

Síntese de Ligantes PPAR γ Planejados a Partir do Cardanol

Thais de Araujo M. Ferreira^{1*} (IC), Laís F. N. Lemes^{1,2} (PG), Vinicius S. P. Correia^{1,3} (PG), Luiz A. S. Romeiro^{1,2,3} (PQ). E-mail. thais.am.ferreira@hotmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília-DF. ²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília-DF; ³Programa de Pós-Graduação em Ciências da Farmacêutica, Universidade de Brasília-DF.

Palavras Chave: ligantes PPAR gama, planejamento racional, síntese, LCC, cardanol.

Introdução

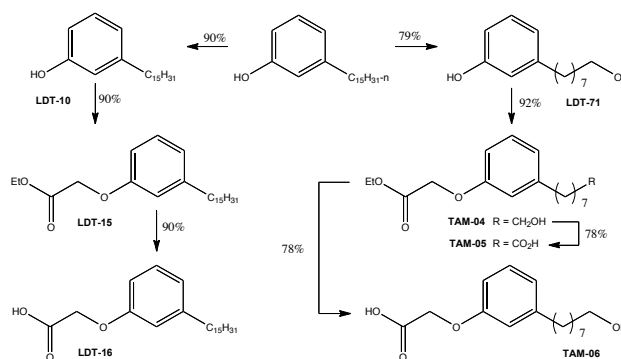
O diabetes caracteriza-se por metabolismo anormal de lipídeos, carboidratos e/ou proteínas, podendo ser desencadeado pela produção insuficiente de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans, ou por fatores extrapancreáticos, como a resistência dos receptores celulares a ação da insulina, como no diabetes tipo II, que afeta 80% dos pacientes. Estudos recentes revelaram que a ativação de receptores por proliferadores peroxissomais gama (PPAR γ) aumenta a sensibilidade dos tecidos à insulina, produzindo efeitos combinados que acentuam a captação de glicose do tecido adiposo. Neste sentido, no âmbito de uma linha de pesquisa que visa à utilização de lipídeos fenólicos não-isoprenóides de *Anacardium occidentale*, este trabalho descreve a síntese de novos ligantes PPAR γ planejados a partir do cardanol.

Resultados e Discussão

O planejamento sintético convergente para a obtenção dos derivados-alvo das séries 1 e 2 compreende a exploração de interconversão de grupos funcionais e.g. O-acilação, O-alkilação, hidrogenação, ozonólise, oxidação e hidrólise alcalina.

A metodologia sintética empregada na série 1 foi iniciada com a hidrogenação catalítica da mistura de cardanóis, levando ao derivado saturado LDT10. Em seguida, este foi submetido à reação de O-alkilação com bromoacetato de etila (1,1 eqv), K₂CO₃ (2,0 eqv) em acetona, à temperatura ambiente durante 16 horas. Após elaboração e purificação em coluna cromatográfica eluída com clorofórmio obteve-se o derivado LDT15, o qual hidrolisado com LiOH/THF, à temperatura ambiente, durante 2 horas, levando à obtenção do derivado LDT16, finalizando a série 1. Considerando a série 2, a mistura de cardanóis foi submetida à reação de acetilação com cloreto de acila (1,1 eqv), TEA (2,0 eqv) em DCM seco, à temperatura ambiente por 10 horas. Após purificação em coluna cromatográfica, obteve-se a mistura dos intermediários acetilados.

Estes foram submetidos à ozonólise por meio do borbulhamento de ozônio em solução em DCM/MeOH, em banho de gelo seco/acetona, durante 1 hora, seguido de redução com boridreto de sódio, conduzindo ao intermediário 8-(3-hidróxifenil)octan-1-ol LDT71. Reação O-alkilação de LDT71 com bromoacetato de etila, levou ao beta-oxoéster TAM-04. Este foi oxidado ao carboxílico TAM-05 com reagente de Jones, em acetona. A hidrólise do derivados TAM-04 com LiOH/THF/H₂O conduziu ao derivado TAM-06.



Esquema 1 – Rotasintética dos derivados-alvo.

Conclusões

Os compostos-alvo foram obtidos em bons rendimentos, em sua maioria, e pureza satisfatória. A partir dos resultados da avaliação farmacológica será possível estabelecer relações estruturatividade. A continuidade do planejamento para obtenção de novos derivados e avaliação farmacológica frente à PPAR γ constituem a perspectiva deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UCB, UnB e ao CNPq pelo apoio financeiro e à CAPES pelas bolsas de L.F.N. Lemes e V. S. da P. Corrêa

¹ Mahendra, P.; Bisht, S. *Journal of Pharmacy*. **2011**, 4, 1-4.

² Vasapollo, G.; Mele, G.; Sole, R. *Journal Molecules*, **2011**, 16, 1-12.

³ Tavares, V. et al, *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* **2007**, 51, 526-533.