



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

ESTHEFANI LAYS MARTINS DA SILVA

Síntese de Derivados 2-Metil-2-(3-Pentadecilfenóxi)propanoicos
Como Potenciais Agonistas PPAR Planejados a Partir do
Ácido Anacárdico Saturado

BRASÍLIA - DF

2025

ESTHEFANI LAYS MARTINS DA SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Soares Romeiro

BRASÍLIA-DF

2025

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, que me conduziu em cada etapa dessa trajetória, iluminando o meu percurso e concedendo forças para superar os obstáculos.

Aos meus pais, Flávia e Gabriel, por todo o carinho, apoio irrestrito e pelo exemplo de comprometimento e perseverança que me ofereceram.

À Fernanda Campos e Stefane dos Santos, pelo apoio constante, carinho e palavras de incentivo nos momentos mais desafiadores desta jornada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Antonio Soares Romeiro pela instrução durante o processo de desenvolvimento de pesquisas no Laboratório de Desenvolvimento de Inovações Terapêuticas (LDT).

À Universidade de Brasília, ambiente que me proporcionou não apenas aprendizado acadêmico de alta qualidade, mas também enriquecimento pessoal.

Ao CNPq pela concessão de auxílio financeiro, que possibilitou a realização desta pesquisa e o aprofundamento dos meus estudos.

Aos Professores Dr. Edilberto Silveira e Dra. Davila Zampieri do Centro Nordestino de Aplicação e Uso de Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREMN) da Universidade Federal do Ceará pela concessão dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .

A todos que contribuíram, de forma direta ou indireta, para a concretização deste trabalho, meu sincero agradecimento.

RESUMO

SILVA, Esthefani Lays Martins da. **Síntese de Derivados 2-Metil-2-(3-Pentadecilfenóxi)propanoicos Como Potenciais Agonistas PPAR Planejados a Partir do Ácido Anacárdico Saturado**. Brasília, 2025. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia, Universidade de Brasília, Brasília, 2025.

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPAR), membros da família dos receptores nucleares, atuam como sensores de ácidos graxos, desempenhando um papel crucial na regulação do metabolismo lipídico e da homeostase da glicose. O presente estudo descreve a síntese de novos ligantes planejados a partir do ácido anacárdico saturado LDT11 (**1S**), com potencial para modular os PPAR. Foram sintetizados o intermediário-chave LDT29 (**9**) e dois derivados-alvo, LDT468 (**18**) e LDT469 (**19**), além do LDT28 (**11**), com rendimentos variando entre 80% e 97%. A estratégia sintética incluiu a obtenção da mistura de ácidos anacárdicos (LDT11i, **1**) a partir do extrato etanólico do líquido da casca da castanha de caju (LCC), seguida por sua hidrogenação catalítica para produzir o ácido anacárdico saturado (LDT11, **1S**). Posteriormente, o ácido LDT11 (**1S**) foi submetido à esterificação de Fischer para formar o intermediário *O*-metilado LDT29 (**9**) e reagiu com iodeto de metila para originar o derivado *O,O*-dimetilado LDT28 (**11**). A *O*-alquilação do intermediário LDT29 (**9**) com α -bromoisobutirato de etila resultou no α -alquilfenoxiéster LDT468 (**18**), que foi hidrolisado para gerar o ácido LDT469 (**19**). Os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio 1 e carbono 13, confirmando suas estruturas químicas e identificando grupos funcionais relevantes, como metoxilas, carbonilas e carboxilas. Essa caracterização foi essencial para validar a eficácia da rota sintética empregada. O estudo destaca a relevância da modulação dos PPAR no manejo de doenças metabólicas, inflamatórias e cardiovasculares, considerando os desafios associados aos tratamentos disponíveis. Também evidencia o potencial do líquido da casca da castanha de caju (LCC), uma biomassa abundante no Brasil, como fonte sustentável para o desenvolvimento de compostos bioativos. Em conclusão, este trabalho apresentou a síntese bem-sucedida de novos derivados do ácido anacárdico, com potencial aplicação como agonistas de PPAR. Os resultados obtidos abrem possibilidades para estudos adicionais, incluindo a avaliação biológica e a relação estrutura-atividade dos compostos, visando ao desenvolvimento de alternativas terapêuticas inovadoras.

Palavras-chave: agonistas PPAR; LCC; ácido anacárdico saturado, derivados 2-metil-2-(3-pentadecilfenóxi)propanoicos, síntese e caracterização.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Estrutura dos domínios dos PPAR	3
Figura 2:	Mecanismo de ativação da expressão do PPAR	4
Figura 3:	Estrutura molecular dos ligantes naturais e sintéticos de PPAR- α	7
Figura 4:	Estrutura molecular dos ligantes naturais e sintéticos de PPAR- γ	8
Figura 5:	Aspectos estruturais da castanha de caju	9
Figura 6:	Principais misturas do LCC natural	9
Figura 7:	Agonistas PPAR planejados a partir do LCC	11
Figura 8:	Numeração e legendas empregadas no assinalamento de sinais em espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C	19
Figura 9:	Anacardato de cálcio (20 , $\text{Ca}^{2+} [\text{LDT11i}]^{2-}$)	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Composições químicas dos LCC Natural e Técnico	10
Tabela 2:	Principais deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C (ppm, CDCl_3)	32

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1:	Planejamento estrutural de novos agonistas PPAR planejados a partir do ácido anacárdico saturado	14
Esquema 2:	Estratégia sintética para obtenção dos derivados-alvo	16

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AcOEt – Acetato de etila

C₁₅ – Cadeia com 15 átomos de carbono

CCD – Cromatografia em camada delgada

CENAUREMN – Centro Nordestino de Aplicação da RMN

DCM – Diclorometano

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

gem – Geminal

HDL – *High-Density Lipoprotein*

HEK293 – Células de rim embrionário humano 293

Hex – Mistura de hexanos

LCC – Líquido da casca da castanha de caju

LDT – Laboratório de Desenvolvimento de Inovações Terapêuticas

MeOH - Metanol

MHz – Megahertz

mmol – Milimol

nm – Nanômetro

Pd/C – Paládio sobre Carbono

pH –Potencial Hidrogeniônico

PPAR – Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissomo

ppm – Partes por milhão

PPRE – Elementos de resposta a proliferadores de peroxissomos

Rf – Fator de retenção

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RMN de ¹H – Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio-1

RMN de ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13

TEA – Trietilamina

THF – Tetraidrofurano

TMS – Tetrametilsilano

UVC – Radiação Ultravioleta C

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 AGONISTAS E ANTAGONISTAS: PAPEL FISIOLÓGICO	2
1.1.1 Estrutura e Mecanismo de Ação dos (PPAR)	3
1.1.2 Processos fisiológicos modulados por PPAR	4
1.1.3 Efeitos adversos dos agonistas PPAR	6
1.1.4 Ligantes sintéticos e naturais dos PPAR alfa e gama	7
1.1.5 O Líquido da Casca da Castanha do Caju (LCC)	8
1.1.6 Derivados do LCC como agonistas PPAR	10
1.2 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL	13
1.3 ESTRATÉGIA SINTÉTICA	15
2. PARTE EXPERIMENTAL	17
2.1. GENERALIDADES, MATERIAIS E MÉTODOS	18
2.2. METODOLOGIAS SINTÉTICAS E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	20
2.2.2 Obtenção do Ácido 2-Hidróxi-6-pentadecilbenzóico (1S, LDT11)	21
2.2.4 Obtenção do 2-Hidróxi-6-pentadecilbenzoato de metila (9, LDT29)	23
2.2.5 Obtenção do 2-(2-Carbometóxi-3-pentadecilfenóxi)-2-metilpropanoato de etila (18, LDT468)	24
2.2.6 Obtenção do Ácido 2-(2-(Carbometóxi-3-pentadecilfenóxi)-2-metilacético (LDT469, 19)	25
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
3.1 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS-ALVO	27
3.1.1 Obtenção e caracterização da Mistura de Ácidos Anacárdicos (1, LDT11i)	27
3.1.2 Obtenção e caracterização do Ácido 2-Hidróxi-6-pentadecilbenzóico (LDT11, 1S)	28
3.1.3 Obtenção e caracterização do 2-Hidróxi-6-pentadecilbenzoato de metila (9, LDT29)	29
3.1.4 Obtenção e caracterização do 2-Metóxi-6-pentadecilbezoato de metila (11, LDT28)	29
3.1.5 Obtenção e caracterização: 2-(2-Carbometóxi-3-pentadecilfenóxi)-2-metilpropanoato de etila (18, LDT468)	30
3.1.6 Obtenção e caracterização:Ácido 2-(2-(Carbometóxi-3-pentadecilfenóxi)-2-metilacético (19, LDT469)	31
4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	33
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
ANEXOS	40

1 INTRODUÇÃO

1.1 AGONISTAS E ANTAGONISTAS: PAPEL FISIOLÓGICO

Agonistas são substâncias que são reconhecidos por receptores e os ativam, desencadeando respostas biológicas. Eles podem ser classificados em completos, que ativam o receptor em sua capacidade máxima; parciais, que produzem resposta limitada mesmo em altas concentrações; e seletivos, que modulam os receptores de maneira específica (Wright et al., 2014).

Além disso, os agonistas podem ser endógenos, quando produzidos naturalmente pelo organismo para desempenhar funções fisiológicas; ou exógenos, quando sintetizados ou obtidos de fontes externas para mimetizar ou potencializar esses efeitos. Diferenciam-se dos antagonistas, que também são reconhecidos pelos receptores mas sem ativá-los, bloqueando a ação dos agonistas e impedindo a resposta biológica.

No caso dos receptores PPAR (Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissomas), a ativação por agonistas pode modular a expressão genética, influenciando processos metabólicos e inflamatórios, e aumentar a sensibilidade à insulina e exercer efeitos anti-inflamatórios (Wright et al., 2014).

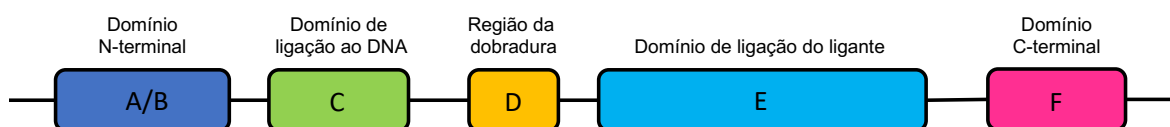
Os peroxissomos são estruturas intracelulares presentes na maioria das células vegetais e animais, desempenhando ampla gama de funções metabólicas como respiração baseada em peróxido de hidrogênio, beta-oxidação de ácidos graxos e metabolismo do colesterol (Asgharzadeh et al., 2024).

Em adição, os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPAR) – proteínas-membro da superfamília de receptores nucleares que atuam como fatores de transcrição – existem predominantemente três subtipos (PPAR- α , PPAR- β/δ e PPAR- γ) que individualmente realizam efeitos fisiológicos sobre a homeostase energética e a função metabólica (Tyagi et al., 2011; Dubois et al., 2017).

1.1.1 Estrutura e Mecanismo de Ação dos PPAR

Os PPAR apresentam estrutura de domínio padrão compartilhada com a superfamília de receptores nucleares, incluindo o domínio de transativação AF-1 na extremidade amino-terminal (A/B), seguido por domínios de interação com o DNA (C) e de dimerização (D) e interação com o ligante (E) , com função de transativação dependente do ligante AF-2 localizada na região carboxi-terminal (F) (Figura 1) (Zoete et al., 2007).

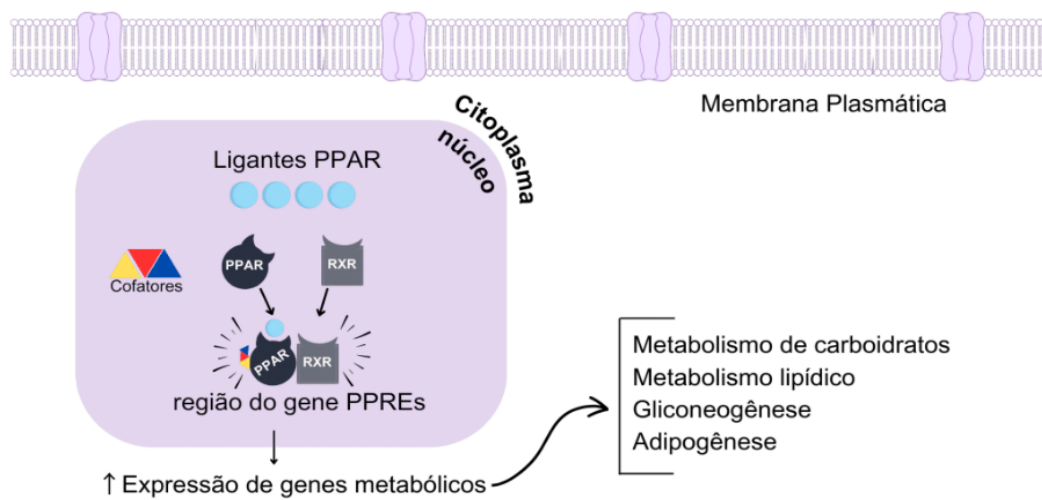
Figura 1: Estrutura dos domínios dos PPAR



Fonte: Adaptado de Todisco et al., 2022.

Esses receptores funcionam como heterodímeros em associação com complexo coativador que se liga à sequência de DNA denominada elementos de resposta a proliferadores de peroxissomos (PPRE) presentes no promotor dos genes-alvo, o que leva à transativação e transrepressão de vários genes (Figura 2). Na ausência dos ligantes, esses heterodímeros estão associados ao complexo correpressor que bloqueia a transcrição do gene (Zoete et al., 2007; Christofides et al., 2021).

Figura 2: Mecanismo de ativação da expressão do PPAR



Fonte: Adaptado de Escandon et al., 2021.

1.1.2 Processos fisiológicos modulados por PPAR

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPAR) estão envolvidos em ampla gama de processos fisiológicos incluindo metabolismo de lipídios e glicose, homeostase energética, proliferação e diferenciação celular, inflamação e resposta imune. Como resultado, os PPAR têm sido implicados na patogênese de algumas doenças, como: dislipidemias, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. Diante do exposto, a modulação da atividade do PPAR emergiu como estratégia terapêutica promissora (Shi et al., 2020; Wang et al., 2023).

Na dislipidemia, o PPAR- α , altamente expresso no fígado, regula o metabolismo lipídico ao reduzir os triglicerídeos e aumentar o colesterol HDL. Agonistas como os fibratos são amplamente utilizados no tratamento, destacando o papel essencial do PPAR- α no controle dos lipídios sanguíneos (Taniguchi et al., 2001; Tyagi et al., 2011).

Considerando o diabetes tipo 2, o PPAR- γ , altamente expresso no tecido adiposo, regula a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose. Agonistas como as

tiazolidinadionas (pioglitazona e rosiglitazona) melhoram o controle glicêmico; entretanto seu uso está associado a efeitos adversos como ganho de peso e maior risco de insuficiência cardíaca. Esses riscos ressaltam a complexidade das terapias baseadas em PPAR e a necessidade de equilibrar benefícios e segurança (Tyagi et al., 2011; Fuchs et al., 2016).

Os PPAR também desempenham importante papel na síndrome metabólica – conjunto de condições que aumenta o risco de doenças cardiovasculares, derrames e diabetes tipo 2 (Keech et al., 2005). A modulação dos PPAR- α e PPAR- γ tem demonstrado efeitos terapêuticos promissores em modelos animais, sugerindo possível estratégia para o manejo da síndrome metabólica (Christofides et al., 2021; Lefere et al., 2020).

Adicionalmente, os PPAR também têm atuação significativa no desenvolvimento e progressão de várias outras condições patológicas, incluindo câncer, doenças inflamatórias e neurodegenerativas (D’Agostino, 2007; Uliassi et al., 2021). No contexto das neoplasias, as tiazolidinadionas têm mostrado efeitos anticâncer, inibindo o crescimento de diversos tipos de células cancerígenas tanto *in vitro* quanto *in vivo* (Wang et al., 2023).

Por meio de suas propriedades anti-inflamatórias, os PPAR mostraram eficácia como em doenças inflamatórias crônicas como na redução da inflamação em modelos de artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e DPOC. Esses achados reforçam o potencial dos PPAR como alvos terapêuticos para condições em que a inflamação crônica é fator central na patogênese (Loverme et al., 2006; D’Agostino et al., 2009; Tyagi et al., 2011).

A modulação dos PPAR também se estende ao campo das doenças neurodegenerativas. Estudos pré-clínicos sugerem que a ativação do PPAR- γ pode exercer efeitos neuroprotetores em doenças como Alzheimer e Parkinson, condições caracterizadas pela degeneração neuronal (Chen et al., 2012). O papel dos PPAR no sistema nervoso central está se tornando cada vez mais evidente e sua capacidade de influenciar processos inflamatórios e metabólicos pode ser crucial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para essas doenças debilitantes (Mirza et al., 2019).

1.1.3 Efeitos adversos dos agonistas PPAR

Apesar dos resultados satisfatórios em diversas doenças, os agonistas PPAR disponíveis para uso clínico apresentam efeitos adversos que limitam seus usos. Neste sentido, os fibratos (PPAR- α), relacionados à redução dos níveis de triglicerídeos e aumento do colesterol HDL, estão associados a distúrbios gastrointestinais como dispepsia e náuseas, miopatia e rabdomiólise em casos mais raros. Esses efeitos podem comprometer a adesão ao tratamento e a segurança do paciente, especialmente em tratamentos prolongados (Taniguchi et al., 2001; Tyagi et al., 2011; Balfour et al., 2012).

Da mesma forma, as tiazolidinadionas (PPAR- γ), que atuam usadas na sensibilidade à insulina e no controle glicêmico, têm no ganho de peso, edema e aumento do risco de insuficiência cardíaca seus principais efeitos adversos. Neste sentido, a rosiglitazona, relacionada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, tem uso restrito a pacientes com comorbidades cardíacas, o que impacta na qualidade de vida dos pacientes e limita a eficácia terapêutica a longo prazo (Krishnaswami et al., 2010; Tyagi et al., 2011; Fuchs et al., 2016).

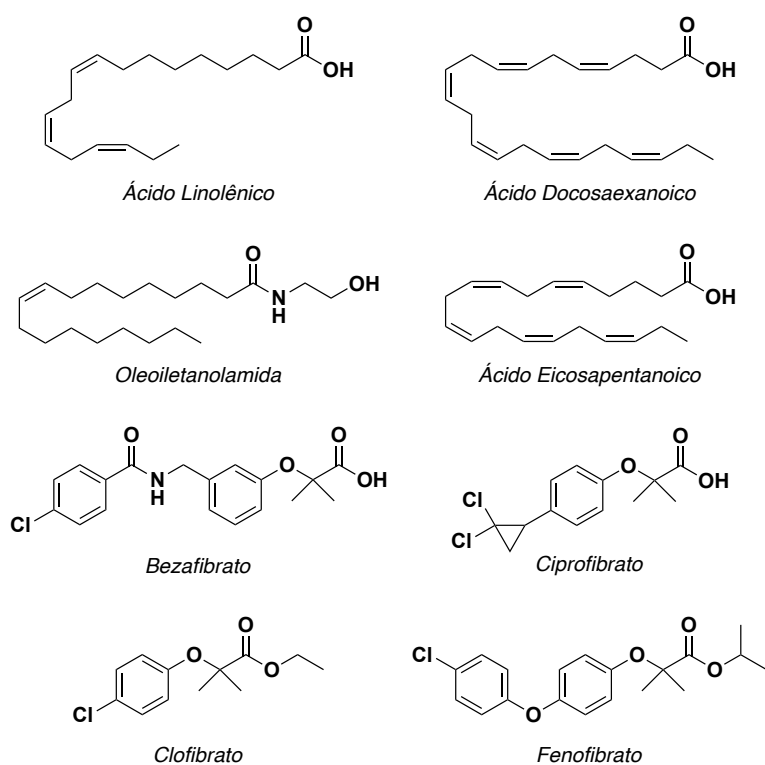
Portanto, os efeitos adversos observados nos medicamentos atuais para modulação dos PPAR- α e PPAR- γ indicam a necessidade de novos estudos para identificar terapias alternativas que possam proporcionar os mesmos benefícios terapêuticos, mas com perfil de segurança mais favorável. A pesquisa voltada para o desenvolvimento de novos agonistas com menor potencial de efeitos indesejáveis, é um passo importante para o aprimoramento do tratamento de doenças metabólicas, inflamatórias e cardiovasculares.

Dessa forma, agonistas duais de PPAR- α/γ têm sido investigados como terapias para tratar simultaneamente diabetes e dislipidemia que visam mitigar os efeitos adversos associados aos agonistas já disponíveis (Tyagi et al., 2011; Mirza et al., 2019; Shi et al., 2020; Wang et al., 2023).

1.1.4 Ligantes sintéticos e naturais dos PPAR alfa e gama

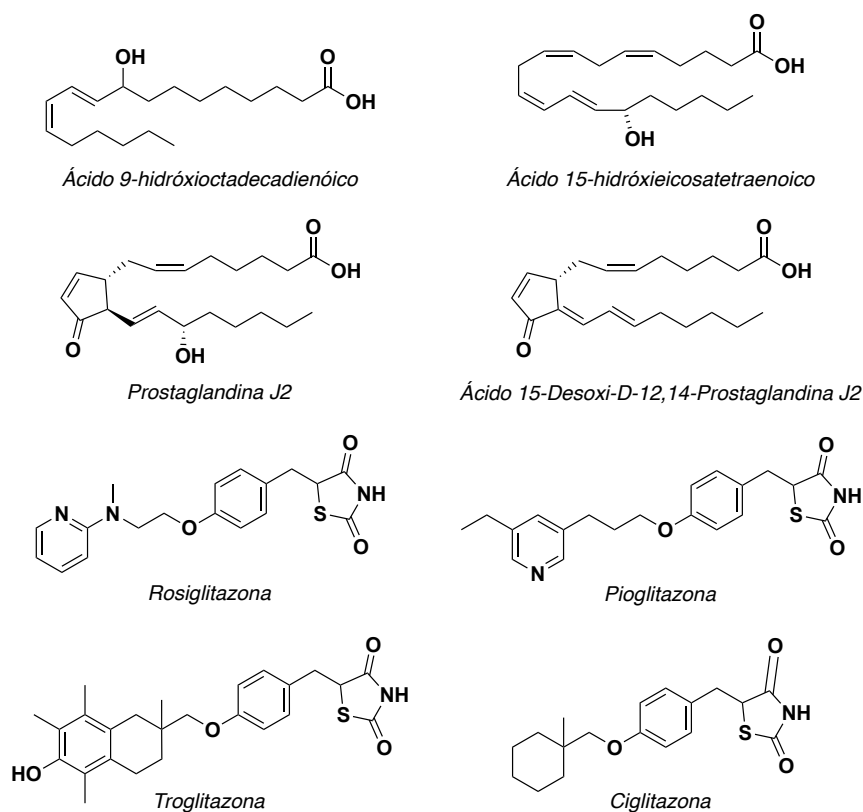
Expressos em diferentes tecidos, estes receptores regulam a expressão de genes-alvo pelo reconhecimento molecular de ligantes que podem ser naturais ou sintéticos (Wagner et al., 2010). Neste sentido, PPAR- α tem como ligantes endógenos os compostos ácido alfa-linolênico, oleiletanolamida, ácido docosaexaenoico e ácido eicosapentaenoico; e como ligantes exógenos, os fibratos bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato e fenofibrato (Figura 3) (Han et al., 2017; Mirza et al., 2019; Wang et al., 2020).

Figura 3: Estrutura molecular dos ligantes naturais e sintéticos de PPAR- α



Por sua vez, PPAR- γ é ativado pelos ligantes naturais ácido-9-hidroxi-octadecadienóico, prostaglandina J₂ e ácido 15-hidróxieicosatetraenoico (Han et al., 2017; Liu et al., 2020; Christofides et al. 2021), bem como pelos derivados sintéticos rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona e ciglitazona (Figura 4) (Hong et al., 2019; Christofides et al. 2021).

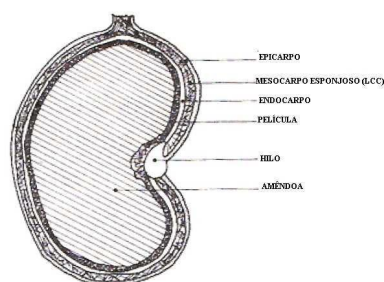
Figura 4: Estrutura molecular dos ligantes naturais e sintéticos de PPAR- γ



1.1.5 O Líquido da Casca da Castanha do Caju (LCC)

A castanha é o fruto do caju (*Anacardium occidentale*) é composta por três partes principais: casca (pericarpo), película e amêndoa. A casca é formada por várias camadas e no seu mesocarpo alveolado há óleo escuro, cáustico, irritante, viscoso e inflamável, conhecido como líquido da casca da castanha do caju (LCC); (Figura 5) (Mazzeto et al., 2009).

Figura 5: Aspectos estruturais da castanha de caju



Fonte: Adaptado de Paiva; Garruti; Silva Neto (2000)

O LCC, abundante fonte de lipídeos fenólicos não-isoprenoides, compreende misturas de ácidos anacárdicos (1), cardanois (2), cardois (3) e 2-metilcardois (4) (Figura 6). A presença destas misturas variam de acordo com os métodos de extração sendo os extratos classificados como LCC natural (LCCn) – obtido por prensagem a frio, com solventes, processos termomecânicos e com CO₂ supercrítico – ou LCC técnico (LCCt) – obtido por processo termomecânico a temperaturas acima de 195 °C (Mazzeto et al., 2009). Dados sobre as composições dos LCC natural e técnico são apresentados na Tabela 1.

Figura 6: Principais misturas do LCC natural

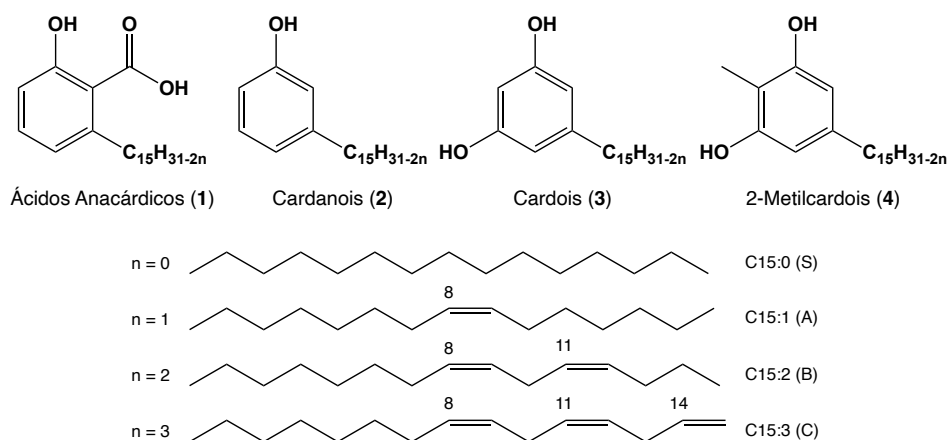


Tabela 1: Composições químicas dos LCC Natural e Técnico

Constituinte	LCC Natural (LCCn)	LCC Técnico (LCCt)
Ácidos Anacárdicos (1)	71,7 – 82,0 %	1,1 – 1,8 %
Cardanois (2)	1,6 – 9,2 %	67,8 – 94,6 %
Cardois (3)	13,8 – 20,1 %	3,8 – 18,9 %
2-Metilcardois (4)	1,7 – 3,9 %	1,2 – 4,1 %
Componentes Minoritários	2,2 %	3,1 – 4,0 %
Material Polimérico	----	0,3 – 21,6 %

Fonte: Mazzetto e Lomonaco (2009)

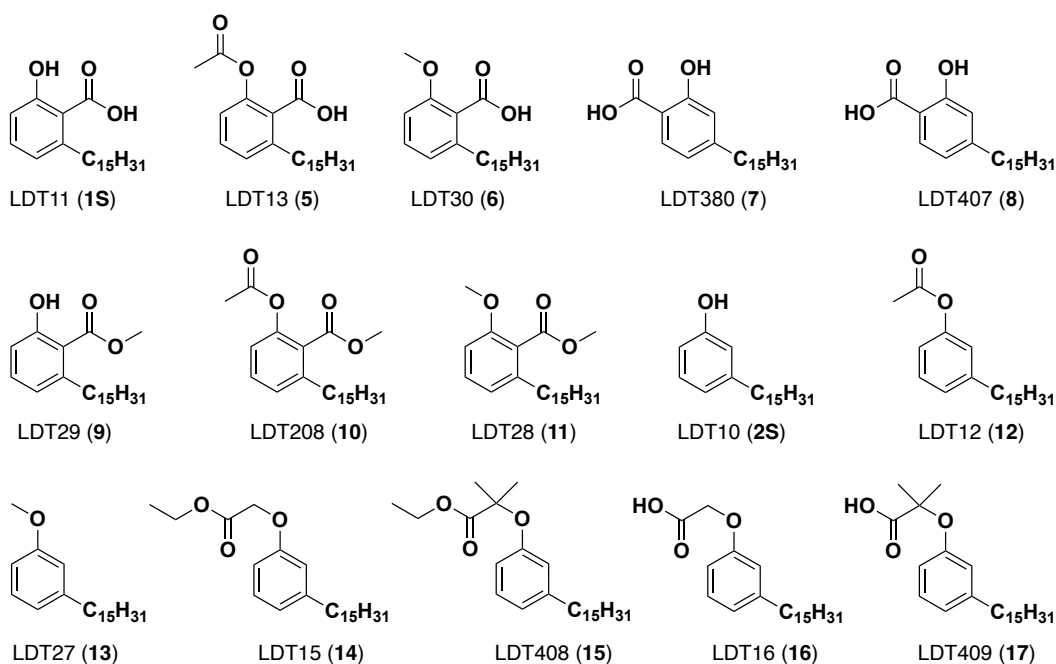
Os lipídeos fenólicos do LCC têm sido explorados por diferentes segmentos industriais de baixo valor agregado na produção de inseticidas, germicidas, antioxidantes, isolantes térmicos, material de atrito, plastificantes, tensioativos, tintas e vernizes (Mazzetto et al., 2009). Estes compostos, purificados ou como misturas bem como derivados semissintéticos, apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, e atividades antimicrobianas, tornando esta matéria-prima estratégica para o desenvolvimento de agentes terapêuticos sustentáveis e de baixo custo (Mazzetto et al., 2009; Uliassi et al., 2021).

1.1.6 Derivados do LCC como agonistas PPAR

Estudos desenvolvidos por Ferreira (2014) e Sahin e Colaboradores (2022) sobre ativação de PPAR humano por meio de ensaio de gene repórter *in vitro* mostraram que derivados saturados do ácido anacárdico contendo o grupo carboxila – (1S, LDT11), LDT13 (5), LDT30 (6) – e isoanacárdico – LDT380 (7), LDT407 (8) – são ativadores de PPAR enquanto que os respectivos ésteres – LDT29 (9), LDT208 (10), LDT28 (11) – são inativos, demonstrando que o grupo ácido é farmacofórico. Os mesmos trabalhos ainda evidenciaram que o cardanol saturado (2S) e seus derivados acetilado LDT12 (12) e metilado LDT27 (13) também são inativos, reforçando que é necessária a presença de subunidade ácida para o

perfil agonista. Entretanto, quando à hidroxila fenólica de **2S** são adicionados os grupos α -alquilfenoxiéster – LDT15 (**14**), LDT408 (**15**) – e α -alquilfenoxiácido – LDT16 (**16**), LDT409 (**17**) – os compostos atuam como agonistas seletivos (PPAR), duais (PPAR- α /PPAR- γ) e não-seletivos (pan-PPAR) com variação da concentração efetiva (EC₅₀) de 0,5 μ M a 100 μ M para os receptores-alvo, sendo as subunidades supracitadas também farmacofóricas como a carboxila dos derivados do ácido anacárdico **1S**. Os derivados dos ácidos anacárdicos e isoanacárdico bem como do cardanol são apresentados na Figura 7.

Figura 7: Agonistas PPAR planejados a partir do LCC



Diferentemente dos ésteres metílicos **9-11** derivados do ácido anacárdico (**1S**), os ésteres **14** e **15**, derivados do cardanol (**2S**), foram ativos sugerindo que i. há uma distância farmacofórica, considerando o centroide do anel aromático, em que atributos polares são reconhecidos pelos PPAR ou ii. o ésteres etílicos das subunidades α -alquilfenoxiésteres são

suscetíveis à hidrólise por esterases plasmáticas presentes nas células HEK293 utilizadas para os ensaios de gene repórter, levando à formação dos respectivos ácidos *in situ*.

Comparados com os derivados **5-6** do ácido anacárdico saturado (**1S**), os estudos ainda evidenciaram que os compostos **14-17**, derivados do cardanol saturado (**2S**) apresentaram similar ou melhor perfil de ativação para PPAR com destaque para os compostos LDT16 (**16**) e LDT409 (**17**) (Sahin et al., 2022; Sahin et al., 2024).

Considerando que os derivados carbometoxilados **9-11** bem como o cardanol saturado (**2S**) foram inativos frente aos PPAR, e que a inserção das subunidades farmacofóricas α -alquilfenoxiáéster e α -alquilfenoxiácido no cardanol levam ao perfil agonista de PPAR, este trabalho consistiu na síntese de análogos dos compostos LDT408 (**15**) e LDT 409 (**17**), planejados a partir do intermediário éster LDT29 (**9**) visando a melhor compreensão das características estruturais necessárias para o reconhecimento molecular de ligantes candidatos a agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR).

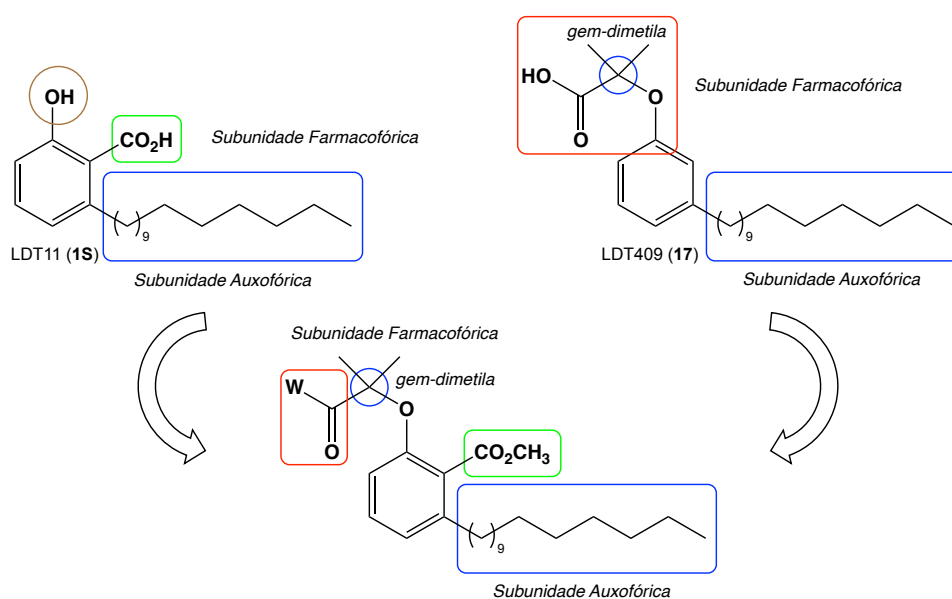
Planejamento Estrutural

1.2 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL

Os compostos-alvo foram desenhados com base em modificações estruturais na subunidade salicílica do ácido anacárdico saturado LDT11 (**1S**) visando novos padrões moleculares para o reconhecimento pelos PPAR. Assim, a cadeia saturada pentadecila, como subunidade auxofórica, manterá as características lipofílicas dos compostos LDT408 (**15**) e LDT409 (**17**). Adicionalmente, a conversão do grupo carboxila do ácido **1S** a carbometoxila do éster LDT29 (**9**) visa identificar novas contribuições dipolares, ausentes nos compostos **15** e **17**, e sua relevância no reconhecimento molecular pelos PPAR.

Por fim, a inserção das subunidades farmacofóricas primárias α,α -gem-dimetilfenoxiéster e α,α -gem-dimetilfenoxiácido ao grupo fenólico de **9** levará aos análogos dos compostos LDT408 (**15**) e LDT409 (**17**). Estes análogos, além dos atributos moleculares já estabelecidos para os compostos **15** e **17**, têm nos grupos polares da carbometoxila a possibilidade de interações dipolo-dipolo e íon-dipolo adicionais para reconhecimento pelo LDB destes receptores (Sahin et al., 2022).

Esquema 1: Planejamento estrutural de novos agonistas PPAR planejados a partir do ácido anacárdico saturado

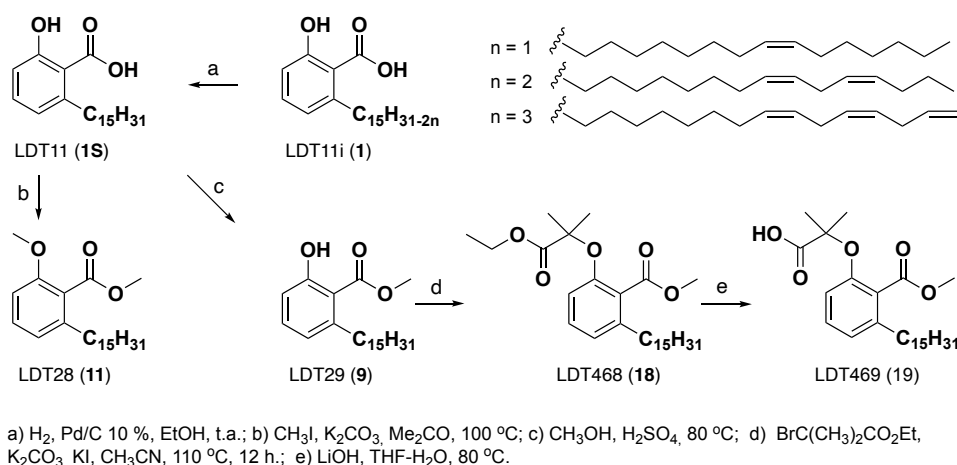


Estratégia Sintética

1.3 ESTRATÉGIA SINTÉTICA

A obtenção dos derivados alvo foi planejada a partir da mistura de ácidos anacárdicos LDT11i (**1**), explorando reações clássicas em química orgânica como hidrogenação catalítica, esterificação de Fischer, *O*-alquilação e hidrólise para interconversão de grupos funcionais em condições experimentais convencionais e sob refluxo. A rota sintética para obtenção de intermediários e compostos finais estão apresentadas no Esquema 2.

Esquema 2: Estratégia sintética para obtenção dos derivados-alvo



A síntese dos derivados-alvo foi planejada pela obtenção da mistura de ácidos anacárdicos (LDT11i, **1**) a partir do extrato etanólico do LCC natural. Em seguida, a mistura foi convertida no ácido anacárdico saturado (LDT11, **1S**) por hidrogenação catalítica. O ácido LDT11 (**1S**) foi transformado no intermediário *O*-metilado LDT29 (**9**) por meio de esterificação de Fischer, enquanto o derivado *O,O*-dimetilado LDT28 (**11**) foi sintetizado por reação com iodeto de metila. A partir do intermediário LDT29 (**9**), os compostos-alvo foram obtidos por *O*-alquilação com α -bromoisobutirato de etila, resultando no α -alquilfenoxiéster LDT468 (**18**), que após hidrólise levou à formação do ácido LDT469 (**19**).

Parte Experimental

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. GENERALIDADES, MATERIAIS E MÉTODOS

Os procedimentos experimentais em síntese orgânica foram realizados no Laboratório de Desenvolvimento de Inovações Terapêuticas (LDT), localizado no Campus Darcy Ribeiro da Universidade de Brasília (UnB) no período compreendido entre fevereiro e outubro de 2024.

Os reagentes e solventes químicos utilizados neste trabalho foram adquiridos das indústrias Sigma-Aldrich® (EUA), Tedia® (EUA) e PanReac (Espanha). Trietilamina (TEA), tetraidrofurano (THF) e diclorometano (DCM) foram previamente secos com hidreto de cálcio e destilados antes do uso.

As reações foram realizadas sob agitação magnética, à temperatura ambiente ou em aquecimento em banho de óleo. As reações de hidrogenação catalítica foram realizadas em aparelho Parr Instrument Company®, série 3910.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) por meio de cromatofolhas (5,0 x 1,5 cm) de alumínio de Kieselgel 60 F254 com espessura de 0,25 mm (SILICYCLE®) e reveladas em lâmpada ultravioleta UV (254 nm) e reveladores – solução hidroalcoólica de cloreto férrico a 5% e solução alcoólica de 2,4-dinitrofenilhidrazina – o que permitiu o cálculo do fator de retenção (Rf) de cada substância.

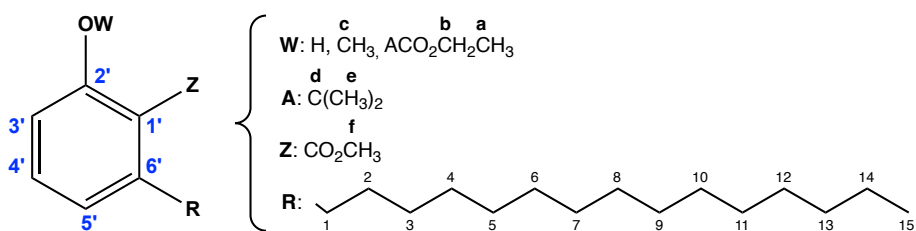
Para a purificação dos compostos foi utilizada cromatografia em coluna tendo como fase fixa gel de sílica G60 (70-230 mesh ou 230-400 mesh, SILICYCLE®) bem como por meio do sistema de cromatografia flash em equipamento Isolera Spektra Systems with ACI™ (Biotage®) em cartucho de sílica SNAP 10 g.

Os solventes foram evaporados à pressão reduzida utilizando evaporador rotatório Tecnal® TE-211, conectado a sistema de alto-vácuo com pressão variando entre 10 e 0,1 mmHg. Os pontos de fusão, não corrigidos, foram determinados em aparelho digital de fusão MQAPF302.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H – 300 MHz ou 500 MHz) e de carbono-13 (RMN de ^{13}C – 75 MHz ou 125 MHz) foram obtidos em aparelho Bruker Avance DRX300 e DRX500 do Centro Nordestino de Aplicação da Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREMN) da Universidade Federal do Ceará (UFC), utilizando CDCl_3 como solvente e tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

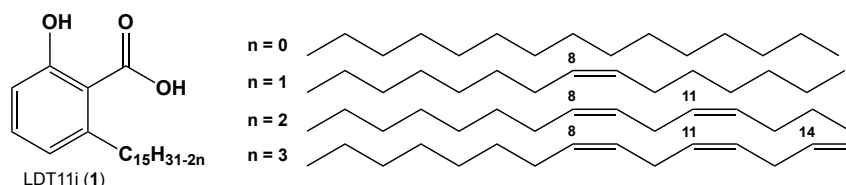
Os valores de deslocamento químico (δ) são referidos em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas como: simpleto (s); sinal largo (sl); duplete (d); tripleto (t); quarteto (q); quinteto (qi) e multiplete (m). As estruturas foram padronizadas para facilitar análise dos espectros (Figura 8).

Figura 8: Numeração e legendas empregadas no assinalamento de sinais em espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C



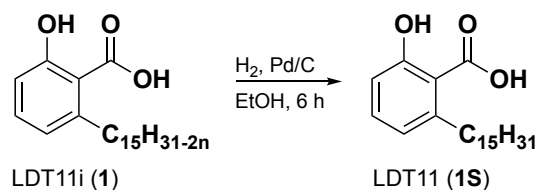
2.2. METODOLOGIAS SINTÉTICAS E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

2.2.1 Obtenção da Mistura de Ácidos Anacárdicos (1, LDT11i)



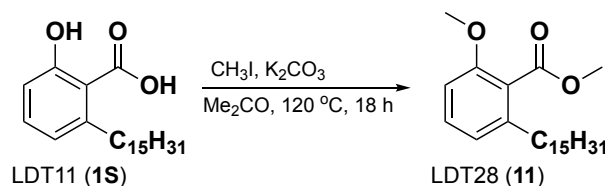
A um balão de 100 mL foram adicionados 30,0 g de LCC natural, 15,0 g de $Ca(OH)_2$ – previamente solubilizado em água (10 mL) – e mistura de MeOH (180 mL) e água destilada (30 mL). O sistema reacional permaneceu em refluxo, com sistema de resfriamento do condensador à 0 °C e aquecimento em banho de óleo à 80 °C, sob agitação magnética por 3 horas. Após este período a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada à vácuo. Os sais dos anacardatos de cálcio foram solubilizados em acetato de etila (150 mL) e à mistura, sob banho de água/gelo e agitação magnética, foi adicionada solução de ácido clorídrico a 50% até atingir pH 1. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca em sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente à pressão reduzida, a mistura de ácidos anacárdicos foi purificada em coluna cromatográfica tendo gel de sílica, eluída com mistura de hexano e acetato de etila (80%:20%) fornecendo a mistura bruta de ácidos anacárdicos em rendimento de 80%. A mistura foi repurificada em coluna de gel de sílica, eluída com gradiente de mistura hexano e acetato de etila (95%:5% a 50%:50%) fornecendo a mistura desejada em rendimento de 70%.

2.2.2 Obtenção do Ácido 2-Hidróxi-6-pentadecilbenzóico (1S, LDT11)



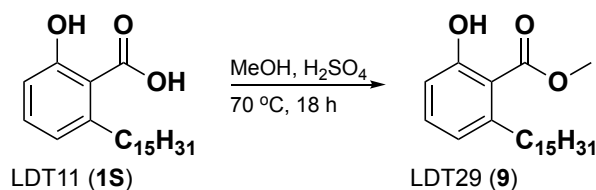
A um frasco de hidrogenação catalítica de 250 mL foram adicionados 5,0 g da mistura de ácidos anacárdicos (**1**) (~14,4 mmol), 0,2 g de catalisador paládio-carvão a 10 % (Pd/C) e etanol (50 mL). O sistema de hidrogenação foi submetido à pressão de 60 Psi de hidrogênio em reator Paar à temperatura ambiente por 6 horas. Em seguida, a mistura foi filtrada em funil sinterizado e o solvente evaporado à pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado em hexano fornecendo o ácido anacárdico saturado (**1S**, LDT11) como sólido branco floculoso (90 %). p.f. 81-84 °C. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (t, $J = 6,5$ Hz, 15); 1,26 (m, 3-14); 1,60 (qi, $J = 6,6$ Hz, 2); 3,00 (t, $J = 7,7$ Hz, 1); 6,79 (d, $J = 7,4$ Hz, 3'); 6,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 5'); 7,37 (t, $J = 7,9$ Hz, 4'); 10,72 (s, ArOH). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,3; 22,9; 29,6-30,0; 32,1; 32,2; 36,7; 110,6; 116,1; 123,0; 135,6; 148,1; 163,8; 176,5.

2.2.3 Obtenção 2-Metóxi-6-pentadecilbenzoato de metila (11, LDT28)



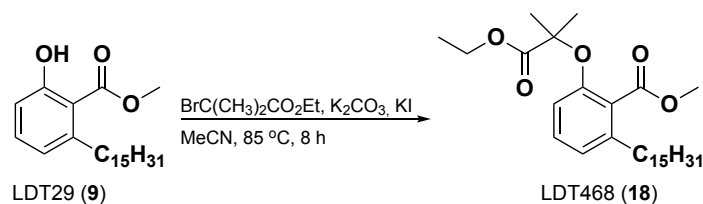
Em um balão (100 mL) foram adicionados 2,0 g do derivado LDT11 (**1S**) (5,74 mmol), 2,4 g de carbonato de potássio (17,22 mmol) e acetona (50 mL). A mistura permaneceu sob agitação magnética por 20 minutos e a ela foram adicionados 1,49 mL de iodeto de metila (22,95 mmol). Em seguida, o sistema reacional foi mantido sob agitação vigorosa, em banho de óleo à 120 °C, com resfriamento do condensador em circulador a -8 °C, por 18 horas. Após esse período, a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL) e a fase orgânica lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL) e seca em sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e mistura purificada em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída em diferentes concentrações de mistura hexano-acetato de etila (5 % a 35 %), fornecendo o derivado éster 2-metóxi-6-pentadecilbenzoato de metila LDT28 (**11**), como sólido branco cristalino (97 %). p.f. 32-33 °C. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (t, $J = 6,3$ Hz, 15); 1,26 (m, 3-14); 1,53-1,61 (m, 2); 2,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 1); 3,82 (s, c); 3,91 (s, g); 6,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 3'); 6,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 5'); 7,27 (t, $J = 7,9$ Hz, 4'). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,2; 22,8; 29,5-29,8; 31,3; 32,1; 33,6; 52,2; 56,0; 108,5; 121,7; 123,7; 130,4; 141,6; 156,4; 169,1.

2.2.4 Obtenção do 2-Hidróxi-6-pentadecilbenzoato de metila (9, LDT29)



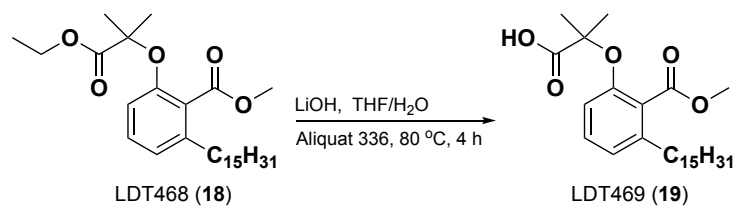
A um balão de 50 mL foram adicionados 0,4 g de **1S** (1,0 mmol), metanol (8 mL) e H₂SO₄ (1,5 mL). O sistema reacional permaneceu em refluxo, com sistema de resfriamento do condensador a 0 °C e aquecimento em banho de óleo à 70 °C, sob agitação magnética por 18 h. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL) e a fase orgânica lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL) e seca em sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e mistura purificada em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com gradiente de mistura hexano e acetato de etila (95%:5% a 45%:55%) fornecendo o éster 2-hidróxi-6-pentadecilbenzoato de metila LDT29 (**11**), como sólido branco (82 %). p.f. 37-40 °C. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 15); 1,27-1,31 (m, 3-14); 1,53 (qi, *J* = 7,1 Hz, 2); 2,89 (t, *J* = 7,8 Hz, 1); 3,97 (s, g); 6,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 3'); 6,84 (d, *J* = 8,28 Hz, 5'); 7,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 4'). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,3; 22,9; 29,6-30,1; 32,2; 32,3; 36,8; 52,3; 112,1; 115,8; 122,7; 134,4; 146,4; 162,8; 172,2.

2.2.5 Obtenção do 2-(2-Carbometóxi-3-pentadecilfenóxi)-2-metilpropanoato de etila (18, LDT468)



A um balão (125,0 mL) foram adicionados 0,2 g de **9** (0,55 mmol), carbonato de potássio (2,00 eq), iodeto de potássio (1,00 eq) e acetonitrila (6,0 mL). A mistura permaneceu sob agitação magnética durante 60 minutos, e então, foi adicionado α -bromoisobutirato de etila (3,00 eq). A reação prosseguiu sob agitação magnética, em refluxo à 85 °C por 8 horas. Após redução do volume de solvente à pressão reduzida, a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL) e as frações orgânicas reunidas foram lavadas com solução de HCl a 10 % (20,0 mL), solução salina saturada (20,0 mL) e seca sob sulfato de sódio. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e os resíduos purificados em coluna de gel de sílica eluída com mistura de hexano e acetato (95 %:5 %) fornecendo o derivado LDT468 (**18**) como óleo amarelo claro (80%). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 15); 1,26 (m, 3-14 e a); 1,55 (s, f); 2,53 (t, J = 8,0 Hz, 1); 3,88 (s, g); 4,25 (q, J = 7,2 Hz, b); 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 3'); 6,86 (d, J = 7,7 Hz, 5'); 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 4'). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 14,2⁷; 14,3¹; 22,9; 25,3; 29,5-29,9; 31,3; 32,1; 33,7; 52,1; 61,6; 80,2; 115,4; 123,1; 127,6; 129,7; 141,6; 152,7; 169,1; 174,6.

2.2.6 Obtenção do Ácido 2-(2-(Carbometóxi-3-pentadecilfenóxi)-2-metilacético (LDT469, 19)



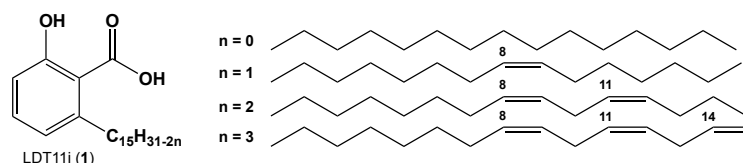
A um balão de 25 mL foram adicionados 0,1 g de **18** (0,22 mmol), THF (4,0 mL), 0,04 g de LiOH (0,89 mmol) – solubilizado em água destilada (1 mL) e Aliquat 336[®] (3 gotas). A reação permaneceu em refluxo à 80°C, sob agitação magnética, por 4 horas. Ao final deste período, a mistura foi acidificada com solução de HCl a 10 % até pH 1 e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As frações orgânicas reunidas foram lavadas com solução concentrada de cloreto de sódio (10 mL) e seca em sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto purificado em coluna de gel de sílica, eluída com diclorometano e gradiente de mistura diclorometano e clorofórmio (30 %:70 %) fornecendo o derivado LDT469 (**19**) como sólido branco (80 %). p.f. 76-77 °C. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (t, *J* = 6,9 Hz, 15); 1,30 (m, 3-14); 1,65 (s, f); 2,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1); 3,96 (s, g); 6,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 3'); 6,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 5'); 7,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 4'). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 14,2; 22,7; 24,9; 29,4-29,9; 31,2; 31,9; 33,7; 52,6; 81,4; 116,8; 124,5; 127,2; 130,5; 142,6; 152,1; 169,5; 177,3.

Resultados e Discussão

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

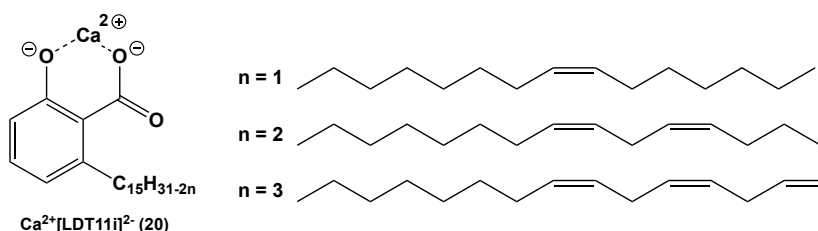
3.1. OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS-ALVO

3.1.1 Obtenção e caracterização da Mistura de Ácidos Anacárdicos (1, LDT11i)



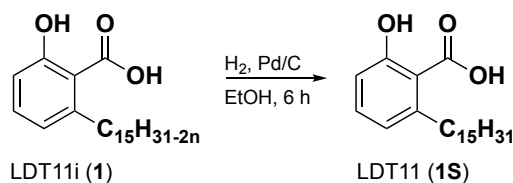
A síntese dos derivados-alvo teve início pela obtenção da mistura de ácidos anacárdicos LDT11i (1) a partir do extrato etanólico do LCC natural via complexação com hidróxido de cálcio e precipitação dos sais de anacardato de cálcio (20) insolúvel na mistura metanol: água (6:1) (Figura 9).

Figura 9: Anacardato de cálcio (20, $Ca^{2+} [LDT11i]^{2-}$)



A mistura, não caracterizada por espectroscópica por RMN, foi identificada por meio de padrões em cromatografia em camada delgada exibindo R_f 0,48 (Hex:AcOEt 8:2) em única mancha em luz UVC a 254 nm. A metodologia, eficiente e ambientalmente adequada, explorou a capacidade quelantes de íons bivalentes da subunidade salicílica dos ácidos anacárdicos para isolamento da mistura LDT11i (1) das demais moléculas do LCC natural.

3.1.2 Obtenção e caracterização do Ácido 2-Hidróxi-6-pentadecilbenzóico (LDT11, 1S)

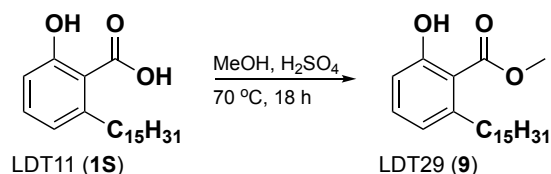


A mistura **1** foi convertida no ácido anacárdico saturado LDT11 (**1S**) pela hidrogenação das insaturações presentes na cadeias com quinze átomos de carbono (C_{15}) de seus componentes usando catalisador Pd/C a 10 % em etanol e atmosfera de hidrogênio (H_2) a 60 psi em aparelho de hidrogenação de Parr. Após purificação em coluna contendo gel de sílica eluída com mistura Hex:AcOEt 20 %, o ácido **1S** foi recristalizado em hexano fornecendo sólido branco floculoso em rendimento de 90 %. O derivado foi caracterizado por meio da mudança de estado físico e ponto de fusão compatível com a literatura (81-84 °C).

A análise dos espectros de RMN, evidenciou os hidrogênios metilênicos da cadeia alifática assinalados em RMN de ^1H (Anexo I, pág. 40) como multipletos em 1,26 ppm para $\text{C}_3\text{-C}_{14}$; quinteto que varia entre 1,60 ppm correspondente aos hidrogênios C_2 ; e tripleto em 3,00 ppm referente aos hidrogênios C_1 . Estes sinais referentes aos carbonos $\text{C}_2\text{-C}_{14}$ da cadeia saturada de LDT11 (**1S**) foram confirmados pelos sinais observados entre 22,9 ppm e 36,7 ppm no espectro de RMN de ^{13}C (Anexo II, pág. 41).

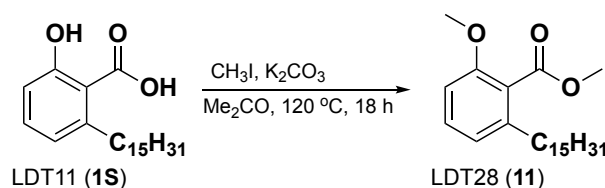
Por sua vez, a hidroxila fenólica foi assinalada como simpleto em 10,72 ppm, sugerindo ligação de hidrogênio intramolecular com o grupo carboxila. Por fim, os deslocamentos químicos entre 6,78 ppm e 7,40 ppm (RMN de ^1H) e 110,6 e 163,8 ppm (RMN de ^{13}C) comprovaram a presença do anel aromático, enquanto que a carbonila do grupo carboxila foi assinalada em 176,5 ppm (RMN de ^{13}C , Anexo II, pág. 41).

3.1.3 Obtenção e caracterização do 2-Hidróxi-6-pentadecilbenzoato de metila (9, LDT29)



De posse do ácido LDT11 (1S), este foi convertido no intermediário-chave *O*-metilado LDT29 (9) utilizando a esterificação de Fischer em metanol catalisada por ácido sulfúrico (H₂SO₄) sob condições de refluxo com sistema de resfriamento do condensador a 0 °C. O composto 9 foi obtido como sólido branco em rendimento de 82 % (p.f. 37-40 °C) com R_f 0,60 (Hex:AcOEt 8:2). O grupo metoxila foi caracterizado pelos deslocamentos químicos em 3,96 ppm (RMN de ¹H, Anexo III, pág. 42) e 52,3 ppm (RMN de ¹³C, Anexo IV, pág. 43). Adicionalmente, a hidroxila fenólica de 9 foi identificada como simpleto em 11,13 ppm (RMN de ¹H) revelando ligação de hidrogênio intramolecular.

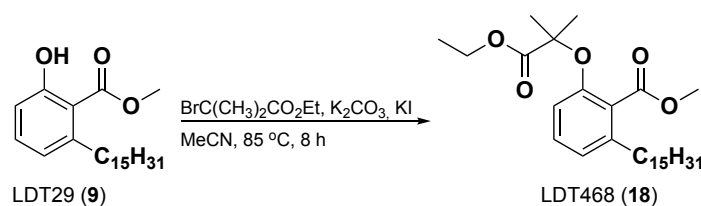
3.1.4 Obtenção e caracterização do 2-Metóxi-6-pentadecilbezoato de metila (11, LDT28)



A partir do composto LDT11 (1S) foi obtido o derivado LDT28 (11) por meio da reação de dimetilação com iodeto de metila e carbonato de potássio em acetona, à temperatura de 120 °C e resfriamento do condensador em circulador a -8 °C. O éster 11 foi obtido como sólido branco em rendimento de 97 % , ponto de fusão (32-33°C) e R_f 0,40 (Hex:AcOEt 10%).

Na análise espectroscópica, **11** apresentou deslocamentos químicos como simpletos em 3,82 ppm e 3,91 ppm no espectro de RMN de ^1H (Anexo V, pág. 44) evidenciam a presença das metilas (metoxila e éster metílico), a qual foi confirmada pelos sinais em 52,2 ppm e 56,0 ppm do espectro de RMN de ^{13}C (Anexo VI, pág. 45).

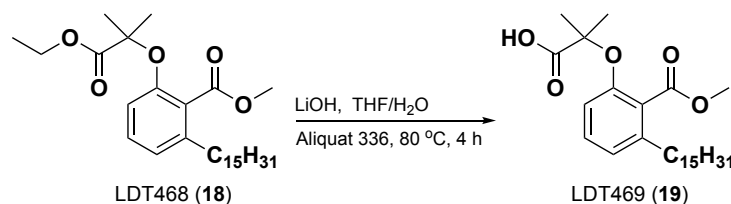
3.1.5 Obtenção e caracterização: 2-(2-Carbometóxi-3-pentadecilfenóxi)-2-metilpropanoato de etila (**18**, LDT468)



Os compostos-alvos foram sintetizados a partir do composto LDT29 (**11**) por reação de *O*-alquilação do fenol α -bromoisobutirato de etila, carbonato de potássio como base (K_2CO_3) em acetonitrila à temperatura ambiente fornecendo ao α -alquilfenoxiéster LDT468 (**18**). O éster **18** foi obtido como óleo amarelo claro em rendimento de 80 % e apresentou R_f 0,60 (Hex:AcOEt 8:2). A utilização do KI visou a troca do bromo pelo iodo que favorece a reação $\text{S}_{\text{N}}2$ de *O*-alquilação.

A presença dos sinais em 1,55 ppm (RMN de ^1H , Anexo VII, pág. 46) bem como 25,3 ppm e 80,2 ppm (RMN de ^{13}C , Anexo VIII, pág. 47) foi atribuída às metilas geminadas e ao carbono terciário adjacentes à carboalcoxila ($\text{ArOC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Os sinais referentes à subunidade carbetoexila ($\text{ArOCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) no espectro de RMN de ^{13}C foram confirmados em 14,3 ppm e 61,6 para o grupo etoxila, e 174,6 ppm para a carbonila da mesma subunidade.

3.1.6 Obtenção e caracterização: Ácido 2-(2-(Carbometóxi-3-pentadecilfenóxi)-2-metilacético (19, LDT469)



A hidrólise do éster LDT468 (**18**) com LiOH e catalisador de transferência de fase Aliquat 336 em mistura THF-água (4:1) à temperatura de 80 °C levou ao ácido LDT469 (**19**) como sólido branco (p. f. 86 °C-88 °C) em rendimento de 80 %. **19** apresentou R_f 0,20 (Hex:AcOEt 8:2). Vale destacar que mesmo realizada à temperatura de 80 °C, em função do impedimento estérico da *gem*-dimetila, a reação ocorreu de forma regioespecífica com hidrólise do grupo carbetoila e manutenção do éster metílico provavelmente em função do impedimento estérico em face da cadeia alquílica.

O ácido foi caracterizado pela ausência de sinais referentes ao grupo carbetoila do éster **18** e presenças de sinais como simpleto em 1,55 ppm (RMN de ¹H, Anexo IX, pág. 48), 24,9 ppm e 81,4 ppm (RMN de ¹³C, Anexo X, pág. 49) atribuídos às metilas geminadas e ao carbono terciário adjacentes à carboalcoila (ArOC(CH₃)₂CO₂CH₂CH₃). A presença da carboxila (ArOCH₂CO₂H) foi observada em 177,3 ppm no espectro de RMN de ¹³C (Anexo X, pág. 49)

A Tabela 2 apresenta os assinalamentos de RMN de ¹H e RMN de ¹³C dos derivados-alvos obtidos.

Tabela 2: Principais deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C (ppm, CDCl_3)

RMN	Grupos	RMN ¹ H / RMN ¹³ C (ppm, CDCl ₃)				
		LDT11 (1S)	LDT29 (9)	LDT28 (11)	LDT468 (18)	LDT469 (19)
¹ H	C ₁₅ H ₃₁	0,89-3,00	0,89-2,89	0,89-2,55	0,88-2,53	0,93-2,62
¹³ C		14,3-36,7	14,31-36,84	14,2-33,6	14,2-33,7	14,2-33,7
¹ H	Ar	6,89-7,37	6,72-7,29	6,76-7,27	6,64-7,16	6,88-7,29
¹³ C		110,6-163,8	115,8-162,8	121,7-156,4	115,4-152,7	116,8-152,1
¹³ C	Ar <u>C</u> OOH	176,5	--	--	--	--
¹ H	ArO <u>C</u> H ₃	--	--	3,82	--	--
¹³ C		--	--	56,0	--	--
¹ H	OC(<u>C</u> H ₃) ₂ CO ₂ R	--	--	--	1,55	1,65
¹³ C		--	--	--	25,3	24,9
	O <u>C</u> (CH ₃) ₂ CO ₂ R	--	--	--	80,2	81,4
¹ H	ArCO ₂ <u>C</u> H ₃	--	3,96	3,97	--	--
¹³ C	Ar <u>C</u> O ₂ <u>C</u> H ₃	--	52,3 / 172,1	52,2 / 169,1	--	--
¹ H	ACo ₂ <u>C</u> H ₂ <u>C</u> H ₃	--	--	--	1,26 / 4,25	--
¹³ C	ACo ₂ <u>C</u> H ₂ <u>C</u> H ₃	--	--	--	14,3 / 61,6	--
¹³ C	A <u>C</u> O ₂ CH ₂ CH ₃	--	--	--	174,6	177,3

Conclusão e Perspectivas

4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

As metodologias sintéticas mostraram-se eficazes para obtenção de um intermediário-chave, dois compostos de referência e dois compostos finais em rendimentos variaram de 80 % a 97 %. As metodologias utilizadas para obtenção dos compostos, desenvolvidas no laboratório ou adaptadas da literatura, compreenderam reações clássicas de interconversão de grupos funcionais como *O*-alquilação, redução em atmosfera de hidrogênio e hidrólise, sob condições experimentais à temperatura ambiente ou refluxo. A caracterização estrutural dos compostos intermediários e derivados-alvo foi realizada por métodos espectroscópicos de análise de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e de carbono-13.

Não obstante, o caju e seus derivados representam uma fonte sustentável de compostos bioativos e biomassa abundante no Brasil. Em particular, o uso do LCC na síntese de derivados com potencial para atuar como agonistas de PPAR destaca a importância do aproveitamento integral desse recurso, convertendo um subproduto industrial em matéria-prima para novas alternativas terapêuticas. Além disso, a metodologia adotada para a obtenção dos intermediários-chave e dos produtos finais, com uso de solventes reduzido, demonstra uma abordagem eficiente e ambientalmente adequada.

A avaliação do perfil de ativação da transcrição de PPAR por ensaio de gene repórter em células de rim embrionário humano 293 (HEK293) constituem as perspectivas deste trabalho visando estabelecer relações entre a estrutura química e a atividade biológica para validar o planejamento racional para esta nova classe de candidatos a agentes terapêuticos.

Referências Bibliográficas

5 REFERÊNCIAS

- ASGHARZADEH, Fereshteh; MEMARZIA, Arghavan; ALIKHANI, Vida; BEIGOLI, Sima; BOSKABADY, Mohammad Hossein. **Peroxisome proliferator-activated receptors: key regulators of tumor progression and growth.** *Translational Oncology*, [S.L.], v. 47, p. 102039, set. 2024. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2024.102039>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523324001669?via%3Dihub>. Acesso em: 11 de nov. 2024.
- BALFOUR, Julia A.; MCTAVISH, Donna; HEEL, Rennie C.. Fenofibrate. **Drugs**, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 260-290, ago. 1990. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199040020-00007>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/11208090-000000000-00000>. Acesso em: 20 nov. 2024.
- CHEN, Yu-Chang; WU, Jui-Sheng; TSAI, Hsin-Da; HUANG, Chien-Yu; CHEN, Jin-Jer; SUN, Grace Y.; LIN, Teng-Nan. **Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) and Neurodegenerative Disorders.** *Molecular Neurobiology*, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 114-124, 21 mar. 2012. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-012-8259-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-012-8259-8>. Acesso em: 11 nov. 2024.
- CHRISTOFIDES, Anthos; KONSTANTINIDOU, Eirini; JANI, Chinmay; BOUSSIOTIS, Vassiliki. **The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses.** *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 114, 1 jan. 2021. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154338. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791172/>. Acesso em: 15 nov. 2024.
- D'AGOSTINO, Giuseppe; LARANA, Giovanna; RUSSO, Roberto; SASSO, Oscar; IACONO, Anna; ESPOSITO, Emanuela; RASO, Giuseppina Mattace; CUZZOCREA, Salvatore; LOVERME, Jesse; PIOMELLI, Daniele. **Acute Intracerebroventricular Administration of Palmitoylethanolamide, an Endogenous Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Agonist, Modulates Carrageenan-Induced Paw Edema in Mice.** *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, [S.L.], v. 322, n. 3, p. 1137-1143, set. 2007. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.107.123265>. Disponível em: [https://jpet.aspetjournals.org/article/S0022-3565\(24\)34051-0/abstract](https://jpet.aspetjournals.org/article/S0022-3565(24)34051-0/abstract). Acesso em: 03 de dez. 2024.
- DUBOIS, Vanessa; EECKHOUTE, Jérôme; LEFEBVRE, Philippe; STAELS, Bartl. **Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis.** *Journal of Clinical Investigation*, v. 127, n. 4, p. 1202–1214, 3 abr. 2017. DOI: 10.1172/JCI88894. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/88894>. Acesso em: 03 de dez. 2024.
- ESCANDON, Paulina; VASINI, Brenda; WHELCHER, Amy E.; NICHOLAS, Sarah E.; MATLOCK, H. Greg; MA, Jian-Xing; KARAMICHOS, Dimitrios. **The role of peroxisome proliferator-activated receptors in healthy and diseased eyes.** *Experimental Eye Research*, [S.L.], v. 208, p. 108617, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2021.108617>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483521001834?via%3Dihub>. Acesso em: 20 nov. 2024.

FERREIRA, Thais de Araujo Marques. Síntese e avaliação farmacológica de novos ligantes PPAR planejados a partir do cardanol. Orientador Dr. Luiz Antonio Soares Romeiro. 2014. 170 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília. 2014. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/jspui/handle/10482/17531>. Acesso em: 15 de nov. 2024.

FUCHS, Claudia; TRAUSNIGG, Stefan; TRAUNER, Michael. **Nuclear Receptor Modulation for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease**. *Seminars In Liver Disease*, [S.L.], v. 36, n. 01, p. 069-086, 12 fev. 2016. Georg Thieme Verlag KG. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1571296>. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1571296>. Acesso em: 10 dez. 2024.

HAN, Lu; SHEN, Wen-Ju; BITTNER, Stefanie; KRAEMER, Fredric; AZHAR, Salman. **PPARs: Regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease**. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ . *Future Cardiology*, v. 13, n. 3, p. 279–296, 1 maio 2017. DOI: 10.2217/fca-2017-0019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581362/>. Acesso em: 20 dez. 2024.

HONG, Fan; PAN, Shijia; GUO, Yuan; XU, Pengfei; ZHAI, Yonggong. **PPARs as nuclear receptors for nutrient and energy metabolism**. *Molecules*, v. 24, n. 2545, 2019. DOI: 10.3390/molecules24142545. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336903/>. Acesso em: 22 dez. 2024.

KEECH, Uma. **Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial**. *The Lancet*, [S.L.], v. 366, n. 9500, p. 1849-1861, nov. 2005. Elsevier BV. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67667-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67667-2). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)67667-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)67667-2/abstract). Acesso em: 03 jan. 2025.

KRISHNASWAMI, Ashok; RAVI-KUMAR, Shalini; LEWIS, John M. Thiazolidinediones: a 2010 perspective. **The Permanente Journal**, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 64-72, dez. 2010. The Permanente Federation. <http://dx.doi.org/10.7812/tpp/09-052>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310551/>. Acesso em: 05 jan. 2025.

LEFERE, Sander; PUENGEL, Tobias; HUNDERTMARK, Jana; PENNERS, Christian; FRANK, Anna Katharina; GUILLOT, Adrien; MUYNCK, Kevin de; HEYMANN, Felix; ADARBES, Vanessa; DEFRÊNE, Evelyne. **Differential effects of selective- and pan-PPAR agonists on experimental steatohepatitis and hepatic macrophages**. *Journal Of Hepatology*, [S.L.], v. 73, n. 4, p. 757-770, out. 2020. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.025>. Acesso em: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)30269-5/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)30269-5/abstract). Acesso em: 10 jan. 2025.

LIU, Jian; YAO, Qinyu; XIAO, Lei; MA, Wen; LI, Fan; LAI, Baochang; WANG, Nanping. **PPAR γ induces NEDD4 gene expression to promote autophagy and insulin action**. *The FEBS Journal*, v. 287, n. 3, p. 529–545, 1 fev. 2020. DOI: 10.1111/febs.15042. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31423749/>. Acesso em: 10 jan. 2025.

LOVERME, Jesse; RUSSO, Roberto; LARANA, Giovanna; FU, Jin; FARTHING, Jesse; MATTACE-RASO, Giuseppina; MELI, Rosaria; HOHMANN, Andrea; CALIGNANO, Antonio; PIOMELLI, Daniele. **Rapid Broad-Spectrum Analgesia through Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α** . *The Journal Of Pharmacology And*

Experimental Therapeutics, [S.L.], v. 319, n. 3, p. 1051-1061, dez. 2006. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.106.111385>. Disponível em: [https://jpet.aspetjournals.org/article/S0022-3565\(24\)33046-0/abstract](https://jpet.aspetjournals.org/article/S0022-3565(24)33046-0/abstract). Acesso em: 15 jan. 2025.

MAZZETO, Selma Elaine; LOMONACO, Diego; MELE, Giuseppe. **Óleo da castanha de caju: oportunidades e desafios no contexto do desenvolvimento e sustentabilidade industrial.** *Quim. Nova*, 2009, v.32, p.732-741. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000300017>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/4wvzDgjsyDSqt6LLGYWDLdd/?lang=pt>. Acesso em: 18 jan 2025.

MIRZA, Agha Zeeshan; ALTHAGAFI, Ismail I.; SHAMSHAD, Hina. **Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: physiological importance and clinical implications.** *European Journal Of Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 166, p. 502-513, mar. 2019. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.067>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S022352341930087X?via%3Dihub>. Acesso em: 16 jan. 2025.

SAHIN, Cigdem; MAGOMEDOVA, Lilia; FERREIRA, Thais Araujo Marques; LIU, Jiabao; TIEFENBACH, Jens, et al. **Phenolic Lipids Derived from Cashew Nut Shell Liquid to Treat Metabolic Diseases.** *Journal of Medicinal Chemistry*. 2022, v.65, p.1961-1978. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01542>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.1c01542>. Acesso em: 20 jan. 2025.

SAHIN, Cigdem; MELANSON, Jenna-Rose.; LE BILLAN, Florian; MAGOMEDOVA, Lilia; FERREIRA, Thais Araujo Marques et al. **A novel fatty acid mimetic with pan-PPAR partial agonist activity inhibits diet-induced obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.** *Molecular metabolism*. 2024, v.85, p.101958. DOI: 10.1016/j.molmet.2024.101958. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38763495/>. Acesso em: 18 jan. 2025.

SHI, Yujie; ZOU, Yixin; SHEN, Ziyue; XIONG, Yonghong; ZHANG, Wenxiang; LIU, Chang; CHEN, Siyu. **Trace Elements, PPARs, and Metabolic Syndrome.** *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 21, n. 7, p. 2612, 9 abr. 2020. MDPI AG. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21072612>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2612>. Acesso em: 15 jan. 2025.

TANIGUCHI, Ataru; FUKUSHIMA, Mitsuo; SAKAI, Masahiko; TOKUYAMA, Kumpei; NAGATA, Itaru; FUKUNAGA, Akiko; KISHIMOTO, Hiroyuki; DOI, Kentaro; YAMASHITA, Yukio; MATSUURA, Toshifumi. **Effects of bezafibrate on insulin sensitivity and insulin secretion in non-obese Japanese type 2 diabetic patients.** *Metabolism*, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 477-480, abr. 2001. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/meta.2001.21028>. Disponível em: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(01\)62044-4/abstract](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(01)62044-4/abstract). Acesso em: 20 jan. 2025.

TODISCO, Simona; SANTARSIERO, Anna; CONVERTINI, Paolo; De STEFANO, Giulio; LACOBAZZI, Vito; INFANTINO, Vittoria. **PPAR Alpha as a Metabolic Modulator of the Liver: Role in the Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis**

(NASH). *Biology (Basel)*, v.11, n. 5, p. 792, 2022. DOI: [10.3390/biology11050792](https://doi.org/10.3390/biology11050792). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35625520/>. Acesso em: 7 fev. 2025.

TYAGI, Sandeep; GUPTA, Paras; SAINI, Arminder Singh; KAUSHAL, Chaitnya; SHARMA, Saurabh. **The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases.** *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, v. 2, n. 4, p. 236–40, 2011. DOI: [10.4103/2231-4040.90879](https://doi.org/10.4103/2231-4040.90879). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247890/>. Acesso em: 22 jan. 2025.

ULIASSI, Elisa; OLIVEIRA, Andressa Souza de; NASCENTE, Luciana Camargo; ROMEIRO, Luiz Antônio Soares; BOLOGNESI, Maria Laura. **Cashew Nut Shell Liquid (CNSL) as a Source of Drugs for Alzheimer's Disease.** *Molecules*. 2021, v.26, p.5441. DOI: [10.3390/molecules26185441](https://doi.org/10.3390/molecules26185441). Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/34576912/>. Acesso em: 17 jan. 2025.

WANG, Yaping; NAKAJIMA, Takero; GONZALEZ, Frank; TANAKA, Naoki. **PPARs as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific PPAR-null mice.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 2061, 2 mar. 2020. DOI: [10.3390/ijms21062061](https://doi.org/10.3390/ijms21062061). Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/32192216/>. Acesso em: 14 jan. 2025.

WANG, Yuqing, LEI, Feifei, LIN, Yiyun, HAN, Yuru, YANG, Lei, TAN. Huabing. **Peroxisome proliferator-activated receptors as therapeutic target for cancer.** *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2023, v.28, p.17931. DOI: [10.1111/jcmm.17931](https://doi.org/10.1111/jcmm.17931). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.17931>. Acesso em: 12 dez. 2024.

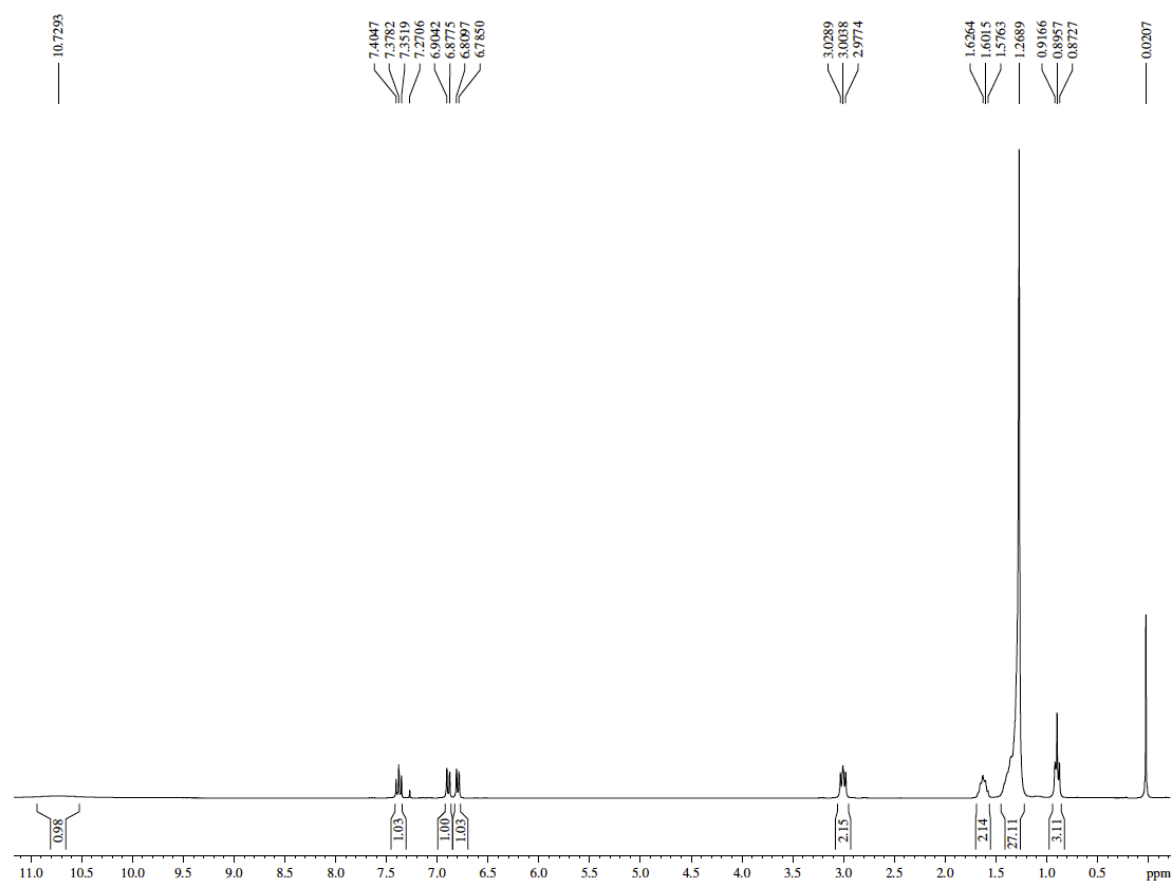
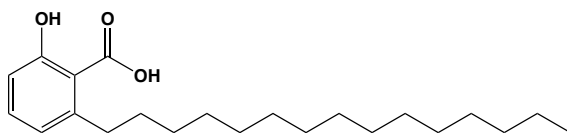
WRIGHT, Matthew B.; BORTOLINI, Michele; TADAYYON, Moh; BOPST, Martin. Minireview: challenges and opportunities in development of ppar agonists. **Molecular Endocrinology**, [S.L.], v. 28, n. 11, p. 1756-1768, 1 nov. 2014. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/me.2013-1427>. Disponível em: [mendl756.pdf](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/251756/). Acesso em: 24. Fev. 2025.

ZOETE, Vincent; GROSDIDIER, Aurelien; MICHIELIN, Olivier. **Peroxisome proliferator-activated receptor structures: ligand specificity, molecular switch and interactions with regulators.** *Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Molecular And Cell Biology Of Lipids*, [S.L.], v. 1771, n. 8, p. 915-925, ago. 2007. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2007.01.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388198107000108?via%3Dihub>. Acesso em: 18 dez. 2024.

ANEXOS

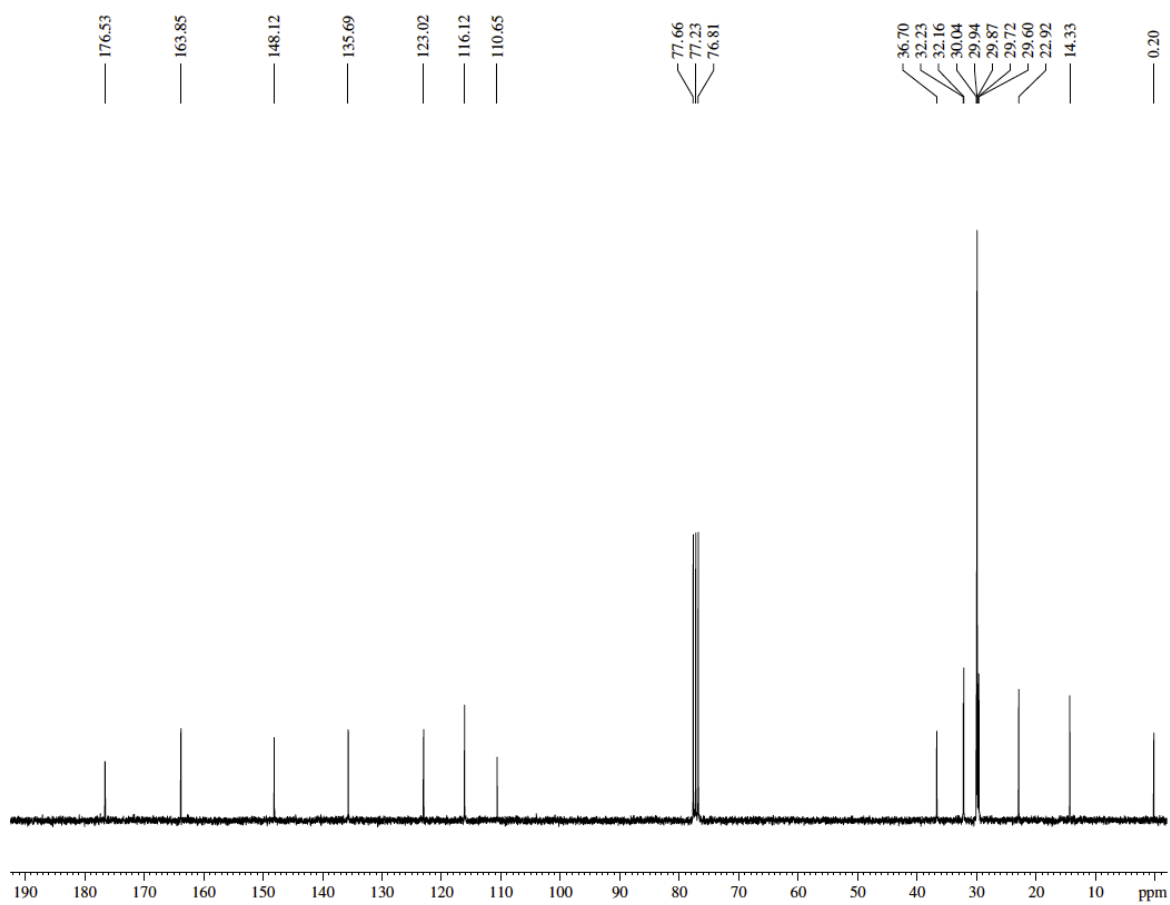
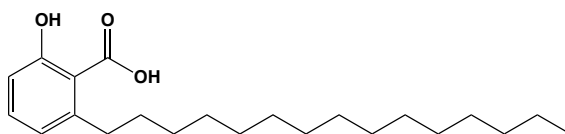
ANEXO I – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)

Ácido 2-hidróxi-6-pentadecilbenzóico (**1S**, LDT11)



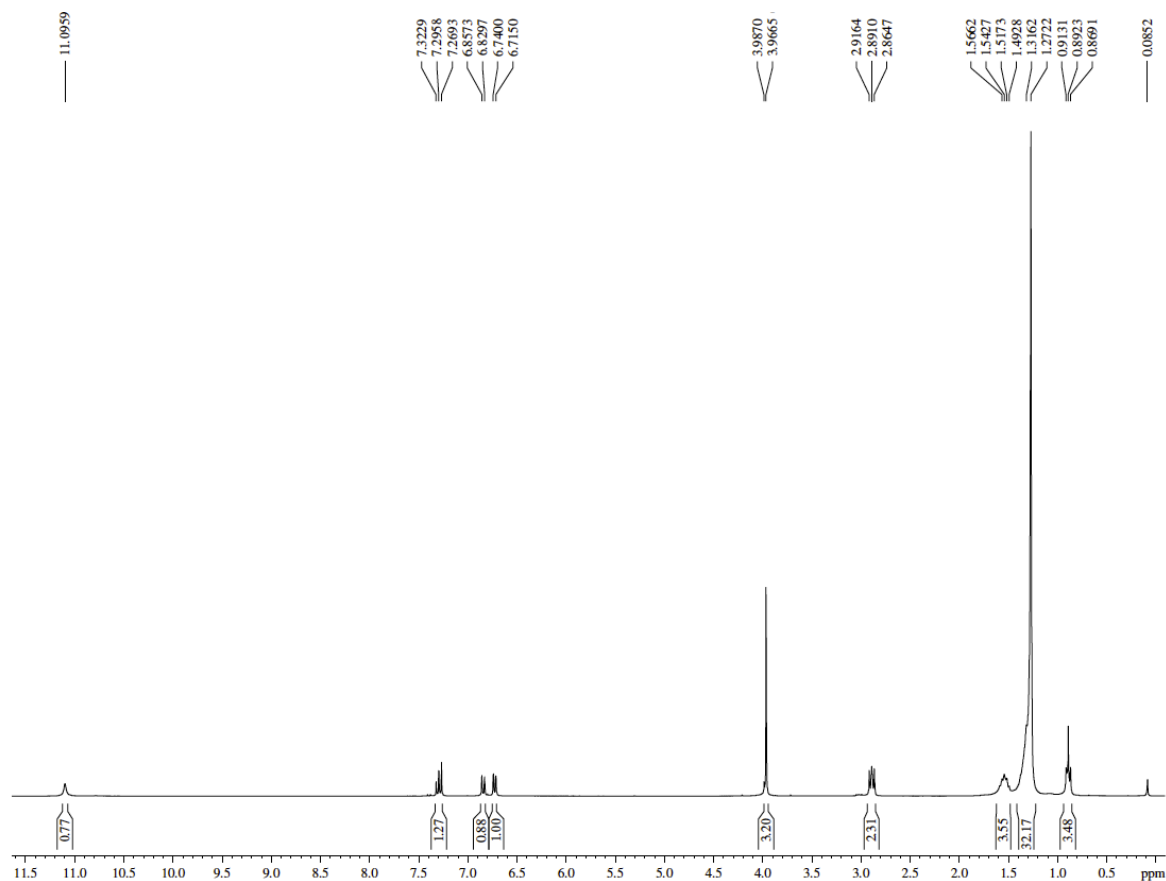
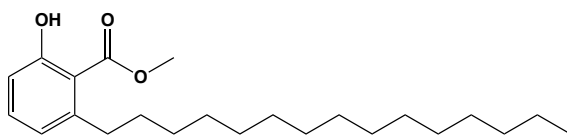
ANEXO II – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

Ácido 2-hidróxi-6-pentadecilbenzóico (**1S**, LDT11)



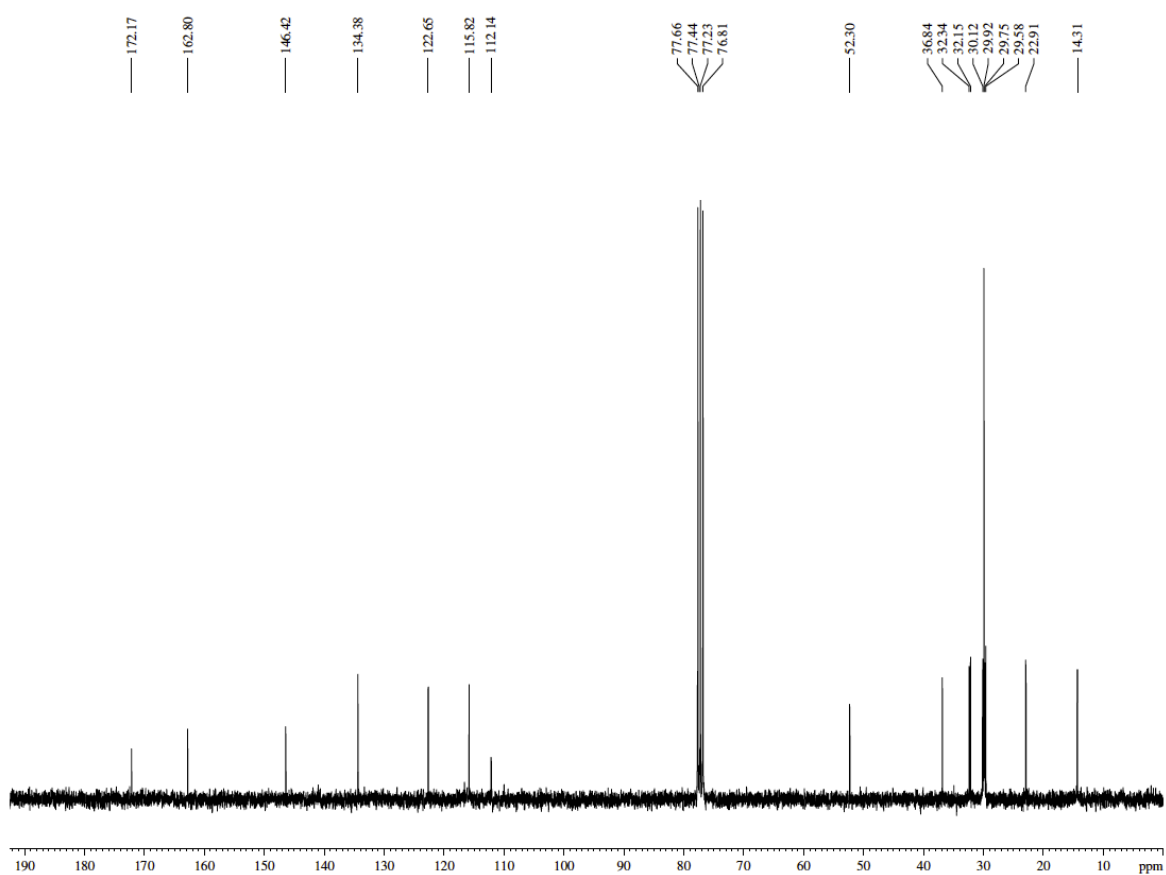
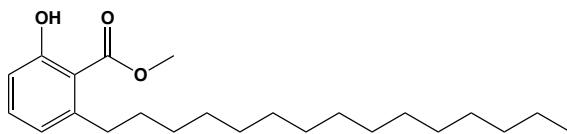
ANEXO III – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)

2-hidróxi-6-pentadecilbenzoato de metila (**9**, LDT29)



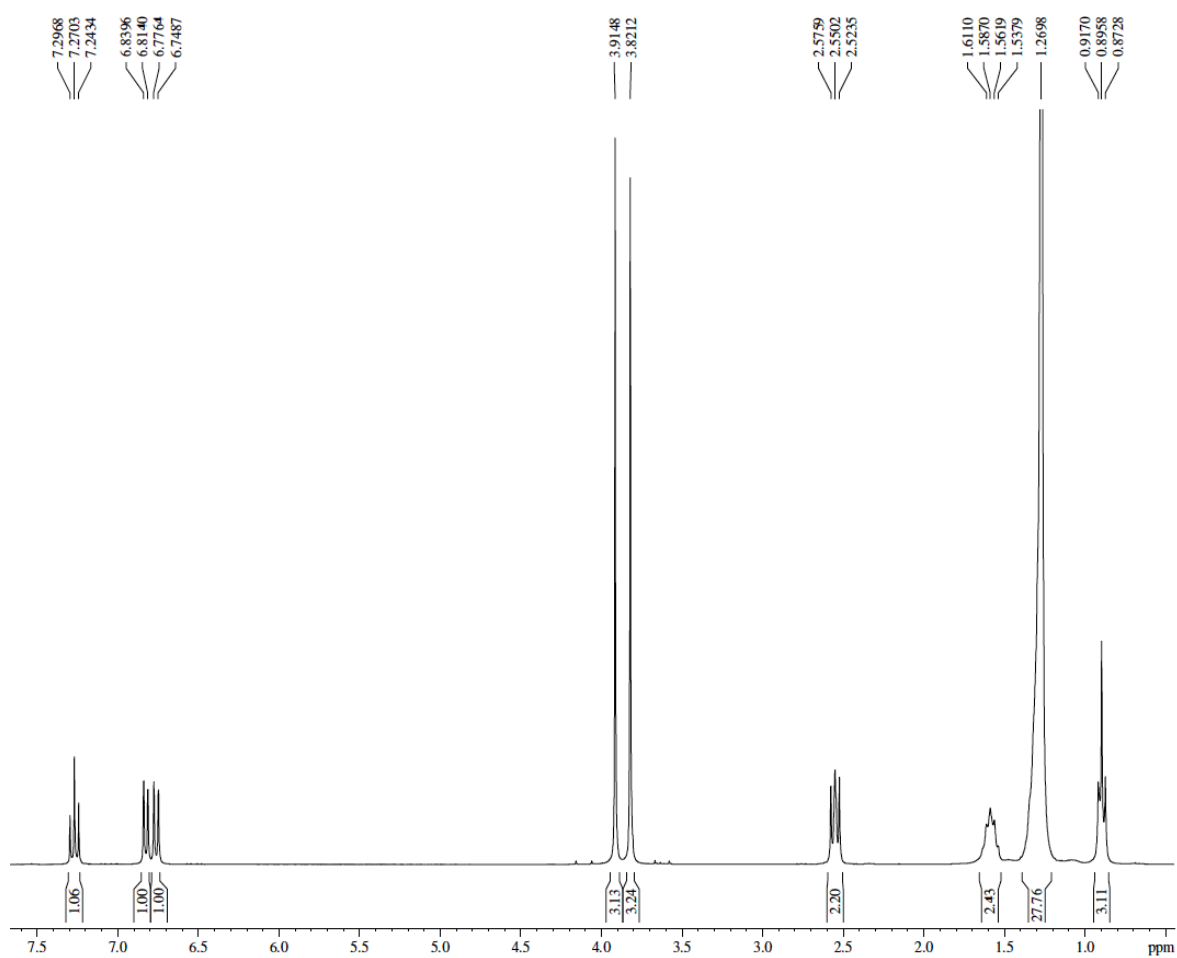
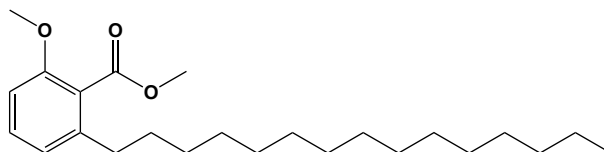
ANEXO IV – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

2-hidróxi-6-pentadecilbenzoato de metila (9, LDT29)



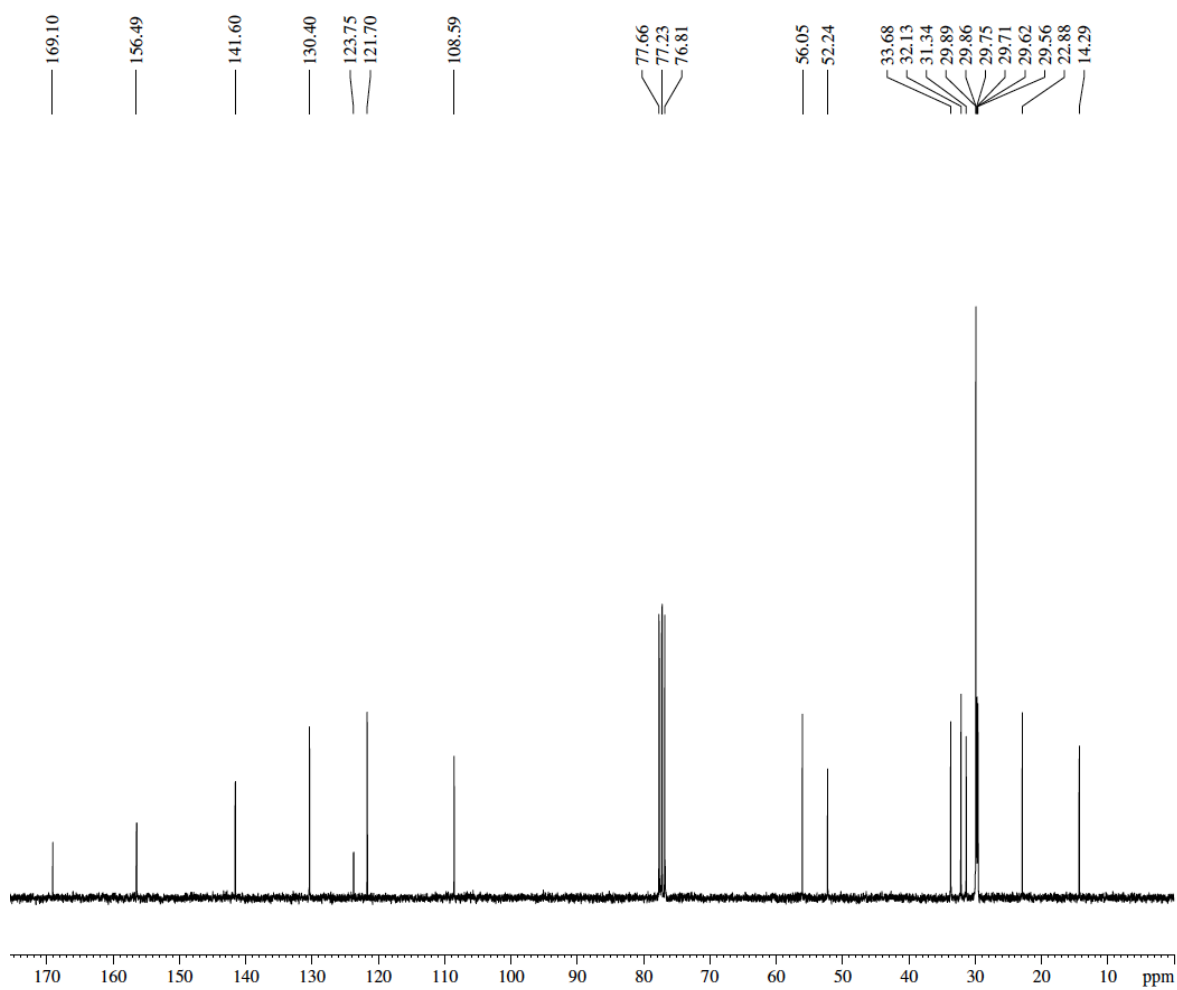
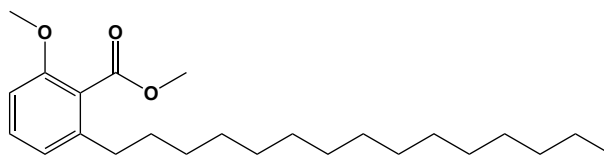
ANEXO V – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)

2-metóxi-6-pentadecilbezoato de metila (**11**, LDT28)



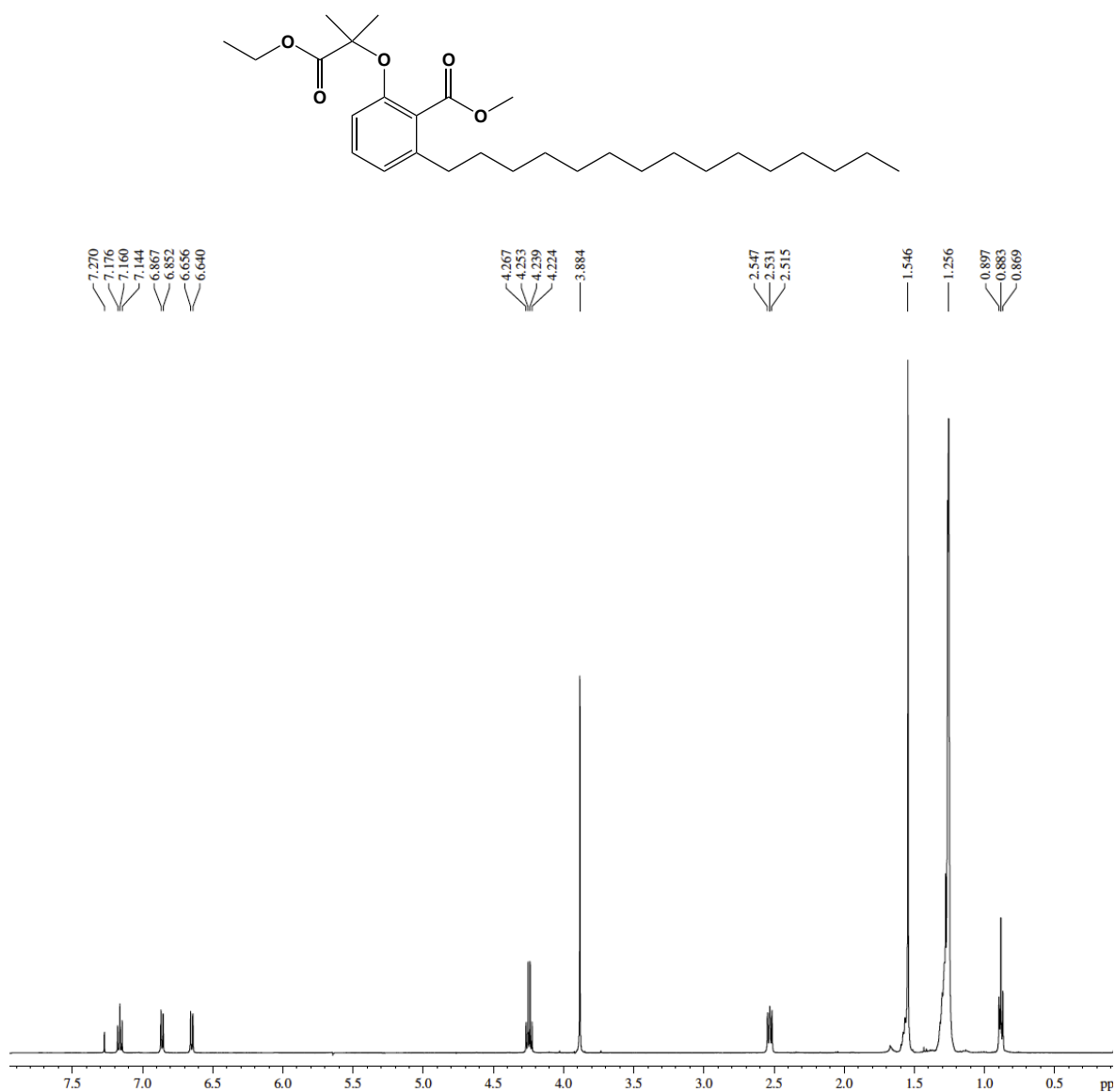
ANEXO VI – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

2-metóxi-6-pentadecilbezoato de metila (**11**, LDT28)



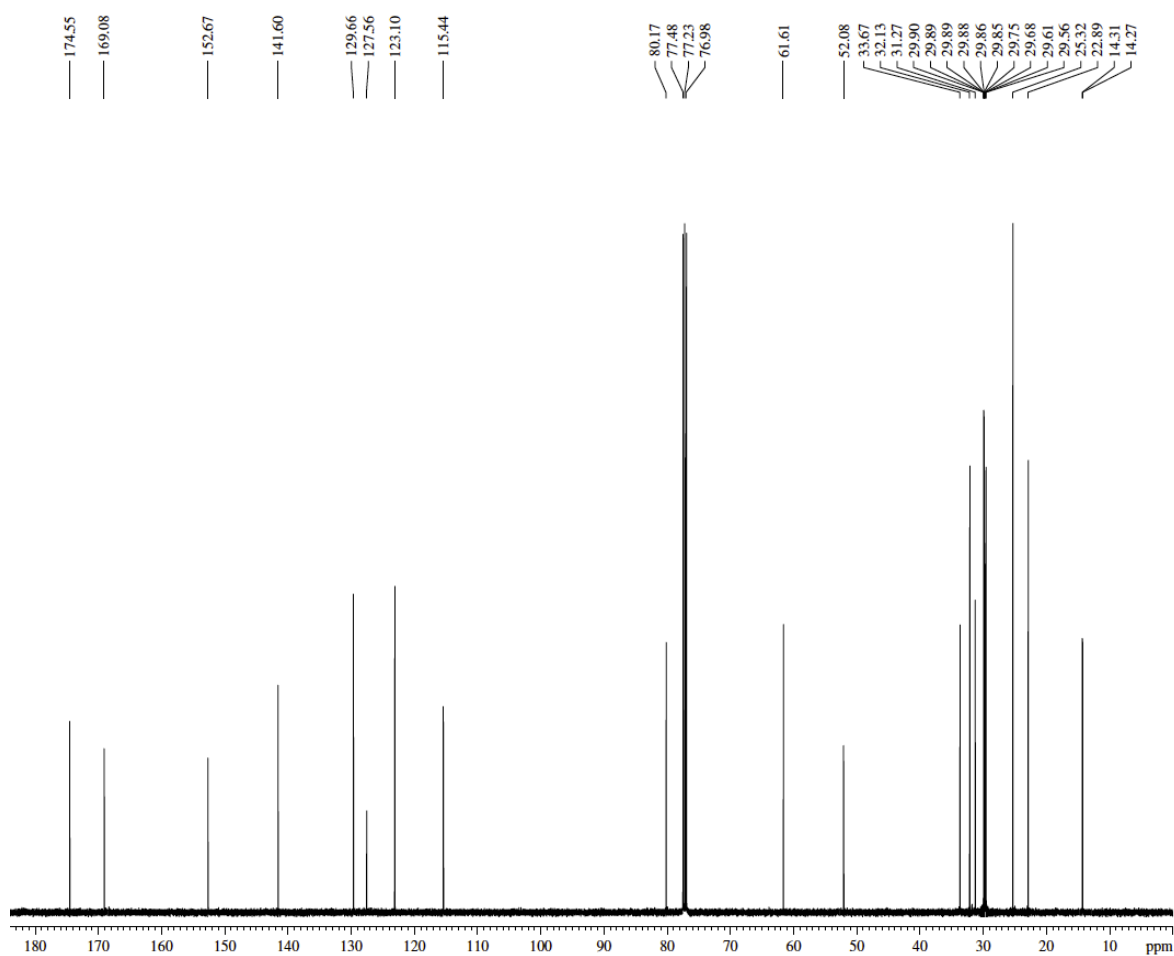
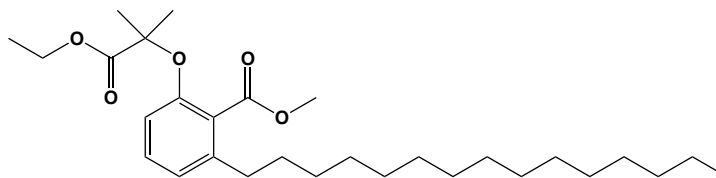
ANEXO VII – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)

2-(2-carbometóxi-3-pentadecilfenóxi)-2-metilpropanoato de etila (**18**, LDT468)



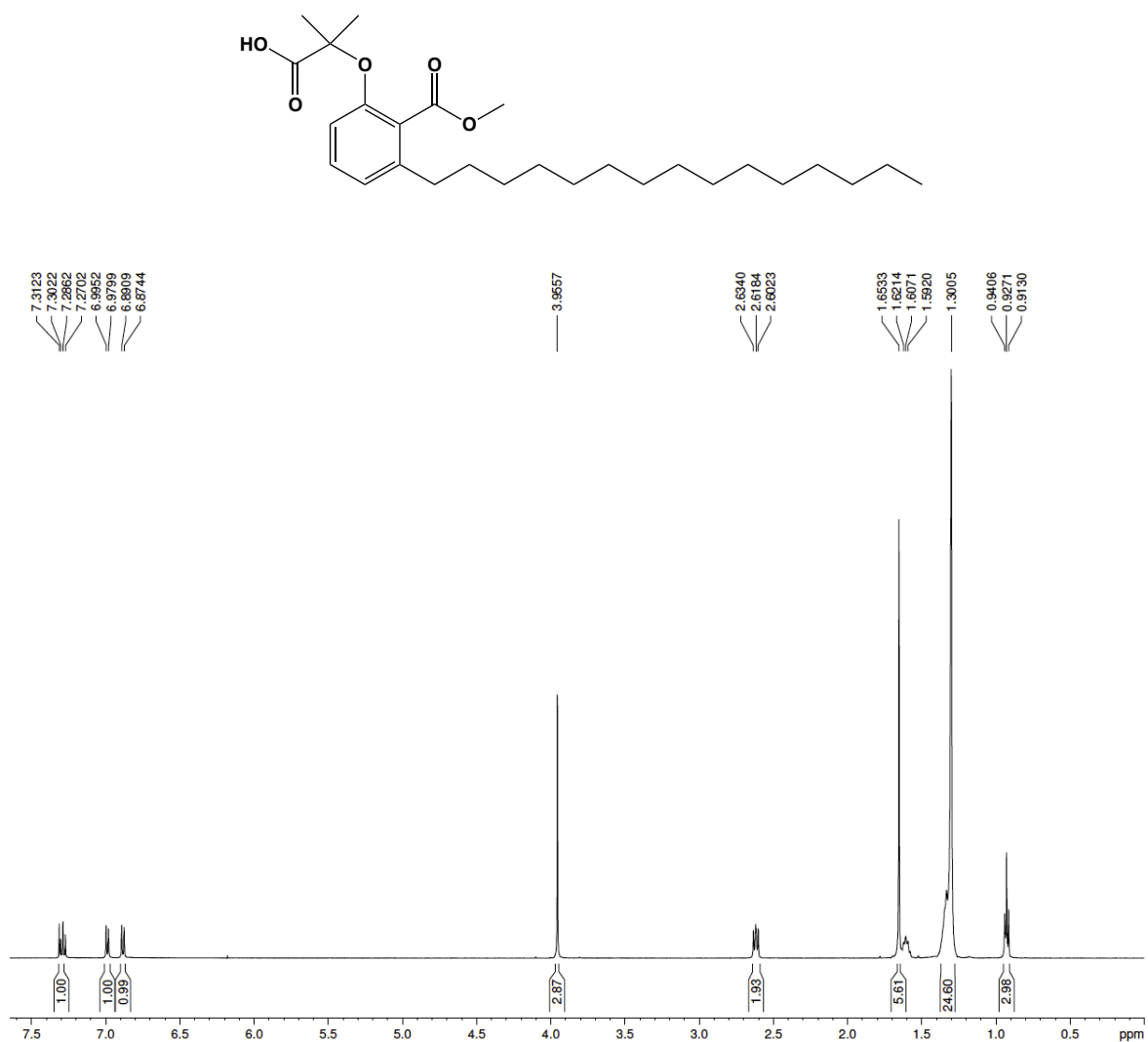
ANEXO VIII – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

2-(2-carbometóxi-3-pentadecilfenóxi)-2-metilpropanoato de etila (**18**, LDT468)



ANEXO IX – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)

Ácido 2-(2-(carbometóxi-3-pentadecilfenóxi)-2-metilacético) (**19**, LDT469)



ANEXO X – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

Ácido 2-(2-(carbometóxi-3-pentadecilfenóxi)-2-metilacético) (19, LDT469)

