

**SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE CAPSAICINA E NOVA SÍNTESE DA
DIHIDROCAPSAICINA COMO POTENCIAIS SUBSTÂNCIAS
ANTIBACTERIANAS.**

PAULA DOS SANTOS GONÇALVES

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE - UENF

CAMPOS DOS GOYTACAZES

DEZEMBRO 2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE CAPSAICINA E NOVA SÍNTESE DA
DIHIDROCAPSAICINA COMO POTENCIAIS SUBSTÂNCIAS
ANTIBACTERIANAS.**

PAULA DOS SANTOS GONÇALVES

Dissertação de Mestrado apresentada ao Centro de Ciência e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciência Naturais.

Orientador: Prof. Edmilson José Maria

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO

CAMPOS DOS GOYTACAZES

DEZEMBRO 2009

SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE CAPSAICINA E NOVA SÍNTESE DA DIHIDROCAPSAICINA COMO POTENCIAIS SUBSTÂNCIAS ANTIBACTERIANAS.

PAULA DOS SANTOS GONÇALVES

Dissertação de Mestrado apresentada ao Centro de Ciência e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciência Naturais.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Walter Luiz Brasil Medeiros

Prof. Dr. José Glauco Ribeiro Tostes

Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Matos

Prof. Dr. Orientador Edmilson José Maria

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus por me dar força para superar todos os obstáculos em minha vida e por tudo que ele tem me proporcionado.

Aos meus pais que com muito amor souberam construir esta família maravilhosa dando-me o alicerce para superar todas as dificuldades encontradas durante essa etapa da minha vida.

As minhas irmãs, minha avó e a Ivo pela amizade, conselhos, apoio e incentivo.

Ao meu amor Rogério por estar sempre presente nos momentos mais difíceis, me dando força, amor e carinho.

Aos amigos Ana Cristina, Giselle, Rodrigo e Marco Antônio pelos conselhos, cooperação e compreensão.

Aos colegas Marco Antônio, Bruno e Karol pelo grande auxílio nos trabalhos de bancada.

A colega Moema Mocaiber e ao professor Olney Vieira pela realização dos testes biológicos.

Ao laboratório de Tecnologia de Alimentos e ao laboratório de Sanidade Animal pela colaboração e realização dos testes biológicos.

Ao técnico Roberto Couto pela obtenção dos espectros de RMN

Ao professor Carlos que tanto colaborou com a minha formação.

Ao professor Edmilson, pela sua disposição, competência e amizade, cumprindo plenamente seu papel de orientador dedicando com paciência seu tempo, me ensinando e orientando durante esse tempo todo.

A todos que colaboraram de alguma forma para este trabalho.

A UENF, que através do curso de Pós-graduação em Ciências Naturais, possibilitou a realização desse trabalho.

A FAPERJ pelo financiamento da bolsa de estudo.

Aos professores Carlos, Walter e Glauco por fazer parte da minha banca examinadora.

SUMÁRIO

TRABALHOS E ARTIGOS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE ESQUEMAS	xii
LISTA DE TABELAS	xiv
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvi
CAPÍTULO I	1
1-INTRODUÇÃO	1
1.1- Capsaicina	1
1.1.1 – Aspectos Agronômicos	2
1.1.2 – Origem e espécies cultivadas	4
1.1.3 – Aroma, Cor e Sabor	4
1.1.4 – Química das Pimentas	6
1.1.5 – Toxicidade dos Capsaicinóides	7
1.1.6 – Determinação da Pungência	8
1.1.7 – Oleoresinas de Capsicum	11
1.1.8 – Anatomia da flor e fruto de capsicum	12
1.1.9 - Taxonomia	13
2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 – Kaga et al	19
2.2 – Kobata et al	23
2.3 - Alcides	24
2.4 – Maria et al	25
3 - OBJETIVOS	26
4 - METODOLOGIA	26
4.1 – Estratégia de Síntese	26
5 – SEÇÃO EXPERIMENTAL	29
5.1 – Procedimentos gerais	29
5.2 – Síntese da 4-hidroxi-3-metoxi-benzilamina	31

5.3 – Síntese do ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzóico	32
5.4 – Síntese da 3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienilamina	33
5.5 – Síntese do ácido 3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienóico	34
5.6 – Síntese do N-(4'-hidroxi-3'-metoxi-benzil)-3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienamida	35
5.7 – Síntese do N-(3',7'-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxi-benzamida	36
5.8 – Síntese do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico	37
5.9 – Síntese da 3,7-dimetiloct-6-enilamina	38
5.10 – Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxi-benzil)-3,7-dimetilocta-6-enamida	38
5.11 – Síntese da N-(4'-hidroxifenil-etil)-decanamida	39
5.12 – Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxi-benzil)-decanamida	40
5.13 – Síntese da decanamina	41
6 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
6.1 – Síntese do esquema sintético 1	43
6.1.1 – Síntese da 4-hidroxi-3-metoxi-benzilamina	43
6.1.2 – Síntese do ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzóico	47
6.1.3 – Síntese da 3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienilamina	51
6.1.4 – Síntese do ácido 3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienóico	55
6.1.5 – Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxi-benzil)-3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienamida	59
6.1.6 – Síntese da N-(3',7'-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxi-benzamida	63
6.2 – Síntese do esquema sintético 2	67
6.2.1 – Síntese do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico	67
6.2.2 – Síntese da 3,7-dimetiloct-6-enilamina	71
6.2.3 – Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxi-benzil)-3,7-dimetilocta-6-enamida	71
6.3 – Síntese da N-(4'-hidroxifenil-etil)-decanamida	76
6.4 – Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxi-benzil)-decanamida	79
6.5 – Síntese da decanamina	84
CAPÍTULO II	87

TESTES BIOLÓGICOS	87
CAPÍTULO III	88
RESUMO	88
1- INTRODUÇÃO	88
2- RESULTADOS E DISCUSSÃO	90
2.1 – A extração dos capsaicinóides	90
2.2 – O método colorimétrico	91
CONCLUSÃO	93
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94

TRABALHOS E ARTIGOS

GONÇALVES, Paula dos Santos, MARIA, Edmilson José. Patente: “Síntese da Dihidrocapsaicina e Análogos via Reação Radicalar Utilizando o Par Bimetálico Zn/Cu na Formação da Cadeia Lateral” – no prelo.

GONÇALVES, Paula dos Santos, MARIA, Edmilson José, MATOS, Carlos Roberto Ribeiro, VIEIRA, Ivo José Curcino. “Síntese e Incorporação de Substâncias Biocidas, Análogos de Capsaicina em Matrizes de Tintas Antiincrustantes”. In: 32ª Reunião Anual Brasileira de Química, 2009, Fortaleza.

GONÇALVES, Paula dos Santos, MARIA, Edmilson José, MATOS, Carlos Roberto Ribeiro, VIEIRA, Ivo José Curcino, SANTOS, Moema Mocaiber Peralva dos, MOTTA, Olney Vieira. “Síntese e Incorporação de Substâncias Biocidas, Análogos de Capsaicina em Matrizes de Tintas Antiincrustantes”. In: 13º Encontro de Iniciação Científica, 8a Mostra de Pós-Graduação e 6a Mostra de Extensão, 2008, Campos dos Goytacazes.

GONÇALVES, Paula dos Santos, MARIA, Edmilson José, MATOS, Carlos Roberto Ribeiro. “Síntese de Análogos de Capsaicina utilizando óleo essenciais”. In: 12º Encontro de Iniciação Científica, 7a Mostra de Pós-Graduação e 5a Mostra de Extensão, 2007, Campos dos Goytacazes.

GONÇALVES, Paula dos Santos, MARIA, Edmilson José, MATOS, Carlos Roberto Ribeiro. “Síntese de Análogos da Capsaicina”. In: Congresso Latinoamericano de Química 27a Reunião Anual da SBQ, 2004, Salvador - Bahia.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

□	Deslocamento químico
APT	Attachement Proton Test
CCDS	Cromatografia em camada delgada de sílica
C	Capsaicina
DHC	Dihidrocapsaicina
d	Sinal duplo
dd	Duplo sinal duplo
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DMF	N'N'-Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfoxido
ET ₂ O	Éter dietílico
HC	Homocapsaicina
HDHC	Homodihidrocapsaicina
HMPA	Hexametil fosforamida
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
IMO	Organização Marítima Internacional
m	Sinal múltiplo
MCPBA	Ácido metacloroperbenzóico
NDHC	Nordihidrocapsaicina
ppm	Parte por milhão
q	Sinal quadruplo
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Sinal simples
t	Sinal triplo
TBT	Tributilestanho
TBTO	Óxido de tributilestanho
THF	Tetrahidrofurano

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Escala de Scoville	9
Figura 2 – O Fruto	12
Figura 3 – Flor de <i>Capsicum</i>	12
Figura 4 – <i>Capsicum annuum</i>	14
Figura 5 – <i>Capsicum baccatum</i>	14
Figura 6 – <i>Capsicum pubescens</i>	15
Figura 7 – <i>Capsicum chinense</i>	16
Figura 8 – <i>Capsicum frutescens</i>	16
Figura 9 – Análogos da Capsaicina sintetizados por Kaga e cols	19
Figura 10 – Análogos da Capsaicina (Kaga et al)	23
Figura 11 – Síntese de outros análogos da Capsaicina	29
Figura 12 - Espectro de RMN ^1H da 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído	44
Figura 13 - Espectro de RMN ^1H da 4-hidroxi-3-metoxi-benzilamina	44
Figura 14 - Espectro de RMN ^{13}C da 4-hidroxi-3-metoxi-benzilamina	45
Figura 15 - Espectro de massa da 4-hidroxi-3-metoxi-benzilamina	45
Figura 16 - Proposta de fragmentação da 4-hidroxi-3-metoxi-benzilamina	46
Figura 17 - Espectro de RMN ^1H do ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzóico	48
Figura 18 - Espectro de RMN ^{13}C do ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzóico	49
Figura 19 - espectro de massa do ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzóico	50
Figura 20 - Proposta de fragmentação do ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzóico	50
Figura 21 - Espectro de RMN ^1H da 3,7 dimetilocta-2,6-dienal	52
Figura 22 - Espectro de RMN ^1H da 3,7 dimetilocta-2,6-dienilamina	53
Figura 23 - Espectro de RMN ^{13}C da 3,7 dimetilocta-2,6-dienilamina	54
Figura 24 - Espectro de massa da 3,7 dimetilocta-2,6-dienilamina	54
Figura 25 - Espectro de RMN ^1H do ácido 3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienóico	57

Figura 26– Espectro de RMN ¹³ C do ácido 3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienóico	58
Figura 27– Espectro de massa do ácido 3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienóico	58
Figura 28– Proposta de fragmentação do ácido 3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienóico	59
Figura 29– Espectro de RMN ¹ H da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienamida	61
Figura 30 – Espectro de RMN ¹³ C da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienamida	62
Figura 31 – Espectro de APT da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienamida	62
Figura 32 – Espectro de RMN ¹ H da N-(3',7'-dimetilocta-2 (<i>E</i>),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxi-benzamida	65
Figura 33 – Espectro de RMN ¹³ C da N-(3',7'-dimetilocta-2 (<i>E</i>),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxi-benzamida	66
Figura 34 – Espectro de APT da N-(3',7'-dimetilocta-2 (<i>E</i>),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxi-benzamida	66
Figura 35– Espectro de RMN ¹ H do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico	68
Figura 36 - Espectro de RMN ¹³ C do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico	69
Figura 37 – Espectro de massa do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico	70
Figura 38 - Proposta de fragmentação do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico	70
Figura 39 - Espectro de RMN ¹ H do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-6-enamida	73
Figura 40 - Espectro de RMN ¹³ C do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-6-enamida	74
Figura 41 - Espectro de APT do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-6-enamida	74
Figura 42 - Espectro de massa do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-6-enamida	75
Figura 43 - Proposta de fragmentação do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-6-enamida	75
Figura 44 – Espectro de RMN ¹ H da tiramina	77

Figura 45- Espectro de RMN ^1H da N-(4'-hidroxifenil-etil)-decanamida	78
Figura 46 - Espectro de RMN ^{13}C da N-(4'-hidroxifenil-etil)-decanamida	79
Figura 47 – Espectro de RMN ^1H do ácido decanóico	81
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)- decanamida	82
Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)- decanamida	83
Figura 50 - Espectro de APT da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)- decanamida	83
Figura 51 - Espectro de RMN ^1H da decanamina	85
Figura 52 - Espectro de RMN ^{13}C da decanamina	86
Figura 53 – Estrutura da capsaicina 1, dihidrocapsaicina 2, nordihidrocapsaicina 3	90
Figura 54 – Curva padrão de amostra de capsaicina	92

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Síntese dos ácidos 7A, 7B e 7C (Kaga et al)	21
Esquema 2 – Síntese dos análogos da capsaicina (Kaga et al)	22
Esquema 3 – Síntese da capsaicina (Alcides)	25
Esquema 4 – Síntese da dihidrocapsaicina (Maria et al)	25
Esquema 5 – Proposta de síntese dos análogos 38 e 39	27
Esquema 6 – Proposta de síntese dos análogos 43 e 44	28
Esquema 7 – Síntese da 4-hidroxi-3-metoxi-benzilamina	31
Esquema 8 – Síntese do ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzóico	32
Esquema 9 – Síntese da 3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienilamina	33
Esquema 10 – Síntese do ácido 3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienóico	34
Esquema 11 – Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2-(<i>E</i>), 6-dienamida	35
Esquema 12 – Síntese da N-(3',7'-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxi-benzamida	36
Esquema 13 - Síntese do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico	37
Esquema 14 - Síntese da 3,7-dimetiloct-6-enilamina	38
Esquema 15 - Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-6-enamida	38
Esquema 16 - Síntese da N-(4'-hidroxifenil-etil)-decanamida	39
Esquema 17 - Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-decanamida	40
Esquema 18 – Síntese da decanamina	41
Esquema 19 - Síntese da 4-hidroxi-3-metoxi-benzilamina	43
Esquema 20 – Proposta mecanística para a formação da 4-hidroxi-3-metoxi-benzilamina	46
Esquema 21 - Síntese do ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzóico	47
Esquema 22 - Proposta mecanística para formação do ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzóico	51
Esquema 23 - Síntese da 3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienilamina	51
Esquema 24 – Proposta mecanística para formação da 3,7 dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienilamina	55
Esquema 25 – Síntese do ácido 3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienóico	55

Esquema 26 – Síntese do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienamida	59
Esquema 27 – Proposta mecanística para formação do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienamida	63
Esquema 28 – Síntese da N-(3',7'-dimetilocta-2(<i>E</i>),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxibenzamida	63
Esquema 29 – Síntese do ácido 3,7-dimetilocta-6-enóico	67
Esquema 30 – Síntese da 3,7-dimetilocta-6-enilamina	71
Esquema 31 – Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-6-enamida	71
Esquema 32 – Síntese da N-(4'-hidroxifenil-etil)-decanamida	76
Esquema 33 – Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-decanamida	79
Esquema 34 – Síntese da decanamina	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Capsaicina e Análogos Naturais	3
Tabela 2 – Grau de ardência das pimentas	9
Tabela 3 – Proposta de síntese da capsaicina e análogos	18
Tabela 4 – Rendimento dos análogos sintetizados (Kobata)	24
Tabela 5 – Valor do halo de inibição frente à cepa <i>S. mutans</i>	87

RESUMO

GONÇALVES, Paula dos Santos; Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro; junho de 2009; Síntese de Análogos de Capsaicina como potenciais agentes antibacterianos e antiincrustantes; Orientador: Prof. Dr. Edmilson José Maria. Membros da banca: Prof. Dr. Walter Luiz Brasil Medeiros, Prof. Dr. José Glauco Ribeiro Tostes, Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Matos.

No capítulo I da presente dissertação descreve uma nova rota de síntese versátil e inédita de análogos de capsaicina, utilizando derivados aminados e carboxilados de óleos essenciais, como o citral e o citronelal, para elaboração da cadeia lateral e derivados de vanilina, usando as mesmas condições reacionais, para síntese da parte aromática, com um número reduzido de etapas.

Em seguida, no capítulo II, o efeito inibitório dos produtos sintéticos foi testado sobre a cepa *S. mutans* ATCC 25175, pelo método de difusão em agar, na concentração de 10 mg/mL, comparando-se com o aminoglicosídeo gentamicina (Sigma, EUA) na mesma concentração e os produtos comerciais, capsaicina (CAPS) e diidroxicapsaicina (DHCAPS) (Sigma, EUA), a fim de avaliar seu potencial antibacteriano.

No capítulo III foi desenvolvido um procedimento para a determinação da pungência de molhos de pimenta. O perfil cromatográfico obtido nas análises foi semelhante para os produtos analisados, predominando capsaicina.

O método baseado na complexação com Fe/KSCN com detecção por ultravioleta, mostrou-se simples, preciso e adequado para o controle de qualidade de capsaicinas em diversas concentrações, oleoresinas e molhos de pimenta.

O teor em capsaicinóides em pimentas é uma propriedade que pode agregar valor econômico ao produto, e depende do tipo da pimenta, grau de maturação do fruto, condições de cultivo e métodos de processamento.

O trabalho com análogos de capsaicina é promissor tanto a nível sintético, quanto ao nível de avaliação de seu perfil biológico que têm suscitado inúmeras pesquisas na elucidação de seus mecanismos de ação versus reatividade.

ABSTRACT

Gonçalves, Paula dos Santos, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, June 2009; synthesis of capsaicin analogs as potential antibacterial and antifouling; Advisor: Prof. Dr. Edmilson José Maria
Members of the Board: Prof. Dr. Walter Luiz Brasil Medeiros, Prof. Dr. José Glauco Ribeiro Tostes, Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Matos.

In Chapter I of this thesis describes a new synthetic route to versatile and novel analogues of capsaicin, using amino acids and carboxylated derivatives of essential oils such as citral and citronellal, for the preparation of side chain and derivatives of vanillin, using the same reaction conditions for the synthesis of aromatic, with a few steps.

Then, in Chapter II, the inhibitory effect of synthetic products was tested on the strain *S. mutans* ATCC 25175, by the method of agar diffusion, the concentration of 10 mg / mL, compared with the aminoglycoside gentamicin (Sigma, USA) at the same concentration and commercial products, capsaicin (CAPS) and diidroxicapsaicina (DHCAPS) (Sigma , USA), to assess their potential antibacterial.

In Chapter III has developed a procedure for determining the pungency of pepper sauces. The chromatographic profile obtained in the analysis was similar to the products analyzed, predominantly capsaicin.

The method based on complexation with Fe / KSCN with ultraviolet detection, was simple, accurate and suitable for quality control of capsaicin in different concentrations, oleoresin and pepper sauces.

The content of capsaicinoid in chili is a property that can add economic value to the product and depends on the type of pepper, degree of maturity, growing conditions and processing methods.

Working with analogues of capsaicin is promising both synthetic, the level of evaluation of their biological profile that have attracted numerous studies to elucidate their mechanisms of action versus reactivity.

CAPÍTULO I

1- INTRODUÇÃO

1.1- Capsaicina

Espécies de *Capsicum*, constituídas por pimentas e pimentões, são economicamente importantes e ocupam lugar de destaque entre as principais hortaliças consumidas no undo. No Brasil, a estimativa de área plantada com espécies de *Capsicum* é cerca de 12 mil hectares, produzindo aproximadamente 280.000 toneladas de frutos (Carvalho *et al.*, 2003). Apenas a comercialização de sementes de *Capsicum* envolve recursos da ordem de 1,5 milhões de dólares/ano. No âmbito estadual, São Paulo e Minas Gerais são responsáveis por 40-50% do total da área plantada da cultura no País (Reifschneider *et al.*, 1998).

Com relação à pimenta (*Capsicum spp.*), a crescente procura do mercado interno e externo provocou a expansão da área cultivada em vários estados brasileiros, principalmente em iniciativas de agricultura familiar. Além de serem consumidas ao natural, as pimentas abastecem a agroindústria e podem ser processadas e utilizadas em várias linhas de produtos (Ribeiro, 2005). A cultura situa-se como atividade olerícola bastante rentável, tanto para consumo *in natura* como na industrialização de conservas, molhos, geléias, sendo, também, pesquisada para usos medicinais (Blank *et al.*, 1995).

Estudos científicos com pimenta e pimentão encontram-se em estágio bastante avançado no Brasil. Segundo Stewart, há uma grande diversidade na utilização das espécies do gênero *Capsicum* como atividades carcinogênicas, mutagênicas, analgésicas, antiinflamatórias, vasodilatadoras, fitoterápica e cosmética. Atualmente inúmeros trabalhos têm investigado suas propriedades antibacterianas. (Stewart *et al.* 2005),

1.1.1- Aspectos Agronômicos

Espécies de *Capsicum* são representadas por pimentas e pimentões, estes provavelmente originados por uma mutação espontânea (Silva, 2002).

Segundo Prince, espécies de *Capsicum* são hortícolas de valor crescente, sendo, também, o condimento de maior importância no mundo. Seu cultivo ocorre praticamente em todas as regiões do Brasil e pode ser considerado um dos melhores exemplos de agricultura familiar e de integração do pequeno agricultor ao mercado. (Prince, 1995).

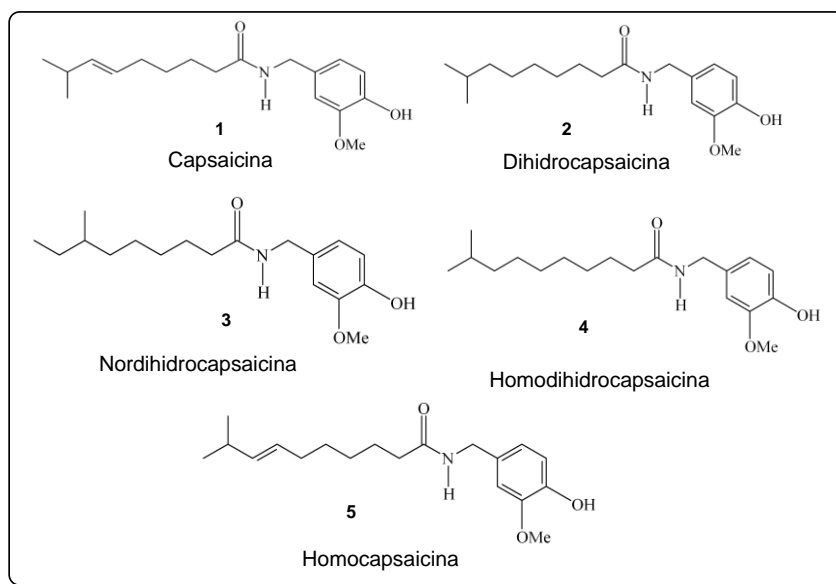
O pimentão, *Capsicum annuum* L., ocupa papel significativo na olericultura brasileira. Trata-se de uma das hortaliças de maior importância econômica no mercado hortigranjeiro nacional, sendo a terceira espécie mais cultivada da família *Solanaceae*, atrás apenas da batata e do tomate. (Maluf, 2003). Ele apresenta maior expressividade tanto no plantio, quanto na comercialização e, conseqüentemente, no consumo. Nascimento *et al.* afirmam que além do consumo *in natura*, a importância industrial do pimentão deve-se à presença de um concentrado de pigmentos naturais na polpa de seus frutos vermelhos e maduros. Estes pigmentos são basicamente formados por compostos do grupo carotenóides e do grupo flavonóides e têm sido largamente utilizados como corantes em diversas linhas de produtos processados. (Nascimento *et al.*, 2004)

O agronegócio da pimenta no Brasil é expressivo. Envolve produtores rurais, pequenas fábricas artesanais de conserva e pimentas decorativas, indústrias que fabricam molhos, geléias e até a exportação de páprica por empresas multinacionais. A produção de pimenta, como condimento de mesa e de produtos alimentícios industrializados vem crescendo e caracteriza-se como uma atividade olerícola lucrativa. Sua importância é atribuída principalmente as suas propriedades aprimradoras de sabor, aroma e cor dos alimentos. Além disso, pesquisas científicas atuais mostram que a mesma substância que confere gosto picante às pimentas - capsaicina - apresenta propriedades terapêuticas ativas no tratamento de algumas enfermidades (Avelar, 2005).

Cinco espécies de *Capsicum* são comumente cultivadas no Brasil e em diferentes partes da América Tropical e são caracterizadas principalmente pela pungência, coloração, formato e tamanho dos frutos (Heiser, 1976). A

pungência é uma das características mais evidentes do gênero, sendo produzida por um conjunto de substâncias presentes principalmente na placenta do fruto denominadas capsaicinóides. São aproximadamente quatorze capsaicinóides existentes, no entanto, os que ocorrem em maior quantidade são Capsaicina (C) 69%, Dihidrocapsaicina (DHC) 22%; Nordihidrocapsaicina (NDHC) 7%; Homocapsaicina (HC) 1% e Homodihidrocapsaicina (HDHC) 1%. (Morrow, 1999).

Tabela 1 – Capsaicina e Análogos Naturais



Uma grande diversidade de cores, formatos e grau de pungência é verificada entre as espécies de *Capsicum* e essa variação pode estar relacionada ao ambiente de cultivo. Bianchetti, explorando a morfologia e a ecologia das espécies brasileiras, observou em seus estudos resultados distintos dos encontrados na região dos Andes. Segundo o autor, a maioria das espécies dos Andes vegeta em ambientes abertos e secos, com frutos eretos, ovulados, vermelhos e as sementes são claras e dispersadas por pássaros, enquanto que, grande parte das espécies brasileiras vegeta em ambientes fechados e úmidos, apresentando frutos pendentes, globosos, verde amarelados com sementes escuras. (Bianchetti, 1996).

É crescente a procura do mercado interno e externo por pimentas pungentes de cores e sabores variados, além de variedades de pimentões coloridos como o amarelo, branco, roxo e laranja. No caso das pimentas, seus frutos podem ser desidratados em flocos (pimenta calabresa), em pó (páprica

picante), sendo que a colheita é sempre feita em estágio maduro. Normalmente em pimentão, os frutos *in natura* representam a maior parte do consumo e a colheita deve ser feita no estágio verde. Trata-se de uma hortaliça bastante exigente nos tratos culturais e muitas vezes, fortemente prejudicadas por pragas e doenças (Reifschneider, 2000).

1.1.2- Origem e espécies cultivadas

O nome científico do gênero *Capsicum* deriva do grego e refere-se a *kapso* (picar) e a *kapsakes* (cápsula) e a palavra pimenta deriva do latim *pigmenta* e significa corante. (Nuez *et al.*, 1996)

O gênero *Capsicum*, originário da América do Sul e Central, se encontra difundido por todo o mundo, sendo cultivado tanto em regiões tropicais em temperadas. O sudeste do Brasil é considerado centro secundário de diversidade do gênero (IPGRI, 1995). De acordo com Silva, com exceção de *Capsicum anomalum*, todas as espécies do gênero *Capsicum* são originárias da América tropical, sendo que uma porção importante do gênero se originou numa área principal na Bolívia com subsequente migração dos Andes e terras baixas da Amazônia, acompanhada por dispersão e especiação. (Silva, 2002).

Existem cerca de trinta e três espécies diferentes, sendo cinco cultivadas: *Capsicum annuum*, *Capsicum frutescens*, *Capsicum chinense*, *Capsicum baccatum* e *Capsicum pubescens*. As demais são classificadas em semi domesticadas e silvestres (Moor, 2003).

1.1.3- Aroma, Cor e Sabor

Pimentas não são apenas boas, mas também nutritivas. Elas contêm mais vitamina A que qualquer outra planta e são excelente fonte de vitamina C e B. Elas possuem também quantidade significativa de magnésio, ferro e aminoácidos. As pimentas aumentam a taxa metabólica do organismo e este efeito térmico faz com que aproximadamente seis gramas de pimenta queimem cerca de 45 Kcal. (Filho, 2002)

O componente do sabor é encontrado na parte mais externa da planta, muito pouco internamente e nas sementes. Cor e sabor caminham lado a lado e o "condimento" parece estar associado com o pigmento carotenóide. Cores e

sabores fortes estão intimamente ligados. Pimentas vermelhas vivas são superiores em sabor que as verdes. A variedade *Habanero* é uma das mais aromáticas e seu sabor inigualável. É considerada a mais forte que existe. Sabor e cheiro são percepções distintas que adicionam agradável sensação quando comemos. (Filho, 2002)

A cor é um elemento importante na composição de um prato. Poucas comidas são mais estimulantes que um prato com pimentas vermelhas, amarelas, verdes, marrom, laranja e púrpura. Toda pimenta muda de cor de acordo com sua maturação, indo do verde para outro matiz, principalmente o vermelho. (Filho, 2002)

A sensação de calor criada pela capsaicina em pimentas é causada pela irritação de células trigeminais, localizadas na boca, nariz e estômago, as quais são receptores para a dor. Estes neurônios sensitivos lançam substâncias P, um neurotransmissor químico que comunica ao cérebro sobre a dor ou inflamação na pele. O consumo repetido de pimenta confunde receptores da substância P. Por esta razão e que algumas pessoas toleram comer cada vez mais pimentas, tendo a sensação de menos calor. Quando aplicada topicamente sobre a pele, a capsaicina ativa as substâncias P, sendo este o início da sensação de queimação. (Filho, 2002)

Existe uma confusão sobre os efeitos da capsaicina na língua e botões gustativos. Cerca de 50% da população sensíveis normais, o que vale dizer que possuem um número suficiente de botões gustativos por cm^3 em suas línguas. O restante da população é dividido entre os supersensíveis, que possuem muito mais botões gustativos e os não-sensíveis, que tem pouco ou praticamente nenhum botão gustativo na língua. Algumas vezes, sensíveis normais e supersensíveis comem comidas que são picantes demais e sua língua pode sofrer queimaduras de contato. Isto certamente danifica os botões gustativos, mas eles são logo recolocados em cerca de duas semanas. (Filho, 2002)

De modo geral, pessoas que gostam de comer pimentas concordam que elas melhoram o sabor das outras comidas, enquanto pessoas que evitam comidas quentes afirmam que as pimentas reduzem ou mascaram seu sabor. Ocorre, segundo estudos recentes, uma dessensibilização, causando um decréscimo da sensibilidade tátil e gustativa na língua, mas este efeito parece

ser temporário e não destrói os botões gustativos. Mas esta dessensibilização significa também uma maior tolerância para a capsaicina, então, o mesmo nível de calor não seria percebido da mesma maneira em pessoas diferentes. (Filho, 2002)

Tudo é muito relativo e a explicação mais fácil porque as pessoas gostam de sentir dor quando comem é simplesmente que isto adiciona uma nova dimensão e complementa o sabor. (Filho, 2002)

1.1.4 - Química das pimentas

O princípio ativo que causa o "calor" das pimentas é um alcalóide cristalino denominado de CAPSAICINA. Ele é produzido por glândulas localizadas na junção da placenta e a parede do fruto. A capsaicina se espalha por todo o interior do fruto, mas é mais concentrado no tecido placentário. (Buchholz, 1816)

P. A. Buchholz em 1816 descobriu pela primeira vez que o princípio ativo das pimentas poderia ser extraído dos frutos macerados em solventes orgânicos. Em 1846, Thresh documentou que o princípio ativo poderia ser extraído em estado cristalino. Foi ele que nomeou esta substância de capsaicina. (Thresh, 1846)

No entanto, a extração da capsaicina tem os seguintes inconvenientes, que o tornam inadequado. (Thresh, 1846)

Em primeiro lugar, como o extrato é baseado em uma matéria-prima natural, a possibilidade de produzir quantidades suficientes estarão sujeitos às mesmas flutuações naturais como o fornecimento de matérias-primas, o que mais uma vez, depende do tamanho, qualidades, preços e similares das culturas. Hoje a oferta de matéria-prima é muito pouco viável. (Thresh, 1846)

Em segundo lugar, o extrato padronizado de capsaicina contém, pelo menos, 2 isômeros, com diferentes propriedades químicas, mas que são difíceis de diferenciar. Por conseguinte, poderá ser difícil obter capsaicina dos extratos que tenham suficientemente uniforme pureza e composição para o uso pretendido. (Thresh, 1846)

Em terceiro lugar, os compostos derivados do extrato natural de capsaicina possuem diversos isômeros de diferentes propriedades químicas e

a solubilidade destes isômeros varia com o valor de pH da água. Isso dará uma indesejada e não-controlável variação na solubilidade e propriedades repelentes de produtos à base de extratos naturais de capsaicina. (Thresh, 1846)

Em 1878, um cientista húngaro chamado Endre Högyes extraiu capsaicina, o qual chamou de capsaicol e descobriu que ela estimulava a membrana das mucosas da boca e estômago e aumentava a secreção do suco gástrico. A capsaicina foi sintetizada pela primeira vez em 1930 por E. Spatti e F. S. Darling. Após alguns anos certo número de autores se interessou pela síntese da capsaicina e seus análogos. A homologação e elaboração da cadeia alifática apresentaram um grande desafio para os químicos, bem como o controle estereoquímico da olefina *E* (trans). (Spatti, *et al*, 1930)

1.1.5 - Toxicidade dos capsaicinóides

Um método para determinar o nível tóxico letal dos capsaicinóides em animais, e extrapolando para seres humanos, pesquisadores utilizaram ratos, camundongos, cobaias e coelhos. Foram administradas capsaicina pura, intravenosa e subcutaneamente, no estômago e aplicação tópica, até a morte dos animais. A dose tóxica letal de capsaicina, medida em miligramas por Kg do animal foi de 0,56 mg, intravenosa, até 190 mg, quando consumida e 512 mg na aplicação tópica. A provável causa da morte em todos os casos foi parada respiratória. Em seres humanos a dose tóxica está em torno de 13 gramas de capsaicina cristalina pura. (Eshbaugh, 1964)

Existem pesquisas do perigo em seres humanos de vários produtos que contém capsaicina como ingrediente. Óleo-resinas de *Capsicum* é um ingrediente extremamente forte usado em molhos picantes. Para algumas pessoas, com poucos botões gustativos, estes molhos não chegam a preocupar, mas para outras ocorre uma reação muito negativa, experimentando queimaduras severas e algumas vezes com bolhas na boca e na língua. Outra reação imediata pode ser náusea, alteração na respiração, desmaio e vômito espontâneo. (Eshbaugh, 1964)

1.1.6- Determinação da Pungência

A técnica para determinar a pungência de pimentas utilizando alta tecnologia é chamada de CLAE, (do inglês High Performance Liquid Chromatography). Este método foi desenvolvido por James Woodbury da Cal-Comp Pack Foods em 1980. O processo visa dissolver uma amostra de pimentas moídas em etanol saturado com acetato de sódio para separar os capsaicinóides. Os capsaicinóides são então analisados com um espectrofluorímetro que mede o nível de capsaicina em partes por milhão (ppm), os quais são então convertidos para S.U., medida standard usada pela indústria. (Woodbury, 1980)

O método é sensível para 2 partes por milhão, cerca de 30 S.U., o qual significa dizer que testar pimentas individualmente é agora muito mais confiável. A respeito de o método CLAE ser muito apurado devemos ter em mente as diferenças entre uma mesma variedade quanto a sua localização de plantio, estação, solo, fertilizantes, umidade e calor, o que pode acarretar diferentes valores de pungência. (Woodbury, 1980)

Em 1912 um químico chamado Wilbur Scoville que trabalhava para a companhia farmacêutica Parker Davis desenvolveu um método para medir o nível de "calor" das pimentas. O teste foi chamado depois de "Scoville Organoleptic Teste". (Scoville, 1912)

No teste original, Wilbur misturou pimentas puras moídas com açúcar e água. Provadores tomavam a solução em concentrações crescentemente diluídas, até que eles alcançaram o ponto que o líquido já não queimava a boca. Um número foi então dado a cada pimenta, baseado em quanto precisou ser diluída até que eles já não pudessem provar (sentir) o calor. É um procedimento de diluição subjetivo, levando em conta o gosto. (Scoville, 1912).

A ardência (ou fator de calor) das pimentas é medida em múltiplos de 100 unidades. Da *Sweet Bell*, zero unidades de Scoville ao poderoso *Habanero*, 300,000 unidades de Scoville! A *Capsaicina* fica entre 15.000,000 e 16.000,000 unidades de Scoville. Já a *Diidrocapsaicina* fica em 15.000,000 unidades de Scoville. (Scoville, 1912)



Figura 1 - Escala de Scoville

Na tabela é apresentada algumas variedades de pimentas e sua unidade Scoville.

Tabela 2 - ardência das pimentas

Pimentas	Grau de Ardência
Sweet Bell	0
Pimento	0
Cherry	00 ~ 500
Pepperoncini	100 ~ 500
El-Paso	500 ~ 700
Santa Fe Grande	500 ~ 750
Colorado	700 ~ 1.000
Espanola	1.000 ~ 2.000
Poblano	1.000 ~ 2.000
Ancho	1.000 ~ 2.000
Mulato	1.000 ~ 2.000
Pasilla	1.000 ~ 2.000
Anaheim	500 ~ 2.500
Sandia	500 ~ 2.500

Big Jim	500 ~ 2.500
Rocotillo	1.500 ~ 2.500
Jalapeno	2.500 ~ 5.000
Mirasol	2.500 ~ 5.000
Guajillo	2.500 ~ 5.000
Chipotle	5.000 ~ 8.000
Hot Wax	5.000 ~ 10.000
Puya	5.000 ~ 10.000
Hidalgo	6.000 ~ 17.000
Serrano	5.000 ~ 25.000
Manzano	12.000 ~ 30.000
Shipkas	12.000 ~ 30.000
De Arbol	15.000 ~ 30.000
Aji	30.000 ~ 50.000
Tabasco	30.000 ~ 50.000
Cayenne	30.000 ~ 50.000
Piquin	30.000 ~ 55.000
Santaka	45.000 ~ 60.000
Yatsafusa	50.000 ~ 75.000
Haimen	70.000 ~ 80.000
Chiltepin	60.000 ~ 85.000
Thai	50.000 ~ 100.000
Tabiche	85.000 ~ 115.000
Bahamian	95.000 ~ 110.000
Kumataka	125.000 ~ 150.000
Birds Eye	100.000 ~ 225.000
Jamaican Hot	100.000 ~ 200.000

Habanero	100.000 ~ 325.000
Scotch Bonnet	150.000 ~ 325.000
Red Savina Habanero	300.000 ~ 570.000

1.1.7- Oleoresinas de *Capsicum*

Oleoresinas são extratos, ou óleos altamente concentrados, feitos de pimentas secas, picantes ou não, usados na culinária, medicina e corantes além de outros propósitos. Existem três tipos principais: oleoresinas de *Capsicum*, oleoresinas de pimentas vermelhas e oleoresinas de páprica. (Oyama *et al*, 2006)

Oleoresinas de *Capsicum* são feitas das pimentas mais fortes disponíveis. Geralmente oriundas da África, Índia ou Ásia, apesar de que qualquer outra pimenta picante possa ser usada. (Oyama *et al*, 2006)

A escala Scoville de calor fica geralmente entre 500.000 e 1.800.000 S.U. (Scoville Units) ou 4% a 14% de capsaicina. Cerca de 500g de oleoresina equivale a 10Kg de pimentas cayenne. Este tipo de oleoresina é extremamente forte é usado em defesa pessoal como spray de pimenta, em molhos super-picantes, em medicamentos como cremes analgésicos tópicos e em alguns alimentos industrializadas. (Scoville, 1912)

Em extrato mais moderado de oleoresina de pimentas vermelhas são produzidas em abundância no México, USA, Índia e Turquia. Ele atinge de 80.000 a 500.000 S.U. e 500g desta oleoresina equivale a 5 Kg de pimentas vermelhas de boa qualidade. É usado principalmente em alimentos processados. (Scoville, 1912)

A oleoresina de páprica é extraída de um grande número de variedades de páprica não picantes. Contudo, quanto mais moderada a pimenta, maior seu conteúdo de coloração e são usadas basicamente como corantes vermelhos em comidas manufaturadas. (Scoville, 1912).

1.1.8- Anatomia da flor e fruto de capsicum

Pimentas são plantas autógamas, ou seja, o pólen e o óvulo que é fecundado são da mesma flor. A reprodução das pimentas se dá pelo seu órgão reprodutor - as flores. Nelas estão os aparelhos reprodutores femininos e masculinos, o que facilita este tipo de reprodução.

Na natureza, porém ocorre a troca de genes entre plantas da mesma espécie ou entre espécies diferentes do gênero *Capsicum* através da polinização cruzada, pela ação do vento ou insetos polinizadores, ou pela ação do homem. Isto acarreta numa variabilidade genética e numa diversificação enorme de variedades.

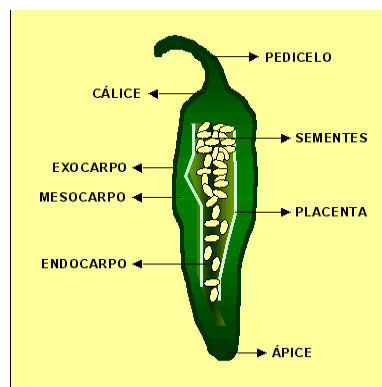


Figura 2 - O Fruto

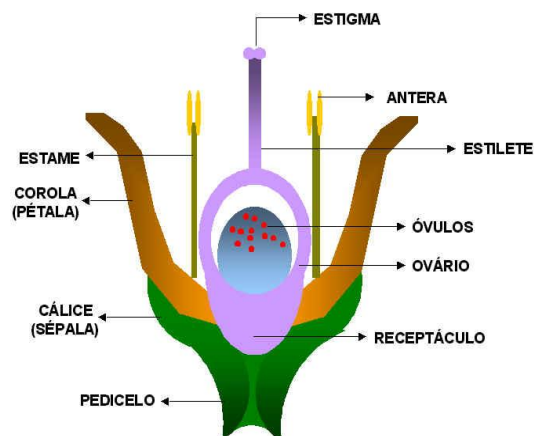


Figura 3 - Flor de Capsicum

1.1.9- Taxonomia

A taxonomia do gênero *Capsicum* é complexa, devido a grande variabilidade de formas existentes nas espécies cultivadas e a diversidade de critérios. Exclusivos das Américas, o gênero *Capsicum* se expandiu com grande velocidade por outras partes do mundo a partir do século XVI, quando a movimentação das populações européias entre as comunidades indígenas foi intensificada (Luz, 2001). Os pássaros também podem ter contribuído para a dispersão das espécies de *Capsicum* (De Witt e Bosland, 1997).

Após muito trabalho de taxonomistas sobre a classificação das espécies atualmente domesticadas de *Capsicum*, eles consideraram as pimentas como pertencente a uma das cinco espécies (das 26 espécies conhecidas).

As primeiras características de separação são baseadas nas flores e cor das sementes, depois o formato do cálice, o número de flores por nódulo e sua orientação. As cinco grandes espécies de pimentas são:

Capsicum annuum

A espécie *C. annuum* é a mais cultivada no mundo. Viñals afirma que todas as formas de pimentão utilizadas pelo homem pertencem à espécie *C. annuum*, sendo que esta apresenta a maior variabilidade genética. (Viñals *et al.* 1996)

Essa espécie tem como centro de origem e diversidade o sul dos EUA até o norte da América do Sul e segundo Heiser Jr., estudos arqueológicos demonstram que sua domesticação ocorreu na América Central ainda no início da era Cristã. A espécie *C. annuum* var. *annuum* é representada por pimentas e pimentões e apresenta como características flores solitárias, corola branca, anteras azuis, ausência de manchas na corola e de constrição anular na junção do cálice com o pedicelo, enquanto a espécie *C. annuum* var. *glabriusculum* apresenta corola sem a presença de manchas, brancas com borda roxa ou totalmente arroxeadas, além de anteras roxas. Exemplo: pimenta americana (doce). (Heiser Jr.1979)



Figura 4 - *Capsicum annuum*

Capsicum baccatum

Capsicum baccatum apresenta duas formas ou variações: *C. baccatum* var. *pendulum*, que possui corola branca com manchas amareladas e uma única flor por nó, e *C. baccatum* var. *baccatum*, que possui as manchas esverdeadas e duas a cinco flores por nó, é altamente ramificada e a cor da corola é paleácea ou branca esverdeada. A ocorrência de *C. baccatum* abrange o Noroeste da América do Sul, incluindo Colômbia, Equador, Peru, Bolívia e Sudoeste do Brasil, sendo que a forma semidomesticada *C. baccatum* var. *baccatum* apresenta estreita distribuição na parte central do Peru, Bolívia, Norte da Argentina e no Sudeste do Brasil. Exemplo: dedo-de-moça. Pimenta calabresa. (Reifschneider, 2000)



Figura 5 - *Capsicum baccatum*

Capsicum pubescens

Capsicum pubescens é uma espécie típica de terras altas, relativamente tolerantes ao frio, podendo, contudo ocorrer em altitudes baixas. Possui flores isoladas a cada nó, de corola roxa e, ocasionalmente, com zonas brancas, anteras roxas, frutos com formato de maçã e sementes pretas (Bosland, 1996). O centro primário de diversidade é a Bolívia. É a única espécie domesticada que não se encontra naturalmente no Brasil. (Reifschneider, 2000)



Figura 6 - *Capsicum pubescens*

Capsicum chinense

A espécie *C. chinense* possui frutos pendentes de diversos tamanhos e uma constrição anular na junção do cálice com o pedicelo (Teixeira, 1996). A distribuição de *C. chinense* é a mesma de *C. frutescens*. De acordo com Ribeiro (1987), a Bacia Amazônica é centro de diversidade de *C. chinense* Jacq., sendo conhecida por pimenta de cheiro, pimenta de bode e pimenta murici. Pickersgill (1966) relatou a estreita relação entre *C. chinense* e *C. frutescens*, fundamentada em estudos de morfologia e hibridação interespecífica. Casali mostrou que ambas apresentam alto grau de compatibilidade e ressalta que *C. chinense*, possuidora de grande variabilidade genética é um material valioso como fonte de genes para *C. frutescens*, que é uma das espécies mais importantes comercialmente em todo o mundo. Exemplo: pimenta de cheiro. (Casali, 1970)



Figura 7 - *Capsicum chinense*

Capsicum frutescens

Existe apenas uma única forma domesticada de *C. frutescens*, popularmente chamada de tabasco, cultivada no sudeste dos EUA. Na América do Sul, especialmente no Brasil, formas espontâneas (como a malagueta) são encontradas com relativa frequência. A espécie encontra-se distribuída nas terras baixas do Sudeste brasileiro até a América Central e as Índias Ocidentais, apresentando variabilidade bem menor que as demais espécies cultivadas no Brasil (Reifschneider, 2000). Caracteriza-se por apresentar duas a cinco flores a cada nó, corola branco-esverdeado, anteras variando de azul a roxo, frutos extremamente pungentes e o cálice do fruto maduro, sem constrição anular na junção com pedicelo. Exemplo: malagueta. (Pickersgill, 1979)



Figura 8 - *Capsicum frutescens*

2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O processo de extração e isolamento da capsaicina natural apresenta alguns inconvenientes relacionados à produção, fatores climáticos e quantidade de capsaicinóides nos frutos. O que tornam inadequado sua produção no ponto de vista comercial. Logo grande parte destas sínteses está protegida por patentes. Até hoje, dentre as várias propostas sintéticas, cinco aproximações foram exploradas e podemos classificá-las respectivamente como reação de isomerização de olefinas *Z E* via rearranjo de Claisen, reação de Wittig, reação enzimática (biotransformação), reação de alquilação, redução de alcinos e reação radicalar.

2.1- Kaga et al

Kaga *et al* relatou à isomerização de *Z*-olefinas para *E*-olefinas para a síntese de capsaicinóides, no entanto, o procedimento mostra moderada seletividade *E/Z* de no máximo 9:1.

Na presente síntese, a Capsaicina e seus análogos são classificados em três grupos, que são capsaicinóides (R = isopropil), capsaicinóides I (R = isobutil), e capsaicinóides II (R = sec-butil), de acordo com os ramos terminais das moléculas de ácidos graxos.

Existem limitações sobre os dados relativos aos efeitos biológicos dos capsaicinóides, e não é fácil sua obtenção natural em um estado puro. Além disso, capsaicinóides sintéticos são sempre acompanhados por seus isômeros *Z*, que não ocorrem em natureza. Assim, temos estudado uma rota sintética estereoseletiva para capsaicinóides, e também suas análises por CLAE e CE (eletroforese capilar).

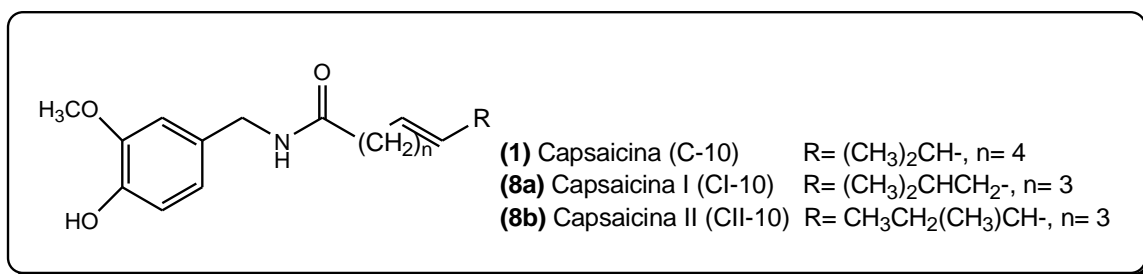


Figura 9 – Análogos da capsaicina sintetizados por Kaga e seus colaboradores

Com o objetivo de produzir o *E*-isômero, estudou-se uma alternativa de abordagem através do rearranjo de Claisen para ortoéster, uma vez que este é relatado por alcançar uma maior seletividade *E* na formação de uma dupla ligação C-C.

O álcool alílico **25A** foi produzido por tratamento de isobutiraldeído **24A** com brometo de vinil magnésio a temperatura ambiente (73%). Posteriormente submetido ao rearranjo Claisen ortoéster por aquecimento com trietil ortoacetato na presença de ácido propiônico (catalisador) a 138°C, por 3h. O (*E*)-6-Metil-4-heptenoato **26A**, um precursor comum dos capsaicinóides, foi assim obtido exclusivamente (*E/Z* > 100 por uma análise capilar GLC) sendo isolado com 73% de rendimento (Esquema 1-pág 21).

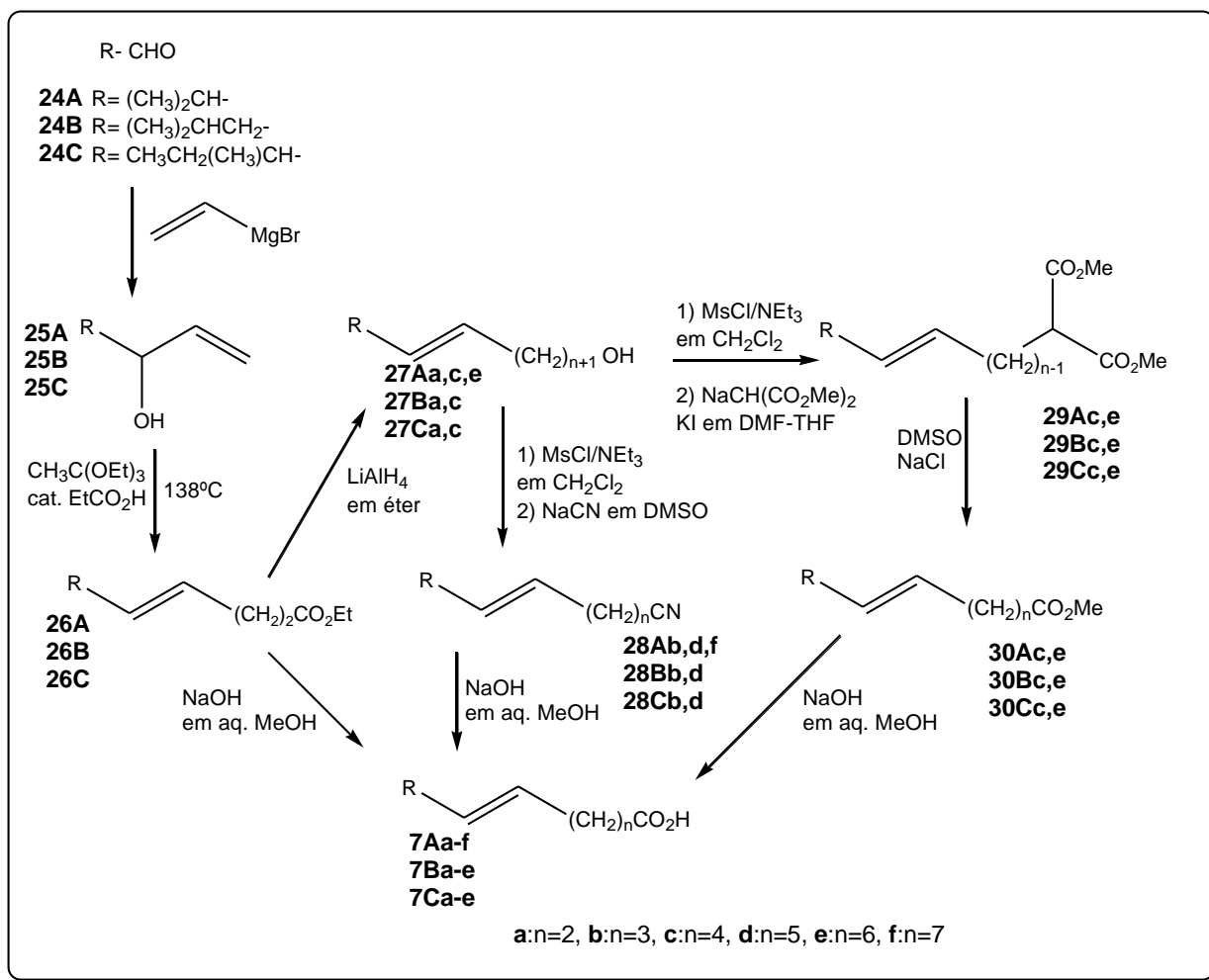
Dois outros álcoois alílicos, **25B** e **25C**, foram preparados pela reação de Grignard a partir dos aldeídos correspondentes, **24B** e **24C**, sendo tratados nas mesmas condições (rearranjo Claisen) para obter (*E*)-4-octenoato, **26B** e **26C**, em uma forma altamente estereoselectiva (*E* / *Z* > 100) e com bons rendimentos. A generalidade desta reação chave foi, assim, provada.

Através da hidrólise alcalina do éster **26A** foi obtido o ácido **7Aa** com 89% de rendimento. Outros homólogos de **26A** foram preparados através da cadeia de carbono com uma unidade de metileno por cianação ou pela síntese do éster malônico, como ilustrado no Esquema 1.

O etil éster **26A** foi tratado com LiAlH₄, à temperatura ambiente para obter o álcool **27Aa** com 86% de rendimento, e foi convertido para o correspondente mesilato, que foi tratado com o sal de sódio de dimetil malonato em um DMF-THF, na presença de iodeto de potássio a 80°C durante 3 h para formar o malonato **29Ac** com 83% de rendimento.

Posteriormente dimetoxi-carbonilação de **29Ac** para o monoéster **30Ac** foi obtido por um aquecimento em DMSO-NaCl a 170°C durante 3 h com 91% de rendimento. Da mesma forma, a nitrila **28Ab** também foi obtida com 89% de rendimento pelo tratamento do mesilato de **27Aa** com cianeto de sódio em DMSO.

Tanto **28Ab** e **30Ac** foram hidrolisados aos correspondentes ácidos carboxílicos **7Ab** e **7Ac**, respectivamente. **30Ac** foi novamente reduzida com LiAlH₄, gerando o álcool **27Ac** com 96% de rendimento. Os procedimentos acima mencionados foram repetidos para converter **27Ac** a ácidos *E*-olefínicos **7Adf**[**27Ac**→**28Ad**→**7Ad**,**27Ac**→**29Ae**→**30Ae**→**7Ae**,**30Ae**→**27Ae**→**28Af**→**7Af**].

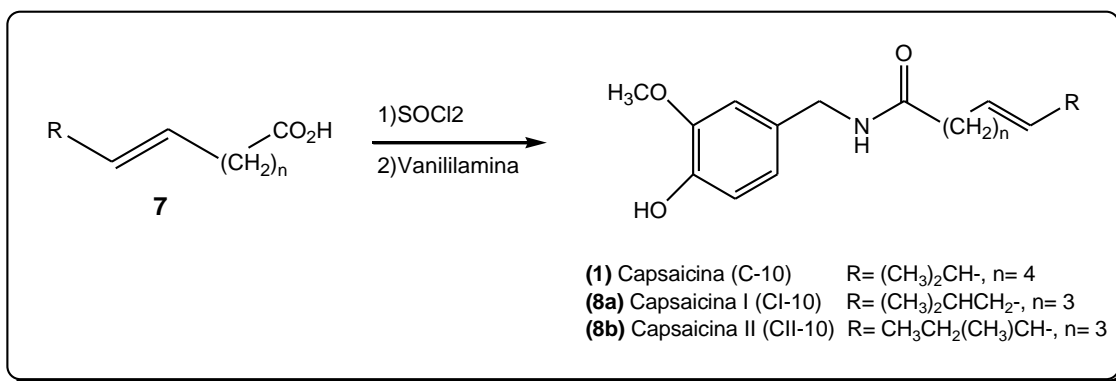


Esquema 1 – Síntese dos ácidos 7A, 7B e 7C. (Kaga et al, 1996)

Por fim, cada um desses ácidos **7Aa-f** foi tratado com cloreto de tionila, resultando o cloreto de ácido que posteriormente foi tratado com vanililamina para elucidar os capsaicinóides com excelentes rendimentos (Esquema 2-pag 22).

O capsaicinóides I e capsaicinóides II foram facilmente preparados a partir de etil éster **26B** e **26C** em similar processo para a serie A.

Estes resultados indicam que o atual método, bem como o método específico para o dihidrocapsaicinóides relatado anteriormente é garantia de uma síntese prática do puro capsaicinóides.



Esquema 2 – Síntese dos análogos da capsaicina. (Kaga et al, 1996)

Kaga et al. também testou a técnica de introdução da ligação dupla *E*-C6 na molécula do ácido 8-metilnonenóico. Os resultados do estudo mostram que, usando esta técnica a capsaicina é facilmente obtida em uma rota concisa propícia para outros capsaicinóides.

O sal fosfônio **9**, preparado a partir de ácido 6-bromohexanóico com 88% de rendimento, foi tratada com tBuOK e isobutilaldeído em DMF. O produto, ácido (*z*)-8-metil-6-nonenóico **11b** (74%), foi contaminados com o isômero *E* em uma razão 1:11 *E/Z* pela GLC análise através de esterificação com cocaína. Posteriormente **11b** foi tratado com HNO₂ em HNO₃ a 70°C por 30 min, para gerar o isômero *E* **11a** (77%, *E/Z* = 8:1). (Figura 10)

A outra extremidade da molécula de capsaicina é uma fração vanililamina, que foi preparado pela redução da vanilina. A reação Leuckart de vanilina utilizando formiato de amônia também produziu o hidrocloreto de vanililamina puro (47,5%). O (*E*)-ácido cloreto **31a** foi tratado com vanililamina, tendo um rendimento bruto para amida (91%, *E/Z* = 8:1), cuja cristalização fracional com hexano-éter, gerou capsaicina **1a** (53%) em um puro estado. Tratamento semelhante ao (*z*)-ácido cloreto **31b** levou à cis-capsaicina **1b** (66%), o que não ocorre naturalmente.

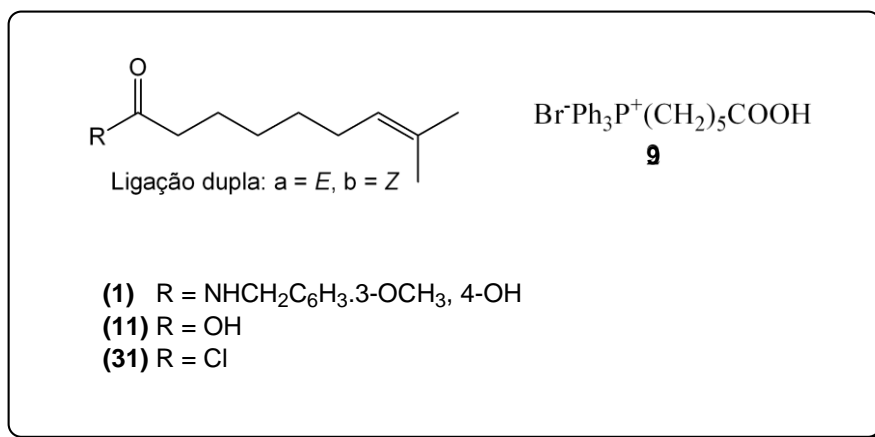


Figura 10 – Análogos da capsaicina. (Kaga *et al*, 1996)

2.2- Kobata et al

Kobata *et al.* estudou o processo enzimático sintético sob leves condições e sem agentes venenosos para estabelecer a fácil produção dos análogos de capsaicina. Aplicações de enzima bruta ganharam importância nas transformações orgânicas porque elas são baratas e facilmente biocatalisadas. Basavaiah *et al.* relatou a hidrólise enzimática utilizando pó de fígado bovino e acetona como um catalisador.

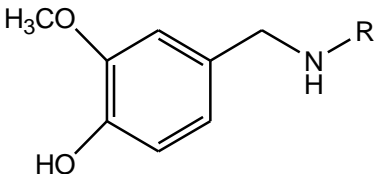
Hidrocloridrato de vanililamina foi condensado com um ácido graxo metil éster utilizando fígado em pó e acetona. Esta reação procedeu em um sistema de duas fases. A primeira consiste de ácidos graxos metil éster utilizado como substrato e em condições reativas eram examinadas com metil tetradecanoato, como um modelo de substrato, e os rendimentos foram analisados pelo método CLAE.

Os análogos com uma fração tetradecanoil **13d** foram obtidos utilizando o hidrocloridrato de vanililamina e metil tetradecanoato. Foram dissolvidos em diisopropiletilamina (tampão). Foi acrescentado, ainda, pó de fígado de frango e acetona. A solução foi agitada com um agitador magnético a 37°C em um banho de água. O rendimento após a reação de 24 horas sob esta condição foi de 14,8%. A estrutura do produto foi confirmada pelo método de RMN de ¹H.

Diversos análogos, octanoil **13a**, decanoil **13b**, dodecanoil **13c**, hexadecanoil **13e** e (*Z*)-9-octadecenoil **13f** poderiam ser sintetizados nas

mesmas condições acima mencionadas. Os rendimentos de todos os análogos foram analisados por método CLAE e são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Rendimentos de análogos sintetizados. (Kobata *et al*, 1996)

Capsaicina: R= CO(CH ₂) ₄ CH=CHCH(CH ₃) ₂	R	Rendimento (%)	
		24h	48h
	(13a) CO(CH ₂) ₆ CH ₃	7.4	8.3
	(13b) CO(CH ₂) ₈ CH ₃	25.0	27.6
	(13c) CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	21.5	17.5
	(13d) CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	14.8	17.2
	(13e) CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃	9.3	12.9
	(13f) CO(CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ CH ₃	8.4	13.4

Em resumo, os análogos de capsaicina com grupos acil de vários comprimentos de cadeia poderiam ser sintetizados pela utilização de uma biocatálise, ou seja, pó de fígado e acetona.

2.3- Alcides

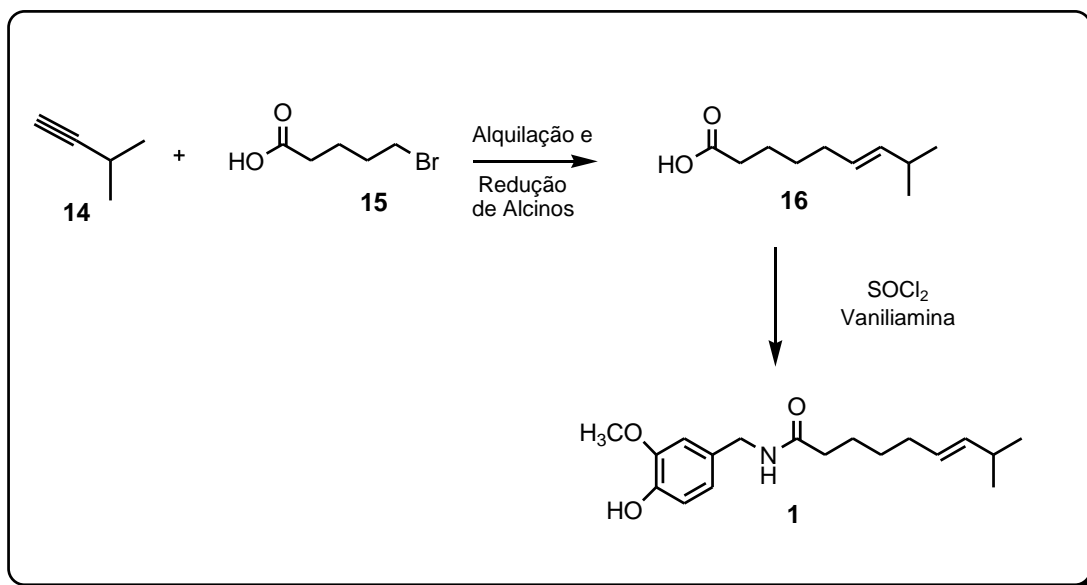
Alcides utilizou quatro etapas para a síntese da capsaicina. A proposta foi fixar a geometria *trans* desde o início da reação de síntese.

Na primeira etapa ocorre a síntese do ácido 8-metil-6-nonínico, a partir da reação de alquilação do 3-metil butino com o ácido bromovalérico em presença de hexametilfosforamida (HMPA), tetrahidrofurano (THF) e uma base (*n*-butilítio). Esse primeiro intermediário pode ser purificado por coluna de cromatografia, destilação a vácuo ou cristalização a baixa temperatura. (89%).

Posteriormente o ácido 8-metil-6-nonínico é reduzido, utilizando lítio, *t*-butanol, em presença de NH₃/THF para gerar o ácido 8-metil-6-nonenóico com 86% de rendimento.

O ácido 8-metil-6-nonenóico é ativado com SOCl₂ para obter o terceiro intermediário (cloreto do ácido). Por fim, este é submetido à reação de acilação utilizando o derivado benzilamina em presença de NaOH/DME/Et₂O para obter

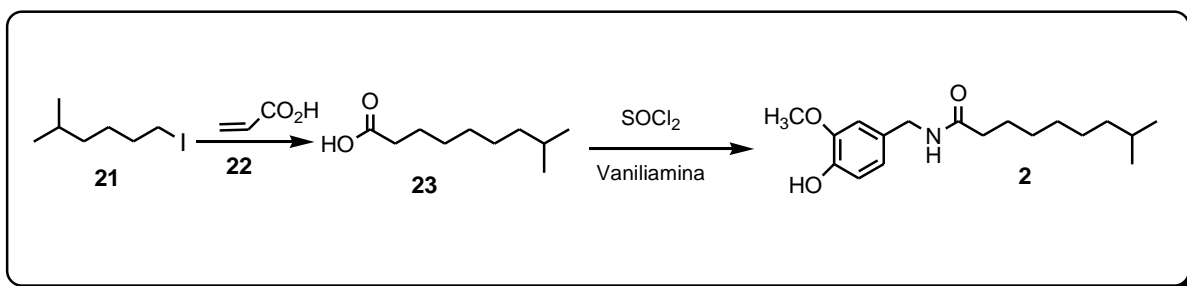
a capsaicina que é purificada por recristalização e CLAE com 99% de rendimento.



Esquema 3 – Síntese da capsaicina. (Alcides)

2.4- Maria et al

O método para preparar a diidrocapsaicina consistiu na reação radicalar entre o 5 metil-1-iodo-hexano **21** e o ácido acrílico **22** em presença do par bimetalico Zn/CuI foi realizada para obtenção do ácido 8-metil-nonanóico **23**, este foi submetido a reação de acoplamento com a 4-hidroxi-3-metoxi-benzilamina (vanililamina) para obtenção da diidrocapsaicina **2**.



Esquema 4 – Síntese da diidrocapsaicina. (Maria et al)

3- OBJETIVO

- a) Sintetizar análogos de capsaicinóides de baixo custo tendo como material de partida ácidos graxos saturados e insaturados de cadeia longa, e óleos essenciais da série do citral, geraniol e citronelal, acoplados a derivados aminados da vanilina.
- b) Caracterizar as moléculas e intermediários sintetizados
- c) Efetuar testes biológicos das moléculas sintetizadas frente a ação biocida e antibacteriana.

4- METODOLOGIA

4.1- Estratégia de Síntese

A estratégia de síntese dos análogos de capsaicina apresentadas nos esquemas 5 e 6, envolve a utilização da vanilina **32** como material de partida para a síntese da parte aromática. Esta foi submetida a uma reação de aminação redutiva do tipo Leuckart, utilizando formiato de amônio como reagente em presença de DMF para formação da vanililamina desejada **34**. A mesma vanilina foi submetida à reação de oxidação em presença de ácido metacloroperbenzóico para formação do ácido vanílico **35**.

A etapa posterior consiste na utilização de óleos essenciais para formação da cadeia lateral do análogo da capsaicina. Optou-se pela utilização do citral e do citronelal, pois estes apresentam semelhanças estruturais compatíveis com a capsaicina, como: dez átomos de carbono na cadeia lateral, a presença de um carbono terciário e a presença de uma insaturação.

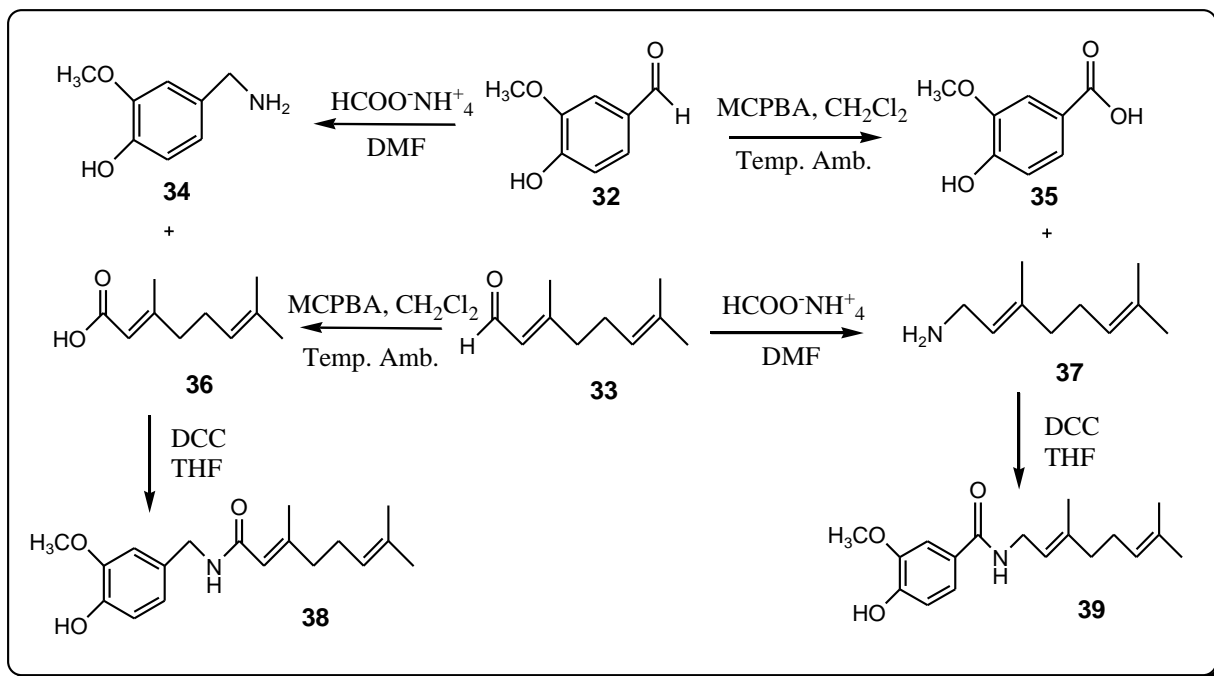
Da mesma forma que a vanilina **32** foi submetida à reação de oxidação e de aminação redutiva o citral **33** e o citronelal **40** foram expostos às mesmas

condições reacionais para a formação dos respectivos ácidos e derivados aminados.

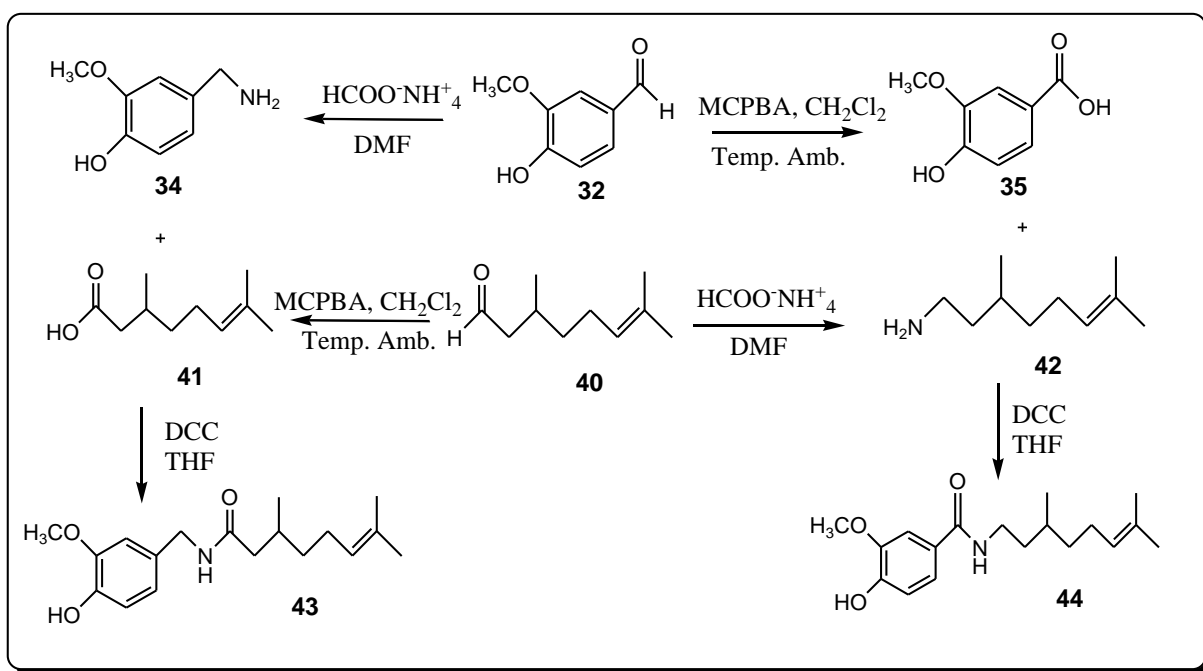
Os intermediários alifáticos derivados do citral e do citronelal obtidos por aminação redutiva foram submetidos a reação de acoplamento com o ácido vanílico **35** obtido através da oxidação da vanilina, em presença de DCC e DMF. E os derivados ácidos da cadeia alifática derivados do citral e citronelal foram submetidos à reação de acoplamento com a vanililamina **34** em presença de DCC e DMF.

Observa-se nesta versátil e elegante estratégia de síntese que invertendo-se a ordem dos reagentes possibilitou-nos a obtenção de 3 produtos onde 2 destes inéditos na literatura (**38** e **42**).

Da mesma forma os análogos de capsaicina com modificações tanto na cadeia lateral quanto na porção aromática foram testados em nosso laboratório a fim de avaliarmos as condições reacionais de acoplamento utilizando a vanililamina e ácidos graxos de cadeia longa em presença de DCC e DMF.



Esquema 5 – Proposta de síntese dos análogos **38** e **39**



Esquema 6 – Proposta de síntese dos análogos 43 e 44

Foram preparados outros análogos de capsaicinóides utilizando a vanililamina **34** acopladas com alguns ácidos presentes em nosso laboratório, tendo como reagente o DCC e o THF. (Figura 11)

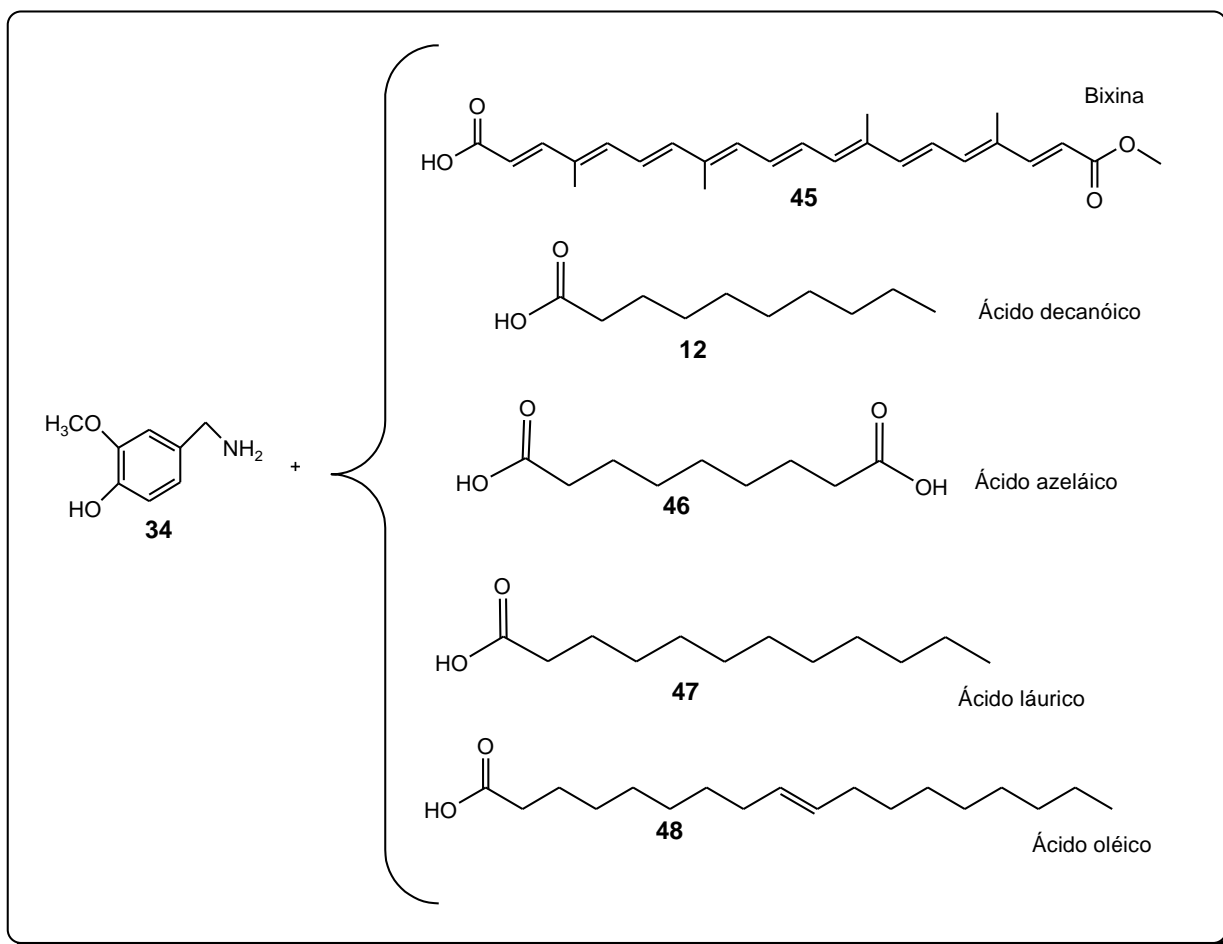


Figura 11 – Síntese de outros análogos da capsaicina

5- SEÇÃO EXPERIMENTAL

5.1- Procedimentos Gerais

Em todas as reações sensíveis à presença de umidade, a vidraria foi previamente seca em estufa pelo menos por 4 horas a 130°C, protegida com septos e em seguida resfriada à temperatura ambiente sob fluxo de argônio.

A agitação do meio reacional foi efetuada através de barra magnética recoberta de teflon.

A remoção dos solventes foi realizada em evaporador rotativo Fisatom, submetendo-se o material resultante a um sistema acoplado à bomba de alto-vácuo para remoção do solvente residual.

Reagentes e solventes

A maioria dos solventes e reagentes de grau P.a. foram utilizados sem prévia purificação.

Os solventes utilizados em reações anidras foram previamente secos utilizando as seguintes técnicas:

Diclorometano e dimetilformamida foram destilados na presença de hidreto de cálcio.

Tetrahidrofurano foi destilado em aparelhagem própria, sob atmosfera de argônio, na presença de sódio metálico e benzofenona.

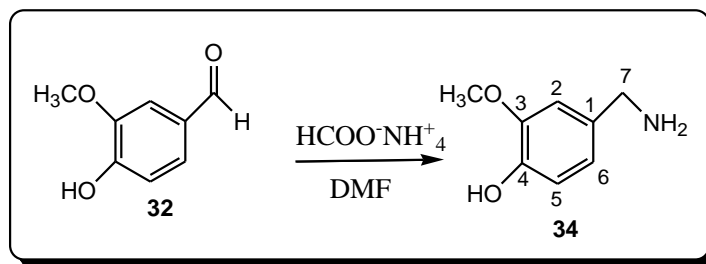
Cromatografia

As análises por cromatografia em camada fina foram efetuadas em cromatofolhas de alumínio com sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck), com espessura de 0,2 mm. As manchas foram visualizadas por radiação com luz ultravioleta, tratamento com solução etanólica de ácido sulfúrico a 40% ou pela solução de vanilina, seguida de aquecimento.

Dados Físicos

Espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em espectrômetro JEOL Eclipse+ de 9,4 T e com radiofrequência de 400MHz para os espectros de RMN ¹H e 100MHz para RMN ¹³C. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl₃) e metanol deuterado (CD₃OD). Os deslocamentos químicos (δ) foram apresentados em parte por milhão (ppm).

5.2- Síntese da 4-hidroxi-3-metoxi-benzilamina



Esquema 7 - Síntese da 4-hidroxi-3-metoxi-benzilamina

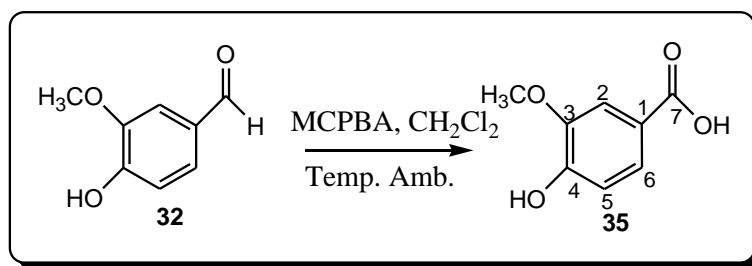
Em um balão de 5mL, em banho de óleo, em aquecimento (100°C) adaptado a uma aparelhagem de destilação com condensador de refluxo, adicionou-se 2g de vanilina (padrão), 2,4g de formiato de amônio e 2mL de N,N-dimetilformamida em refluxo, por 4h. O produto resultante da destilação foi adicionado acetato de etila, água e cloreto de sódio fazendo-se a separação. Após essa separação a fase orgânica foi filtrada com sulfato de magnésio anidro 99%, com objetivo de retirar qualquer resíduo de água originada da destilação. Em seguida foi evaporado e acompanhado por CCDS (cromatografia em camada delgada de sílica) eluído em acetato/hexano (8:2) e revelada em ninidrina. O produto foi purificado por cromatografia em coluna resultando em um óleo marrom escuro. O rendimento da reação foi de 65% (0,32g).

RMN ¹H (400MHz, MeOH, 25°C) (□ppm); 3,38 (NH₂, 2H, s); 3,87 (OCH₃, 3H, s), 3,94 (CH₂Ar, 2H, d); 5,47 (OH, 1H, s); 6,84 – 7,05 (Ar, 3H, m).

RMN ¹³C : (100MHz, MeOH, 25°C) (□ppm); 44,3 (C7: CH₂NH₂); 56,5 (C8: OCH₃); 113,6 (C2); 116,6 (C5); 123,1 (C6); 125,5 (C1); 148,4 (C4); 149,3 (C3).

Massas: (CGEM; m/z): 153 [M⁺]; 137 [M⁺ - NH₂]; 122 [M⁺ - (CH₃+NH₂)]

5.3 – Síntese do ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzóico



Esquema 8 - Síntese do ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzóico

Em um balão de fundo redondo de 50mL adaptado com um septo de borracha adicionou-se 1,0g de ácido metacloroperbenzóico, 0,5g de vanilina e 24mL de diclorometano seco. A reação foi agitada à temperatura ambiente por um período de 4 horas até o desaparecimento do material de partida; sendo acompanhado por CCDS (cromatografia em camada delgada de sílica) eluído em acetato/hexano (1:1) e revelada com solução etanólica de ácido sulfúrico 40%.

Adicionou-se ao meio reacional 20mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 20mL de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 30mL), secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente até a secura.

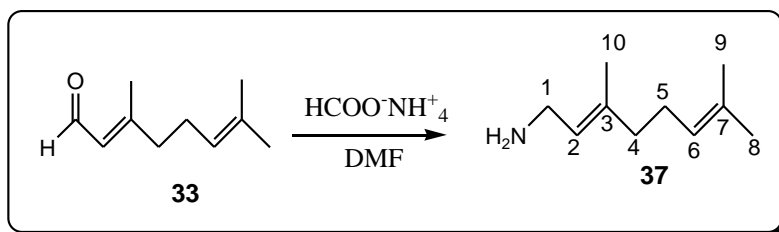
O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 0,3g de ácido vanílico **35** com 60% de rendimento.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, 25°C) (□ppm); 3,89 (OCH₃, 3H,s); 5,47 (OH, 1H, b); 6,86 (H₅Ar, 1H, d); 7,55 (H₂Ar, 1H, s); 7,61 (H₆Ar, 1H, d).

RMN ¹³C : (100MHz, CDCl₃, 25°C) (□ppm); 47,9 (OCH₃), 112,5 (C₅); 114,5 (C₂); 121,7 (C₆); 124,0 (C₁); 147,3 (C₄); 151,2 (C₃); 168,9 (C₇).

Massas: (CGEM; m/z): 168 [M⁺]; 153 [M⁺-CH₃]; 136 [M⁺-(CH₃+OH)]; 108 [M⁺-(CH₃+COOH)].

5.4 – Síntese da 3,7 dimetilocta-2(E),6-dienilamina (geranilamina)



Esquema 9 - Síntese da 3,7 dimetilocta-2(E),6-dienilamina (geranilamina)

Em um balão de fundo redondo de 10mL, adaptado a um aparelho de destilação com condensador de refluxo, adicionou-se 0,5g de citral, 0,6g de formiato de amônio e 2mL de N'N'-dimetilformamida em refluxo por 4 horas. O produto resultante da destilação foi adicionado 20mL de acetato de etila e 20mL de solução saturada de cloreto de sódio, fazendo-se a separação. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada até a secura.

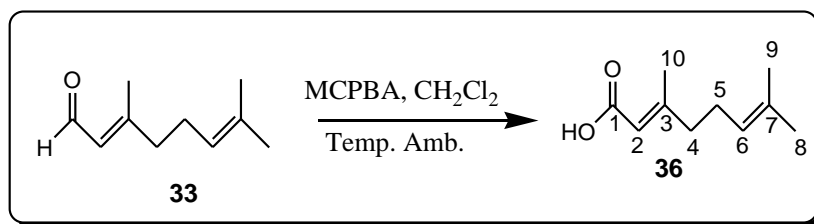
O produto residual foi purificado por cromatografia em coluna resultando em um óleo âmbar com rendimento 66% (0,33g).

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, 25°C) (□ppm); 1,59 (CH₃, H10, 3H, s); 1,62 (CH₃, H8, 3H, s); 1,67 (CH₃, H9, 3H, s); 1,82 (NH₂, 2H, b); 2,04 (H4, 2H, t); 2,06-2,08 (H5, 2H, t); 5,08 (CH, H6, 1H, t); 5,25 (CH, H2, 1H, t)

RMN ¹³C : (100MHz, CDCl₃, 25°C) (□ppm); 16,1 (C10); 17,6 (C9); 25,6 (C5); 26,5 (C8); 39,5 (C1); 40,1 (C4); 124,1 (C2); 125,6 (C6); 131,5 (C7); 136,5 (C3).

Massas: (CGEM; m/z): 154 [(M+1)⁺]; 137 [(M+1)⁺ - NH₃]; 121[(M+1)⁺ - (NH₃ + CH₄)]; 93 [(M+1)⁺ - (NH₃ + CH₄ + C₂H₄)].

5.5 – Síntese do ácido 3,7-dimetilocta-2(*E*),6-dienóico (gerânico)



Esquema 10 - Síntese do ácido 3,7-dimetilocta-2(*E*),6-dienóico (gerânico)

Em um balão de fundo redondo de 50mL adaptado com um septo de borracha adicionou-se 1,0g de ácido metacloroperbenzóico, 0,5g de citral e 24mL de diclorometano seco. A reação foi agitada à temperatura ambiente por um período de 4 horas até o desaparecimento do material de partida; sendo acompanhado por CCDS (cromatografia em camada delgada de sílica) eluído em hexano/acetato (8:2) e revelada com solução etanólica de ácido sulfúrico 40%.

Adicionou-se ao meio reacional 20mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 20mL de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 30mL), secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente até a secura.

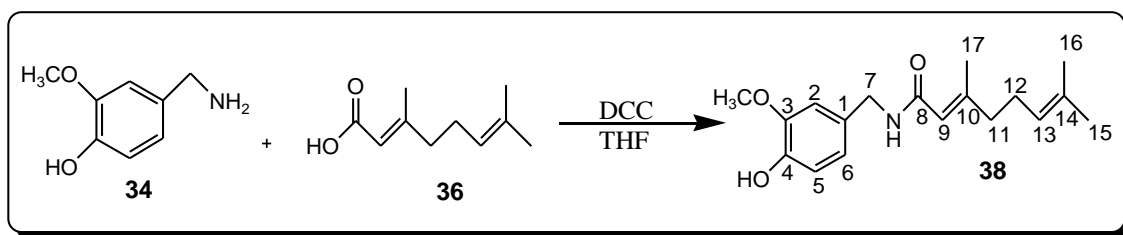
O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 0,28g de ácido gerânico **36** com 56% de rendimento.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, 25°C) (□ppm); 1,63 (3H, H8,s); 1,68 (3H, H8, s); 2,17 (3H, H10, s); 2,63 (2H, H5, t); 3,10 (2H, H4, t); 5,07 (1H, H6, t); 5,68 (1H, H2, s); 7,26 (1H, OH, s).

RMN ¹³C : (100MHz, CDCl₃, 25°C) (□ppm); 17,5 (C10); 19,1 (C9); 26,0 (C5); 26,8 (C8); 41,2 (C4); 115,8 (C2); 122,8 (C6); 132,6 (C7); 163,0 (C3); 172,5 (C1).

Massas: (CGEM; m/z): 168 [M⁺]; 150 [M⁺ - H₂O]; 123 [M⁺ - COOH]; 100 [M⁺ - (COOH+ C₅H₈)].

5.6 - Síntese do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(E),6-dienamida



Esquema 11 - Síntese do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(E),6-dienamida

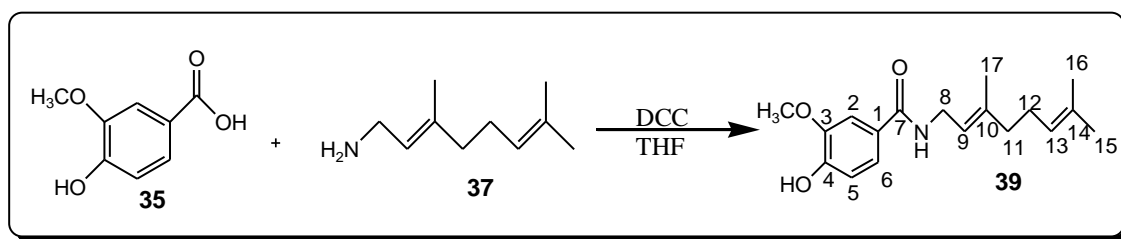
Em um balão de fundo redondo de 50mL adaptado com um septo de borracha adicionou-se 0,5g de 4-hidroxi-3-metoxi-vanilamina, 0,5g de ácido gerânico em 1,0g de dicitloexilcarbodiimida em 25mL de tetrahidrofurano seco. A reação foi agitada à temperatura ambiente por um período de 48 horas; sendo acompanhado por CCDS (cromatografia em camada delgada de sílica) eluído em hexano/acetato (8:2) e revelada com solução etanólica de ácido sulfúrico 40%.

O produto obtido foi evaporado a secura e purificado por cromatografia em coluna para fornecer 0,69g do composto **38** com 70% de rendimento.

RMN ¹H (400MHz, MeOH, 25°C) (□ppm); 1,60 (3H, H16,s); 1,67 (3H, H17, s); 2,02 (2H, H12, m); 1,90-2,05 (2H, H12, dd); 2,11 (3H, H15, s); 2,44-2,64 (2H, H11, dd); 2,64 (2H, H12, t); 3,42 (3H, H18, s); 3,68 (2H, H7, s); 3,84 (1H, NH, m); 5,13 (1H, OH, s); 5,68 (1H, H9, s); 5,83 (1H, H14, t); 6,90 (1H, H5, d); 7,50 (1H, H2, s); 7,56 (1H, H6, d).

RMN ¹³C (100MHz, MeOH) (□ppm); 17,5 (C₁₇); 18,8 (C₁₆); 24,4 (C₁₂); 25,9 (C₁₅); 41,0 (C₁₁); 57,7 (C₁₈); 60,2 (C₇); 114,6 (C₂); 115,6 (C₉); 118,2 (C₅); 119,2 (C₆); 123,0 (C₁₃); 132,0 (C₁); 132,3 (C₁₄); 154,0 (C₄); 154,1 (C₃); 157,0 (C₁₀); 169,4 (C₈).

5.7– Síntese do N-(3',7'-dimetilocta-2 (E),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxi-benzamida



Esquema 12 - Síntese do N-(3',7'-dimetilocta-2 (E),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxi-benzamida

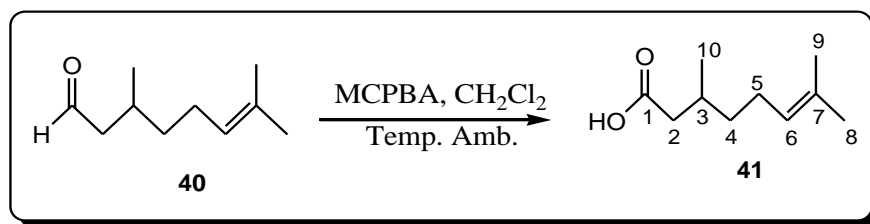
Em um balão de fundo redondo de 50mL adaptado com um septo de borracha adicionou-se 0,5g de ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzóico, 0,5g de geranilamina em 1,0g de dicitloexilcarbodiimida em 25mL de tetrahidrofurano seco. A reação foi agitada à temperatura ambiente por um período de 48 horas; sendo acompanhado por CCDS (cromatografia em camada delgada de sílica) eluído em hexano/acetato (8:2) e revelada com solução etanólica de ácido sulfúrico 40%.

O produto obtido foi evaporado a secura e purificado por cromatografia em coluna para fornecer 0,65g do composto **39** com 65% de rendimento.

RMN ¹H (400MHz, MeOH, 25°C) (□ppm); 1,51 (3H, H16,s); 1,59 (3H, H17, s); 1,96 (2H, H12, m); 1,97 (2H, H15, m); 1,99 (3H, H11, t); 3,77-3,84 (2H, H8, dd); 3,79 (3H, H18, s); 4,99 (1H, OH, s); 5,11 (1H, H9, s); 5,56 (1H, H13, dd); 6,81 (1H, H5, d); 7,47 (1H, H2, s); 7,53 (1H, H6, d); 8,00 (1H, NH, s).

RMN ¹³C (100MHz, MeOH) (□ppm); 16,1 (C₁₇); 17,5 (C₁₆); 25,4 (C₁₂); 26,1 (C₁₅); 39,5 (C₁₁); 49,1 (C₈); 55,9 (C₁₈); 111,9 (C₉); 113,9 (C₅); 119,0 (C₂); 121,9 (C₆); 124,6 (C₁); 131,7 (C₁₄); 140,5 (C₄); 146,3 (C₃); 150,2 (C₁₀); 157,1 (C₅); 169,7 (C₇).

5.8 – Síntese do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico (citronélico)



Esquema 13 - Síntese do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico (citronélico)

Em um balão de 50mL adaptado com um septo de borracha e agitação magnética adicionou-se 0,5g de citronelal, 1,0g de ácido metacloroperbenzóico em 20mL de diclorometano seco à temperatura ambiente por um período de duas horas.

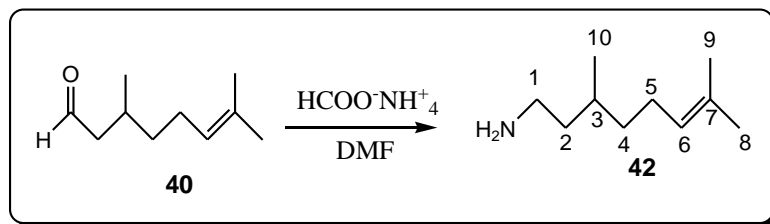
A reação foi acompanhada por CCDS até o desaparecimento do material de partida e eluída com hexano/acetato (7:3) e revelada com solução etanólica de ácido sulfúrico 40%. A fase orgânica foi neutralizada com solução de bicarbonato de sódio, separada e seca com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi evaporado a securo e purificado por cromatografia em coluna pra fornecer 0,35g e 65% de rendimento do ácido citronélico **41**.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, 25°C) (□ppm); 0,97 (3H, H10,s); 1,61 (3H, H8, s); 1,68 (3H, H9, s); 1,37-1,24 (2H, H4, m); 1,93-1,97 (2H, H5, dd); 2,15 (1H, H3, dd); 2,38 (2H, H2, dd); 5,10 (1H, H6, d).

RMN ¹³C : (100MHz, CDCl₃, 25°C) (□ppm); 16,9 (C10); 19,0 (C9); 25,0 (C5); 25,2 (C8); 29,5 (C4); 33,2 (C3); 41,3 (C2); 121,6 (C6); 123,9 (C7); 175,0 (C1).

Massas: (CGEM; m/z): 172 [(M+2)⁺]; 127 [(M+2)⁺ - COOH]; 72 [(M+2)⁺ - (COOH + C₄H₇)]; 57 [(M+2)⁺ - (COOH + C₄H₇ + CH₃)].

5.9 – Síntese da 3,7-dimetiloct-6-enilamina (citronelamina)

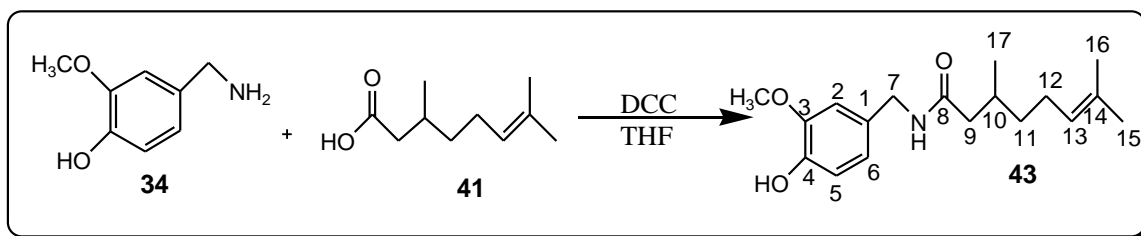


Esquema 14 - Síntese da 3,7-dimetiloct-6-enilamina (citronelamina)

Em um balão de fundo redondo de 10mL, adaptado a um aparelho de destilação com condensador de refluxo, adicionou-se 1,0g de citronelal, 1,2g de formiato de amônio e 4mL de N,N'-dimetilformamida em refluxo por 4 horas. O produto resultante da destilação foi adicionado 20mL de acetato de etila e 20mL de solução saturada de cloreto de sódio, fazendo-se a separação. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e filtrada e evaporada até a secura.

O produto residual foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 0,6g com 60% de rendimento.

5.10 – Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetiloct-6-enamida



Esquema 15 - Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetiloct-6-enamida

Em um balão de fundo redondo de 50mL adaptado com um septo de borracha adicionou-se 0,5g de 4-hidroxi-3-metoxi-vanilamina, 0,5g de ácido citronélico em 1,0g de dicicloexilcarbodiimida em 25mL de tetrahidrofurano

seco. A reação foi agitada à temperatura ambiente por um período de 48 horas; sendo acompanhado por CCDS (cromatografia em camada delgada de sílica) eluído em hexano/acetato (8:2) e revelada com solução etanólica de ácido sulfúrico 40%.

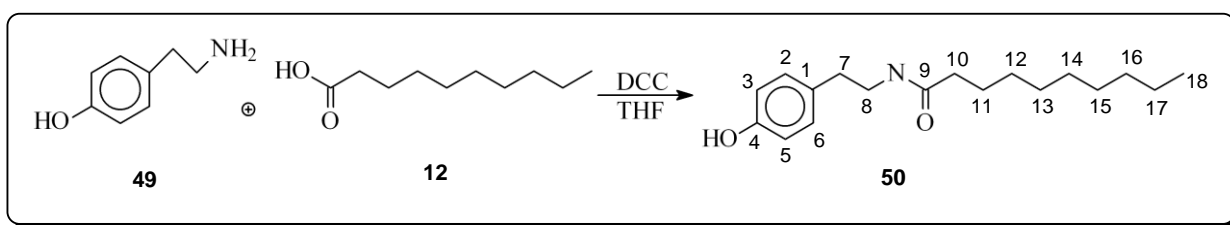
O produto obtido foi evaporado a secura e purificado por cromatografia em coluna para fornecer 0,68g do composto **43** com 69% de rendimento.

RMN ¹H (400MHz, MeOH, 25°C) (□ppm); 0,97 (3H, H17,s); 1,74-1,34 (2H, H11, m); 1,66 (3H, H15, s); 1,69 (3H, H16, s); 1,78 (2H, H12, dt); 1,99 (1H, H10, dd); 3,42 (3H, H18, s); 3,68 (2H, H9, t); 3,84 (1H, H10, dd); 4,31 (2H, H7, s); 5,09 (1H, H13, t); 6,56 (1H, H5, d); 6,87 (1H, H2, s); 7,40 (1H, H6, d).

RMN ¹³C (100MHz, MeOH) (□ppm); 19,4 (C₁₇); 19,4 (C₁₆); 24,5 (C₁₂); 25,3 (C₁₅); 26,1 (C₁₀); 36,8 (C₁₁); 41,4 (C₉); 49,6 (C₇); 55,8 (C₁₈); 109,6 (C₅); 114,0 (C₂); 124,0 (C₁₃); 153,0 (C₄); 157,0 (C₃); 177,8 (C₈).

Massas: (CGEM; m/z): 307 [(M+2)⁺]; 252 [(M+2)⁺ - C₄H₇]; 168 [(M+2)⁺ - C₈H₉O₂]; 154 [(M+2)⁺ - (C₄H₇ + C₆H₁₀O)]; 125 [(M+2)⁺ - (C₄H₇ + C₆H₁₀O + CH₂NH)].

5.11 – Síntese da N-(4'-hidroxifenil-etil)-decanamida



Esquema 16 – Síntese da N-(4'-hidroxifenil-etil)-decanamida

Em um balão de fundo redondo de 50mL adaptado com um septo de borracha adicionou-se 0,5g de tiramina, 0,5g de ácido decanóico em 1,0g de dicianidrido em 25mL de tetrahidrofurano seco. A reação foi agitada à temperatura ambiente por um período de 48 horas; sendo acompanhado por

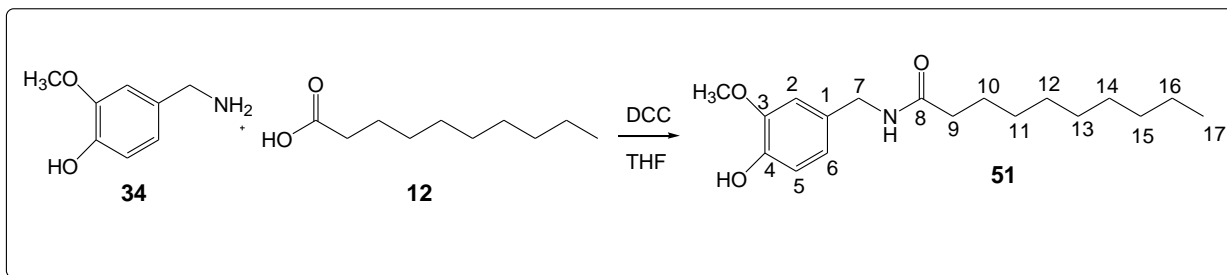
CCDS (cromatografia em camada delgada de sílica) eluído em hexano/acetato (8:2) e revelada com solução etanólica de ácido sulfúrico 40%.

O produto obtido foi evaporado a secura e purificado por cromatografia em coluna para fornecer 0,34g do composto **50** com 68% de rendimento.

RMN ¹H (400MHz, MeOH, 25°C) (□ppm); 0,86 (3H, H18,t); 1,27 (2H, H17, s); 1,54 (2H, H16, m); 1,56 (2H, H15, m); 2,10 (2H, H14, m); 2,12 (2H, H13, m); 2,13 (2H, H11, t); 2,68 (2H, H10, t); 3,30 (2H, H8, t); 3,65 (2H, H7, t); 4,90 (1H, OH, s); 6,70 (1H, H5, d); 6,68 (1H, H6, d); 6,97 (1H, H2, s); 7,02 (1H, H3, s); 7,80 (1H, NH, d).

RMN ¹³C (100MHz, MeOH) (□ppm); 14,0 (C₁₈); 22,6 (C₁₇); 29,2 (C₁₆); 29,3 (C₁₃); 29,4 (C₁₅); 31,8 (C₁₄); 34,7 (C₁₂); 36,8 (C₈); 40,8 (C₁₁); 49,1 (C₇); 56,0 (C₁₀); 115,6 (C₅ C₆); 129,6 (C₃); 129,7 (C₂); 154,1 (C₁); 155,3 (C₄); 173,6 (C₉).

5.12 – Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-decanamida



Esquema 17 - Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-decanamida

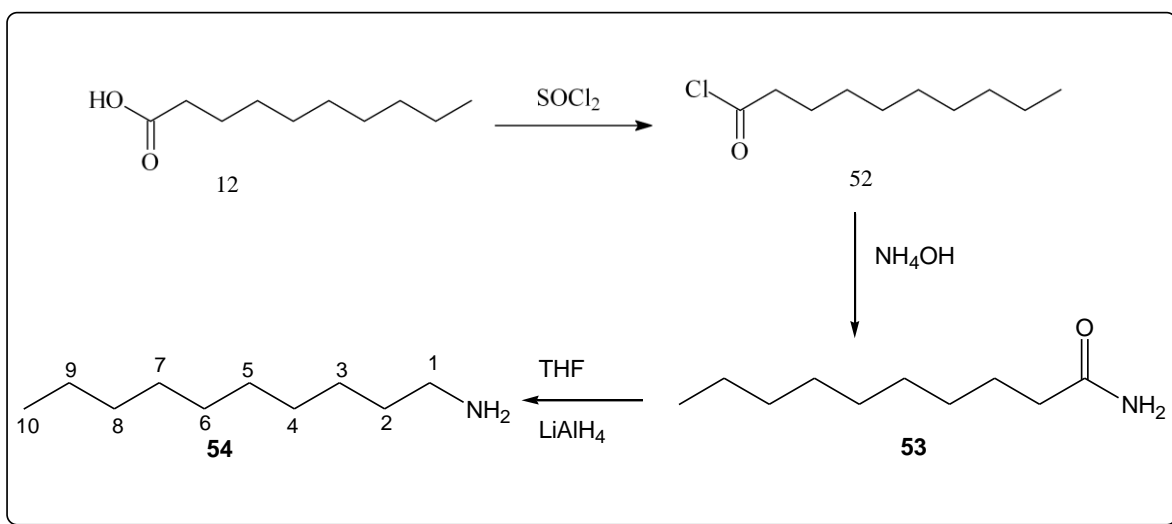
Em um balão de fundo redondo de 50mL adaptado com um septo de borracha adicionou-se 0,5g de 4-hidroxi-3-metoxi-vanilamina, 0,5g de ácido decanóico em 1,0g de dicitloexilcarbodiimida em 25mL de tetrahidrofurano seco. A reação foi agitada à temperatura ambiente por um período de 48 horas; sendo acompanhado por CCDS (cromatografia em camada delgada de sílica) eluído em hexano/acetato (8:2) e revelada com solução etanólica de ácido sulfúrico 40%.

O produto obtido foi evaporado a secura e purificado por cromatografia em coluna para fornecer 0,37g do composto **51** com 74% de rendimento.

RMN ^1H (400MHz, MeOH, 25°C) (\square ppm): 0,97 (3H, ss, H17); 1,9 -1,0 (12H, sm, H11-H16); 2,5 (2H, m, H10); 3,2 (3H,ss, H18, OCH₃); 3,7 (2H, dd, H9); 4,4 (2H, ds, H7); 6,5 (1H, d, H5); 6,60 (1H, sd, H2); 7,08 (1H, sd, H6); 8,2 (1H, ss, NH)

RMN ^{13}C : (100MHz, MeOH, 25°C) (\square ppm); 13,9 (C16); 23,2 (C15); 25,1 (C11); 32,1 (C10); 32,5 (C14); 33,0 (C13); 33,6 (C12); 35,7 (C9); 55,9 (C17); 66,7 (C7); 103,6 (C5); 114,4 (C2); 122,3 (C6); 126,8 (C1); 153,9 (C9); 157,3 (C3); 177,4 (C8).

5.13 – Síntese da decanamina



Esquema 18 - Síntese da decanamina

Em um balão contendo 5g do ácido decanóico (**12**) foi adicionado 10mL de SOCl_2 com o auxílio de uma ampola de bromo por 30 minutos a temperatura ambiente. O produto obtido foi destilado para remover o excesso de HCl. Posteriormente foi gotejado 16mL de NH_4OH no balão onde continha o cloreto de ácido (**52**), com o auxílio da ampola de bromo. A reação ocorreu em banho de gelo.

Para obter a decanamina (**54**) foi adaptado uma aparelhagem de refluxo ao balão, adicionou-se 5mL de THF, 0,2g de LiAlH_4 a 0°C e 0,1g de decanamida (**53**). A reação ficou em refluxo por 30 horas. A fase orgânica foi filtrada com celite e evaporada até a secura.

O produto residual **54** foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 0,12g com 60% de rendimento.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3 , 25°C) (\square ppm): 0,87 (3H, H10, ts); 1,26 -1,30 (12H, H3-H8, sm); 1,62 (2H, H2, sm); 2,23 (2H, H1, st); 5,51 e 5,55 (2H, NH_2 , ds).

RMN ^{13}C : (100MHz, CDCl_3 , 25°C) (\square ppm); 14,10 (C10); 22,67 (C9); 25,5 (C8); 29,26 (C6); 29,27 (C5); 29,72 (C4); 31,8 (C3); 35,9 (C2); 53,4 (C1).

6- RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estratégia utilizada para a síntese dos análogos da capsaicina foi dividida em três etapas: síntese da cadeia lateral, síntese da parte aromática e reação de acoplamento entre ambas.

A metodologia utilizada consistiu na síntese de aminas alifáticas e aromáticas e ácidos alifáticos e aromáticos, tendo como precursores a vanilina para a parte aromática e os óleos essenciais citral e citronelal para a parte alifática.

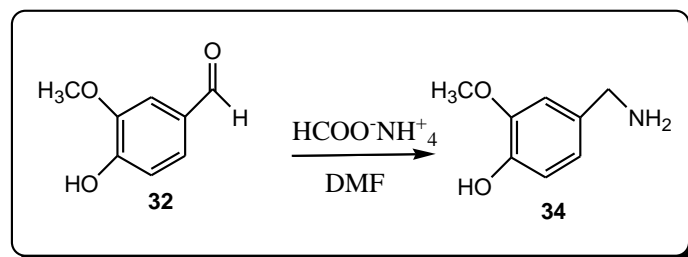
A vanilina foi submetida a reações de oxidação e de redução para obtenção dos intermediários vanililamina e ácido vanílico, substratos fundamentais na formação dos análogos de capsaicina.

Os óleos essenciais citral e citronelal foram submetidos às mesmas condições reacionais para produção dos respectivos derivados ácido e amina, necessários para a formação da cadeia lateral.

O acoplamento entre a parte aromática e a alifática ocorrerá sempre que houver a presença de uma parte amina de um intermediário com a parte ácida do outro intermediário.

6.1- SÍNTESE DO ESQUEMA SINTÉTICO I

6.1.1- Síntese da 4-hidroxi-3-metoxibenzilamina



Esquema 19 – Síntese da 4-hidroxi-3-metoxibenzilamina

A síntese da catecolamina derivada da vanilina baseou-se no procedimento mecanístico descrito por LEUKART e experimentalmente por VOGEL, que consiste na inserção direta do grupo amino através da aminação redutiva utilizando o composto carbonilado em questão em presença de formiato de amônia e refluxo de DMF. Em que os reagentes são adaptados a uma aparelhagem de destilação simples por um período de quatro horas para obtenção de um óleo âmbar marrom.

Esta etapa após purificação do produto por métodos cromatográficos resultou em um produto âmbar com 65% de rendimento. O produto obtido **34** foi confirmado pela presença de um sinal δ 3,38 ppm relativo ao grupo NH₂ da amina conforme observa-se no espectro abaixo, bem como a presença do sinal referente aos hidrogênios metilênicos dos grupos CH₂ vizinho ao grupo amino em δ 3,9 ppm.

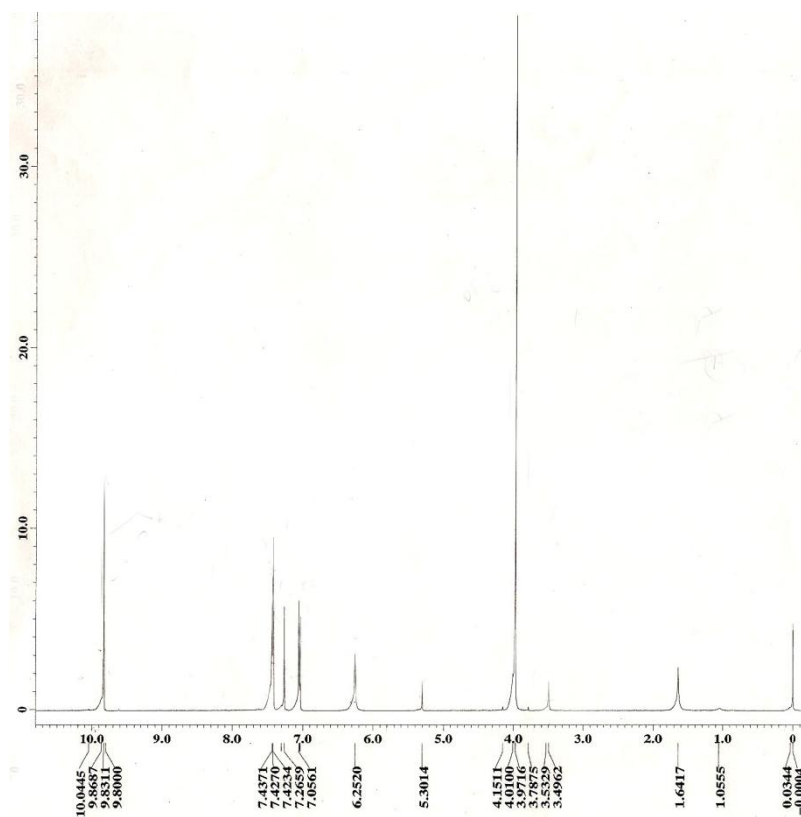


Figura 12 – espectro de RMN ^1H da 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (CDCl_3)

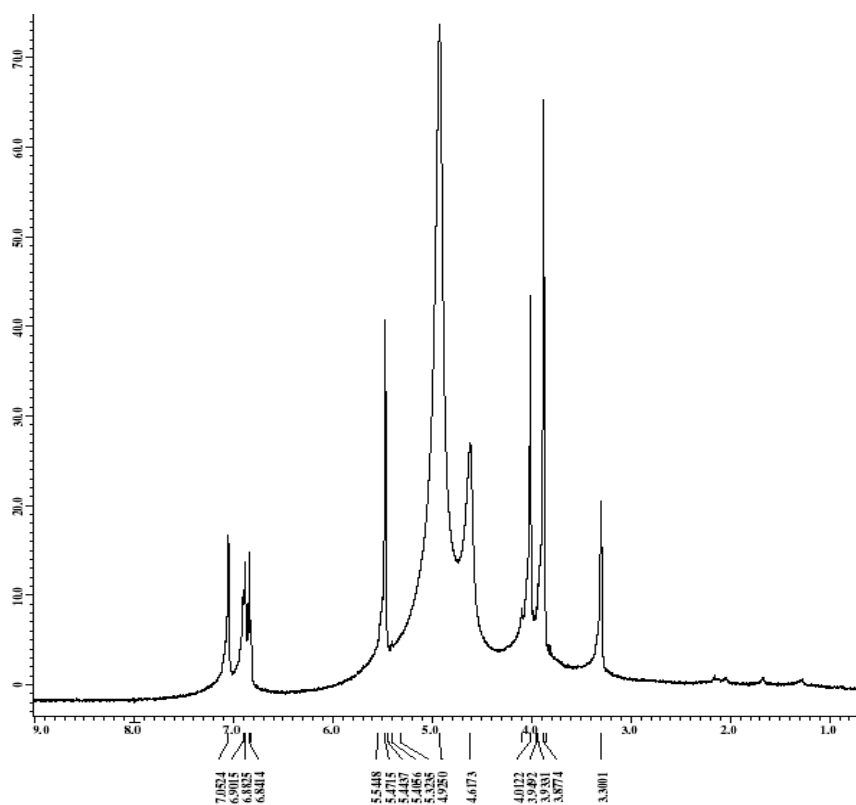


Figura 13 – espectro de RMN ^1H da 4-hidroxi-3-metoxibenzilamina (MeOH)

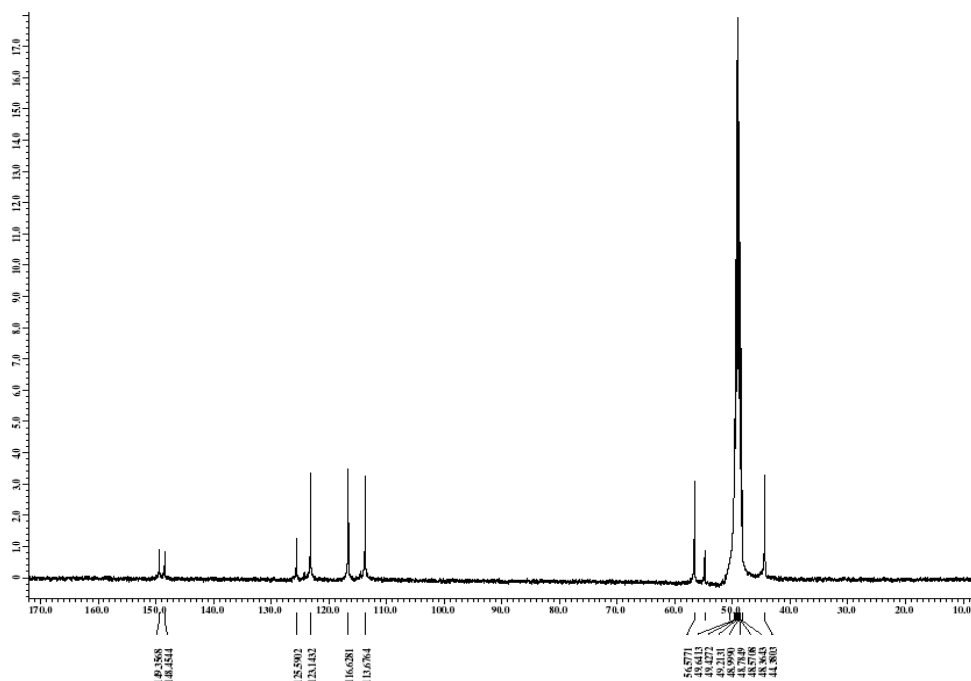


Figura 14 – espectro de RMN ^{13}C da 4-hidroxi-3-metoxibenzilamina (MeOH)

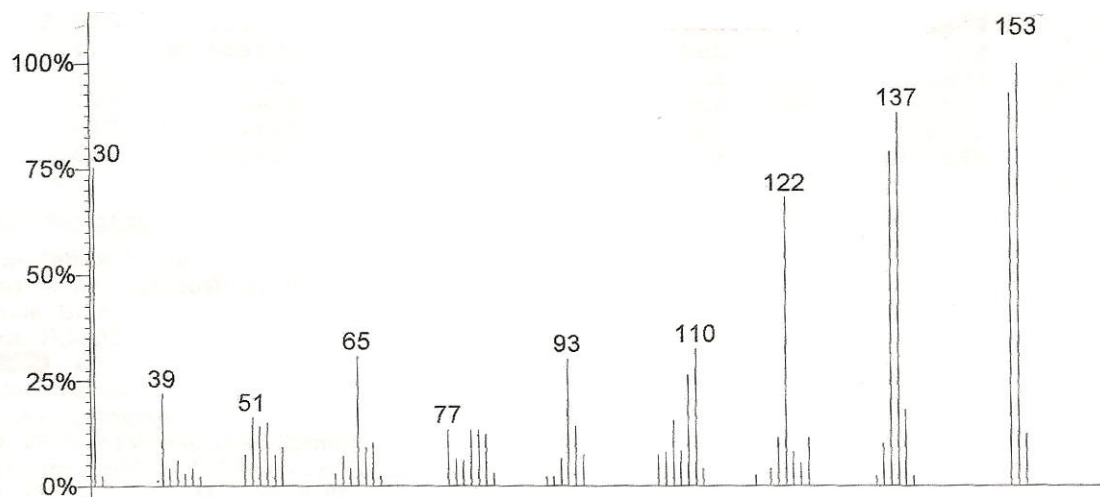


Figura 15 – espectro de massa da 4-hidroxi-3-metoxibenzilamina

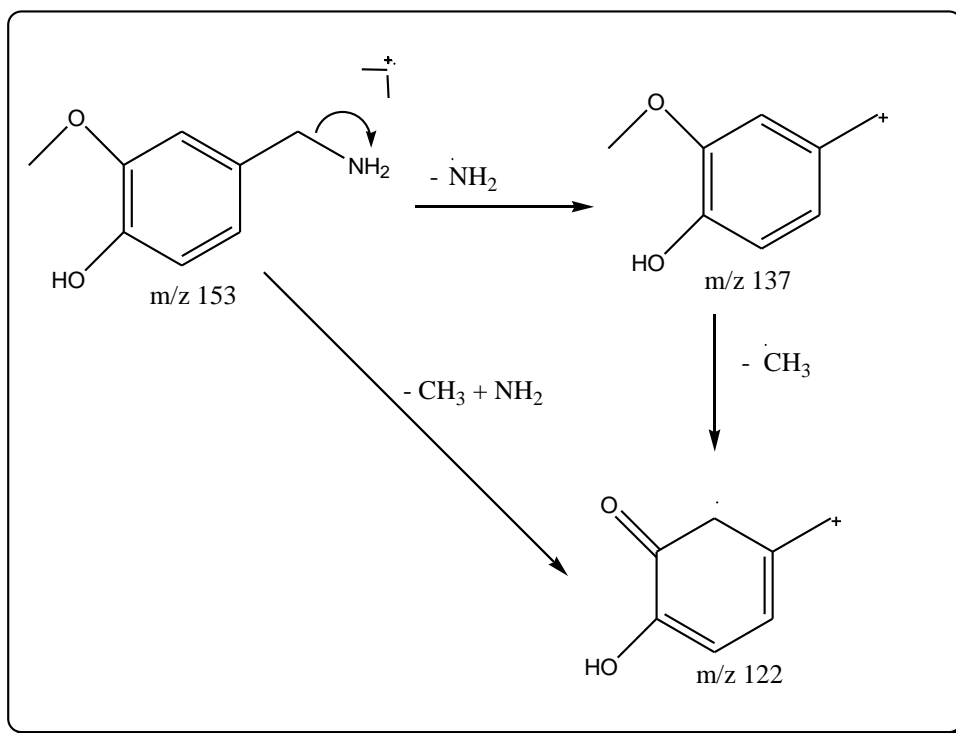
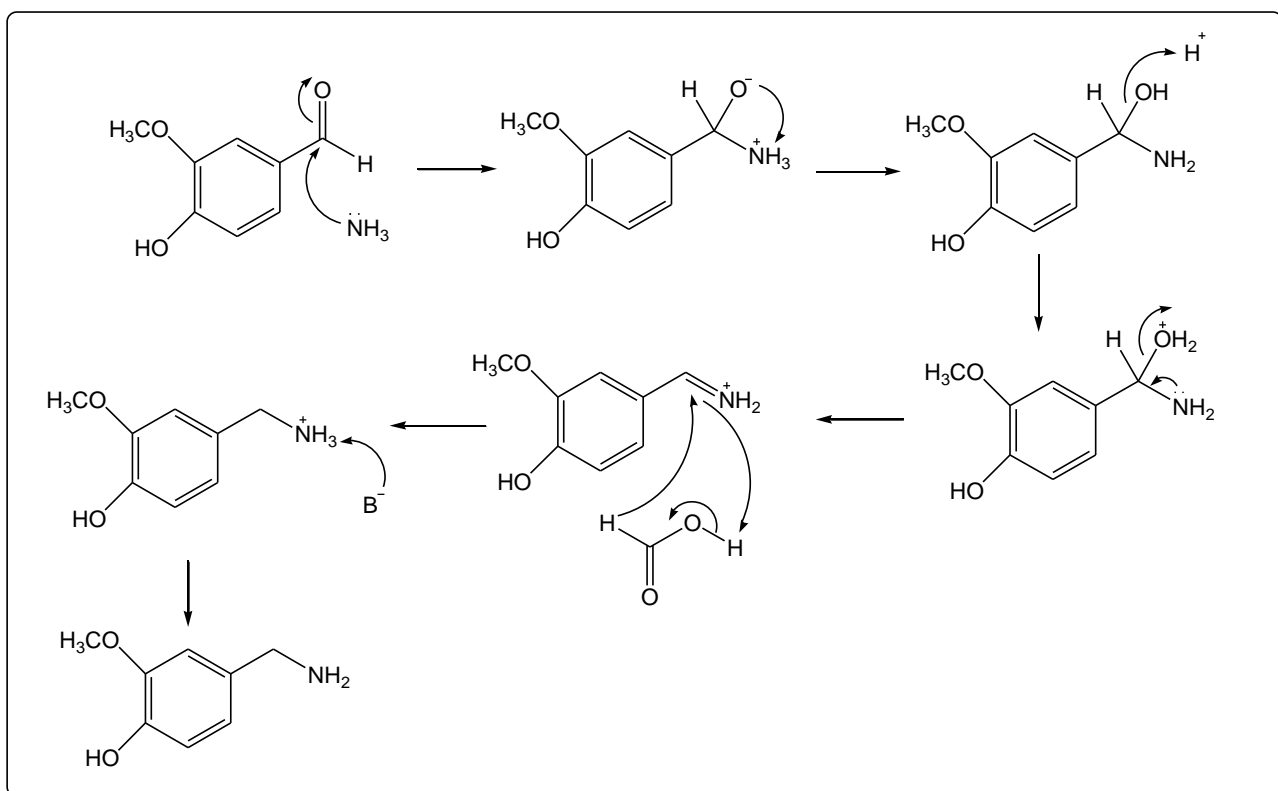
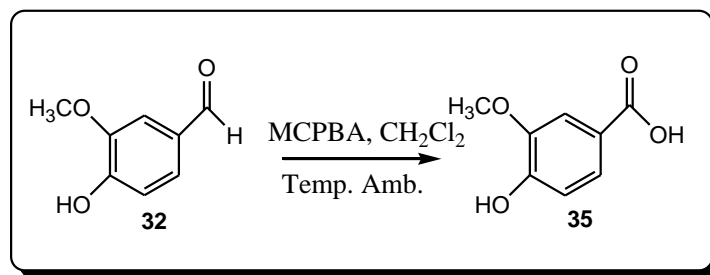


Figura 16 – proposta de fragmentação da 4-hidroxi-3-metoxibenzilamina



Esquema 20 – proposta mecanística para formação da 4-hidroxi-3-metoxibenzilamina

6.1.2- Síntese do ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzóico



Esquema 21 - Síntese do ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzóico

Esta síntese baseou-se no procedimento descrito por BARTON et al, que utiliza como agente oxidante o ácido metacloroperbenzóico (MCPBA) uma proporção de 1:2 equivalente em relação a vanililamina e tendo o diclorometano como solvente. A reação se processou com agitação magnética a temperatura ambiente por quatro horas onde a mesma foi evaporada e purificada por métodos habituais para fornecer o produto **35** com 60% de rendimento.

A confirmação do produto foi dada através do espectro de massas que demonstrou a presença do íon molecular na relação massa/carga (m/z) 168, bem como o espectro de RMN ¹H que verifica-se a ausência do sinal relativo do hidrogênio aldeídico e a presença do grupo carboxílico no espectro de RMN ¹³C.

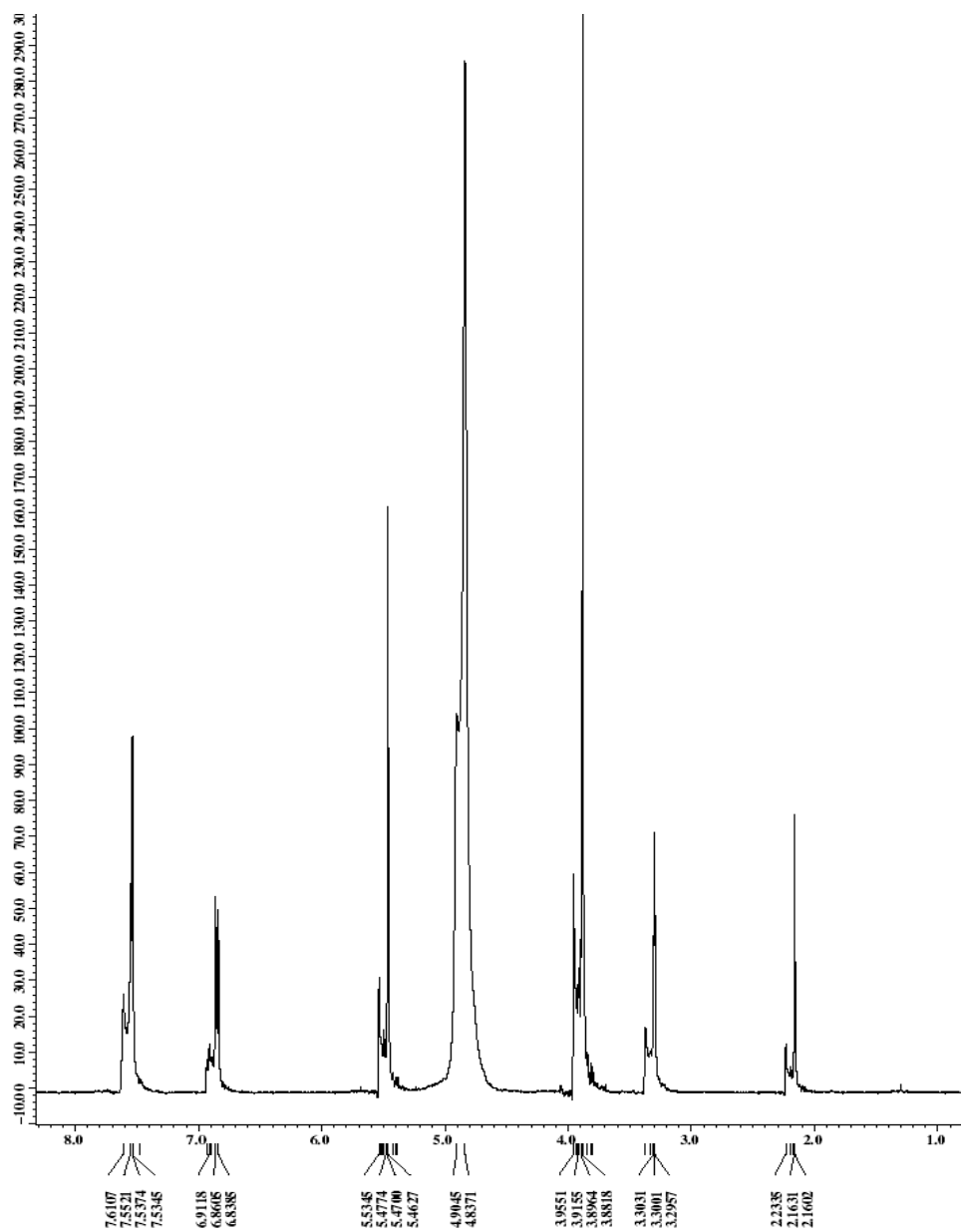


Figura 17 – espectro de RMN ^1H do ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzóico (CDCl_3)

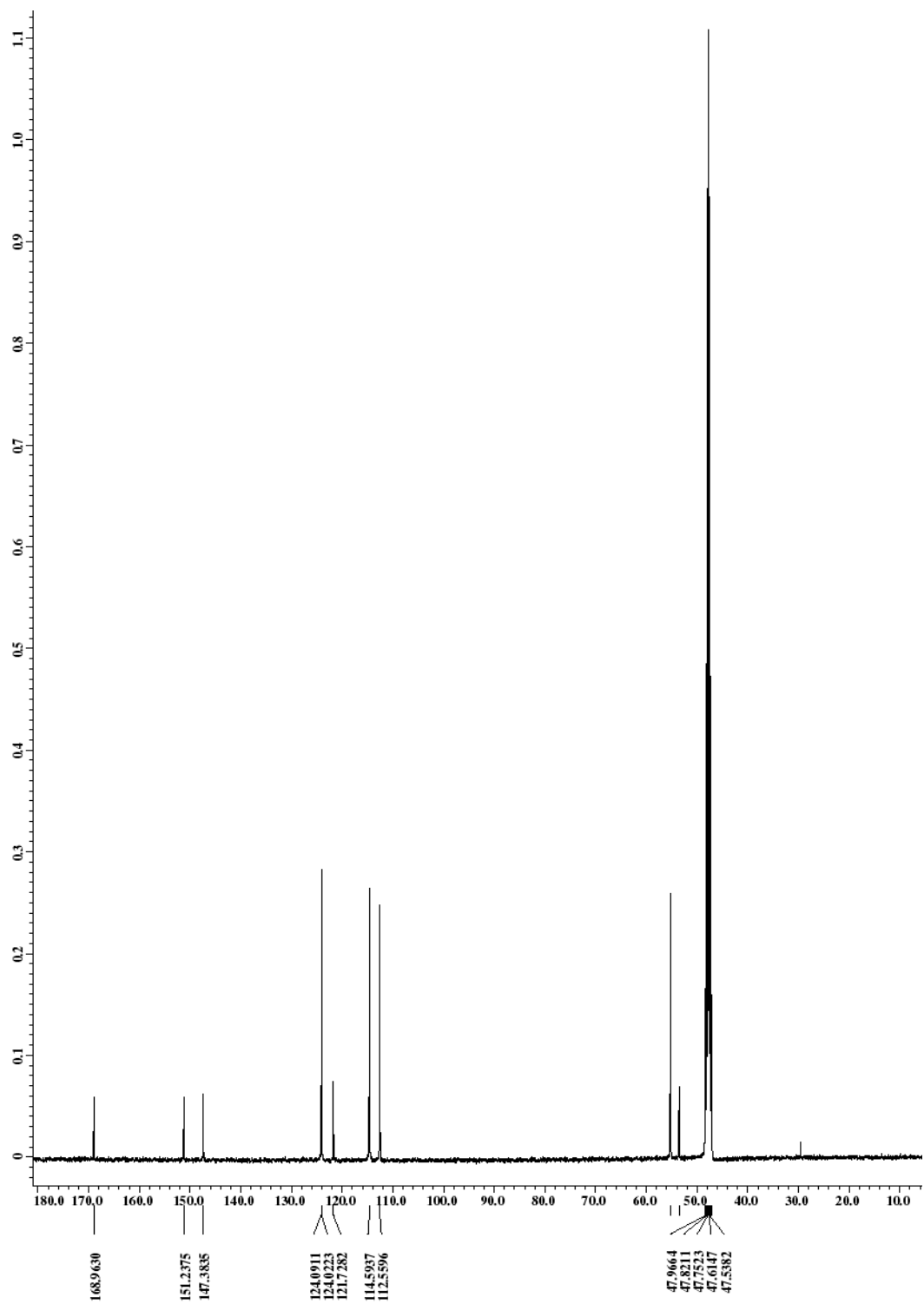


Figura 18 – espectro de RMN ^{13}C do ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzóico (CDCl_3)

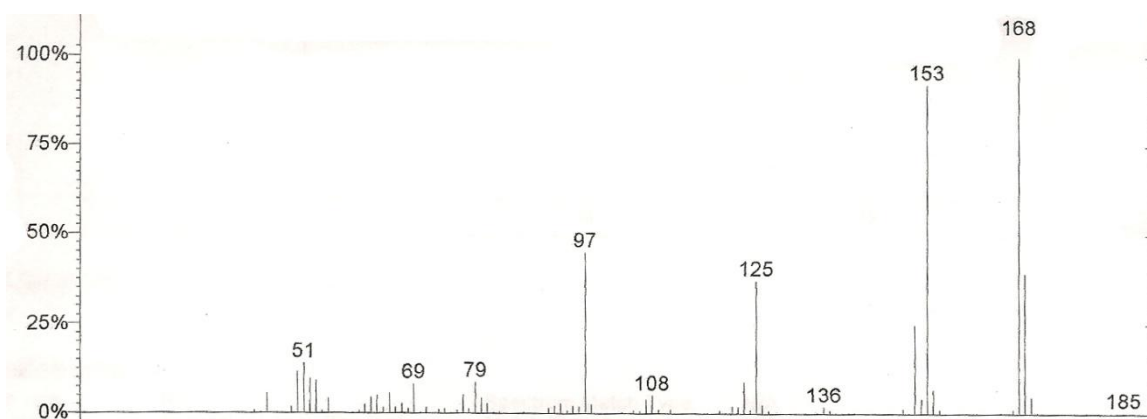


Figura 19 – espectro de massa do ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico

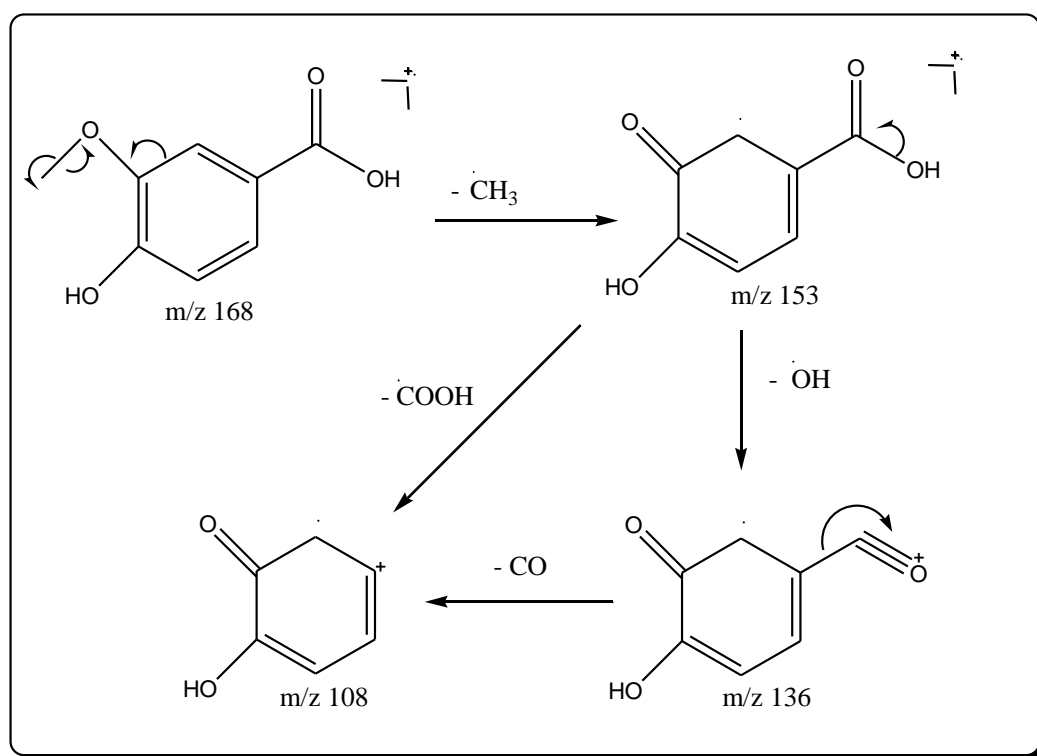
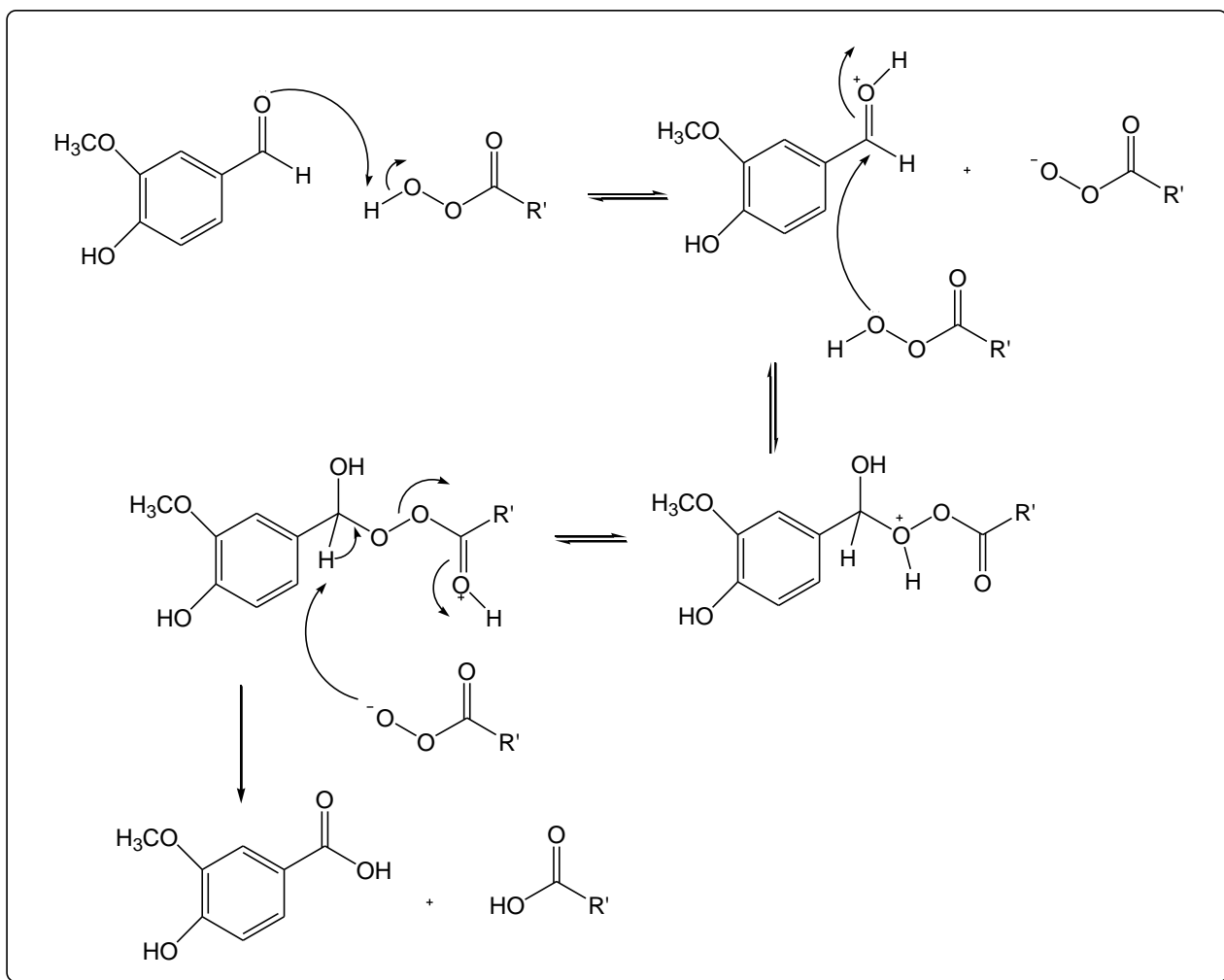
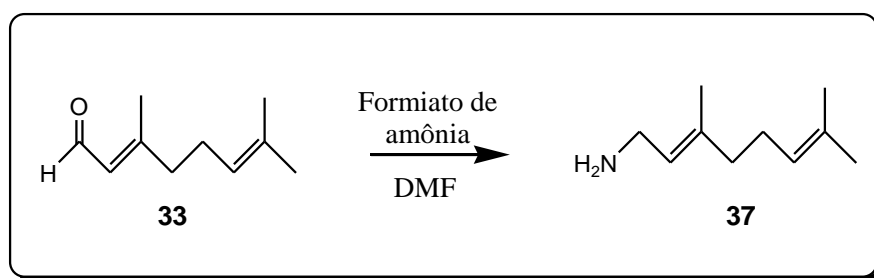


Figura 20 – proposta de fragmentação do ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico



Esquema 22 – proposta mecânica para formação do ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzóico

6.1.3- Síntese da 3,7 dimetilocta-2(E),6-dienilamina (geranilamina)



Esquema 23 - Síntese da 3,7 dimetilocta-2(E),6-dienilamina (geranilamina)

A síntese da geranilamina derivada do citral utiliza novamente a reação de aminação redutiva de compostos carbonílicos, como citral, via reação de LEUKART para obtenção do derivado aminado em uma única etapa e com rendimento satisfatório. O citral é submetido a aminação redutiva em presença de formiato de amônio em refluxo de DMF por um período de quatro horas. O solvente é destilado e o óleo residual é purificado por métodos cromatográficos resultando em um óleo âmbar com 66% de rendimento.

O produto formado **37** foi confirmado pela presença do grupo metilênico vizinho ao grupo NH_2 a δ 3,27 ppm no espectro de hidrogênio, bem como a presença de um sinal a δ 1,98 ppm relativo aos grupos NH_2 da amina e ausência do sinal relativo ao próton aldeídico a δ 7,8 ppm.

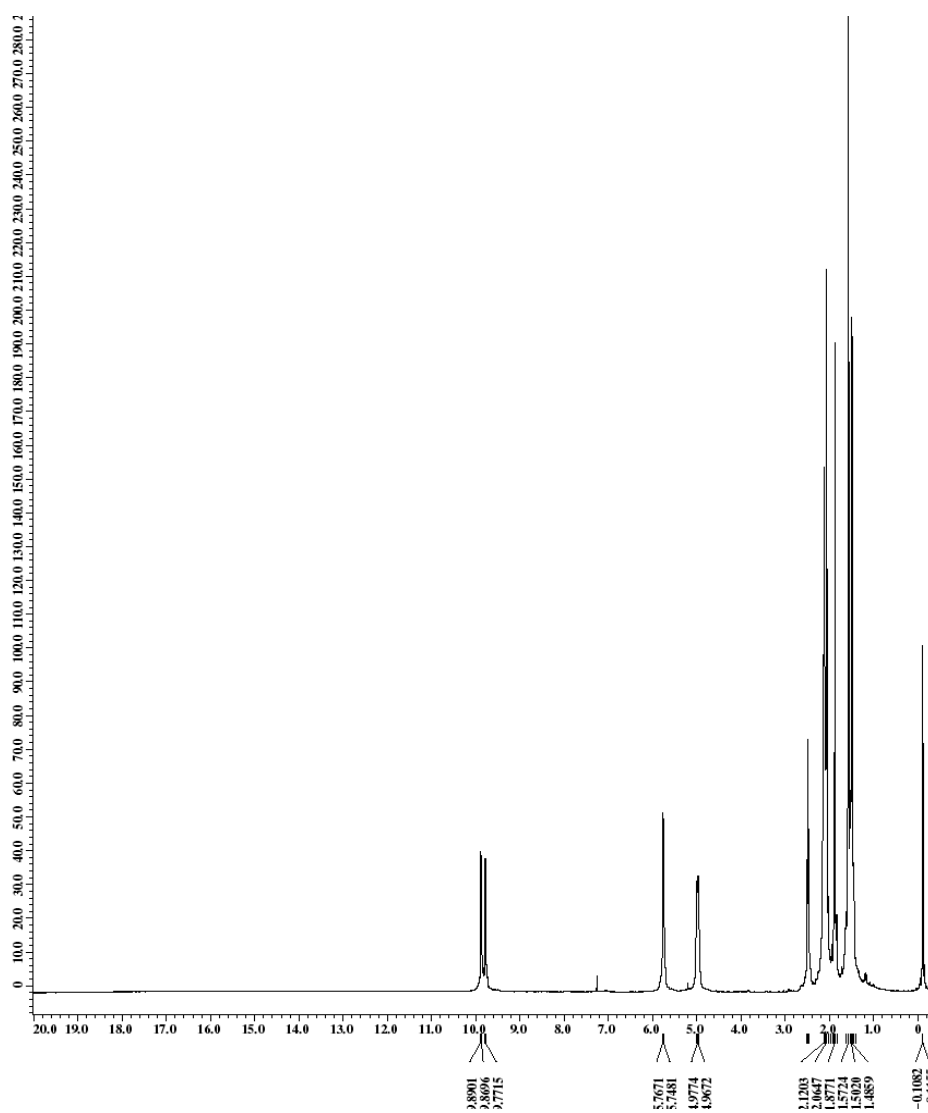


Figura 21 – espectro de RMN ^1H da 3,7-Dimetil-octa-2,6-dienal (citral) (CDCl_3)

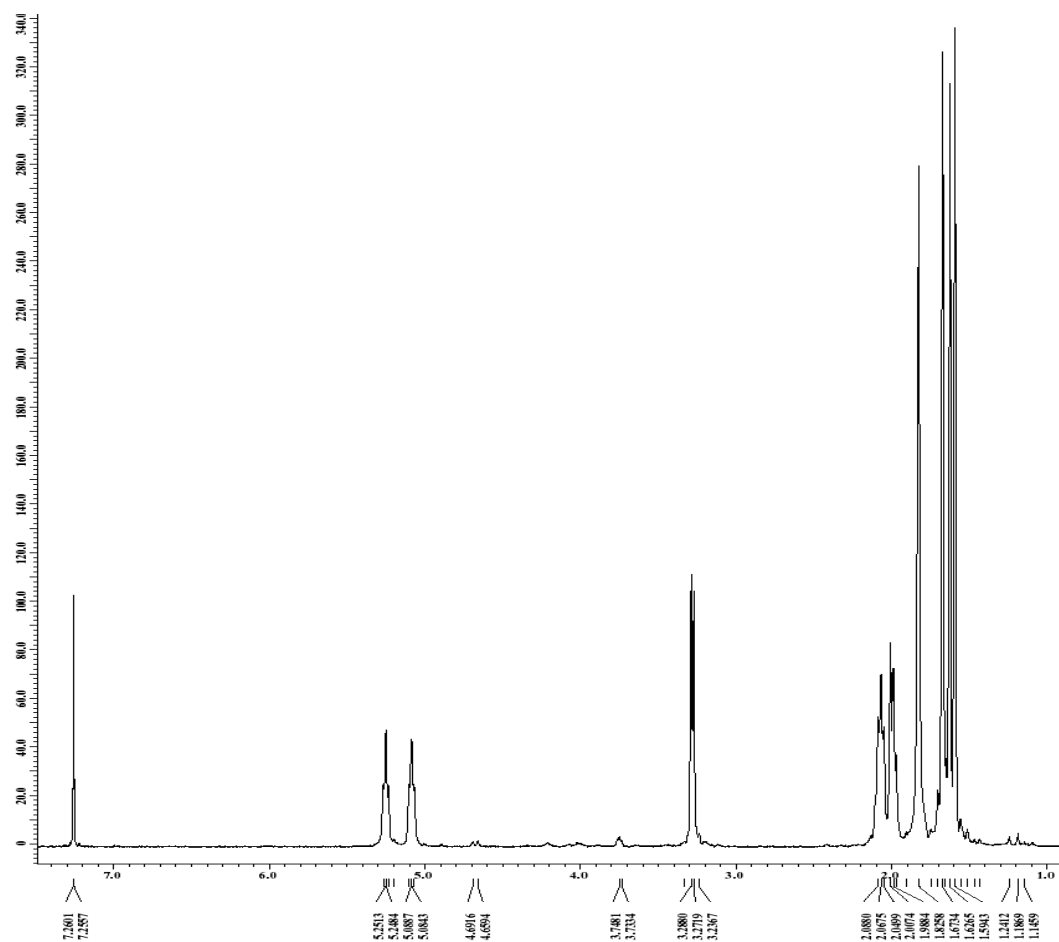


Figura 22 – espectro de RMN ^1H da 3,7 dimetilocta-2(*E*),6-dienilamina (CDCl_3)

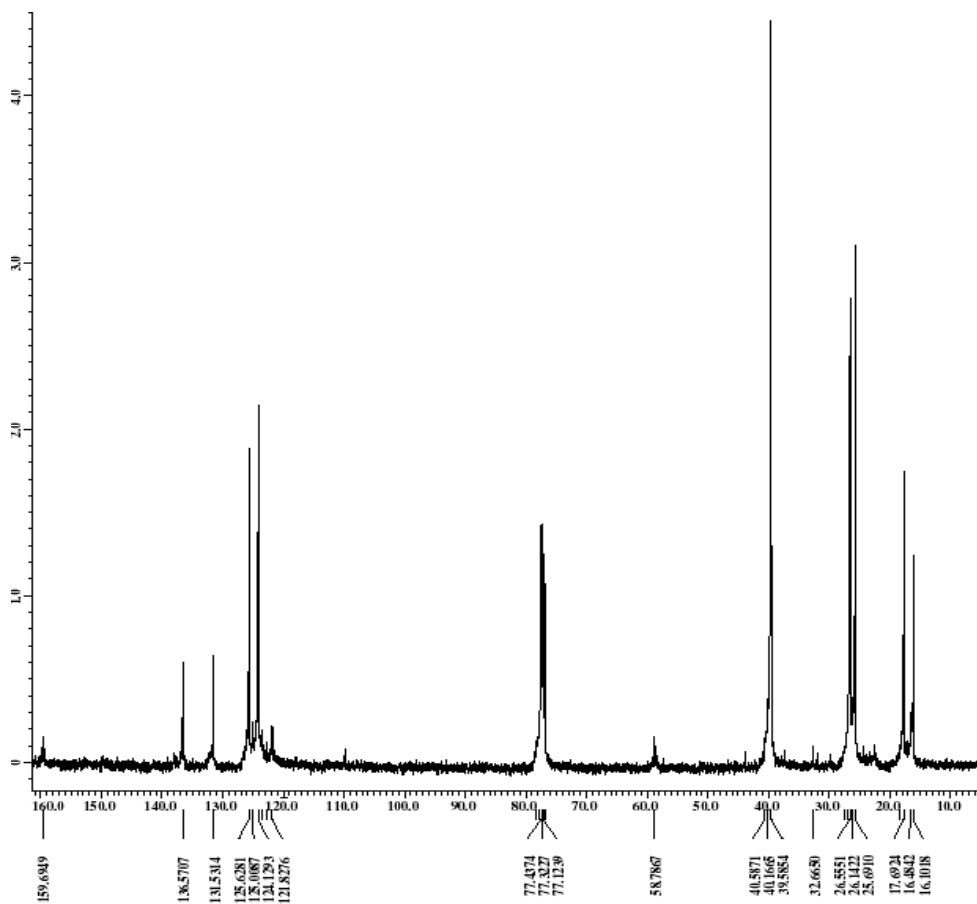


Figura 23 – espectro de RMN ¹³C da 3,7 dimetilocta-2(E),6-dienilamina (CDCl₃)

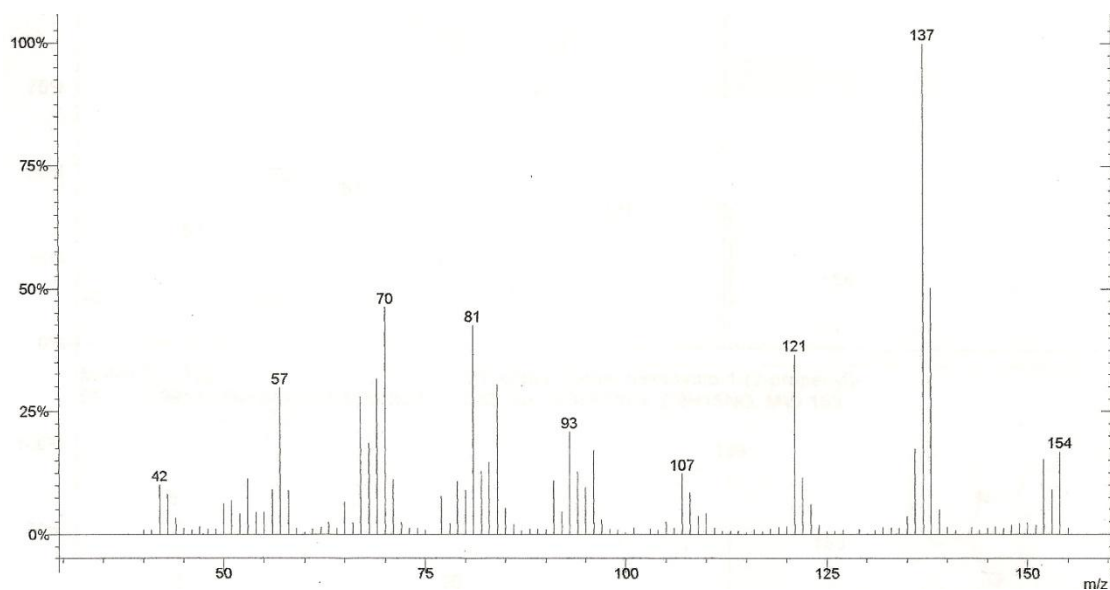
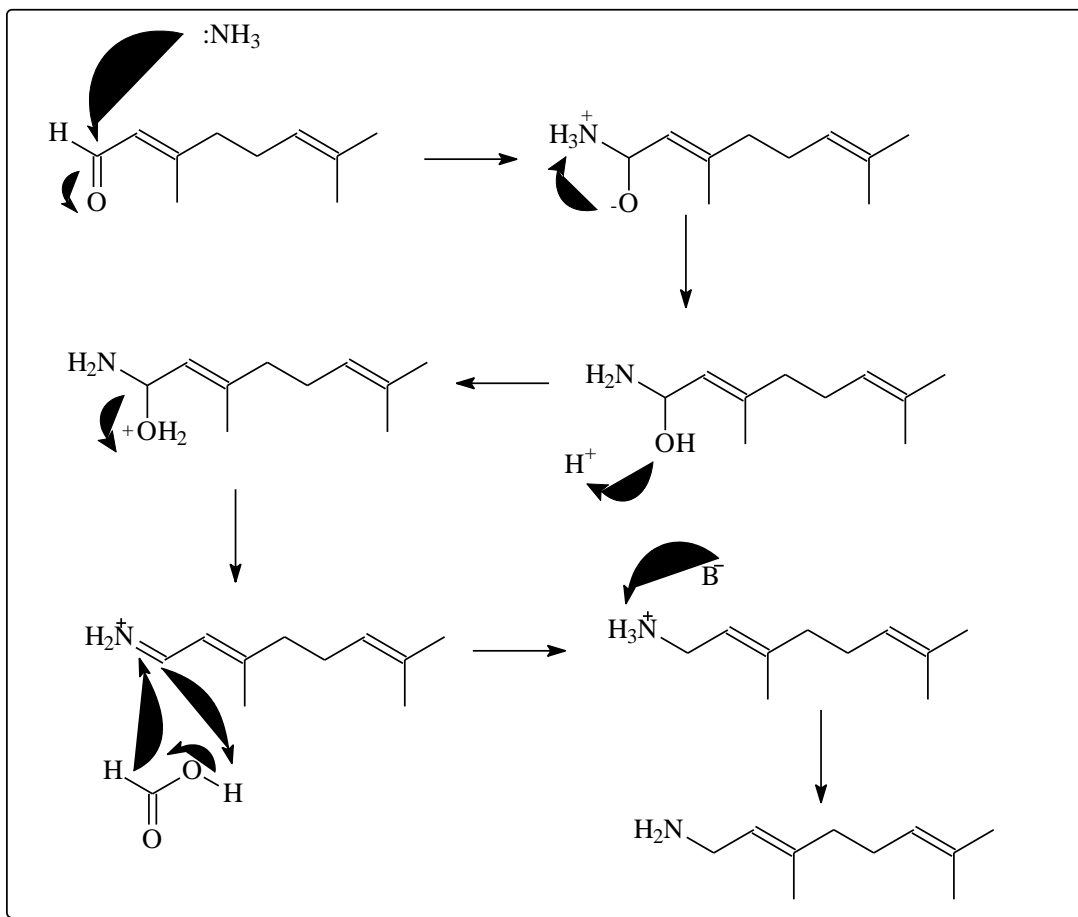
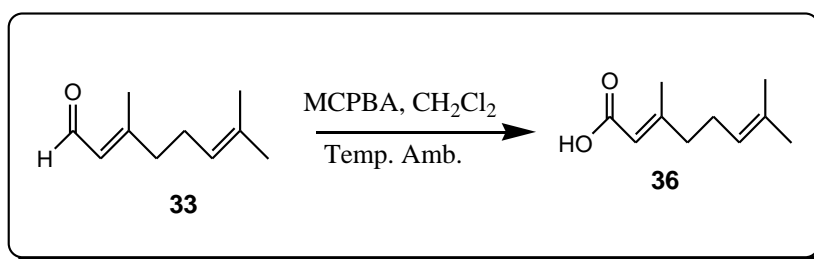


Figura 24 – espectro de massa da 3,7 dimetilocta-2(E),6-dienilamina



Esquema 24- Proposta mecanística para formação da 3,7 dimetilocta-2(E),6-dienilamina

6.1.4- Síntese do ácido 3,7-dimetilocta-2(E),6-dienóico (gerânico)



Esquema 25 - Síntese do ácido 3,7-dimetilocta-2(E),6-dienóico (gerânico)

A síntese do ácido gerânico derivado do citral baseou-se nos trabalhos descritos por Barton *et al* de oxidação de aldeídos para ácidos carboxílicos utilizando quantidades equimoleculares de citral e ácido metacloroperbenzóico (MCPBA) em diclorometano. A síntese foi realizada em temperatura ambiente com agitação constante no período de quatro horas. A reação foi acompanhada por CCDS (cromatografia em camada delgada de sílica) até o desaparecimento do material de partida eluída com acetato/hexano (8:2) e revelada em uma solução etanólica de ácido sulfúrico 40%.

A reação após elaboração e purificação pelos meios habituais forneceu o ácido citronélico **36** com rendimento de 56%. A confirmação do produto foi possível através do espectro de RMN ^1H que demonstra a presença do grupo OH a δ 7,26 ppm e deslocamento do grupo metilênico H2 originalmente a δ 5,26 ppm para δ 5,68 ppm.

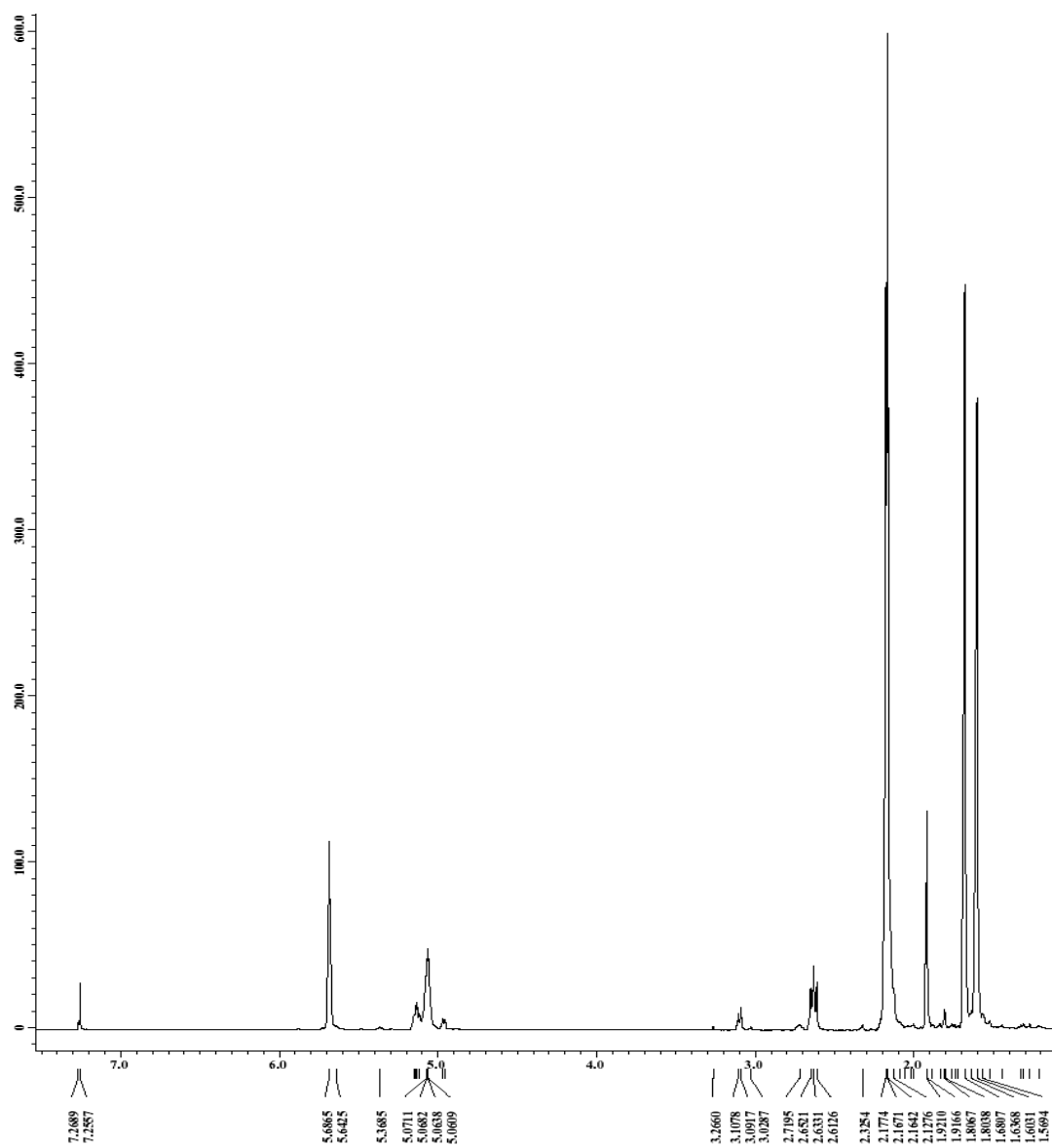


Figura 25 – espectro de RMN ^1H do ácido 3,7-dimetilocta-2(*E*),6-dienóico (CDCl_3)

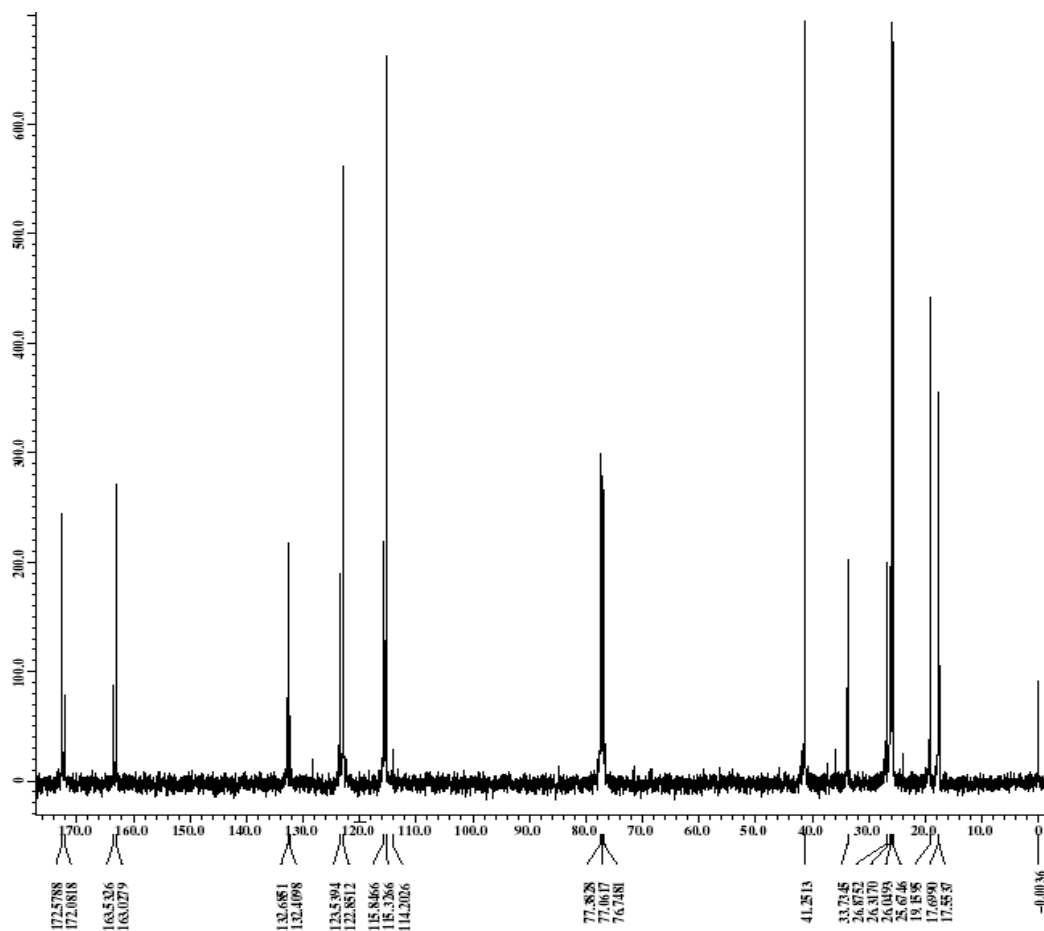


Figura 26 – espectro de RMN ¹³C do ácido 3,7-dimetilocta-2(E),6-dienóico (CDCl₃)

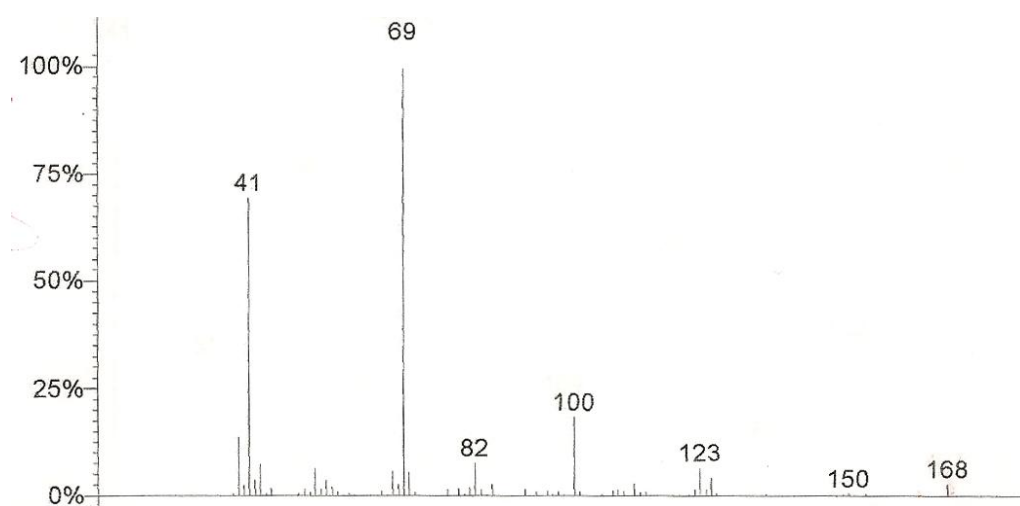


Figura 27– espectro de massa do ácido 3,7-dimetilocta-2(E),6-dienóico

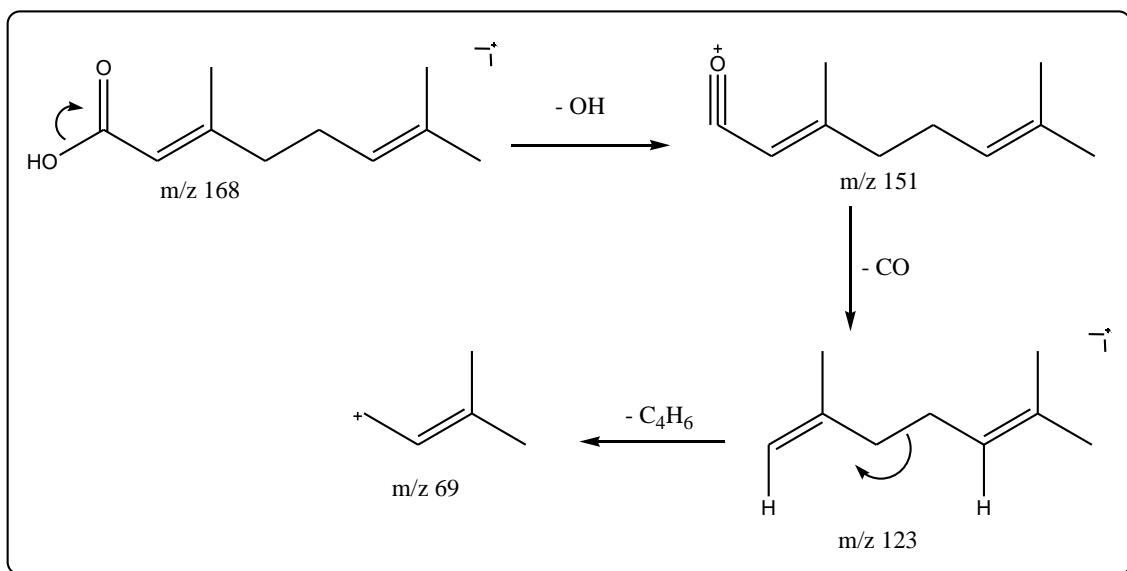
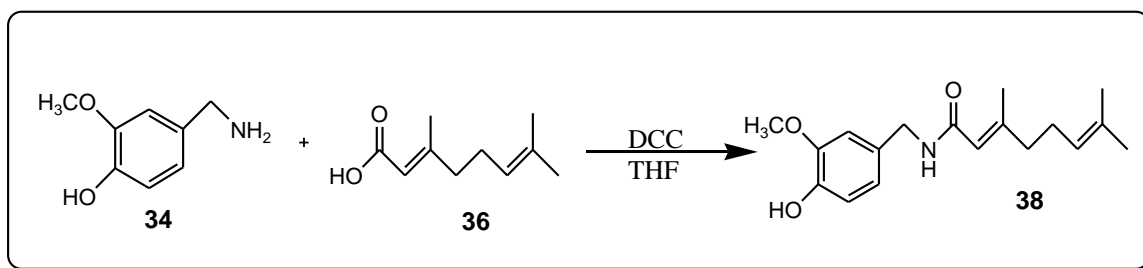


Figura 28 – proposta de fragmentação do ácido 3,7-dimetilocta-2(E),6-dienóico

6.1.5- Síntese do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(E),6-dienamida



Esquema 26 - Síntese do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(E),6-dienamida

A reação de acoplamento entre a vanililamina e ácido gerânico para formação da amida **38** análoga da capsaicina baseou-se no procedimento de JONES utilizando dicicloexilcarbodiimida em THF tem como utilização básica a atuação de grupos carboxila para formação de ligações peptídicas, como neste caso a amida.

A utilização de quantidades equimolares da amida e do ácido em quantidades molares de DCC permitiram após 48 horas de reação a

temperatura ambiente a formação da amida **38** que foi purificada por métodos cromatográficos e submetida a análise de espectroscopia de RMN ^1H , RMN ^{13}C e espectroscopia de massa.

Observa-se no espectro de RMN ^1H a presença dos sinais correspondentes aos prótons benzílicos que originalmente eram observados a δ 3,90 ppm na vanilamina e após o acoplamento encontram-se com sinal de δ 3,68 ppm.

Foi observado no espectro de RMN ^{13}C a variação do sinal δ 176ppm correspondente ao grupo carboxílico do ácido gerânico para δ 170ppm oriundo do acoplamento para formação da amida **38**.

O espectro de massas da amida **38** resultante do acoplamento da vanilamina com o ácido gerânico apresentou pico íon molecular M +2 com relação massa/carga de 303, este sofreu fragmentação com perda do radical (C_4H_7).

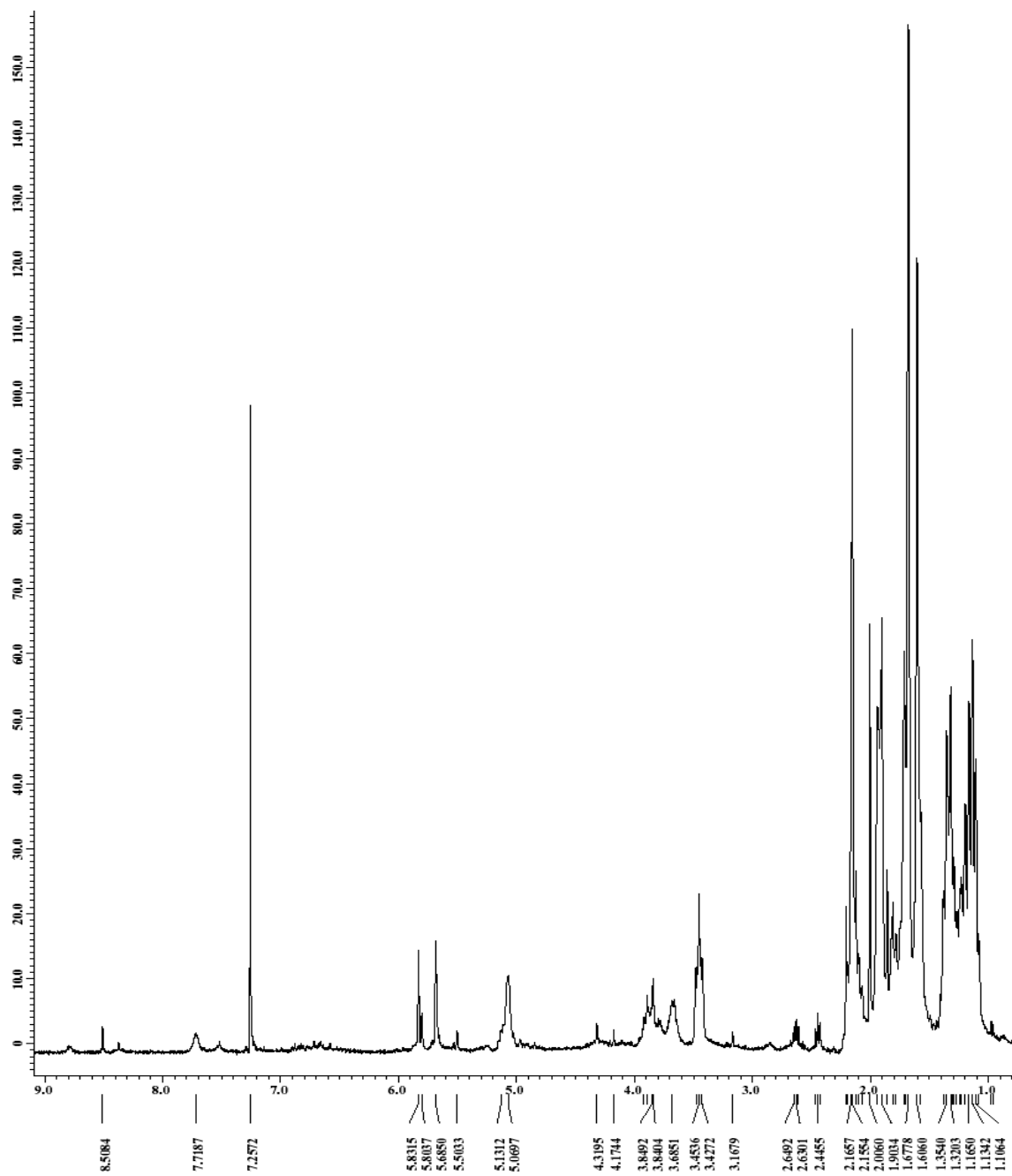


Figura 29 – espectro de RMN ^1H do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(E),6-dienamida (MeOH)

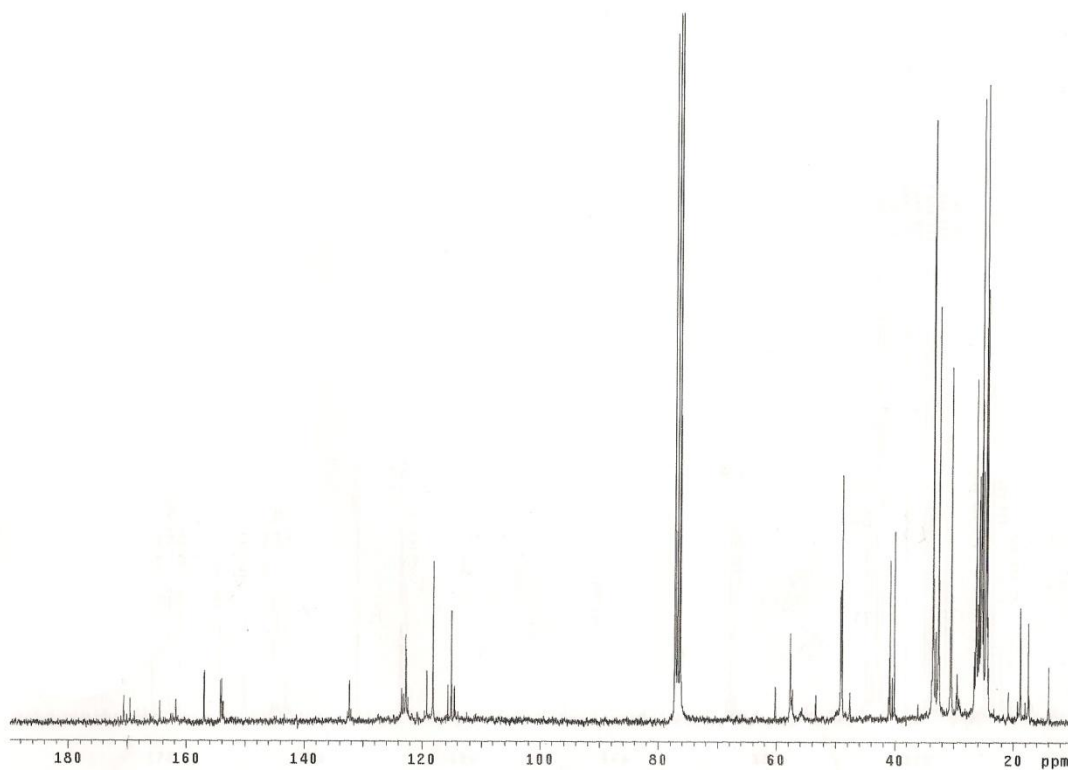


Figura 30 – espectro de RMN ^{13}C do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(E),6-dienamida (MeOH)

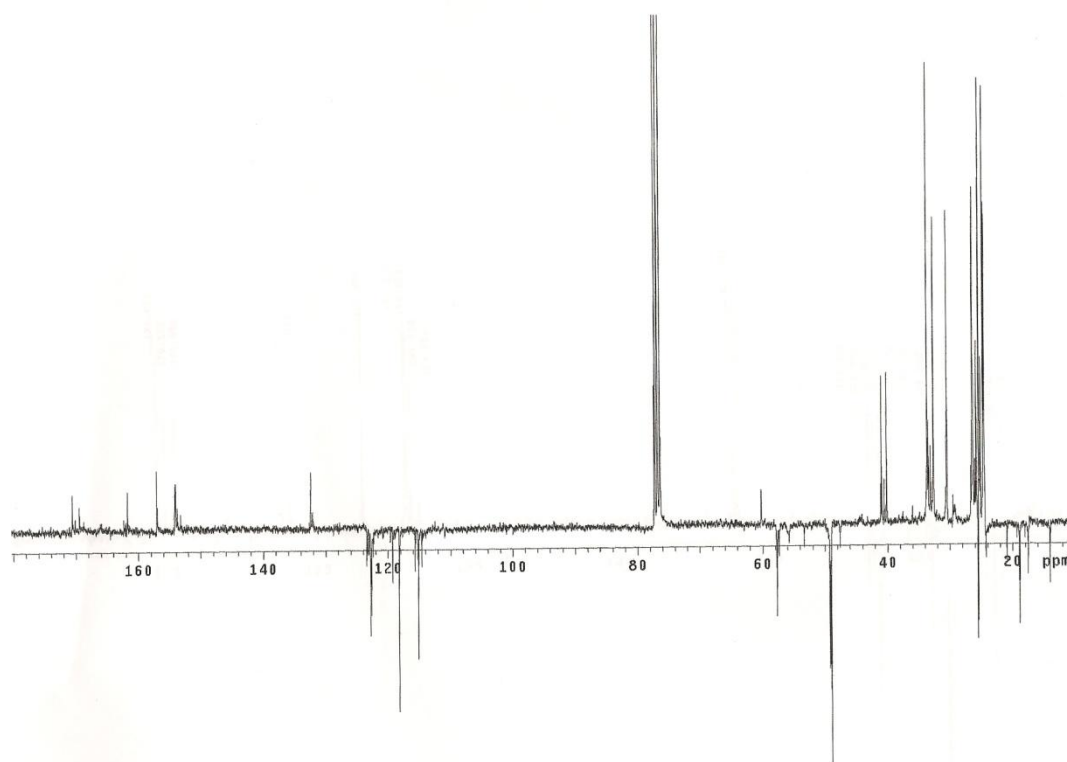
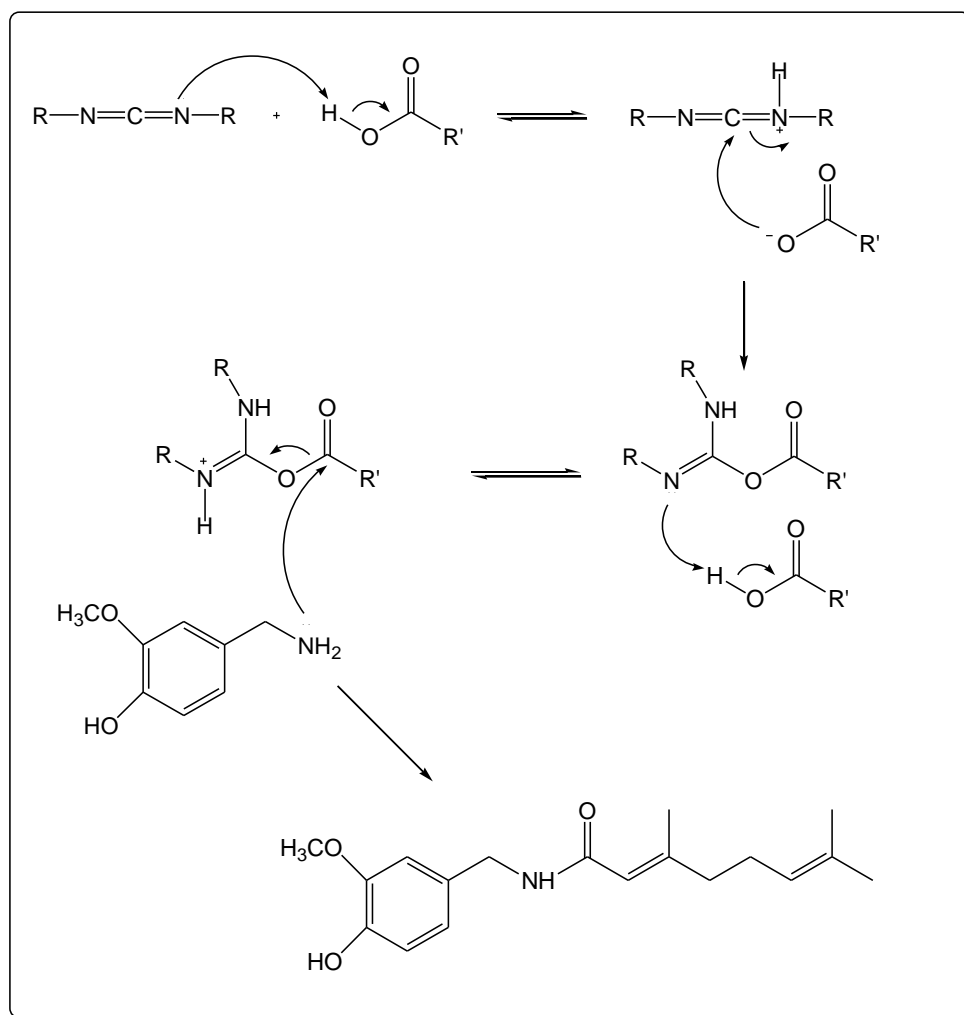
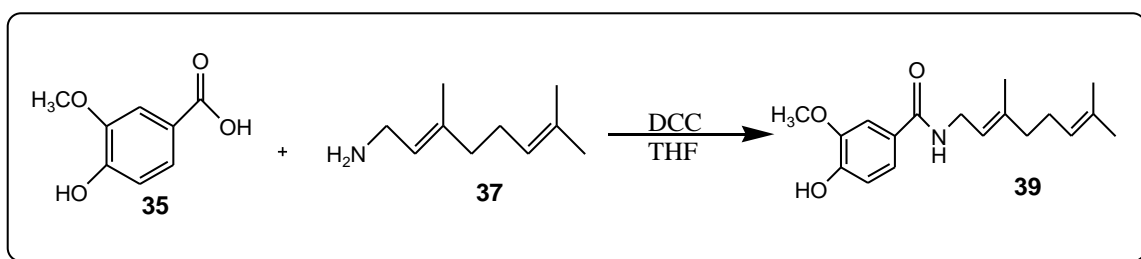


Figura 31 – espectro de APT do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(E),6-dienamida (MeOH)



Esquema 27- proposta mecanística para formação do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(E),6-dienamida

6.1.6-Síntese do N-(3',7'-dimetilocta-2(E),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxibenzamida



Esquema 28 - Síntese do N-(3',7'-dimetilocta-2(E),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxibenzamida

A reação de acoplamento utilizando o ácido vanílico e a geranilamina e presença de DCC em THF possibilitou a formação da amida **39** com obtenção de um análogo inédito da capsaicina com inversão na posição da carboxila que se encontra conjugada ao anel aromático.

A reação ocorreu por 48 horas a temperatura ambiente e após purificação do produto por cromatografia obtendo-se 0,65g com 65% de rendimento, este foi submetido à análise por espectro de RMN ^1H , RMN ^{13}C e espectroscopia de massa.

Observa-se no espectro RMN ^1H os sinais correspondentes a prótons metilênicos vizinhos ao grupamento NH, originalmente a δ 3,26 ppm se deslocarem para valores de δ 3,87 ppm.

A principal evidencia para formação do análogo **39** do tipo ligação peptídica no espectro de RMN ^{13}C é o deslocamento da carboxila do ácido vanílico de δ 175 ppm para δ 169,7 ppm.

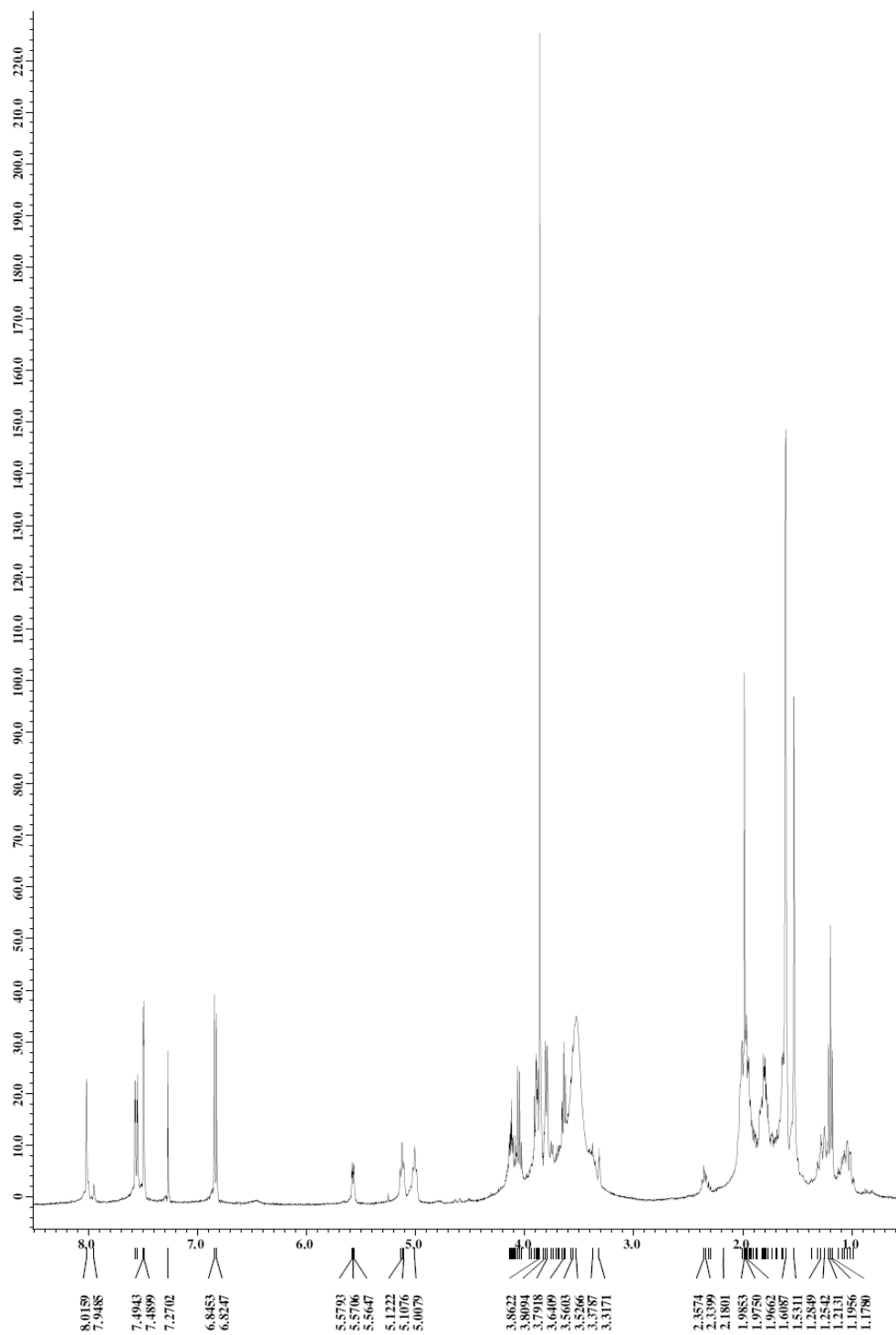


Figura 32 – espectro de RMN ^1H da N-(3',7'-dimetilocta-2 (*E*),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxibenzamida (MeOH)

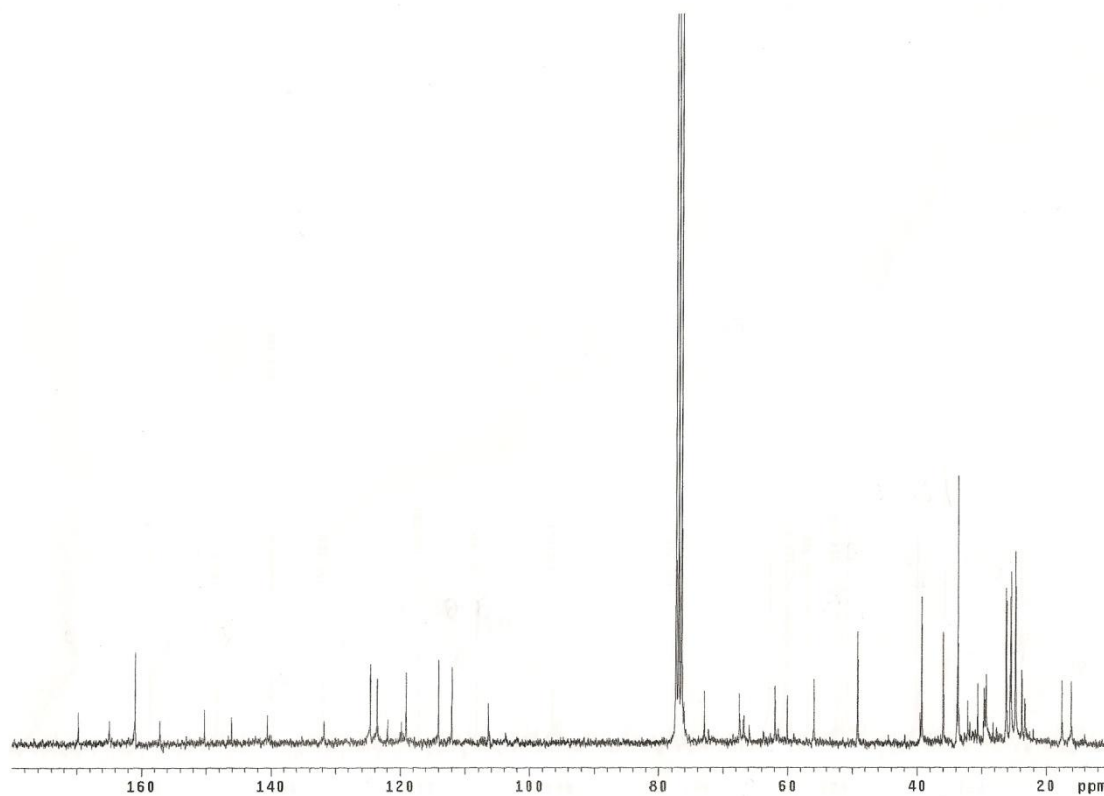


Figura 33 – espectro de RMN ^{13}C da N-(3',7'-dimetilocta-2 (*E*),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxi-benzamida (MeOH)

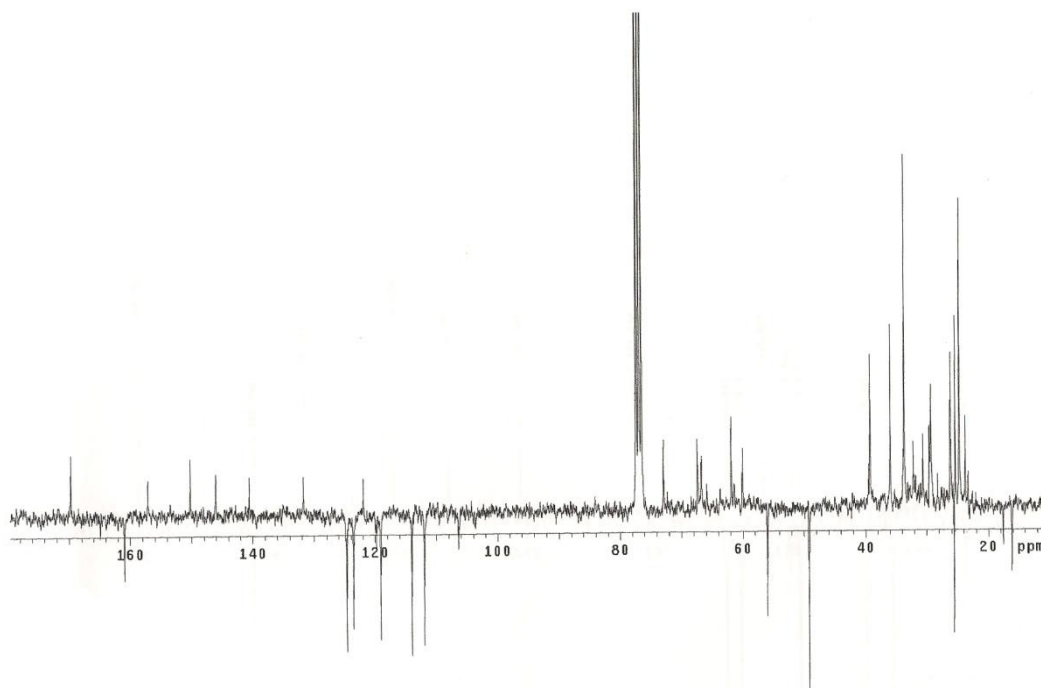
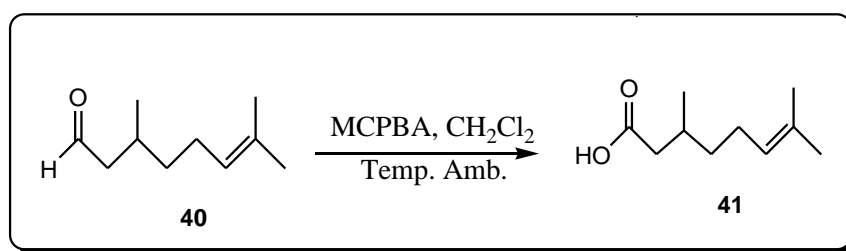


Figura 34 – espectro de APT da N-(3',7'-dimetilocta-2 (*E*),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxi-benzamida (MeOH)

6.2 – Síntese do esquema sintético 2

6.2.1- Síntese do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico (citronélico)



Esquema 29 – Síntese do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico (citronélico)

Utilizando as mesmas condições descrito por BARTON para a síntese do ácido gerânico no esquema sintético 1, obteve-se a oxidação do citronelal na presença de ácido metacloroperbenzóico e diclorometano, por agitação a temperatura ambiente por 48 horas. A reação foi acompanhada por CCDS e purificada por métodos habituais para fornecer o ácido citronélico **41** com 65% de rendimento.

A análise espectroscópica de RMN ^1H com a presença de um sinal a \square 7,27 ppm característico do grupo OH da carboxila e ausência do próton aldeídico a \square 7,80 ppm.

A principal evidencia da oxidação do citronelal foi o deslocamento do sinal referente à carbonila do aldeído originalmente a \square 190 ppm para \square 177ppm devido à formação do ácido carboxílico no espectro de RMN ^{13}C .

Observa-se no espectro de massas do ácido citronélico a presença do íon molecular na relação massa/carga em 172 e a fragmentação mais relevante é a perda da carboxila com a presença do fragmento 127 m/z.

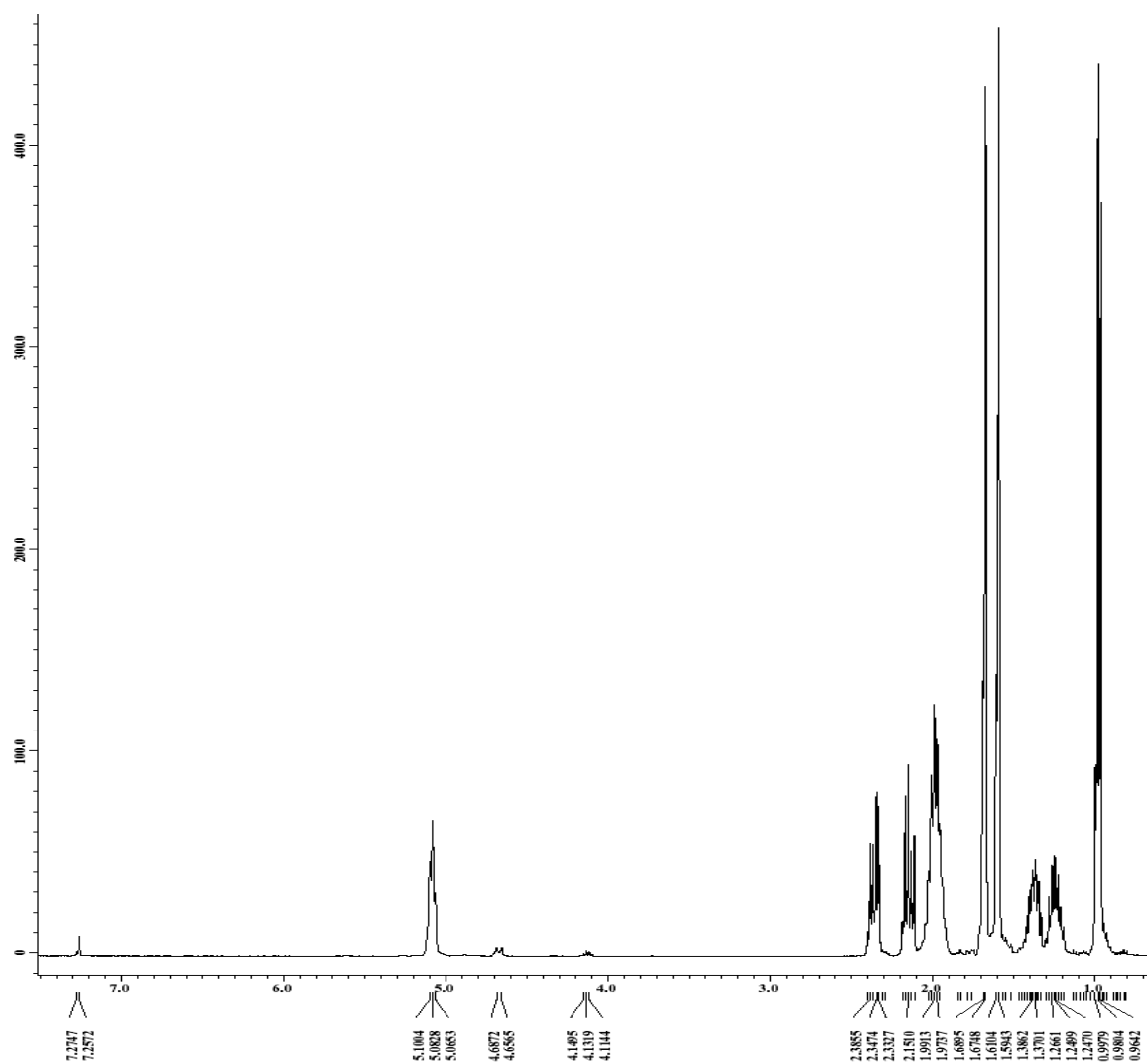


Figura 35 – espectro de RMN ^1H do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico (CDCl_3)

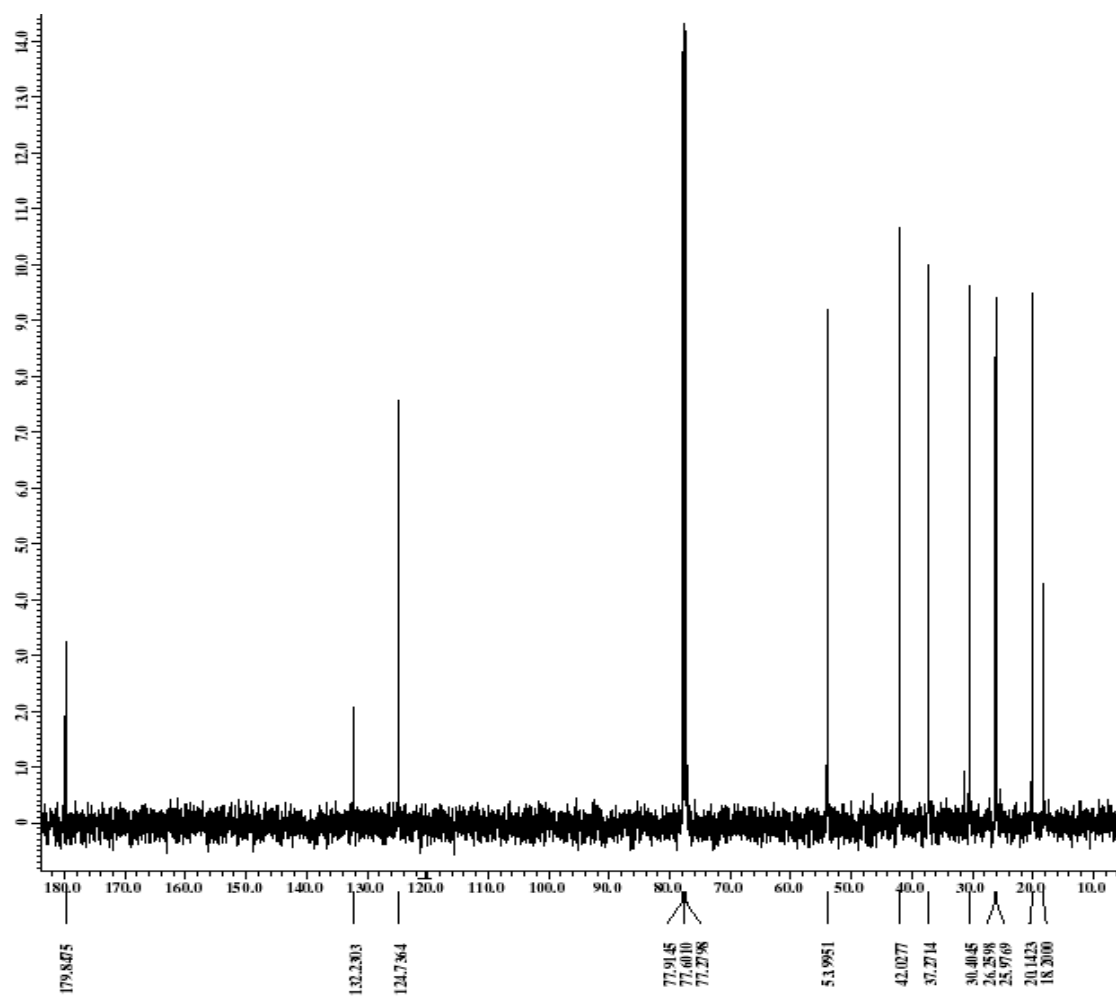


Figura 36 – espectro de RMN ^{13}C do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico (CDCl_3)

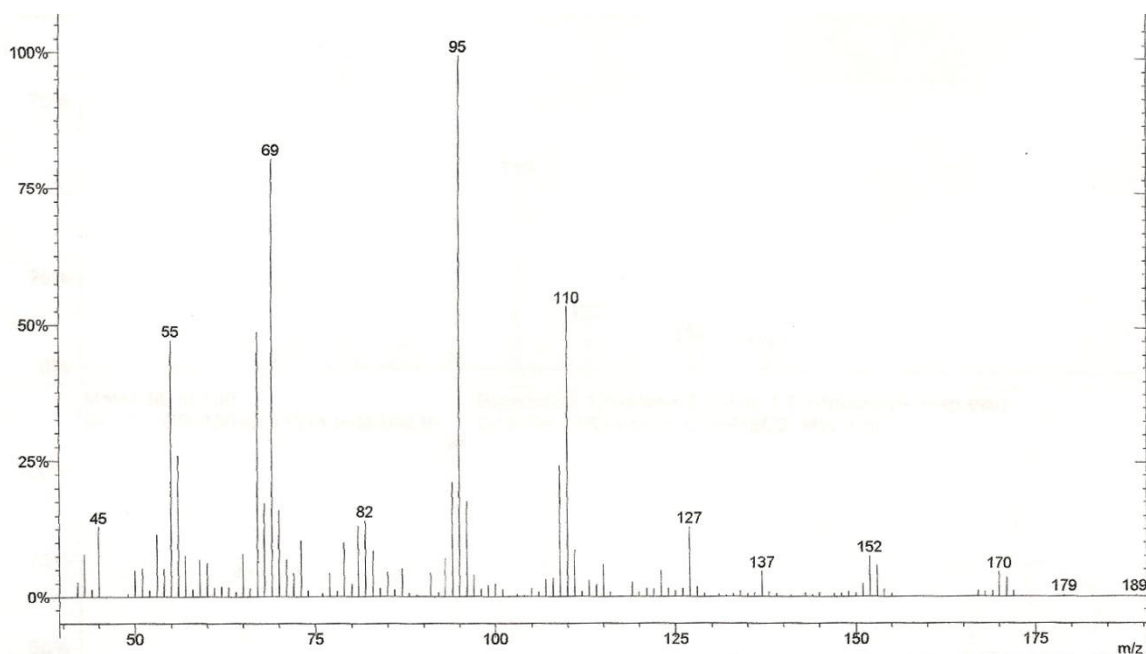


Figura 37 – espectro de massa do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico

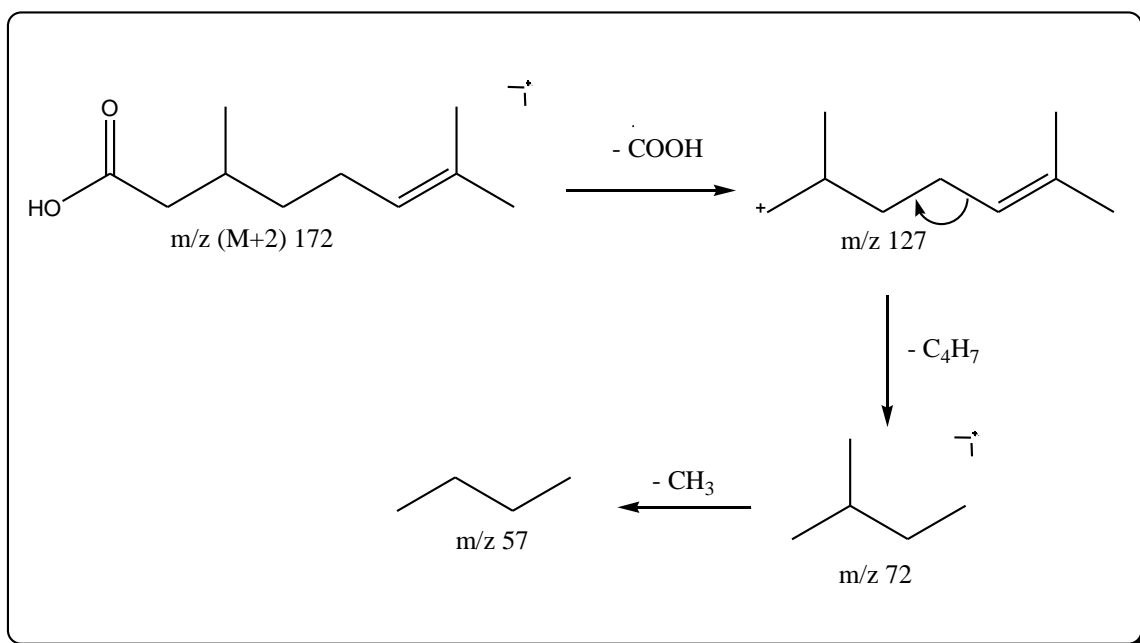
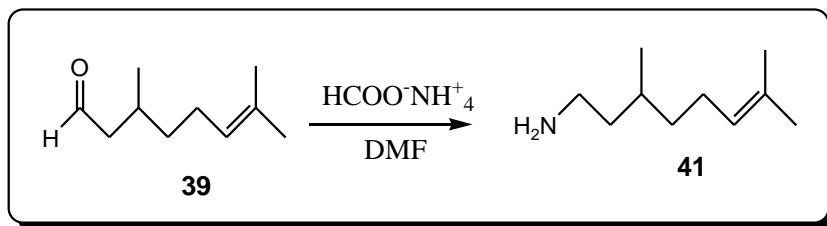


Figura 38 – proposta de fragmentação do ácido 3,7-dimetiloct-6-enóico

6.2.2- Síntese da 3,7-dimetiloct-6-enilamina (citronelilamina)



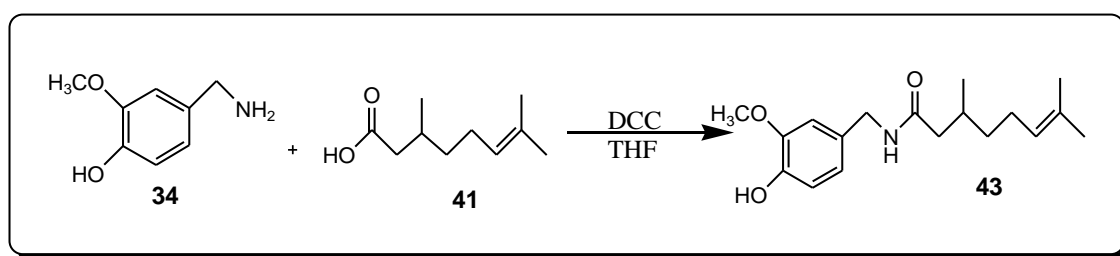
Esquema 30 – Síntese da 3,7-dimetiloct-6-enilamina (citronelilamina)

A síntese da citronelilamina **41** procedeu de forma análoga ao proposto para a síntese da geranilamina.

O citronelal foi submetido à destilação em presença de formiato de amônia e DMF, para efetuar a aminação redutiva do grupo carbonila conforme procedimento descrito por VOGEL. Após 4 horas de reação o produto obtido foi purificado por métodos cromatográficos e analisado por técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e RMN ^{13}C apresentando 60% de rendimento.

Como o material de partida disponível em nosso laboratório encontrava-se em pequena quantidade, não foi possível repetir a reação em maior escala e o procedimento foi interrompido até aquisição de nova quantidade do reagente em questão, o que impossibilitou a continuidade do trabalho no que se refere ao acoplamento com o ácido vanílico para obtenção do análogo de capsaicina **44**.

6.2.3- Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetiloct-6-enamida



Esquema 31 – Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetiloct-6-enamida

A reação de acoplamento entre a vanililamina e ácido citronélico para formação da amida **43** análoga da capsaicina baseou-se no procedimento de JONES utilizando dicicloexilcarbodiimida em THF tem como utilização básica a atuação de grupos carboxila para formação de ligações peptídicas, como neste caso a amida.

A utilização de quantidades equimolares da amida e do ácido em quantidades molares de DCC permitiram após 48 horas de reação a temperatura ambiente a formação da amida **43** que foi purificada por métodos cromatográficos e submetida a análise de espectroscopia de RMN ^1H , RMN ^{13}C e espectroscopia de massa.

Observa-se no espectro de RMN ^1H a presença dos sinais correspondentes aos prótons benzílicos que originalmente eram observados a δ 3,91 ppm na vanililamina e após o acoplamento encontram-se com sinal de δ 4,31 ppm.

Foi observado no espectro de RMN ^{13}C a variação do sinal δ 172,5 ppm correspondente ao grupo carboxílico do ácido gerânico para δ 177,7 ppm oriundo do acoplamento para formação da amida **43**.

O espectro de massas da amida **43** resultante do acoplamento da vanililamina com o ácido gerânico apresentou pico íon molecular $M + 2$ com relação massa/carga de 307, este sofreu fragmentação com perda do radical (C_4H_7)

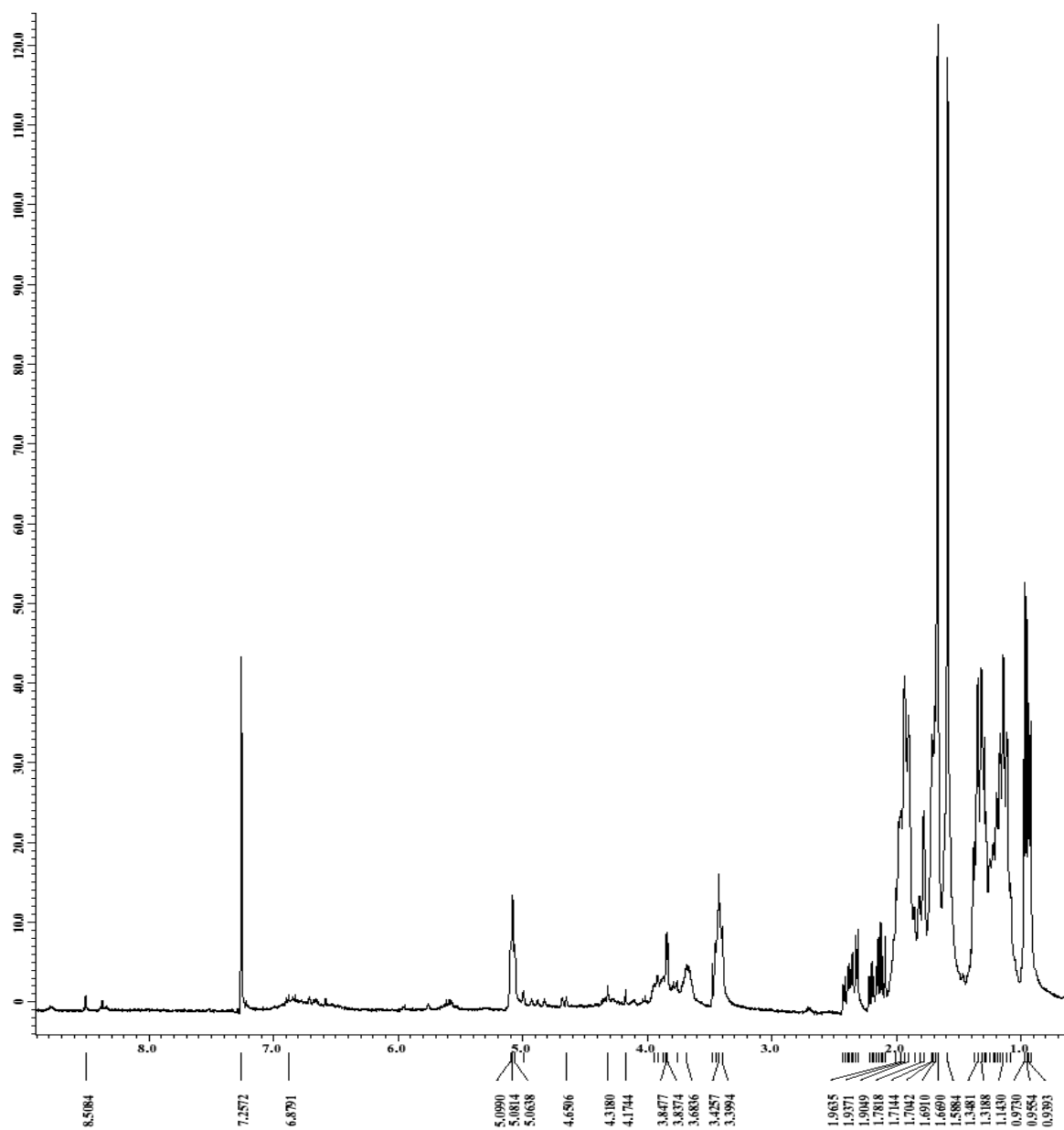


Figura 39 – espectro de RMN ^1H do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetil oct-6-enamida (MeOH)

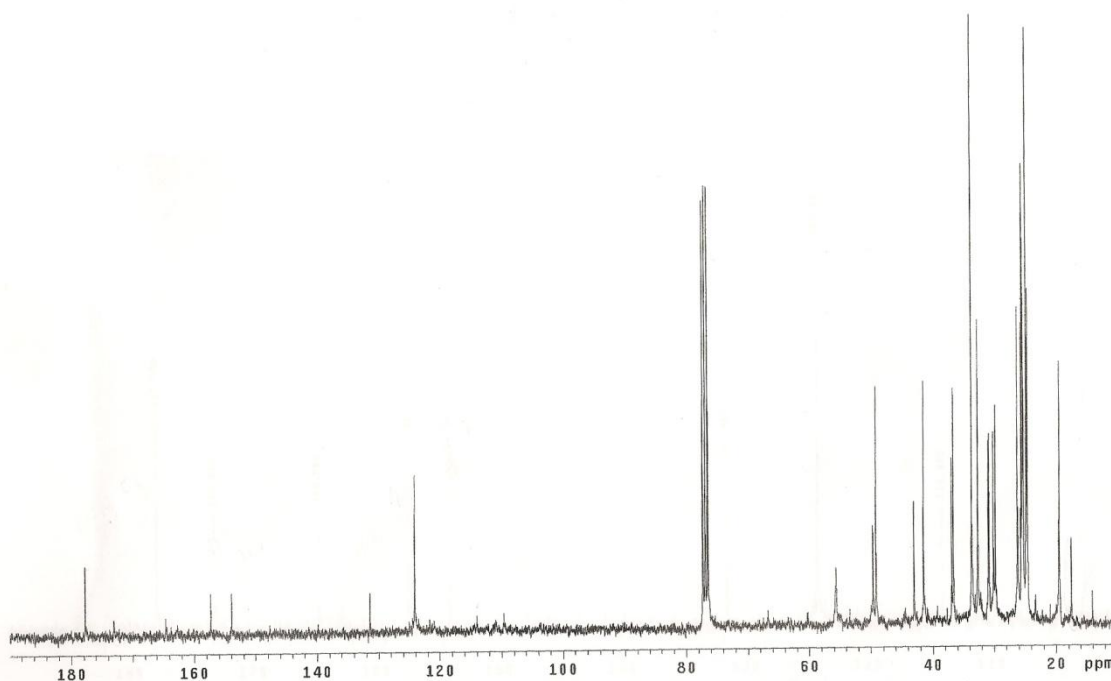


Figura 40– espectro de RMN ^{13}C do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetil-6-enamida (MeOH)

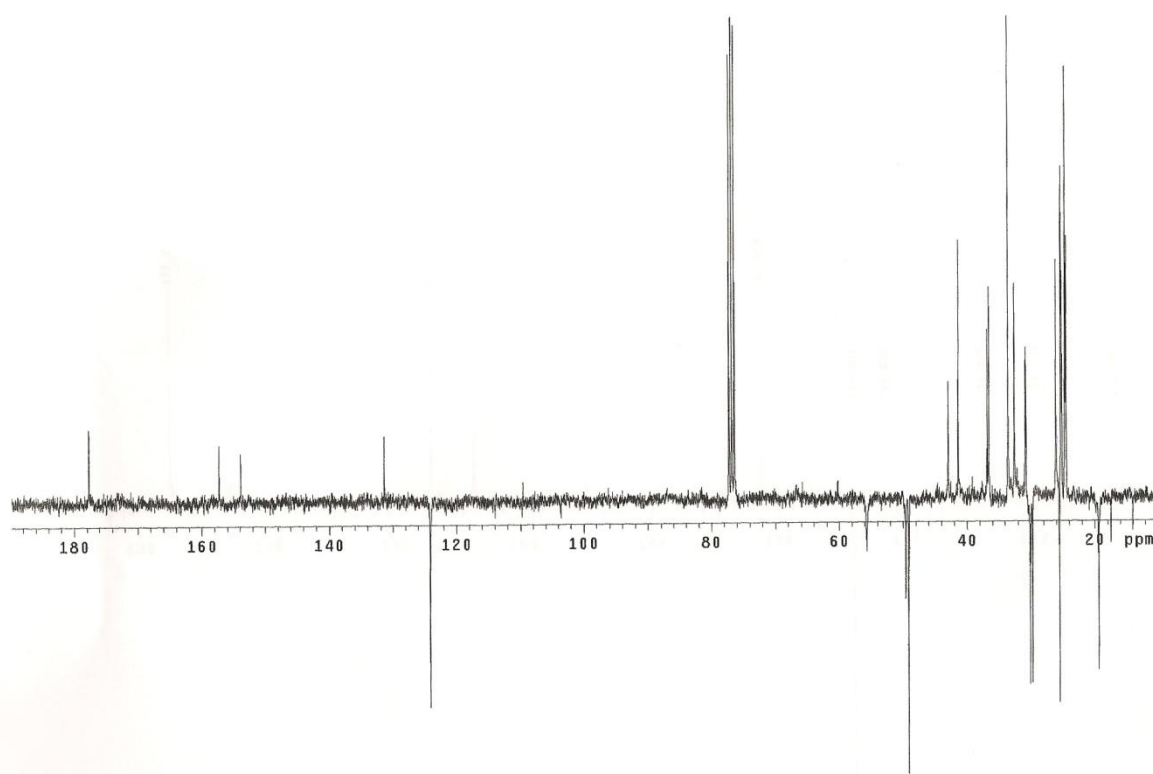


Figura 41 – espectro de APT do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetil-6-enamida (MeOH)

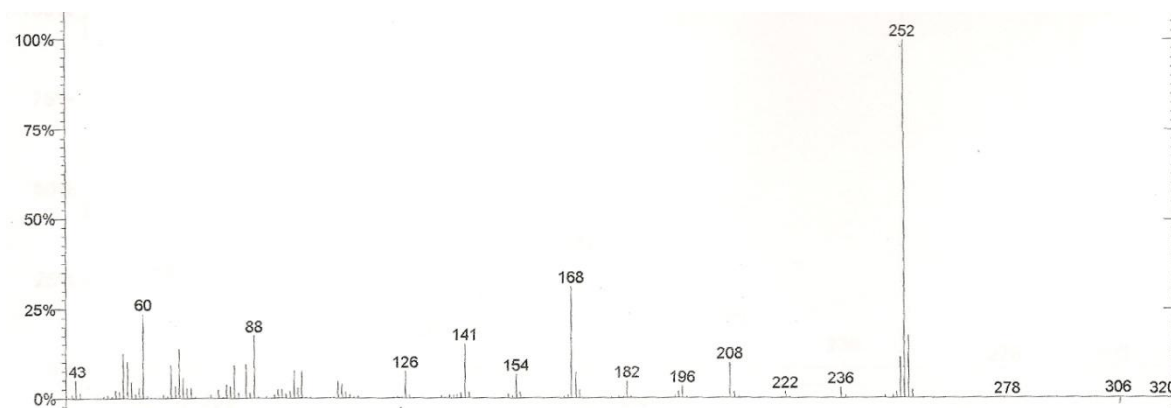


Figura 42– espectro de massa do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetiloct-6-enamida

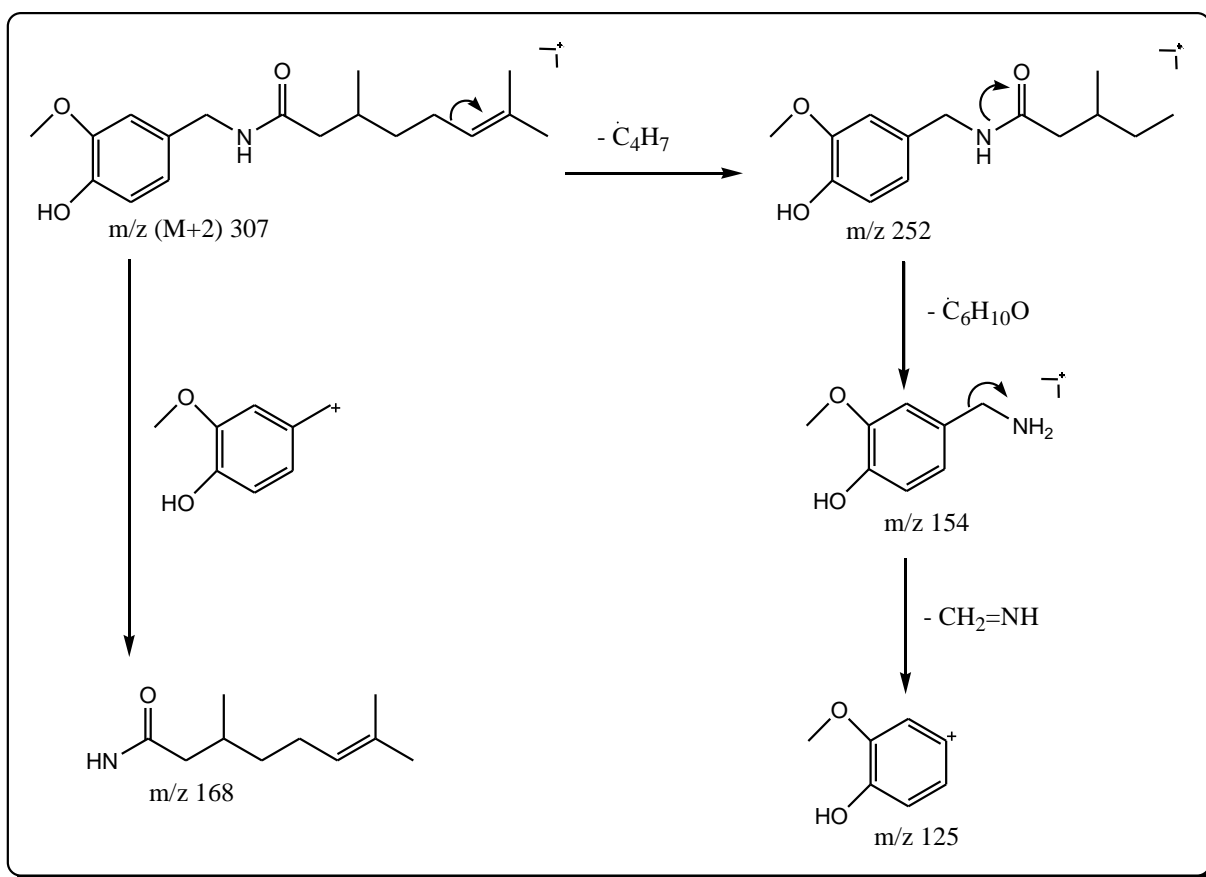
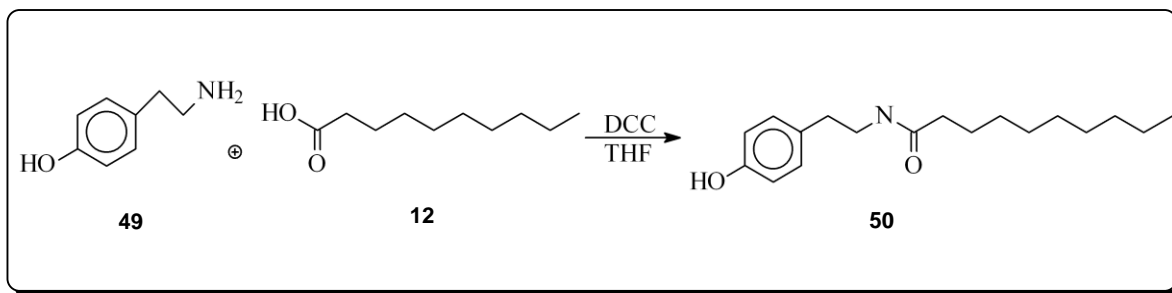


Figura 43 – proposta de fragmentação do N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetiloct-6-enamida

6.3- Síntese da N-(4'-hidroxifenil-etil)-decanamida



Esquema 32 – Síntese da N-(4'-hidroxifenil-etil)-decanamida

A reação de acoplamento entre a tiramina e ácido decanóico para formação da amida **50** análoga da capsaicina baseou-se no procedimento de JONES utilizando dicicloexilcarbodiimida em THF tem como utilização básica a atuação de grupos carboxila para formação de ligações peptídicas, como neste caso a amida.

A utilização de quantidades equimolares da amida e do ácido em quantidades molares de DCC permitiu após 48 horas de reação a temperatura ambiente a formação da amida **50** que foi purificada por métodos cromatográficos e submetida a análise de espectroscopia de RMN ^1H , RMN ^{13}C e espectroscopia de massa.

Observa-se no espectro de RMN ^1H a presença dos sinais correspondentes aos prótons benzílicos que originalmente eram observados a δ 2,65-2,79 ppm na tiramina e após o acoplamento encontram-se com sinal de δ 3,30 ppm.

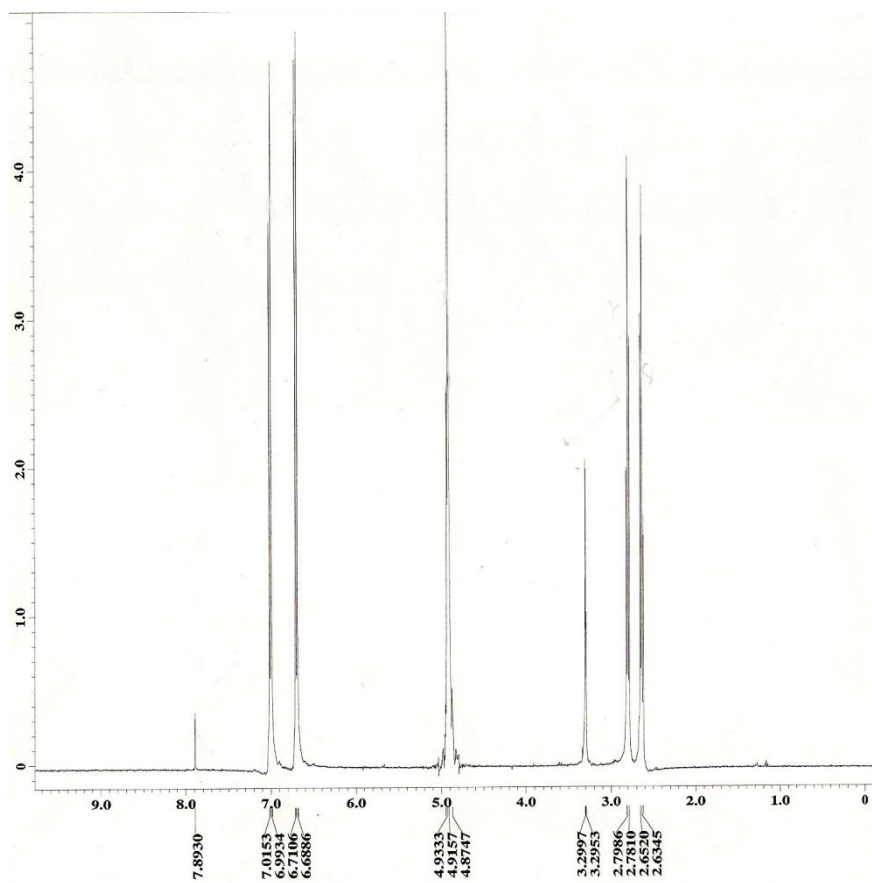


Figura 44 - Espectro de RMN ^1H da tiramina (MeOH)

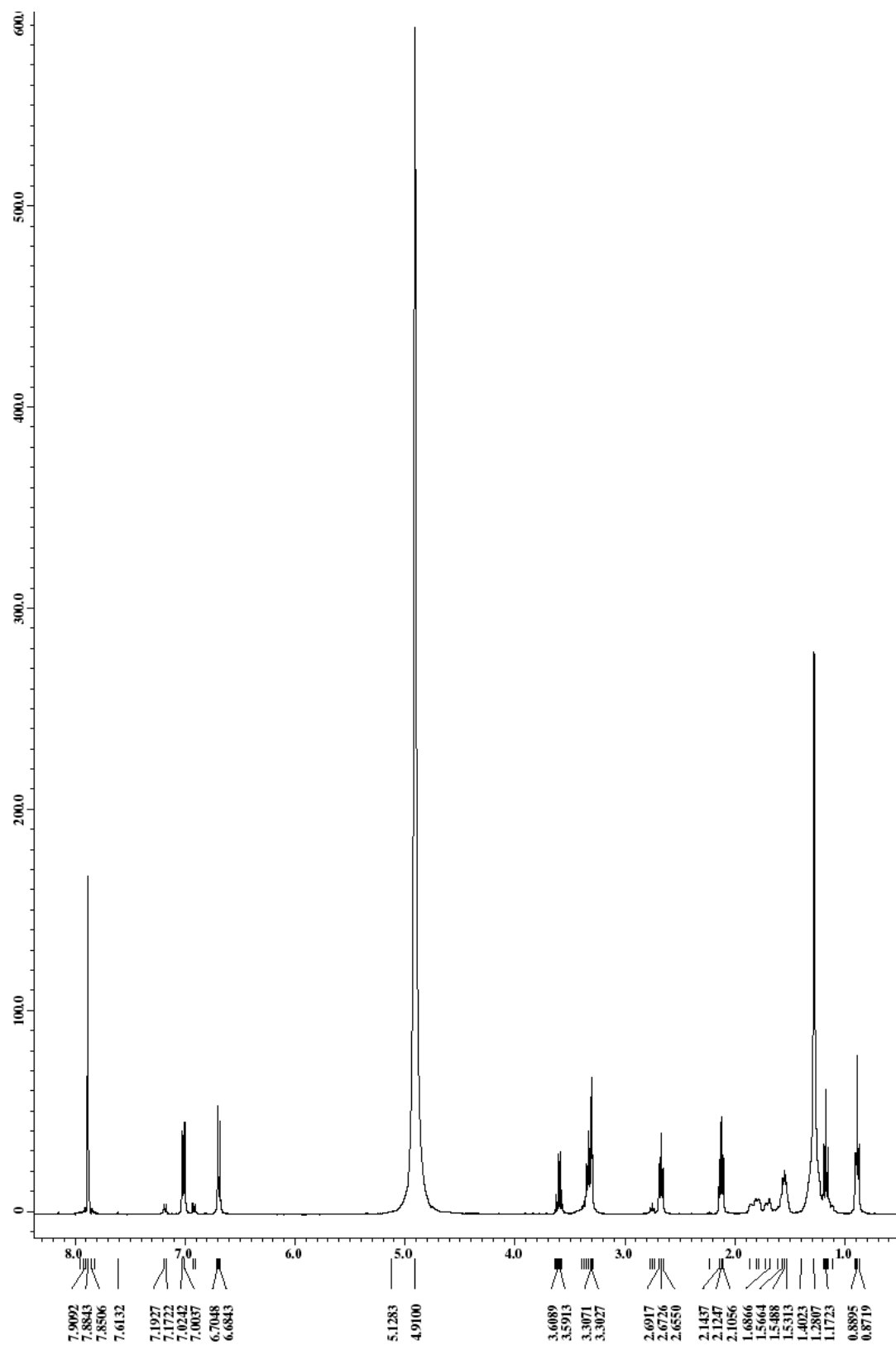


Figura 45 - Espectro de RMN ^1H da N-(4'-hidroxifenil-etil)-decanamida (MeOH)

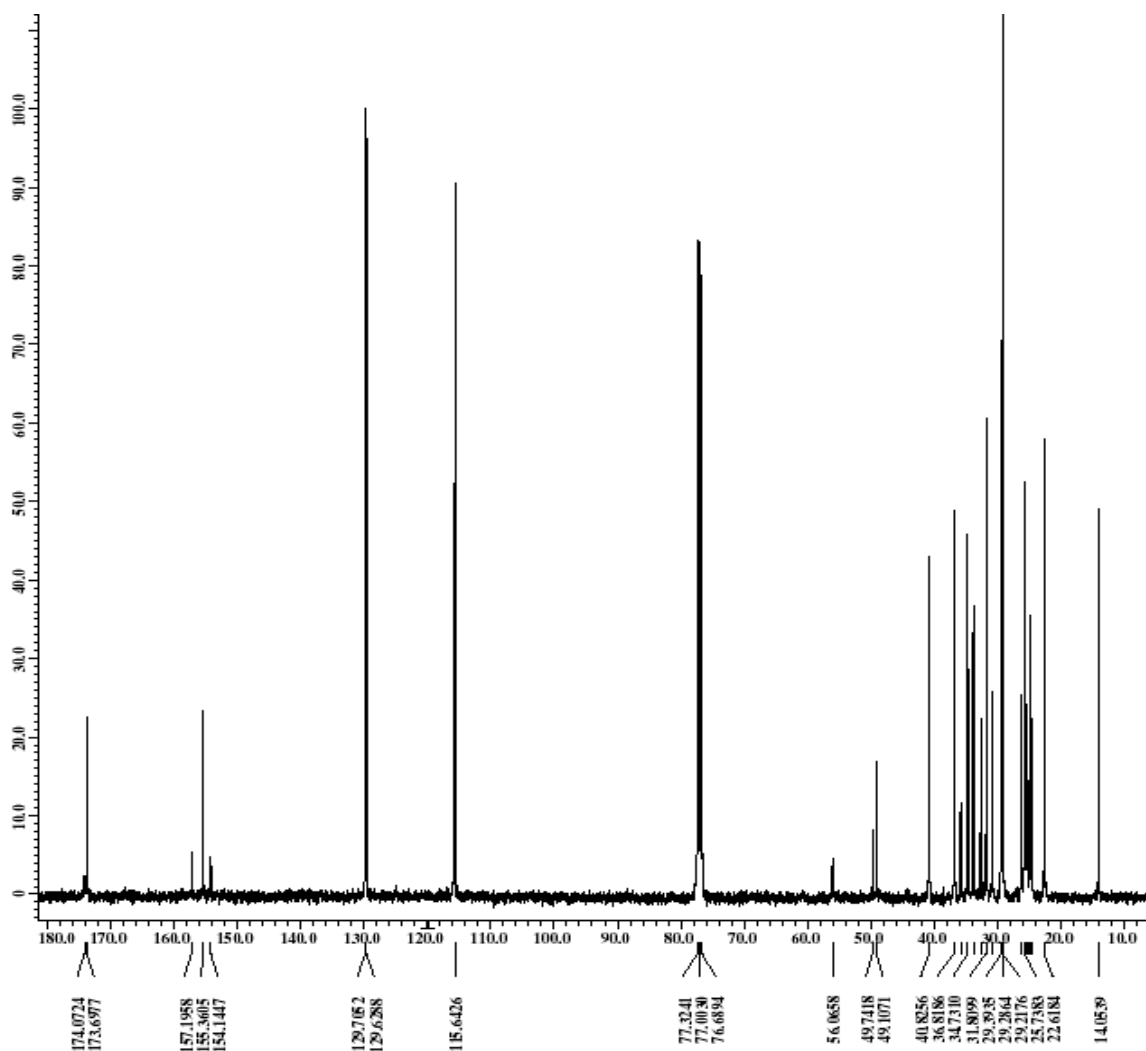
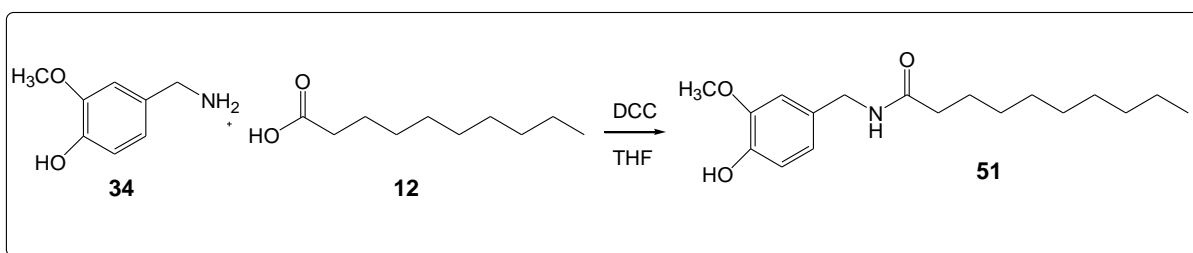


Figura 46– espectro de RMN ^{13}C do N-(4'-hidroxifenil-etil)-decanamida (MeOH)

6.4- Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-decanamida



Esquema 33 - Síntese da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-decanamida

A reação de acoplamento entre a vanililamina e ácido citronélico para formação da amida **51** análoga da capsaicina baseou-se no procedimento de JONES utilizando dicicloexilcarbodiimida em THF tem como utilização básica a atuação de grupos carboxila para formação de ligações peptídicas, como neste caso a amida.

A utilização de quantidades equimolares da amida e do ácido em quantidades molares de DCC permitiu após 48 horas de reação a temperatura ambiente a formação da amida **51** que foi purificada por métodos cromatográficos e submetida a análise de espectroscopia de RMN ^1H , RMN ^{13}C e espectroscopia de massa.

Observa-se no espectro de RMN ^1H a presença dos sinais correspondentes aos prótons benzílicos que originalmente eram observados a δ 3,91 ppm na vanililamina e após o acoplamento encontram-se com sinal de δ 4,42 ppm

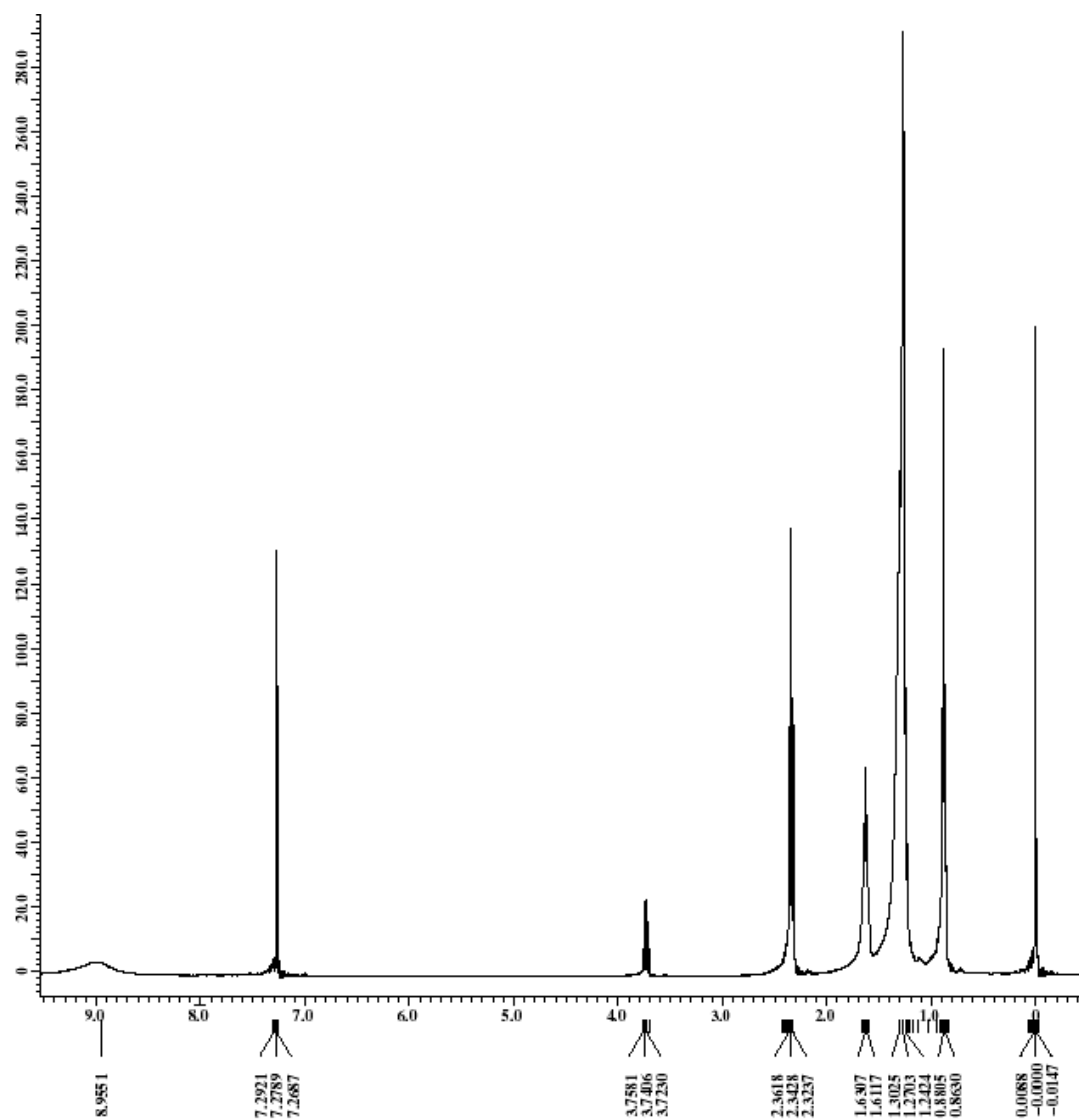


Figura 47 - Espectro de RMN ^1H do ácido decanóico (CDCl_3)

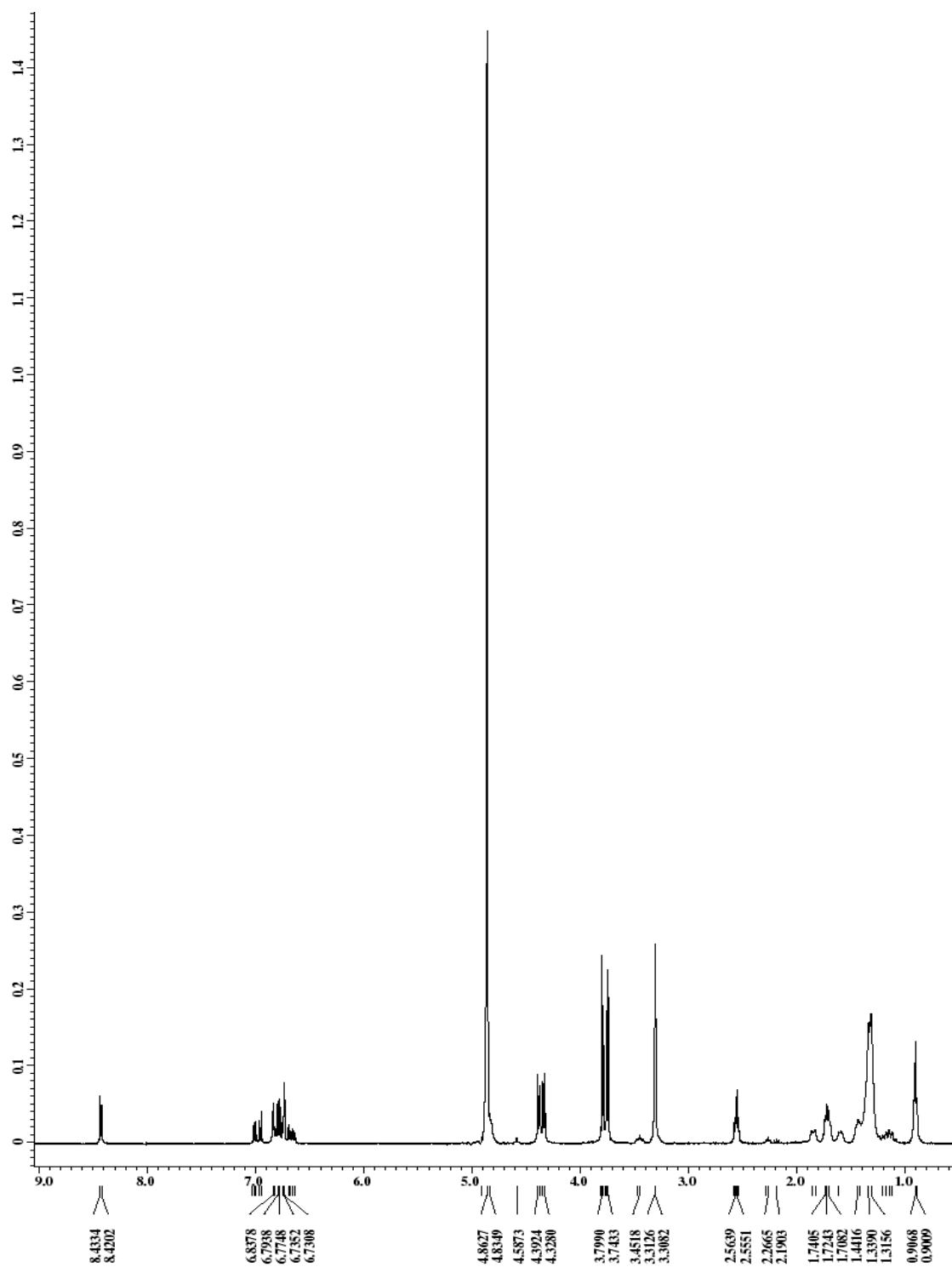


Figura 48 – espectro de RMN ^1H da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-decanamida (MeOH)

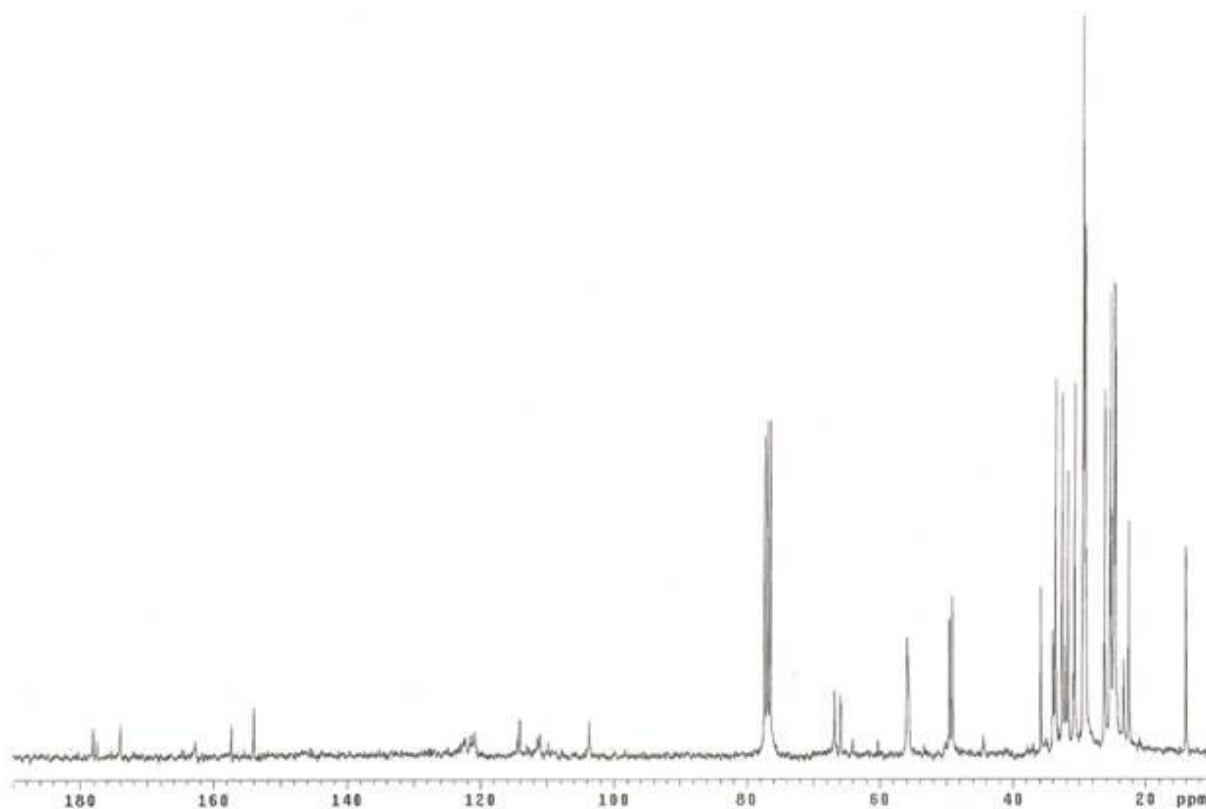


Figura 49– espectro de RMN ^{13}C da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-decanamida (MeOH)

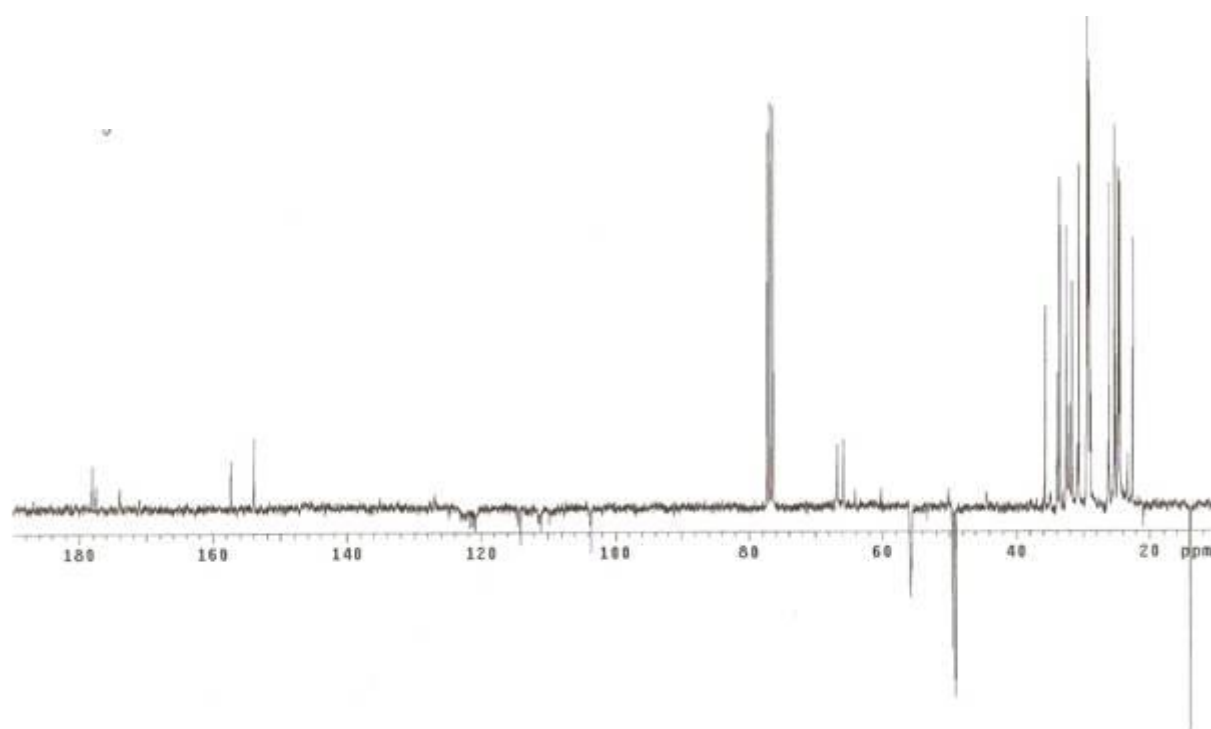
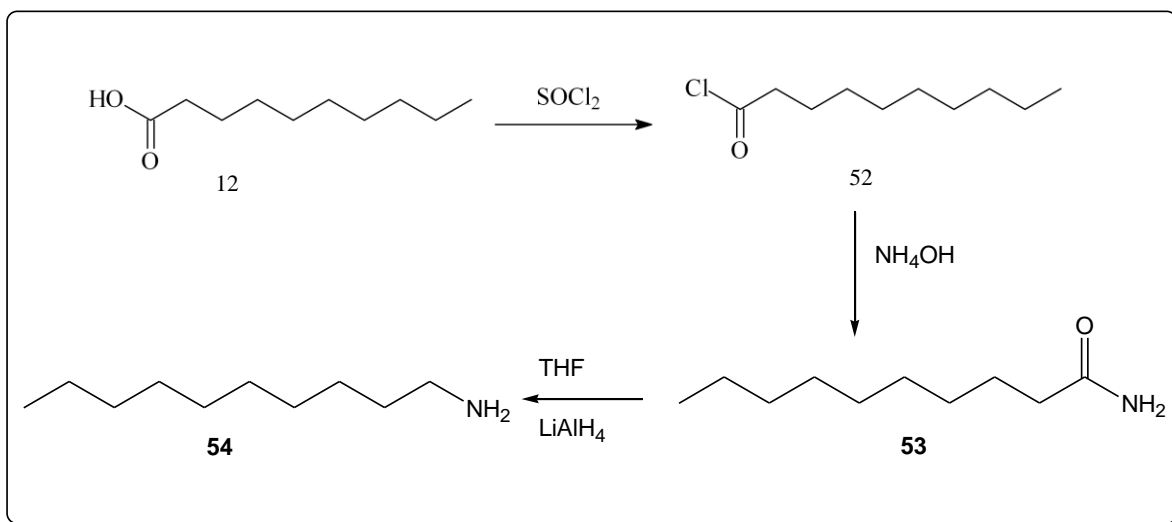


Figura 50 – espectro de APT da N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-decanamida (MeOH)

6.5- Síntese da decanamina



Esquema 34 - Síntese da decanamina

A síntese da decanamina utiliza a reação sob refluxo em uma única etapa e com rendimento satisfatório. A decanamida é submetido à reação em presença de LiAlH₄ em refluxo de THF por um período de 30 horas. A fase orgânica foi filtrada com celite e evaporada até a secura e purificado por métodos cromatográficos com 60% de rendimento.

O produto formado **54** foi confirmado pela presença do grupo metilênico vizinho ao grupo NH₂ a δ 2,23 ppm no espectro de hidrogênio, bem como a presença de um sinal a δ 5,55 ppm relativo aos grupos NH₂ da amina.

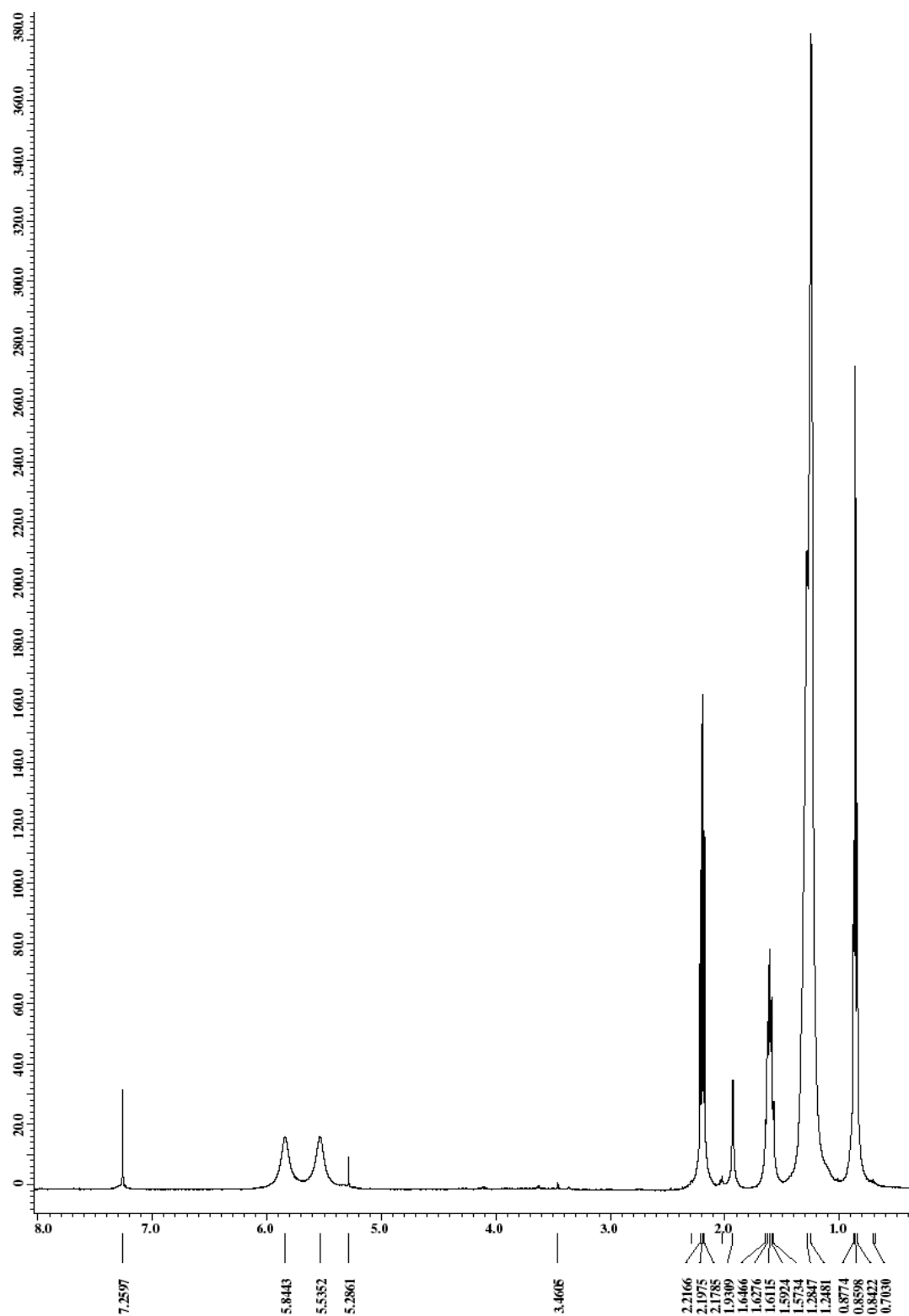


Figura 51 – espectro de RMN ^1H da decanamina (CDCl_3)

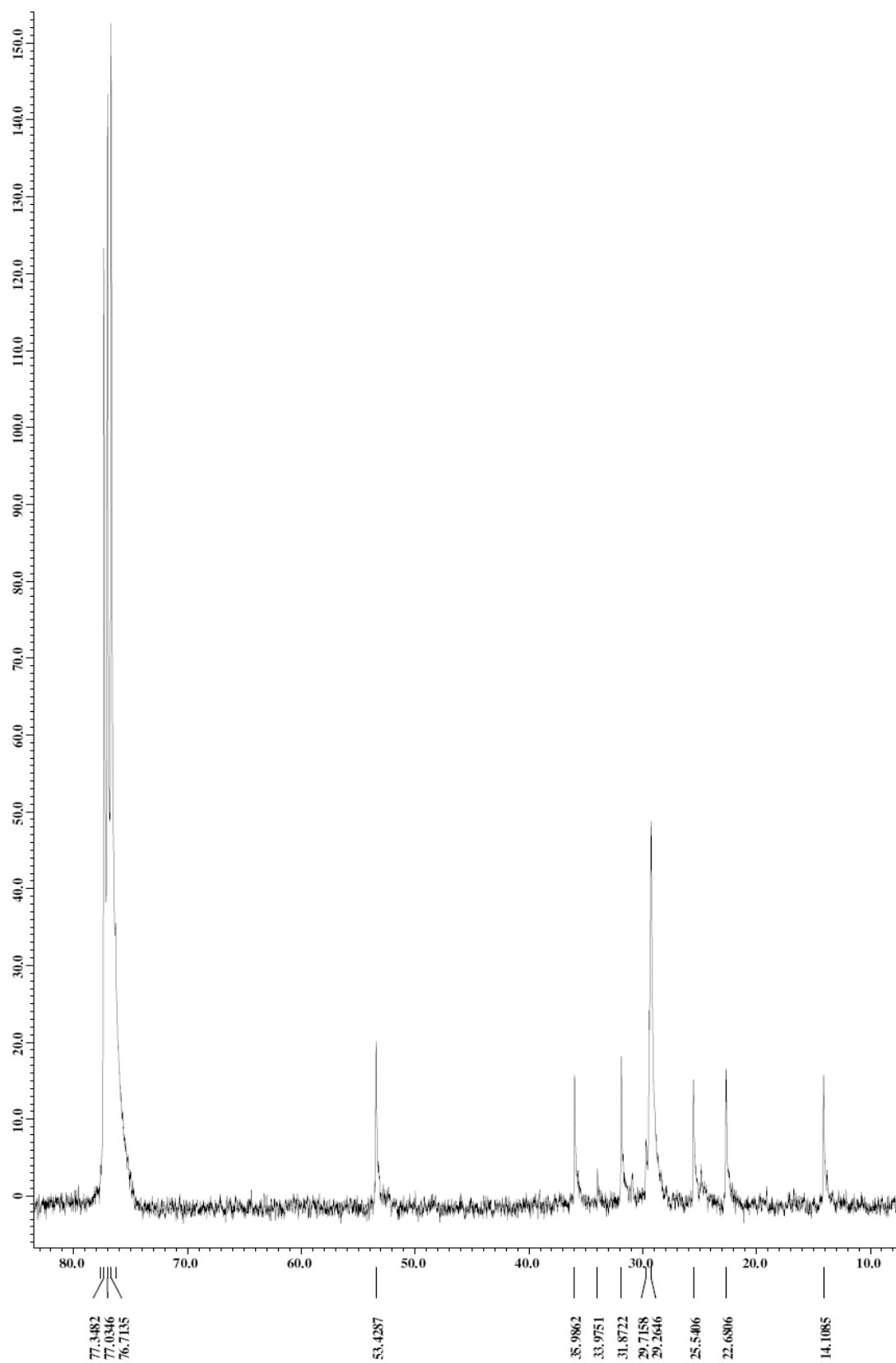


Figura 52 – espectro de RMN ^{13}C da decanamina (CDCl_3)

CAPÍTULO II

TESTES BIOLÓGICOS

O *Streptococcus mutans* é uma bactéria odonto-patogênica por excelência, secretora de metabólitos que levam formação da cárie dentária em humanos. A bactéria foi cultivada e testada em meio de cultura sólido, Agar sangue suplementado com 5 % de sangue de carneiro desfibrinado estéril.

O efeito inibitório dos produtos sintéticos foi testado sobre a cepa *S. mutans* ATCC 25175, pelo método de difusão em agar, na concentração de 10 mg/mL, comparando-se com o aminoglicosídeo gentamicina (Sigma, EUA) na mesma concentração e os produtos comerciais, capsaicina (CAPS) e diidrocapsaicina (DHCAPS) (Sigma, EUA), ambos na concentração 10 µg/mL. CAPS e DHCAPS apresentaram efeito hemolítico na concentração de 10 mg/mL.

A formação de halo de inibição sobre a bactéria foi observada em todas as concentrações e produtos utilizados. Os produtos sintéticos apresentaram halo de inibição compatível com o antibiótico gentamicina. Os resultados preliminares demonstram a aplicação dos produtos como possíveis agentes antibacterianos na área odontológica.

Tabela 5: Valor do halo de inibição frente a cepa *S. mutans*

Substância	Halo (mm)
Gentamicina	11,0
Capsaicina (1)	16,0
Diidrocapsaicina (2)	16,0
Vanilina (32)	12,0
N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-3,7-dimetilocta-2(E),6-dienamida (38)	7,0
N-(3',7'-dimetilocta-2(E),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxi-benzamida (39)	15,3
3,7-dimetilocta-2 (E),6-dienilamina (37)	14,5
Decanamina (54)	16,3
N-(4'-hidroxifenil-etil)-decanamida (50)	12,0
N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-decanamida (51)	12,3

CAPÍTULO III

Metodologia para determinação da quantitativa de capsaicinóides em amostras de pimentas (extratos e oleosarinas) por testes colorimétricos de complexação com KSCN/FeCl₃ e análise no ultra-violeta.

RESUMO

Uma técnica rápida, simples, segura e barata para a extração e quantificação de capsaicinóides das pimentas é apresentada. Os capsaicinóides foram extraídos das placentas das pimentas com acetona, e o extrato foi analisado por CLAE. A capsaicina isolada foi submetida a varia diluições e posteriormente foi complexada com FeCl₃. A solução de FeCl₃ residual foi quantificado através de complexação com KSCN, que foram analisados posteriormente por espectroscopia de Ultra-Violeta. A curva de calibração obtida a partir das diversas concentrações de capsaicinóides versus transmitância permitiu quantificar o teor de capsaicina com uma técnica segura e barata que dispensa testes organolépticos e pode ser usada para oleoresinas, de diferentes variedades de pimenta e molhos de pimenta com resultados rápidos e reprodutíveis.

1- INTRODUÇÃO

Os compostos responsáveis pela pungência de pimentas do gênero *Capsicum* são amidas de vanilamina com ácidos graxos, conhecidas como capsaicinóides. Os principais capsaicinóides responsáveis por cerca de 90% da pungência de pimentas são a capsaicina **1** (N-[(4-hidroxi-3-metóxfenil)metil]-8-metil-6-nonenamida) e a diidrocapsaicina **2** (N-[(4-hidroxi-3-metóxfenil)metil]-8-metil-6-nonanamida), os demais são considerados minoritários, embora alguns autores classifiquem a nordiidrocapsaicina **3**, também como capsaicinóide majoritário.

Os capsaicinóides são as substâncias responsáveis pela ardência “sensação de calor” dos frutos *Capsicum* (pimentas). Eles são encontrados em

muitos alimentos e temperos. Eles também são utilizados como repelentes de pragas na agricultura, na área cosmética como estimulante de crescimento capilar, na farmacológica como analgésico e antibacteriano.

Devido ao seu amplo espectro de utilização as metodologias rápidas e baratas para quantificar os capsaicinóides são desejáveis.

No passado, a determinação da pungência de pimentas era feita por um método organoléptico, de onde deriva a unidade de calor Scoville (SHU). Devido a irreproducibilidade deste método, foram desenvolvidos métodos diferentes, como a espectrofotometria (UV-visível) (Awasthi e Singh, 1973; Bajaj e Kaur, 1979), Cromatografia em camada fina (Sankarikutty et al,1978), cromatografia líquida de alta performance (CLAE), cromatografia gasosa (GC) foram utilizados para quantificação de capsaicinóides de pimentase oleoresinas. Recentemente o CLAE de fazer reversa tem sido utilizado mais freqüentemente para análise de capsaicinóides devido a sua rapidez e confiabilidade, mas o mesmo torna-se oneroso quando é utilizado para avaliação comercial de uma variedade de frutos produzidos (Sticher et al,1978; Hoffman et al, 1983; Weaver et al, 1984; Chiang, 1986; Cooper et al, 1991; Yao et al, 1994; Collins et al 1997).

O objetivo desta pesquisa foi o de desenvolver um método de análise simples e barato para capsaicinóides utilizando testes colorimétricos de complexação com FeCl_3 e KSCN análise na espectrofotometria de ultra-violeta para quantificar capsaicinóides em frutos oleoresinas e molhos de pimentas, pois o teor de capsaicinóides em pimentas é uma propriedade que pode agregar valor econômico ao produto, e depende do tipo de pimenta, do grau de maturação do fruto, das condições de cultivo e dos métodos de processamento.

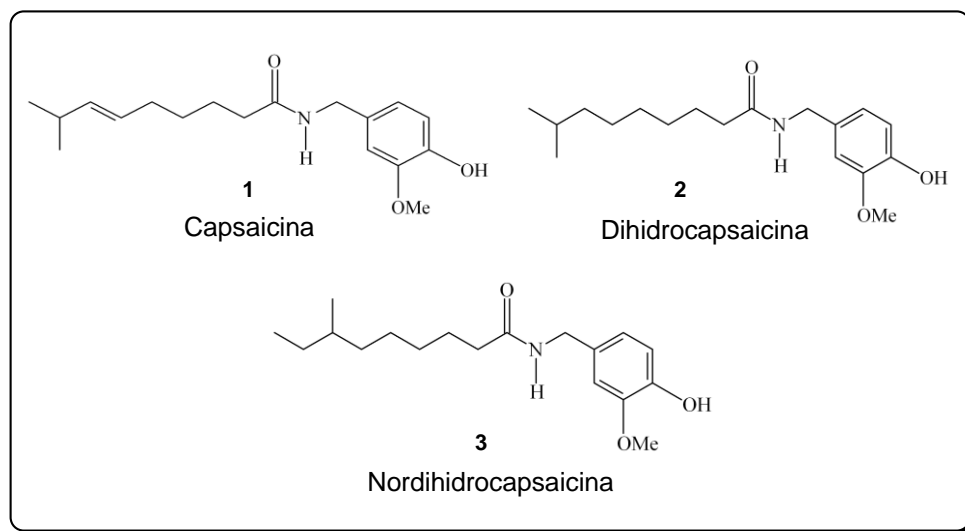


Figura 53- Estrutura da capsaicina 1, diidrocapsaicina 2, nordiidrocapsaicina 3

2- RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1- A extração dos capsaicinóides

As pimentas utilizadas neste experimento são tipo dedo de moça, *Capsicum baccatum* cultivadas na estufa da Universidade Estadual do Norte Fluminense- Darcy Ribeiro/CTTA.

As amostras de pimentas congeladas a -20°C , foram descongeladas e as placentas e sementes removidas. O número de pimentas utilizado para cada amostra variou com o tamanho das pimentas até que a quantidade necessária atingisse 50 gramas de tecido molhado ou 10 gramas de tecido seco da amostra.

Os tecidos foram picados e triturados para fornecer uma mistura uniforme de tecido que foram separados e pesados em amostras pesando 20 grama foram colocadas em um erlemmayer de 125 mL e adicionados 25 mL de acetona. Esta mistura foi homogeneizada por 3-5 minutos, e deixada em repouso por 6 horas. O homogeneizado foi filtrado com papel de filtro Whatman nº40 em um balão de 50mL. O filtro e o sólido residual foram lavados com 3 porções de acetona 20mL, afim de recolher qualquer capsaicinóide residual.

O solvente foi evaporado a secura para obtenção da oleoresina de *capsicum baccatum* com 0,5 gramas.

A oleoresina foi submetida a separação da capsaicina por CLAE para fornecer 0,05 gramas, comparado ao padrão Sigma-Aldrich.

2.2- O método colorimétrico

A partir de uma quantidade de capsaicina extraída das amostras de pimenta dedo de moça, foram feitas diluições com etanol (0,0014;0,0028; 0,0058; 0,01175;0,0235)g/10mL. Logo após foram feitas duas soluções de concentrações conhecidas de KCSN 0,0604g/25 mL e Fe 0,0601g/25 mL. Adicionou-se uma quantidade igual dessas substâncias citadas, nas amostras de capsaicina, e foi utilizado o aparelho de Ultra-violeta para análise quantitativa das amostras.

O ferro adicionado complexou com a capsaicina, na sua porção fenólica, e o restante deste ferro foi complexado com o KCSN, (a diminuição na concentração da capsaicina proporciona uma maior complexação do ferro com o tiocianato de potássio que por sua vez aumenta a intensidade da coloração avermelhada e conseqüentemente aumenta a absorbância e conseqüentemente diminui a transmitância) ocasionando na formação de coloração avermelhada (castanha) que varia de acordo com a concentração.

Com esses resultados pôde-se construir uma curva padrão. E a partir desta curva padrão podem ser feitas análises de amostras desconhecidas de capsaicina com diversas concentrações.

Concentração	Absorbância	Transmitância
0,0235	0,031	1,074
0,0117	0,093	0,807
0,0058	0,168	0,679
0,0029	0,256	0,555
0,0014	0,408	0,391

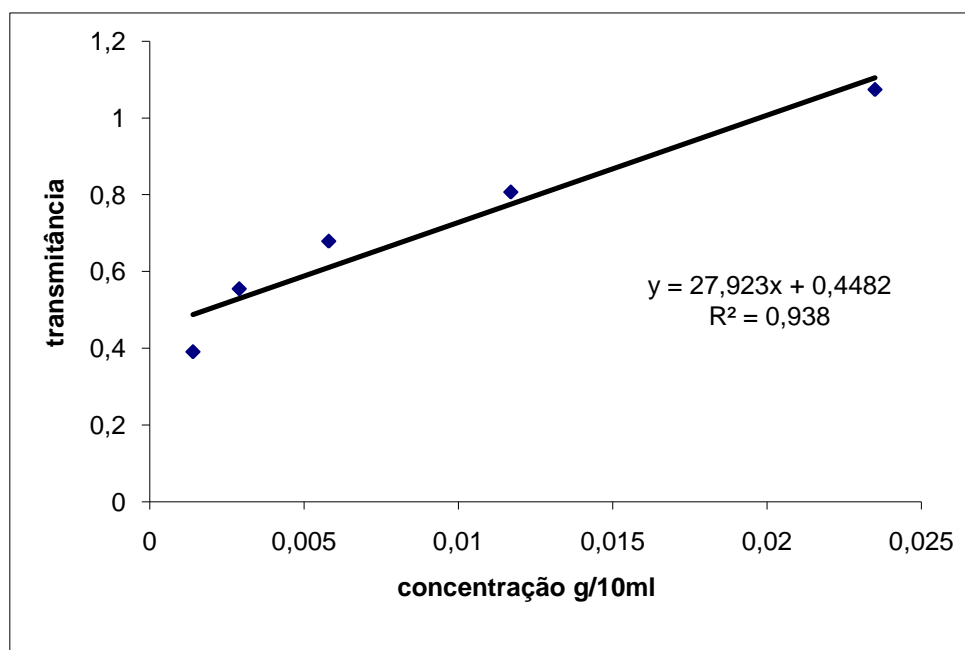


Figura 54 - Curva padrão de amostras de capsaicina

CONCLUSÃO

Os análogos de capsaicina utilizando derivados aminados e carboxilados de óleos essenciais, como o citral e o citronelal, para elaboração da cadeia lateral e derivados de vanilina, usando as mesmas condições reacionais, para síntese da parte aromática, possibilitou a síntese de análogos isoméricos de capsaicina, com um número reduzido de etapas.

Estes análogos apresentaram frente a cepas de culturas de *Streptococcus mutans*, uma bactéria odonto-patogênica, um halo de inibição menor do que o da capsaicina padrão para as mesmas concentrações, mas este estudo merece maior investigação através da realização de outros testes em outras cepas a fim de avaliar seu potencial antibacteriano.

Alguns intermediários sintetizados N-(3',7'-dimetilocta-2(E),6-dienil)-4-hidroxi-3-metoxi-benzamida, 3,7-dimetilocta-2,6-dienilamina, N-(4'-hidroxifenil)-etil)-decanamida e N-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzil)-decanamida apresentaram halo de inibição interessante em comparação com o padrão de capsaicina, pois não proporcionaram hemólise nas concentrações idênticas às apresentadas pela capsaicina padrão.

No capítulo III foi desenvolvido um procedimento para a determinação da pungência de molhos de pimenta.

O perfil cromatográfico obtido nas análises foi semelhante para os produtos analisados, predominando capsaicina.

O método baseado na complexação com Fe/KSCN com detecção por ultravioleta, mostrou-se simples, preciso e adequado para o controle de qualidade de capsaicinas em diversas concentrações, oleoresinas e molhos de pimenta.

O teor em capsaicinóides em pimentas é uma propriedade que pode agregar valor econômico ao produto, e depende do tipo da pimenta, grau de maturação do fruto, condições de cultivo e métodos de processamento.

O trabalho com análogos de capsaicina é promissor e merece continuidade, tanto a nível sintético, quanto ao nível de avaliação de seu perfil biológico que têm suscitado inúmeras pesquisas na elucidação de seus mecanismos de ação versus reatividade.

Os testes para avaliar o potencial anti-incrustante não puderam ser realizados, pois conforme metodologia descrita para incorporação de biocidas naturais em matrizes de tintas anti-incrustantes, haveria a necessidade 10 a 20% de biocida natural o que corresponderia (20 a 40g) do produto final para constituir a matriz da tinta anti-incrustante o que inviabilizou o teste com cargas de prova em ambiente marinho, por uma empresa particular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALESSANDRA, L.G.; Envolvimento dos neurônios aferentes primários sensíveis a capsaicina nas funções cardíacas de ratos. Dissertação de Mestrado Unicamp, 2000.

ANDREWS Jean. *Peppers: The Domesticated Capsicum*. New Edition. University of Texas Press. USA, 1984.

AVELAR, A. (2005). Cultivo Ardido. Encontro Rural. Pág 60-62 outubro de 2005.

BARTON, D.H.R.; GERO, S.D.; SIRE, B.; SAMADI, M.; J. Chem. Perkin. Trans. I; 981, 1991.

BIANCHETTI, L.B. Aspectos morfológicos, ecológicos e biogeográficos de dez táxons de *Capsicum* (Solanaceae) ocorrentes no Brasil. Brasília: UNB, 174p. Dissertação-Mestrado. 1996

BLANK, A. F; SOUZA, R. J. de.; GOMES, L. A. A. Produção de pimentão em estufa. Lavras: UFLA, 15p. (Boletim, 55), 1995

BOSLAND, P. W. *Capsicum: Innovative Uses of an Ancient Crop*. Arlington, VA: ASHS Press, p.479-487. 1996

BREMIM, K.D.; *et al*, Patente Alemanha PI 9703886-5 de 15 de Junho de 1996.

BUCHOLZ F. Chemical investigation of dry, ripe Spanish peppers, *Almanach oder Taschenbuch für Scheidekünstler und Apotheker*, vol. 37, pages 1-30, 1816.

CARVALHO, S. I. C.; BIANCHETTI, L. B.; HENZ, G. P. Germoplasm collection of *Capsicum* spp. Maintained by Embrapa Hortaliças (CNPQ). *Capsicum and Eggplant Newsletter*. v. 22. p. 17-20, 2003

CASALI, V. W. D. Cruzamentos Interespecíficos no gênero *Capsicum*. Universidade Federal de Viçosa, pág 03-07. Tese Doutorado. Viçosa, 1970

CHEN *et al*, Patente USA 5.094.782 de 10 de Março de 1992. Síntese da Capsaicina através da nonanoilvanililamida e anidrido succínico para nonanoil succinato de vanililamida.

CORDIER, G. T.; Patente França PI 948459-9 de 09 de Dezembro de 1994. Processo de Preparação de Catalisadores de Hidrogenação de Nitrilas em Aminas.

CROMBIE *et al*, Amides of Vegetable Origin Part VI Synthesis of *Capsicum*. *Journal of Chemical Society*, pp. 1025-1027, 1995

DE WITT, D., BOSLAND, P. W. *Peppers of the World*. An identification guide. Ten Speed Press, Berkeley, California. p.219, 1997

ENDRE H., Data on the physiological effects of the pepper (*Capsicum annum*), *Medical Journal*, (1878)

ERDMANN, P.; *et al*. *Helv. Chim. Acta*, 75, 638, 1992

ESHBAUGH, W. H. A numerical taxonomic and cytogenetic study of certain species of the genus *Capsicum*. Indiana University. 112p. Tese de Doutorado. 1964

FILHO, H. (2002). Pimentas Quentes; <http://www.geosites.com/napavalley1819/index.htm> em 18/06/08, página mantida por Ring of Fire.

FOURREY, J. L. BLANCHARD, P. *et al.* "Zinc-iron couple induced conjugate addition of alkyl halide derived radicals to activated olefins". *Journal Organic Chemical*, 1993, 58 (23), pp 6517–6519

GANNETT, P.M., NAGEL, D.L., REILLY, P.J., *et al.* The capsaicinoids: Their separation, synthesis, and mutagenicity. *J Org Chem* 53(5) 1064-1071, 1988.

GAREGG, J.; SAMUELSON, B.; *J. Chem. Perkin. Trans. I*; 2866, 1980.

HEISER C. B, SMITH, P. G. Taxonomic and genetic studies on the cultivated peppers, *Capsicum annuum* L. and *C. frutescens* L. *American Journal of Botany*, Toronto, p. 62-68, 1951.

HEISER C. B, SMITH, P. G. Taxonomic and genetic studies on the cultivated peppers, *Capsicum annuum* L. and *C. frutescens* L. *American Journal of Botany*, p. 62-68, 1957

HEISER JUNIOR, C. B. Peppers, *Capsicum* (Solanaceae). *In*: SIMMONDS, N. W. (Ed.). *Evolution of crop plants*. London: Longman, p. 265-268, 1979.

HEISER, C. B. (1976). Peppers *Capsicum* (Solanaceae). p. 265-268. *In*: N.W. Simmonds (ed.), *The evolution of crops plants*. Longman Press, London, 1976

IPGRI. *Descritores para Capsicum (Capsicum spp)*.IPGRI, Roma, 51p. 1951

KAGA, H., GOTO, K., TAKAHASHI, T., HINO, M., TOKUHASHI, T., ORITO, K., A General and Stereoselective Synthesis of the Capsaicinoids via the

Orthoester Claisen Rearrangement, *Tetrahedron*, Vol. 52, No. 25, pp. 8451-8470, 1996

KAGA H, MIURA M, ORITO K., A Facile Procedure for Synthesis of Capsaicin, *J. Org. Chem.*,54, 3477-3478, 1989

KOBATA K., YOSHIKAWA K., KOHASHI M., WATANABE T., Enzymatic Synthesis of Capsaicin Analogs with Liver Acetone Powder, *Tetrahedron Letters*, Vol. 37, No. 16, pp. 2789-2790, 1996

LAHANN *et al*, Patente USA 4.493.848 de 15 de Janeiro de 1985. Composição de alquenamidas N-substituídas as monoinsaturadas e métodos de administração oral e tópica.

LUZ, F.de F. Pimentas do gênero *Capsicum* spp. cultivadas em Roraima. *In*: Simpósio de recursos genéticos para a América Latina e Caribe, *Anais...*, 3. Londrina (PR). p.189-191. 2001

LUCHE, J.; *et al*. *Tetrahedron Letters*, 29, 5373-5376, 1988

MALUF, W. R. Heterose e Emprego de Cultivares Híbridas de Hortaliças: *In* 2º Congresso Brasileiro de Melhoramento de Plantas Porto Seguro- Bahia 23 a 26 pág 1- 9, 2003.

MARIA, E.J.; *et al* ; "Convenient Preparation of (R) - and - (S) - 1- (2-amino-3-iodo) propanol derivatives from – (S) – serine. Application in Radical Reactions" *Tetrahedron Letters* vol 35, nº 20, pp 3301 – 3302, 1994.

MOOR, C. W. Variabilidade e base genética da pungência e de caracteres do fruto; Implicações no melhoramento de uma população de *Capsicum annuum* L. Piracicaba. Tese (Doutorado). 184p. 2003

MORROW, William .; *The Chile Pepper Encyclopedia*,1999

NASCIMENTO, I. R.; MALUF, W. R.; VALLE, L.A.C.; MENESES, C. B.; GANDOLFI BENITES, F. R. Capacidade combinatória e ação gênica na expressão de caracteres de importância econômica em pimentão *Ciência e Agrotecnologia, Lavras*, v. 28, n. 2, p. 253-262, 2004.

NELSON, E. K., Capsaicin, the pungent principle of capsicum, and the detection of capsicum, *The Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. p. 419-421, 1910.

NUEZ VINALS, F.; GIL ORTEGA, R.; COSTA GARCIA, J. El cultivo de pimientos, chiles y ajíes. Madrid; Ediciones Mundi- Prensa,. P. 607, 1996

OYAMA, K.; HERNÁNDEZ-VERDUGO, S.; SÁNCHEZ, C.; GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, A.; SÁNCHEZ-PEÑA, P.; GARZÓN-TIZNADO, J.; CASAS, A. Genetic Structure of Wild and Domesticated Populations of *Capsicum annuum* (*Solanaceae*) from Northwestern Mexico Analyzed by RAPDs: *Genetic Resources and Crop Evolution*, Volume 53, Number 3, May 2006, pp. 553-562(10), 2006.

PICKERSGILL, B. The Variability and relationships of *Capsicum chinense* Jacq. Indiana University. p. 98. (Tese de Ph.D). 1996

PICKERSGILL, B.; HEISER JUNIOR C. B.; MCNEILL J. Numerical taxonomic studies on variation and domestication in some species of *Capsicum*, p. 679-700. *In: J.G. Hawkes, R.N. Lester, and A.D. Skelding (eds.). The biology and taxonomy of the Solanaceae. Academic Press, London. 1979*

PRINCE, J. P.; LACKNEY, V. K.; ANGELES, C.; BLAETH, J. R.; KYLE, M. M. A survey of DNA polymorphism within the genus *Capsicum* and the fingerprinting of peppers cultivars. *Genome*, v.38, p 224-231. 1995

REIFSCHNEIDER, F. J. B. *Capsicum*. Pimentas e pimentões no Brasil. Brasília. 113p.; 2000.

REIFSCHNEIDER, F. J. B.; RIBEIRO, C. S. C.; LOPES, C. A. Pepper production and breeding in Brazil, and a word on eggplants, *Capsicum and Eggplant Newsletter*, v.17, p.13-18. 1998

RIBEIRO, A. Herança da pungência em *C. chinense* Jacq. Piracicaba: ESALQ, p.77. Dissertação-Mestrado. 1987

RIBEIRO, C. S. da C. É fogo!!!. *Revista Globo Rural*. Edição 231-Jan/05. [in:http://revistagloborural.globo.com/EditoraGlobo/componentes/article/edg_article_print](http://revistagloborural.globo.com/EditoraGlobo/componentes/article/edg_article_print). 2005

SCOVILLE, W. Note on *Capsicum*. *Journal American Pharm. Assoc.* 1, 453, 1912.

SILVA, L.L. Heterose e Capacidade de combinação em cruzamentos dialélicos parciais de Pimentão- Piracicaba, p. 82. Dissertação Mestrado. 2002

SINGLETON, V. L. & ROSSI, J. A. (1965): Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic phosphotungstic acid reagents. *Am. J. Enol. Vitic.*, **16**, 144-158.

SPATTI, E.; DARLING, S. F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 63, 737-743. 1930

STEWART C Jr, KANG B. C, LIU K., MAZOUREK M, MOORE S. L, YOO E. Y, KIM B. D, PARAN I, JAHN M. M. *The Pun1 gene for pungency in pepper encodes a putative acyltransferase*. *Plant J.* 2005 Jun;42(5):675-88

SUKRASNO, N. & YEOMAN, M. M. (1993): Phenylpropanoid metabolism during growth and development of *Capsicum frutescens* fruits. *Phytochemistry*, **32**, 839-844.

SWAIN, T. (1979): Phenolics in the environment. -in: Swain, T., Harbone, J. & Van Sumere, C. F. (Eds) *Biochemistry of plant phenolics, recent advances in phytochemistry*. Plenum Press, New York, pp. 617-640.

TEIXEIRA, R. Diversidade em *Capsicum*: análise molecular, morfoagronômica e química. Viçosa UFV, p.81. Dissertação-Mestrado. 1996

THRESH, L.T., Isolation of capsaicin, *Pharm. J.* 6 (1846), p. 941. Todd et al., A.J. Todd, Z. Puskar, R.C. Spike, C. Hughes, C. Watt and L. 2002

VIÑALS, F. N.; ORTEGA, R. G.; GARCIA, J. C. El cultivo de pimientos, chiles y ajies. Madrid: Ed Mundi-Prensa, 607p. 1996.

VOGEL, *Química Orgânica Prática*, p778, 1996.

WOO, N. T.; *et al* ; "Synthesis of substituid cinnamoil-tyramine derivatives and plated anti-aggregatory activities." *Arch. Pharm. Res.* vol 20, nº 1, pp 80 - 84, 1997..

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)