

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CAMILA DE OLIVEIRA MIRANDA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO *in vitro* DE NOVAS N-ACILETANOLAMINAS
PLANEJADAS A PARTIR DO CARDANOL

BRASÍLIA

2016

CAMILA DE OLIVEIRA MIRANDA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO *in vitro* DE NOVAS N-ACILETANOLAMINAS
PLANEJADAS A PARTIR DO CARDANOL

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Dr. Luiz Antonio Soares Romeiro

BRASÍLIA

2016

Autorizo a reprodução e divulgação apenas do resumo deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

CAMILA DE OLIVEIRA MIRANDA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO *in vitro* DE NOVAS N-ACILETANOLAMINAS
PLANEJADAS A PARTIR DO CARDANOL

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovado em 15 de Dezembro de 2016.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Luiz Antonio Soares Romeiro

Universidade de Brasília – UnB

Prof. Dr. Ricardo Menegatti

Universidade Federal de Goiás – UFG

Profa. Dra. Djane Braz Duarte

Universidade de Brasília – UnB

Brasília

2016

O temor do Senhor é o princípio da sabedoria

Provérbios 9:10

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por todas oportunidades que me fizeram chegar a este momento e por sempre se fazer presente na minha vida.

Aos meus pais, Marco e Márcia, por me apoiarem em todos os momentos da minha vida e por estarem sempre comigo para o que eu precisar. Aos meus irmãos, Carol e Marco Júnior, por serem as minhas melhores companhias.

Ao meu orientador, professor Luiz Romeiro, por todo ensinamento científico e de vida, pelo auxílio teórico e prático para concretização deste trabalho da melhor forma possível. À professora Maria Lucília dos Santos, por ter me iniciado na Química Orgânica e me ensinado a amar a ciência.

Às colegas e amigas de laboratório, Gabriella Heyn, Giselle Ramos e Thaís Ferreira, por toda ajuda na bancada, companhia e bons momentos que passamos juntas.

À Universidade Católica de Brasília, pelo espaço do laboratório LADETER, pelos espectros de infravermelho e todo auxílio prestado.

Aos professores Edilberto Silveira, Patrícia Nascimento e Herbert Magalhães da CENAUREMN na Universidade Federal do Ceará, pela concessão dos espectros de RMN e ao professor Guilherme Brand da Universidade de Brasília pelos espectros de massas.

À professora Carolyn Cummins e suas alunas Cigdem Sahin e Die Vanessa Hu do *Nuclear Hormone Receptors in Human Health and Disease Laboratory* da Universidade de Toronto pelos testes *in vitro*.

À CAPES pela bolsa de estudo.

À banca examinadora, previamente pelas contribuições.

RESUMO

MIRANDA, Camila de Oliveira. **Síntese e Avaliação *in vitro* de Novas *N*-aciletanolaminas Planejadas a Partir do Cardanol**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Saúde. Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

As *N*-aciletanolaminas são amidas de ácidos graxos que atuam em receptores e enzimas – com destaque para PPAR α e a enzima FAAH – modulando processos fisiopatológicos. Novas perspectivas para neuroproteção envolvem a melhoria da capacidade cognitiva por meio de mecanismos que compreendem a ativação sinérgica de receptores PPAR α e canabinóides CB1; ativação de receptores CB1 e inibição de FAAH; ou por ativação direta de PPAR α por administração de agonistas seletivos. Considerando que os lipídeos fenólicos do líquido da casca da castanha de caju apresentam estruturas similares aos ácidos graxos e que resultados anteriores evidenciaram que os ácidos anacárdico e isoanacárdico têm perfil agonista fraco para PPARs, descrevemos neste trabalho a síntese e avaliação preliminar *in vitro* de novas *N*-aciletanolaminas planejadas a partir do cardanol. A estratégia sintética mostrou-se eficaz para a obtenção 13 intermediários e 9 derivados-alvo em rendimentos que variaram de 47 % a 91 %. A avaliação preliminar *in vitro* dos compostos-alvo à 10 μ M, 25 μ M e 50 μ M frente à atividade luciferase para PPAR α por meio de ensaio de gene repórter em células do rim embrionário humano HEK293 permitiu identificar os 4 derivados (LDT352-LDT355) como capazes de ativar a transcrição de PPAR α em relação à atividade do solvente. Os derivados LDT352 e LDT353 apresentaram EC₅₀ igual a 12 μ M e 14 μ M, respectivamente, enquanto os demais compostos encontram-se em determinação e avaliação frente à enzima FAAH.

Palavras-chave: *N*-aciletanolaminas, cardanol, LCC, PPAR

ABSTRACT

MIRANDA, Camila de Oliveira. **Synthesis and *in vitro* Evaluation of Novel *N*-acylethanolamines Designed From Cardanol.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Saúde. Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

N-acylethanolamines are fatty acid amides that act on receptors and enzymes – notably PPAR and FAAH enzyme – modulating pathophysiological conditions. Novel perspectives for neuroprotection involve the improvement of cognitive ability through mechanisms that include the synergistic activation of PPAR and CB1 receptors; activation of CB1 receptor and inhibition of FAAH; or by direct activation of PPAR α by selective agonists. Considering that the phenolic lipids of Cashew Nut Shell Liquid have structural similarity to fatty acids and that previous results have shown that anacardic and isoanacardic acids showed a weak agonist profile for PPARs, we described in this work the synthesis, and preliminary *in vitro* evaluation of novel *N*-acylethanolamines designed from cardanol. The synthetic strategy proved to be effective for obtaining 13 intermediates and 9 target compounds in yields ranging from 47 % to 91 %. Preliminary *in vitro* evaluation of the target compounds at 10 μ M, 25 μ M and 50 μ M against luciferase for PPAR α by reporter gene assay in HEK293 human embryonic kidney cells allowed the identification 4 derivatives (LDT352-LDT355) as capable of activating PPAR transcription in relation to solvent activity. LDT352 and LDT353 derivatives present EC₅₀ equal to 12 μ M and 14 μ M, respectively, while the other compounds are under EC₅₀ determination and evaluation against to the FAAH enzyme.

Keywords: *N*-acylethanolamines, cardanol, CNSL, PPAR

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	O envolvimento do Sistema Endocanabinóide em algumas condições fisiopatológicas (BATTISTA, N. <i>et al</i> , 2012, com adaptações)	22
Figura 2:	O sistema endocanabinóide e suas funções, distribuições e componentes. (AIZPURUA-OLAIZOLA, O. <i>et al</i> , 2016 com adaptações)	23
Figura 3:	Principais etanolamidas endógenas: Anandamida (1, AEA), Palmitoiletanolamida (2, PEA), Oleoiletanolamida (3, OEA)	24
Figura 4:	A biossíntese de NAEs (TSUBOI, K. <i>et al</i> , 2015)	25
Figura 5:	Inibidores FAAH extraídos de produtos naturais: Kaempferol (4), Macamidas (5), Estearoiletanolamina (6), Linoleoiletanolamina (7)	27
Figura 6:	Inibidores FAAH sintéticos: URB597 (8), OL-135 (9), JNJ-1661010 (10), composto 8 da Amagen (11)	27
Figura 7:	Controle da nocicepção por agonistas endógenos de PPAR α : (a) nos terminais nervosos periféricos de neurónios sensoriais primários; (b) mecanismo de reparo tecidual pelas FAEs mediado por PPAR α (PIOMELLI, D. & SASSO, O., 2014, com adaptações).	31
Figura 8:	Constituintes do Líquido da Casca da Castanha de Caju: ácidos anacárdicos, cardanóis, cardóis e metilcardóis.	32
Figura 9:	Ácido anacárdico (LDT11) e seu análogo ácido isoanacárdico (LDT380)	33
Figura 10:	Planejamento estrutural dos derivados-alvo	37
Figura 11:	Estrutura Markush para análise dos espectros de Ressonância Nuclear Magnética	44
Figura 12:	Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para o intermediário LDT71	70
Figura 13:	Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para os grupos	70

	metoxila e hidróximetileno no intermediário LDT72	
Figura 14:	Espectros de RMN de ^{13}C para os carbonos funcionais dos intermediários LDT72 ($\text{Y} = \text{CH}_2$) e LDT80 ($\text{Y} = \text{CO}$)	72
Figura 15:	Espectros de RMN de ^{13}C para os carbonos funcionais dos intermediários LDT80 ($\text{Y} = \text{CO}$) e LDT483 ($\text{Y} = \text{COOCH}_3$)	73
Figura 16:	Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para LDT351	74
Figura 17:	Espectros de RMN de ^{13}C para os carbonos funcionais dos intermediários LDT71 e LDT108	76
Figura 18:	Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para o grupo metoxila do intermediário LDT108-OMe	77
Figura 19:	Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para o grupo butoxila do intermediário COM4-OMe	81
Figura 20:	Atividade transcricional em $\text{PPAR}\alpha$ dos compostos LDT352 a LDT358 a 10, 25 e 50,0 μM em células HEK293. Sendo o veículo DMSO, e o controle positivo OEA à 250,0 nM e PEA à 5,0 μM em 20 minutos	86
Figura 21:	Curva de EC_{50} dos derivados LDT352 e LDT353 frente à atividade transcricional em $\text{PPAR}\alpha$ em células HEK293.	87

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Planejamento sintético dos derivados-alvo.

40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Características químicas, rendimentos e ponto de fusão dos derivados intermediário LDT71, LDT72, LDT80, LDT483, LDT108 e LDT108-OMe	77
Tabela 2:	Dados espectrais de RMN de ^1H para os intermediários alcoxiésteres	79
Tabela 3:	Dados espectrais de RMN de ^{13}C para os intermediários alcoxiésteres	80
Tabela 4:	Características químicas e rendimentos dos derivados alquilados.	81
Tabela 5:	Características químicas e rendimentos dos derivados <i>N</i> -aciletanolamínicos.	82
Tabela 6:	Dados espectrais de RMN de ^1H para os derivados finais	83
Tabela 7:	Dados espectrais de RMN de ^{13}C para os derivados finais	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG: 2-Aracdonoilglicerol

Abh4: α/β hidrolase 4

AcOEt: Acetato de etila

AEA: Anandamida

AF-1: Função de ativação 1

AF-2: Função de ativação 2

AP1: Proteína ativadora 1

CB: Canabinóide

Ca²⁺: Cálcio

cAMP: Monofosfato cíclico de adenosina

Ca-NAT: *N*-aciltransferase dependente de cálcio

CCD: Cromatografia em camada delgada

COX-2: Ciclooxygenase 2

d: Duplete

DAGL: Diacilglicerol lipase

DBD: Domínio de ligação com o DNA

DCM: Diclorometano

DGR: Gânglio da raiz dorsal

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

DNA: Ácido desoxirribonucleico

EC₅₀: Concentração do composto que induz metade do efeito máximo

ECS: Sistema Endocanabinóide

EtOH: Etanol

FAAH: Amida hidrolase de ácidos graxos

FAE: Etanolamidas de ácidos graxos

GABA: Ácido gama-aminobutírico

GDE: Glicerofosfodiesterases

GPNAE: Glicerofosfo *N*-aciletanolaminas

GPR55: Receptor acoplado à proteína G 55

Hex: Hexano

Hz: Hertz

IC₅₀: Concentração inibitória que inibe metade do efeito máximo

IL-1 β : Interleucina 1 β

IL-6: Interleucina 6

IV: Infravermelho

J: Constante de acoplamento

LBD: Domínio de ligação ao ligante

LCC: Líquido da casca da castanha de caju

Lys142: Lisina 142

m: Múltiplo

MAGL: Monoacilglicerol lipase

MAP: Proteína ativada por mitógeno

MS: Espectro de Massas

NAAA: Amidase ácida de *N*-aciletanolaminas

NAE: *N*-aciletanolamina

NAPE: *N*-acilfosfatidiletanolamina

NFAT: Fator nuclear de células T ativadas

NF- $\kappa\beta$: Fator nuclear $\kappa\beta$

OEA: Oleoiletanolamina

PC: Fosfatidilcolina

PE: Fosfatidiletanolamina

PEA: Palmitoiletanolamina

p.f.: Ponto de fusão

PLA: Fosfolipase A

PLC: Fosfolipase C

PLD: Fosfolipase D

PKA: Proteína quinase dependente de cAMP

PPAR: Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma

PPAR α : Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alpha

PPAR β/δ : Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma beta/delta

PPAR γ : Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama

ppm: Partes por milhão

PPRE: Elementos responsivos ao PPAR

q: Quarteto

qi: Quinteto

Rend: Rendimento

R.f.: Fator de retenção

RLU: Unidades relativas de luciferase

RMN de ^1H : Ressonância nuclear magnética de hidrogênio

RMN de ^{13}C : Ressonância nuclear magnética de carbono 13

RXR: Receptor retinóide

s: Simpleto

Ser217: Serina 217

Ser241: Serina 241

sl: Sinal largo

STATs: Transdutores de sinais e ativadores de transcrição

sx: Sexteto

t: Tripleto

THC: Δ^9 Tetrahydrocannabinol

TNF- α : Fator de necrose tumoral α

TRPV1: Receptor de potencial transiente vanilóide 1

UV: Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 Sistema Endocanabinóide	21
1.2 <i>N</i> -aciletanolaminas	22
1.2.1 Biossíntese de <i>N</i> -aciletanolaminas.....	24
1.2.2 FAAH e seus inibidores	26
1.2.3 Agonistas Canabinóides	27
1.2.4 Agonistas PPAR	29
1.3 Líquido da Casca da Castanha de Caju	31
1.4 Candidatos a agonistas PPAR α e inibidores FAAH	33
2 OBJETIVOS	35
2.1 OBJETIVO GERAL.....	35
2.1.1 Objetivos Específicos	35
3 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL	37
4 ESTRATÉGIA SINTÉTICA	40
5 PARTE EXPERIMENTAL	43
5.1 GENERALIDADES, MATERIAIS e MÉTODOS.....	43
5.1.1 Química.....	43
5.2 METODOLOGIA SINTÉTICA E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	45
5.2.1 Obtenção da Mistura de Cardanois a partir do LCC Técnico	45
5.2.2 Obtenção do derivado 8-(3-Hidróxifenil)octan-1-ol (LDT71).....	45
5.2.3 Obtenção dos derivados alcoxiálcois (LDT72, COM2-OH – COM5-OH). 47	
5.2.4 Obtenção do reagente de Jones	49

5.2.5 Obtenção dos derivados ácidos: Ácido 8-(3-Hidróxifenil)octanóico (LDT108) e Ácido 8-(3-Metóxifenil)octanóico (LDT80)	49
5.2.6 Obtenção dos derivados ésteres: 8-(3-Hidróxifenil)octanoato de metila (LDT108-OMe) e 8-(3-Metóxifenil)octanoato de metila (LDT483)	51
5.2.7 Reação de Desproteção da Hidroxila Fenólica do LDT483.....	53
5.2.8 Obtenção dos derivados alcoxiésteres COM2-OMe a COM8-OMe	53
5.2.9 Obtenção dos derivados <i>N</i> -aciletanolamínicos LDT350 a LDT358	58
5.3 AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA.....	65
5.3.1 Ensaio <i>in vitro</i>	65
5.3.2 Ensaio de gene repórter: Luciferase.....	65
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	68
6.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	68
6.1.1 Série das <i>N</i> -aciletanolaminas.....	68
6.2 AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA.....	85
6.2.1 Ensaio de gene repórter: Luciferase.....	85
6.2.1.1 PPAR α	85
7 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	89
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
ANEXOS	103

1. INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas estão relacionadas ao deterioramento de neurônios, principalmente no cérebro e na medula espinhal envolvendo mais de seiscentas desordens no sistema nervoso (KOVACS, C. G., 2014). Essas doenças podem ser hereditárias ou esporádicas e são caracterizadas pela disfunção progressiva do sistema nervoso. Dentre as mais comuns estão a doença de Alzheimer e de Parkinson e outras menos prevalentes como a doença de Huntington (SOTO, C., 2013; HASTINGS, M. H.; GOEDERT, M., 2014; BALDACCI, F. *et al*, 2016; KUMAR, V. *et al*, 2016). O desenvolvimento de novas terapias para o tratamento das doenças neurodegenerativas se faz necessário, visto que os tratamentos existentes na clínica ainda são paliativos e insuficientes para o restabelecimento das condições físicas e mentais de pessoas por elas acometidas, assim, as *N*-aciletanolaminas (NAEs) entram como uma estratégia para promoção de neuroproteção.

As NAEs, como a anandamida (AEA), palmitoiletanolamida (PEA) e oleoiletanolamida (OEA), fazem parte das amidas de ácidos graxos pertencentes ao Sistema Endocanabinóide (ECS) (AIZPURUA-OLAIZOLA, O. *et al*, 2016). As NAEs atuam em receptores canabinóides (CB), que quanto ativados estão relacionados a efeitos fisiológicos como analgesia, atividade anti-inflamatória e aquisição de memória (LAPRAIRIE, R. B.; KELLY, M. E. M.; DENOVAN-WRIGHT, E. M.; 2013). As NAEs são catabolizadas por hidrolases de amidas de ácidos graxos como a *Fatty Acid Amide Hydrolase* (FAAH) e a *N-Acylethanolamine Acid Amidase* (NAAA) (FOWLER, C. J., 2015; HWANGA, J. *et al*, 2010). Neste sentido, inibidores de FAAH e NAAA compreendem classe de relevância e potencial terapêutico pelo aumento da disponibilidade de endocanabinóides que ativam os receptores canabinóides (CB) locais promovendo resposta neuroprotetora como será abordado posteriormente (GUERRAM, M.; ZHANG, L-Y.; JIANG, Z-Z., 2016).

Além dos receptores canabinóides, a ativação de outros alvos farmacológicos pelas NAEs também podem desencadear neuroproteção, como por exemplo, *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (PPARs). Estudos na área da lipidômica mostraram que ativação de PPAR pode ser utilizada como estratégia terapêutica para condições neuropatológicas que envolvem as doenças neurodegenerativas e transtornos neuropsiquiátricos, agindo principalmente frente à

neuroinflamação, por mecanismos anti-inflamatórios característicos desses receptores (BENITO, C. *et al*, 2012; LO VERME, J. *et al*, 2005). De forma particular, PPAR α está seletivamente expresso em populações neuronais/gliais e é responsável pela modulação de resposta antioxidante, neurotransmissão, neuroinflamação, neurogênese, bem como na proliferação e diferenciação celular (FIDALEO, M. *et al*, 2014). No contexto das NAEs, estudos relatam que PEA e OEA estão envolvidas em respostas fisiológicas e patológicas como consolidação de memória e modulação da percepção da dor via ativação de PPAR α (LAMBERT, D. M. *et al*, 2002; PIOMELLI, D.; SASSO, O., 2014).

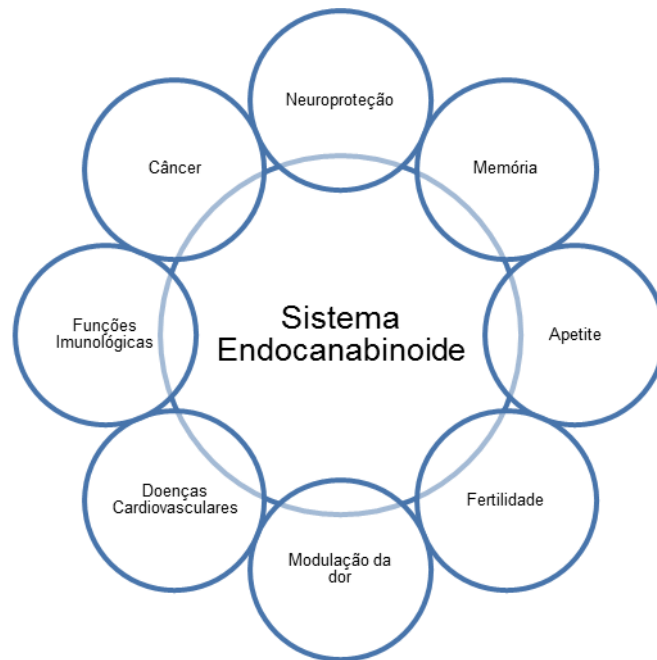
Os lipídeos fenólicos não-isoprenoides extraídos do líquido da casca da castanha de caju (LCC) – ácidos anacárdicos, cardóis, cardanóis, e metilcardóis – apresentam cadeias insaturadas com 15 átomos de carbono (MAZZETTO, S. E., 2009), similar aos ácidos graxos de cadeias longas, que podem ser modificadas em grupos funcionais com características eletrônicas e hidrofóbicas relevantes ao reconhecimento molecular por resíduos de aminoácidos complementares nos PPARs e FAAH.

No âmbito de uma linha de pesquisa que visa o emprego dos lipídeos fenólicos do cajueiro (*Anacardium occidentale*) na obtenção de candidatos a agentes terapêuticos, esta proposta compreende o estudo de novas NAEs planejadas a partir do cardanol, como agentes neuroprotetores de ação dual como agonistas PPAR e inibidores da enzima FAAH.

1.1 Sistema Endocanabinóide

O Sistema Endocanabinóide modula uma variedade de funções fisiológicas (Figura 1) e é constituído por moléculas endógenas que incluem as NAEs (AEA, PEA e OEA) e 2-aracdonoilglicerol (2-AG), enzimas de produção – NAPE-PLD e Diacilglicerol Lipase (DAGL) –, enzimas de degradação – FAAH, NAAA e Monoacilglicerol Lipase (MAGL) – e receptores CB1 e CB2 e não-canabinóides como PPARs, Receptor Vanilóide de Potencial Transitório 1 (TRPV1) e Receptor Acoplado à Proteína G 55 (GPR55), como apresentado na Figura 2 (AIZPURUA-OLAIZOLA, O. *et al*, 2016).

Figura 1: O envolvimento do Sistema Endocanabinóide em algumas condições fisiopatológicas (BATTISTA, N. *et al*, 2012 com adaptações)



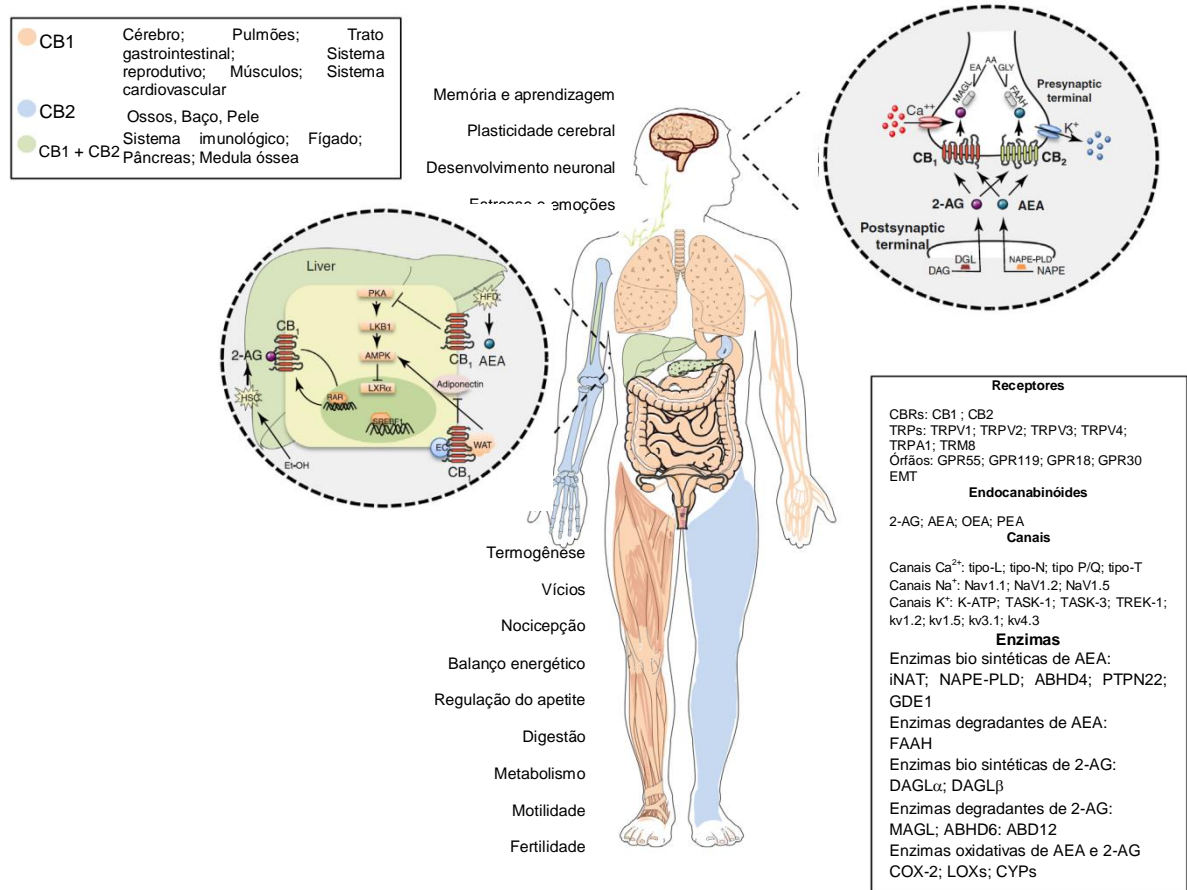
Os endocanabinóides são sintetizados nos neurônios pós-sinápticos após influxo de cálcio e ativação das fosfolipases correspondentes (WITKAMP, R., 2016). Eles atingem a fenda sináptica por difusão livre ou assistida e são reconhecidos pelos receptores canabinóides e outros receptores pré-sinápticos (SILVEIRA, M. M. *et al*, 2016). Apesar de não serem armazenados em vesículas como os neurotransmissores clássicos, os endocanabinóides também sofrem catabolismo por hidrólise enzimática, exercida por FAAH e NAAA, que regula suas concentrações e, portanto, suas ações endógenas (SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A., 2010).

1.2 *N*-Aciletanolaminas

As NAEs são amidas de ácidos graxos resultantes da hidrólise de *N*-acilfosfatidiletanolamina (NAPE), constituinte lipídico da membrana celular de plantas e animais (CHAPMAN, K. O., 2004; COULON, D. *et al*, 2012). As NAEs fazem parte do sistema de sinalização endocanabinóide e estão envolvidas em uma variedade de processos fisiológicos, mediados por receptores canabinóides entre outros receptores, como neuroproteção, respostas imunológicas, inflamação, proliferação celular, fertilidade, cognição e memória, comportamento alimentar e modulação da dor (FOWLER, C. J.; ROJO, M. L.; RODRIGUEZ-GAZTELEMUNDI,

A., 2010; BATTISTA, N. *et al*, 2012; SELLEY, D. E.; WELCH, S. P.; SIM-SELLEY, L. J., 2013; D'ADDARIO, C. *et al*, 2014; FOWLER, C. J., 2015; HENRY, R. J. *et al*, 2016).

Figura 2: O sistema endocanabinóide e suas funções, distribuições e componentes. (AIZPURUA-OLAIZOLA, O. *et al*, 2016 com adaptações)

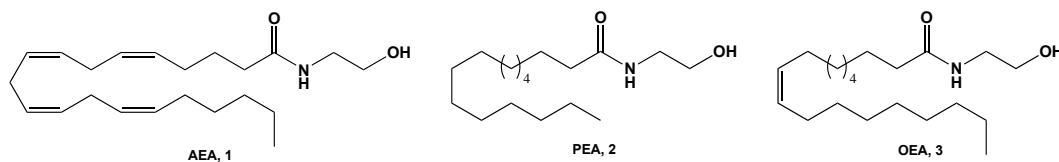


Sistema endocanabinóide em que é apresentado a distribuição dos receptores canabinóides: CB1 principalmente localizado no sistema nervoso central, pulmões, trato gastrointestinal, sistemas reprodutivos e cardiovascular e músculos; CB2 nos ossos, baço e pele; e ambos no sistema imunológico, fígado, pâncreas e medula óssea. Os componentes e algumas das funções fisiológicas moduladas por ele como aprendizado e memória, plasticidade cerebral, desenvolvimento cerebral e nocicepção.

Dentre as principais NAEs estão AEA (1), PEA (2) e OEA (3) (Figura 3). A AEA atua como agonista nos receptores centrais de CB1 e nos receptores periféricos de CB2 modulando efeitos analgésicos e anti-inflamatórios com melhor afinidade nos receptores CB1 em relação aos CB2, com constante de afinidade de 89 nM para CB1 e 371 nM para CB2 (SUDHOF, T. C.; STARKE, K., 2008). Alguns estudos sugerem que GRP55 é alvo da AEA, sendo um receptor responsável por

aumentar as concentrações intracelulares de cálcio (LAUCKNER, J. E. *et al*, 2008), assim como TRPV1, o qual está envolvido na transdução de sinais agudos de dor inflamatória (BROWN, A. J.; HILEY, C. R., 2009; CRAVATT, B. F. *et al*, 2004; EZZILI, C.; OTRUBOVA, K.; BOGER, D. L., 2010). Além disso, a AEA aumenta a consolidação de memória por mecanismos que envolvem a ativação dos receptores canabinoides (MORENA, M. *et al*, 2014). Portanto, AEA modula processos fisiológicos como nocicepção, inflamação, aprendizado e memória.

Figura 3: Principais etanolamidas endógenas: Anandamida (1, AEA), Palmitoiletanolamida (2, PEA), Oleoiletanolamida (3, OEA)



Por sua vez, a PEA (2) reduz reações alérgicas e inflamações bem como exerce função neuroprotetora e antinociceptiva relacionadas a alterações na produção de óxido nítrico, influxo de neutrófilos e expressão de proteínas pró-inflamatórias (LO VERME, J. *et al* 2005). As propriedades anti-inflamatórias da PEA (2) estão relacionadas à ativação do receptor PPAR α (LAMBERT, D. M. *et al*, 2002). Outra relevante NAE, a OEA (3) excita neurônios sensoriais e produz aumento na sensibilidade visceral à dor por ativação do receptor TRPV1, e é também considerada ativadora de PPAR α (CANO, C. *et al*, 2007).

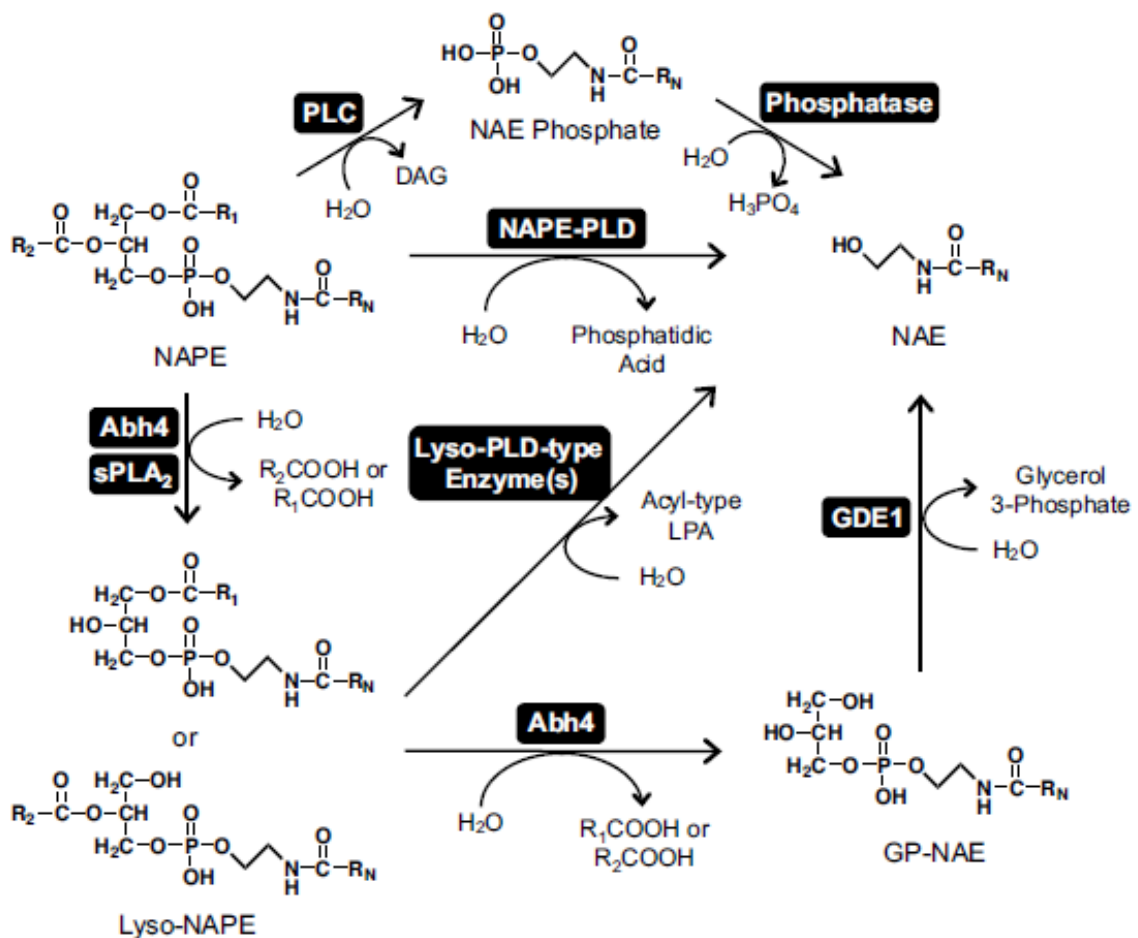
1.2.1 Biossíntese de *N*-aciletanolaminas

A biossíntese das NAEs ocorre principalmente pela via *N*-acilação-fosfodiesterase e é composta por duas etapas de reações enzimáticas. Na primeira etapa há transferência da cadeia acila de uma molécula glicerofosfolípídica, como a fosfatidilcolina (PC), para o grupo amino da fosfatidiletanolamina (PE) formando a NAPE, sendo a *N*-aciltransferase dependente de Ca²⁺ (Ca-NAT) a principal enzima catalizadora desta reação (UEDA, N.; TSUBOI, K.; UYAMA, T., 2010; TSUBOI, K. *et al*, 2013). Na segunda etapa a NAPE é diretamente hidrolisada à NAE e ácido fosfatídico pela ação da *N*-acilfosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD) – proteína de membrana pertencente à família das metallo- β -lactamases e inativa para

outros glicerofosfolipídios (MORISHITA, O. Y.; TONAI, T. K.; UEDA, T. N. 2004; WANG, J. *et al*, 2006; TSUBOI, K. *et al*, 2013).

Outras vias alternativas, como apresentada na Figura 4, incluem as enzimas Glicerofosfodiesterases (GDE) e Lyso-PLD, consideradas vias independentes de NAPE-PLD. Primeiramente ocorre a desacilação da NAPE para lyso-NAPE, esta etapa é catalizada pelos grupos IB, IIA e V de fosfolipase A 2 (PLA₂) secretoras e por α/β hidrolase 4 (Abh4), e então a lyso-NAPE pode ser hidrolisada diretamente à NAE pela via da Lyso-PLD; a lyso-NAPE pode ser desacilada e formar glicerofosfo-*N*-aciletanolaminas (GPNAE) catalizada também pela Abh4; então a GPNAE é hidrolisada à NAE pelas GDE (RAHMAN, I. A. S. *et al*, 2016; TSUBOI, K. *et al*, 2013).

Figura 4: A biossíntese de NAEs (TSUBOI, K. *et al*, 2013)



1.2.2 FAAH e seus inibidores

A FAAH pertence à classe das serina-hidrolases de membrana, enzimas catabólicas primárias que regulam a família das NAEs, e uma das enzimas envolvidas na interrupção da sinalização de endocanabinóides (GUSTIN, D. J. *et al*, 2011). A FAAH é abundantemente expressa nos neurônios, assim como nos astrócitos (D'ADDARIO, C. *et al*, 2012). A inibição da FAAH está relacionada à atividade neuroprotetora exibindo efetividade na atenuação da progressão excitotóxica no cérebro, condição em que há acúmulo de glutamato no espaço extracelular levando a danos neuronais e apoptose, por meio de proteção contra morte neuronal (HWANGA, J. *et al*, 2010; PINTO, M. C. X.; RESENDE, R. R., 2014). Os sítios de reconhecimento molecular ou ligação da FAAH compreendem três canais funcionais: um canal de acesso à membrana que transporta o substrato ao sítio catalítico; um canal de ligação à cadeia acila que acomoda a cadeia durante a catálise e um canal de passagem citosólica que remove o grupo de saída após a hidrólise (OTRUBOVA, K.; EZZILI, C.; BOGER, D. L., 2011; TUO, W. *et al*, 2016).

Substâncias naturais têm sido descritas como inibidoras de FAAH, dentre elas temos na Figura 5: o Kaempferol (4), extraído da *Kaempferia galanga* com IC₅₀ de 6,2 µM (THORS, L.; BELGHITI, M.; FOWLER, C. J., 2008); as macamidas (5) – conhecida como Maca peruana e comercializada como suplemento alimentar (VU, H., 2012) – extraídas da *Lepidium meyenii* com IC₅₀ que variam de 6,7 µM a 26,9 µM; e as NAEs: *N*-oleoiletanolamida (3) e *N*-linoleoiletanolamida (7), extraídas de *Theobroma cacao* com IC₅₀ de 5,0 µM (DI TOMASO, E.; BELTRAMO, M.; PIOMELLI, D., 1996) - o principal constituinte do chocolate (RUSSO, E. B., 2016; MESSINA, F *et al*, 2015; GERTSCH, J.; PERTWEE, R. G.; DI MARZO, V., 2010).

Os inibidores sintéticos podem ser reversíveis ou irreversíveis: o primeiro grupo consiste principalmente de carbamatos e ariluréias; e o segundo por compostos que possuem carbonila eletrofílica (aldeídos, α-cetonamidas e α-cetoésteres) (OTRUBOVA, K.; EZZILI, C.; BOGER, D. L., *et al*, 2011, TUO, W., *et al*, 2016). Entre os inibidores sintéticos de FAAH (Figura 6) destacam-se URB597 (8) (IC₅₀ 4,6 nM) (MOR, M. *et al*, 2004), OL-135 (9) (IC₅₀ 2 nM) (BOGER, D. L. *et al*, 2005), JNJ-1661010 (10) (IC₅₀ 33 nM) (OTRUBOVA, K.; EZZILI, C.; BOGER, D. L., 2011; TUO, W., 2011), e o representante de inibidor reversível não covalente

composto 8 da Amagen (11) (IC_{50} 1 nM), neste trabalho os enantiômeros não foram avaliados separadamente (GUSTIN, D. J. *et al*, 2011).

Figura 5: Inibidores FAAH extraídos de produtos naturais: Kaempferol (4), Macamidas (5), Estearoiletanolamina (6), Linoleoiletanolamina (7)

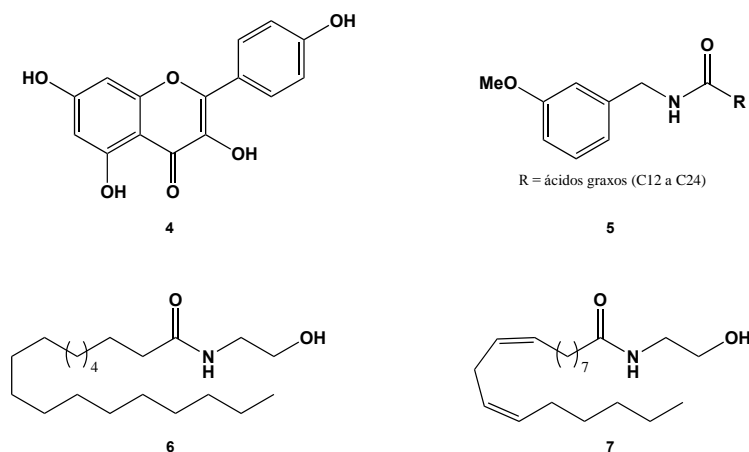
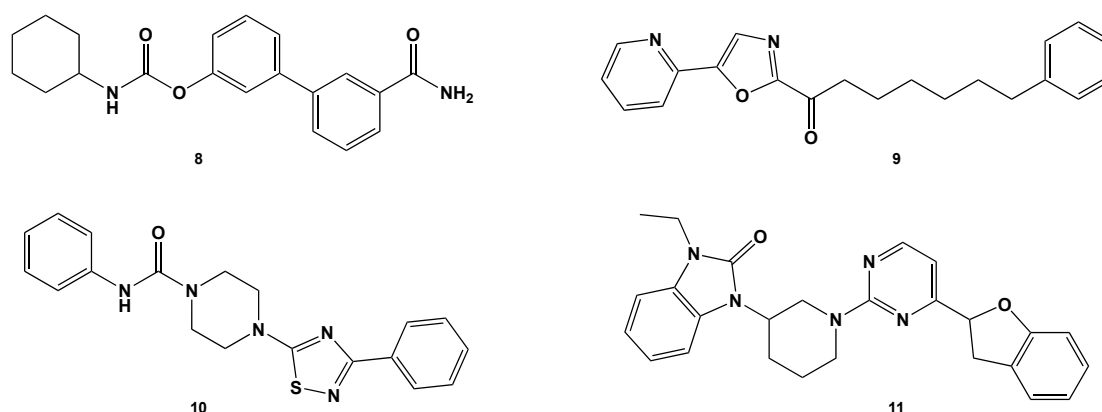


Figura 6: Inibidores FAAH sintéticos: URB597 (8), OL-135 (9), JNJ-1661010 (10), composto 8 da Amagen (11)



1.2.3 Agonistas CB

Os receptores canabinóides (CB_r) foram primeiramente identificados e caracterizados em 1988 (DEVANE, W. A. *et al*) e são receptores acoplados à proteína G com característica inibitória, pois quando ativados levam à inibição da adenilato ciclase. Os CB_r também inibem canais de cálcio voltagem-dependentes dos tipos L, N e P/Q e ativam canais de potássio. Entre os possíveis mecanismos envolvidos nas ações fisiológicas exercidas pelos receptores canabinóides – plasticidade sináptica, migração celular e crescimento celular – podem ser citados a diminuição do acúmulo de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), e a

consequente não ativação de proteína quinase dependente de cAMP (PKA), quinase de adesão focal e fosfolipase C (PLC), assim como o aumento da atividade da proteína quinase ativada por mitógeno (MAP) (BRITO, R. G., 2007; GAMAGE, T. F.; LICHTMAN, A. H., 2012; MECHOULAM, R.; PARKER, L. A., 2013).

Os receptores canabinóides podem ser classificados em tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2). Os receptores do tipo 1 são encontrados em neurônios que secretam ácido gama-aminobutírico (GABAérgicos) e glutamatérgicos e quando ativados levam à inibição da liberação de neurotransmissores (SPIACCI, G. B. L. *et al*, 2016; ANDÓ, R. R. *et al*, 2012). Danos cerebrais agudos produzem liberação excessiva de glutamato – neurotransmissor excitatório do sistema nervoso – ao mesmo tempo que dá início à síntese e liberação dos endocanabinóides, que por sua vez interagem com os receptores CB1 localizados nos neurônios glutamatérgicos que reduzem a liberação de glutamato atenuando a excitotoxicidade e, conseqüentemente, danos neuronais e apoptose (FLOWLER, C. J. *et al*, 2010; BITENCOURT, R. M. *et al*, 2015). A ativação dos receptores canabinóides 2 exerce papel anti-inflamatório e neuroprotetor pela redução da ativação microglial e liberação de citocinas pró-inflamatórias e de radicais livres da microglia, causando danos aos neurônios (ROSSI, S.; BERNARDI, G.; CENTONZE, D., 2010).

O agonista canabinóide mais conhecido e o principal componente da *Cannabis sativa* é o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). O THC é o princípio psicoativo da maconha, que não apresenta efeito neurotóxico em pequenas doses, apenas necessárias para ativação de CB1 (FLOWLER, C. J. *et al*, 2010). Outros derivados de produtos naturais também ativam os receptores canabinóides como a perrottetina e ácido perrottetinênico - extraídos de *Radula marginata*; falcarinol, extraído de *Daucus carota*; salvinorin A, extraída de *Savia divinorum*; yangonina, extraída de *Piper methysticum*; e β -cariofileno, que pode ser extraído de diversas fontes: *Cannabis sativa*, *Copaifera officinalis*, *Hunulus lupulus* (RUSSO, E. B., 2016; MESSINA, F *et al*, 2015; GERTSCH, J.; PERTWEE, R. G.; DI MARZO, V., 2010).

1.2.4 Agonistas PPAR

O controle dos níveis de NAEs pode afetar algumas funções fisiológicas como atividade motora, função imunológica, temperatura corporal, atividade metabólica e inflamação (BENITO, C. *et al*, 2012). Algumas dessas atividades ocorrem pela ativação de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma

(PPARs), que são também chamados de receptores de ácidos graxos (KEHRER, J. P. *et al*, 2001).

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma pertencem à superfamília de receptores nucleares e são fatores de transcrição ativados por ligantes. Os PPARs são divididos em 3 subtipos: PPAR α , PPAR β (também chamado de PPAR β/δ , NUC-1 ou FAAR), e PPAR γ (GANGWAL, R. P. *et al*, 2015; WITKAMP, R., 2016). PPAR α é expresso em vários órgãos e tecidos como fígado, coração, músculo, rins, parede arterial e no sistema nervoso central e periférico, incluindo neurônios do gânglio da raiz dorsal (DRG) e células do sistema imune. Sabe-se que os receptores PPAR α estão envolvidos nos processos inflamatórios cuja ativação diminui os níveis de citocinas pró-inflamatórias (MAZZOLA, C.; MEDALIE, J.; SCHERMA, M., 2009). Este subtipo de receptor é importante na regulação de respostas inflamatórias e imunológicas, sendo um possível alvo para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas, diabetes, cânceres e desordens neurodegenerativas (FIDALEO, M. *et al*, 2014; GANGWAL, R. P. *et al*, 2015).

PPAR β/δ participa do metabolismo lipídico, desenvolvimento embrionário, implantação e formação óssea, sendo expresso principalmente no tecido adiposo, cérebro, músculos esqueléticos e cardíacos; a sua ativação estimula a β -oxidação, diminui os níveis de triglicerídeos circulantes e aumenta os níveis de HDL, modulando o metabolismo lipídico; seus principais ligantes são ácidos graxos e fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (LUO, Y. *et al*, 2014).

O PPAR γ é principalmente expresso no epitélio colônico, em macrófagos, no fígado, baço, rins e também no tecido adiposo; exercendo papel importante na sensibilidade insulínica, diferenciação celular, regulação do ciclo celular e metabolismo de espécies reativas de oxigênio e de ácidos graxos (VELLA, S. *et al*, 2016). Os agonistas de PPAR γ , as tiazolidinedionas, são conhecidas por tratar diabetes mellitus tipo 2 e controlar hiperglicemia, porém foram retiradas do mercado devido aos seus efeitos adversos (KHOO, N. K. H. *et al*, 2013).

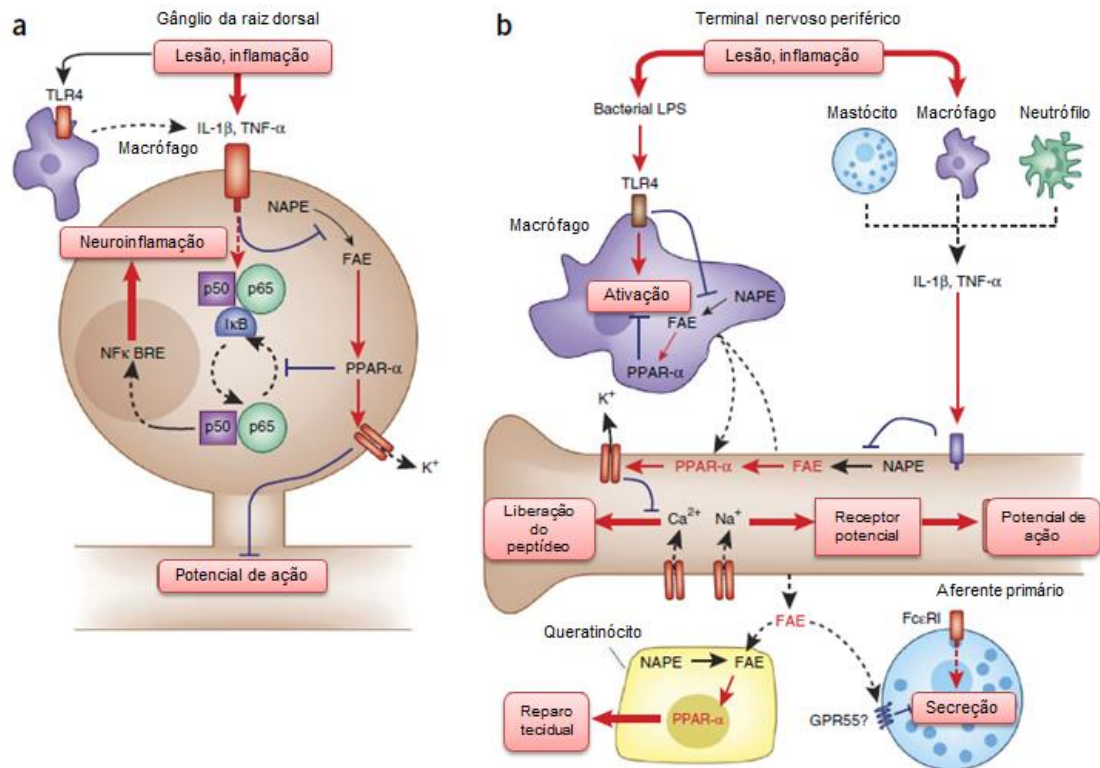
A estrutura molecular dos PPARs é constituída por 4 domínios: o primeiro AF-1 (A/B) amino-terminal é o mediador da especificidade de cada subtipo de PPAR e possui função de ativação independente de ligante; o segundo “domínio de ligação com o DNA” – DBD - (C) tem a função de ligação do DNA aos elementos responsivos ao PPAR (PPRE) por dois “dedos de zinco”; o terceiro “hinge” (D) que

permite mudanças conformacionais na molécula; e o quarto “domínio de ligação ao ligante” – LBD – AF-2 (E/F) permite a transativação dos receptores dependentes de ligantes, a interação com receptor retinóide X (RXR) e p65 bem como a interação com múltiplos correguladores (PAWLAK, M.; LEFEBVRE, P.; STAELS, B., 2015; FIDALEO, M. *et al*, 2014).

A ativação de PPAR α ocorre pelo reconhecimento de ligantes no LBD, levando à formação de complexo multiprotéico com RXR juntamente com conjunto variável de proteínas co-ativadoras. Uma vez na forma ativa, há interação a elementos responsivos no DNA com expressão de genes envolvidos no metabolismo de lipoproteínas e no catabolismo oxidativo de ácidos graxos, aumentando a transcrição de várias proteínas anti-inflamatórias, como o inibidor de $\kappa\text{B}-\alpha$ (I $\kappa\text{B}-\alpha$), enquanto interrompe a transcrição de fatores pró-inflamatórios como IL-6 e COX-2 (IZZO, A. A. *et al*, 2010; KAJITA, D. *et al*, 2015). Outros reguladores transcricionais modulados por PPAR α incluem fator nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), transdutores de sinais e ativadores de transcrição (STATs), proteína ativadora 1 (AP1) e fator nuclear de células T ativadas (NFAT) (PIOMELLI, D. & SASSO, O., 2014).

Dentre os agonistas endógenos estão as etanolamidas de ácidos graxos, OEA (3) e PEA (2), que são produzidas em quantidade elevadas na ausência de estímulos por macrófagos e neurônios DRG (SHEN, W-X. *et al*, 2014). Estas NAEs exercem controle inibitório na atividade dos macrófagos por mecanismos dependentes de PPAR α , o que inclui a abertura de canais de potássio ativados por cálcio que modulam a excitabilidade de neurônios sensoriais primários com ações analgésicas (PIOMELLI, D.; SASSO, O., 2014) . Adicionalmente, OEA (3) e PEA (2) regulam a transcrição do complexo de NF- κB – composto por p50, p55 e o inibidor de $\kappa\text{B}-\alpha$ (I $\kappa\text{B}-\alpha$) – que suprime a expressão de genes alvos mediadores pró-algésicos incluindo TNF- α , IL-1 β e IL-6, também associados à demência e ao declínio cognitivo (PIOMELLI, D.; SASSO, O., 2014; MCAFOOSE, J.; BAUNE, B. T., 2009).

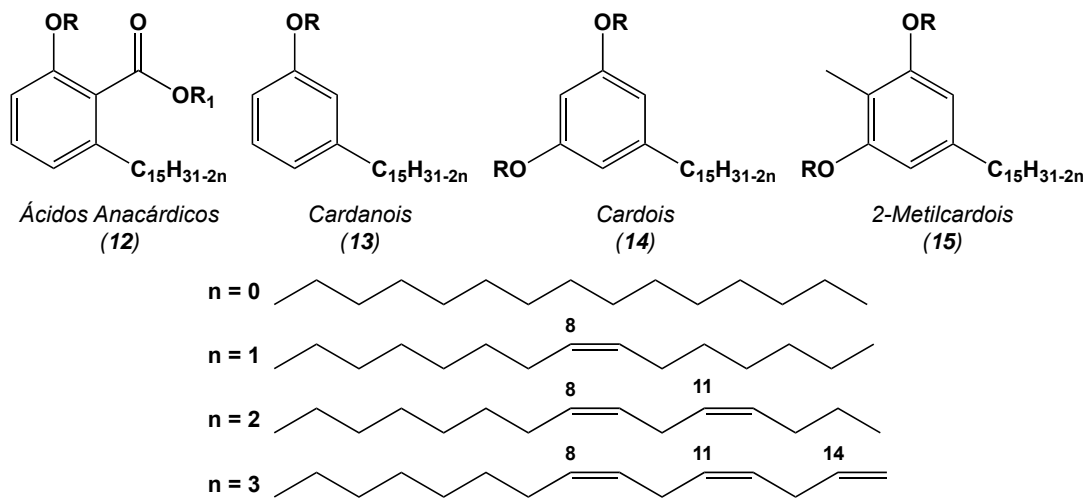
Figura 7: Controle da nocicepção por agonistas endógenos de PPAR α : (a) nos terminais nervosos periféricos de neurónios sensoriais primários; (b) mecanismo de reparo tecidual pelas FAEs mediado por PPAR α (PIOMELLI, D. & SASSO, O., 2014, com adaptações).



1.3 Líquido da Casca da Castanha de Caju

O líquido da casca da castanha de caju (LCC) faz parte da biomassa do agronegócio do caju. O LCC é um produto natural extraído da casca da castanha do caju, onde corresponde a 25% do peso do fruto. (VOIRIN, C. *et al*, 2013). O LCC pode ser denominado natural quando é extraído em processos com temperaturas inferiores a 200 °C e contém lipídeos fenólicos não-isoprenoides como os ácidos anacárdicos (~ 75%), cardois (~ 15%), cardanois (~ 5%) e metilcardois (~ 3%). Quando obtido nas indústrias de beneficiamento da castanha de caju que utiliza aquecimento a 210 °C, a composição do LCC é alterada em função da descarboxilação dos ácidos anacárdicos (12) em cardanois (13), originando o LCC técnico que contém cardanois (~ 81%), cardois (~ 11%), e metilcardois (~ 3%) e ácidos anacárdicos (~ 1%) (MENGER, F. M.; SORRELLS, J. L., 2006; MAZZETTO, S. E., 2009). (Figura 8)

Figura 8: Constituintes do Líquido da Casca da Castanha de Caju: ácidos anacárdicos (12), cardanois (13), cardois (14) e metilcardois (15).



Os lipídeos fenólicos do LCC têm sido empregados como bioaditivos e lubrificantes (RODRIGUES, L. K. O. *et al*, 2009; CAVALCANTI, S. L. L. *et al*, 2011), e em diferentes pesquisas em que são exploradas suas características aromática e cadeia alicíclica (saturada, monoênica, diênica ou triênica), tornando-o de interesse para a Química Fina por meio de síntese orgânica (Figura 8) (D'ADDARIO, C. *et al*, 2012; HWANGA, J. *et al*, 2010; VOIRIN, C. *et al*, 2013).

Estes compostos ainda apresentam uma gama de atividades biológicas e seus derivados possuem efeitos antiparasitários, anticancerígeno, antifúngico, antimicrobiano e anti-oxidante, o que sugere envolvimento na regulação do metabolismo celular (STASIUK, M.; JANISKEWSKA, A.; KOZUBEK, A., 2014).

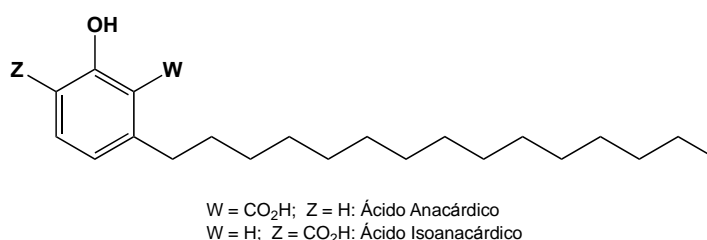
Adicionalmente, as características eletrônicas e hidrofóbicas dos derivados do LCC apresentam atributos estruturais relevantes ao reconhecimento molecular por diferentes alvos terapêuticos (STASIUK, M. *et al*, 2014). Biologicamente já foram relatadas propriedades antioxidantes, inibição da acetilcolinesterase, atividades quimioterápicas e melhoria da capacidade de aprendizagem e memória relacionadas ao cardanol, o que indica que o mesmo possui potencial para o tratamento da demência (BLOISE, E., 2014; AL-HAZZANI, A. *et al*, 2012; TOBINAGA, S. *et al*, 2012; LAPRAIRIE, R. B.; KELLY, M. E. M.; DENOVA-WRIGHT, E. M., 2013).

1.4 Candidatos a agonistas PPAR α e inibidores FAAH

Estudos recentes têm considerado o desenvolvimento de inibidores FAAH e agonistas de PPAR α para o tratamento das doenças neurodegenerativas visando a restauração de memória e melhoria da capacidade cognitiva por meio de mecanismos que compreendem a ativação sinérgica de receptores PPAR α e canabinóides CB1; ativação de receptores canabinóides CB1 e inibição de FAAH, ou por ativação direta de PPAR α por administração de agonistas seletivos (MAZZOLA, C.; MEDALIE, K. SCHERMA, M., 2009, PANLILIO, L. V.; JUSTINOVA, Z.; GOLDBERG, S. R., 2013).

Resultados em nosso grupo de pesquisas obtidos por Alves (2015) e Queiroz (2015) revelaram que o ácido anacárdico saturado (LDT11) e seu análogo isoanacárdico (LDT380) são agonistas fracos PPAR, demonstrando que estes compostos mimetizam ácidos graxos (Figura 9).

Figura 9: Ácido anacárdico (LDT11) e seu análogo ácido isoanacárdico (LDT380)



Considerando que o LCC é uma matéria prima barata e de fácil acesso, e amplamente empregado em nosso grupo de pesquisas, bem como a possibilidade de obtenção de novas moléculas análogas à OEA (3) e PEA (2), esta proposta consiste no desenvolvimento de novas *N*-aciletanolaminas com perspectiva de ação dual – inibidores FAAH e agonistas PPAR α – como agentes neuroprotetores por mecanismos que envolvam o aumento de NAEs (endocanabinóides e agonistas PPAR α) e consequentemente diminuição de citocinas pró-inflamatórias.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e avaliar novas NAEs planejadas a partir do cardanol, candidatas a agentes neuroprotetores.

2.1.1 Objetivos Específicos

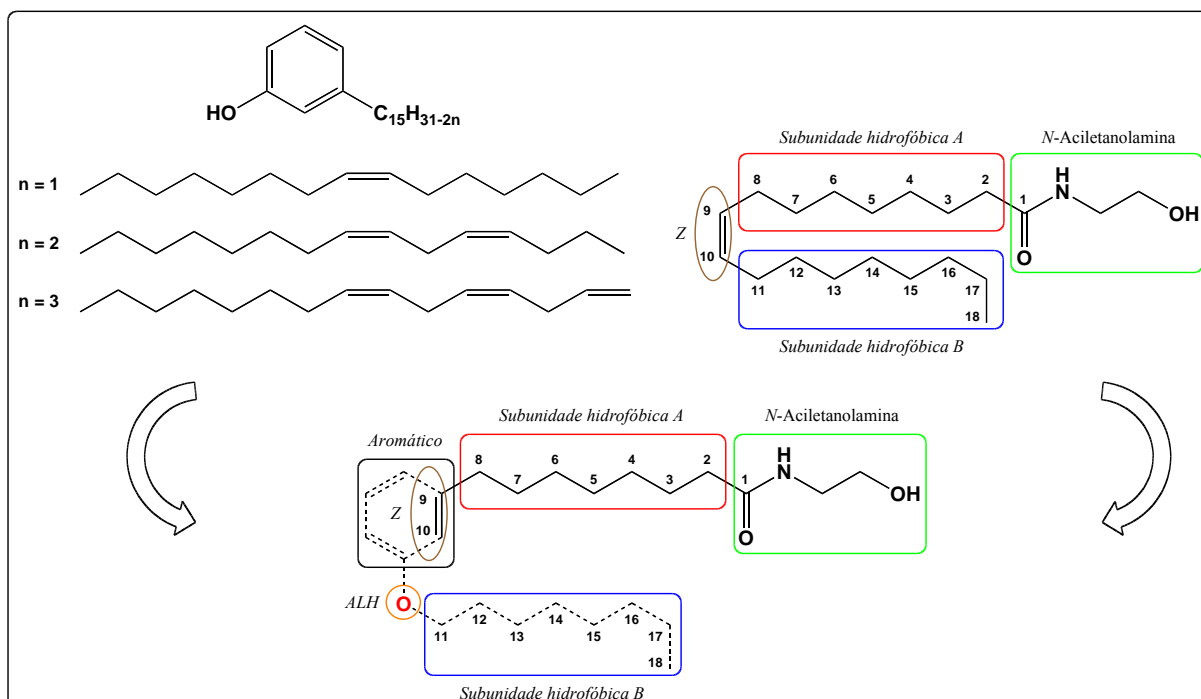
Compreendem os objetivos específicos:

- Desenvolver estudo metodológico visando a obtenção de amidas;
- Sintetizar e caracterizar intermediários e produtos finais;
- Avaliar o perfil de atividade *in vitro* dos compostos-alvo frente
 - a. ao perfil de atividade de receptores PPAR alfa
 - b. à enzima Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH)
- Estabelecer relações estrutura-atividade

3. PLANEJAMENTO ESTRUTURAL

Os derivados-alvo foram concebidos como ligantes duais PPAR/FAAH, candidatos a agentes neuroprotetores, e idealizados a partir da estratégia de planejamento baseado em fragmentos moleculares. Neste sentido, a mistura de lipídeos fenólicos do cardanol foi escolhida como produto de partida, em que as cadeias insaturadas seriam funcionalizadas à cadeia saturada com oito carbonos, mimetizando a cadeia hidrofóbica A da OEA (3), seguida da interconversão funcional à subunidade *N*-aciletanolamina. A planaridade e estereoquímica *Z* nos carbonos 9-10 da OEA (3) seria representada pelo anel aromático do cardanol, o qual possibilitaria interações com resíduos complementares hidrofóbicos e catiônicos. Por fim, o grupo fenol do cardanol seria interconvertido em alquiléteres a partir da adição do grupo metila e homologação com sete grupos metileno visando mimetizar a subunidade hidrofóbica B da OEA (3), bem como avaliar a modulação do perfil de atividade em função da hidrofobicidade molecular (LogP). A série homóloga conta ainda com a presença do átomo de oxigênio – dipolo negativo e acceptor de ligação de hidrogênio (ALH) – que possibilitaria interações íon-dipolo e dipolo-dipolo com resíduos complementares.

Figura 10: Planejamento estrutural dos derivados alvo



Considerando que a OEA (3) foi descrita como agonista de PPAR α (EC₅₀ 0,12 μ M) e inibidora de FAAH (IC₅₀ 5,0 μ M), pretendemos identificar o melhor composto que apresente atividade biológica semelhante ou superior observada para a OEA (DI TOMASO, E.; BELTRAMO, M.; PIOMELLI, D., 1996; PIOMELLI, D.; SASSO, O., 2014).

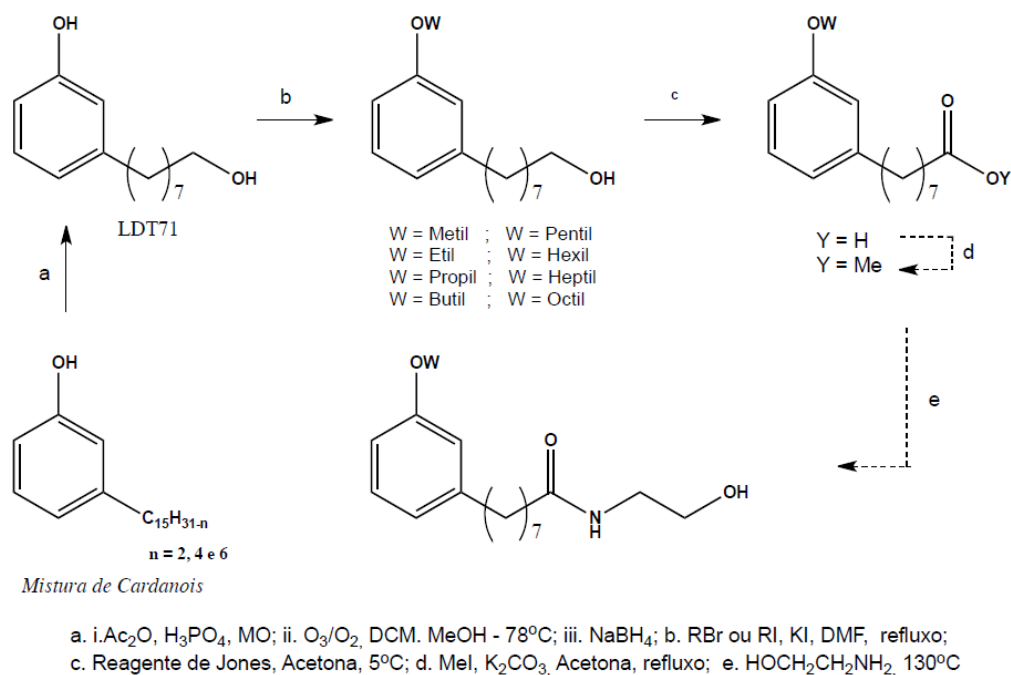
Estratégia Sintética

4. ESTRATÉGIA SINTÉTICA

A rota sintética para a obtenção dos derivados-alvo foi estruturada a partir da exploração de procedimentos sintéticos clássicos de interconversão de grupos funcionais, por exemplo, *O*-alquilação, *O*-acilação, ozonólise, redução com hidretos metálicos, oxidação, condensação e aminólise, sob condições experimentais à temperatura ambiente, sob refluxo e radiação micro-ondas.

Neste sentido, o planejamento sintético foi delineado a partir da acetilação da mistura de cardanois (13) que submetida à ozonólise em banho acetona/gelo seco seguida da redução do intermediário ozonídeo secundário não isolado com boridreto de sódio levaria ao derivado diidroxilado LDT71. Por sua vez, o intermediário LDT71 seria submetido a reações de alquilação com haletos de alquila para obtenção dos alcóxiderivados, os quais oxidados com reagente de Jones aos respectivos ácidos e esterificados com iodeto de metila levariam aos intermediários ésteres. Por fim, a aminólise dos ésteresderivados com etanolamina forneceria os derivados *N*-aciletanolamínicos (Esquema 1). O planejamento está apresentado no Esquema 1.

Esquema 1: Planejamento sintético dos derivados-alvo.



A caracterização das estruturas de intermediários e produtos finais foi realizada por meio de métodos espectrofotométricos de análise. Neste sentido, os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio -1 e de carbono-13 foram

adquiridos no Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREMN) da Universidade Federal do Ceará; os espectros no infravermelho foram adquiridos na Central Analítica da Universidade Católica de Brasília; e os espectros de massas no Instituto de Química da Universidade de Brasília.

Parte Experimental

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 GENERALIDADES, MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Química

Os procedimentos experimentais em Síntese Orgânica foram realizados no Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas (LADETER) da Universidade Católica de Brasília (UCB) e no Laboratório de Desenvolvimento de Inovações Terapêuticas (LDT) da Universidade de Brasília (UnB), no período entre março de 2015 e setembro de 2016.

Os reagentes, incluindo os haletos de alquila, e solventes químicos utilizados neste trabalho foram adquiridos das indústrias Sigma-Aldrich[®] (EUA), Tedia[®] (EUA) e PanReac (Espanha). Tetraidrofurano (THF) e trietilamina (TEA) foram previamente tratados 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. Para as reações realizadas sob radiação micro-ondas foi utilizado micro-ondas doméstico Brastemp[®], modelo BMK38ABHNA JetDeFrost com capacidade de 38 L e potência de 900 W sem agitação magnética. Para as reações sob refluxo com reagentes e solventes com ponto de ebulição menor que a temperatura de aquecimento foi utilizado sistema de refrigeração dos condensadores a temperaturas que variaram de - 8 °C a 10 °C.

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 UV (254 nm), o que permitiu o cálculo do fator de retenção (Rf). Para a purificação dos compostos, utilizou-se cromatografia em coluna de sílica gel G60 (70-230 mesh) SILICYCLE[®] e o sistema de cromatografia flash em equipamento Isolera Spektra Systems with ACI[™] (Biotage[®]) em cartucho de sílica SNAP 10 g. Os pontos de fusão, não corrigidos, foram determinados em aparelho MQAPF-302.

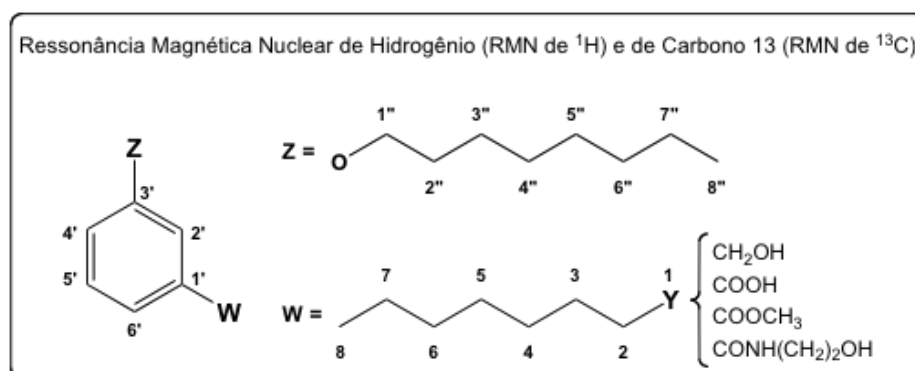
A evaporação dos solventes foi realizada em evaporador rotatório Tecnal[®] TE-211, à pressão reduzida, variando entre 10 e 0,1 mmHg, e em temperaturas entre 40 e 60°C.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram adquiridos em espectrofotômetro Perkin Elmer Spectrum BX, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr) ou na forma de filme líquido em placa de cloreto de sódio (NaCl) da Central Analítica da Universidade Católica de Brasília. Os valores para as absorções ($\nu_{\text{máx}}$) são referidos em números de ondas, utilizando como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}).

Os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos em aparelho Sciex Triple ToF 5600+ no Instituto de Química da Universidade de Brasília. O método de aquisição foi realizado por análise de injeção de fluxo utilizando cromatógrafo líquido Sciex Eksigent UltraLC 100 ajustado para velocidade de fluxo de 0,3 mL/min e fonte de íons DuoSpray (Esl) e os espectros obtidos em modo positivo em faixa de massas de 100 a 1000 Dalton usando calibração externa. Os parâmetros de aquisição foram TEM 450, GS1 45, CUR 25, GS2 50, ISVF 5500 e DP 80. Os escaneamentos dos íons dos produtos foram adquiridos com CE 45 e CES 20. Os dados foram analisados usando o software PeakView v2.1.

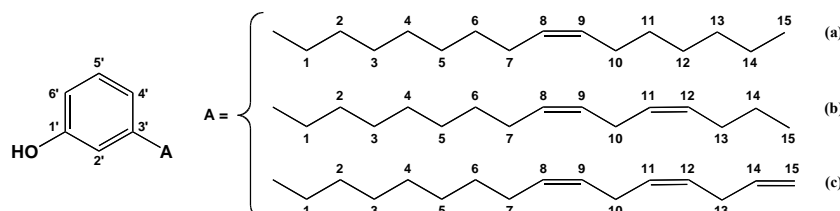
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H – 300 MHz ou 500 MHz) e de carbono-13 (RMN de ^{13}C – 75 MHz ou 125 MHz) foram adquiridos em aparelho Bruker Avance DRX300 e DRX500 do Centro Nordestino de Aplicação da Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREMN) da Universidade Federal do Ceará (UFC), utilizando 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); sexteto (sx) e multiplete (m). A Figura 11 apresenta as estruturas Markush e numerações padronizadas visando facilitar a análise dos espectros.

Figura 11: Estrutura Markush para análise dos espectros de Ressonância Nuclear Magnética



5.2 METODOLOGIA SINTÉTICA E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

5.2.1 Obtenção da Mistura de Cardanois a Partir do LCC Técnico

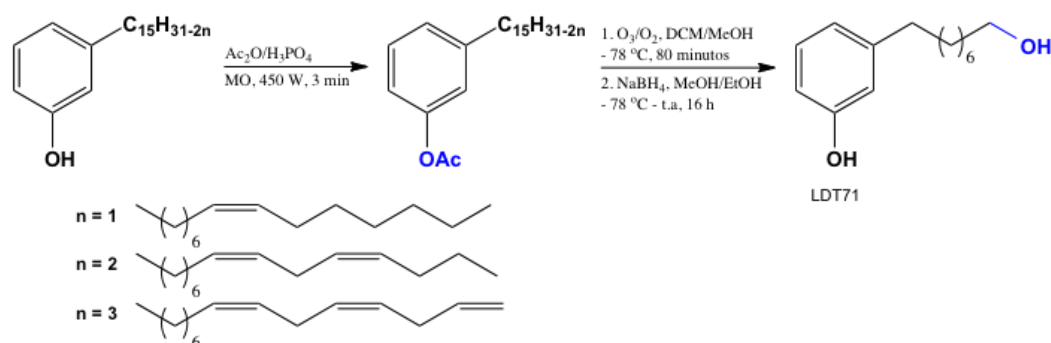


O LCC técnico foi adquirido da empresa RESIBRAS e purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica eluída com mistura de hexanos fornecendo a misturas de cardanois (13) em rendimento de 90% em relação à massa total aplicada.

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ : 0,89-0,95 (m, 3H, H15a-b); 1,33-1,43 (m, 13H, H3-6a-c, H11-14a-b); 1,61 (sl, 2H, H2a-c); 2,04-2,08 (m, 4H, H7a-c, 10a, 13b); 2,56 (t, $J = 7,5$ Hz; 2H, H1a-c); 2,80-2,85 (m, 4H, H10b-c, 13c); 4,99-5,09 (m, 2H, H15c); 5,37-5,46 (m, 3H, H8-9a-c, H11-12b-c); 5,79-5,87 (m, 14c); 6,65-6,67 (m, 2H, H2', H6'); 6,76 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H4'); 7,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H5').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ : 14,0-14,3 (CH_3 , 15a-b); 22,8-23,0 (CH_2 , 14a-b); 25,8-25,9 (CH_2 , 10b-c, 13c); 27,4 (CH_2 , 7a-c, 10a, 13b); 29,2-29,9 (CH_2 , 3-6a-c, 11-12a); 31,5 (CH_2 , 2a-c); 31,7-32,0 (CH_2 , 13a); 36,0 (CH_2 , 1a-c); 112,7 (CH, 6'); 114,9 (CH, 15c); 115,5 (CH, 2'); 121,1 (CH, 4'); 127,0-129,5 (CH, 8-9a-c, 11-12b-c); 129,6 (CH, 5'); 130,0-130,6 (CH, 8-9a-c, 11-12b-c); 137,0 (CH, 14c); 145,1 (C, 3'); 155,7 (C, 1').

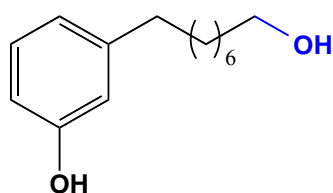
5.2.2 Obtenção do Derivado 8-(3-Hidróxifenil)octan-1-ol (LDT71)



Em um Erlenmeyer (125,0 mL) foram adicionados 2,0 g da mistura de cardanóis (~ 6,568 mmol), 2,0 mL de anidrido acético destilado (2,1 g; 21,158 mmol) e ácido fosfórico (2 gotas). A mistura foi submetida a aquecimento em forno de micro-ondas doméstico, à potência de 450 W (50%), durante 3 minutos (3 x 1'). Em seguida, o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 10,0 mL) e as frações orgânicas reunidas lavadas com solução de bicarbonato de sódio a 5% (10,0 mL), solução de ácido clorídrico a 10% (10,0 mL), solução salina saturada (10,0 mL) e seca sob sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente à pressão reduzida, a mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluída com diclorometano, fornecendo o composto desejado em rendimento de 73%. O procedimento foi repetido 5 vezes para obtenção de quantidade suficiente para a etapa de ozonólise.

Em um balão para ozonólise (250,0 mL) foram adicionados 10,0 g da mistura de cardanóis acetilados (33,058 mmol), diclorometano (35,0 mL) e metanol (35,0 mL). Em seguida o balão foi resfriado em banho de acetona/gelo seco, adaptado ao ozonizador, e à solução borbulhado fluxo de ozônio/oxigênio por 2 ciclos de 40 minutos. Após consumo do material de partida acompanhado por CCD, a solução foi transferida para Erlenmeyer de 1000 mL e, sob banho acetona/gelo seco, foram adicionados metanol (30,0 mL), etanol (30,0 mL) e 10,0 g de borohidreto de sódio (268,989 mmol), permanecendo a reação sob agitação magnética por 16 horas. Em seguida, a mistura foi acidificada com ácido clorídrico concentrado a pH 3,0 e o resíduo extraído com acetato de etila (3 x 20,0 mL) e as frações orgânicas reunidas lavadas com solução salina saturada (30,0 mL) e seca sob sulfato de sódio. Após a evaporação do solvente, o produto foi purificado em coluna com gel de sílica, eluída com diclorometano, clorofórmio e clorofórmio e etanol, levando ao derivado diidroxilado (LDT71) (GRAHAM, M. B.; TYMAN, J. H. P., 2002).

8-(3-Hidróxifenil)octan-1-ol (LDT71)



Óleo amarelo claro

Rendimento: 74 %

Rf: 0,33 (CHCl₃ 70%:EtOH_{30%})

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₂O₂

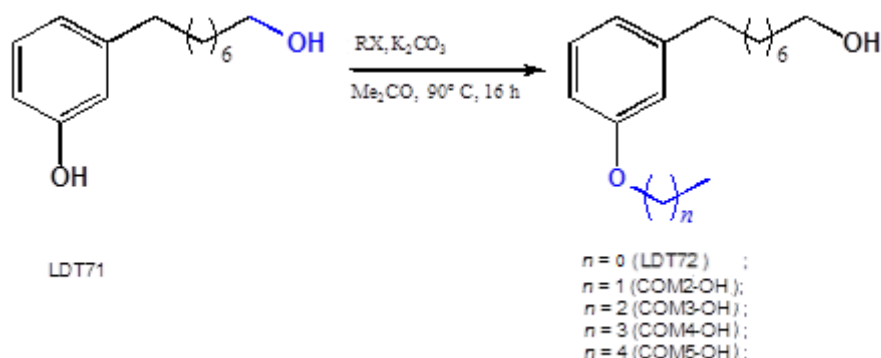
Massa Molar: 222,3233 g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3351 (ν_{OH}); 2929 (ν_{asCH_2}); 2855 (ν_{sCH_2}); 1589, 1456 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1271 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1156 ($\nu_{\text{asC-O-C}}$); 1051 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$);

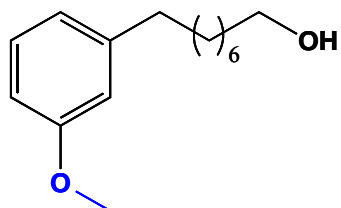
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,30 (s, 8H, 3-6); 1,52-1,58 (m, 4H, 2 e 7); 2,54 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, 8); 3,66 (t, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 2H, 1); 4,08 (s, 1 H, OH); 6,65-6,67(m, 2H, 2' e 4'); 6,72 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1H, 6'); 7,12 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1H, 5').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 25,7 (CH_2 , 3); 29,2 (CH_2 , 6); 29,3 (CH_2 , 4); 29,4 (CH_2 , 5); 31,2 (CH_2 , 2); 32,6 (CH_2 , 7); 35,9 (CH_2 , 8); 63,2 (CH_2OH , 1); 112,8 (CH, 6'); 115,6 (CH, 2'); 120,7 (CH, 4'); 129,4 (CH, 5'); 144,8 (C, 1'); 156,0 (C, 3'); 112,7 (CH, 6'); 115,6 (CH, 2'); 120,7 (CH, 4'); 129,4 (CH, 5'); 144,8 (C, 1'); 156,0 (C, 3').

5.2.3 Obtenção dos Derivados Alcoxiálcois LDT72, COM2-OH a COM5-OH



Em um balão (50,0 mL) foram adicionados o álcool LDT71 (2,698 mmol), K_2CO_3 (5,397 mmol), acetona (20,0 mL) e a mistura foi submetida a refluxo a 90 °C, com resfriamento do condensador a – 10 °C, sob agitação magnética. Após início do refluxo foi adicionado, individualmente, o halogeneto de alquila correspondente (2 eq.) e a reação permaneceu sob as mesmas condições (KAZEMIA, M. *et al*, 2013) durante 16 horas. Na sequência, a acetona foi evaporada à pressão reduzida e o resíduo extraído com acetato de etila (3 x 10,0 mL). As frações orgânicas reunidas foram lavadas com solução de ácido clorídrico a 10% (20,0 mL), solução salina saturada (20,0 mL) e seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo purificado em coluna de gel de sílica eluída em diclorometano, originando os derivados alquilados.

8-(3-Metóxiifenil)octan-1-ol (LDT72)

Óleo incolor

Rendimento: 85 %

Rf: 0,40 (DCM)

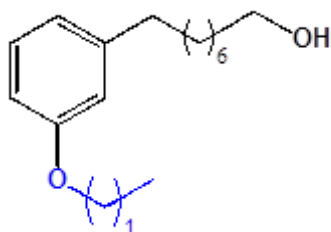
Fórmula Molecular: C₁₅H₂₄O₂

Massa Molar: 236,3499 g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3351 (ν_{OH}); 2928 (ν_{asCH_2}); 2855 (ν_{sCH_2}); 1601, 1584, 1487 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1260 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1152 ($\nu_{\text{asC-O-C}}$); 1049 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$);

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,33 (sl, 8H, 3 - 6); 1,54-1,62 (m, 4H, 2 e 7); 2,58 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 1); 3,63 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, 8); 3,80 (s, 3H, 1''); 6,72-6,74 (m, 2H, 2' e 4'); 6,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, 6'); 7,20 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, 5').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 25,9 (CH₂, 3); 29,4 (CH₂, 6); 29,5 (CH₂, 4); 29,6 (CH₂, 5); 31,5 (CH₂, 2); 32,9 (CH₂, 7); 36,2 (CH₂, 8); 55,3 (ArOCH₃); 63,2 (CH₂OH, 1); 111,0 (CH, 4'); 114,4 (CH, 2'); 121,0 (CH, 6'); 129,3 (CH, 5'); 144,7 (C, 1'); 159,7 (C, 3').

8-(3-Etóxiifenil)octan-1-ol (COM2-OH)

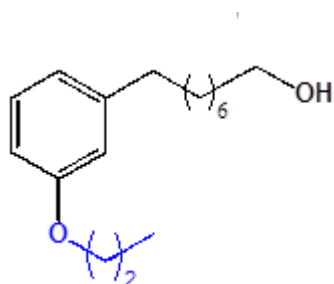
Óleo incolor

Rendimento: 46 %

Rf: 0,40 (DCM)

Fórmula Molecular: C₁₆H₂₆O₂

Massa Molar: 250,3764 g/mol

8-(3-Propóxiifenil)octan-1-ol (COM3-OH)

Óleo incolor

Rendimento: 52 %

Rf: 0,40 (DCM)

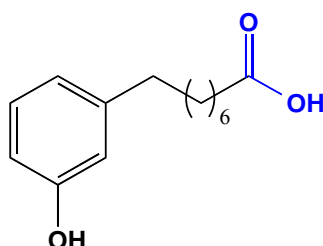
Fórmula Molecular: C₁₇H₂₈O₂

Massa Molar: 264,4030 g/mol

clorofórmio (10,0 mL). A fração orgânica foi lavada com solução de ácido clorídrico a 10%, solução salina saturada e seca sob sulfato de sódio anidro. O procedimento foi realizado também para os demais derivados alcoxiálcois (COM2-OH a COM5-OH), porém as reações não foram eficazes.

A pré-purificação foi realizada por tratamento ácido-base em que o resíduo foi transferido para um balão (50,0 mL), solubilizado em éter etílico (15,0 mL) e à solução resultante foi adicionado solução de NaOH a 10% (1,0 mL) permanecendo a mistura sob agitação magnética por 30 minutos. Após extração da fase orgânica, a fase aquosa foi acidificada a pH 1 e re-extraída com éter etílico (2 x 7,0 mL). A segunda fase orgânica foi lavada com solução salina concentrada e seca sob sulfato de sódio anidro. Após a evaporação do solvente, o produto foi purificado em coluna com gel de sílica, eluída com mistura hexano e acetato de etila, levando aos derivado-alvo.

Ácido 8-(3-Hidróxifenil)octanóico (LDT108)



Sólido cinza

Rendimento: 82 %

Rf: 0,47 (Hex_{65%}:AcOEt_{35%})

Ponto de fusão: 44,0 – 46,0 °C

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₀O₃

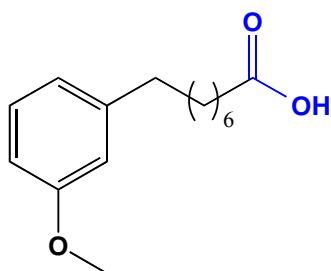
Massa Molar: 236,3068g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2927 (ν_{asCH_2}); 2856 (ν_{sCH_2}); 1708 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1159,5, 1459 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1272 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1247 ($\nu_{\text{sAr-O-C}}$); 1164 ($\nu_{\text{asC-O-C}}$); 1038 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): 1,26-1,33 (m, 6H, 4-6); 1,59-1,63 (m, 4H, 3 e 7); 2,34 (t, $J = 7,45$ Hz, 2H, 2 e 6); 2,54 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, 8); 6,66-6,67 (m, 2H, 2' e 4'); 6,74 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, 6'); 7,14 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, 5').

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 24,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 3); 28,7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 4); 29,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 6); 29,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 5); 31,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 7); 34,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2); 35,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 8); 112,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 4'); 115,5 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 2'); 121,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 6'); 129,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 5'); 144,9 ($\underline{\text{C}}$, 1'); 155,6 ($\underline{\text{C}}$, 3'); 180,3 ($\underline{\text{C}}\text{OOH}$, 1).

Ácido 8-(3-Metóxfenil)octanóico (LDT80)



Sólido branco

Rendimento: 93 %

Rf: 0,68 (CHCl₃ 70%:EtOH_{30%})

Ponto de fusão: 46,0 – 48,0 °C

Fórmula Molecular: C₁₅H₂₂O₃

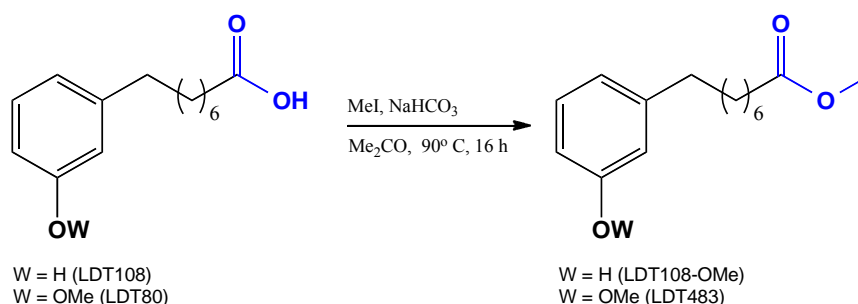
Massa Molar: 250,3334 g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2927 (ν_{asCH_2}); 2856 (ν_{sCH_2}); 1708 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1595, 1459 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1272 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1247 ($\nu_{\text{sAr-O-C}}$); 1164 ($\nu_{\text{asC-O-C}}$); 1038 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,36 (sl, 6H, 4-6); 1,63-1,65 (m, 4H, 3 e 7); 2,36 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, 2); 2,60 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, 8); 3,81 (s, 3H, 1''); 6,73-6,75 (m, 2H, 2' e 4'); 6,79 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, 6'); 7,23 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, 5'); 9,99 (s, 1H, OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 24,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 3); 29,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 4); 29,3 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 5 e 6); 31,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 7); 34,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2); 36,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 8); 55,3 (ArO $\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 1''); 111,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 4'); 114,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 2'); 121,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 6'); 129,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 5'); 144,6 ($\underline{\text{C}}$, 1'); 159,8 ($\underline{\text{C}}$, 3'); 180,3 ($\underline{\text{C}}\text{OOH}$, 1).

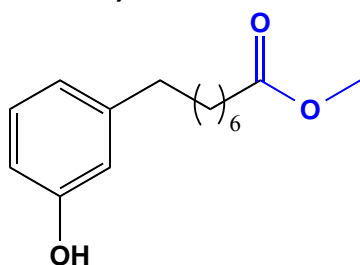
5.2.6 Obtenção dos Derivados Ésteres: 8-(3-Hidróxifenil)octanoato de metila (LDT108-OMe) e 8-(3-Metóxfenil)octanoato de metila (LDT483)



Em um balão (50,0 mL) foram adicionados LDT108 ou LDT80 (1,000 mmol), NaHCO₃ (2,000 mmol) e acetona (10,0 mL). A mistura reacional foi submetida à refluxo em banho de óleo a 90 °C, com resfriamento do condensador a – 8 °C, sob agitação magnética. Após início do refluxo, foi adicionado iodeto de metila (2,000 mmol) e a reação permaneceu sob as mesmas condições de refluxo e agitação magnética por mais 18 horas (CHAU, K. D. N.; DUUS, F.; LE, T. N., 2013). Após o término da reação, observado por CCD, a acetona foi evaporada à pressão reduzida e o resíduo extraído com acetato de etila (2 x 15,0 mL). As frações orgânicas

reunidas foram lavadas com solução de ácido clorídrico a 10% (15,0 mL), solução salina saturada (15,0 mL) e seca sob sulfato de sódio anidro. Após a evaporação do solvente, o resíduo foi purificado em coluna com gel de sílica, eluída com mistura hexano e acetato de etila, levando aos derivados ésteres-alvo.

8-(3-Hidróxifenil)octanoato de metila (LDT108-OMe)



Óleo incolor

Rendimento: 67 %

Rf: 0,55 (Hex_{80%}:AcOEt_{20%})

Fórmula Molecular: C₁₅H₂₂O₃

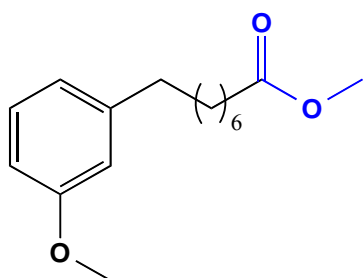
Massa Molar: 250,3334 g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 3412 (ν_{OH}); 2930 (ν_{asCH_2}); 2858 (ν_{sCH_2}); 1716 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1598, 1457 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1227 ($\nu_{\text{sAr-O-C}}$).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,32 (sl, 6H, 4-6); 1,60-1,62 (m, 4H, 3 e 7); 2,32 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, 2); 2,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 8); 3,69 (s, 3H, COOCH₃, 1); 6,66-6,68 (m, 2H, 2' e 4'); 6,73 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, 6') 7,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, 5').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 25,0 (CH₂, 3); 29,1 (CH₂, 4); 29,2 (2CH₂, 5 e 6); 31,2 (CH₂, 7); 34,3 (CH₂, 2); 35,8 (CH₂, 8); 51,8 (COOCH₃, 1); 112,7 (CH, 4'); 115,5 (CH, 2'); 120,8 (CH, 6'); 129,5 (CH, 5'); 144,8 (C, 1'); 155,9 (C, 3'); 175,0 (COOCH₃, 1).

8-(3-Metóxifenil)octanoato de metila (LDT483)



Óleo incolor

Rendimento: 74 %

Rf: 0,51 (Hex_{95%}:AcOEt_{5%})

Fórmula Molecular: C₁₆H₂₄O₃

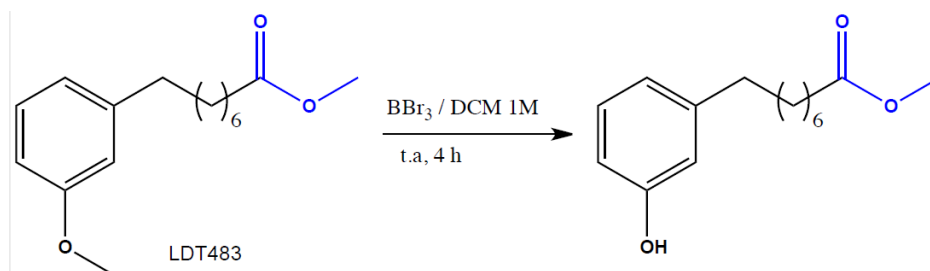
Massa Molar: 264,3600 g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2928 (ν_{asCH_2}); 1727 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1525 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1252 ($\nu_{\text{C-O}}$).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,34 (sl, 6H, 4-6); 1,62-1,65 (m, 4H, 3 e 7); 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 2); 2,58 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, 8); 3,67 (s, 3H, COOCH₃, 1); 3,80 (s, 3H, 1''); 6,72-6,74 (m, 2H, 2' e 4'); 6,78 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, 6'); 7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, 5').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 25,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 3); 29,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 4); 29,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 5 e 6); 31,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 7); 34,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2); 36,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 8); 51,5 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 1); 55,3 ($\text{ArO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 1''); 111,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 4'); 114,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 2'); 121,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 6'); 129,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 5'); 144,6 ($\underline{\text{C}}$, 1'); 159,8 ($\underline{\text{C}}$, 3'); 174,4 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$, 1).

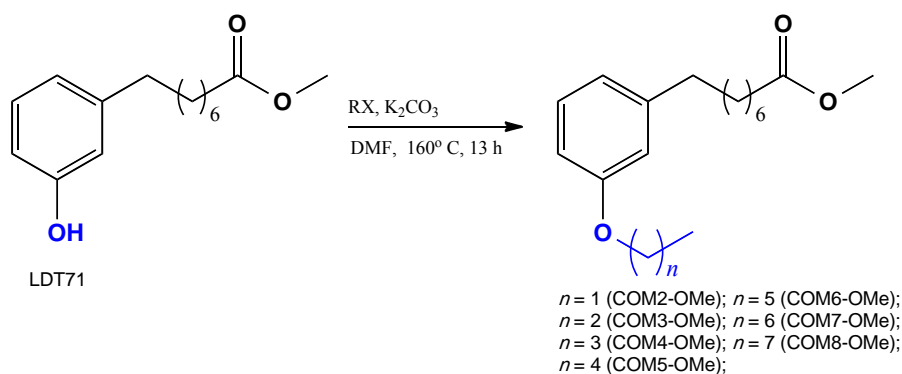
5.2.7 Reação de Desproteção da Hidroxila Fenólica do LDT483



Em um balão (25,0 mL) foram adicionados 400 mg (1,513 mmol) do LDT483, e DCM (6,0 mL) seco, então foi adicionado 6,0 mL de BBr_3 e a reação permaneceu por 4 horas (KOSAK, T. M. *et al*, 2015). Após consumo do produto de partida observado por CCD, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (2 x 10,0 mL) e as frações orgânicas reunidas foram lavadas com solução salina saturada (15,0 mL) e seca sob sulfato de sódio anidro. Porém foi observado na CCD a formação de múltiplos produtos, de difícil separação por coluna cromatográfica.

5.2.8 Obtenção dos Derivados Alcoxié

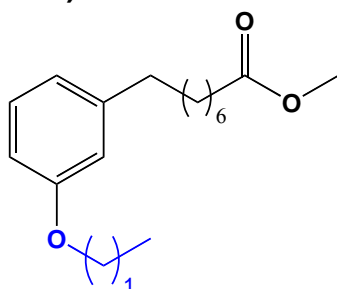
steres **COM2-OMe** **COM8-OMe**



Em um balão (50,0 mL) foram adicionados o éster LDT108-OMe (0,800 mmol), K_2CO_3 (1,600 mmol) e DMF (5,0 mL) e a mistura foi submetida à refluxo a $145\text{ }^\circ\text{C}$, com resfriamento do condensador a $0\text{ }^\circ\text{C}$, sob agitação magnética. Após início do refluxo foi adicionado, individualmente, o halogeneto de alquila correspondente (1,5 eq.) e a reação permaneceu sob as mesmas condições por 13 horas (KAZEMIA, M. *et al*, 2013). Após término da reação observado por CCD, a

mistura reacional foi extraída com acetato de etila (2 x 10,0 mL) e as frações orgânicas reunidas foram lavadas com solução de ácido clorídrico a 10% (10,0 mL), solução salina saturada (10,0 mL) e seca sob sulfato de sódio anidro. Após a evaporação do solvente à pressão reduzida, o resíduo foi purificado em coluna com gel de sílica, eluída com mistura hexano e acetato de etila 5%, levando aos derivados ésteres O-alkilados.

8-(3-Etóxifenil)octanoato de metila (COM2-OMe)



Óleo incolor

Rendimento: 77 %

Rf: 0,47 (Hex_{95%}:AcOEt_{5%})

Fórmula Molecular: C₁₇H₂₆O₃

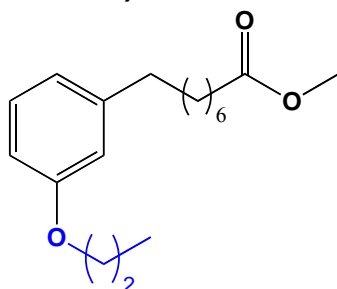
Massa Molar: 278,3865 g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2929 (ν_{as} CH₂); 1752 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1623, 1557, 1471 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1251 ($\nu_{\text{sAr-O-C}}$); 1171 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$);

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): 1,33 (sl, 6H, 4-6); 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, 2''); 1,61-1,62 (m, 4H, 3 e 7); 2,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 2); 2,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 8); 3,67 (s, 3H, COOCH₃, 1); 4,03 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, 1''); 6,71-6,73 (m, 3H, 2' e 4'); 6,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, 6''); 7,18 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, 5').

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 15,0 (CH₃, 2''); 25,0 (CH₂, 3); 29,2 (CH₂, 4); 29,2 (CH₂, 5 e 6); 31,4 (CH₂, 7); 34,2 (CH₂, 2); 36,1 (CH₂, 8); 51,5 (COOCH₃, 1); 63,3 (CH₂, 1''); 111,5 (CH, 4'); 114,9 (CH, 2'); 120,8 (CH, 6'); 129,2 (CH, 5'); 144,5 (C, 1'); 159,0 (C, 3'); 174,4 (COOCH₃, 1).

8-(3-Propóxifenil)octanoato de metila (COM3-OMe)



Óleo incolor

Rendimento: 60 %

Rf: 0,47 (Hex_{95%}:AcOEt_{5%})

Fórmula Molecular: C₁₈H₂₈O₃

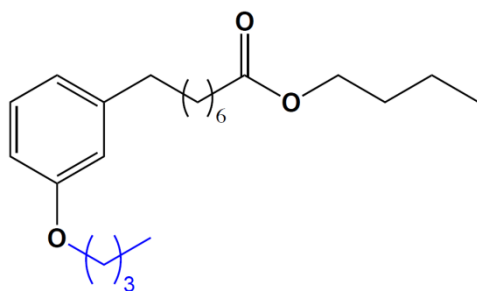
Massa Molar: 292,4138 g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2931 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$); 1752 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1622, 1566, 1472 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1252 ($\nu_{\text{sAr-O-C}}$); 1174 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, 3''); 1,33 (sl, 6H, 4-6); 1,62 (sl, 4H, 3 e 7); 1,81 (sx, $J = 7,1$, 2H, 2''); 2,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 2); 2,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 8); 3,67 (s, 3H, COOCH_3 , 1); 3,92 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, 1''); 6,71-6,76 (m, 3H, 2', 4', 6'); 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, 5').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 10,7 (CH_3 , 3''); 22,8 (CH_2 , 2''); 25,2 (CH_2 , 3); 29,3 (CH_2 , 4); 29,3 (CH_2 , 5 e 6); 31,4 (CH_2 , 7); 34,3 (CH_2 , 2); 36,2 (CH_2 , 8); 51,6 (COOCH_3 , 1); 69,6 (CH_2 , 1''); 111,6 (CH , 4'); 115,0 (CH , 2'); 120,8 (CH , 6'); 129,3 (CH , 5'); 144,6 (C , 1'); 159,4 (C , 3'); 174,4 (COOCH_3 , 1).

8-(3-Butóxifenil)octanoato de butila (COM4-OBu)



Óleo incolor

Rendimento: 80 %

Rf: 0,57 (Hex_{95%}:AcOEt_{5%})

Fórmula Molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$

Massa Molar: 306,4403/mol

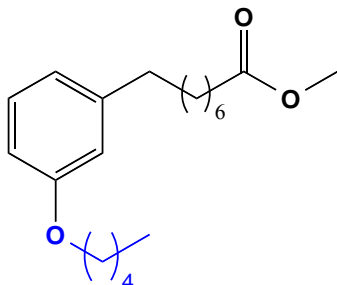
IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2934 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$); 1743 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1615, 1557, 1471 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1255 ($\nu_{\text{sAr-O-C}}$); 1171 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): 0,96-1,00 (m, 6H, 4'' e $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 1); 1,34-1,48 (m, 8H, 4-6 e $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 1); 1,51 (sx, $J = 7,3$ Hz, 2H, 3''); 1,60-1,63 (m, 6H, 3, 7 e $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 1); 1,77 (qi, $J = 6,8$ Hz, 2H, 2''); 2,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 2); 2,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 8); 3,96 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 1); 4,08 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, 1''); 6,72-6,77 (m, 3H, 2', 4', 6'); 7,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, 5').

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 13,9 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 1); 14,0 (CH_2 , 4''); 19,3 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 1); 19,4 (CH_2 , 3''); 25,1 (CH_2 , 3); 29,2 (CH_2 , 4); 29,2 (CH_2 , 6); 30,9 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 1); 31,5 (CH_2 , 7); 31,6 (CH_2 , 2''); 34,5 (CH_2 , 2); 36,1 (CH_2 , 8); 64,2 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 1); 67,6 (CH_2 , 1''); 111,5 (CH , 4'); 114,9

($\underline{\text{C}}\text{H}$, 2'); 120,7 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 6'); 129,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 5'); 144,5 ($\underline{\text{C}}$, 1'); 159,3 ($\underline{\text{C}}$, 3'); 174,1 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,1).

8-(3-Pentóxifenil)octanoato de metila (COM5-OMe)



Óleo marrom

Rendimento: 58 %

Rf: 0,45 (Hex_{95%}:AcOEt_{5%})

Fórmula Molecular: C₂₀H₃₂O₃

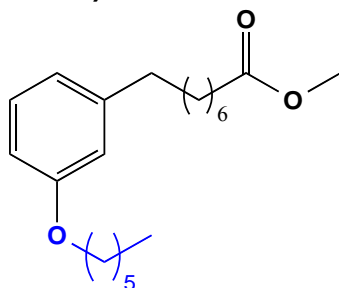
Massa Molar: 320,4668g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2930 (ν_{asCH_2}); 1718 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1465 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1257 ($\nu_{\text{sAr-O-C}}$).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 0,94 (t, J = 6,8 Hz, 3H, 5''); 1,33-1,38 (m, 8H, 4-6 e 3''); 1,40-1,47 (sl, 2H, 4''); 1,62 (sl, 4H, 3 e 7); 1,78 (qi, J = 6,9 Hz, 2H, 2''); 2,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H, 2); 2,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H, 8); 3,67 (s, 3H, COOCH₃); 3,94 (t, J = 6,5 Hz, 2H, 1''); 6,73 (m, 3H, 2', 4', 6'); 7,17 (t, J = 7,9 Hz, 1H, 5').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 5''); 22,7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 4''); 25,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 3); 28,5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 3''); 29,3 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2'' e 4); 29,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 5 e 6); 31,5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 7); 34,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2); 36,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 8); 51,6 (COOCH₃); 68,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 1''); 111,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 4'); 115,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 2'); 120,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 6'); 129,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 5'); 144,6 ($\underline{\text{C}}$, 1'); 159,4 ($\underline{\text{C}}$, 3'); 174,4 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$,1).

8-(3-Hexóxifenil)octanoato de metila (COM6-OMe)



Óleo incolor

Rendimento: 64 %

Rf: 0,45 (Hex_{95%}:AcOEt_{5%})

Fórmula Molecular: C₂₁H₃₄O₃

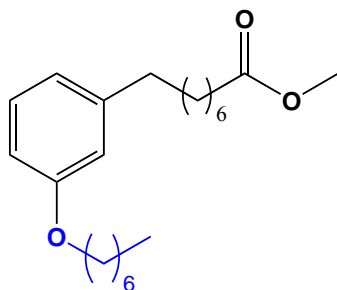
Massa Molar: 334,4929g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2926 (ν_{asCH_2}); 1727 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1625, 1471 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1256 ($\nu_{\text{sAr-O-C}}$); 1169 ($\nu_{\text{asC-O-C}}$); 1052 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, 6''); 1,34-1,37 (m, 10H, 4-6 e 4''-5''); 1,45-1,49 (m, 2H, 3''); 1,62-1,67 (sl, 4H, 3 e 7); 1,78 (qi, $J = 6,8$ Hz, 2H, 2''); 2,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 2); 2,57 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, 8); 3,67 (s, 3H, COOCH_3 , 1); 3,95 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, 1''); 6,71-6,76 (m, 3H, 2', 4', 6'); 7,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, 5').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 6''); 22,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 5''); 25,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 3); 25,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 3''); 29,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 4); 29,3 ($2\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 5 e 6); 29,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2''); 31,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 7); 31,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 4''); 34,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2); 36,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 8); 51,5 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 1); 68,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 1''); 111,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 4'); 115,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 2'); 120,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 6'); 129,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 5'); 144,5 ($\underline{\text{C}}$, 1'); 159,4 ($\underline{\text{C}}$, 3'); 174,4 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$, 1).

8-(3-Heptóifenil)octanoato de metila (COM7-OMe)



Óleo incolor

Rendimento: 48 %

Rf: 0,43 ($\text{Hex}_{95\%}:\text{AcOEt}_{5\%}$)

Fórmula Molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3$

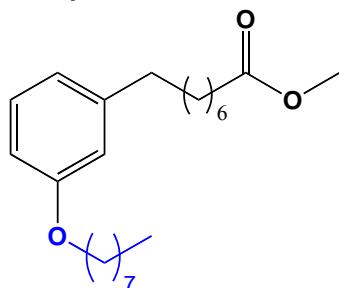
Massa Molar: 348,5194g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2928 (ν_{asCH_2}); 1744 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1545 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1257 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1172 ($\nu_{\text{asC-o-c}}$).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,90 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, 7''); 1,27-1,33 (m, 12H, 4-6 e 4''-6''); 1,41-1,49 (m, 2H, 3''); 1,60-1,65 (m, 4H, 3 e 7); 1,78 (qi, $J = 6,8$ Hz, 2H, 2''); 2,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 2); 2,57 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, 8); 3,67 (s, 3H, COOCH_3 , 1); 3,94 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, 1''); 6,73 (m, 3H, 2', 4', 6'); 7,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, 5').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 7''); 22,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 6''); 25,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 3); 26,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 3''); 29,2⁷ ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 4); 29,2⁹ ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 5 e 6); 29,3² ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 4''); 29,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2''); 31,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 7); 32,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 5''); 34,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2); 36,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 8); 51,6 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 1); 68,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 1''); 111,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 4'); 115,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 2'); 120,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 6'); 129,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 5'); 144,5 ($\underline{\text{C}}$, 1'); 159,4 ($\underline{\text{C}}$, 3'); 174,4 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$, 1).

8-(3-Octóxiifenil)octanoato de metila (COM8-OMe)



Óleo incolor

Rendimento: 92 %

Rf: 0,43 (Hex_{95%}:AcOEt_{5%})

Fórmula Molecular: C₂₃H₃₈O₃

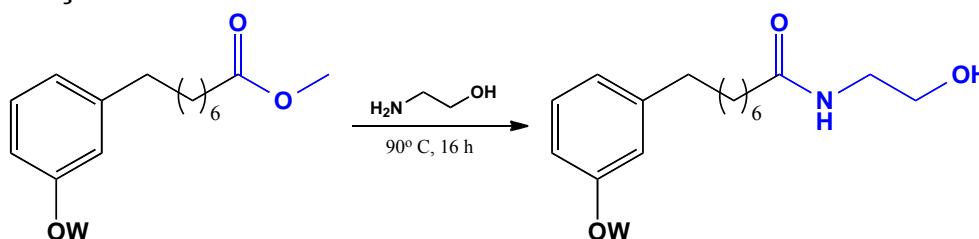
Massa Molar: 362,5460 g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2927 (ν_{asCH_2}); 1748 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1554, 1467 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1255 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1172 ($\nu_{\text{asC-O-C}}$).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): 0,90 (m, 3H, 8''); 1,30-1,33 (m, 14H, 4-6 e 4''-7''); 1,45- 1,47 (m, 2H, 3''); 1,61-1,62 (m, 4H, 3 e 7); 1,78 (qi, $J = 7,4$ Hz, 2H, 2''); 2,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 2); 2,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 8); 3,67 (s, 3H, COOCH₃,1); 3,94 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, 1''); 6,71-6,76 (m, 3H, 2', 4', 6'); 7,17 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, 5').

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (CH₃, 8''); 22,6 (CH₂, 7''); 24,9 (CH₂, 3); 26,1 (CH₂, 3''); 29,1 (CH₂, 4); 29,2 (CH₂, 5 e 6); 29,3 (CH₂, 5''); 29,4⁰ (CH₂, 4''); 29,4³ (CH₂, 2''); 31,3 (CH₂, 7); 31,9 (CH₂, 6''); 34,1 (CH₂, 2); 36,0 (CH₂, 8); 51,4 (COOCH₃, 1); 67,8 (CH₂, 1''); 111,4 (CH, 4'); 114,8 (CH, 2'); 120,6 (CH, 6'); 129,1 (CH, 5'); 144,4 (C, 1'); 159,2 (C, 3'); 174,3 (COOCH₃, 1).

5.2.9 Obtenção dos Derivados *N*-Aciletanolamínicos LDT350 a LDT358



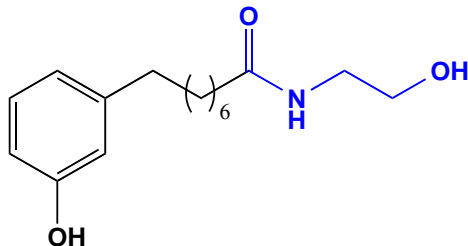
W = H (LDT108-OMe); W = Pent (COM5-OMe);
W = Me (LDT483); W = Hex (COM6-OMe);
W = Et (COM2-OMe); W = Hept (COM7-OMe);
W = Pr (COM3-OMe); W = Oct (COM8-OMe)
W = Bu (COM4-OMe)

W = H (LDT350); W = Pent (LDT355);
W = Me (LDT351); W = Hex (LDT356);
W = Et (LDT352); W = Hept (LDT357);
W = Pr (LDT353); W = Oct (LDT358)
W = Bu (LDT354)

Em um balão (50,0 mL) foram adicionados os respectivos alcóxiésteres (0,700 mmol) e etanolamina (2,800 mmol) (FAURE, L. *et al*, 2014) e a mistura foi submetida à aquecimento em banho de óleo a 160 °C, permanecendo sob agitação magnética por 16 horas. Após este período, a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 10,0 mL) e as fases orgânicas reunidas lavadas com solução de ácido clorídrico a 10% (10,0 mL), solução salina saturada (10,0 mL) e seca sob sulfato de sódio anidro. Os

resíduos foram purificados em coluna cromatográfica eluída com misturas de hexano e acetato de Etila (5 a 100%) fornecendo os derivados-alvo.

***N*-(2-Hidróxietyl)-8-(3-hidróxifenil)octanamida (LDT350)**



Óleo amarelo claro

Rendimento: 58 %

Rf: 0,32 (AcOEt)

Ponto de fusão: 46,0 - 48,0 °C

Fórmula Molecular: C₁₆H₂₅NO₃

Massa Molar: 279,3746g/mol

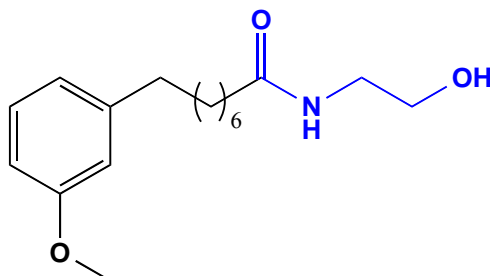
IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 3330 (ν_{OH}); 3682 (ν_{NH}); 2930 (ν_{asCH_2}); 2858 (ν_{sCH_2}); 1629 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1547, 1421 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1277 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1154 ($\nu_{\text{asC-O-C}}$); 1068 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,37 (sl, 6H, 4-6); 1,63 (sl, 4H, 3 e 7); 2,23 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, 2); 2,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 8); 3,33 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, NHCH₂CH₂OH); 3,62 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, NHCH₂CH₂OH); 6,65 (m, 3H, 2', 4' e 6'); 7,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, 5').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 27,0 (CH₂, 3); 30,2 (CH₂, 4); 30,3 (2CH₂, 5 e 6); 32,5 (CH₂, 7); 36,9 (CH₂, 8); 37,2 (CH₂, 2); 43,0 (NHCH₂CH₂OH); 61,8 (NHCH₂CH₂OH); 113,6 (CH, 4'); 116,3 (CH, 2'); 120,8 (CH, 6'); 130,3 (CH, 5'); 145,6 (C, 1'); 158,4 (C, 3'); 176,7 (CO, 1).

MS (M+H)⁺ calculado: 280,1907; MS (M+H)⁺ experimental: 280,1906

***N*-(2-Hidróxietyl)-8-(3-metóxiifenil)octanamida (LDT351)**



Sólido branco

Rendimento: 88 %

Rf: 0,48 (AcOEt)

Ponto de fusão: 40,2 - 42,0 °C

Fórmula Molecular: C₁₇H₂₇NO₃

Massa Molar: 293,4012 g/mol

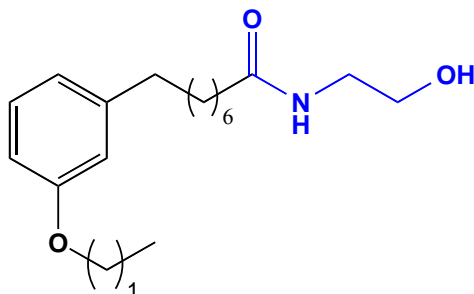
IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 3296 (ν_{NH}); 2926 (ν_{asCH_2}); 2855 (ν_{sCH_2}); 1643 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1555, 1421 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1265 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1153 ($\nu_{\text{asC-O-C}}$); 1055 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): 1,31 (s, 6H, 4-6); 1,59 (m, 4H, 3 e 7); 2,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 2); 2,55 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, 8); 3,37 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,67 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,78 (s, 3H, 1''); 6,70-6,74 (m, 3H, 2' e 4'); 6,75 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, 6'); 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, 5').

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 25,8 (CH_2 , 3); 29,2 (CH_2 , 4); 29,3 (2CH_2 , 5 e 6); 31,3 (CH_2 , 7); 36,0 (CH_2 , 8); 36,6 (CH_2 , 2); 42,5 ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 55,2 (CH_3 , 1''); 61,8 ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 110,9 (CH , 4'); 114,3 (CH , 2'); 121,0 (CH , 6'); 129,3 (CH , 5'); 144,5 (C , 1'); 159,6 (C , 3'); 175,1 (CO , 1).

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ calculado: 294,2064; MS $(\text{M}+\text{H})^+$ experimental: 294,2062

***N*-(2-Hidróxietyl)-8-(3-etóxiifenil)octanamida (LDT352)**



Sólido branco

Rendimento: 48 %

Rf: 0,30 (AcOEt)

Ponto de fusão: 40,5 - 42,2 °C

Fórmula Molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3$

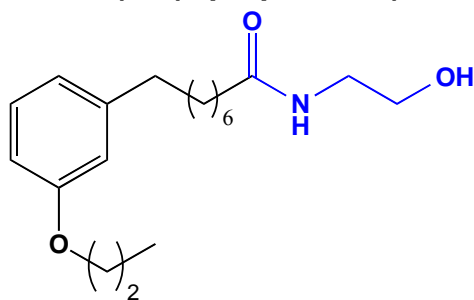
Massa Molar: 307,4278g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} : 3305 (ν_{NH}); 2924 (ν_{asCH_2}); 2855 (ν_{sCH_2}); 1652 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1596, 1549, 1421 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1265 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1175 ($\nu_{\text{asC-O-C}}$); 1047 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): 1,31 (s, 6H, 4-6); 1,39 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, 2''); 1,60 (sl, 4H, 3 e 7); 2,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 2); 2,55 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, 8); 3,39 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,55 (sl, 1H, OH); 3,69 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4,01 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H, 1''); 6,57 (sl, 1H, NH); 6,69-6,71 (m, 3H, 2' e 4'); 6,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, 6'); 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, 5').

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 15,0 (CH_3 , 2''); 25,9 (CH_2 , 3); 29,2 (CH_2 , 4); 29,3² (CH_2 , 6); 29,3³ (CH_2 , 5); 31,4 (CH_2 , 7); 36,0 (CH_2 , 8); 36,6 (CH_2 , 2); 42,7 ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 62,1 ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 63,4 (CH_2 , 1''); 111,5 (CH , 4'); 114,9 (CH , 2'); 120,9 (CH , 6'); 129,3 (CH , 5'); 144,5 (C , 1'); 159,0 (C , 3'); 175,0 (CO , 1).

MS $(\text{M}+\text{H})^+$ calculado: 308,2220; MS $(\text{M}+\text{H})^+$ experimental: 308,2221

N-(2-Hidróxietyl)-8-(3-propóxiifenil)octanamida (LDT353)

Sólido branco

Rendimento: 62 %

Rf: 0,30 (AcOEt)

Ponto de fusão: 43,2 - 44,7 °C

Fórmula Molecular: C₁₉H₃₁NO₃

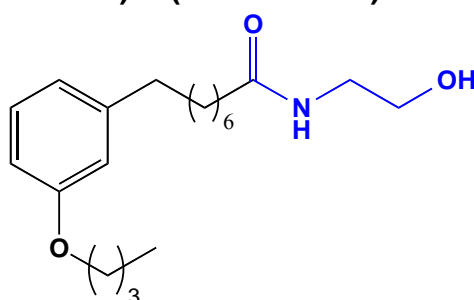
Massa Molar: 321,4543g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 3305 (ν_{NH}); 2926 (ν_{asCH_2}); 1652 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1596, 1548 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1266 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1174 ($\nu_{\text{asC-O-C}}$); 1051 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, 3''); 1,31 (sl, 6H, 4-6); 1,60 (sl, 4H, 3 e 7); 1,79 (sx, $J = 7,1$ Hz, 2H, 2''); 2,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 2); 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 8); 3,38-3,39 (m, 2H, NHCH₂CH₂OH); 3,63 (s, 1H, OH); 3,69 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H, NHCH₂CH₂OH); 3,90 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, 1''); 6,60 (sl, 1H, NH); 6,70-6,72 (m, 3H, 2' e 4'); 6,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, 6'); 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, 5').

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 10,7 (CH₃, 3''); 22,8 (CH₂, 2''); 25,9 (CH₂, 3); 29,2 (CH₂, 4); 29,3¹ (CH₂, 5); 29,3³ (CH₂, 6); 31,4 (CH₂, 7); 36,1 (CH₂, 8); 36,6 (CH₂, 2); 42,6 (NHCH₂CH₂OH); 62,1 (NHCH₂CH₂OH); 69,5 (CH₂, 1''); 111,5 (CH, 4'); 114,9 (CH, 2'); 120,8 (CH, 6'); 129,2 (CH, 5'); 144,5 (C, 1'); 159,2 (C, 3'); 175,2 (CO, 1).

MS (M+H)⁺ calculado: 322,2377; MS (M+H)⁺ experimental: 322,2380

N-(2-Hidróxietyl)-8-(3-butóxiifenil)octanamida (LDT354)

Sólido branco

Rendimento: 92 %

Rf: 0,37(AcOEt)

Ponto de fusão: 40,7 - 41,5 °C

Fórmula Molecular: C₂₀H₃₃NO₃

Massa Molar: 335,4808g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 3305 (ν_{NH}); 2928 (ν_{asCH_2}); 2861 (ν_{sCH_2}); 1653 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1594, 1550 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1266 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1173 ($\nu_{\text{asC-O-C}}$); 1045 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$).

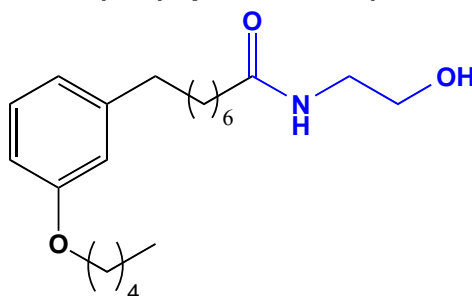
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, 4''); 1,32 (sl, 6H, 4-6); 1,49 (sx, $J = 7,3$ Hz, 2H, 3''); 1,59-1,61 (m, 4H, 3 e 7); 1,75 (qi, $J = 6,8$ Hz, 2H, 2''); 2,21 (t,

$J = 7,6$ Hz, 2H, 2); 2,55 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, 8); 3,39 (m, 2H, NHCH₂CH₂OH); 3,54 (sl, 1H, OH); 3,69 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H, NHCH₂CH₂OH); 3,94 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, 1''); 6,55 (sl, 1H, NH); 6,70-6,71 (m, 3H, 2' e 4'); 6,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, 6'); 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, 5').

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 14,0 (CH₃, 4''); 19,4 (CH₂, 3''); 25,9 (CH₂, 3); 29,2⁸ (CH₂, 4); 29,3² (CH₂, 6); 29,3⁴ (CH₂, 5); 31,4 (CH₂, 7); 31,6 (CH₂, 2''); 36,1 (CH₂, 8); 36,6 (CH₂, 2); 42,6 (NHCH₂CH₂OH); 62,1 (NHCH₂CH₂OH); 67,7 (CH₂, 1''); 111,5 (CH, 4'); 115,0 (CH, 2'); 120,8 (CH, 6'); 129,2 (CH, 5'); 144,5 (C, 1'); 159,3 (C, 3'); 175,0 (CO,1).

MS (M+H)⁺ calculado: 336,2533; MS (M+H)⁺ experimental: 336,2538

N-(2-Hidróxietyl)-8-(3-pentóxiifenil)octanamida (LDT355)



Sólido marrom

Rendimento: 49 %

Rf: 0,45 (AcOEt)

Ponto de fusão: 36,1 - 38,0 °C

Fórmula Molecular: C₂₁H₃₅NO₃

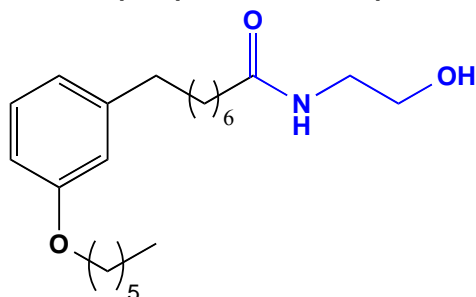
Massa Molar: 349,5073g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 3304 (ν_{NH}); 2928 (ν_{asCH_2}); 1651 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1266 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1050 ($\nu_{\text{S-C-O-C}}$).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): 0,93 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, 5''); 1,32 (sl, 6H, 4-6); 1,36-1,45 (m, 4H, 3'' e 4''); 1,59-1,62 (m, 4H, 3 e 7); 1,77 (qi, $J = 6,8$ Hz, 2H, 2''); 2,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 2); 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 8); 3,40-3,41 (m, 2H, NHCH₂CH₂OH); 3,49 (sl, 1H, OH); 3,70 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H, NHCH₂CH₂OH); 3,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, 1''); 6,55 (sl, 1H, NH); 6,70-6,72 (m, 3H, 2' e 4'); 6,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, 6'); 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, 5').

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 14,2 (CH₃, 5''); 22,6 (CH₂, 4''); 25,9 (CH₂, 3); 28,4 (CH₂, 3''); 29,2³ (CH₂, 4); 29,2⁹ (CH₂, 6); 29,3³ (CH₂, 5); 29,3⁵ (CH₂, 2''); 31,4 (CH₂, 7); 36,1 (CH₂, 8); 36,5 (CH₂, 2); 42,7 (NHCH₂CH₂OH); 62,2 (NHCH₂CH₂OH); 68,0 (CH₂, 1''); 111,5 (CH, 4'); 115,0 (CH, 2'); 120,8 (CH, 6'); 129,3 (CH, 5'); 144,5 (C, 1'); 159,3 (C, 3'); 175,1 (CO,1).

MS (M+H)⁺ calculado: 350,2690; MS (M+H)⁺ experimental: 350,2689

N-(2-Hidróxietil)-8-(3-hexóxi-fenil)octanamida (LDT356)

Sólido branco

Rendimento: 69 %

Rf: 0,45 (AcOEt)

Ponto de fusão: 41,2 - 43,2 °C

Fórmula Molecular: C₂₂H₃₇NO₃

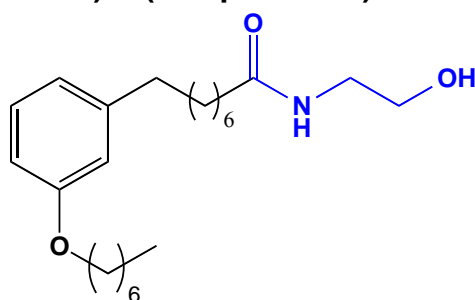
Massa Molar: 363,5341g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3303 (ν_{NH}); 2928 (ν_{asCH_2}); 1653 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1266 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1048 ($\nu_{\text{S-C-O-c}}$).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): 0,90 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H, 6''); 1,32-1,34 (m, 10H, 4-6 e 4''-5''); 1,44-1,45 (m, 2H, 3''); 1,59-1,61 (m, 4H, 3 e 7); 1,76 (qi, $J = 6,8$ Hz, 2H, 2''); 2,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 2); 2,56 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, 8); 3,39 (q, $J = 5,1$ Hz, 2H, NHCH₂CH₂OH); 3,68 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, NHCH₂CH₂OH); 3,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, 1''); 6,25 (sl, 1H, NH); 6,70-6,72 (m, 3H, 2' e 4'); 6,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, 6'); 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, 5').

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 14,2 (CH₃, 6''); 22,7 (CH₂, 5''); 25,8 (CH₂, 3); 25,9 (CH₂, 3''); 29,2⁹ (CH₂, 4); 29,3⁴ (CH₂, 6); 29,3⁵ (CH₂, 5); 29,5 (CH₂, 2''); 31,4 (CH₂, 7); 31,7 (CH₂, 4''); 36,1 (CH₂, 8); 36,7 (CH₂, 2); 42,5 (NHCH₂CH₂OH); 62,3 (NHCH₂CH₂OH); 68,0 (CH₂, 1''); 111,5 (CH, 4'); 115,0 (CH, 2'); 120,8 (CH, 2'); 129,2 (CH, 5'); 144,5 (C, 1'); 159,3 (C, 3'); 174,7 (CO, 1).

MS (M+H)⁺ calculado: 364,2846; MS (M+H)⁺ experimental: 364,2851

N-(2-Hidróxietil)-8-(3-heptóxi-fenil)octanamida (LDT357)

Sólido branco

Rendimento: 55 %

Rf: 0,45 (AcOEt)

Ponto de fusão: 43,5 - 45,2 °C

Fórmula Molecular: C₂₃H₃₉NO₃

Massa Molar: 377,5607g/mol

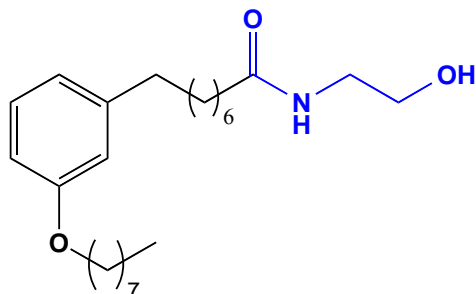
IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3301 (ν_{NH}); 2926 (ν_{asCH_2}); 2857 (ν_{sCH_2}); 1654 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1593, 1471 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1266 ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$); 1049 ($\nu_{\text{sC-O-C}}$).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): 0,89 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H, 7''); 1,32 (sl, 12H, 4-6 e 4'' – 6''); 1,43-1,46 (m, 2H, 3''); 1,59-1,61 (m, 4H, 3 e 7); 1,77 (qi, $J = 6,8$ Hz, 2H, 2''); 2,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 2); 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 8); 3,39 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,48 (sl, 1H, OH); 3,68 (sl, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,93 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, 1''); 6,28 (sl, 1H, NH); 6,70-6,72 (m, 3H, 2' e 4'); 6,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, 6'); 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, 5').

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 14,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 7''); 22,7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 6''); 25,8 (CH_2 , 3); 26,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 3''); 29,2³ ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 4); 29,2⁸ ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 4''); 29,3⁴ ($2\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 5 e 6); 29,5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2''); 31,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 7); 31,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 5''); 36,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 8); 36,7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2); 42,5 ($\text{NH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 62,3 ($\text{NHCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$); 68,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 1''); 111,5 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 4'); 115,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 2'); 120,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 2'); 129,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 5'); 144,5 ($\underline{\text{C}}$, 1'); 159,3 ($\underline{\text{C}}$, 3'); 174,7 ($\underline{\text{C}}\text{O}$, 1).

MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calculado: 378,3003; MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ experimental: 378,3003

N-(2-Hidróxietil)-8-(3-octóxiifenil)octanamida (LDT358)



Sólido branco

Rendimento: 60 %

Rf: 0,45 (AcOEt)

Ponto de fusão: 42,4 - 43,2 °C

Fórmula Molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_3$

Massa Molar: 391,5872 g/mol

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3313 (ν_{NH}); 2926 (ν_{asCH_2});

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): 0,88 (m, 3H, 8''); 1,29-1,32 (m, 14H, 4-6 e 4''-7''); 1,43-1,45 (m, 2H, 3''); 1,60 (sl, 4H, 3 e 7); 1,77 (qi, $J = 7,1$ Hz, 2H, 2''); 2,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 2); 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, 8); 3,39-3,40 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,69 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,94 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, 1''); 6,17 (sl, 1H, NH); 6,70-6,72 (m, 3H, 2' e 4'); 6,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, 6'); 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, 5').

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 14,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 8''); 22,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 7''); 25,8 (CH_2 , 3); 26,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 3''); 29,3⁰ ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 4); 29,3⁶ ($2\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 5 e 6); 29,4³ ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 5''); 29,5⁵ ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2''); 29,5⁷

($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 4''); 31,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 7); 32,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 6''); 36,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 8); 36,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2); 42,5 ($\text{N}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{O}\underline{\text{H}}$); 62,5 ($\text{N}\underline{\text{H}}\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{O}\underline{\text{H}}$); 68,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 1''); 111,5 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 4'); 115,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 2'); 120,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 6'); 129,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, 5'); 144,5 ($\underline{\text{C}}$, 1'); 159,3 ($\underline{\text{C}}$, 3'); 174,7 ($\underline{\text{C}}\text{O}$, 1).

MS (M+H)⁺ calculado: 392,3159; MS (M+H)⁺ experimental: 392,3164

5.3 AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA

Uma vez sintetizados e caracterizados por métodos espectroscópicos, os produtos finais foram submetidos a ensaios farmacológicos de gene repórter luciferase.

5.3.1 Ensaios *in vitro*

A avaliação *in vitro* indicativa da indução da transcrição gênica mediada por PPAR, por meio da capacidade de emissão de luz luciferase em ensaio de gene repórter, foi realizada no *Nuclear Hormone Receptors in Human Health and Disease Laboratory* da Universidade de Toronto (UofT) pelas estudantes Cigdem Sahin e Die Vanessa Hu sob supervisão da Profa. Dra. Carolyn Cummins.

A avaliação *in vitro* frente à enzima FAAH está em andamento *Drug Discovery and Development Laboratory* Do Istituto Italiano di Tecnologia pelos pesquisadores Dra. Rita Scarpelli e Dr. Daniele Piomelli.

5.3.2 Ensaio de gene repórter – Luciferase:

Células HEK293 foram transfectadas usando fosfato de cálcio, em meio de cultura contendo 10% de carvão tratado com soro fetal bovino, em placa de 96 poços. Para os ensaios de gene repórter foi utilizado o plasmídeo de expressão GAL4-hPPAR α . A quantidade total de DNA de plasmídeo (150 ng/poço) incluiu, 50 ng de reporter de luciferase, 20 ng pCMX- β -galactosidase, 15 ng de GAL4-domínio de ligação ao ligante (LBD) da proteína de fusão do receptor, e pGEM para preenchimento do plasmídeo (FERREIRA, T. A. M., 2014). Os compostos para teste foram adicionados a 10, 25 e 50 μM no mesmo meio de 6 a 8 horas pós-transfecção. Para PPAR α , foi utilizado como controle 250 nM de OEA e 5 μg de PEA. As células

foram colhidas 14 a 16 horas mais tarde e ensaiadas para a atividade de luciferase e β -galactosidase, sendo os valores da luciferase normalizados para a eficiência da transfecção utilizando β -galactosidase e expressos como unidades relativas de luciferase (RLU) (FERREIRA, T. A. M., 2014). Todos os experimentos foram realizados em triplicata e repetidos por pelo menos três vezes.

Resultados e Discussão

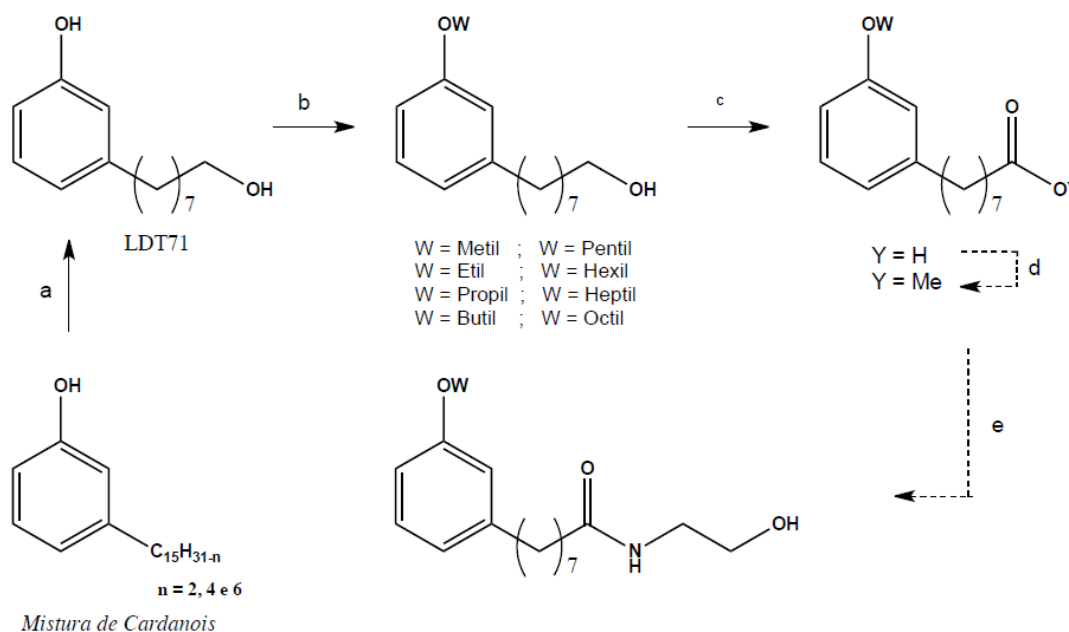
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

O planejamento sintético visando a obtenção dos derivados-alvo compreendeu a exploração de procedimentos sintéticos clássicos de interconversão de grupos funcionais, por exemplo, *O*-alquilação, ozonólise, oxidação e aminólise, em condições experimentais à temperatura ambiente, sob refluxo e radiação micro-ondas.

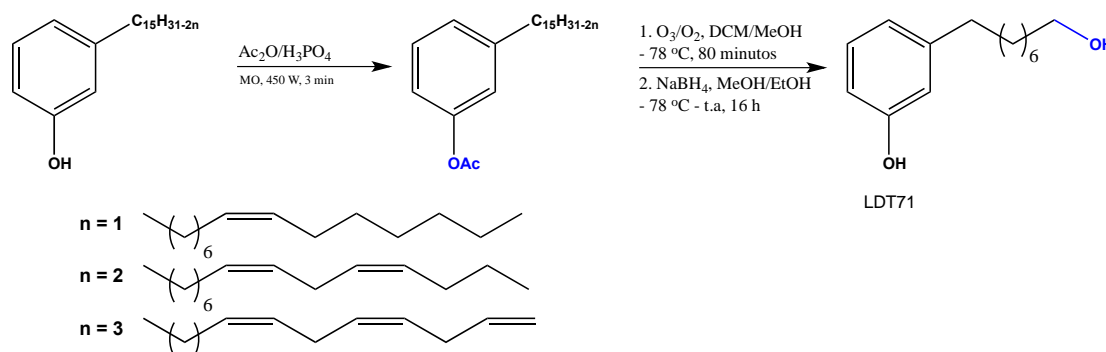
6.1.1 Série das *N*-Aciletanolaminas

A série das *N*-aciletanolaminas foi planejada a partir do derivado 8-(3-hidróxifenil)octan-1-ol (LDT71) como primeiro intermediário, o qual foi submetido a reações de alquilação com diferentes halogenetos de alquila ($W =$ Metil a Octil) aos alcoxiálcoois. Em seguida os álcoois seriam convertidos aos respectivos ácidos e ésteres metílicos, tendo como última etapa a reação de aminólise aos derivados-alvo.



a. i. Ac_2O , H_3PO_4 , MO; ii. O_3/O_2 , DCM, MeOH - 78°C ; iii. NaBH_4 ; b. RBr ou RI, KI, DMF, refluxo;
 c. Reagente de Jones, Acetona, 5°C ; d. MeI, K_2CO_3 , Acetona, refluxo; e. $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, 130°C

Obtenção do intermediário LDT71



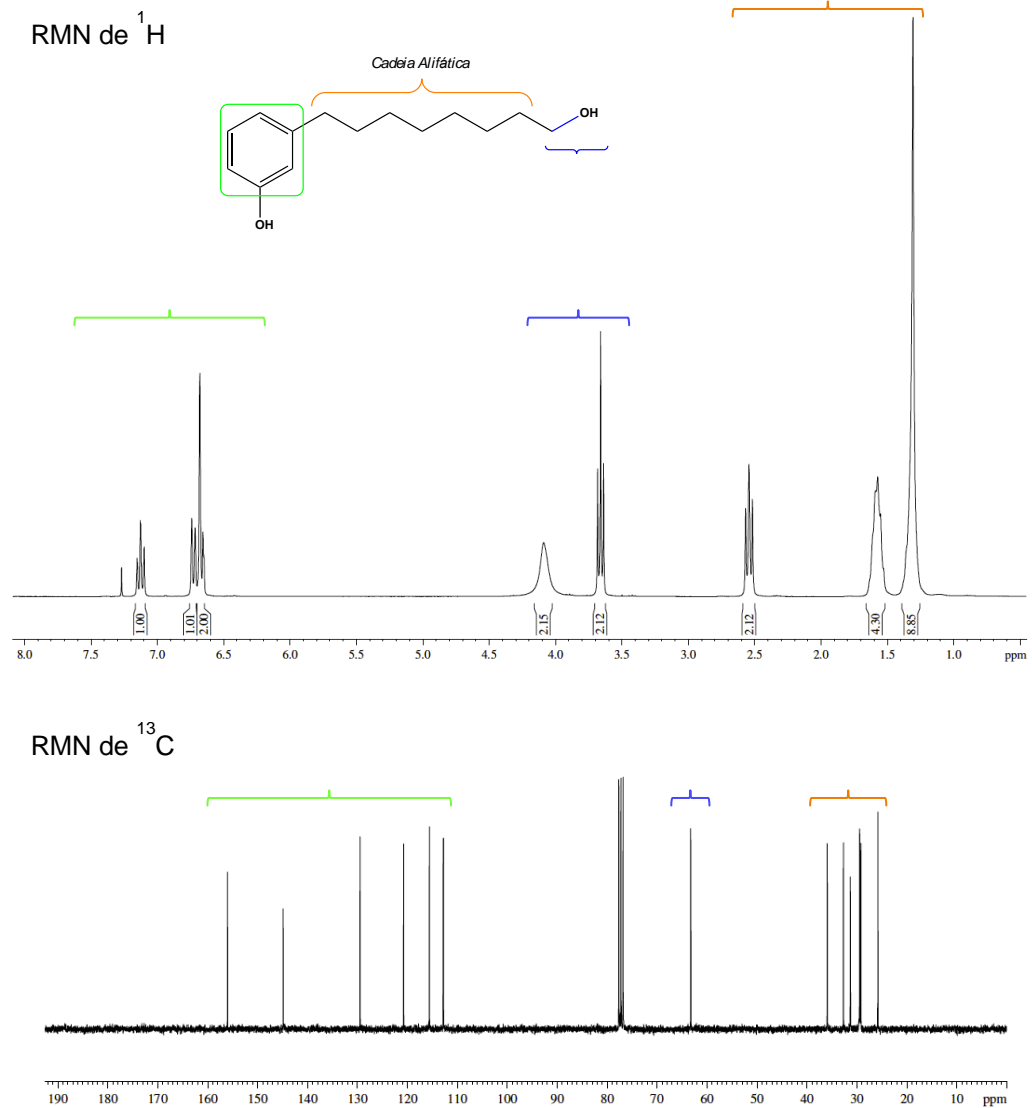
Neste sentido, LDT71 foi obtido a partir da reação da clivagem oxidativa da mistura de cardanois via ozonólise de tratamento redutivo com NaBH_4 . A mistura de cardanois foi submetida à reação com anidrido acético, catalisada por gotas de ácido fosfórico, sob assistência de radiação micro-ondas em forno doméstico durante 3 minutos ($3 \times 1'$), levando à mistura de cardanois acetilados em rendimento de 73%. Em seguida, a mistura de acetilcardanois foi submetida à reação de ozonólise em aparelho gerador de ozônio com fluxo contínuo de 5 g/mL por dois períodos de 40 minutos cada, utilizando banho de gelo seco/acetona ($\sim -78^\circ\text{C}$), visando evitar a formação de produtos laterais em face do alto poder oxidante do ozônio. O consumo do material de partida foi avaliado por CCD e ao término da reação foi adicionado NaBH_4 para redução do intermediário ozonídeo bem como do grupo acetato ao respectivo diidróxiderivado LDT71, caracterizado com única mancha em CCD (R_f 0,33 CHCl_3 70%· EtOH 30%) e obtido em rendimento de 74% (GRAHAM, M. B.; TYMAN, J. H. P., 2002).

A análise espectroscópica por RMN, LDT71 evidenciou a presença de tripleto com deslocamento químico em 3,66 ppm em RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; Anexo 4) referente ao metileno adjacente ao grupo hidroxila, corroborado pelo sinal em 63,2 ppm em RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; Anexo 5). Adicionalmente, o próton ligado ao oxigênio da hidroxila aparece como sinal largo em 4,08 ppm (RMN de ^1H).

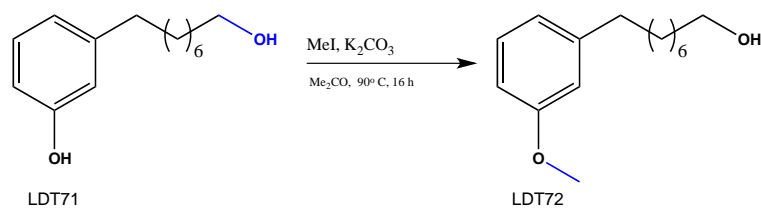
Os sinais entre 1,31 ppm e 2,54 ppm em RMN de hidrogênio estão relacionados aos carbonos 2 a 7 da cadeia alquílica; enquanto os deslocamentos entre 6,65 ppm e 7,12 ppm reforçam a presença do anel aromático.

A presença de absorção intensa de 3500 cm^{-1} a 3000 cm^{-1} na região do infravermelho (Anexo 3), referente ao estiramento de O-H (ν_{OH}), contribui para caracterização do derivado diidroxilado LDT71.

Figura 12: Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para o intermediário LDT71



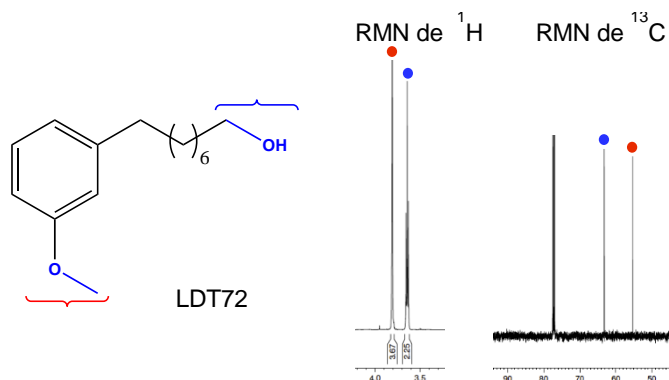
Obtenção do intermediário LDT72



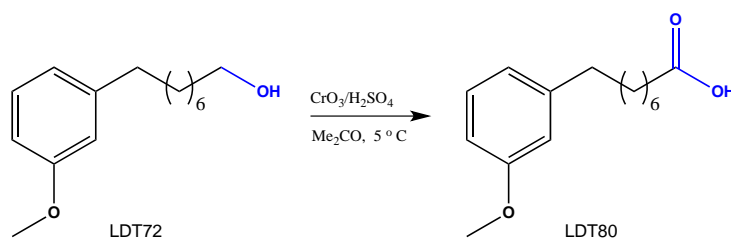
Seguindo o planejamento reacional para obtenção do primeiro derivado-alvo, LDT71 foi submetido à reação de metilação com iodeto de metila na presença de carbonato de potássio em acetona (KAZEMIA, M. *et al*, 2013), com aquecimento em banho de óleo à 90 °C por 16 horas. Visando aumentar a eficiência da reação e minimizar a perda do halogeneto foi utilizado condensador acoplado a sistema de resfriamento à -8 °C. O derivado metilado LDT72 foi obtido de forma regioespecífica como líquido incolor em rendimento de 85% e caracterizado por única mancha em CCD (Rf 0,40 DCM).

A modificação molecular referente ao grupo metoxila foi caracterizada pela presença de simpleto em 3,80 ppm em seu espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; Anexo 7), confirmada pelo assinalamento em 55,3 ppm em RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; Anexo 8). A presença da absorção em 1260 cm^{-1} no espectro na região do infravermelho (Anexo 6), referente a deformação assimétrica ($\nu_{\text{asAr-O-C}}$) da metoxila, corroboraram a caracterização do derivado LDT72.

Figura 13: Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para os grupos metoxila e hidróximetileno no intermediário LDT72



Obtenção do intermediário LDT80

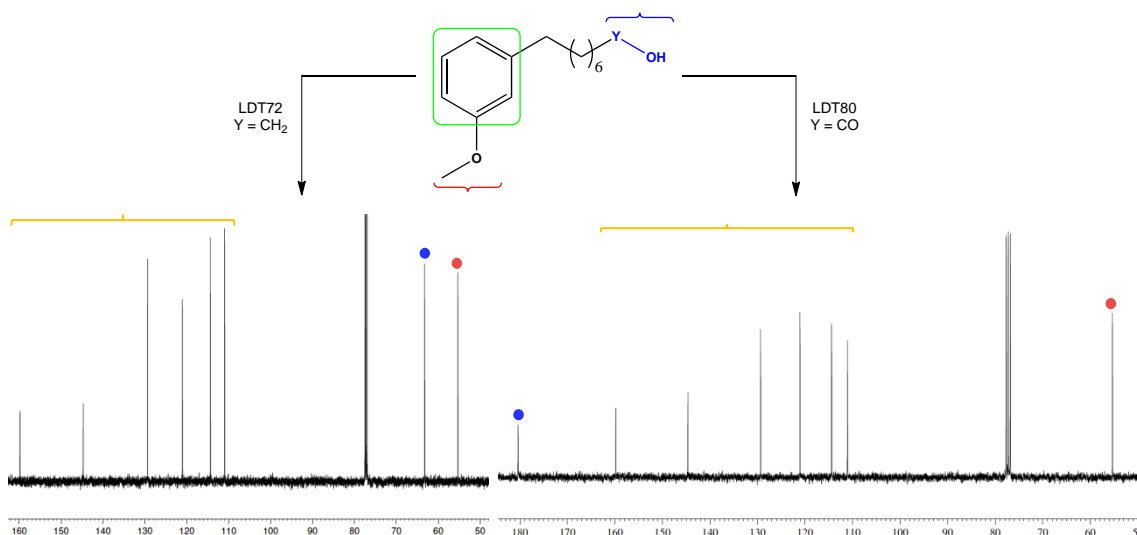


Na sequência, LDT72 foi submetido à reação de oxidação com reagente de Jones (HARDING, K. E.; MAY, L. M.; DICK, K. F., 1975) em acetona, sob banho de

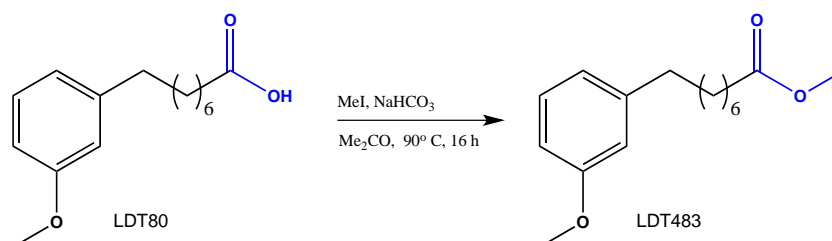
gelo/água, fornecendo o derivado ácido LDT80, sólido branco caracterizado em CCD (Rf 0,68 CHCl_3 70%:EtOH_{30%}), em rendimento de 93%.

LDT80 foi caracterizado por meio dos espectros RMN de ^1H (Anexo 13) RMN de ^{13}C (Anexo 14) pela ausência dos sinais em 3,66 ppm e 63,2 ppm correspondente ao álcool primário e evidência de sinal em 180,3 ppm relativo ao carbono carboxílico no espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz). Dados do espectro na região do infravermelho (Anexo 12) apresentaram deslocamento de absorção intensa em 1708 cm^{-1} referente ao grupo carboxila, corroborando a estrutura do derivado LDT80.

Figura 14: Espectros de RMN de ^{13}C para os carbons funcionais dos intermediários LDT72 (Y = CH_2) e LDT80 (Y = CO)



Obtenção do intermediário LDT483

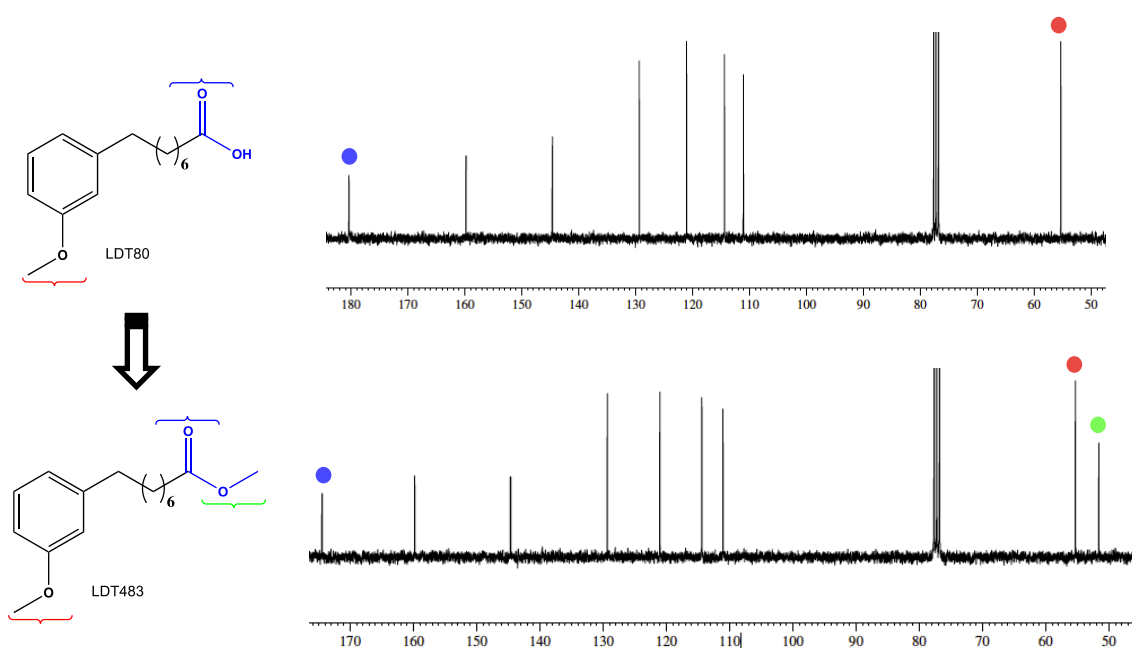


LDT80 foi submetido à reação de esterificação com iodeto de metila na presença de carbonato de potássio em acetona – sob refluxo e com mesmo sistema de resfriamento utilizado na etapa de *O*-alquilação do fenol (CHAU, K. D. N.; DUUS, F.; LE, T. N., 2013) – conduzindo ao derivado éster LDT483 em rendimento de 74%,

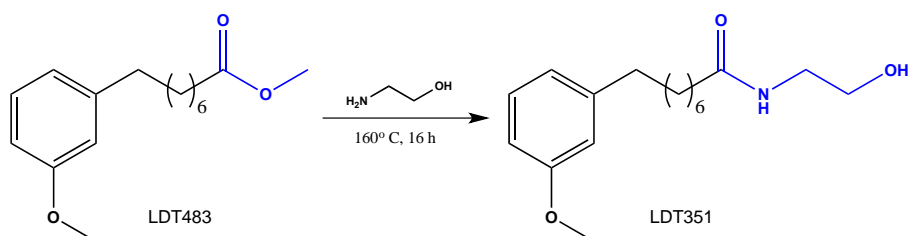
obtido como óleo incolor e caracterizado em CCD pela presença de única mancha (Rf 0,51 Hex_{95%}:AcOEt_{5%}).

A presença dos deslocamentos químicos em 3,67 ppm (RMN de ¹H, CDCl₃; 300 MHz; Anexo 19) bem como em 51,6 ppm e 174,4 ppm (RMN de ¹³C, CDCl₃; 75 MHz; Anexo 20) permitiu a caracterização do grupo carbometoxila do éter derivado LDT483.

Figura 15: Espectros de RMN de ¹³C para os carbonos funcionais dos intermediários LDT80 (Y = CO) e LDT483 (Y = COCH₃)



Obtenção do derivado-alvo LDT351 (W = Me)

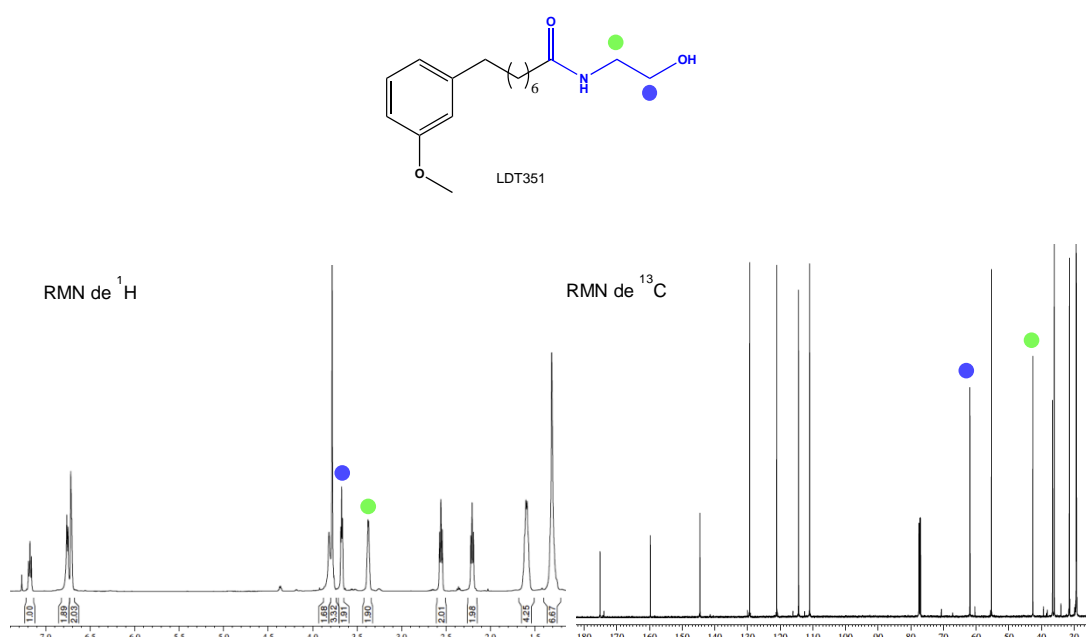


Para obter o primeiro composto da série o éster LDT483 foi submetido à reação de aminólise com 4 equivalentes de etanolamina (FAURE, L. *et al*, 2014), na ausência de solventes e aquecimento em banho de óleo a 160 °C por 16 horas,

forneendo a *N*-aciletanolamina LDT351 ($W = \text{Me}$), sólido amarelo claro caracterizado em CCD (R_f 0,68 AcOEt), em rendimento de 58%.

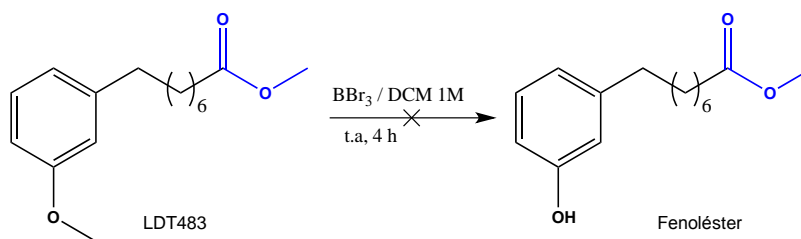
Os metilenos da subunidade etanolamina de LDT351 foram caracterizados pela presença de tripletos em 3,33 ppm e 3,62 ppm (RMN de ^1H) confirmados pelos deslocamentos químicos em 43,0 ppm e 61,8 ppm (RMN de ^{13}C). Adicionalmente, a presença das absorções em 3330 cm^{-1} e 3682 cm^{-1} na região do infravermelho estão relacionadas aos grupos NH e OH de LDT351.

Figura 16: Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para LDT351



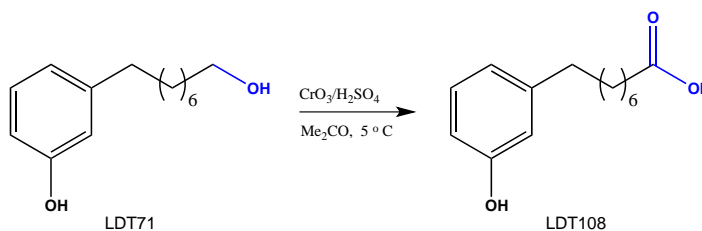
Uma vez que a *N*-aciletanolamina LDT351 foi obtida satisfatoriamente, prosseguimos com o planejamento visando a obtenção dos derivados da série homóloga ($W = \text{etil a octil}$). Neste sentido, o derivado LDT71 foi submetido a reações de *O*-aquilação com haletos de alquilas (etil a pentil), carbonato de potássio em acetona (KAZEMIA, M. *et al*, 2013), levando aos éteres em rendimento entre 41% e 52%. Em seguida os éteres foram submetidos à oxidação com reagente de Jones (HARDING, K. E.; MAY, L. M.; DICK, K. F., 1975), porém as reações não foram eficazes, especialmente para os éteres mais hidrofóbicos e novas rotas sintéticas foram planejadas.

Desproteção regioespecífica da metoxila fenólica de LDT483



Inicialmente o LDT483 foi submetido à desproteção da metoxila fenólica com solução 1M de BBr_3 em diclorometano visando a obtenção do fenol livre e manutenção do éster metílico (KOSAK, T. M. *et al*, 2015); entretanto, a reação não foi seletiva levando à obtenção do fenol-éster, fenol- e metóxiácido como mistura complexa de difícil separação, ocasionado baixos rendimentos.

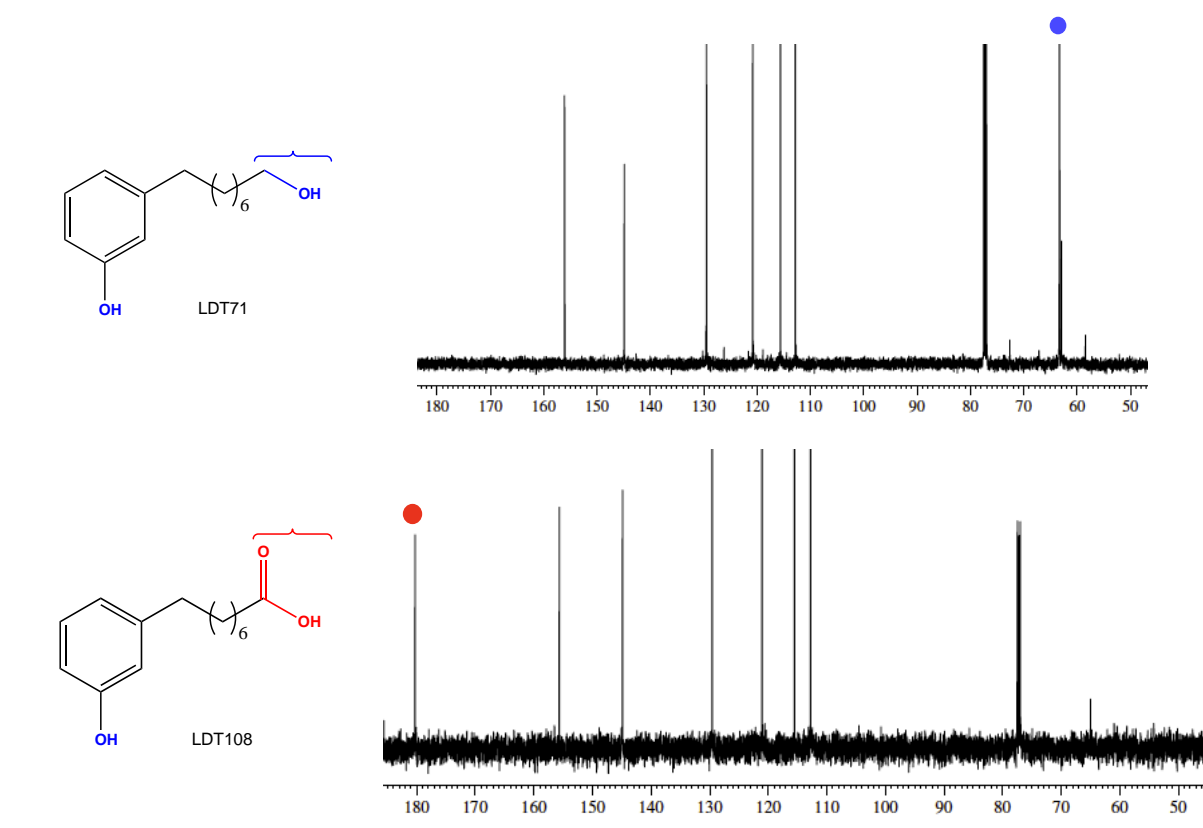
Oxidação do fenolálcool LDT71 ao ácido carboxílico (LDT108)



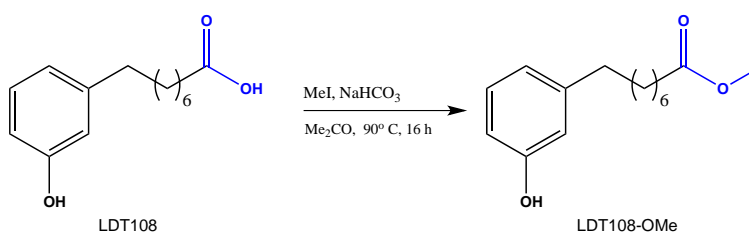
O derivado dihidroxilado LDT71 foi submetido à reação de oxidação com reagente de Jones (HARDING, K. E.; MAY, L. M.; DICK, K. F., 1975) em acetona, sob banho de gelo, conduzindo ao derivado ácido LDT108, sólido cinza caracterizado em CCD (R_f 0,47 $\text{Hex}_{65\%}:\text{AcOEt}_{35\%}$), em rendimento de 82%.

A análise dos espectros RMN de ^1H (Anexo 10) RMN de ^{13}C (Anexo 11), permitiu a identificação estrutural de LDT108 pela ausência dos sinais em 3,66 ppm e 63,2 ppm correspondente ao grupo metileno CH_2OH e evidência de deslocamento químico em 180,3 ppm relativo ao carbono carboxílico no espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz).

Figura 17: Espectros de RMN de ^{13}C para os carbonos funcionais dos intermediários LDT71 e LDT108



Metilação quimioespecífica do grupo carboxila (LDT108-OMe)

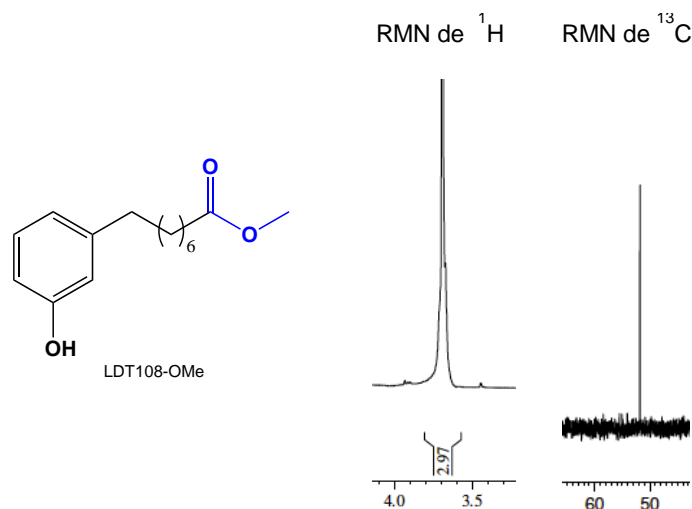


O derivado LDT108 foi submetido à reação de esterificação quimioespecífica com iodeto de metila na presença de bicarbonato de sódio em acetona, sob refluxo à 90 °C e condensador refrigerado à -8 °C (CHAU, K. D. N.; DUUS, F.; LE, T. N., 2013), fornecendo o éster LDT108-OMe, óleo incolor caracterizado em CCD pela presença de única mancha (Rf 0,55 Hex_{80%}:AcOEt_{20%}), em rendimento de 67%.

A presença de deslocamentos químicos pertinentes ao grupo metoxila do éster em 3,69 ppm em RMN de ^1H (CDCl₃; 300 MHz; Anexo 16) e em 51,8 ppm em RMN de ^{13}C (CDCl₃; 75 MHz; Anexo 17) bem como a presença de absorção em

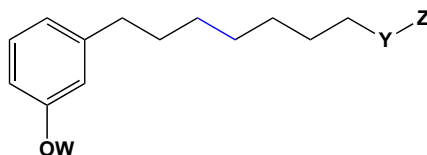
1716 ($\nu_{C=O}$) referente ao estiramento da carbonila do éster no espectro na região do infravermelho (Anexo 15) contribuíram para a caracterização do derivado.

Figura 18: Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para o grupo metoxila do intermediário LDT108-OMe



Um resumo das características e rendimentos dos derivados LDT71, LDT72, LDT80, LDT483, LDT108 e LDT108-OMe estão ilustrados na Tabela 1.

Tabela 1: Características químicas, rendimentos e ponto de fusão dos derivados intermediário LDT71, LDT72, LDT80, LDT483, LDT108 e LDT108-OMe



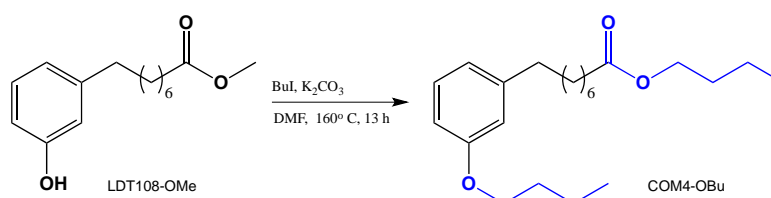
Composto	W	Y	Z	Rend. (%)	p.f. (°C)	Rf
LDT71	H	CH ₂	OH	74	*	0,33 ^a
LDT72	CH ₃	CH ₂	OH	84	*	0,40 ^b
LDT80	CH ₃	CO	OH	93	46 - 48	0,68 ^a
LDT483	CH ₃	CO	OMe	74	*	0,51 ^c
LDT108	H	CO	OH	82	44 - 46	0,47 ^d
LDT108-OMe	H	CO	OMe	67	*	0,55 ^e

*Óleo; ^aCHCl₃ 70%:EtOH_{30%}; ^bDCM; ^cHex_{95%}:AcOEt_{5%}; ^dHex_{65%}:AcOEt_{35%}; ^eHex_{80%}:AcOEt_{20%}.

Obtenção dos intermediários alcoxiésteres COM2-OMe a COM8-OMe

Uma vez obtido o intermediário fenólico LDT108-OMe foram realizadas reações de O-alkilação com haletos de alquila na presença de carbonato de potássio em acetona (KAZEMIA, M. *et al*, 2013), sob refluxo, levando aos derivados alkilados obtidos como óleos em rendimentos que variaram de 47 a 92% e caracterizados em CCD com única mancha.

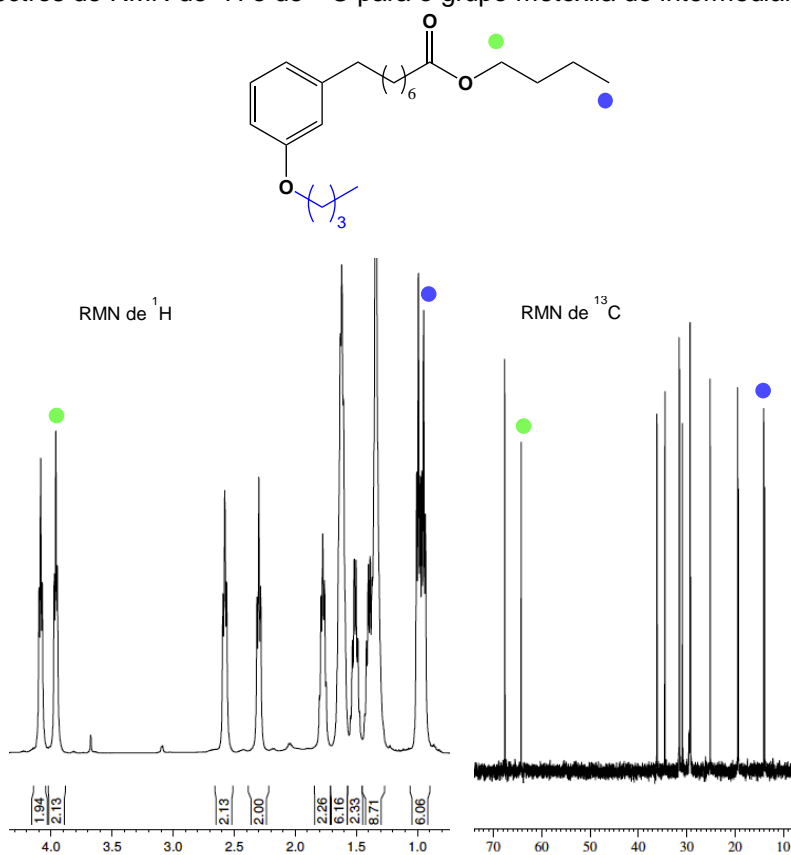
Os intermediários alcoxiésteres COM2-OMe a COM8-Me – onde o número associado à sigla COM significa o número de carbonos na subunidade éter – foram caracterizados pela presença de tripleto na faixa de 3,92 ppm a 4,08 ppm (RMN de ^1H) referente ao grupo metileno alfa ao oxigênio fenólico (1'') que foi corroborado pelo deslocamento químico na faixa de 63,3 a 68,0 ppm (RMN de ^{13}C). Ainda para a subunidade alcóxila da série homóloga foram identificadas multiplicidades como tripleto para os grupos metila na faixa de 0,90 ppm e 1,41 ppm (RMN de ^1H) corroborados pelos sinais na faixa 10,7 ppm a 14,2 ppm (RMN de ^{13}C); sexteto (carbonos $\omega-1$ a partir do grupo propil) bem como quintetos e multipletos a partir de quatro carbonos. Curiosamente as condições reacionais para a obtenção do intermediário COM4 levaram à obtenção do éster butílico por meio da hidrólise do éster metílico e reação com o haleto de butila em excesso.



Desta forma, a análise dos espectros de RMN para COM4 não revelou a presença de simpleto referentes ao grupo metoxila em 3,67 ppm (RMN de ^1H) tampouco 51,6 ppm (RMN de ^{13}C); mas sim, tripleto 3,92 ppm (RMN de ^1H) e deslocamento químico em 64,2 ppm (RMN de ^{13}C), os quais juntamente com os outros assinalamentos permitiram identificar o grupo butila no lugar do grupo metila (COM4-Bu) (Figura 18).

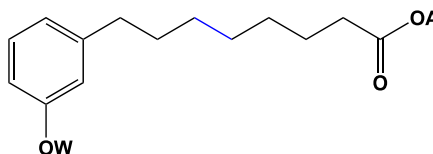
Os dados espectrais de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500/300 MHz; Anexos **22**, **25**, **28**, **31**, **34**, **37** e **40**) e de ^{13}C (CDCl_3 ; 125/75 MHz; Anexos **23**, **26**, **29**, **32**, **35**, **38** e **41**) estão compilados nas Tabelas 2 e 3.

Figura 19: Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para o grupo metoxila do intermediário COM4-Ome



Um resumo das características dos alcoxiésteres estão ilustrados na Tabela 4.

Tabela 4: Características químicas e rendimentos dos derivados alquilados.

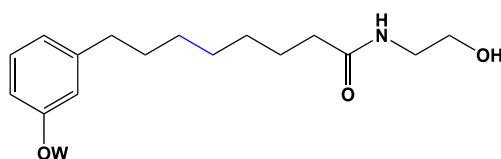


Composto	W	A	Rend. (%)	Rf Hex _{95%} :AcOEt _{5%}
COM2-Ome	C ₂ H ₅	Me	77	0,47
COM3-Ome	C ₃ H ₇	Me	60	0,47
COM4-OBu	C ₄ H ₉	Bu	80	0,57
COM5-Ome	C ₅ H ₁₁	Me	58	0,45
COM6-Ome	C ₆ H ₁₃	Me	63	0,45
COM7-Ome	C ₇ H ₁₅	Me	47	0,48
COM8-Ome	C ₈ H ₁₇	Me	92	0,43

Obtenção dos derivados-alvo LDT352 a LDT358

Em seguida os derivados alquilados foram submetidos à reação de aminólise com quatro equivalentes de etanolamina na ausência de levando às amidas (FAURE, L. *et al*, 2014), obtidas como sólidos e caracterizadas em CCD com única mancha, em rendimentos que variaram de 47 a 91%. Um resumo das condições reacionais e características químicas das amidas finais estão ilustrados na Tabela 5.

Tabela 5: Características químicas e rendimentos dos derivados *N*-aciletanolamínicos.



Composto	W	Rend. (%)	p.f. (°C)	Rf (AcOEt)
LDT350	H	58	46-48	0,32
LDT351	CH ₃	88	40-42	0,48
LDT352	C ₂ H ₅	47	40-42	0,30
LDT353	C ₃ H ₇	62	43-44	0,30
LDT354	C ₄ H ₉	91	40-42	0,37
LDT355	C ₅ H ₁₁	49	36-38	0,45
LDT356	C ₆ H ₁₃	69	41-43	0,45
LDT357	C ₇ H ₁₅	55	43-45	0,45
LDT358	C ₈ H ₁₇	60	42-43	0,45

Na caracterização dos derivados-alvo por meio dos espectros de RMN foram observadas a ausência dos deslocamentos químicos referentes ao grupo metila do grupo carbometoxila em aproximadamente 3,67 ppm (RMN de ¹H) e 51,6 ppm (RMN de ¹³C) e assinalados os sinais pertinentes à etanolamida na faixa entre 3,30 ppm e 3,40 ppm (NHCH₂CH₂OH) e entre 3,62 e 3,70 (NHCH₂CH₂OH) nos espectros de RMN ¹H (CDCl₃; 500/300 MHz; Anexos 43, 47, 51, 55, 59, 63, 67, 71 e 75), os quais foram confirmados pelos assinalamentos na faixa de 42,5 ppm a 43,0 ppm (NHCH₂CH₂OH) e 61,8 ppm a 62,5 ppm em RMN ¹³C (CDCl₃; 125/75 MHz; Anexo 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72 e 76). Nas tabelas 6 e 7 estão copilados os dados espectrais dos derivados-alvo.

6.2 AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA

6.2.1 Ensaio de gene repórter: Luciferase

Uma vez sintetizados e caracterizados por métodos físicos, os derivados-alvo foram submetidos ao ensaio de gene repórter em células do rim embrionário humano HEK293 e avaliados quanto à atividade luciferase, em diferentes concentrações para PPAR α . Os ensaios foram realizados no Nuclear Hormone Receptors in Human Health and Disease da Universidade de Toronto.

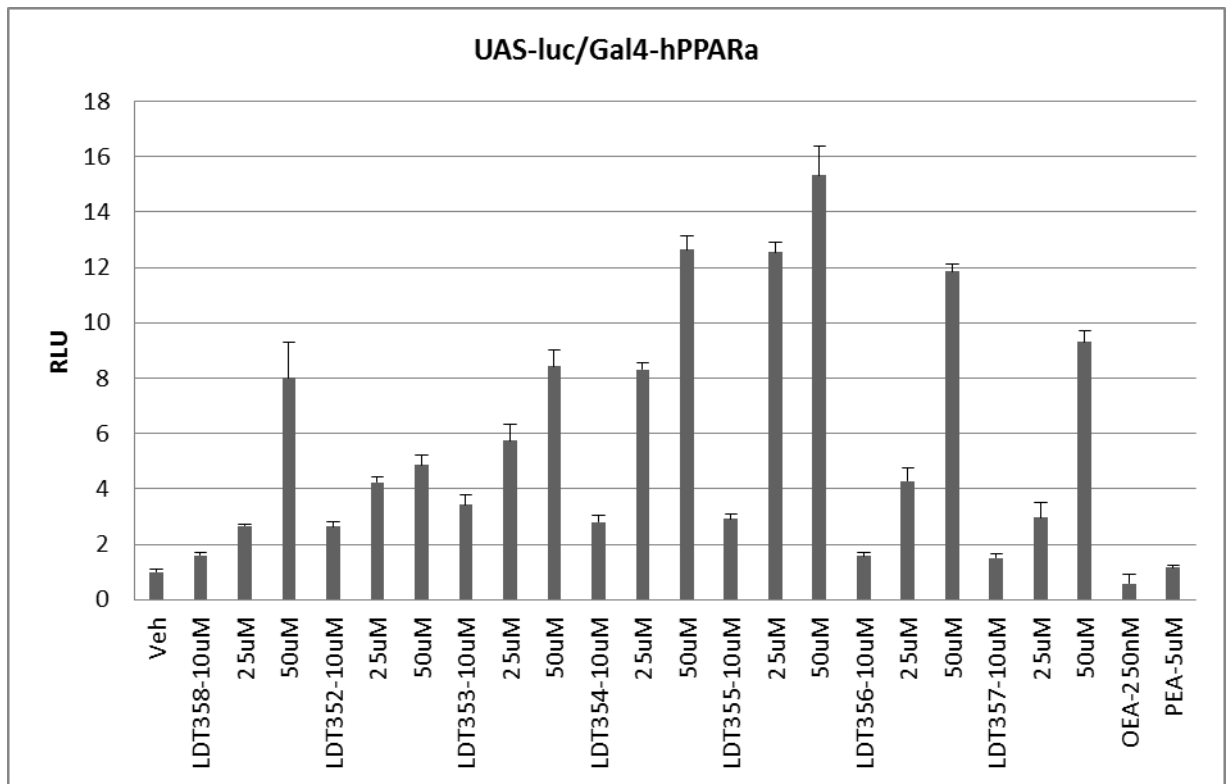
O ensaio de gene repórter é um método amplamente utilizado para se estudar a expressão de genes, atividade de receptores celulares, permitindo avaliar o efeito de uma sequência sobre o nível de transcrição do gene regulado. Dentre os genes repórter amplamente utilizados encontra-se a luciferase. Na presença de ATP, magnésio, oxigênio e mediante a ação da enzima luciferase presente no lisado celular ocorre uma reação de oxidação do substrato luminescente luciferina, em oxiluciferina, com emissão de *flash* de luz, mensurada por luminômetro que fornece resultados em unidades relativas à atividade luciferase. A emissão total de luz é proporcional a atividade luciferase do composto (LIN, C. J.; BARBOSA, A. S., 2002).

6.2.1.1 PPAR α

Inicialmente, os compostos foram avaliados quanto a atividade agonista em PPAR α (10 μ M, 25 μ M e 50,0 μ M) por meio de ensaio com GAL4-hPPAR α , utilizando como controle OEA (250,0 nM) e PEA (5,0 μ M), sendo o veículo dimetilsulfóxido (DMSO) (Figura 20).

Os resultados preliminares em concentração de 50,0 μ M mostraram que os derivados LDT352 a LDT358 apresentaram atividade de transcrição em PPAR α acima do veículo, com destaque para LDT354, LDT355 e LDT356 com atividade de transcrição superior a 10 vezes. Destacamos que as NAEs OEA e PEA utilizadas como controle positivo não apresentaram atividade nas concentrações estabelecidas e deverão ser reavaliadas.

Figura 20: Atividade transcricional em PPAR α dos compostos LDT352 a LDT358 a 10, 25 e 50,0 μ M em células HEK293. Sendo o veículo DMSO, e o controle positivo OEA à 250,0 nM e PEA à 5,0 μ M em 20 minutos

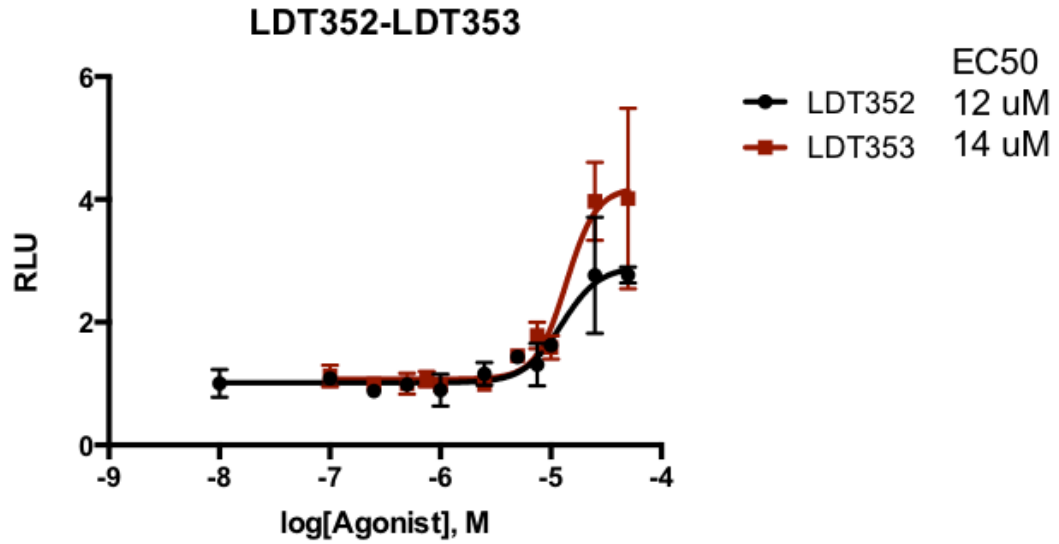


Quando avaliados à 25,0 μ M, os dados apontam para uma relação do tipo parabólica com aumento do perfil de atividade de LDT352 (grupo etil) até LDT355 (grupo pentil) – que apresenta o melhor perfil de transcrição – seguido de diminuição da atividade a partir de LDT356 (grupo hexil) a LDT538 (grupo octil).

Por sua vez, a análise em concentração 10,0 μ M revela que os derivados LDT352 a LDT355 apresentam-se como ativadores fracos com atividade de transcrição em PPAR α duas vezes acima do veículo.

Dando continuidade à avaliação frente à PPAR α , os derivados-alvo que demonstraram atividade transcricional no receptor alfa foram submetidos à nova avaliação em diferentes concentrações (10,0 nM a 100,0 μ M) para determinação da potência individual e confecção da curva dose-resposta (Figura 21).

Figura 21: Curva de EC₅₀ dos derivados LDT352 e LDT353 frente à atividade transcricional em PPAR α em células HEK293.



Os resultados preliminares apontam para valores de EC₅₀ 12,0 μ M para LDT352 e 14,0 μ M para LDT353. Os demais compostos estão sob avaliação para confirmação do perfil observado e validação do planejamento estrutural.

Conclusões e Perspectivas

7. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A metodologia sintética mostrou-se eficaz para a obtenção dos derivados-alvo, tendo a mistura de cardanóis como material de partida. Neste contexto, foram sintetizados 22 compostos, sendo 13 intermediários (LDT71, LDT72, LDT80, LDT483, LDT108 e LDT108-OMe) e 9 compostos finais em rendimentos que variaram de 47% a 91%. A metodologia sintética empregada na obtenção dos compostos-alvos mostrou-se linear ao utilizar reações clássicas: acetilação, O-alquilação, ozonólise, redução com hidretos metálicos, oxidação e aminólise, em que foram empregados aquecimento convencional ou sob assistência de radiação micro-ondas. A caracterização estrutural dos intermediários e compostos-alvo deu-se por meio de métodos espectroscópicos de análise IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C e espectrofotométricos (MS) para os compostos-alvo.

A avaliação preliminar *in vitro* da atividade luciferase em diferentes concentrações para PPAR α por meio de ensaio de gene repórter em células do rim embrionário humano HEK293 permitiu identificar os derivados-alvo LDT352-LDT355 como capazes de ativar a transcrição de PPAR α em relação à atividade do solvente, destacando que os controles OEA e PEA não apresentaram atividade nas concentrações utilizadas. Neste sentido todos os compostos, bem como OEA e PEA serão reavaliados com a adição de agonistas PPAR α para validação dos resultados. Até o presente momento, a determinação da potência individual por meio de curva dose-resposta utilizando concentrações logarítmicas crescentes de 10,0 nM a 100,0 μM foi realizada para os derivados LDT352 e LDT353, os quais apresentaram EC₅₀ igual a 12 μM e 14 μM , respectivamente.

Desta forma, este trabalho apresentou utilização de métodos simples e eficientes para a obtenção das moléculas-alvo capazes de atuar, ainda de forma preliminar, sobre um dos alvos biológicos planejados, cujos resultados precisam de reavaliação para estabelecimento de relações estrutura-atividade.

Por fim, a otimização de alguns rendimentos, a finalização das avaliações frente a PPAR α e à enzima FAAH – em andamento no Instituto Italiano de Tecnologia – os estudos de modelagem molecular bem como o estabelecimento de relações estrutura-atividade constituem as perspectivas deste trabalho visando a validação do planejamento estrutural desta classe de compostos.

Referências Bibliográficas

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIZPURUA-OLAIZOLA, O.; ELEZGARAI, I.; RICO-BARRIO, I.; ZARANDONA, I.; ETXEBARRIA, N.; USOBIAGA, A. **Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies.** *Drug Discovery Today*, 2016, dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2016.08.005

AL-HAZZANI, A.; PERIYASAMY, V.; SUBASH-BABU, P.; ALSHATWI, A. A. **Formulation of cashew nut shell liquid (CNSL) nanoemulsion, a potent inhibitor of human MCF-7 breast cancer cell proliferation.** *Medicinal Chemistry Research*, v.21, p.1384-1388, 2012.

ALVES, P. S. **Síntese e Avaliação Biológica de Novos Agentes Anti-Inflamatórios Planejados a partir do Ácido Anacárdico.** Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasil, 2015.

ANDÓ, R. R.; BIRÓ, J.; CSOLLE, C.; LEDENT, C.; SPERLÁGH, B. **The inhibitory action of exo- and endocannabinoids on [3H]GABA release are mediated by both CB1 and CB2 receptors in the mouse hippocampus.** *Neurochemistry International*, v.60, p.145–152, 2012.

MESSINA, F.; ROSATI, O.; CURINI, M.; MARCOTULLIO, M. C. Chapter 2 - Cannabis and Bioactive Cannabinoids. In: **Studies in Natural Products Chemistry.** Editora *Elsevier*, v. 45, p.17-57, 2015.

BALDACCI, F.; LISTA, S.; GARACI, F.; BONUCCELLI, U.; TOSCHI, N.; HAMPEL, H. **Biomarker-guided classification scheme of neurodegenerative diseases.** *Journal of Sport and Health Science*, 2016, doi: 10.1016/j.jshs.2016.08.007

BATTISTA, N.; MECCARIELLO, R. ; COBELLIS, G.; FASANO, G.; DI TOMMASO, M.; PIRAZZI, V.; KONJE, J. C.; PIERANTONI, R.; MACCARONE, M. **The role of endocannabinoids in gonadal function and fertility along the evolutionary axis.** *Molecular and Cellular Endocrinology*, v.355, p.1–14, 2012.

BENITO, C.; TOLÓN, R. M.; CASTILLO, A. I.; RUIZ-VALDEPEÑAS, L.; MARTÍNEZ-ORGADO, J. A.; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, F. J, VÁZQUEZ, C.; CRAVATT, B. F.;

ROMERO, J. **β -Amyloid exacerbates inflammation in astrocytes lacking fatty acid amide hydrolase through a mechanism involving PPAR- α , PPAR- γ and TRPV1, but not CB1 ou CB2 receptors.** *British Journal of Pharmacology*, v.166, p.1474-1489, 2012.

BITENCOURT, R. M.; ALPÁR, A.; CINQUINA, V.; FERREIRA, S. G.; PINHEIRO, B. S.; LEMOS, C.; LEDENT, C.; TAKAHASHI, R. N.; SIALANA, F. J.; LUBEC, G.; CUNHA, R. A.; HARKANY, T.; KOFALVI, A. **Lack of presynaptic interaction between glucocorticoid and CB1 cannabinoid receptors in GABA- and glutamatergic terminals in the frontal cortex of laboratory rodents.** *Neurochemistry International*, v.90, p.72-84, 2015.

BLOISE, E.; BECERRA-HERRERA, M.; MELE, G.; SAYAGO, A.; CARBONEL, L.; D'ACCOLTI, L.; MAZZETTO, S. E.; and VASAPOLLO, G.; **Sustainable Preparation of Cardanol-Based Nanocarriers with Embedded Natural Phenolic Compounds.** *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, v.2, p.1299-1304, 2014.

BOGER, D. L.; MIYAUCHI, H.; DU, W.; HARDOUIN, C.; FECIK, R. A.; CHENG, H.; HWANG, I.; HEDRICK, M. P.; LEUNG, D.; ACEVEDO, O. J. **Discovery of a potent, selective, and efficacious class of reversible alpha-ketoheterocycle inhibitors of fatty acid amide hydrolase effective as analgesics.** *Journal of Medicinal Chemistry*, v.48, p.1849-1856, 2005.

BRITO, R. G. **Papel dos Receptores Canabinóides em um Modelo Experimental de Angiogênese Inflamatória.** Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia, do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2007.

BROWN, A. J.; HILEY, C. R. **Is GPR55 an Anandamide Receptor?** *Vitamins and Hormones*, v.81, p.111-137, 2009.

CANO, C.; PAVON, J.; SERRANO, A.; GOYA, P.; PAEZ, J.A.; RODRIGUEZ, F. F.; MACIAS-GONZALEZ, M. **Novel Sulfamide Analogs of Oleoylethanolamide Showing In Vivo Satiety Inducing Actions and PPAR Activation.** *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 50, p.389-393, 2007.

CHAPMAN K. O. **Occurrence, metabolism, and prospective functions of N-acylethanolamines in plants.** *Progress in Lipid Research*, v.43, p.302–327, 2004.

COULON, D.; FAURE, L.; SALMON, M.; WATTELET, V.; BESSOULE, J-J. **N-Acylethanolamines and related compounds: Aspects of metabolism and functions.** *Plant Science*, v.184, p.129– 140, 2012.

CRAVATT, B. F.; SAGHATELIAN, A.; HAWKINS, E. G.; CLEMENT, A. B.; BRACEY, M. H.; LICHTMAN, A. H. **Functional disassociation of the central and peripheral fatty acid amide signaling systems.** *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v.101, p.10821-10826, 2004.

D'ADDARIO, C.; FRANCESCO, A. D.; AROSIO, B.; GUSSAGO, C.; DELL'OSSO, B.; BARI, M.; GALIMBERTI, D.; SCARPINI, E.; ALTAMURA, A. C.; MARI, D.; MACCARRONE, M. **Epigenetic Regulation of Fatty Acid Amide Hydrolase in Alzheimer Disease.** *Plos One*, v.7(6): e39186. doi:10.1371/journal.pone.0039186
2012.

CAVALCANTI, S. L. L.; RODRIGUES, L. K. O.; RIBEIRO, F. A.; LIMA, R. S.; MENDES, J. U. L.. SANTANA, J. S. **Performance analysis of oil of cashewnuts as lubricant.** *Congresso Brasileiro de Engenharia Mecânica*, 21, 2011.

CHAU, K. D. N.; DUUS, F.; LE, T. N. **Methyl esterification of carboxylic acids with dimethyl carbonate promoted by K₂CO₃/tetrabutylammonium chloride.** *Green Chemistry Letters and Reviews*, v.6, p.89-93, 2013.

D'ADDARIO, C.; MICIONI DI BONAVENTUR, M. V.; PUCCI, M.; ROMANO, A.; GAETANI, S.; CICCOCIOPPO, R.; CIFANI, C.; MACCARRONE, M. **Endocannabinoid signaling and food addiction.** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v.47, p.203–224, 2014.

DEVANE, W. A.; DYSARZ, F. A.; JONHSON, M. R.; MELVIN, L. S.; HOWLETT, A. C. **Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain.** *Molecular Pharmacology*, v.34, p.605–613, 1988.

DI TOMASO, E.; BELTRAMO, M.; PIOMELLI, D. **Brain cannabinoids in chocolate.** *Nature*, v.382, p.677-678, 1996.

EZZILI, C.; OTRUBOVA, K.; BOGER, D. L. **Fatty acid amide signaling molecules.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.20, p.5959-5968, 2010.

FAURE, L.; NAGARAJAN, S.; HWANG, H. MONTGOMERY, C. L.; KHAN, B. R.; JOHN, G.; KOULEN, P.; BLANCAFLOR, E. B.; CHAPMAN, K.D. **Synthesis of phenoxyacyl-ethanolamides and their effects on fatty acid amide hydrolase activity.** *Journal of Biological Chemistry*, v.289, p.9340-9351, 2014.

FERREIRA, T. A. M. **Síntese e Avaliação Farmacológica de Novos Ligantes PPAR planejados a partir do Cardanol.** Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília, Brasil, 2014.

FIDALEO, M.; FANELLI, F.; CERU, M. P.; MORENO, S. **Neuroprotective Properties of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha (PPAR α) and its Lipid Ligands.** *Current Medicinal Chemistry*, v.21, p.2803-2821, 2014.

FOWLER, C. J.; ROJO, M. L.; RODRIGUEZ-GAZTELUMENDI, A. **Modulation of the endocannabinoid system: Neuroprotection or neurotoxicity?** *Experimental Neurology*, v.224, p.37-47, 2010.

FOWLER, C. J. **The potential of inhibitors of endocannabinoid metabolism as anxiolytic and antidepressive drugs — A practical view.** *European Neuropsychopharmacology*, v.25, p. 749-762, 2015.

GAMAGE, T. F.; LICHTMAN, A. H. **The Endocannabinoid System: Role in Energy Regulation.** *Pediatr Blood Cancer*. v.58, p.144-148, 2012.

GANGWAL, R. P.; DAMRE, M. V.; DAS, N. R.; SHARMA, S. S.; SANGAMWAR, A. T. **Biological evaluation and structural insights for design of subtype-selective peroxisome proliferator activated receptor- α (PPAR- α) agonists.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.25, p.270-275, 2015.

GERTSCH, J.; PERTWEE, R. G.; DI MARZO, V. **Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant – do they exist?** *British Journal of Pharmacology*, v.160, p.523-529, 2010.

GRAHAM, M. B.; TYMAN, J. H. P. **Ozonization of Phenols from *Anacardium occidentale* (cashew).** *Journal of the American Oil Chemists' Society*, v.79, p.725-732, 2002.

GUERRAM, M.; ZHANG, L-Y.; JIANG, Z-Z. **G-protein coupled receptors as therapeutic targets for neurodegenerative and cerebrovascular diseases.** *Neurochemistry International*, v.101, p.1-14, 2016.

GUSTIN, D. J.; MA, Z.; MIN, X.; LI, Y.; HEDBERG, C.; GUIMARAES, C.; PORTER, A. C.; LINDSTROM, M.; LESTER-ZEINER, D.; XU, G.; CARLSON, T. J.; XIAO, S.; MELEZA, C.; CONNORS, R.; WANG, Z.; KAYSER, F. **Identification of potent, noncovalent fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.21, p.2492–2496, 2011.

HARDING, K. E.; MAY, L. M.; DICK, K. F. **Selective oxidation of allylic alcohols with chromic acid.** *The Journal of Organic Chemistry*, v.40, p.1664-1665, 1975.

HASTINGS, M. H.; GOEDERT, M. **Circadian clocks and neurodegenerative diseases: time to aggregate?** *Current Opinion in Neurobiology*, v.23, p.880-887, 2013.

HENRY, R. J.; KERR, D. M.; FINN, D. P.; ROCHE, M. **For whom the endocannabinoid tolls: Modulation of innate immune function and implications for psychiatric disorders.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v.64, p.167-180, 2016.

HWANGA, J.; ADAMSONA, C.; BUTLERA, D.; JANEROB, D. R.; MAKRIYANNISB, A.; BAHRA, B. A. **Enhancement of endocannabinoid signaling by fatty acid amide hydrolase inhibition: A neuroprotective therapeutic modality.** *Life Science*, v.86, p.615-623, 2010.

IZZO, A. A.; PISCITELLI, F.; CAPASSO, R.; MARINI, P.; CRISTINO, L.; PETROSINO, S.; DI MARZO, V. **Basal and Fasting/Refeeding-regulated Tissue Levels of Endogenous PPAR- Ligands in Zucker Rats.** *Obesity*, v.18, p.55-62, 2010.

KAJITA, D.; NAKAMURA, M.; MATSUMOTO, Y.; ISHIKAWA, M.; HASHIMOTO, Y.; FUJII, S. **Design and synthesis of silicon-containing fatty acid amide**

derivatives as novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.25, p.3350–3354, 2015.

KAZEMIA, M.; NOORIB, Z.; KOHZADIA, H.; MOHSEN, S.; KAZEMIA, A. **A mild and efficient procedure for the synthesis of ethers from various alkyl halides.** *Iranian Chemical Communication*, v.1, p.43-50, 2013.

KEHRER, J. P.; BISWAL, S. S.; THUILLIER, P.; DATTA, K.; FISCHER, S. M.; HEUVEL, J. P. V. **Inhibition of peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR) α by MK886.** *Biochemical Journal*, v.356, p.899-906, 2001.

KHOO, N. K. H.; HEBBAR, S.; ZHAO, W.; MOORE, S.; DOMANNA, F. E.; ROBBINS, M. E. **Differential activation of catalase expression and activity by PPAR agonists: Implications for astrocyte protection in anti-glioma therapy.** *Redox Biology*, v.1, p.70-79, 2013.

KOSAK, T. M.; CONRAD, H. A.; KORICH, A. L.; LORD, R. L. **Ether Cleavage Re-Investigated: Elucidating the Mechanism of BBr_3 -Facilitated Demethylation of Aryl Methyl Ethers.** *European Journal of Organic Chemistry*, v.2015, p.7460-7467, 2015.

KOVACS, G. G. **Current Concepts of Neurodegenerative Diseases.** *European Medical Journal Neurology*, v.1, p.78-86, 2014.

KUMAR, V.; SAMI, N.; KASHAV, T.; ISLAM, A.; AHMAD, F.; HASSAN, M. I. **Protein aggregation and neurodegenerative diseases: From theory to therapy.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.124, p. 1105-1120, 2016.

LAMBERT, D. M.; VANDERVOORDE, S.; JONSSON, K. O.; FOWLER, C. J. **The Palmitoylethanolamide Family: A New Class of Anti-Inflammatory Agents?** *Current Medicinal Chemistry*, v.9, p.663-674, 2002.

LAPRAIRIE, R. B.; KELLY, M. E. M.; DENOVAN-WRIGHT, E. M.; **Cannabinoids increase type 1 cannabinoid receptor expression in a cell culture model of striatal neurons: Implications for Huntington's disease.** *Neuropharmacology*, v.72, p.47-57, 2013.

LAUCKNER, J. E.; JENSEN, J. B.; CHEN, H-Y.; LU, H-C.; HILLE, B.; MACKIE, K.

GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *PNAS*, v.105(7), p.2699–2704, 2008.

LIN, C. J.; BARBOSA, A. S. **Técnicas de Análise da Regulação da Transcrição Gênica e suas Aplicações na Endocrinologia Molecular.** *Atas Brasileiras de Endocrinologia & Metabologia*, v.46, p.330-340, 2002.

LO VERME, J.; ASTARISTA, G.; LA RANA, G.; RUSSO, R.; CALIGNANO, A.; PIOMELLI, D. **The Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Mediates the Anti-Inflammatory Actions of Palmitoylethanolamide.** *Molecular Pharmacology*, v.67, p.15-19, 2005.

LUO, Y.; HE, Q.; KUANG, G.; JIANG, Q.; YANG, J. **PPAR-alpha and PPAR-beta expression changes in the hippocampus of rats undergoing global cerebral ischemia/reperfusion due to PPAR-gamma status.** *Behavioral and Brain Functions*, v.10:21, 2014. (www.behavioralandbrainfunctions.com/content/10/1/21)

MAZZETTO, S. E. **Óleo da castanha de caju: oportunidades e desafios no contexto do desenvolvimento e sustentabilidade industrial.** *Química Nova*, v.32, p.732-741, 2009.

MAZZOLA, C.; MEDALIE, J.; SCHERMA, M. **Fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibition enhances memory acquisition through activation of PPAR- α nuclear receptors.** *Learning Memory*, v.16, p.332-337, 2009.

MCAFOOSE, J.; BAUNE, B. T. **Evidence for a cytokine model of cognitive function.** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v.33, p.355-366, 2009.

MECHOULAM, R.; PARKER, L. A. **The Endocannabinoid System and the Brain.** *Annual Review of Psychology*, v.64, p.21-47, 2013.

MENGER, F. M.; SORRELLS, J. L. **A non-steroidal facial amphiphile.** *Journal of the American Chemical Society*, v.28, p.4960-4961, 2006.

MOR, M.; RIVARA, S.; LODOLA, A.; PLAZZI, P. V.; TARZIA, G.; DURANTI, A.; TONITINI, A.; PIERSANTI, G.; KATHURIA, S.; PIOMELLI, D. J. **Cyclohexylcarbamic acid 3'- or 4'-substituted biphenyl-3-yl esters as fatty acid amide hydrolase inhibitors: synthesis, quantitative structure-activity**

relationships, and molecular modeling studies. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.47, p.4998-5008, 2004.

MORENA, M.; ROOZENDAAL, B.; TREZZA, V.; RATANO, P.; PELOSO, A.; HAUER, D.; ATSAK, P.; TRABECE, L.; CUOMO, V.; MCGAUGH, J. L.; SCHELLING, G.; CAMPOLONGO, P. **Endogenous cannabinoid release within prefrontallimbic pathways affects memory consolidation of emotional training.** *PNAS*, v.111, n.51, p.18333-18338, 2014.

MORISHITA, O. Y.; TONAI, T. K.; UEDA, T. N. **Molecular characterization of a phospholipase D generating anandamide and its congeners.** *Journal of Biological Chemistry*, v.279, p.5298-5305, 2004.

OTRUBOVA, K.; EZZILI, C.; BOGER, D. L. **The discovery and development of inhibitors of fatty acid amide hydrolase (FAAH).** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.21, p.4674-4685, 2011.

PANLILIO, L. V.; JUSTINOVA, Z.; GOLDBERG, S. R. **Inhibition of FAAH and activation of PPAR: New approaches to the treatment of cognitive dysfunction and drug addiction.** *Pharmacology & Therapeutics*, v.138, p.84-102, 2013.

PAWLAK, M.; LEFEBVRE, P.; STAELS, B. **Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease.** *Journal of Hepatology*, v.62, p.720-733, 2015.

PINTO, M. C. X.; RESENDE, R. R. **Excitotoxicidade e Doenças Neurológicas.** *Nanocell News*, v. 2, n. 4, 2014.

PIOMELLI, D.; SASSO, O. **Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators.** *Nature Neuroscience*, v.17, p.164-174, 2014.

QUEIROZ, F. J. G. **Síntese e Avaliação de Inibidores de Histona Acetiltransferases Planejados a partir do Ácido Isoanacárdico.** Dissertação de Mestrado, Programa de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília, Brasil, 2015.

RAHMAN, I. A. S.; TSUBOI, K.; HUSSAIN, Z.; YAMASHITA, R.; OKAMOTO, Y.; UYAMA, T.; YAMAZAKI, N.; TANAKA, T.; TOKUMURA, A.; UEDA, N. **Calcium-**

dependent generation of *N*-acylethanolamines and lysophosphatidic acids by glycerophosphodiesterase GDE7. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1861, p.1881-1892, 2016.

RAMANAN, V. K. and SAYKIN, A.J. **Pathways to neurodegeneration: mechanistic insights from GWAS in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and related disorders.** *American Journal of Neurodegenerative Disease*, v.2, p.145-175, 2013.

RODRIGUES, L. K. O.; RIBEIRO, F. A.; LIMA, R. S.; MENDES, J. U. L. **Characterization of the cashew nuts oil as a Lubricant plant.** *Congresso Brasileiro de Engenharia Mecânica*, 20, 2009.

ROSSI, S.; BERNARDI, G.; CENTONZE, D. **The endocannabinoid system in the inflammatory and neurodegenerative process of multiple sclerosis and of amyotrophic lateral sclerosis.** *Experimental Neurology*, v.224, p.92-102, 2010.

RUSSO, E. B. **Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System.** *Trends in Pharmacological Sciences*, v.37, p.594-605, 2016.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. **Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?** *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v.32, Suppl I, S7-S14, 2010.

SELLEY, D. E.; WELCH, S. P.; SIM-SELLEY, L. J. **Sphingosine lysolipids in the CNS: Endogenous cannabinoid antagonists or a parallel pain modulatory system?** *Life Sciences*, v.93, p.187-193, 2013.

SHEN, W-X.; CHEN, J-H.; LU, J-H.; PENG, Y-P.; QIU, Y-H. **TGF- β 1 Protection against A β 1-42-Induced Neuroinflammation and Neurodegeneration in Rats.** *International Journal of Molecular Sciences*, v.15, p.22092-22108, 2014.

SOTO, C. **Protein Misfoldig in Neurodegenerative Diseases: The Key Pending Questions.** *Journal of Neurology & Translational Neuroscience*, v.1, p.1010, 2013.

SPIACCI, G. B. L.; ANTERO L. S.; REIS, D. G.; LISBOA, S. F.; RESSTEL, L. B. **Dorsal hippocampus cannabinoid type1 receptors modulate the expression of contextual fear conditioning in rats: Involvement of local**

glutamatergic/nitroergic and GABAergic neurotransmissions. *European Neuropsychopharmacology*, v.26, p.1579-1589, 2016.

STASIUK, M.; JANISKEWSKA, A.; KOZUBEK, A. **Phenolic Lipids Affect the Activity and Conformation of Acetylcholinesterase from *Electrophorus electricus* (Electric eel).** *Nutrients*, v.6, p.1823-1831, 2014.

SUDHOF, T. C.; STARKE, K. **Pharmacology of Neurotransmitter Release.** Editora *Springer*, 2008.

TOBINAGA, S.; HASHIMOTO, M.; UTSUNOMIYA, I.; TAGUCHI, K.; NAKAMURA, M.; TSUNEMATSU, T. **Chronic Administration of Cardanol (Ginkgol) Extracted from *Ginkgo biloba* Leaves and Cashew Nutshell Liquid Improves Working Memory-Related Learning in Rats.** *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v.35, p.127-129, 2012.

THORS, L.; BELGHITI, M.; FOWLER, C. J. **Inhibition of fatty acid amide hydrolase by kaempferol and related naturally occurring flavonoids.** *British Journal of Pharmacology*, v.155, p.244-252, 2008.

TSUBOI, K.; IKEMATSU, N.; UYAMA, T.; DEUTSH, D. G.; TOKUMURA, A.; UEDA, N. **Biosynthetic Pathways of Bioactive N-Acylethanolamines in Brain.** *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, v.12, p.7-16, 2013.

TUO, W.; LELEU-CHAVAIN, N.; BARCZYK, A.; RENAULT, N.; LEMAIRE, L.; CHAVATTE, P.; MILLET, R. **Design, synthesis and biological evaluation of potent FAAH inhibitors.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.26, p.2701-2705, 2016.

UEDA, N.; TSUBOI, K.; UYAMA, T. **Enzymological studies on the biosynthesis of N-acylethanolamines.** *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1801, p.1274-1285, 2010.

VELLA, S.; CONALDI, P. G.; FLORIO, T.; PAGANO, A. **PPAR Gamma in Neuroblastoma: The Translational Perspectives of Hypoglycemic Drugs.** *Hindawi Publishing Corporation, PPAR Research*, Volume 2016, Article ID 3038164, dx.doi.org/10.1155/2016/3038164, 2016.

VOIRIN, C.; CAILLOL, S.; SADAVARTE, N. V.; TAWADE, B. V.; BOUTEVIN, B.; WADGAONKAR, P. P. **Functionalization of cardanol: towards biobased polymers and additives.** *Polymer Chemistry*, v.1, p.3142-3162, 2013.

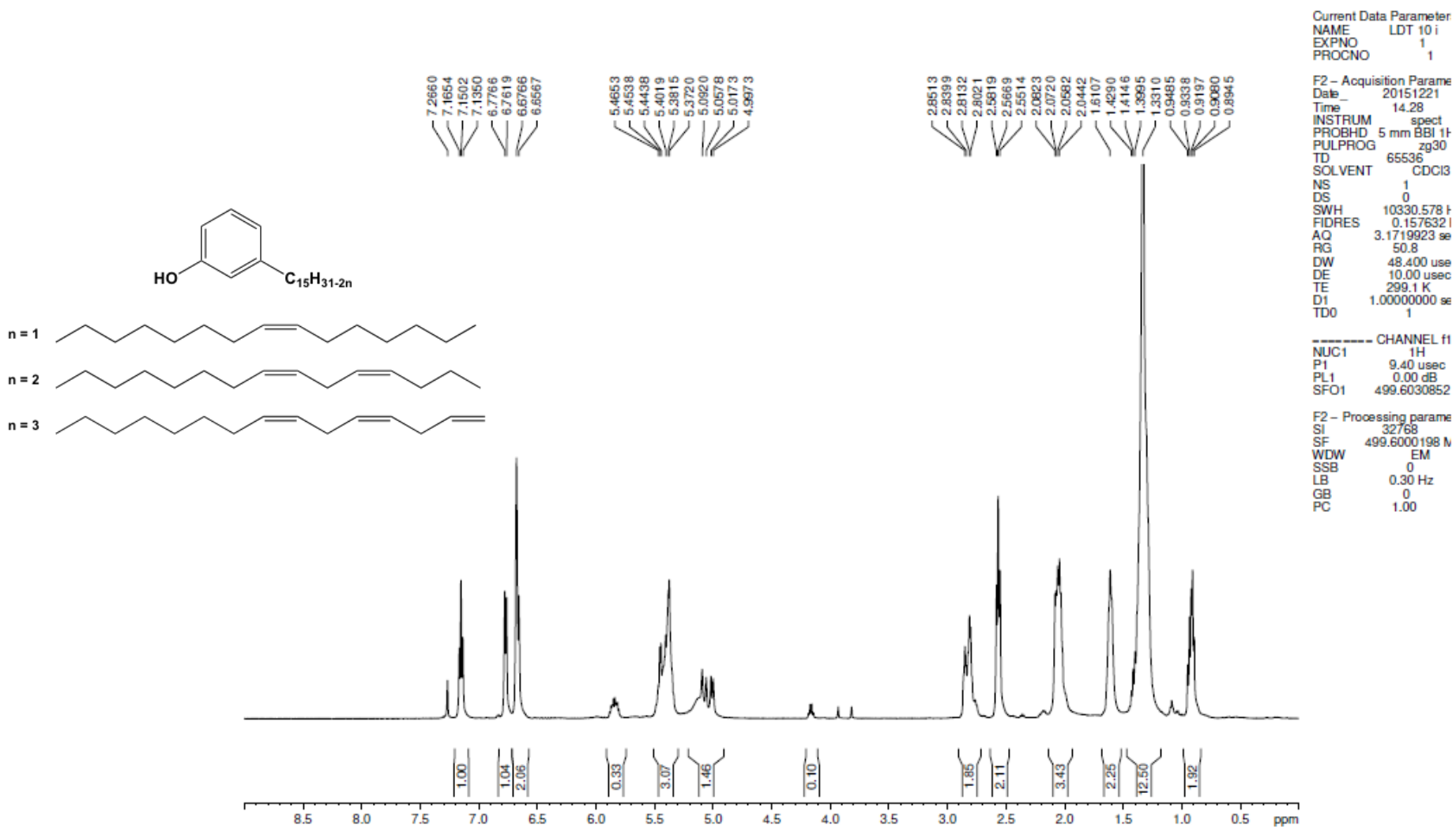
VU, H. **Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) Inhibitors: Discovery in *Lepidium meyenii* (Maca) Extracts.** Proceedings of The National Conference On Undergraduate Research (NCUR), Weber State University, Utah, 2012.

WANG, J.; OKAMOTO, Y.; MORISHITA, J.; TSUBOI, K.; MIYATAKE, A.; UEDA, N. **Functional analysis of the purified anandamide generating phospholipase D as a member of the metallo-beta-lactamase family.** *Journal of Biological Chemistry*, v.281, p.12325-12335, 2006.

WITKAMP, R. **Fatty acids, endocannabinoids and inflammation.** *European Journal of Pharmacology*, v.785, p.96-107, 2016.

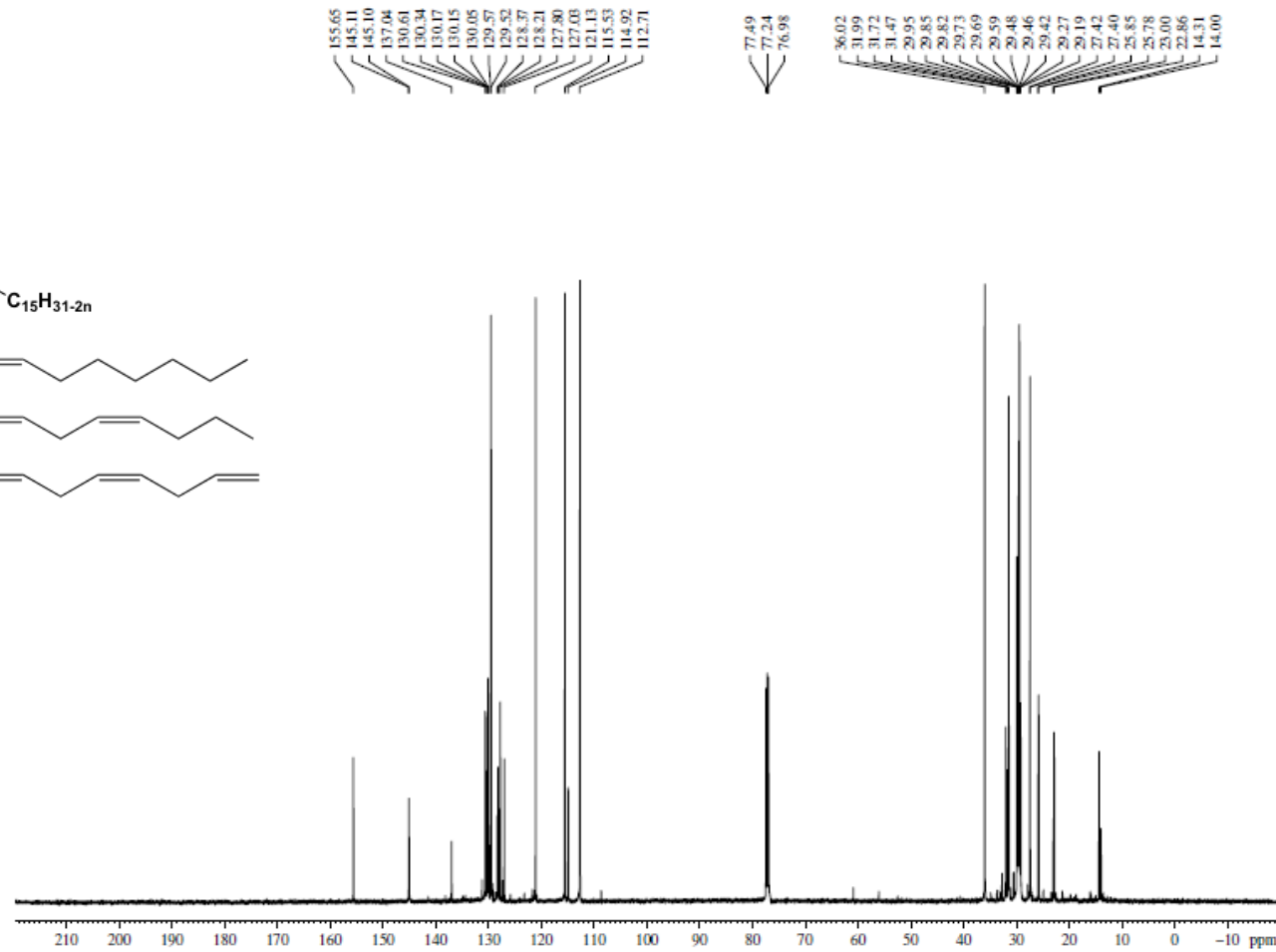
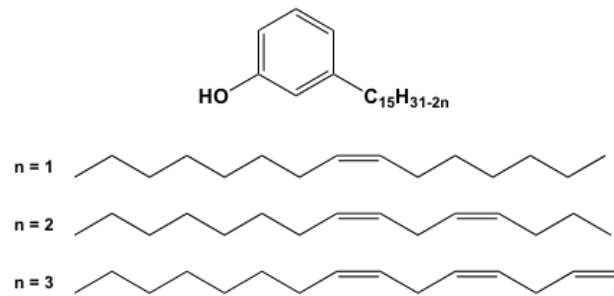
ANEXO 1 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)

Mistura de Cardanóis (LDT10i)



ANEXO 2 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)

Mistura de Cardanóis (LDT10i)



```

=====
Current Data Parameters
NAME: LDT 10i
EXPNO: 2
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ : 20151211
Time : 23.43
INSTRUM : spect
PROBHD : 5 mm BBI 1H-1H
PULPROG : zgpg
TD : 65536
SOLVENT : CDCl3
NS : 10240
DS : 4
SWH : 3000.026 Hz
FREQ0 : 64.48223 MHz
AQ : 1.091234 sec
RG : 32768
DW : 16.630 sec
DE : 10.00 sec
TE : 307.7 K
D1 : 2.0000000 sec
d11 : 0.0300000 sec
DELTA : 1.3069998 sec
TD0 : 1

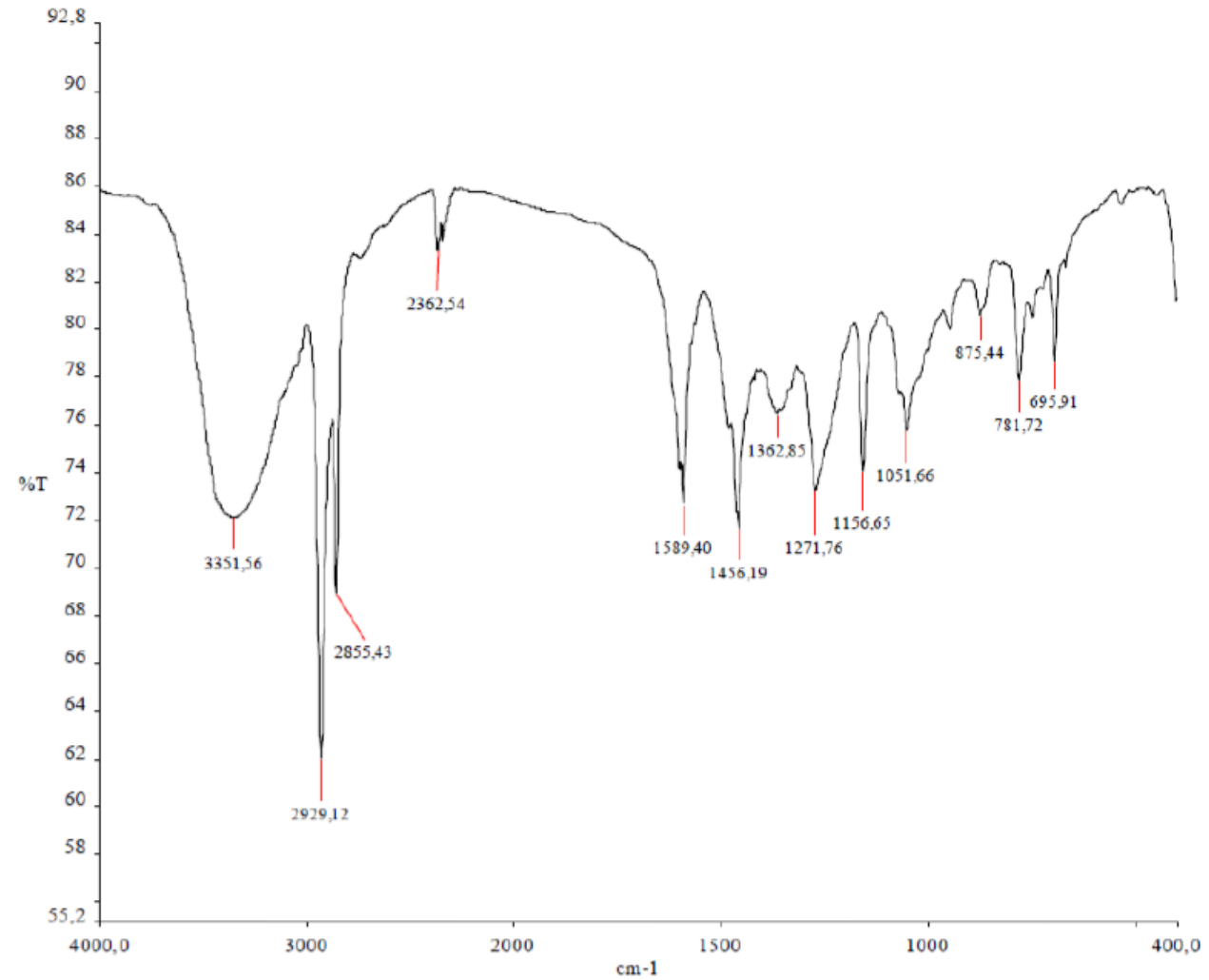
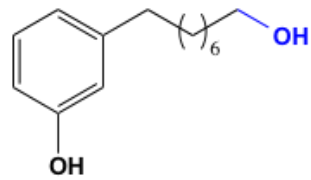
=====
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 : 13C
P1 : 13.00 nsec
PL1 : 0.00 dB
SFO1 : 125.618034 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 : waltz16
NUC2 : 1H
PCPD2 : 80.00 nsec
PL2 : 0.00 dB
PL12 : 19.00 dB
PL13 : 19.00 dB
SFO2 : 499.619984 MHz

F2 - Processing parameters
SI : 32768
SF : 125.6245011 MHz
WDW : EM
SSB : 0
LB : 1.00 Hz
GB : 0
PC : 1.40
    
```

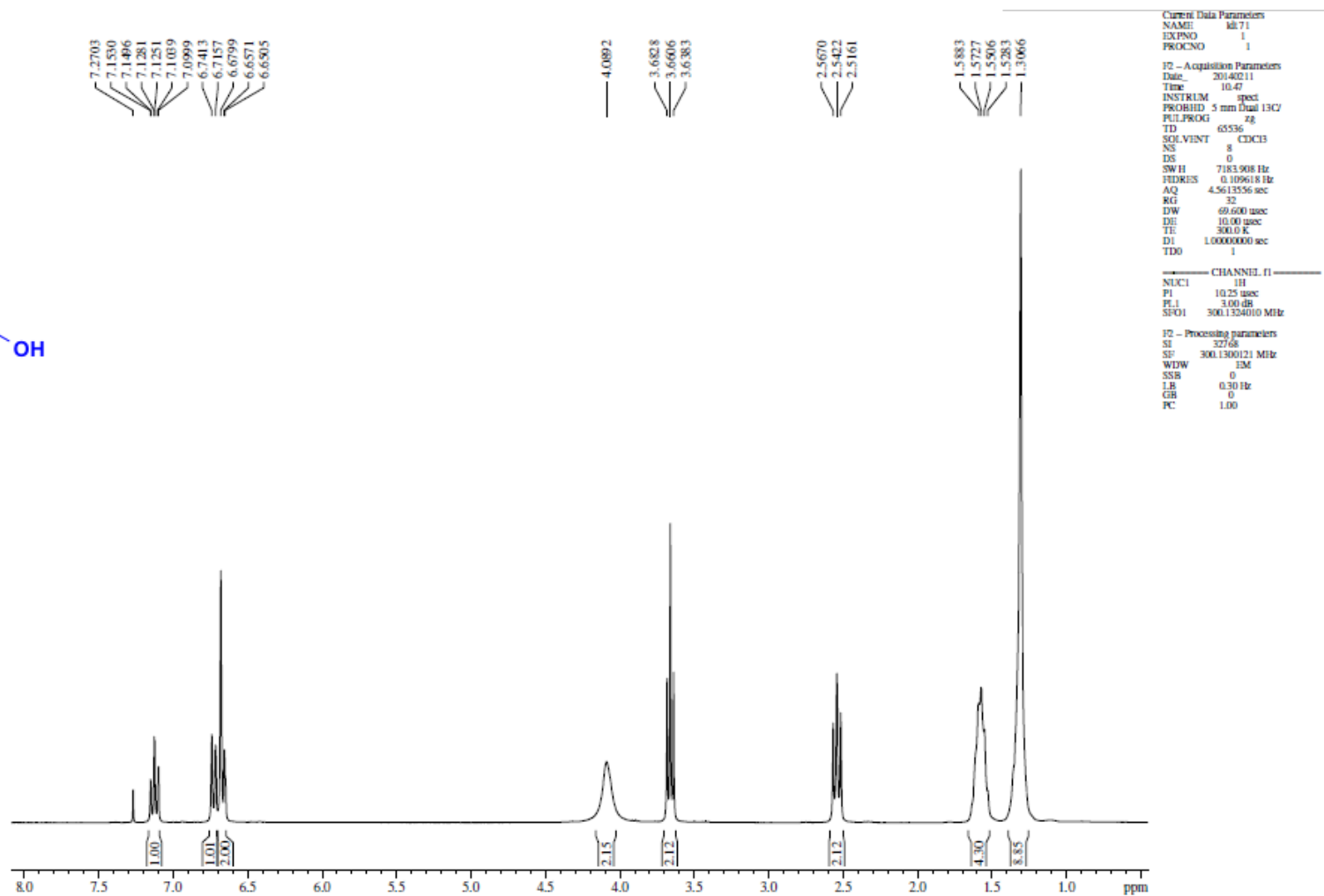
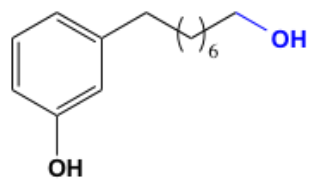
ANEXO 3 – Espectro no infravermelho (cm⁻¹, KBr):

8-(3-Hidróxifenil)octan-1-ol (LDT71)



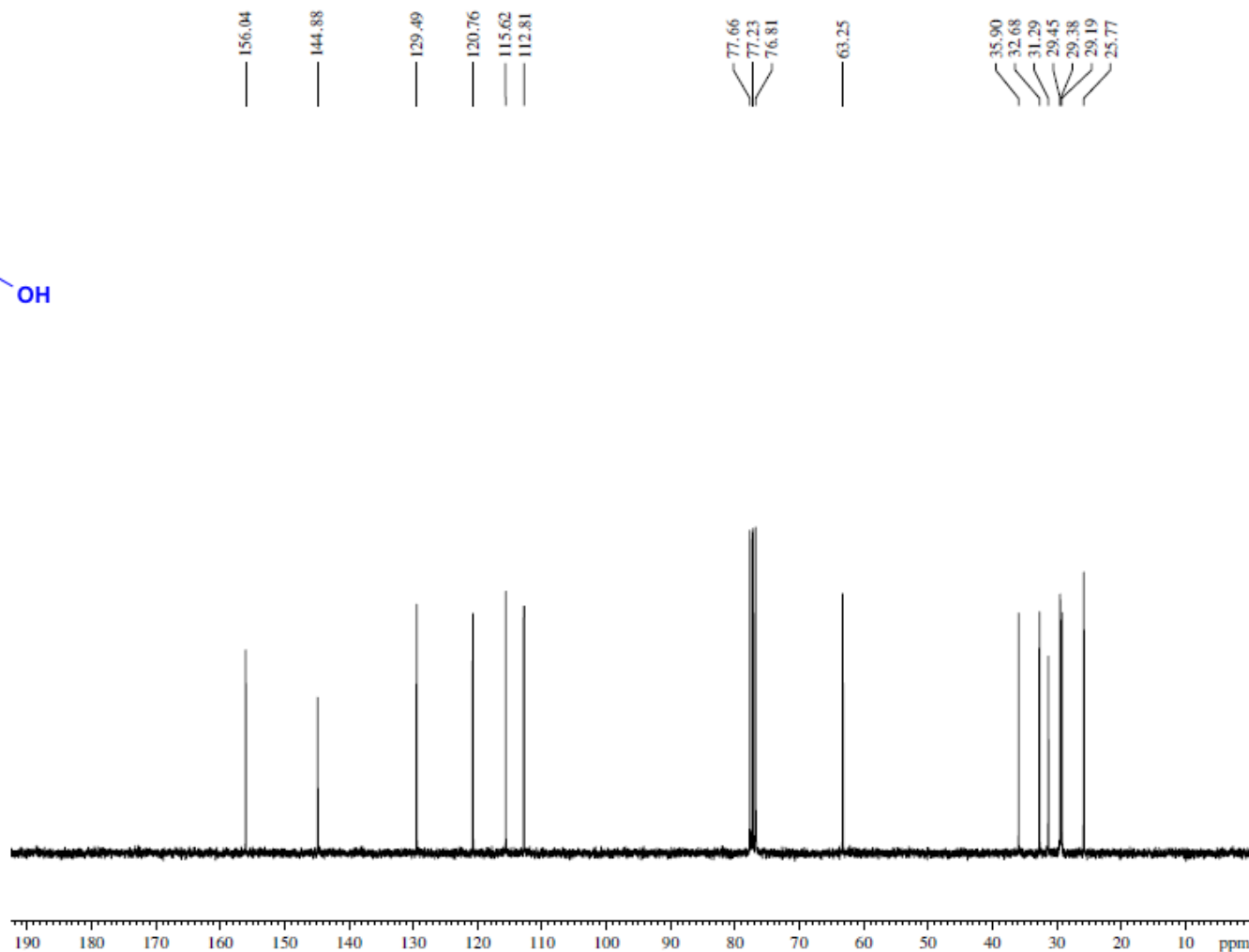
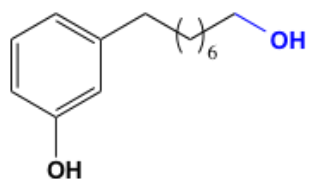
ANEXO 4 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)

8-(3-Hidróxifenil)octan-1-ol (LDT71)



ANEXO 5 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

8-(3-Hidróxifenil)octan-1-ol (LDT71)



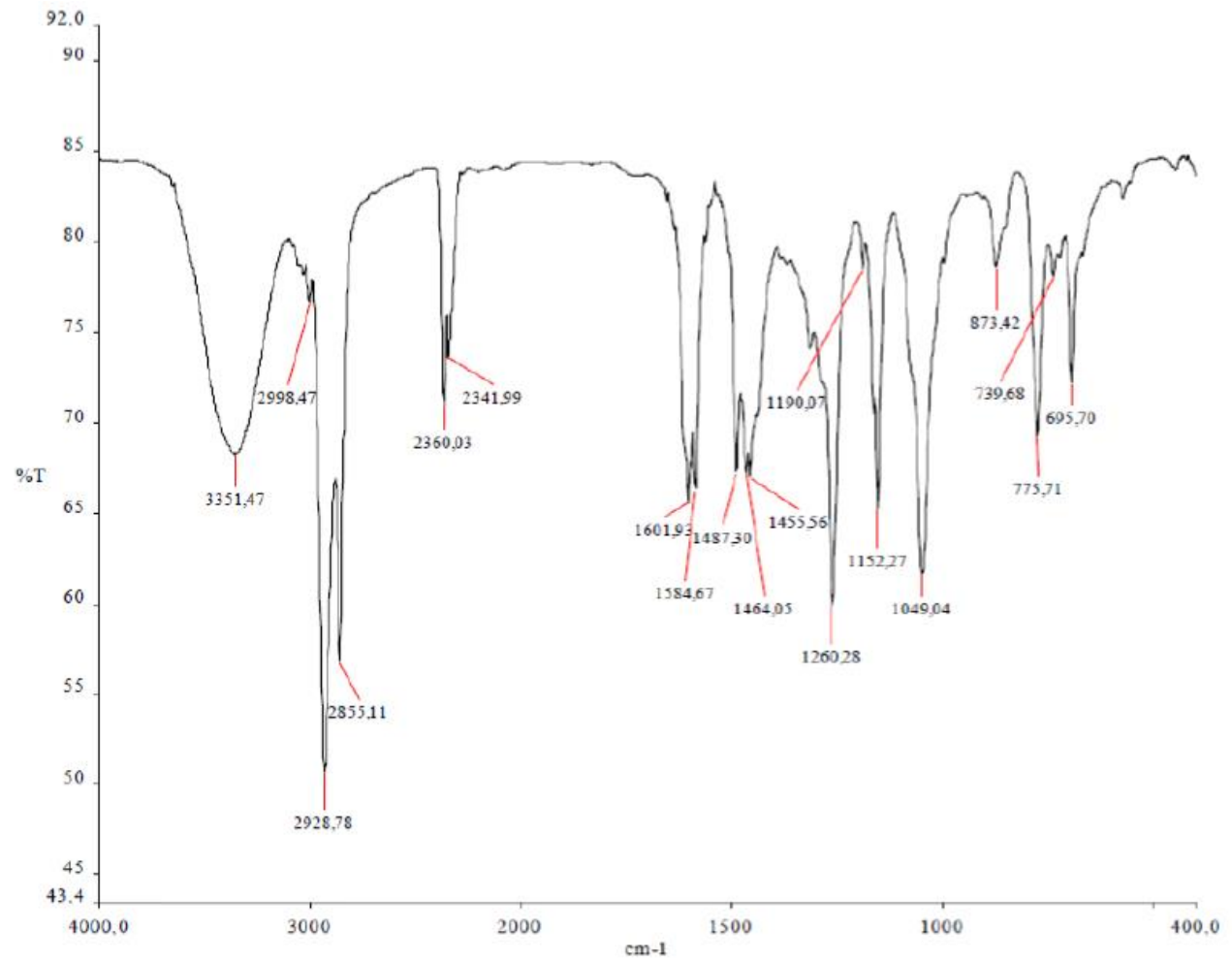
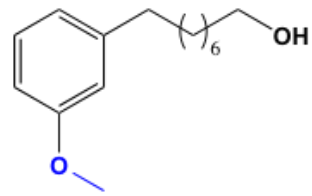
Current Data Parameters
 NAME: ldt_71
 EXPNO: 2
 PROCNO: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20140211
 Time: 11:01
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm Dual 13C/2
 PULPROG: zgpg30
 TD: 65536
 SOLVENT: CDCl3
 NS: 256
 DS: 0
 SWH: 17985.611 Hz
 FIDRES: 0.274439 Hz
 AQ: 1.8219508 sec
 RG: 327.68
 DW: 27.800 usec
 DE: 10.00 usec
 TE: 300.2 K
 D1: 1.0000000 sec
 d11: 0.0300000 sec
 DELTA: 0.89999998 sec
 TDO: 1

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1: 13C
 P1: 11.50 usec
 PL1: 3.00 dB
 SFO1: 75.4752953 MHz
 ----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2: waltz16
 NUC2: 1H
 PCPD2: 80.00 usec
 P2: 3.00 dB
 PL2: 19.48 dB
 PL3: 19.48 dB
 SFO2: 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 75.4677386 MHz
 WDW: HM
 SSB: 0
 LB: 1.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.40

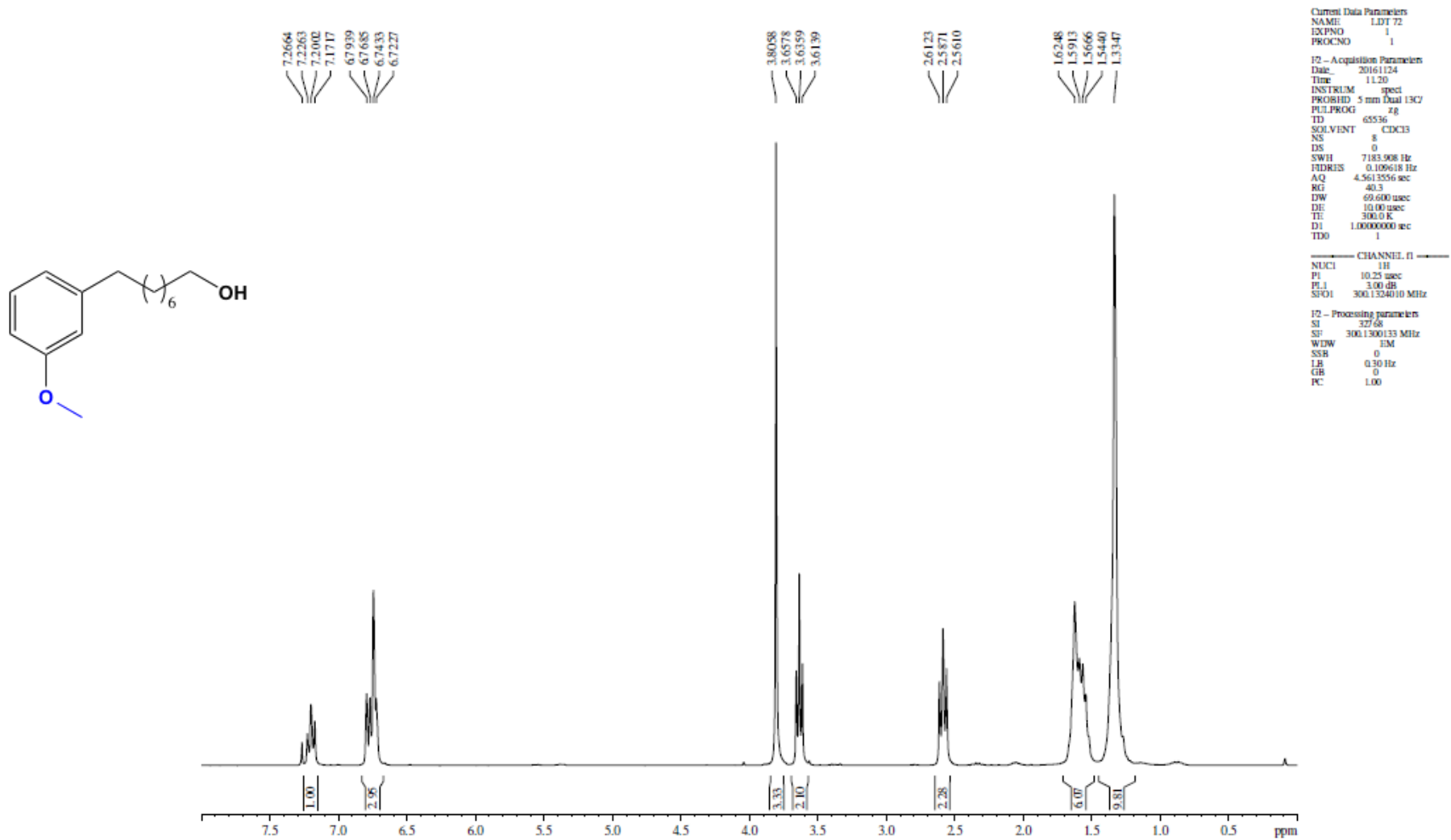
ANEXO 6 – Espectro no infravermelho (cm⁻¹, KBr):

8-(3-Metóxfenil)octan-1-ol (LDT72)



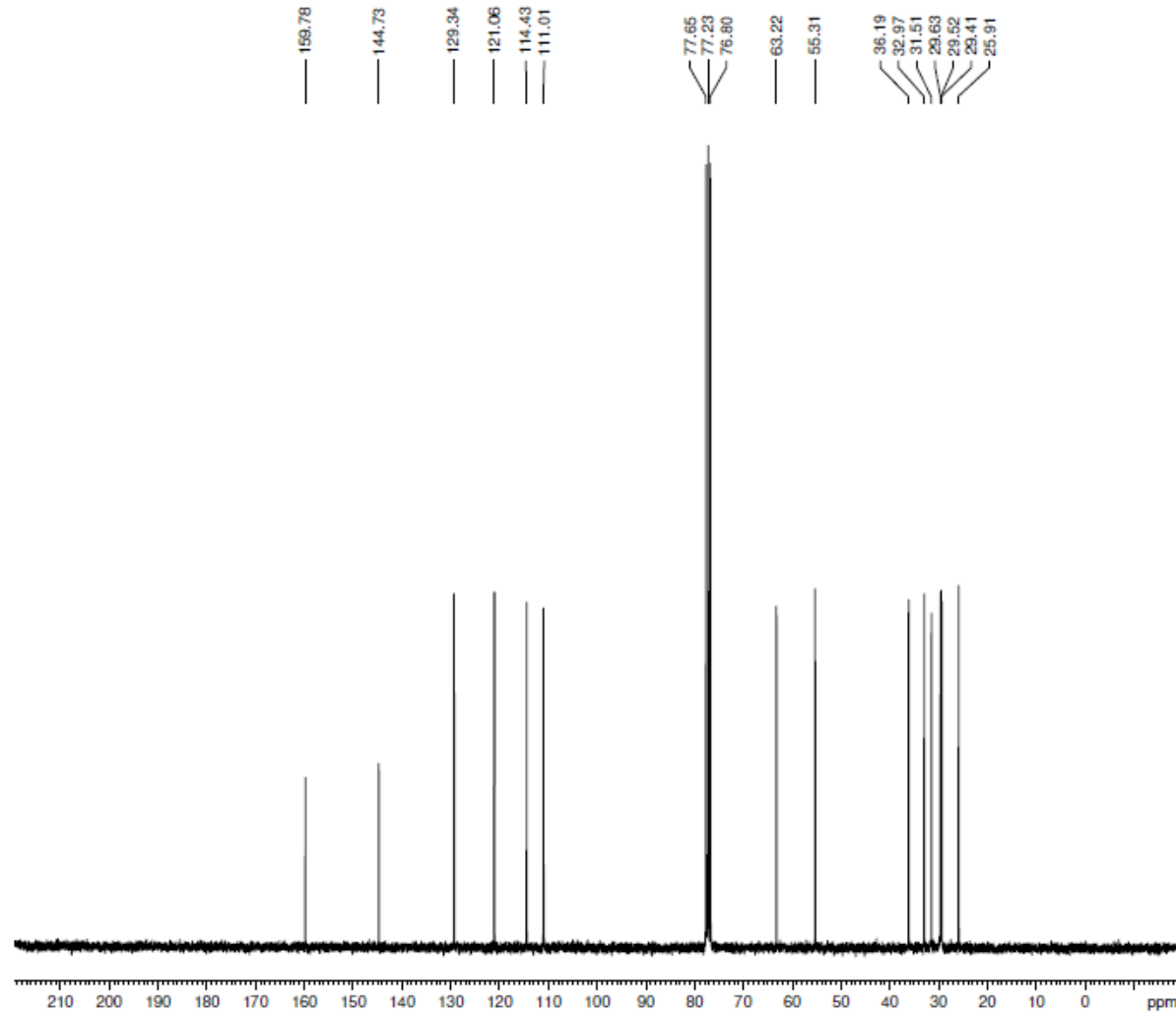
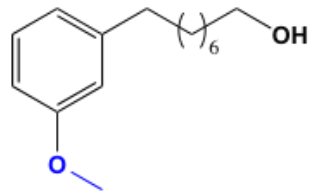
ANEXO 7 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3):

8-(3-Metóxfenil)octan-1-ol (LDT72)



ANEXO 8 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

8-(3-Metóxfenil)octan-1-ol (LDT72)



```

Current Data Parameters
NAME          LDT 72
EXPNO        2
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20161124
Time         12.27
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm Dual 13C/
PULPROG     zgpg30
TD          32768
SOLVENT     CDCl3
NS          2048
DS          0
SWH         17985.611 Hz
FIDRES     0.548877 Hz
AQ         0.9110004 sec
RG         32768
IMW        27.800 usec
DE         10.00 usec
TE         300.2 K
D1         1.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
DELTA      0.89999998 sec
TD0        1

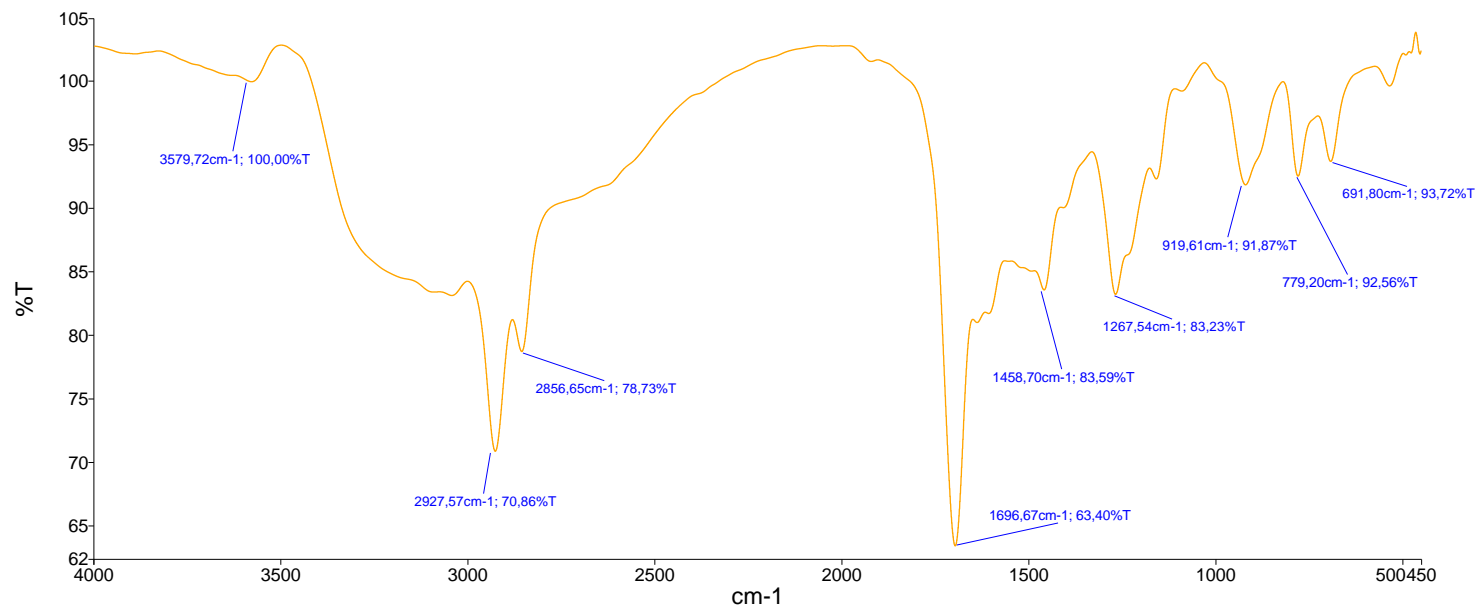
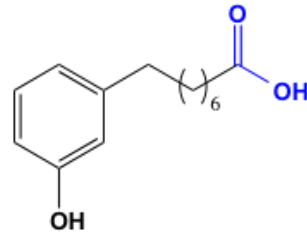
===== CHANNEL f1 =====
NUC1        13C
P1          11.50 usec
PL1         3.00 dB
SFO1        75.4752950 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPOPRG2    waltz16
NUC2        13C
PCPD2       80.00 usec
PL2         3.00 dB
PL12        19.48 dB
PL13        19.48 dB
SFO2        300.1312000 MHz

F2 - Processing parameters
SI          65536
SF          75.4677367 MHz
WDW         DM
SSB         0
LB          1.00 Hz
GB          0
PC          1.40
    
```

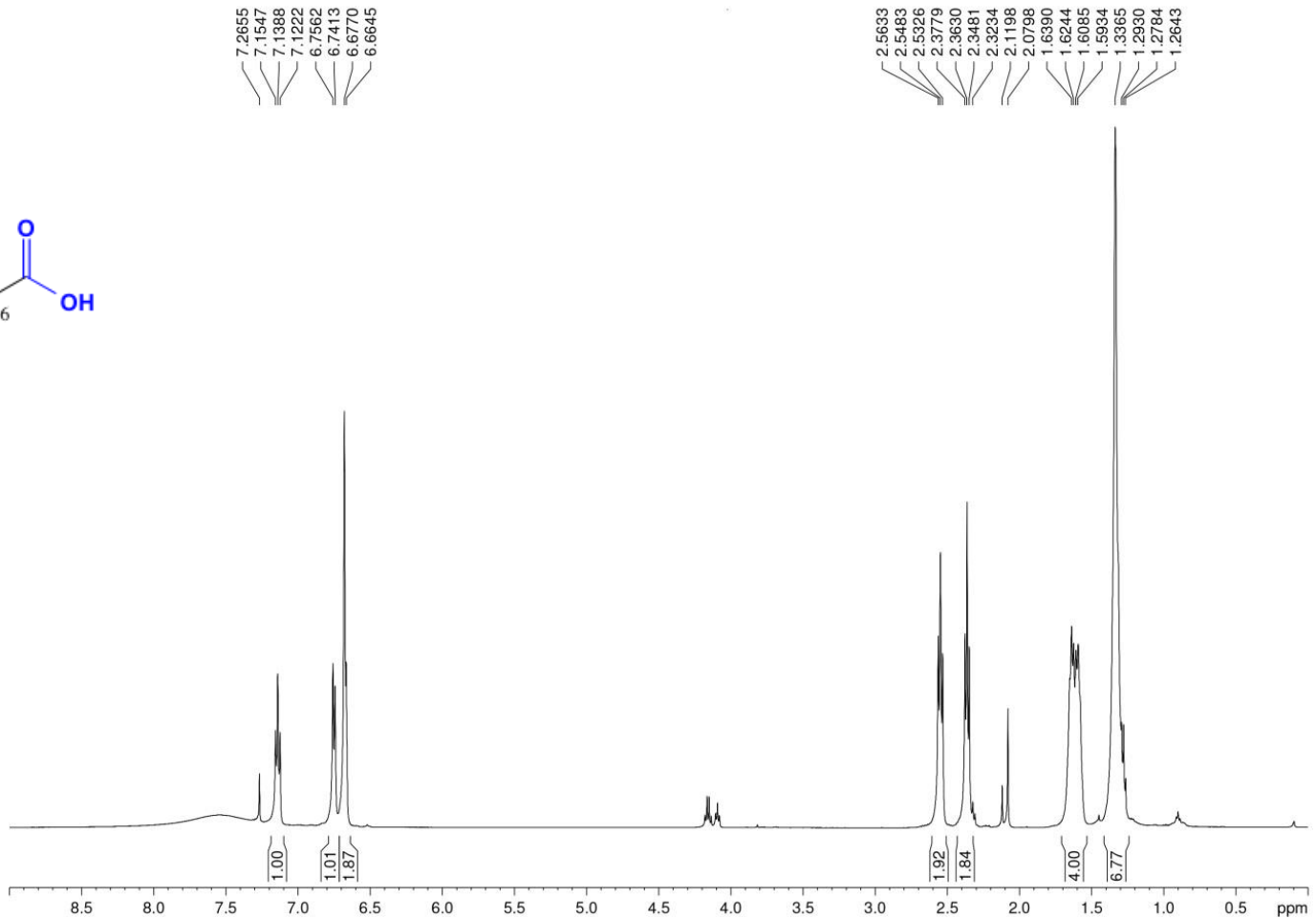
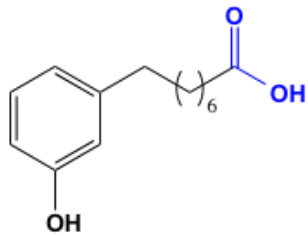
ANEXO 9 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

Ácido 8-(3-Hidróxifenil)octanóico (LDT108)



ANEXO 10 – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃):

Ácido 8-(3-Hidróxifenil)octanóico (LDT108)



Current Data Parameter
 NAME LDT 108
 EXPNO 1
 PROCNO 1

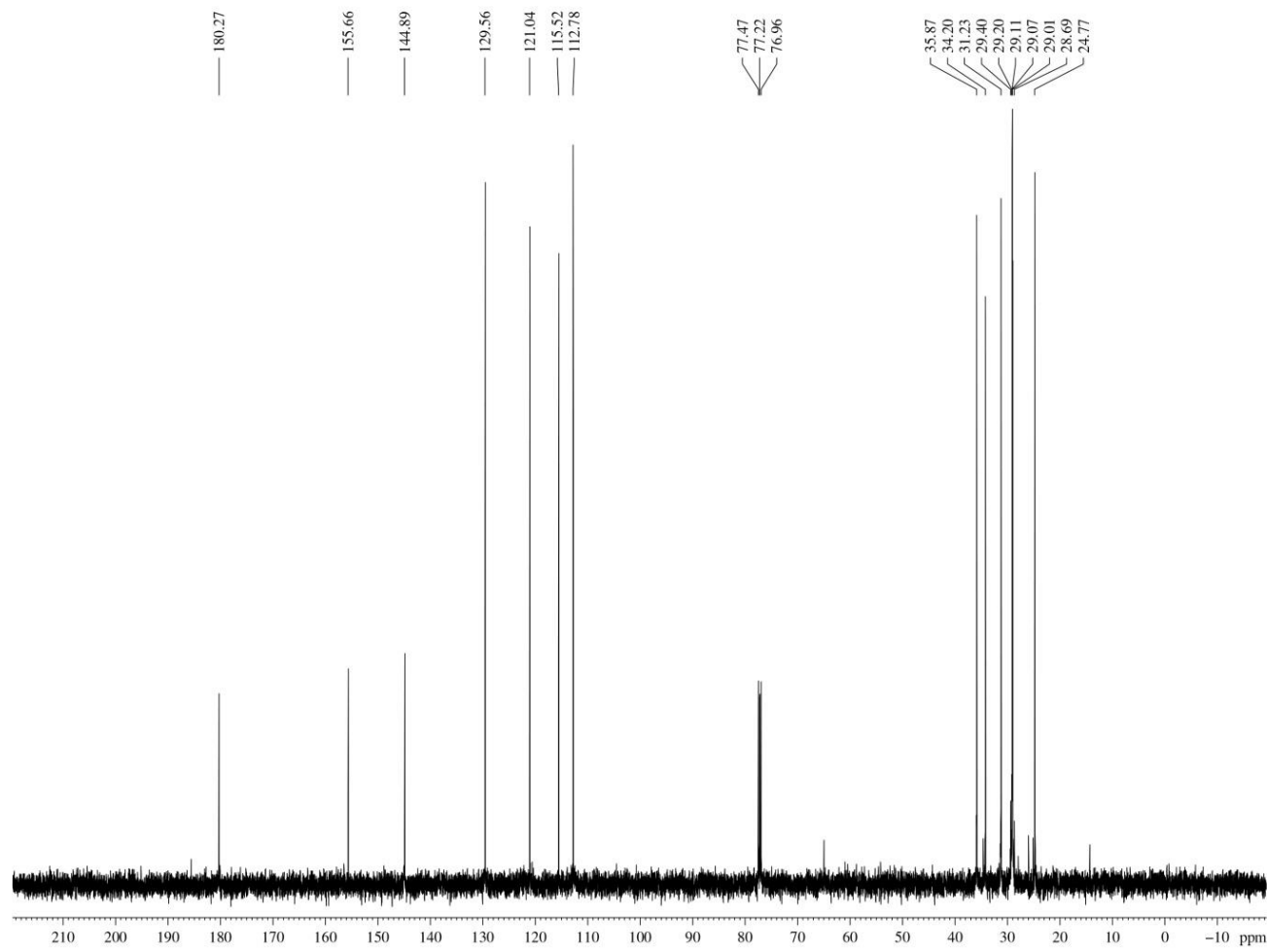
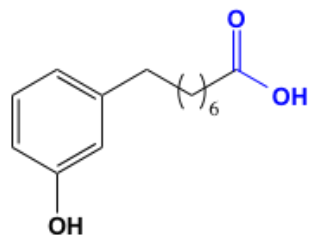
F2 - Acquisition Parame
 Date_ 20151222
 Time 10.08
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1†
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 10330.578 I
 FIDRES 0.157632
 AQ 3.1719923 se
 RG 50.8
 DW 48.400 use
 DE 10.00 usec
 TE 297.2 K
 D1 1.0000000 se
 TD0 1

===== CHANNEL f1
 NUC1 1H
 P1 9.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 499.6030852

F2 - Processing parame
 SI 32768
 SF 499.6000198 I
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 11 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):

Ácido 8-(3-Hidróxifenil)octanóico (LDT108)



```

Current Data Parameters
NAME      LDT108
EXPNO    2
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20151222
Time     10:16
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm BBI 1H-BB
PULPROG  zgpg
TD        65536
SOLVENT  CDCl3
NS        153
DS         4
SWH      30030.029 Hz
FIDRES   0.458222 Hz
AQ        1.091234 sec
RG         32768
DW        16.650 usec
DE         10.00 usec
TE        297.6 K
D1         2.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
DELTA     1.8999998 sec
TDO        1

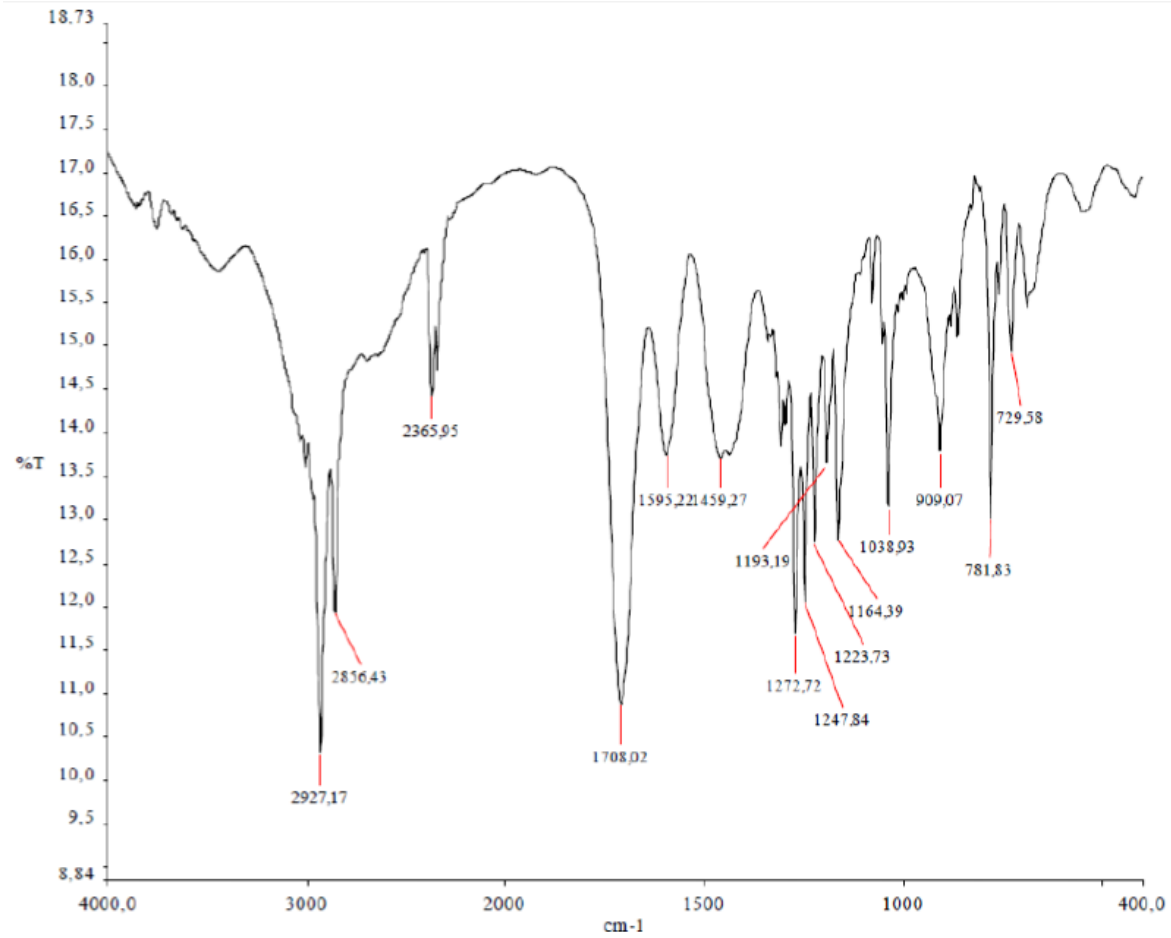
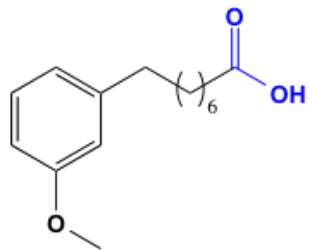
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        13.00 usec
PL1       0.00 dB
SFO1     125.6370824 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2      1H
PCPD2    80.00 usec
PL2       0.00 dB
PL12     18.60 dB
PL13     18.60 dB
SFO2     499.0109984 MHz

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        125.6245046 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```

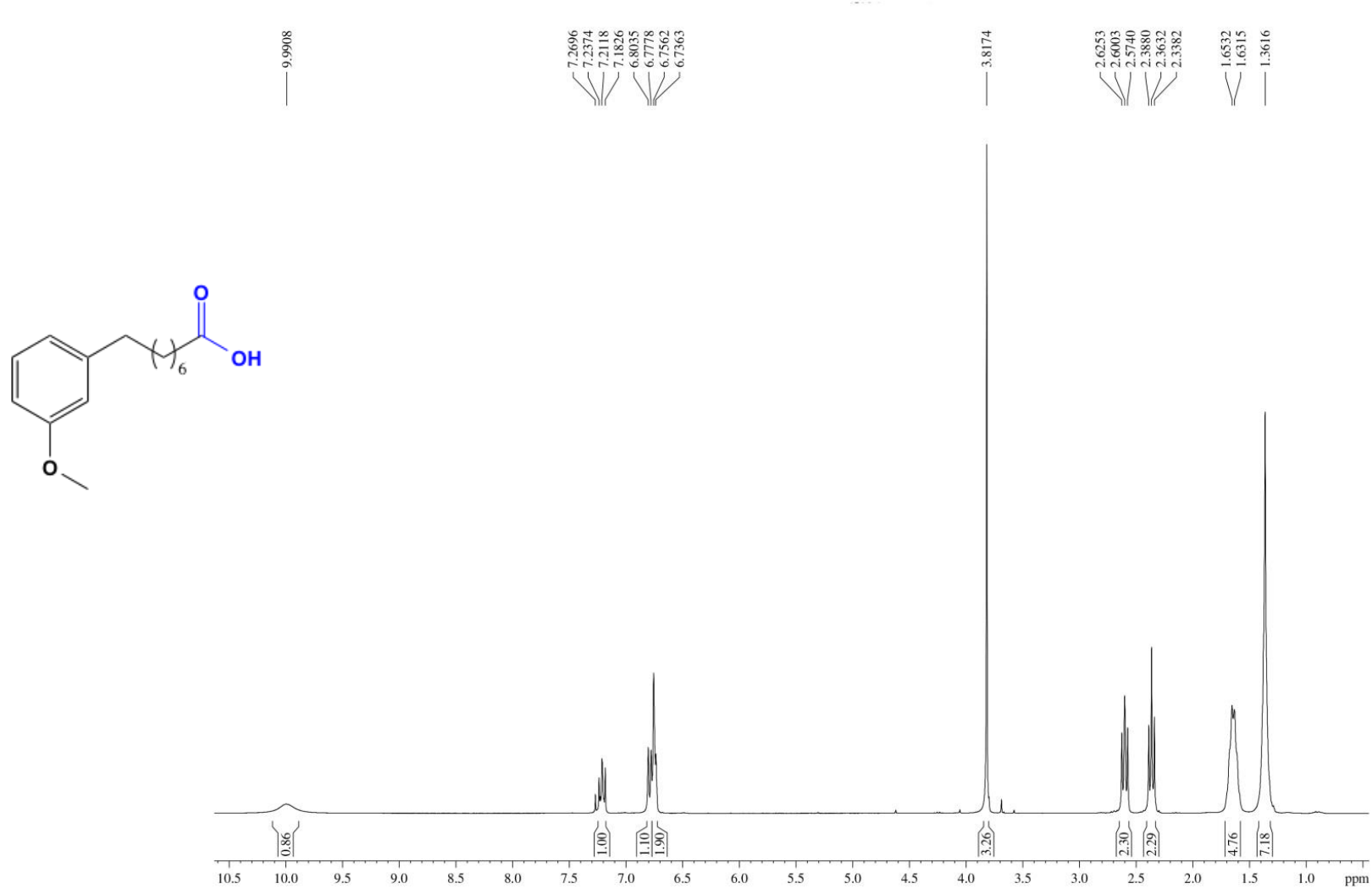

ANEXO 12 – Espectro no infravermelho (cm⁻¹, KBr):

Ácido 8-(3-Metóxfenil)octanóico (LDT80)



ANEXO 13 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3):

Ácido 8-(3-Metóxifenil)octanóico (LDT80)



Current Data Parameters
 NAME Idt 80
 EXPNO 1
 PROCNO 1

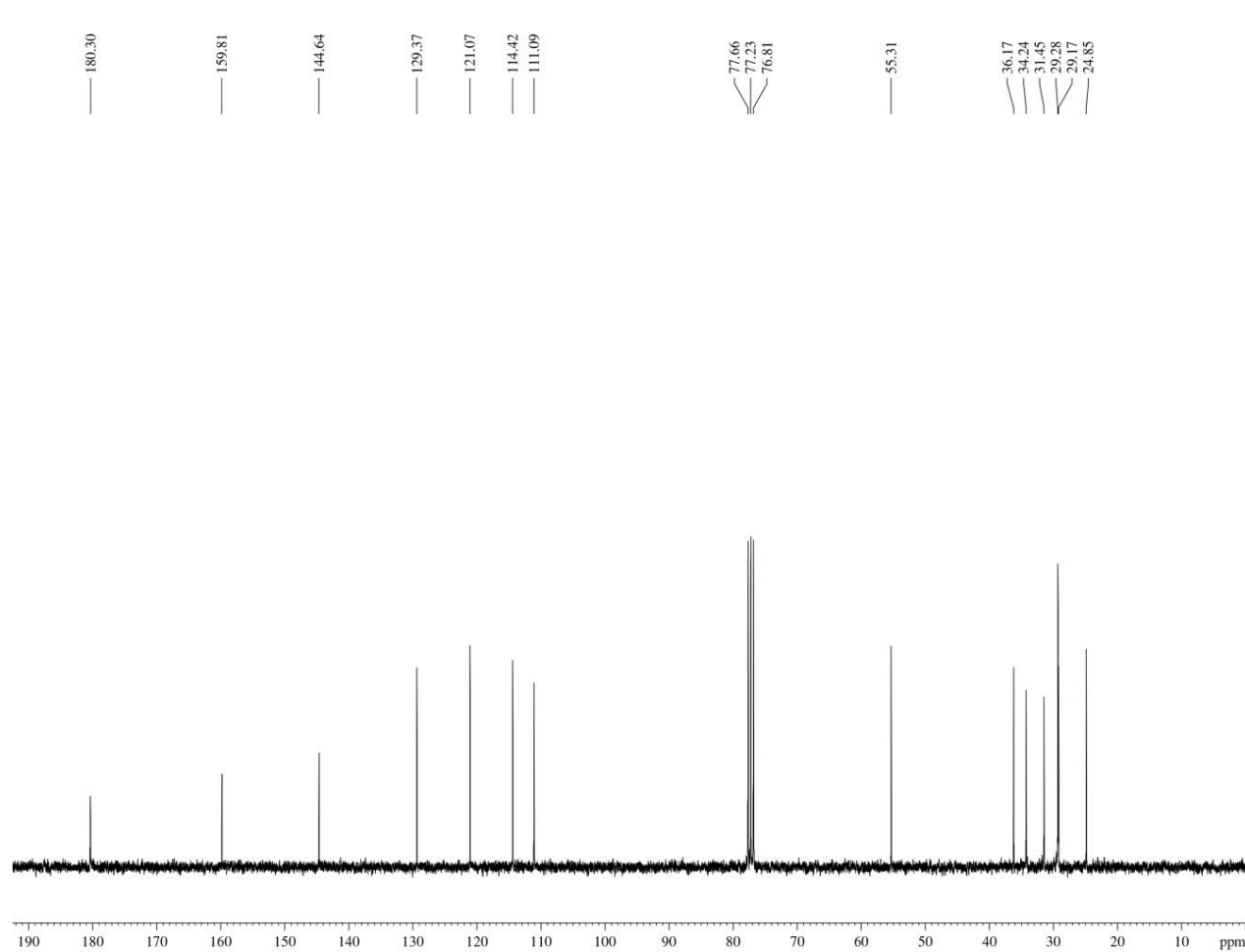
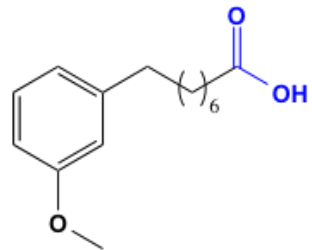
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150925
 Time 16.18
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 7183.908 Hz
 FIDRES 0.199618 Hz
 AQ 4.5613556 sec
 RG 32
 DW 69.600 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 ^1H
 P1 10.25 usec
 PL1 3.00 dB
 SFO1 300.1324010 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300123 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 14 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):

Ácido 8-(3-Metóxifenil)octanóico (LDT80)



```

Current Data Parameters
NAME          jdt 80
EXPNO         2
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20150925
Time          16.29
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm Dual 13C/
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            285
DS            0
SWH           17985.611 Hz
FIDRES        0.548877 Hz
AQ            0.9110004 sec
RG            32768
DW            27.800 usec
DE            10.00 usec
TE            300.2 K
D1            1.0000000 sec
d11           0.0300000 sec
DELTA         0.8999998 sec
TDO           4

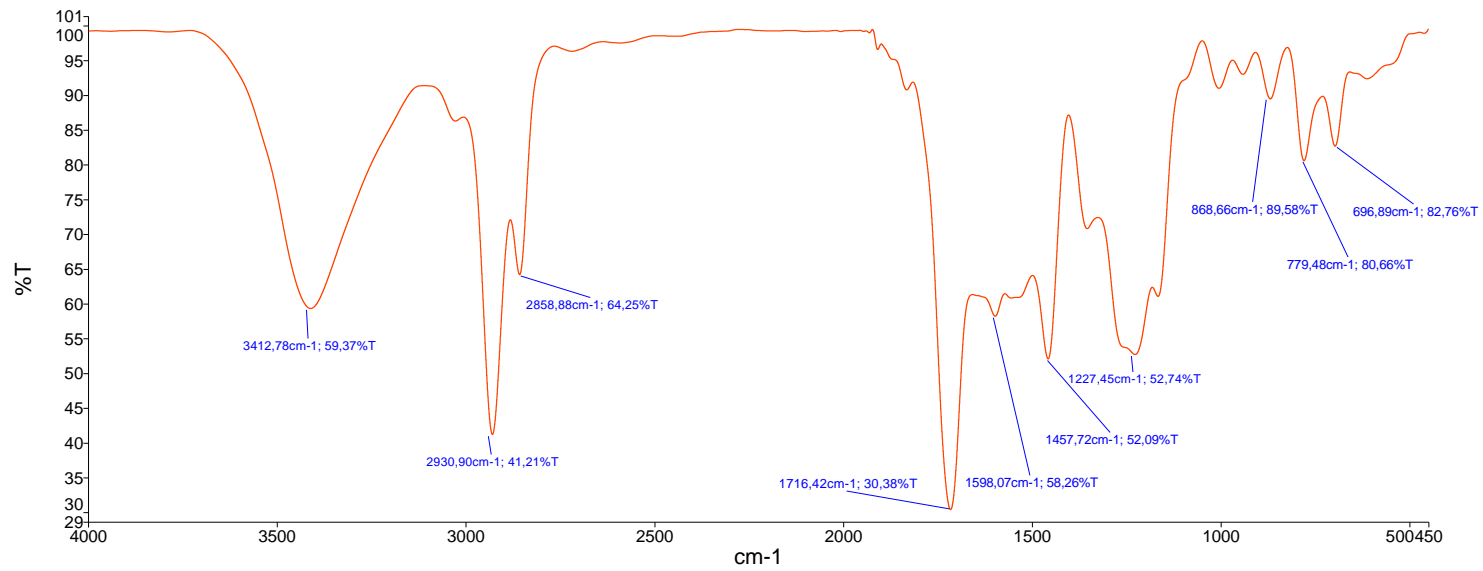
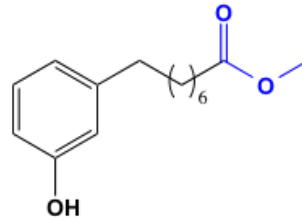
===== CHANNEL f1 =====
NUC1           13C
P1            11.50 usec
PL1            3.00 dB
SFO1          75.4752950 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2            1H
PCPD2          80.00 usec
PL2            3.00 dB
PL12           19.48 dB
PL13           19.48 dB
SFO2          300.1312000 MHz

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            75.4677364 MHz
WDW           EM
SSB            0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```

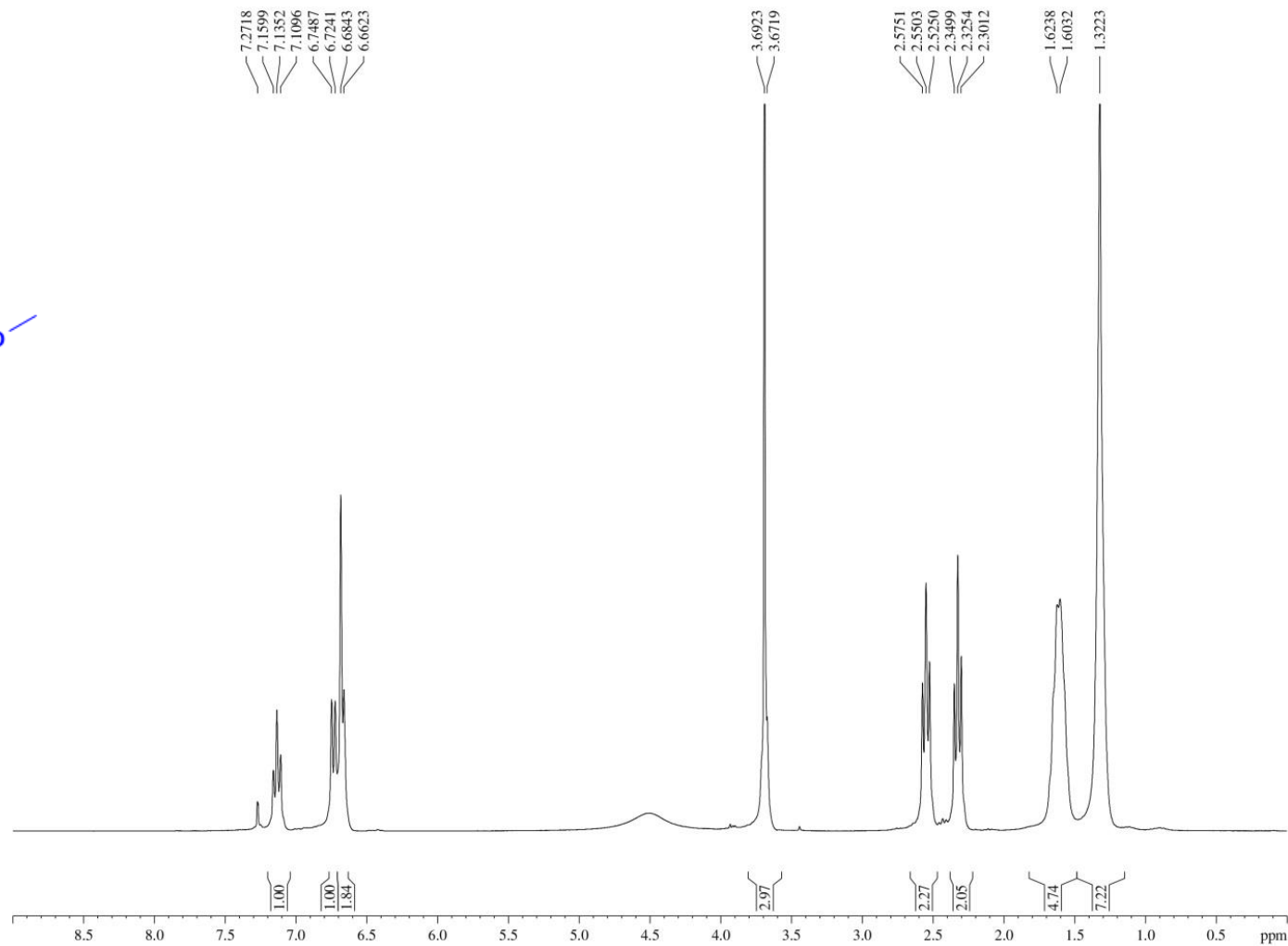
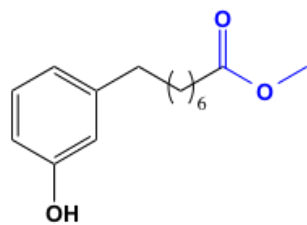
ANEXO 15 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

8-(3-Hidróxifenil)octanoato de metila (LDT108-OMe)



ANEXO 16 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃):

8-(3-Hidróxifenil)octanoato de metila (LDT108-OMe)



Current Data Parameters
 NAME LDT 108-OMe
 EXPNO 1
 PROCNO 1

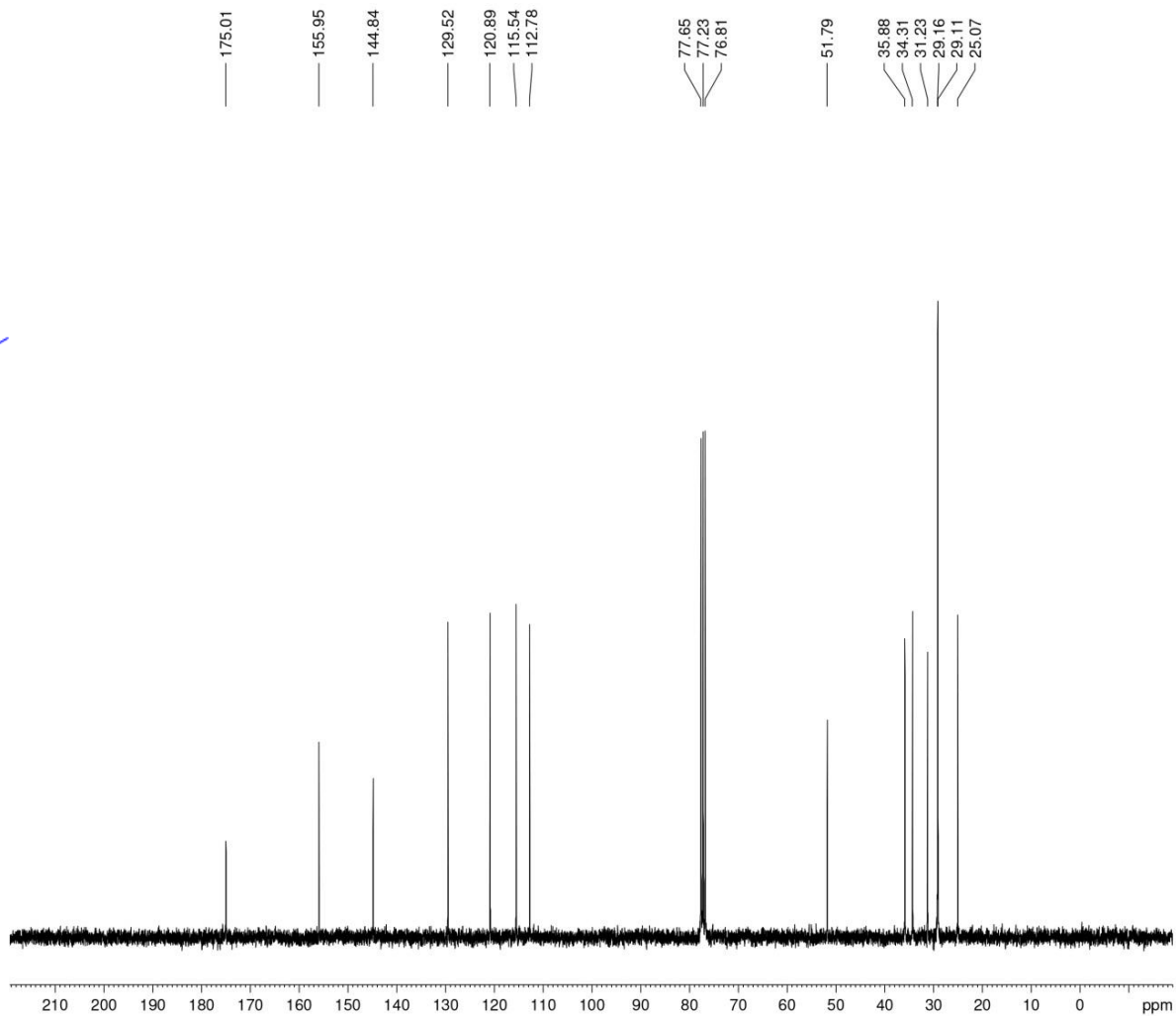
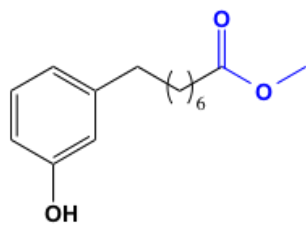
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20151221
 Time 12.41
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 7183.908 Hz
 FIDRES 0.109618 Hz
 AQ 4.5613556 sec
 RG 28.5
 DW 69.600 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.25 usec
 PL1 3.00 dB
 SFO1 300.1324010 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300122 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 17 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):

8-(3-Hidróxifenil)octanoato de metila (LDT108-OMe)



```

Current Data Parameters
NAME      LDT 108-OMe
EXPNO    2
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20151221
Time     12.46
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm Dual 13C/
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       513
DS       0
SWH      17985.611 Hz
FIDRES   0.548877 Hz
AQ       0.9110004 sec
RG       32768
DW       27.800 usec
DE       10.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.0000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    0.89999998 sec
TDO      1

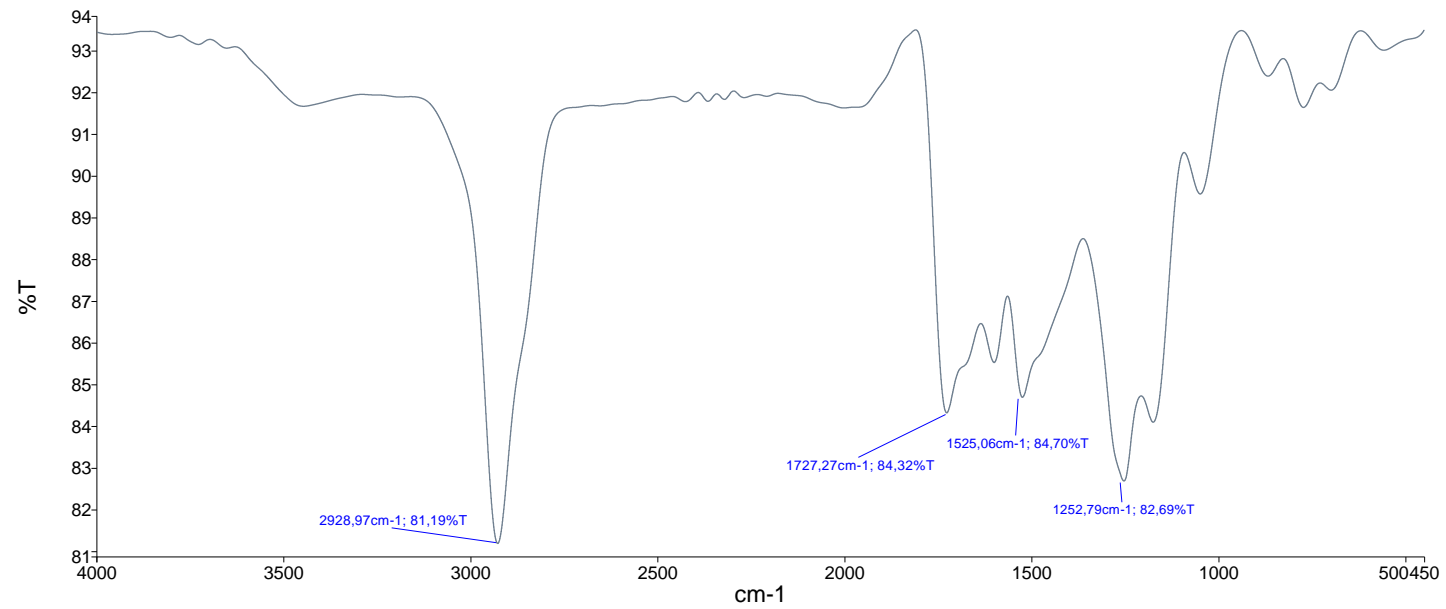
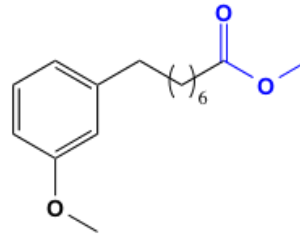
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       11.50 usec
PL1      3.00 dB
SF01     75.4752950 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    80.00 usec
PL2      3.00 dB
PL12     19.48 dB
PL13     19.48 dB
SF02     300.1312000 MHz

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       75.4677374 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
    
```

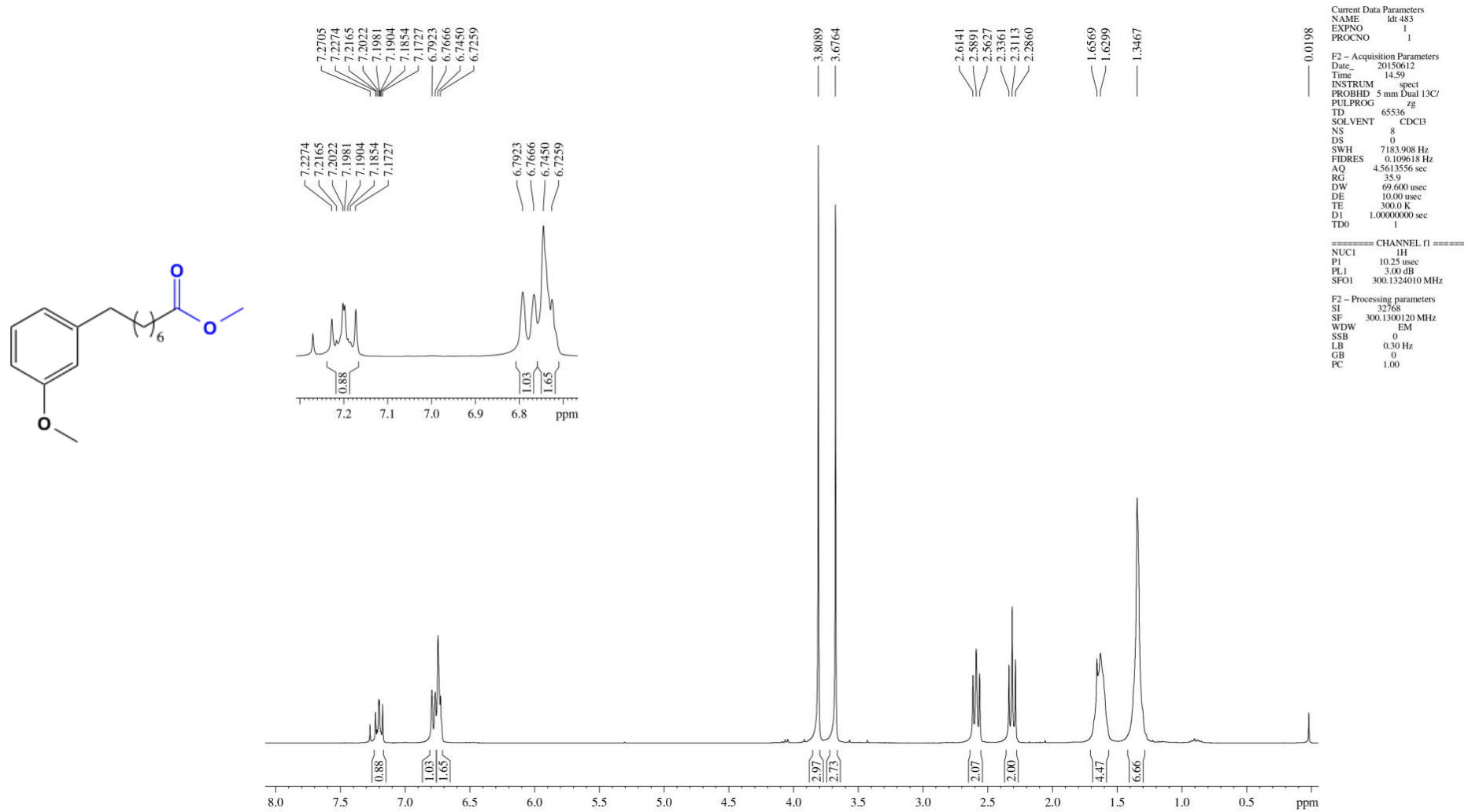
ANEXO 18 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

8-(3-Metóxiifenil)octanoato de metila (LDT483)



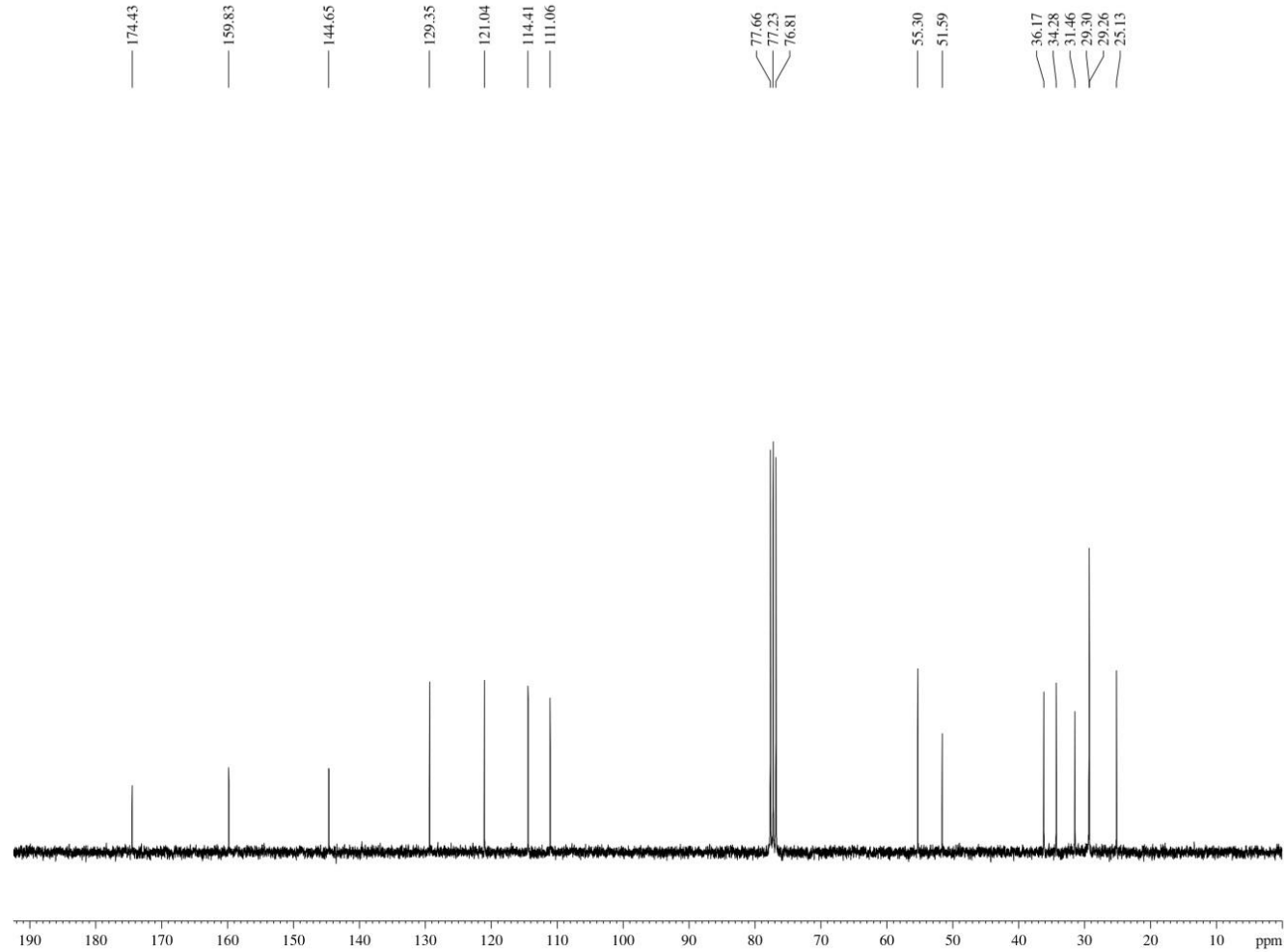
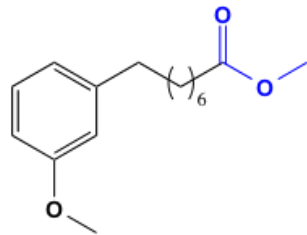
ANEXO 19 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3):

8-(3-Metóxiifenil)octanoato de metila (LDT483)



ANEXO 20 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):

8-(3-Metóxfenil)octanoato de metila (LDT483)



```

Current Data Parameters
NAME      ldt 483
EXPNO    2
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150612
Time     15.13
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm Dual 13C/
PULPROG  zgpg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       256
DS       0
SWH      17985.611 Hz
FIDRES   0.274439 Hz
AQ       1.8219508 sec
RG       32768
DW       27.800 usec
DE       10.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    0.89999998 sec
TD0      1

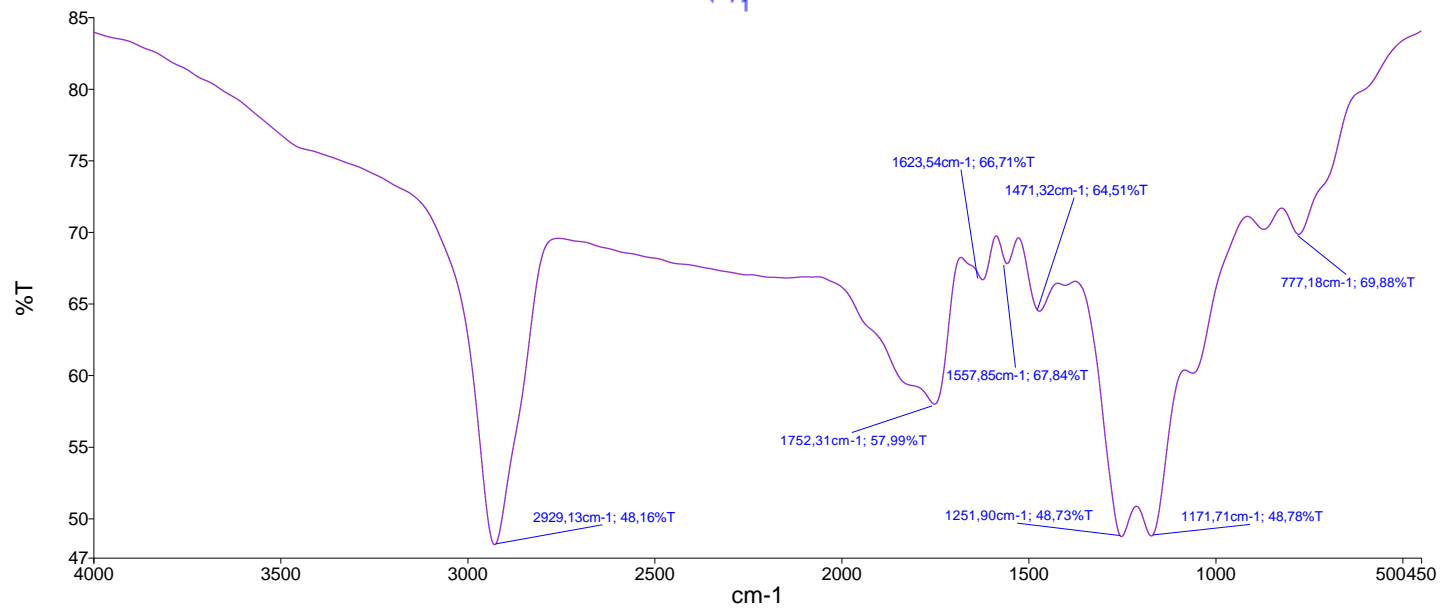
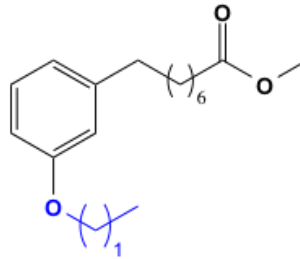
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       11.50 usec
PL1      3.00 dB
SFO1     75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    80.00 usec
PL2      3.00 dB
PL12     19.48 dB
PL13     19.48 dB
SFO2     300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       75.4677360 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
    
```

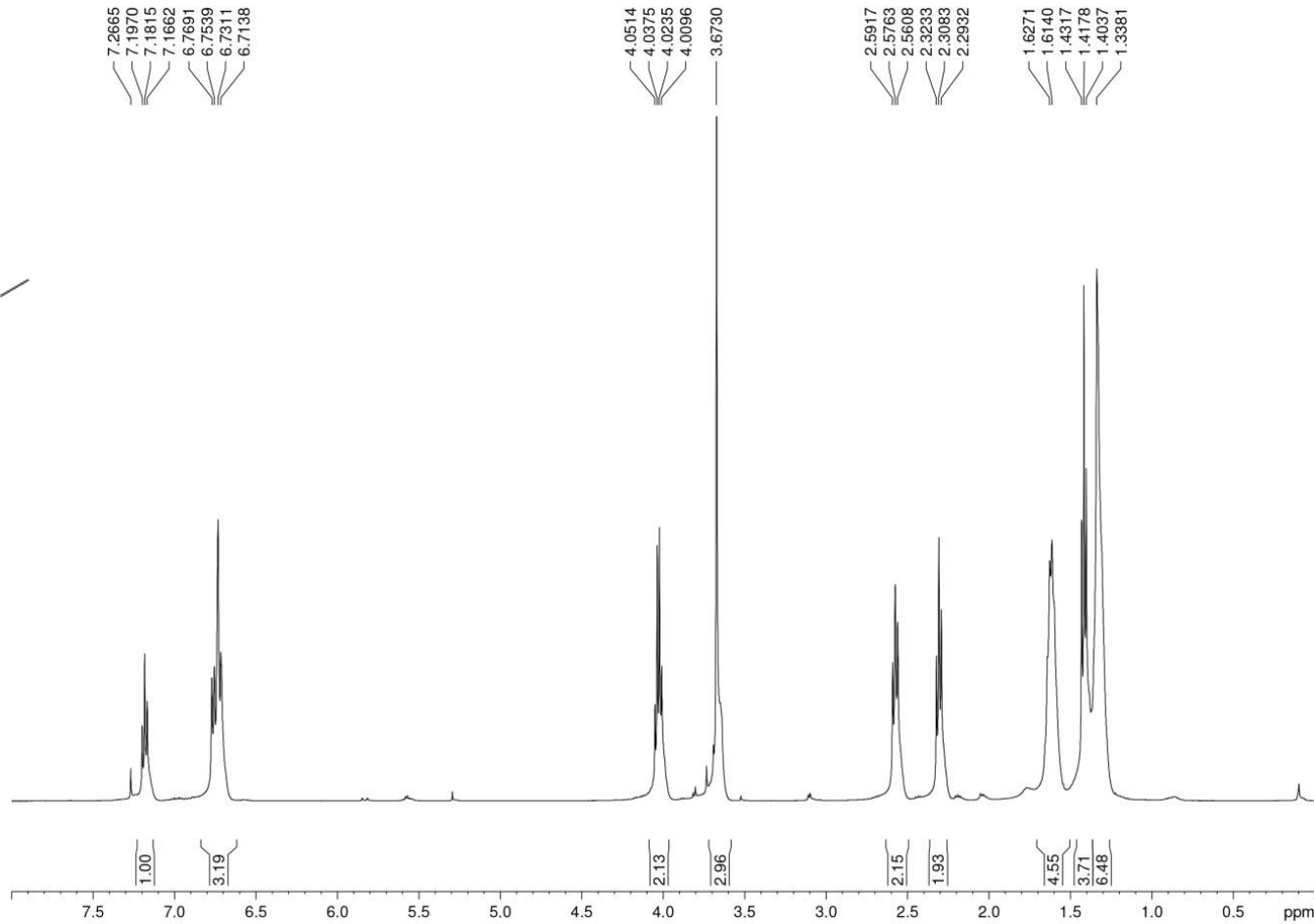
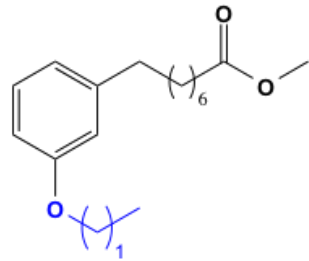
ANEXO 21 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

8-(3-Étóxifenil)octanoato de metila (COM2-OMe)



ANEXO 22 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3):

8-(3-Etóxifenil)octanoato de metila (COM2-OMe)



Current Data Parameter
 NAME COM 2-OM
 EXPNO 1
 PROCNO 1

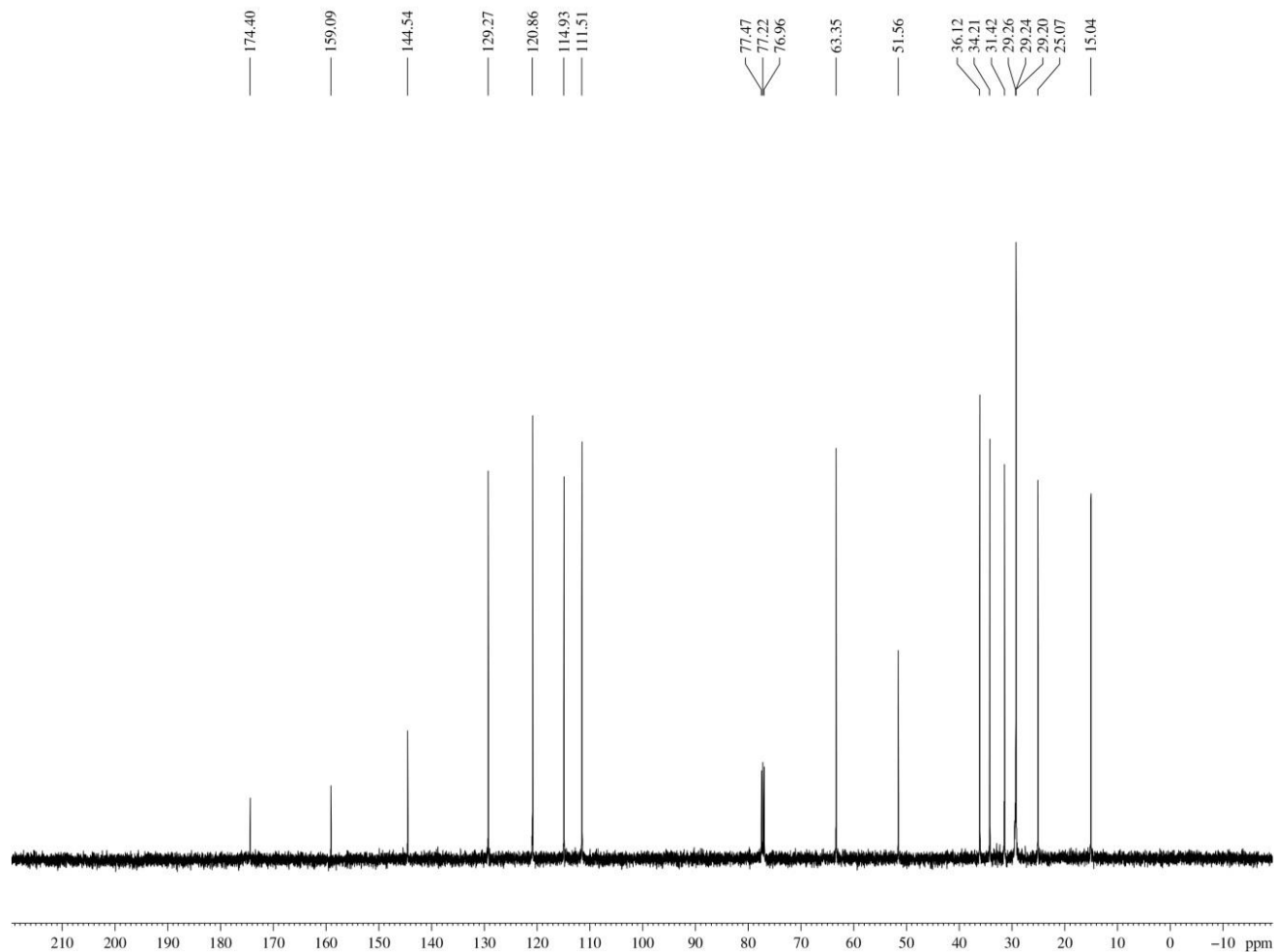
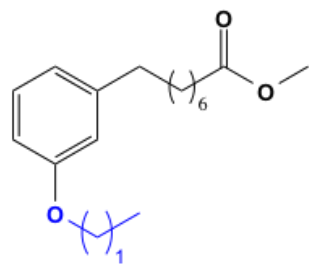
F2 - Acquisition Param
 Date_ 20151221
 Time_ 12.30
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 8
 DS 0
 SWH 10330.578 I
 FIDRES 0.157632
 AQ 3.1719923 s
 RG 50.8
 DW 48.400 use
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 s
 TDO 1

===== CHANNEL f1
 NUC1 ^1H
 P1 9.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 499.6030852

F2 - Processing param
 SI 32768
 SF 499.6000198 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 23 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):

8-(3-Etóxifenil)octanoato de metila (COM2-OMe)



```

Current Data Parameters
NAME      COM2-OMe
EXPNO    2
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20151221
Time     12.35
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm BBI 1H-1B
PULPROG  zgpg
TD        65536
SOLVENT  CDCl3
NS        181
DS         4
SWH       30030.029 Hz
FIDRES    0.458222 Hz
AQ         1.0912244 sec
RG         32768
DWB        16.650 usec
DE         10.00 usec
TE         298.3 K
D1         2.0000000 sec
d11        0.0500000 sec
DELTA     1.8999998 sec
TD0        1

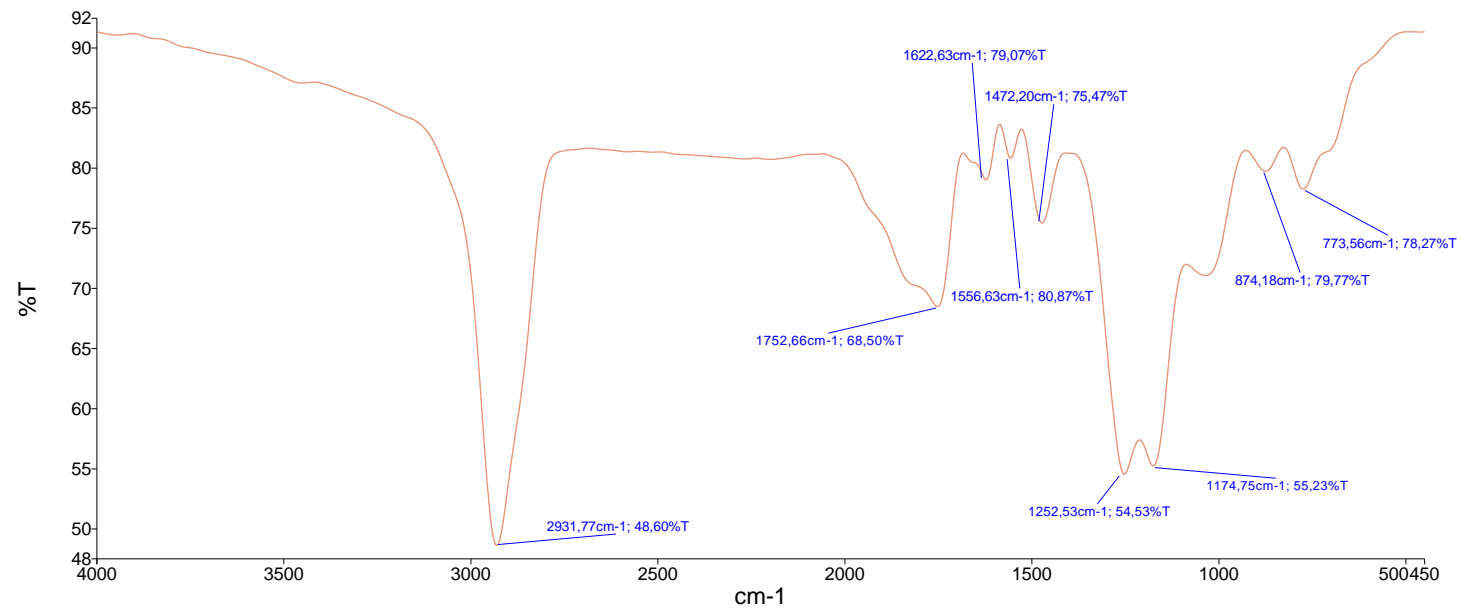
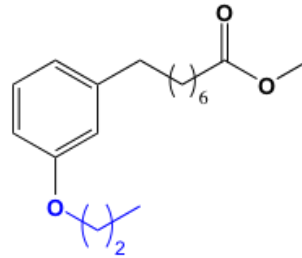
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        13.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1     125.6370824 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     80.00 usec
PL2        0.00 dB
PL12     18.60 dB
PL13     18.60 dB
SFO2     499.6019984 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF        125.6245071 MHz
WDW        EM
SSB         0
LB         1.00 Hz
GB          0
PC         1.40
    
```

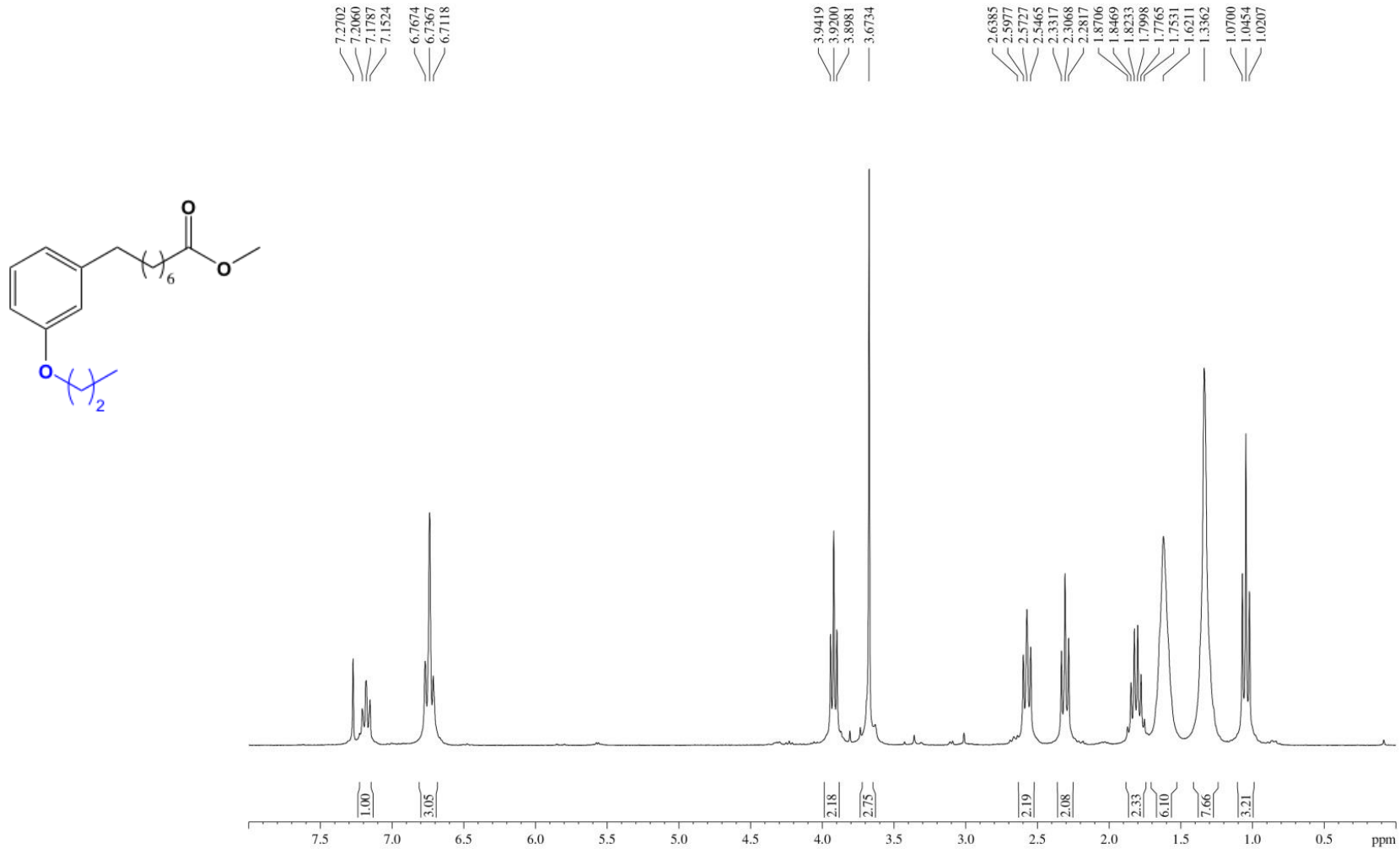
ANEXO 24 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

8-(3-Propóxiifenil)octanoato de metila (COM3-OMe)



ANEXO 25 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3):

8-(3-Propóxifenil)octanoato de metila (COM3-OMe)



Current Data Parameters
 NAME COM 3-OMe
 EXPNO 1
 PROCNO 1

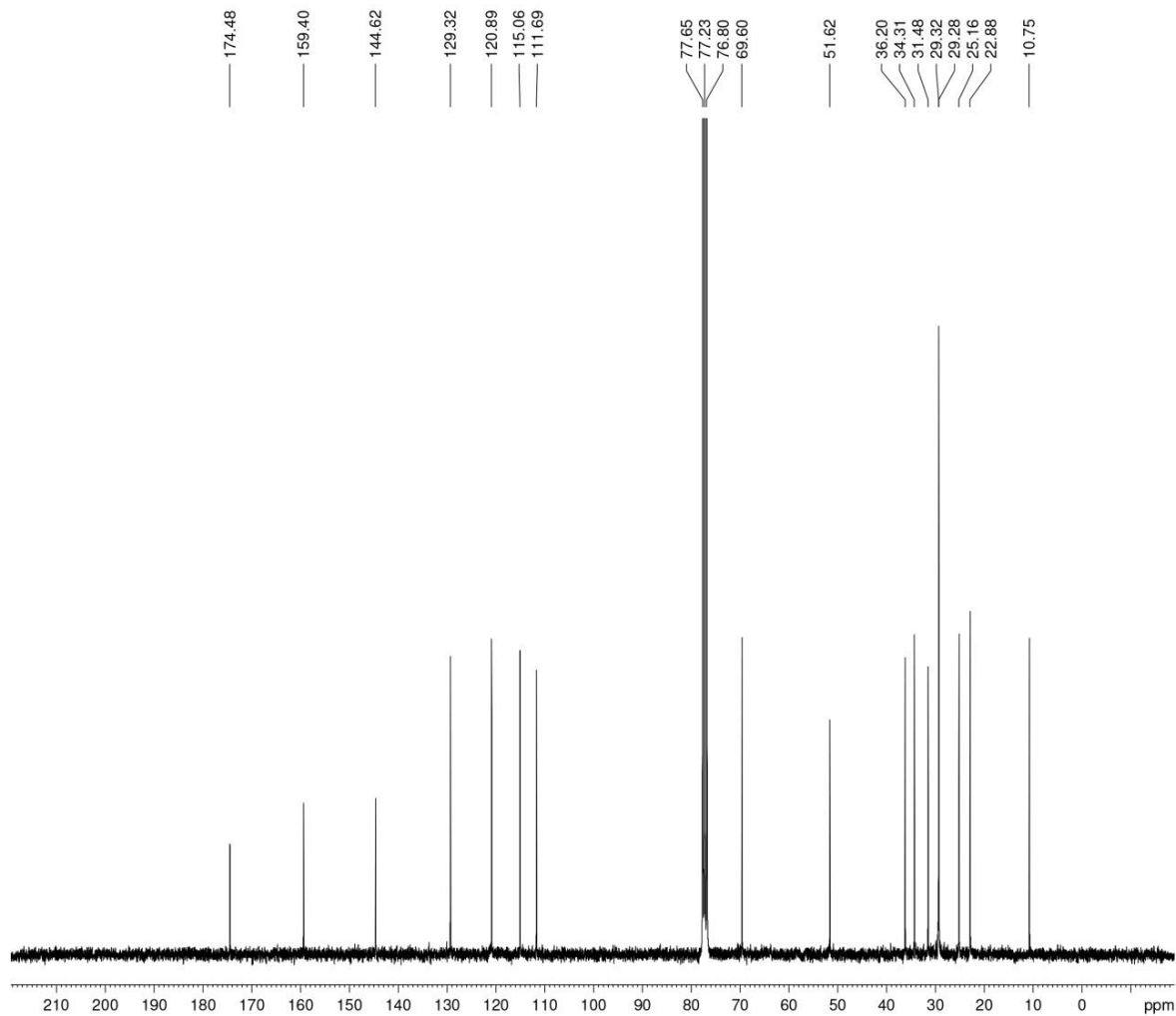
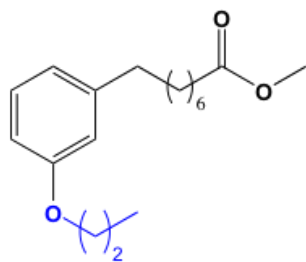
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20151221
 Time 14.45
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 7183.908 Hz
 FIDRES 0.109618 Hz
 AQ 4.561356 sec
 RG 28.5
 DW 69.600 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 ^1H
 P1 10.25 usec
 PL1 3.00 dB
 SFO1 300.1324010 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300122 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 26 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):

8-(3-Propóxifenil)octanoato de metila (COM3-OMe)



```

Current Data Parameters
NAME          COM 3-OMe
EXPNO         2
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20151221
Time         20.22
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm Dual 13C/
PULPROG     zgpg30
TD          32768
SOLVENT     CDCl3
NS          10240
DS          0
SWH         17985.611 Hz
FIDRES      0.548877 Hz
AQ          0.9110004 sec
RG          32768
DW          27.800 usec
DE          10.00 usec
TE          300.0 K
D1          1.0000000 sec
d11         0.0300000 sec
DELTA       0.8999999 sec
TD0         1

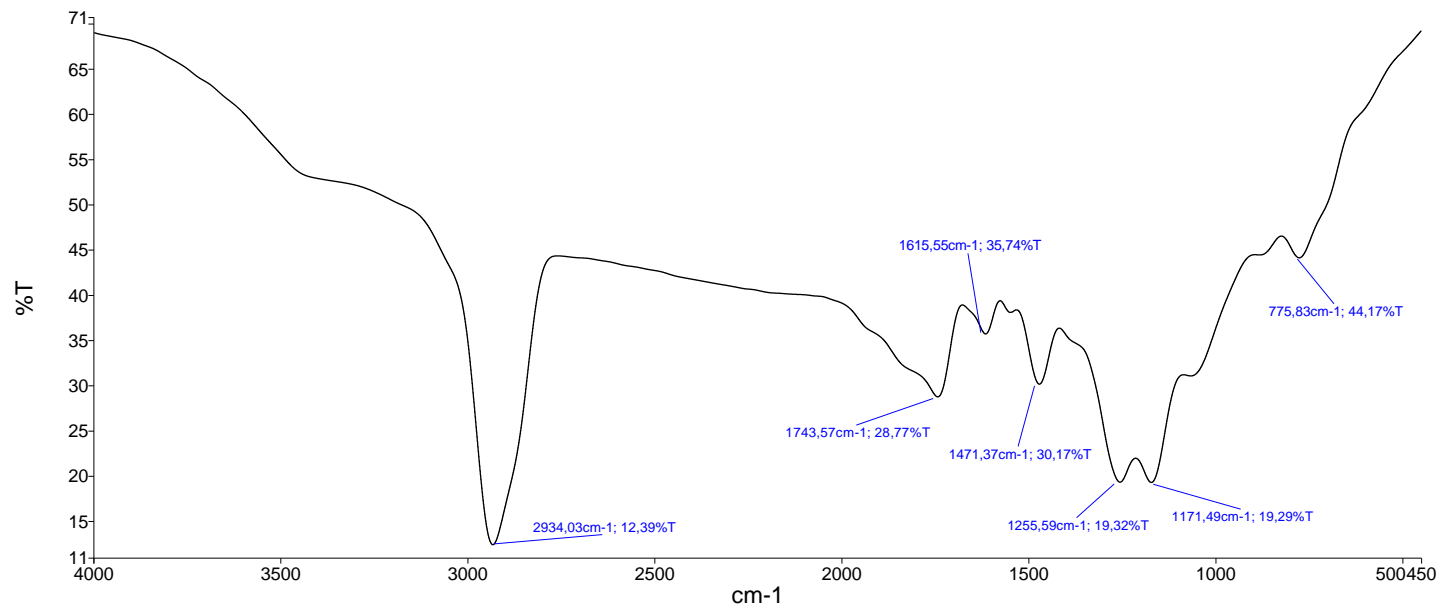
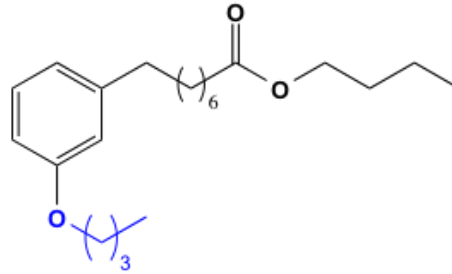
----- CHANNEL f1 -----
NUC1         13C
P1          11.50 usec
PL1         3.00 dB
SF01        75.4752950 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2     waltz16
NUC2         1H
PCPD2       80.00 usec
PL2         3.00 dB
PL12        19.48 dB
PL13        19.48 dB
SF02        300.1312000 MHz

F2 - Processing parameters
SI          65536
SF          75.4677341 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          1.00 Hz
GB          0
PC          1.40
    
```

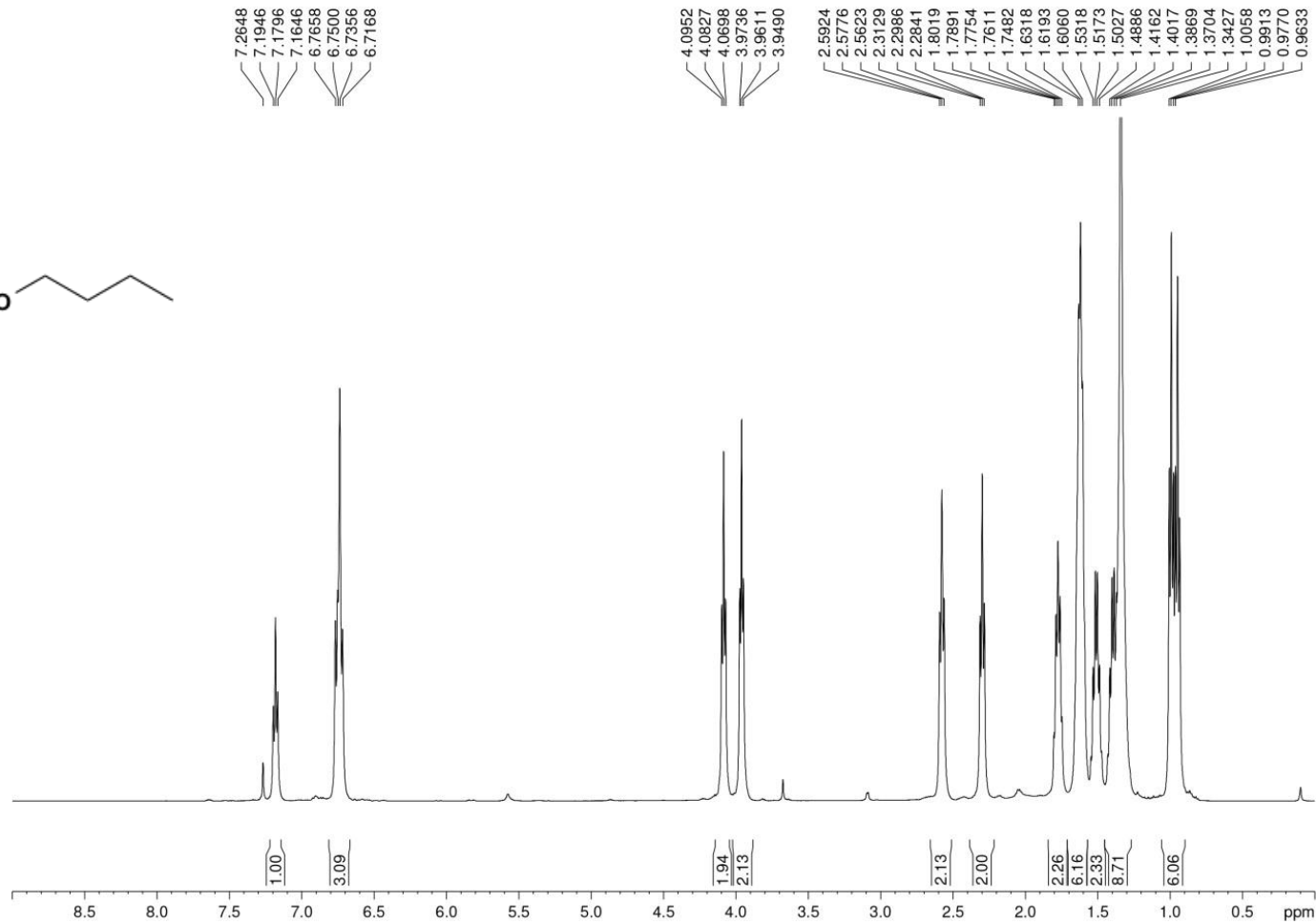
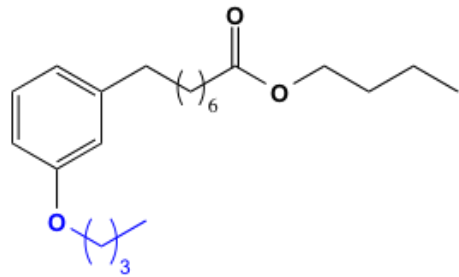
ANEXO 27 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

8-(3-Butóxifenil)octanoato de butila (COM4-OBu)



ANEXO 28 – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃):

8-(3-Butóxifenil)octanoato de butila (COM4-OBu)



Current Data Parameter
 NAME COM 4-OM
 EXPNO 1
 PROCNO 1

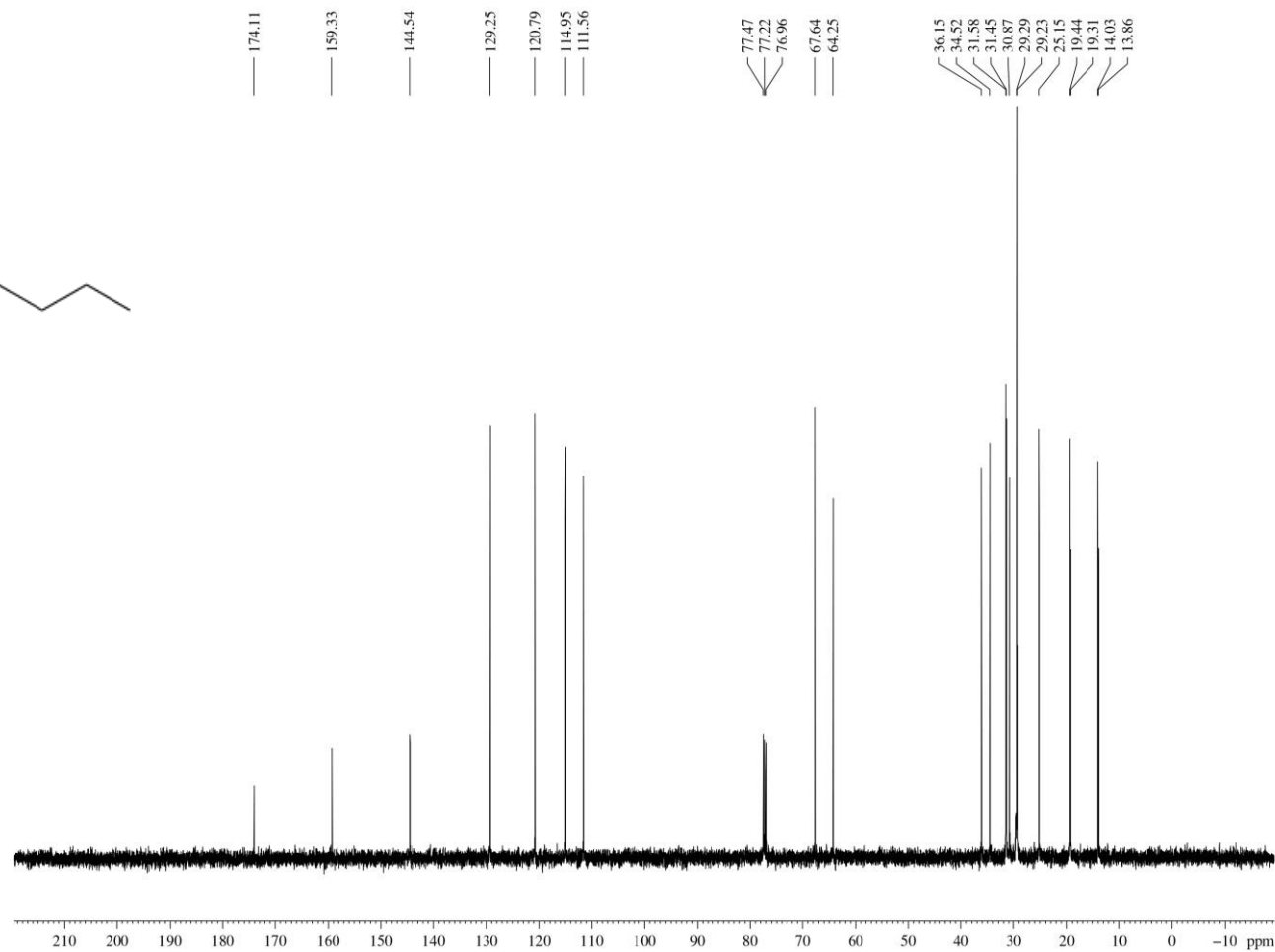
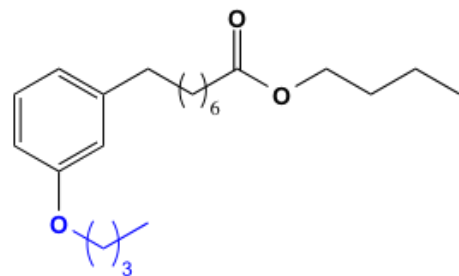
F2 - Acquisition Param
 Date_ 20151221
 Time 13.27
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 10330.578 I
 FIDRES 0.157632
 AQ 3.1719923 se
 RG 50.8
 DW 48.400 use
 DE 10.00 usec
 TE 298.5 K
 D1 1.00000000 se
 TD0 1

===== CHANNEL f1
 NUC1 1H
 P1 9.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 499.6030852

F2 - Processing param
 SI 32768
 SF 499.6000198 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 29 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):

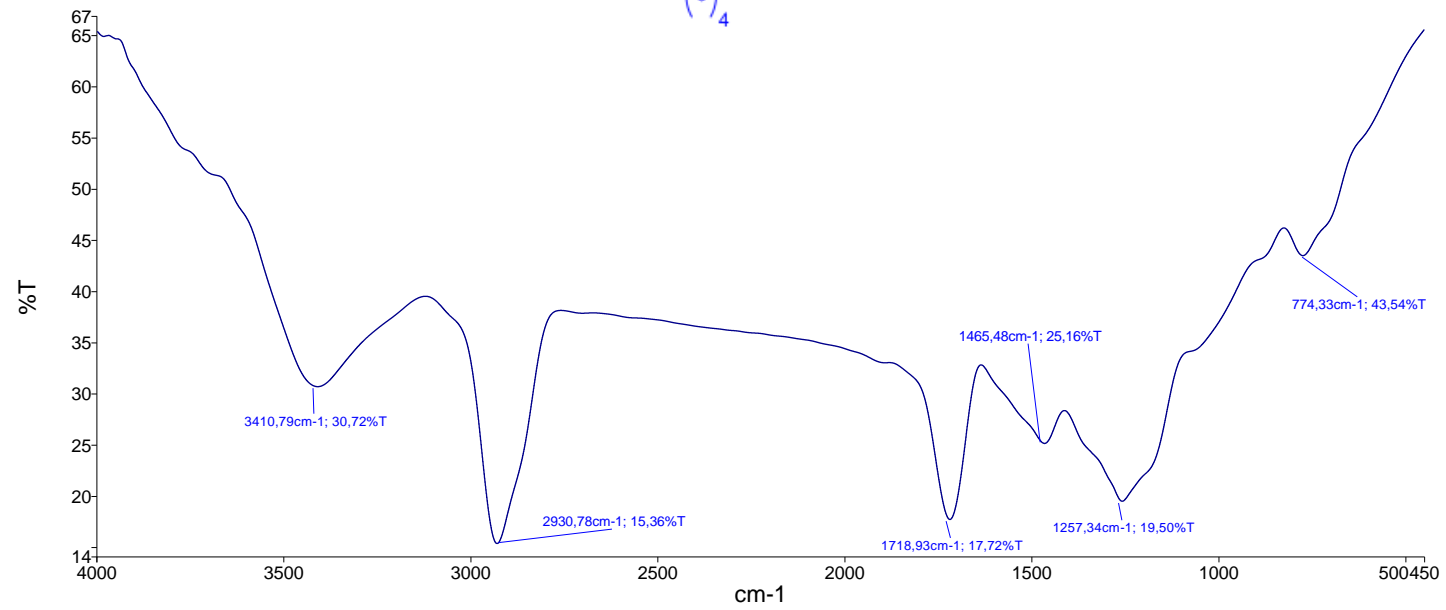
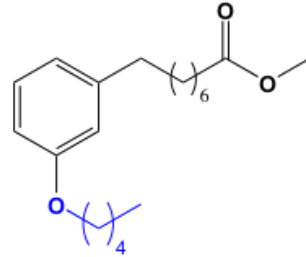
8-(3-Butóxifenil)octanoato de butila (COM4-OBu)



Current Data Parameters
 Date: 20151221
 NAME: COM4-OBu
 EXPNO: 2
 PROCNO: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20151221
 Time: 13.30
 INSTRUM: spect
 PROBRD: 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG: zgpg30
 TD: 65536
 SOLVENT: CDCl3
 NS: 1024
 DS: 4
 SWH: 30030.029 Hz
 FIDRES: 0.49222 Hz
 AQ: 1.0912344 sec
 RG: 32768
 DW: 16.650 usec
 DE: 10.00 usec
 TE: 298.8 K
 D1: 2.0000000 sec
 d11: 0.0300000 sec
 DELTA: 1.3999998 sec
 TDO: 1
 ===== CHANNEL f1 =====
 NUC1: ^{13}C
 P1: 13.00 usec
 PL1: 0.00 dB
 SFO1: 125.6370824 MHz
 ===== CHANNEL f2 =====
 CHOPRG2: waltz16
 NUC2: ^1H
 PCPD2: 80.00 usec
 PL2: 0.00 dB
 PL12: 18.60 dB
 PL13: 18.60 dB
 SFO2: 499.6019984 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 125.6245057 MHz
 WDW: EM
 SSB: 0
 LB: 1.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.40

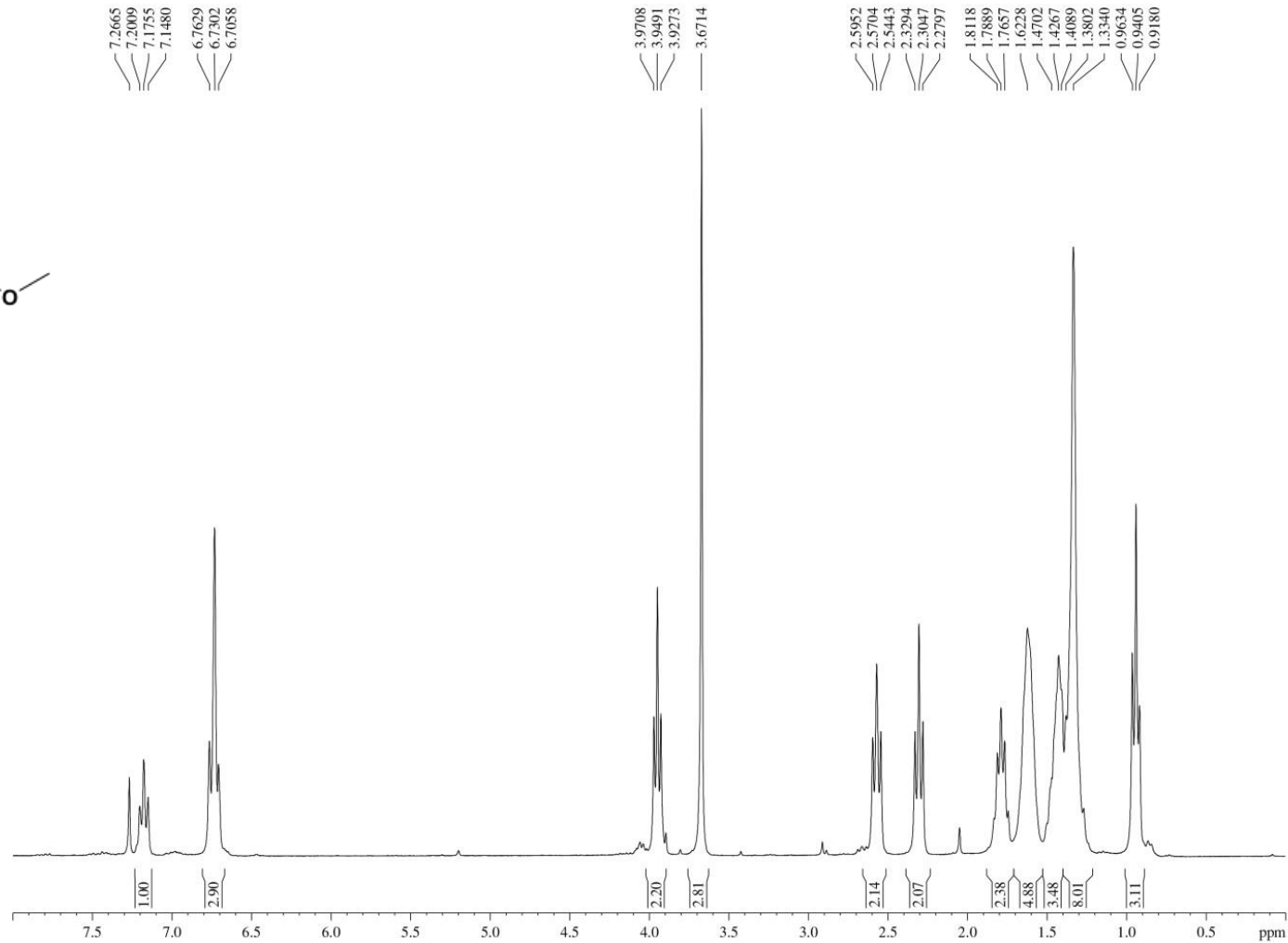
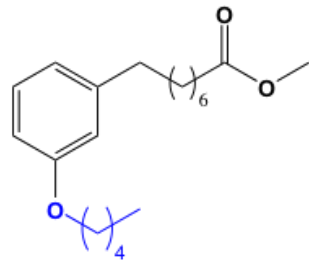
ANEXO 30 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

8-(3-Pentóxiifenil)octanoato de metila (COM5-OMe)



ANEXO 31 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3):

8-(3-Pentóxfenil)octanoato de metila (COM5-OMe)



Current Data Parameters
 NAME COM 5 Ome
 EXPNO 1
 PROCNO 1

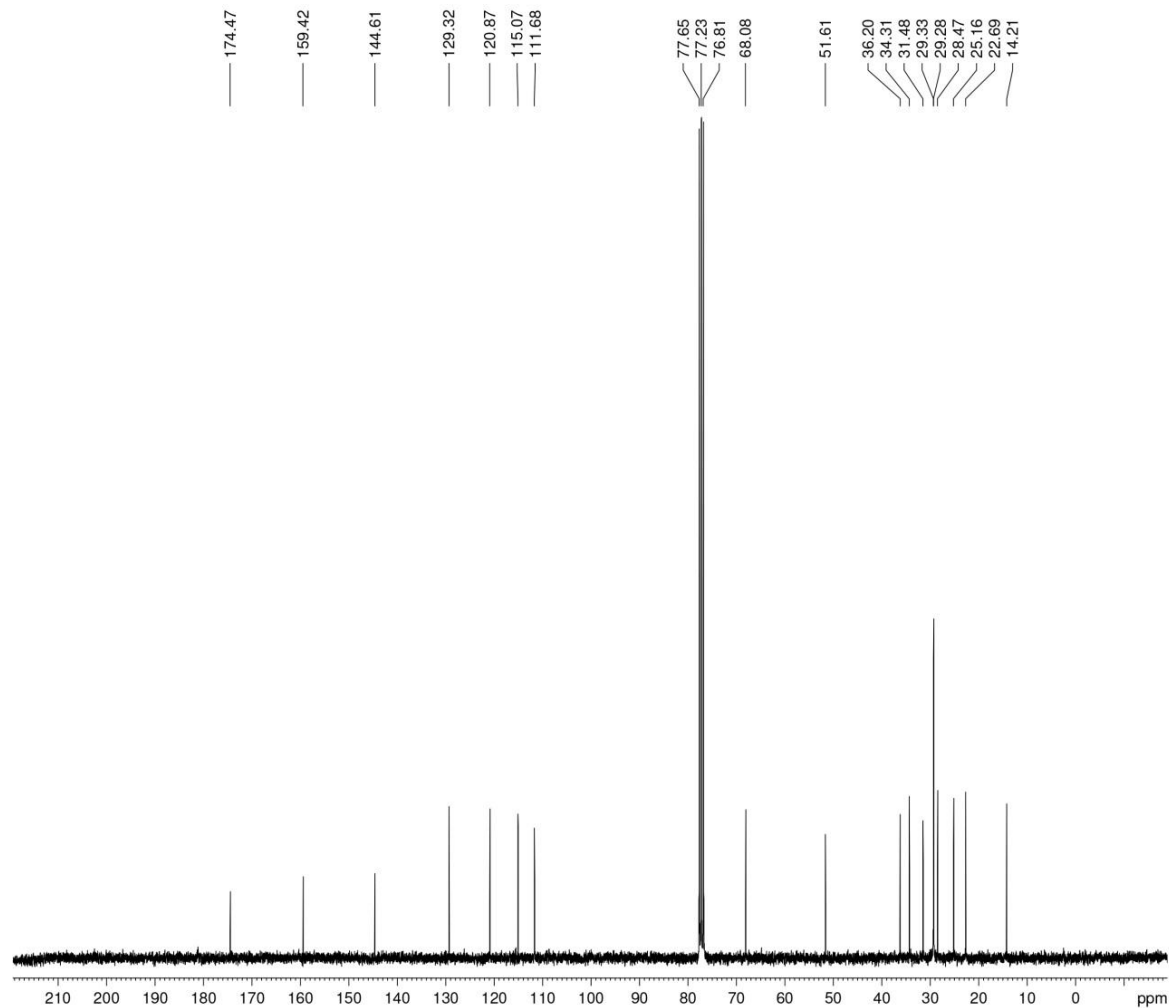
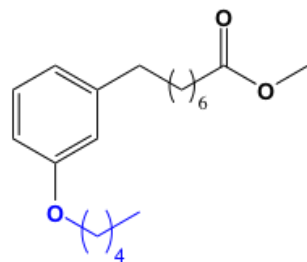
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160321
 Time 13.21
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 7183.908 Hz
 FIDRES 0.109618 Hz
 AQ 4.5613556 sec
 RG 40.3
 DW 69.600 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 ^1H
 P1 10.25 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 300.1324010 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300133 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 32 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):

8-(3-Pentóxfenil)octanoato de metila (COM5-OMe)



```

Current Data Parameters
NAME          COM 5 One
EXPNO         2
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20160321
Time          13:46
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm Dual 13C/
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            1820
DS            0
SWH           17985.611 Hz
FIDRES        0.548877 Hz
AQ            0.9110094 sec
RG            32768
DW            27.800 usec
DE            10.00 usec
TE            300.0 K
D1            1.0000000 sec
d11           0.0300000 sec
DELTA         0.89999998 sec
TDO           1

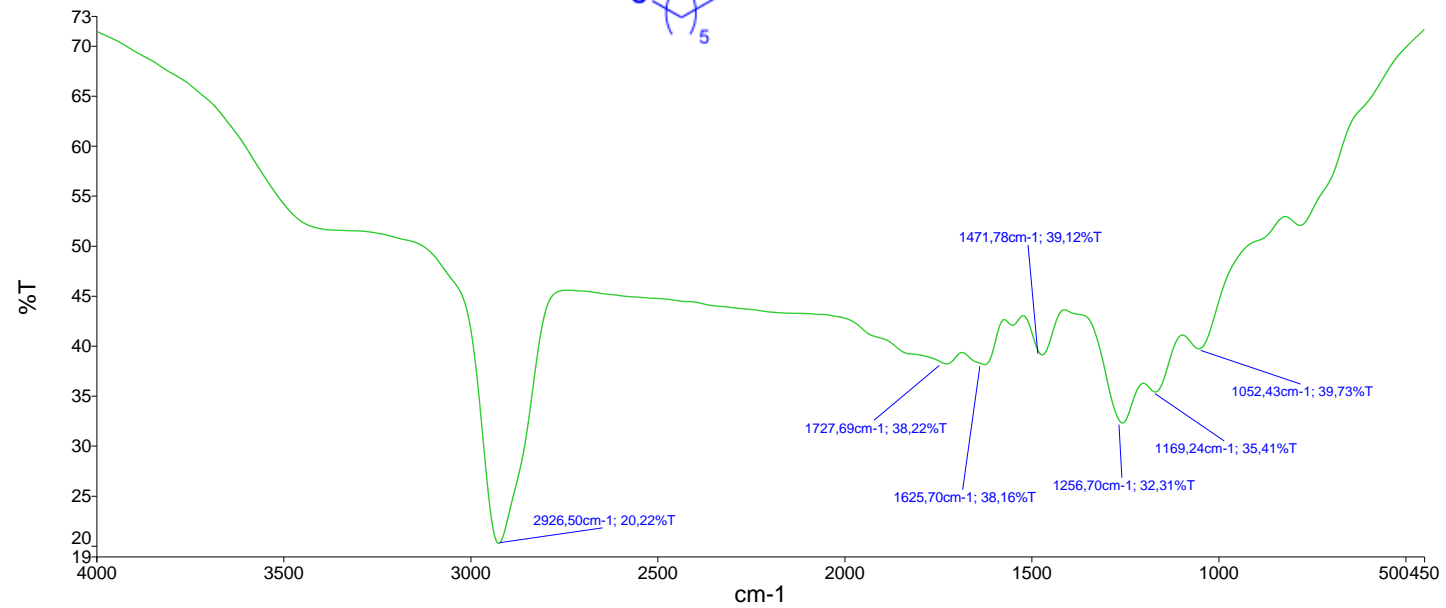
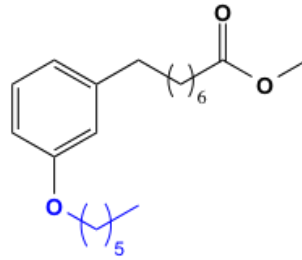
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            11.50 usec
PL1           3.00 dB
SFO1          75.4752950 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         80.00 usec
PL2           3.00 dB
PL12          19.48 dB
PL13          19.48 dB
SFO2          300.1312000 MHz

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            75.4677340 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```

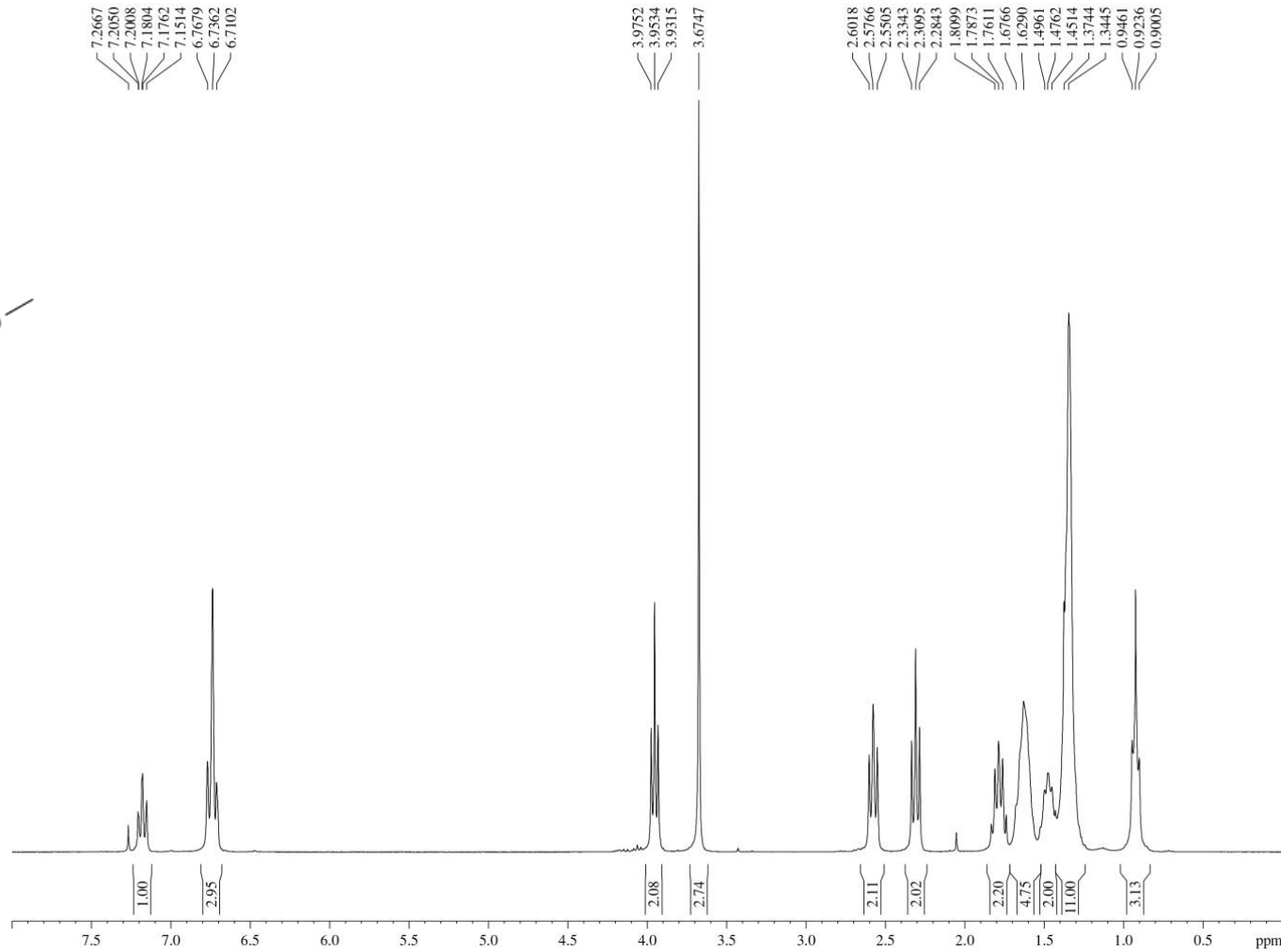
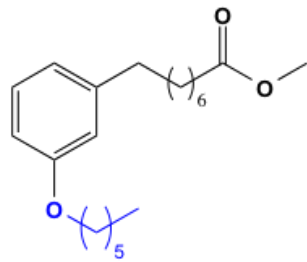
ANEXO 33 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

8-(3-Hexóxilfenil)octanoato de metila (COM6-OMe)



ANEXO 34 – Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

8-(3-Hexóxiifenil)octanoato de metila (COM6-OMe)



Current Data Parameters
 NAME COM 6 Ome
 EXPNO 1
 PROCNO 1

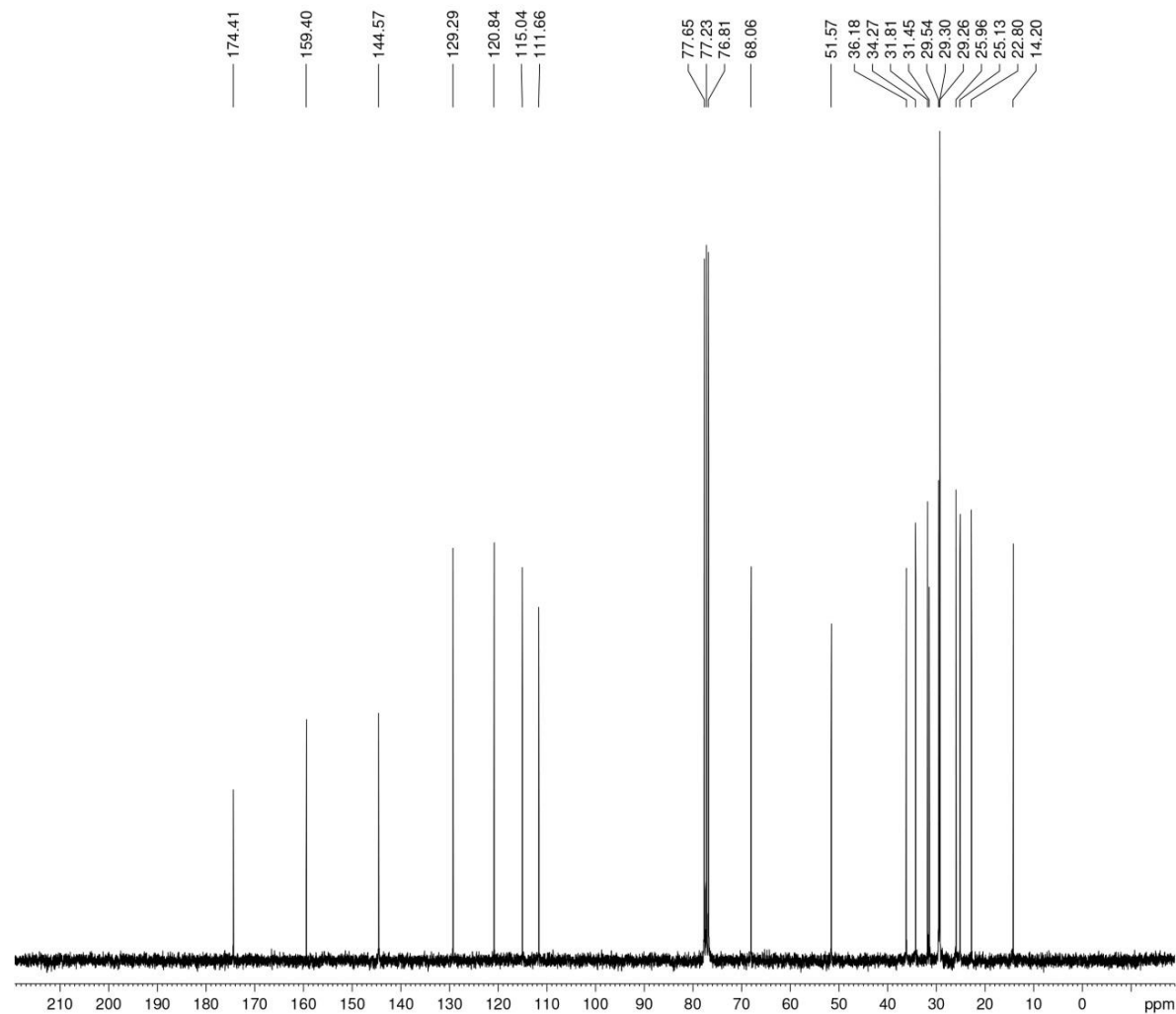
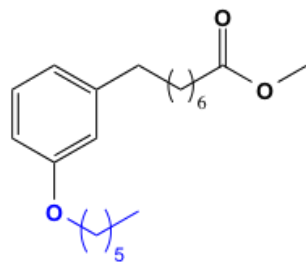
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160321
 Time 15.33
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 7183.908 Hz
 FIDRES 0.109618 Hz
 AQ 4.5613556 sec
 RG 40.3
 DW 69.600 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.25 usec
 PL1 3.00 dB
 SFO1 300.1324010 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300133 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 35 – Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

8-(3-Hexóxiifenil)octanoato de metila (COM6-OMe)



```

Current Data Parameters
NAME          COM 6 One
EXPNO        2
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20160321
Time         16.07
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm Dual 13C/
PULPROG      zgpg30
TD           32768
SOLVENT      CDCl3
NS           1024
DS           0
SWH          17985.611 Hz
FIDRES       0.548877 Hz
AQ           0.9110004 sec
RG           32768
DM           27.800 usec
DE           10.00 usec
TE           300.0 K
D1           1.00000000 sec
d11          0.03000000 sec
DELTA        0.89999998 sec
TD0          1

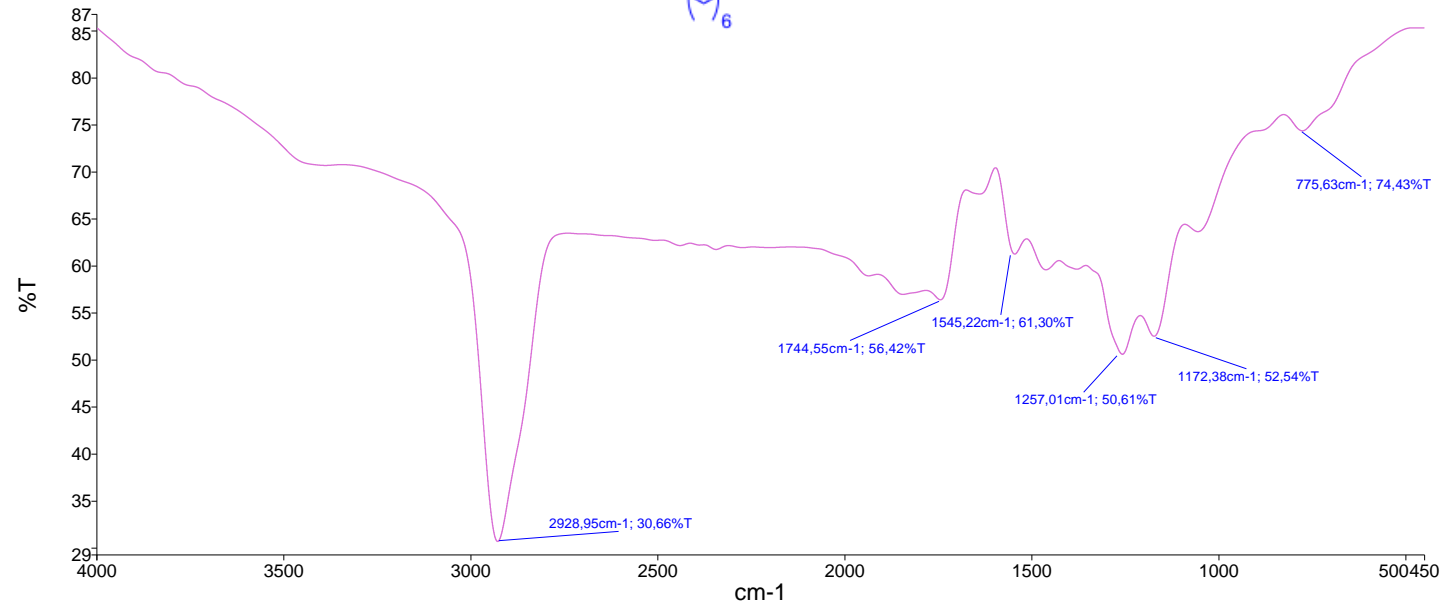
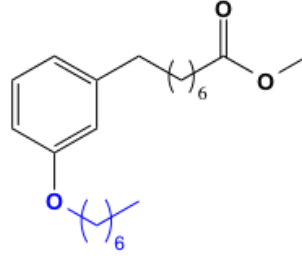
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            11.50 usec
PL1           3.00 dB
SFO1          75.4752950 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2      waltz16
NUC2          1H
PCPD2        80.00 usec
PL2           3.00 dB
PL12         19.48 dB
PL13         19.48 dB
SFO2          300.1312000 MHz

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            75.4677363 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```

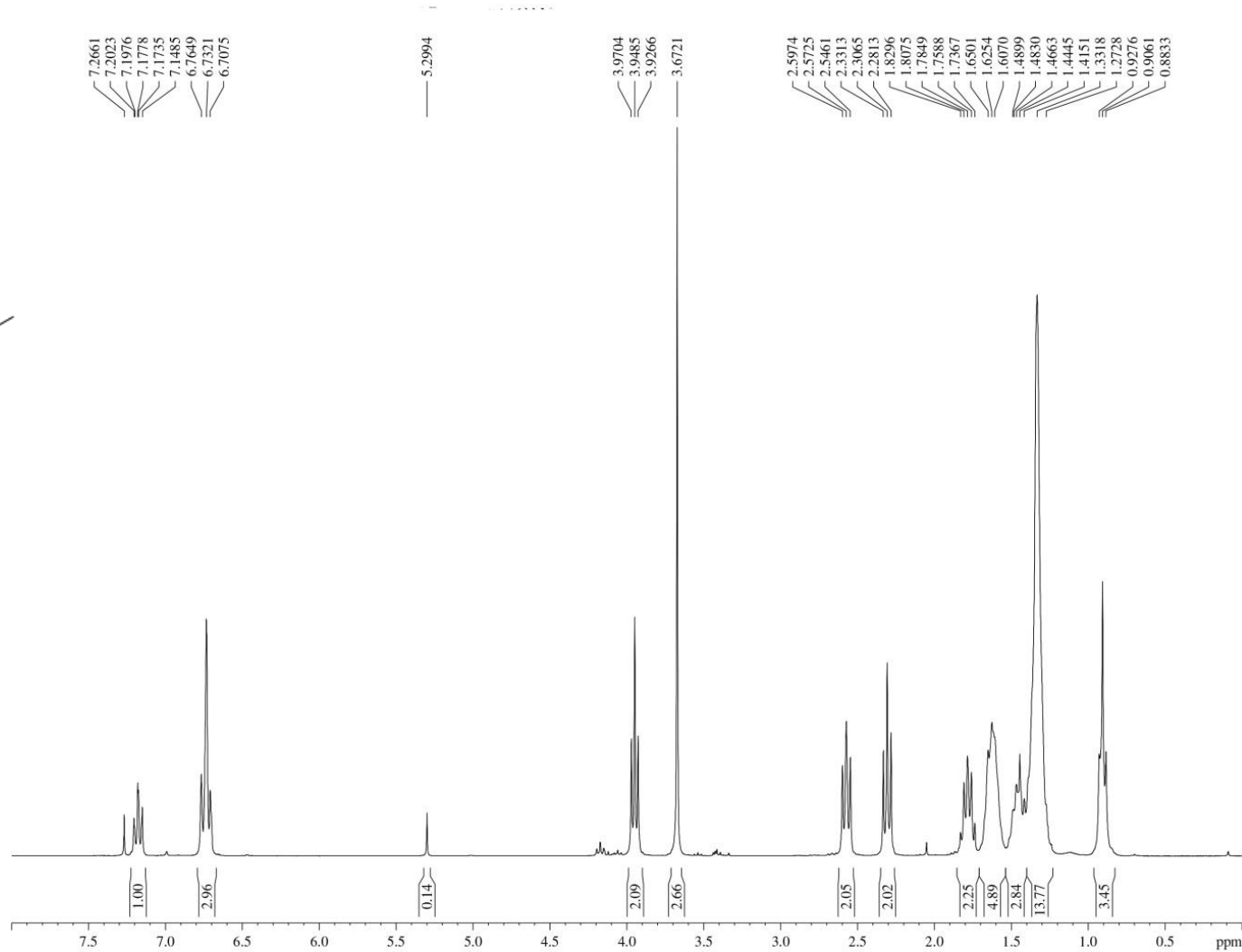
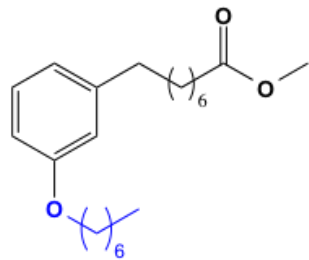

ANEXO 36 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

8-(3-Heptóxiifenil)octanoato de metila (COM7-OMe)



ANEXO 37 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃):

8-(3-Heptóxifenil)octanoato de metila (COM7-OMe)



Current Data Parameters
 NAME COM 7 Ome
 EXPNO 1
 PROCNO 1

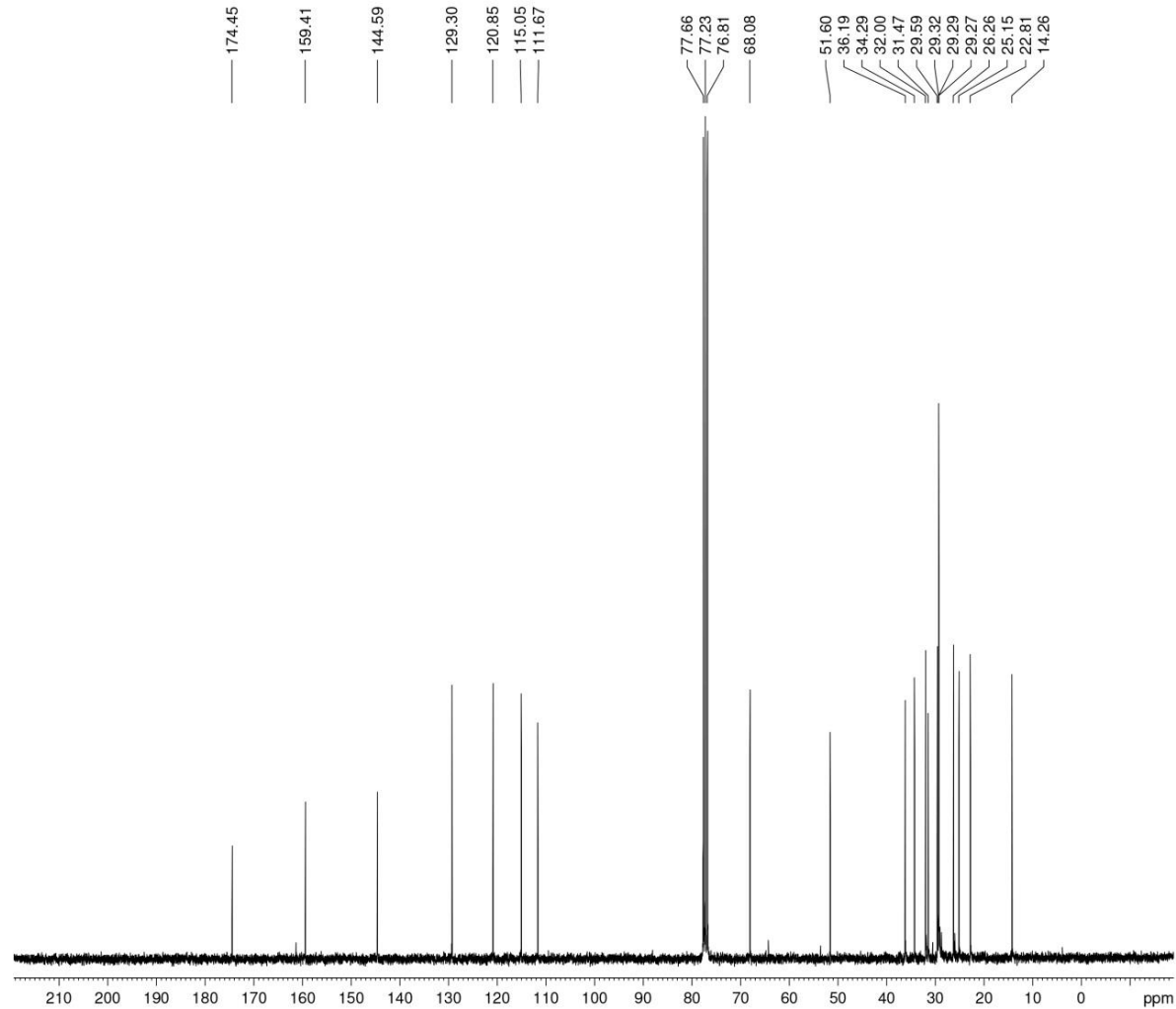
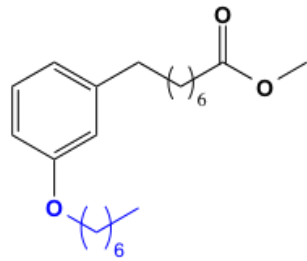
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160226
 Time 14.06
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 7183.908 Hz
 FIDRES 0.109618 Hz
 AQ 4.5613556 sec
 RG 40.3
 DW 69.600 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.25 usec
 PL1 3.00 dB
 SFO1 300.1324010 MHz

F2 - Processing parameters
 SF 32768
 SF 300.1300133 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 38 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):

8-(3-Heptóxifenil)octanoato de metila (COM7-OMe)



```

Current Data Parameters
NAME          COM 7 Ome
EXPNO        2
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20160226
Time         14.13
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm Dual 13C/
PULPROG      zgpg30
TD           32768
SOLVENT      CDCl3
NS           2048
DS           0
SWH          17985.611 Hz
FIDRES       0.548877 Hz
AQ           0.9110004 sec
RG           32768
DW           27.800 usec
DE           10.00 usec
TE           300.0 K
D1           1.0000000 sec
d11          0.03000000 sec
DELTA        0.89999998 sec
TDO          1

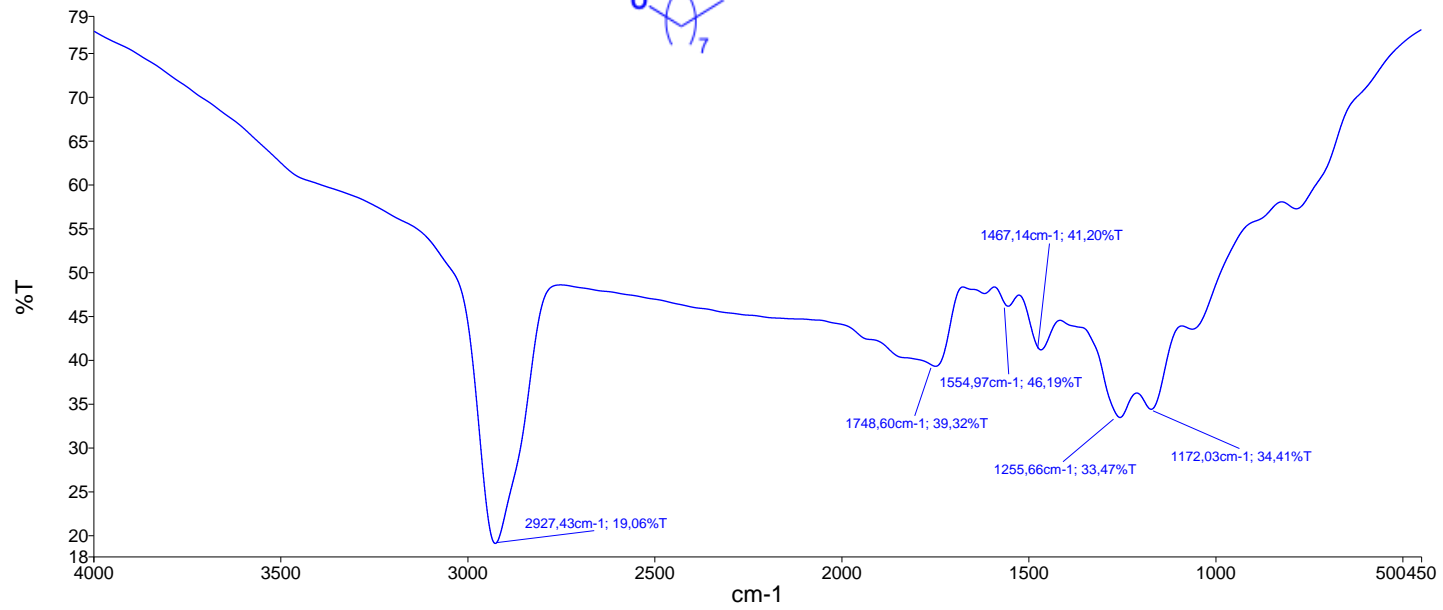
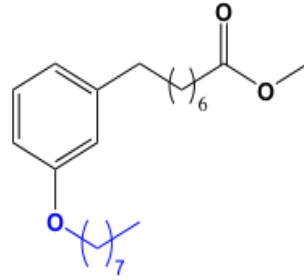
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            11.50 usec
PL1           3.00 dB
SFO1          75.4752950 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2      waltz16
NUC2          1H
PCPD2        80.00 usec
PL2           3.00 dB
PL12          19.48 dB
PL13          19.48 dB
SFO2          300.1312000 MHz

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            75.4677351 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```

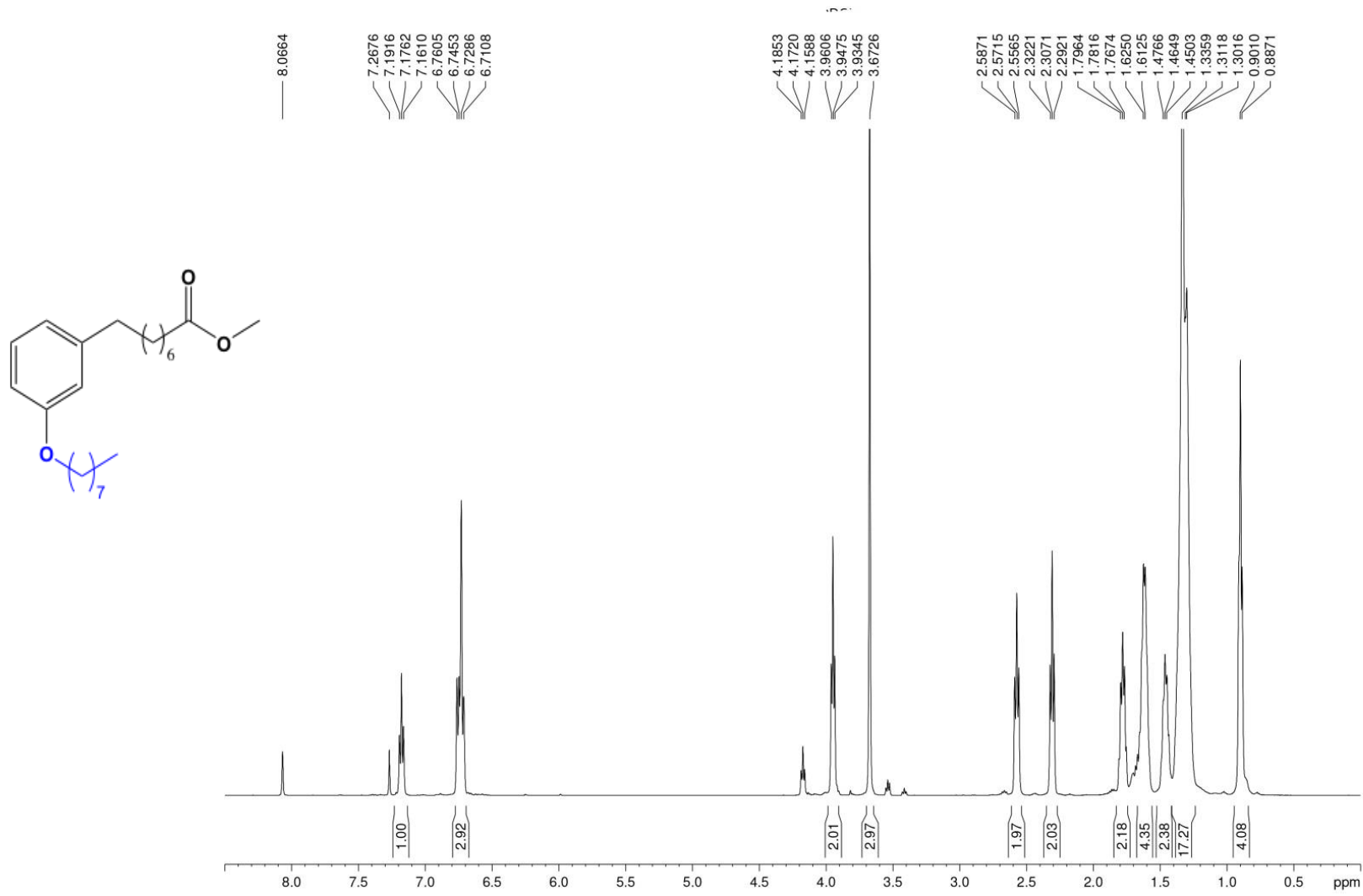
ANEXO 39 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

8-(3-Octóxilfenil)octanoato de metila (COM8-OMe)



ANEXO 40 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3):

8-(3-Octóxilfenil)octanoato de metila (COM8-OMe)



Current Data Parameter
 NAME COM 8 OM
 EXPNO 1
 PROCNO 1

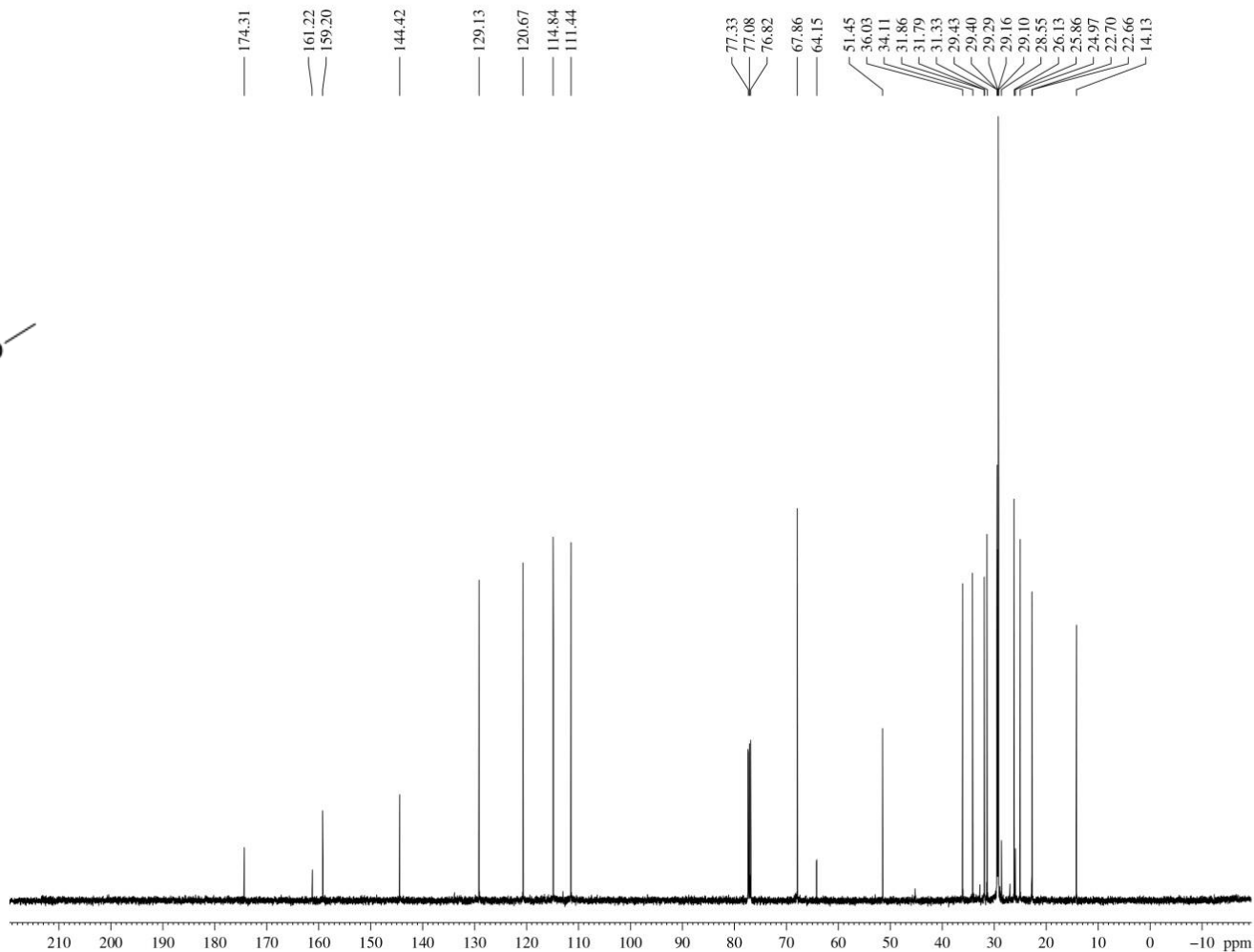
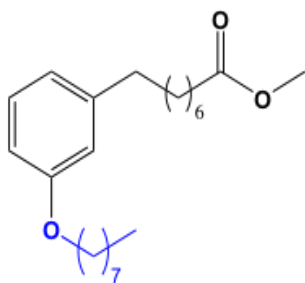
F2 - Acquisition Param
 Date_ 20160218
 Time 14.12
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 8
 DS 0
 SWH 10330.578 Hz
 FIDRES 0.157632
 AQ 3.1719923 sec
 RG 40.3
 DW 48.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.4 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1
 NUC1 ^1H
 P1 9.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 499.6030852

F2 - Processing param
 SI 32768
 SF 499.6000194 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 41 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):

8-(3-Octóxifenil)octanoato de metila (COM8-OMe)



Current Data Parameters
 NAME COM 8 OMe
 EXPNO 2
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160218
 Time 14.24
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zgpg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 645
 DS 4
 SWH 30030.029 Hz
 FIDRES 0.458222 Hz
 AQ 1.0912244 sec
 RG 32768
 DW 16.650 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.6 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 DELTA 1.89999998 sec
 TD0 1

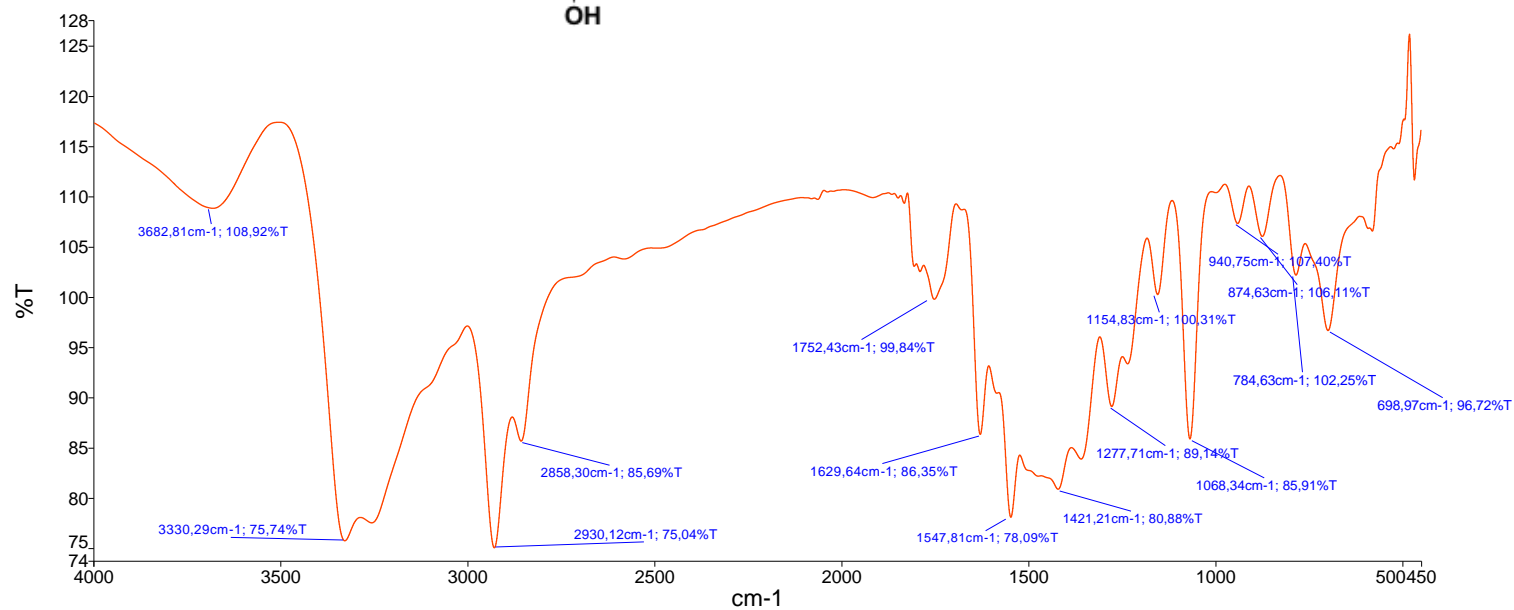
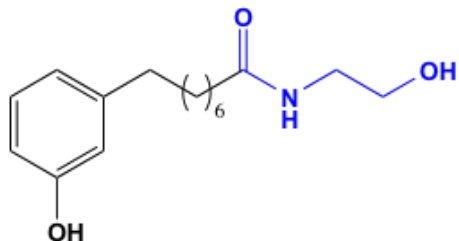
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 ^{13}C
 P1 13.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 125.6370824 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 ^1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 18.60 dB
 PL13 18.60 dB
 SFO2 499.6019984 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.6245200 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

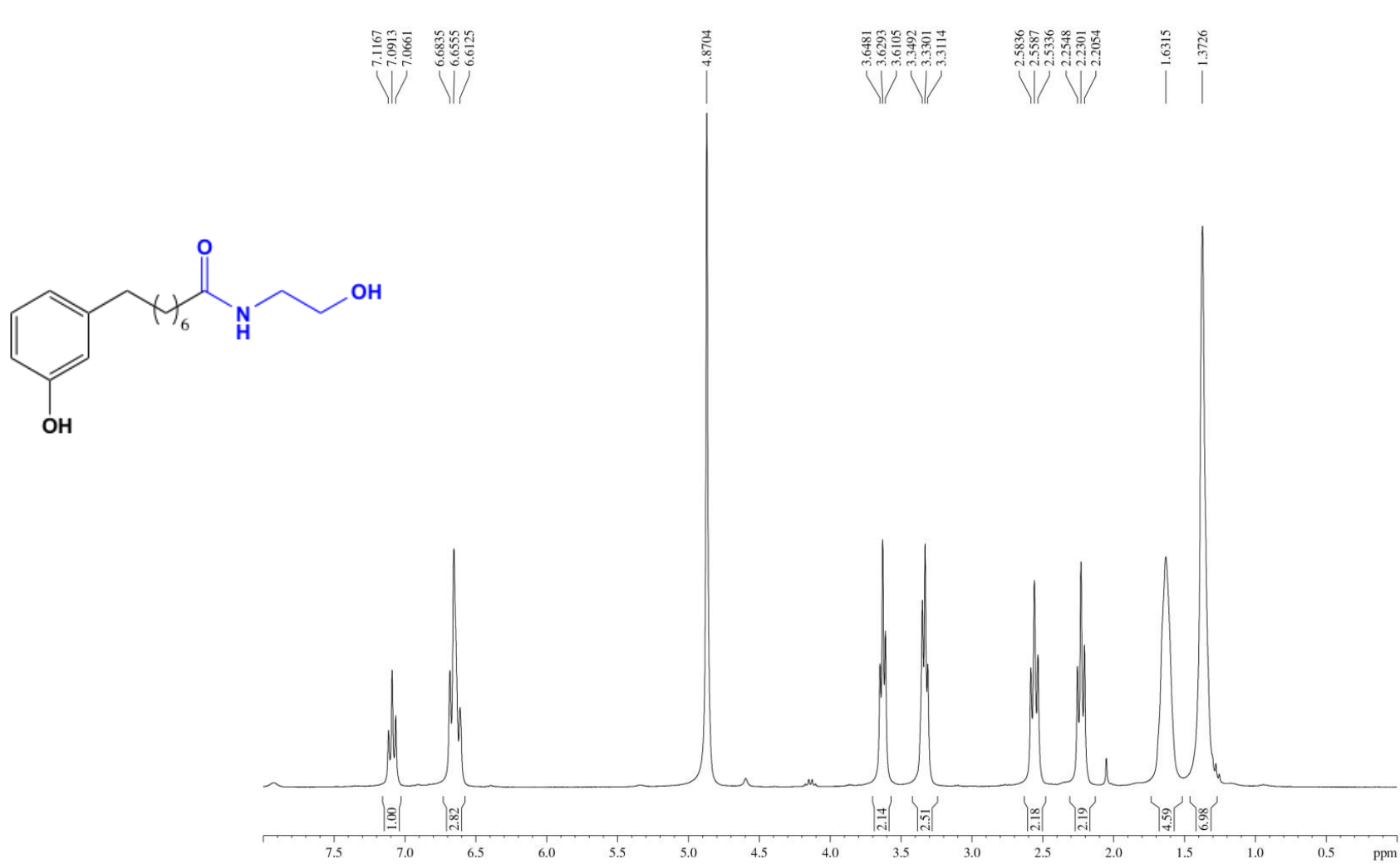
ANEXO 42 – Espectro no infravermelho (cm⁻¹, KBr):

N-(2-Hidróxi-etil)-8-(3-hidróxi-fenil)octanamida (LDT350)



ANEXO 43 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, MeOD):

***N*-(2-Hidróxietil)-8-(3-hidróxifenil)octanamida (LDT350)**



Current Data Parameters
 NAME COM 9 MeOD
 EXPNO 1
 PROCNO 1

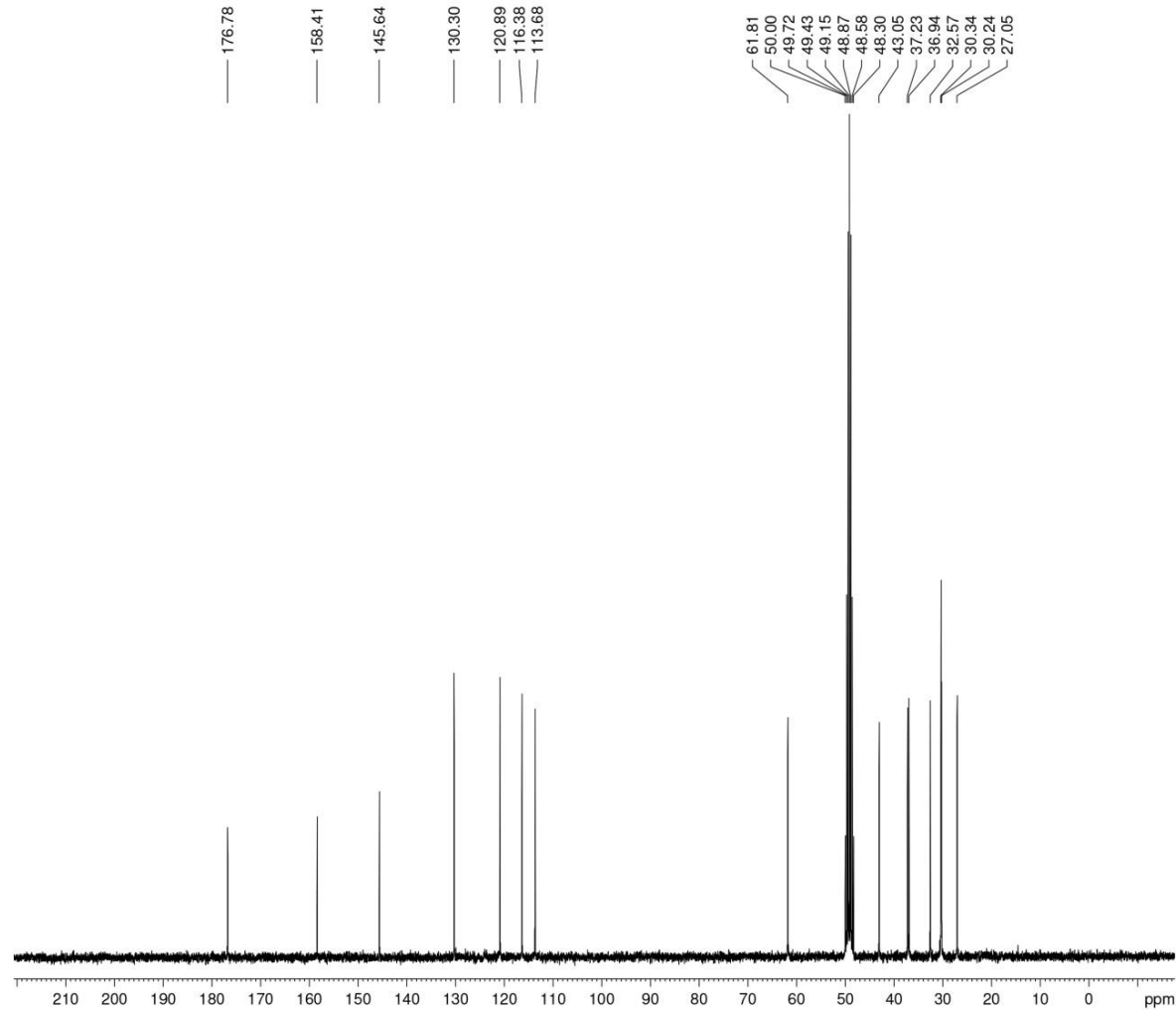
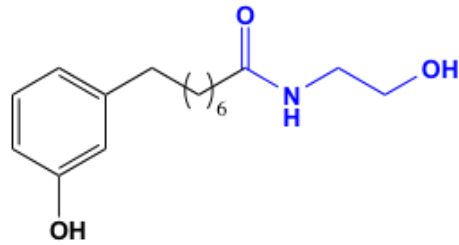
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160425
 Time 14.17
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT MeOD
 NS 8
 DS 0
 SWH 7183.908 Hz
 FIDRES 0.109618 Hz
 AQ 4.5613556 sec
 RG 40.3
 DW 69.600 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.25 usec
 PL1 3.00 dB
 SFO1 300.1324010 MHz

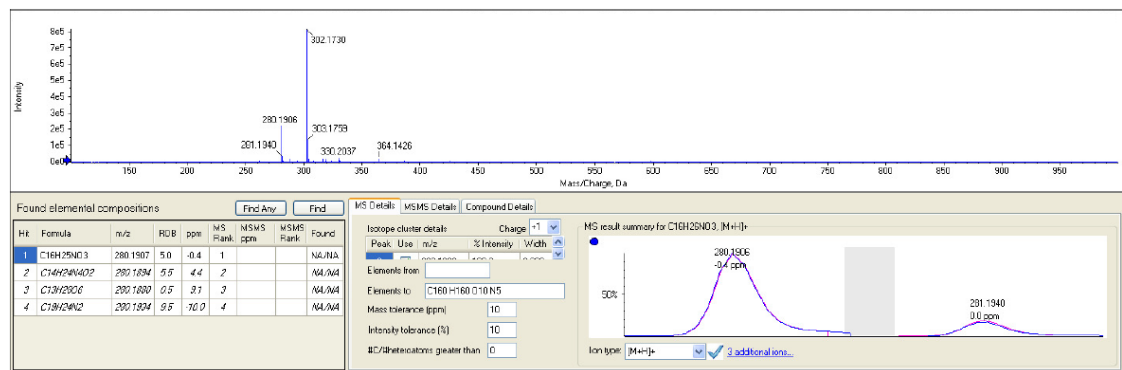
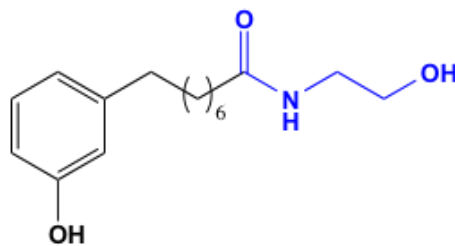
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1299910 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 44 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, MeOD):

N-(2-Hidróxietyl)-8-(3-hidróxifenil)octanamida (LDT350)

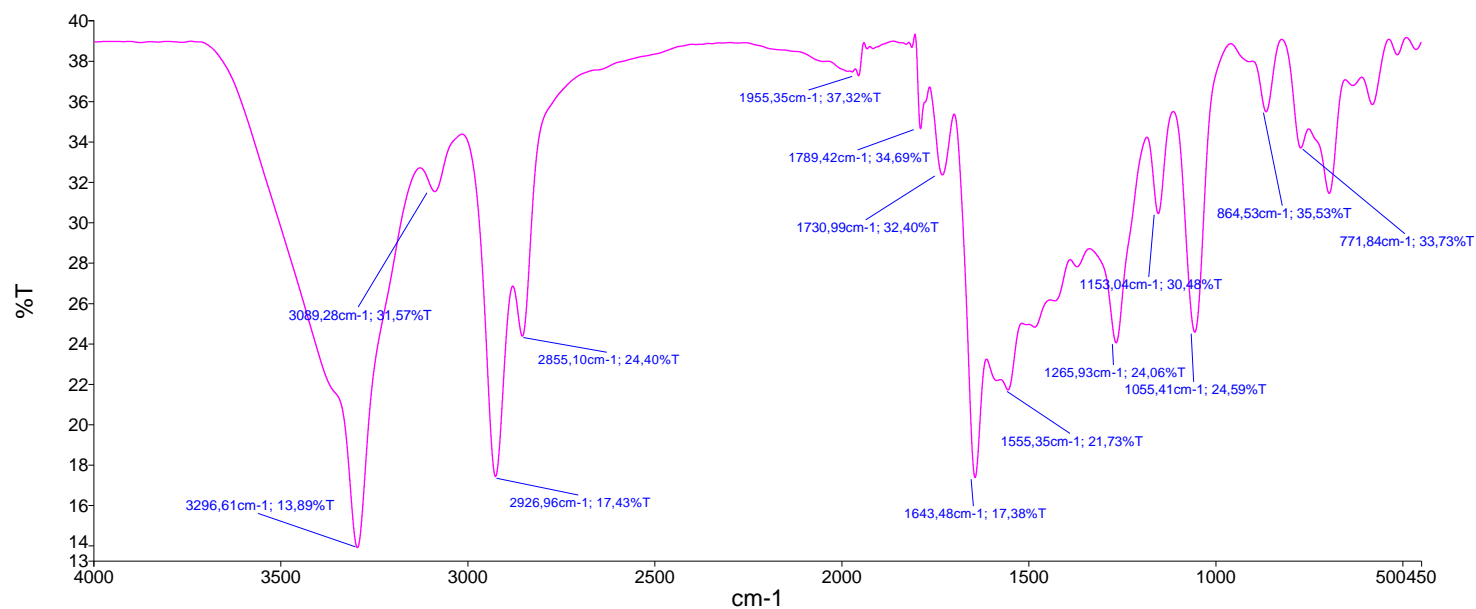
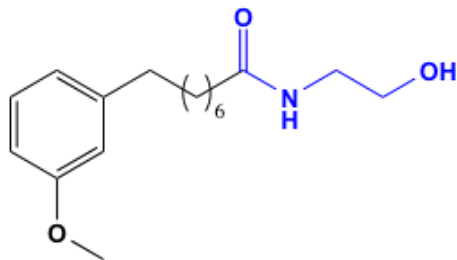


ANEXO 45 – Espectro de Massa (TOF MS, m/z):
***N*-(2-Hidróxietyl)-8-(3-hidróxifenil)octanamida (LDT350)**



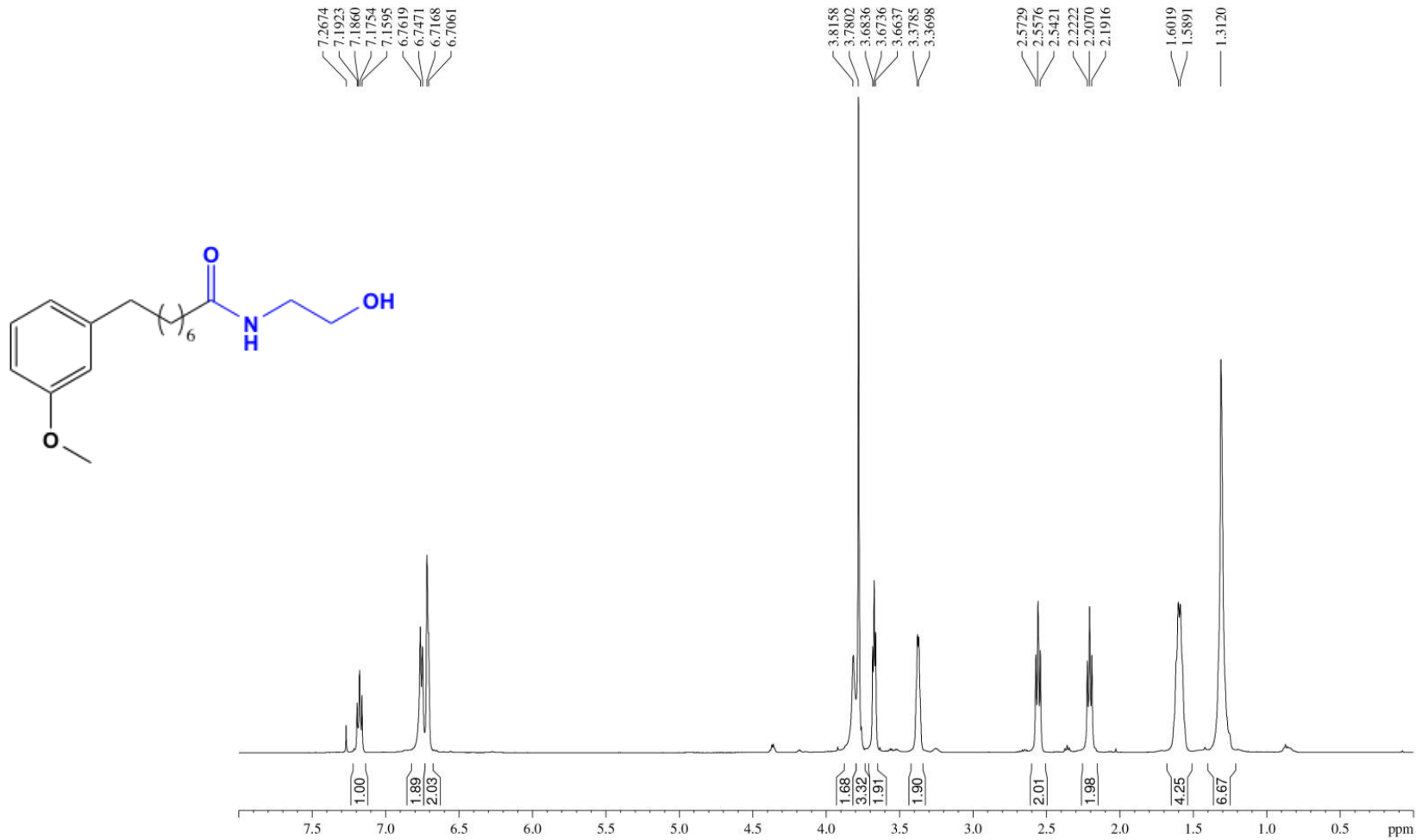
ANEXO 46 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

N-(2-Hidróxi-etil)-8-(3-metóxi-fenil)octanamida (LDT351)



ANEXO 47 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3):

***N*-(2-Hidróxietyl)-8-(3-metóxiifenil)octanamida (LDT351)**



Current Data Parameter
 NAME LDT 351
 EXPNO 1
 PROCNO 1

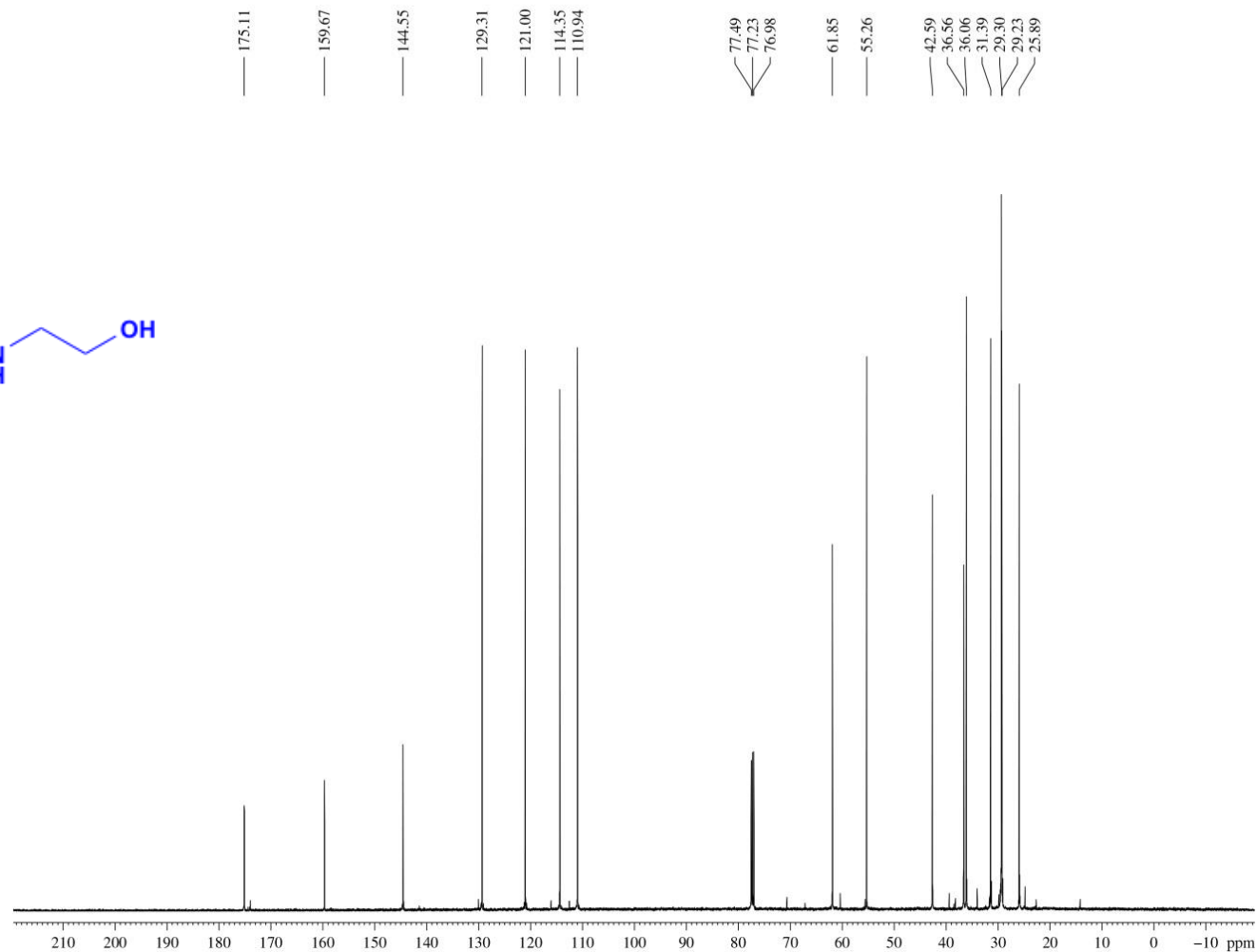
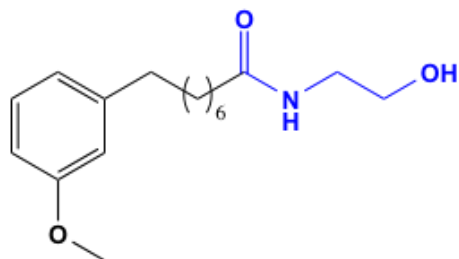
F2 - Acquisition Param
 Date_ 20160615
 Time 17.07
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 8
 DS 0
 SWH 10330.578 I
 FIDRES 0.157632
 AQ 3.1719923 se
 RG 40.3
 DW 48.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.7 K
 D1 1.0000000 se
 TD0 1

===== CHANNEL f1
 NUC1 ^1H
 P1 9.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 499.6030852

F2 - Processing param
 SI 32768
 SF 499.6000194 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 48 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):

***N*-(2-Hidróxietil)-8-(3-metóxfenil)octanamida (LDT351)**



Current Data Parameters
 NAME LDT 351
 EXPNO 2
 PROCNO 1

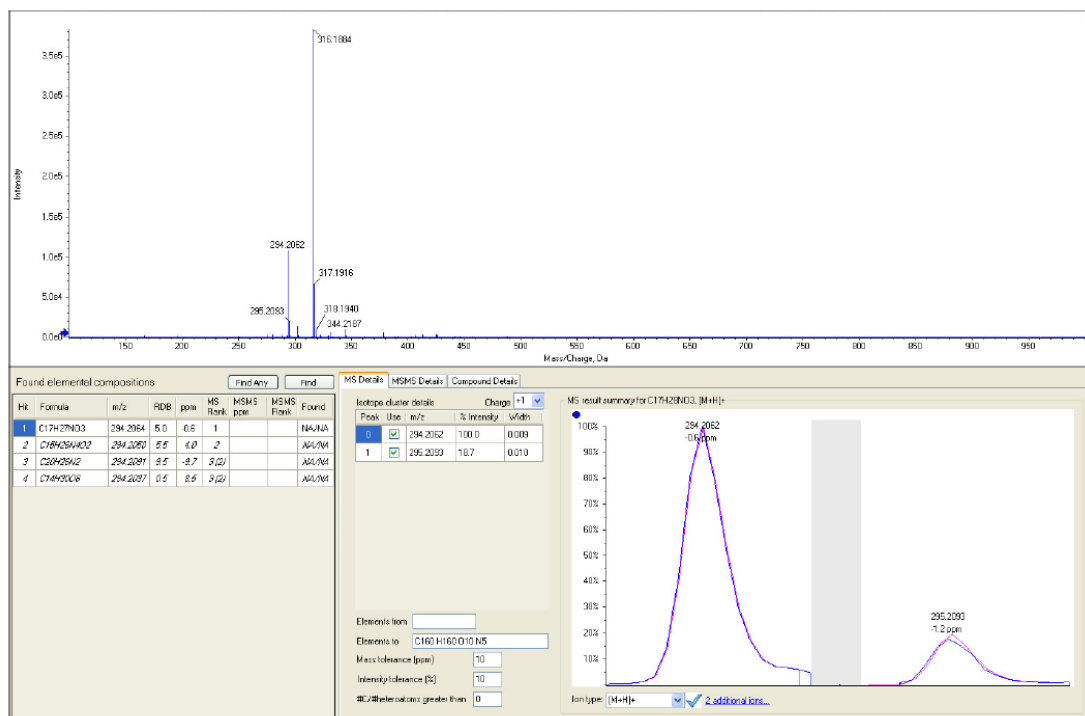
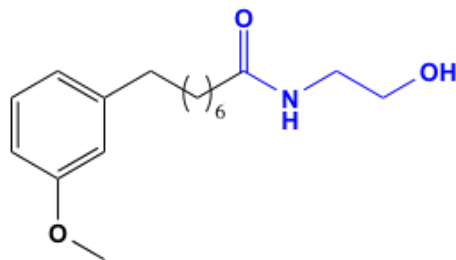
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160615
 Time 21.36
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zgpg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 5120
 DS 4
 SWH 30030.029 Hz
 FIDRES 0.458222 Hz
 AQ 1.0912244 sec
 RG 32768
 DW 16.650 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.2 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 1.89999998 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 ^{13}C
 P1 13.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 125.6370824 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 walz16
 NUC2 ^1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 18.60 dB
 PL13 18.50 dB
 SFO2 499.6019984 MHz

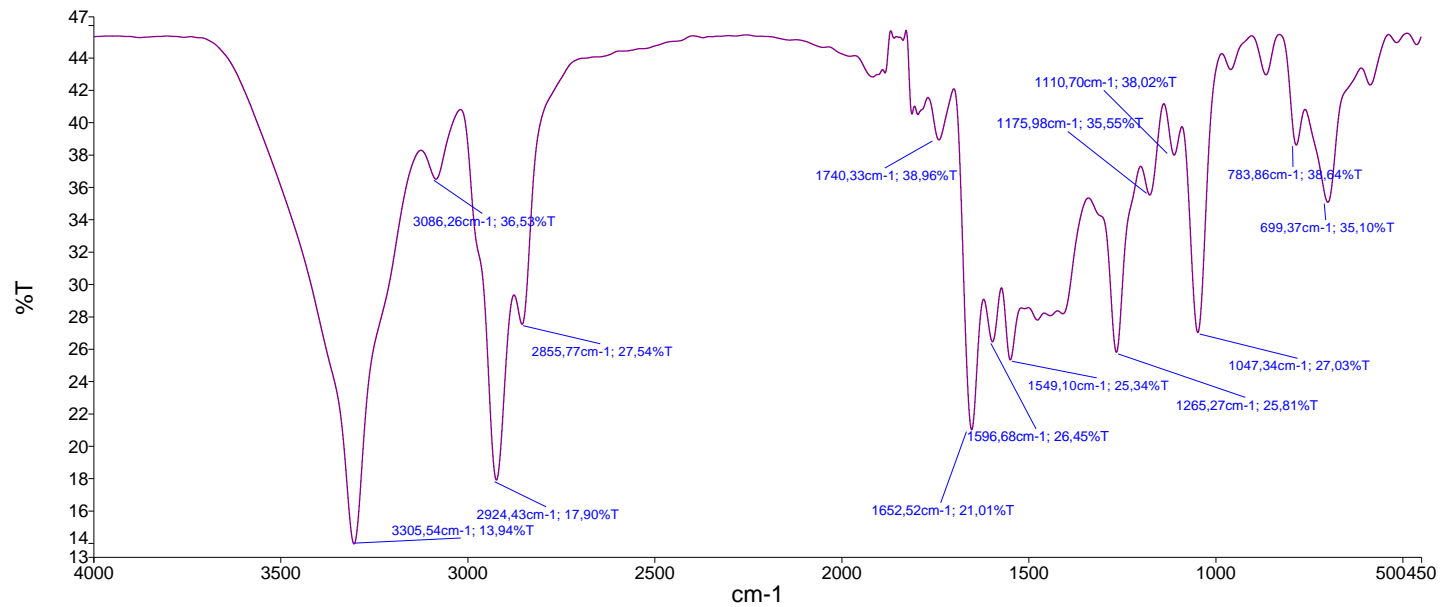
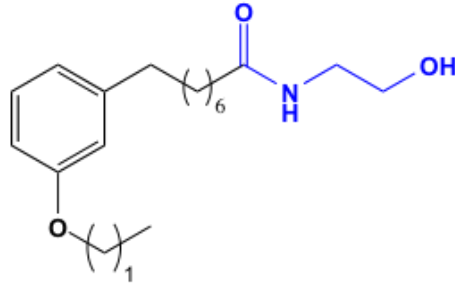
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.6245083 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

ANEXO 49 – Espectro de Massa (TOF MS, m/z):
***N*-(2-Hidróxietyl)-8-(3-metóxiifenil)octanamida (LDT351)**



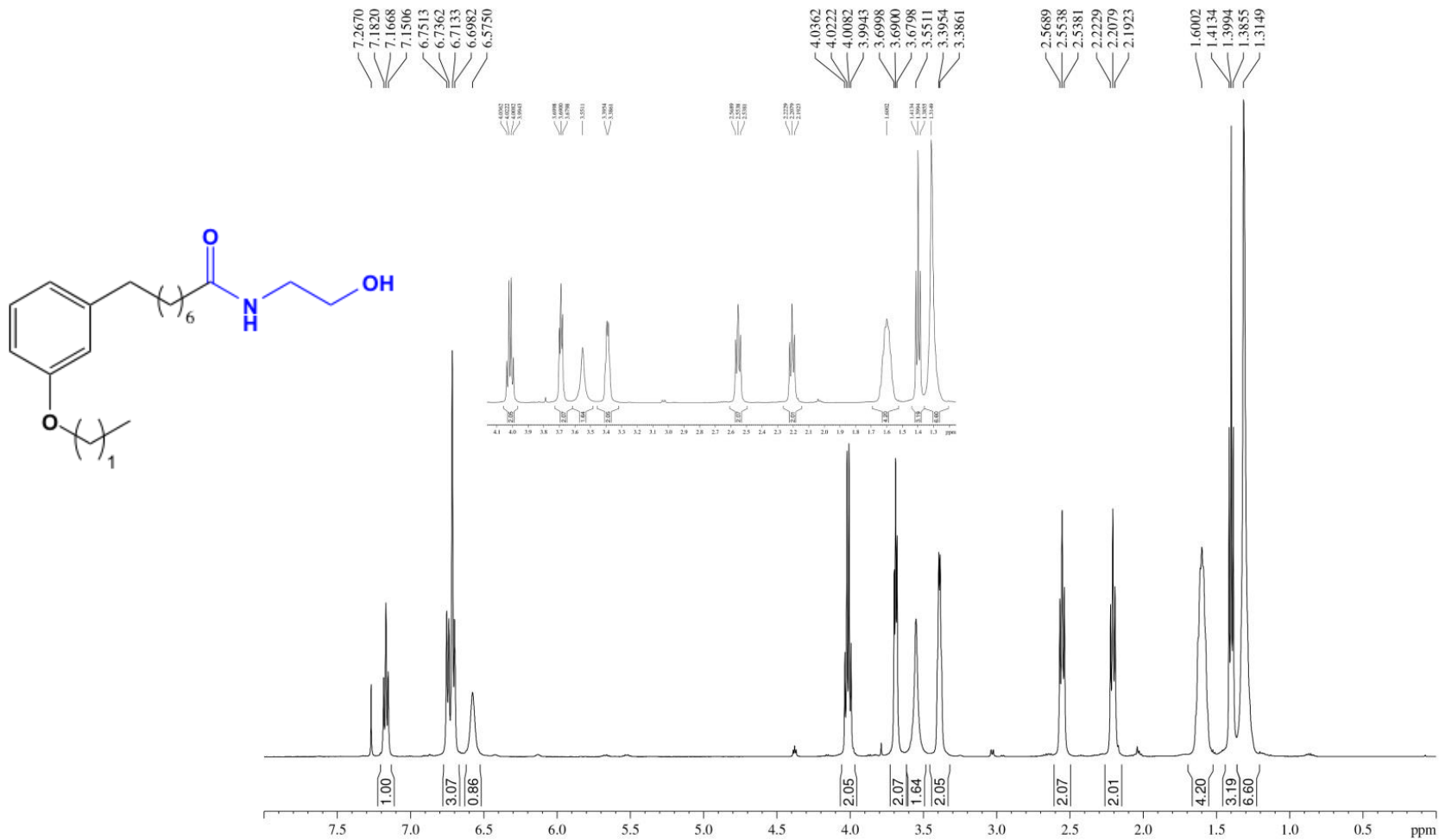
ANEXO 50 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

N-(2-Hidróxiethyl)-8-(3-etóxiifenil)octanamida (LDT352)



ANEXO 51 – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃):

N-(2-Hidróxietil)-8-(3-etóxi)octanamida (LDT352)



Current Data Parameter
 NAME LDT 352
 EXPNO 1
 PROCNO 1

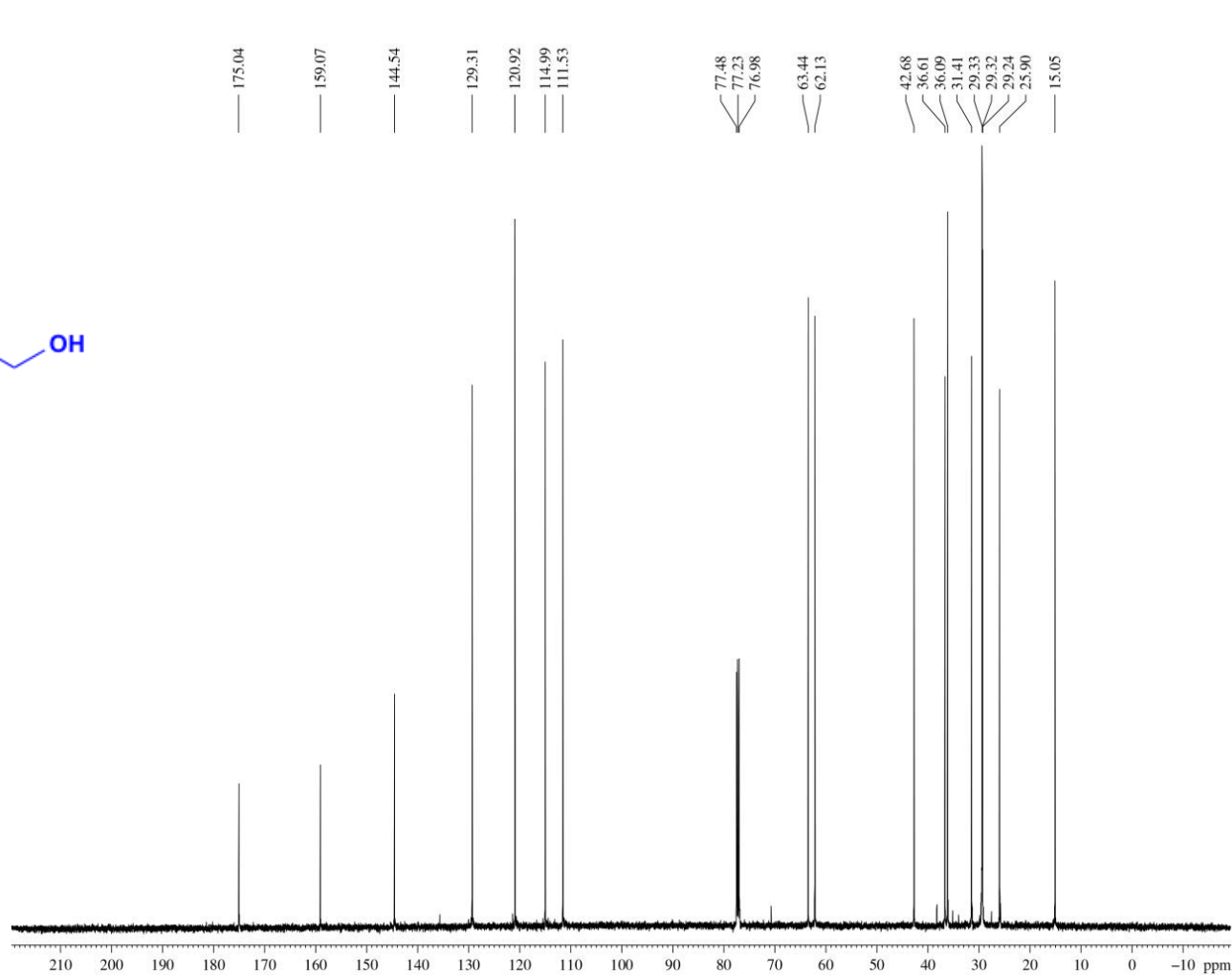
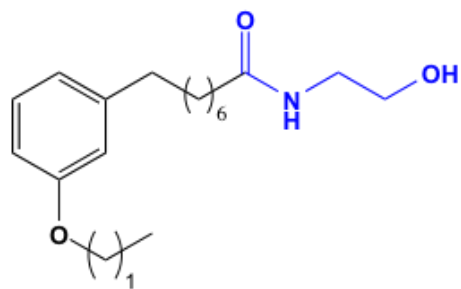
F2 - Acquisition Param
 Date_ 20160616
 Time 9.13
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 10330.578 Hz
 FIDRES 0.157632
 AQ 3.1719923 sec
 RG 40.3
 DW 48.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 297.4 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1
 NUC1 1H
 P1 9.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 499.6030852

F2 - Processing param
 SI 32768
 SF 499.6000194 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 51 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):

N-(2-Hidróxietil)-8-(3-etóxiifenil)octanamida (LDT352)



Current Data Parameters
 NAME LDT 352
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160616
 Time 9.54
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zgpg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 2048
 DS 4
 SWH 30030.029 Hz
 FIDRES 0.458222 Hz
 AQ 1.0912244 sec
 RG 32768
 DW 16.650 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.2 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 DELTA 1.89999998 sec
 TD0 1

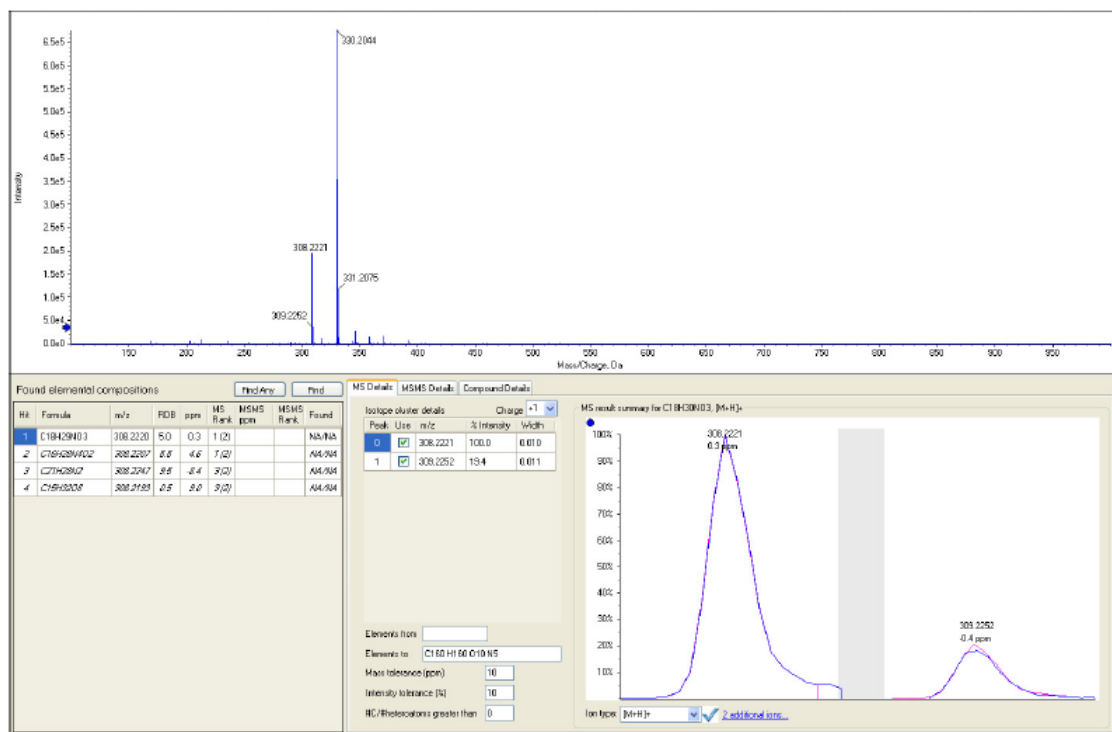
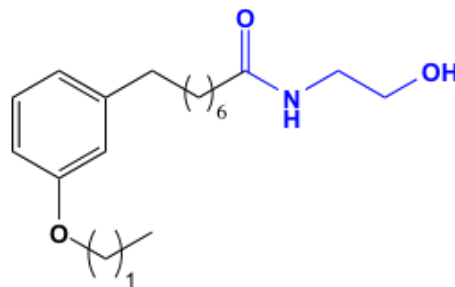
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 13.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 125.6370624 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 18.60 dB
 PL13 18.60 dB
 SFO2 499.6019984 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.6245045 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

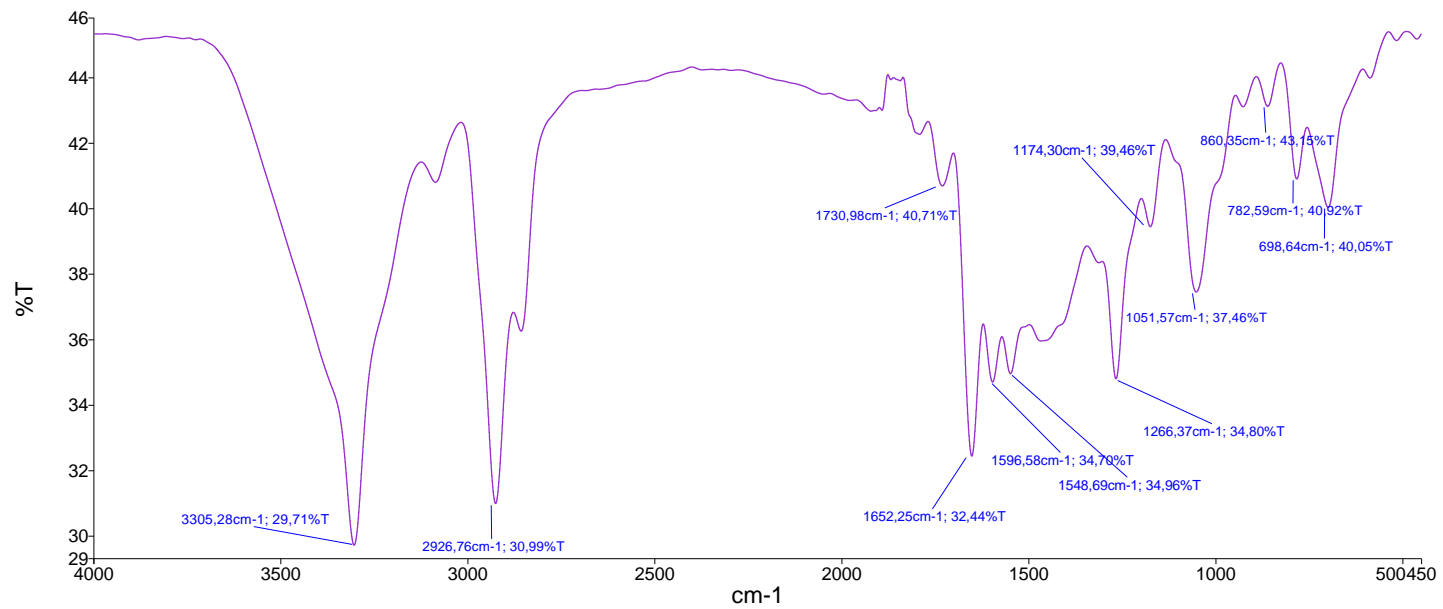
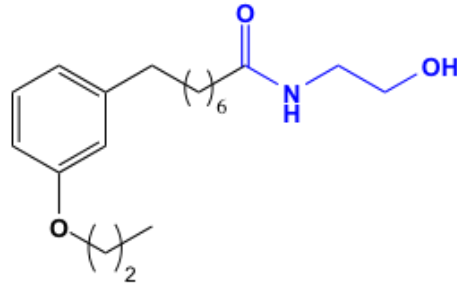
ANEXO 53 – Espectro de Massa (TOF MS, m/z):

N-(2-Hidróxietil)-8-(3-etóxiifenil)octanamida (LDT352)



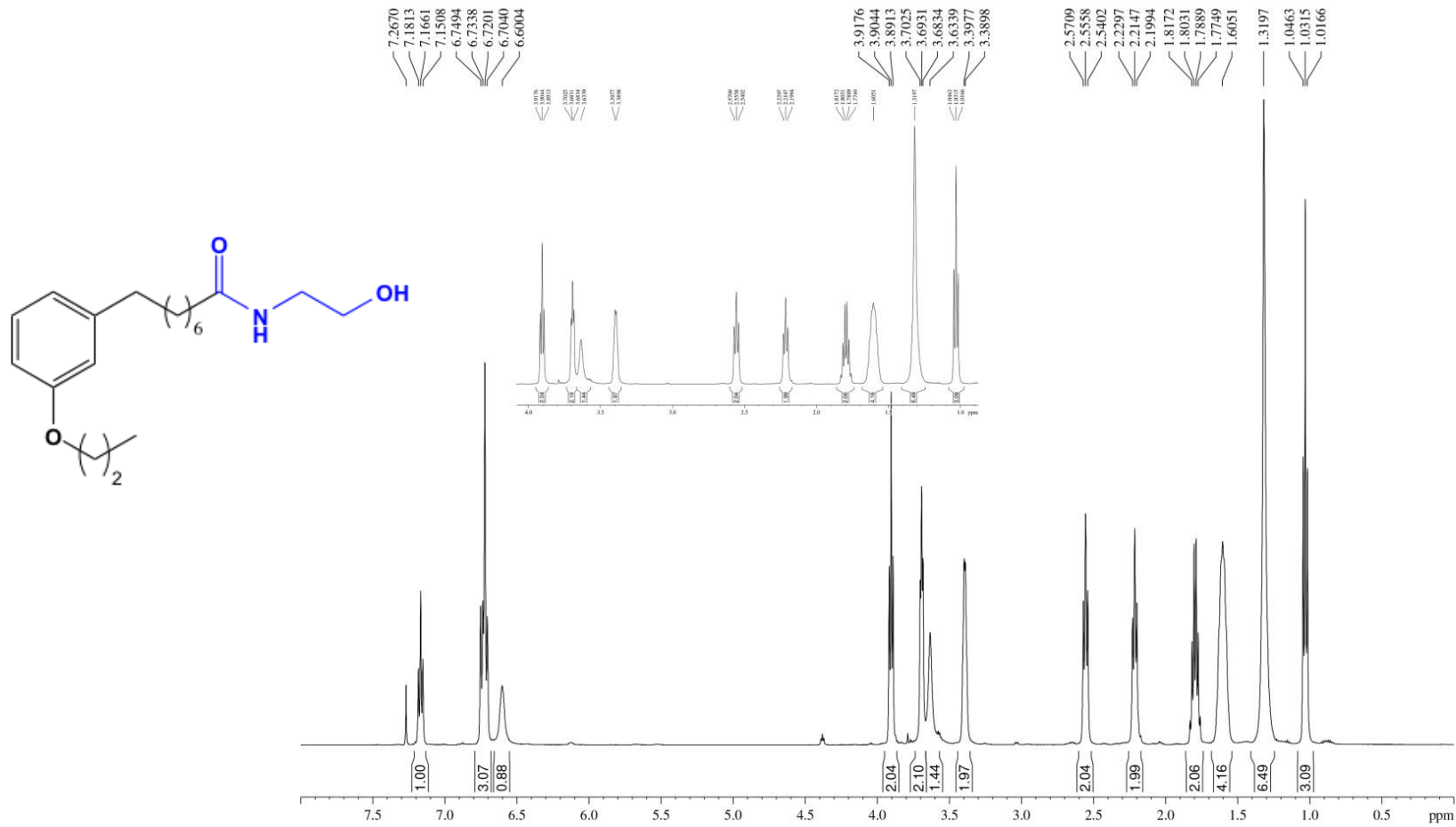
ANEXO 54 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

N-(2-Hidróxietyl)-8-(3-propóxiifenil)octanamida (LDT353)



ANEXO 55 – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃):

***N*-(2-Hidróxietyl)-8-(3-propóxiifenil)octanamida (LDT353)**



Current Data Parameter
 NAME LDT 353
 EXPNO 1
 PROCNO 1

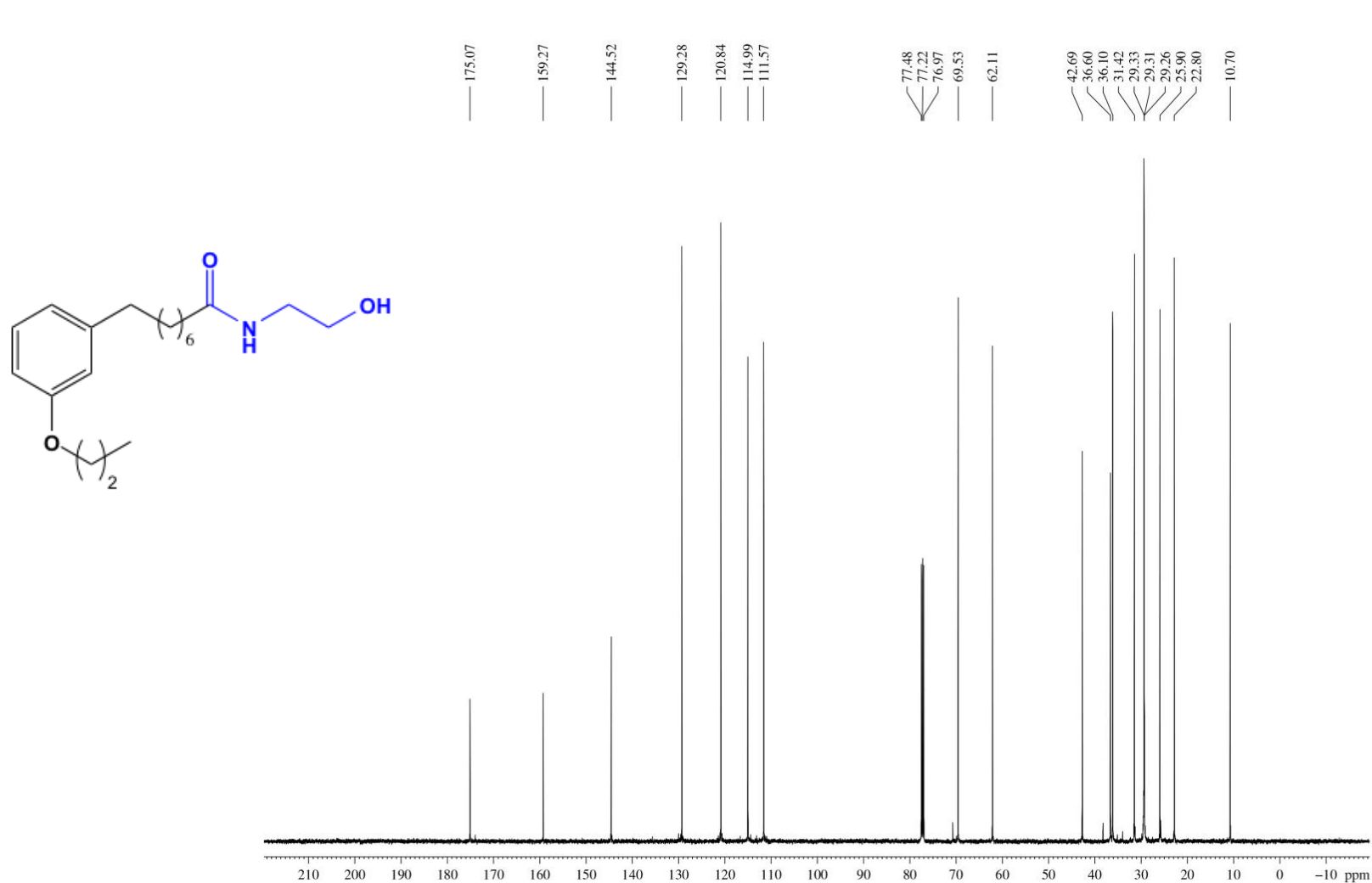
F2 - Acquisition Param
 Date_ 20160613
 Time 16.42
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 10330.578 Hz
 FIDRES 0.157632
 AQ 3.1719923 sec
 RG 40.3
 DW 48.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.5 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1
 NUC1 1H
 P1 9.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 499.6030852

F2 - Processing param
 SI 32768
 SF 499.6000194 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 56 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):

N-(2-Hidróxietyl)-8-(3-propóxifenil)octanamida (LDT353)



Current Data Parameters
 NAME LDT 353
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160613
 Time 16.52
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zgpg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 5120
 DS 4
 SWH 30030.029 Hz
 FIDRES 0.458222 Hz
 AQ 1.0912244 sec
 RG 32768
 DW 16.650 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.7 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 DELTA 1.89999998 sec
 TD0 1

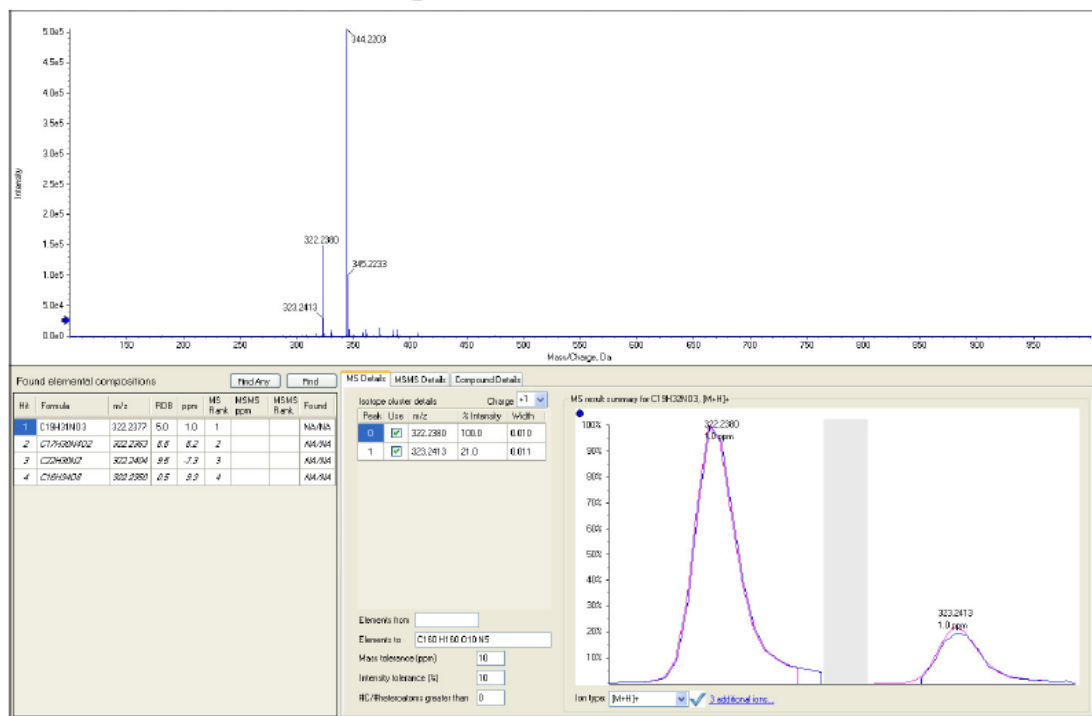
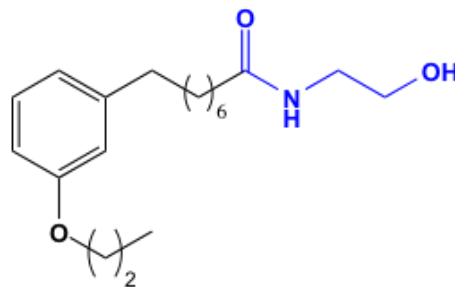
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 ^{13}C
 P1 13.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 125.6370824 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 ^1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 18.60 dB
 PL13 18.60 dB
 SFO2 499.6019984 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.6245056 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

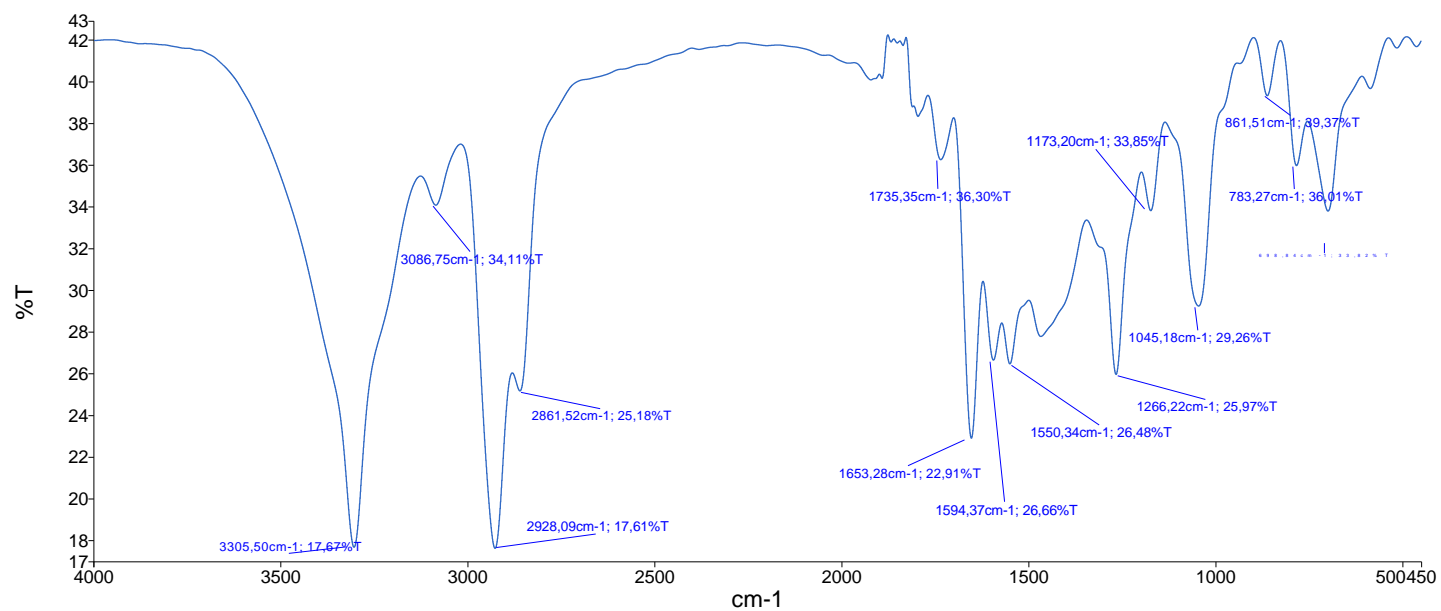
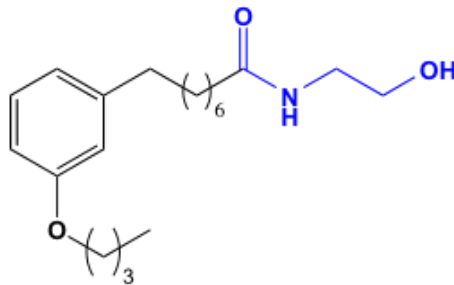
ANEXO 57 – Espectro de Massa (TOF MS, m/z):

N-(2-Hidróxietyl)-8-(3-propóxiifenil)octanamida (LDT353)



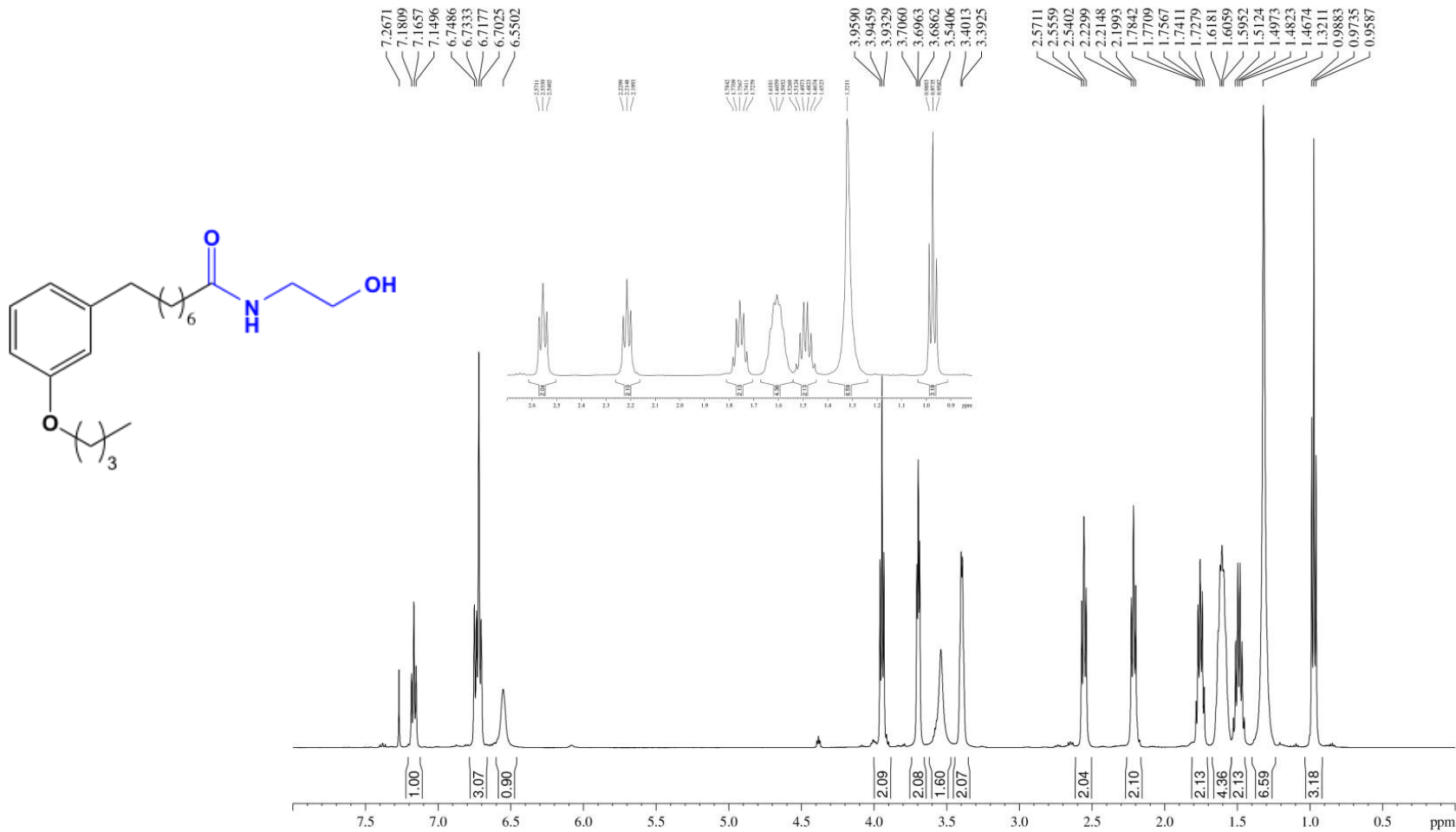
ANEXO 58 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

N-(2-Hidróxi-8-(3-butóxi-fenil)octanamida (LDT354)



ANEXO 59 – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃):

***N*-(2-Hidróxietyl)-8-(3-butóxiifenil)octanamida (LDT354)**



Current Data Parameter
 NAME LDT 354
 EXPNO 1
 PROCNO 1

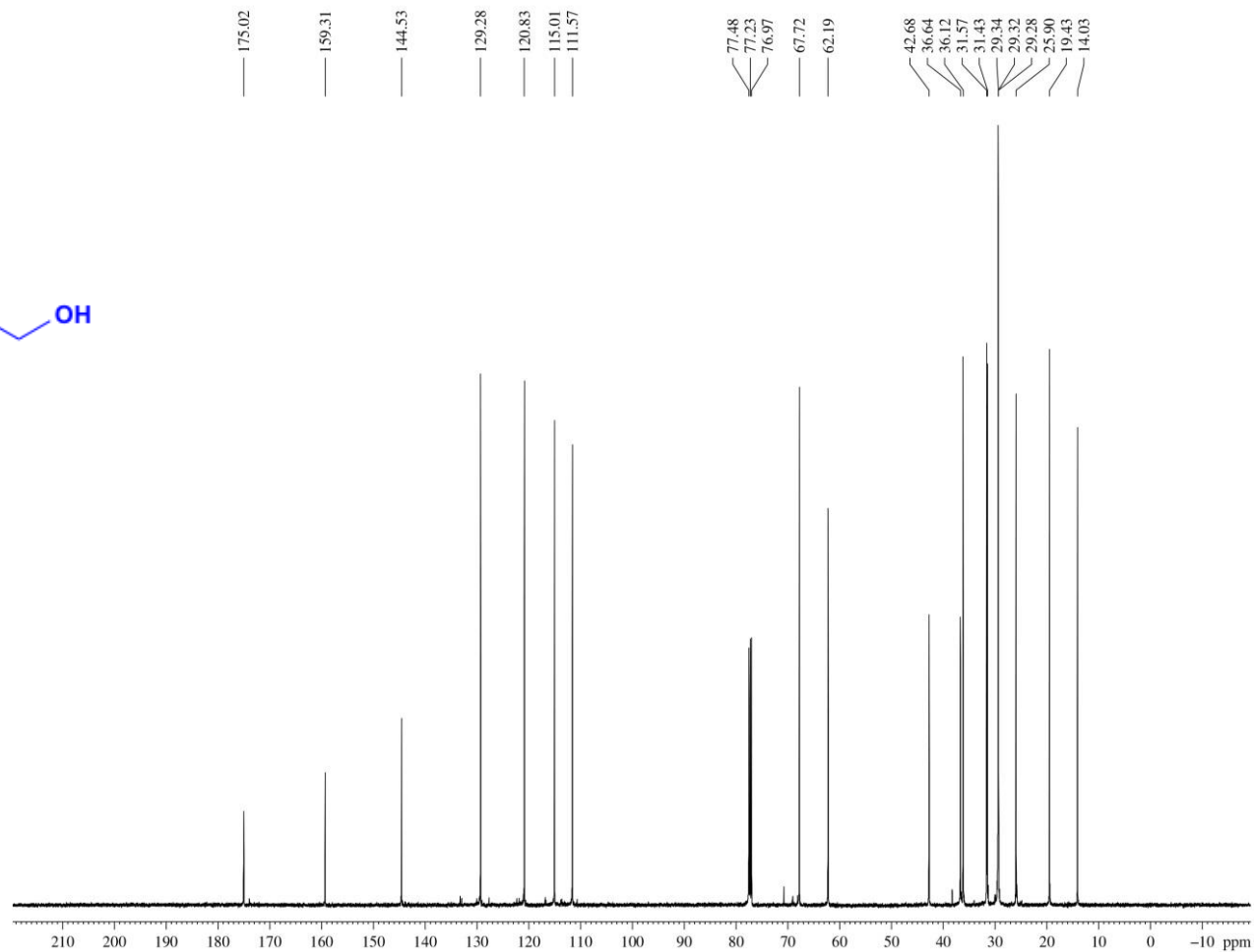
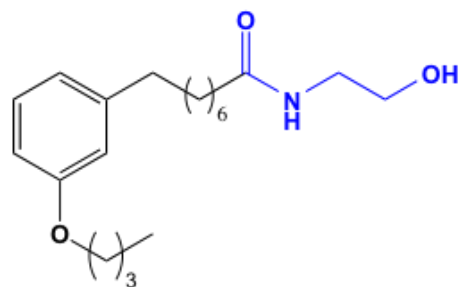
F2 - Acquisition Param
 Date_ 20160616
 Time_ 12.06
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 10330.578 I
 FIDRES 0.157632
 AQ 3.1719923 se
 RG 50.8
 DW 48.400 use
 DE 10.00 usec
 TE 299.1 K
 D1 1.00000000 se
 TD0 1

===== CHANNEL f1
 NUC1 1H
 P1 9.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 499.6030852

F2 - Processing param
 SI 32768
 SF 499.600194 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 60 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):

N-(2-Hidróxietil)-8-(3-butóxfenil)octanamida (LDT354)



Current Data Parameters
 NAME LDT 354
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160616
 Time 13.54
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zgpg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 12288
 DS 4
 SWH 30030.029 Hz
 FIDRES 0.458222 Hz
 AQ 1.0912244 sec
 RG 32768
 DW 16.650 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.1 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 DELTA 1.8999998 sec
 TDO 1

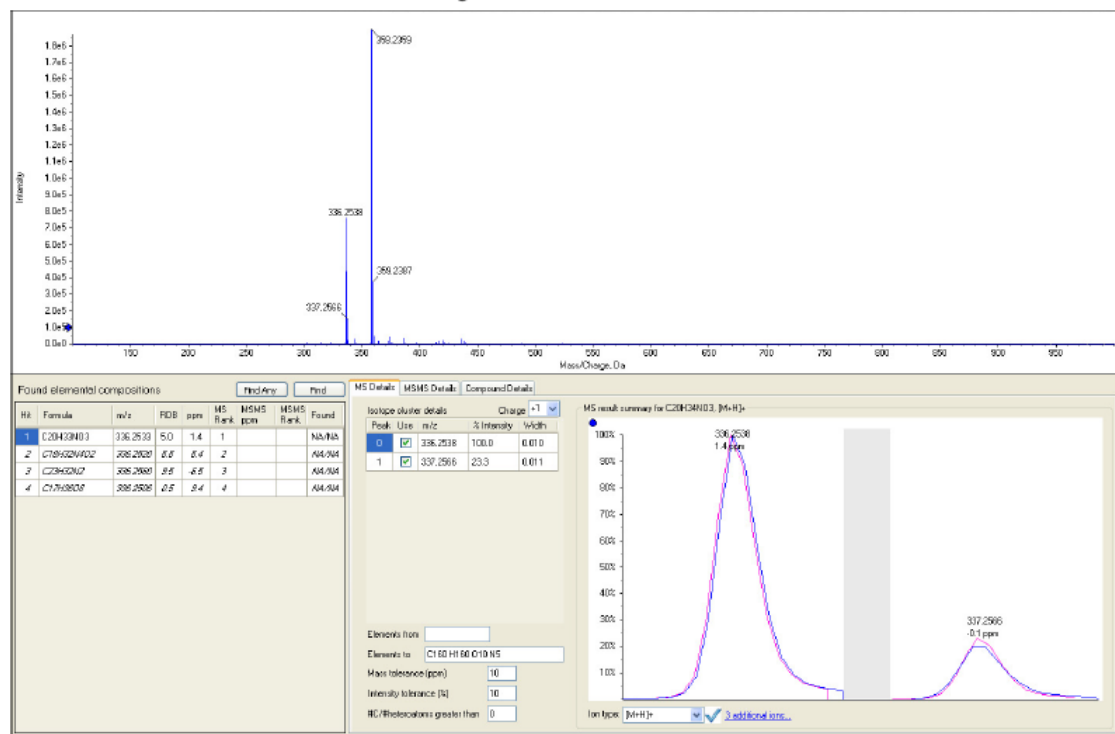
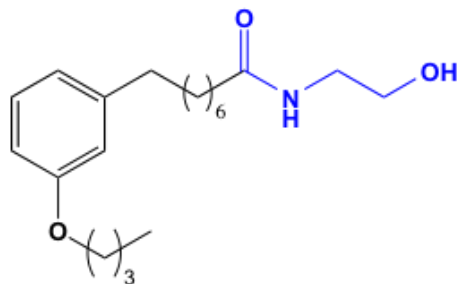
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 ^{13}C
 P1 13.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 125.6370824 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 ^1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 18.60 dB
 PL13 18.60 dB
 SFO2 499.6019984 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.6245039 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

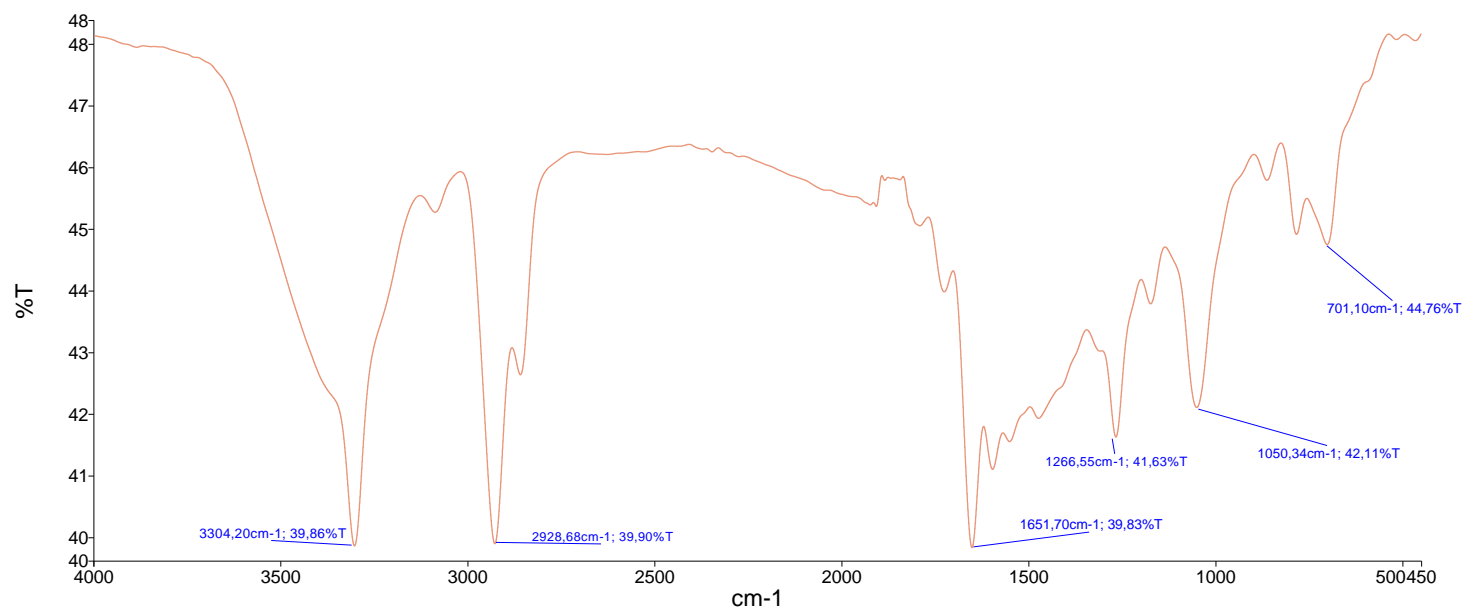
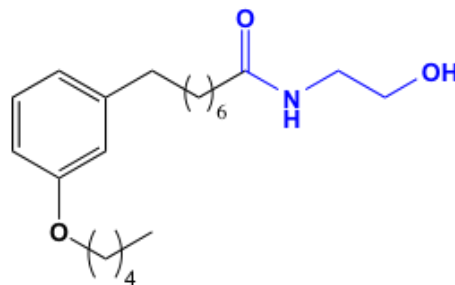
ANEXO 61 – Espectro de Massa (TOF MS, m/z):

N-(2-Hidróxi-8-(3-butóxi-fenil)octanamida (LDT354)



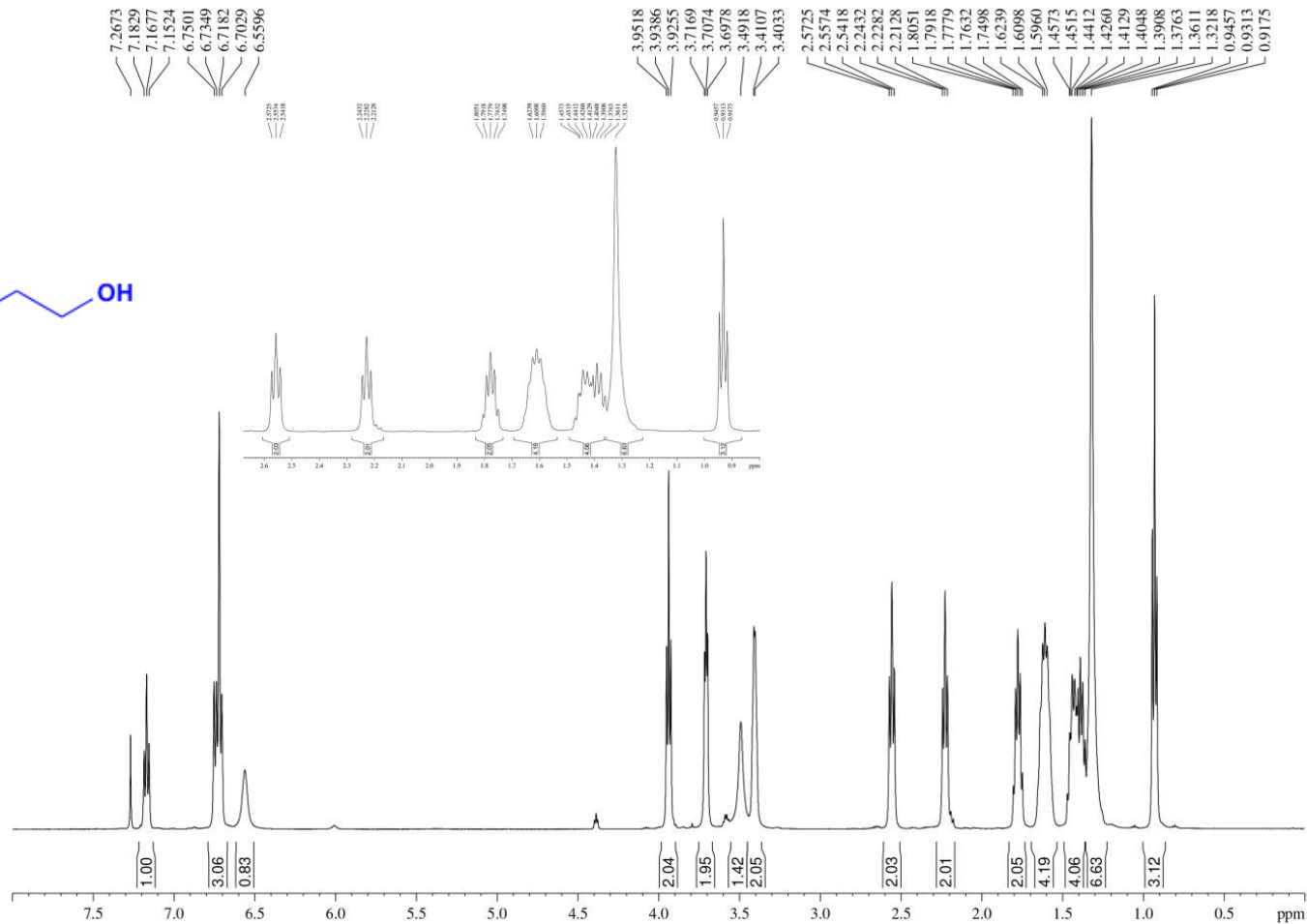
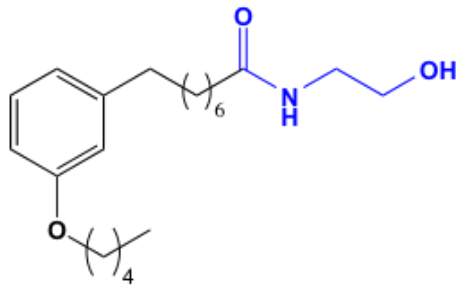
ANEXO 62 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

N-(2-Hidróxietyl)-8-(3-pentóxiifenil)octanamida (LDT355)



ANEXO 63 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3):

***N*-(2-Hidróxietyl)-8-(3-pentóxiifenil)octanamida (LDT355)**



Current Data Parameter
 NAME LDT 355
 EXPNO 1
 PROCNO 1

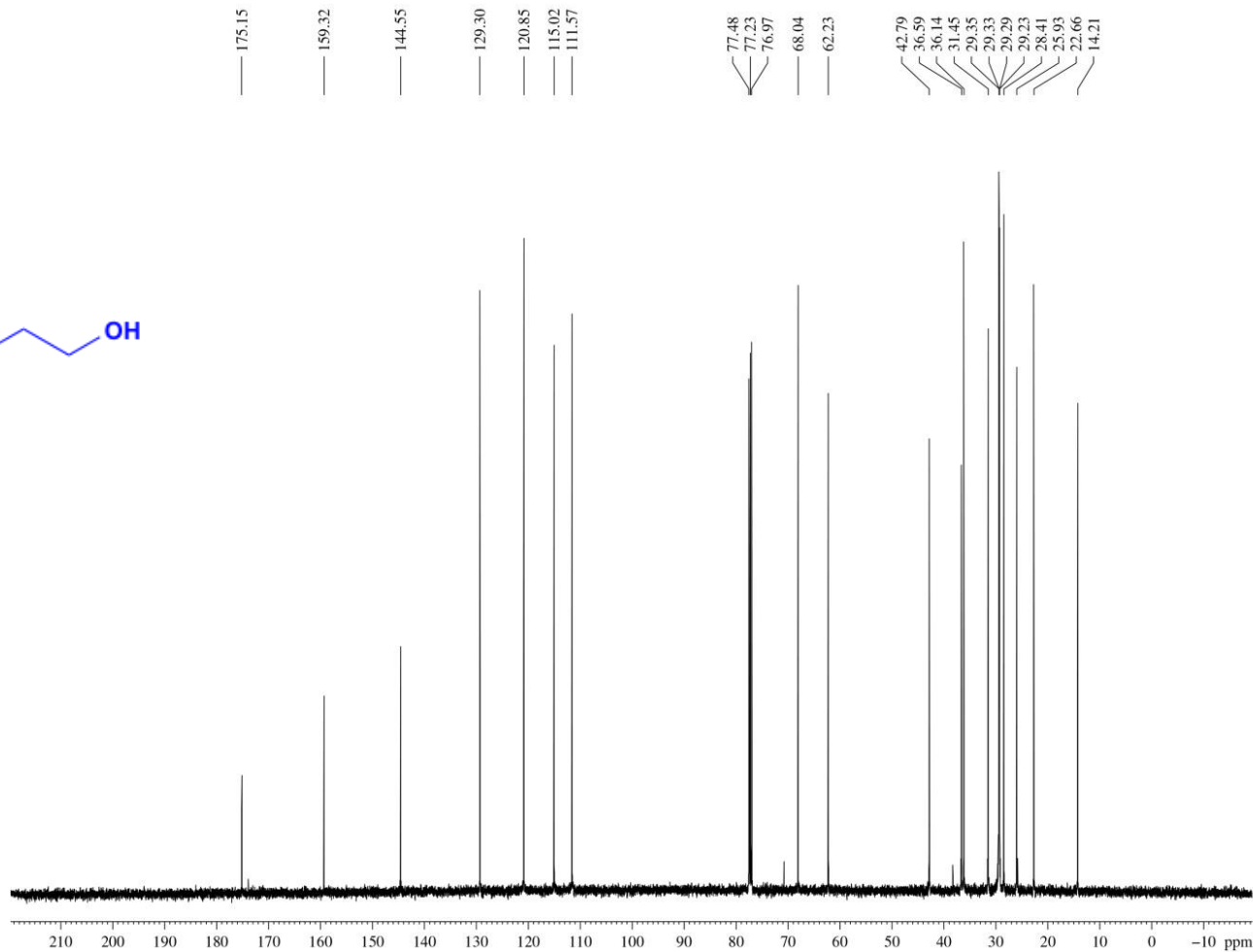
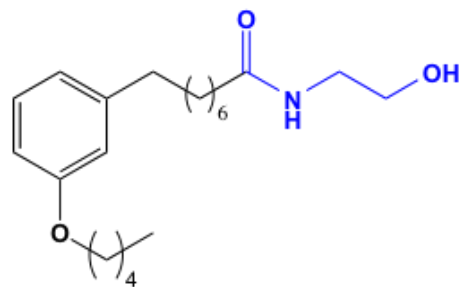
F2 - Acquisition Param
 Date 20160617
 Time 10.49
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 11
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 8
 DS 0
 SWH 10330.578 I
 FIDRES 0.157632
 AQ 3.1719923 se
 RG 50.8
 DW 48.400 use
 DE 10.00 usec
 TE 297.7 K
 D1 1.00000000 se
 TD0 1

===== CHANNEL f1
 NUC1 ^1H
 P1 9.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 499.6030852

F2 - Processing param
 SI 32768
 SF 499.6000194 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 64 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):

N-(2-Hidróxietyl)-8-(3-pentóxiifenil)octanamida (LDT355)



Current Data Parameters
 NAME LDT 355
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160617
 Time 12.37
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zgpg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 2048
 DS 4
 SWH 30030.029 Hz
 FIDRES 0.458222 Hz
 AQ 1.0912244 sec
 RG 32768
 DW 16.650 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.9 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 1.89999998 sec
 TD0 1

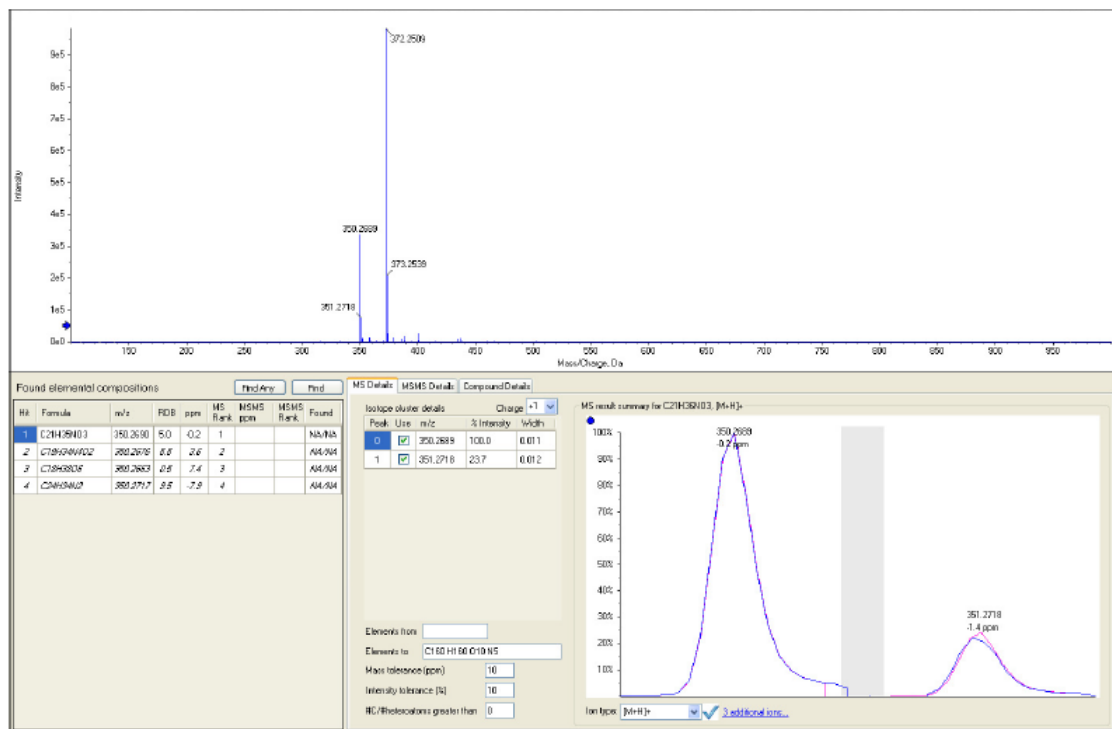
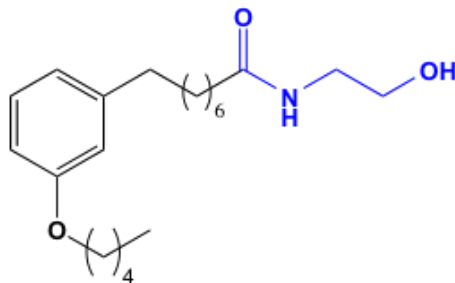
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 ^{13}C
 P1 13.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 125.6370824 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 ^1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 18.60 dB
 PL13 18.60 dB
 SFO2 499.6019984 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.6245018 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

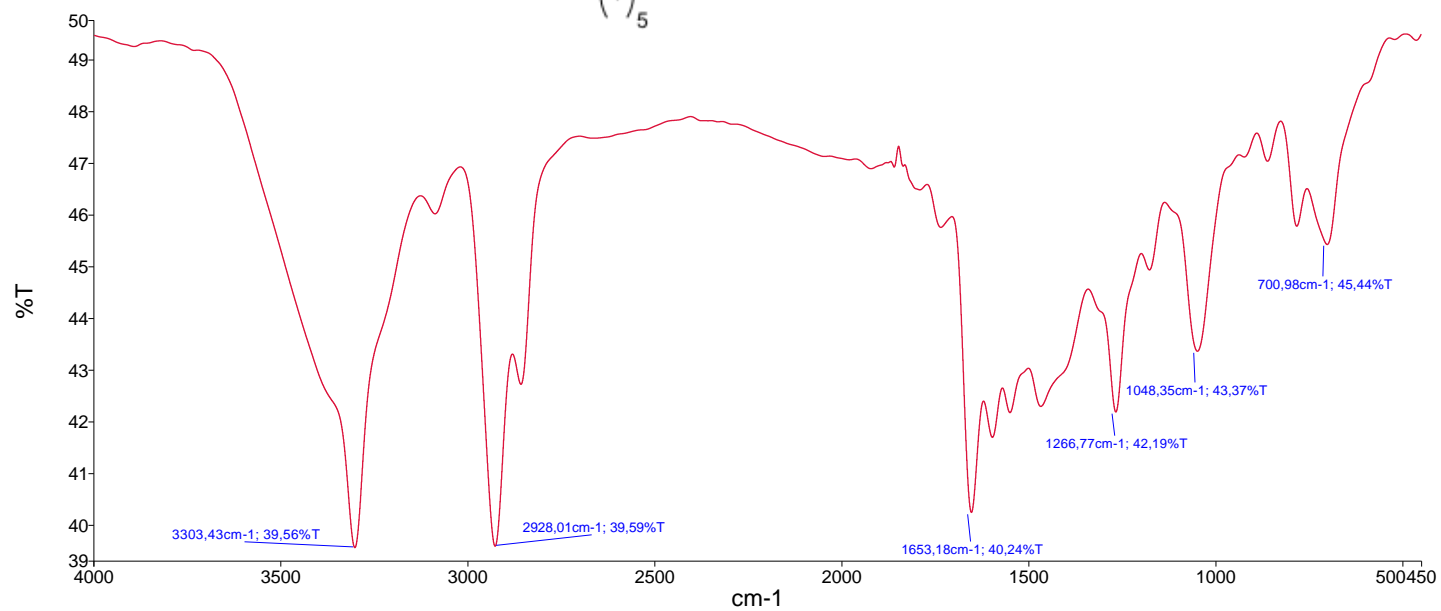
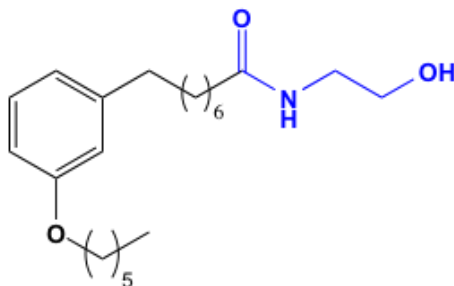
ANEXO 65 – Espectro de Massa (TOF MS, m/z):

N-(2-Hidróxietyl)-8-(3-pentóxiifenil)octanamida (LDT355)



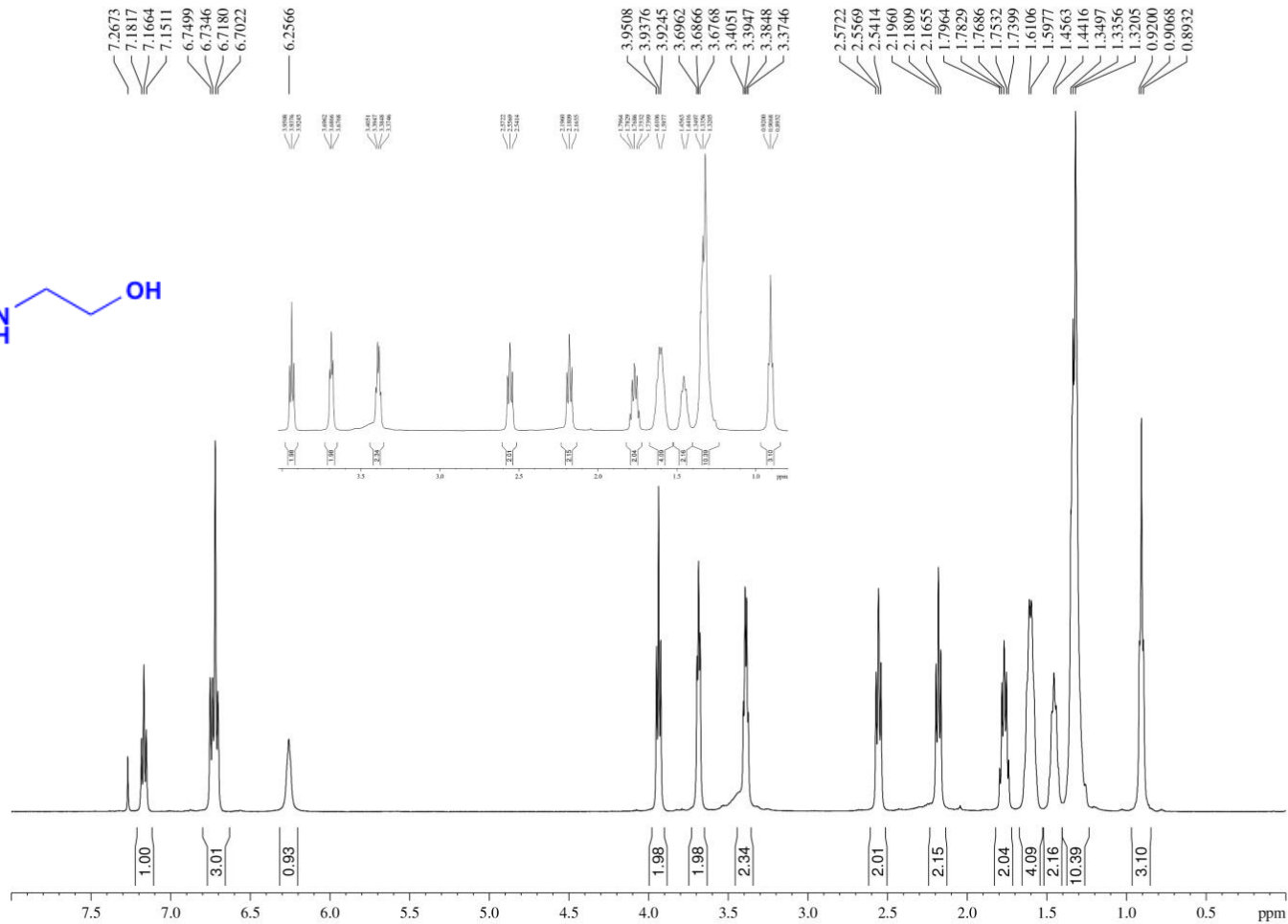
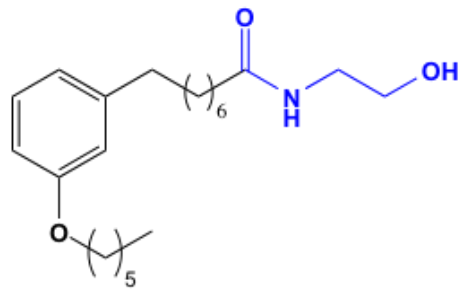
ANEXO 66 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

N-(2-Hidróxi-etil)-8-(3-hexóxi-fenil)octanamida (LDT356)



ANEXO 67 – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃):

***N*-(2-Hidróxietil)-8-(3-hexóxifenil)octanamida (LDT356)**



Current Data Parameter
 NAME LDT 356
 EXPNO 1
 PROCNO 1

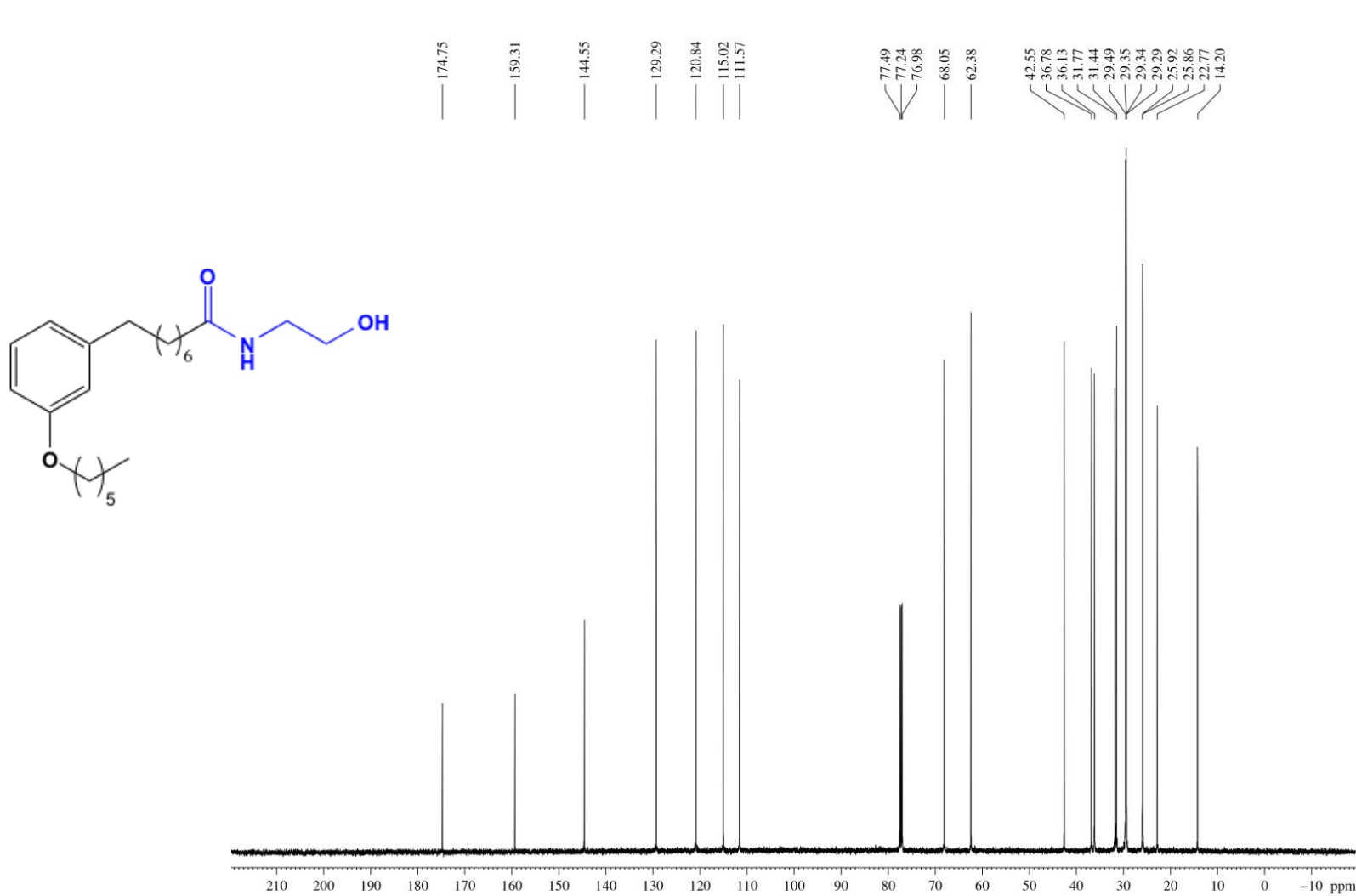
F2 - Acquisition Parameter
 Date_ 20160620
 Time 8.42
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 1
 DS 0
 SWH 10330.578 I
 FIDRES 0.157632
 AQ 3.1719923 se
 RG 45.3
 DW 48.400 use
 DE 10.00 usec
 TE 298.1 K
 D1 1.00000000 se
 TD0 1

===== CHANNEL f1
 NUC1 1H
 P1 9.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 499.6030852

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 499.6000194 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 68 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):

N-(2-Hidróxietil)-8-(3-hexóxifenil)octanamida (LDT356)



Current Data Parameters
 NAME LDT 356
 EXPNO 2
 PROCNO 1

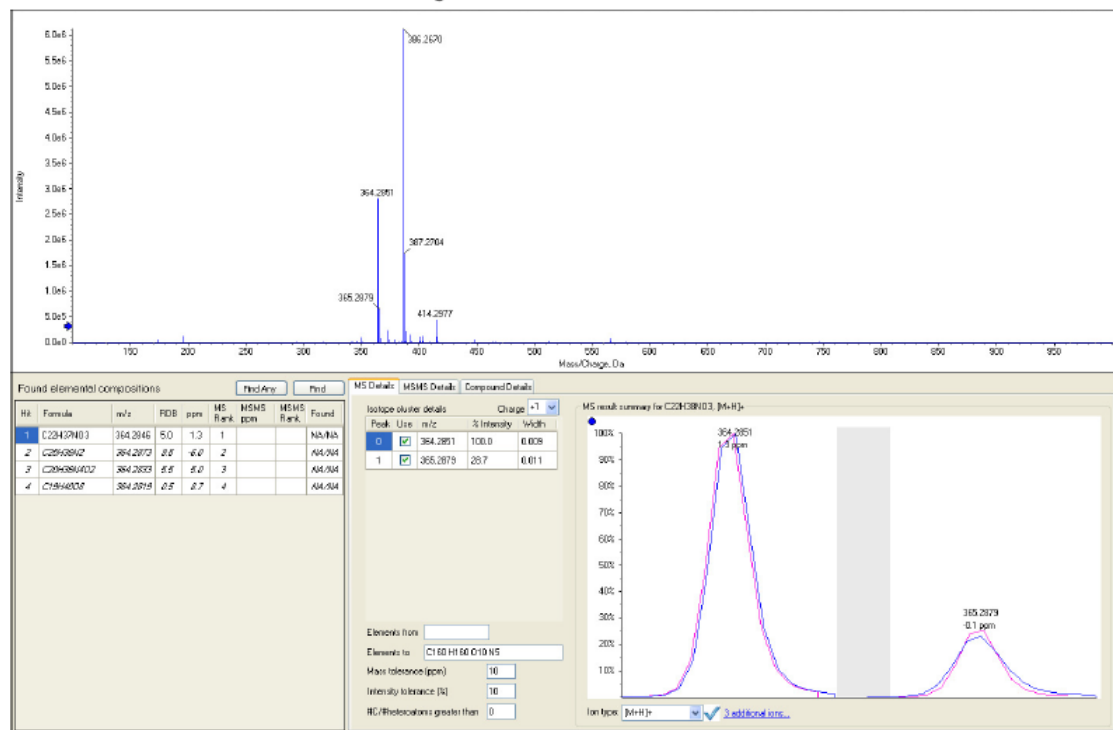
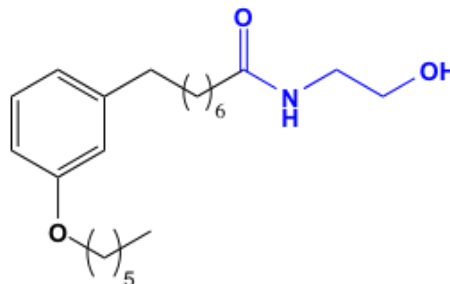
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160620
 Time 10.30
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zgpg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 2048
 DS 4
 SWH 30030.029 Hz
 FIDRES 0.458222 Hz
 AQ 1.0912244 sec
 RG 32768
 DW 16.650 usec
 DE 10.00 usec
 TE 299.3 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 1.89999998 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 ^{13}C
 P1 13.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 125.6370824 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 ^1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 18.60 dB
 PL13 18.60 dB
 SFO2 499.6019984 MHz

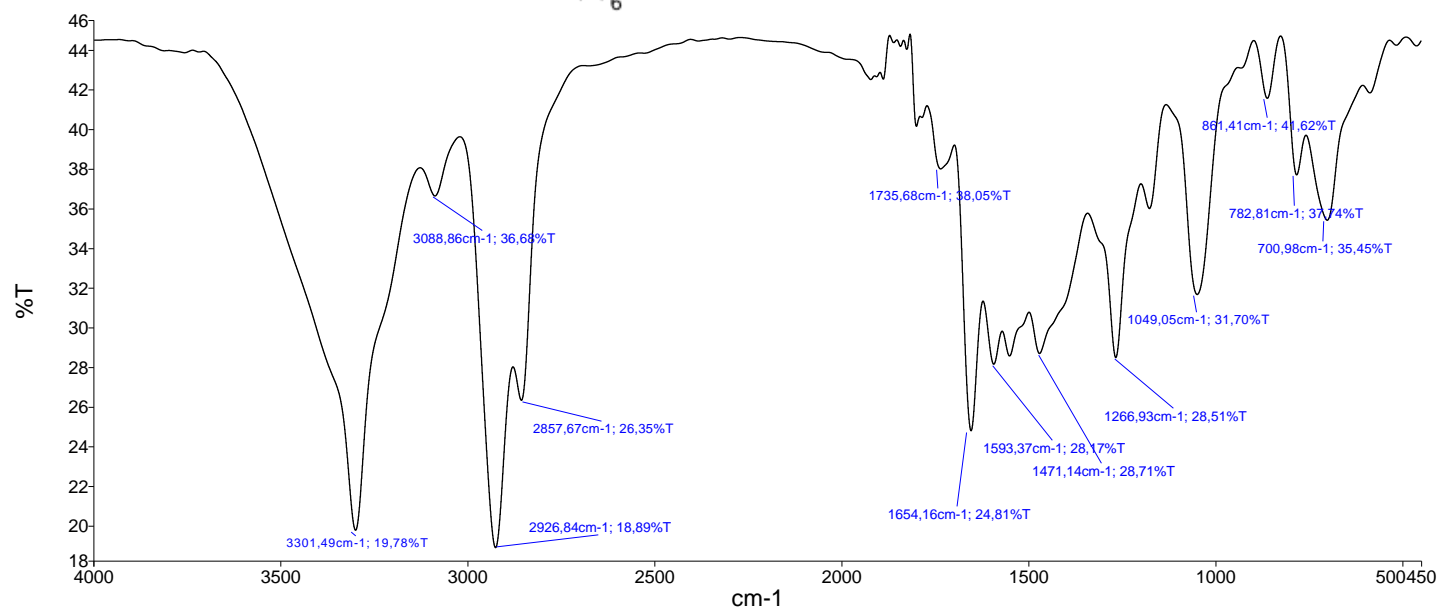
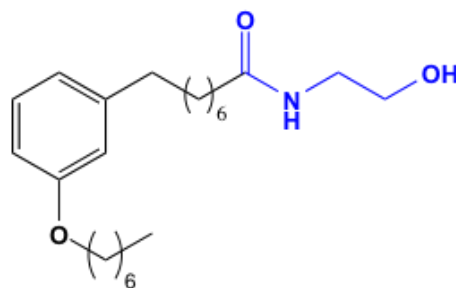
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.6245032 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

ANEXO 69 – Espectro de Massa (TOF MS, m/z):
***N*-(2-Hidróxietyl)-8-(3-hexóxiifenil)octanamida (LDT356)**



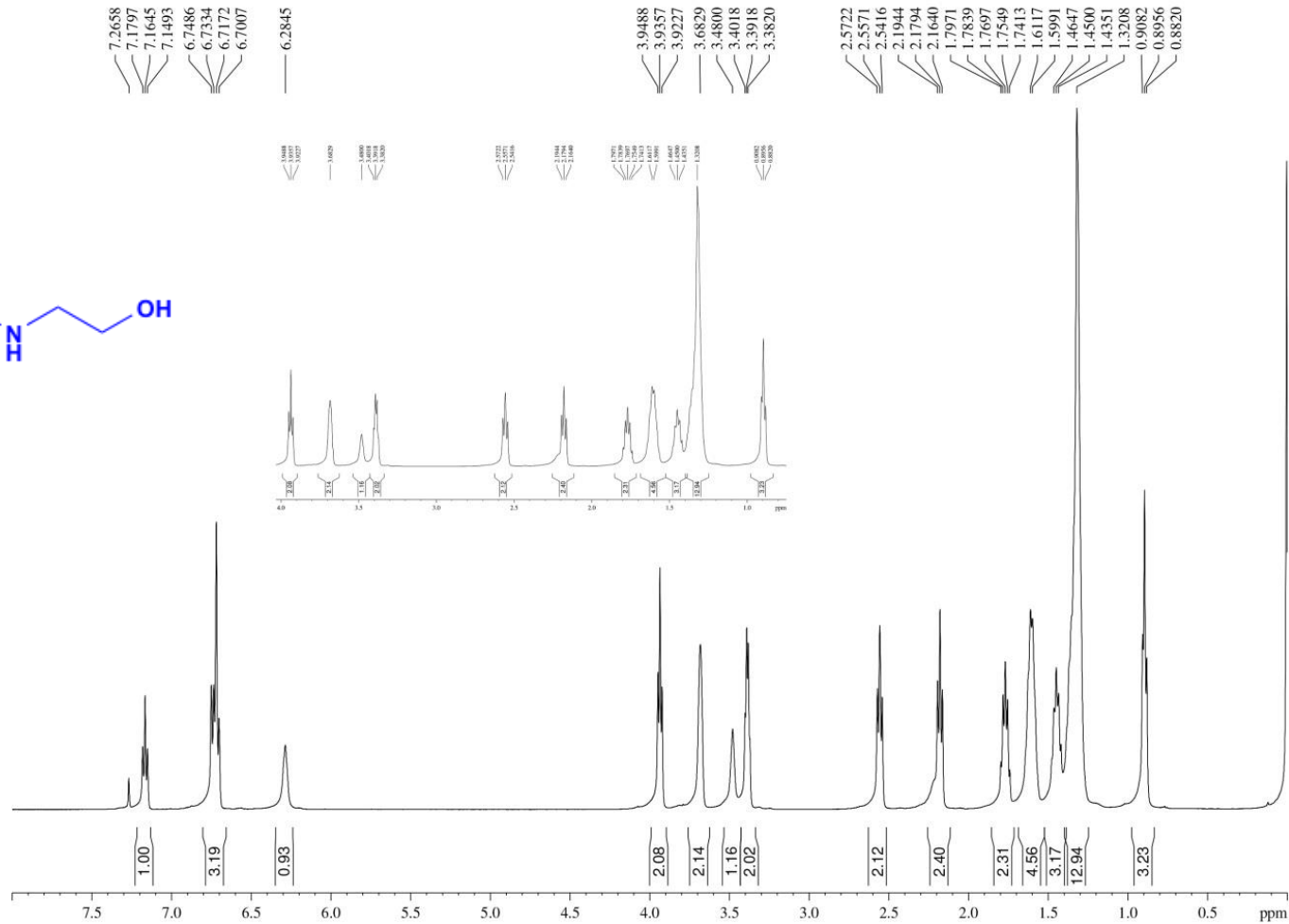
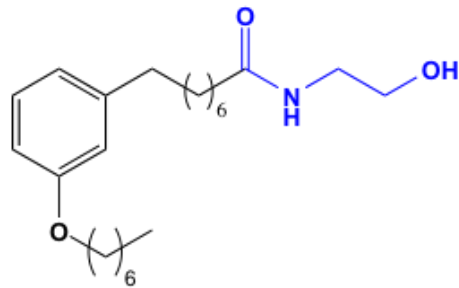
ANEXO 70 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

N-(2-Hidróxiethyl)-8-(3-heptóxiifenil)octanamida (LDT357)



ANEXO 71 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3):

N-(2-Hidróxietyl)-8-(3-heptóxiifenil)octanamida (LDT357)



Current Data Parameter
 NAME LDT 357
 EXPNO 1
 PROCNO 1

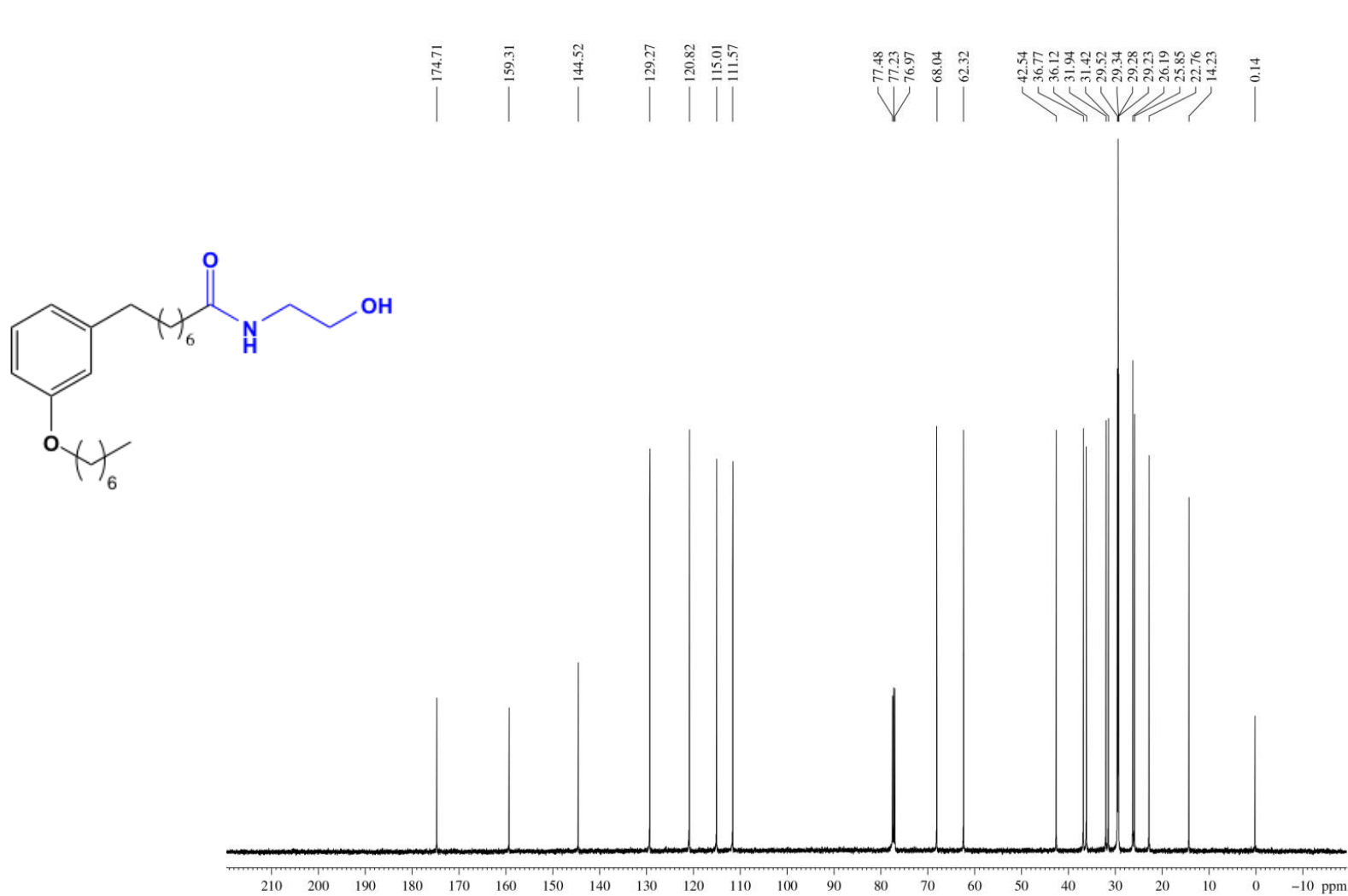
F2 - Acquisition Param
 Date_ 20160620
 Time 12.31
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 8
 DS 0
 SWH 10330.578 I
 FIDRES 0.157632
 AQ 3.1719923 se
 RG 40.3
 DW 48.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 299.7 K
 D1 1.00000000 se
 TDO 1

===== CHANNEL f1
 NUC1 ^1H
 P1 9.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 499.6030852

F2 - Processing param
 SI 32768
 SF 499.6000194 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 72 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):

N-(2-Hidróxietyl)-8-(3-heptóxiifenil)octanamida (LDT357)



Current Data Parameters
 NAME LDT 357
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160620
 Time 14.21
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zgpg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 2048
 DS 4
 SWH 30030.029 Hz
 FIDRES 0.458222 Hz
 AQ 1.0912244 sec
 RG 32768
 DW 16.650 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.3 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 1.89999998 sec
 TDO 1

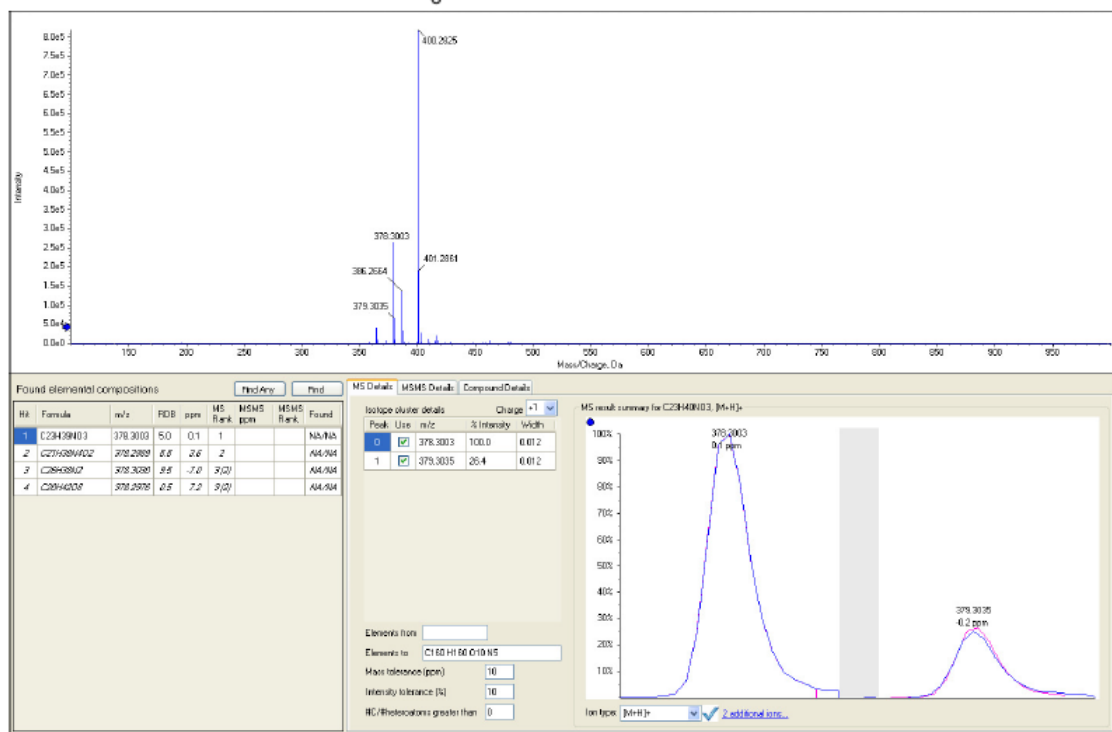
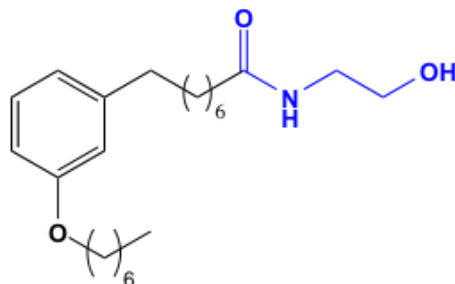
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 ^{13}C
 P1 13.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 125.6370824 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 ^1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 18.60 dB
 PL13 18.60 dB
 SFO2 499.6019984 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.6245048 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

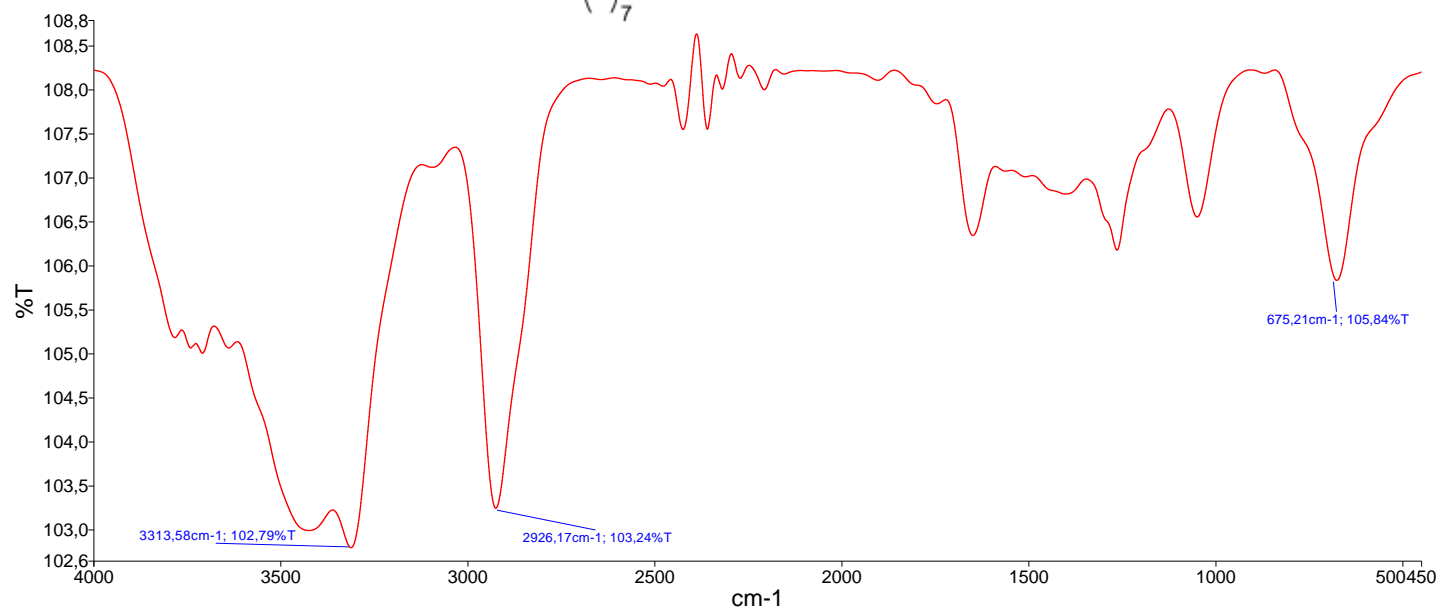
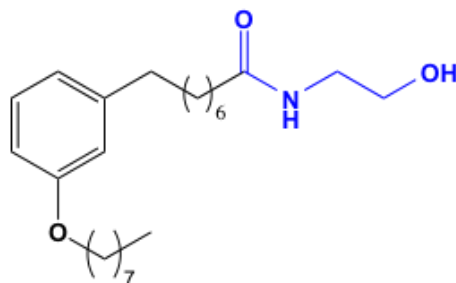
ANEXO 73 – Espectro de Massa (TOF MS, m/z):

N-(2-Hidróxi-etil)-8-(3-heptóxi-fenil)octanamida (LDT357)



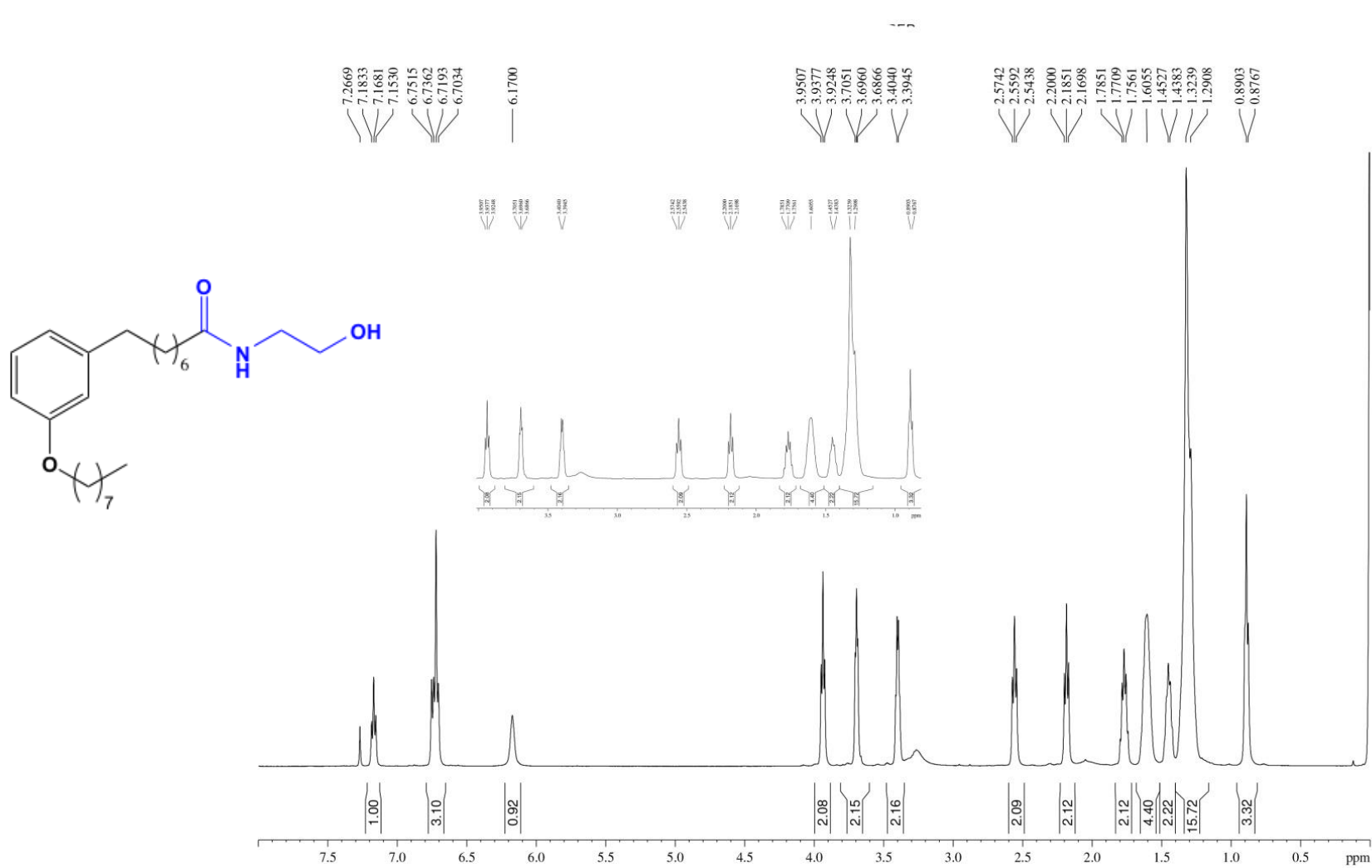
ANEXO 74 – Espectro no infravermelho (cm^{-1} , KBr):

N-(2-Hidróxi-8-(3-octóxi-fenil)octanamida (LDT358)



ANEXO 75 – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃):

***N*-(2-Hidróxietil)-8-(3-octóxiifenil)octanamida (LDT358)**



Current Data Parameter
 NAME LDT 358
 EXPNO 1
 PROCNO 1

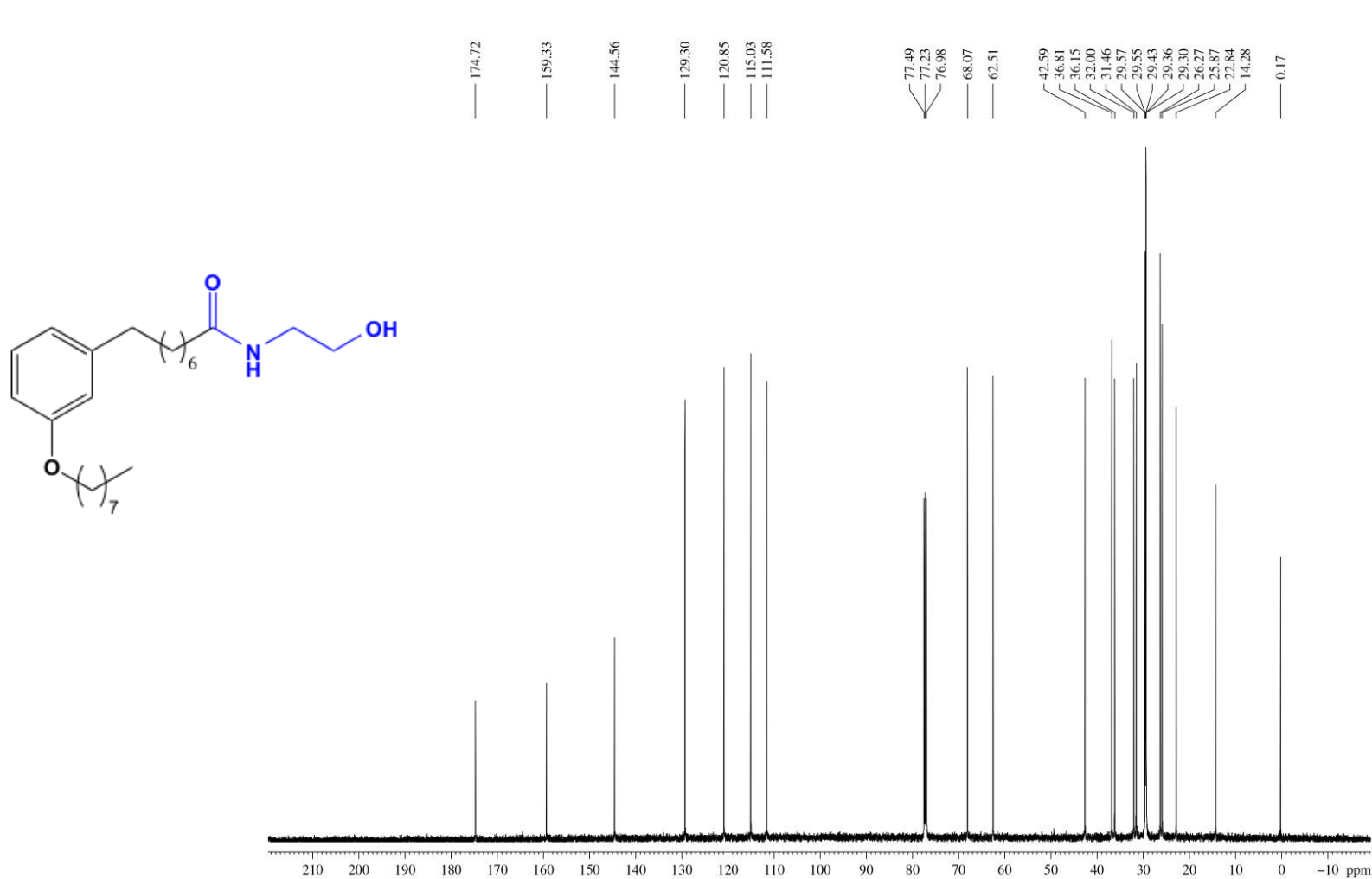
F2 - Acquisition Param
 Date_ 20160622
 Time_ 9.36
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 10330.578 I
 FIDRES 0.157632
 AQ 3.1719923 se
 RG 35.9
 DW 48.400 use
 DE 10.00 usec
 TE 298.2 K
 D1 1.00000000 se
 TD0 1

===== CHANNEL f1
 NUC1 1H
 P1 9.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 499.6030852

F2 - Processing param
 SI 32768
 SF 499.6000194 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ANEXO 76 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):

N-(2-Hidróxietil)-8-(3-octóxi fenil)octanamida (LDT358)



Current Data Parameters
 NAME LDT 358
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160622
 Time 11.24
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zgpg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 2048
 DS 4
 SWH 30030.029 Hz
 FIDRES 0.458222 Hz
 AQ 1.0912244 sec
 RG 32768
 DW 16.650 usec
 DE 10.00 usec
 TE 299.2 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 1.89999998 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 ^{13}C
 P1 13.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 125.6370824 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 ^1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 18.60 dB
 PL13 18.60 dB
 SFO2 499.6019984 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.6245008 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

ANEXO 77 – Espectro de Massa (TOF MS, m/z):

N-(2-Hidróxietyl)-8-(3-octóxiifenil)octanamida (LDT358)

