



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE DE DERIVADOS ANFIFÍLICOS A PARTIR DO CARDANOL
E AMINOÁCIDOS: DE FONTES RENOVÁVEIS A NOVOS HÍBRIDOS
MOLECULARES BIOATIVOS

JONATHAN PEREIRA DE SOUZA
MESTRADO

Manaus/AM
Abril/2024

JONATHAN PEREIRA DE SOUZA

SÍNTESE DE DERIVADOS ANFIFÍLICOS A PARTIR DO CARDANOL
E AMINOÁCIDOS: DE FONTES RENOVÁVEIS A NOVOS HÍBRIDOS
MOLECULARES BIOATIVOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Química
da Universidade Federal do Amazonas
exigida para o título de mestre em Química,
com ênfase na linha de pesquisa de
produtos naturais e biomoléculas.

ALISSON MEZA NOVAIS
Orientador

Manaus/AM
Abril/2024

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S729s Souza, Jonathan Pereira de
Síntese de derivados anfifílicos a partir do cardanol e aminoácidos: De fontes renováveis a novos híbridos moleculares bioativos / Jonathan Pereira de Souza. 2024 83 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Alisson Meza Novais
Dissertação (Mestrado em Química de Prod. Naturais) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Lcc. 2. Híbridos Moleculares. 3. Cardanol. 4. Aminoácidos. I. Novais, Alisson Meza. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao Professor doutor Alisson Meza Novais, por sua excelente orientação durante o período do mestrado. Agradeço aos companheiros de laboratório, os acadêmicos Pedro Lucas Tavares, Felipe Souza, aos mestrandos Ederson Costa, Marcia Grace, Brenda Reis Leocádio, Aldimara Martins, aos doutorandos Felipe Oliveira, Sarah Flores, foi uma honra ter conhecido a todos vocês. Agradeço aos meus familiares pelo suporte durante esse período de pós graduação.

Expresso meus sinceros agradecimentos ao programa de pós graduação em Química/PPGQ, a Central Analítica (CAM) e aos coordenadores do LAEQ (Laboratório de Abertura de Amostras e Ensaio Químicos), por fornecer a estrutura necessária para a realização do projeto desenvolvido, a FAPEAM por disponibilizar a bolsa de pós graduação para a realização deste projeto de pesquisa.

RESUMO

O líquido da casca da castanha do caju é um óleo negro, viscoso e cáustico extraído do mesocarpo das castanhas do caju (*Anacardium occidentale* L.) e é bastante rico em alquilfenóis e alquilresorcinóis de longa cadeia, como o ácido anacárdico e o cardol. Através do processamento térmico industrial realizado com as amêndoas, o LCC *in natura* é convertido em LCC técnico, passando a ter como componente principal da mistura o cardanol, um lipídeo fenólico do tipo 3-alqu(en)ilfenol, sendo que a cadeia lateral ligada à posição 3 do fenol pode variar em pentadecil, (Z)-pentadec-8-enila, (8Z,11Z)-pentadeca-8,11-dienila e (8Z,11Z,14Z)-pentadeca-8,11,14-trienila. O LCC é tido como um subproduto da indústria do caju, sendo normalmente comercializado com empresas do ramo de polímeros, tintas, vernizes e óleos, sobretudo no exterior. Nesse sentido, o LCC tem se configurado como objeto de investigação como uma fonte renovável e barata de substâncias orgânicas funcionalizadas alternativa à petroquímica, sobretudo em química fina. Motivado por resultados biológicos promissores de uma investigação *in sílico* a partir de substâncias híbridas de cardanol e aminoácidos, esse trabalho visou a síntese química dos híbridos projetados, a fim de se avaliar o potencial biológico destes compostos ainda não sintetizados. A mistura de cardanóis foi isolada a partir do LCC técnico com bom rendimento e pureza, sendo posteriormente submetida à clivagem oxidativa com OsO₄, onde foi gerado o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico, que não pode ser purificado completamente. Tentou-se realizar, a seguir, a acetilação deste produto ácido, porém, obteve-se o éster 8-(3-hidroxifenil)octanoato de metila como produto. Paralelamente, foram estudadas duas reações de esterificação de aminoácidos, necessária para a posterior síntese dos híbridos de interesse, sendo que o método de Steglich para síntese do L-fenilalanilato de metila não teve sucesso. Um segundo método de esterificação a partir da L-tirosina com 2,2-dimetoxipropano foi realizada recentemente, sendo que o resultado ocorreu conforme o planejado. A acetilação da mistura de cardanóis ocorreu de acordo e sendo oxidada sua cadeia lateral, cujo produto ácido foi acoplado com ésteres de metila da L-Tirosina, entretanto, conforme idealizado, o acoplamento entre ésteres de metila da L-Tirosina e o produto o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico não ocorreu conforme esperado.

Palavras-chave: LCC, híbridos moleculares, cardanol, aminoácidos.

ABSTRACT

Cashew nut shell liquid is a black, viscous and caustic oil extracted from the mesocarp of cashew nuts (*Anacardium occidentale* L.) and is very rich in long-chain alkylphenols and alkylresorcinols, such as anacardic acid and cardol. By means of industrial thermal processing carried out on the kernels, the fresh LCC is converted into technical LCC, with cardanol as the main component of the mixture, a 3-alk(en)ylphenol phenolic lipid where the side chain attached to aromatic ring can be pentadecyl, (Z)-pentadec-8-enyl, (8Z,11Z)-pentadeca-8,11-dienyl or (8Z,11Z,14Z)-pentadeca-8,11,14-trienyl. LCC is considered a by-product of the cashew industry and is usually sold to companies abroad, that use it as raw material for production of polymers, paints, varnishes, and oils. In this sense, LCC has become a renewable and inexpensive source of functionalized organic substances as alternatives to petrochemicals, and is easily accessible in cashew-producing countries, where cardanol represents a versatile substrate for various molecular modifications aiming at numerous value-added substances, such as porphyrins, biosensors, markers, and fine chemicals. Motivated by promising results of *in situ* biological investigation of new cardanol-amino acid hybrids, this work aimed to synthesize such hybrids in order to evaluate the biological potentials of these yet-to-be-synthesized compounds. The cardanol mixture, isolated from technical LCC with good yield and purity, was subjected to oxidative cleavage with OsO₄, where the 8-(3-hydroxyphenyl)octanoic acid was obtained as the product, which unfortunately could not be completely purified. An attempt was made to acetylate this acid to facilitate the purification, however, the 8-(3-hydroxyphenyl)octanoate methyl ester was obtained. In parallel, two amino acid esterification methods were studied, since the respective esters are necessary to synthesize the target hybrids. The Steglich method used in an attempt to synthesize L-phenylalanine methyl ester was unsuccessful. A second method of esterifying L-tyrosine with 2,2-dimethoxypropane was recently carried out, with the results proceeding as planned. Acetylation of the cardanol mixture occurred correspondingly and its side chain was oxidized, the acid product of which was coupled to the L-Tyrosine methyl esters, however, as idealized, the coupling between the L-Tyrosine methyl esters and the acid product 8-(3-hydroxyphenyl)octanoic acid did not occur as expected.

Keywords: LCC, molecular hybrids, cardanol, amino acids

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química do cardanol.....	11
Figura 2. Distribuição geográfica nacional do cajueiro, SiBBR (2023).....	13
Figura 3. Esquema das folhas e inflorescência (A) de <i>Anacardium occidentale</i> e do pseudofruto e fruto B) (Mazzetto, 2009)	14
Figura 4. Principais constituintes encontrados no LCC.....	15
Figura 5. Antioxidantes alquilfosforados e tiofosforados derivados do cardanol hidrogenado	17
Figura 6. Estrutura do cardanol <i>terc</i> -butilado	18
Figura 7. Antioxidantes fenólicos produzidos a partir de constituintes do LCC	19
Figura 8. Estrutura geral de surfactantes não-iônicos baseados no cardanol e glicerol	20
Figura 9. Estrutura Química de surfactantes sintetizados.....	21
Figura 10. Perfil antibacteriano de híbridos sintéticos de cardanol e aminoácidos por Behalo (2017a e 2017b) .	23
Figura 11. A) benzoxazina sintetizada a partir de cardanol e glicina por Wang <i>et al.</i> (2020); B) Híbridos de cardanol e aminoácidos via carbamatos sintetizados por Zhu <i>et al.</i> (2024)	24
Figura 12. Híbridos de cardanol e aminoácidos avaliados por <i>docking molecular</i>	25
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) da mistura de cardanóis, com ampliações.....	38
Figura 14. Espectros de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) e de DEPT-135 da mistura de cardanóis, com ampliações	39
Figura 15. Espectro de massas APCI-MS (modo negativo) do íon <i>m/z</i>	40
Figura 16. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) da fração “OSM-C”	42
Figura 17. Espectros de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) e de DEPT-135 da fração “OSM-C”	43
Figura 18. Espectro de massas APCI-MS (modo negativo) da fração “OSM-C”.....	44
Figura 19. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) de “ACet-3B”, com ampliações	45
Figura 20. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) de “ACet-3B”, com ampliações abaixo.....	46
Figura 21. Mapa de correlação ¹ H- ¹ H do experimento COSY da amostra ACet-3B (500 MHz, CDCl ₃).....	47
Figura 22. Mapa de correlação ¹ H- ¹³ C do experimento HSQC da amostra ACet-3B (500 MHz, CDCl ₃)	48
Figura 23. Mapa de correlação ¹ H- ¹³ C do experimento HMBC da amostra ACet-3B (500 MHz, CDCl ₃)	49
Figura 24. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) de “ACET-FRA”, com ampliações	51
Figura 25. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) de “ACET-FRA”, com ampliações	52
Figura 26. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) de “OSM-31”, com ampliações	54
Figura 27. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) de “OSM-31”, com ampliações.....	55
Figura 28 Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) de “KSM-4”, com ampliações.....	56
Figura 29. Espectro de massas APCI-MS do “TRT-B”.....	57
Figura 30. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) de “TRT-B”, com ampliações	58
Figura 31. Espectro de RMN ¹³ C e DEPT- 135 (CDCl ₃ , 125 MHz) de “TRT-B”, com ampliações.....	59
Figura 32. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) de “ACFL-5”, com ampliações.....	61

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Descarboxilação do ácido anacárdico	16
Esquema 2. Síntese do copoliéster a partir do monômero HPPDP.....	17
Esquema 3. Síntese da <i>orto</i> e <i>para</i> -benzoquinonas a partir do cardanol hidrogenado	17
Esquema 4. Quebra oxidativa reportada por Pillai e colaboradores (1992)	20
Esquema 5. Rota sintética de preparação do (o-hidroxi-4-pentadecil)acetofenona	21
Esquema 6. Acoplamento entre o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico e L- Tirosinato de metila	35
Esquema 7. Planejamento experimental da pesquisa.....	36
Esquema 8. Rearranjo de MacLafferty a partir do fenóxido de cardanol	40
Esquema 9. Reação de oxidação da mistura de cardanóis com OsO ₄	41
Esquema 10. Tentativa de acetilação do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico	45
Esquema 11. Decomposição térmica de anidridos carboxílico-carbônicos.....	50
Esquema 12. Tentativa de Acetilação da mistura de cardanóis	50
Esquema 13. Reação de Steglich com a L-fenilalanina.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Proporção dos constituintes encontrados no LCC	15
Tabela 2.. Frações da purificação do cardanol reunidas conforme o fator de retenção (Rf)	28
Tabela 3 Fracionamento do produto da reação de oxidação do cardanol com OsO ₄	29
Tabela 4. Fracionamento do produto da acetilação da mistura de cardanóis	31
Tabela 5. Fracionamento do produto da reação de oxidação do cardanol acetilado com KMnO ₄	33
Tabela 6. Cromatografia em coluna líquida da esterificação da L-Tirosina	34
Tabela 7: Dados dos espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C da mistura de cardanóis, deslocamento químico (δ) expressos em ppm.....	40
Tabela 8: Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico , deslocamento químico (δ) expressos em ppm	44
Tabela 9: Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C da mistura de cardanóis acetilado, deslocamento químico (δ) expressos em ppm	53
Tabela 10: Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C do L-Tirosinato de metila, deslocamento (δ) expressos em ppm.....	60

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
2.1. Objetivo geral	12
2.2. Objetivos específicos	12
3. REVISÃO DA LITERATURA	12
3.1. Cajueiro (<i>Anacardium occidentale</i> L.).....	13
3.2. O LCC e o cardanol	14
3.2.1. Transformações químicas e aplicações do cardanol e derivados.....	16
3.2.2. Híbridos de cardanol e aminoácidos.....	22
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	26
4.1. Geral.....	26
4.1.1. Cromatografia	26
4.1.2. Equipamentos.....	27
4.2. Procedimentos experimentais	27
4.2.1. Purificação do cardanol	27
4.2.2. Clivagem oxidativa da mistura de cardanóis com tetróxido de ósmio (OsO ₄).....	28
4.2.3. Reação de acetilação do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico	30
4.2.4. Reação de acetilação da mistura de cardanóis.....	30
4.2.5. Clivagem oxidativa do “ACET-FRB” com tetróxido de ósmio (OsO ₄).....	32
4.2.6. Clivagem oxidativa do “ACET-FRA” com permanganato de potássio (KmnO ₄)	33
4.2.7. Reação de esterificação de Steglich da L-fenilalanina.....	33
4.2.8. Reação de esterificação da L-tirosina	34
4.2.9. Acoplamento entre o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico e L-Tirosinato de metila.....	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
5.1. Planejamento para a síntese de híbridos de cardanol e aminoácidos	36
5.2. Purificação do cardanol	37
5.3. Clivagem oxidativa do cardanol com OsO ₄	41
5.4. Tentativa de acetilação do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico	45
5.5. Acetilação da mistura de cardanóis.....	50
5.6. Clivagem oxidativa do “ACET-FRB” com tetróxido de ósmio (OsO ₄).....	53
5.7. Clivagem oxidativa do “ACET-FRA” com permanganato de potássio (KmnO ₄).....	55
5.8. Esterificação de aminoácidos.....	56
5.8.1. Esterificação da L- Tirosina	57
5.9. Acoplamento entre o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico e L-Tirosinato de metila.....	60
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	61
7. REFERÊNCIAS	63
8. ANEXOS.....	70

1. INTRODUÇÃO

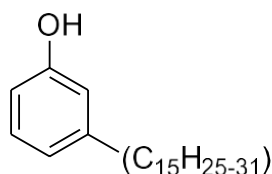
O *Anacardium occidentale* L. é o nome científico do cajueiro, pertencente à família Anacardiaceae. O fruto do cajueiro, popularmente conhecido como castanha de caju, é um aquênio de comprimento e largura variável, casca coriácea lisa, mesocarpo alveolado, repleto de um líquido escuro, quase preto, cáustico e inflamável, chamado de líquido da casca da castanha do caju (LCC) ou *cashew nut shell liquid* (CNSL) como é conhecido internacionalmente (Mazzetto; Lomonaco; Mele, 2009). O LCC é um importante subproduto agrícola da produção de castanha de caju, que representa cerca de 32% da casca.

A origem do cajueiro fundamenta-se em provas circunstanciais que indicam, de forma convincente, o Brasil ou pelo menos o norte da América do Sul e parte da América Central como o centro de procedência da espécie cultivada. Um forte indício sobre a origem brasileira do caju está na mais antiga referência conhecida sobre a planta, a ilustração feita pelo monge naturalista francês André Thevet (1502-1590) em seu livro intitulado Singularidades da França Antártica (*Les singularitez de la France Antartique*), em 1557, escrito após sua passagem pela costa do Nordeste e Norte do Brasil (Thevet, 1944). O cajueiro adapta-se melhor às regiões costeiras como o nordeste brasileiro, onde faz parte da vegetação de praias e dunas, além das formações de restingas, permitindo supor que a origem filogenética da espécie reside em limítrofes da Mata Amazônica ou cerrados com ecossistemas da região Nordeste, com base na maior diversidade e adaptação da planta nestas localidades (Mazzetto; Lomonaco; Mele, 2009).

O cajueiro tem sido descrito há séculos na medicina popular (Thevet, 1944). No Brasil, há relatos de aplicações como analgésico, diurético, líquido para higiene bucal, tratamento de astenia, problemas respiratórios, gripe, bronquite, tosse, escorbuto infantil, eczema, infecções genitais, sarna, doenças de pele, verrugas e feridas.

O mesocarpo do fruto do cajueiro, isto é, a casca da castanha, produz o LCC, que pode ser utilizado para fabricação de resinas e freios, como antissépticos e vermífugos. As possibilidades de exploração desta matéria-prima são expressivas, porém estão concentradas em segmentos de baixo valor agregado (Mazzetto; Lomonaco; Mele, 2009). O LCC é rico em lipídeos fenólicos de longas cadeias, como o cardanol (Figura 1), substância objeto do estudo.

Figura 1. Estrutura química do cardanol.



A área mundial colhida de castanhas de caju é de 7,1 milhões de hectares (2020), com as maiores concentrações na Costa do Marfim (28,6%), Índia (15,7%) e Tanzânia (11,5%). O Brasil está na sexta posição, com 426,1 mil hectares (2020), sendo 99,7%, na Região Nordeste, (Brainer, 2022).

O uso de um material abundante e natural de baixo custo como o cardanol está de acordo com os pressupostos da química verde. Sendo uma fonte renovável de grande abundância em nosso país, o cardanol tem se mostrado excelente candidato para substituir derivados petroquímicos. Além desses aspectos, a sua atoxicidade garante propriedades verdes necessárias às exigências ambientais de nossa sociedade. Conforme o trabalho de Queiroz (2023), o cardanol e derivados híbridos com aminoácidos foram testados através do docking molecular sobre três enzimas importantes em processos patológicos. No docking molecular, múltiplas conformações e orientações da molécula são avaliadas e classificadas por um valor energético denominado *score*, determinado por funções matemáticas (Kitchen *et al.*, 2004).

No trabalho de Queiroz (2023), 16 moléculas (cardanol e derivados) foram testadas com três receptores macromoleculares diferentes: 5-hidroxitriptamina, acetilcolinesterase e gliceraldeído-3- fosfato desidrogenase.

A 5-hidroxitriptamina (5-HT₃ A) é uma macromolécula pertencente à classe dos receptores serotoninérgicos, responsáveis por regular atividades do sistema nervoso. Suas diferentes formas são amplamente exploradas na indústria farmacêutica no controle de humor, depressão, ansiedade e comportamento psicótico (Brunton *et al.*, 2010; Minneman, 2006). A acetilcolinesterase (AChE) é a enzima responsável por hidrolisar o neurotransmissor acetilcolina (ACh) nas sinapses colinérgicas. Existem vários fármacos que apresentam como alvo as sinapses colinérgicas, podendo agir na enzima AChE inibindo-a ou reativando-a. Moléculas capazes de inibir ou reativar a enzima são potenciais fármacos para a doença de Alzheimer e como antídotos para intoxicação por organofosforados (Araújo *et al.*, 2016). O gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) é uma proteína multifuncional, e nos mamíferos está envolvida em diversos processos celulares, como apoptose, transporte nuclear de RNA, replicação de DNA, entre outros. Evidências indicam que GAPDH pode

estar envolvida em algumas doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, de Parkinson e Huntington, além de câncer de próstata e distúrbios metabólicos (Guido; Andricopulo, 2008).

Como o estudo realizado por Queiroz em 2023, no âmbito do nosso grupo de pesquisa (NEQUIMA, UFAM) focou apenas no estudo teórico-computacional da interação de novos híbridos moleculares a partir do cardanol e aminoácidos diversos com importantes receptores biológicos, e tendo em vista que tais moléculas nunca foram sintetizadas ou isoladas laboratorialmente antes, este estudo focou na síntese de tais híbridos de forma a complementar os resultados dos estudos *in silico* obtidos pelo grupo de pesquisa, correlacionando-os com dados experimentais de atividades biológicas a serem conduzidos no âmbito dessa pesquisa com os produtos sintetizados.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Sintetizar híbridos moleculares entre cardanol e aminoácidos e avaliar a atividade antitumoral e antimicrobiana dos produtos sintetizados.

2.2. Objetivos específicos

- Isolar o cardanol por meio de métodos cromatográficos clássicos a partir do LCC.
- Realizar a clivagem oxidativa da cadeia lateral da mistura de cardanóis com OsO₄ a fim de obter o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico.
- Realizar o acoplamento entre o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico e aminoácidos diversos, especialmente a L-tirosina.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Cajueiro (*Anacardium occidentale* L.)

O cajueiro, *Anacardium occidentale* L., é uma espécie vegetal nativa do Brasil que pertence à família Anacardiaceae (THE RURAL HUB, 2023), cuja distribuição geográfica está apresentada na (Figura 2). Há fortes indícios que esta planta seja originária do Brasil, mas é encontrada também em outros países como Índia, Moçambique, Vietnã e Indonésia (Thevet, 1944; Mazzetto; Lomonaco; Mele 2009). A classificação taxonômica do cajueiro é: **Divisão:** Magnoliophyta; **Classe:** Magnoliopsida; **Ordem:** Sapindales; **Família:** Anacardiaceae; **Gênero:** *Anacardium*; **Espécie:** *A. Occidentale* (Virboga, 2024). Seguem as características do caju: **Caule:** Tronco aéreo; **Folha:** Base foliar atenuada/cuneada/auriculada; **Inflorêscencia:** Bráctea; **Flor:** Tamanho sépalas maiores que 3 mm; **Tubo:** Estaminais menores que 2 mm; **Corola:** Cilíndricas; **Pétalas:** Recurvadas; **Tecas:** Estames menores presentes; **Fruto:** Forma obcônicos/piriformes;

Figura 2: Distribuição geográfica nacional do cajueiro, SiBBR (2023)



O caju é tido como o fruto do cajueiro, quando, na verdade trata-se de seu pseudofruto: um pedúnculo floral superdesenvolvido, piriforme, com cores variadas entre amarelo e vermelho. O fruto do cajueiro é na verdade a castanha de caju (Mazzetto; Lomonaco; Mele, 2009), um aquênio reniforme que consiste em epicarpo, mesocarpo, endocarpo e amêndoa, o peso é variável, encontram-se castanhas de 3 a 12 g (Rodrigues *et al.*, 2009). Na parte interna da castanha está localizada a amêndoa, constituída de dois cotilédones carnosos e oleosos, que compõem a parte comestível do fruto, revestida por uma película em tons avermelhados (Aquino *et al.*, 2011) (Figura 3).

Segundo os dados da *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO), entre os produtores de castanha de caju, destacam-se, Costa do Marfim (970.000 t),

Índia (752.000 t), Vietnã (341.680,33 t), Filipinas (217.583,19 t) e a Tanzânia (216.906,63 t). O Brasil aparece na oitava posição, com uma produção anual de 147.137 toneladas (FAOSTAT, 2024).

Figura 3: Esquema das folhas e inflorescência (A) de *Anacardium occidentale* e do pseudofruto e fruto B) (Mazzetto; Lomonaco; Mele, 2009)



O mesocarpo da castanha é cheio de um óleo viscoso, escuro, inflamável, cáustico e rico em fenóis de cadeia longa conhecido como líquido da casca da castanha de caju (LCC) ou *Cashew Nut Shell Liquid* (CNSL) em inglês (Kozubek; Tyman, 1999).

3.2. O LCC e o cardanol

O LCC é considerado subproduto da indústria do caju, que apresenta um baixo custo de produção e é considerado uma fonte de matéria-prima renovável. (Mazzetto; Lomonaco; Mele, 2009). Trata-se principalmente de uma mistura de quatro compostos fenólicos: ácido anacárdico, cardanol, cardol e 2-metilcardol, destacados na Figura 4. Todos estes componentes possuem uma cadeia lipofílica de 15 átomos de carbono, onde pode haver uma (em C8), duas (C8 e C11) ou três (C8, C11 e C14) ligações duplas C–C não conjugadas, bem como nenhuma insaturação (cadeia saturada), e quando presentes, as insaturações são sempre em configuração *cis* (Paramashivappa, 2001; Kumar, *et al*, 2002).

O LCC natural contém uma grande quantidade de ácido anacárdico e não apresenta material polimérico em sua composição. O LCC técnico, ao contrário, possui um elevado percentual de cardanol e material polimérico, de acordo com a Tabela 1 (Mazzetto; Lomonaco; Mele, 2009). O LCC apresenta aproximadamente 25 % do peso da castanha e, apesar do baixo valor agregado, apresenta diversas aplicações industriais, de acordo com a funcionalização dos produtos isolados.

Figura 4: Principais constituintes encontrados no LCC

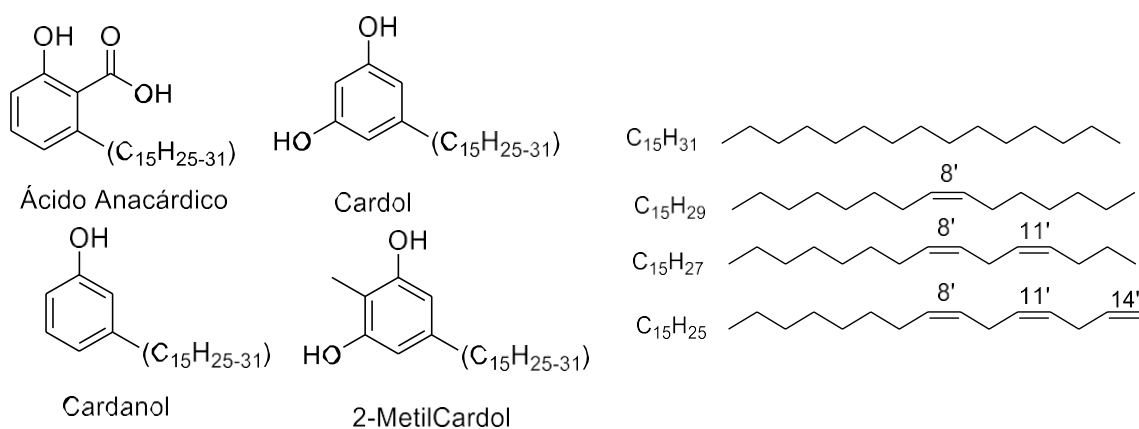


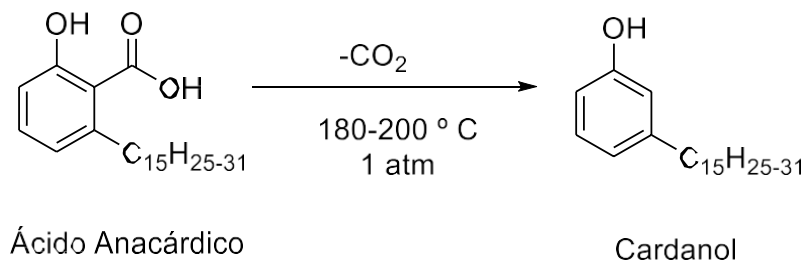
Tabela 1. Proporção dos constituintes encontrados no LCC

Grau de insaturação	Lipídio fenólico do LCC			
	Ácido anacárdico	Cardanol	Cardol	2-Metilcardol
Saturado	2,2 - 3,0%	3,9 - 4,4%	0,2 - 2,7%	0,9 - 1,3%
Monoeno	25,0 - 33,3%	21,6 - 32,2%	8,4 - 15,2%	16,3 - 25,3%
Dieno	17,8 - 32,1%	15,4 - 18,2%	24,2 - 28,9%	20,6 - 24,4%
Trieno	36,3 - 50,4%	45,2 - 59,0%	36,5 - 67,2%	49,8 - 62,2%

Dentre os processos para obtenção do LCC, destaca-se a extração a frio (onde o LCC natural é obtido), cujo composto majoritário é o ácido anacárdico, e o processo térmico-mecânico (obtenção de LCC técnico), que apresenta o cardanol como principal produto. O processo térmico-mecânico consiste em imersão das castanhas em banho quente a 185-190°C, como é feito na indústria brasileira, podendo ser obtido neste processo 50% do líquido. A extração a quente é responsável por provocar a descarboxilação térmica dos ácidos anacárdicos a cardanóis (Esquema 1), sendo por isso responsável por mudar a composição química do LCC técnico (Matos; Silva;Vieira, 2008), além de gerar polimerizações. Os constituintes do LCC são utilizados como matéria-prima para produção de resinas, cimento, pinturas e com aplicações na indústria de polímeros plastificantes (Lubi; Thachil, 2000; Prabhakaran; Narayanan; Pavithran, 2001). O cardanol, componente do LCC técnico, possui características que o tornam um composto de grande interesse industrial, como antioxidante, resistência à chama e hidrofobicidade, não possui cheiro agressivo, apresenta baixa volatilização e ponto de ebulição mais alto que os demais compostos fenólicos derivados do petróleo (Osmari *et al.*, 2015). Além disso, tais compostos apresentam características

antioxidantes significativas, devido à presença de um grupo alquil insaturado (Rodrigues *et al.*, 2009), o que permite que sejam usados como aditivos antioxidantes para biodiesel de algodão por conferir maior estabilidade termo-oxidativa ao combustível.

Esquema 1: Descarboxilação do ácido anacárdico



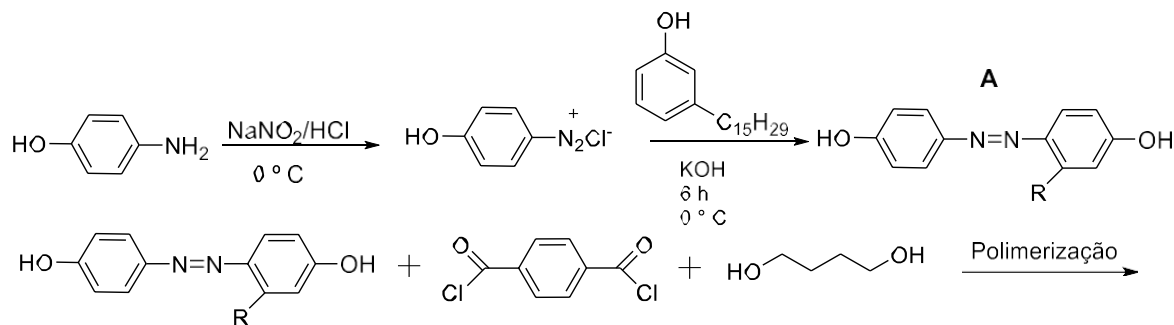
Os principais componentes do LCC apresentam em sua estrutura grupos polares e apolares, o que permite que esses compostos fenólicos apresentem um comportamento tanto hidrofílico quanto hidrofóbico. Além disso, o comportamento anfipático destes compostos permite que eles interajam e atravessem membranas plasmáticas, o que potencializa suas funções biológicas.

3.2.1. Transformações químicas e aplicações do cardanol e derivados

A utilização do LCC e de seus constituintes funcionalizados foi amplamente revisada nas últimas décadas (Attanasi *et al* 2006a; Gedam; Sampathkumaran, 1986; Lubi; Thachil, 2000; Menon, 1998; Tyman, 1979), sendo a sua principal aplicação a produção de derivados poliméricos e resinas, considerando seu potencial como possível substituto aos derivados do petróleo. Estudos comprovam que substâncias sintetizadas a partir do LCC possuem também propriedades que podem proteger a pele contra os raios solares. Derivados fenólicos não isoprênicos, obtidos a partir dos constituintes do LCC, são capazes de absorver radiação ultravioleta (Romeiro *et al.*, 2006).

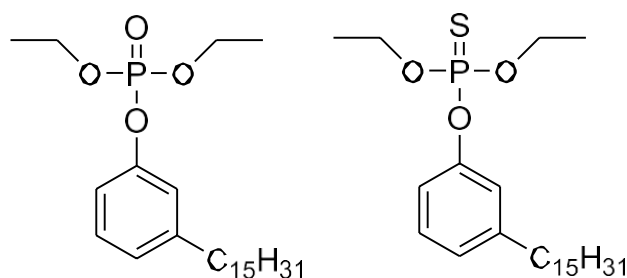
Exemplos da síntese de polímeros do LCC e do cardanol são aqueles obtidos a partir da policondensação com formaldeído como eletrófilo, ou pela polimerização das insaturações presentes na cadeia lateral, ou ainda através de reações do grupamento hidroxila seguidas de oligomerização, de onde se obtêm pré-polímeros funcionalizados. Neste ponto, Bhunia *et al*, (1999) publicou a síntese de um monômero bifuncionalizado HPPDP (4-[(4-hidróxi-2-pentadecenilfenil)]diazetilfenol) a partir do cardanol, seguido de polimerização e formação de copoliéster (Esquema 2).

Esquema 2: Síntese do copoliéster a partir do monômero HPPDP



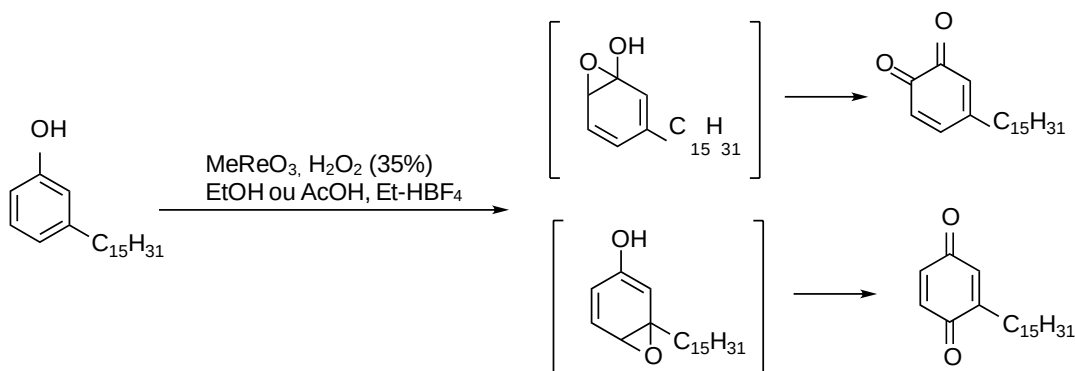
Antioxidantes alquilfosforados e tiofosforados demonstrados na Figura 5 foram sintetizados a partir do cardanol hidrogenado, os quais conferiram claramente um aumento significativo na estabilidade termo-oxidativa de óleos naftênicos NH₁₀ e NH₂₀, empregados como base para óleos isolantes e lubrificantes (Lopes *et al.*, 2008).

Figura 5: Antioxidantes alquilfosforados e tiofosforados derivados do cardanol hidrogenado



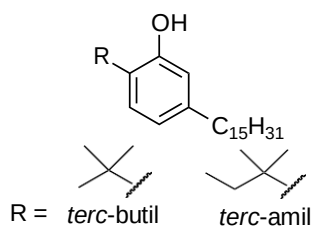
Saladino e colaboradores (2000) prepararam *orto*- e *para*-benzoquinonas derivadas do cardanol saturado (Esquema 3). A síntese desses derivados foi realizada utilizando o sistema catalítico H₂O₂–MeReO₃. Após a obtenção das moléculas almeçadas, seu potencial antitumoral foi avaliado em linhagens tumorais de fibroblastos de ratos, onde o derivado da *orto*-benzoquinona apresentou resultado satisfatório com CI₅₀ de 9 mol/L.

Esquema 3: Síntese da *orto* e *para*-benzoquinonas a partir do cardanol hidrogenado.



Rios e colaboradores (2009), apresentaram a síntese do 5-*n*-pentadecil-2-*terc*-amilfenol derivado do cardanol saturado, e avaliaram a capacidade desse derivado em reduzir a oxidação de óleo naftalênico hydrogenado. Os resultados apontaram que o alquilfenol reduziu significativamente a formação de produtos de oxidação no óleo analisado. Os mesmos autores sintetizaram um cardanol *terc*-butilado em 2010 e avaliaram seu desempenho em amostras de óleos minerais através de métodos termogravimétricos, encontrando bons resultados. É possível afirmar que os derivados do cardanol têm sido os antioxidantes produzidos a partir de um constituinte do LCC mais estudados até a presente data, apontado por muitos autores como um possível substituto a antioxidantes comerciais como o BHT e outros (Dantas *et al.*, 2003). A Figura 6 apresenta a estrutura química do cardanol com inserção do grupamento *terc*-butila ou *terc*-amil na posição *orto* à hidroxila.

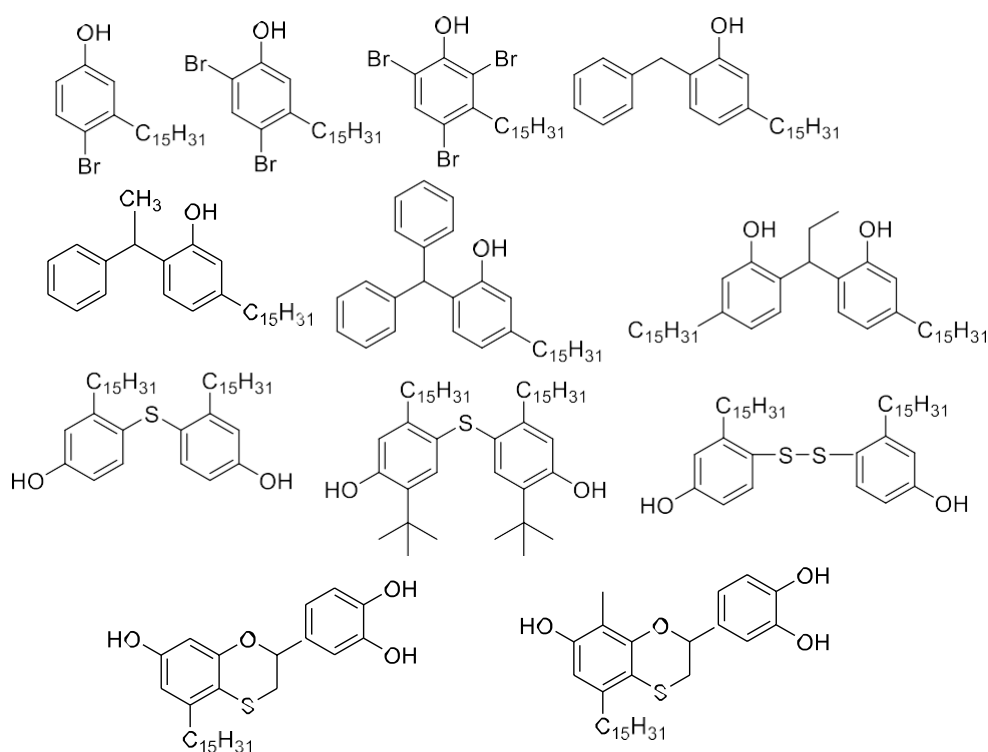
Figura 6: Estrutura do cardanol *terc*-butilado



Além do cardanol *terc*-butilado, Amorati *et al.* (2011), utilizando a taxa de inibição de radicais peróxidos produzidos a partir da auto-oxidação do estireno, avaliaram a atividade antioxidante de uma série de outros compostos produzidos a partir dos constituintes majoritários do LCC (cardanol e cardol), os quais podem ser vistos na Figura 7.

A hidrogenação catalítica do LCC também foi intensamente investigada e utilizada para se obter o cardanol saturado, 3-pentadecifenol (3-PDP), para diversas finalidades (Attanasi *et al.*, 2004; Attanasi *et al.*, 2006b; Attanasi *et al.*, 2009; Calo *et al.*, 2007; Lomonaco *et al.*, 2009; Lopes *et al.*, 2008; Mele *et al.*, 2004; Mele; Vasapollo, 2008; Rios *et al.*, 2010). O 3-PDP ou seus derivados encontram aplicações, dentre muitas especificidades, como aditivos antioxidantes, (Attanasi *et al.*, 2006b; Dantas *et al.*, 2003; Façanha, 2007; Lopes *et al.*, 2008; Rios *et al.*, 2010; Trevisan *et al.*, 2006), principalmente nas indústrias de flavorizantes, estabilizantes, hidrorrepelentes (Amorati *et al.*, 2001), alimentos (Himejima; Kubo, 1991), lubrificantes, polímeros e borrachas (Façanha, 2007), além de acentuada atividade bactericida (Gedam; Sampathkumaran, 1986; Saladino *et al.*, 2000), fungicida (Ferner *et al.*, 2006; Gedam; Sampathkumaran, 1986) e antitumoral.

Figura 7: Antioxidantes fenólicos produzidos a partir de constituintes do LCC

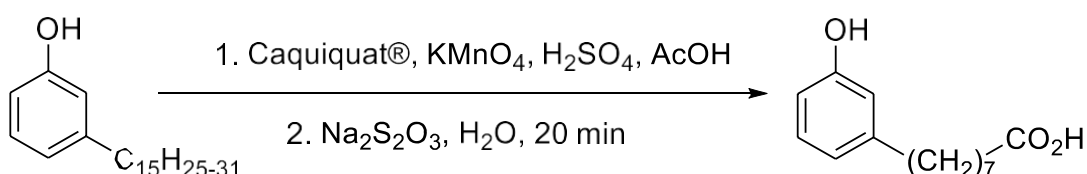


Outra transformação comumente empregada com os lipídios do LCC é a clivagem oxidativa da cauda lipofílica dos componentes insaturados da mistura. De acordo com Silva (2011), a utilização de ozônio é o método mais comumente empregado para a clivagem de ligações duplas carbono-carbono. Entretanto, o método normalmente requer temperatura extremamente baixa e o uso de equipamento especial para geração *in situ* de ozônio. Outro reagente usado para essa finalidade é o tetróxido de ósmio, reagente muito tóxico e caro para trabalhos de rotina. Porém, a escolha por este reagente traz a vantagem de permitir o uso de quantidades catalíticas do oxidante em procedimentos usuais de laboratório, com bons rendimentos, além de que o reagente é bastante quimiosseletivo para ligações duplas C–C. Até o momento, nenhum estudo publicado relata o uso de clivagem oxidativa com OsO₄ dos componentes do LCC.

Travis e colaboradores (2002) realizaram a clivagem catalítica oxidativa de olefinas promovida por uma porção catalítica de tetróxido de ósmio em conjunto com vários equivalentes de oxone[®] como um co-oxidante para efetuar a clivagem de uma variedade de olefinas. Para alcenos mono e dissustituídos vicinais esta metodologia forneceu fácil acesso aos produtos ácidos carboxílicos de clivagem, sendo que alcenos mais substituídos originaram cetonas com bons rendimentos.

Em uma patente relatada por Pillai e colaboradores (1992, *apud* Silva, 2011), a oxidação da mistura de cardanóis para obtenção do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico é realizada conforme o Esquema 4. Os autores utilizaram a mistura de cardanóis acetilados em um método utilizando como transferidor de fases o Capriquat® (cloreto de trioctilmetilamônio). No processo final, o produto foi destilado a vácuo e a fração do destilado foi coletada em 200–210 °C, sendo o produto posteriormente recristalizado a partir de éter, cujo rendimento não foi informado.

Esquema 4: Quebra oxidativa reportada por Pillai e colaboradores (1992, *apud* Silva, 2011)



O cardanol tem sido empregado para a construção de moléculas de média e alta complexidade, como a síntese de porfirinas, a fim de se fazer um estudo fotofísico para investigação da aplicação dessas porfirinas como fotocatalisador. As porfirinas são utilizadas no laboratório em catálise, que é a transformação da matéria usando a menor quantidade de energia e matéria possível, com o objetivo de acelerar processos (no caso, a oxidação). Entre as aplicações, as porfirinas de cardanol podem ser empregadas em célula eletroquímica, com o objetivo de aumentar a sensibilidade para detectar a menor quantidade possível de um fármaco na água em sistemas de abastecimento (Guo *et al.*, 2006; Mele *et al.*, 2004).

Conforme o trabalho realizado por Bittencourt (2020), no grupo de laboratórios SINTMOL, onde utilizou-se cardanol e epicloriglicerina (derivado do glicerol) como materiais de partida, na preparação e caracterização de três compostos com características estruturais anfifílicas. Dessa forma, foi proposto realizar transformações na parte fenólica do cardanol. Inicialmente, foi idealizado acoplar o cardanol com derivados do glicerol para obter os surfactantes não-iônicos (Figura 8). Conforme Bittencourt (2020), os surfactantes (3,4 e 5), estão no quadro do desenvolvimento de novos surfactantes para atuarem como nanorreatores em catálise micelar.

Figura 8. Estrutura geral de surfactantes não-iônicos baseados no cardanol e glicerol.

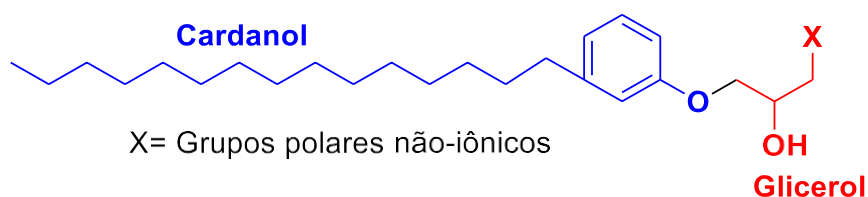
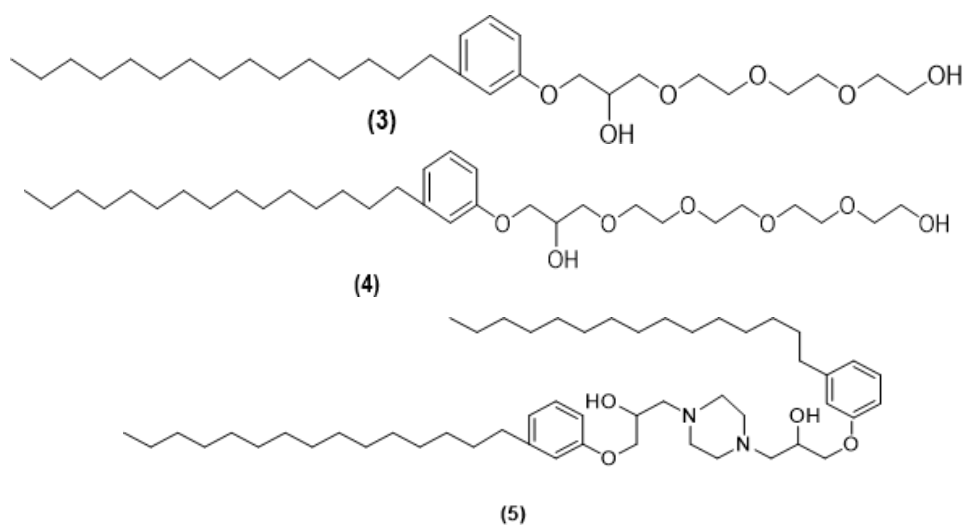


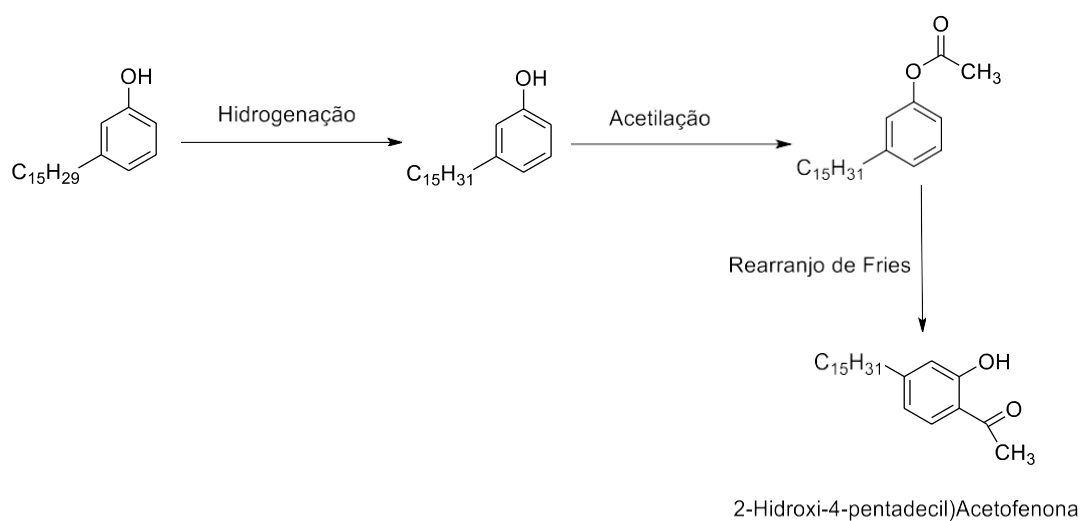
Figura 9. Estrutura Química de surfactantes sintetizados



Fonte: Bittencourt, (2020)

Outro trabalho relevante em relação ao cardanol, realizado por Moura (2023), tendo como objetivo realizar a síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de novos compostos de chalconas, flavonóides e enaminonas derivados de uma fonte renovável, o cardanol. Utilizando-se da rota sintética, destacada no esquema 5, foram sintetizados novos compostos pertencentes a classe de enaminonas, cromonas e flavonóides.

Esquema 5. Rota sintética de preparação do (2-hidroxi-4-pentadecil)acetofenona



Fonte: Moura, (2023)

Nota-se que a partir da preparação da (2-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona, Moura (2023), sintetizou compostos como (1 enaminona (5) enaminona do cardanol, 1 cromona (6) cromona do cardanol, e partir da cromona sintetizou 7 enaminonas (anilina enaminona, p-toluidina enaminona, o-metóxi-enaminona, p-nitro enaminona, o-hidróxi enaminona, o-cloro enaminona). Além de 7 chalconas (4-dimetilamino chalcona, 4-hidroxi-chalcona, vanilina chalcona, piperonal chalcona, furfural chalcona, 3-nitro chalcona).

Nos testes biológicos foi empregado o método de microdiluição em caldo com os compostos inéditos sintetizados neste trabalho: cromona, enaminona da anilina, enaminona da p-toluidina, enaminona p-NO₂, enaminona p-anisidina, enaminona ocloro frente às bactérias Gram-negativas: *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* e Gram-positivas: *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*. Além dos compostos sintetizados, foi utilizado o componente ativo de ciprofloxacina que tem atividade *in vitro* contra uma ampla gama de microorganismos Gram-negativos e Gram-positivos.

De acordo com relevante literatura científica, diversas pesquisas avaliaram as atividades biológicas dos derivados sintéticos do LCC, de forma que as observações têm reforçado a importância e o caráter promissor que essas moléculas apresentam. Desta forma, há crescentes esforços para o desenvolvimento de moléculas bioativas e materiais derivados do LCC, já que há evidências robustas acerca do uso dessa matéria-prima renovável de baixo custo e abundante como fonte de moléculas potencialmente bioativas (Araújo, 2010).

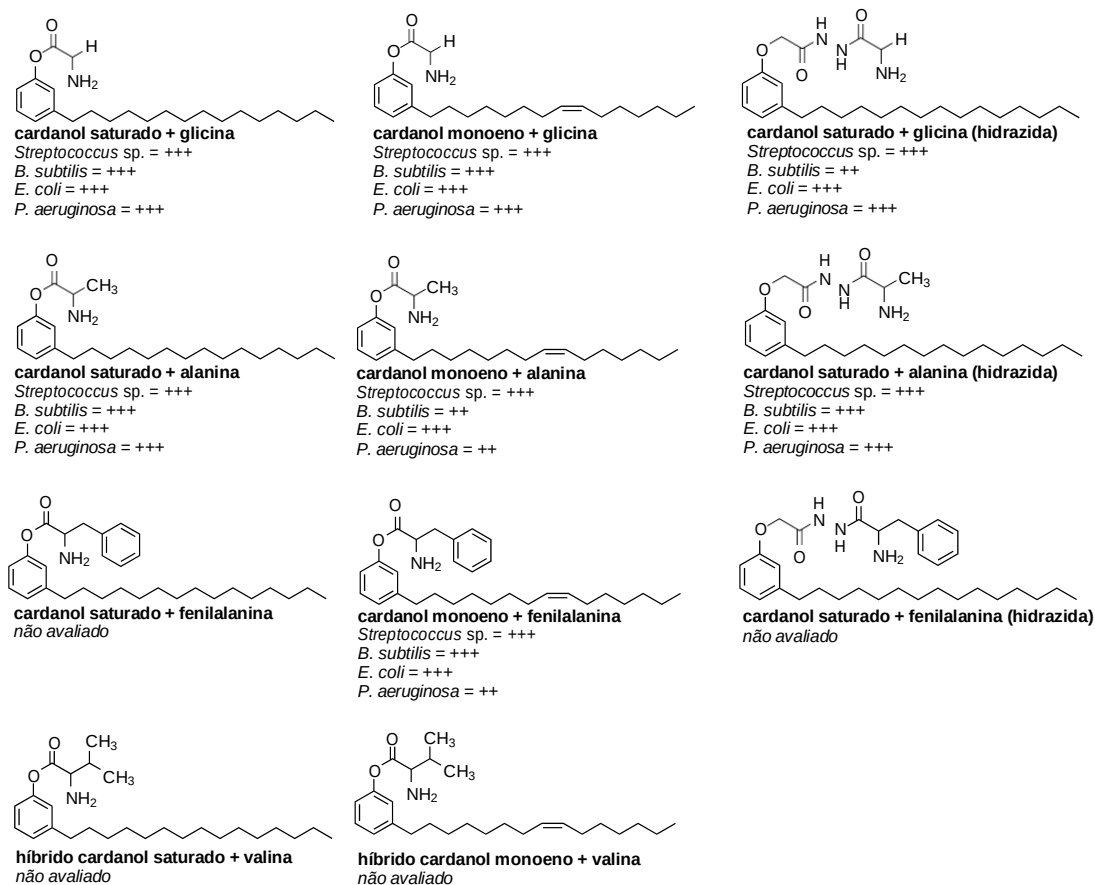
Trevisan *et al.* (2006) confirmaram em estudo que os componentes do LCC apresentaram atividade antiproliferativa e citotóxica, além de atividade tanto anti-inflamatória como antioxidante. Além da função antioxidante, o cardanol e derivados possuem ação larvívica contra *Aedes aegypti* em decorrência da inibição da enzima acetilcolinesterase de modo semelhante aos inseticidas sintéticos (Paiva *et al.*, 2017).

3.2.2. Híbridos de cardanol e aminoácidos

Moléculas sintéticas derivadas de aminoácidos têm sido reportadas como antibacterianas (Abdel-rahman *et al.*, 2016; Hicks, 2016; Wang *et al.*, 2016), antifúngicas (Isaac *et al.*, 2002; Shte *et al.*, 2015), antioxidantes (Lee *et al.*, 2016), anti-inflamatórias (Rosa *et al.*, 2016), anticonvulsivas (Torregrosa *et al.*, 2015) e para o tratamento do câncer (Agarwal *et al.*, 2016; Gopinath *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2016). O uso de aminoácidos para a construção de moléculas bioativas confere algumas vantagens destacadas, como baixo custo, estereoquímica definida, matéria-prima renovável e o reconhecimento molecular dessas moléculas por parte de receptores biológicos.

Com base no exposto acima e no apelo da química verde por protocolos sintéticos que empreguem fontes renováveis, alguns autores têm planejado a construção de moléculas bioativas baseadas no cardanol e em aminoácidos. Em 2017, Behalo publicou a síntese de moléculas oriundas de blocos de aminoácidos ligados à hidroxila do cardanol saturado e do cardanol monoeno via ligações éster e hidrazida (Figura 10).

Figura 10. Perfil antibacteriano de híbridos sintéticos de cardanol e aminoácidos por Behalo (2017a e 2017b)



Os produtos sintetizados por Behalo foram avaliados quanto ao seu potencial antimicrobiano frente a cepas das bactérias *Streptococcus* sp., *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* em teste do tipo disco-difusão em ágar.

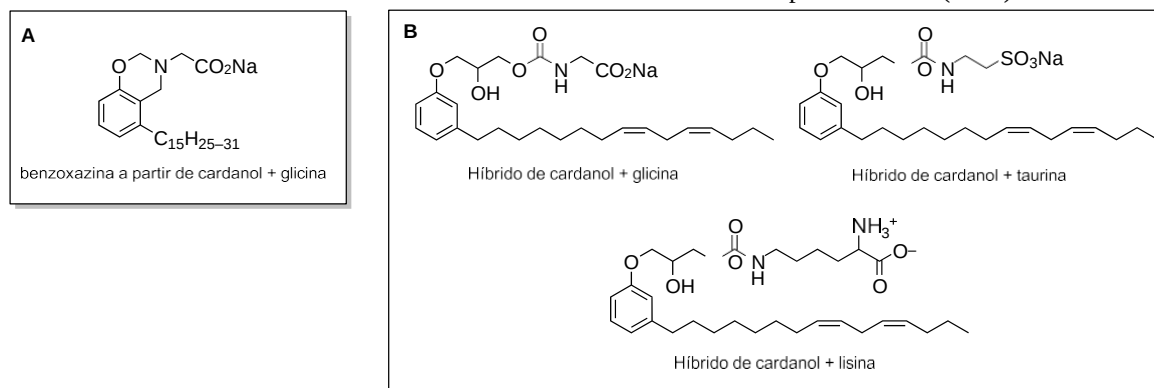
O método de difusão em ágar foi utilizado para a determinação da atividade antibacteriana preliminar, e os resultados foram registrado para cada composto testado como o diâmetro médio (d) em milímetros das zonas de inibição do crescimento bacteriano ao redor dos discos na concentração de 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ em dimetil sulfoxido. Os dados observados para a atividade antibacteriana dos compostos e o medicamento de controle.

Os autores interpretaram o potencial inibitório com base no diâmetro dos halos de inibição (d) como altamente ativo se $d > 12$ mm (+++), moderadamente ativo se $d = 9\text{--}12$ mm (++), fracamente ativo se $d = 6\text{--}9$ mm (+) e inativo se $d < 6$ mm (–). Embora o teste seja pouco

preciso e o resultado deva ser analisado como preliminar, os produtos híbridos avaliados apresentaram um perfil promissor em inibir bactérias tanto Gram-positivas como Gram-negativas (Behalo, 2017a e 2017b).

Recentemente, dois trabalhos reportando a união entre aminoácidos e o cardanol foram publicados de forma independente. Em ambos os casos, não foram reportadas atividades biológicas, mas aplicações dos produtos como surfactantes. Wang e colaboradores (2020) desenvolveram uma nova benzoxazina (Figura 11A) a partir da reação de Mannich entre o cardanol (tanto a forma completamente saturada, como a mistura de cardanóis) e o aminoácido glicina. O produto apresentou baixa citotoxicidade sobre a linhagem de célula tumoral Hela, mas comportou-se como um surfactante eficiente na estabilização de emulsões de estireno e de sistemas de água-triglicerídeos. Zhu *et al.* (2024) também sintetizaram híbridos de cardanol com aminoácidos, nesse caso especificamente glicina, taurina e lisina por meio de grupos carbamato (Figura 11B). Estes produtos também foram avaliados quanto ao seu potencial surfactante.

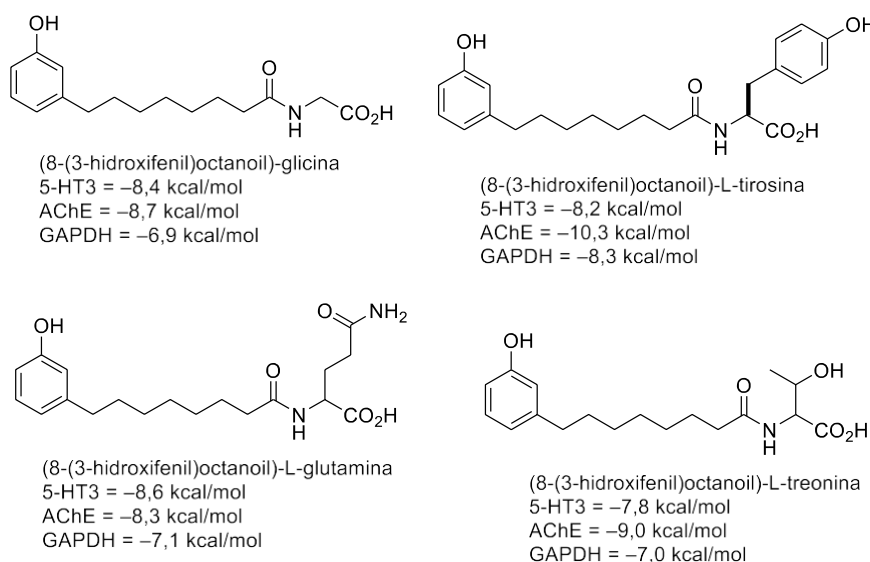
Figura 11. A) benzoxazina sintetizada a partir de cardanol e glicina por Wang *et al.* (2020); **B)** Híbridos de cardanol e aminoácidos via carbamatos sintetizados por Zhu *et al.* (2024)



Considerando que cálculos de docking simplificam o processo de planejamento de novos fármacos, Queiroz, em seu estudo de mestrado e no âmbito do nosso grupo de pesquisa (NEQUIMA, UFAM), realizou um estudo *in silico* de docking molecular entre moléculas desenhadas como híbridos do cardanol e dos aminoácidos glicina, L-tirosina, L-glutamina e L-treonina com alguns receptores biológicos relacionados a processos patológicos e usados como alvos para o desenvolvimento de fármacos: receptor de 5-hidroxitriptamina ou serotonina (receptor 5-HT₃), gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) e acetilcolinesterase (AChE) (QUEIROZ, 2023). Os resultados dos valores de *score* de energia de ligação dos compostos projetados com esses receptores estão apresentados na Figura 12, em comparação com os mesmos *scores* de ligantes naturais. Pode-se observar que os valores de *score*

calculados para a ligação entre os ligantes e os receptores não foram tão baixos para a GAPDH quando comparados com a ligação com o ligante natural, mas foram muito promissores para AChE e principalmente para o receptor de 5-HT₃. Para este último, o híbrido do cardanol com a L-tirosina apresentou o mesmo valor de energia de ligação que o ligante natural, a serotonina, mas o valor foi ainda menos energético para o caso da ligação dos híbridos de cardanol com glicina e L-glutamina. De todos os híbridos, o (8-(3-hidroxifenil)octanoil)-L-tirosina foi o que apresentou o melhor perfil geral sobre os receptores testados no estudo. A importância desses resultados possibilita estudos posteriores de derivados do cardanol que mostraram resultados significativos no *docking molecular*, como a síntese e avaliação de atividades biológicas que confirmarão o potencial farmacológico de moléculas derivadas de uma substância presente na casca de um fruto abundante no Brasil, a castanha de caju (QUEIROZ, 2023). O diferencial das estruturas projetadas pelo grupo de pesquisa – ainda inéditas – com relação a outros híbridos de cardanol e aminoácidos já publicados na literatura reside na posição de conexão entre os aminoácidos e o cardanol, isto é, no carbono 8' da cadeia lateral ligada ao anel aromático do cardanol, posição que sempre apresenta uma insaturação no caso dos cardanóis monoeno, dieno e trieno, justamente os majoritários da mistura extraída do LCC. Nesse sentido, este trabalho apresenta como proposta a síntese química destas substâncias híbridas inéditas a fim de se conduzir estudos biológicos posteriores.

Figura 12. Híbridos de cardanol e aminoácidos avaliados por *docking molecular*



Valores referência de ligantes naturais
 5-HT₃ = -8,2 kcal/mol (serotonina)
 AChE = -12,0 kcal/mol (acetilcolina)
 GAPDH = -11,2 kcal/mol (gliceraldeído-3-fosfato)

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Geral

Todo o procedimento experimental envolvendo reações químicas e processos de purificação foi conduzido no Laboratório de Abertura de Amostras e Ensaio Químicos (LAEQ), localizado na Central Analítica do Centro de Apoio Multidisciplinar, UFAM, sob a orientação do professor Dr. Alisson Meza Novais.

Os reagentes e solventes empregados no trabalho foram adquiridos comercialmente das marcas Sigma-Aldrich, Hexis, Merck, Synth e Qhemis e Honeywell. Para obtenção dos espectros de RMN fez-se uso de solventes deuterados da marca Merck (Sigma-Aldrich), sendo que para obtenção dos espectros de massas foram empregados solventes de grau HPLC da marca Honeywell. O LCC técnico utilizado neste trabalho foi obtido da marca Cardolite Corporation.

4.1.1. Cromatografia

As análises cromatográficas em camada delgada (CCDA) foram realizadas em cromatofolhas de sílica gel 60 da marca Macherey-Nagel com indicador de fluorescência F₂₅₄, em suporte em alumínio com 0,2 mm de espessura, sendo o critério de purificação a identificação de uma única mancha isolada na cromatoplaça de sílica gel. A revelação das manchas/faixas (*spots*) foi feita através do uso de luz ultravioleta nos comprimentos de onda de 254 nm e 365 nm. Também foram utilizados como reveladores as soluções de vanilina sulfúrica (1g de vanilina em 45 mL de água destilada, 45 mL de álcool metílico e 10 mL de ácido sulfúrico concentrado) e de ninhidrina para aminoácidos (0,3 g de ninhidrina em 100 mL de *n*-butanol e 3 mL de ácido acético glacial).

Os métodos de separação cromatográficos ocorreram em coluna de vidro aberta, fazendo o uso como fase estacionária de sílica gel 60 com partículas medindo entre 40-63 Å (400 mesh) da marca Supelco. As colunas variaram em suas dimensões de acordo com as massas das amostras a serem trabalhadas, sendo a proporção de sílica empregada no processo de empacotamento estando de acordo com a quantidade de amostra, variando entre 20 à 30 vezes a quantidade de massa do produto bruto a ser purificado e variando de duas vezes a preparação da pastilha (Matos, 2009).

4.1.2. Equipamentos

Durante os procedimentos de bancada, fez-se uso do evaporador rotativo com banho-maria e temperatura controlada (Fisatom Brasil), estufa incubadora (Quimis), lavadora ultrassônica (Unique), bomba de vácuo (Vaccum Brand), balança analítica (Adventure O' Haus), câmara de luz ultravioleta (254 nm e 365 nm) da marca Boitton, agitadores magnéticos com aquecimento das marcas IKA e Capp.

Os espectros de ressonância magnética nuclear das substâncias isoladas, tanto unidimensionais quanto bidimensionais (RMN 1D e 2D), foram realizadas no aparelho Bruker Avance III 500 operando a 14,1 tesla (500 MHz para RMN de ^1H e 125 MHz para RMN de ^{13}C), sendo as amostras solubilizadas em clorofórmio deuterado (CDCl_3), acetona deuterada (acetona- d_6) e dimetilsulfóxido ($\text{dmsO}-d_6$). Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm (δ) e as multiplicações dos sinais de acordo com a convenção, indicadas por: *s* (singleto), *sl* (simpleto largo), *d* (duplete), *dd* (duplo duplete), *ddd* (duplo duplo duplete), *t* (triplete), *dt* (duplo triplete) e *m* (multiplete). As constantes de acoplamento (*J*) foram registradas em hertz (Hz), tendo como padrão interno de referência o tetrametilsilano (TMS), δ 0,00 ppm.

Os espectros de massas das substâncias foram obtidos por meio de um espectrômetro LQC Fleet (Thermo Scientific) com analisador de massas do tipo íon *trap* equipado com uma fonte ionização química a pressão atmosférica (APCI), operando tanto no modo positivo quanto no modo negativo de aquisição. As informações foram registradas através do modo de aquisição contínua, disponível no LCQ Fleet Tune. Para as análises, as amostras foram solubilizadas a 10 ppm em solvente metanol de grau CLAE e injetadas no *looping* de 5 μL do espectrômetro de massas, fez-se uso de uma bomba ACELA 600 (Fluxo de 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ de metanol de grau CLAE) para levar as amostras do *looping* até a fonte de ionização.

4.2. Procedimentos experimentais

4.2.1 Purificação do cardanol

O LCC técnico comercial foi submetido ao processo de purificação por cromatografia em coluna aberta, (CC; $\Phi \times h$ de $2,8 \times 51,0$ cm), partindo de 5,000 g de LCC realizada a eluição com os gradientes demonstrados na Tabela 2. Após o fracionamento cromatográfico, estudo por CCDA foi realizado, onde as frações foram reunidas de acordo com seu fator de retenção (*R_f*), sendo a fração “C” (CDB-1A), após a evaporação total do solvente de (massa: 3,34 g/ 66,8 %), submetida à análise por RMN de ^1H e ^{13}C .

Tabela 2. Frações da purificação do cardanol reunidas conforme o fator de retenção (Rf)

FRASCOS	GRADIENTES	FRAÇÕES	REUNIÃO
1-20	HEXANO;ACETATO (10;1)	FRAÇÃO A	1-20
21-74	HEXANO;ACETATO (9;1)	FRAÇÃO B	21-35
75-85	HEXANO;ACETATO (8;1)	FRAÇÃO C	36-57
86-104	HEXANO;ACETATO (5;1)	FRAÇÃO D	58-114
105-122	HEXANO;ACETATO (1;1)	FRAÇÃO E	115-139
123-139	HEXANO;ACETATO (1;1)	-	-

Mistura de cardanóis.

Dados: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,85-1,01 (m); 1,21-1,50 (m); 1,60-1,65 (m); 2,05-2,11 (m); 2,59 (t, $J = 7,79$ Hz); 2,83-2,89 (m); 5,03 (dd, $J = 10,1$; 1,5 Hz); 5,10 (dd, $J = 17,1$; 1,7 Hz); 5,18-5,31 (m); 5,32-5,54 (m); 5,83-5,91 (m); 6,68-6,70 (m); 6,79 (d, $J = 7,6$ Hz); 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz);

Dados: RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 13,8 (CH_3); 14,2 (CH_3); 22,7 (CH_2); 22,8 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,7 (CH_2); 27,3 (CH_2); 29,0 (CH_2); 29,3 (CH_2); 29,3 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,8 (CH_2); 31,3 (CH_2); 31,6 (CH_2); 31,8 (CH_2); 35,9 (CH_2); 112,6 (CH); 114,8 (CH_2); 115,4 (CH); 121,0 (CH); 126,9 (CH); 127,7 (CH); 128,1 (CH); 128,2 (CH); 129,4 (CH); 129,9 (CH); 130,0 (CH); 130,2 (CH); 130,5 (CH); 136,9 (CH); 145,0 (C); 155,5 (C);

Dados: RMN de ^{13}C - DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 13,8 (CH_3); 14,2 (CH_3); 22,7 (CH_2); 22,8 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,7 (CH_2); 27,3 (CH_2); 29,03 (CH_2); 29,3 (CH_2); 29,31 (CH_2); 29,44 (CH_2); 29,66 (CH_2); 29,79 (CH_2); 31,31 (CH_2); 31,56 (CH_2); 31,83 (CH_2); 35,86 (CH_2); 112,56 (CH); 114,76 (CH_2); 115,38 (CH); 120,99 (CH); 126,86 (CH); 127,64 (CH); 128,05 (CH); 128,21 (CH); 129,41 (CH); 129,89 (CH); 130,01 (CH); 130,18 (CH); 130,45 (CH); 136,87 (CH);

4.2.2 Clivagem oxidativa da mistura de cardanóis com tetróxido de ósmio (OsO_4)

O procedimento experimental da clivagem oxidativa da mistura de cardanóis seguiu o protocolo descrito por Travis e colaboradores (2002). O material de partida “CDB-1A” (mistura de cardanóis) (0,2276 g/0,76 mmol) foi solubilizado em 3,74 mL de DMF e depositado em um balão de 50 mL. Posteriormente, foram adicionados ao balão de reação a 5,00 mL de solução de OsO_4 em *tert*-butanol a 1,5 molar ($7,5 \times 10^{-6}$ mol), 0,919 g (2,99 mmol) de Oxone[®] (monopersulfato) e 0,251 g (2,99 mmol) de NaHCO_3 . Após a adição dos reagentes, o sistema foi fechado e agitado magneticamente à temperatura ambiente, sendo a reação acompanhada a cada período de 12 horas. Após 24 horas, foram adicionados 3,39 g (0,0032 mmol) de bissulfito de sódio à solução, sendo a seguir mantida sob agitação por 1 hora.

A solução foi então depositada em funil de separação de 125 mL e tratada com solução de HCl (40 mL, 1 M) e 10 mL de acetato de etila. As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3×10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotativo. O produto bruto, um sólido negro, foi fracionado por cromatografia líquida em coluna, onde utilizou-se uma mistura de hexano, acetato de etila e ácido acético em polaridade crescente (Tabela 3). A fração “**OSM-C**” foi analisada por RMN ^1H e ^{13}C e verificou-se a existência de sinais compatíveis com do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico (0,0169 g).

Tabela 3. Fracionamento do produto da reação de oxidação do cardanol com OsO_4

FRASCOS	GRADIENTES	FRAÇÕES	REUNIÃO
1-73	HEXANO;ACETATO (10;1)	OSM-A	1-73
74-97	HEXANO;ACETATO (7;3)	OSM-B	74-97
98-168	HEXANO;ACETATO; ÁCIDO ACÉTICO (10;1;1 %)	OSM- C	98-168
169-187	HEXANO;ACETATO; ÁCIDO ACÉTICO (8;2;1 %)	OSM-D	169-233
188-205	HEXANO;ACETATO; ÁCIDO ACÉTICO (6;4;1 %)	-	-
206-223	HEXANO;ACETATO; ÁCIDO ACÉTICO (1;1;1 %)	-	-
224-233	HEXANO;ACETATO; ÁCIDO ACÉTICO (1;1;1 %)	-	-

Ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico.

Dados: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,88-0,91 (*m*); 1,26-1,34 (*m*); 1,61-1,64 (*m*); 2,30 (*t*, $J=7,57$ Hz) 2,57 (*t*, $J = 7,82$ Hz); 4,12-4,17 (*m*); 4,74-4,80 (*m*); 6,66 (*s*); 6,67 (*d*); 6,75 (*d*, $J = 7,6$ Hz); 7,15 (*t*, $J = 7,79$ Hz);

Dados: RMN de ^{13}C (125 MHz , CDCl_3): δ (ppm): 13,8 (CH_3); 14,2 (CH_3); 22,4 (CH_2); 23,6 (CH_2); 24,8 (CH_2); 28,8 (CH_2); 28,9 (CH_2); 29,69 (CH_2); (CH_2); 31,0 (CH_2); 34,36 (); 35,6 (CH_2); 112,5 (CH); 115,3 (CH); 120,8 (CH); 129,3 (CH); 144,7 (C); 155,6 (C); 174,11 (C)

Dados: RMN de ^{13}C - DEPT 135 (125 MHz , CDCl_3): δ (ppm): 13,8 (CH_3); 14,2 (CH_3); 22,4 (CH_2); 23,6 (CH_2); 24,9 (CH_2); 27,3 (CH_2); 28,8 (CH_2); 28,9 (CH_2); 29,7 (CH_2); 31,0 (CH_2); 34,3 (CH_2); 35,6 (CH_2); 112,5 (CH); 115,3 (CH); 120,8 (CH); 129,3 (CH);

4.2.3. Reação de acetilação do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico

O material de partida “**OSM-D**” (0,0169 g/ 0,056 mmol) foi solubilizado em 2 mL (21 mmol) de anidrido acético e transferido para um balão de 50 mL, sendo a seguir adicionado cuidadosamente gotas de H₂SO₄ (conc). Então, o balão foi fechado e mantido sob temperatura de 75 °C e agitação magnética e acompanhada por CCDA para verificação da evolução da reação.

Após 1,5 h, 10 mL de água destilada foi adicionada ao balão e a mistura foi colocada em funil de separação de 125 mL, onde a fase aquosa foi extraída com diclorometano (CH₂Cl₂) em volumes crescentes e acompanhamento por CCDA a cada turno de extração até não serem detectados manchas do produto na fase orgânica presente no funil de separação. Após análise prévia do produto bruto, a amostra codificada como “**ACET-1A**” foi purificada por CCDP (cromatografia em camada delgada preparativa) com eluentes composto da mistura de hexano e acetato de etila (10:1, v:v). Foi obtido como produto um sólido amarelado de massa (6,0 mg).

Ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoato de metila

Dados: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,89-0,91 (*m*); 1,28-1,35 (*m*); 1,58-1,66 (*m*); 2,32 (*t*, *J* = 7,65 Hz); 2,57 (*t*, *J* = 7,46 Hz); 3,69 (*s*); 6,68 (*s*); 6,66 (*d*); 6,76 (*d*, *J* = 7,6 Hz); 7,15 (*t*, *J* = 7,6 Hz);

Dados: RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 22,7 (CH₂); 22,7 (CH₂); 24,8 (CH₂); 28,8 (CH₂); 28,9 (CH₂); 29,7 (CH₂); 31,0 (CH₂); 34,0 (CH₂); 35,6 (CH₂); 51,50 (CH₃); 112,5 (CH); 115,2 (CH); 120,9 (CH); 129,3 (CH); 144,8 (C); 155,4 (C); 174,6 (C);

Dados: RMN de ¹³C- DEPT 135 (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 22,7 (CH₂); 24,8 (CH₂); 28,8 (CH₂); 28,9 (CH₂); 29,7 (CH₂); 31,0 (CH₂); 34,0 (CH₂); 35,6 (CH₂); 51,5 (CH₃); 112,5 (CH); 115,3 (CH); 120,9 (CH); 129,3 (CH);

4.2.4. Reação de acetilação da mistura de cardanóis

O material de partida “**CDB-1A**” (mistura de cardanóis) (0,500 g/1,67 mmol) foi solubilizado em 2 mL (21 mmol) de anidrido acético (CH₃CO)₂O e transferido para um balão de 50 mL, sendo a seguir adicionado (0,016 mL/0,199 mmol) de piridina (C₅H₅N). Então, o balão foi fechado e mantido sob temperatura de 75 °C e agitação magnética e acompanhado por CCDA para verificação da evolução da reação.

Após o período de 1,5 h, 10 mL de água destilada foi adicionada ao balão e a mistura foi colocada em funil de separação de 125 mL, onde a fase orgânica foi extraída com diclorometano (CH_2Cl_2) em volumes crescentes e acompanhada por CCDA a cada turno de extração até não serem detectados manchas de produto na fase orgânica.

Após análise prévia do produto bruto, a amostra codificada como “**ACET-FR**” foi purificada por cromatografia em coluna líquida com gradientes em polaridade crescente (tabela 4), sendo as frações eluídas pela mistura de hexano e acetato de etila. E então, foram obtidas duas frações um sólido amarelado o “**ACET-FRA**” de (massa: 310,0 mg) e o “**ACET-FRB**” (massa: 131,10 mg).

Tabela 4. Fracionamento do produto da acetilação da mistura de cardanóis

FRASCOS	GRADIENTES	FRAÇÕES	REUNIÃO
1-10	HEXANO;ACETATO (15;1)	ACET-FRA	1-13
11-19	HEXANO;ACETATO (15;1)	ACET-FRB	14-27
20-28	HEXANO;ACETATO (15;1)	ACET-FRC	28-46
29-37	HEXANO;ACETATO (15;1)	ACET-FRD	47-91
38-46	HEXANO;ACETATO (15;1)	ACET-FRE	92-124
47-55	HEXANO;ACETATO (15;1)	-	-
56-64	HEXANO;ACETATO (15;1)	-	-
65-73	HEXANO;ACETATO (15;1)	-	-
74-82	HEXANO;ACETATO (8;1)	-	-
83-91	HEXANO;ACETATO (8;1)	-	-
92-100	HEXANO;ACETATO (7;3)	-	-
101-108	HEXANO;ACETATO (1;1)	-	-
109-116	HEXANO;ACETATO (1;1)	-	-
117-124	ACETATO;HEXANO (5;1)	-	-

Mistura de cardanóis acetilado “**ACET-FRA**”

Dados: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,91-0,96 (m); 1,31-1,34 (m); 1,63 (s); 2,04-2,06 (m); 2,25 (s); 2,61 (t, $J = 7,74$ Hz); 5,37-5,39 (m); 6,91 (s); 6,92 (s); 7,04 (d, $J = 7,33$ Hz); 7,26 (t, $J = 7,04$ Hz);

Dados: RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 14,14 (CH_3); 20,93 (CH_2); 22,70 (CH_2); 27,21 (CH_2); 27,24 (CH_2); 29,01 (CH_2); 29,22 (CH_2); 29,27 (CH_2); 29,40 (CH_2); 29,77 (CH_2); 31,21 (CH_2); 31,83 (CH_2); 35,71 (CH_2); 118,76 (CH); 121,39 (CH); 125,78 (CH); 129,03 (CH); 129,78 (CH); 129,87 (CH); 144,43 (C); 150,78 (C); 169,27 (C);

Dados: RMN de ^{13}C - DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 20,93 (CH_2); 22,7 (CH_2); 27,2 (CH_2); 29,0 (CH_2); 29,2 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,7 (CH_2); 31,2 (CH_2); 31,8 (CH_2); 35,7 (CH_2); 118,7 (CH); 121,3 (CH); 125,7 (CH); 129,0 (CH); 129,7 (CH); 129,8 (CH);

Mistura de cardanóis acetilado “ACET-FRB”

Dados: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,89-0,93 (*m*); 1,28-1,35 (*m*); 1,63 (*s*); 2,02-2,05 (*m*); 2,31 (*s*); 2,62 (*t*, $J = 8,01$ Hz); 5,36-5,38 (*m*); 6,91 (*s*); 6,92 (*s*); 7,06 (*d*, $J = 7,75$ Hz); 7,29 (*t*);

4.2.5 Clivagem oxidativa do “ACET-FRB” com tetróxido de ósmio (OsO_4)

De acordo com o protocolo descrito por Travis e colaboradores (2002). O procedimento experimental da clivagem oxidativa iniciou-se com o material de partida “ACET-FRB” (mistura de cardanóis acetilados) (0,13110 g) sendo solubilizado em 2,00 mL de DMF (dimetilformamida) e depositado em um balão de 50 mL. Posteriormente, foram adicionados ao balão de reação 0,00290 g (0,0114 mmol) de OsO_4 (tetróxido de ósmio), 0,1759 g (0,572 mmol) de Oxone[®] (monopersulfato).

Após a adição dos reagentes, o sistema foi fechado e agitado magneticamente à temperatura ambiente, sendo a reação acompanhada a cada período de 12 horas. Após 24 horas, foram adicionados 3,39 g de bissulfito de sódio à solução, sendo a seguir mantida sob agitação por 1 hora. Após a verificação do término da reação, a solução foi então depositada em funil de separação de 125 mL e tratada com solução de HCl (40 mL, 1 M) e 10 mL de acetato de etila. As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3×10 mL). A fase orgânica então foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotativo. O produto bruto, um sólido negro, foi purificado por cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP), onde utilizou-se os gradientes uma mistura de hexano:acetato de etila; gotas ácido acético glacial (10:1) e hexano:acetato de etila: ácido acético glacial (5:1:0,5). A fração codificada como “OSM-31” foi analisada por RMN ^1H e ^{13}C e verificou-se a existência de sinais característicos e compatíveis com o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico (0,0228 g), entretanto ocorre que a fração apresenta-se em mistura como o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico e cardanol saturado acetilado, bem como a fração “OSM-G” de massa (0,0041 g), apresentando os sinais característicos do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico.

Mistura de Ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico e Cardanol saturado-“OSM-31”

Dados: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,90 (*t*); 1,27-1,35 (*m*); 1,63 (*m*); 2,07-2,12 (*m*); 2,31 (*s*); 2,35-2,38 (*m*); 2,57 (*t*, $J = 8,37$ Hz); 2,62 (*t*, $J = 7,65$ Hz); 6,65 (*s*); 6,67 (*s*); 6,76 (*d*, $J = 7,69$ Hz); 6,91 (*s*); 7,06 (*d*, $J = 7,23$ Hz); 7,15 (*t*, $J = 7,59$ Hz);

Dados: RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 21,17 (CH_2); 24,63 (CH_2); 29,70 (CH_2); 31,03 (CH_2); 33,69 (CH_2); 35,65 (CH_2); 112,53 (CH); 118,73 (CH); 121,40 (CH); 125,94 (CH); 144,88 (C); 150,62 (C);

4.2.6 Clivagem oxidativa do “ACET-FRA” com permanganato de potássio (KMnO_4)

O material de partida “ACET-FRA” (mistura de cardanóis acetilados) (0,310 g/ 0,911 mmol) foi solubilizado em 11,00 mL de diclorometano (CH_2Cl_2), e depositado em um balão de 50 mL. Posteriormente, foram adicionados ao balão de reação 0,0022 g (0,0068 mmol) de T-BAB (Brometo de tetrabutilamônio), e 11,00 mL de uma solução de KMnO_4 (permanganato de potássio) a 0,5 M (5,5 mmol), após a adição dos reagentes, o sistema foi fechado e agitado magneticamente à temperatura ambiente pelo período de 24 horas, sendo a evolução da reação acompanhada por CCDA a cada período de 12 horas. Após 24 horas, foram adicionados 3,39 g de bissulfito de sódio à solução, sendo a seguir mantida sob agitação por 1 hora.

A solução foi então depositada em funil de separação de 125 mL e tratada com solução de HCl (40 mL, 1 M) e 10 mL de acetato de etila. As fases então foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3×10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotativo. O produto bruto, um sólido castanho, foi fracionado por cromatografia líquida em coluna, onde utilizou-se uma mistura de hexano, acetato de etila e metanol em polaridade crescente (Tabela 5). A fração “KSM-4” foi analisada por RMN ^1H e verificou-se pelo espectro sinais incompatíveis com o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico (0,100 g).

Tabela 5: Fracionamento do produto da reação de oxidação do cardanol acetilado com KMnO_4

FRASCOS	GRADIENTES	FRAÇÕES	REUNIÃO
1-20	HEXANO; ACETATO (7;3)	KSM-1	1-10
21-34	HEXANO; ACETATO (1;1)	KSM-2	11-23
35-41	ACETATO (100%)	KSM-3	24-37
42-48	ACETATO; METANOL (9;1)	KSM-4	38-62
49-55	ACETATO; METANOL (8;2)	-	-
56-62	ACETATO; METANOL (1;1)	-	-

4.2.7 Reação de esterificação de Steglich da L-fenilalanina

O material de partida L-fenilalanina (0,500 g, 3,027 mmol) foi transferido para um balão reacional de 50 mL e a este foram adicionados os reagentes N,N' -diciclohexilcarbodiimida (DCC) (0,784 g, 3,80 mmol), bem como 4-dimetilaminopiridina, (0,4437 g, 3,60 mmol) (DMAP), 0,5 mL de metanol (CH_3OH) e 4,5 mL de diclorometano

(CH₂Cl₂). A seguir, o sistema foi fechado e mantido em agitação magnética durante o período de 24 horas. Para o processo de *work-up*, foram adicionados 15 mL de acetato de etila ao balão reacional, e a seguir, foi preparada uma solução de NaHCO₃ (bicarbonato de sódio) a 1 M com pH entre 8-9, sendo esta adicionada ao balão reacional. A solução formada no balão reacional foi transferida para um funil de separação de 125 mL, sendo a fase aquosa lavada com acetato de etila e acompanhada por CCDA até não haver sinais do produto presente no funil de separação. A fase orgânica seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, concentrada e purificada por CCDP (cromatografia em camada delgada preparativa) em gradiente hexano:acetato de etila (10:1, v:v). A fração “**EST-1A**” obtida foi analisada por RMN ¹H.

4.2.8 Reação de esterificação da L-tirosina

O material de partida L-tirosina, (0,182 g, 1 mmol) foi transferido para um balão reacional de 50 mL seguido da adição do reagente 2,2-dimetoxipropano (12 mL, 97,59 mmol) e (1 mL de HCL), sendo deixado em repouso pelo período de 18 horas. Após isso, a solução tornou-se enegrecida e foi concentrada, sendo gerado um sólido escuro. O produto foi submetido à purificação por meio de CCDP (cromatografia em camada delgada preparativa) no gradiente (acetato de etila:metanol 1:1, v/v), e (acetato:metanol 8:2, v/v) e posteriormente, o produto foi submetido a lavagens com hexano e clorofórmio, sendo o produto obtido enviado para análise por RMN de ¹H.

Afim de se obter mais massa do procedimento experimental, realizou-se a repetição do experimento partindo da L-tirosina, (0,500 g, 2,75 mmol), que foi transferida para um balão reacional de 50 mL seguido da adição do reagente 2,2-dimetoxipropano (33 mL, 268 mmol) e adição de (2,74 mL de HCl) , sendo o sistema deixado em repouso pelo período de 18 horas. Após a solução torna-se enegrecida esta foi concentrada em rotaevaporador, sendo gerado um sólido escuro. O processo de purificação da amostra ocorreu por cromatografia em coluna líquida, com eleutes em polaridade crescente (tabela 6). Sendo a amostra obtida como um sólido amarelado “**TRT-B**” de massa (0,310 g), o L- tirosinato de metila.

Tabela 6: Cromatografia em coluna líquida da esterificação da L-Tirosina

FRASCOS	GRADIENTES	FRAÇÕES	REUNIÃO
1-17	HEXANO;ACETATO DE ETILA (7:3)	TRT-1	1-17
18-33	HEXANO;ACETATO DE ETILA (1:1)	TRT-2	18-34
34-49	ACETATO DE ETILA (100%)	TRT-3	35-51
50-68	ACETATO DE ETILA (100%)	TRT-4	52-69
69-84	ACETATO DE ETILA (100%)	TRT-5	70-87
85-99	ACETATO DE ETILA: METANOL (9:1)	TRT-6	89-131
100-116	ACETATO DE ETILA:METANOL (1:1)	-	-
117-131	METANOL (100%)	-	-

L-Tirosinato de metila

Dados: RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,82 (*t*, $j=1,89$ Hz); 3,35 (*m*); 3,67 (*s*); 4,16 (*t*, $J=6,75$ Hz); 6,72 (*d*, $j=8,50$ Hz); 7,0 (*d*, $J=8,50$ Hz); 9,45 (*s*);

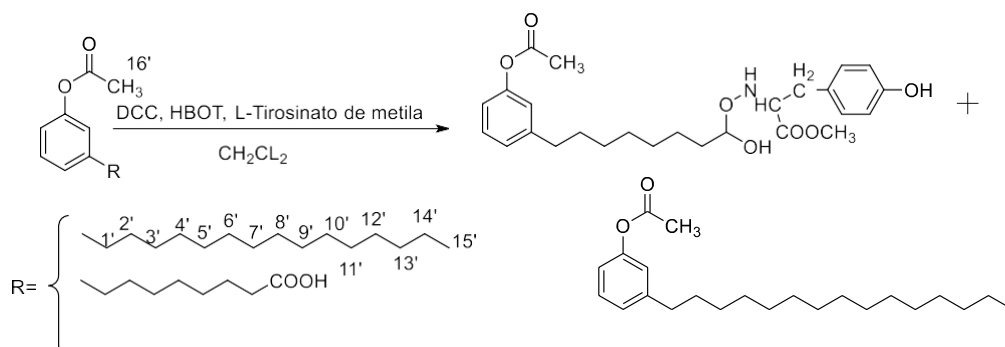
Dados: RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 35,62 (CH_2); 53,03 (CH_3); 53,91 (CH_3); 70,24 (CH_2); 115,89 (CH); 124,73 (C); 130,85 (CH); 157,1 (C); 169,9 (C);

Dados: RMN de ^{13}C -DEPT-135 (125 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 35,62(CH_2); 53,03 (CH_3); 53,91 (CH_3); 115,89 (CH); 124,73 (C); 130,85 (CH);

4.2.9 Acoplamento entre o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico e L-tirosinato de metila

O procedimento reacional ocorreu em dois balões reacionais onde no balão 1 tinha como material de partida a reunião entre as frações “OSM-C e OSM-B” (cardanol clivado), de massa (0,0176 g, 0,0746 mmol), DCC (0,046 g, 0,223 mmol), HBOT (0,030 g, 0,222 mmol), CH_2Cl_2 (1,5 mL), L- Tirosinato de metila (0,022 g, 0,112 mmol). O procedimento reacional no balão 2 tinha como material de partida a fração “OSM-31” (cardanol clivado acetilado), de massa (0,0197 g, 0,0709 mmol), DCC (0,044 g, 0,213 mmol), HBOT (0,029 g, 0,213 mmol), CH_2Cl_2 (1,5 mL), L-Tirosinato de metila (0,022 g, 0,106 mmol). Então, o balão foi fechado e mantido sob agitação magnética constante pelo período de 24 h e acompanhado por CCDA para verificação da evolução da reação.

Esquema 6. Acoplamento entre L-tirosinato de metila e ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico



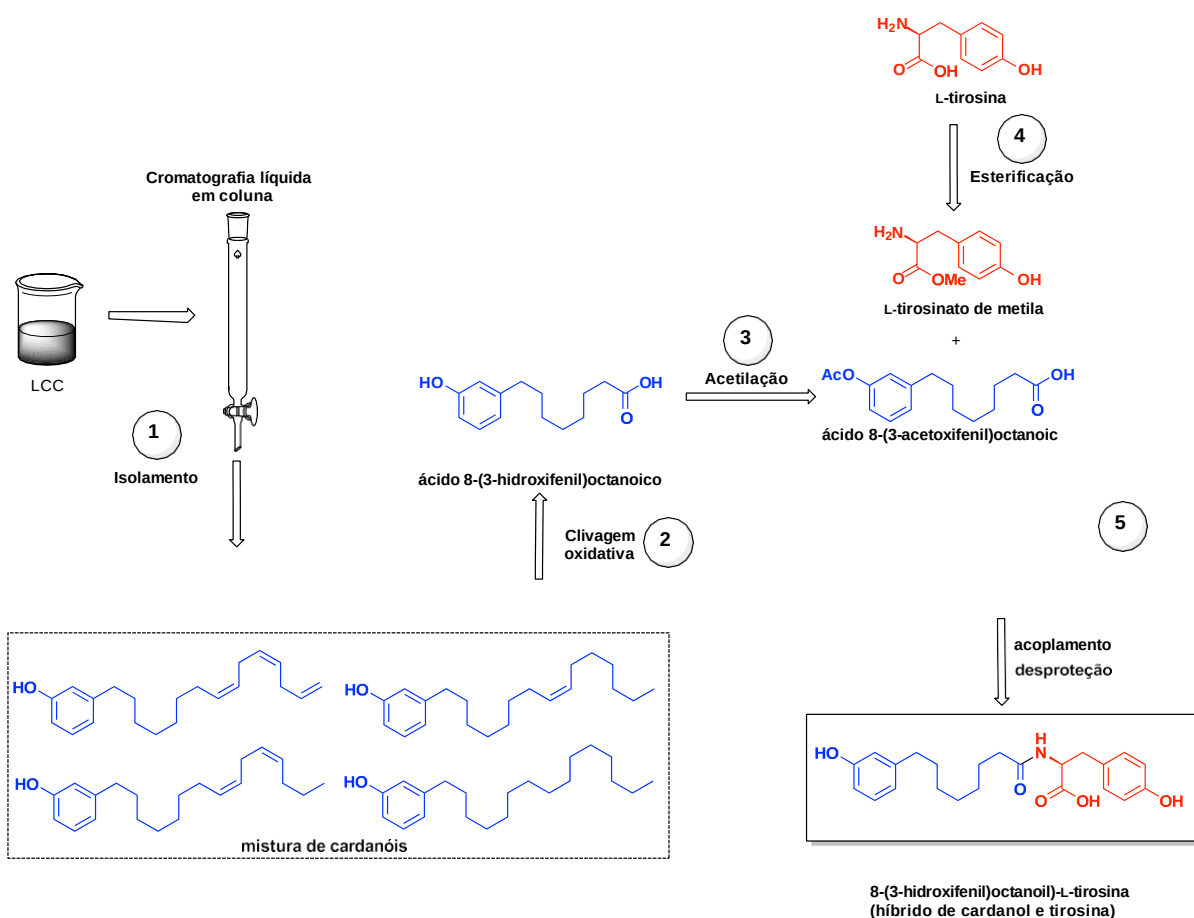
O processo de purificação das reações ocorreu por cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP) no gradiente hexano;acetato de etila (8:2 v.v), sendo gerado seis frações codificadas como “ACFL-1”, “ACFL-2”, “ACFL-3”, “ACFL-4”, “ACFL-5”, “ACFL-6”, sendo estas ainda avaliadas pelo espectro de RMN ^1H . Obtido as frações “ACFL-1” (1,6 mg), “ACFL-2” (24,1 mg), e “ACFL-3” (3,4 mg), e “ACFL-4” (22,9 mg), e “ACFL-5” (1,3 mg), e “ACFL-6” (2,9 mg).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Planejamento para a síntese de híbridos de cardanol e aminoácidos

Para sintetizar as estruturas inéditas projetada a partir do cardanol e aminoácidos pelo grupo de pesquisa (Queiroz, 2023), a rota sintética apresentada no Esquema 7 foi planejada como objeto de investigação do presente estudo. O Esquema 7 ilustra, como exemplo, o protocolo para a síntese de um híbrido entre cardanol e L-tirosina, mas o mesmo raciocínio em tese poderia ser empregado para outros aminoácidos com apenas um grupo amina.

Esquema 7. Planejamento experimental da pesquisa



Após o seu isolamento a partir do LCC técnico, a mistura de cardanóis pode gerar o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico se submetida a um protocolo de clivagem oxidativa de alcenos. Essa estratégia é interessante pois aproveita os cardanóis monoeno, dieno e trieno da mistura (95,6 a 96,1% da mistura, Tabela 1) se completamente clivados, uma vez que todos apresentam a sua primeira insaturação no oitavo átomo de carbono da cadeia de hidrocarboneto.

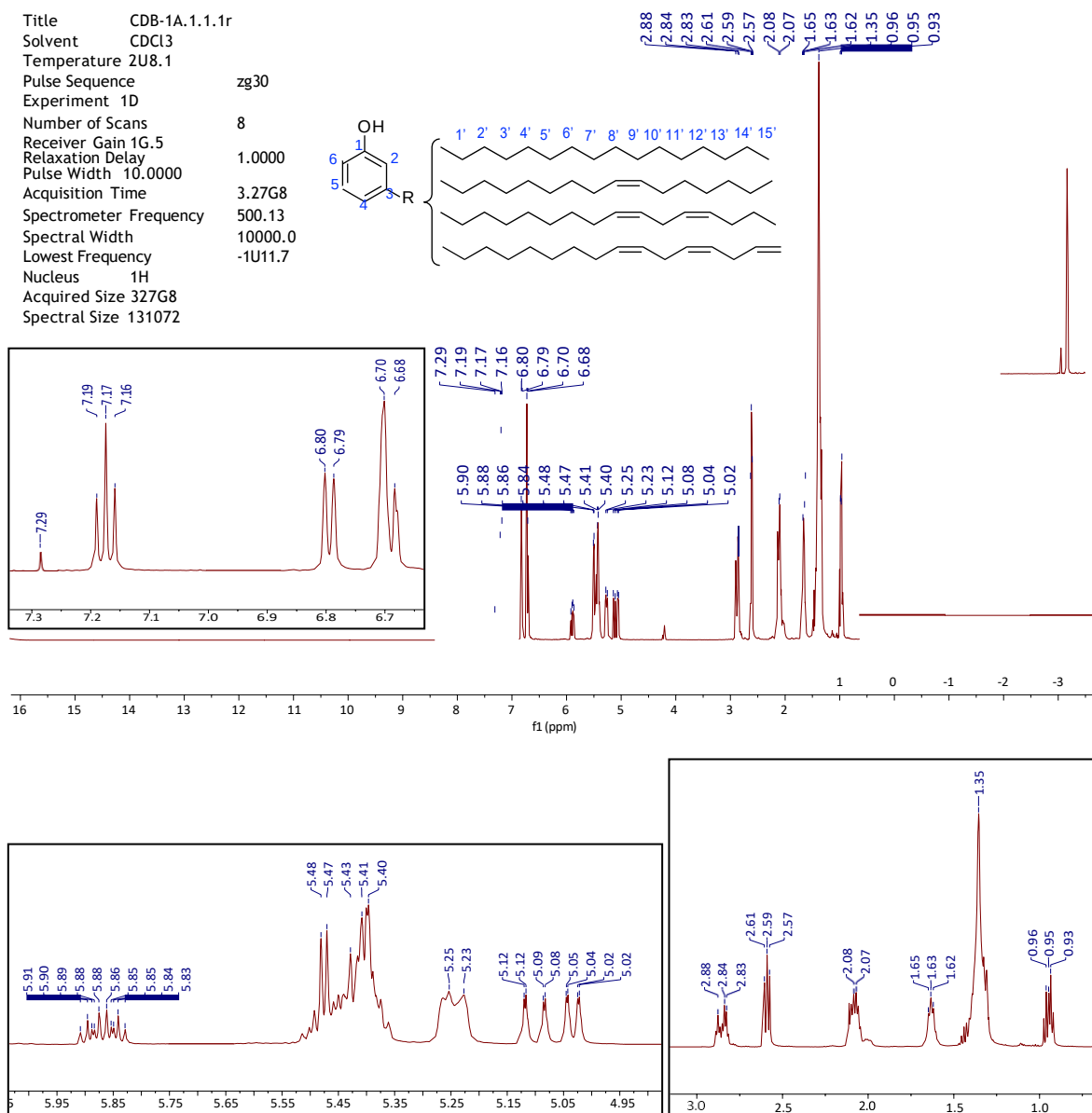
Para a clivagem oxidativa dos cardanóis, dois trabalhos já publicados se destacam, um deles utilizando a ozonólise como metodologia de oxidação (Graham; Tyman, 2002) e o outro utilizando permanganato de potássio com o transferidor de fases Capriquat[®] (Pillai; Sherrington; Sneddon, 1999). Para execução de ozonólise, necessitaríamos ou adquirir o gás ozônio ou gerá-lo *in situ* a partir de gás oxigênio empregando ozonizador, que é a maneira mais comum. Infelizmente, não dispomos atualmente deste equipamento em nosso laboratório. Além disso, a reação necessita ser mantida em temperatura muito baixa, comumente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, o que também é um impeditivo em nosso laboratório. Portanto, propusemos o uso da metodologia de Travis, Narayan e Borhan (2002) para essa etapa do planejamento, os quais reportaram o uso de tetróxido de ósmio e Oxone[®] para a clivagem oxidativa de óleos com bons rendimentos. Embora muito caro, o OsO_4 é empregado em quantidades catalíticas no protocolo, podendo o Os(VI) ser continuamente reoxidado a Os(VIII) ativo dentro do sistema reacional. Com o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico em mãos, planejamos proteger por acetilação a hidroxila fenólica do composto para posteriormente promover a formação de uma ligação peptídica entre o grupo ácido com aminas livres de aminoácidos, os quais por sua vez também deveriam ou ser adquiridos comercialmente ou produzidos laboratorialmente como ésteres para evitar a formação de dipeptídeos. Finalmente, a última etapa consistiria na desproteção por hidrólise dos grupos ésteres usados como protetores dos ácidos carboxílicos dos intermediários.

5.2. Purificação do cardanol

O processo de purificação do cardanol foi feito por cromatografia líquida em coluna, e após seu fracionamento cromatográfico e estudo por CCDA, a espectroscopia de RMN confirmou a estrutura dos produtos. O espectro de RMN ^1H pode ser observado na Figura 13, com ampliações. Não foram feitas integrações das áreas dos sinais por se tratar de uma mistura. A Figura 14 traz o espectro de RMN de ^{13}C juntamente com o DEPT-135 dessa mistura, com ampliações. Pelo espectro de RMN de ^1H , pode-se perceber um conjunto de sinais entre δ 0,93 e 2,88 ppm, os quais dizem respeito aos carbonos saturados da cadeia alquílica lateral ligada ao anel aromático. Em δ 0,95, observam-se tripletos que caem juntos, respectivos ao grupo metila em C15' do cardanol saturado, monoeno e dieno. Além disso, em

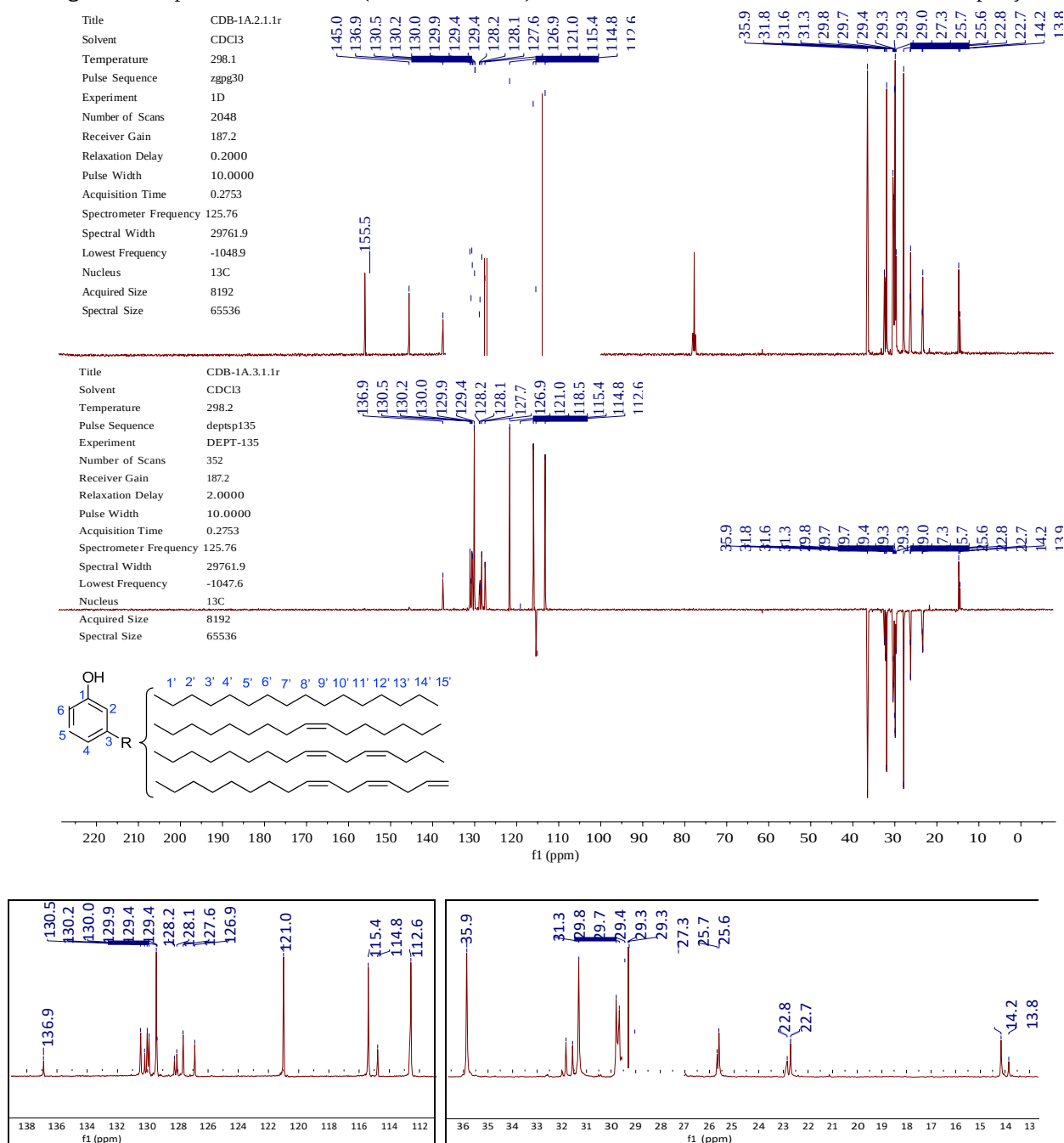
δ 2,59 tem-se um triplo (J = 7,8 Hz) relativo ao grupo CH₂ em C1', o qual encontra-se ligado diretamente ao anel aromático. Ainda sobre a cadeia lateral dos cardanóis da mistura, entre δ 5,02–5,91 podem ser vistos os sinais dos hidrogênios olefínicos característicos dos cardanóis monoeno, dieno e trieno da mistura.

Figura 13. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da mistura de cardanóis, com ampliações



Na região de hidrogênios ligados ao anel aromático, foram observados três conjuntos de sinais, sendo um triplo com deslocamento químico mais acentuado em δ 7,17 (J_{orto} = 7,7 Hz) atribuído ao H5 na posição *meta* à hidroxila, um duplete em δ 6,79 ppm (J_{orto} = 7,7 Hz) referente ao hidrogênio H6 orto em relação a hidroxila, e um duplete com deslocamento químico δ 6,66 ppm referente ao hidrogênio H4 que coalesce com o singlete atribuído ao H2 com deslocamento de δ 6,70 ppm.

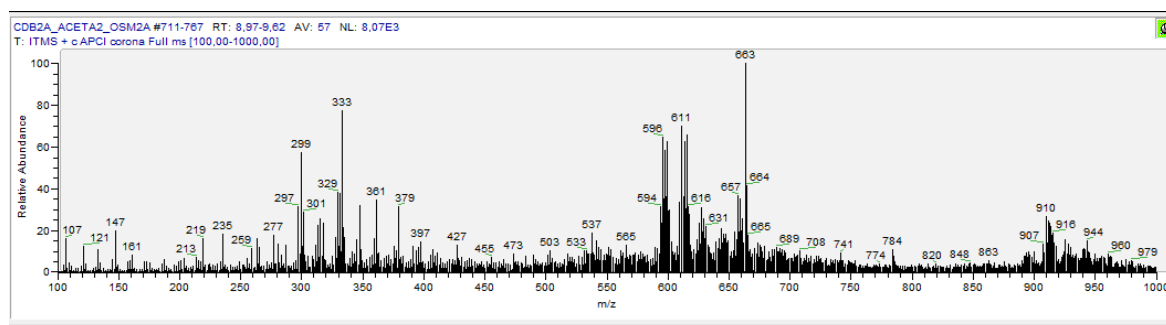
Figura 14. Espectros de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) e de DEPT-135 da mistura de cardanóis, com ampliações



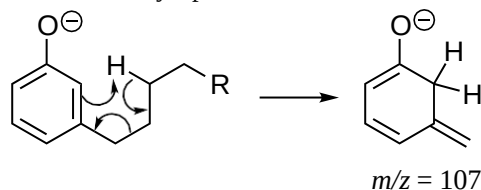
No espectro de RMN de ^{13}C foram observados os sinais em δ 13,8 e 14,2 ppm atribuídos ao carbono terminal do grupo metila (CH_3) da cadeia alifática C15' dos cardanóis saturado, monoeno e dieno, vários sinais com deslocamento químico entre δ 22,7 e δ 31,3 ppm referentes aos carbonos metilênicos da cadeia alquila de C2' a C15', um sinal em δ 35,9 ppm atribuído ao carbono metilênico C1' ligado ao anel aromático. Os sinais com deslocamentos químicos em δ 112,6; δ 115,4; δ 121,0 e δ 129,4 ppm são referentes aos carbonos mono-hidrogenados C6, C2, C4 e C5 do anel aromático, respectivamente. O sinal com deslocamento químico de δ 145,0

ppm é referente ao carbono aromático não hidrogenado C3 ligado à cadeia alquila e em δ 155,5 ppm é atribuído ao carbono aromático C1 ligado à hidroxila. Por fim, a Figura 15 apresenta o espectro de massas da mistura, em modo de injeção direta e ionização química em modo negativo ($M-1$), onde podem ser observados os picos dos íons moleculares em m/z 301, referente ao cardanol monoeno (MM 302 u), em m/z 299, referente ao cardanol dieno (MM 300 u), e em m/z 297, referente ao cardanol trieno (MM 298 u). Estes dados corroboram para a proporção de cardanóis esperada na mistura, onde as formas insaturadas são majoritárias em relação ao cardanol saturado (Mazzetto; Lomonaco; Mele, 2009). Ainda pode ser destacado o pico de m/z 107, o qual pode ser oriundo do rearranjo de MacLafferty sobre o íon molecular das amostras de cardanol ionizadas (Esquema 8) (Pavia *et al.*, 2010).

Figura 15. Espectro de massas APCI-MS (modo negativo) do íon m/z



Esquema 8: Rearranjo de MacLafferty a partir do fenóxido de cardanol



De acordo com os dados obtidos pelos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , tem-se na tabela, a compilação dos dados dos devidos espectros.

Tabela 7: Dados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da mistura de cardanóis, deslocamento químico (δ) expressos em ppm

POSIÇÃO	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN $^1\text{H}^1$	RMN $^{13}\text{C}^2$
1	-	155,5	-	155,4
2	6,70	115,4	6,67	115,3
3	-	145	-	144,8
4	6,66	121	6,77	120,8
5	7,17	129	7,14	126,8
6	6,79	112,6	6,67	112,5
1'	2,59	-	-	35,7
1'-7'	0,93-2,88	-	-	-
8'-15'	5,02-5,91	13,8-14,2	4,98-5,88	-
21	0,93			14,0

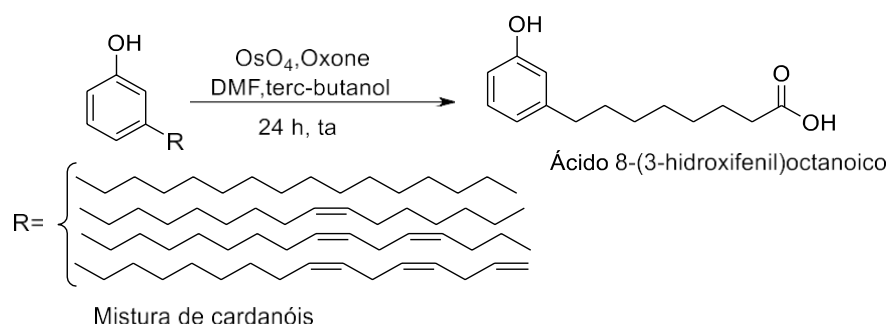
¹ (Almeida, 2017), 300 MHz/ CDCl_3 ,

² (Almeida, 2017), 75 MHz/ CDCl_3

5.3. Clivagem oxidativa do cardanol com OsO₄

A mistura de cardanóis obtida na etapa anterior foi submetida à reação de clivagem oxidativa com quantidades catalíticas de tetróxido de ósmio e na presença de Oxone[®] (peroximonossulfato de potássio) (Esquema 9). A reação durou 24 horas, quando mais se observou mudanças no perfil cromatográfico da reação por CCDA.

Esquema 9. Reação de oxidação da mistura de cardanóis com OsO₄



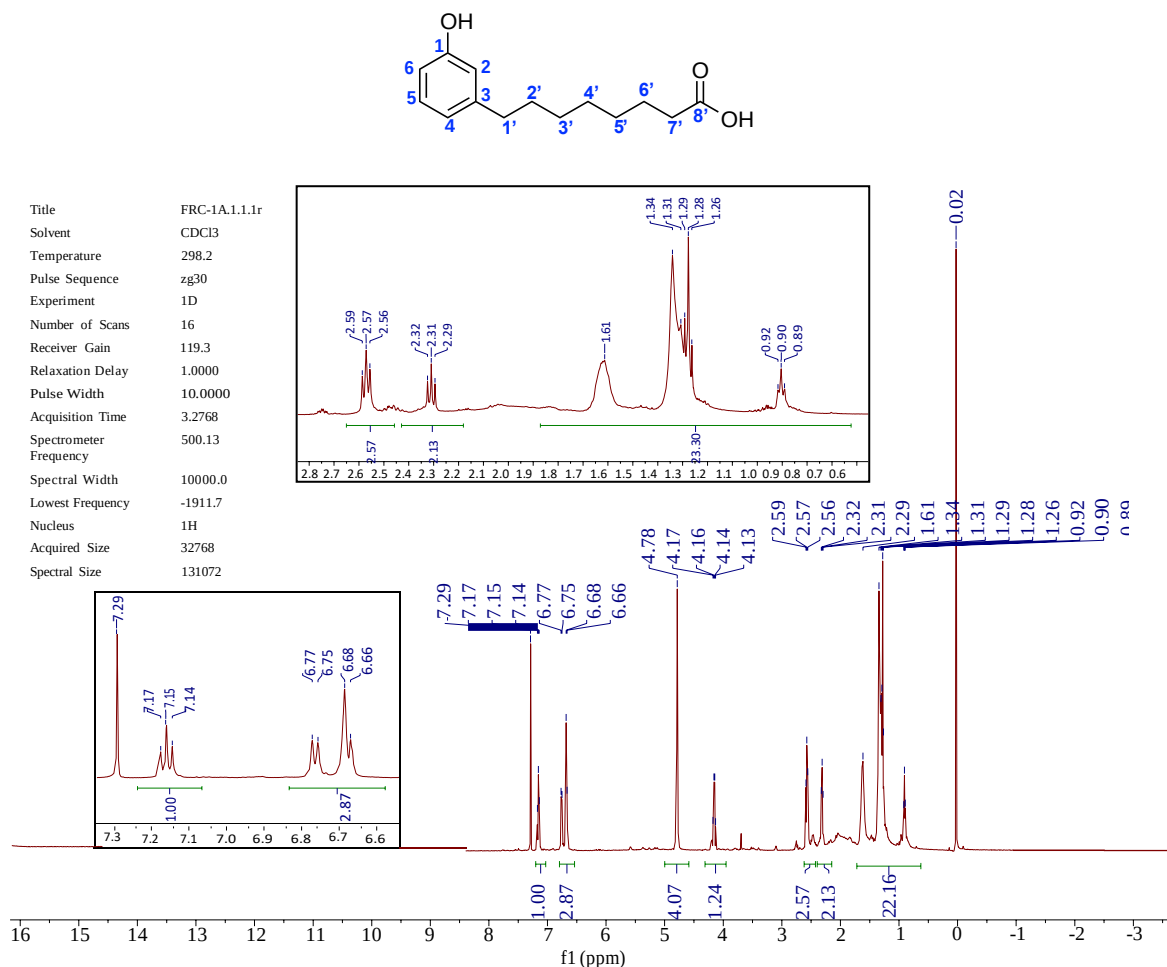
Um contratempo deste método que deve ser pontuado é o que diz respeito à quantidade de subprodutos gerados. Em análise por cromatografia, verifica-se a existência de uma quantidade grande de substâncias orgânicas no produto bruto em um padrão complexo para purificação. Pontua-se ainda que os produtos dessa reação, ácidos carboxílicos, apresentam comportamento adsorptivo relativamente forte com a sílica gel de fase comum, em decorrência do equilíbrio ácido-base, o que dificulta o processo de isolamento das substâncias. Também podemos especular que uma possibilidade para a quantidade de substâncias formadas neste protocolo possa ser decorrente da presença de intermediários de reação parcialmente clivados (moléculas de cardanol dieno e trieno sem que todas as ligações duplas tenham sido devidamente clivadas) e/ou não clivados (e.g. dióis). Uma possibilidade para avaliar esta hipótese poderia ser a repetição do procedimento analisando o tempo de reação com acompanhamento simultâneo por técnicas mais precisas (e.g. CLAE, CG-EM).

O produto bruto foi fracionado por cromatografia líquida em coluna, resultando em quatro frações, que foram analisadas por espectroscopia de RMN. Os espectros de RMN da fração “OSM-C” apresentaram sinais compatíveis com o produto esperado, ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico, embora os espectros também contivessem sinais de impurezas ou intermediários não clivado totalmente. A Figura 16 traz o espectro de RMN ¹H da fração “OSM-C”, com ampliações.

O espectro mostra, na região dos hidrogênios aromáticos, o conjunto de três sinais característicos do anel aromático de cardanol, sendo um singlete relativo a H2 *orto* à hidroxila que aparece junto com um duplete relativo a H4 com deslocamento químico de δ 6,67, um

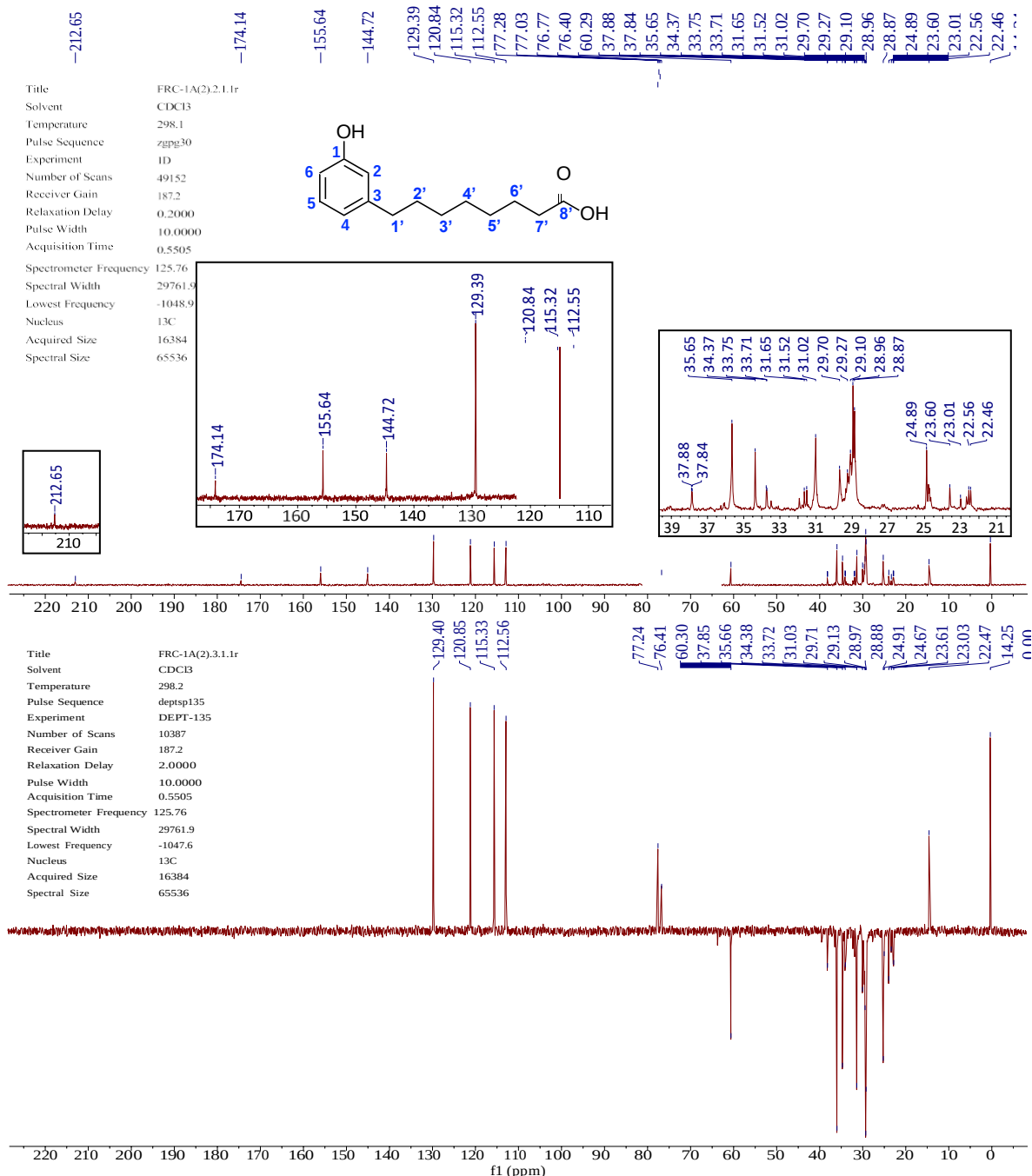
duplete ($J_{orto} = 7,6$ Hz) com deslocamento químico de δ 6,76 relativo a H6 e um triplete ($J_{orto} = 7,6$ Hz) mais deslocamento mais acentuado em δ 7,15 atribuído ao H5 na posição *meta* à hidroxila.

Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da fração “OSM-C”



Os elementos mais marcantes do espectro de RMN ^1H que corroboram com a estrutura do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico e o sucesso do processo de clivagem oxidativa são a ausência dos multipletos característicos dos hidrogênios vinílicos entre δ 5,00 e δ 6,00 ppm (Figura 6) e o aparecimento de um triplete adicional em δ 2,31 ($J = 7,5$ Hz), atribuído a H7', além do triplete em δ 2,57 ppm ($J = 7,6$ Hz), relativo a H1'. Além disso, os multipletos entre δ 0,89-1,61 ppm são atribuídos aos hidrogênios metilênicos (CH_2) da cadeia alifática, concluindo as atribuições dos sinais aos hidrogênios da estrutura do produto. Como podem ser verificados, existem sinais adicionais àqueles elencados acima, relativos a impurezas e/ou intermediários, que prejudicaram a integração mais assertiva da área dos sinais, bem como uma atribuição inequívoca da estrutura do produto. Para reforçar a proposição de sucesso do protocolo de oxidação da mistura de cardanóis, foram realizados experimentos de RMN de ^{13}C e o DEPT- 135, cujos resultados estão apresentados na Figura 17.

Figura 17. Espectros de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) e de DEPT-135 da fração “OSM-C”

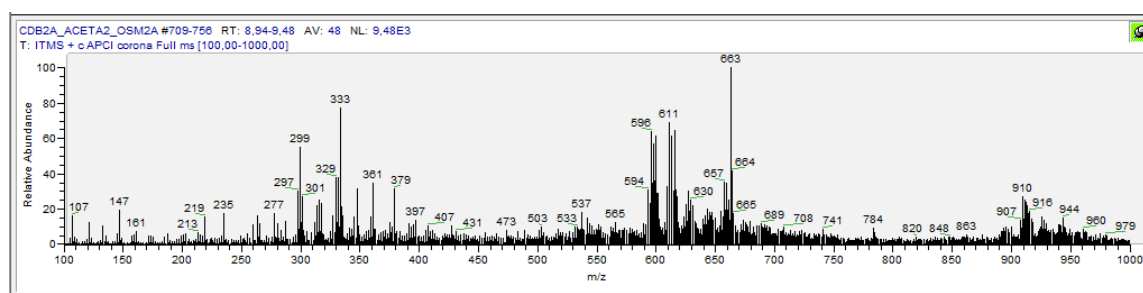


Pelo espectro de RMN de ^{13}C , pode ser verificado que a quantidade de sinais acima de δ 100,0 ppm diminui bastante quando em comparação com o espectro de RMN ^{13}C da mistura de cardanóis (Figura 13), justamente porque não se verifica a presença de carbonos olefínicos na amostra, corroborando para o sucesso do procedimento. Nessa região, puderam ser detectados os sinais referentes aos carbonos do anel aromático, com os deslocamentos químicos δ 112,6; δ 115,3; δ 120,8 e δ 129, sendo estes referentes aos carbonos mono-hidrogenados C6, C2, C4 e C5, respectivamente, e os sinais com deslocamento

δ 144,7 ppm e δ 155,6 ppm atribuídos ao C3 e ao C1, respectivamente. Além desses, pode-se verificar também o sinal em δ 174,1, o qual foi atribuído à carbonila em C8'. Entre os sinais abaixo de δ 40,0 , podemos imaginar que há sinais referentes aos sete átomos de carbonos metilênicos da cauda de ácido octanoico ligada ao anel aromático, porém, como pode ser verificado, há muito mais sinais nessa região, o que reforçam a ideia de que a fração apresenta o produto contendo algum intermediário não clivado totalmente, outros sinais, como aqueles em δ 60,3; 76,4, e 212,6, também indicam o mesmo.

A fração “OSM-C” também foi analisada por espectrometria de massas via inserção direta da amostra e ionização química, em modo negativo (M-1), e o espectro apresentou um pico de m/z 235 (Figura 18), compatível com o íon esperado para o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico (massa molecular 236 u) menos um próton.

Figura 18 : Espectro de massas APCI-MS (modo negativo) da fração “OSM-C”



De acordos com os dados obtidos pelos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , tem-se na tabela , a compilação dos dados dos devidos espectros.

Tabela 8: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico , deslocamento químico (δ) expressos em ppm

POSIÇÃO	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN $^1\text{H}^3$	RMN $^{13}\text{C}^4$
1	-	155,5	-	159,5
2	6,67	115,4	6,76	114,1
3	-	145	-	144,4
4	6,67	121	6,71	120,8
5	7,15	129	7,17	129,1
6	6,76	112,6	6,73	110,8
1'-7'	-	-	1,23-1,40	33,8-35,9
1'	2,31	-	-	-
7'	2,57	-	-	-

³ (Olimpio,2011), 300 MHz/ CDCl_3 ,

⁴ (Olimpio, 2011), 75 MHz/ CDCl_3 ,

5.4. Tentativa de acetilação do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico

A dificuldade de purificação da fração do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico foi atribuída ao caráter ácido da amostra, pois especulamos que o mesmo comportamento químico seja também o caso das principais impurezas que contaminam o produto, onde imaginamos que estes contaminantes também fossem fragmentos ácidos formados ao longo do processo extensivo de clivagem oxidativa. Como o padrão cromatográfico em sílica gel de fase normal destes produtos ácidos é semelhante, especulamos que a acetilação da hidroxila fenólica do produto contribuiria para a diminuição da acidez e polaridade do produto de interesse, o que poderia vir a facilitar o seu isolamento. Assim, foi realizado um procedimento de acetilação com anidrido acético e ácido sulfúrico com a fração “OSM-D”. De forma bastante surpreendente, foi obtido como produto o éster 8-(3-hidroxifenil)octanoato de metila “Acet-3B” (Esquema 10) com 6 mg de massa. O espectro de RMN ^1H do produto está apresentado na Figura 19 e o de RMN ^{13}C está apresentado na Figura 20.

Esquema 10. Tentativa de acetilação do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico

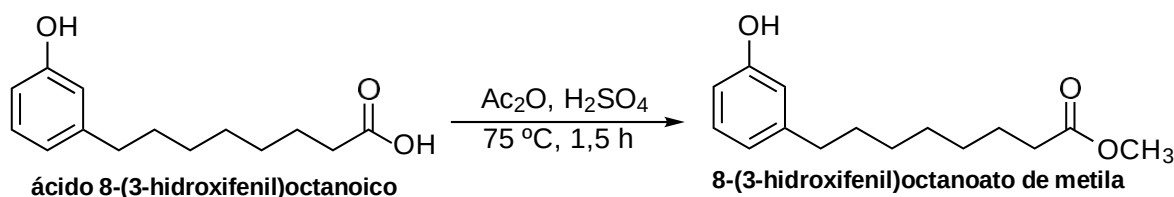
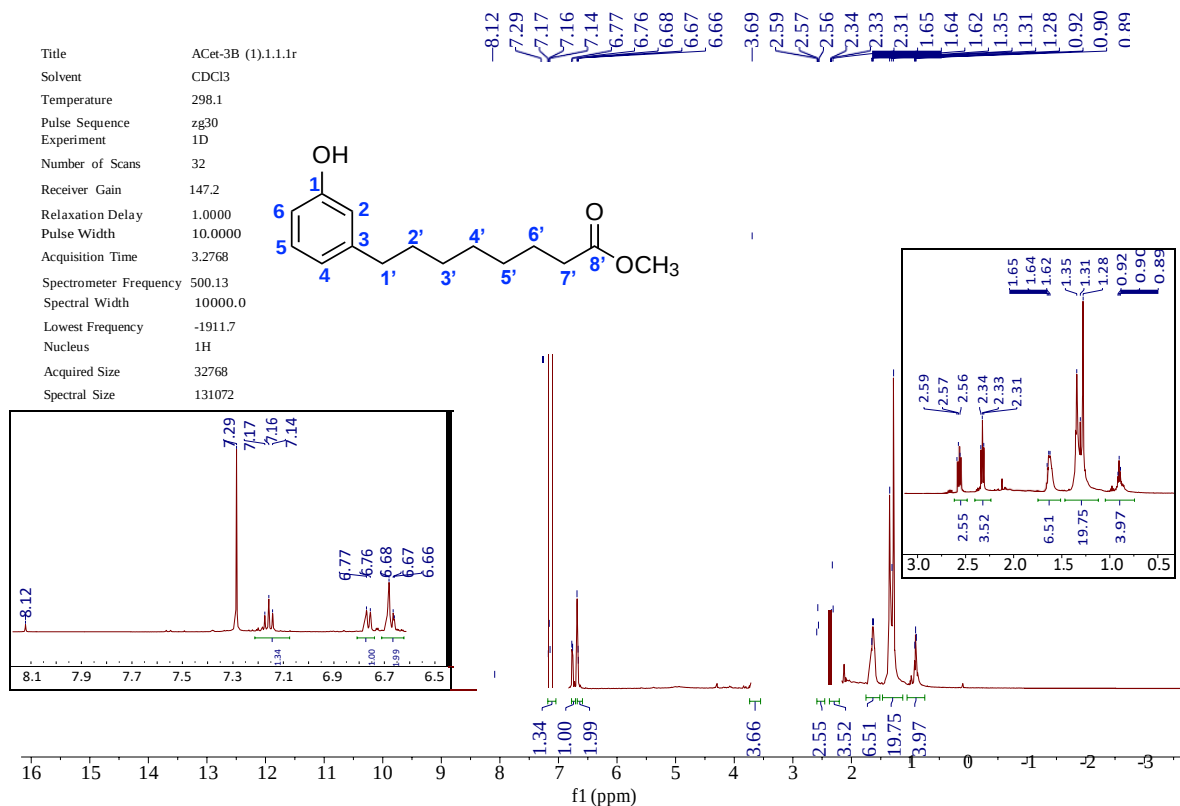
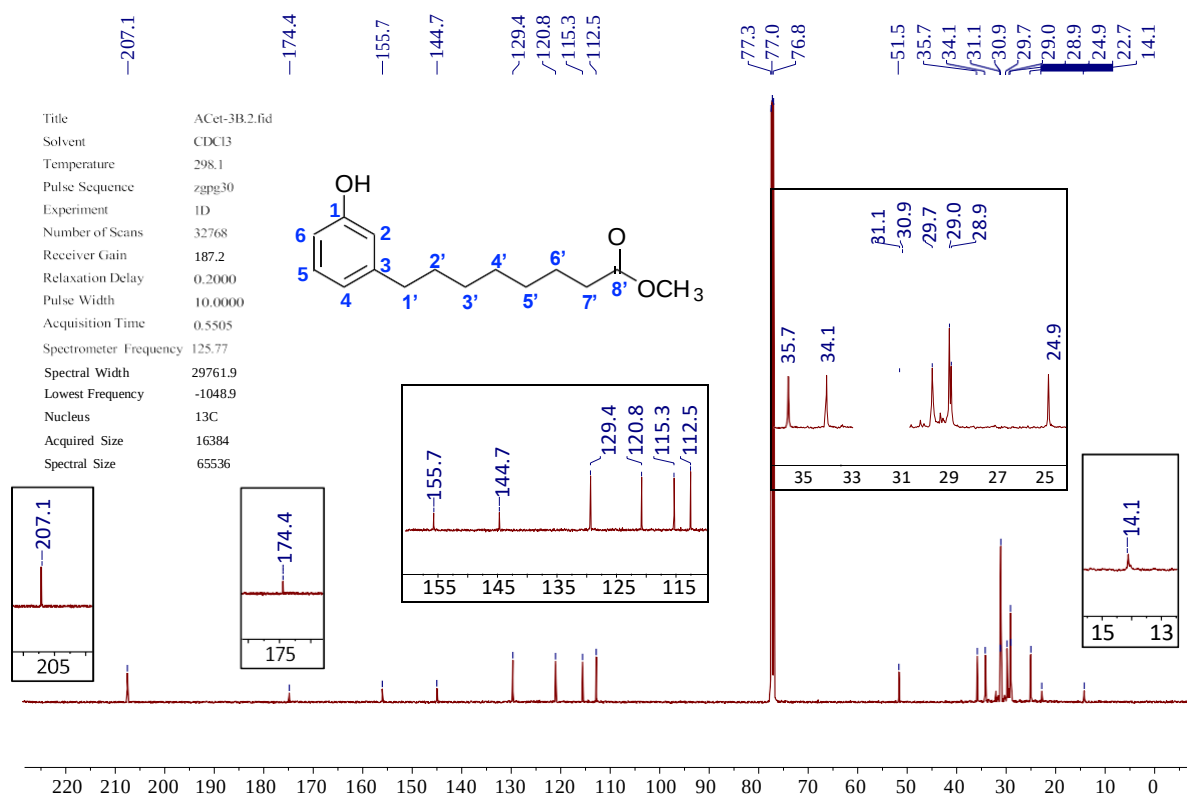


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de “Acet-3B”, com ampliações



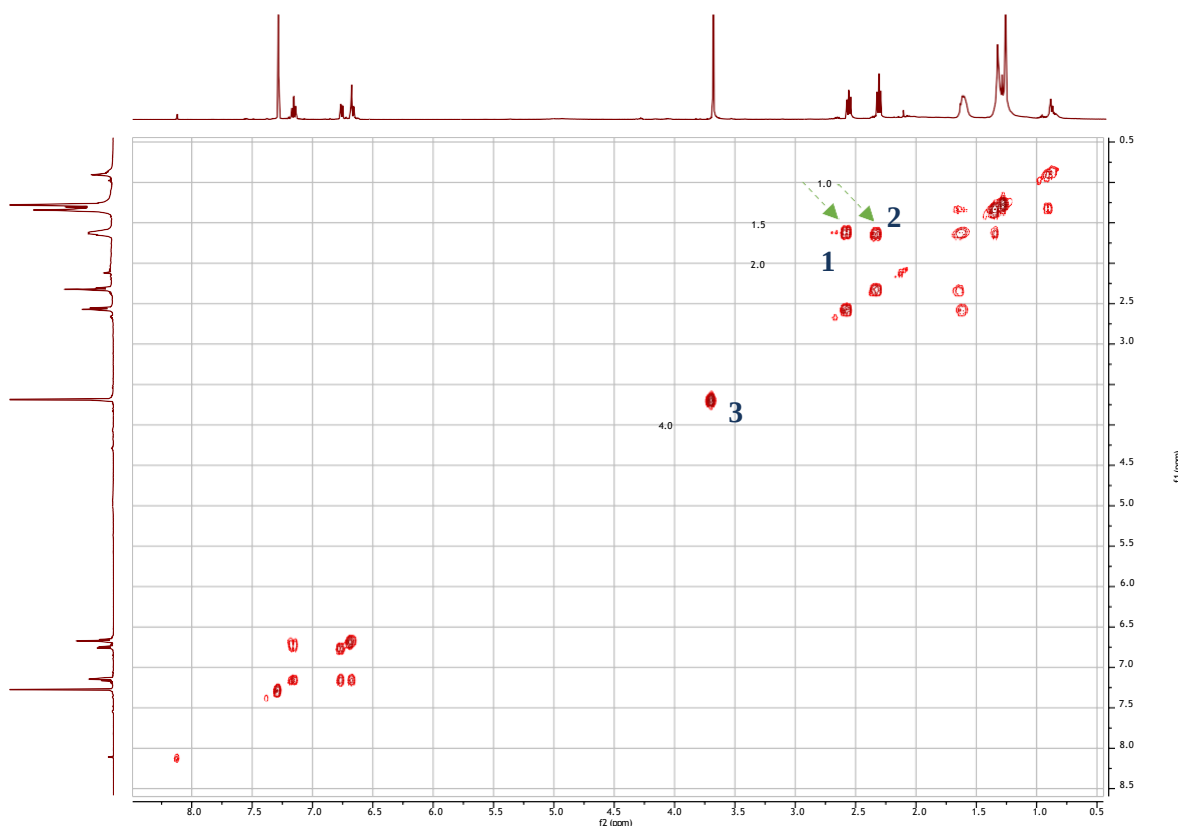
Pelo espectro de RMN ^1H (Figura 19), podem ser observados sinais característicos já anteriormente discutidos, como o multipeto em δ 6,67 referente a H2 e H4, o dupeto em δ 6,76 referente a H6 e o tripeto em δ 7,16 referente a H5. Os sinais relativos aos carbonos do anel aromático podem ser observados no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 20) em δ 112,5 (C6); δ 115,3 (C2); δ 120,8 (C4); δ 129,4 (C5); δ 144,7 (C3) e δ 155,7 (C1). O sinal da carbonila em C8' aparece em δ 174,4 ppm. Os sinais referentes à porção da cadeia lateral também coadunam com o mesmo padrão já apresentado pela fração “OSM-C”.

Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de “ACet-3B”, com ampliações



O que chamou a atenção, nos espectros demonstrados nas Figuras 19 e 20, foram a presença de um singlete em δ 3,69 no espectro de RMN ^1H , possivelmente relacionado ao sinal em δ 51,5 no espectro de RMN ^{13}C , o que sugerem um grupo metil ligado a heteroátomo eletronegativo. Esperar-se-ia que o produto de acetilação apresentasse um simpleto por volta de δ 2,00–3,00 referente ao grupo acetil no espectro de RMN ^1H , sendo que no espectro de RMN de carbono-13 deveríamos observar um sinal adicional de carbonila de éster e um sinal em aproximadamente δ 35,0 referente à metila do grupo acetil. Claramente, notamos que a acetilação do grupo hidroxila em C1 do anel aromático não aconteceu. Para interpretar a estrutura do produto obtido, foram solicitadas análises por experimentos de RMN bidimensionais, os quais COSY (Figura 21), HSQC (Figura 22) e HMBC (Figura 23). Pelo mapa de correlação homonuclear ^1H - ^1H COSY (Figura 21), pode-se verificar que em (3) o sinal em δ 3,69 não apresentou qualquer correlação com outros sinais, corroborando com a hipótese de se tratar de um grupo metila ligado diretamente a heteroátomo. Além disso, as correlações observadas nos sinais em (1 e 2) pelos tripletos em δ 2,33 ppm (C7') e em δ 2,57 (C1') com o multipletto em δ 1,64 (setas verdes), mas não entre si, sugerem que este último multipletto deve dizer respeito a duas ou unidades metilênicas localizadas em lados opostos da cadeia, isto é em C2' e C6'.

Figura 21. Mapa de correlação ^1H - ^1H do experimento COSY da amostra “ACet-3B” (500 MHz, CDCl_3)



Pelo mapa de correlação heteronuclear HSQC (Figura 22), confirma-se que o simpleto em δ 3,69 do espectro de RMN de ^1H está de fato correlacionado com o sinal em δ 51,5 do espectro de RMN ^{13}C (seta verde, 1- δ 3,69 ppm ($\text{H9}'$, s)/ δ 51,5 ppm ($\text{C9}'$); tratando-se de um grupo metila. Outros sinais importantes também puderam ser correlacionados por este mapa, como o tripleto em δ 2,33 ppm com o sinal em δ 34,1 ($\text{C7}'$, seta azul, 3- δ 2,33 ($\text{H7}'$, t)/ δ 34,1 ($\text{C7}'$); o tripleto em δ 2,57 com o sinal em δ 35,7 ($\text{C1}'$, seta vermelha, 2 - δ 2,57 ($\text{H1}'$, t)/ δ 35,7 ppm ($\text{C1}'$); e o multipletto em δ 1,64 que de fato é respectivo a mais do que um grupo metileno (círculo laranja).

Foi através do mapa de correlação heteronuclear HMBC (Figura 23) que o grupo metila identificado pelos experimentos anteriores de fato foi dado como pertencente à molécula de análise, e não sendo relativo a alguma impureza. O sinal do simpleto em δ 3,69 mostrou correlação (J_3) com o sinal da carbonila em δ 174,4 (seta verde, 1- δ 3,69 ($\text{H9}'$, s)/ δ 174,4 ($\text{C8}'$);), que por sua vez apresentou correlação (J_2) com o tripleto em δ 2,33 (seta azul, 2- δ 2,33 ($\text{H7}'$, t)/ δ 174,4 ($\text{C8}'$); e com o multipletto em δ 1,64 ppm (J_3 , seta amarela, 3- δ 1,64 ($\text{H7}'$, m)/ δ 174,4 ($\text{C8}'$);. Comprovou-se, portanto, que a amostra “ACet-3B” continha o éster 8-(3-hidroxifenil)octanoato de metila.

Figura 22. Mapa de correlação ^1H - ^{13}C do experimento HSQC da amostra “ACet-3B” (500 MHz, CDCl_3)

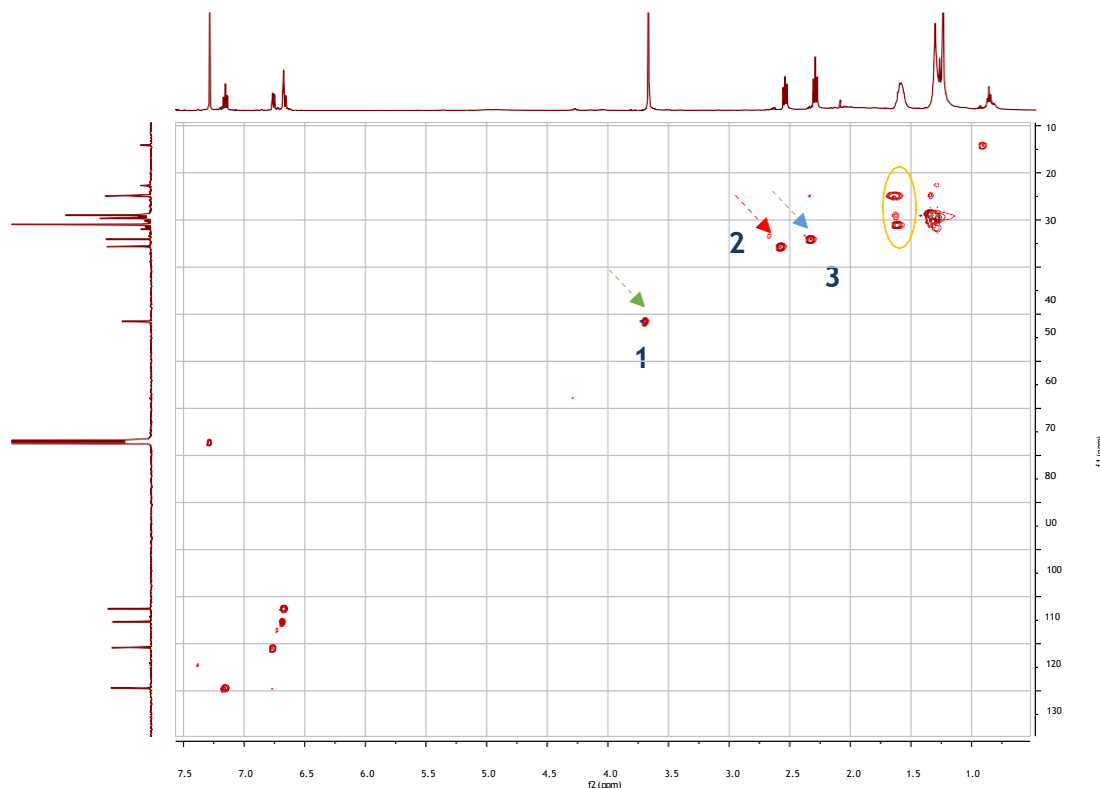
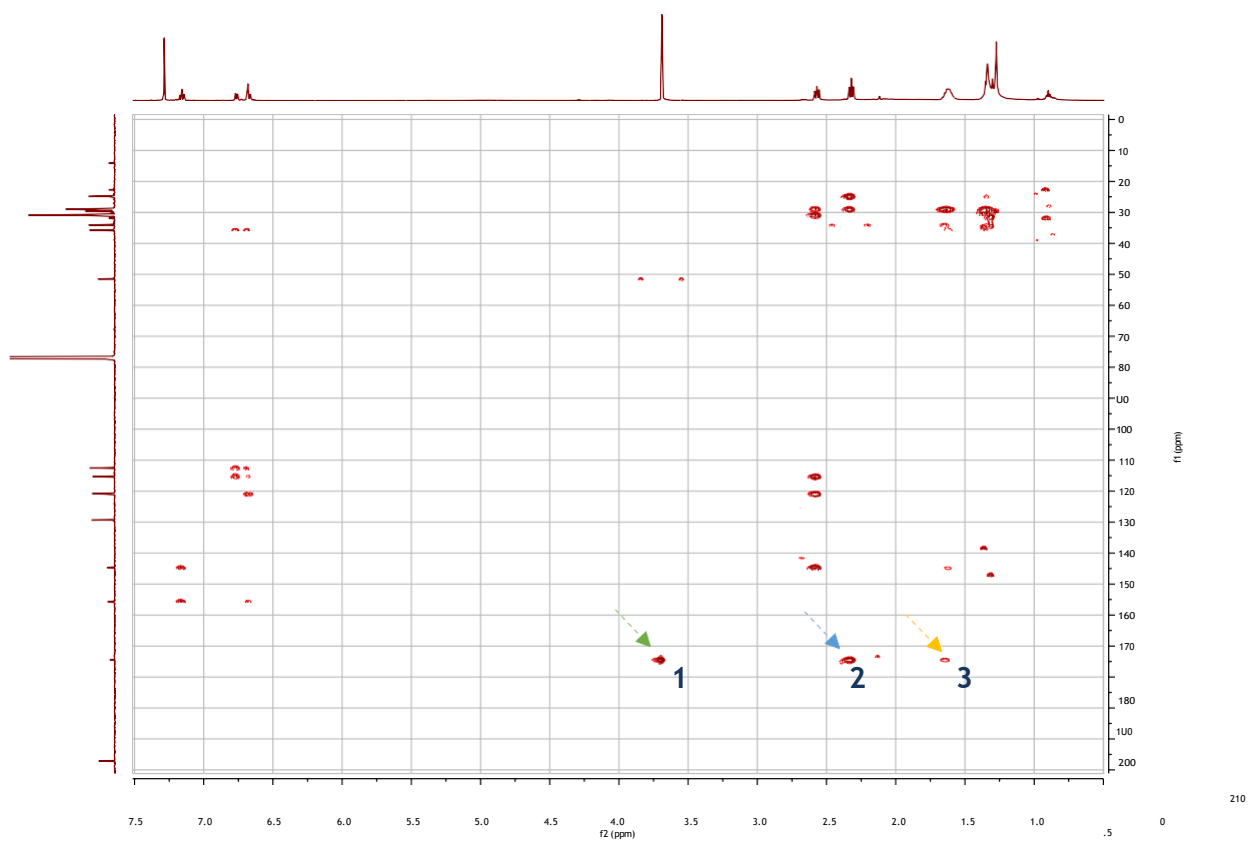
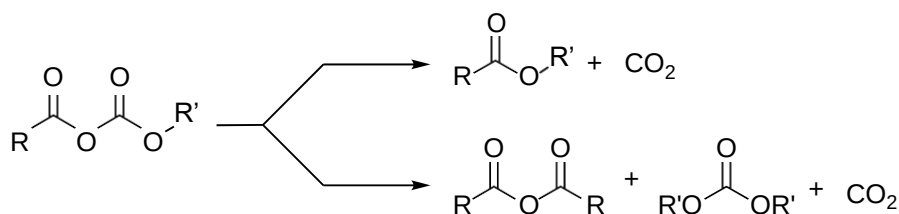


Figura 23. Mapa de correlação ^1H - ^{13}C do experimento HMBC da amostra “ACet-3B” (500 MHz, CDCl_3)



Não é comum observarmos a ocorrência de esterificações de ácidos carboxílicos sem a presença de álcoois, como aconteceu neste procedimento. Tarbell estudou a decomposição de anidridos carboxílico-carbônicos extensivamente nas décadas de 1950 e 1960 (Tarbell, 1969). A partir de seus estudos, por exemplo, o autor percebeu que a formação de ésteres é um dos caminhos possíveis a partir da decomposição desses anidridos em alta temperatura (Esquema 11), observando alguns elementos estruturais e reacionais. Tomando como base esse tipo de transformação, podemos especular que se estruturas de anidridos semelhantes se originaram a partir do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico durante a reação, a formação do éster observado poderia ser explicada por esta via. Mais investigações, entretanto, são necessárias para se afirmar que este foi o caso, de fato, do presente estudo.

Esquema 11. Decomposição térmica de anidridos carboxílico-carbônicos



5.5 Acetilação da mistura de cardanóis

O procedimento de acetilação com anidrido acético e piridina (Esquema 12). De forma esperada obteve-se como produto o éster 8-(3-hidroxifenil)octanoato de metila em duas frações “ACET-FRA” e o “ACET-FRB” com (310 e 131,10 mg) de massa.

O processo de purificação do foi feito por cromatografia líquida em coluna, após seu fracionamento cromatográfico (Tabela 4) e estudo por CCD, a espectroscopia de RMN ^1H confirmou-se a estrutura dos produtos apresentados na Figura 24 e o de RMN ^{13}C e Figura 25.

Esquema 12. Reação da Acetilação da mistura de cardanóis

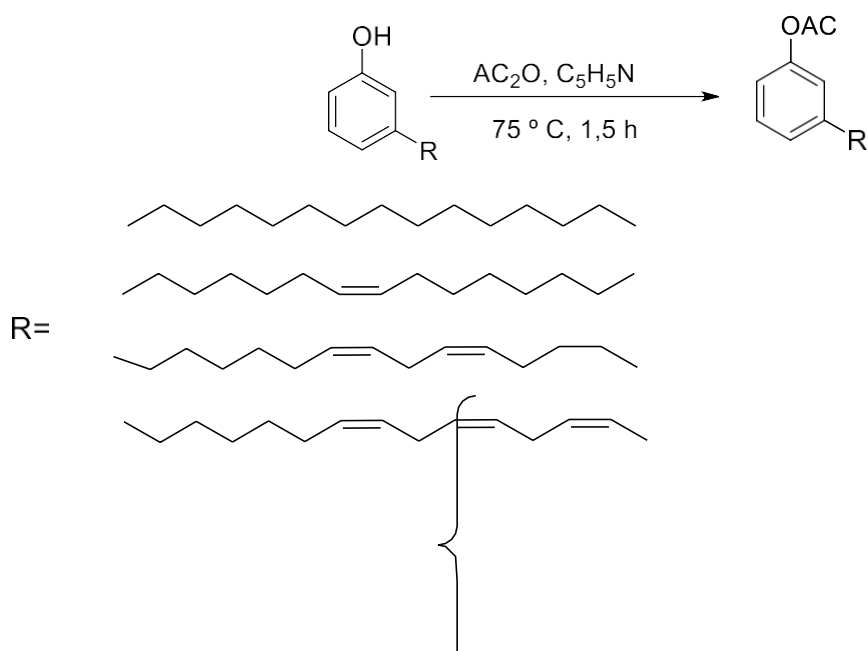
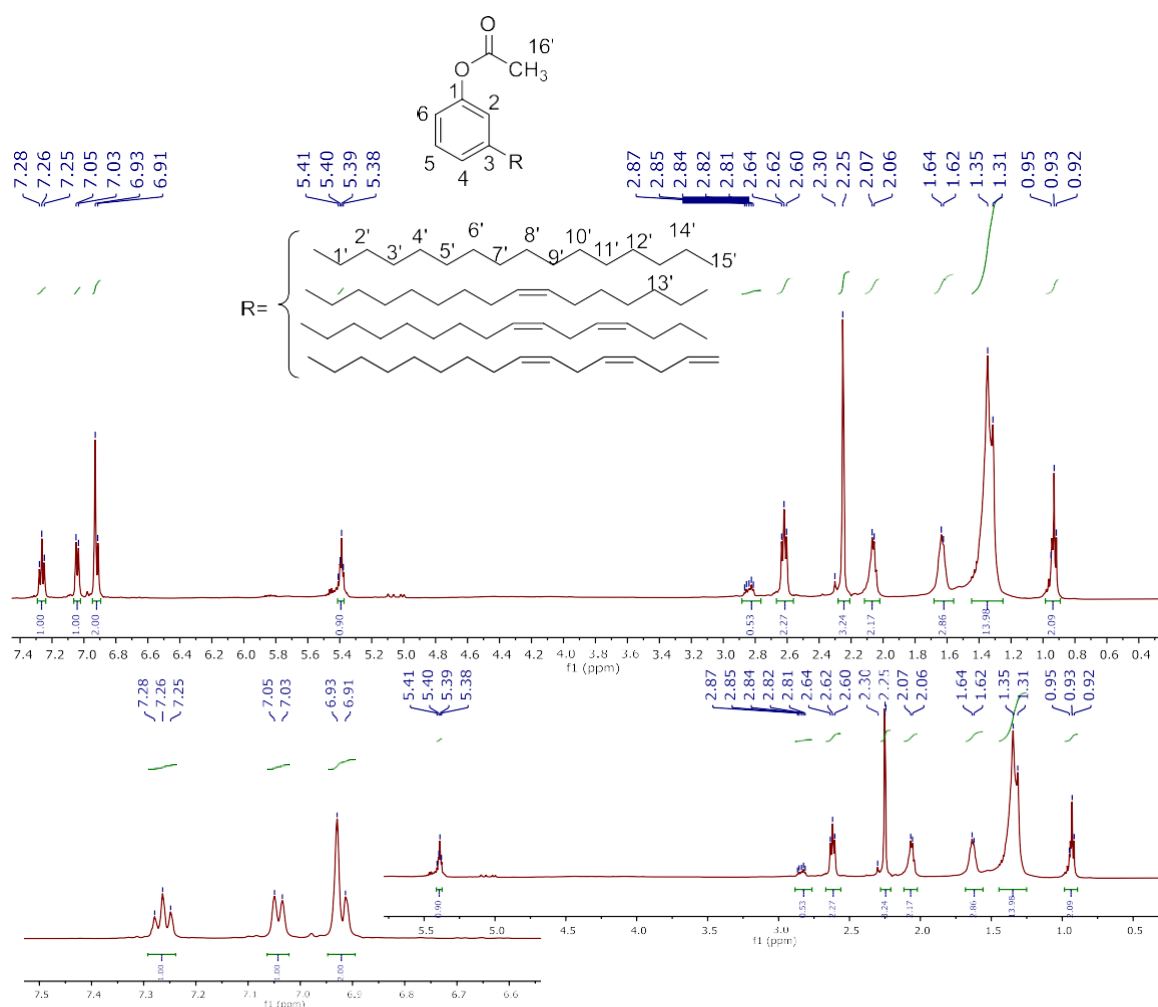


Figura 24. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de “ACET-FRA”, com ampliações

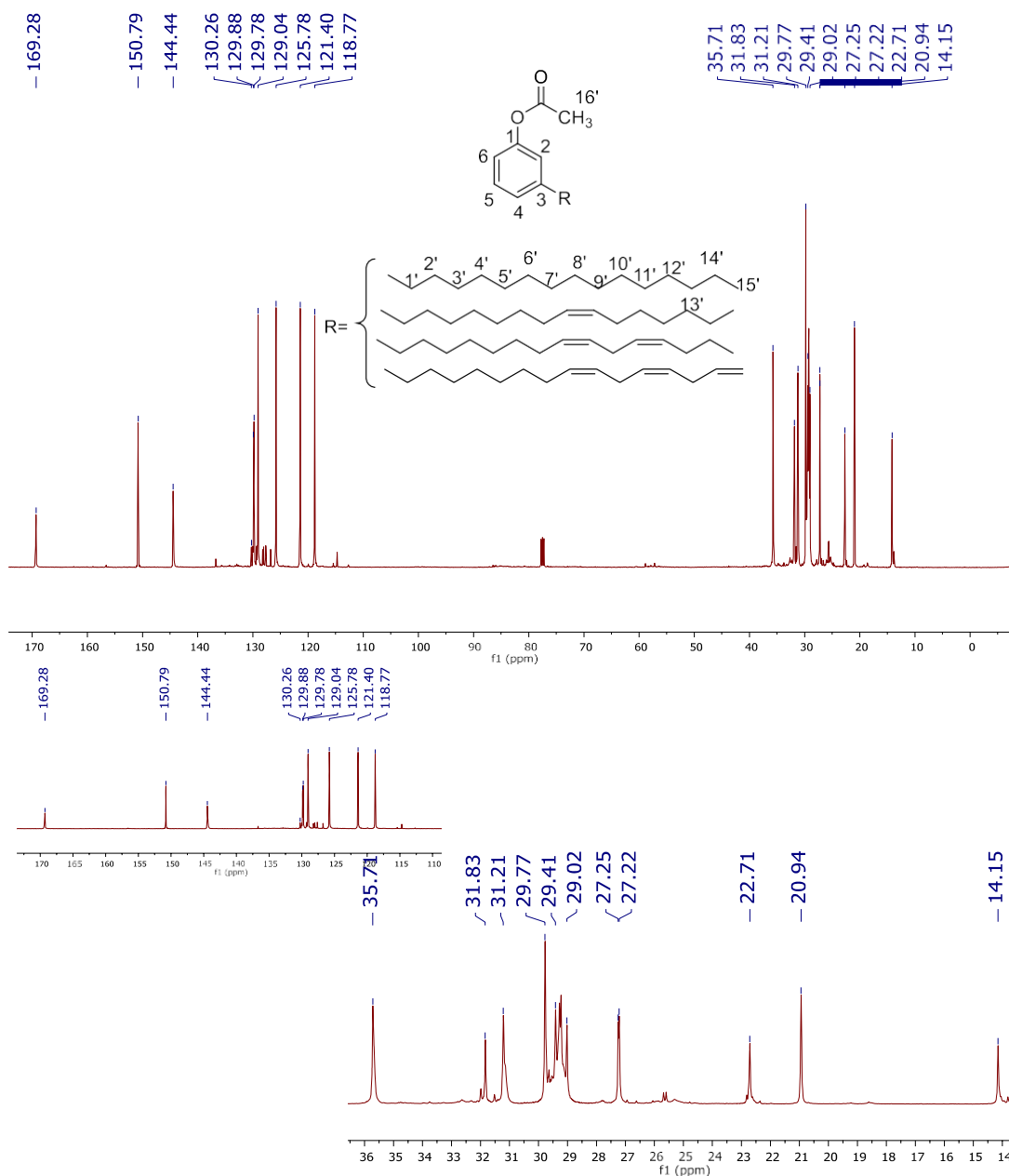


Pelo espectro de RMN de ^1H figura 24, em δ 0,91-0,96, observa-se tripletos sobrepostos, respectivos ao grupo metila em C15' do cardanol saturado, monoeno e dieno.

O conjunto de sinais entre δ 0,91 e δ 2,06 ppm, dizem respeito aos carbonos metilênicos (CH_2), ou seja, os carbonos saturados da cadeia alquílica lateral ligada ao anel aromático.

Conforme esperado, os sinais característicos, como o singlete em δ 6,92 referente ao (H_2), o duplete em δ 7,04 ($J_{\text{orto}} = 7,33$ Hz) ao grupo acetila atribuído ao hidrogênio (H_6), δ 6,91 referente ao (H_4), sendo o triplete em δ 7,26 ppm ($J_{\text{para}} = 7,04$ Hz) referente a (H_5). O sinal em δ 2,25, singlete (s), é atribuído ao hidrogênio ($\text{H}_{16'}$) do grupo acetila ($-\text{COCH}_3$). O triplete em δ 2,61 ($J = 7,74$ Hz), relativo a C1' ligado diretamente ao anel aromático iniciando a cadeia alquílica de grupos metilênicos (CH_2).

Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de “ACET-FRA”, com ampliações



No espectro de RMN de ^{13}C foram observados o sinal em δ 14,14 atribuídos ao carbono terminal do grupo metila (CH_3) da cadeia alifática C15' do cardanóis saturado, monoeno e dieno, sinais entre δ 20,93 e δ 31,83 refere-se aos carbonos metilênicos de C2' a C15', um sinal em δ 35,71 atribuído ao carbono C1' ligado ao anel aromático. Os sinais dos carbonos do anel aromático podem ser observados no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 24) em δ 118,76 (C6); δ 121,39 (C2); δ 125,78 (C4); δ 129,03 (C5), δ 144,43 (C3) e δ 150,78 (C1). O sinal da carbonila de éster (C8') δ 169,27. Os sinais referentes à porção da cadeia lateral também coadunam com o mesmo padrão já apresentado pela fração “ACET-FRA”.

Tabela 9: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C da mistura de cardanóis acetilado, deslocamento químico (δ) expressos em ppm

POSIÇÃO	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN $^1\text{H}^5$	RMN $^{13}\text{C}^6$
1	-	150,7	-	150,6
2	6,92	121,3	6,91	118,6
3	-	144,4	-	144,6
4	6,91	125,7	7,04	125,8
5	7,26	129,3	7,27	129,0
6	7,04	118,7	6,89	118,0
1'	2,61	-	-	35,6
1'-7'	0,91-2,06	-	-	-
16'	2,25	-	2,29	-
14'-15' 17'-18'	-	-	4,97-5,87	125-136
21'	0,91-0,96	14,1	0,87-0,94	-

5.6 Clivagem oxidativa do “ACET-FRB” com tetróxido de ósmio (OsO_4)

De acordo com o protocolo descrito por Travis e colaboradores (2002), o procedimento experimental da clivagem oxidativa iniciou-se com o material de partida “ACET-FRB”. A fração codificada como “OSM-G” foi analisada por RMN ^1H e ^{13}C , ocorre que a fração “OSM-G” de massa (0,0043 g), apresenta shimming ruim durante o processo de aquisição do espectro, ou seja, sinais alargados que dificultaram a análise do espectro, entretanto, mesmo com este problema, pode-se perceber a ausência de sinais da dupla ligação entre δ 5,00 e δ 6, bem como, os sinais típicos da cadeia lateral de grupos metilenos (CH_2) e os sinais aromáticos apartir de δ 7,00 do espectro de RMN ^1H .

A fração codificada como “OSM-31” foi analisada por RMN ^1H e ^{13}C mostrado na figura (26), e verificou-se a existência de sinais característicos e compatíveis com o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico (0,0228 g), entretanto, ocorre que a fração apresenta-se em mistura como o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico e o cardanol saturado acetilado, bem como a fração “OSM-G” de massa (0,0041 g), apresentando os sinais característicos do ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico.

⁵ (Almeida, 2017), 300 MHz/ CDCl_3 ,

⁶ (Almeida, 2017), 75 MHz/ CDCl_3

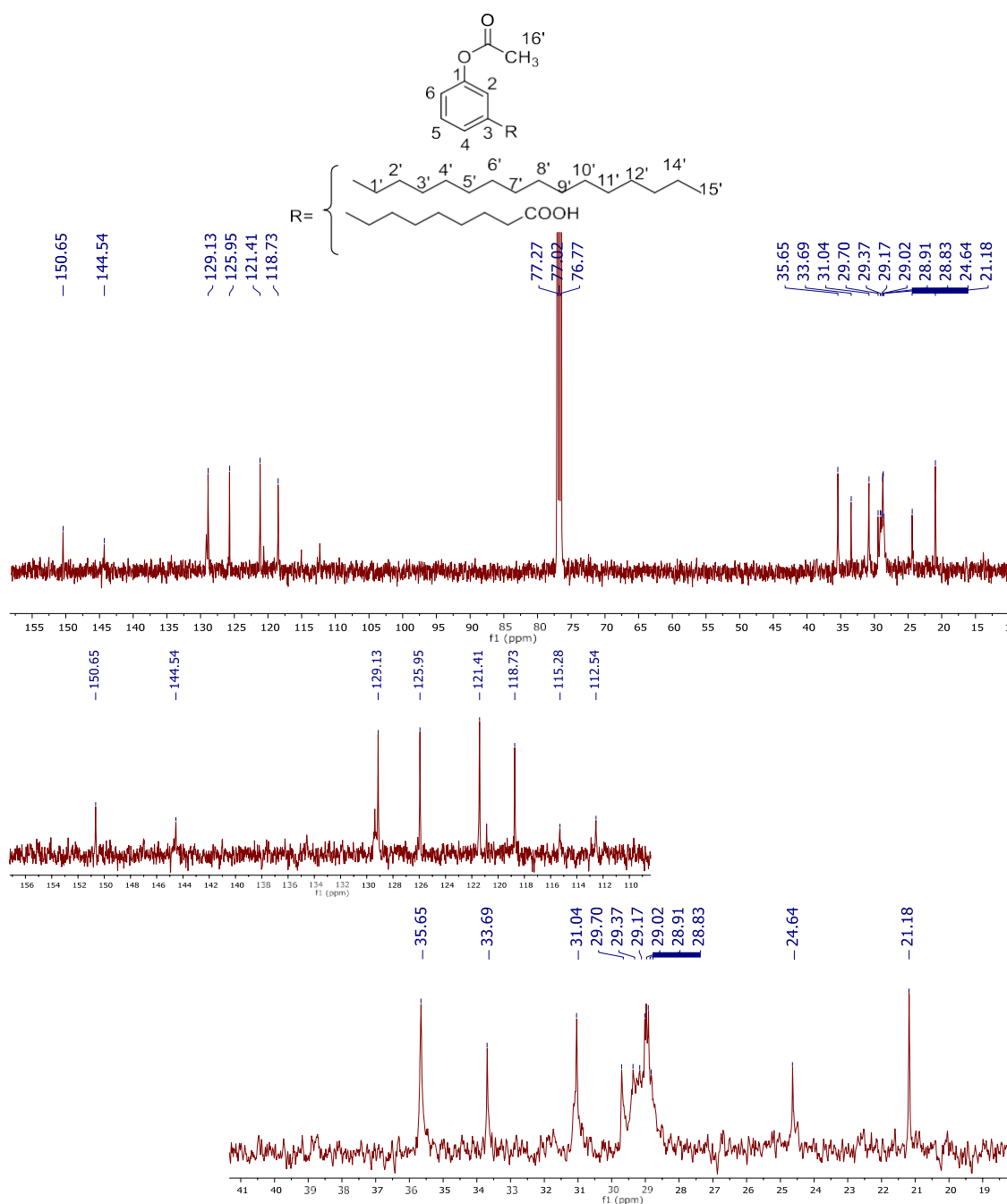
Figure 1 displays the ^1H NMR spectra of compound **1**. The figure includes two spectra: (a) in CDCl_3 and (b) in $\text{DMSO}-d_6$. The chemical structure of compound **1** is shown, which is a substituted benzene ring with a carboxylic acid group and a side chain. The side chain is labeled with carbon numbers 1' to 15'.

Spectrum (a) in CDCl_3 : The chemical shift range is 7.4 to 0.8 ppm. The spectrum shows peaks for the aromatic region (6.6-7.2 ppm), the aliphatic chain (1.3-1.6 ppm), and the carboxylic acid group (10.0-11.0 ppm). The chemical structure of the side chain is shown with carbon numbers 1' to 15'.

Spectrum (b) in $\text{DMSO}-d_6$: The chemical shift range is 3.0 to 0.8 ppm. The spectrum shows peaks for the aliphatic chain (1.3-1.6 ppm) and the carboxylic acid group (10.0-11.0 ppm). The chemical structure of the side chain is shown with carbon numbers 1' to 15'.

54

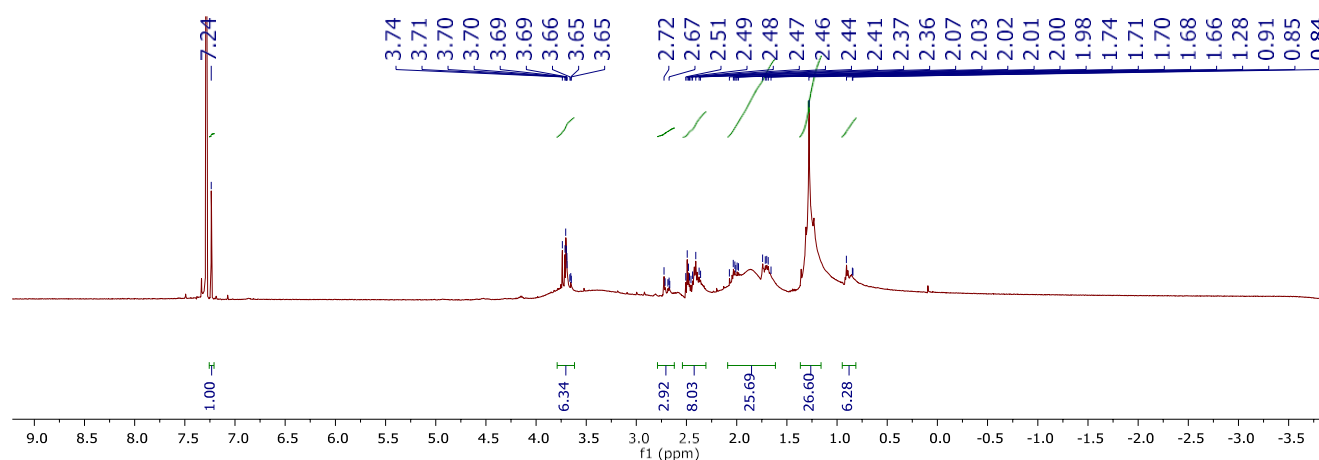
Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de “OSM-31”, com ampliações



5.7 Clivagem oxidativa do “ACET-FRA” com permanganato de potássio (KMnO_4)

O procedimento experimental da clivagem oxidativa iniciou-se com o material de partida “ACET-FRA”. A fração codificada como “KSM-4” analisada por RMN de ^1H , ocorre que a fração “KSM-4” de massa (0,100 g), após a avaliação dos sinais do espectro de RMN ^1H , os sinais característicos na região dos aromáticos que não ocorrem, como duplete (d), tripleto (t) e singlete (s) esperado no deslocamento químico apartir de δ 7,00 ppm para região. Conclui-se após a análise do espectro que a fração “KSM-4” não apresenta o produto esperado, o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico.

Figura 28. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de “KSM-4”, com ampliações

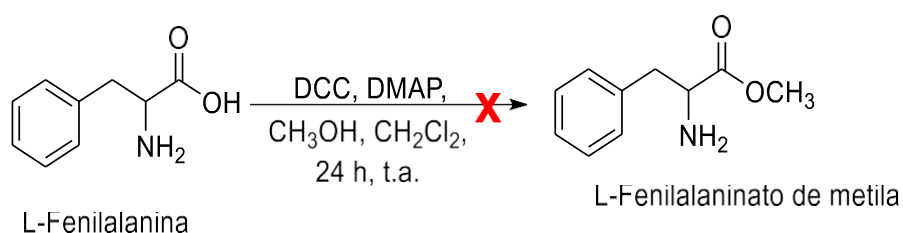


5.8 Esterificação de aminoácidos

A outra via do trabalho focou no tratamento de aminoácidos visando o posterior acoplamento dos mesmos com o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico acetilado para síntese dos híbridos. Para tanto, foi planejada a proteção dos grupos ácidos de aminoácidos na forma de ésteres. O primeiro procedimento de esterificação testado foi o protocolo de esterificação de Steglich (Munawar *et al.*, 2024) utilizando a L-fenilalanina como substrato. A reação foi realizada com os agentes de acoplamento *N,N'*-dicicloexilcarbodiimida (DCC) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP), com o álcool metílico para síntese de ésteres de metila dos aminoácidos, e com diclorometano como solvente (Esquema 13).

A reação durou 24 horas, em sistema fechado, e após fracionamento do produto bruto da reação por cromatografia em camada delgada preparativa, não foi identificado o éster desejado em nenhuma das frações analisadas.

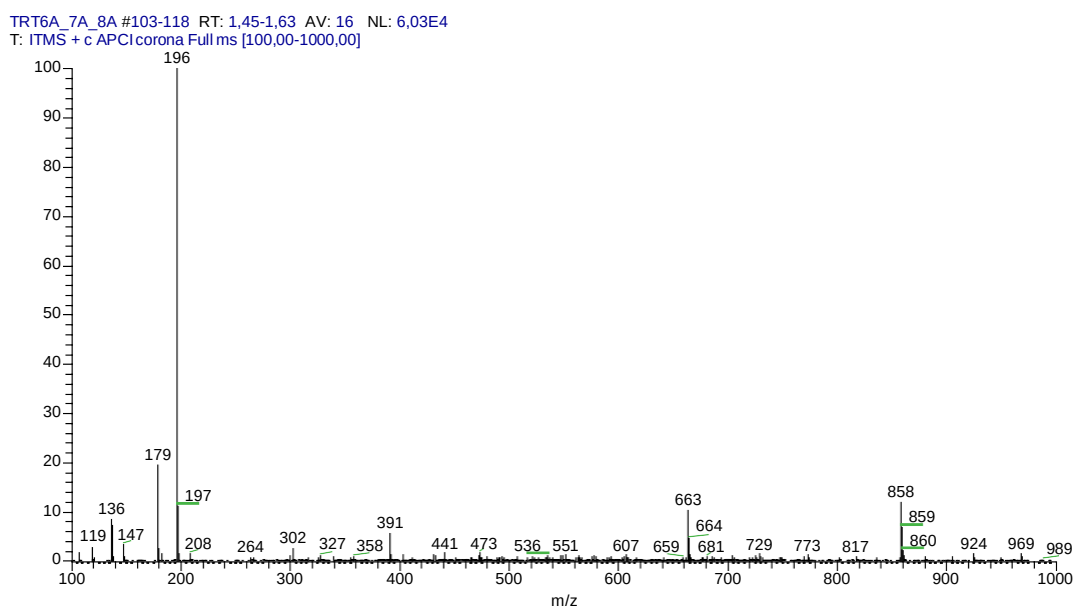
Esquema 13 . Reação de Steglich com a L-fenilalanina



5.8.1 Esterificação da L-tirosina

O método utilizado foi o reportado por Rachele (1963), que consiste na mistura do aminoácido de estudo (L-tirosina, no caso deste experimento) com 2,2-dimetoxipropano e HCl, após a análise prévia por espectrometria de massa conforme a figura 29.

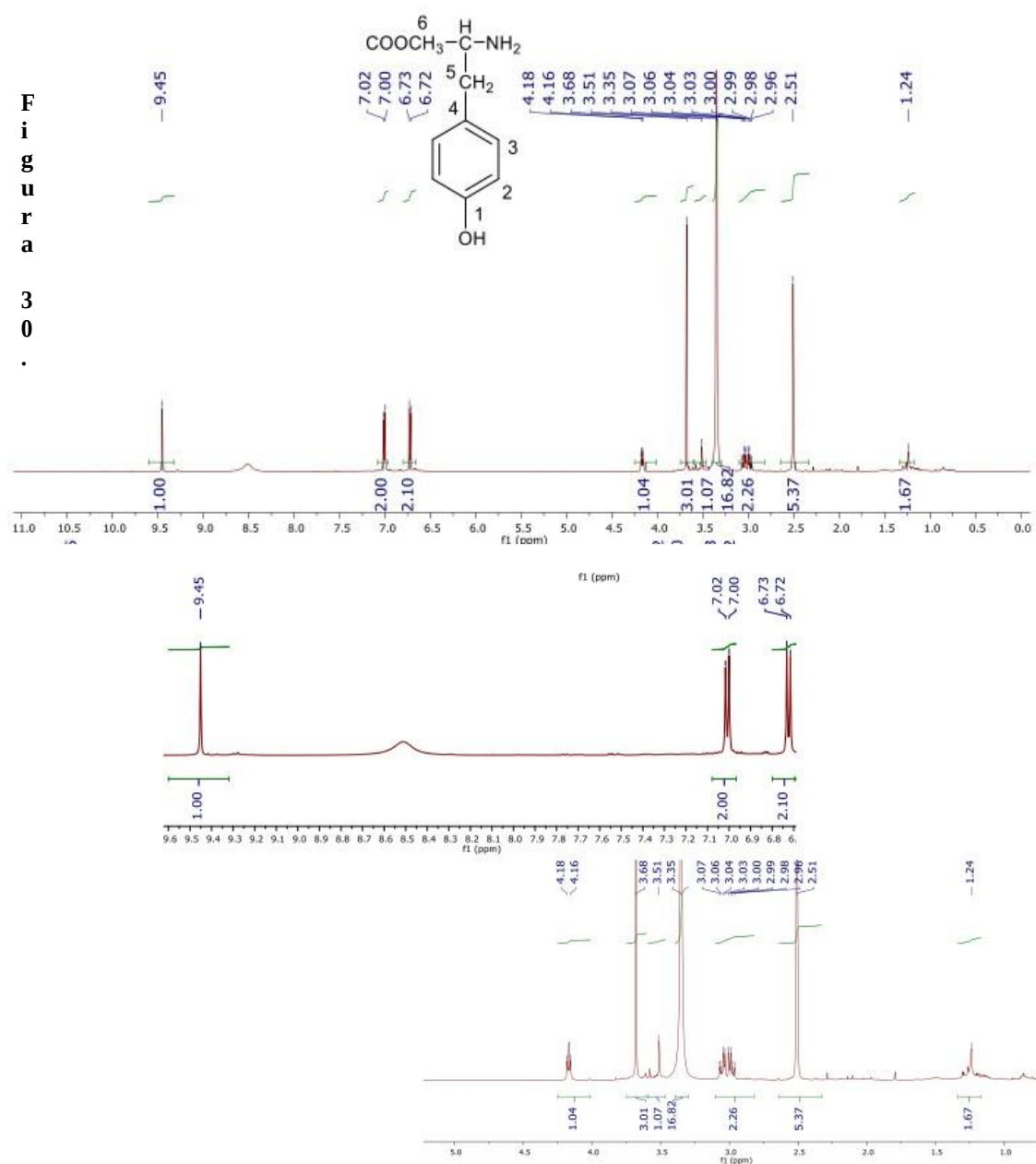
Figura 29 . Espectro de massas APCI-MS do “TRT-B”



A Figura 29 apresenta o espectro de massas da amostra “TRT-B”, injeção direta e ionização química APCI-MS no modo negativo (M-1), onde pode ser observado o pico do íon molecular de m/z 196, referente a L-tirosinato de metila de massa molecular (MM 196 g/mol). Este dado indica a presença do produto esperado após a esterificação da L-tirosina. Por fim, no espectro de RMN ^1H observado na Figura 30, com ampliações. A Figura 31 traz o espectro de RMN de ^{13}C juntamente com o DEPT-135 da respectiva estrutura.

Na região de hidrogênios ligados ao anel aromático, foram observados dois conjuntos de sinais característicos, devido à simetria do anel aromático da L-tirosina, ocorrem dois sinais (H3) com δ 7,00 ppm (d , $J_{\text{orto}} = 8,89$ Hz), o atribuído ao (H2) na posição orto ao metileno apresenta um duplete em δ 6,72 (d , $J = 8,30$ Hz), um tripleto em δ 4,16 (t , $J = 6,51$ Hz) referente ao (H5), por fim o grupo metila (CH_3), adjacente ao ester referindo-se ao (H6) com deslocamento de δ 3,66 (s).

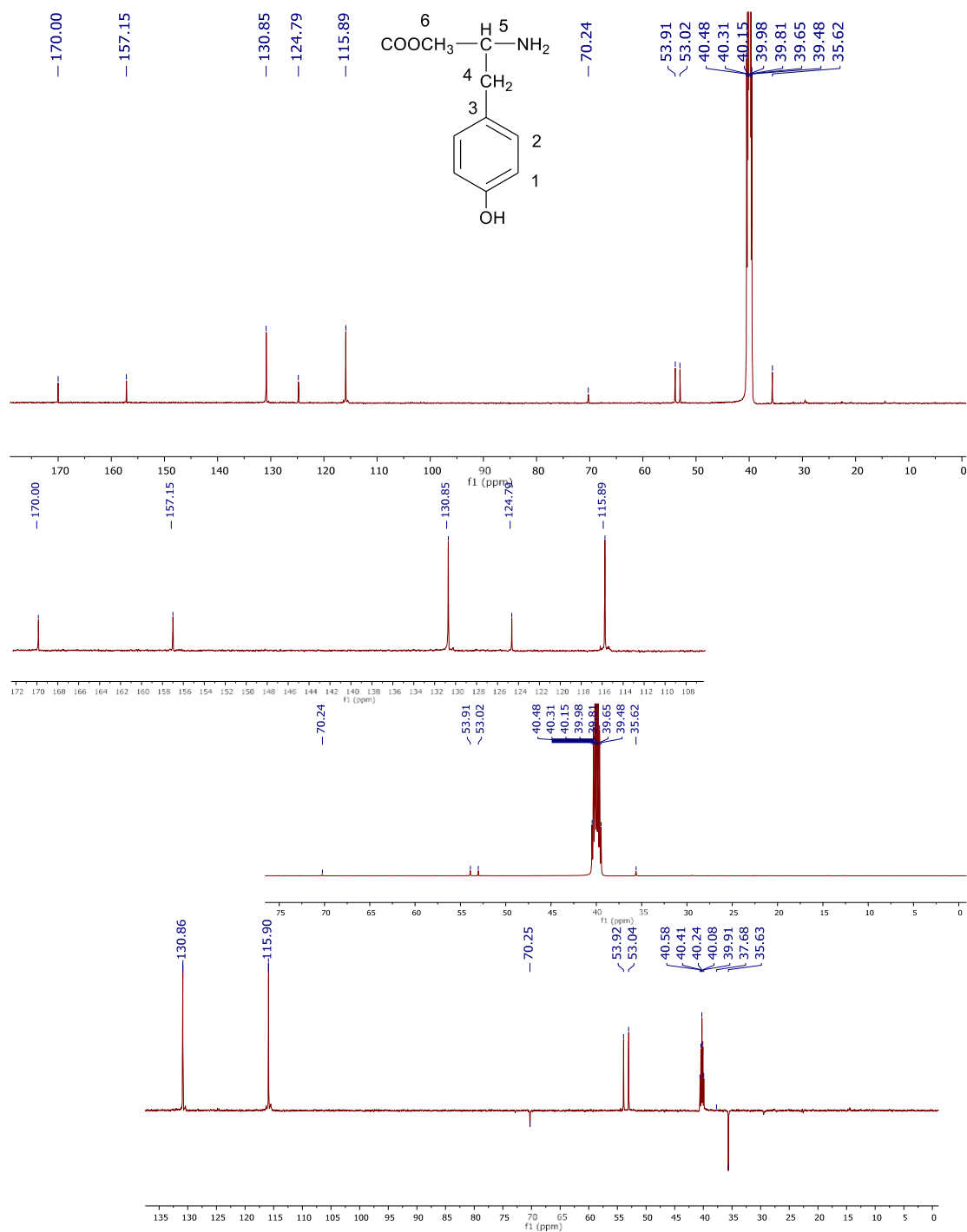
Figura 30. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de “TRT-B”, com ampliações



No espectro de RMN de ^{13}C foi observado o sinal do (C6) em δ 35,91 atribuído a metila (CH_3) adjacente ao ester, o sinal em (C4) do anel aromático apresenta o deslocamento de δ 157,14, os sinais sobrepostos em C2, C3 (δ 115,53; δ 130,85 ppm), indicam a simetria dos carbonos aromáticos.

Conforme corroborado pelo espectro de dept-135 os sinais dos carbonos C1, C4, C2, C3, C5, C6 apresentam os seguintes deslocamentos químicos (δ 157,1; 53,9; δ 115,90; δ 130,86; δ 53,0; δ 35,91 ppm).

Figura 31 . Espectro de RMN ^{13}C e DEPT- 135 (CDCl_3 , 125 MHz) de “TRT-B”, com ampliações



De acordos com os dados obtidos pelos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , tem-se na tabela 10, a compilação dos dados dos devidos espectros.

Tabela 10: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do L-Tirosinato de metila, deslocamento químico (δ) expressos em ppm

POSIÇÃO	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN $^1\text{H}^7$	RMN $^{13}\text{C}^8$
1		157,1	-	156,22
2	6,72	115,9	6,73	115,5
3	7,02	130,8	7,02	130,3
4	-	35,0	2,84	35,3
5	4,16	53,0	-	52,4
6	3,66	53,9	3,75	54,2

5.9 Acoplamento entre o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanóico e L- Tirosinato de metila

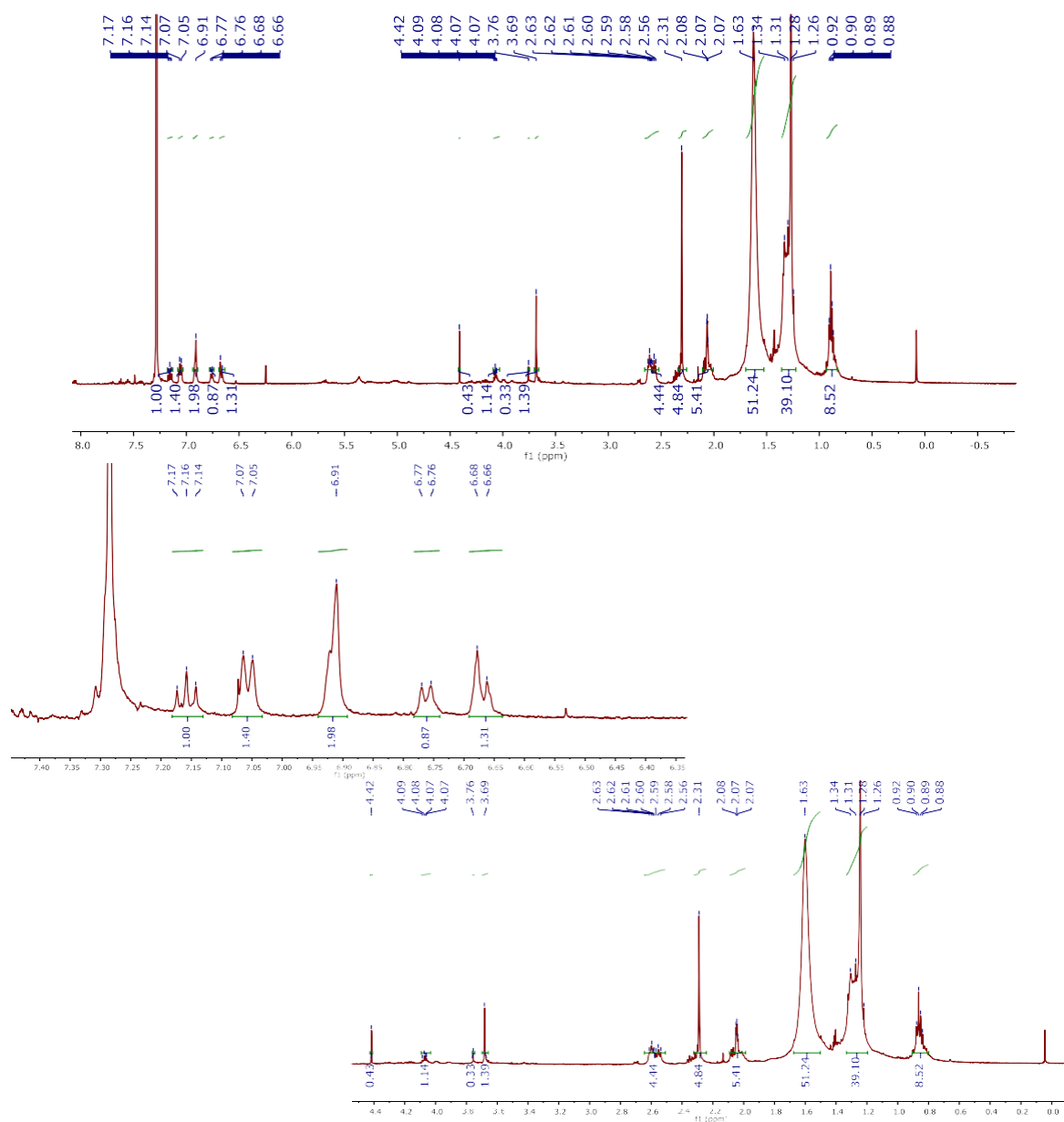
Após a análise do espectro de RMN ^1H das frações geradas, de acordo com os deslocamentos químicos tem-se na região de hidrogênios ligados ao anel aromático, os sinais característicos, δ 7,15 (*t*); δ 7,05 (*d*); δ 6,91 (*s*); δ 6,76 (*d*); δ 6,68 (*s*); δ 6,66 (*t*).

Na região alifática tem-se δ 2,31 (*s*), referente ao hidrogênio do grupo acetila, dois tripletos com deslocamentos muito próximos ($\text{H7}'$) δ 2,61 (*t*), ($\text{H1}'$) δ 2,57 (*t*), referente ao hidrogênio (CH_2) ligado ao anel aromático. Os multipletos em δ 1,27 e δ 1,63 (*m*), são atribuídos aos hidrogênios metilênicos da cadeia alquilica, ou seja, todos esse dados, indicam de que a fração “ACFL-5” é condizente com o cardanol acetilado clivado.

⁷ (Chen, *et al*, 2014), 300 MHz/ CDCl_3 ;

⁸ (Chen, *et al*, 2014), 75 MHz/ CDCl_3 ;

Figura 32 . Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de “ACFL-5”, com ampliações



6. C

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O isolamento da mistura de cardanóis foi realizado com sucesso por cromatografia líquida em coluna, onde uma amostra pura foi obtida em boa quantidade, como pode ser verificado pelos espectros de RMN apresentados. A clivagem oxidativa dos cardanóis insaturados de fato ocorreu, tendo formado o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanóico. O produto foi confirmado por dados espectroscópicos, fração “OSM-C”, mas também pelos resultados espectroscópicos do produto éster de metila formado posteriormente a partir deste ácido.

Destaca-se a dificuldade de isolamento e purificação deste produto dos demais subprodutos formados a partir deste procedimento.

A tentativa de acetilação das frações que continham o ácido 8-(3-hidroxifenil)octanoico gerou, ao contrário do esperado, o éster 8-(3-hidroxifenil)octanoato de metila.

Finalmente, tentamos realizar a esterificação da L-fenilalanina pelo método de Steglich, que não formou o produto desejado, L-Fenilalanilato de metila. Alternativamente, tentamos o método de Rachele, (1963) para esterificar a L-tirosina que, embora antigo, faz uso de reagentes baratos em condições facilmente praticáveis e de simples execução no laboratório. O procedimento de esterificação do éster L-tirosinato de metila, ocorreu conforme idealizado, através do protocolo idealizado por Rachele, (1963).

A reação de clivagem oxidativa utilizando o permanganato de potássio (KMnO_4), não ocorreu conforme o planejado na obtenção do ácido 8-(3-acetoxifenil)octanoico na fração **“KSM-4”**.

A reação de acoplamento peptídico entre o ácido 8-(3-acetoxifenil)octanoico e L-tirosinato de metila, espera-se-ia o acoplamento entre os reagentes, entretanto, conforme os dados do espectro da figura 32, verificou-se que não ocorreu o acoplamento entre o L-Tirosinato de metila e o ácido 8-(3-acetoxifenil)octanoico.

A posteriori através de outros projetos realizar-se-ão a esterificação de outros aminoácidos seguindo o mesmo protocolo, com destaque para aqueles já estudados *in sílico* pelo grupo de pesquisa.

7. REFERÊNCIAS

- Abdel-Rahman, L. H.; Abu-Dief, A. M.; Ismael, M.; Mohamed, M. M. A.; Hashen, N. A. **Synthesis, structure elucidation, biological screening, molecular modeling and DNA binding of some Cu(II) chelates incorporating imines derived from amino acids.** *Journal of Molecular Structure*, v. 1103, p. 232-244, 2016. DOI: 10.1016/j.molstruc.2015.09.039
- Agarwal, D. S.; Anataraju, H. S.; Sriram, D.; Yogeeswai, P.; Nanjegowda, S. H.; Mallu, P.; Sakhuja, P. **Synthesis, characterization and biological evaluation of bile acid-aromatic/heteroaromatic amides linked via amino acids as anti-cancer agents.** *Steroids*, v. 107, p. 87-97, 2016. DOI: 10.1016/j.steroids.2015.12.022
- Amorati, R.; Pedulli, G. F.; Valgimigli, L.; Attanasi, O. A.; Filippone, P.; Fiorucci, C.; Saladino, R. **Absolute rate constants for the reaction of peroxy radicals with cardanol derivatives.** *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, n. 11, p. 2142-2146, 2001. DOI: 10.1039/B105079F
- Amorati, R.; Attanasi, O. A.; Favi, G.; Menichetti, S.; Pedullo, G. F.; Viglianisi, C. **Amphiphilic antioxidants from “cashew nut shell liquid” (CNSL) waste.** *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 9, n. 5, p. 1352-1355, 2011. DOI: 10.1039/c0ob01040e
- Aquino, J. S.; Silva, P. E. B. A.; Mascarenhas, R. J.; Rocha, C. V. S.; Santos, O. J.; Santos, H. M. L. R. **Efeito do líquido da casca de castanha de caju sobre as características físico-químicas e sensoriais de castanhas fritas.** *Revista Instituto Adolfo Lutz*, v. 70, n. 3, p. 316-323, 2011.
- Araújo, M. R. C. **Síntese de fenilcarbamatos e carbamatos derivados do líquido da casca da castanha de caju (LCC) e posterior avaliação de suas atividades anticolinesterásica e moluscicida.** Tese de doutorado, Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), 2010, 180 p.
- Attanasi, O. A.; Del sole, R.; Filippone, P.; Ianne, R.; Mazzetto, S. E.; Mele, G.; Vasapollo, G. **Synthesis of fullerene-cardanol derivatives.** *Synlett*, n. 5, p. 799-802, 2004. DOI: 10.1055/s-2004-820014
- Attanasi, O. A.; Berretta, S.; Favi, G.; Filippone, P.; Mele, G.; Moscatelli, G.; Saladino, R. **Tetrabromo hydrogenated cardanol: efficient and renewable brominating agent.** *Organic Letters*, v. 8, n. 19, p. 4291-4293, 2006a. DOI: 10.1021/ol061637b
- Attanasi, O. A.; Berretta, S.; Fiani, C.; Filippone, P.; Mele, G.; Saladino, R. **Synthesis and reactions of nitro derivatives of hydrogenated cardanol.** *Tetrahedron*, v. 62, n. 25, p. 6113-6120, 2006b. DOI: 10.1016/j.tet.2006.03.105
- Behalo, M. S. **Facile synthesis of novel amino acids derivatives as potential antibacterial agents using sustainable materials.** *Journal of the Chinese Chemical Society*, v. 64, n. 10, p. 1181-1189, 2017a. DOI: 10.1002/jccs.201700054

Behalo, M. S. **A convenient synthesis of novel amino acid derivatives with potential antibacterial activity using sustainable materials.** *Journal of Chemical Research*, v. 41, n. 5, p. 280-286, 2017b. DOI: 10.3184/174751917X14925986241061

Bhunja, H. P.; Nando, G. B.; Basak, A.; Lenka, S.; Nayak, P. L. **Synthesis and characterization of polymers from cashewnut shell liquid (CNSL), a renewable resource III. Synthesis of a polyether.** *European Polymer Journal*, v. 35, n. 9, p. 1713-1722, 1999. DOI: 10.1016/S0014-3057(98)00244-4

Bittencourt, S. **Síntese e caracterização de novos surfactantes não-iônicos para catálise micelar: nanorreatores a partir do cardanol e glicerol.** 2020. Tese de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS.

Brainer, M. S. C. P. **Cajucultura (Caderno Setorial Etene).** Fortaleza: BNB, ano 7, n. 230, 2022.

Brunton, L.; Parker, K.; Blumenthal, D.; Bruxton, I. Goodman & Gilman Manual de Farmacologia e Terapêutica. 1.ed. São Paulo, McGraw Hill, p. 1220, 2010.

Calò, E.; Maffezzoli, A.; Mele, G.; Martina, F.; Mazzetto, S. E.; Tarzia, A.; Stifani, C. **Synthesis of a novel cardanol-based benzoxazine monomer and environmentally sustainable production of polymers and bio-composites.** *Green Chemistry*, n. 7, p. 754-759, 2007. DOI: 10.1039/B617180J

DAantas, T. N. C.; Dantas, M. S. G.; Dantas neto, A. A.; D'ornellas, C. V.; Queiroz, L. R.; **Novel antioxidants from cashew nut shell liquid applied to gasoline stabilization.** *Fuel*, v. 82, n. 12, p. 1465-1469, 2003. DOI: 10.1016/S0016-2361(03)00073-5

Façanha, M. A. R.; Mazzetto, S. E.; Carioca, J. O. B.; Barros, G. G. **Evaluation of antioxidante properties of a phosphorated cardanol compound on mineral oils (NH10 and NH20).** *Fuel*, v. 86, n. 15, p. 2416-2421, 2007. DOI: 10.1016/j.fuel.2007.01.034

FAOSTAT - food and agriculture organization of the United Nations. **Production.** Disponível em: https://www.fao.org/faostat/en/#rankings/countries_by_commodity. Acesso em 27 jan. 2022.

Ferner, R.; Betti, A. H.; Mentz, L. A.; Rates, S. M. K. **Plantas utilizadas na medicina popular brasileira com potencial atividade antifúngica.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, n. 3, p. 369-394, 2006. DOI: 10.1590/S1516-93322006000300007

Gedam, P. H.; Ssampathkumaran, P. S. **Cashew nut shell liquid: extraction, chemistry and applications.** *Progress in Organic Coatings*, v. 14, n. 2, p. 115-157, 1986. DOI: 10.1016/0033-0655(86)80009-7

Graham, M. B.; Tyman, H. P. **Ozonization of phenols from *Anacardium occidentale* (cashew).** *Journal of the American Oil Chemist's Society*, v. 79, n. 7, p. 725-732, 2002. DOI: 10.1007/s11746-002-0549-8

Gopinath, G.; Sankeshi, V.; Perugu, S.; Alarpathi, M. D.; Bandaru, S.; Pasala, V. K.; Chittineni, P. R.; Krupadanam, G. L. D.; Sagurthi, S. R. **Design and synthesis of chiral 2H-chromene-N-imidazolo-amino acid conjugates as aldolase reductase inhibitors.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 124, p. 750-762, 2016. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.08.070

Guido, R. V. C.; Andricopulo, A. D. **Modelagem molecular de fármacos.** *Revista Processos Químicos*, v. 2, n. 4, p. 24-36, 2008. DOI: 10.19142/rpq.v2i4.66

Guo, Y.-C.; Xiao, W.-J.; Mele, G.; Martina, F.; Margapoti, E.; Mazzetto, S. E.; Vasapollo, G. **Synthesis of new meso-tetraarylporphyrins bearing cardanol and further transformation of the unsaturated chains.** *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, v. 10, n. 8, p. 1071-1079, 2006. DOI: 10.1142/S1088424606000430

Hicks, R. P. **Antibacterial and anticancer activity of a series of novel peptides incorporating cyclic tetra-substituted C^α amino acids.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 24, n. 18, p. 4056-4065, 2016. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.06.048

Himejima, M.; Kubo, I. **Antibacterial agents from the cashew *Anacardium occidentale* (Anacardiaceae) nut shell oil.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 39, n. 2, p. 418-421, 1991. DOI: 10.1021/jf00002a039

Isaac, Y.; El-karim, E.; Donia, S.; Behalow, M. **Novel synthesis of phthalazine derivatives as antimicrobial agents.** *Sulfur Letters*, v. 25, n. 4, p. 183-190, 2002. DOI: 10.1080/02786110213977

Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. **Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications.** *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 3, n. 11, p. 935-949, 2004. DOI: 10.1038/nrd1549

Kozubek, A.; Tyman, J. H. P. **Resorcinolic lipids, the natural non-isoprenoid phenolic amphiphiles and their biological activity.** *Chemical Reviews*, v. 99, n. 1, p. 1-25, 1999. DOI: 10.1021/cr970464o

Kumar, P. P.; Paranashivappa, R.; Vithayathil, P. J.; Subba Rao, P. V.; Srinivasa Rao, A. **Process for isolation of cardanol from technical cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut shell liquid.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 50, n. 16, p. 4705-4708, 2002. DOI: 10.1021/jf020224w

Lee, D. E.; Shin, G. R.; Lee, S.; Jang, E. S.; Shin, H. W.; Moon, B. S.; Lee, C. H. **Metabolomics reveal that amino acids are the main contributors to antioxidant activity in wheat and rice gochujangs (Korean fermented red pepper paste).** *Food Research International*, v. 87, p. 10-17, 2016. DOI: 10.1016/j.foodres.2016.06.015

Lomonaco, D.; Santiago, G. M. P.; Ferreira, Y. S.; Arriaga, A. M. C.; Mazzetto, S. E.; Mele, G.; Vasapollo, G. **Study of technical CNSL and its main components as new green larvicides.** *Green Chemistry*, v. 11, n. 1, p. 31-33, 2009. DOI: 10.1039/B811504D

Lopes, A. A. S.; Carneiro, E. A.; Rios, M. A. S.; Hiluy filho, J. J.; Carioca, J. O. B.; Barros, G. G.;

Mazzetto, S. E. **Thiophosphorated compound derived from cashew nut shell liquid in hydrogenated naphthenics oils.** *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, v. 25, n. 1, p. 119-127, 2008. DOI: 10.1590/S0104-66322008000100013

Lubi, M. C.; Thachil, E. T. **Cashew nut shell liquid (CNSL) - a versatile monomer for polymer synthesis.** *Designed Monomers and Polymers*, v. 3, n. 2, p. 123-153, 2000. DOI: 10.1163/156855500300142834

Matos, J. E. X.; da Silva, F. J. A.; Vieira, P. B. **Solventes para a extração do líquido da castanha de caju (LCC) e compatibilidade ambiental.** *Revista tecnológica de Fortaleza*, v. 29, n. 1, p. 101-109, 2008.

Matos, F. J. A. **Introdução à Fitoquímica Experimental.** 3 ed. Fortaleza, Ed. da UFC, 2009, 150 p.

Mazzetto, S. E.; Lomonaco, D.; Mele, G. **Óleo da castanha de caju: oportunidades e desafios no contexto do desenvolvimento e sustentabilidade industrial.** *Química Nova*, v. 32, n. 3, p. 732-741, 2009. DOI: 10.1590/S0100-40422009000300017

Mele, G.; Del Sole, R.; Vasapollo, G.; Garcia-lopez, E.; Palmisano, L.; Mazzetto, S. E.; Attanasi, O. A.; Filippone, P. **Polycrystalline TiO₂ impregnated with cardanol-based porphyrins for the photocatalytic degradation of 4- nitrophenol.** *Green Chemistry*, v. 6, n. 12, p. 604-608, 2004. DOI: 10.1039/B409510C

Mele, G.; Vasapollo, G. **Fine Chemicals and new hybrid materials from cardanol.** *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, v. 5, n. 3, p. 243-253, 2008. DOI: 10.2174/157019308785161611

Menon, A. R. R.; Pillai, C. K. S.; Nando, G. B. **Modification of natural rubber with phosphatic plasticizers: a comparison of phosphorylated cashew nut shell liquid prepolymer with 2-ethyl hexyl diphenyl phosphate.** *European Polymer Journal*, v. 34, n. 7, p. 923-292, 1998. DOI: 10.1016/S0014-3057(97)00224-3

Minneman, K. P.; Wecker, L. **Brody - Farmacologia Humana.** 4. ed. São Paulo, Elsevier, 2006, 800 p.

Moura, L.O. **Síntese, caracterização e avaliação antibacteriana de novos compostos anfifílicos obtidos a partir do cardanol** [tese]. Campo Grande: Instituto de Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2023.

Munawar, S.; Zahoor, A. F.; Hussain, S. M.; Ahmad, S.; Mansha, A.; PARVEEN, B.; ALI, K. G.; IRFAN, A. **Steglich esterification: a versatile synthetic approach toward the synthesis of natural products, their analogues/derivatives.** *Heliyon*, v. 10, n. 1, p. e23416, 2024. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e23416

Osmari, M. P.; Matos, L. F. de; Salab, B. L.; Diaz, T. G.; Giotto, F. M. **Líquido da casca da castanha de caju: características e aplicabilidades na produção animal.** *Pubvet*, v. 9, n. 3, p. 143-149, 2015. DOI: 10.22256/pubvet.v9n3.143-149

Paiva, D. R.; Lima, D. P.; Avvari, N. P.; Arruda, E. J.; Cabrini, I.; Marques, M. R.; Beatriz, A. **A potent larvicidal agent against *Aedes aegypti* mosquito from cardanol.** *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 89, n. 1, p. 373-382, 2017. DOI: 10.1590/0001-3765201720160615

Paramashivappa, R.; Kumar, P. P.; Vithayathil, P. J.; Rao, A. S. **Novel method for isolation of major phenolic constituents from cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut shell liquid.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 49, n. 5, p. 2548-2551, 2001. DOI: 10.1021/jf001222j

Pillai, C. K. S.; Sherrington, D. C.; Sneddon, A. **A process for the preparation of- 8-(3-hydroxyphenyl)octanoic acid using cardanol via acetylation and oxidation.** Indian (1999), 12 pp. CODEN: INXXAP IN 182611 A1 19990515 Patent written in English. Application: IN 92-DE677 19920729. Priority: CAN 141:206966 AN 2004:718854 CAPLUS.

Prabhakaran, K.; Narayanan, A.; Pavithran, C. **Cardanol as a dispersant plasticizer for an alumina/toluene tape casting slip.** *Journal of the European Ceramic Society*, v. 21, n. 16, p. 2873-2878, 2001. DOI: 10.1016/S0955-2219(01)00228-X

Queiroz, K. O. D. **Estudo *in silico* do potencial farmacológico de derivados do cardanol isolado da casca da castanha de caju.** Dissertação de mestrado, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Brasil, 2023.

Rachele, J. R. **The methyl esterification of amino acids with 2,2-dimethoxypropane and aqueous hydrogen chloride.** *Journal of Organic Chemistry*, v. 28, n. 10, p. 2898, 1963. DOI: 10.1021/jo01045a515

Rios, M. A. S.; Sales, F. A. M.; Mazzetto, S. E. **Study of antioxidant properties of 5- *n*-pentadecyl-2-*tert*-amylphenol.** *Energy & Fuels*, v. 23, n. 5, p. 2517-2522, 2009. DOI: 10.1021/ef800994j

Rios, M. A. S.; Santiago, S. N.; Lopes, A. A. S.; Mazzetto, S. E. **Antioxidative activity of 5- *n*-pentadecyl-2-*tert*-butylphenol stabilizers in mineral lubricant oil.** *Energy Fuels*, v. 24, n. 5, p. 3285-3291, 2010. DOI: 10.1021/ef100262j

Rodrigues, F. M. G.; Souza, A. G.; Santos, I. M. G.; Bicudo T. C.; Silva, M. C. D.; Sinfronio, F. S. M.; Vasconcelos, A. F. F. **Antioxidative properties of hydrogenated cardanol for cotton biodiesel by PDSC and UV/VIS.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 97, p. 605-609, 2009. DOI: 10.1007/s10973-008-9600-3

Romeiro, L. A. S. *et al.* **Compounds capable of absorbing ultraviolet radiation, compositions containing them and processes for their preparation.** WO Patent WO2006/042391 A2, 2006

Rosa, L.; Scaini, G.; Furlanetto, C. B.; Galant, L. S.; Vuolo, F.; Dall'igna, D. M.; Schuck, P. F.;

Ferreira, G. C.; Dal-pizol, F.; Sstreck, E. L. **Administration of branched-chain amino acids alters the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines.** *International Journal of Developmental Neuroscience*, v. 48, n. 1, p. 24-30, 2016. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2015.11.002

Saladino, R.; Neri, V.; Mincione, E.; Marini, S.; Coletta, M.; Fiorucci, C.; Fillippone, P. **A new and eficiente synthesis of ortho- and para-benzoquinones of cardanol derivatives by the catalytic system $\text{MeReO}_3\text{-H}_2\text{O}_2$.** *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, n. 4, p. 581-586, 2000. DOI: 10.1039/A908073B

Shete, A.; Murthy, S.; Korpale, S.; Yadav, A.; Sajane, S.; Sakhare, S.; Doijad, R. **Cocrystals of itraconazole with amino acids: screening, synthesis, solid state characterization, in vitro drug release and antifungal activity.** *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 28, p. 46-55, 2015. DOI: 10.1016/j.jddst.2015.05.006

SiBBr. *Anacardium occidentale* in: Ficha de Espécies do Sistema de Informação sobre a Biodiversidade Brasileira. Disponível em: https://ferramentas.sibbr.gov.br/ficha/bin/view/especie/anacardium_occidentale. Acesso em 30 dez. 2023

Silva, A. O. **Síntese de naftoquinonas ramificadas com potencial atividade tripanocida.** Dissertação de mestrado, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Brasil, 2011.

Tarbell, D. S. **The carboxylic carbonic anhydrides and related compounds.** *Accounts of Chemical Research*, v. 2, n. 10, p. 296-300, 1969. DOI: 10.1021/ar50022a002

THE RURAL HUB. **Information about cashew nut (*Anacardium occidentale*).** Disponível em: http://www.hubrural.org/IMG/pdf/anacarde_danida.pdf. Acesso em: 27 dez. 2024.

Thevet, A. **As singularidades da França Antártica.** Companhia Editora Nacional, São Paulo, 1944, 503 p.

Torregrosa, R.; Yang, X.-F.; Dustrude, E. T.; Cummins, T. R.; Khanna, R.; KAHN, H. **Chimeric derivatives of functionalized amino acids and α -aminoamides: compounds with anticonvulsant activity I seizure models and inhibitory actions on central, peripheral, and cardiac isoforms of voltage-gated sodium channels.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 23, n. 13, p. 3655-3666, 2015. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.04.014

Travis, B. R.; Narayan, R. S.; Borhan, B. **Osmium tetroxide-promoted catalytic oxidative cleavage of olefins: an organometallic ozonolysis.** *Journal of American Chemical Society*, v. 124, n. 15, p. 3824-3825. DOI: 10.1021/ja017295g

Trevisan, M. T. S.; Pfundstein, B.; Haubner, R.; Wurtele, G.; Spiegelhalder, B.; Bartsch, H.; Owen, R. W. **Characterization of alkyl phenols in cashew (*Anacardium occidentale*) products and assay of their antioxidant capacity.** *Food and Chemical Toxicology*, v. 44, n. 2, p. 188-197, 2006. DOI: 10.1016/j.fct.2005.06.012

Tyman, J. H. P. **Non-isoprenoid long chain phenols**. *Chemical Society Reviews*, v. 8, n. 4, p. 499-537, 1979. DOI: 10.1039/CS9790800499

Virboga, The Virtual Botanic Garden. *Anacardium occidentale*. Disponível em: https://www.virboga.de/Anacardium_occidentale.htm. Acesso 27 jan. 2024.

Wang, H.; Yan, H.; Li, S.; Li, Z.; Jiang, M. **Synthesis, antimicrobial activity of Schiff base compounds of cinnamaldehyde and amino acids**. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 26, n. 3, p. 809-813, 2016. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.12.089

Wang, Z.; Yao, S.; Song, K.; Gong, X.; Zhang, S.; Gao, S.; Lu, Z. **Bio-based benzoxazine surfactant from amino acid**. *Green Chemistry*, v. 22, n. 11, p. 3481-3488, 2020. DOI: 10.1039/D0GC00218F

Zhu, T.; Qian, D.; Duan, T.; LI, J.; Yu, H.; Huang, W.; Zhou, Y.; ZHANG, Z.; SUN, J. **Carbamate-functional, biobased surfactants derived from cardanol, carbon dioxide, and amino acids: their synthesis and properties**. *Journal of Surfactants and Detergents*, v. 27, n. 1, p. 103-113, 2024. DOI: 10.1002/jsde.12707

Zhenjie Chen, Yuming Zhou, Xiaohai Bu, Tao Zhang & Man He (2014) **Synthesis, helicity, thermal stability, and low infrared emissivity of optically active polyacetylenes carrying tyrosine pendants**, *Designed Monomers and Polymers*, 17:8, 701-716, DOI: 10.1080/15685551.2014.907620

ANEXOS

Figura 13. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da mistura de cardanóis, com ampliações

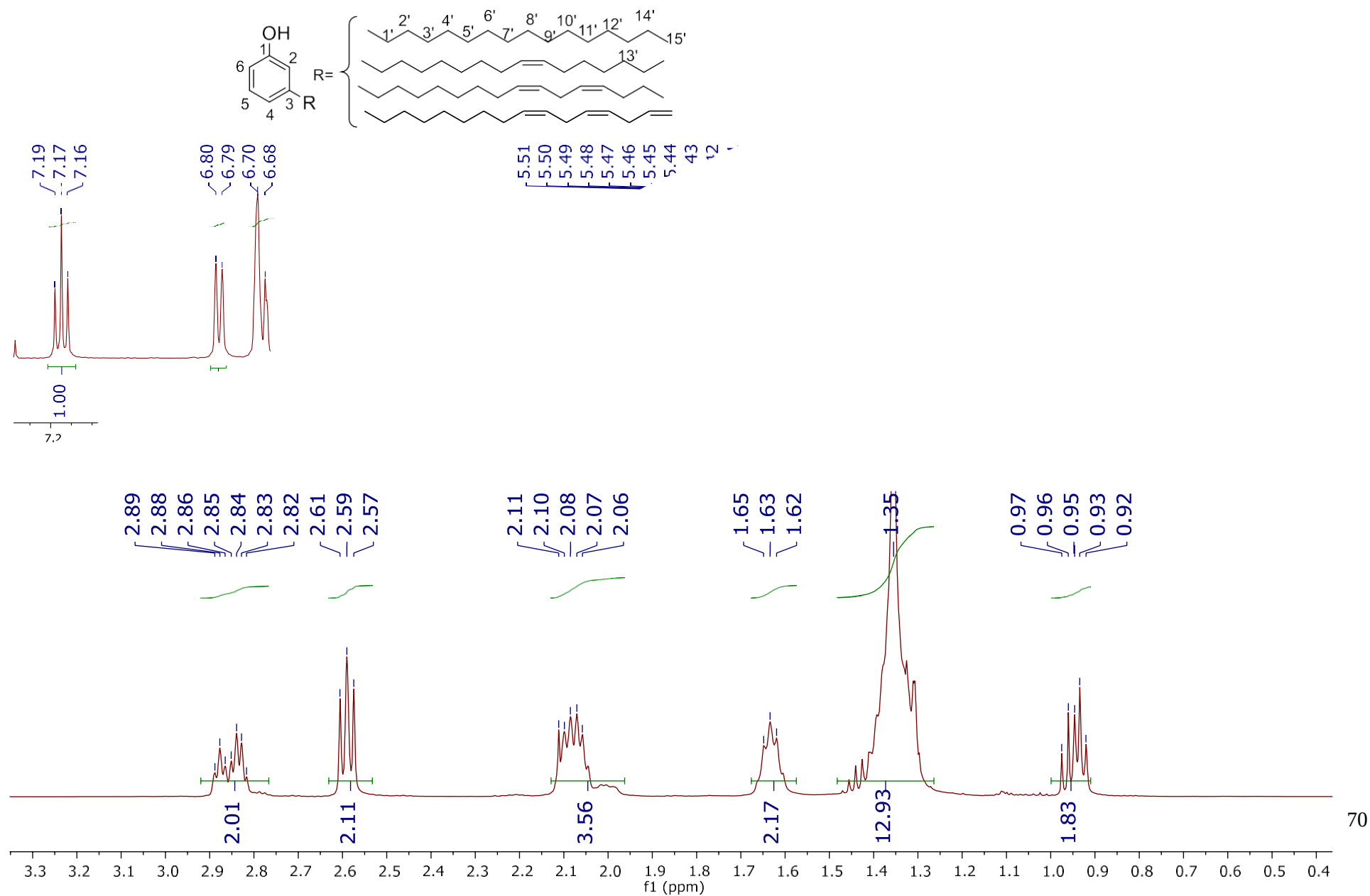


Figura 14. Espectros de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) e de DEPT-135 da mistura de cardanóis, com ampliações

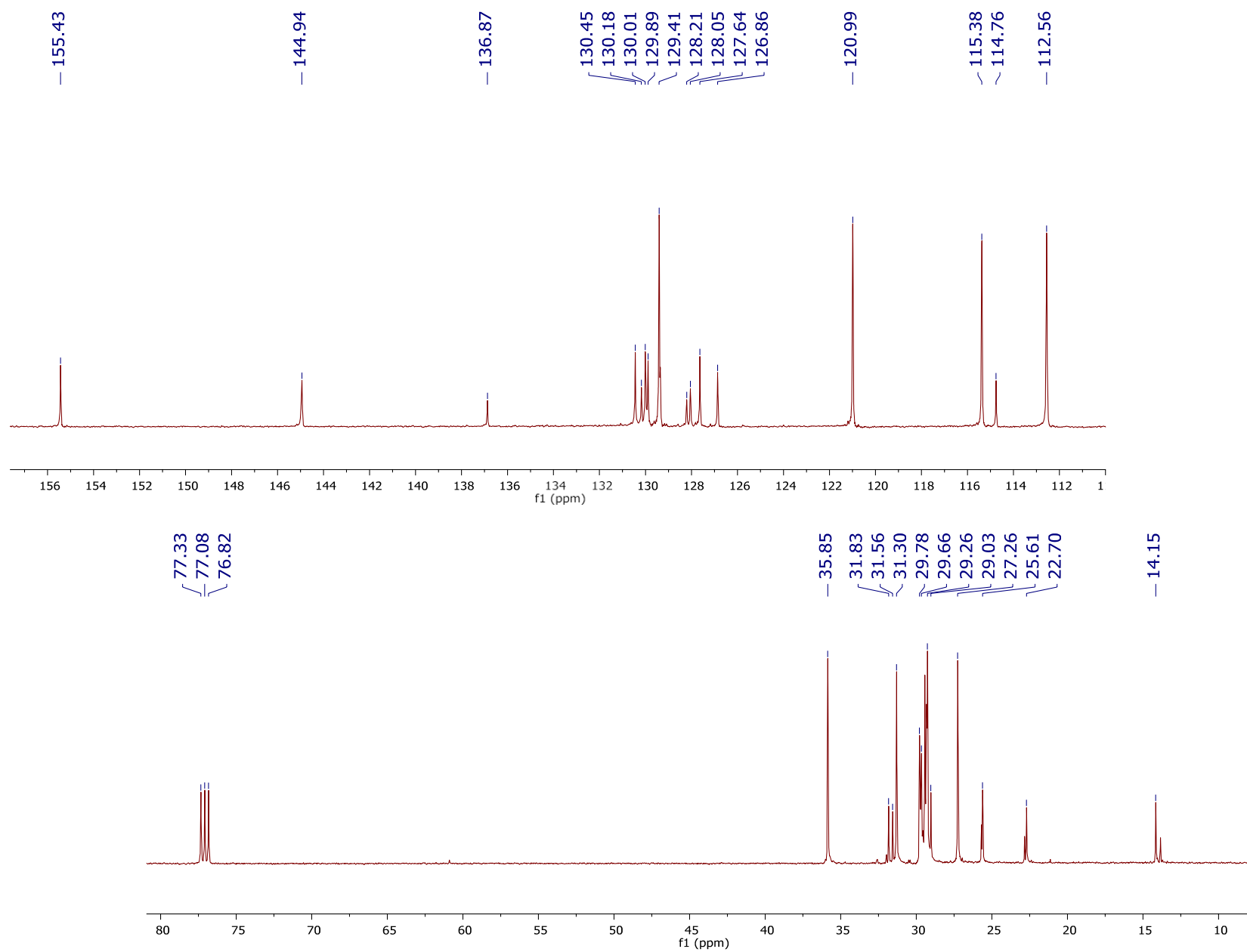


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da fração “OSM-C”, com ampliações

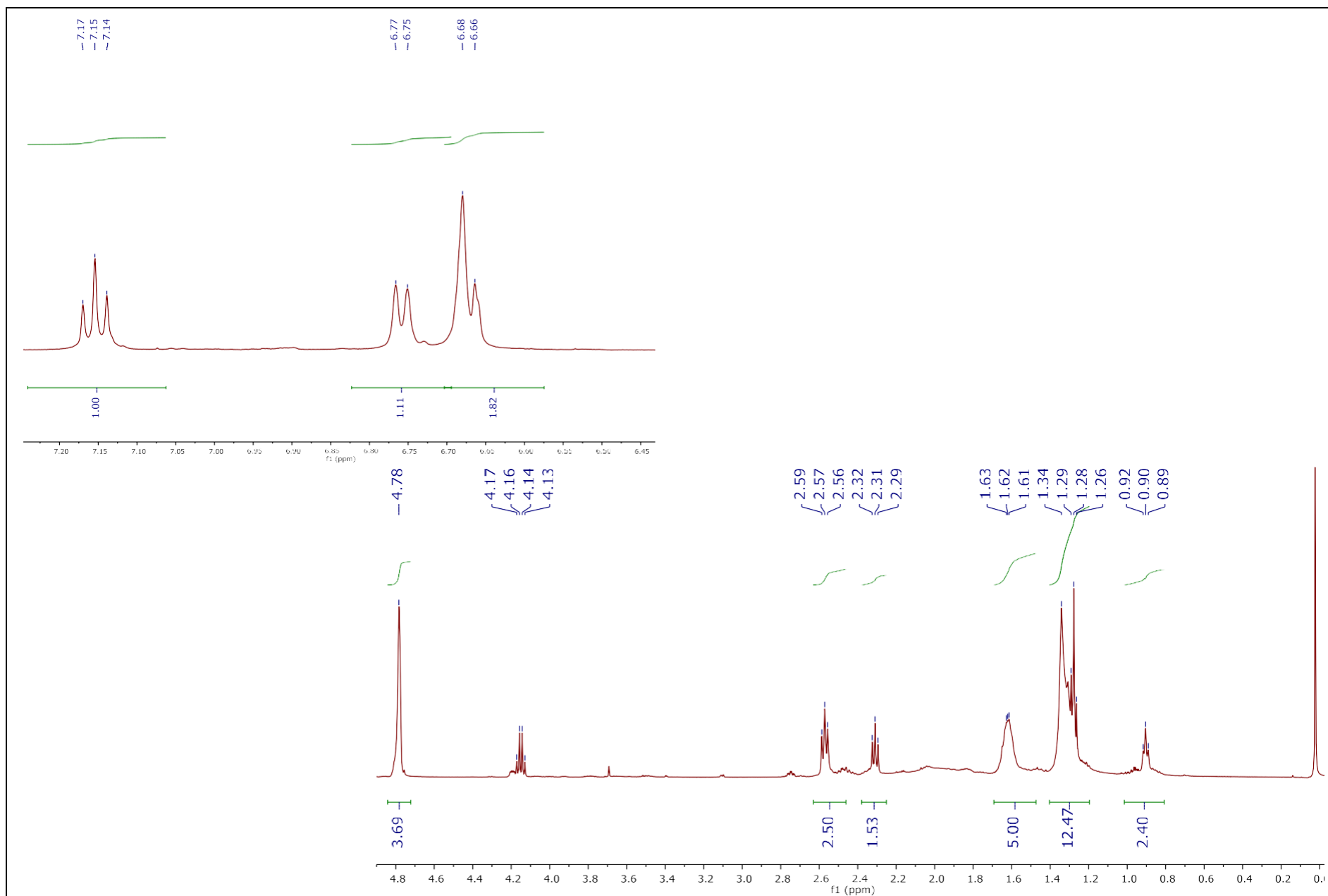


Figura 17. Espectros de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) e de DEPT-135 da fração “OSM-C”

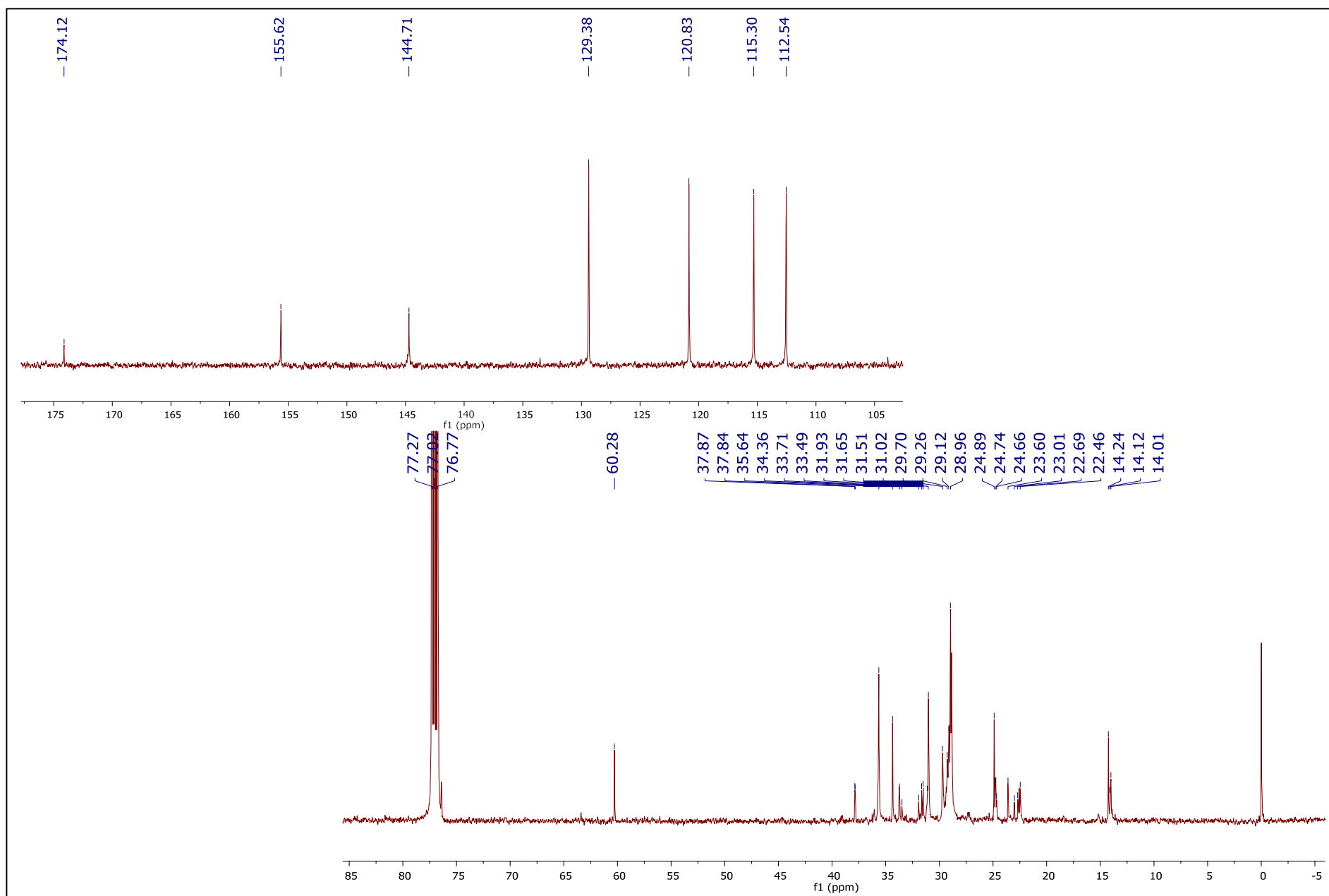


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de “ACet-3B”, com ampliações

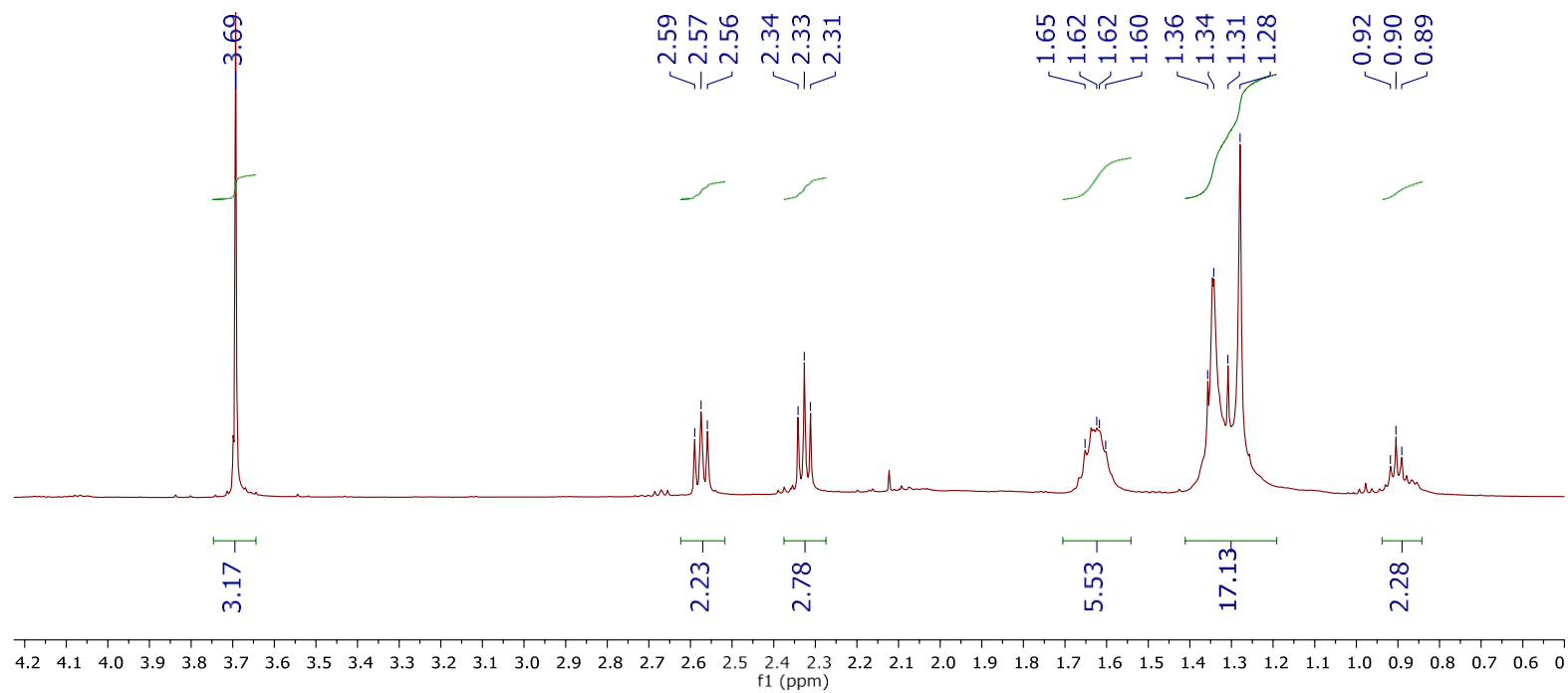


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C e dept-135 (CDCl_3 , 125 MHz) de “ACet-3B”, com ampliações

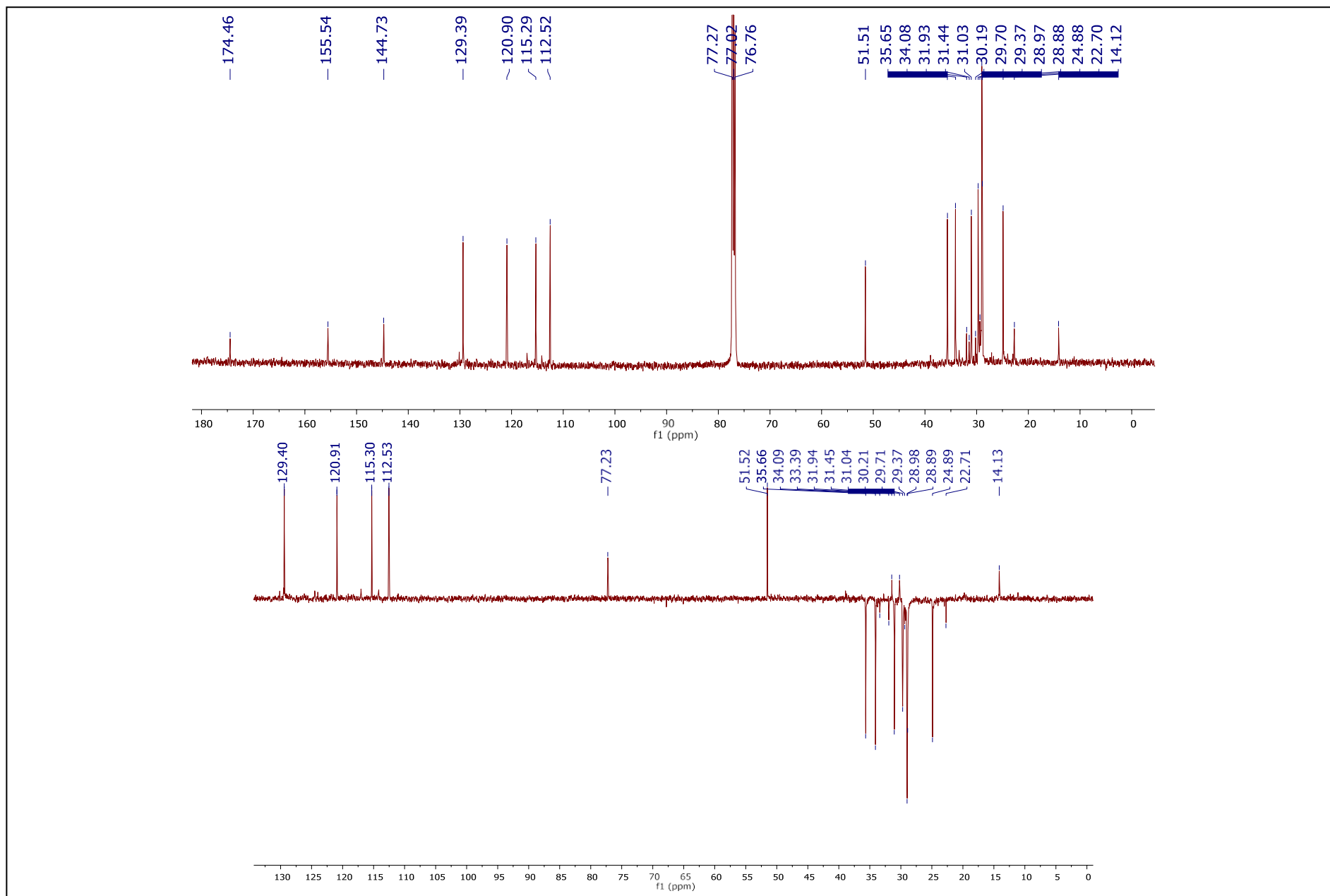


Figura 24. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de “ACET-FRA”, com ampliações-“ACET-FRA”

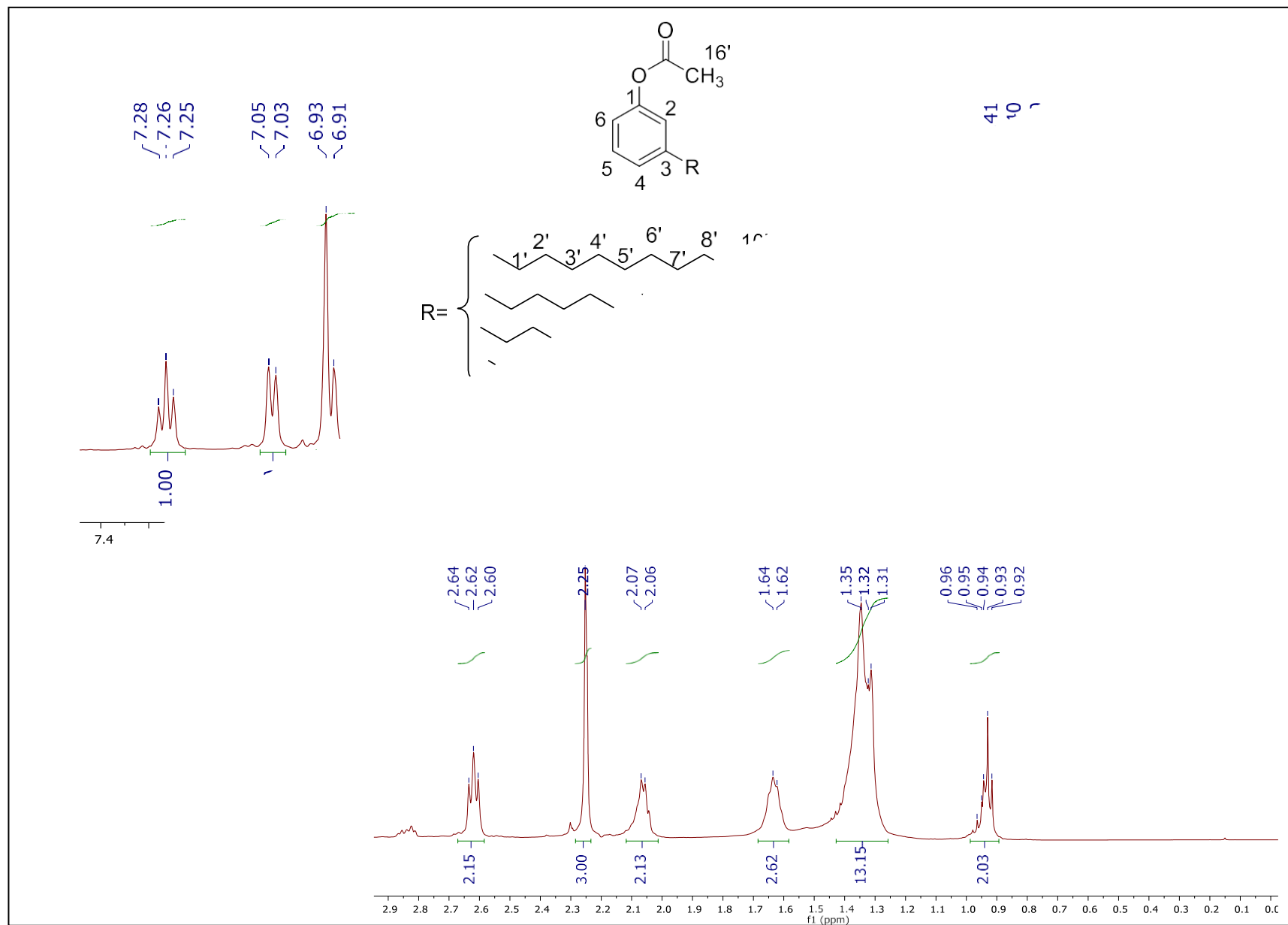


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de “ACET-FRA”, com ampliações

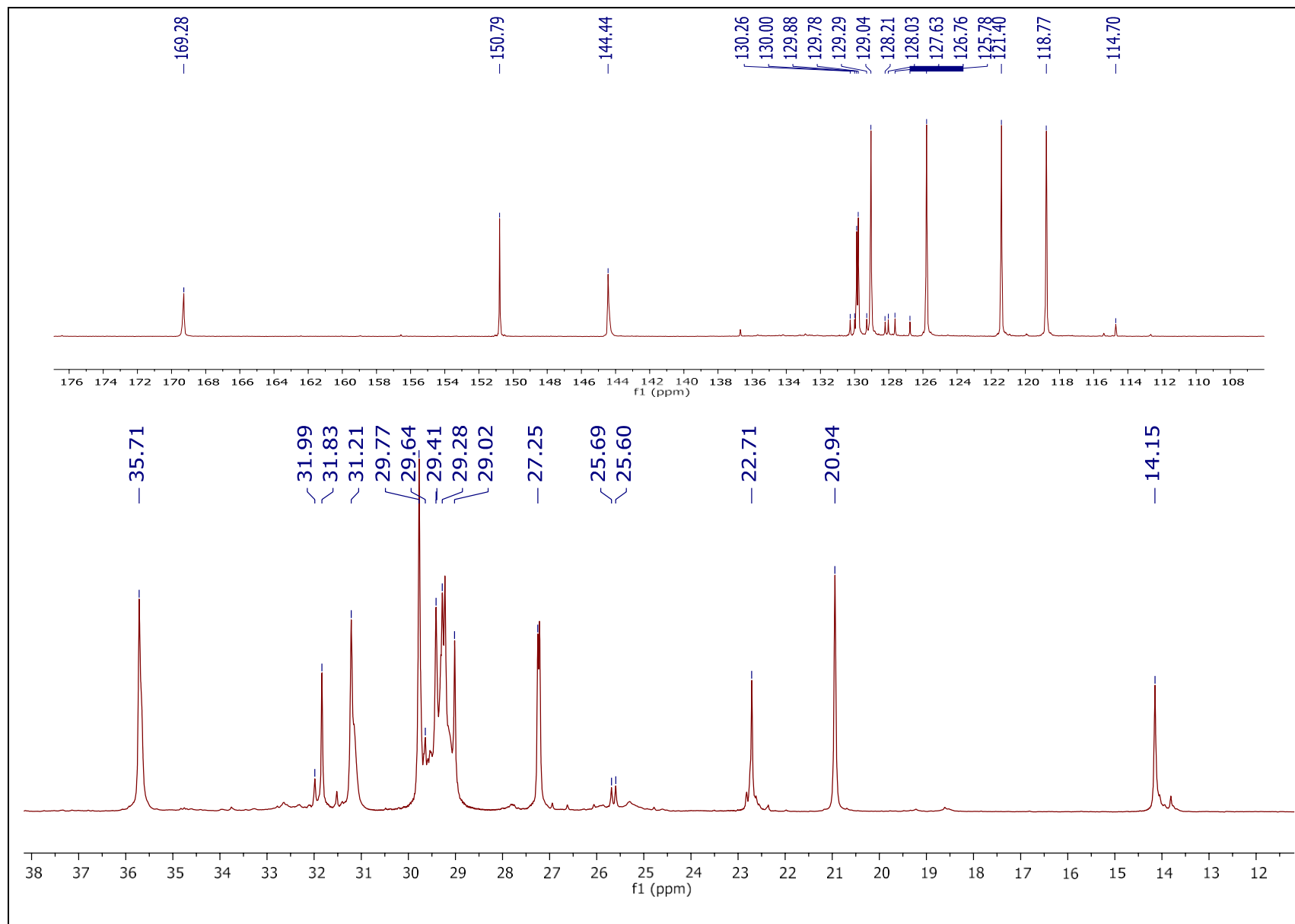


Figura 26. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de “OSM-31”, com ampliações

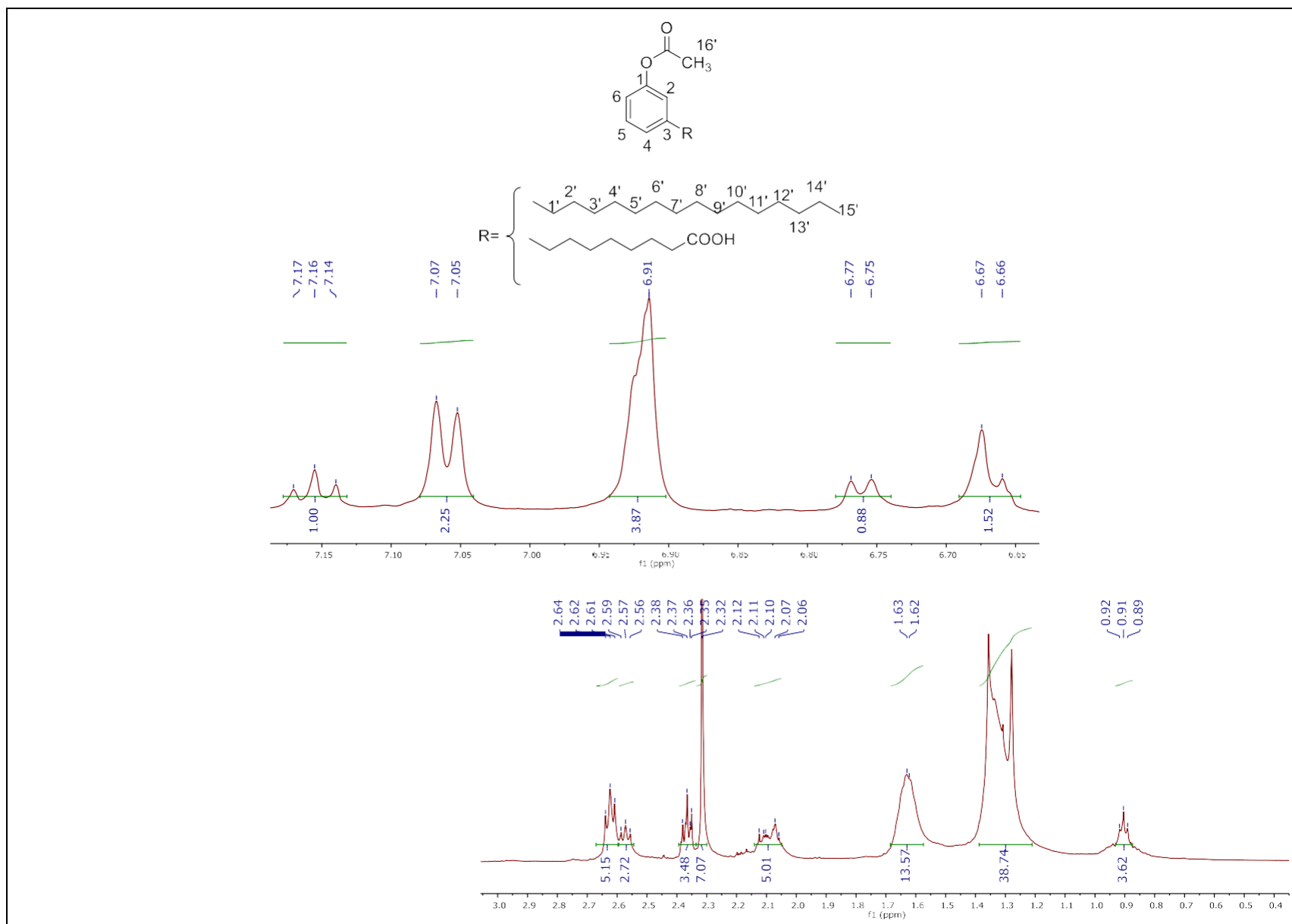
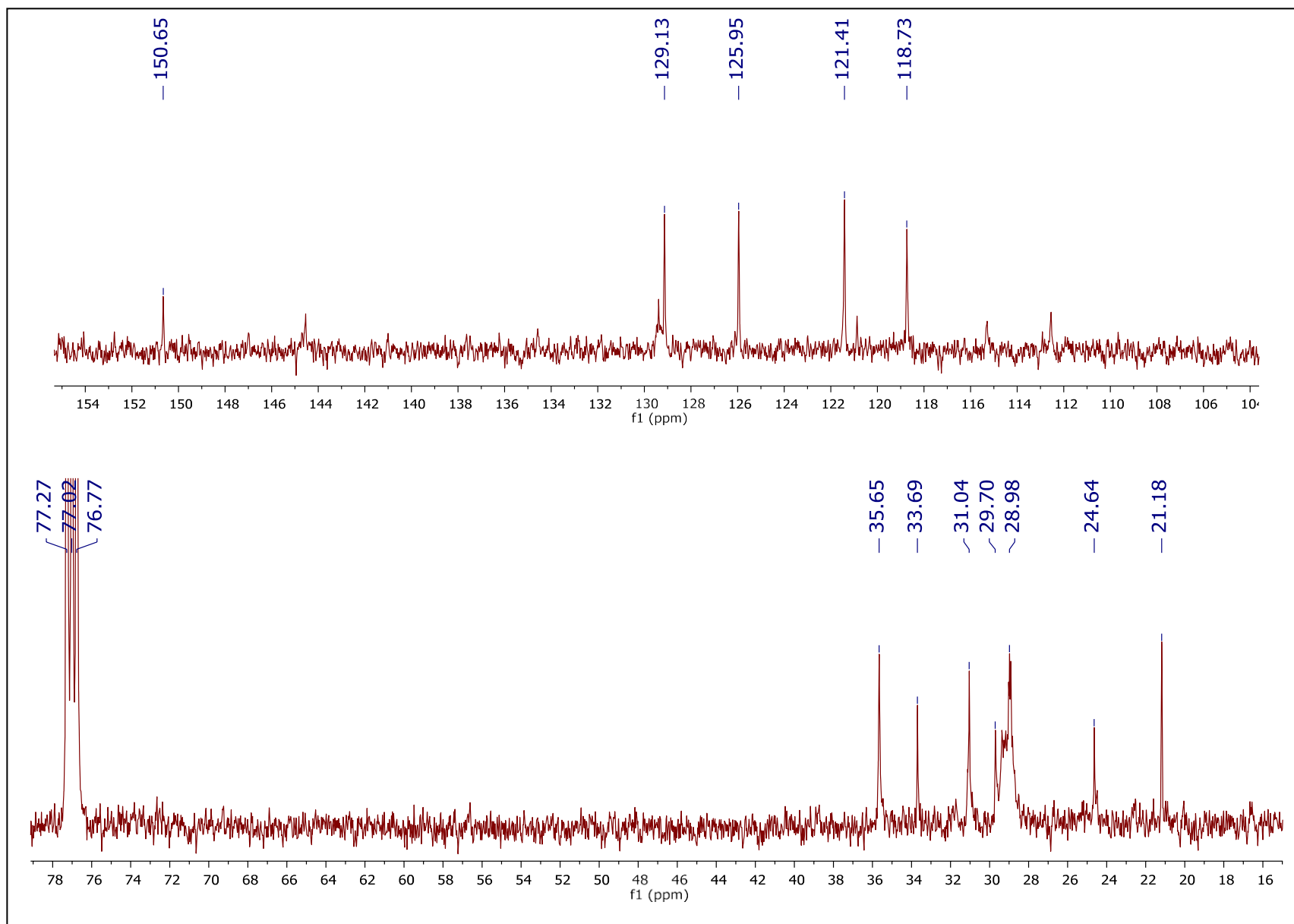


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de “**OSM-31**”, com ampliações



Fração "OSM-G"- Problema de Shimming durante a aquisição do espectro de RM ^1H

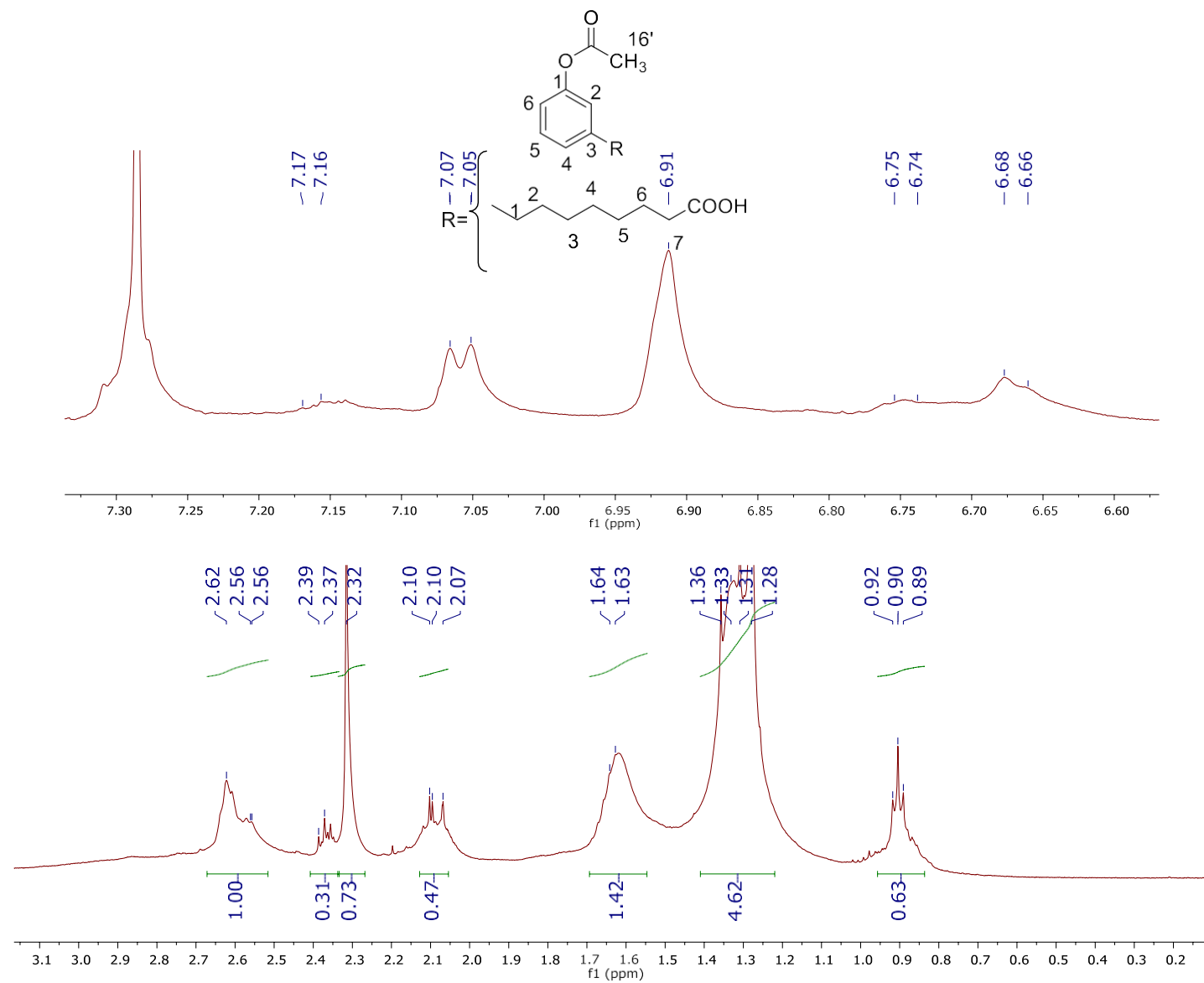


Figura 30. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de “TRT-B”, com ampliações

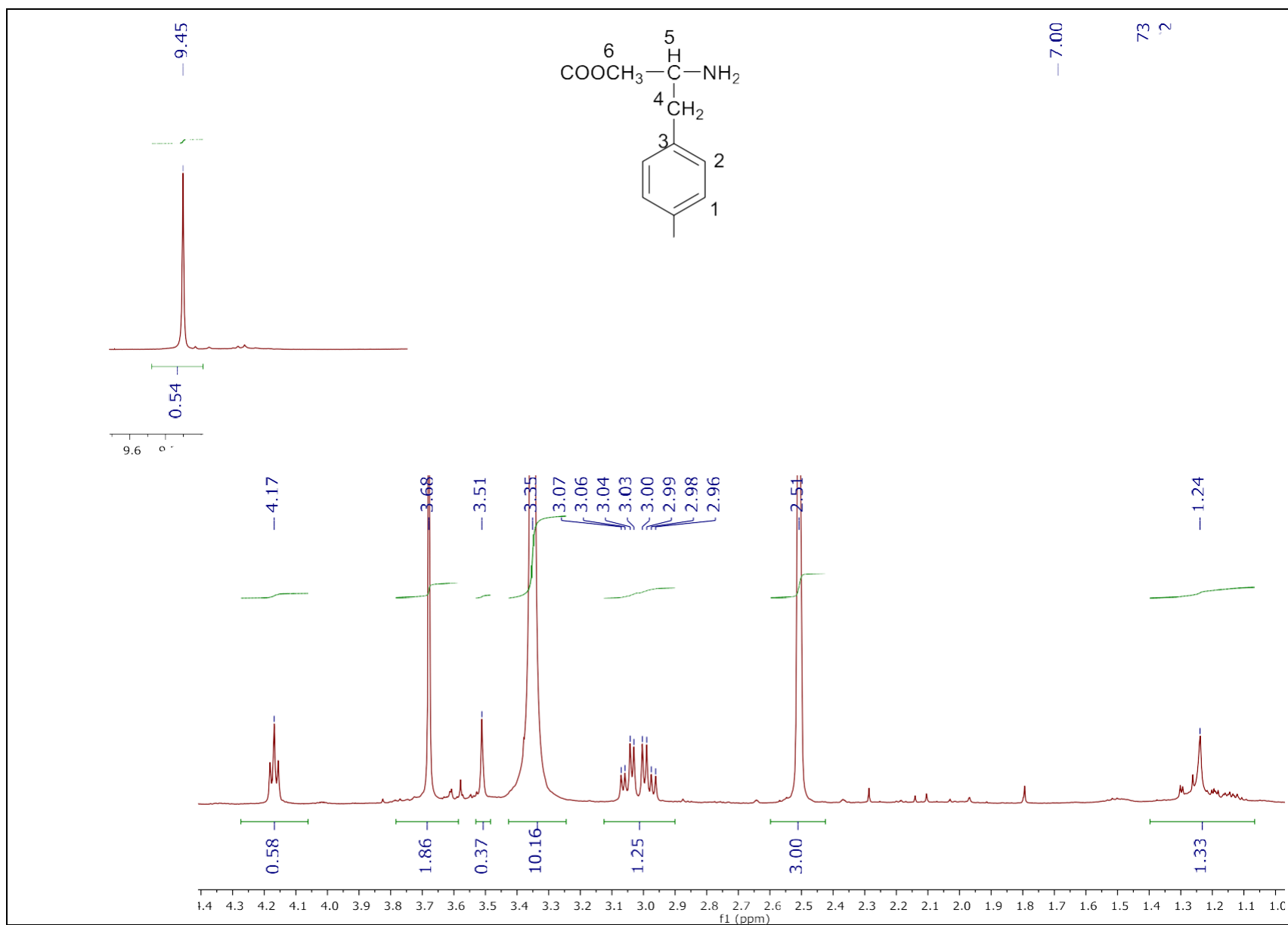


Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C e DEPT- 135 (CDCl_3 , 125 MHz) de “TRT-B”, com ampliações

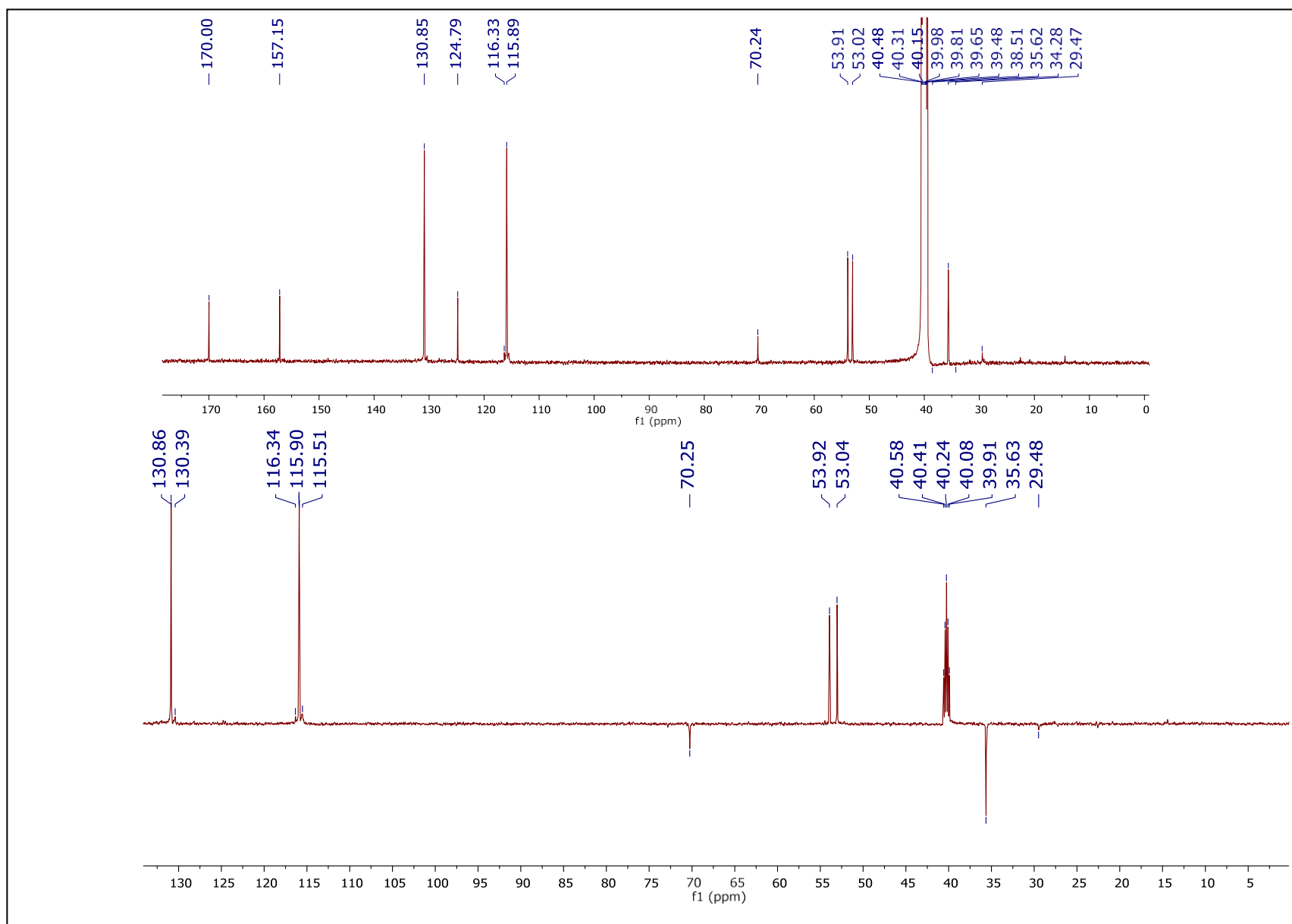


Figura 32. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de “ACFL-5”, com ampliações

