



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
TECNOLÓGICA E AMBIENTAL – PPGQTA
ESCOLA DE QUÍMICA E ALIMENTOS

SÍNTESE DE AMIDAS GRAXAS:
Uma nova família de lipídios biologicamente ativos.

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Carolina Rosa Lopes

Rio Grande, 2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

**SÍNTESE DE AMIDAS GRAXAS:
Uma Nova Família de Lipídios Biologicamente Ativos.**

por:

Carolina Rosa Lopes

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação de Química Tecnológica e Ambiental, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Rio Grande (FURG, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química.**

Orientador : Professor Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

Rio Grande, RS, Brasil

2009.

Universidade Federal de Rio Grande – FURG
Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental
Escola de Química e Alimentos

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a dissertação de
Mestrado:

SÍNTESE DE AMIDAS GRAXAS:
Uma Nova Família de Lipídios Biologicamente Ativos.

elaborada por:
Carolina Rosa Lopes

como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em
Química Tecnológica e Ambiental.

Comissão Examinadora

Professor Dr. Marcelo G. Montes D'Oca (Presidente/ Orientador) FURG

Professora Dra. Rosilene Maria Clementin (Co-orientadora) FURG

Professor Dr. Dennis Russowsky (Membro) UFRGS

Professor Dr. Joaquín Ariel Móron Villarreyes (Membro) FURG

Rio Grande, 13 de março de 2009.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais João Felipe e Liz e tios Ana e Jerson meus verdadeiros mestres, modelos reais de perseverança, parceria, dedicação e ética.

Às minhas irmãs Maria Luiza, Laurinha e Tatiane, pelo simples fato de existirem e estarem presentes em minha vida, servirem de apoio e me confortarem toda vez que precisei de vocês.

E ao meu noivo Romano Hack pelo incentivo, amor, paciência nos dias de mau humor, tolerância nos dias intermináveis passados no laboratório e sacrifícios consentidos em prol da minha formação.

Para vocês eu dedico o fruto do meu trabalho e empenho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma maneira contribuíram na execução dessa pesquisa, seja pelo incentivo, compreensão, conhecimento compartilhado ou pelo companheirismo. Contudo, se faz necessário um agradecimento especial para:

➤ À UFRGS e aos laboratórios da FURG: CSI e LACOM pelo auxílio com as análises de RMN, Infravermelho e Cromatografia Gasosa respectivamente.

➤ Às entidades financiadoras: CAPES e CNPQ pelo incentivo a pesquisa.

➤ Agradeço também à nossa secretária Suelen. Muito Obrigada!!!

➤ Aos queridos alunos de Iniciação científica: Rodrigo Duarte, Marieli Rodrigues e Bárbara Freitas pelo empenho e desempenho no laboratório na realização deste trabalho e também pela amizade de vocês. Obrigada!!!

➤ Aos professores do programa de pós graduação de química tecnológica e ambiental, em especial aos valiosos professores: Vanessa Carratu, Rosilene Clementin e Paulo Beck pelas palavras de apoio, carinho e principalmente pelos ensinamentos químicos.

➤ A todos os colegas de aula e de laboratório, mas em especial às melhores amigas que alguém pode ter: Paula Haertel e Caroline Da Ros, por estarem ao meu lado toda a vez que precisei, pelas horas de estudo em grupo, pelas nossas discussões químicas, pelas nossas festas, pelas tardes de cerveja e as noites de caipirinha, pelo apoio, incentivo e principalmente pela amizade de vocês. Obrigada “gurias”!!!!

➤ Especialmente preciso agradecer ao meu orientador Professor Dr. Marcelo G. M. D’Oca, não apenas pelos conhecimentos químicos e me ensinar que as palavras têm plurais, mas por toda vez que nos chamou atenção e mostrou o caminho correto, pela oportunidade de estudar esse assunto apaixonante, pela amizade, carinho e apoio nos momentos mais difíceis. Muito Obrigada! Tenho orgulho em ser sua primeira orientada a defender a dissertação de mestrado.

RESUMO

SÍNTESE DE AMIDAS GRAXAS: UMA NOVA FAMÍLIA DE LIPÍDIOS BIOLOGICAMENTE ATIVOS.

Por: Carolina Rosa Lopes

Amidas graxas são compostos orgânicos nitrogenados derivados de ácidos carboxílicos, as quais contêm em sua estrutura uma longa cadeia carbônica (C16-C24), possuindo ou não insaturações.

Estes compostos podem ser encontrados em vegetais terrestres ou aquáticos, microorganismos e animais. Já em meados do século passado, a identificação de duas amidas graxas: a *N*-araquidonoiletanolamina (**AEA**, **5**) e a *cis*-oleamida (**cOA**, **6**), membros mais conhecidos e estudados desta família, devido as suas propriedades como indutora do sono fisiológico e canabinomimética respectivamente; levantou o interesse para a investigação das propriedades, identificação, síntese e isolamento de novas amidas graxas. Atualmente as pesquisas acerca das amidas graxas se devem as suas atividades biológicas tais como: aumento da libido sexual, analgesia, inseticida ou agente redutor da fome. Neste contexto, objetivo desse trabalho foi desenvolver metodologias para a síntese de novas amidas graxas.

As amidas foram produzidas a partir de ácidos graxos, via cloreto de ácido ou via ésteres metílicos graxos, em rendimentos compreendidos entre 44% e 88%. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de Infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C .

Ensaio citotóxicos em células eritroleucêmicas K562 para a série das pirrolidil amidas demonstraram atividade citotóxica e capacidade de inibir proliferação celular em menos de 72 horas na concentração máxima de 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Palavras chave: oleoquímica; bioatividade; anandamida.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF FATTY AMIDES: A new family of biologically active lipids.

Fatty acid amides are organic compounds derived from carboxylic acids, which contain a fatty chain (C16-C24) in its structure.

These compounds can be found in earthly or aquatic vegetables, microorganisms and animals. Already in the middle of last century the identification of two fatty amides: N-arachinoylethanolamine (**AEA**, **5**) and *cis*-oleamide (**cOA**, **6**), most studied members of this family due to its propriety as physiologic sleep inductor and cannabinomimetic respectively: raise the interest to search these proprieties, identification, synthesis and isolation of novel fatty acid amides. Actually the researches around fatty amides proceed from their biological activities such as: increase of sexual libido, analgesic, insecticide or decreasing agent of hunger. In this context, the goal of this work was develop methods to synthesize novel fatty amides.

The amides were produced from fatty acids, by acyl chlorides or fatty acids methyl esters (FAMES), at 44% and 88% yields. All produced compounds were characterized by Infrared and Nuclear Magnetic Resonance spectroscopic.

The citotoxic assays in eritroleucemic cells K562 for pirrolidil amides proved citotoxic activity and capacity to inhibit cellular proliferation at less than 72 hours with a maxim concentration of 1000µg/ml.

Keywords: Oleochemistry; bioactivity; anandamide.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Esquema 1 - Biossíntese amidas graxas primárias via hidrólise enzimática.	19
Esquema 2 - Biossíntese das amidas primárias catalisada pelo citocromo C.	19
Esquema 3: Biossíntese da anandamida.	21
Esquema 4 - Reação de Aminólise.	24
Esquema 5 - Síntese de amidas via fluoreto de acila.	25
Esquema 6 - Síntese da amida de Weinreb.	25
Esquema 8 - Síntese de hidroxilamidas graxas.	27
Esquema 8 - Síntese da <i>N</i> -benzil-15- <i>Z</i> -tetracosenamida.	27
Esquema 9 – Síntese de metilbutil amidas graxas utilizando EDC.	28
Esquema 10 - Síntese de amidas graxas a partir de triglicerídeos.	28
Esquema 11 - Utilização de metóxido de sódio na síntese de amidas graxas.	29
Esquema 12 - Esquema geral para a síntese de amidas graxas	30
Esquema 13 – Esquema de síntese das dopamidas graxas 55a-h.	33
Esquema 14 - Esquema de síntese de amidas graxas via cloreto de acila.	34
Esquema 15 - Mecanismo da reação via cloreto de ácido.	35
Esquema 16 – Síntese de dietanolamidas graxas via ésteres metílicos.	35
Esquema 17 - Síntese dos ésteres metílicos através de esterificação.	36
Esquema 18 - Mecanismo da reação de esterificação.	36
Esquema 19 - Síntese do ricinoleato de metila a partir do óleo de mamona.	37
Esquema 20 – Síntese das amidas graxas cíclicas via ésteres metílicos	39
Esquema 21 – Síntese de amidas graxas acíclicas via ésteres metílicos.	40
Esquema 22 - Mecanismo da reação de aminólise de ésteres metílicos.	40
Esquema 23 – Síntese de dietanolamidas graxas utilizando metóxido de sódio.	42
Esquema 24 - Síntese de amidas graxas utilizando MeONa como catalisador	42
Esquema 25 - Ensaio da citotoxicidade das pirrolidil amidas graxas.	61
Figura 1 - Estrutura geral das amidas (1) e amidas biologicamente ativas.	15
Figura 2 - Palmitoil etanolamida, Hermitamidas, <i>cis</i> -Oleamida e Anandamida.	16
Figura 3 - <i>N</i> -esteariletanolamina, Oleiletanolamida, dopamida e erucamida respectivamente.	22

Figura 4 - Macamidas identificadas e isoladas no vegetal maca (<i>Lepidium meyenii</i>) e, no detalhe, imagens do tubérculo peruano.	23
Figura 5 - Amidas graxas bioativas	32
Figura 6 – Estrutura do ricinoleato de metila.	37
Figura 7 – Espectro de Infravermelho do ricinoleato de metila (57b).	38
Figura 8 – Estrutura da oleil pirrolidil amida (49a).	46
Figura 9 - Espectro de Infravermelho da oleil pirrolidil amida (49a).....	47
Figura 11 - Espectro de RMN ¹³ C da oleil pirrolidil amida (49a).....	48
Figura 12 – Estrutura da Palmitoil piperidil amida (50c)	48
Figura 13 – Espectro de Infravermelho da palmitoil piperidil amida (50c).	49
Figura 14 – Espectro de RMN de ¹ H da palmitoil piperidil amida (50c)	49
Figura 15 – Espectro de RMN de ¹³ C da palmitoil piperidil amida (50c).....	50
Figura 16 – Estrutura da Estearil morfolinil amida (51d)	50
Figura 17 – Espectro de Infravermelho da estearil morfolinil amida (51d).	51
Figura 18 – Espectro de RMN de ¹ H da estearil morfolinil amida (51d)	51
Figura 19 – Espectro de RMN de ¹³ C da estearil morfolinil amida (51d).....	52
Figura 20 – Estrutura da ricinoleil etanolamida (52b).....	52
Figura 21 – Espectro de Infravermelho da ricinoleil etanolamida (52b).....	53
Figura 22 – Espectro de RMN de ¹ H da ricinoleil etanolamida (52b).	54
Figura 23 – Espectro de RMN de ¹³ C da ricinoleil etanolamida (52b).....	54
Figura 24 – Estrutura da oleil benzilamida (53a).	55
Figura 25 – Espectro de Infravermelho da oleil benzilamida (53a).....	55
Figura 26 – Espectro de RMN de ¹ H da oleil benzilamida (53a).....	56
Figura 27 – Espectro de RMN de ¹³ C da oleil benzilamida (53a).....	56
Figura 28 – Espectro de massas da palmitoil benzilamida (53c).....	59
Figura 29 – Espectro de massas da estearil benzilamida (53d).....	59
Figura 30 – Espectro de massas da palmitoil pirrolidil amida (49c).....	60
Figura 31 – Espectro de massas da estearil pirrolidil amida (49d).....	60
Figura 32 - Pirrolidil amidas graxas.	62
Figura 33 - Ensaio de citotoxicidade da oleil pirrolidil amida.	62
Figura 34 - Ensaio citotóxico para ricinoleil pirrolidil amida.	63
Figura 35 - Ensaio citotóxico para palmitoil pirrolidil amida.	64
Figura 36 - Ensaio Citotóxico da estearil pirrolidil amida.	65
Figura 37 – Espectro de infravermelho do oleato de metila (57a)	77

Figura 38 – Espectro do Ricinoleato de metila (57b).....	78
Figura 39 – Espectro de infravermelho do palmitato de metila (57c).	79
Figura 40 – Espectro de infravermelho do estearato de metila (57d).....	80
Figura 41 - Espectro de infravermelho 49a	83
Figura 42 – Espectro de RMN de ^1H da 49a	84
Figura 43 – Espectro de RMN de ^{13}C da 49a	85
Figura 44 – Espectro Infravermelho 49b	86
Figura 45 – Espectro de RMN de ^1H da 49b	87
Figura 46 – Espectro de RMN de ^{13}C da 49b	88
Figura 47 – Espectro de infravermelho da 49c	89
Figura 48 – Espectro de RMN de ^1H da 49c	90
Figura 49 – Espectro de RMN de ^{13}C da 49c	91
Figura 50 – Espectro de infravermelho da 49d	92
Figura 51 – Espectro de RMN de ^1H da 49d	93
Figura 52 - Espectro de RMN de ^{13}C da 49d	94
Figura 53 – Espectro de infravermelho da 50a	97
Figura 54 – Espectro de RMN de ^1H da 50a	98
Figura 55 – Espectro de RMN de ^{13}C da 50a	99
Figura 56 – Espectro de infravermelho da 50b	100
Figura 57 – Espectro de Infravermelho da 50c	101
Figura 58 – Espectro de RMN de ^1H da 50c	102
Figura 59 – Espectro de RMN de ^{13}C da 50c	103
Figura 60 – Espectro de infravermelho da 50d	104
Figura 61 – Espectro de Infravermelho da 51a	107
Figura 62 – Espectro de infravermelho da 51b	108
Figura 63 – Espectro de infravermelho da 51c	109
Figura 64 – Espectro de infravermelho da 51d	110
Figura 65 – Espectro de RMN de ^1H da 51d	111
Figura 66 – Espectro de RMN de ^{13}C da 51d	112
Figura 67 – Espectro de infravermelho da 52a	115
Figura 68 – Espectro de RMN de ^1H da 52a	116
Figura 69 – Espectro de RMN de ^{13}C da 52a	117
Figura 70 – Espectro de infravermelho da 52b	118
Figura 71 – Espectro de RMN de ^1H da 52b	119

Figura 72 – Espectro de RMN de ^{13}C da 52b	120
Figura 73 – Espectro de infravermelho da 52c	121
Figura 74 – Espectro de RMN de ^1H da 52c	122
Figura 75 – Espectro de RMN de ^{13}C da 52c	123
Figura 76 – Espectro de infravermelho da 52d	124
Figura 77 – Espectro de RMN de ^1H da 52d	125
Figura 78 – Espectro de RMN de ^{13}C da 52d	126
Figura 79 – Espectro de infravermelho da 53a	129
Figura 80 – Espectro de RMN de ^1H da 53a	130
Figura 81 – Espectro de RMN de ^{13}C da 53a	131
Figura 82 – Espectro de infravermelho da 53b	132
Figura 83 – Espectro de RMN de ^1H da 53b	133
Figura 84 – Espectro de RMN de ^{13}C da 53b	134
Figura 85 – Espectro de infravermelho da 53c	135
Figura 86 – Espectro de RMN de ^1H da 53c	136
Figura 87 – Espectro de RMN de ^{13}C da 53c	137
Figura 88 – Espectro de infravermelho da 53d	138
Figura 89 – Espectro de RMN de ^1H da 53d	139
Figura 90 – Espectro de RMN de ^{13}C da 53d	140

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Rendimentos para a síntese de hidroxilamidas graxas.....	27
Tabela 2 - Resultado obtido para a síntese de oleil amidas via cloreto de acila.....	34
Tabela 3 - Resultados obtidos para a síntese dos ésteres metílicos.	38
Tabela 4 - Resultados para a síntese de amidas graxas via ésteres graxos.	41
Tabela 5 - Resultados para a síntese das amidas graxas utilizando MeONa.	43
Tabela 6 - Estrutura e nomenclatura dos compostos 49a-d a 53a-d	44
Tabela 7 - Dados de Espectroscopia para identificação dos compostos	57

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	17
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
3.1 Métodos de Síntese de Amidas	24
4. OBJETIVOS	30
4.1 Objetivos Específicos:.....	31
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
5.1 Estudo da atividade Cytotóxica.....	61
6. CONCLUSÃO.....	66
7. MATERIAIS E MÉTODOS.....	68
7.1 Equipamentos Utilizados	68
7.1.1 Espectroscopia de RMN.....	68
7.1.4. Espectroscopia de Infravermelho (IV)	69
8 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	70
8.1 Síntese de amidas graxas via cloreto de acila (49-51a):	70
8.2 Síntese de Ésteres Metílicos (57 a-d).....	70
8.2.2 Transesterificação do óleo de mamona:	71
8.3 Síntese das amidas graxas (49-53a-d) – Aminólise de ésteres graxos:.....	71
8.3.1 Síntese das Pirrolidil amidas graxas (49a-d).....	71
8.3.2 Síntese das Piperidil amidas graxas (50a-d).....	71
8.3.4 Síntese das Morfolinil amidas graxas (51a-d)	72
8.3.6 Síntese das Etanolamidas graxas (52a-d):	73
8.3.7 Síntese das benzilamidas graxas (53a-d)	73
8.4 Síntese do metóxido de sódio.....	73
9. DADOS DE CARACTERIZAÇÃO.....	75
Oleato de metila (57a)	75
Ricinoleato de metila (57b)	75
Palmitato de metila (57c).....	76
Estearato de metila (57d)	76
Pirrolidil 9-Z-octadecenamida (49a).....	81

Pirrolidil-12-hidróxi 9- <i>Z</i> -octadecamida (49b).....	81
Pirrolidil hexadecanamida (49c)	82
Pirrolidil octadecamida (49d)	82
Piperidil 9- <i>Z</i> -octadecenamida (50a).....	95
Piperidil-12-hidróxi 9- <i>Z</i> -octadecamida (50b).....	95
Piperidil hexadecanamida (50c)	96
Piperidil octadecanamida (50d)	96
Morfolinil 9- <i>Z</i> - octadecenamida (51a)	105
Morfolinil 12-hidróxi 9- <i>Z</i> -octadecenamida (51b)	105
Morfolinil hexadecanamida (51c).....	106
Morfolinil octadecamida (51d).....	106
<i>N</i> -Hidroxietil 9- <i>Z</i> -octadecenamida (52a)	113
<i>N</i> -hidroxietil-12- hidróxi 9- <i>Z</i> -octadecenamida (52b).....	113
<i>N</i> -hidróxietil hexadecanamida (52c)	114
<i>N</i> -hidroxietil octadecamida (52d)	114
<i>N</i> -benzil octadecenamida (53a)	127
<i>N</i> -benzil-12-hidróxi 9- <i>Z</i> -octadecenamida (53b)	127
<i>N</i> -benzil hexadecanamida (53c).....	128
<i>N</i> -benzil octadecanamida (53d).....	128
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	141

1. INTRODUÇÃO

Óleos e gorduras são importantes matérias-primas renováveis para a indústria química. Do ponto de vista estrutural os óleos e gorduras são constituídos por uma mistura de triglicerídeos que podem dar origem a diversos compostos, sendo utilizados principalmente como fonte de ácidos graxos que são material de partida para a síntese de novos compostos de interesse tecnológico e farmacológico¹.

O exemplo mais recente do uso de derivados oleoquímicos é o biodiesel. O qual tem sido uma alternativa ao diesel petroquímico, principalmente por ser proveniente de fontes renováveis e biodegradável sendo também responsável por um menor número de emissões de gases nocivos para atmosfera quando comparado com o diesel fóssil².

Outro exemplo são os epóxidos derivados de óleos e gorduras que têm sido utilizados na indústria de polímeros como plastificantes e estabilizantes, substituindo os antigos derivados de petróleo. Considerando que estes epóxidos, devido a sua reatividade, podem ser convertidos em um número de derivados químicos, existe um grande interesse no uso destas substâncias como intermediários na produção de novas matérias-primas de importância tecnológica³.

Os compostos graxos nitrogenados também possuem importância econômica e tecnológica devido às propriedades adquiridas em função das longas cadeias carbônicas, o que permite seu uso como detergentes, agentes antiestáticos, inibidores de corrosão, tensoativos entre outras aplicações industriais^{4, 5}. Outra aplicação interessante foi a incorporação de amidas graxas ao diesel petroquímico aumentando o número de cetanos misto e melhorando a queima e em consequência a qualidade do combustível⁶.

Contudo, a produção de derivados oleoquímicos nitrogenados também pode ser considerada do ponto de vista farmacológico. Recentemente, as amidas graxas, têm sido consideradas na literatura como uma família de lipídios biologicamente ativos^{7, 8} por serem biorreguladores lipídicos⁹ e apresentarem importantes atividades biológicas¹⁰.

Define-se como amida todos os compostos orgânicos nitrogenado derivados de ácidos carboxílicos, sendo que o nitrogênio está diretamente ligado a carbonila

(Figura 1). As amidas graxas são formadas por longas cadeias saturadas ou insaturadas provenientes da aminólise de ácidos graxos^{11, 12}. Neste caso, as diferentes propriedades farmacológicas não são atribuídas somente à presença das cadeias graxas, mas também ao grupo funcional amida que ocorre em diversos produtos farmacêuticos com aplicação em clínica médica e moléculas essenciais à vida, tais como, ceramidas, glicosíngolípídeos, lipídeos *N*-acilados e lipoproteínas bacteriais¹³.

Cerca de 25% dos fármacos conhecidos¹⁴ apresentam o grupo funcional amida (N-CO) na estrutura, entre os quais pode-se destacar os analgésicos e antipiréticos fenacetina, acetaminofen e salicilamida. O antibiótico tetraciclina, que também contém um grupo amida em sua estrutura pode ser utilizado por pessoas alérgicas a penicilina e seus derivados¹⁵.

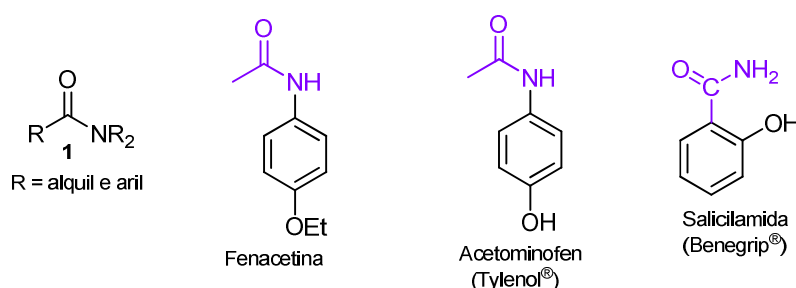


Figura 1 - Estrutura geral das amidas (1) e exemplos amidas biologicamente ativas.

As amidas graxas têm sido naturalmente encontradas em vegetais terrestres e aquáticos, em animais e microorganismos. Estas são amplamente encontradas no reino vegetal, presentes em grandes quantidades na alga *Rizoclonium hieroglyphicum*⁵, na *Zoostera marina*¹⁶, na *Sebastes mentella*¹⁷, na maca (*Lepidium meyenii*)¹⁸, na *Zanthoxylum spp*¹⁹ e na esponja marinha *Haliclona (Reniera) sp*, além das amidas graxas, foram isolados também oito novos cerebrosídeos²⁰. Nas cianobactérias marinhas *Lyngbya semiplena* e *Lyngbya majuscula* são encontradas as amidas graxas quirais: hermitamidas²¹ **2** e **3** (Figura 2), grenadamida²², semiplenamidas C²³ e as besarhanamidas²⁴. No reino animal, já foram isoladas em invertebrados, como por exemplo no ouriço do mar *Paracentrotus lividus* e *Arbacea lixula*²⁵ e também em mamíferos, como por exemplo, em barbatanas de baleias, no fluído cérebro-espinhal de gatos e ratos^{26, 27, 28} no plasma sanguíneo²⁹, no tecido

adiposo³⁰, no cérebro, olhos, fígado, intestino e outros tecidos de ratas e porcos^{31, 32, 33, 34, 35}.

A ocorrência de amidas graxas também foi relatada em organismos unicelulares. São exemplos a *Corynebacterium nitrilophilus*³⁶, algumas espécies de *Streptomyces*³⁷ e células de câncer de mama³⁸.

Existem ainda algumas amidas graxas, como as *N*-acetil-etanolaminas, que podem ser isoladas em pequenas quantidades em diversos tecidos e células de mamíferos. Um exemplo dessas amidas é a palmitoil etanolamida (**4, Figura 2**), que foi a primeira amida graxa isolada na natureza, sendo encontrada na gema de ovos³⁹.

No entanto, são as amidas graxas: Anandamida ou *N*-araquidonoiletanolamina (**AEA, 5**) e a *cis*-Oleamida ou *cis*-9-octadecenamida (**cOA, 6**) as mais difundidas dentre essa classe de marcadores moleculares lipídicos (**Figura 2**). Conhecidas a pouco menos de meio século, são particularmente estudadas por suas propriedades canabinomiméticas e potente indutora do sono fisiológico respectivamente.

A identificação destas duas amidas graxas alavancou as pesquisas a cerca das propriedades, identificação, síntese e isolamento de novas moléculas graxas nitrogenadas.

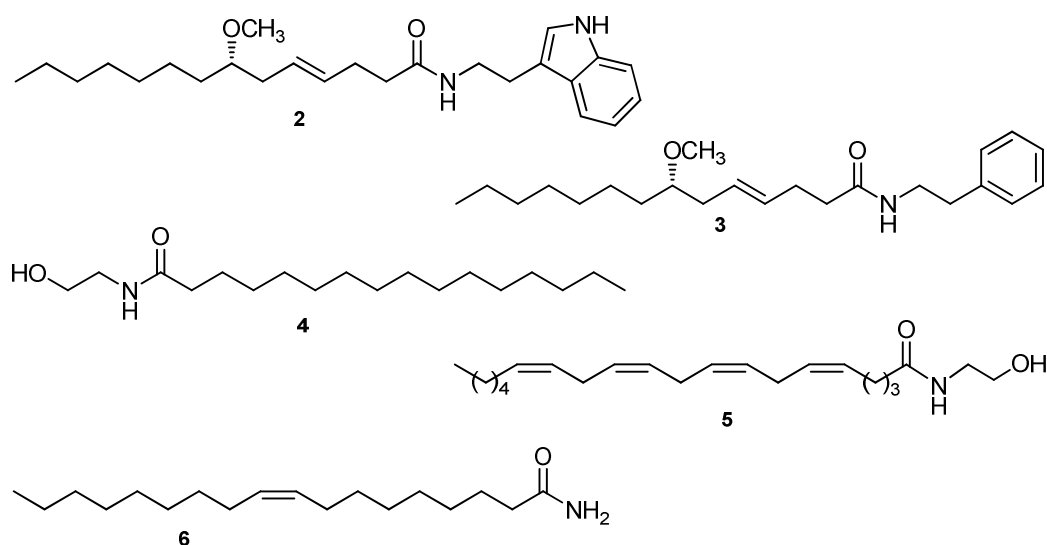


Figura 2 - Palmitoil etanolamida, Hermitamidas, *cis*-Oleamida e Anandamida.

2. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

A preocupação em obter produtos de fontes renováveis tem fomentado diversas pesquisas no Brasil, a qual se reflete também no nosso grupo de pesquisa de síntese orgânica, que tem voltado seus interesses ao estudo de biocombustíveis de oleaginosas, além de agregar valor as matérias primas regionais (mamona, girassol, soja e arroz) e seus derivados oleoquímicos (ácidos graxos, triglicerídeos e biodiesel). Dando continuidade a linha pesquisa estabelecida no grupo, começou-se a investigar a síntese de compostos nitrogenados inéditos partindo de ácidos graxos comuns derivados de fontes renováveis.

Amidas graxas têm sido muito citadas na literatura devido as suas aplicações e presença em plantas, microorganismos e animais. Dentre as aplicações, observa-se que alguns compostos, como por exemplo, a anandamida, oleamidas e dopamidas graxas, apresentam atividades biológicas, porém pouco se encontra na literatura quanto à síntese de novas amidas graxas e suas propriedades farmacológicas.

As amidas graxas, em geral, são obtidas de fonte natural, estão presentes nos extratos destes materiais em pequena quantidade. Devido a este fato, a síntese se torna de suma importância, visto que estes compostos são passíveis de apresentar aplicabilidade, sendo possível também realizar novos estudos avaliando a relação estrutura atividade biológica destes novos compostos.

Considerando tais aspectos, justifica-se a proeminência do estudo da síntese de novos produtos nitrogenados derivados de ácidos graxos comuns (ácido oléico, ácido palmítico e ácido esteárico) e com custo relativamente baixo, já que estes compostos podem vir a apresentar aplicação farmacológica ou tecnológica. Como a metodologia é relativamente simples e de fácil manipulação de reagentes pode ser utilizada em escala industrial.

Finalmente, atendendo também aos objetivos do programa de pós-graduação de Química Tecnológica e Ambiental, foram sintetizados novos compostos de interesse tecnológico através de uma rota de síntese simples partindo de matérias primas renováveis que podem ser obtidas facilmente.

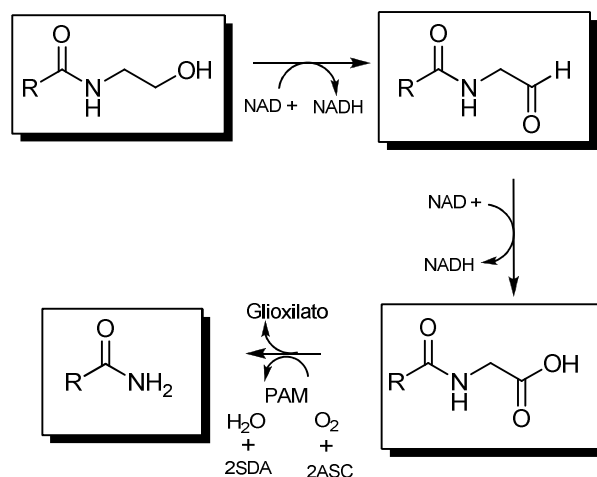
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Estudos bioquímicos e farmacológicos vêm apontando para caracterização de diferentes amidas graxas como uma família de lipídios bioativos. O estudo destas amidas iniciou na década de 1950 quando foi descoberta a atividade antiinflamatória de algumas frações do óleo de amendoim, lecitina de soja e gemas de ovos. O princípio ativo responsável por essas ações foi identificado como palmitoil etanolamida (**4, Figura 2**)⁴⁰.

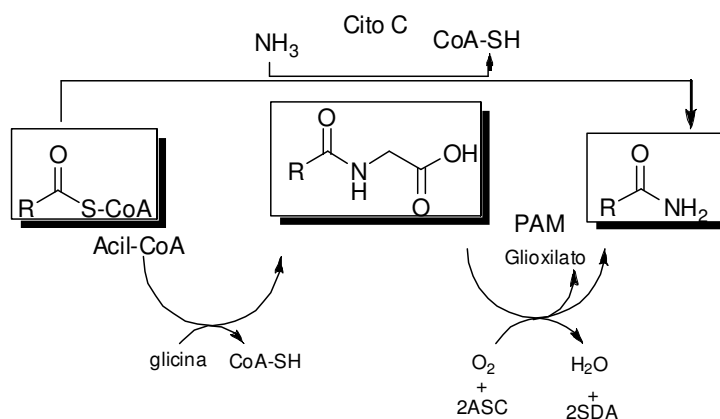
A identificação de duas amidas graxas: a *cis*-oleamida (**cOA, 6**) e a *N*-araquidonoiletanolamida, também chamada de anandamida (**AEA, 5**), membros mais conhecidos e estudados desta grande família, abriu caminhos para a investigação das propriedades, identificação, síntese e isolamento de novas amidas graxas³⁹.

A *cis*-oleamida (**cOA, 6**) ou *cis*-9-octadecenamida, é um membro protótipo de uma classe de marcadores moleculares lipídicos coletivamente conhecidos como amidas graxas primárias. A primeira ocorrência natural da oleamida foi reportada em 1989 por Mueller, como sendo uma das cinco amidas graxas primárias presentes no plasma humano⁴¹, podendo ser acumulada no fluído cérebro-espinhal em condições de privação de sono.⁴² In vivo, a propriedade indutora do sono da *cis*-oleamida pode ser revertida pelo receptor agonista canabinóide do tipo 1 (CB₁), entretanto, estudos mais recentes sugerem que alguns efeitos do comportamento neural, como por exemplo, hipomotilidade e hipotermia da *cis*-oleamida (**cOA, 6**) não são revertidos por antagonistas canabinóides^{43,44, 45, 46}.

De acordo com a literatura, a biossíntese de amidas graxas primárias foi sugerida por duas diferentes rotas. Na primeira proposta, a *N*-aciletanolamida é oxidada a *N*-acilglicinal e *N*-acilglicina que, na presença da enzima peptidilglicina α -amidação monooxigenase (**PAM**), é clivada à respectiva amida primária. (**Esquema 1**). A segunda sugere a amidação direta do tioéster graxo acil-CoA com a amônia, catalisada pelo citocromo C (**Esquema 2**)



Esquema 1 - Biossíntese amidas graxas primárias via hidrólise enzimática.



Esquema 2 - Biossíntese das amidas graxas primárias catalisada pelo citocromo C.

Outra rota enzimática sugerida por Merkle⁴⁷ e colaboradores para a biossíntese da oleamida envolve a oleil-CoA e *N*-oleilglicina como intermediários. As reações são catalisadas pela acil-CoA sintetase e **PAM**.

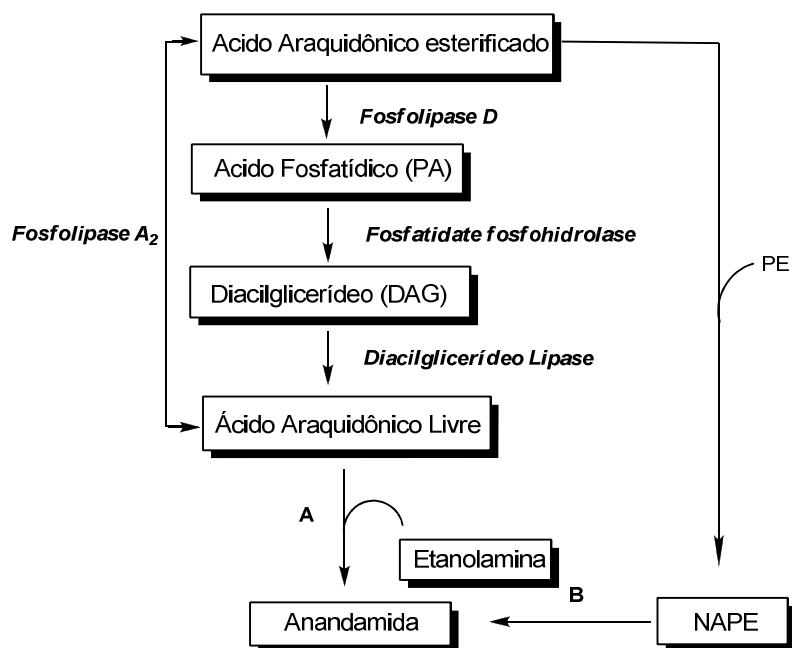
Anandamida (**AEA**, **5**), *N*-araquidonoiletanolamina, é o membro mais importante de um grupo de endocanabinóides, biossintetizada a partir do ácido araquidônico e da etanolamina⁴⁸. Em 1992, a anandamida foi a primeira substância endógena a ser proposta como um ligante do receptor canabinóide⁴⁹, exibindo um perfil farmacológico semelhante, mas não idêntico ao (2)-D9-tetrahydrocannabinol (**THC**)⁵⁰.

Esta e outras amidas graxas poliinsaturadas derivadas da etanolamina têm sido bastante citadas no deslocamento de ligantes canabinóides em sítios de membranas cerebrais, na inibição da adenilil ciclase e alguns tipos de canais de cálcio e também para produzir hipotermia, catalepsia, analgesia, hipoatividade, cognição, atividade motora e imuno reação^{51,52,53,54,55}.

A anandamida que também foi encontrada no tecido cerebral de mamíferos e no chocolate⁵⁶ mostrou possuir atividade canabinomimética sendo capaz de aliviar a ansiedade, induzir a uma situação de tranqüilidade e relaxamento⁵⁷. Outra função atribuída a anandamida é possuir efeitos pró-apoptóticos através da degradação da etanolamina⁵⁸.

Estudos relacionando a estrutura atividade da anandamida e de análogos da oleamida revelam a importância da cadeia graxa para a atividade biológica destas. A *cis*-oleamida é substrato para enzimas hidrolíticas como amido hidrolases (FAAH, *fatty acid amides hydrolase*) que também podem hidrolisar a anandamida. Estudos mostram que a *cis*-oleamida co-administrada com a anandamida diminui os efeitos canabinomiméticos devido a competição entre as amidas cOA e AEA com os sítios hidrolíticos enzimáticos. Nesse sentido acredita-se que possam ser eficientes no tratamento de doenças neurodegenerativas como: Mal de Alzheimer, doença de Huntington e esclerose múltipla⁵⁹.

Para a biossíntese da anandamida, *N*-araquidonoiletanolamida (**AEA**, **5**) (**Figura 2**), também foram sugeridos dois caminhos (**Esquema 3**)⁴⁸. A rota **A** envolve um acoplamento direto do ácido araquidônico (**AA**) com a etanolamina, enquanto que, na rota **B** a anandamida é liberada da *N*-araquidonilfosfatidiletanolamina (**NAPE**).



NAPE = *N*-acilfosfatidiletanolamina; PE = fosfatidiletanolamina.

Esquema 3: Biossíntese da anandamida.

A *N*-palmitoiletanolamina (4, veja **Figura 2**), biossintetizada pelo organismo durante processos inflamatórios e em tecidos em estado de putrefação apresentou um grande número de efeitos biológicos positivos, incluindo a inibição da ação do óxido nítrico e dos sistemas de ciclo-oxigenase⁶⁰ provocando o alívio da inflamação e controle da dor, tanto patogênica quanto neurogênica^{61, 62}.

Também por apresentar propriedades antiinflamatórias, o mecanismo de ação da *N*-esteariletanolamina (7, **Figura 3**), homóloga da *N*-palmitoiletanolamina, tem sido estudado⁶³.

Estudos de casos em infertilidade idiofática comprovaram a capacidade da oleiletanolamida (8, **OEA**) (**Figura 3**) em proteger as células espermáticas humanas do estresse oxidativo⁶⁴. A OEA é também um mediador lipídico envolvido na regulação periférica da alimentação induzindo a saciedade⁶⁵, promove lipólises e diminui o peso corporal em roedores através da ativação do receptor peroxisomo proliferatoativado (PPAR)^{66, 67, 68}. Sabe-se que a oleiletanolamida e a linoleiletanolamida inibem a hidrólise da anandamida no cérebro de ratos.⁵⁶ Diferentemente das demais *N*-aciletanolaminas, a OEA não é capaz de ativar receptores canabinóides, mas sabe-se que suas funções estão associadas com sua

discreta ativação de regiões cerebrais (o núcleo paraventricular hipotalâmico e o núcleo do trato gástrico)⁶⁹.

A dopamida **9** (**Figura 3**) derivada de ácidos graxos poliinsaturados tem sido citada na literatura como causadora de hipotermia, catalepsia, analgesia, além de atuarem como potente agente anoréxico e estimulante cérebro vascular, possuem ainda ação sob a pressão sanguínea, e atividades locomotoras, entre muitos outros efeitos^{70, 71}.

A erucamida **10** (**Figura 3**), amida graxa proveniente do ácido erúcido, e encontrada no plasma humano, pode ser um modulador do balanço de água no corpo. Sabe-se que ela é capaz de inibir o fluxo intestinal e parece também regular os volumes de fluídos de outros órgãos, além de simular angiogêneses⁷².

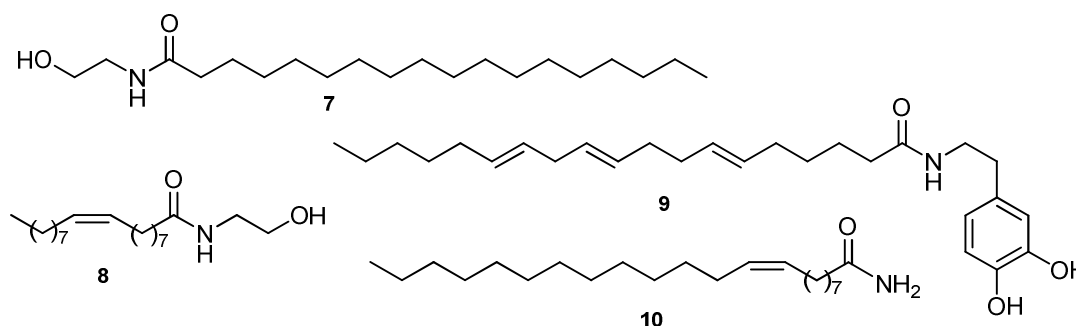


Figura 3 - N-esteariletanolamina, Oleiletanolamida, dopamida e erucamida respectivamente.

As benzilamidas graxas **11-17** (**Figura 4**) também chamadas de macamidas, isoladas no vegetal *Lepidium meyenii* que é utilizado no Peru como suplemento em dietas alimentares apresentaram propriedades capazes de interferir no comportamento sexual aumentando o desempenho de seres humanos e animais domésticos. Neste caso, verificou-se o aumento significativo da libido e da potência sexual entre outras atividades como regulação da secreção hormonal, imunoestimulação, controle da perda de memória, antidepressivo, anticarcinogênico, efetiva na cura de anemias, problemas menstruais e desordens de cunho sexual^{18,}

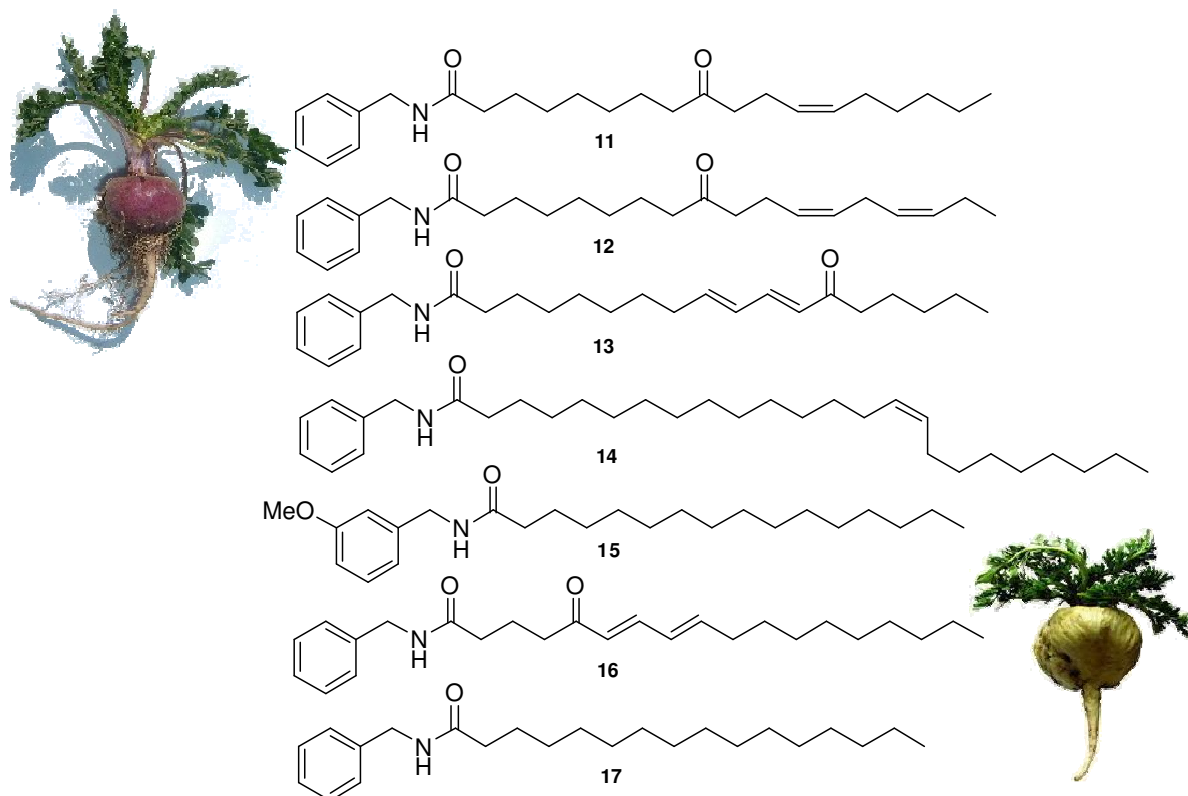


Figura 4 - Macamidas identificadas e isoladas no vegetal maca (*Lepidium meyenii*) e, no detalhe, imagens do tubérculo peruano.

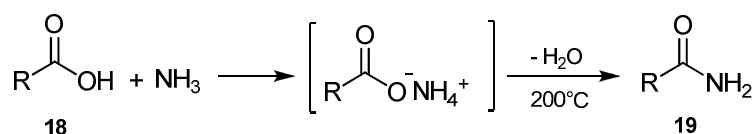
O extrato isolado a partir dos tricomas da alfafa *Medicago sativa* G98A apresentou diversas amidas graxas derivadas das aminas *N*-2-metilpropilamina e *N*-3-metilbutilamina, descritas pelo poder de afastar seus inimigos naturais, neste caso em especial, o inseto afídeo de nome científico *Empoasca fabae*³⁴. Nesse mesmo sentido, algumas isobutilamidas olefínicas têm sido mostradas por possuir consideráveis atividades inseticidas⁷⁴.

Além desses exemplos, muitas outras amidas graxas foram estudadas por sua bioatividade. Por exemplo, a linoleamida e a elaidamida, por aumentar o fluxo de Ca^{2+} e por funcionar como um inibidor endógeno do hipóxido hidrolase, respectivamente. Sulfonamidas policatiônicas graxas foram capazes de ligar-se e neutralizar endotoxinas ou lipopolissacarídeos, componentes da membrana exterior de bactérias Gram negativas causadoras de choques sépticos⁷⁵.

3.1 Métodos de Síntese de Amidas

A química das amidas já é bastante antiga e desde muito tempo vem se desenvolvendo métodos para síntese⁷⁶. A amidação é uma importante reação na química orgânica e muitos métodos são descritos na literatura, tanto químicos quanto enzimáticos⁷⁷.

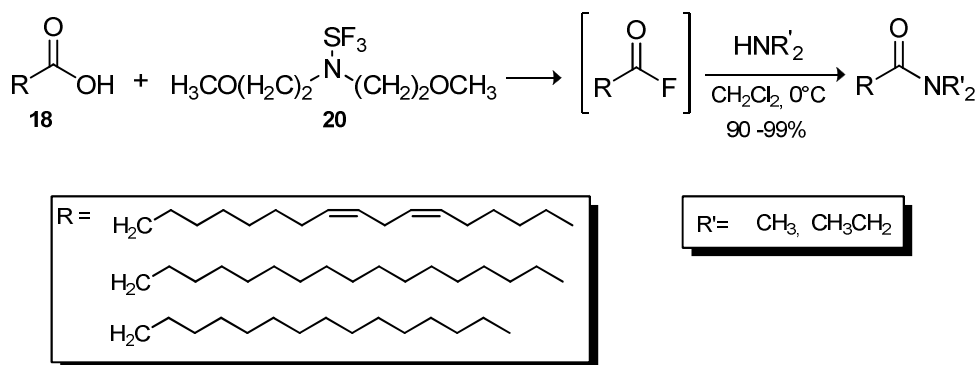
O método mais comum para a formação de amidas **19** é acilação de amina (Esquema 4). Este método envolve a condensação direta do ácido carboxílico **18** e amina ou amônia. Contudo, é necessário o uso de temperaturas superiores a 200 °C e pressão variando entre 340-700 KPa ou a utilização de catalisadores, como por exemplo, ácidos de Lewis⁷⁸.



Esquema 4 - Reação de Aminólise.

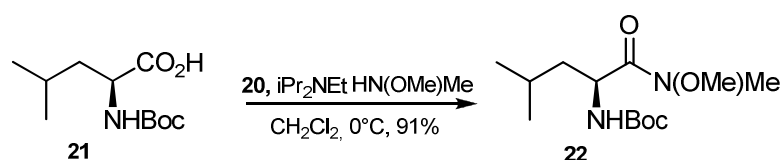
No caso da aminólise, a baixa reatividade frente a amina fica ainda mais evidente devido a presença de cadeia graxa na molécula. Segundo a literatura, alternativas para solucionar este problema podem ser converter o ácido carboxílico em um outro intermediário mais reativo, tal como haleto de acila, anidrido ou ésteres.⁷⁷ Outros métodos também podem ser utilizados, como o uso de tetrabrometo de carbono/trifenilfosfina⁷⁹, iodeto de 2-cloro-1-metilpiridina⁸⁰, entre outros. Contudo, estes métodos também apresentaram baixos rendimentos e grande dificuldade na remoção de excesso de reagentes.

Na síntese de amidas graxas, o deoxo-fluor **20** (bis-(2-metoxietil)-trifluoreto aminosulfeto) é utilizado para ativação do ácido graxo, assim forma-se um fluoreto de acila (**Esquema 5**) o qual reagirá mais facilmente com a amina para a formação da amida⁸¹.



Esquema 5 - Síntese de amidas via fluoreto de acila.

O deoxo-fluor **20** já havia sido utilizado na síntese de amidas conforme descrito por Georg⁸² na síntese de amidas de Weinreb **22** a partir de aminoácidos, tendo seus rendimentos compreendidos entre 73 e 92%. Nesse procedimento também o aminoácido é inicialmente convertido em um fluoreto de acila na presença de diisopropiletilamina (**DIPEA**). A amida de Weinreb **22** é formada posteriormente com a adição de *N*-*O*-dimetilhidroxilamina ao intermediário fluoreto de acila. (**Esquema 6**).



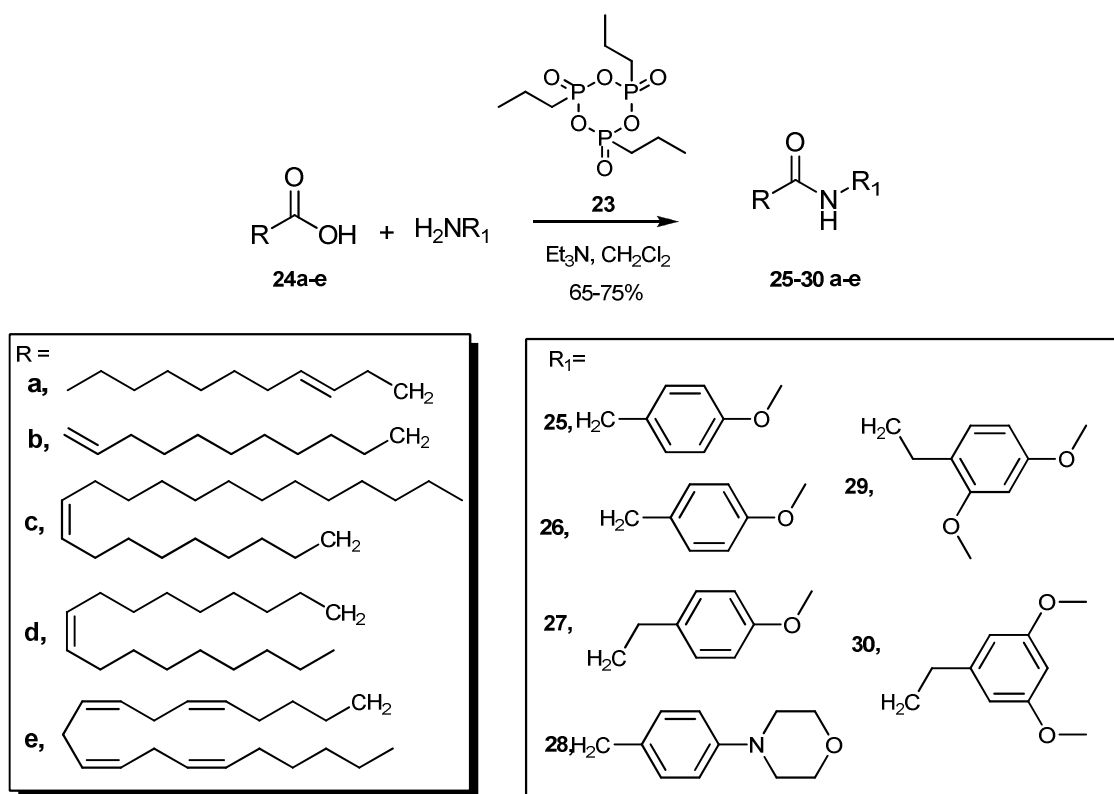
Esquema 6 - Síntese da amida de Weinreb.

Bezuglov⁸ propôs o uso de cloreto de tionila (SOCl_2) para aumentar a reatividade da cadeia graxa. O agente acilante foi usado na proporção de dez equivalentes, na presença de benzeno como solvente a 50°C por duas horas, após a retirada do excesso de reagentes e da neutralização do ácido clorídrico formado, foi adicionada então a amina de interesse. Neste procedimento, o rendimento foi inferior a 40% do esperado para a amida graxa.

Fowler⁸³, investigando a formação de cloretos de ácidos graxos, fez o uso cloreto de tionila em menores quantidades estequiométricas do que as normalmente

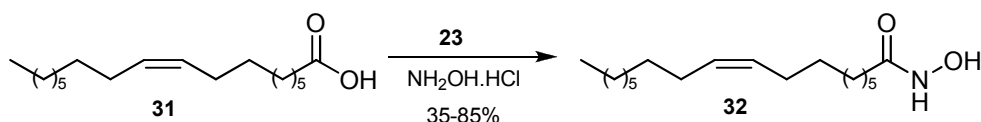
utilizadas, ficando na proporção de 1 mol do ácido graxo para 1,5 mol do agente acilante, na presença de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente por trinta minutos.

Outra metodologia propõe o uso do anidrido cíclico do ácido propilfosfônico (PPAA, **23**)⁸⁴, nas proporções molares de 4:1,2, ácido graxo:PPAA. A reação ocorreu sob agitação a temperatura ambiente, formando o anidrido misto como intermediário que posteriormente reagiu com 1,2 equivalentes das respectivas aminas para a síntese das amidas graxas (**25-30a-e**) de interesse em rendimentos de 65-75%. Segundo a literatura este reagente possui a vantagem de ser menos tóxico que os demais reagentes utilizados na síntese de anidridos⁸⁵ (**Esquema 7**)



Esquema 7 - Síntese de amidas graxas via anidrido misto, utilizando PPAA.

O uso do PPAA, para ativação de ácidos graxos também foi investigado na presença de acetonitrila e trietilamina a temperatura ambiente para formação de hidroxilamidas graxas. O anidrido misto formado a partir do ácido oléico reagiu com o cloreto de hidroxilamina durante 12h gerando as respectivas hidroxilamidas graxas⁸⁶. (**Esquema 8, Tabela 1**).

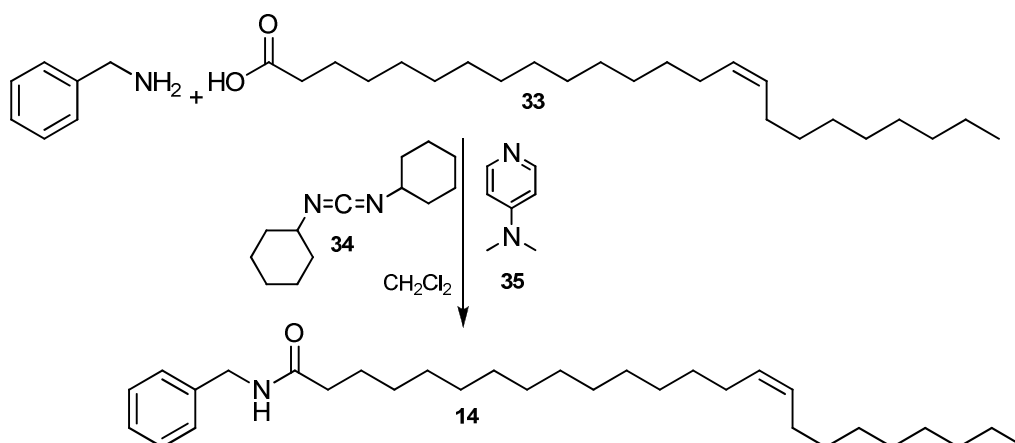


Esquema 8 - Síntese de hidroxilamidas graxas.

Tabela 1 - Rendimentos para a síntese de hidroxilamidas graxas.

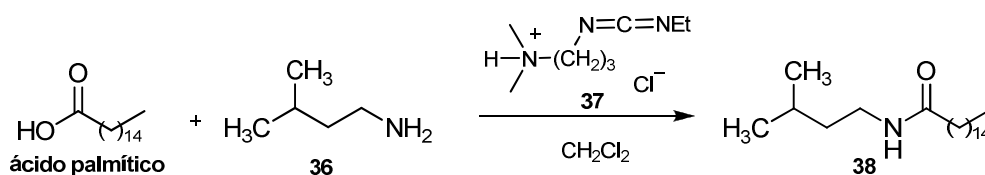
Entrada	NH ₂ OH.HCl (equiv.)	Solvente	Rendimento (%)
1	1	CH ₂ Cl ₂	35
2	2	CH ₂ Cl ₂	41
3	2	EtOAc	53
4	1	CH ₃ CN	76
5	2	CH ₃ CN	85

O uso de carbodiimidas tem sido descrito na literatura para aumentar a reatividade de ácidos carboxílicos e promover a síntese de amidas em menor tempo e temperatura de reação. Khan¹⁸ utilizou diciclohexilcarbodiimida (**DCC**, **34**) e dimetilaminopiridina (**DMAP**, **35**) na síntese da *N*-benzil-15-*Z*-tetracosenamida (**14**), amida graxa encontrada no vegetal *Lepidium meyenii* (**Esquema 8**). A reação entre a benzilamina e o ácido *cis*-15-tetracosenóico (**33**) envolvendo a formação de anidrido, que é a espécie mais reativa que sofrerá o ataque nucleofílico da amina, a fim de formar a amida desejada.



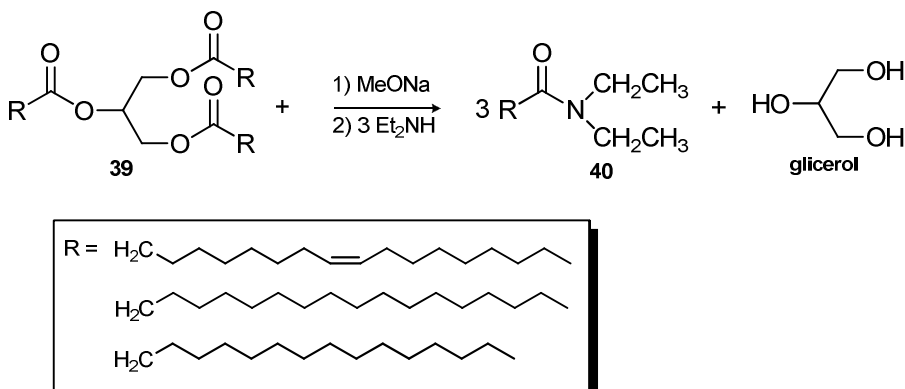
Esquema 8 - Síntese da *N*-benzil-15-*Z*-tetracosenamida.

Também utilizando uma carbodiimida, Ranger⁸⁷ descreveu a síntese de amidas graxas na presença de 1 mmol de 3-metilbutilamina (**36**), 1 mmol de ácido graxo e 1 mmol de cloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (**EDC, 37**) dissolvido em cloreto de metileno. Neste caso, o uso de EDC facilita a remoção da respectiva uréia por simples lavagem (**Esquema 9**).



Esquema 9 – Síntese de metilbutil amidas graxas utilizando EDC.

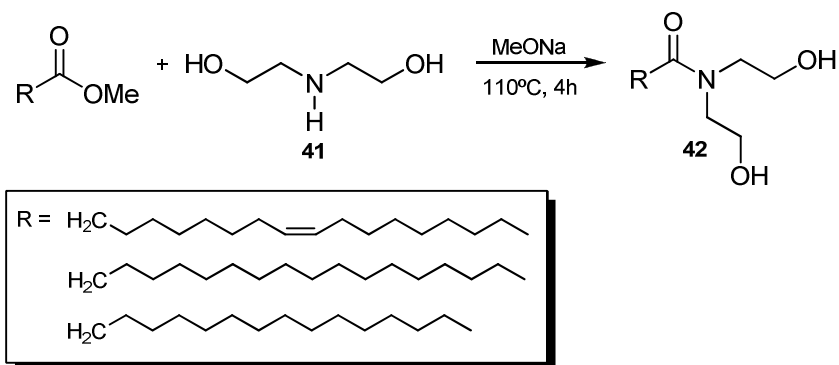
Outras rotas sintéticas também são citadas na literatura, algumas delas mostram a utilização do metóxido de sódio. Um exemplo é a síntese de dietilamidas graxas **40** a partir de triglicerídeos. A reação de **38** provenientes de óleos vegetais residuais ou gordura animal (**Esquema 10**) com metóxido de sódio produziu uma mistura de ésteres metílicos, que seguido da adição de dietilamina (**39**) levou a produção das correspondentes amidas graxas **40**⁶. Nesse estudo as dietilamidas graxas sintetizadas foram adicionadas ao diesel petroquímico e aumentaram o número de cetanos misto do combustível.



Esquema 10 - Síntese de amidas graxas a partir de triglicerídeos.

Outro exemplo da utilização do metóxido de sódio é descrito na literatura para a síntese de amidas graxas a partir do óleo da *Pongamia glabra* na presença de metóxido de sódio e dietanolamina, com agitação constante e aquecimento entre 100–110°C, gerando a amida que mais tarde foi utilizada em uma reação de polimerização⁸⁸.

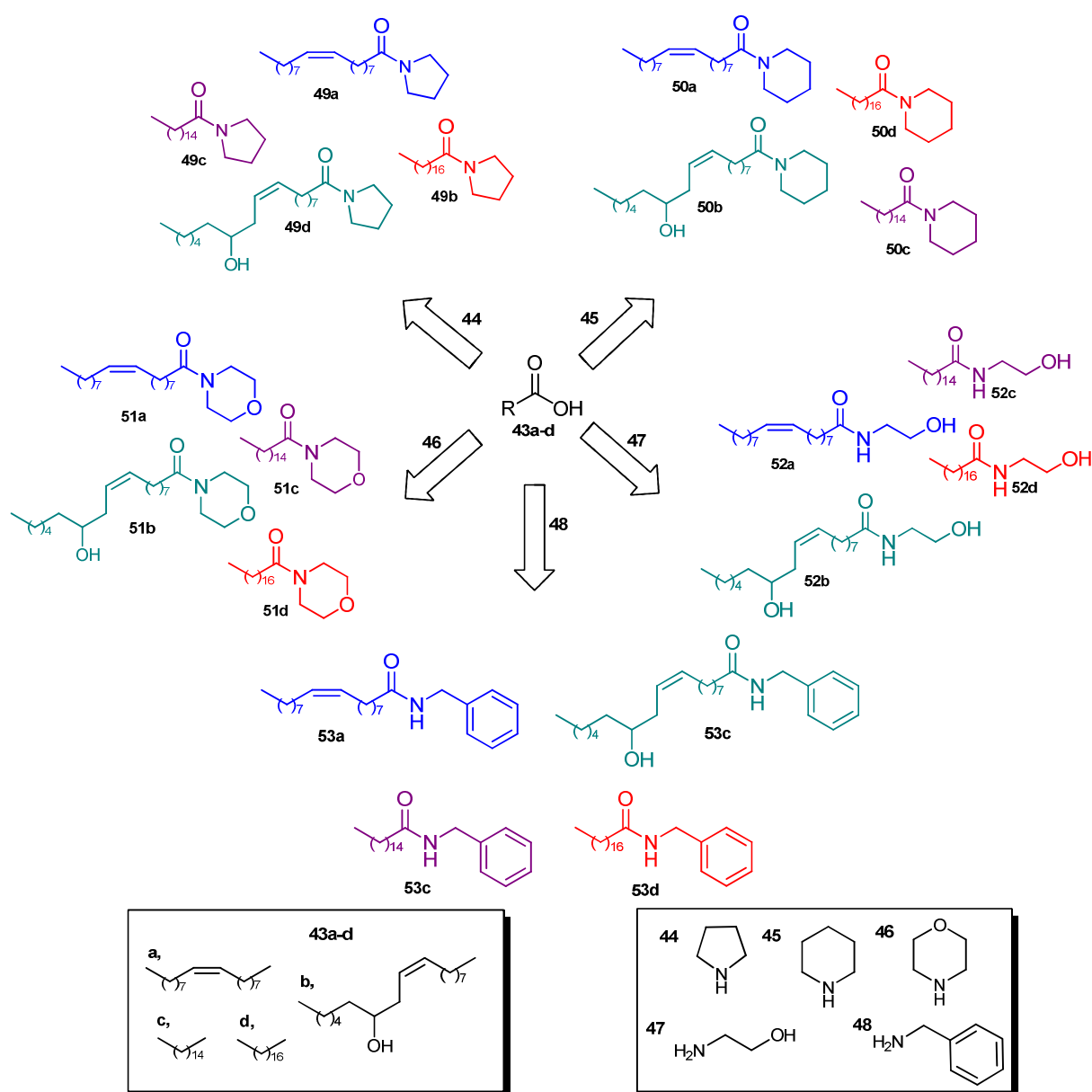
Por fim, ainda quanto a utilização do metóxido de sódio, Karak⁸⁹ sintetizou também dietanolamidas graxas **42**, reagindo o MeONa com a dietanolamina **41** utilizando aquecimento e agitação, após são adicionados os ésteres metílicos provenientes do óleo de Nahar, e assim são geradas as amidas graxas obtendo rendimento de 80%. (**Esquema 11**)



Esquema 11 - Utilização de metóxido de sódio na síntese de amidas graxas.

4. OBJETIVOS

Sintetizar novas amidas graxas, cíclicas e acíclicas derivadas da pirrolidina (44), piperidina (45), morfolina (46), etanolamina (47) e benzilamina (48) com diferentes grupos substituintes partindo de ácidos graxos provenientes de fontes renováveis. (Esquema 12).



Esquema 12 - Esquema geral para a síntese de amidas graxas

4.1 Objetivos Específicos:

- Investigar diferentes rotas sintéticas, a fim de otimizar rendimentos e minimizar custos.
- Caracterizar as novas amidas graxas (**49-53a-d**) através de Espectroscopia de Infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C .
- Avaliar a atividade citotóxica das pirrolidil amidas graxas **49a-d** na linhagem celular eritroleucêmica K562.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A síntese das amidas graxas baseou-se principalmente na similaridade estrutural de amidas apresentadas na literatura como sendo responsáveis por atividades biológicas interessantes, como por exemplo, a palmitoiletanol amida⁹⁰ (**4**), anandamida^{48, 56} (**AEA**, **5**), cis-oleamida^{41, 12} (**6**), oleiletanol amida⁹¹ (**8**) e nas macamidas¹⁸ (**11**) (**Figura 5**). Assim, para a síntese das amidas graxas, partiu-se dos ácidos graxos comerciais: ácido oléico (**43a**), ácido palmítico (**43c**) e ácido esteárico (**43d**). Neste caso, considerando a semelhança da cadeia dos ácidos graxos com as cadeias carbônicas de outras amidas descritas na literatura, como por exemplo, a oleil⁶⁴, palmitoil⁶¹ e estearil⁹² amidas.

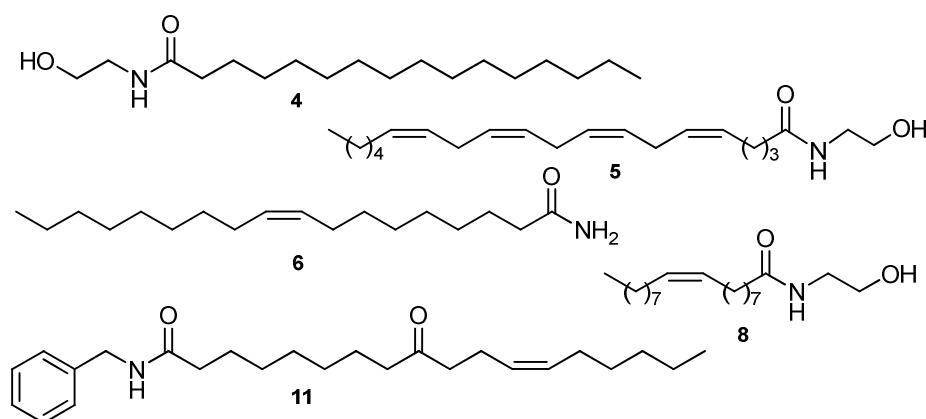
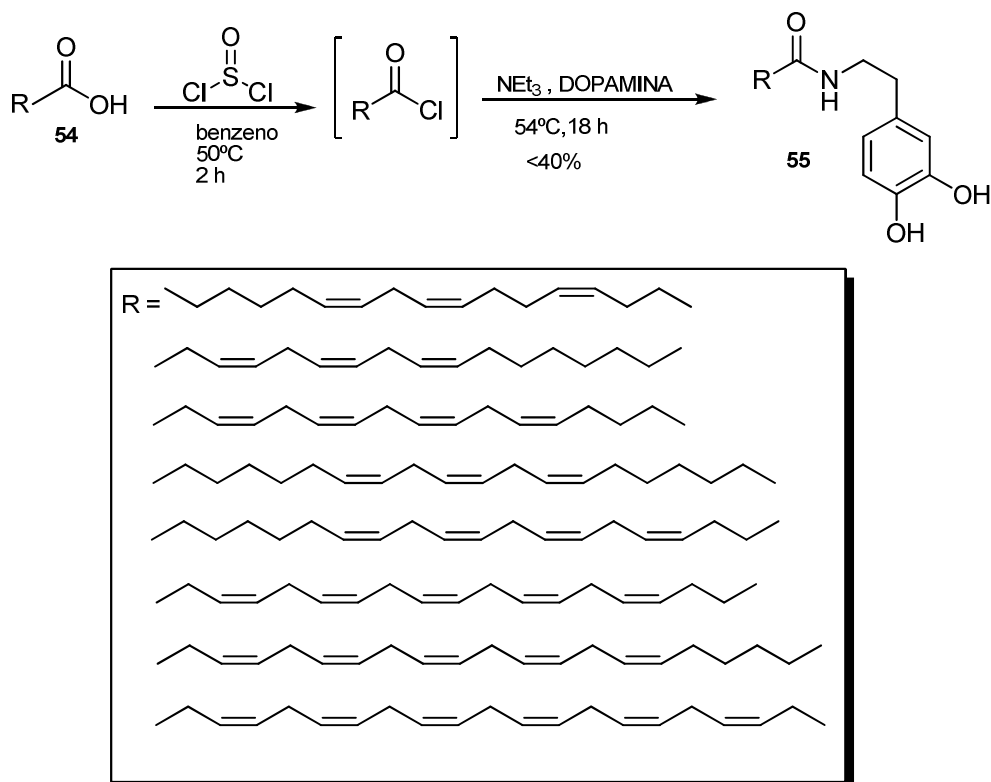


Figura 5 - Amidas graxas bioativas

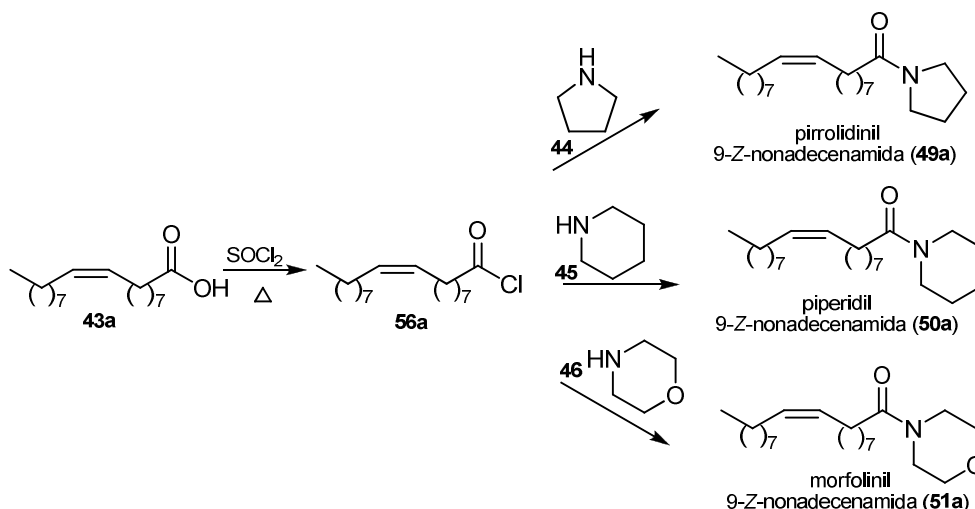
A inovação se deu pela presença das diferentes cadeias alquílicas cíclicas e acíclicas ligadas ao átomo de nitrogênio. Foram utilizadas pirrolidina (**44**), piperidina (**45**) e morfolina (**46**), etanolamina (**47**) e benzilamina (**48**), respectivamente, e a combinação destas com as diferentes cadeias graxas. Dentro deste contexto, também foram obtidas amidas graxas, inéditas na literatura, derivadas da ricinoleína, (**58**) principal componente do óleo de mamona^{94, 95}.

O procedimento descrito por Bezuglov⁸ (**Esquema 13**) na síntese das dopamidas **55** derivadas de ácidos graxos poliinsaturados serviu como base para uma das rotas de síntese das amidas graxas **49-51a** (**Esquema 14**).



Esquema 13 – Esquema de síntese das dopamidas graxas **55a-h**.

Inicialmente a síntese das amidas graxas **49-51a** foi realizada através da reação das aminas **44-46** com o cloreto de acila graxo **56a** produzido *in situ* a partir do ácido oleico (**43a**) (**Esquema 14**).



Esquema 14 - Esquema geral da reação de síntese de amidas graxas via cloreto de acila.

Para tornar o ácido graxo mais reativo frente à reação de aminólise, produziu-se o cloreto de oleíla (**56a**) através da reação entre o ácido oléico (**43a**) e SOCl_2 a 50°C sob agitação magnética por duas 2 horas. Após, foi adicionada trietilamina e a amina de interesse e então sob aquecimento de 85°C , a reação foi mantida sob agitação por 24 horas. Os resultados obtidos são mostrados na **tabela 2**.

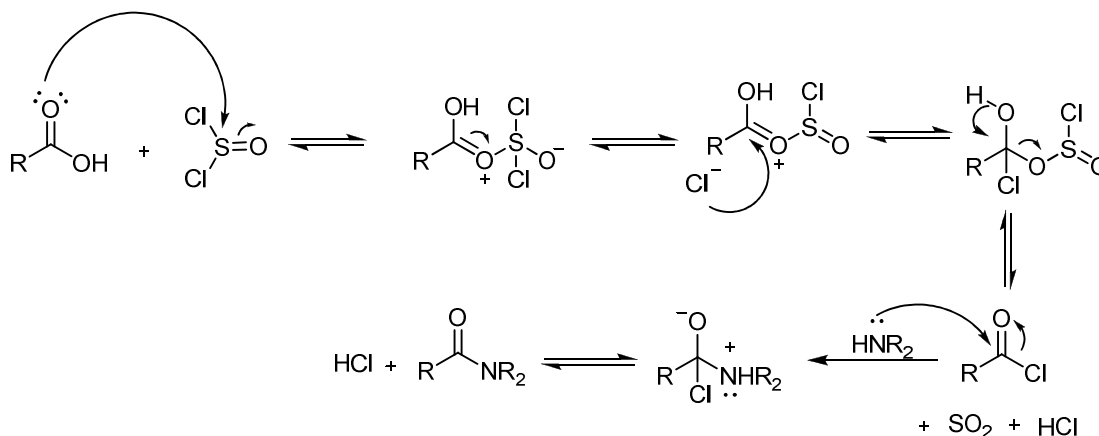
Após a reação, os compostos foram purificados através de extração líquido-líquido, utilizando diclorometano (CH_2Cl_2) e solução aquosa de ácido clorídrico, separou-se as fases, secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , filtrou-se, e evaporou-se. Em seguida foi feita a coluna cromatográfica tendo sílica-gel como fase estacionária e gradientes de hexano: acetato como eluente. Os compostos foram caracterizados por espectroscopia de Infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C .

Tabela 2 - Resultado obtido para a síntese de oleil amidas via cloreto de acila.

Entrada	Ácido graxo	Amina	Proporção molar	Temperatura	Amida Rendimento*
1	Oléico	Pirrolidina (44)	1:6	85°C	69% (49a)
2	Oléico	Piperidina (45)	1:6	85°C	51% (50a)
3	Oléico	Morfolina (46)	1:6	85°C	75% (51a)

*massa recuperada após reação sem purificação.

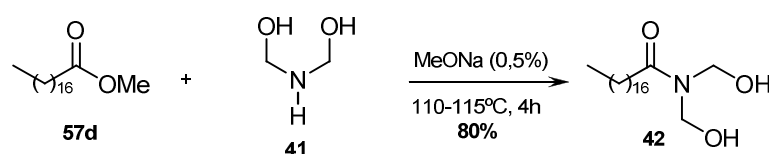
De acordo com o mecanismo⁹³ (**Esquema 15**), observa-se a formação da amida através de uma adição à carbonila, seguida de uma eliminação para gerar a amida.



Esquema 15 - Mecanismo da reação via cloreto de ácido.

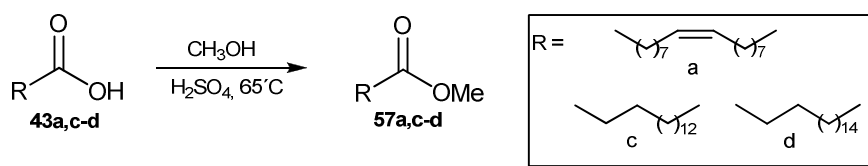
Neste caso não foi possível isolar o cloreto de ácido graxo formado o que dificultou a determinação do rendimento nesta etapa e a confirmação da conversão total do ácido graxo no correspondente cloreto de ácido. De acordo com as análises de CCD foi observada que mesmo após o tempo de 24 horas de reação restavam quantidades consideráveis dos materiais de partida. Portanto, optou-se por procurar outra rota de síntese a fim de otimizar os rendimentos dos produtos formados. Assim, a síntese de amidas graxas foi realizada via ésteres metílicos graxos.

Sabe-se que na síntese de amidas é bastante comum o uso de ésteres metílicos ou etílicos. No caso das amidas graxas, essa metodologia é pouco empregada, um exemplo foi descrito por Karak⁸⁹ na síntese da estearil dietanolamida (**42**) (**Esquema 16**).



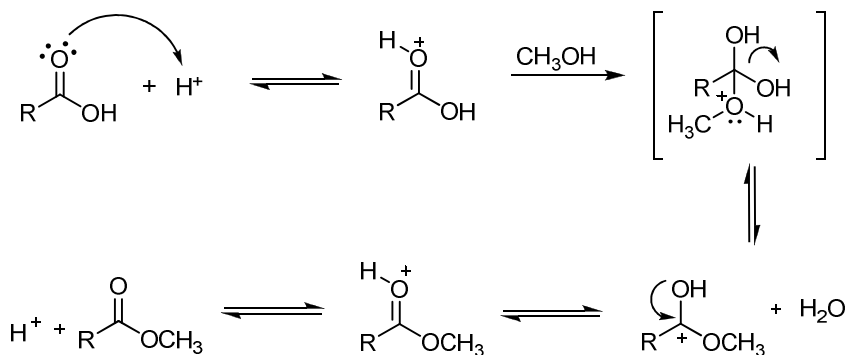
Esquema 16 – Síntese de dietanolamidas graxas via ésteres metílicos.

Para tanto, sintetizou-se os ésteres metílicos graxos (**57,c-d**) a partir da reação de esterificação de ácidos graxos (oléico, palmítico e esteárico) (**Esquema 17**) utilizando H_2SO_4 (10%) e metanol (15 mmol) a temperatura de 65°C sob agitação magnética por 4 horas. Os ésteres foram isolados em bons rendimentos após purificação (**Tabela 3**).



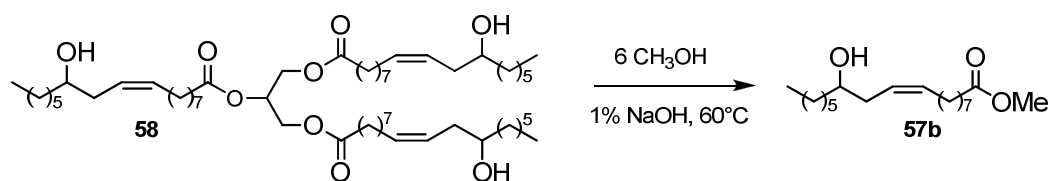
Esquema 17 - Síntese dos ésteres metílicos através de esterificação.

De acordo com o mecanismo sugerido para esterificação⁹³ (**Esquema 18**), observa-se a formação de um intermediário tetraédrico posterior ao ataque do nucleófilo e a seguir a formação do respectivo éster.



Esquema 18 - Mecanismo da reação de esterificação.

A obtenção dos ésteres graxos também se deu a partir do óleo de mamona (*ricinus communis*), o qual apresenta aproximadamente 90% de ricinoleína em sua composição^{94, 95}. A transesterificação da ricinoleína (**58**) (**Esquema 19**) utilizando NaOH (1%) na proporção 1:6, triglicerídeo:álcool sob aquecimento de 60°C por uma hora, levou a formação de ricinoleato de metila (**57b**) em bons rendimentos (**Tabela 3, entrada 4**).



Esquema 19 - Síntese do ricinoleato de metila através de transesterificação do óleo de mamona.

Todos os ésteres foram purificados através de coluna cromatográfica com sílica gel como fase estacionária e gradientes de hexano e acetato de etila como fase móvel. Os ésteres foram caracterizados por infravermelho e por GC-FID utilizando padrões obtidos comercialmente como referência .

Os espectros mostraram estiramentos referentes a carbonila em 1743, 1731, 1739 e 1743 cm^{-1} referentes aos ésteres: oleato de metila (**57a**), ricinoleato de metila (**57b**), palmitato de metila (**57c**) e estearato de metila (**57d**) respectivamente. Observou-se também os estiramentos relativos a insaturação da cadeia carbônica em 1463 cm^{-1} alusivo ao oleato de metila (**57a**) e em 1459 (**57b**) referente ao ricinoleato de metila. Na **Tabela 3** são mostrados os principais estiramentos que caracterizam estrutura dos ésteres metílicos

O espectro de Infravermelho do ricinoleato de metila (**Figura 6**) mostrou estiramento em 3414 cm^{-1} referente a hidroxila, os estiramentos em 1731 cm^{-1} e 1459 cm^{-1} se referem a carbonila e a insaturação da cadeia respectivamente e em 1178 cm^{-1} o estiramento relativo a ligação C–O do éster (**Figura 7**)

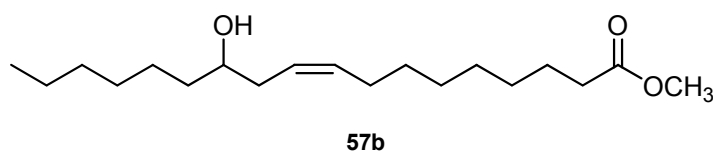


Figura 6 – Estrutura do ricinoleato de metila.

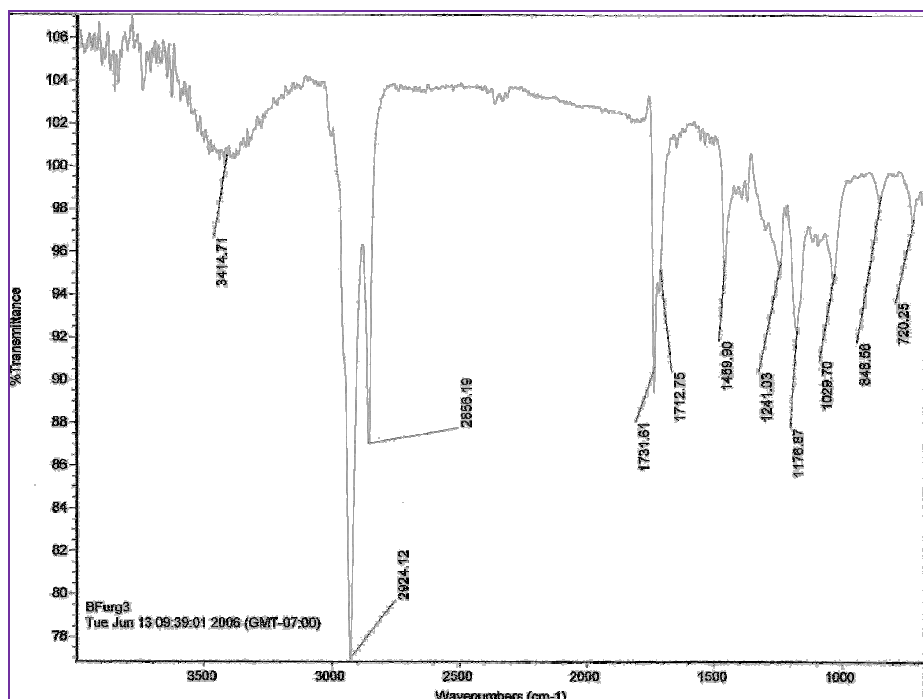
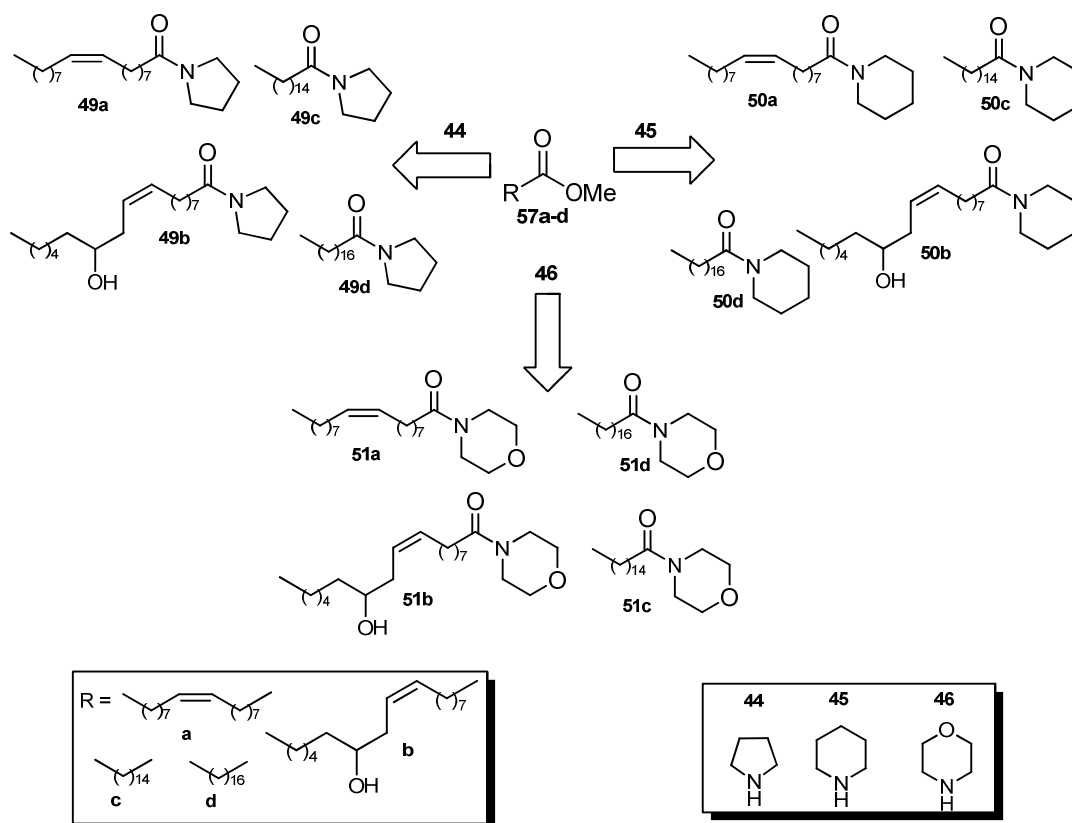


Figura 7 – Espectro de Infravermelho do ricinoleato de metila (**57b**).

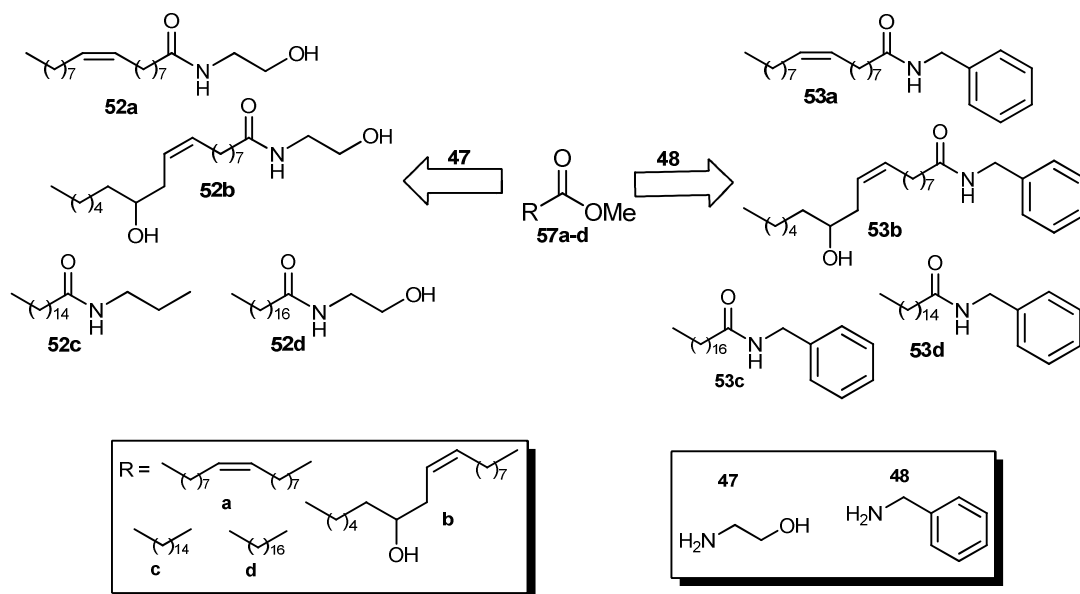
Tabela 3 - Resultados obtidos para a síntese dos ésteres metílicos.

Entrada	Ácido graxo	Rendimento	Dados de IV δ (ident.)
1	Oleico	85%, 57a	1743 (C=O) 1463 (C=C) 1170 (C–O)
2	Palmítico	83%, 57c	1739 (C=O) 1172 (C–O)
3	Estearico	94%, 57d	1743 (C=O) 1170 (C–O)
4	Ricinoleico	90%, 57b	3414 (OH) 1731 (C=O) 1459 (C=C) 1178 (C–O)

Dando continuidade os ésteres metílicos foram submetidos a reação com diferentes aminas (**44-48**), as aminas de interesse foram adicionadas na proporção de 1:6 ficando sob aquecimento de 90-130°C, refluxo e agitação constante por 24 horas (**Esquema 20**).

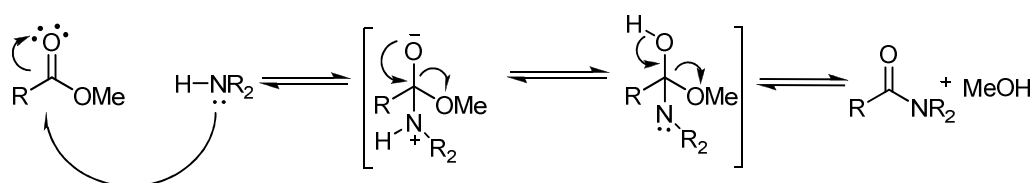


Esquema 20 – Síntese das amidas graxas cíclicas via ésteres metílicos



Esquema 21 – Síntese de amidas graxas acíclicas via ésteres metílicos.

No **Esquema 22** é demonstrado o mecanismo⁹³ para formação das amidas.



Esquema 22 - Mecanismo da reação de aminólise de ésteres metílicos.

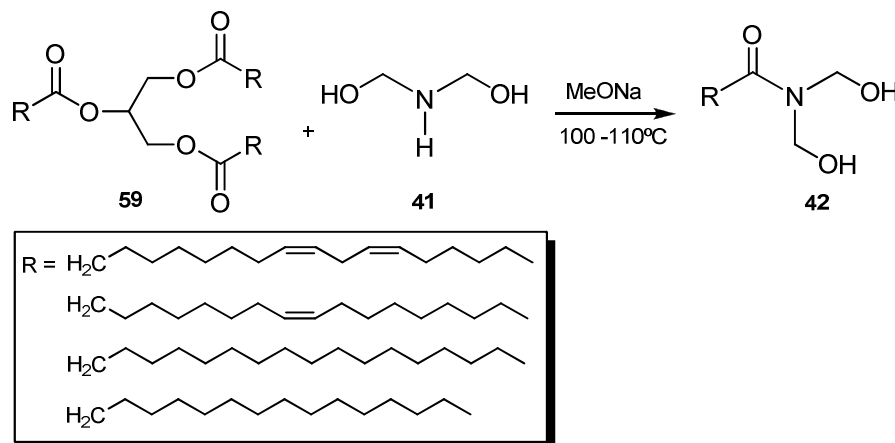
Conforme se observa na **Tabela 4**, os rendimentos variaram entre 60 e 78% (**entrada 1-12**) para as amidas após purificação através de coluna cromatográfica com sílica gel.

Tabela 4 - Resultados obtidos para a síntese de amidas graxas via ésteres graxos metílicos.

Entrada	Éster Metílico	Amina	Temperatura	Rendimento (Amida)
1	Oleato	Pirrolidina	90 °C	66% (49a)
2	Ricinoleato	Pirrolidina	90 °C	78% (49b)
3	Palmitato	Pirrolidina	90 °C	60% (49c)
4	Estearato	Pirrolidina	90 °C	67% (49d)
5	Oleato	Etanolamina	130 °C	66% (52a)
6	Ricinoleato	Etanolamina	130 °C	53% (52b)
7	Palmitato	Etanolamina	130 °C	62% (52c)
8	Estearato	Etanolamina	130 °C	88% (52d)
9	Oleato	Benzilamina	130 °C	61% (53a)
10	Ricinoleato	Benzilamina	130 °C	63% (53b)
11	Palmitato	Benzilamina	130 °C	65% (53c)
12	Estearato	Benzilamina	130 °C	60% (53d)
13	Oleato	Piperidina	90 °C	10% (50a)
14	Ricinoleato	Piperidina	90 °C	N.R (50b)
15	Palmitato	Piperidina	90 °C	6% (50c)
16	Estearato	Piperidina	90 °C	N.R (50d)
17	Oleato	Morfolina	130 °C	35% (51a)
18	Ricinoleato	Morfolina	130 °C	40% (51b)
19	Palmitato	Morfolina	130 °C	30% (51c)
20	Estearato	Morfolina	130 °C	45% (51d)

Considerando a baixa reatividade de algumas das aminas (cíclicas, formadas por 6 membros) envolvidas na reação de aminólise frente aos ésteres metílicos, possivelmente devido ao seu estado conformacional, (**Tabela 4, entradas 13-20**) buscou-se outro método de síntese para otimização dos rendimentos. Baseando-se

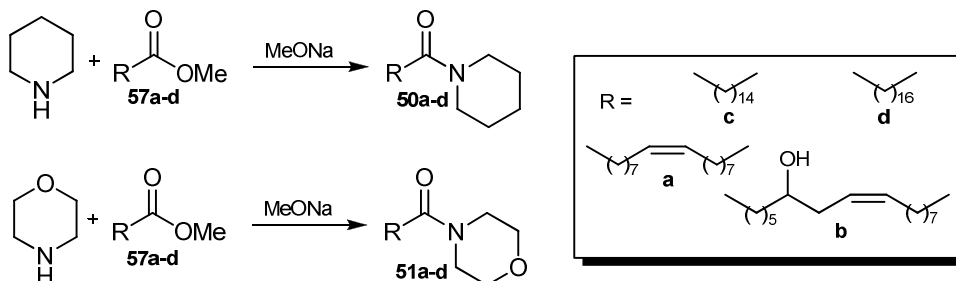
na literatura optou-se pelo uso do metóxido de sódio como catalisador, de acordo com o procedimento descrito por Ahmad⁸⁸ (**Esquema 23**) na síntese de dietanolamidas graxas (**42**).



Esquema 23 – Síntese de dietanolamidas graxas utilizando metóxido de sódio.

Iniciou-se esse procedimento pela síntese do metóxido de sódio através da utilização do metanol e sódio metálico à temperatura ambiente e agitação.

Em seguida o metóxido de sódio foi dissolvido na amina (razão molar 1:3) que posteriormente recebe o éster metílico, ficando sob aquecimento, refluxo e agitação por 24 horas. (**Esquema 24**).



Esquema 24 - Síntese de amidas graxas utilizando metóxido de sódio como catalisador

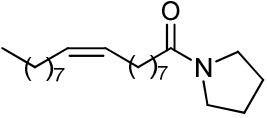
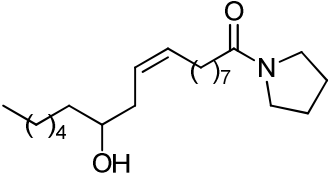
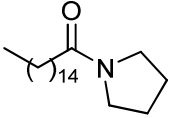
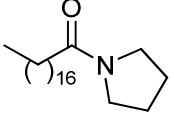
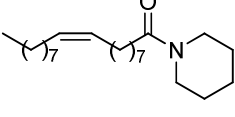
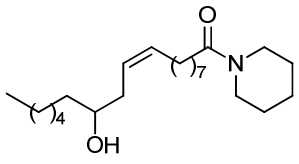
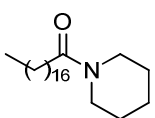
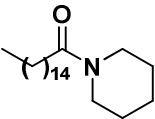
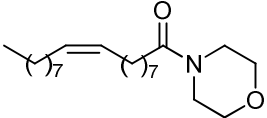
A utilização do metóxido de sódio proporcionou não só o aumento da conversão dos reagentes na amida (**Tabela 5, entrada 1-8**), mas também diminuiu a quantidade de amina usada na reação e a temperatura. Isso aconteceu porque o metóxido de sódio tem a capacidade de desprotonar a amina aumentando a sua nucleofilicidade e dessa forma tornando-a mais reativa frente a reação de acilação.

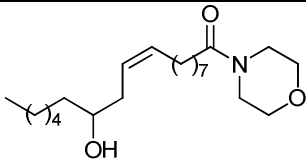
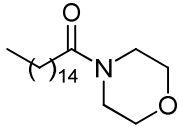
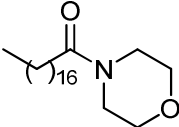
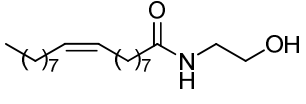
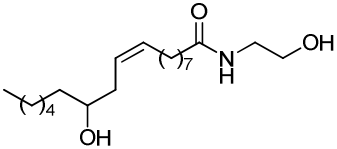
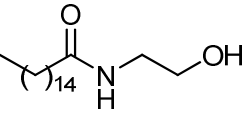
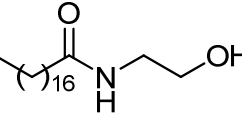
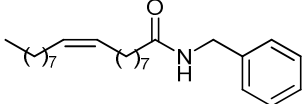
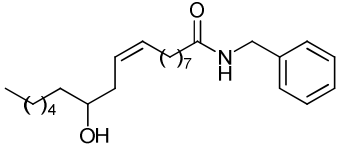
Tabela 5 - Resultados obtidos para a síntese das amidas graxas utilizando metóxido de sódio.

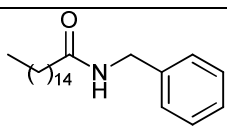
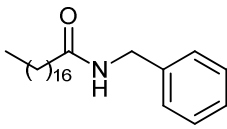
Entrada	Éster Metílico	Amina	Catalisador	Temperatura	Rendimento (Amida)
1	Oleato	Piperidina	MeONa	75 °C	72% (50a)
2	Ricinoleato	Piperidina	MeONa	75 °C	52% (50b)
3	Palmitato	Piperidina	MeONa	75 °C	75% (50c)
4	Estearato	Piperidina	MeONa	75 °C	44% (50d)
5	Oleato	Morfolina	MeONa	90 °C	57% (51a)
6	Ricinoleato	Morfolina	MeONa	90 °C	66% (51b)
7	Palmitato	Morfolina	MeONa	90 °C	75% (51c)
8	Estearato	Morfolina	MeONa	90 °C	59% (51d)

Na **tabela 6** são mostrados os nomes usuais e os determinados pela IUPAC para todas as estruturas sintetizadas neste estudo.

Tabela 6 – Estrutura e nomenclatura dos compostos 49a-d a 53a-d.

Entrada	Estrutura	Nomenclatura IUPAC	Nomenclatura usual
1	 <p>49a</p>	pirrolidil 9-Z-octadecenamida	Oleil pirrolidil amida
2	 <p>49b</p>	Pirrolidil-12-hidróxi 9-Z-octadecenamida	Ricinoleil pirrolidil amida
3	 <p>49c</p>	Pirrolidil hexadecanamida	Palmitoil pirrolidil amida
4	 <p>49d</p>	Pirrolidil octadecanamida	Estearil pirrolidil amida
5	 <p>50a</p>	Piperidil-9-Z-octadecenamida	Oleil piperidil amida
6	 <p>50b</p>	Piperidil-12-hidróxi 9-Z-octadecenamida	Ricinoleil piperidil amida
7	 <p>50c</p>	Piperidil hexadecanamida	Palmitoil piperidil amida
8	 <p>50d</p>	Piperidil octadecanamida	Estearil piperidil amida
9	 <p>51a</p>	Morfolinil 9-Z-octadecenamida	Oleil morfolinil amida

Entrada	Estructura	Nomenclatura IUPAC	Nomenclatura usual
10	 <p style="text-align: center;">51b</p>	Morfolinil-12-hidróxi 9-Z- octadecenamida	Ricinoleil mofolinil amida
11	 <p style="text-align: center;">51c</p>	Morfolinil hexadecanamida	Palmitoil morfolinil amida
12	 <p style="text-align: center;">51d</p>	Morfolinil octadecanamida	Estearil piperdil amida
13	 <p style="text-align: center;">52a</p>	N-2-Hidroxietil 9-Z- octadecenamida	Oleil etanolamida
14	 <p style="text-align: center;">52b</p>	N- 2-hidroxietil-12- hidróxi 9- Z-octadecenamida	Ricinoleil etanolamida
15	 <p style="text-align: center;">52c</p>	N-(2-Hidroxietil) hexadecanamida	Palmitoil etanolamida
16	 <p style="text-align: center;">52d</p>	N- (2-Hidroxietil) octadecanamida	Estearil pirrolidil amida
17	 <p style="text-align: center;">51a</p>	Benzil-9-Z-octadecenamida	Oleil benzilamida
18	 <p style="text-align: center;">51b</p>	Benzil-12-hidróxi-9-Z- octadecenamida	Ricinoleil benzilamida

Entrada	Estrutura	Nomenclatura IUPAC	Nomenclatura usual
19	 <p>51c</p>	Benzil hexadecanamida	Palmitoil benzilamida
20	 <p>51d</p>	Benzil octadecanamida	Estearil benzilamida

Após a purificação por coluna cromatográfica, as amidas foram encaminhadas para caracterização por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{13}C e ^1H e Infravermelho. Através do conjunto dessas análises foi possível comprovar a estrutura das amidas graxas.

Para a série derivada da pirrolidina foi observado nos espectros de infravermelho dos compostos **49a**, **b**, **c**, e **d** os estiramentos em 1647, 1627, 1636 e 1637 cm^{-1} , respectivamente, referente a carbonila da amida. No caso do composto **49a** (**Figura 8**) foi observada a insaturação na cadeia graxa caracterizada pelo estiramento em 1428 cm^{-1} (**Figura 9**).

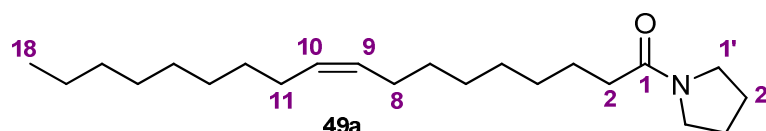


Figura 8 – Estrutura da oleil pirrolidil amida (**49a**).

O composto **49a** (**Figura 8**) apresentou no espectro de ressonância magnética de ^1H (**Figura 10**) um multiplete em 5,3 ppm relativo aos dois hidrogênios vinílicos H9 e H10, um duplo triplete em 3,5 ppm referente aos hidrogênios α -N (4H1'), um triplete em 2,2 ppm referente aos hidrogênios α -carbonila (2H2), um multiplete em 1,7-2,1 ppm referente aos hidrogênios β -N (4H2') e hidrogênios alílicos H8 e H11. Os hidrogênios β -carbonila (2H3) e os vinte hidrogênios metilênicos da cadeia graxa foram observados em 1,65 ppm e 1,2-1,4 ppm, respectivamente, na

forma de dois multipletes. Os três hidrogênios (3H18) referentes a metila terminal da cadeia foram observados na forma de um triplete em 0,8ppm. No de RMN de ^{13}C (**Figura 11**), observa-se o sinal referente a carbonila de amida em 170 ppm, em 130 ppm referente aos carbonos vinílicos e em 45 ppm encontra-se o sinal que caracteriza os carbonos C-N(2C1').

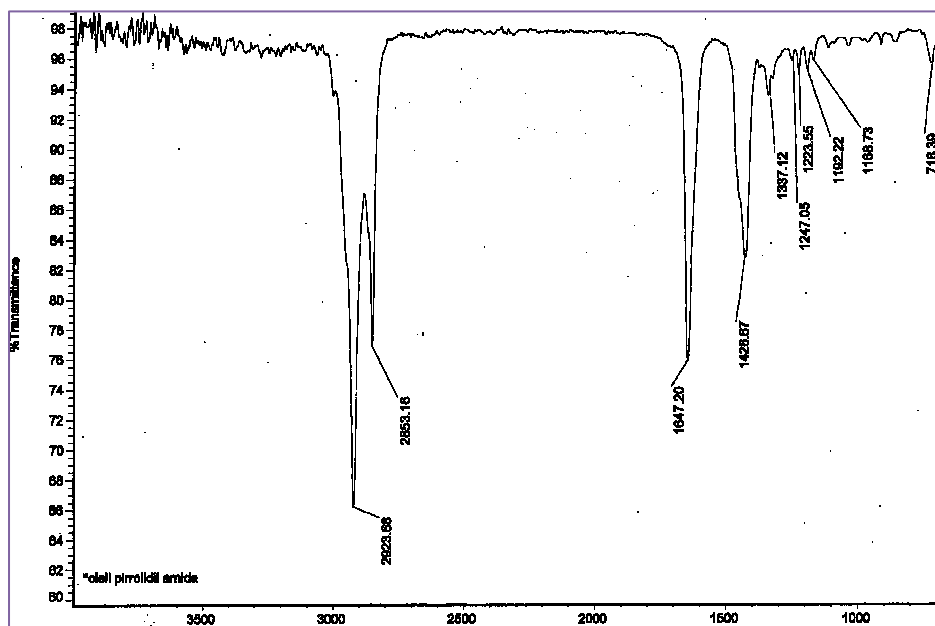


Figura 9 - Espectro de Infravermelho da oleil pirrolidil amida (**49a**).

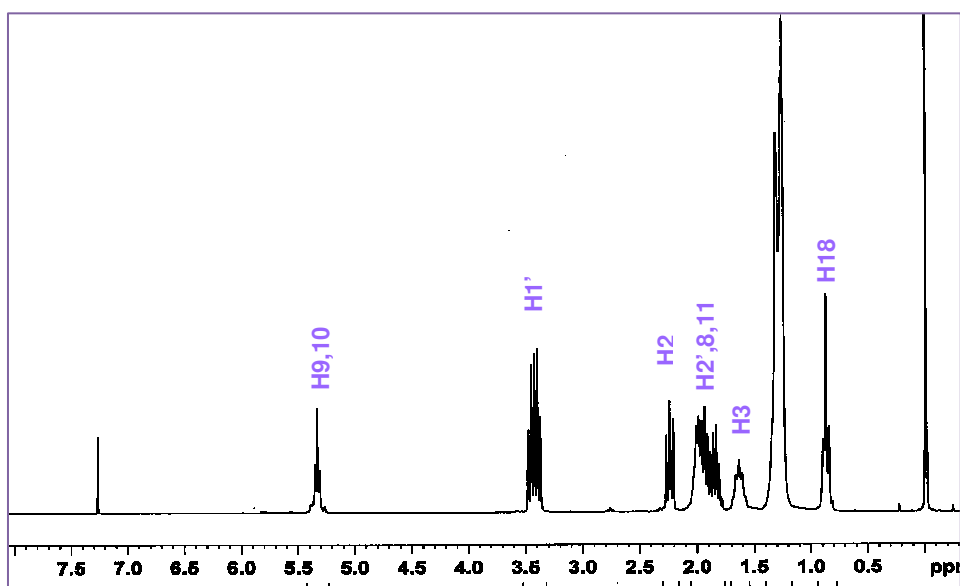


Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H da oleil pirrolidil amida (**49a**)

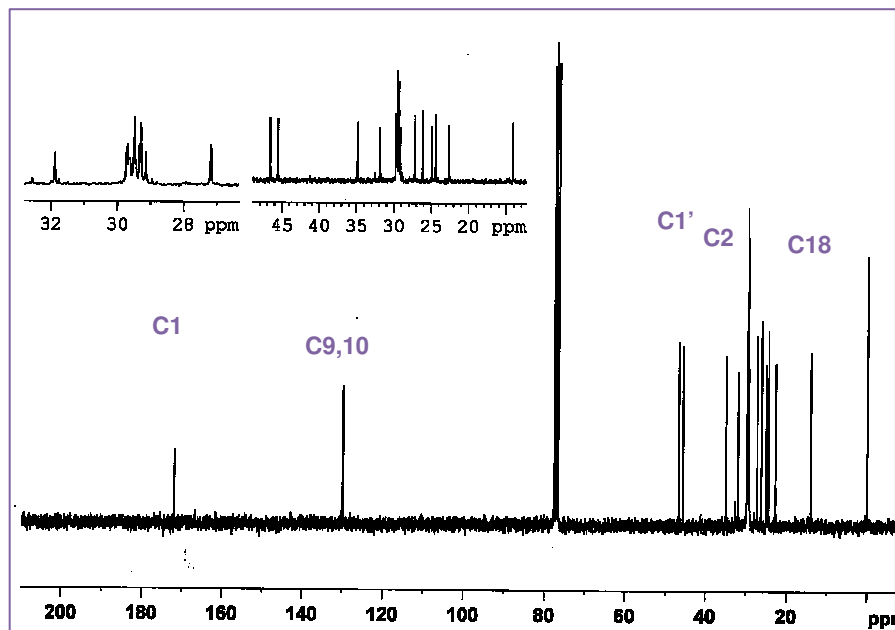


Figura 11 - Espectro de RMN ^{13}C da oleil piperidil amida (**49a**).

Na série derivada da piperidina observou-se nos espectros de infravermelho dos compostos **50a**, **b**, **c** e **d** estiramentos em 1629, 1627, 1647 e 1651 cm^{-1} relativos a carbonila de amida, respectivamente. O espectro de infravermelho do composto **50c** (**Figura 12**) é apresentado na **Figura 13**.

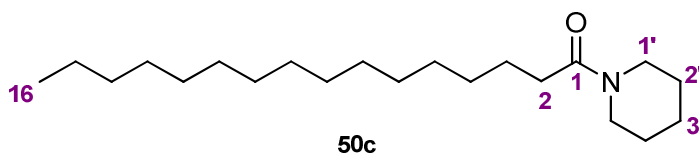


Figura 12 – Estrutura da Palmitoil piperidil amida (**50c**)

Na caracterização do composto **50c** (**Figura 12**) foi observado no espectro de ressonância magnética de ^1H (**Figura 14**) um multiplete em 3,5 ppm referente aos hidrogênios $\alpha\text{-N}$ (4H1'), um triplete em 2,3 ppm relativo aos hidrogênios $\alpha\text{-carbonila}$ (2H2), e dois multipletes em 1,65-1,55 ppm referente aos hidrogênios $\beta\text{-carbonila}$ (2H3) bem como os hidrogênios $\gamma\text{-}\beta\text{-N}$ (4H2'e 2H3). Os Os vinte e quatro

hidrogênios metilênicos da cadeia graxa foram observados em 1,25 ppm, respectivamente, na forma de um multiplete. Os três hidrogênios (3H16) referentes a metila terminal da cadeia foram observados na forma de um triplete em 0,88 ppm. No de RMN de ^{13}C (**Figura 15**), observa-se o sinal referente a carbonila de amida em 171 ppm, e em 45 ppm encontra-se o sinal que caracteriza os carbonos C-N (C1').

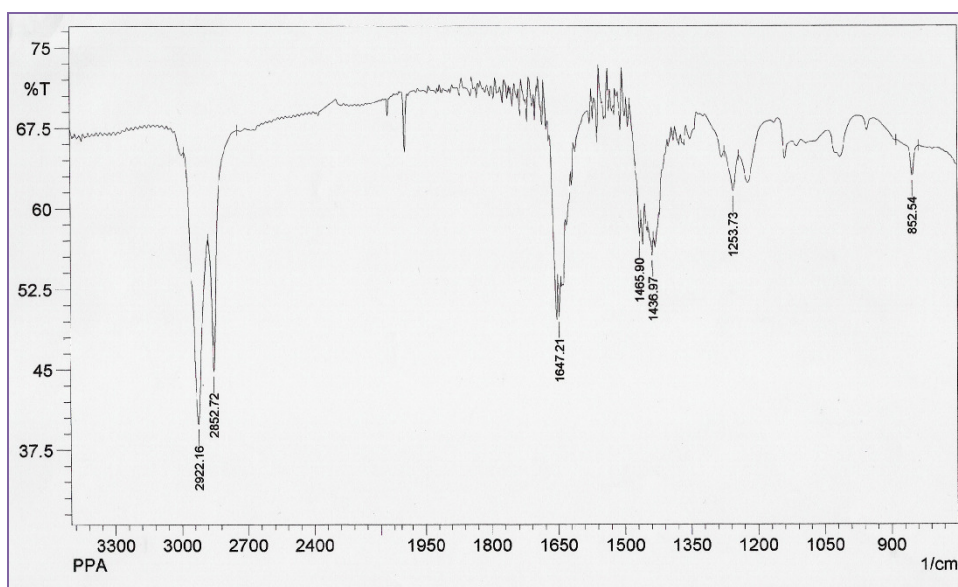


Figura 13 – Espectro de Infravermelho da palmitoil piperidil amida (**50c**).

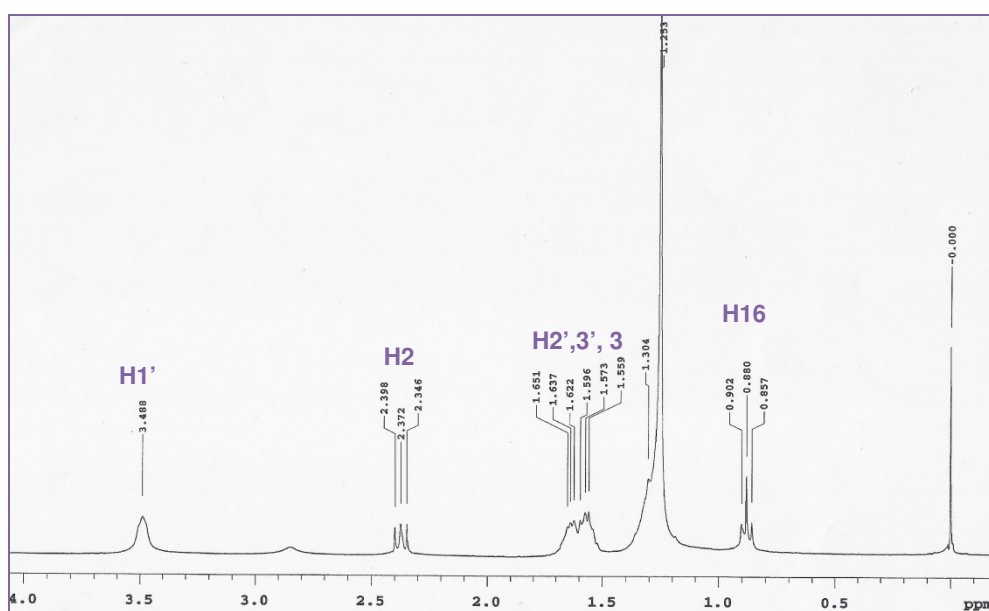


Figura 14 – Espectro de RMN de ^1H da palmitoil piperidil amida (**50c**)

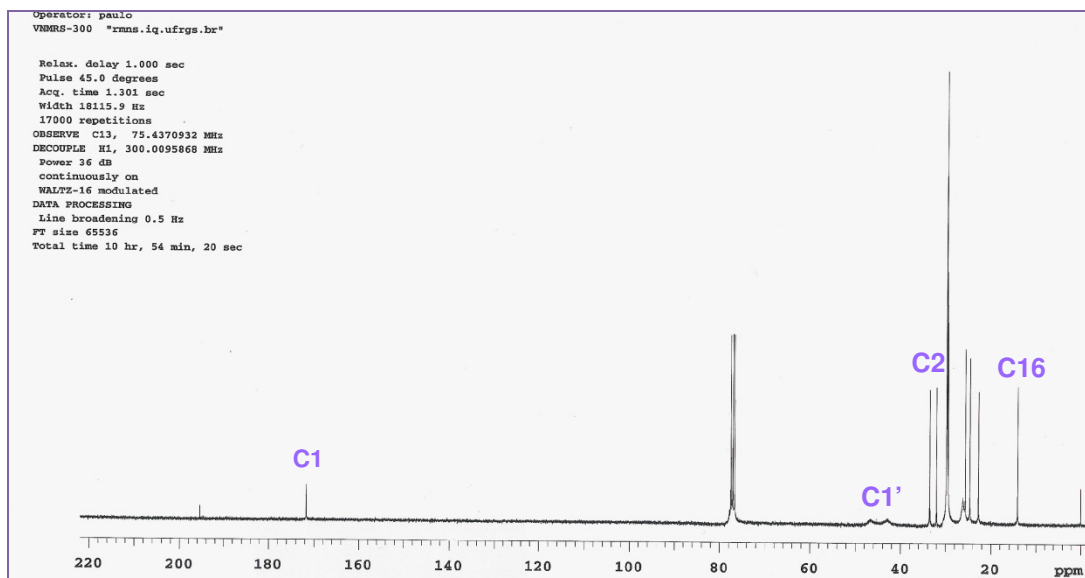


Figura 15 – Espectro de RMN de ^{13}C da palmitoil piperidil amida (**50c**).

Para a série derivada da morfolina foi observado nos espectros de infravermelho dos compostos **51a**, **b**, **c** e **d** estiramentos em 1643, 1624, 1641 e 1641 cm^{-1} referentes a carbonila de amida, respectivamente. No caso do composto **51d** (**Figura 16**) foi observada ligação C-O do anel oxigenado caracterizada pelo estiramento em 1111 cm^{-1} (**Figura 17**).

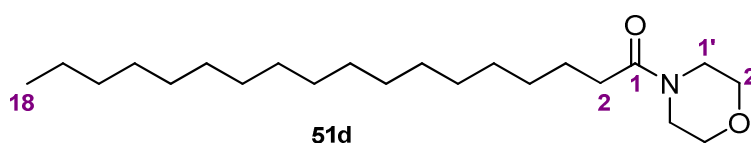


Figura 16 – Estrutura da Estearil morfolinil amida (**51d**)

O composto **51d** (**Figura 16**) demonstrou no espectro de ressonância magnética de ^1H (**Figura 18**) multiplete em 3,6 ppm referente aos hidrogênios $\alpha\text{-O}$ ($4\text{H}2'$) e dois dos quatro quatro hidrogênios $\alpha\text{-N}$ ($2\text{H}1'$), outros dois hidrogênios $\alpha\text{-N}$ ($2\text{H}2'$) caracterizam-se pelo multiplete presente em 3,4 ppm, um triplete em 2,25 ppm refere-se aos hidrogênios $\alpha\text{-carbonila}$ ($2\text{H}2$), e um multiplete 1,55 ppm referente aos hidrogênios $\beta\text{-carbonila}$ ($2\text{H}3$). Observou-se na forma de um multiplete, os vinte e oito hidrogênios metilênicos da cadeia graxa em 1,25 ppm. E os três hidrogênios

H18 relativos a metila terminal da cadeia foram observados na forma de um triplete em 0,8 ppm. No de RMN de ^{13}C (**Figura 19**), observou-se o sinal referente a carbonila de amida em 172 ppm, o sinal em 67 ppm refere-se aos carbonos $\alpha\text{-O}$ (C2') e em 42 ppm encontra-se o sinal que caracteriza os carbonos C-N (C1').

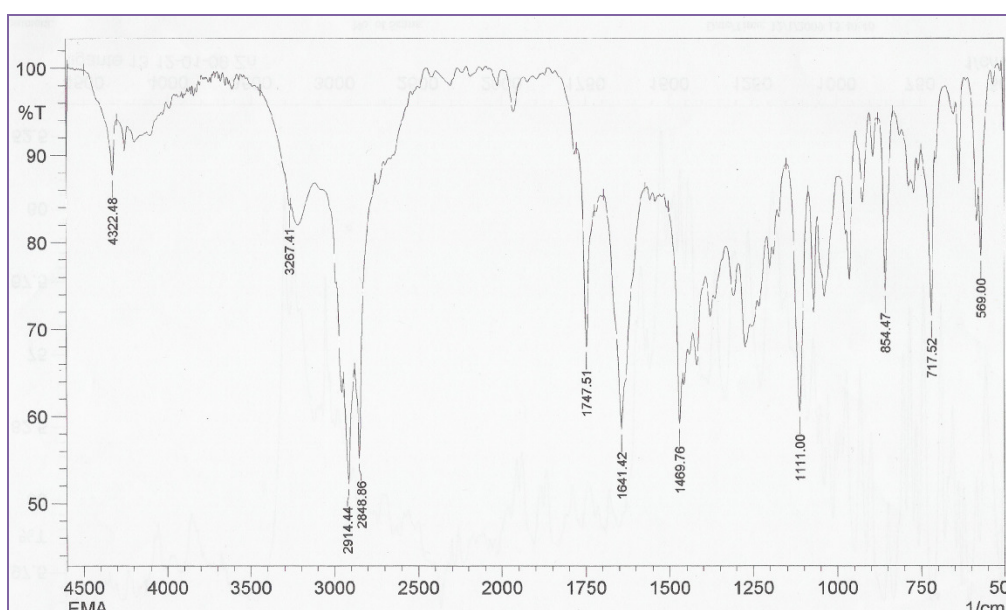


Figura 17 – Espectro de Infravermelho da estearil morfolinil amida (**51d**).

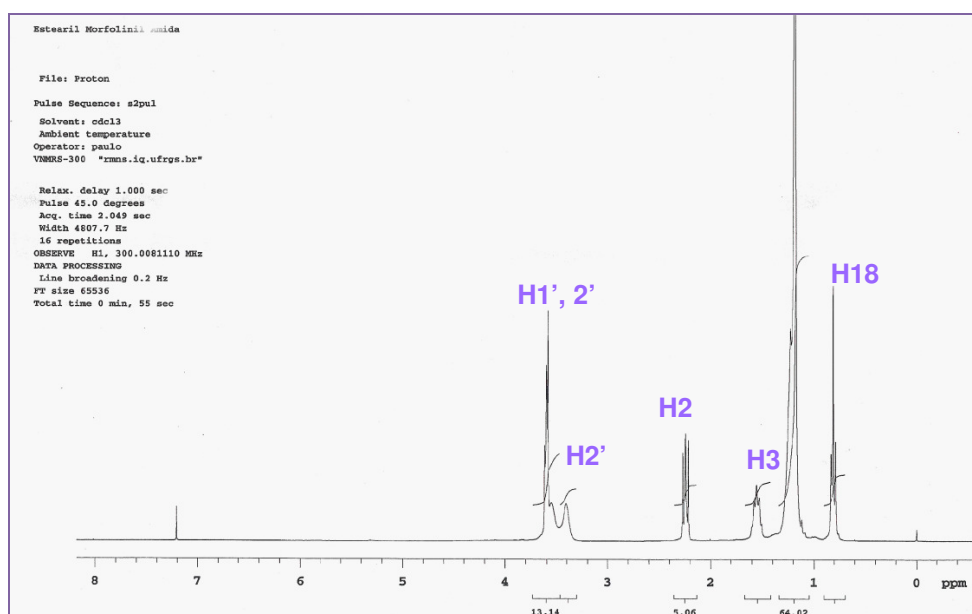


Figura 18 – Espectro de RMN de ^1H da estearil morfolinil amida (**51d**)

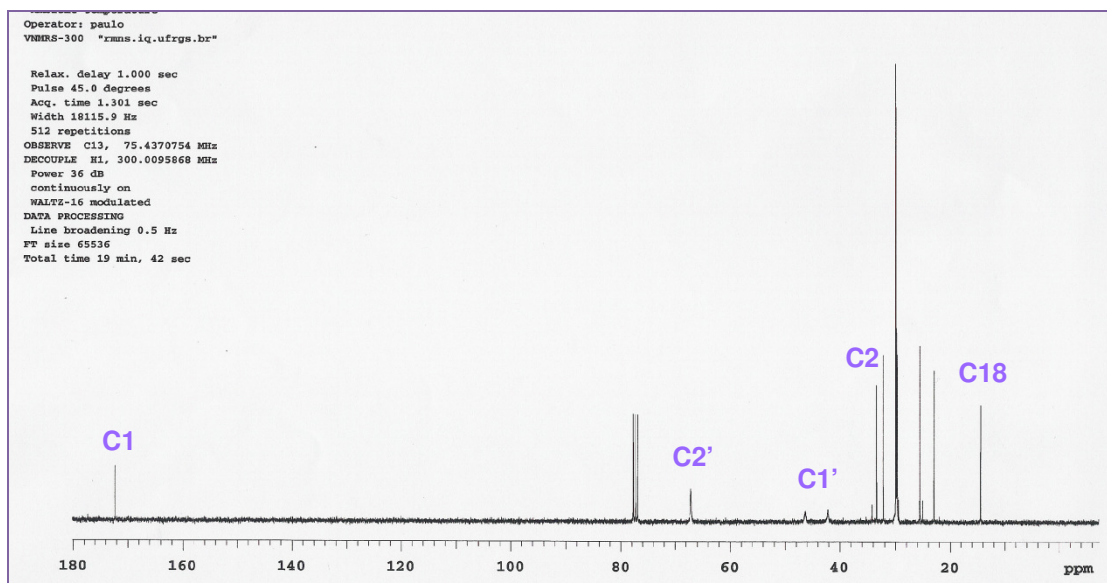


Figura 19 – Espectro de RMN de ^{13}C da estearil morfolinil amida (**51d**).

Na série derivada da etanolamina foi observado nos espectros de infravermelho dos compostos **52a**, **b**, **c** e **d** estiramentos característicos da carbonila de amida em 1643, 1643, 1643 e 1641 cm^{-1} , respectivamente. O composto **52b** (Figura 20) apresentou estiramento característico a instauração em 1465 cm^{-1} e em 3294 cm^{-1} estiramento relativo a presença da hidroxila da cadeia graxa e ao NH da estrutura (Figura 21).

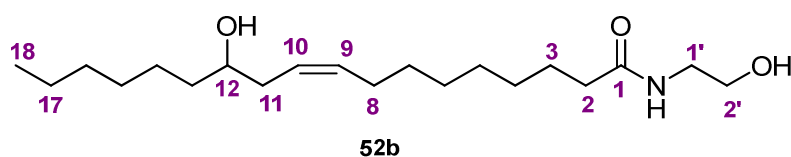


Figura 20 – Estrutura da ricinoleil etanolamida (**52b**).

Na caracterização por ressonância magnética de ^1H (Figura 22) o composto **52b** (Figura 8) demonstrou no espectro um sinal alargado em 6,6 ppm referente ao hidrogênio ligado ao NH (1NH), dois multipletes em 5,5-5,3 ppm relativo aos dois hidrogênios vinílicos H10 e H9, dois multipletes em 3,7-3,5 ppm referente aos

hidrogênios α -N (2H1') e α -O (2H2'), em 3,4 ppm observou-se um multiplete relativo aos hidrogênios das hidroxilas terminal (1OH) e presente na cadeia graxa (1OH), um multiplete em 2,2 ppm referente aos hidrogênios α -carbonila (2H2) e aos hidrogênios alílicos H8 (2H8), e em 2,0 ppm observou-se um multiplete referente os demais hidrogênios alílicos H11 (2H11). Os hidrogênios β -carbonila (2H3) apresentaram um multiplete em 1,6 ppm e os hidrogênios metilênicos da cadeia graxa foram observados em 1,3ppm na forma de um multiplete. Os três hidrogênios referentes a metila terminal da cadeia (3H18) foram observados na forma de um triplete em 0,85ppm. No de RMN de ^{13}C (**Figura 23**), observa-se o sinal referente a carbonila de amida em 174 ppm, em 132 e 125 ppm encontram-se os carbonos vinílicos C10 e C9 respectivamente, em 71 e 61 ppm observou-se os sinais referentes aos carbonos carbinólicos (C2' e C12) e em 42 ppm encontra-se o sinal que caracteriza o carbono C-N (C1').

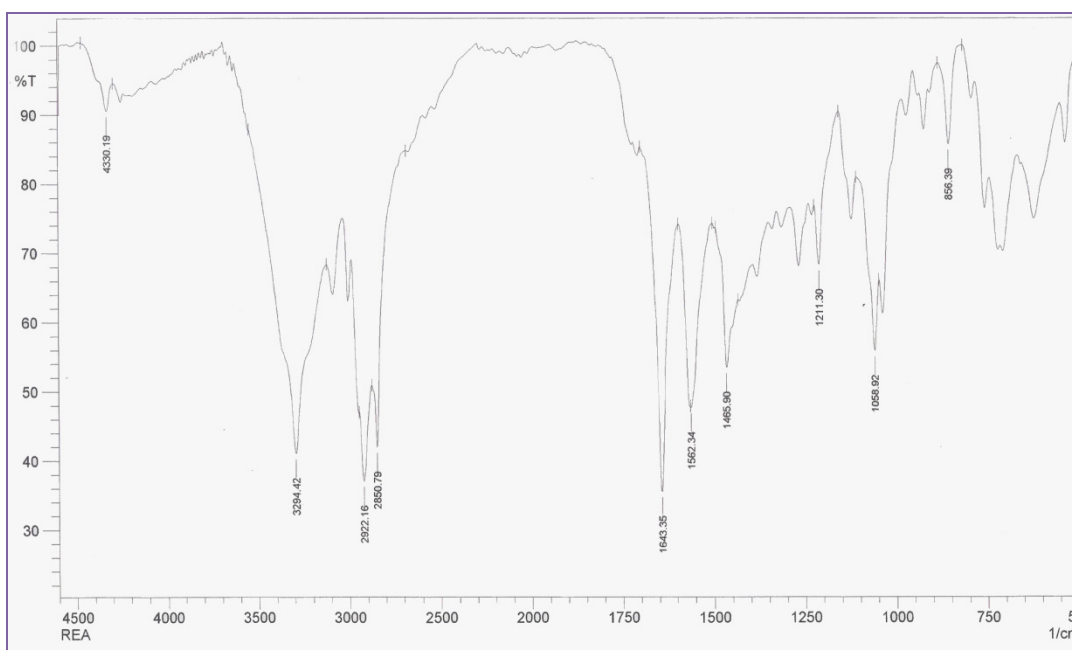


Figura 21 – Espectro de Infravermelho da ricinoleil etanolamida (**52b**).

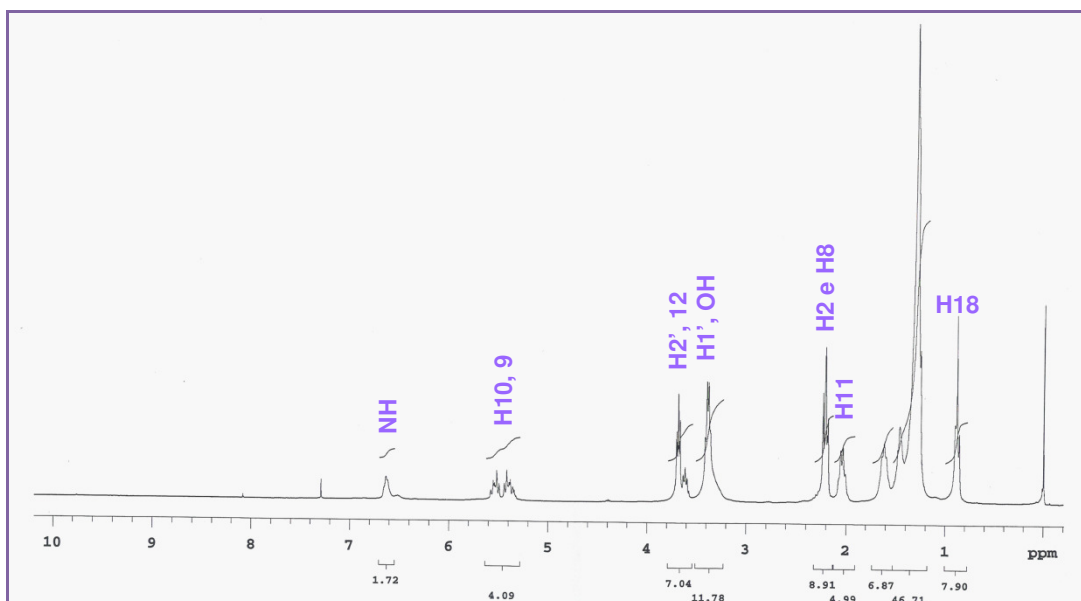


Figura 22 – Espectro de RMN de ^1H da ricinoleil etanolamida (**52b**).

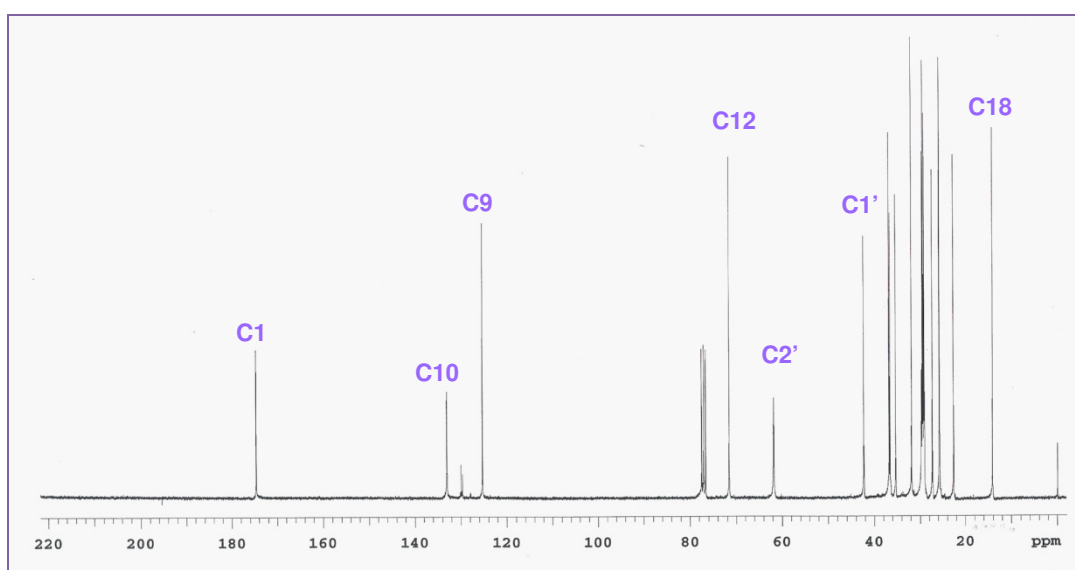


Figura 23 – Espectro de RMN de ^{13}C da ricinoleil etanolamida (**52b**).

Para a série derivada da benzilamina foi observado nos espectros de Infravermelho dos compostos **53 a**, **b**, **c** e **d** os estiramentos em 1641, 1639, 1631 e 1637 cm^{-1} correspondentes a carbonila da amida respectivamente. Para o composto **53a** (Figura 24) em 1454 cm^{-1} observa-se o estiramento referentes a insaturação presente na cadeia graxa e em 3298 o estiramento que caracteriza a presença do anel aromático (Figura 25).

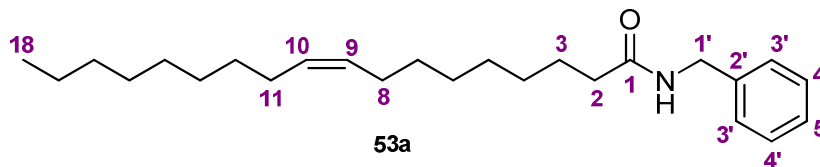


Figura 24 – Estrutura da oleil benzilamida (**53a**).

O composto **53a** (**Figura 24**) demonstrou no espectro de ressonância magnética de ^1H (**Figura 26**) um multiplete em 7,35-7,25 relativo aos cinco hidrogênios aromáticos (2H3', 2H4' e 1H5'), um sinal alargado em 6,0 ppm referente ao hidrogênio ligado ao N (1NH), multiplete em 5,3 ppm relativo aos dois hidrogênios vinílicos H9 e H10, um dubleto em 4,4 ppm referente aos hidrogênios α -N (2H1'), um triplete em 2,2 ppm referente aos hidrogênios α -carbonila (2H2), um multiplete em 1,9 ppm referente aos hidrogênios alílicos H8 e H11. Observou-se os hidrogênios β -carbonila (2H3) na forma de um multiplete em 1,6 ppm e um multiplete em 1,2 ppm referente aos vinte hidrogênios metilênicos da cadeia graxa. Os três hidrogênios H18 referentes a metila terminal da cadeia foram observados na forma de um triplete em 0,87 ppm. No de RMN de ^{13}C (**Figura 27**), observa-se o sinal referente a carbonila de amida em 173 ppm, em 129 ppm referente aos carbonos vinílicos, em 138, 128-126 os sinais referentes aos carbonos presentes no anel aromático e em 43 ppm encontra-se o sinal que caracteriza os carbonos C-N (C1').

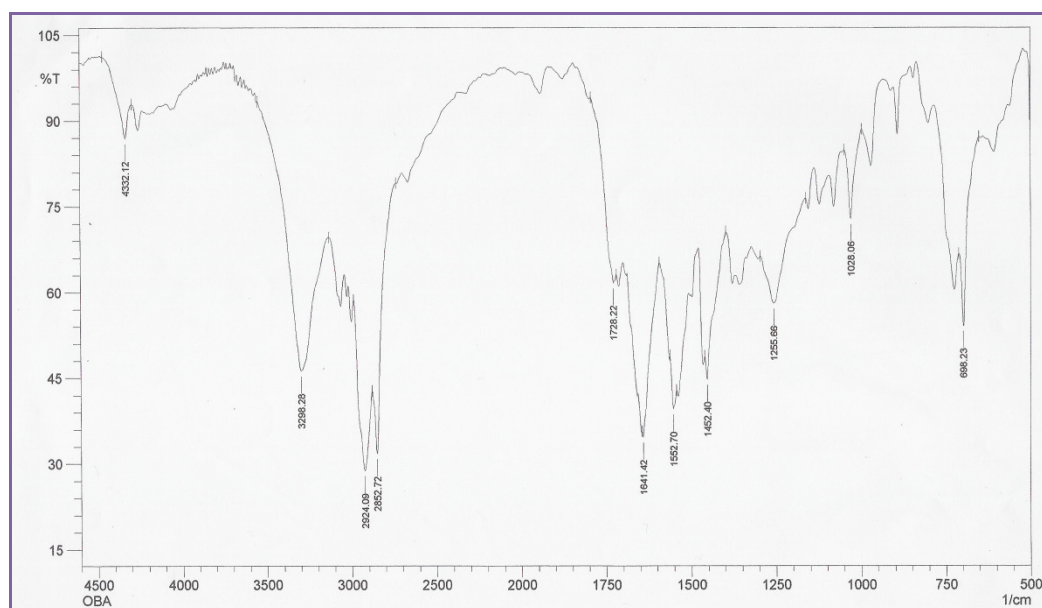


Figura 25 – Espectro de Infravermelho da oleil benzilamida (**53a**).

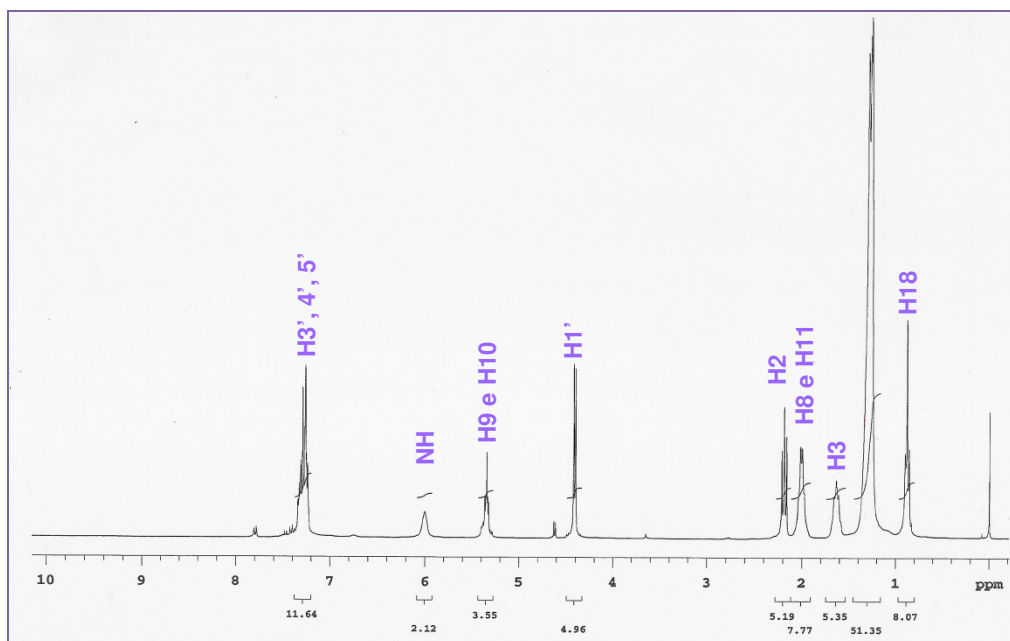


Figura 26 – Espectro de RMN de ^1H da oleil benzilamida (53a).

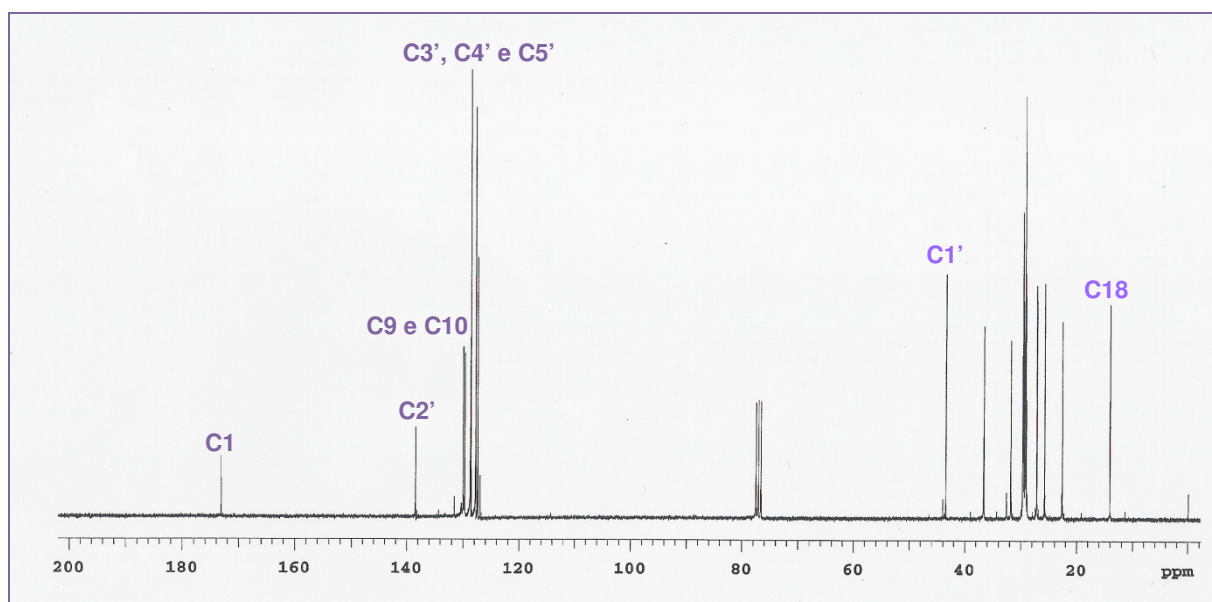


Figura 27 – Espectro de RMN de ^{13}C da oleil benzilamida (53a).

Na **tabela 7** observam-se individualmente os principais dados espectroscópicos dos compostos **49-53a-d**.

Tabela 7 – Dados de Espectroscopia para identificação dos compostos

Entrada	Estrutura	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	IV
		δ (m, n°, ident)	δ (n°, ident)	δ (ident)
1	49a	5.3 (m, 2H, HC=CH); 3.4 (dt, 4H, α-N); 1.9 (m, 4H, β-N);	171 (1C, C=O); 129 (2C, C=C); 45 (2C, C-N)	1647 (C=O); 1428 (C=C)
2	49b	5.5 (q, 1H, HC=CH); 5.4 (q, 1H, HC=CH); 3.7 (m, 1H, OH);	171 (1C, C=O); 132 e 125 (2C, C=C); 71 (1C, C-OH).	1627 (C=O); 1448 (C=C); 3412 (C-OH)
3	49c	3.5 (dt, 4H, α-N) 2.3 (t, 2H, α-C=O) 1.9 (m, 4H, β-N)	171 (1C, C=O); 46 (2C, C-N);	1636 (C=O)
4	49d	3.5 (dt, 4H, α-N) 2.3 (t, 2H, α-C=O) 1.9 (m, 4H, β-N)	171 (1C, C=O); 46 (2C, C-N)	1637 (C=O)
5	50a	5.4 (m, 2H, HC=CH); 3.5 (m, 4H, α-N); 1.6 (m, 6H, γ e β-N);	171 (1C, C=O); 130 (2C, C=C)	1629 (C=O); 1444 (C=C)
6	50b	-	-	3412 (C-OH); 1627 (C=O); 1448 (C=C)
7	50c	3.5 (m, 4H, α-N); 2.3 (t, 2H, α-C=O)	171 (1C, C=O);	1647 (C=O)
8	50d	-	-	1651 (C=O)
9	51a	-	-	1643 (C=O); 1454 (C=C); 1116 (C-O-C)
10	51b	-	-	3444 (C-OH); 1624 (C=O); 1433 (C=C); 1116 (C-O-C)
11	51c	-	-	1641 (C=O); 1111 (C-O-C)
12	51d	3.6 (m, 6H, α-O, e α-N); 3.4 (m, 2H, α-N); 2.2 (t, 2H, α-C=O)	172 (1C, C=O); 67 (1C, C-O); 44 (1C, C-N);	1641 (C=O); 1111 (C-O-C)

Entrada	Estrutura	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	IV
		δ (m, n°, ident)	δ (n°, ident)	δ (ident)
13	52a	3.4 (m, 2H, OH, α-N); 6.1 (m, 1H, NH); 5.3 (m, 2H, HC=CH);	172 (1C, C=O); 130 (2C, C=C); 62 (1C, C-OH);	3296 (OH e NH); 1643 (C=O); 1465 (C=C)
14	52b	3.4 (m, 4H, OH, α-N); 6.6 (m, 1H, NH); 5.5 (m, 2H, HC=CH); 3.4 (m, 4H, α-N);	174 (1C, C=O); 132 e 125 (2C, C=C); 71 e 61 (2C, C-OH); 42 (1C, C-NH)	3294 (OH e NH); 1643 (C=O); 1465 (C=C)
15	52c	6.4 (m, 1H, NH); 3.7(m, 2H, α-OH); 3.4 (m, 3H α-NH)	174 (1C, C=O); 62 (1C, C-OH); 42 (1C, C-NH)	3292 (OH e NH); 1643 (CO)
16	52d	6.1 (m, 1H, NH) 3.6 (2H, α-OH); 3.4 (m, 3H α-NH)	174 (1C, C=O); 62 (1C, C-OH); 42 (1C, C-NH)	3294 (OH e NH); 1641 (C=O);
17	53a	7.3 (m, 5H, anel arom.); 6 (m, 1H, NH); 5.3 (m, 2H, HC=CH); 4.4 (m, 2H, α-NH)	173 (1C, C=O); 129 (2C, C=C); 128-127 (5C, anel ar.) 43 (1C, C-NH)	3298 (NH e anel arom.); 1641 (C=O); 1452 (C=C)
18	53b	7.3 (m, 5H, anel arom.); 5.8 (m, 1H, NH); 5.5 e 5.4 (m, 2H, HC=CH); 4.4 (m, 2H, α-NH) 3.6 (m, 1H, OH)	173 (1C, C=O); 133 e 128 (2C, C=C); 128-127 (5C, anel ar.); 71 (1C, C-OH); 43 (1C, C-NH)	3305 (NH e anel arom.); 1639 (C=O); 1454 (C=C)
19	53c	7.3 (m, 5H, anel arom.); 5.8 (m, 1H, NH); 4.4 (m, 2H, α-NH)	173 (1C, C=O); 128-127 (5C, anel ar.); 46 (1C, C-NH)	3294 (NH e anel arom.); 1631 (C=O)
20	53d	7.3 (m, 5H, anel arom.); 5.7 (m, 1H, NH); 4.4 (m, 2H, α-NH)	173 (1C, C=O); 128-127 (5C, anel ar.); 43 (1C, C-NH)	3305 (NH e anel arom.); 1637 (C=O)

A análise de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C dos compostos **50b,d** e **51a-c** (Tabela7, entrada 6, 8-11), encontra-se em andamento.

Para diferenciação das amidas derivadas dos ácidos palmítico e esteárico, alguns dos compostos foram submetidos a caracterização por espectrometria de massas (CG/EM).

A diferenciação baseou-se na presença do íon molecular e nos espectros de fragmentação de massas destes compostos. Contudo, nem todas as amidas graxas apresentam o fragmento referente ao íon molecular. No caso do espectro de massas da palmitoil benzilamida graxa (**53c**) este fragmento tem massa igual a 345 m/z (**Figura 28**) e para a estearil benzilamida graxa (**53d**) 373m/z (**Figura 29**).

Ambas as amidas apresentam os fragmentos referentes ao rearranjo de McLafferty e β -clivagem em 149 m/z e 162 m/z respectivamente.

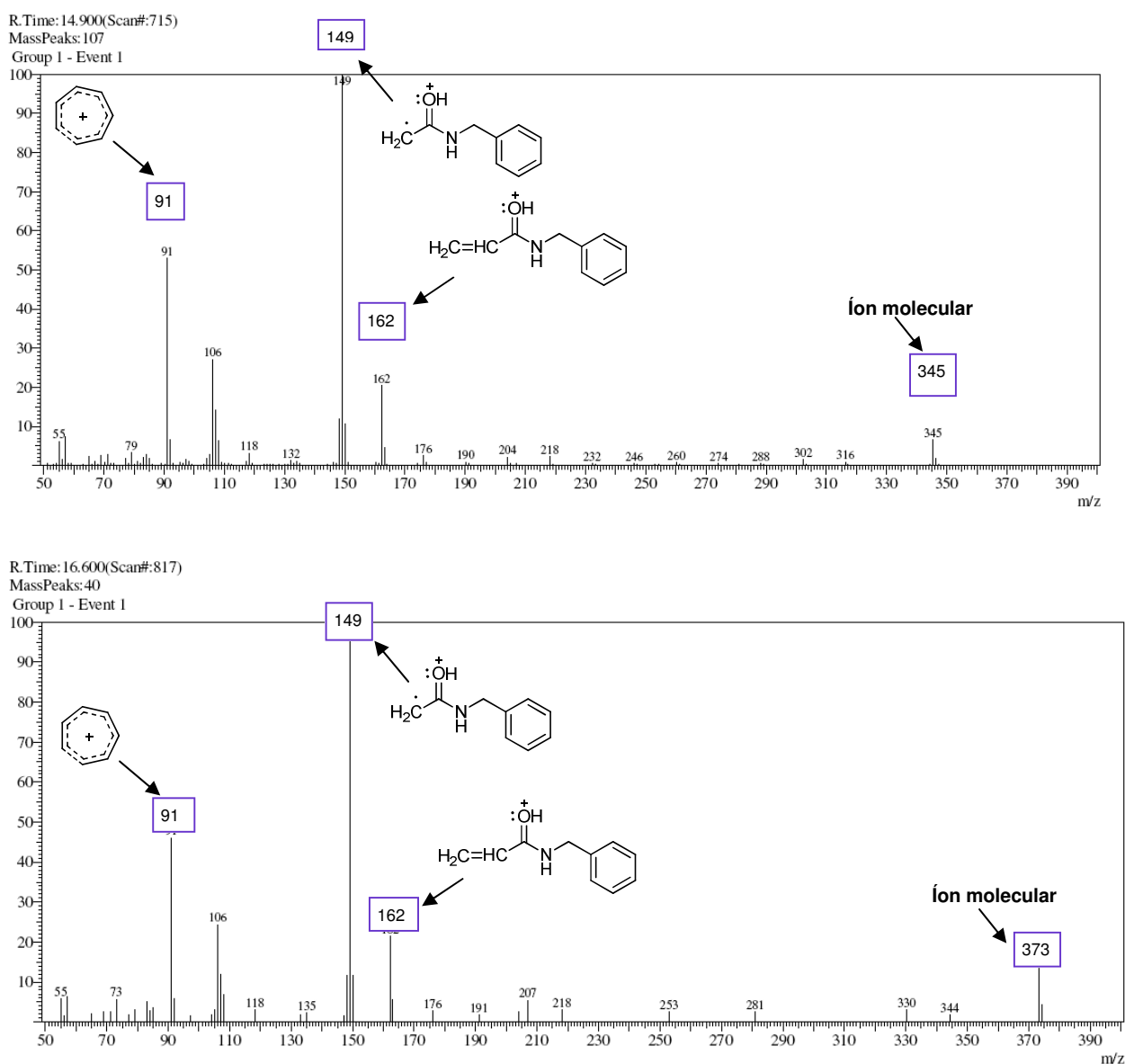


Figura 29 – Espectro de massas da estearil benzilamida (53d).

Na série das pirrolidil amidas graxas aparecem os fragmentos provenientes do rearranjo de McLafferty (113 m/z) e β -clivagem (126 m/z), conforme se observa nos espectros de massas da palmitoil pirrolidil amida (**49c**) e estearil pirrolidil amida (**49d**) nas **Figuras 30** e **31** respectivamente. Em ambas, os fragmentos referentes ao íon molecular não aparecem.

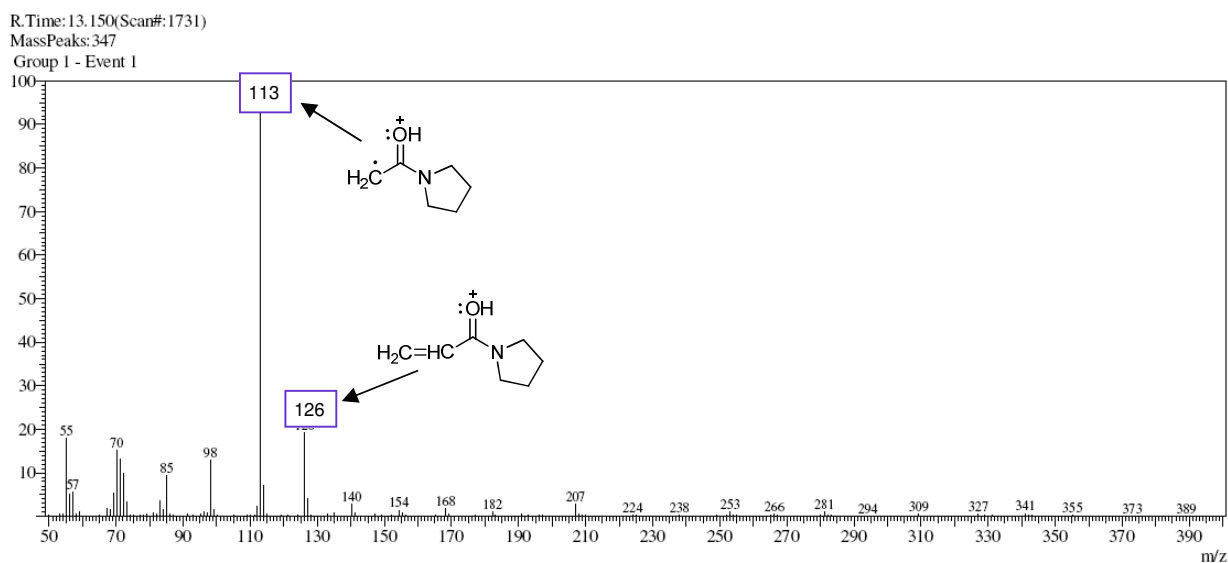


Figura 30 – Espectro de massas da palmitoil pirrolidil amida (**49c**).

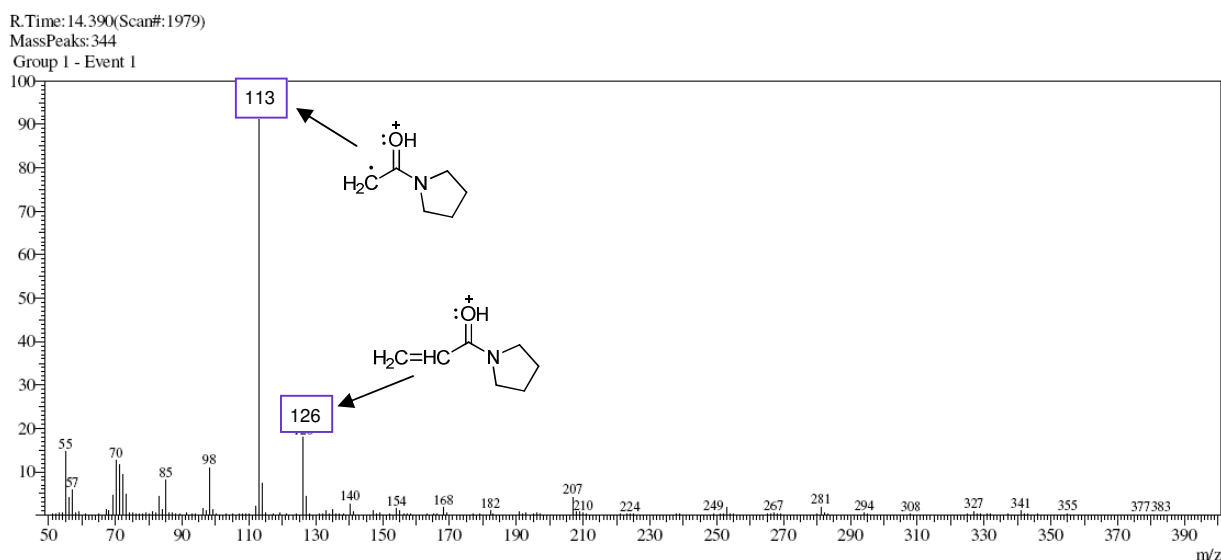


Figura 31 – Espectro de massas da estearil pirrolidil amida (**49d**).

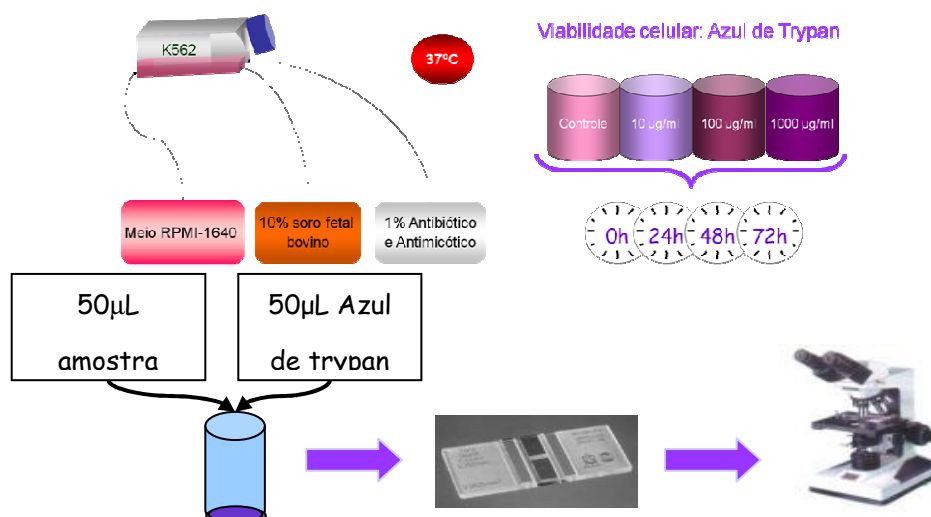
5.1 Estudo da atividade Citotóxica.

Recentemente as amidas graxas têm aparecido em estudos bioquímicos devido ao seu potencial bioativo, baseando-se nisso, decidiu-se investigar os efeitos das amidas sintetizadas nesta pesquisa.

Juntamente com o grupo de pesquisa do Instituto de Ciências Biológicas, coordenado pela professora Dra. Gilma Trindade, realizaram-se os experimentos sobre a citotoxicidade das pirrolidil amidas graxas (**49a-c**).

Com o objetivo de se investigar os diferentes efeitos das modificações na cadeia graxa para as pirrolidil amidas, o experimento iniciou-se a cultura das células K562 em meio RPMI-1640, onde receberam soro fetal bovino, antibiótico e antimicótico. As células foram mantidas a 37°C e posteriormente receberam as amidas graxas.

Foram estudadas 4 amidas graxas: pirrolidil 9-Z-octadecenamida **49a**; 12, hidróxi, pirrolidil 9-Z-octadecenamida **49b**; pirrolidil octadecanamida **49c** e pirrolidil hexadecanamida **49d** (**Figura 32**). As amidas foram individualmente incubadas com um número conhecido de células eritroleucêmicas K562, nas concentrações de 10µg/mL; 100µg/mL; 1000µg/mL e o controle. Foram feitas contagens a cada 24 horas, iniciando-se imediatamente após a adição da amida nas células e cessando em 72 horas (**Esquema 25**). O Azul de Trypan foi utilizado para medir a viabilidade celular e desse modo possibilitando a contagem de células inviáveis.



Esquema 25 - Ensaio da citotoxicidade das pirrolidil amidas graxas.

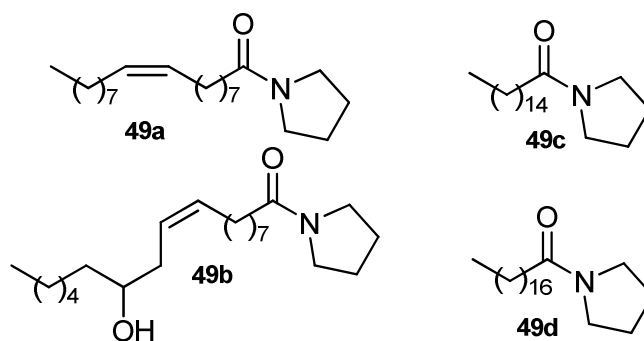


Figura 32 - Pirrolidil amidas graxas.

As amidas demonstraram capacidade citotóxica sendo capazes de inibir proliferação (**Figura 29-32**) e causar inviabilidade celular nos tempos descritos.

A oleil pirrolidil (**OPA, 49a**) amida demonstrou citotoxicidade a partir de 24 horas na concentração de 1000 $\mu\text{g/mL}$ e na concentração de 100 $\mu\text{g/mL}$ no tempo de 48 horas. A concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$ não fez efeito nas células eritroleucêmicas (**Figura 33**).

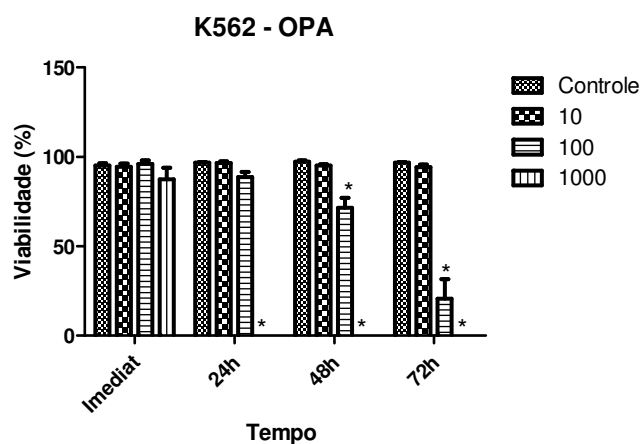
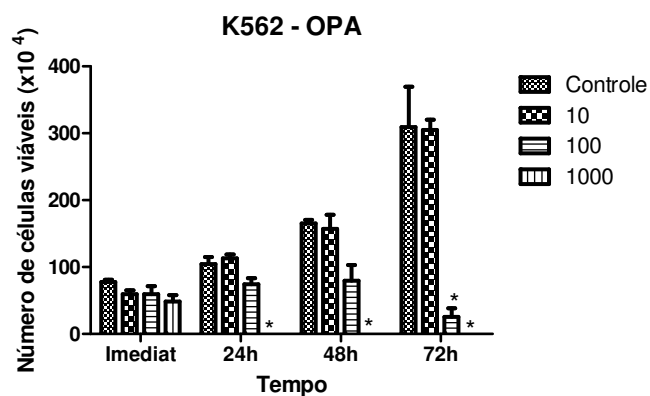


Figura 33 - Ensaio de citotoxicidade da oleil pirrolidil amida.

Para a ricinoleil pirrolidil amida (**RPA, 49b**) observou-se citotoxicidade imediatamente na concentração de 1000 $\mu\text{g/mL}$, e em 24 horas na concentração de 100 $\mu\text{g/mL}$ demonstrou ser capaz de inibir a proliferação celular, sendo que a concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$ não causou nenhum efeito ao entrar em contato com as células eritroleucêmicas (**Figura 34**).

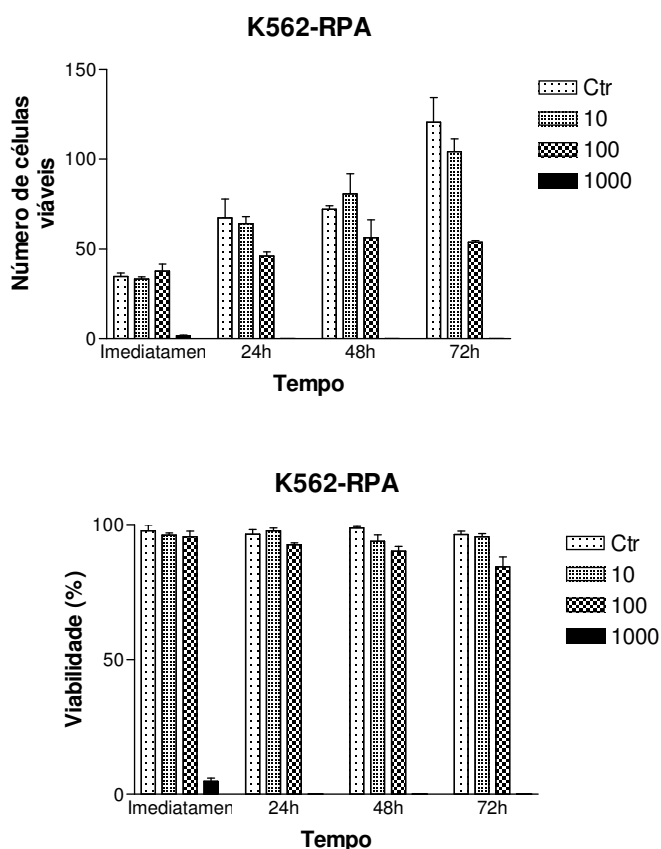


Figura 34 - Ensaio citotóxico para ricinoleil pirrolidil amida.

No ensaio citotóxico realizado para a palmitoil pirrolidil amida (**PPA, 49c**) observou-se que imediatamente após o contato com as células a concentração de 1000 $\mu\text{g/mL}$ demonstrou citotoxicidade, na concentração de 100 $\mu\text{g/mL}$ observa-se citotoxicidade a partir de 24 horas. (**Figura 35**).

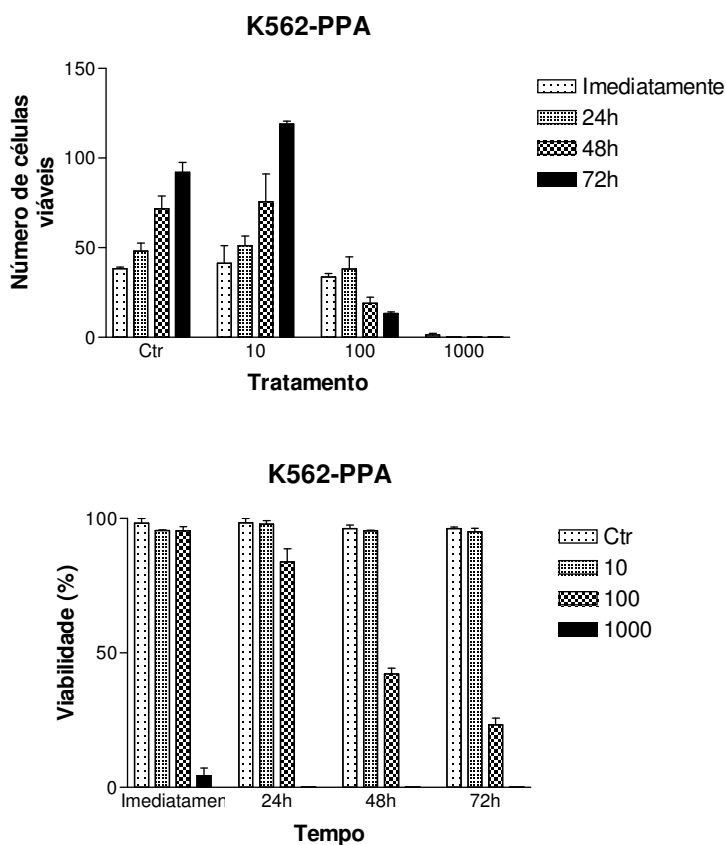


Figura 35 - Ensaio citotóxico para palmitoil pirrolidil amida.

A estearil pirrolidil amida (**EPA, 49d**) demonstrou citotoxicidade na concentração de 1000 μ g/mL após 24 horas de incubação com as células, e na concentração de 100 μ g/mL houve inibição de proliferação após 72 horas. A concentração de 10 μ g/mL novamente não demonstrou nenhum efeito sobre as células eritroleucêmicas. (**Figura 36**).

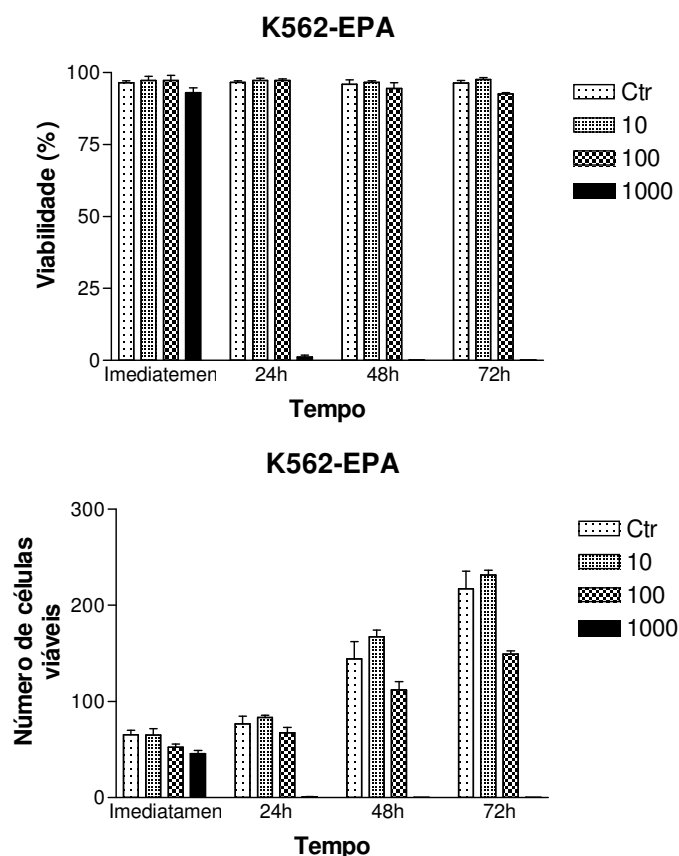


Figura 36 - Ensaio Citotóxico da estearil pirrolidil amida.

Os ensaios citotóxicos terão prosseguimento, visando o estudo estrutural-atividade, com outras amidas graxas e em outras concentrações, bem como será estudado seu efeito em relação a leucócitos saudáveis. Embora ainda não finalizados, estes dados já são suficientes para afirmar que as pirrolidil amidas graxas têm atividade citotóxica.

6. CONCLUSÃO

A obtenção de produtos a partir de fontes renováveis tem sido assunto de interesse de nosso grupo que, nos últimos cinco anos, tem voltado suas pesquisas para o desenvolvimento de novas metodologias para produção de derivados oleoquímicos.

De acordo com os objetivos propostos e analisando os resultados obtidos neste trabalho pode-se chegar às seguintes conclusões:

As amidas graxas **49-53a-d** foram produzidas através da aminólise de ésteres graxos metílicos utilizando procedimentos simples e com reagentes que podem ser obtidos de fontes renováveis, como por exemplo, ácidos graxos. Foram observados bons rendimentos para essa metodologia sem necessidade de utilizar reagentes tóxicos ou dispendiosos.

Todos os compostos sintetizados foram devidamente purificados por coluna cromatográfica tendo sílica gel como fase estacionária e gradientes de hexano e acetato de etila como eluente, os quais posteriormente tiveram sua pureza confirmada por Cromatografia Gasosa com detector por ionização em chama (GC-FID). Observou-se também que os tempos de retenção eram semelhantes para as amidas que tinham o mesmo ácido graxo como precursor.

Sendo a maioria das estruturas sintetizadas neste trabalho, inéditas, foram todas devidamente caracterizadas por Infravermelho e RMN ^1H e ^{13}C , e apresentaram as mesmas bandas e deslocamentos compatíveis com os descritos na literatura, conforme observado em trabalhos publicados em diversos periódicos.

Quanto aos ensaios citotóxicos destes compostos, ainda na grande maioria em andamento, concluiu-se que as pirrolidil amidas graxas (**49a-d**) são citotóxicas quando ministradas a células eritroleucêmicas do tipo K562 em doses terapêuticas. Para palmitoil pirrolidil amida (**PPA, 49c**) observou-se a maior citotoxicidade, imediatamente após o contato com as células na concentração de 1000 $\mu\text{g/mL}$ e na concentração de 100 $\mu\text{g/mL}$ observou-se citotoxicidade a partir de 24 horas.

Finalmente, cabe salientar que devido a inexistência de trabalhos ou artigos no Brasil enfocando a síntese de novas amida graxas, esta dissertação poderá contribuir para o surgimento de novos trabalhos ou grupos de pesquisa no País no tema abordado.

7. MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes foram obtidos comercialmente e purificados através de destilações ou coluna cromatográfica em sílica gel para garantir o êxito das reações.

Os reagentes utilizados foram:

- Ácido oléico, ácido palmítico, e ácido esteárico (P.A, Synth);
- Ricinoleato de metila (obtido através do biodiesel de mamona, também proveniente de fonte comercial).
- Aminas: Trietilamina; pirrolidina; piperidina; morfolina; etanolamina; benzilamina (P.A, Sigma Aldrich);
- Solventes: hexano; acetato de etila; diclorometano; clorofórmio; metanol; etanol (P.A, Synth);
- Sulfato de magnésio; hidróxido de sódio; ácido sulfúrico (P.A, Synth);

A vidraria necessária é composta de materiais de uso convencional em laboratórios, como balões de vidro, pipetas, becker, etc...

Os equipamentos que se utilizam estão disponíveis no laboratório, entre eles: Placa de aquecimento e agitação magnética, evaporador rotatório e bomba a vácuo.

7.1 Equipamentos Utilizados

7.1.1 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetro BRUKER de 250 MHz e Varian VNMRs de 300 MHz. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl₃). Tetrametilsilano (TMS) foi utilizado como padrão de referência interna. Estas análises foram realizadas na Unicamp e na UFRGS.

7.1.2. Cromatografia Gasosa

As análises cromatográficas dos ésteres e das amidas graxas por GC-FID foram efetuadas em cromatógrafo a gás Shimadzu QP2010 equipado com injetor split/splitless, detector por ionização em chama (FID) e coluna capilar RTX-WAX (30 m × 0,25 mm, 0,25 µm polietilenoglicol) e tratamento dos dados através do software GC Solution.

Foram utilizadas as seguintes condições: gás carreador hidrogênio, vazão de 1 mL/min, split 1:100, volume de amostra de 1 µL, temperatura programada do forno: temperatura inicial 80 °C, mantida por 1 min, a seguir rampa de 10 °C/min até 180 °C e a seguir rampa de 7 °C/min até 240 °C, com tempo total de análise de 30 min, temperatura do injetor de 250 °C e temperatura do detector de 260 °C.

As análises por CG-EM foram realizadas utilizando-se Cromatógrafo a gás Shimadzu GC 2010 acoplado ao Espectrômetro de Massas – QP2010 Plus, com injetor automático AOC-20i, coluna capilar RTX-5MS (5% fenil e 95% metilpolisiloxano, 30 m × 0,25 mm, 0,25 µm) e tratamento dos dados através do software GC-MS Solution. As condições de análise foram: gás carreador Hélio, na vazão de 1,0 mL/min, injeção splitless, volume de 1 µL, temperatura programada do forno: temperatura inicial de 150 °C mantida por 3 min, a seguir rampa de 15 °C/min até 300 °C, mantida por 17 min, com tempo total de análise de 30 min, temperatura do injetor de 250 °C, temperatura da fonte de 250 °C, temperatura da interface de 280 °C, voltagem de ionização 70 eV, corrente de ionização 150 µA; modo de varredura de 50 – 400 m/z.

7.1.4. Espectroscopia de Infravermelho (IV)

Os espectros na região do Infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro de modelo Shimadzu - IR PRESTIGE-21, com leituras na região de 4000 a 400 cm⁻¹. As amostras foram lidas utilizando células de NaCl quando líquidas ou por refletância difusa quando sólidas.

8 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

8.1 Síntese de amidas graxas via cloreto de acila (49-51a):

Em um balão adicionou-se o ácido oléico (**43a**) (1,00g) e SOCl_2 (1,30g) à temperatura ambiente. Após a reação foi deixada a temperatura de 50 °C e agitação magnética em atmosfera inerte de N_2 , durante o período de 2 horas. A seguir evapora-se o excesso de SOCl_2 , com o auxílio do rota evaporador e posteriormente adicionou-se trietilamina (1,20g). Logo após este procedimento adicionou-se as aminas de interesse, pirrolidina (**44**) (1,60g), piperidina (**45**) (1,90g), e morfolina (**46**) (1,95g). Deixou-se sob agitação magnética e refluxo por aproximadamente 24 horas, à temperatura de 85 °C.

O tratamento se deu através de extração líquido-líquido e consistiu na adição de 20 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) e duas lavagens de 20 mL de solução aquosa de ácido clorídrico (HCl) 2M, onde as fases foram separadas, secou-se a fase orgânica através do crescimento de sulfato de magnésio (MgSO_4) filtrou-se, e evaporou-se o solvente. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica tendo sílica como fase estacionária e hexano: acetato como eluente, partindo de 100% de hexano até 50% de hexano e 50% de acetato de etila.

8.2 Síntese de Ésteres Metílicos (57 a-d)

8.2.1 Procedimento Experimental para esterificação de ácidos graxos (**43a-d**)

Em um balão contendo o ácido graxo **43a-c** (25 mmols) adicionou-se 15 mL de solução alcoólica contendo 10% em massa do catalisador H_2SO_4 em relação ao ácido graxo, mantendo-se à temperatura constante de 65 °C e agitação magnética por 4h. Após o término da reação, lavou-se com água destilada até neutralização, adicionou-se sulfato de magnésio (MgSO_4) filtrou-se e evaporou-se o solvente. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica tendo sílica gel como fase estacionária e hexano: acetato de etila (9:1) como eluente.

8.2.2 Transesterificação do óleo de mamona:

Em um balão contendo óleo de mamona (50 mmols) adicionou-se 1% em massa de hidróxido de sódio (NaOH) previamente diluídos em 12 mL metanol, deixou-se sob refluxo à temperatura de 60°C e agitação constante por 1 hora.

Após o término da reação, lavou-se com água destilada até neutralização, adicionou-se sulfato de magnésio (MgSO₄) filtrou-se e evaporou-se o solvente. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica tendo sílica como fase estacionária e gradientes de hexano: acetato de etila (9:1) como eluente.

8.3 Síntese das amidas graxas (49-53a-d) – Aminólise de ésteres graxos:

8.3.1 Síntese das Pirrolidil amidas graxas (49a-d)

Em um balão adicionou-se o éster metílico (57a-d) (2 mmols) e pirrolidina (44) (12 mmols), sob aquecimento de 90°C e agitação constante. A reação durou 24 horas, foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, tendo como eluente 1:1 / hexano: acetato de etila e iodo como fonte reveladora. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica tendo sílica como fase estacionária e gradientes de hexano: acetato como eluente. Iniciando com 100% de hexano e seguindo até 40% de hexano e 60% de acetato de etila. Rendimento: 60% a 78%

8.3.2 Síntese das Piperidil amidas graxas (50a-d)

Em um balão adicionou-se o éster metílico (57a-d) (2 mmols) e piperidina (45) (12 mmols), sob aquecimento de 90°C e agitação constante. A reação durou 24 horas, foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, tendo como eluente 7:3 / hexano: acetato de etila e iodo como fonte reveladora. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica tendo sílica como fase estacionária e gradientes de hexano: acetato como eluente. Iniciando com 100% de hexano e seguindo até 60% de hexano e 40% de acetato de etila. Rendimento: 0 a 10%

8.3.3 Síntese das piperidil amidas graxas utilizando metóxido de sódio (**50a-d**):

Em um balão foi dissolvido metóxido de sódio (2 mmols) em piperidina (**45**) (6 mmols), ficando em agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. Após adicionou-se lentamente o éster metílico (**57a-d**) (2 mmols) e deixou-se sob aquecimento de 75°C e agitação magnética por 24 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, tendo como eluente 7:3 / hexano: acetato de etila, e iodo como fonte reveladora. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica tendo sílica como fase estacionária e gradientes de hexano: acetato como eluente. Iniciando com 100% de hexano e seguindo até 60% de hexano e 40% de acetato de etila. Rendimentos: 44% a 75%.

8.3.4 Síntese das Morfolinil amidas graxas (**51a-d**)

Em um balão adicionou-se o éster metílico (**57a-d**) (2 mmols) e morfolina (**46**) (12 mmols), sob aquecimento de 130°C e agitação constante. A reação durou 24 horas, foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, tendo como eluente 1:1 / hexano: acetato de etila e iodo como fonte reveladora. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica tendo sílica como fase estacionária e gradientes de hexano: acetato como eluente. Iniciando com 100% de hexano e seguindo até 40% de hexano e 60% de acetato de etila. Rendimento: 30 a 45%

8.3.5 Síntese das morfolinil amidas graxas utilizando metóxido de sódio (**51a-d**):

Em um balão foi dissolvido metóxido de sódio (2 mmols) em morfolinil (**46**) (6 mmols), ficando em agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. Após adicionou-se lentamente o éster metílico (**57a-d**) (2 mmols) e deixou-se sob aquecimento de 90°C e agitação magnética por 24 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, tendo como eluente 1:1 / hexano: acetato de etila, e iodo como fonte reveladora. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica tendo sílica como fase estacionária e gradientes de hexano: acetato

como eluente. Iniciando com 100% de hexano e seguindo até 40% de hexano e 60% de acetato de etila. Rendimentos: 57% a 75%.

8.3.6 Síntese das Etanolamidas graxas (**52a-d**):

Em um balão adicionou-se o éster metílico (**57a-d**) (2 mmols) e etanolamina (**47**) (12 mmols), sob aquecimento de 130 °C e agitação constante. A reação durou 24 horas, foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, tendo como eluente 97:3 / clorofórmio:metanol e iodo como fonte reveladora. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica tendo sílica como fase estacionária e gradientes de hexano: acetato como eluente. Iniciando com 50% de hexano e 50% de acetato de etila e seguindo até 100% de acetato de etila. Rendimentos: 53% a 88%

8.3.7 Síntese das benzilamidas graxas (**53a-d**)

Em um balão adicionou-se o éster metílico (**57a-d**) (2 mmols) e benzilamina (**48**) (12 mmols), sob aquecimento de 130 °C e agitação constante. A reação durou 24 horas, foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, tendo como eluente 1:1 / hexano: acetato de etila e iodo como fonte reveladora. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica tendo sílica como fase estacionária e gradientes de hexano: acetato como eluente. Iniciando com 100% de hexano e seguindo até 60% de hexano e 40% de acetato de etila. Rendimento: 60% a 65%

8.4 Síntese do metóxido de sódio

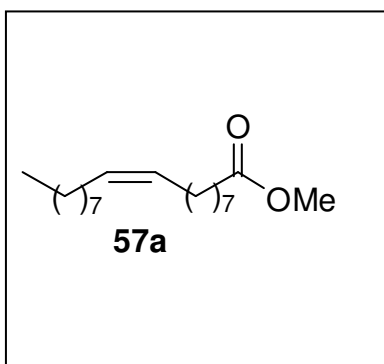
Em um balão contendo álcool metílico anidro (44mL) foi adicionado sódio metálico (5g), ficando a temperatura ambiente e agitação por 30 minutos. Em seguida, evaporou-se com o auxílio do rota evaporador. O produto foi mantido em local seco protegido da umidade.

Os produtos obtidos foram submetidos à caracterização por ponto de fusão, RMN de ^{13}C e ^1H , Infravermelho e Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrofotômetro de massas (GC-MS).

9. DADOS DE CARACTERIZAÇÃO

Ésteres Metílicos ^{6, 95, 96.}

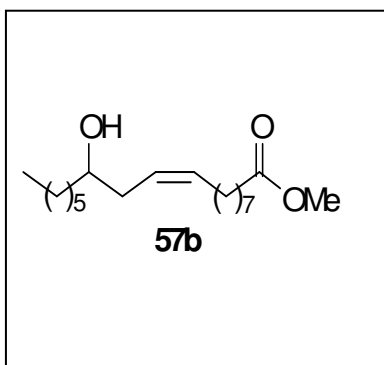
Oleato de metila (57a)



Fórmula Molecular: C₁₉H₃₆O₂. **Massa Molecular:** 296 u.m.a. **Aspecto:** líquido. **CCD:** R_f = 0,9; AcOEt:Hex (1:1).

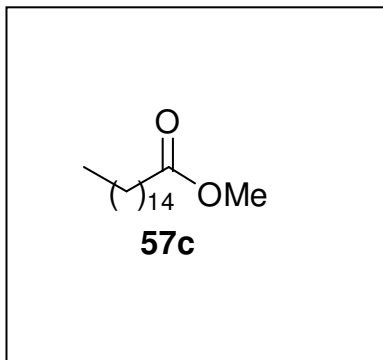
IV (NaCl, filme): cm⁻¹ (intensidade) 2926 (F); 2854 (F); 1743 (F); 1463 (m); 1436 (m); 1197 (f); 1170 (f). (**Figura 37**).

Ricinoleato de metila (57b)



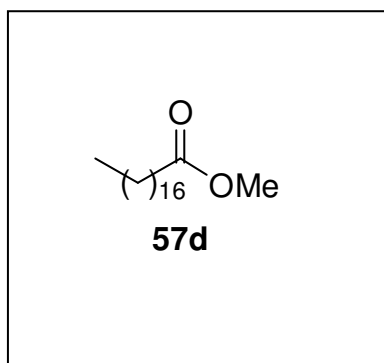
Fórmula Molecular: C₁₉H₃₆O₃. **Massa Molecular:** 312 u.m.a. **Aspecto:** líquido. **CCD:** R_f = 0,8; AcOEt:Hex (1:1).

IV (NaCl, filme): cm⁻¹ (intensidade) 2923 (F); 2853 (F); 1647 (F); 1428 (m); 1337 (f); 1247 (f); 1223 (f); 1192 (f); 1168 (f); 718 (f). (**Figura 38**).

Palmitato de metila (57c)

Fórmula Molecular: $C_{17}H_{34}O_2$. **Massa Molecular:** 270 u.m.a. **Aspecto:** líquido **P.F.:** 30°C **CCD:** Rf = 0,9; AcOEt:Hex (1:1).

IV (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 2916 (F); 2848 (F); 1739 (F); 1462 (f); 1435 (f); 1172 (f); 883 (f). (**Figura 39**).

Estearato de metila (57d)

Fórmula Molecular: $C_{19}H_{36}O_2$. **Massa Molecular:** 296 u.m.a. **Aspecto:** sólido. **P. F.:** 38°C **CCD:** Rf = 0,9; AcOEt:Hex (1:1).

IV (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 2922 (F); 2852 (F); 1743 (F); 1463 (m); 1435 (m); 1359 (f); 1195 (f); 1170 (m). (**Figura 40**).

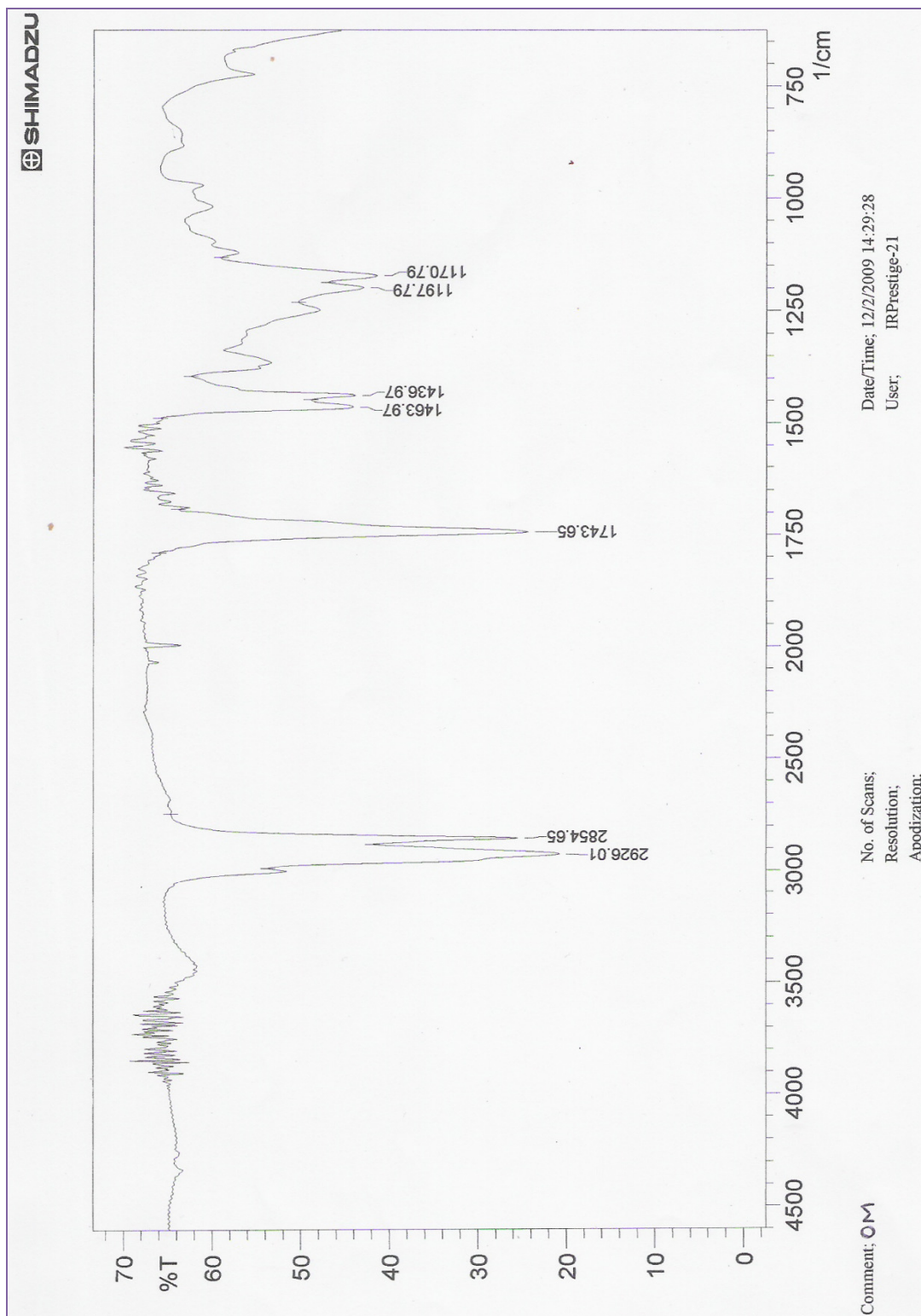


Figura 37 – Espectro de infravermelho do oleato de metila (57a).

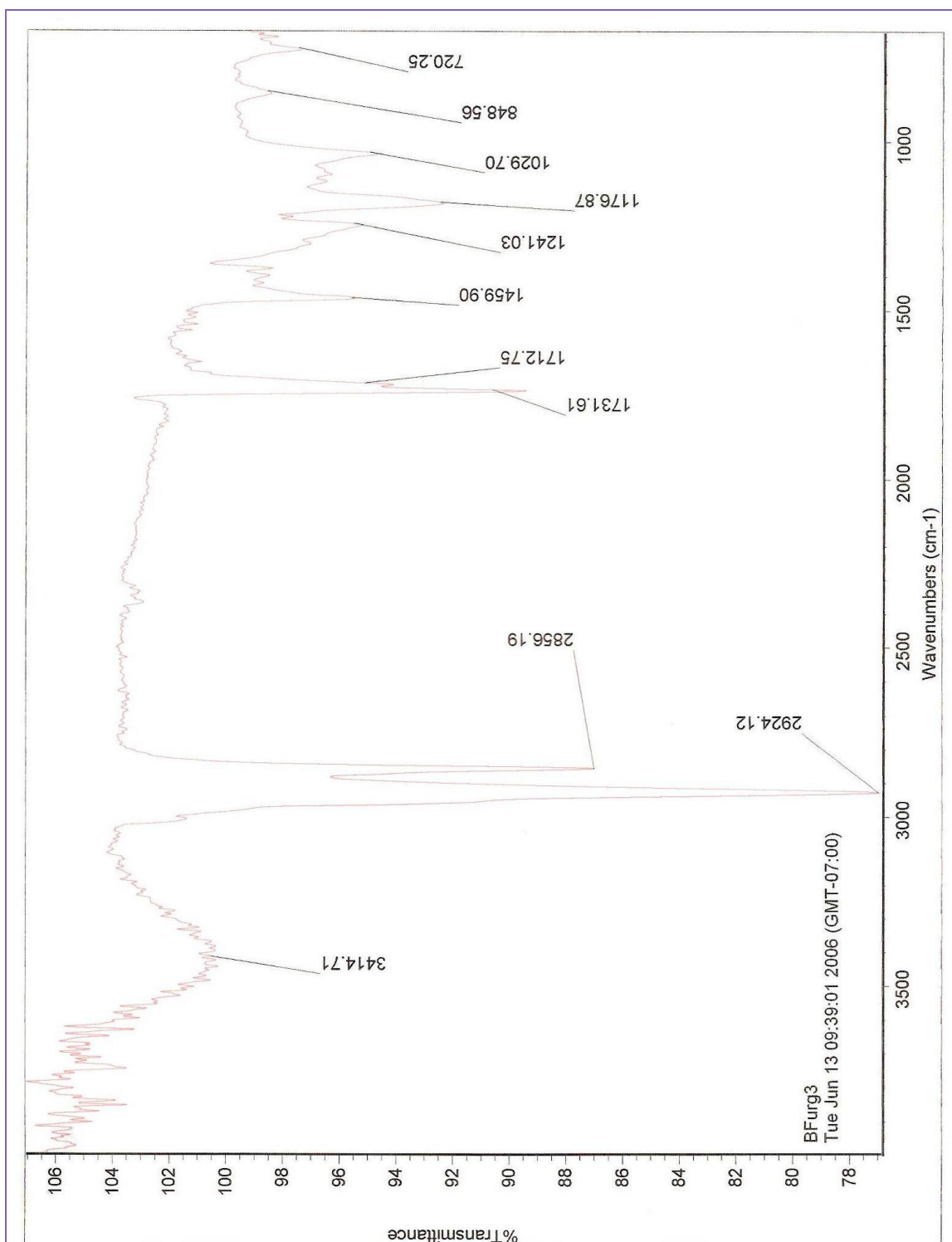


Figura 38 – Espectro do Ricinoleato de metila (**57b**).

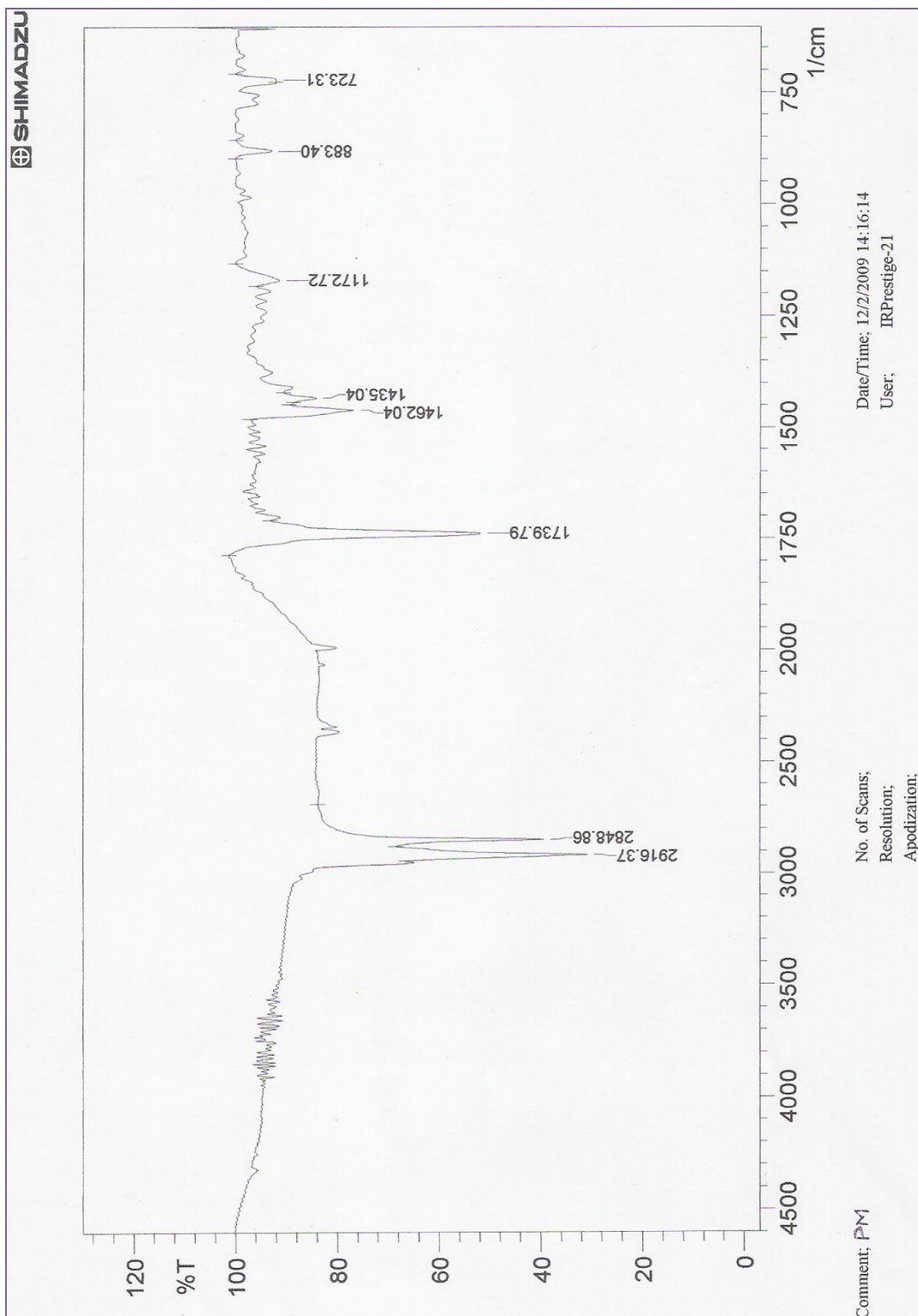


Figura 39 – Espectro de infravermelho do palmitato de metila (57c).

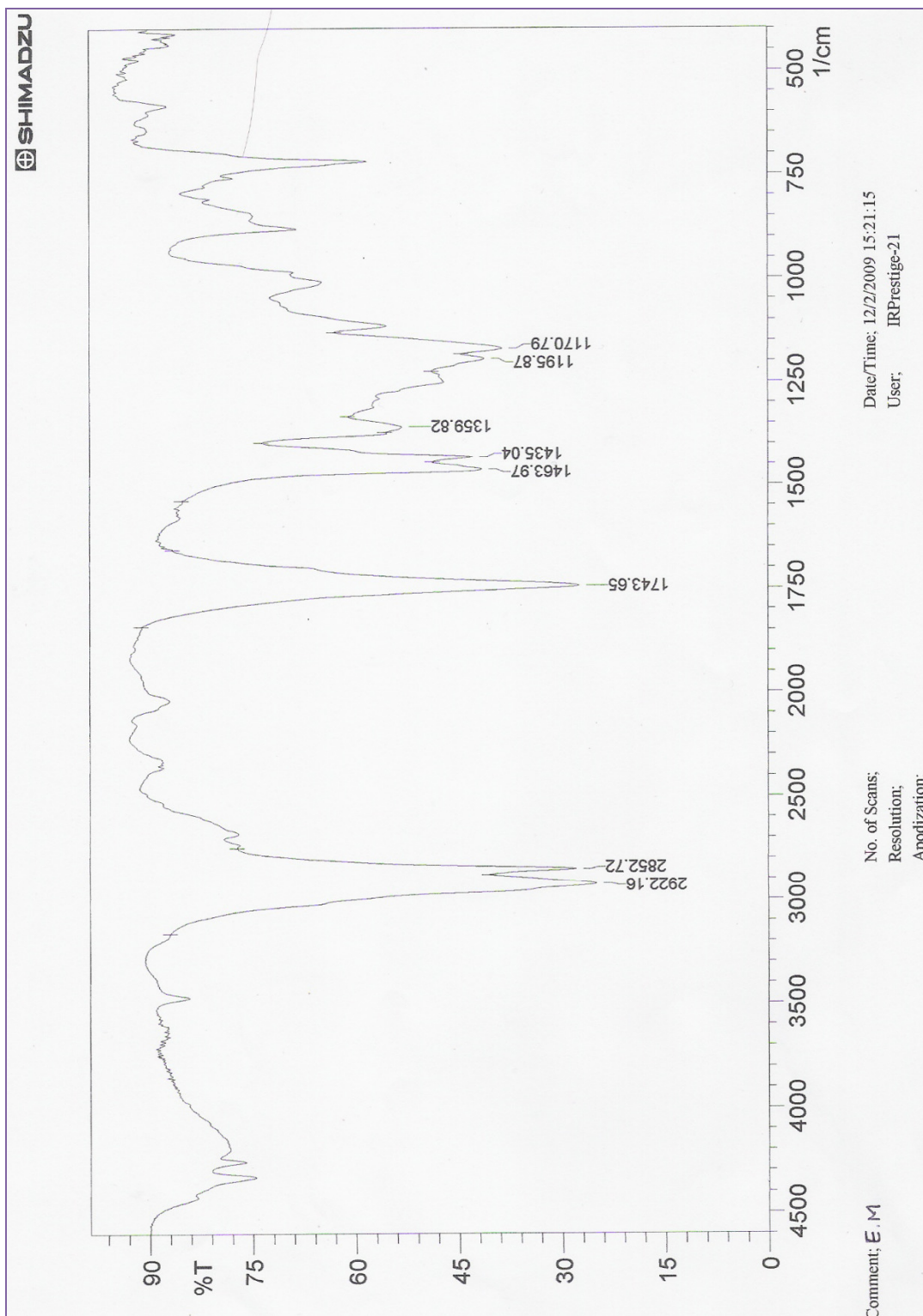
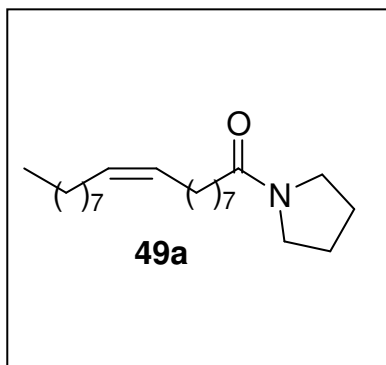


Figura 40 – Espectro de infravermelho do estearato de metila (57d)

Pirrolidil 9-Z-octadecenamida (49a)



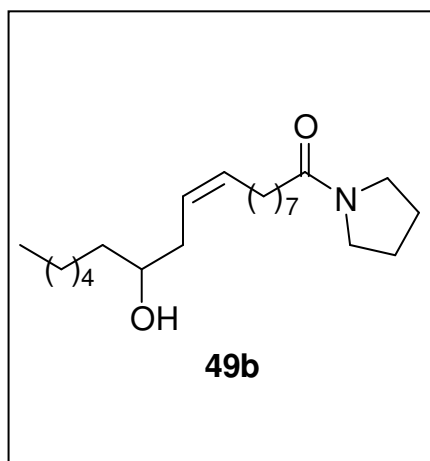
Fórmula Molecular: C₂₂H₄₁ON. **Massa Molecular:** 337 u.m.a. **Aspecto:** líquido. **CCD:** R_f = 0,5; AcOEt:Hex (1:1).

IV (NaCl, filme): cm⁻¹ (intensidade) 2923 (F); 2853 (F); 1647 (F); 1428 (m); 1337 (f); 1247 (f); 1223 (f); 1192 (f); 1168 (f); 718 (f). (**Figura 41**).

RMN – ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 5,3 (m, 2H); 3,4 (dt, 4H); 2,2 (t, 2H); 2,0-1,8 (m, 8H); 1,6 (m, 2H); 1,3 (m, 20H) 0,8 (t, 3H). (**Figura 42**).

RMN – ¹³C (62 MHz, CDCl₃) δ 171 ; 129 (2C); 45 (2); 35; 32 (2C); 29 (7C); 27 (2C); 26; 25; 24; 22; 14. (**Figura 43**).

Pirrolidil-12-hidróxi 9-Z-octadecenamida (49b)



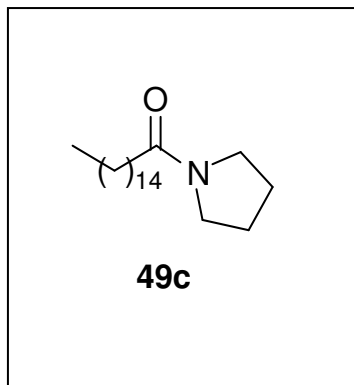
Fórmula Molecular: C₂₂H₄₁O₂N. **Massa Molecular:** 353 u.m.a. **Aspecto:** líquido. **CCD** : R_f = 0,3; AcOEt:Hex (1:1).

IV (NaCl, filme): cm⁻¹ (intensidade) 3412 (F); 2926 (F); 2856 (F); 1627 (F); 1448 (F); 1342 (m); 1226 (m); 1041 (f); 860 (f); 752 (f). (**Figura 44**).

RMN – ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 5,5 (m, 1H); 5,4 (m, 1H); 3,7 (m, 1H); 3,2 (dt, 4H); 2,2 (m, 4H); 2 (m, 3H); 1,97-1,8 (4H); 1,6 (m, 2H); 1,25 (m, 18H); 0,9 (t, 3H). (**Figura 45**).

RMN – ¹³C (62 MHz, CDCl₃) δ 14; 18; 22; 24; 26; 27; 29 (5C); 31; 35 (2C); 36; 46 (2C); 71; 125; 132; 172. (**Figura 46**).

Pirrolidil hexadecanamida (49c)



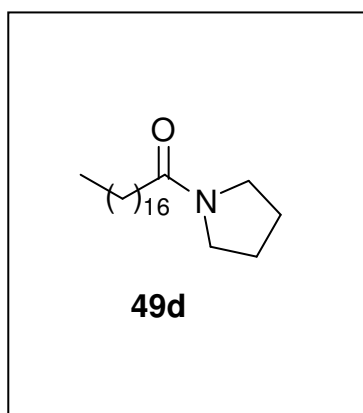
Formula Molecular: C₂₀H₃₉ON. **Massa Molecular:** 309 u.m.a. **Aspecto:** sólido. **P. F.:** 44 °C. **CCD:** Rf = 0,5; AcOEt:Hex (1:1).

IV (NaCl, filme): cm⁻¹ (intensidade) 2974 (f); 2955 (f); 2917 (F); 2850 (F); 1636 (F); 1462 (m); 1325 (f); 1164 (f); 863 (f); 718 (f); 659 (f) (**Figura 47**).

RMN – ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 3,4 (dt, 4 H); 2,2 (t, 2H); 1,9 (m, 4 H); 1,6 (m, 2H); 1,4 (m, 24H); 0,85 (t, 3H) (**Figura 48**).

RMN – ¹³C (62 MHz, CDCl₃) δ 14; 22; 24; 26; 29 (9C); 31 (2C); 34; 46(2C); 171. (**Figura 49**).

Pirrolidil octadecamida (49d)



Fórmula Molecular: C₂₂H₄₃ON. **Massa Molecular:** 339 u.m.a. **Aspecto:** sólido. **P. F.:** 38-39 °C. **CCD:** Rf = 0,5; AcOEt:Hex (1:1).

IV (NaCl, filme): cm⁻¹ (intensidade) 2954 (f); 2917 (F); 2849 (F); 1637 (F); 1462 (f); 1441 (m); 1331 (f); 1250 (f); 1168 (f); 859 (f); 722(f). (**Figura 50**)

RMN – ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 3,4 (dt, 4H) 2,25 (t, 2H); 1,85 (m, 4H); 1,6 (m, 2H); 1,4 (m, 22H); 0,9 (t, 3H). (**Figura 51**)

RMN – ¹³C (62 MHz, CDCl₃) δ 14; 22; 24 (2C); 26; 29 (10C); 31 (2C); 34; 46 (2C); 171. (**Figura 52**)

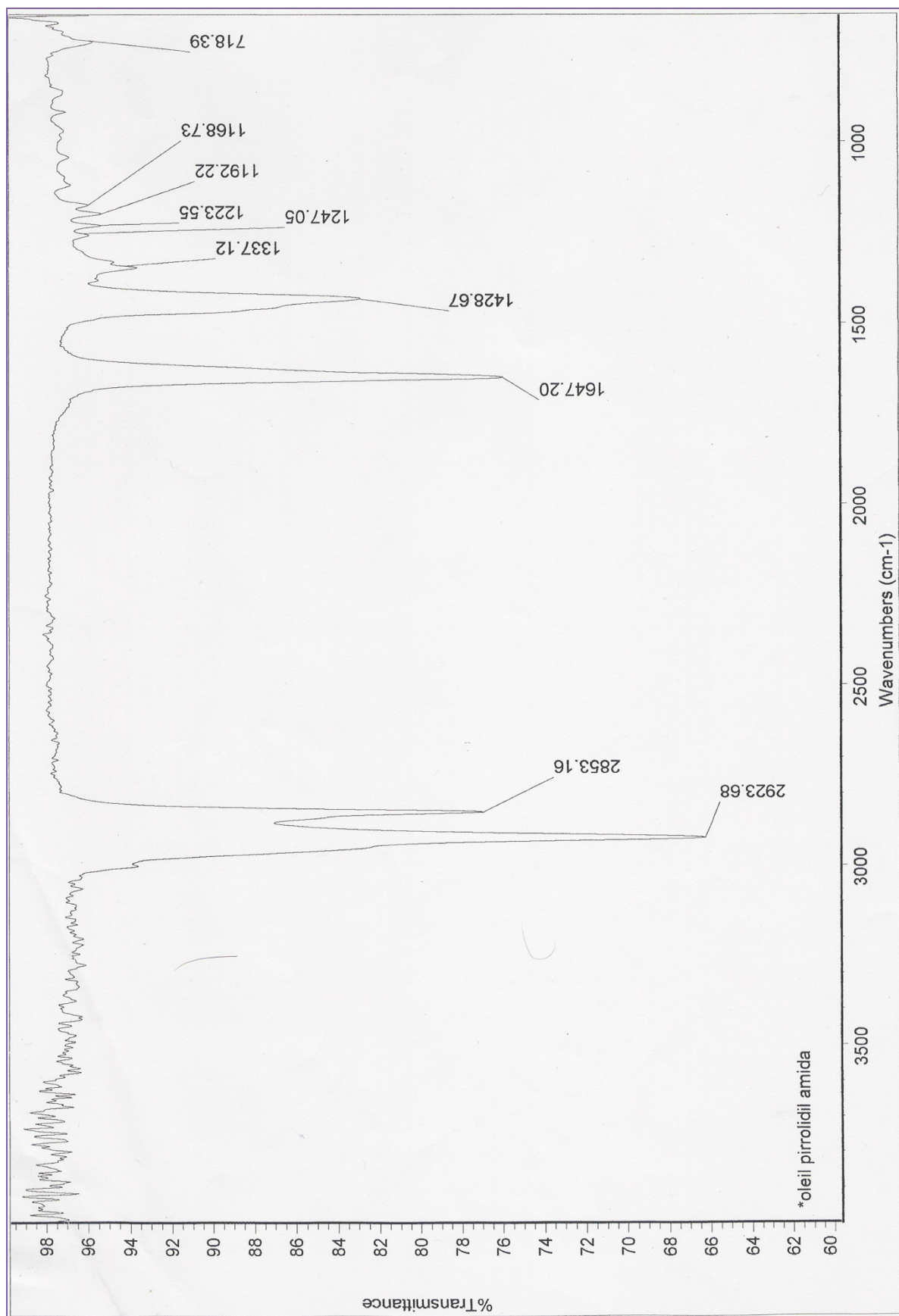


Figura 41 - Espectro de infravermelho 49a.

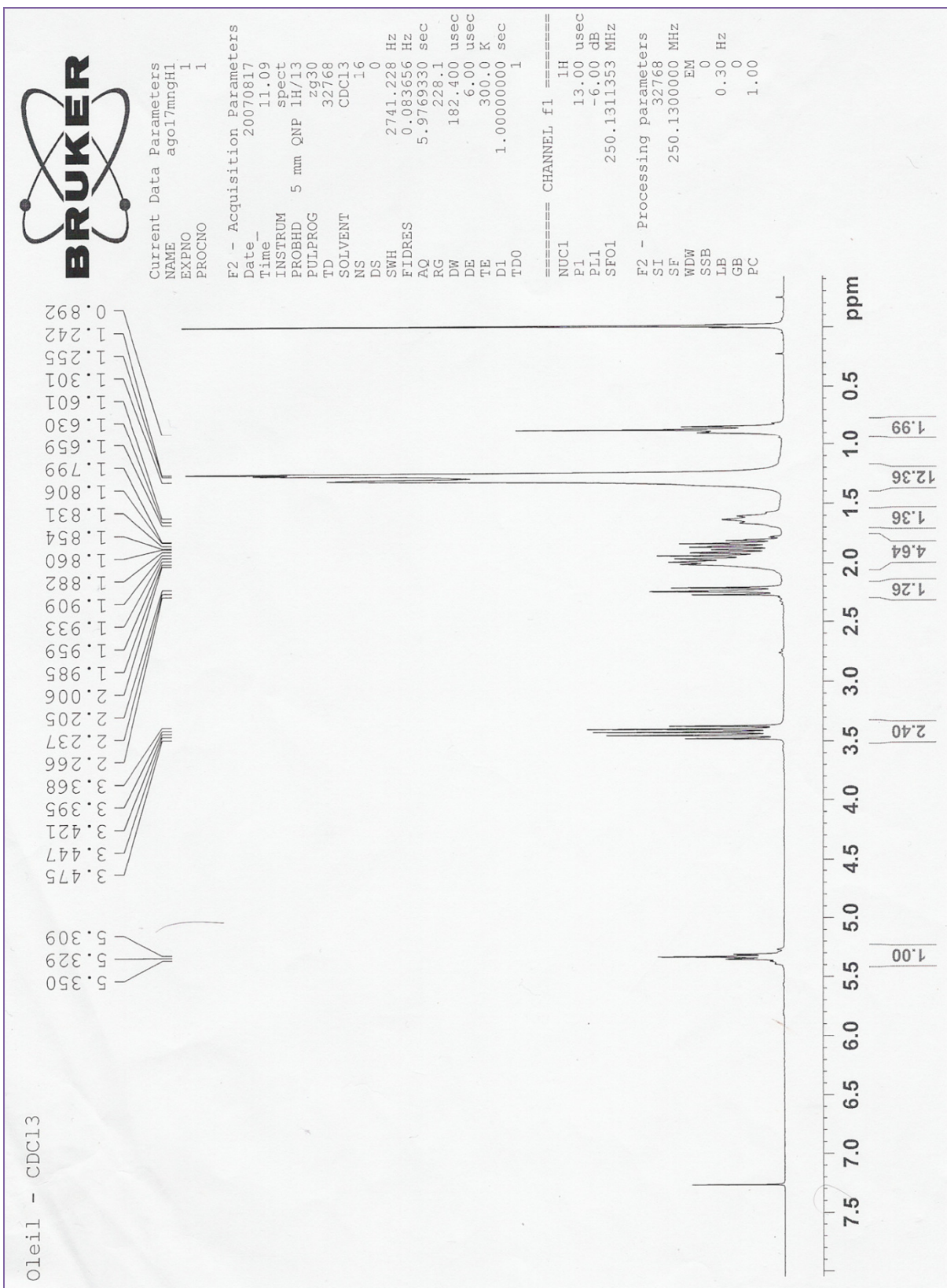


Figura 42 – Espectro de RMN de ¹H da 49a.

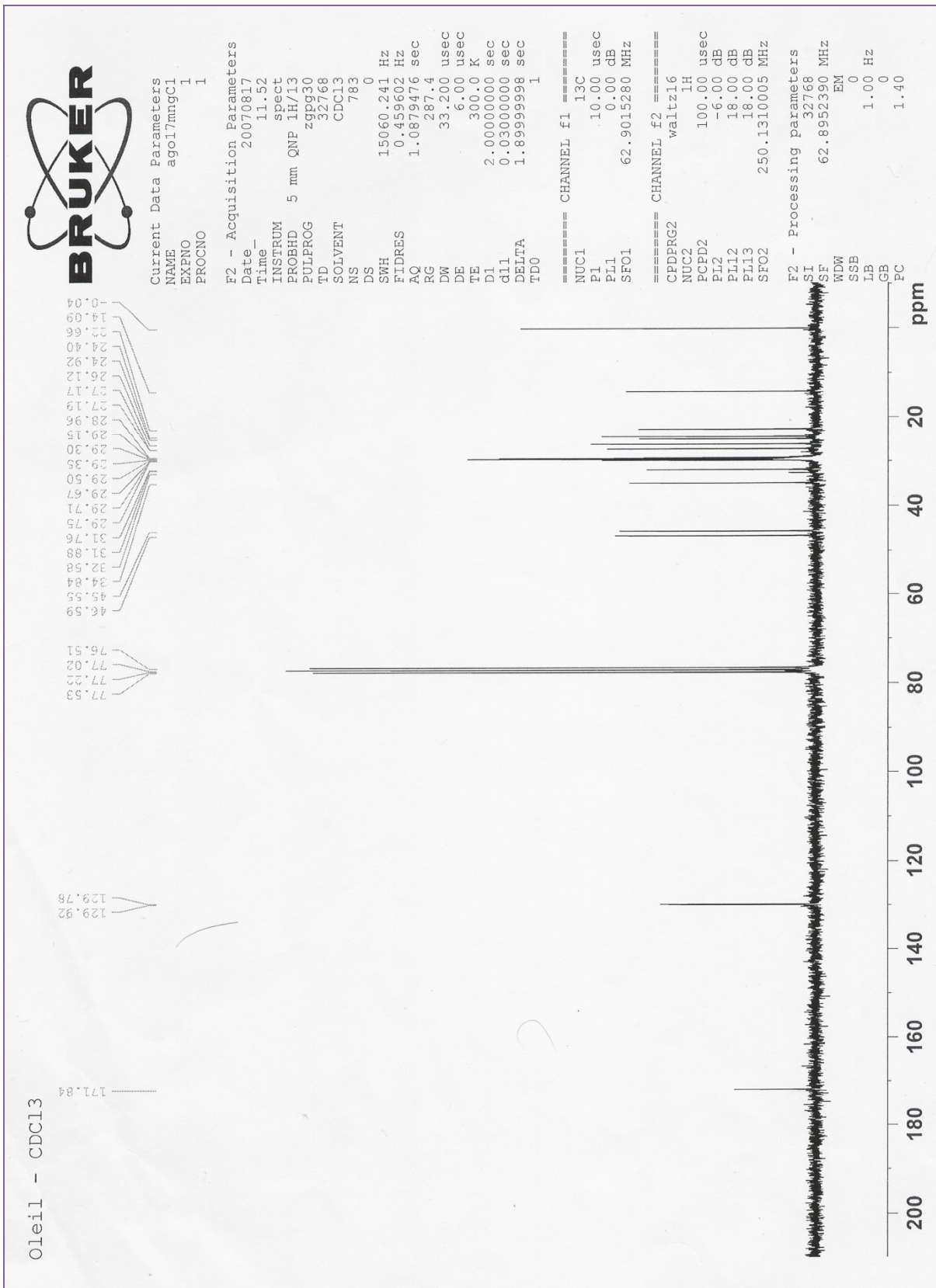


Figura 43 – Espectro de RMN de ¹³C da 49a

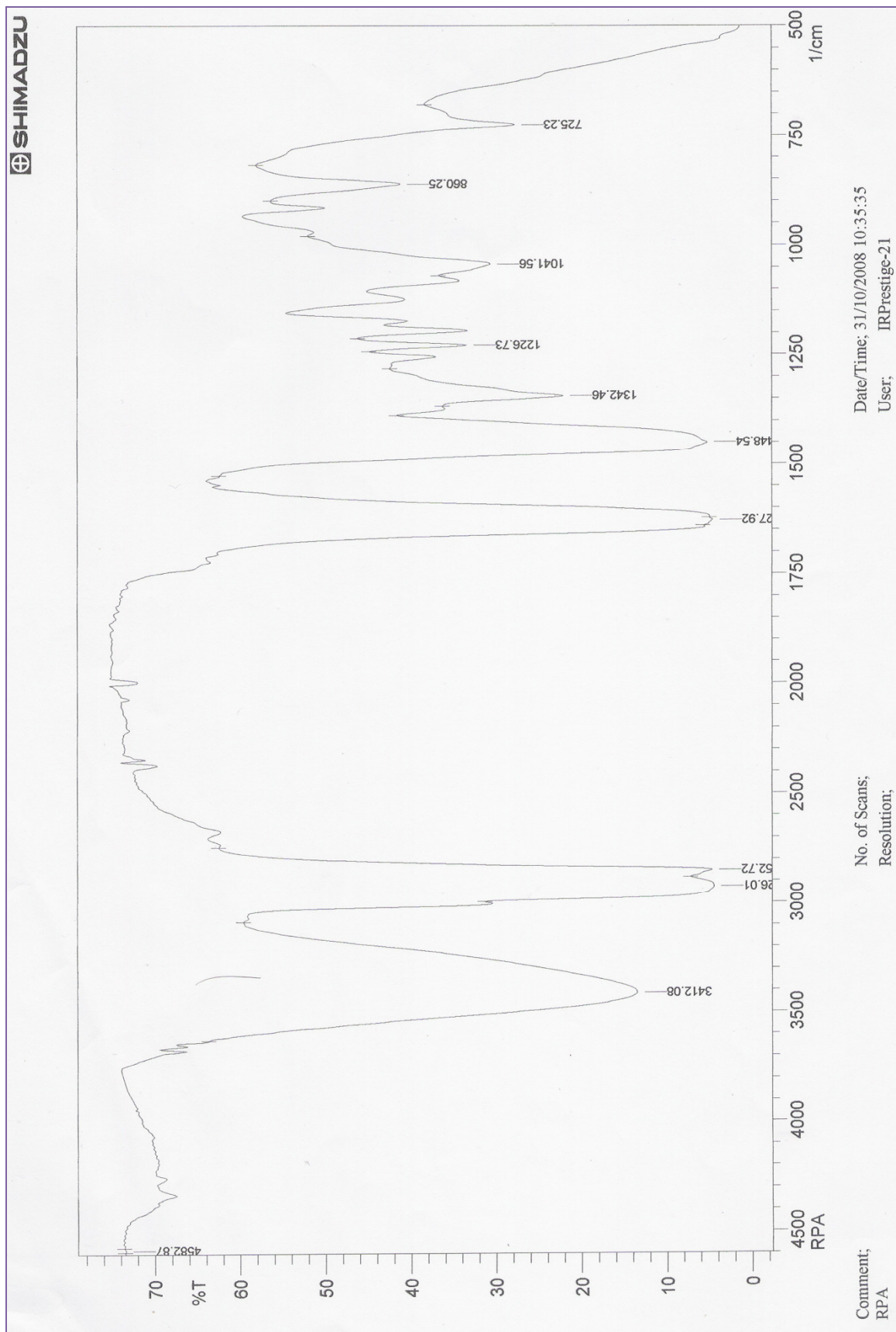


Figura 44 – Espectro Infravermelho 49b

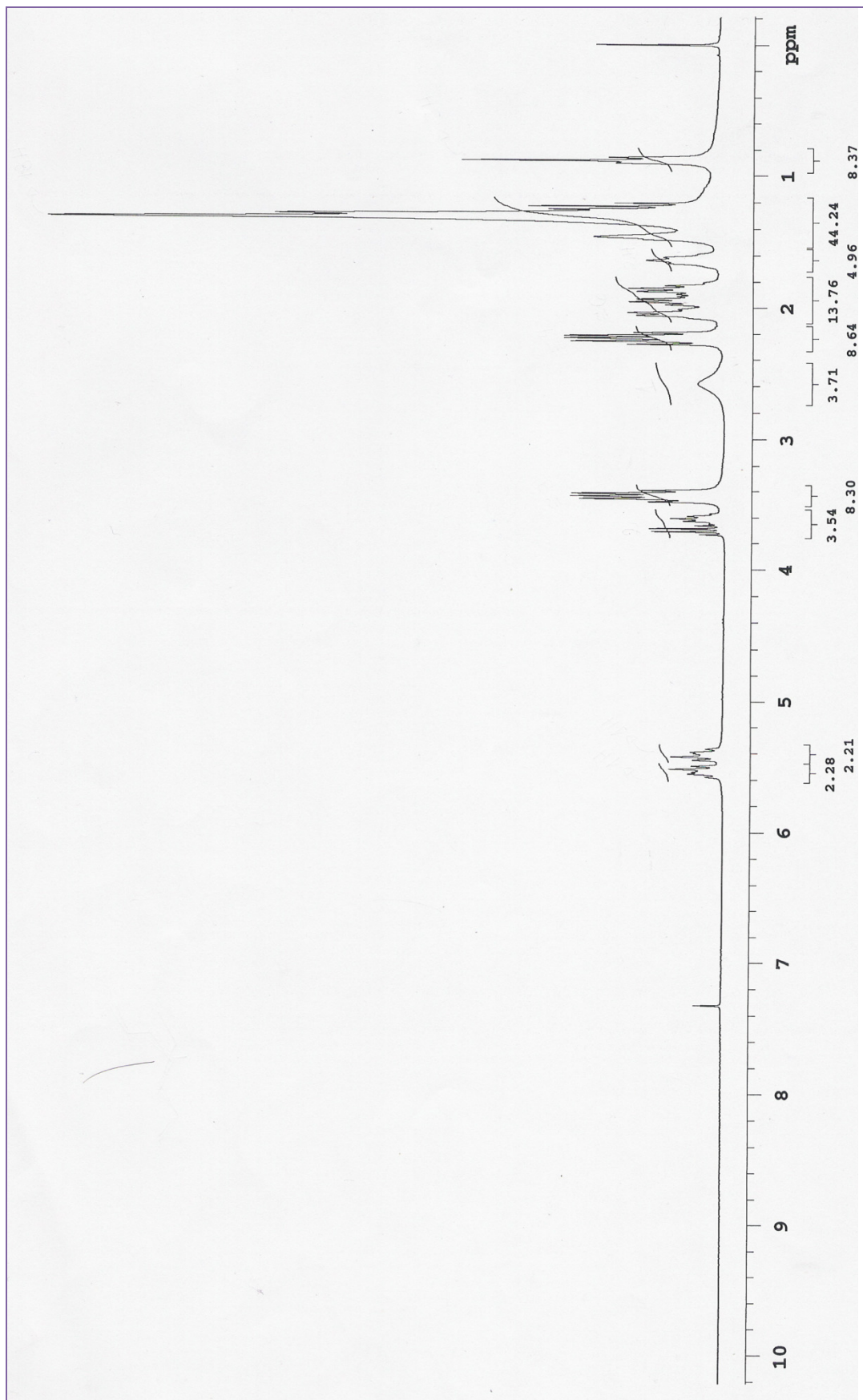


Figura 45 – Espectro de RMN de ^1H da 49b

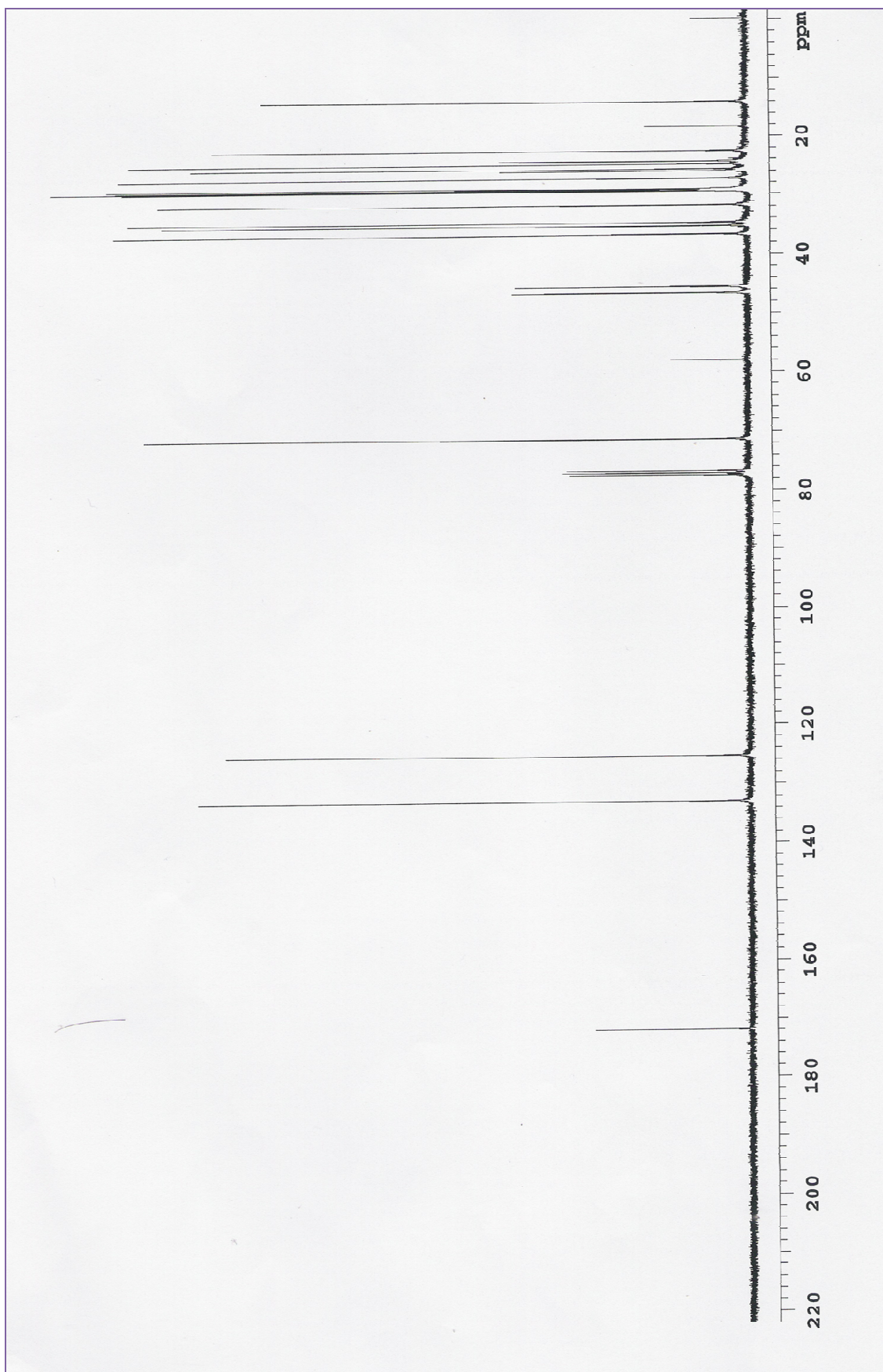


Figura 46 – Espectro de RMN de ^{13}C da 49b

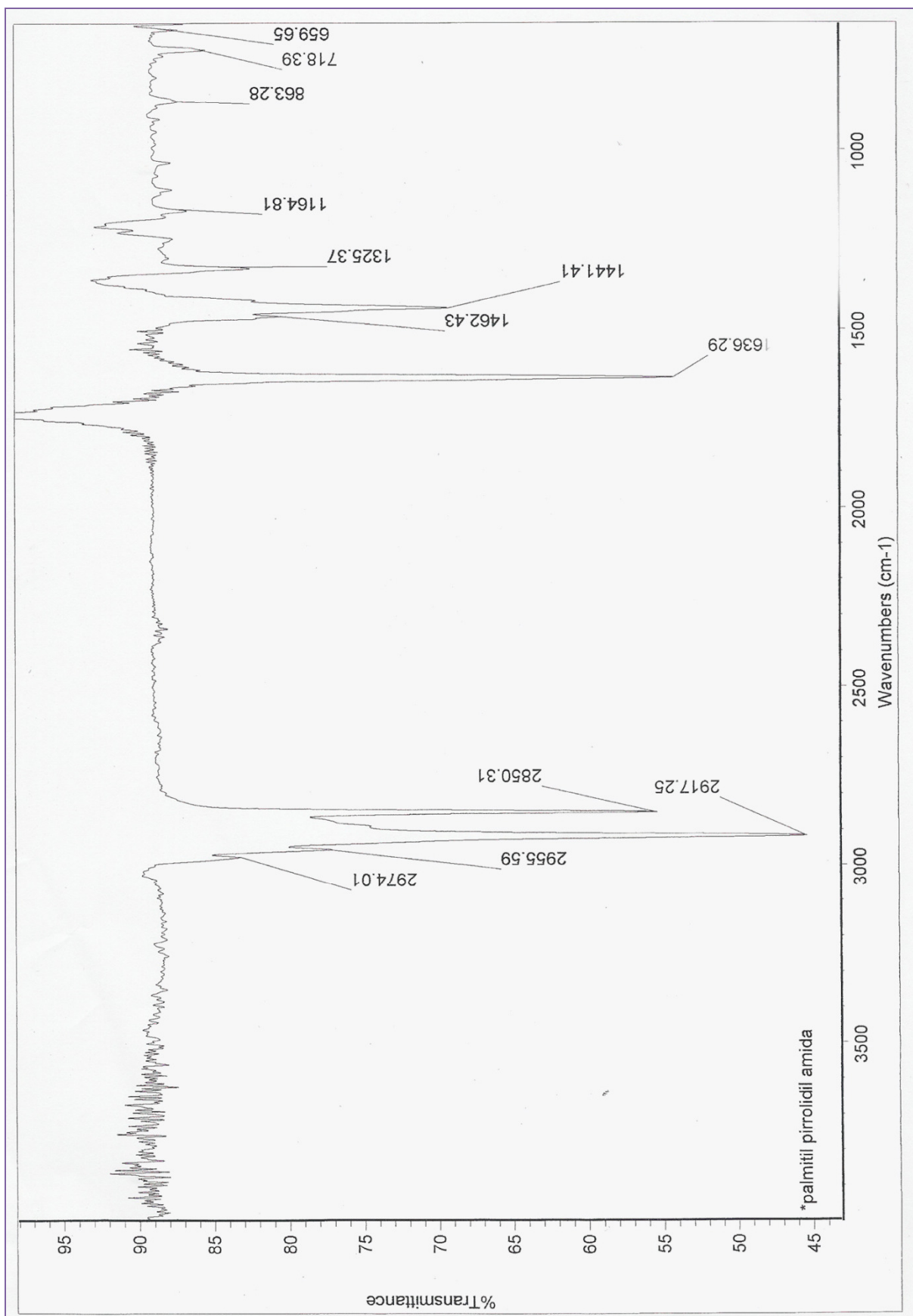


Figura 47 – Espectro de infravermelho da 49c.

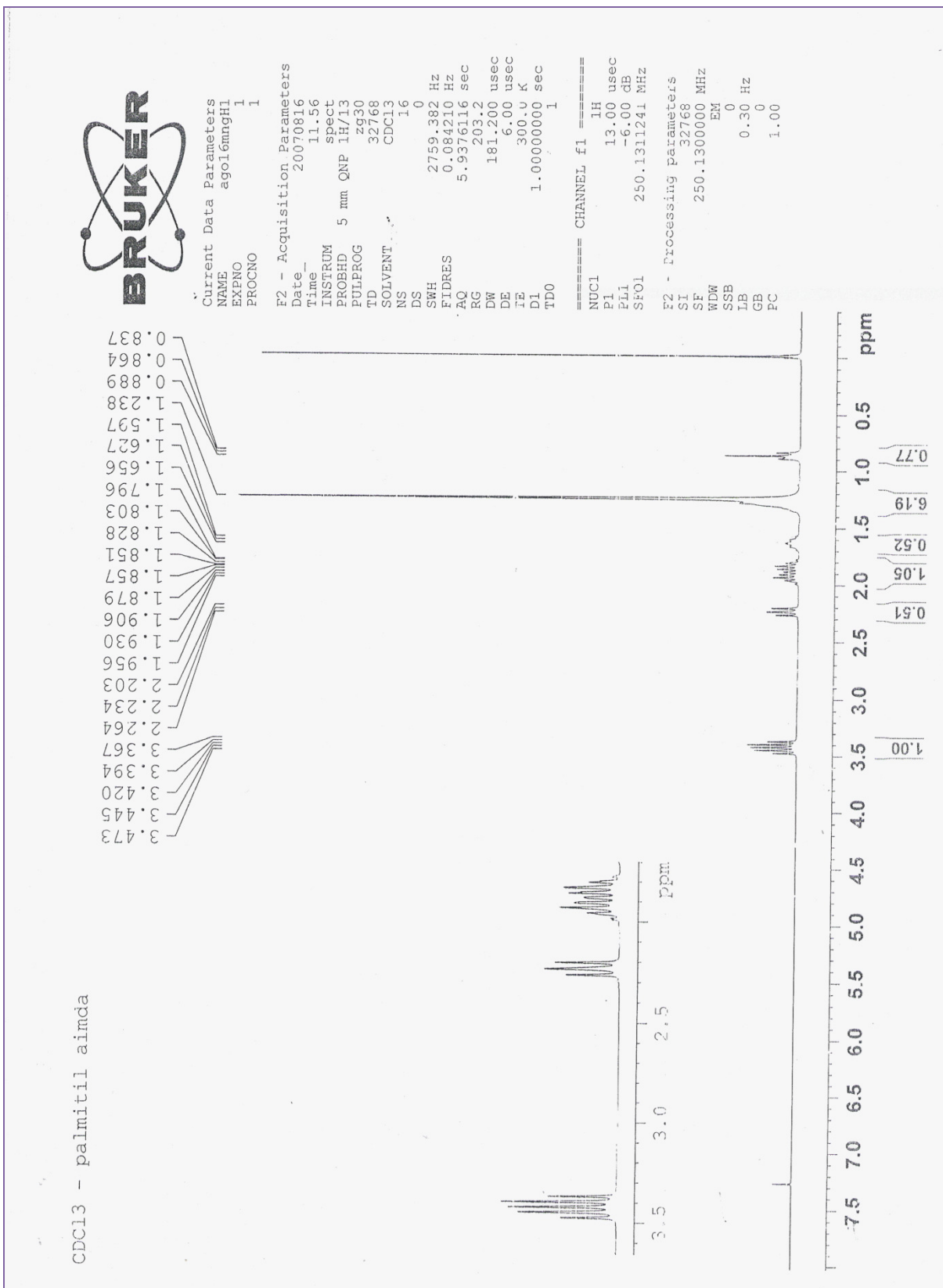


Figura 48 – Espectro de RMN de ¹H da 49c.

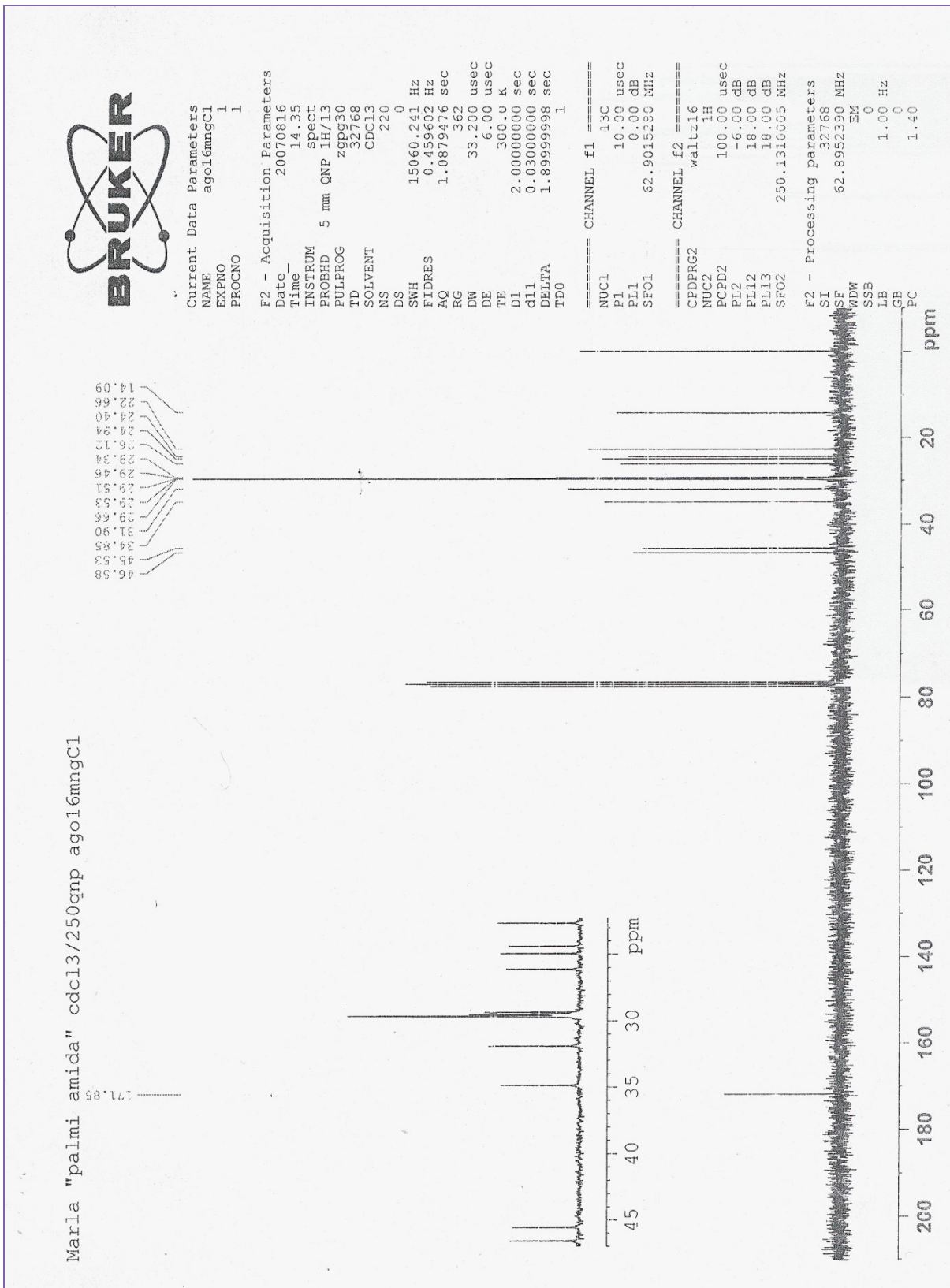


Figura 49 – Espectro de RMN de ¹³C da 49c.

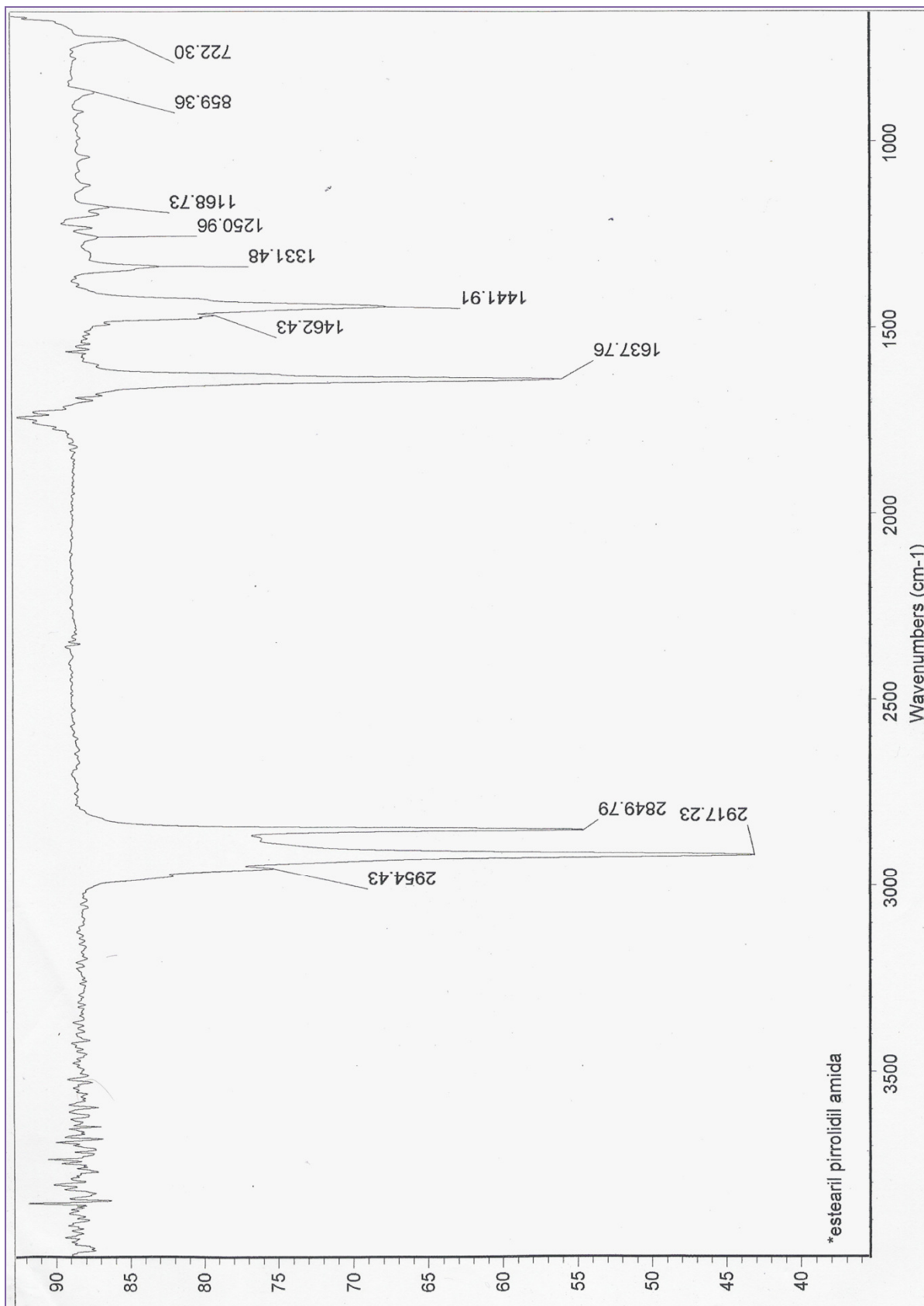


Figura 50 – Espectro de infravermelho da 49d.

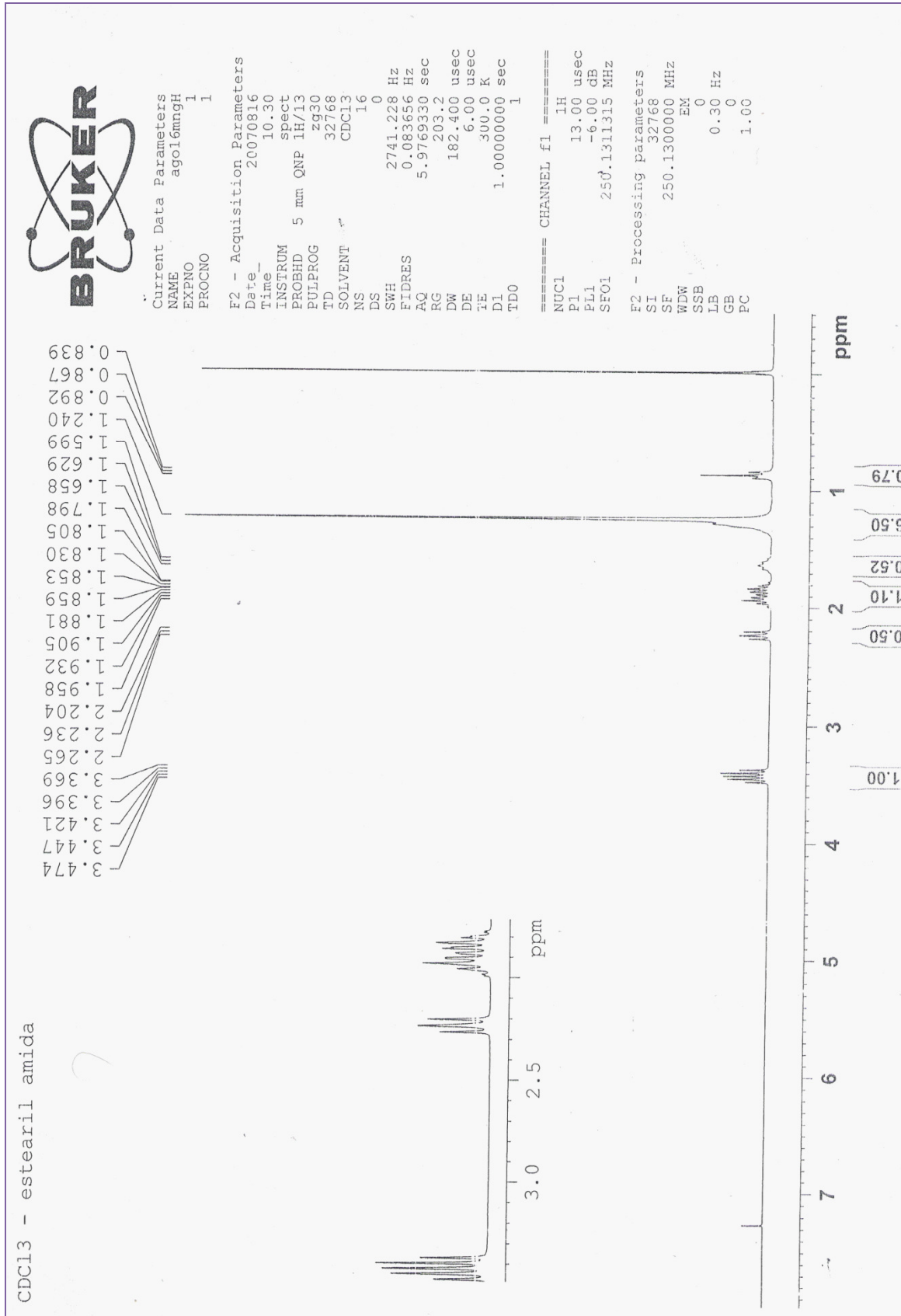


Figura 51 – Espectro de RMN de ¹H da 49d.

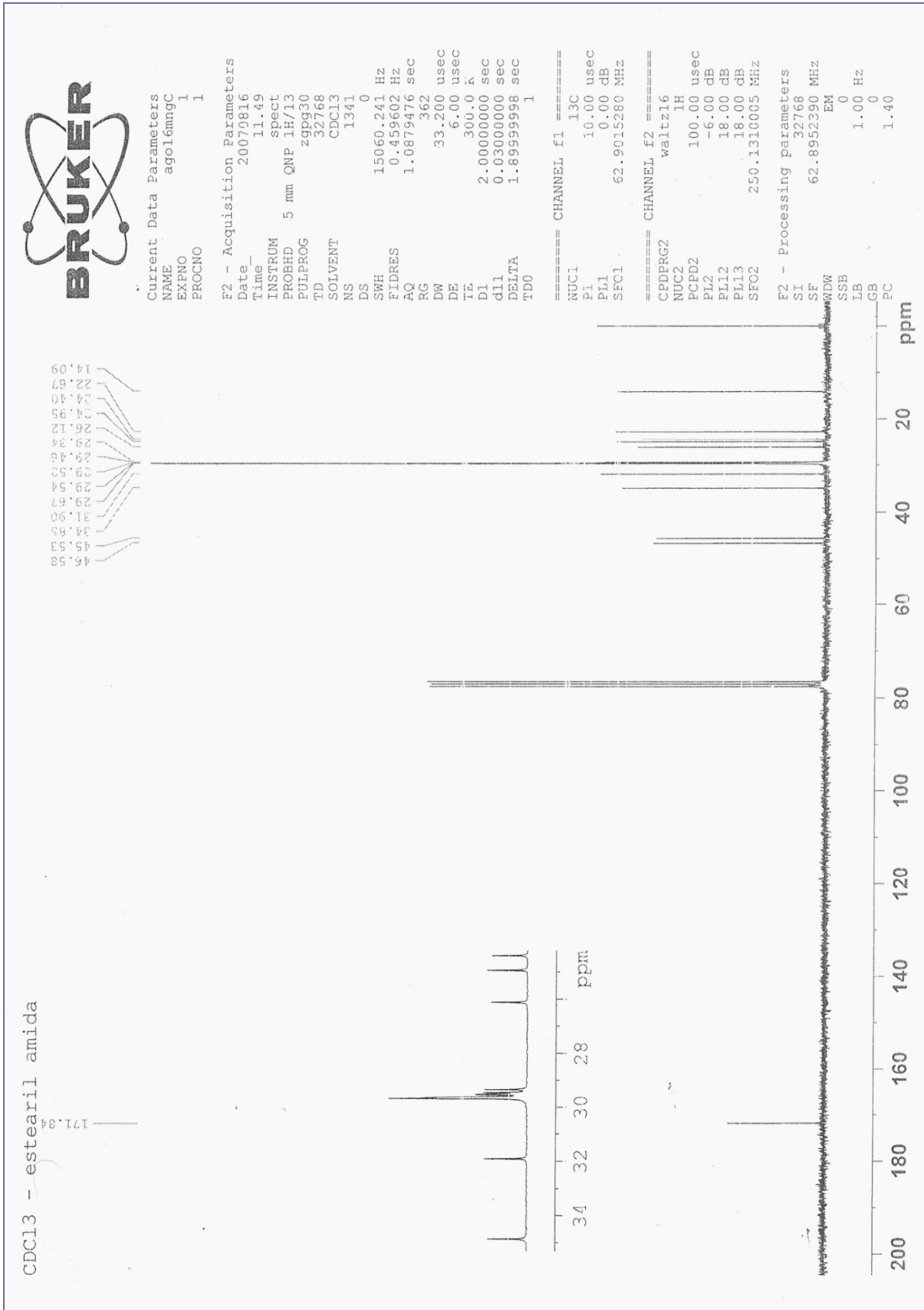
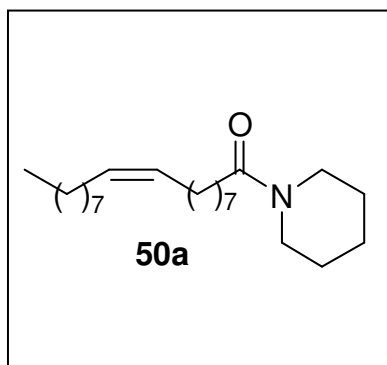


Figura 52 - Espectro de RMN de ¹³C da 49d.

Piperidil 9-Z-octadecenamida (50a)



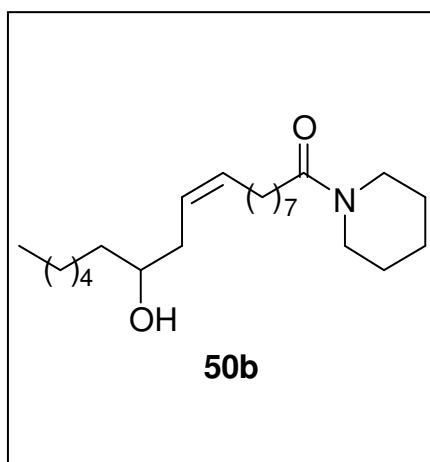
Fórmula Molecular: $C_{23}H_{43}ON$. **Massa Molecular:** 353 u.m.a. **Aspecto:** líquido. **CCD:** Rf = 0,5; AcOEt:Hex (3:7).

IV (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3003 (F); 2924 (F); 2854 (F); 1629 (F); 1444 (F); 1217 (m); 1020 (f); 754 (m). (**Figura 53**)

RMN – 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5,3 (m, 2H); 3,4 (m, 4H); 2,3 (t, 2H); 2,0 (m, 4H); 1,65 (m, 8H); 1,5 (m, 2H) 1,3 (m, 18H); 0,9 (t, 3H). (**Figura 54**)

RMN – ^{13}C (62 MHz, $CDCl_3$) δ 14; 22; 25 (2C); 26; 27; 29 (6C); 31(3C); 32; 33; 46 (2C); 129 (2C); 172. (**Figura 55**)

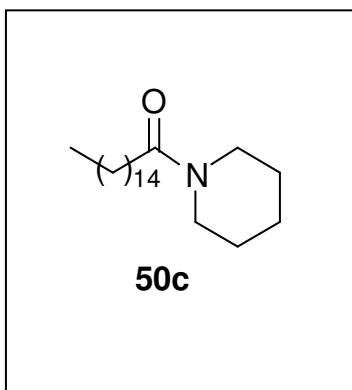
Piperidil-12-hidróxi 9-Z-octadecenamida (50b)



Fórmula molecular: $C_{23}H_{43}O_2N$. **Massa Molecular:** 369 u.m.a **Aspecto:** líquida **CCD:** Rf = 0,3; AcOEt:Hex (3:7).

IV (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3412 (F); 2926 (F), 2856 (F); 1627 (F); 1448 (F); 1342 (m); 1226 (m); 1041 (f); 860 (f); 752 (f). (**Figura 56**)

Piperidil hexadecanamida (50c)



Fórmula Molecular: C₂₁H₄₁ON. **Massa Molecular:** 323

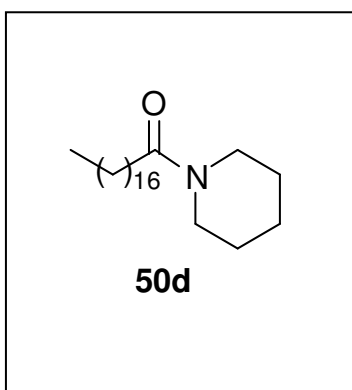
u.m.a. **Aspecto:** sólido. **P.F:** 36-39°C **CCD:** Rf = 0,5;
AcOEt:Hex (3:7).

IV (difusa): cm⁻¹ (intensidade) 2922 (F); 2852 (F); 1647 (F); 1436 (f); 1253 (f); 852 (f). (**Figura 57**)

RMN – ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 3,4 (m, 4H); 2,3 (t, 2H); 1,65-1,55 (m, 8H); 1,3 (m, 24H); 0,9 (t, 3H). (**Figura 58**)

RMN – ¹³C (62 MHz, CDCl₃) δ 14; 22; 24, 25; 26; 29 (10C); 31(2C), 33; 46 (2C); 172. (**Figura 59**)

Piperidil octadecanamida (50d)



Fórmula Molecular: C₂₃H₄₅ON. **Massa Molecular:** 325

u.m.a. **Aspecto:** sólido. **P.F:** 34-35°C **CCD:** Rf = 0,5;
AcOEt:Hex (3:7).

IV (difusa) cm⁻¹ (intensidade) 2922 (F); 1651 (F); 1440 (m); 1253 (m); 1138 (f); 1014 (f). (**Figura 60**)

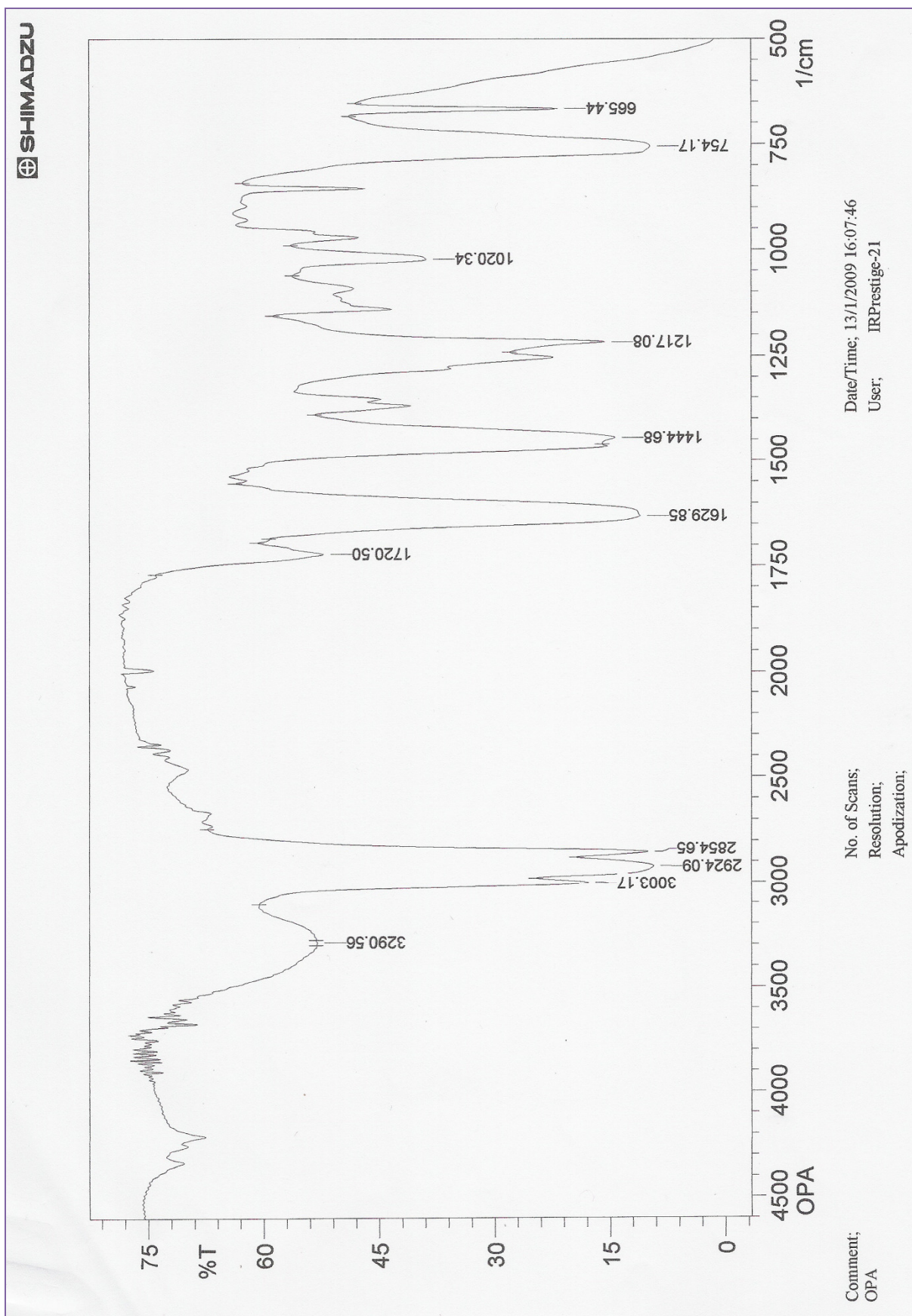


Figura 53 – Espectro de infravermelho da 50a.

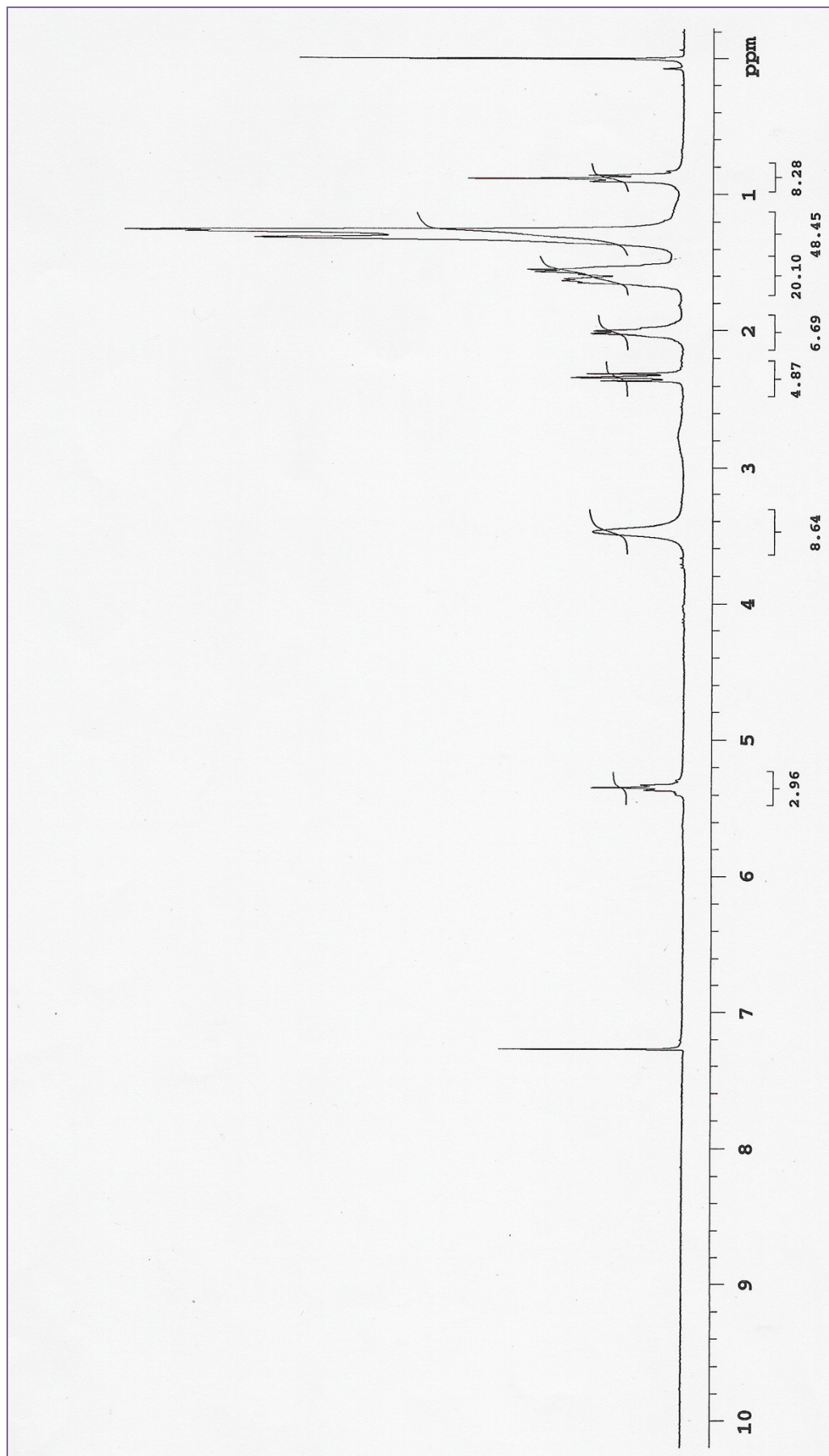


Figura 54 – Espectro de RMN de ^1H da 50a.

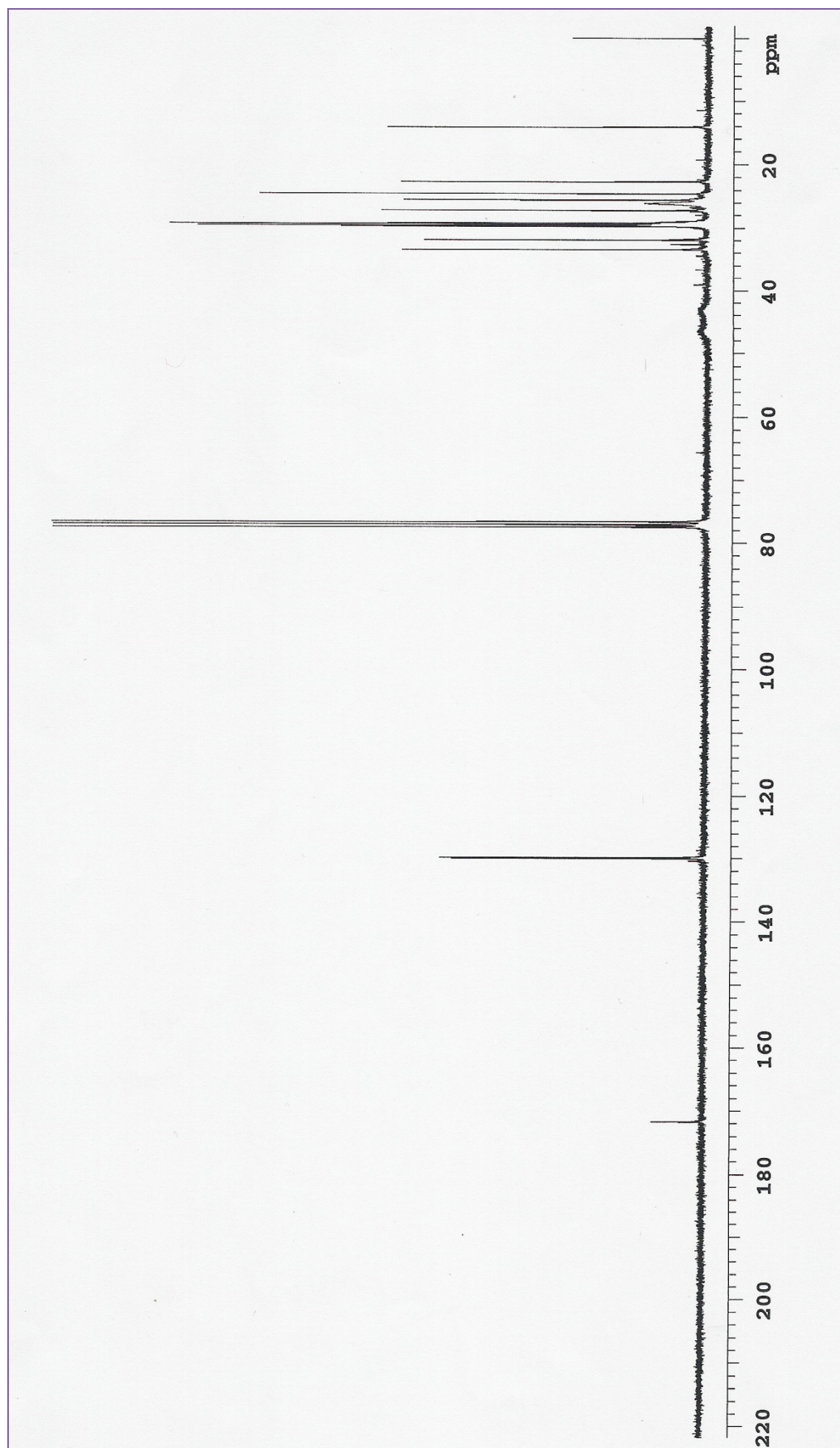


Figura 55 – Espectro de RMN de ^{13}C da 50a.

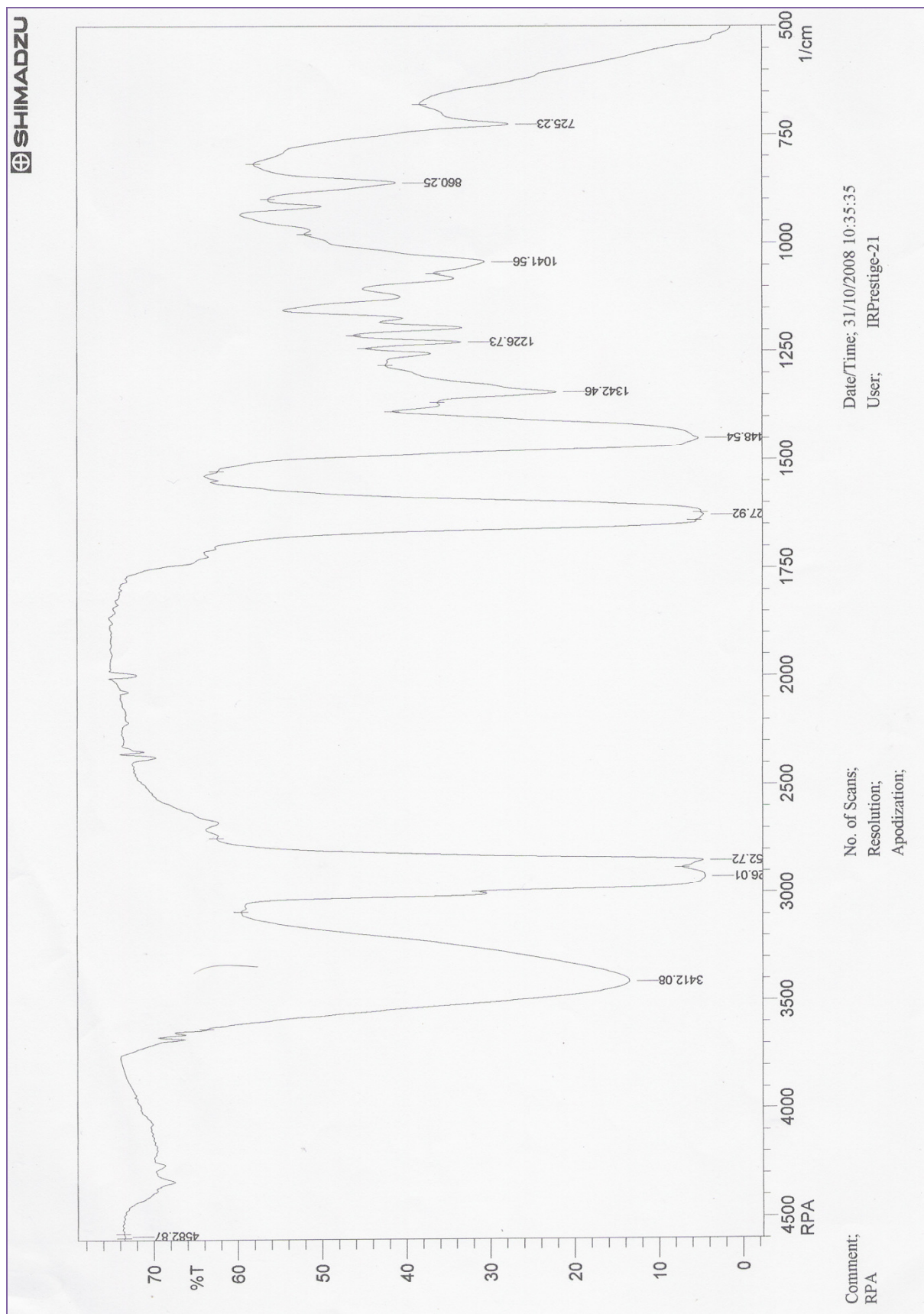


Figura 56 – Espectro de infravermelho da 50b.

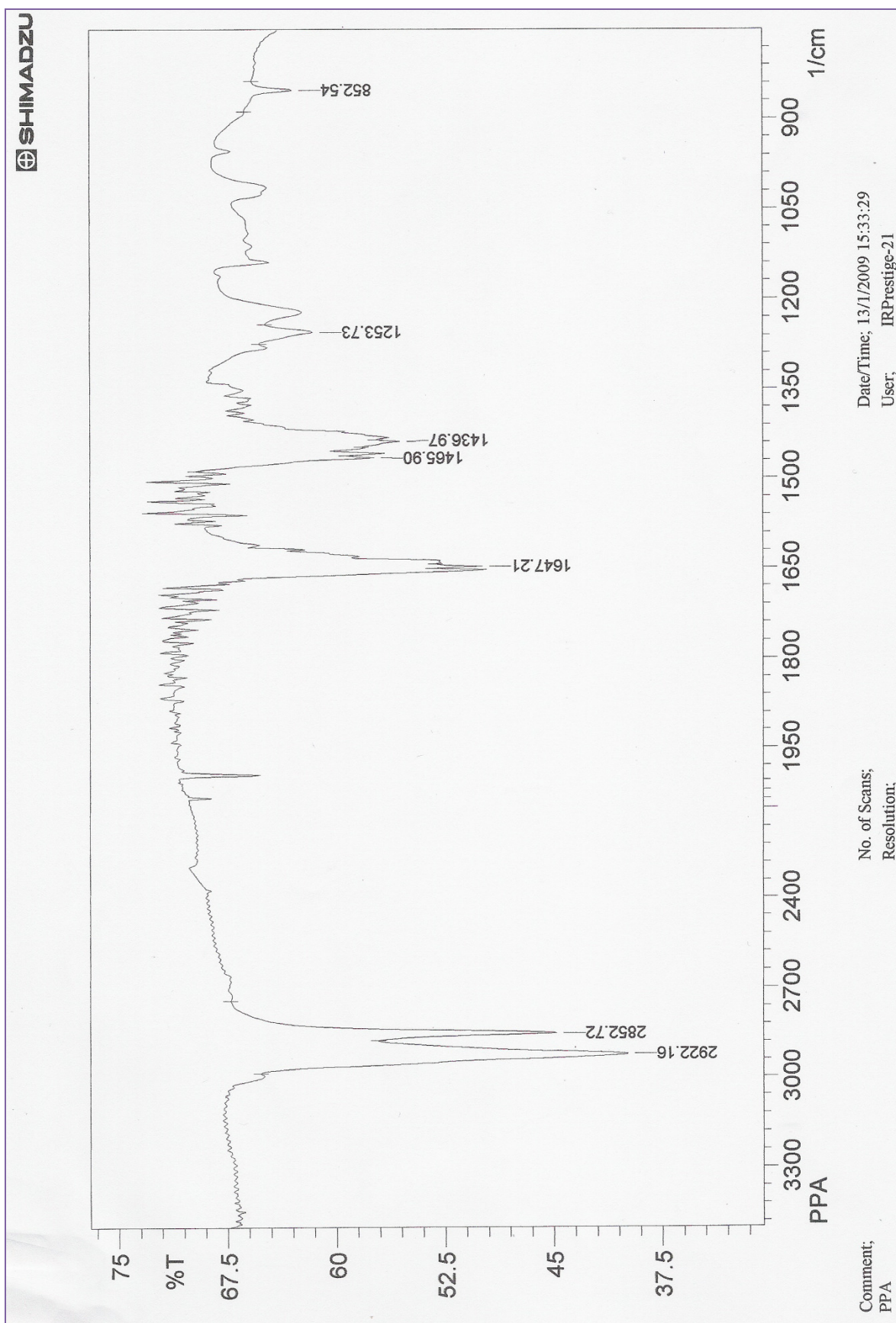


Figura 57 – Espectro de Infravermelho da 50c.

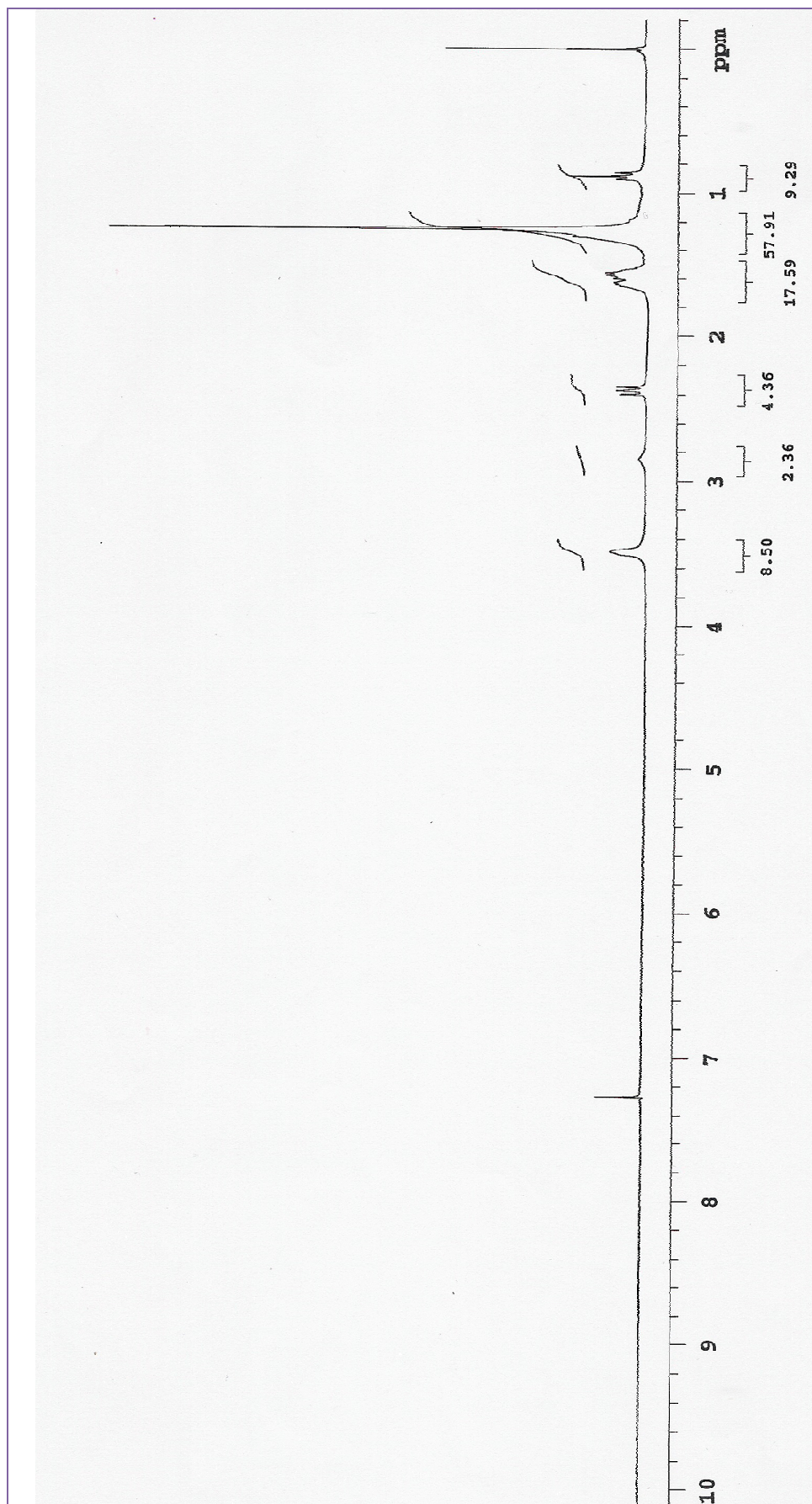


Figura 58 – Espectro de RMN de ^1H da 50c.

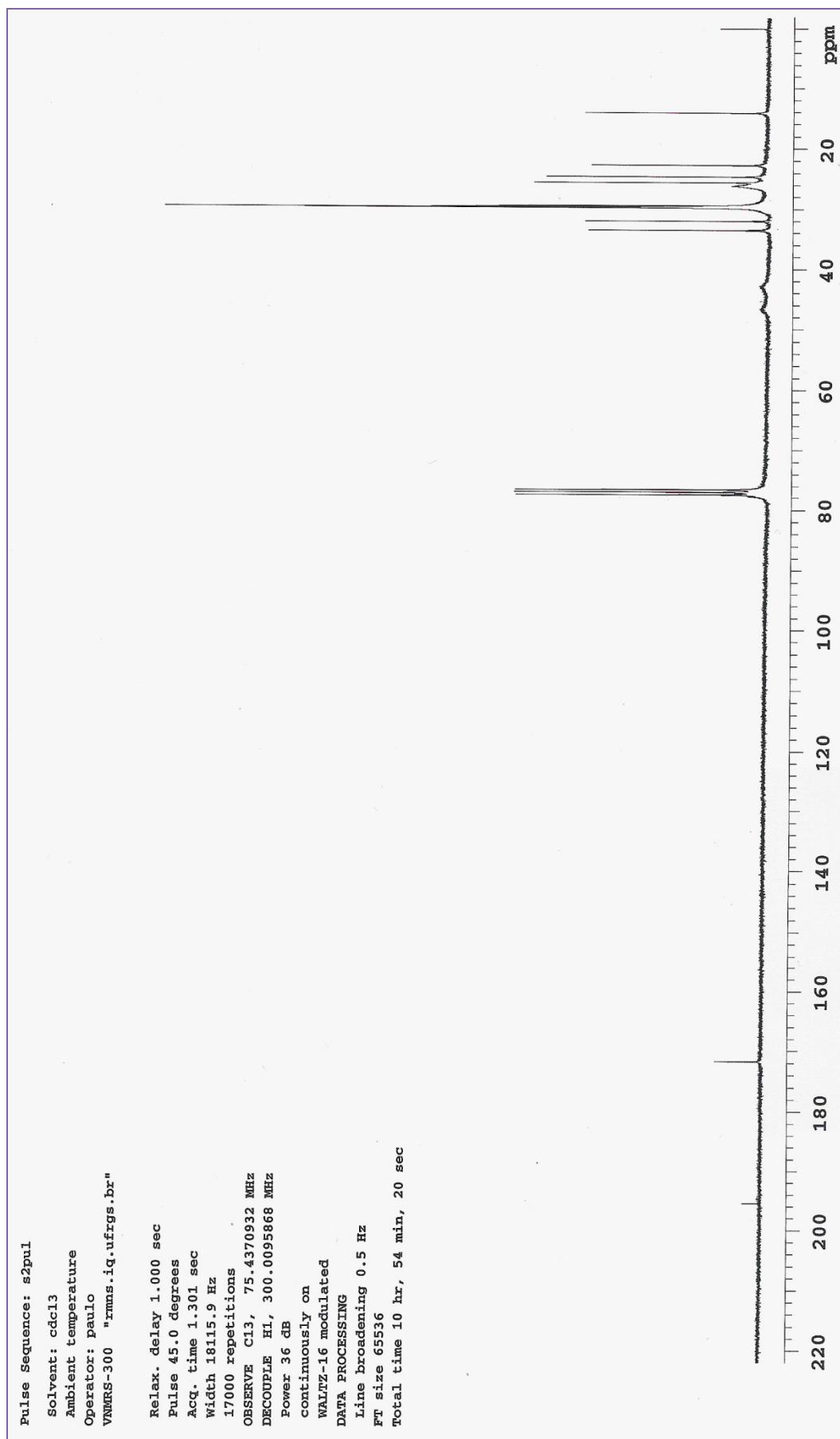


Figura 59 – Espectro de RMN de ^{13}C da 50c.

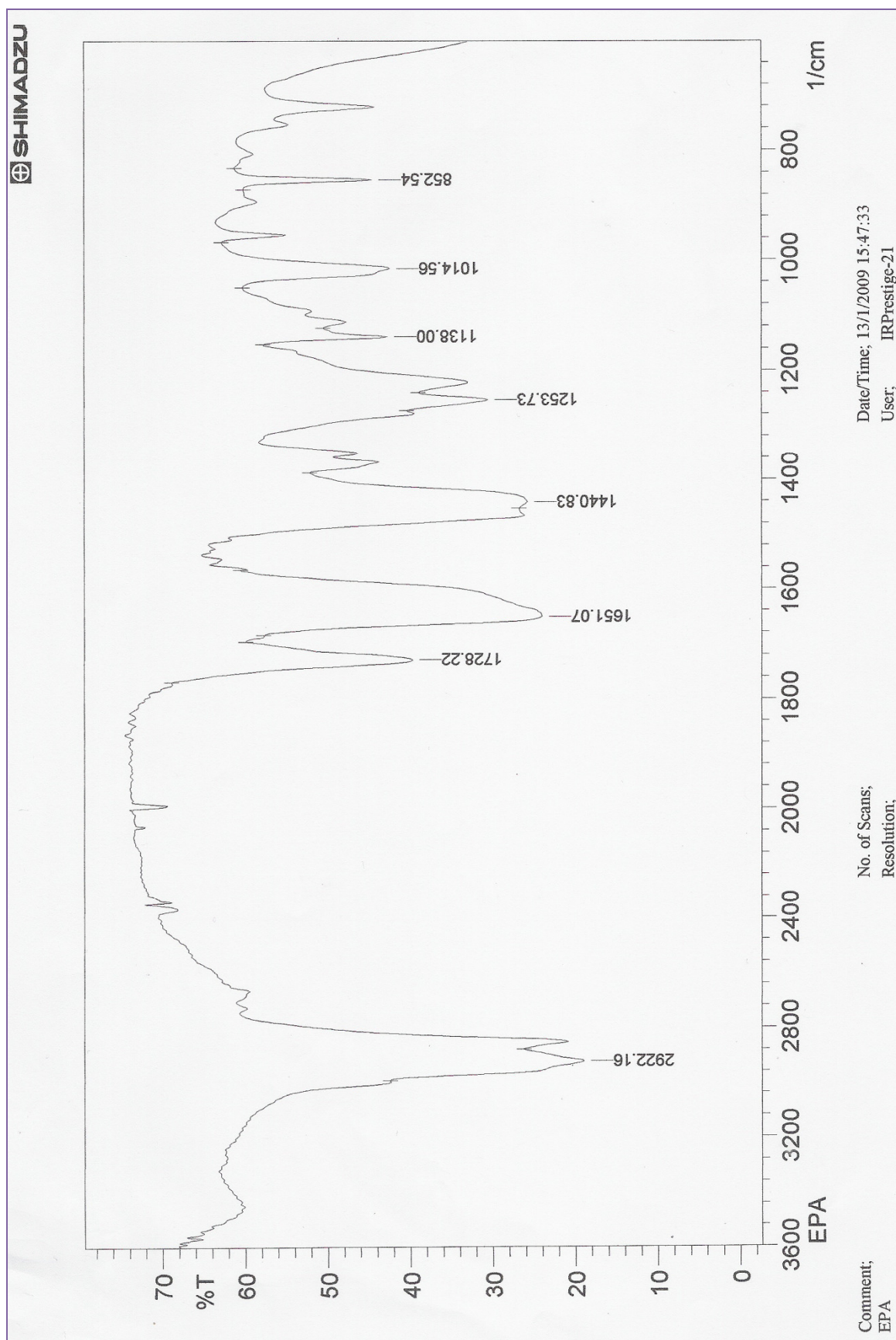
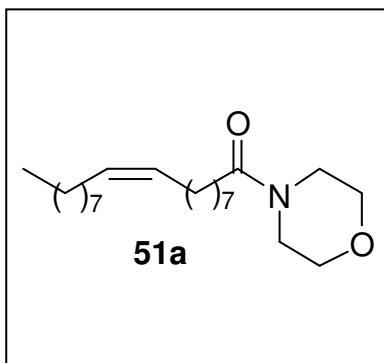


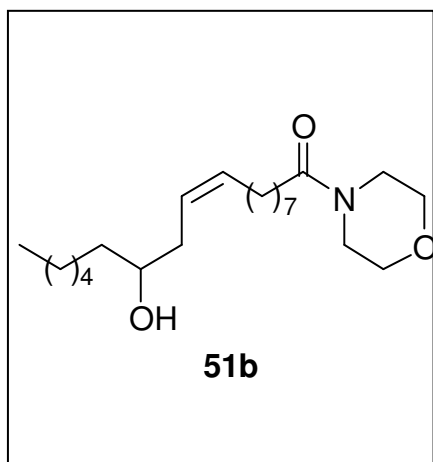
Figura 60 – Espectro de infravermelho da 50d.

Morfolinil 9-Z- octadecenamida (51a)

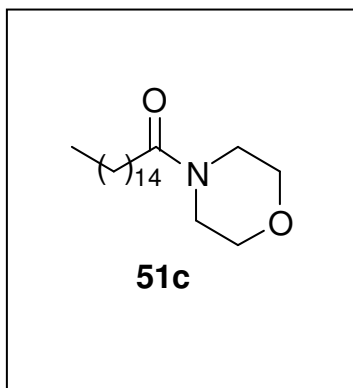


Fórmula Molecular: C₂₂H₄₁O₂N. **Massa Molecular:** 351 u.m.a. **Aspecto:** líquido. **CCD:** Rf= 0,5; AcOEt:Hex (3:7) **IV** (difusa) cm⁻¹ (intensidade) 2922 (F); 2850 (F); 1728 (F); 1643 (F); 1454 (F); 1271 (m); 1116 (F); 1033 (f); 850 (f); (**Figura 61**)

Morfolinil 12-hidróxi 9-Z-octadecenamida (51b)

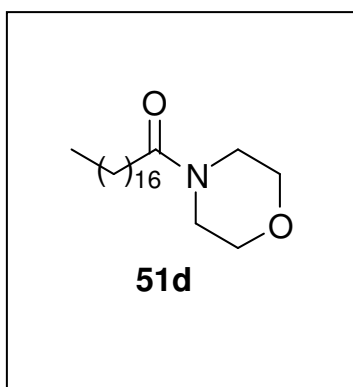


Fórmula Molecular: C₂₂H₄₁O₃N. **Massa Molecular:** 367 u.m.a. **Aspecto:** sólido **CCD:** Rf= 0,5; AcOEt:Hex (3:7) **IV** (difusa) cm⁻¹ (intensidade) 3441 (F); 2926 (F); 2854 (F); 1624 (F); 1433 (F); 1271 (m); 1116 (F); 1035 (f); 850 (f); (**Figura 62**)

Morfolinil hexadecanamida (51c)

Fórmula Molecular: $C_{20}H_{39}O_2N$. **Massa Molecular:** 325 u.m.a. **Aspecto:** sólido **P.F.:** 38-40 °C. **CCD:** Rf= 0,5; AcOEt:Hex (3:7)

IV (difusa) cm^{-1} (intensidade) 2918 (F); 2848 (F); 1641 (F); 1469 (m); 1265 (m); 1111 (F); 962 (f); **(Figura 63)**

Morfolinil octadecamida (51d)

Fórmula Molecular: $C_{22}H_{43}O_2N$. **Massa Molecular:** 353 u.m.a. **Aspecto:** sólido **CCD:** Rf= 0,5; AcOEt:Hex (3:7)

IV (difusa) cm^{-1} (intensidade) 2914 (F); 2848 (F); 1747 (m); 1641 (F); 1469 (F); 1111 (F); 854 (f); 717 (m). **(Figura 64)**

RMN – 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3,6 (m, 6H); 3,4 (m, 2H); 2,25 (t, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,25 (m, 28H); 0,8 (t, 3H) **(Figura 65)**

RMN – ^{13}C (62 MHz, $CDCl_3$) δ 172; 67 (2C); 44 (2C); 34; 32; 29 (12C); 25; 22; 14. **(Figura 66)**

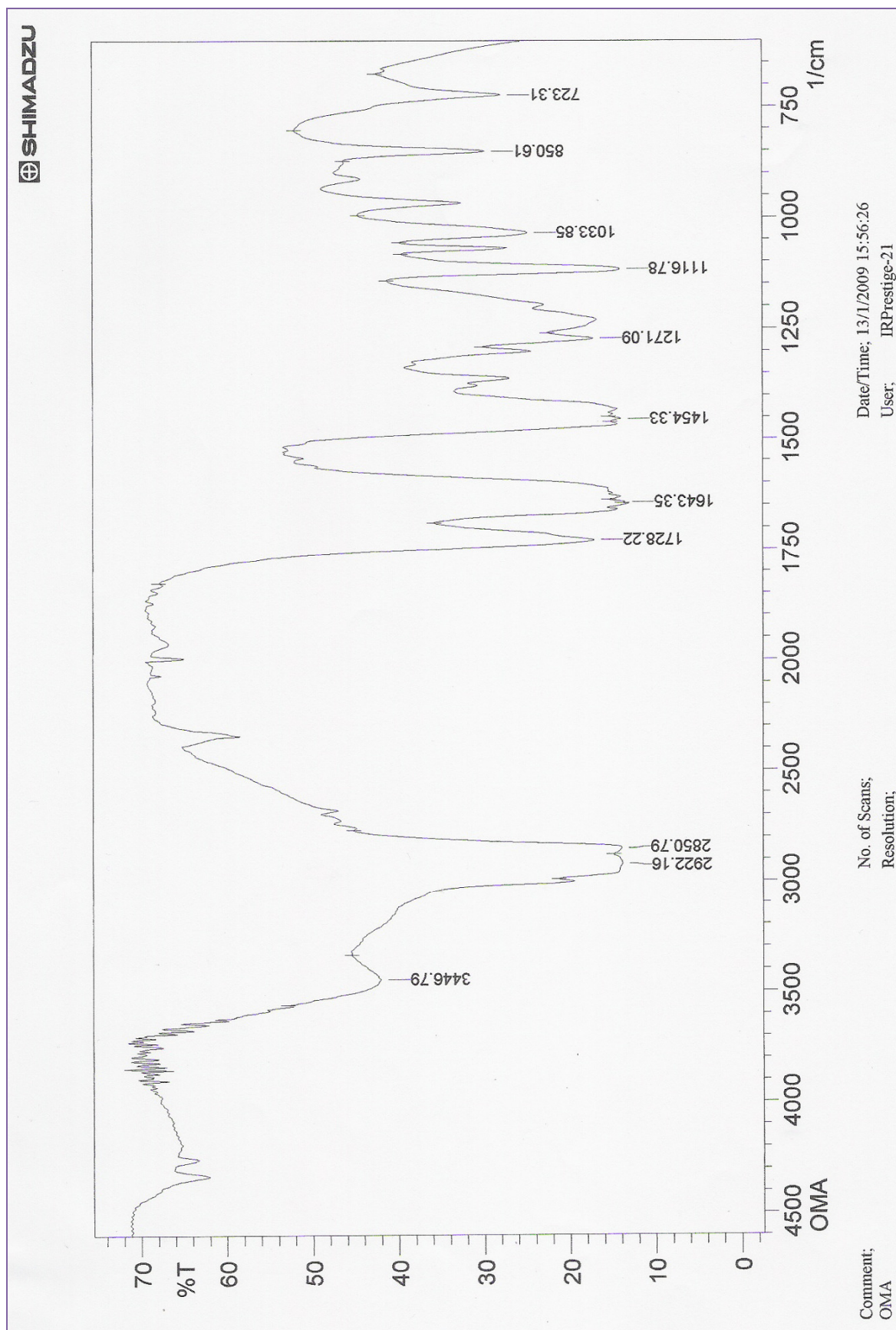


Figura 61 – Espectro de Infravermelho da 51a.

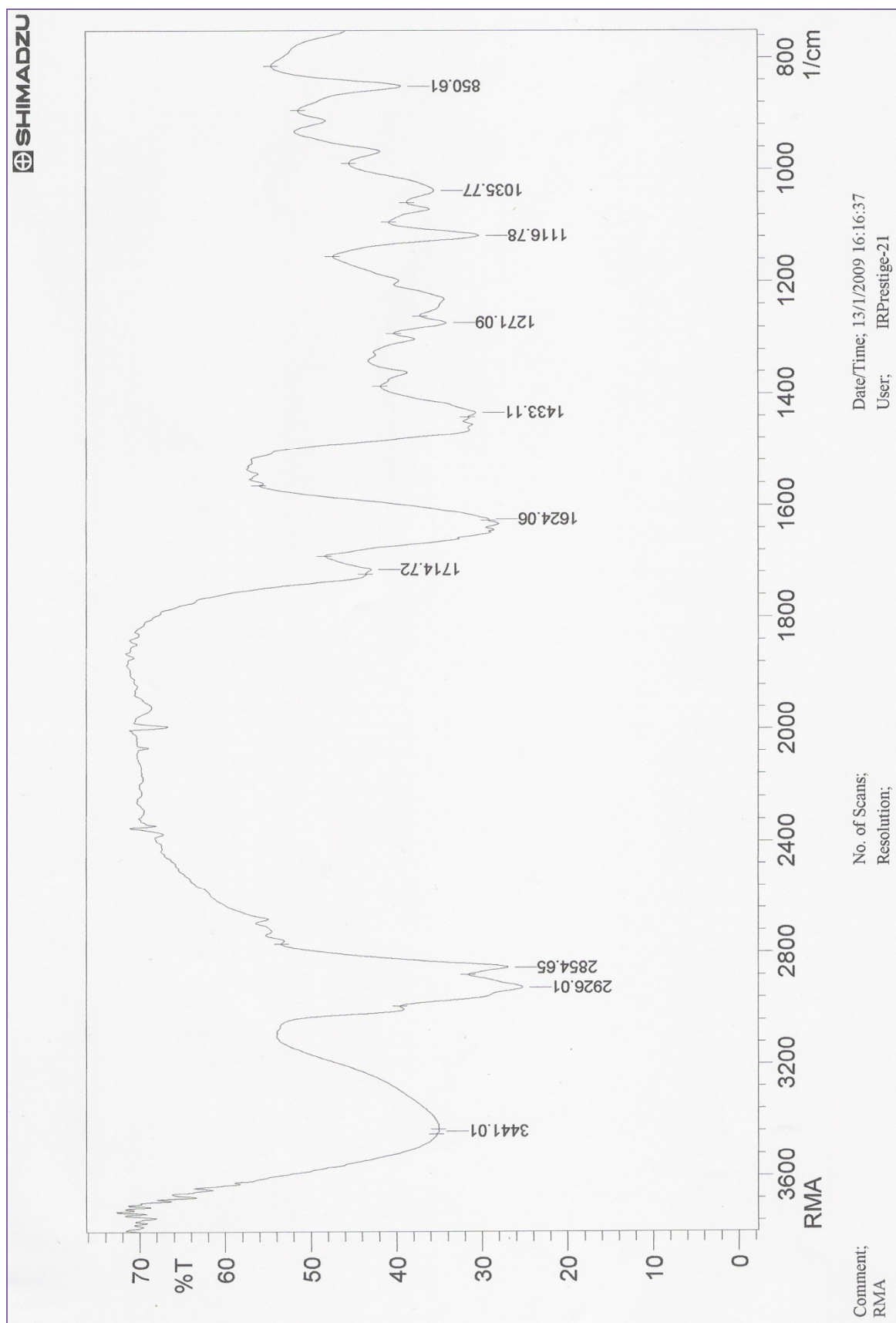


Figura 62 – Espectro de infravermelho da 51b.

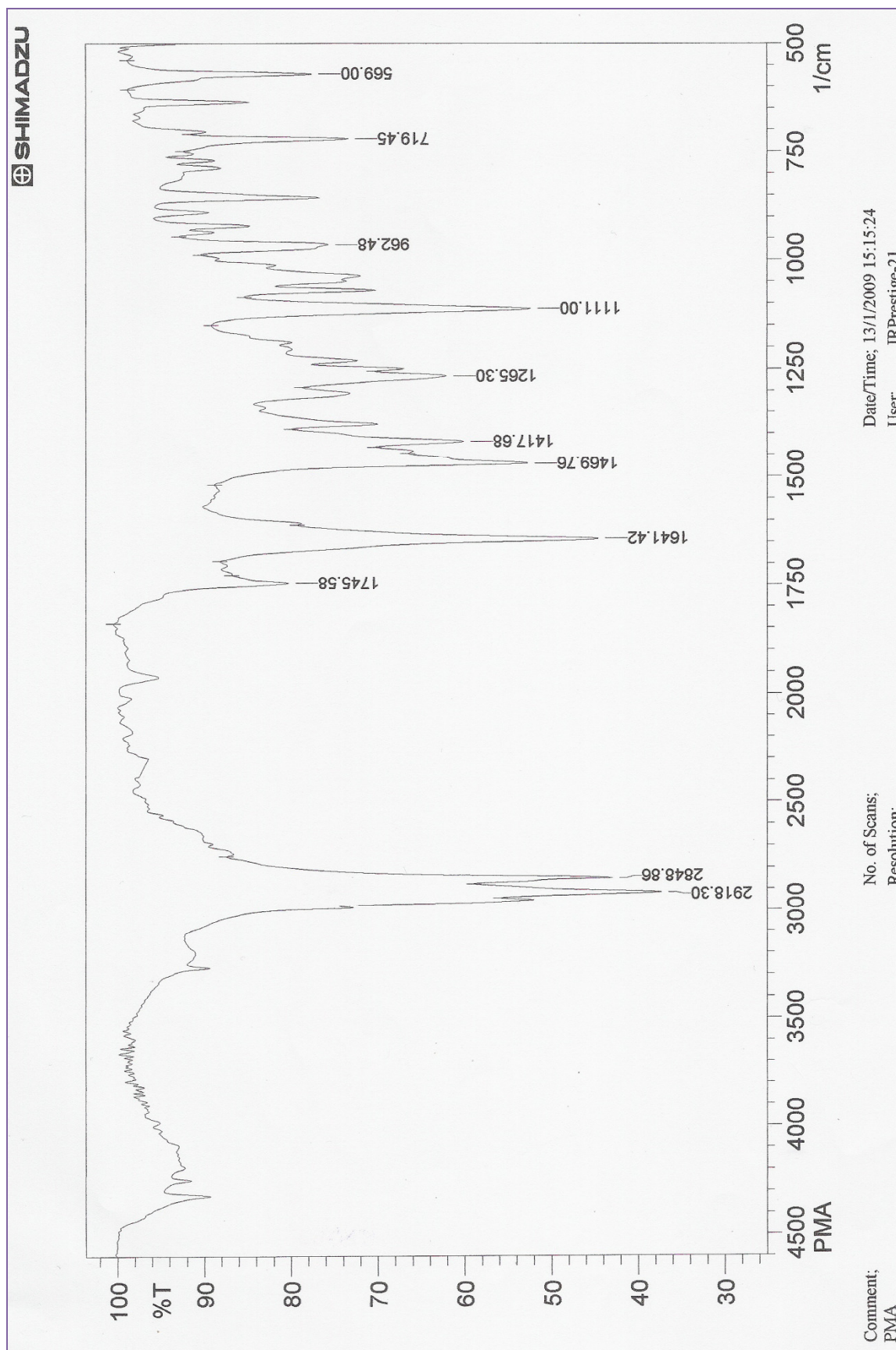


Figura 63 – Espectro de infravermelho da 51c.

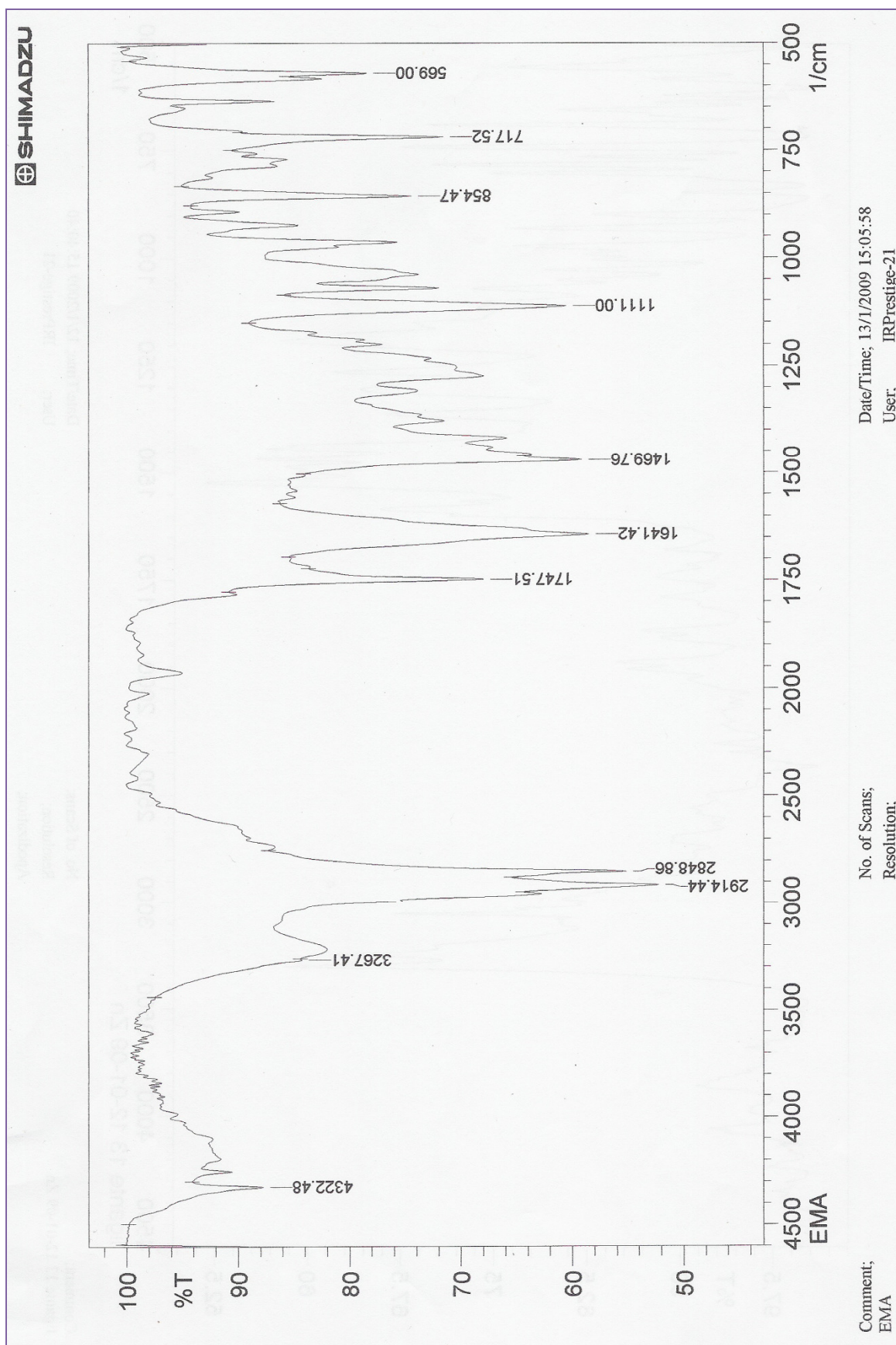


Figura 64 – Espectro de infravermelho da 51d.

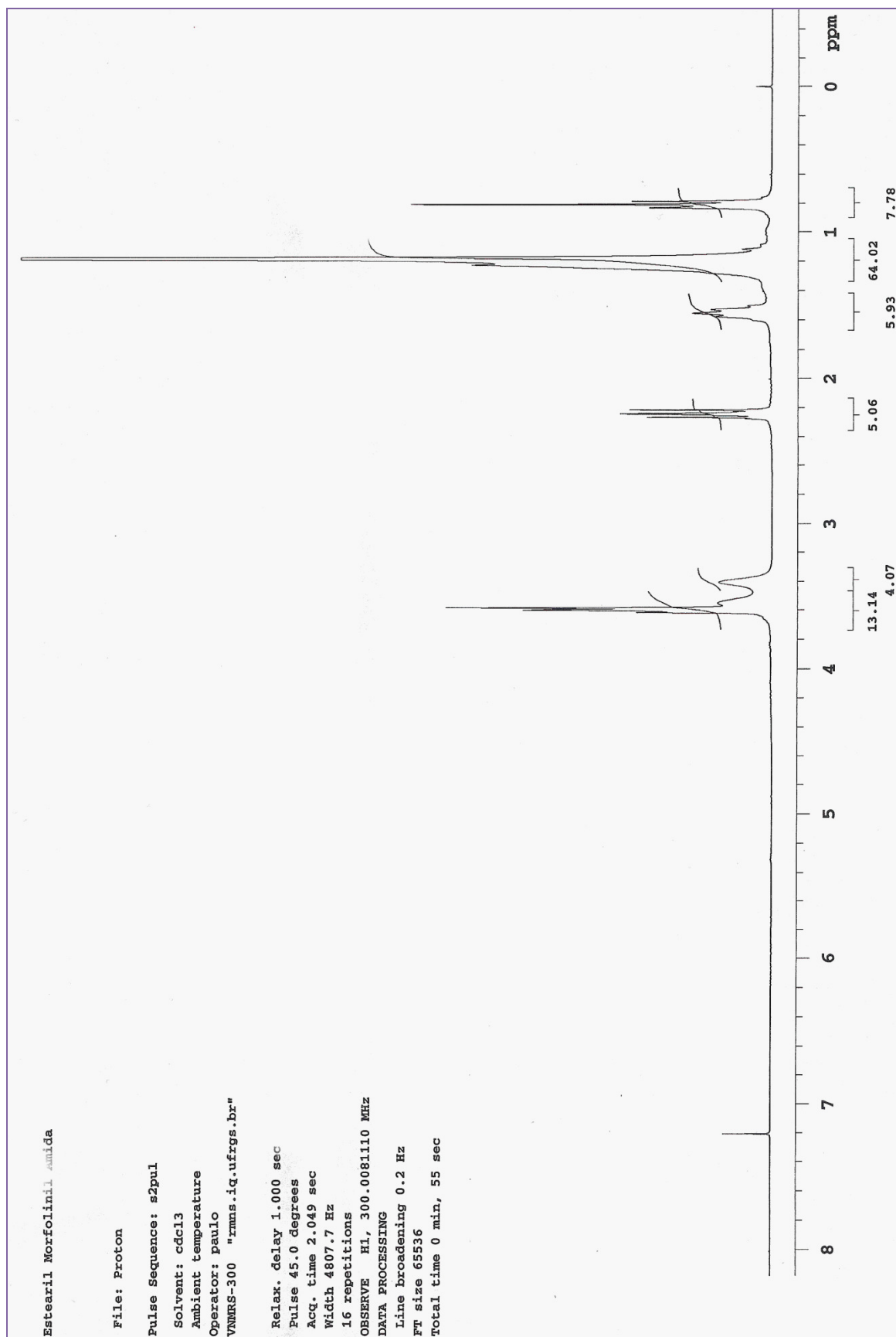


Figura 65 – Espectro de RMN de ^1H da 51d.

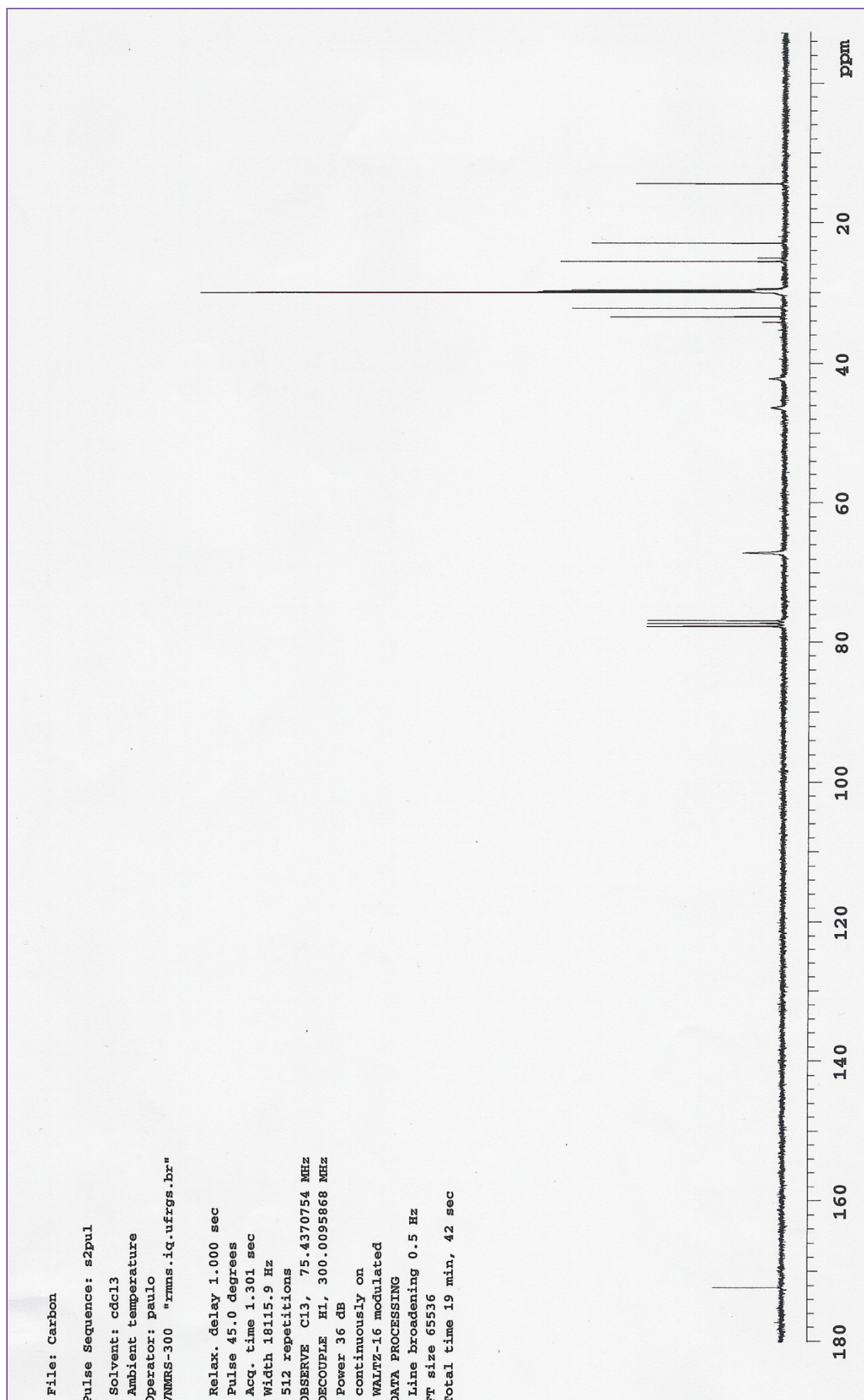
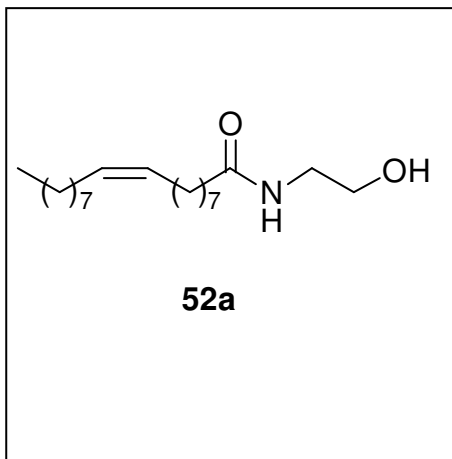


Figura 66 – Espectro de RMN de ^{13}C da 51d.

N-Hidroxietil 9-Z-octadecenamida (52a)

Fórmula Molecular: C₂₀H₃₉O₂N. **Massa**

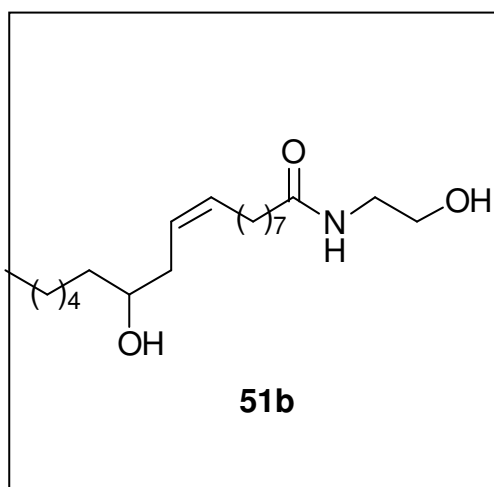
Molecular: 325 u.m.a. **Aspecto:** sólido. **P.F.:** 55 °C.

CCD: Rf= 0,4; CHCl₃:MeOH (97:3)

IV (difusa) cm⁻¹ (intensidade) 3296 (F), 3089 (f); 2920 (F), 2850 (F), 1643 (F); 1565 (m); 1465 (m); 1381 (f); 1265 (f); 1211 (f); 1122 (f); 1058 (m); 1037 (f), 721 (f). (**Figura 67**)

RMN – ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 6,1 (m, 1H); 5,3 (m, 2H); 3,7 (m, 2H); 3,4 (m, 3H); 2,2 (t, 2H); 2,0 (m, 4H); 1,6 (m, 2H); 1,3 (m, 20H); 0,9 (t, 3H) (**Figura 68**)

RMN – ¹³C (62 MHz, CDCl₃) δ 172, 130 (2C), 62, 41, 36, 32, 29 (7C), 27 (2C), 25, 22, 14. (**Figura 69**)

N-hidroxietil-12- hidróxi 9-Z-octadecenamida (52b)

Fórmula Molecular: C₂₀H₃₉O₃N. **Massa**

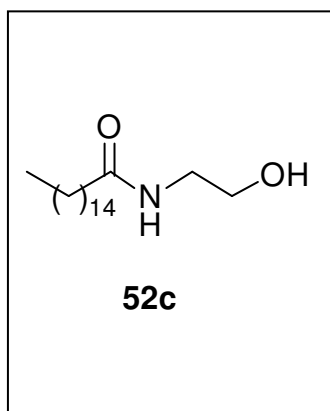
Molecular: 341 u.m.a. **Aspecto:** sólido. **P.F.:**

47-50 °C. **CCD:** Rf= 0,4; CHCl₃:MeOH (97:3).

IV (difusa) cm⁻¹ (intensidade) 4330 (f); 3294 (F); 2922 (F); 2850 (F); 1643 (F); 1562 (m); 1465 (m); 1211 (f); 1058 (m); 856 (f). (**Figura 70**)

RMN – ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 5,5 (m, 1H); 5,35 (m, 1H); 6,6 (m, 1H); 3,7 (m, 3H); 3,4 (m, 4H); 2,2 (m, 4H); 2,0 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,3 (m, 16H); 0,9 (t, 3H). (**Figura 71**)

RMN – ¹³C (62 MHz, CDCl₃) δ 174; 132; 125; 71; 61; 42; 36; 35; 32; 29 (6C); 28; 27; 25; 22,14. (**Figura 72**)

N-hidróxietil hexadecanamida (52c)

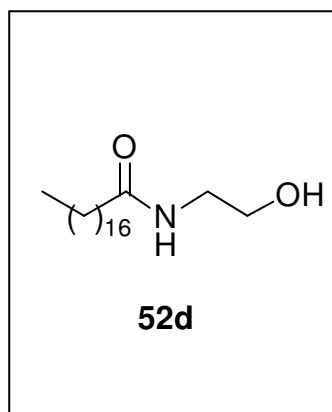
Fórmula Molecular: $C_{18}H_{37}O_2N$. **Massa Molecular:** 297 u.m.a. **Aspecto:** sólido. **P.F.:** 34 °C. **CCD:** Rf= 0,4; $CHCl_3$:MeOH (97:3).

IV (difusa) cm^{-1} (intensidade) 3292 (F); 2920 (F); 2850 (F); 1643 (F); 1552 (m); 1522 (m); 1465 (f); 1056 (f); 721 (f).

(Figura 73)

RMN – 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6,4 (m, 1H); 3,7 (m, 2H); 3,4 (m, 3H); 2,2 (t, 2H); 1,6 (m, 2H), 1,2 (m, 24H); 0,9 (t, 3H). (Figura 74)

RMN – ^{13}C (62 MHz, $CDCl_3$) δ 174; 62; 42; 36; 33; 31; 29 (9C); 25; 22; 14. (Figura 75)

N-hidroxietil octadecamida (52d)

Fórmula Molecular: $C_{20}H_{41}O_2N$. **Massa Molecular:** 327 u.m.a. **Aspecto:** sólido. **CCD:** Rf= 0,4; $CHCl_3$:MeOH (97:3).

IV (difusa) cm^{-1} (intensidade) 3294 (F); 3091 (f); 2916 (F); 2848 (F); 1641 (F); 1558 (m); 1465 (m); 1361 (f); 1047 (f); 721 (f). (Figura 76)

RMN – 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6,1 (m, 1H); 3,6 (m, 2H); 3,4 (m, 3H); 2,1 (t, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,3 (m, 28H); 0,8 (t, 3H) (Figura 77)

RMN – ^{13}C (62 MHz, $CDCl_3$) δ 174; 62; 42; 37; 32; 30 (11C); 29; 26; 23; 14. (Figura 78)

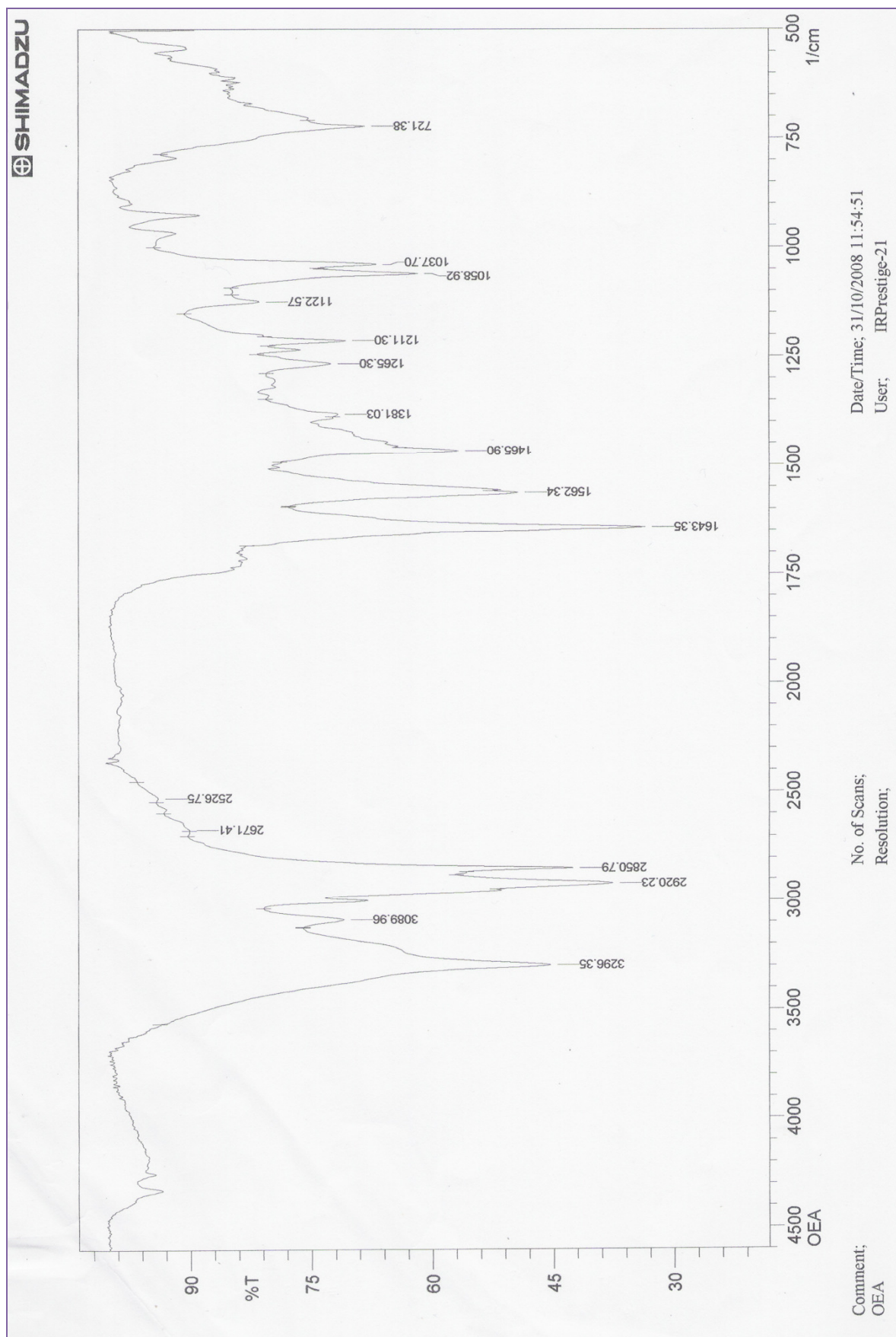


Figura 67 – Espectro de infravermelho da 52a.

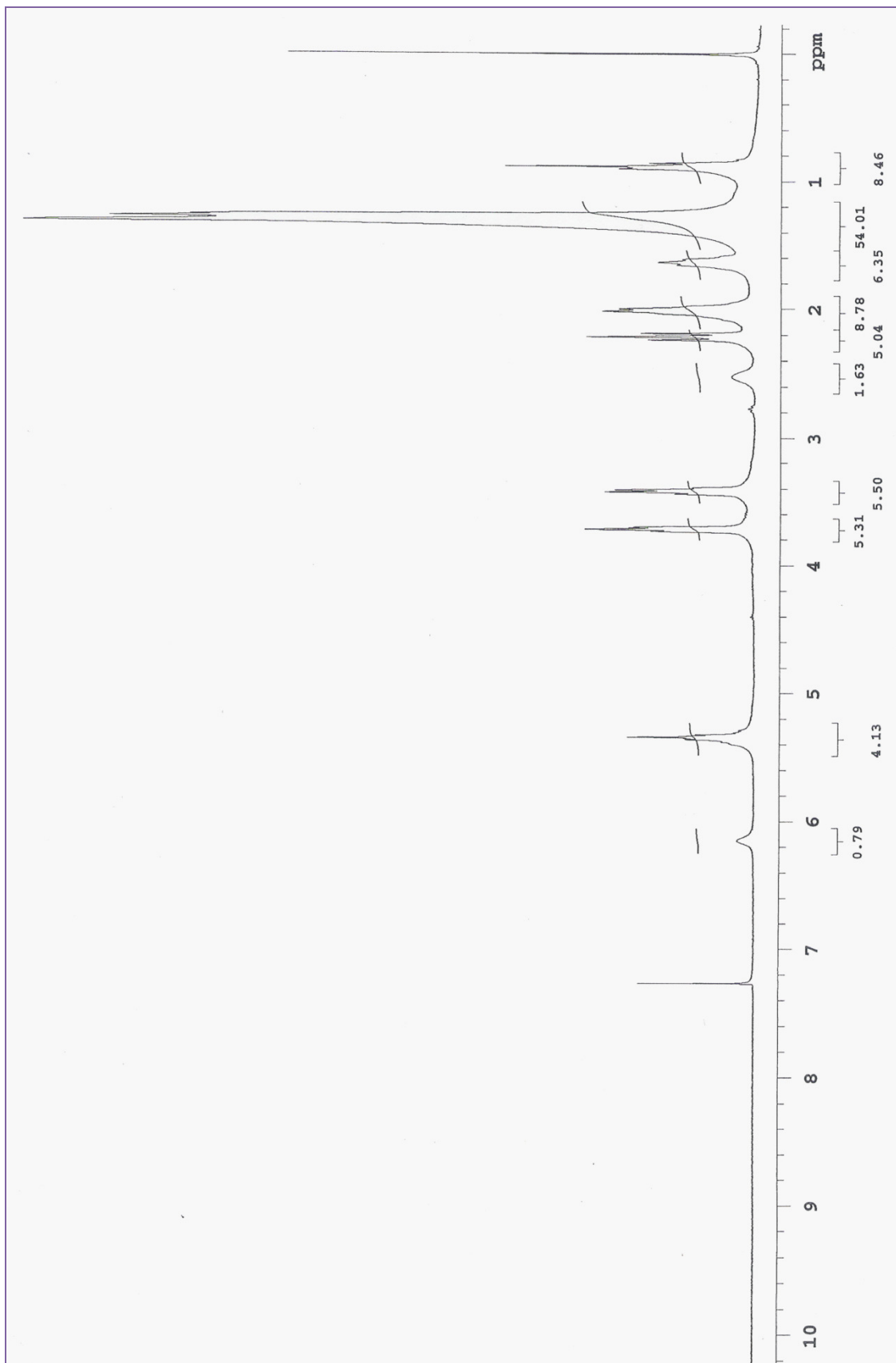


Figura 68 – Espectro de RMN de ^1H da 52a.

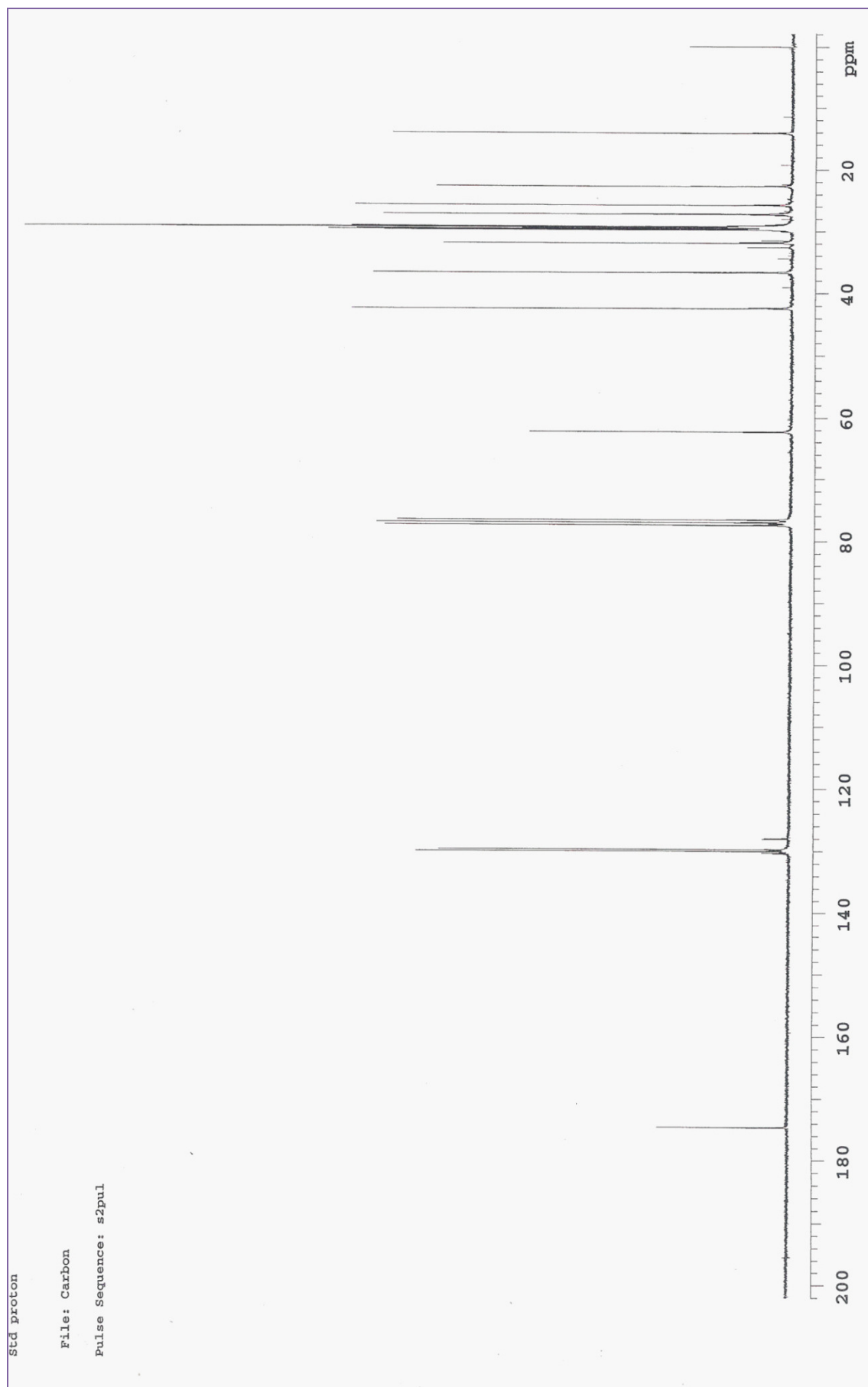


Figura 69 – Espectro de RMN de ^{13}C da **52a**.

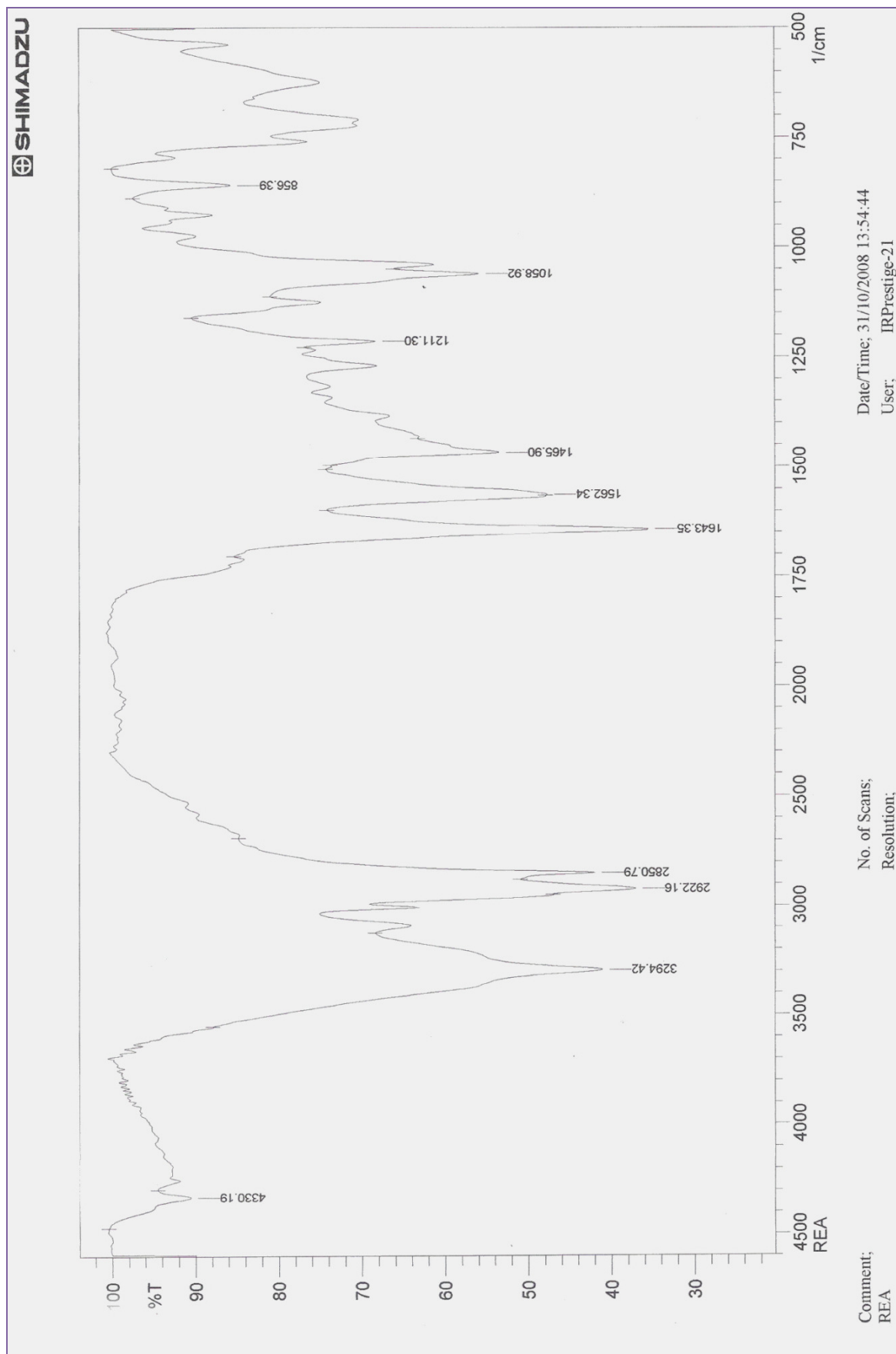


Figura 70 – Espectro de infravermelho da 52b.

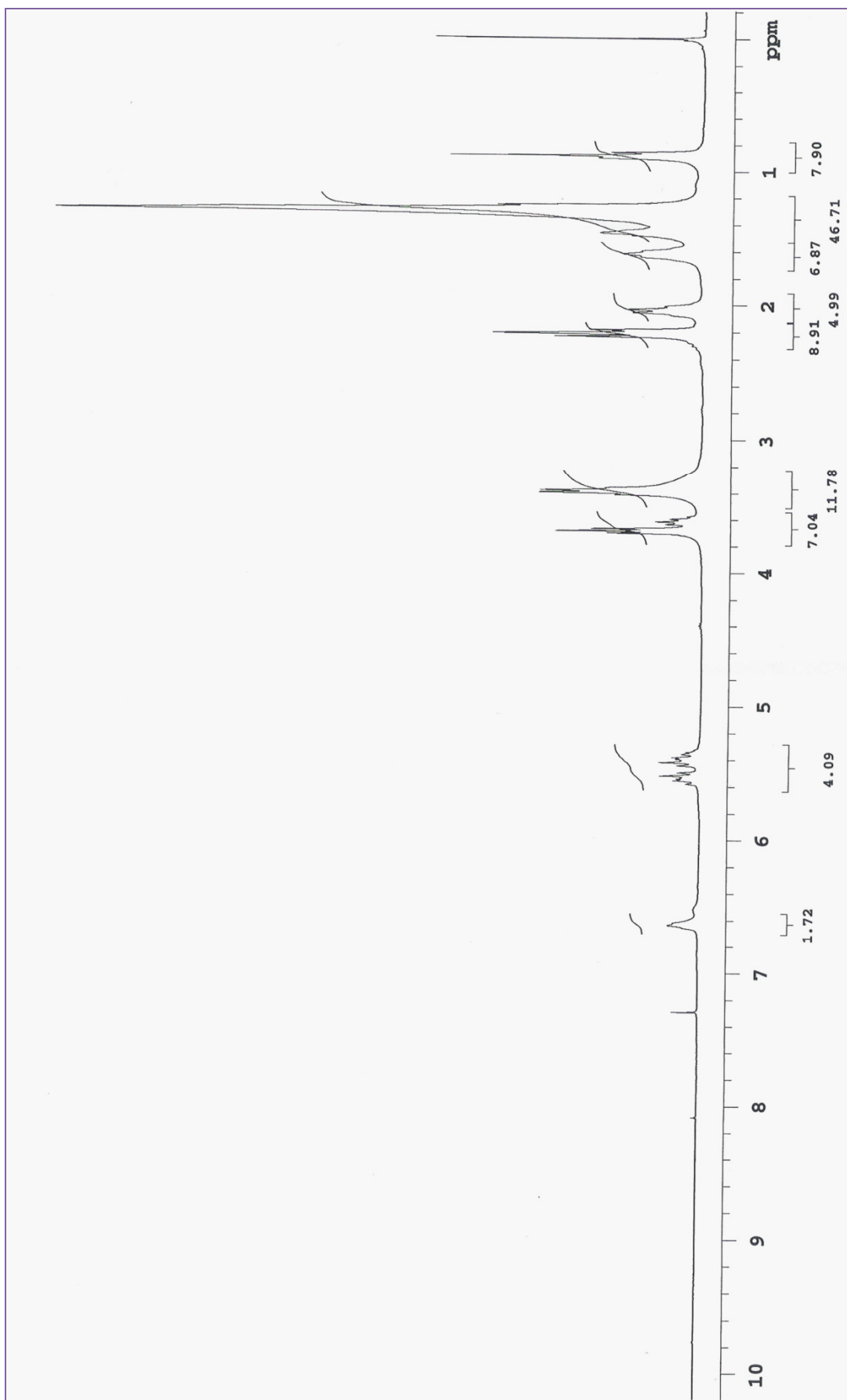


Figura 71 – Espectro de RMN de ^1H da 52b.

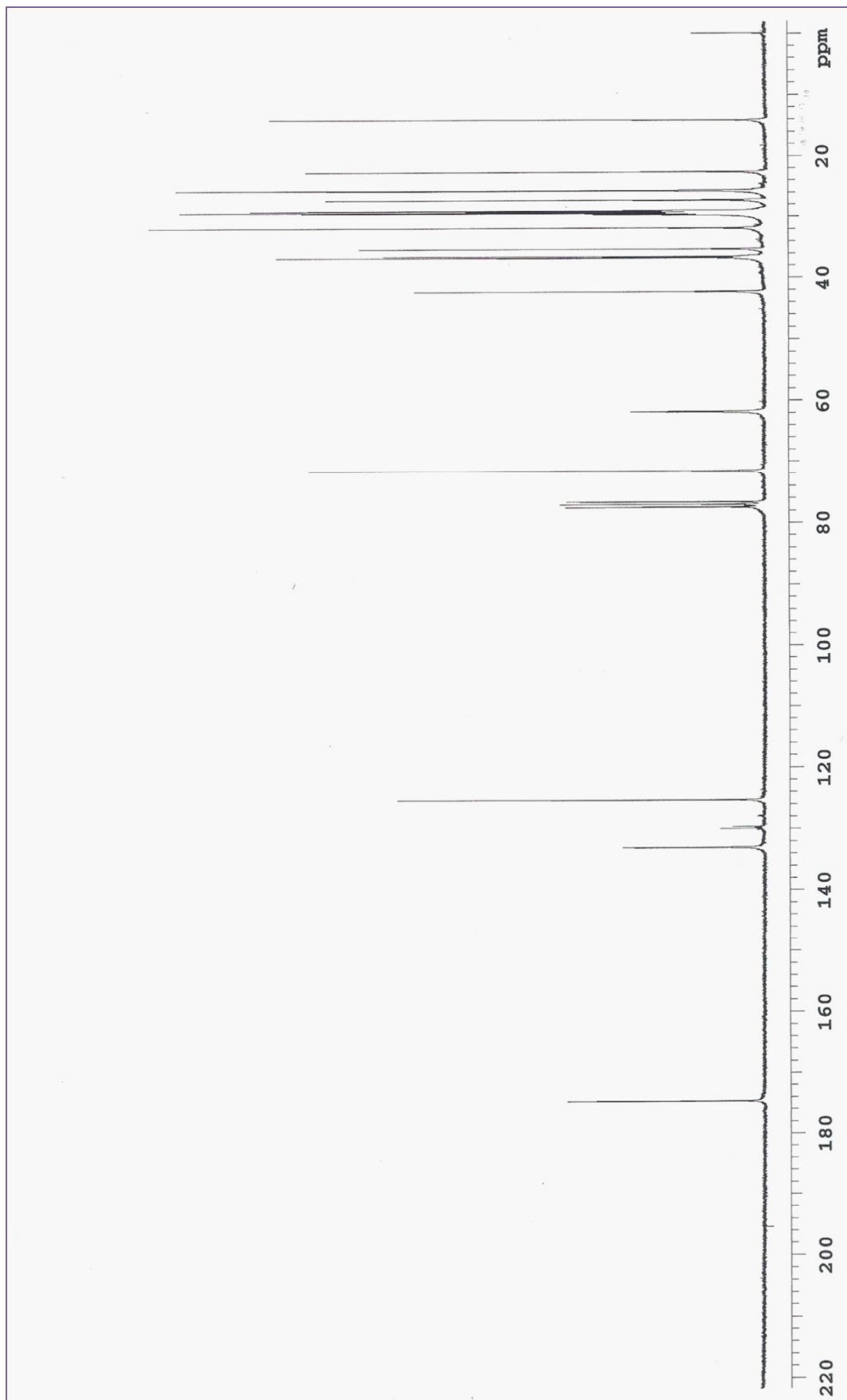


Figura 72 – Espectro de RMN de ^{13}C da 52b.

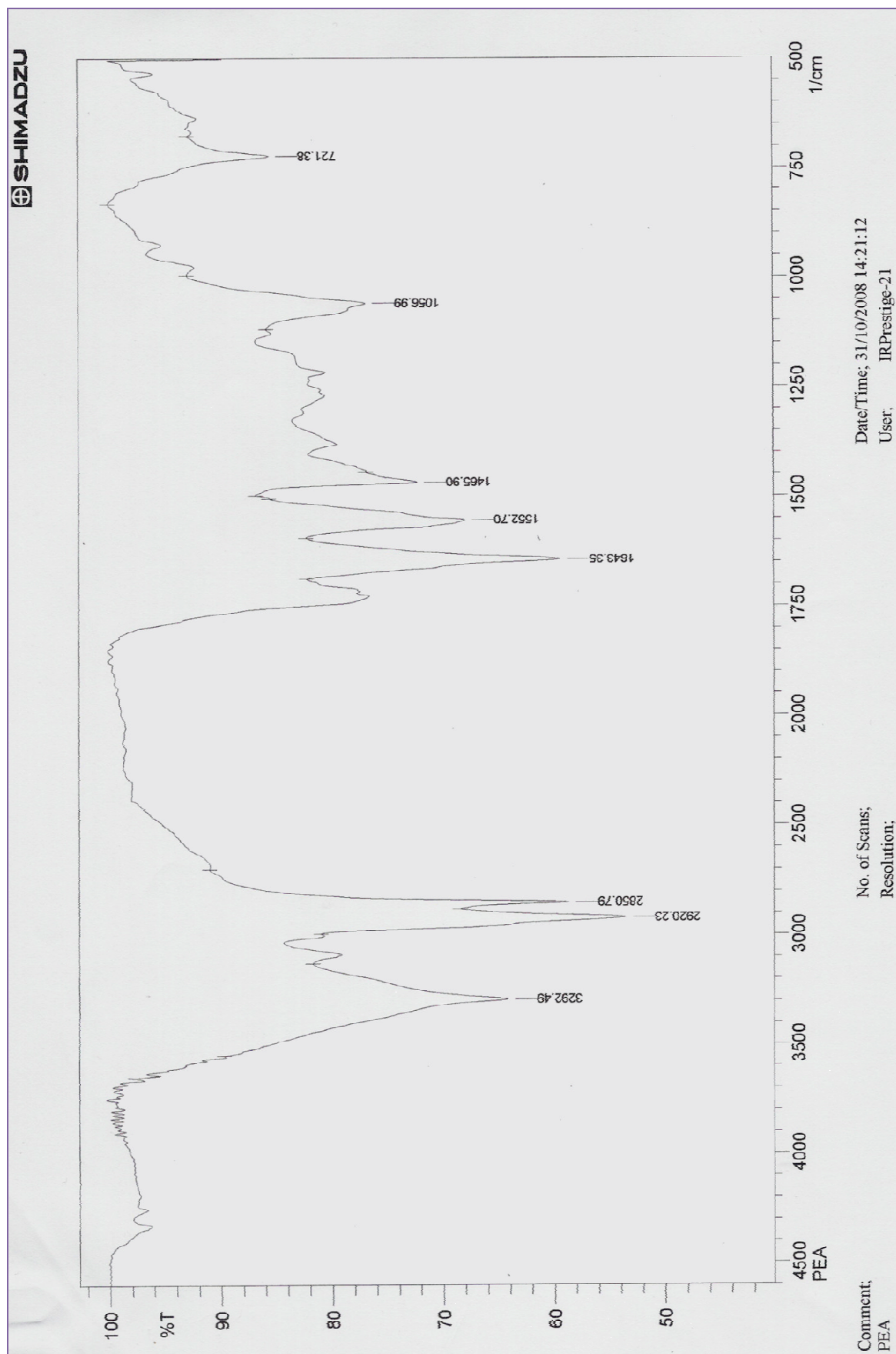


Figura 73 – Espectro de infravermelho da 52c.

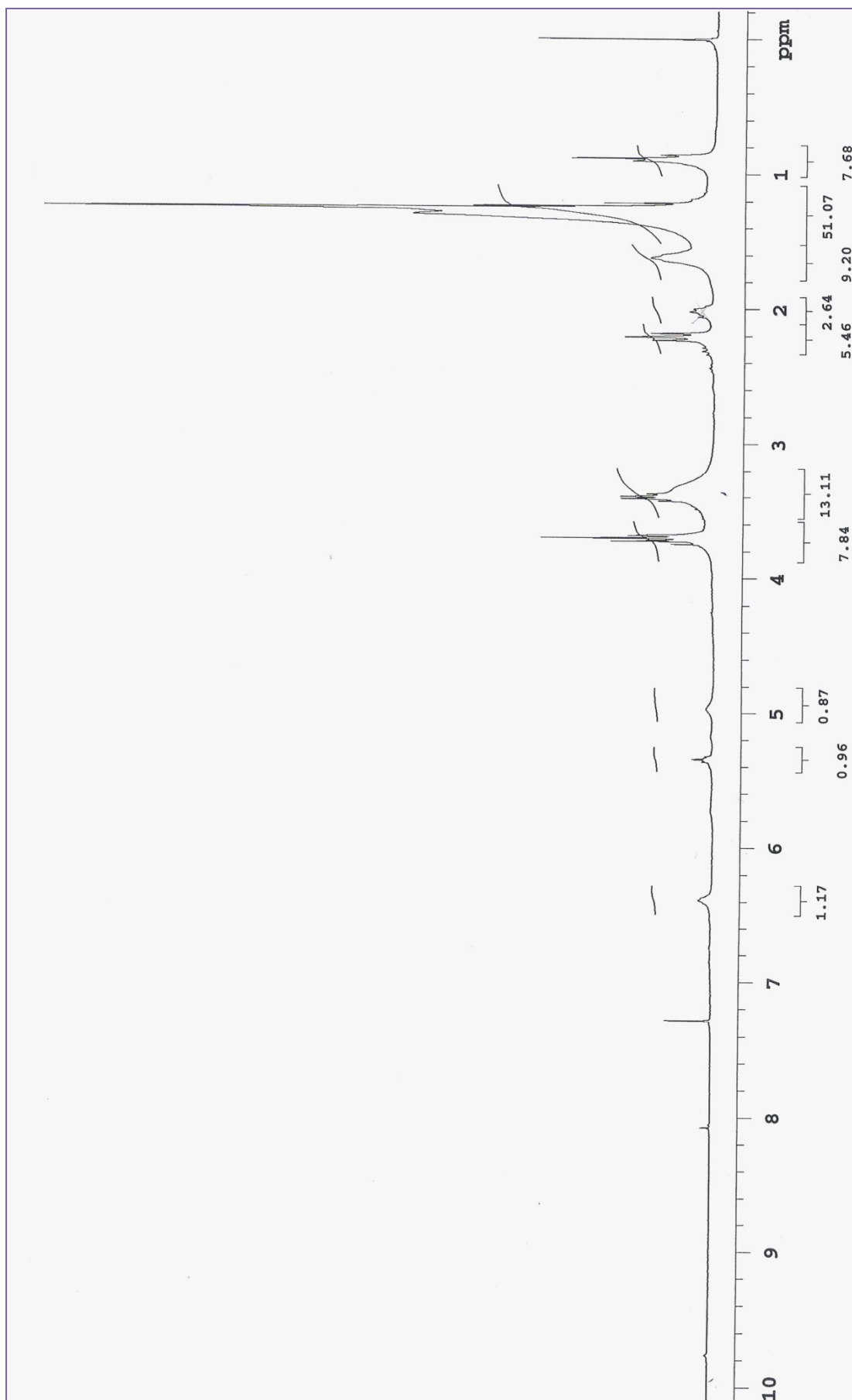


Figura 74 – Espectro de RMN de ^1H da **52c**.

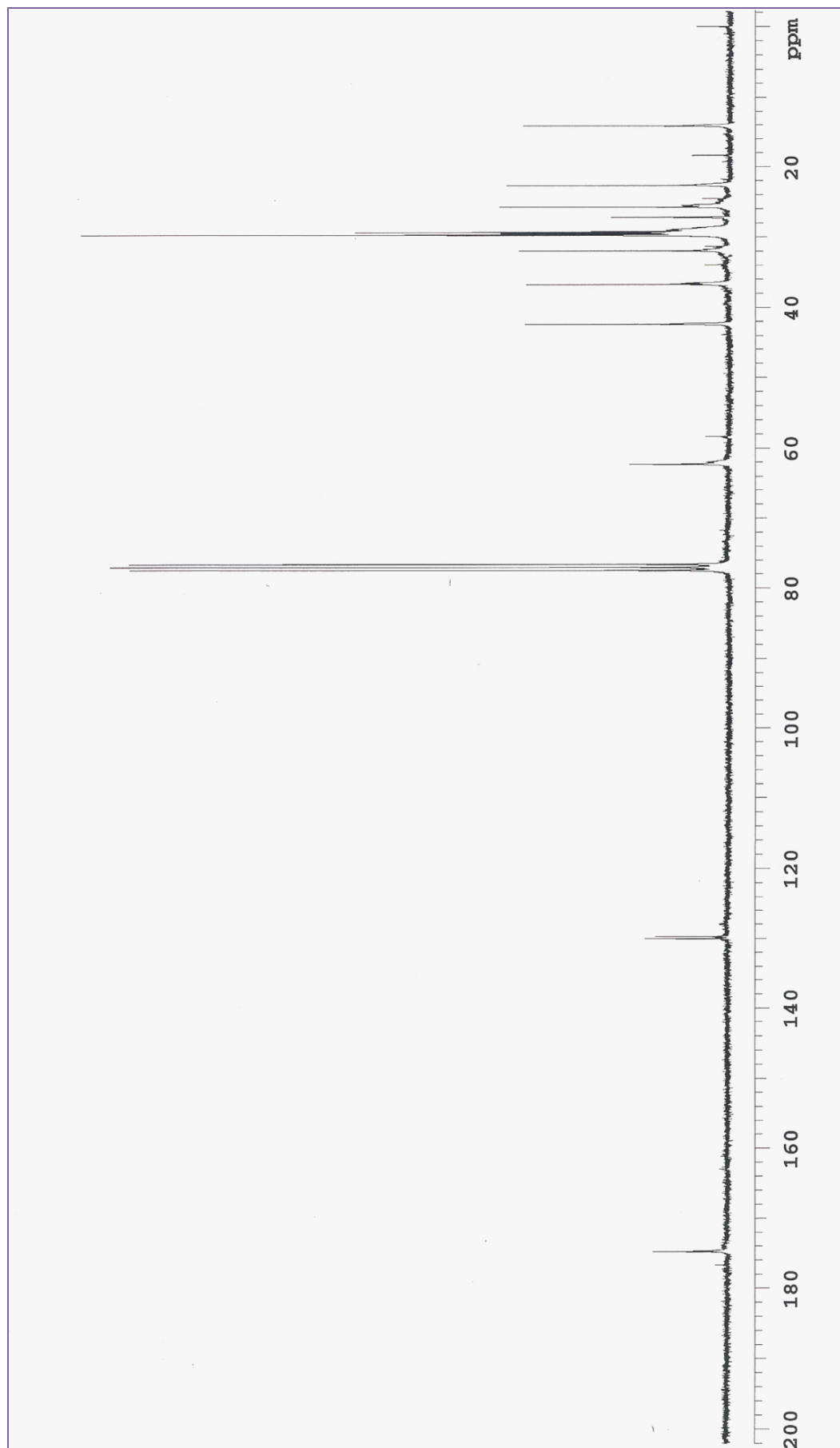


Figura 75 – Espectro de RMN de ^{13}C da 52c.

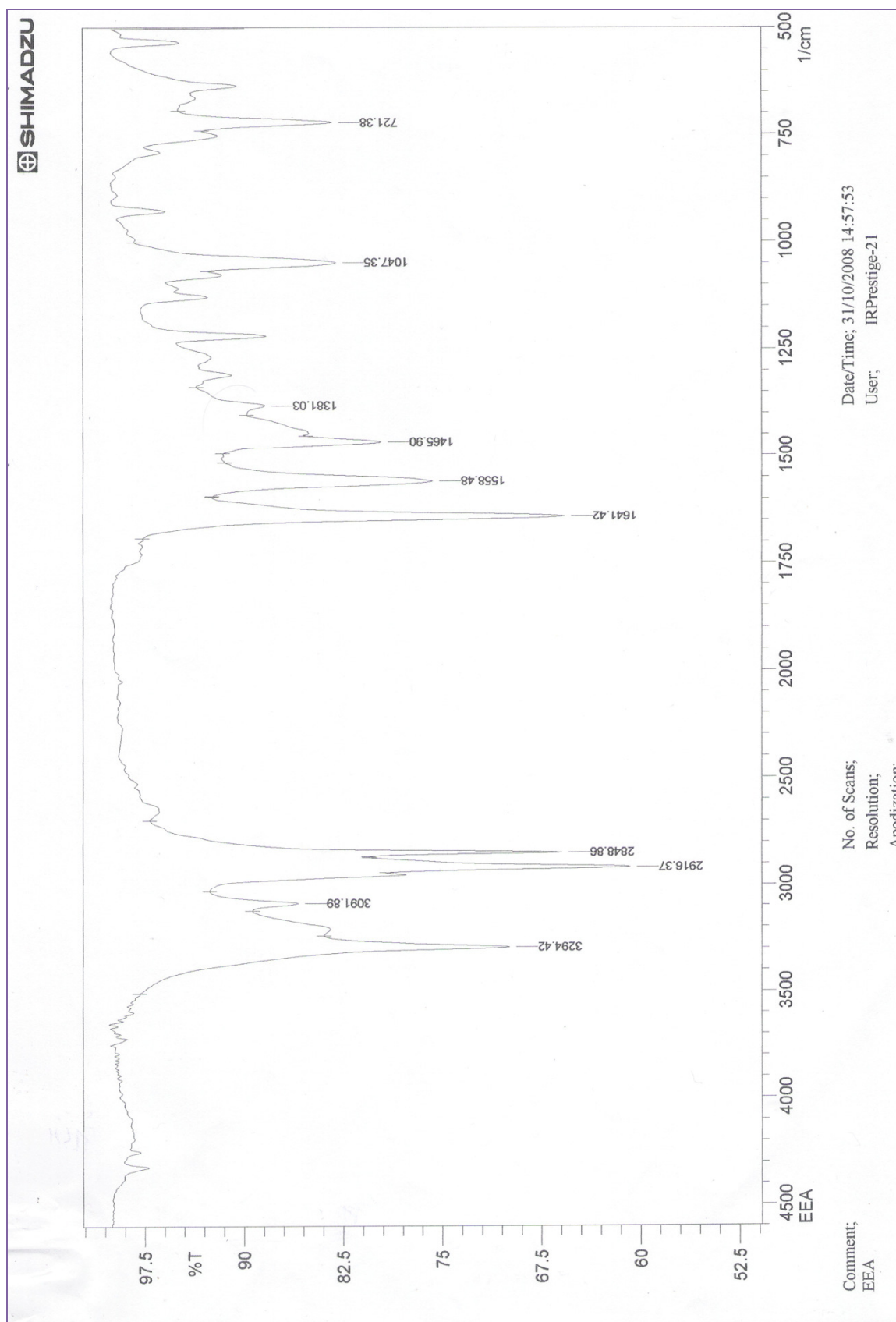


Figura 76 – Espectro de infravermelho da 52d.

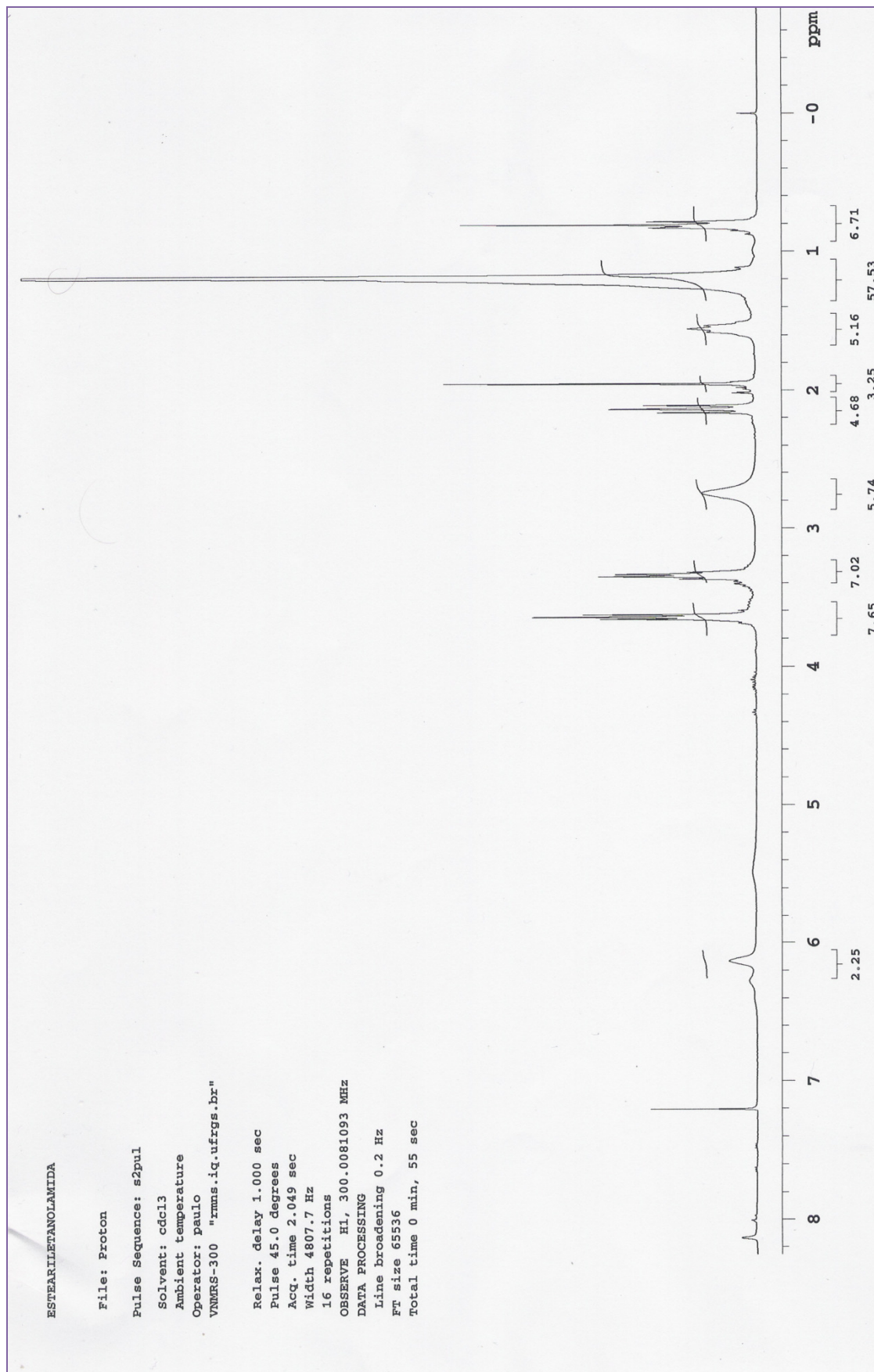


Figura 77 – Espectro de RMN de ^1H da 52d.

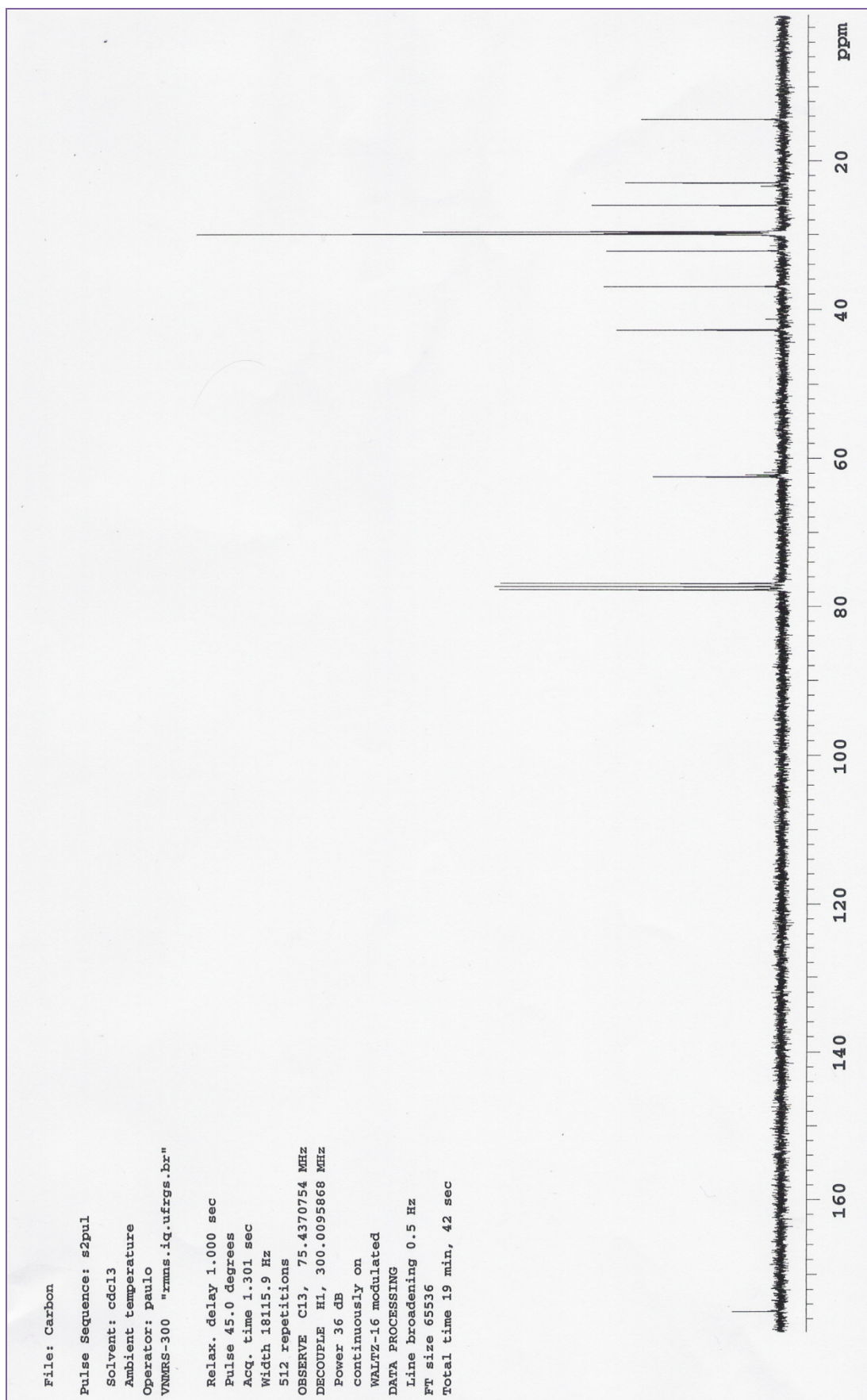
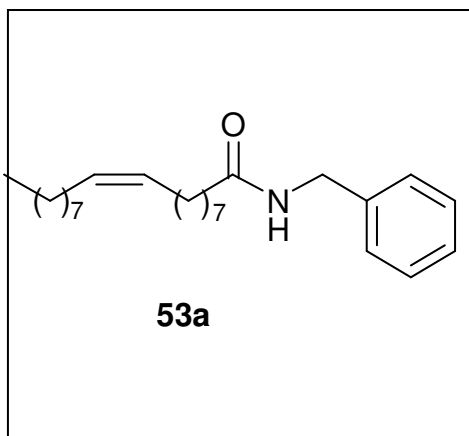


Figura 78 – Espectro de RMN de ^{13}C da 52d.

N-benzil octadecenamida (53a)

Fórmula Molecular: C₂₅H₄₁ON. **Massa**

Molecular: 371 u.m.a. **Aspecto:** sólido. **CCD:**

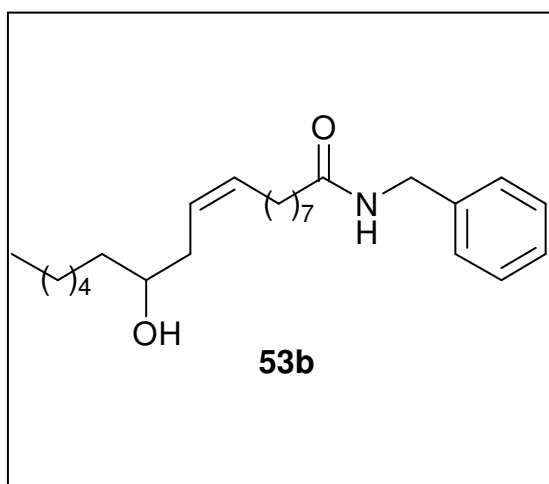
Rf= 0,5; AcOEt:Hex (3:7) (7:3).

IV (difusa) cm⁻¹ (intensidade) 3298 (F); 2924 (F); 2852 (F); 1647 (F); 1552 (F); 1452 (F); 1255 (m); 1028 (f); 698 (m). (**Figura 79**)

RMN – ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7,8 (m, 1H); 7,35-7,25 (m, 5H); 5,3 (m, 2H); 4,4 (d, 2H); 2,2 (t, 2H); 2,0 (m, 4H); 1,6 (m, 2H); 1,3 (m, 20H); 0,8 (t, 3H).

(**Figura 80**)

RMN – ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 173; 138; 129 (2C); 128 (2C); 127 (3C); 43; 36; 32; 29 (8C); 27 (2C); 25; 22; 14. (**Figura 81**)

N-benzil-12-hidróxi 9-Z-octadecenamida (53b)

Fórmula Molecular: C₂₅H₄₁O₂N. **Massa**

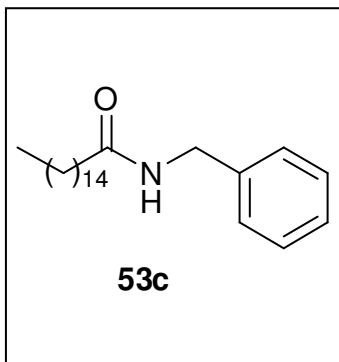
Molecular: 387 u.m.a. **Aspecto:** sólido

CCD: Rf= 0,5; AcOEt:Hex (3:7).

IV (difusa) cm⁻¹ (intensidade) 3305 (F); 2924 (F); 2848 (F); 1639 (F); 1548 (F); 1454 (F); 1259 (f); 1078 (f); 696 (m). (**Figura 82**)

RMN – ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7,3 (m, 5H); 5,8 (m, 1H); 5,5 (m, 1H); 5,4 (m, 1H); 4,4 (d, 2H); 3,6 (m, 1H); 2,2 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 1,6 (m, 1H); 1,4 (m, 2H) 1,25 (m, 16H); 0,9 (t, 3H). (**Figura 83**)

RMN – ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 173; 138; 133 (2C); 128 (2C); 127 (3C); 71; 43; 36; 35; 31; 29 (6C); 27(2C); 25; 22; 14. (**Figura 84**)

N-benzil hexadecanamida (53c)

Fórmula Molecular: $C_{23}H_{39}ON$. **Massa Molecular:** 345

u.m.a. **Aspecto:** sólido. **CCD:** Rf= 0,5; AcOEt:Hex (3:7).

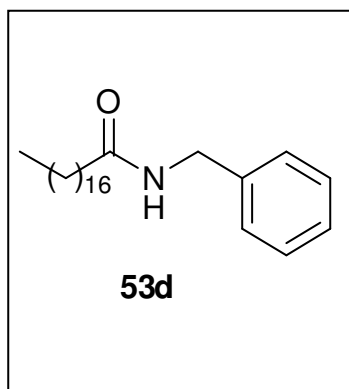
IV (difusa) cm^{-1} (intensidade) 3294 (F); 2916 (F); 2848 (F); 1631 (F); 1550 (F); 1456 (m); 1355 (f); 1116 (f); 725 (f);

(Figura 85)

RMN – 1H (250MHz, $CDCl_3$) δ 7,3 (m, 5H); 5,8 (m, 1H); 4,4 (d, 2H); 2,2 (t, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,2 (m, 24H); 0,9 (t, 3H).

(Figura 86)

RMN – ^{13}C δ 173; 138; 128 (2C); 127 (3C); 46; 36; 31; 29 (10C); 25; 22; 14. (Figura 87)

N-benzil octadecanamida (53d)

Fórmula Molecular: $C_{25}H_{43}ON$. **Massa Molecular:** 373

u.m.a. **Aspecto:** sólido. **CCD:** Rf= 0,5; $CHCl_3$:MeOH (97:3).

IV (difusa) cm^{-1} (intensidade) 3305 (F); 2951 (F); 2360 (m); 2341 (f); 1637 (F); 1548 (m); 1454 (f); 1355 (f); 729 (f).

(Figura 88)

RMN – 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7,3 (m, 5H); 5,8 (m, 1H); 4,4 (d, 2H); 2,2 (t, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,25 (m, 28H); 0,9 (t, 3H).

(Figura 89)

RMN – ^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) δ 173; 138; 128 (2C); 127 (3C); 43; 36; 31; 29 (12C); 25; 22; 14. (Figura 90)

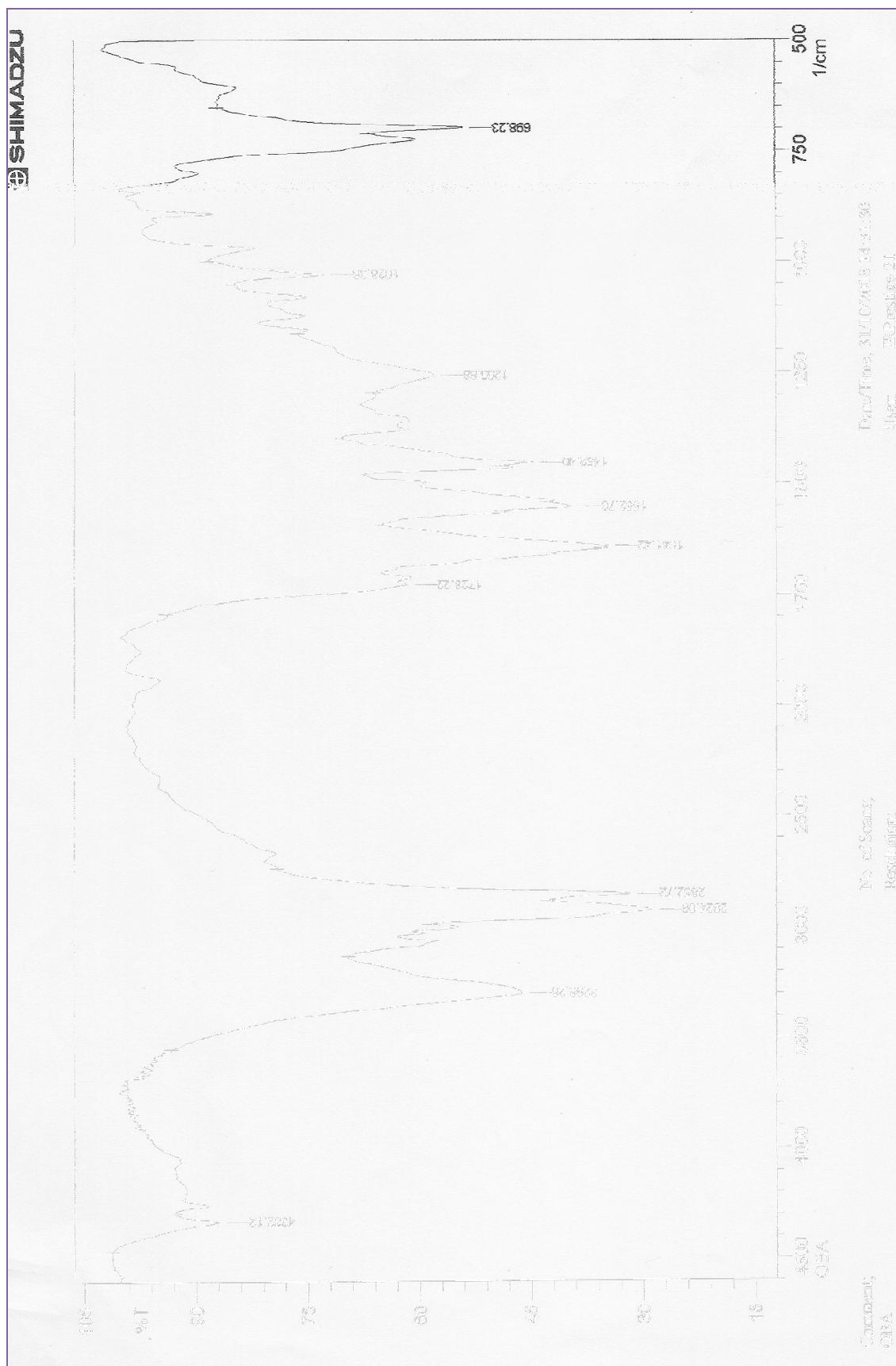


Figura 79 – Espectro de infravermelho da 53a.

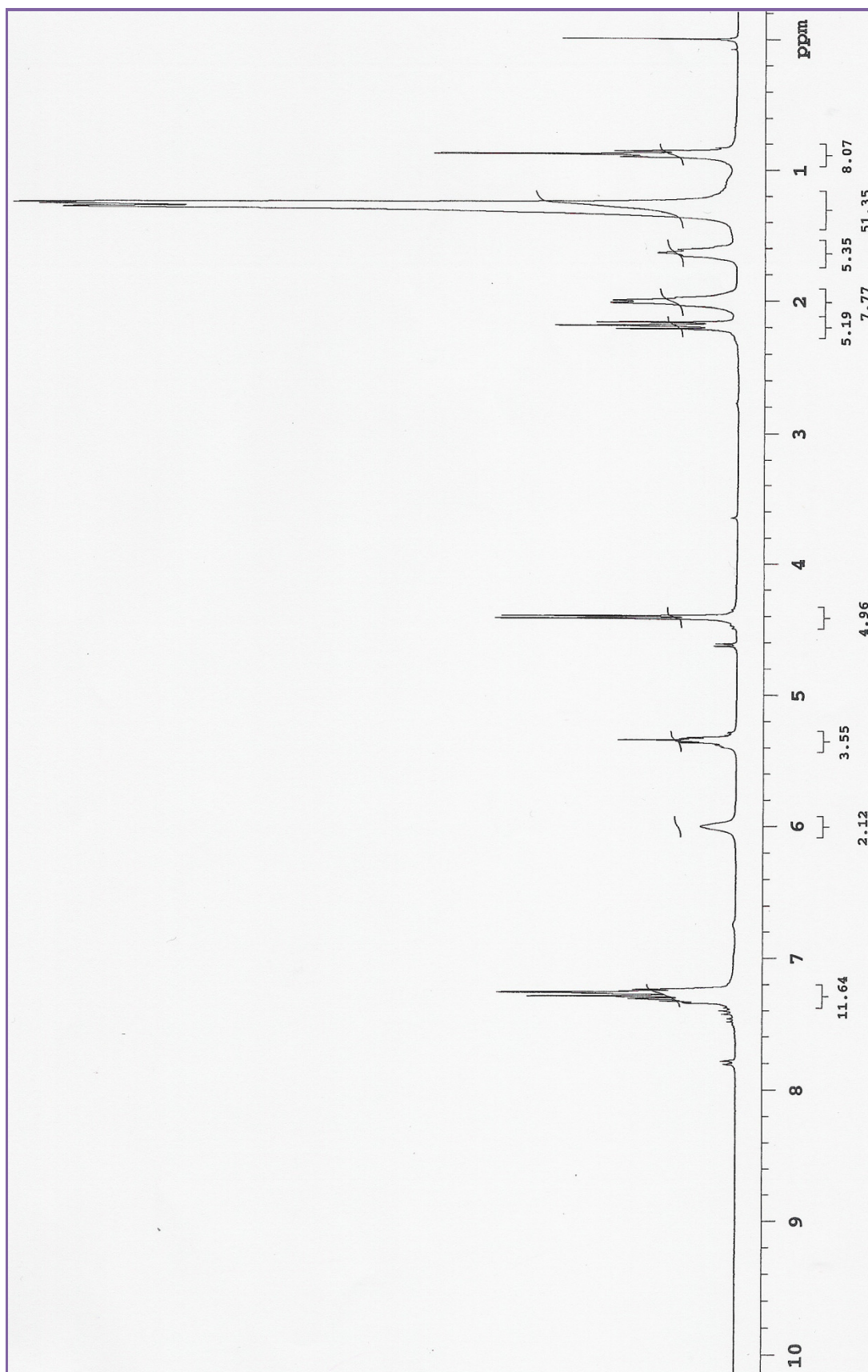


Figura 80 – Espectro de RMN de ^1H da 53a.

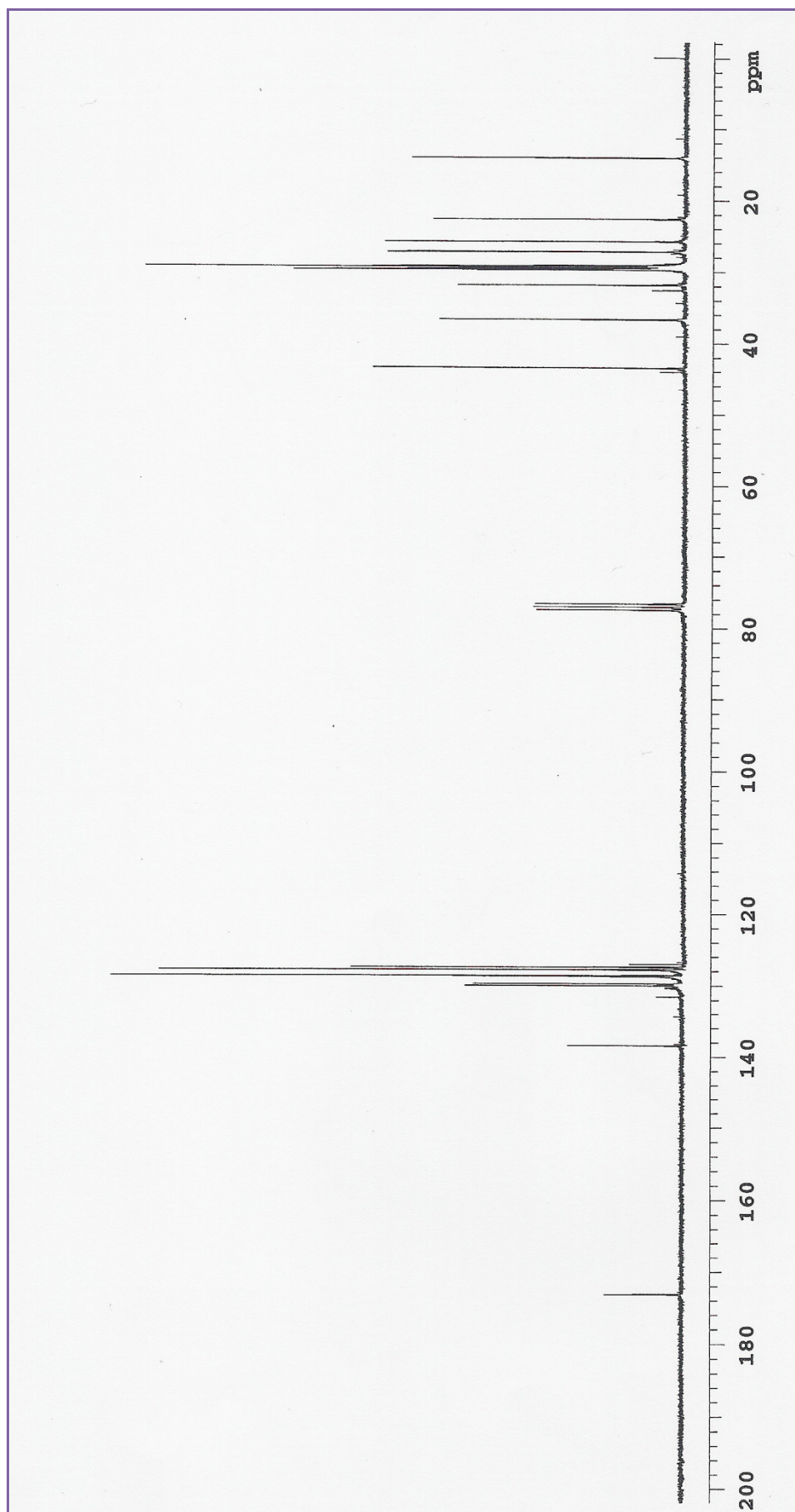


Figura 81 – Espectro de RMN de ^{13}C da 53a.

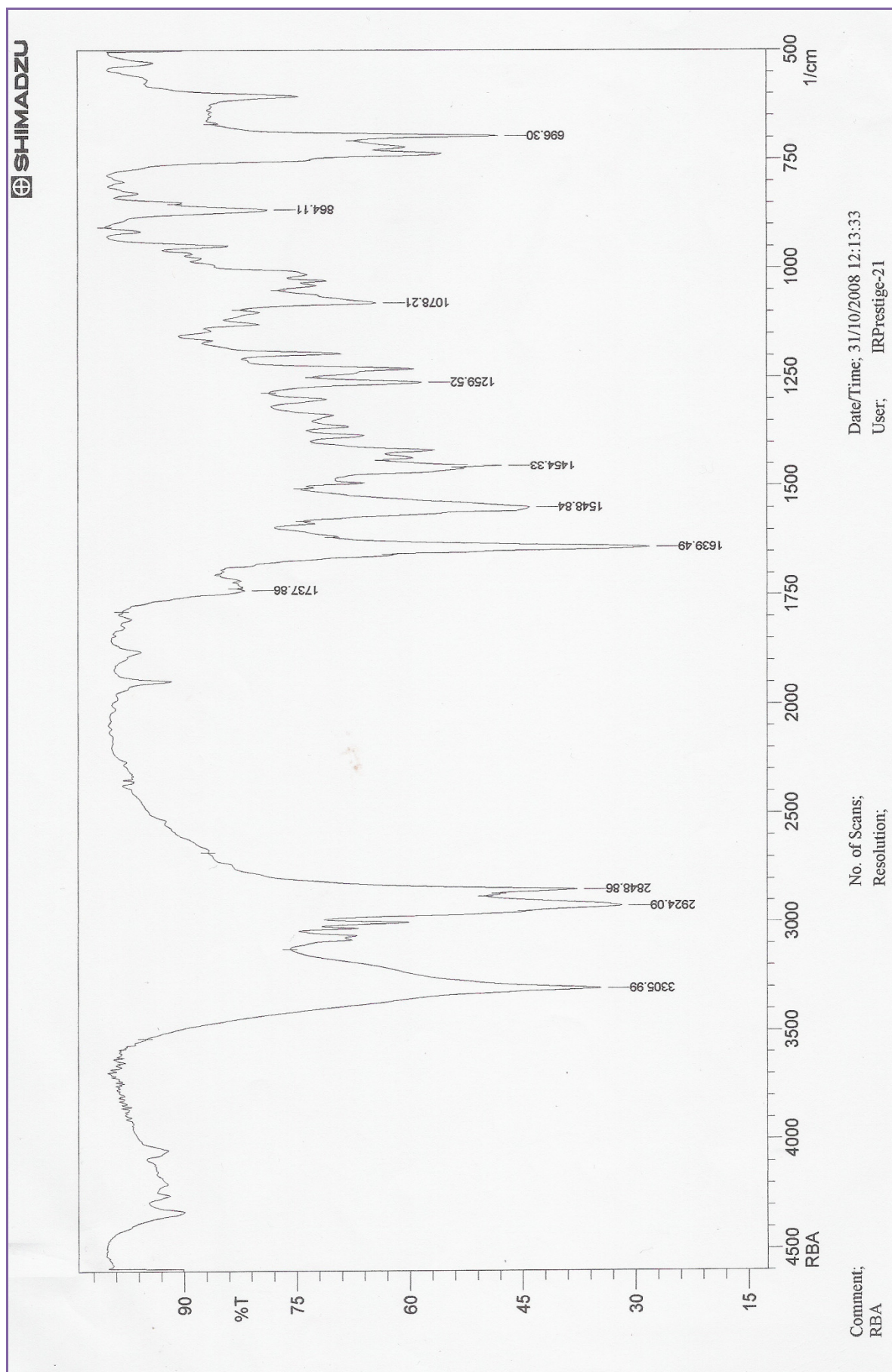


Figura 82 – Espectro de infravermelho da 53b.

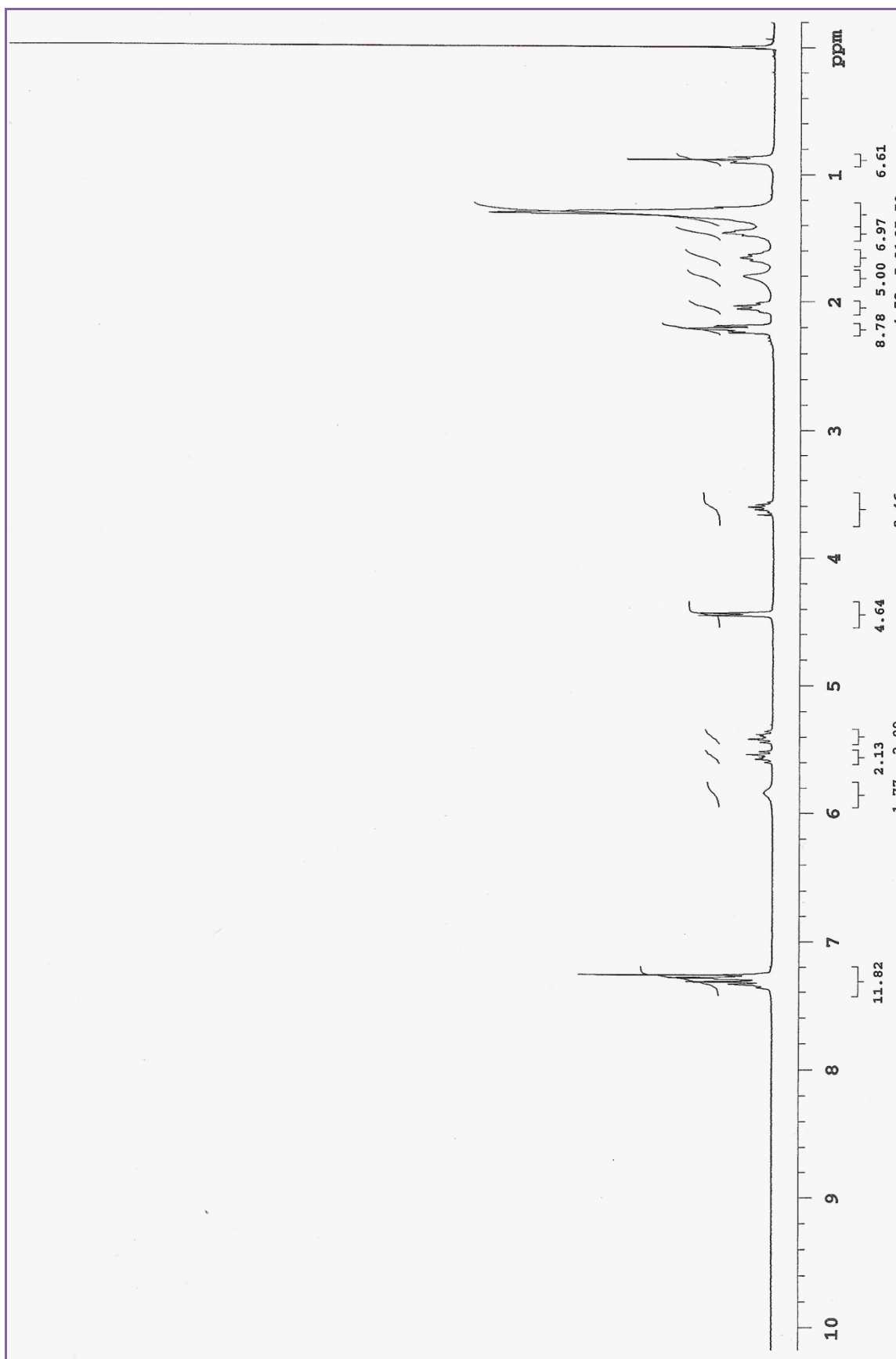


Figura 83 – Espectro de RMN de ^1H da 53b.

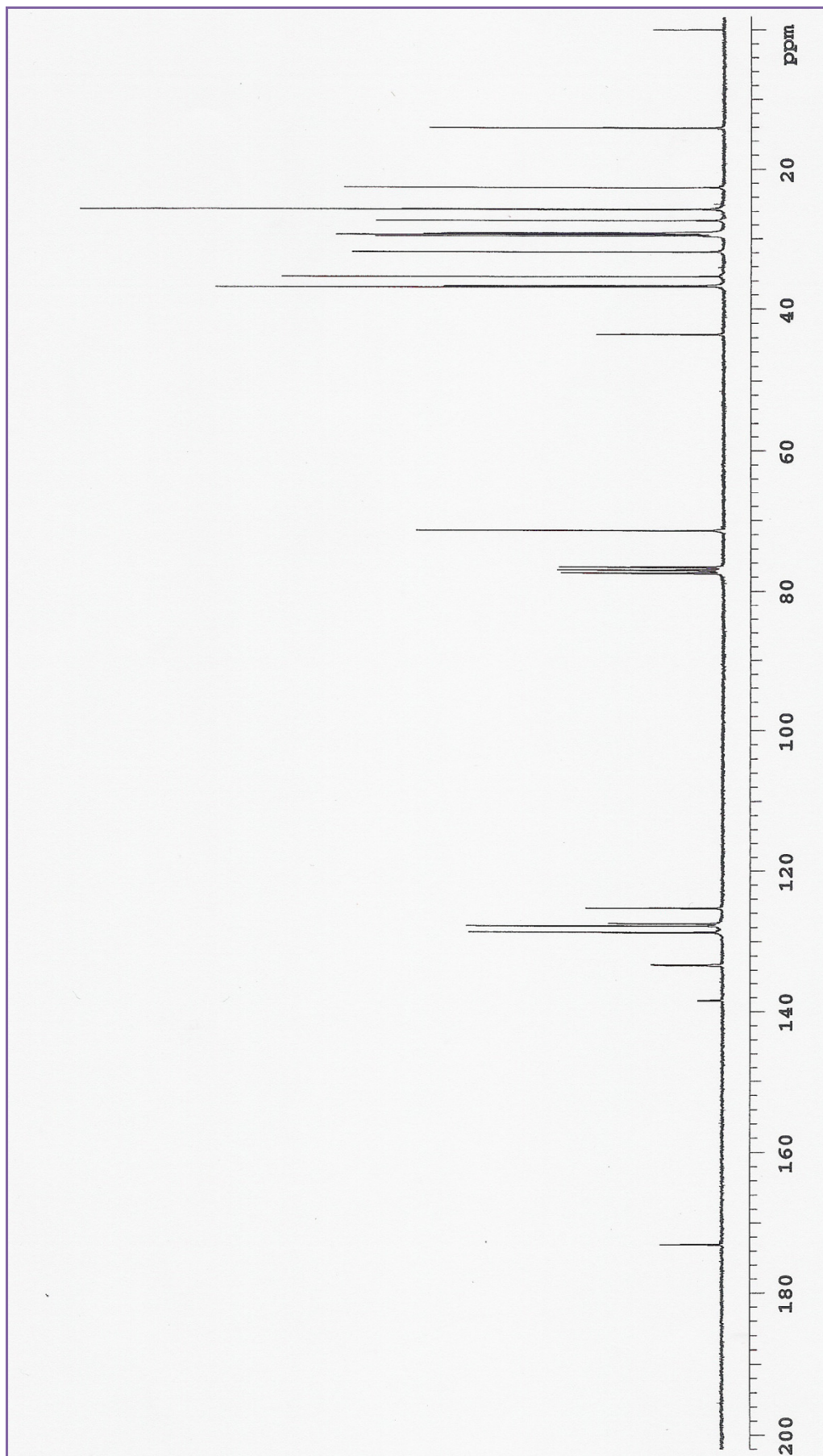


Figura 84 – Espectro de RMN de ^{13}C da 53b.

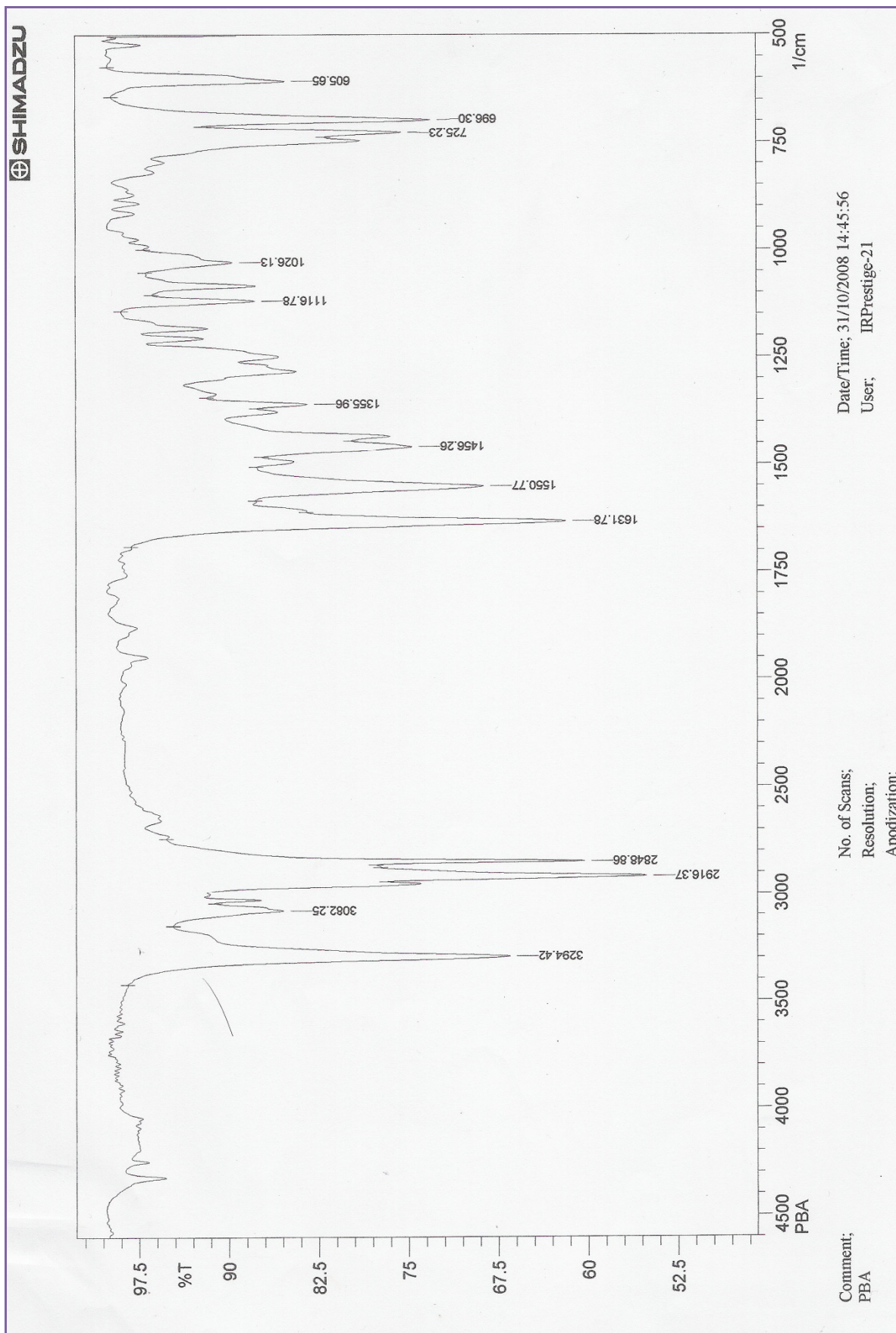


Figura 85 – Espectro de infravermelho da 53c.

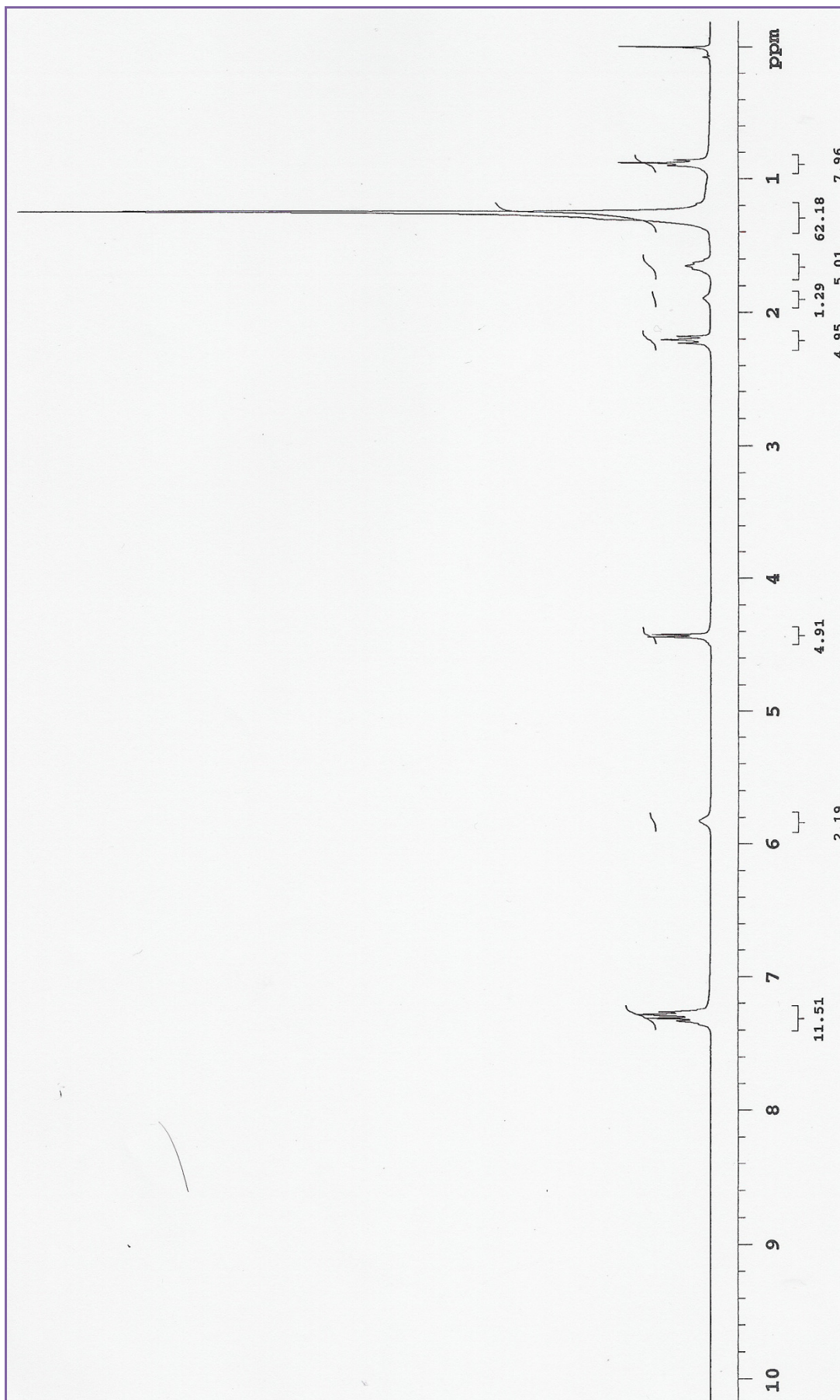


Figura 86 – Espectro de RMN de ^1H da 53c.

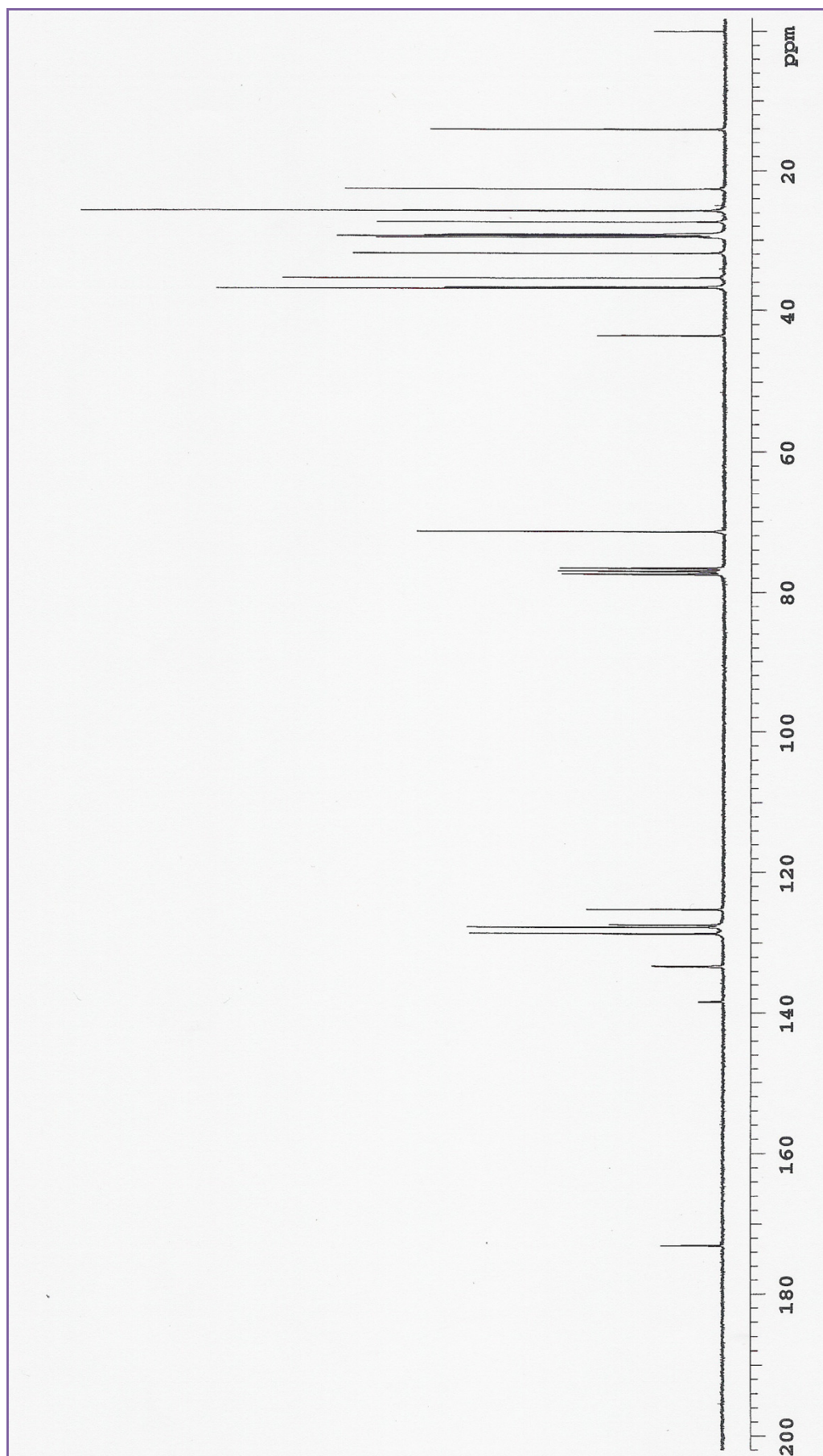


Figura 87 – Espectro de RMN de ^{13}C da 53c.

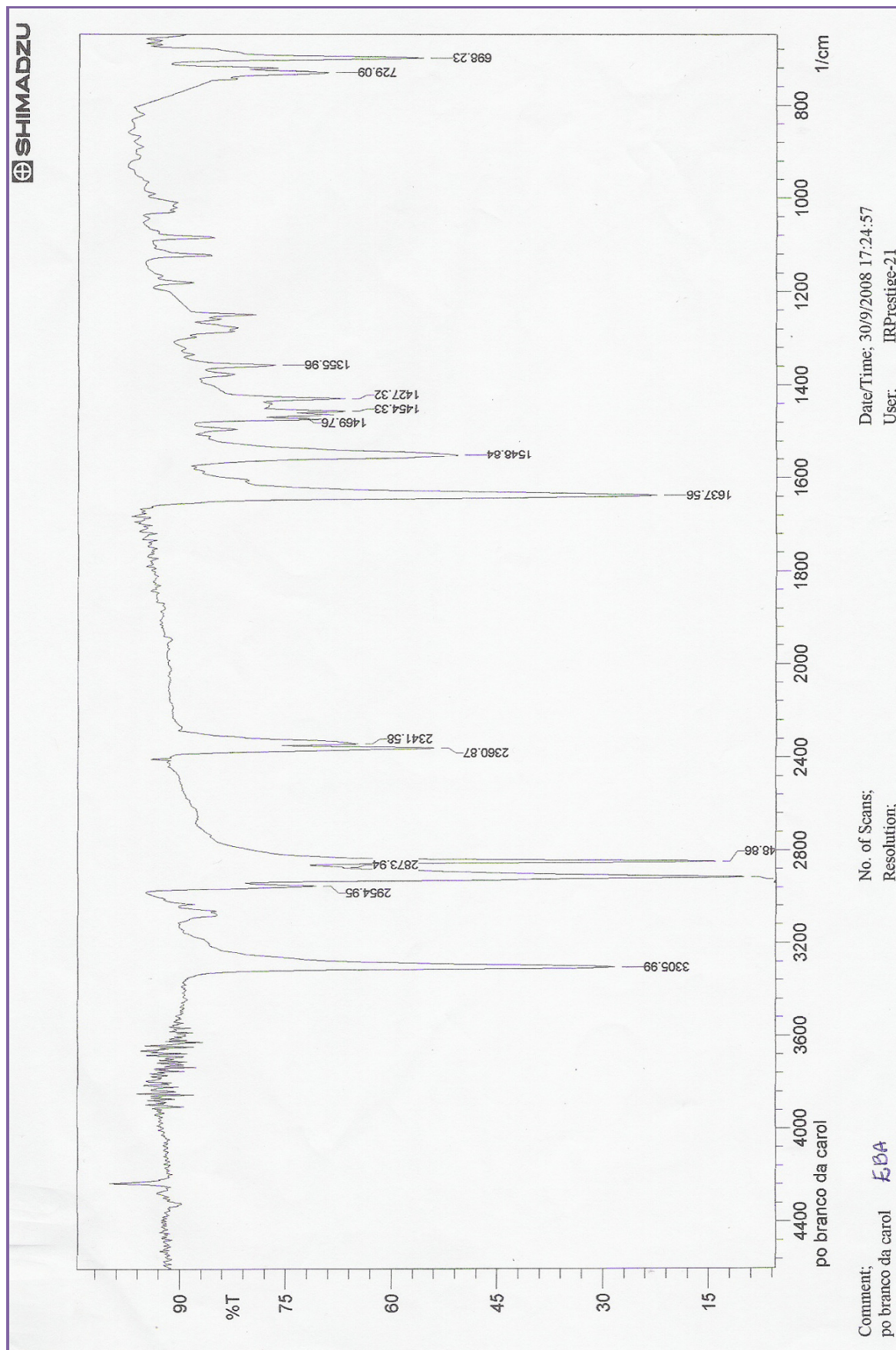


Figura 88 – Espectro de infravermelho da 53d.

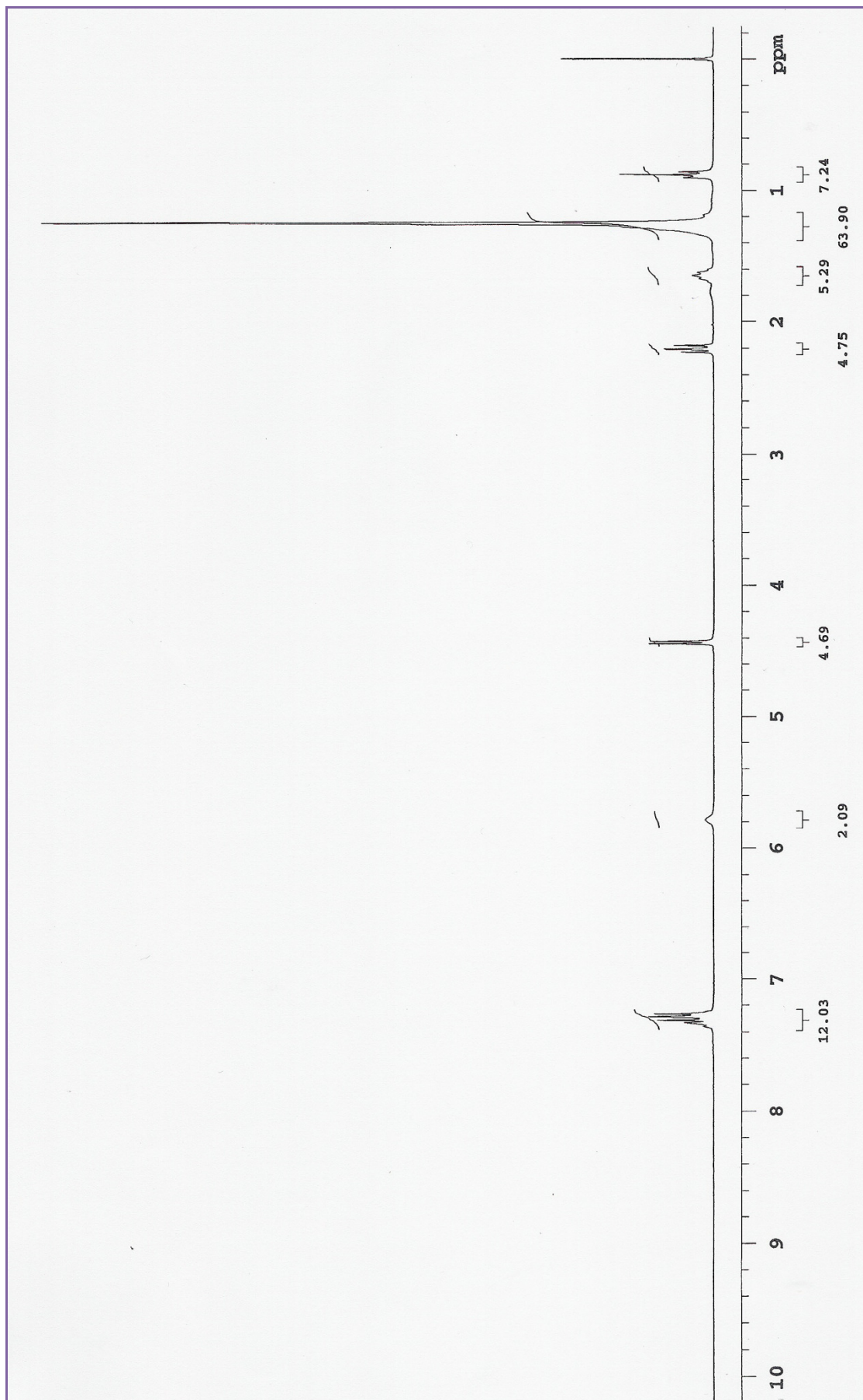


Figura 89 – Espectro de RMN de ^1H da 53d.

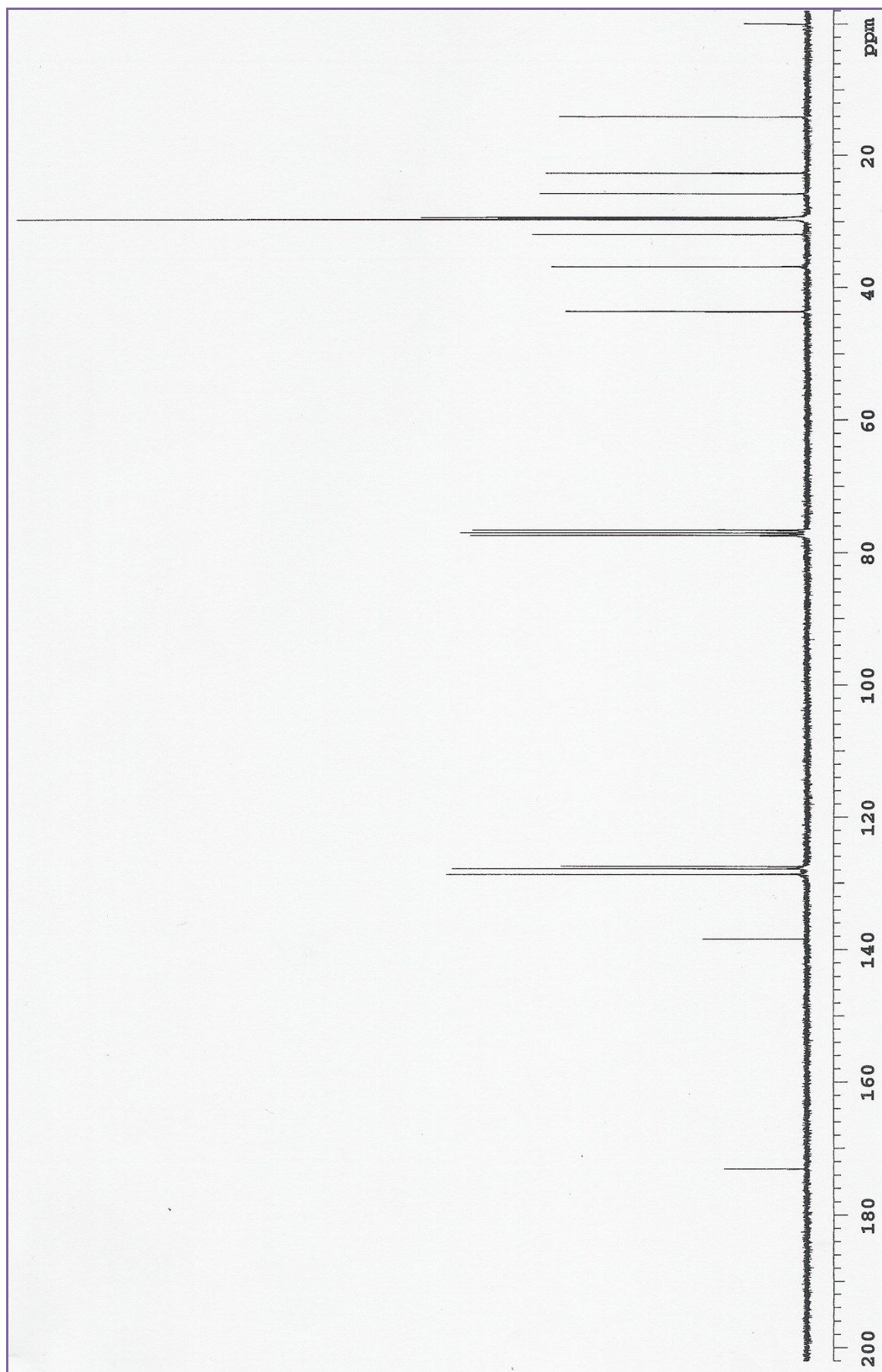


Figura 90 – Espectro de RMN de ^{13}C da 53d.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Metzger, O.; Bornscheuer, U.; *Applied Microbiology and Biotechnology* **2006**, 71, 13-22.
- ² Aranda, D.; Tapanes, N.; Carneiro, J.; Antunes, O.; *Fuel* **2008**, 87, 2286–2295
- ³ Piazza, G.; Foglia, T.; *Journal of American Oil Chemistry Society* **2009**, 100, 1482-1485.
- ⁴ Burns, M.; Jenkins, S.; Kimbrell, M.; Balakrishna, R.; Nguyen, T.; *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, 50, 877-888.
- ⁵ Hamberger, A.; Stenhagen, G.; *Neurochemical Research* **2003**, 28, 177-185.
- ⁶ Canoira, L.; Alcantara, R.; Amores, J.; Fidalgo, E.; Franco, M.; Navarro, A.; *Biomass and Bioenergy* **2000**, 18, 515-527.
- ⁷ Johnson, M.; Gee, A.; Groen, L.; *Journal of chromatography A* **1999**, 849, 541-552.
- ⁸ Bezuglov, V.; Brobov, M.; Gretskeya, N.; Gonchar, A.; Zinchenko, G.; Melck, D.; Bisogno, T.; Di Marzo, V.; Kuklev, D.; Rossi, J.; Vidal, J.; Durand, T.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, 11, 447-449.
- ⁹ Johnson, M.; Gee, A.; Groen, L.; *Journal of chromatography A* **1999**, 849, 541-552.
- ¹⁰ Kuo, T.; Levinson, W.; Knothe, G.; *Bioresource Technology* **2008**, 99, 2706-2709.
- ¹¹ Bezuglov, V.; Brobov, M.; Archakov, A.; *Biochemistry* **1998**, 63, 22-33.
- ¹² Di Marzo, V.; Bisogno, T.; Sepe, N.; De Petrocellis, L.; Mechoulam, R.; *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1997**, 239, 473-479.
- ¹³ Dembitsky, D.; Shkrob, I.; Rozentsvet, O.; *Phytochemistry* **2000**, 54, 965-967.
- ¹⁴ Montalbetti, C.; Falque, V.; *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852.
- ¹⁵ Costa, P.; *Substâncias Carboniladas*. Porto Alegre, Ed. Bookman, **2003**
- ¹⁶ Kurahashi, Y.; Ueda, N.; Suzuki, H.; Suzuki, M.; Yamamoto, S.; *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1997**, 237, 512-515.
- ¹⁷ Hu, Q.; Wang, L.; An, X.; Yang, F.; Xin, Z.; Zhao, L.; *Food Chemistry* **2008**, 108, 616-623.
- ¹⁸ Khan, I.; Zhao, J.; Muhammad, I.; Dunbar, D.; Mustafa, J.; *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2005**, 53, 690-693.

-
- ¹⁹ Katagiri, H.; Kashiwada, Y.; Ito, C.; Mase, I.; Komatsu, K.; Namba, T.; Ikeshiro, Y.; *Phytochemistry* **1997**, 44, 1125-1127.
- ²⁰ Jung, J.; Mansoor, Shinde, P.; Luo, X.; Hong, J.; Lee, C.; Sim, C.; Son, B.; *Journal of Natural Products* **2007**, 70, 1481-1486.
- ²¹ Piva, O.; Virolleaud, M.; Menant, C.; Fenet, B.; *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 5127-5130.
- ²² Gerwick, W.; Sitachitta, N.; *Journal of Natural Products* **1998**, 61, 681-684.
- ²³ Bull, S.; Davies, I.; Cheeseman, M.; Niyadurupola, G.; *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 5547-5549.
- ²⁴ Tan, L.; Chang, Y.; Ashootosh, T.; *Phytochemistry* **2008**, 69, 2067-2069.
- ²⁵ Di Marzo, V.; Ventriglia, M.; Milone, A.; Mosca, M.; Cimino, G.; *Biochimica & Biophysica Acta* **1997**, 1345, 338-348.
- ²⁶ Akanmu, M.; Adeosun, S.; Ilesanmi O.; *Behavioural Brain Research* **2007**, 182, 88-94.
- ²⁷ Gilula, N.; Guan, X.; Cravatt, B.; Ehring, G.; Hall, J.; Boger, D.; Lerner, R.; *The Journal of Cell Biology* **1997**, 139, 1785-1792.
- ²⁸ Rese'ndiz, H.; Gambart, L.; Cravatt, B.; Henriksen, S.; *Experimental Neurology* **2001**, 172, 235-243.
- ²⁹ Arafat, E.; Trimble, J.; Andersen, R.; Dass, C.; Desiderio, D.; *Life Science* **1989**, 45, 1679-1687.
- ³⁰ Zoccali, C.; Macarrone, M.; Spoto, B.; Parlongo, G.; Battista, N.; Sgro, E.; Gasperi, V.; *Biochimie* **2006**, 88, 1889-1897.
- ³¹ Deutsch, D.; Chin, S.; *Biochemical Pharmacology* **1993**, 46, 791-796.
- ³² Hillard, C.; Wilkinson D.; Edgmond, W.; Campbell, W.; *Biochimica et Biophysica Acta* **1995**, 1257, 249-256.
- ³³ Watanabe, K.; Kayano, Y.; Matsunaga, T.; Yamamoto, I.; Yoshimura, H.; *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **1996**, 19, 1109, 1111.
- ³⁴ Ueda, N.; Kurahashi, Y.; Yamamoto, S.; Tokonuga, T.; *Journal of Biological Chemistry*. **1995**, 270, 23823-23827.
- ³⁵ Piomelli, D.; Fu, J.; Astarita, G.; Gaetani, S.; Kim, J.; Cravatt, B.; Mackie, K.; *The Journal of Biological Chemistry* **2007**, 282, 1518-1528.

-
- ³⁶ Amarant, T.; Vered, Y.; Bohak, Z.; *Biotechnology Appl. Biochemistry* **1989**, 11, 49-59.
- ³⁷ Kwon, H.; Hwang, S.; Han, J.; Kim, C.; Rho, J.; Shin, J.; *Journal Microbiology Biotechnology* **2001**, 11, 1018-1023.
- ³⁸ Di Marzo, V.; Bisogno, T.; Katayama, K.; Melck, D.; Ueda, N.; De Petrocellis, L.; Yamamoto, S.; *European Journal Biochemistry* **1998**, 254, 634-642.
- ³⁹ Farrel, E.; Merkler, D.; *Drug Discovery Today* **2008**, 0, 1-11.
- ⁴⁰ Berdyshev, E.; Boichot, E.; Lagente, V.; *Journal of lipid mediator cell signalling* **1996**, 15, 49-67.
- ⁴¹ Mueller, G.; Driscoll, W.; Chaturvedi, S.; *The journal of biological chemistry* **2007**, 282, 22353-22363.
- ⁴² Lees, G.; Dougalis, A. *Brain Research* **2004**, 997, 1.
- ⁴³ Kawasaki, W.; et al; *Phytochemistry* **1998**, 48, 27-29.
- ⁴⁴ Madl, T.; Mittelbach, M.; *Analyst* **2005**, 130, 565-570.
- ⁴⁵ Mart'inez-Gonzalez, D.; Jaime, H.; Otal, A.; Henriksen, S.; Moctezuma, J.; Garcia, O.; *Neuroscience Letters* **2004**, 364, 1-6.
- ⁴⁶ Piomelli, D.; LoVerme, J.; Gaetani, S.; Fu, J.; Oveisi, F.; Burton, K.; *Cellular and Molecular Life Sciences* **2005**, 62, 708-716.
- ⁴⁷ Merkler, D.; Chew, G.; Gee, A.; Merkler, K.; Sorondo, P.; Johnson, M.; *Biochemistry* **2004**, 43, 12667-12674.
- ⁴⁸ Burstein, S.; Rosseti, R.; Yagen, B.; Zurier, R.; *Prostaglandins & other Lipid Mediators* **2000**, 61, 29-41.
- ⁴⁹ Di Marzo, V.; De Petrocellis, L.; Davis, J. B. ; *FEBS Letters* **2001**, 506, 253-256.
- ⁵⁰ Di Marzo, V.; Bisogno, T.; De Petrocellis, L.; Brandi, I.; Jefferson, R. G.; Winckler, R. L.; Davis, J. B.; Dasse, O.; Mahadevan, A.; Razdan, R.; Martin, B. R.; *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2001**, 281, 444-451.
- ⁵¹ Drago, F.; Micale, V.; Mazzola C.; *Pharmacological Research* **2007**, 56, 382-392.
- ⁵² Guan, X.; Cravatt, B. F.; Ehring, G. R.; Hall, J. E., Borger, D. L.; Lerner, R. A.; Gilula, N. B. *The Journal of Cell Biology* **1997**, 13, 7, 1785.

-
- ⁵³ Devane, W. A.; Hanus, L.; Breuer, A.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Griffin, G.; Gibson, D.; Mandelbaum, A.; Etinger, A.; Mechoulan, R. *Science* **1992**, 258, 1946.
- ⁵⁴ Vogel, Z.; Barg, J.; Levy, R. Saya, D.; Heldman, E.; Mechoulan, R.; *Journal of Neurochemistry* **1993**, 61, 352
- ⁵⁵ Mackie, K.; Devane, W. A. Hille, B.; *Molecular Pharmacology* **1993**, 44, 498.
- ⁵⁶ Piomelli, D.; Tomasso, E.; Beltramo, M.; *Nature* **1996**, 382, 677-678.
- ⁵⁷ Cravatt, B. F.; Prospero-Garcia, O.; Siuzdak, G.; Henriksen, D. L.; Gilula, N. B.; Borger, D. L.; Lerner, R. A. *Science* **1995**, 268, 1506.
- ⁵⁸ Vogel, Z.; Matas, D.; Juknat, A.; Pietr, M.; Klin, Y.; *The Journal of Biological Chemistry* **2007**, 282, 7885-7892.
- ⁵⁹ Macarrone, M.; Battista, N.; Centonze, D.; *Progress in Neurobiology* **2007**, 81, 349-379.
- ⁶⁰ Costa, B.; Conti, S.; Giagnoni, G.; Colleoni, M.; *British Journal of Pharmacology* **2002**, 137, 413 – 420.
- ⁶¹ Re, G.; Barbero, R.; Miolo, A.; Di Marzo, V.; *The Veterinary Journal* **2007**, 173, 21-30.
- ⁶² Wallace, V.; Segerdahl, A.; Lambert, D.; Vandevoord, S.; Blackbeard, D.; Pheby, T.; Hasnie, F.; Rice, A.; *British Journal Pharmacology* **2007**, 151, 1117-1128.
- ⁶³ Carbonare, M.; Giudice, E.; Stecca, A.; Colavito, D.; Fabris, M.; D'Arrigo, A.; Bernadini, D.; Dam, M.; Leon, A.; *Journal of Neuroendocrinology* **2008**, 20, 26–34.
- ⁶⁴ Ambrosini, A.; Zolese, G.; Ambrosi, S.; Ragni, L.; Tiano, L.; Littarru, G.; Bertoli, E.; Mantero, F.; Boscaro, M.; Balercia, G.; *Biology of Reproduction* **2006**, 74, 659-665.
- ⁶⁵ Lichtman, A.; Wise, L.; Cannavacciuolo, R.; Cravatt, B.; Martin F.; *Neuropharmacology* **2008**, 54, 181-188.
- ⁶⁶ Astarita, G.; Di Giacomo, B.; Gaetani, S.; Oveisi, F.; Compton, T.; Rivara, S.; Tarzia, G.; Mor, M.; Piomelli, D.; *The journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2006**, 318, 563-570.
- ⁶⁷ Piomelli, D.; Fu, J.; Gaetani, S.; Oveisi, F.; Lo Verme, J.; Serrano, A.; Fonseca, F.; Rosengarth, A.; Luecke, H.; Di Giacomo, B.; Giorgio, T.; *Nature* **2006**, 425, 90-93.
- ⁶⁸ Izzo, A.; Aviello, G.; Matias, I.; Capasso, R.; Petrosino, S.; Borrelli.; Orlando, P.; Romano, B.; Capasso, F.; Di Marzo, V.; *Journal of Molecular Medicine* **2008**, 86, 413-422.

-
- ⁶⁹ Fonseca, F.; Navarro, M.; Gómez, R.; Escuredo, L.; Nava, F.; Fu, J.; Rodriguez, E.; Giuffrida, A.; LoVerme, J.; Gaetani, S.; Kathuria, S.; Gall, C.; Piomelli, D.; *Nature* **2001**, 414, 209-212.
- ⁷⁰ Bezuglov, V.; Vasil'eva, T.; Petrukhina, G.; Makarov, V.; Miftakhova, N.; Khailov, N.; Ganshina, T.; Mirzoyan, R.; Gretskeya, N.; Brobov, M.; *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmacologiya* **2002**, 65, 44-45.
- ⁷¹ Pethö, G.; Almási, R.; Szőke, E.; Bölcseki K.; Varga, A.; Riedl, Z.; Sándor, Z.; Szolcsányi, J.; *Life Science* **2008**, 82, 644-651.
- ⁷² Hamberger, A.; Stenhagen, G.; *Neurochemical Research* **2003**, 28, 177-185.
- ⁷³ Zheng, B.; He, K.; Kim, C.; Rogers, L.; Shao, Y.; Huang, Z.; Lu, Y.; Yan, S.; Qien, L.; Zheng, Q.; *Urology* **2000**, 55, 598-602.
- ⁷⁴ Greger, H.; *Phytochemistry* **1998**, 48, 897-902.
- ⁷⁵ Burns, M.; Jenkins, S.; Kimbrell, M.; Balakrishna, R.; Nguyen, T.; *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, 50, 877-888.
- ⁷⁶ Trost, B. M.; Fleming, I.; *Comprehensive organic Synthesis*: New York, **1991**; Vol. 6.
- ⁷⁷ Guo, Z.; Dowdy, E.; Li, W.; Polniaszek, R.; Delaney, E.; *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 1843-1845.
- ⁷⁸ Khare, S.; *Bioresource Technology* **2009**, 100, 1482-1485.
- ⁷⁹ Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J.; *Synthetic Communications* **1990**, 20, 1105-1112.
- ⁸⁰ Sibi, M. P.; Stessman, C.; Schultz, A.; Christensen, W.; Lu, J.; Marvin, M.; *Synthetic Communications* **1995**, 25, 1255-1264.
- ⁸¹ Kangani, C.; Kelley, D.; *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 8917-8920.
- ⁸² Georg, G.; Tunoori, A.; White, J.; *Organic Letters* **2000**, 25, 4091- 4093.
- ⁸³ Fowler, P.; Fang J.; Tomkinson, J.; Hill, C.; *Carbohydrate Polymers* **2002**, 50, 429-434.
- ⁸⁴ Di Marzo, V.; Urbani, P.; Cavallo, P.; Cascio, M.; Buonerba, M.; De Martino, G.; Saturnino, C.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, 16, 138-141.
- ⁸⁵ García, A.; *Synlett* **2007**, 8, 1328-1329.

-
- ⁸⁶ Appendino, G.; Ech-Chahad, A.; Minassi, A.; Berton, L.; *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 5113-5115
- ⁸⁷ Ranger, C.; Winter, R.; Rottinghaus, G.; Backus, E.; Johnson, D.; *Phytochemistry* **2005**, 66, 529-541.
- ⁸⁸ Ahmad, S.; Ashraf, S.; Naqvi, F.; Yadav, S.; Hasnat, A.; *Progress in Organic Coatings* **2004**, 51, 250–256
- ⁸⁹ Karak, N.; Mahapatra, S.; *Progress in Organic Coatings* **2004**, 51, 103–108.
- ⁹⁰ Mazzari, S.; Canella, R.; Petrelli, L.; Marcolongo, G.; Leon, A.; *European Journal of Pharmacology* **1996**, 300, 227-236.
- ⁹¹ Makriyannis, A.; Yao, F.; Li, C.; Vadivel, S.; Bowman, A.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, 18, 5912-5915.
- ⁹² Chapman, K.; *Progress in Lipid Research* **2004**, 43, 302-327.
- ⁹³ Morrison, R., Boyd, R., Química Orgânica, 13^a ed., Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1996.
- ⁹⁴ G. Lakshminarayana, G.; Paulose, M.; Neeta Kumari, B.; *Journal Of American Oil Chemistry Society* **1984**, 61, 1871-1872.
- ⁹⁵ Mackeon, T.; Turner, T.; Whitehand, L.; Nguyen, T.; *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2004**, 52, 26-32.
- ⁹⁶ Barrone, J. R.; *National Meeting Book of Abstracts* **2007**.

Livros Grátis

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

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

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

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

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