



**Universidade de Brasília**  
**Instituto de Química**  
**Programa de Pós-Graduação em Química**

**ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DE HETEROCICLOS DE 5-  
MEMBROS A PARTIR DOS LIPÍDEOS FENÓLICOS DO LCC:  
ISOBENZOFURANONAS E INDOLINONAS EM FOCO**

**Roberto Yoshio de Souza Filho**

**Dissertação de Mestrado**

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Lucilia dos Santos

**Co-orientador:** Prof.<sup>o</sup> Dr.<sup>o</sup> Ângelo Henrique de Lira Machado

**Brasília – DF**

**Agosto de 2013**



**Universidade de Brasília**  
**Instituto de Química**  
**Programa de Pós-Graduação em Química**

**Estudos visando à síntese de heterociclos de 5-membros a partir dos lipídios fenólicos do LCC: isobenzofuranonas e indolinonas em foco**

**Roberto Yoshio de Souza Filho**

Dissertação apresentada ao PPG/IQ, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Lucilia dos Santos

**Co-orientador:** Prof.<sup>o</sup> Dr.<sup>o</sup> Ângelo Henrique de Lira Machado

**Área de Concentração:** Química Orgânica

**Brasília – DF**

**14 de Agosto de 2013**

## *AGRADECIMENTOS*

À professora Doutora Maria Lucilia dos Santos pela oportunidade e orientação deste trabalho;

Ao Professor Doutor Ângelo Henrique de Lira Machado pela co-orientação deste trabalho contribuindo, além de seus conhecimentos em Química, com sua enorme paciência, dedicação e tempo para ouvir e aguentar as reclamações, indignações e, por várias vezes, muito mau humor;

Aos professores Doutores Wender Alves, Guilherme Roberto e Maria Márcia Murta por, gentilmente, aceitarem o convite para participar desta banca, cedendo seu tempo e conhecimento em favor deste trabalho;

À professora Doutora Inês Sabioni Resck pelo aprendizado, obtenção e análise de espectros;

Aos colegas e amigos do LITMO, e aqui destaco categoricamente Leandro Andrade e Saulo Marques, pelo tempo, estudo e companhia nas horas do “sufoco”.

Ao professor Doutor Brenno Amaro e seu grupo de pesquisa, amigos e colegas do LaQuiMet, pela pronta e gentil disponibilidade de seus recursos;

Às incontáveis horas e boa vontade do “Pre-vest”, também conhecido por Sadol ou, ainda, Thyago Rodrigues, para fazer muitos dos meus espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ;

Ao meu pai e minha vó, aqui representando a família, pela criação, educação, orientação e suporte em todo momento;

“Dona” Mariane Ribeiro, a quem faltam palavras para expressar tamanha sorte e gratidão por ter em minha vida, qualidades e elogios para ilustrar o que digo existem de monte, mas um especial destaca-se de todos: Riane Ribeiro;

À Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) pelo apoio e projetos (processo CT-INFRA 970/2001, 1040091/2004) que contribuíram para a realização desse trabalho;

A CAPES pela concessão de bolsa de estudos e ao Instituto de Química (IQ-UnB) pela infraestrutura básica.

## *RESUMO*

O Brasil é o terceiro produtor mundial de castanha de caju. Na região Nordeste, a cadeia produtiva do caju é responsável por mais de 300 mil empregos e parque industrial com capacidade de processamento de até 45 mil toneladas de líquido da casca da castanha de caju (LCC). Neste cenário, o LCC apresenta-se como matéria abundante e de baixo valor econômico para o desenvolvimento de pesquisas que objetivam as mais variadas aplicações, como por exemplo, conservantes alimentares, agentes sanitários e farmoquímicos. Visando agregar valor a esta matéria-prima, este trabalho apresenta a utilização do ácido anacárdico, constituinte fenólico do LCC, como material de partida para a síntese de uma molécula inédita, baseada na acetoftalidina, contribuindo, dessa forma, para ampliação do estudo de compostos da série das ftalidinas (isobenzofuranona). Adicionalmente, descreve estudos visando a obtenção, a partir do cardol, de novos membros da classe das indolinonas. Os resultados obtidos demonstram a viabilidade da rota de síntese proposta como ponto de partida para a ampliação da série de homólogos da isobenzofuranona obtida, visando o estudo sistemático da estrutura e atividade biológica. Para determinação estrutural dos compostos intermediários e finais, assim como da matéria-prima, foram utilizadas técnicas espectroscópicas de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (uni e bidimensional) e IV.

## *ABSTRACT*

Brazil is the world's third largest producer of cashew nuts. In the Northeast, its production chain is responsible for over 300,000 jobs and industrial capacity of processing up to 45 tons of cashew nut shell liquid (CNSL). In this scenario, the CNSL is characterized as an abundant and low economic raw material to the development of research which aims varied applications, such as food preservatives, health agents and pharmaceutical chemicals. In order to add economic value to this raw material, this work shows the use of anacardic acid, phenolic constituent of the CNSL, as starting material for the synthesis of a novel molecule, based on acetophthalidin, contributing thus to expand the study of phthalidin serie compounds. Additionally, it describes studies aiming to obtain, from cardol, new members of the class of indolinones. The results demonstrate the feasibility of the synthetic route proposed as a trigger for increasing the number of phthalidin series counterparts, toward the systematic study of the structure and biological activity. For structural determination of the intermediate and final compounds, as well as the raw material, NMR  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (uni and two-dimentional) and IR spectroscopic techniques were used.

## Sumário

Lista de Abreviaturas.....	vii
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Esquemas.....	x
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Anexos.....	xii
1. Introdução.....	7
1.1. Breve Contexto Sobre o Caju e Seus Constituintes.....	7
1.2. LCC – Uma Matéria Prima Versátil.....	9
1.3. Acetoftalidina – Um Reconhecido Inibidor da Atividade Celular.....	15
1.4. Indolinonas: Candidatos Inibidores da Acetilcolinesterase (AChEI) com Base no Donepezil®.....	22
2. Proposta de Trabalho.....	26
2.1. Objetivo Geral.....	26
2.2. Objetivos Específicos.....	26
2.3. Metodologia.....	28
2.3.1. Síntese dos Análogos da Acetoftalidina.....	28
2.3.2. Síntese da Indolinona.....	29
3. Resultados e Discussão.....	30
3.1. Obtenção do LCC e Separação de Seus Constituintes.....	30
3.2. Síntese de Um Análogo da Acetoftalidina.....	44
3.3. Estudos Visando à Síntese de Indolinonas.....	63
4. Conclusões e Perspectivas.....	77
5. Parte Experimental.....	78
6. Referências Bibliográficas.....	94
7. Anexos.....	99

## Lista de Abreviaturas

ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesteterase
AChEI	Inibidores da acetilcolinesterase
AcOET	Acetato de etila
AMCPB	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	Correlated spectroscopy
CNSL	Cashew Nut Shell Liquid
DA	Doença de Alzheimer
DBU	1,8-Diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DMF	Dimetilformamida
Et	Etila
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
IV	Infravermelho
LCC	Líquido da Casca da Castanha de Caju
LDA	Diisopropilamida de Lítio
Me	Metila
NBS	N-bromosuccinimida
NMO	N-Óxido de N-Metilimorfolina
PBMC	Células Sanguíneas Periféricas Mono-nucleares
p.f	Ponto de fusão
R.f	Índice de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
t.a	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de trimetilamônio
TBSCI	Cloreto de <i>t</i> -butilsilil
Tf <sub>2</sub> O	Anidrido Trifluorometanosulfônico
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
USFDA	Agência de controle de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos

## Lista de Figuras

Figura 1. <i>Anacardium occidentale</i> - Cajueiro.....	7
Figura 2. Corte transversal do fruto da <i>Anacardium occidentale</i> .....	8
Figura 3. Estrutura química dos constituintes do LCC. ....	9
Figura 4. Procedimento de separação dos lipídios fenólicos do LCC. ....	11
Figura 5. Aplicações do LCC.....	12
Figura 6. Ftalidinas com atividade biológica diversificada.....	19
Figura 7. Estrutura da indolinona. ....	22
Figura 8. Indolinonas que apresentam utilidade diversificada.....	23
Figura 9. Estrutura do dímero da tacrina e do donepezil.....	24
Figura 10. Extração em Soxhlet para obtenção do LCC <i>in natura</i> . ....	30
Figura 11. Perfil cromatográfico dos constituintes do LCC <i>in natura</i> .....	32
Figura 12. Amostras dos constituintes fenólicos do LCC <i>in natura</i> . ....	33
Figura 13. Espectros de IV dos constituintes fenólicos do LCC <i>in natura</i> . ....	35
Figura 14. Espectros de RMN <sup>1</sup> H da região aromática dos constituintes fenólicos do LCC <i>in natura</i> . ....	36
Figura 15. Espectros de RMN <sup>13</sup> C da região aromática dos constituintes fenólicos do LCC <i>in natura</i> . ....	37
Figura 16. Comparativo entre os espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C antes e após hidrogenação da mistura de ácidos anacárdicos. ....	40
Figura 17. Comparativo entre os espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C ante e após hidrogenação da mistura de cardanóis. ....	41
Figura 18. Comparativo entre os espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C antes e após hidrogenação da mistura de 2-metilcardóis.....	42
Figura 19. Comparativo entre os espectros de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C antes e após hidrogenação da mistura de cardóis. ....	43
Figura 20. Cromatograma da reação de dimetilação da mistura de ácidos anacárdicos para obtenção de <b>23</b> .....	45
Figura 21. Espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C (apt) evidenciando a formação de <b>23</b> . 46	
Figura 22. Cromatogramas da reação de formação de <b>50</b> .....	47
Figura 23. Espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C (apt) evidenciando a formação de <b>50</b> . 49	
Figura 24. Cromatograma da reação de formação do intermediário <b>51</b> . ....	50
Figura 25. Espectros de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C (apt) evidenciando a formação de <b>51</b> . ....	52
Figura 26. Cromatogramas da reação de formação do intermediário <b>52</b> . ....	53
Figura 27. Espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C evidenciando a formação de <b>52</b> . ....	55
Figura 28. Espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C (apt) evidenciando a formação de <b>53</b> . 57	
Figura 29. Cromatograma da reação de formação de <b>39</b> a partir de <b>53</b> .....	58

Figura 30. Espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ (apt) evidenciando a formação de <b>54</b> . 60	60
Figura 31. Expansão do espectro HMBC de <b>54</b> . .... 61	61
Figura 32. Cromatogramas da reação de metilação para obtenção de <b>44</b> ..... 64	64
Figura 33. Espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ evidenciando a formação de <b>45</b> . .... 65	65
Figura 34. Cromatograma da reação de nitração para obtenção de <b>46</b> . .... 66	66
Figura 35. Espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ evidenciando a formação de <b>46</b> . .... 68	68
Figura 36. Cromatogramas da reação de bromação benzílica para obtenção de <b>47</b> . .... 69	69
Figura 37. Espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ evidenciando a formação de <b>47</b> . .... 71	71
Figura 38. Cromatograma da reação de formação de <b>48</b> ..... 72	72
Figura 39. Espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ evidenciando a formação de <b>48</b> . .... 74	74
Figura 40. Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ evidenciando a formação de <b>49</b> ). ... 76	76

## Lista de Esquemas

Esquema 1. Obtenção da acetoftalidina por Cui e colaboradores.....	15
Esquema 2. Síntese da acetoftalidina por Mori e Nomoto .....	16
Esquema 3. Síntese dos enantiômeros da acetoftalidina por Watanabe e colaboradores.....	17
Esquema 4. Síntese de análogos da acetoftalidina por Uchida e colaboradores .....	18
Esquema 5. Análogos da acetoftalidina sintetizados por Logrado e colaboradores.....	20
Esquema 6. Estrutura das indolinonas almeçadas partindo da mistura de cardóis.....	25
Esquema 7. Estrutura das ftalidinas almeçadas a partir da mistura de ácidos anacárdicos.....	26
Esquema 8. Estrutura das indolinonas almeçadas a partir da mistura de cardóis. ....	27
Esquema 9. Proposta de intermediário chave para obtenção da ftalidina alvo (40).....	28
Esquema 10. Proposta sintética para obtenção das indolinonas <b>37</b> e <b>38</b> . ....	29
Esquema 11. Hidrogenação catalítica dos constituintes fenólicos do LCC. ....	38
Esquema 12. Rota sintética para obtenção de análogos da acetoftalidina. ....	44
Esquema 13. Formação de <b>50</b> , clivagem oxidativa da cadeia lateral.....	47
Esquema 14. Formação de <b>51</b> , acetilação da cadeia lateral.....	50
Esquema 15. Formação de <b>52</b> e <b>53</b> . ....	53
Esquema 16. Formação de <b>53</b> . ....	56
Esquema 17. Síntese de <b>39</b> (ftalidina) a partir de <b>53</b> . ....	58
Esquema 18. Síntese de <b>54</b> a partir de <b>53</b> . ....	59
Esquema 19. Formação de <b>46</b> . ....	66
Esquema 20. Formação de <b>47</b> . ....	69
Esquema 21. Produtos obtidos após a bromação de <b>46</b> . ....	70
Esquema 22. Formação de <b>48</b> . ....	72
Esquema 23. Formação de <b>49</b> , epoxidação da ligação dupla.....	75

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Composição química do LCC.....	10
Tabela 2. Atividade inibitória dos compostos <b>27</b> e <b>28</b> em linhagens de células cancerígenas.....	20
Tabela 3. Resultados obtidos para a extração do LCC.....	31
Tabela 4. Resultados da separação dos constituintes fenólicos do LCC <i>in natura</i> .....	33
Tabela 5. Resultados obtidos para hidrogenação catalítica dos constituintes do LCC <i>in natura</i> .....	39

## Lista de Anexos

Anexo 1. Espectro de IV da mistura de ácidos anacárdicos insaturados.....	100
Anexo 2. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura de ácidos anacárdicos .....	101
Anexo 3. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura de ácidos anacárdicos .....	102
Anexo 4. Espectro de IV do ácido anacárdico saturado.....	103
Anexo 5. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do ácido anacárdico saturado	104
Anexo 6. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ácido anacárdico saturado	105
Anexo 7. Espectro de IV do intermediário <b>23</b> .....	106
Anexo 8. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do intermediário <b>23</b> .....	107
Anexo 9. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do intermediário <b>23</b> .....	108
Anexo 10. Espectro de IV do intermediário <b>50</b> .....	109
Anexo 11. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do intermediário <b>50</b> .....	110
Anexo 12. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do intermediário <b>50</b> .....	111
Anexo 13. Espectro de IV do intermediário <b>51</b> .....	112
Anexo 14. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do intermediário <b>51</b> .....	113
Anexo 15. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do intermediário <b>51</b> .....	114
Anexo 16. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do intermediário <b>52</b> .....	115
Anexo 17. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do intermediário <b>52</b> .....	116
Anexo 18. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do intermediário <b>53</b> .....	117
Anexo 19. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do intermediário <b>53</b> .....	118
Anexo 20. Espectro de RMN de $^{13}\text{H}$ da ftalidina <b>54</b> .....	119
Anexo 21. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da ftalidina <b>54</b> .....	120
Anexo 22. Espectro COSY da ftalidina <b>54</b> .....	121
Anexo 23. Espectro HMQC da ftalidina <b>54</b> .....	122
Anexo 24. Espectro HMBC da ftalidina <b>54</b> .....	123
Anexo 25. Espectro de IV da mistura de cardóis insaturados.....	124
Anexo 26. Espectro de $^1\text{H}$ da mistura de cardóis insaturados .....	125
Anexo 27. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da mistura de cardóis insaturados .....	126
Anexo 28. Espectro de IV do cardol saturado.....	127
Anexo 29. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do cardol saturado ( <b>44</b> ).....	128
Anexo 30. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do cardol saturado ( <b>44</b> ).....	129
Anexo 31. Espectro de IV do intermediário <b>45</b> .....	130
Anexo 32. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do intermediário <b>45</b> .....	131
Anexo 33. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do intermediário <b>45</b> .....	132
Anexo 34. Espectro de IV do intermediário <b>46</b> .....	133
Anexo 35. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do intermediário <b>46</b> .....	134
Anexo 36. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do intermediário <b>46</b> .....	135

Anexo 37. Espectro de IV do intermediário <b>47</b> .....	136
Anexo 38. Espectro de RMN $^1\text{H}$ intermediário <b>47</b> .....	137
Anexo 39. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do intermediário <b>47</b> .....	138
Anexo 40. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do intermediário chave ( <b>48</b> ) .....	139
Anexo 41. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do intermediário chave ( <b>48</b> ).....	140
Anexo 42. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do intermediário <b>49</b> .....	141
Anexo 43. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do intermediário <b>49</b> .....	142
Anexo 44. Espectro de IV da mistura de cardanóis insaturados..	143
Anexo 45. Espectro de $^1\text{H}$ da mistura de cardanóis insaturados .	144
Anexo 46. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura de cardanóis insaturados.....	145
Anexo 47. Espectro de IV do cardanol saturado.....	146
Anexo 48. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do cardanol saturado .....	147
Anexo 49. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do cardanol saturado .....	148
Anexo 50. Espectro de IV da mistura de 2-metilcardol insaturado	149
Anexo 51. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura de 2-metilcardóis insaturados.....	150
Anexo 52. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura de 2-metilcardóis insaturados.....	151
Anexo 53. Espectro de IV do 2-metilcardol saturado .....	152
Anexo 54. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 2-metilcardol saturado.....	153
Anexo 55. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 2-metilcardol saturado.....	154

# 1. Introdução

## 1.1. Breve Contexto Sobre o Caju e Seus Constituintes

Originário do Nordeste brasileiro, o caju, pseudofruto do cajueiro, foi inicialmente descrito pelo monge naturalista francês André Thevet, em 1557, no livro “Les singularitez de la France Antartique”.<sup>1</sup> O aroma, sabor e formato característicos do caju e de sua “castanha” (amêndoa) tornaram a espécie *Anacardium occidentale* L. (Figura 1) popular, sendo o Brasil, segundo dados de 2012, o terceiro maior produtor de castanha, seguindo o Vietnã, em primeiro lugar e a Índia, com a segunda maior produção.<sup>2</sup>



**Figura 1.** *Anacardium occidentale* - Cajueiro. (Fonte: <http://elsonribeiro.blogspot.com.br/2012/12/safra-de-caju-na-serra-de-santana-tem.html>).

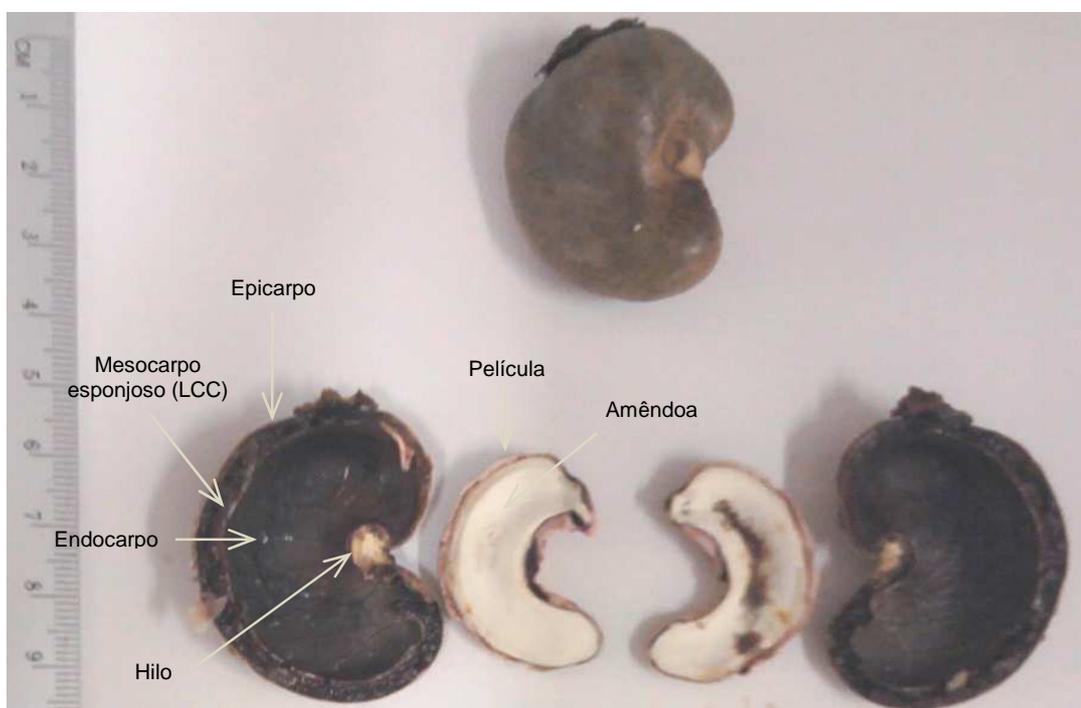
Segundo informações do Sindcaju (Sindicato das Indústrias de Beneficiamento de Castanha de Caju e Amêndoas Vegetais do Ceará), o cultivo do cajueiro ocupa, aproximadamente, 700 mil hectares distribuídos nos estados do Ceará, Piauí, Rio Grande do Norte, Maranhão e Bahia, proporcionando uma safra anual de castanhas de caju em torno de 320 mil toneladas. Em termos numéricos, as atividades envolvendo cultivo,

<sup>1</sup>Mazzetto, S.; Lomonaco, D.; *Quím. Nova*. **2009**, 32, 732.

<sup>2</sup><http://www.cajunordeste.org.br/pais-deve-importar-100-mil-ton-de-castanha-%C2%B4innatura%C2%B4/>. Acesso em 24 de maio de 2013.

produção e comércio, geram mais de 300 mil postos de trabalho e movimentam cerca US\$ 196 milhões na região nordeste do país. Na indústria de processamento da castanha de caju são obtidos a amêndoa de castanha de caju (ACC) e o óleo, tradicionalmente chamado de líquido da casca da castanha (LCC), produtos destinados à exportação.<sup>3</sup>

O fruto do cajueiro (castanha) possui aparência rinóide, comprimento de 3 a 5 cm e largura entre 2 e 3,5 cm, com peso que varia entre 3 e 20 g, sendo composta por duas partes distintas: i) casca, onde se encontra um mesocarpo espesso, duro e alveolar contendo o LCC, e ii) amêndoa, parte comestível do fruto, revestida por uma película de cor rosa/vermelha que a separa da casca (Figura 2).



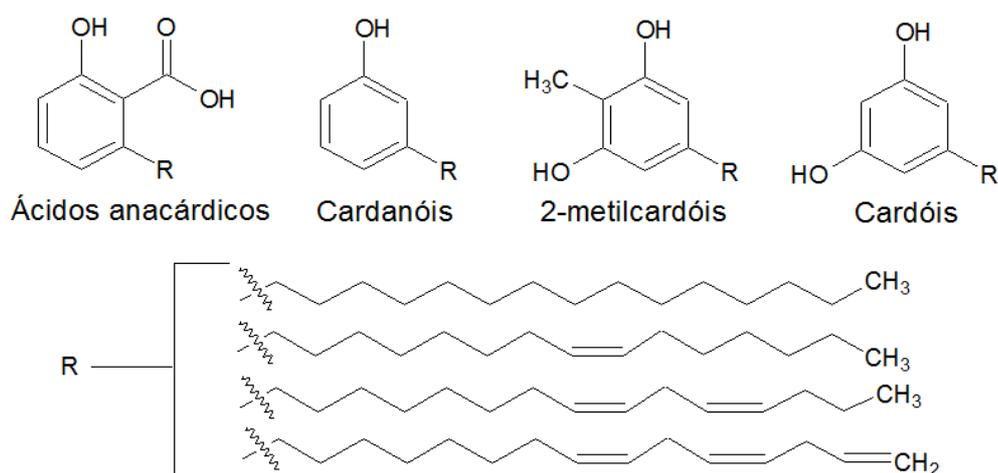
**Figura 2.** Corte transversal do fruto da *Anacardium occidentale* evidenciando sua estrutura interna. (fonte: Arquivo pessoal).

<sup>3</sup> <http://sindicaju.org.br/perfil-do-setor/perfil-do-setor/>. Acesso em 24 de maio de 2013

## 1.2. LCC – Uma Matéria Prima Versátil

O líquido da casca da castanha de caju (LCC) é um óleo escuro, viscoso, cáustico e inflamável presente nos alvéolos do mesocarpo, correspondendo a 25% da massa da castanha de caju (percentual refere-se ao LCC natural), conhecido internacionalmente como *cashew nut shell liquid* (CNSL) e uma das fontes mais ricas de lipídeos fenólicos de origem natural.

Na década de 40, os estudos iniciais sobre a composição do LCC *in natura* apontavam para uma mistura simples, basicamente formada por 90% de ácidos anacárdicos e 10% cardóis.<sup>4</sup> Atualmente, sabe-se que esta mistura é mais complexa, contendo também, cardanóis e metilcardóis (Figura 3), conforme apresentado por Tyman e colaboradores.<sup>5</sup>



**Figura 3.** Estrutura química dos constituintes do LCC.

Além da complexidade da composição do LCC, verificou-se uma proporção distinta entre seus componentes fenólicos dependendo do método empregado para sua extração (Tabela 1). No processo industrial de beneficiamento das amêndoas emprega-se temperaturas elevadas, o que faz o líquido presente dentro do mesocarpo entrar em ebulição e, conseqüentemente, provocar a explosão da casca liberando sua amêndoa, obtendo-se o LCC técnico como subproduto (processo térmico-mecânico). Já o LCC *in*

<sup>4</sup>Wasserman, D.; Dawson, C. R.; *Ind. Eng. Chem.* **1945**, *37*, 396.

<sup>5</sup>(a) Tyman, J. H. P.; Tychopoulos, V.; Colenutt, B. A.; *J. Chromatogr.* **1981**, *213*, 287. (b) Sood, S. K.; Tyman, H. P.; Durrani, A.; Johnson, R. A.; *Lipids.* **1986**, *21*, 241.

*natura* é geralmente obtido por expressão a frio (prensas) ou extração com solventes orgânicos a baixas temperaturas.

**Tabela 1.** Composição química do LCC (Adaptado de Tyman e colaboradores).<sup>5</sup>

Componentes	LCC in natura (%)	LCC técnico (%)
Ácidos anacárdicos	71,70 – 82,00	1,09 – 1,75
Cardanóis	1,60 – 9,20	67,82 – 95,60
2-Metilcardóis	1,65 – 3,90	1,20 – 4,10
Cardóis	13,80 – 20,10	3,80 – 18,86
Componentes minoritários	2,20	3,05 – 3,98
Material polimérico	-	0,34 – 21,63

Quimicamente, a explicação para esta diferença encontra-se nas elevadas temperaturas (acima de 220°C) utilizadas no processo industrial de remoção da casca de sua amêndoa, que favorecem a descarboxilação do ácido anacárdico e conseqüente formação de cardanol, resultando, portanto, em uma maior quantidade deste composto no LCC técnico, além de material polimérico. Por outro lado, a obtenção do líquido via extração por solventes orgânicos, ao utilizar temperaturas amenas, possibilita a preservação da concentração de ácidos anacárdicos presentes.

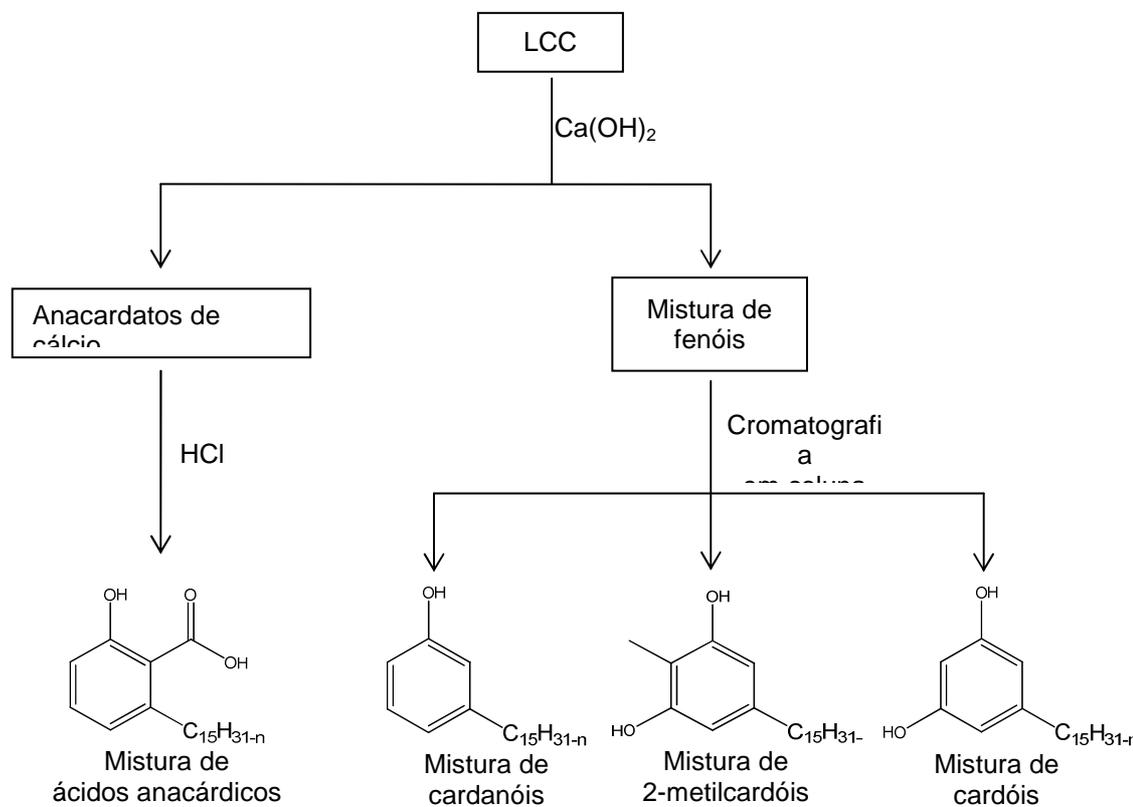
Como rica fonte de lipídeos fenólicos,<sup>6</sup> o LCC constitui uma matéria-prima versátil para diversas finalidades, cuja utilização depende, em geral, dos constituintes isolados. Alguns métodos para obtenção dos seus constituintes isolados são conhecidos, entretanto a escolha depende da origem do LCC. Para purificação do cardanol a partir do LCC técnico, em escala industrial, o método mais empregado é a destilação a vácuo.<sup>7</sup> A cromatografia em coluna permite a separação completa do cardanol dos demais componentes do LCC técnico, porém é um processo mais dispendioso. No caso do LCC *in natura*, em geral, a metodologia mais conveniente envolve a precipitação química da mistura de ácidos anacárdicos por tratamento com hidróxidos de chumbo<sup>8</sup> ou cálcio,<sup>9</sup>

<sup>6</sup> Tyman, J. H. P.; The Chemistry of non-isoprenoid phenolic lipids. In: *Studies in Natural Products Chemistry*, ed. Atta-ur-Rahan, Elsevier Science Publisher, Amsterdam, v. 9, p.313-381, **1991**.

<sup>7</sup> (a) Durrani, A. A.; Davis, G. L.; Sood, S. S. K.; Tychopoulos, V.; Tyman, J. H. P.; *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1982**, 37, 681. (b) Tyman J. H. P.; UK Pat. Appl. GB 2152925 A 19850814. **1985**.

<sup>8</sup> Kiong, L. S.; Tyman, J. H. P.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1981**, 1942.

seguida pela separação dos demais fenóis por técnicas de coluna cromatográficas convencionais. (Figura 4).



**Figura 4.** Procedimento de separação dos lipídios fenólicos do LCC (Adaptado de: Tyman e colaboradores).<sup>8</sup> Onde n representa o número de insaturações ( $n = 0, 1, 2$  e  $3$ ) presente na cadeia lateral.

Produzido em larga escala e de composição química diversificada e versátil, contendo grupos funcionais no anel aromático e as múltiplas insaturações na cadeia acíclica de seus constituintes, o LCC representa uma matéria viável para diversas transformações químicas, ampliando o campo de aplicação de seus produtos como, por exemplo, na fabricação de isolantes térmicos, tensoativos e vernizes (Figura 5).<sup>10</sup>

Dentre suas diversas aplicações, a de maior destaque é na indústria de polímeros. Comparado com as resinas fenólicas convencionais, os polímeros de LCC apresentam maior flexibilidade, fator relacionado ao efeito de plastificação da longa cadeia de seus compostos.

<sup>9</sup> (a) Kumar, P. P.; Paramashivappa, R.; Vithayathil, P. J.; Rao, P. V. S.; Rao, A. S.: *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 4705. (b) Paramashivappa, R.; Kumar, P. P.; Vithayathil, P. J.; Rao, A. S.: *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 2548.

<sup>10</sup> Ramaiah, S. M: *Fette-Seifen-Anstrichmittel*, **1976**, *78*, 472.

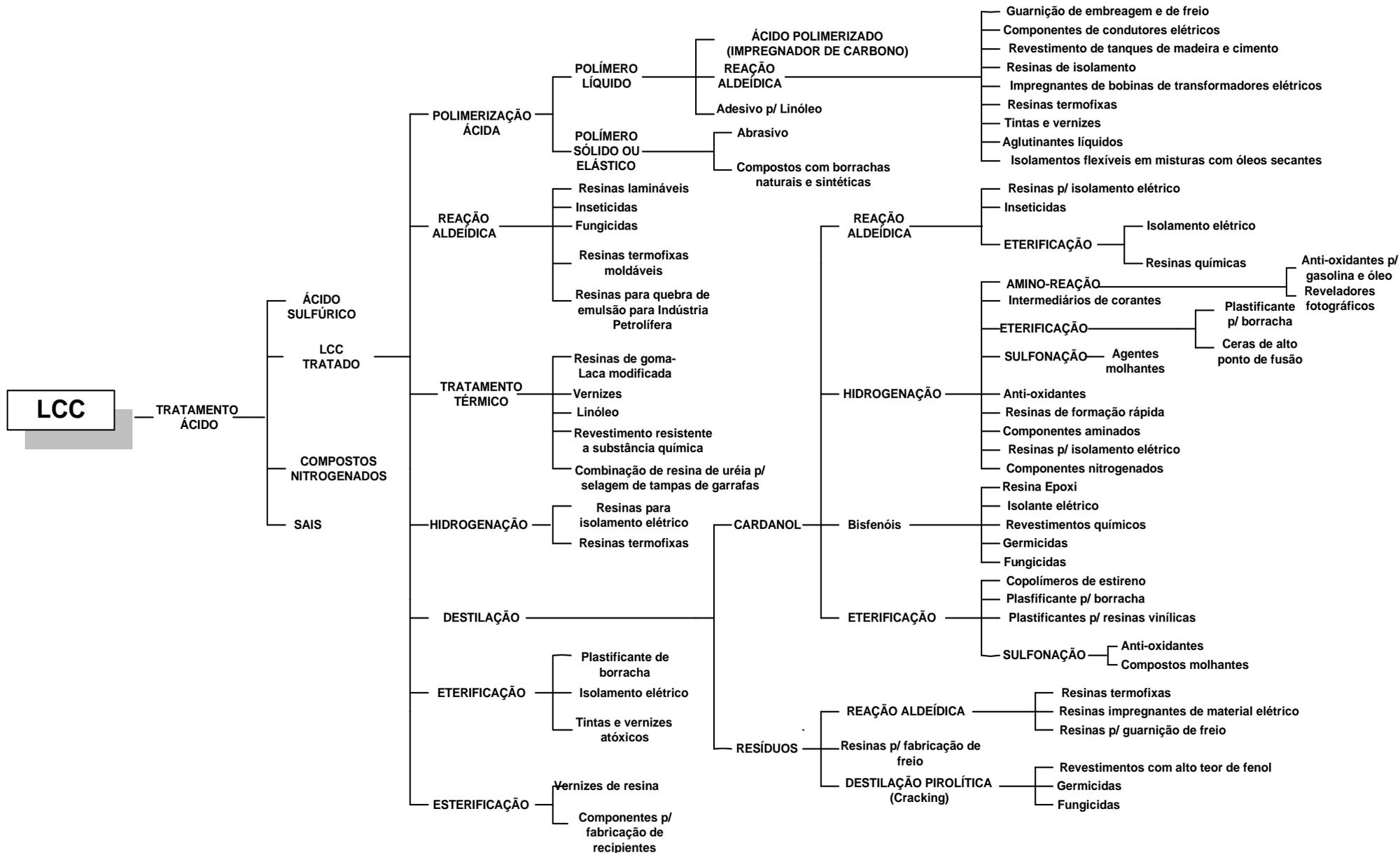


Figura 5. Aplicações do LCC (Fonte: Ramaiah, M. S.: *Fette-Seifen-Anstrichmittel*, 1976, 78, 472).<sup>10</sup>

A cadeia lateral proporciona uma natureza hidrofóbica, tornando-os resistentes a umidade. Estes polímeros apresentam, ainda, maior resistência a ácidos, meios alcalinos e ataque por insetos, resistência térmica e elétrica e propriedades antimicrobiais.<sup>11</sup> Mais recentemente, o emprego do LCC como aditivo para combustíveis e lubrificantes e como matéria prima para produção de surfactantes, antioxidantes anfífilos e nanomateriais tem sido investigado.<sup>12</sup>

Diante da capacidade produtiva do Brasil, do baixo valor agregado ao material (o preço praticado para exportação do LCC, no ano de 2013, aproxima-se de U\$ 0,50/Kg)<sup>13</sup> e da diversidade estrutural em sua composição, não surpreende que este recurso renovável, seja foco de estudos com aplicações extremamente variadas, tanto na academia, quanto na indústria.

Nos anos 90, investigações voltadas à atividade inibitória de microrganismos bacterianos<sup>14</sup> evidenciaram a possibilidade de utilização do ácido anacárdico como agente químico no controle sanitário. Visando a substituição de conservantes sintéticos para alimentos, Narasimhan e colaboradores<sup>15</sup> demonstraram a eficiência do ácido anacárdico frente ao benzoato de sódio, contra bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*) e gram-negativas (*Escherichia coli*) em amostras de ketchup e extrato de tomates.

Morais e colaboradores,<sup>16</sup> ao induzir danos gástricos em espécies de ratos, encontraram uma potencial forma de proteção gastrointestinal ao verificar que os indivíduos previamente tratados com o ácido anacárdico apresentaram áreas lesionadas significativamente menores. Outras linhas de pesquisa visam a utilização do material como ponto de partida para síntese de surfactantes,<sup>17</sup> agentes de inibição do ciclo celular (células

---

<sup>11</sup> Kumar, P.P.; Paramashivappa, R.; Vithayathil, P. J.; Rao, P.V.S.; Rao, A.S.; *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 4705.

<sup>12</sup> (a) Pesquisas FUNCAP – Revista de Ciência e Tecnologia, Fortaleza, setembro, **1999**, *2*, 14. (b) Amorati, R.; Attanasi, O.A.; Favi, G.; Menichetti, S.; Pedulli, G. F.; Viglianisi, C.; *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 1352. (c) Praveesh, B. V.; Soniyamby, A. R.; Mariappan, C.; Kavithakumari, P.; *J. Biotech. Biochem.* **2010**, *5*, 216. (d) Bruce, I. E.; Mehta, L.; Porter, M. J.; Stein, B. K.; Tyman, J. H. P.; *J. Surfact. Deterg.* **2009**, *12*, 337. (e) Balachandran, V. S.; Jadhav, S. R.; Vemula, P. K.; John, G.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 1460.

<sup>13</sup> <http://sindicaju.org.br/informacoes/exportacoes/>. Acesso em 25 de maio de 2013.

<sup>14</sup> (a) Kudi, A. C.; Umoh, J. U.; Edivie, L. O.; Gefu, J.; *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *67*, 225. (b) Muroi, H.; Kubo, I.; *J. Agri. Food Chem.* **1993**, *41*, 1780.

<sup>15</sup> Narasimhan, B.; Panghal, A.; Singh, N.; *J. Food Process. Pres.* **2008**, *32*, 600.

<sup>16</sup> Morais, T. C.; Pinto, N. B.; Carvalho, K. M. M. B.; Rios, J. B.; Ricardo, N. M. P. S.; Trevisan, M. T. S.; Rao, Vietla, S.; Santos, F. A.; *Chemico-Biological Interactions.* **2010**, *183*, 264.

<sup>17</sup> (a) Foley, P.; Kermanshahi, A.; Beach, E.; Zimmerman, J.; *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1499. (b) Scorzza, C.; Nieves, J.; Vejar, F.; Bullón, J.; *J. Surfact. Deterg.*, **2010**, *13*, 27. (c) Bruce, I. E.; Mehta, L.; Porter, M. J.; Stein, B. K.; Tyman, J. H. P.; *J. Surfact. Deterg.* **2009**, *12*, 337. (d) Tyman, J. H. P.; Bruce, I. E.; *J. Surfact. Deterg.* **2003**, *6*, 291.

cancerígenas),<sup>18</sup> controle de pragas na agricultura,<sup>19</sup> agente bactericida<sup>20</sup> e inibição enzimática.<sup>21</sup>

De fato, existem possibilidades variadas de estudos objetivando o emprego biofarmacológico do ácido anacárdico inclusive para diversas outras aplicações. Uma área pouco explorada e que requer atenção, dada às possibilidades de sua utilização, é a investigação da toxicidade desse composto. Destacando-se nesta perspectiva o trabalho de Carvalho e colaboradores<sup>22</sup> que, investigando o emprego *in vivo* do composto, demonstra não haver letalidade ou toxicidade para concentrações até 2g.kg<sup>-1</sup> peso corporal.

A estrutura funcionalizada do ácido anacárdico permite, ainda, utilizá-lo como matéria prima na síntese de novos compostos com potencial uso biofarmacológico. Farias e colaboradores<sup>23</sup> prepararam o anacardato de sódio via reação ácido-base e investigaram a atividade inseticida deste sal no controle de *Aedes aegypti*, obtendo taxas de 100% de mortalidade para ovos (1 mg.mL<sup>-1</sup>), larvas (0,25 mg.mL<sup>-1</sup>) e pupas (10 mg.mL<sup>-1</sup>).

Reddy e colaboradores<sup>24</sup> sintetizaram, a partir do ácido anacárdico, algumas séries de novos derivados sulfonamidas, uréias e tiouréias objetivando o controle de bactérias do tipo *M. smegmatis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *S. pyogenes*.

Baseando-se nas informações acima descritas, este trabalho fundamenta-se no uso do ácido anacárdico e do cardol como matéria prima para síntese de heterociclos de 5-membros com potencial atividade biológica, a exemplo da acetoftalidina e indolinonas.

---

<sup>18</sup> (a) Sukumari-Ramesh, S.; Singh, N.; Jensen, M. A.; Dhandapani, K. M.; Vender, J. R.: *J. Neurosurg.* **2011**, *114*, 1690. (b) Wu, Y.; He, L.; Zhang, L.; Chen, J.; Yi, Z.; Zhang, J.; Liu, M.; Pang, X.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2011**, *339*, 403. (c) Kubo, I.; Nitoda, T.; Tocoli, F. E.; Green, I. R.: *Phytotherapy Reserch.* **2011**, *25*, 38.

<sup>19</sup> Schultz, D. J.; Olsen, C.; Cobbs, G. A.; Stolowich, N.; Parroti, M. M.: *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 7522.

<sup>20</sup> (a) Kubo, I.; Muroi, H.: *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 1780. (b) Parasa, L. S.; Sunita, T.; Rao, K. B.; Rao, A. H.; Rao, J. S.; Kumar, C. A.: *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 736.

<sup>21</sup> Omanakuttan, A.; Nambiar, J.; Harris, R. M.; Bose, C.; Pandurangan, N.; Varghese, R. K.; Kumar, G. B.; Tainer, J. A.; Banerji, A.; Perry, J. J. P.; Nair, B. G.: *Mol. Pharmacol.* **2012**, *82*, 614. (b) Sung, B.; Pandey, M. K.; Ahn, K. S.; Yi, T.; Chaturvedi, M. M.; Liu, M.; Aggarwal, B. B.: *Blood*, **2008**, *111*, 4880. (c) Wisastra, R.; Ghizzoni, M.; Boltjes, A.; Haisma, H. J.; Dekker, F. J.: *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5027. (d) Schultz, D. J.; Wickramasinghe, N. S.; Ivanova, M. M.; Isaacs, S. M.; Dougherty, S. M.; Imbert-Fernandez, Y.; Cunningham, A. R.; Chen, C.; Klinge, C. M.: *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9*, 594. (e) Kishore, H. A.; Vedamurthy, B. M.; Mantelingu, K.; Agrawal, S.; Reddy, B. A. A.; Roy, S.; Rangappa, K. S.; Kundu, T. K.: *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 792. (f) Kubo, I.; Ha, T. J.: *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 4350.

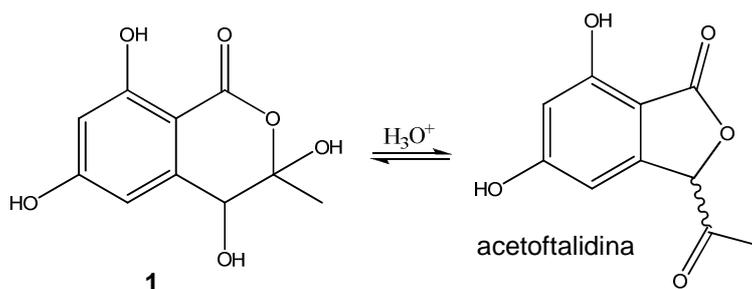
<sup>22</sup> Carvalho, A. L. N.; Annoni, R.; Silva, P. R. P.; Borelli, P.; Fock, R. A.; Trevisan, M. T. S.; Mauad, T.; *J. Ethnopharmacol.* **2011**, *135*, 730.

<sup>23</sup> Farias, D. F.; Cavalheiro, M. G.; Viana, S. M.; Lima, G. P. G.; Rocha-Bezerra, L. C. B.; Ricardo, N. P. S.; Carvalho, A. F. U.; *J. Am. Mosq. Control Assoc.* **2009**, *25*, 386.

<sup>24</sup> (a) Reddy, N. S.; Rao, A. S.; Chari, M. A.; Kumar, V. R.; Jyothy, V.; Himabindu, V.; *J. Chem. Sci.* **2012**, *124*, 723. (b) Reddy, N. S.; Rao, A. S.; Chari, A. S. R.; Kumar, V. R.; Juothy, V.; Himabindu, V.; *Letters in Organic Chemistry.* **2012**, *9*, 287. (c) Reddy, N. S.; Rao, A. S.; Chari, M. A.; Kumar, V. R.; Jyothi, V.; Himabindu, V.; *J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 167. (d) Swamy, B. N.; Suma, T. K.; Rao, G. V.; Reddy, G. C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 420.

### 1.3. Acetofталidina – Um Reconhecido Inibidor da Atividade Celular

Cui e colaboradores,<sup>25</sup> no ano de 1996, investigando os metabólitos produzidos por uma espécie de fungo presente em sedimentos marinhos, obtiveram a acetofталidina como uma mistura racêmica. De acordo com os autores, o fungo produz o composto **1** (3,4,6,8-tetraidroxi-3-metil-3,4-diidroisocumarina) que, em meio ácido, reage produzindo a acetofталidina (Esquema 1). No ano seguinte, Osada e colaboradores<sup>26</sup> demonstraram, utilizando uma concentração de 6,25 µg.mL<sup>-1</sup>, sua capacidade de inibir completamente o ciclo celular de células mutantes (tsFT210) em ratos.



**Esquema 1.** Obtenção da acetofталidina por Cui e colaboradores (forma racêmica) a partir de **1**.<sup>25</sup>

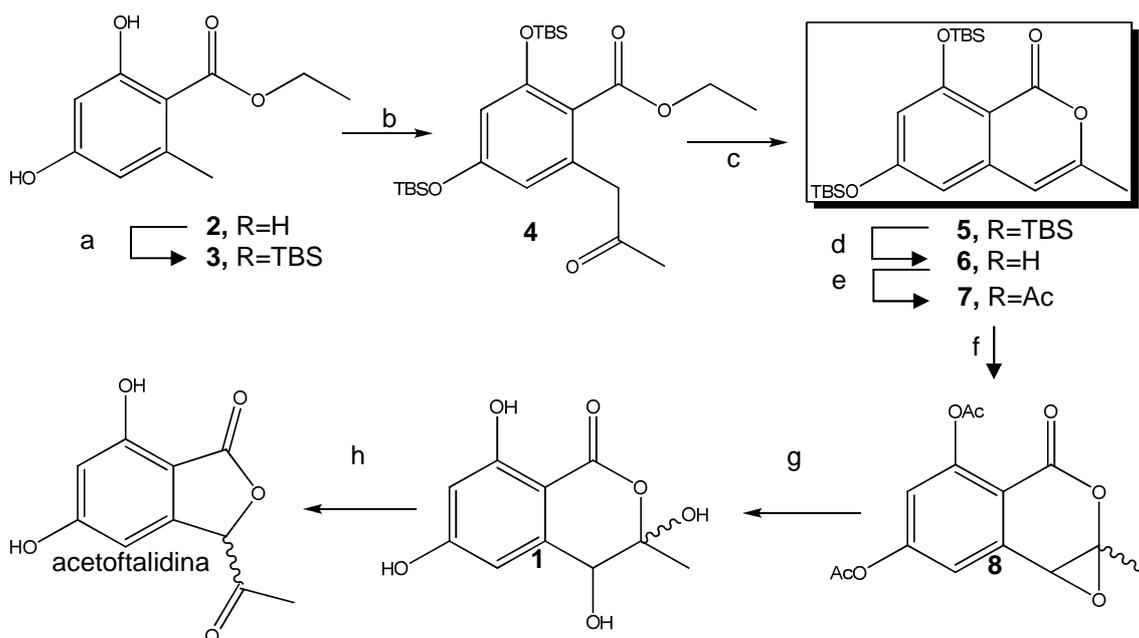
Nos anos seguintes, outros grupos de pesquisas demonstraram interesse pelo novo composto apresentado por Cui e colaboradores, fato evidenciado pelos trabalhos direcionados à síntese e obtenção de seus análogos. Ainda no ano de 1997, Nomoto e Mori<sup>27</sup> sintetizaram a acetofталidina a partir do composto **2**, via o intermediário **1** (Esquema 2). A rota sintética proposta teve início com a proteção do grupo fenólico de **2**, utilizando TBSCl, para obter a molécula **3** que, ao ser tratada com LDA em THF e posterior acetilação com *N*-metóxi-*N*-metilacetamida forneceu o éster **4**. A formação do

<sup>25</sup>Cui, C. B.; Ubukata, M.; Kakeya, H.; Onose, R.; Okada, G.; Takahashi, I.; Osada, H.; *J. Antibiotics*, **1996**, *49*, 216.

<sup>26</sup>Osada, H.; Cui, C. B.; Onose, R.; Hanaoka, F.; *Bioorg. Med. Chem*, **1997**, *5*, 193.

<sup>27</sup>Nomoto, S.; Mori, K.; *Liebigs Ann. Recueil*, **1997**, 721.

heterociclo **5** foi obtida ao realizar o tratamento do composto **4** com NaH de sódio e álcool *t*-butílico em tolueno que, após tratamento com TBAF, forneceu o intermediário **6**. O procedimento de epoxidação da ligação dupla foi precedido da acetilação fenólica para gerar o intermediário **7** que, ao ser tratado com AMCPB, resultou no epóxido **8**. Esta metodologia forneceu a acetoftalidina com rendimento total de 10% a partir do resorcinol **2**.



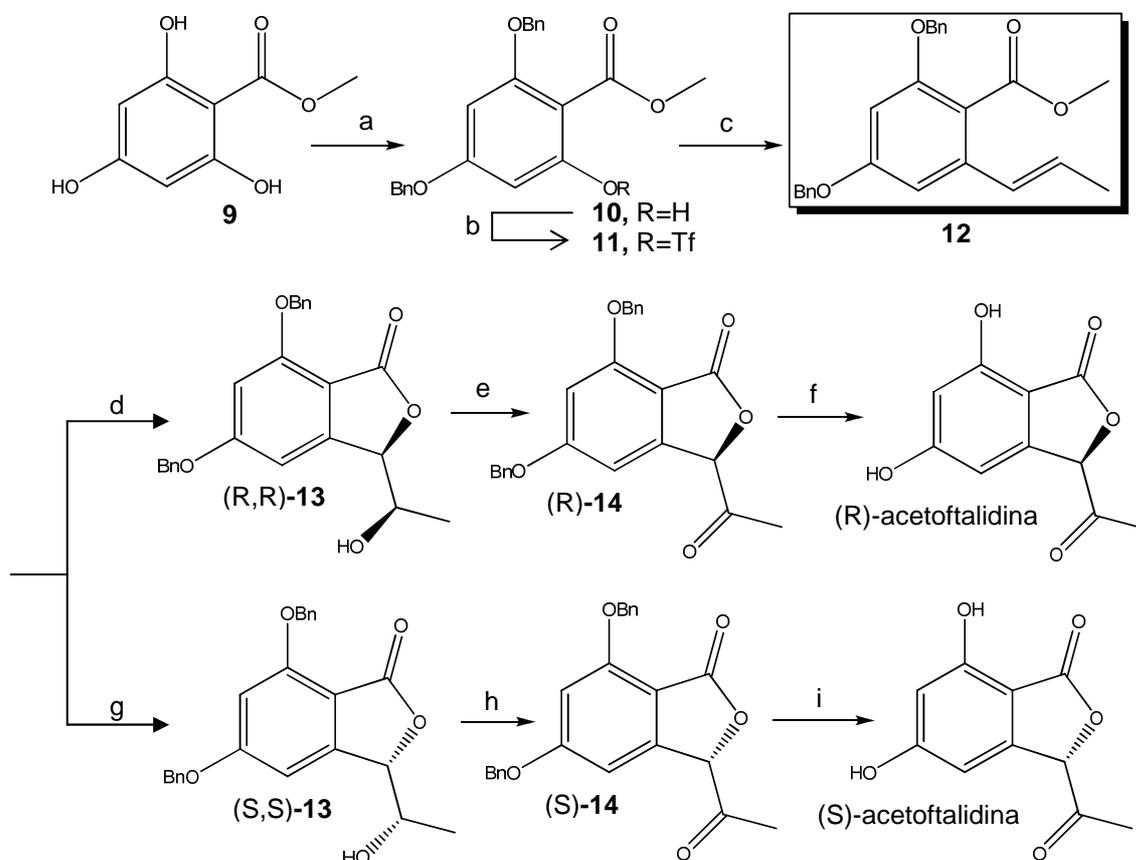
**Reagentes e condições:**(a) TBSCl, imidazol, DMF; (b) i. LDA (1 eq.), THF; ii. AcN(OMe)Me (2 eq.), 93%; (c) NaH, *t*-BuOH, tolueno, 75%; (d) TBAF, THF, 92%; (e) Ac<sub>2</sub>O, piridina, 94%; (f) AMCPB. CHCl<sub>3</sub>: (a) i. HCl diluído (1 ea.). THF: ii. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ea.). MeOH. 22% (com base em 7):

**Esquema 2.** Síntese da acetoftalidina por Mori e Nomoto<sup>20</sup>

Ainda nesta perspectiva, mas focados na configuração do estereocentro da acetoftalidina, Watanabe e colaboradores realizaram a síntese dos enantiômeros *R* e *S* da acetoftalidina.<sup>28</sup> Partindo do composto **9**, os autores obtiveram **10** como produto majoritário que, ao ser tratado com anidrido trifluorometanossulfônico, resultou em **11**. O acoplamento do composto 11 com tributil-1-propenil estanho (1:1 mistura *E/Z*) forneceu o alceno **12** de configuração *E* como produto majoritário que pode ser utilizado para obtenção dos intermediários enantioméricos (*S,S*)-**13** e (*R,R*)-**13**, divergindo a rota

<sup>28</sup>Watanabe, H.; Uchida, K.; Kitahara, T.; *Heterocycle*, **1997**, *46*, 45.

sintética no sentido dos isômeros (*S*) e (*R*) da acetoftalidina conforme apresentado no esquema 3.



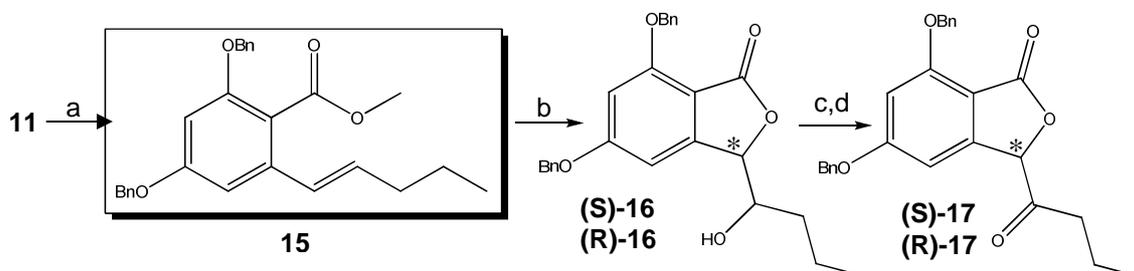
**Reagentes e condições:** (a) BnBr (2.1 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaI, DMF, 47%; (b) Tf<sub>2</sub>O, piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 77%; (c) CH<sub>3</sub>CH=CHSnBu<sub>3</sub> (mistura E/Z, 1,7 eq.), Pd(0)[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, LiCl, THF, 59%; (d) AD-mix-β, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O, 75%; (e) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 91%; (f) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>-C 10%, AcOEt, 79%; (g) AD-mix-α, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O, 79%; (h) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99%; (i) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>-C 10%, AcOEt, 87%.

**Esquema 3.** Síntese dos enantiômeros da acetoftalidina por Watanabe e colaboradores.<sup>21</sup>

Com o estabelecimento da metodologia para a síntese dos enantiômeros da acetoftalidina (Esquema 3), Uchida e colaboradores<sup>29</sup> reportaram, em 1998, os resultados obtidos para a atividade inibitória do ciclo celular de células mamárias cancerígenas (FM3A) de espécies de rato para os enantiômeros da acetoftalidina e seus análogos **16** e **17** (Esquema 4). Tanto a acetoftalidina racêmica (obtida pelo metabólito natural da colônia de fungos. Esquema 1) como os enantiômeros sintéticos apresentaram inibição do estágio G2/M do ciclo celular, fato este não observado para os análogos **16**. No entanto, os

<sup>29</sup>Uchida, K.; Watanabe, H.; Usui, T.; Osada, H. Kitahara, T.; *Heterocycle*, **1998**, *48*, 2049.

isômeros **17** demonstraram maior efetividade ao inibir completamente o crescimento celular ao ser empregado na forma racêmica. Estes resultados apontam para necessidade do grupo carbonílico para a atividade inibitória apresentada frente ao tipo de câncer estudado.



**Reagentes e condições:**(a)  $\text{Me}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHSnBu}_3\text{O}_3$ ,  $\text{Pd}(0)[\text{PPh}_3]_4$ ,  $\text{LiCl}$ , THF, 88%; (b)  $\text{OsO}_4$ , NMO, *t*-BuOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , 82%; (c) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 91%; (d)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$  10%, AcOEt, 75%.

**Esquema 4.** Síntese de análogos da acetoftalidina por Uchida e colaboradores<sup>22</sup>

O núcleo ftalidínico, também conhecido como isobenzofuranona, é constituído por uma  $\gamma$ -lactona fundida ao benzeno. Estes heterociclos tem despertado o interesse de grupos de pesquisa devido sua variada atividade biológica, tais como agente antioxidante (**18**),<sup>30</sup> inibição de linhagens celulares cancerígenas (**19** e **20**),<sup>31</sup> anticonvulsivos<sup>32</sup> (**21**) e antagonistas  $\alpha_1$ -adrenoreceptores (**22**).<sup>33</sup> (Figura 6).

Uma análise mais cuidadosa das rotas sintéticas apresentadas anteriormente (Esquemas 2, 3 e 4), revela a necessidade de uma olefina como intermediário chave para posterior formação do anel lactônico. A formação deste intermediário chave pode ser alcançada, como nos exemplos anteriores, com transformações químicas baseadas na reatividade do carbono benzílico. A presença de carbono benzílico nos componentes fenólicos do LCC, somados

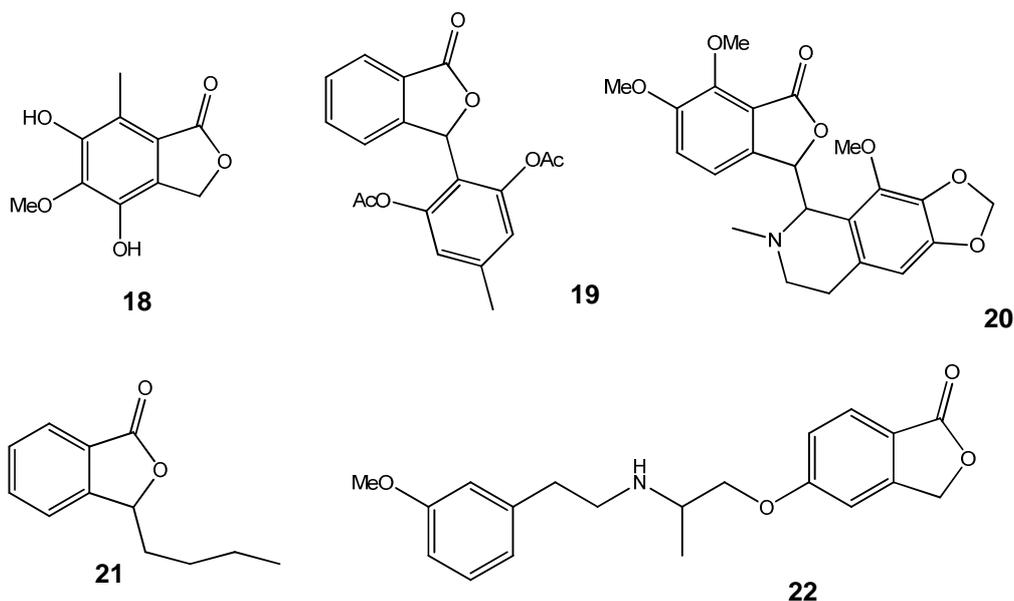
<sup>30</sup> Huang, X.Z.; Zhu, Y.; Guan, X.-L.; Tian, K.; Guo, J.-M.; Wang, H.-B.; Fu, G.-M.: *Molecules*, **2012**, *17*, 4219.

<sup>31</sup> (a) Teixeira, R. R.; Bressan, G. C.; Pereira, W. L.; Ferreira, J. G.; Oliveira, F. M.; Tomaz, D. C.: *Molecules*, **2013**, *18*, 1881. (b) Tobias, Z. J.; Sayantani, R.; Nancy, E. M.; Slava, Z.; Christian, S.; Herbert, W.: *Chem. BioChem.* **2013**, *14*, 295.

<sup>32</sup> Cardozo, J.A.; Braz-Filho, R.; Rincón-Velandia, J.; Guerrero-Pabón, M.F.: *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.* **2005**, *34*, 69.

<sup>33</sup> Zhang, S.; Wang, C.; Jiang, Z.; Ni, P.; Zhou, J.; Xi, B.; Chen, W.: *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 96.

ao seu baixo custo e elevada abundância, representa uma alternativa extremamente atraente para a síntese de novos compostos ftalidínicos.

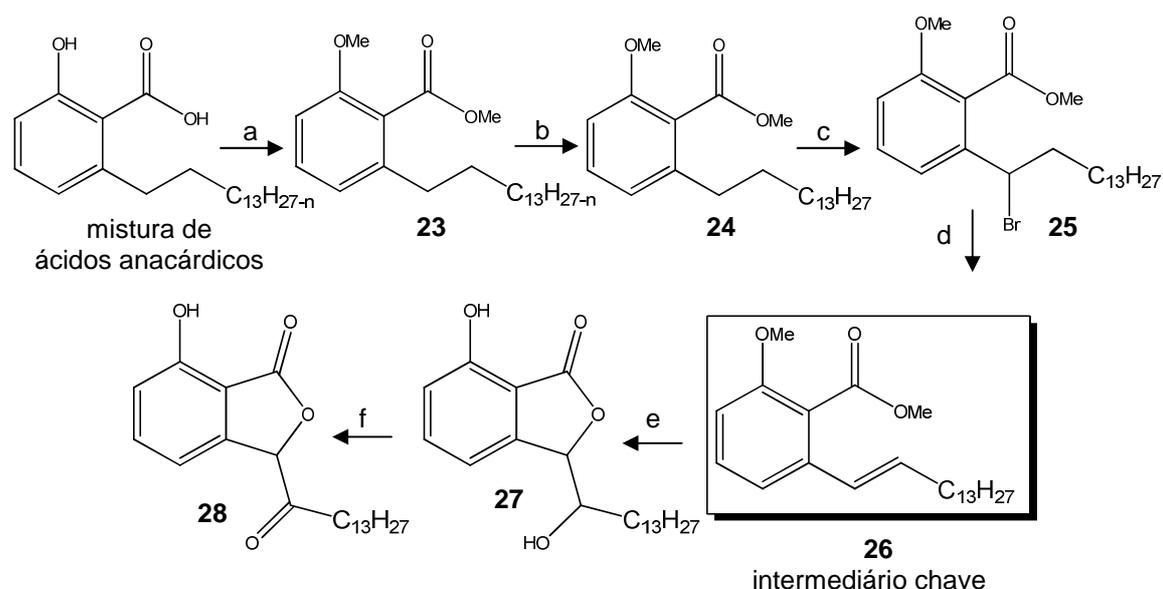


**Figura 6.** Ftalidinas com atividade biológica diversificada.

Neste sentido, nosso grupo de pesquisa<sup>34</sup> tem desenvolvido metodologias e procedimentos voltados para a obtenção sistemática de novos compostos ftalidínicos. Em publicação recente,<sup>35</sup> Logrado e colaboradores reportaram a síntese e a avaliação da atividade inibitória para dois novos análogos da acetoftalidina planejados a partir da mistura de ácidos anacárdicos, o componente majoritário do LCC *in natura*. Inicialmente, realizou-se a proteção dos grupos fenol e ácido carboxílico da mistura de ácidos anacárdicos seguida da hidrogenação catalítica da cadeia lateral para obtenção do composto **24**. A obtenção do intermediário chave (**26**) foi precedida pela inserção do bromo na posição benzílica, por um mecanismo radicalar com NBS, e sua posterior eliminação. A reação de **26** com AMCPB forneceu o composto **27** que, ao ser tratado em condições de oxidação com o reagente de Jones, forneceu o composto **28** (Esquema 5).

<sup>34</sup>GISCO - Grupo de Isolamento e Síntese de Compostos Orgânicos, Plataforma Diretórios de Grupo CNPQ (<http://lattes.cnpq.br/>).

<sup>35</sup>Logrado, L. P. L.; Santos, C. O.; Romeiro, L. A. S.; Costa, A. M.; Ferreira, J. R. O.; Cavalcanti, B. C.; Moraes, O. M.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; Santos, M. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3480.



**Reagentes e condições:** (a) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, refluxo, 94%; (b) H<sub>2</sub>, Pd/C 10%. 60 psi, t.a. 96%; (c) NBS, peróxido de benzoíla, benzeno, refluxo, 96%; (d) DBU, refluxo em benzeno, 96%; (e) AMCPB, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a. 98%; (f) CrO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc., t.a. 93%.

**Esquema 5.** Análogos da acetofalidina sintetizados por Logrado e colaboradores.<sup>35</sup>

Os intermediários e produtos finais obtidos foram submetidos a testes de inibição com linhagens de células cancerígenas do tipo HL-60 (leucemia), SF295 (glioblastoma) e MDA-MB434 (melanoma), utilizando-se a doxorubicina (Doxolem®) como referencia. Como mostrado na Tabela 2, apesar de apresentarem atividade inibitória inferior a doxorubicina, os resultados obtidos são significativos e, na diferenciação entre células sadias/cancerígenas, os compostos **27** e **28** apresentam considerável seletividade no teste com PBMC (células sanguíneas periféricas mononucleares).

**Tabela 2.** Atividade inibitória dos compostos **27** e **28** em linhagens de células cancerígenas

Composto	IC <sub>50</sub> µg.mL <sup>-1</sup>			
	HL-60 <sup>[a]</sup>	SF295 <sup>[b]</sup>	MDA-MB435 <sup>[c]</sup>	PBMC <sup>[d]</sup>
<b>27</b>	21,00	>25	12,27	>25
<b>28</b>	3,24	10,09	8,70	14,51
Doxorubicina <sup>[e]</sup>	0,02	0,04	0,03	0,96

[a] Leucemia; [b] Glioblastoma; [c] Melanoma; [d] Teste de seletividade para células normais; [e] Referência.

Os dados obtidos por Logrado e colaboradores, tanto para a síntese como para a atividade biológica, demonstram a viabilidade e a necessidade de ampliação dos estudos voltados à série de compostos fitalidínicos. Com base nessa constatação, este trabalho tem por objetivo a síntese de análogos dos compostos **27** e **28** com cadeia lateral menor e funcionalizada.

## 1.4. Indolinonas: Candidatos Inibidores da Acetilcolinesterase (AChEI) com Base no Donepezil®

Os trabalhos de Bayer e colaboradores,<sup>36</sup> na segunda metade do séc. XIX, resultaram na identificação estrutural do núcleo indolinona, também conhecido por oxindol. Este heterociclo consiste em uma lactona de cinco membros fundida ao benzeno (Figura 7).

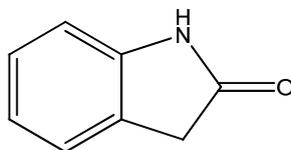


Figura 7. Estrutura da indolinona.

Compostos indolinônicos apresentam amplo espectro de atividades podendo, mais recentemente, ser encontrado na literatura estudos visando sua utilização como, por exemplo, no combate ao HIV (**29**),<sup>37</sup> em distúrbios alimentares e obesidade (**30**),<sup>38</sup> doenças fibróticas (**31**),<sup>39</sup> atividade anti câncer<sup>40</sup> (**32**) e produção de células solares (**33**).<sup>41</sup> (Figura 8)

Atualmente, as indolinonas tem despertado especial interesse devido seu potencial caráter terapêutico no combate aos diversos tipos de câncer, sendo o Sunitinib® (**34**) o primeiro medicamento a ser aprovado pela USFDA,

<sup>36</sup> (a) Bayer, A.: *Ber.* **1868**, 1, 17. (b) Bayer, A.: *Ber.* **1878**, 11, 582. (c) Bayer, A.; Knop, C. A.: *Ann.* **1866**, 140, 1.

<sup>37</sup> Maass, G.; Immendoerfer, U.; Koenig, B.; Leser, U.; Mueller, B.; Goody, R.; Pfaff, E.: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1993**, 2612.

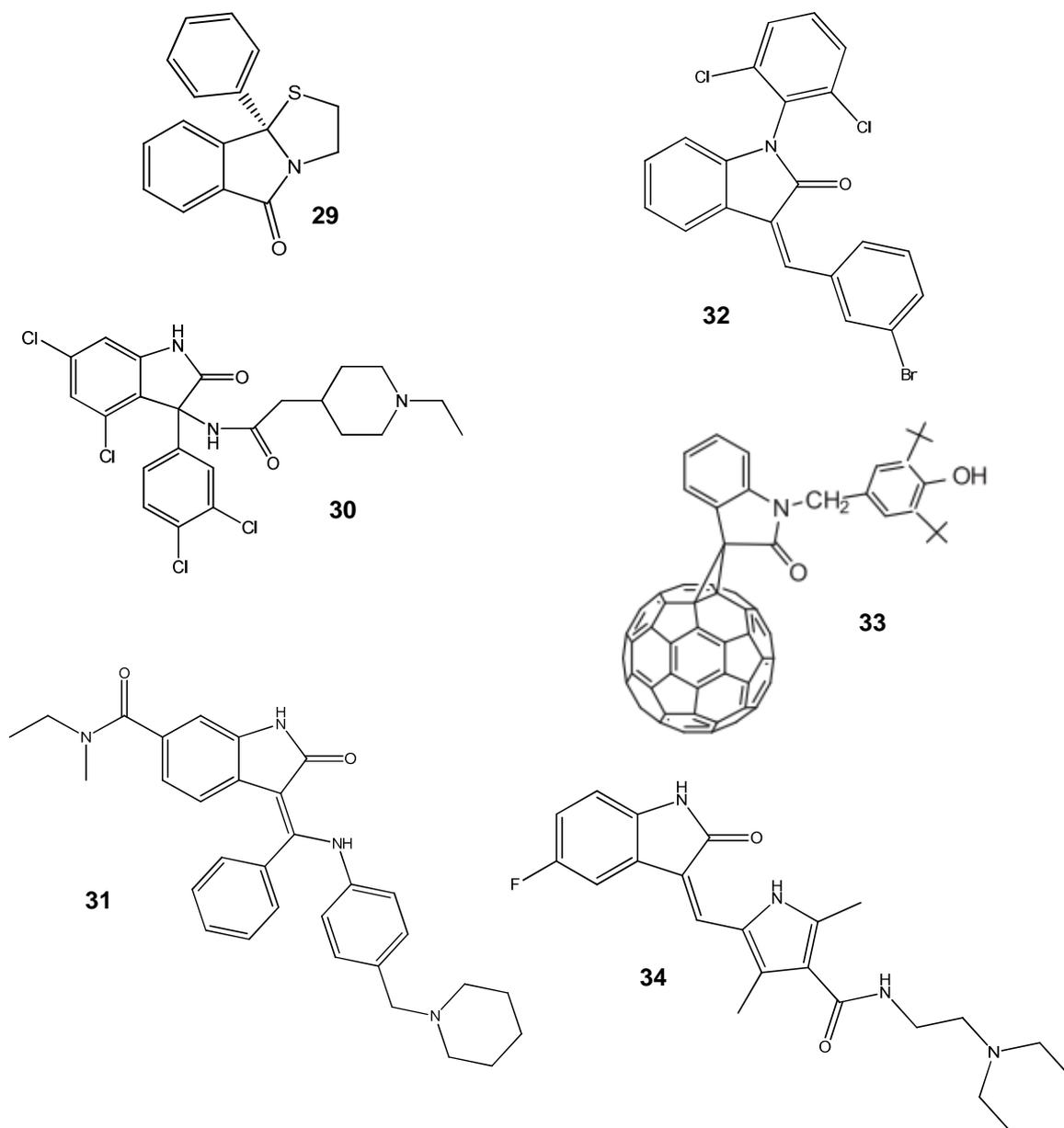
<sup>38</sup> Puleo, L.; Marini, P.; Avallone, R.; Zanchet, M.; Bandiera, S.; Baroni, M.; Croci, T.: *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 5623.

<sup>39</sup> (a) Roth, G. J.; Heckel, A.; Brandl, T.; Grauert, M.; Hoerer, S.; Kley, J. T.; Schnapp, G.; Baum, P.; Mennerich, D.; Schnapp, A.; Park, J. E.: *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7287. (b) Roth, G. J.; Heckel, A.; Colbatzky, F.; Handschuh, S.; Kley, J.; Lehmann-Lintz, T.; Lotz, R.; Tontsch-Grunt, U.; Walter, R.; Hilberg, F.: *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 4466.

<sup>40</sup> Manvar, A.; Bavishi, A.; Loriya, R.; Jaggi, M.; Shah, A.: *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 3076.

<sup>41</sup> Valitov, M. I.; Romanova, I. P.; Gromchenko, A. A.; Shaikhutdinova, G. R.; Yakhvarov, D. G.; Bruevich, V. V.; Dyakov, V. A.; Sinyashin, O. G.; Paraschuk, D. Y.: *Sol. Energ. Mat. Sol. Cells.* **2012**, 103, 48.

em 2006, no tratamento de carcinoma renal<sup>42</sup>. Desde então, outros compostos análogos a esta indolinona estão em fase clínica de teste.<sup>43</sup>



**Figura 8.** Indolinonas que apresentam utilidade diversificada.

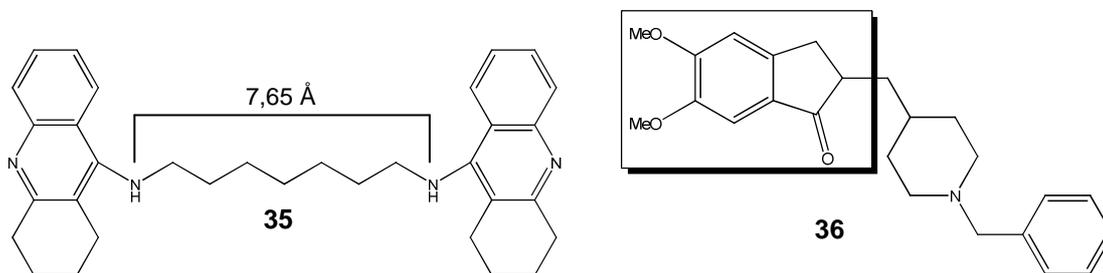
Outra potencialidade de aplicação das indolinonas consiste no tratamento da Doença de Alzheimer (DA). Batizada com o nome de seu descobridor, Alois Alzheimer, manifesta-se como processo degenerativo

<sup>42</sup> Chow, L.Q.; Eckhardt, S.G.: *J. Clin. Oncol.*, **2007**, 25, 884.

<sup>43</sup> Prakash, C.R.; Raja, S.: *Mini Rev. Med. Chem.* **2012**, 12, 98.

progressivo das funções psicomotoras e cognitivas.<sup>44</sup> A doença causa a morte de células nervosas e perda de tecido cerebral, o que, ao longo do tempo, reduz drasticamente o tamanho do cérebro, afetando quase todas as suas funções.

Apesar de não possuir cura ou forma efetiva de se restabelecer os processos de degradação neural, os pacientes acometidos pela DA encontram como alternativa clínica tratamentos voltados ao controle ou retardo da evolução degenerativa. Interferindo nos processos de regulação dos níveis de transmissores nas sinapses neural, especificamente da acetilcolina, o tratamento consiste, do ponto de vista bioquímico,<sup>45</sup> na inibição reversível da acetilcolinesterase (AChE), enzima responsável pela hidrólise da acetilcolina, evitando, assim, a diminuição da sua concentração nas fendas sinápticas. Atualmente, os inibidores da acetilcolinesterase (AChEI) mais eficazes disponíveis para o tratamento da DA são o dímero da tacrina (**35**) - Cognex®, IC<sub>50</sub> = 0,40-0,66 nM, que devido considerável atividade hepatotóxica possui restrições ao uso, e o donepezil® (**36**) - Aricept®, IC<sub>50</sub> = 8nM. (Figura 9).



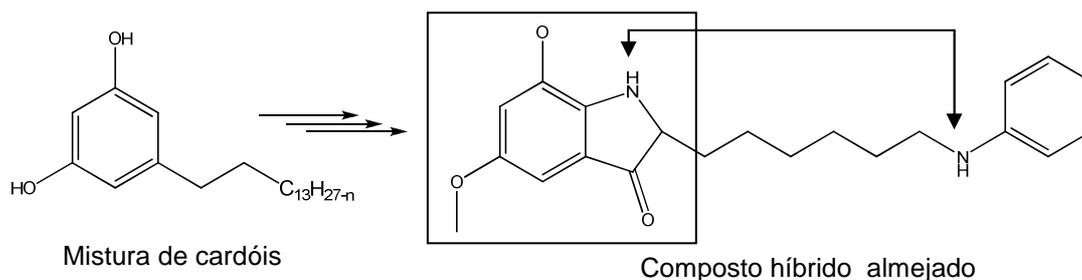
**Figura 9.** Estrutura do dímero da tacrina (ênfase na distância entre os átomos de nitrogênio) e do donepezil (ênfase na subunidade indanona).

Na perspectiva do desenvolvimento de compostos heterociclos com potencial atividade AChEI, nosso grupo de pesquisa, tendo como modelo para a racionalização do novo composto parte da estrutura do donepezil e do dímero da tacrina, iniciou estudos metodológicos para a síntese de um híbrido com

<sup>44</sup> Júnior, C. V.; Bolzani, V. S.; Furlan, M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Quím. Nova*, **2004**, *27*, 655.

<sup>45</sup> (a) Francis, P. T.; Palmer, A. M.; Snape, M.; Wilcock, G. K.; *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **1999**, *66*, 137. (b) Gooch, M. D.; Stennett, D. J.; *Am. J. Health Syst. Pharm*, **1996**, *53*, 1545. (c) Rufani, M.; Filocamo, L.; Lappa, S.; Maggi, A.; *Drugs in the Future*, **1997**, *22*, 397. (d) Tabarrini, O.; Cecchetti, V.; Temperini, A.; Filipponi, E.; Lamperti, M. G.; Fravolini, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2921.

características semelhantes aos compostos mencionados, utilizando como material de partida a mistura de cardóis provenientes do LCC (Esquema 6).<sup>46</sup> Apesar dos avanços anteriormente obtidos não terem sido suficientes para a determinação estrutural do composto desejado, os dados gerados foram satisfatórios o bastante para estimular a retomada deste projeto e tentar a conclusão da rota sintética proposta.



**Esquema 6.** Estrutura das indolinonas almejadas partindo da mistura de cardóis.

<sup>46</sup> Vieira, T. S.; Estudos Visando a Síntese de Novos Derivados do LCC com Potencial Atividade no tratamento da Doença de Alzheimer. Dissertação de Mestrado – Instituto de Química – Universidade de Brasília, **2007**.

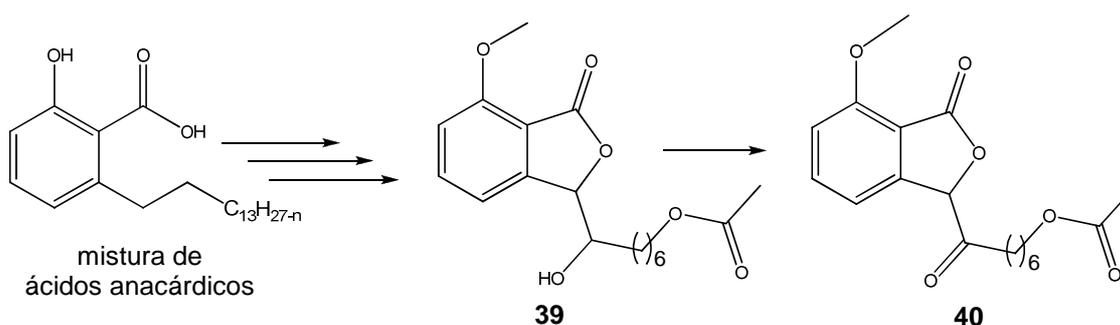
## 2. Proposta de Trabalho

### 2.1. Objetivo Geral

Partindo de matéria-prima natural abundante no país (LCC) e objetivando a produção de novas moléculas com potencial atividade biológica, este trabalho visa, de forma geral, contribuir para o desenvolvimento e geração de compostos heterociclos que possibilitem novas alternativas frente à crescente demanda por tratamentos mais eficazes no combate a doenças como câncer e Alzheimer.

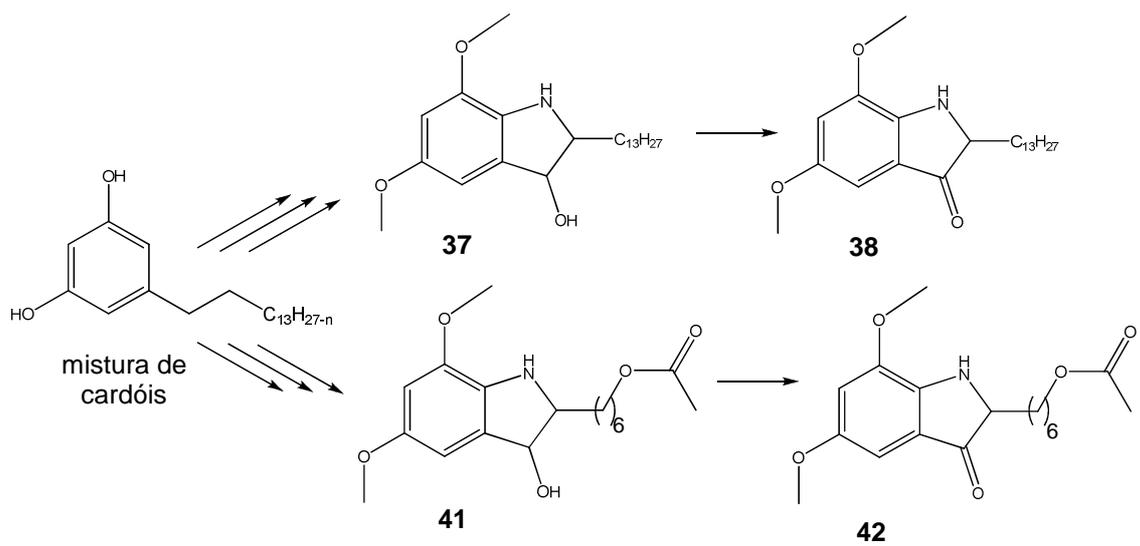
### 2.2. Objetivos Específicos

Com base em estudos utilizando a mistura de ácidos anacárdicos do LCC *in natura* para preparação de heterociclos ftalidínicos, o presente trabalho pretende dar continuidade a esta linha de pesquisa visando à síntese de novos heterociclos, análogos à acetoftalidina (Esquema 7), para posterior investigação de suas atividades biológicas frente às linhagens de células cancerígenas.



**Esquema 7.** Estrutura das ftalidinas almeçadas a partir da mistura de ácidos anacárdicos proveniente do LCC *in natura*.

Com a retomada dos estudos sintéticos visando à síntese da indolinona (Esquema 8) a partir da mistura de cardóis, espera-se a conclusão da rota sintética anteriormente proposta para o respectivo composto.

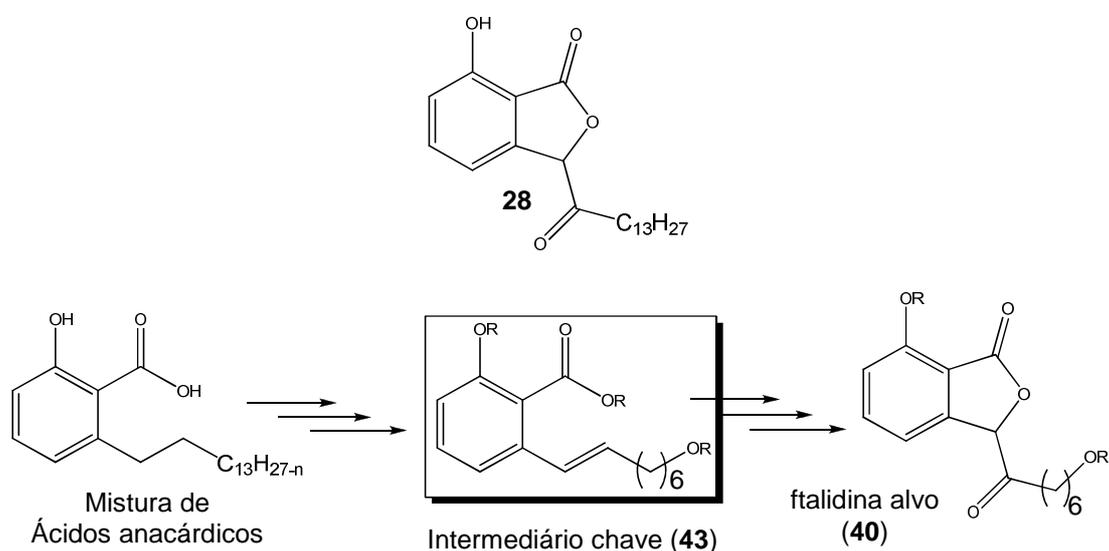


**Esquema 8.** Estrutura das indolinonas almeçadas a partir da mistura de cardóis.

## 2.3. Metodologia

### 2.3.1. Síntese dos Análogos da Acetofalidina

Conforme ressaltado anteriormente, a obtenção de um intermediário chave olefínico parece ser o fator de viabilidade para uma proposta sintética que possa levar a obtenção das acetofalidinas. Utilizando-se da proposta anteriormente estabelecida por nosso grupo este trabalho objetiva a síntese de um análogo do composto **28**, a partir da mistura de ácidos anacárdicos provenientes do LCC (Esquema 9) e sua posterior avaliação biológica.



**Esquema 9.** Proposta de intermediário chave para obtenção da ftalidina alvo **40**.

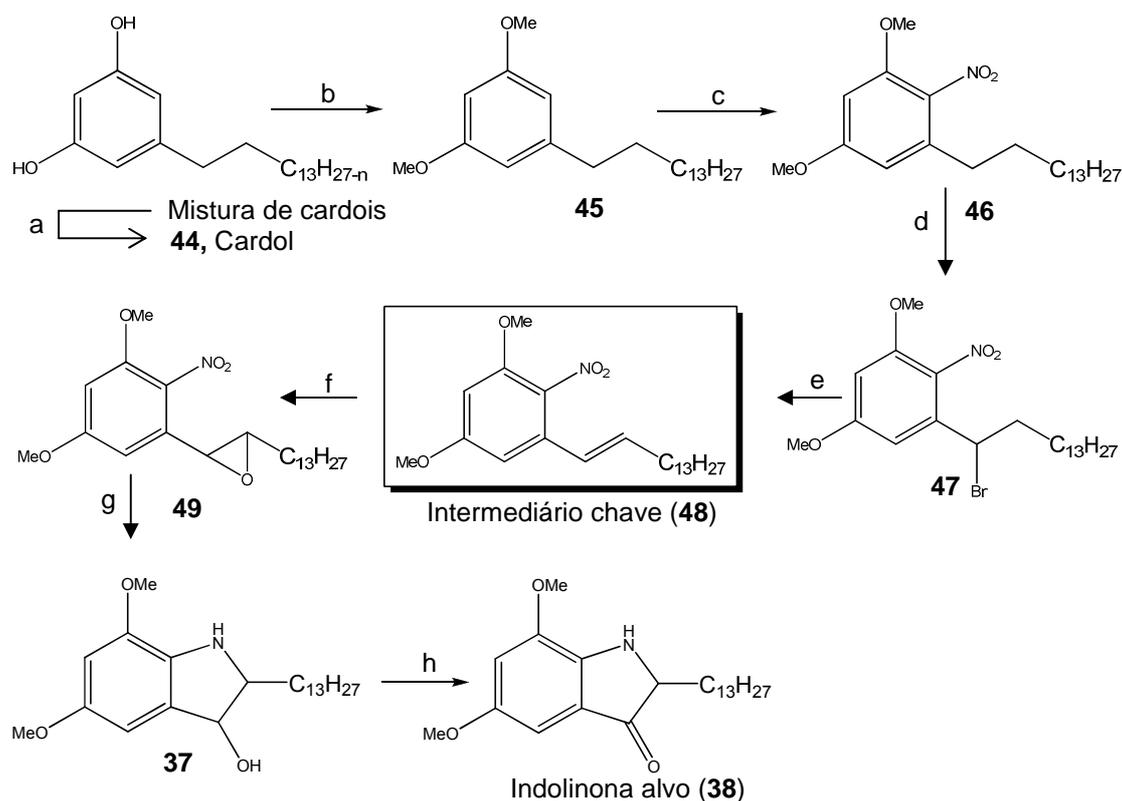
A obtenção e caracterização da ftalidina **28** estimularam a necessidade de ampliação e investigação dessa série de compostos por nosso grupo de pesquisa. Utilizando-se das insaturações contidas na cadeia lateral da mistura de ácidos anacárdicos, os novos compostos foram planejados de modo a serem análogos de cadeia reduzida (C8) e funcionalizada do composto **28**.

Assim, optou-se pela realização da clivagem oxidativa da cadeia lateral em C8, da mistura de ácidos anacárdicos, para obtenção do respectivo ácido de cadeia menor e funcionalizada. De posse deste intermediário, a seqüência reacional consiste na exploração da reatividade do carbono benzílico para introdução da ligação dupla conjugada ao anel aromático para obtenção do

intermediário chave proposto. A formação do anel lactônico foi planejada com base na conversão da ligação dupla em um epóxido com posterior abertura pelo grupo éster na posição *orto* à cadeia lateral fornecendo a ftalidina **39** que, após tratamento oxidativo, poderá fornecer o composto **40**.

### 2.3.2. Síntese da Indolinona

Partindo da mistura de cardóis obtidas do LCC *in natura*, espera-se a obtenção do intermediário chave e, de posse deste, dar continuidade a rota sintética previamente proposta (Vieira, 2007) conforme apresentado no esquema 10.



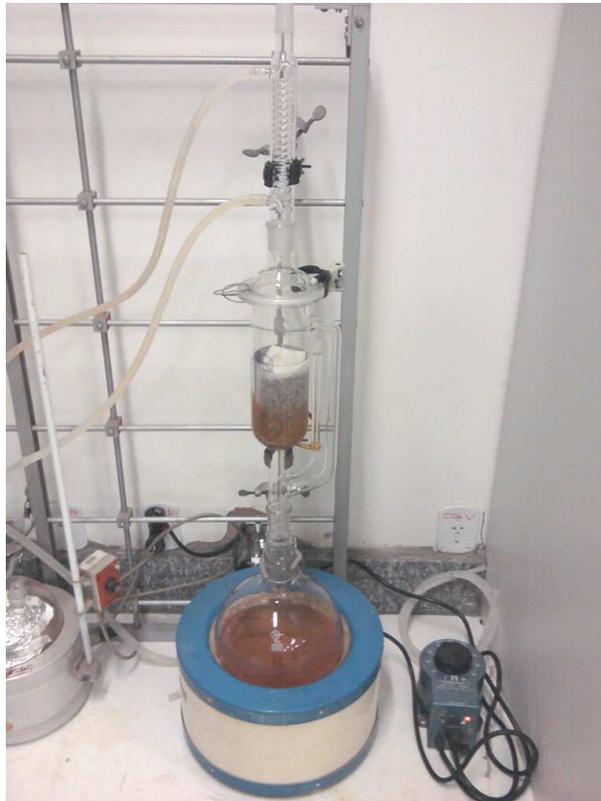
**Reagentes e condições:** (a) Pd/C 10%, EtOH, H<sub>2</sub> 60 psi; (b) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, refluxo; (c) HNO<sub>3</sub>/AcOH (1:1), banho gelo-sal; (d) NBS, peróxido de benzoíla, CCl<sub>4</sub>, refluxo; (e) DBU, tolueno, refluxo; (f) MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10%), NaHCO<sub>3</sub>, AMCPB, banho de gelo; (g) Fe<sup>0</sup>, EtOH-H<sub>2</sub>O, AcOH, HCl conc.; (h) CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.

Esquema 10. Proposta sintética para obtenção das indolinonas **37** e **38**.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1. Obtenção do LCC e Separação de Seus Constituintes

Para obtenção da matéria-prima, LCC *in natura*, optou-se pela extração contínua em aparelhagem Soxhlet (Figura 10), com etanol comercial (92,8 INPM) como solvente. As castanhas foram cortadas de forma longitudinal, para retirada de suas amêndoas (Figura 2, pag. 8) e fragmentadas em tamanhos menores para a extração do seu líquido.



**Figura 10.** Extração em Soxhlet para obtenção do LCC *in natura* (fonte: arquivo pessoal).

Este procedimento foi realizado três vezes, em diferente escala, com o objetivo de obter material em quantidade satisfatória para os procedimentos seguintes e para avaliação média da quantidade de LCC presente. Os dados obtidos estão apresentados na Tabela 3.

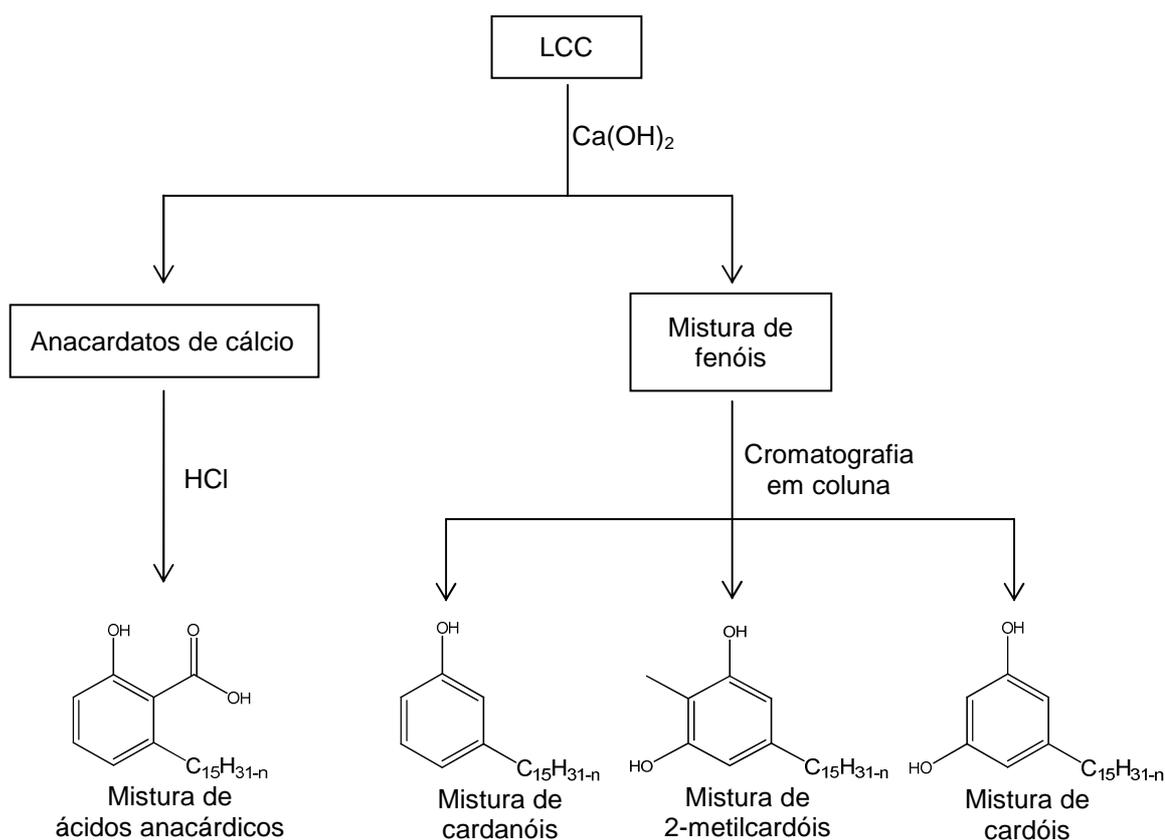
**Tabela 3.** Resultados obtidos para a extração do LCC.

Entrada	Massa do fruto (g)	Massa das cascas (g)	LCC g (%) <sup>[a]</sup>
1	221,2	154,3	56,20 (36,4)
2	740,1	523,1	201,1 (38,4)
3	338,0	235,6	84,70 (35,9)

[a] Rendimento calculado com base na massa da castanha.

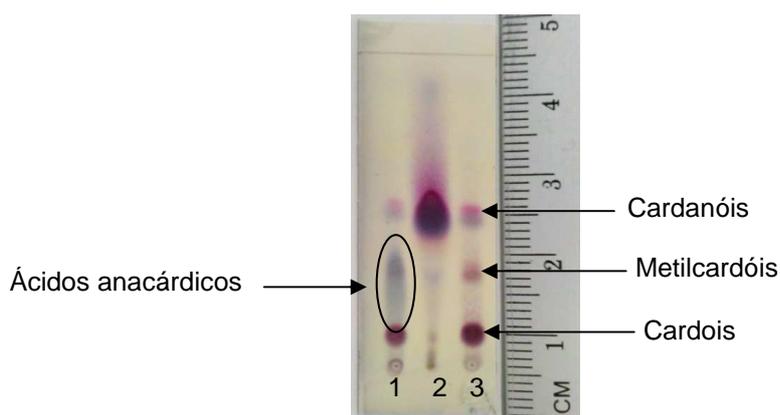
A utilização de método Soxhlet, para obtenção do LCC *in natura*, mostrou-se eficiente, mesmo ao se utilizar escala variada, ao fornecer quantidades de LCC equivalentes aos valores relatados na literatura, 25% em massa do fruto. (Paramashivappa e colaboradores).<sup>9</sup>

Após a obtenção do LCC *in natura*, foram iniciados os procedimentos para separação dos seus constituintes fenólicos (Figura 4, pag. 11).



**Figura 4.** Procedimento de separação dos lipídios fenólicos do LCC (Adaptado de: Tyman e colaboradores).<sup>8</sup>

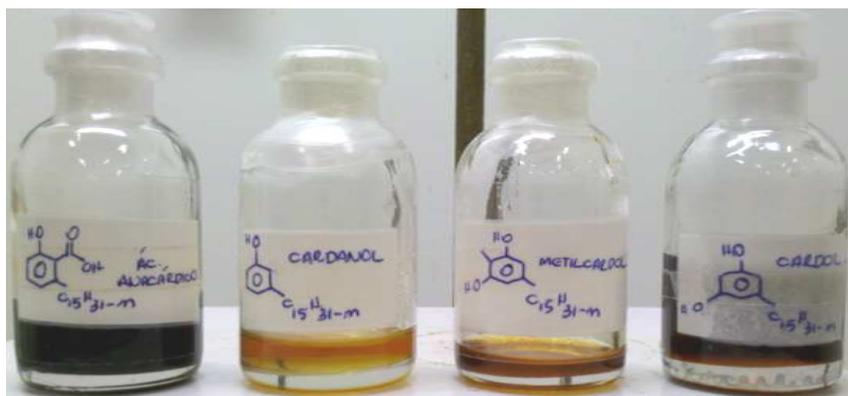
Inicialmente, realizou-se a separação da mistura de ácidos anacárdicos pela adição de  $\text{Ca(OH)}_2$  ao LCC para formação dos anacardatos de cálcio (como precipitado) e sua posterior separação dos demais fenóis. O procedimento consiste na diluição do LCC em metanol à temperatura ambiente seguida de adição, sob agitação, do  $\text{Ca(OH)}_2$ , sendo a solução sobrenadante monitorada por CCD (Figura 11) para verificação da ausência do ácido anacárdico. Após o término da reação, 6 horas, o precipitado obtido foi filtrado.



**Figura 11.** Perfil cromatográfico dos constituintes do LCC *in natura*. 1) LCC *in natura*; 2) LCC técnico; 3) LCC após reação de precipitação dos ácidos anacárdicos. Eluente: acetato de etila em hexano 20% (fonte: arquivo pessoal).

A mistura de fenóis obtida após separação dos ácidos anacárdicos forneceu os demais constituintes fenólicos do LCC *in natura* após ser submetida à cromatografia em coluna. Esta etapa de separação foi realizada utilizando uma coluna cromatográfica de 5 cm de diâmetro; empacotada com 22 cm de sílicagel 60 (0,05 – 0,2 mm) a uma altura de 22 cm; eluída com acetato de etila em hexano nas seguintes concentrações: 7%, 10% e 30% coletada em alíquotas de 50 mL.

Os compostos obtidos, utilizando-se metodologia acima, apresentam-se como líquidos viscosos (óleo) de coloração marrom escura (ácidos anacárdicos), amarelo-claro (cardanóis), amarelo-escuro (metilcardóis) e vinho (cardóis) conforme apresentado na Figura 12.



**Figura 12.** Amostras dos constituintes fenólicos do LCC *in natura* após realização do procedimento de separação. Da esquerda para a direita: ácidos anacárdicos; cardanóis; 2-metilcardóis e cardóis (fonte: arquivo pessoal).

Os valores referentes à obtenção dos constituintes fenólicos do LCC, utilizando a metodologia anteriormente descrita, estão apresentados na Tabela 4. Novamente, os valores obtidos estão em conformidade com os dados apresentados pela literatura, sendo observada uma baixa de, aproximadamente, 20% para os valores referentes à mistura de ácidos anacárdicos, o componente majoritário responsável por 70-80% da massa do LCC.

**Tabela 4.** Resultados da separação dos constituintes fenólicos do LCC *in natura*.

Entrada	LCC (g)	Ácidos anacárdicos g (%)	Cardanóis g (%)	2-Metilcardóis g (%)	Cardóis g (%)
1	10,0	5,66 (56,6)	0,52 (5,21)	0,21 (2,12)	1,48 (14,8)
2	23,5	13,4 (56,9)	1,4 (5,99)	0,629 (2,68)	4,00 (17,0)
3	25,0	13,8 (55,4)	1,38 (5,52)	0,629 (2,51)	4,47 (17,9)

Os procedimentos empregados para a obtenção do LCC *in natura* e posterior separação dos seus constituintes fenólicos mostraram-se satisfatórios e eficientes, tendo em vista sua reprodutibilidade (precisão) e acurácia em relação aos valores descritos na literatura.

Buscando otimizar a etapa de separação em coluna cromatográfica, este procedimento foi repetido até o estabelecimento de parâmetros ideais, considerando a quantidade de material a ser introduzido na coluna (mistura de fenóis) e as variáveis experimentais (altura de sílica, diâmetro da coluna, polaridade do eluente, número e volume das alíquotas coletadas) e, para uma mistura de fenóis com massa entre 25-33 g (previamente diluída em 8 mL do eluente inicial), os seguintes parâmetros foram usados: coluna de 5 cm de diâmetro; empacotada com 22 cm de sílicagel 60 (0,05 – 0,2 mm) e acetato de etila em hexano 7%; recolhimento de alíquotas de 50 mL eluídas com um gradiente de hexano-acetato de etila (7→10→30%).

A análise dos espectros de IV, apesar de indicar a presença dos grupos funcionais das substâncias obtidas (Figura 13), não fornece dados conclusivos para que, sozinha, possa servir para uma determinação efetiva de suas estruturas, bem como a diferenciação entre as mesmas. Para a mistura de ácidos anacárdicos destacam-se os sinais em  $3457\text{ cm}^{-1}$ , referente às hidroxilas fenólica e de ácido carboxílico, e  $1648\text{ cm}^{-1}$  para a carbonila do ácido carboxílico, este último não sendo observado para os demais compostos fenólicos.

Por outro lado, a espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (APT) fornecem dados suficientes para a elucidação estrutural da região aromática de cada produto. Destacando-se o tripleto aparente ( $J = 7,91\text{ Hz}$ ) em 7,37 ppm e os dupletos em 6,87 ( $J = 8,20\text{ Hz}$ ) e 6,78 ( $J = 8,20\text{ Hz}$ ) ppm para os três hidrogênios aromáticos do ácido carboxílico; o tripleto aparente ( $J = 7,47\text{ Hz}$ ) em 7,13 ppm, os dupletos em 6,76 ppm (7,53 Hz) e 6,63 ppm (7,56 Hz) e o simpleto em 6,65 ppm para o cardanol; o simpleto em 6,23 ppm para o 2-metilcardol; e o duplete (2,20 Hz) em 6,25 ppm e o tripleto aparente (2,20 Hz) para o cardol (Figura 14). Na Figura 15 ( $^{13}\text{C}$ ) observam-se os sinais para os carbonos correspondentes aos hidrogênios descritos anteriormente.

Restando apenas a incerteza quanto ao tamanho da cadeia carbônica e a devida confirmação dos sinais referentes aos hidrogênios de dupla ligação e seus respectivos carbonos.

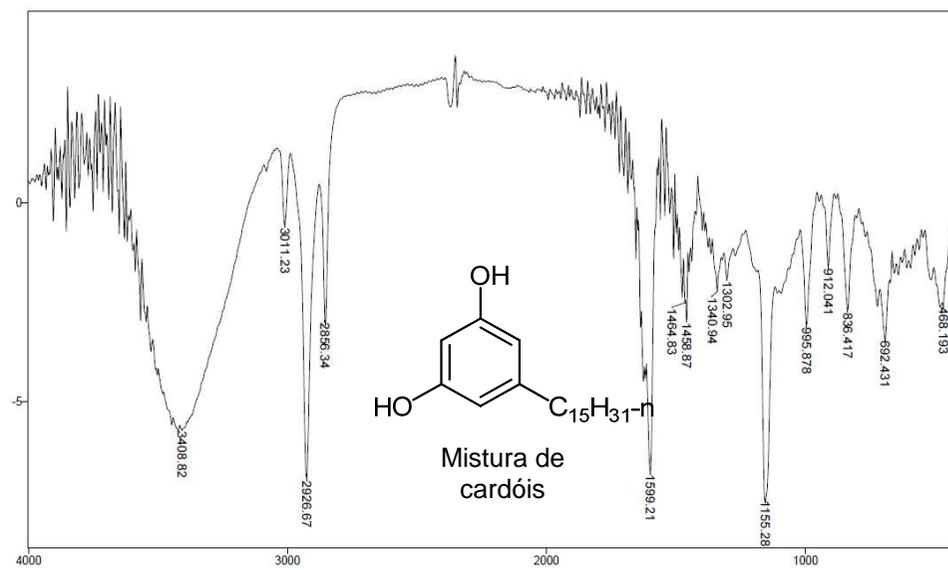
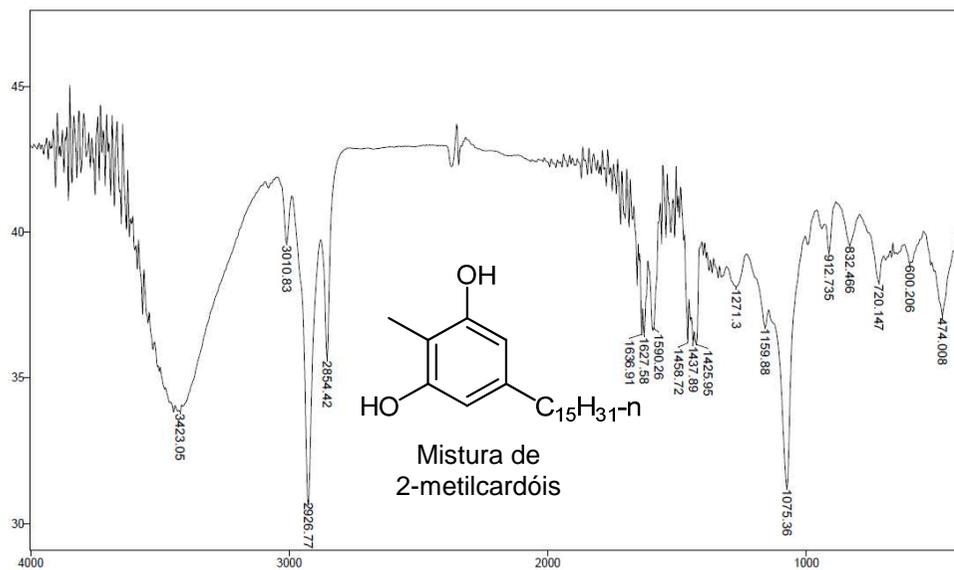
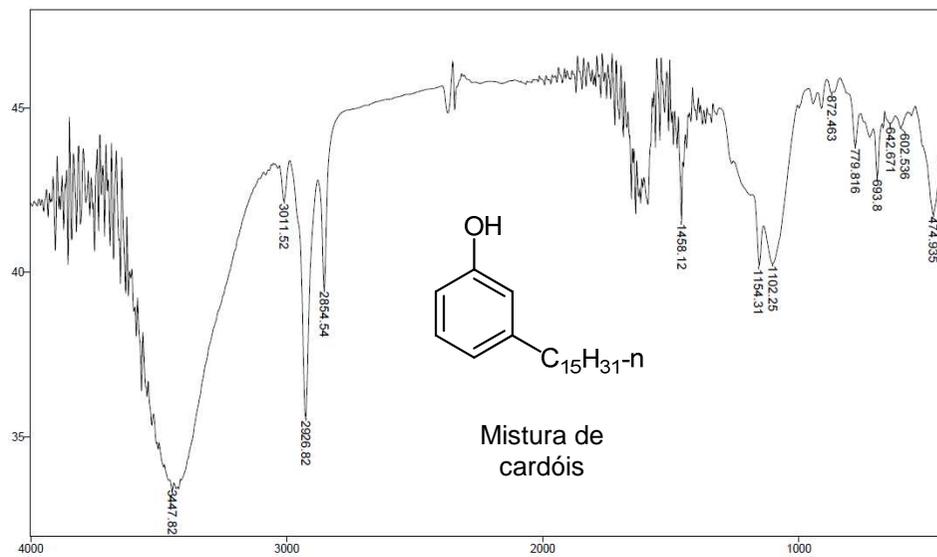
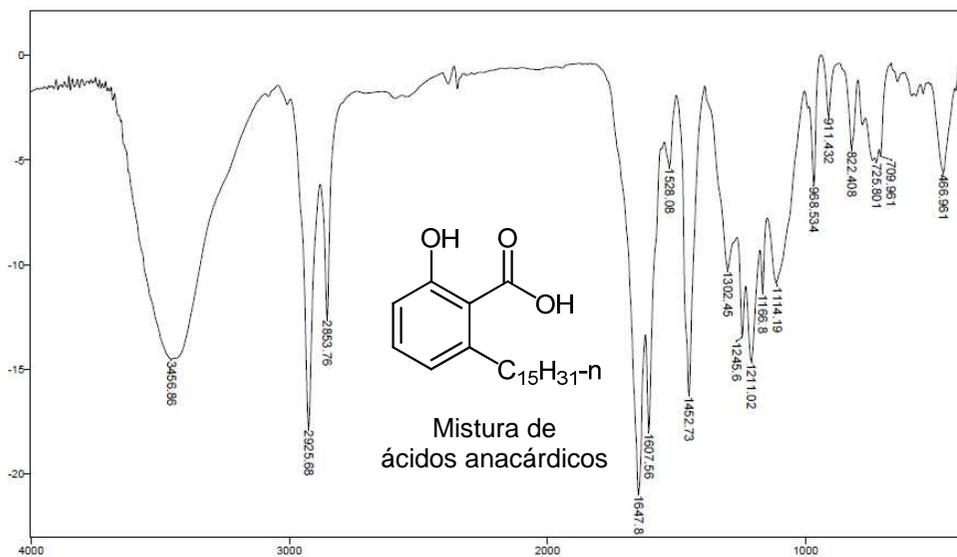
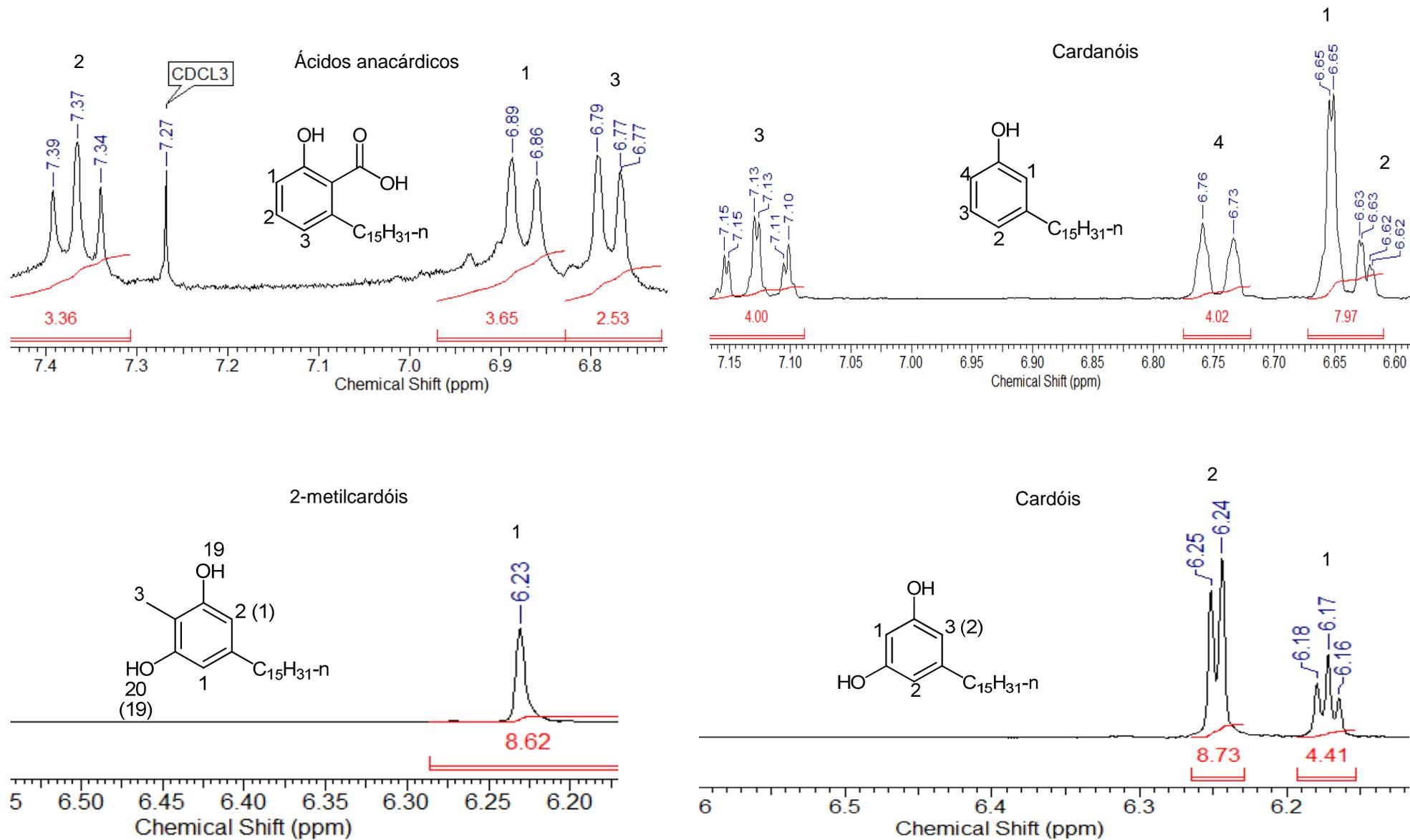


Figura 13. Espectros de IV dos constituintes fenólicos do LCC *in natura*.



**Figura 14.** Espectros de RMN <sup>1</sup>H da região aromática dos constituintes fenólicos do LCC *in natura*.

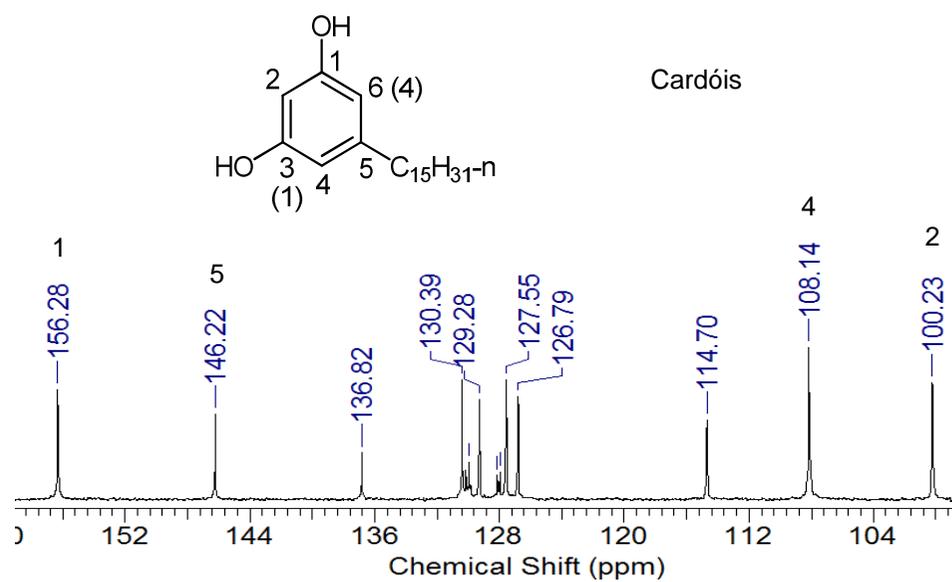
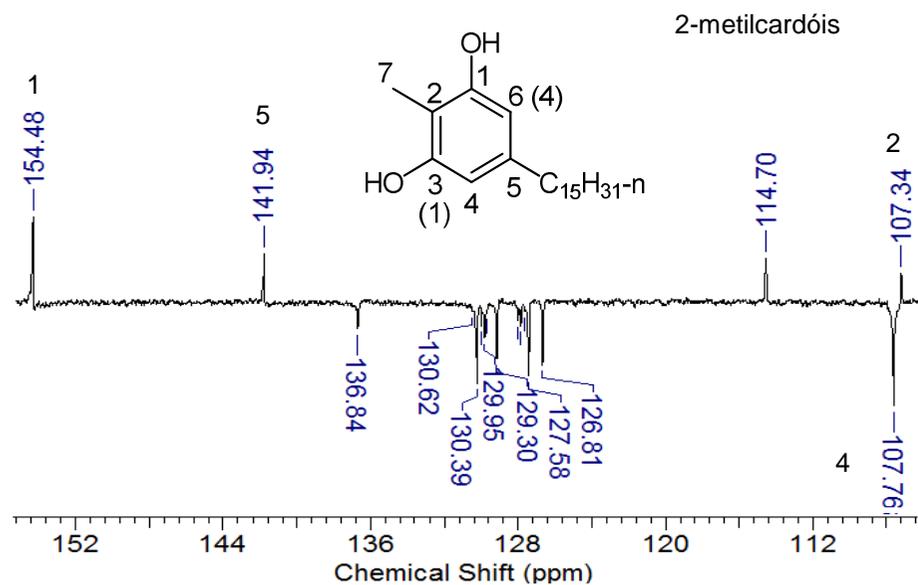
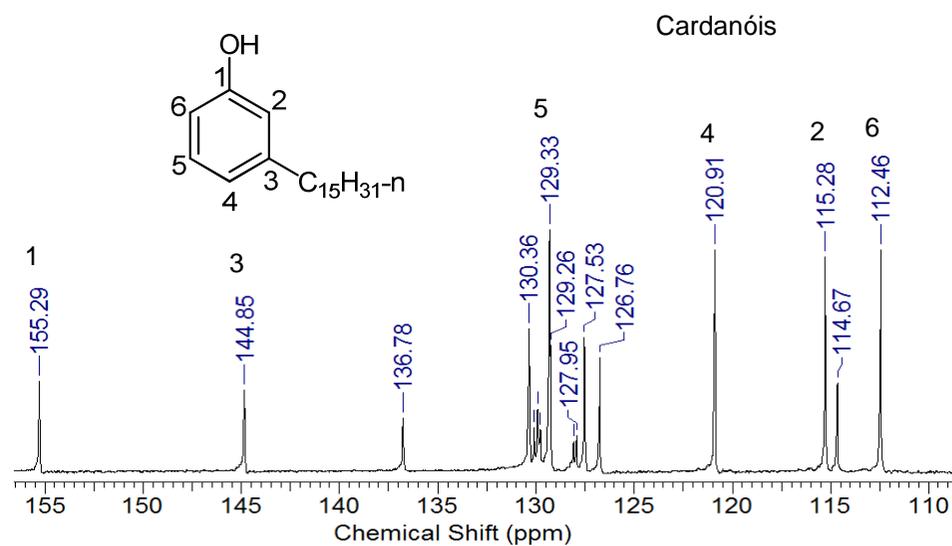
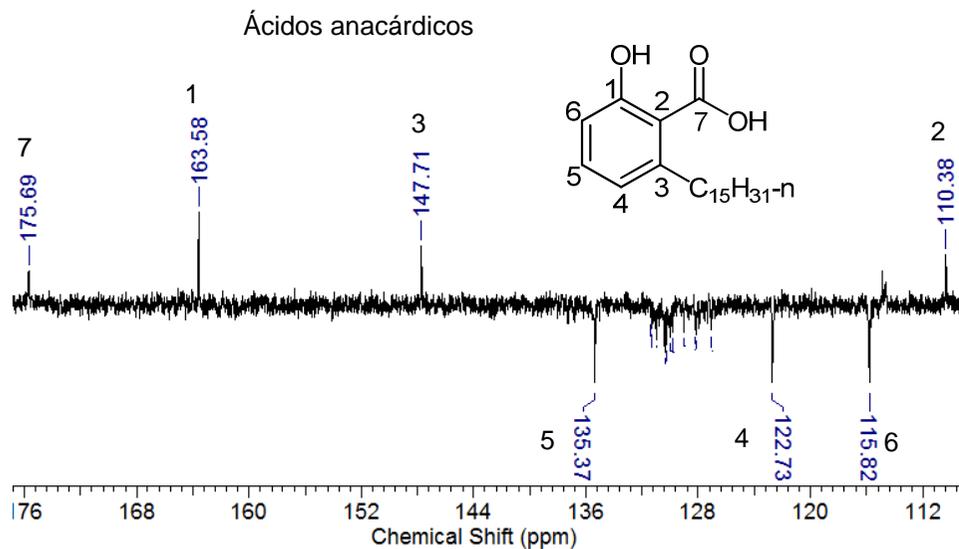
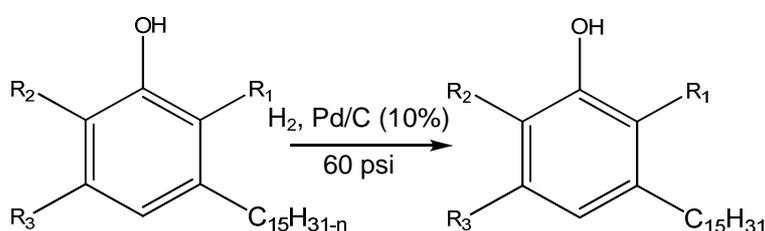


Figura 15. Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  da região aromática dos constituintes fenólicos do LCC *in natura*.

A confirmação estrutural dos produtos obtidos pode ser realizada através da análise comparativa dos espectros da mistura de olefinas com seu respectivo produto saturado, quando submetidos à hidrogenação catalítica, para demonstrar a presença do esqueleto carbônico C15 da cadeia lateral e a confirmação dos sinais da região referente às insaturações.

Em experimentos independentes, todas as misturas de componentes do LCC *in natura* foram reduzidas aos respectivos componentes totalmente saturados por meio da hidrogenação catalítica (Esquema 11) usando um hidrogenador Parr (série 3910).



ácidos anacárdicos:  $R_1 = \text{COOH}$ ;  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ;

cardanóis:  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$ ;

2-metilcardóis:  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = \text{CH}_3$ ;  $R_3 = \text{OH}$ ;

cardóis:  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ;  $R_3 = \text{OH}$ .

**Esquema 11.** Hidrogenação catalítica dos constituintes fenólicos do LCC.

Os dados obtidos para a conversão da mistura de fenóis em seus respectivos compostos saturados encontram-se na Tabela 6. Apesar da presença da cadeia lateral, com uma mistura olefínica não conjugada, apresentar sinais característicos superpostos nas regiões de  $\delta$  (ppm) 4,5 – 6,5 para  $^1\text{H}$  e  $\delta$  (ppm) 100 – 145 para  $^{13}\text{C}$  dificultando a designação exata dos sinais referentes aos compostos insaturados (monoeno, dieno e trieno), esta complicação estrutural não inviabilizou a caracterização dos componentes fenólicos obtidos do LCC *in natura*.

A transformação destes compostos nos respectivos produtos saturados, por hidrogenação catalítica, forneceu informações suficientes para sua adequada caracterização, possibilitando assinalar os sinais de carbonos olefínicos no RMN  $^{13}\text{C}$  da mistura original e a confirmação de que os sinais com  $\delta$  entre 4,5 – 6,5 ppm do RMN  $^1\text{H}$  correspondem aos hidrogênios vinílicos

insaturações. As figuras de 16 a 19 apresentam os espectros dos compostos obtidos e a designação dos sinais observados.

**Tabela 5.** Resultados obtidos para hidrogenação catalítica dos constituintes do LCC *in natura*.

<b>Entrada</b>	<b>Massa (g)</b>	<b>Pd/C 10%(mg)</b>	<b>Etanol (mL)</b>	<b>Produto g (%)<sup>[a]</sup></b>	<b>P.F (°C)</b>	<b>Aparência</b>
<b>Ácidos anacárdicos</b>	5,40	200	20,0	4,82 (88,5)	88-90	Sólido branco
<b>Cardanóis</b>	11,3	410	35,0	9,68 (84,8)	57-59	Sólido branco
<b>Metilcardóis</b>	2,70	230	35,0	2,37 (87,1)	109-111	Sólido branco
<b>Cardóis</b>	9,10	390	30,0	7,27 (79,2)	86-88	Sólido amarelo

[a] Os rendimentos apresentados foram calculados após a realização de duas recristalizações.

A realização de uma única etapa de recristalização, para purificação dos produtos obtidos, forneceu sólidos de coloração marrom-clara e com faixas de ponto de fusão variando em 5°C. Assim, para obtenção de produtos com maior pureza, fez-se necessário a realização de duas etapas de recristalização com o cálculo do rendimento baseado na massa obtida ao final do processo de purificação.

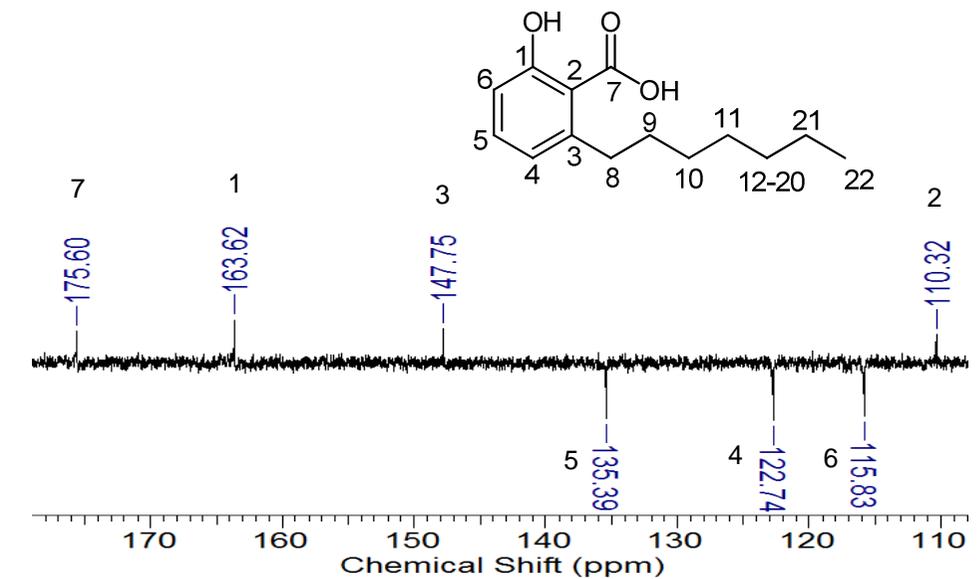
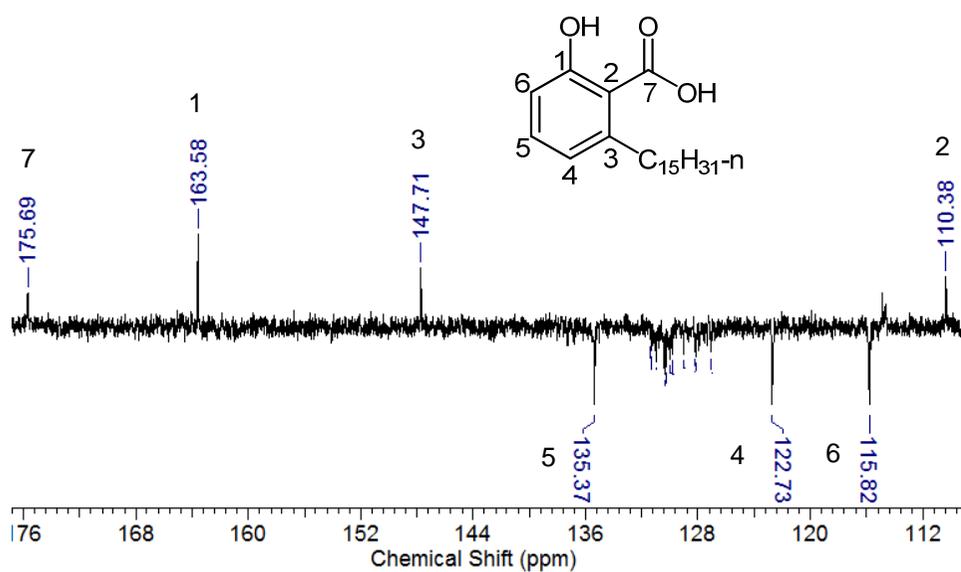
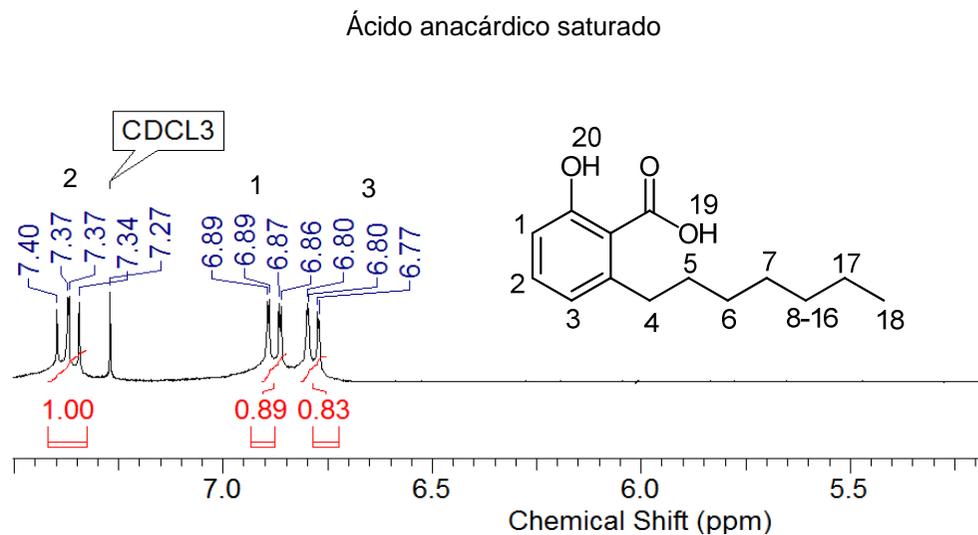
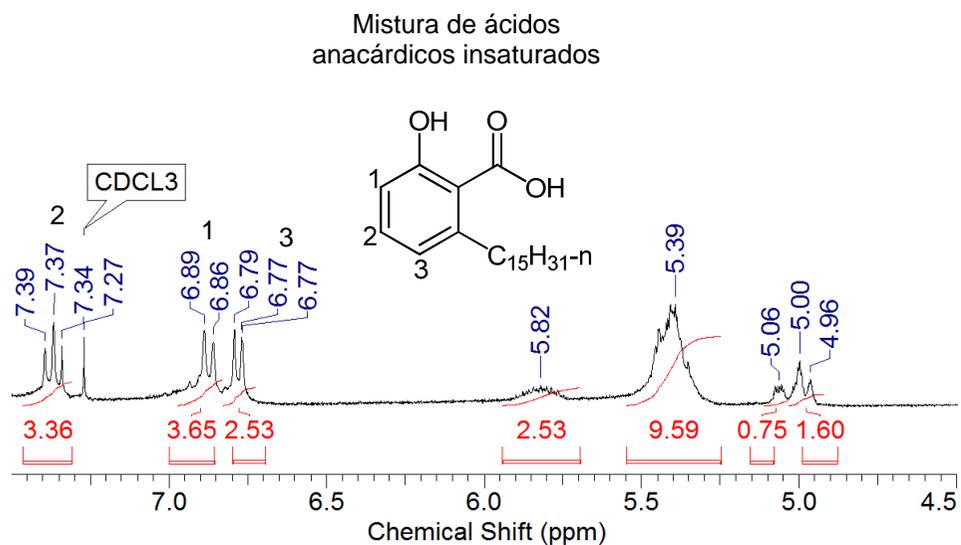


Figura 16. Comparativo entre os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C antes e após hidrogenação da mistura de ácidos anacárdicos.

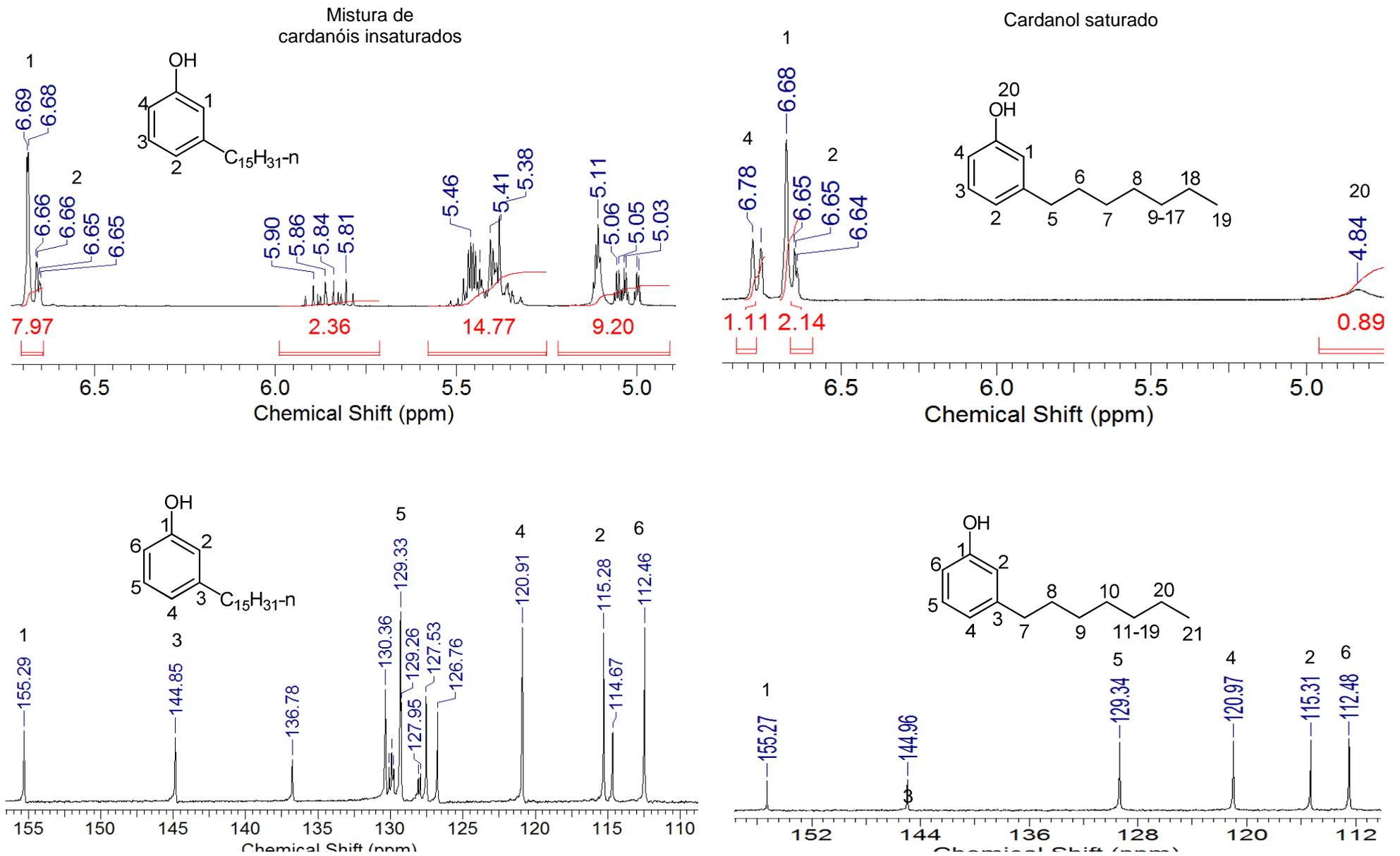


Figura 17. Comparativo entre os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ante e após hidrogenação da mistura de cardanóis.

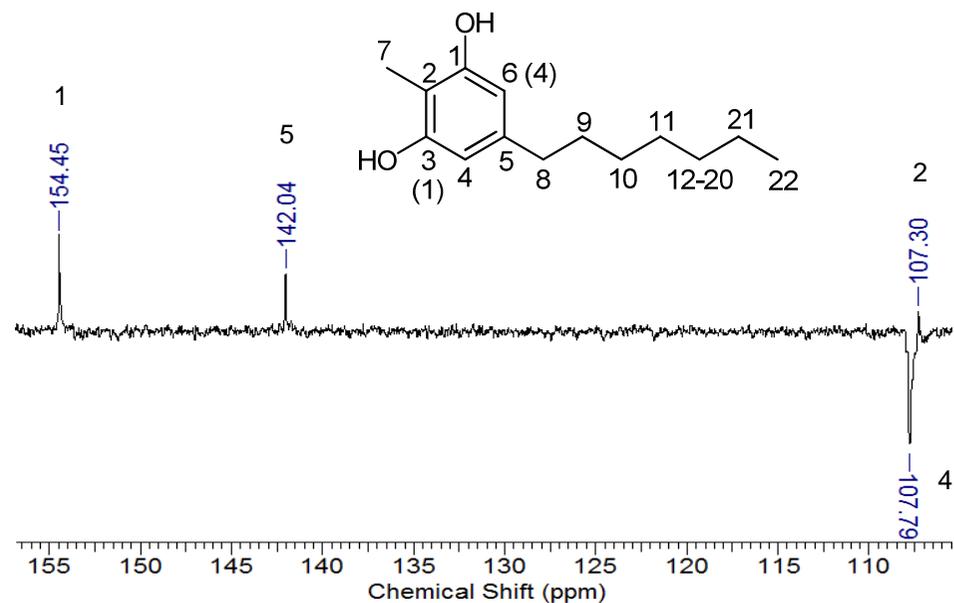
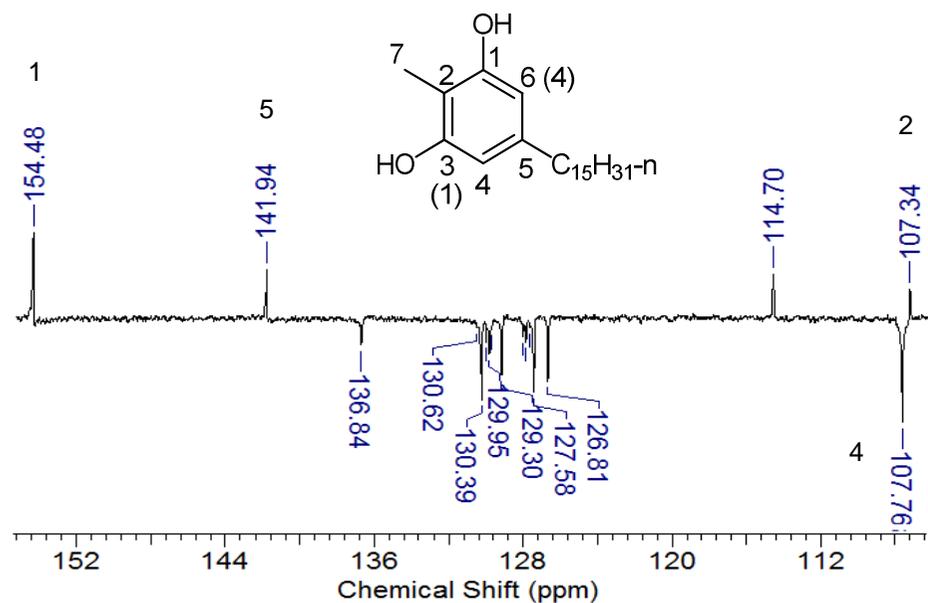
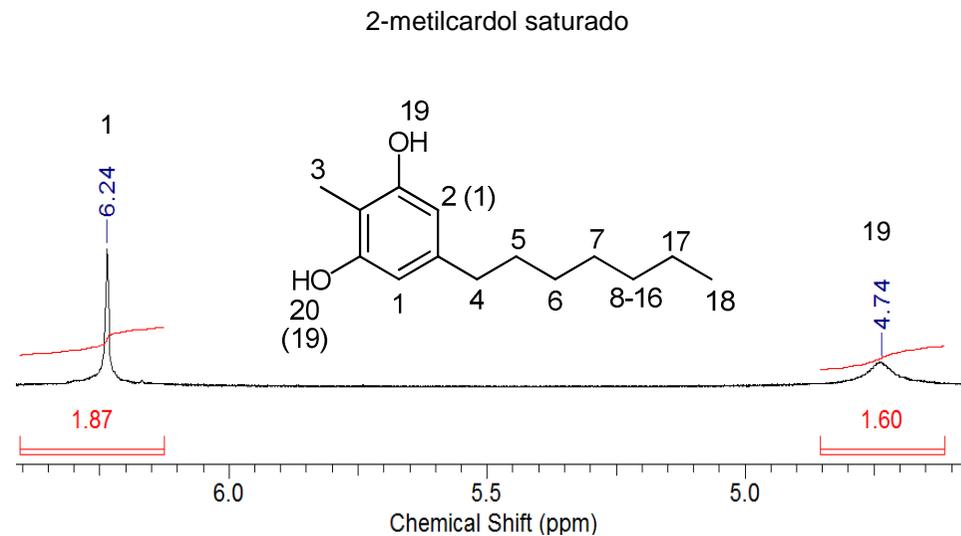
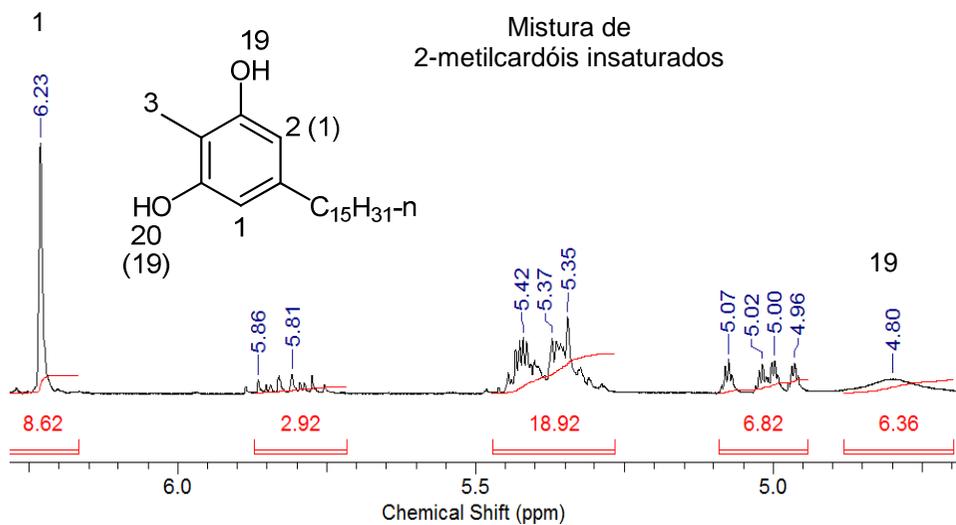


Figura 18. Comparativo entre os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  antes e após hidrogenação da mistura de 2-metilcardóis.

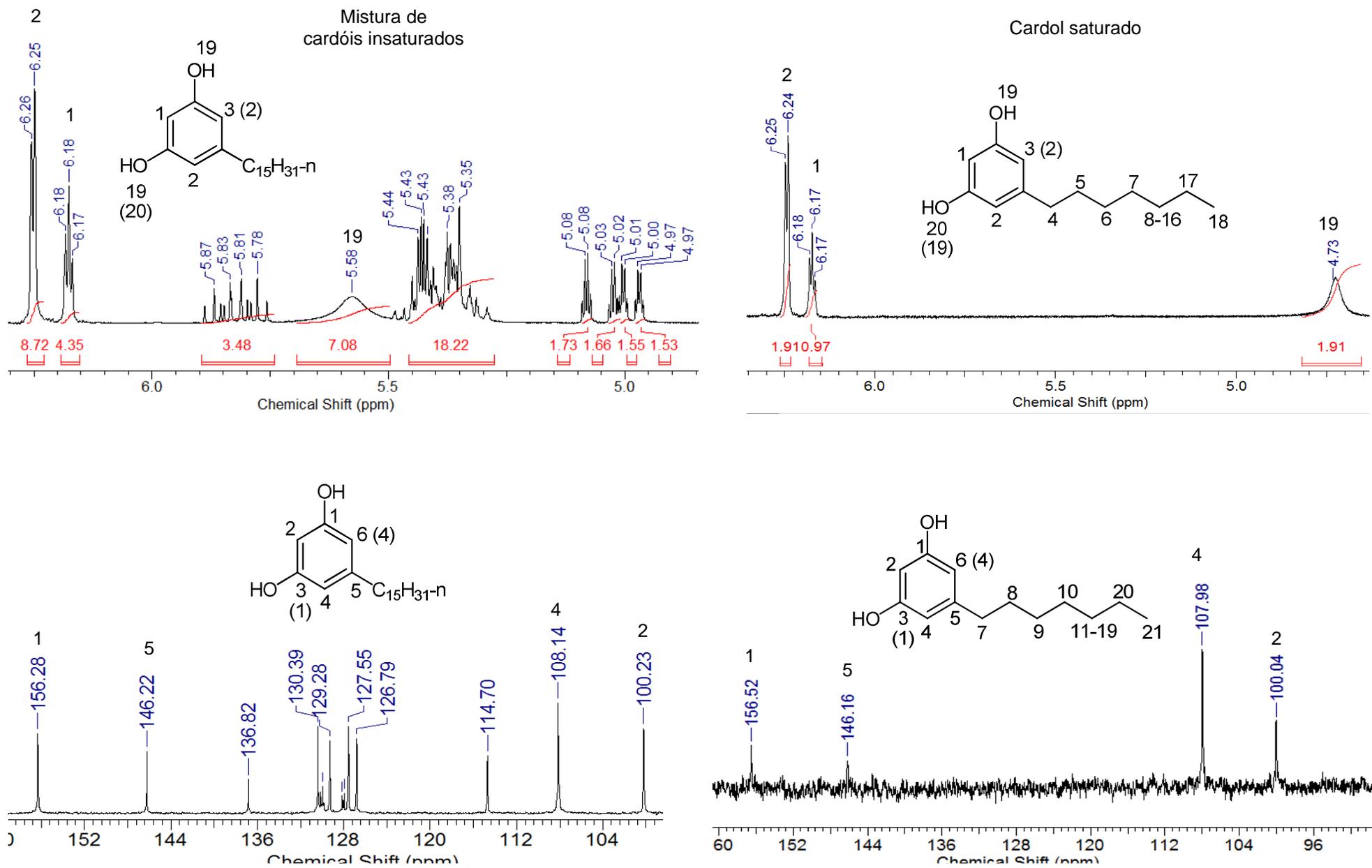
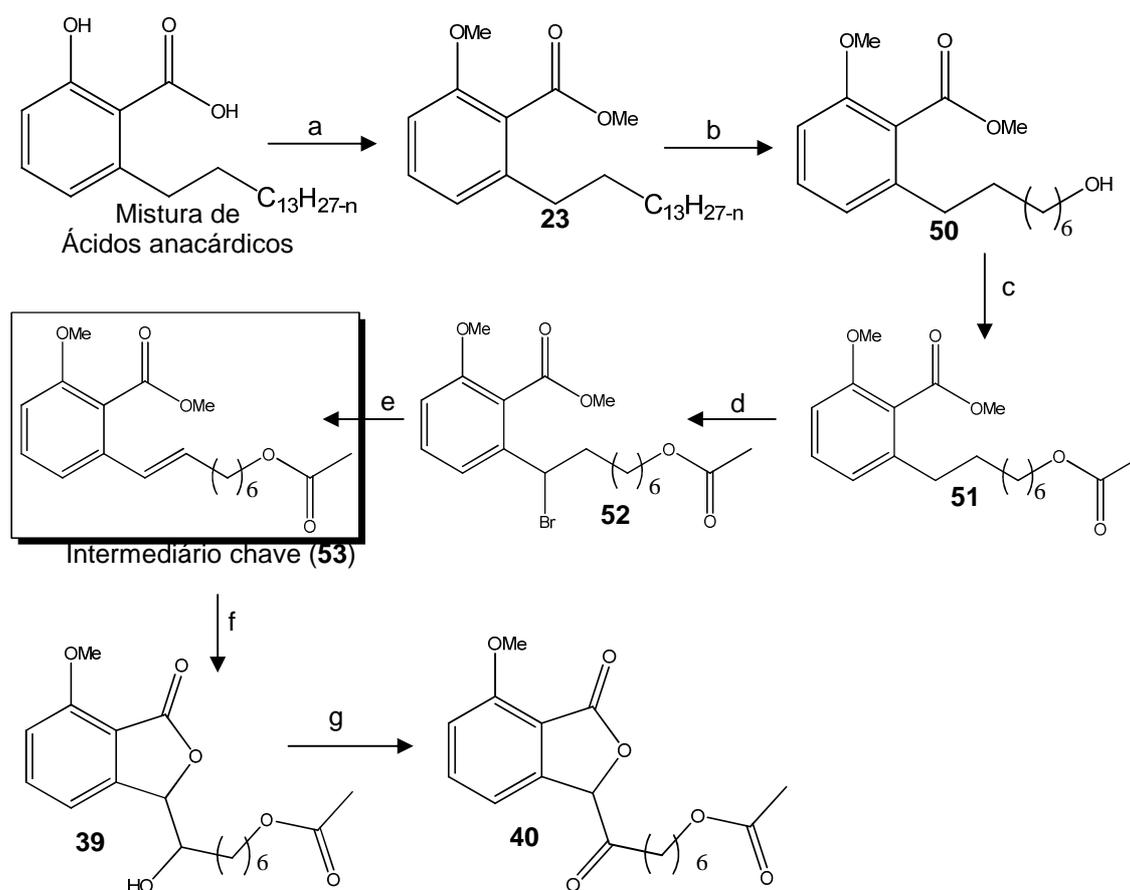


Figura 19. Comparativo entre os espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  antes e após hidrogenação da mistura de cardóis.

### 3.2. Síntese de Um Análogo da Acetoftalidina

Após obtenção e caracterização da mistura de ácidos anacárdicos, provenientes do LCC *in natura*, iniciou-se a rota sintética para obtenção de um análogo da acetoftalidina objetivando, inicialmente, o intermediário chave para posterior tentativa de obtenção do composto almejado (Esquema 12).



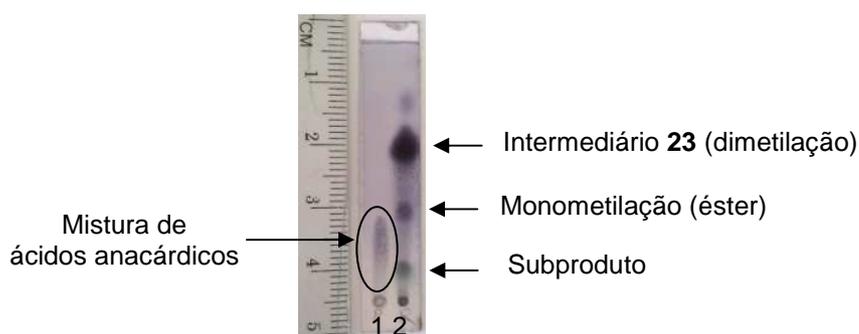
**Reagentes e condições:** (a) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, refluxo, 69%; (b) i.O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1), -75°C; ii. NaBH<sub>4</sub>, 51%; (c) Piridina/anidrido acético (1:1), 97%; (d) NBS, CCl<sub>4</sub>, peróxido de benzoíla, refluxo, 65%; (e) DBU, benzeno, refluxo, 82%; (f) AMCPB, MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (g) CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.

**Esquema 12.** Rota sintética para obtenção de análogos da acetoftalidina.

De posse da mistura de ácidos anacárdicos, realizou-se a proteção dos grupos fenólico e carboxílico para obtenção de **23**, procedimento realizado utilizando MeI como agente alquilante. No decorrer da reação

(acompanhamento por CCD, acetato de etila em hexano 20%) houve pronunciado aparecimento de dois produtos de  $R_f$  maior do que o material de partida, fato coerente com a formação de produtos mono e dimetilados que ao longo do tempo apresentou intensificação do produto de maior  $R_f$  (dimetilado).

Ao término da reação o material obtido, um líquido viscoso de coloração amarelo-clara, necessitou de purificação em coluna cromatográfica, tendo em vista o aparecimento de subprodutos de menor  $R_f$ , resultando em 5,41g (68,6%) do produto **23** (Figura 20).



**Figura 20.** Cromatograma da reação de dimetilação da mistura de ácidos anacárdicos para obtenção de **23**. (1) mistura de ácidos anacárdicos; (2) mistura reacional. Placa eluída com acetato de etila em hexano 20%.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (pág. 108) do composto **23** revela o aparecimento de dois simpletos na região de  $\delta$  (ppm) = 3,91 – 3,81 coerentes com o perfil esperado para metila ligada ao oxigênio de carboxila e fenol, respectivamente. Outra evidência da formação do produto desejado é a mudança do deslocamento químico da região aromática, apresentando uma blindagem para os sinais característicos dessa região em comparação ao reagente, e o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios lábeis (O-H). No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (pág. 109) observa-se uma blindagem para o carbono aromático do fenol (de  $\delta = 163,6$  ppm para  $\delta = 156,1$  ppm) e do carbono da carbonila (de  $\delta = 175,7$  para  $\delta = 168,9$  ppm) e respectivo aparecimento dos sinais em  $\delta$  (ppm) = 55,8 e 52,1 referentes aos carbonos das metilas ligadas aos grupos éster e metoxila, respectivamente (Figura 21). Adicionalmente, no espectro de IV observa-se a ausência da banda larga em  $3457\text{ cm}^{-1}$  do estiramento dos hidrogênios do fenol e ácido carboxílico.

Mistura de  
Ácidos anacárdicos insaturados

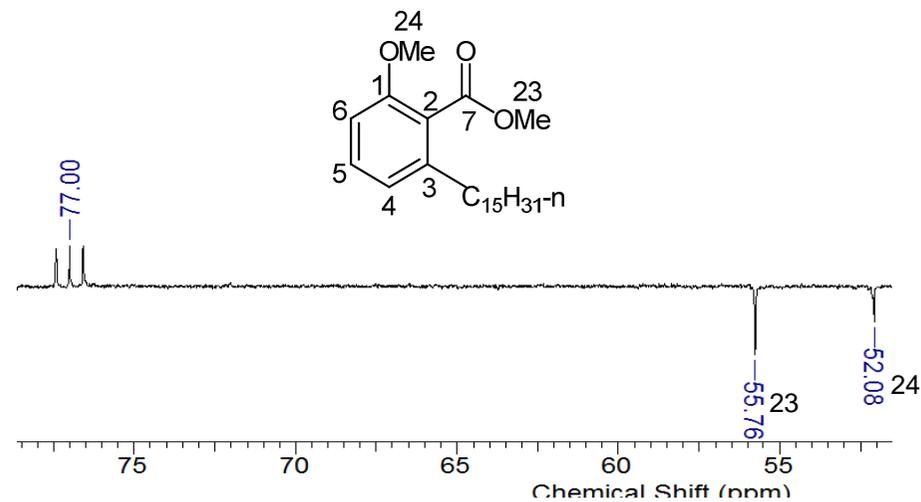
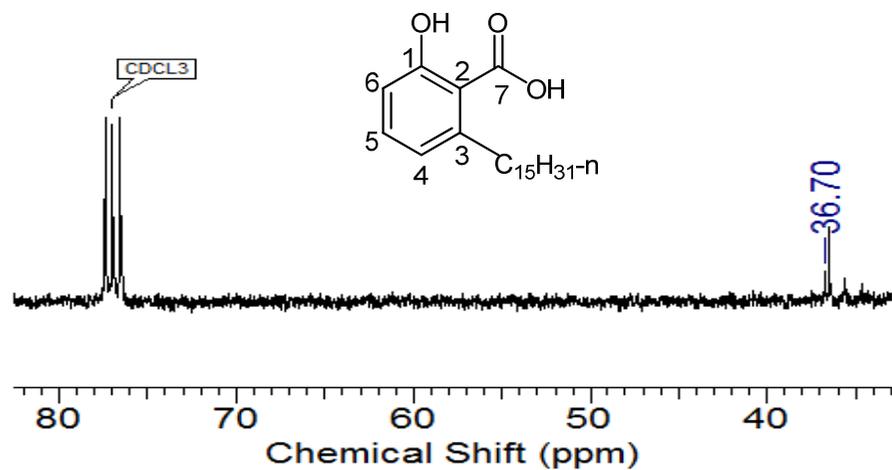
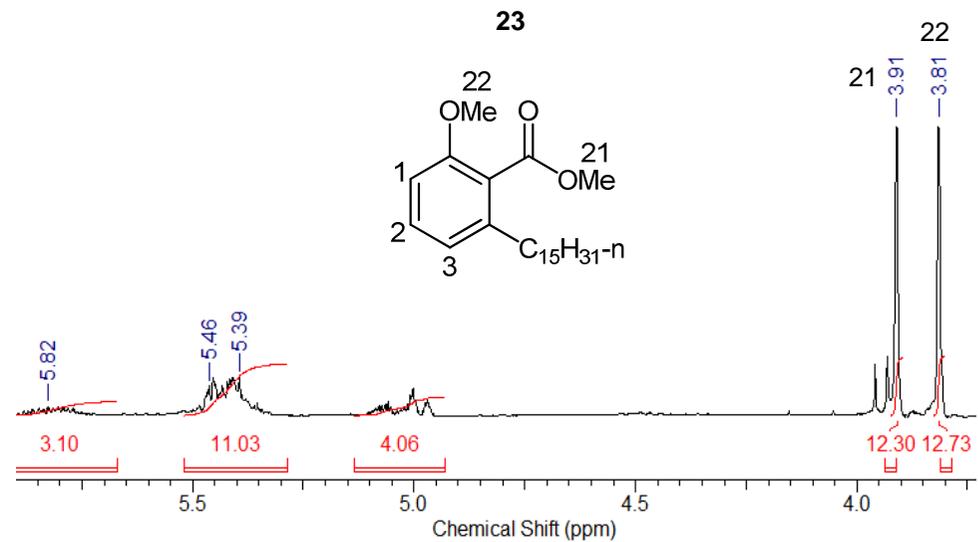
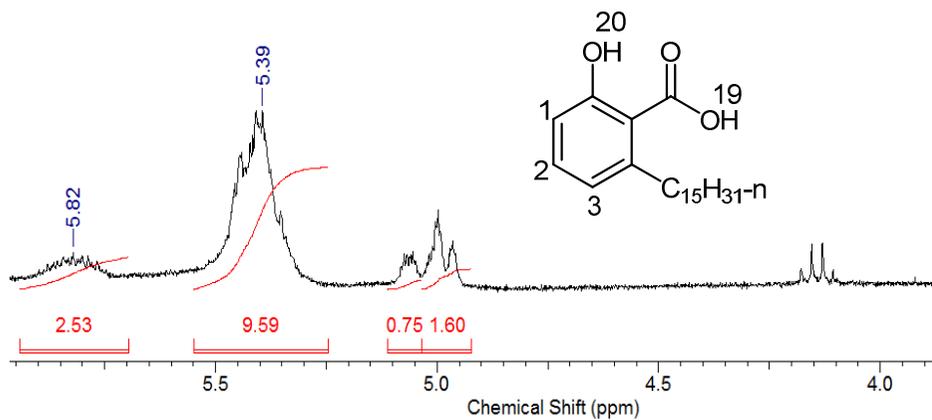
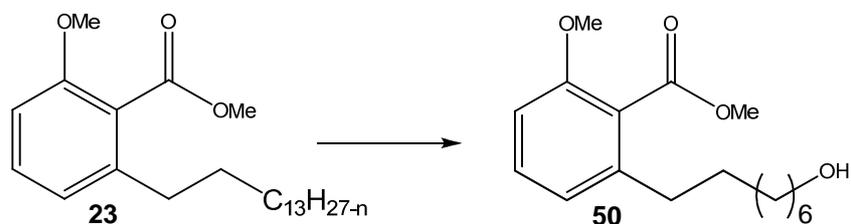


Figura 21. Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (apt) evidenciando a formação de **23**.

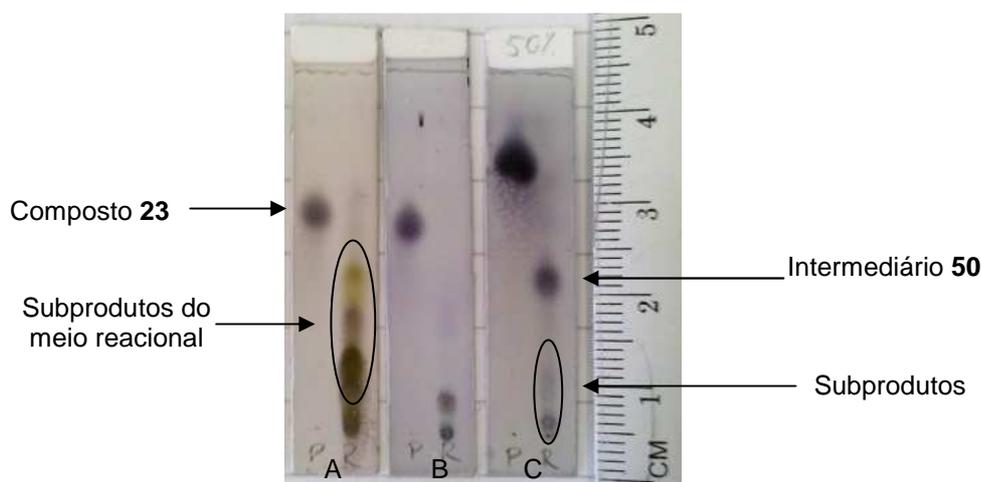
A quebra da ligação dupla entre os carbonos C8/C9 do composto **23** foi realizada utilizando um equipamento de produção de gás ozônio (Welsbach T-408) conectado a um balão próprio para ozonólise, mantido sob resfriamento. Após consumo do material de partida, realizou-se a redução dos ozonídeos formados com adição de NaBH<sub>4</sub> (Esquema 13).



**Reagentes e condições:** i. O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1), -75°C; ii. NaBH<sub>4</sub>.

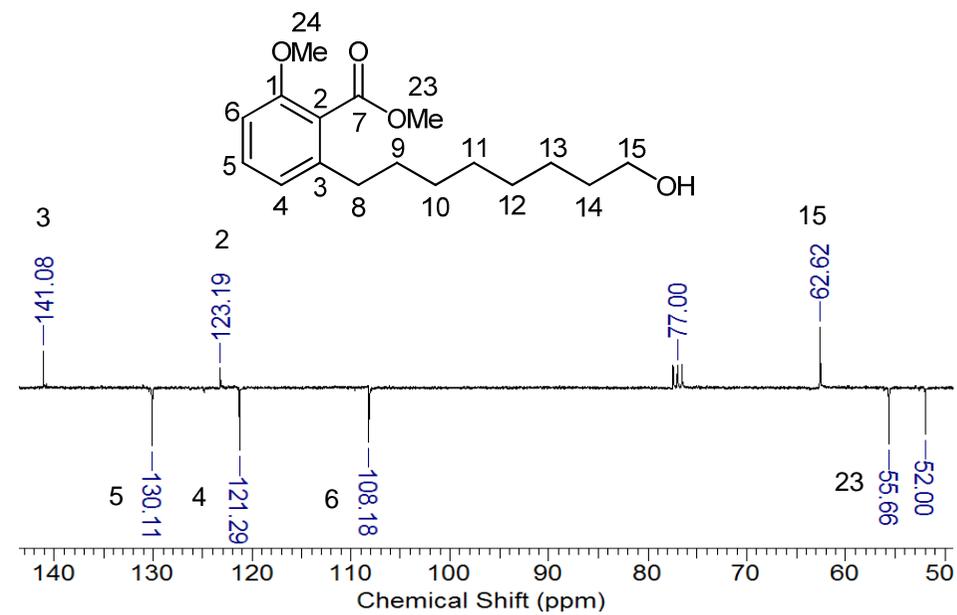
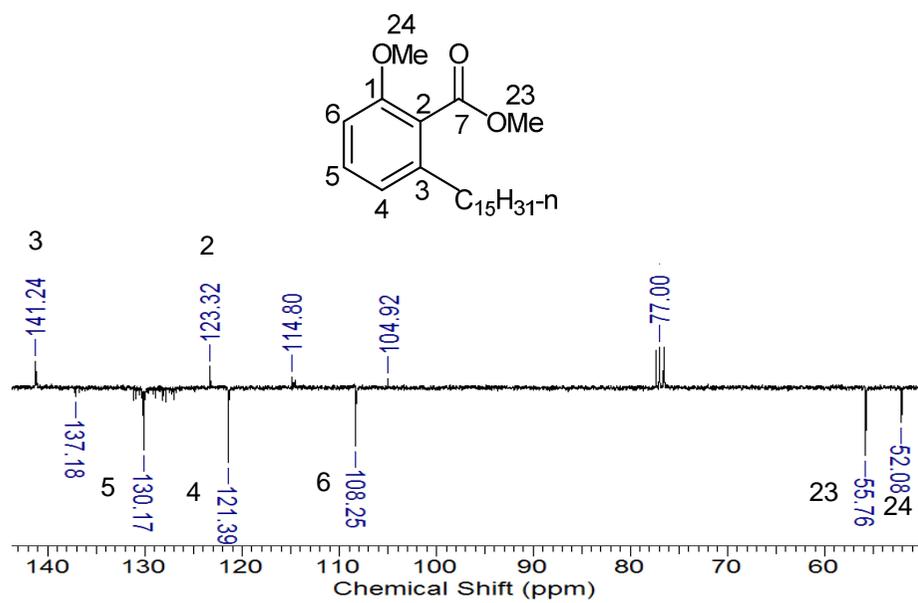
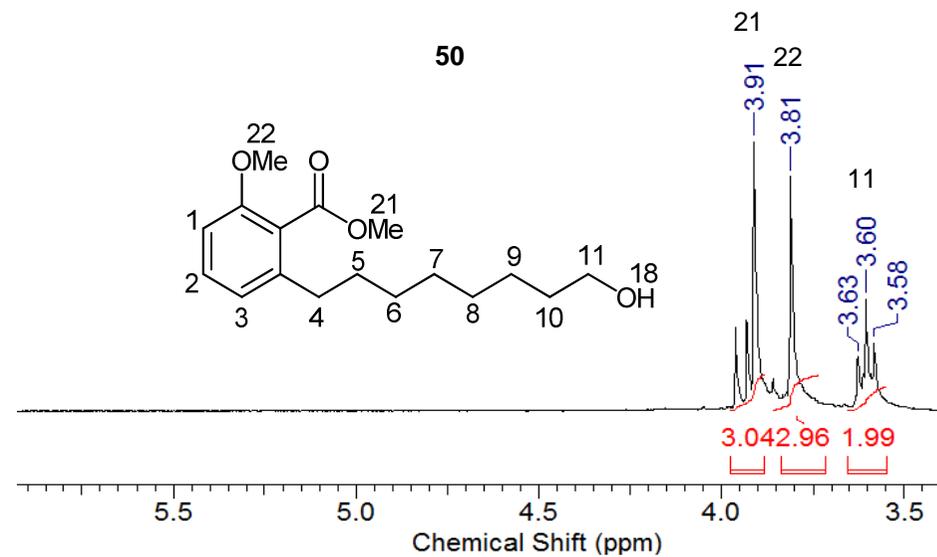
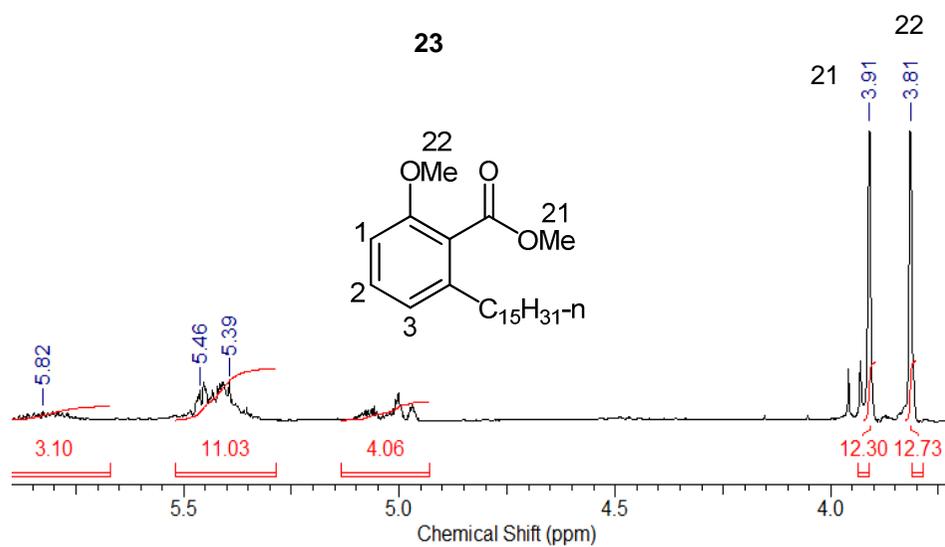
**Esquema 13.** Formação de **50** por clivagem oxidativa da cadeia lateral.

A elaboração do meio reacional demonstrou a formação de um produto de menor R<sub>f</sub> (mais polar) do que o material de partida, resultado previamente esperado já que a reação realizada promoveu a conversão de um alceno (composto **23**) em um álcool (intermediário **50**), Figura 22. A presença de subprodutos fez necessária a utilização de cromatografia em coluna, resultando em 1,7 g (51% de rendimento) de um óleo amarelo e viscoso que após caracterização confirmou ser **50**.



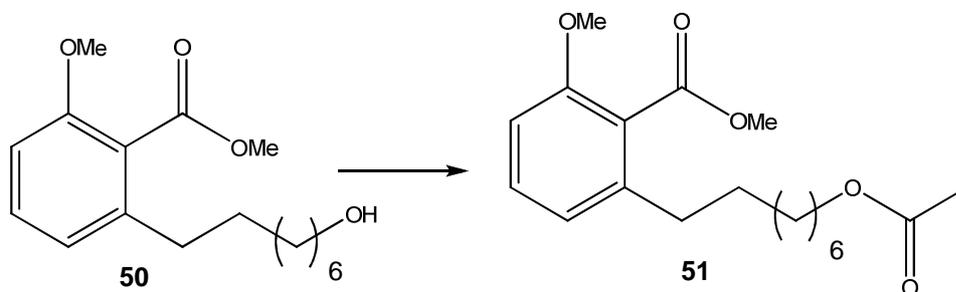
**Figura 22.** Cromatogramas da reação de formação de **50**. Placa A, consumo do material de partida; Placa B: após redução e elaboração; Placa C: formação do produto e evidência de subprodutos. As placas A e B foram eluídas com acetato de etila em hexano 20% e C com 50%. (Fonte: Arquivo pessoal).

A análise dos espectros de  $^1\text{H}$  (pág. 111) e  $^{13}\text{C}$  (pág. 112) confirmam a formação do produto desejado pelo desaparecimento dos sinais característicos de ligação dupla na região entre  $\delta = 4,5 - 6,5$  ppm ( $^1\text{H}$ ) e  $\delta = 100 - 140$  ppm no RMN de  $^{13}\text{C}$ ; surgimento do tripleto de  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  em  $\delta = 3,60$  ppm ( $^1\text{H}$ ) e seu sinal em  $\delta = 62,62$  ppm no RMN de  $^{13}\text{C}$ ; aparecimento da banda larga com integral 1 em  $\delta = 2,3$  ppm correspondente ao hidrogênio da hidroxila e um total de 8 picos de carbono  $\text{CH}_2$  na região  $\delta = 10 - 70$  ppm do RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 23).



**Figura 23.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (apt) evidenciando a formação de **50**.

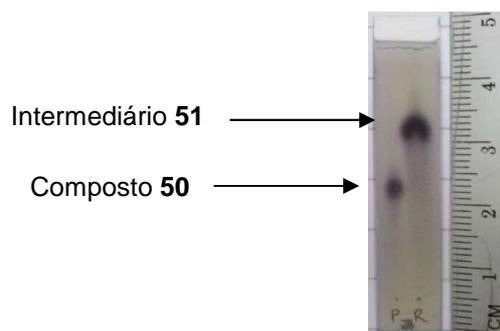
A reação do composto **50** com piridina/anidrido acético, para formação de **51** (Esquema 14), forneceu um óleo amarelo, viscoso e de  $R_f$  maior que o material de partida como único produto que, após análise espectroscópica, confirmou ser o intermediário **51**.



**Reagentes e condições:** Anidrido acético/piridina (1:1), t.a.

**Esquema 14.** Formação de **51**, acetilação da cadeia lateral.

Esta reação não apresentou a formação de subprodutos (análise por CCD, Figura 24), dispensando a realização de procedimentos de purificação e fornecendo o produto desejado em elevado rendimento (97%). A proteção do álcool terminal pela função éster afeta a polaridade da molécula, tendo em vista a impossibilidade de formação de ligações de hidrogênio pela perda do próton, resultando em um produto com  $R_f$  maior que o material de partida.



**Figura 24.** Cromatograma da reação de formação do intermediário **51**. Placa eluída com acetato de etila em hexano 50%. (Fonte: Arquivo pessoal).

Entretanto, ésteres são grupos funcionais que conferem elevada polaridade às ligações adjacentes ao oxigênio devido à ressonância de seu par de elétrons para a carbonila. Este efeito fica evidente ao analisar, no RMN de  $^1\text{H}$  (pág. 114), o deslocamento ( $\delta$ ) do tripleto em 3,60 ppm referente ao grupo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  (reagente)

para 4,05 ppm ao ser convertido no grupo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$  (produto); e no  $^{13}\text{C}$  (pág. 115) o deslocamento do sinal ( $\delta$ ) em 62,62 ppm (reagente) para 64,65 ppm (no produto).

Outras evidências que confirmam a estrutura do composto desejado são a ausência do simpleto em  $\delta$  2,30 ppm referente ao hidrogênio do grupo hidróxi, presença do simpleto em 2,05 ppm correspondente à metila do grupo acetil e o sinal com  $\delta$  em 171,21 ppm correspondente ao carbono do grupo éster. (Figura 25).

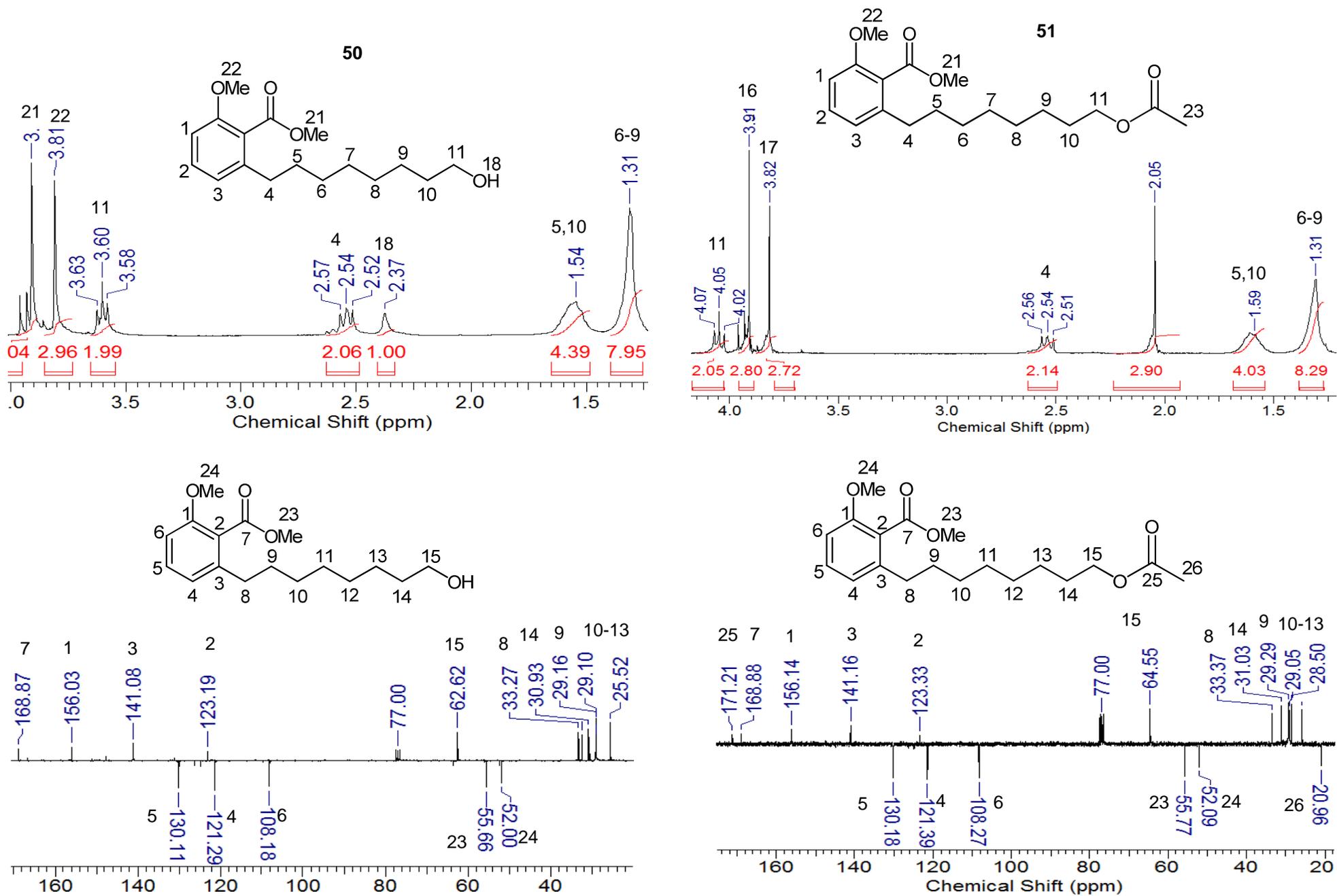


Figura 25. Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (apt) evidenciando a formação de 51.

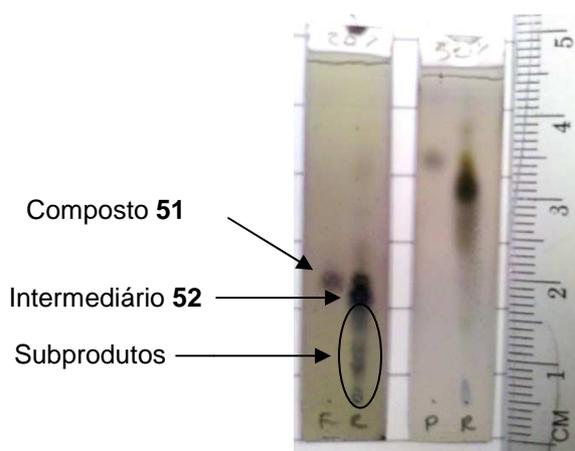
Posto que o intermediário chave da rota sintética proposta (Esquema 12, pág. 45) é um alceno conjugado com o anel aromático, composto **53**, sua formação foi planejada pela eliminação de um bom grupo de saída como, por exemplo, o brometo (inserido na posição benzílica do composto **51**) para posterior formação dos intermediário **52** e **53** (Esquema 15).



**Reagentes e condições:** (a) NBS, CCl<sub>4</sub>, peróxido de benzoíla, refluxo; (b) DBU, benzeno, refluxo.

**Esquema 15.** Formação de **52** e **53** (intermediário chave).

O material obtido, após elaboração usual, apresentou perfil cromatográfico complexo (Figura 26), sendo necessária sua purificação por coluna cromatografia que, ao final, forneceu um óleo viscoso de coloração marrom com 65% de rendimento, caracterizado como sendo o composto **52**.



**Figura 26.** Cromatogramas da reação de formação do intermediário **52**. Placas A e B eluídas com acetato de etila em hexano 20% e 50%, respectivamente. (Fonte: Arquivo pessoal).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (pág. 116) do composto obtido revela uma desblindagem dos hidrogênios aromáticos pela presença do átomo de bromo (eletronegativo) na posição benzílica. A ausência do tripleto com  $\delta$  em 2,34 ppm, correspondente aos hidrogênios benzílicos presentes no material de partida, e o surgimento do duplo duplete com  $\delta$  em 4,90 ppm confirmam a presença do átomo de bromo na posição desejada. A mudança evidente no RMN  $^{13}\text{C}$  (pág. 117) refere-se ao surgimento do sinal em 50,52 ppm (CH) e conseqüente diminuição de um sinal dos carbonos  $\text{CH}_2$  com  $\delta$  em 33,37 ppm (Figura 27).

Ao transformar o carbono adjacente ao anel aromático em um estereocentro, a bromação realizada forneceu o intermediário **52** como uma mistura racêmica que, por sua vez, não gerou complicações adicionais à rota desejada, uma vez que a etapa seguinte consistiu na eliminação do átomo de bromo que, caso estivesse presente apenas como um de seus enantiômeros, acarretaria a formação do intermediário chave (**53**) como uma mistura diastereotópica (*E/Z*).

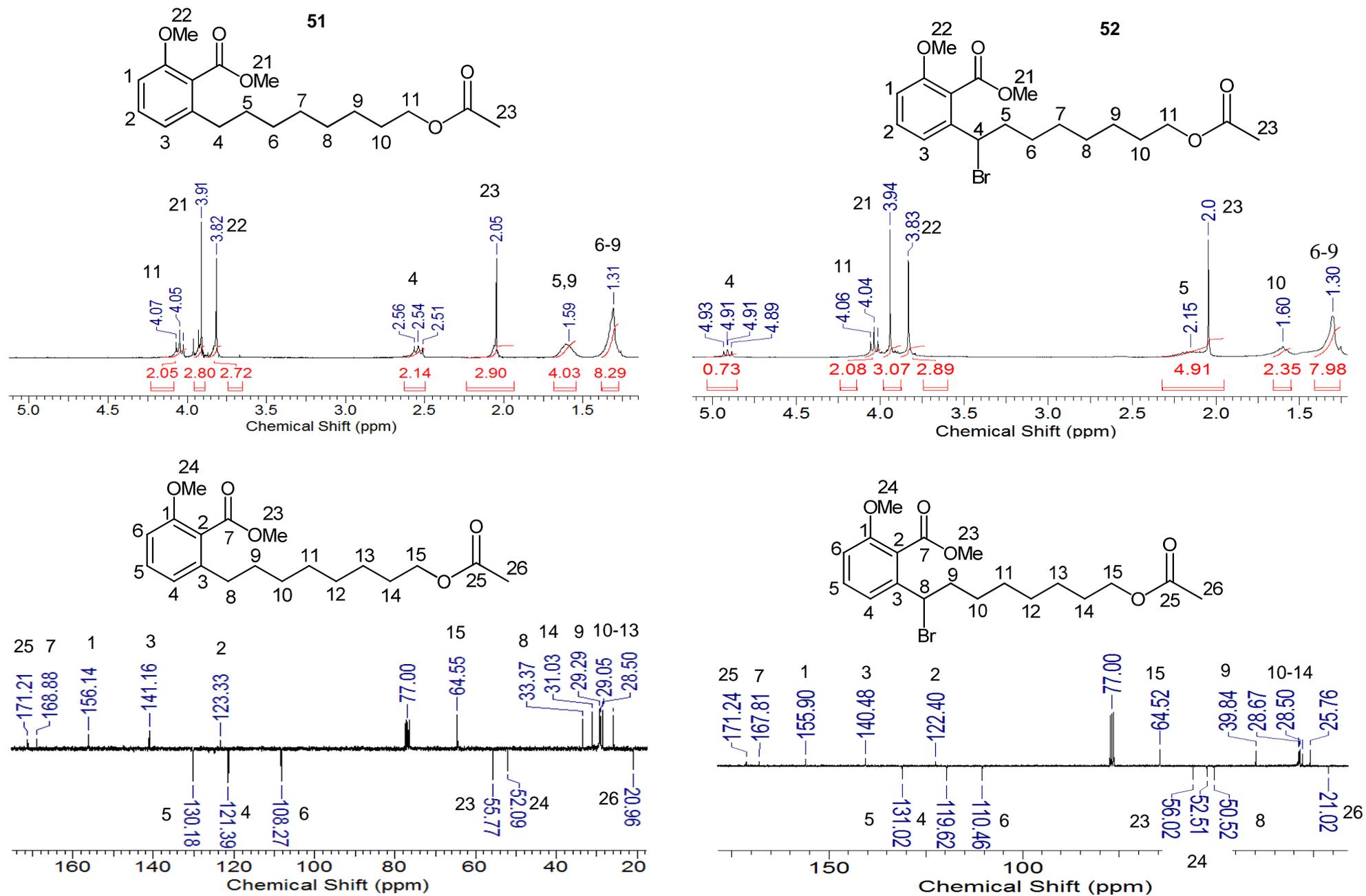
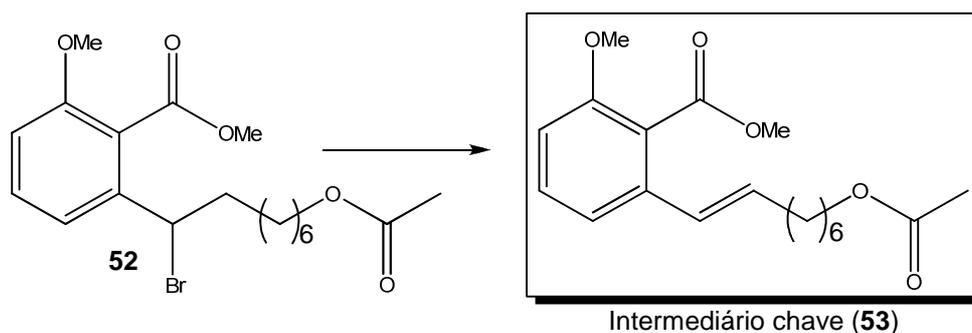


Figura 27. Espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C evidenciando a formação de **52**.

Após preparação de **52**, a seqüência reacional prosseguiu visando a formação do intermediário chave **53**, composto com potencial viabilidade para obtenção da ftalidina desejada, via eliminação (Esquema 16). Após elaboração do meio reacional foi obtido um óleo viscoso e de cor marrom, com 82% de rendimento, sendo caracterizado como a olefina desejada.

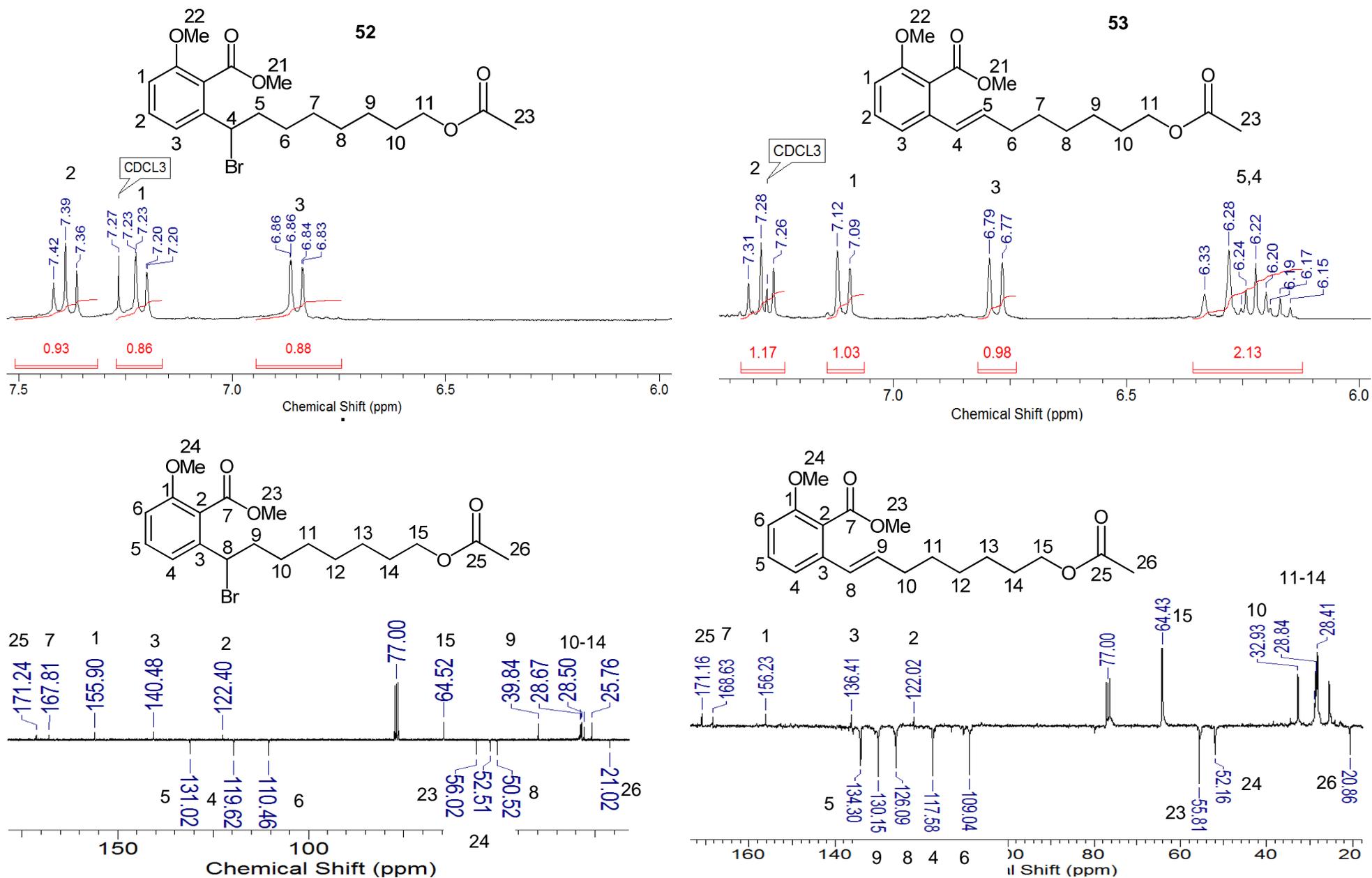


**Reagentes e condições:** DBU, benzeno, refluxo.

**Esquema 16.** Formação do intermediário chave (**53**).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (pág. 118) demonstra a ausência do duplete de duplete com  $\delta = 4,91$  ppm referente ao  $\text{CH}_2\text{Br}$  benzílico e a presença do multiplete com  $\delta = 6,77$  ppm dos hidrogênios olefínicos conjugados ao anel aromático. O sinal com aparência de quarteto em 2,18 ppm referente os hidrogênios  $\text{CH}_2$  alílicos.

No RMN  $^{13}\text{C}$  (pág. 119) observa-se o surgimento dos sinais com  $\delta$  em 130 e 126 ppm, referentes ao grupo vinila, e a ausência do sinal com  $\delta$  em 50 ppm do carbono benzílico ligado ao bromo, confirmando a formação da ligação dupla na posição desejada (Figura 28).



**Figura 28.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (apt) evidenciando a formação de **53** (intermediário chave).

A obtenção do intermediário chave (**53**) demonstrou a viabilidade da rota sintética proposta ao permitir que, a partir deste, fossem realizadas tentativas de ciclização visando a formação da ftalidina desejada. Para realização desta etapa optou-se pela reação de epoxidação da ligação dupla seguida de sua abertura em uma única etapa (esquema 17).

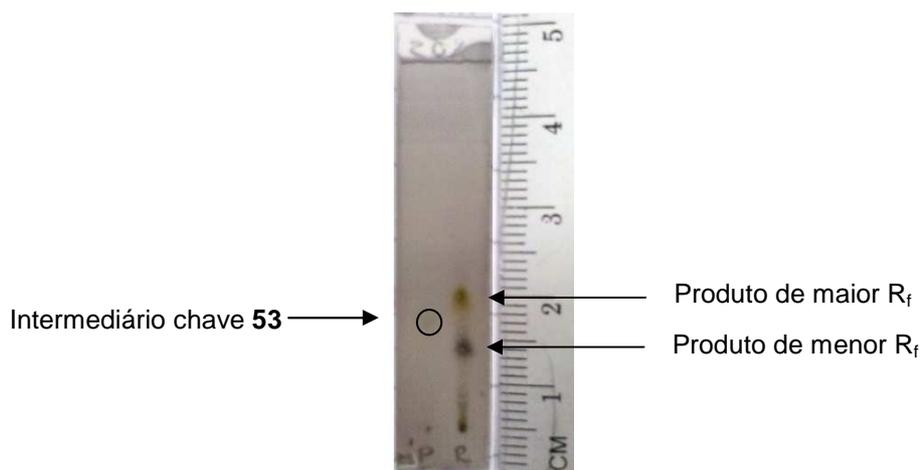
Intermediário chave (**53**)

Ftalidina **39**

**Reagentes e condições:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, AMCPB, 0°C.

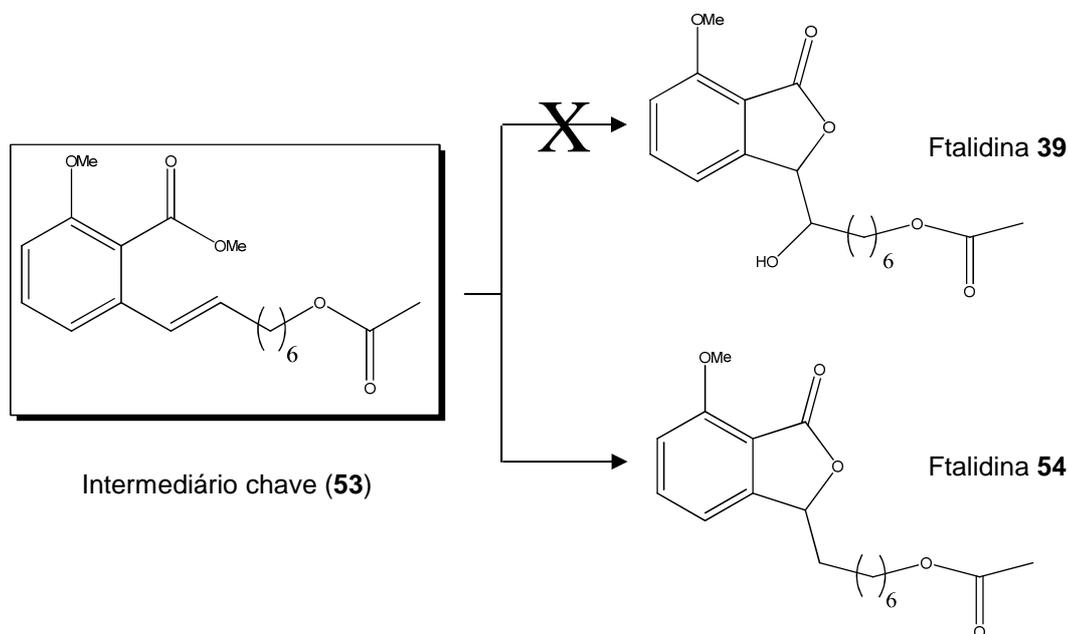
**Esquema 17.** Síntese de **39** (ftalidina) a partir do intermediário chave (**53**).

A elaboração da mistura reacional forneceu um óleo viscoso, de coloração amarela e contendo dois compostos de R<sub>f</sub> distintos. O material obtido foi purificado utilizando coluna cromatográfica fornecendo 20,1mg do produto de maior R<sub>f</sub> (menos polar) e 32,6 mg do segundo produto (maior polaridade). (Figura 29).



**Figura 29.** Cromatograma da reação de formação da ftalidina **39** a partir do intermediário chave **53**. Placa eluída com acetato de etila em hexano 20%. (Fonte: Arquivo pessoal).

Apesar dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (pág. 120) e  $^{13}\text{C}$  (pág. 121) confirmarem a formação de um heterociclo, a análise dos dados demonstra a obtenção de uma estrutura diferente da esperada, sem a presença da hidroxila adjacente ao heterociclo (Esquema 18).



**Reagentes e condições:**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , AMCPB,  $0^\circ\text{C}$ .

**Esquema 18.** Síntese da ftalidina 54 a partir do intermediário chave (53).

No RMN  $^1\text{H}$  as evidências ficam por conta da ausência dos sinais dos hidrogênios vinílicos conjugados ao anel aromático (superpostos em 6,28, 6,22 e 6,17 ppm), do simpleto, em 3,82 ppm, do  $\text{CH}_3$  ligado ao grupo éster e do quarteto aparente, em 2,18 ppm, referente aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  adjacente à ligação dupla e a presença do duplo duplete em 5,37 ppm referente ao hidrogênio do carbono assimétrico formado pela ciclização. No RMN  $^{13}\text{C}$  observa-se a ausência do sinal da metila do grupo éster ( $\delta = 55,8$  ppm), assim como dos sinais dos carbonos da ligação dupla ( $\delta = 130,1$  e  $120,1$ ), presença de um carbono CH (em 80,1 ppm) e um total de 18 sinais demonstrando haver a perda de um átomo de carbono (metila do grupo éster) após ciclização (Figura 30).

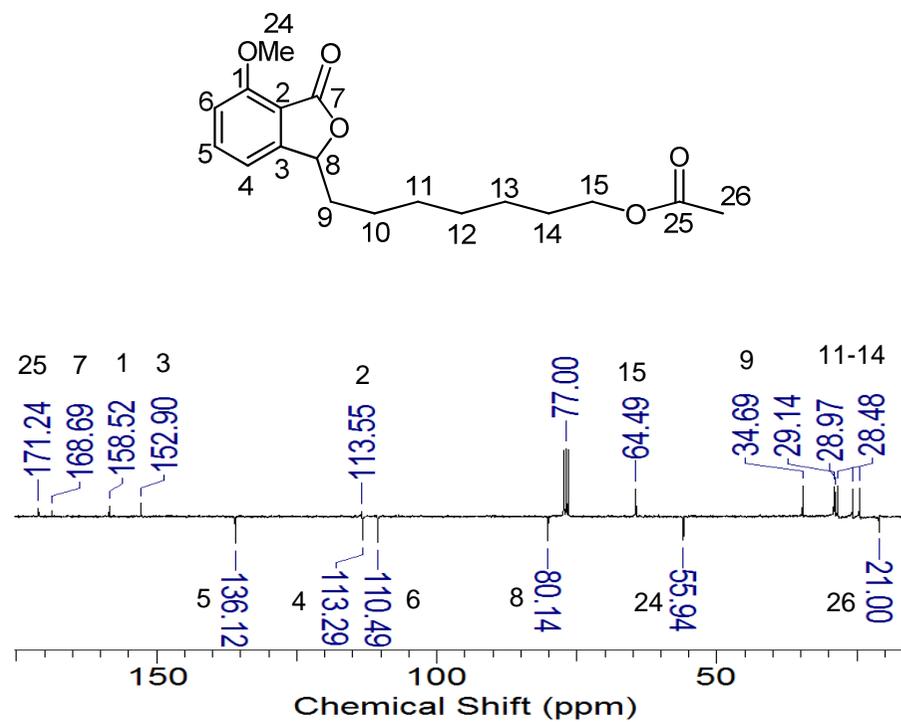
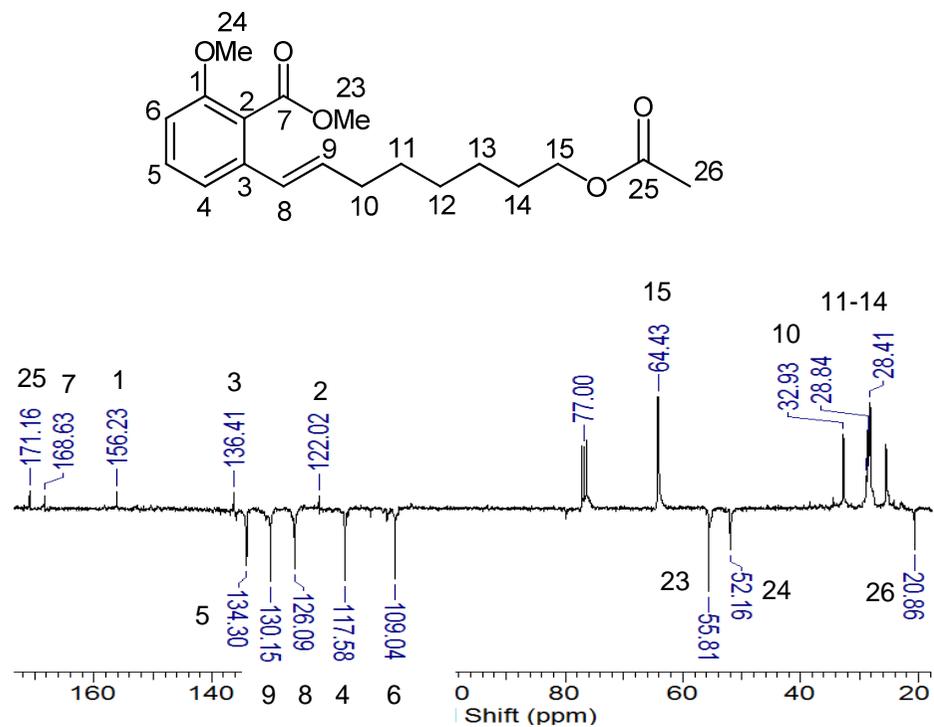
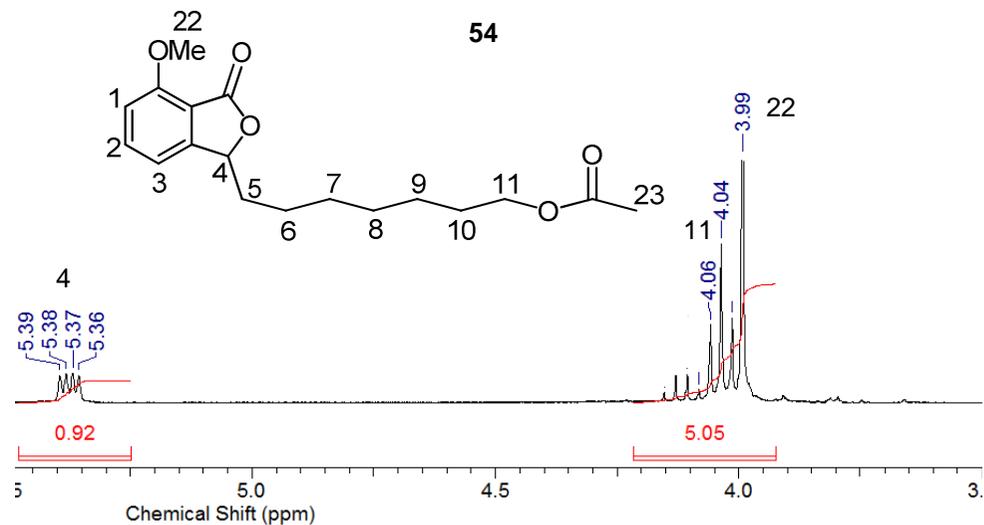
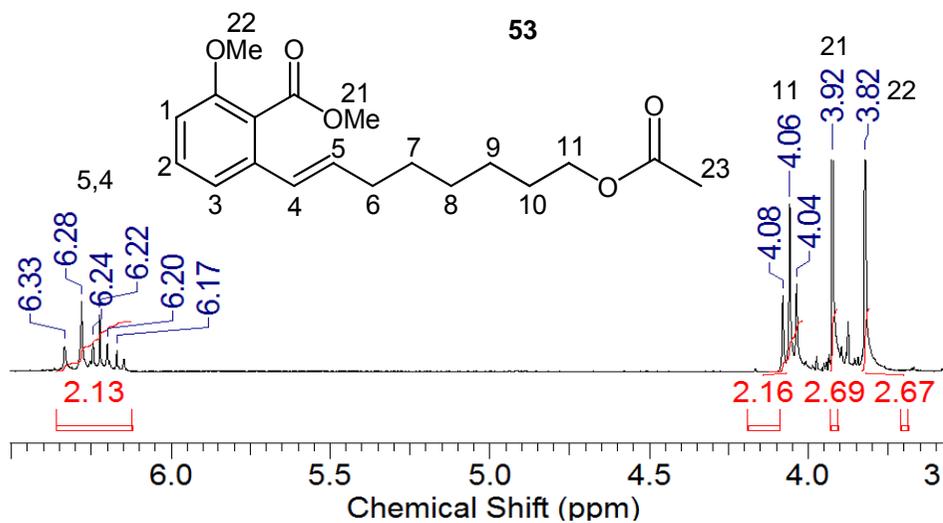
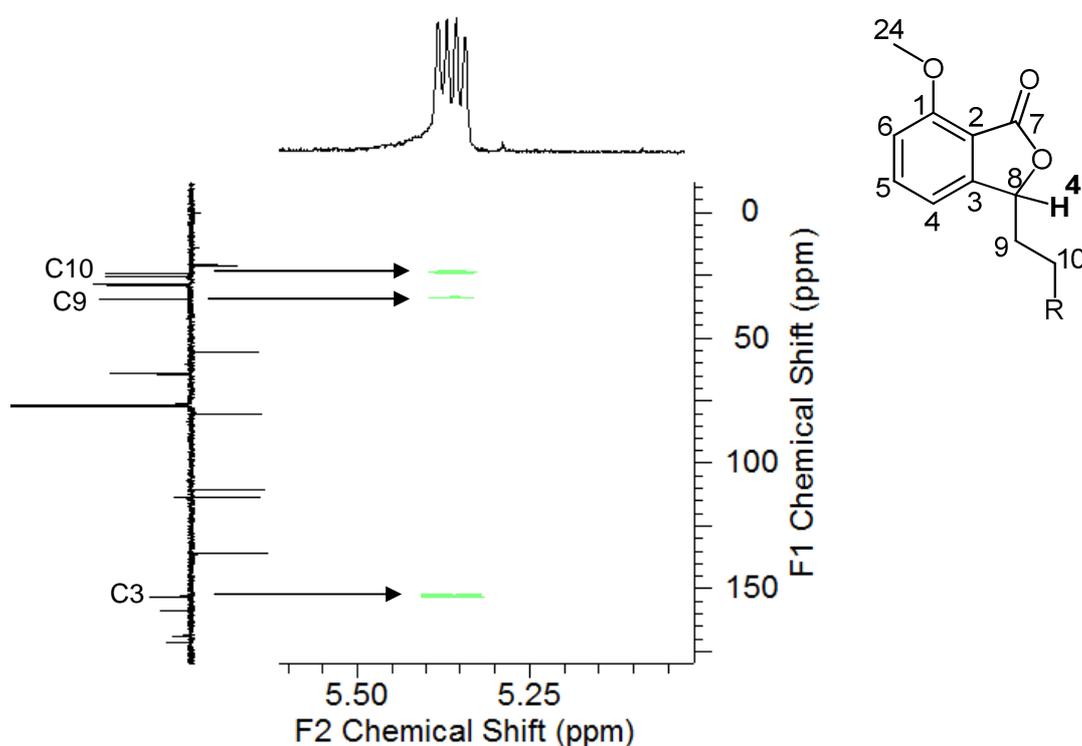


Figura 30. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (apt) evidenciando a formação de **54**.

A característica evidente da não formação do produto esperado é o surgimento de um único sinal de CH (80,14 ppm no RMN  $^{13}\text{C}$ ) quando, para a estrutura esperada, deveria haver dois sinais distintos após a abertura do epóxido. Assim, apenas com os dados obtidos, um único CH formado poderia corresponder, a princípio, tanto a um anel lateral de cinco ou seis membros. Para elucidação da estrutura do composto obtido fez-se necessário a utilização das técnicas HMQC (pág. 123), para correlação direta os sinais de hidrogênio e seus respectivos carbonos, e COSY (pág. 122) e HMBC (pág. 124) para, baseado na correlação entre os acoplamentos, determinar o esqueleto carbônico da estrutura.

A possibilidade de formação de um anel com cinco membros deveria apresentar, no espectro HMBC, um sinal de CH acoplado com os sinais dos carbonos 3 (quartenário da fusão de anel) e 9 e 10 (da cadeia alifática), o que é confirmado pelo acoplamento do sinal em 5,37 ppm (hidrogênio 4) com os sinais em 152,9 (C3), 34,7 (C9) e 25,7 (C10). (Figura 31).

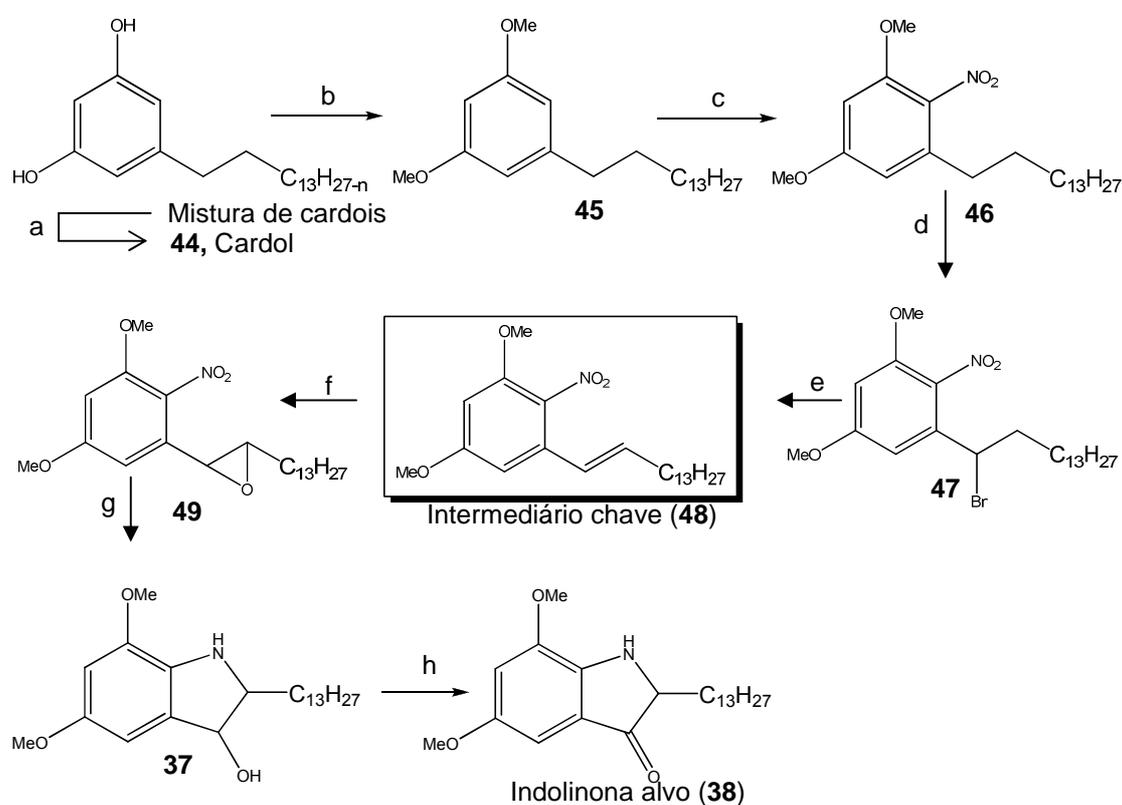


**Figura 31.** Expansão do espectro HMBC (pág. 124) da fthalidina **54**, acoplamento do CH benzílico.

A explicação para a não formação do produto desejado esta, aparentemente, relacionada as condições do AMCPB utilizado que, ao invés de fornecer o epóxido, funcionou como um catalizador ácido promovendo a ciclização via formação de um carbocátion benzílico.

### 3.3. Estudos Visando à Síntese de Indolinonas

Após obtenção e caracterização da mistura de cardóis, provenientes do LCC *in natura* (pág. 31), iniciou-se a rota sintética para obtenção das indolinonas objetivando, inicialmente, o intermediário chave (**48**) para posterior tentativa de obtenção dos compostos almejados conforme apresentado no Esquema 10 (pág. 29). Os resultados obtidos a partir da rota sintética proposta estão apresentados à seguir.



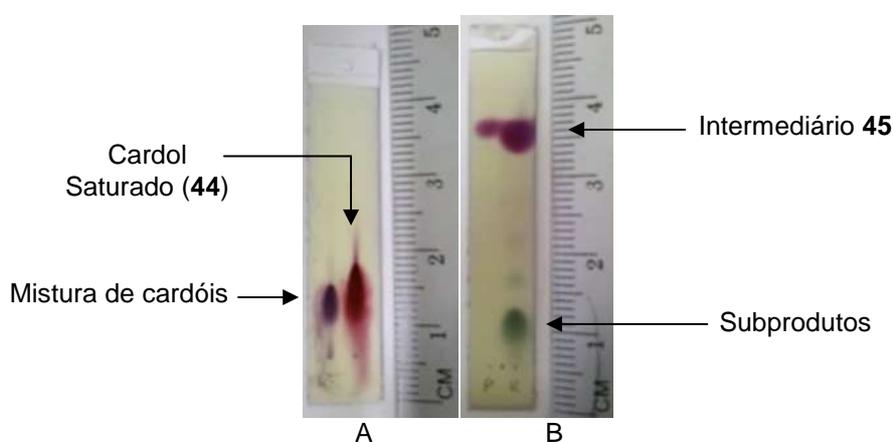
**Reagentes e condições:** (a) Pd/C 10%, EtOH, H<sub>2</sub> 60 psi; (b) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, refluxo, 98%; (c) HNO<sub>3</sub>/AcOH (1:1), banho gelo-sal, 39%; (d) NBS, peróxido de benzoíla, CCl<sub>4</sub>, refluxo, 47%; (e) DBU, tolueno, refluxo, 95%; (f) MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10%), NaHCO<sub>3</sub>, AMCPB, banho de gelo, 17%; (g) Fe<sup>0</sup>, EtOH-H<sub>2</sub>O, AcOH, HCl conc.; (h) CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.

**Esquema 10.** Síntese para obtenção das indolinonas **37** e **38**

Partindo do cardol saturado (**44**), realizou-se a proteção fenólica para obtenção de **45**, procedimento realizado utilizando iodo metano como agente

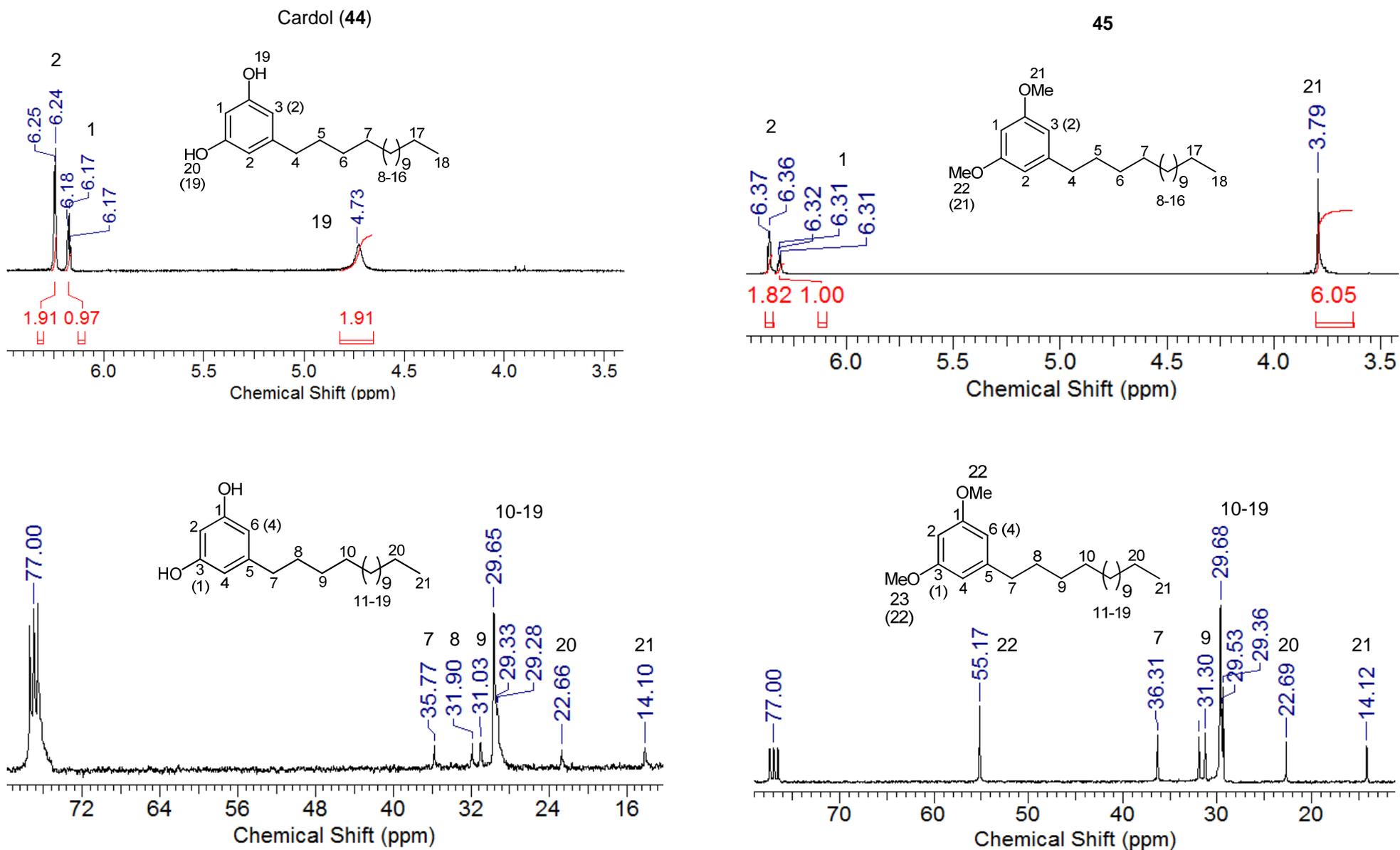
alquilante. A formação deste intermediário foi planejada de forma a diminuir a reatividade do grupo fenol, e do sistema aromático, para evitar reações indesejadas nas etapas subseqüentes.

No decorrer da reação houve aparecimento de dois produtos de  $R_f$  maior do que o material de partida, fato coerente com a formação de produtos mono e dimetilado que ao longo do tempo apresentou intensificação do produto de maior  $R_f$  (Figura 32). Após elaboração da mistura reacional, obteve-se um sólido (p.f = 58 – 60°C) de cor amarela e 98,5% de rendimento, caracterizado como sendo o composto **45**.

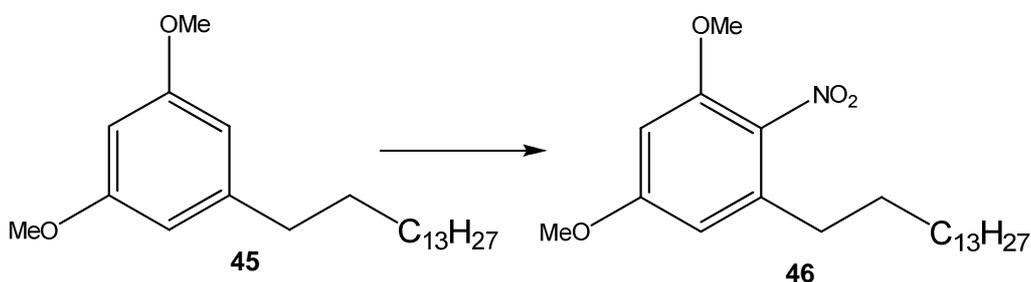


**Figura 32.** Cromatogramas da reação de metilação para obtenção de **44**. (A) obtenção do cardol por hidrogenação; (B) acompanhamento da reação de formação de **45**. Placas eluidas com acetato de etila em hexano 20%. (Fonte: Arquivo pessoal).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (pág. 132) obtido para o composto **45** revela o aparecimento de um simpleto em 3,79 ppm, coerente com o  $\delta$  esperado para metila ligada ao oxigênio e da simetria apresentada pela molécula. Outra evidência da formação do produto desejado envolve a mudança do deslocamento químico dos hidrogênios da região aromática que, neste caso, apresentaram uma desblindagem, em comparação ao reagente, e o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios lábeis ( $\delta = 4,75$ ). Para o RMN  $^{13}\text{C}$  (pág. 133) observa-se o aparecimento de um sinal com  $\delta$  em 55,17 ppm referente aos carbonos das metoxilas (Figura 33).



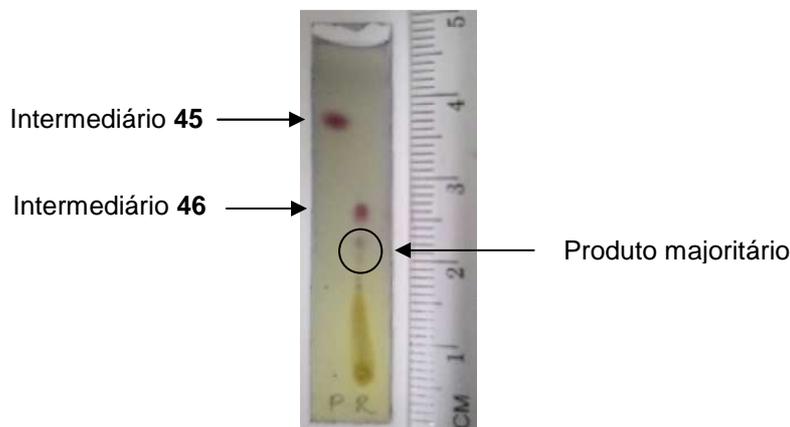
A continuidade da seqüência reacional envolveu a realização da nitração aromática do produto **45** para obtenção do intermediário **46** (Esquema 19).



**Reagentes e condições:**  $\text{HNO}_3/\text{AcOH}$  (1:1), banho gelo-sal por 24h.

**Esquema 19.** Formação do intermediário **46**.

Esta reação forneceu um sólido de cor marrom formado por produtos de polaridade mais elevada (menor  $R_f$ ) que o material de partida, conforme apresentado na Figura 34.



**Figura 34.** Cromatograma da reação de nitração para obtenção de **46**. Placa eluída com acetato de etila em hexano 20%. (Fonte: Arquivo pessoal).

A purificação do material obtido foi realizada por cromatografia em coluna fornecendo 39% de um sólido amarelo claro caracterizado como sendo o intermediário **46** e 49% do produto de menor  $R_f$  (maior polaridade).

A simetria apresentada pela estrutura do intermediário **45** sugere que a inserção do grupo nitro no anel aromático seja, estatisticamente, favorecida na posição *orto* em relação ao grupo metóxi e a cadeia lateral na proporção de 2:1. Entretanto, os resultados obtidos revelaram uma preferência para a

inserção do grupo nitro na posição *orto* entre as duas metoxilas (produto majoritário), revelando uma regioseletividade do material de partida para esta inserção dado os baixos rendimentos para o produto desejado (27 a 39%).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (pág. 135) apresenta como fatores conclusivos da formação do produto desejado a mudança do duplete de duplete com  $\delta = 6,31$  ppm para um duplete demonstrando a inserção do grupo nitro no anel aromático e a separação do simpleto com  $\delta = 3,79$  ppm das metoxilas em dois sinais com  $\delta$  em 3,85 e 3,83 ppm devido à quebra de simetria provocada pela entrada do grupo nitro na posição *orto* ao grupo metóxi e a cadeia lateral.

No RMN de  $^{13}\text{C}$  (pág. 136) as evidências ficam por conta do surgimento dos seis sinais correspondentes aos carbonos aromáticos por não possuírem mais simetria com a inserção do grupo nitro (Figura 35).

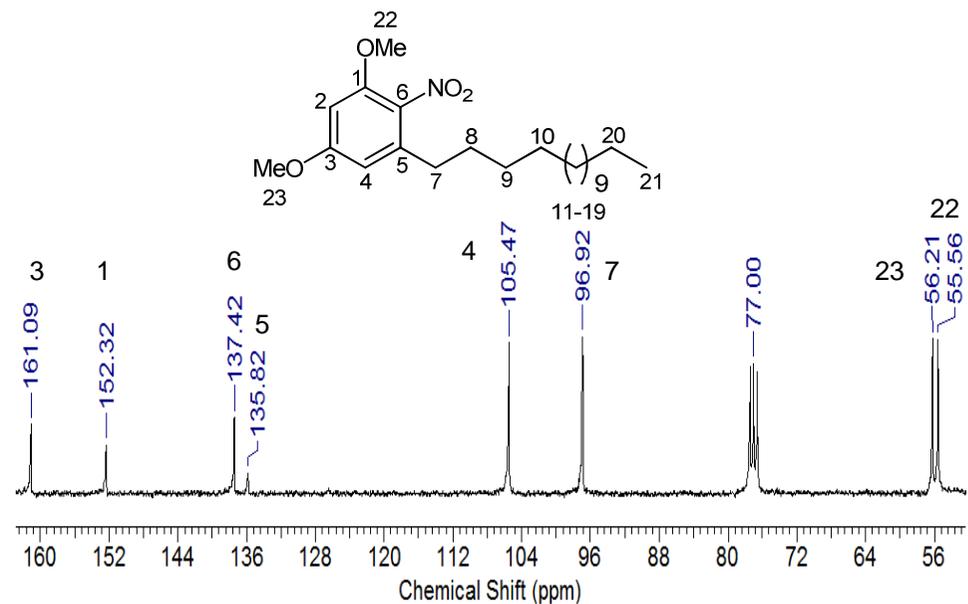
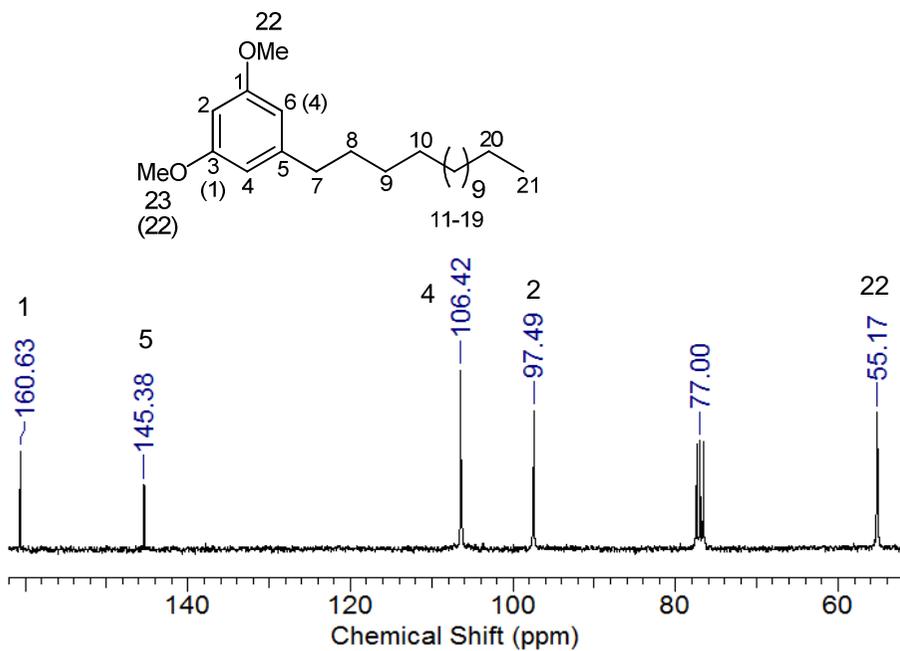
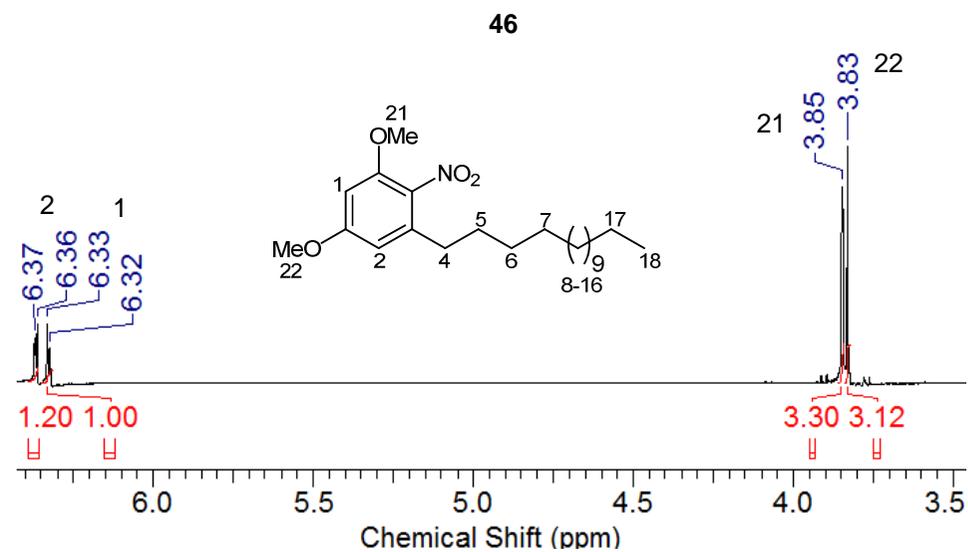
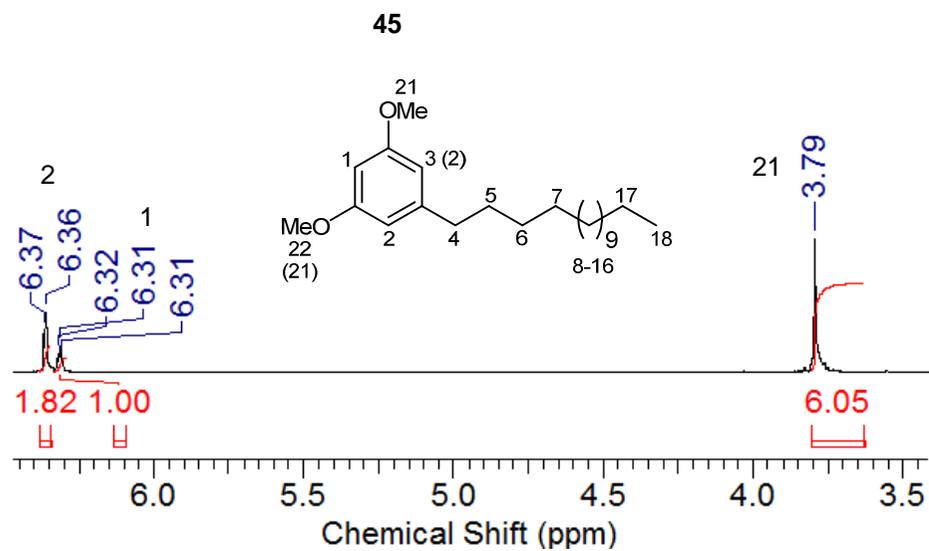


Figura 35. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  evidenciando a formação de **46**.

Após obtenção do composto **46**, a seqüência reacional prosseguiu com a formação de **47**, via bromação benzílica (Esquema 20).

**46**

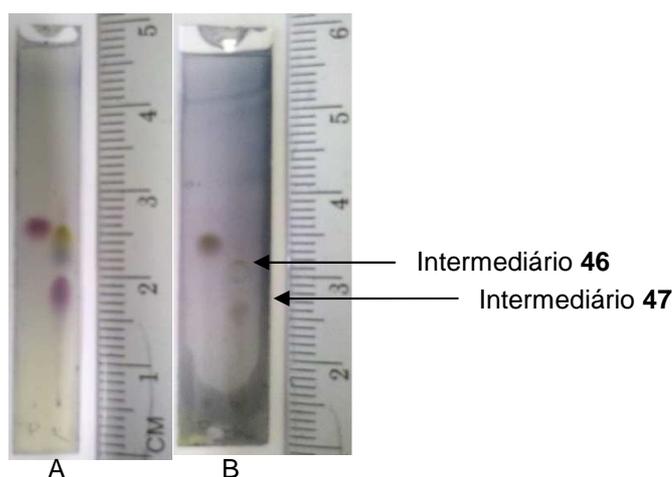
**47**

**Reagentes e condições:** NBS, peróxido de benzoíla, CCl<sub>4</sub>, refluxo.

**Esquema 20.** Formação do intermediário **47**.

O material obtido, um líquido visco de coloração escura, foi purificado por coluna cromatográfica fornecendo, ao final, 47% do intermediário **47** e 38% do subproduto de menor R<sub>f</sub> (Figura 36).

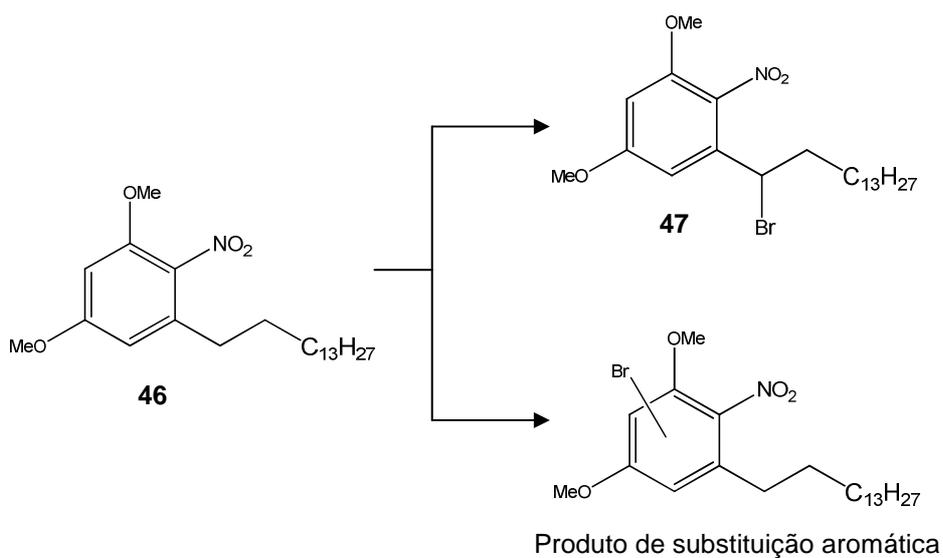
O espectro de RMN <sup>1</sup>H (pág. 138) do produto **47** apresenta desblindagem dos hidrogênios aromáticos pela presença do átomo de bromo (eletronegativo) na posição benzílica. A ausência do tripleto com  $\delta = 2,34$  ppm (CH<sub>2</sub> benzílico presente no material de partida) e o aparecimento do duplo duplete em 4,90 ppm confirmam a presença do átomo de bromo na posição desejada.



**Figura 36.** Cromatogramas da reação de bromação benzílica para obtenção de **47**. (A) final da reação; (B) após elaboração da mistura reacional. Placas eluidas com acetato de etila em hexano 20%. (Fonte: Arquivo pessoal).

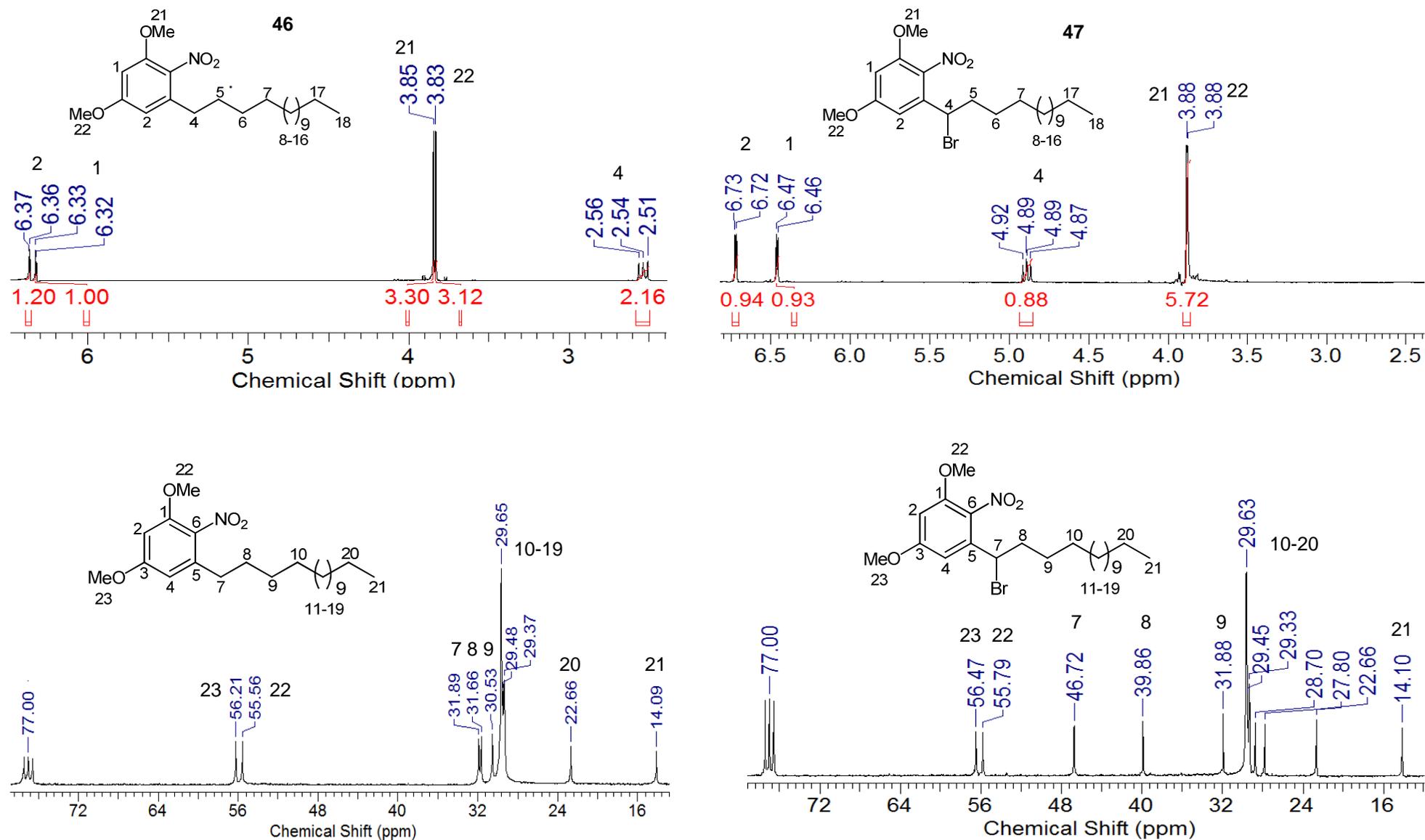
A mudança evidente no RMN  $^{13}\text{C}$  (pág. 139) é o surgimento do sinal com  $\delta = 52,51$  ppm (CH) e conseqüente diminuição de um sinal dos carbonos  $\text{CH}_2$  (Figura 37).

O subproduto formado, menor  $R_f$ , nesta reação apresenta a inserção do átomo de bromo no anel aromático, demonstrando haver uma competição entre o mecanismo radicalar para inserção na posição benzílica e o mecanismo iônico da substituição eletrofílica aromática (Esquema 21).



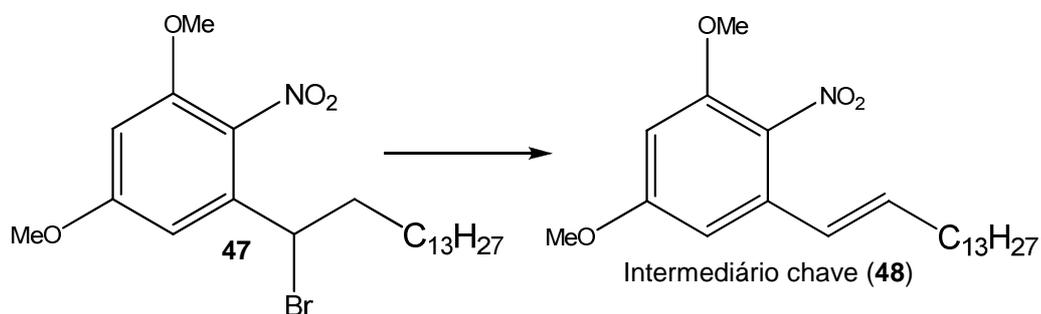
**Reagentes e condições:** NBS, peróxido de benzoíla,  $\text{CCl}_4$ , refluxo.

**Esquema 21.** Formação dos produtos obtidos após a bromação radicalar de **46**.



**Figura 37.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  evidenciando a formação do intermediário **47**.

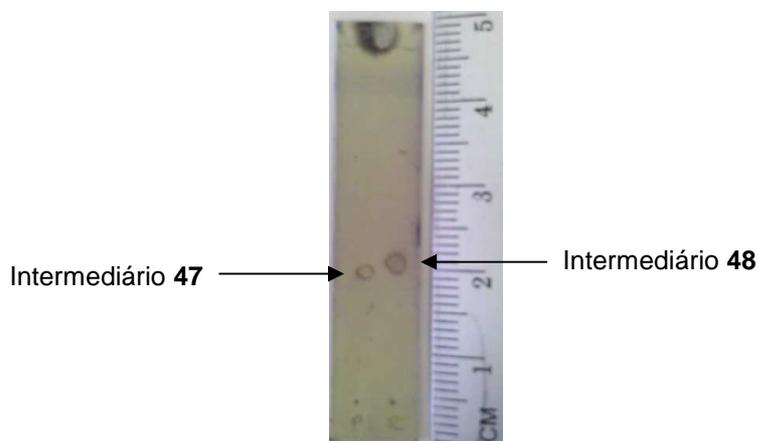
A etapa seguinte da seqüência reacional forneceu o intermediário chave (**48**) ao realizar a eliminação de HBr do composto **47** (Esquema 22).



**Reagentes e condições:** DBU, tolueno, refluxo.

**Esquema 22.** Formação do intermediário chave (**48**).

O procedimento realizado forneceu um líquido viscoso, de coloração marrom escura,  $R_f$  semelhante ao do material de partida (Figura 38) com rendimento de 95% caracterizado como sendo o alceno desejado.

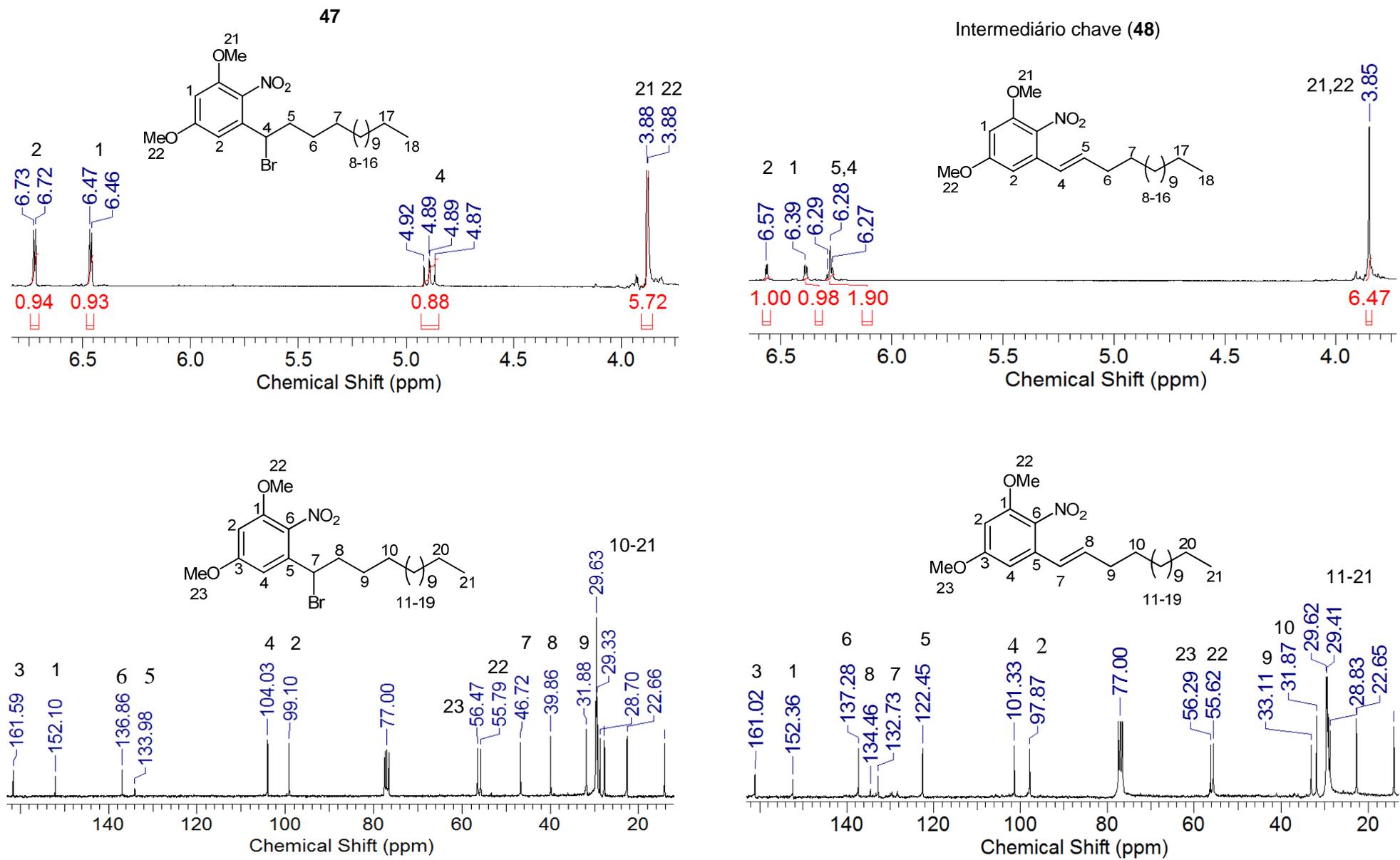


**Figura 38.** Cromatograma da reação de formação de **48** (intermediário chave). Placa eluidas com acetato de etila em hexano 20%. (Fonte: Arquivo pessoal).

O elevado rendimento para a reação realizada demonstra o ganho de estabilidade gerado pela conjugação da ligação dupla com o anel aromático ao formar o produto desejado. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (pág. 140) observa-se o desaparecimento do duplo duplete com  $\delta = 4,89$  ppm referente ao hidrogênio benzílico ligado ao bromo e o surgimento do duplo duplete em 6,28 ppm

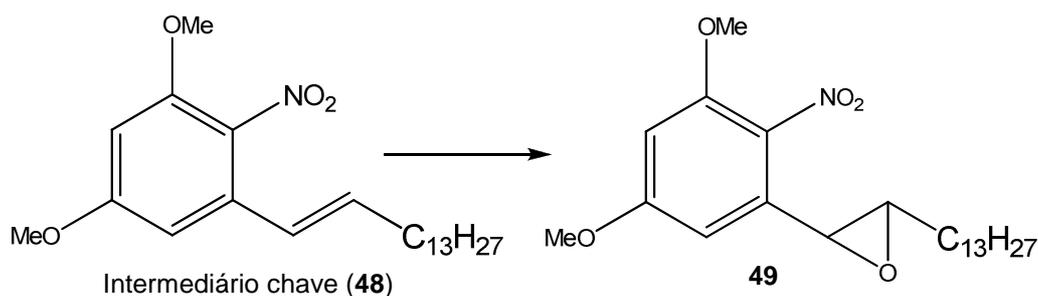
característico de hidrogênios CH da dupla ligação conjugada ao anel aromático. Para o RMN  $^{13}\text{C}$  (pág. 141) as evidências são decorrentes do surgimento de dois sinais com  $\delta = 132$  e  $122$  ppm característicos de carbonos olefinicos e respectiva ausência do sinal com  $\delta = 46,62$  ppm do carbono benzílico ligado ao bromo (Figura 39).

A quantidade de material obtido ao final destas etapas, em decorrência dos baixos rendimentos nas reações de nitração e bromação benzílica, apresentou-se como fator limitante para a continuidade da síntese das indolinonas.



**Figura 39.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  evidenciando a formação de **48** (intermediário chave).

Após obtenção e caracterização do intermediário chave, realizou-se a síntese de **49** ao submeter o composto **48** à condições de epoxidação (Esquema 23). A mistura reacional, após elaboração usual, forneceu um óleo de coloração marrom que, ao ser purificado por coluna cromatográfica, forneceu 12,1mg de um óleo amarelo claro caracterizado como sendo o epóxido desejado.



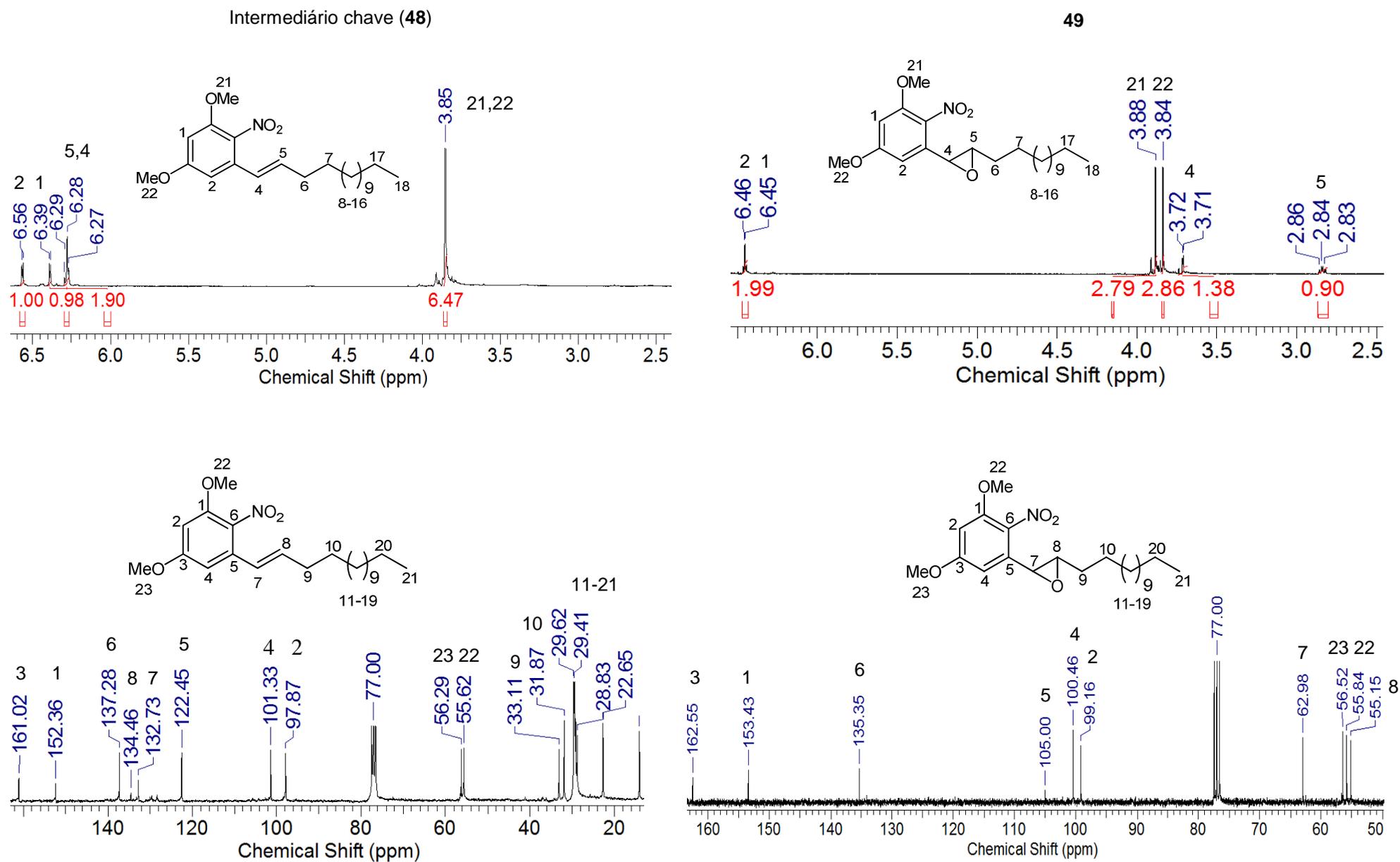
**Reagentes e condições:** MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10%), AMCPB, banho de gelo.

**Esquema 23.** Formação do composto **49**, epoxidação da ligação dupla.

O espectro de RMN <sup>1</sup>H (pág. 142) do produto obtido demonstra sua formação pela ausência dos sinais dos duplo dupletos com  $\delta = 6,28$  e  $6,27$  ppm dos hidrogênios da dupla ligação na posição benzílica e do CH adjacente, respectivamente; surgimento do sinal do HCO benzílico com  $\delta = 3,71$  ppm e do duplete de duplete de duplete com  $\delta = 2,80$  ppm referente ao hidrogênio CH adjacente ao carbono benzílico da ligação dupla.

A formação do epóxido gera uma mudança nos deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos fazendo com que os dois duplo dupletos fiquem quase superpostos. O RMN <sup>13</sup>C (pág. 143) apresenta o surgimento de dois sinais com  $\delta = 62,98$  e  $55,15$  ppm referentes aos carbonos do epóxido, e a respectiva ausência dos sinais com  $\delta = 132,73$  e  $122,45$  ppm dos respectivos carbonos da dupla ligação (Figura 40).

O baixo rendimento (12,1mg; 17%) para o produto obtido, ocasionado principalmente pela sua degradação ao ser purificado pelo uso de sílica como fase estacionária, inviabilizou a continuidade da seqüência reacional devido à pequena quantidade de material obtido ao final desta etapa.



**Figura 40.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  evidenciando a formação do epóxido **49** (pág. 142 e 143) a partir do intermediário chave **48**(pág. 140 e 141).

## 4. Conclusões e Perspectivas

O presente estudo demonstrou a viabilidade do desenvolvimento de linhas de pesquisa, baseada em matéria abundante no país e de baixo valor econômico agregado, para síntese de compostos complexos e com potencial ação biofarmacológica.

A mistura de ácidos anacárdicos, presente no LCC *in natura*, apresenta-se como base sólida para o desenvolvimento do trabalho sendo, a partir dele, atingido o objetivo de sintetizar um novo heterociclo, análogo à acetoftalidina, ampliando o estudo de compostos da série das ftalidinas.

A partir dos resultados obtidos tem-se como perspectiva o estudo do potencial biológico/farmacológico do composto sintetizado frente a doenças como, por exemplo, Alzheimer e câncer. Modificações da cadeia lateral do composto obtido, bem como do sistema aromático, abre a perspectiva para novos trabalhos visando uma investigação da relação estrutura/atividade biológica para a série.

No que diz respeito às indolinonas, as etapas de nitração e a bromação radicalar apresentaram-se como fatores limitantes para a continuidade da seqüência reacional proposta, tendo em vista a baixa reprodutibilidade/regiosseletividade destas reações, evidenciando a necessidade de estudos sistemáticos para o estabelecimento de condições adequadas à inserção regiosseletiva de grupos funcionais no cardol.

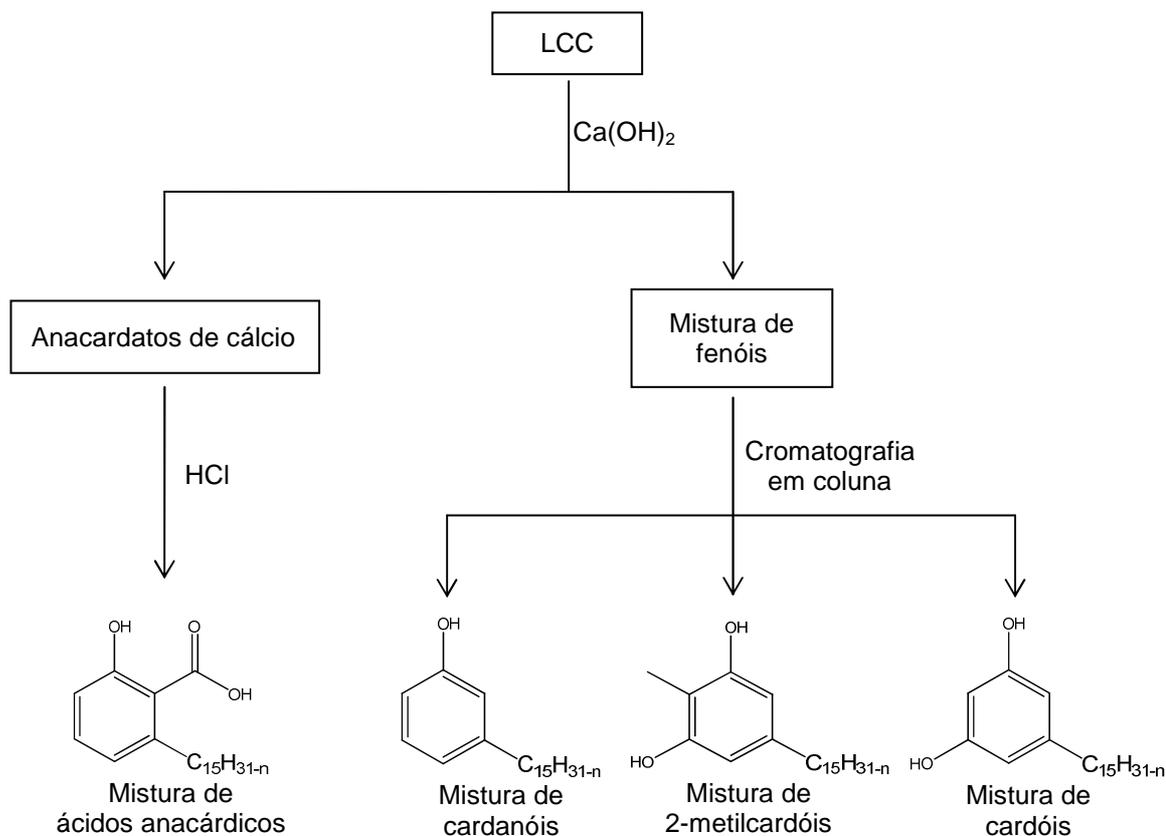
## 5. Parte Experimental

- ❖ As reações e procedimentos químicos foram realizados no Laboratório de Isolamento e Transformações de Moléculas Orgânicas – LITMO.
- ❖ Os reagentes e solventes foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Vetc) e, quando necessários, tratados/purificados/secos segundo procedimento descritos segundo procedimentos específicos.<sup>47</sup>
- ❖ As análises em cromatografia de camada delgada (CCD) foram efetuadas em placas de sílicagel suportada em alumínio 60F<sub>254</sub>/02 mm (Merck), utilizando com reveladores: luz ultra violeta, iodo e solução de vanilina sulfúrica.
- ❖ Os produtos foram purificados por recristalização ou cromatografia em coluna utilizando sílicagel 60 (0,05 – 0,2 mm) como fase estacionária, e acetato de etila em hexano em concentrações apropriadas como fase móvel.
- ❖ Os espectros de IV foram registrados em espectrômetro Bomem Hartmann & Braun (MB), com valores de  $\nu_{\max}$  expressos em  $\text{cm}^{-1}$ .
- ❖ Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram registrados em espectrômetros Varian Mercury Plus (300 MHz, 7.05T), utilizando como solvente CDCl<sub>3</sub> ( $\delta = 7,27$  ppm). Os deslocamentos químicos expressos em  $\delta$  (ppm) com referência ao TMS ( $\delta = 0$  ppm), e os padrões de acoplamentos definidos por: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), m (multiplete), dd (duplo duplete), td (triplo duplete), dt (duplo triplete) e bl (banda larga).
- ❖ Os espectros obtidos foram processados utilizando-se o programa ACD labs.
- ❖ Os nomes dos compostos apresentados, bem como suas estruturas, foram obtidos utilizando-se o programa ChemBioOffice 2008.
- ❖ As castanhas de caju foram gentilmente doadas pelas indústrias de caju do Ceará.

---

<sup>47</sup> Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D.; *Purification of laboratory Chemicals*. 4 ed. 2000.

## Obtenção do Líquido da Casca da Castanha – LCC.



Em aparelhagem Soxhlet, utilizando etanol comercial (96% v/v) como solvente orgânico, realizou-se extração contínua, por período de 24 horas, de 523,1 g de cascas de castanha de caju (*Anacardium occidentale*) para obtenção do LCC *in natura*. Após evaporação do solvente, obteve-se 201,1 g de LCC, correspondendo a 38,44% de rendimento.

## Separação dos Constituintes Fenólicos do LCC.

Em um erlenmeyer foram diluídos 23,5 g de LCC *in natura*, sob agitação, em 150 mL de metanol à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se, lentamente e ainda sob agitação, 13 g (175,4 mmol) de Ca(OH)<sub>2</sub>. O sistema foi mantido a 50 °C durante 6 horas, sob agitação intensa e conectado a um condensador. Após confirmação do consumo do ácido anacárdico,

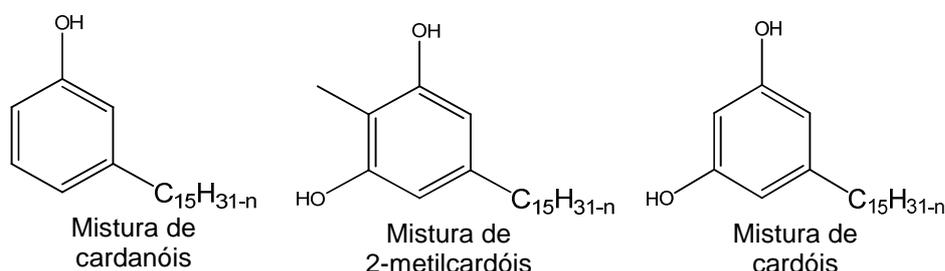
acompanhado por CCD utilizando acetato de etila em hexano 20% como eluente, o precipitado formado (anacardatos da cálcio) foi filtrado em funil de Buchner e lavado com metanol, reservando-se o filtrado metanólico para posterior separação dos demais constituintes. O precipitado foi suspenso em água e a ele foram adicionados 25 mL de HCl 11M, mantendo-se a agitação por 2 horas. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL) sendo as fases orgânicas reunidas, lavada com água e solução saturada de NaCl, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em evaporador rotatório, fornecendo um óleo escuro, caracterizado como uma mistura de ácidos anacárdicos (13,4 g; 56,9% a partir do LCC).

IV (KBr,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3457; 2926; 2854; 1648; 1608; 1528; 1453; 1302; 1246; 1211; 1167; 1115; 968; 811; 822; 781; 736; 644; 467.

RMN <sup>1</sup>H [300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  (multiplicidade, J, integral)]: 7,37 (t; 7,91; 1); 6,87 (d; 8,20; 1); 6,78 (d; 7,62; 1); 5,82 (m); 5,39 (m); 5,07 (m); 5,0 (m); 4,96 (m); 2,98 (t; 7,62; 2); 2,74 (m); 1,97 (m); 1,60 (m); 1,33 (sl); 0,88 (t; 7,03; 3).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 175,7; 163,6; 141,7; 135,4; 131,0; 130,4; 130,3; 130,0; 122,7; 115,8; 114,9; 110,4; 36,7; 32,6; 32,0; 29,8; 29,3; 29,1; 27,2; 22,6.

## Separação dos Constituintes Fenólicos do LCC Isento dos Ácidos Anacárdicos



n= 0, 1, 2 ou 3

O filtrado metanólico obtido no procedimento anterior foi concentrado em evaporador rotatório fornecendo um óleo escuro constituído pelas misturas de cardanóis, 2-metilcardóis e cardóis. Os componentes foram separados em

coluna cromatográfica de 5 cm de diâmetro, empacotada com 22 cm de sílicagel 60 (0,05 – 0,2 mm), eluída com acetato de etila em hexano nas concentrações de 7%, 10% e 30% em alíquotas de 50 mL fornecendo, a partir de 23,5 g de LCC, 1,4 g (6,0%) de cardanóis, 0,6 g (2,7%) de 2-metilcardóis e 4,0 g (17%) de cardóis. Todos óleos viscosos de coloração amarela à marrom escuro (Figura 12, pág. 33).

#### Mistura de cardanóis

IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3448; 3011; 2927; 2854; 1458; 1153; 1102; 872; 780; 694; 643; 602; 475.

RMN  $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (multiplicidade, J, integral)]: 7,16 (dd; 7,47; 7,36; 1); 6,78 (d; 7,58; 1); 6,68 (s; 1); 6,66 (d; 2,64; 1); 5,90 (m); 5,81 (m); 5,46 (m); 5,41 (m); 5,38 (m); 5,11 (m); 5,06 (m); 5,03 (m); 5,00 (m); 2,84 (m); 2,57 (t; 7,47); 2,06 (m); 1,62 (m); 1,34 (sl); 0,94 (t, 7,25; 3).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 155,3; 144,9; 136,8; 130,4; 129,3; 127,5; 126,8; 120,9; 115,3; 112,5; 35,8; 31,7; 31,5; 29,3; 29,2; 27,2; 25,5; 22,7; 22,6; 14,1; 13,8.

#### Mistura de 2-metilcardóis

IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3423; 3110; 2927; 2854; 1637; 1627; 1590; 1459; 1438; 1426; 1271; 1160; 1075; 913; 832; 720; 600; 474.

RMN  $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (multiplicidade, J, integral)]: 6,23 (s; 2); 5,86 (m); 5,81 (m); 5,42 (m); 5,37 (m); 5,35 (m); 5,07 (m); 5,02 (m); 5,00 (m); 4,96 (m); 4,80 (sl); 2,81 (m); 2,44 (t; 7,58); 2,10 (s; 3); 2,03 (m); 1,54 (m); 1,30 (sl); 0,91 (t; 7,36; 3).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 154,5; 141,9; 136,8; 130,6; 130,4; 129,3; 127,6; 126,8; 114,7; 107,7; 107,4; 35,5; 31,1; 29,2; 27,2; 25,5; 22,8; 22,6; 14,1; 7,7.

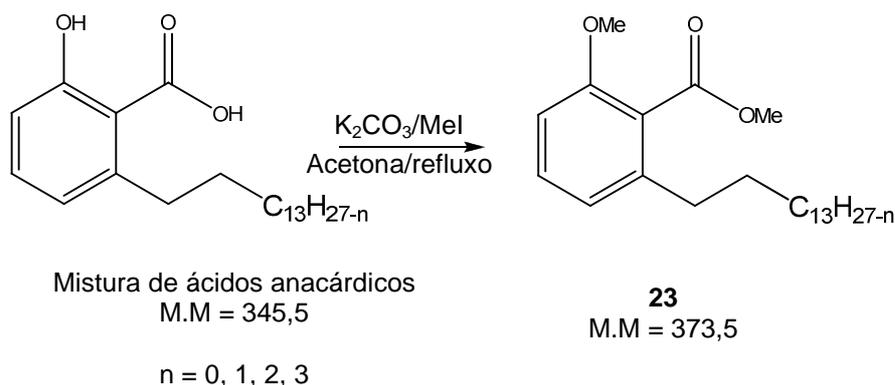
#### Mistura de cardóis

IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3448; 3011; 2927; 2854; 1458; 1154; 1102; 872; 780; 694; 643; 602; 475.

RMN  $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (multiplicidade, J, integral)]: 6,25 (d; 2,20; 2); 6,17 (t; 2,20; 1); 5,86 (m); 5,77 (m); 5,57 (sl); 5,43 (m); 5,35 (m); 5,08 (m); 5,02 (m); 5,01 (m); 2,79 (m); 2,45 (t; 7,47); 2,03 (m); 1,53 (m); 1,29 (sl); 0,90 (t; 7,47; 3).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 156,3; 146,2; 136,8; 130,4; 129,3; 127,5; 126,8; 114,7; 108,1; 100,2; 35,8; 31,0; 29,2; 27,2; 25,5; 22,8; 14,1; 13,8.

## Dimetilação da Mistura de Ácidos Anacárdicos



Em um balão adaptado a um condensador de refluxo contendo 170 mL de acetona; 17,0 g (123,0 mmol) de  $K_2CO_3$  e 8 ml de Mel foram adicionados 7,3 g (45,51 mmol) da mistura de ácidos anacárdicos. A mistura reacional foi mantida sob agitação, refluxo (70°C) e atmosfera de  $N_2$  por 4 dias, período acompanhado por CCD (20% de acetato de etila em hexano) em que se confirmou o consumo do material de partida. No decorrer da reação houve pronunciado aparecimento de dois produtos de  $R_f$  maior do que o material de partida, fato coerente com a formação de produtos mono e dimetilado. Ao término da reação, a mistura reacional foi concentrada em evaporador rotatório; diluída com acetato de etila 180 mL; transferida para funil de separação; lavada seqüencialmente com água destilada e soluções saturadas de bicarbonato de potássio e cloreto de sódio. A fração orgânica foi coletada e seca com sulfato de sódio anidro para, em seguida, ser concentrada em evaporador rotatório. O material obtido, um líquido viscoso de coloração amarelo-clara, foi purificação em coluna cromatográfica resultando em 5,41g (68,6%) do produto **23**.

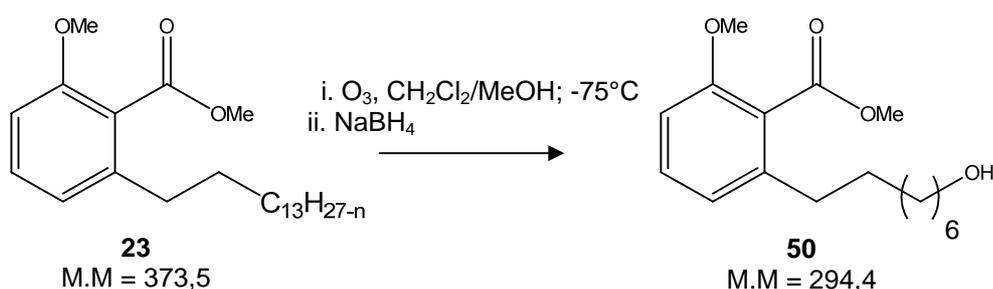
IV (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 2932; 2856; 1736; 1585; 1526; 1471; 1436; 1365; 1268; 1246; 1111; 1074; 961; 828; 794; 749; 641; 607; 473..

RMN  $^1H$  [300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  (multiplicidade; J; integral)]: 7,26 (t; 7,91; 1); 6,82 (d; 7,33; 1); 6,66 (d; 8,50; 1); 5,82 (m); 5,46 (m); 5,39 (m); 3,91 (s; 3); 3,90 (t; 3); 2,81 (m); 2,76 (m); 2,54 (t; 7,62; 2); 1,97 (m); 1,55 (m); 1,30 (sl); 0,89 (t; 7,03; 3).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 168,9; 156,1; 141,2; 137,2; 130,2; 123,3; 121,4; 114,8; 108,2; 104,9; 55,8; 52,1; 36,6; 35,5; 33,4; 31,1; 29,2; 27,1; 25,5; 22,6.

## Clivagem Oxidativa da Cadeia Lateral (Ozonólise)

2-(8-Hidroxiocetil)-6-metoxibenzoato de metila (**50**)



Em um balão próprio para ozonólise, conectado a um equipamento de produção de gás ozônio (Welsbach T-408), foram adicionados 3,9 g (10,44 mmol) do composto **23** diluído em uma solução 50%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL). O sistema foi mantido sob resfriamento, a  $-75^\circ\text{C}$  com banho de acetona utilizando-se Cryocool®, durante 12 horas. Após confirmação do consumo de todo o material de partida, cortou-se o fornecimento de gás ozônio, realizou-se a expurga do meio reacional com  $\text{N}_2$  e, ainda sob resfriamento, foi iniciada a redução dos ozonídeos. Para esta redução, adicionou-se lenta e cuidadosamente, sob agitação, 4,0 g (105,8 mmol) de  $\text{NaBH}_4$ . A refrigeração foi desligada com o término da adição e o sistema reacional mantido sob agitação por 24 horas para que em seguida, fossem adicionados 50 mL de água destilada e, após 4 horas, 8 mL de  $\text{HCl}$  concentrado até atingir pH próximo de 5. A solução formada foi transferida para um funil de separação e extraída com acetato de etila (4 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaCl}$  (3 x 50 mL), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada em evaporador rotatório fornecendo um líquido viscoso de cor amarela. O material obtido foi purificado por coluna cromatográfica de 3 cm de diâmetro; empacotada com sílicagel 60 (0,05 – 0,2 mm) a uma altura de 18 cm; eluída com acetato de etila em hexano

30% em alíquotas de 60mL, resultando em 1,7 g (55% de rendimento) do composto **50**.

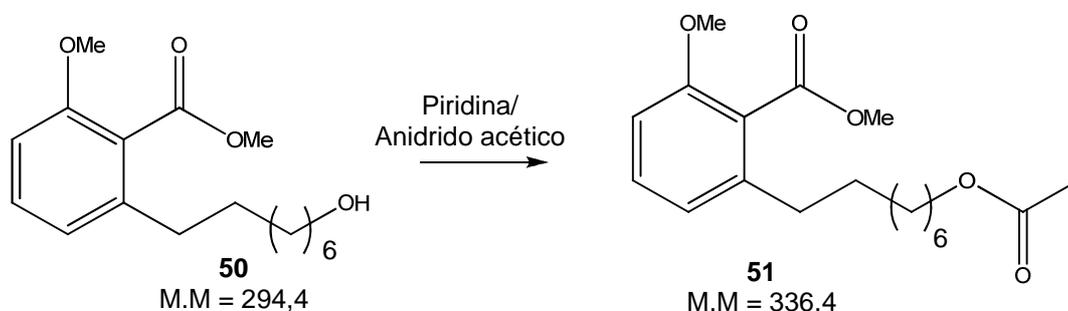
IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3401; 3008; 2927; 2855; 1734; 1637; 1585; 1525; 1470; 1433; 1350; 1268; 1188; 1112; 1074; 969; 913; 828; 735; 604; 519.

RMN  $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (multiplicidade; J; integral)]: 7,26 (t; 8,21; 1); 6,82 (d; 7,91; 1); 6,77 (d; 8,50; 1); 3,91 (s; 3); 3,81 (s; 3); 3,60 (t; 6,45; 2); 2,54 (t; 7,62; 2); 2,37 (s; 1); 1,54 (m; 4); 1,31 (sl; 8).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 168,9; 156,0; 141,1; 130,1; 123,2; 121,3; 108,2; 62,6; 55,7; 52,0; 33,3; 32,5; 30,9; 29,2; 29,1; 25,5.

### Proteção da Cadeia Lateral (Acetilação)

#### 2-(8-Acetoctil)-6-metoxibenzoato de metila (**51**)



Em um balão, 1,35 g (4,01 mmol) do composto **50** foi mantido sob agitação, em temperatura ambiente, com 30 mL de uma solução de piridina/anidrido acético (1:1). Após 24 horas, obteve-se um único produto de  $R_f$  maior que o reagente (menos polar). A mistura reacional foi transferida para um funil de separação e a ele acrescentados 60 mL de água destilada para, então, ser extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl 5% (3 x 30 mL), solução saturada de NaCl (3 x 30 mL), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e

concentrada em evaporador rotatório, fornecendo 1,50 g (97,1%) do composto **51**.

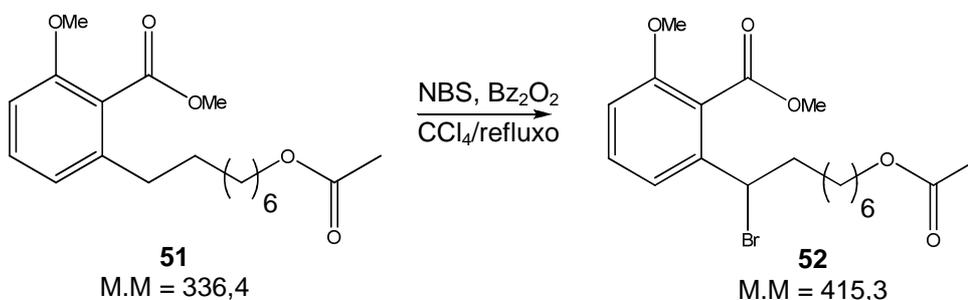
IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932; 2857; 1736; 1585; 1471; 1436; 1365; 1268; 1246; 1111; 1074; 961; 828; 794; 749; 641; 607; 473.

RMN  $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (multiplicidade; J; integral)]: 7,26 (t; 7,91; 1); 6,82 (d; 7,91; 1); 6,77 (d; 8,20; 1); 4,05 (t; 6,74; 2); 3,91 (s; 3); 3,82 (s; 3); 2,54 (t; 7,62); 2,05 (s; 3); 1,59 (m; 4); 1,31 (sl; 8).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 171, 2; 168,9; 156,1; 141,2; 130,2; 123,3; 121,4; 108,3; 64,5; 55,8; 52,1; 33,4; 31,0; 29,3; 28,5; 25,8; 21,0.

## Bromação Benzílica

2-(8-Aceto-1-bromooctil)-6-metoxibenzoato de metila (**52**)



Em um balão conectado a um sistema de refluxo, 2,0 g (5,94 mmol) do composto **51** foram inicialmente dissolvidos em 70 ml de  $\text{CCl}_4$ . Ao sistema foram adicionados 1,2 g (1,74 mmol) de NBS e 60 mg (0,248 mmol) de peróxido de benzoíla. A mistura reacional permaneceu sob agitação e refluxo, em atmosfera de nitrogênio. Decorridas 24 horas do início da reação, a presença de material de partida ainda era visível, no entanto, optou-se pela elaboração do meio reacional em virtude da crescente complexidade do perfil cromatográfico observado, indicando a formação de subprodutos. A mistura

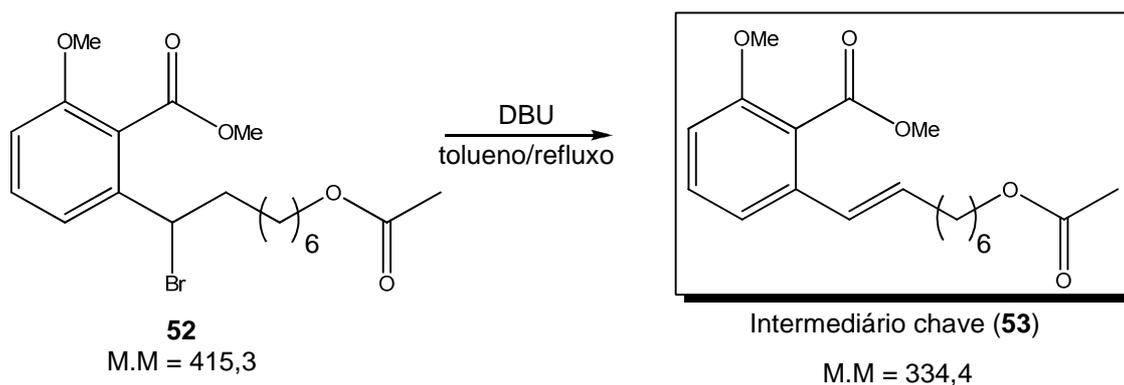
reacional foi transferida para um funil de separação, sendo adicionado 60 mL de água destilada, para coleta da fase orgânica e, em seguida, extração da fase aquosa com acetato de etila (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas para, então, ser lavada com soluções saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 30 mL) e NaCl (3 x 30 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em evaporador rotatório. O material obtido, liquido viscoso de coloração escura, foi purificado por coluna cromatográfica (3cm diâmetro) empacotada com 16 cm de sílicagel 60 (0,05 – 0,2 mm) e eluída com acetato de etila em hexano 10% em alíquotas de 20 mL, fornecendo 1,7 g (69%) do intermediário **52**.

RMN <sup>1</sup>H [300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (multiplicidade; J; integral)]: 7,39 (t; 7,91; 1); 7,22 (d; 7,33; 1); 6,85 (d; 7,62; 1); 4,91 (dd; 6,74; 1); 4,04 (t; 6,45; 2); 3,94 (s; 3); 3,83 (s; 3); 2,15 (m; 2); 2,04 (s; 3); 1,60 (m; 2); 1,30 (sl; 8).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 171,2; 167,8; 155,9; 140,5; 131,0; 122,4; 119,6; 110,5; 64,5; 56,0; 52,5; 50,5; 39,8; 28,9; 28,7; 28,5; 27,9; 25,8; 21,0

### Formação do Intermediário chave (Eliminação)

2-(8-Aceto-1-enil)-6-metoxibenzoato de metila (**53**)



Em um balão conectado a um sistema de refluxo, 672,8 mg (1,62 mmol) de **52** foram inicialmente dissolvidos em 50 mL de tolueno. A solução foi adicionado 1 mL de DBU. O sistema reacional permaneceu sob agitação e refluxo por 24

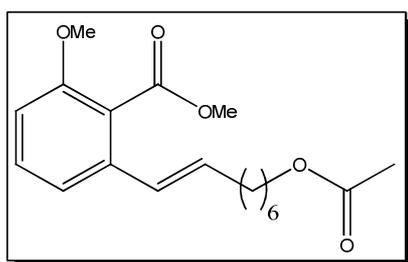
horas, tempo em que não mais se observou material de partida ao se realizar CCD. O material formado possuía  $R_f$  semelhante ao do material de partida. Ao término da reação, a mistura reacional foi elaborada adicionando-se 30 mL de HCl (5%) para, em seguida, a fase orgânica ser coletada e posteriormente extraída da fase aquosa com acetato de etila (2 x 50 mL). As frações orgânicas foram reunidas, lavadas com HCl 5% (30 mL) e solução saturada de NaCl, coletadas e secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro que, após concentrado em evaporador rotatório, forneceu 444,9 mg (82,2%) do intermediário chave **53**.

RMN  $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (multiplicidade; J; integral)]: 7,28 (t; 8,06; 1); 7,11 (d; 7,91; 1); 6,78 (d; 8,20; 1); 6,30 (d; 15,82; 1); 6,22 (dd; 15,82; 6,30; 1); 4,06 (t; 6,74; 2); 3,92 (s; 3); 3,82 (s; 3); 2,18 (m; 2); 2,05 (s; 3); 1,63 (m; 2); 1,46 (m; 2); 1,36 (sl; 4).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 171,2; 168,6; 156,2; 136,4; 134,3; 130,1; 126,1; 122,0; 117,6; 109,0; 64,4; 55,8; 52,2; 32,9; 28,8; 28,4; 25,6; 20,7.

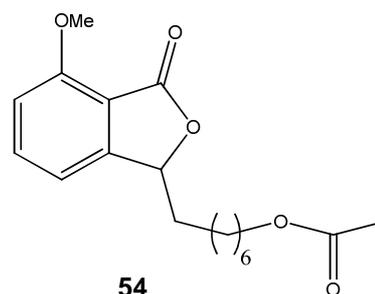
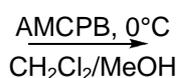
## Ciclização Intramolecular (Formação do Heterociclo)

7-(4-Metoxi-3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuranol)acetoeptil (**54**)



Intermediário chave (**53**)

M.M = 334,4



**54**

M.M = 320,4

Sob banho de gelo, 342,6 mg (1,02 mmol) da olefina **53** foram adicionadas a um balão de 100 mL contendo 30 mL de uma solução 10% MeOH em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O sistema foi mantido sob agitação e, após 15 minutos, adicionou-se 20 mL da solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  contendo 400,3 mg (2,32 mmol) de AMCPB,

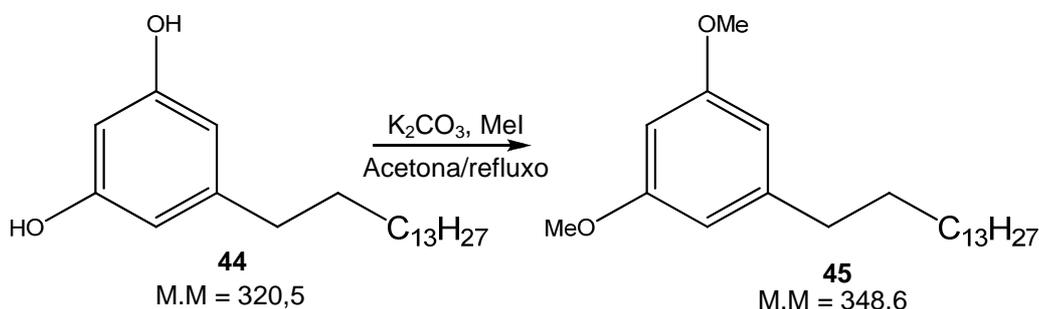
mantendo-se o meio reacional sob agitação e banho de gelo por 10 horas. Verificado o consumo do material de partida, por CCD, a mistura reacional foi elaborada adicionando-se 60 mL de acetato de etila, seguida da lavagem da fase orgânica com soluções saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 40 mL) e  $\text{NaCl}$  (2 x 30 mL). A fase orgânica foi coletada e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e, em seguida, concentrada em evaporador rotatório, fornecendo um óleo viscoso de coloração amarelada contendo dois compostos. O material obtido foi purificado utilizando coluna cromatográfica de 1cm de diâmetro; empacotada com 15cm de sílicagel 60 (0,05 – 0,2 mm) e eluída com solução de 10% de acetato de etila em hexano em alíquotas de 4 mL, fornecendo 32,6 mg (9,9%) do composto **54**.

RMN  $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (multiplicidade; J; integral)]: 7,60 (t; 7,69; 1); 6,93 (t; 7,80; 2); 5,37 (dd; 3,74; 1); 4,04 (t; 6,70; 2); 3,99 (s; 3); 2,04 (s; 3); 1,60 (m; 2); 1,47 (m; 2); 1,32 (sl; 4).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 171,2; 168,7; 158,5; 152,9; 136,1; 113,5; 113,3; 110,5; 80,1; 64,5; 55,9; 34,7; 29,14 29,0; 28,5; 25,7; 24,6; 21,0.

## Proteção Fenólica

### 1,5-Dimetóxi-3-pentadecil-benzeno (**45**)



A um balão adaptado a um condensador de refluxo contendo 60 mL de acetona, 6,1g (44,14 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 6 mL de MeI foram adicionados 2,8 g (8,736 mmol) de cardol saturado (**44**). A mistura reacional foi mantida sob agitação, refluxo (70°C) e atmosfera de  $\text{N}_2$  por 2 dias, período acompanhado por CCD até confirmação do consumo do material de partida. No decorrer da

reação houve pronunciado aparecimento de dois produtos de  $R_f$  maior do que o material de partida. Ao longo do tempo, a análise por CCD apresentou intensificação do produto de maior  $R_f$  (menor polaridade). Ao término da reação, a mistura reacional foi concentrada em evaporador rotatório; diluída com 180 mL de acetato de etila; transferida para funil de separação; lavada seqüencialmente com água destilada e soluções saturadas de bicarbonato de potássio e cloreto de sódio. A fração orgânica foi coletada e seca com sulfato de sódio anidro para, em seguida, ser concentrada em evaporador rotatório, resultando em 3,0 g (98%) de um sólido (p.f = 58 - 60°C) de cor amarela, sem necessidade de purificações adicionais tendo em vista a eliminação dos subprodutos polares com a elaboração do meio reacional, caracterizado como sendo o composto **45**.

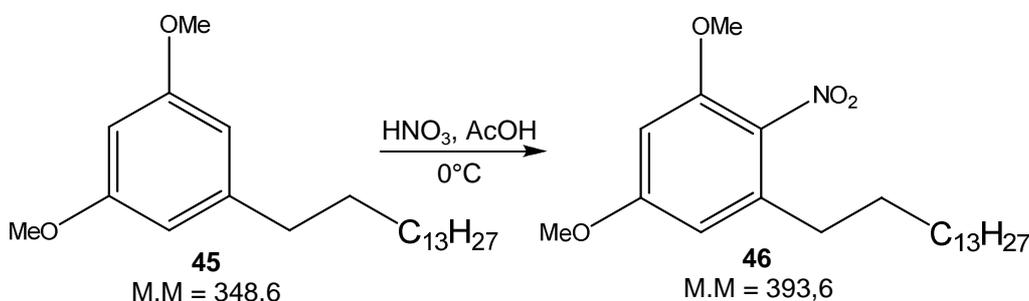
IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2953; 2916; 2849; 1610; 1598; 1466; 1423; 1346; 1293; 1206; 1151; 1056; 921; 842; 820; 721; 696; 613; 540; 487.

RMN  $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (multiplicidade; J; integral)]: 6,37 (d; 2,20; 2); 6,31 (t; 2,20; 1); 3,79 (s; 6); 2,56 (t; 7,58; 2); 1,60 (m; 2); 1,28 (m; 24); 0,90 (t; 6,48; 3).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 160,6; 145,4; 106,4; 97,5; 55,2; 36,3; 31,3; 29,7; 29,4; 22,7; 14,1.

## Nitração Aromática

1,5-Dimetóxi-2-nitro-3-pentadecil-benzeno (**46**)



Em um balão, 1,0 g (2,87 mmol) do composto **45**, sob agitação e banho gelo/sal, foi adicionado a 20 mL de uma solução 1:1 de ácido acético glacial e  $\text{HNO}_3$ . O sistema reacional foi mantido por 14 horas, tempo em que se

observou total consumo do material de partida, acompanhamento por CCD. A mistura reacional foi elaborada adicionando-se 50 mL de água destilada, extraída com acetato de etila (3 x 70 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavada com água destilada até atingir pH neutro, e soluções saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 40 mL) e  $\text{NaCl}$  (2 x 50 mL), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentradas em evaporador rotatório fornecendo um sólido de cor marrom. A purificação do material obtido foi realizada por coluna cromatografia de 3 cm de diâmetro; empacotada com 15 cm de sílicagel 60 (0,05 – 0,2 mm); eluída com acetato de etila em hexano 10% em alíquotas de 20 mL, fornecendo 439,8 mg (39%) de um sólido amarelo claro (p.f = 64 – 67 °C) caracterizado como sendo o intermediário **46**.

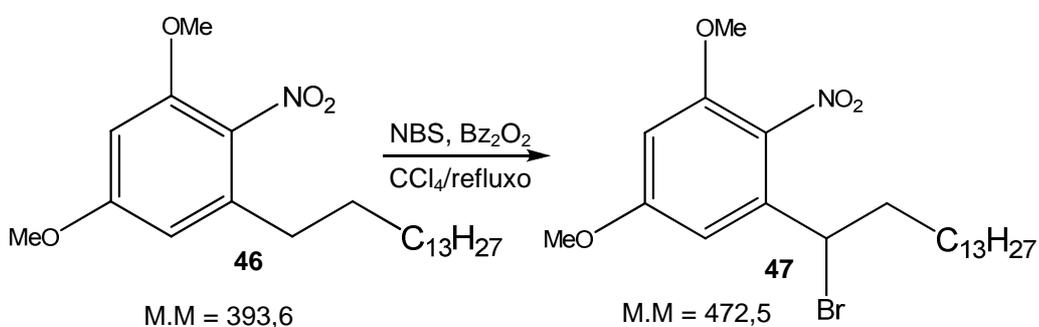
IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2927; 2855; 2254; 1726; 1596; 1525; 1463; 1370; 1341; 1206; 1167; 1122; 1094; 1045; 911; 841; 732; 666; 651.

RMN  $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (multiplicidade; J; integral)]: 6,36 (d; 2,38; 1); 6,32 (d; 2,50; 1); 3,85 (s; 3); 3,82 (s; 3); 2,54 (t; 7,72; 2); 1,59 (m; 2); 1,25 (sl; 24); 0,88 (t; 6,42).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 161,1; 152,3; 137,4; 125,8; 105,5; 96,9; 56,2; 55,6; 31,9; 31,7; 29,6; 29,4; 22,7; 14,1.

## Bromação Benzílica

1-(1-Bromo-pentadecil)-3,4-dimetóxi-2-nitro-3-pentadecil-benzeno (**47**)



Em um balão conectado a um sistema de refluxo, 405,7 mg (0,859 mmol) do composto **46** foram inicialmente dissolvidos em 50 mL de CCl<sub>4</sub>. Ao sistema foram adicionados 403,6 mg (2,26 mmol) de NBS e 30,3 mg (0,125 mmol) de peróxido de benzoíla. A mistura reacional permaneceu sob agitação e refluxo, em atmosfera de nitrogênio. Decorridas 24 horas do início da reação, a presença de material de partida ainda era visível, no entanto, optou-se pela elaboração do meio reacional em virtude da crescente complexidade do perfil cromatográfico observado, indicando a formação de subprodutos. A mistura reacional foi transferida para um funil de separação, acrescida de 60mL de água destilada, para coleta da fase orgânica e, em seguida, extração da fase aquosa com acetato de etila (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas para, então, ser lavada com soluções saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 30 mL) e NaCl (3 x 30 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em evaporador rotatório. O material obtido, líquido viscoso de coloração escura, foi purificado por coluna cromatográfica (3 cm diâmetro) empacotada com 16 cm de sílicagel 60 (0,05 – 0,2 mm) e eluída com acetato de etila em hexano 10% em alíquotas de 20 mL, fornecendo 229,0 mg (47%) do intermediário **47**, óleo marrom escuro.

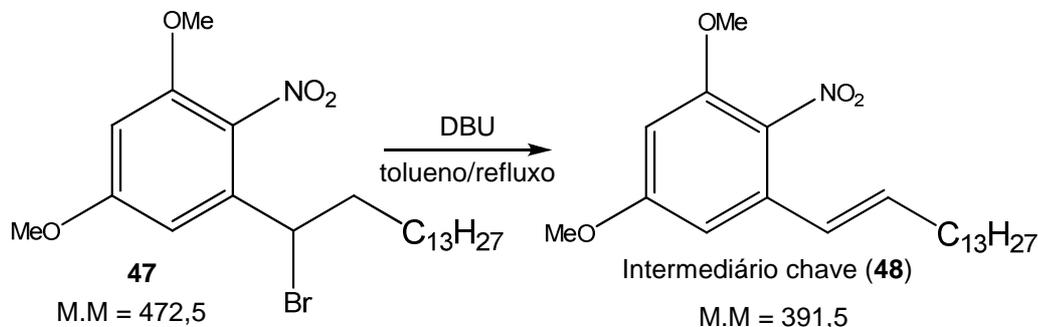
IV (KBr,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2924; 2853; 1596; 1526; 1459; 1428; 1363; 1340; 1204; 1167; 1118; 836; 638; 474.

RMN <sup>1</sup>H [300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  (multiplicidade; J; integral)]: 6,72 (d; 2,38; 1); 6,47 (d; 2,38; 1); 4,89 (dd; 6,70; 1); 3,88 (s; 3); 3,87 (s; 3); 2,13 (m; 2); 1,48 (m; 2); 1,26 (sl; 22); 0,89 (t; 6,47; 3).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 161,6; 152,1; 136,9; 134,0; 104,0; 99,1; 56,5; 55,8; 46,7; 39,9; 31,9; 29,6; 29,3; 28,7; 27,8; 22,7; 14,1.

## Formação do Intermediário Chave (Eliminação)

1,5-Dimetóxi-2-nitro-3-pentadec-1-enil-benzeno (**48**)



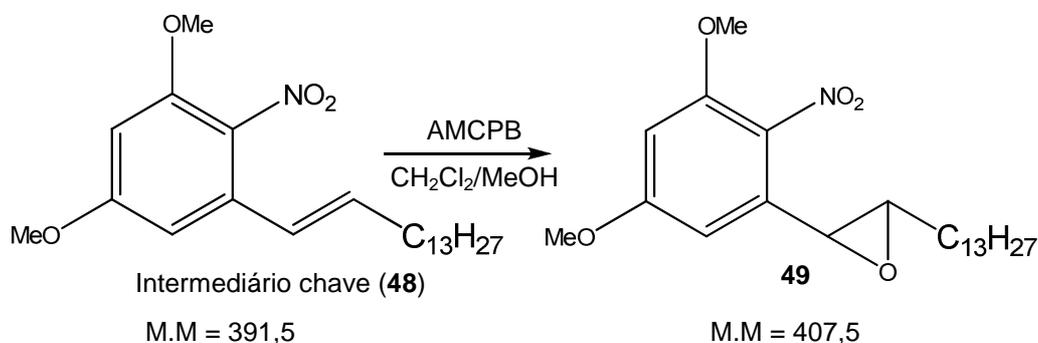
Em um balão conectado a um sistema de refluxo, 276,7 mg (0,586 mmol) de **47** foram inicialmente dissolvidos em 10 mL de tolueno. A solução foi adicionado 0,5 mL de DBU. O sistema reacional permaneceu sob agitação e refluxo por 24 horas, tempo em que não mais se observou material de partida ao se realizar CCD. O material formado possuía  $R_f$  semelhante ao do material de partida. Ao término da reação, a mistura reacional foi elaborada adicionando-se 10 mL de HCl (5%) para, em seguida, a fase orgânica ser coletada e posteriormente extraída da fase aquosa com acetato de etila (2 x 30 mL). As frações orgânicas foram reunidas, lavadas com HCl 5% (10 mL) e solução saturada de NaCl, coletadas e secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro que, após concentrado em evaporador rotatório, forneceu 218,4 mg (95%) do intermediário chave **48**, óleo marrom escuro.

RMN  $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (multiplicidade; J; integral)]: 6,57 (d; 2,26; 1); 6,38 (d; 2,38; 1); 6,28 (m; 2); 3,85 (s; 6); 1,98 (m; 2); 1,44 (m; 2); 1,26 (sl; 22); 0,88 (t; 6,42; 3).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 161,0; 152,4; 137,3; 134,5; 132,8; 122,4; 101,3; 97,9; 56,3; 55,6; 33,1; 31,9; 29,6; 29,4; 28,9; 22,6; 14,1.

## Epoxidação do Intermediário Chave

### 2-(3,5-Dimetóxi-2-nitro-fenil)-3-tridecil-oxirano (**49**)



Em um balão, sob banho de gelo, contendo 5 mL de uma solução 10% MeOH em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados 70,5 mg (0,180 mmol) da olefina **48**. O sistema foi mantido sob agitação e, após 15 minutos, adicionou-se 10 mL de solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  contendo 200 mg (1,16 mmol) de AMCPB, mantendo-se o meio reacional sob agitação e banho de gelo por 3 horas. Verificado o consumo do material de partida, por CCD, a mistura reacional foi elaborada adicionando-se 50 mL de acetato de etila, seguida da lavagem da fase orgânica com soluções saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 30 mL) e  $\text{NaCl}$  (2 x 30 mL). A fase orgânica foi coletada e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e, em seguida, concentrada em evaporador rotatório, fornecendo um óleo viscoso de coloração amarelada. O material obtido foi purificado utilizando coluna cromatográfica de 1 cm de diâmetro; empacotada com 15 cm de sílicagel 60 (0,05 – 0,2 mm) e eluída com solução de 10% de acetato de etila em hexano 10% em alíquotas de 4 mL, fornecendo 12,1 mg (17%) do composto **49**.

RMN  $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (multiplicidade; J; integral)]: 6,46 (d; 2,50; 1); 6,45 (d; 2,50; 1); 3,88 (s; 3); 3,84 (s; 3); 3,71 (dd; 6,24; 1); 2,84 (m; 1); 1,68 (m; 2); 1,49 (m; 2); 1,26 (sl; 17); 0,88 (t; 6,47; 3).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 162,5; 153,4; 135,3; 105,0; 100,5; 99,2; 63,0; 56,5; 55,8; 55,1; 32,0; 31,9; 29,6; 29,3; 25,6; 22,7; 14,1.

## 6. Referências Bibliográficas

- [1] Mazzetto, S.; Lomonaco, D. *Quim. Nova.* **2009**, *32*, 732.
- [2] <http://www.cajunordeste.org.br/pais-deve-importar-100-mil-ton-de-castanha-%C2%B4innatura%C2%B4/>. Acesso em 24 de maio de 2013
- [3] <http://sindicaju.org.br/perfil-do-setor/perfil-do-setor/>. Acesso em 24 de maio de 2013
- [4] Wasserman, D.; Dawson, C. R.; *Ind. Eng. Chem.* **1945**, *37*, 396.
- [5] (a) Tyman, J. H. P.; Tychopoulos, V.; Colenutt, B. A.; *J. Chromatogr.* **1981**, *213*, 287. (b) Sood, S. K.; Tyman, H. P.; Durrani, A.; Johnson, R. A.; *Lipids.* **1986**, *21*, 241.
- [6] Tyman, J. H. P.; The Chemistry of non-isoprenoid phenolic lipids. In: *Studies in Natural Products Chemistry*, ed. Atta-ur-Rahan, Elsevier Science Publisher, Amsterdam, v. 9, p.313-381, **1991**.
- [7] (a) Durrani, A. A.; Davis, G. L.; Sood, S. S. K.; Tychopoulos, V.; Tyman, J. H. P.; *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1982**, *37*, 681. (b) Tyman J. H. P.; UK Pat. Appl. GB 2152925 A 19850814. **1985**.
- [8] Kiong, L. S.; Tyman, J. H. P.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1981**, 1942.
- [9] (a) Kumar, P. P.; Paramashivappa, R.; Vithayathil, P. J.; Rao, P. V. S.; Rao, A. S.; *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 4705. (b) Paramashivappa, R.; Kumar, P. P.; Vithayathil, P. J.; Rao, A. S.; *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 2548.
- [10] Ramaiah, S. M: *Fette-Seifen-Anstrichmittel*, **1976**, *78*, 472.
- [11] Kumar, P.P.; Paramashivappa, R.; Vithayathil, P. J.; Rao, P.V.S.; Rao, A.S.; *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 4705.
- [12] (a) Pesquisas FUNCAP – Revista de Ciência e Tecnologia, Fortaleza, setembro, **1999**, *2*, 14. (b) Amorati, R.; Attanasi, O.A.; Favi, G.; Menichetti, S.; Pedulli, G. F.; Viglianisi, C.: *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 1352. (c) Praveesh, B. V.; Soniyamby, A. R.; Mariappan, C.; Kavithakumari, P.; *J. Biotech. Biochem.* **2010**, *5*, 216. (d) Bruce, I. E.; Mehta, L.; Porter, M. J.; Stein, B. K.; Tyman, J. H. P.: *J. Surfact. Deterg.* **2009**, *12*, 337. (e) Balachandran, V. S.; Jadhav, S. R.; Vemula, P. K.; John, G.: *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 1460.

- [13] <http://sindicaju.org.br/informacoes/exportacoes/>. Acesso em 25 de maio de 2013.
- [14] (a) Kudi, A. C.; Umoh, J. U.; Eduvie, L. O.; Gefu, J.; *Jornal of Ethnopharmacology*. **1999**, *67*, 225. (b) Muroi, H.; Kubo, I.; *J. Agri. Food Chem.* **1993**, *41*, 1780.
- [15] Narasimhan, B.; Panghal, A.; Singh, N.; *J. Food Process. Pres.* **2008**, *32*, 600.
- [16] Morais, T. C.; Pinto, N. B.; Carvalho, K. M. M. B.; Rios, J. B.; Ricardo, N. M. P. S.; Trevisan, M. T. S.; Rao, Vietla, S.; Santos, F. A.; *Chemico-Biological Interactions*. **2010**, *183*, 264.
- [17] (a) Foley, P.; Kermanshahi, A.; Beach, E.; Zimmerman, J.; *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1499. (b) Scorzza, C.; Nieves, J.; Vejar, F.; Bullón, J.; *J. Surfact. Deterg.*, **2010**, *13*, 27. (c) Bruce, I, E.; Mehta, L.; Porter, M. J.; Stein, B. K.; Tyman, J. H. P.: *J. Surfact. Deterg.* **2009**, *12*, 337. (d) Tyman, J. H. P.; Bruce, I. E.: *J. Surfact. Deterg.* **2003**, *6*, 291.
- [18] (a) Sukumari-Ramesh, S.; Singh, N.; Jensen, M. A.; Dhandapani, K. M.; Vender, J. R.: *J. Neurosurg.* **2011**, *114*, 1690. (b) Wu, Y.; He, L.; Zhang, L.; Chen, J.; Yi, Z.; Zhang, J.; Liu, M.; Pang, X.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2011**, *339*, 403. (c) Kubo, I.; Nitoda, T.; Tocoli, F. E.; Green, I. R.: *Phytotherapy Reserch.* **2011**, *25*, 38.
- [19] Schultz, D. J.; Olsen, C.; Cobbs, G. A.; Stolowich, N.; Parroti, M. M.: *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 7522.
- [20] (a) Kubo, I.; Muroi, H.: *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 1780. (b) Parasa, L. S.; Sunita, T.; Rao, K. B.; Rao, A. H.; Rao, J. S.; Kumar, C. A.: *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 736.
- [21] (a) Omanakuttan, A.; Nambiar, J.; Harris, R. M.; Bose, C.; Pandurangan, N.; Varghese, R. K.; Kumar, G. B.; Tainer, J. A.; Banerji, A.; Perry, J. J. P.; Nair, B. G.: *Mol. Pharmacol.* **2012**, *82*, 614. (b) Sung, B.; Pandey, M. K.; Ahn, K. S.; Yi, T.; Chaturvedi, M. M.; Liu, M.; Aggarwal, B. B.: *Blood*, **2008**, *111*, 4880. (c) Wisastra, R.; Ghizzoni, M.; Boltjes, A.; Haisma, H. J.; Dekker, F. J.: *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5027. (d) Schultz, D. J.; Wickramasinghe, N. S.; Ivanova, M. M.; Isaacs, S. M.; Dougherty, S. M.; Imbert-Fernandez, Y.; Cunningham, A. R.; Chen, C.; Klinge, C. M.: *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9*, 594. (e) Kishore, H.

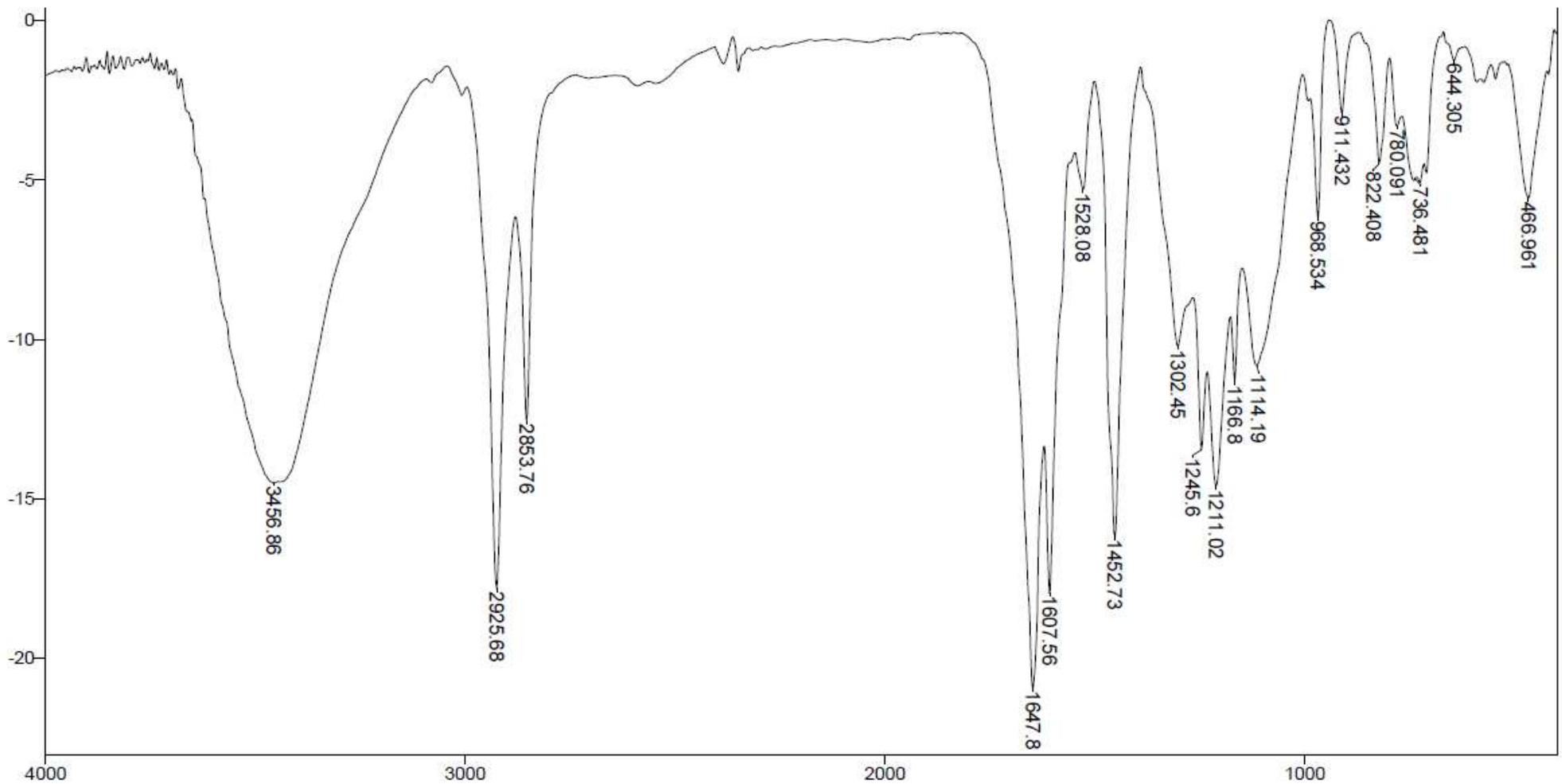
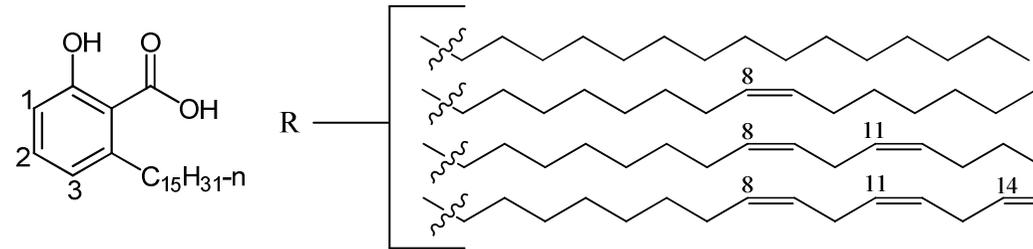
- A.; Vedamurthy, B. M.; Mantelingu, K.; Agrawal, S.; Reddy, B. A. A.; Roy, S.; Rangappa, K. S.; Kundu, T. K.: *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 792. (f) Kubo, I.; Ha, T. J.: *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 4350.
- [22] Carvalho, A. L. N.; Annoni, R.; Silva, P. R. P.; Borelli, P.; Fock, R. A.; Trevisan, M. T. S.; Mauad, T.; *J. Ethnopharmacol.* **2011**, *135*, 730.
- [23] Farias, D. F.; Cavalheiro, M. G.; Viana, S. M.; Lima, G. P. G.; Rocha-Bezerra, L. C. B.; Ricardo, N. P. S.; Carvalho, A. F. U.; *J. Am. Mosq. Control Assoc.* **2009**, *25*, 386.
- [24] (a) Reddy, N. S.; Rao, A. S.; Chari, M. A.; Kumar, V. R.; Jyothy, V.; Himabindu, V.; *J. Chem. Sci.* **2012**, *124*, 723. (b) Reddy, N. S.; Rao, A. S.; Chari, A. S. R.; Kumar, V. R.; Juothy, V.; Himabindu, V.; *Letters in Organic Chemistry.* **2012**, *9*, 287. (c) Reddy, N. S.; Rao, A. S.; Chari, M. A.; Kumar, V. R.; Jyothi, V.; Himabindu, V.; *J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 167. (d) Swamy, B. N.; Suma, T. K.; Rao, G. V.; Reddy, G. C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 420.
- [25] Cui, C. B.; Ubukata, M.; Kakeya, H.; Onose, R.; Okada, G.; Takahashi, I.; Osada, H.; *J. Antibiotics*, **1996**, *49*, 216.
- [26] Osada, H.; Cui, C. B.; Onose, R.; Hanaoka, F.; *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 193.
- [27] Nomoto, S.; Mori, K.; *Liebigs Ann./Recueil*, **1997**, 721.
- [28] Watanabe, H.; Uchida, K.; Kitahara, T.; *Heterocycle*, **1997**, *46*, 45.
- [29] Uchida, K.; Watanabe, H.; Usui, T.; Osada, H. Kitahara, T.; *Heterocycle*, **1998**, *48*, 2049.
- [30] Huang, X.-Z.; Zhu, Y.; Guan, X.-L.; Tian, K.; Guo, J.-M.; Wang, H.-B.; Fu, G.-M.: *Molecules*, **2012**, *17*, 4219.
- [31] (a) Teixeira, R. R.; Bressan, G. C.; Pereira, W. L.; Ferreira, J. G.; Oliveira, F. M.; Tomaz, D. C.: *Molecules*, **2013**, *18*, 1881. (b) Tobias, Z. J.; Sayantani, R.; Nancy, E. M.; Slava, Z.; Christian, S.; Herbert, W.: *Chem. BioChem.* **2013**, *14*, 295.
- [32] Cardozo, J.A.; Braz-Filho, R.; Rincón-Velandia, J.; Guerrero-Pabón, M.F.: *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.* **2005**, *34*, 69.
- [33] Zhang, S.; Wang, C.; Jiang, Z.; Ni, P.; Zhou, J.; Xi, B.; Chen, W.: *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 96.

- [34] GISCO - Grupo de Isolamento e Síntese de Compostos Orgânicos, Plataforma Diretórios de Grupo CNPQ (<http://lattes.cnpq.br/>)
- [35] Logrado, L. P. L.; Santos, C. O.; Romeiro, L. A. S.; Costa, A. M.; Ferreira, J. R. O.; Cavalcanti, B. C.; Moraes, O, M.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; Santos, M. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3480.
- [36] (a) Bayer, A.: *Ber.* **1868**, *1*, 17. (b) Bayer, A.: *Ber.* **1878**, *11*, 582. (c) Bayer, A.; Knop, C. A.: *Ann.* **1866**, *140*, 1.
- [37] Maass, G.; Immendoerfer, U.; Koenig, B.; Leser, U.; Mueller, B.; Goody, R.; Pfaff, E.: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1993**, 2612.
- [38] Puleo, L.; Marini, P.; Avallone, R.; Zanchet, M.; Bandiera, S.; Baroni, M.; Croci, T.: *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 5623.
- [39] (a) Roth, G. J.; Heckel, A.; Brandl, T.; Grauert, M.; Hoerer, S.; Kley, J. T.; Schnapp, G.; Baum, P.; Mennerich, D.; Schnapp, A.; Park, J. E.: *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7287. (b) Roth, G. J.; Heckel, A.; Colbatzky, F.; Handschuh, S.; Kley, J.; Lehmann-Lintz, T.; Lotz, R.; Tontsch-Grunt, U.; Walter, R.; Hilberg, F.: *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4466.
- [40] Manvar, A.; bavishi, A.; Loriya, R.; Jaggi, M.; Shah, A.: *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 3076.
- [41] Valitov, M. I.; Romanova, I. P.; Gromchenko, A. A.; Shaikhutdinova, G. R.; Yakhvarov, D. G.; Bruevich, V. V.; Dyakov, V. A.; Sinyashin, O. G.; Paraschuk, D. Y.: *Sol. Energ. Mat. Sol. Cells.* **2012**, *103*, 48.
- [42] Chow, L.Q.; Eckhardt, S.G.: *J. Clin. Oncol.*, **2007**, *25*, 884.
- [43] Prakash, C.R.; Raja, S.: *Mini Rev. Med. Chem.*, **2012**, *12*, 98.
- [44] Júnior, C. V.; Bolzani, V. S.; Furlan, M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Quim. Nova*, **2004**, *27*, 655.
- [45] (a) Francis, P. T.; Palmer, A. M.; Snape, M.; Wilcock, G. K.; *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **1999**, *66*, 137. (b) Gooch, M. D.; Stennett, D. J.; *Am. J. Health Syst. Pharm*, **1996**, *53*, 1545. (c) Rufani, M.; Filocamo, L.; Lappa, S.; Maggi, A.; *Drugs in the Future*, **1997**, *22*, 397. (d) Tabarrini, O.; Cecchetti, V.; Temperini, A.; Filipponi, E.; Lamperti, M. G.; Fravolini, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2921.

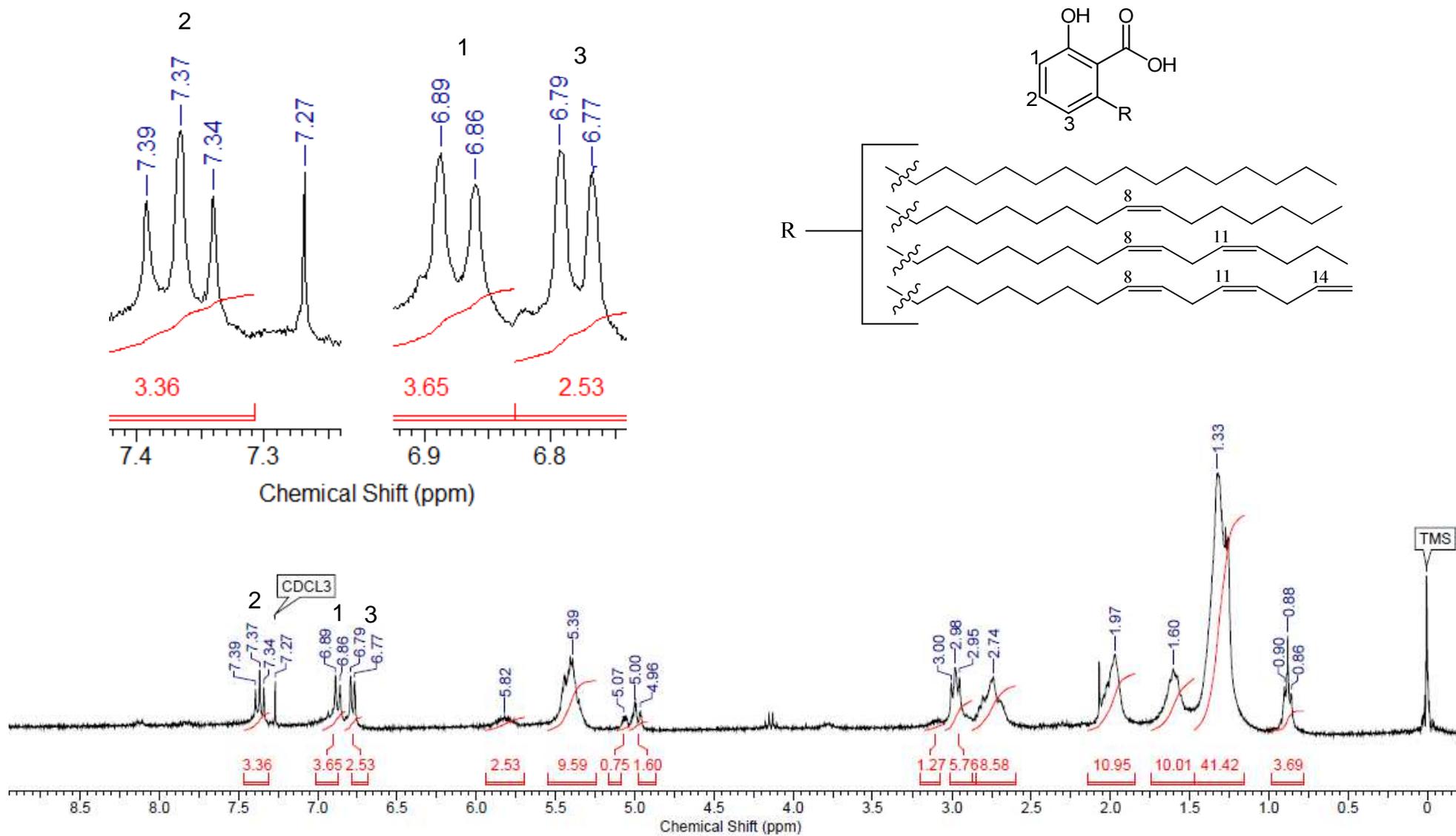
- [46] Vieira, T. S.; Estudos Visando a Síntese de Novos Derivados do LCC com Potencial Atividade no tratamento da Doença de Alzheimer. Dissertação de Mestrado – Instituto de Química – Universidade de Brasília, **2007**.
- [47] Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D.; *Purification of laboratory Chemicals*. 4 ed. **2000**.

## 7. Anexos

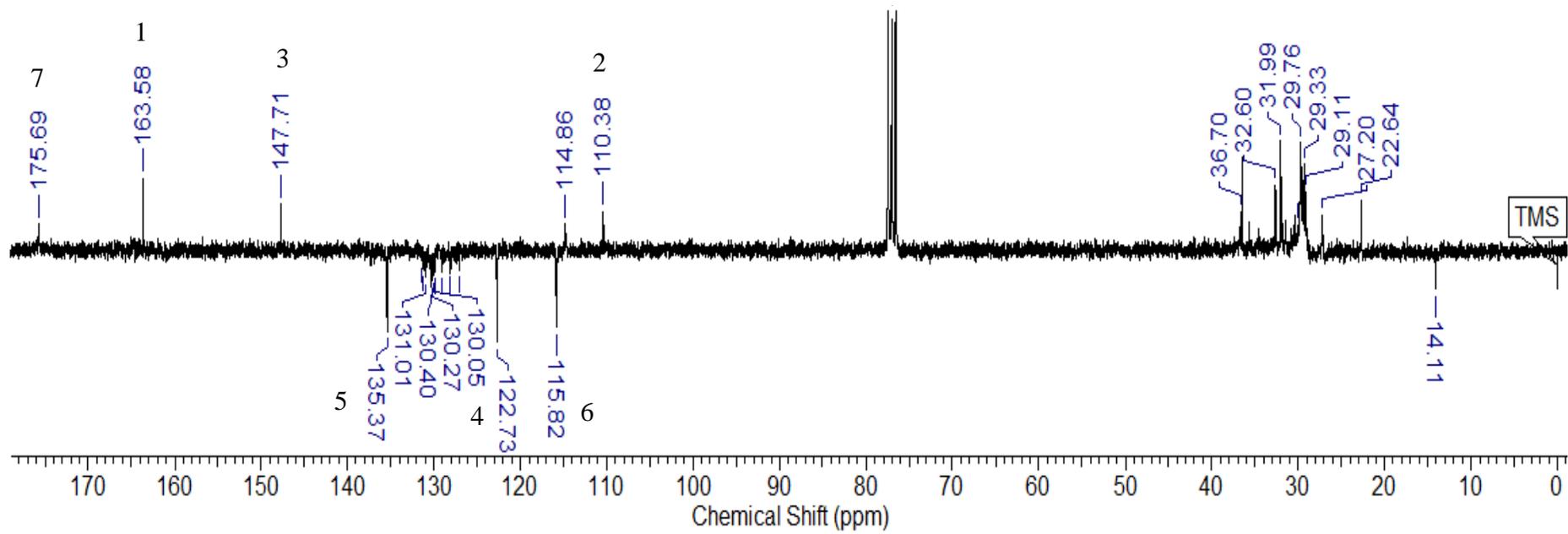
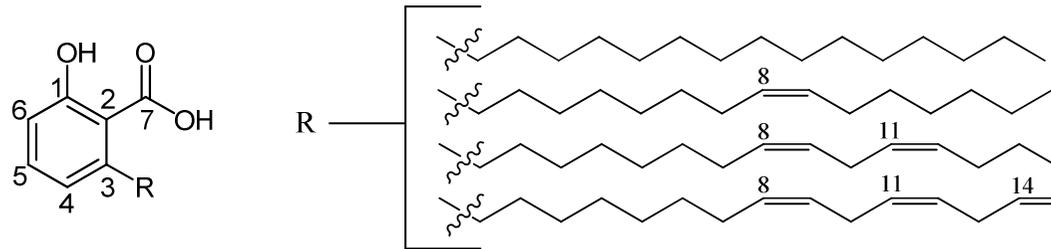
# Anexo 1. Espectro de IV da mistura de ácidos anacárdicos insaturados



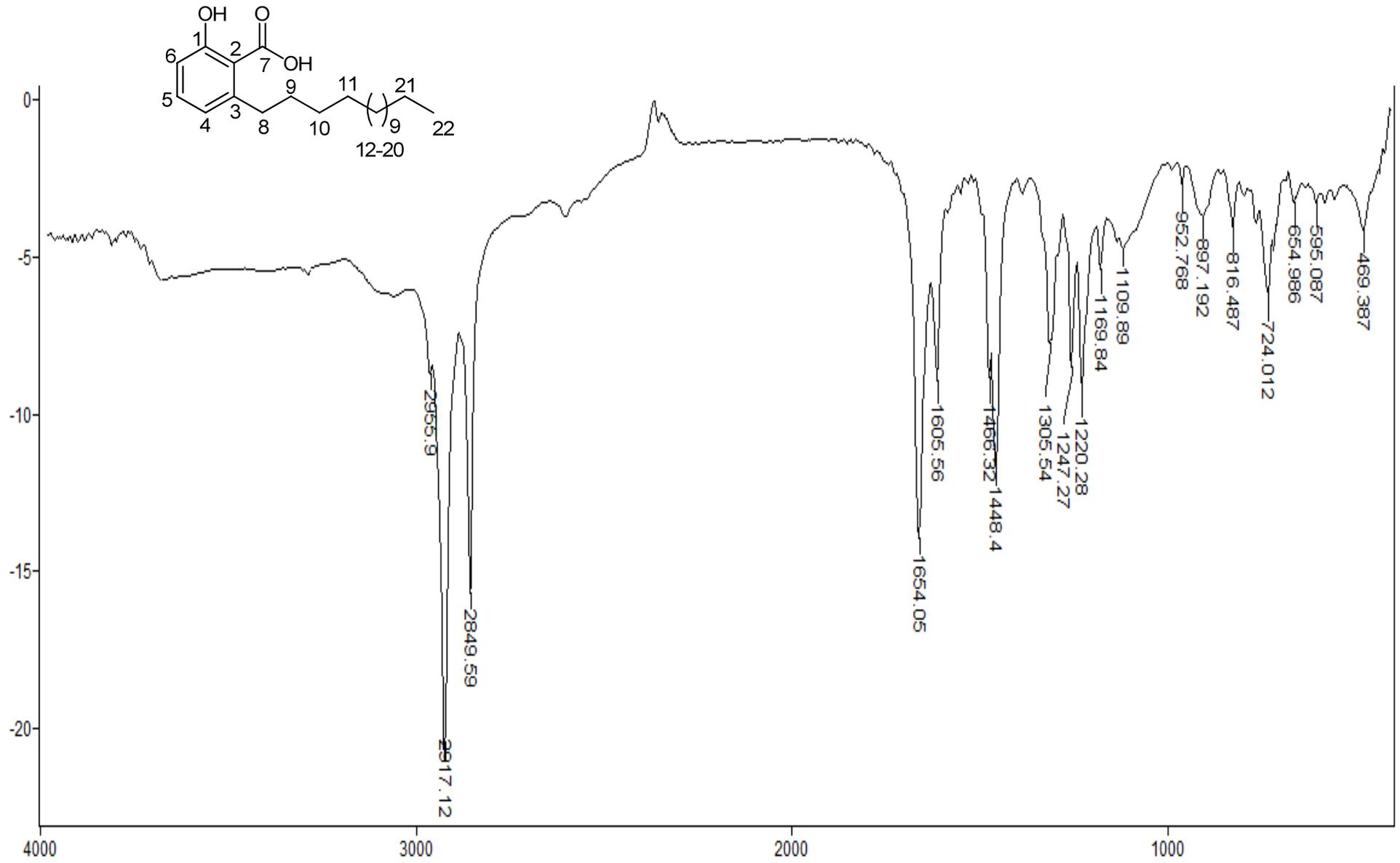
## Anexo 2. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura de ácidos anacárdicos



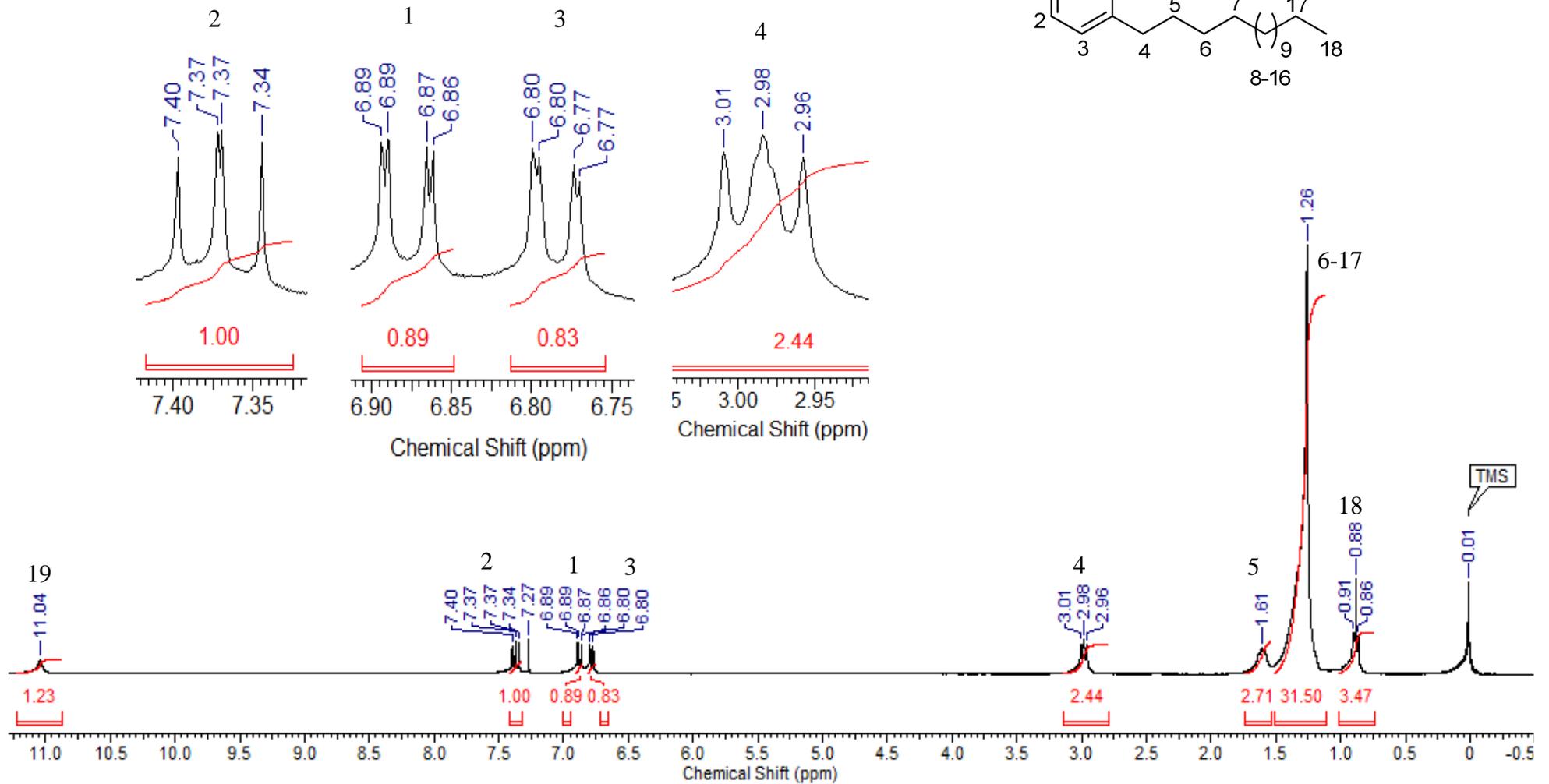
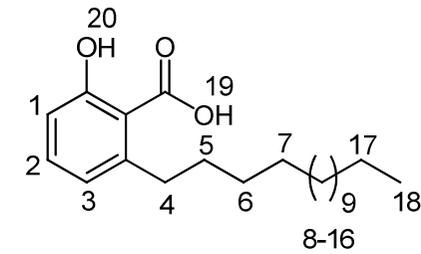
Anexo 3. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (apt) da mistura de ácidos anacárdicos



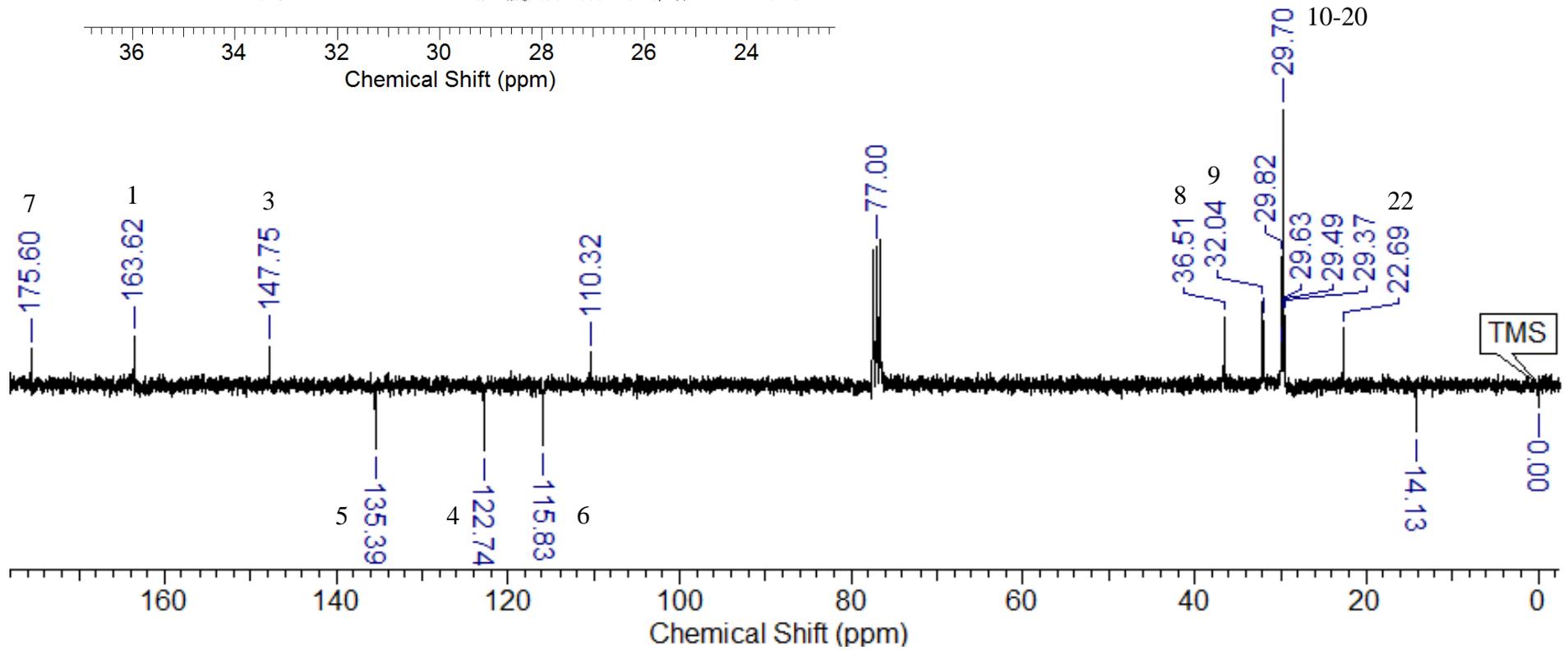
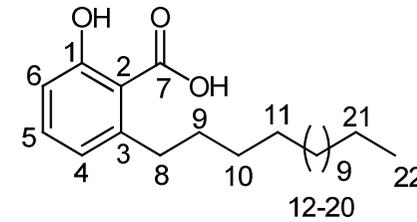
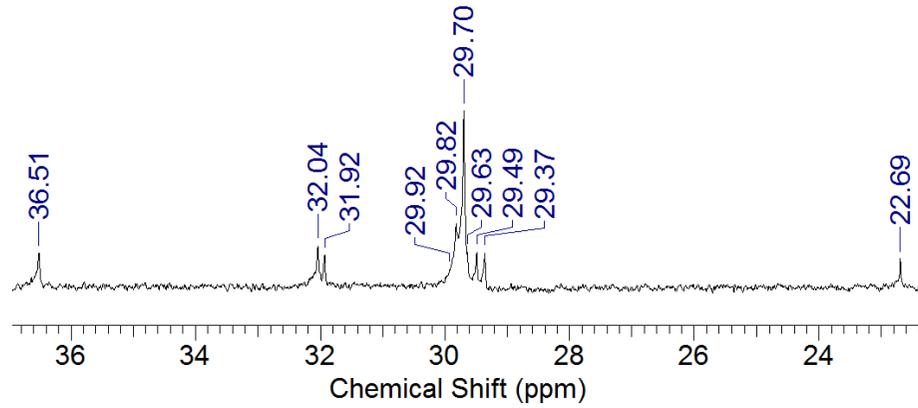
# Anexo 4. Espectro de IV do ácido anacárdico saturado



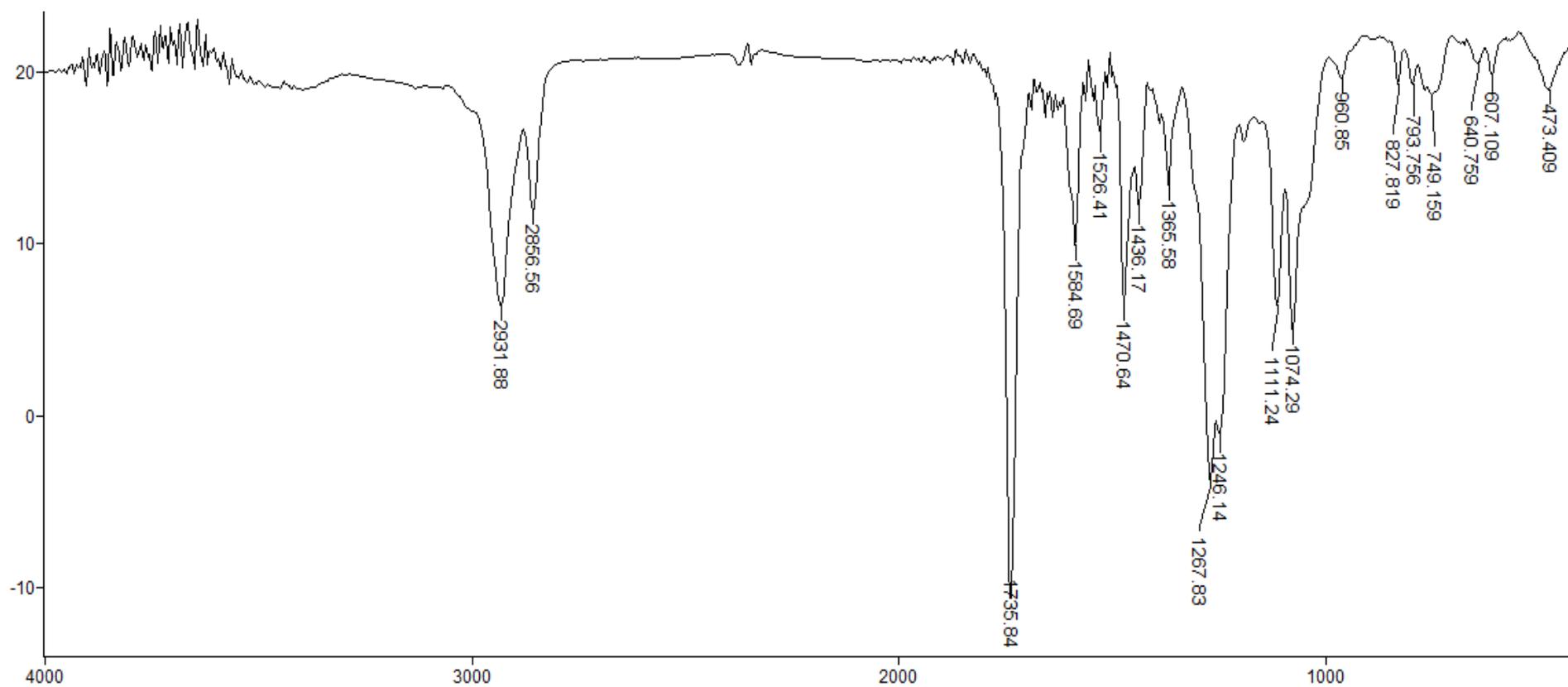
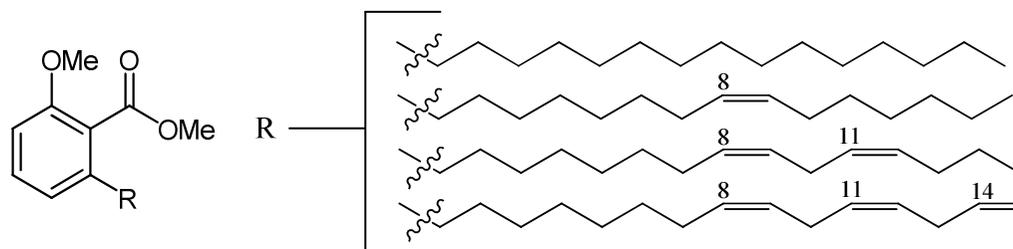
Anexo 5. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ácido anacárdico saturado



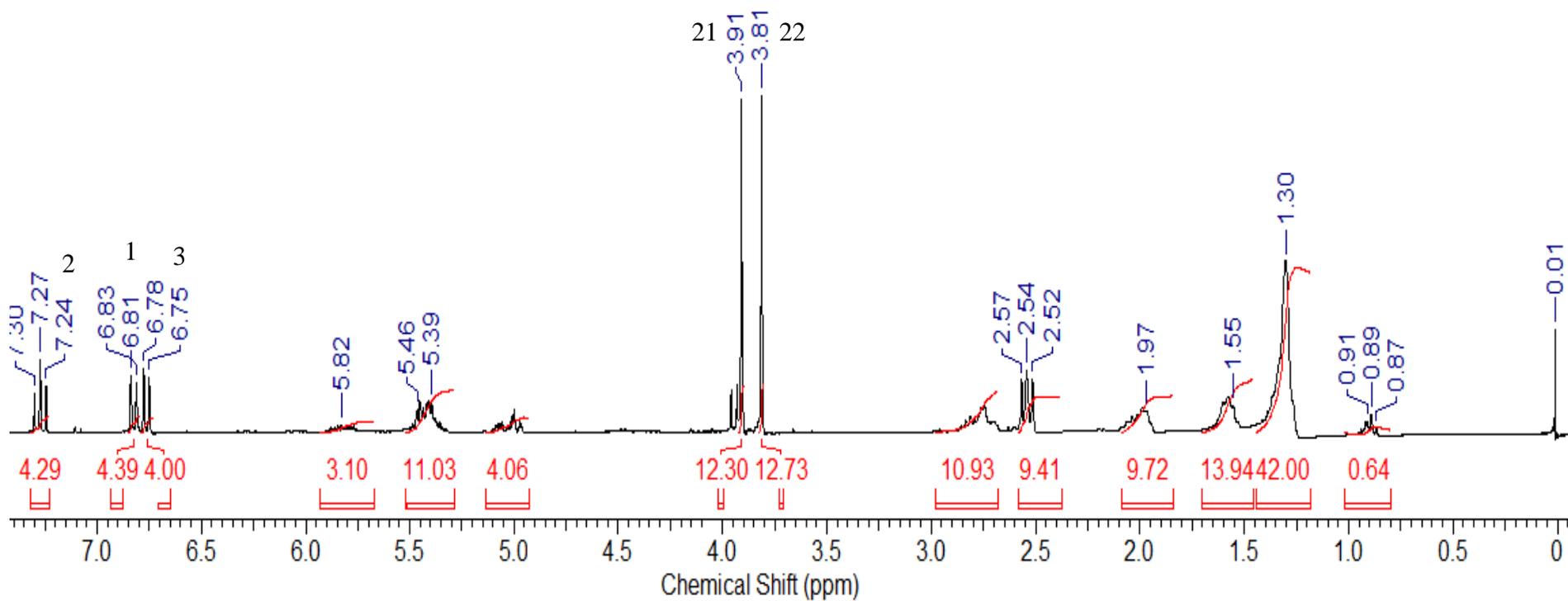
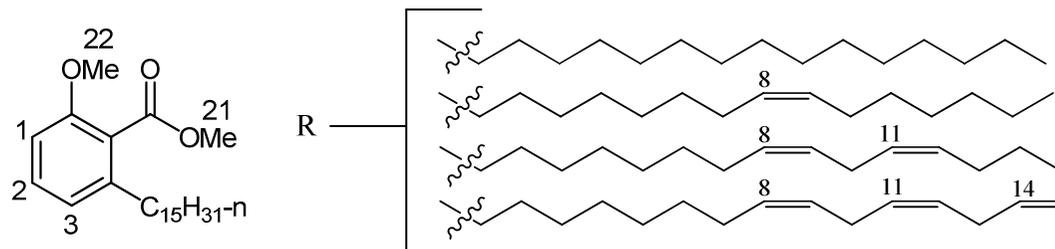
Anexo 6. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (apt) do ácido anacárdico saturado



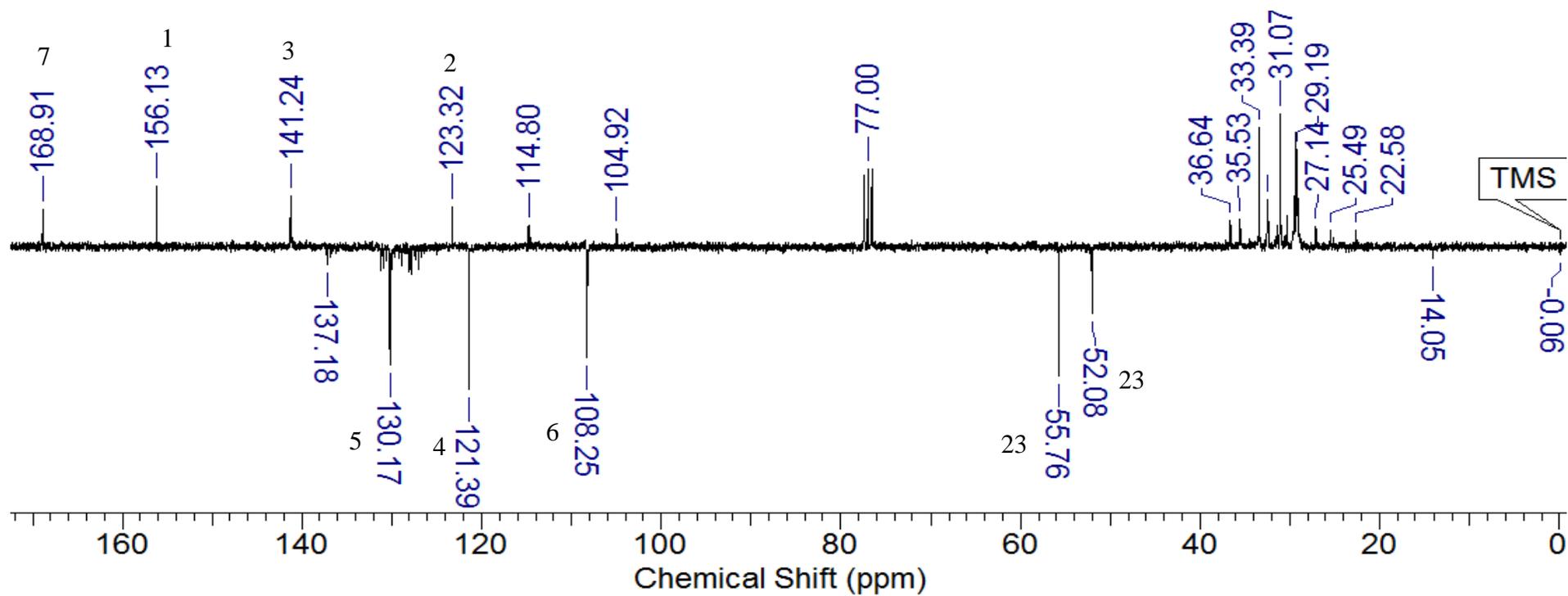
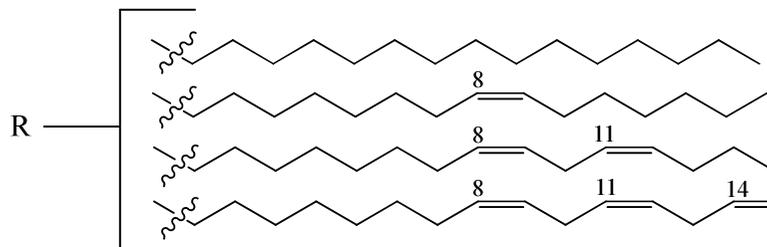
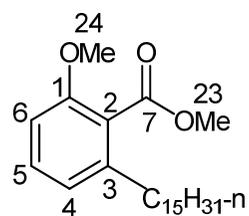
### Anexo 7. Espectro de IV do intermediário 23



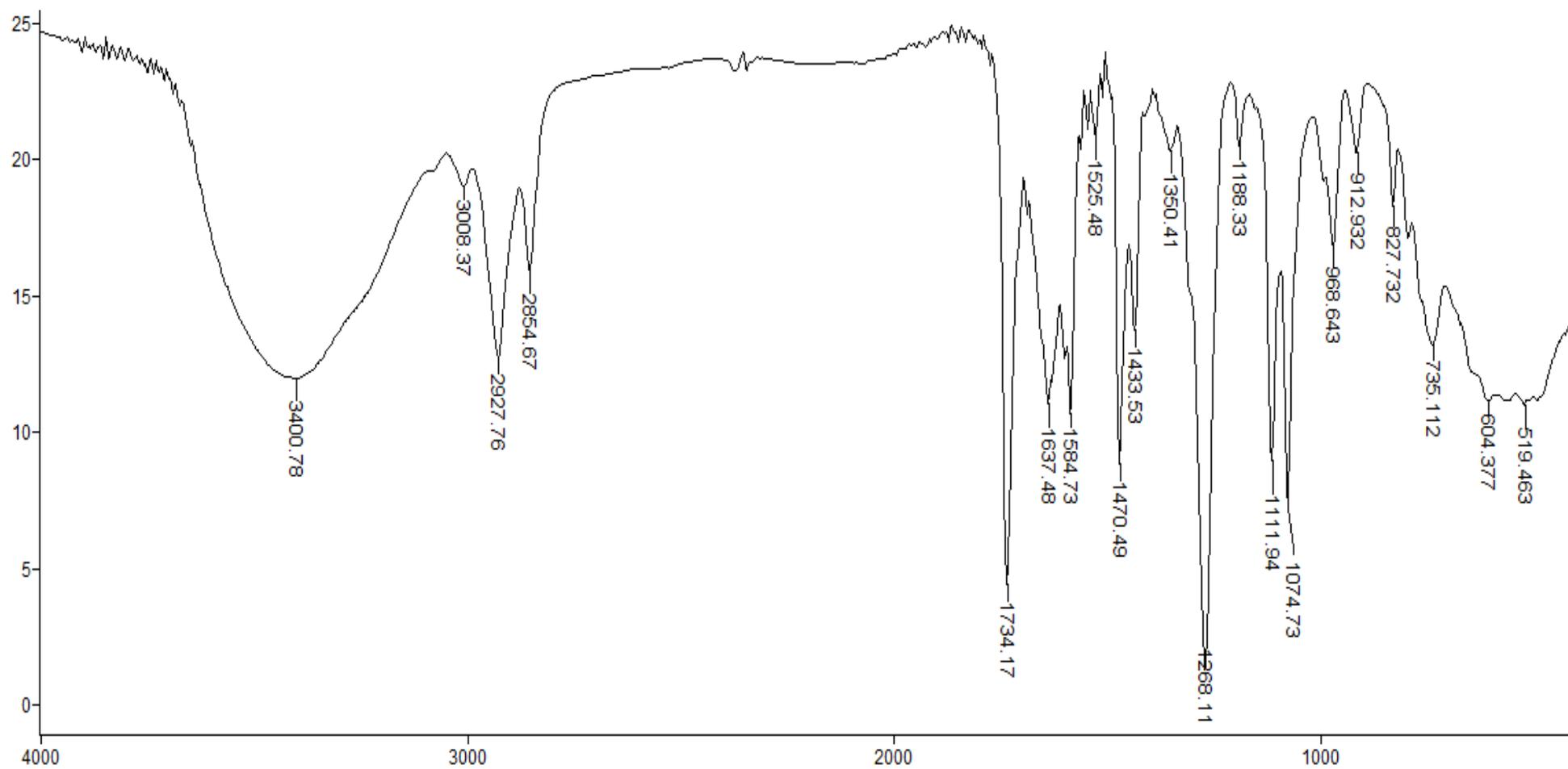
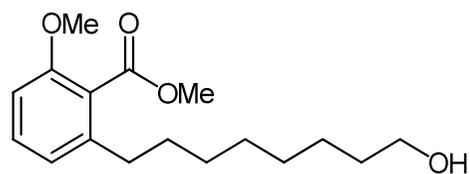
Anexo 8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário **23**



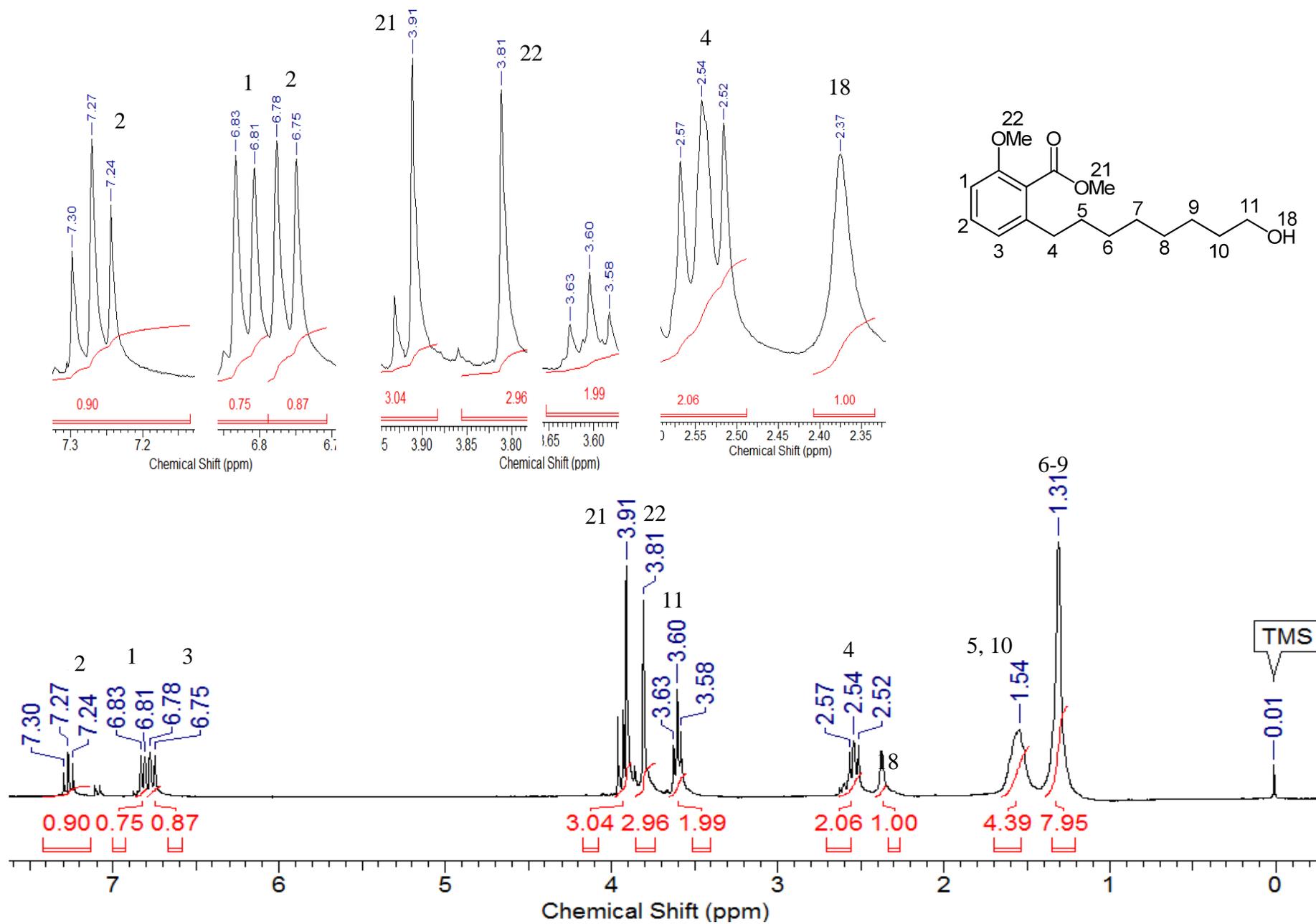
Anexo 9. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (apt) do intermediário **23**



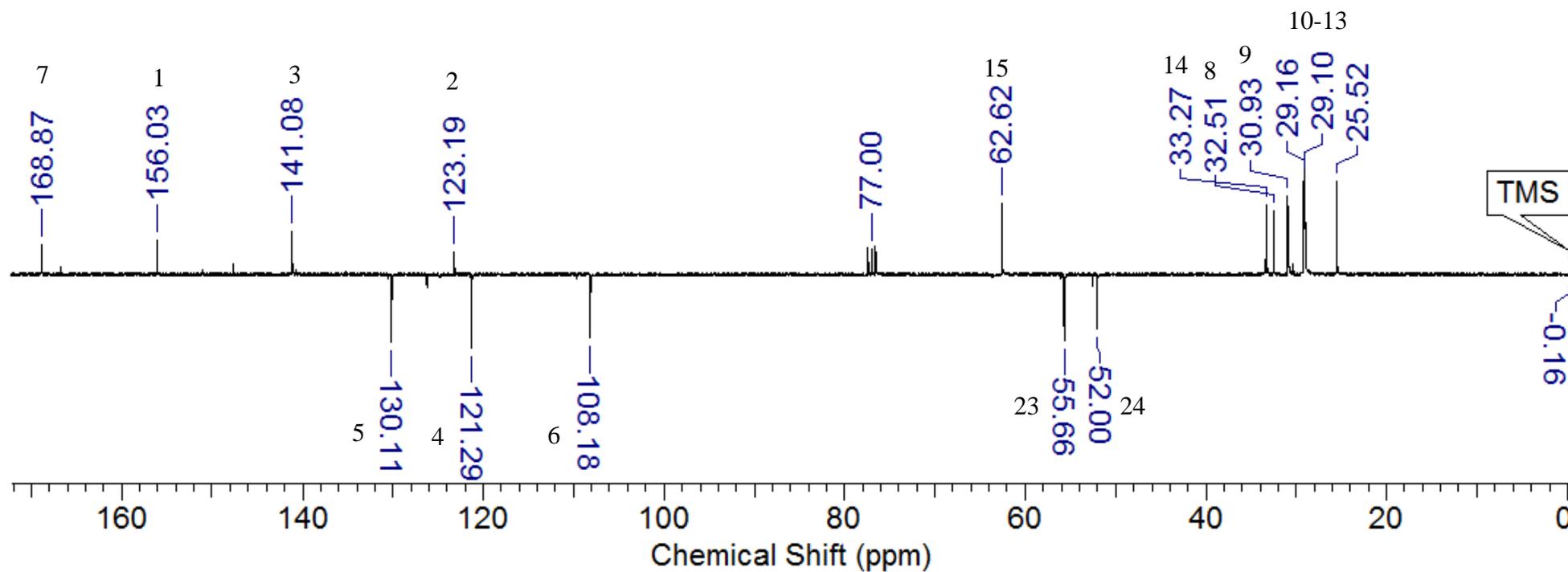
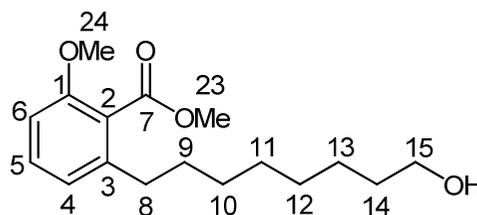
Anexo 10. Espectro de IV do intermediário **50**



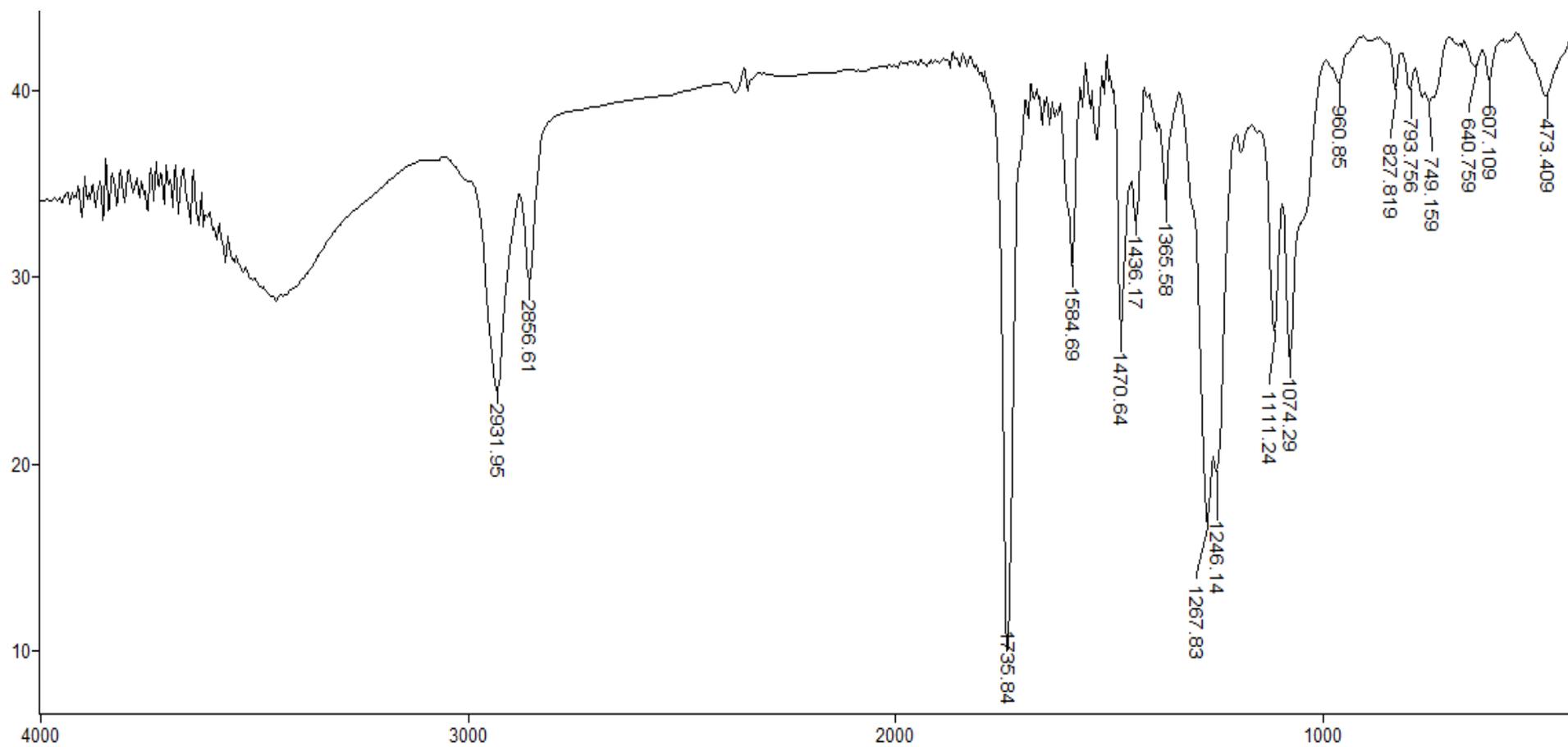
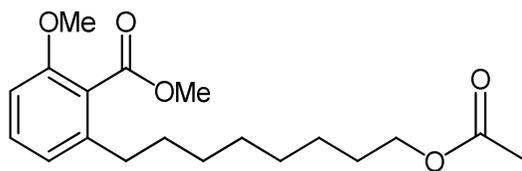
# Anexo 11. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do intermediário **50**



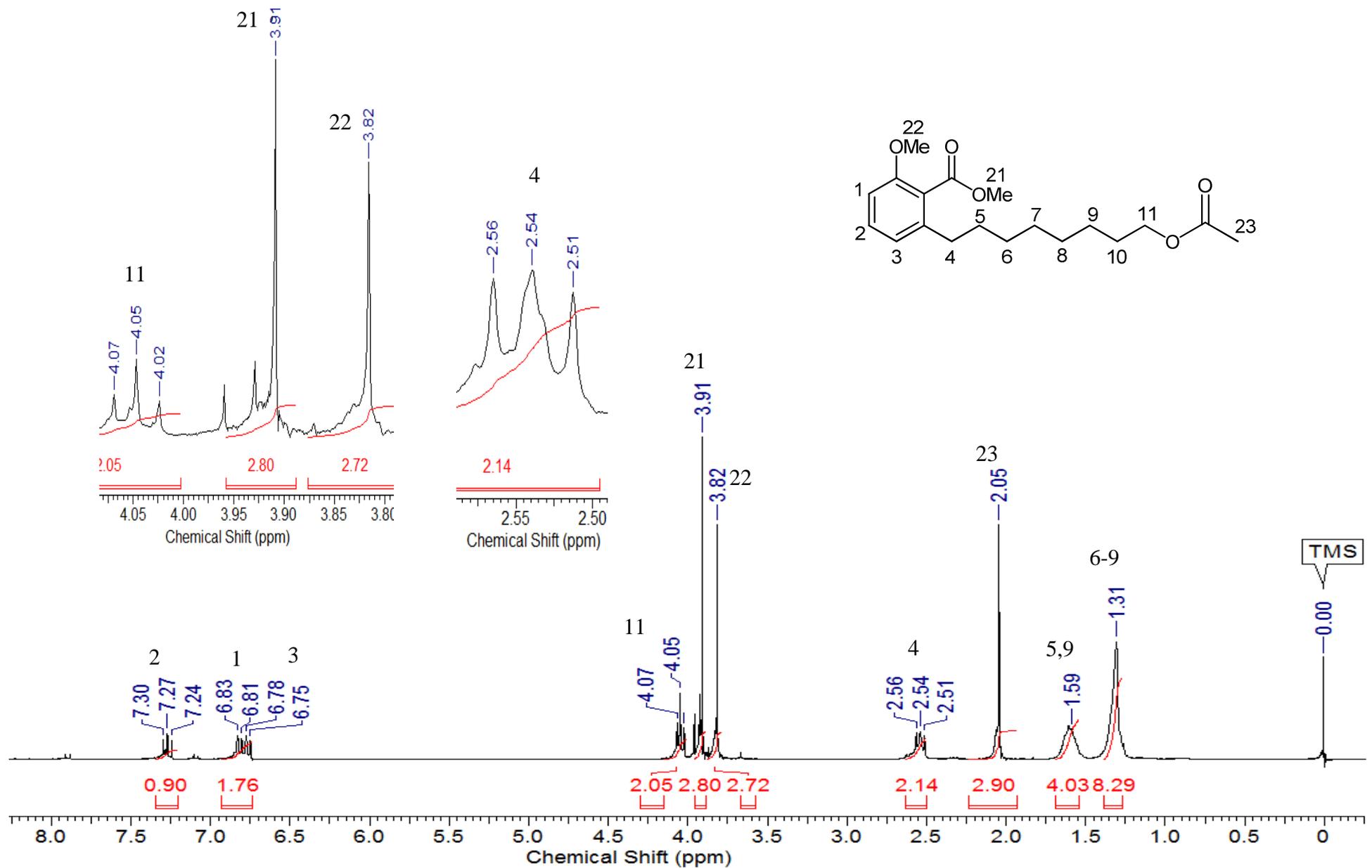
Anexo 12. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (apt) do intermediário **50**



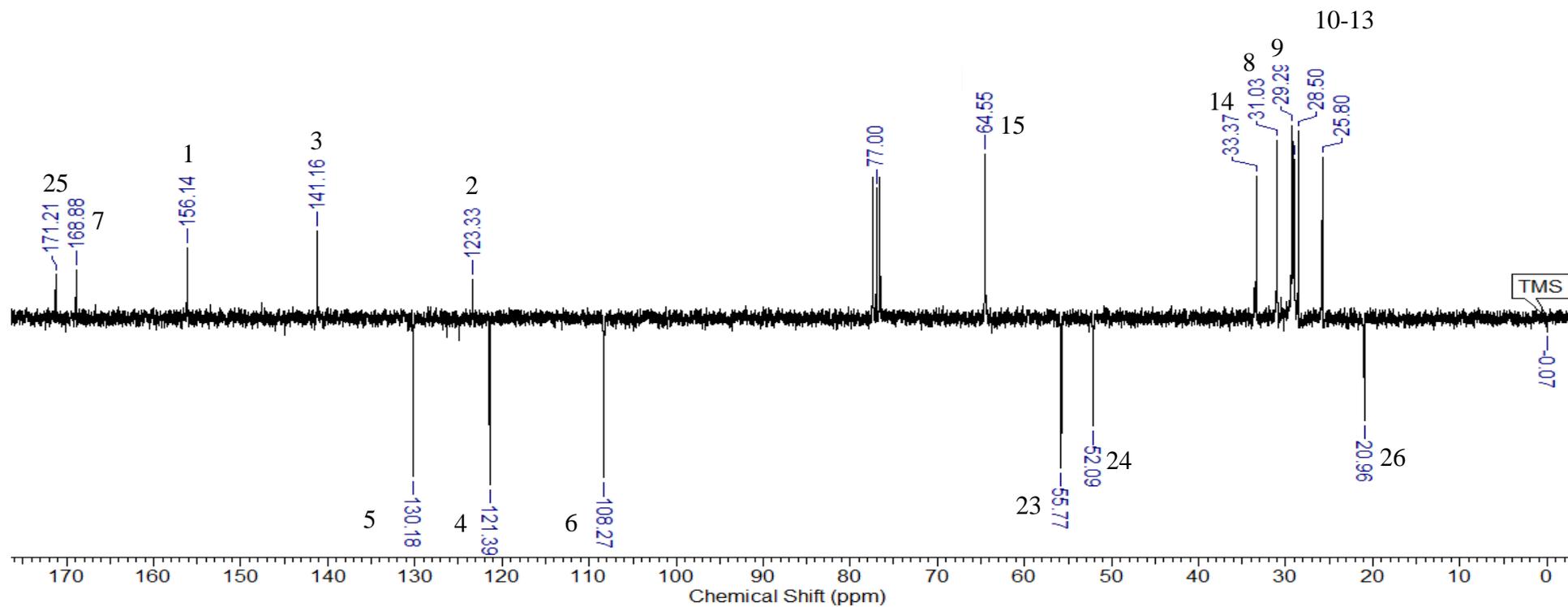
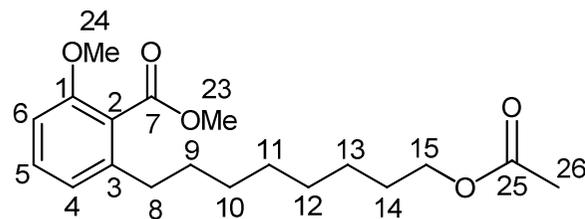
Anexo 13. Espectro de IV do intermediário 51



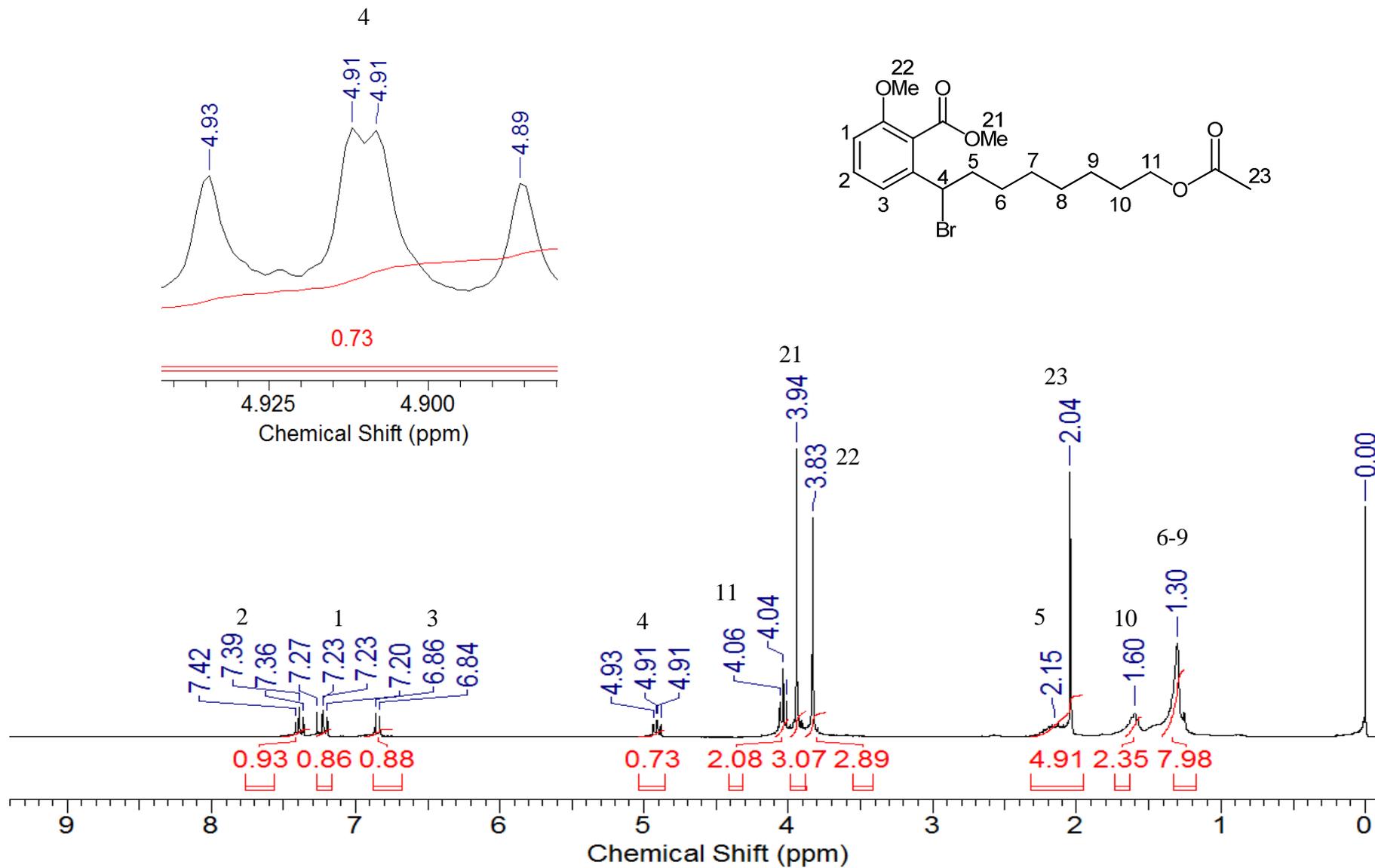
Anexo 14. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário **51**



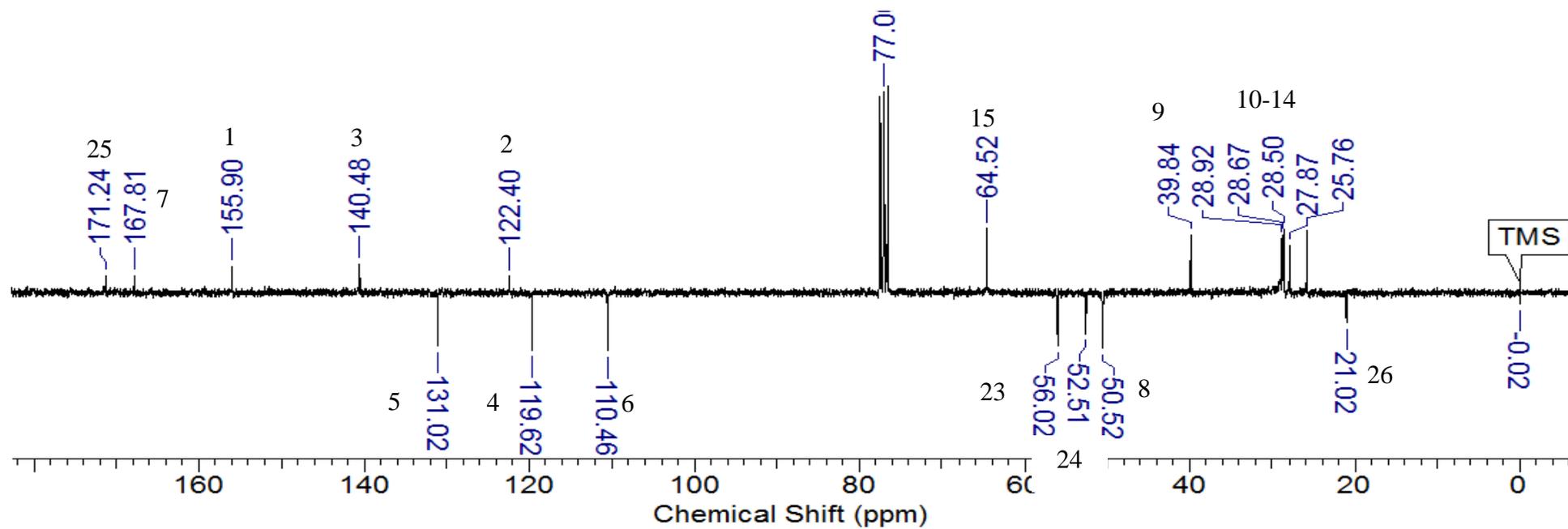
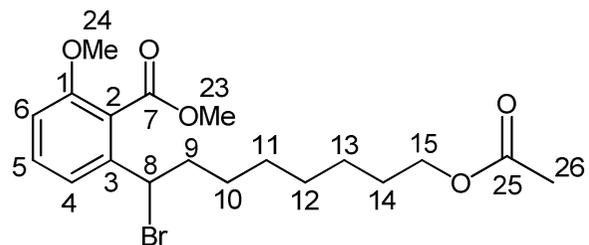
Anexo 15. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (apt) do intermediário 51



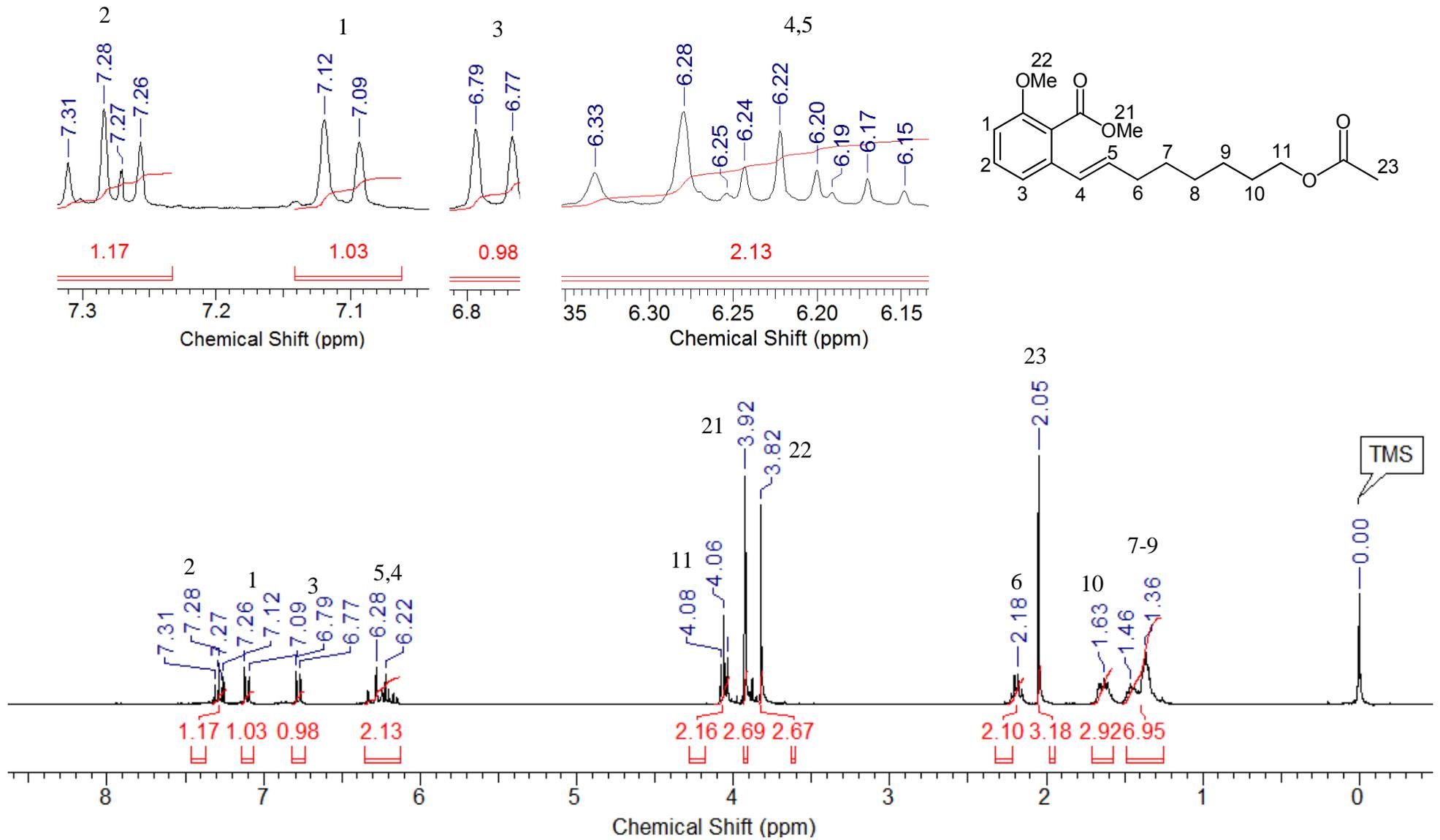
Anexo 16. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário **52**



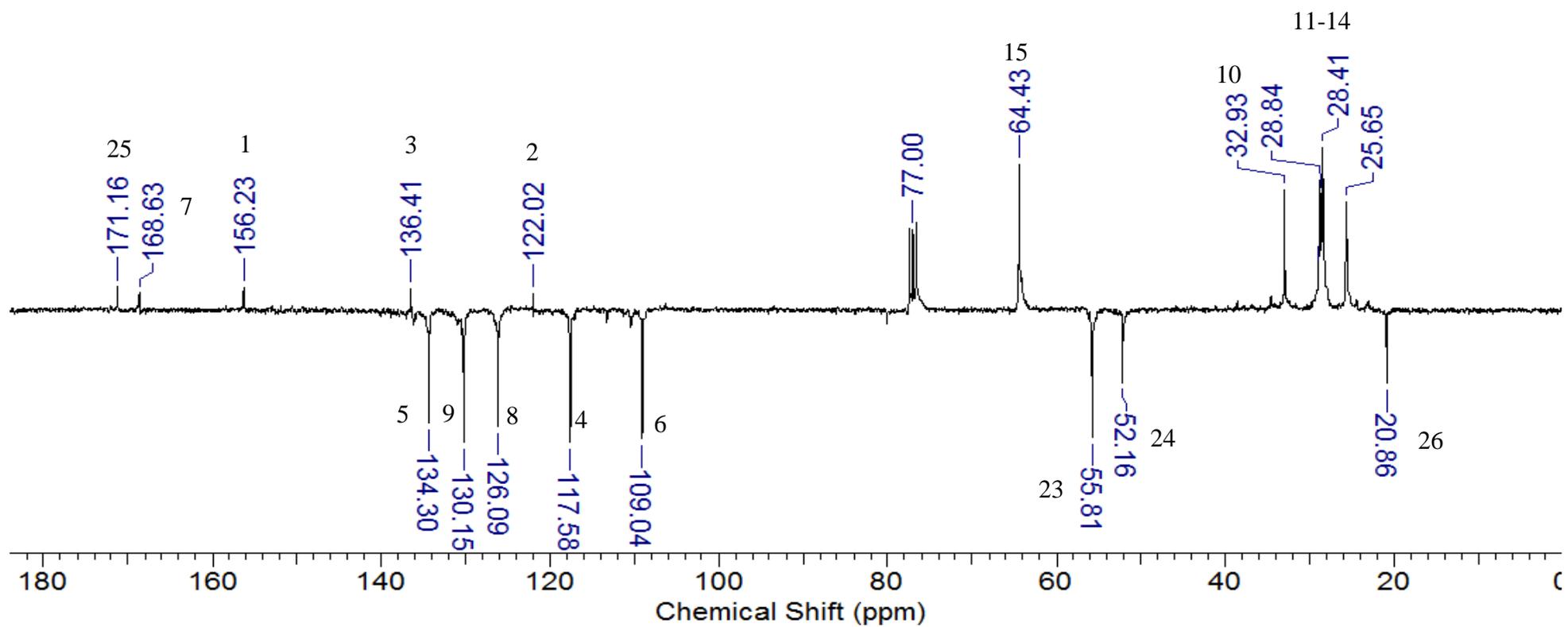
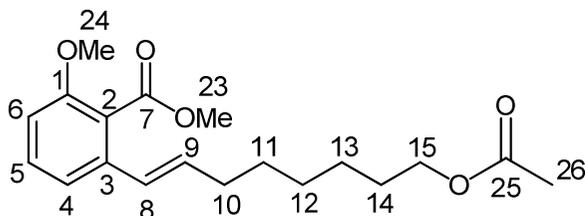
Anexo 17. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (apt) do intermediário **52**



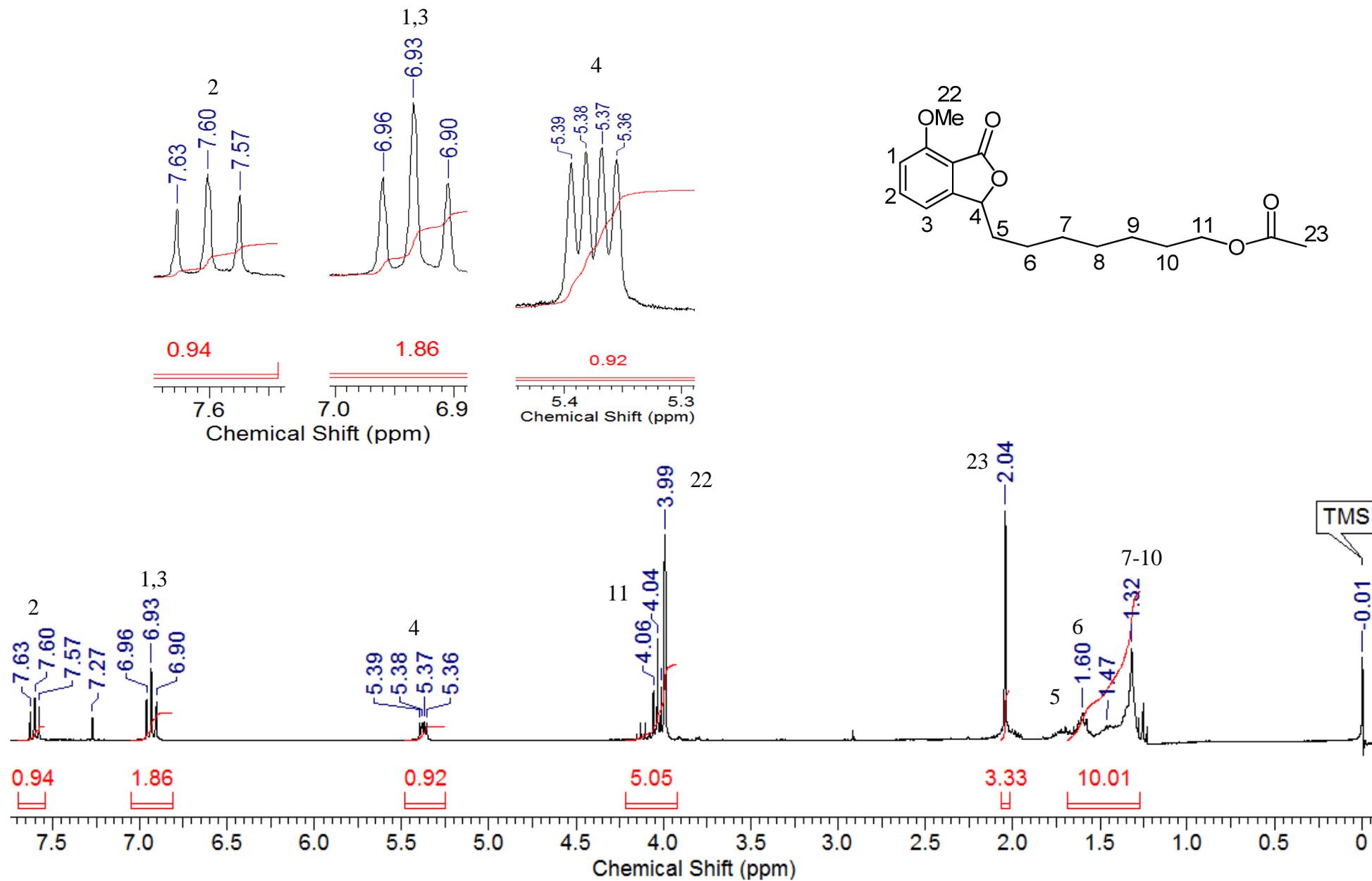
Anexo 18. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário **53**



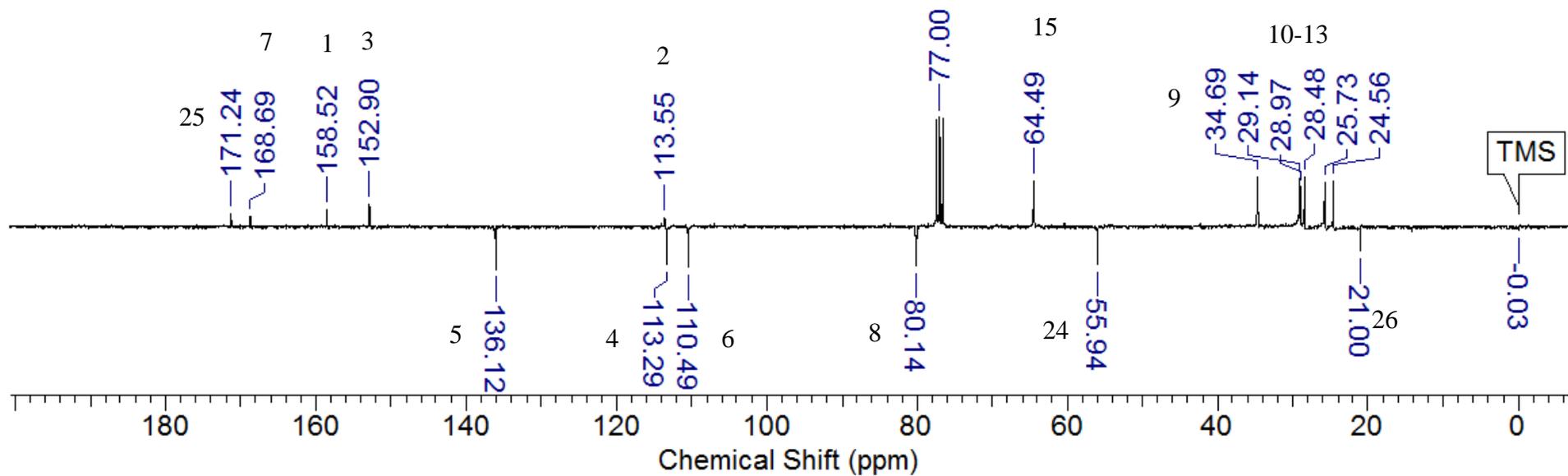
Anexo 19. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (apt) do intermediário **53**



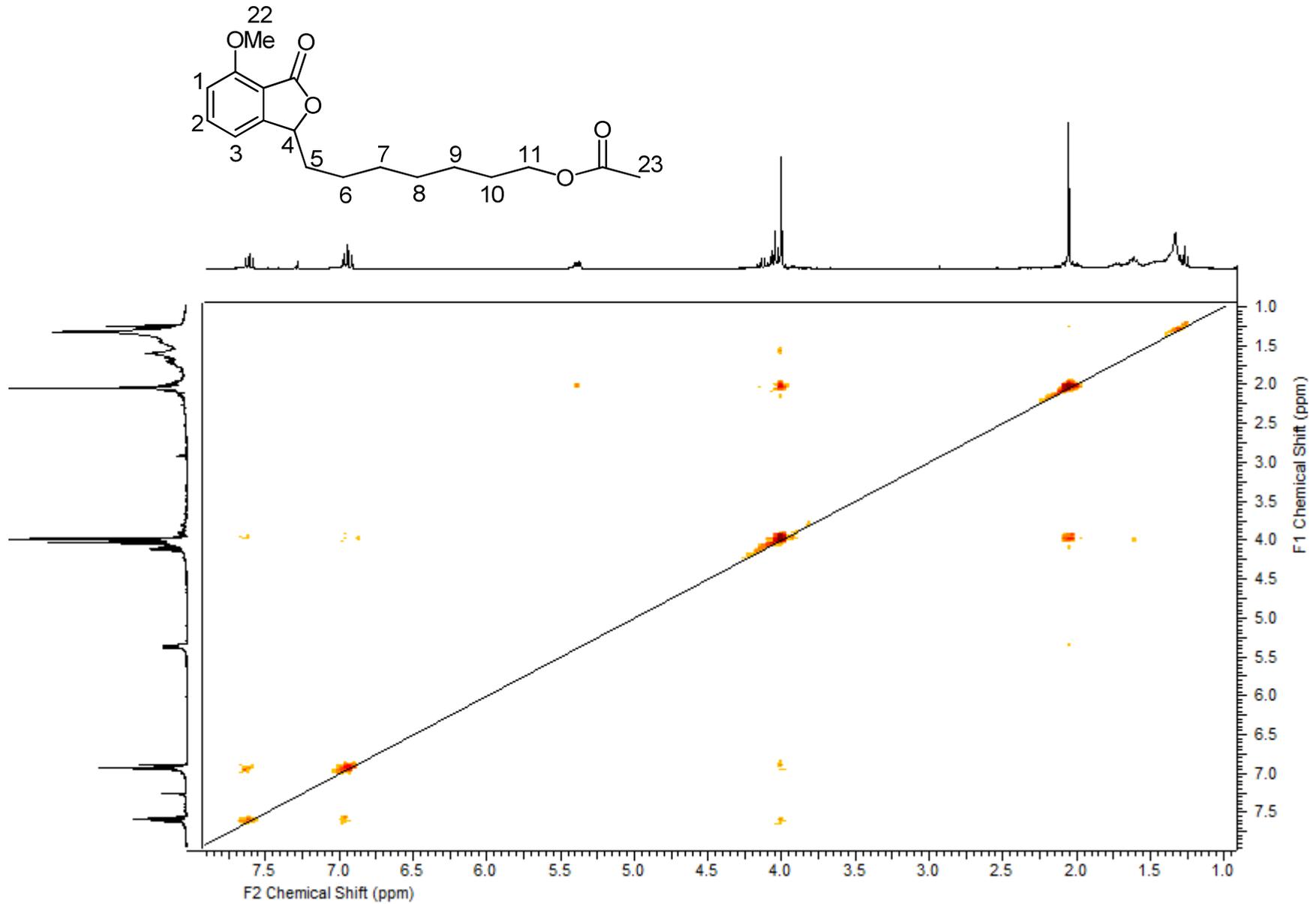
Anexo 20. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da ftalidina **54**



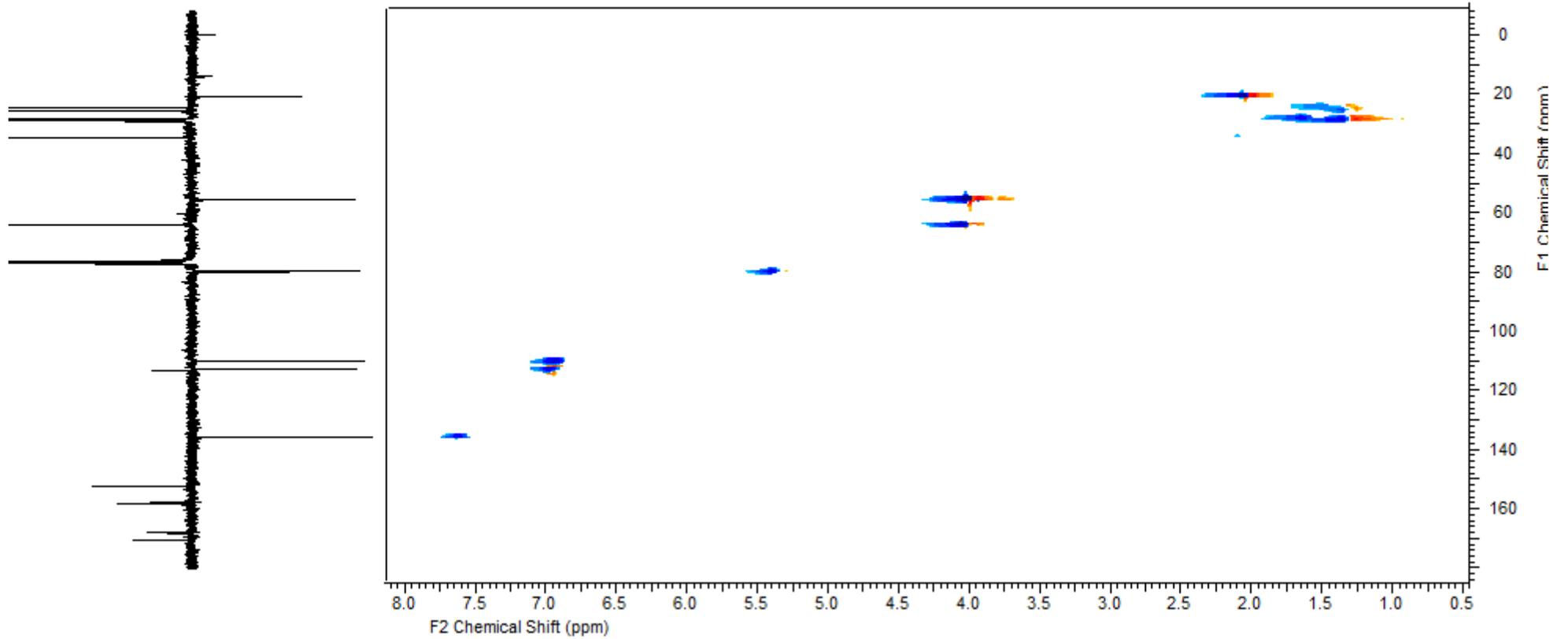
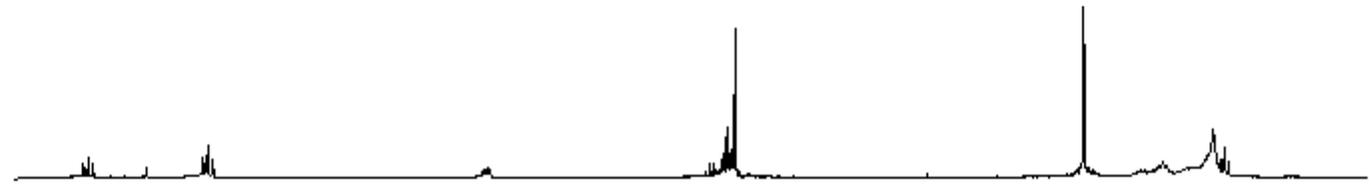
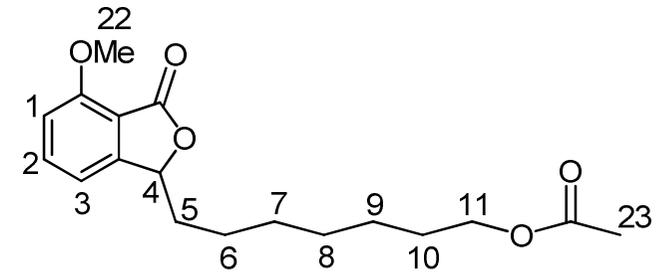
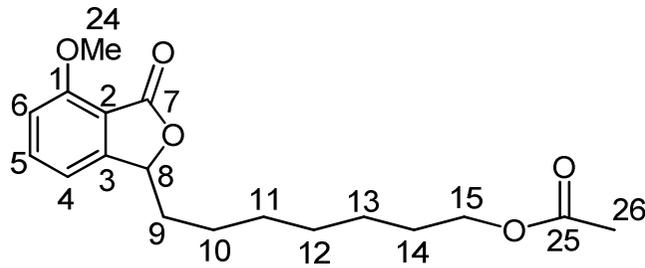
Anexo 21. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (apt) da ftalidina **54**



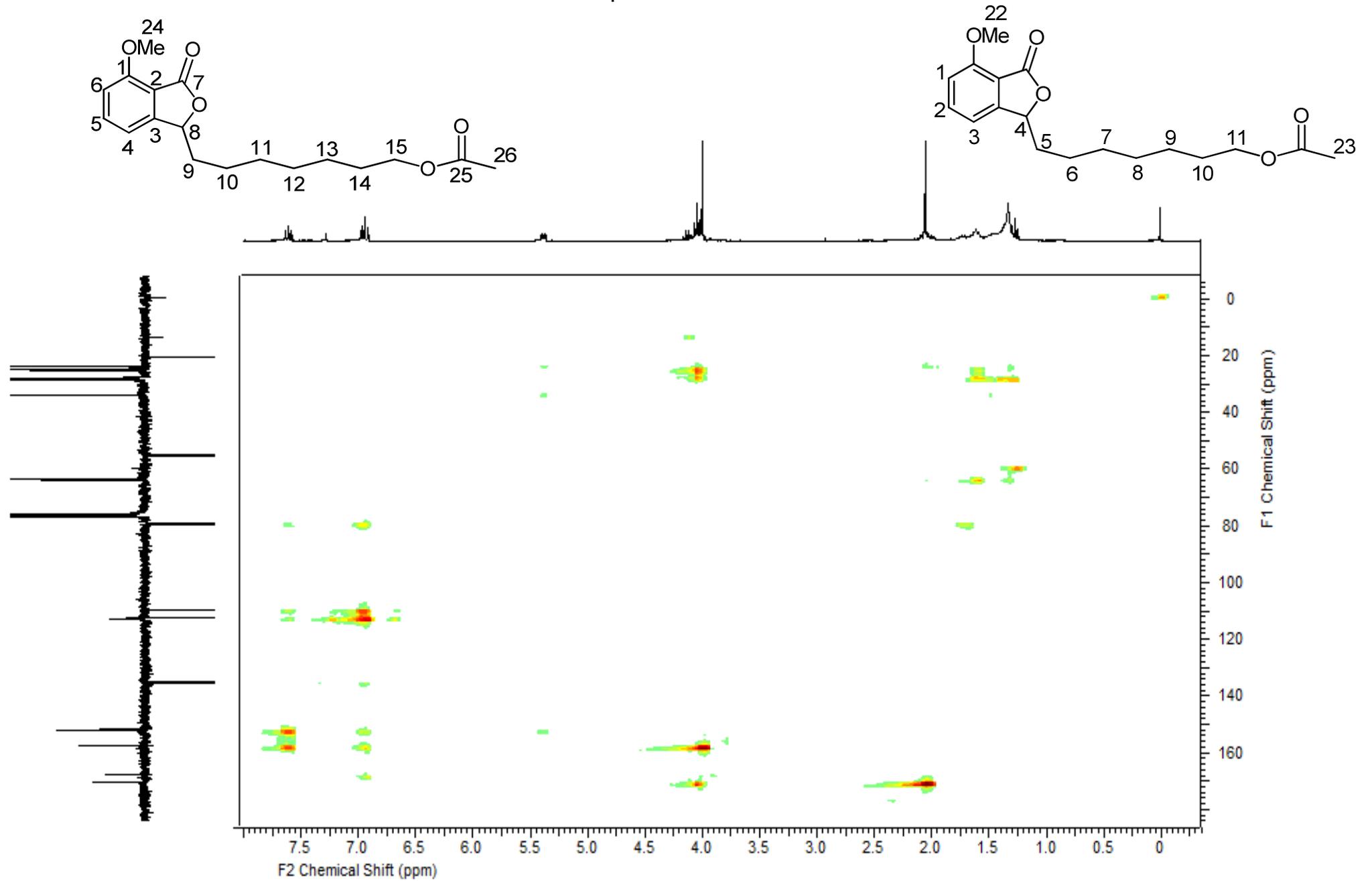
Anexo 22. Espectro COSY da ftalidina 54



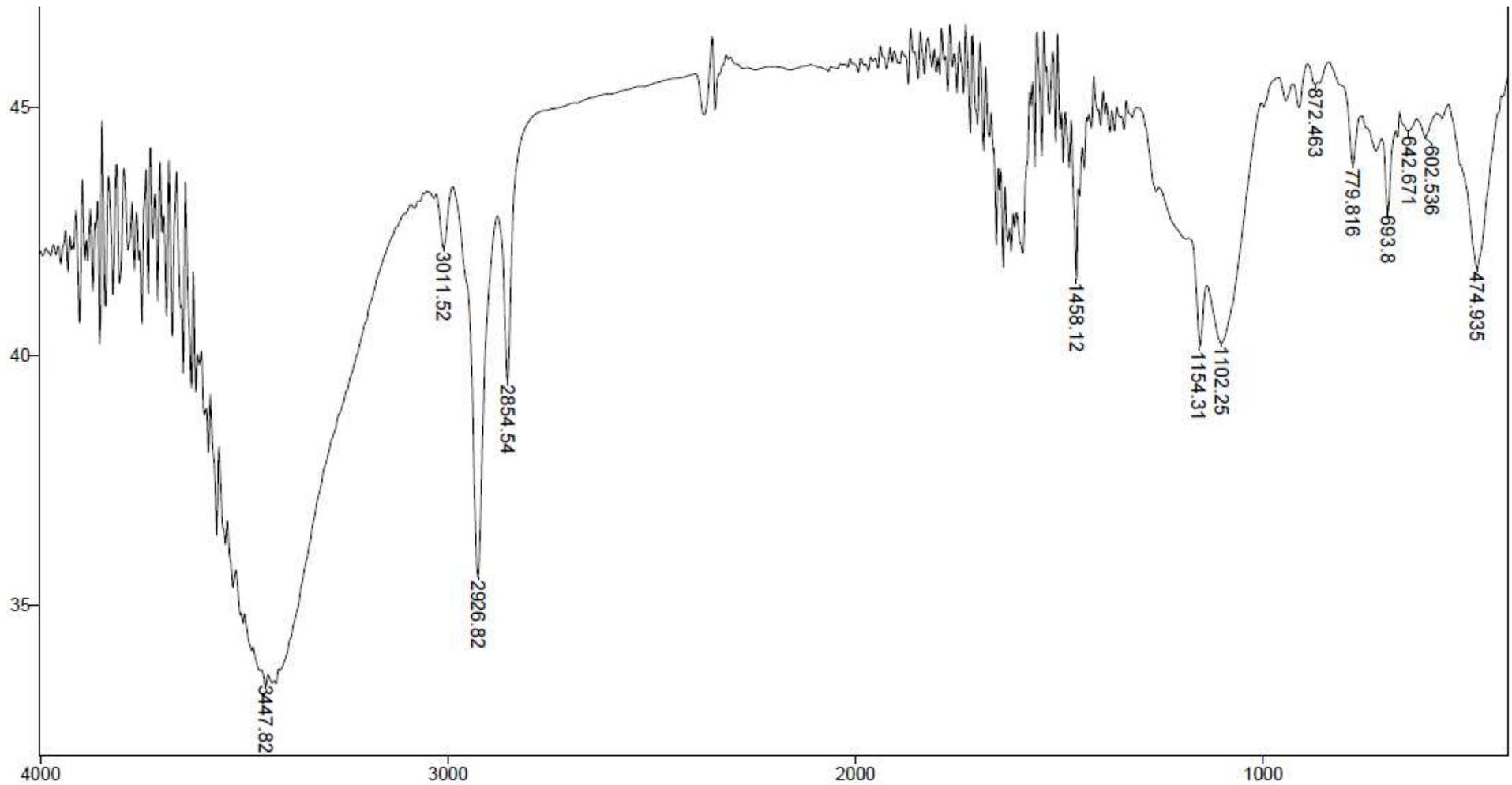
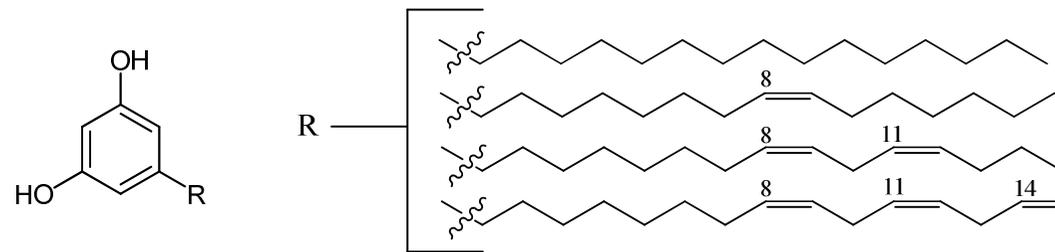
Anexo 23. Espectro HMQC da ftalidina **54**



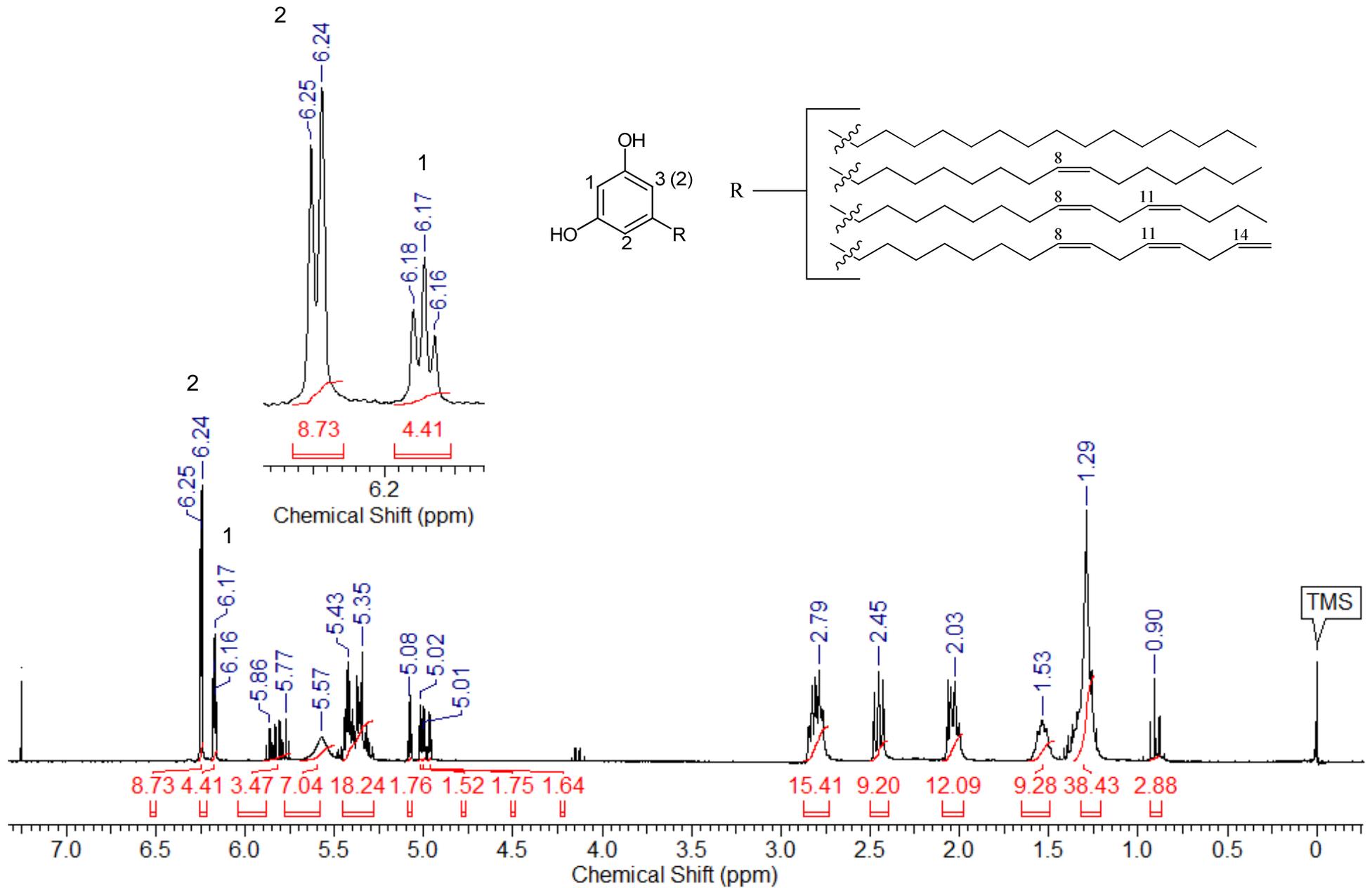
Anexo 24. Espectro HMBC da ftalidina **54**



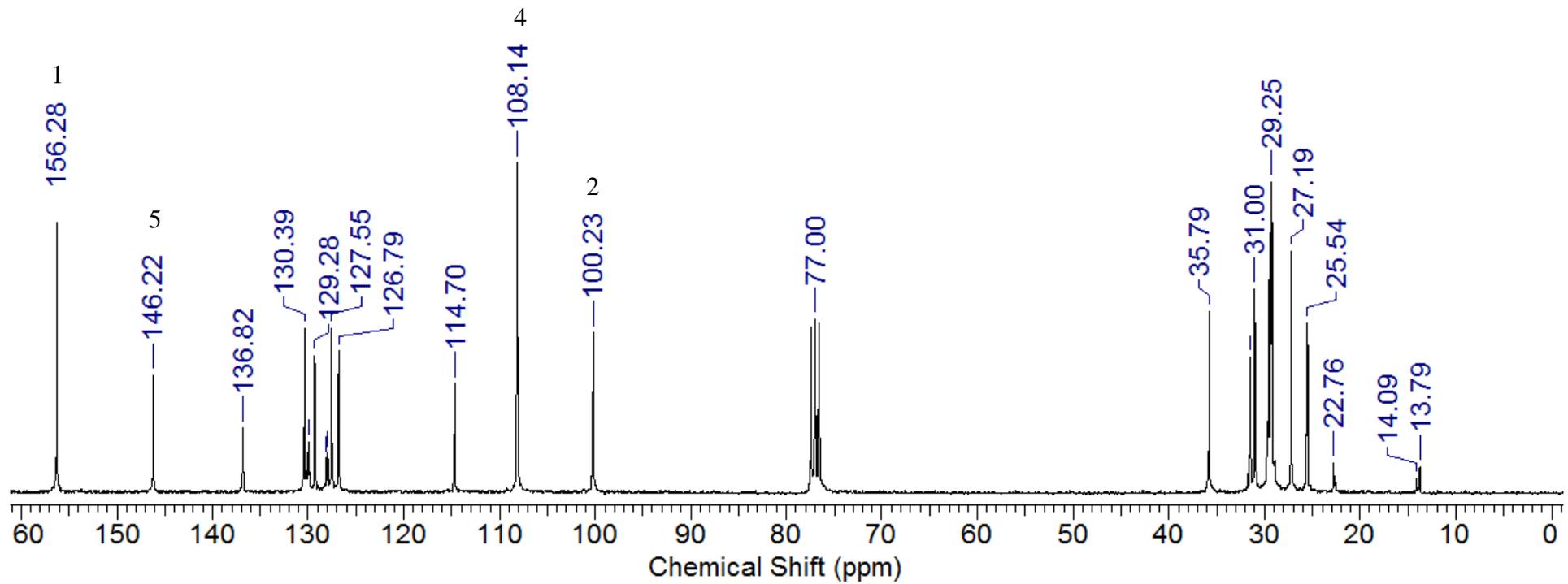
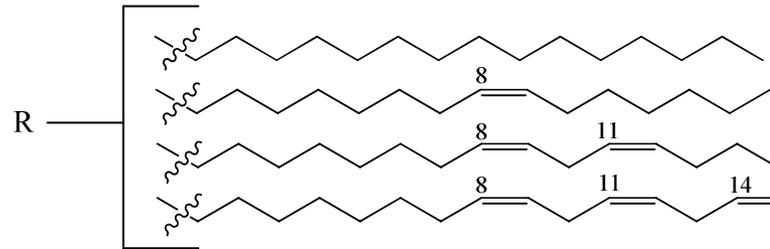
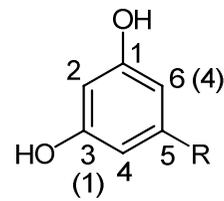
Anexo 25. Espectro de IV da mistura de cardóis insaturados



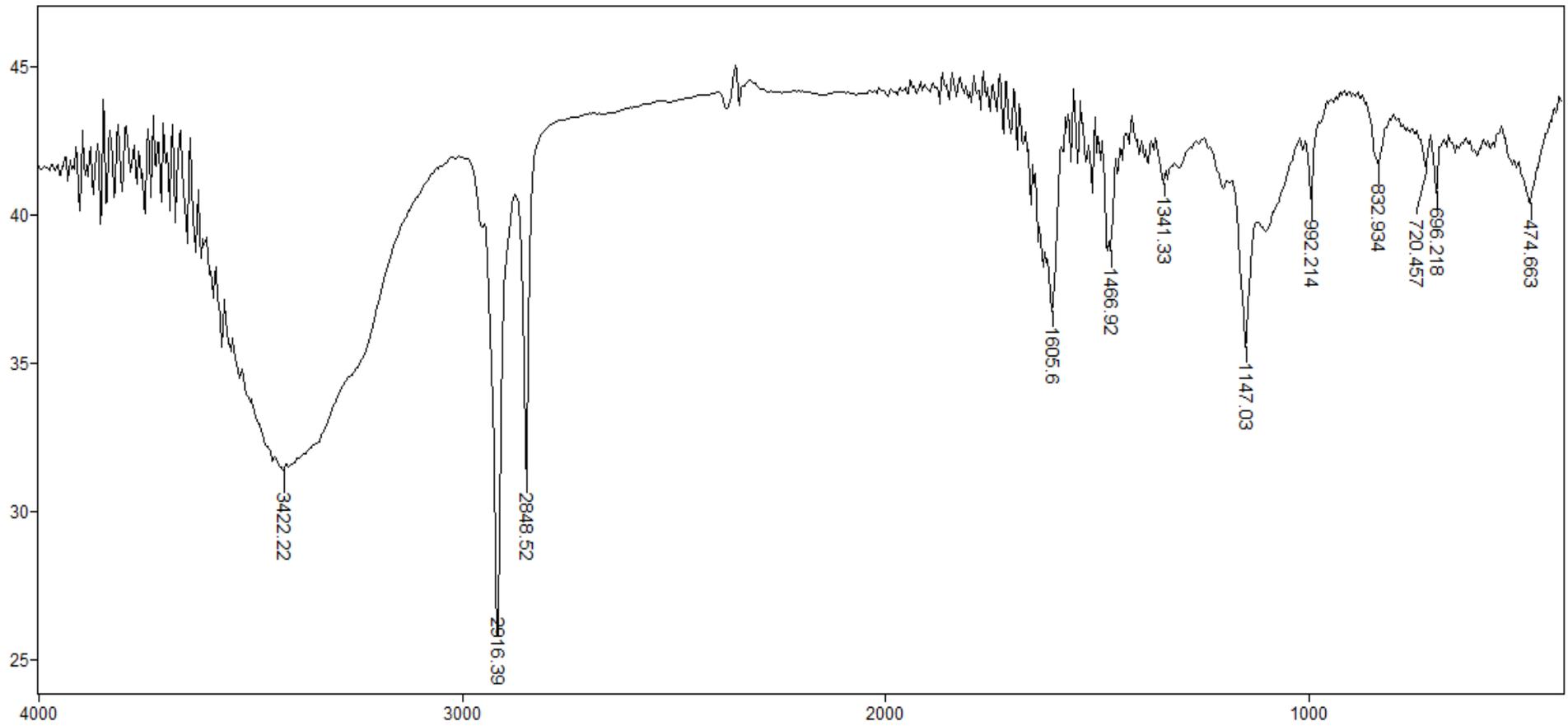
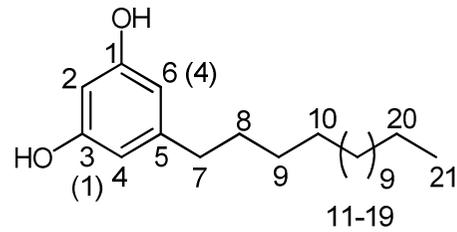
Anexo 26. Espectro de  $^1\text{H}$  da mistura de cardóis insaturados



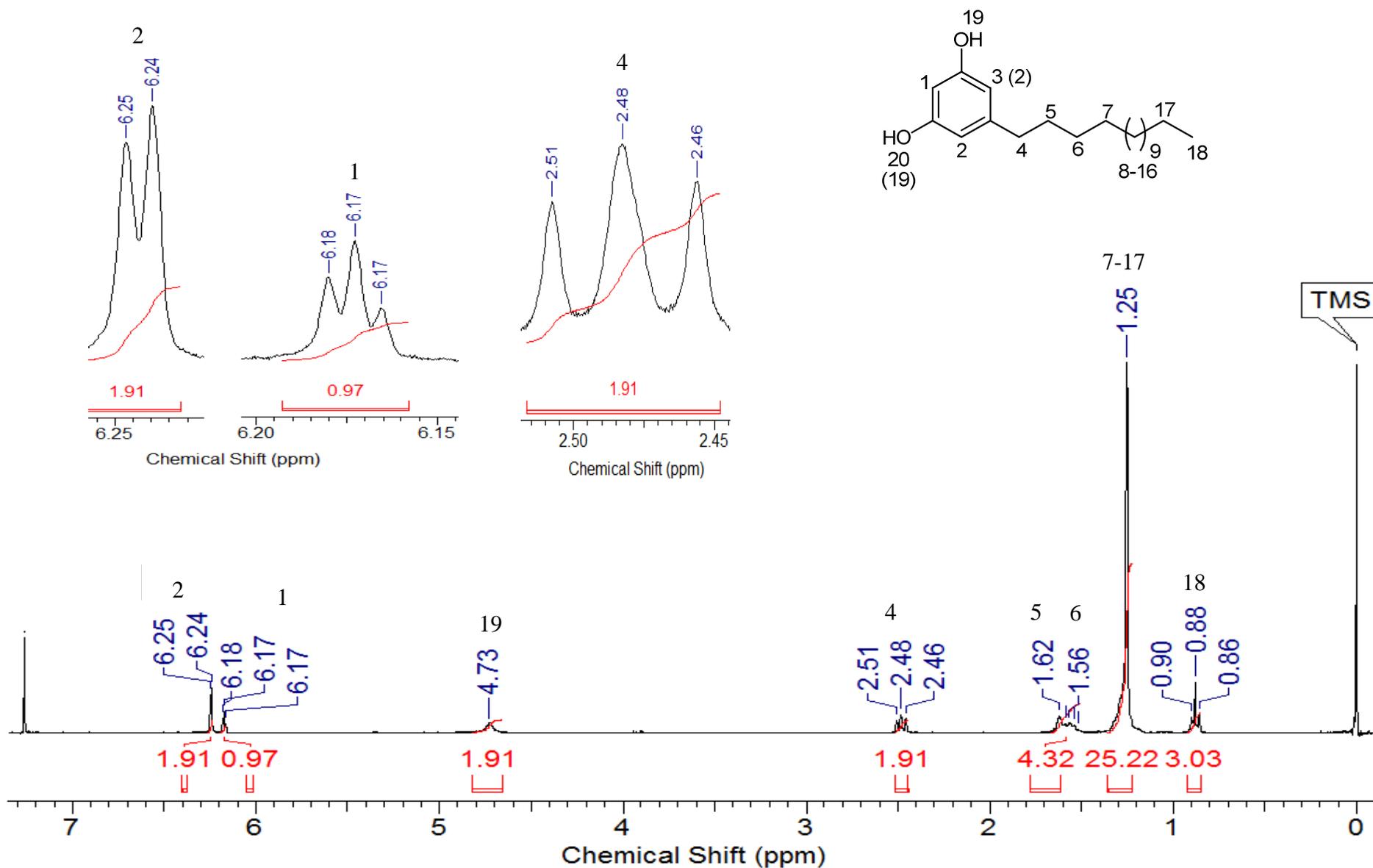
Anexo 27. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da mistura de cardóis insaturados



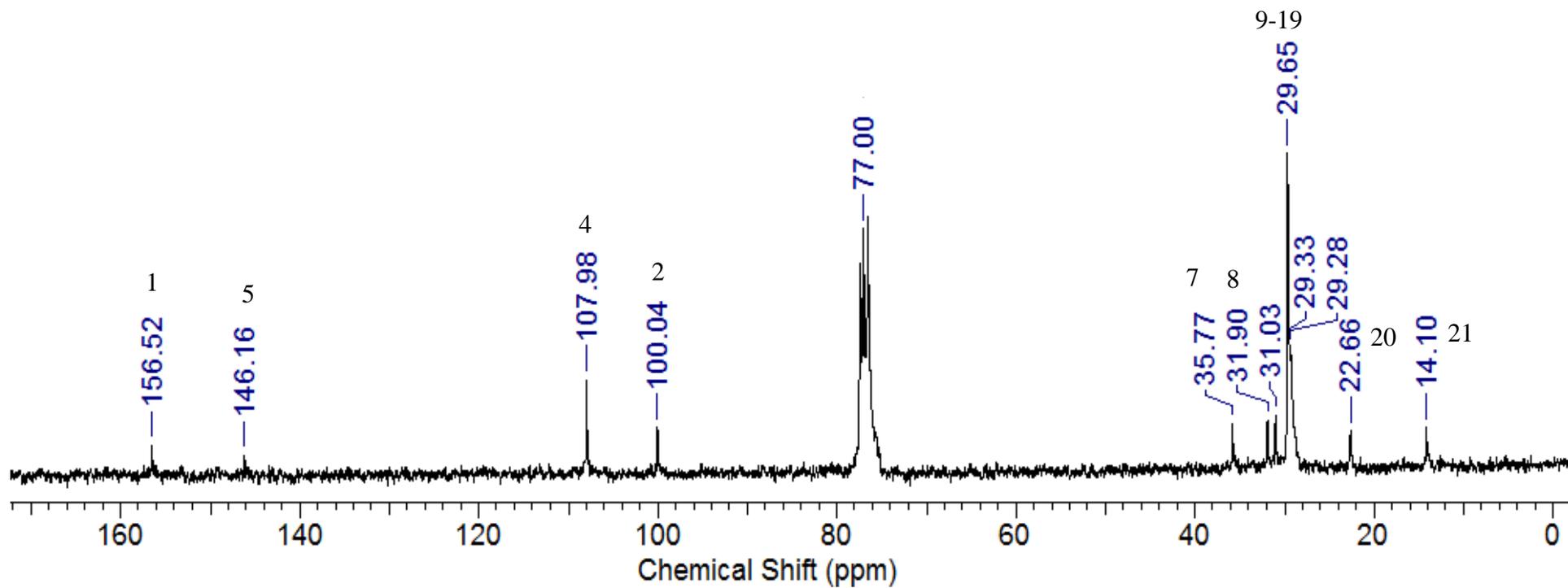
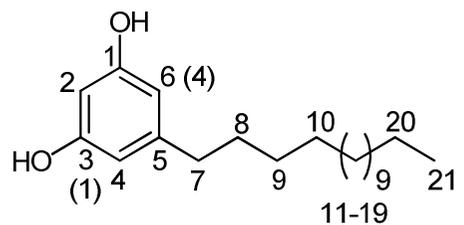
# Anexo 28. Espectro de IV do cardol saturado



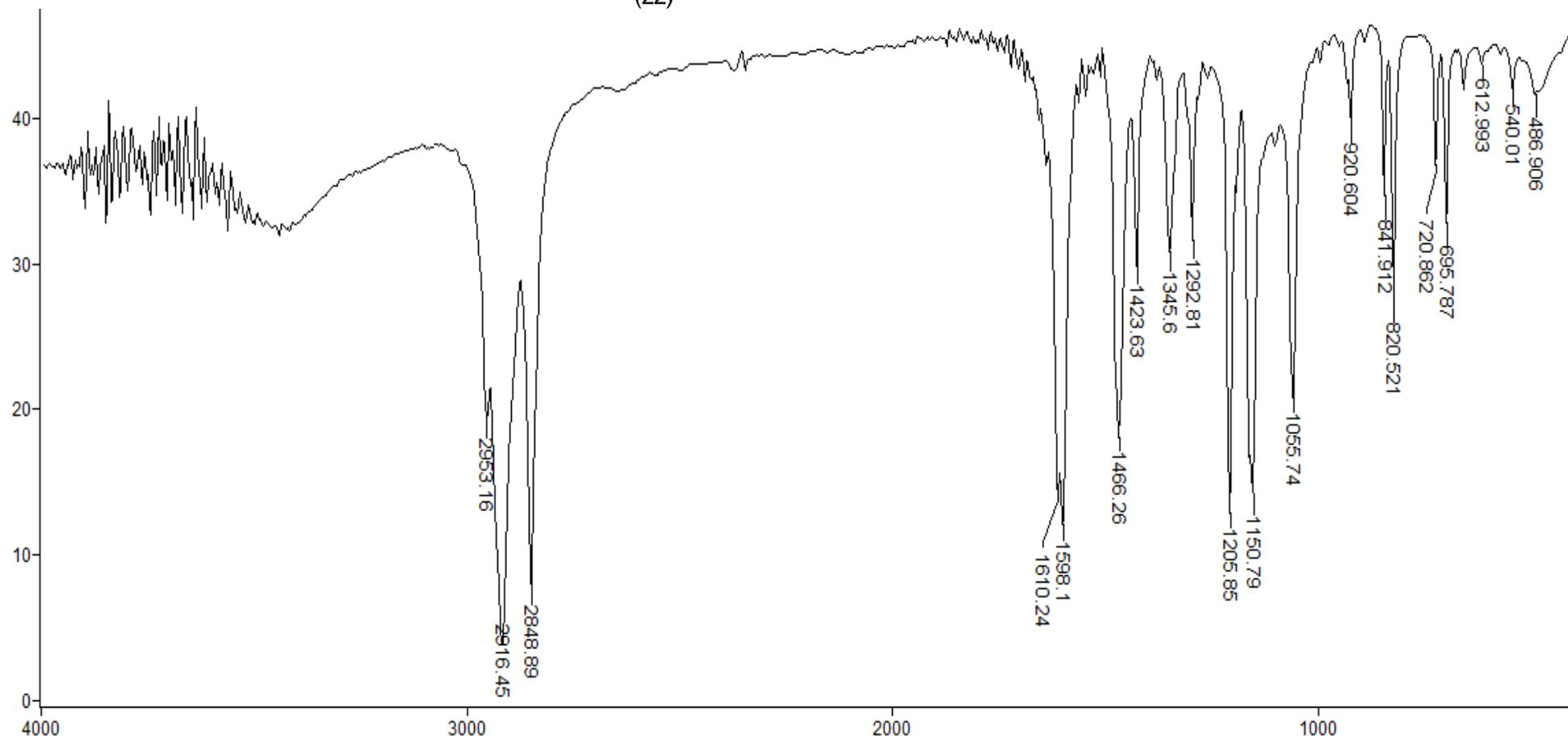
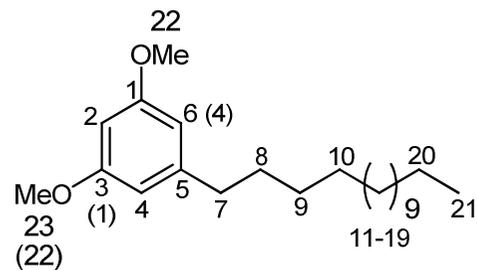
Anexo 29. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do cardol saturado (44)



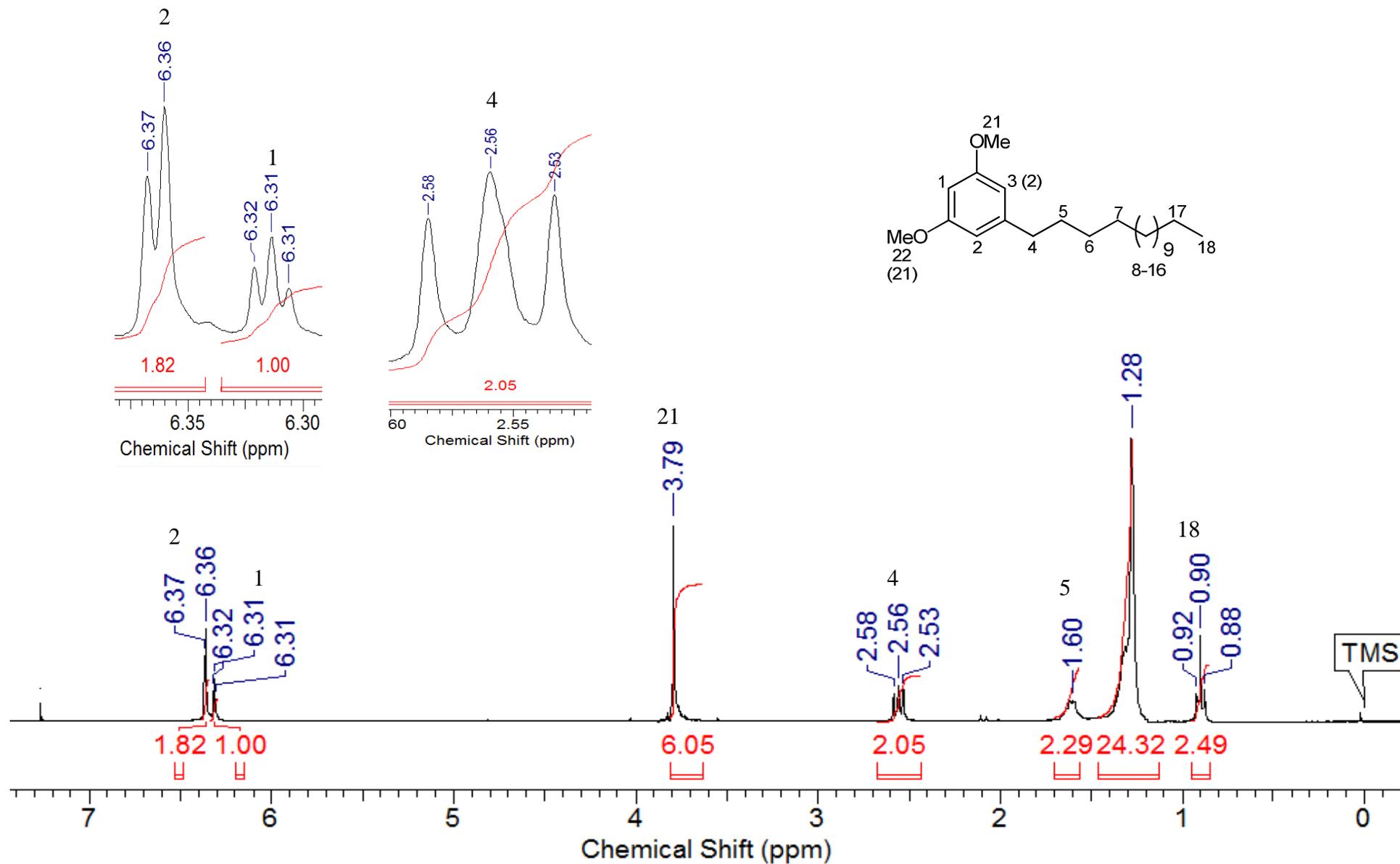
Anexo 30. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do cardol saturado (44)



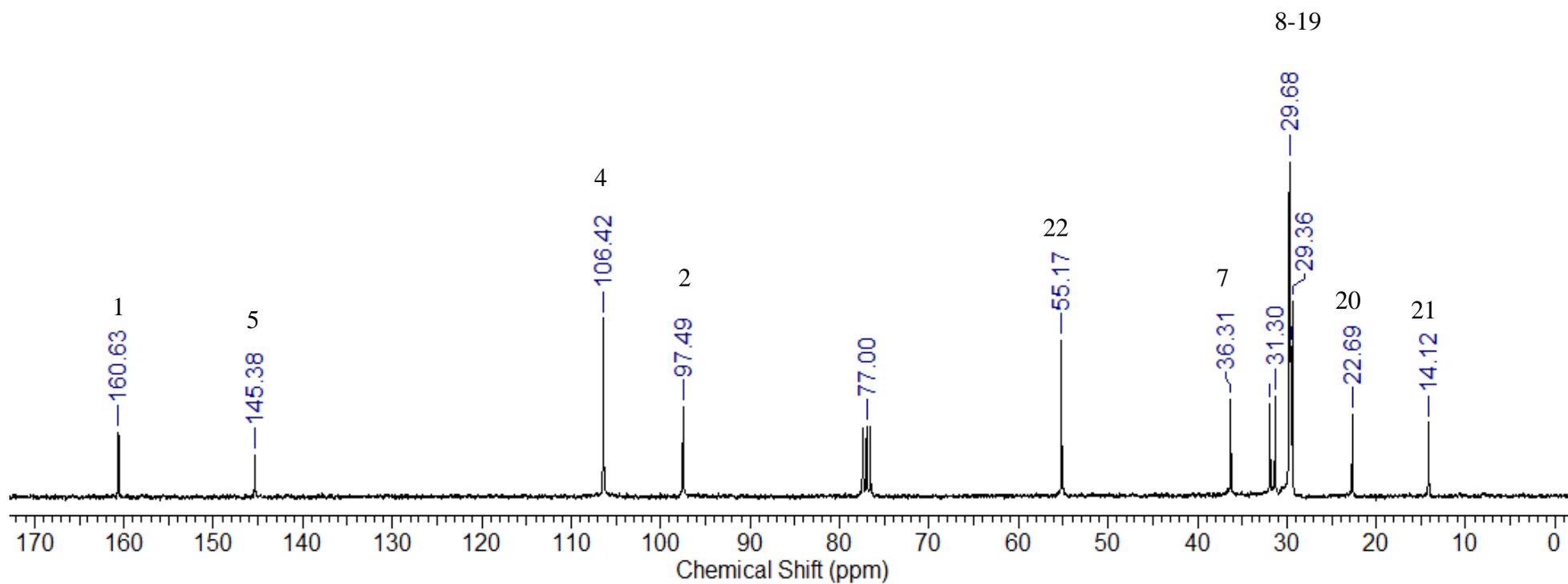
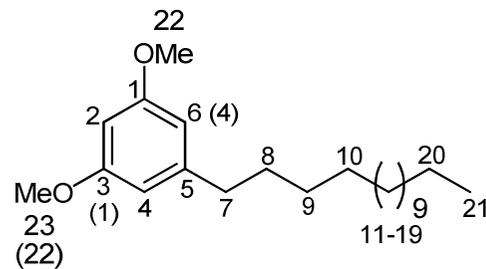
Anexo 31. Espectro de IV do intermediário 45



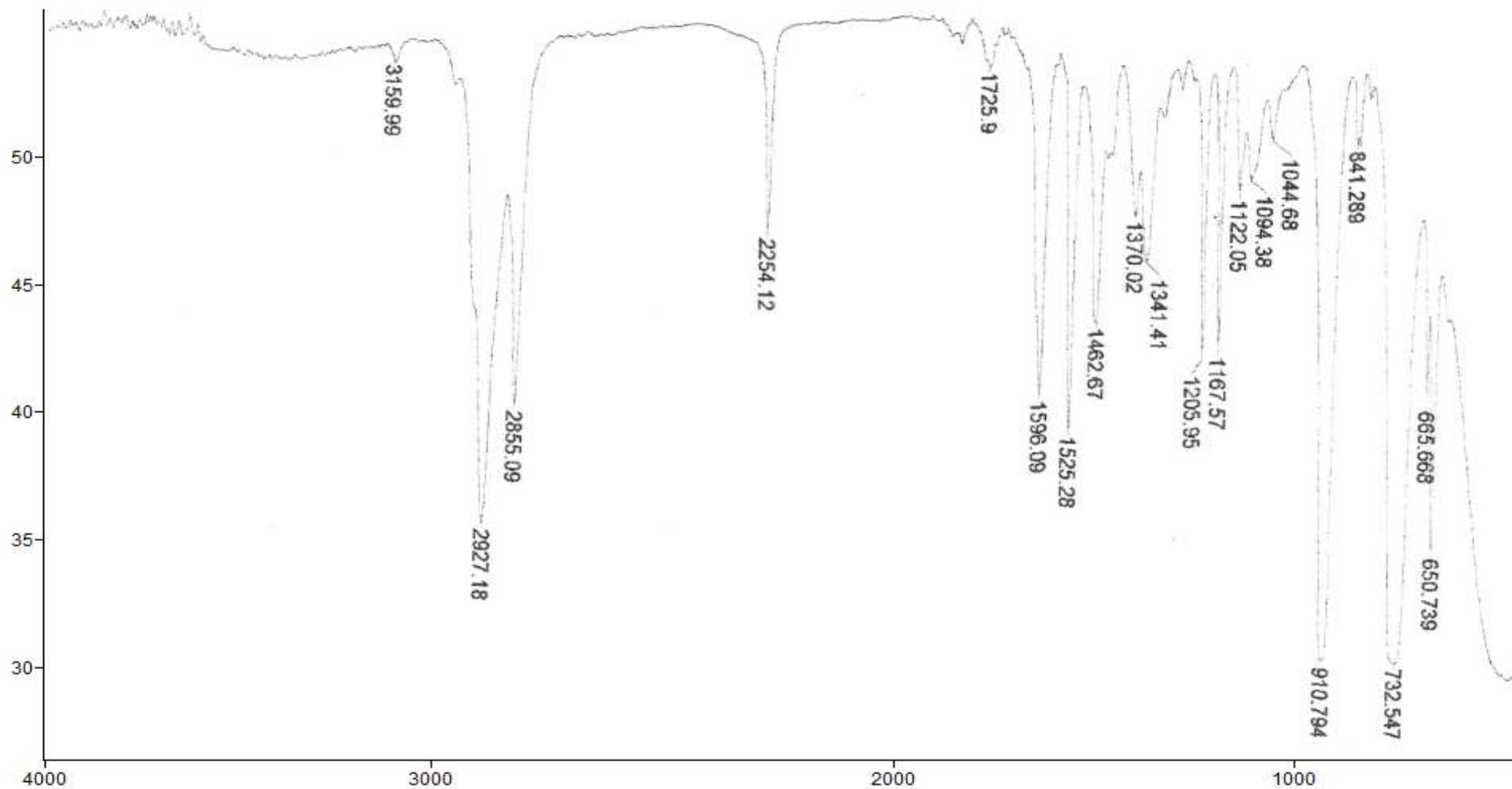
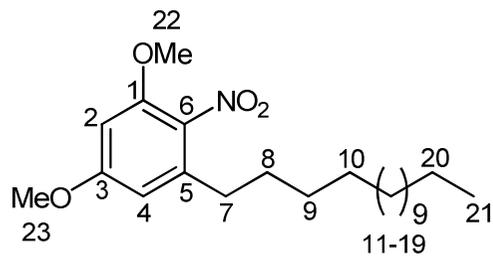
Anexo 32. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do intermediário 45



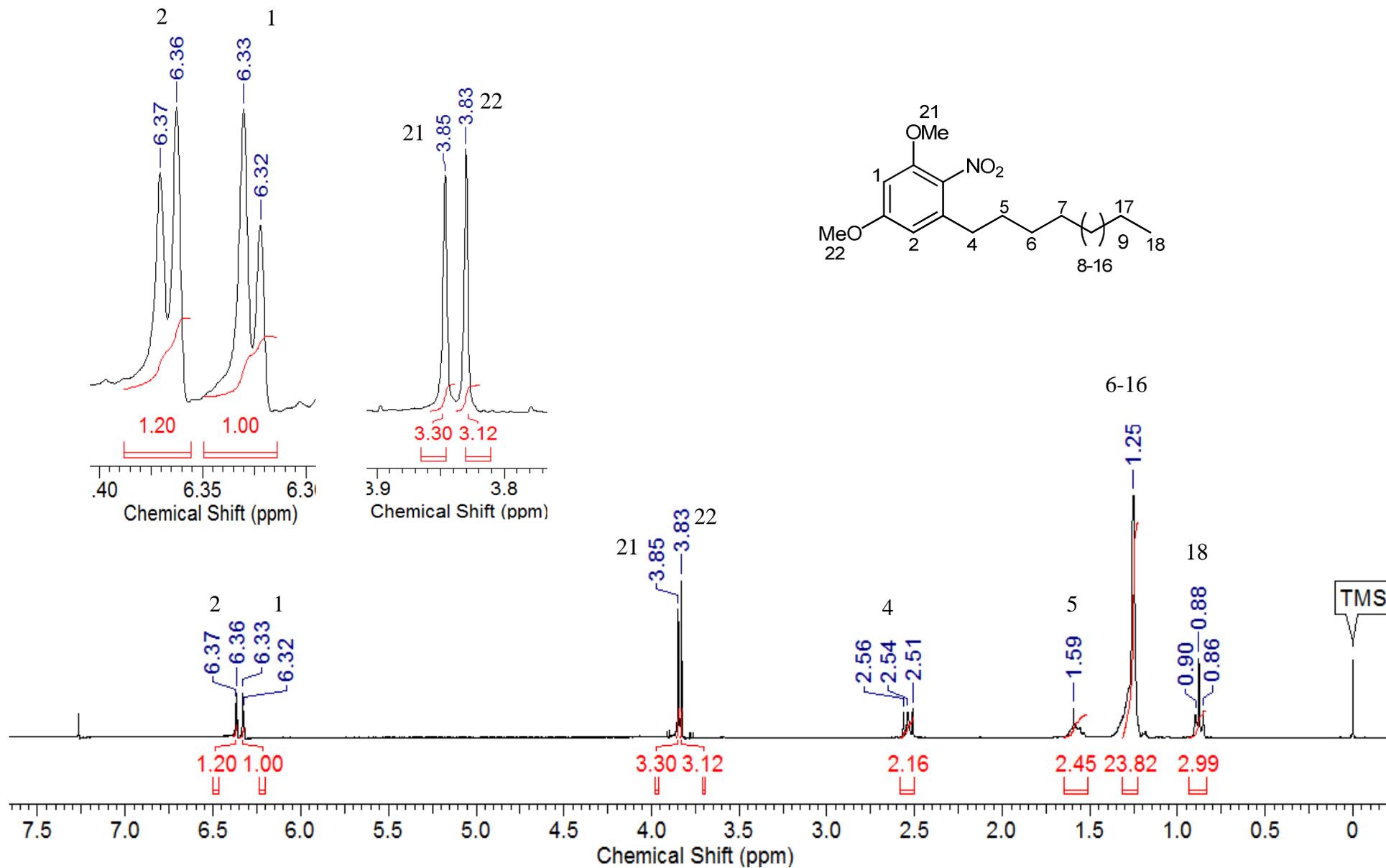
Anexo 33. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do intermediário 45



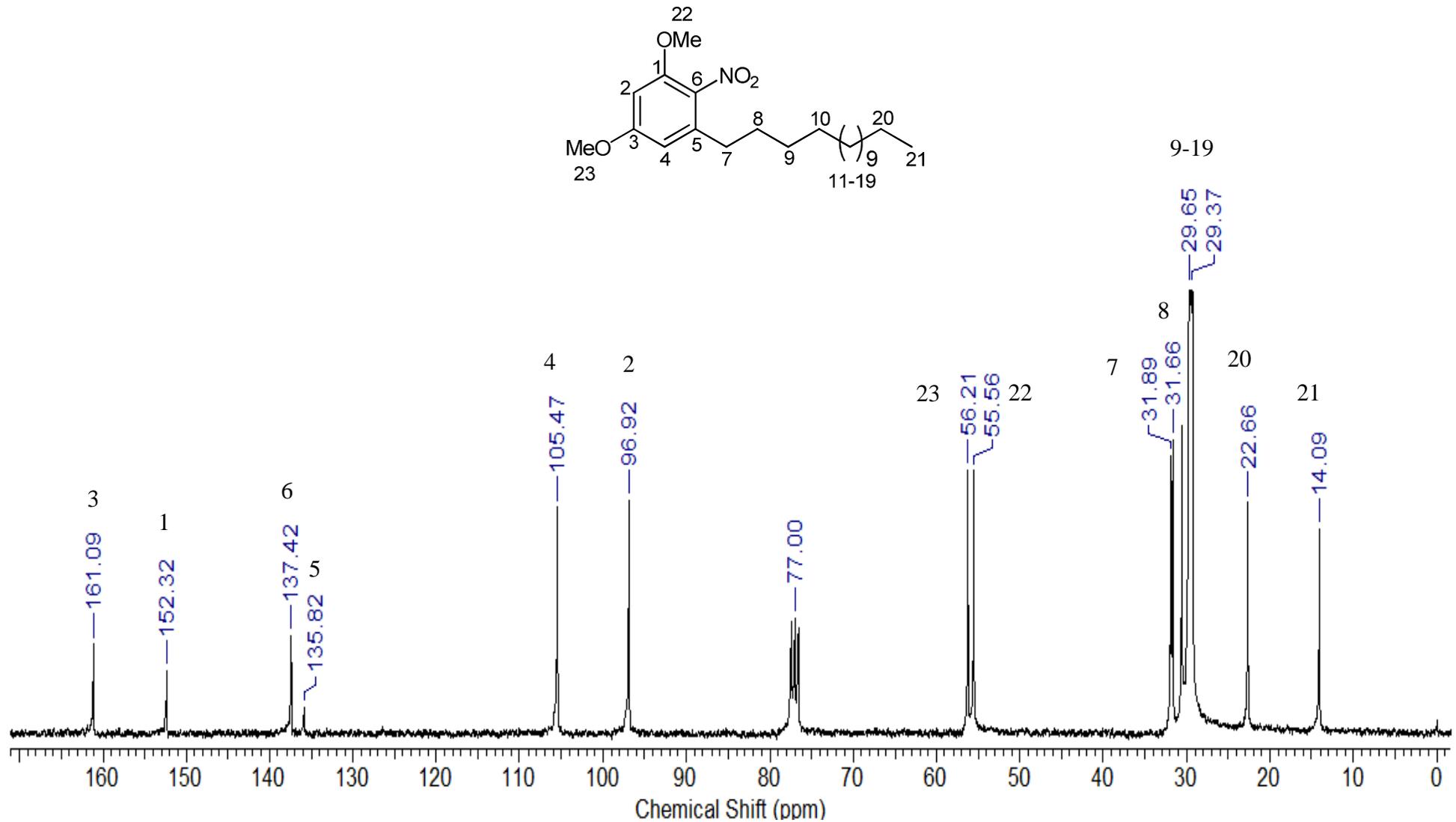
Anexo 34. Espectro de IV do intermediário 46



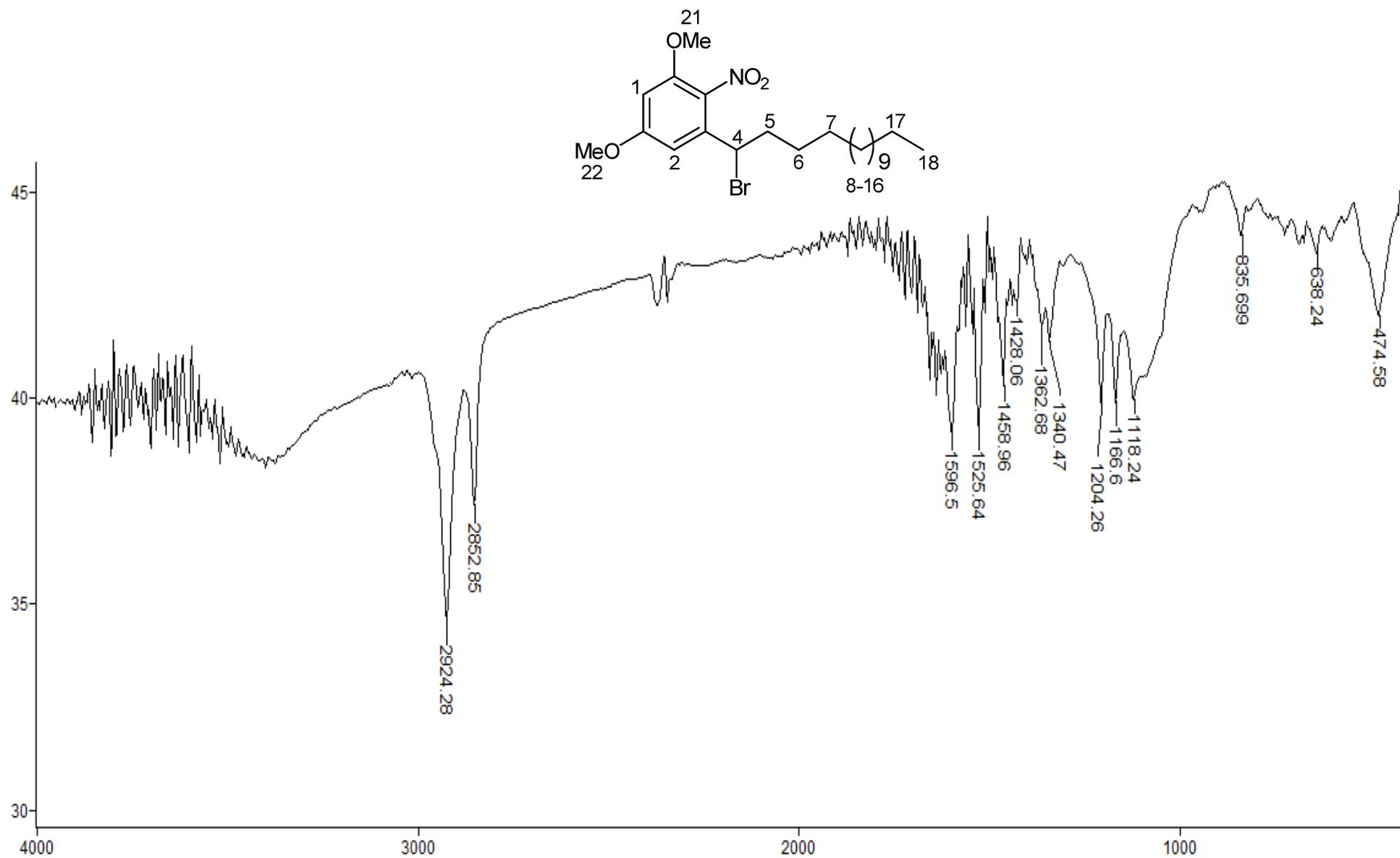
Anexo 35. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do intermediário **46**



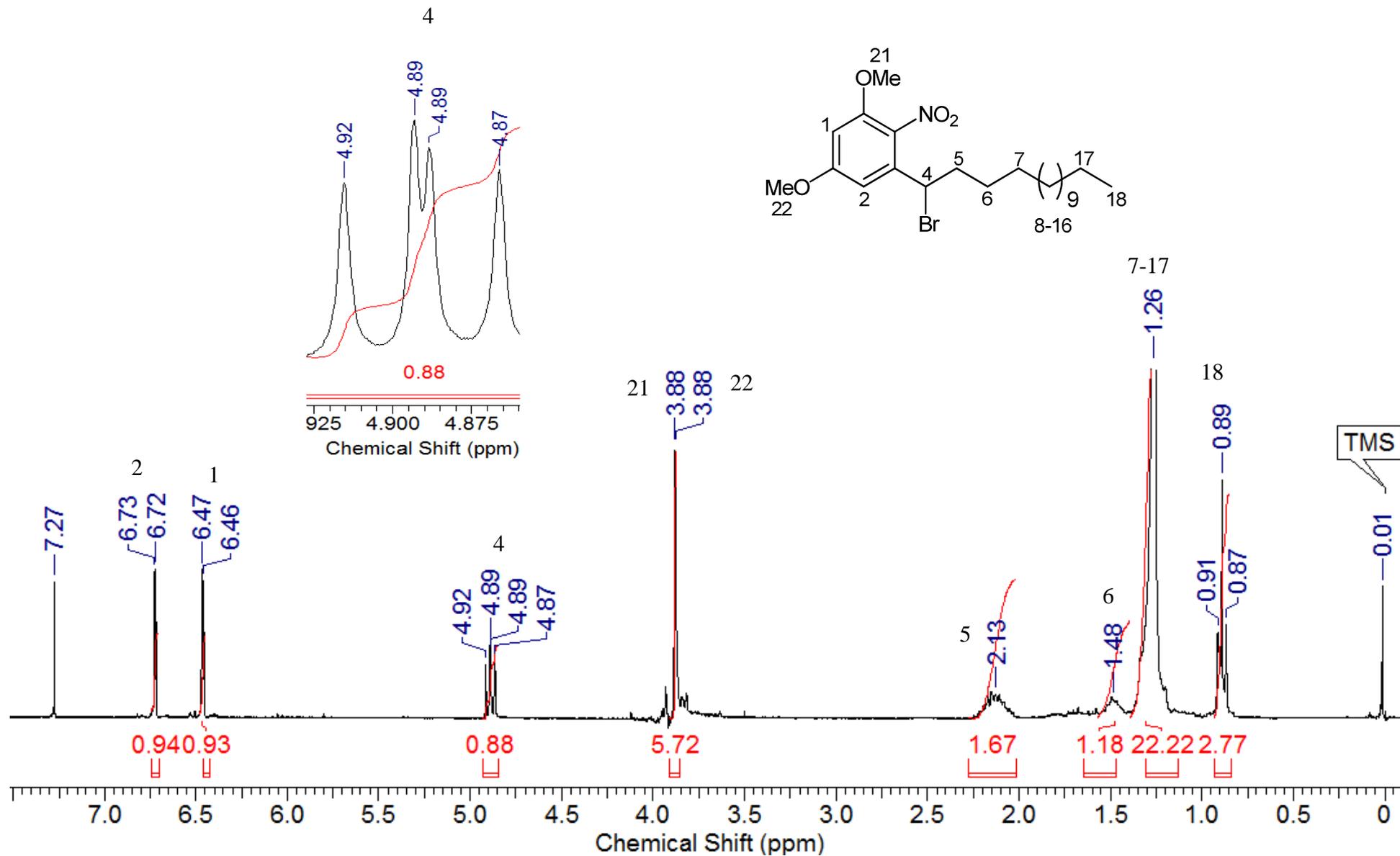
Anexo 36. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do intermediário **46**



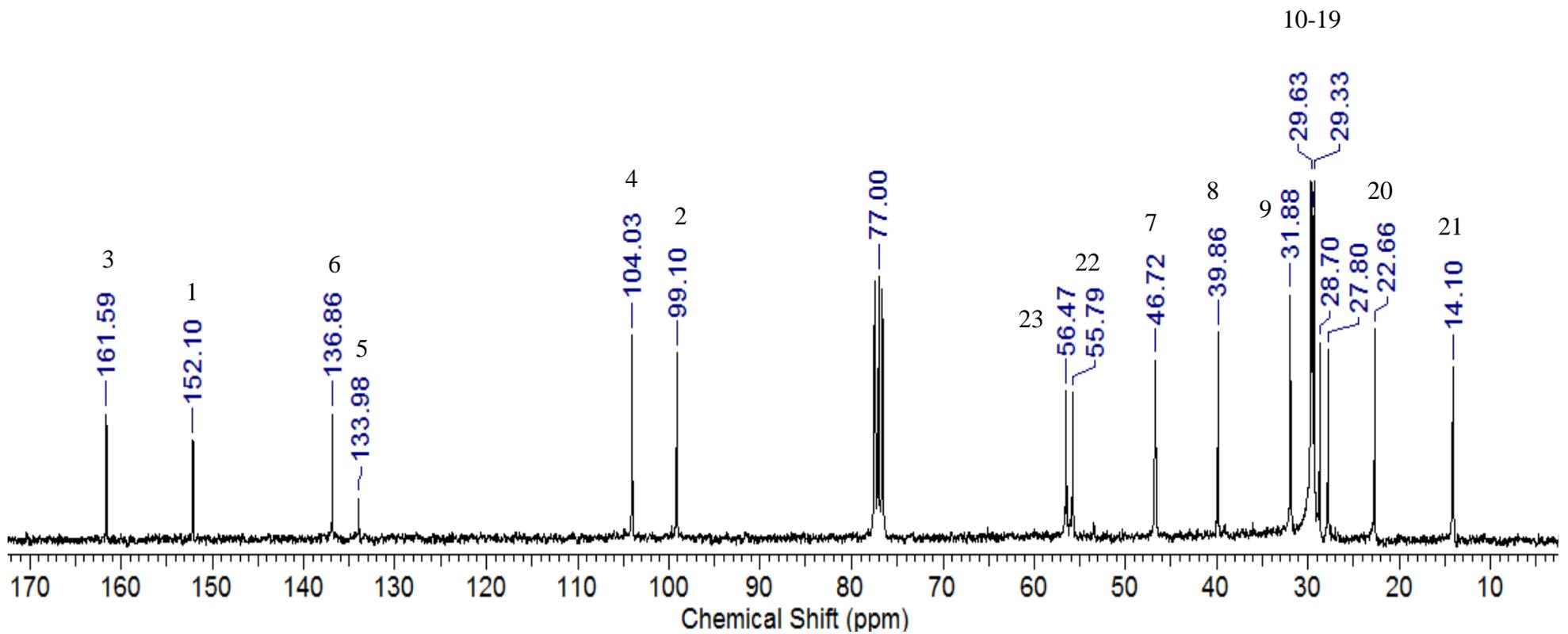
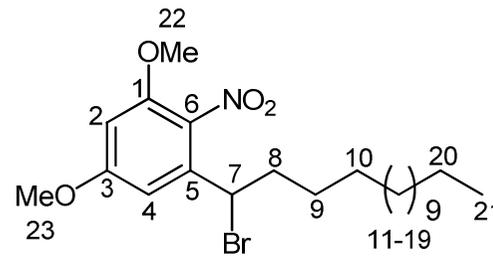
Anexo 37. Espectro de IV do intermediário 47



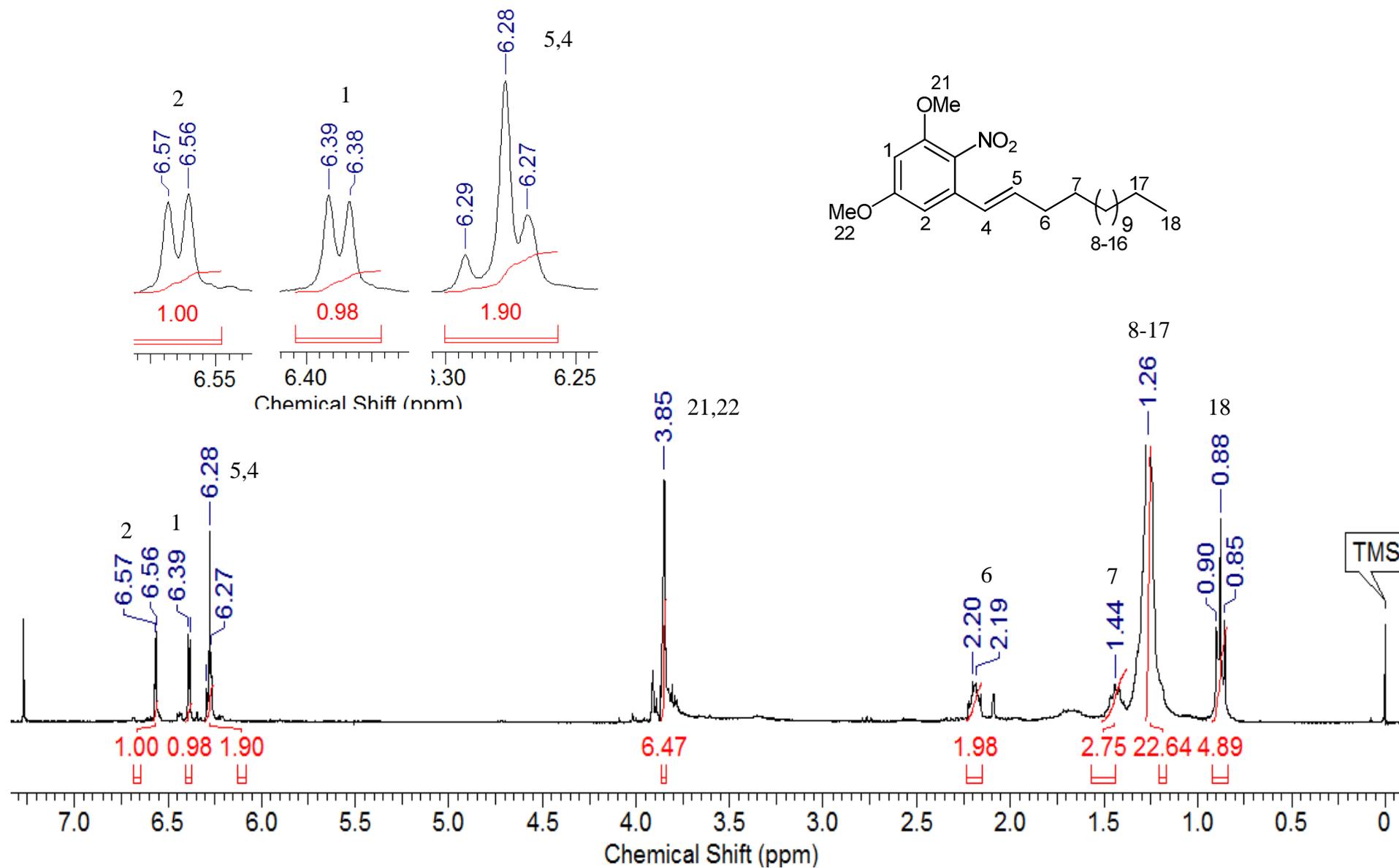
Anexo 38. Espectro de RMN <sup>1</sup>H intermediário 47



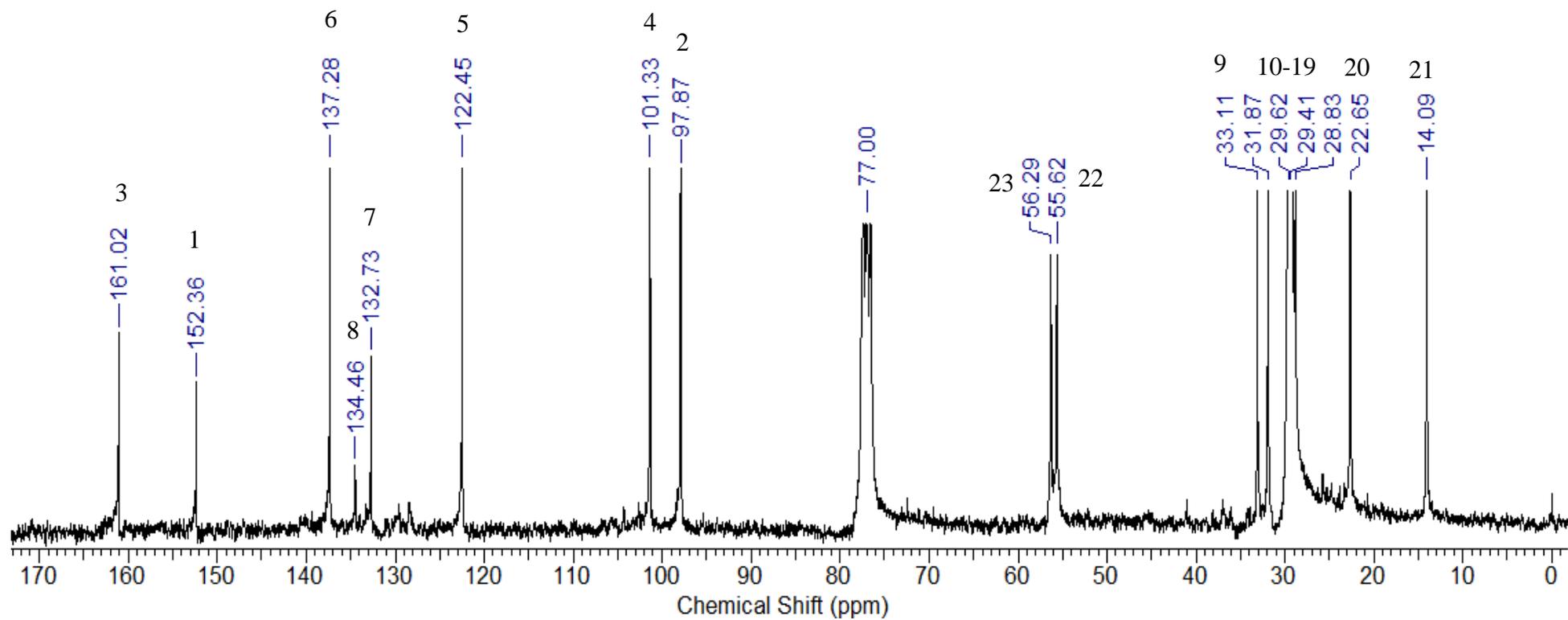
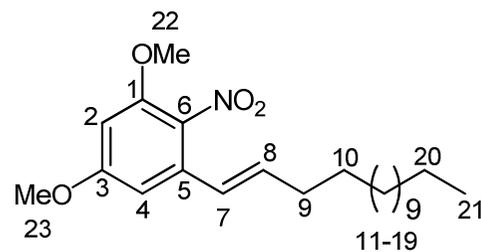
Anexo 39. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do intermediário **47**



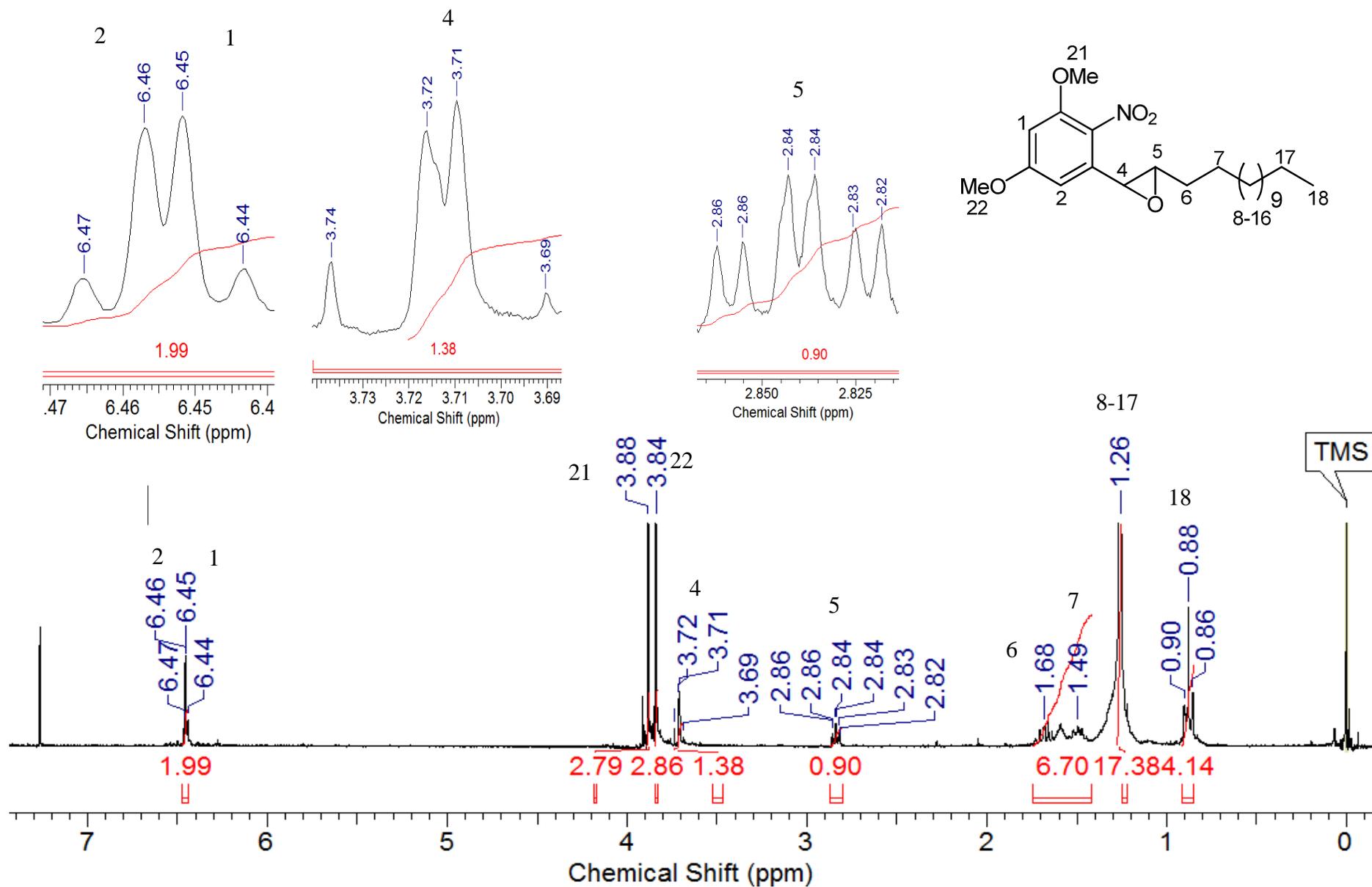
Anexo 40. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do intermediário chave (48)



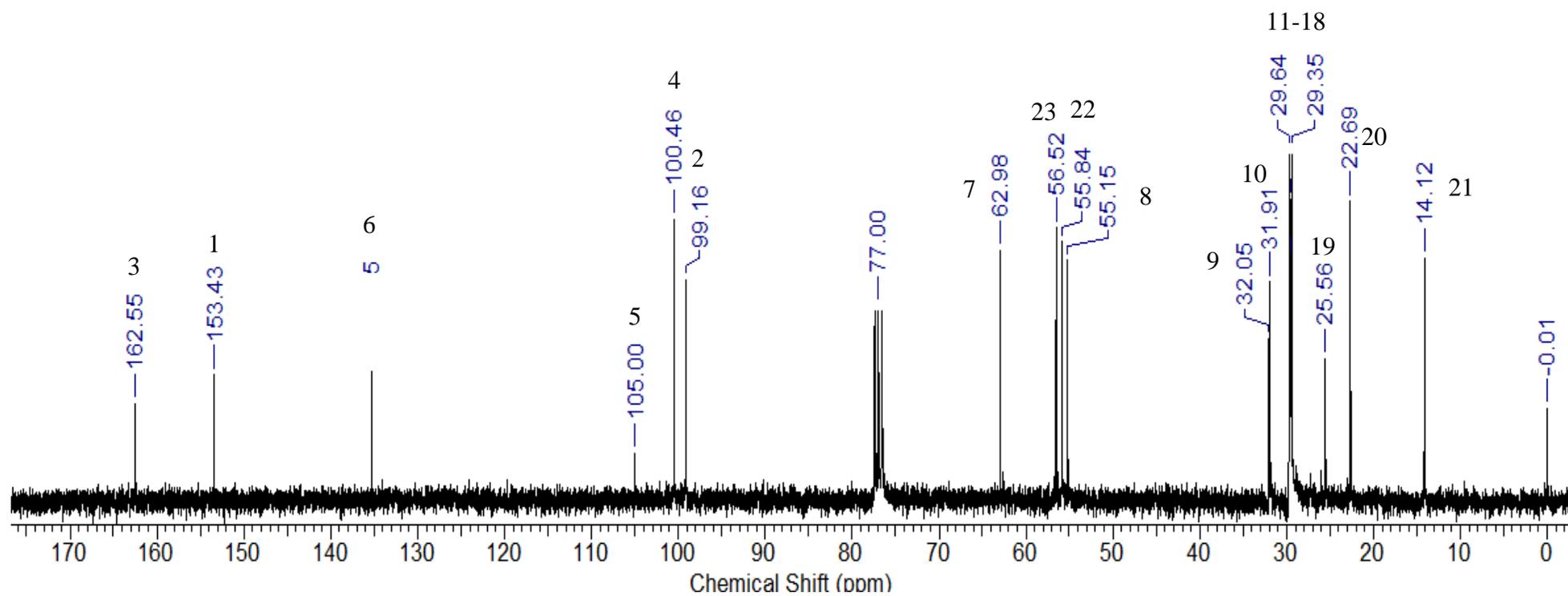
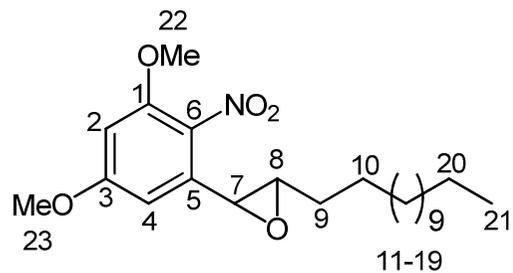
Anexo 41. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do intermediário chave (48)



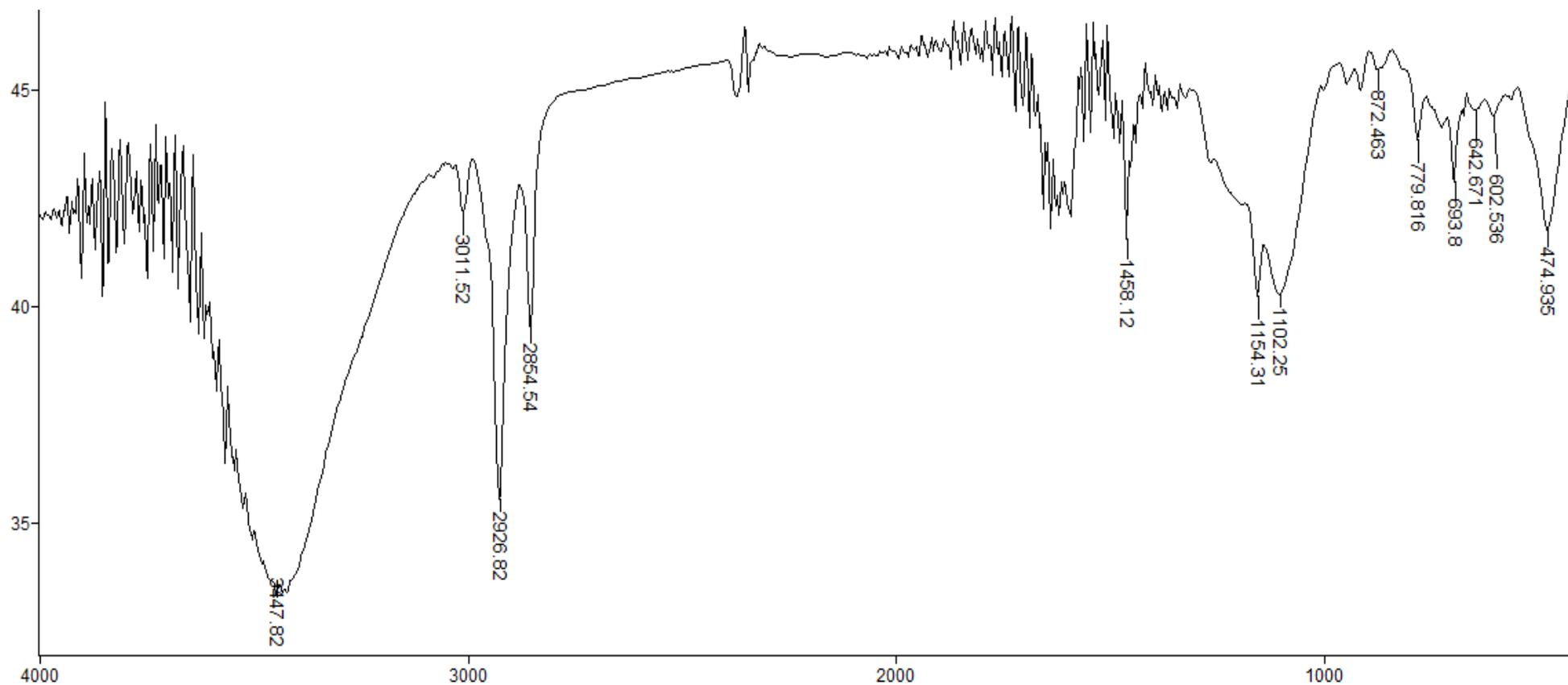
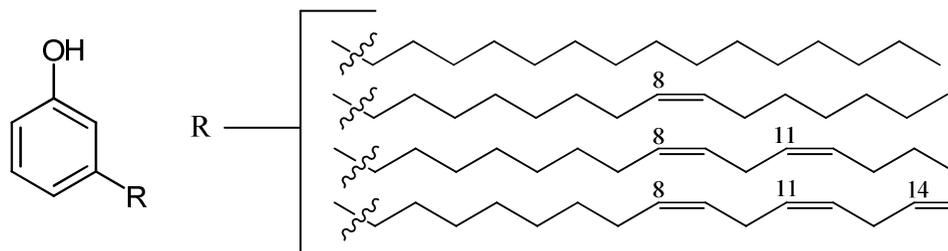
### Anexo 42. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do intermediário 49



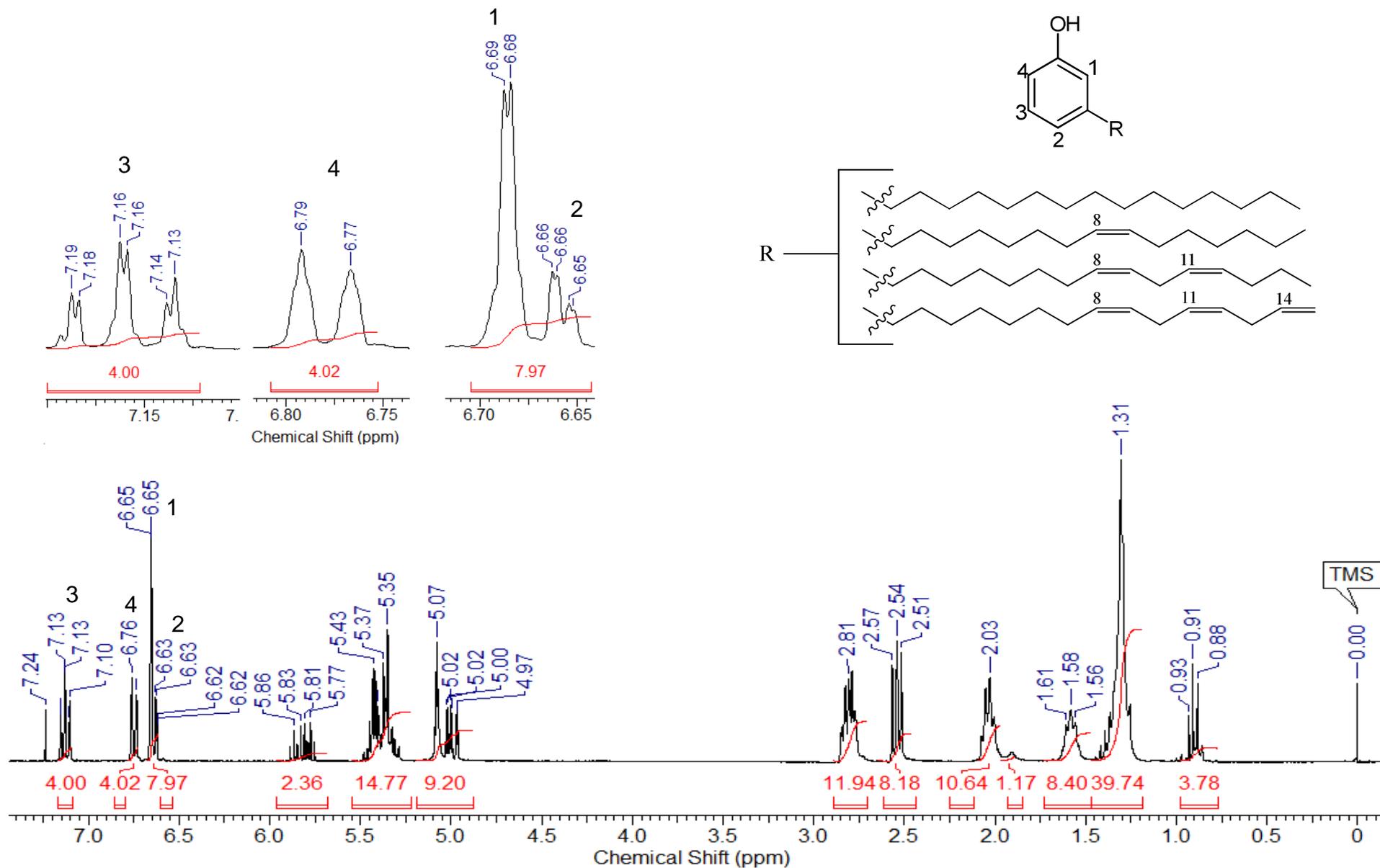
Anexo 43. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do intermediário 49



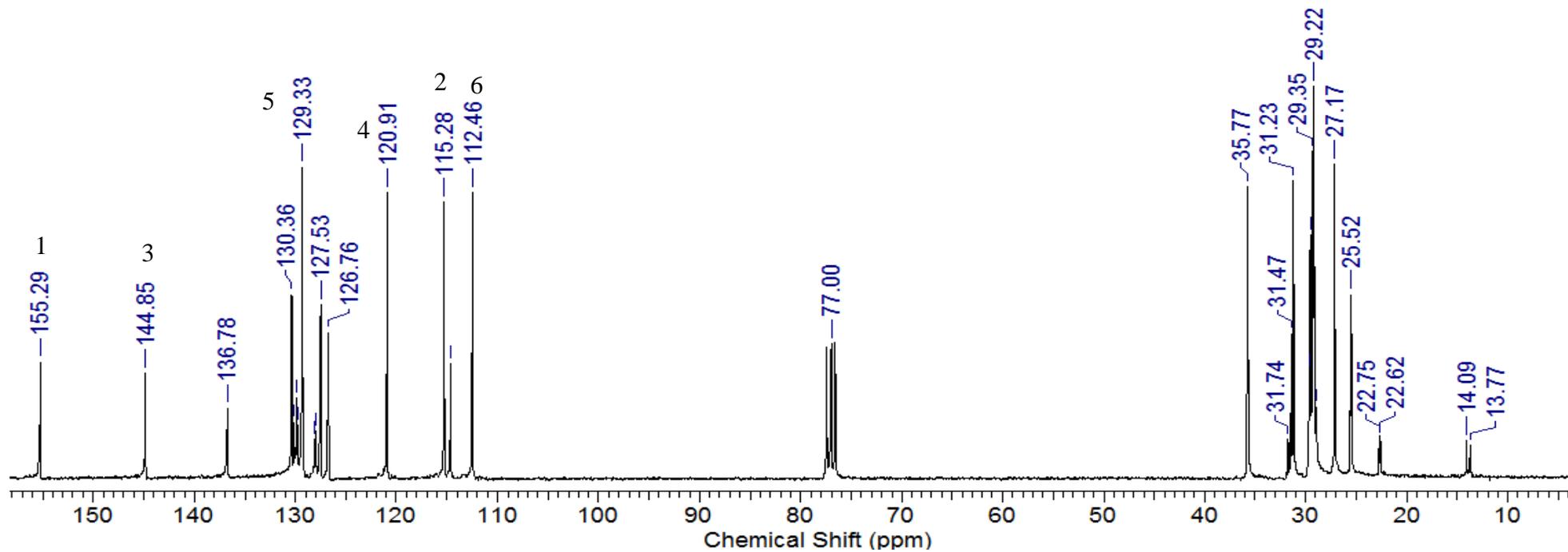
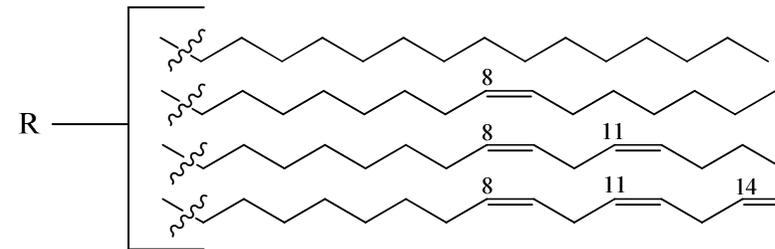
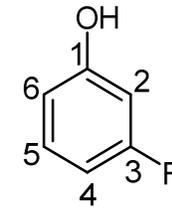
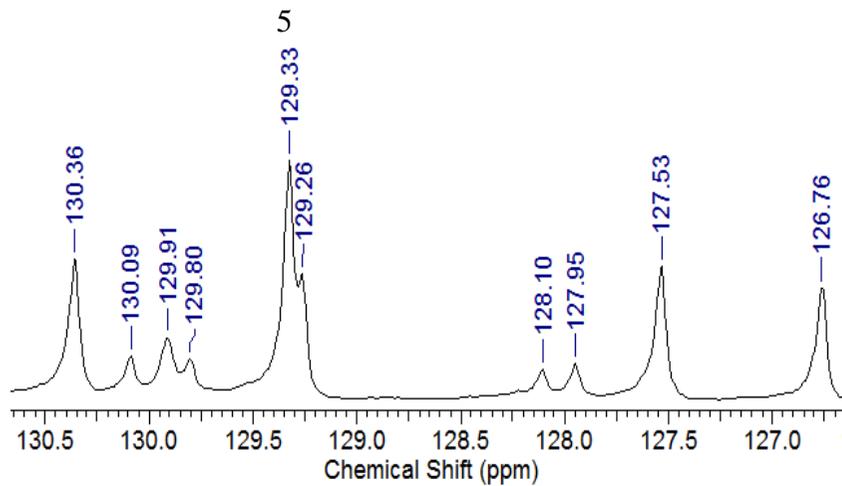
# Anexo 44. Espectro de IV da mistura de cardanóis insaturados



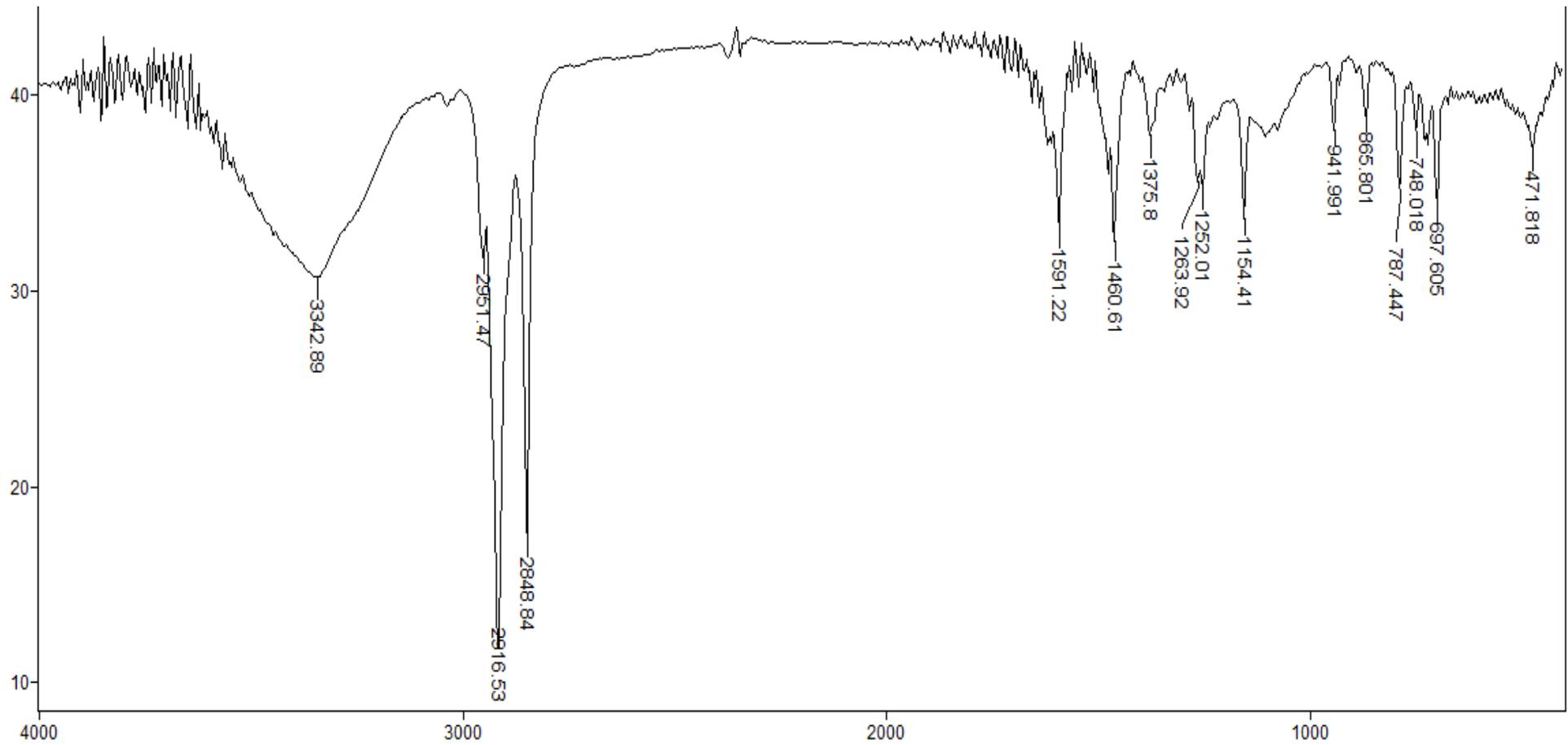
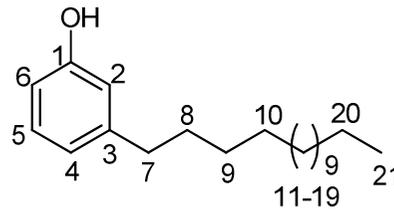
Anexo 45. Espectro de  $^1\text{H}$  da mistura de cardanóis insaturados



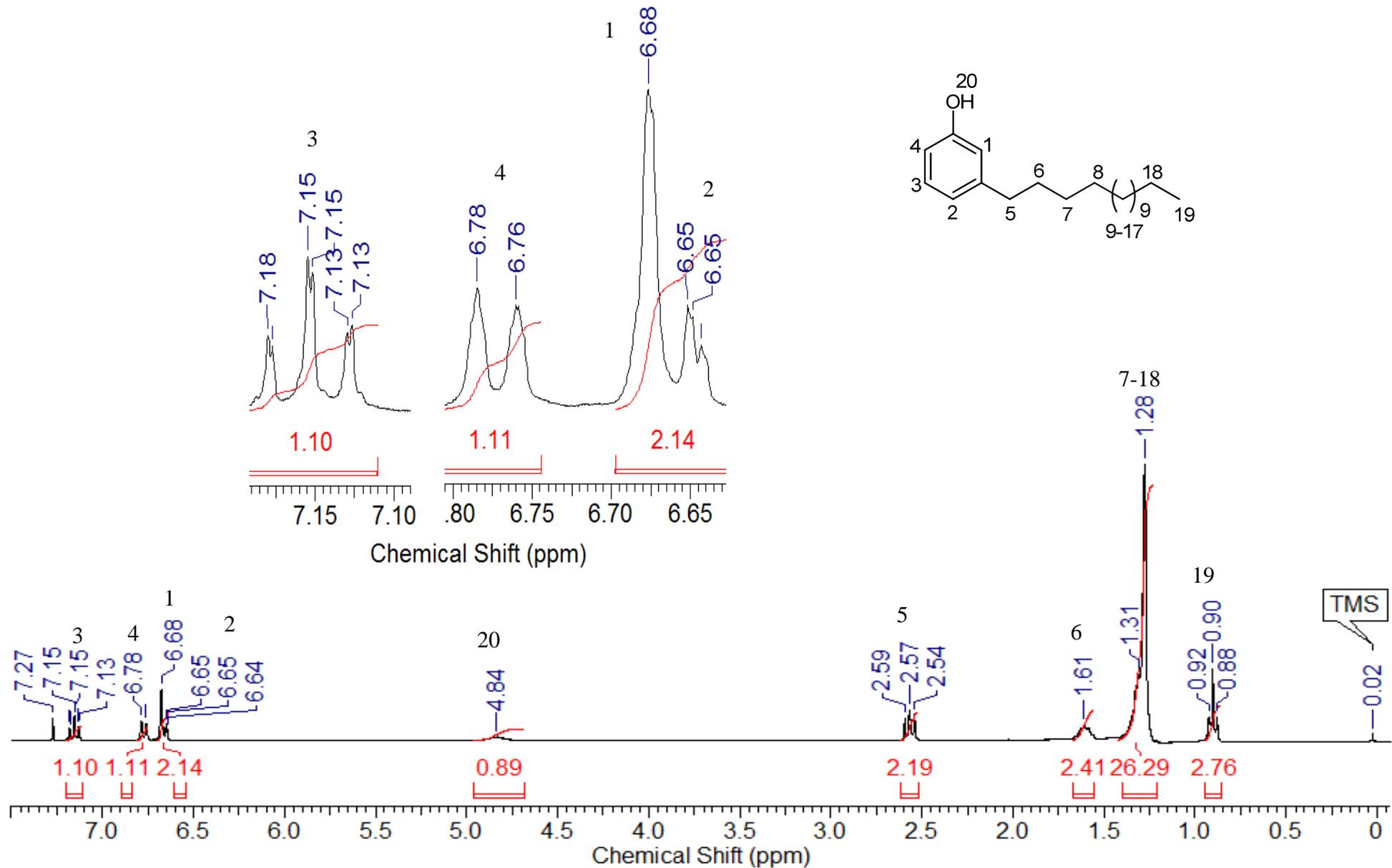
Anexo 46. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura de cardanóis insaturados



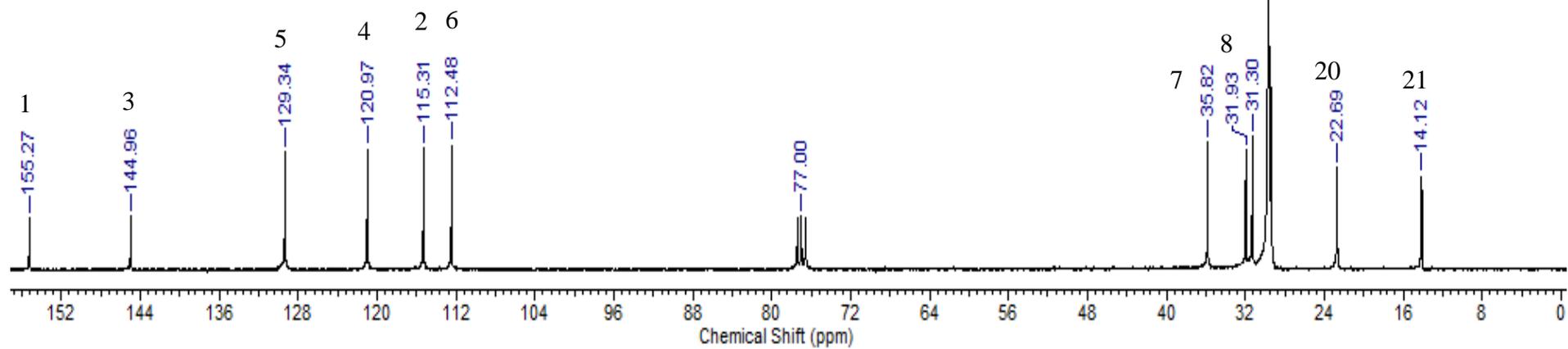
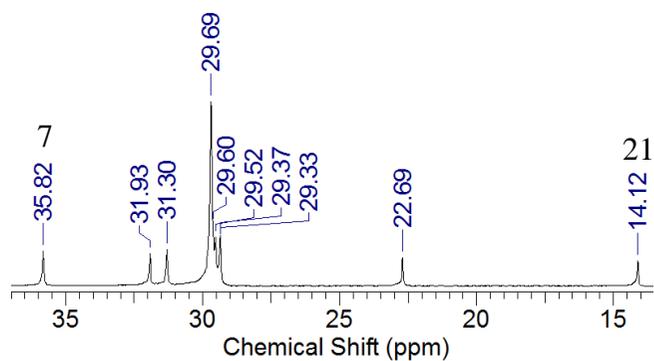
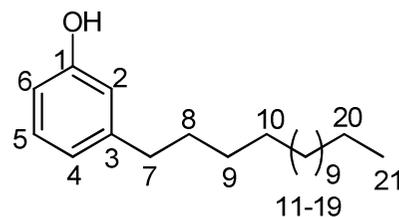
Anexo 47. Espectro de IV do cardanol saturado



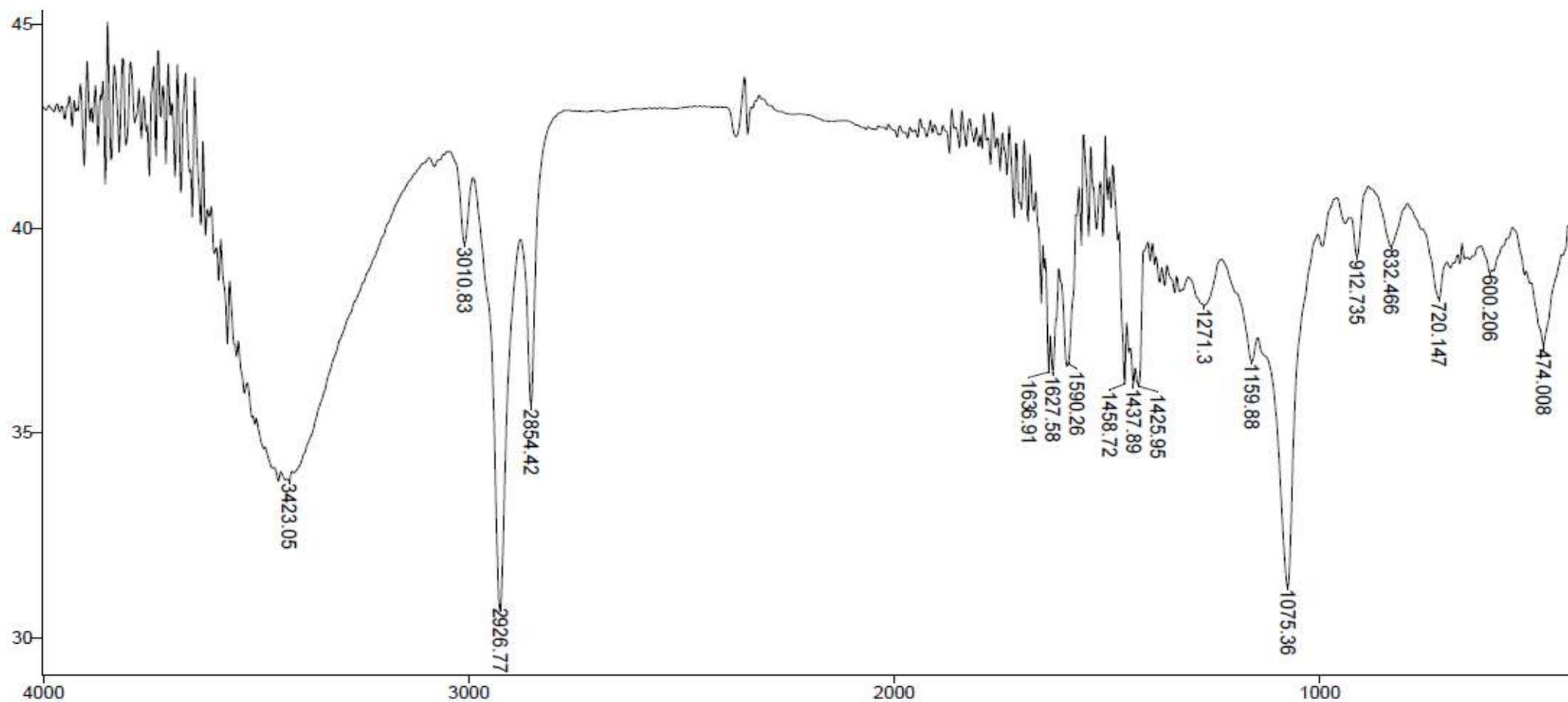
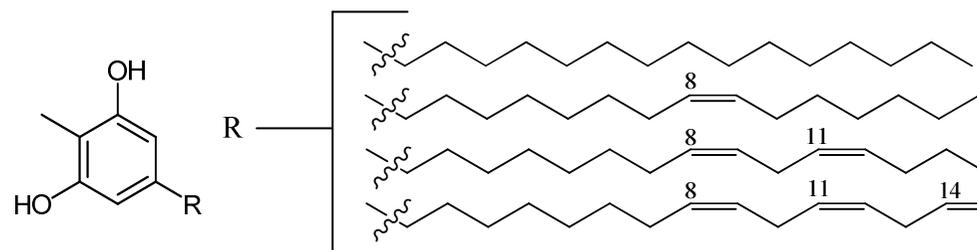
Anexo 48. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do cardanol saturado



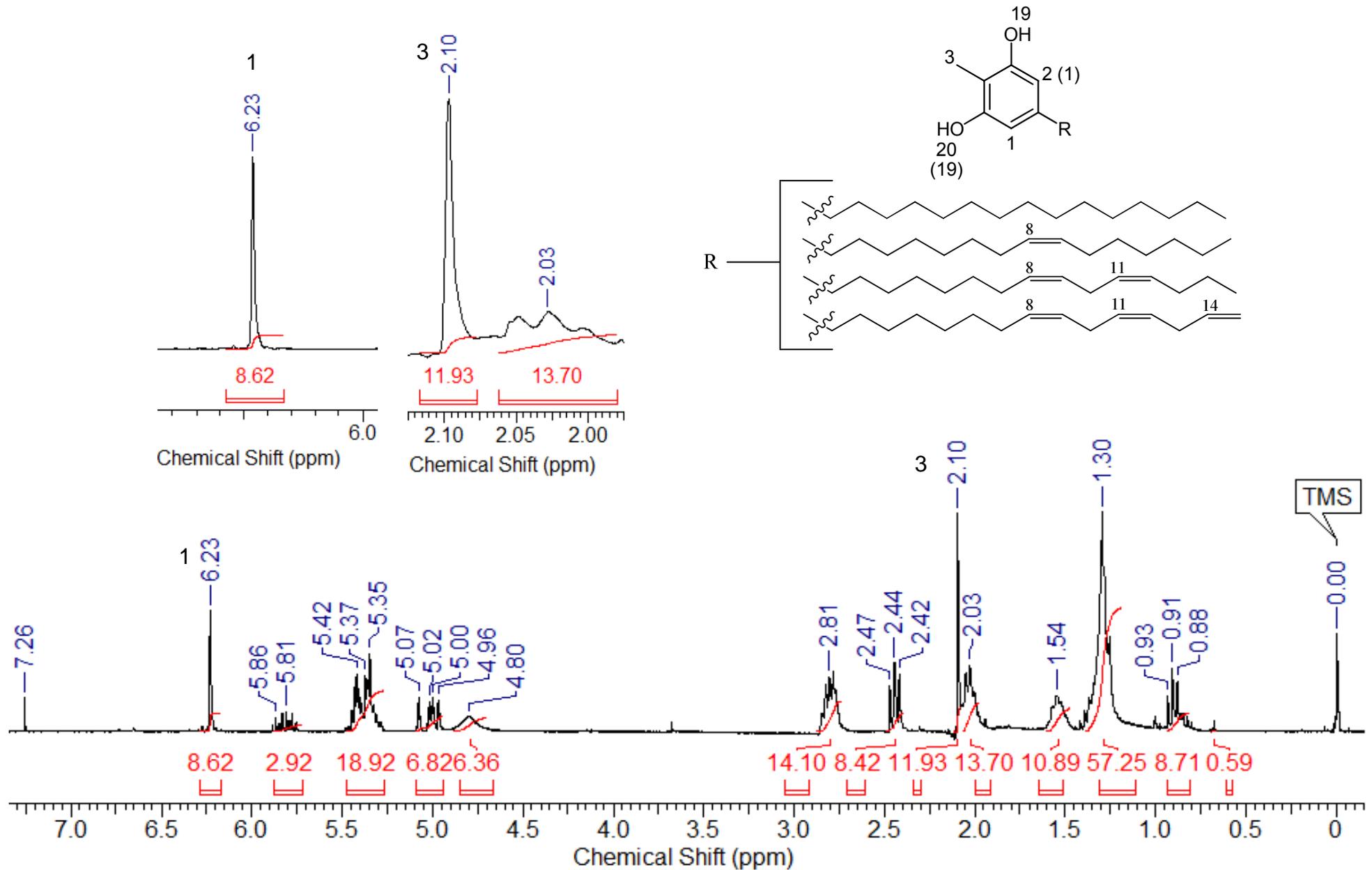
Anexo 49. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do cardanol saturado



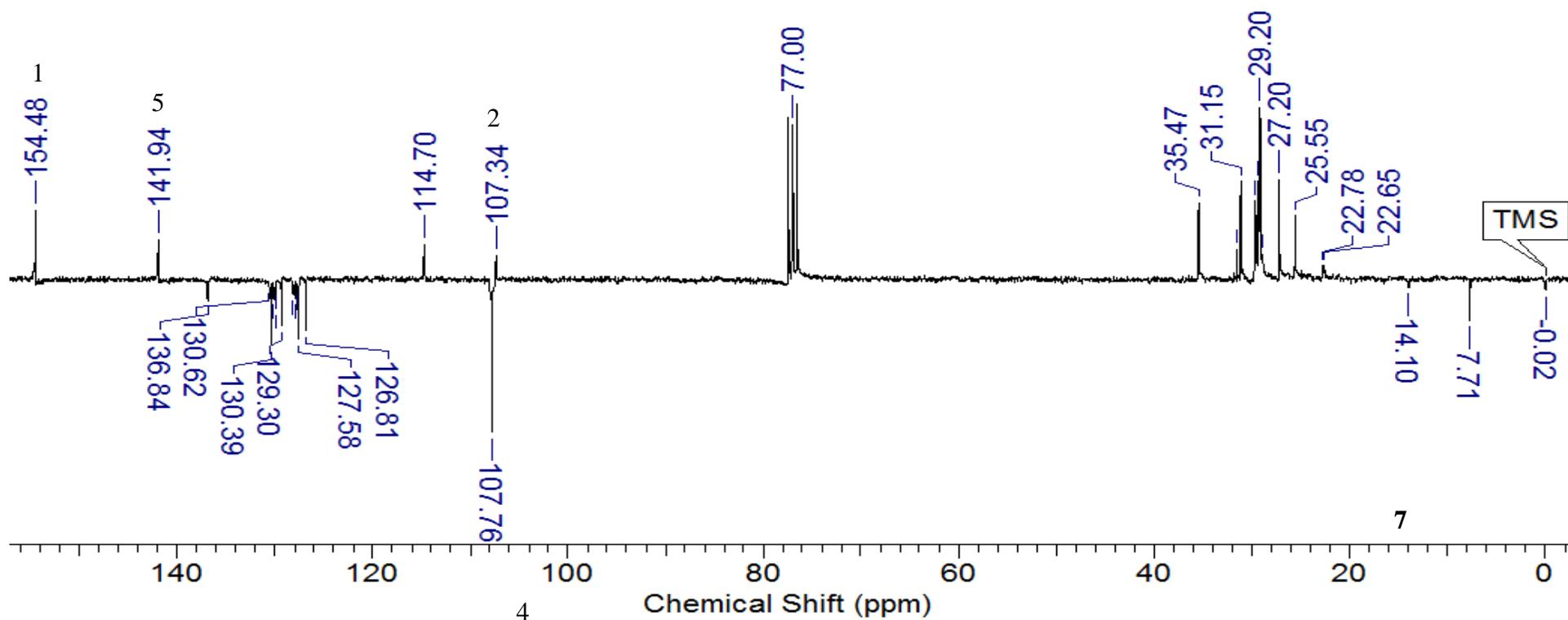
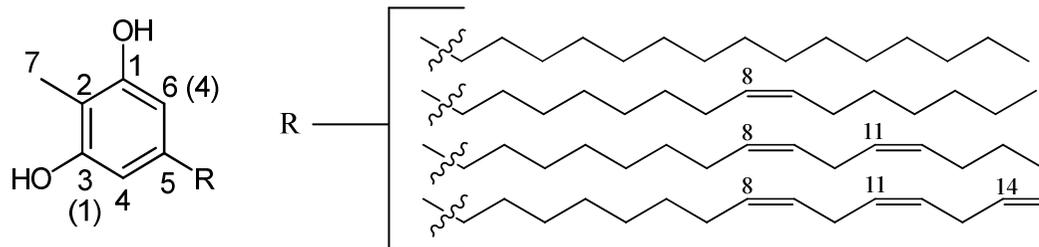
Anexo 50. Espectro de IV da mistura de 2-metilcardol insaturado



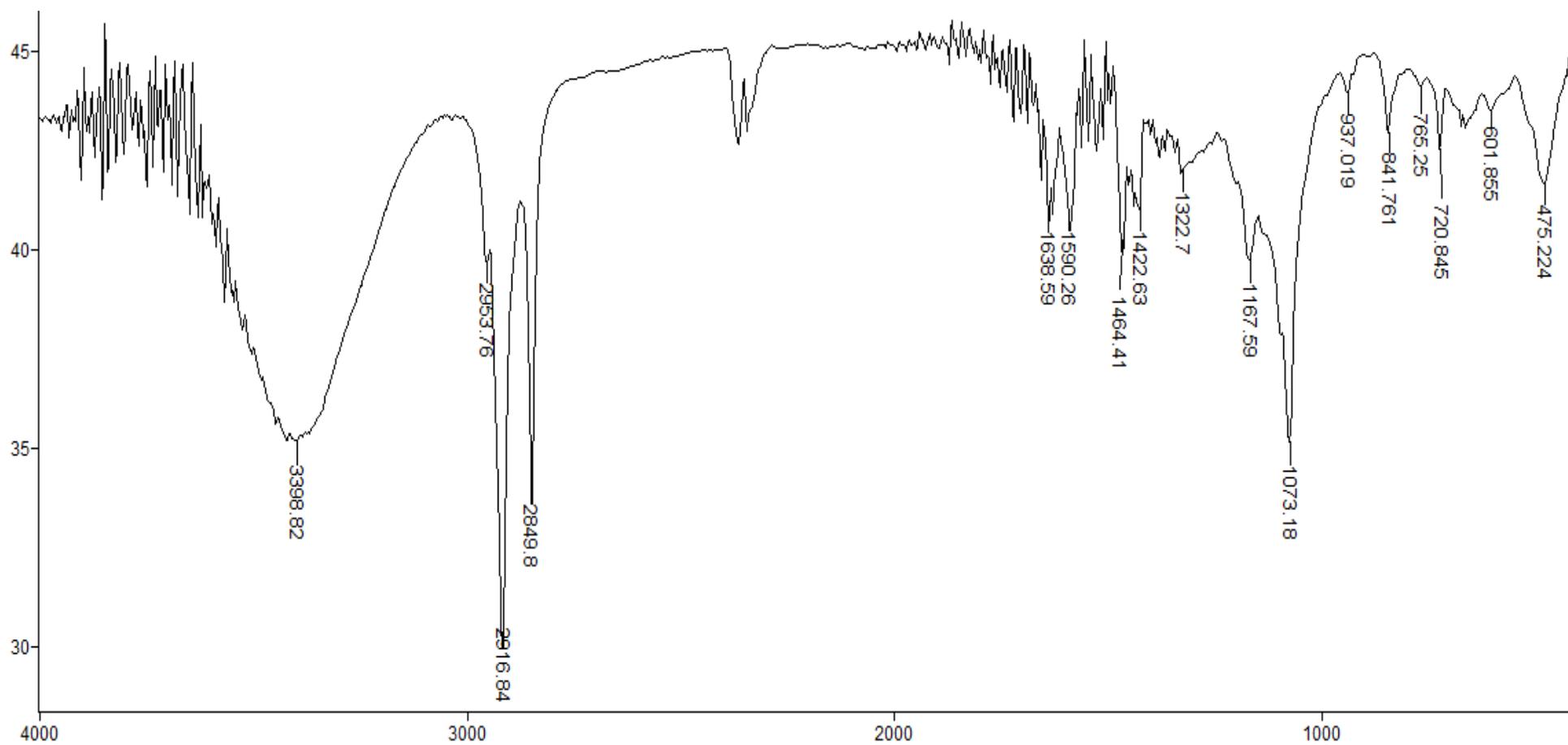
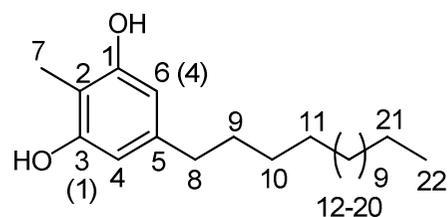
Anexo 51. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura de 2-metilcardóis insaturados



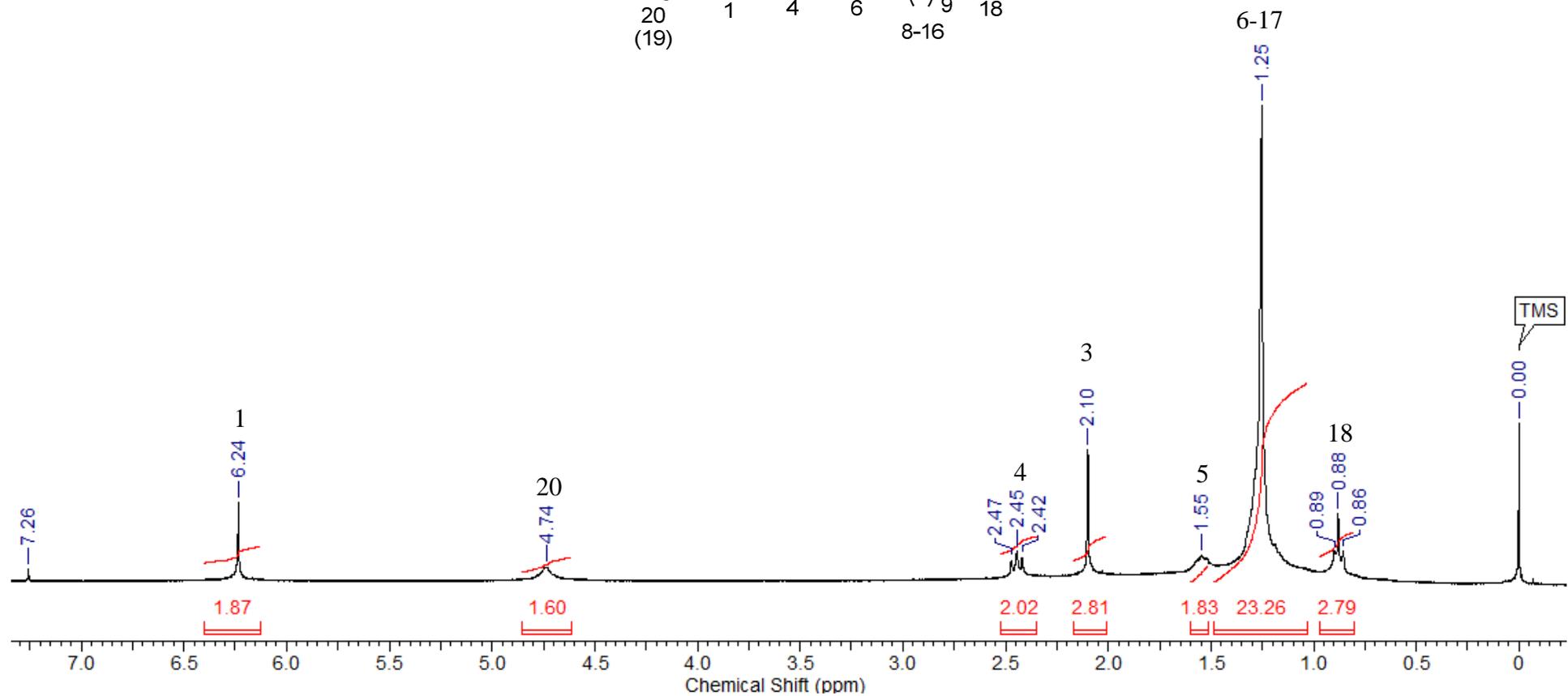
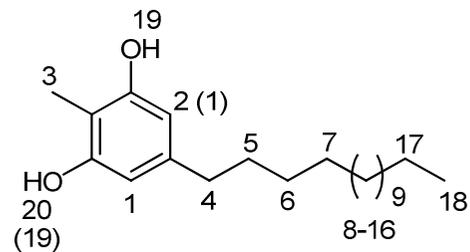
Anexo 52. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura de 2-metilcardóis insaturados



### Anexo 53. Espectro de IV do 2-metilcardol saturado



Anexo 54. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-metilcardol saturado



Anexo 55. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-metilcardol saturado

