



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS
NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS

ESTUDO FITOQUÍMICO DAS RAÍZES DE
Piper mollicomum KUNTH

JEANE UILMA GALINDO JARDIM

JOÃO PESSOA-PB

2012

ESTUDO FITOQUÍMICO DAS RAÍZES DE
Piper mollicomum KUNTH

JEANE UILMA GALINDO JARDIM

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para a obtenção do título de MESTRE EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS.

Área de Concentração: FARMACOQUÍMICA.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Maria Célia de Oliveira Chaves

JOÃO PESSOA-PB

2012

J373e

Jardim, Jeane Uilma Galindo.

Estudo fitoquímico das raízes de Piper mollicomum Kunth/ Jeane Uilma Galindo Jardim. - - João Pessoa: [s.n.], 2012.

174f. : il.

Orientadora: Maria Célia de Oliveira Chaves.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Produtos naturais. 2. Piperaceae. 3. Piper mollicomum. 4. Amidas. 5. Farmacoquímica.

UFPB/BC

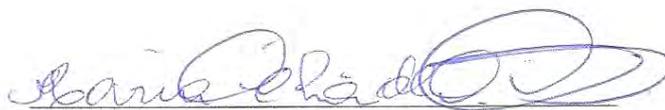
CDU: 547.9(043)

JEANE UILMA GALINDO JARDIM

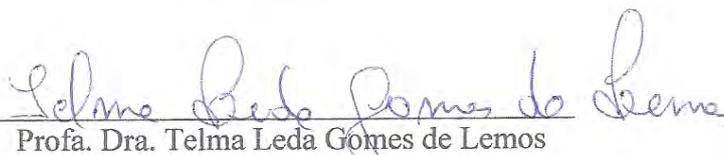
ESTUDO FITOQUÍMICO DA RAIZ DE

***Piper mollicomum* Kunth**

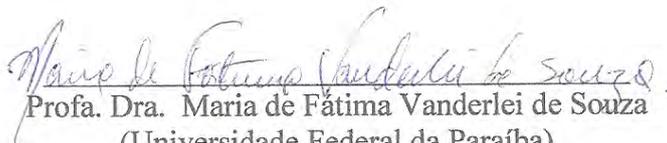
COMISSÃO EXAMINADORA



Profa. Dra. Maria Célia de Oliveira Chaves
Orientadora



Profa. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos
(Universidade Federal do Ceará)
Examinadora externa



Profa. Dra. Maria de Fátima Vanderlei de Souza
(Universidade Federal da Paraíba)
Examinadora interna

*Aos meus pais Iracema e Eraldo e ao meu
irmão Charles pelo apoio e incentivo.*

AGRADECIMENTOS

À Deus agradeço por tudo e por todos que foram colocados em meu caminho.

Aos meus pais Iracema e Eraldo e ao meu irmão Charles por todo sacrifício que fizeram em meu favor.

Às minhas tias Marinalva e Juraci pelo apoio psicológico e financeiro durante meus estudos ao longo de minha vida.

À Profa. Dra. Maria Célia de Oliveira Chaves pela oportunidade de ser sua aluna nas pesquisas científicas, por me orientar durante estes anos e pela gentileza com que sempre me tratou.

À Danielle Serafim Pinto por compartilhar comigo seus conhecimentos no laboratório e pela disposição a ajudar-me em todos os momentos.

À Mayza pelo auxílio na bancada.

Ao meu amigo Ricardo por estar ao meu lado nos momentos difíceis, me ajudando a superar as dificuldades.

À minha amiga Gracielle pela amizade e por tudo que fez por mim desde a graduação estando comigo sempre.

Ao meu amigo Ataíde pelo suporte no laboratório e pela valiosa amizade.

Ao meu amigo Otemberg por me incentivar a ingressar na iniciação científica do LTF.

Aos meus amigos do laboratório: Denise, Rose, Camila, Roosevelt, Yuri e Moisés.

À equipe docente do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos.

Aos técnicos e funcionários do Centro de Biotecnologia.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

À minha amada Universidade Federal da Paraíba.

RESUMO

O gênero *Piper* considerado o maior da família Piperaceae, com pelo menos 1000 espécies encontradas especialmente na Ásia e no Novo Mundo. Suas espécies tem boa representatividade comercial e diversas aplicações medicinais, sendo objeto de vários estudos relacionados à descoberta de novas fontes de substâncias naturais ativas. Com base nos dados apresentados na literatura referentes ao potencial farmacológico dos metabólitos isolados do gênero *Piper*, bem como a ocorrência de espécies ainda não devidamente exploradas do ponto de vista químico e farmacológico, decidiu-se, então, realizar o estudo fitoquímico da espécie *Piper mollicomum* (Kunth) visando o isolamento e identificação de constituintes químicos desta espécie, bem como a disponibilização de seus extratos, frações e substâncias isoladas para realização de estudos farmacológicos. A partir do estudo fitoquímico da fase diclorometânica de *Piper mollicomum* Kunth foi possível isolar, através de métodos cromatográficos como Cromatografia em Coluna em sílica e Cromatografia em Camada Delgada Preparativa, cinco substâncias, dentre estas duas amidas isobutílicas: 2-Propenamida, 3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-metilpropil)-(2E) e 2-Propenamida, 3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-metilpropil)-(2Z) e duas amidas pirrolidínicas: Pirrolidina, 1-[3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxo-2-propenil-(E) e Pirrolidina, 1-[3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxo-2-propenil-(Z), além de um fenilpropanóide denominado 2-Metoxi-4,5-metilenodioxipropilfenona isolado nas espécies *Piper marginatum*, *Piper barbatum* e *Piper aleyreanum*. Para identificação estrutural destas substâncias utilizou-se métodos espectroscópicos como Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais, bem como as comparações com dados de modelos da literatura.

PALAVRAS-CHAVE: Piperaceae, *Piper mollicomum*, amidas

ABSTRACT

The genus *Piper* considered the largest in the family Piperaceae, with at least 1000 species found mainly in Asia and the New World. Yours species have several representative commercial and medical applications, being subject of several studies related to the discovery of new sources of natural active substances. Based on data described in the literature regarding the pharmacological potential of the metabolites isolated from the genus *Piper*, as well as the occurrence of species not yet fully exploited in terms of chemical and pharmacological, then was decided to perform the phytochemical study of the species *Piper mollicomum* (Kunth) aiming at the isolation and identification of chemical constituents of this species, as well as the availability of its extracts, fractions and isolated compounds for pharmacological studies. From the phytochemical study of phase dichloromethane *Piper mollicomum* Kunth was possible to isolate, by chromatographic methods such as column chromatography on silica and Preparative Thin Layer Chromatography, five substances, among them two isobutyl amides: 2-Propenamide, 3-(6-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(2-methylpropyl)-(2E) and 2- Propenamide,3-(6- methoxy -1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(2-methylpropyl)-(2Z) and two pyrrolidines amides: Pirrolidine, 1-[3-(6- methoxy -1,3-benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2-propenyl-(E) and Pirrolidine, 1-[3-(6- methoxy -1,3-benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2-propenyl-(Z) and a phenylpropanoid called a 2-Methoxy-4,5-methylenedioxypropilphenone. For structural identification of these substances were used spectroscopic methods such as IR and NMR ^1H and ^{13}C uni and two-dimensional techniques and the comparison with models data in the literature.

KEYWORDS: Piperaceae, *Piper mollicomum*, amides.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FÓRMULAS

AcOEt	Acetato de etila
APT	Attached Proton Test
CC	Cromatografia em coluna
CCDA	Cromatografia em camada delgada analítica
CCDP	Cromatografia em camada delgada preparativa
COSY	Correlation Spectroscopy
<i>PmR-1</i>	Substância 1 isolada da espécie <i>Piper mollicomum</i>
<i>PmR-2</i>	Substância 2 isolada da espécie <i>Piper mollicomum</i>
<i>PmR-3</i>	Substância 3 isolada da espécie <i>Piper mollicomum</i>
<i>PmR-4</i>	Substância 4 isolada da espécie <i>Piper mollicomum</i>
<i>PmR-5</i>	Substância 5 isolada da espécie <i>Piper mollicomum</i>
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
δ	Deslocamento químico
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Duplo dupleto
Hex	Hexano
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
Hz	Hertz (ciclos por segundo)
IV	Infravermelho
<i>m</i>	Multiplete
MeOH	Metanol
nm	Nanômetro
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
ppm	Partes por milhão
RF	Fator de retenção
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de ¹³ C
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de ¹ H
<i>s, sl</i>	Singleto, singleto largo
<i>t</i>	Triplete
UV	Ultravioleta
sep	Septeto

LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1.** Obtenção e particionamento do extrato etanólico bruto da raiz de *Piper mollicomum*.....27
- Esquema 2.** Fracionamento da fase diclorometânica do extrato etanólico bruto de *Piper mollicomum*.....30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: <i>Piper mollicomum</i> Kunth.....	4
Figura 2: Fórmula estrutural da 2-Propenamida, 3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-metilpropil)-(2E).....	35
Figura 3: Espectro de IV de PmR-1 em pastilha de KBr.....	37
Figura 4: Espectro de RMN ¹ H de PmR-1 (CDCl ₃ , 500 MHz).....	38
Figura 5: Expansão do espectro de RMN ¹ H de PmR-1 (CDCl ₃ , 500 MHz).....	39
Figura 6: Expansão do espectro de RMN ¹ H de PmR-1 (CDCl ₃ , 500 MHz).....	40
Figura 7: Espectro de RMN ¹ H x ¹ H - COSY de PmR-1 (CDCl ₃ , 500 MHz).....	41
Figura 8: Espectro de RMN ¹ H x ¹ H - NOESY de PmR-1 (CDCl ₃ , 500 MHz).....	42
Figura 9: Expansão do espectro de RMN ¹ H x ¹ H - NOESY de PmR-1 (CDCl ₃ , 500 MHz).....	43
Figura 10: Expansão do espectro de RMN ¹ H x ¹ H - NOESY de PmR-1 (CDCl ₃ , 500 MHz).....	44
Figura 11: Expansão do espectro de RMN ¹³ C-APT de PmR-1 (CDCl ₃ , 125 MHz).....	45
Figura 12: Espectro de RMN ¹ H x ¹³ C - HMQC de PmR-1 (CDCl ₃ , 500/125 MHz).....	46
Figura 13: Expansão do espectro de RMN ¹ H x ¹³ C - HMQC de PmR-1 (CDCl ₃ , 500/125 MHz).....	47
Figura 14: Expansão do espectro de RMN ¹ H x ¹³ C - HMQC de PmR-1 (CDCl ₃ , 500/125 MHz).....	48
Figura 15: Espectro de RMN ¹ H x ¹³ C - HMBC de PmR-1 (CDCl ₃ , 500/125 MHz).....	49
Figura 16: Expansão do espectro de RMN ¹ H x ¹³ C - HMBC de PmR-1 (CDCl ₃ , 500/125 MHz).....	50

Figura 17: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-1 (CDCl_3 , 500/125 MHz)	51
Figura 18: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-1 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	52
Figura 19: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-1 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	53
Figura 20: Fórmula estrutural da 2-Propenamida, 3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-metilpropil)-(2Z)	55
Figura 21: Espectro de IV de PmR-2 em pastilha de KBr.....	59
Figura 22: Espectro de RMN ^1H de PmR-2 (CDCl_3 , 500 MHz).....	60
Figura 23: Expansão do espectro de RMN ^1H de PmR-2 (CDCl_3 , 500 MHz).....	61
Figura 24: Expansão do espectro de RMN ^1H de PmR-2 (CDCl_3 , 500 MHz).....	62
Figura 25: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-2 (CDCl_3 , 500 MHz).....	63
Figura 26: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-2 (CDCl_3 , 500 MHz)..	64
Figura 27: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-2 (CDCl_3 , 500 MHz).....	65
Figura 28: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-2 (CDCl_3 , 500 MHz).....	66
Figura 29: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-2 (CDCl_3 , 500 MHz).....	67
Figura 30: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-2 (CDCl_3 , 500 MHz).....	68
Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-2 (CDCl_3 , 125 MHz).....	69
Figura 32: Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-2 (CDCl_3 , 125 MHz).....	70
Figura 33: Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-2 (CDCl_3 , 125 MHz).....	71
Figura 34: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-2 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	72

Figura 35: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-2 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	73
Figura 36: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-2 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	74
Figura 37: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-2 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	75
Figura 38: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-2 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	76
Figura 39: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-2 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	77
Figura 40: Fórmula estrutural da Pirrolidina, 1-[3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxo-2-propenil-(E)].....	79
Figura 41: Espectro de IV de PmR-3 em pastilha de KBr.....	82
Figura 42: Espectro de RMN ^1H de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz).....	83
Figura 43: Expansão do espectro de RMN ^1H de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz).....	84
Figura 44: Expansão do espectro de RMN ^1H de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz).....	85
Figura 45: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz).....	86
Figura 46: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz)..	87
Figura 47: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz)..	88
Figura 48: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz)..	89
Figura 49: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz).....	90
Figura 50: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz).....	91
Figura 51: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz).....	92
Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-3 (CDCl_3 , 125 MHz).....	93

Figura 53: Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-3 (CDCl_3 , 125 MHz).....	94
Figura 54: Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-3 (CDCl_3 , 125 MHz).....	95
Figura 55: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-3 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	96
Figura 56: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-3 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	97
Figura 57: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-3 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	98
Figura 58: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-3 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	99
Figura 59: Fórmula estrutural da Pirrolidina, 1-[3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxo-2-propenil-(Z)].....	102
Figura 60: Espectro de IV de PmR-4 em pastilha de KBr.....	106
Figura 61: Espectro de RMN ^1H de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz).....	107
Figura 62: Expansão do espectro de RMN ^1H de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz).....	108
Figura 63: Expansão do espectro de RMN ^1H de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz).....	109
Figura 64: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz).....	110
Figura 65: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz).....	111
Figura 66: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz).....	112
Figura 67: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz).....	113
Figura 68: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz).....	114
Figura 69: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz).....	115
Figura 70: Espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-4 (CDCl_3 , 125 MHz).....	116

Figura 71: Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-4 (CDCl_3 , 125 MHz).....	117
Figura 72: Espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	118
Figura 73: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-4 (CDCl_3 , 125 MHz).....	119
Figura 74: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	120
Figura 75: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	121
Figura 76: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	122
Figura 77: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	123
Figura 78: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	124
Figura 79: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	125
Figura 80: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	126
Figura 81: Fórmula estrutural do 2-metoxi-4,5-metilenodioxipropilfenona.....	128
Figura 82: Espectro de IV de PmR-5 em pastilha de KBr.....	130
Figura 83: Espectro de RMN ^1H de PmR-5 (CDCl_3 , 500 MHz).....	131
Figura 84: Expansão do espectro de RMN ^1H de PmR-5 (CDCl_3 , 500 MHz).....	132
Figura 85: Expansão do espectro de RMN ^1H de PmR-5 (CDCl_3 , 500 MHz).....	133
Figura 86: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-5 (CDCl_3 , 500 MHz).....	134

Figura 87: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-5 (CDCl_3 , 500 MHz).....	135
Figura 88: Espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-5 (CDCl_3 , 125 MHz).....	136
Figura 89: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-5 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	137
Figura 90: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-5 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	138
Figura 91: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-5 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	139
Figura 92: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-5 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	140
Figura 93: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-5 (CDCl_3 , 500/125 MHz).....	141

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Substâncias citadas na tabela 1.....	14
Quadro 2: Algumas amidas pirrolidínicas isoladas de espécies do gênero <i>Piper</i>	21
Quadro 3. Frações obtidas e eluentes utilizados no fracionamento cromatográfico da fase diclorometânica da raiz de <i>Piper mollicomum</i>	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Amidas isobutílicas isoladas de <i>Piper</i> , adaptado de PARMAR, 1997.....	9
Tabela 2: Amidas pirrolidínicas isoladas de <i>Piper</i> , adaptado de PARMAR, 1997.....	17
Tabela 3: Dados de RMN ¹ H (500 MHz) e ¹³ C (125 MHz) uni e bidimensionais de PmR-1, registrados em CDCl ₃	35
Tabela 4: Comparação dos dados espectrais de RMN de ¹ H e ¹³ C de PmR-1 com modelo encontrado na literatura. (BARROS-FILHO <i>et al.</i> ,2007).....	36
Tabela 5: Dados de RMN ¹ H (500 MHz) e ¹³ C (125 MHz) uni e bidimensionais de PmR-2 (PmR-2B), registrados em CDCl ₃	56
Tabela 6: Comparação dos dados espectrais de RMN de ¹ H e ¹³ C de PmR-2 (PmR-2B) com modelo encontrado na literatura. (SHAH <i>et al.</i> , 1986; BARROS-FILHO <i>et al.</i> ,2007).....	57
Tabela 7: Dados de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) e ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de PmR-2 (PmR-2B) comparados com os obtidos para PMR-1 (500 MHz / 125 MHz) em CDCl ₃	58
Tabela 8: Dados de RMN ¹ H (500 MHz) e ¹³ C (125 MHz) uni e bidimensionais de PmR-3, registrados em CDCl ₃	80
Tabela 9: Comparação dos dados espectrais de RMN de ¹ H de PmR-3 com os encontrados na literatura. (DOMÍNGUEZ <i>et al.</i> ,1986).....	81
Tabela 10: Dados de RMN ¹ H e ¹³ C encontrados para PmR-4A em comparação com os de PMR-3 (500/125 MHz).....	103
Tabela 10A: Dados de RMN ¹ H (500 MHz) e ¹³ C (125 MHz) em CDCl ₃ e correlações entre sinais de ¹ H x ¹³ C (HMQC e HMBC) e ¹ H x ¹ H (COSY e NOESY) de PmR-4B.....	104
Tabela 11: Dados de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) e ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) de PmR-4B comparados com os obtidos na literatura (300 MHz / 75 MHz, CDCl ₃) . (SHAH <i>et al.</i> , 1986).....	105

Tabela 12: Dados de RMN¹H (500 MHz) e ¹³C (125 MHz) em CDCl₃ e correlações entre sinais de ¹H x ¹³C (HMQC e HMBC) e ¹H x ¹H (COSY e NOESY) de PmR-5.....128

Tabela 13: Dados de RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) e ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de PmR-5 comparados com os obtidos na literatura (300 MHz / 75 MHz) em CDCl₃ . (SANTOS & CHAVES, 1999).....129

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e FÓRMULAS	ix
LISTA DE ESQUEMAS	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE QUADROS	xvii
LISTA DE TABELAS.....	xviii

CAPÍTULO I – CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1. INTRODUÇÃO	1
2. ETNOBOTÂNICA	2
3. ASPECTOS BOTÂNICOS.....	3
3.1 Família Piperaceae Baill	3
3.2 Gênero <i>Piper</i> Linnaeus	3
3.3 Espécie <i>Piper mollicomum</i> Kunth	4
4. ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS	4
5. OBJETIVOS	5
5.1 Geral.....	5
5.2 Específicos.....	5

CAPÍTULO II – CONSTITUINTES QUÍMICOS

6. CONSTITUINTES QUÍMICOS ISOLADOS DO GÊNERO <i>Piper</i>LINNAEUS.....	7
7. AMIDAS ISOBUTÍLICAS	9
8. AMIDAS PIRROLIDÍNICAS	17

CAPÍTULO III – ESTUDO EXPERIMENTAL

9. EXPERIMENTAL	26
9.1 Coleta e identificação do material botânico	26
9.2 Estudo fitoquímico de <i>Piper mollicomum</i>	26
9.2.1 Preparação dos extratos	26
9.2.2 Isolamento e purificação dos constituintes químicos	28
Fracionamento cromatográfico da fase diclorometânica da raiz de <i>Piper</i>	
9.2.3 <i>mollicomum</i>	28
9.2.4 Caracterização estrutural dos constituintes químicos isolados.....	32

10. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
10.1 Determinação estrutural dos constituintes químicos de <i>Piper mollicomum</i> .	33
10.1.1 Determinação estrutural de <i>PmR -1</i>	33
10.1.2 Determinação estrutural de <i>PmR -2</i>	54
10.1.3 Determinação estrutural de <i>PmR -3</i>	78
10.1.4 Determinação estrutural de <i>PmR -4</i>	100
10.1.5 Determinação estrutural de <i>PmR -5</i>	127
11. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS.....	142
12. REFERÊNCIAS	143

Capítulo I

Considerações Iniciais

1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais vêm sendo, há muito tempo, utilizadas pela população como matéria-prima para o tratamento informal, cura e prevenção de seus males. Seu uso remonta o início da civilização, quando o homem tomou consciência da necessidade de combater as doenças que afligiam o seu corpo e chegou aos tempos atuais, tornando-se, muitas vezes, o único recurso terapêutico eficaz disponível a muitas comunidades. Em épocas remotas, a utilização de uma planta como medicamento era estabelecida empiricamente por tentativas ou a partir da observação da natureza. O comportamento dos animais, por exemplo, foi uma fonte importante de informações sobre o potencial terapêutico das plantas. A ingestão de ervas por animais doentes ou a capacidade dos animais silvestres de distinguir entre plantas propícias ao consumo e plantas tóxicas foram dois aspectos comportamentais que chamaram a atenção e auxiliaram o homem na identificação de possíveis agentes terapêuticos de origem vegetal (DI STASI, 1996).

A importância medicinal, econômica e ecológica de espécies nativas brasileiras, bem como o risco de sua extinção pela ação predatória do homem, tem motivado os estudos destas plantas, visando sua preservação e aproveitamento racional. Diversas plantas com potenciais medicinais ainda não pesquisados podem tornar-se promissoras fontes de inovações terapêuticas e farmacológicas para as mais variadas áreas da saúde humana (SOUZA *et al.*, 2003).

Apesar de sua longínqua história, grande parte da flora mundial é ainda desconhecida, pois das 250.000 a 500.000 espécies vegetais existentes na natureza, não mais que 10% foram examinadas sob os aspectos químicos, biológicos e farmacológicos (VERPOORTE, 1998). As pesquisas com plantas medicinais envolvem investigações da medicina tradicional e popular (etnobotânica); isolamento, purificação e caracterização estrutural de princípios ativos (fitoquímica); investigação farmacológica de extratos e constituintes químicos isolados (farmacologia); transformações químicas de princípios ativos (química orgânica sintética); estudo da relação estrutura/atividade e dos mecanismos de ação dos princípios ativos (química medicinal e farmacologia) e finalmente a operação de formulações para a produção de fitoterápicos.

O estudo das espécies vegetais, desenvolvido através de estudos integrados nas áreas da botânica, química, farmacologia, e outras ciências afins torna-se de grande relevância para uma maior apreciação de suas potencialidades química, farmacológica e industrial.

Analisando os medicamentos disponibilizados no mercado entre 1981 e 2002, observa-se que 28% destes possuem princípios ativos isolados de produtos naturais ou semi-sintéticos, ao passo que 24% são sintéticos com grupos farmacofóricos baseados em estruturas de produtos naturais. Portanto, mais da metade dos novos medicamentos lançados no referido período são derivados de produtos naturais, revelando a grande importância dessa fonte nos estudos de desenvolvimento de novos medicamentos (NEWMAN *et al.*, 2003).

Tendo em vista os grandes benefícios que as drogas de origem vegetal podem trazer para humanidade optamos pelo estudo fitoquímico do gênero *Piper*, especificamente *Piper mollicomum* Kunth cujos estudos fitoquímicos e farmacológicos ainda são pouco conhecidos, o que poderá conduzir à descoberta de novas fontes de substâncias naturais ativas.

2. ETNOBOTÂNICA

A espécie *Piper hispidinervum*, nativa da Amazônia, tem despertado grande interesse como fonte para extração de safrol, precursor de compostos orgânicos empregados na indústria farmacêutica, na produção de perfumes e cosméticos, na fabricação de inseticidas e ainda com potencial para uso na indústria química (NUNES *et al.*, 2007).

Também em comunidades asiáticas *Piper futokadsura* é usada para o tratamento de artrite e para aliviar os sintomas do reumatismo (KOUL *et al.*, 1996).

A infusão em água das raízes de kava-kava (*Piper methysticum*) tem sido usada como uma bebida tradicional na região das Ilhas do Pacífico, desde os tempos antigos por produzir efeitos narcóticos (BILIA *et al.*, 2002; XUAN *et al.*, 2008).

Piper mollicomum Kunth, distribuída no Brasil na região Amazônica e floresta Atlântica, é utilizada na medicina popular como tintura no tratamento de doenças hepáticas e contra indigestão (LAGO *et al.*, 2007; DUARTE *et al.*, 2007).

Plantas do gênero *Piper* são utilizadas na medicina Ayurvedica indiana por suas propriedades medicinais (KIRTKAR *et al.*, 1933; GERAN *et al.*, 1972), e também na medicina popular da América Latina.

A química de espécies de *Piper* originou inúmeros trabalhos científicos em todas as partes do mundo, o que levou ao isolamento de compostos fisiologicamente ativos, que podem ser agrupados nas seguintes categorias: Alcamidas, Fenilpropanoides, Lignanas e Neolignanas, Terpenos, Esteroides, Kavapironas, Piperólidos, Chalconas e Flavonoides (PARMAR *et al.*, 1997).

3. ASPECTOS BOTÂNICOS

3.1 Família Piperaceae Baill

A família Piperaceae pertence à superordem Nymphaeiflorae, ordem Piperales segundo Dahlgren (1980) e é formada por cinco gêneros: *Piper*, *Peperomia*, *Pothomorphe*, *Ottonia* e *Sarcorrhachis* englobando cerca de 2000 espécies que possuem hábito herbáceo, arbustivo ou, raramente, arbóreo e lianas. Em termos econômicos, científicos e culturais, a família Piperaceae Baill é uma das mais importantes da ordem Piperales (SANTOS *et al.*, 2001). Compreende cerca de 14 gêneros e 1950 espécies, amplamente distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais do globo (MABBERLEY *et al.*, 1997). No Brasil, ela é representada por aproximadamente 460 espécies pertencentes a cinco gêneros nativos: *Pothomorphe* Miq., *Sarcorrhachis* Trel., *Peperomia* Ruiz *et* Pav., *Ottonia* Spreng e *Piper* L. (MABBERLEY, 1997; ROSA & SOUZA, 2004). As espécies desta família são geralmente ervas trepadeiras ou eretas, arbustos e menos freqüentemente árvores, apresentando um elevado valor comercial, econômico e medicinal (DOMINGUEZ & ALCORN, 1985).

3.2 Gênero *Piper* Linnaeus

O gênero *Piper* é o maior da família Piperaceae, com pelo menos 1000 espécies distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais, especialmente da Ásia e das Américas. É um gênero com boa representatividade comercial e muitas aplicações medicinais (NUNES *et*

al., 2007). Na América tropical, inúmeras espécies são reconhecidas pelas populações locais como potencialmente benéficas (PARMAR *et al.*, 1997).

3.3 Espécie *Piper mollicomum* Kunth

A espécie *Piper mollicomum* Kunth (FIGURA 1) pertence à família Piperaceae e distribui-se no Brasil, na região Amazônica e Mata Atlântica (LAGO *et al.*, 2007), sendo sua tintura utilizada pela medicina popular para o tratamento de doenças hepáticas e contra indigestão. Esta espécie é conhecida popularmente pelos nomes de pariparoba, jaguarandi, jaborandi ou jaborandi-manso (DUARTE *et al.*, 2007).



Figura 1: *Piper mollicomum* Kunth

Fonte: http://webdrm.cpqba.unicamp.br/cpma/banco_de_dados <Acessado em 19.12.11>

4. ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS

Do ponto de vista farmacológico diversos estudos que avaliam o potencial farmacológico desta espécie têm sido evidenciados, dentre estes encontram-se: estudo da atividade antimicrobiana de extratos de *Piper mollicomum* (BARBOSA *et al.*, 1999); efeito

analgésico periférico (JOSÉ JUNIOR *et al.*, 2002); atividade larvicida desta espécie no controle da transmissão da dengue (GONCHE *et al.*, 2005); estudo do potencial antifúngico de duas cromonas e uma chalcona de *Piper mollicomum* (LAGO *et al.*, 2007) e estudo da atividade antimicrobiana do seu óleo essencial contra *Escherichia coli* (DUARTE *et al.*, 2007).

5. OBJETIVOS

5.1 Geral

Contribuir com o conhecimento quimiotaxonômico da família Piperaceae.

5.2 Específicos

- Isolar constituintes químicos de *Piper mollicomum* através de técnicas cromatográficas usuais;
- Elucidar e/ou caracterizar os constituintes químicos isolados, utilizando técnicas espectroscópicas de infravermelho, massas, RMN¹H e RMN¹³C uni e bidimensionais;
- Disponibilizar os extratos, frações e substâncias isoladas, caracterizadas e/ou elucidadas para estudos farmacológicos.

Capítulo II

Constituintes Químicos

6. CONSTITUINTES QUÍMICOS ISOLADOS DO GÊNERO *Piper* LINNAEUS

Várias espécies de *Piper* foram investigadas fitoquimicamente e uma infinidade de metabólitos secundários tem sido encontrados, incluindo kavalactonas (XUAN, *et al.*, 2008; WHITTON, *et al.*, 2003), aristolactamas (CHAVES *et al.*, 1999; 2003; 2006), lignoides (CHEN, *et al.*, 2007), cromenos (MORANDIM *et al.*, 2005; BALDOQUI *et al.*, 1999), flavonóides e chalconas (LAGO *et al.*, 2007), terpenos (BALDOQUI *et al.*, 2009), ácido benzóico prenilado (BALDOQUI *et al.*, 1999; RAMOS *et al.*, 2009) além das amidas consideradas a classe mais característica deste gênero (ARAÚJO-JÚNIOR, 1997; SANTOS, 1998; CHAVES *et al.*; 2001; 2003; SRINIVASAN, 2007).

Os estudos fitoquímicos desenvolvidos pela equipe da Prof^a Dr^a Maria Célia de Oliveira Chaves, do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos / CCS / UFPB, com espécies de *Piper* tem fornecido resultados promissores. Do caule de *Piper tuberculatum* foram isolados pipartina, β -sitosterol-3- β -glicosilado (ARAÚJO-JÚNIOR, 1996), cefaranona B (ARAÚJO-JÚNIOR *et al.*, 1999) e piperdardina, uma amida inédita (ARAÚJO-JÚNIOR *et al.*, 1997). O estudo dos frutos desta espécie forneceu os compostos *N*-isobutil-2*E*,4*E*-decadienamida; Piperidide-2*E*,4*E*-decadienamida (DA CUNHA & CHAVES, 2001); piperina S e *N*-(12,13,14-trimetoxidiidrocinaoil)- Δ^3 -piperidin-2-one (CHAVES *et al.*, 2003a).

Das raízes e frutos de *Piper marginatum* Jacq. foram isolados 2-metoxi-4,5-metilenodioxipropiofenona (SANTOS & CHAVES, 2000); 2,4,5-trimetoxipropiofenona (SANTOS & CHAVES, 1999); 1-(1*Z*-propenil)-2,4,6-trimetoxibenzeno, um novo produto natural (CHAVES & SANTOS, 2002); croweacina e 1-alil-2-metoxi-3,4-metilenodioxibenzeno (isolado pela primeira vez na família) (SANTOS *et al.*, 1997); *N*-isobutil-2-*trans*-4-*trans*-octadienamida, primeira amida isolada nesta espécie (CHAVES & SANTOS 1999), além dos fenilalcanóides 3,4-metilenodioxil-1(2*E*-octenil)-benzeno; 2,6-dimetoxi-3,4-metilenodioxil-1-(2-propenil)-benzeno; 1-(1*E*-propenil)-2,4,6-trimetoxibenzeno; apiol e isoasarona (SANTOS *et al.*, 1998). Ainda de *Piper marginatum* Jacq. foram isoladas, a partir do caule, as amidas 1-cinaoil pirrolidina (CHAVES *et al.*, 2003b), cefaranona B e piperolactama A (CHAVES *et al.*, 2006).

Estudos realizados pela equipe já citada, com as raízes de *Piper caldense* levou ao isolamento do composto inédito *N*-metil-aristolactama (caldensina) (CARDOSO-JÚNIOR & CHAVES, 2003). Das partes aéreas de *Piper carniconectivum* foram isolados 3', 4', 5'-trihidroxi-7-metoxiflavona; 3',5 dihidroxi-7-metoxiflavona; palmitato de 3,7,11,15,-tetrametilhexadec-2-en-ol, isoladas pela primeira vez no gênero; 3',5 dihidroxi-4',7-dimetoxiflavona; β -sitosterol, estigmaterol e feofitina a, além de um derivado do ácido benzóico, o 3,4-dihidroxi-5-(11'-carboxila-3',7',15'-trimetilhexadeca-2'E, 6'E,10'E, 14'E-tetraenil) (ALVES *et al.*, 2008).

Da fase clorofórmica obtida das partes aéreas de *Piper glandulosissimum* Yuncker foram isolados cinco flavonóides, dentre os quais 2',6'-diidroxí-3',4'-dimetoxichalcona e 5,8-diidroxí-7-metoxiflavona, ambas relatadas pela primeira vez na família Piperaceae; 2',4'-diidroxí-6'-metoxichalcona e 5,7,8-trimetoxiflavanona já isoladas no gênero, mas pela primeira vez nesta espécie, e 7-hidroxi-5,8-dimetoxiflavona, até então ainda não isolado de fontes naturais (SANTOS, 2004) e ainda 2'-4'-dihidroxi,6'-metoxidiidrochalcona, isolada pela primeira vez no gênero (ALVES, 2008). Estudo de atividade biológica desta substância evidenciou atividade antimicrobiana moderada contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Trychophyton menfagiohytes* e *Microsporum canis* (SANTOS, 2004).

A investigação fitoquímica do extrato etanólico bruto de *Piper montealegreanum* Yuncker revelou a presença dos compostos: 3,4-metilenodioxí-5-metoxi-7,8-diidrocinamoil-etil éster; β -sitosterol; estigmaterol; feofitina A e dois novos flavonóides: 8-formil-3',5'-diidroxí-7-metoxi-6-metilflavanona e 3'-formil-3,4',6'-triidroxí-2-metoxi-5-metilchalcona (ALVES *et al.*, 2011). Este é o único relato da espécie e acredita-se que seu potencial metabólico ainda tenha muito a ser explorado.

Do caule de *Piper arboreum* foram isolados piplaroxide, 3,4-Epoxy-8,9 diidropipltartine, sintepiridone, 8,9-dihidropipltartina, piperlactama E e 10-metilamina-4-Hidroxi-3-metoxifenantreno-1-Ácido Carboxílico-lactama (VASCONCELOS, 2011). Silva *et al.* (2002) relataram a identificação das amidas N-[10 - (13,14-Metilenodioxifenil) -7 (E), 9 (Z)-pentadienoil]-pirrolidina, arboreumina, N - [10 - (13,14-Metilenodioxifenil) -7(E)-pentaenoil]-pirrolidina e N-[10 - (13,14-Metilenodioxifenil) -7 (E), 9 (E)-pentadienoil]-pirrolidina).

A comparação dos esqueletos básicos de todas estas classes de compostos químicos, isolados de espécies de *Piper*, denota a grande variedade metabólica deste gênero e gera expectativas sobre as possíveis relações quimiotaxonômicas que as espécies de *Piper* possam ter entre si e entre representantes de outros gêneros.

7. AMIDAS ISOBUTÍLICAS

As amidas são constituintes comuns em espécies de *Piper* e apresentam importantes atividades biológicas. A partir de espécies de *Piper* foram isoladas amidas piperidínicas, pirrolidínicas, isobutílicas e diidropiridonas com potencial inseticida, antifúngico, moluscicida, antitumoral, entre outros. Na tabela 1, encontram-se algumas amidas isoladas do gênero *Piper* e o quadro 1 mostra as estruturas das referidas amidas citadas na tabela 1.

Tabela 1: Amidas isobutílicas isoladas de *Piper*, adaptado de PARMAR, 1997.

ESTRUTURA	COMPOSTO	ESPÉCIE	REFERÊNCIAS
1.1	Ácido (2E)-4-[(2-Metilpropil) amino]-4-oxo-butenóico	<i>P.hancei</i>	NARUI,1995
1.1	Silvamida 2E-(4,5-Dihidroxi)-N-isobutildecaenamida	<i>P. sylvaticum</i>	BANERJI,1982
1.3	LongamidaN-isobutilpentacosamida	<i>P.longum</i>	KOUL,1988
1.4	(2E,4E)-N-Isobutilpentacosamida	<i>P.banksii</i> , <i>P.nigrum</i> , <i>P.novae hollandiae</i>	LODER,1972; NAKATANI,1981; LODER,1969
1.5	(2E,4E)-N-Isobutildecadienamida	<i>P.attenuatum</i> , <i>P. chaba</i> , <i>P. guineense</i> , <i>P.hancei</i> , <i>P. longum</i> , <i>P.nepalense</i> , <i>P.nigrum</i> , <i>P.novae-hollandiae</i> , <i>P.pedicellosum</i> , <i>P.peepuloides</i> , <i>P.ribesioides</i> , <i>P.samentosum</i> , <i>P.sylvaticum</i> , <i>P.wallichii</i> .	DASGUPTA,1979; CONNOLLY,1995; GBEWONYO,1992; GBEWONYO,1992; LI,1987;HAN,1989; DHAR,1967; GUPTA,1972; LODER,1969; PARMAR,1997; DHAR,1967; KIJOA,1989; LIKHITWUITAYA WUID,1987; BANERJE,1974; HAN,1989

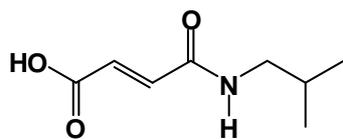
1.6	(2E,4E)-N- Isobutildecadienamida	<i>P.guineense</i> , <i>P.peepuloides</i>	GBEWONYO,1982; DHAR,1973
1.7	(2E,4E)-N- isobutilhexadecadienamida	<i>P.guineense</i> ,	OKOGUN,1974
1.8	(2E,4E)-N- isobutiloctadecadienamida	<i>P. argyropkylum</i> , <i>P.longum</i> , <i>P.macropodum</i> ,	BANERJI,1988. DWUMA- BADU,1976; OKOGUN,1974; TABUNENG,1983
1.9	(2E,4E)-N- isobutileicosadienamida	<i>P. guineense</i> , <i>P.longum</i> , <i>P.macropodum</i> , <i>P.nigrum</i>	MENSAH,1977; OKOGUN,1974; TABUNENG,1983; HOU,1989; RAINA,1976
1.10	Filfilina (2,4,10)-N- isobutildocosatrienamida	<i>P.officinarum</i>	GUPTA,1976
1.11	(2E,4E,8Z)-N- eicosatrienamida	<i>P.longum</i> , <i>P.nigrum</i> , <i>P.Officinarum</i>	TABUNENG,1983; NAKATANI,1981; GUPTA,1977
1.12	(2E,4E,12E)-N- isobutileicosatrieooctadecatri enamida	<i>P.retrofractum</i>	KIKUZAKI,1993
1.13	(2E,4E,14E)-N-isobutil- eicosatrienamida	<i>P.retrofractum</i>	KIKUZAKI,1993
1.14	N-3,4-Dimetoxibenzoil)- isobutilamina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986
1.15	N-3,4-Dimetoxicinamoil)- isobutilamina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986
1.16	N-(3',4',5'- Trimetoxicinamoil) isobutilamina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986
1.17	N-(2'-Metoxi-3',4'- metilenodioxicinamoil)- isobutilamina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986
1.18	4,5- Dihidropiperlonguminina 4,5- Dihidropiperoilisobutilamin a	<i>P.amalago</i> , <i>P.guineense</i> , <i>P.longum</i> , <i>P.tuberculatum</i>	ACHENBACH,1986 ; DWUMA- BADU,1976; TABUNENG,1983; BERNARD,1995;

1.19	Pipercollosidina 2E-N-isobutil-7-(3,4- metilennodioxifenil)- heptenamida	<i>P. callosum</i>	PRING,1982;
1.20	Piperlonguminina Piperoilisobutilamina	<i>P. acutisleginum,</i> <i>P. amalago,</i> <i>P. attenuatum,</i> <i>P. betle,</i> <i>P. chaba,</i> <i>P. guineense,</i> <i>P. hancei,</i> <i>P. khasiana,</i> <i>P. longum,</i> <i>P. nepalense,</i> <i>P. novae</i> <i>hollandiae,</i> <i>P. pedicellosum,</i> <i>P. sylvaticum</i>	PARMAR,1997; ACHENBACH,1986 ; DASGUPTA,1979; PARMAR,1997; PATRA,1974; OKOGUN,1974; NARUI,1995; LI,1987; PARMAR,1997; ACHENBACH,1986 ; TABUNENG,1983; CHATTERJEE,1966 ; CHATTERJEE,1967 ; GUPTA,1972; LODER,1969; PARMAR,1997; MAHANTA,1974
1.21	2- Metoxipiperoilisobutilamina	<i>P. amalago</i>	ACHENBACH,1986
1.22	Piperovatina (2E,4E)-N-isobutil-6- (4- Metoxifenil)-hexadienamida	<i>P. callosum</i>	PRING,1982
1.23	(2E,4E)-N-isobutil-7-(3,4- metilenedioxifenil)heptadie namida	<i>P. austrosinense</i>	LIU,1995
1.24	Pipercollosina (2E,4E)-N-isobutil-9-(3,4- Metilenedioxifenil) nonadienamida	<i>P. callosum,</i> <i>P. intrruptum</i>	PRING,1982; THEBPATIPHAT,1 988
1.25	Dihidropipericida (2E,4E)-N-isobutil-11-(3,4- undecadienamida	<i>P. nigrum</i>	MIYAKADO,1980; MIYAKADO,1983
1.26	Brachistamida A (2E,4E)-N-isobutil-15-(3,4)- metilenedióxi pentadecadienamida	<i>P. brachystachyum</i>	BANERJI,1989
1.27	Ciclopiperstachina	<i>P. trichostachyon</i>	JOSHI,1975

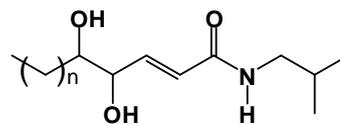
1.28	Futoamida 2E,6E-N-Isobutil-7-(3,4-Metilenodioxifenil)-heptadienamida	<i>P.futokadsura</i> , <i>P.hancei</i>	TAKAHASHI,1969; LI,1987
1.29	Retrofractamida C 2E, 8E-N-isobutil-9-(3,4-Metilenodioxifenil)-nonadienamida	<i>P.retrofractum</i>	BANERJI,1985
1.30	Retrofractamida A 2E, 4E-N-isobutil-9-(3,4-Metilenodioxifenil)-nonatrienamida	<i>P.brachystachyum</i> , <i>P.longum</i> , <i>P.nigrum</i> , <i>P.retrofractum</i> , <i>P. ridleyi</i>	KOUL,1988; MIYAKADO,1983; PARMAR,1997; KIUCHI,1988; BANERJI,1985
1.31	Retrofractamida D 2E,4E,9E-N-isobutil-10-(3,4-Metilenodioxifenil)-decatrienamida	<i>P.retrofractum</i>	BANERJI,1985
1.32	Pipericida 2E,4E,10E-N-isobutil-11-(3,4-Metilenodioxifenil)-undecatrienamida	<i>P.austrosinense</i> , <i>P. brachystachyum</i> , <i>P.guineense</i> , <i>P.longum</i> , <i>P.nigrum</i> .	LIU,1995; KOUL,1988; OKOGUN,1974; GBEWONYO,1992; TABUNENG,1983; MIYAKADO,1979; MIYAKADO,1980; KIUCHI,1988; MIYAKADO,1983; SU,1981; NAKATANI,1980; MIYAKADO,1986
1.33	Guineensina 2E,4E,12E-N-isobutil-13-(3,4-Metilenodioxifenil)-tridecatrienamida	<i>P.attenuatum</i> , <i>P.brachystachyum</i> , <i>P.guineense</i> , <i>P.hancei</i> , <i>P.longum</i> , <i>P.nigrum</i> ,	DASGUPTA,1979; CONNOLLY,1995; GBEWONYO,1992; NARUI,1995; KOUL,1988; TABUNENG,1983; MIYAKADO,1980; GLASL,1976; MIYAKADO,1983; SU,1981; NAKATANI,1981; GUPTA,1976; HAN,1989; BANERJI,1980

1.34	Brachistamida B 2E,4E,14E-N-isobutil-15- (3,4-Metilenodioxifenil)- Pentadecatrienamida	<i>P.brachystachyum</i>	BANERJI,1989
1.35	Ridleiamida 2E,4E,12E-N-isobutil-15- (3,4-Metilenodioxifenil)- pentadecatrienamida	<i>P.nidleyi</i>	AHMAD,1995
1.36	2-Propenamida, 3-(7- metoxi-1,3-benzodioxol-5- il)-N-(2-metilpropil)	<i>P. laetispicum</i> <i>P. austrosinensis</i>	LUO,2011
1.37	2-Propenamida, 3-(1,3- benzodioxol-5-il)-N-(2- metilpropil)-(2E)	<i>P. chaba</i> <i>P. nigrum</i> <i>P. guineense stem</i> <i>P. sarmentosum</i> <i>P. truncatum</i>	RAO,2011 COTINGUIBA,2009 WEI,2004 ADESOMA,2002 BOKESCH, 2011

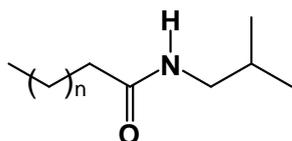
Quadro 1: Substâncias citadas na tabela 1.



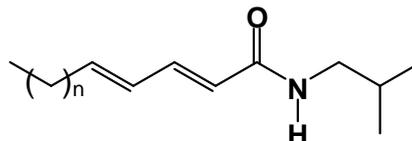
1.1



1.2 n=4



1.3 n = 23



1.4 n=2

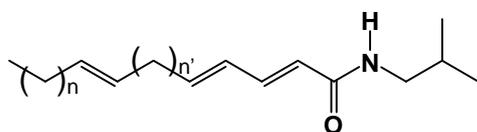
1.7 n=10

1.5 n=4

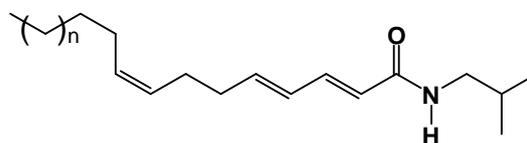
1.8 n=12

1.6 n=6

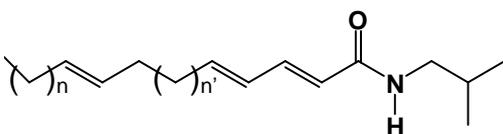
1.9 n=14



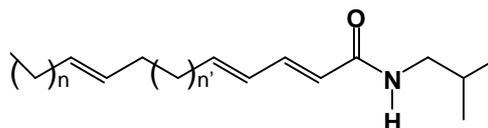
1.10 n²=4 n=10



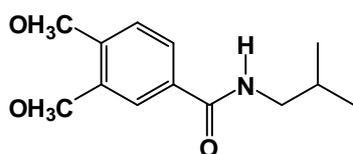
1.11 n=8



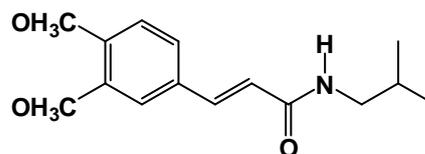
1.12 n²=5 n=4



1.13 n²=7 n=4

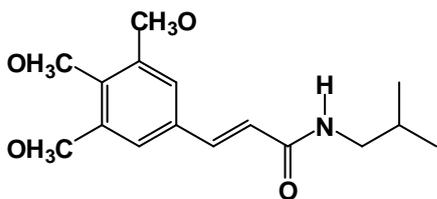


1.14

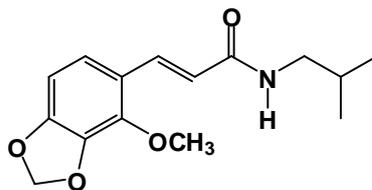


1.15

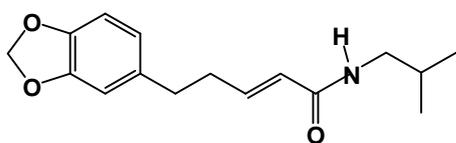
Quadro 1 (Continuação): Substâncias citadas na tabela 1.



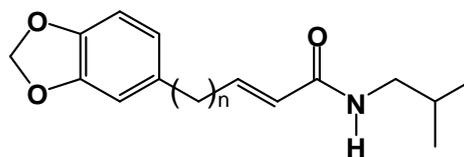
1.16



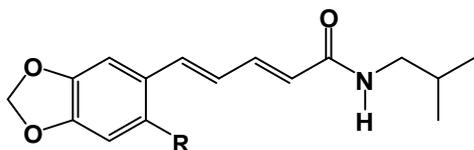
1.17



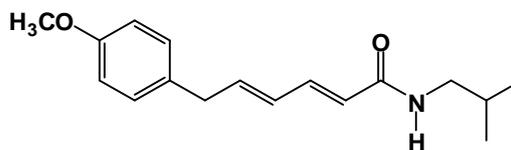
1.18



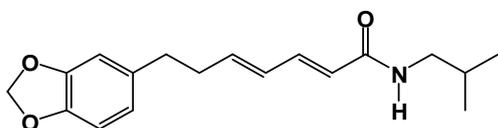
1.19 n=4



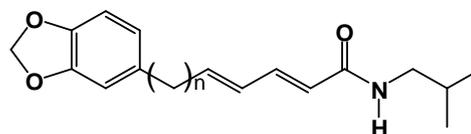
1.20 R = H

1.21 R = OCH₃

1.22

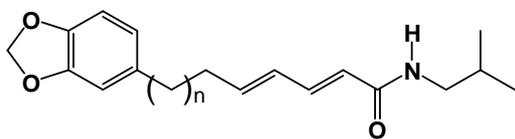
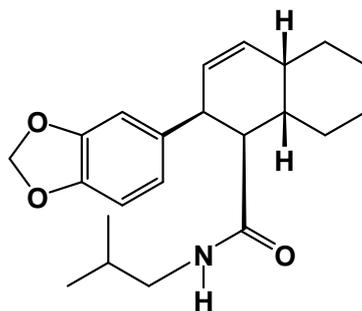
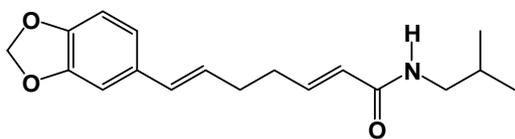
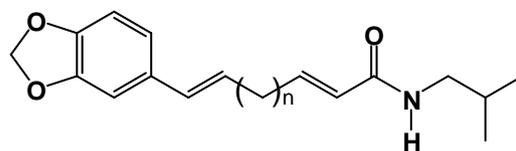
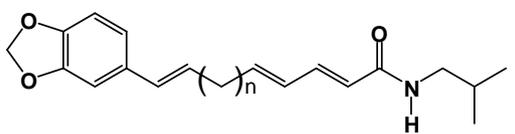
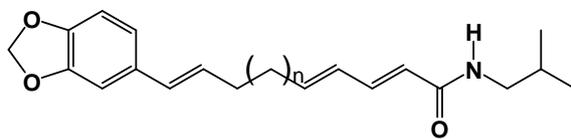
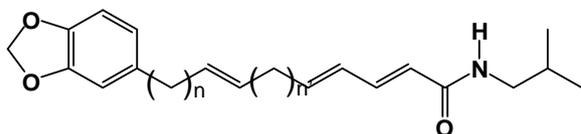
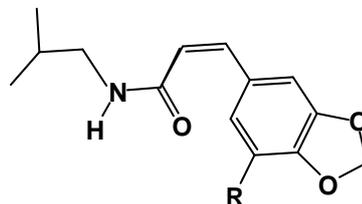


1.23



1.24 n=4

1.25 n=6

Quadro 1 (Continuação): Substâncias citadas na tabela 1.**1.26** $n=9$ **1.27****1.28****1.29** $n=4$ **1.30** $n=2$ **1.32** $n=4$ **1.31** $n=3$ **1.33** $n=6$ **1.34** $n=7$ **1.35** $n=2$ $n'=6$ **1.36** $R = OCH_3$ **1.37** $R = H$

8. AMIDAS PIRROLIDÍNICAS

Na tabela 2 encontram-se sumarizadas algumas amidas pirrolidínicas isoladas de espécies do gênero *Piper* e o quadro 2 mostra as estruturas das mesmas.

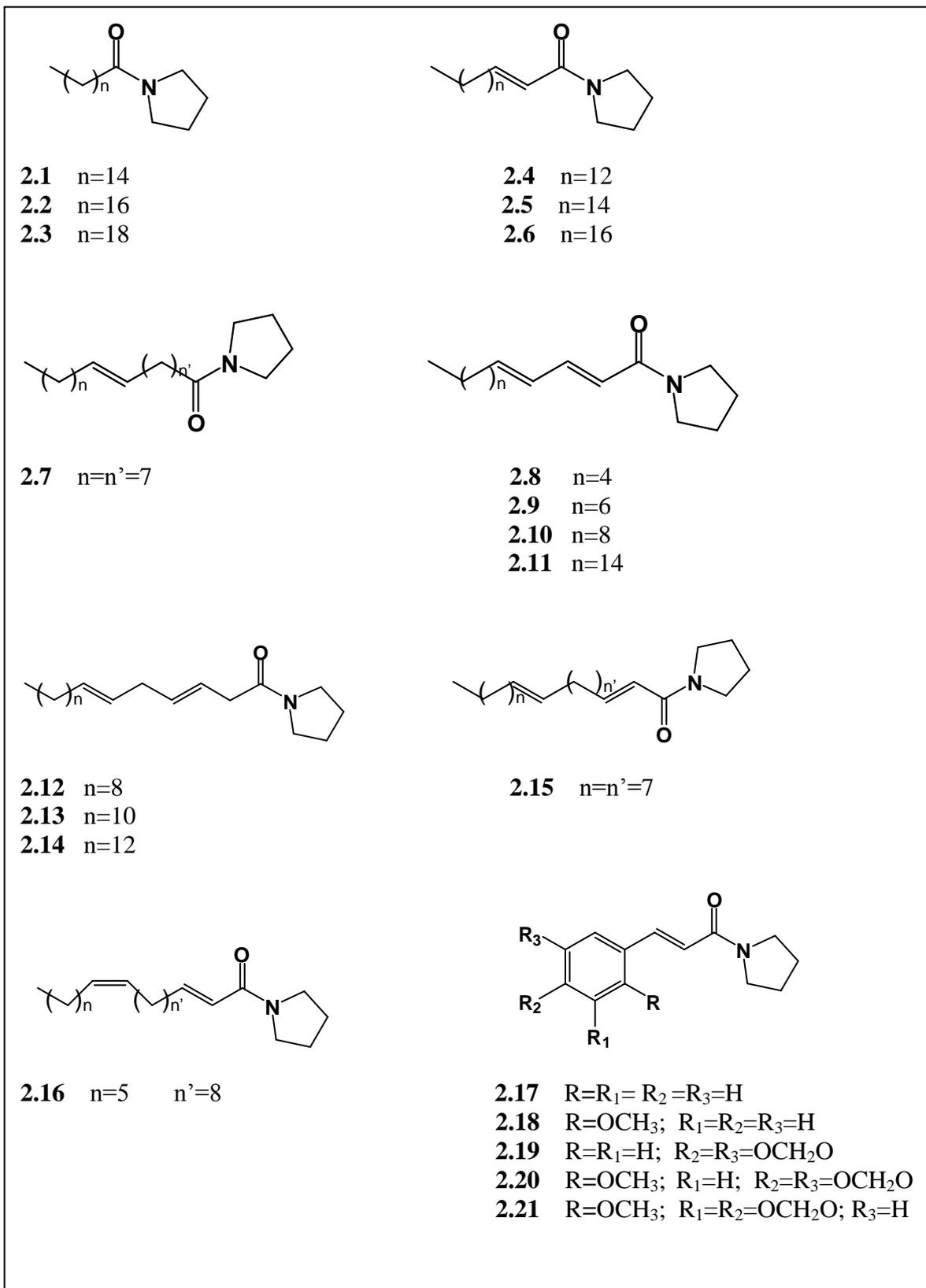
Tabela 2: Amidas pirrolidínicas isoladas de *Piper*, adaptado de PARMAR, 1997.

ESTRUTURA	COMPOSTO	ESPÉCIE	REFERÊNCIAS
2.1	Hexadecanoilpirrolidina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.2	Octadecanoilpirrolidina	<i>P. amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.3	Eicosanoilpirrolidina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.4	2-Hexadecenoilpirrolidina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.5	2-Octadecenoilpirrolidina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.6	2-Eicosenoilpirrolidina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.7	9-Octadecenoilpirrolidina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.8	Sarmentina (2E,4E)-N- Decadienoilpirrolidina	<i>P. nigrum</i> <i>P.samentosum</i>	KIUCHI,1988. LIKHITWITAYAWU ID,1987.
2.9	(2E,4E)-N- Dodecadienolpirrolidina	<i>P. nigrum</i>	KIUCHI,1988.
2.10	2,4-N- Tetradecadienoilpirrolidina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.11	Trichonina 2,4-N- Eicosenodoenolpirrolidina	<i>P.trichostachyon</i>	SINGH,1971.
2.12	3,6-Hexadecadienoilpirrolidina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.13	3,6-Octadecadienoilpirrolidina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.14	3,6- Eicosadienoilpirrolidina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.15	2,11-Eicosadienoilpirrolidina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.16	Brachistina 2E-9Z-Nonadecadienoil- pirrolidina	<i>P.brachystachyum</i>	KOUL,1988; MIYAKADO,1983.
2.17	N-Cinamoilpirrolidina	<i>P.argyrophyllum</i> , <i>P.methysticum</i> , <i>P.shmidtii</i> , <i>P.wightii</i>	SINGH,1996; ACHENBACH,1970; TYAGI,1995; BOLL,1996.
2.18	2'-Metoxicinamoilpirrolidina	<i>P.methysticum</i>	ACHENBACH,1975
2.19	3',4'- Metilenedioxicinamoilpirrolidi na	<i>P.amalago</i> ,	ACHENBACH,1986;
2.20	2'-Metoxi-4',5'- metilenedioxicinamoilpirrolidi- na	<i>P.amalago</i> , <i>P.peepuloides</i>	DOMINGUEZ,1986; SHAN,1986.

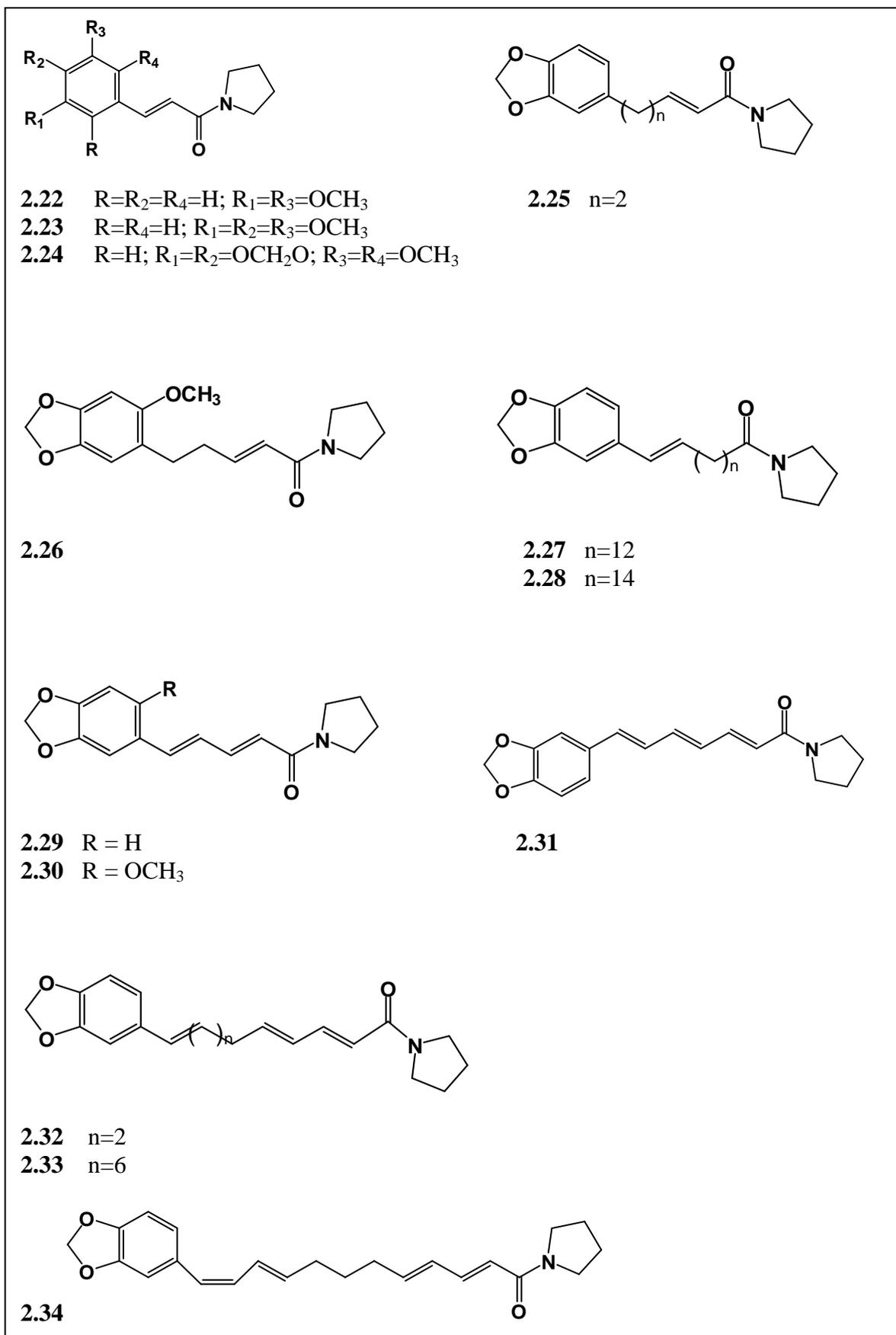
2.21	2'-Metoxi-3',4'-metilenedioxicinamoilpirrolidina	<i>P.amalago</i> ,	ACHENBACH,1986;
2.22	2'-5'Dimetoxicinamoilpirrolidina	<i>P.amalago</i> ,	ACHENBACH,1986;
2.23	3',4',5'-Trimetoxicinamoilpirrolidina	<i>P.amalago</i> ,	ACHENBACH,1986;
2.24	Peepuloidina Dimetoxi-4',5'-metilenedioxicinamoilpirrolidina	<i>P.peepuloides</i>	SHAH,1986.
2.25	Piperamina 5-(3,4-Metilenedioxifenil)-2-pentenoilpirrolidina	<i>P.chaba</i> , <i>P.nigrum</i>	CONNOLY,1995; KIUCHI,1988.
2.26	Δ^{ab} - Dihidrowisanidina 5-(2-Metoxi-4,5-metilenedioxifenil)-14-pentadecenoilpirrolidina	<i>P.guineense</i>	SONDENGAM,1977.
2.27	15-(3,4-Metilenedioxifenil)-14-pentadecenoilpirrolidina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.28	17-(3-4- Metilenedioxifenil)-16-heptadecenoilpirrolidina	<i>P.amalago</i>	ACHENBACH,1986.
2.29	Trichostachina 5-(3,4- Metilenedioxifenil)-2,4-pentadecenoilpirrolidina	<i>P.amalago</i> , <i>P.guineense</i> , <i>P.macropodum</i> , <i>P.nigrum</i> , <i>P.trichostachyon</i>	ACHENBACH,1986; OKOGUN,1974; HOU,1089 KIUCHI,1988; SINGH,1969.
2.30	Wisadinidina 5-(2 Metoxi-4,5-Metilenedioxifenil)-2,4-pentadienil-pirrolidina	<i>P.amalago</i> , <i>P. guineense</i>	CHATTERJEE,1966; MENSAH,1977; SONDENGAM,1977 SONDENGAM,1977
2.31	1-Piperetilpirrolidina 7- (3,4 Metilenedioxifenil)-2 ,4,6-heptatrienilpirrolidina	<i>P.trichostachyon</i>	SINGH,1974; SINGH,1976;
2.32	9-(-3,4-Metilenedioxifenil)2E,4E,8E-nonatrienoilpirrolidina	<i>P.nigrum</i>	KIUCHI,1988;
2.33	Brachiamida 13(3,4- Metilenedioxifenil)-2,4,12-tridecatrienoilpirrolidina	<i>P.brachystachyum</i>	KOUL,,1988; MYAKADO,1983.
2.34	12-(3,4- Metilenedioxifenil) (2E,4E,9E,11Z)-Dodecatetraenoilpirrolidina	<i>P.guineense</i>	GBEWONYO,1992;

2.35	Piperamida 7-(3,4,-Metilenedioxifenil)-6-heptenilpirrolidina	<i>P.nigrum</i>	KIUCHI,1988;
2.36	Tricholeina 9-(3,4-Metilenedioxifenil)-8-nonenilpirrolidina	<i>P.nigrum</i> , <i>P.trichostachyon</i>	KIUCHI,1988; SINGH,1976.
2.37	Samentosina 7-(3,4- metilenedioxifenil)-2,6-heptenilpirrolidina	<i>P.nigrum</i> , <i>P.samentosum</i>	KIUCHI,1988; LIKHITWITAYAWU ID,1987.
2.38	Brachiamida B 9-(3,4 -Metilenedioxifenil)-2,8-nonadienilpirrolidina	<i>P.brachystachyum</i>	KOUL,1988; MIYAKADO,1983;
2.39	Ciclobutano-2,4-bis (1,3-benzodioxol-5-metoxi-6-il)-1,3-dicarboxipirrolidide	<i>P.peepuloides</i>	DHAR,1995.
2.40	Ciclobutano-2- (1,3-benzodioxol-5-metoxi-6-il)-4-(1,3-benzodioxol-4,5-dimetóxi-6-il)-1,3-dicaborxipirrolidide	<i>P.peepuloides</i>	DHAR,1995.
2.41	Ciclostachina A	<i>P.trichostachyon</i>	JOSHI,1975; JOSHI,1975;
2.42	Ciclostachina B	<i>P.trichostachyon</i>	JOSHI,1975;
2.43	2-Propen-1-ona, 3-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1-pirrolidinil)-(2E)	<i>P. guineense stem</i>	ADESOMA, 2002
2.44	2-Propen-1-ona, 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1-pirrolidinil)-(2E)	<i>P. nigrum</i>	WEI, 2004
2.45	Pirrolidina, 1-[5-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxo-2-pentenil]-(E)- (9CI)	<i>P. nigrum</i> <i>P. guineense</i> <i>P.reticulatum</i>	SIDDIQUI,2005 ADESOMA,2002 MAXWELL,1998
2.46	2,4-Pentadien-1-ona, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1-pirrolidinil)-(2Z,4E)	<i>P. nigrum</i>	WEI,2004
2.47	2,4-Pentadien-1-ona, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1-pirrolidinil)-(2E,4Z)	<i>P. nigrum</i> <i>P.tuberculatum</i>	WEI,2004 VASQUES,2002

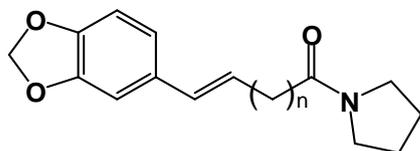
2.48	2,4-Pentadien-1-ona, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1-pirrolidinil)(2E,4E)	<i>P. tuberculatum</i> <i>P. nigrum</i> <i>P. longum</i> <i>P. hancei</i>	REGASINI,2009 RAO, 2011a RAO, 2011b SUBEHAN, 2006 ZHOU, 2005
------	---	--	--

Quadro 2: Algumas amidas pirrolidínicas isoladas de espécies do gênero *Piper*.

Quadro 2 (Continuação): Algumas amidas pirrolidínicas isoladas de espécies do gênero *Piper*.

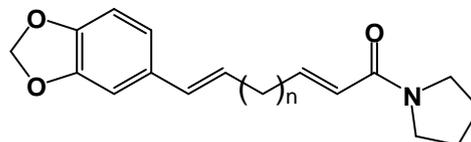


Quadro 2 (Continuação): Algumas amidas pirrolidínicas isoladas de espécies do gênero *Piper*.



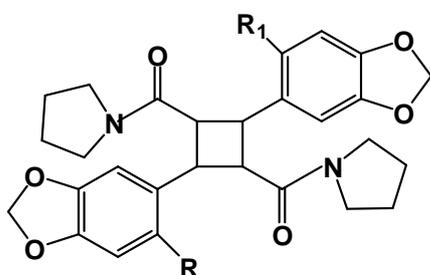
2.35 n=4

2.36 n=6



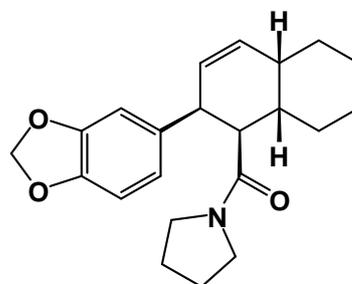
2.37 n=2

2.38 n=4

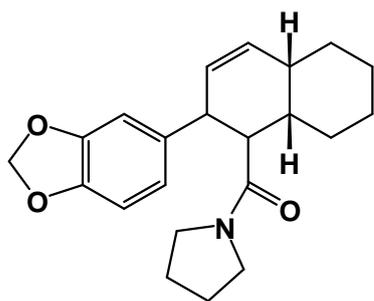


2.39 R=H; R₁=OCH₃

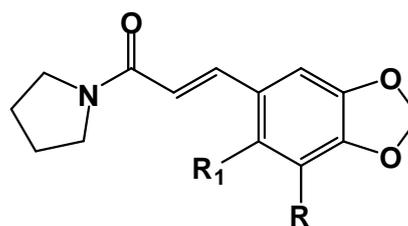
2.40 R=R₁=OCH₃



2.41



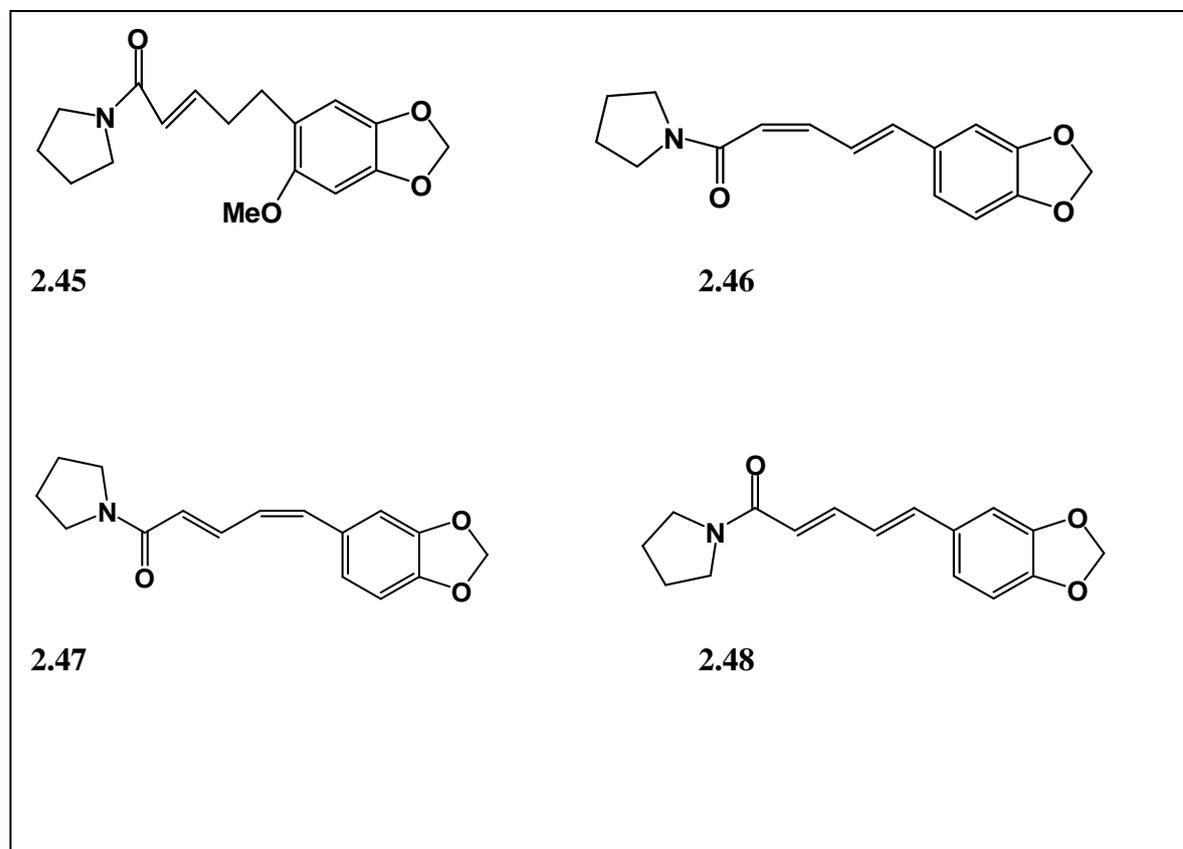
2.42



2.43 R=OMe; R₁=H

2.44 R=R₁=H

Quadro 2 (Continuação): Algumas amidas pirrolidínicas isoladas de espécies do gênero *Piper*.



Capítulo III

Estudo Experimental

9. EXPERIMENTAL

9.1 Coleta e identificação do material botânico

O material vegetal, raízes, foi coletado no horto florestal da Universidade Federal de Areia, Paraíba. A identificação de *Piper mollicomum* foi realizada pela Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima Agra e uma exsicata depositada no herbário Prof. Lauro Pires Xavier (CCEN/UFPB) sob n^º (EAN-16120).

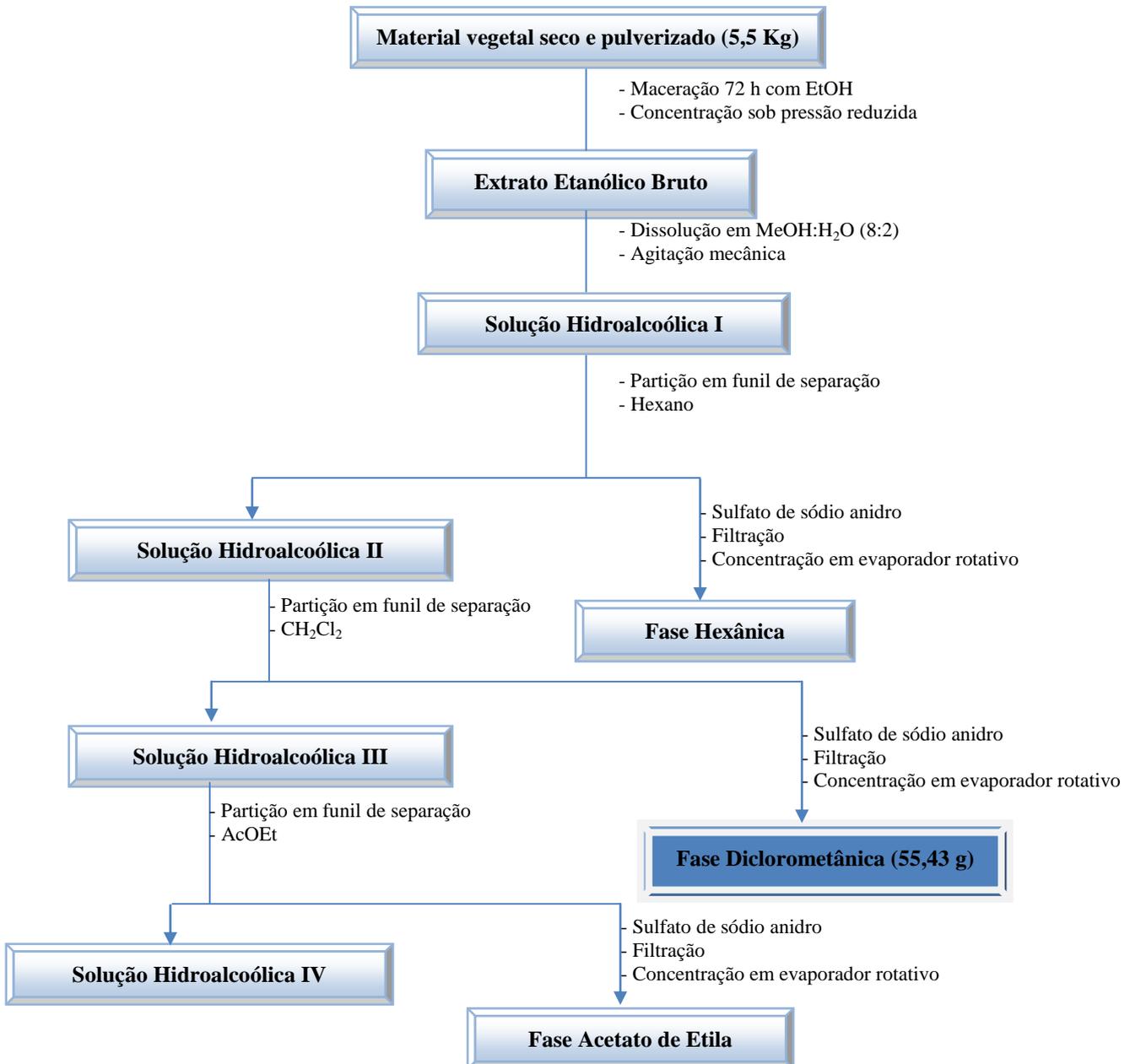
9.2 Estudo fitoquímico de *Piper mollicomum*

9.2.1 Preparação dos extratos

As raízes de *Piper mollicomum*, após coletadas, foram desidratadas em estufa com ar circulante a temperatura média de 40°C durante 72 horas, sendo em seguida pulverizadas em moinho mecânico, reduzindo-se a pó (5,5 Kg). Este foi submetido a maceração exaustiva com etanol por três dias consecutivos, sendo este processo repetido exaustivamente, até a máxima extração dos constituintes químicos. A solução extrativa obtida foi concentrada em rotaevaporador, resultando no extrato etanólico bruto o qual foi solubilizado em MeOH:H₂O (8:2), obtendo-se a solução hidroalcolica, sendo esta submetida à partição líquido/líquido, em um funil de separação, utilizando-se os solventes hexano, diclorometano e acetato de etila, separadamente. As soluções obtidas foram tratadas com sulfato de sódio (Na₂SO₄) anidro e submetidas à filtração.

Após esse processo, os solventes foram evaporados em rotaevaporador, sob pressão reduzida, a temperatura não superior a 50 °C, fornecendo as fases: hexânica, diclorometânica (55,43 g) e acetato de etila, respectivamente (ESQUEMA 1, p.27).

Esquema 1 .Obtenção e particionamento do extrato etanólico bruto da raiz de *Piper mollicomum*.



9.2.2 Isolamento e purificação dos constituintes químicos

As cromatoplasmas foram preparadas em placas de vidro 5x 20, 10x 20, 20x 20 cm com sílica gel ART 7749 (MERCK), sendo a suspensão homogênea de sílica gel em água destilada (1:2) distribuída uniformemente sobre as placas através de um cursor. A espessura das camadas da suspensão sobre as placas foi de 0,25 mm para a Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA) e de 1,00 mm para a Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (CCDP). Posteriormente, as cromatoplasmas foram secas ao ar e ativadas em estufa a 120°C por 2 horas. As colunas cromatográficas foram preparadas utilizando-se como fase estacionária sílica gel Art. 7734 (MERCK), sendo o tamanho e diâmetro das colunas determinados de acordo com o peso da amostra a ser trabalhada.

Para revelação das substâncias em CCDA e em CCDP utilizou-se irradiação ultravioleta nos comprimentos 254 e 366 nm, por meio de aparelho MINERALIGHT modelo UVGL-58, impregnação das placas em cubas de vidro saturadas por vapores de iodo e com reativo de Dragendorff.

9.2.3 Fracionamento cromatográfico da fase diclorometânica da raiz de *Piper mollicomum*

25 gramas da fase diclorometânica foi cromatografada em coluna de sílica gel ART 7734 (ESQUEMA 2, p.30), utilizando-se como eluentes Hex; CH₂Cl₂ e MeOH, puros e/ou em misturas binárias, em gradiente crescente de polaridade, obtendo-se 96 frações, que foram concentradas em rotaevaporador e reunidas por CCDA, de acordo com seus fatores de retenção (R_f) em 22 grupos de frações (QUADRO 3, p.31).

A fração 49 foi solubilizada em diclorometano e seu precipitado resultou em cristais incolores que foram codificados como sendo **PmR-1**, o sobrenadante após secagem também resultou em cristais amarelos sendo codificado como **PmR-2**.

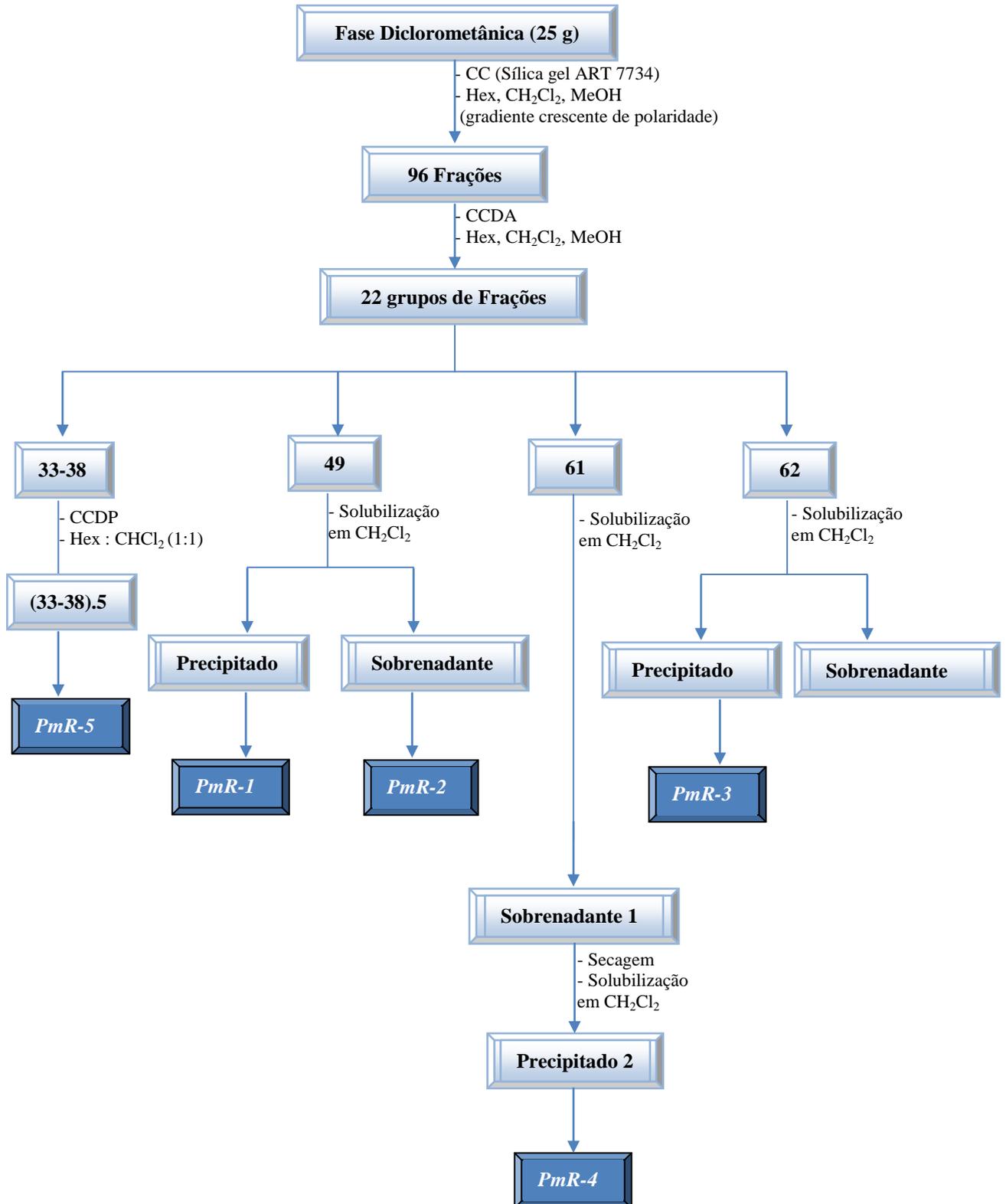
A fração 62 apresentou-se como cristais amarelos misturados a uma substância amorfa de cor marrom, após recristalização em diclorometano originou como precipitado (ppt 1) cristais amarelos que foram codificados como **PmR-3**.

A fração 61 foi solubilizada em diclorometano e originou o precipitado 1 (ppt 1) e o sobrenadante 1 (sbd 1), este cristalizou a temperatura ambiente e foi solubilizado no mesmo solvente anterior resultando no segundo precipitado (ppt 2) que recebeu o código **PmR-4**.

A fração 33-38 foi purificada em cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP) utilizando-se como sistema de eluição uma mistura dos solventes hexano e diclorometano na proporção (1:1), obtendo-se 5 subfrações que foram analisadas em CCDA, destacando-se a fração 33-38.5 de aspecto semi-sólido e coloração amarela que recebeu o código **PmR-5**.

As substâncias codificadas foram encaminhadas para análise espectroscópica de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais.

Esquema 2. Fracionamento da fase diclorometânica do extrato etanólico bruto de *Piper mollicomum*.



Quadro 3. Frações obtidas e eluentes utilizados no fracionamento cromatográfico da fase diclorometânica da raiz de *Piper mollicomum*

Eluentes	Proporção	Frações obtidas	Frações reunidas
Hexano	100%	1	1-6
Hex:CH ₂ Cl ₂	9:1	2 a 4	7-20
Hex:CH ₂ Cl ₂	8:2	5	21-25
Hex:CH ₂ Cl ₂	7:3	6	26-30
Hex:CH ₂ Cl ₂	65:35	7	31-32
Hex:CH ₂ Cl ₂	6:4	8 e 9	33-38
Hex:CH ₂ Cl ₂	1:1	10 a 19	39-40
Hex:CH ₂ Cl ₂	4:6	20 a 31	41-43
Hex:CH ₂ Cl ₂	3: 7	32 a 34	44-45
Hex:CH ₂ Cl ₂	2:8	35 a 36	46
Hex:CH ₂ Cl ₂	1:9	37 a 39	47
CH ₂ Cl ₂	100%	40 a 45	48
CH ₂ Cl ₂ :AcOEt	9:1	46 a 54	49
CH ₂ Cl ₂ :AcOEt	8:2	55 a 57	50
CH ₂ Cl ₂ :AcOEt	7:3	58 e 59	51
CH ₂ Cl ₂ :AcOEt	1:1	60 a 66	52-59
CH ₂ Cl ₂ :AcOEt	4:6	67 a 71	60
CH ₂ Cl ₂ :AcOEt	3: 7	72 a 75	61
CH ₂ Cl ₂ :AcOEt	2:8	76 a 81	62
AcOEt	1:9	82 a 85	63
CH ₂ Cl ₂ :MeOH	95:5	86 a 88	64
CH ₂ Cl ₂ :MeOH	9:1	89 a 92	65-96
CH ₂ Cl ₂ :MeOH	8:2	93 a 95	
MeOH	7:3	96	

9.2.4 Caracterização estrutural dos constituintes químicos isolados

A determinação estrutural dos constituintes químicos da raiz de *Piper mollicomum* foi realizada através da análise de espectros no infravermelho (IV) e de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais e de comparações com modelos da literatura.

Para a obtenção dos espectros dos compostos isolados na região do infravermelho (IV), utilizou-se o espectrômetro BOMEM FT-IR, série 100 MB com as amostras de peso entre 1,0 e 4,0 mg preparadas em pastilhas comprimidas de KBr, sendo os valores registrados em centímetros⁻¹ (cm^{-1}).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono treze foram obtidos utilizando-se o espectrômetro VARIAN-NMR-SYSTEM, operando em 500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C . As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado, empregando-se tetrametilsilano (TMS) como referência. Os deslocamentos químicos (δ) foram registrados em partes por milhão (ppm), a constante de acoplamento J em Hz.

10. RESULTADOS E DISCUSSÃO

10.1 Determinação estrutural dos constituintes químicos de *Piper mollicomum*

10.1.1 Determinação estrutural de PmR-1

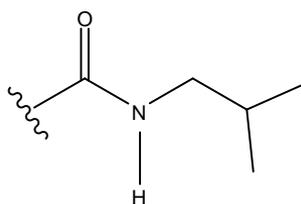
A substância codificada como PmR-1 apresentou-se como cristais incolores em forma de agulha, solúveis em diclorometano.

No espectro de IV em pastilha de KBr (Fig.3, p.37) de PmR-1 observou-se as seguintes absorções: 3267,41 cm^{-1} (ν NH); 3082,25 cm^{-1} (ν CH de carbono sp^2 olefínico); 1647,21 cm^{-1} (ν C=O); 1604,77 cm^{-1} (ν C=C); 1562,34 e 1489,05 cm^{-1} (ν C=C de anel aromático); 1192,01 cm^{-1} (deformação axial do dimetil alifático $(\text{CH}_3)_2$ e 2958,80 - 2866,22 cm^{-1} (CH_3, CH_2 , deformação axial).

Os espectros de RMN¹H (CDCl_3 , 500 MHz. Fig 4 a 6, pp.38-40) mostraram os seguintes sinais: δ_{H} 6,92 (s, 1H; H-6); δ_{H} 6,49 (s, 1H; H-3), os sinais em δ_{H} 5,91 (s, 2H) e δ_{H} 3,79 (s, 3H), condizentes com a presença de anel aromático 1, 2, 4, 5 – tetrassubstituído, além de três dubletos em δ_{H} 7,79 ($J=16,0$ Hz, 1H); δ_{H} 6,25 ($J=16,0$ Hz, 1H) e δ_{H} 0,92 ($J=6,5$ Hz, 6H); um tripleto em δ_{H} 3,18 ($J=6,5$ Hz, 2H); um septeto em δ_{H} 1,81 ($J=6,5$ Hz, 1H) e um singleto largo em δ_{H} 5,65.

O espectro bidimensional $^1\text{H} \times ^1\text{H} - \text{COSY}$ (CDCl_3 , 500 MHz. Fig 7, p.41) mostrou correlações entre os sinais: δ_{H} 7,79/ δ_{H} 6,25; δ_{H} 3,18/ δ_{H} 1,81 e δ_{H} 1,81/ δ_{H} 0,92, dados que sugerem a presença de dupla ligação TRANS e de grupo isobutílico na molécula. Por outro lado, a correlação dos sinais δ_{H} 3,18/ δ_{H} 5,71 vista também no experimento $^1\text{H} \times ^1\text{H} - \text{COSY}$, aponta para a possibilidade de PmR-1 tratar-se de amida isobutílica.

O espectro de RMN¹³C, utilizando a técnica APT (CDCl₃, 125 MHz. Fig 11, p.45) mostrou 14 sinais para 15 átomos de carbono, dentre os quais 5 para carbonos não-hidrogenados (δ_C :166,65; 154,59; 149,76; 141,56 e 116,52), 5 para carbonos metínicos (δ_C 135,61; 119,01; 106,68; 94,75 e 28,68), 2 para carbonos metilênicos (δ_C 101,50 e δ_C 47,03) e 2 para 3 carbonos metílicos [δ_C 56,48 e δ_C 20,15(2C)] . O espectro bidimensional de correlação ¹H x ¹³C – HMQC (CDCl₃, 500/125 MHz. Fig 12 a 14, pp.46-48) mostrou as correlações: δ_H 3,18 / δ_C 47,03; δ_H 0,92 / δ_C 20,15; δ_H 1,81 / δ_C 28,68, as quais ao lado das correlações: δ_H 3,18 / δ_C 20,15; δ_C 166,65; δ_C 28,68; δ_H 1,81 / δ_C 47,03; δ_C 20,15; δ_H 0,92 / δ_C 47,03; δ_C 28,68 e δ_C 20,15, vistas no experimento bidimensional ¹H x ¹³C – HMBC (CDCl₃, 500/125 MHz. Fig. 15 a 19, pp.49-53) permitiram confirmar que PmR-1 trata-se de uma amida isobutílica, como sugerido pelo experimento ¹H x ¹H – COSY e pelas correlações vistas no espectro bidimensional ¹Hx¹H – NOESY (CDCl₃, 500 MHz. Fig 8 a 10, pp.42-44), que mostrou as correlações δ_H 6,49 / δ_H 3,79; δ_H 5,65 / δ_H 3,18; δ_H 3,18 / δ_H 0,92; δ_H 7,79 / δ_H 6,92; δ_H 5,65 (NH) e δ_H 1,81 / δ_H 0,92; δ_H 5,65 (NH) / δ_H 6,25 e δ_H 6,92 / δ_H 6,25.



O espectro HMQC, ainda mostra as correlações: δ_H 7,79/ δ_C 135,61; δ_H 6,26/ δ_C 119,01; δ_H 6,92/ δ_C 106,68; δ_H 6,49/ δ_C 94,75 e δ_H 5,92/ δ_C 101,50; dados que ao lado das correlações do HMBC : δ_H 7,79/ δ_C 119,01; δ_C 106,68 ; δ_C 166,65 e δ_C 154,49; δ_H 6,25/ δ_C 135,61; δ_C 116,52 e δ_C 166,65; δ_H 6,92/ δ_C 135,61, permitiram deduzir a presença de dupla ligação α , β – insaturada na molécula e definir δ_C 116, 52 e δ_C 106,68 para as posições 1 e 6 do anel aromático. O experimento HMBC (Fig.15 a 19, pp.49-53) ainda permite sugerir os sinais δ_C 154,59; δ_C 149,76 e δ_C 141,56, para os carbonos 2, 5 e 4 do anel aromático, através das correlações : δ_H 3,79/ δ_C 154,59 e δ_H 5,91 / δ_C 149,76 e δ_C 141,56. As correlações HMBC (Fig.15 a 19, pp.49-53) entre os sinais δ_H 6,92 e δ_H 6,49 com os sinais de carbono 154,59; 149,76 e 141,56, permitiram atribuir os deslocamentos químicos dos sinais δ_H 6,92 e δ_H 6,49, vistos no espectro de RMN¹H, de maneira inequívoca, para as posições 6 e 3 da molécula. O conjunto de

dados de RMN de ^1H e ^{13}C permitem sugerir que PmR-1 trata-se da amida isobutílica denominada 2-Propenamida, 3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-metilpropil)-(2E), isolada na espécie *Piper amalago* var. *nigrinodum*. As demais correlações encontram-se na tabela 3, p.35.

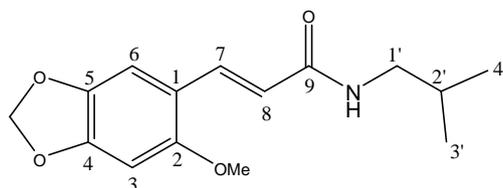


Figura 2: Fórmula estrutural da 2-Propenamida, 3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-metilpropil)-(2E)

Tabela 3: Dados de RMN ^1H (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz) uni e bidimensionais de PmR-1, registrados em CDCl_3 .

PmR-1 (CDCl_3)

C	HMQC - $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$		HMBC - $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$		COSY $^1\text{H} \times ^1\text{H}$	NOESY $^1\text{H} \times ^1\text{H}$
	δ_{C}	δ_{H}	2J	3J		
1	116,52	-				
2	154,59	-				
4	141,56	-				
5	149,76	-				
9	166,65	-				
CH						
3	94,75	6,49(s,1H)	C-2,C-4	C-5,C1		
6	106,68	6,92 (s,1H)	C-5	C-7;C-2,C-4		H-8
7	135,61	7,79 (d, $J=16,00\text{Hz}$,1H)	C-8	C-6;C-9,C-2	H-8	H-6
8	119,01	6,25(d, $J=16,00\text{Hz}$,1H)	C-7;C-9	C-1	H-7	H-6;NH
2'	28,68	1,81 (sep., $J=6,50\text{Hz}$,1H)	C-1';C-12,13		H-4',3'; H-1'	
CH₂						
1'	47,03	3,18 (t, $J=6,50\text{Hz}$,2H)	C-2'	C-4',3';C-9	H-2'	NH;Me-3',4'
CH ₂ O ₂	101,50	5,91 (s,20H)		C-5;C-4		
CH₃						
OMe-2	56,48	3,79(s,3H)		C-2		H-3
Me-3',4'	20,15	0,92(d, $J=6,50\text{Hz}$,6H)	C-2'	C-1'	H-2'	H-1';H-2'
NH						
		5,65 (sl)				H-7; H-8

Tabela 4: Comparação dos dados espectrais de RMN de ^1H de PmR-1 com modelo encontrado na literatura. (BARROS-FILHO *et al.*,2007)

C	PmR-1 (CDCl ₃ , 500 MHz)		Modelo (CDCl ₃ , 500 MHz)	
		δ^1_{H}		δ^1_{H}
1		-		-
2		-		6,67(s,1H)
4		-		-
5		-		-
9		-		-
CH				
3		6,49(s,1H)		-
6		6,92 (s,1H)		6,72(s,1H)
7		7,79 (d,J=16,0Hz,1H)		7,51(d,J=15,50 Hz,1H)
8		6,25(d,J=16, 0Hz,1H)		6,25(d,J=15,50 Hz,1H)
2'		1,81 (sep.,J=6,5Hz,1H)		1,85(m,1H)
CH₂				
1'		3,18 (t ,J= 6,5Hz,2H)		3,22(dd,J=6,30 e 6,30Hz,2H)
CH ₂ O ₂		5,92 (s,2H)		6,00(s,2H)
CH₃				
OMe-2		3,79(s,3H)		3,91(s,3H)
Me-3',4'		0,92 (d,J=6,5Hz, 6H)		0,96(d,J=6,7Hz,6H)
NH		5,65(sl)		5,71(sl)

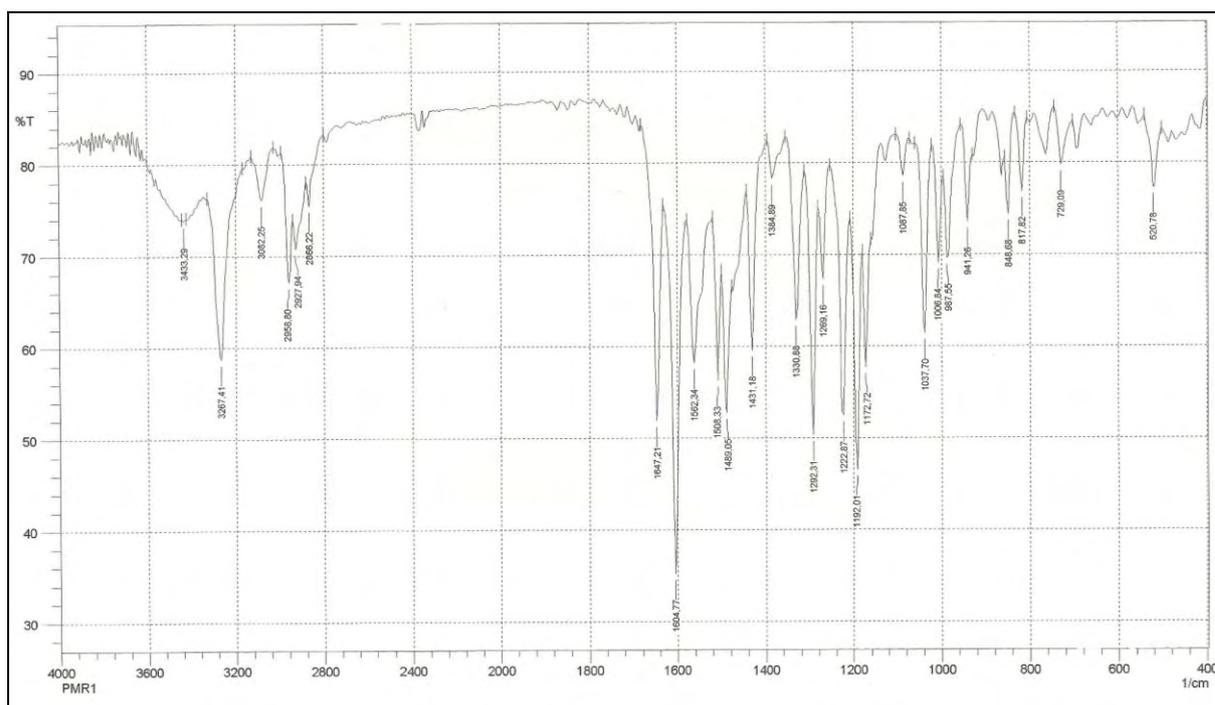
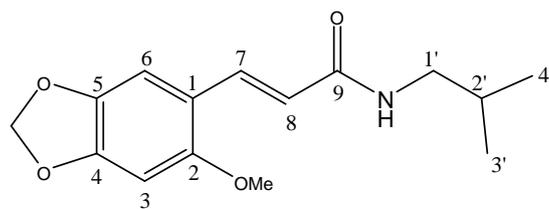


Figura 3: Espectro de IV de PmR-1 em pastilha de KBr.

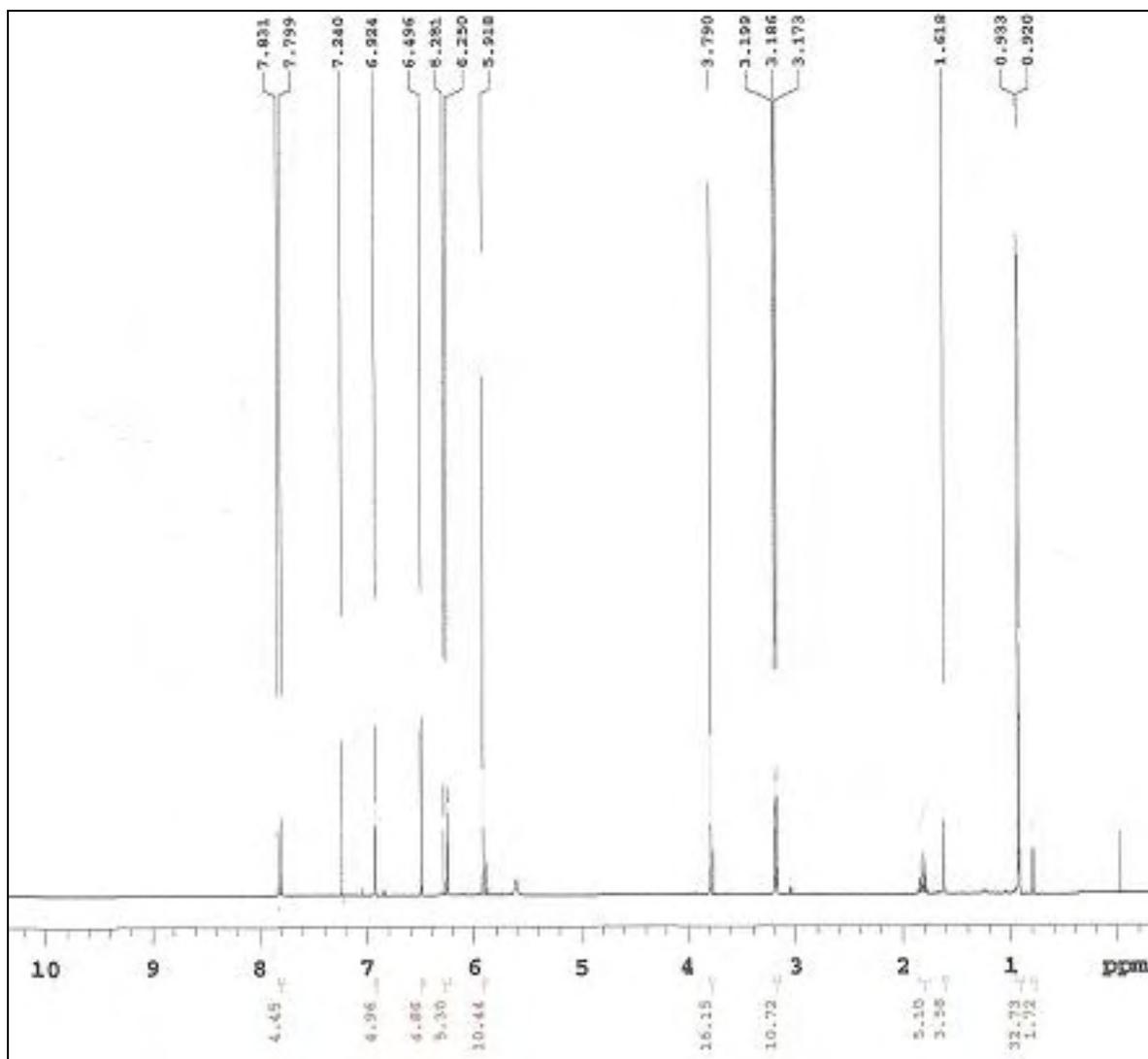
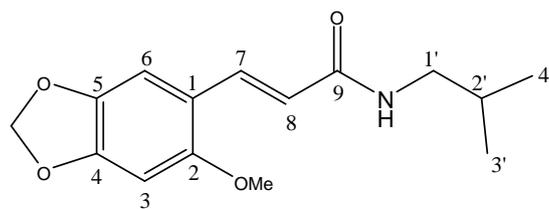


Figura 4: Espectro de RMN¹H de PmR-1 (CDCl₃, 500 MHz)

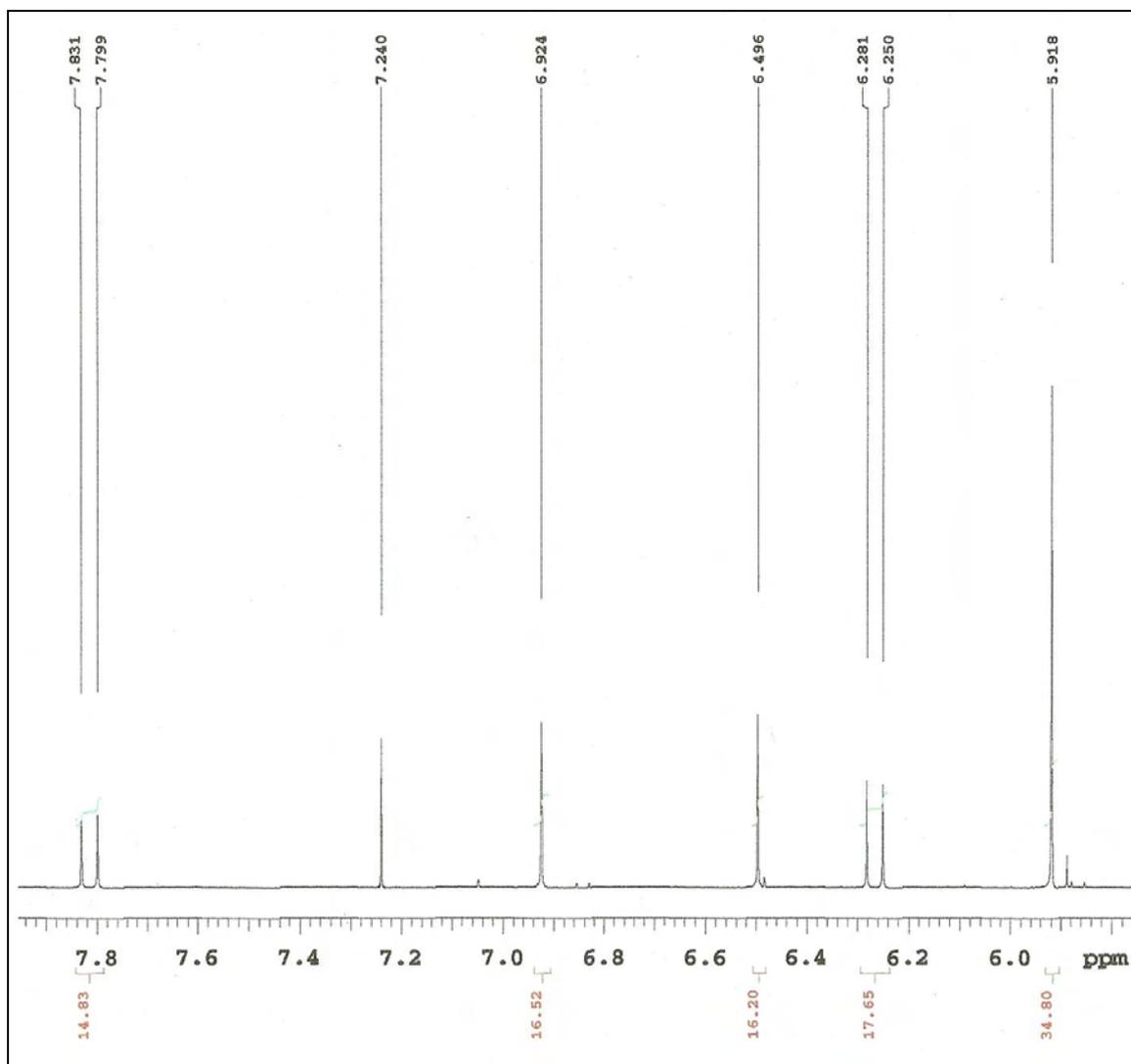
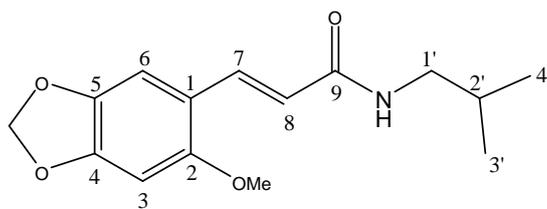


Figura 5: Expansão do espectro de RMN^1H de PmR-1 (CDCl_3 , 500 MHz)

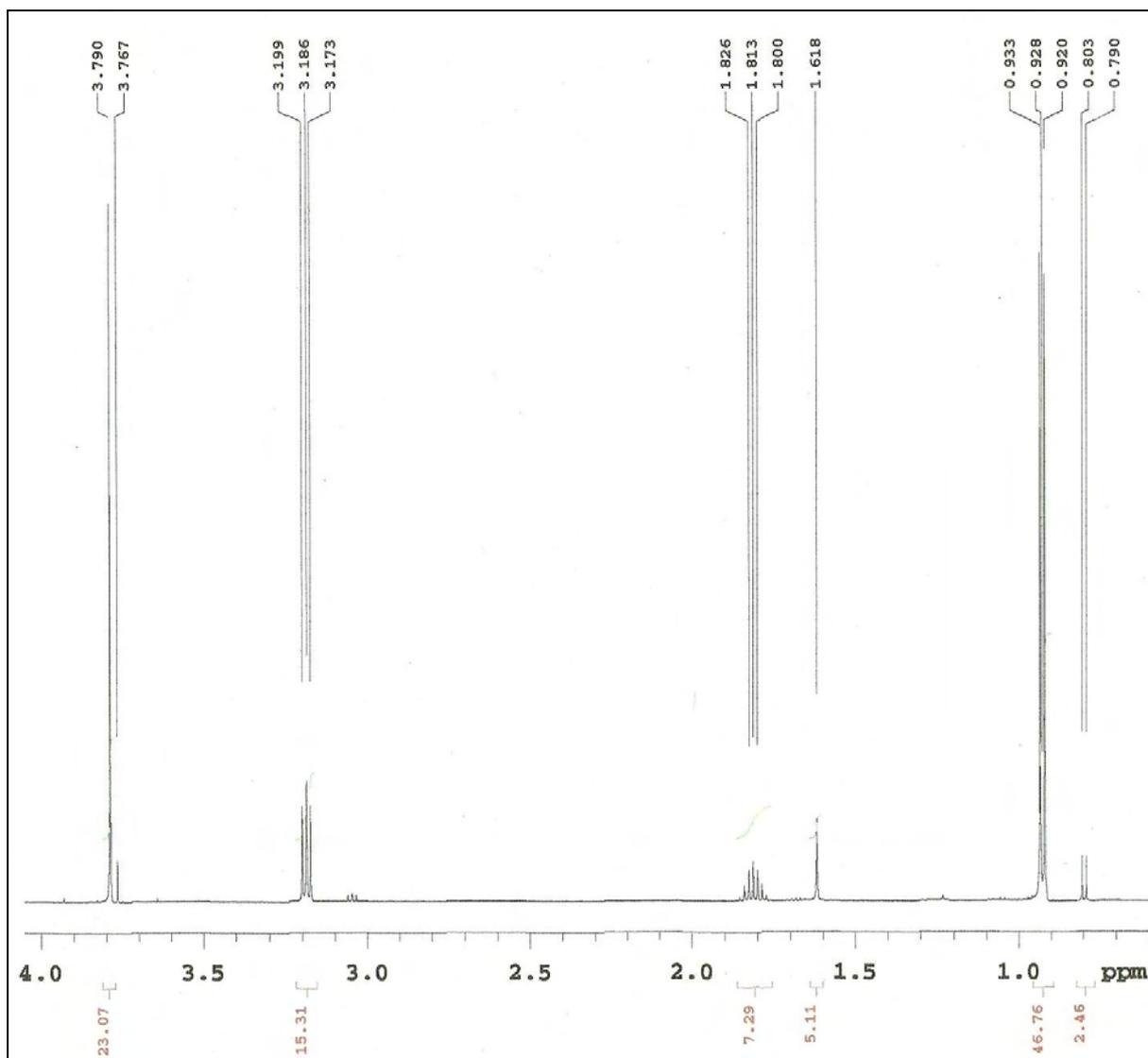
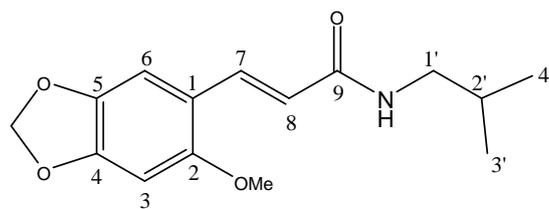


Figura 6: Expansão do espectro de RMN^1H de PmR-1 (CDCl_3 , 500 MHz)

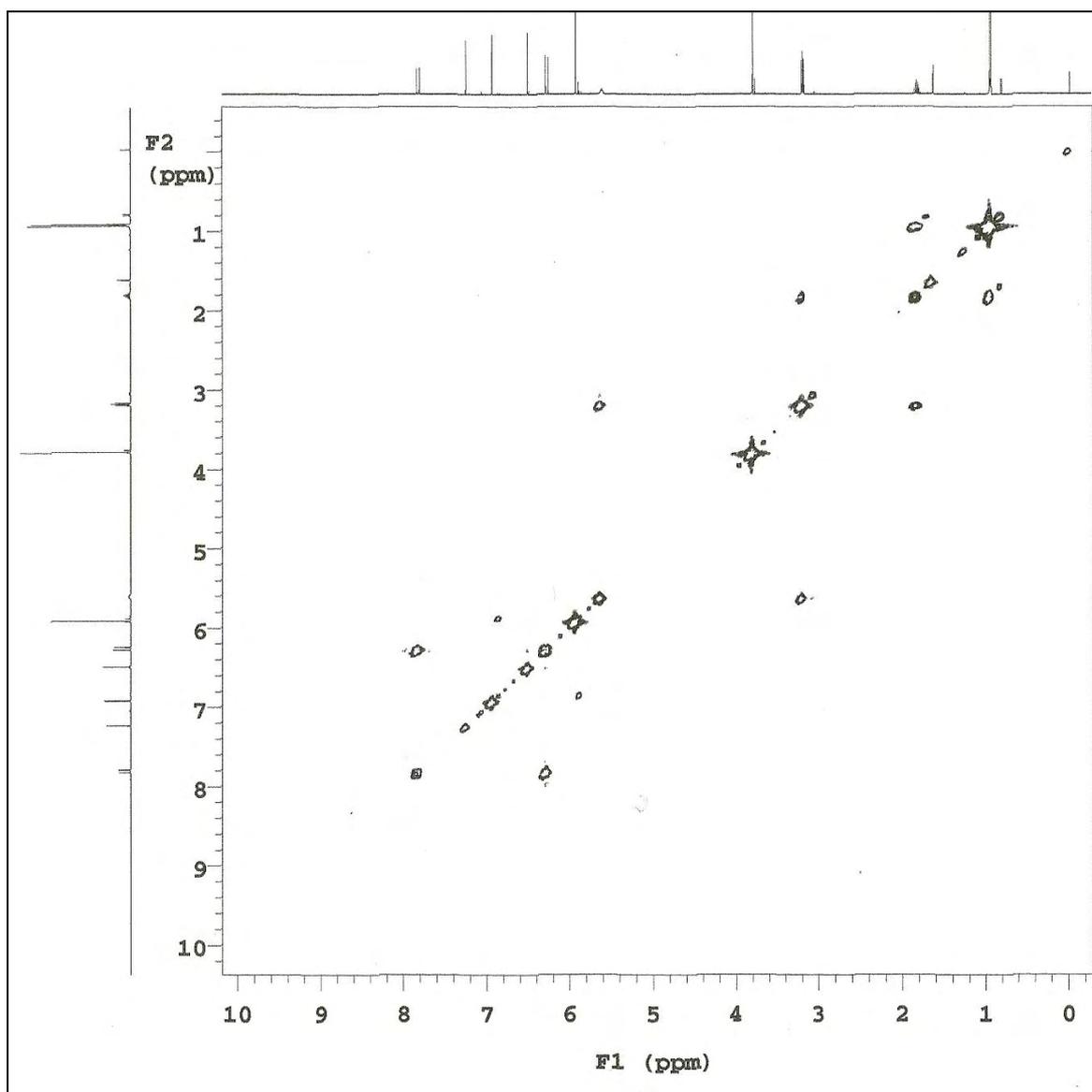
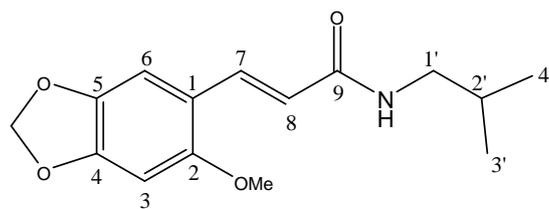


Figura 7: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-1 (CDCl_3 , 500 MHz)

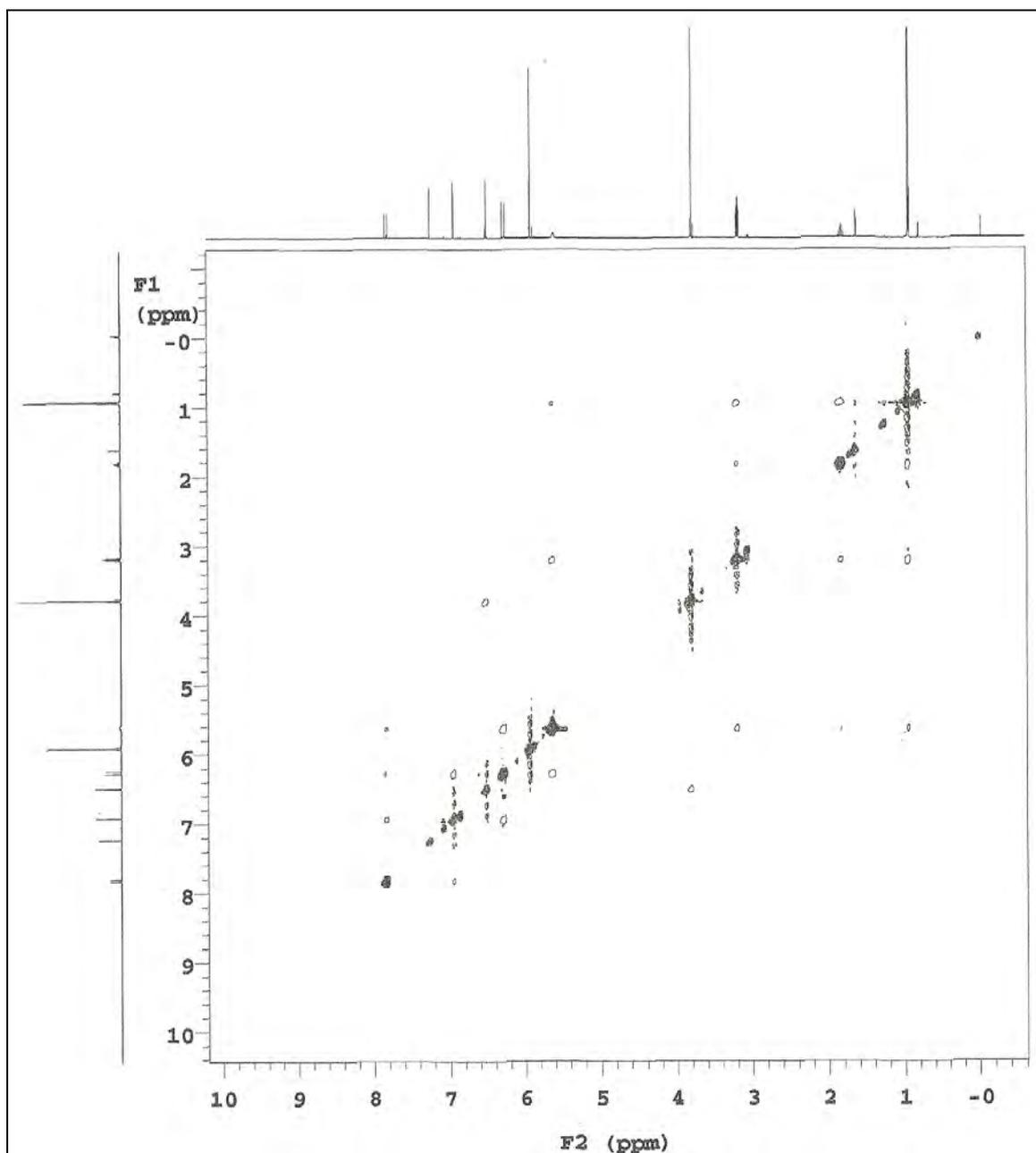
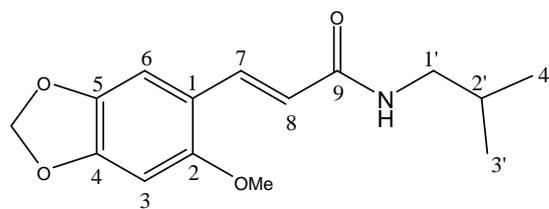


Figura 8: Espectro de RMN ¹H x ¹H - NOESY de PmR-1 (CDCl₃, 500 MHz)

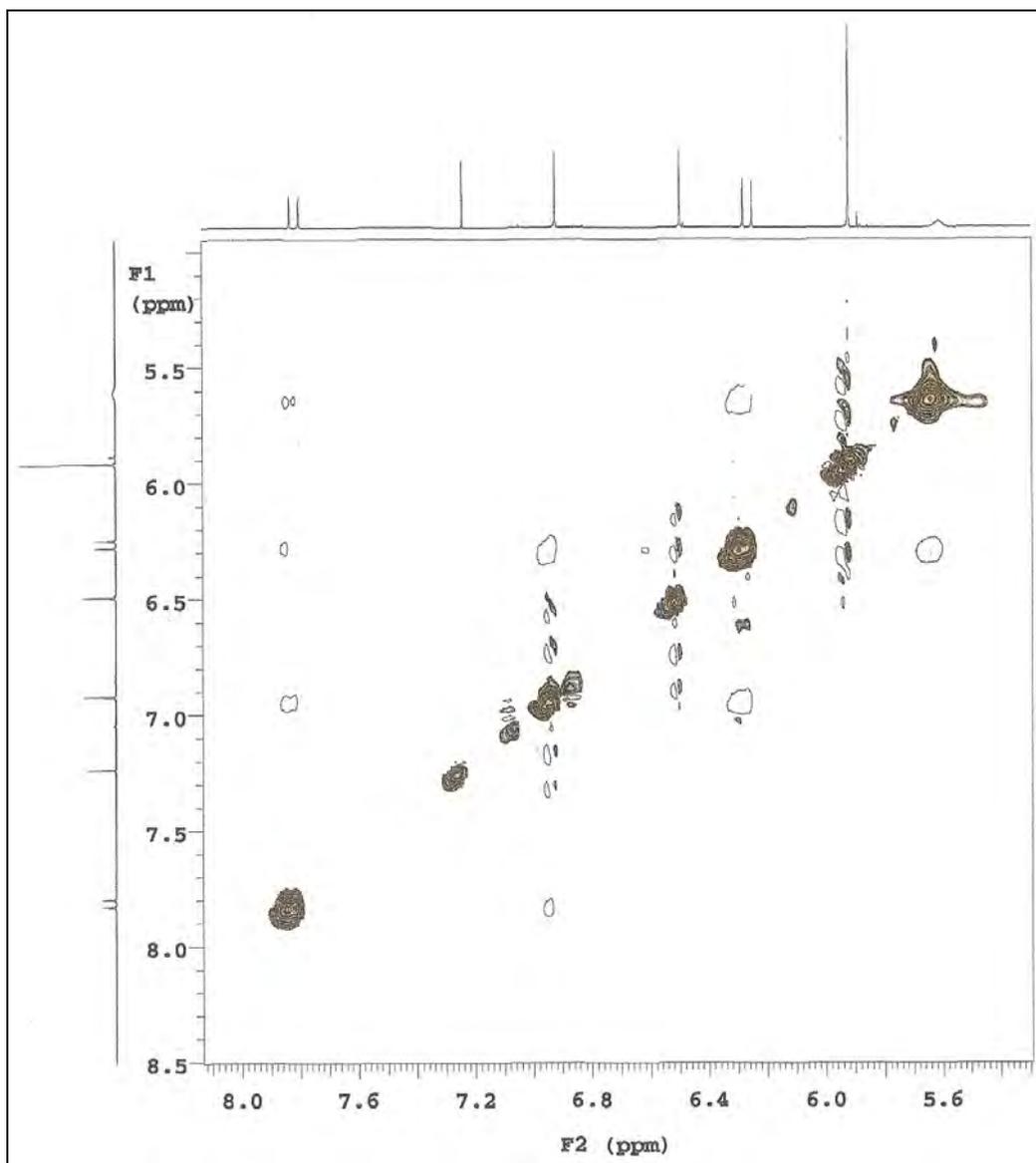
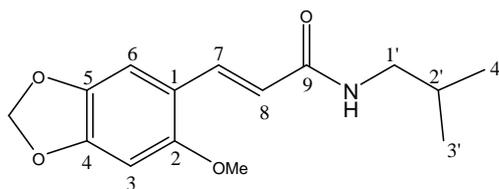


Figura 9: Expansão do espectro de RMN ¹H x ¹H - NOESY de PmR-1 (CDCl₃, 500 MHz)

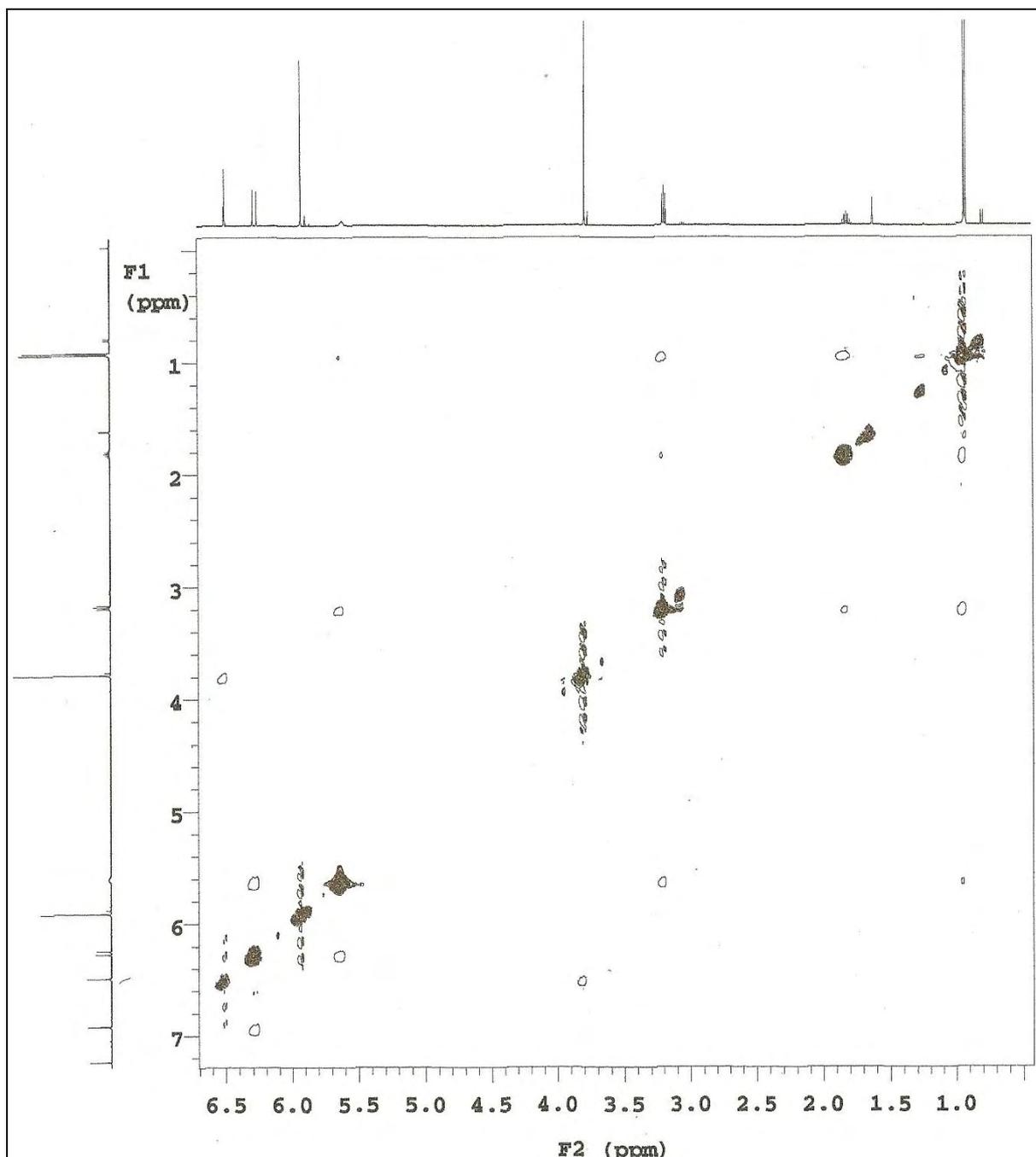
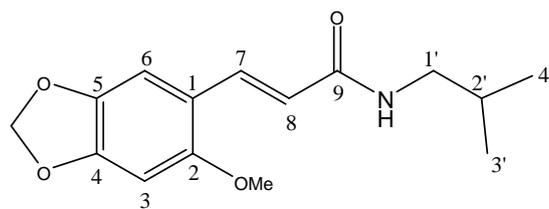


Figura 10: Expansão do espectro de RMN ¹H x ¹H - NOESY de PmR-1 (CDCl₃, 500 MHz)

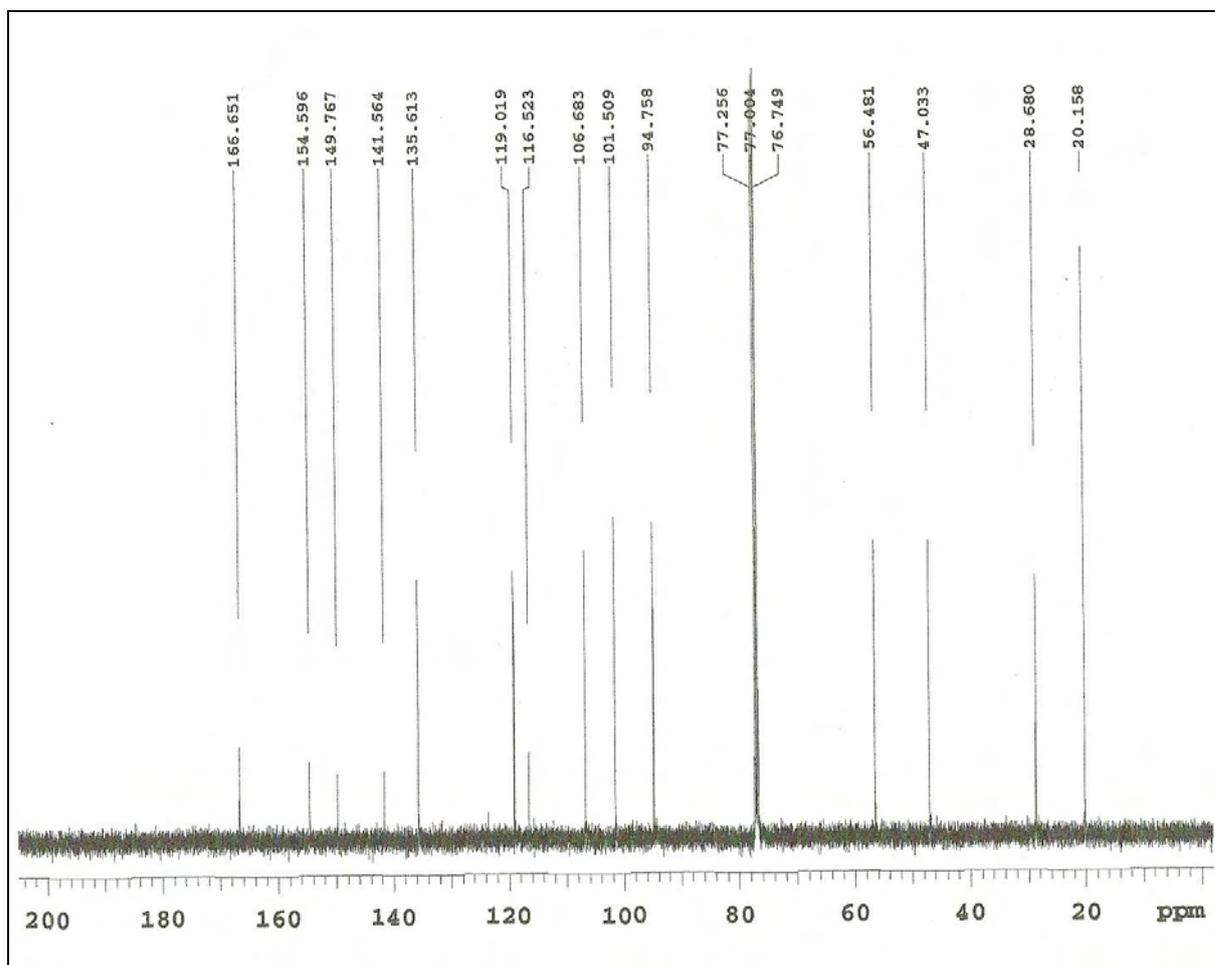
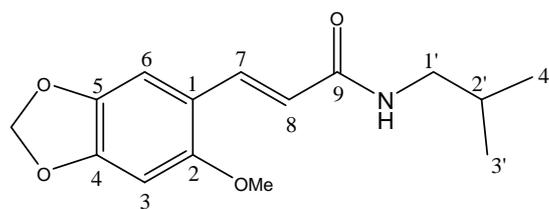


Figura 11: Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-1 (CDCl_3 , 125 MHz)

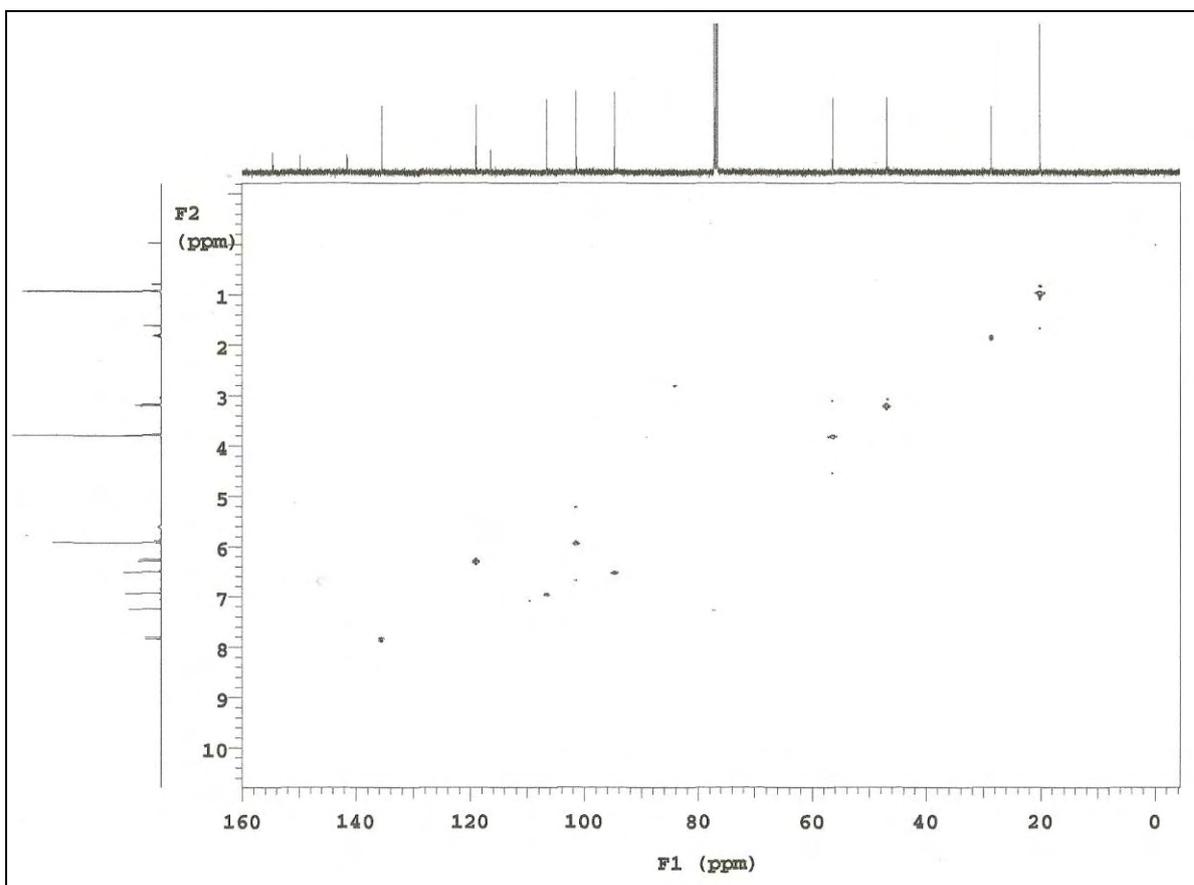
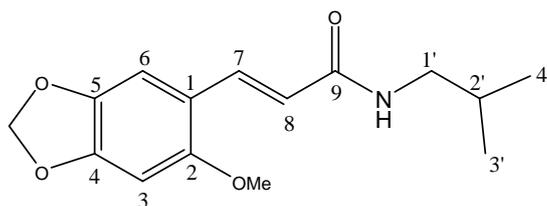


Figura 12: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-1 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

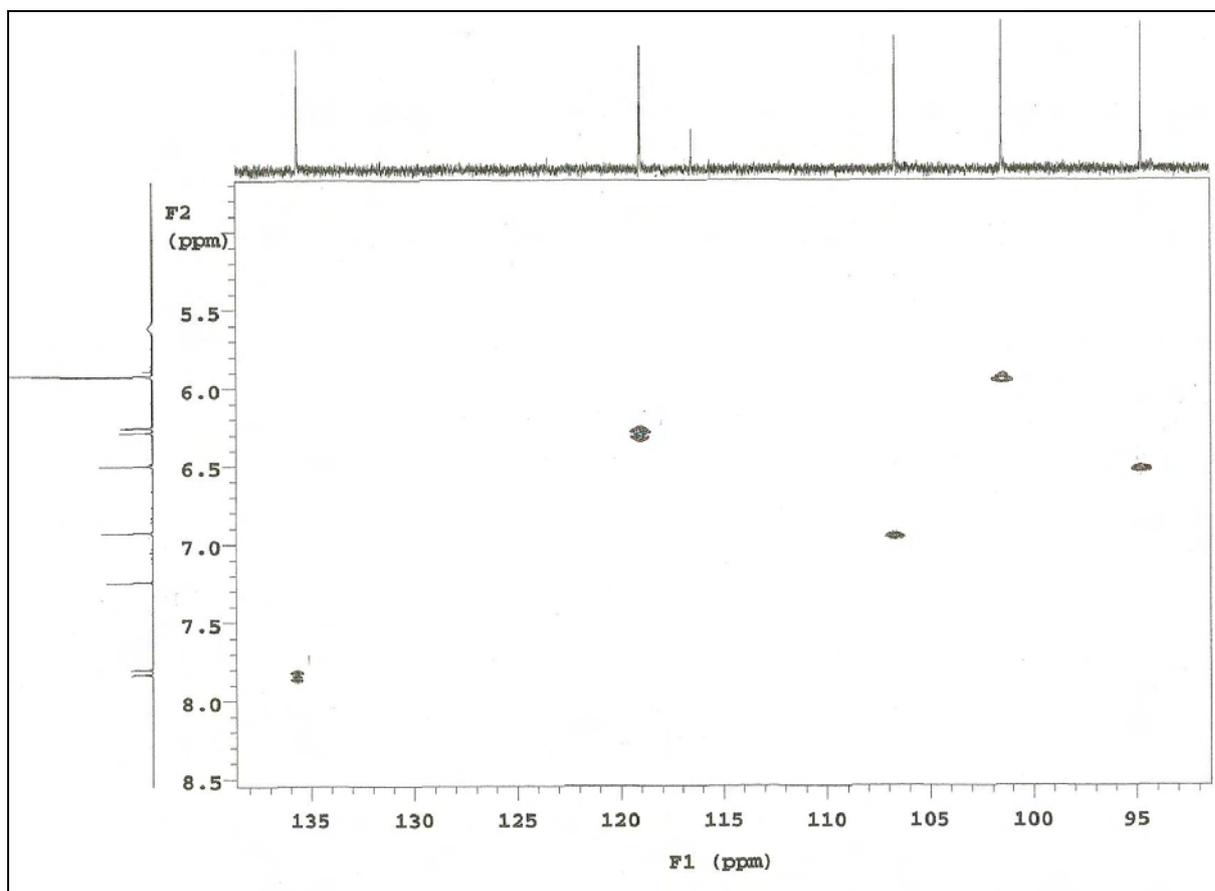
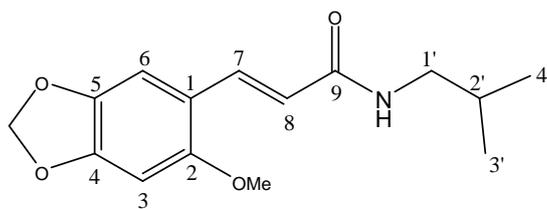


Figura 13: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-1 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

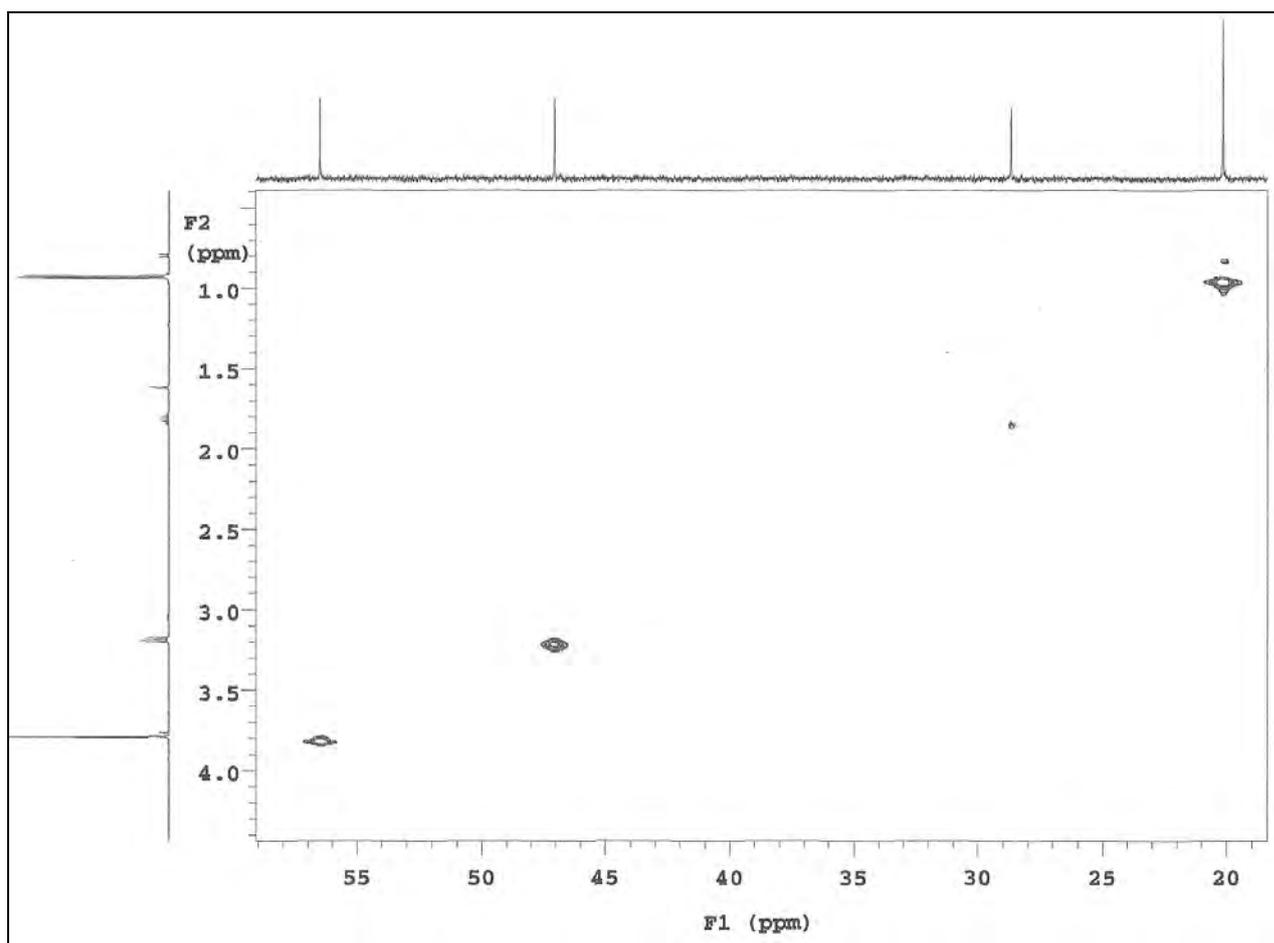
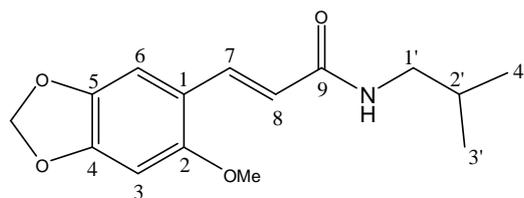


Figura 14: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-1 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

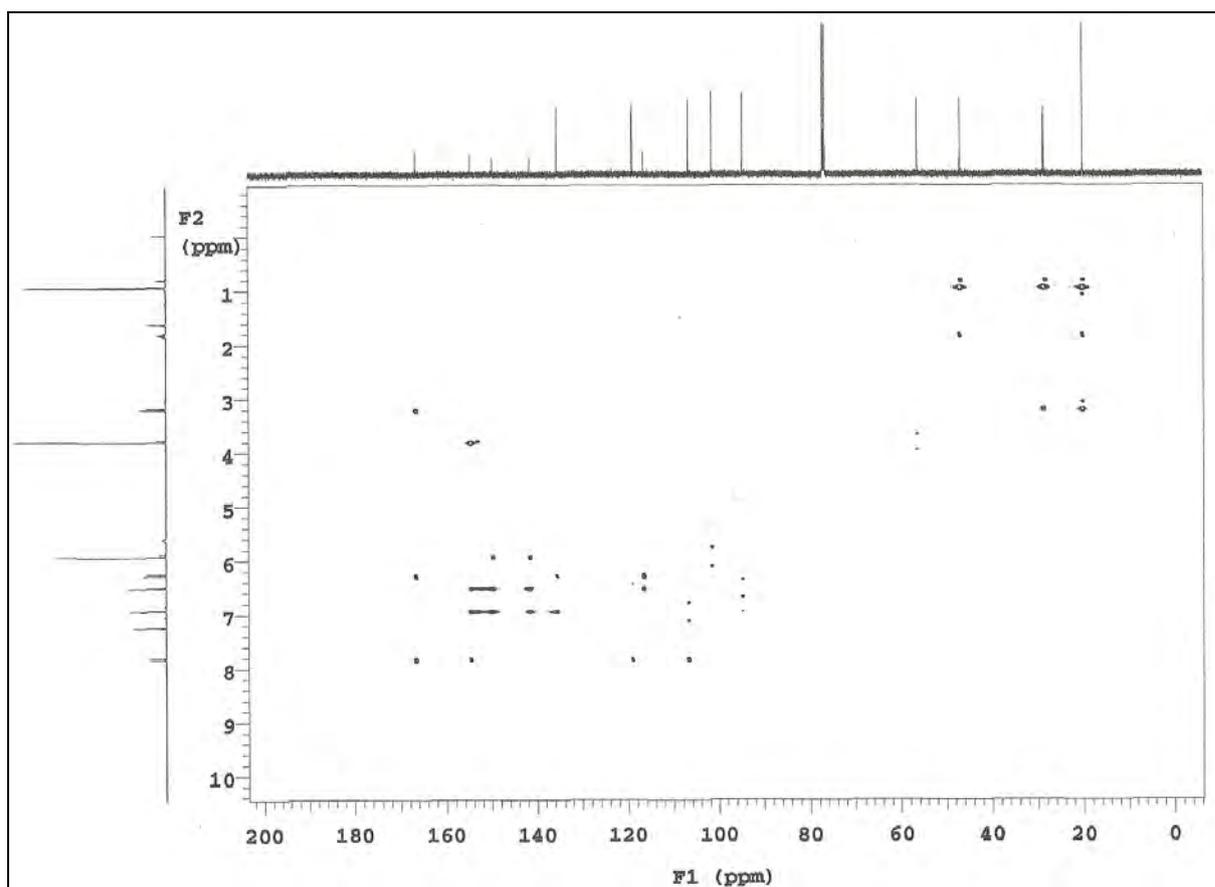
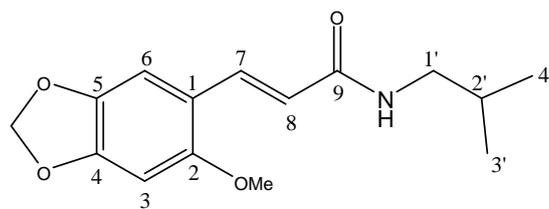


Figura 15: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-1 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

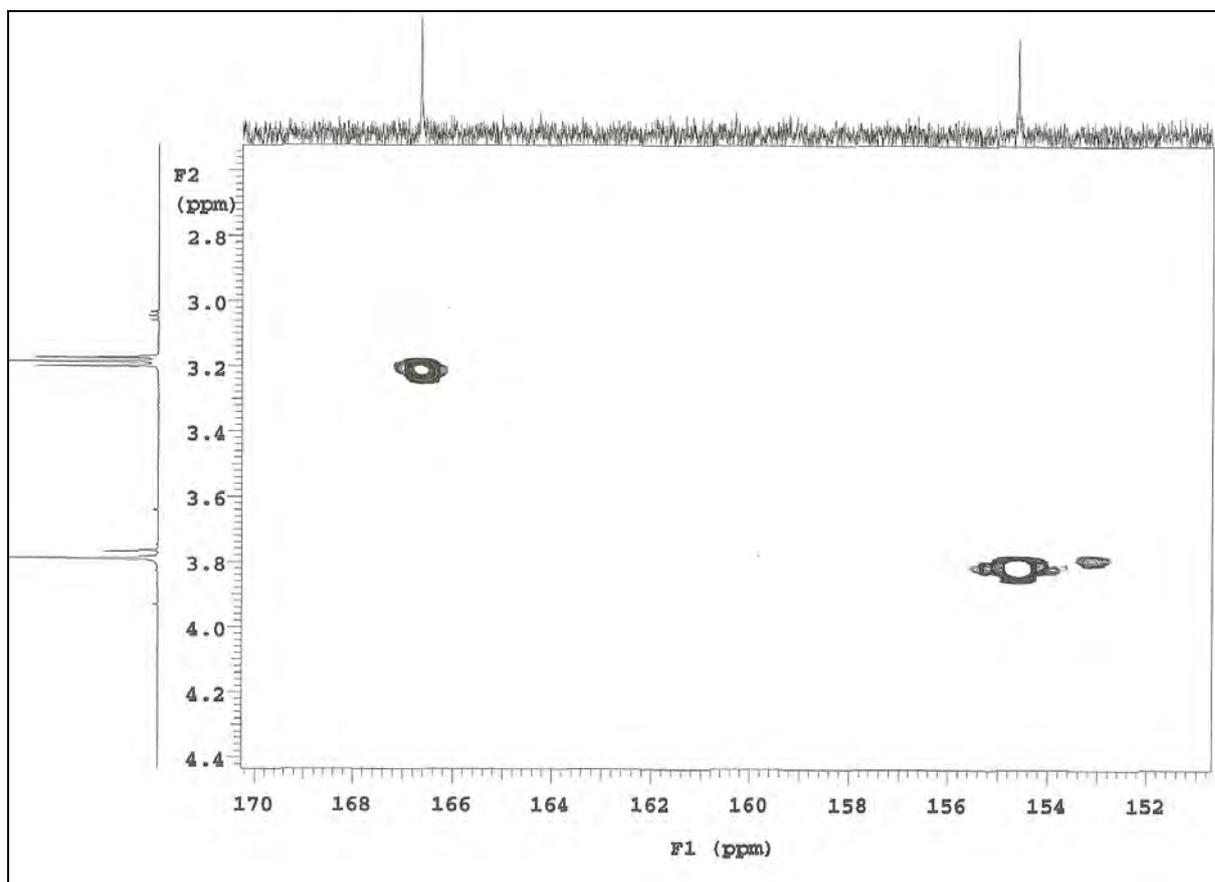
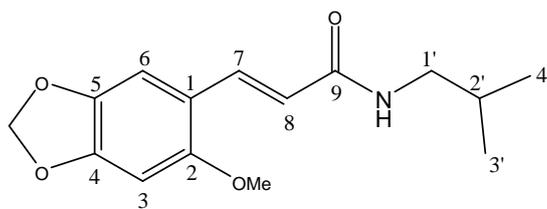


Figura 16: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-1 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

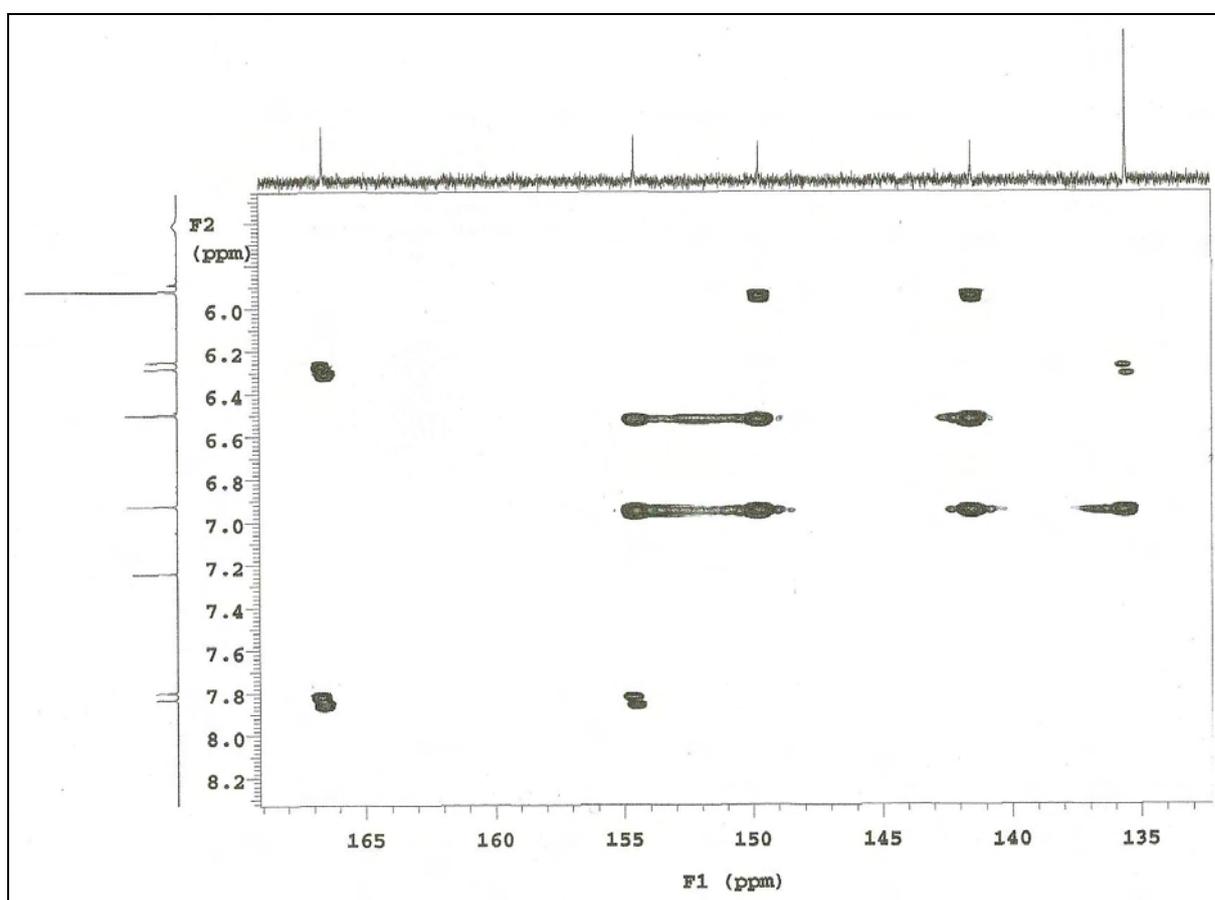
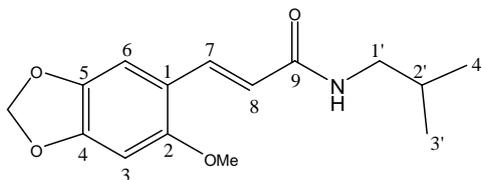


Figura 17: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-1 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

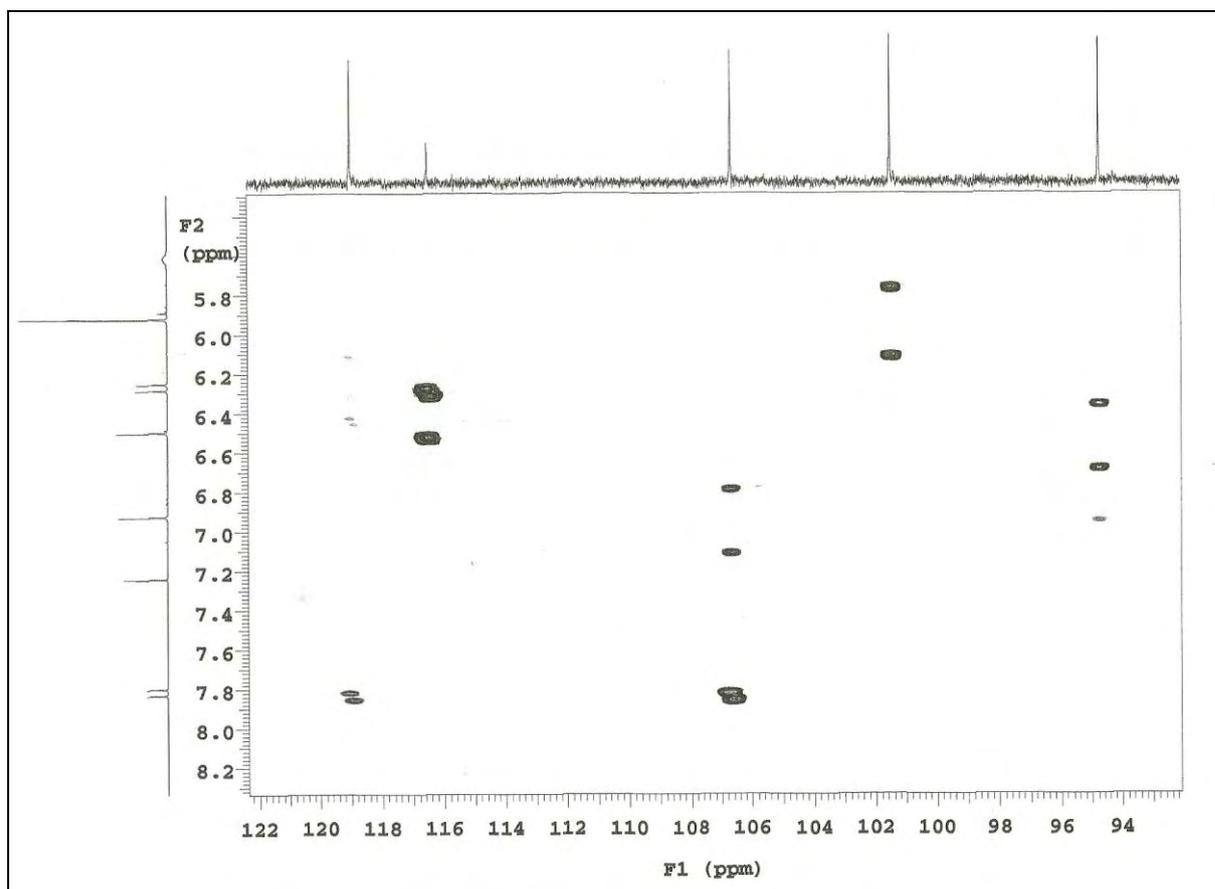
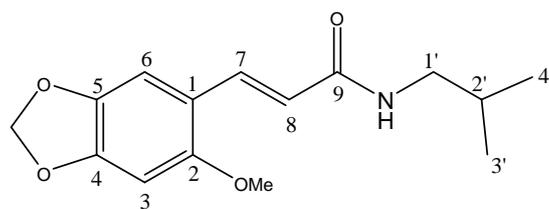


Figura 18: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-1 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

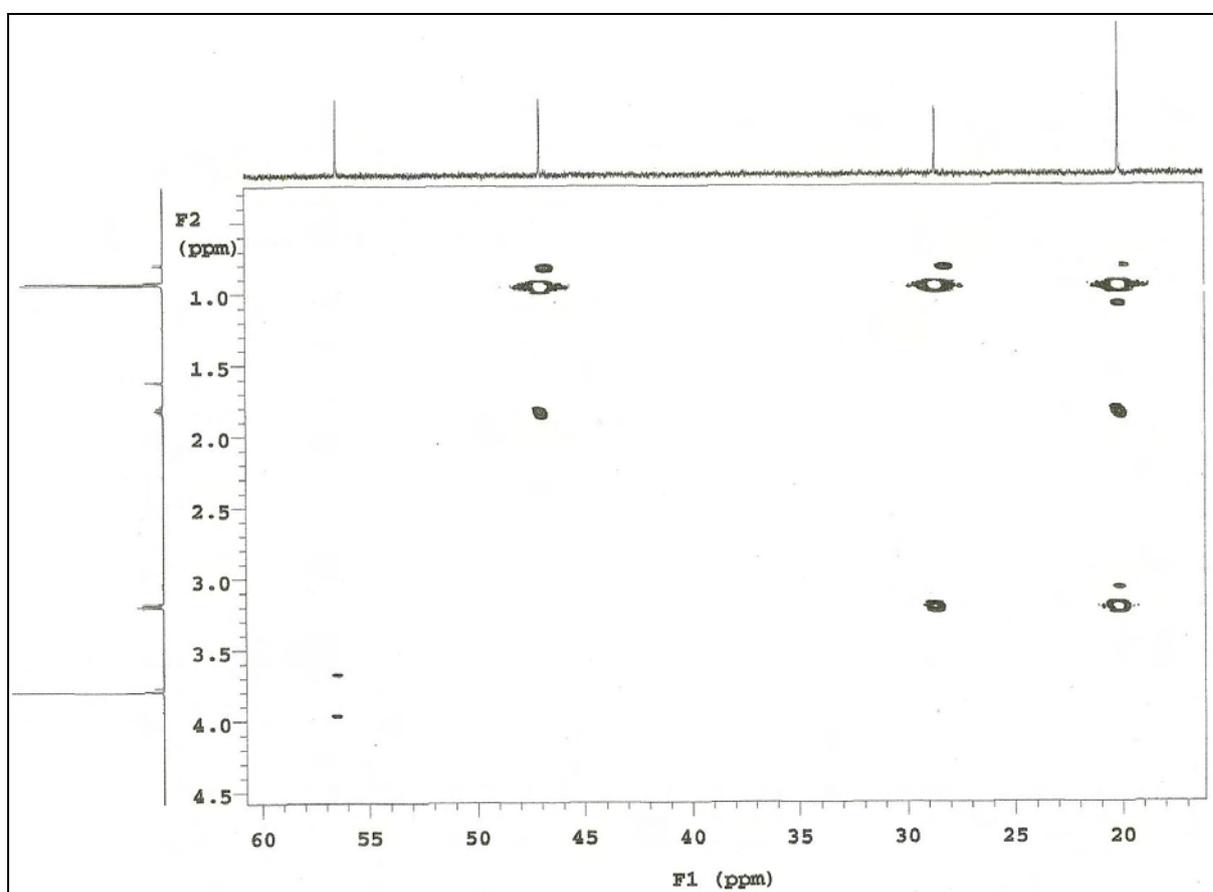
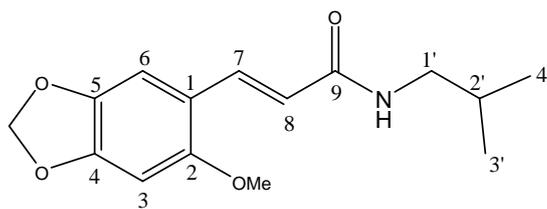


Figura 19: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-1 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

10.1.2 Determinação estrutural de PmR-2

A substância codificada como PmR-2 apresentou-se como cristais amarelos, solúveis em diclorometano.

No espectro de IV em pastilha de KBr (Fig 21,p.59) de PmR-2 observou-se as seguintes bandas de absorção: $3267,41\text{ cm}^{-1}$ (ν NH); $3084,18\text{ cm}^{-1}$ (ν CH de carbono sp^2 olefínico); $1645,28\text{ cm}^{-1}$ (ν C=O); $1604,77\text{ cm}^{-1}$ (ν C=C); $1564,27$ e $1490,97\text{ cm}^{-1}$ (ν C=C de anel aromático); $1192,01\text{ cm}^{-1}$ (deformação axial do dimetil alifático $(\text{CH}_3)_2$ e $2956,87$ - $2868,15$ (CH_3, CH_2 , deformação axial).

O espectro de RMN¹H (CDCl_3 , 500 MHz. Fig 22 a 24, pp.60-62), mostrou tratar-se de uma mistura de PmR-1 com uma outra substância, observando-se os seguintes sinais para PmR-1 (PmR-2A) : δ_{H} 7,79 (d, $J=16,0\text{ Hz}$, 1H); δ_{H} 6,89 (s, 1H); δ_{H} 6,45 (s, 1H); δ_{H} 6,27 (d, $J=16,0\text{ Hz}$, 1H); δ_{H} 5,88 (s, 2H); δ_{H} 3,74 (s, 3H); δ_{H} 3,16 (t, $J=6,5\text{ Hz}$, 2H); δ_{H} 1,79 (sep, $J=6,5\text{ Hz}$, 1H); δ_{H} 0,89 (d, $J=6,5\text{ Hz}$, 6H). Os sinais para o outro componente da mistura: δ_{H} 6,81 (d, $J=12,45\text{ Hz}$, 1H); δ_{H} 7,04 (s, 1H); δ_{H} 6,45 (s, 1H); δ_{H} 5,84 (d, $J=12,45\text{ Hz}$, 1H); δ_{H} 5,85 (s, 2H); δ_{H} 3,73 (s, 3H); δ_{H} 3,03 (t, $J=6,7\text{ Hz}$, 2H); δ_{H} 1,65 (sep, $J=6,7\text{ Hz}$, 1H); δ_{H} 0,78 (d, $J=6,7\text{ Hz}$, 3H), os sinais em δ_{H} 7,04 (s); δ_{H} 6,45(s); δ_{H} 5,85 (s, 2H) e δ_{H} 3,73 (s, 3H) sugerem anel aromático 1,2,4,5-substituído na molécula.

O espectro de correlação bidimensional ¹H x ¹H-COSY (CDCl_3 , 500 MHz. Fig 25 a 28, pp.63-66) mostrou correlações cruzadas entre os sinais : δ_{H} 6,81 (d, $J=12,45\text{ Hz}$, 1H) / δ_{H} 5,84 (d, $J=12,45\text{ Hz}$, 1H); δ_{H} 3,03 (t, $J=6,7\text{ Hz}$, 2H) / δ_{H} 1,65 (sep., $J=6,7\text{ Hz}$, 1H); δ_{H} 1,65 (sep., $J=6,7\text{ Hz}$, 1H) / δ_{H} 0,78 (d, $J=6,7\text{ Hz}$, 3H), que são sugestivos da presença de ligação olefínica com estereoquímica CIS e de grupo isobutílico na molécula.

O espectro de correlação bidimensional ¹H x ¹H- NOESY (CDCl_3 , 500 MHz. Fig 29 e 30, pp.67-68) mostrou correlações entre os sinais : δ_{H} 6,81 / δ_{H} 5,84; δ_{H} 3,03 / δ_{H} 0,78 ; δ_{H} 0,78 / δ_{H} 1,65; que corroboram com a presença da dupla ligação olefínica CIS e com o grupo isobutílico verificados anteriormente no experimento COSY.

O espectro de RMN¹³C-APT (CDCl_3 , 125 MHz. Fig 31 a 33, pp.69-71) da mistura permitiu observar, além dos sinais (δ_{C} : 166,70; 154,48; 149,65; 141,45; 135,35;

119,01; 116,49; 106,48; 101,41; 94,64; 56,38; 47,00; 28,60 e 20,11) característicos de PmR-1, as absorções referentes ao outro componente da mistura: δ_C 131,64; δ_C 123,26, δ_C 109,51; δ_C 101,31; δ_C 94,19; δ_C 46,76; δ_C 28,19; δ_C 20,01).

O espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC (CDCl_3 , 500/125 MHz. Fig 34 a 36, pp.72-74) mostra as correlações: δ_H 7,04 / δ_C 109,51; δ_H 6,81 / δ_C 131,64; δ_H 6,45 / δ_C 94,19; δ_H 5,85 / δ_C 101,31; δ_H 5,85 / δ_C 123,26; δ_H 3,73 / δ_C 56,38; δ_H 3,03 / δ_C 46,76; δ_H 1,65 / δ_C 28,19 e δ_H 0,78 / δ_C 20,01, que permitem atribuir os sinais em δ_C :109,51; 131,64; 94,19; 101,31; 123,26; 56,38; 46,76; 28,19 e 20,01 para as posições 6, 7, 3, CH_2O_2 , 8, OMe-2, 1', 2' e 3' / 4', respectivamente .

O experimento HMBC (CDCl_3 , 500/125 MHz. Fig 37 a 39, pp.75-77) mostrou as correlações: δ_H 7,04 / δ_C 149,65; δ_C 141,45 e δ_C 131,64 que permite atribuir δ_C 149,65 e δ_C 141,45 para C-5 e C-4 e confirmar δ_C 131,64 para C-7; δ 6,81 / δ_C 166,70; δ_C 123,26; δ_C 109,51 dados que sugerem δ_C 166,70 para o C-9 e confirmam δ_C 123,26 e δ_C 109,51 respectivamente para as posições 8 e 6 ; δ_H 6,45 / δ_C 141,45 que confirma δ_C 141,45 para o carbono 4; δ_H 5,84 / δ_C 116,49 que permite atribuir δ_C 116,49 para C-1; δ_H 5,85 / δ_C 149,65 e δ_C 141,45 dados que corroboram a atribuição de C-5 e C-4; δ_H 3,73 / δ_C 154,48 que sugere δ_C 154,48 para C -2; δ_H 3,03 / δ_C 166,70; δ_C 20,01 e δ_C 28,19 que reforça δ_C 166,70 para o carbono carbonílico C-9 e os deslocamentos dos carbonos 3' / 4' e 2' respectivamente; δ_H 1,65 / δ_C 20,01 e δ_C 46,76 e δ_H 0,78 / δ_C 20,01 e δ_C 46,76 que confirmam as atribuições da parte isobutílica da molécula.

Analogia entre os dados permite sugerir que o segundo componente da mistura, trata-se do isômero CIS de PmR-1, ou seja, 2-Propenamida, 3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-metilpropil)-(2Z) que não possui registros na literatura e cujos dados de RMN de ^1H e ^{13}C encontram-se na tabela 5,p.56.

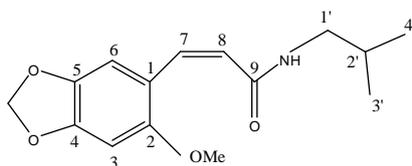
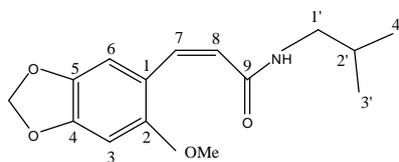


Figura 20: Fórmula estrutural da 2-Propenamida, 3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-metilpropil)-(2Z)

Tabela 5: Dados de RMN¹H (500 MHz) e ¹³C (125 MHz) uni e bidimensionais de PmR-2 (PmR-2B), registrados em CDCl₃.



PmR-2 (CDCl₃)

C	HMQC - ¹ H x ¹³ C		HMBC - ¹ H x ¹³ C		COSY ¹ H x ¹ H	NOESY ¹ H x ¹ H
	δ _C	δ _H	² J	³ J		
1	116,49	-				
2	154,48	-				
4	141,45	-				
5	149,65	-				
9	166,70	-				
CH						
3	94,19	6,45(s,1H)	C-4,C-2	C-5		
6	109,51	7,04 (s,1H)	C-5	C-4,C-7		
7	131,64	6,81 (d, <i>J</i> =12,45Hz,1H)	C-8	C-6;C-9	H-8	H-8
8	123,26	5,84 (d, <i>J</i> =12,45Hz,1H)	C-9	C-1	H-7	H-7
2'	28,19	1,65 (sep. <i>J</i> =6,70Hz,1H)	C-3',C-4',C-1'		H-1'; 3', 4'	H-3';4'
CH₂						
1'	46,76	3,03 (t, <i>J</i> =6,70Hz,2H)	C-2',C-9	C-4',C-3';C-8	H-2'	
CH ₂ O ₂	101,31	5,85 (s,2H)		C-5;C-4		
CH₃						
OMe-2	56,38	3,73 (s,3H)		C-2		
Me-3',4'	20,01	0,78 (d, <i>J</i> =6,70Hz,3H)	C-2'	C-1'		H-1';2'

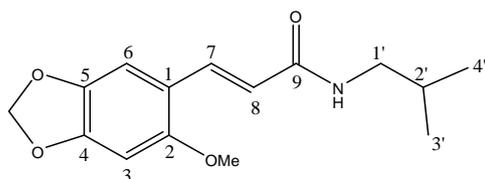
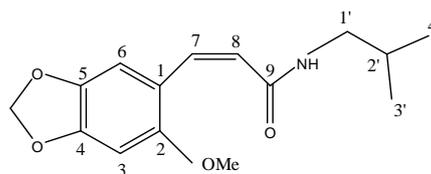
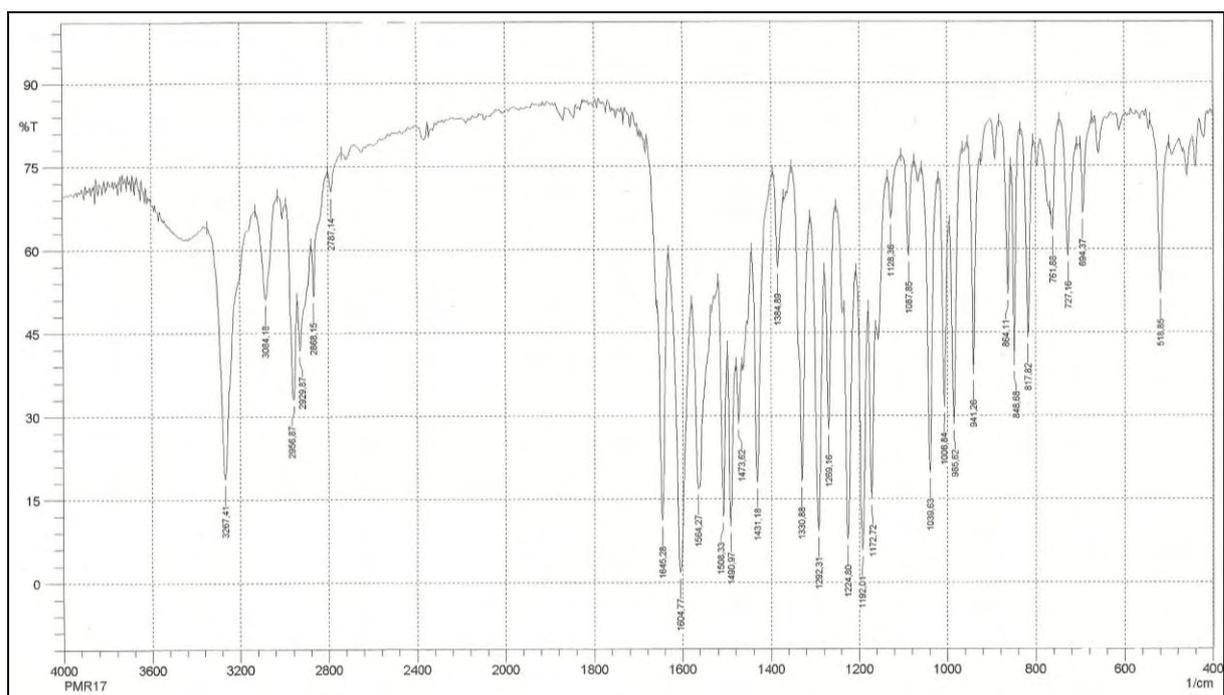
Tabela 6: Comparação dos dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C de PmR-2 (PmR-2B) com modelo encontrado na literatura. (SHAH *et al.*, 1986; BARROS-FILHO *et al.*, 2007)

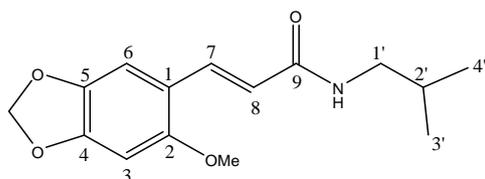
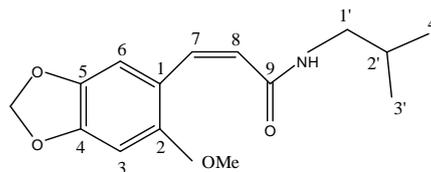
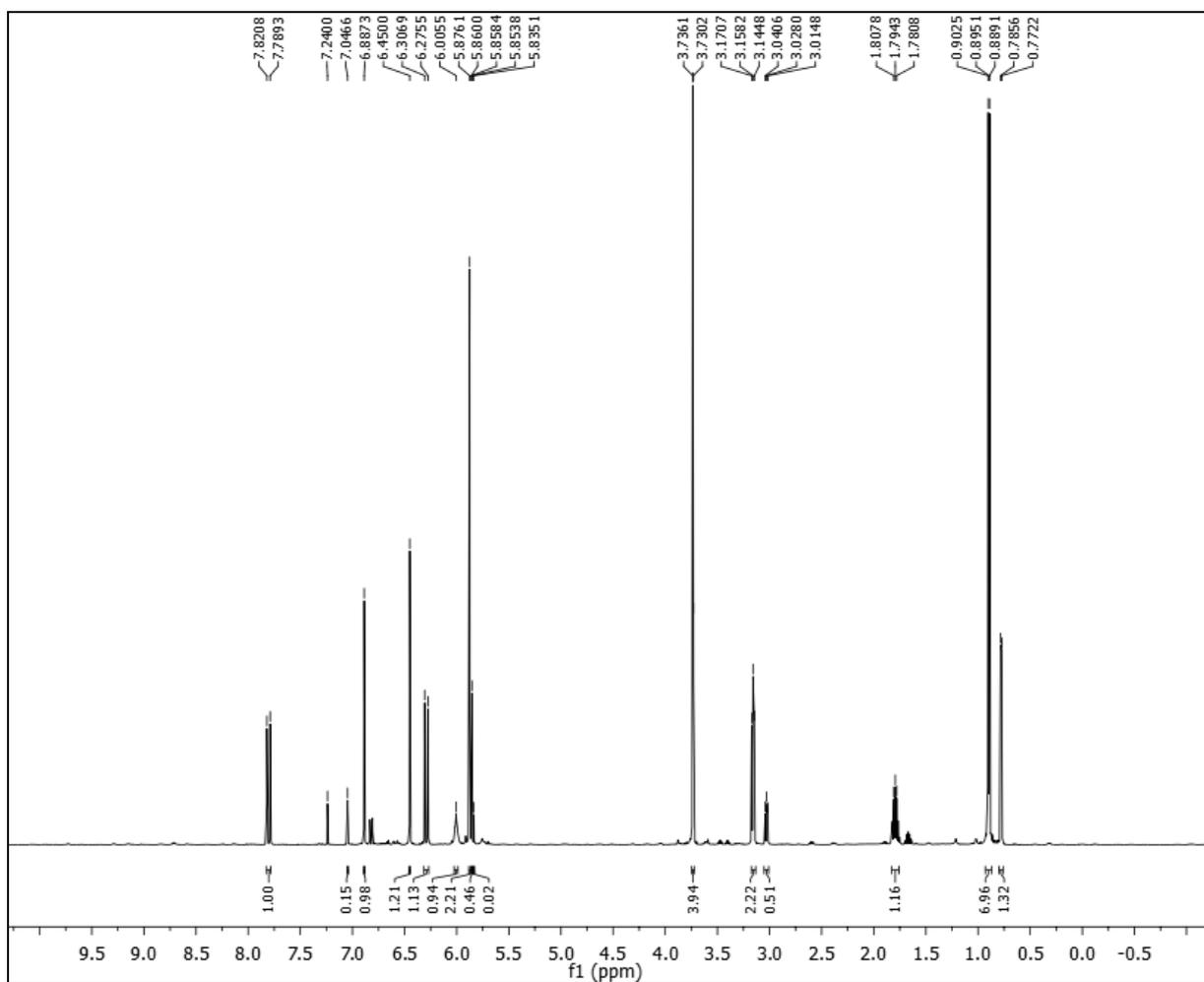
PmR-2(CDCl ₃ , 500 MHz)			Modelo(CDCl ₃ , 500MHz)		Modelo(CDCl ₃ , 500 MHz)	
C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{H}$
1	116,49	-	117,00	-		
2	154,48	-	153,00	-		
4	141,45	-	147,50	-		
5	149,65	-	141,00	-		
9	166,70	-	165,50	-		
CH						
3	94,19	6,45(s,1H)	95,00	6,46(s,1H)		
6	109,51	7,04 (s,1H)	122,00	7,40 (s,1H)		
7	131,64	6,81 (d, $J=12,45\text{Hz}$,1H)	129,50	6,88 (d, $J=12,6\text{ Hz}$,1H)		
8	123,26	5,84 (d, $J=12,45\text{Hz}$,1H)	109,00	5,86 (d, $J=12,6\text{Hz}$,1H)		
2'	28,19	1,65 (sep. $J=6,7\text{Hz}$,1H)			28,90	1,85(m,1H)
CH₂						
1'	46,76	3,03 (t, $J=6,6\text{Hz}$,2H)			47,40	3,22(dd, $J=6,30$ e $6,30\text{ Hz}$,2H)
CH ₂ O ₂	101,31	5,85 (s,2H)	101,50	5,86 (s,2H)		
CH₃						
OMe-2	56,38	3,73 (s,3H)	57,00	3,88(s,3H)		
Me-3',4'	20,01	0,78 (d, $J=6,7\text{Hz}$,3H)			20,40	0,96(d, $J=6,70\text{Hz}$,6H)

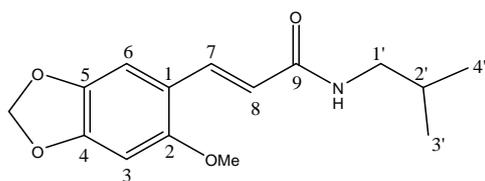
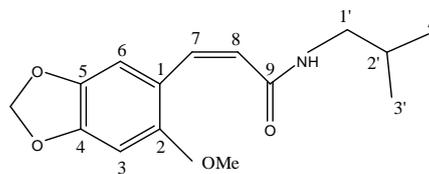
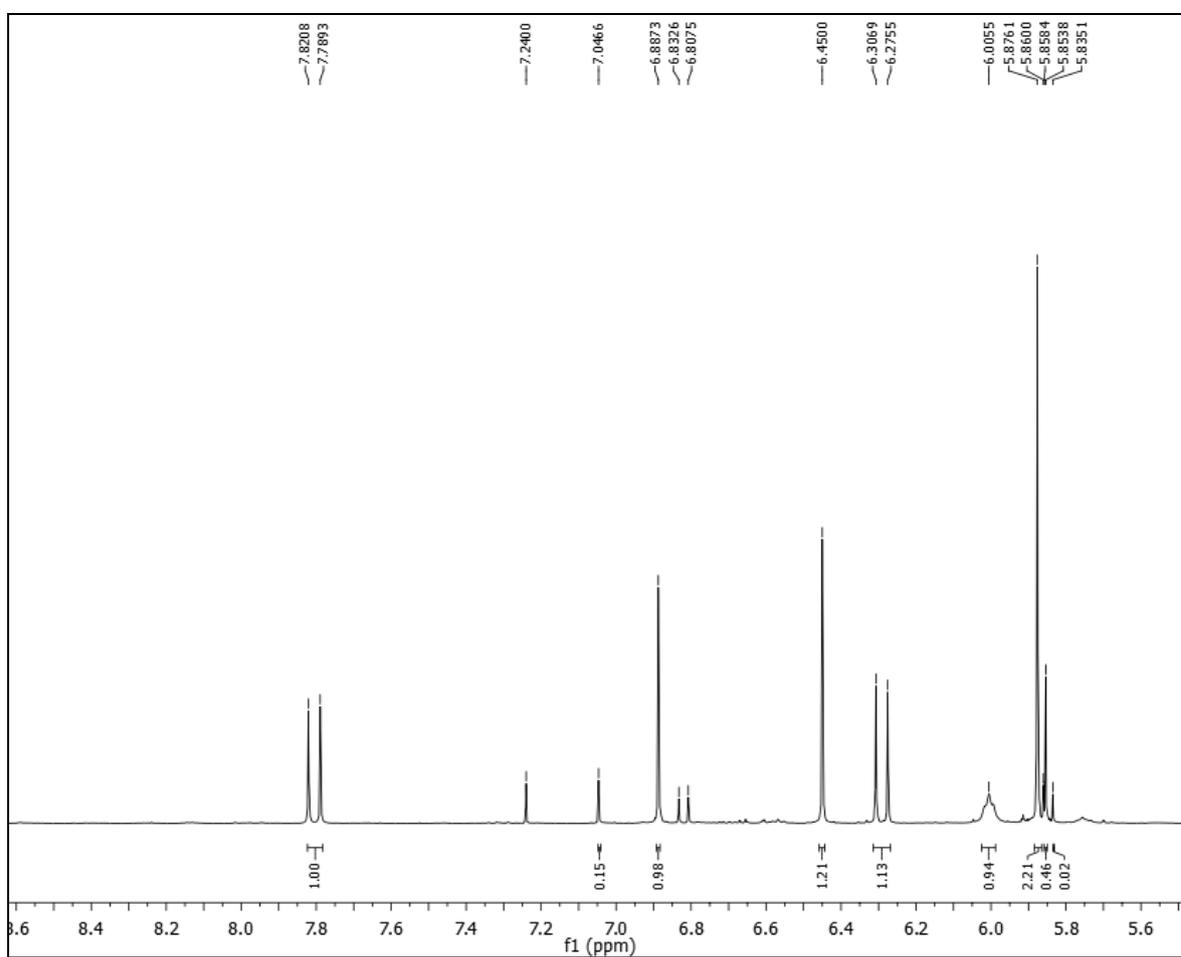
Tabela 7: Dados de RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) e ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de PmR-2 (PmR-2B) comparados com os obtidos para PmR-1 (500 MHz / 125 MHz) em CDCl₃.

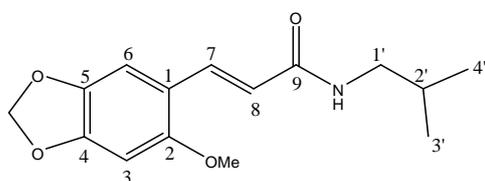
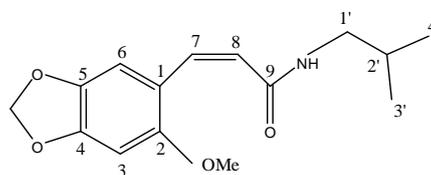
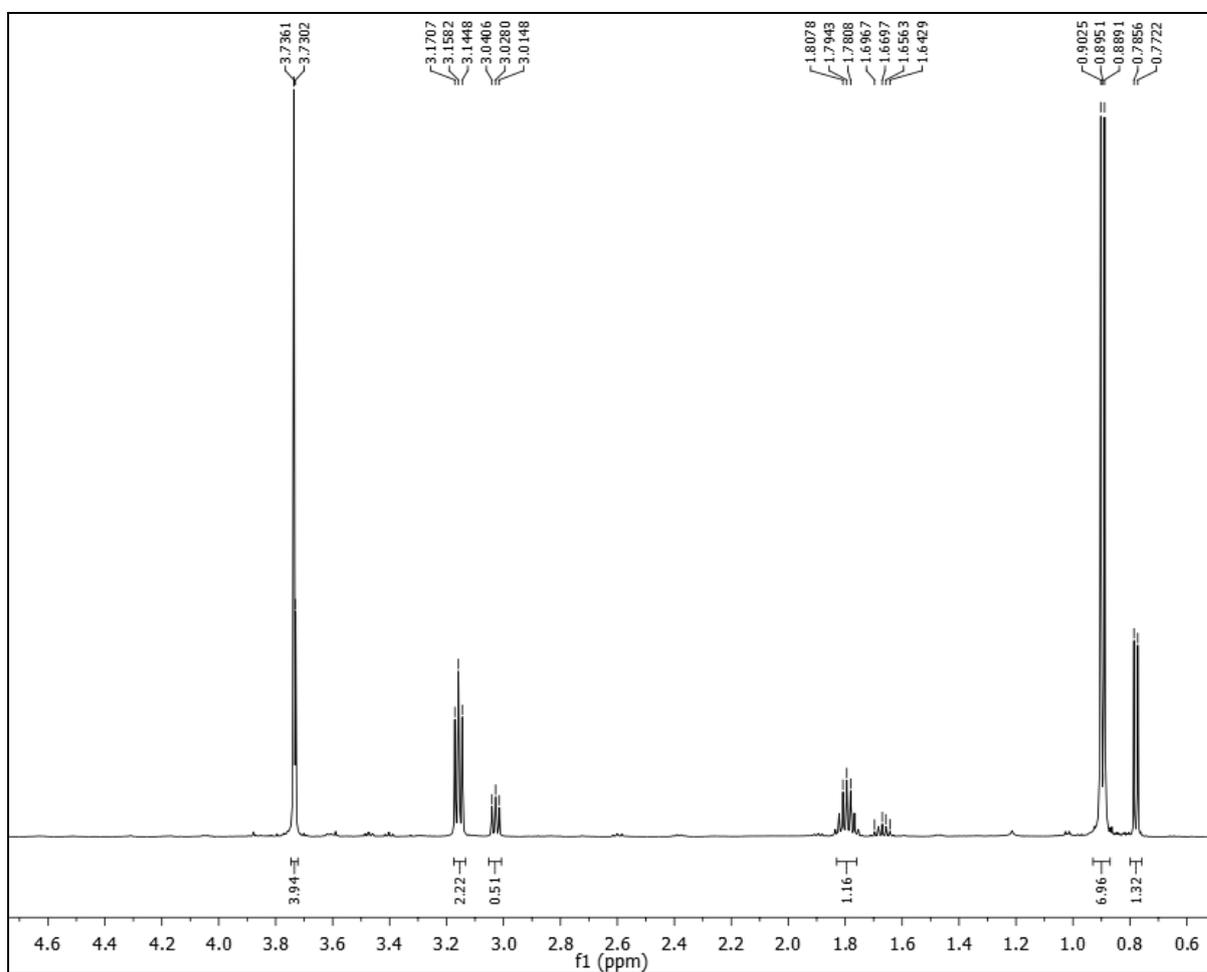


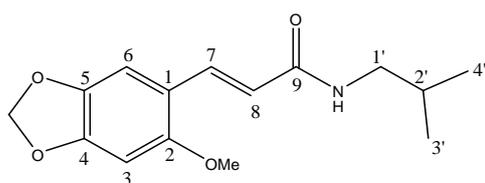
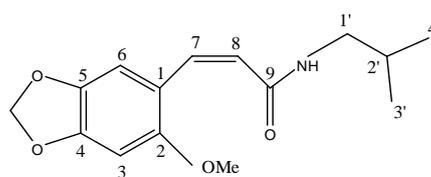
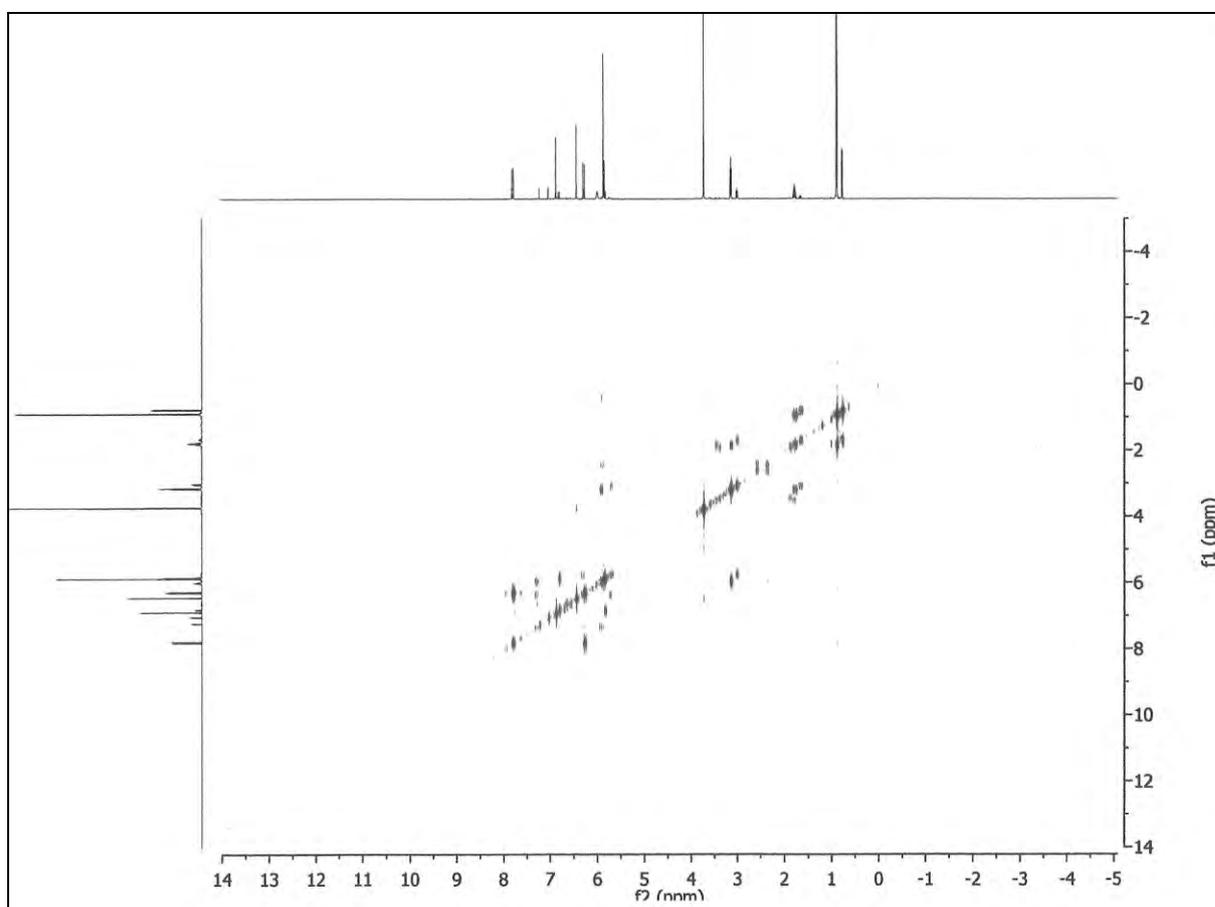
C	PmR-2B (PmR-2)		PmR-2A (PmR-1)	
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	116,49	-	116,49	-
2	154,48	-	148,48	-
4	141,45	-	141,45	-
5	149,65	-	149,65	-
9	166,70	-	166,70	-
CH				
3	94,19	6,45(s,1H)	94,65	6,45(s,1H)
6	109,51	7,04 (s,1H)	106,48	6,89 (s,1H)
7	131,64	6,81 (d, $J=12,45\text{Hz}$,1H)	135,35	7,79 (d, $J=16,00\text{Hz}$,1H)
8	123,26	5,84 (d, $J=12,45\text{Hz}$,1H)	119,01	6,27 (d, $J=16,00\text{Hz}$,1H)
2'	28,19	1,65 (sep., $J=6,70\text{Hz}$,1H)	28,60	1,79 (sep., $J=6,50\text{Hz}$,1H)
CH₂				
1'	46,76	3,03 (t, $J=6,70\text{Hz}$,2H)	46,99	3,16 (t, $J=6,50\text{Hz}$,2H)
CH ₂ O ₂	101,31	5,85 (s,2H)	101,41	5,88 (s,2H)
CH₃				
OMe-2	56,38	3,73 (s,3H)	56,38	3,74 (s,3H)
Me-3',4'	20,01	0,78 (d, $J=6,7\text{Hz}$,3H)	20,11	0,89 (d, $J=6,50\text{Hz}$,6H)
NH				
		6,00 (sl)		5,65(sl)

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 21:** Espectro de IV de PmR-2 em pastilha de KBr.

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 22:** Espectro de RMN¹H de PmR-2 (CDCl₃, 500 MHz)

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 23:** Expansão do espectro de RMN¹H de PmR-2 (CDCl₃, 500 MHz)

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 24:** Expansão do espectro de RMN¹H de PmR-2 (CDCl₃, 500 MHz)

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 25:** Espectro de RMN¹H x ¹H - COSY de PmR-2 (CDCl₃, 500 MHz)

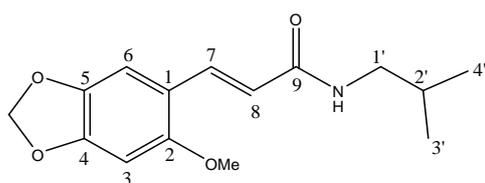
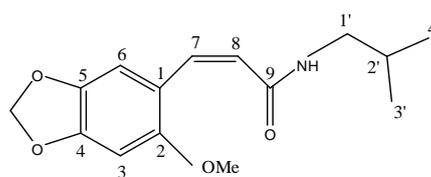
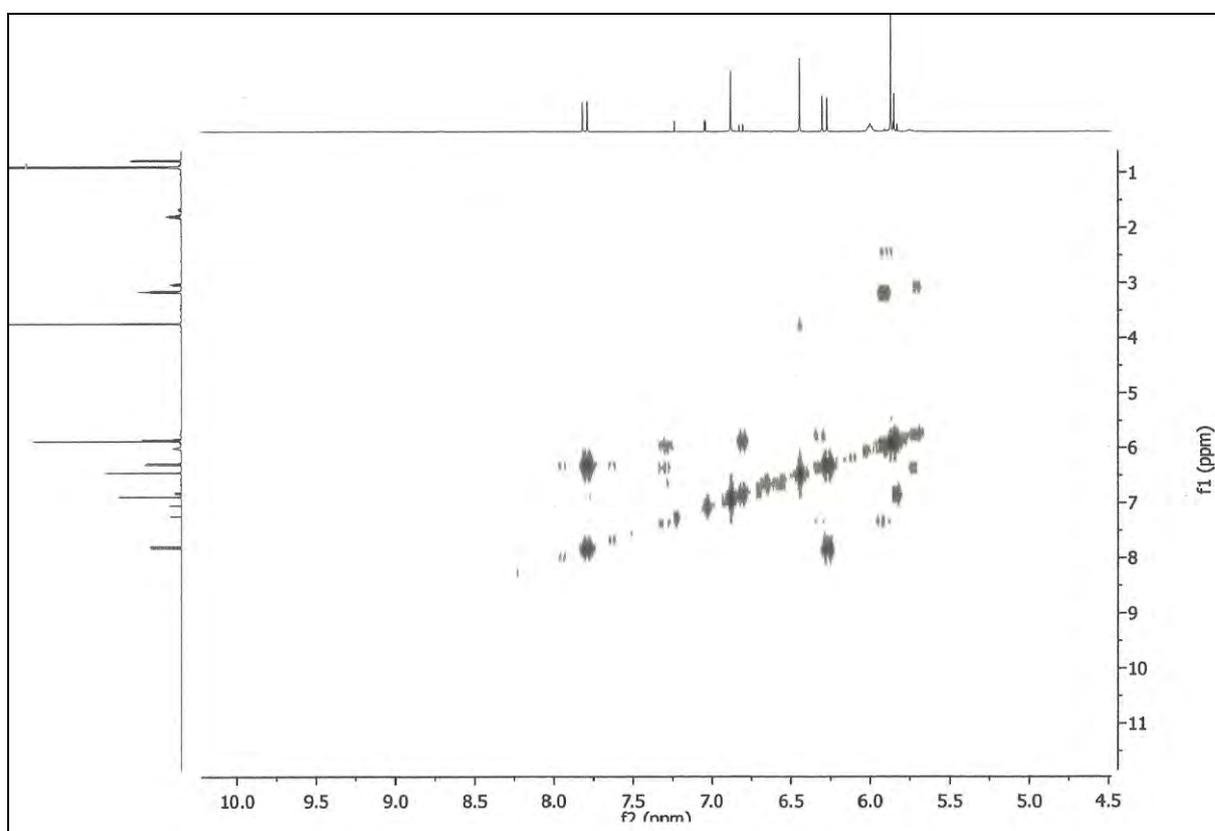
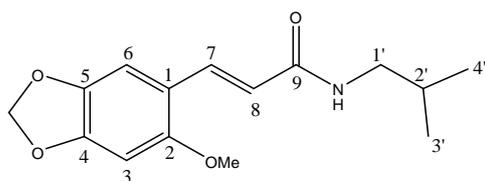
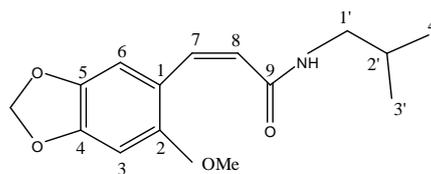
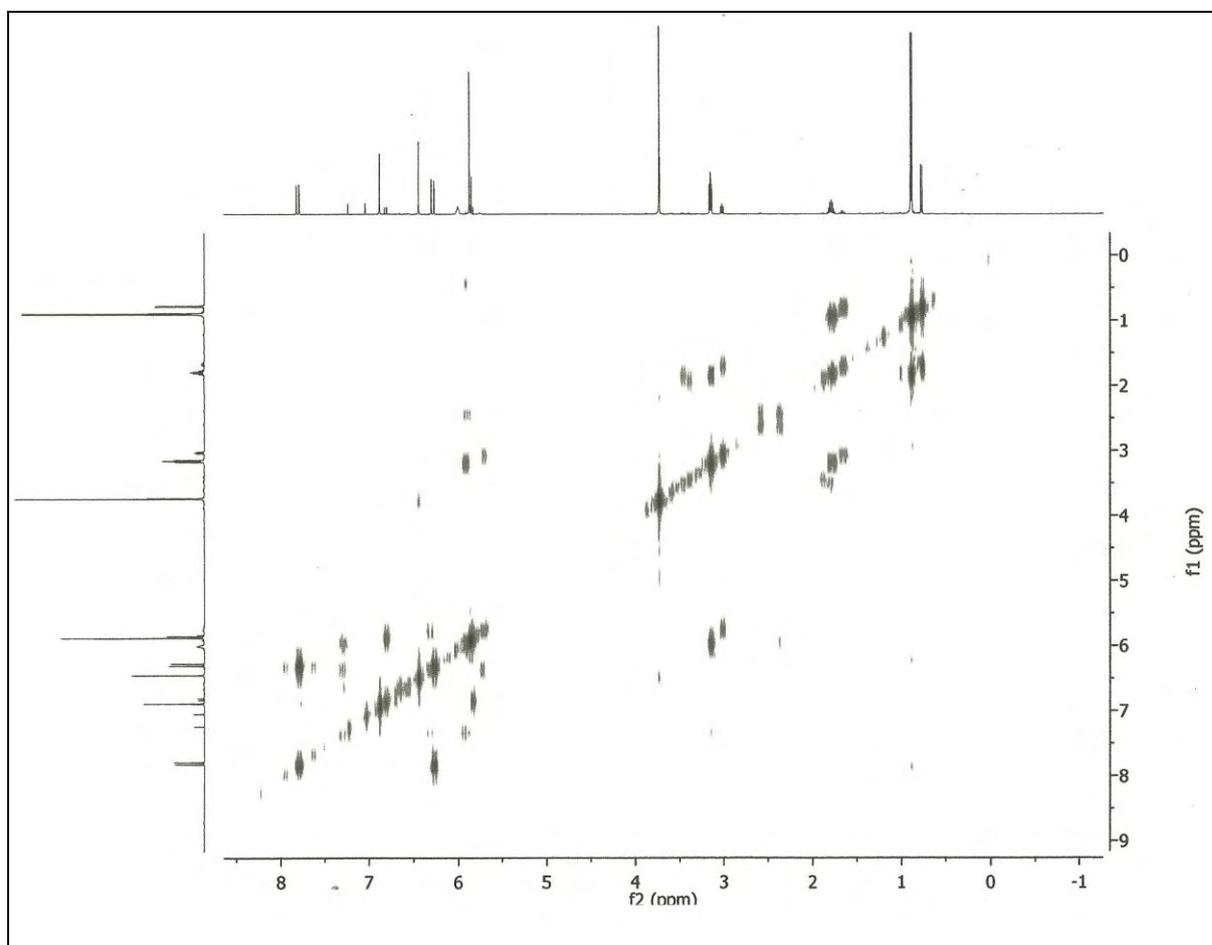
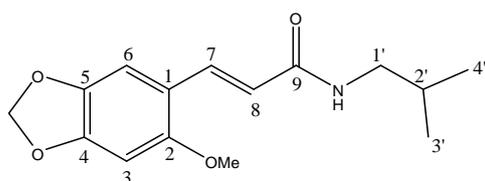
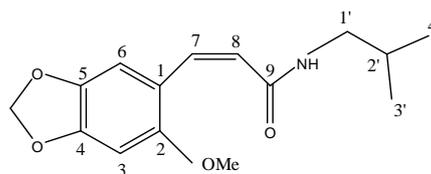
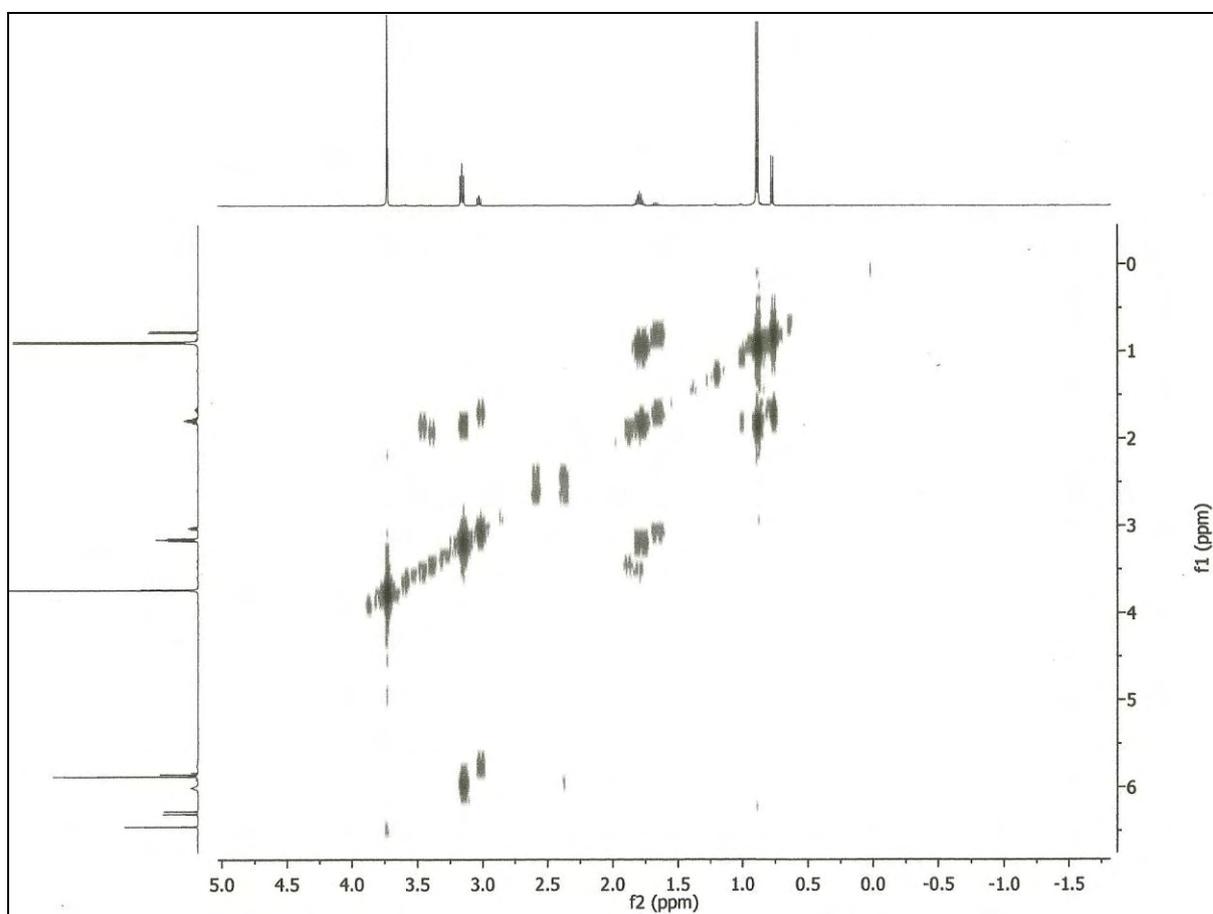
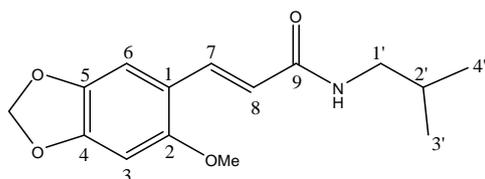
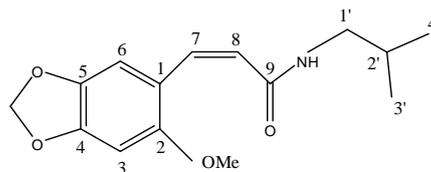
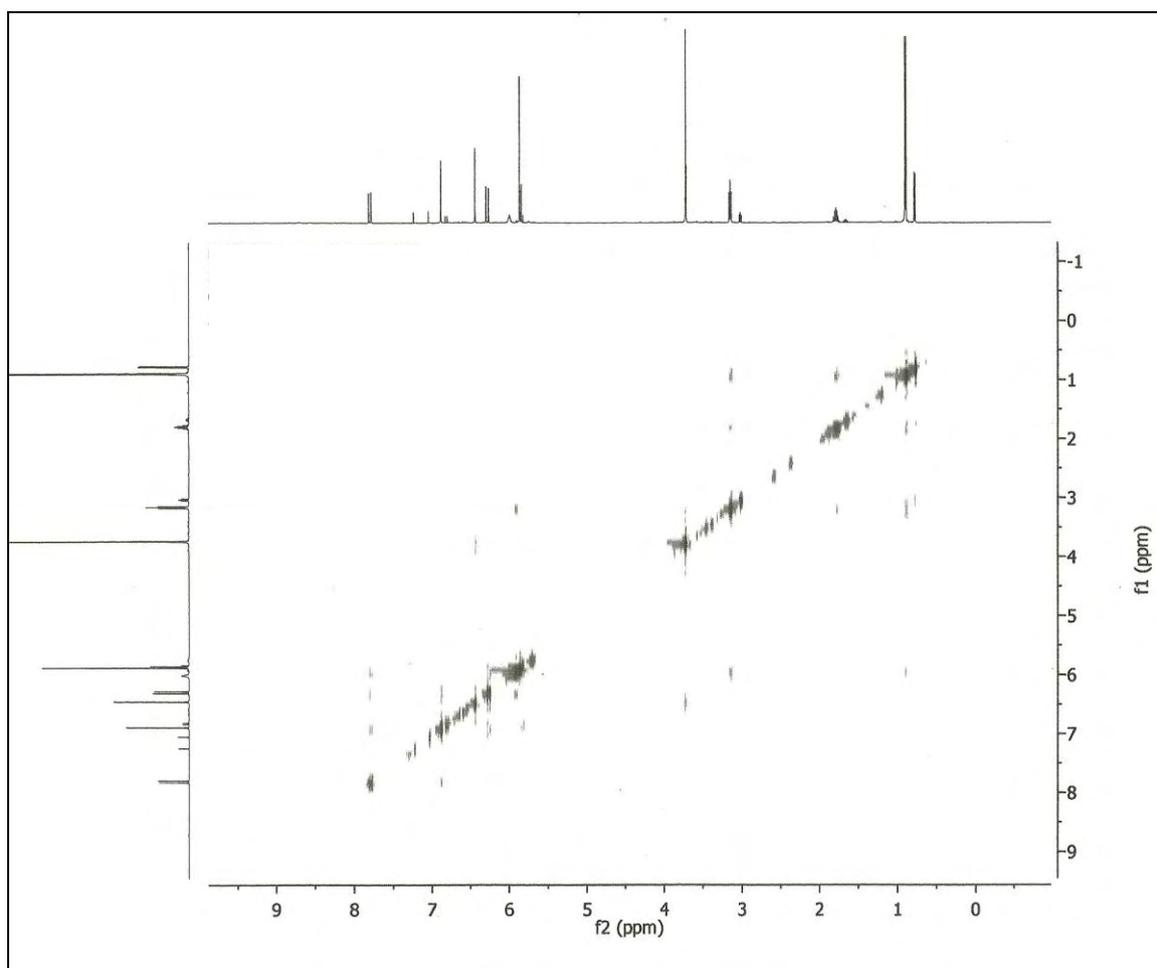
**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)**

Figura 26: Expansão do espectro de RMN ^1H x ^1H - COSY de PmR-2 (CDCl_3 , 500 MHz)

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 27:** Espectro de RMN ¹H x ¹H - COSY de PmR-2 (CDCl₃, 500 MHz)

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 28:** Espectro de RMN ¹H x ¹H - COSY de PmR-2 (CDCl₃, 500 MHz)

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 29:** Espectro de RMN ¹H x ¹H - NOESY de PmR-2 (CDCl₃, 500 MHz)

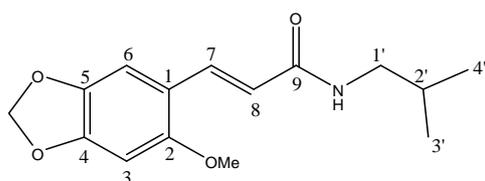
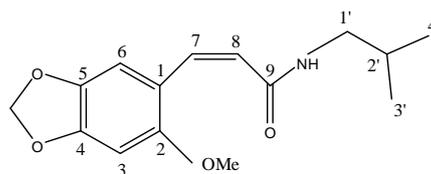
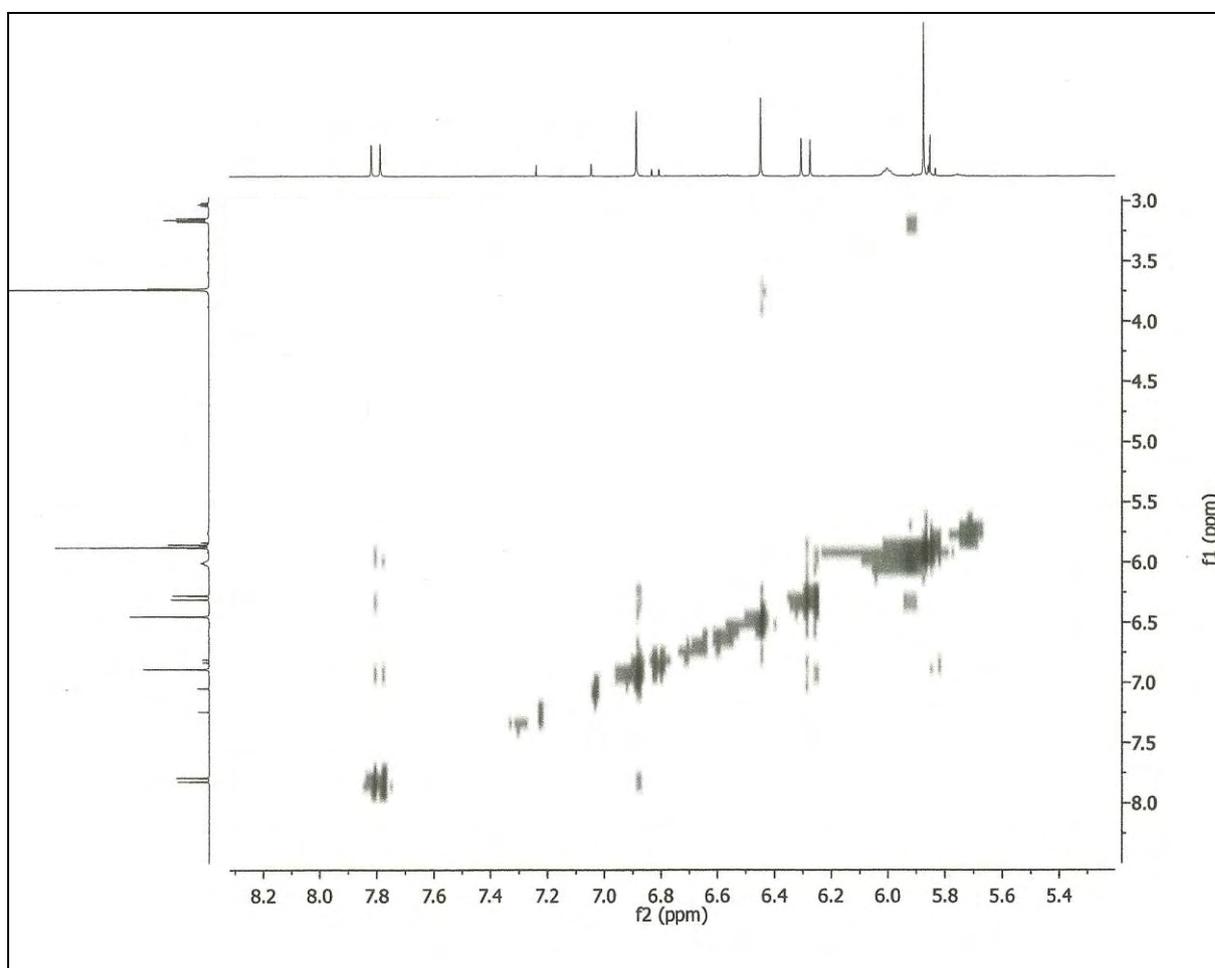
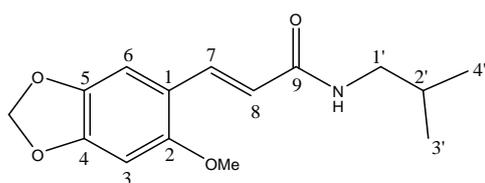
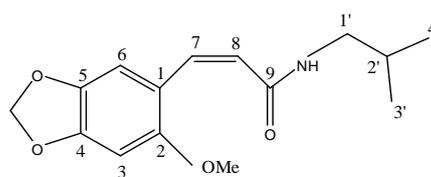
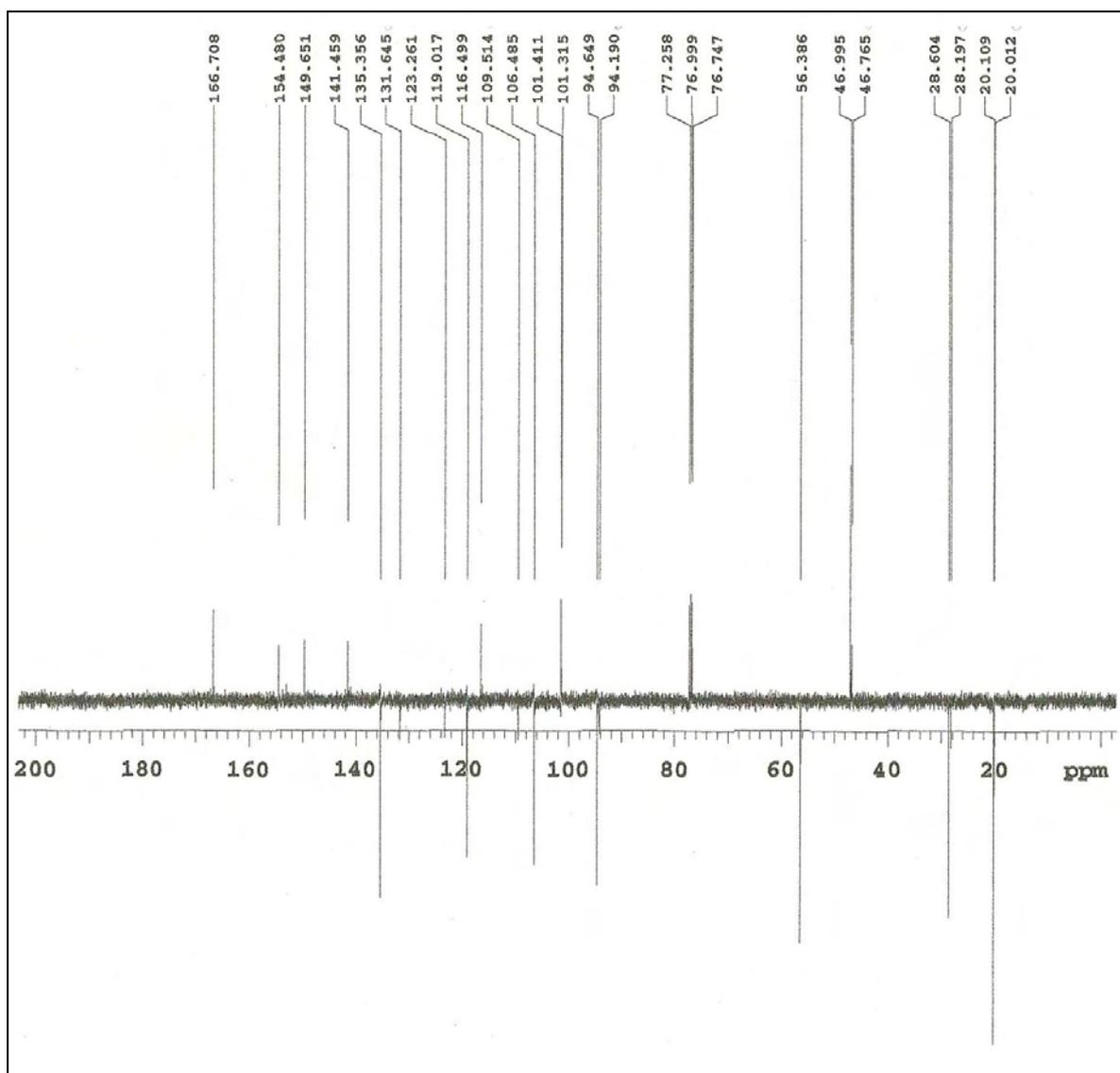
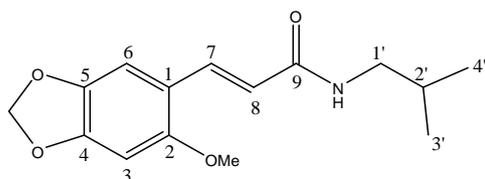
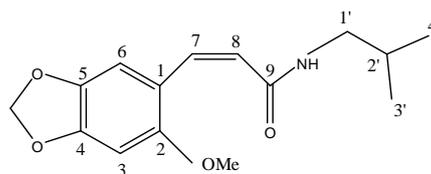
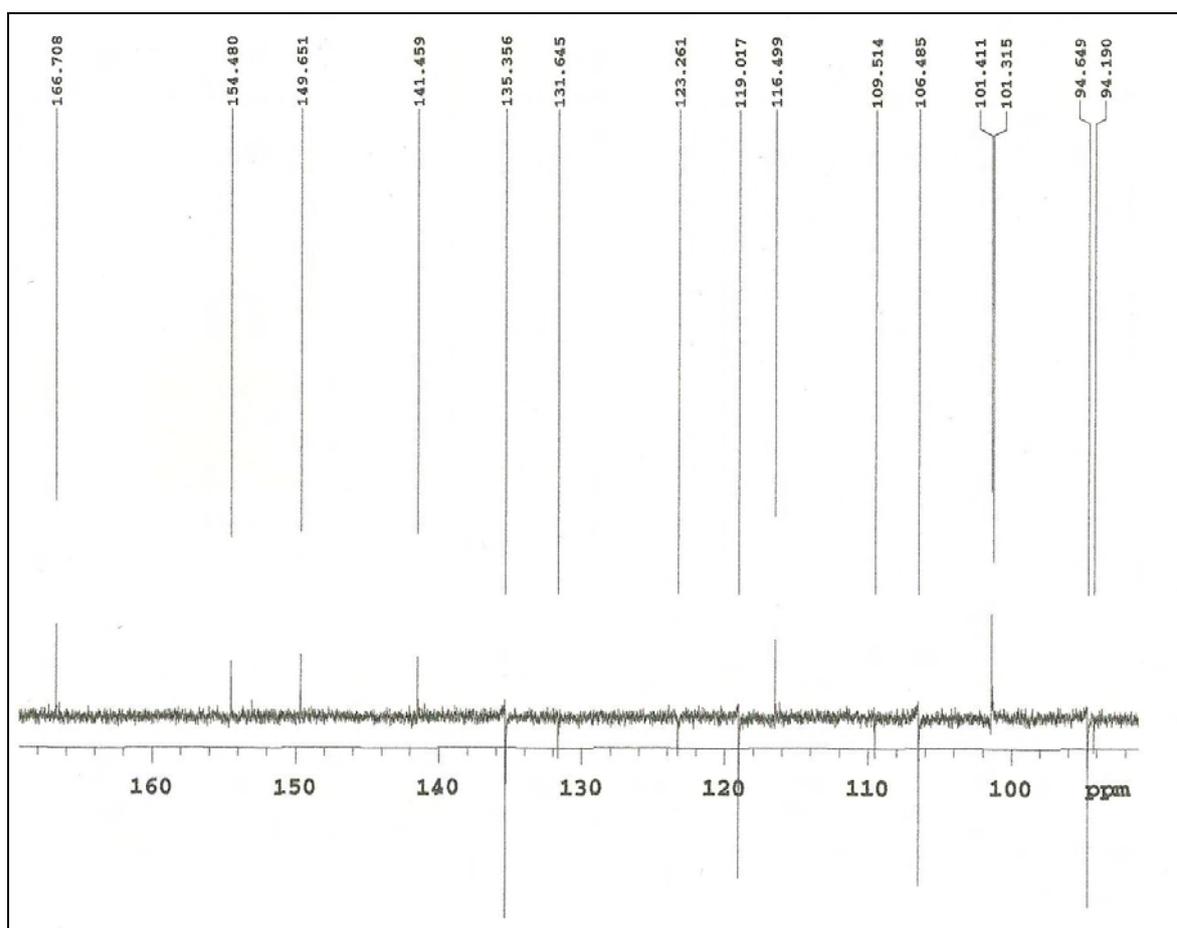
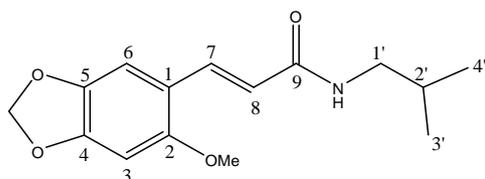
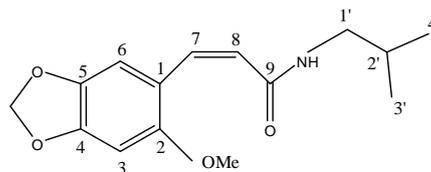
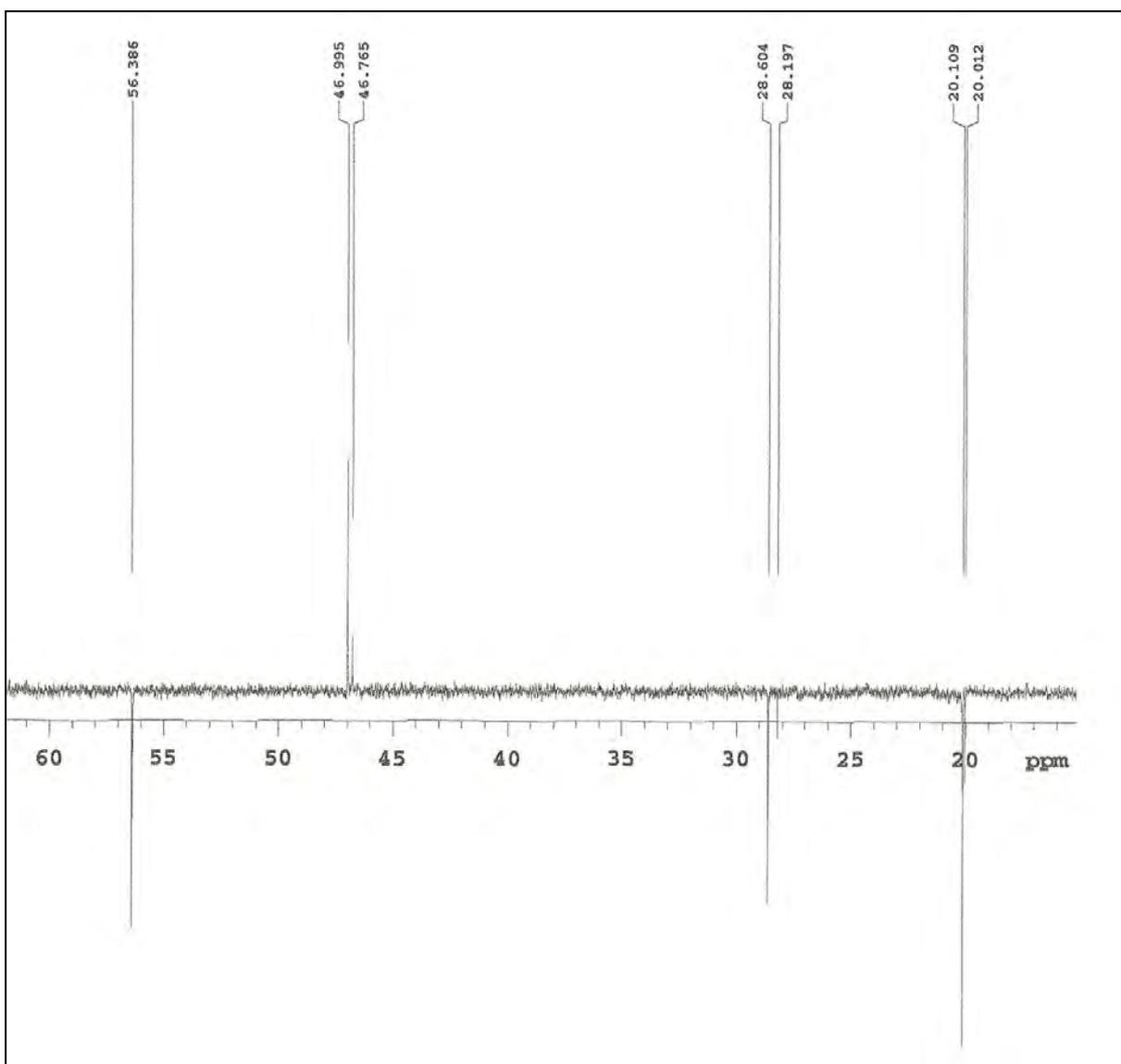
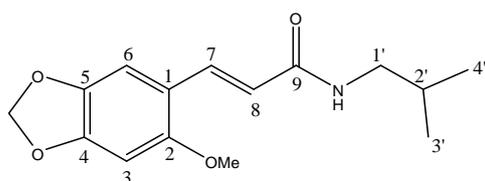
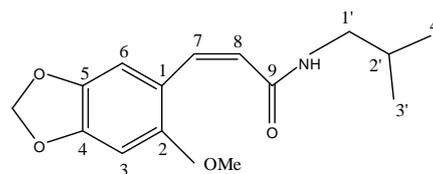
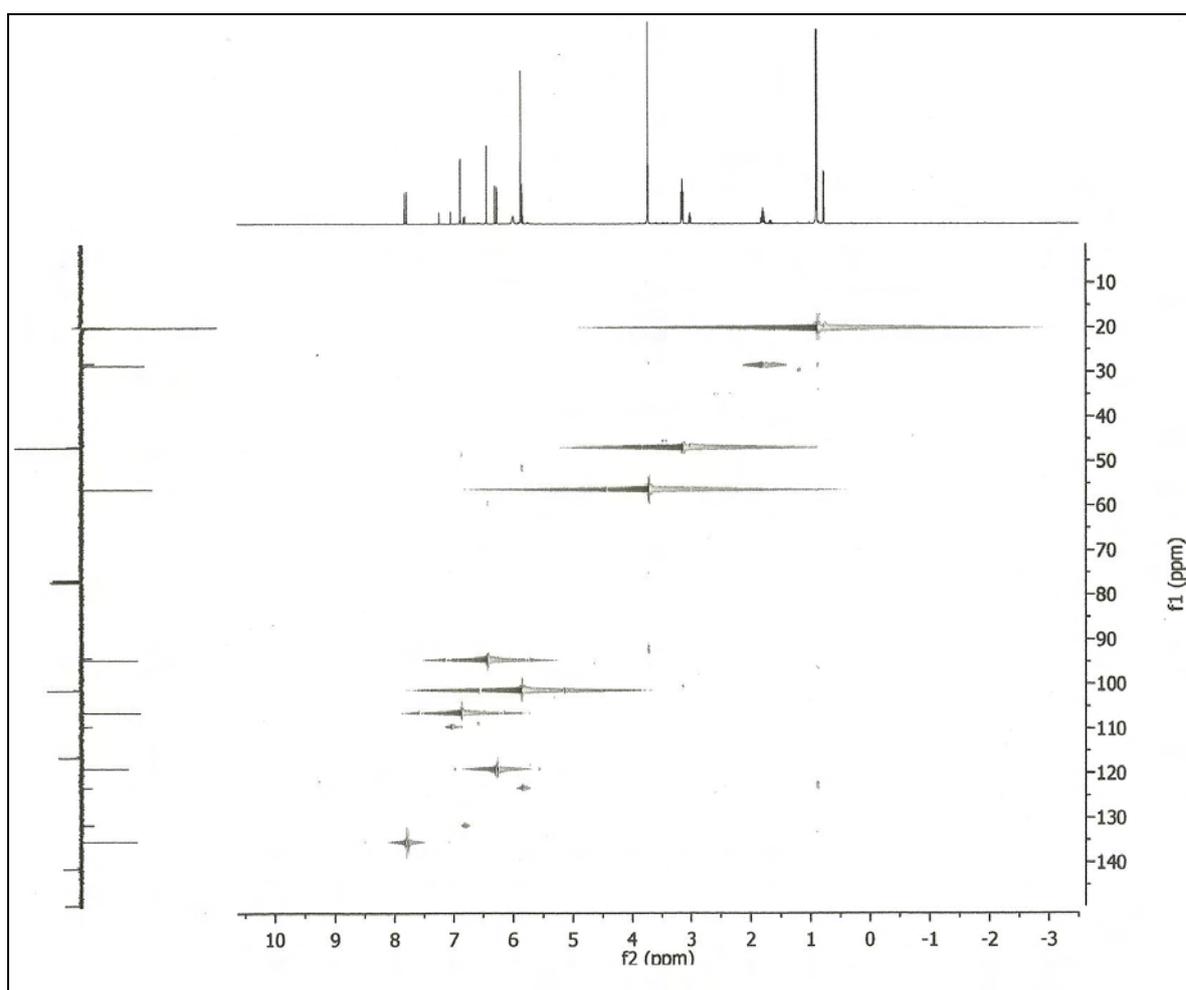
**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)**

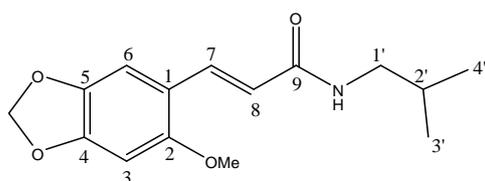
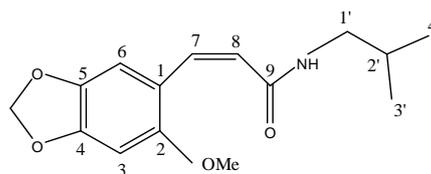
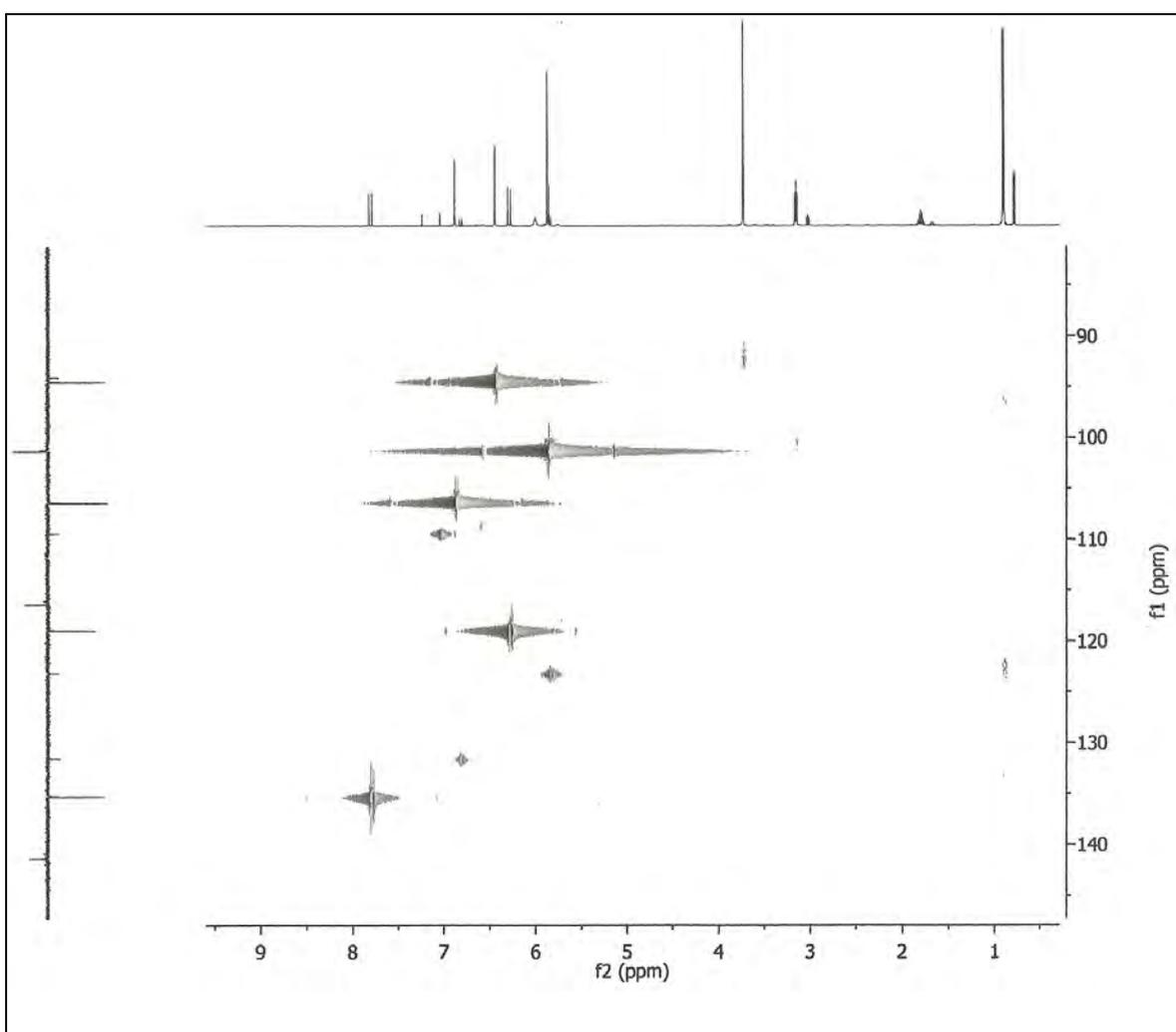
Figura 30: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-2 (CDCl_3 , 500 MHz)

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 31:** Espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-2 (CDCl₃, 125 MHz)

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 32:** Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-2 (CDCl₃, 125 MHz)

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 33:** Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-2 (CDCl₃, 125 MHz)

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 34:** Espectro de RMN ^1H x ^{13}C - HMBC de PmR-2 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 35:** Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-2 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

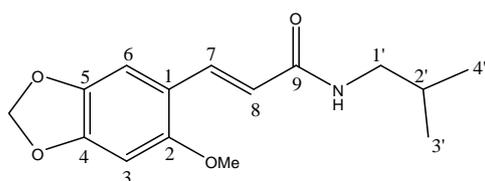
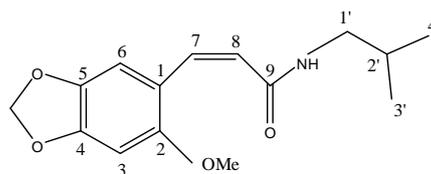
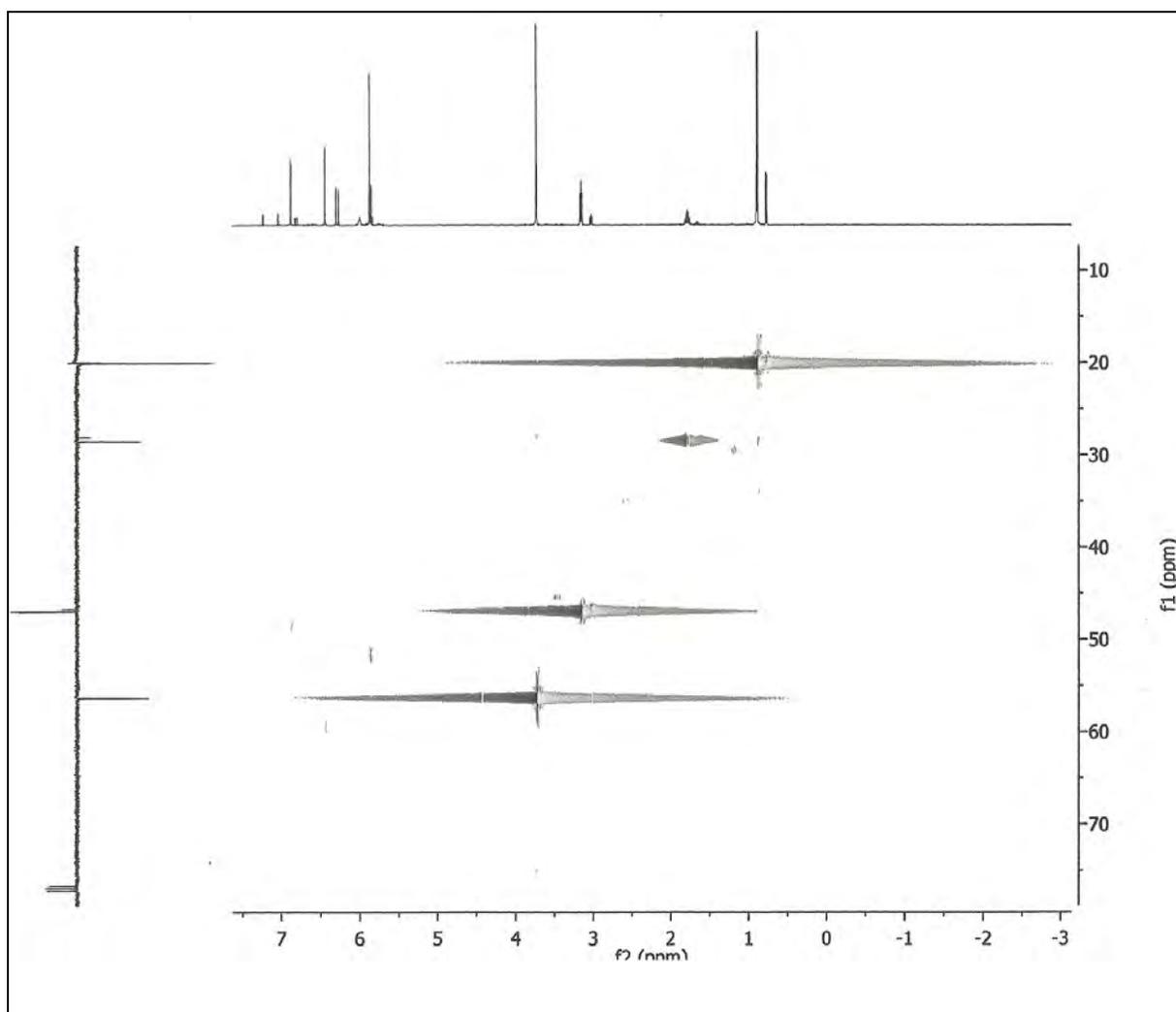
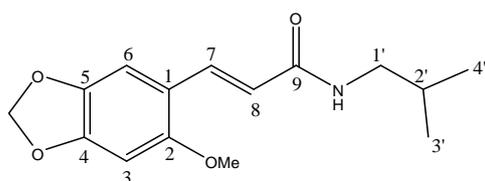
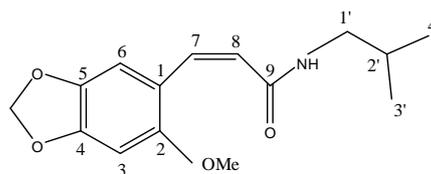
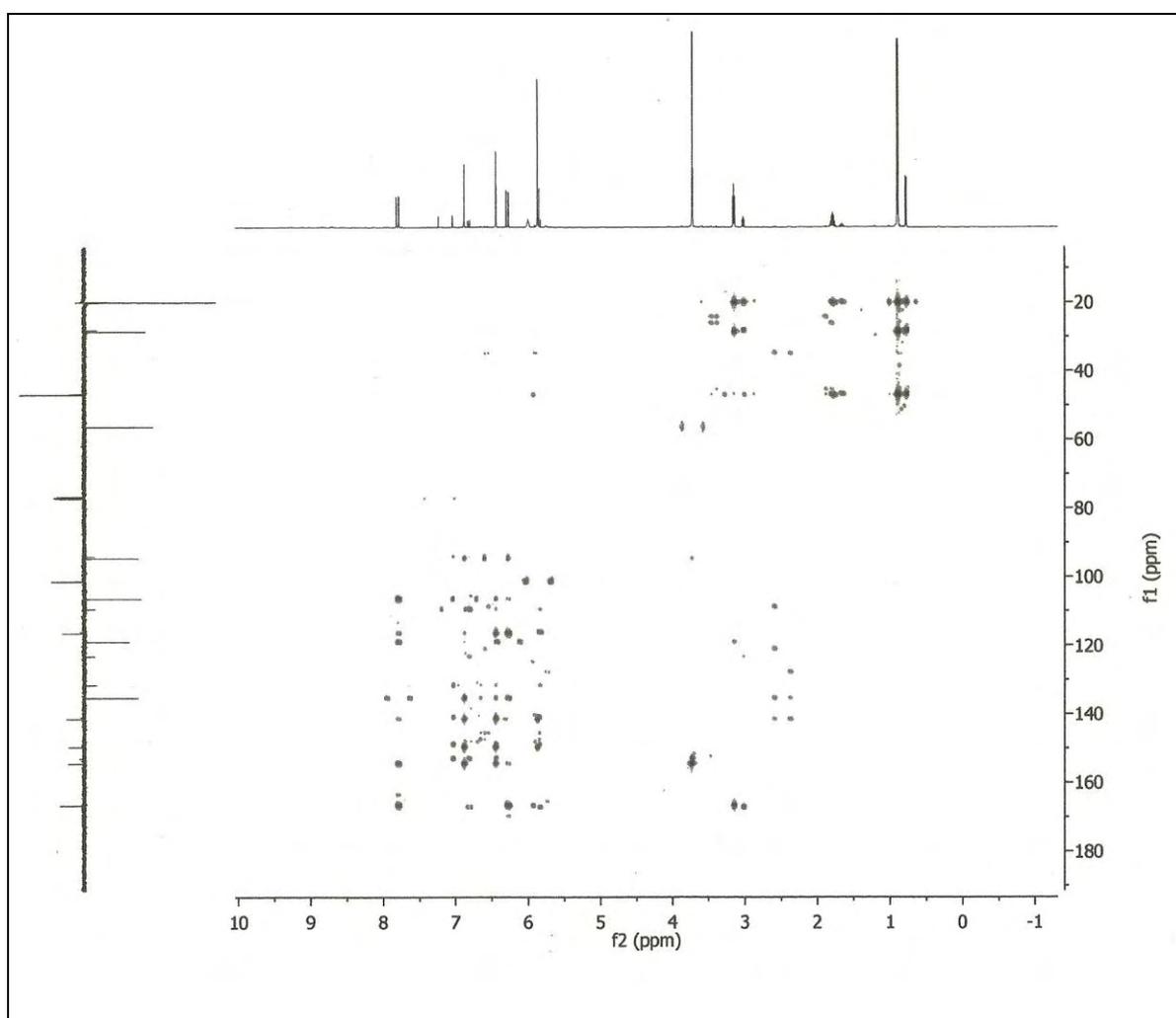
**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)**

Figura 36: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-2 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)****Figura 37:** Espectro de RMN ^1H x ^{13}C - HMBC de PmR-2 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

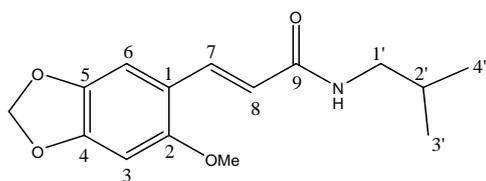
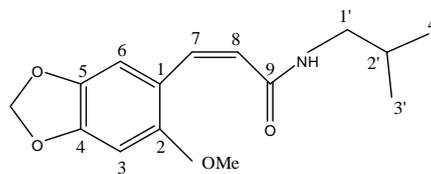
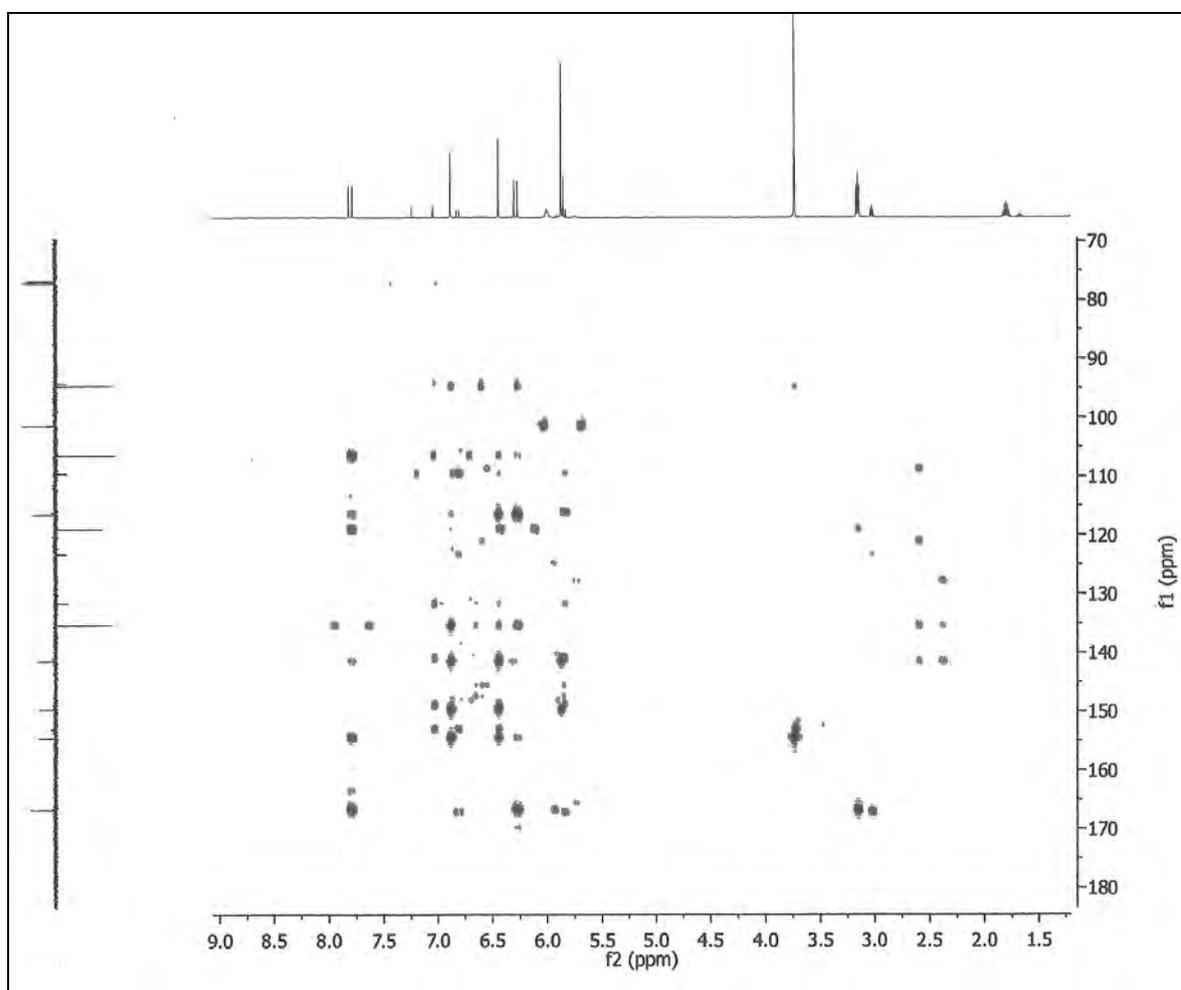
**PmR-2A (PmR-1)****PmR-2B (PmR-2)**

Figura 38: Expansão do espectro de RMN¹H x ¹³C - HMBC de PmR-2 (CDCl₃, 500/125 MHz)

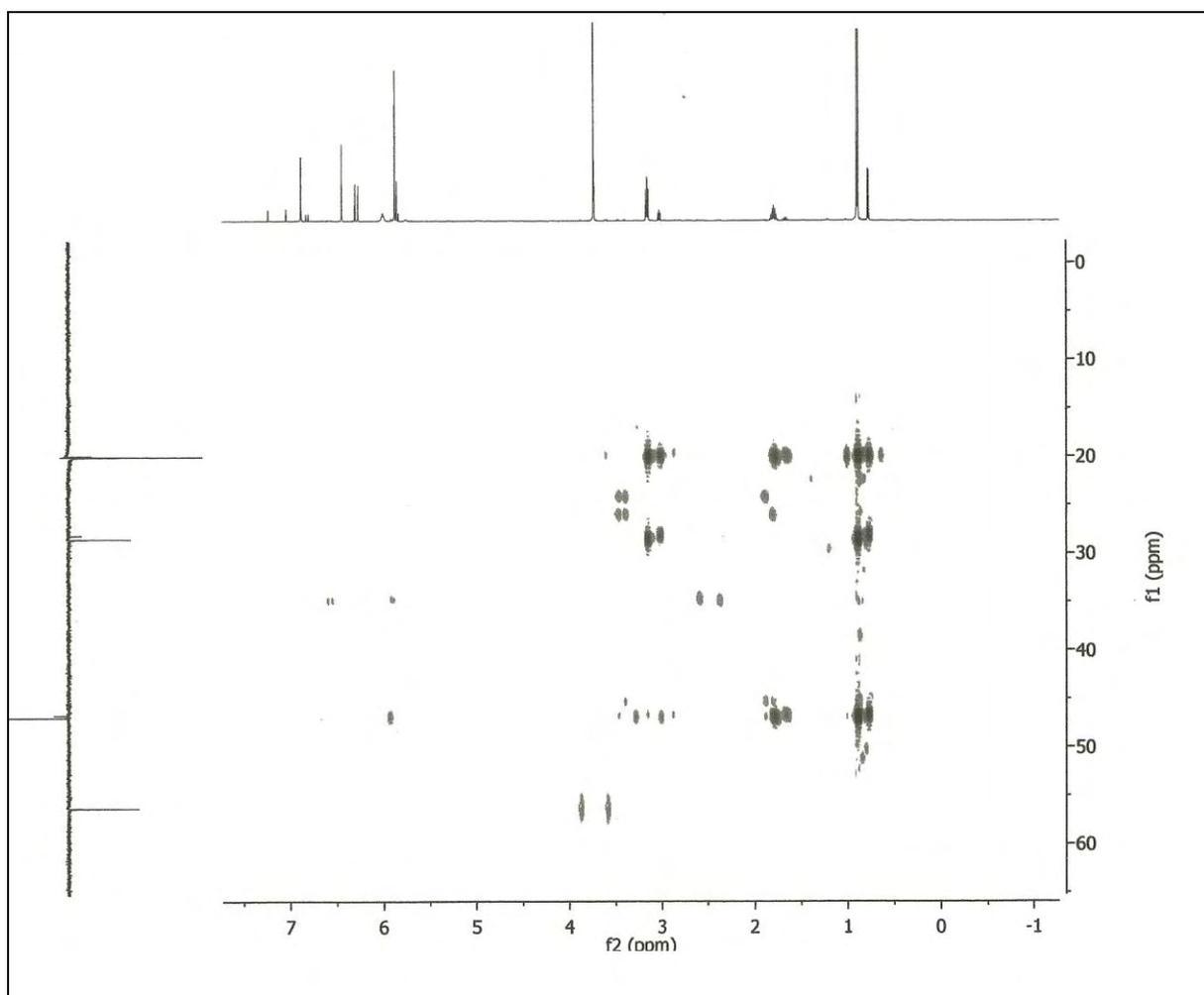
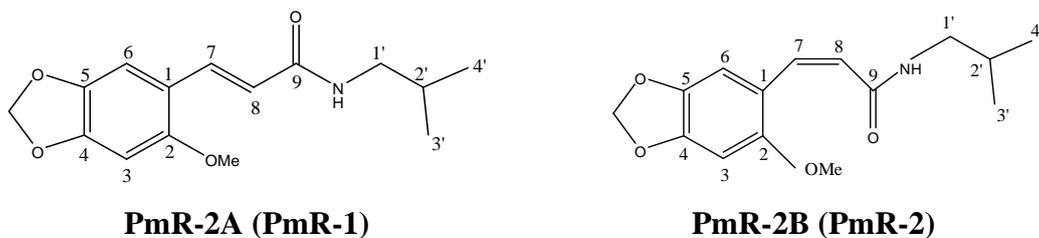


Figura 39: Expansão do espectro de $\text{RMN}^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-2 (CDCl_3 , 500/125 MHz).

10.1.3 Determinação estrutural de PmR-3

A substância codificada como PmR-3 apresentou-se como cristais amarelos, solúveis em diclorometano.

O espectro de IV de PmR-3 em pastilha de KBr (Fig 41, p.82) mostrou as seguintes absorções: $1641,42\text{cm}^{-1}$ (ν C=O); $1506,41$ e $1469,76\text{cm}^{-1}$ (ν C=C de aromático); $1485,19$ e $1423,47\text{cm}^{-1}$ (ν C-N); $983,70$ (CH=CH trans,deformação) e $2966,52$ - $2873,94$ (CH_3 , CH_2 ,deformação axial).

O espectro de RMN¹H (CDCl_3 , 500 MHz. Fig 42-44, pp.83-85) mostrou os seguintes sinais: δ_{H} : 7,85 (d, J = 15,5Hz, 1H); 6,90 (s,1H); 6,53 (d, J = 15,5Hz, 1H); 6,43 (s,1H); 5,85 (s,2H); 3,72 (s,3H); 3,50 (m,2H); 1,93- 1,92 (m,4H); 1,84-1,82 (m,2H), dentre os quais δ_{H} 6,90 (s,1H); δ_{H} 6,43 (s,1H); δ_{H} 5,85 (s,2H) e δ_{H} 3,72 (s,3H) sugerem a presença de anel aromático 1,2,4,5-tetrassubstituído na molécula. Por outro lado, os deslocamentos químicos em δ_{H} 3,50 (m, 4H); δ_{H} 1,93-1,92 (m,2H) e δ_{H} 1,84-1,82 (m,2H) são característicos de anel pirrolidínico.

O espectro de correlação ¹H x ¹H COSY (CDCl_3 ,500MHz, Fig 45-48, pp.86-89), mostra correlações entre os sinais δ_{H} 3,50 / δ_{H} 1,93-1,92 e δ_{H} 1,84-1,82, o que reforça a presença de anel pirrolidínico, além disso correlação entre os sinais δ_{H} 7,85 (d, J = 15,5Hz, 1H) / δ_{H} 6,53 (d, J = 15,5Hz, 1H) aponta para a presença de dupla ligação TRANS na molécula (DOMÍNGUEZ *et al.*,1986).

O espectro de RMN¹³C-APT (CDCl_3 , 125 MHz. Fig 52 a 54, pp.93-95) revelou a presença de 15 sinais, cinco para carbonos não hidrogenados (δ_{C} : 165,21; 154,46; 149,54; 141,35 e 116,85), cinco para carbonos metilênicos(δ_{C} : 101,34; 46,32; 45,75; 25,98 e 24,19) quatro para carbonos metínicos (δ_{C} : 136,32; 116,82; 106,42 e 94,63) e um para carbono metílico (δ_{C} 56,34) (Tabela 8, p.80)

Através do espectro bidimensional de correlação ¹H x ¹³C – HMQC (CDCl_3 , 500/125 MHz. Fig 55 a 56, pp.96-97), tabela 8, p.83, foi possível atribuir os carbonos hidrogenados da molécula, através das correlações : δ_{H} 7,85/ δ_{C} 136,32; δ_{H} 6,90/ δ_{C} 106,42; δ_{H} 6,53/ δ_{C} 116,82; δ_{H} 6,43/ δ_{C} 94,63; δ_{H} 5,85/ δ_{C} 101,34; δ_{H} 3,72/ δ_{C} 56,34; δ_{H} 3,50/ δ_{C} 46,32 e δ_{C} 45,75; δ_{H} 1,93-1,92/ δ_{C} 25,98 e δ_{H} 1,84-1,82/ δ_{C} 24,19. Por outro lado, o espectro bidimensional ¹H x ¹³C – HMBC (CDCl_3 , 500/125 MHz. Fig 57 a 58,

pp.98-99) mostrou correlação dos sinais em δ_H 7,85 (d, $J=15,5\text{Hz}, 1\text{H}$), δ_H 6,53 (d, $J=15,5\text{Hz}, 1\text{H}$) e δ_H 3,50 (m, 4H) com o sinal de carbono em δ_C 165,21, dados que apontam para a presença de carbonila α,β - insaturada e permite propor para PmR-3 a estrutura da amida pirrolidínica Pirrolidina, 1-[3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxo-2-propenil-(E) cuja estrutura encontra-se abaixo, anteriormente isolada na espécie *Piper amalago* (DOMÍNGUEZ *et al.*,1986).

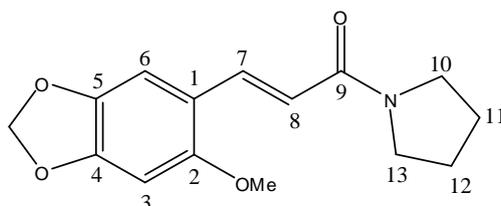


Figura 40: Fórmula estrutural da Pirrolidina, 1-[3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxo-2-propenil-(E).

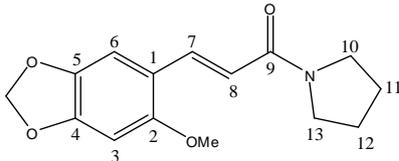
A atribuição dos pares de sinais de ^1H / ^{13}C , vistos no espectro HMQC para carbonos metínicos: δ_H 6,90/ δ_C 106,42; δ_H 6,43/ δ_C 94,63 e δ_H 7,85/ δ_C 136,32 ; δ_H 6,53/ δ_C 116,82 foram atribuídos respectivamente para as posições 6, 3 e 7, 8 em virtude da posição 3 ser mais protegida pela vizinha com carbonos oxigenados e 7 está mais desprotegida por ser β - carbonílica (SILVERSTEIN,2007) . Os sinais δ_H 3,50/ δ_C 46,32 e δ_C 45,75; δ_H 1,93-1,92 / δ_C 25,98 e δ_H 1,84-1,82 / δ_C 24,19 vistos no HMQC, foram atribuídos às posições 10 / 13, 11 e 12 respectivamente, em função das correlações vistas no experimento HMBC: δ_H 1,93-1,92/ δ_C 45,75; δ_H 1,84-1,82/ δ_C 46,32; δ_H 3,50/ δ_C 46,32 e δ_C 165,21. Os sinais em δ_C 101,34 e δ_C 56,34 foram atribuídos aos carbonos metilenodioxílico e metoxílico, respectivamente, através das correlações δ_H 3,72/ δ_C 56,34 e δ_H 5,85/ δ_C 101,34, vistas no experimento HMQC. (Tabela 8, p.80)

A atribuição dos sinais para carbonos não hidrogenados em δ_C : 154,46; 149,54; 141,35 e 116,85 foi feita através das correlações vistas no espectro bidimensional HMBC (Fig.57 e 58, pp.98-99; Tabela 8, p.80):

- 1) δ_H 3,72 (OMe-2)/ δ_C 154,46 (C-2) que permitiu sugerir δ_C 154,46 para a posição 2, atribuição corroborada pelas correlações δ_H : 7,85 (H-7); 6,90 (H-6) e 6,43 (H-3) / δ_C 154,46.

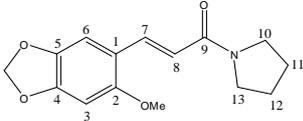
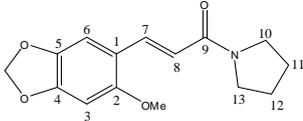
- 2) δ_{H} 5,85 (metilenodióxi) / δ_{C} 149,54 e δ_{C} 141,35 que permitiu definir δ_{C} 149,54 e δ_{C} 141,35 para as posições 5 e 4 respectivamente, atribuições corroboradas pelas correlações cruzadas δ_{H} 6,90 (H-6) e δ_{H} 6,43 (H-3) / δ_{C} 149,54 (C-5) e δ_{C} 141,35 (C-4).
- 3) δ_{H} 6,53 (H-8) e δ_{H} 6,43 (H-3) / δ_{C} 116,85 dado que define 116,85 para a posição 1 do anel. O espectro bidimensional NOESY (CDCl_3 , 500 MHz. Fig 49-52, pp.54-57) corrobora com as atribuições feitas e mostra as correlações δ_{H} 3,50 (H-10;13) / δ_{H} 1,93-1,92 (H-11) e δ_{H} 1,84-1,82 (H-12) e δ_{H} 6,53 (H-8); δ_{H} 3,72 (OMe-2) / δ_{H} 6,43 (H-3). Os dados obtidos acham-se sumarizados na tabela 8, p. 80.

Tabela 8: Dados de RMN¹H (500 MHz) e ¹³C (125 MHz) uni e bidimensionais de PmR-3, registrados em CDCl_3 .



<i>PmR-3</i> (CDCl_3)							
C	δ_{C}	HMQC - ¹ H x ¹³ C		HMBC - ¹ H x ¹³ C		COSY ¹ H x ¹ H	NOESY ¹ H x ¹ H
		δ_{H}		² J	³ J		
1	116,85	-					
2	154,46	-					
4	141,35	-					
5	149,54	-					
9	165,21	-					
CH₂							
10	46,32	3,50(m,2H)		C-11	C-9,C-12	H-11	H-11;H-8
11	25,98	1,93-1,92 (m,2H)		C-12	C-13		
12	24,19	1,84-1,82 (m,2H)		C-11	C-10		
13	45,75	3,50 (m,2H)		C-12	C-9;C-10;C-11	H-12	H-8;H-12
CH ₂ O ₂	101,34	5,85 (s,2H)			C-5;C-4		
CH							
3	94,63	6,43 (s,1H)		C-2; C-4	C-5; C-1		OMe-2
6	106,42	6,90 (s,1H)		C-5	C-2; C-4; C-7		
7	136,32	7,85 (d, <i>J</i> =15,00Hz,1H)		C-1	C-9;C-2;C-6	H-8	
8	116,82	6,53 (d, <i>J</i> =15,00Hz,1H)		C-9; C-7	C-1	H-7	H-6;H-13
CH₃							
OMe-2	56,34	3,72(s,3H)			C-2		

Tabela 9: Comparação dos dados espectrais de RMN de ^1H de PmR-3 com os encontrados na literatura. (DOMÍNGUEZ *et al.*,1986)

			
PmR-3(CDCl ₃ , 500 MHZ)		Literatura(CDCl ₃ , 350 MHZ)	
C	δ^1_{H}	δ^1_{H}	δ^1_{H}
1	-	-	-
2	-	-	-
4	-	-	-
5	-	-	-
9	-	-	-
CH₂			
10	3,53(m,2H)	3,62 (m,4H)	
11	1,93-1,92 (m,2H)	2,00 (m,4H)	
12	1,84-1,82 (m,2H)	2,00 (m,4H)	
13	3,49 (m,2H)	3,62 (m,4H)	
CH₂O			
	5,85 (s,2H)	5,92(s,2H)	
CH			
3	6,46(s,1H)	6,50(s,1H)	
6	6,93 (s,1H)	6,96(s,1H)	
7	7,86(d, <i>J</i> =15,0Hz,1H)	7,92(d, <i>J</i> =16Hz,1H)	
8	6,53(d, <i>J</i> =15,0Hz,1H)	6,63(d, <i>J</i> =16Hz,1H)	
CH₃			
OMe-2	3,72(s,3H)	3,78(s,3H)	

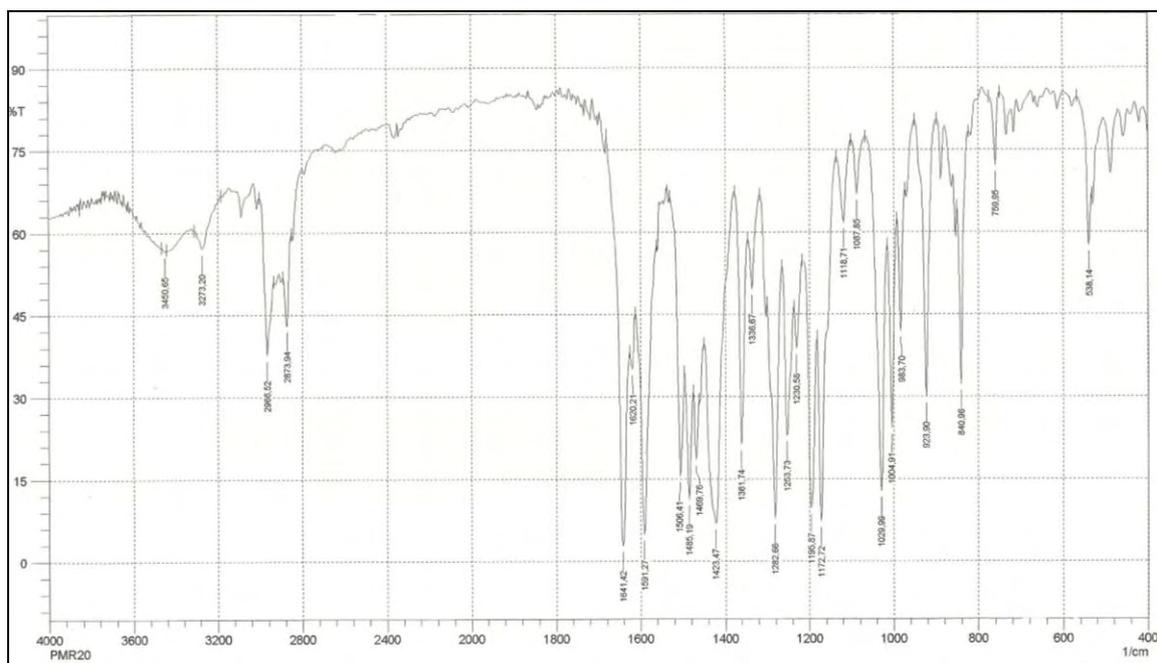
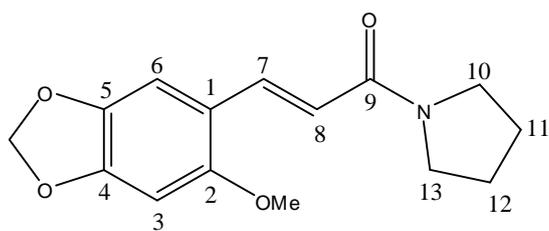


Figura 41: Espectro de IV de PmR-3 em pastilha de KBr.

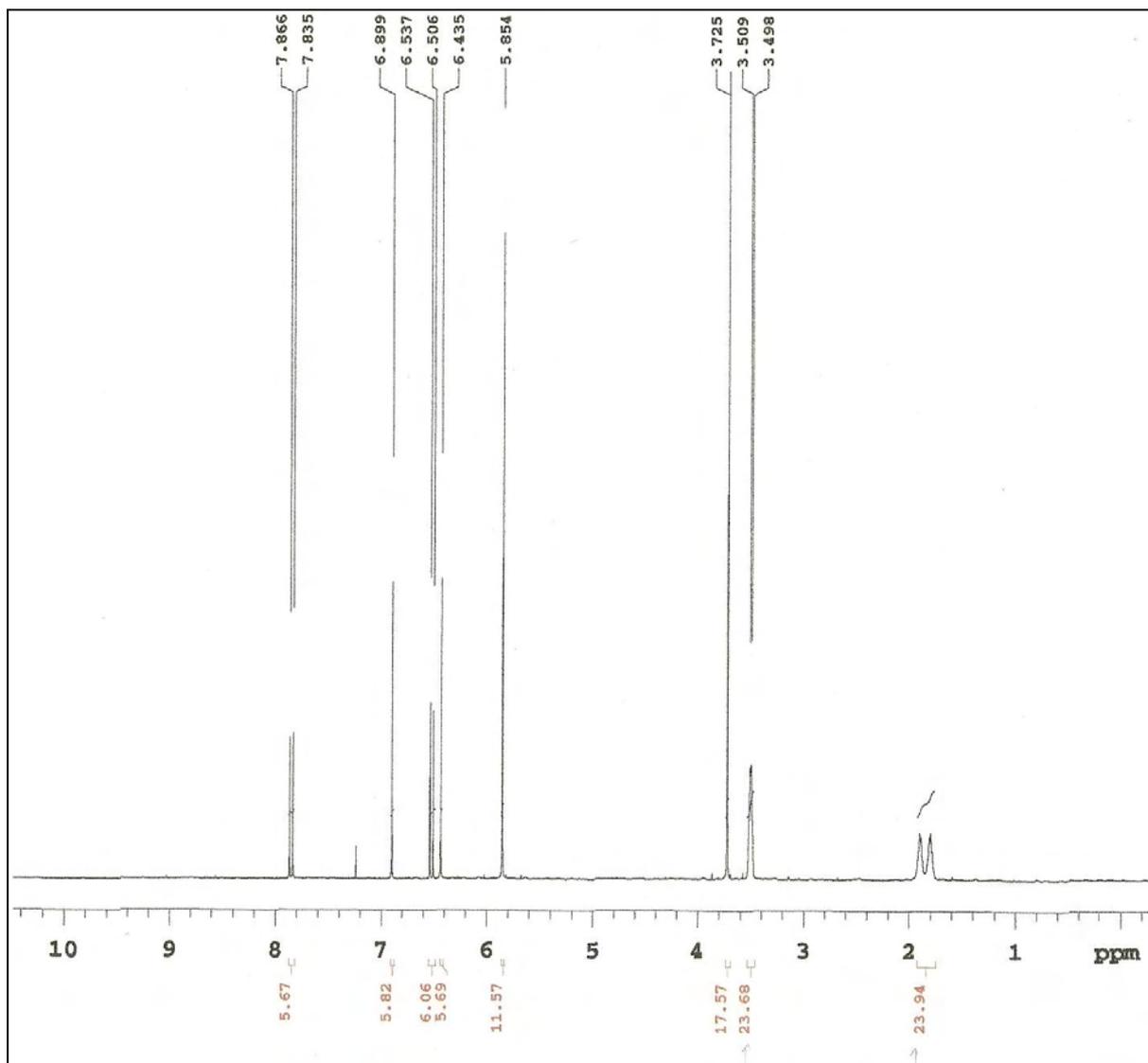
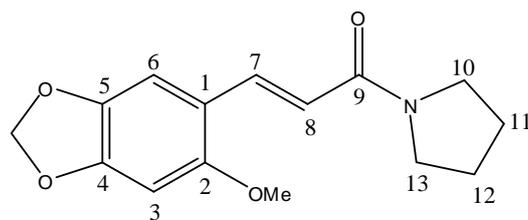


Figura 42: Espectro de RMN¹H de PmR-3 (CDCl₃, 500 MHz)

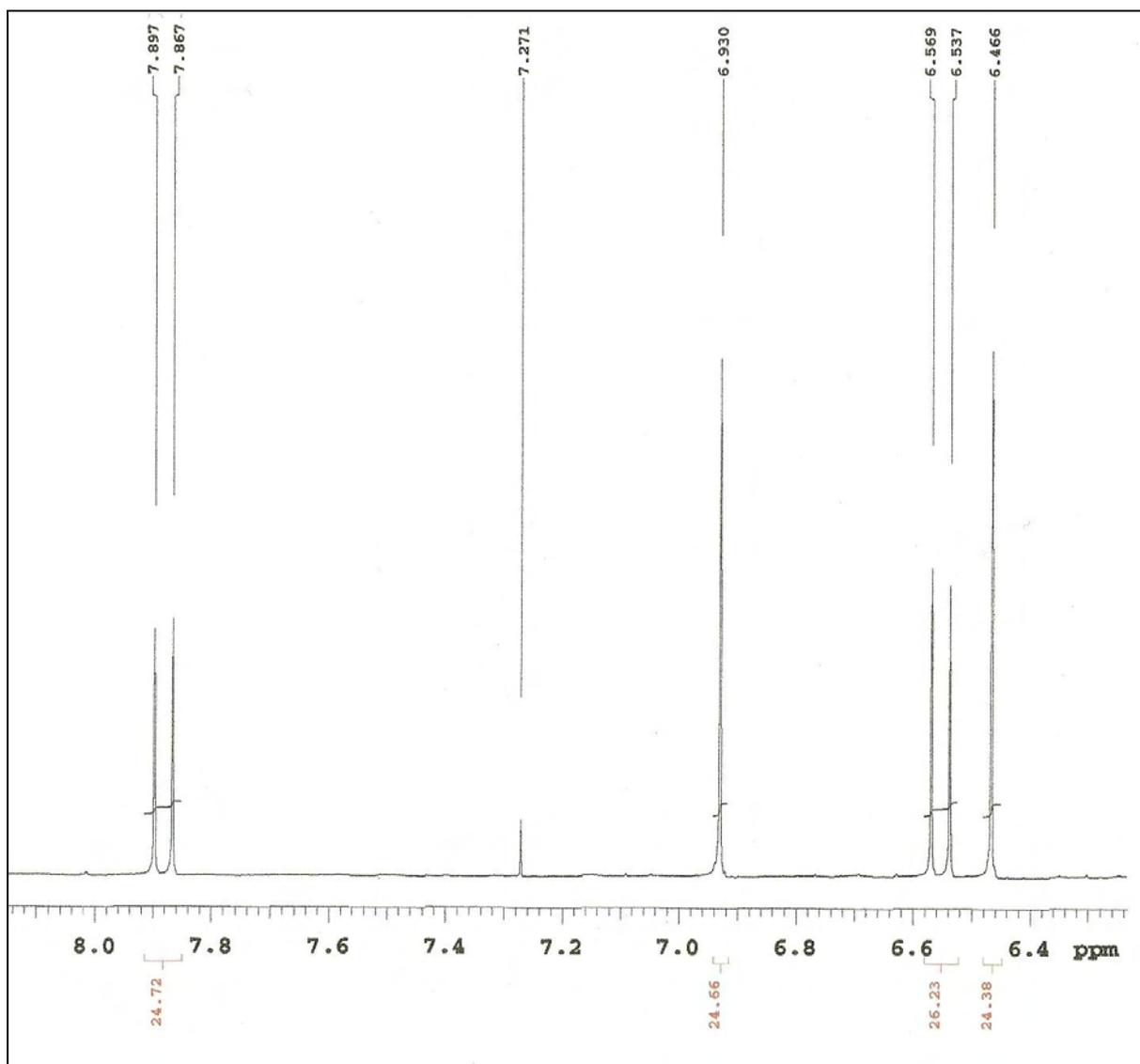
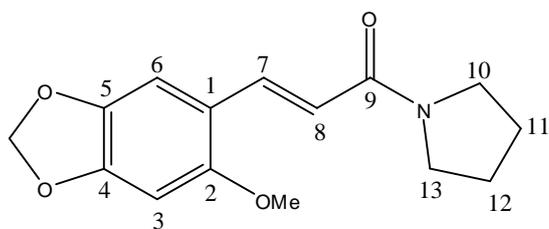


Figura 43: Expansão do espectro de RMN¹H de PmR-3 (CDCl₃, 500 MHz)

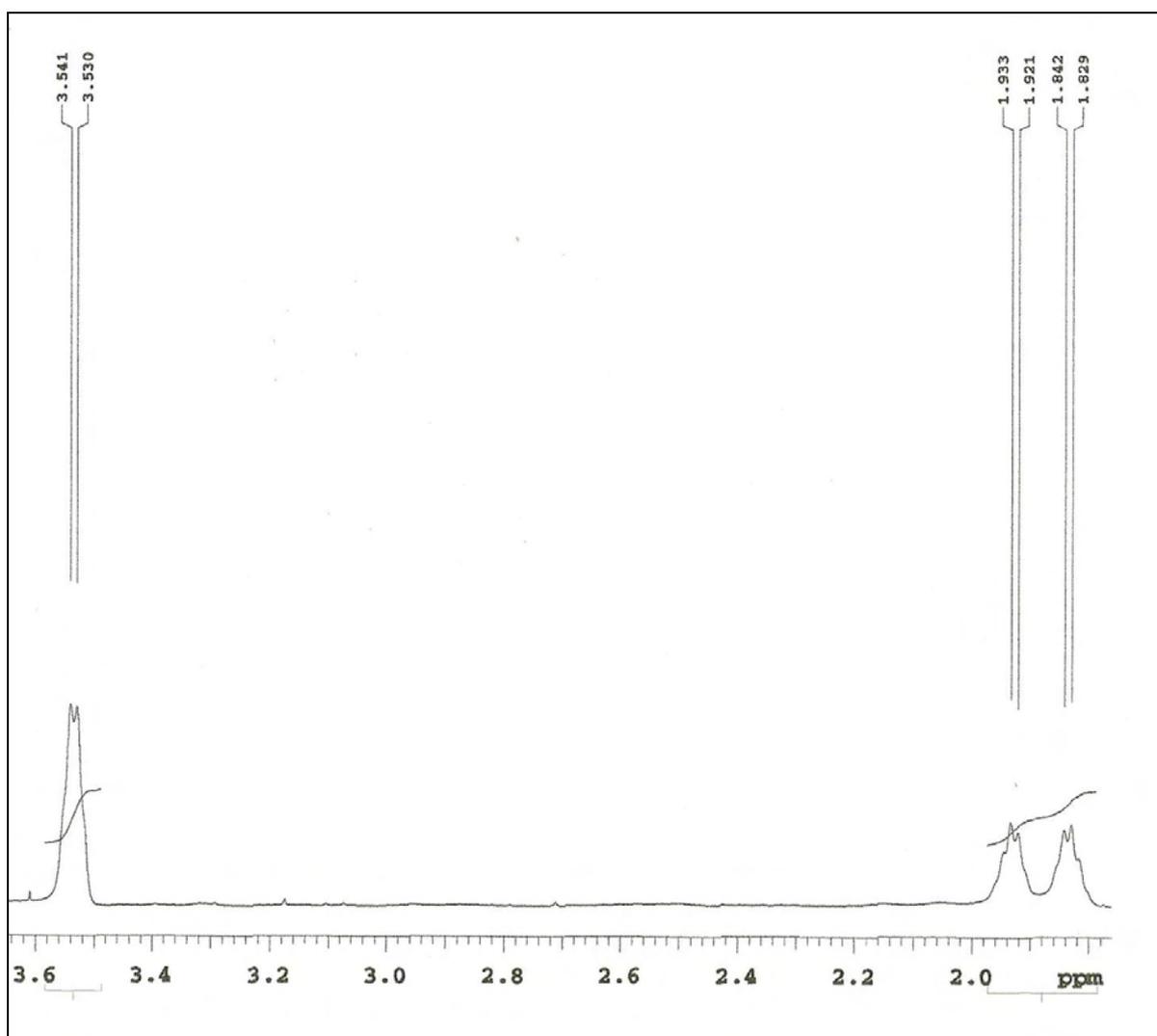
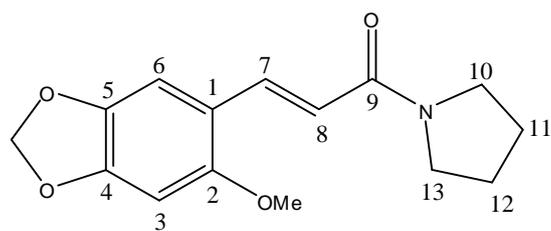


Figura 44: Expansão do espectro de RMN¹H de PmR-3 (CDCl₃, 500 MHz)

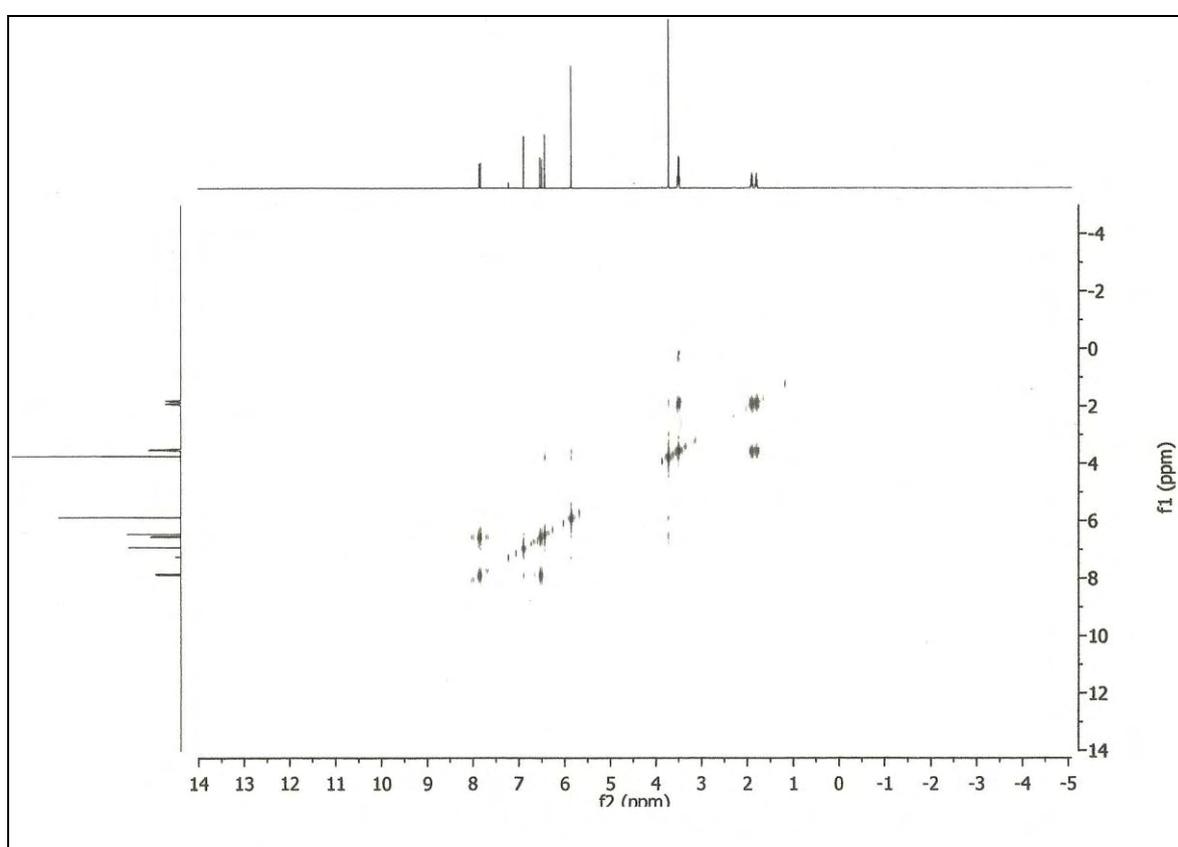
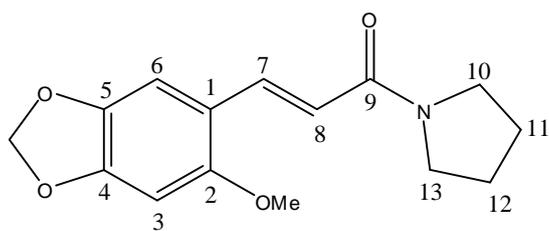


Figura 45: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz)

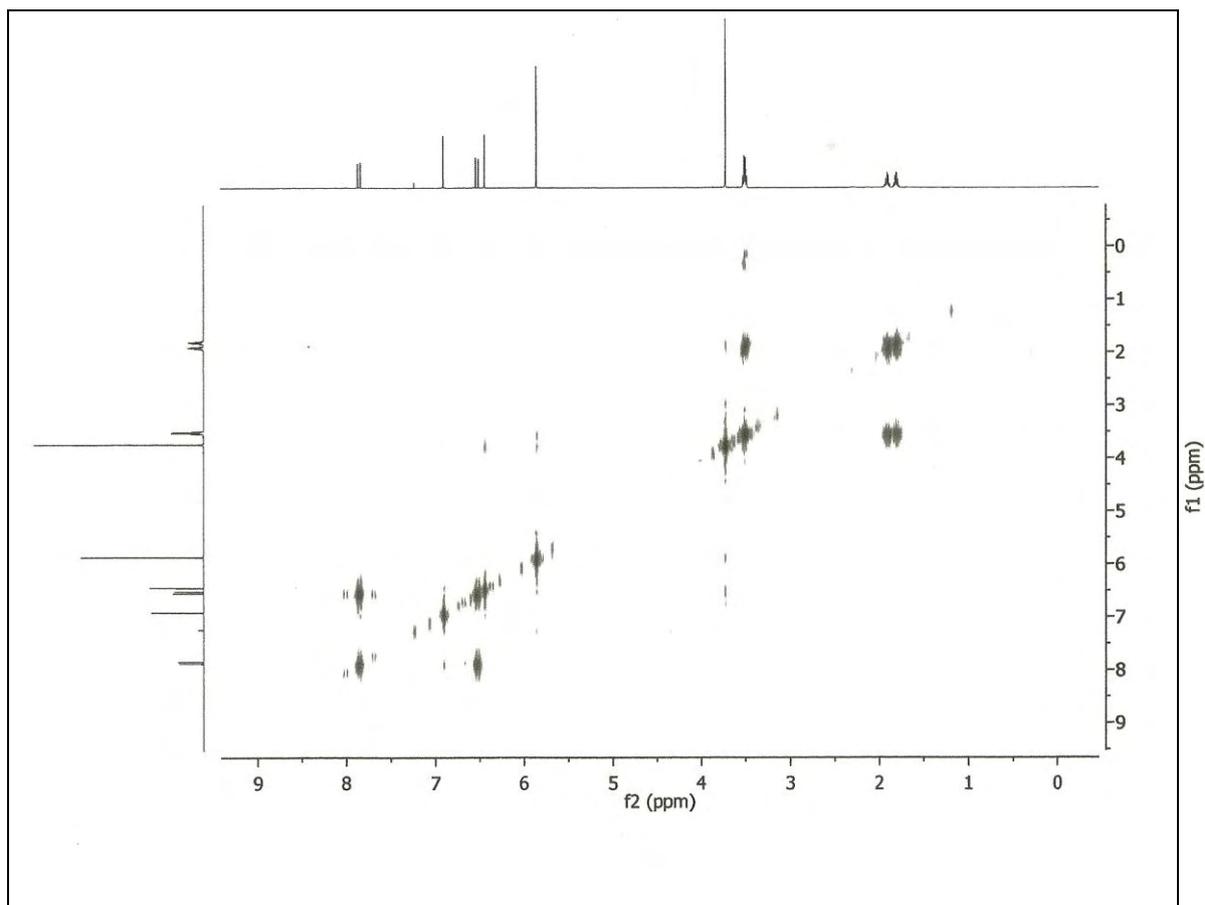
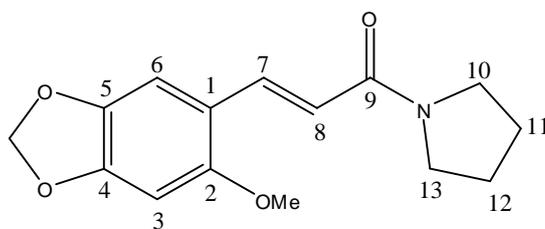


Figura 46: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz)

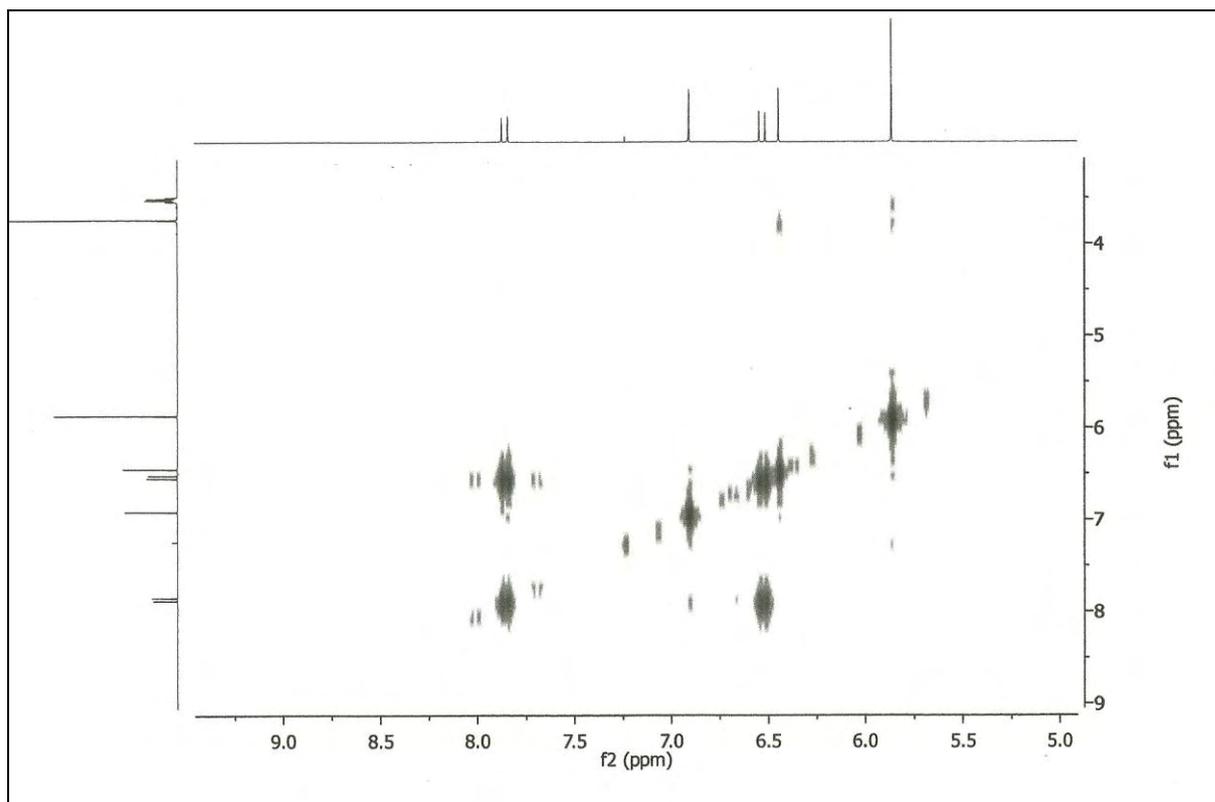
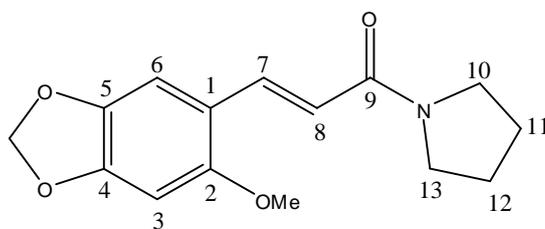


Figura 47: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz)

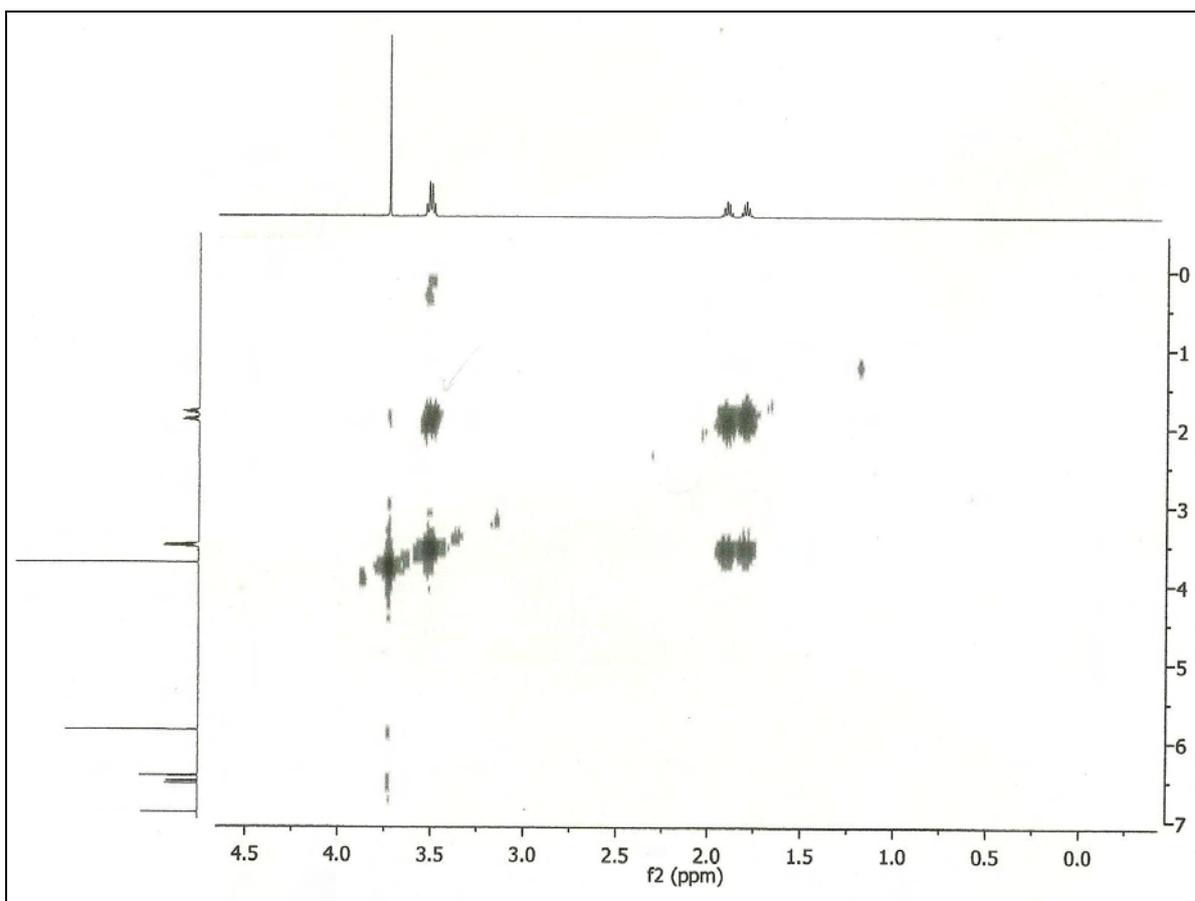
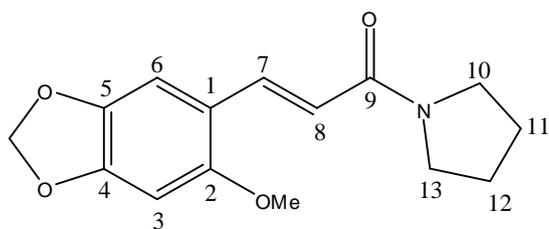


Figura 48: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz)

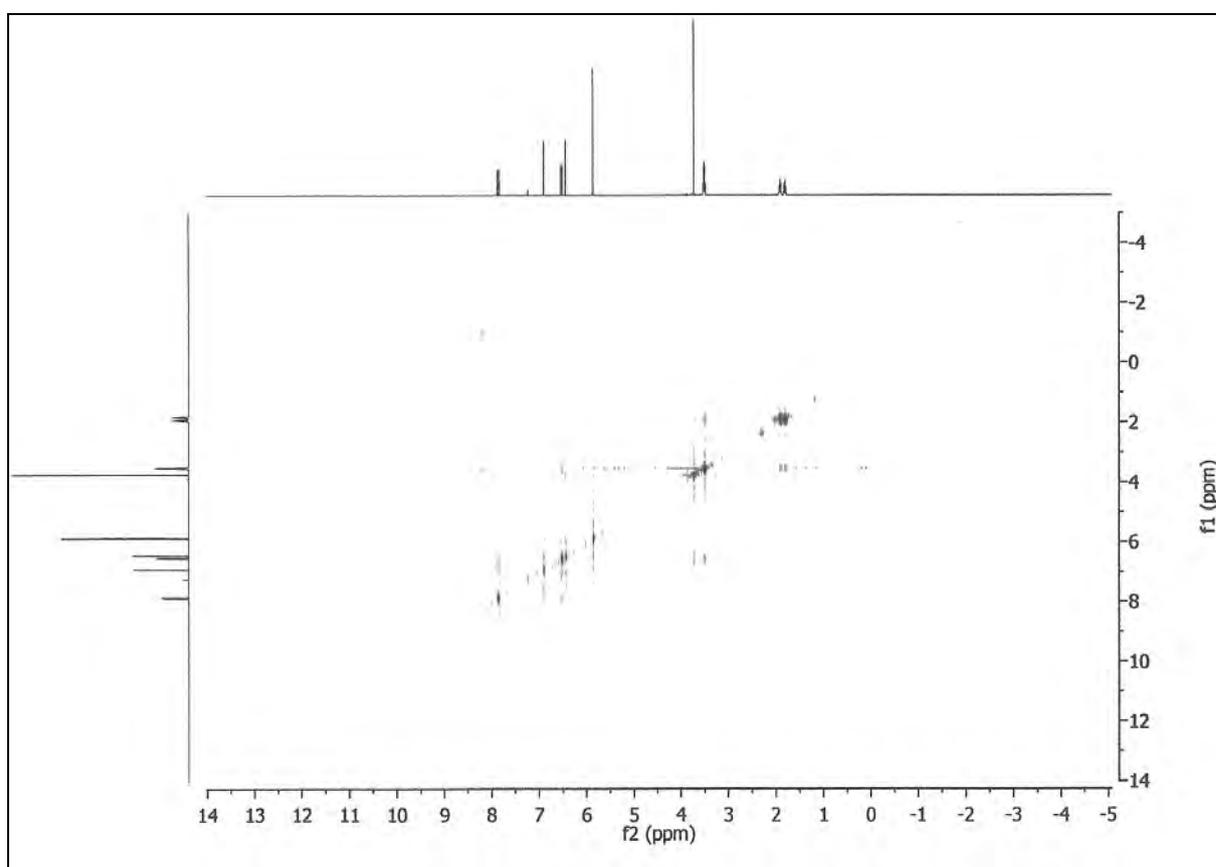
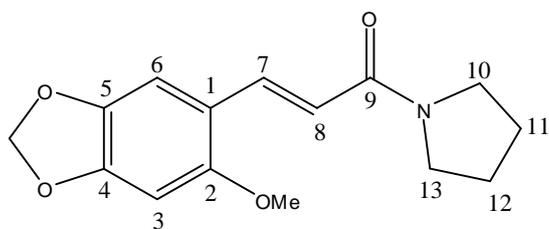


Figura 49: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz)

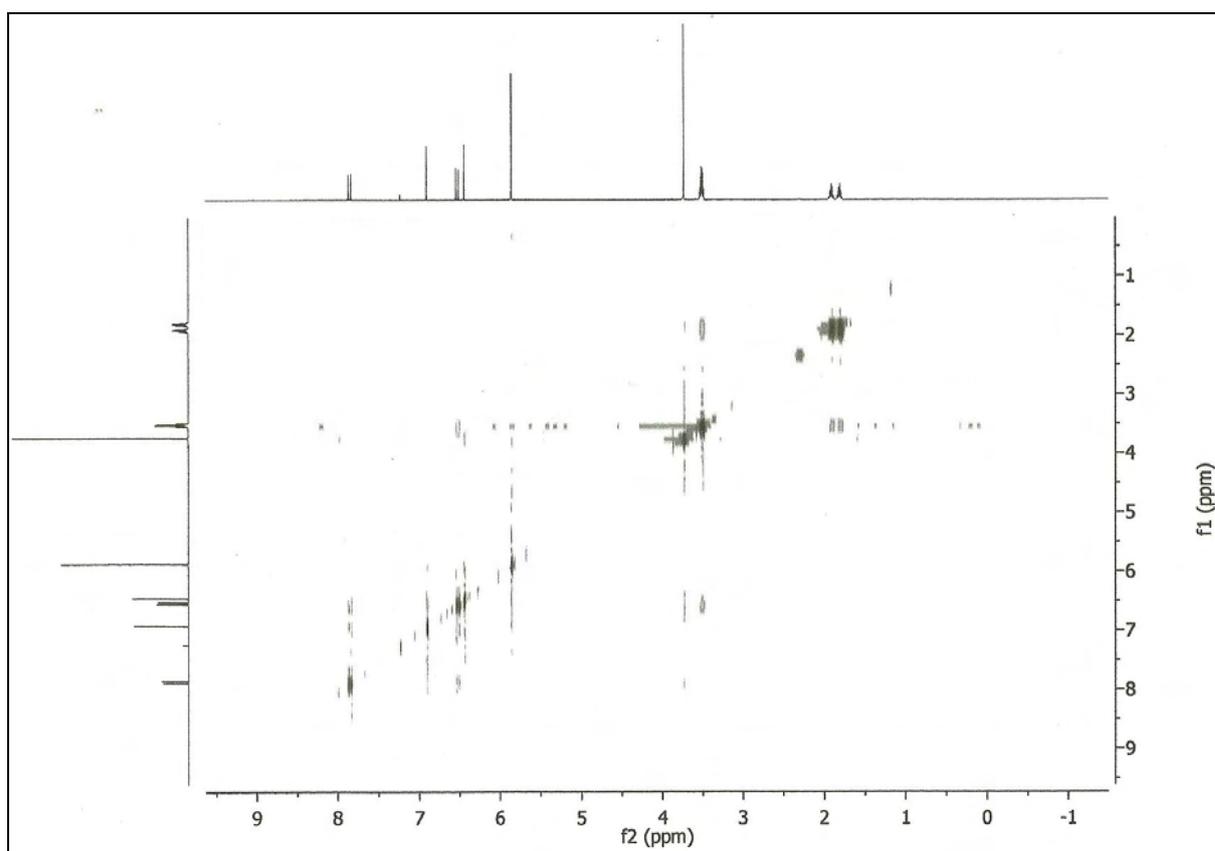
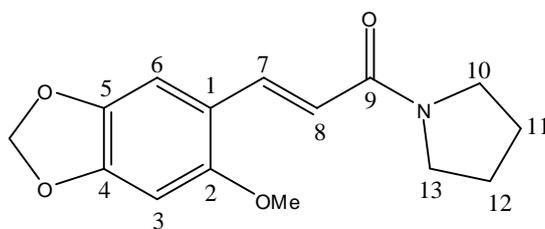


Figura 50: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz)

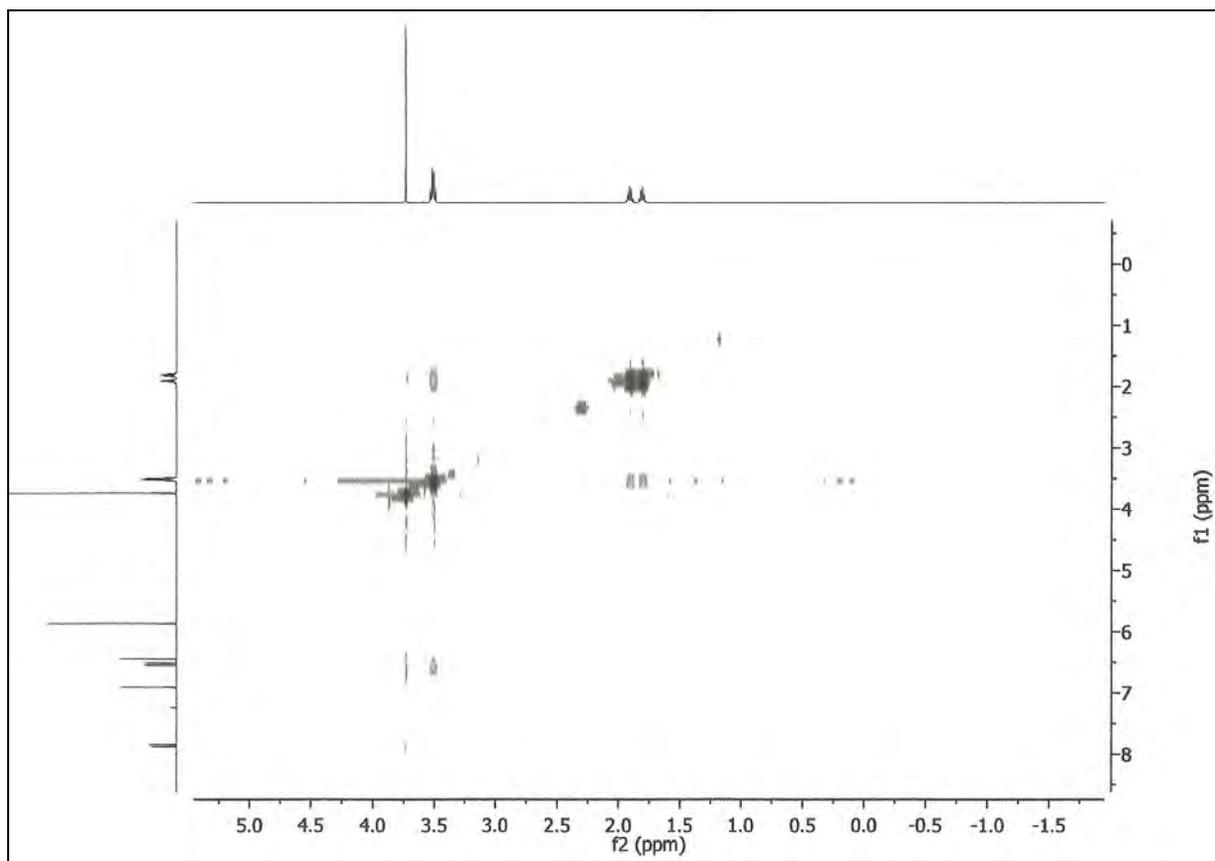
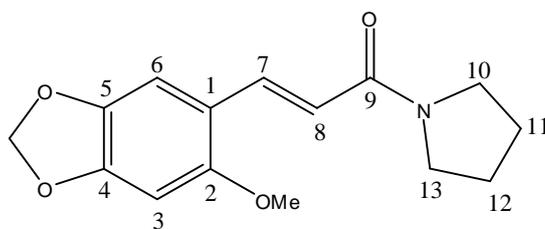


Figura 51: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-3 (CDCl_3 , 500 MHz)

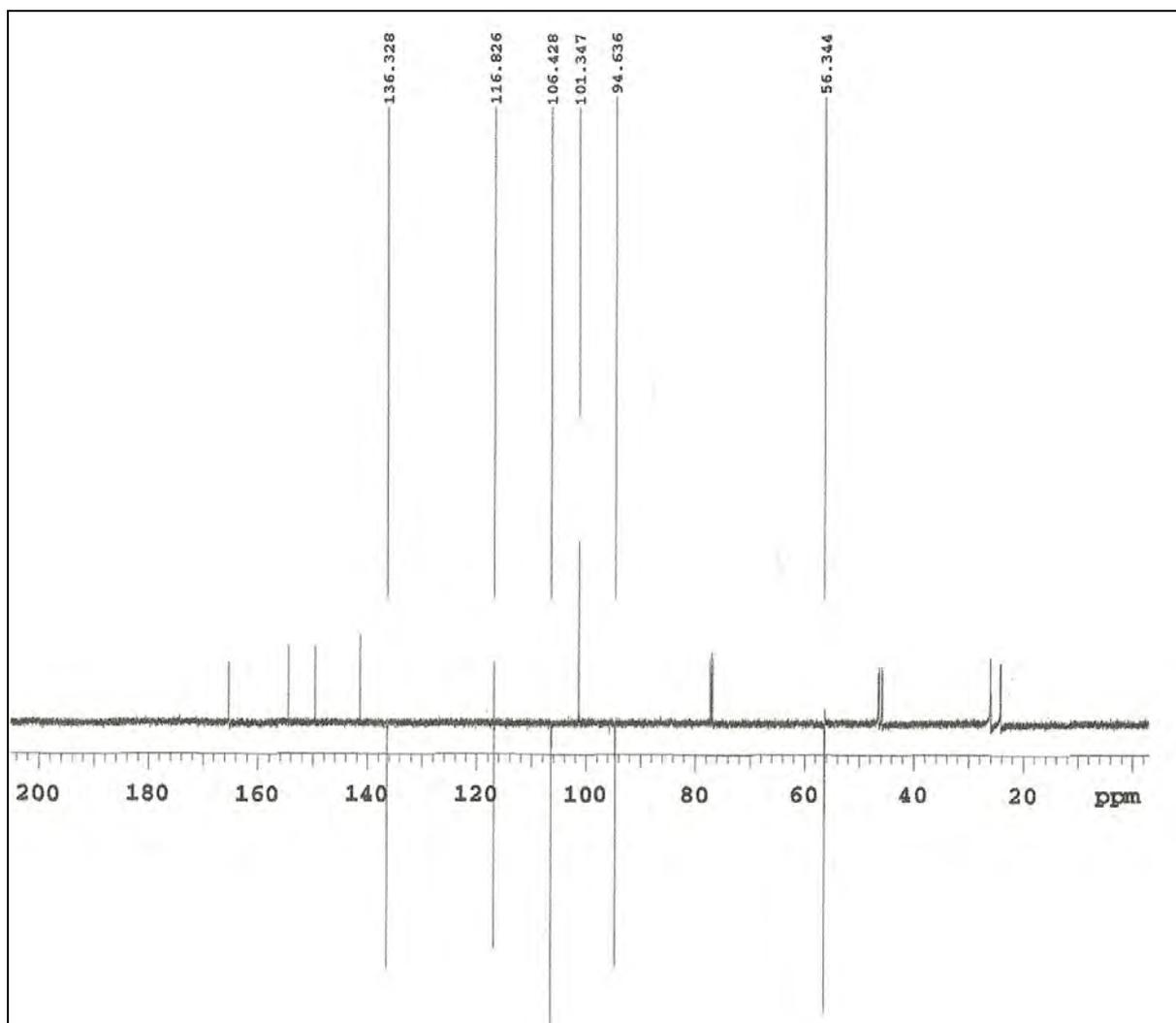
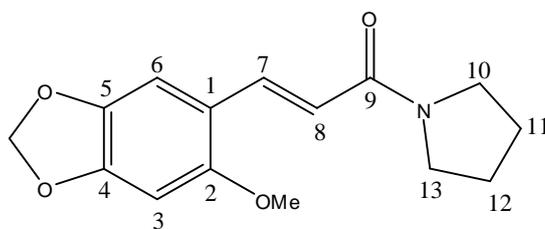


Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-3 (CDCl₃, 125 MHz)

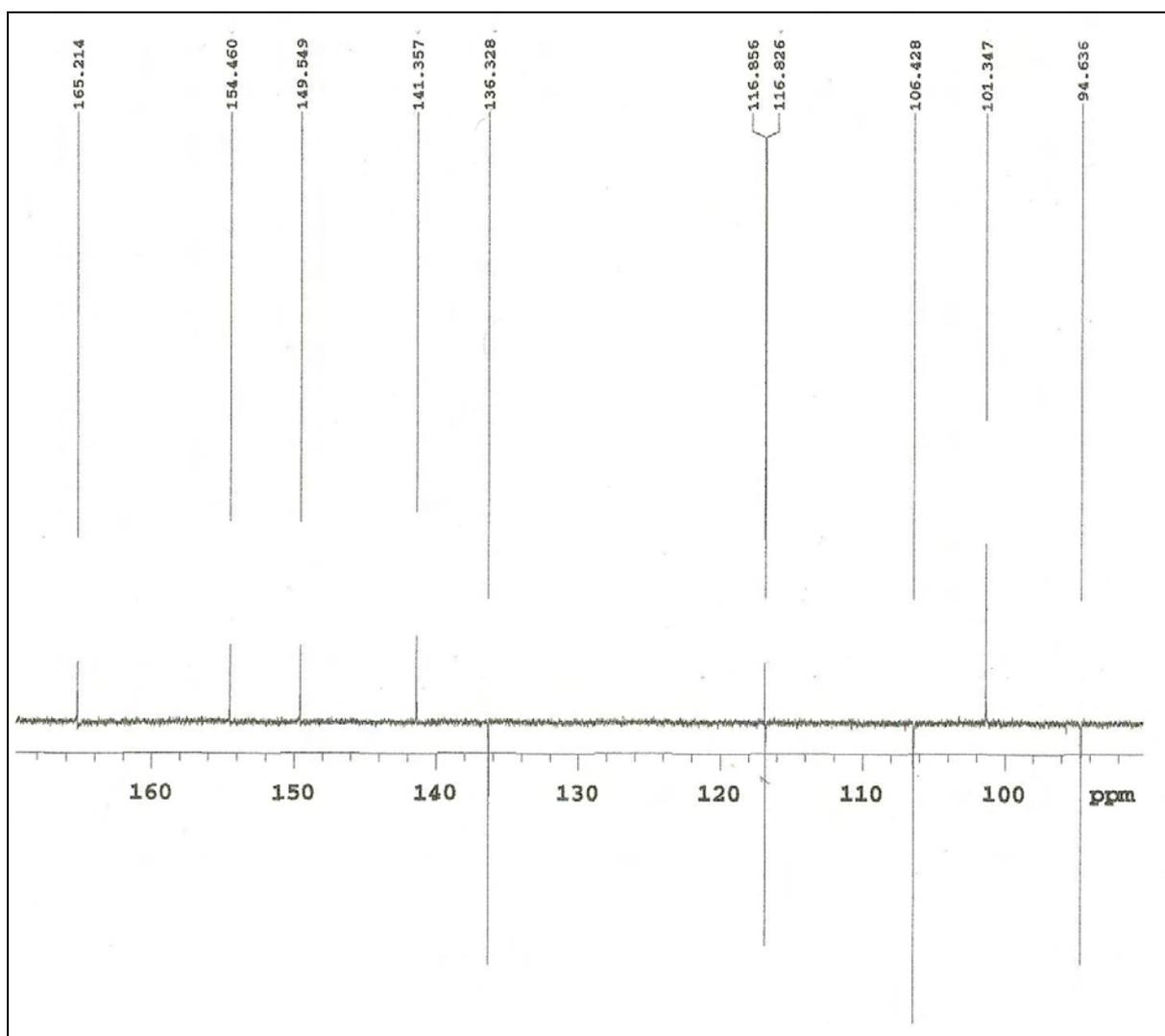
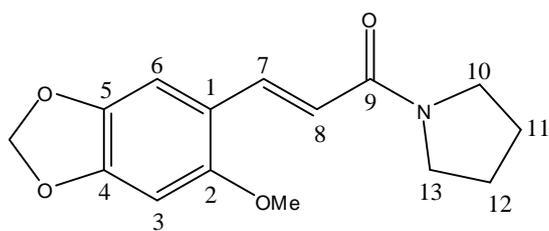


Figura 53: Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-3 (CDCl₃, 125 MHz)

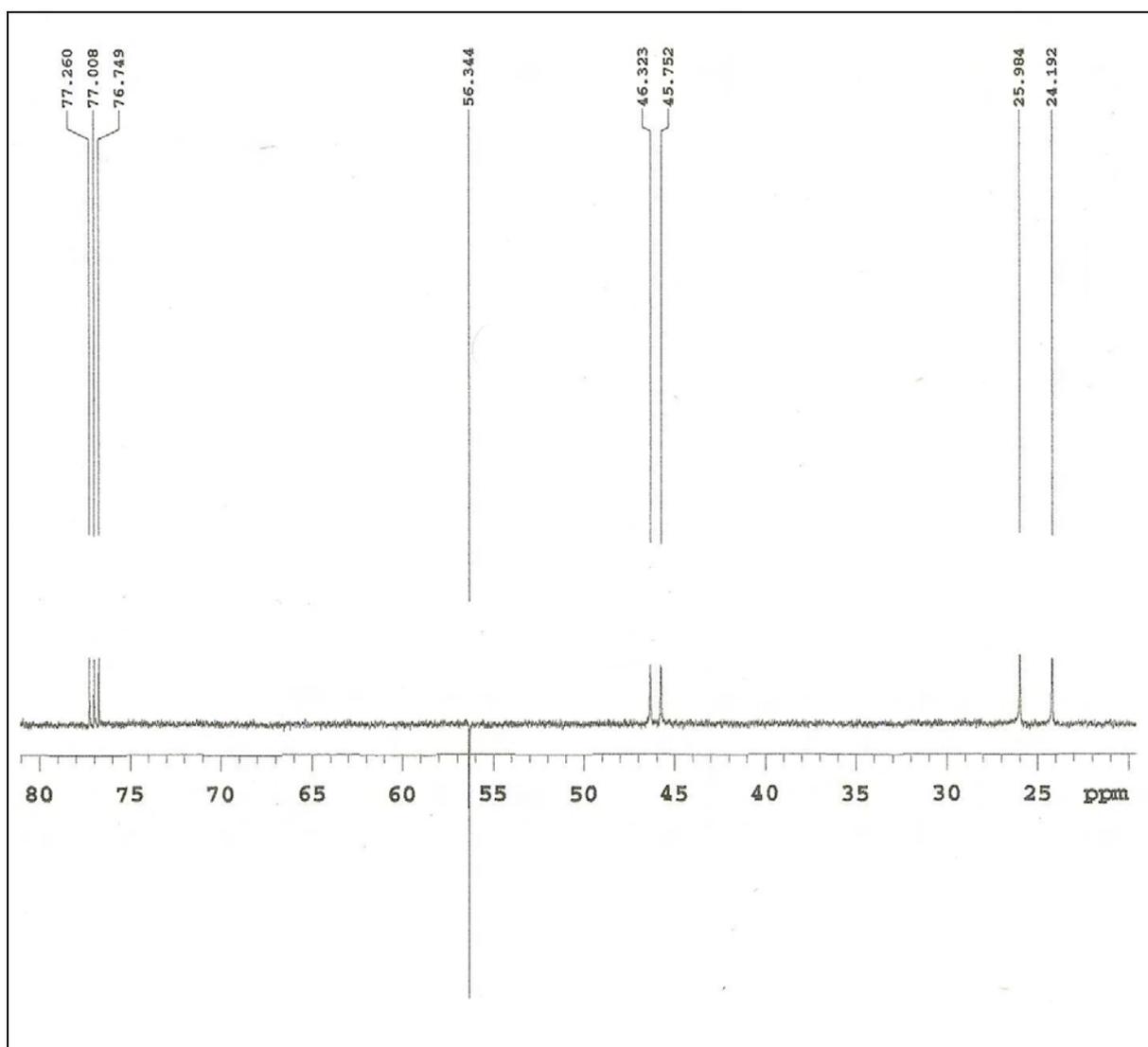
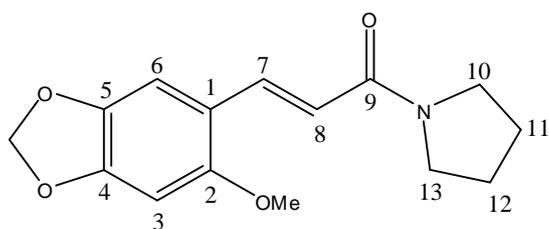


Figura 54: Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-3 (CDCl_3 , 125 MHz)

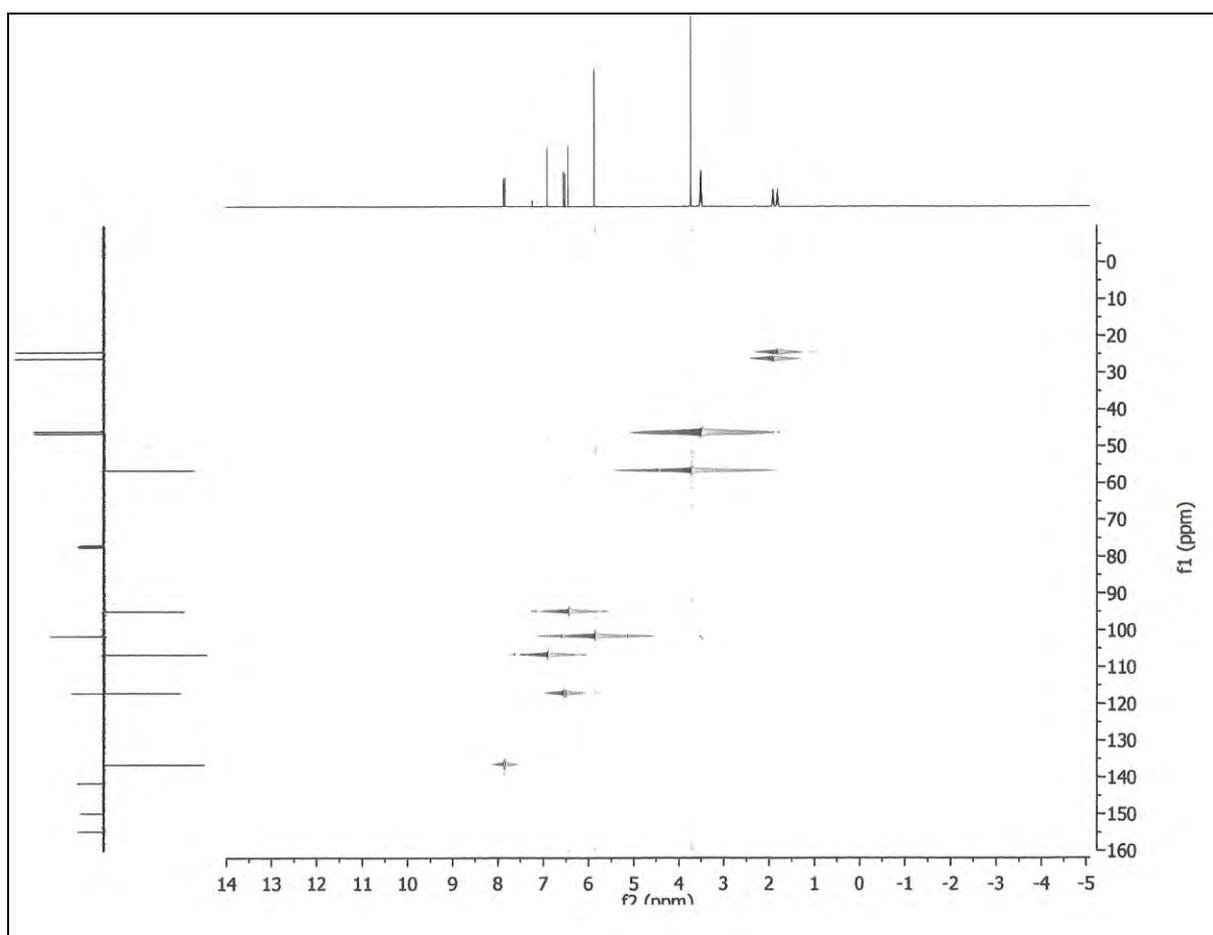
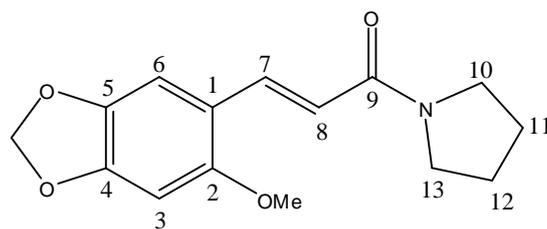


Figura 55: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-3 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

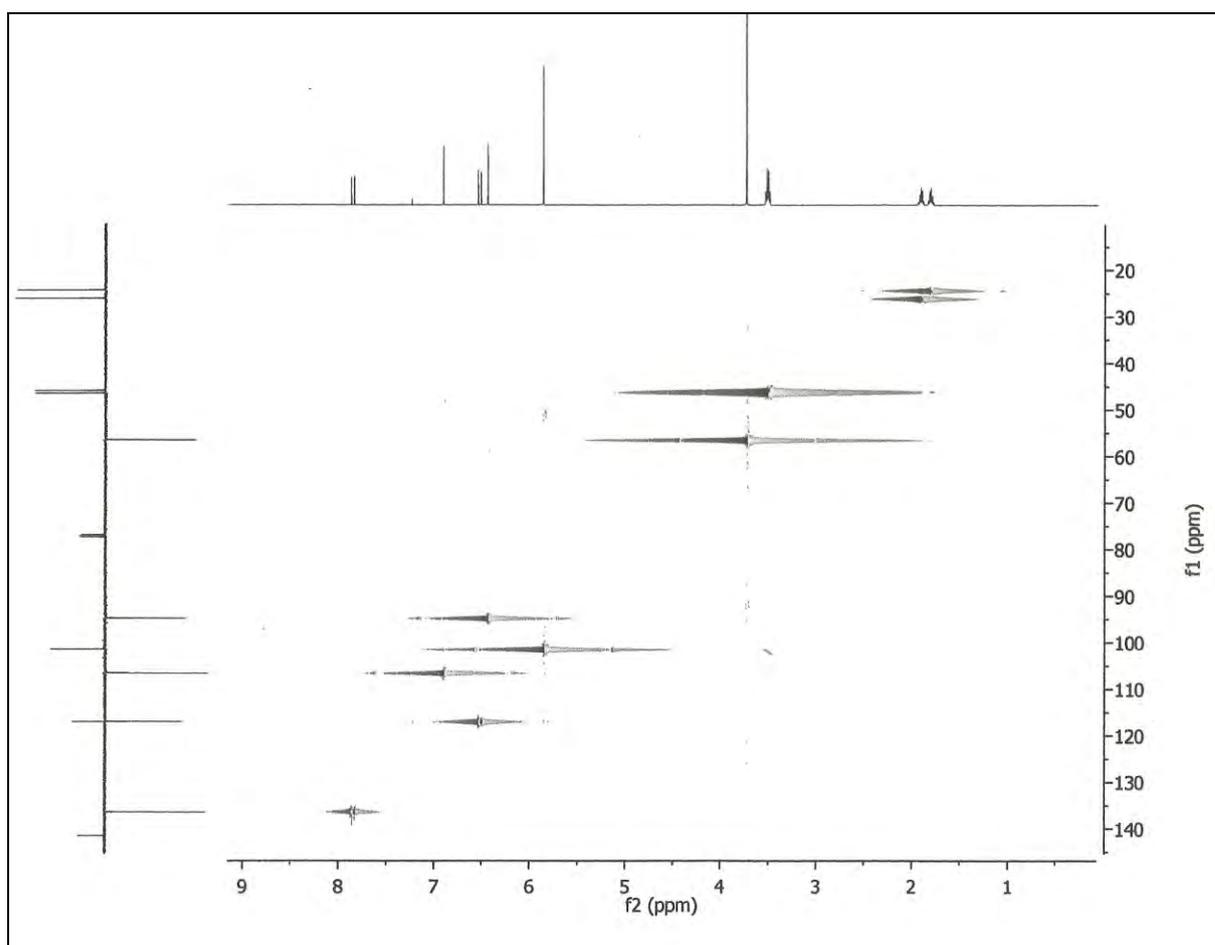
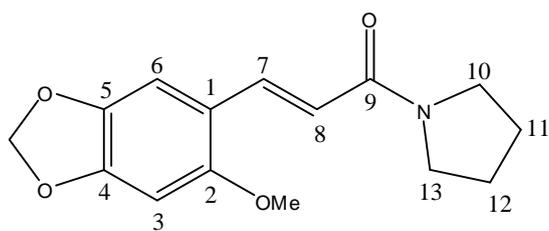


Figura 56: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-3 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

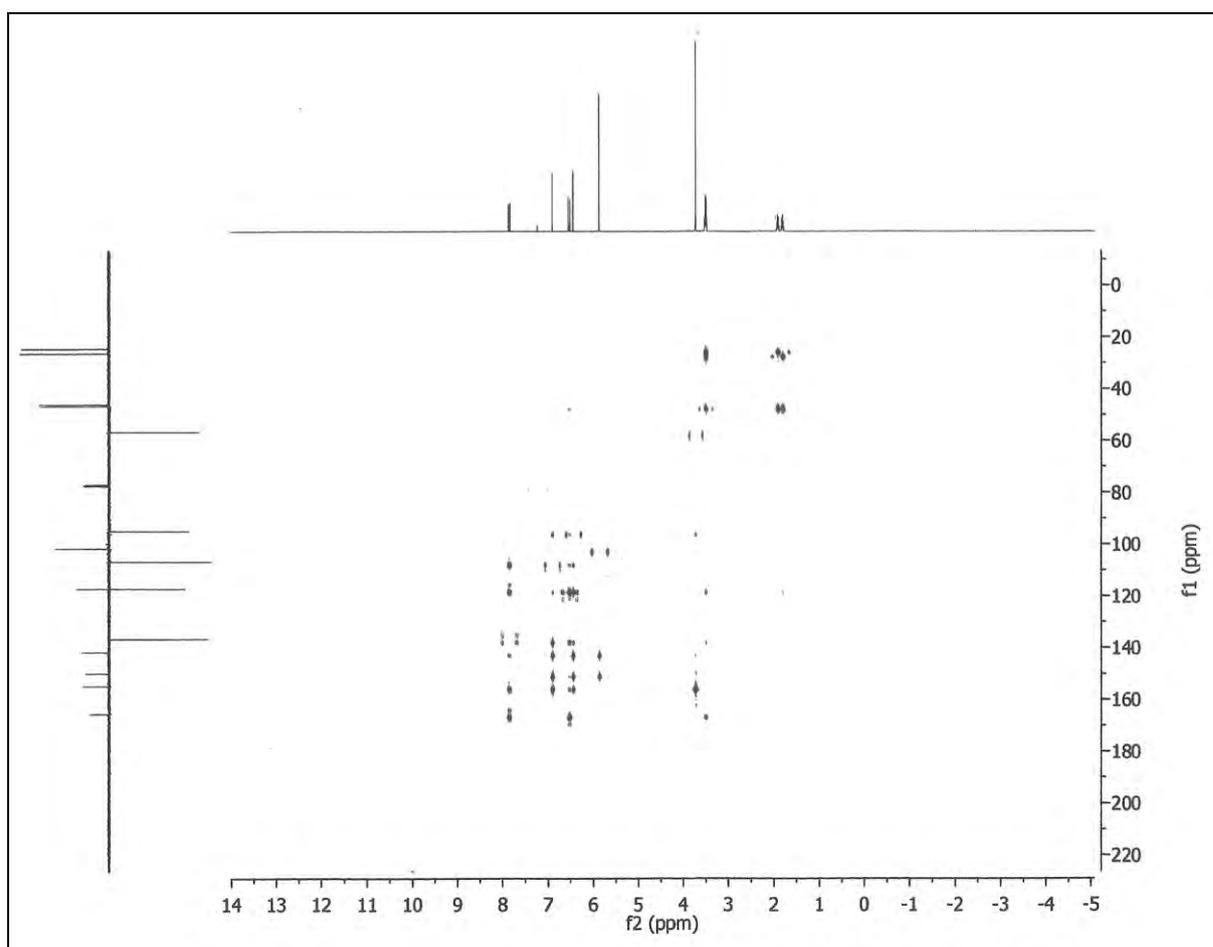
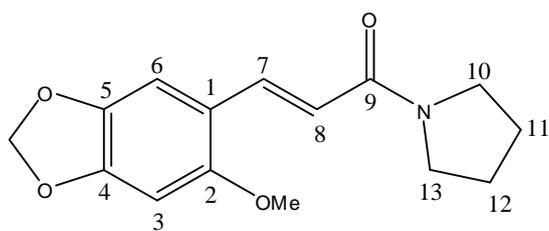


Figura 57: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-3 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

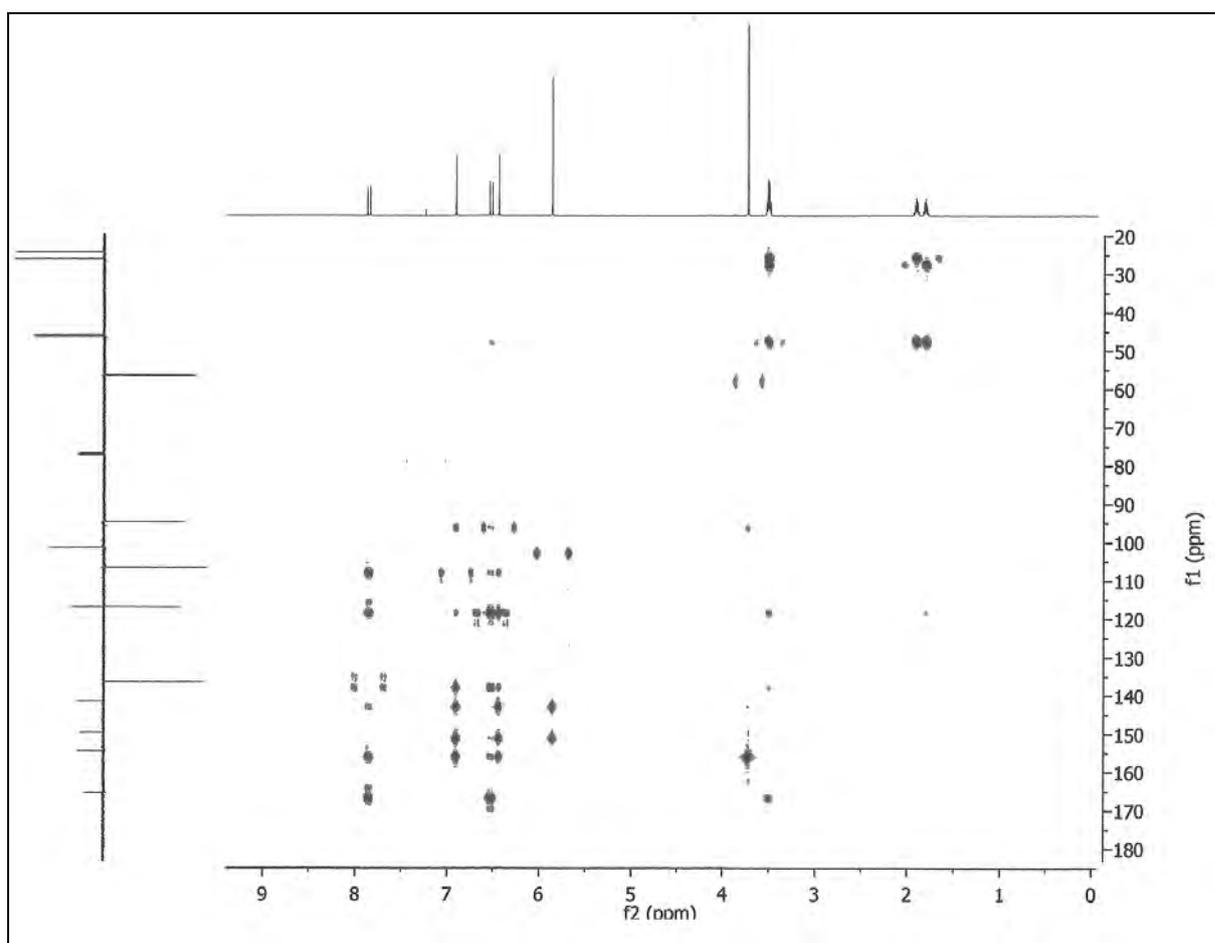
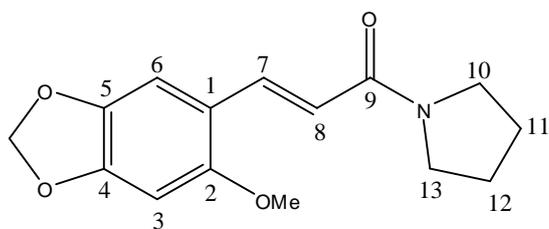


Figura 58: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-3 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

10.1.4 Determinação estrutural de PmR-4

A substância codificada como PmR-4 apresentou-se como sólido amorfo de coloração marrom, solúvel em diclorometano.

O espectro de IV de PmR-4 em pastilha de KBr (Fig 60, p.106) mostrou as seguintes absorções em cm^{-1} : 2968,45-2873,94 (CH de CH_3 deformação axial); 1641,42 (ν C=O); 1506,41 e 1469,76 (ν C=C); 1487,12; 1469,76; 1421,54 (ν C-N); 1195,87 (CH_3)₂ geminal, deformação axial); 2845,00 (ν CH de OMe).

O espectro RMN¹H de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz. Fig 61 a 63, pp.107-109) mostrou tratar-se de uma mistura de duas substâncias (PmR-4A e PmR-4B). A substância PmR-4A apresentou os seguintes sinais : δ_{H} 7,86 (d, $J=15,6\text{Hz}$, 1H); δ_{H} 6,91 (s, 1H); δ_{H} 6,53 (d, $J=15,6\text{Hz}$, 1H); δ_{H} 6,45 (s, 1H); δ_{H} 5,86 (s, 2H); δ_{H} 3,74 (s, 3H); δ_{H} 3,52 (m, 4H); δ_{H} 1,90 (m, 2H) e δ_{H} 1,81 (m, 2H), os quais mostram no experimento bidimensional HMQC (CDCl_3 , 500/125 MHz. Fig 73 a 76, pp.119-122) as seguintes correlações : δ_{H} 7,86 / δ_{C} 136,16; δ_{H} 6,91 / δ_{C} 106,22; δ_{H} 6,53 / δ_{C} 116,57; δ_{H} 6,45 / δ_{C} 94,04; δ_{H} 5,86 / δ_{C} 101,01; δ_{H} 3,74 / δ_{C} 56,21; δ_{H} 3,52 / δ_{C} 46,23 e 45,65; δ_{H} 1,90 / δ_{C} 25,82 e δ_{H} 1,81 / δ_{C} 24,01, dados que sugerem que PmR-4A tem a mesma estrutura de PmR-3.

O espectro bidimensional de correlação ¹H x ¹³C- HMBC (CDCl_3 , 500/125 MHz. Fig. 77 a 80, pp.123-126) mostrou correlações entre δ_{H} 7,86 / δ_{C} 165,09; δ_{C} 154,31; δ_{C} 116,69 e δ_{C} 106,22; δ_{H} 6,53 / δ_{C} 165,09; δ_{C} 136,16 e δ_{C} 116,69 e também entre δ_{H} 6,91 / δ_{C} 154,31; δ_{C} 149,48; δ_{C} 141,24 e δ_{C} 136,16, o experimento HMBC ainda permite observar correlações cruzadas entre δ_{H} 3,52 / δ_{C} 46,23; δ_{C} 45,65; δ_{C} 24,01 e δ_{C} 25,82; dados que estão de acordo com a presença de PmR-3 na mistura . (Tabela 10, p.103)

O espectro de RMN¹H, mostrou, além dos sinais assinalados para PmR-4A, os seguintes sinais atribuídos a PmR-4B, são eles: δ_{H} 7,02 (s, 1H); δ_{H} 6,78 (d, $J=12,65\text{Hz}$, 1H); δ_{H} 6,42 (s, 1H); δ_{H} 5,85 (d, $J=12,65\text{Hz}$, 1H); δ_{H} 5,82 (s, 2H); δ_{H} 3,70 (s, 3H); δ_{H} 3,43 (m, 2H); δ_{H} 3,18 (m, 2H); δ_{H} 1,71-1,76 (m, 4H) dentre os quais δ_{H} 6,78 (d, $J=12,65\text{Hz}$, 1H) mostra correlação com δ_{H} 5,85 (d, $J=12,65\text{ Hz}$, 1H) e δ_{H} 1,71-1,76

(m,4H), apresenta correlação com δ_{H} 3,43 (m,2H) e δ_{H} 3,18 (m,2H), no experimento bidimensional $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY(CDCl_3 , 500 MHz. Fig 64 a 66, pp.110-112).

No espectro NOESY (CDCl_3 , 500 MHz. Fig 67 a 69, pp.113-115), o sinal em δ_{H} 5,85 (d, $J=12,65\text{Hz}$,1H) correlaciona-se com δ_{H} 7,02 (s,1H) e com δ_{H} 6,78 e também δ_{H} 1,71-1,76 (m,4H) mostra correlação cruzada com δ_{H} 3,43 (m,2H) e δ_{H} 3,18 (m,2H) dados que comparados com PmR-4A (PmR-3), sugere a presença do isômero CIS (PmR-4 B) na mistura .

No espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz. Fig 70 a 72, pp.116-118) utilizando a técnica APT, foi possível observar os sinais referentes a PmR-4B, para carbonos não hidrogenados e metilênicos δ_{C} 166,93; δ_{C} 152,79; δ_{C} 148,47; δ_{C} 140,82; δ_{C} 101,27; δ_{C} 116,69; δ_{C} 46,65; δ_{C} 45,02; δ_{C} 25,56; δ_{C} 24,01 e δ_{C} 128,75; δ_{C} 121,23; δ_{C} 107,88; δ_{C} 94,46 e δ_{C} 56,21 para hidrogênios metínicos e metílicos de PmR-4B. (Tabela 10A,p.104)

A atribuição dos sinais de PmR-4B, para carbonos hidrogenados foi possível através das seguintes correlações, vistas no espectro bidimensional $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC (Fig. 73 a 76, pp.119-122): δ_{H} 7,02 / δ_{C} 107,88; δ_{H} 6,78 / δ_{C} 128,75; δ_{H} 5,85 / δ_{C} 121,23; δ_{H} 6,42 / δ_{C} 94,46; δ_{H} 5,82 / δ_{C} 101,27; δ_{H} 3,70 / δ_{C} 56,21; δ_{H} 3,43/ δ_{C} 45,02; δ_{H} 3,18/ δ_{C} 46,65; δ_{H} 1,71-1,76/ δ_{C} 25,56 e δ_{C} 24,01 dados que permitem atribuir os pares de sinais: δ_{H} : 7,02 / δ_{C} 107,88; δ_{H} 6,78 / δ_{C} 128,75; δ_{H} 5,85 / δ_{C} 121,23; δ_{H} 6,42 / δ_{C} 94,46; δ_{H} 5,82 / δ_{C} 101,27; δ_{H} 3,70 / δ_{C} 56,21; δ_{H} 3,43 / δ_{C} 45,02; δ_{H} 3,18 / δ_{C} 46,65 e δ_{H} 1,71-1,76 / δ_{C} 25,56 e δ_{C} 24,01 para as posições 6, 7, 8, 3, CH_2O_2 , OMe-2, 10, 13, 11 e 12.(Tabela 10A,. p.104).

Além disso, o espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC (Fig. 77 a 80, pp.123-126) permite atribuir os carbonos não hidrogenados de PmR-4B através das correlações: δ_{H} 6,78 (d, $J=12,65\text{Hz}$, H-7) / δ_{C} 166,93 (C-9); δ_{C} 152,79 (C-2); δ_{C} 121,23 (C-8); δ_{C} 107,82 (C-6) que permite atribuir δ_{C} 166,93 e δ_{C} 152,79 para as posições 9 e 2 e confirmar os sinais correspondentes a carbonos metínicos δ_{C} 121,23 e δ_{C} 107,82 para as posições 8 e 6, respectivamente; δ_{H} 7,02/ δ_{C} 152,79; δ_{C} 148,47; δ_{C} 140,82; δ_{C} 128,75 e δ_{H} 6,42 / δ_{C} 152,79; δ_{C} 148,42 que confirmam δ_{C} 152,79 para a posição 2 e permite sugerir δ_{C} 148,47 e δ_{C} 140,82 para os carbonos 5 e 4 respectivamente; δ_{H} 5,85/ δ_{C} 116,69 que sugere δ 116,69 para C-1. O espectro HMBC ainda mostrou as correlações:

δ_H 3,43 / δ_C 46,65; 25,56; 24,01; δ_H 3,18/ δ_C 45,02; 25,56; 24,01; δ_H 1,71-1,76 / δ_C 24,01; 25,56; 45,02; 46,65 que permitiram definir δ_C 45,02 e δ_C 46,65 para as posições 10 e 13, respectivamente e δ_C 25,56 e δ_C 24,01 para C-11 e C-12. O composto PmR-4B difere de PmR-4A unicamente pelas posições 7 e 8 que apresentam configuração relativa CIS.

Os dados obtidos para a substância Pirrolidina, 1-[3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxo-2-propenil-(Z)], codificada como PmR-4B encontram-se na tabela 10A, p. 106). A compilação destes dados e comparações com modelo da literatura (Tabela 11., p.105), permitiram ratificar a sua estrutura, uma vez que PmR-4B foi anteriormente isolada das espécies *Piper hispidum* (ALECIO *et al.*, 1998) e *Piper peepuloides* (SHAH *et al.*, 1986).

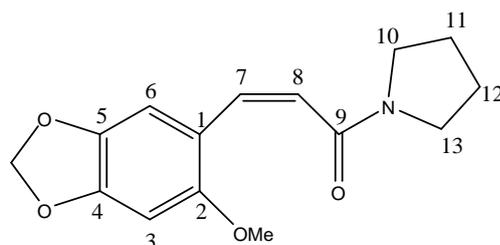
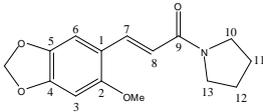
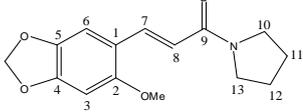
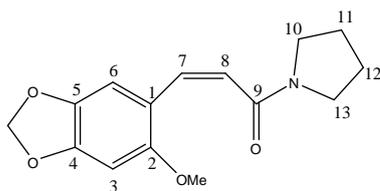


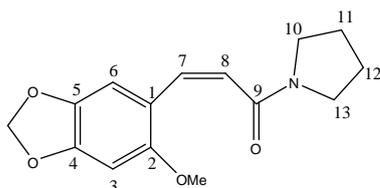
Figura 59. Fórmula estrutural da Pirrolidina, 1-[3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxo-2-propenil-(Z)].

Tabela 10: Dados de RMN¹H e ¹³C encontrados para PmR-4A em comparação com os de PMR-3 (500/125 MHz).

 PmR-4A			 PmR-3		
C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{H}$	C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{H}$
1	116,69	-	1	116,85	-
2	154,31	-	2	154,46	-
4	141,24	-	4	141,35	-
5	149,48	-	5	149,54	-
9	165,09	-	9	165,21	-
CH			CH		
3	94,04	6,45(s,1H)	3	94,63	6,43(s,1H)
6	106,22	6,91(s,1H)	6	106,42	6,90(s,1H)
7	136,16	7,86 (d, $J=15,60\text{Hz}$,1H)	7	136,32	7,85(d, $J=15,00\text{Hz}$,1H)
8	116,57	6,53 (d, $J=15,60\text{Hz}$,1H)	8	116,82	6,53(d, $J=15,00\text{Hz}$,1H)
CH₂			CH₂		
CH ₂ O ₂	101,01	5,86 (s,2H)	CH ₂ O ₂	101,34	5,85(s,2H)
10	46,23	3,52(m,2H)	10	46,32	3,50(m,2H)
11	25,82	1,90(m,2H)	11	25,98	1,93-1,92(m,2H)
12	24,01	1,81(m,2H)	12	24,19	1,84-1,82(m,2H)
13	45,65	3,52(m,2H)	13	45,75	3,50(m,2H)
CH₃			CH₃		
OMe-2	56,21	3,74 (s,3H)	OMe-2	56,34	3,72(s,3H)

**PmR-4 (PmR-4B)****Tabela 10A:** Dados de RMN¹H (500 MHz) e ¹³C (125 MHz) em CDCl₃ e correlações entre sinais de ¹H x ¹³C (HMQC e HMBC) e ¹H x ¹H (COSY e NOESY) de PmR-4B.

C	HMQC - ¹ H x ¹³ C		HMBC - ¹ H x ¹³ C		COSY ¹ H x ¹ H	NOESY ¹ H x ¹ H
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	² J	³ J		
1	116,69	-				
2	152,79	-				
4	140,82	-				
5	148,47	-				
9	166,93	-				
CH						
3	94,46	6,42(s,1H)	C-2	C-5		
6	107,88	7,02(s,1H)	C-5	C-2; C-4;C-7		
7	128,75	6,78(d, <i>J</i> =12,65Hz,1H)	C-8	C-6;C-9;H-2	H-8	
8	121,23	5,85(d, <i>J</i> =12,65Hz,1H)		C-1		H-6,H-7
CH₂						
CH ₂ O ₂	101,27	5,82 (s,2H)		C-5;C-4		
10	45,02	3,43(m,2H)		C-13		H-11,12
11	25,56	1,71-1,76 (m,2H)	C-10;C-13		H-10;H-13	
12	24,01	1,71-1,76 (m,2H)			H-10;H-13	
13	46,65	3,18(m,2H)		C-10		H-11,12
CH₃						
OMe	56,21	3,71(s,3H)				



PmR-4 (PmR-4B)

Tabela 11: Dados de RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) e ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de PmR-4B comparados com os obtidos na literatura (300 MHz / 75 MHz, CDCl₃) . (SHAH *et al.*, 1986).

C	PmR-4B		Modelo da Literatura (SHAH <i>et al.</i> , 1986)	
	δ^{13}_C	δ^1_H	δ^{13}_C	δ^1_H
1	116,69		117,00	
2	152,79		153,00	
4	140,82		141,00	
5	148,47		147,50	
9	166,93		165,50	
CH				
3	94,46	6,42(s,1H)	95,00	6,46(s,1H)
6	107,88	7,02(s,1H)	122,00*	7,40(s,1H)
7	128,75	6,78(d, <i>J</i> =12,65Hz,1H)	129,50	6,88(d, <i>J</i> =12,60Hz,1H)
8	121,23	5,85(d, <i>J</i> =12,65Hz,1H)	109,00*	5,86(d, <i>J</i> =12,60Hz,1H)
CH₂				
10	45,02	3,43(m,2H)	46,00	3,46(t,2H)
11	25,56	1,71-1,76 (m,2H)	30,00	1,82(m,4H)
12	24,01	1,71-1,76 (m,2H)	24,00	1,82(m,4H)
13	46,65	3,18(m,2H)	47,00	3,24(s,2H)
CH₂O₂	101,27	5,82 (s,2H)	101,50	5,86(s,2H)
CH₃				
OMe	56,21	3,71(s,3H)	57,00	3,88 (s,3H)

* Os valores podem estar trocados

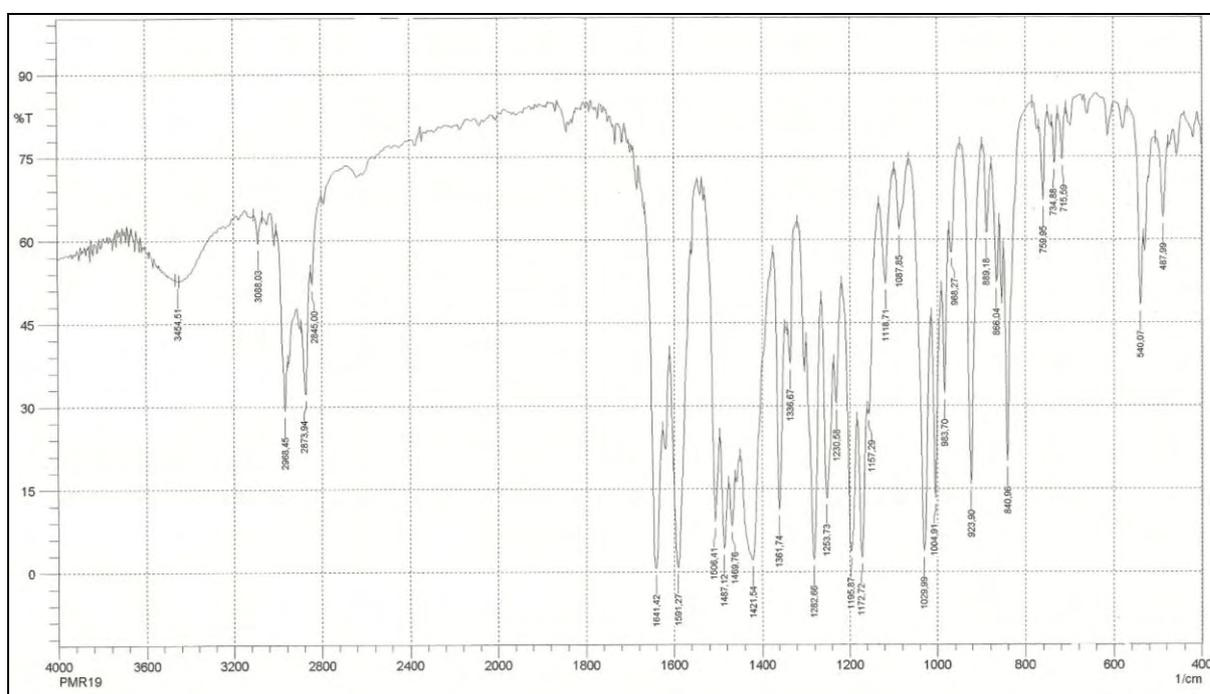
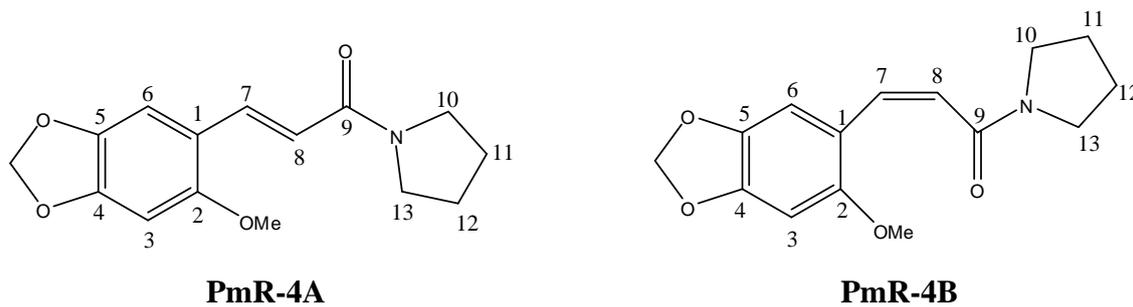


Figura 60: Espectro de IV de PmR-4 em pastilha de KBr.

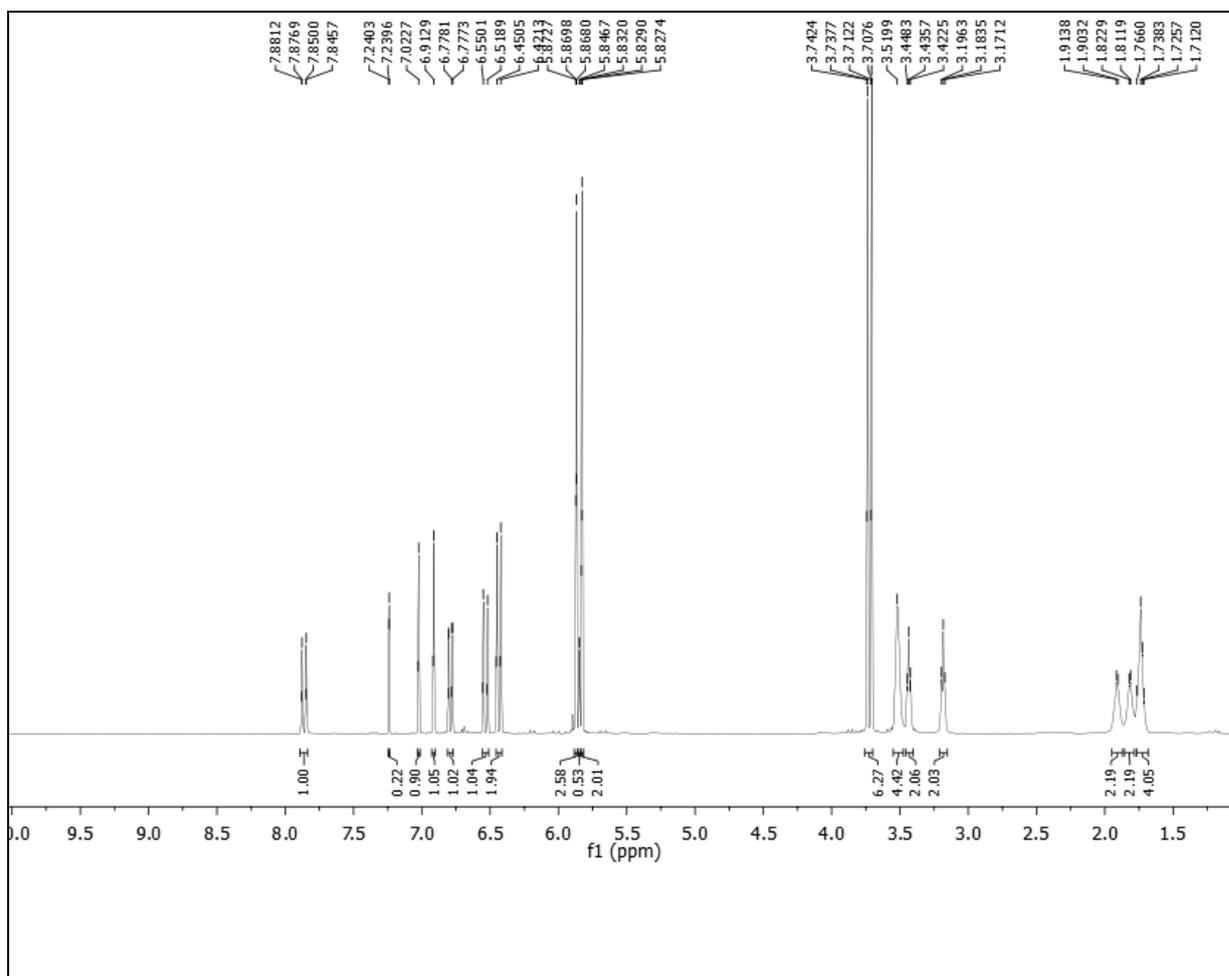
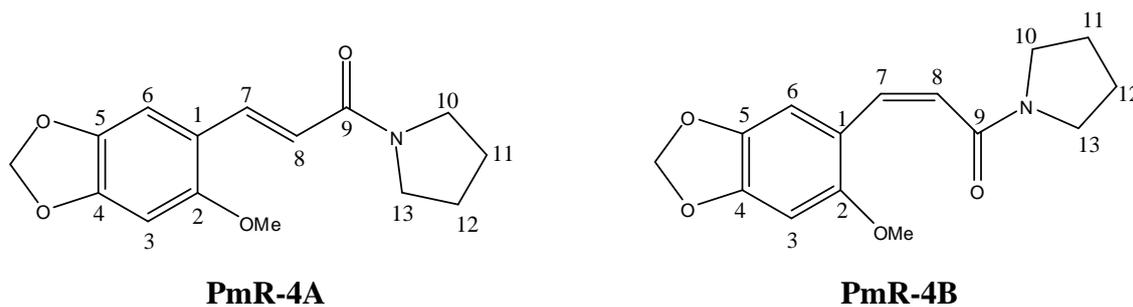


Figura 61: Espectro de RMN¹H de PmR-4 (CDCl₃, 500 MHz)

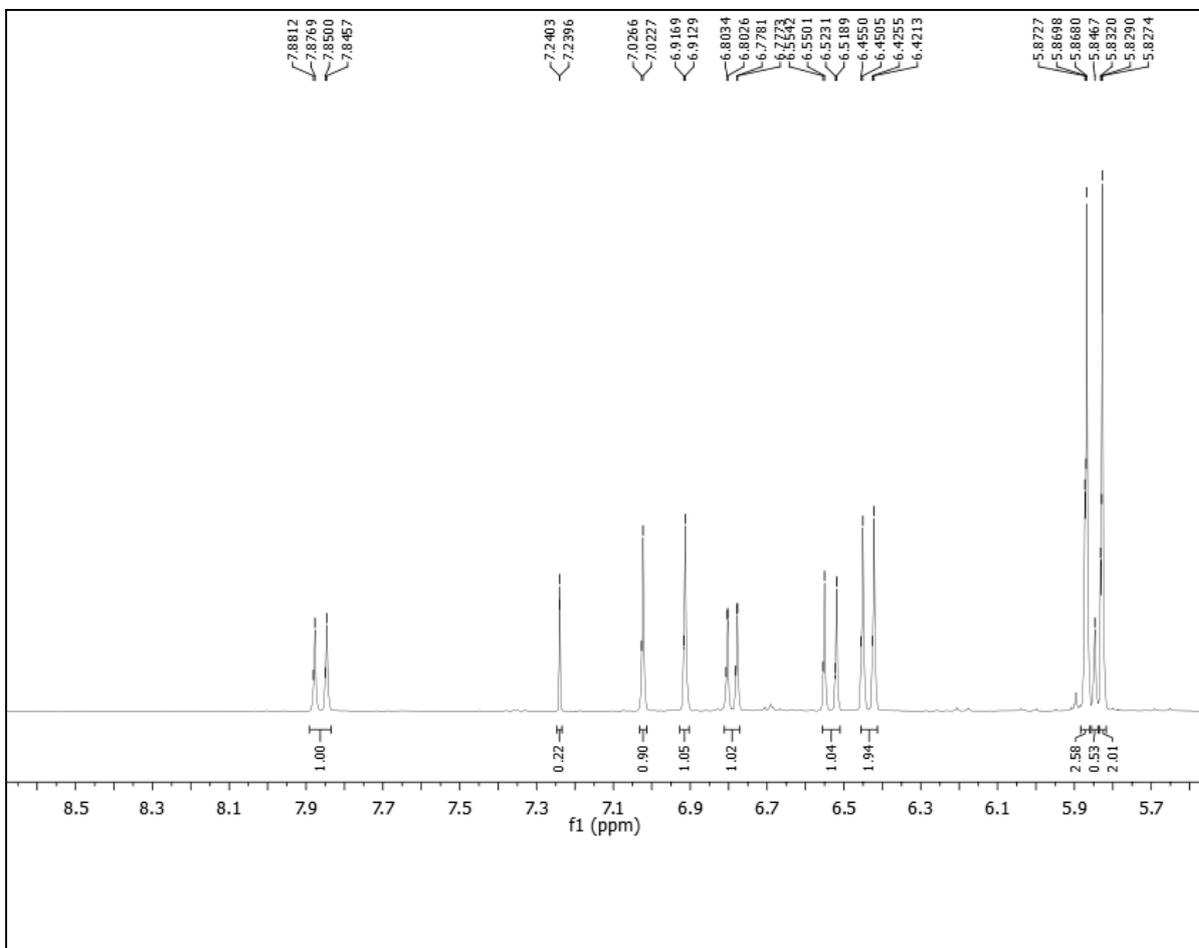
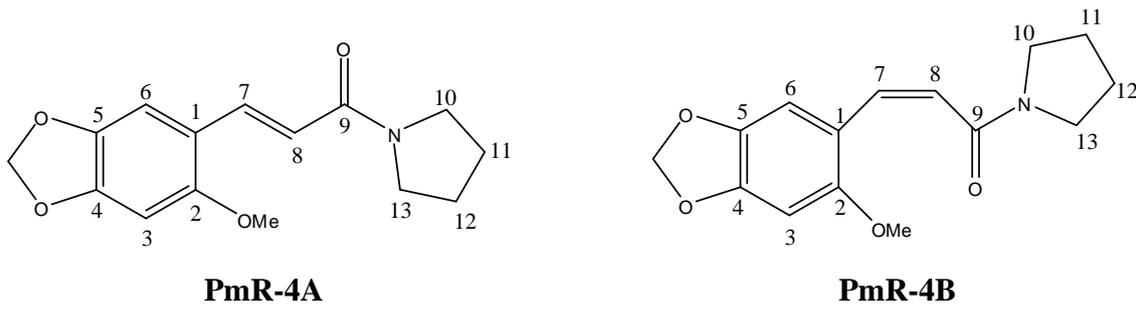


Figura 62: Expansão do espectro de RMN^1H de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz)

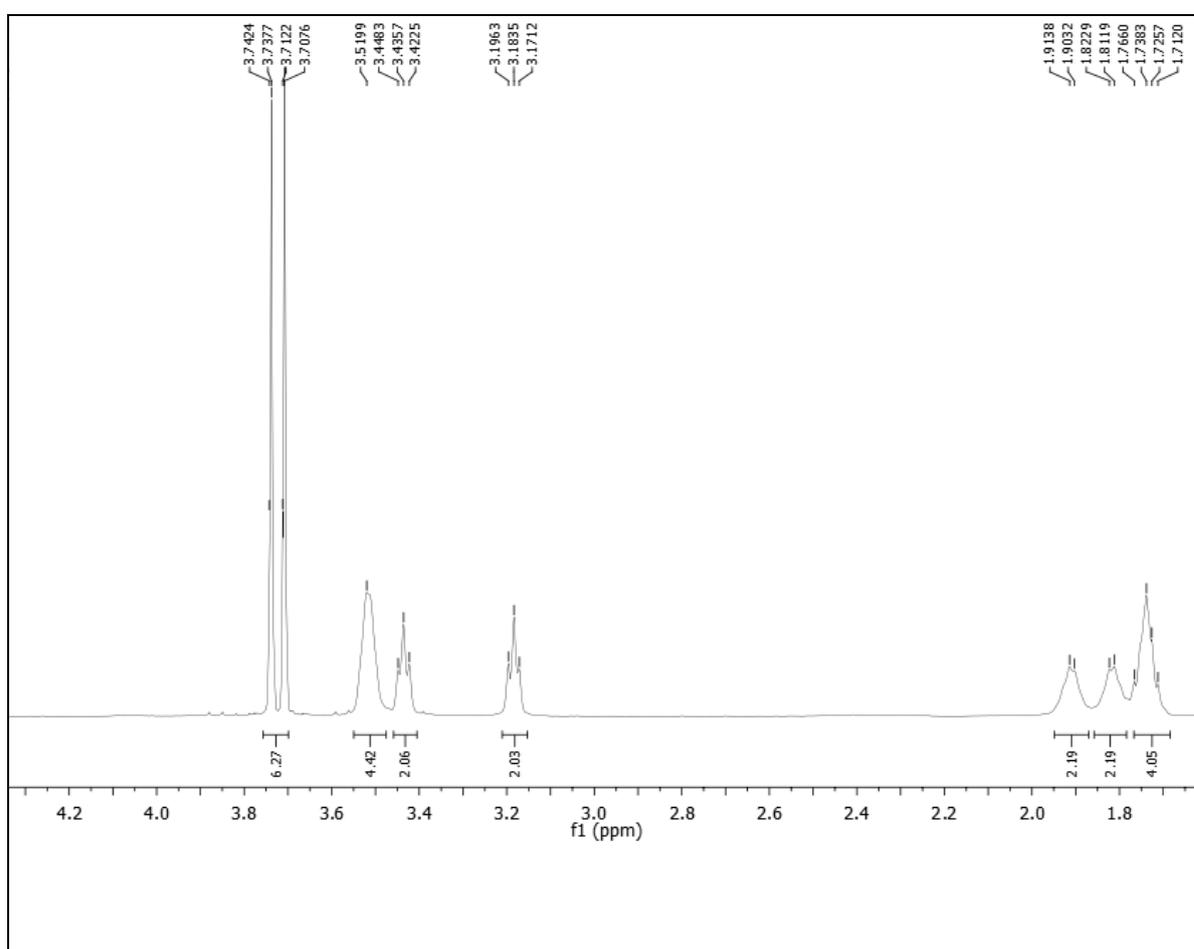
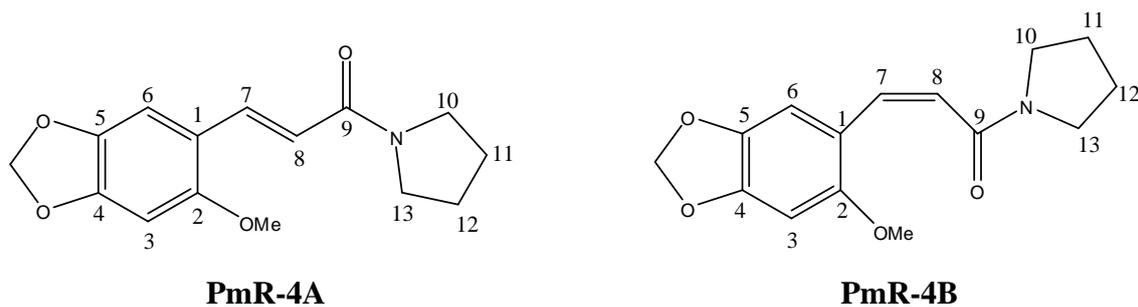


Figura 63: Expansão do espectro de RMN¹H de PmR-4 (CDCl₃, 500 MHz)

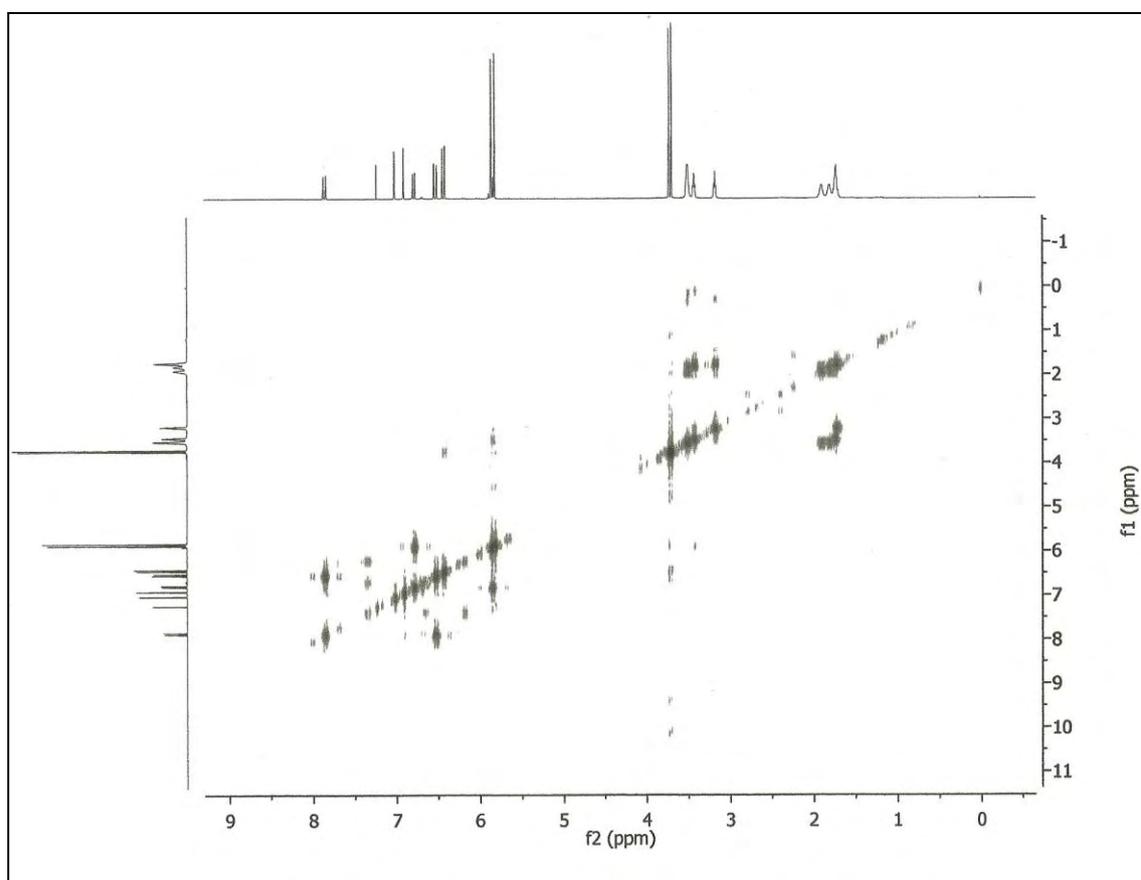
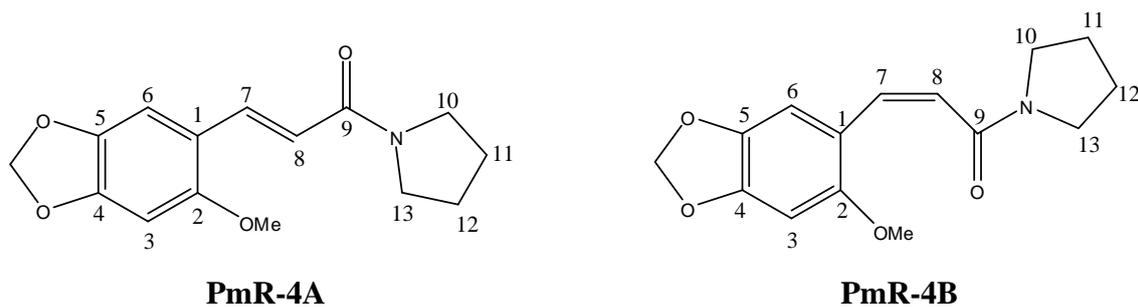


Figura 64: Espectro de RMN ¹H x ¹H - COSY de PmR-4 (CDCl₃, 500 MHz)

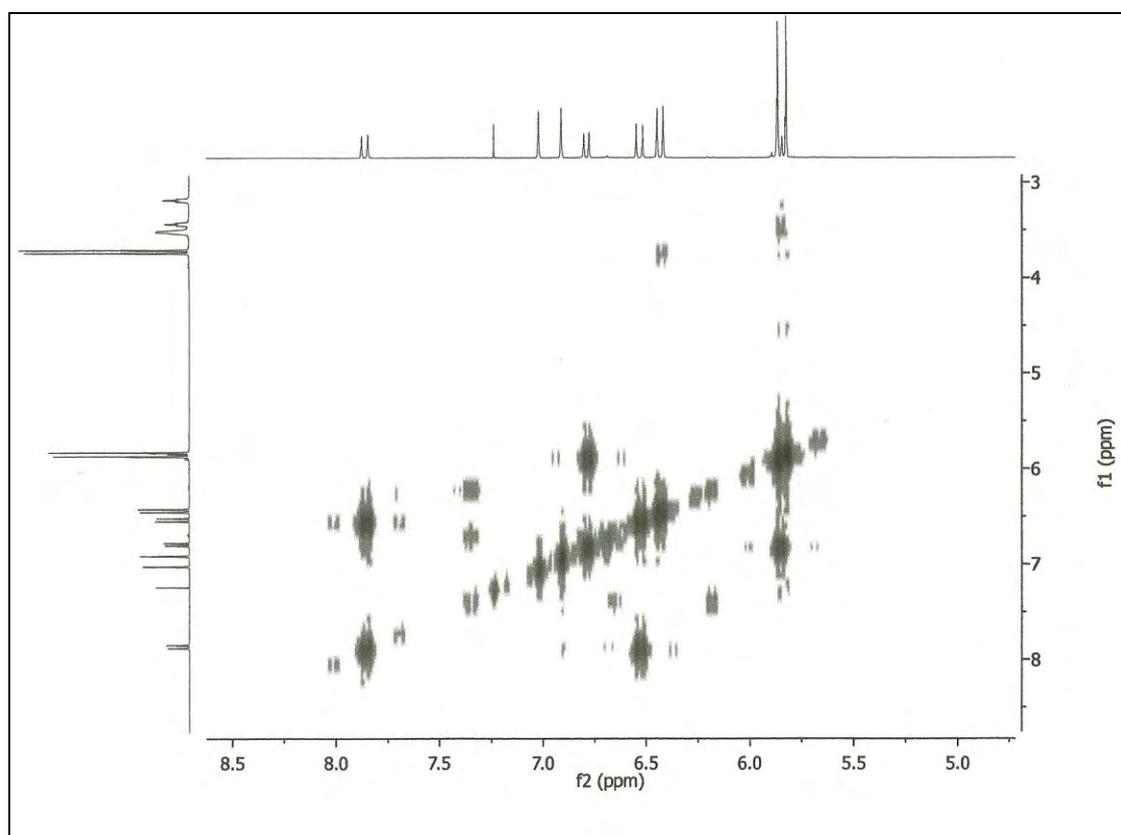
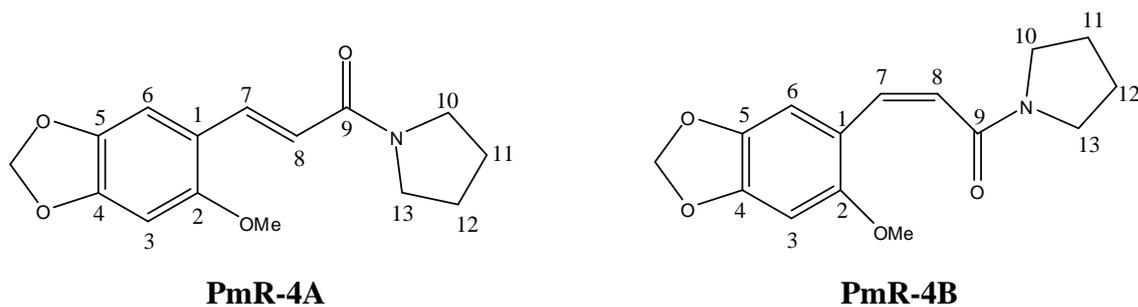


Figura 65: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz)

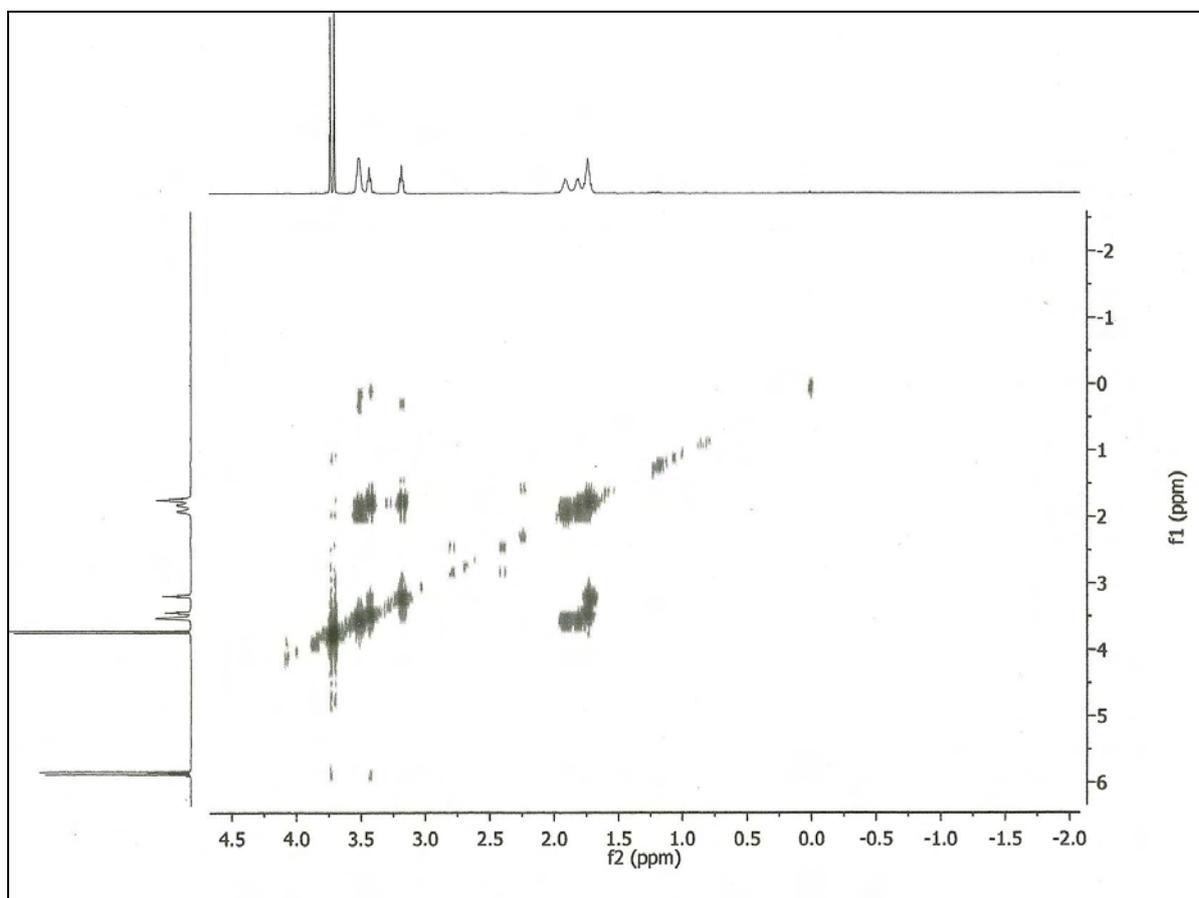
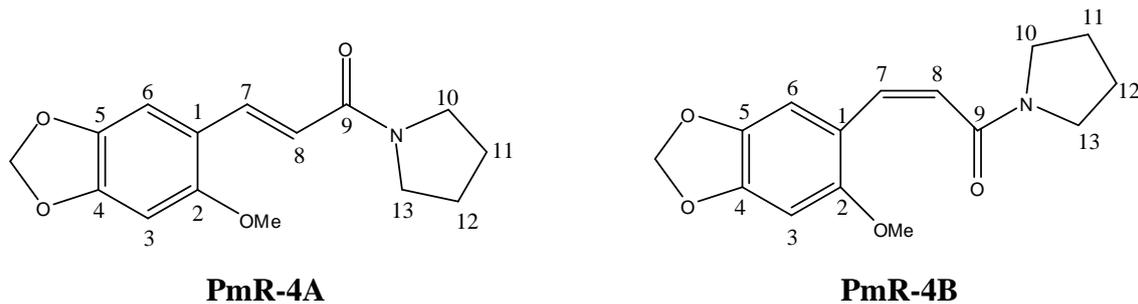


Figura 66: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz)

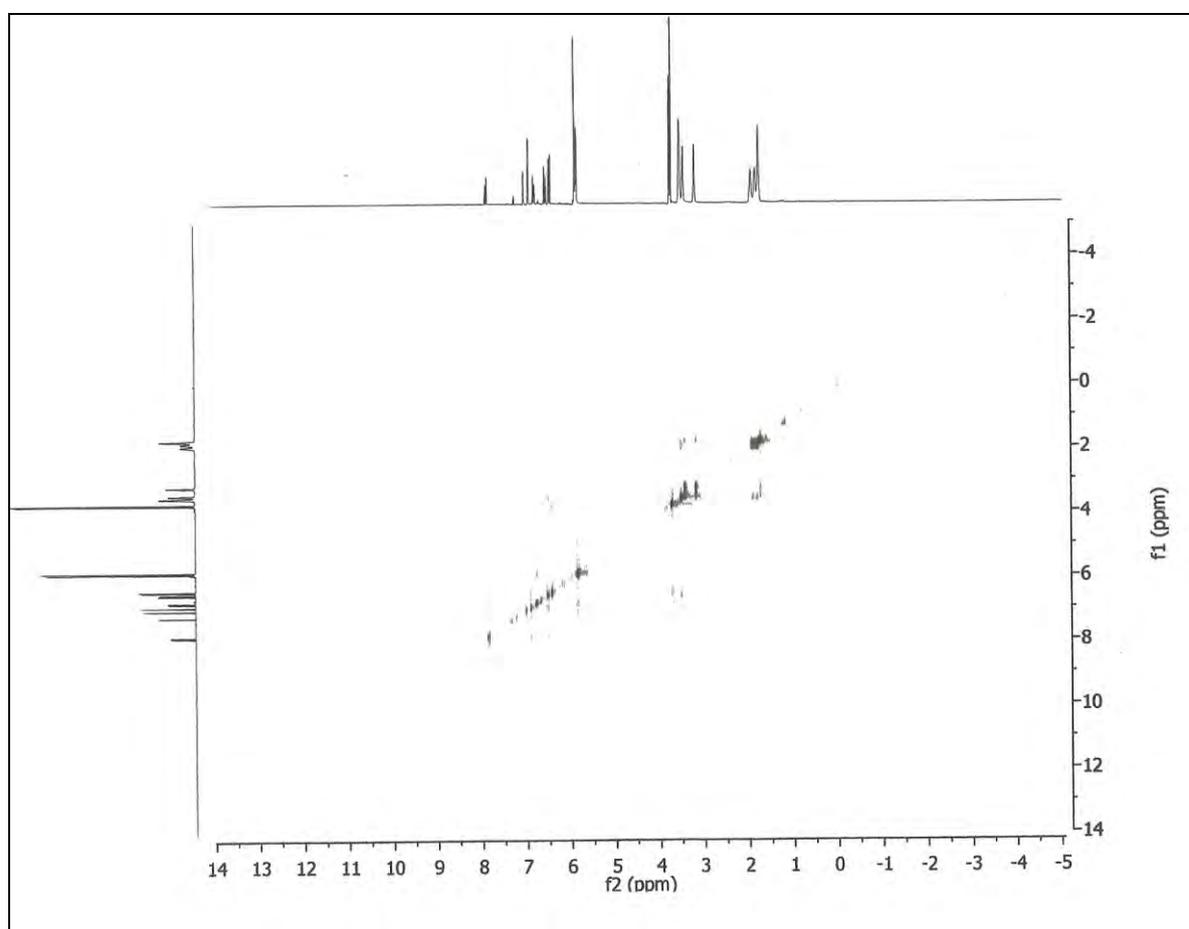
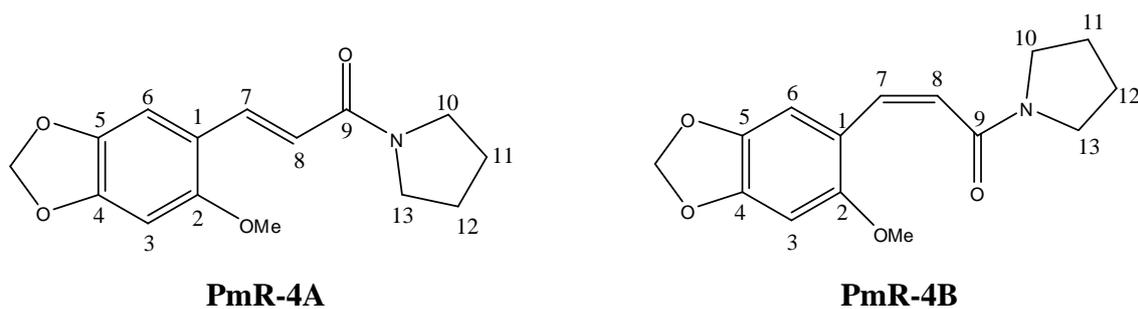


Figura 67: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz)

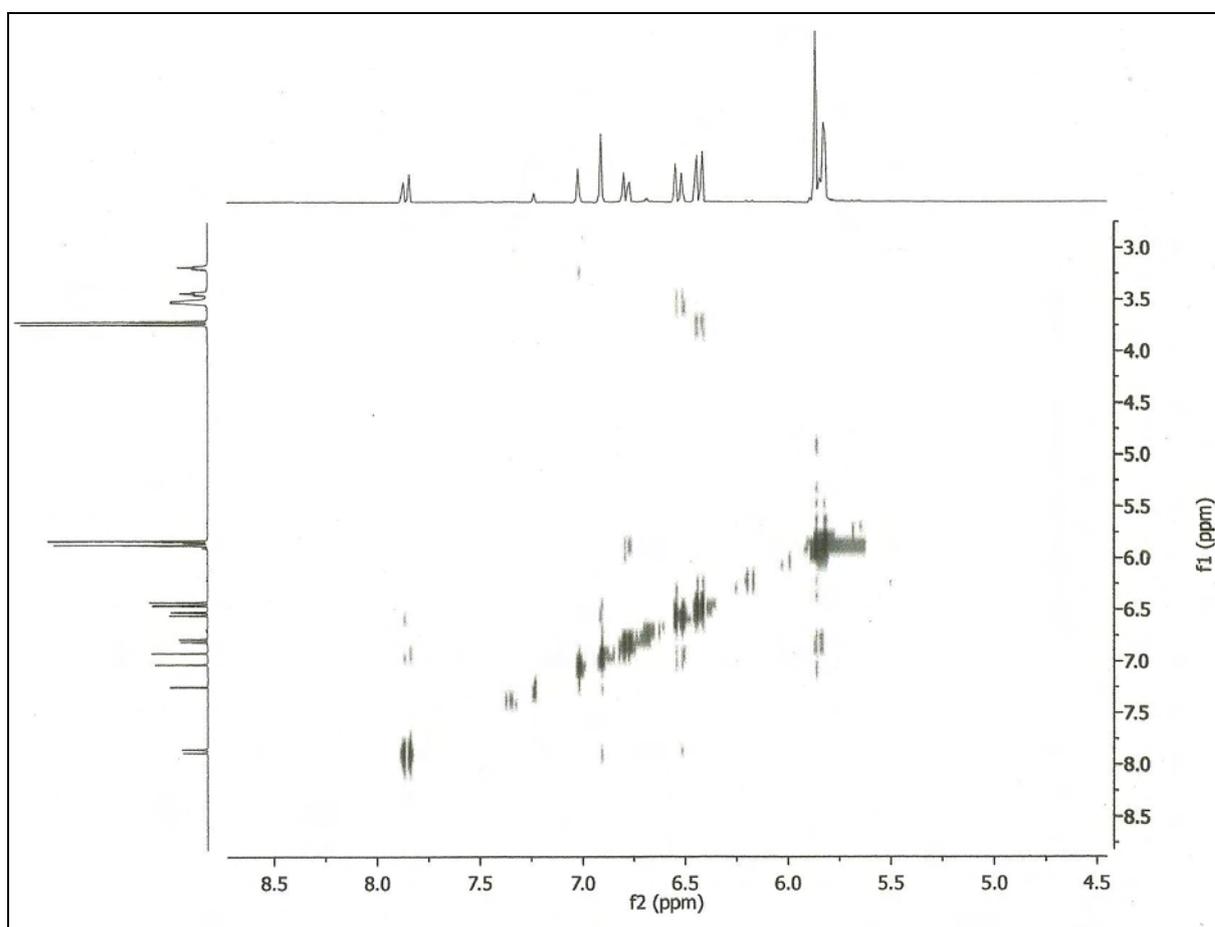
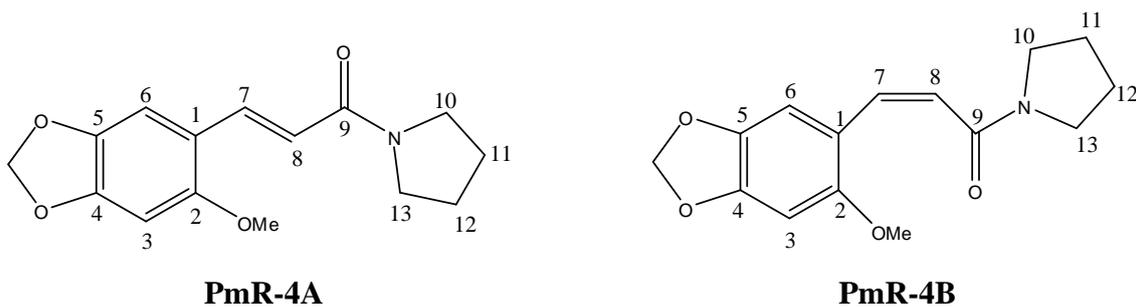


Figura 68: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-4 (CDCl_3 , 500 MHz)

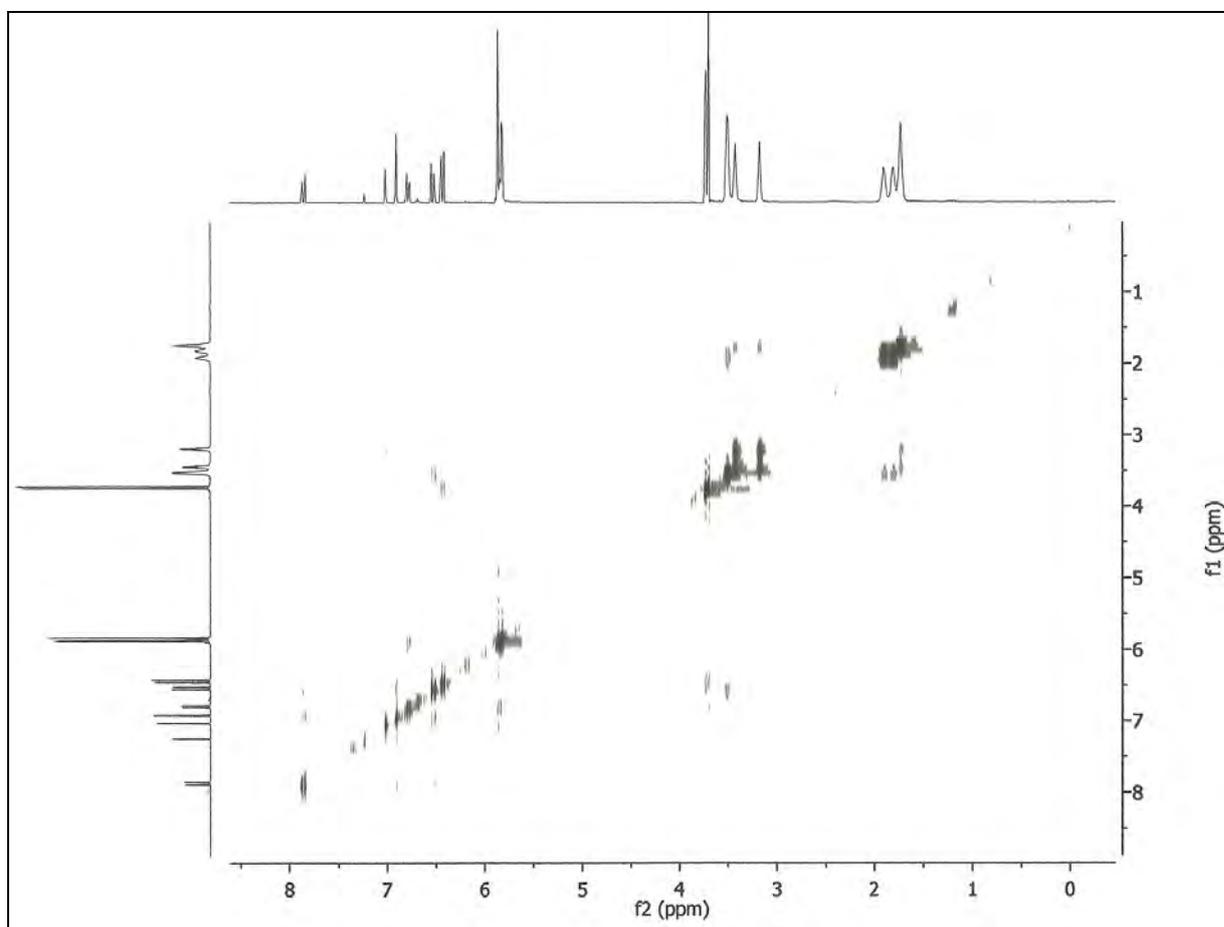
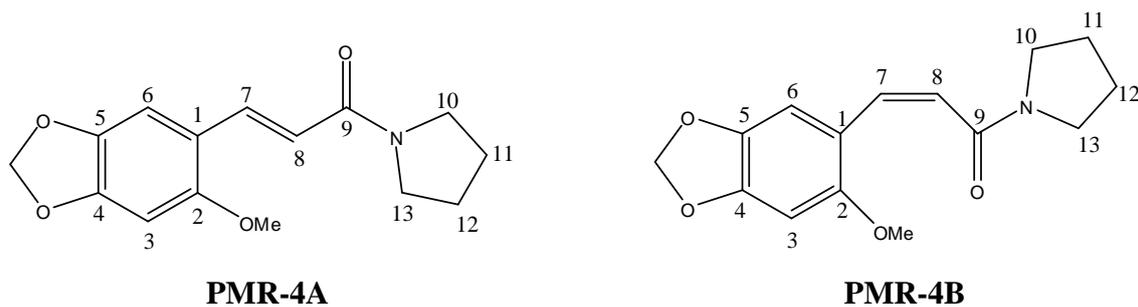


Figura 69: Expansão do espectro de RMN ¹H x ¹H - NOESY de PmR-4 (CDCl₃, 500 MHz)

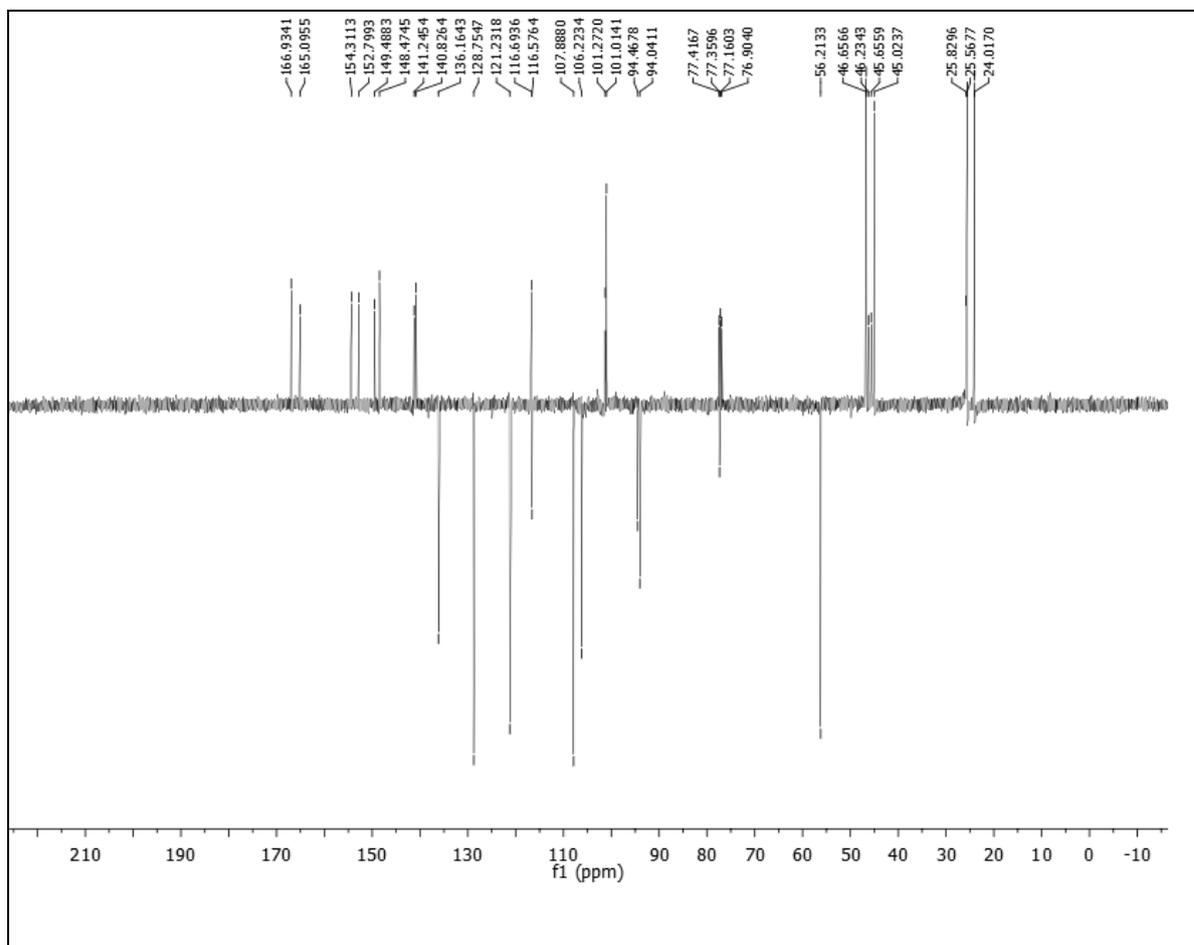
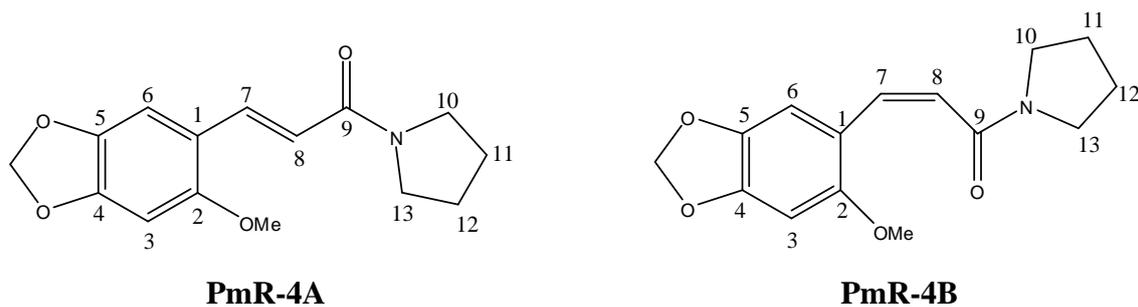


Figura 70: Espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-4 (CDCl_3 , 125 MHz)

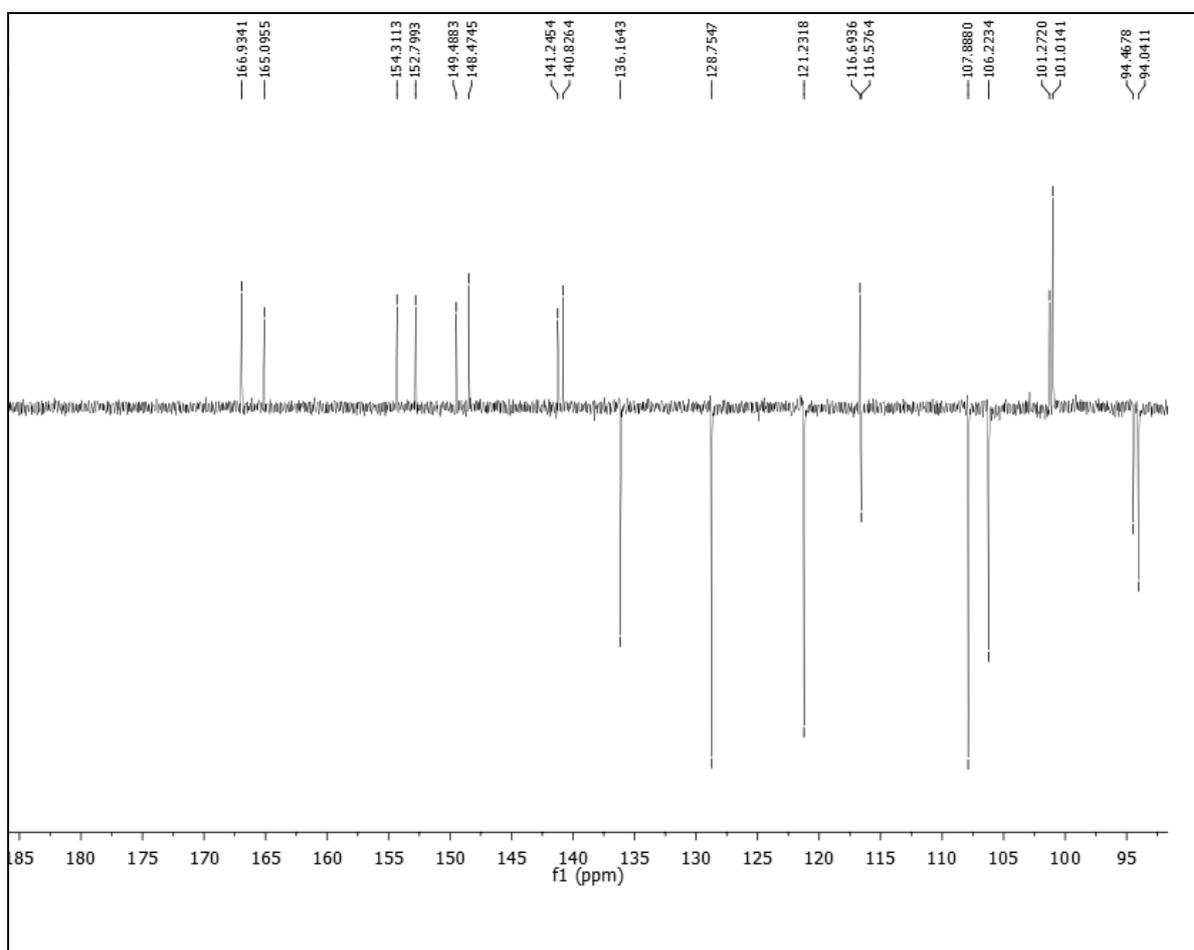
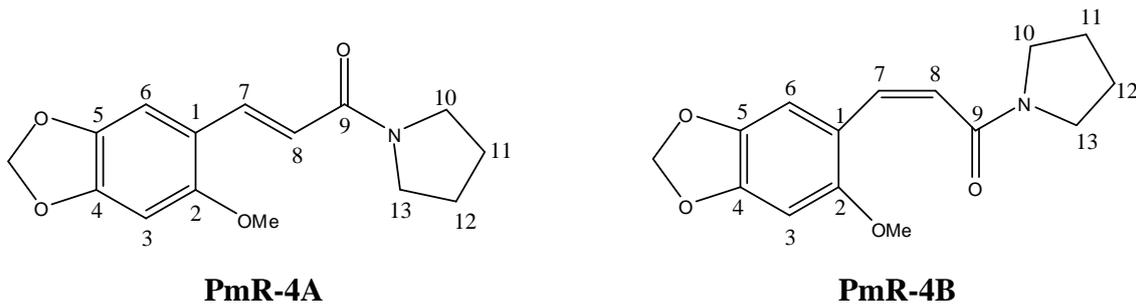


Figura 71: Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-4 (CDCl_3 , 125 MHz)

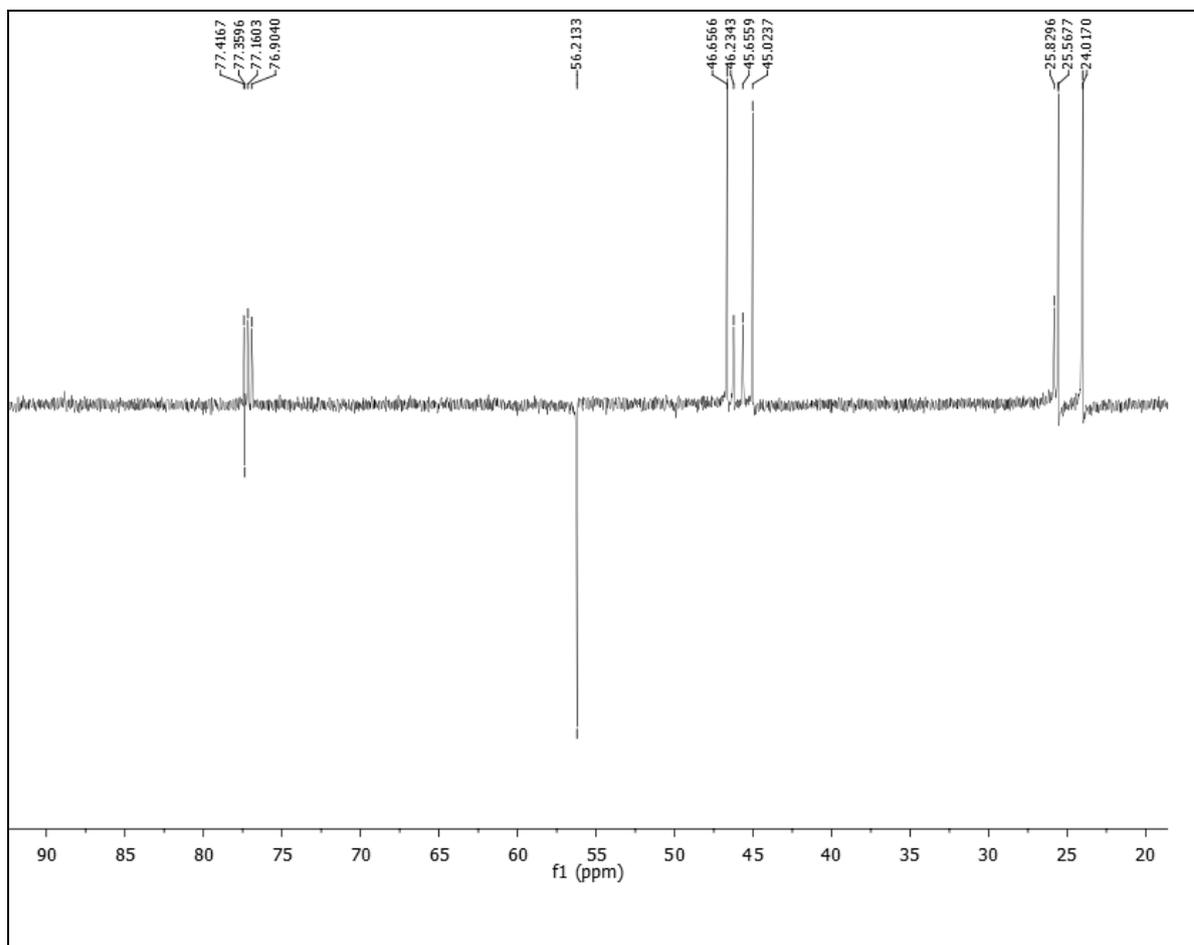
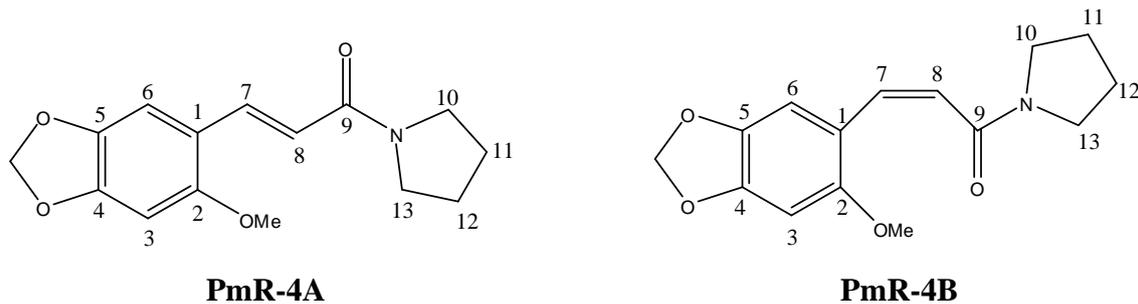


Figura 72: Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-4 (CDCl_3 , 125 MHz)

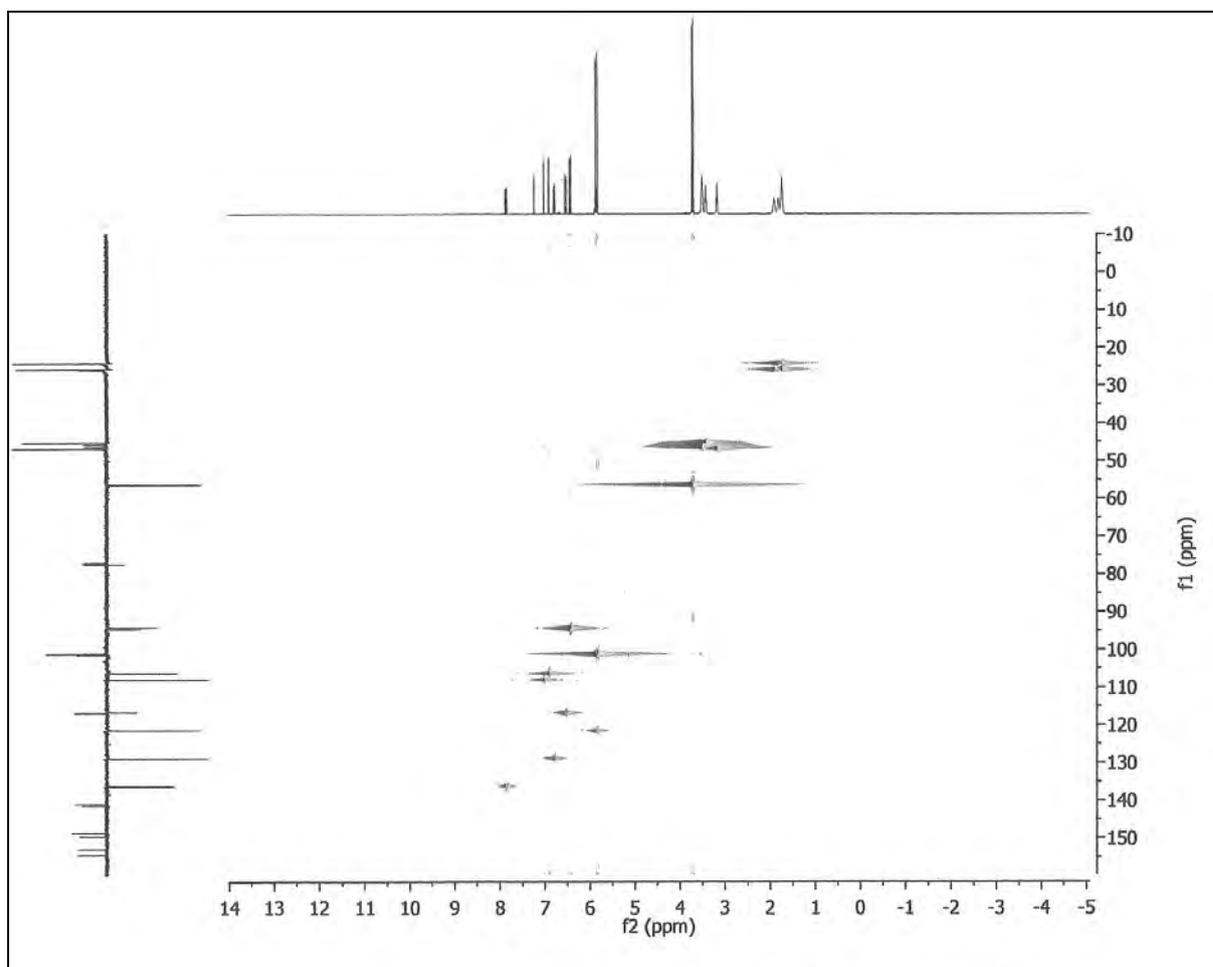
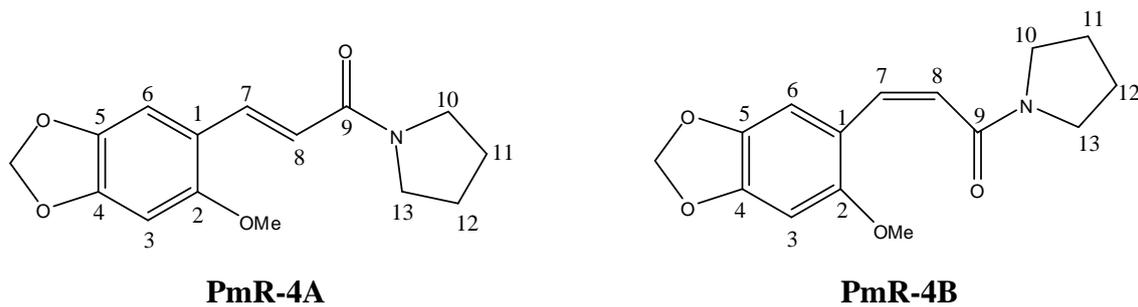


Figura 73: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

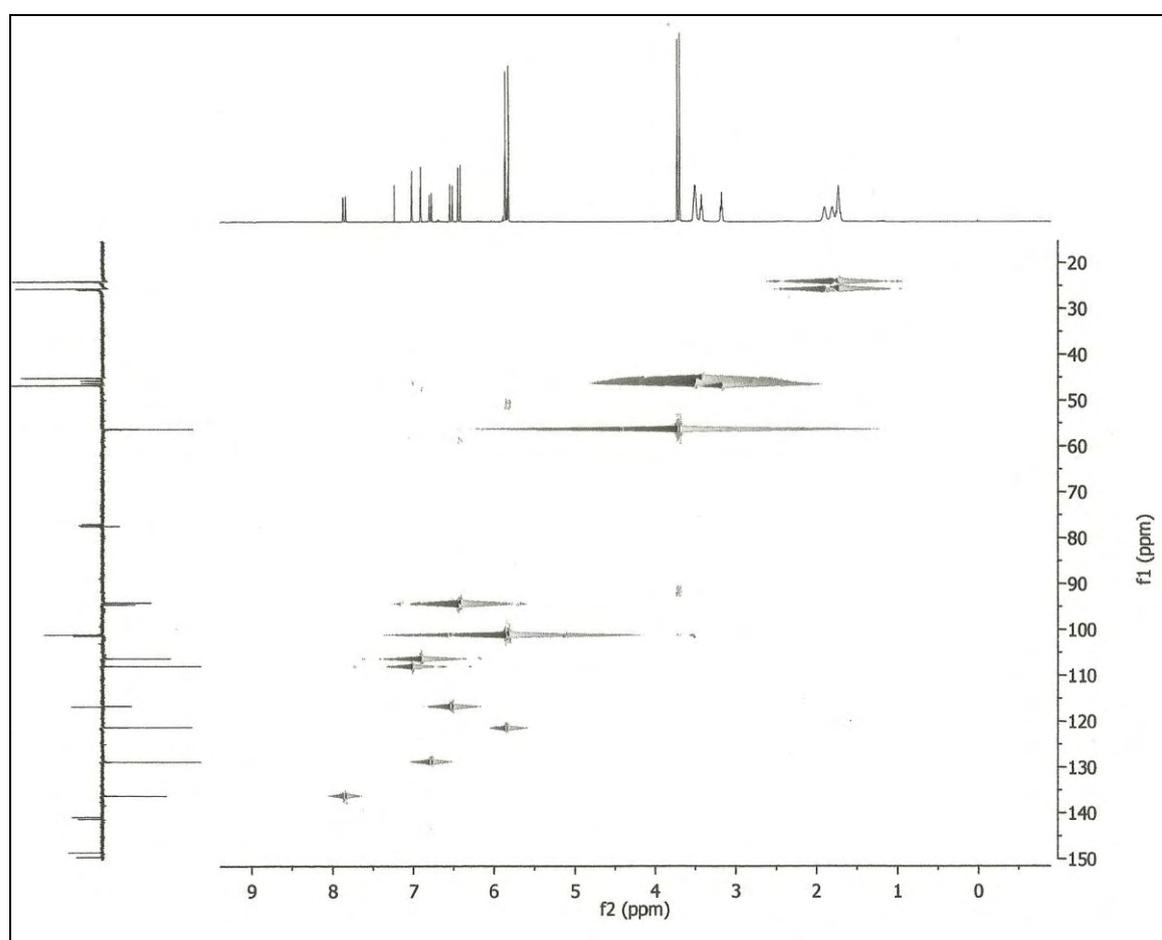
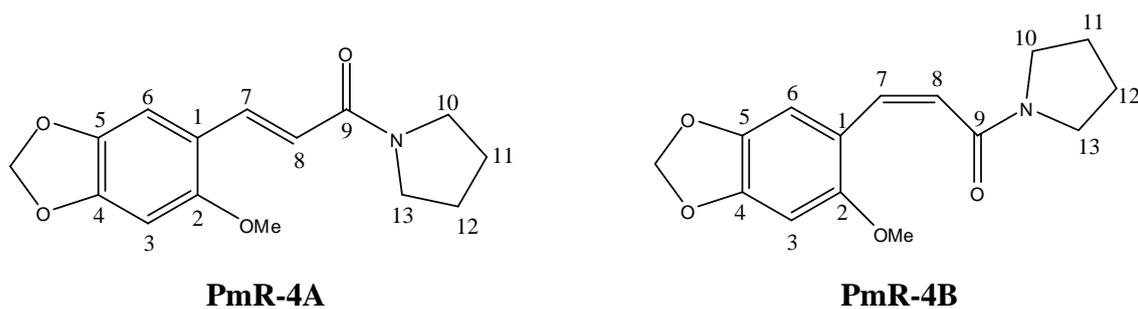


Figura 74: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

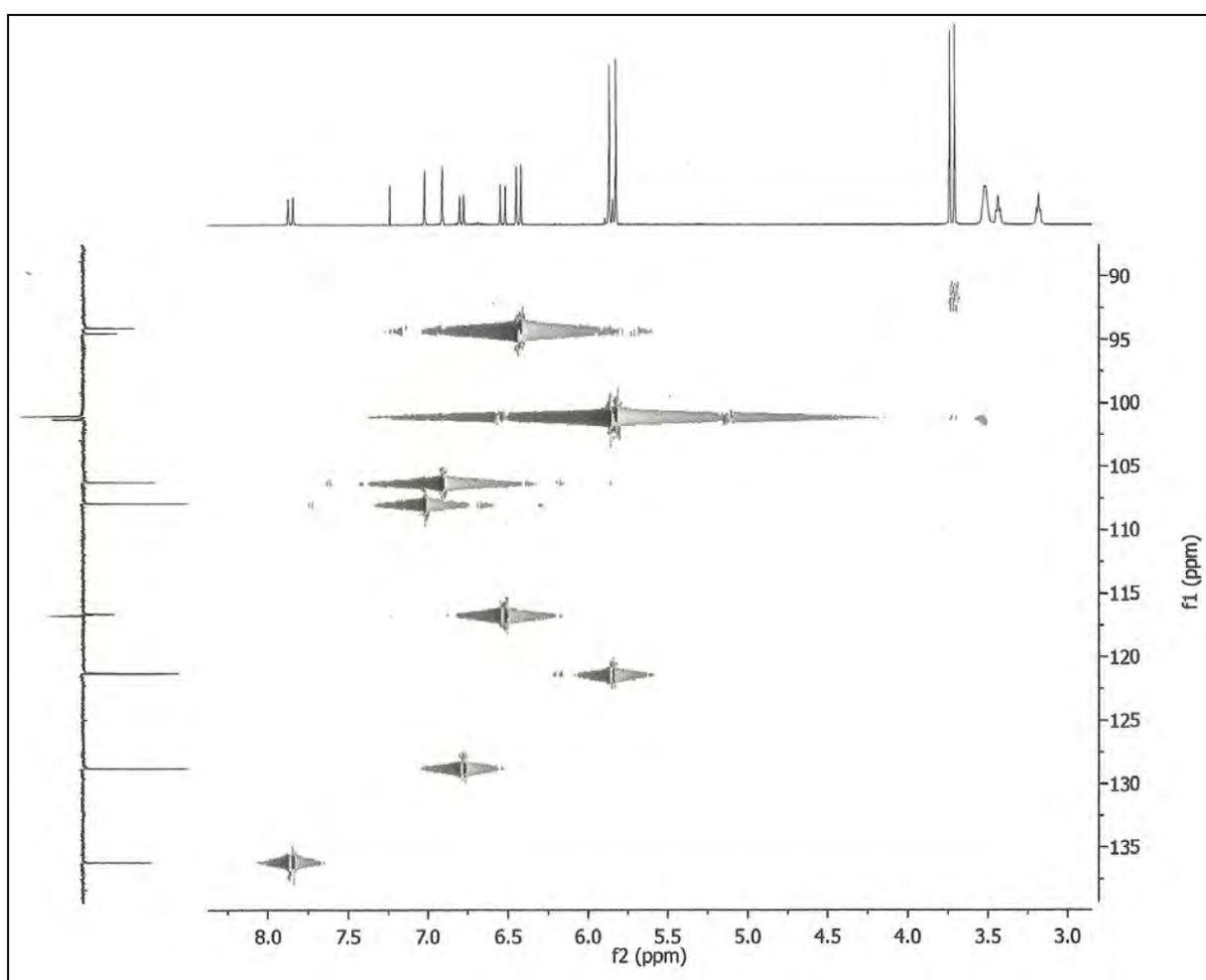
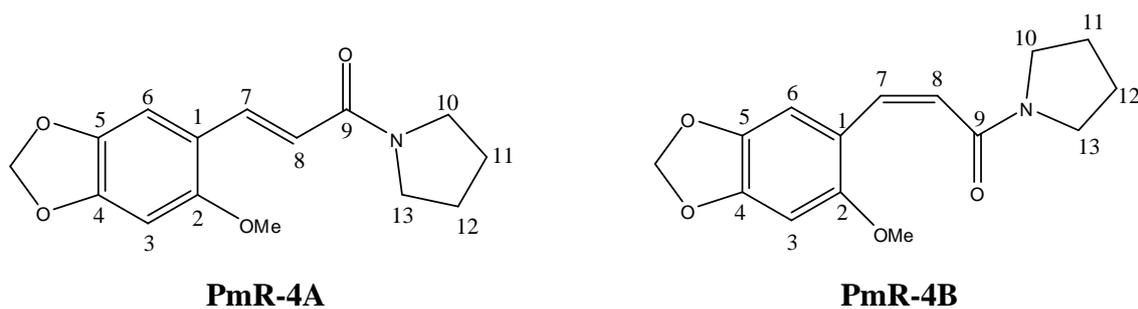


Figura 75: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

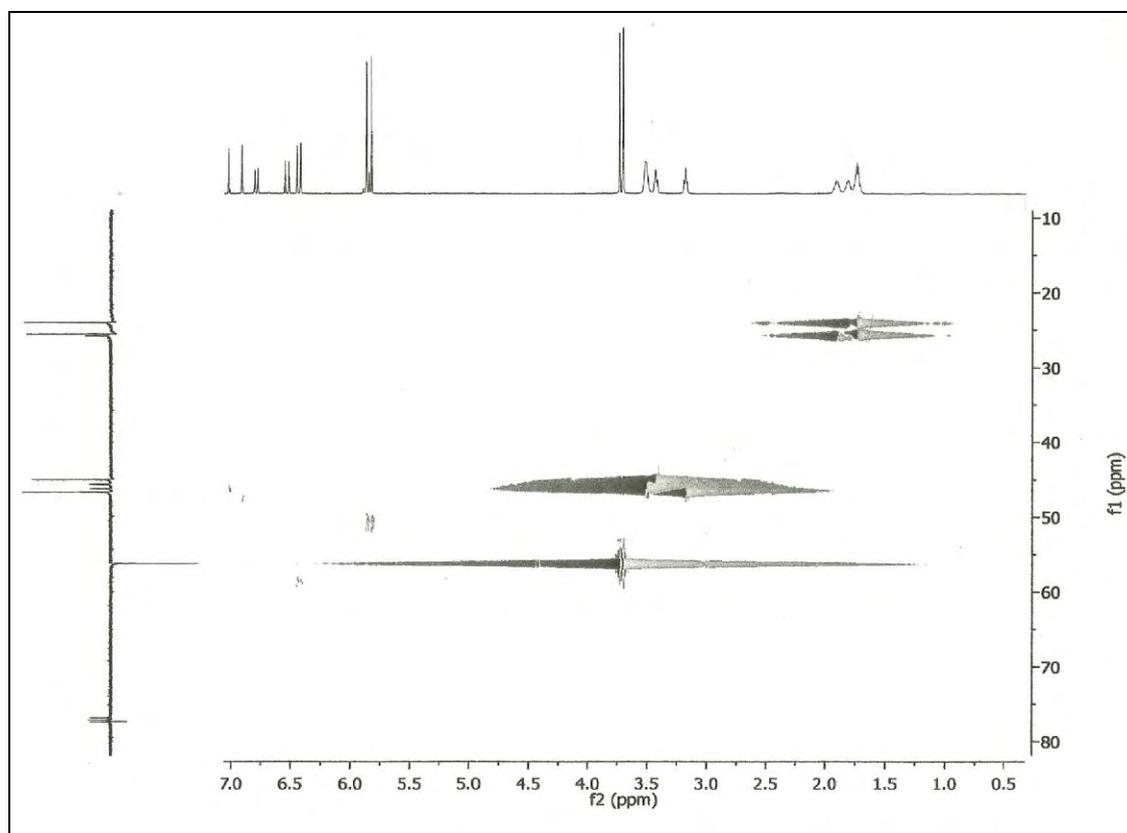
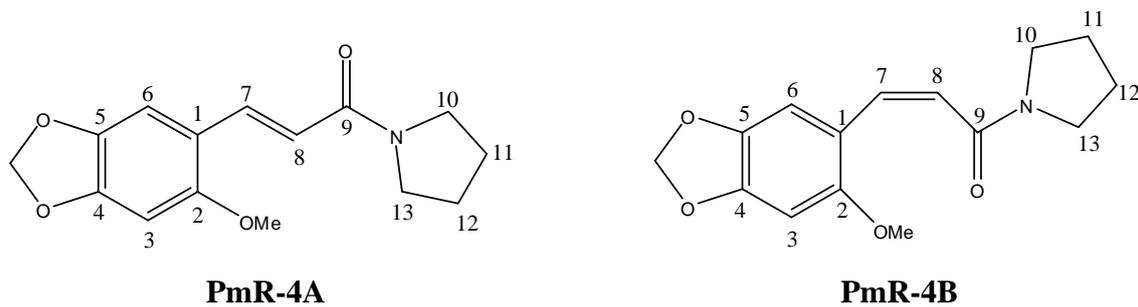


Figura 76: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

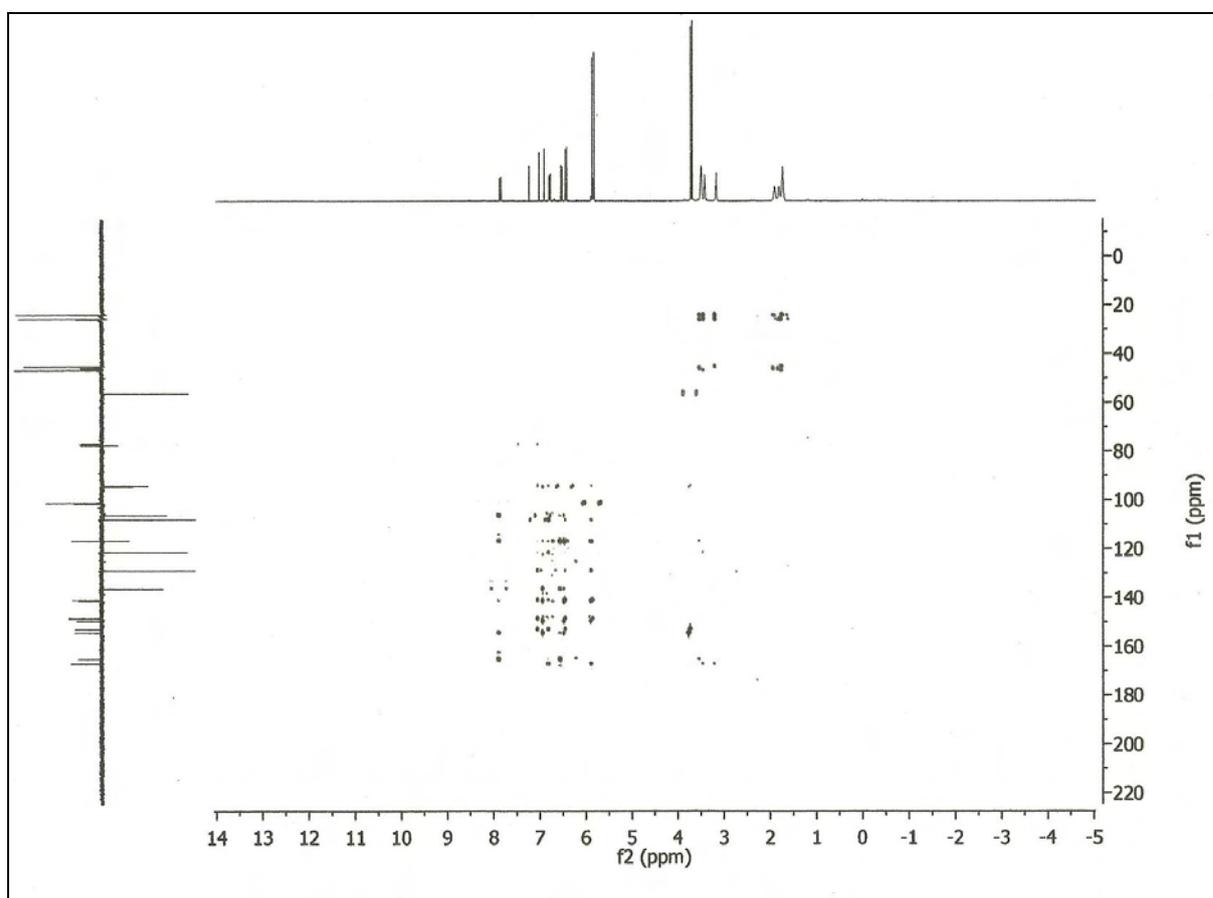
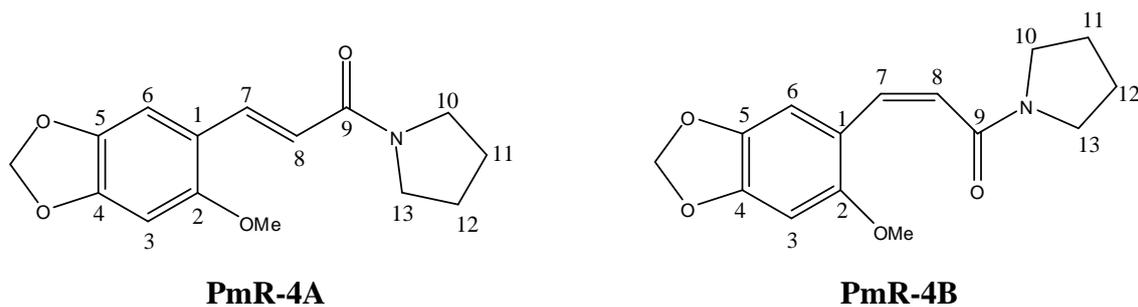


Figura 77: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

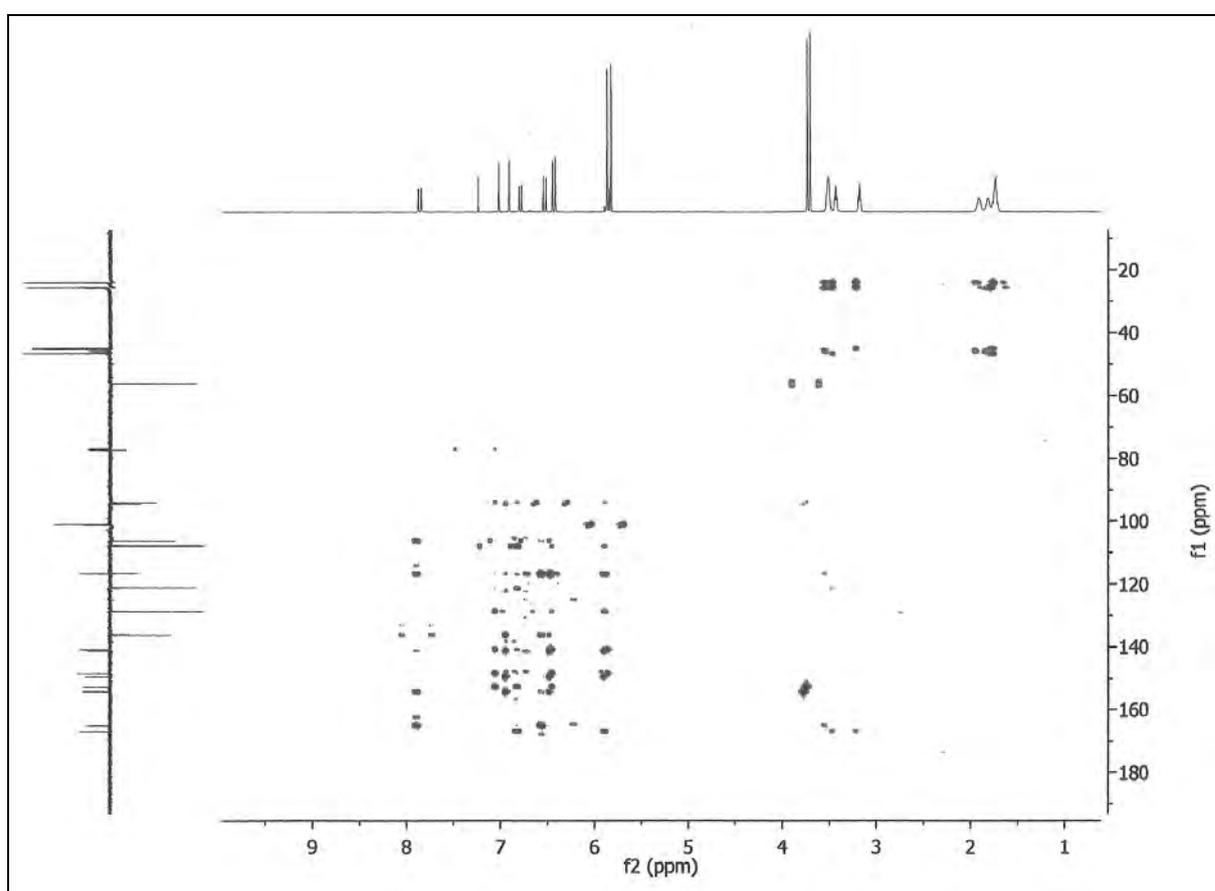
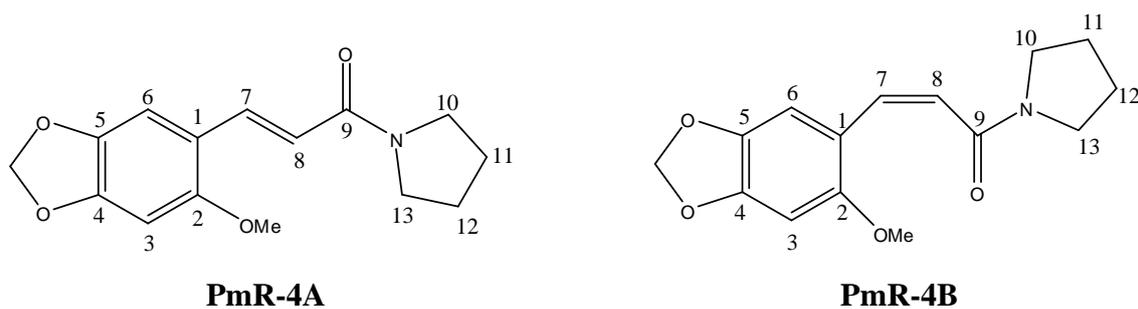


Figura 78: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

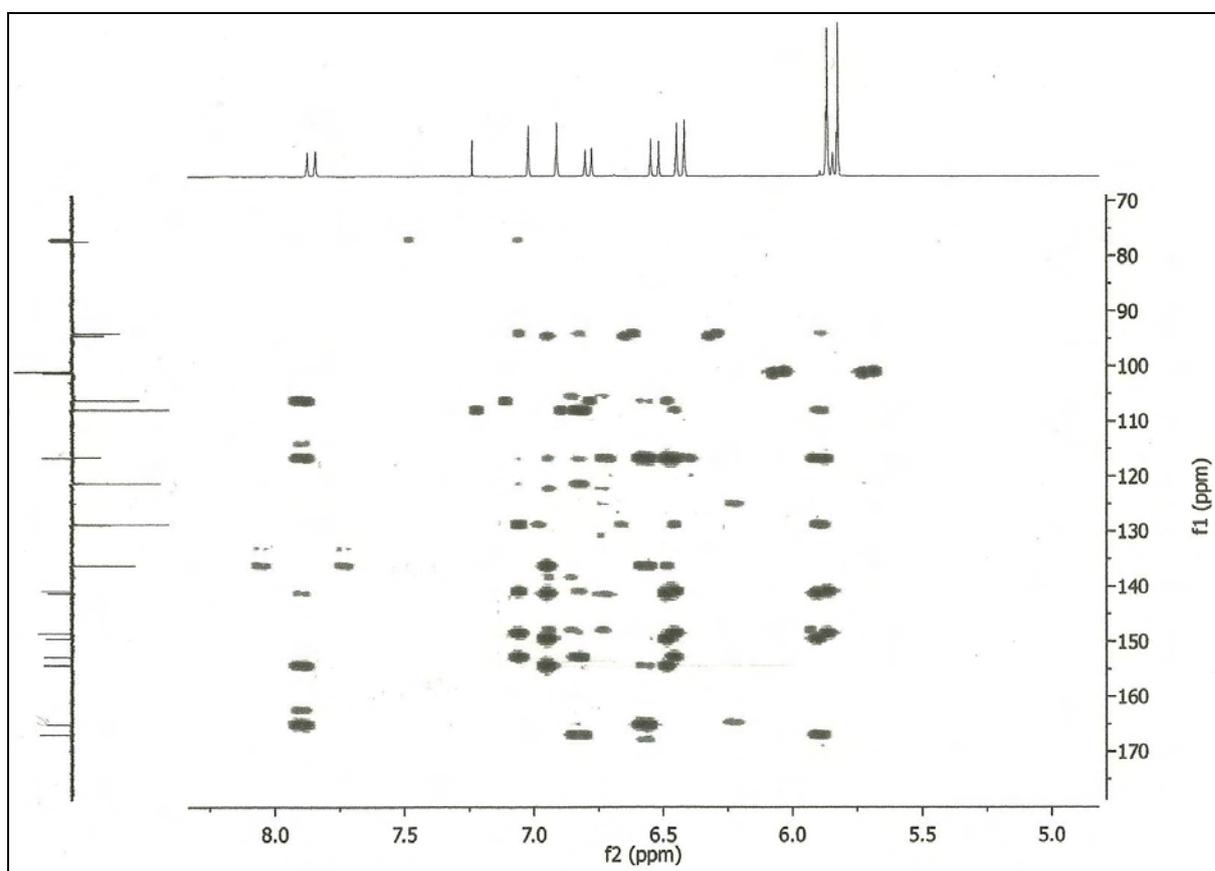
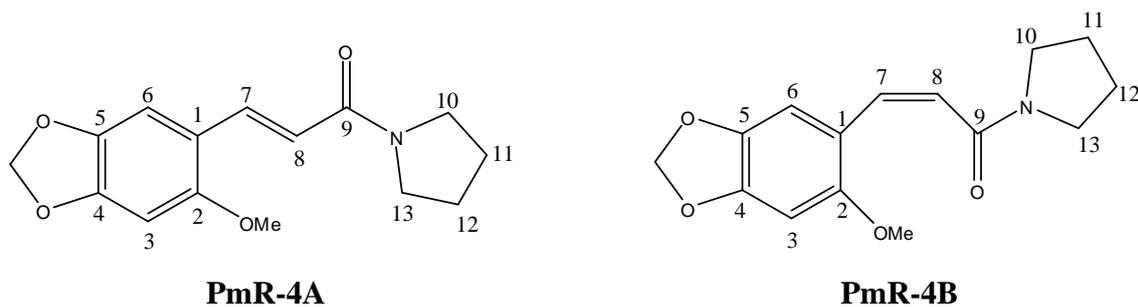


Figura 79: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

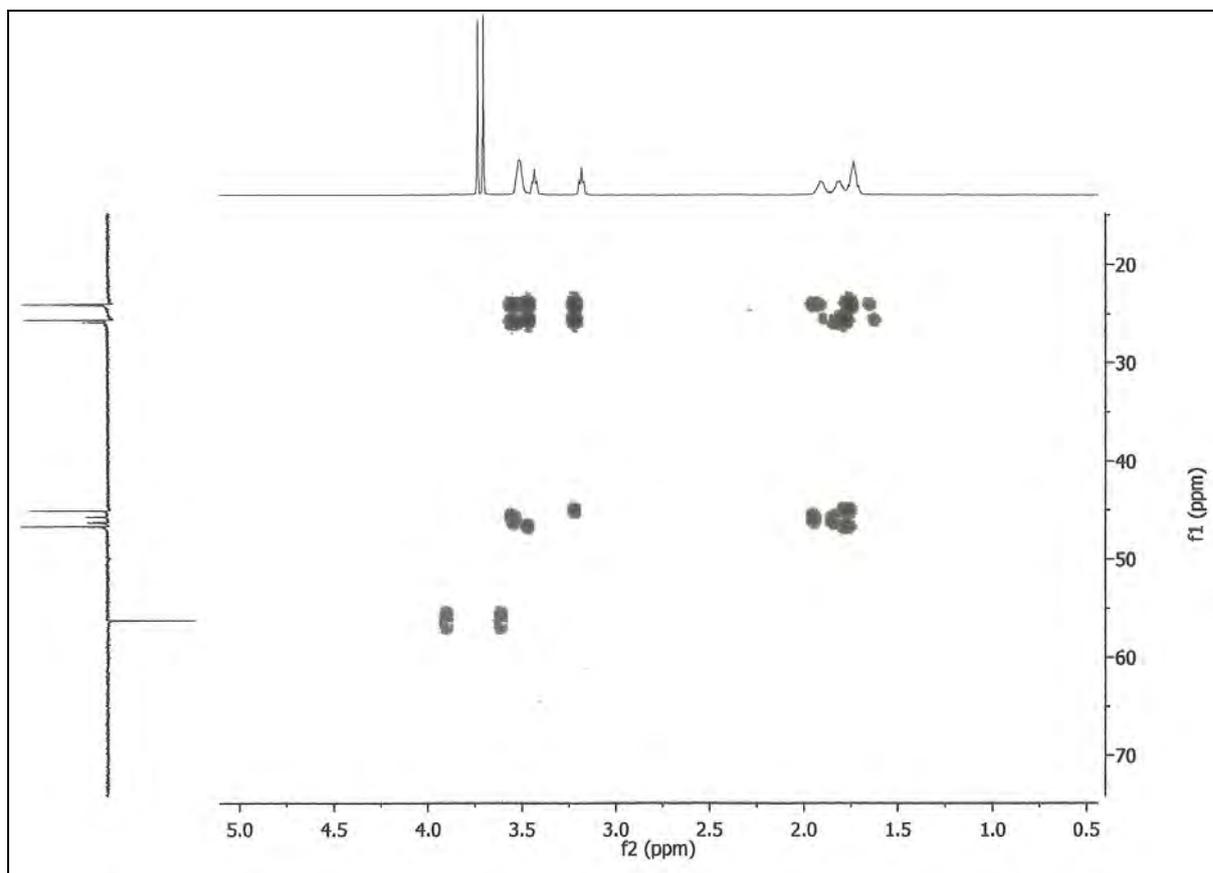
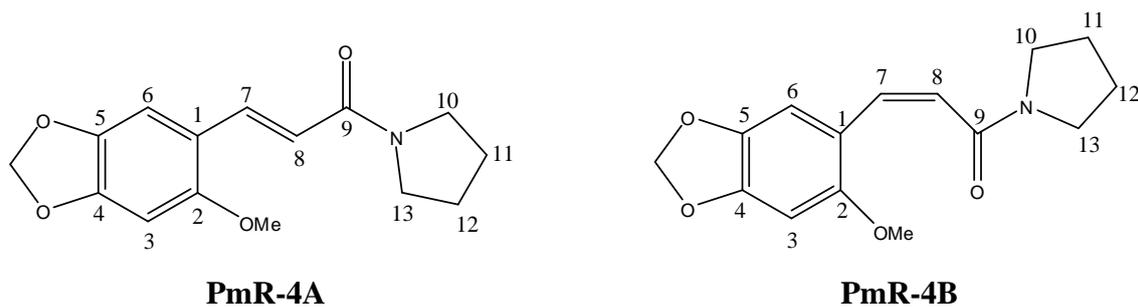


Figura 80: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-4 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

1.1.1 Determinação estrutural de PmR-5

A substância codificada como PmR-5 apresentou-se como sólido amorfo de coloração amarela, solúvel em diclorometano.

No espectro de IV de PmR-5 em pastilha de KBr (Fig. 82, p.130) observou-se as seguintes bandas de absorção: $1658,78\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{ C=O}$); $1616,35\text{ cm}^{-1}$; $1508,33\text{ cm}^{-1}$ e $1454,33\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{ C=C}$).

O espectro de RMN¹H de PmR-5 (CDCl₃, 500 MHz. Fig 83-85, pp.131-133) apresentou 4 sinais simples em δ_{H} : 7,28 (1H); 6,51 (1H); 5,95 (2H) e 3,83 (3H), característicos de anel aromático 1,2,4,5- substituído por grupos metilenodioxílico e metoxílico, além de um quarteto em δ_{H} 2,92 ($J=7,2\text{ Hz}$, 2H) e um tripleto em δ_{H} 1,12 (d, $J=7,2\text{ Hz}$, 3H), que sugere a presença de um substituinte $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, na molécula.

O espectro de RMN¹³C-APT (CDCl₃, 125 MHz. Fig 88, p.136) mostrou 11 sinais para 11 carbonos, dentre os quais, 7 para carbonos metilênicos e não hidrogenados, (δ_{C} : 200,71; 156,62; 152,05; 141,63; 120,71; 101,85 e 36,89), 2 para carbonos metínicos (δ_{C} : 109,49 e 94,25) e 2 para carbonos metílicos (δ_{C} : 8,62 e 56,27), (Tabela 12, p.128).

O espectro bidimensional de correlação ¹H x ¹H- COSY (CDCl₃, 500 MHz. Fig 86, p.134) mostra correlação entre os sinais δ_{H} 1,12 (d, $J=7,2\text{ Hz}$, 3H) e δ_{H} 2,92 (q, $J=7,2\text{ Hz}$) e o NOESY (CDCl₃, 500 MHz. Fig 87, p.135) mostra correlações entre δ_{H} 1,12 / δ_{H} 2,92 e δ_{H} 6,51 / δ_{H} 3,83 (Tabela 12, p.128); enquanto que o espectro bidimensional de correlação ¹H x ¹³C-HMBC (CDCl₃, 500/125 MHz. Fig 91 a 93, pp.139-141), mostra correlações entre os sinais δ_{H} 1,12 e δ_{H} 2,92 com um sinal em δ_{C} 200,71, o que sugere a presença do grupo etilcetona na molécula. (Tabela 12, p.128). Além disso, correlações entre este mesmo sinal de carbono com o singlete em δ_{H} 7,28 (1H), sugere para PmR-5 o esqueleto do fenilpropanoide 2-metoxi-4,5-metilenodioxipropilfenona isolado anteriormente das espécies *Piper marginatum* (SANTOS & CHAVES, 1999), *Piper barbatum* (VARGAS *et al.*, 2003) e *Piper aleyreanum* (FACUNDO & MORAIS, 2003).

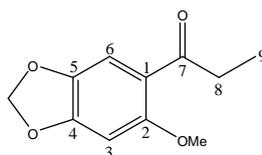
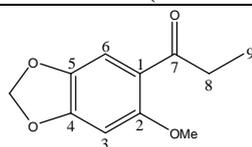


Figura 81: Fórmula estrutural do 2-metoxi-4,5-metilenodioxipropilfenona.

O estudo dos espectros bidimensionais de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - e HMQC (CDCl_3 , 500/125 MHz. Fig 89 a 90, pp.137-138) e HMBC (CDCl_3 , 500 MHz. Fig 91 a 93, pp.139-141), permitiu atribuir os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos 6, 3, CH_2O_2 , OMe, 8 e 9 através das correlações: $\delta_{\text{H}} 7,28$ (H-6) / $\delta_{\text{C}} 109,49$ (C-6); $\delta_{\text{H}} 6,51$ (H-3) / $\delta_{\text{C}} 94,25$ (C-3); $\delta_{\text{H}} 5,95$ (CH_2O_2) / $\delta_{\text{C}} 101,85$ (CH_2O_2); $\delta_{\text{H}} 3,83$ (OMe) / $\delta_{\text{C}} 56,27$ (OMe); $\delta_{\text{H}} 2,92$ (H-8) / $\delta_{\text{C}} 36,89$ (C-8) e $\delta_{\text{H}} 1,12$ (H-9) / $\delta_{\text{C}} 8,62$ (C-9), vistas no experimento HMQC e os carbonos 5,4,2,1 e 7 pelas correlações : $\delta_{\text{H}} 5,95$ (H-5) / $\delta_{\text{C}} 152,05$ (C-5), $\delta_{\text{C}} 141,63$ (C-4) ; $\delta_{\text{H}} 3,83$ (OMe) / $\delta_{\text{C}} 156,62$ (C-2); $\delta_{\text{H}} 6,51$ (H-3) / $\delta_{\text{C}} 120,71$ (C-1) e $\delta_{\text{H}} 7,28$ (H-6) / $\delta_{\text{C}} 200,71$ (C-7) respectivamente, vistos no espectro HMBC. Os dados obtidos dos espectros de RMN^1H e ^{13}C , uni e bidimensionais, encontram-se descritos na tabela 12, p.128.

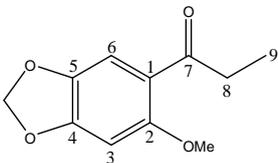
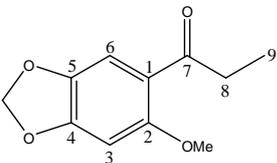
Tabela 12: Dados de RMN^1H (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz) em CDCl_3 e correlações entre sinais de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HMQC e HMBC) e $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY e NOESY) de PmR-5.



PmR-5 (CDCl_3)

C	δ_{C}^{13}	HMQC - $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$		HMBC - $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$		COSY $^1\text{H} \times ^1\text{H}$	NOESY $^1\text{H} \times ^1\text{H}$
		δ_{H}^1		2J	3J		
1	120,71	-					
2	156,62	-					
4	141,63	-					
5	152,65	-					
7	200,71	-					
CH							
3	94,25	6,51(s,1H)		C-4; C-2	C-5; C-1		OMe-2
6	109,49	7,28(s,1H)		C-5	C-2; C-4; C-7		
CH₂							
8	36,89	2,92(q, $J=7,20\text{Hz}$,2H)		C-7		H-9	
CH_2O_2	101,85	5,95 (s,2H)			C-5,C-4		
CH₃							
OMe-2	56,27	3,83(s,3H)			C-2		H-3
Me-9	8,62	1,12(t, $J=7,20\text{Hz}$,3H)			C-7	H-8	

Tabela 13: Dados de RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) e ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de PmR-5 comparados com os obtidos na literatura (300 MHz / 79 MHz) em CDCl₃. (SANTOS & CHAVES, 1999).

				
PMR-5(500 MHz, CDCl ₃)			Literatura(500 MHz, CDCl ₃)	
C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	120,64	-	120,26	-
2	156,62	-	156,67	-
4	141,63	-	141,60	-
5	152,65	-	152,10	-
7	200,71	-	200,77	-
CH				
3	94,25	6,51(s,1H)	94,28	6,55(s,1H)
6	109,49	7,28(s,1H)	109,52	7,42(s,1H)
CH₂				
8	36,89	2,92(q, <i>J</i> =7,20Hz,2H)	37,31	2,96(q, <i>J</i> =7,20,Hz,2H)
CH ₂ O ₂	101,85	5,95 (s,2H)	102,26	5,99(s,2H)
CH₃				
OMe-2	56,27	3,83(s,3H)	56,26	3,87(s,3H)
Me-9	8,62	1,12(t, <i>J</i> =7,20Hz,3H)	9,01	1,15(t, <i>J</i> =7,20Hz,3H)

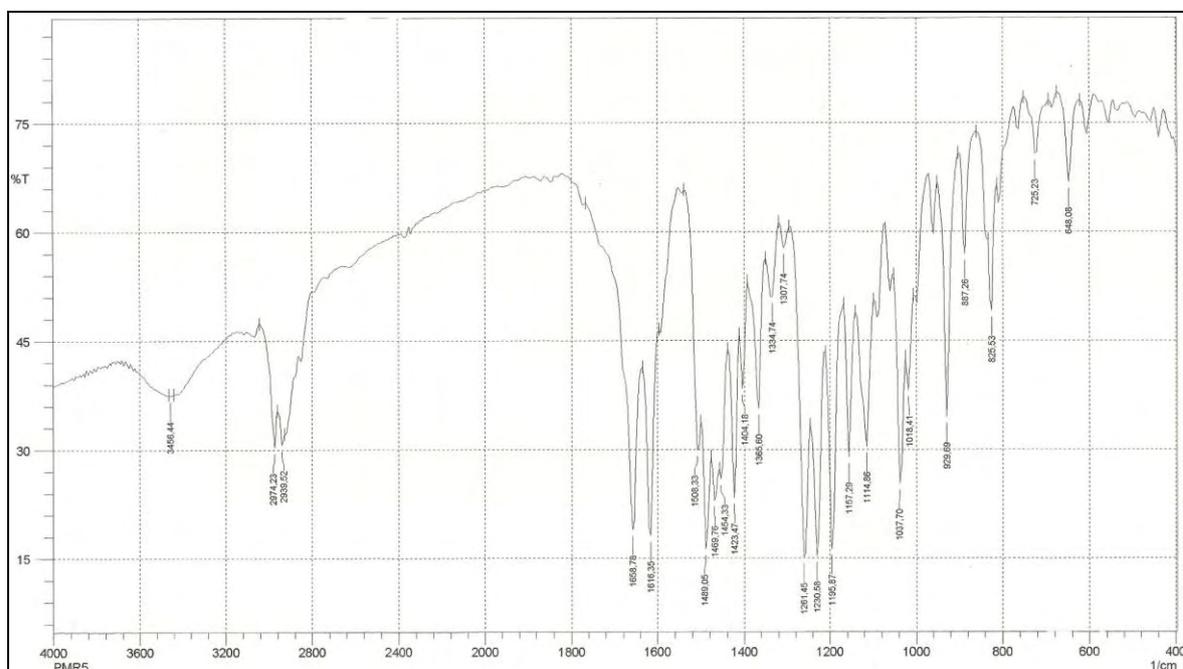
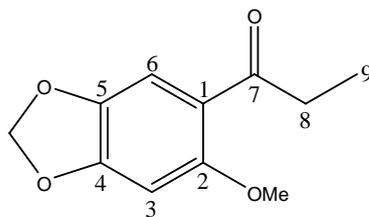


Figura 82: Espectro de IV de PmR-5 em pastilha de KBr.

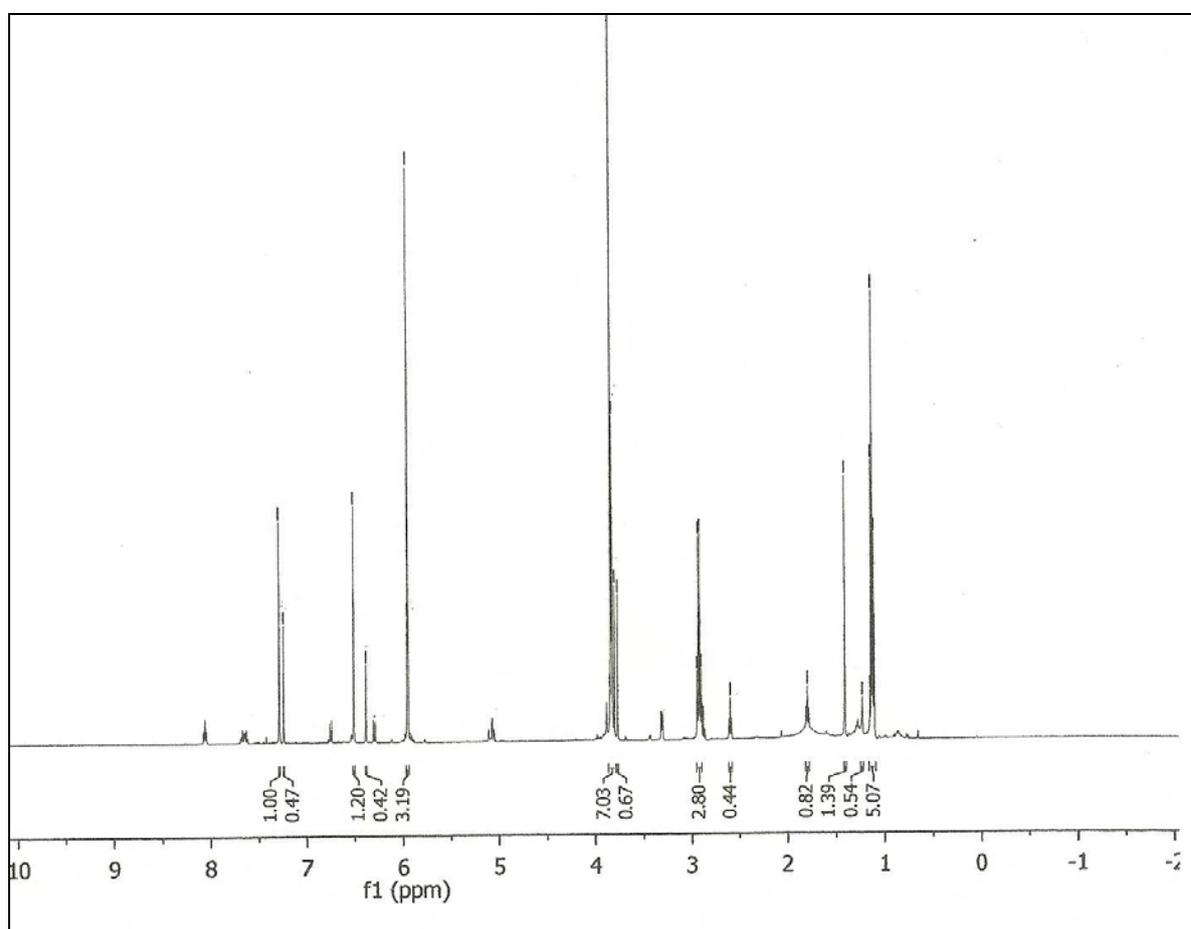
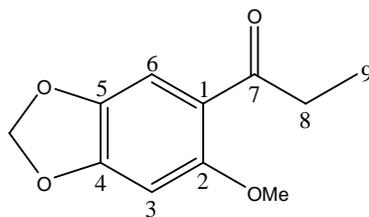


Figura 83: Espectro de RMN¹H de PmR-5 (CDCl₃, 500 MHz)

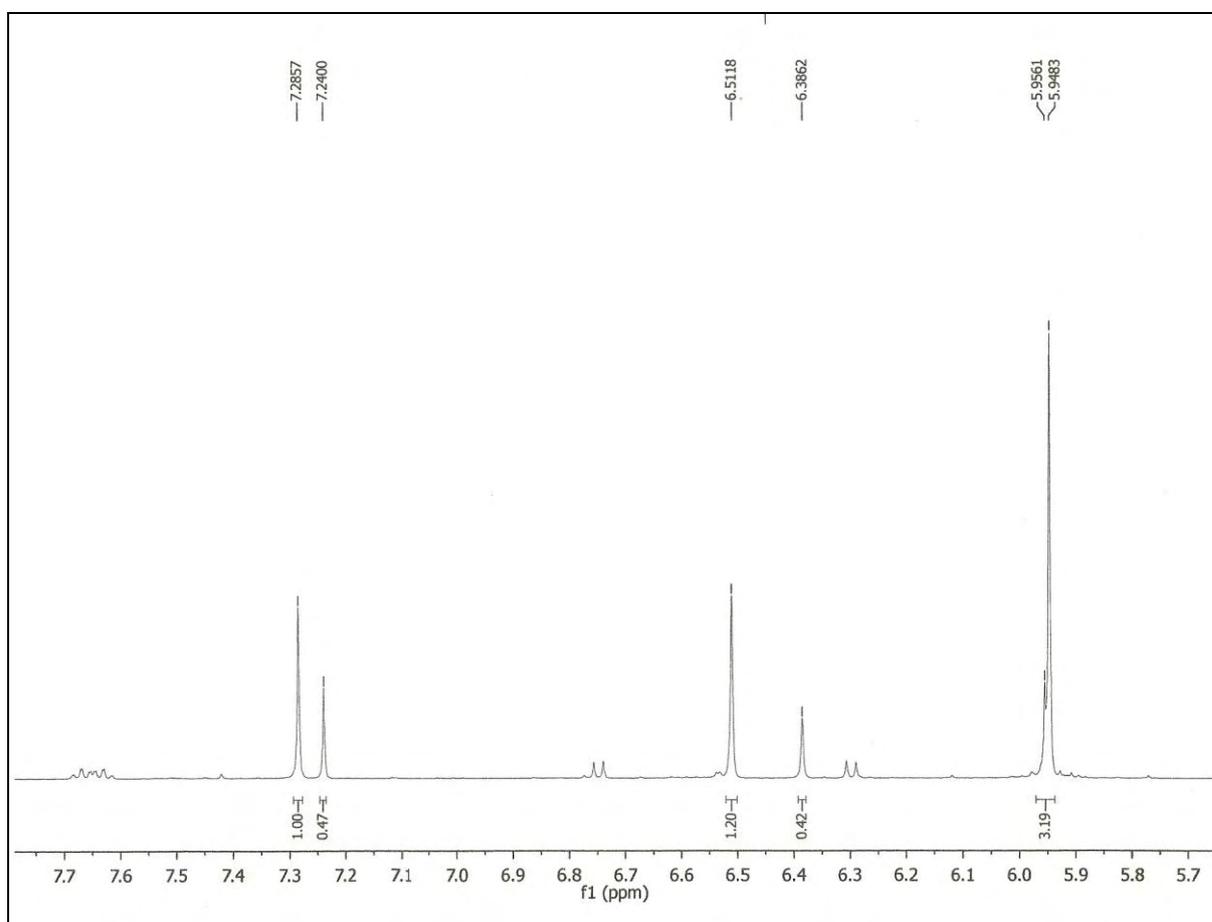
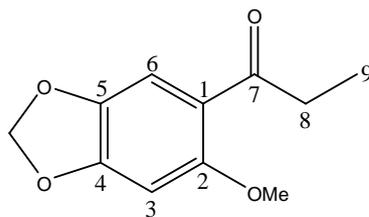


Figura 84: Expansão do espectro de RMN¹H de PmR-5 (CDCl₃, 500 MHz)

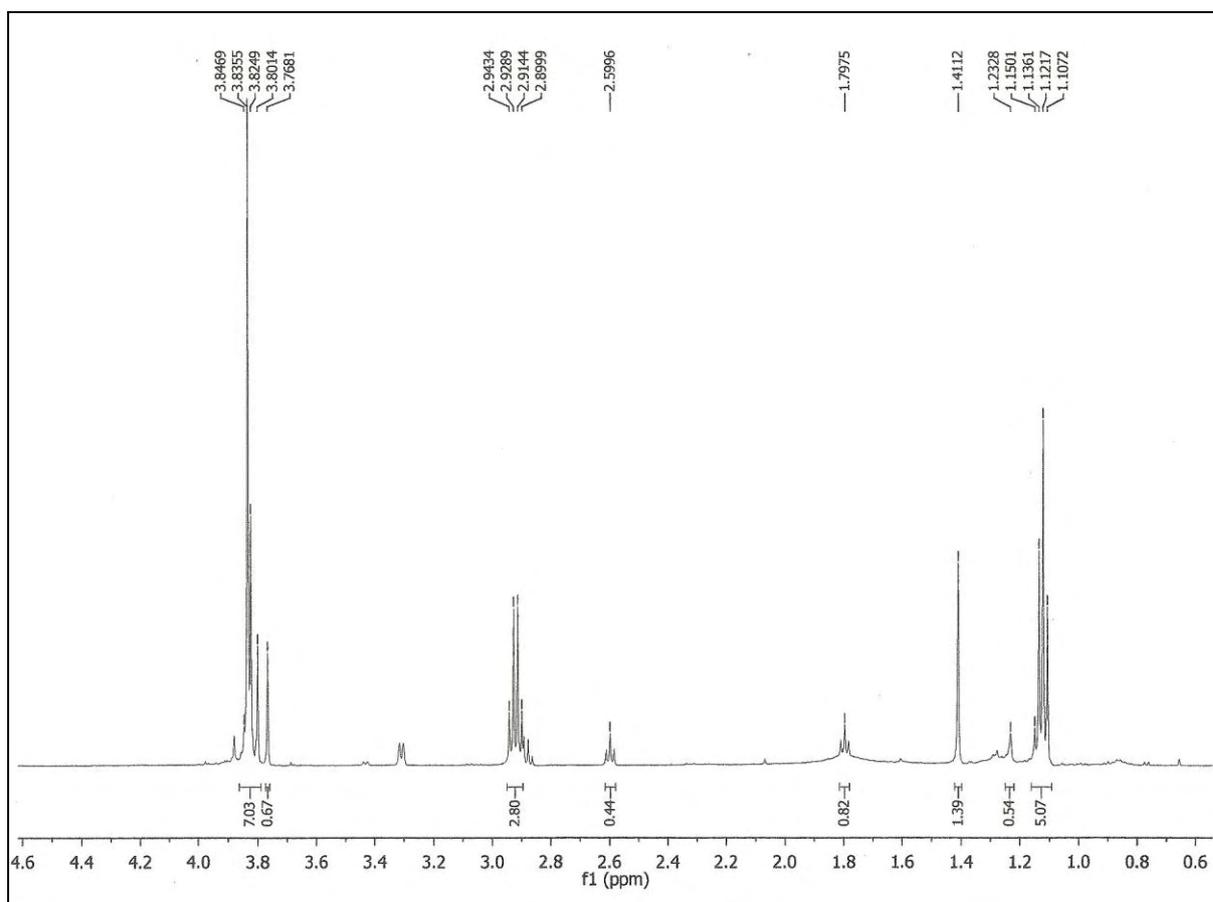
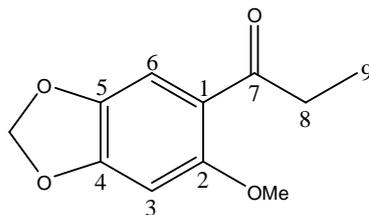


Figura 85: Expansão do espectro de RMN¹H de PmR-5 (CDCl₃, 500 MHz)

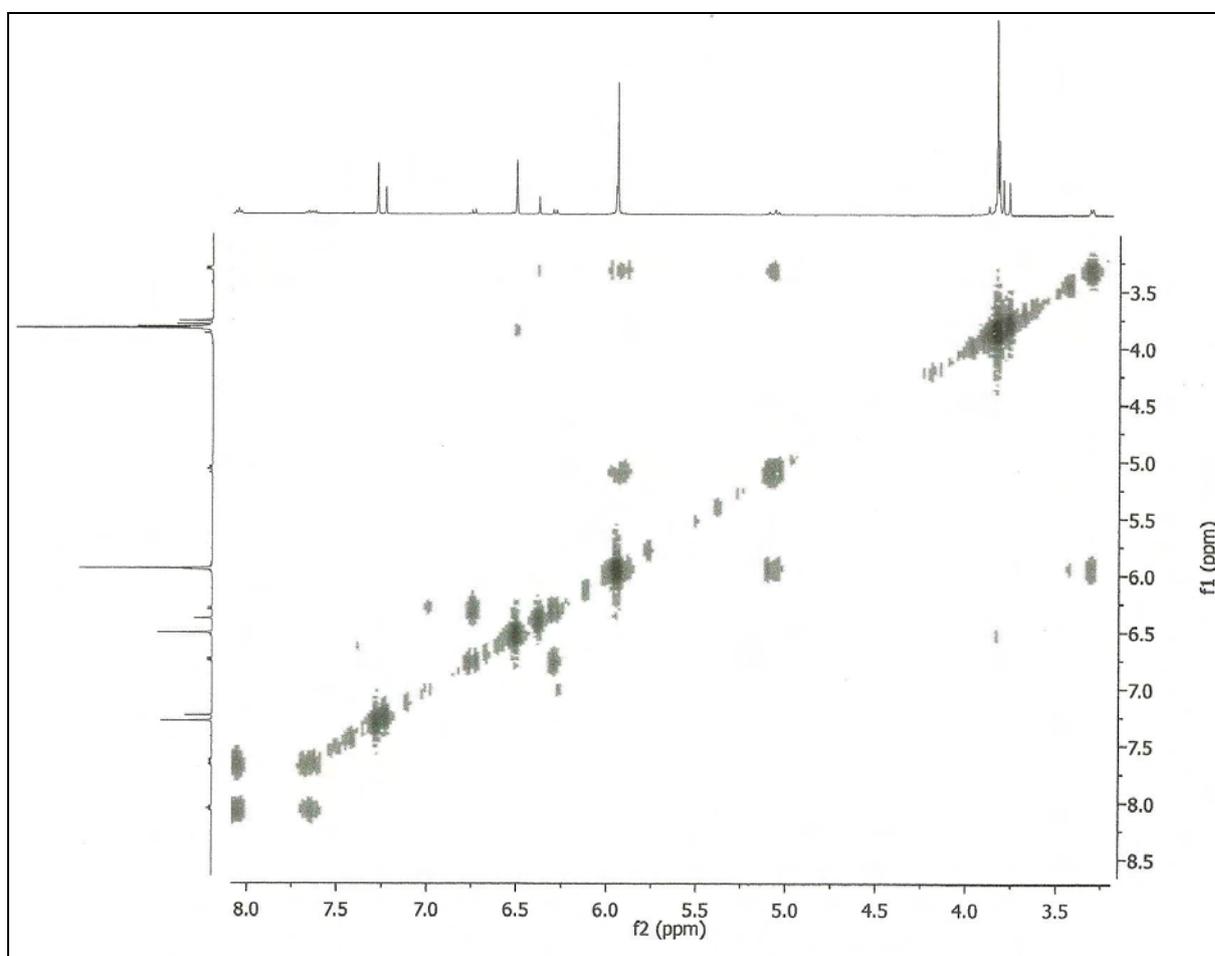
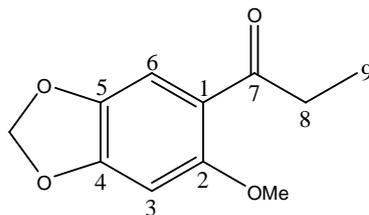


Figura 86: Expansão do espectro de RMN ¹H x ¹H - COSY de PmR-5 (CDCl₃, 500 MHz)

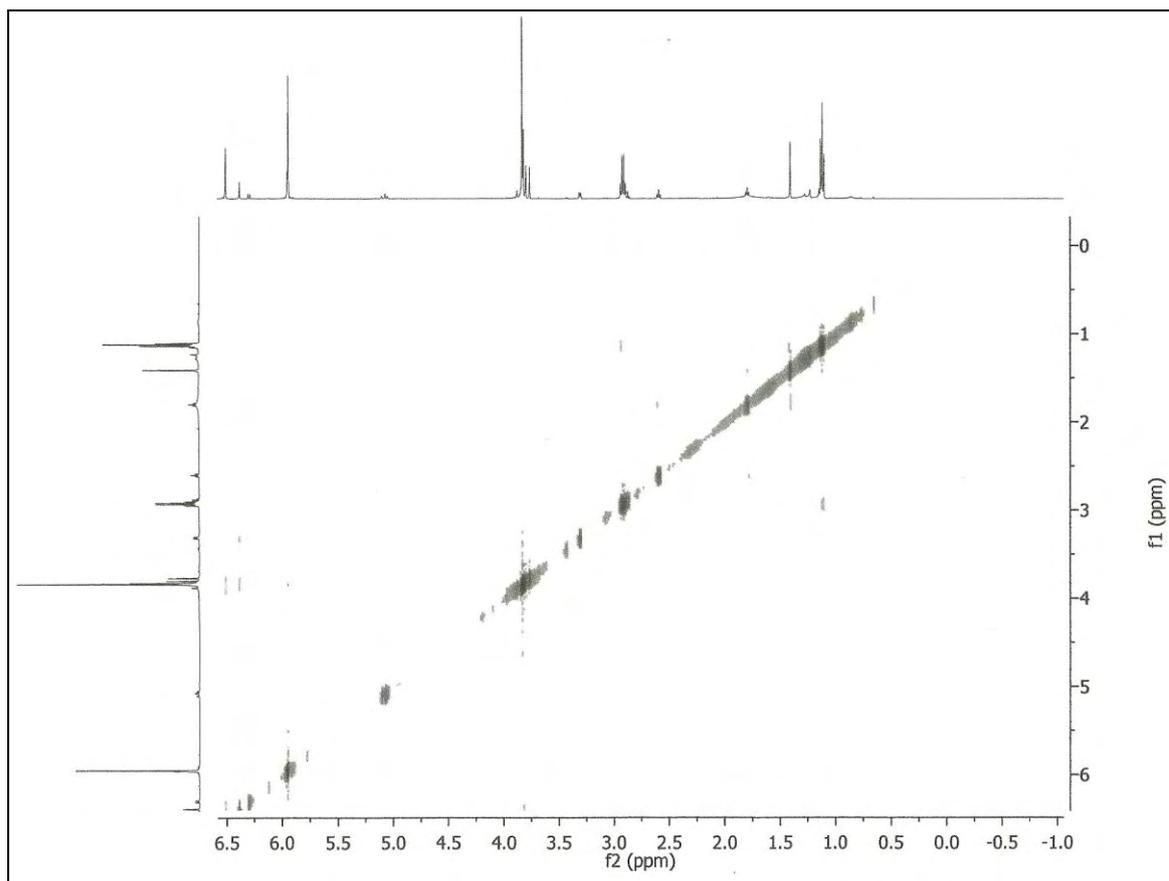
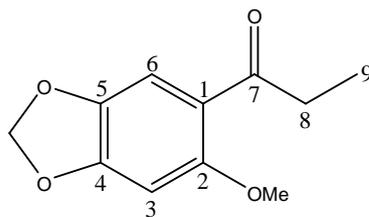


Figura 87: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - NOESY de PmR-5 (CDCl_3 , 500 MHz)

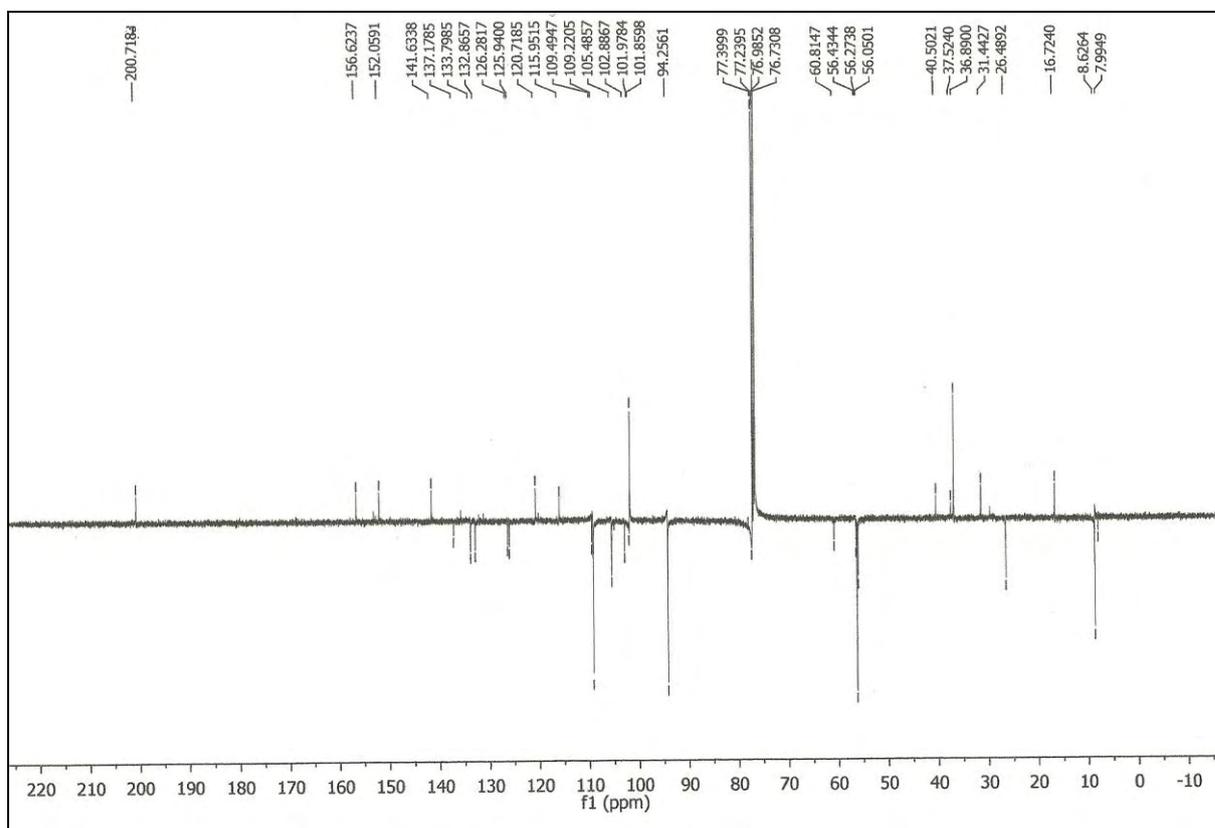
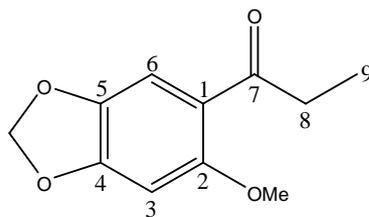


Figura 88: Espectro de RMN ^{13}C -APT de PmR-5 (CDCl_3 , 125 MHz)

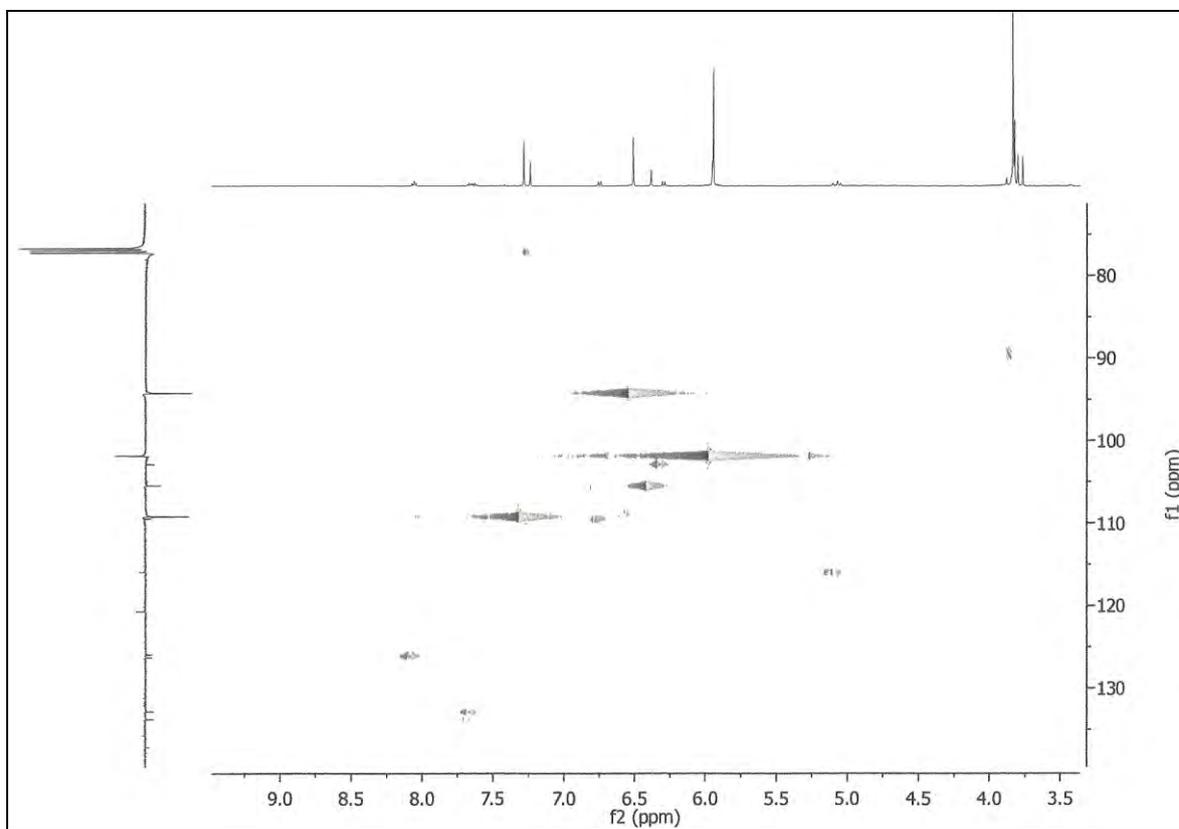
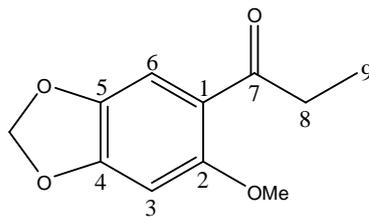


Figura 89: Expansão do espectro de RMN ¹H x ¹³C - HMQC de PmR-5 (CDCl₃, 500/125 MHz)

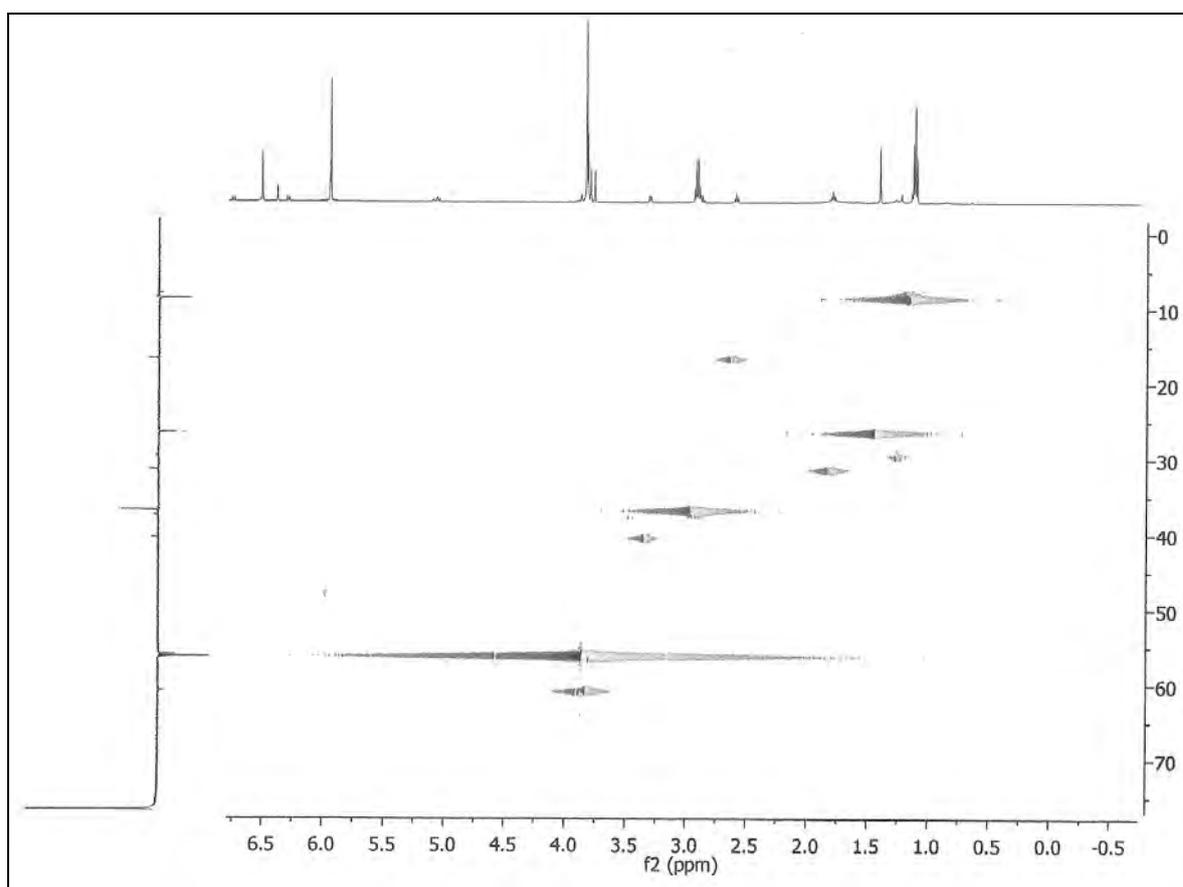
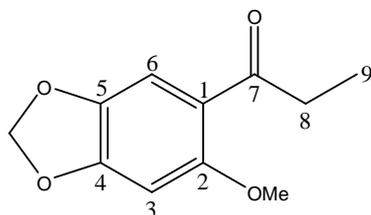


Figura 90: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC de PmR-5 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

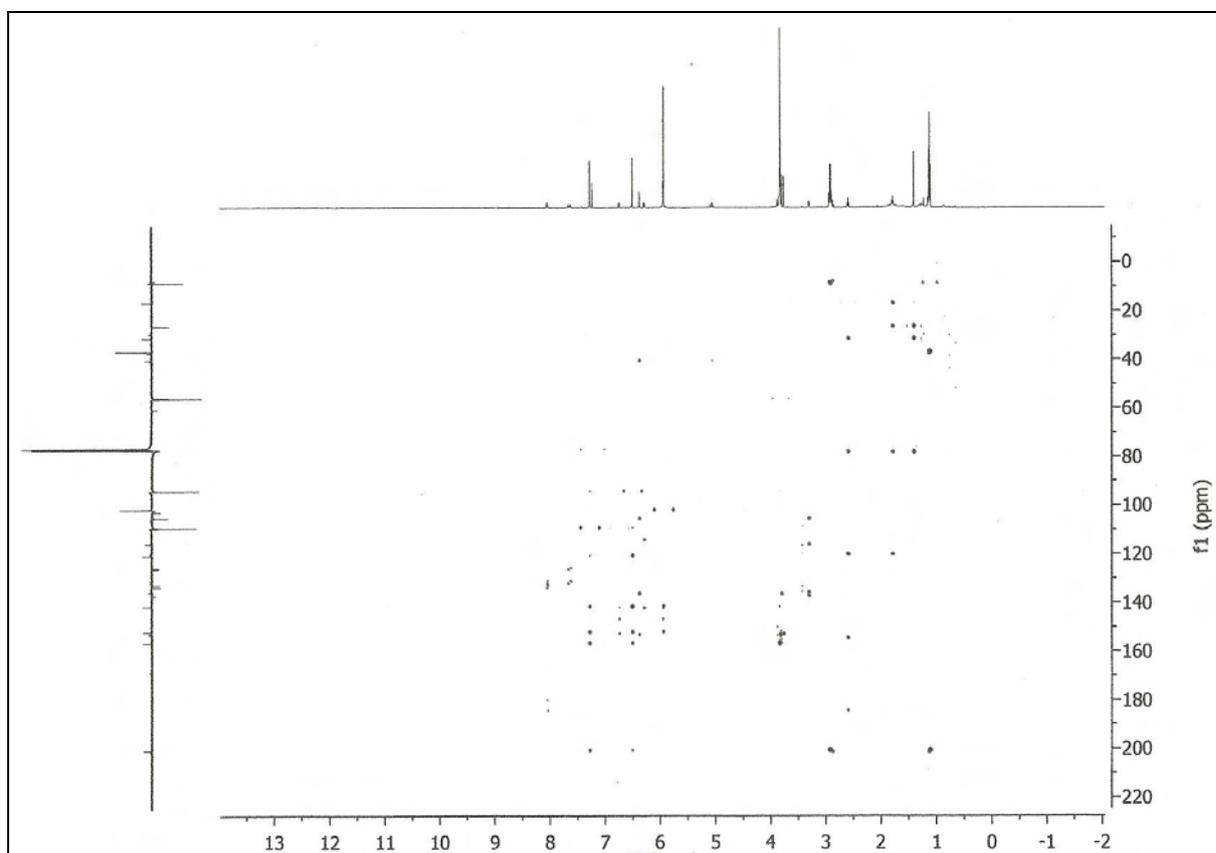
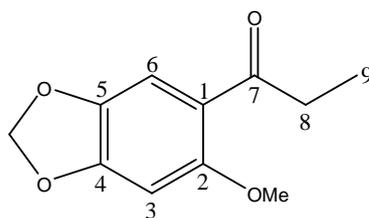


Figura 91: Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-5 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

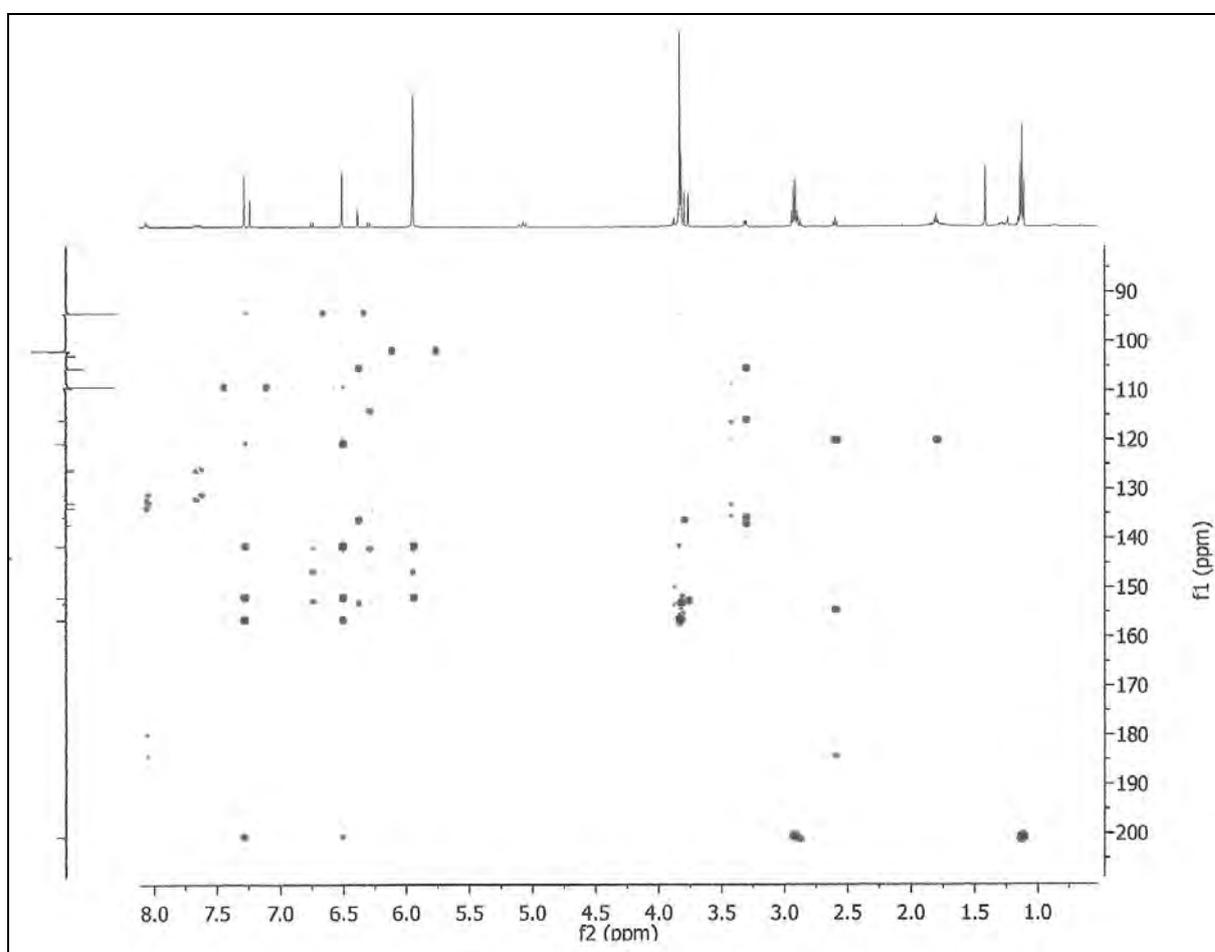
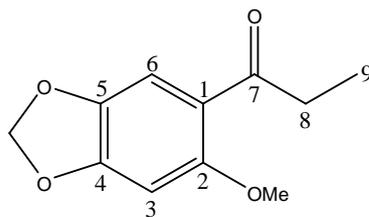


Figura 92: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-5 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

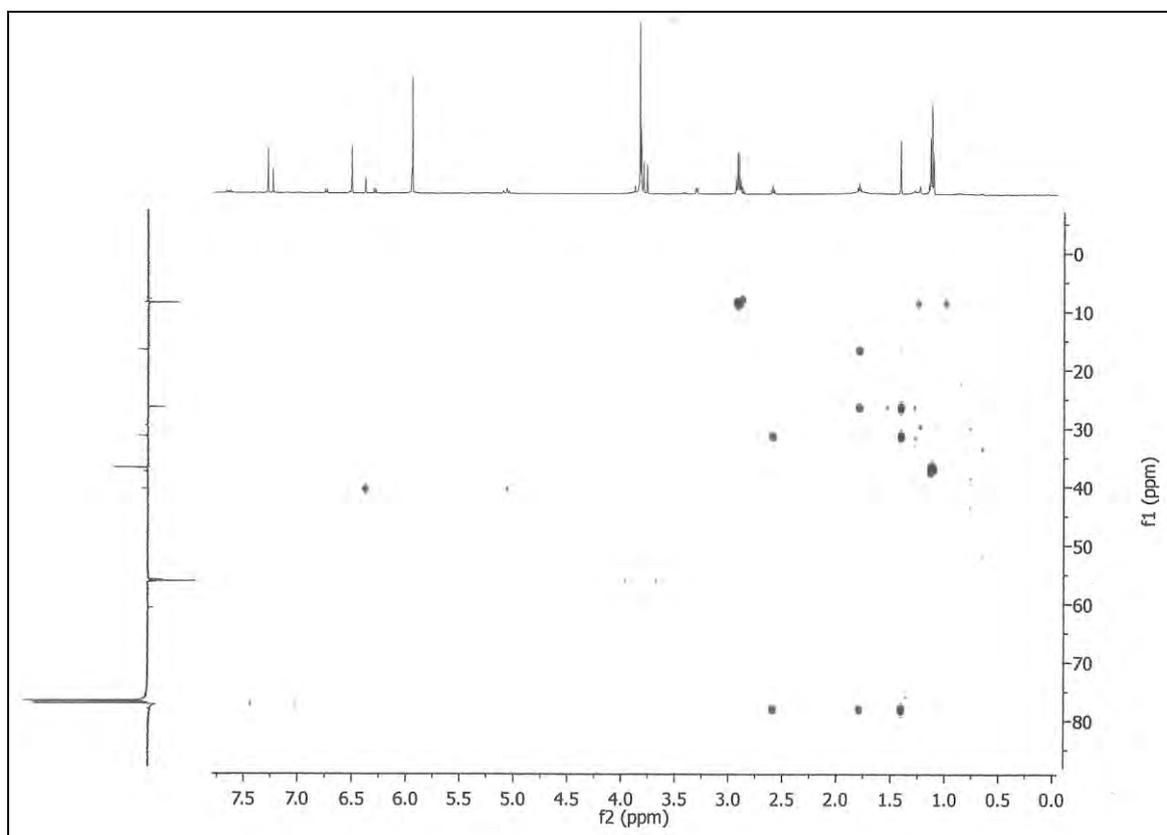
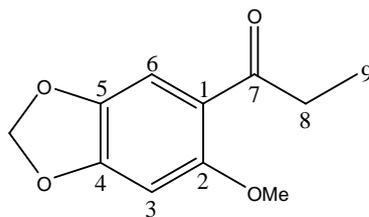


Figura 93: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC de PmR-5 (CDCl_3 , 500/125 MHz)

11. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

O estudo fitoquímico da fase diclormetânica do extrato etanólico bruto de *Piper mollicomum*. (Kunth), através da utilização de técnicas cromatográficas e espectroscópicas de infravermelho e de RMN de ^1H e ^{13}C , uni e bidimensionais proporcionou o isolamento e caracterização de 5 constituintes químicos, sendo duas amidas isobutílicas 2-Propenamida, 3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-metilpropil)-(2E) e 2-Propenamida, 3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-metilpropil)-(2Z), composto inédito e duas amidas pirrolidínicas denominadas Pirrolidina, 1-[3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxo-2-propenil-(E)] e Pirrolidina, 1-[3-(6-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxo-2-propenil-(Z)] e um fenilpropanóide denominado 2-Metoxi-4,5-metilenodioxipropilfenona.

As substâncias serão encaminhadas para avaliação das possíveis atividades biológicas. Valida-se todo o empenho e continuidade na descoberta de novos constituintes da espécie em estudo pois sua pesquisa mostrou-se promitente.

12. REFERÊNCIAS

ADESOMA, S. K.; ADEBAYO, A. S.; ADESINA, S. K. O.; GROENING, R. GC/MS Investigations of the minor constituents of *Piper guineense* stem. **Pharmazie**, v.57(9), pp.622-627, 2002.

ALECIO, A. C.; BOLZANI, V. S.; YOUNG, M.C. M.; KATO, M. J.; FURLAN, M. Antifungal Amide from Leaves of *Piper hispidum*. **Journal of Natural Products**, v.61(5), pp. 637-639,1998.

ALVES, H. S. ; CHAVES, M.C.O. ; SOUZA, M. F. V. . Three new compounds from *Piper montealegreanum* Yuncker (Piperaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society** (Online), v. 22, pp. 1610-1615, 2011.

ALVES, H. S. **Investigação fitoquímica das partes aéreas de *Piper montealegreanum* Yuncker (Piperaceae)**. Dissertação defendida no PgPNSB / CCS / UFPB, João Pessoa, 2004.

ALVES, H. S. **Novos flavonóides monoterpênicos e outros constituintes químicos isolados de espécies de *Piper* (Piperaceae)** Tese defendida no PgPNSB / CCS / UFPB, João Pessoa, 2008.

ARAÚJO JUNIOR, J. X. Elucidação Estrutural dos Constituintes Químicos de *Piper tuberculatum* JACQ. var. *tuberculatum* e Avaliação sobre o Sistema Cardiovascular de uma mistura contendo duas Alcamidas: Piperina e Piperdardina. **Dissertação de Mestrado**, CCS/LTF, UFPB, PARAÍBA. 1996

ARAÚJO-JÚNIOR, J. X.; DA CUNHA, E. V. L.; CHAVES, M. C. O.; GRAY, A. I. Piperdardine, a piperidine alkaloid from *Piper tuberculatum*. **Phytochemistry**, v. 44, n. 3, pp. 559-561, 1997.

ARAÚJO-JÚNIOR, J. X.; CHAVES, M. C. O.; DA CUNHA, E. V. L.; GRAY, A. I. Cepharanone B from *Piper tuberculatum*. **Biochemical Systematic and Ecology**, v. 27, n. 3, pp. 325-327, 1999.

BALDOQUI, D.C., BOLZANI, V.S.; FURLAN, M.; KATO, M.J.; MARQUES, M.O.M. Flavones, Lignans and Terpene from *Piper umbellata* (Piperaceae). **Química Nova**, v. 32, pp. 1107-1109, 2009.

BARBOSA, D. A.; PASSOS, B. O.; BRAGA, R. S.; BENCHITRIT, L. C.; SANTOS, M. I. S.; KAPLAN, M. A. C. Atividade antimicrobiana de extratos de *Piper mollicomum* Kunth (Piperaceae). In: **XXI Jornada da Iniciação Científica e XI Jornada de Iniciação Artística e Cultural**, Rio de Janeiro, 1999.

BARROS-FILHO B.A.; NUNES F.M.; OLIVEIRA M.C.F.; ANDRADE-NETO M.; MATTOS, M.C.; BARBOSA F.G.; MAFEZOLI J.; PIRANI J.R. Metabólitos Secundários de *Esenbeckia almawillia* KAASTRA (RUTACEAE). **Química Nova**, v. 30, n. 7, pp. 1589-1591, 2007.

BILIAI, A. R., GALLORI, S., VINCIERI, F. F. Kava-kava and anxiety: growing knowledge about the efficacy and safety. **Life Science**, v.70, pp. 2581-2597, 2002.

BODIWALA, H.S.; SINGH, G.; SINGH, R.; DEY, C.S.; SHARMA, S.S.; BHUTANI, K.K.; SINGH, I.P. Antileishmanial amides and lignans from *Piper cubeba* and *Piper retrofractum*. **Journal Nature Medicine**, v. 61, pp. 418-421, 2007.

BOKESCH, HEIDI ROSE; GARDELLA, ROBERTA SCOTT; RABE, DANIEL CHRISTOPHER; BOTTARO, DONALD PAUL; LINEHAN, WILLIAM MARSTON; MCMAHON, JAMES BRISLIN; MCKEE, TAWNYA CARLENE. A new hypoxia inducible factor-2 inhibitory pyrrolinone alkaloid from roots and stems of *Piper sarmentosum*. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v.59(9), pp.1178-1179, 2011.

CARDOSO JÚNIOR, E. L.; CHAVES, M. C. O. Caldensin, a new N-methylaristolactam alkaloid from *Piper caldense*. **Pharmaceutical Biology**, v. 41, n. 3, pp. 216-218, 2003.

CHAVES, M. C. O.; SANTOS, B. V. O. (E,E)-N-Isobutyl-2,4-octadienamida de *Piper marginatum*. **Biochemical Systematic and Ecology**, v. 27, n. 1, pp. 113-114, 1999.

CHAVES, M. C. O.; FIGUEIREDO-JÚNIOR, A. G.; SANTOS, B. V.O. Amidas de *Piper tuberculatum* frutos. **Fitoterapia**, v. 74, pp. 181-183, 2003a.

CHAVES, M. C. O.; SANTOS, B. V. O.; DE OLIVEIRA, A. H. 1-Cinnamoyl pirrolidida de *Piper marginatum*. **Biochemical Systematic and Ecology**, v. 31, pp. 1213-1214, 2003b.

CHAVES, M.C.O. and DA CUNHA, E.V.L. Two amidas de *Piper tuberculatum*. **Fitoterapia**, v.72, pp.197, 2001.

CHAVES, M. C. O.; SANTOS, B. V. O. Constituintes de *Piper marginatum* frutos. **Fitoterapia**, v. 73, n. 6, pp. 547-549, 2002.

CHAVES, M. C. O.; DE OLIVEIRA, A. H.; SANTOS, B. V. O. Aristolactams de *Piper marginatum* Jacq. (Piperaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 34, pp. 75-77, 2006.

CHEN, Y.C.; LIAO, C.H.; CHEN, I.S. Lignans, an amida e anti-plaquet atividades de *Piper philippinum*. **Phytochemistry**, v. 68, pp. 2101-2111, 2007.

COTINGUIBA, F.; REGASINI, L. O.; BOLZANI, V. S.; DEBONSI, H. M.; PASSERINI, G. D.; CICARELLI, R.M.B.; KATO, M.J.; FURLAN, M. Piperamidas e suas derivadas como potenciais agentes anti-tripanosomais. **Medicinal Chemistry Research**, v. 18, pp. 703-711, 2009.

D.; PRASAD, A. K.; WENGEL, J.; OLSEN, C. E.; BOLL, P. M. Fitocimica de *Dahlgren RMT*. Um sistema revisado de classificaçã de angiospermas. **Botanical Journal of the Linnean Society**. v.80. pp.91-124, 1980.

DI STASI, L. C. Plantas medicinais: arte e ciênci. Um guia de estudo interdisciplinar. São Paulo: Ed. UNESP, 1996.

DOMINGUEZ, X. A.; ALCORN, J. B. Screening of medicinal plants used by huastec mayans of northeast México. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 13, pp. 157-163, 1985.

DOMINGUEZ, X. A.; VERDE S. J.; SUCAR S. S.; TREVINO R. Two Amides from *Piper amalago*. **Phytochemistry**, v. 25(1), pp. 239-240, 1986.

DUARTE, M. C. T.; LEME, E. E.; DELARMELINA, C.; SOARES, A. A.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A. **Journal of Ethnopharmacology**, v.111, pp.197-201, 2007.

E. B.; ZINI, C. A.; SAFFI, J. Chemical composition and cytotoxic, mutagenic and genotoxic from *Piper marginatum*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 25, n.5, pp. 471-472, 1997.

FACUNDO, V. A.; MORAIS, S. M. Constituents of *Piper aleyreanum* (Piperaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v.31(1), pp.111-113, 2003.

GERAN, R.I., GREENBERG N.H., MACDONALD M.M., SCHUMACHER A.M., ABBOTT B.J.. Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems. **Cancer Chemotherapy Reports**, Part. 3, p. 1, 1972.

GONCHE, D. D. F.; SIMÕES, M.; MOREIRA, D. L. Produtos Naturais para o Controle da Transmissão da Dengue. Atividade Larvicida de *Piper mollicomum* Kunth. In: **IV RIOPHARMA**, Rio de Janeiro, 2005.

JOSÉ JUNIOR, D.; PEREIRA, N. A.; KAPLAN, M. A. C.; MOREIRA, D. L. Efeito Analgésico Perférico de *Piper mollicomum* e *Piper malacophyllum*. In: **XVII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**, Cuiabá, 2002.

KATO, M. J. & FURLAN, M. Chemistry and avolution of the Piperaceae. **Pure and Applied Chemistry**., v. 79, pp. 529-538, 2007.

KIRTKAR, K.R. and BASU, B.D. *Indian Medicinal Plants*, v.III, pp.2128, 1933.

KOUL J. L., KOUL S. K., TANEJA S. C., DHAR K. L. Oxygenated cyclohexanos from *Piper cubeb*. **Phytochemistry**, v.53, pp.1097-1099, 1996.

LAGO, J. H. G.; YOUNG, M. C. M.; REIGADA, J. B.; SOARES, M. G.; ROESLER, B. P.; KATO, M. J. Antifungal derivatives from *Piper mollicomum* and *P. Lhotzkyanum* (Piperaceae). **Química Nova**, v. 30, n. 5, pp. 1222-1224, 2007.

LAGO, J.H.G.; CHEN, A.; YOUNG, M.C.M.; GUIMARÃES, E.F.; OLIVEIRA, A.; KATO, M.J. Prenylated benzoic acid derivatives from *Piper aduncum* L. and *P. hostmannianum* C. DC. (Piperaceae). **Phytochemistry Letters**, v. 2, pp. 96-98, 2009.

LUO, XUEJUN; JIN, YUANPENG; MA, XIAOHUI; CHEN, XIAOPENG; ZHOU, SHUIPING. Method for preparing n-isobutyl-5'-methoxy-3',4'-methylenedioxcinnamamide compound. **Faming Zhuanli Shenqing**, 2011.

MABBERLEY, D. J. **The plant book: a portable dictionary of the higher plants**. New York: Cambridge Univ. Press, 1997.

MAXWELL, ANDERSON; DABIDEEN, DARRIN; REYNOLDS, WILLIAM F.; MCLEAN, STEWART. Two 6-Substituted 5,6-Dihydropyran-2-ones from *Piper reticulatum*. **Journal of Natural Products**, v.61(6), pp.815-816,1998.

MORANDIM, A.A.; BERGAMO, D.C.B.; KATO, M.J.; CAVALHEIRO, A.J.; BOLZANI, NEWMAN D. J., CRAGG G. M., SNADER K.M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Periodo 1981-2002. **Journal Natural Producta**, v.66, pp.1022-1037. 2003.

MORANDIM, A.A.; BERGAMO, D.C.B.; KATO, M.J.; CAVALHEIRO, A.J.; BOLZANI, V.S.; FURLAN, M. Circadian rhythm of anti-fungal prenylated chromene in leaves of *Piper aduncum*. **Phytochemical Analysis**, v. 16, pp. 282-286, 2005.

NUNES, J. D.; TORRES, G. A.; DAVIDE, L. C.; SALGADO, C. C. Citogenética de *Piper hispidinervum* e *Piper aduncum*. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 42, n.7, pp. 1049-1052, 2007.

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

PARMAR, V. S.; JAIN, S. C.; BISHT, K. S.; JAIN, R.; TANEJA, P.; JHA, A.; TYAGI, O. PÉRES, V. F.; MOURA, D. J.; SPEROTTO, A. R. M.; DAMASCENO, F. C.; CARAMÃO, ROSA, S. M.; SOUZA, L. A.. Estruturas de reprodução de *Piper amalago* var. *médium* Liannaenus (Piperaceae). **Acta Científica Venezuelana**, v. 55, pp. 27-34, 2004.

PÉRES, V. F.; MOURA, D. J.; SPEROTTO, A. R. M.; DAMASCENO, F. C.; CARAMÃO, E. B.; ZINI, C. A.; SAFFI, J. Chemical composition and cytotoxic, mutagenic and genotoxic activities of the essential oil from *Piper gaudichaudianum* Kunth leaves. **Food and Chemical Toxicology**, v. 47, pp. 2389-2395, 2009.

RAO, GOTTUMUKKALA VENKATESWARA; RAO, KOLISETTY SAMBASIVA; MADHAVI, MACHAVOLU SOUBHAGYA LAKSHMI; MUKHOPADHYAY, TRIPTIKUMAR. Dendrite elongation inhibitor from *Piper longum* . **Indian Patent**. Appl. 2011a

RAO, V. RAMA SUBBA; SURESH, G.; BABU, K. SURESH; RAJU, S. SATYANARAYANA; VISHNU VARDHAN, M. V. P. S.; RAMAKRISHNA, SISTLA; RAO, J. MADHUSUDANA. Novel dimeric amide alkaloids from *Piper chaba* Hunter: Isolation, cytotoxic activity, and their biomimetic synthesis. **Tetrahedron**, v. 67(10), pp.1885-1892, 2011b

RAO, VIDADALA RAMA SUBBA; RAJU, SAGI SATYANARAYANA; SARMA, VANKA UMAMAHESWARA; SABINE, FOURINER; BABU, KOTHAPALLI HARI; BABU, KATRAGADDA SURESH; RAO, JANASWAMY MADHUSUDANA. Simultaneous determination of bioactive compounds in *Piper nigrum* L. and a species comparison study using HPLC-PDA. **Natural Product Research**, v.25(13), pp.1288-1294. 2011.

REGASINI, LUIS OCTAVIO; COTINGUIBA, FERNANDO; DUO PASSERINI, GABRIELA; BOLZANI, VANDERLAN DA SILVA; CICARELLI, REGINA MARIA BARRETTO; KATO, MASSUO JORGE; FURLAN, MAYSA . Trypanocidal activity of *Piper arboreum* and *Piper tuberculatum* (Piperaceae) . **Revista Brasileira de Farmacognosia** , v.19(1B), pp.199-203.2009

ROSA, S. M.; SOUZA, L. A.. Estruturas de reprodução de *Piper amalago* var. *médium* Liannaeus (Piperaceae). **Acta Científica Venezuelana**, v. 55, p. 27-34, 2004.

SANTOS, B. V. O.; DA CUNHA, E. V. L.; CHAVES, M. C. O.; GRAY, A. I. Phenylalkanoids from *Piper marginatum*. **Phytochemistry**, v. 49, n. 5, pp. 1381-1384, 1998.

SANTOS, B. V. O.; CHAVES, M. C. O. 2,4,5-Trimethoxypropiofenone from *Piper marginatum*. **Biochemical Systematic and Ecology**, v. 27, n. 1, pp. 113-114, 1999.

SANTOS, B. V. O.; CHAVES, M. C. O. Assignments of ^1H and ^{13}C Resonance Signals in 2-methoxy-4,5-methylenedioxypropiofenone with the assistance of 1D and 2D NRM Experiments. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 19, n. 1, pp. 45-47, 2000.

SANTOS, B. V. O.; DA CUNHA, E. V. L.; CHAVES, M. C. O.; GRAY, A. I. Croweacin
SANTOS, B.V.O. & CHAVES, M.C.O. Assignments of ^1H And ^{13}C Resonance Signals in 2-Methoxy-4,5- Methylenedioxypropiofenone with the Assistance of 1D And 2D NMR Experiments **Acta Farmaceutica Bonaerense** ,v.19 (1), pp.45-8, 2000.

SANTOS, F. P. **Chalconas e Flavanonas isoladas das partes aéreas de *Piper glandulosissimum* Yuncker (Piperaceae)**. Dissertação, Laboratório de Tecnologia Farmacêutica-LTF, UFPB, João Pessoa, 2004.

SANTOS, P. R. D.; MOREIRA, D. L.; GUIMARÃES, E. F.; KAPLAN, M. A. C. Essencial oil analysis of 10 Piperaceae species from the Brazilian Atlantic forest. **Phytochemistry**, v. 58, pp. 547-551, 2001.

- SHAH S.; KALLA A. K; DHAR K. L. A cinnamoyl pyrrolidine amide from *Piper peepuloides*. **Phytochemistry**, v. 25, n.8, pp. 1997-1998, 1986.
- SIDDIQUI, BINA S.; GULZAR, TAHSIN; BEGUM, SABIRA; AFSHAN, FARHANA; SATTAR, FOUZIA A. Insecticidal amides from fruits of *Piper nigrum* Linn. **Natural Product Research** , v.19(2), pp.143-150, 2005.
- SILVA, R. V.; NAVICKIENE, H. M. D.; KATO, M. J.; BOLZANI, V. S.; MÉDA, C. I.; YOUNG, M. C. M.; FURLAN, M. Antifungal Amides from *Piper arboretum* and *Piper tuberculatum*. **Phytochemistry**, v. 59, p. 521-527, 2002.
- SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro, RJ: Ed. LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., p. 137, 2007.
- SONDENGAM, B. L.; KIMBU, S. F.; CONNOLLY, JOSEPH D. A new piperine-type amide from *Piper guineense*. **Phytochemistry**. Elsevier, v.16(7), pp.1121-1122. 1977
- SOUZA, L. A.; MOURÃO, K. S. M.; MOSCHETA, I. S.; ROSA, S. M. Morfologia e anatomia da flor de *Pilocarpus pennatifolius* Lem. (Rutaceae). **Revista Brasileira de Botânica**, v.26, pp. 175-184, 2003.
- SRINIVASAN, K. Black pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 47, pp. 735-748, 2007.
- SUBEHAN; USIA, TEPY; KADOTA, SHIGETOSHI; TEZUKA, YASUHIRO. Mechanism-based inhibition of human liver microsomal cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) by alkamides of *Piper nigrum* . **Planta Medica**, v.72(6), pp.527-532. 2006
- VARGAS, L.; PEREZ-ALONSO, M. J.; VELASCO-NEGUERUELA, A.; PALA-PAUL, J.; VALLEJO, M. C.G.. Leaf essential oil of *Piper barbatum* H.B.K. (Piperaceae) from Peru. **Journal of Essential Oil Research** , v.15(3), pp.163-164, 2003.

VASCONCELOS, J. I. **Contribuição ao estudo fitoquímico da espécie *Piper arboreum* AUBLET (PIPERACEAE)** Dissertação, Laboratório de Tecnologia Farmacêutica- LTF, UFPB, João Pessoa, 2011.

VASQUES DA SILVA, RENATA; DEBONSI NAVICKIENE, HOSANA M.; KATO, MASSUO J.; BOLZANI, VANDERLAN DA S.; MEDA, CHRISTIANE I.; YOUNG, MARIA CLAUDIA M.; FURLAN, MAYSA . Antifungal amides from *Piper arboreum* and *Piper tuberculatum*. **Phytochemistry**, v.59(5), pp.521-527.2002

VELOSO, L. S. M.; MOREIRA, D. L.; GUIMARÃES, E. F.; SANTOS, M. I. S.; KAPLAN, M. A. C. Flavonóides de *Piper mollicomum*. In: **XXVI Congresso Latinoamericano de Química e 27ª Reunião Anual da SBQ**, Salvador, 2004.

VERPOORTE, R. Exploration of nature's chemodiversity: the role of secondary metabolites as leads in drugs development. **Drug Discovery Today**, v. 3, pp. 232-238, 1998.

WEI, KUN; LI, WEI; KOIKE, KAZUO; PEI, YUPING; CHEN, YINGJIE; NIKAIDO, TAMOTSU. New amide alkaloids from the roots of *Piper nigrum* . **Journal of Natural Products** , v.67(6), pp.1005-1009, 2004.

WHITTON, P.A.; LAU, A.; SALISBURY, A.; WHITEHOUSE, J.; EVANS, C.S. Kava lactones and the kava-kava controversy. **Phytochemistry**, v. 64, pp. 673-679, 2003.

XUAN, T. D.; FUKUTA, M.; WEI, A. C.; ELZAAWELY, A. A.; KHANH, T. D.; TAWATA, S. Efficacy of extracting solvents to chemical components of kava (*Piper methysticum*) roots. **Journal of Natural Medicines**, v. 62, pp. 188-194, 2008.

ZHOU, LIANG; YANG, JUNSHAN; TU, GUANGZHONG. Chemical components of *Piper hancei*. **Zhongcaoyao**, v.36(1), pp.13-15, 2005.