

Síntese de novos derivados halogenados da piperina

Kenia Pissinate* (PG), Cleber B. Barreto-Júnior (PG), Aurea Echevarria (PQ), Marco Edilson Freire de Lima (PQ)

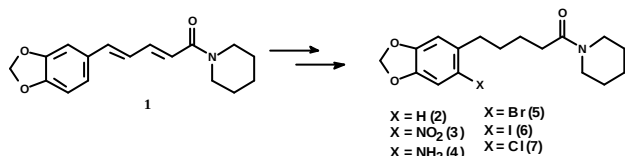
Departamento de Química - ICE, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, E-mail: kenia@gmail.com

Palavras Chave: piperina, halogenação, Sandmeyer

Introdução

Estudos recentes, com a piperina (**1**) e seus derivados sintéticos, revelaram atividade citotóxica¹. A série de derivados com grupamento amídico presente e com a cadeia alquênica (4 carbonos) hidrogenada, **2**, **3** e **5**, foram mais citotóxicos do que a própria amida natural.

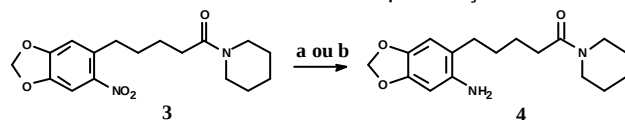
O objetivo deste trabalho foi a síntese de novos compostos, a partir da nitrotetraidropiperina (**3**) substituídos com halogênios na posição *orto* à cadeia alquênica, visando, posteriormente, o estudo da influência do efeito eletrônico e estérico nesta série frente à atividade antitumoral.



Resultados e Discussão

O isolamento da piperina (**1**) e a preparação do derivado nitrotetraidropiperina (**3**) foram realizados utilizando metodologia descrita recentemente^{2,3}.

O derivado aminotetraidropiperina (**4**) foi sintetizado utilizando duas metodologias para a reação de redução do grupo nitro. Na metodologia (a), o catalisador usado foi o Pd/C em hidrogenador sob pressão e, na segunda, a redução foi realizada com hidrazina mono-hidratada em presença de cloreto



férrico e carvão ativo⁴.

(a) AcOEt, Pd/C, H₂, t.a.; (b) MeOH, hidrazina, FeCl₂·6H₂O, carvão ativo, 80°C.

A reação de aminação, realizada no hidrogenador, sob atmosfera de hidrogênio e pressão reduzida, em AcOEt na presença de Pd/C como catalisador (a), levou a formação do produto em baixo rendimento, após purificação (20-40%), e longo tempo reacional, além da presença de subproduto.

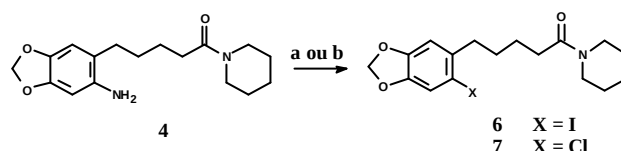
Na metodologia de redução do grupo nitro utilizando a hidrazina mono-hidratada em presença de FeCl₂·6H₂O e carvão ativado (b), obteve-se o

produto **4** com bom rendimento (70-87%), em menor tempo de reação e maior grau de pureza.

O derivado bromado **5** foi obtido através da reação da tetraidropiperina (**2**) com bromo em ácido acético. O rendimento do produto foi de 40%.

Os novos derivados halogenados **6** e **7** foram obtidos por reação de Sandmeyer a partir da amina aromática **4**. O derivado **6** foi obtido utilizando tanto a metodologia clássica (a) como a descrita por He *et al* 2006 (b)⁵.

(a) HCl/H₂O, NaNO₄, KI, 0-5°C; (b) HCl/H₂O, NaNO₂,



uréia, KI ou CuCl, 0-5°C.

A amida iodada **6** foi obtida em baixo rendimento, após purificação, em ambas metodologias, embora a segunda tenha sido melhor (40%) em relação a primeira (15%). Estes resultados nos levaram a seguir apenas com a segunda metodologia de reação de Sandmeyer para sintetizar o composto clorado **7** cujo rendimento foi de 15%.

Os derivados halogenados foram purificados em coluna de gel de sílica, utilizando hexano:AcOEt como eluente (10:0 à 4:6).

Conclusões

O rendimento obtido para os compostos halogenados puros (**6** e **7**) pode ser justificado pela perda do íon diazônio durante reação nas duas metodologias empregadas, uma vez que foi detectada a presença do precursor da série, a tetraidropiperina (**2**), no final da reação de Sandmeyer. Além disso, a purificação através da cromatografia em coluna contribuiu para a diminuição do rendimento.

Agradecimentos

CAPES; CNPq

¹Pissinate, K., *et al.* 28^a R.A. da SBQ, MD-062, **2005**; ²Ribeiro, S. T., *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3555; ³Barreto-Júnior, C.B., *et al.* XXVI Congr. Lat. Am. Quím.-27^a R.A. da SBQ, MD-079, **2004**; ⁴Tuccinardi, T., *et al.* *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5001; ⁵He, H., *et al.* *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 381.