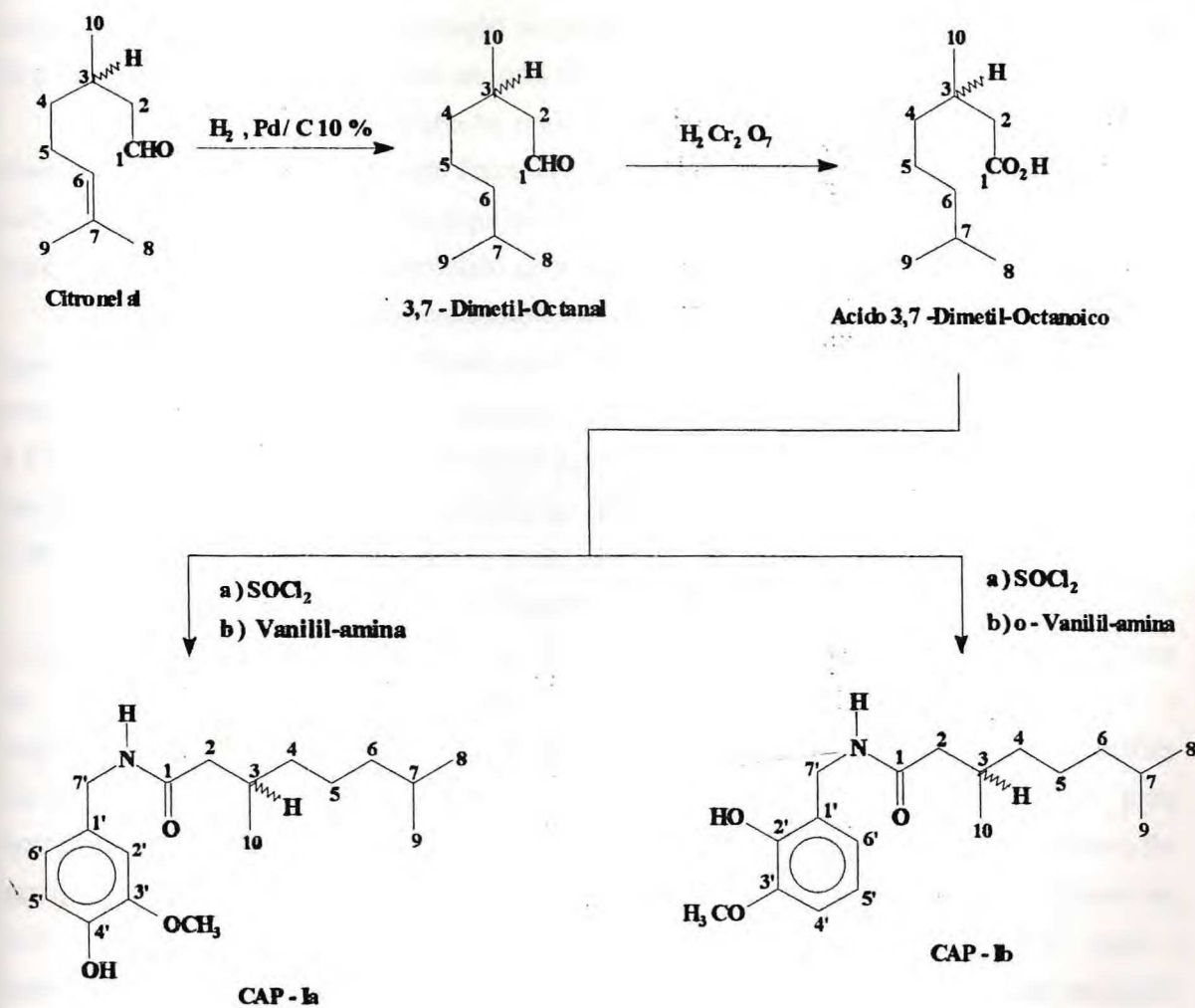


Figura 56 : Espectro de RMN ^{13}C modulado pela técnica DEPT 135 da o-Vanilil-amina
(50 MHz , DMSO- d_6)

**2.3 - N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-OCTAMIDA (CAP-Ia)
E N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-OCTAMIDA (CAP-Ib)**

A rota sintética descrita a seguir (ver esquema 25), permitiu as sínteses dos capsaicinóides Ia e Ib a partir do Citronelal , principal constituinte do óleo essencial de *Eucalyptus citriodora* largamente produzido no Brasil.



Esquema 25 : Sequência reacional de síntese da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-Octanamida (CAP-Ia) e da N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-Octanamida (CAP-Ib) a partir do Citronelal.

O Citronelal é um óleo levemente amarelado de odor agradável , cujos dados espectrométricos , tais como , os espectros de massas (figura 57 - página 96) , de Absorção na Região do Infra-vermelho (figura 58 - página 96) , de Ressonância Magnética Nuclear Protônica (figura 59 - página 97) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 utilizando as técnica PND (figura 60 - página 98) e DEPT 135 (figura 61 - página 99) , estão descritos na pagina 227.

Seguindo o esquema reacional 25 o Citronelal foi convertido ao 3,7-Dimetil-Octanal através da hidrogenação catalítica na presença de Pd/C 10 % em um rendimento de 81.25 % . Esta redução se processou sem nenhum problema à pressão de 60 psi e temperatura ambiente num período de 3 horas.

No seu espectro de absorção na região do infra-vermelho (figura 62 - página 100) observou-se a ausência da banda fraca em 1640 cm^{-1} correspondente ao estiramento carbono-carbono característico de alquenos trissubstituídos e o conseqüente aparecimento de um dubleto em 1380 cm^{-1} característico de estiramento simétrico de grupo dimetil geminal.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica do 3,7-Dimetil-Octanal (figura 63 - página 101) foi observado um tripleto centrado em 9.71 ppm característico de próton aldeídico. No mesmo espectro aparecem ainda várias absorções entre 2,33-1,06 ppm correspondentes aos quatro grupos metilênicos e aos dois grupos metínicos , um dubleto em 0,90 ppm correspondente ao grupo metila da posição 10 e um dubleto em 0,80 ppm correspondente aos grupos metilas das posições 8 e 9.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 do 3,7-Dimetil-Octanal utilizando a técnica PND (figura 64 - página 102) foi possível observar a presença de 10 linhas espectrais. Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 65 - página 103) , para determinação da multiplicidade , foi possível observar 4 linhas espectrais de amplitudes negativas em 50.55 ppm , 38.58 ppm , 36.67 ppm e 24.22 ppm correspondentes aos carbonos metilênicos 2 , 6 , 4 e 5 respectivamente. Neste espectro foi possível também observar a presença de 6 linhas espectrais com amplitudes positivas em 201.71 ppm , 27.61 ppm , 27.43 ppm , 22.05 ppm , 22.12 ppm e 19.41 ppm , correspondente ao carbono carbonílico , aos carbonos metínicos 3 , 7 e aos carbonos metílicos 8 , 9 e 10.

A oxidação do 3,7-Dimetil-Octanal com $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ e H_2SO_4 forneceu o ácido 3,7-Dimetil-Octanóico como um líquido oleoso amarelado em um rendimento de 73.90% .

O espectro de massas do Ácido 3,7-Dimetil-Octanóico (figura 66 - página 104) apresentou o pico do íon molecular M^+ com razão massa/carga (m/z) 172 em concordância com a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$.

No seu espectro de Absorção na Região do Infra-Vermelho (figura 67 - página 104) foi possível observar uma banda larga entre 3.600-2600 cm^{-1} correspondente ao estiramento de hidroxila e uma banda em 1710 cm^{-1} correspondente ao estiramento de carbonila, característico de ácidos carboxílicos.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica do Ácido 3,7-Dimetil-Octanóico (figura 68 - página 105) mostrou o desaparecimento da absorção em 9.71 ppm correspondente ao próton aldeídico.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (PND) do mesmo ácido (figura 69 - página 106) apresentou as esperadas 10 linhas espectrais correspondente à fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ sugerida pela espectrometria de massas. Foi observado ainda uma absorção em 180.18 ppm característica de carbonos carboxílicos.

Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 70 - página 107) , para determinação da multiplicidade foi possível observar-se 4 linhas espectrais de amplitudes negativas em 41.67 ppm , 38.98 ppm , 36.87 ppm e 24.62 ppm correspondentes aos carbonos metilênicos 2 , 6 , 4 e 5 respectivamente , 2 linhas espectrais de amplitudes positivas em 30.14 ppm e 27.90 ppm correspondentes aos carbonos metínicos 3 e 7 respectivamente e 3 linhas espectrais de amplitudes positivas em 22.61 ppm , 22.53 ppm e 19.66 ppm correspondentes aos carbonos metila 8 , 9 e 10 respectivamente.

A condensação do Ácido 3,7-dimetil-octanóico com a Vanilil-amina para preparação do Capsaicinóide Ia , foi feita via preparação do cloreto de acila ⁴⁴.

Esta técnica de condensação envolveu a ativação da carboxila do ácido pela reação deste com cloreto de tionila seguido de destilação em alto vácuo para fornecer o Cloreto de 3,7-Dimetil-Octanoíla . Em seguida este cloreto de acila reagiu com Vanilil-amina para produzir o Capsaicinóide Ia (CAP-Ia) com um rendimento de 70.12 %

O Capsaicinóide Ia apresentou-se como um sólido branco com um ponto de fusão de 70^o-71^oC , bem próximo do descrito na literatura , 69^oC ⁴⁴.

O espectro de massas do Capsaicinóide Ia (figura 71 - página 108) apresentou o pico do ion molecular M^+ com razão massa/carga (m / z) 307 e o pico base com razão massa/carga (m/z) 137 característico de capsaicinóides derivados da Vanilil-amina e estão de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3$.

O quadro 1 (página 115) mostra os possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-Ia no espectrômetro de massas.

No seu espectro de Absorção na Região do Infra-Vermelho (figura 72 - página 108) foi possível observar uma banda larga em 3320 cm^{-1} correspondente ao

estiramento NH associado e uma banda em 1580 cm^{-1} correspondente ao estiramento de carbonila amídica.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica do Capsaicinóide Ia (figura 73 - página 109) foi possível observar um tripleto largo em 6.25 ppm correspondente ao próton amídico e um dubleto em 4.30 ppm correspondente aos prótons metilênicos 7', além de outras absorções.

Análise do espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica bidimensional (2D) de correlação homonuclear $^1\text{H}-^1\text{H}$ (COSY) do CAP-Ia (figura 74 - página 110) , permitiu reconhecer a interação entre os diversos sistemas de prótons da molécula , destacando-se principalmente os acoplamentos H-7' com N-H e H-7 com H-8 e H-9.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (PND) do Capsaicinóide Ia (figura 75 - página 111) apresentou as esperadas 18 linhas espectrais de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ sugerida pela espectrometria de massas. Foi observado ainda a absorção em 172.65 ppm correspondente à carbonila característica de amidas.

Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 76 - página 112) , foi possível observar 5 linhas espectrais de amplitudes negativas em 44.35 ppm , 43.25 ppm , 38.93 ppm , 36.92 ppm e 24.52 ppm correspondente aos carbonos metilênicos 2 , 7' , 6 , 4 e 5 respectivamente , 3 linhas espectrais de amplitudes positivas em 120.44 ppm , 114.36 ppm e 110.61 ppm correspondentes aos carbonos aromáticos 6' , 5' e 2' respectivamente , 2 linhas espectrais de amplitudes positivas em 30.69 ppm e 27.74 ppm correspondentes aos carbonos metínicos 3 e 7 respectivamente e 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 55.64 ppm , 22.50 ppm , 22.39 ppm e 19.46 ppm correspondentes ao carbono metoxila e aos carbonos metila 8 , 9 e 10 respectivamente.

Análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear bidimensionais (2D) de correlação heteronuclear $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ (HETCOR) do CAP-Ia (figura 77 - página 113 e figura 78 - página 114) , obtidos por modulação de $^1\text{J}_{\text{CH}}$, permitiram estabelecer corretamente os deslocamentos químicos dos átomos de ^1H e ^{13}C protonados.

Analogamente o Capsaicinóide Ib foi preparado via reação da Vanilil-amina com o Cloreto de 3,7-Dimetil-Octanoíla com rendimento de 80.24 %. O Capsaicinóide Ib apresentou-se como um óleo límpido amarelado , ausente de sabor picante.

O espectro de massas do Capsaicinóide Ib (figura 79 - página 116) apresentou o pico do íon molecular M^+ com razão massa/carga (m / z) 307 e o pico base com razão massa/carga (m/z) 136 característico de capsaicinóides derivados da o-Vanilil-amina e estão de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3$.

O quadro 2 (página 121) mostra os possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-Ib no espectrômetro de massas.

No espectro de Absorção na Região do Infra-Vermelho deste Capsaicinóide (figura 80 - página 116) foi possível observar uma banda larga em 3280 cm^{-1} correspondente ao estiramento NH associado e uma banda intensa em 1720 cm^{-1} correspondente ao estiramento de carbonila.

Seu espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica (figura 81 - página 117) mostrou o aparecimento da absorção amídica em 6.38 ppm como um tripleto largo e de uma absorção em 4.37 ppm como um dubleto ($J=6.15\text{ Hz}$), correspondente aos prótons metilênicos H-7', além de outras absorções.

Análise do espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica bidimensional (2D) de correlação homonuclear $^1\text{H}-^1\text{H}$ (COSY) do CAP-Ib (figura 82 - página 118), permitiu reconhecer a interação entre os diversos sistemas de prótons da molécula , destacando-se principalmente os acoplamentos H-7' com N-H e H-7 com H-8 e H-9.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (PND) do Capsaicinóide Ib (figura 83 - página 119) apresentou as esperadas 18 linhas espectrais de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ sugerida pela espectrometria de massas. Foi observado ainda a absorção em 173.80 ppm correspondente à carbonila característica de amidas.

Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 84 - página 120), foi possível observar 5 linhas espectrais de amplitudes negativas em 44.20 ppm , 39.45 ppm , 38.96 ppm , 36.95 ppm e 24.58 ppm correspondentes aos carbonos metilênicos 2 , 7' , 4 e 5 respectivamente , 3 linhas espectrais de amplitudes positivas em 122.13 ppm , 119.50 ppm e 110.83 ppm correspondentes aos carbonos armáticos 5' , 6' e 4' respectivamente , 2 linhas espectrais de amplitudes positivas em 30.73 ppm e 27.61 ppm correspondentes aos carbonos metínicos 3 e 7 respectivamente e 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 55.95 ppm , 22.58 ppm , 22.48 ppm e 19.58 ppm correspondente ao carbono da metoxila e aos carbonos dos grupos metila 8 , 9 e 10 respectivamente.

As tabelas 6 (página 94) e 7 (página 95) mostram as comparações dos dados espectrométricos de Ressonância Magnética Nuclear Protônica e de Carbono 13 do 3,7-Dimetil-octanal , Ácido 3,7-Dimetil-octanóico , CAP-Ia e do CAP-Ib.

H \ R	CHO δ ^1H	CO ₂ H δ ^1H	Vanilil-amina δ ^1H	o-Vanilil-amina δ ^1H
1	9.71(1H,t,J=2.25)	-	-	-
2	2.33-2.10(2H,m)	2.36-2.05(2H,m)	2.28-1.89(2H,m)	2.20-1.80(2H,m)
3	2.00(1H,m)	1.95(1H,m)	2.01-1.89(1H,m)	2.00-1.80(2H,m)
4	1.26-1.00(2H,m)	1.32-1.10(2H,m)	1.28-1.06(2H,m)	1.23-1.04(2H,m)
5	1.26-1.00(2H,m)	1.32-1.10(2H,m)	1.28-1.06(2H,m)	1.23-1.04(2H,m)
6	1.26-1.00(2H,m)	1.32-1.10(2H,m)	1.28-1.06(2H,m)	1.23-1.04(2H,m)
7	1.48(1H,m)	1.60-1.46(1H,m)	1.50(1H,m)	1.42(1H,m)
8	0.63(3H,d,J=6.0)	0.84(3H,d,J=6.0)	0.85(3H,d,J=6.6)	0.77(3H,d,J=6.92)
9	0.63(3H,d,J=6.0)	0.84(3H,d,J=6.0)	0.85(3H,d,J=6.6)	0.77(3H,d,J=6.92)
10	0.91(3H,d,J=8.0)	0.94(3H,d,J=6.53)	0.91(3H,d,J=6.14)	0.83(3H,d,J=6.3)
1'	-	-	-	-
2'	-	-	6.77(1H,d,J=7.96)	-
3'	-	-	-	-
4'	-	-	-	6.80-6.60(1H,m)
5'	-	-	6.82(1H,d,J=7.96)	6.80-6.60(1H,m)
6'	-	-	6.70(1H,dd,J=8.0 e 1.6)	6.80-6.60(1H,m)
7'	-	-	4.30(2H,d,J=6.0)	4.37(2H,d,J=6.1)
OCH ₃	-	-	3.80(3H,s)	3.83(3H,s)
OH	-	-	-	6.36(1H,sl)
NH	-	-	6.25(1H,tl,J=6.0)	6.36(1H,tl)

Tabela 6 : Dados espectrométricos comparativos de RMN¹H (200 MHz) do 3,7-Dimetil-Octanal , Ácido 3,7-Dimetil-Octanóico , CAP-Ia e do CAP-Ib.

C \ R	CHO $\delta^{13}\text{C}$	CO₂H $\delta^{13}\text{C}$	Vanilil-amina $\delta^{13}\text{C}$	o-Vanilil-amina $\delta^{13}\text{C}$
1	201.71 (d)	180.18 (s)	172.65 (s)	173.80 (s)
2	50.55 (t)	41.67 (t)	44.35 (t)	44.23 (t)
3	27.61 (d)	30.14 (d)	30.69 (d)	30.74 (d)
4	36.67 (t)	36.87 (t)	36.92 (t)	36.96 (t)
5	24.22 (t)	24.62 (t)	24.52 (t)	24.58 (t)
6	38.58 (t)	38.98 (t)	38.93 (t)	38.98 (t)
7	27.43 (d)	27.90 (d)	27.74 (d)	27.84 (d)
8	22.05 (q)	22.53 (q)	22.39 (q)	22.51 (q)
9	22.12 (q)	22.61 (q)	22.50 (q)	22.61 (q)
10	19.41 (q)	19.66 (q)	19.46 (q)	19.59 (q)
1'	-	-	130.11 (s)	124.36 (s)
2'	-	-	110.61 (d)	144.46 (s)
3'	-	-	146.72 (s)	147.50 (s)
4'	-	-	145.01 (s)	110.81 (d)
5'	-	-	114.36 (d)	122.12 (d)
6'	-	-	120.44 (d)	119.51 (d)
7'	-	-	43.25 (t)	39.46 (t)
OCH₃	-	-	55.64 (q)	55.96 (q)

Tabela 7 : Dados espectrométricos comparativos de RMN¹³C (50 MHz) do 3,7-Dimetil-Octanal , Ácido 3,7-Dimetil-Octanoico , CAP-Ia e do CAP-Ib.

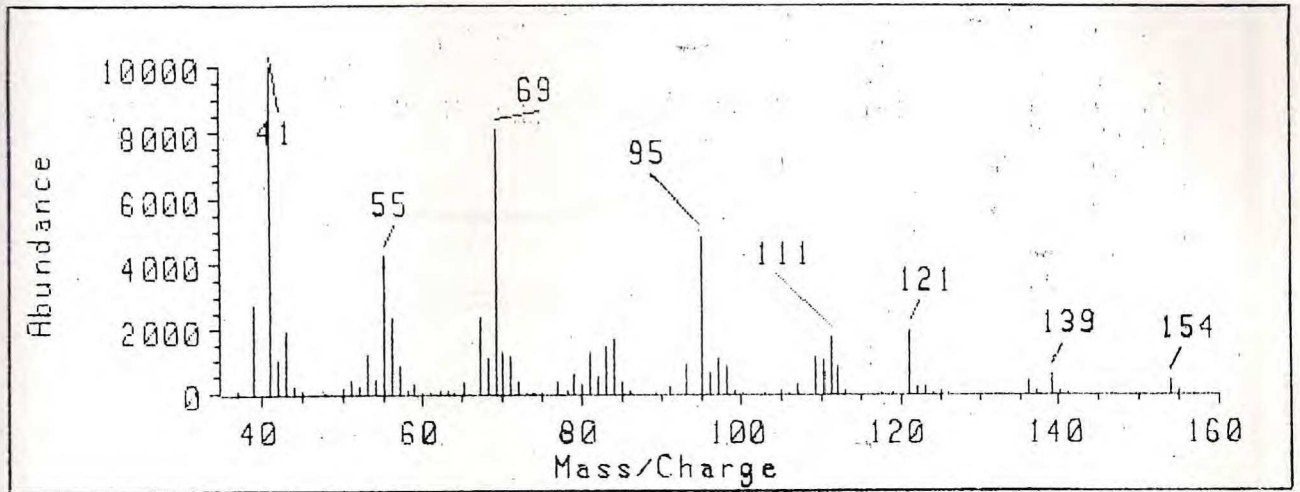


Figura 57 : Espectro de massas do Citronelal

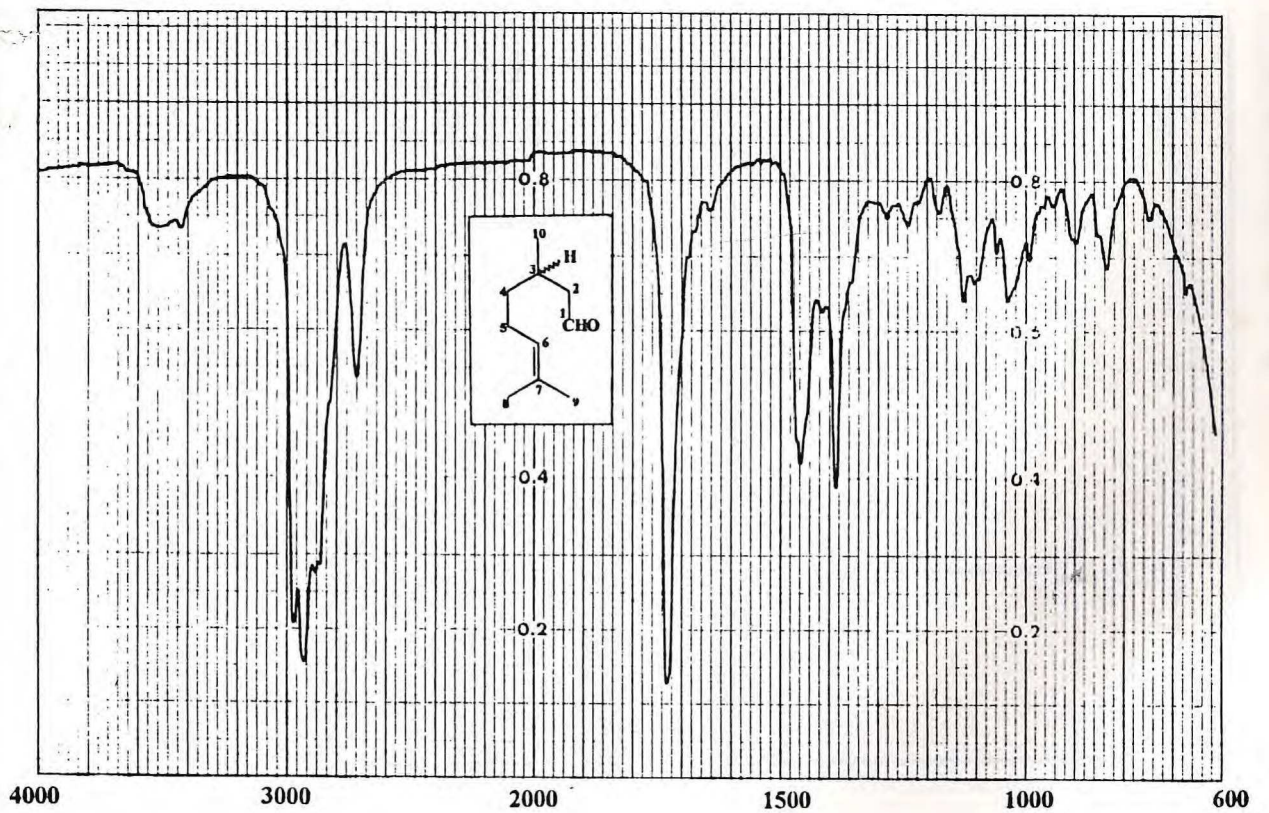


Figura 58 : Espectro na região do Infra-vermelho do Citronelal (Filme)

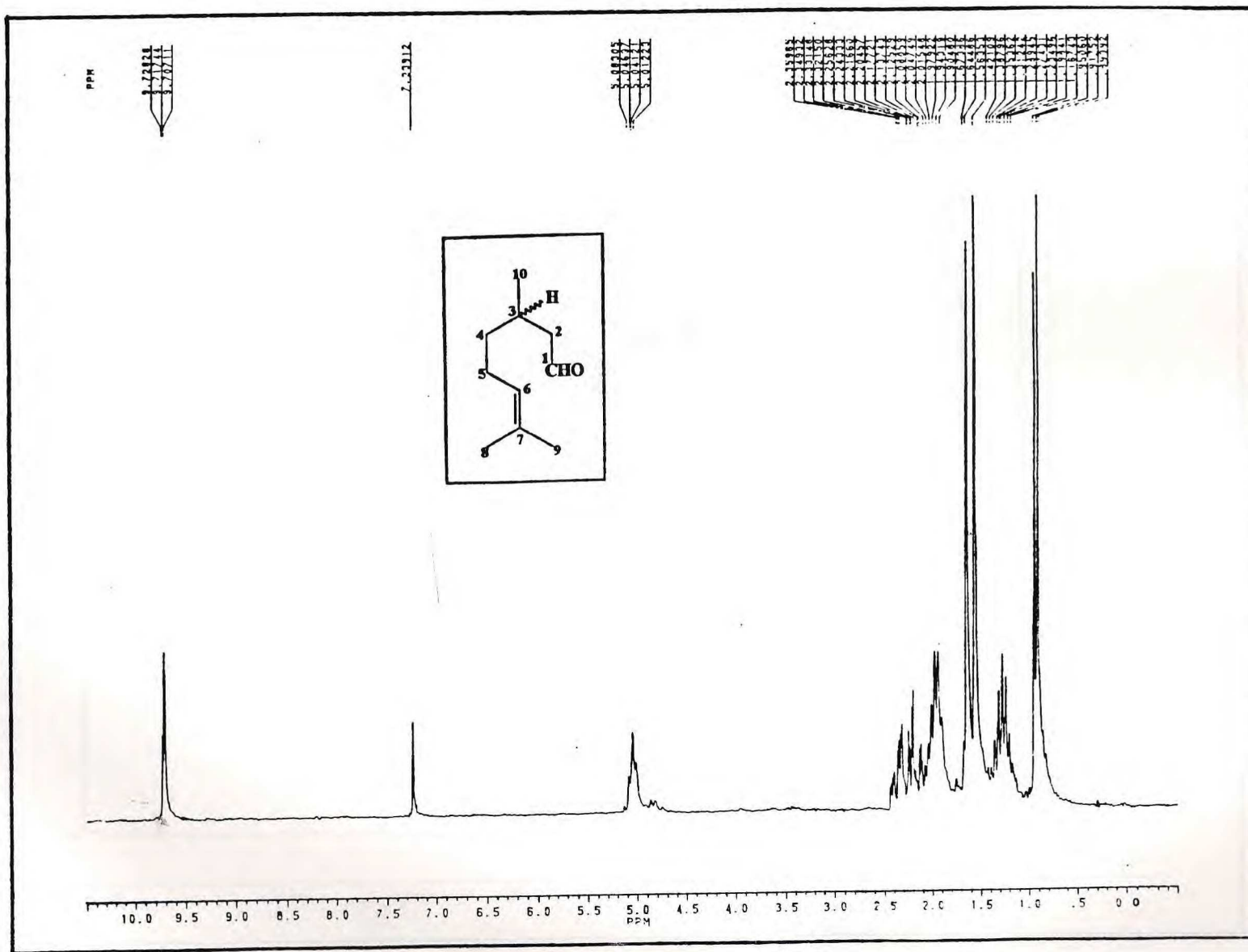


Figura 59 : Espectro de RMN ^1H do Citronelal (200 MHz , CDCl_3)

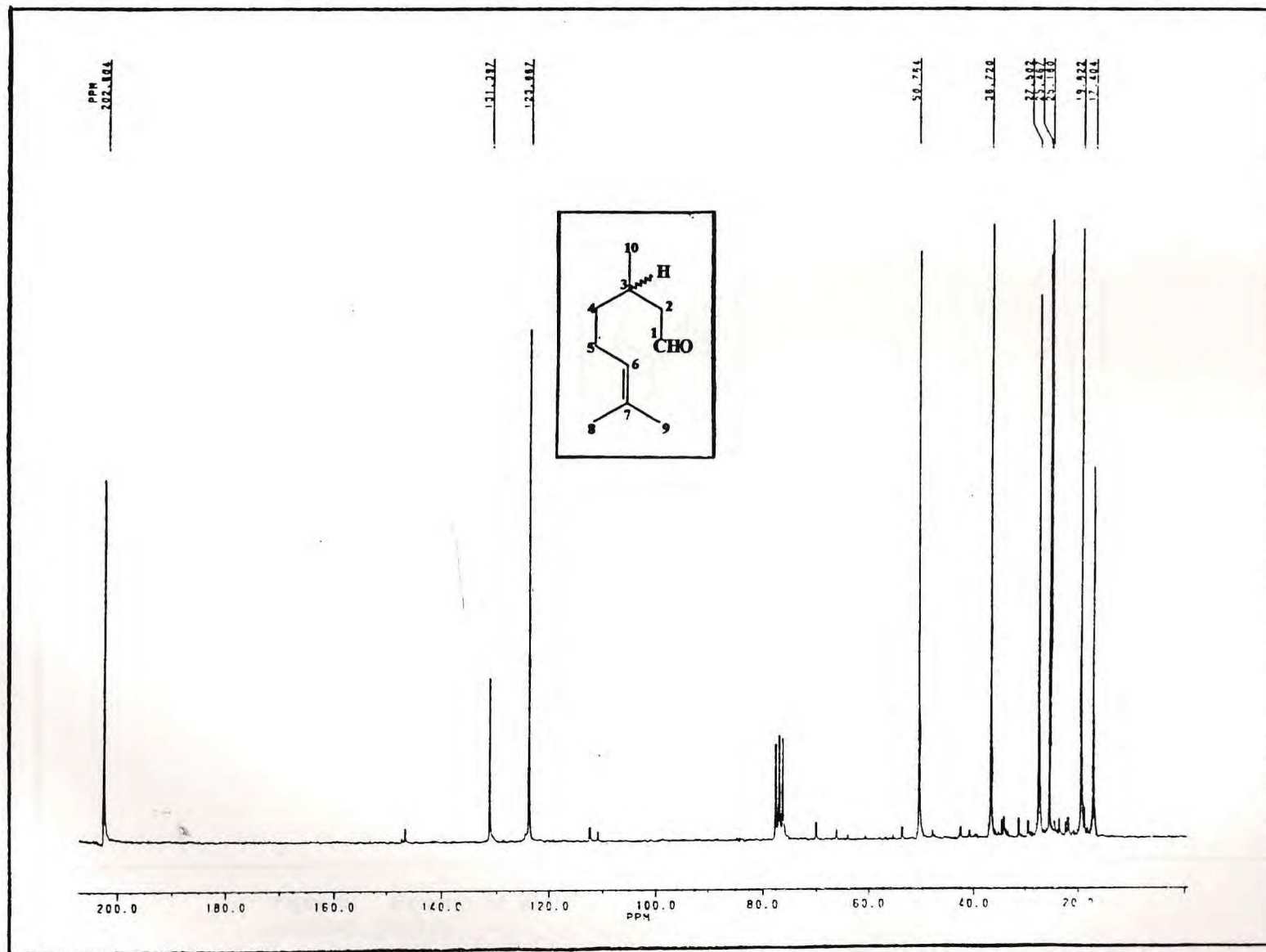


Figura 60 : Espectro de RMN ^{13}C do Citronelal (50 MHz , CDCl_3)

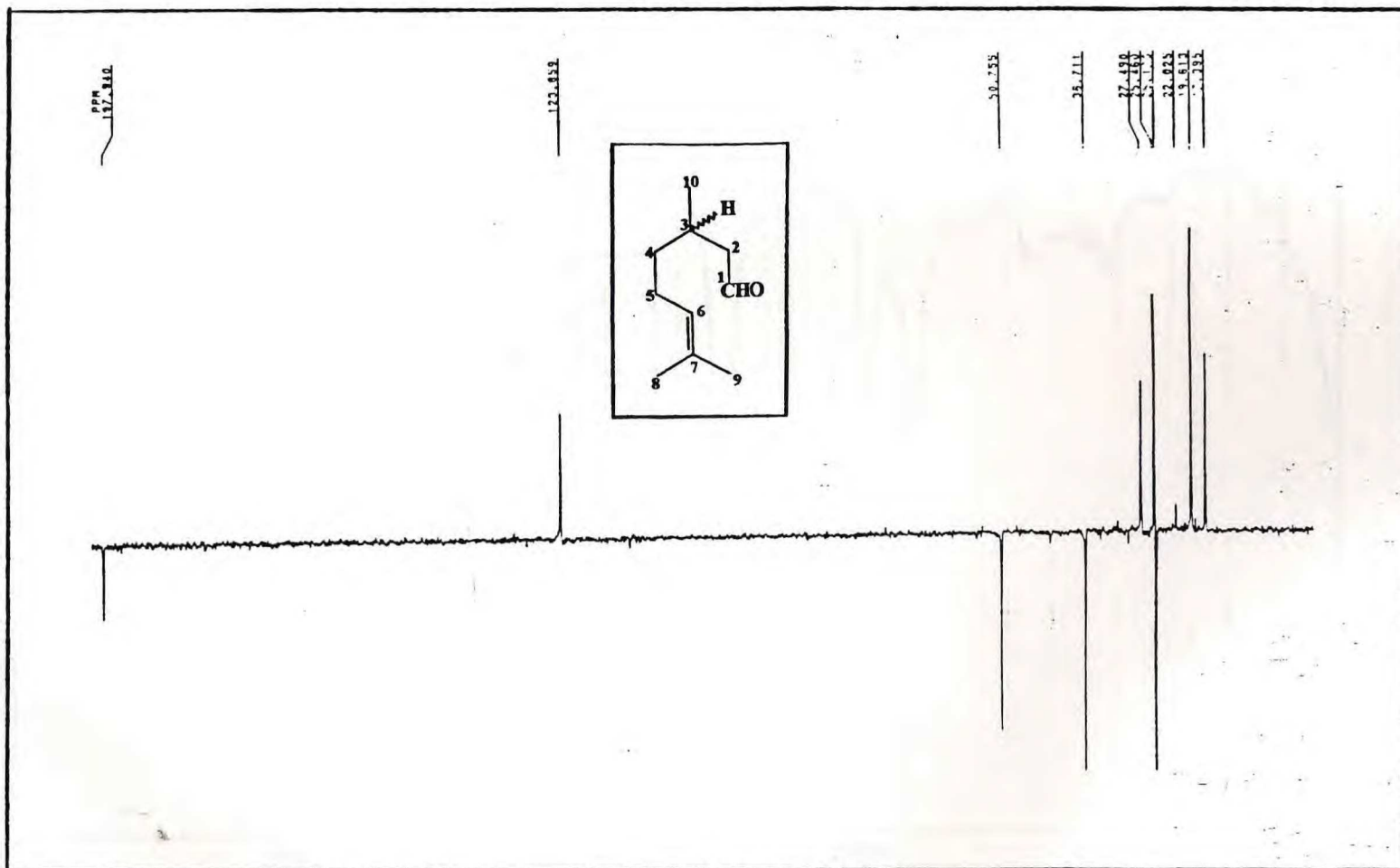


Figura 61 : Espectro de RMN ^{13}C modulado pela técnica DEPT 135 do Citronelal (50 MHz, CDCl_3)

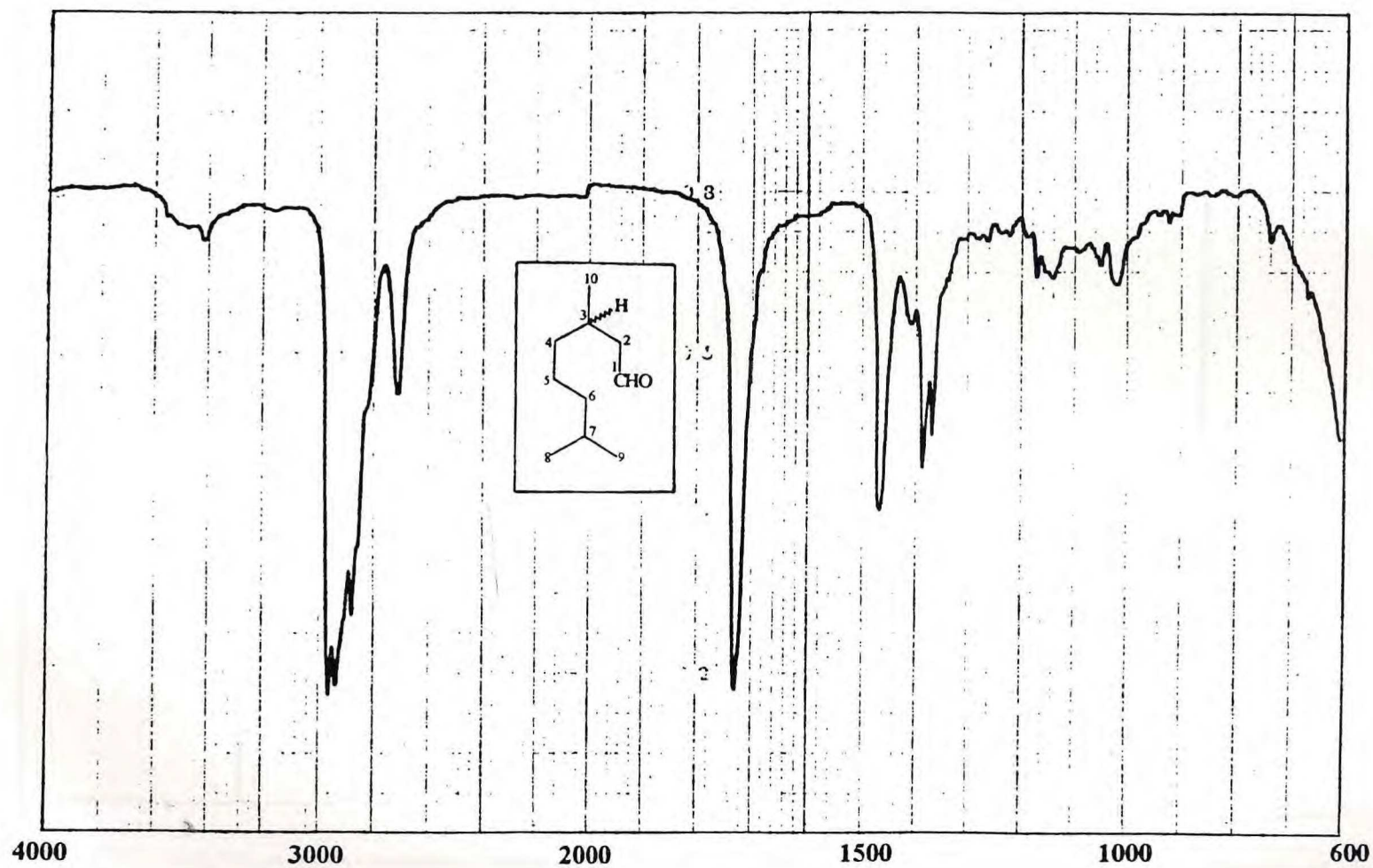


Figura 62 : Espectro na região do Infra-vermelho do 3,7-Dimetil-octanal (Filme)

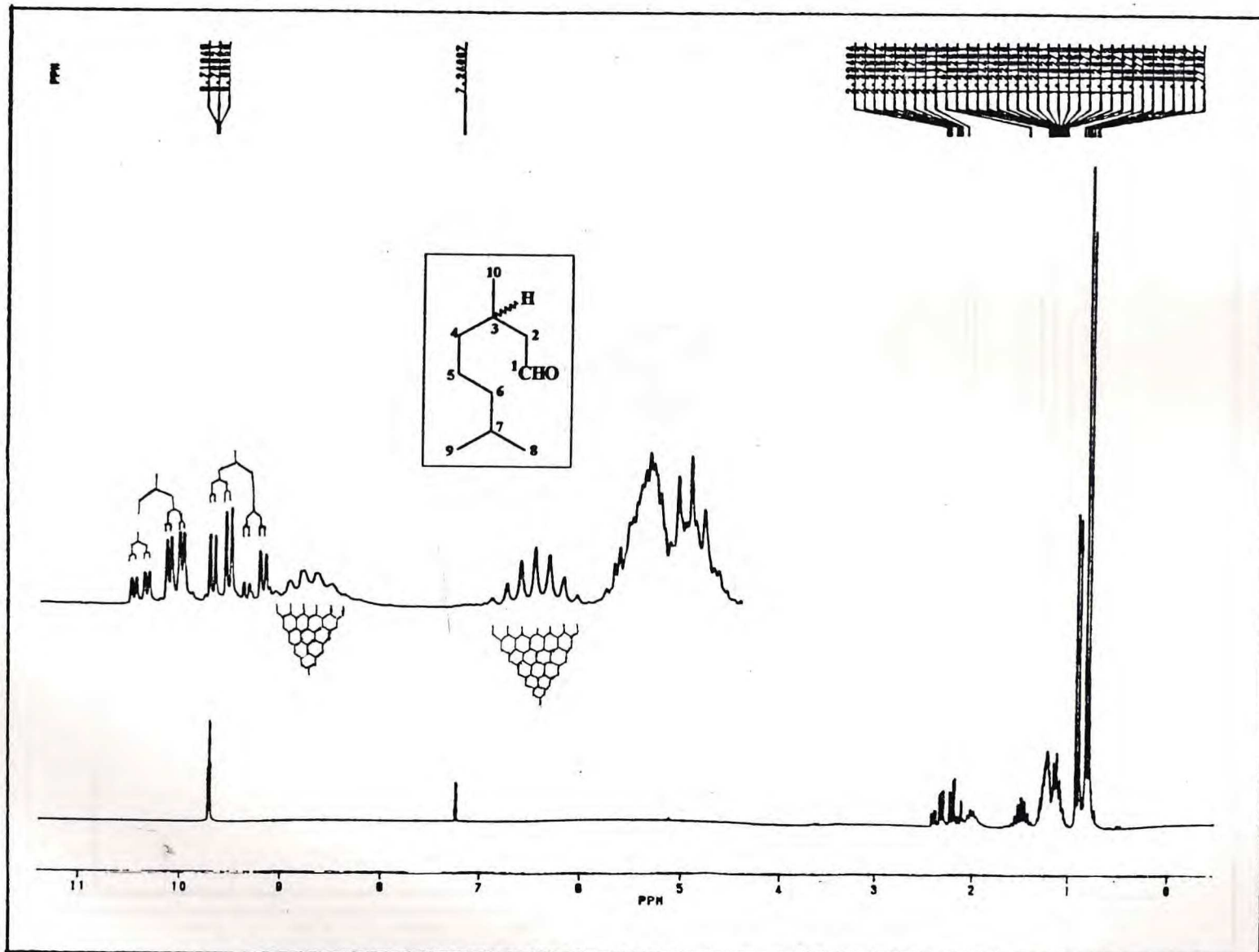


Figura 63 : Espectro de RMN ^1H do 3,7-Dimetil-octanal (200 MHz , CDCl_3)

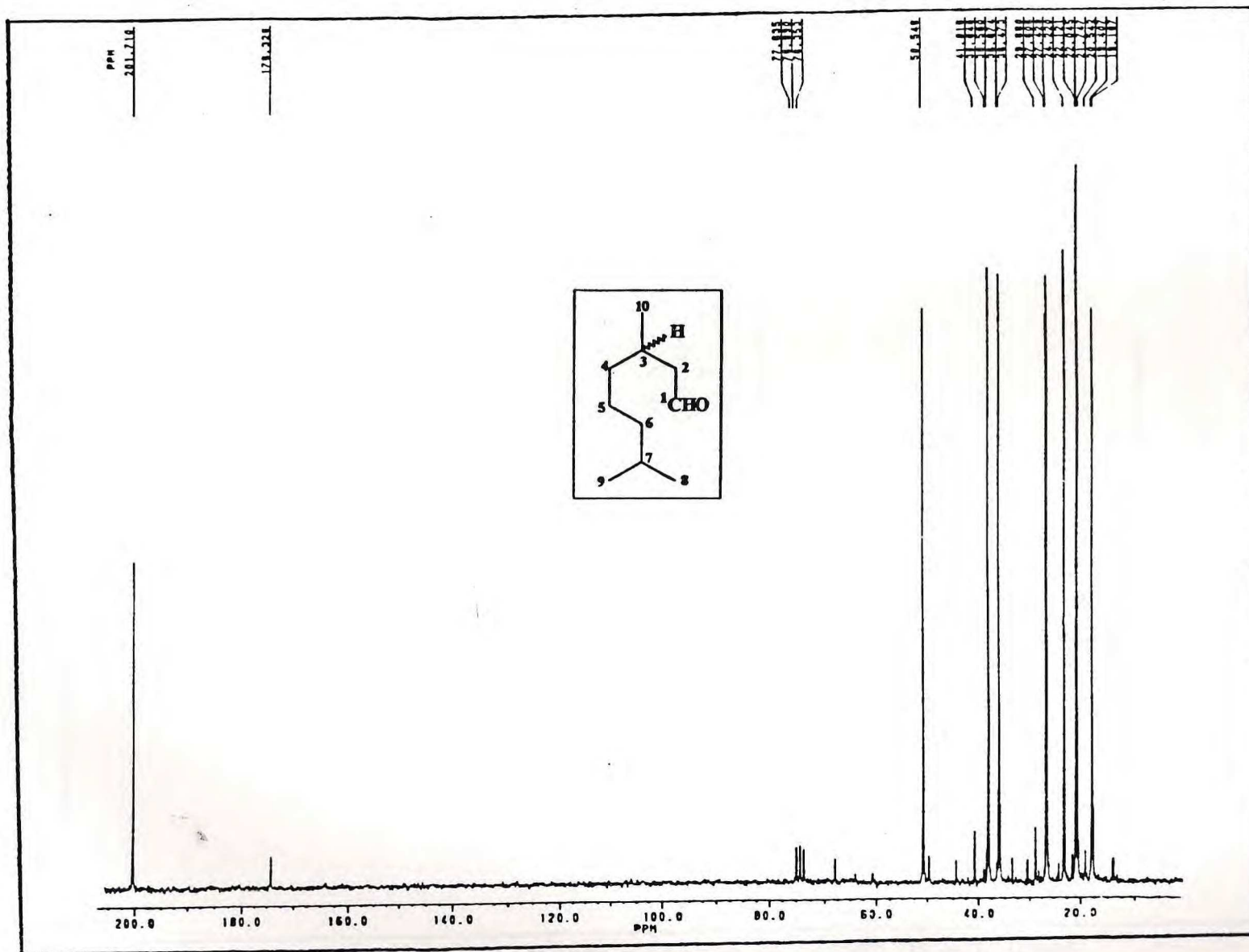


Figura 64 : Espectro de RMN ^{13}C do 3,7-Dimetil-octanal (50 MHz , CDCl_3)

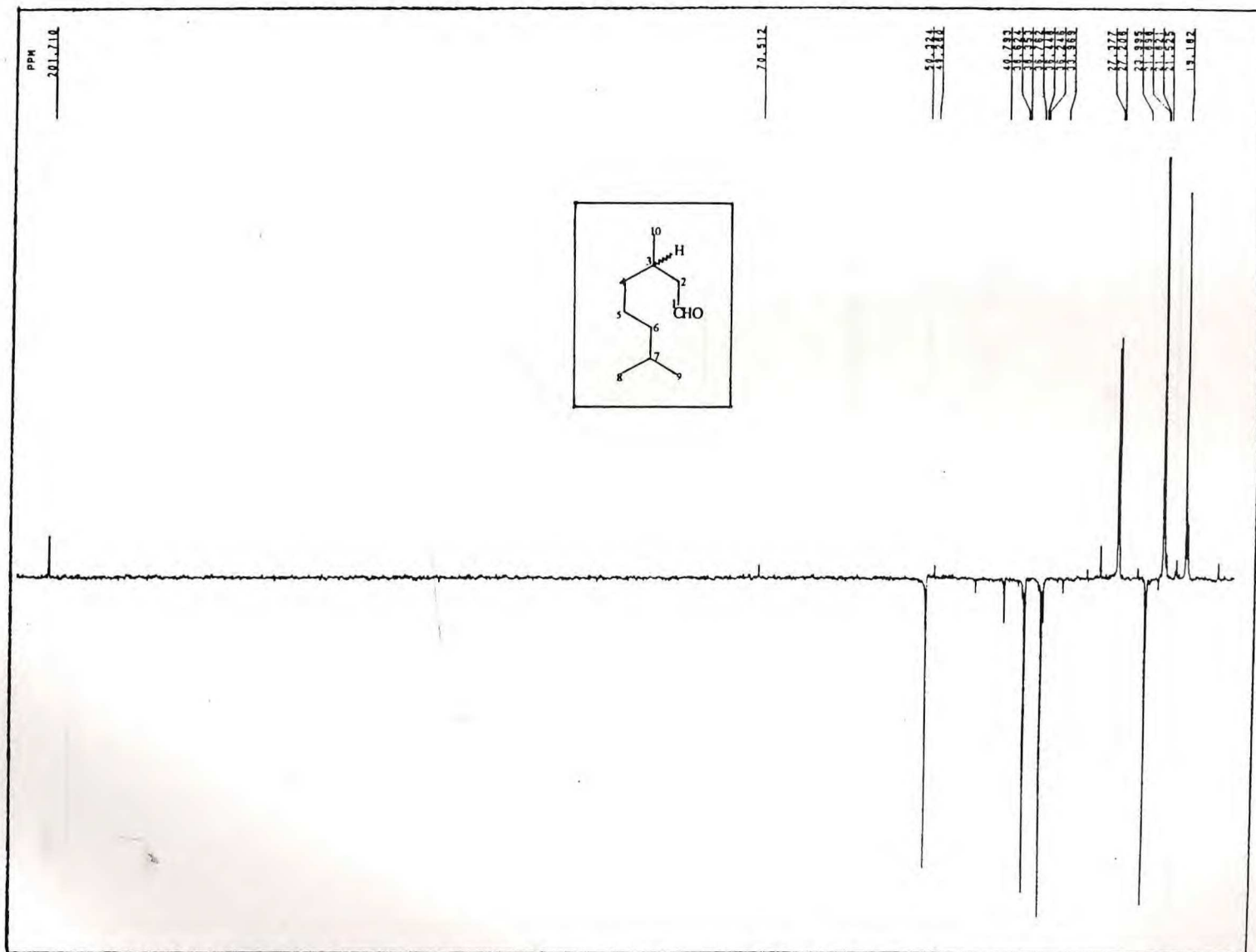


Figura 65 : Espectro de RMN ^{13}C modulado pela técnica DEPT 135 do 3,7-Dimetil-octanal (50 MHz , CDCl_3)

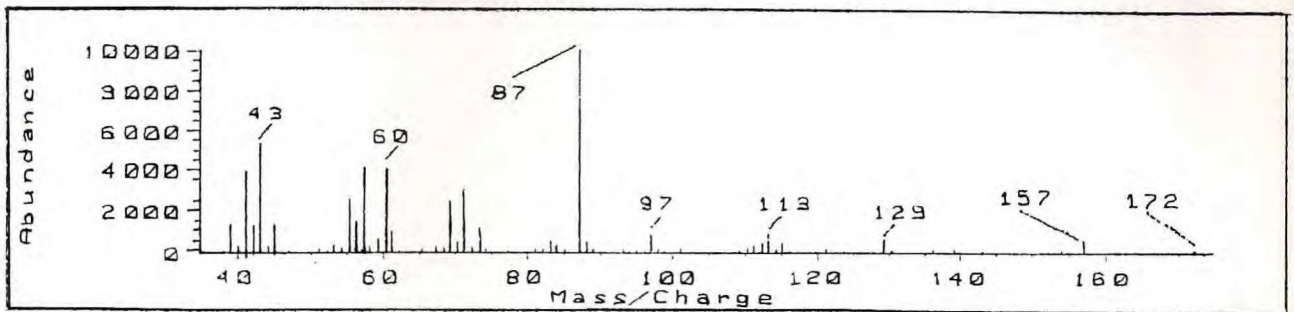


Figura 66 : Espectro de massas do Ácido 3,7-Dimetil-octanóico

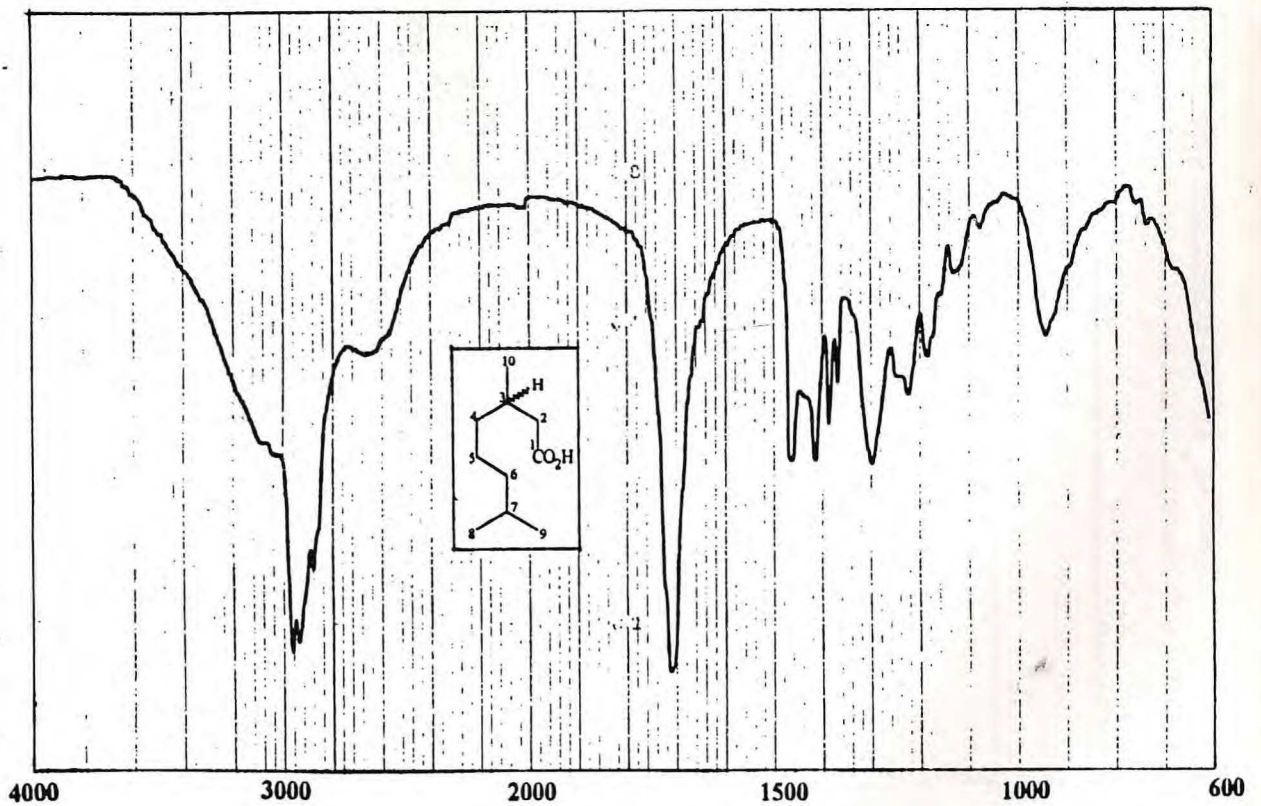


Figura 67 : Espectro na região do Infra-vermelho do Ácido 3,7-Dimetil octanóico (Filme)

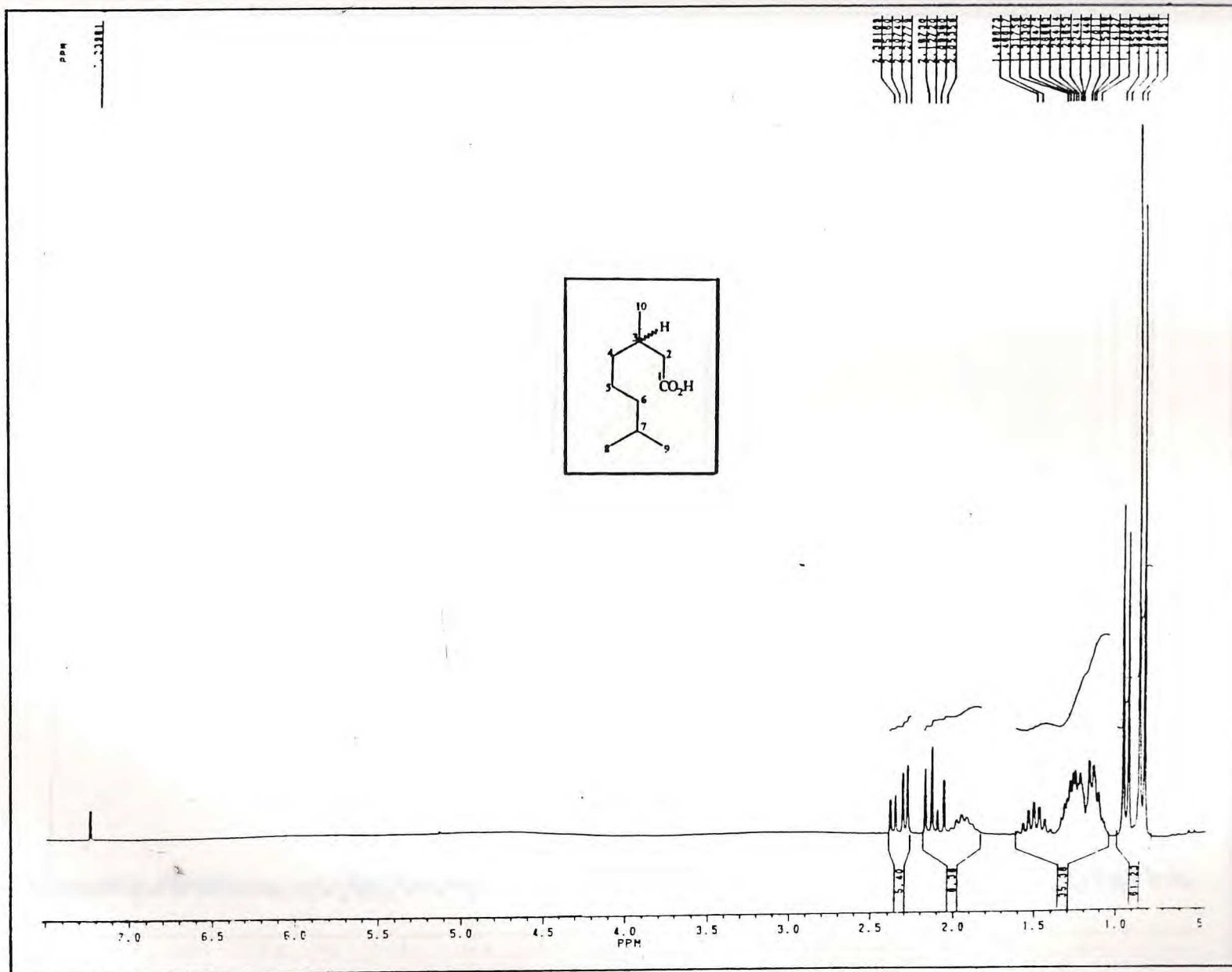


Figura 68 : Espectro de RMN^1H do Ácido 3,7-Dimetil-octanóico (200 MHz , CDCl_3)

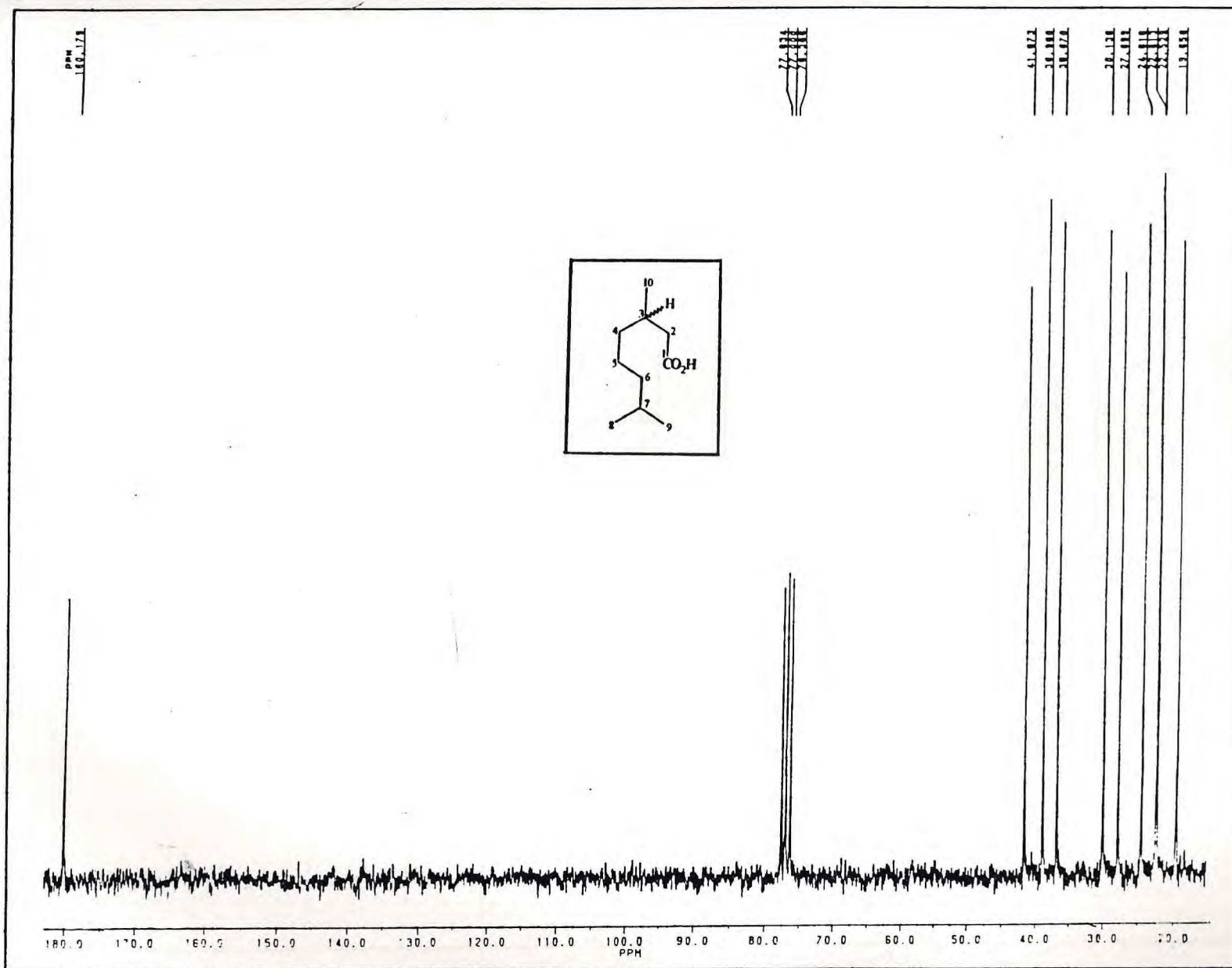


Figura 69 : Espectro de RMN ^{13}C do Ácido 3,7-Dimetil-octanóico (50 MHz , CDCl $_3$)

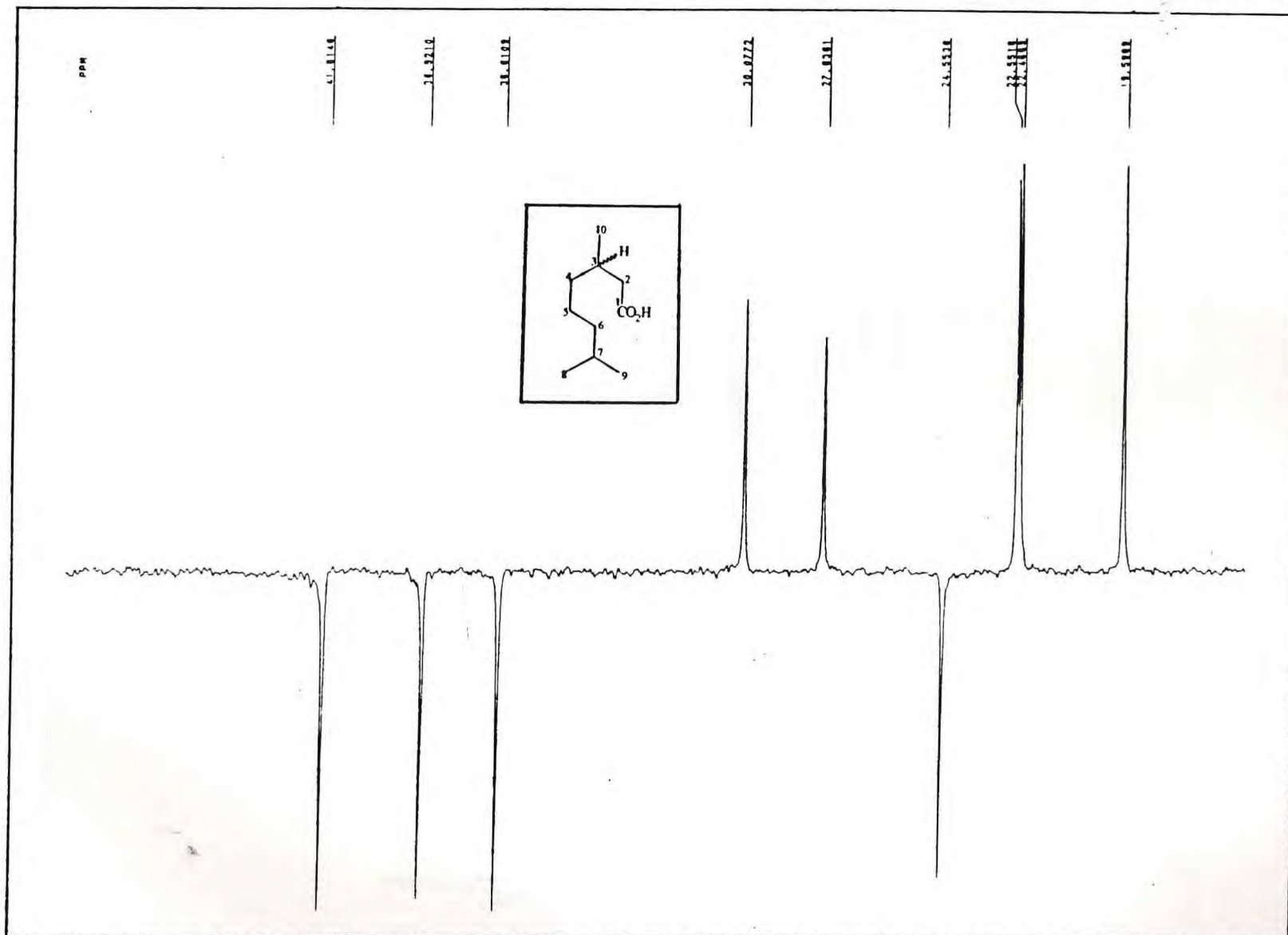


Figura 70 : Espectro de RMN^{13}C modulado pela técnica DEPT 135 do Ácido 3,7-Dimetil-octanóico (50 MHz , CDCl_3)

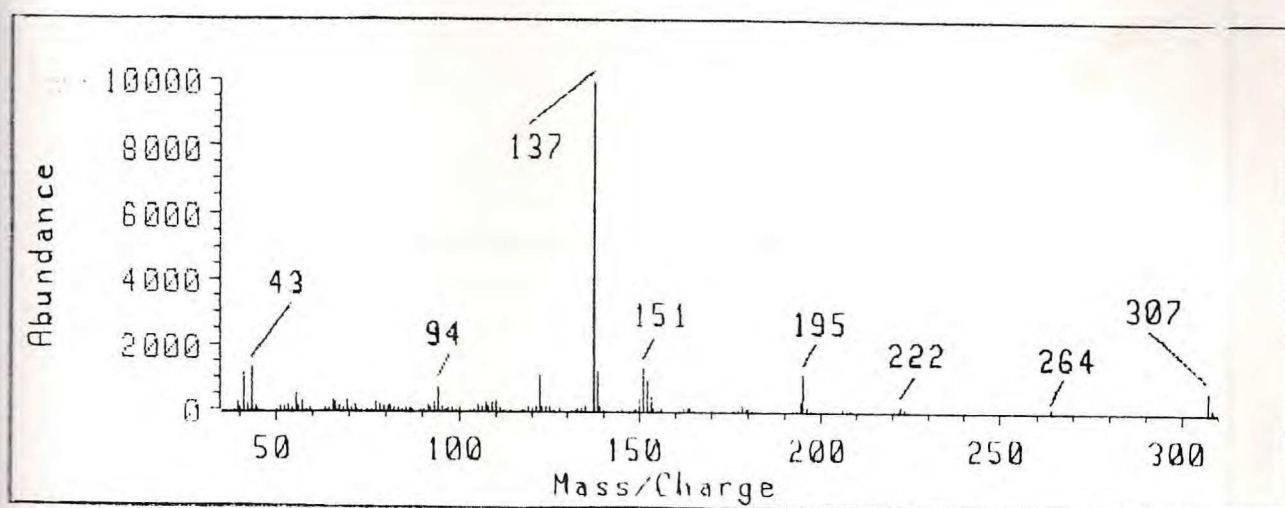


Figura 71 : Espectro de massas do CAP-Ia

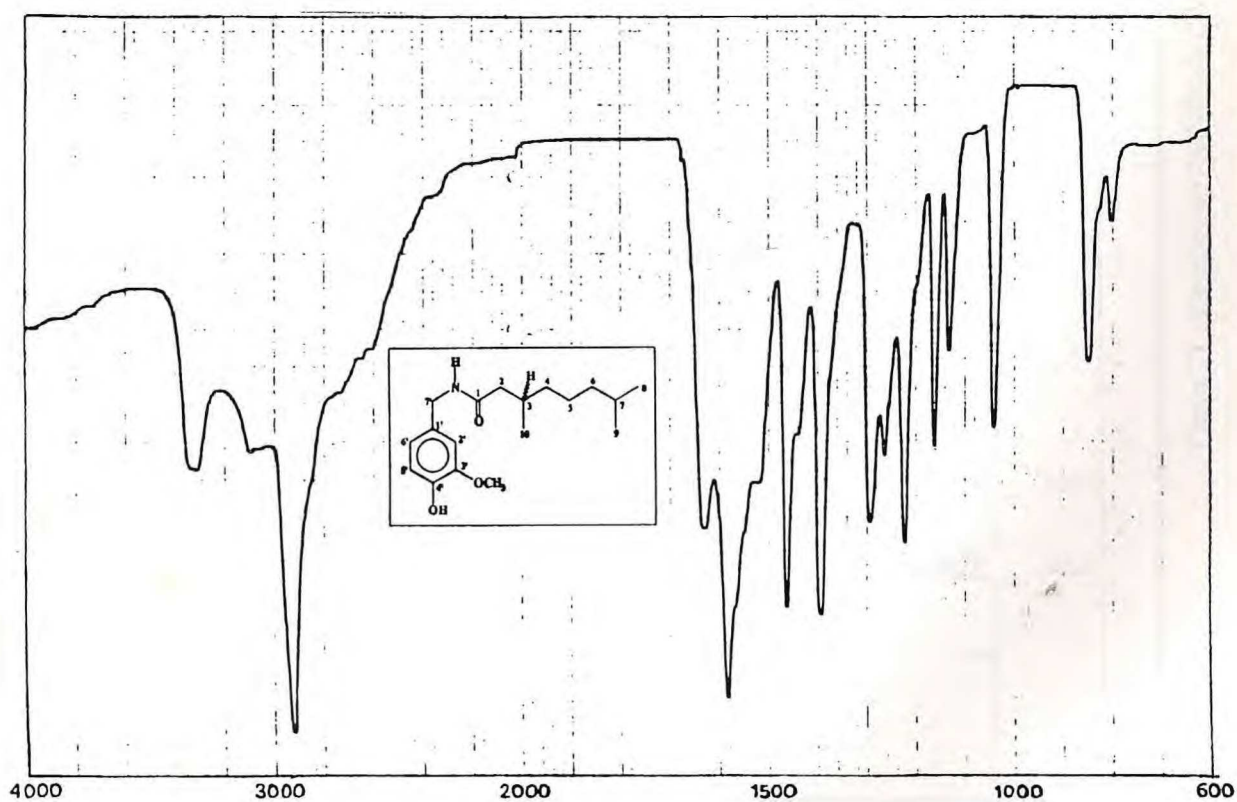


Figura 72 : Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-Ia (KBr)

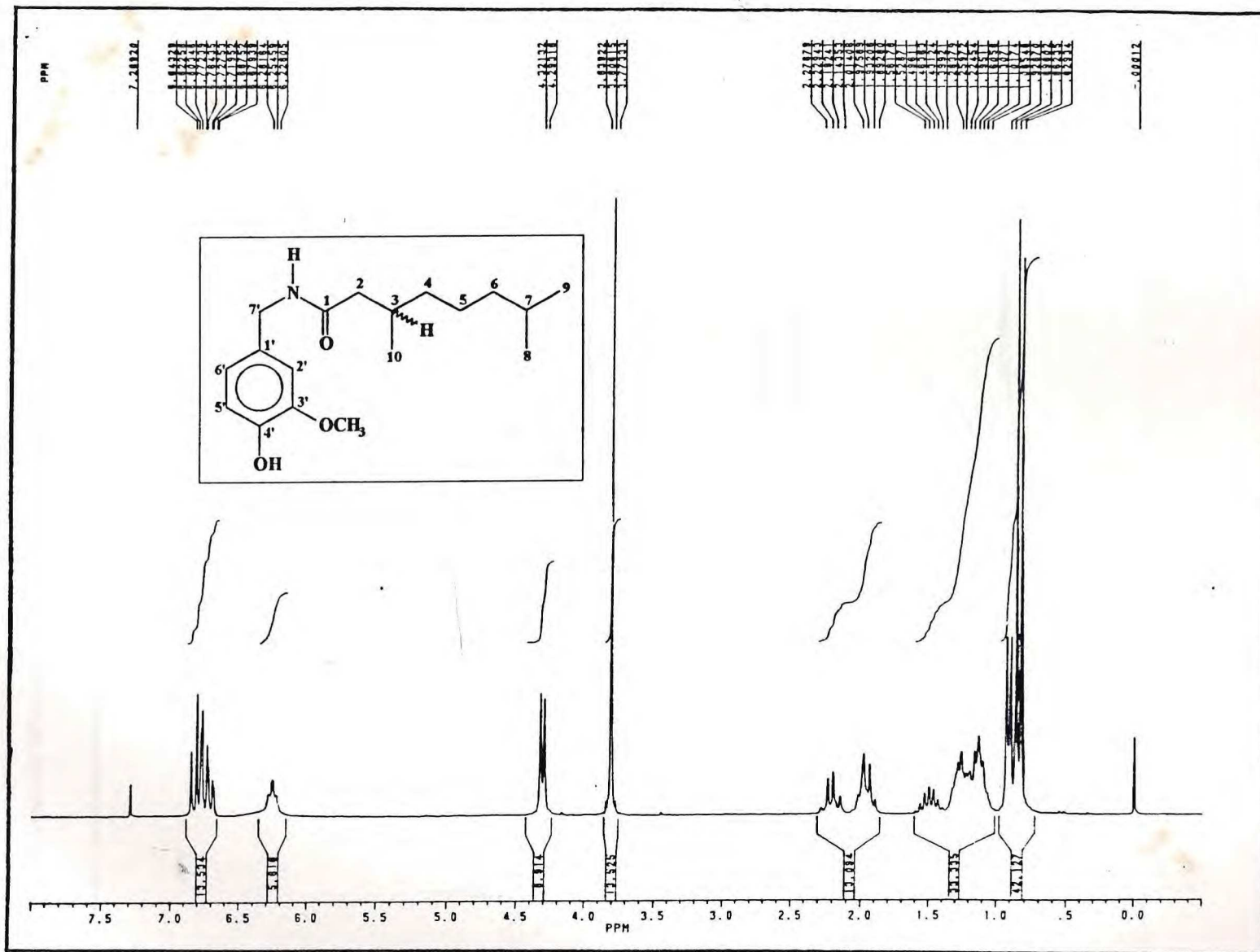


Figura 73 : Espectro de RMN¹H do CAP-Ia (200 MHz , CDCl₃)

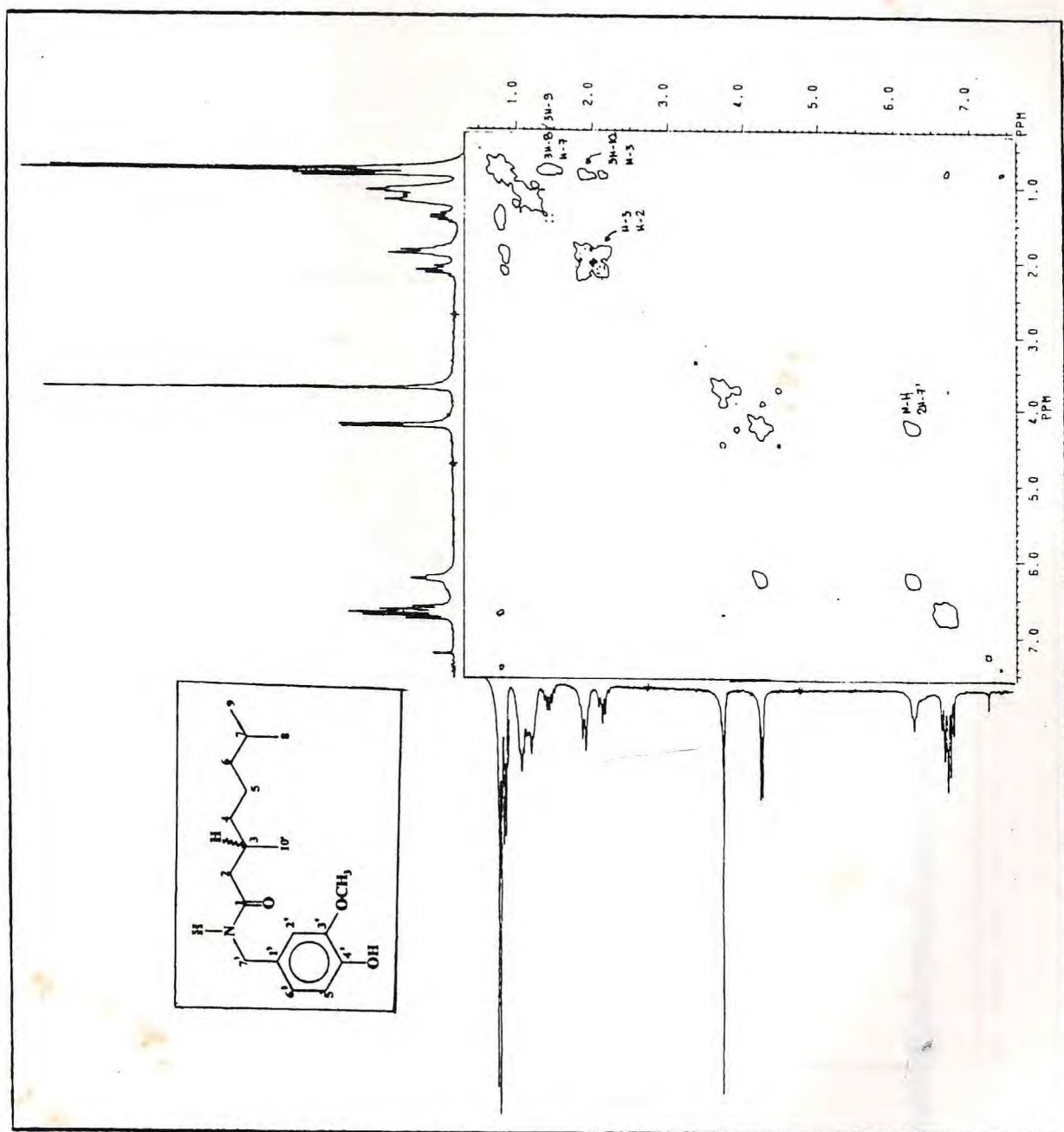


Figura 74 : Espectro de RMN ^1H bidimensional (2D) de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY) do CAP-1a (200 MHz , CDCl_3)

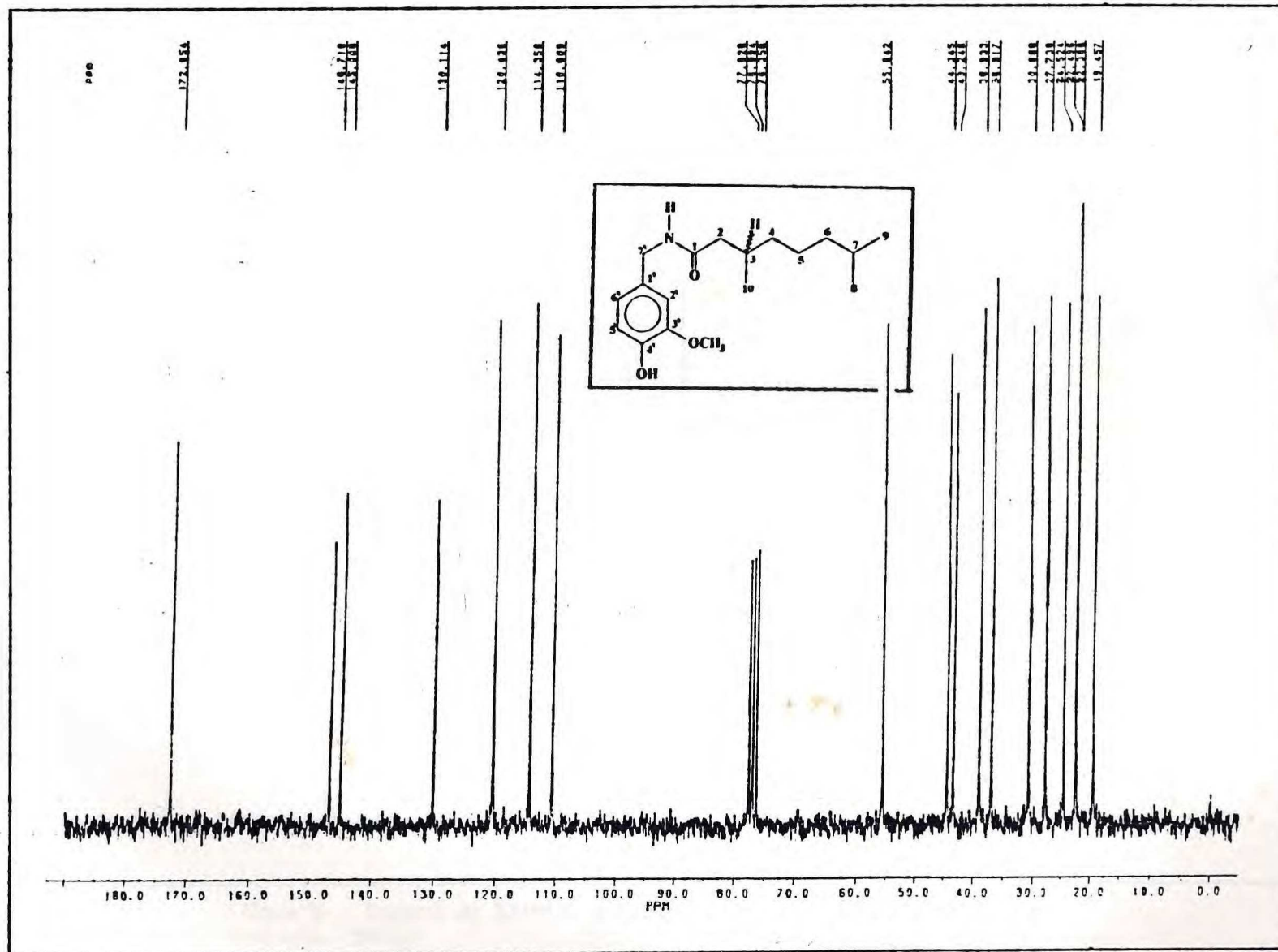


Figura 75 : Espectro de RMN¹³C do CAP-Ia (50 MHz , CDCl₃)

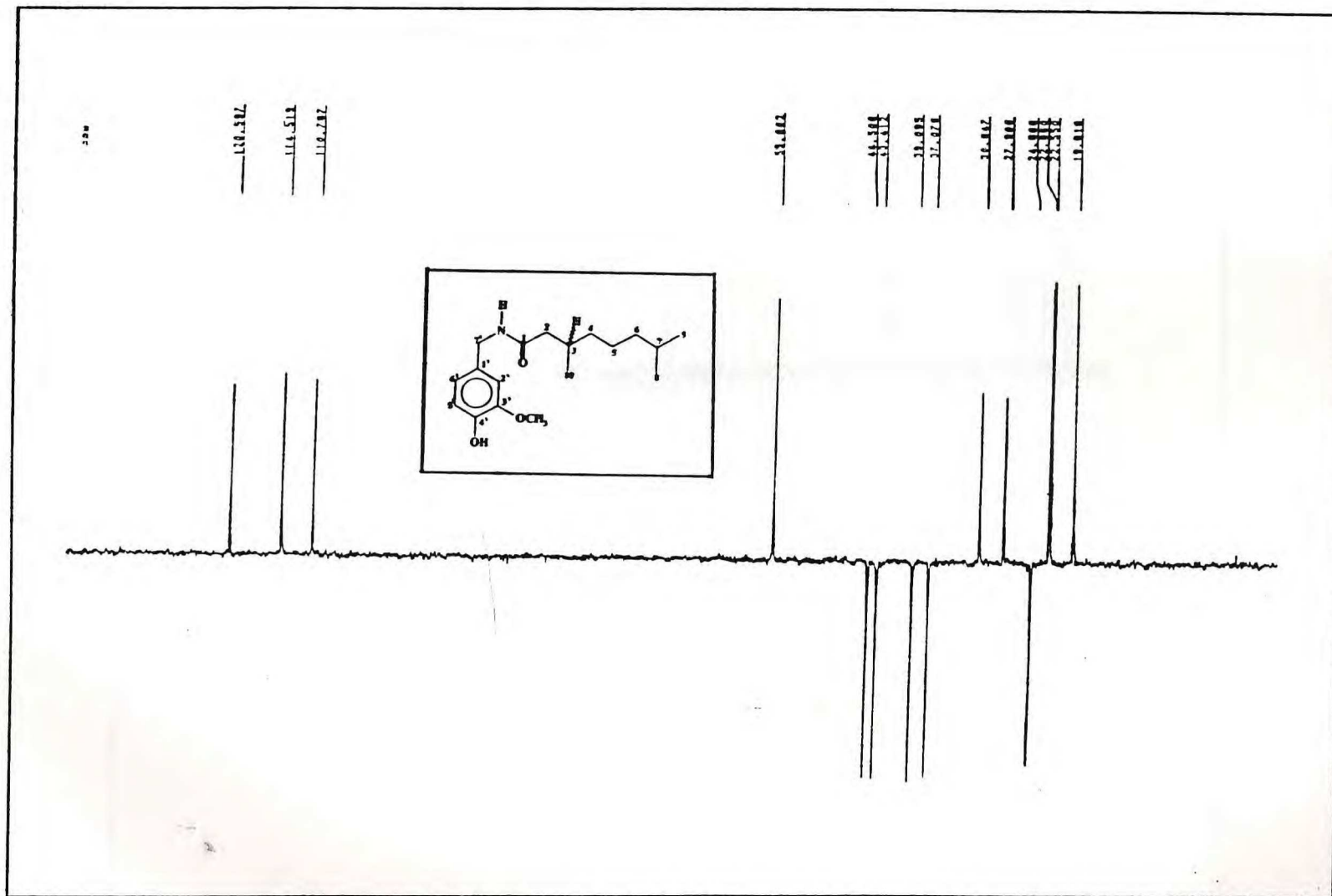


Figura 76 : Espectro de RMN¹³C modulado pela técnica DEPT 135 do CAP-Ia (50 MHz, CDCl₃)

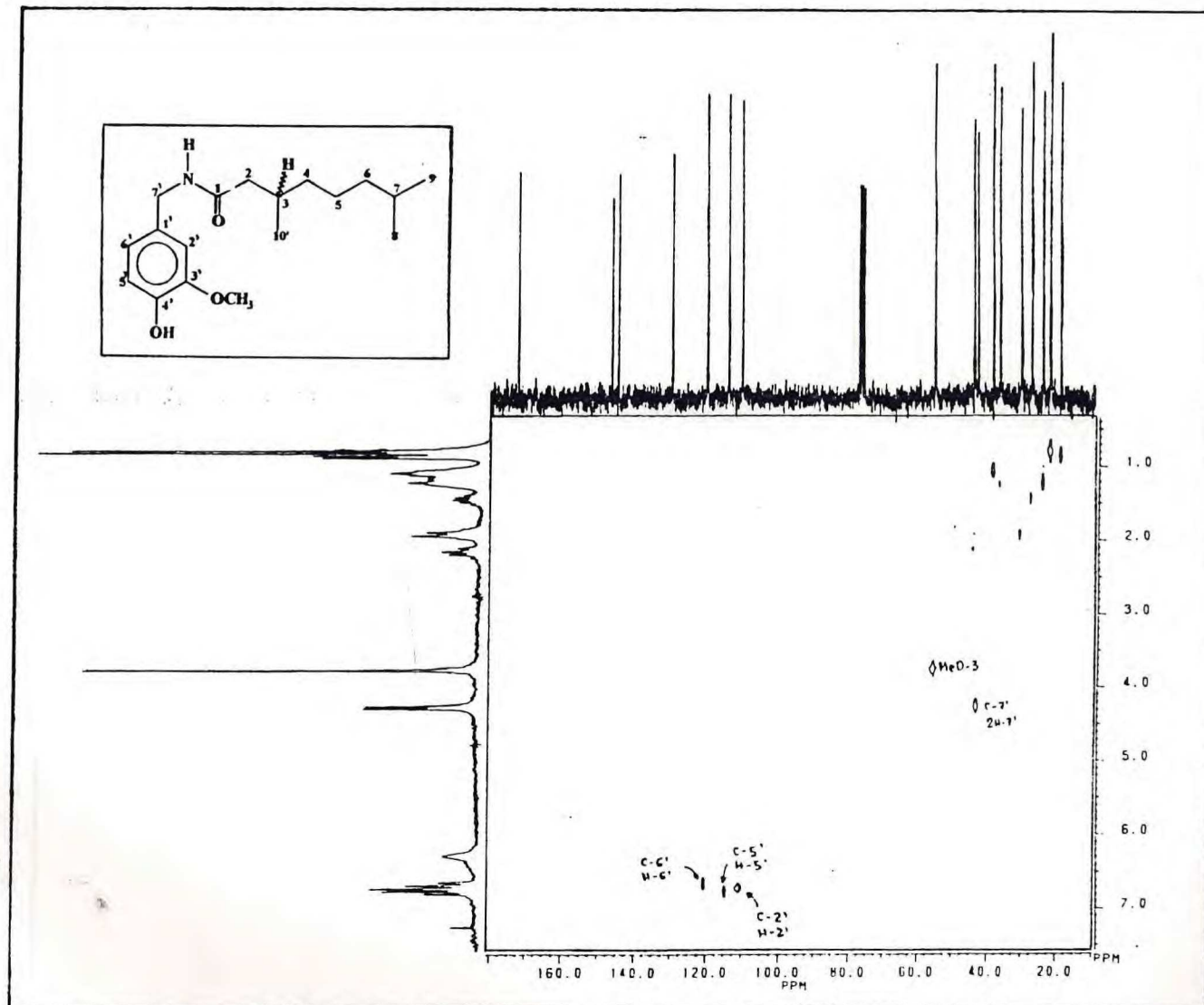


Figura 77 : Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ^{13}C - ^1H (HETCOR) do CAP-Ia obtido por modulação de $^1\text{J}_{\text{CH}}$ (200 MHz , CDCl_3)

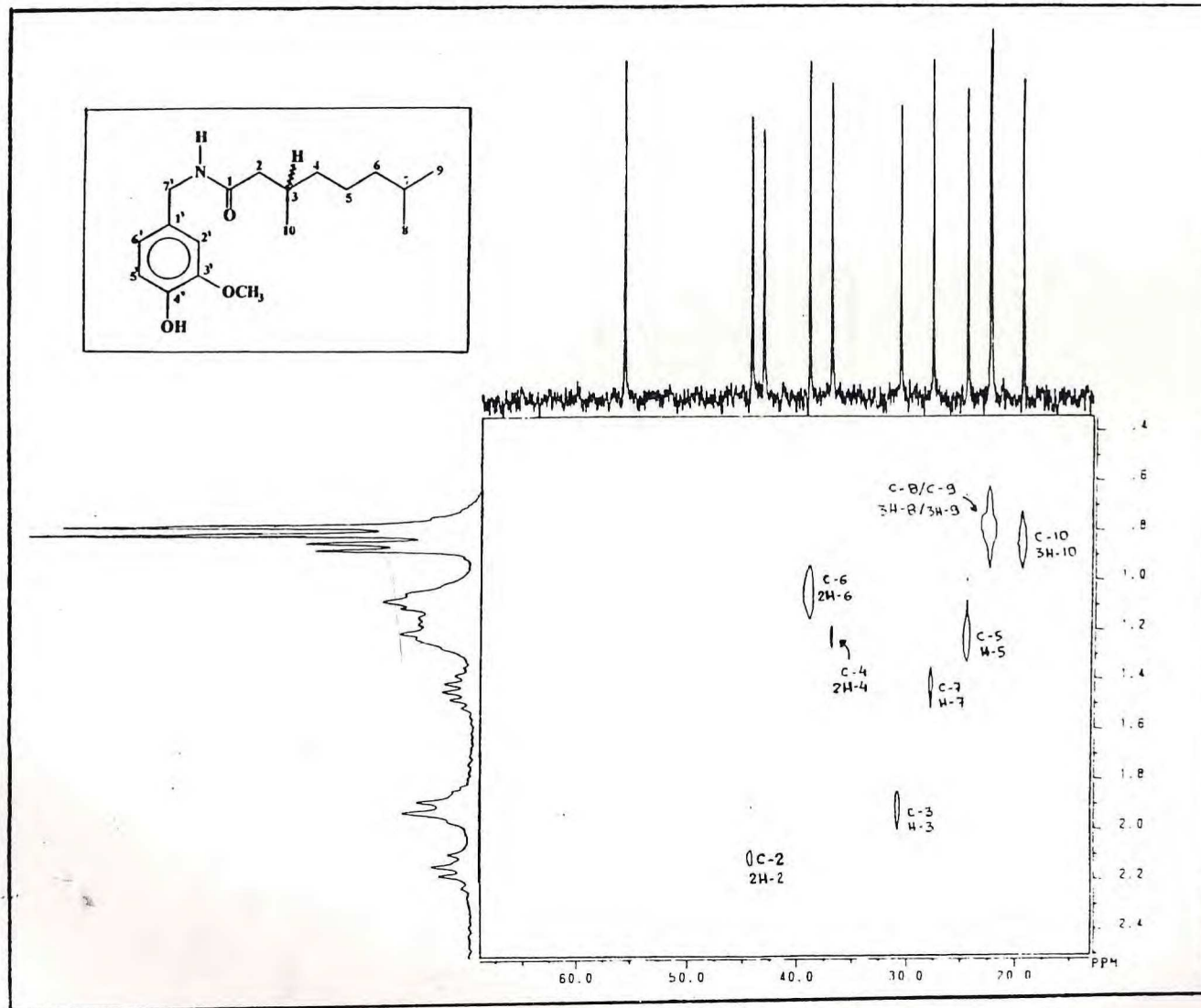


Figura 78 : Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ^{13}C - ^1H (HETCOR) do CAP-Ia obtido por modulação de $^1\text{J}_{\text{CH}}$ (200 MHz , CDCl_3)

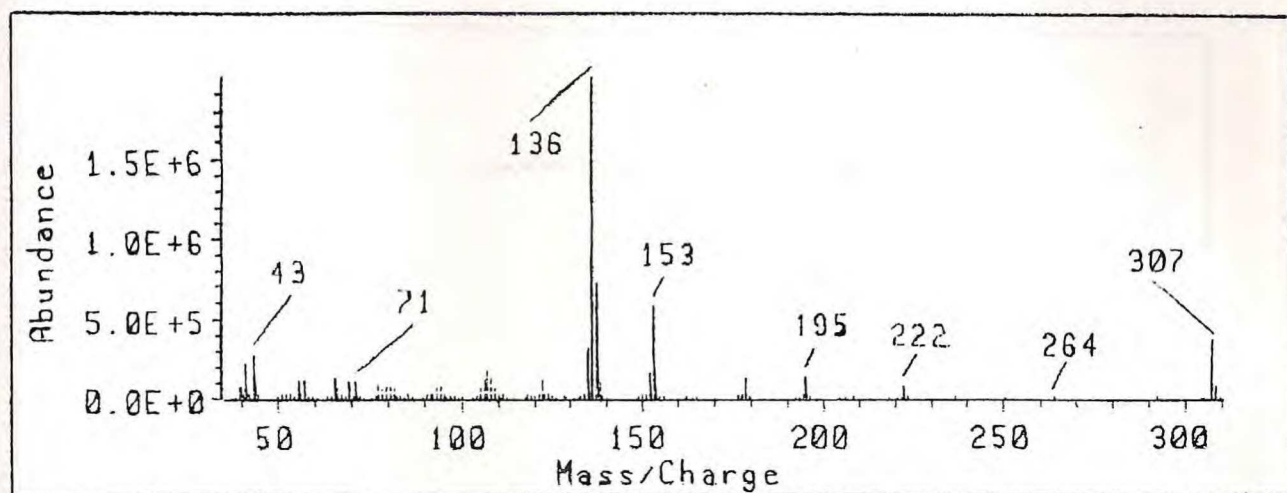


Figura 79 : Espectro de massas do CAP-Ib

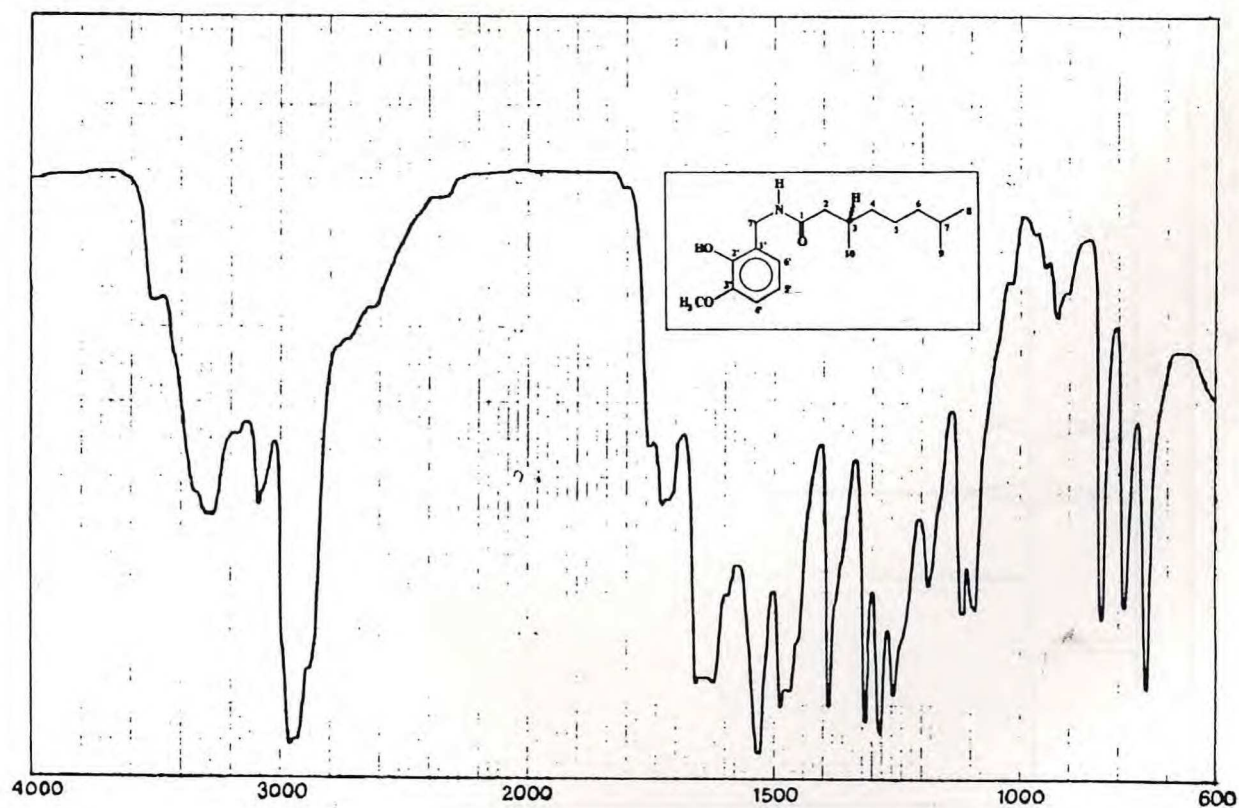


Figura 80 : Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-Ib (KBr)

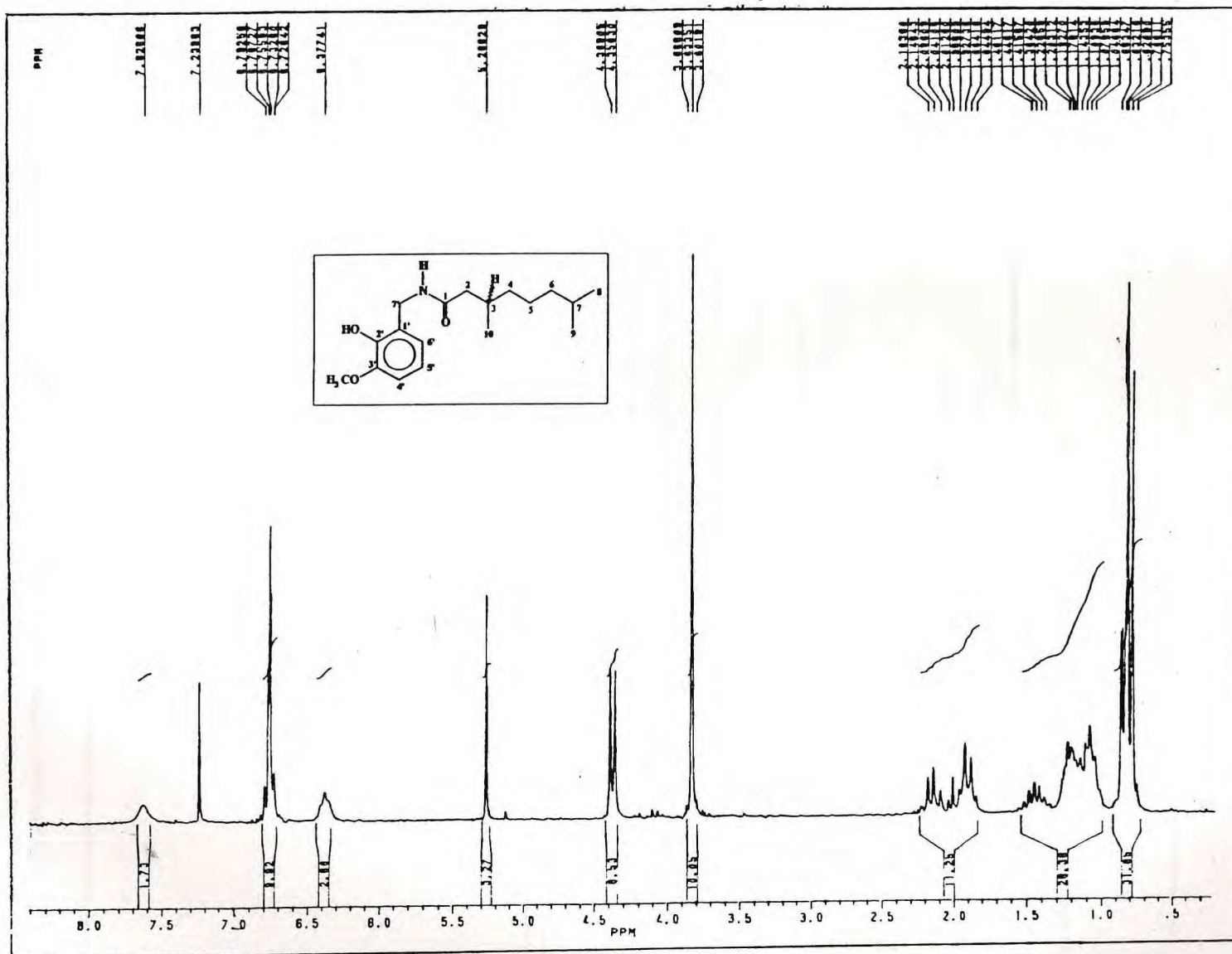


Figura 81 : Espectro de RMN ^1H do CAP-Ib (200 MHz , CDCl_3)

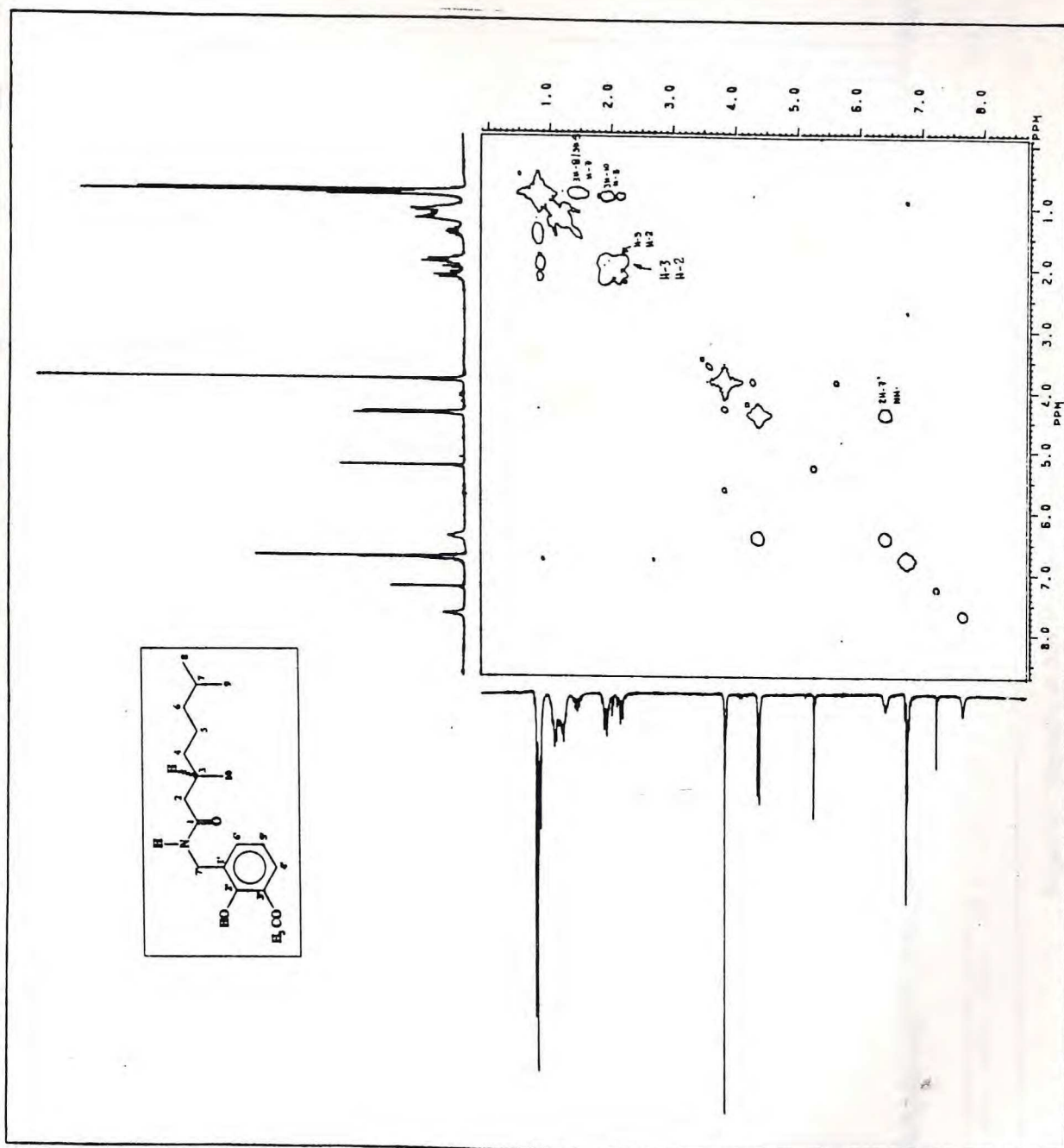


Figura 82 : Espectro de RMN¹H bidimensional (2D) de correlação homonuclear ¹H-¹H (COSY) do CAP-Ib (200 MHz , CDCl₃)

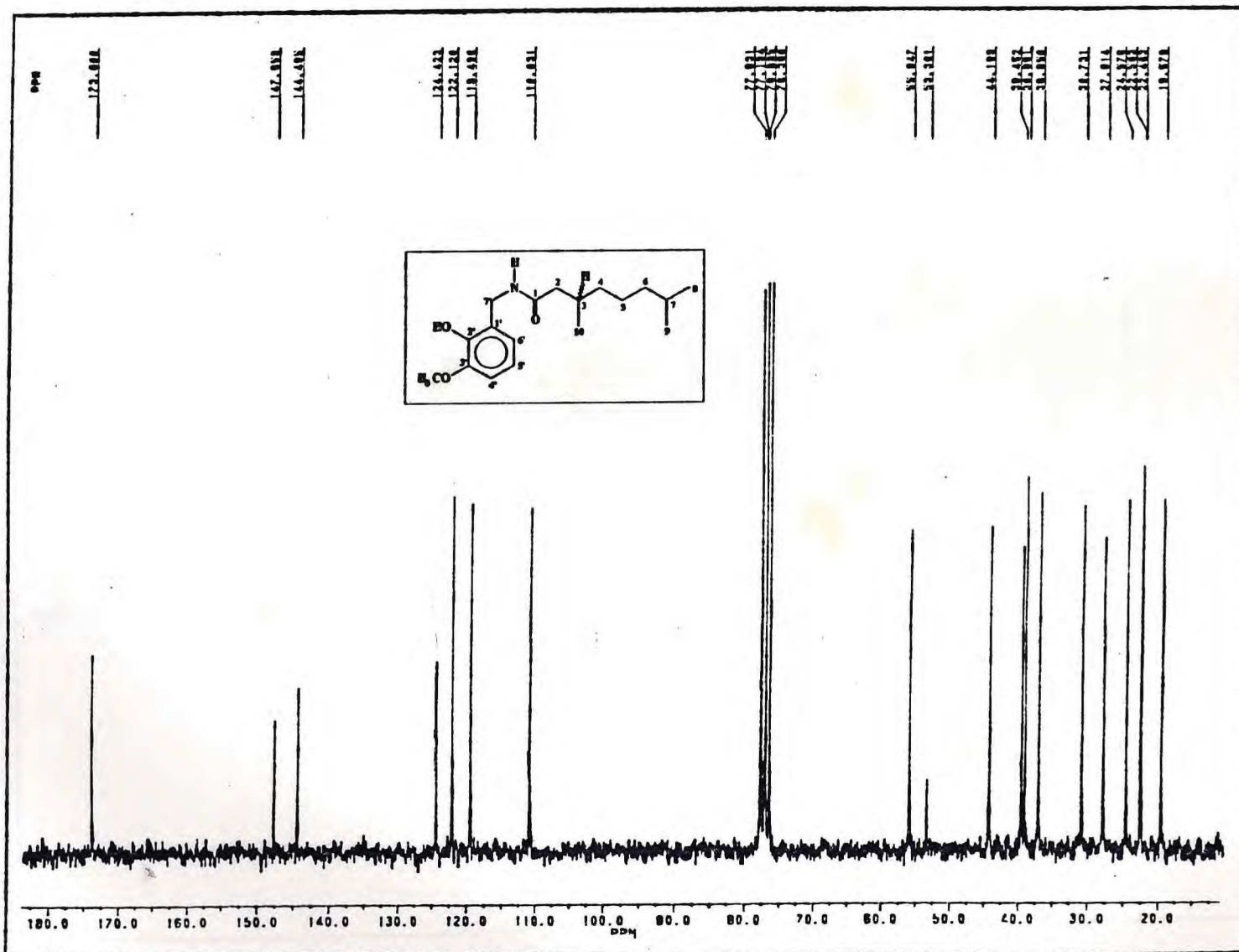


Figura 83 : Espectro de RMN¹³C do CAP-Ib (50 MHz , CDCl₃)

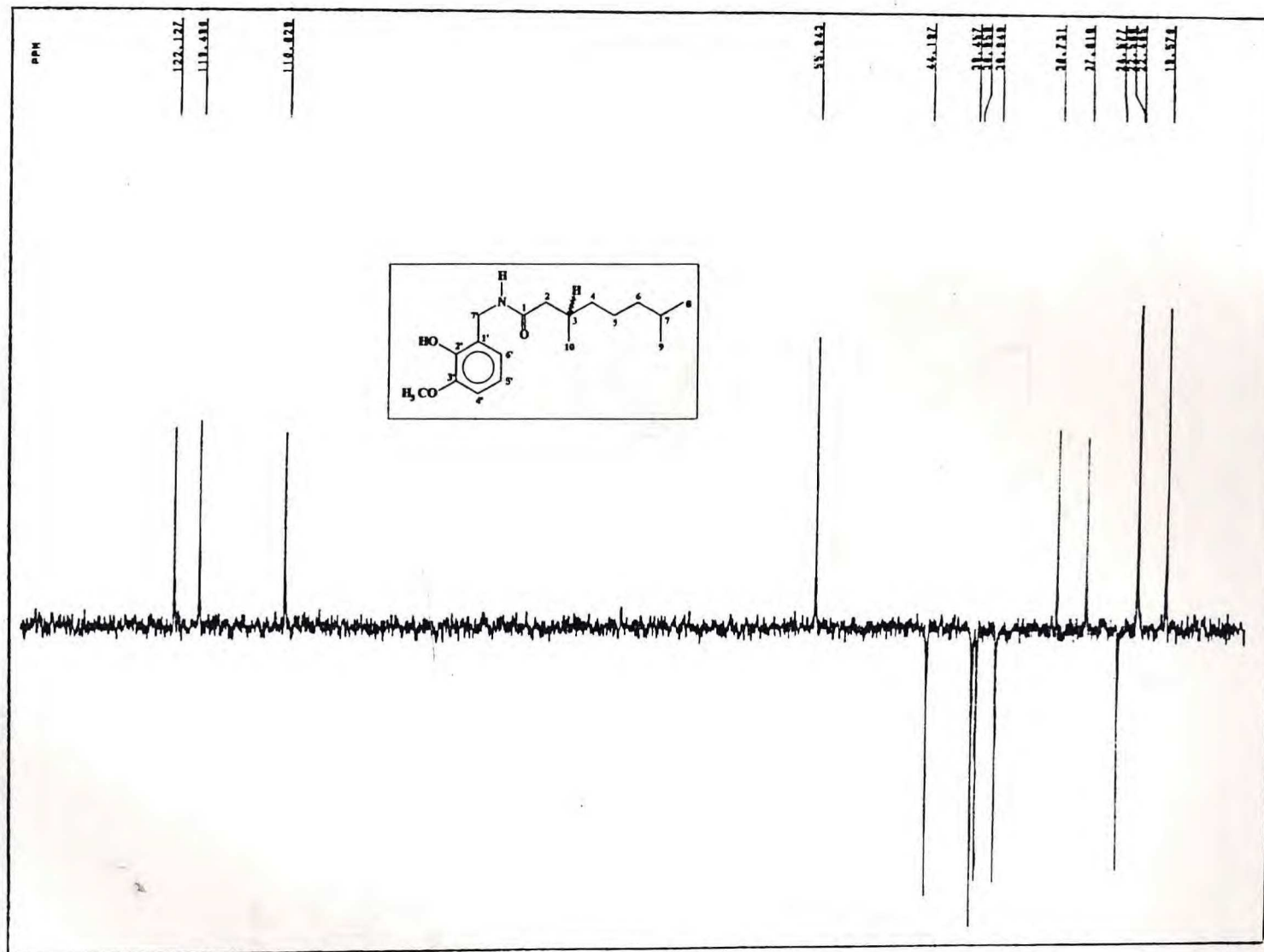
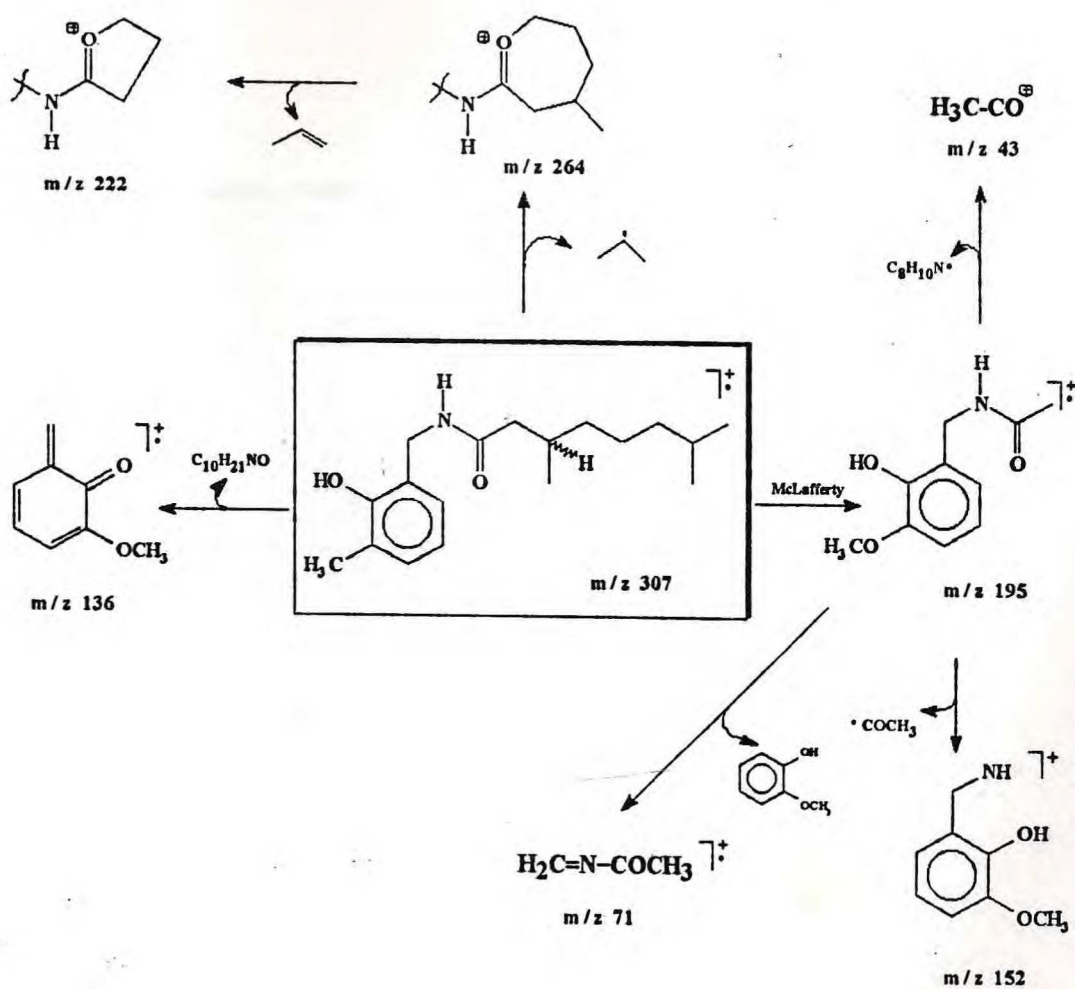


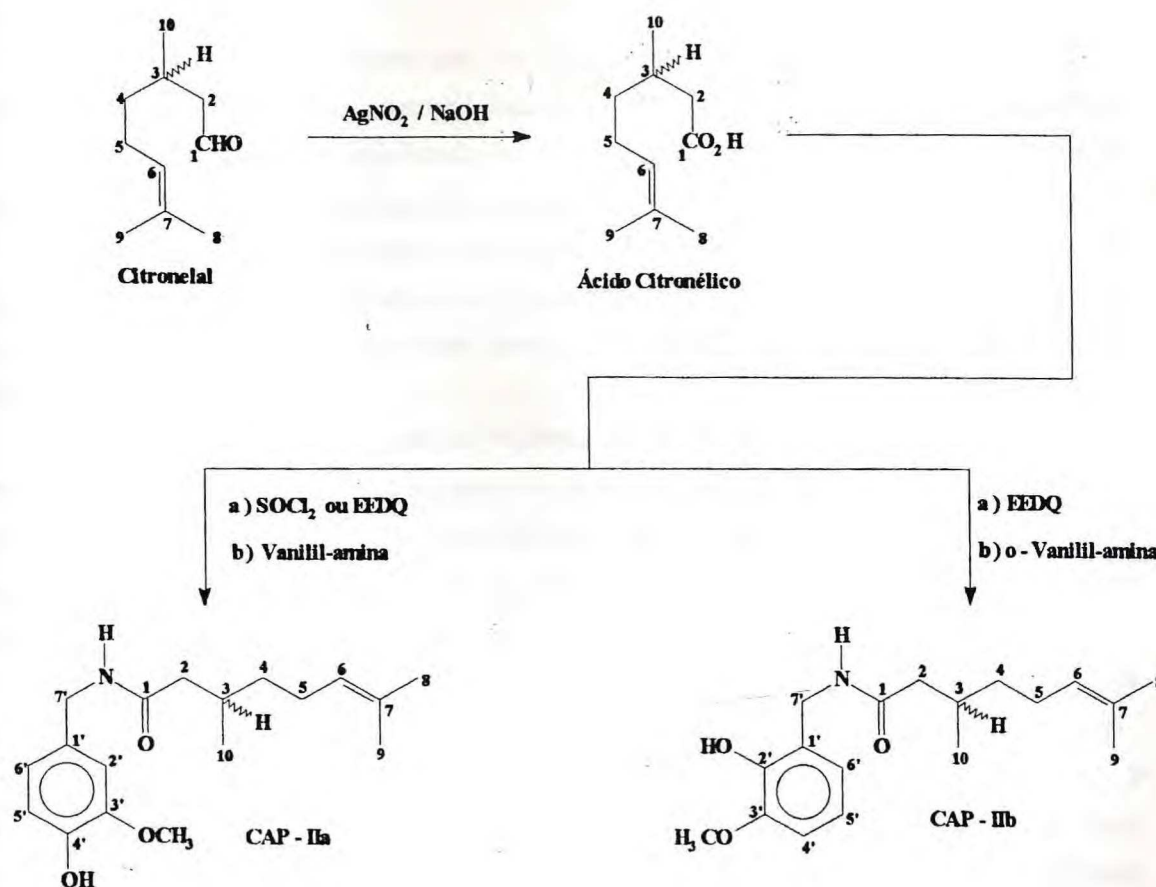
Figura 84 : Espectro de RMN^{13}C modulado pela técnica DEPT 135 do CAP-Ib
(50 MHz , CDCl_3)



Quadro 2 : Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-Ib no espectrômetro de massas

2.4 - N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-6-OCTENAMIDA (CAP-IIa) E N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-6-OCTENAMIDA (CAP-IIb)

A rota sintética descrita a seguir (ver esquema 26) , permitiu as sínteses dos capsaicinóides IIa e IIb , a partir do Citronelal.



Esquema 26 : Sequência reacional de síntese da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil) -3,7-Dimetil-6-Octenamida (CAP-IIa) e da N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-6-Octenamida (CAP-IIb) a partir do Citronelal

Seguindo o esquema reacional 26 o Citronelal foi convertido ao Ácido Citronélico através da oxidação com Ag_2O com rendimento de 63.41 %⁸⁰.

Foi utilizada oxidação com óxido de prata, obtido *in situ* pela reação de nitrato de prata com uma solução de hidróxido de sódio 10 %, por ser mais eficiente do que outros agentes oxidantes, tais como peróxido de hidrogênio, permanganato de potássio e dicromato de potássio, assim como por não afetar, normalmente, ligações múltiplas carbono-carbono ou outros grupos funcionais.

O espectro de massas do Ácido Citronélico (figura 85 - página 129) apresentou o pico do íon molecular M^+ com razão massa/carga (m/z) 170 correspondente a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$.

No seu espectro de Absorção na Região do Infra-Vermelho (figura 86 - página 129) foi possível observar uma banda larga entre $3300\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ correspondente ao estiramento de hidroxila e uma banda em 1710 cm^{-1} correspondente ao estiramento de carbonila, características de ácidos carboxílicos.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica do mesmo ácido (figura 87 - página 130), apresentou o aparecimento de um singlete largo em 9.71 ppm correspondente ao próton ácido e uma absorção em 5.07 ppm correspondente ao próton olefínico.

O seu espectro de Ressonância Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (PND - figura 88 - página 131) apresentou as esperadas 10 linhas espectrais de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ sugerida pela espectrometria de massas. Foi observada ainda uma absorção em 179.70 ppm correspondente ao carbono carboxílico e duas absorções em 131.21 ppm e 124.10 ppm correspondentes aos carbonos olefínicos.

Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 89 - página 132) para determinação da multiplicidade, observou-se 3 linhas espectrais de amplitudes negativas em 41.45 ppm, 36.59 ppm e 25.28 ppm correspondentes aos carbonos metilênicos 2, 3 e 5, respectivamente e 5 linhas espectrais de amplitudes positivas; uma em 124.10 ppm correspondente ao carbono olefínico 6, uma em 29.66 ppm correspondente ao carbono metínico 3 e três em 25.46 ppm e 19.37 ppm e 17.36 ppm correspondentes aos carbonos metílicos 9, 10 e 8 respectivamente.

A reação de condensação da Vanilil-amina com o Ácido Citronélico para formação do Capsaicinóide IIa foi feita utilizando-se a ativação da carboxila tanto com cloreto de tionila quanto com EEDQ.

Em ambos os procedimentos o CAP-IIa foi preparado em bons rendimentos, 83.12 % e 94.10 % respectivamente, e o produto apresentou-se como um líquido oleoso amarelado.

No procedimento via ativação da carboxila com EEDQ a separação da quinolina, obtida como produto secundário do CAP-IIa, só foi possível através de marcha química. Tentativas de purificação por cromatografia em coluna e por arraste de vapor d'água foram infrutíferas.

O espectro de massas do CAP-IIa (figura 90 - página 133) apresentou o pico do íon molecular M^+ com razão massa/carga (m/z) 305 e o pico base com razão massa/carga (m/z) 137 característico de capsaicinóides derivados da Vanilil-amina e estão de acordo com a fórmula molecular $C_{18}H_{27}NO_3$.

O quadro 3 (página 139) mostra os possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IIa no espectrômetro de massas.

No espectro de Absorção na Região do Infra-Vermelho deste capsaicinóide (figura 91 - página 133) foi possível observar uma banda intensa em 1650 cm^{-1} correspondente ao estiramento de carbonila amídica.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica do CAP-IIa (figura 92 - página 134) , mostrou um tripleto largo em 5.96 ppm correspondente ao próton amídico e um dubleto em 4.29 ppm correspondente aos prótons metilênicos 7', além de outras absorções.

Análise do espectro de Ressonância Magnética Nuclear bidimensional (2D) de correlação homonuclear $^1H-^1H$ (COSY) do Cap-IIa (figura 93 - página 135) , obtido por modulação de $^1J_{CH}$, permitiu reconhecer as interações entre os diversos sistemas de prótons da molécula , destacando-se principalmente os acoplamentos de N-H com H-7' , de H-5 com H-6 , de H-10 com H-3 e de H-4 com H-3.

O espectro de Ressonância Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (PND) do CAP-IIa (figura 94 - página 136) apresentou as esperadas 18 linhas espectrais de acordo com a fórmula molecular $C_{18}H_{27}NO_3$ sugerida pela espectrometria de massas. Foi observado ainda uma absorção em 172.45 ppm correspondente à carboxila de amida e duas absorções em 131.21 ppm e 124.22 ppm correspondente aos carbonos olefínicos.

Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 95 - página 137) para determinação da multiplicidade , foram observadas 4 linhas espectrais de amplitudes negativas em 44.40 ppm , 43.36 ppm , 36.79 ppm e 25.36 ppm correspondentes aos carbonos metilênicos 2 , 7' , 4 e 5 , respectivamente , 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 124.22 ppm , 120.60 ppm , 114.36 ppm e 110.63 ppm referentes ao carbono olefínico 6 e aos carbonos aromáticos 6' , 5' e 2' respectivamente , 1 linha espectral de amplitude positiva em 30.43 ppm correspondente ao carbono metínico 3 e 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 55.75 ppm , 25.60 ppm , 19.42 ppm e 17.54 ppm correspondente ao carbono da metoxila e aos carbonos dos grupos metila C-9 , C-10 e C-8 respectivamente.

Análise do espectro de Ressonância Magnética Nuclear bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ^{13}C - ^1H (HETCOR) do CAP-IIa (figura 96 - página 138) , obtido por modulação de $^1\text{J}_{\text{CH}}$, permitiu estabelecer corretamente os deslocamentos químicos dos átomos de ^1H e ^{13}C prótonados.

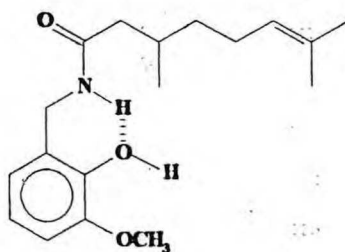
A reação de condensação da o-Vanilil-amina com o ácido citronélico para formação do Capsaicinóide Iib foi feita utilizando-se somente EEDQ como ativação da carboxila em um rendimento de 91.98 %. O Capsaicinóide Iib apresentou-se como um líquido oleoso amarelado sem sabor picante .

O espectro de massas do CAP-IIb (figura 97 - página 140) apresentou o pico do íon molecular M^+ com razão massa/carga (m/z) 305 e o pico base com razão massa/carga (m/z) 136 característico de capsaicinóides derivados da o-Vanilil-amina e estão de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$.

O quadro 4 (página 145) mostra os possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IIb no espectrômetro de massas.

No espectro de absorção na região do infra-vermelho do Cap-IIb (figura 98 - página 140) foi possível observar uma banda larga em 3280 cm^{-1} correspondente ao estiramento NH associado e uma banda intensa em 1690 cm^{-1} corresponde ao estiramento de carbonila.

O seu espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica (figura 99 - página 141) , mostrou o aparecimento da absorção do próton amídico em 6.40 ppm , em um campo mais baixo quando comparado com o mesmo tipo de próton do CAP-IIa , isto se deve provavelmente à formação de uma ponte de hidrogênio intramolecular com arranjo espacial de um anel de 6 membros (II). No mesmo espectro observa-se também uma absorção em 4.40 ppm correspondente aos prótons metilênicos $7'$, além de outras absorções.



(II)

Análise do espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica bidimensional (2D) de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY) do CAP-IIb (figura 100 -

página 142) , obtido por modulação de $^1J_{CH}$, permitiu reconhecer as interações entre os diversos sistemas de prótons da molécula , destacando-se principalmente os acoplamentos de N-H com H-7' , de H-10 com H-3 , de H-4 com H-5 e H-3 , de H-3 com H-2 e de H-6 com os prótons metínicos H-8 e H-9.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (PND) deste capsaicinóide (figura 101 - página 143) , apresentou as 18 linhas espectrais de acordo com a fórmula molecular $C_{18}H_{27}NO_3$ sugerida pela espectrometria de massas. Foi observada ainda uma absorção em 173.66 ppm referente à carbonila de amida e duas absorções em 131.43 ppm e 124.20 ppm correspondentes aos prótons olefínicos.

Utilizando-se as técnicas DEPT 135 e DEPT 90 (figura 101 - página 143) , para determinação da multiplicidade , foram observadas 4 linhas espectrais de amplitudes negativas em 44.07 ppm , 39.45 ppm , 36.76 ppm e 25.32 ppm correspondente aos carbonos metilênicos 2 , 7' , 4 e 5 respectivamente , 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 124.20 ppm , 122.11 ppm , 119.48 ppm e 110.81 ppm referentes ao carbono olefínico 6 e aos carbonos aromáticos 5' , 6' e 4' respectivamente , 1 linha espectral de amplitude positiva em 30.35 ppm correspondente ao carbono metínico 3 e 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 55.93 ppm , 25.62 ppm , 19.41 ppm e 17.55 ppm correspondente ao carbono da metoxila e aos carbonos dos grupos metila 8 , 10 e 9.

Análise do espectro de Ressonância Magnética Nuclear bidimensional (2D) de correlação heteronuclear $^{13}C-^1H$ (HETCOR) do CAP-IIb (figura 102 - página 144) obtido por modulação de $^1J_{CH}$, permitiu estabelecer corretamente os deslocamentos químicos dos átomos de 1H e ^{13}C protonados.

As tabelas 8 (página 127) e 9 (página 128) mostram as comparações dos dados espectrométricos de Ressonância Magnética Nuclear Protônica e de Carbono 13 do Citronelal , Ácido Citronélico , CAP-IIa e do CAP-IIb.

R H	CHO δ ¹H	CO₂H δ ¹H	Vanilil-amina δ ¹H	o-Vanilil-amina δ ¹H
1	9.71(1H,t,J=2.0)	9.71(1H,sl)	-	-
2	2.40-1.80(2H,m)	2.40-2.03(2H,m)	2.30-1.88(2H,m)	2.00-1.80(1H,m) e 2.21(1H,dd)
3	1.95(1H,m)	1.99-1.87(1H,m)	1.95(1H,m)	2.00-1.80(1H,m)
4	1.45-1.16(2H,m)	1.45-1.12(2H,m)	1.50-1.00(2H,m)	1.40-1.10(2H,m)
5	2.35-1.80(2H,m)	2.40-2.03(2H,m)	2.01-1.88(2H,m)	2.00-1.80(2H,m)
6	5.04(1H,t,J=6.0)	5.07(1H,dd,J=6.0 e 1.35)	5.02(1H,t,J=6.9)	5.04(1H,t)
7	-	-	-	-
8	1.56(3H,s)	1.58(3H,s)	1.54(3H,sl)	1.57(3H,sl)
9	1.64(3H,s)	1.66(3H,s)	1.63(3H,sl)	1.66(3H,sl)
10	0.90(3H,d,J=4)	0.95((3H,d,J=6.51)	0.90(3H,d,J=6.1)	0.89(3H,d,J=6.2)
1'	-	-	-	-
2'	-	-	6.75(1H,d,J=1.6)	-
3'	-	-	-	-
4'	-	-	-	6.90-6.70(1H,m)
5'	-	-	6.78(1H,d,J=7.9)	6.90-6.70(1H,m)
6'	-	-	6.68(1H,dd,J=7.9 e 1.6)	6.90-6.70(1H,m)
7'	-	-	4.29(2H,d,J=5.6)	4.40(2H,d,J=6.1)
OCH₃	-	-	3.79(3H,s)	3.86(3H,s)
OH	-	-	-	7.66(1H,sl)
NH	-	-	5.96(1H,tl)	6.40(1H,sl)

Tabela 8 : Dados espectrométricos comparativos de RMN¹H (200 MHz) do Citronelal , Ácido Citrônico , CAP-IIa e do CAP-IIb.

C \ R	CHO $\delta^{13}\text{C}$	CO₂H $\delta^{13}\text{C}$	Vanilil-amina $\delta^{13}\text{C}$	o-Vanilil-amina $\delta^{13}\text{C}$
1	202.60 (d)	179.70 (s)	172.45 (s)	173.66 (s)
2	50.76 (t)	41.45 (t)	44.40 (t)	44.07 (t)
3	27.50 (d)	29.66 (t)	30.43 (d)	30.35 (d)
4	36.72 (t)	36.59 (t)	36.79 (t)	36.76 (t)
5	25.18 (t)	25.28 (t)	25.36 (t)	25.32 (t)
6	123.6 (d)	124.10 (d)	124.21 (d)	124.20 (d)
7	131.39 (s)	131.21 (s)	130.24 (s)	131.43 (s)
8	25.46 (q)	25.46 (q)	25.60 (q)	25.62 (q)
9	17.40 (q)	17.36 (q)	17.54 (q)	17.55 (q)
10	19.67 (q)	19.37 (q)	19.42 (q)	19.41 (q)
1'			131.42 (s)	124.38 (s)
2'			110.63 (d)	144.48 (s)
3'			146.71 (s)	147.70 (s)
4'			145.04 (s)	110.81 (d)
5'			114.36 (d)	122.11 (d)
6'			120.60 (d)	119.48 (d)
7'				
OCH₃			55.75 (q)	55.93 (q)

Tabela 9 : Dados espectrométricos comparativos de RMN¹³C (50 MHz) do Citronelal , Ácido Citronólico , CAP-IIa e do CAP-IIb.

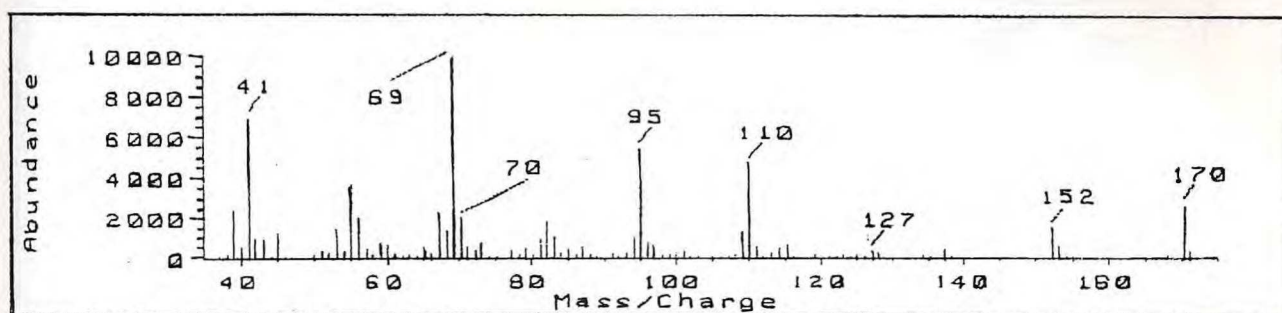


Figura 85 : Espectro de massas do Ácido Citrônico

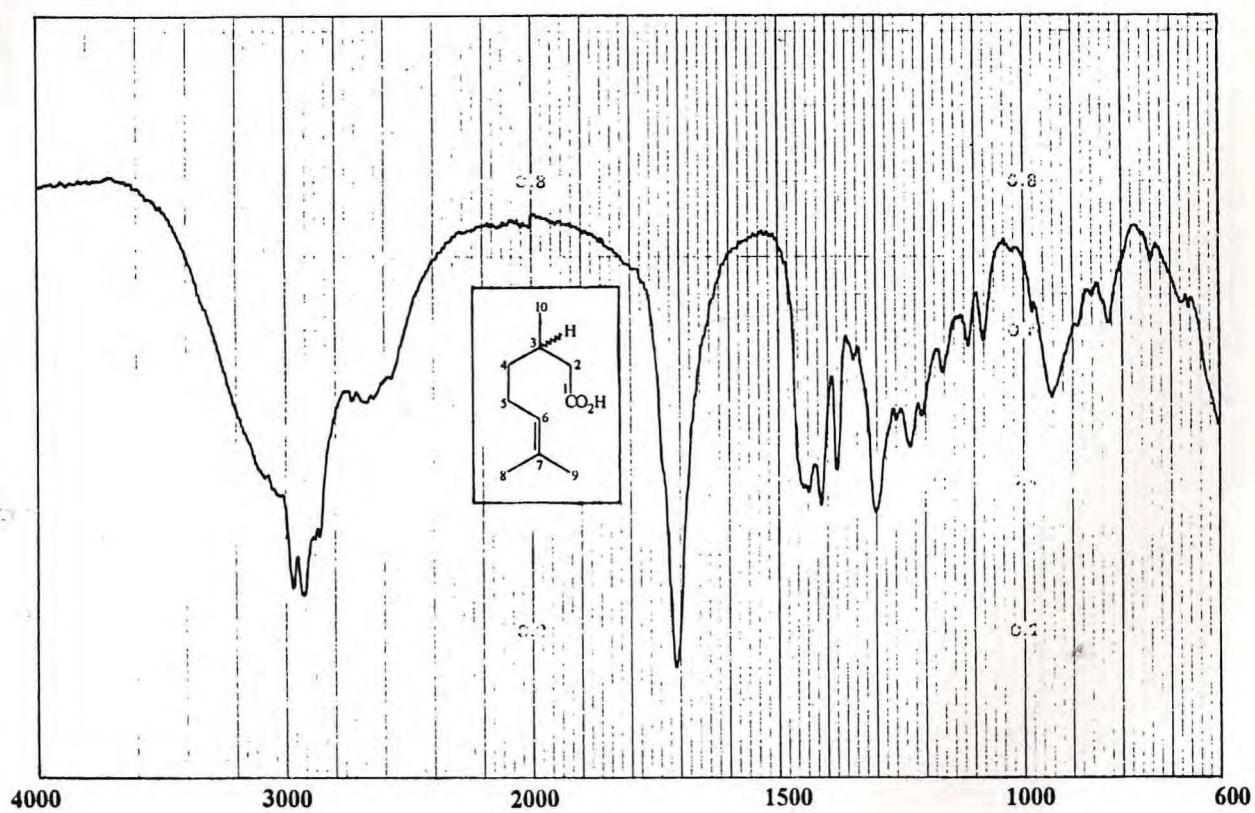


Figura 86 : Espectro na região do Infra-vermelho do Ácido Citrônico (Filme)

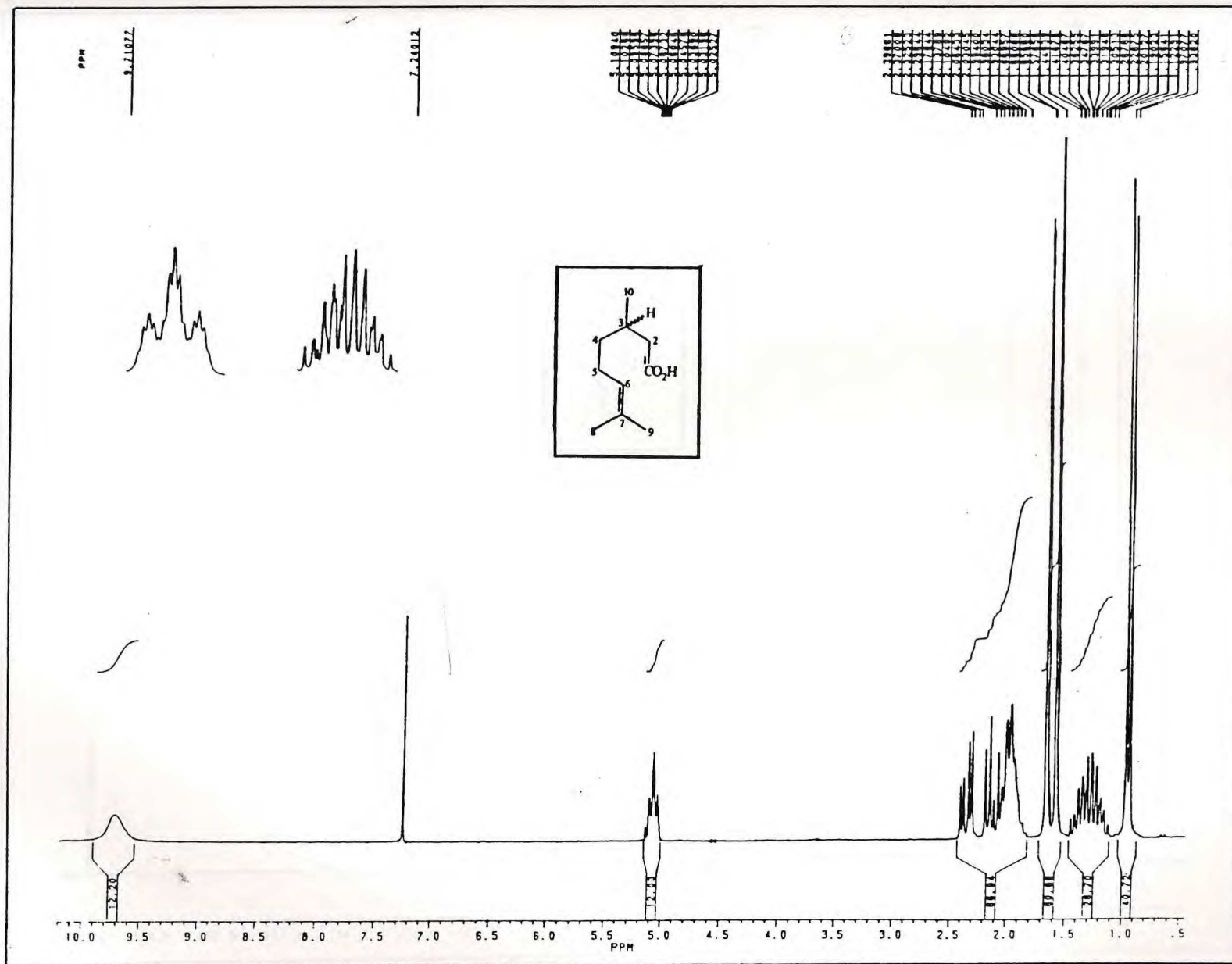


Figura 87 : Espectro de RMN^1H do Ácido Citrônico (200 MHz , CDCl_3)

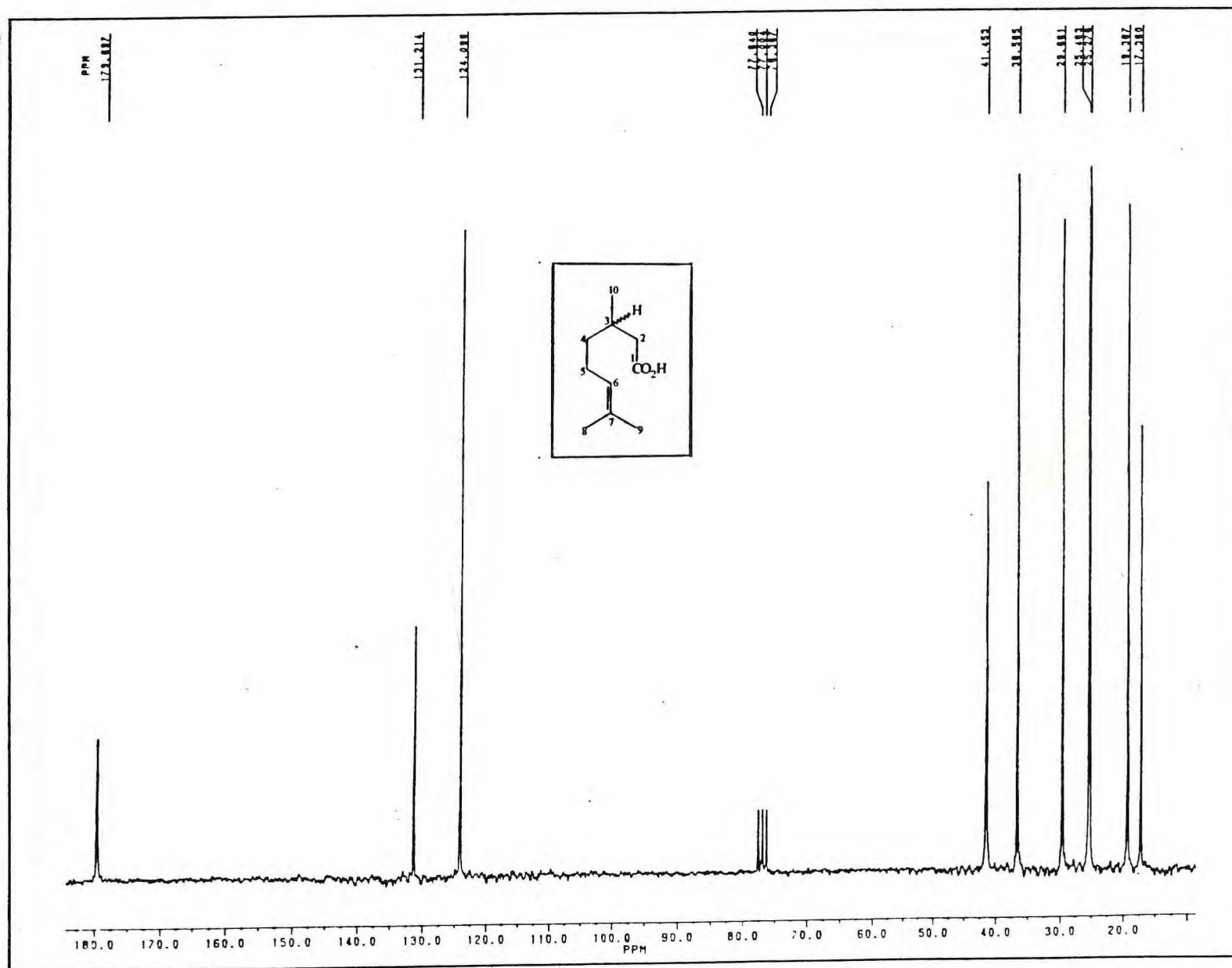


Figura 88 : Espectro de RMN¹³C do Ácido Citrônico (50 MHz , CDCl₃)

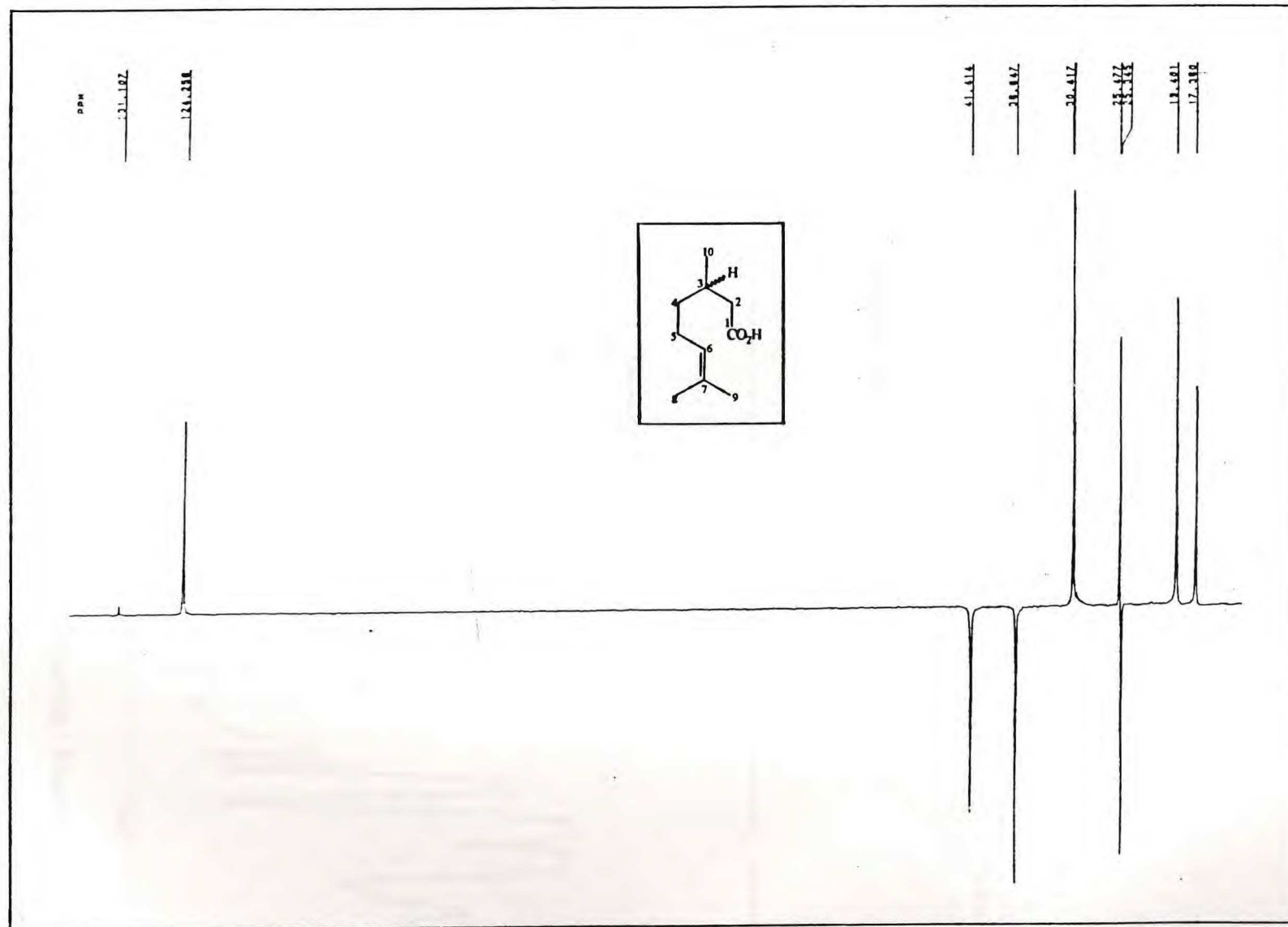


Figura 89 : Espectro de RMN ^{13}C modulado pela técnica DEPT 135 do Ácido Citrónico
(50 MHz , CDCl_3)

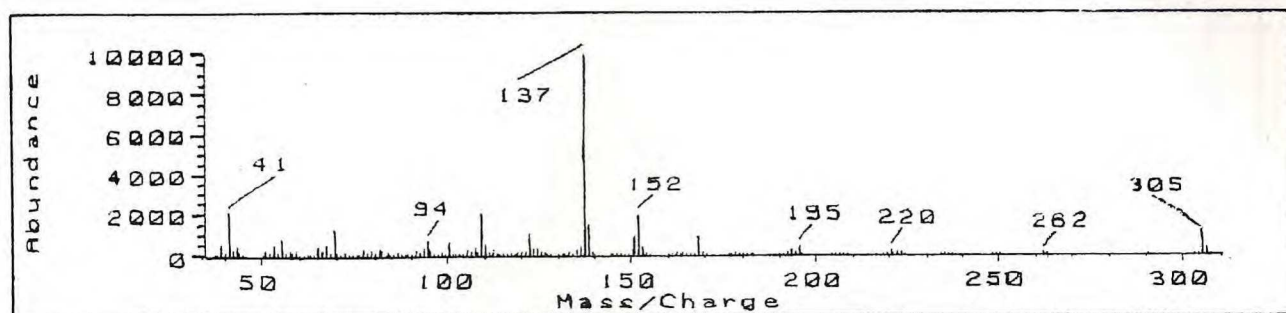


Figura 90 : Espectro de massas do CAP-IIa

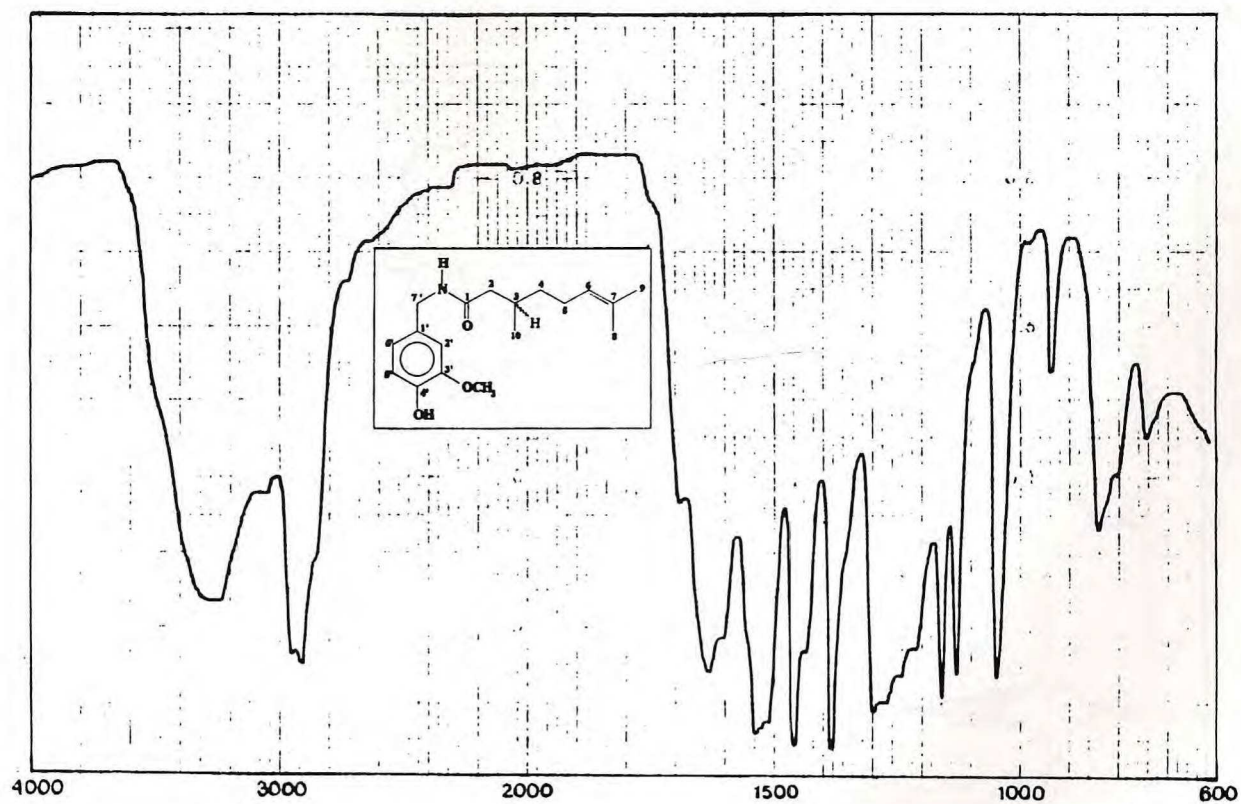


Figura 91 : Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-IIa (Filme)

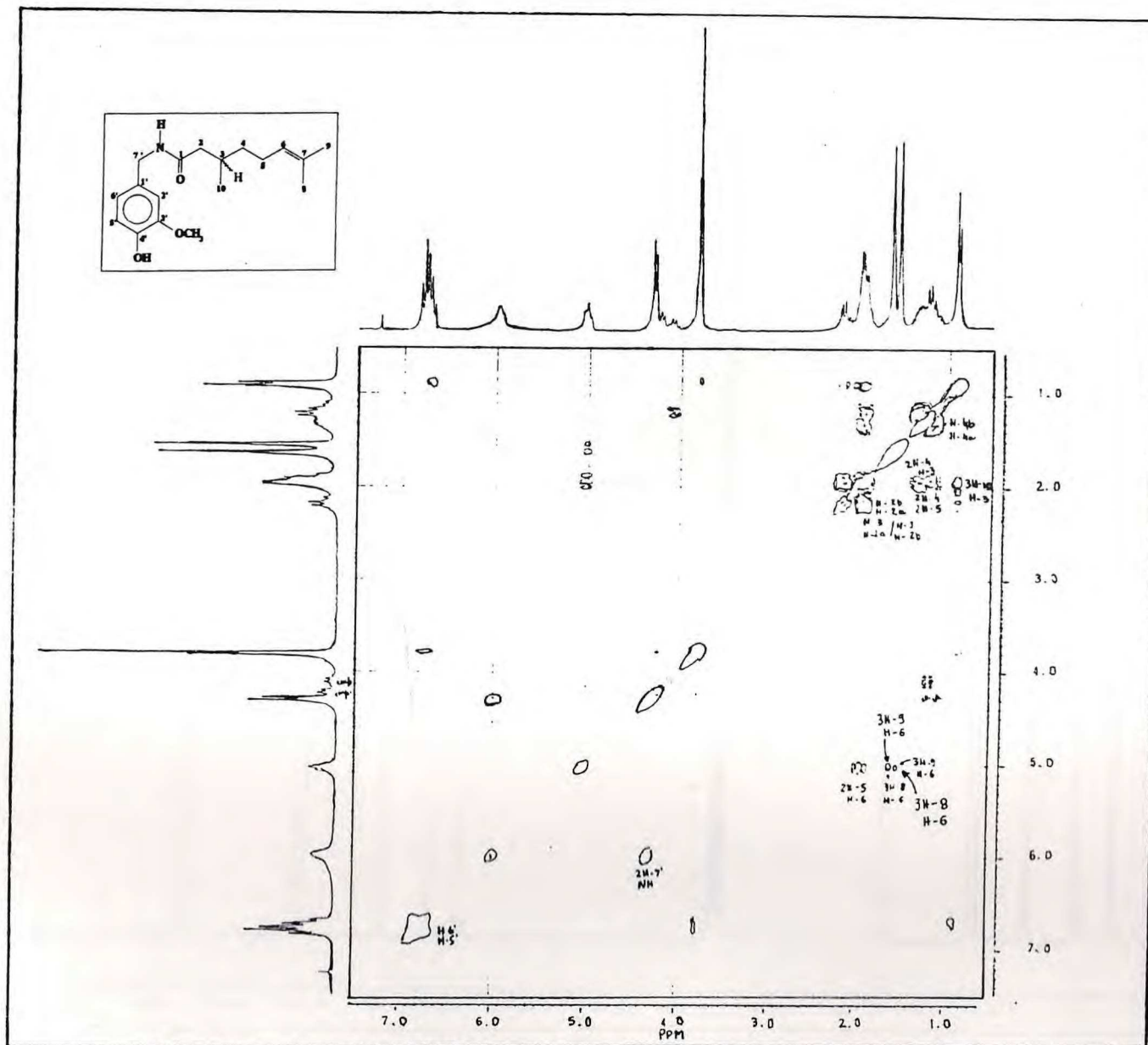


Figura 93 : Espectro de RMN ^1H bidimensional (2D) de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY) do CAP-IIa (200 MHz , CDCl_3)

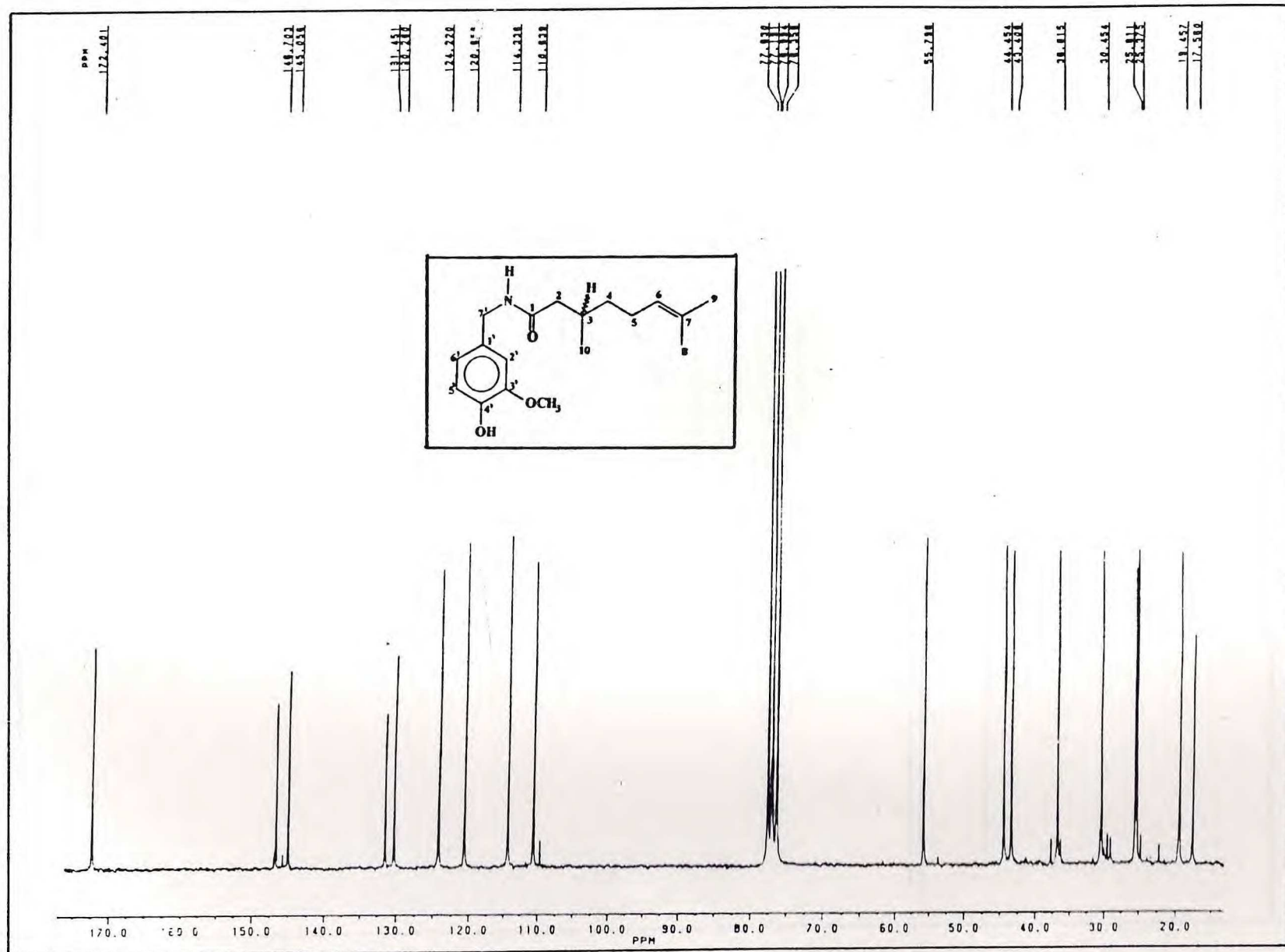


Figura 94 : Espectro de RMN¹³C do CAP-IIa (50 MHz , CDCl₃)

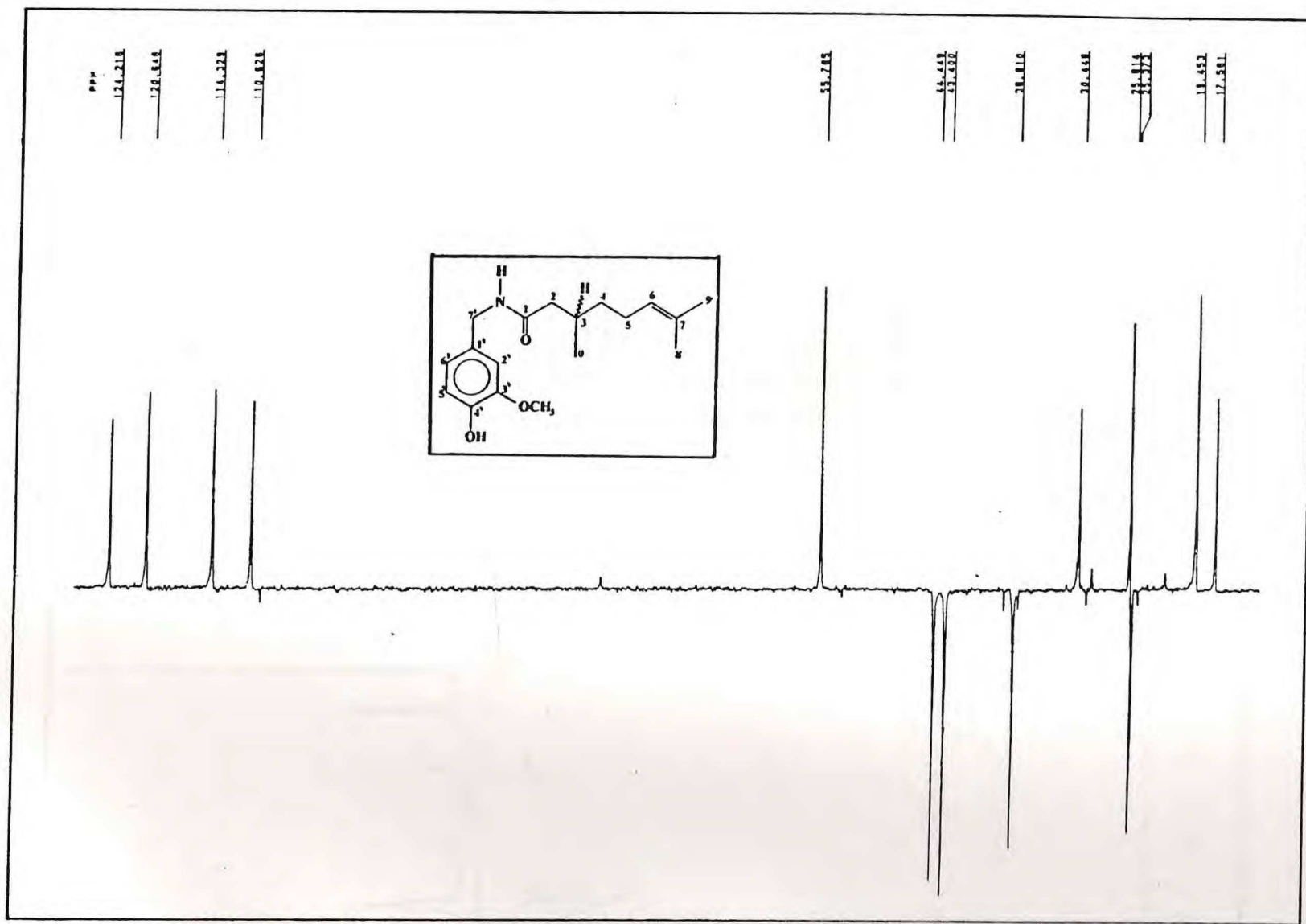


Figura 95 : Espectro de RMN¹³C modulado pela técnica DEPT 135 do CAP-IIa
(50 MHz , CDCl₃)

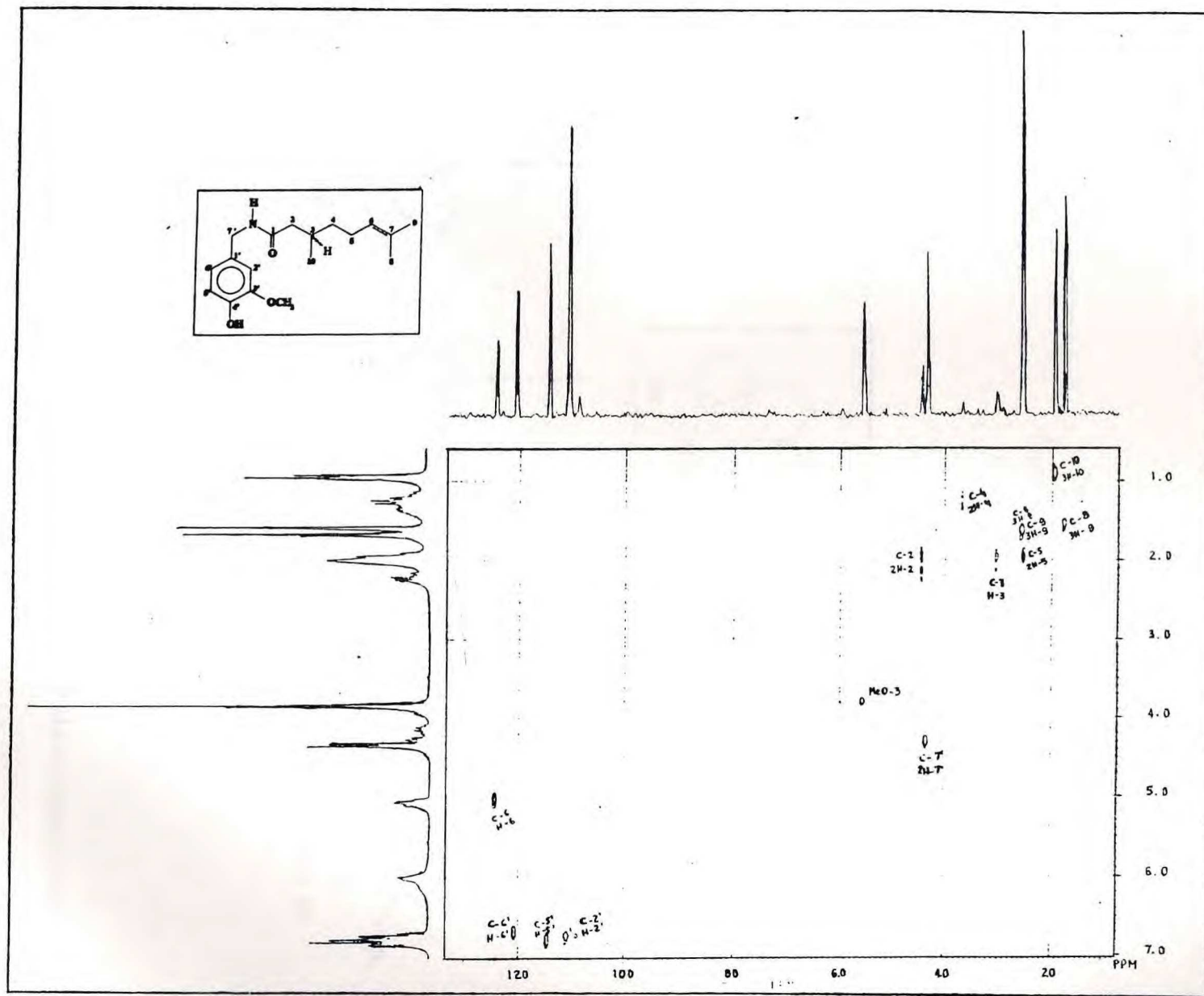
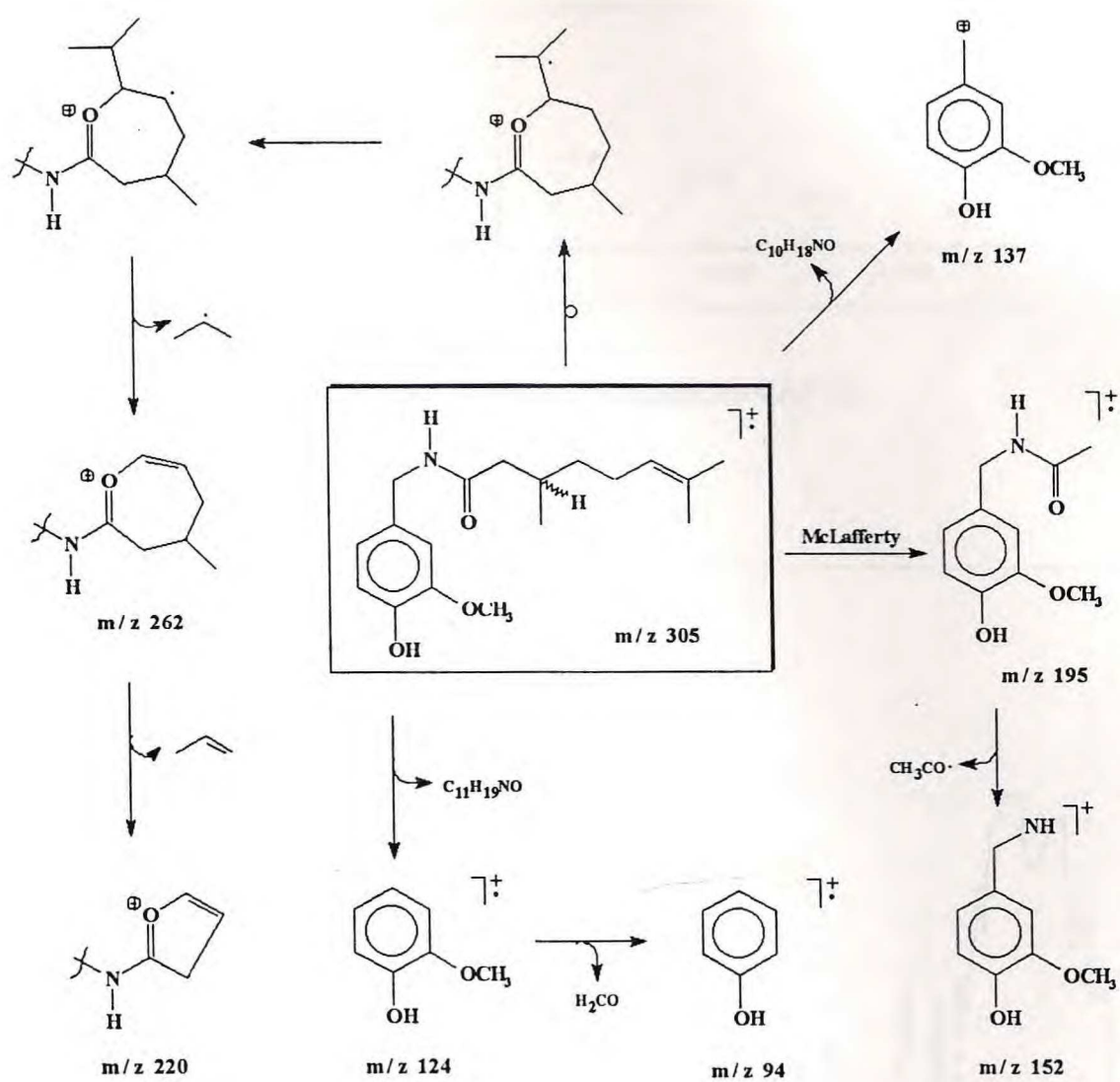


Figura 96 : Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ^{13}C - ^1H (HETCOR) do CAP-IIa obtido por modulação de $^1\text{J}_{\text{CH}}$ (200 MHz , CDCl_3)



Quadro 3: Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IIa no espectrômetro de massas

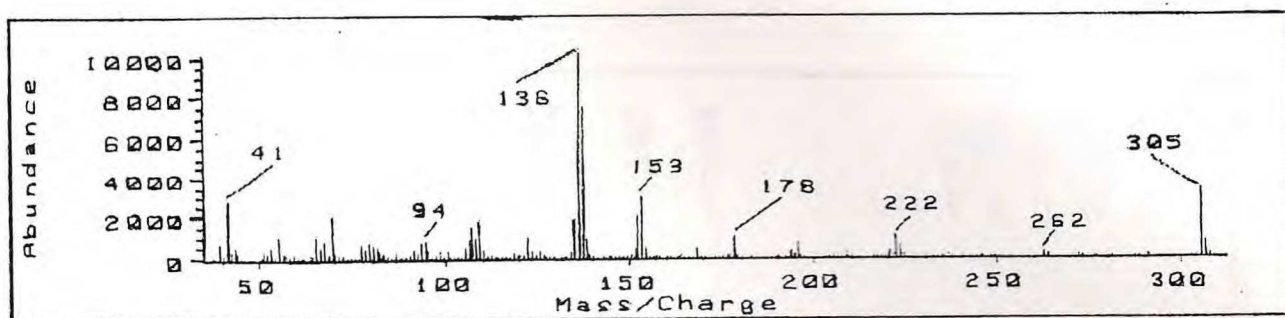


Figura 97 : Espectro de massas do CAP-IIb

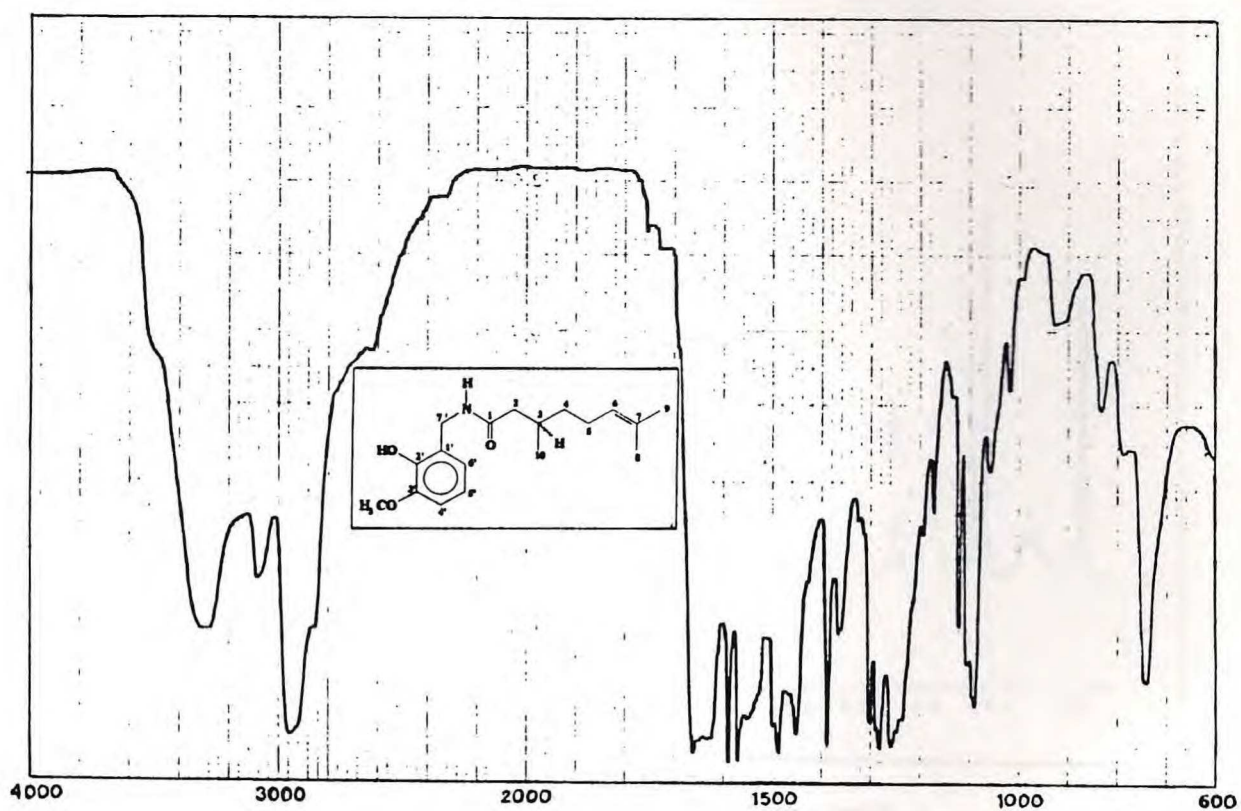


Figura 98 : Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-IIb (Filme)

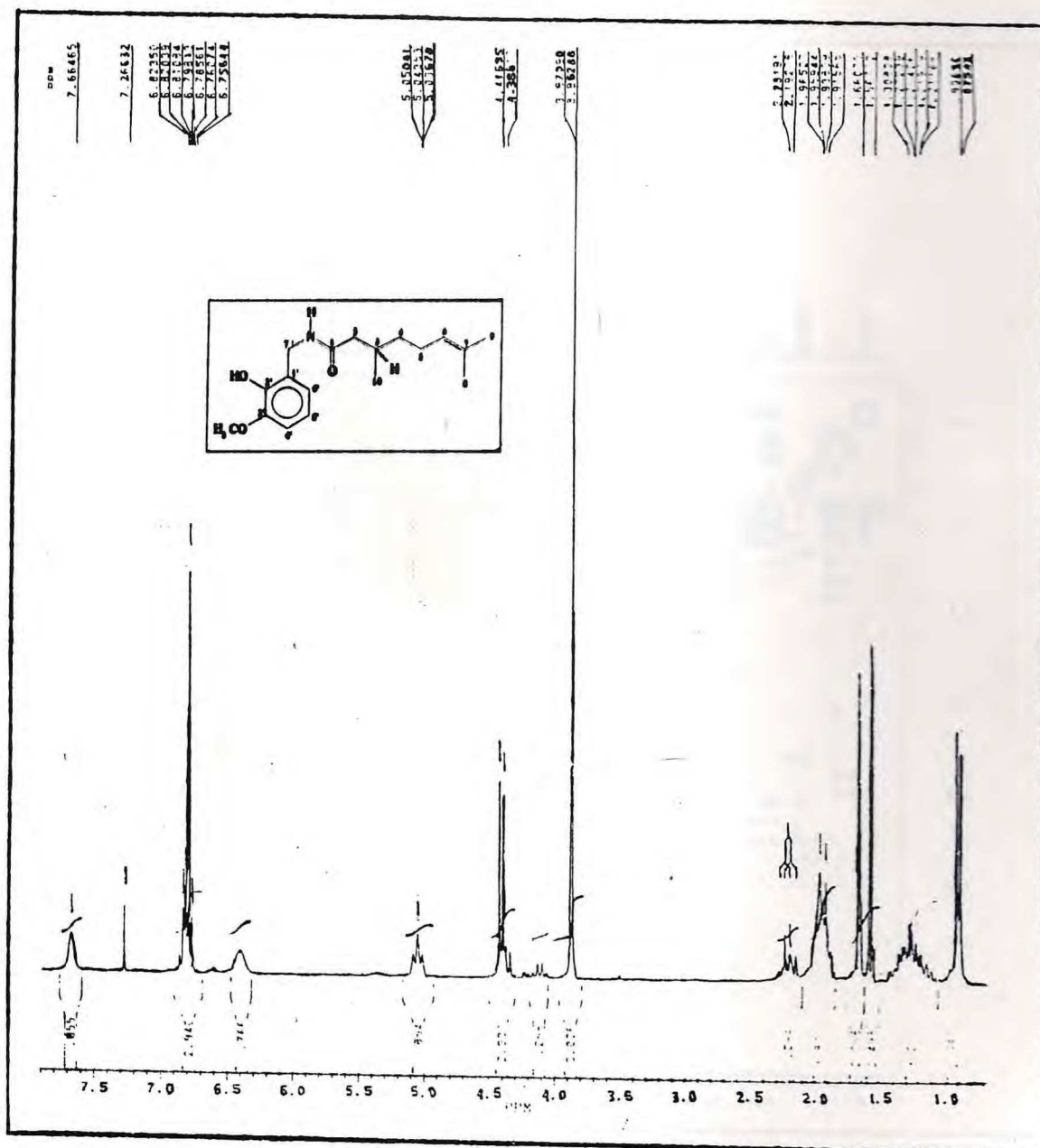


Figura 99 : Espectro de RMN ^1H do CAP-IIb (200 MHz , CDCl_3)

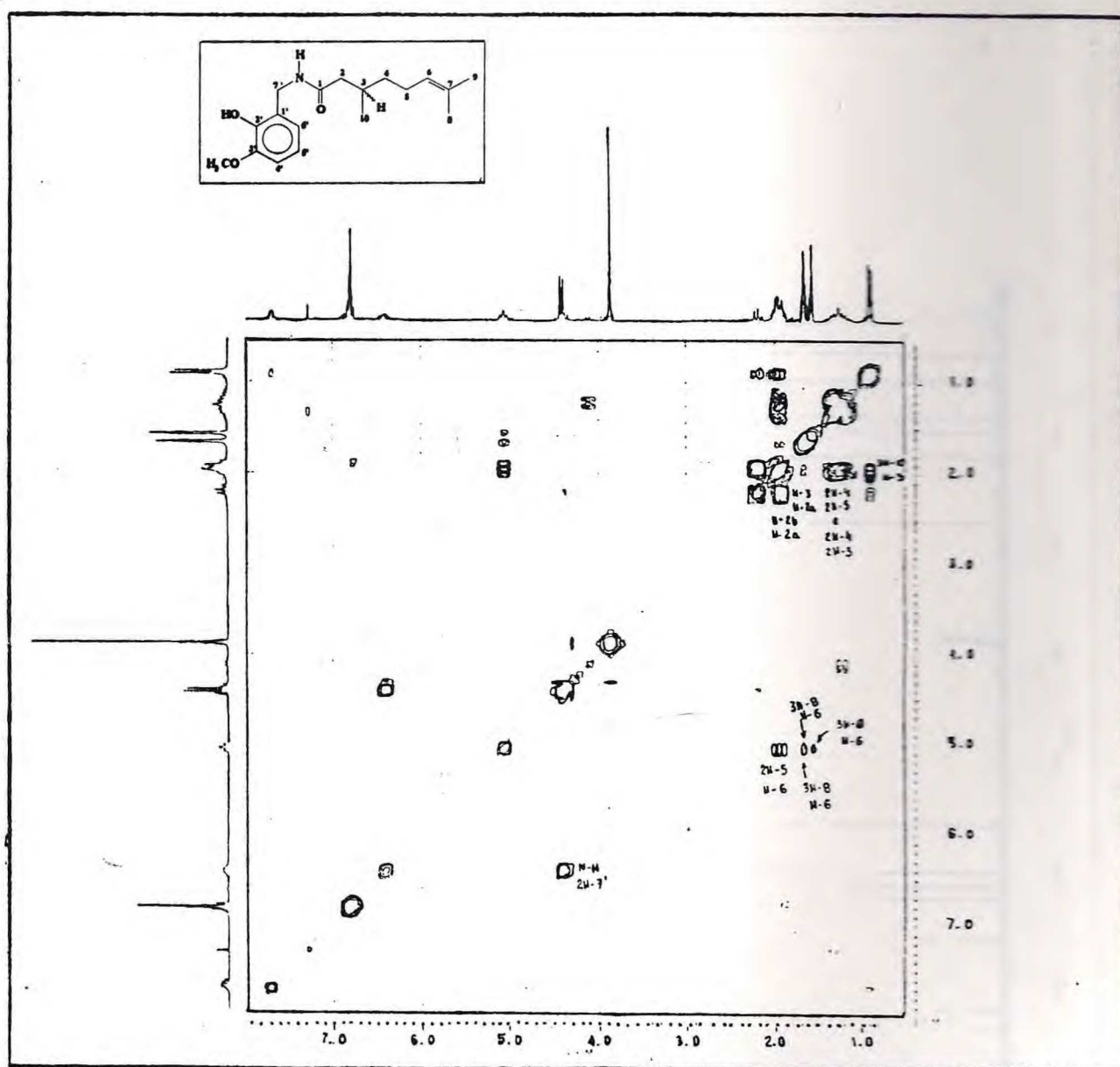


Figura 100 : Espectro de RMN ^1H bidimensional (2D) de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY) do CAP-Iib (200 MHz , CDCl_3)

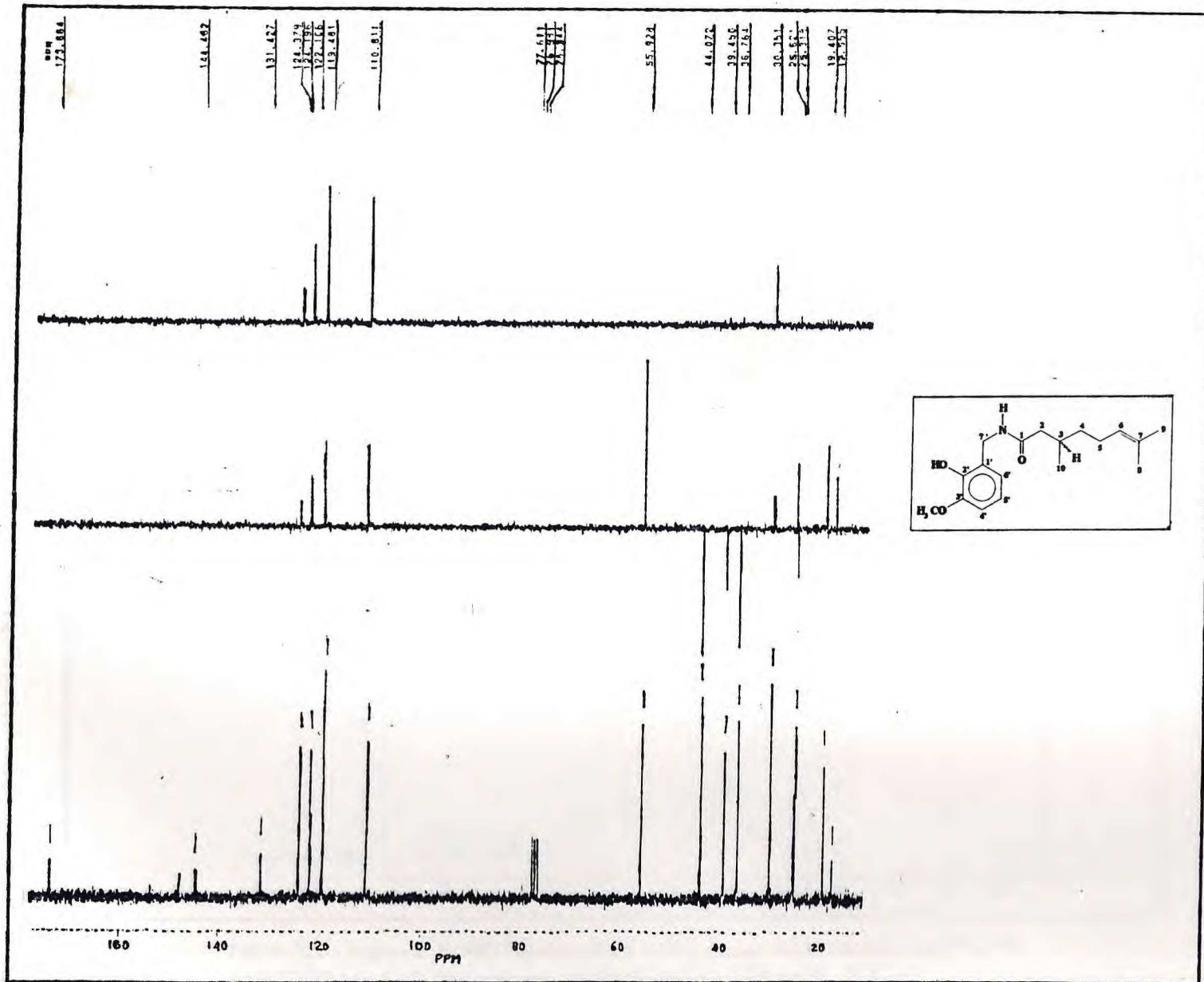


Figura 101 : Espectro de RMN^{13}C do CAP-IIb (50 MHz . CDCl_3)

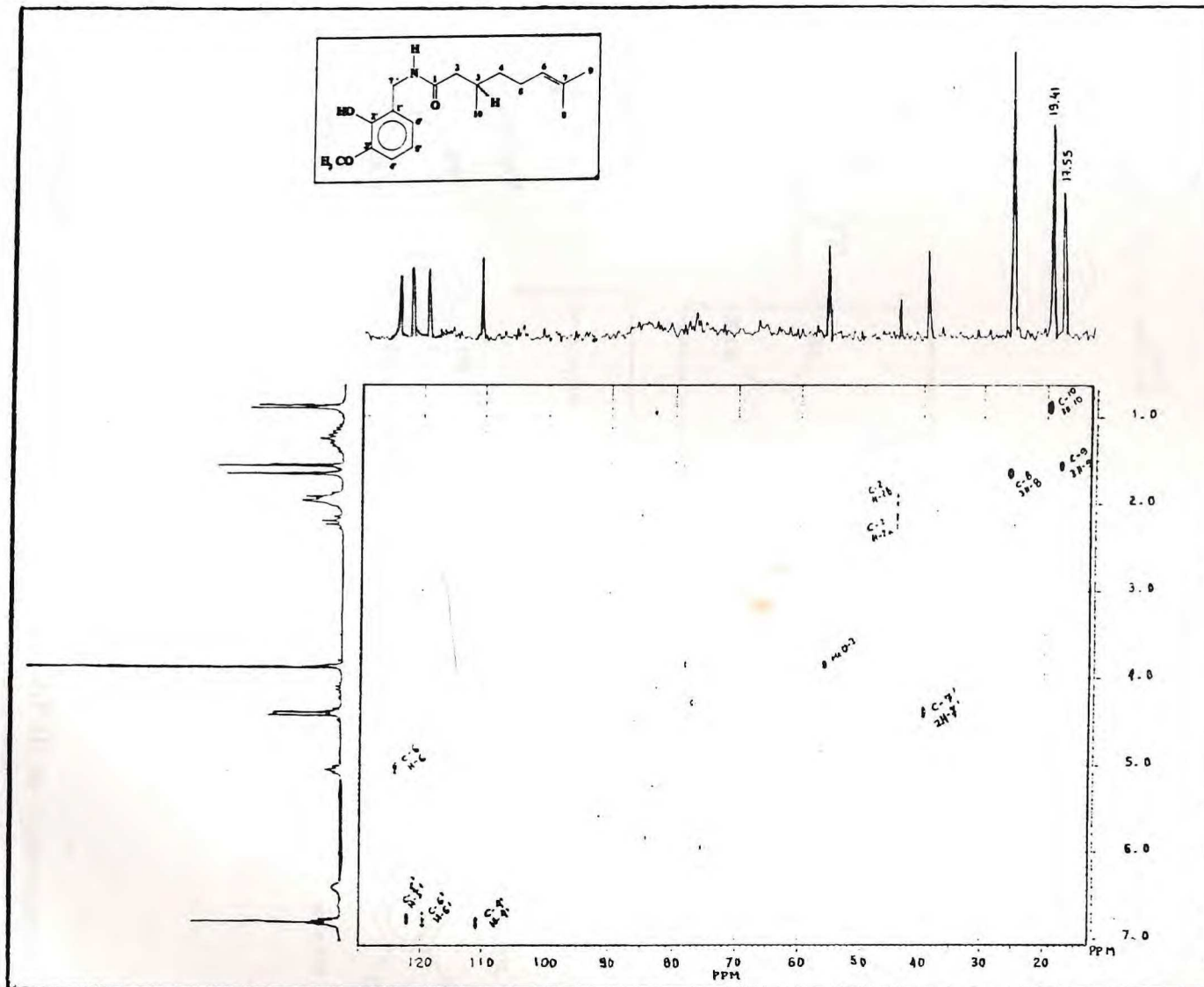
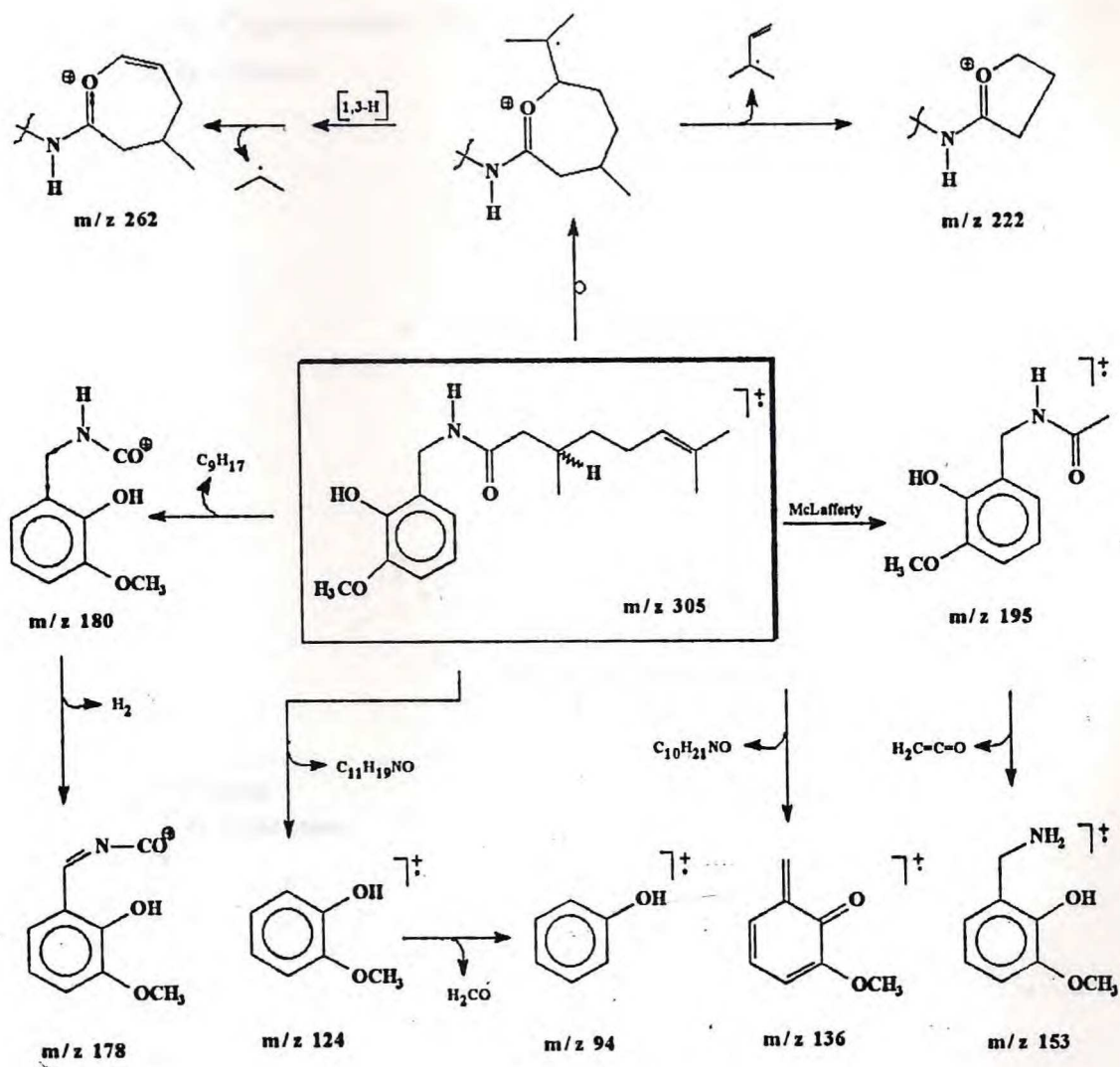


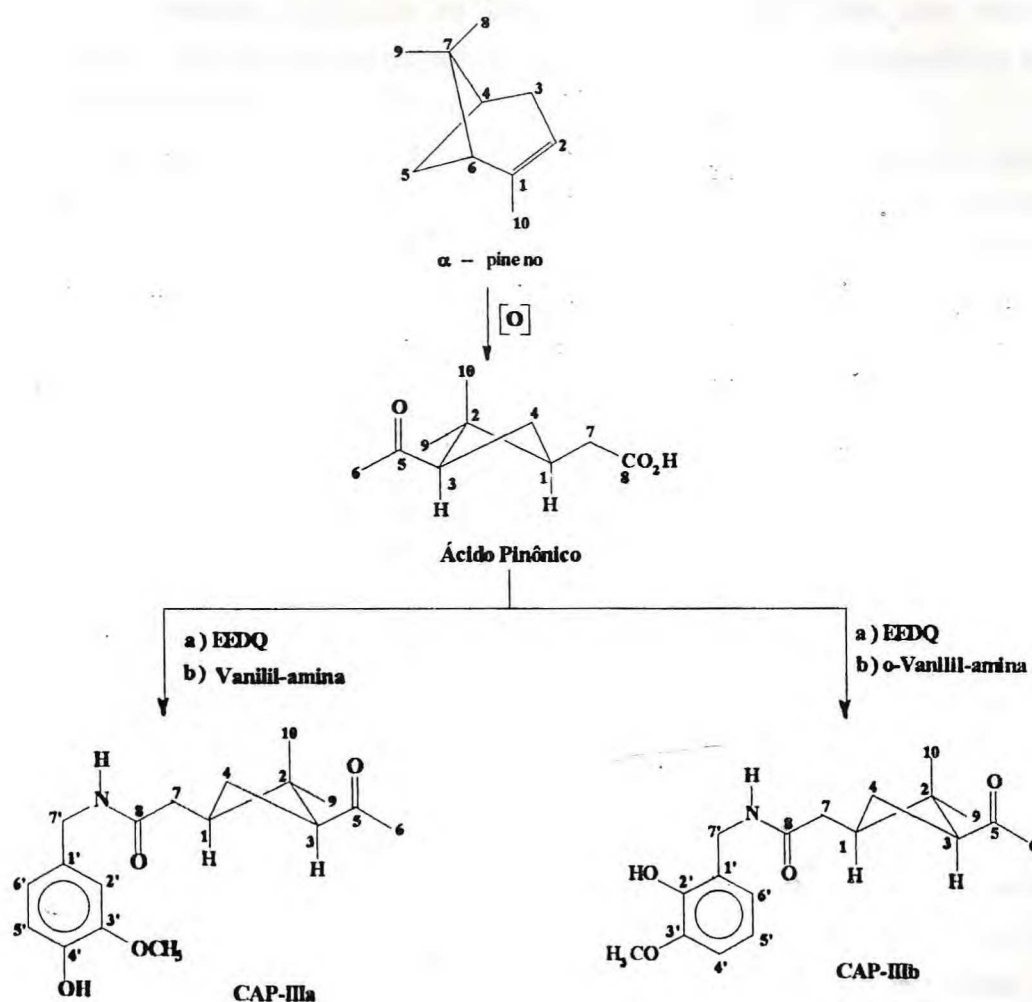
Figura 102 : Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ^{13}C - ^1H (HETCOR) do CAP-IIb obtido por modulação de $^1\text{J}_{\text{CH}}$ (200 MHz , CDCl_3)



Quadro 4: Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IIb no espectrômetro de massas

**2-5 N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3-ACETIL-2,2-DIMETIL-BUTANO-
ACETAMIDA (CAP - IIIa) E N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3-ACETIL-
2,2-DIMETIL - BUTANOACETAMIDA (CAP - IIIb)**

A rota sintética descrita a seguir (ver esquema 27) , embora não estereoseletiva permite as sínteses dos Capsaicinóides IIIa e IIIb como uma mistura de isômeros dl Cis/Trans a partir do α - Pineno.

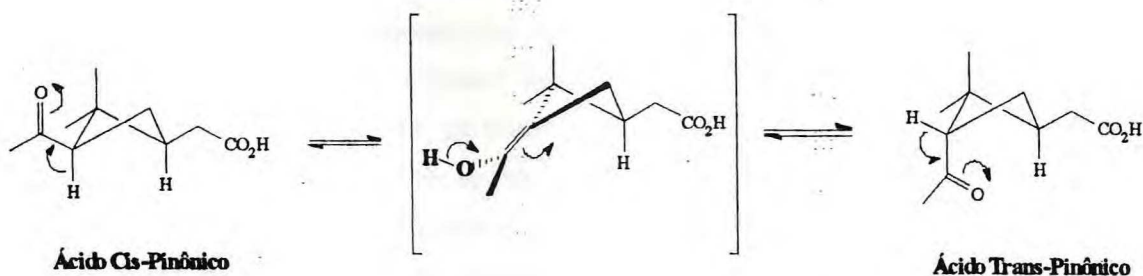


Esquema 27 : Sequência reacional de síntese da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3-Acetil-2,2-Dimetil-Butanoacetamida (CAP-IIIa) e da N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil) -3-Acetil-2,2-Dimetil-Butanoacetamida (CAP-IIIb) a partir do α - Pineno.

O α - Pineno , principal constituinte do óleo de Terebintina , oriundo de várias espécies e gêneros pertencentes à família das Pinaceas , é um óleo incolor de odor agradável cujos dados espectrométricos , tais como , os espectros de massas (figura 103 - página 154) , Absorção na Região do Infra-vermelho (figura 104 - página 154) , de Ressonância Magnética Nuclear Protônica (figura 105 - página 155) e de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 utilizando as técnicas PND e DEPT 135 (figura 106 - página 156) , estão descritos na página 235.

A oxidação do α -Pineno para formação do Ácido Pinônico , como uma mistura de estereoisômeros , é bastante conhecida na literatura , tendo sido feita com vários reagentes , tais como : solução tampão de permanganato de potássio ⁸¹ , permanganato de potássio na presença de éteres de coroa ⁸² , ozônio ^{83,84} , etc.

Pela presença de dois centros assimétricos no ácido pinônico , um dos quais adjacente a um grupo carbonila e susceptível a uma enolização , observa-se falta de seletividade na preparação dos pares dl *cis* e *trans* , mesmo quando é usado um α -pineno opticamente ativo ⁸¹ (ver esquema 28).



Esquema 28 : Isomerização cis-trans do ácido pinônico.

Desta maneira a oxidação do α -Pineno com permanganato de potássio ⁸⁵ forneceu um produto sólido , mostrando-se homogêneo por cromatografia em camada fina de sílica , recristalizável em clorofórmio em cristais na forma de agulhas e com um ponto de fusão de 62.50-64.70°C (rendimento de 55 %). Por comparação com dados da literatura ⁸⁶ e pelo ponto de fusão foi possível concluir que a amostra tratava-se de uma mistura de isômeros na qual o isômero (-)-Cis apresentava-se como principal constituinte.

O espectro de massas do Ácido Pinônico (figura 107 - página 157) apresentou o pico do íon molecular M^{+} com razão massa/carga (m/z) 167 correspondente à perda de 17 unidades de massa , fragmentação esta normalmente observada em ácidos carboxílicos.

No espectro de Absorção na Região do Infra-Vermelho do mesmo ácido (figura 108 - página 157) , observou-se uma banda larga entre 3600-2800 cm^{-1} correspondente ao estiramento de hidroxila de ácidos carboxílicos e duas bandas em 1720 cm^{-1} e 1680 cm^{-1} correspondentes ao estiramento de carbonila de cetona e do ácido carboxílico respectivamente.

O seu espectro de Ressonância magnética Nuclear Protônica (figura 109 - página 158) , mostrou o aparecimento de um singleto largo em 9.76 ppm correspondente ao próton ácido e 3 singletos intensos em 1.98 ppm , 1.25 ppm e 0.79 ppm correspondentes aos prótons dos 3 grupos metilas .

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (PND) do Ácido Pinônico (figura 110 - página 159) apresentou 10 linhas espectrais. Neste espectro foi ainda possível observar uma absorção em 207.72 ppm correspondente a carbonila cetônica e uma absorção em 178.29 ppm correspondente à carboxila.

Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 110 - página 159) , para determinação da multiplicidade , observaram-se 5 linhas espectrais de amplitudes positivas , 2 em 53.86 ppm e 37.37 ppm correspondentes aos carbonos metínicos 1 e 3 respectivamente , uma absorção em 29.83 ppm referente aos dois carbonos dos grupos metilas 6 e 9 , mostrando uma sobreposição do carbono metil-cetônico com grupamento metila 9 , provavelmente devido este último se situar na região de desproteção da carbonila e finalmente uma absorção em 16.96 ppm correspondente ao carbono do grupo metila 10.

A reação de condensação da Vanilil-amina com o Ácido Pinônico para formação do Capsaicinóide IIIa foi primeiramente feita via preparação do cloreto de ácido , porém com este procedimento observou-se a formação de vários produtos , juntamente com CAP-IIIa , provavelmente devido a reações colaterais do cloreto de ácido.

Desta forma utilizou-se DCC (Diciclohexilcarbodiimida) como ativante da carboxila , porém neste caso obteve-se a formação do anidrido simétrico de ácido pinônico juntamente com o capsaicinóide desejado , contribuindo bastante para diminuição rendimento. A formação de anidridos simétricos é normalmente observada como produto secundário em reações de acilação induzidas por DCC ⁷⁰.

Optou-se então pela utilização de EEDQ como ativante da carboxila. Neste caso obteve-se o Capsaicinóide IIIa como um sólido branco em um rendimento de 92 % , após purificação em sílica gel. Esta purificação foi bastante facilitada devido à maior polaridade do CAP-IIIa em relação à quinolina.

O espectro de massas do Capsaicinóide IIIa (figura 111 - página 160) apresentou o pico do íon molecular M^{+} com razão massa/carga (m/z) 319 e o pico base com razão

massa/carga (m/z) 137 característico de capsaicinóides derivados da Vanilil-amina e estão de acordo com a fórmula molecular $C_{18}H_{25}NO_4$.

O quadro 5 (página 167) mostra os possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IIIa no espectrômetro de massas.

No espectro de Absorção na Região do Infra-Vermelho deste Capsaicinóide (figura 112 - página 160) , foi possível observar uma banda entre $3660-3000\text{ cm}^{-1}$ característico de de estiramento de hidroxila , e duas bandas fortes em 1730 cm^{-1} e 1700 cm^{-1} correspondentes à carbonila cetônica e à carbonila amídica.

Análise preliminar do seu espectro de Ressonância magnética Nuclear Protônica (figura 113 - página 161) , mostrou que CAP-IIIa era uma mistura de estereoisômeros. Observou-se ainda neste experimento a existência de um tripleto largo em 6.10 ppm correspondente ao próton amídico , um singleto largo em 5.93 ppm correspondente ao próton hidroxila fenólico e um dubleto centrado em 4.27 ppm correspondente aos prótons metilênicos 7'. Foi possível ainda observar neste experimento a presença de duas absorções características de prótons metínicos α carbonílicos centrados em 2.84 ppm e 2.30 ppm e de 6 singletos em 2.01 ppm , 1.98 ppm , 1.27 ppm , 1.15 ppm , 0.97 ppm e 0.78 ppm característicos de grupamentos metila , devido á presença de isômeros na mistura .

Análise do espectro de Ressonância magnética Nuclear bidimensional (2D) de correlação homonuclear $^1\text{H}-^1\text{H}$ (COSY) do CAP-IIIa (figura 114 - página 162) , obtido por modulação de $^1\text{J}_{\text{CH}}$, permitiu reconhecer as interações entre os diversos sistemas de prótons da molécula , destacando-se principalmente os acoplamentos de N-H com H-7' , e dos prótons na posição 4 com H-1 e H-3.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (PND) deste Capsaicinóide (figura 115 - página 163) apresentou 26 linhas espectrais .Foram observados também duas absorções em 208.73 ppm e 207.77 ppm correspondente a carbonilas cetônicas e uma absorção em 171.60 ppm correspondente à carbonila amídica.

Utilizando-se a técnica DEPT 135 e DEPT 90 (figura 115 - página 163) para determinação da multiplicidade , foram observadas 6 linhas espectrais de amplitudes negativas em 43.41 ppm , 43.28 ppm , 38.22 ppm , 37.34 ppm , 22.84 ppm e 22.64 ppm características de grupamentos metilênicos , 3 linhas espectrais de amplitudes positivas em 120.61 ppm , 114.36 ppm e 110.60 ppm correspondentes aos carbonos aromáticos 6' , 5' e 2' , respectivamente , 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 54.08 ppm , 53.44 ppm , 38.40 ppm e 38.22 ppm características de carbonos metínicos e 6 linhas espectrais de amplitude positiva em 55.81 ppm , 30.15 ppm , 30.08 ppm , 24.73 ppm ,

24.67 ppm e 17.38 ppm características de carbonos de grupos metilas , confirmando assim tratar-se de uma mistura de amidas derivadas dos ácidos cis e trans pinônicos.

Análise do espectro de Ressonância magnética Nuclear bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ^{13}C - ^1H (HETCOR) do Cap-IIIa , obtido por modulação de $^1\text{J}_{\text{CH}}$ (figura 116 - página 164) , $^2\text{J}_{\text{CH}}$ e $^3\text{J}_{\text{CH}}$ (figura 117 - página 165) , permitiu estabelecer corretamente os deslocamentos químicos dos átomos de ^1H e de ^{13}C protonados.

Utilizando-se a técnica de Efeito Nuclear Overhauser (figura 118 - página 166) , foi possível estabelecer corretamente a estereoquímica definitiva do estereoisômero mais abundante da mistura. Irradiação em 0.78 ppm correspondente aos prótons da metila na posição 10 permitiu observar-se um efeito Nuclear Overhauser nos hidrogênios localizados nas posições 7 (3%) , 6 (2%) , 9 (3%) e em um dos hidrogênios localizado na posição 4 (2%). Irradiação em 1.27 ppm , correspondente aos prótons do grupo metila na posição 9 , permitiu observar um efeito Nuclear Overhauser nos hidrogênios localizados nas posições 10 (2%) , 6 (2%) , 1 (3%) e 3 (4%) , concluindo-se assim que os prótons metínicos nas posições 1 e 3 estão em um mesmo ambiente espacial , opostos aos prótons da metila na posição 10.

Este resultado foi confirmado pela irradiação da absorção em 2.84 ppm correspondente ao próton da posição 3 ; neste caso foi possível observar um efeito Nuclear Overhauser nos hidrogênios localizados nas posições 1 (5%) , 6 (6%) , 4 (8%) e 9 (4%) , concluindo-se assim tratar-se do isômero Cis.

Analogamente o Capsaicinóide IIIb foi preparado via reação da o-Vanilil-amina com o Ácido Pinônico em rendimento de 94 %. O Capsaicinóide IIIb apresentou-se como um sólido branco com ponto de fusão 121.3 - 122.4 °C.

O espectro de massas do Capsaicinóide IIIb (figura 119 - página 168) apresentou o pico do íon molecular M^+ com razão massa/carga (m / z) 319 e o pico base com razão massa/carga (m/z) 136 característico de capsaicinóides derivados da o-Vanilil-amina , estando de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$.

O quadro 6 (página 173) mostra os possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IIIb no espectrômetro de massas.

No espectro de Absorção na Região do Infra-Vermelho do Capsaicinóide IIIb (figura 120 - página 168) , foi possível observar uma banda larga em 3320 cm^{-1} correspondente ao estiramento NH associado e uma banda intensa em 1630 cm^{-1} correspondente ao estiramento de carbonila amídica.

No espectro de Ressonância magnética Nuclear Protônica do Capsaicinóide IIIb (figura 121 - página 169) , observou-se um tripleto largo centrado em 6.45 ppm correspondente ao próton amídico e um dubleto em 4.37 ppm correspondente aos prótons

metilênicos H-7'. Foi possível ainda observar neste experimento a presença de duas absorções características de prótons metínicos α carbonílicos centrados em 2.85 ppm e 2.40 ppm e de 6 singletos em 2.04 ppm, 2.02 ppm, 1.27 ppm, 1.16 ppm, 0.98 ppm e 0.81 ppm característicos de grupamentos metila, provavelmente devido a presença de uma mistura de isômeros.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (PND) deste Capsaicinóide (figura 122 - página 170) apresentou 23 linhas espectrais. Foram observados também 2 absorções em 207.83 ppm e 172.82 ppm correspondente à carbonila cetônica e à carbonila amídica.

Utilizando-se a técnica DEPT 135 e DEPT 90 (figura 122 - página 170), para determinação da multiplicidade, foi possível observar 3 linhas espectrais de amplitudes negativas em 39.46 ppm, 37.14 ppm e 22.91 ppm correspondentes aos carbonos metilênicos C-7', C-7 e C-4 respectivamente, 3 linhas espectrais de amplitudes positivas em 122.07 ppm, 119.55 ppm e 110.81 ppm correspondentes aos carbonos aromáticos C-5', C-6' e C-4' respectivamente, duas linhas principais de amplitudes positivas em 54.11 ppm e 38.36 ppm correspondentes aos carbonos metínicos C-3 e C-1 respectivamente e 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 55.97 ppm, 30.17 ppm, 30.02 ppm e 17.33 ppm características de carbonos metílicos.

Análise do espectro de Ressonância magnética Nuclear bidimensional (2D) de correlação heteronuclear $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ (HETCOR) do Cap-IIIb (figura 123 - página 171), obtido por modulação de $^1\text{J}_{\text{CH}}$, permitiu estabelecer corretamente os deslocamentos químicos dos átomos de ^1H e de ^{13}C protonados.

Utilizando-se a técnica de Efeito Nuclear Overhauser (figura 124 - página 172), permitiu estabelecer corretamente as estereoquímicas definidas dos estereoisômeros do CAP-IIIb. Irradiação em 1.27 ppm correspondente aos prótons do grupo metila na posição 9 permitiu observar-se um efeito Nuclear Overhauser nos hidrogênios localizados nas posições 3 (4%), 1 (4%), 6 (2%) e 10 (2%). Irradiação na absorção em 0.81 ppm correspondente aos prótons do grupo metila na posição 10 permitiu observar-se um efeito Nuclear Overhauser nos hidrogênios localizados nas posições 7 (4%), 6 (3%), 4 (2%) e 9 (3%), confirmado assim mais uma vez a presença do isômero cis.

Irradiação da absorção em 1.17 ppm correspondente aos prótons do grupo metila na posição 10 do isômero minoritário provocou o aparecimento de um efeito Nuclear Overhauser nos hidrogênios localizados nas posições 3 (4%) e 9 (1%), não sendo assim observado um efeito Nuclear Overhauser no hidrogênio localizado na posição 1. Pode-se assim concluir tratar-se de um epímero na posição 3 do isômero Cis.

As tabelas 10 (página 152) e 11 (página 153) mostram as comparações dos dados espectrométricos de Ressonância Magnética Nuclear Protônica e de Carbono 13 do Ácido Pinônico , CAP-IIIa e do CAP-IIIb.

H \ R	OH $\delta^1\text{H}$	Vanilil-amina $\delta^1\text{H}$	o-Vanilil-amina $\delta^1\text{H}$
1	1.96-1.80(1H,m)	2.50-2.30(1H,m)	2.50-2.30(1H,m)
2	-	-	-
3	2.82(1H,t,J=8.0)	2.84(1H,t,J=8.0 e 9.5)	2.85(1H,dd,J=8.0 e 9.6)
4	1.96-1.80(2H,m)	2.10-1.80(2H,m)	2.00-1.80(2H,m)
5	-	-	-
6	1.98(3H,s)	1.98(3H,s)	2.04(3H,s)
7	2.32-2.17(2H,m)	2.15 (1H,dd,J=14.3 e 6.6,H-7a) 2.05 (1H,dd,J=14.3 e 8.7,H-7b)	2.18 (1H,dd,J=14.2 e 6.6,H-7a) 2.07 (1H,dd,J=14.2 e 8.5,H-7b)
8	-	-	-
9	1.25(3H,s)	1.27(3H,s)	1.27(3H,s)
10	0.79(3H,s)	0.78(3H,s)	0.81(3H,s)
1'	-	-	-
2'	-	6.72(1H,d,J=1.4)	-
3'	-	-	-
4'	-	-	6.80-6.60(1H,m)
5'	-	6.78(1H,d,J=7.9)	6.80-6.60(1H,m)
6'	-	6.68(1H,dd,J=7.9 e 1.4)	6.80-6.60(1H,m)
7'	-	4.27(2H,d,J=5.51)	4.37(2H,d,J=6.1)
OCH ₃	-	3.80(3H,s)	3.85(3H,s)
OH	9.76(1H,sl)	5.93(1H,sl)	7.5(1H,sl)
NH	-	6.10(1H,tl)	6.45(1H,tl)

Tabela 10 : Dados espectrométricos comparativos de RMN¹H (200 MHz) do Ácido Pinônico , CAP-IIIa e do CAP-IIIb.

C \ R	OH $\delta^{13}\text{C}$	Vanilil-amina $\delta^{13}\text{C}$	o-Vanilil-amina $\delta^{13}\text{C}$
1	37.37 (d)	38.40 (d)	38.36 (d)
2	42.99 (s)	43.28 (s)	43.34 (s)
3	53.86 (d)	54.08 (d)	54.11 (d)
4	22.65 (t)	22.84 (t)	22.91 (t)
5	207.72 (s)	207.67 (s)	207.83 (s)
6	29.83 (q)	30.15 (q)	30.17 (q)
7	34.54 (t)	37.34 (t)	37.14 (t)
8	178.29 (s)	171.66 (s)	172.82 (s)
9	29.83 (q)	30.08 (q)	30.02 (q)
10	16.96 (q)	17.38 (q)	17.33 (q)
1'	-	130.09 (s)	124.26 (s)
2'	-	110.60 (d)	144.39 (s)
3'	-	146.00 (s)	147.80 (s)
4'	-	145.01 (s)	110.81 (d)
5'	-	114.36 (d)	122.07 (d)
6'	-	120.61 (d)	119.55 (d)
7'	-	43.41 (t)	39.46 (t)
OCH₃	-	55.81 (q)	55.97 (q)

Tabela 11 : Dados espectrométricos comparativos de RMN¹³C (50 MHz) do Ácido Pinônico , CAP-IIIa e do CAP-IIIb.

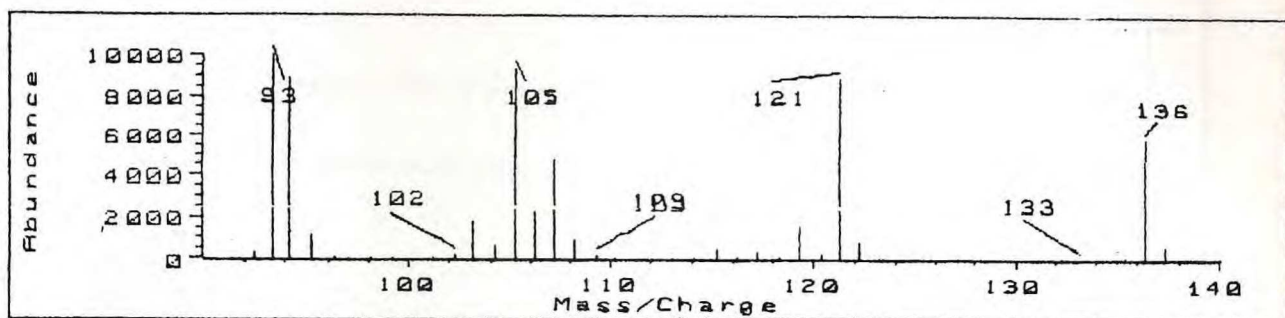


Figura 103 : Espectro de massas do α -Pineno

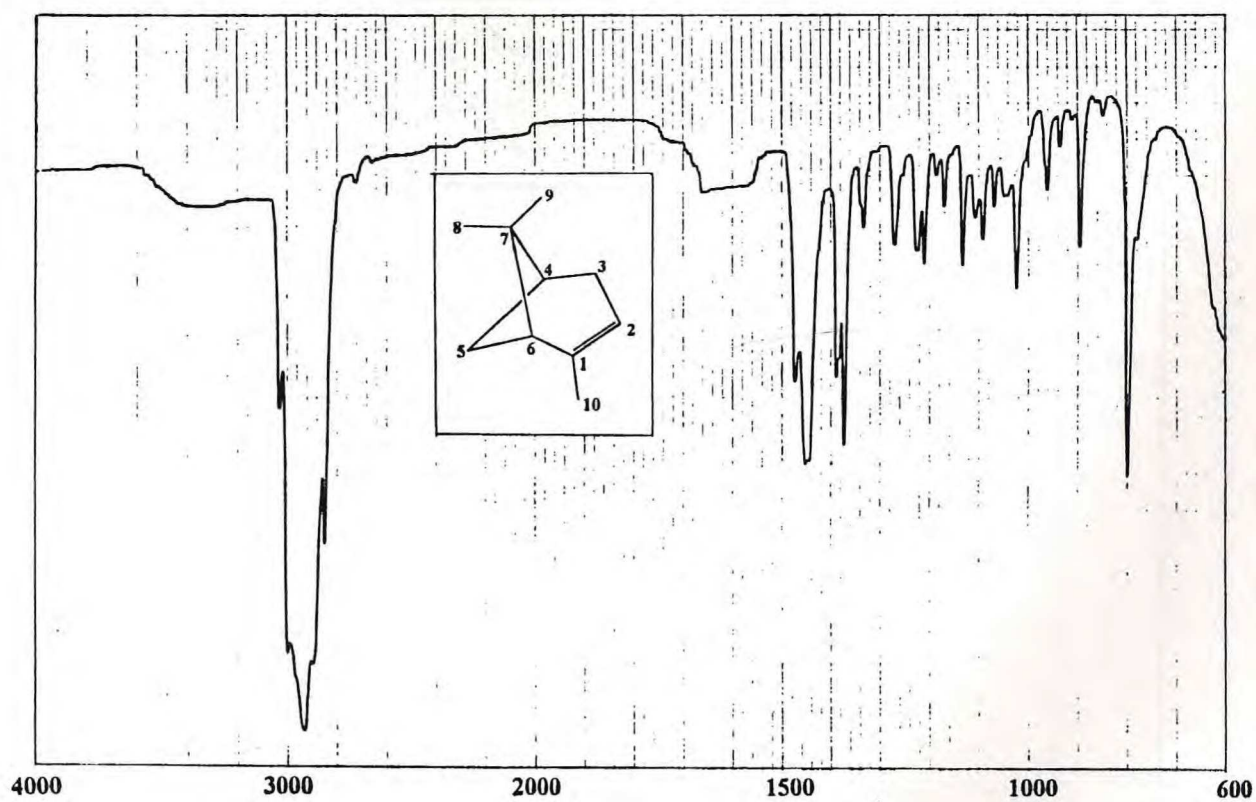


Figura 104 : Espectro na região do Infra-vermelho do α -Pineno (Filme)

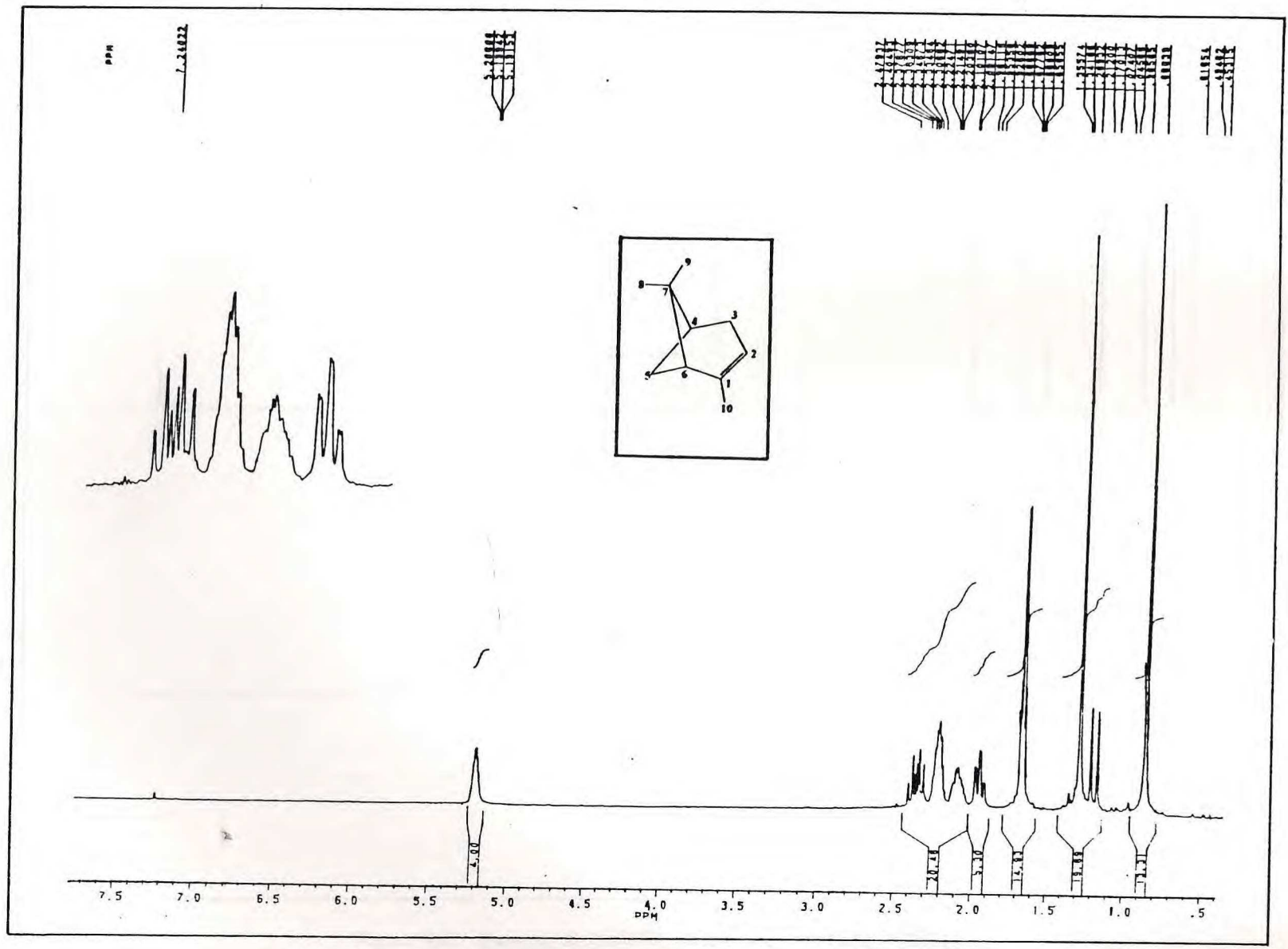


Figura 105 : Espectro de RMN¹H do α -Pino (200 MHz , CDCl₃)

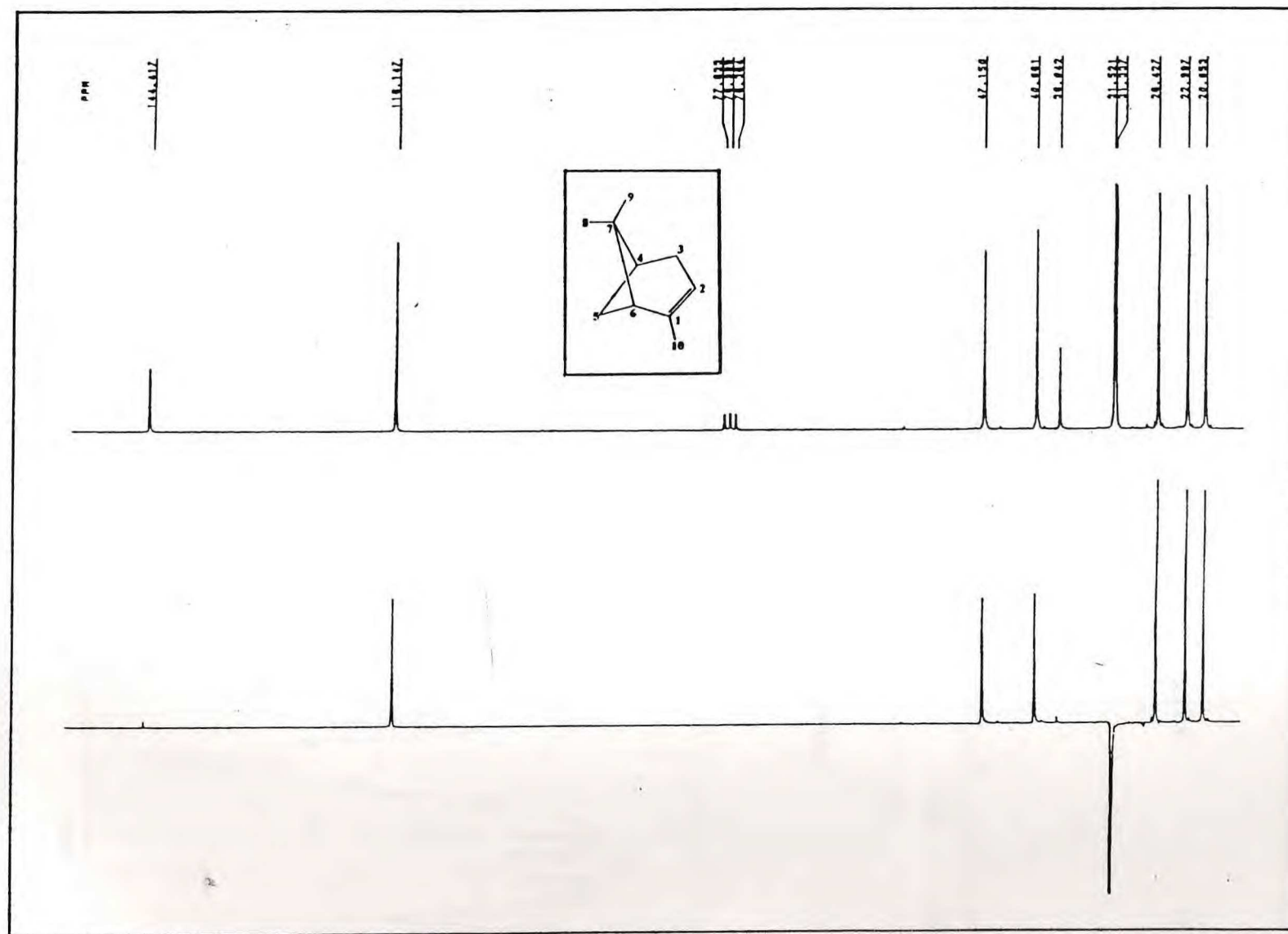


Figura 106 : Espectro de RMN ^{13}C do α -Pineno (50 MHz , CDCl_3)

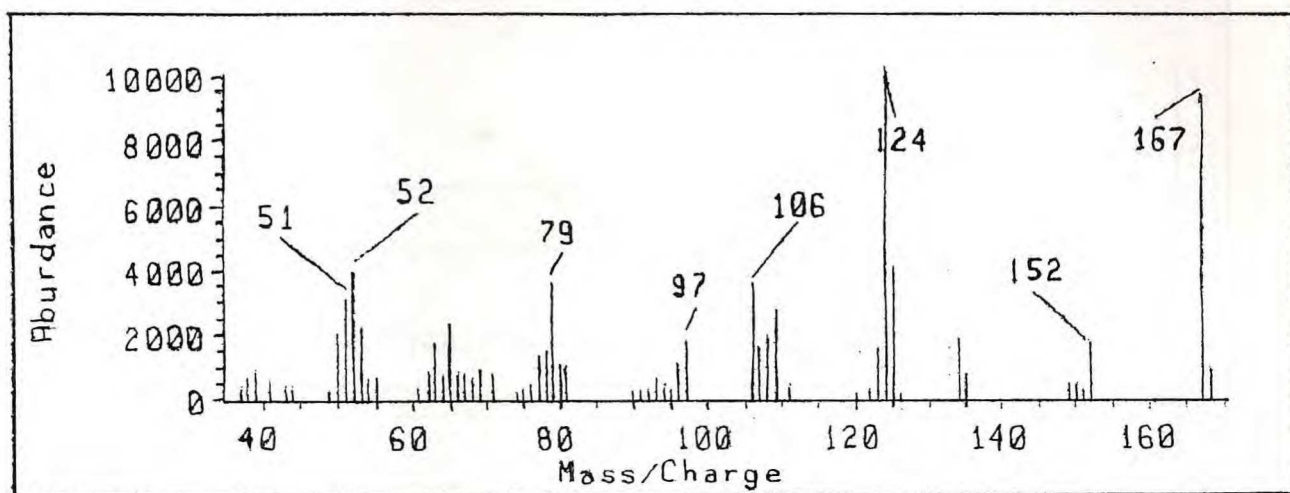


Figura 107 : Espectro de massas do Ácido Pinônico

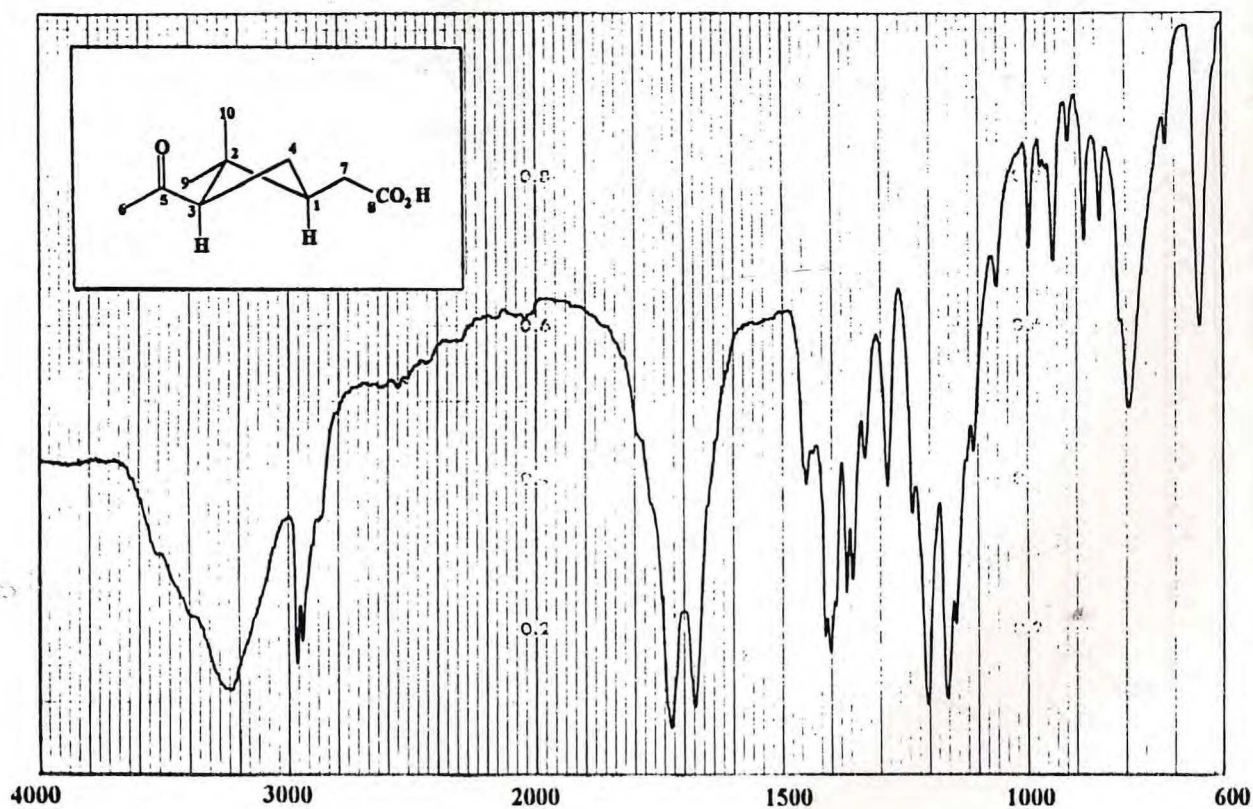


Figura 108 : Espectro na região do Infra-vermelho do Ácido Pinônico (KBr)

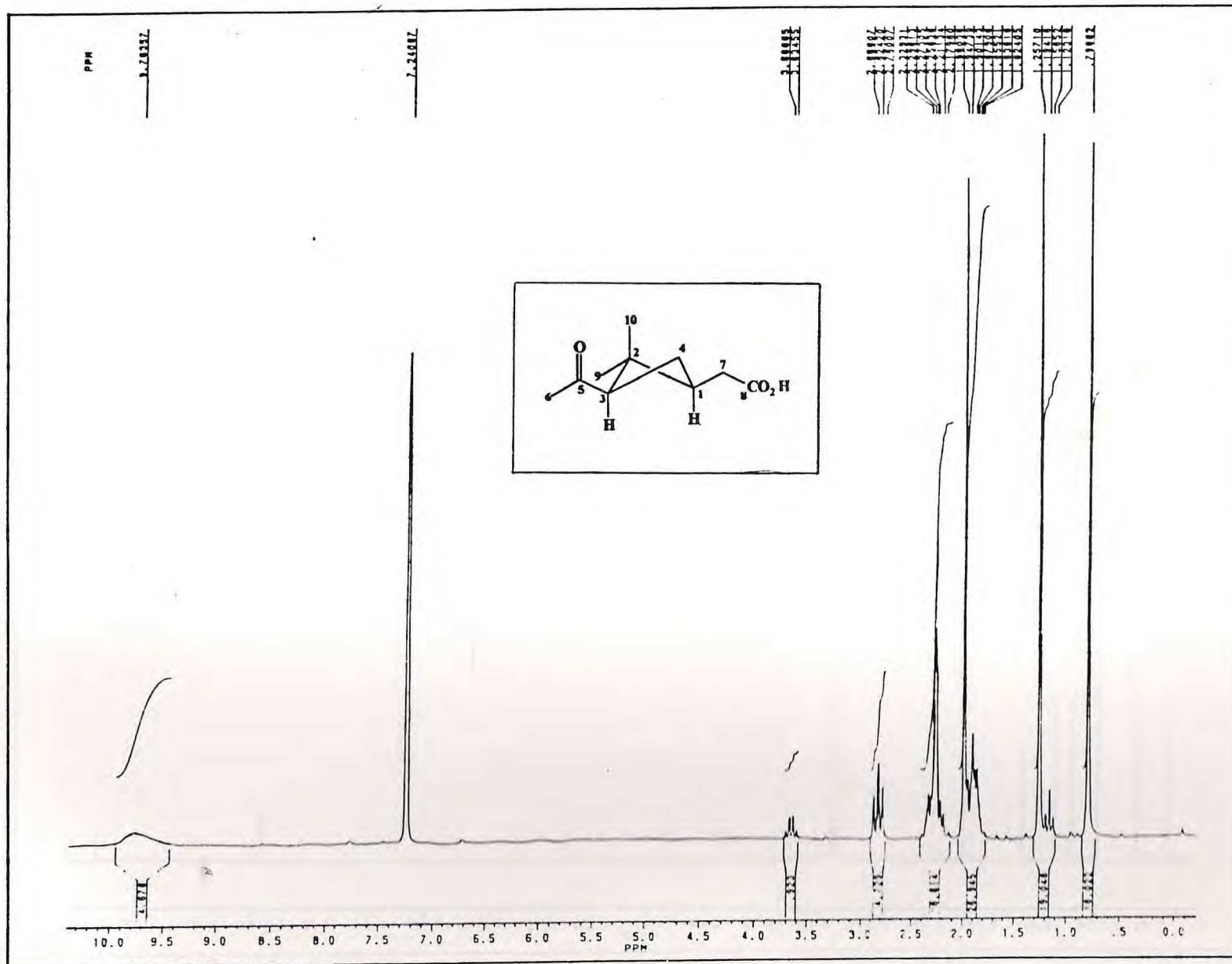


Figura 109 : Espectro de RMN ^1H do Ácido Pinônico (200 MHz , CDCl_3)

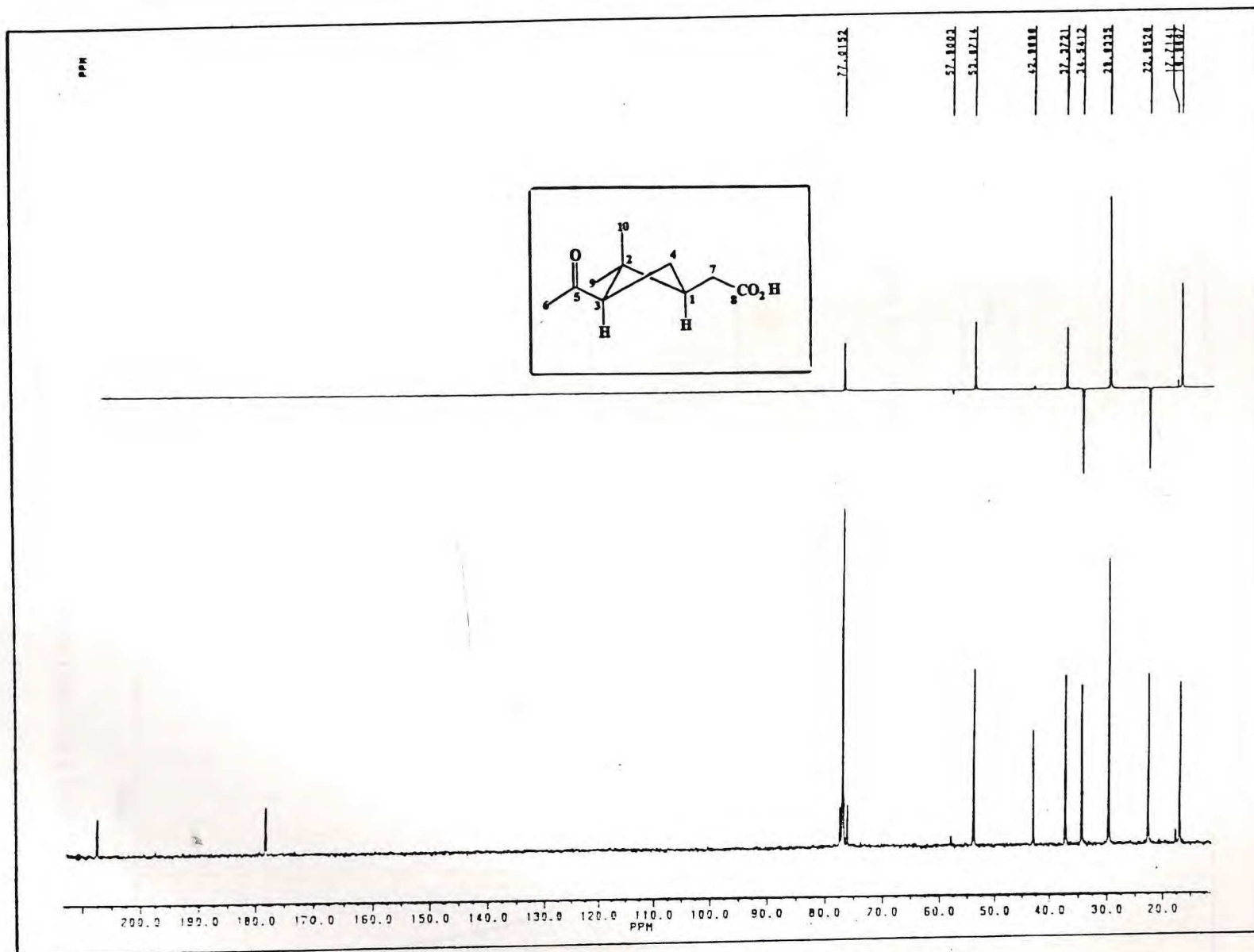


Figura 110 : Espectro de RMN ^{13}C do Ácido Pinônico (50 MHz , CDCl_3)

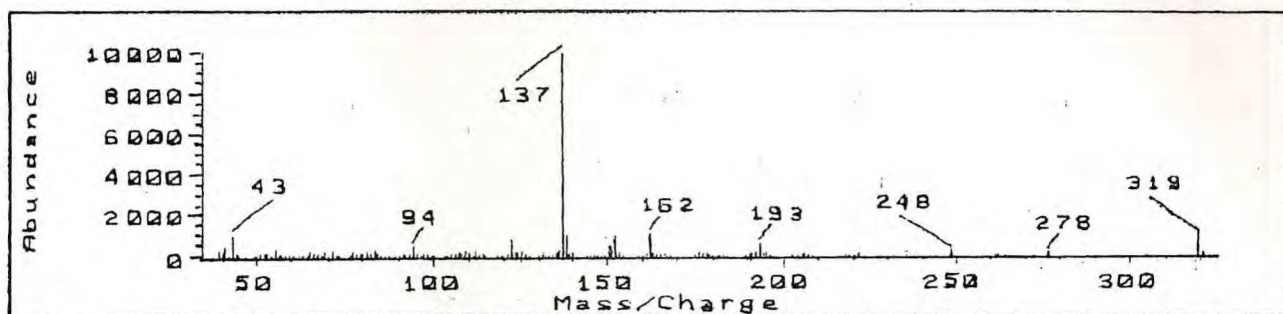


Figura 111 : Espectro de massas do CAP-IIIa

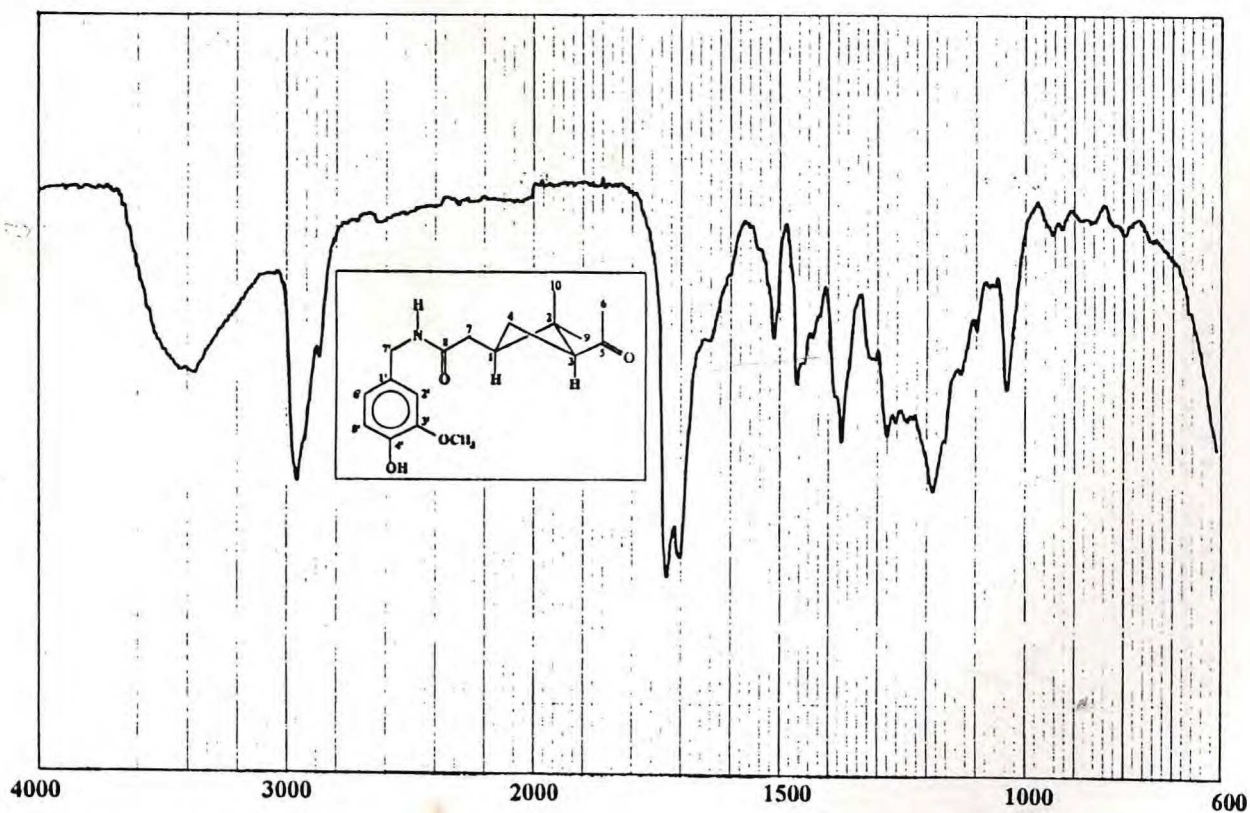


Figura 112 : Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-IIIa (KBr)

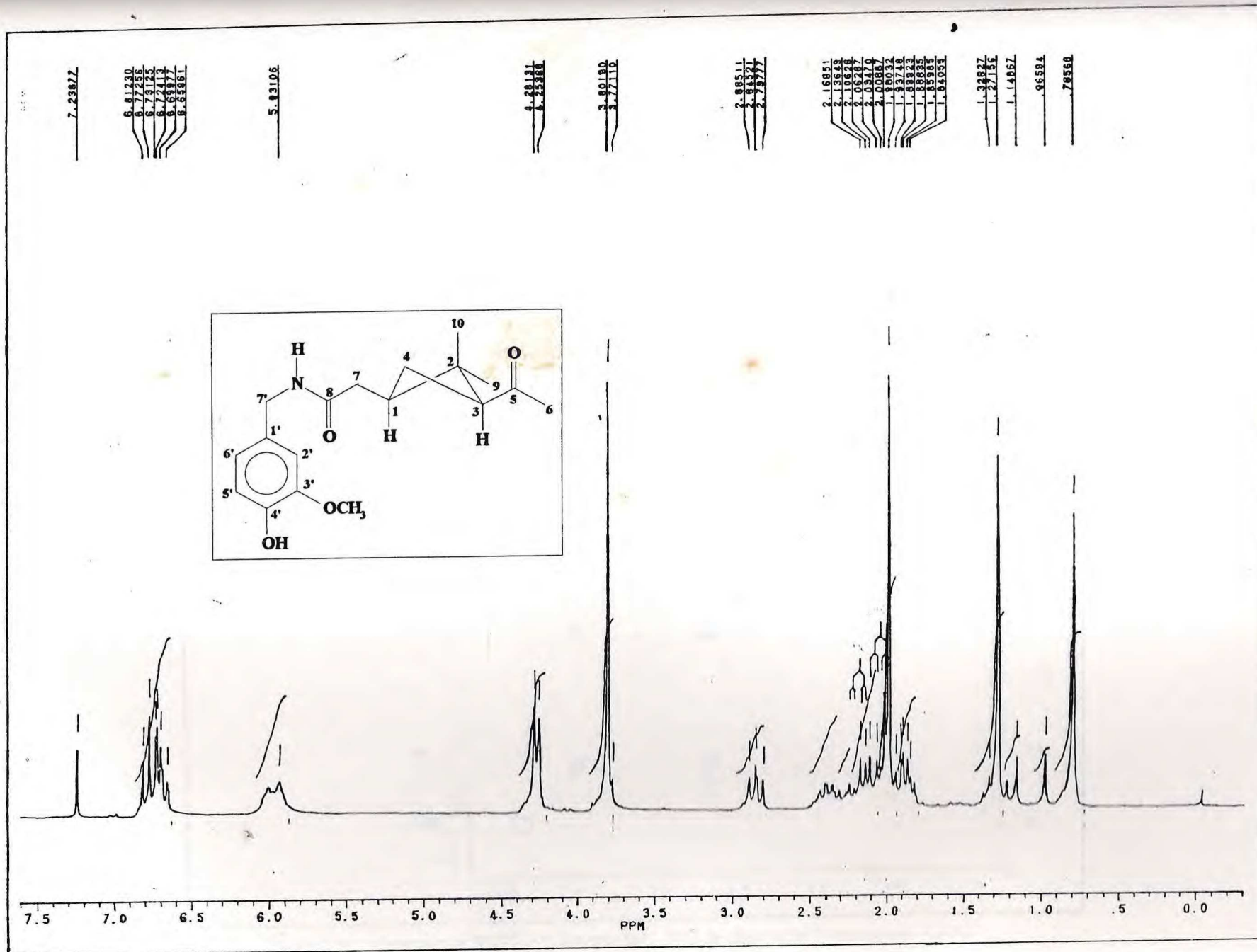


Figura 113 : Espectro de RMN¹H do CAP-IIIa (200 MHz , CDCl₃)

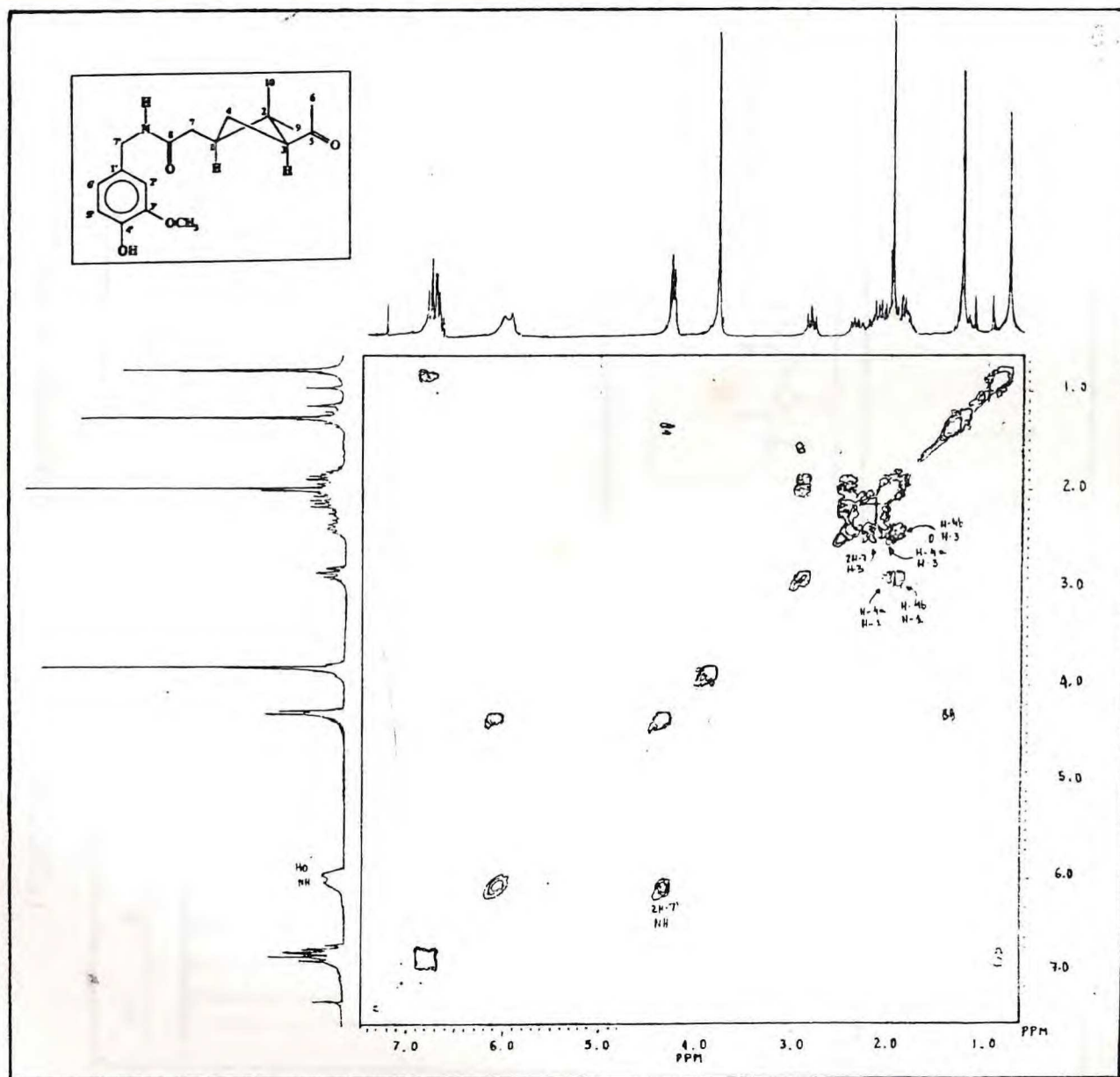


Figura 114 : Espectro de RMN ^1H bidimensional (2D) de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY) do CAP-IIIa (200 MHz , CDCl_3)

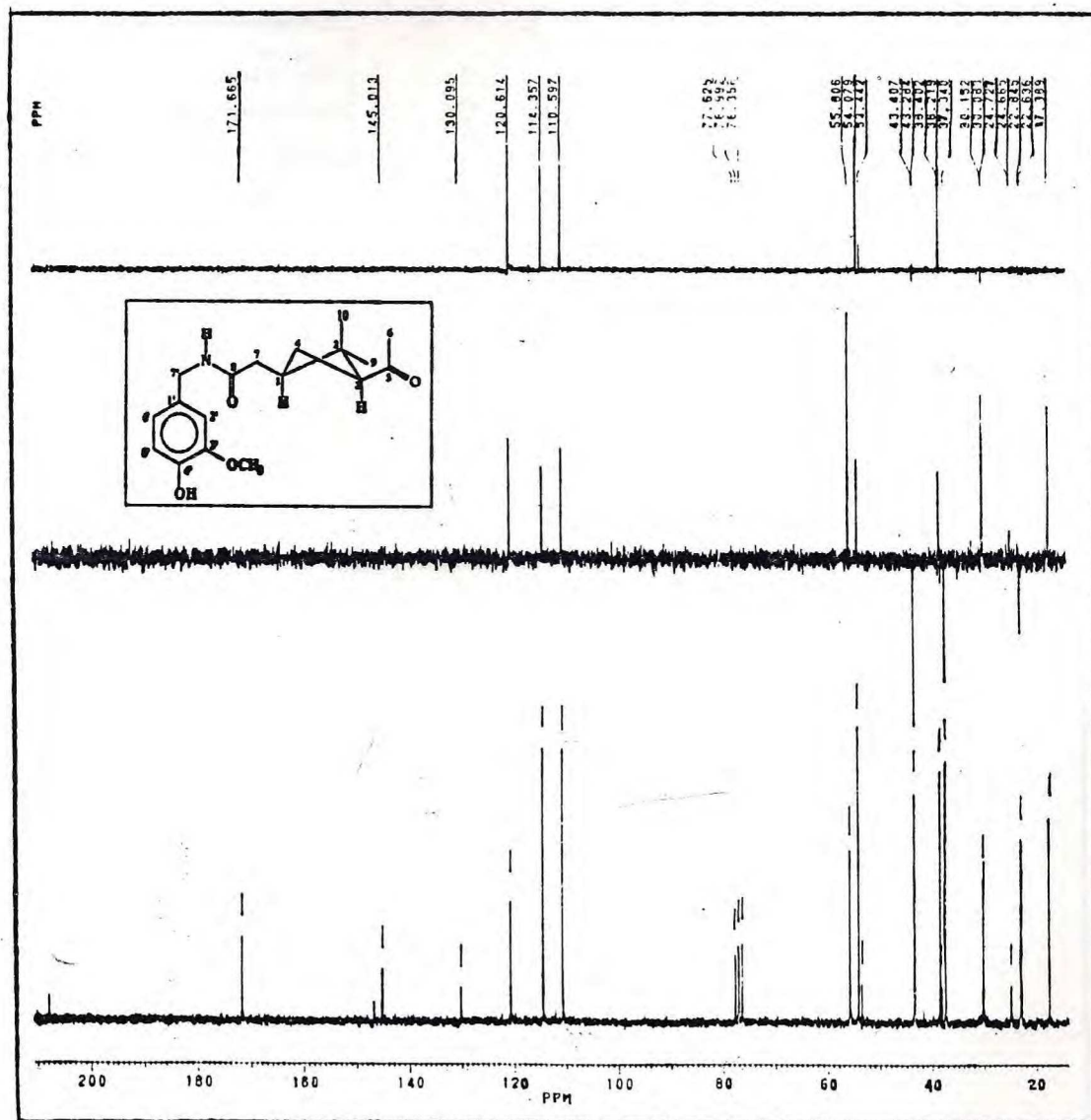


Figura 115 : Espectro de RMN¹³C do CAP-IIIa (50 MHz , CDCl₃)

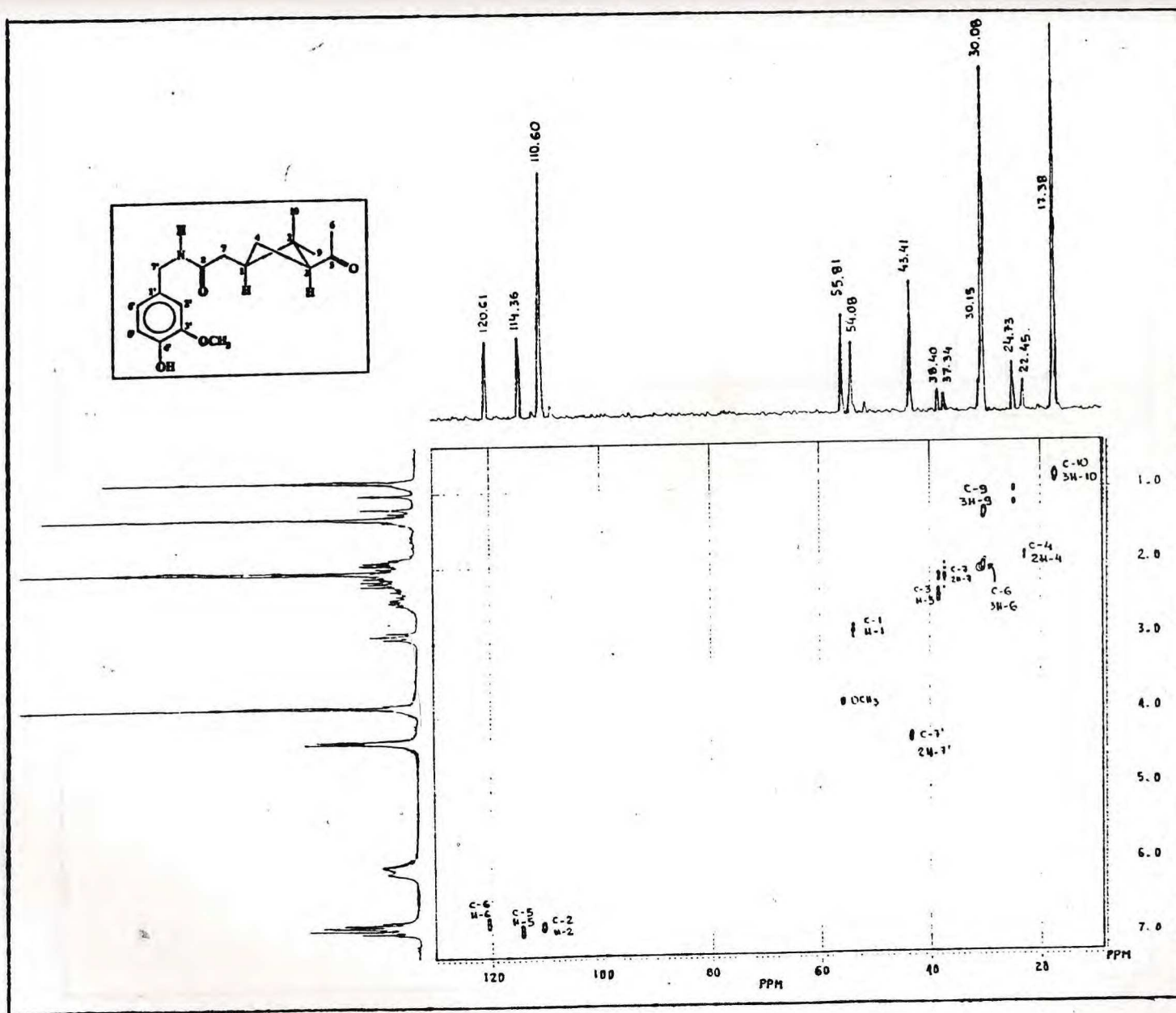


Figura 116 : Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ^{13}C - ^1H (HETCOR) do CAP-IIIa obtido por modulação de $^1\text{J}_{\text{CH}}$ (200 MHz, CDCl_3)

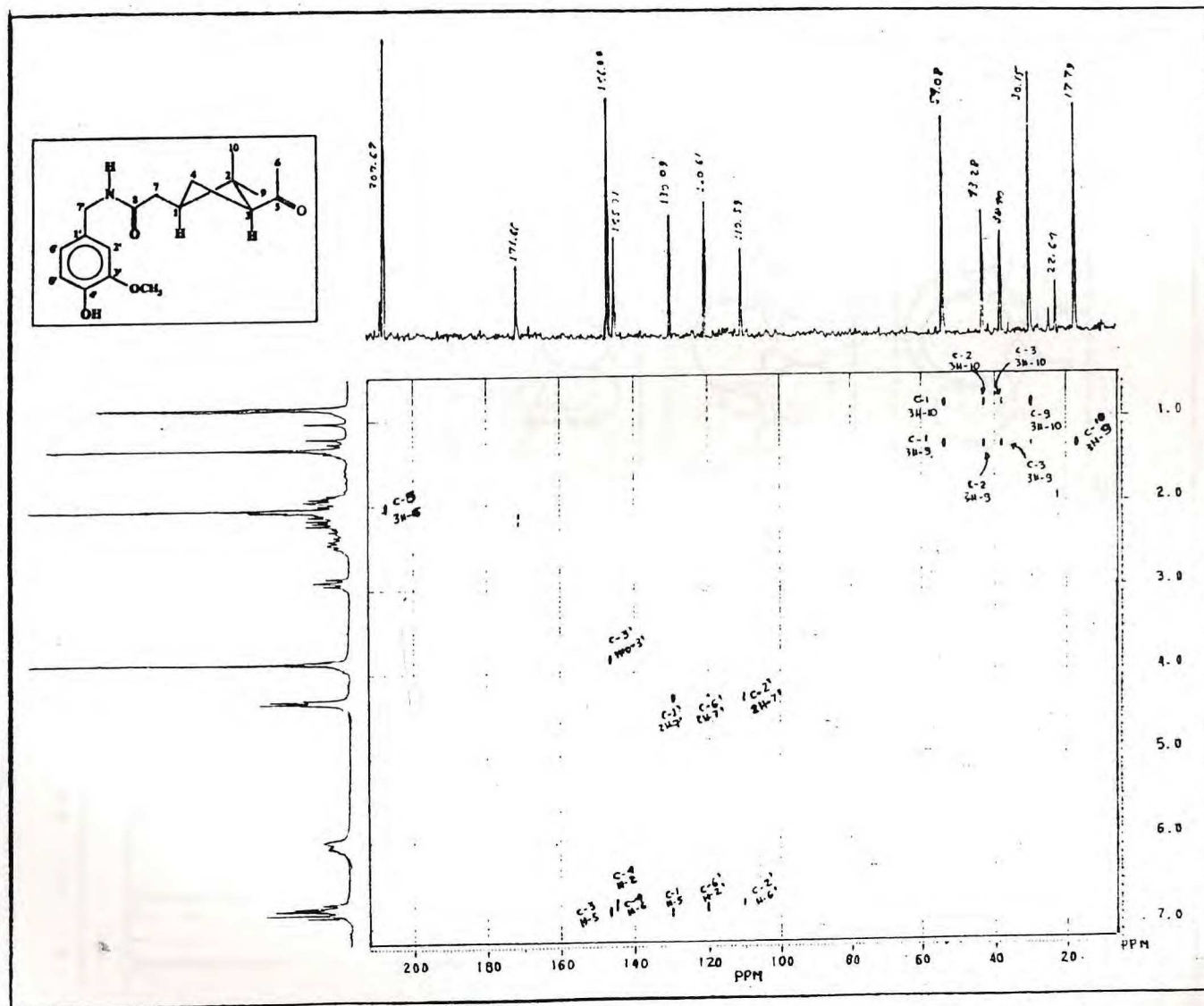


Figura 117 : Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ^{13}C - ^1H (HETCOR) do CAP-IIIa obtido por modulação de $^2J_{\text{CH}}$ e $^3J_{\text{CH}}$ (200 MHz , CDCl_3)

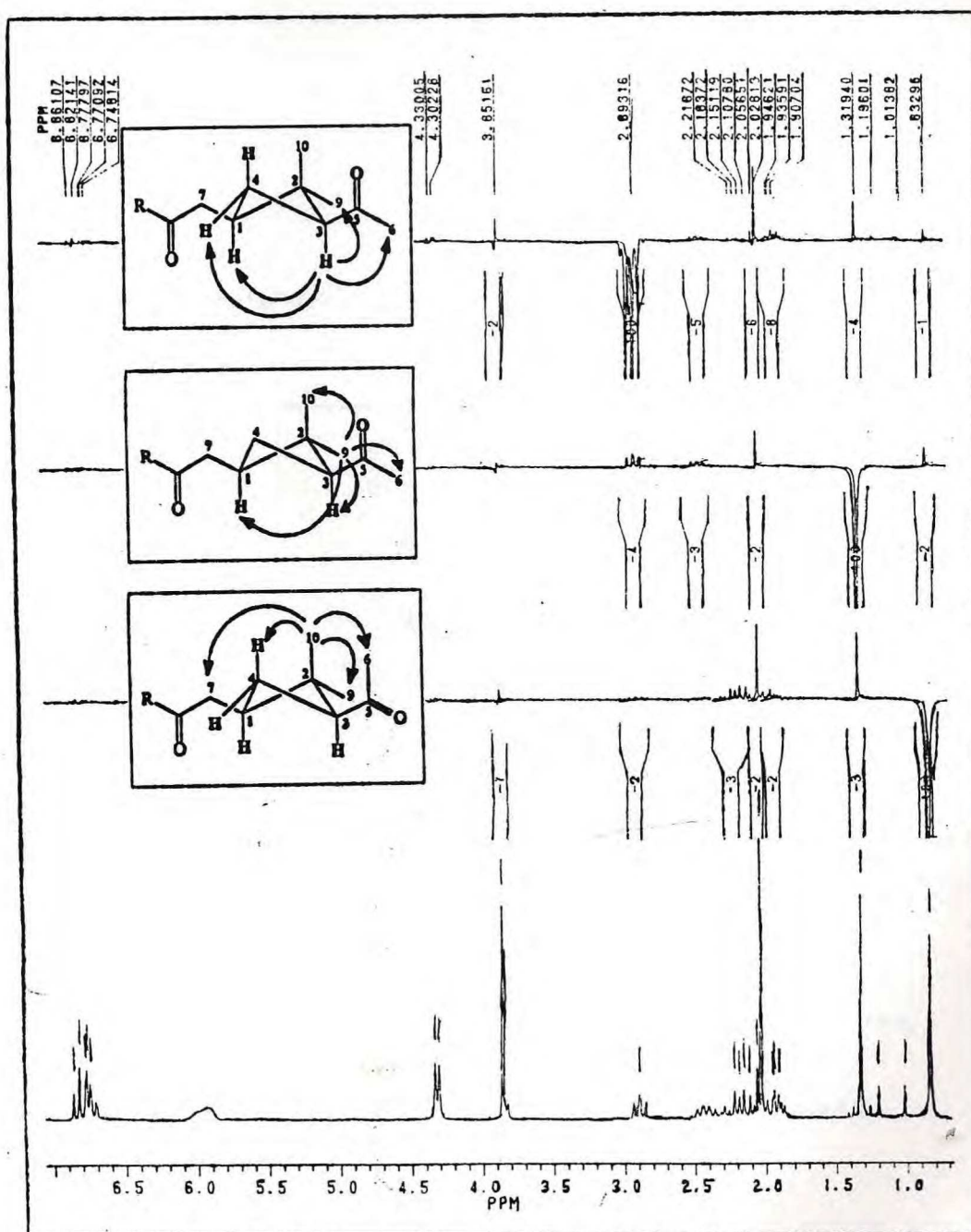
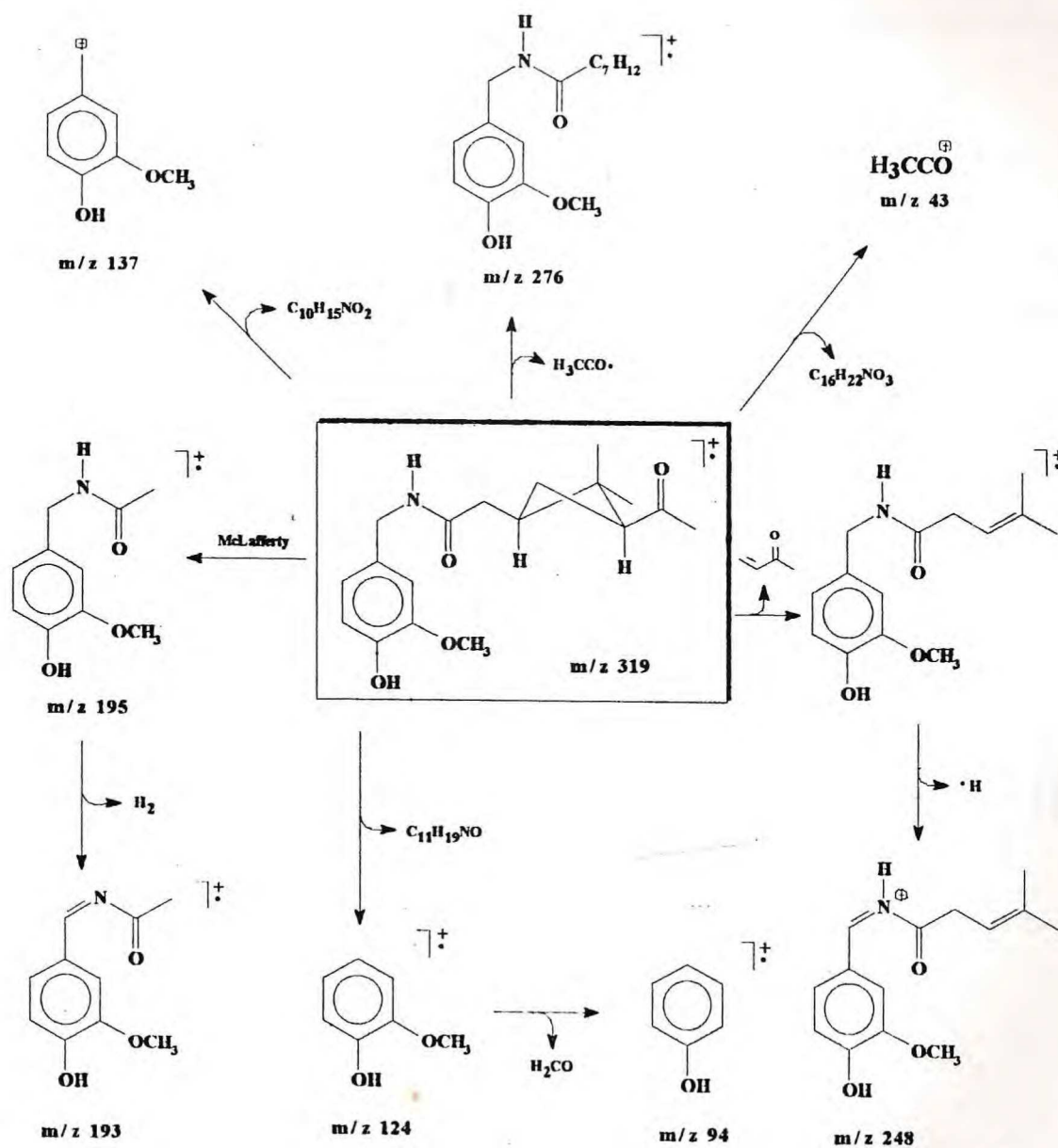


Figura 118 : Espectro de RMN¹H modulado pela técnica NOE (Nuclear Overhauser Effect) do CAP-IIIa (200 MHz , CDCl₃)



Quadro 5: Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IIIa no espectrômetro de massas

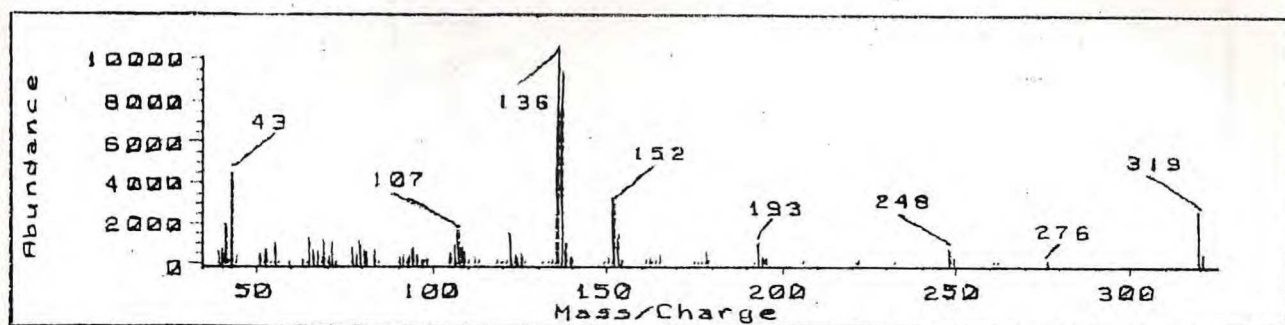


Figura 119 : Espectro de massas do CAP-IIIb

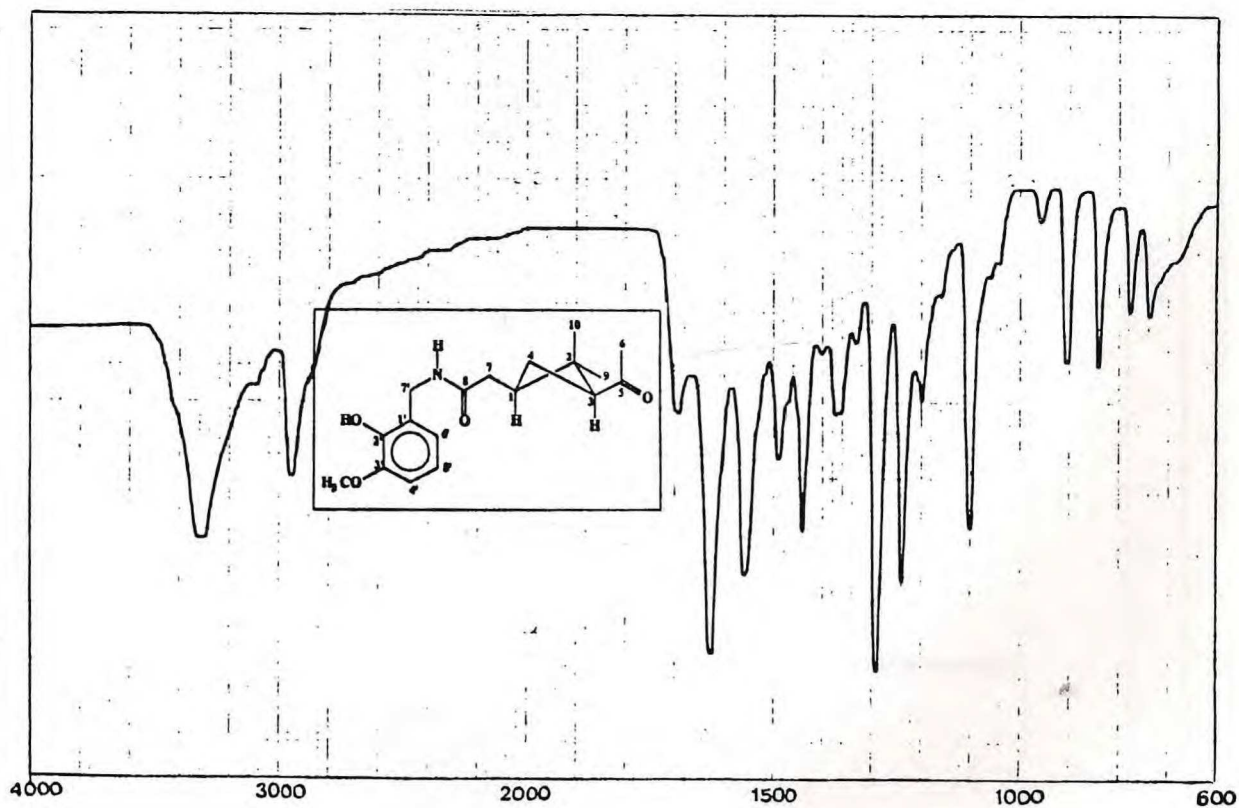


Figura 120 : Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-IIIb (KBr)

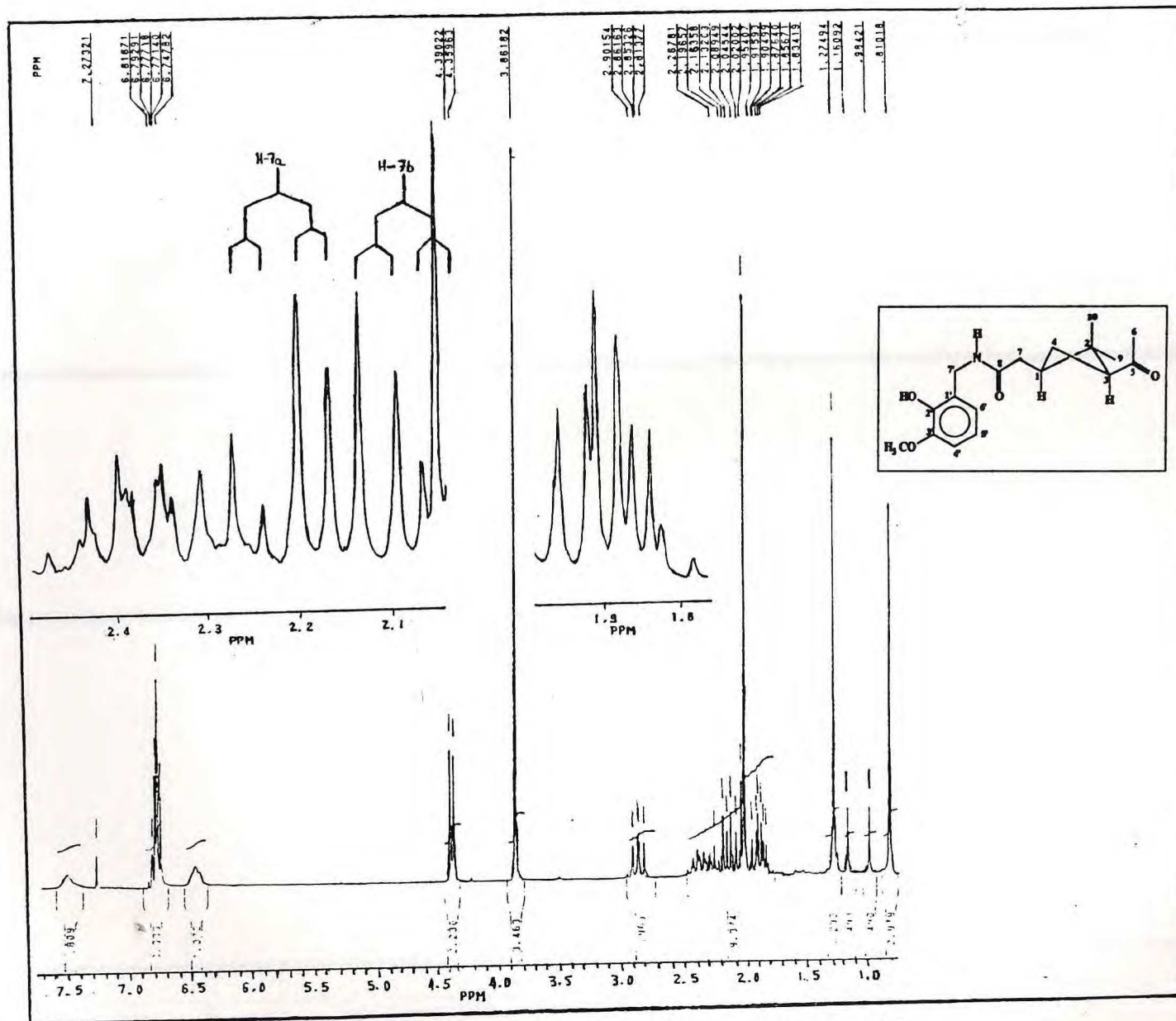


Figura 121 : Espectro de RMN¹H do CAP-IIIb (200 MHz , CDCl₃)

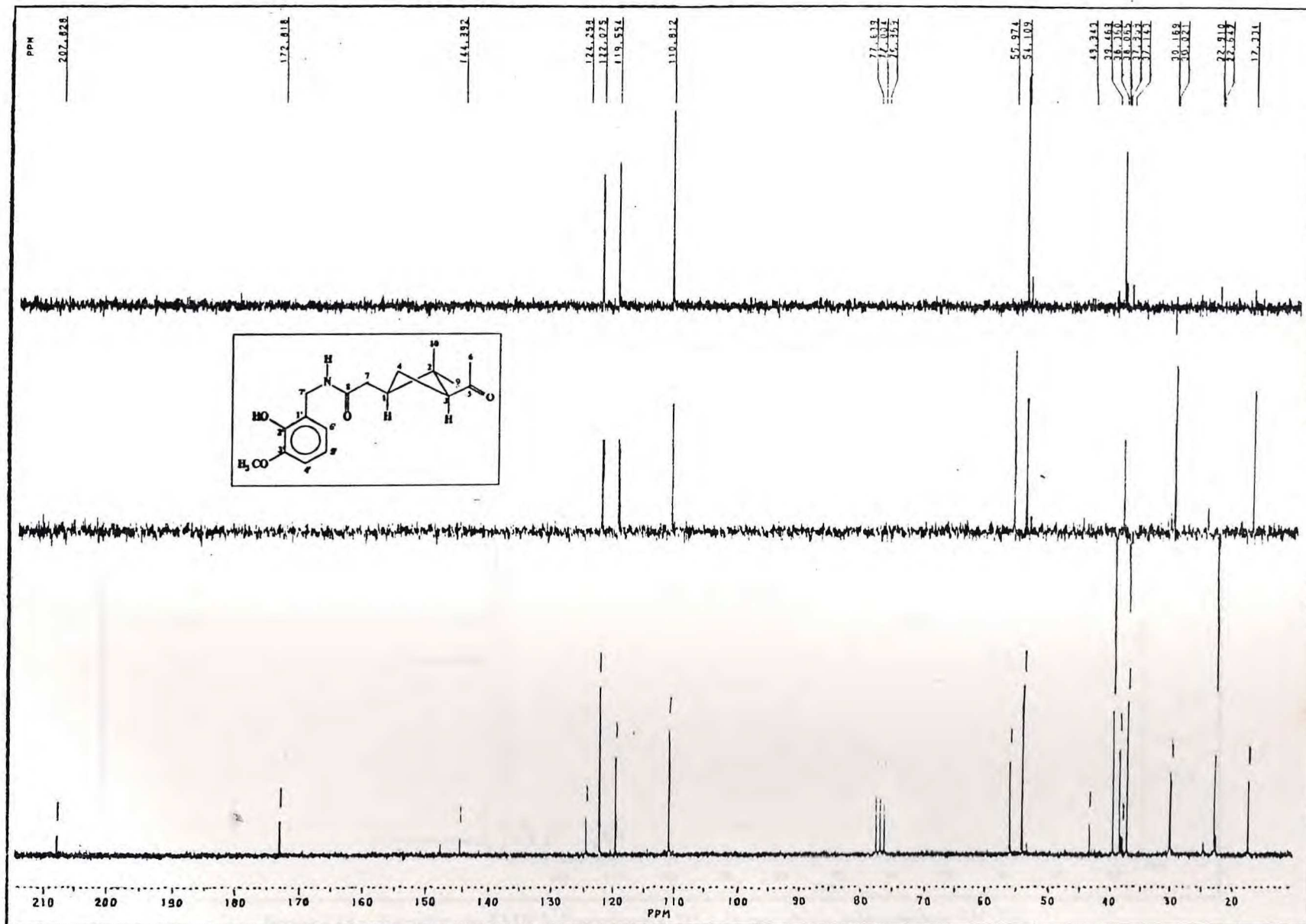


Figura 122 : Espectro de RMN¹³C do CAP-IIIb (50 MHz , CDCl₃)

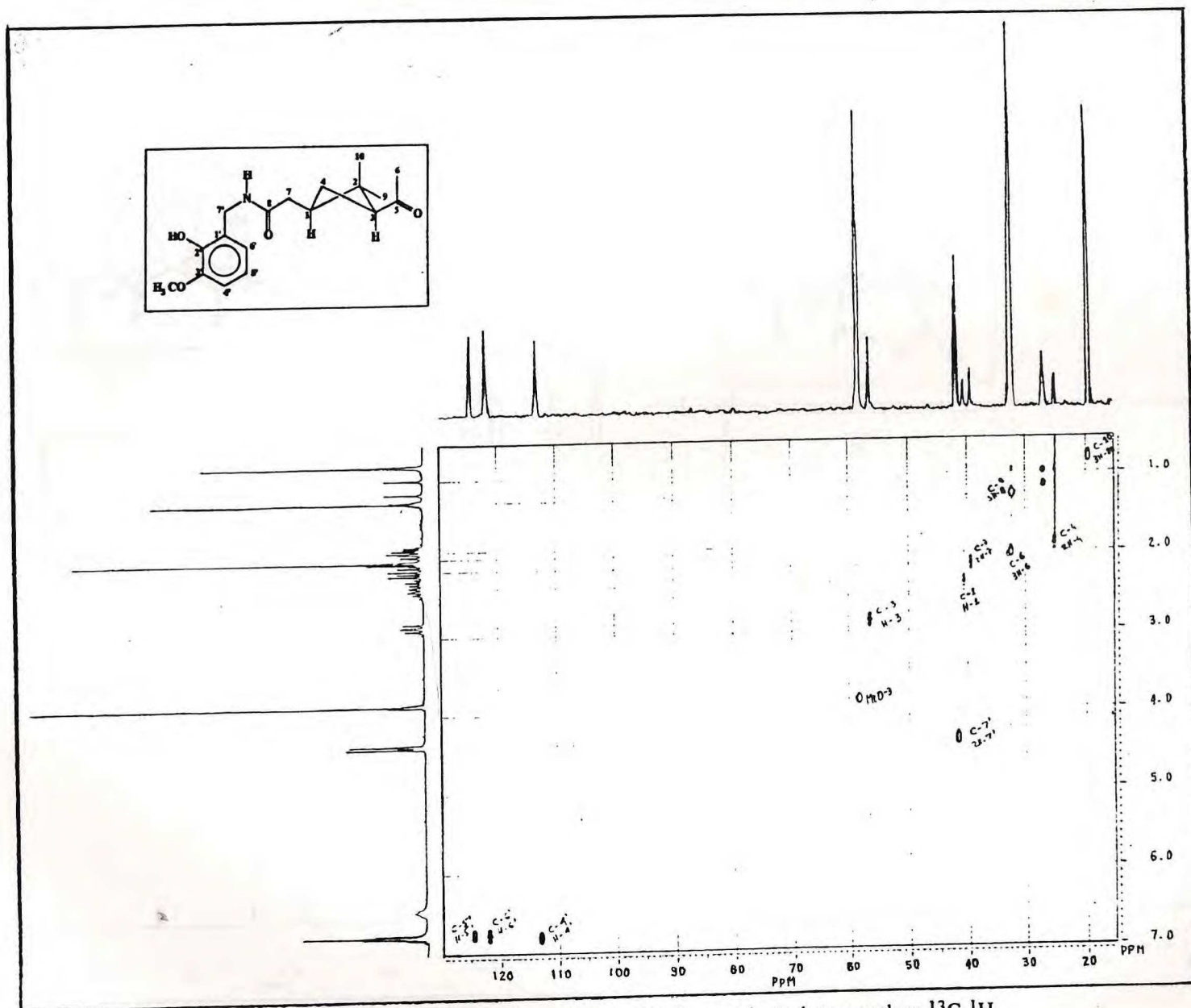


Figura 123 : Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ (HETCOR) do CAP-IIIb obtido por modulação de $^1\text{J}_{\text{CH}}$ (200 MHz , CDCl_3)

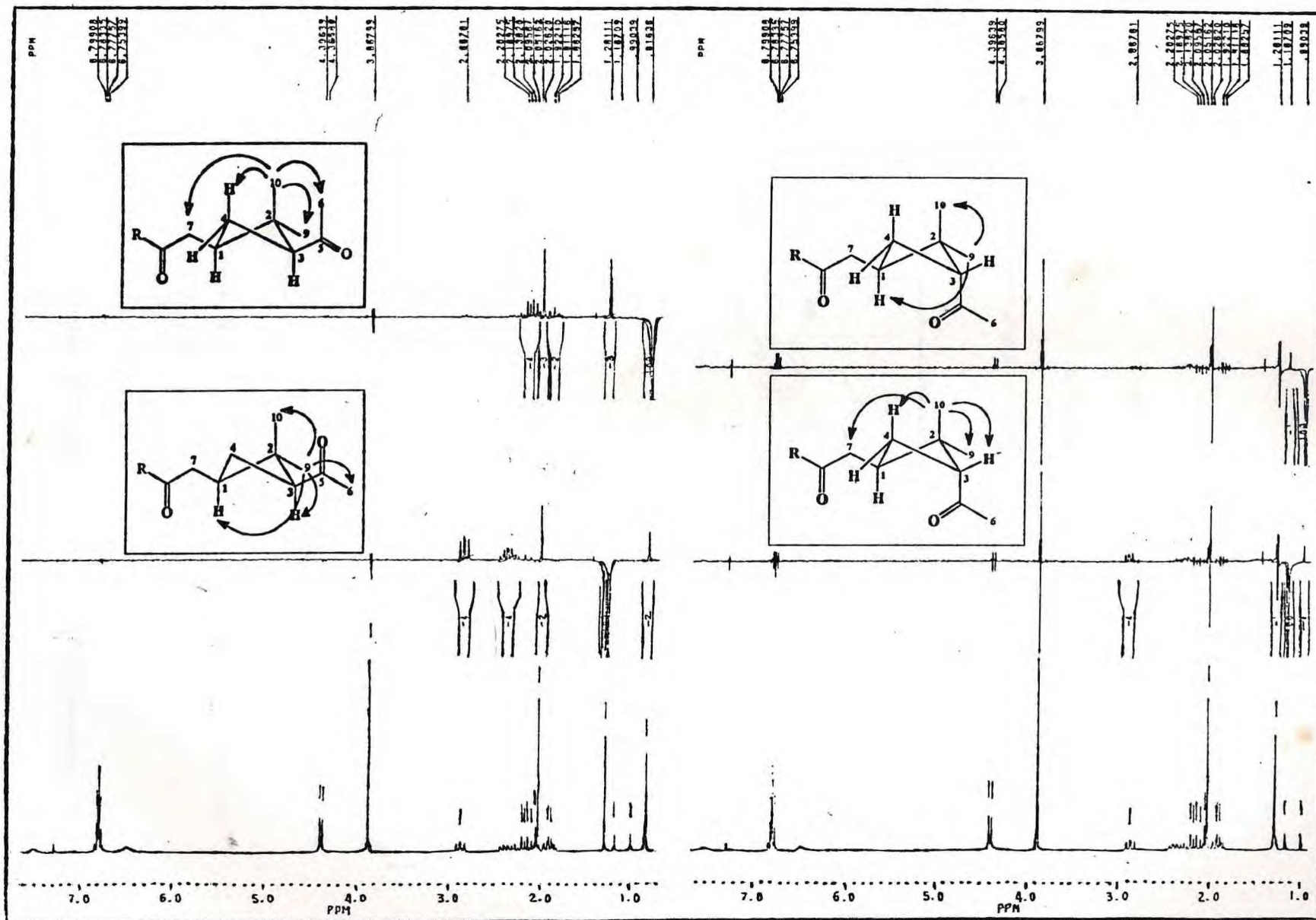
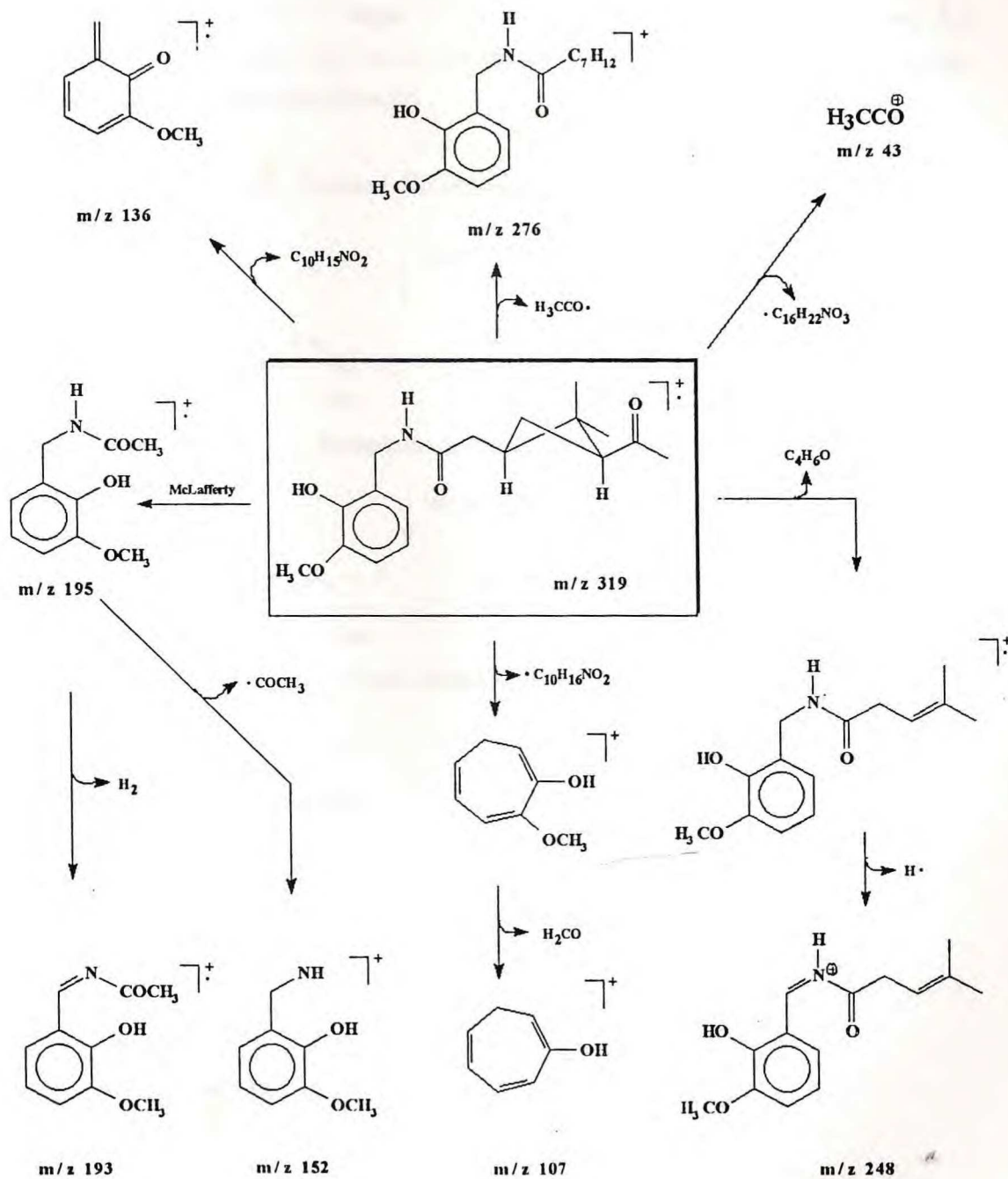


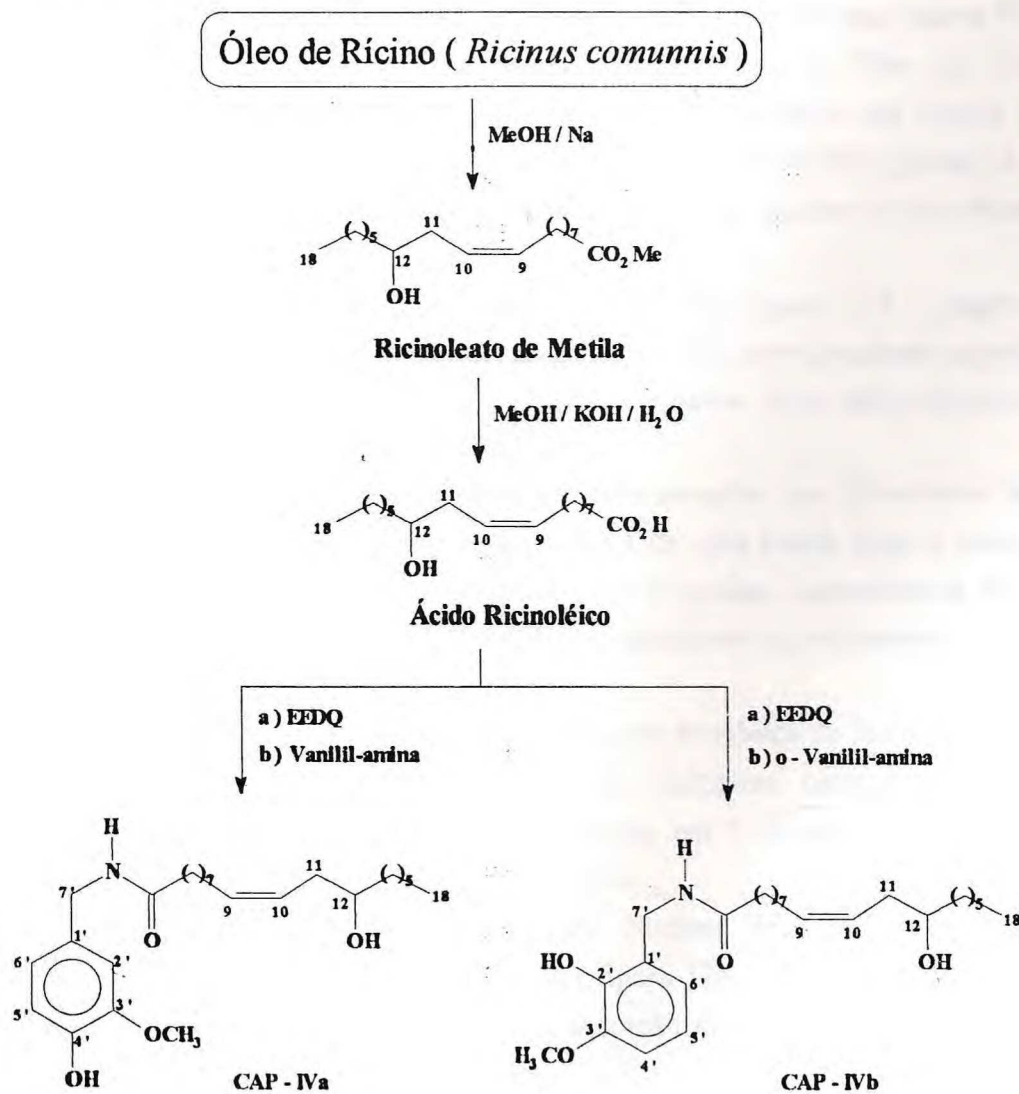
Figura 124.: Espectro de RMN^1H modulado pela técnica NOE (Nuclear Overhauser Effect) do CAP-IIIb (200 MHz , CDCl_3)



Quadro 6: Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IIIb no espectrômetro de massas

2.6 - N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-12-HIDROXI -9 (Z)-OCTADECENA - MIDA (CAP-IVa) E N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-12-HIDROXI -9 (Z)-OCTADECENA -MIDA (CAP-IVb) .

A rota sintética descrita a seguir (ver esquema 29), permitiu as sínteses dos capsaicinóides IVa e IVb a partir do Ácido ricinoléico , obtido através da transesterificação do Oleo de rícino seguida de saponificação .



Esquema 29 : Sequência reacional de síntese da N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-12-Hidroxi-9(Z)-Octadecenamida (CAP-IVa) e da N-(2'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-12-Hidroxi-9(Z)-Octadecenamida (CAP-IVb) a partir do Óleo de mamona.

O Óleo de rícino , comumente chamado de óleo de mamona (*Ricinus communis*) , é essencialmente uma mistura de ésteres de ácidos graxos do glicerol , onde o Ácido ricinoleico , Oléico , Linoléico , Palmítico e Estearico são os principais constituintes encontrando-se em teores de 86% , 7% , 3% , 2% e 1% respectivamente ⁶⁹.

Uma gordura ou óleo vegetal normalmente é uma mistura complexa de glicerídeos cuja separação em seus glicerídeos individuais é extremamente difícil , sendo somente feita através de técnicas cromatográficas , após conversão dos mesmos em seus ésteres ⁶⁹.

Desta maneira , seguindo o esquema reacional 29 , o Óleo de rícino foi transesterificado com álcool metílico na presença de sódio metálico sob refluxo por um período de 1 hora. Em seguida , a fim de se obter um material de melhor pureza , a mistura dos ésteres metílicos foi cromatografada em sílica gel usando hexano e éter etílico como eluentes ^{69,87}.

O espectro de massas do Ricinoleato de metila (figura 125 - página 182) apresentou o pico do íon com razão massa/carga (m/z) 294 , correspondente a perda de 18 unidades de massa característica de compostos hidroxilados. Este dado espectrométrico está de acordo com a fórmula molecular $C_{19}H_{36}O_3$.

No espectro de absorção na região do infra-vermelho do Ricinoleato de metila (figura 126 - página 182) observou-se a presença de uma banda larga e intensa entre 3600 a 3120 cm^{-1} correspondente ao estiramento de hidroxilas , característica de álcoois , assim como uma banda intensa em 1740 cm^{-1} correspondente ao estiramento de carbonila de ésteres.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica do Ricinoleato de metila (figura 127 - página 183) foi observado um multiplete centrado em 5.32 ppm correspondente aos prótons olefinicos e um singleto em 3.49 ppm correspondente aos prótons do grupo metoxila , além de outras absorções.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (PND) do Ricinoleato de metila (figura 128 - página 184) apresentou 18 linhas espectrais. Foi observada também uma absorção em 173.92 ppm característica de carbonila de ésteres.

Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 129 - página 185) para determinação da multiplicidade , observou-se 5 linhas espectrais de amplitudes positivas em 132.29 ppm , 125.24 ppm , 71.09 ppm , 51.05 ppm e 13.75 ppm correspondentes aos carbonos olefinicos 9 e 10 , ao carbono carbinólico 12 , ao carbono metoxila e ao carbono metílico 18 , respectivamente. Foram observadas ainda 11 linhas espectrais de amplitudes

negativas características de grupos metilênicos. Foi possível ainda observar neste espectro que a absorção em 28.77 ppm corresponde a uma superposição de 3 carbonos metilênicos.

A saponificação do Ricinoleato de metila foi feita facilmente com KOH / MeOH sob refluxo seguido de acidificação forneceu o Ácido Ricinoléico como um óleo límpido amarelado em rendimentos em torno de 89 %.

O espectro de massas do Ácido Ricinoléico (figura 130 - página 186) apresentou o pico com razão massa/carga (m/z) 280 , correspondente a perda de 18 unidades de massa característica de compostos hidroxilados. Este dado espectrométrico está de acordo com a fórmula molecular $C_{18}H_{34}O_3$.

No espectro de absorção na região do infra-vermelho deste Ácido (figura 131 - página 186) observou-se a presença de uma banda larga e intensa entre 3600 e 2400 cm^{-1} correspondente ao estiramento de hidroxilas , característica de álcoois , assim como uma banda intensa em 1710 cm^{-1} correspondente ao estiramento de carboxila.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica do Ácido Ricinoléico (figura 132 - página 187) foi possível destacar , um singlete largo centrado em 6.63 ppm característico de próton de hidroxila , um multipeto centrado em 5.40 ppm correspondente aos prótons olefinicos e um quinteto centrado em 3.57 ppm correspondente ao próton carbinólico.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (PND) do Ácido Ricinoléico (figura 133 - página 188) apresentou 17 linhas espectrais. Foi observado também uma absorção em 178.94 ppm característica de carbonilas de ácidos carboxílicos.

Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 134 - página 189) , para determinação da multiplicidade , observou-se 4 linhas espectrais de amplitudes positivas em 132.66 ppm , 125.06 ppm , 71.61 ppm e 13.94 ppm correspondentes aos carbonos olefinicos 9 , 10 , ao carbono carbinólico 12 e ao carbono do grupamento metílico 18 respectivamente. Foram observados ainda 13 linhas espectrais de amplitudes negativas correspondentes aos grupos metilênicos.

A reação de condensação da Vanilil-amina com o Ácido Ricinoléico foi feita ativando-se a carboxila com EEDQ dando a desejada amida em rendimentos em torno de 85 % , após purificação por cromatografia em camada delgada em sílica gel. O CAP-IVa assim obtido apresentou-se como um óleo límpido amarelado.

O espectro de massas do Capsaicinóide IVa (figura 135 - página 190) apresentou um pico com razão/carga (m/z) 415 , correspondente a perda de 18 unidades de massa característica de compostos hidroxilados e o pico base com razão massa/carga (m/z) 137

característico de capsaicinóides derivados da Vanilil-amina , de acordo com a fórmula molecular $C_{26}H_{43}NO_4$.

O quadro 7 (página 194) mostra os possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IVa no espectrômetro de massas.

No espectro de absorção na região do infra-vermelho do Capsaicinóide IVa (figura 136 - página 190) observou-se a presença de uma banda larga e intensa entre 3600 a 2600 cm^{-1} correspondente ao estiramento de hidroxilas , assim como uma banda intensa em 1640 cm^{-1} correspondente ao estiramento de carbonila de amidas.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica do Capsaicinóide IVa (figura 137 - página 191) observou-se um tripleto largo centrado em 6.83 ppm correspondente ao próton amídico , um multipletto entre 5.45 ppm e 5.15 ppm correspondente aos prótons olefinicos 8 , 9 , um dublete centrado em 4.14 ppm correspondente aos prótons metilênicos 7', um multipletto centrado em 3.47 ppm correspondente ao próton carbinólico 12 além de outras absorções.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (PND) do Capsaicinóide IVa (figura 138 - página 192) apresentou as esperadas 26 linhas espectrais de acordo com a fórmula molecular $C_{26}H_{43}NO_4$ sugerida pela espectrometria de massas.

Utilizando-se a técnica DEPT 135 (figura 139 - página 193) , para determinação da multiplicidade , observou-se 8 linhas espectrais de amplitudes positivas em 132.17 ppm , 125.09 ppm , 119.99 ppm , 114.39 ppm , 110.53 ppm , 71.11 ppm e 13.71 ppm correspondentes aos carbonos olefinicos 9 , 10 , aos 3 carbonos aromáticos 6', 5', 2', ao carbono carbinólico 12 e ao carbono do grupamento metílico 18 , respectivamente. Foram observados ainda 12 linhas espectrais de amplitudes negativas correspondentes aos demais carbonos metilênicos.

De maneira análoga o CAP-IVb foi preparado a partir da reação do Ácido Ricinoléico com a o-Vanilil-amina com rendimento de 90.95 % , após purificação por cromatografia em camada delgada em sílica gel. O CAP-IVb assim obtido apresentou-se como um óleo límpido amarelado.

O espectro de massas do Capsaicinóide IVb (figura 140 - página 195) apresentou o pico com razão/carga (m/z) 415 , correspondente a perda de 18 unidades de massa característica de compostos hidroxilados e o pico base com razão massa/carga (m/z) 136 característico de capsaicinóides derivados da o-Vanilil-amina , de acordo com a fórmula molecular $C_{26}H_{43}NO_4$.

O quadro 8 (página 201) mostra os possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IVb no espectrômetro de massas.

No espectro de absorção na região do infra-vermelho do Capsaicinóide IVb (figura 141 - página 195) observou-se a presença de uma banda larga e intensa entre 3600-2600 cm^{-1} correspondente ao estiramento de hidroxilas , característica de álcoois , assim como uma banda intensa em 1720 cm^{-1} correspondente ao estiramento de carbonila de amidas.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica do Capsaicinóide IVb (figura 142 - página 196) observou-se , principalmente , um tripleto largo centrado em 6.57 ppm correspondente ao próton amídico , 2 multipletos centrados em 5.48 ppm e 5.37 ppm correspondente aos prótons olefínicos 9 e 10 respectivamente , um dubleto centrado em 4.35 ppm correspondente aos prótons metilênicos 7' e um quinteto centrado em 3.57 ppm correspondente ao próton carbinólico.

Análise do espectro de Ressonância magnética Nuclear bidimensional (2D) de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY) do CAP-IVb (figura 143 - página 197) , obtido por modulação de $^1J_{\text{CH}}$, permitiu reconhecer as interações entre os diversos sistemas de prótons da molécula , destacando-se principalmente os acoplamentos de N-H com H-7' , de H-9 com H-10 , de H-11 com H-12 , de H-13 com H-12 , de H-11 com H-10 e de H-8 com H-9.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 totalmente desacoplado (PND) do Capsaicinóide IVb (figura 144 - página 198) apresentou 26 linhas espectrais , de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_4$ sugerida pela espectrometria de massas.

Utilizando-se as técnicas DEPT 135 e DEPT 90 (figura 144 - página 198) para determinação da multiplicidade , observou-se 8 linhas espectrais de amplitudes positivas em 133.23 ppm , 125.15 ppm , 122.12 ppm , 119.45 ppm , 110.82 ppm , 71.42 ppm , 55.91 ppm e 14.02 ppm correspondente aos dois carbonos olefínicos 9 , 10 , aos três carbonos aromáticos 5', 6', 4' , à metoxila aromática e ao carbono do grupamento metílico 18 respectivamente. Foram ainda observados 14 linhas espectrais de amplitudes negativas correspondentes aos carbonos metilênicos.

Análise do espectro de Ressonância magnética Nuclear bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ^{13}C - ^1H (HETCOR) do Cap-IVb (figura 145 - página 199) , obtido por modulação de $^1J_{\text{CH}}$, permitiu estabelecer corretamente os deslocamentos químicos dos átomos de ^1H e de ^{13}C protonados.

Utilizando-se a técnica de efeito Nuclear Overhauser (figura 146 - página 200) , foi possível identificarr corretamente os deslocamentos químicos dos prótons das posições 11 , 2 e 8 do CAP-IVb. Assim , irradiação na absorção em 2.20 ppm observou-se um efeito Nuclear Overhauser nos hidrogênios das posições 10 (1%) , 12 (2%) e 8 (5%) ,

confirmando assim o deslocamento químico dos hidrogênios da posição 11. Irradiação na absorção em 2.13 ppm permitiu observar efeito Nuclear Overhauser nos hidrogênios da posição 11 (12%) e no N-H (2%) , confirmando assim o deslocamento químico dos hidrogênios da posição 2. Irradiação na absorção em 1.99 ppm provocou um efeito Nuclear Overhauser nos hidrogênios da posição 9 (3%) , 11 (10%) e 7 (7%) , confirmando assim o deslocamento químico dos hidrogênios da posição 8.

As tabelas 12 (página 180) e 13 (página 181) mostram as comparações dos dados espectrométricos de Ressonância Magnética Nuclear Protônica e de Carbono 13 do Ricinoleato de Metila , Ácido Ricinoléico , CAP-IVa e do CAP-IVb.

H \ R	OMe δ ¹ H	OH δ ¹ H	Vanilil-amina δ ¹ H	o-Vanilil-amina δ ¹ H
1	-	-	-	-
2	2.03(2H,t,J=6.0)	2.16(2H,t,J=6.6)	2.15-1.96(2H,m)	2.13(2H,t,J=6.2)
3	1.45(2H,m)	1.55(2H,m)	1.47(2H,m)	1.56(2H,m)
4	1.40-0.90(2H,m)	1.45-1.10(2H,m)	1.40-0.95(2H,m)	1.40-1.20(2H,m)
5	1.40-0.90(2H,m)	1.45-1.10(2H,m)	1.40-0.95(2H,m)	1.40-1.20(2H,m)
6	1.40-0.90(2H,m)	1.45-1.10(2H,m)	1.40-0.95(2H,m)	1.40-1.20(2H,m)
7	1.40-0.90(2H,m)	1.45-1.10(2H,m)	1.40-0.95(2H,m)	1.40-1.20(2H,m)
8	1.89(2H,q)	1.98(2H,q,J=6.33)	1.95-1.80(2H,ql)	1.99(2H,q,6.4 Hz)
9	5.35-5.30(1H,m)	5.53-5.27(1H,m)	5.45-5.15(1H,m)	5.48(1H,dt,J=10.9 e 6.8)
10	5.35-5.30(1H,m)	5.53-5.27(1H,m)	5.45-5.15(1H,m)	5.37(1H,dt,J=10.9 e 7.1)
11	2.07(2H,t,J=6.0)	2.26(2H,t,J=7.32)	2.15-1.96(2H,m)	2.17(2H,t,J=6.2)
12	3.51(1H,qu,J=6.0)	3.57(1H,qu,J=5.83)	3.47(1H,m)	3.57(1H,q,J=6.0)
13	1.40-0.90(2H,m)	1.45-1.10(2H,m)	1.40-0.95(2H,m)	1.42(2H,m)
14	1.40-0.90(2H,m)	1.45-1.10(2H,m)	1.40-0.95(2H,m)	1.40-1.20(2H,m)
15	1.40-0.90(2H,m)	1.45-1.10(2H,m)	1.40-0.95(2H,m)	1.40-1.20(2H,m)
16	1.40-0.90(2H,m)	1.45-1.10(2H,m)	1.40-0.95(2H,m)	1.40-1.20(2H,m)
17	1.40-0.90(2H,m)	1.45-1.10(2H,m)	1.40-0.95(2H,m)	1.40-1.20(2H,m)
18	0.73(3H,t,J=3.56)	0.82(3H,t,J=6.62)	0.75(3H,t,J=6.07)	0.84(3H,t,J=6.7)
1'	-	-	-	-
2'	-	-	6.68-6.51(1H,m)	-
3'	-	-	-	-
4'	-	-	-	6.80-6.70(1H,m)
5'	-	-	6.68-6.51(1H,m)	6.80-6.70(1H,m)
6'	-	-	6.68-6.51(1H,m)	6.80-6.70(1H,m)
7'	-	-	4.14(2H,d,J=5.08)	4.35(2H,d,J=6.1)
OCH ₃	3.49(3H,s)	-	3.62(3H,s)	3.82(3H,s)
ArOH	-	-	7.10(1H,sl)	7.29(1H,sl)
CO ₂ H	-	6.63(1H,sl)	-	-
OH	2.40(1H,sl)	6.63(1H,sl)	2.92(1H,sl)	-
NH	-	-	6.83(1H,tl)	6.57(1H,t,J=6.1)

Figura 12 : Dados espectrométricos comparativos de RMN¹H (200 MHz) do Ricinoleato de Metila , Ácido Ricinoléico , CAP-IVa e do CAP-IVb.

C \ R	OMe $\delta^{13}\text{C}$	OH $\delta^{13}\text{C}$	Vanilil-amina $\delta^{13}\text{C}$	o-Vanilil-amina $\delta^{13}\text{C}$
1	173.92 (s)	178.94 (s)	173.34 (s)	174.29 (s)
2	35.28 (t)	34.99 (t)	36.29 (t)	36.31 (t)
3	25.41 (t)	25.50 (t)	25.43 (t)	25.84 (t)
4	29.26 (t) *	29.38 (t) *	29.13 (t) *	29.41 (t) *
5	29.10 (t) *	29.21 (t) *	28.99 (t) *	29.27 (t) *
6	28.77 (t) *	28.91 (t) *	28.61 (t) *	29.03 (t) *
7	28.77 (t) *	28.65 (t) *	28.61 (t) *	29.00 (t) *
8	27.04 (t) *	27.20 (t) *	26.93 (t) *	27.23 (t) *
9	132.29 (d)	132.66 (d)	132.17 (d)	133.23 (d)
10	125.23 (d)	125.06 (d)	125.09 (d)	125.15 (d)
11	33.69 (t)	33.95 (t)	34.82 (t)	35.23 (t)
12	71.08 (d)	71.61 (d)	71.11 (d)	71.42 (d)
13	36.51 (t)	36.48 (t)	36.08 (t)	36.72 (t)
14	24.59 (t)	24.57 (t)	25.30 (t)	25.46 (t)
15	28.77 (t) *	28.65 (t) *	28.71 (t) *	28.92 (t) *
16	31.57 (t)	31.70 (t)	31.44 (t)	31.75 (t)
17	22.32 (t)	22.49 (t)	22.22 (t)	22.54 (t)
18	13.99 (q)	13.94 (q)	13.71 (q)	14.02 (q)
1'	-	-	129.72 (s)	124.12 (s)
2'	-	-	110.53 (d)	144.51 (s)
3'	-	-	146.66 (s)	147.69 (s)
4'	-	-	144.81 (s)	110.82 (d)
5'	-	-	114.39 (d)	122.12 (d)
6'	-	-	119.99 (d)	119.45 (d)
7'	-	-	42.68 (t)	39.47 (t)
OCH₃	51.05 (q)	-	55.29 (q)	55.91 (q)

(*) Estes valores podem ser trocados

Tabela 13 : Dados espectrométricos comparativos de RMN¹³C (50 MHz) do Ricinoleato de Metila , Ácido Ricinoléico , CAP-IVa e do CAP-IVb.

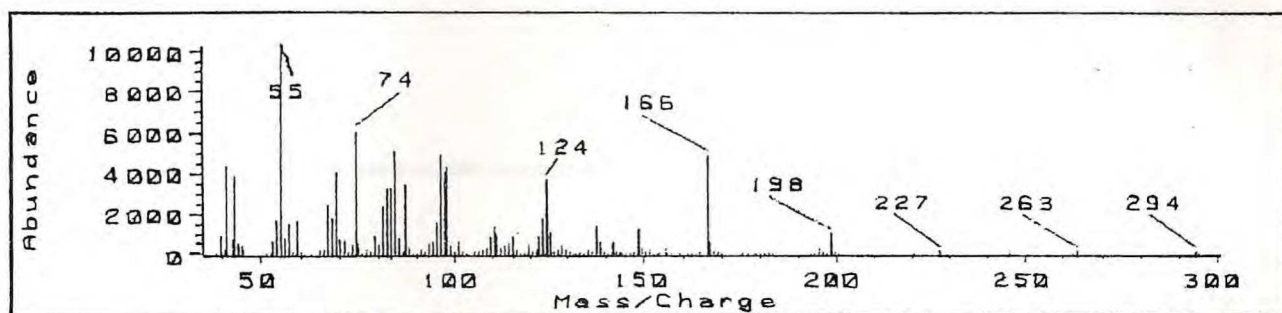


Figura 125 : Espectro de massas do Ricinoleato de Metila

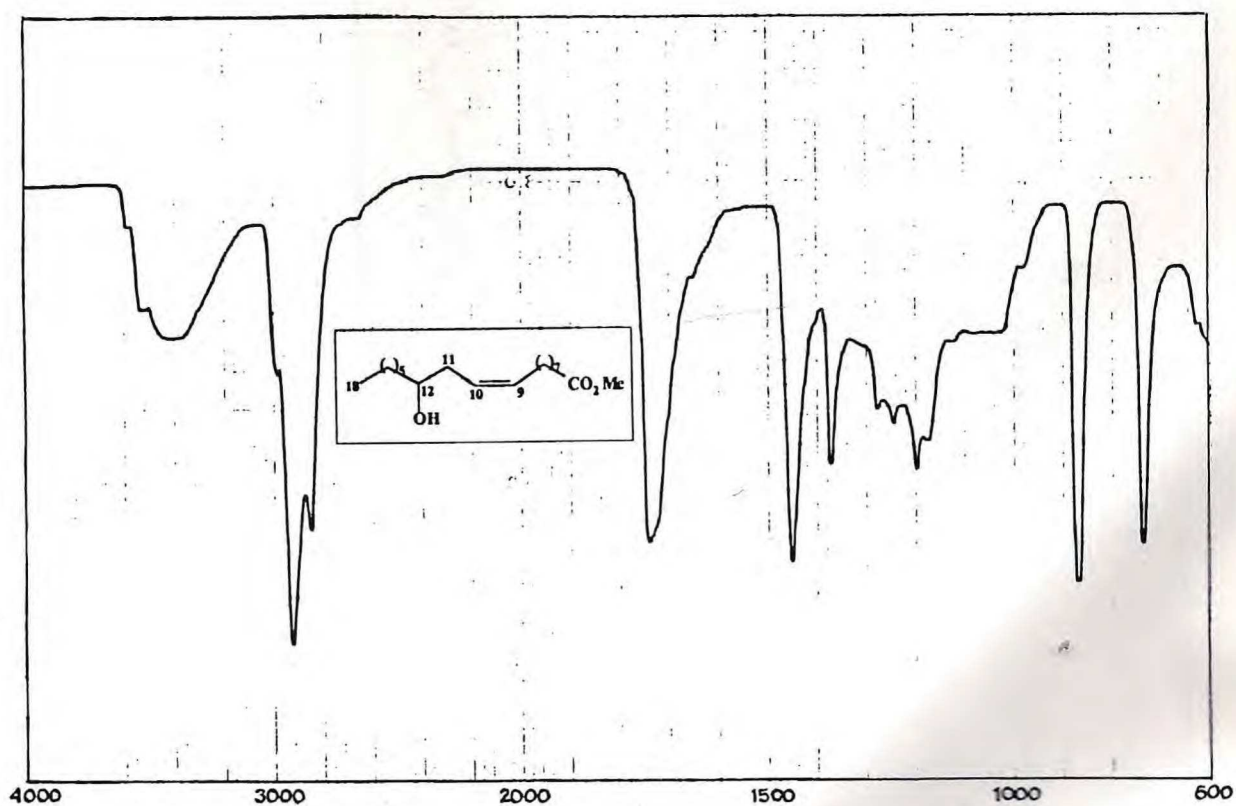


Figura 126 : Espectro na região do Infra-vermelho do Ricinoleato de Metila (Filme)

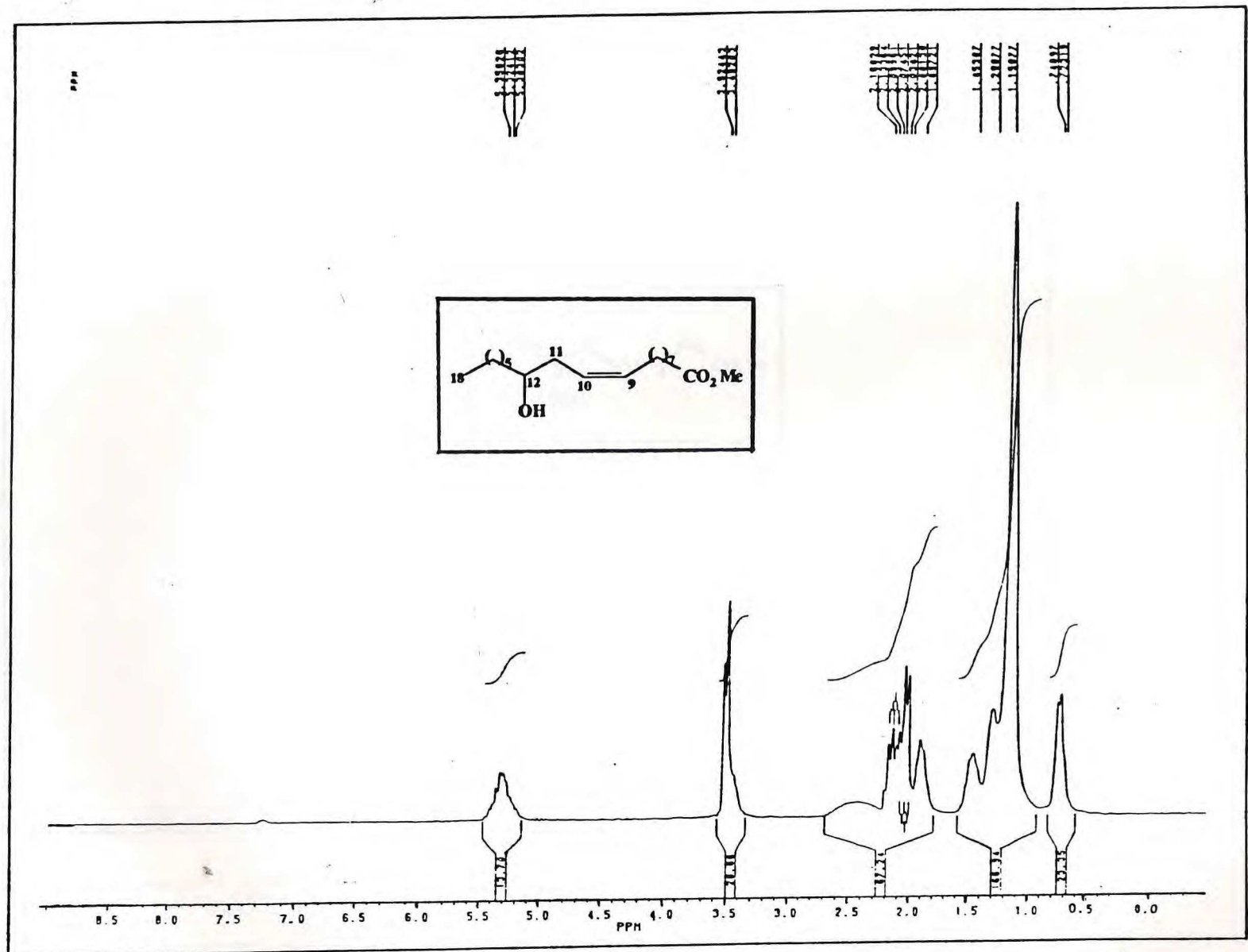


Figura 127 : Espectro de RMN¹H do Ricinoleato de Metila (200 MHz , CDCl₃)

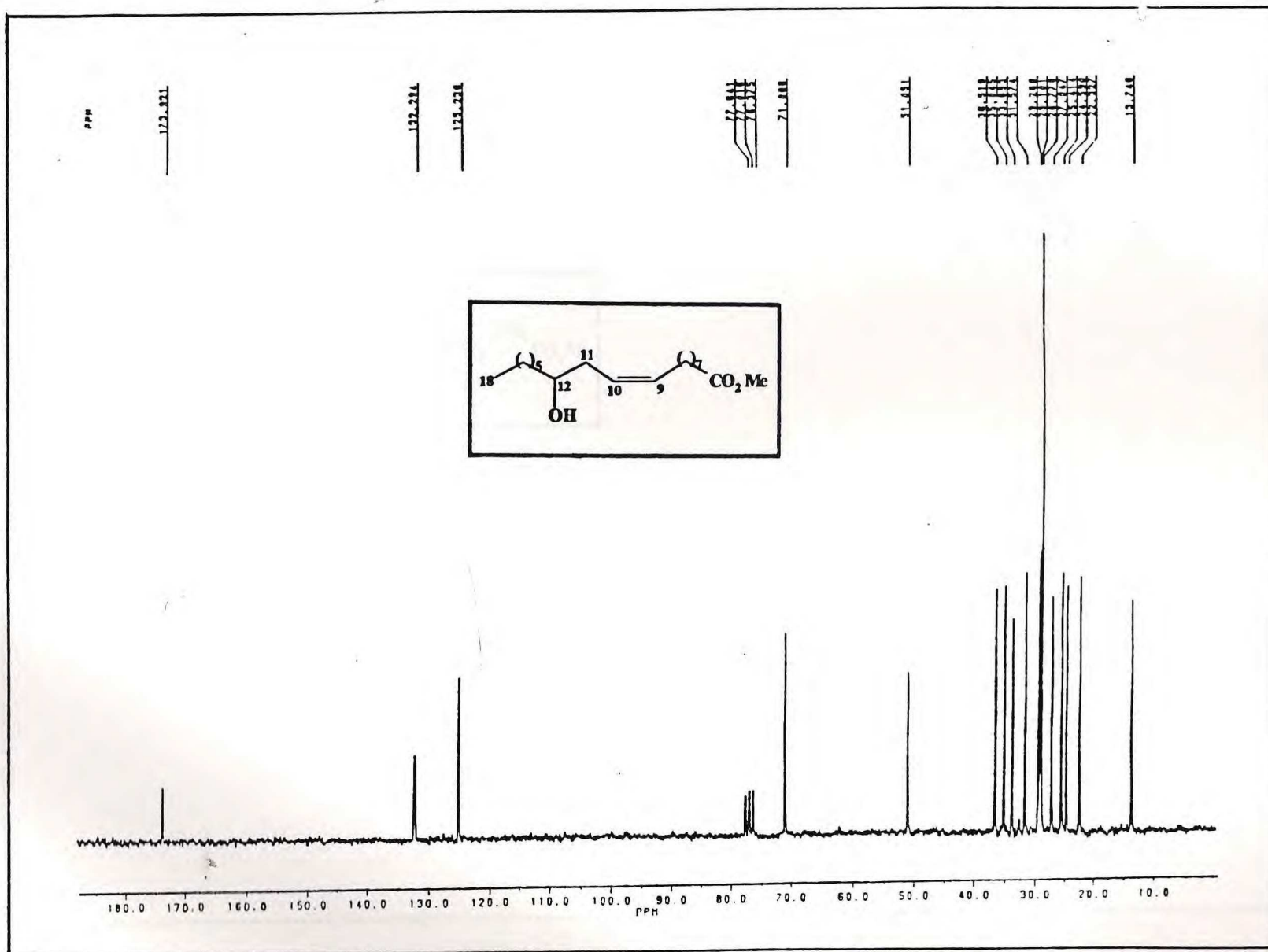


Figura 128 : Espectro de RMN ^{13}C do Ricinoleato de Metila (50 MHz , CDCl_3)

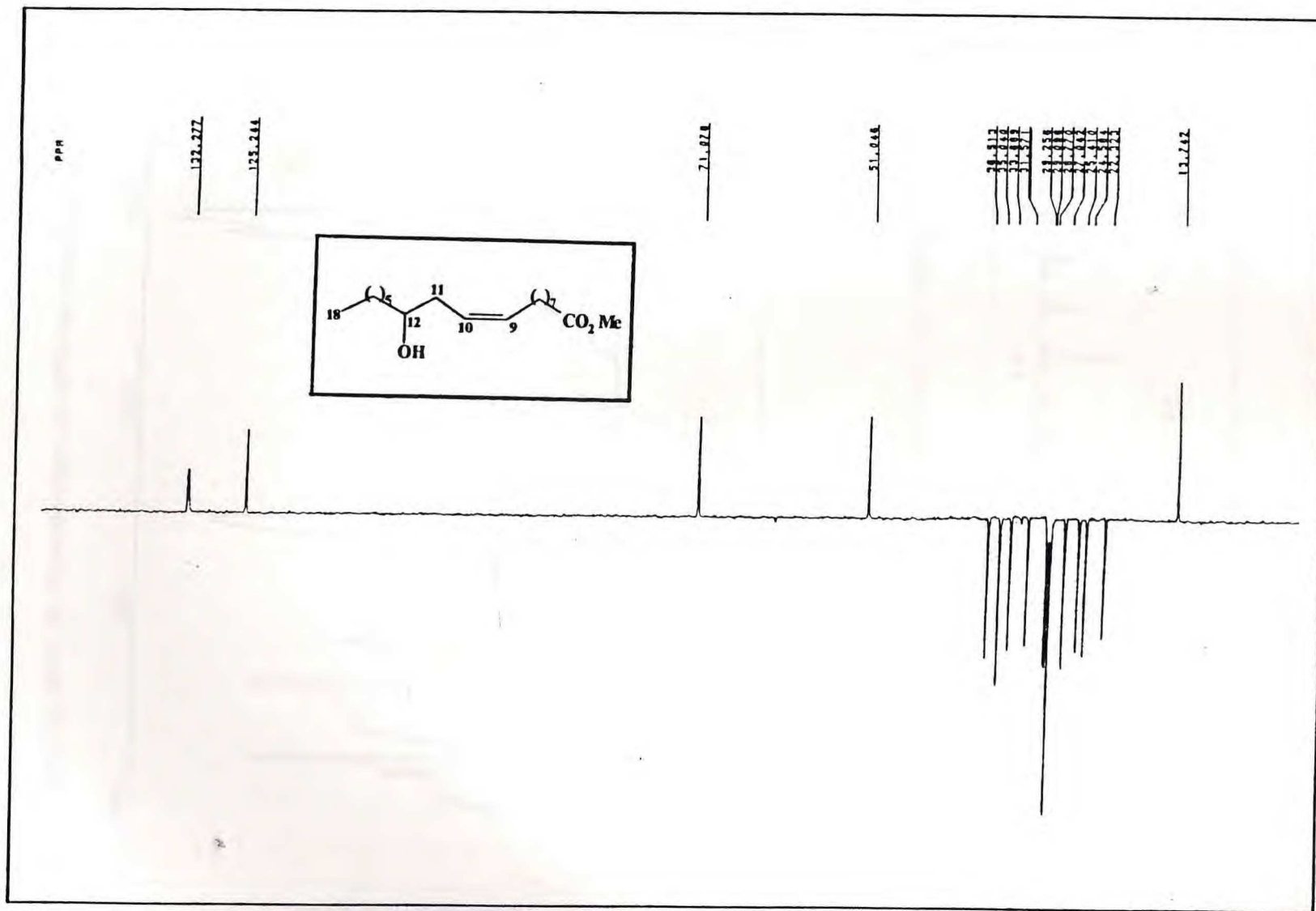


Figura 129 : Espectro de RMN¹³C modulado pela técnica DEPT 135 do Ricinoleato de Metila (50 MHz , CDCl₃)

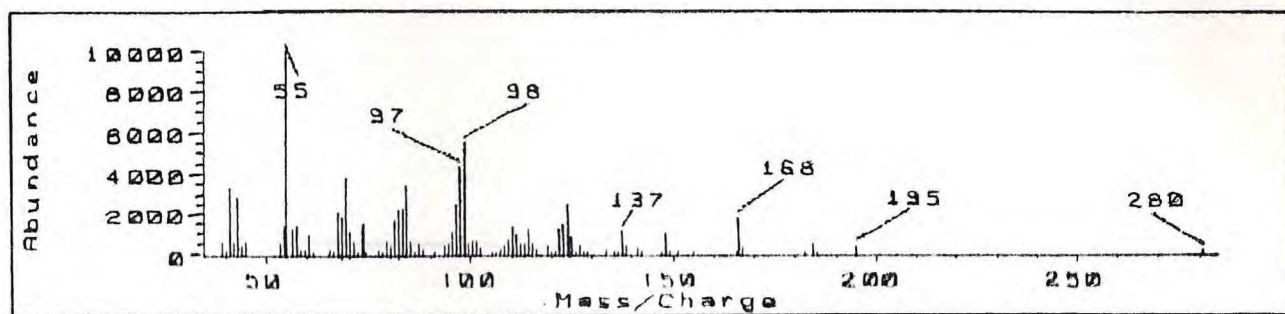


Figura 130 : Espectro de massas do Ácido Ricinoléico

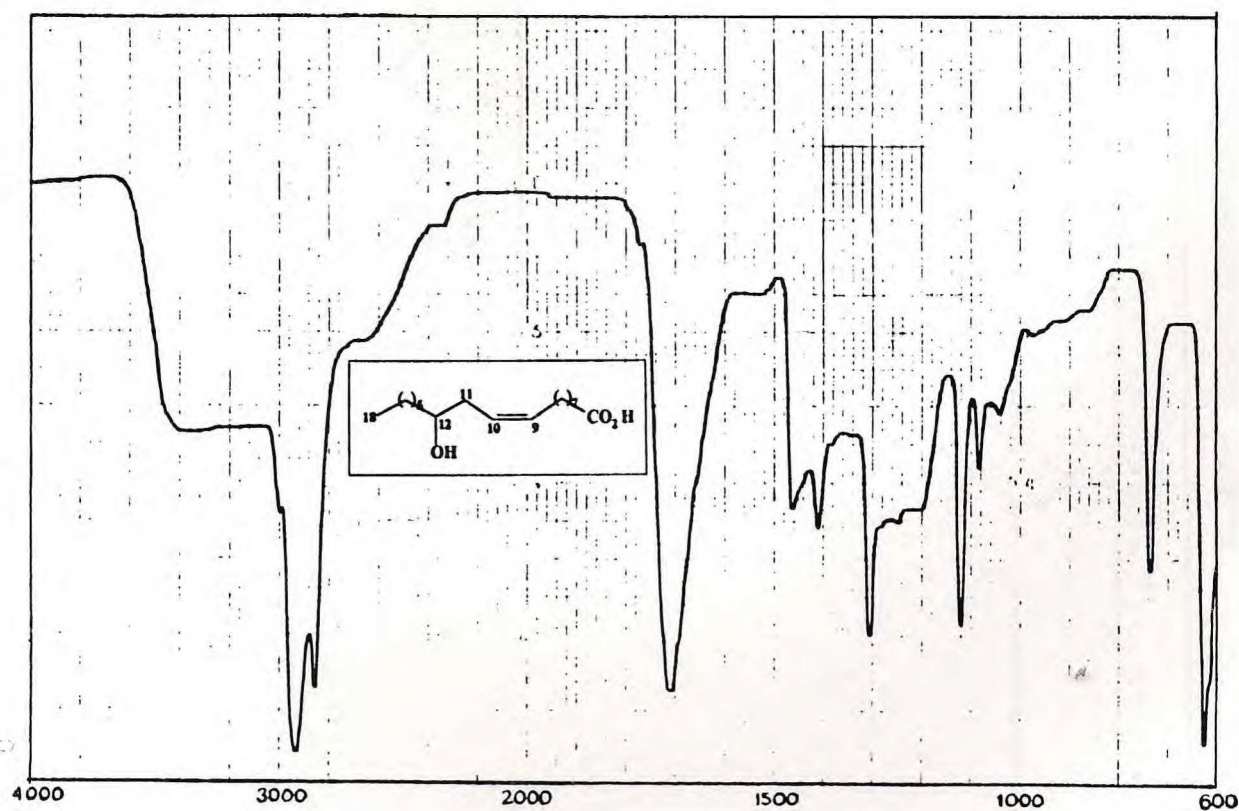


Figura 131 : Espectro na região do Infra-vermelho do Ácido Ricinoléico (Filme)

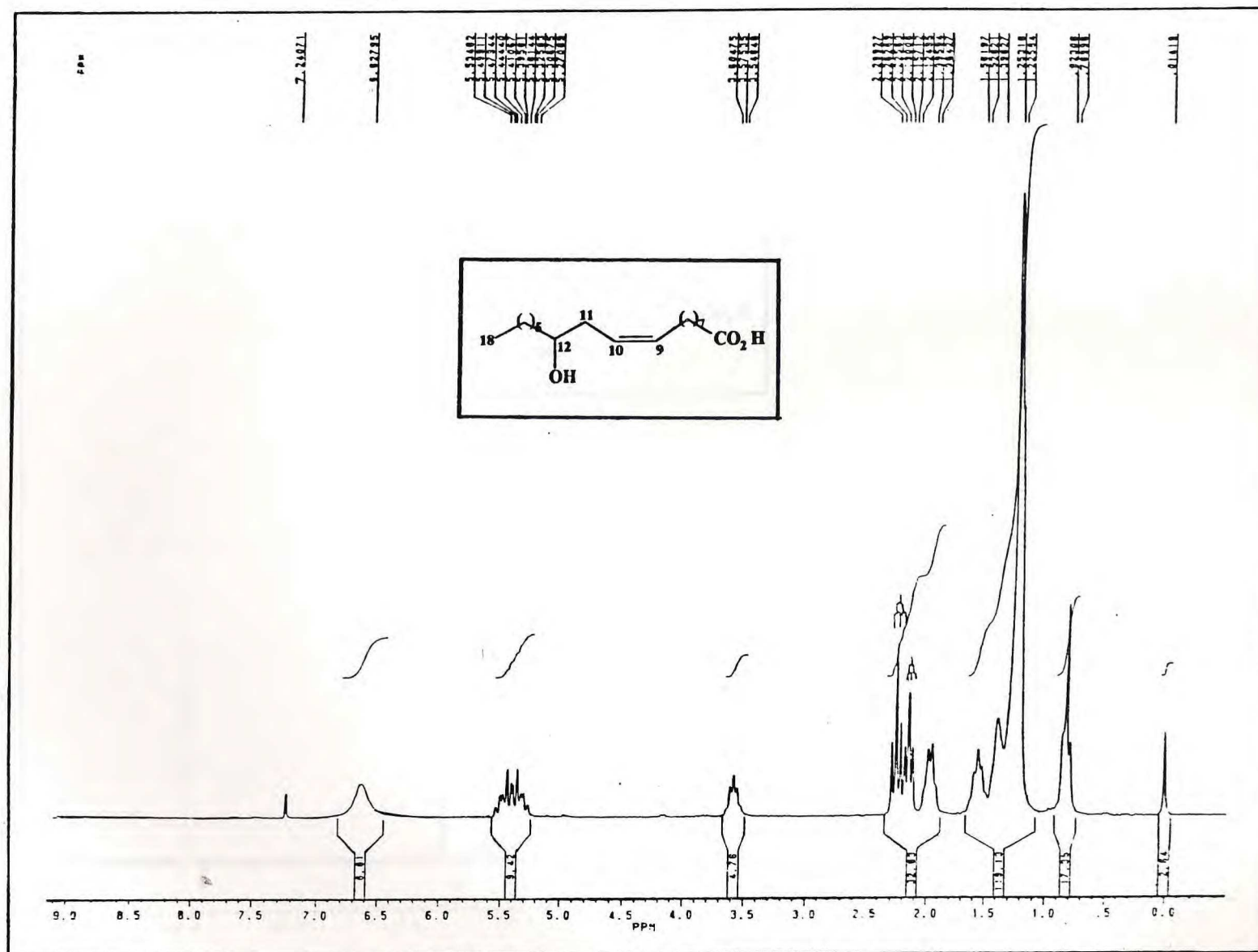


Figura 132 : Espectro de RMN¹H do Ácido Ricinoléico (200 MHz , CDCl₃)

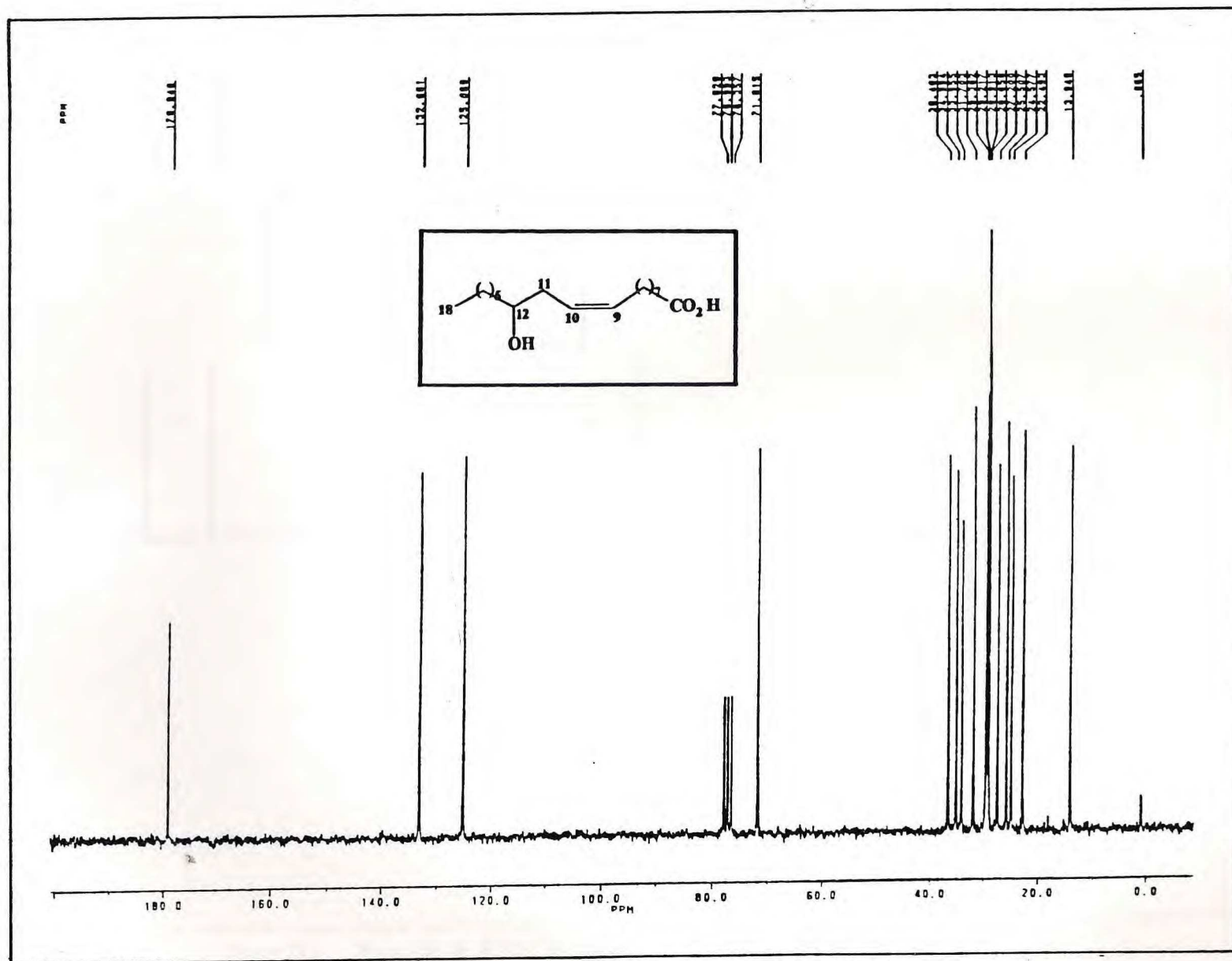


Figura 133 : Espectro de RMN ^{13}C do Ácido Ricinoléico (50 MHz , CDCl_3)

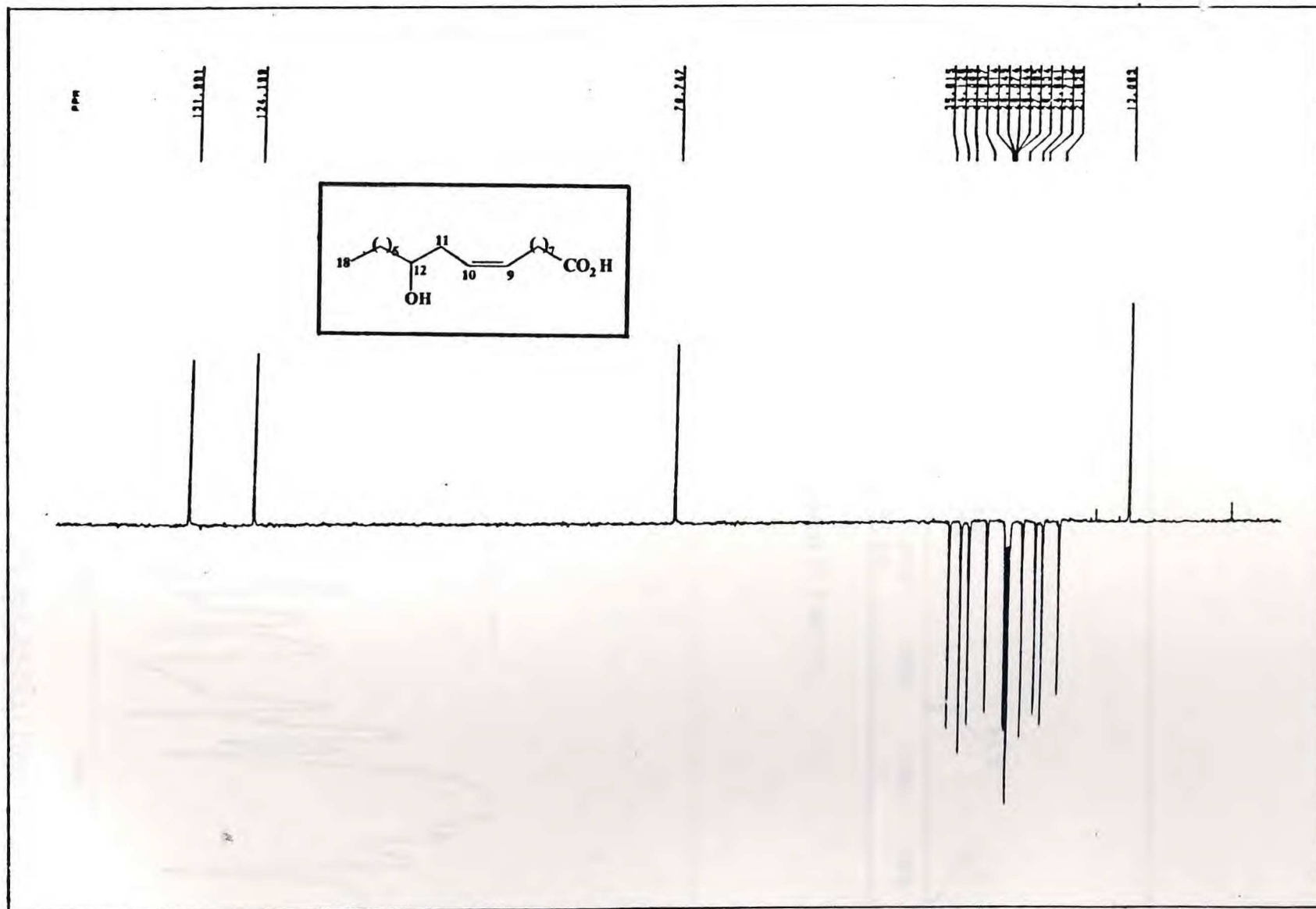


Figura 134 : Espectro de RMN^{13}C modulado pela técnica DEPT 135 do Ácido Ricinoléico (50 MHz, CDCl_3)

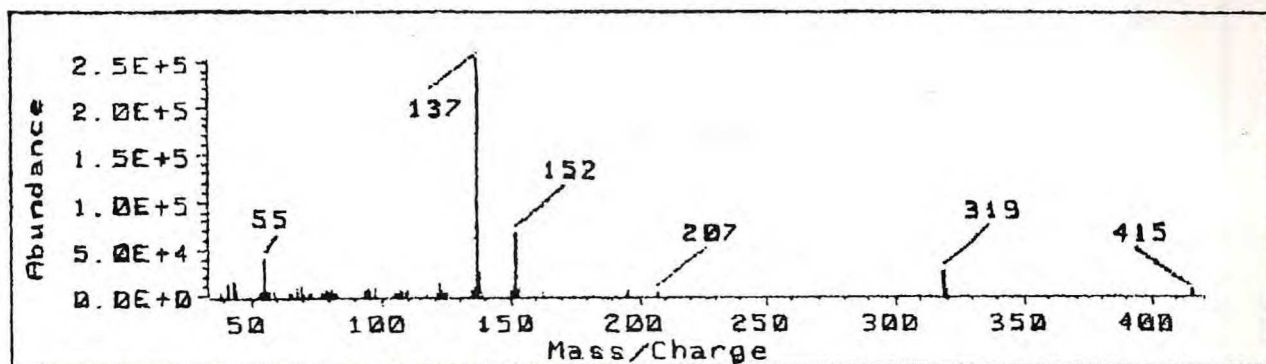


Figura 135 : Espectro de massas do CAP-IVa

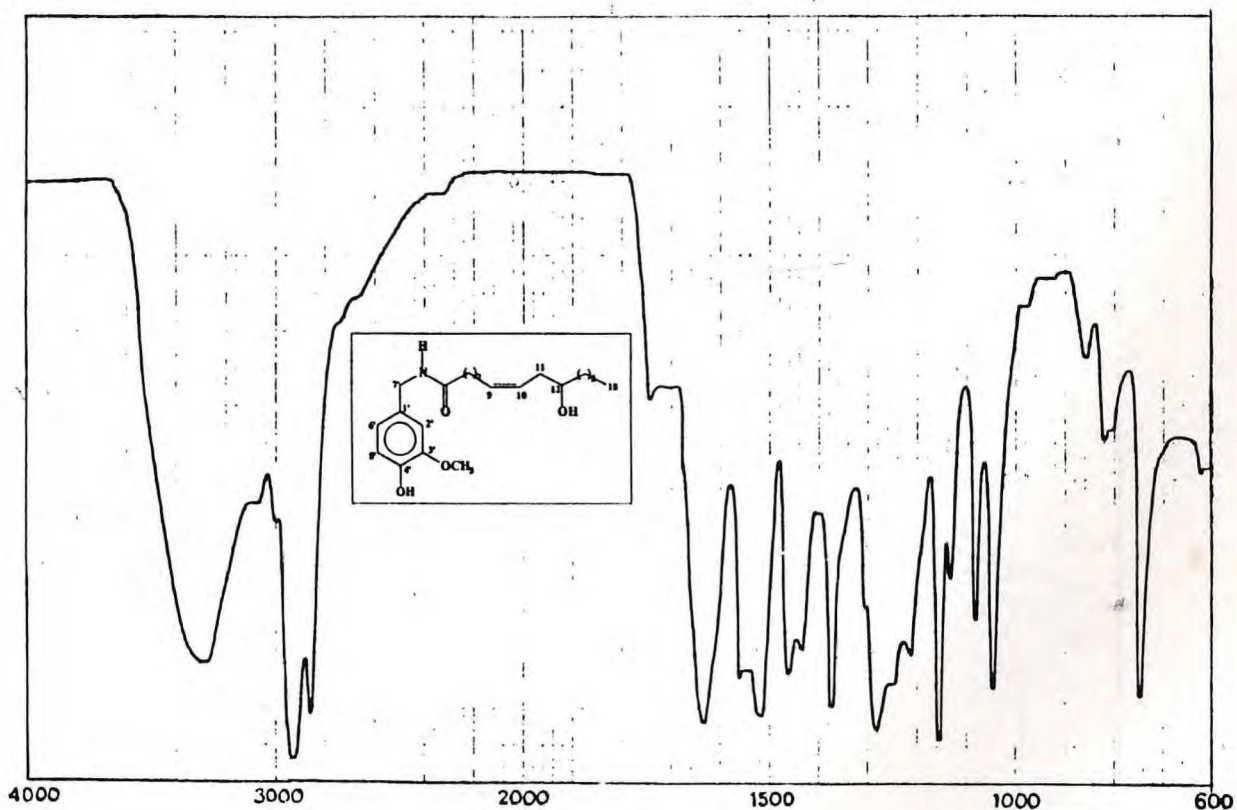


Figura 136 : Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-IVa (Filme)

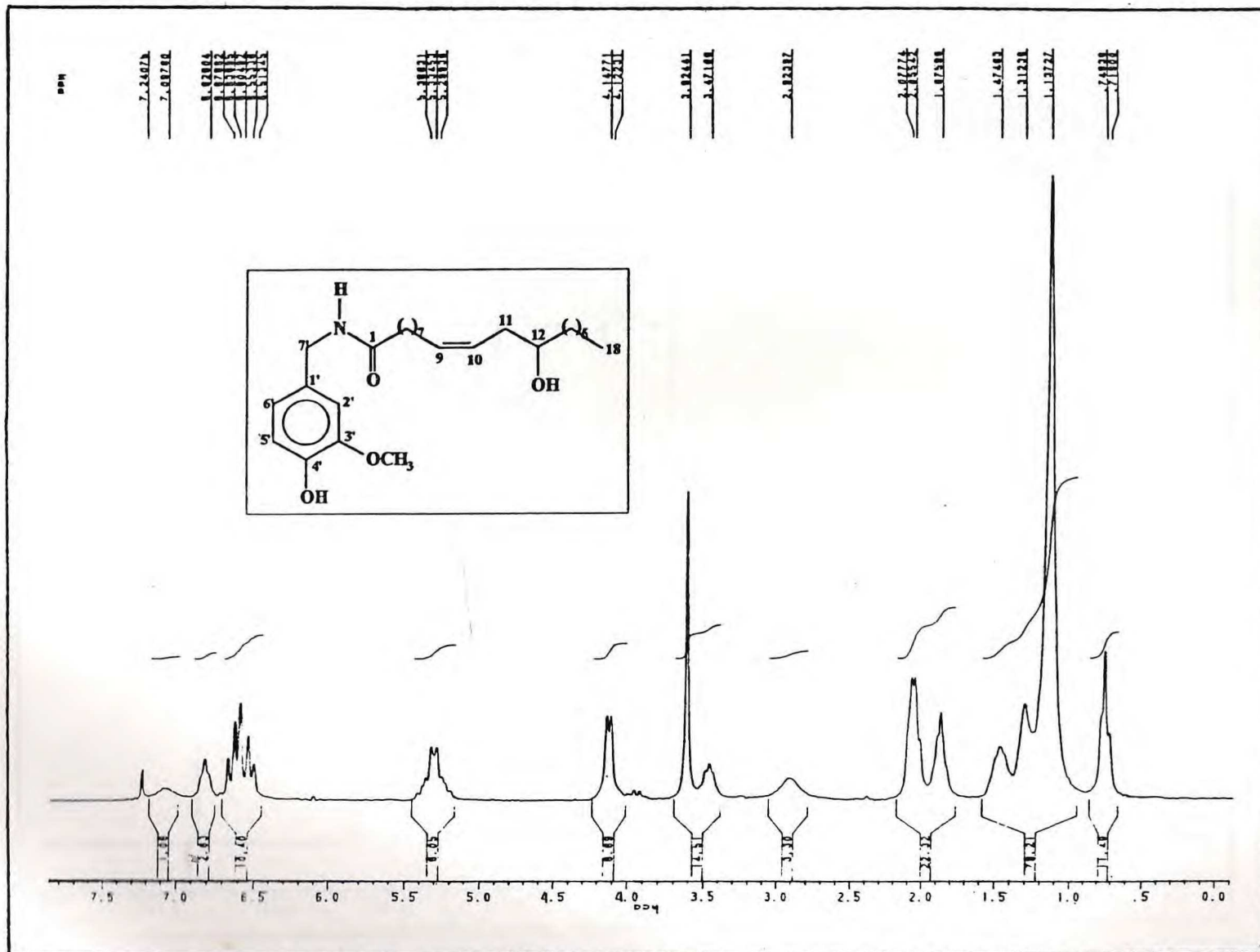


Figura 137 : Espectro de RMN¹H do CAP-IVa (200 MHz , CDCl₃)

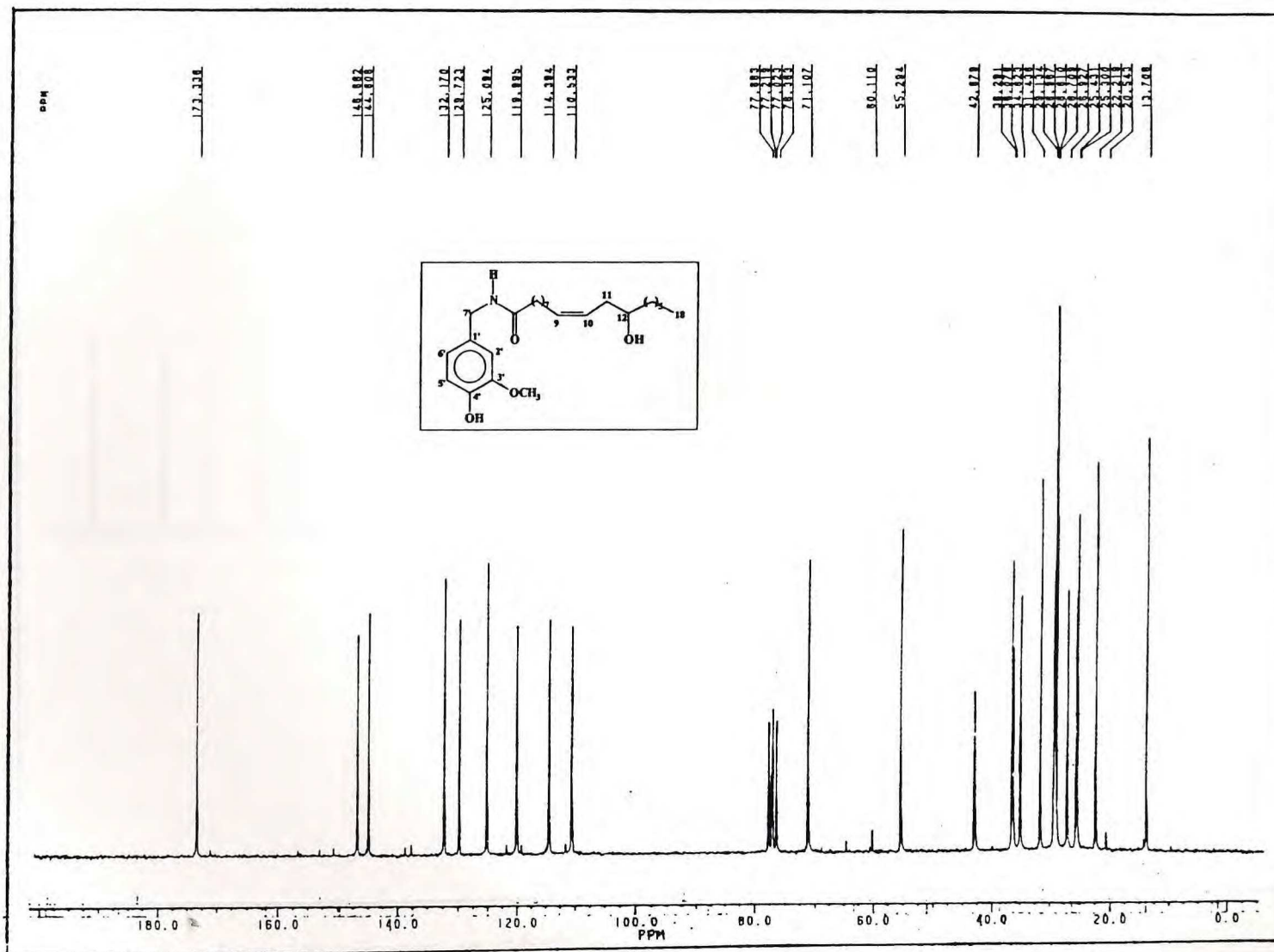


Figura 138 : Espectro de RMN¹³C do CAP-IVa (50 MHz , CDCl₃)

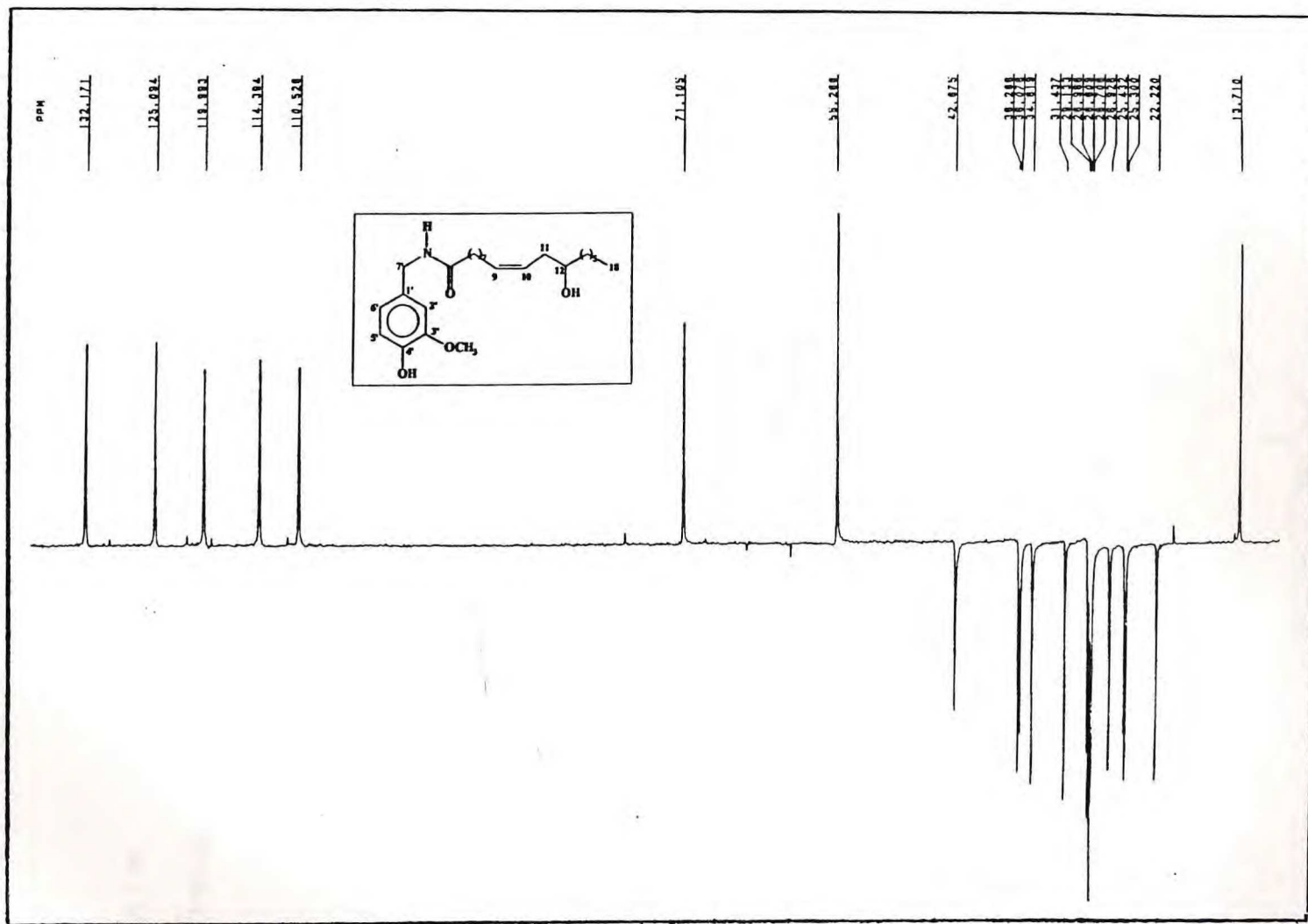


Figura 139 : Espectro de RMN¹³C modulado pela técnica DEPT 135 do CAP-IVa (50 MHz , CDCl₃)

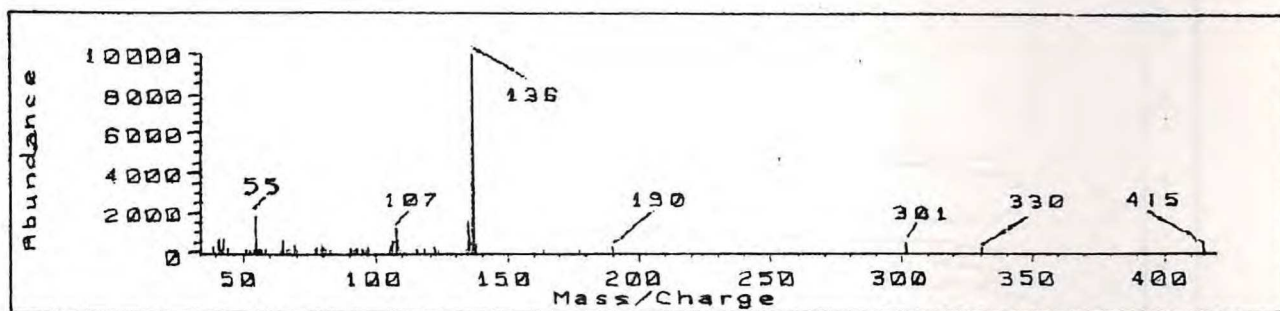


Figura 140 : Espectro de massas do CAP-IVb

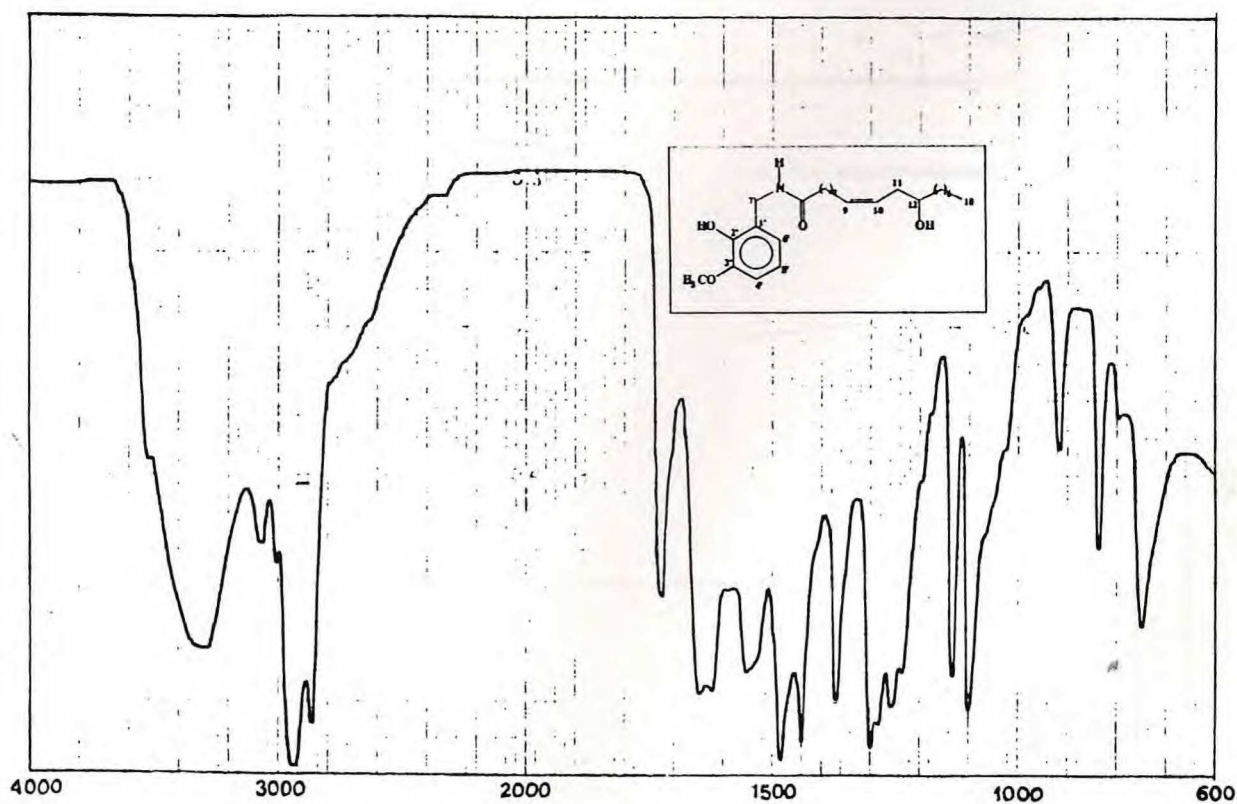


Figura 141 : Espectro na região do Infra-vermelho do CAP-IVb (Filme)

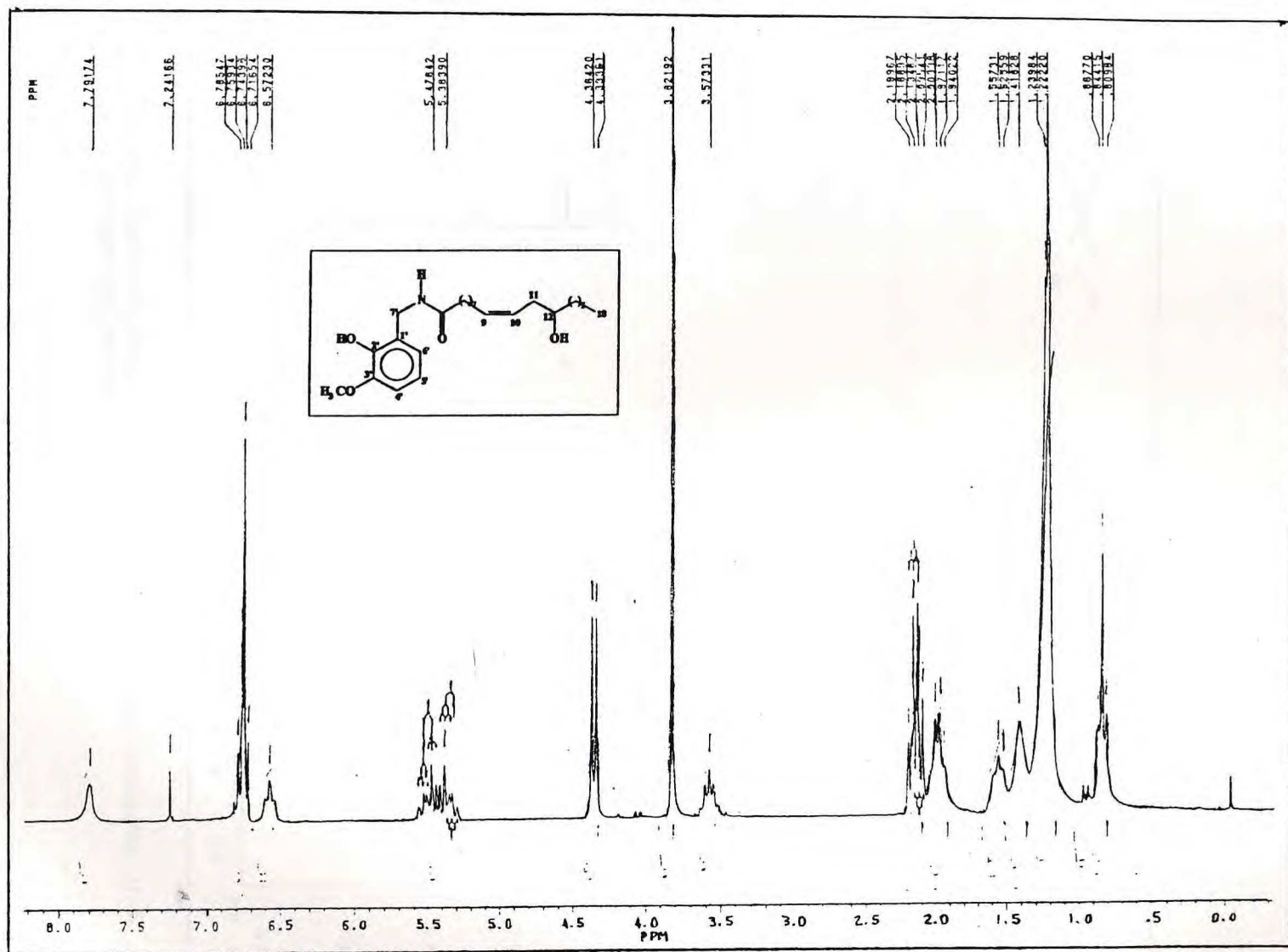


Figura 142 : Espectro de RMN¹H do CAP-IVb (200 MHz , CDCl₃)

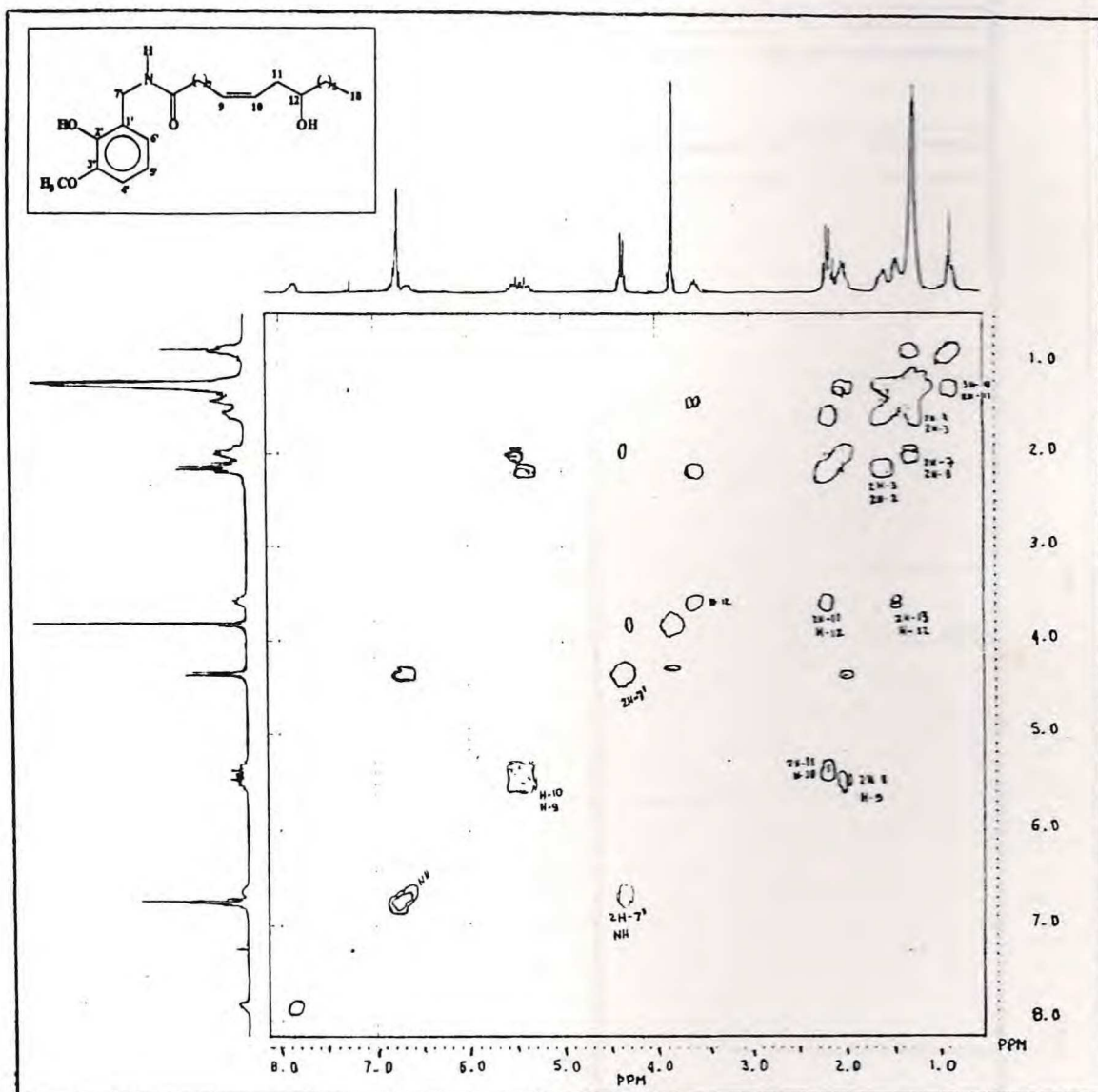


Figura 143 : Espectro de RMN ^1H bidimensional (2D) de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY) do CAP-IVb (200 MHz, CDCl_3)

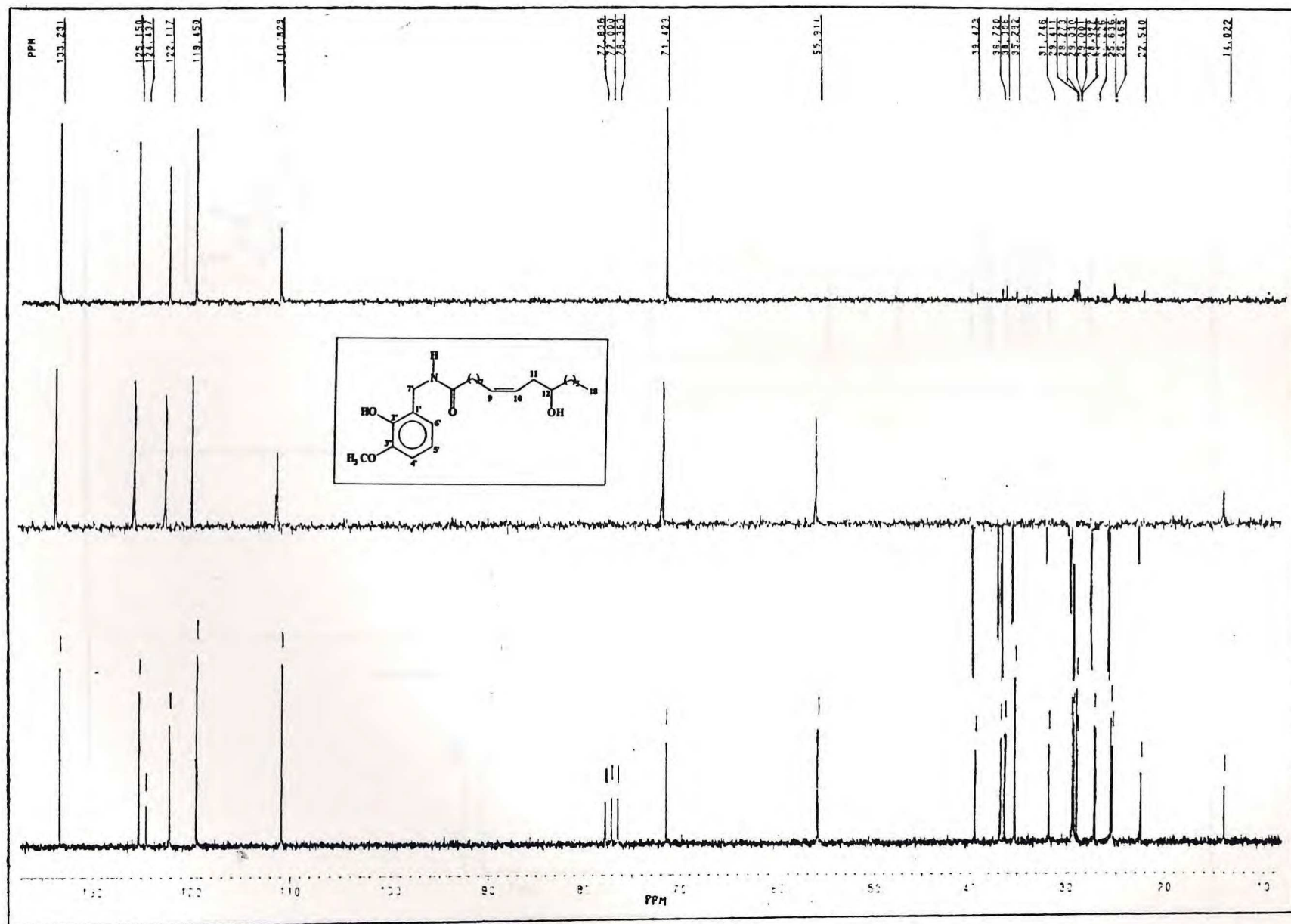


Figura 144 : Espectro de RMN ^{13}C do CAP-IVb (50 MHz , CDCl_3)

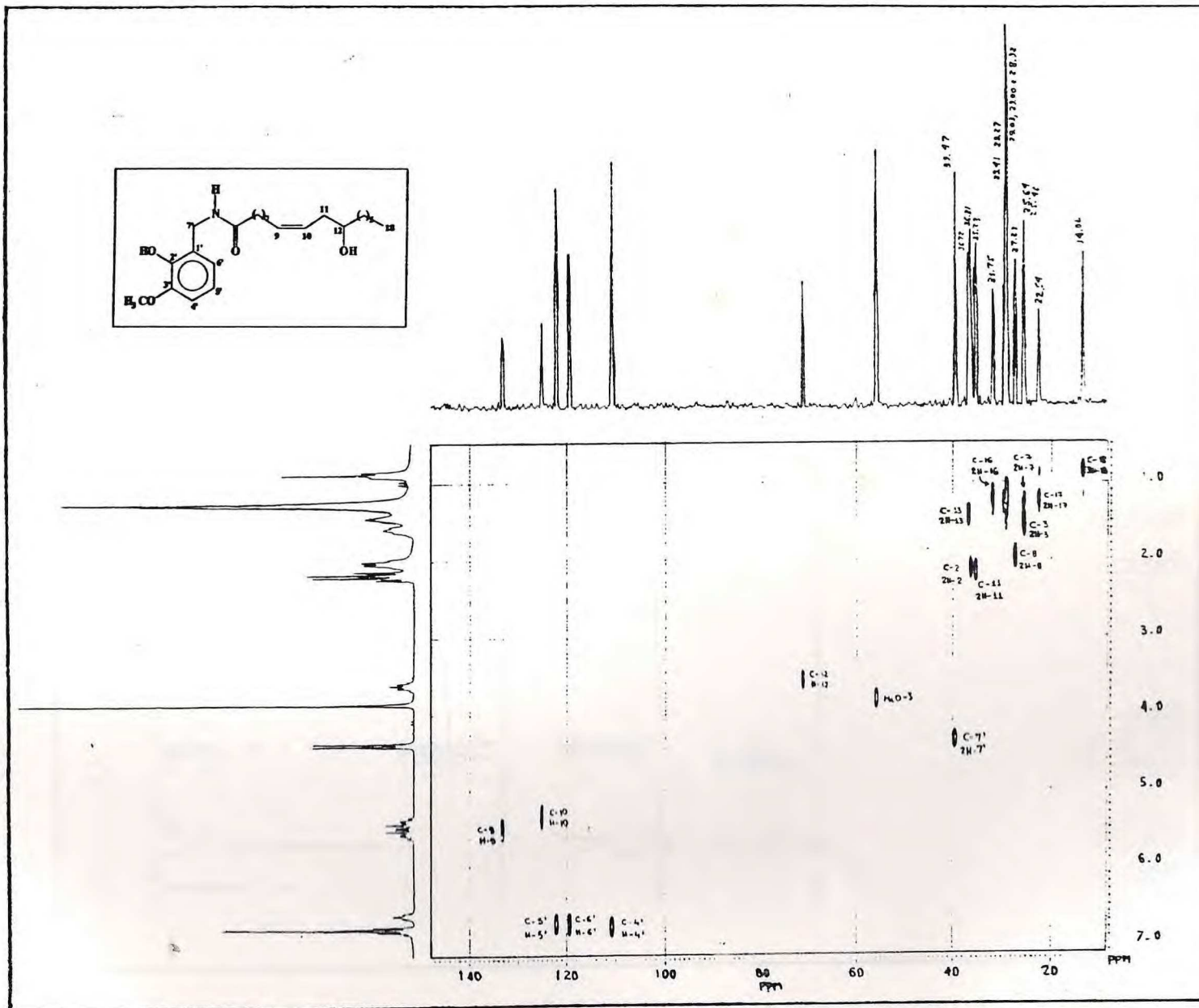
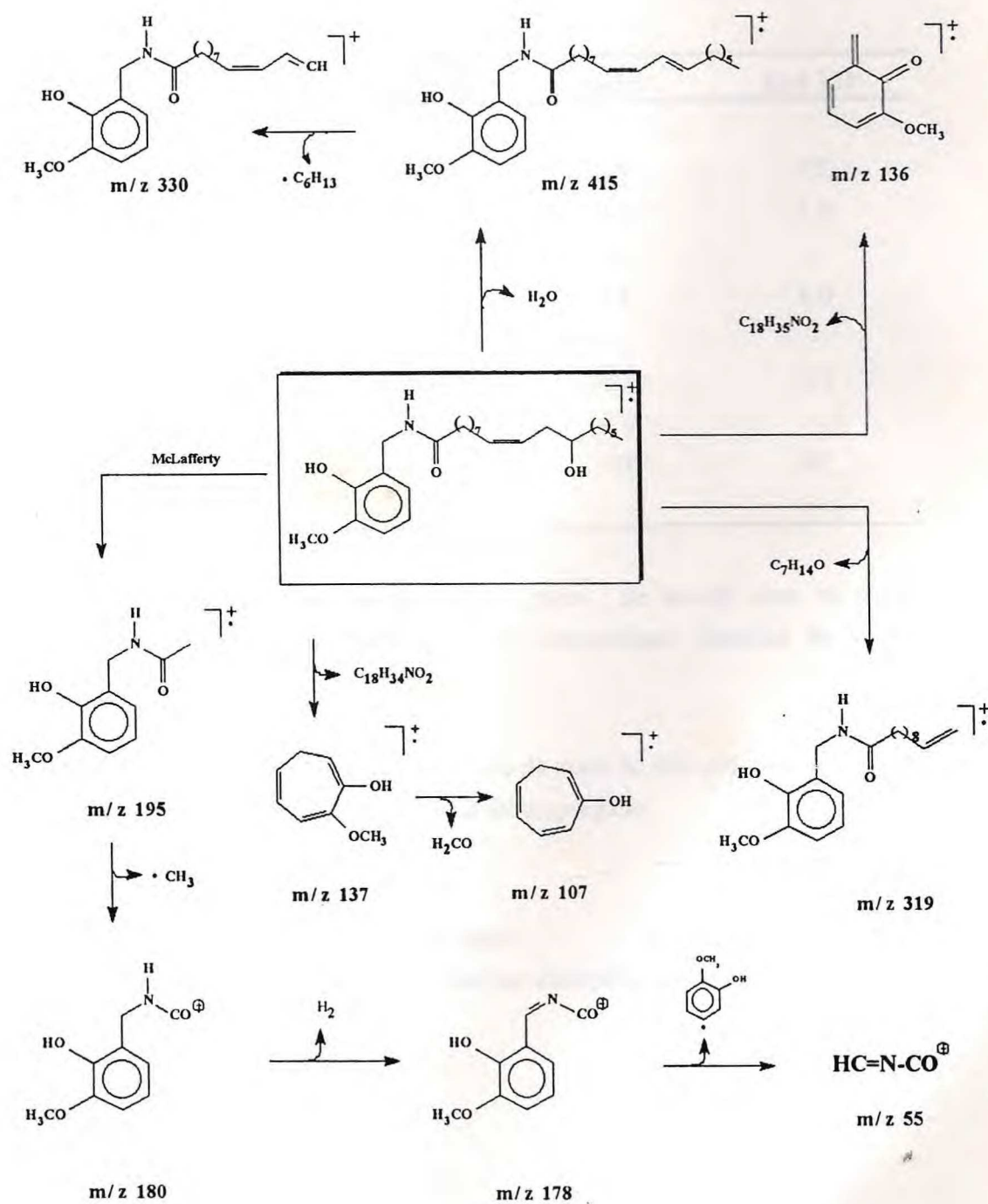


Figura 145 : Espectro de RMN bidimensional (2D) de correlação heteronuclear ^{13}C - ^1H (HETCOR) do CAP-IVb obtido por modulação de $^1\text{J}_{\text{CH}}$ (200 MHz , CDCl_3)



Quadro 8: Possíveis caminhos de fragmentação para o CAP-IVb no espectrômetro de massas

2.7 - ATIVIDADE BIOLÓGICA EM ENSAIOS ANTICANCER

A atividade biológica de algumas das substâncias sintetizadas é apresentada na tabela 2

Substância conc.	Rad +	Rad 25 y	Rad 6	Rad 321
CAP-Ia	NT	NT	NT	NT
CAP-Ib x	8.5	9.0	8.5	9.0
CAP-IIa y	8.5	8.0	8.0	-
CAP-IIb y	8.5	8.5	9.0	8.0
CAP-IIIa x	8.5	-	-	-
CAP-IIIb	NT	NT	NT	NT
CAP-IVa y	-	-	8.0	-
CAP-IVb	NT	NT	NT	NT

Tabela 2 : Atividade biológica para as substâncias puras , de acordo com os ensaios anticancêr empregados no Instituto Tecnológico da Universidade Estadual de Virgínia (VPI & SU).

Os valores numéricos representam o diâmetro da zona de inibição medido em mm ; (-) significa inativo ; (NT) significa que o teste não foi empregado.

x : A concentração utilizada foi 2.0 mg / ml.

y : A concentração utilizada foi 1.5 mg / 0.75 ml.

RAD + : Tipo de *Saccharomyces cerevisiae* selvagem

RAD 25y , RAD 6 e RAD 321 : Linhagens obtidas por manipulação genética.

3 - CONCLUSÃO

A partir de óleos essenciais produzidos no Brasil , tais como o óleo essencial de *Eucalyptus citriodora* e essência de Terebintina , subproduto da indústria de papel , assim como a partir do óleo fixo de mamona (*Ricinus communis*) , foram sintetizados 8 análogos da Capsaicina.

Utilizou-se , principalmente , EEDQ (1-Etoxicarbonil-2-Etoxi-1,2-dihidroquinolina) como ativante de carboxila , tendo este reagente , que é bastante utilizado na síntese de peptídeos , se mostrado mais eficiente que o cloreto de ácido tradicionalmente usado nestes acoplamentos.

As principais vantagens sintéticas encontradas via este procedimento foram o fácil manuseio dos reagentes e a fácil purificação do capsaicinóide produzido , visto que os subprodutos gerados , quinolina , etanol e CO₂ , serem de fácil remoção . Adicionalmente , os altos rendimentos obtidos tornam este reagente mais eficiente em reações de condensação.

Tendo como material de partida o Citronelal , principal constituinte do óleo essencial de *Eucalyptus citriodora* , foi possível sintetizar 4 análogos da Capsaicina , denominados CAP-Ia , CAP-Ib , CAP-IIa e CAP-IIb , em rendimentos de 70.12 % , 80.24 % , 94.10 % e 91.98 % respectivamente.

Nos procedimentos via cloretos de ácidos , os rendimentos só foram satisfatórios quando realizada uma purificação dos respectivos cloretos de ácidos por destilação fracionada à pressão reduzida.

Todos os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e de Carbono foram corretamente confirmados utilizando-se técnicas de RMN¹H e de RMN¹³C , tais como PND , DEPT 135 , DEPT 90 , COSY e HETCOR.

A partir do α -pineno , principal constituinte da essência de Terebintina , sintetizou-se dois outros análogos da Capsaicina , denominados CAP-IIIa e CAP-IIIb , em 90.00 % e 94.10 % de rendimento respectivamente.

Desta maneira o α -pineno foi oxidado com permanganato de potássio para fornecer o ácido pinônico , que após análise preliminar do espectro de RMN¹H mostrou ser uma mistura de estereoisômeros.

Utilizando-se a técnica de Efeito Nuclear Overhauser tanto no CAP-IIIa quanto no CAP-IIIb foi possível distinguir dois estereoisômeros na mistura , sendo o principal isômero , o derivado do ácido cis-pinônico e o secundário seu epímero na posição 3.

Todos os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e de Carbono foram corretamente confirmados utilizando-se técnicas de RMN¹H e de RMN¹³C , tais como PND , DEPT 135 , DEPT 90 , COSY e HETCOR.

A partir do óleo de mamona sintetizou-se dois análogos da Capsaicina , denominados CAP-IVa e CAP-IVb em 85 % e 90.95 % de rendimento respectivamente.

Para tanto utilizou-se somente EEDQ como ativante de carboxila , visto as facilidades empregadas nesta técnica , como anteriormente relacionadas.

Com base nos dados de RMN¹H e RMN¹³C , tais com PND , DEPT 135 , DEPT 90 , COSY e HETCOR , foi possível assinalar corretamente os deslocamentos químicos de vários sistemas de prótons e carbonos.

Destes capsaicinóides sintetizados somente o CAP-Ia , N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-dimetil-octanamida e o CAP-IIa , N-(4'-Hidroxi-3'-Metoxibenzil)-3,7-Dimetil-6-Octenamida , apresentaram um sabor tão picante quanto o da Capsaicina.

O CAP-IVa apresentou um sabor levemente picante , porém quanto em contato com a pele por um período mais prolongado , apresentou propriedades analgésicas locais.

Com base em ensaios anticâncer empregados no Instituto Tecnológico e Universidade Estadual de Virginia (VPI & SU) foi possível concluir que somente o CAP-IVa apresenta atividade .

4 - PARTE EXPERIMENTAL

4.1 - MÉTODOS

a) CROMATOGRÁFICOS

As cromatografias de adsorção em coluna foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 (0.063 - 0.2 mm) da Merck. Sílica gel 60H da Merck foi utilizada para cromatografia em camada fina. A revelação em "spots" coloridos das substâncias nas placas analíticas de sílica , foi realizada com pulverização com uma solução de Vanilina-Ácido Perclórico em etanol seguido de aquecimento em estufa a 100°C por aproximadamente 5 minutos. Foram usados como eluentes : Hexano , Éter etílico , Éter de Petróleo , Clorofórmio e Acetato de etila intercalados com as respectivas misturas binárias. Todos os solventes utilizados para as cromatografias foram reagentes destilados ou analíticos.

b) ESPECTROMÉTRICOS

Os diversos espectros foram obtidos nos aparelhos da central analítica do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará. Os equipamentos utilizados nas determinações das características físicas das substâncias isoladas foram os seguintes : Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram registrados em um espectrômetro do tipo Perkin-Elmer, modelo 720, utilizando nujol ou pastilhas de KBr para sólidos e filmes para substâncias líquidas.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear Protônica (RMN^1H) e de Carbono 13 (RMN^{13}C) são obtidos em um espectrômetro BRUKER modelo AC 200 (200 MHz para proton e 50 MHz para carbono) usando-se soluções de CDCl_3 , DMSO-d_6 e $\text{D}_2\text{O/DSS}$ como solventes e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) tanto para Ressonância Magnética Protônica como para Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13. O deslocamento das bandas foi indicado segundo a convenção : s (singlete) , sl (singlete largo) , d (dubleto), dd (duplo dubleto), t (triplete), tl (triplete largo) , q (quarteto) , qu (quinteto) e m (multiplete).

Os espectros de massa foram registrados em um espectrômetro de massa do tipo Hewlett-Packard modelo HP-5971 acoplado a um cromatógrafo a gás do tipo HP 5890 equipado com uma coluna capilar de sílica fundida SE-54 (25 mm x 0.25 mm Ø) como fase estacionária e Hélio como gás de arraste , todos controlados por um "Data station". Os cromatogramas foram obtidos com programação de 50-180°C com variação de 4°C por minuto seguido de 180-250°C com variação de 20°C por minuto.

c) OUTRAS DETERMINAÇÕES

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho de micro-determinações do tipo Mettler FP 5 ou do tipo Microquímica MQRPF-301. As determinações foram feitas com velocidade de aquecimento de 1°C por minuto e não foram corrigidas.

4.2 - DESTILAÇÕES

Para as destilações empregou-se, quando não especificado, um sistema de destilação à pressão reduzida com ou sem coluna de Vigreux (pressão de aproximadamente 3 mmHg).

4.3 - SOLVENTES E REAGENTES

Os solventes e reagentes empregados neste trabalho, salvo indicado o contrário, são produtos analiticamente puros.

4.4 - DESCRIÇÃO DOS ENSAIOS ANTICANCER UTILIZADOS EM VIRGINIA POLYTHEC INSTITUTE & STATE UNIVERSITY

As amostras puras de Cap-Ib , Cap-IIa , Cap-IIb , Cap-Iva foram testadas a uma dose inicial de 2mg/ml , 1.5mg/0.75ml , 1.5mg/0.75ml , 2.0mg/ml e 5mg/0.75ml , respectivamente , contra RAD + (tipo de *Saccharomyces cerevisiae* " selvagem ") e três outras linhagens obtidas por manipulação genética denominadas Rad 25y , Rad 6 e Rad 321.

Para serem consideradas ativas as amostras puras deverão mostrar zonas de inibição de crescimento em torno do orifício onde a amostra é colocada , cujo diâmetro é registrado em mm para cada ensaio.

Amostras ativas , que apresentam seletividade , geralmente apresentam uma zona de

inibição em Rad 52y e Rad 6 , normalmente 6.0 mm ou mais , maior do que a zona de inibição em Rad + à esta concentração.

Amostras que não apresentam zonas de inibição à esta concentração , são consideradas inativas , enquanto que aquelas que não mostram seletividade (diferencial) em favor de Rad 52y ou Rad 6 , são consideradas citotóxicas.

Para controle positivo foram utilizadas soluções de Camptothecin 5 μ g/ml para Rad 52y e 200 μ g/ml para Rad + e Streptomigrin 4 μ g/ml para Rad 321 e 8 μ g/ml para Rad 6.

4.5 - PREPARAÇÃO DA 4-HIDROXI - 3 -METOXIBENZIL-AMINA (VANILIL-AMINA)

4.5.1 - SÍNTESE DA 4-HIDROXI-3-METOXIBENZIL-OXIMA (VANILIL-OXIMA) ^{36, 88}

Em um balão de 50 ml foram adicionados 10 ml de uma solução de cloridrato de hidroxilamina (5.017g de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ em 10ml de H_2O) e 10 ml de uma solução de hidróxido de sódio (3.155g de NaOH em 10ml de H_2O).

Esta solução foi resfriada em um banho de gelo sendo lentamente adicionados à mesma 4.06 g (26.68 mmol) de Vanilina , sobre vigorosa agitação , por um período de 4 horas. Ao final deste período a solução foi filtrada e o filtrado recristalizado com 1,2-dicloro-etano fornecendo 4.05 g de um material sólido branco cristalino (90.85% de rendimento) cujos dados espectrométricos estão descritos na página 220. P.f.= 118 - 119 °C (Lit.²⁹ p.f. = 119-120°C e Lit.³⁶ p.f. = 118-119°C),

4.5.2 - SÍNTESE DO CLORIDRATO DE 4-HIDROXI-3-METOXIBENZIL-AMINA (CLORIDRATO DE VANILIL-AMINA) ^{36, 78}

Uma solução de 3.06 g (18.30 mmol) de Vanilil-oxima em 90.0 ml de álcool metílico , 3 ml de ácido clorídrico concentrado e 0.31 g de Pd/C 10% , foi hidrogenada à uma pressão de 60 psi , em um equipamento do tipo PARR , e temperatura ambiente , por um período de 3 horas. Ao final deste período a mistura reacional foi filtrada e o filtrado após recristalizado em álcool etílico forneceu 3.02 g de um sólido cristalino branco (87.05% de rendimento) cujos dados espectrométricos estão descritos na página 221. P.f. = 211.3 - 211.7 °C (Lit.³⁶ p.f= 219-222°C e Lit.²⁹ p.f. = 214°C)

4.5.3 - SÍNTESE DA 4-HIDROXI-3-METOXIBENZIL-AMINA (VANILIL-AMINA) ³⁹

Em um balão de 25 ml foram adicionados 0.84 g (4.43 mmol) de Cloridrato de Vanilil-amina e 11.5 ml de água destilada. A esta solução , foram adicionados , sob rigorosa agitação , 2.15 ml de uma solução de Hidróxido de Sódio 2M. Após o final da adição , a mistura reacional permaneceu sob agitação até a formação de um material sólido.

A solução foi então filtrada e lavada com éter etílico fornecendo 0.50 g de um sólido branco cristalino (73.53% de rendimento) cujos dados espectrométricos estão descritos na página 222. P.f. = 130-132°C (Lit.²³ p.f. = 131-133°C).

4.6 - PREPARAÇÃO DA 2-HIDROXI - 3 -METOXIBENZIL-AMINA (o-VANILIL-AMINA)

4.6.1 - SÍNTESE DA 2-HIDROXI-3-METOXIBENZIL-OXIMA (o-VANILIL-OXIMA)^{36, 88}

Em um balão de 125 ml foram adicionados 40 ml de uma solução de cloridrato de hidroxilamina (15.00g de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ em 40ml de H_2O) e 40 ml de uma solução de hidróxido de sódio (8.63g de NaOH em 40ml de H_2O).

Esta solução foi resfriada em um banho de gelo e lentamente foram adicionados à mesma 20 g (131.58 mmol) de o-Vanilina , sobre vigorosa agitação , por um período de 4 horas. Ao final deste período a solução foi filtrada e o filtrado recristalizado com 1,2-dicloro-etano fornecendo 17.28 g de um material sólido branco cristalino (78.65 % de rendimento) cujos dados espectrométricos estão descritos na página 224. P.f.= 125.5 - 127.2°C.

4.6.2 - SÍNTESE DO CLORIDRATO DE 2-HIDROXI-3-METOXIBENZIL-AMINA (CLORIDRATO DE o-VANILIL-AMINA)^{36, 78}

Uma solução de 8.63 g (51.61 mmol) de o-Vanilil-oxima em 100 ml de álcool metílico , 8.46 ml de ácido clorídrico concentrado e 0.35 g de Pd/C 10% , foi hidrogenada à pressão de 60 psi , em um aparelho do tipo PARR , a temperatura ambiente , por um período de 3 horas. Ao final deste período a mistura reacional foi filtrada e o filtrado recristalizado em álcool etílico fornecendo 7.77 g de um sólido cristalino branco (79.37 % de rendimento) cujos dados espectrométricos estão descritos na página 225. P.f. = 212.0-215.8°C.

4.6.3 - SÍNTESE DA 2-HIDROXI-3-METOXIBENZIL-AMINA (o-VANILIL-AMINA)³⁹

Em um balão de 25 ml foram adicionados 0.84 g (4.43 mmol) de Cloridrato de o-Vanilil-Amina e 11.5 ml de água destilada. A esta solução , foram adicionados , sob vigorosa agitação , 2.15 ml de uma solução de Hidróxido de Sódio 2M. Após o final da adição , a mistura reacional continuou sob agitação até a formação de um material sólido. A solução após ter sido filtrada e lavada com éter etílico forneceu 0.50 g de um sólido branco cristalino (73.53% de rendimento) cujos dados espectrométricos estão descritos na página 226. P.f. = 140-142.3°C.

4.7 - PREPARAÇÃO DA N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-OCTANAMIDA (CAP-Ia) E DA N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-OCTANAMIDA (CAP-Ib)

4.7.1 - SÍNTESE DO 3,7-DIMETIL-OCTANAL

Uma solução contendo 30.02 g (194.92 mmol) de Citronelal , 50 ml de álcool etílico e 0.51 g de Pd/C 10% , foi hidrogenada , à pressão de 60 psi em um aparelho do tipo PARR e temperatura ambiente por um período de 3 horas.

Após este período , a mistura reacional foi filtrada e o filtrado concentrado em evaporador rotatório seguido de destilação em alto vácuo (3 mmHg) , fornecendo 24.71 g de um óleo límpido incolor (81.25% de rendimento) cujos dados espectrométricos estão descritos na página 228. P.e. = 78 - 80°C.

4.7.2 - SÍNTESE DO ÁCIDO 3,7-DIMETIL-OCTANÓICO

Em um balão de 250 ml de 3 bôcas equipado com condensador de refluxo , agitador mecânico e funil de adição , foram adicionados 20.01 g (116.34 mmol) do 3,7-dimetil-octanal , 50.03 g (170.06 mmol) de K₂Cr₂O₇ e 150 ml de água destilada.

A esta solução foi adicionada , sob vigorosa agitação , uma solução de H₂SO₄ (35 ml de H₂SO₄ em 22 ml de água) por um período de 1.5 horas. Ao final da adição , a mistura reacional foi refluxada por 30 minutos.

Em seguida , a solução foi resfriada e extraída com diclorometano , sêca com sulfato de sódio anidro e concentrada em um evaporador rotatório. O material obtido foi destilado em alto vácuo (3 mmHg) fornecendo 16.30 g de um material oleoso amarelo claro (73.90% de rendimento) cujos dados espectrométricos estão descritos na página 229. P.e = 109 - 112°C.

4.7.3 -SÍNTESE DO CLORETO DE 3,7-DIMETIL-OCTANOÍLA ^{36,39}

Em um balão de 25 ml equipado com condensador de refluxo conectado a um sistema para absorção de HCl gasoso , funil de adição e agitador magnético , foram adicionados 10.02 g (58.49 mol) do ácido 3,7-dimetil-octanoíco . A esta solução foram adicionados , sob vigorosa agitação , 8.92 g (6.5 ml - 75.01 mmol) de cloreto de tionila durante 1 hora. Ao final deste período a mistura reacional foi aquecida à temperatura de refluxo por mais 30 minutos.

Em seguida , o excesso de cloreto de tionila foi removido sob pressão reduzida , seguido de destilação em alto vácuo (3 mmHg) e o material líquido assim obtido , 7.78 g (59.15% de rendimento) foi em seguida utilizado nas reações de condensação.

4.7.4 - SÍNTESE DA N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-OCTANAMIDA (CAP-Ia) ^{39, 46}

Em um balão de 50 ml equipado com funil de adição e agitador magnético , foram adicionados 0.50 g (3.27 mmol) de Vanilil-amina e 25 ml de éter etílico sêco. À esta solução adicionou-se lentamente , sob vigorosa agitação , 0.50 g (2.62 mmol) de cloreto de 3,7-dimetil-octanoíla em 15 ml de éter etílico sêco. Ao final da adição , a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 8 horas.

Após este período , a mistura reacional foi filtrada e o filtrado após concentração em evaporador rotativo forneceu 0.62 g de um material oleoso , que foi então cromatografado em 10 g de sílica gel S (Riedel - De Haen) fornecendo 0.70 g (70.12% de rendimento) do CAP-Ia , cujos dados espectrométricos estão descritos na página 230 , como um sólido branco . P.f.= 70.0-71.2°C (Lit.⁴⁶ p.f. 69°C).

4.7.5 - SÍNTESE DA N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-OCTANAMIDA (CAP-Ib)^{39, 46}

Em um balão de 50 ml equipado com funil de adição e agitador magnético , foram adicionados 0.40 g (2.62 mmol) de Vanilil-amina e 20 ml de diclorometano sêco. A esta solução adicionou-se lentamente , sob vigorosa agitação , 0.19 g (0.99 mmol) de cloreto de 3,7-dimetil-octanoíla em 15 ml de diclorometano sêco. Ao final da adição , a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas.

Após este período , a mistura reacional foi filtrada e o filtrado após concentração em evaporador rotativo forneceu 0.56 g de um material oleoso , que foi então cromatografado em 15 g de sílica gel G forneceu 0.80 g (80.24 % de rendimento) do CAP-Ib , cujos dados espectrométricos estão descritos na página 231 , como um óleo límpido amarelado.

4.8 - PREPARAÇÃO DO N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-6-OCTENAMIDA (CAP-IIa) E DO N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-6-OCTENAMIDA (CAP-IIb)

4.8.1 - SÍNTESE DO ÁCIDO CITRONÉLICO⁸⁰

Em um balão de 250 ml , equipado com funil de adição e agitador mecânico , foram adicionados 12.20 g (79.22 mmol) de citronelal , 150 ml de álcool etílico , 170 ml de água destilada e 28.47 g (167.59 mmol) de nitrato de prata .

O sistema foi então resfriado em banho de gelo e lentamente adicionou-se , sob vigorosa agitação , 122.00 ml de uma solução de hidróxido de sódio 10%. Ao final deste período , a mistura reacional foi agitada por mais 3 horas , filtrada e extraída com 4x50 ml de diclorometano , para retirar o material que não reagiu . A solução aquosa foi então acidificada com 11 ml de ácido clorídrico e extraída com 4x50 ml de diclorometano , fornecendo 11.80 g de um material oleoso levemente amarelo. Este material foi destilado sob pressão reduzida (3 mmHg) fornecendo 9.00 g (66.82 % de rendimento) do ácido citronélico cujos dados espectrométricos estão descritos na página 232. P.e. = 112 - 115°C

4.8.2 - SÍNTESE DO CLORETO DE CITRONELILA

Em um balão de 25 ml equipado com condensador de refluxo conectado a um sistema para absorção de HCl gasoso, funil de adição e agitador magnético, foram adicionados 0.15 g (0.90 mmol) de ácido citronélico seguido de adição lenta de 0.23 g (0.14 ml - 2.00 mmol) de cloreto de tionila por um período de 1 hora. A mistura reacional foi então aquecida por 30 minutos. Após este período o excesso de cloreto de tionila foi removido sob pressão reduzida e o produto reacional bruto obtido foi destilado sob pressão reduzida (2 mmHg) fornecendo 0.1 g (62.01 % de rendimento) do cloreto de citronelila como um óleo limpido incolor (P.e. = 84 - 86 °C).

4.8.3 - SÍNTESE DA N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-6-OCTENAMIDA (CAP-IIa) - TÉCNICA VIA CLORETO DE ÁCIDO^{39, 46}

Em um balão de 50 ml de equipado com funil de adição e tubo dessecante com cloreto de cálcio e agitador magnético, foram adicionados 0.50 g (3.00 mmol) de Vanilil-amina e 20 ml de diclorometano sêco. À esta solução adicionou-se, lentamente, sob forte agitação, 0.45 g (2.40 mmol) de cloreto de citronelila em 15 ml de diclorometano sêco. Ao final da adição a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 18 horas.

Ao final deste período a solução foi tratada com 3x25 ml de uma solução de HCl 10% seguida de 3x25 ml de uma solução de NaHCO₃ 5%. A fase orgânica foi então sêca com sulfato de sódio anidro, concentrada em evaporador rotatório e o material bruto assim obtido foi cromatografado com 30 g de sílica gel G utilizando clorofórmio / acetato de etila 1:3 como eluente. Foram coletadas 15 frações de 50 ml cada. Após cromatografia em camada fina reuniu-se as frações 4 a 11 que foram então concentradas fornecendo 0.60 g (83.12 % de rendimento) do CAP-IIa, cujos dados espectrométricos estão descritos na página 233, como um líquido oleoso amarelado.

4.8.5 - SÍNTESE DA N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-6-OCTENAMIDA (CAP-IIa) - TÉCNICA VIA EEDQ⁷⁵

Em um balão de 50 ml foram adicionados 0.38 g (2.24 mmol) de ácido citronélico, 0.37 g de (2.39 mmol) Vanilil-Amina e 20 ml de diclorometano. À esta solução foi adicionada, lentamente, sob forte agitação, uma solução contendo 0.56 g (2.27 mmol) de EEDQ em 10 ml de diclorometano.

A mistura reacional foi então agitada por 48 horas sob atmosfera de nitrogênio. Ao final deste período a solução foi tratada com 3x25 ml de uma solução de HCl 10% seguido de 3x25 ml de uma solução de NaHCO₃ 5%. A fase orgânica foi então concentrada em evaporador rotatório e o material bruto assim obtido foi cromatografado em 20 g de sílica gel G utilizando hexano/acetato de etila 1:1 como sistema de eluente. Foram coletadas 12 frações de 50 ml cada. Após análise por cromatografia em camada fina reuniu-se as frações 6,7,8 e 9 que foram concentradas para fornecer 0.64 g (94.10% de rendimento) do CAP-IIa como um líquido oleoso amarelado.

4.8.4 - SÍNTESE DA N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-6-OCTENAMIDA (CAP-IIb)

Em um balão de 50 ml foram adicionados 0.80 g (4.72 mmol) de ácido citrônico , 0.78 g (5.03 mmol) de Vanilil-Amina e 20 ml de diclorometano. À esta solução foi adicionada , lentamente , sob forte agitação , uma solução contendo 1.18 g (4.78 mmol) de EEDQ em 10 ml de diclorometano.

Esta mistura foi agitada por 20 horas sob atmosfera de nitrogênio. Ao final deste período a solução foi tratada com 3x25 ml de uma solução de HCl 10% seguida de 3x25 ml de uma solução de NaHCO₃ 5%. A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotatório e o material bruto obtido foi cromatografado em 20 g de sílica gel G utilizando Clorofórmio/Acetato de etila 1:3 como eluente. Foram coletadas 20 frações de 30 ml cada. Após análise por cromatografia em camada fina reuniu-se as frações de 4 a 11 que foram concentradas para fornecer 1.32 g (91.98 % de rendimento) do CAP-IIb , cujos dados espectrométricos estão descritos na página 234 , como um líquido oleoso amarelado.

4.9 - PREPARAÇÃO DA N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3-ACETIL-2,2-DIMETIL-CICLOBUTANO ACETAMIDA (CAP-IIIa) E DA N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL) - 3 - ACETIL - 2,2 - DIMETIL CICLOBUTANOACETAMIDA (CAP-IIIb)

4.9.1 - SÍNTESE DO ÁCIDO 3-ACETIL-2,2-DIMETIL-CICLOBUTANO -ACÉTICO (ÁCIDO PINÔNICO) ^{88, 92}

Em um balão de 3 bocas de 500 ml equipado com agitador mecânico foram adicionados 100 ml de água destilada, 4.85 g (36.70 mmol) de sulfato de amônio , 1.89 g (10.91 mmol) de ácido sulfanílico e 10.01 g (73.46 mmol) de α -pineno . O balão foi resfriado em banho de gelo até à temperatura de 0°C. Logo após , foram adicionados , lentamente , sob forte agitação , 23.25 g (147.11 mmol) de permanganato de potássio de modo que a temperatura não excedesse 10°C.

Em seguida a mistura reacional foi agitada por 4 horas. Após este período, adicionou-se uma solução contendo 12.26 g (117.82 mmol) de bissulfito de sódio e 30 ml de água destilada agitando-se por mais 25 minutos. A solução foi filtrada e o filtrado lavado com 4x100 ml de água destilada. A fase aquosa foi extraída com 3x100 ml de clorofórmio para obtenção dos neutros.

A fase aquosa foi tratada com uma solução de HCl 50% até pH 1 e extraída com 3x100 ml de clorofórmio. A fase orgânica após lavada com 200 ml de água destilada , 50 ml de uma solução saturada de bicarbonato de cálcio, sêca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório , produziu 5.50 g (55% de rendimento) do ácido pinônico bruto , que após recristalização em Hexano/Clorofórmio forneceu 4.26 g do Ácido pinônico , cujos dados espectrométricos estão descritos na página 236 , como um sólido branco na forma de agulhas. p.f.= 62.5 - 64.7°C (Lit. ⁸⁹ p.f. (-)Cis = 68-69°C).

4.9.2 - SÍNTESE DA N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3-ACETIL-2,2-DIMETIL-CICLOBUTANOACETAMIDA (CAP-IIIa) ⁷⁵

A uma solução contendo 0.23 g (1.22 mmol) de ácido pinônico e 0.20 g (1.30 mmol) de Vanilil-amina em 20 ml de diclorometano foi adicionada uma solução contendo 0.31 g (1.25 mmol) de EEDQ em 10 ml de diclorometano.

Esta mistura reacional foi agitada por 48 horas e ao final deste período filtrada e lavada com 3x25 ml de uma solução de HCl 10% seguida de 3x25 ml de uma solução de NaHCO₃ 5%. A fase orgânica foi sêca com sulfato de sódio anidro e concentrada em

evaporador rotativo e cromatografada em 20 g de sílica gel G utilizando hexano/acetato de etila 1:1 como eluente.

Foram coletadas 12 frações e após análise por cromatografia em camada fina pôde-se reunir as frações 8, 9, 10 e 11, que após serem concentradas forneceram 0.36 g (92 % de rendimento) do CAP-IIIa, cujos dados espectrométricos estão descritos na página 237, como sólido amarelado. P.f. = 78.4-80.3°C.

4.9.3 - SÍNTESE DA N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3-ACETIL-2,2-DIMETIL-CICLOBUTANOACETAMIDA (CAP-IIIb) ⁷⁵

A uma solução contendo 0.25 g (1.33 mmol) de ácido pinônico e 0.24 g (1.56 mmol) de Vanilil-amina em 20 ml de diclorometano foram adicionados uma solução contendo 0.34 g (1.33 mmol) de EEDQ em 10 ml de diclorometano.

A mistura reacional foi então agitada por 48 horas e ao final deste período filtrada e lavada com 3x25 ml de uma solução de HCl 10% seguida de 3x25 ml de uma solução de NaHCO₃ 5%. A fase orgânica após sêca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo, foi cromatografada em 20 g de sílica gel G utilizando hexano/acetato de etila 1:1 como eluente.

Foram coletadas 12 frações que após analisadas por cromatografia em camada fina pode-se reunir as frações 6,7 e 8. Estas frações após concentradas forneceram 0.37 g (94 % de rendimento) do CAP-IIIb, cujos dados espectrométricos estão descritos na página 238, como um sólido branco. P.f. = 121.3-122.4°C.

4.10 - PREPARAÇÃO DA N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-12-HIDROXI-9(Z)-OCTADECENAMIDA (CAP-IVa) E DA N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-12-HIDROXI-9(Z)-OCTADECENAMIDA (CAP-IVb)

4.10.1 - SÍNTESE DO 12-HIDROXI-9(Z)-OCTADECENOATO DE METILA (RICINOLEATO DE METILA) ^{69, 87}

Em um balão de 125 ml foram adicionados 5.00 g de óleo de rícino, 65 ml de álcool metílico e 2.00 g de sódio metálico. Esta mistura foi então refluxada por 1 hora.

Ao final deste período, adicionou-se 50 ml de água destilada e a solução foi extraída em um funil de separação com 4x50 ml de éter etílico.

A fase orgânica após sêca com sulfato de sódio anidro, concentrada em evaporador rotatório, rendeu 3.67 g (73.11% de rendimento em peso) do Ricinoleato de metila, cujos

dados espectrométricos estão descritos na página 239 , como um material oleoso amarelado que foi purificado por cromatografia em camada delgada.

4.10.2 - SÍNTESE DO ÁCIDO 12-HIDROXI-9(Z)-OCTADECENÓICO (ÁCIDO RICINOLÉICO) ^{69, 87}

Uma solução contendo 0.51 g (1.63 mmol) de Ricinoleato de metila , 0.37 g (6.59 mmol) de hidróxido de potássio , 1 ml de água destilada e 5 ml de álcool metílico foi refluxada por 30 minutos . Ao final deste período , a solução foi extraída com 3x20 ml de éter etílico . Em seguida a fase aquosa foi acidificada com uma solução de ácido clorídrico 5% , extraída com 3x20 ml de éter etílico , sêca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatorio produzindo 0.44 g (89.80 % de rendimento) do Ácido Ricinoléico , cujos dados espectrométricos estão descritos na página 240 , como um líquido límpido incolor.

4.10.3 - SÍNTESE DA N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-12-HIDROXI-9(Z)-OCTADECENAMIDA (CAP-IVa) ⁷⁵

Em um balão de 50 ml foram colocados 0.44 g (1.48 mmol) de Ácido Ricinoléico , 0.29 g (1.91 mmol) de Vanilil-amina e 20 ml de diclorometano. À esta solução foi adicionada , lentamente , sob forte agitação , uma solução contendo 0.37 g (1.48 mmol) de EEDQ em 10 ml de diclorometano.

A mistura reacional foi então agitada por 48 horas e ao final deste período foi filtrada e lavada com 3x25 ml de uma solução de HCl 10% seguida de 3x25 ml de uma solução de NaHCO₃ 5%. A fase orgânica após sêca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo , forneceu 0.61g de um material bruto que foi então cromatografado em 20 g de sílica gel 60 (0.063 - 0.200 mm) utilizando hexano/acetato de etila 1:1. Foram coletadas 12 frações distribuídas da seguinte maneira :

Frações	Quantidade
1 - 3	100 ml cada
4 - 12	50 ml cada

Após análise por cromatografia em camada fina reuniu-se as frações 8 e 9 que foram então concentradas fornecendo 0.54 g (85.00% de rendimento) do capsaicinóide (IVa) , cujos dados espectrométricos estão descritos na página 241 , como um líquido oleoso

amarelado.

4.10.4 - SÍNTESE DA N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-12-HIDROXI-9(Z)-OCTADECENAMIDA (CAP-IVb) ⁷⁵

Em um balão de 50 ml foram colocados 0.28 g (0.94 mmol) de Ácido Ricinoléico , 0.18 g (1.18 mmol) de Vanilil-amina e 20 ml de diclorometano. A esta solução foi adicionada , lentamente , sob forte agitação , uma solução contendo 0.23 g (0.92 mmol) de EEDQ em 10 ml de diclorometano.

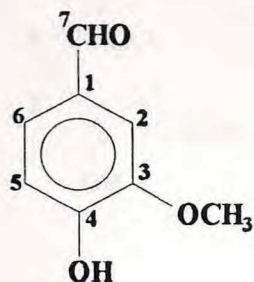
A mistura reacional foi então agitada por 48 horas e ao final deste período foi filtrada e lavada com 3x25 ml de uma solução de HCl 10% seguido de 3x25 ml de uma solução de NaHCO₃ 5%. A fase orgânica após seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo , forneceu 0.41g de um material bruto que foi então cromatografado em 20 g de sílica gel 60 (0.063 - 0.200 mm) utilizando hexano/acetato de etila em suas combinações binárias a fim de se obter uma polaridade crescente. Foram coletadas 45 frações distribuídas da seguinte maneira :

Frações	Quantidade
1 - 36	50 ml cada
37 - 43	7 ml cada
44 -45	100 ml cada

Após análise por cromatografia em camada fina reuniu-se as frações 38 - 44 que foram então concentradas fornecendo 0.37 g (90.95 % de rendimento) do capsaicinóide (IVb) , cujos dados espectrométricos estão descritos na página 242 , como um líquido oleoso amarelado.

5 - CONSTANTES FÍSICAS E DADOS ESPECTROMÉTRICOS

5.1 - VANILINA



PM 152 FM C₈H₈O₃
 Ponto de Fusão : 81-83°C
 Sólido amarelado de odor agradável

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V.: KBr (cm⁻¹)

3600-2940 , 2920 , 1660 , 1580 , 1300 , 1260 , 860 , 820 , 740 , 640

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (integração , multiplicidade , constante de acoplamento , correlação estrutural)

9.78 (1H,s,H-7) , 7.41-7.36 (2H,m,H-2,H-6) , 7.02-6.98 (1H,d,J=8.0 Hz,H-5) ,
 6.48 (1H,s,O-H) , 3.91 (3H,s,OCH₃)

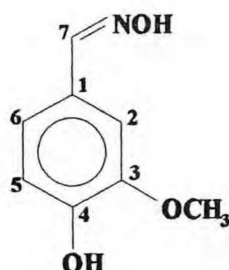
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade , correlação estrutural)

190.95 (d,C-7) , 151.74 (s,C-3) , 147.15 (s,C-4) , 129.78 (s,C-1) , 127.51 (d,C-6) ,
 114.39 (d,C-5) , 108.78 (d,C-2) , 56.06 (q,OCH₃)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

152 , 151 , 109 , 81 , 43

5.2 - VANILIL-OXIMA



PM 167 FM C₈H₉NO₃
 Ponto de fusão : 118-119°C
 Cristais Brancos

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : KBr (cm⁻¹)

3500-2400 , 3460 , 3020 , 1680 , 1600 , 1520 , 1470 , 1300 , 1040 , 960 , 820 , 860

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , DMSO-d₆) : δ
(integração,multiplicidade ,constante de acoplamento, correlação estrutural):

10.85 (1H,sl,N-OH) , 9.33 (1H,sl,O-H) , 8.00 (1H,s,H-7) , 7.17 (1H,d,J=1.42 Hz,H-2) ,
 6.98 (1H,dd,J=8.10 e 1.48 Hz,H-6) , 6.79 (1H,d,J=8.10 Hz,H-5) , 3.77 (3H,s,OCH₃)

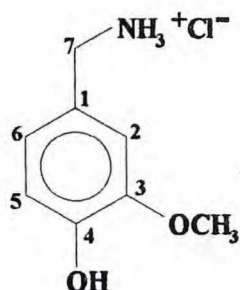
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , DMSO-d₆) : δ
(multiplicidade, correlação estrutural)

148.24 (d,C-7) , 148.11 (s,C-3) , 147.95 (s,C-4) , 124.60 (s,C-1) , 120.66 (d,C-6) ,
 115.61 (d,C-5) , 109.29 (d,C-2) , 55.56 (q,OCH₃)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

167 , 152 , 124 , 106 , 97 , 79 , 52 , 51

5.3 - CLORIDRATO DE VANILIL-AMINA



PM 189.5 FM $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$
 Ponto de Fusão : 211.3-211.7 °C
 Cristais Brancos

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : KBr (cm^{-1})

3200-2800 , 3040 , 2940 , 2880 , 1620 , 1530 , 1470 , 1390 , 1050 , 840 , 800

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , DMSO-d₆) δ
(integração,multiplicidade,constante de acoplamento,correlação estrutural)

8.61 (3H,sl, NH_3^+) , 7.19 (1H,d,J=1.02 Hz,H-2) , 6.86 (1H,dd,J=8.21 e 1.02 Hz,H-6) ,
 6.79 (1H,d,J=8.10 Hz,H-5) , 3.85 (2H,s,H-7) , 3.74 (3H,s, OCH_3)

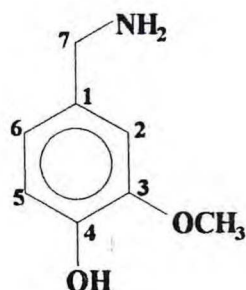
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , DMSO-d₆) : δ
(multiplicidade,correlação estrutural)

147.53 (s,C-3) , 146.82 (s,C-4) , 124.67 (s,C-1) , 121.79 (d,C-6) , 115.28 (d,C-5) ,
 113.55 (d,C-2) , 55.74 (q, OCH_3) , 42.20 (t,C-7)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

189.5 , 149 , 83 , 43

5.4 - VANILIL-AMINA



PM 153 FM $C_8H_{11}NO_2$

Ponto de Fusão : 130-132°C

Cristais Brancos

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : KBr (cm^{-1})

3400-2000 , 1620 , 1530 , 1470 , 1380 , 1040 , 840 , 800

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , DMSO-d₆) : δ
(integração,multiplicidade,constante de acoplamento, correlação estrutural)

6.91 (1H,s,H-2) , 6.69 (1H,s,H-6) , 6.68 (1H,s,H-5) , 4.08 (3H,sl,O-H,NH₂) ,
3.73 (3H,s,OCH₃) , 3.59 (2H,s,H-7)

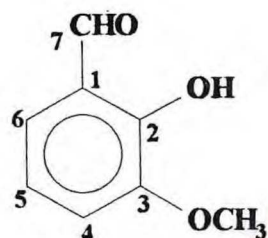
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , DMSO-d₆) : δ
(multiplicidade,correlação estrutural)

147.53 (s,C-3) , 145.19 (s,C-4) , 134.80 (s,C-1) , 119.34 (d,C-6) , 115.17 (d,C-5) ,
111.48 (d,C-2) , 55.52 (q,OCH₃) , 45.45 (t,C-7)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

153 , 137 , 122 , 110 , 94 , 30

5.5 - o-VANILINA



PM 152 FM C₈H₈O₃
 Ponto de Fusão : 40-42°C
 Cristais Amarelos

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : KBr (cm⁻¹)

3720-2600 , 2970 , 2920 , 2880 , 1680 , 1660 , 1590 , 1500 , 1400 , 800 , 750

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , DMSO-d₆) : δ
 (integração,multiplicidade,constante de acoplamento, correlação estrutural)

10.99 (1H,sl,O-H) , 9.81 (1H,s,CHO) , 7.08 (1H,dd,J=8.00 e 2.00 Hz,H-4) ,
 7.02 (1H,dd,J=8.00 e 2.00 Hz,H-6) , 6.86 (1H,t,J=8.00 Hz,H-5) , 3.81 (3H,s,OCH₃)

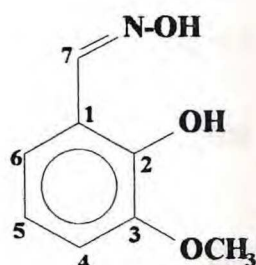
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , DMSO-d₆) : δ
 (multiplicidade,correlação estrutural)

196.43 (d,CHO) , 151.25 (s,C-3) , 147.93 (s,C-2) , 124.24 (d,C-5) , 120.47 (s,C-1) ,
 119.34 (d,C-6) , 117.63 (d,C-4) , 55.94 (q,OCH₃)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

152 , 136 , 122 , 106 , 81 , 76 , 53 , 43

5.6 - o-VANILIL-OXIMA



PM 167 FM $C_8H_9NO_3$

Ponto de Fusão : 118-119°C

Cristais Amarelos

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : KBr (cm^{-1})

3480-2800 , 1680 , 1580 , 1470 , 1420 , 1300 , 970 , 840 , 720

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , DMSO-d₆) : δ
(integração,multiplicidade,constante de acoplamento, correlação estrutural)

11.36 (1H,sl,N-OH) , 9.74 (1H,sl,OH) , 8.35 (1H,s,H-7) , 7.07 (1H,d,J=7.70 Hz,H-4) ,
 6.91 (1H,d,J=7.88 Hz,H-6) , 6.77 (1H,t,J=7.82 e 7.88 Hz,H-5) , 3.78 (3H,s,OCH₃)

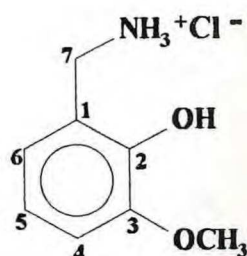
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , DMSO-d₆) : δ
(multiplicidade,correlação estrutural)

146.01 (s,C-3) , 146.01 (d,C-7) , 145.83 (s,C-2) , 119.78 (d,C-5) , 119.37 (d,C-6) ,
 116.64 (s,C-1) , 112.90 (d,C-4) , 55.64 (q,OCH₃)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

167 , 149 , 120 , 106 , 93 , 78 , 52 , 51

5.7 - CLORIDRATO DE o-VANILIL-AMINA



PM 189.5 FM $C_8H_{12}ClNO_2$

Ponto de Fusão : 212.0-215.8°C

Cristais Brancos

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : KBr (cm^{-1})

3420 , 3360 , 3080 , 3000 , 1600 , 1480 , 1290 , 1130 , 760 , 750

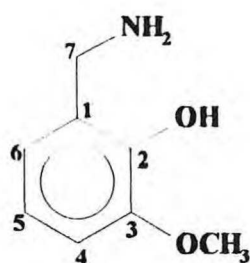
ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , DMSO-d₆) : δ
(integração,multiplicidade,constante de acoplamento, correlação estrutural)

8.65 (4H,s,N-H,O-H) , 6.99-6.93 (2H,m,H-4,H-6) , 6.76 (1H,t,J=7.80 Hz,H-5) ,
3.90 (2H,s,H-7) , 3.77 (3H,s,OCH₃)

ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , DMSO-d₆) : δ
(multiplicidade,correlação estrutural)

147.66 (s,C-3) , 144.59 (s,C-2) , 121.95 (d,C-5) , 120.68 (s,C-1) , 119.08 (d,C-6) ,
112.22 (d,C-4) , 58.06 (q,OCH₃) , 37.19 (t,C-7)

5.8 - o-VANILIL-AMINA



PM 153 FM $C_8H_{11}NO_2$

Ponto de Fusão : 140.0-142.3°C

Cristais Brancos

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : KBr (cm^{-1})

3060 , 2860 , 1580 , 1280 , 1090 , 980 , 920 , 840 , 740

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , DMSO-d₆) : δ
(integração,multiplicidade,constante de acoplamento, correlação estrutural)

6.80 (1H,dd,J=8.00 e 2.00 Hz,H-4) , 6.72 (1H,t,J=8.00 Hz,H-5) , 6.62 (1H,dd,J=8.00 e 2.00 Hz,H-6) , 4.07 (2H,s,H-7) , 3.86 (3H,s,OCH₃)

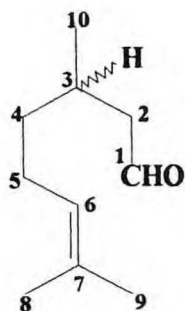
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , DMSO-d₆) : δ
(multiplicidade,correlação estrutural)

147.64 (s,C-3) , 146.76 (s,C-2) , 127.00 (s,C-1) , 120.07 (d,C-5) , 117.86 (d,C-6) , 110.86 (d,C-4) , 55.67 (q,OCH₃) , 43.18 (t,C-7)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

153 , 136 , 118 , 107 , 93 , 80 , 65 , 63

5.9 - CITRONELAL



PM 154 FM $C_{10}H_{18}O$
 Ponto de Ebulição : 207°C
 Líquido levemente amarelo de odor agradável

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : filme (cm^{-1})

2920 , 2720 , 1730 , 1640 , 1460 , 1390 , 1120 , 1060 , 900 , 840

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , $CDCl_3$) : δ
 (integração,multiplicidade,constante de acoplamento,correlação estrutural)

9.71 (1H,t,J=2.00 Hz , H-1) , 5.04 (1H,t,J=6.00 Hz,H-6) , 2.40-1.80 (2H,m,H-2) ,
 2.35-1.80 (2H,m,H-5) , 1.95 (1H,m,H-3) , 1.64 (3H,sl,H-9) , 1.56 (3H,sl,H-8) ,
 1.45-1.16 (2H,m,H-4) , 0.90 (3H,d,J=4.00 Hz,H-10).

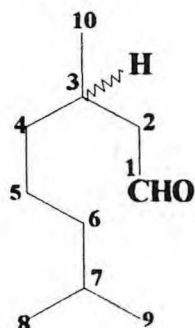
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , $CDCl_3$) : δ
 (multiplicidade,correlação estrutural)

202.60 (d,C-1) , 131.39 (s,C-7) , 123.66 (d,C-6) , 50.76 (t,C-2) , 36.72 (t,C-4) ,
 27.50 (d,C-3) , 25.46 (q,C-8) , 25.18 (t,C-5) , 19.67 (q,C-10) , 17.40 (q,C-9)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

154 , 139 , 121 , 111 , 95 , 69 , 55 , 41

5.10 - 3,7 - DIMETIL - OCTANAL



PM 156 FM $C_{10}H_{20}O$
 Ponto de ebulição : 78-80°C (3 mmHg)
 Líquido levemente amarelo de odor agradável

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : filme (cm^{-1})

2960 , 2940 , 2880 , 2720 , 1730 , 1470 , 1380

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , $CDCl_3$): δ
 (integração,multiplicidade,constante de acoplamento,correlação estrutural)

9.71 (1H,t,J=2.25,H-1) , 2.33-2.10 (2H,m,H-2) , 2.00 (1H,m,H-3) , 1.48 (1H,m,H-7) ,
 1.26-1.00 (6H,m,H-4,H-5,H-6) , 0.91 (3H,d,J=8.00 Hz,H-10) , 0.63 (6H,d,J=6.00 Hz,
 H-8,H-9)

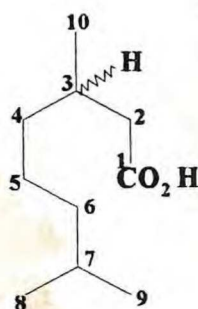
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , $CDCl_3$): δ
 (multiplicidade,correlação estrutural)

201.71 (d,C-1) , 50.55 (t,C-2) , 38.58 (t,C-6) , 36.67 (t,C-4) , 27.61 (d,C-3) ,
 27.43 (d,C-7) , 24.22 (t,C-5) , 22.12 (q,C-9) , 22.05 (q,C-8) , 19.41 (q,C-10).

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

156 , 138 , 123 , 112 , 84 , 71 , 56 , 41

5.11 - ÁCIDO - 3,7 - DIMETIL - OCTANÓICO



PM 172 FM $C_{10}H_{20}O_2$
 Ponto de Ebulição : 109-112°C (3 mmHg)
 Líquido levemente amarelo de odor agradável

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : filme (cm^{-1})

3600-2600 , 2960 , 2940 , 2880 , 1710 , 1460 , 1420 , 1380 , 1300 , 940

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , $CDCl_3$) : δ
(integração,multiplicidade,constante de acoplamento,correlação estrutural)

2.36-2.05 (2H,m,H-2) , 1.95 (1H,m,H-3) , 1.60-1.46 (1H,m,H-7) , 1.32-1.10
 (6H,m,H-4,H-5,H-6) , 0.94 (3H,d,J=6.53 Hz,H-10) , 0.84 (6H,d,J=6.00 Hz,H-8,H-9)

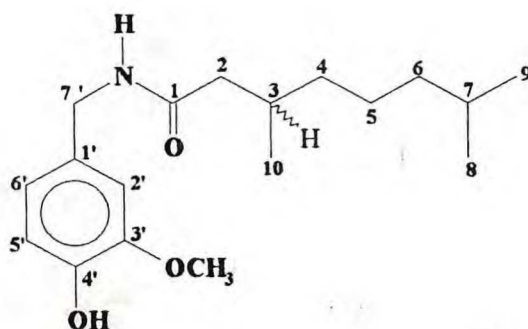
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , $CDCl_3$) : δ
(multiplicidade,correlação estrutural)

180.18 (s,C-1) , 41.67 (t,C-2) , 38.98 (t,C-6) , 36.87 (t,C-4) , 30.14 (d,C-3) ,
 27.90 (d,C-7) , 24.62 (t,C-5) , 22.61 (q,C-9) , 22.53 (q,C-8) , 19.66 (q,C-10)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

172 , 157 , 129 , 113 , 97 , 60 , 43

**5.12 - N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-OCTANAMIDA
(CAP-Ia)**



PM 307 FM $C_{18}H_{29}NO_3$

Ponto de Fusão : 70.0 - 71.2°C

Sólido branco extremamente irritante quando inalado ou em contato com a pele

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V.: KBr (cm^{-1})

3320 , 3080 , 2920 , 1630 , 1580 , 1460 , 1390 , 1040 , 850 , 800

**ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , $CDCl_3$) : δ
(integração, multiplicidade, constante de acoplamento, correlação estrutural)**

6.82 (1H,d,J=7.96 Hz,H-5') , 6.77 (1H,d,J=1.60 Hz,H-2') , 6.70 (1H,dd,J=8.00 e 1.60 Hz,H-6') , 6.25 (1H,tl,J=6.00 Hz,N-H) , 4.30 (2H,d,J=6.00 Hz,H-7') , 3.80 (3H,s,OCH₃) , 2.28-1.89 (2H,m,H-2) , 2.01-1.89 (1H,m,H-3) , 1.50 (1H,m,H-7) , 1.28-1.06 (6H,m,H-4,H-5,H-6) , 0.91 (3H,d,J=6.14 Hz,H-10) , 0.85 (6H,d,J=6.60 Hz,H-9,H-8)

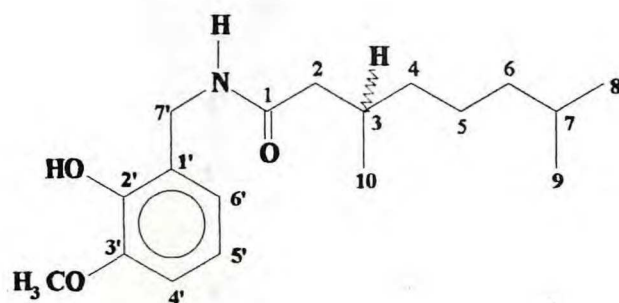
**ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , $CDCl_3$) : δ
(multiplicidade, correlação estrutural)**

172.65 (s,C-1) , 146.72 (s,C-3') , 145.01 (s,C-4') , 130.11 (s,C-1') , 120.44 (d,C-6') , 114.36 (d,C-5') , 110.61 (d,C-2') , 55.64 (q,OCH₃) , 44.35 (t,C-2) , 43.25 (t,C-7') , 38.93 (t,C-6) , 36.92 (t,C-4) , 30.69 (d,C-3) , 27.74 (d,C-7) , 24.52 (t,C-5) , 22.50 (q,C-9) , 22.39 (q,C-8) , 19.46 (q,C-10).

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m / z :

307 , 264 , 222 , 195 , 151 , 137 , 94 , 43

5.13 - N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-OCTANAMIDA (CAP-Ib)



PM 307 FM C₁₈H₂₇NO₃
Óleo límpido amarelado sem sabor picante

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V.: KBr (cm⁻¹)

3280 , 3080 , 2980 , 1720 , 1660 , 1620 , 1530 , 1390 , 840 , 780 , 740

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , CDCl₃) : δ
(integração, multiplicidade, constante de acoplamento, correlação estrutural)

6.80-6.60 (3H,m,H-4',H-5',H-6') , 6.36 (1H,tl,N-H) , 6.36 (1H,sl,O-H) , 4.37 (2H,d,J=6.10 Hz,H-7') , 3.83 (3H,s,OCH₃) , 2.20-1.80 (2H,m,H-2) , 2.00-1.80 (1H,m,H-3) , 1.42 (1H,m,H-7) , 1.23-1.04 (6H,m,H-4,H-5,H-6) , 0.83 (3H,d,J=6.30 Hz,H-10) , 0.77 (6H,d,J=6.92 Hz , H-8,H-9).

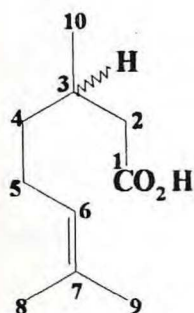
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , CDCl₃) : δ
(multiplicidade, correlação estrutural)

173.80 (s,C-1) , 147.50 (s,C-3') , 144.46 (s,C-2') , 124.36 (s,C-1') , 122.12 (d,C-5') , 119.51 (d,C-6') , 110.81 (d,C-4') , 55.96 (q,OCH₃) , 44.23 (t,C-2) , 39.46 (t,C-7') , 38.98 (t,C-6) , 36.96 (t,C-4) , 30.74 (d,C-3) , 27.84 (d,C-7) , 24.58 (t,C-5) , 22.61 (q,C-9) , 22.51 (q,C-8) , 19.59 (q,C-10).

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m / z :

307 , 264 , 222 , 195 , 151 , 137 , 94 , 43

5.14 - ÁCIDO CITRONÉLICO



PM 170 FM $C_{10}H_{18}O_2$
 Ponto de Ebulição : 112-115°C (3 mmHg)
 Líquido amarelo de odor agradável

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : filme (cm^{-1})

3300-2500 , 1710 , 1440 , 1418 , 1380 , 1300 , 940 , 820

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , $CDCl_3$) : δ
 (integração,multiplicidade,constante de acoplamento,correlação estrutural)

9.71 (1H,sl,H-1) , 5.07 (1H,dd,J=6.00 e 1.35 Hz,H-6) , 2.40-2.03 (4H,m,H-2,H-5) ,
 1.99-1.87 (1H,m,H-3) , 1.66 (3H,s,H-9) , 1.58 (3H,s,H-8) , 1.45-1.12 (4H,m,H-4) ,
 0.95 (3H,d,J=6.51 Hz,H-10)

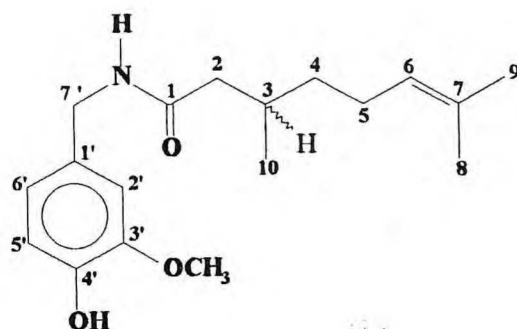
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , $CDCl_3$) : δ
 (multiplicidade,correlação estrutural)

179.70 (s,C-1) , 131.21 (s,C-7) , 124.10 (d,C-6) , 41.45 (t,C-2) , 36.59 (t,C-4) ,
 29.66 (d,C-3) , 25.46 (q,C-8) , 25.28 (t,C-5) , 19.37 (q,C-10) , 17.36 (q,C-9)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

170 , 152 , 127 , 110 , 95 , 70 , 69 , 41

**5.15 - N-(4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-6-OCTENAMIDA
(CAP-IIa)**



PM 305 FM C₁₈H₂₇NO₃

Líquido oleoso levemente amarelo extremamente irritante quando inalado ou em contato na pele

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : Filme (cm⁻¹)

3800-3120 , 3040 , 1690 , 1640 , 1540 , 1520 , 840 , 740

**ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , CDCl₃) : δ
(integração, multiplicidade, constante de acoplamento, correlação estrutural)**

6.78 (1H,d,J=7.90 Hz,H-5'), 6.75 (1H,d,J=1.60 Hz,H-2'), 6.68 (1H,dd,J=7.90 e 1.60 Hz, H-6'), 5.96 (1H,t,N-H), 5.02 (1H,t,J=6.90 Hz,H-6), 4.29 (2H,d,J=5.60 Hz,H-7'), 3.79 (3H,s,OCH₃), 2.30-1.88 (2H,m,H-2), 2.1-1.8 (2H,m,H-5), 1.95 (1H,m,H-3), 1.63 (3H,sl,H-9), 1.54 (3H,sl,H-8), 1.50-1.00 (2H,m,H-4), 0.90 (3H,d,J=6.10 Hz,H-10)

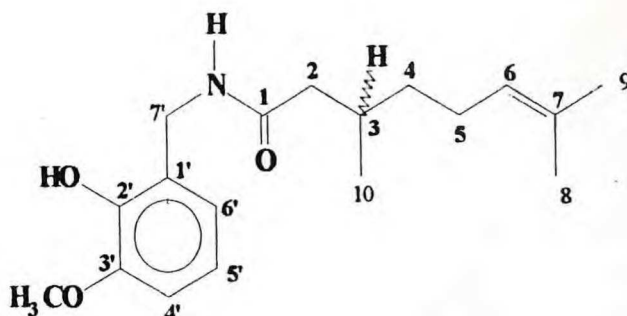
**ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , CDCl₃) : δ
(multiplicidade, correlação estrutural)**

172.45 (s,C-1), 146.71 (s,C-3'), 145.04 (s,C-4'), 131.42 (s,C-1'), 130.24 (s,C-7), 124.21 (d,C-6), 120.60 (d,C-6'), 114.36 (d,C-5'), 110.63 (d,C-2'), 55.75 (q,OCH₃), 44.40 (t,C-2), 43.36 (t,C-7'), 36.79 (t,C-4), 30.43 (d,C-3), 25.60 (q,C-8), 25.36 (t,C-5), 17.54 (q,C-9), 19.42 (q,C-10)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m / z :

305 , 262 , 220 , 195 , 152 , 137 , 94 , 91

5.16 - N-(2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL)-3,7-DIMETIL-6-OCTENAMIDA (CAP-IIb)



PM 305 FM $C_{18}H_{27}NO_3$
Líquido oleoso levemente amarelo sem sabor picante

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : Filme (cm^{-1})

3280 , 3060 , 2980 , 1690 , 1620 , 1545 , 1525 , 1280 , 1260 , 1090 , 840 , 780 , 740

**ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , $CDCl_3$) : δ
(integração, multiplicidade, constante de acoplamento, correlação estrutural)**

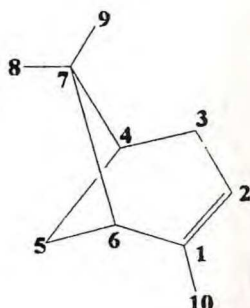
7.66 (1H,sl,O-H) , 6.90-6.70 (3H,m,H-4',H-5'e H-6') , 6.40 (1H,sl,N-H) , 5.04 (1H,t,H-6) , 4.40 (2H,d,J=6.10 Hz,H-7') , 3.86 (3H,s,OCH₃) , 2.21 (1H,dd,H2) , 2.00-1.80(4H,m,H-2,H-3,H-5) , 1.66 (3H,sl,H-9) , 1.57 (3H,sl,H-8) , 1.40-1.10 (2H,m,H-4) , 0.89 (3H,d,J=6.20 Hz ,H-10).

**ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , $CDCl_3$) : δ
(multiplicidade, correlação estrutural)**

173.66 (s,C-1) , 147.70 (s,C-3') , 144.48 (s,C-2') , 131.43 (s,C-7) , 124.38 (s,C-1') , 124.20 (d,C-6) , 122.11 (d,C-5') , 119.48 (d,C-6') , 110.81 (d,C-4') , 55.93 (q,OCH₃) , 44.07 (t,C-2) , 39.45 (q,C-10) 36.76 (t,C-4) , 30.35 (d,C-3) , 25.62 (q,C-8) , 25.32 (t,C-5) , 19.41 (q,C-10) , 17.55 (q,C-9).

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m / z :

305 , 262 , 222 , 178 , 153 , 136 , 94 , 41

5.17 - α - PINENO

PM 136 FM $C_{10}H_{16}$
 Ponto de Ebulição : 155-156°C

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : filme (cm^{-1})

3040 , 2930 , 2880 , 1480 , 1450 , 1380 , 800

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , $CDCl_3$) : δ
 (integração,multiplicidade,constante de acoplamento,correlação estrutural)

5.20 (1H,t,J=1.43 Hz,H-2) , 2.22-2.20 (2H,m,H-3) , 1.68-1.66 (3H,m,H-10) ,
 1.29 (3H,s,H-8) , 0.87 (3H,s,H-9)

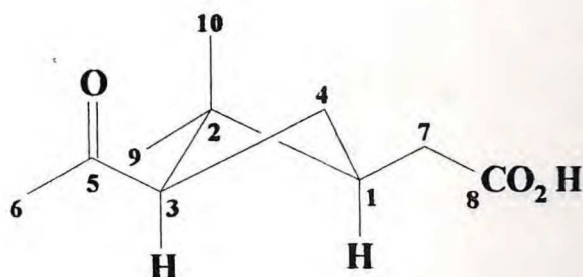
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , $CDCl_3$) : δ
 (multiplicidade,correlação estrutural)

144.41 (s,C-1) , 116.14 (d,C-2) , 47.15 (d,C-6) , 40.66 (d,C-4) , 38.04 (s,C-7) ,
 31.52 (t,C-5) , 31.33 (t,C-3) , 26.42 (q,C-8) , 22.99 (q,C-9) , 20.85 (q,C-10)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

136 , 121 , 109 , 105 , 102 , 53

5.18 - ÁCIDO CIS-PINÔNICO



PM 184 FM C₁₀H₁₆O₃
 Ponto de Fusão : 62.5-64.7°C

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : KBr (cm⁻¹)

3600-2800 , 2960 , 2940 , 1720 , 1680 , 1200 , 1160 , 800 , 650

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , CDCl₃) : δ
 (integração,multiplicidade,constante de acoplamento,correlação estrutural)

9.76 (1H,sl,CO₂H) , 2.82 (1H,t,J=8 Hz ,H-3) , 2.32-2.17 (2H,m,H-7) , 1.96-1.80
 (3H,m,H-1,H-4) , 1.98 (3H,s,H-6) , 1.25 (3H,s,H-9) , 0.79 (3H,s,H-10)

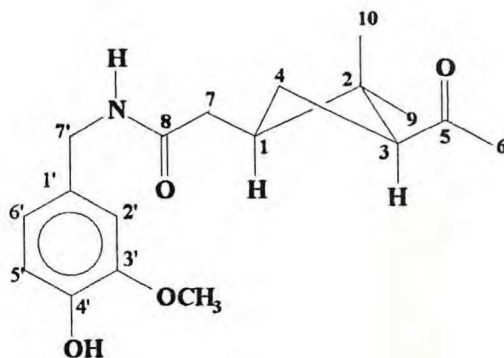
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , CDCl₃) : δ
 (multiplicidade,correlação estrutural)

207.72 (s,C-5) , 178.29 (s,C-8) , 53.86 (d,C-3) , 42.99 (s,C-2) , 37.37 (d,C-1) ,
 34.54 (t,C-7) , 29.83 (q,C-6 e C-9) , 22.65 (t,C-4) , 16.96 (q,C-10)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

167 , 152 , 124 , 106 , 79 , 52

5.19 - N - (4'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL) - Cis - 3 - ACETIL - 2,2 - DIMETIL - CICLOBUTANOACETAMIDA (CAP-IIIa)



PM 319 FM $C_{18}H_{25}NO_4$

Ponto de Fusão : 78.4-80.3°C

Sólido amarelo ausente de sabor picante

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : KBr (cm^{-1})

3660 - 3000 , 2960 , 1730 , 1700 , 1520 , 1440 , 1370 , 1190 , 1040

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , $CDCl_3$) : δ
(integração, multiplicidade, constante de acoplamento, correlação estrutural)

6.78 (1H,d,J=7.90 Hz,H-5') , 6.72 (1H,d,J=1.40 Hz,H-2') , 6.68 (1H,dd,J=7.90 e 1.40 Hz, H-6') , 6.10 (1H,tl,N-H) , 5.93 (1H,sl,O-H) , 4.27 (2H,d,J=5.51 Hz,H-7') , 3.80 (3H,s,OCH₃) , 2.84 (1H,t,J=8.00 e 9.50 Hz,H-3) , 2.50 - 2.30 (1H,m,H-1) , 2.10-1.80 (2H,m,H-4) , 2.15 (1H,dd,J=14.30 e 6.60 Hz,H-7a) , 2.05 (1H,dd,J=14.30 e 8.70 Hz , H-7b) , 1.98 (3H,s,H-6) , 1.27 (3H,s,H-9) , 0.78 (3H,s,H-10)

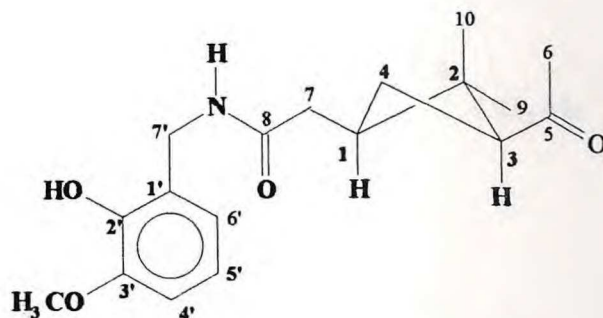
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , $CDCl_3$) : δ
(multiplicidade, correlação estrutural)

207.67 (s,C-5) , 171.66 (s,C-8) , 146.00 (s,C-3') , 145.01 (s,C-4') , 130.09 (s,C-1') , 120.61 (d,C-6') , 114.36 (d,C-5') , 110.60 (d,C-2') , 55.81 (q,OCH₃) , 54.08 (d,C-3) , 43.41 (t,C-7') , 38.40 (d,C-1) , 43.28 (s,C-2) , 37.34 (t,C-7) , 30.15 (q,C-6) , 30.08 (q,C-9) , 22.84 (t,C-4) , 17.38 (q,C-10).

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m / z :

319 , 276 , 248 , 193 , 162 , 137 , 94 , 43

5.20 - N - (2'-HIDROXI-3'-METOXIBENZIL) - Cis - 3 - ACETIL - 2,2 - DIMETIL - CICLOBUTANOACETAMIDA (CAP-IIIb)



PM 319 FM $C_{18}H_{25}NO_4$

Ponto de Fusão : 121.3-122.4°C

Sólido branco ausente de sabor picante

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : KBr (cm^{-1})

3320 , 2980 , 1690 , 1630 , 1560 , 1440 , 1360 , 1290 , 1240 , 1100 , 780 , 740

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , $CDCl_3$) : δ
(integração, multiplicidade, constante de acoplamento, correlação estrutural)

7.5 (1H,s,O-H) , 6.80-6.60 (3H,m,H-4',H-5',H-6') , 6.45 (1H,tl,N-H) , 4.37 (2H,d,J=6.10 Hz, H-7') , 3.85 (3H,s,OCH₃) , 2.85 (1H,dd,J=8.00 e 9.60,H-3) , 2.50-2.30 (1H,m,H-1) , 2.18 (1H,dd,J=14.20 e 6.60,H-7a) , 2.07 (1H,dd,J=14.20 e 8.50,H-7b) , 2.00-1.80 (2H,m,H-4) , 2.04 (3H,s,H-6) , 1.27 (3H,s,H-9) , 0.81 (3H,s,H-10).

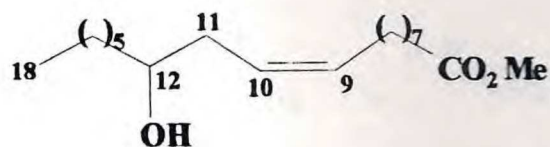
ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , $CDCl_3$) : δ
(multiplicidade, correlação estrutural)

207.83 (s,C-5) , 172.82 (s,C-8) , 147.80 (s,C-3') , 144.39 (s,C-2') , 124.26 (s,C-1') , 122.07 (d,C-5') , 119.55 (d,C-6') , 110.81 (d,C-4') , 55.97 (q,OCH₃) , 54.11 (d,C-3) , 43.34 (s,C-2) , 39.46 (t,C-7') , 38.36 (d,C-1) , 37.14 (t,C-7) , 30.17 (q,C-6) , 30.02 (q,C-9) , 22.91 (t,C-4) , 17.33 (q,C-10).

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m / z :

319 , 276 , 248 , 193 , 152 , 136 , 107 , 43

5.21 - RICINOLEATO DE METILA

PM 312 FM C₁₉H₃₆O₃

Líquido levemente amarelo

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : filme (cm⁻¹)

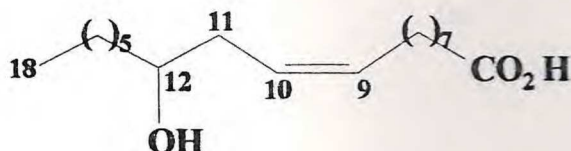
3600-3120 , 2929 , 2840 , 1740 , 1650 , 1450 , 1370 , 1200 , 870 , 740

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , CDCl₃) : δ (integração,multiplicidade,constante de acoplamento,correlação estrutural)5.35-5.30 (2H,m,H-9,H-10) , 3.51 (1H,qu,J=6.00 Hz,H-12) , 3.49 (3H,s,OCH₃) , 2.40 (1H,sl,O-H) , 2.07 (2H,t,J=6.00 Hz,H-11) , 2.03 (2H,t,J=6.00 Hz,H-2) , 1.89 (2H,q,H-8) , 1.45 (2H,m,H-3) , 1.40-0.90 (18H,m,H-4,H-5,H-6,H-7,H-13,H-14,H-15,H-16,H-17) , 0.73 (3H,t,J=3.56,H-18)**ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , CDCl₃) : δ (multiplicidade,correlação estrutural)**173.92 (s,C-1) , 132.29 (d,C-9) , 125.23 (d,C-10) , 71.08 (d,C-12) , 51.05 (q,OCH₃) , 36.51 (t,C-13) , 35.28 (t,C-2) , 33.69 (t,C-11) , 31.57 (t,C-16) , (*) 29.26 (t,C-4) , (*) 29.10 (t,C-5) , (*) 28.77 (t,C-6,C-7,C-15) , (*) 27.04 (t,C-8) , 25.41 (t,C-3) , 24.59 (t,C-14) , 22.32 (t,C-17) , 13.99 (q,C-18)**ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :**

294 , 263 , 227 , 198 , 166 , 124 , 74 , 55

(*) Estes valores podem ser trocados.

5.22 - ÁCIDO RICINOLÉICO



PM 298 FM $C_{18}H_{34}O_3$
 Ponto de Ebulição : 245°C (10 mmHg)
 Líquido incolor inodoro

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : filme (cm^{-1})

3600-2400 , 2970 , 1710 , 1300 , 1120 , 740 , 620

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , $CDCl_3$) : δ
 (integração,multiplicidade,constante de acoplamento,correlação estrutural)

6.63 (2H,s, $CO_2H,O-H$) , 5.53-5.27 (2H,m,H-9,H-10) , 3.57 (1H,qu, $J=5.83$ Hz,H-12) ,
 2.26 (2H,t, $J=7.32$ Hz,H-11) , 2.16 (2H,t, $J=6.60$ Hz,H-2) , 1.98 (2H,q, $J=6.33$ Hz,H-8) ,
 1.55 (2H,m,H-3) , 1.45-1.10 (18H,m,H-4,H-5,H-6,H-7,H-13,H-14,H-15,H-16,H-17) ,
 0.82 (3H,t, $J=6.62$ Hz,H-18)

ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , $CDCl_3$) : δ
 (multiplicidade,correlação estrutural)

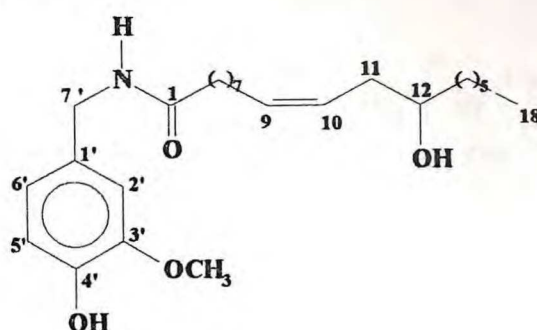
178.94 (s,C-1) , 132.66 (d,C-9) , 125.06 (d,C-10) , 71.61 (d,C-12) , 36.48 (t,C-13) ,
 34.99 (t,C-2) , 33.95 (t,C-11) , 31.70 (t,C-16) , (*) 29.38 (t,C-4) , (*) 29.21 (t,C-5) ,
 (*) 28.91 (t,C-6) , (*) 28.65 (t,C-7,C-15) , (*) 27.20 (t,C-8) , 25.50 (t,C-3) , 24.57
 (t,C-14) , 22.49 (t,C-17) , 13.94 (q,C-18).

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m/z :

280 , 195 , 166 , 137 , 98 , 97 , 55

(*) Estes valores podem ser trocados

5.23 - N - (4' - HIDROXI - 3' - METOXIBENZIL) - 12 - HIDROXI - 9(Z) - OCTADECENAMIDA (CAP-IVa)



PM 433 FM $C_{26}H_{43}NO_4$

Líquido oleoso levemente amarelado, irritante quando inalado ou em contato na pele

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : filme (cm^{-1})

3600-2600, 2960, 1640, 1560, 1520, 1460, 1380, 1280, 1160, 1080, 1040, 860, 820, 750

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , $CDCl_3$) : δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, correlação estrutural)

7.10 (1H,s,l,O-H) , 6.83 (1H,t,l,N-H) , 6.68-6.51 (3H,m,H-2',H-5',H-6') , 5.45-5.15 (2H,m,H-9,H-10) , 4.14 (2H,d,J=5.08 Hz,H-7') , 3.62 (3H,s,OCH₃) , 3.47 (1H,m,H-12) , 2.92 (1H,s,l,O-H) , 2.15-1.96 (4H,m,H-2,H-11) , 1.95-1.80 (2H,ql,H-8) , 1.47 (2H,m,H-3) , 1.40-0.95 (18H,m,H-4,H-5,H-6,H-7,H-13,H-14,H-15,H-16,H-17) , 0.75 (3H,t,J=6.07 Hz,H-18)

ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , $CDCl_3$) : δ (multiplicidade, correlação estrutural)

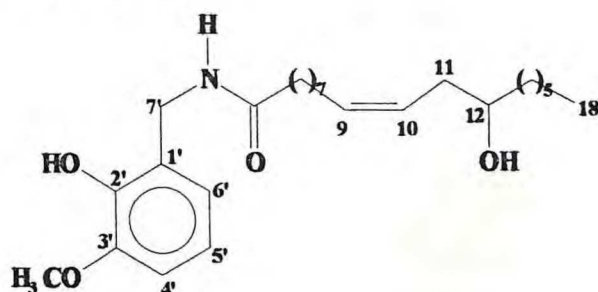
173.34 (s,C-1) , 146.66 (s,C-3') , 144.81 (s,C-4') , 132.17 (d,C-9) , 129.72 (s,C-1') , 125.09 (d,C-10) , 119.99 (d,C-6') , 114.39 (d,C-5') , 110.53 (d,C-2') , 71.11 (d,C-12) , 55.29 (q,OCH₃) , 42.68 (t,C-7') , 36.29 (t,C-2) , 36.08 (t,C-13) , 34.82 (t,C-11) , 31.44 (t,C-16) , (*) 29.13 (t,C-4) , (*) 28.99 (t,C-5) , (*) 28.61 (t,C-6,C-7) , (*) 28.71 (t,C-15) , (*) 26.93 (t,C-8) , 25.43 (t,C-3) , 25.30 (t,C-14) , 22.22 (t,C-17) , 13.71 (q,C-18)

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m / z :

415 , 319 , 207 , 152 , 137 , 55

(*) Estes valores podem ser trocados

5.24 - N - (2' - HIDROXI - 3' - METOXIBENZIL) - 12 - HIDROXI - 9(Z) - OCTADECENAMIDA (CAP-IVb)



PM 433 FM C₂₆H₄₃NO₄
Líquido oleoso levemente amarelado

ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO I.V. : filme (cm⁻¹)

3600-2600 , 3080 , 2980 , 1720 , 1660 , 1640 , 1550 , 1480 , 1440 , 1370 , 1300 , 1130 , 1100 , 920 , 840 , 750

ESPECTROMETRIA DE RMN¹H (200 MHz , CDCl₃) : δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, correlação estrutural)

7.79 (1H,sl,O-H) , 6.80-6.70 (3H,m,H-4',H-5',H-6') , 6.57 (1H,t,J=6.10 Hz,N-H) , 5.48 (1H,dt,J=10.90 e 6.80 Hz,H-9) , 5.37 (1H,dt,J=10.90 e 7.10 Hz,H-10) , 4.35 (2H,d,J=6.10 Hz,H-7') , 3.82 (3H,s,OCH₃) , 3.57 (1H,q,J=6.00 Hz,H-12) , 2.17 (2H,t,J=6.20 Hz,H-11) , 2.13 (2H,t,J=6.20 Hz,H-2) , 1.56 (2H,m,H-3) , 1.99 (2H,q,J=6.40 Hz,H-8) , 1.42 (2H,m, H-13) , 1.40-1.20 (16H,m,H-4,H-5,H-6,H-7,H-14,H-15,H-16,H-17) , 0.84 (3H,t,J=6.70 Hz,H-18).

ESPECTROMETRIA DE RMN¹³C (50 MHz , CDCl₃) : δ (multiplicidade, correlação estrutural)

174.29 (s,C-1) , 147.69 (s,C-3') , 144.51 (s,C-2') , 133.23 (d,C-9) , 125.15 (d,C-10) , 124.12 (s,C-1') , 122.12 (d,C-5') , 119.45 (d,C-6') , 110.82 (d,C-4') , 71.42 (d,C-12) , 55.91 (q,OCH₃) , 39.47 (t,C-7') , 36.31 (t,C-2) , 36.72 (t,C-13) , 35.23 (t,C-11) , 31.75 (t,C-16) , (*) 29.41 (t,C-4) , (*) 29.27 (t,C-5) , (*) 29.03 (t,C-6) , (*) 29.00 (t,C-7) , (*) 28.92 (t,C-15) , (*) 27.23 (t,C-8) , 25.84 (t,C-3) , 25.46 (t,C-14) , 22.54 (t,C-17) , 14.02 (q,C-18).

ESPECTROMETRIA DE MASSA , m / z :

415 , 330 , 301 , 190 , 136 , 107 , 55

(*) Estes valores podem ser trocados

6 - REFERÊNCIAS

1. Thresh , M. : Capsaicin : The active principle of Capsicum fruits , *Pharm. J. Trans.* , 7 , 21 , 259 (1876).
2. Sankarikutty , B., Sumathikutty , M.A. and Narayonan , C.S. : Standartization of extraction of pungency from whole Chili (Capsicum) for estimation of capsaicin , *J. Food Sci. and Techn.*, 15 , 126 (1978).
3. Iwai , K., Suzuki , T., Fujiwake , H. and Oka ,S. : Simutaneous microdetermination of capsaicin and its four analogs by using high-performance liquid chromatography and gas chromatography-mass epectrometry , *J. Chromatogr.* , 172 , 303 (1979).
4. Jurenitsch , J. and Leinmüller , R. : Quantification of nonylic acid vanillyl amide and other capsaicinoids in the pungent principle of capsicum fruits and preparations by gas-liquid chromatography on glass capillary columns , *J. Chromatogr.* , 189 , 389 (1980).
5. Sticher , O. , Soldati , F. and Joshi , R.K. : High-performance liquid chromatography separation and quantitative determination of capsaicin , dihydrocapsaicin in natural capsaicinoid mixtures and frucus capsici , *J. Chromatogr.* , 166 , 221 (1978).
6. Heresh , F. and Jurenitsch , J. : Off-line spectrometric monitoring of HPLC effluents an improved indentification and quantification method for mixtures of similar compounds : natural capsaicinoids , *J. Chromatographia* , 12(10) , 647 (1979).
7. Kosuge , S. and Furuta , M. : Pungent principle of Capsicum XIV , Chemical constitution , *Agric. Biol. Chem.* , 34 , 248 (1970).
8. Suzuki , T. , Kawada , T. and Iwai , K. : Formation and metabolism of pungent principle of capsicum fruits. Part VI. Effective separation of capsaicin and its analogs by reverse-phase high-performance thin-layer chromatography , *J. Chromatogr.* , 198 , 217 (1980).
9. Bennett , D.J. and Kirby , G.W. : Constitution and Biosynthesis of Capsaicin , *J. Chem. Soc. C* , 442 (1968).
10. McCalla , D.R. and Neish , A.C. : Metabolism of phenylpropanoid compounds in Salvia , *Can. J. Biochem. , Physiol.* , 37 , 537 (1959).
11. Battersby , A.R. , Binks , R. Breuer , S.W. , Fales , H.M. , Wildman , W.C. and Hight , R.J. : Alkaloid biosynthesis (III). Amaryllidaceae alkaloids-biosynthesis of lycorine and its relatives. , *J. Chem. Soc.* , 1595 (1964).
12. Leete , E. and Louden , M.C.L. : Biosynthesis of Capsaicin and Dihydrocapsaicin in *Capsicum frutescens* , *J. Am. Chem. Soc.* 90 , 6837 (1968).
13. Olson , J.A. : A review of lipid metabolism with 320 references , *Ann. Rev. Biochem.* , 35 , 559 (1966).
14. Kolattukudy , P.E. : Biosynthesis of surface lipids , *Science* , 159 , 498 (1968).

15. Kaneda , T. : Biosynthesis of long-chain hydrocarbons (I). Incorporation of L-Valine , L-threonine , L-isoleucine , and L-leucine into specific branched-chain hydrocarbons in tobacco. , *Biochemistry* , **6** , 2023 (1967).
16. Newmann , A.A. : Natural and synthetic pepper-flavored substances , *Chem. Prod.* , **16** , 413 (1953).
17. Braconnot , H. : Chimique du Piment , de son principe acre , et de celui des plantes de la famille des renonculacées , *Ann. Chim. Phys.* , **6** , 122 (1817).
18. Thresh , M. : The Active Principle of Cayenne Pepper , *Pharm. J. Trans* , **8** , 187 (1877).
19. Thresh , M. : Note on Capsaicin , The Active Principle of Cayenne Pepper , *Pharm. J. Trans* , **7** , 473 (1876).
20. Buri , F. , Pharmacognosie des pflanzenwelles , p. 891 , 3rd edit. , 1891.
21. Micko , K. , *F. Unters. Nahr Genus : Zur Kenntniss des Capsaicins* , **1** , 818 (1898).
22. Nelson , E.K. : Capsaicin , The Pungent Principle of *Capsicum* , and the Detection of *Capsicum* , *Chem. News* , **103** , 111 (1911).
23. Nelson , E.K. : The Constitution of Capsaicin , The Pungent Principle of Capsicum , *J.Am.Chem.Soc.* , **41** , 1115 (1919).
24. Lapworth , A. and Royle , F. A. : Capsaicin Part I , *J.Chem.Soc.Trans.* , **115** , 1109 (1919).
25. Nelson , E.K. : Capsaicin , The Pungent Principle of *Capsicum* , and the Detection of *Capsicum* II , *J. Am.Chem.Soc.* , **42** , 597 (1920).
26. Nelson , E.K. and Dawson, L.E. : The constitution of Capsaicin , The Pungent Principle of *Capsicum*. III , *J. Am. Chem. Soc.* , **45** , 2179 (1923).
27. Levene , P.A. and Allen , C.H. : Oxidation of branched-chain fatty acids (I). Action of H_2O_2 on homologous of isobutyric acid , *J. Biol. Chem.* , **27** , 433 (1916).
28. Späth , E. and Darling , S. : Synthesis of Capsaicin , *Ber.* , **63B** , 737 (1930).
29. Crombie , L. Dandegaonker , S.H. and Simpson , K.B. : Amides of Vegetable Origin. Part VI. Synthesis of Capsaicin , *J.Chem.Soc.* , 1025 (1955).
30. Crombie , L. and Harper , S.H. : Stereochemical studies of olefinic compounds II. Ring scission of 2-(1-haloalkyl)tetrahydrofurans and 3-halo-2-alkyltetrahydropyrans as a route to 4-alken-1-ols of know configuration and as a method of chain extension by five methylene groups , *J. Chem. Soc.* , 1707 (1950).
31. Crombie , L. : Amides of vegetable origin I. Stereoisomeric N-isobutyl-1,7-hendecadien-1-carboxyamides an the structure of herculin , *J. Chem Soc.* , 2997 (1952).
32. Rangoonwala , R. and Seitz , G. : cis-Capsaicin : Synthesis , analysis , and its suspected occurrence in Capsicum fruits , *Deut. Apoth.-Ztg* , **110(50)** , 1946 (1970).

33. Jezo , I. : Synthesis of Capsaicin and some of its Model Derivatives , *Chem. Zvesti.* , **29**(5) , 714 (1975).
34. Vig , O.P. , Aggarwall , R.C. , Sharma , M.L. and Sharma , S .D. : A New Synthesis of N-(4'-Hydroxy-3'-Methoxybenzyl)-8-Methyl-Non-6(E)-Enamide (Capsaicin) , *Indian J. Chem.* , **17B** , 558 (1979).
35. Rodine , R.S. , Chien , P.L. : Synthesis of carbon-14 labeled Capsaicin , *J. Labelled Compd. Radiopharm.* , **21**(10) , 913 (1984).
36. Gannett , P.M. , Nagel , D.L. , Reilly , P.J. , Lawson , T. , Sharpe , J. and Toth , B. : The Capsaicinoids : Their Separation , Synthesis , and Mutagenicity , *J. Org. Chem.* , **53** , 1064 (1988).
37. Vedejs , E. and Fuchs , P.L. : Inversion of acyclic olefins by the phosphorus betaine method. Scope and limitations , *J. Am. Chem. Soc.* , **95** , 822 (1973).
38. Kocienski , P.J. , Lythgoe , B. and Waterhouse , I. : The influence of chain-branching on the steric outcome of some olefin-forming reactions , *J. Chem. Soc. , Perkin Trans.* , **1**(4) , 1045 (1980).
39. Kaga , H. , Miura , M. and Orito , K. : A Facile Procedure for Synthesis of Capsaicin , *J. Org. Chem.* , **54** , 3477 (1989).
40. Nelson , E.K. : Vanillyl-Acyl Amides , *J. Am. Chem. Soc.* , **41** , 2121 (1919).
41. Ott , E. and Zimmermann , K. : Über Natürliche und Künstliche Pfefferstoffe Usw. , *Justus Liebigs Ann. Chem.* , **425** , 328 (1921).
42. Jones , E.C.S. and Pyman , F.L. : The Relation Between Chemical Constitution and Pungency in Acid Amides , *J. Chem. Soc.* , 2588 (1925).
43. Pearson , L.K. : Comparative study of the pungency of synthetic aromatic ketones related to zingiberone , *Pharm. J.* , **103** , 78 (1919).
44. Mitter , P.C. and Ray , S.C. : Synthesis of Substances Related to Capsaicin , *J. Indian Chem. Soc.* , **14** , 421 (1937).
45. Nakajima , M. : Synthesis of Compounds related to Capsaicin , *J. Pharm. Soc. Japan* , **66** , 13 (1946).
46. Tsai , P. , Ueda , H. and Tatsumi , C. : Synthesis in the homologous series of Capsaicin Part I : Synthesis of N-(4'-Hydroxy-3'-Methoxybenzyl)-3,7-dimethyl-octanamide and N-(4'-Hydroxy-3'-Methoxybenzyl)nonanamide , *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkai-Shi* , **16**(8) , 346 (1969).
47. Hegyes , P. and Földeák , S. : Synthesis of Homovanillic Acid Derivatives of Capsaicin-Like Effect , *Acta Phys. Chem.* , **20**(1-2) , 115 (1974).

48. Brand , L. , Berman , E. , Schwen , R. , Loomans , M. , Janusz , J. , Bohne , R. , Maddin , C. , Gardner , J. , Lahann , T. , Farmer , R. , Jones , L. , Chiabrando , C. and Fanelli , R. : NE-19550 : A Novel , orally active anti-inflammatory analgesic , *Drugs expl. Clin. Res.* , **13**(5) , 259-265 (1987).
49. Kaga , H. , Miura , M. and Orito , K. : A Short Route to Dihydrocapsaicinoids , *Synthesis* , 864 (1989).
50. Reid , D. J. , Walpole , C. S. J. and Wrigglesworth , R. : Preparation of Capsaicin analogs as analgesics and antiinflammatories , Ger. Offen. DE 3,942,729 , 1990.
51. Masada , Y. , Hashimoto , K. , Inoue , T. and Suzuki , M. : Analysis of the Pungent Principles of *Capsicum annum* by Combined Gas Chromatography-Mass-Spectrometry , *Journal of Food Science* , **36** , 858 (1971).
52. Newman , A. A. : Natural and Synthetic Pepper-Flavoured Substances (3) , *Chem. Products* , **16** , 413 (1953).
53. Walker , G.T. : Capsaicin : Properties , reactions and uses , *Mfg. Chem. Aerosol news* , **39**(6) , 35 (1968).
54. Jancso , N. : Desensitization with capsaicin and related acylamides as a tool for studying the function of pain receptors. In *Pharmacology of Pain - Proceedings of Third International Congress on Pharmacology* , ed. by R.K.S.Him , pp. 33-55 , Pergamon Press , Oxford , 1968.
55. Virus , R.M. and Gebhart , G.F. : Minireview - pharmacologic actions of capsaicin. Apparent involvement of substance P and serotonin . *Life Sci.* , **25** , 1273 (1979).
56. Szolcsanyi , J. : Pungent agents producing pyrexia. In *Handbook of Experimental Pharmacology* , vol. **60** , Pyretics and Antipyretics , ed. by A.S. Milton , pp. 437-78 , Springer-Verlag , Berlin , 1982.
57. Gasparovic , I. , Hadzovic , S. , Hukovic , S. and Stern , P. : Contribution to the theory that substance P has a transmitter role in sensitive pathway , *Med. Exp. (Hung.)* , **10** , 303 (1964).
58. Poroff , M. : Über die wirkung chemischer stimulations-mitted auf das wachstum von Mäusetumoren , *Z. Krebsforschung* , **52** , 32 (1942).
59. Toth , B. , Rogan , E. and Walker , B. : Tumorigenicity and mutagenicity studies with Capsaicin of hot peppers , *Anticancer Res.* , **4** , 117 (1984).
60. Nagabhusham , M. and Bhide , S.V. : Mutagenicity of chili extract and Capsaicin in short-term tests , *Enviorom. Mut.* , **7** , 881 (1985).
61. Issekutz , B. , Lichtneckert , I. , Winter , M. : Effect of histamine , capsaicin and procaine on heat regulation , *Arch. Int. Pharmacodyn.* , **83** , 319 (1950).

62. Jancso , N. ; Jancso-Gabor , A. : Permanent elimination of chemical pain sensitivity by Capsaicin , *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, **236** , 142 (1956).
63. Newmann , A.A. : Natural and synthetic pepper-flavored substances V , *Chem. Prod.* , **17** ,14 (1954).
64. Toda , N. ; Usui , H. ; Nishino , N. and Fujiwara , M. : Cardiovascular effects of capsaicin in dogs and rabbits , *J. Pharmacol. Exp. Ther.* , **181**(3) , 512 (1972).
65. Buck , S.H. and Burks , T.F. : The neuropharmacology of capsaicin. Review of some recent observations , *Pharmacol. Rev.*, **38** , 179 (1986).
66. Jhamandas , K. ; Yaksh , T.L. ; Harty , G. ; Szolcsany , J. and Go , V. L. M. : Action of intrathecal capsaicin and its structural analogs on the content and release of spinal substance P : selectivity of action and relationship to analgesia , *Brain Res.* , **306** , 215 (1984).
67. Craveiro , A.A. e Queiroz , D.C. : Óleos essenciais e química fina , *Química nova* , **16**(3) , 224 (1993).
68. Guenther , E. : The constituents of essential oils , Vol. II , p. 54 , Robert E. Krieger Publishing Company , Huntington , New York , 1975.
69. Miller , J.A. and Neuzi , E.F. : " Modern Experimental Organic Chemistry : Separating Ricinoleic Acid Methyl Esters From Castor Oil , pag. 275-281 , Copyright 1982 by D.C Heath and Company.
70. Sheehan , J.C. and Hess , G.P. : A new method of forming peptide bonds , *J. Am. Chem. Soc.* , **77** , 1067 (1955).
71. Doleschall , G. and Lempert , K. : On the mechanism of carboxyl condensations by carbodiimides , *Tetrahedron. Lett.* , **18** , 1195 (1963).
72. Fuhrhop , J and Penzlin , G. : Organic Synthesis : concepts , methods , starting materials , pag. 130 , Verlag Chemie GmbH , D-6940 , 1983.
73. Sheehan , J.C. and Hlavka , J.J. : The use of water-soluble and basic carbodiimides in peptide synthesis , *J.Org.Chem.* , **21** , 439 (1956).
74. Belleau , B. , Martel , R. , Lacasse , G. , Ménard , M. , Weinberg , N.L. and Perron , Y.G. : N-Carboxylic acid esters of 1,2- and 1,4-Dihydroquinolines. A new class of irreversible inactivators of the catecholamine α receptors and potent central nervous system depressants , *J. Am. Chem. Soc.* , **90** , 823 (1968).
75. Belleau , B. and Malek , G. : A new reagent for peptide synthesis , *J. Am. Chem. Soc.* , **90**(6) , 1651 (1968).
76. Klausner , Y.S. and Bodansky , M. : Coupling reagents in peptide synthesis , *Synthesis* , 453 (1972).
77. A Vanilina foi obtida da Aldrich Chemical Co.,inc.

78. Schwartz , M.A. , Zoda , M. , Vishnuvajjala and Mami , I. : A convenient synthesis of o- and p-hydroxi substituted phenyl acetonitriles and phenethylamines , *J. Org. Chem.* , **41**(14) , 2502 (1976).
79. o- Vanilina foi obtida da Aldrich Chemical Co.,inc.
80. Bernhauer , K. und Forster , R. : Über die Cyclisierung der Geraniumsäure , *J. Prakt. Chem.* , **147** , 199 (1936).
81. Delépine , M. : Sur la preparation et les propriétés de l'acide pinonique , *Bull. Soc. Chim. , France* , **3** , 1369 (1936).
82. Sam , D.J. and Simmons , H.F. : Crown polyether chemistry. Potassium permanganate oxidations in benzene , *J. Am. Chem. Soc.* , **94**(11) , 4024 (1972).
83. Holloway , F. , Anderson , H.J. and Rodin , W. : Ozonolysis of alpha-pinene , *Ind. Eng. Chem.* , **47**(10) , 2111(1955).
84. Fisher , G.S. and Stinson , J.S. : Pinonic acid : Preparation by ozonolysis of alpha-pinene , *Ind. Eng. Chem.* , **47**(8) , 1569 (1955).
85. Sugarman , N. and Daugherty , P.M. : Oxidation of alpha-pinene , *Industrial and Engineering Chemistry* , **48**(10) , 1831 (1956).
86. Hamilton , R.J. : Separation Experiments with Fatty Acids , *J. Chem. Ed.* , **55**(10) , 678 (1978).
87. Brady , O.L. and Dunn , F.P. : Isomerism of the oximes , *J. Chem. Soc.* , **105** , 2409 (1914).
88. Barbier , P. et Grignard , V. : Sur les acides pinoniques et pineques actifs , *Bull. Soc. Chim.* , **7**(4) , 548 (1910).