



Universidade de Brasília

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

Síntese de Derivados 2-Benzil-quinona e 4-Fenil-1,3-dioxolano Planejados a Partir dos Lipídeos Fenólicos Não-Isoprenoides do LCC

Thiago Viana de Freitas

Dissertação de Mestrado

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Lucilia dos Santos

Brasília - DF

Agosto de 2014

Universidade de Brasília

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

Síntese de Derivados 2-Benzil-quinona e 4-Fenil-1,3-dioxolano Planejados a partir dos Lipídeos Fenólicos Não-Isoprenoides do LCC

Thiago Viana de Freitas

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade de Brasília como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Maria Lucília dos Santos

Área de concentração: Química Orgânica

Brasília - DF

8 de Agosto de 2014

*A Deus, Senhor da minha vida;
aos meus pais, Aluízio e Maria Antônia,
a minha irmã, Talita, a minha sobrinha, Tácita,
e a minha namorada Jamille
por estarem presentes em todos os momentos da minha vida,
sejam eles bons ou ruins. Amo vocês!*

Agradecimentos

A Deus e ao Senhor Jesus Cristo, autor e consumidor da minha vida, a Quem devo perante minha fé e Sua graça.

Aos meus pais, Aluizio Fernandes e Maria Antônia Viana, por me apoiarem em cada decisão e estarem do meu lado em todos os momentos da minha vida, me proporcionando-me a forma mais nobre de amor e cuidado. Devo a eles o que sou hoje. Obrigado por tudo!

A minha irmã, Talita Viana, pelo companheirismo, amizade, “puxões de orelha” e por ser um exemplo de determinação e força que me inspiraram durante essa caminhada. Valeu maninha!

A minha sobrinha, Tácia Lacerda, que me fez aprender desde muito novo o que é se dedicar a alguém de todo coração, sem esperar nada em troca, e que me mostra todos os dias o que é o amor puro, sem timidez e sem julgamentos, o simples amor. Cherooo, Torebinhaaa!

A minha namorada, Jamille Vidal, por me apoiar, me compreender e me aguentar nos momentos de maior estresse; por me estar comigo independente das circunstâncias e por me permitir amar uma pessoa tão meiga, simpática, carinhosa, forte e linda. Eu te admiro meu amor, te amo!

A todos os meus amigos da igreja e da época de escola, que trago em meu coração, pelas orações, palavras de apoio e por aquele “ombrinho amigo” muito importante nos momentos de tristeza. Obrigado a cada um!

A professora Dra. Maria Lucilia dos Santos, pela oportunidade de adquirir tamanho aprendizado com o mestrado, pelo zelo e dedicação prestados durante a orientação, além de muita paciência e pela pessoa de fibra e inteligência que é, que me servirá sempre de exemplo não só na minha vida acadêmica, mas em toda ela. Minha gratidão eterna, professora!

Aos demais professores do LITMO: Dra. Maria Márcia Murta, Dr. Angelo Henrique de Lira Machado e Dr. Rafael Oliveira Rocha, pela ajuda em diversos momentos de dúvida e pelo prazer de compartilhar humildemente, o grande conhecimento que possuem.

Aos colegas do LITMO: João, Saulo, Tiago, Diego, Felipe, Verônica, Paulo, Leandro, Terezinha, Charley e Mismêble pela amizade e momentos de descontração e discussão acadêmica, um agradecimento a mais para João e Leandro, pelo tempo dedicado em fazer meus espectros e ainda mais, ao João, Saulo, Tiago e Felipe, pelos conselhos passados e pela amizade construída que ultrapassa o ambiente de trabalho.

Aos amigos do LAQMOS e LaQuiMet: Giovanni, Alex, Gisele, Flávia, Pepê, Alberto, Thaynara e Betinho, pelas frustrações compartilhadas e pelas dicas e apoio nos diversos momentos da rotina acadêmica.

Aos professores Dr. Heibbe Cristhian Benedito de Oliveira e Wender Alves da Silva pelas conversas e momentos de descontração durante a hora do café.

Aos professores Dr. Angelo Henrique de Lira Machado, Dra. Maria Márcia Murta e Dr. Wender Alves da Silva por aceitarem participar da Banca Examinadora.

A UnB e ao Instituto de Química pela infraestrutura necessária para desempenhar meu trabalho.

E a CAPES pela concessão de bolsa de estudos.

Resumo

Lipídeos fenólicos são metabólitos secundários, classificados como isoprenoides (cadeia alquílica prenílica) ou não-isoprenoides (cadeia alquílica policetídica), de acordo com a rota biossintética. Os lipídeos fenólicos não-isoprenoides têm sua biossíntese via condensação de acetil-CoA e são estruturalmente formados por uma subunidade fenólica hidrofílica (fenol ou fenol-ácido) e uma longa cadeia alquílica hidrofóbica, não ramificada, saturada ou insaturada. São encontrados principalmente no reino *Plantae*, na família Anacardiaceae com destaque para a espécie *Anacardium occidentale*, conhecida como cajueiro. Desta se extrai o LCC (Líquido da Casca da Castanha do Caju), constituído de ácidos anacárdicos, cardanóis, cardóis e metilcardóis. Diversos estudos acerca da extração, separação, caracterização, síntese, aplicações tecnológicas e ações biológicas desses compostos são relatados na literatura, em parte, devido à estrutura peculiar (sistema fenólico e cadeia alquílica longa, saturada ou insaturada). No âmbito de uma linha de pesquisa que visa o emprego dos lipídeos fenólicos não-isoprenóides do LCC na obtenção de produtos com maior valor agregado, o presente estudo descreve o planejamento e síntese de novos derivados 2-benzil-quinona e 4-fenil-1,3-dioxolano de cadeia longa, candidatos a antagonistas de receptores TXA₂/PGH₂ com possíveis atividades anti-inflamatória, antitumoral e antimicrobiana, a partir do cardanol. Este estudo demonstrou a viabilidade do planejamento sintético, uma vez que foram preparados com êxito os derivados 1,4-dimetóxi-2-(1-(3-metóxifenil)pentadecil)benzeno e 4-(3-metóxifenil)-2,2-dimetil-5-tridecil-1,3-dioxolano. Os compostos-alvo, juntamente com os precursores sintéticos, foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (IV, RMN ¹H e ¹³C) e encaminhados para laboratórios especializados na avaliação da atividade inibitória do crescimento celular, *quorum sensing* e triagem enzimática, visando a descoberta de candidatos a antitumorais, antifúngicos e inibidores enzimáticos, respectivamente. Além da expectativa quanto ao potencial bioativo dos compostos sintetizados, pretende-se ampliar a biblioteca de derivados 2-benzil-quinona e 4-fenil-1,3-dioxolano, inclusive pelo uso do cardol, objetivando o estudo sistemático da relação estrutura-atividade (SAR).

Palavras-chave: Lipídeos fenólicos não-isoprenoides, *Anacardium occidentale*, LCC, cardanol, derivados 2-benzil-quinona e 4-fenil-1,3-dioxolano.

Abstract

The phenolic lipids are secondary metabolites, classified as isoprenoids (prenol alkyl chain) or non-isoprenoids (polyketide alkyl chain), according to the biosynthetic pathway. The non-isoprenoid phenolic lipids have their biosynthesis via acetyl-CoA condensations and are structurally composed of a hydrophilic phenolic subunit (phenol or phenol-acid) and a long hydrophobic alkyl chain, not branched, saturated or unsaturated. They are mostly found in the *Plantae* kingdom, with emphasis on the species *Anacardium occidentale*, known as cashew tree. From this is extracted the CNSL (Cashew Nut Shell Liquid), consisting of anacardic acids, cardanols, cardols and methylcardols. Several studies around extraction, separation, characterization, synthesis, technological applications and biological actions of these compounds are reported in the literature, in part, due to the peculiar structure (phenolic system and long alkyl chain, saturated or unsaturated). Within the framework of a research line aimed to the employment of non-isoprenoid phenolic lipids of the CNSL for obtaining products with higher added value; the present work describes the design and synthesis of new long chain 2-benzyl-quinone and 4-phenyl-1,3-dioxolane derivatives, candidates for TXA₂/PGH₂ receptors antagonists, from cardanol. The study demonstrated the viability of synthetic planning, since the derivatives 1,4-dimethoxy-2-(1-(3-methoxyphenyl)pentadecyl)benzene and 4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-5-tridecyl-1,3-dioxolane were successfully prepared. The target compounds, together their synthetic precursors were characterized by spectroscopic techniques (IR, ¹H and ¹³C NMR) and guided to specialized laboratories in the evaluation of cell growth inhibitory activity, quorum sensing and enzymatic screening aimed to discover candidates for antitumor, antifungal, and enzyme inhibitors, respectively. In addition to the expectation regarding to the potential bioactivity of synthesized compounds, it is intended to expand the library of 2-benzyl-quinone and 4-phenyl-1,3-dioxolane derivatives, including by the use of cardol, aiming to the systematic study of structure-activity relationship (SAR).

Keywords: Non-isoprenoid phenolic lipids, *Anacardium occidentale*, CNSL, cardanol, 2-benzyl-quinone and 4-phenyl-1,3-dioxolane derivatives

Sumário

Lista de Abreviaturas e Acrônimos	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Esquemas	xvii
Lista de Tabelas	xix
Lista de Anexos	xx
1. Introdução	1
1.1 Lipídeos Fenólicos Não-Isoprenoides: Uma Visão Geral	1
1.2 Biossíntese dos Lipídeos Fenólicos Não-Isoprenoides	3
1.3 Lipídeos Fenólicos Não-Isoprenoides do LCC (Líquido da Casca da Castanha do Caju)	8
1.4 Ácidos ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos e ω -fenil- ω -1,3-dioxanoalcanóicos como antagonistas de receptores TXA ₂ /PGH ₂	14
1.5 Atividades biológicas de análogos dos ácidos ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos e ω -fenil- ω -1,3-dioxanoalcanóicos	18
2. Objetivos	23
2.1 Objetivo Geral	23
2.2 Objetivos Específicos	23
2.3 Metodologia	25
2.3.1 Obtenção das castanhas e do LCC: extração, purificação e quantificação dos constituintes	25
2.3.2 Modificações químicas dos lipídeos do LCC em compostos de interesse bio/farmacológico	26

2.3.3 Caracterização físico-química e espectroscópica das matérias primas, dos intermediários e dos produtos finais	28
2.3.4 Avaliação da atividade biológica visando à descoberta de novos insumos para as indústrias farmacêuticas e correlatas	28
3. Resultados e Discussão	29
3.1 Obtenção do LCC e separação de seus constituintes fenólicos	29
3.2 Síntese dos derivados com PM1 (2-benzil-quinona)	38
3.3 Síntese dos derivados com PM2 (4-fenil-1,3-dioxolanos)	53
3.4 Estudos visando a síntese dos derivados ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos	63
4. Conclusões e Perspectivas	72
5. Parte Experimental	76
6. Referências Bibliográficas	94
7. Anexos	97

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

Ac	Acetila
AChE	Acetilcolinesterase
AD	Assimetric Dihidroxiolation
Ars	<u>A</u> zotobacter <u>R</u> esorcinol <u>S</u> ynthesis
(PhCO₂)₂	Peróxido de Benzoíla
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa
CoA	Coenzima-A
COSY	Correlated Spectroscopy
CTF	Catálise de Transferência de Fase
CYP	Citocromo P450
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
Et	Etila
Fas	<u>F</u> atty <u>A</u> cid <u>S</u> ynthesis
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
Ph	Fenila
IV	Infravermelho
LCC	Líquido da Casca da Castanha do Caju
Me	Metila

ESI-MS-MS	Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry
NBS	<i>N</i> -bromosuccinamida
PBMC	Peripheral Blood Mononucleated Cell
PGH₂	Prostaglandina H ₂
PKS III	Enzima Policetídica Sintase do Tipo III
PM1	Padrão Molecular 1
PM2	Padrão Molecular 2
ppm	Partes por milhão
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
Pu_s	Ácidos graxos polinsaturados
R_f	Fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SAR	Structure Activity Relationship
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Srs	<u><i>Streptomyces</i></u> <u>R</u> esorcinol <u>S</u> ynthesis
t.a.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
TxA₂	Tromboxana A ₂

Lista de Figuras

Figura 1. Exemplos representativos de lipídeos fenólicos não-isoprenóides.....	2
Figura 2. Biossíntese do ácido 6-metilsalicílico proposta por Birch, evidenciando o padrão alternado de marcação isotópica.....	3
Figura 3. Biossíntese do ácido anacárdico.....	5
Figura 4. Biossíntese dos lipídeos fenólicos via PKS tipo III.....	6
Figura 5. Rota biossintética dos alquilresorcínóis e alquilpironas a partir das proteínas Ars.....	7
Figura 6. Partes aéreas de <i>Anacardium occidentale</i> – Cajueiro.....	9
Figura 7. Castanhas de caju e lipídeos fenólicos não-isoprenóides do LCC.....	10
Figura 8. Derivados do cardanol com potencial atividade inibidora da AChE.....	13
Figura 9. Acetoftalidina e análogos com cadeia alquílica longa sintetizados a partir do ácido anacárdico.....	13
Figura 10. Rota geral para conversão de ácidos graxos em eicosanoides.....	15
Figura 11. Estrutura de tromboxana A ₂ (TXA ₂).....	16
Figura 12. Antagonistas dos receptores TXA ₂ /PGA ₂	17
Figura 13. Ácido ω-fenil-ω-1,3-dioxanoalcanóicos antagonista de receptores TXA ₂	17
Figura 14. Exemplos de derivados benzilquinonil com diversas atividades farmacológicas.....	18
Figura 15. Derivado benzilquinonil com ação anti-inflamatória.....	19
Figura 16. Derivados 1,3-dioxanos análogos do Floropal®.....	29

Figura 17. Derivados capazes de reverter a resistência causada por antitumorais.....	20
Figura 18. Enantiômero (S-S) do combrestatina-dioxolano (47) e combretatatina A-4 (48).....	21
Figura 19. Exemplos de derivados fenil-1,3-dioxolano com diversas atividades biofarmacológicas.....	21
Figura 20. Montagem para extração do LCC em paralelo.....	31
Figura 21. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C do ácido anacárdico.....	33
Figura 22. Fluxograma representativo da extração do LCC e fracionamento dos seus constituintes.....	35
Figura 23. Comparação entre as regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H do cardanol, cardol e metilcardol.....	36
Figura 24. Comparação entre as regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^{13}C do cardanol, cardol e metilcardol.....	37
Figura 25. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 68	39
Figura 26. Comparação entre as regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 68 e 69	41
Figura 27. Comparação entre as regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 69 e 52	43
Figura 28. Metodologias testadas para o acoplamento do composto bromado com a hidroquinona (Friedel-Crafts).....	44
Figura 29. Espectro de RMN ^1H do produto na tentativa de alquilação pelo Método A.....	45
Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C do produto obtido na tentativa de alquilação pelo Método A.....	45

Figura 31. Espectro de IV do produto obtido na tentativa de alquilação pelo Método A.....	46
Figura 32. Comparação entre as regiões diagnósticas dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de 74	48
Figura 33. Fluorescência apresentada pelo composto 74	49
Figura 34. Espectro de RMN ¹ H do produto obtido na tentativa de oxidação do produto desconhecido.....	51
Figura 35. Espectro de RMN ¹³ C do produto obtido na tentativa de oxidação do produto desconhecido.....	52
Figura 36. Espectro de IV do produto obtido na tentativa de oxidação do produto desconhecido.....	52
Figura 37. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de 62	54
Figura 38. Composição da AD-mix α e β e estrutura dos ligantes quirais.....	55
Figura 39. (A) Ciclo catalítico da hidroxilação com AD-mix. (B) Racionalização minemônica da seletividade enantiofacial (canto inferior).....	56
Figura 40. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C e Projeção de Newman que explica as multiplicidades de 70	58
Figura 41. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de 64	60
Figura 42. Espectro de IV do produto obtido na tentativa de formação do composto 66	61
Figura 43. Espectro de RMN ¹ H do produto obtido na tentativa de formação do composto 66	62
Figura 44. Espectro de RMN ¹³ C do produto obtido na tentativa de formação do composto 66	63

Figura 45. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 75.....	65
Figura 46. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 76.....	66
Figura 47. Comparação entre as regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 77.....	68
Figura 48. Espectro de IV do produto obtido na tentativa de alquilação.....	69
Figura 49. Espectro de RMN ^1H do produto obtido na tentativa de alquilação.....	70
Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C do produto obtido na tentativa de alquilação.....	70
Figura 51. Variantes benzilquinonil e fenil-1,3-dioxalano mais hidrofílicas.....	75

Lista de Esquemas

Esquema 1. Planejamento esquemático para novos derivados do tipo PM1 a partir do cardanol.....	24
Esquema 2. Planejamento esquemático para novos derivados do tipo PM2 a partir do cardanol.....	25
Esquema 3. Planejamento esquemático para análogos benzilquinonil (PM1).....	27
Esquema 4. Planejamento esquemático para análogos fenil-1,3-dioxalanos (PM2).....	27
Esquema 5. Descarboxilação da mistura de ácidos anacárdicos para obtenção de 48	38
Esquema 6. Metilação da mistura de cardanóis por CTF.....	38
Esquema 7. Saturação da cadeia alquílica por hidrogenação catalítica.....	40
Esquema 8. Formação do intermediário 52 através da bromação benzílica.....	42
Esquema 9. Reação de alquilação de Friedel-Crafts para formação do composto 74	47
Esquema 10. Tentativa de obtenção da quinona 58 via oxidação da hidroquinona 54	51
Esquema 11. Preparação do alceno 62 via eliminação.....	53
Esquema 12. Formação do diol 70 via dihidroxilação de Sharpless.....	57
Esquema 13. Preparação do dimetil-dioxolano 64	59
Esquema 14. Tentativa de obtenção do fenildioxolano 66	60
Esquema 15. Clivagem oxidativa da cadeia alquílica para obtenção do ácido carboxílico 75	64
Esquema 16. Esterificação do ácido carboxílico para obtenção do composto 76 ...	66

Esquema 17. Bromação benzílica para obtenção do composto 77	67
Esquema 18. Tentativa de obtenção do composto 78 por alquilação de Friedel-Crafts.....	69
Esquema 19. Preparação do intermediário comum para os derivados benzilquinonil e fenil-1,3-dioxolano.....	72
Esquema 20. Síntese dos derivados benzilquinonil e fenil-1,3-dioxolano com os PM1 e PM2 planejados.....	73
Esquema 21. Tentativa de síntese dos derivados ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos.....	74

Lista de Tabelas

Tabela 1. Condições para obtenção dos extratos e rendimentos do LCC natural a partir das cascas da castanha do caju da safra de 2005.....	29
Tabela 2. Condições para obtenção e rendimentos dos extratos e rendimentos do LCC natural a partir das cascas das castanhas de caju da safra de 2012.....	30
Tabela 3. Rendimentos da mistura de ácido anacárdico a partir do LCC.....	34
Tabela 4. Condições reacionais usadas nas reações de acoplamento com as diferentes hidroquinonas e resultados.....	50

Lista de Anexos

Anexo 1. Espectro de IV da Mistura de Ácidos Anacárdicos.....	98
Anexo 2. Espectro de RMN ^1H da Mistura de Ácidos Anacárdicos.....	99
Anexo 3. Espectro de RMN ^{13}C da Mistura de Ácidos Anacárdicos.....	100
Anexo 4. Espectro de IV da Mistura de Cardanóis.....	101
Anexo 5. Espectro de RMN ^1H da Mistura de Cardanóis.....	102
Anexo 6. Espectro de RMN ^{13}C da Mistura de Cardanóis.....	103
Anexo 7. Espectro de IV da Mistura de Cardóis.....	104
Anexo 8. Espectro de RMN ^1H da Mistura de Cardóis.....	105
Anexo 9. Espectro de RMN ^{13}C da Mistura de Cardóis.....	106
Anexo 10. Espectro de IV da Mistura de Metilcardóis.....	107
Anexo 11. Espectro de RMN ^1H da Mistura de Metilcardóis.....	108
Anexo 12. Espectro de RMN ^{13}C da Mistura de Metilcardóis.....	109
Anexo 13. Espectro de IV do Composto 68	110
Anexo 14. Espectro de RMN ^1H do Composto 68	111
Anexo 15. Espectro de RMN ^{13}C do Composto 68	112
Anexo 16. Espectro de IV do Composto 69	113
Anexo 17. Espectro de RMN ^1H do Composto 69	114
Anexo 18. Espectro de RMN ^{13}C do Composto 69	115
Anexo 19. Espectro de IV do Composto 52	116
Anexo 20. Espectro de RMN ^1H do Composto 52	117

Anexo 21. Espectro de RMN ^{13}C do Composto 52	118
Anexo 22. Espectro de IV do Composto 74	119
Anexo 23. Espectro de RMN ^1H do Composto 74	120
Anexo 24. Espectro de RMN ^{13}C do Composto 74	121
Anexo 25. Espectro de IV do Composto 62	122
Anexo 26. Espectro de RMN ^1H do Composto 62	123
Anexo 27. Espectro de RMN ^{13}C do Composto 62	124
Anexo 28. Espectro de IV do Composto 70	125
Anexo 29. Espectro de RMN ^1H do Composto 70	126
Anexo 30. Espectro de RMN ^{13}C do Composto 70	127
Anexo 31. Espectro de IV do Composto 64	128
Anexo 32. Espectro de RMN ^1H do Composto 64	129
Anexo 33. Espectro de RMN ^{13}C do Composto 64	130
Anexo 34. Espectro de IV do Composto 75	131
Anexo 35. Espectro de RMN ^1H do Composto 75	132
Anexo 36. Espectro de RMN ^{13}C do Composto 75	133
Anexo 37. Espectro de IV do Composto 76	134
Anexo 38. Espectro de RMN ^1H do Composto 76	135
Anexo 39. Espectro de RMN ^{13}C do Composto 76	136
Anexo 40. Espectro de IV do Composto 77	137
Anexo 41. Espectro de RMN ^1H do Composto 77	138
Anexo 42. Espectro de RMN ^{13}C do Composto 77	139

1. Introdução

1.1 – Lipídeos fenólicos não-isoprenóides: uma visão geral

Os lipídeos fenólicos apresentam uma longa cadeia alquílica hidrofóbica ligada a uma subunidade fenólica hidrofílica.¹ Devido a estas características estruturais esses compostos apresentam grande semelhança com os ácidos graxos.² Assim como os ácidos graxos esses lipídeos têm sido classificados como metabólitos secundários,³ que são compostos provenientes do processo metabólico, considerados não necessariamente essenciais para o organismo que o produz, ainda que lhe proporcione vantagens para a manutenção de sua vida.⁴

De acordo com a origem biossintética, os lipídeos fenólicos podem ser agrupados em dois tipos principais: os lipídeos em que sua cadeia alquílica é isoprenóide (prenílica), que tem sua biossíntese pela via do mevalonato, e os não-isoprenóides (policetílica), cuja rota biossintética envolve produtos de auto-condensação da acetil-CoA.^{2,3,4}

Os lipídeos fenólicos não-isoprenóides são estruturalmente anfifílicos, em geral, formados por um grupo fenólico hidrofílico derivado de fenóis monoídricos, diídricos (e.g. catecol, resorcinol e hidroquinona), poliídricos ou ácidos (do tipo salicílico) e uma longa cadeia alquílica hidrofóbica e não ramificada (ou seja, não-isoprenóide), constituída por um número elevado de átomos de carbono (na maioria dos casos > 10), saturada ou insaturada. De forma geral, quando presentes, as ligações duplas tem configuração *Z* e variam de uma a quatro, sendo que nos homólogos C15 a posição mais frequente são os carbonos C8, C11 e C14, ou seja, não conjugadas^{2,3}. Na Figura 1 são apresentados alguns exemplos representativos de lipídeos fenólicos não-isoprenóides^{3,5}.

¹ Tyman, J. H. P.; Kozubek, A.; In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahan, Ed.; Elsevier Science Publisher: Amsterdam, 2005, v. 30, p 111.

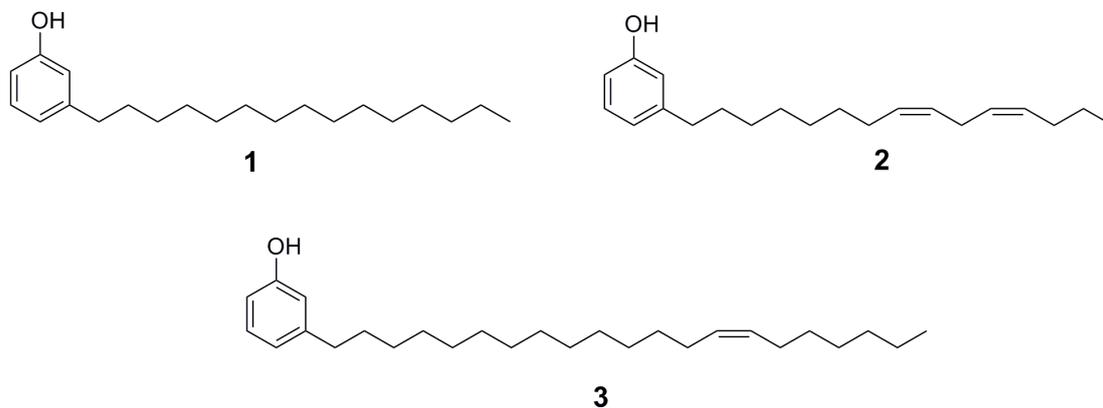
² Tyman, J. H. P.; *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 8, 499.

³ Kozubek, A.; Tyman, J. H. P.; *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1.

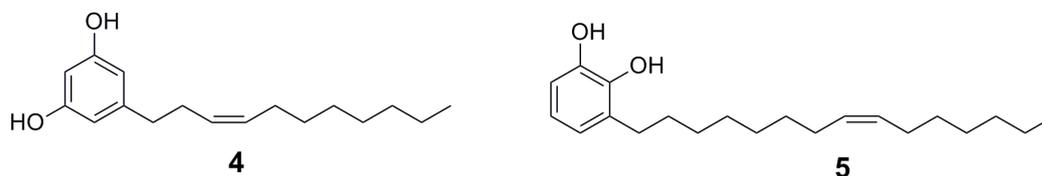
⁴ Simões, C. M. O., Schenkel, E. P., Gosmann, G., Mello, J. C. P., Mentz, L. A., Petrovick, P. R.; *Farmacognosia da Planta ao Medicamento*. 2ª Ed. Editora da UFSC, 2000.

⁵ Xenognosin-Fate, G. D.; Lynn, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11369.

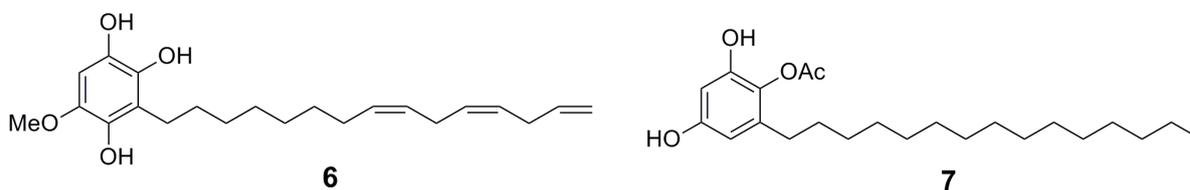
A. Estrutura de lipídeos fenólicos monohídricos



B. Estrutura de lipídeos fenólicos dihídricos



C. Estrutura de lipídeos fenólicos polihídricos



D. Estruturas de lipídeos fenólicos ácidos

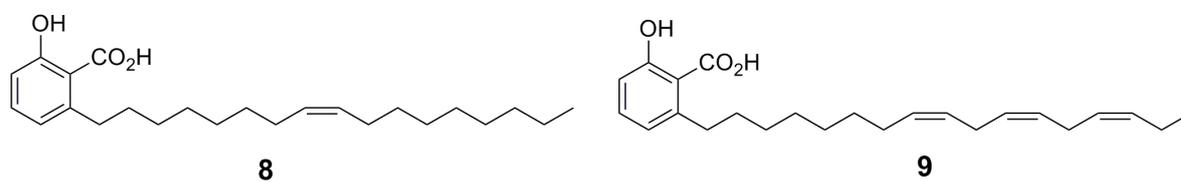


Figura 1. Exemplos representativos de lipídeos fenólicos não-isoprenoides.^{3,5}

Os lipídeos fenólicos não-isoprenoides são conhecidos há mais de um século e devido as suas atividades biofarmacológicas e o seu potencial para semissíntese de substâncias bioativas, uma vasta literatura acerca da ocorrência, isolamento e

caracterização estrutural, biossíntese, síntese, propriedades físico-químicas e biológicas, além de aplicações biotecnológicas desses lipídeos pode ser encontrada. Assim sendo, neste trabalho será dada ênfase aos relatos mais recentes.

1.2 – Biossíntese dos lipídeos fenólicos não-isoprenoides.

A rota biossintética dos lipídeos fenólicos não-isoprenoides encontra-se usualmente descrita nos livros didáticos e revisões, como os apresentados por Tyman³ e Correia⁷, sendo que alguns aspectos de sua biossíntese foram descritos com riqueza de detalhes em trabalhos recentes.

A estrutura típica dos lipídeos fenólicos não-isoprenoides é gerada através de uma rota biossintética específica, no caso, via condensação de subunidades acetil da acetil-CoA. Os primeiros estudos sobre a biossíntese desses lipídeos fenólicos remetem à década de 1950, onde usando marcação isotópica (¹⁴C), Birch propôs a participação do acetato na biossíntese do ácido 6-metilsalicílico **10**, encontrado no fungo *Penicillium patulum* e considerado um análogo dos ácidos anacárdicos (Figura 2).⁶

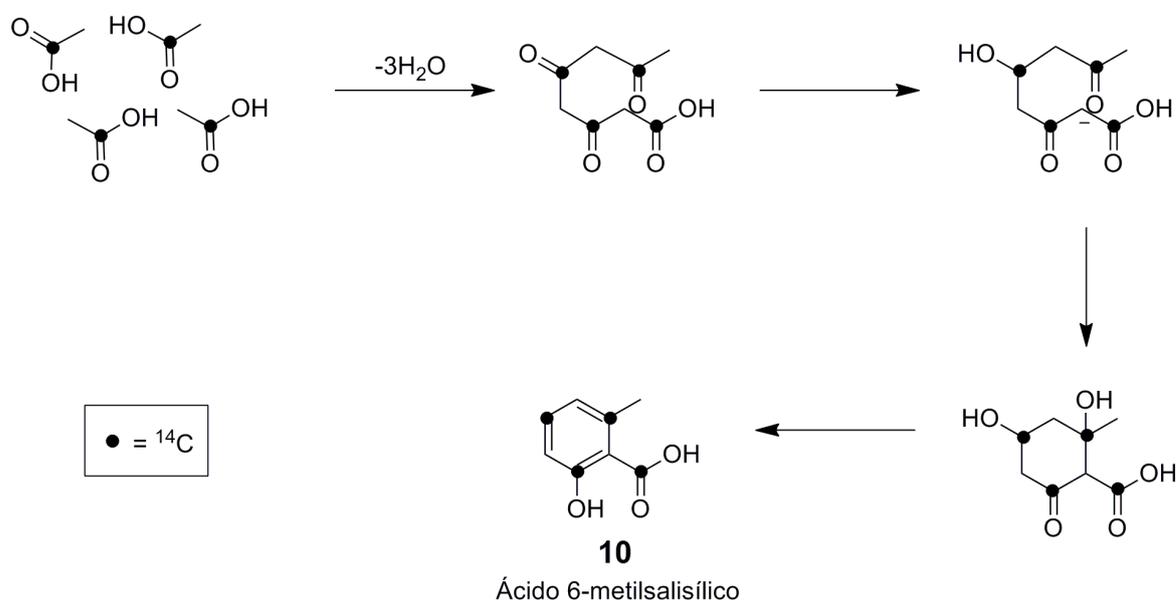


Figura 2: Biossíntese do ácido 6-metilsalicílico proposta por Birch, evidenciando o padrão alternado de marcação isotópica.⁵

⁶ Staunton, J.; Weissman, K. J.; *Nat. Prod. Rep.*, **2001**, 18, 380.

Os ácidos anacárdicos são encontrados, geralmente, como uma mistura de constituintes saturados, monoeno, dieno e trieno. Registros da literatura defendem que a origem das longas cadeias alquílicas dos ácidos anacárdicos, assim como os demais lipídeos fenólicos não-isoprenoides, é proveniente dos ácidos graxos, saturados ou insaturados. Durante o metabolismo, as cadeias dos ácidos graxos, exemplificado aqui pelo ácido *cis*-hexadecanóico na biossíntese do ácido anacárdico (Figura 3)⁷, são alongadas pela adição de três unidades de acetato, provenientes do malonil-CoA. Os produtos da condensação são submetidos posteriormente a reações de redução, desidratação, condensação aldólica intramolecular e, finalmente, uma hidrólise que em conjunto, levam à formação do anel aromático, semelhante ao que foi proposto para a rota do ácido 6-metilsalisílico.⁸

⁷ Correia, S. J., David, J. P., David, J. M. *Quim. Nova*, **2006**, 29, 1287.

⁸ Walters, D. S.; Craig, R.; Mumma, R. O.; *Phytochem.* **1990**, 29, 1815.

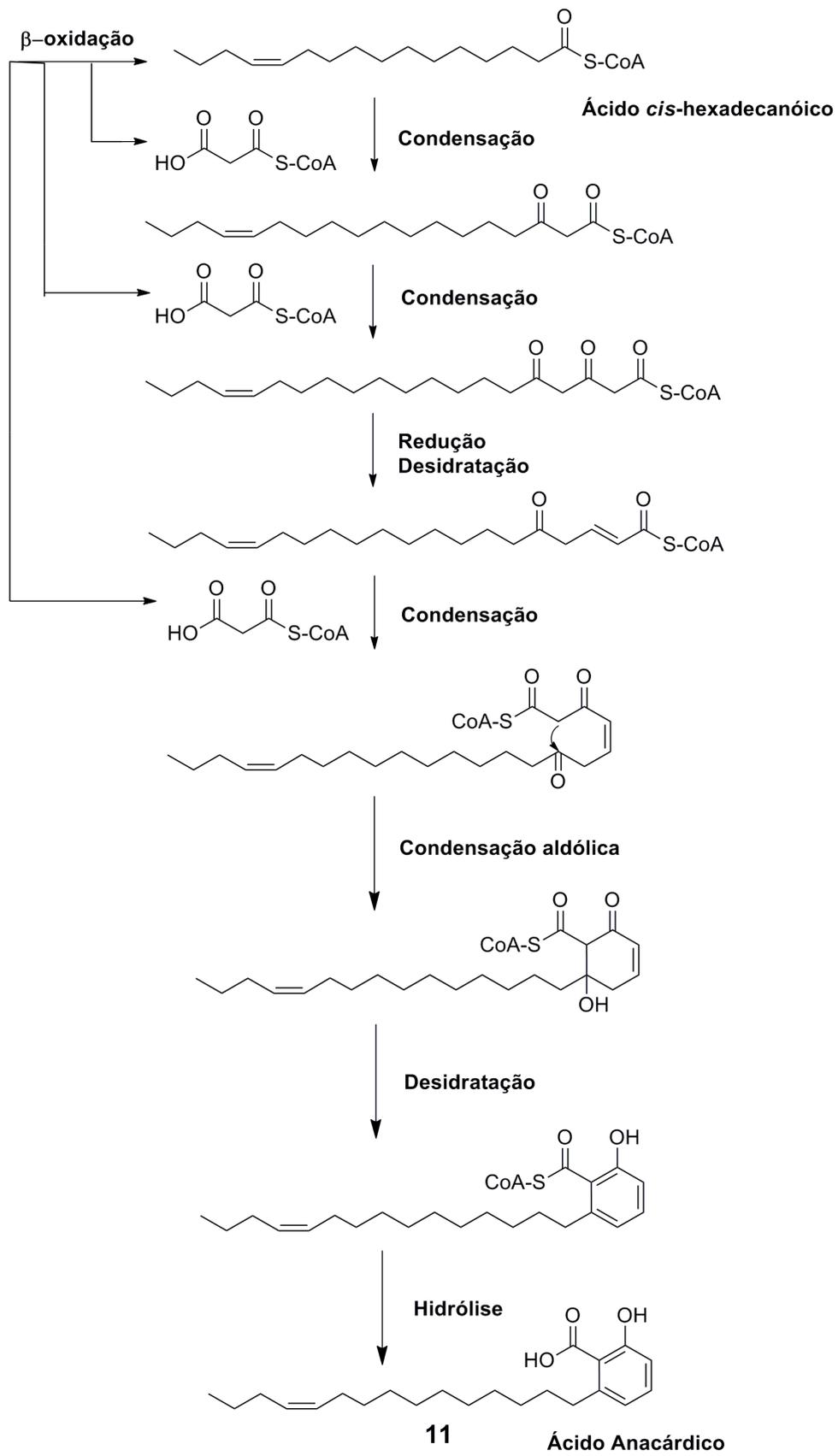


Figura 3. Biossíntese do ácido anacárdico (Reproduzida de Staunton, J.; Weissman, K. J.).⁶

Estudos mais avançados do metabolismo biossintético desses compostos mostraram a atuação da enzima ácido-6-metilsalicílico sintase, que se assemelha muito a ácido graxo sintase (enzima presente na síntese dos ácidos graxo), como catalisador na biossíntese do ácido anacárdico.⁹ Essa enzima é um exemplo de enzima policetíidica sintase do tipo III (PKS III) que, em conjunto com uma redutase similar, são responsáveis pela condensação das unidades de acetato provenientes do malonil-CoA¹⁰, necessárias para o início da biossíntese. Esse padrão enzimático é válido também na biossíntese do cardanol e do cardol, a diferença é que ambos sofrem descarboxilação durante a condensação aldólica (Figura 4).¹¹

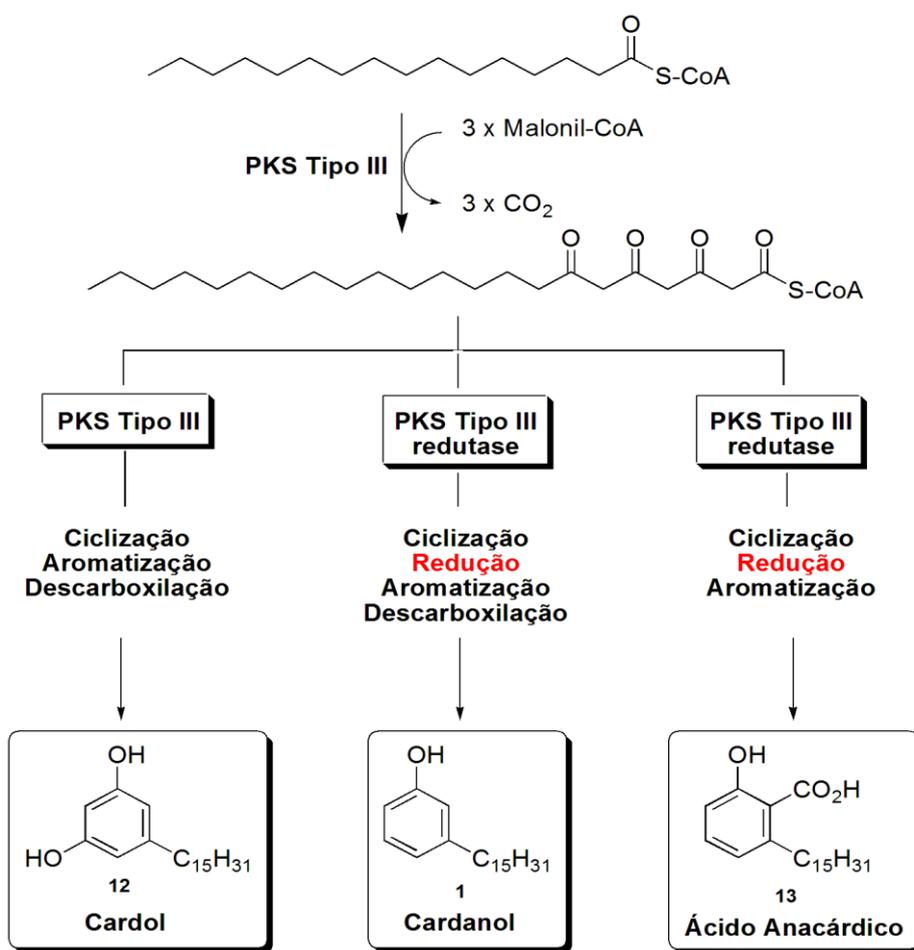


Figura 4. Biossíntese dos lipídeos fenólicos via PKS tipo III (Adaptada de Dimroth, P. et al).⁹

⁹ Dimroth, P.; Ringelmann, E.; Lynen, F.; *Eur. J. Biochem.* **1976**, 68, 591.

¹⁰ Austin, M. B.; Bowman, M. E.; Ferrer, J.-C.; Schroder, J.; Noel, J. P. *Chem. & Bio.*, **2004**, 11, 1179.

¹¹ Schultz, D. J., Wickramasinghe, N. S., Klinge, C. M. *Rec. Adv. Phytochem.*, **2006**, 40, 131.

Em um estudo ainda mais detalhado, Miyanaga e colaboradores¹² mostram na biossíntese de lipídeos fenólicos em *Azotobacter vinelandii*, uma bactéria Gram-negativa fixadora de nitrogênio presente na soja, a ação dos *operon* *Ars* (do inglês, *Azotobacter* *resorcinol* *synthesis*), proteínas que direcionam a síntese de duas enzimas PKS III, as *ArsB* e *ArsC*, responsáveis pela formação do anel aromático dos lipídeos alquilresorcinólicos (**14**) e alquilpironas (**15** e **16**), respectivamente, a partir de unidades acetil-CoA e malonil-CoA e de mais duas enzimas FAS I (do inglês, *Fatty Acid Synthesis*), as *ArsA* e *ArsD*, responsáveis pela síntese da cadeia alquílica desses lipídeos (Figura 5).

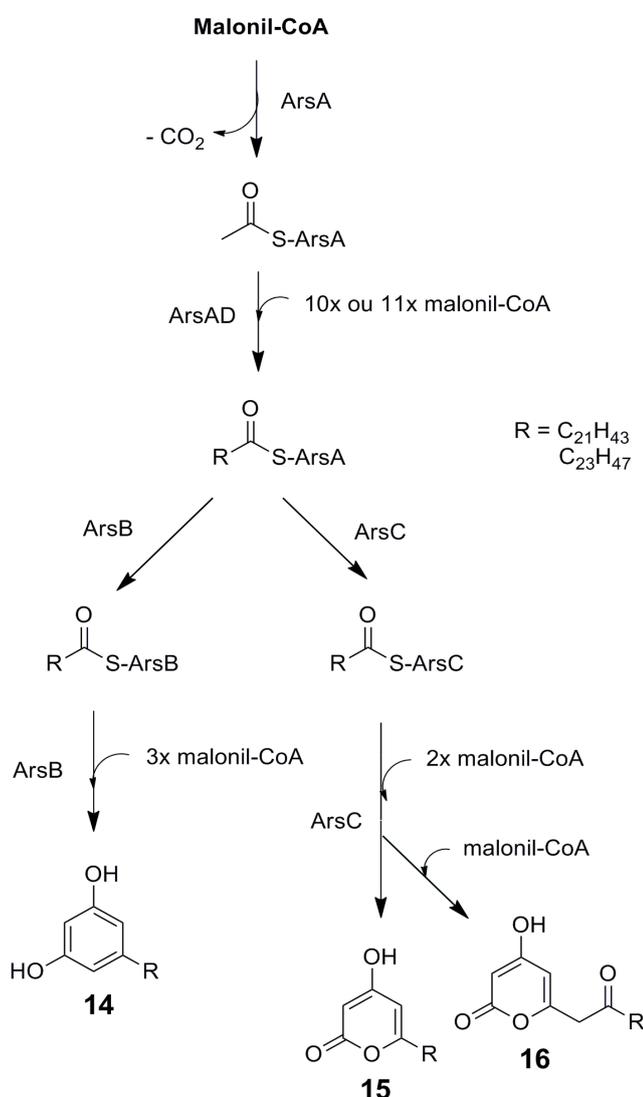


Figura 5. Rota biossintética dos alquilresorcinóis (**14**) e alquilpironas (**15** e **16**) a partir das proteínas *Ars* (Reproduzida de Miyanaga, A. et al).¹²

¹² Miyanaga, A.; Funa, N.; Awakawa, T.; Horinouchi, S. *PNAS*, **2008**, *105*, 871.

Seguindo a mesma linha, Funabashi e colaboradores¹³ apresentam a SrsA, uma enzima do tipo PKS III sintetizada pelas *operon* Srs (do inglês, *Streptomyces resorcinol synthesis*) como responsável pela síntese de lipídeos fenólicos alquilresorcinólicos e alquilpironas através de unidades acetil-CoA e malonil-CoA na bactéria Gram-positiva *Streptomyces lividans*.

Apesar de apresentarem uma rota biossintética comum, os lipídeos fenólicos não-isoprenóides encontram-se distribuídos em diversos reinos, desde Animalia (esponjas *Haliclona* sp.), Fungi (*Streptomyces*), Protista (*Cystoseria spinosa*) e Monera (*Bacterium pseudomonas*, *Mycobacterium leprae*), sendo majoritariamente encontrados no reino Plantae, com destaque para as famílias *Ginkgoaceae*, *Araceae*, *Proteaceae* e *Anacardiaceae*.³

1.3 – Lipídeos fenólicos não-Isoprenoides do LCC (Líquido da Casca da Castanha do Caju)

A família *Anacardiaceae* é considerada uma das mais importantes fontes de lipídeos fenólicos não-isoprenoides, sendo a espécie *Anacardium occidentale*, mais popularmente conhecida como cajueiro (Figura 6), uma de suas principais representantes.¹⁴

¹³ Funabashi, M.; Funa, N.; Horinouchi, S. *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 13983.

¹⁴ Tyman, J.H.P. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahan, Ed.; Elsevier Science Publisher: Amsterdam, 1991, v. 9, p 313.



Figura 6. Partes aéreas de *Anacardium occidentale* – Cajueiro. (Fonte: <http://www.cerratinga.org.br/caju/>)

O cajueiro tem como causa de sua popularidade as características singulares de seu pseudofruto (caju) componente carnosos e de coloração variada entre amarelo e vermelho, utilizado para alimentação direta e produção industrial de suco e outros tipos de alimentos, e de seu fruto (castanha) que possui em seu interior uma amêndoa também comestível e fonte de renda de inúmeras famílias, em especial no nordeste do Brasil, onde se encontra amplamente distribuída. Segundo o Sindicato das Indústrias de Beneficiamento de Castanha de Caju e Amêndoas Vegetais do Ceará (Sindcaju), anualmente é produzida uma safra de castanhas de caju em torno de 320 mil toneladas. As atividades envolvendo a cadeia produtiva do caju movimentam cerca de 196 milhões de dólares e geram mais de 300 mil postos de trabalho em toda região Nordeste no ano de 2008.¹⁵

A castanha de caju é um fruto de aparência rinóide, com peso variável de 3 a 20 g, sendo formado por duas partes: a amêndoa comestível e a casca que apresenta um mesocarpo alveolar preenchido por um óleo escuro, viscoso, inflamável e cáustico, conhecido como LCC (Líquido da Casca da Castanha de

¹⁵ <http://sindicaju.org.br/perfil-do-setor/perfil-do-setor/>. Acesso em: 16 de junho de 2014.

Caju), cuja composição é atualmente sabida, como sendo uma mistura complexa de ácidos anacárdicos, cardanóis, cardóis e metilcardóis (Figura 7).¹⁶

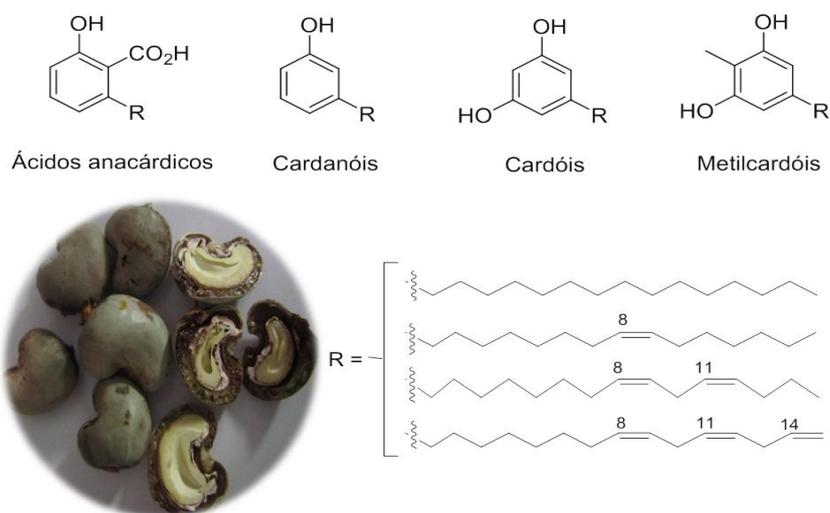


Figura 7. Castanhas de caju e lipídeos fenólicos não-isoprenoides do LCC. (Fonte: arquivo pessoal).

O LCC é uma rica fonte de lipídeos fenólicos não-isoprenoides e como tal uma matéria-prima potencial para várias finalidades. Diversos estudos visando otimização da extração, separação e caracterização dos lipídeos fenólicos do LCC encontram-se descritos na literatura, incluindo o uso de técnicas cromatográficas instrumentais sofisticadas como HPLC¹⁷, a aplicação dos princípios da química verde no uso de solventes alternativos para extração do óleo¹⁸, o uso da técnica de extração líquido-líquido em um processo industrial na separação de seus componentes¹⁹, a caracterização do óleo com técnicas avançadas como nano-ESI-MS-MS e RMN²⁰, dentre outros.

Estudos acerca da síntese dos lipídeos fenólicos não isoprenoides também são comuns e muito relevantes para exploração de metodologias sintéticas existentes e da aplicação biológica destes e de seus derivados. Desde a década de

¹⁶ Sood, S. K., Tyman, J. H. P., Durrani, A. Johnson, R. A. *Lipids*, **1986**, *21*, 241.

¹⁷ Gandhi, T.; Patel, M.; Dholakiya, B. K. *J. Nat. Prod. Plant Resour.* **2012**, *2*, 135.

¹⁸ Matos, J. E. X.; Silva, F. J. A.; Vieira, P. B. *Rev. Tecnol. Fortaleza.* **2008**, *29*, 101.

¹⁹ Kumar, P. P.; Paramashivappa, R.; Vithayathil, P. J.; Subba Rao, P. V.; Srinivasa Rao, A. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 4705.

²⁰ Trevisan, M. T. S.; Pfundstein, B.; Haubner, R.; Wurtele, G.; Spielgehalder, B.; Bartsch, H.; Owen, R. W. *Food Chem. Toxic.* **2006**, *44*, 188.

1970, diversas revisões trazem inúmeras rotas sintéticas estabelecidas para a formação dos ácidos anacárdicos e dos demais compostos fenólicos do LCC^{1,2,3,14,16}. Trabalhos recentes descrevem o emprego de novas rotas sintéticas e ferramentas metodológicas (Sonogashira, Suzuki, química de aril sulfonas) para a formação destes compostos e de análogos bioativos, por exemplo, inibidores da histona acetiltransferase e do mecanismo de acetilação da histona, que são alvos de medicamentos para tratamento de doenças como câncer, inflamações e SIDA^{21,22}; e ácidos 6-alkil/alquenil salicílicos, a exemplo de ácidos anacárdicos com reconhecida atividade antitumoral e ação inibitória na síntese de prostaglandinas²³, dentre outros.

A estrutura química peculiar dos lipídeos fenólicos não-isoprenoides do LCC (longa cadeia alquílica com diferentes números e posições das insaturações, aliada à presença do sistema fenólico) contribuem para que estes apresentem uma diversidade de aplicações tecnológicas e ações biológicas. Há muito o LCC vem sendo usado na fabricação de derivados poliméricos e resinas.²⁴ O emprego do LCC como aditivo para combustíveis e lubrificantes e como matéria-prima para produção de surfactantes, antioxidantes anfílicos e nanomateriais também tem sido investigado.²⁵ Em uma revisão recente, Stasiuk e Kozubek²⁶ assinalam diversas ações biofarmacológicas apresentadas por esses lipídeos, desde suas atividades como bactericida, fungicida e antimicrobial até suas habilidades como antioxidante, antigenotóxico e citostática. Outros estudos apontam que esses lipídeos apresentam atividade antitumoral²⁷, grande potencial como antidiabético²⁸ e atividade inibitória da

²¹ Ghizzoni, M., Boltjes, A., Graaf, C., Haisma, H. J., Dekker, F. J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**.

²² Carey, K. L., *The Search for Small Molecule Inhibitors of Histone Acetylation*. Tese de Doutorado – University of Southampton, USA, 2010.

²³ Jain, S. C., Kumar, R., Goswami, R., Pandey, M. K., Khurana, S., Rohatgi, L., Gyanda, K. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 185.

²⁴ Mazzetto, S. E.; Lomonaco, D.; Mele, G. *Quim. Nova*, **2009**, *32*, 732.

²⁵ (a) Bruce, I. E.; Mehta, L., Porter, M. J.; Stein, B. K.; Tyman, J. H. P. *J. Surfact. Deterg.* **2009**, *12*, 337; (b) Praveesh, B. V. Soniyamby, A. R., Mariappan, C., Kavithakumari, P., Paniswamy. *Glob. J. Biotech. Biochem.* **2010**, *5*, 216; (c) Amorati, R., Attanasi, O.A.; Favi, G., Menichetti, S., Pedulli, G. F.; Viglianisi, C. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 1352; (d) Balachandran, V. S.; Jadhav, S. R.; Vemula, P. K.; John, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 1460

²⁶ Stasiuk, M.; Kozubek, A. *Cell. Mol. Life Sci.* **2010**, *67*, 841.

²⁷ Hemshekhar, M.; Santhosh, M. B.; Kemparaju, K.; Girish, K. S. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **2011**, *110*, 122.

²⁸ Tedong, L.; Madiraju, P.; Martineau, L. C.; Vallerand, D.; Arnason, J. T.; Desire, D. D. P.; Lavoie, L.; Kamtchoung, P.; Haddad, P. S. *Mol. Nutr. Food Res.* **2010**, *54*, 1753.

CYP3A4²⁹, isoenzima do citocromo P450 importantíssima no metabolismo de fármacos.

A versatilidade estrutural torna esses lipídeos suscetíveis para várias modificações químicas, fazendo destes também bons materiais de partida para o desenvolvimento de novas moléculas análogas com fins farmacêuticos e biológicos (semissínteses). Nesse contexto, o nosso grupo de pesquisa tem realizado vários estudos objetivando o desenvolvimento de compostos com potencial atividade biofarmacológica, usando como substrato inicial os lipídeos fenólicos do LCC³⁰, exemplificado nos dois trabalhos a seguir.

De Paula e colaboradores³¹ planejaram um conjunto de quinze novos candidatos a inibidores da acetilcolinesterase (AChE) a partir do cardanol, os quais tiveram suas propriedades eletrônicas comparadas as da rivastigmina (Exelon®), composto já utilizado para o tratamento da Doença de Alzheimer por atuar como inibidor da AChE, enzima responsável pela hidrólise da acetilcolina. Os estudos teóricos mostraram que dentre os compostos propostos as estruturas substituídas com *N,N*-dimetilcarbamoila no grupo fenólico e *N,N*-dimetilamina, pirrolidina ou *N,N*-dietilamina no carbono benzílico (Figura 8), exibiram melhor correlação com a rivastigmina, indicando uma possível atividade anti-acetilcolinesterásica, a qual foi posteriormente comprovada por síntese e testes farmacológicos. O derivado dimetilamina (**17**) foi o mais potente (IC₅₀ 50,0 mM), seguido pela pirrolidinila **18** (IC₅₀ 84,3 mM) e pela dietilamina **19**, menos potente (IC₅₀ 251,1 mM).

²⁹ Suo, M.; Isao, H.; Ishida, Y.; Shimano, Y.; Bi, C.; Kato, H.; Takano, F.; Ohta, T. *J. Nat. Med.* **2012**, *66*, 133.

³⁰ GISCO – Grupo de Isolamento e Síntese de Compostos Orgânicos, Plataforma Diretores de Grupo CNPQ (<http://lattes.cnpq.br/>)

³¹ de Paula, A.A.N.; Martins, J.B.L.; dos Santos, M.L.; Nascente, L. de C.; Romeiro, L.A.S.; Areas, T.F.M.A.; Vieira, K.S.T.; Gambôa, N.F.; Castro, N.G.; Gargano, R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 3754.

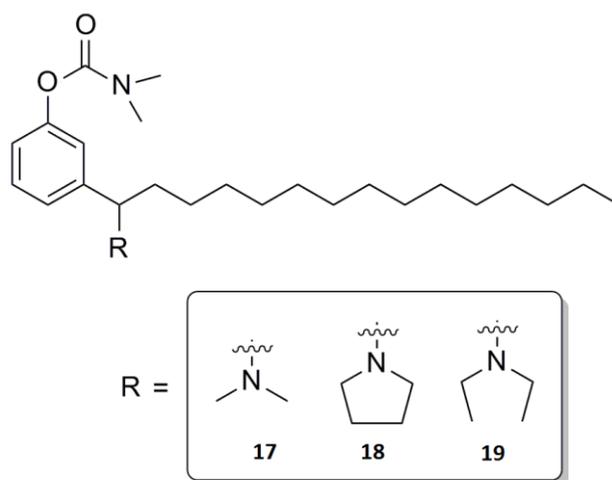


Figura 8. Derivados do cardanol com potencial atividade inibidora da AChE.²⁹

Com o intuito de buscar novos compostos antitumorais, Logrado e colaboradores³² desenvolveram, a partir do ácido anacárdico, a síntese de duas novas isobenzofuranonas (**21** e **22**), análogos estruturais da acetoftalidina (**20**), um metabólito opticamente inativo (forma racêmica) de uma variedade de fungo BM923 isolado de uma amostra de sedimento marinho e capaz de inibir completamente a progressão do ciclo celular das células tsFT210 de ratos em concentrações muito baixas (6,25 µg/mL) (Figura 9).

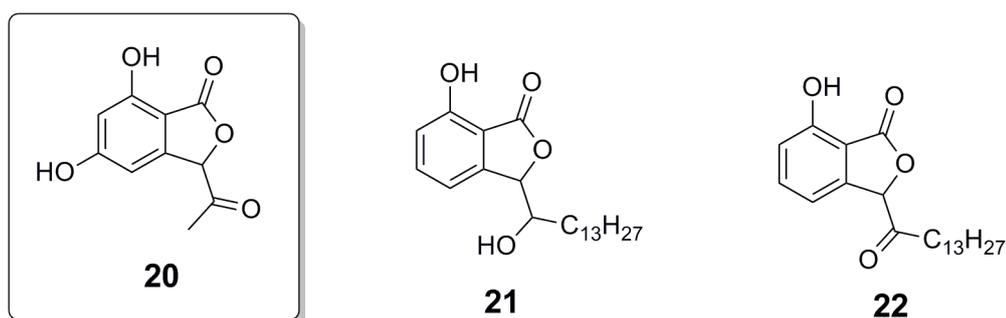


Figura 9. Acetoftalidina e análogos com cadeia alquílica longa sintetizados a partir do ácido anacárdico.

³² 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.

Os análogos sintéticos acima foram submetidos a testes para avaliar a atividade inibitória com diferentes linhagens de células cancerígenas: HL-60 (leucemia); SF295 (glioblastoma); MDA-MB435 (melanona), e PBMC (Peripheral Blood Mononucleated Cell), utilizando-se a doxorubicina (Doxolem®) como controle positivo. A isobenzofuranona **22** exibiu significativo efeito antiproliferativo contra células HL60 e moderada atividade em linhagens de células SF295 e MDA-MB435, evidenciando o papel importante da carbonila na atividade citotóxica e grande potencial para estudos futuros.

No âmbito de uma linha de pesquisa que visa o emprego dos lipídeos fenólicos não-isoprenóides do LCC, como matéria-prima na preparação de compostos com maior valor agregado, o presente estudo visa à utilização do cardanol na obtenção racional de novos candidatos a antagonistas de receptores TXA₂/PGH₂, não prostanóides, agentes terapêuticos úteis ao tratamento de doenças cardiovasculares, pulmonares e infecciosas, à semelhança dos ácidos ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos e ω -fenil- ω -1,3-dioxanoalcanóicos.

1.4 – Ácidos ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos e ω -fenil- ω -1,3-dioxanoalcanóicos como antagonistas de receptores TXA₂/PGH₂

Nos animais, os ácidos graxos polinsaturados (PUs) podem ser convertidos em eicosanóides (compostos com 20 a 22 átomos carbonos) biologicamente ativos, em particular, o ácido araquidônico. Este último pode ser convertido em endoperóxidos cíclicos que, por sua vez, são convertidos em prostaglandinas, tromboxanos ou prostaciclina. Por outro lado, sob a ação das lipoxigenases, o ácido araquidônico se transforma em leucotrienos (Figura 10). Em conjunto, esses

eicosanóides têm ações muito potentes, atuando em quase todos os tecidos dos mamíferos.³³

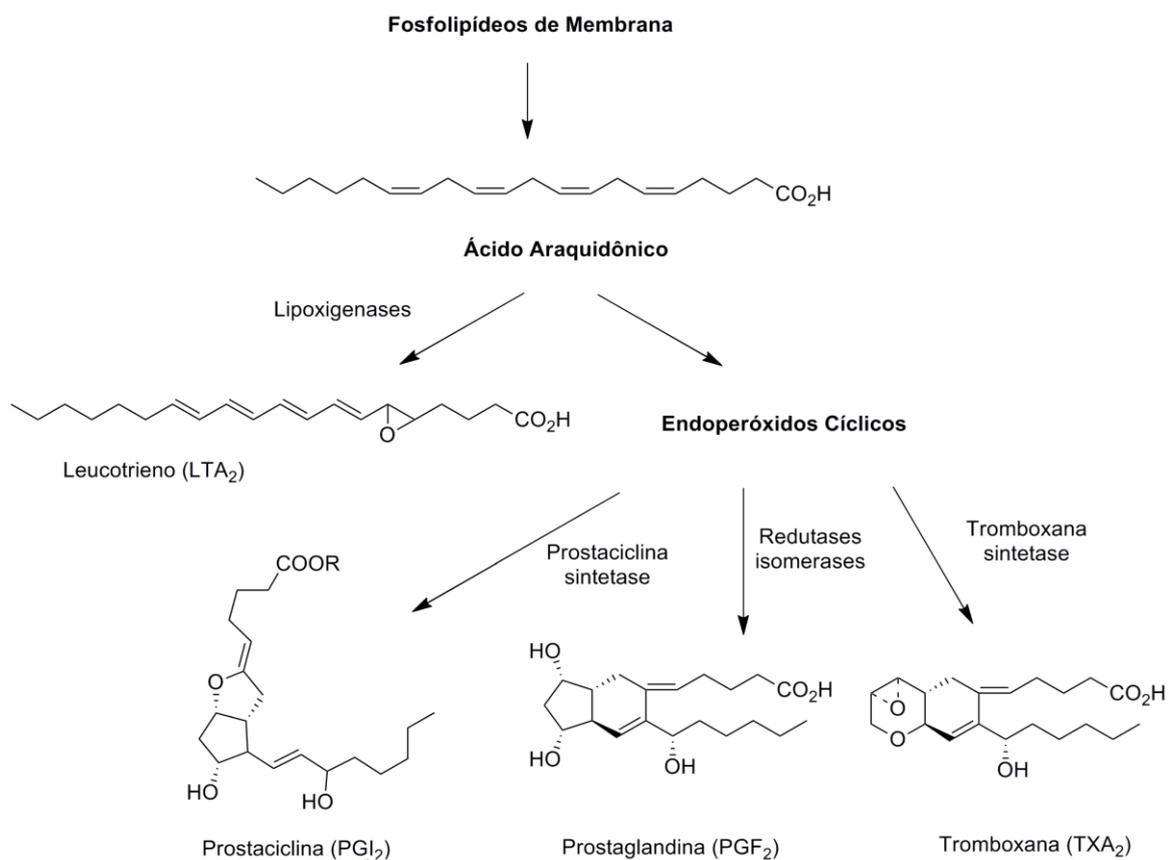


Figura 10. Rota geral para conversão de ácidos graxos em eicosanóides (Adaptado de: Gurr, M. I. *et al.*)³².

Em 1973, quando estudavam o papel das prostaglandinas na agregação plaquetária, Swedes e Samuelsson descobriram que a tromboxana A₂ (T_XA₂, Figura 11), assim chamada por ter sido isolada de trombócitos, era altamente ativa na agregação plaquetária (5 ng.mL⁻¹). Em adição, essa tromboxana induz a contração da musculatura lisa vascular e pulmonar (vasoconstrição) e promove a adesão celular na parede dos vasos, sendo produzida pelas plaquetas quando o colágeno subendotelial é exposto por microinjúrias (tampão plaquetário).²⁵

³³ Gurr, M. I.; Harwood, J. L.; Frayn, K. N. *Lipid Biochemistry – An introduction*, 5th Ed. Blackwell Science.

Consequentemente, esse autacóide pode estar envolvido em uma variedade de doenças cardiovasculares e pulmonares.

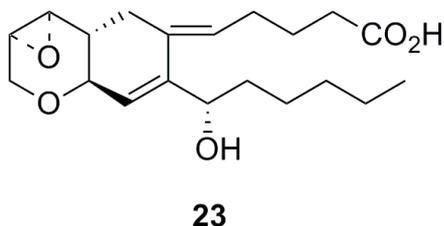


Figura 11. Estrutura de tromboxana A_2 (T_xA_2).

Estudos recentes têm enfatizado o papel dos metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos) na fisiopatologia da asma bronquial, caracterizada pela obstrução reversível das vias aéreas, brônquios e inflamação. Particularmente, T_xA_2 tem despertado atenção por ser um importante mediador na atividade broncoconstrictora. Estratégias para inibição da T_xA_2 incluem antagonistas de receptores T_xA_2 e inibição da tromboxano sintetase, enzima responsável pela biossíntese de tromboxanos a partir de endoperóxidos cíclicos.³⁴

Nas últimas décadas, diversos candidatos em potencial para o tratamento de patologias dessa natureza foram desenvolvidos. Na década de 1970, os ácidos ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos (**24-29**, **32 e 33**) e análogos saturados (**30**, **31**, **34 e 35**), Figura 12, foram sintetizados e avaliados quanto ao perfil farmacológico, sendo o composto **26** (AA-2414) considerado um potente e específico antagonista não-prostanóide de receptores de T_xA_2 /prostaglandina H_2 (T_xA_2 /PGH₂).³⁵ Desde então, diversas sínteses para obtenção de AA-2414 encontram-se descritas na literatura, e o mesmo vem sendo comercializado no Japão, para tratamento da asma, com o nome Seratrodast.³⁶

³⁴ Dogné, J.M.; De Leval, X; Benoit, P; Delarge, J; Masereel, B., *Am. J. Respir. Med.* **2002**, *1*, 11.

³⁵ (a) Shiraishi, M.; Kato, K.; Terao, S.; Ashida, Y.; Terashita, Z., Kito, G. *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 2214. (b) Fukunoto, S.; Shiraishi, M.; Terashita, Z.; Ashida Y., Inada, Y. *ibid*, **1992**, *35*, 2202.

³⁶ (a) Shen, J-S.; Li, J-F; LI H-J; Yan, T-M; Ji, R-Y. *Chin. J. Med. Chem.*, **2001**, *4*. (b) Wang, S-Y; Gao, J-R; Jia J-H; Sheng, W-J; Shi, J-L. *Jour. Zhej. Univ. Tech.* **2006**, *5*. (c) He, Y. J.; Xie, M. H.; Zou, P.; Liu, Y. L.; Luo, S. N. *Chin. New Drugs Jour.* **2002**, *5*. (d) Yang, S.; Liang, G.; Zhu, W.; Zhou, K.; Chen, X.; Huang, H. *Faming Zhuanli Shenqing.* **2012**, CN 102516067 (A20120627). Chinese, Database:CAPLUS.

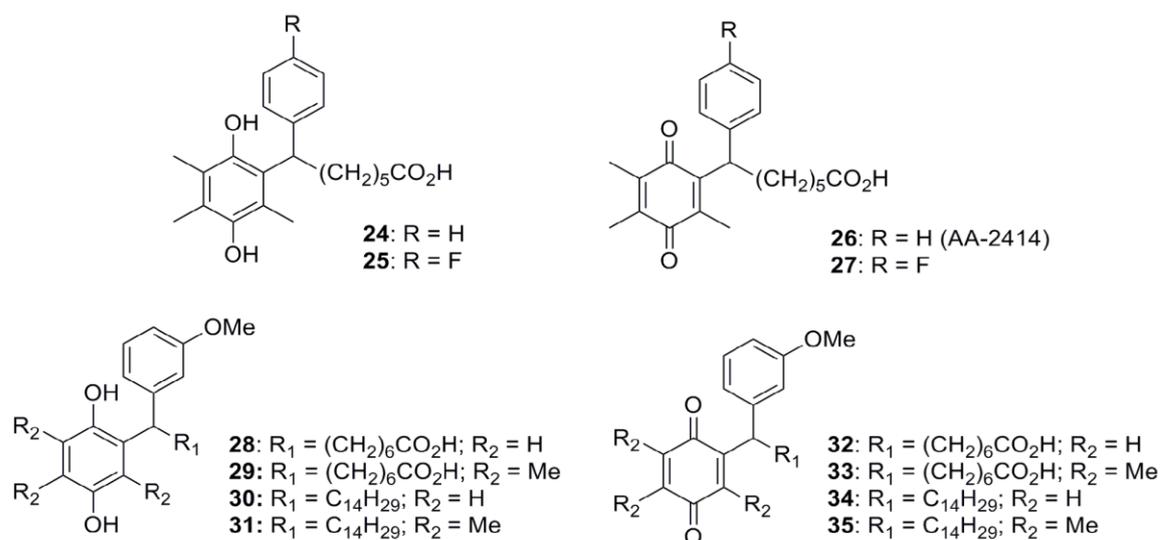


Figura 12. Antagonistas dos receptores TXA₂/PGA₂.

Outra classe de antagonistas com ação nos receptores de TXA₂ são os ácidos ω-fenil-ω-1,3-dioxanoalcanóicos, tendo o composto **36** (Figura 13) como um membro representativo da classe. Este derivado trifluorometano desperta a atenção por suas potencialidades na profilaxia ou tratamento de infecções causadas por patógenos.³⁷

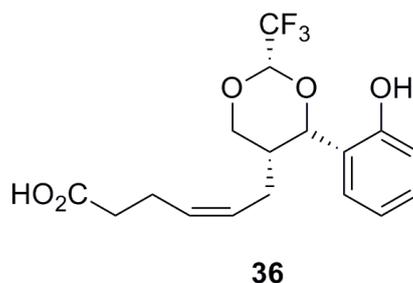


Figura 13. Ácido ω-fenil-ω-1,3-dioxanoalcanóicos antagonista de receptores TXA₂.

Antagonistas de receptores TXA₂/PGH₂, não prostanóides, são considerados agentes terapêuticos promissores para o tratamento de doenças cardiovasculares,

³⁷ Sorensen, Alexandra, Santana, M. P. *PCT Int. Appl.* **2011**, WO 2011057262, A220110512. Language: English, Database: CAPLUS.

pulmonares e infecciosas, em especial por não apresentarem os riscos comumente associados aos prostanóides tradicionais.³⁸

1.5 – Atividades biológicas de análogos dos ácidos ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos e ω -fenil- ω -1,3-dioxanoalcanóicos

As subunidades 2-benzil-quinona e 4-fenil-1,3-dioxano presentes nos ácidos ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos e ω -fenil- ω -1,3-dioxanoalcanóicos, respectivamente, encontram-se presentes em outros compostos com diversas outras atividades biológicas, sendo, portanto, alvos de diversos estudos químico e biológico.

Derivados 2-benzil-quinona (Figura 14) apresentam atividade profilática e terapêutica contra asma bronquial e para o tratamento de dermatites (**37**)^{39,40}; como inibidores da produção de óxido nítrico (NO) (**38**)⁴¹ e neuroprotetora (**39**)⁴².

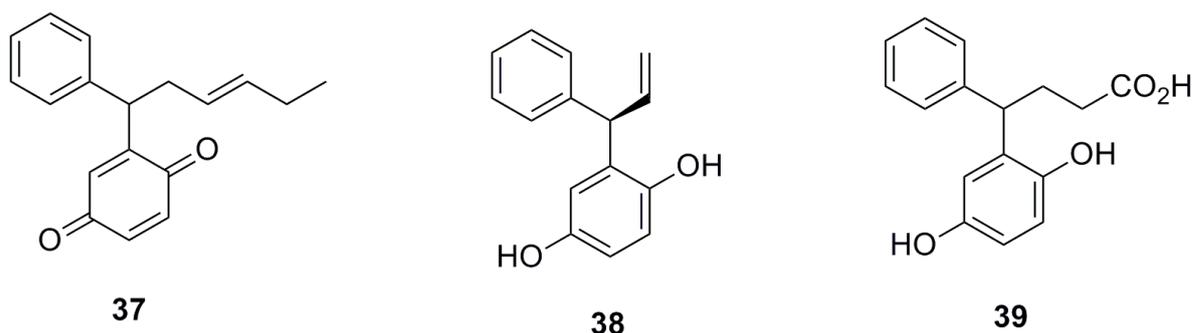


Figura 14. Exemplos de derivados 2-benzil-quinona com diversas atividades farmacológicas.

Recentemente, Wu e colaboradores⁴³ relataram a elucidação estrutural e os resultados de testes anti-inflamatórios e de citotoxicidade de novos e já conhecidos flavonoides e benzofuranos extraídos da planta *Pterocarpus santalinus*, entre eles o composto **40** (Figura 15) que apresentou ótimos resultados nos ensaios anti-

³⁸ Jones, R. L.; Giembycz, M. A.; Woodward, D. F. *Brit. J. Pharm.* **2009**, *158*, 104.

³⁹ Ashida, Y.; Takatsuki, O.; Hiramoto, A.; Hirakata, O.; Shiraishi, M.; Amagasaki, H. *Eur. Pat. Appl.* **1996**.

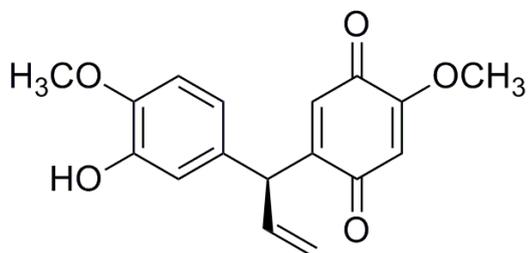
⁴⁰ Terão, S.; Maki, Y. *Eur. Pat. Appl.* **1985**.

⁴¹ Shrestha, S. P.; Amano, Y.; Narukawa, Y.; Takeda, T. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 98.

⁴² Lipton, S. A.; Satoh, T. *PCT*, **2008**, WO 2008/108825 A2.

⁴³ Wu, S-F.; Chang, F-R.; Wang, S-Y.; Hwang, T-L.; Lee, C-L.; Chen, S-L.; Wu, C-C.; Wu, Y-C. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 989.

inflamatórios com IC_{50} entre 0,47 e 1,44 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, caracterizando-o como um possível agente anti-inflamatório.



40

Figura 15. Derivado 2-benzil-quinona com ação anti-inflamatória.⁴³

Abate e colaboradores⁴⁴ realizaram avaliações olfativas de 4-fenil-1,3-dioxanos sintéticos análogos do Floropal® (**41**), uma conhecida fragrância (Figura 16). Os autores concluíram que a inserção de uma metila no C5 (**42a-d**) do anel dioxano modifica suavemente o odor do composto original, de uma forma geral, preservando-o. Por outro lado, a substituição da metila no C6 por um grupo etila (**43**) muda completamente o odor.

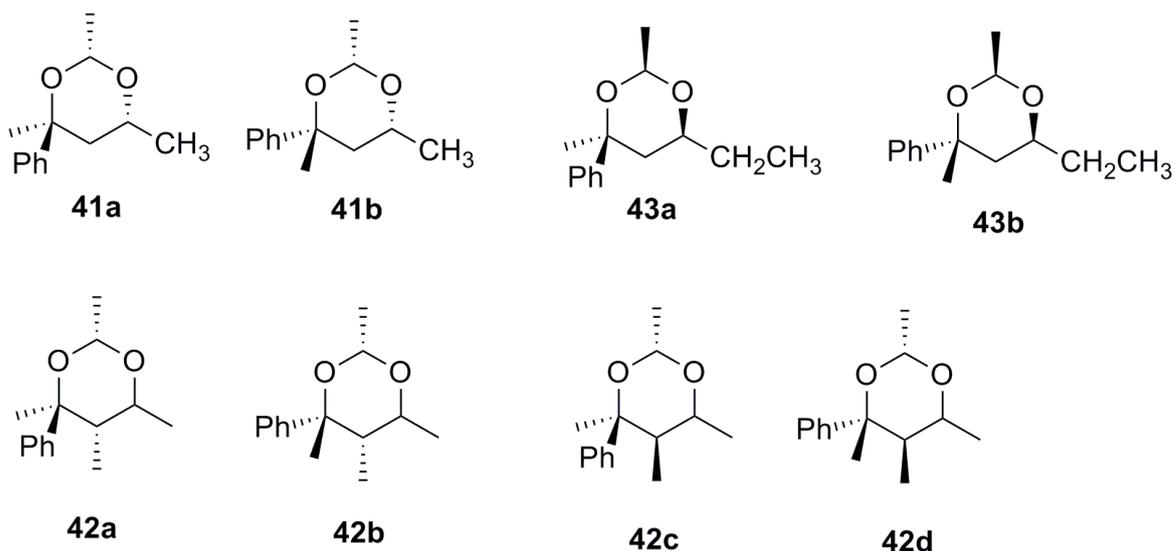


Figura 16. Derivados 4-fenil-1,3-dioxanos análogos do Floropal®.⁴⁴

⁴⁴ Abate, A.; Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. *Flavour Fragr. J.* **2004**, *19*, 382.

Análogos bioisostéricos dos 4-fenil-1,3-dioxanos, os derivados 4-fenil-1,3-dioxolanos, também são alvo de estudo com respeito à atividade biológica. Schmidt e colaboradores,⁴⁵ interessados em novos agentes com capacidade de reverter a resistência a fármacos utilizados para tratamento quimioterápico de tumores (um dos principais fatores de insucesso na cura de neoplasias), sintetizaram novos derivados 2,4,5-trifenil-1,3-dioxolano (**44**), além de derivados 2,2-difenil-1,3-dioxano (**45**) e 2,2-difenil-1,3-dioxolano (**46**) (Figura 17). Os compostos foram testados *in vitro* usando células humanas de Caco-2 (células epiteliais heterogêneas de adenocarcinoma coloretal). Os resultados mostraram que várias das substâncias foram capazes de reverter a resistência em baixa concentração.

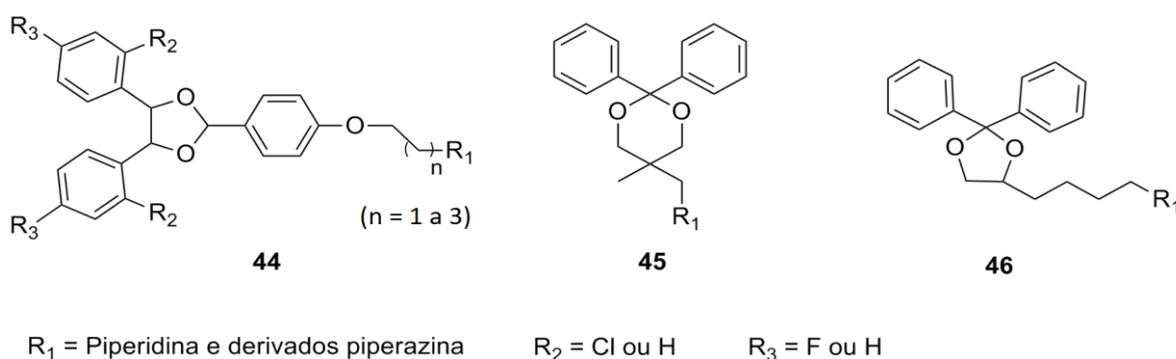


Figura 17. Derivados capazes de reverter a resistência causada por antitumorais.⁴⁵

Outra atividade biológica apresentada por derivados 4-fenil-1,3-dioxolanos, que desperta considerável atenção, é exemplificada por Shirai e colaboradores⁴⁶. Nesse trabalho, os autores sintetizaram o enantiômero (*S-S*) da combrestatina-dioxolano (**47**), um derivado quiral da combrestatina A-4 (**48**) (Figura 18) isolado da árvore *Combretum cafferum* que exibe atividade antineoplásica e antimetabólica por interromper o processo de polimerização da tubulina aos microtúbulos.

⁴⁵ Schmidt, M.; Ungvári, J.; Glode, J.; Dobner, B.; Langner, A. *Bioorg. & Med. Chem.* **2007**, *15*, 22

⁴⁶ Shirai, R.; Takayama, H.; Nishikawa, A.; Koiso, Y.; Hashimoto, Y. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1997.

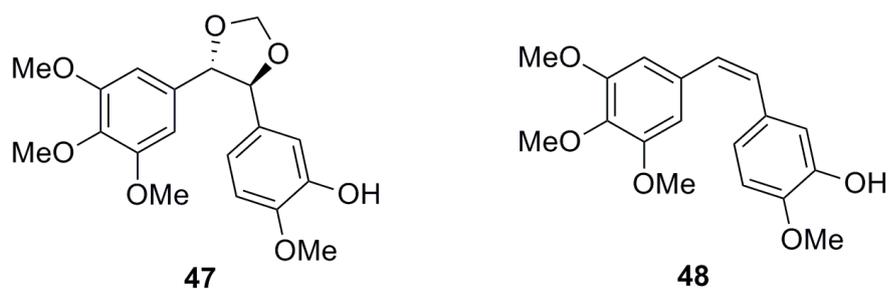


Figura 18. Enantiômero (S-S) do combrestatina-dioxolano (**47**) e combretatatina A-4 (**48**).

A atividade inibitória da polimerização da tubulina foi testada nas combrestatinas por medição da turbidez de uma solução aquosa de tubulina de cérebro de porco na presença do composto **47**, o qual apresentou uma forte atividade inibitória ($IC_{50} = 4-6 \mu M$), comparável a da combrestastatina A-4 ($IC_{50} = 3-4 \mu M$), demonstrando que esse composto é efetivo e pode ser utilizado como um futuro agente antitumoral.

Além das atividades já citadas, os derivados 4-fenil-1,3-dioxolano (Figura 19) apresentam atividade profilática e terapêutica contra no tratamento de espasmos musculares (**49**)⁴⁷ e bactericida, especialmente contra a *Helicobacter pylori*, associada aos sintomas da gastrite (**50**)⁴⁸.

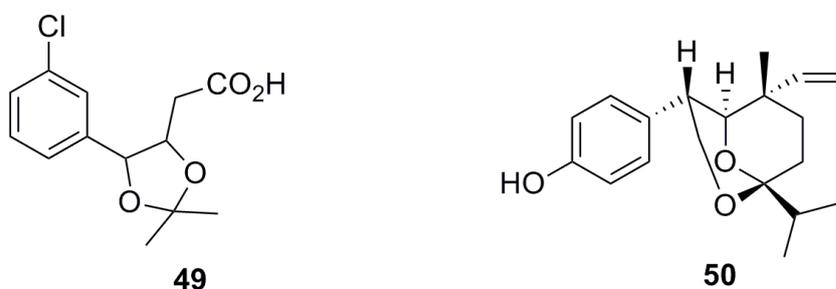


Figura 19. Exemplos de derivados 4-fenil-1,3-dioxolano com diversas atividades biofarmacológicas.

Considerando a diversidade molecular e as variadas aplicabilidades biológicas dos compostos contendo as subunidades 2-benzil-quinona e 4-fenil-1,3-dioxano e de seus análogos 4-fenil-1,3-dioxalanos, um objetivo secundário do nosso estudo é realizar, em colaboração com outros grupos de pesquisa, a triagem

⁴⁷ Choi, Y. M.; *PCT*. **2013**, **WO 2013/187727 A1**.

⁴⁸ Yin, S.; Fan, C-Q.; Dong, L.; Yue, J-M. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2569.

biológica das moléculas preparadas a partir do cardanol e dos intermediários sintéticos, visando identificar ação como antagonistas de receptores TXA_2/PGH_2 e outras possíveis atividades tais como, anti-inflamatória, antitumoral e antimicrobial.

|

2. Objetivos

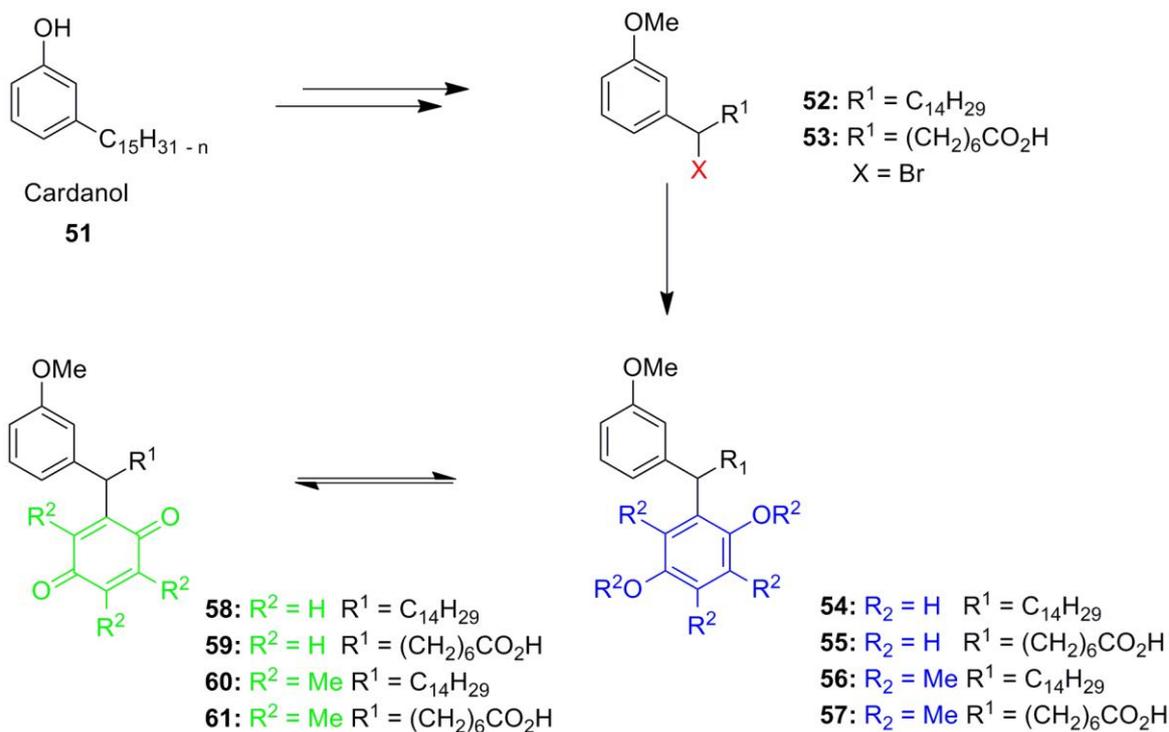
2.1 – Objetivo Geral

Com base em linha de pesquisa que visa o emprego dos lipídeos fenólicos não-isoprenóides do cajueiro (*Anacardium occidentale*) como matéria-prima na preparação de compostos com maior valor agregado, o presente estudo tem como objetivo geral a utilização do líquido da casca da castanha de caju (LCC), mais especificamente do cardanol, na obtenção racional de novos derivados 2-benzil-quinona e 4-fenil-1,3-dioxalano, candidatos a antagonistas de receptores TXA_2/PGH_2 com possíveis atividades anti-inflamatória, antitumoral e antimicrobiana.

2.2 – Objetivos Específicos

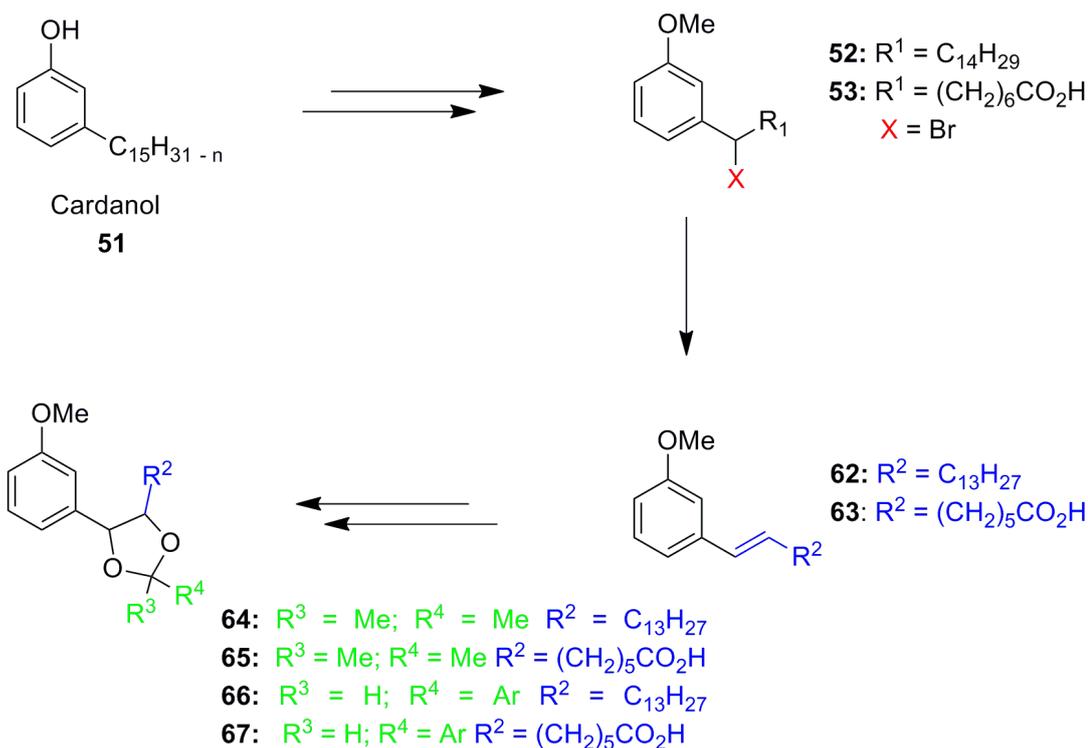
O objetivo específico do presente estudo envolve a síntese de novos derivados 2-benzil-quinona e 4-fenil-1,3-dioxalano planejados a partir dos lipídeos fenólicos não-isoprenóides isolados de *Anacardium occidentale*.

Os compostos-alvo foram planejados a partir do cardanol, de forma a gerar dois padrões moleculares. O padrão molecular 1 (PM1) foi planejado *via* estratégia de condensação entre a subunidade hidroquinona e carbono benzílico do derivado do cardanol com a cadeia lateral C15 ou C8, representando um novo padrão molecular de ácidos ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos (Esquema 1).



Esquema 1. Planejamento esquemático para novos derivados do tipo PM1 a partir do cardanol.

O padrão molecular 2 (PM2) foi planejado como análogo dos ácidos ω -fenil- ω -1,3-dioxanoalcanóicos e se caracteriza pela introdução do núcleo 1,3-dioxolano na cadeia lateral cardanol com variação C15 ou C8 (Esquema 2).



Esquema 2. Planejamento esquemático para novos derivados do tipo PM2 a partir do cardanol.

Os compostos preparados a partir do cardanol e os intermediários sintéticos serão submetidos à triagem biológica visando confirmar a provável ação como antagonistas de receptores $\text{TXA}_2/\text{PGH}_2$ e identificar possíveis atividades anti-inflamatória, antitumoral e antimicrobial, o que constitui um segundo objetivo específico do presente estudo.

2.3 - Metodologia

A estratégia de ação desta proposta está baseada em várias etapas metodológicas, que podem ser didaticamente agrupadas em:

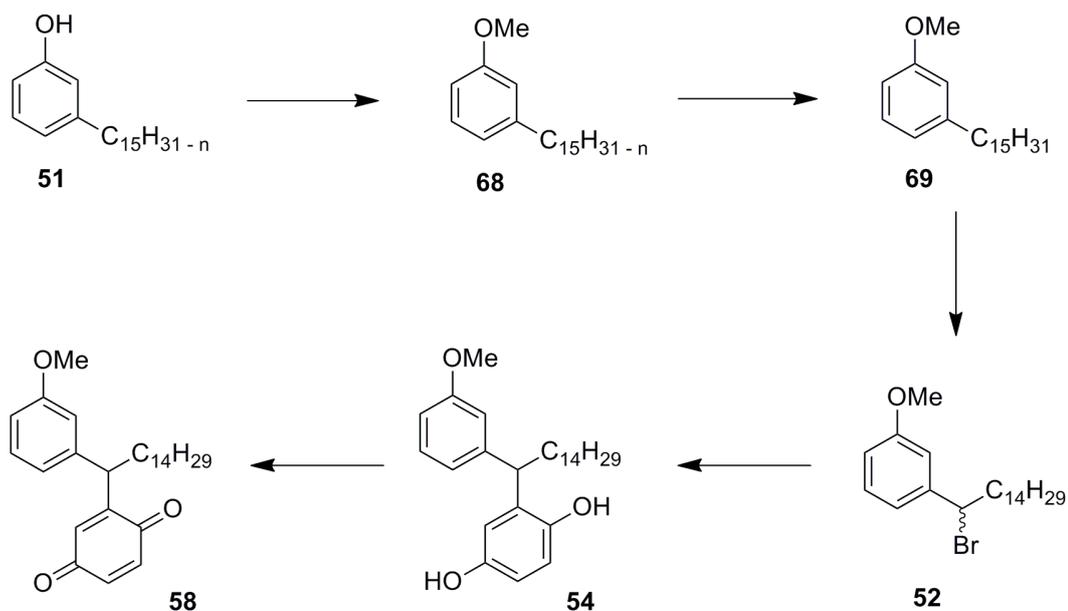
2.3.1- Obtenção das castanhas e do LCC: extração, purificação e quantificação dos constituintes.

As castanhas serão obtidas por meio de doações de fornecedores vinculados à Agroindústria do Caju do Ceará que também têm fornecido as castanhas para

extração do LCC natural. A mistura de fenóis será obtida do LCC *in natura* por extração com solvente em Soxhlet. A mistura de ácidos anacárdicos do LCC *in natura* será quimicamente separada como descrito na literatura. Por fim, a separação dos demais fenóis será realizada por técnicas cromatográficas. Alternativamente, a mistura de cardanóis será obtida do LCC técnico ou por descarboxilação dos ácidos anacárdicos e purificada por destilação a pressão reduzida.

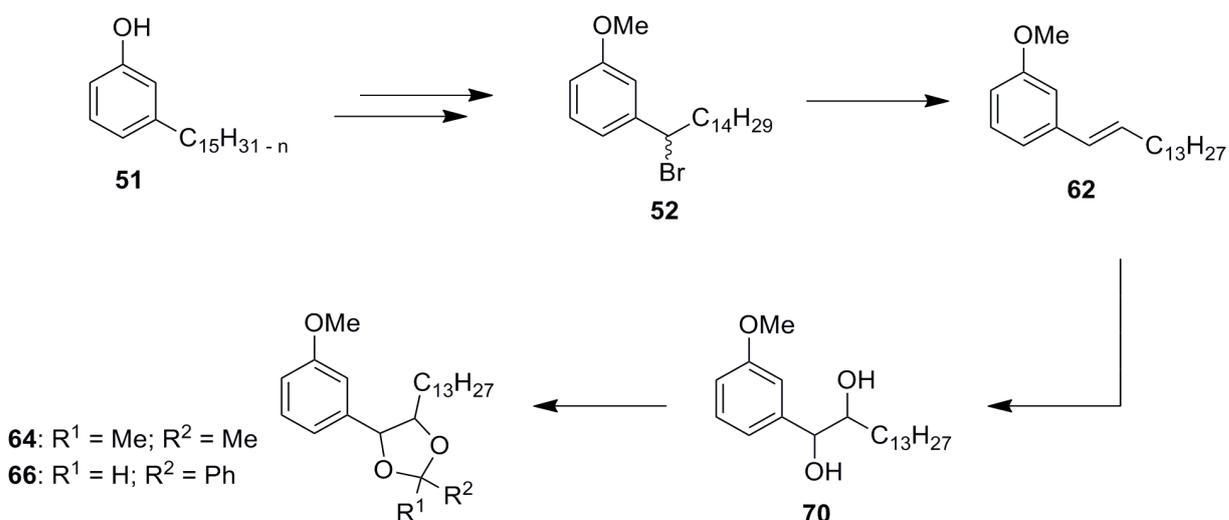
2.3.2- Modificações químicas dos lipídeos do LCC em compostos de interesse bio/farmacológico.

Partindo da mistura de cardanóis obtido por destilação do LCC, serão empregados alguns procedimentos sintéticos clássicos e convergentes: alquilação, clivagem oxidativa, halogenação, acilação de Friedel-Crafts, oxidação, redução, hidrólise, etc., sob condições experimentais variadas: temperatura ambiente, refluxo e radiação (microondas e sonicação), muitas das quais já adaptadas em nosso laboratório para esses substratos. Estrategicamente, a metodologia sintética geral para obtenção de derivados com PM1 será estabelecida a partir do cardanol com a cadeia lateral totalmente saturada (**69**). Nessa perspectiva, a mistura de cardanóis (**51**) será metilada, sob condições de transferência de fase, para produção da mistura de metilcardanóis (**68**). Na sequência, recorreremos à hidrogenação catalítica, seguida de bromação benzílica para obtenção do intermediário chave **52**. Este último será submetido à alquilação de Friedel-Crafts com hidroquinona para fornecer **54**, que será oxidada à quinona correspondente (**58**). (Esquema 3).



Esquema 3. Planejamento esquemático para análogos 2-benzil-quinona (PM1).

De forma semelhante, o cardanol saturado será empregado para preparação do membro mais simples dos derivados com PM2. Assim, o intermediário **52**, preparado conforme esquema anterior, será submetido a condições de eliminação. Com o alqueno em mãos, será realizada a hidroxilação para obtenção do diol **70**, que poderá fornecer os acetais **64 e 66** por tratamento com 2,2-dimetoxipropano e benzaldeído, respectivamente (Esquema 4).



Esquema 4. Planejamento esquemático para análogos 4-fenil-1,3-dioxalanos (PM2).

Uma vez estabelecidas as condições experimentais a serem empregadas na preparação dos análogos saturados de ambos os padrões moleculares, partiremos para a preparação dos análogos de maior similaridade estrutural com os protótipos alvo, com C8 funcionalizado.

2.3.3- Caracterização físico-química e espectroscópica das matérias primas, dos intermediários e dos produtos finais.

Na elucidação estrutural dos compostos envolvidos nessa proposta foram empregadas, espectrometria de infravermelho e de espectros de hidrogênio (300 MHz) e carbono-13 (75 MHz), incluindo técnicas bidimensionais (COSY, HETCOR, HMQC, HMBC), cujos experimentos serão realizados em Espectrômetros de Ressonância Magnética Nuclear Varian Mercury Plus (7.05T).

2.3.4- Avaliação da atividade biológica visando à descoberta de novos insumos para as indústrias farmacêuticas e correlatas.

Em cooperação com pesquisadores de laboratórios especializados serão realizados ensaios por meio de modelos padronizados, dos constituintes do LCC, dos intermediários e produtos finais, visando à identificação de propriedades bio/farmacológicas como, por exemplo, a provável ação antagonista de receptores TXA₂/PGH₂ e possíveis atividades anti-inflamatória, antitumoral e antimicrobial.

3. Resultados e Discussão

3.1. Obtenção do LCC e separação de seus constituintes fenólicos

A obtenção do LCC *in natura* foi realizada a partir de castanhas doadas por fornecedores vinculados à Agroindústria de Caju do Ceará, utilizando a metodologia de extração contínua em extrator Soxhlet com solventes de diferentes polaridades (etanol, acetona e hexano). Em um primeiro momento, foram utilizadas castanhas de safras antigas que estavam armazenadas no laboratório desde 2005. Na Tabela 1 são mostradas as condições para obtenção do extrato e os rendimentos do LCC natural, obtidos a partir da casca da castanha do caju em cada manipulação.

Tabela 1. Condições para obtenção dos extratos e rendimentos do LCC natural a partir das cascas da castanha do caju da safra de 2005.

Manipulação	Massa das cascas (g)	Volume de solvente (mL)	Solvente	Tempo de extração (h)	Massa de LCC g(%)*
M1	300,0	800	Etanol	16	68,1 (22,7)
M2	300,0	1000	Acetona	16,5	76,4 (25,5)
M3	263,1	950	Etanol	15	65,0 (24,7)

*Rendimento do LCC obtido, considerando a massa inicial das cascas das castanhas.

Para avaliar se ocorreu variação no rendimento do óleo em função do tempo de armazenamento e determinar o melhor solvente para obtenção do LCC, foram realizadas novas extrações com castanhas da safra de 2012, incluindo o uso de um solvente apolar (hexano). As condições usadas nas extrações e os rendimentos do LCC *in natura* encontram-se apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Condições para obtenção e rendimentos dos extratos e rendimentos do LCC natural a partir das cascas das castanhas de caju da safra de 2012.

Manipulação	Massa das cascas (g)	Volume de solvente (mL)	Solvente	Tempo de extração (h)	Massa de LCC g (%)*
M4	301,4	900	Hexano	13	45,6 (15,1)
M5	303,6	800	Etanol	18	59,7 (19,7)
M6	301,7	800	Acetona	17	56,8 (18,8)

*Rendimentos do LCC obtido, considerando a massa inicial das cascas das castanhas.

As três primeiras manipulações **M1** a **M3** (Tabela 1) foram realizadas em sequência, utilizando sempre uma mesma manta para aquecimento, onde foi possível otimizar a temperatura de aquecimento e o tempo de extração. Por outro lado, as três últimas manipulações **M4** a **M6** (Tabela 2) foram feitas em paralelo, usando mantas diferentes, as quais não apresentavam desempenho muito satisfatório em termos de aquecimento (Figura 20). Tal fato resultou num menor número de ciclos de extração, o que talvez tenha contribuído para os rendimentos inferiores observados, considerando condições de extração semelhantes (**M1** a **M3** *versus* **M4** a **M6**, respectivamente) e na incerteza de um resultado seguro acerca da variação da quantidade de óleo em função do tempo de armazenamento. Apesar dos menores rendimentos, ressalta-se que no processo em paralelo houve uma economia de tempo e na água de refrigeração que circulava no conjunto de condensadores.



Figura 20. Montagem para extração do LCC em paralelo. (Fonte: arquivo pessoal)

Como visto nas Tabelas 1 e 2, maiores rendimentos foram obtidos nas manipulações com solventes mais polares (etanol e acetona), o que era esperado, pois este carrega o óleo mais facilmente devido a natureza anfílica dos seus componentes (cadeia lipofílica apolar e subunidade aromática com grupos polares). De forma geral, para tempos maiores de extração se esperaria maiores rendimentos. Como nas manipulações apresentadas na Tabela 2 foram utilizados equipamentos com desempenhos diferenciados, procurou-se atingir o mesmo número de ciclos de extração em todas as manipulações (8 ciclos). A extração realizada na manipulação **M4** ocorreu em menor tempo pois, devido a sua alta pressão de vapor, o hexano evapora e condensa mais rapidamente, sifonando mais vezes em menos tempo. No entanto, observou-se um menor rendimento em termo de LCC obtido.

Suspeitou-se que o baixo rendimento observado na manipulação **M4** deveu-se a natureza apolar do solvente. Assim, as cascas residuais desta manipulação foram submetidas à maceração com etanol (200 mL, 2 vezes), o que resultou na obtenção de mais 30 g de LCC enriquecido de ácidos anacárdicos e cardóis, de acordo com análises por CCD. Esses dados confirmam a hipótese de que solventes mais polares são mais eficientes para extrair o LCC das castanhas.

De posse do LCC *in natura*, procedeu-se o fracionamento químico de seus componentes. Os ácidos anacárdicos foram separados dos demais compostos fenólicos: cardóis, cardanóis e metilcardóis por tratamento com hidróxido de cálcio em acetona, sob agitação e aquecimento a 50 °C (duração média de 7 horas). O sal então obtido (anacardato de cálcio) foi tratado com ácido clorídrico 12 M em água sob agitação e banho de gelo, por volta de 1 hora, para protonação do sal do ácido anacárdico, conforme descrito na literatura.⁴⁹ Finalmente, a mistura de ácido anacárdico foi extraída com acetato de etila e processada de maneira usual. A evidência da separação do ácido anacárdico dos demais lipídeos fenólicos se deu por CCD (20% de acetato de etila em hexano), por meio da qual, observou-se o desaparecimento da mancha acinzentada e alongada, particular dos ácidos e a preservação das três manchas características dos demais componentes fenólicos do LCC. Esse resultado foi sustentado por espectroscopia de IV (pág. 98) e RMN ¹H e ¹³C. No espectro de RMN ¹H (pág. 99) observa-se uma banda larga em δ 11,03, referente ao hidrogênio da carboxila, e um padrão particular dos hidrogênios aromáticos, onde os três hidrogênios são vistos como um tripleto δ 7,36 (1H) e dois dupletos δ 6,87 (1H) e 6,77 (1H) (Figura 21). No RMN ¹³C (pág. 100) é possível observar um sinal de δ = 176,2, referente ao carbono da carboxila, ausente nos demais fenólicos (Figura 21).

⁴⁹ Gandhi, T.; Patel, M.; Dholakiya, B. K.; *J. Nat. Prod. Plant Resour.* **2012**, 2, 135.

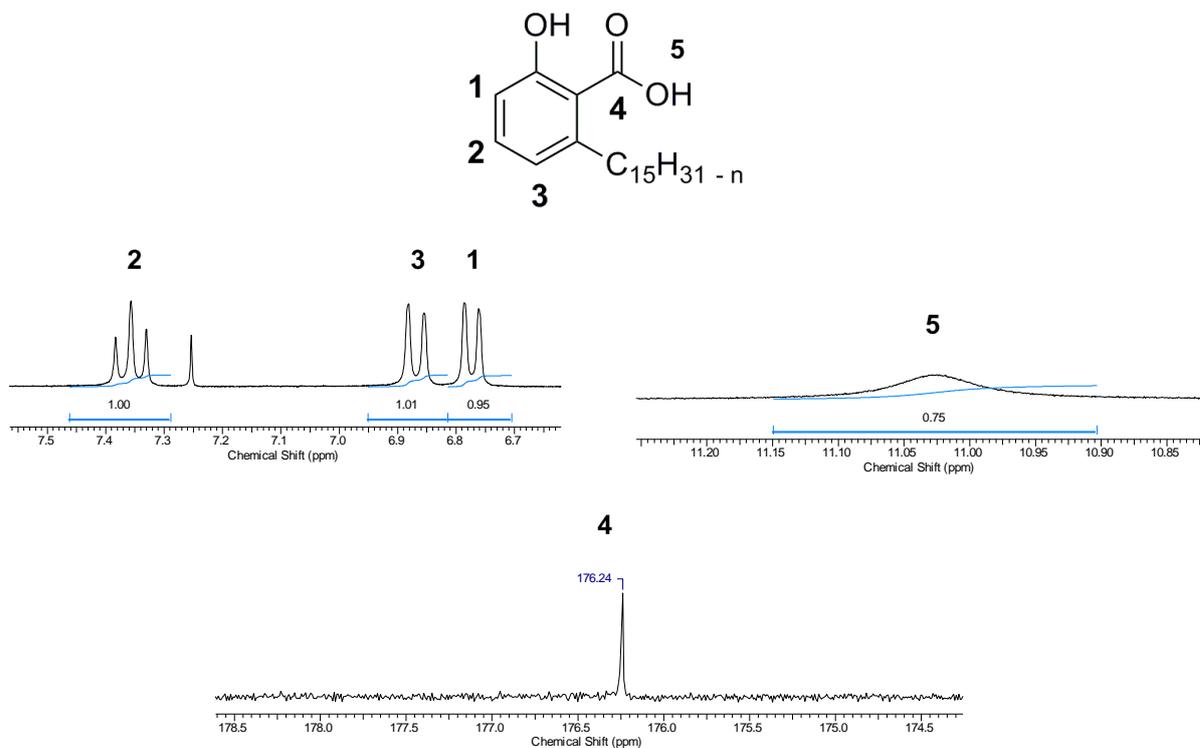


Figura 21. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ¹H e ¹³C do ácido anacárdico.

Os rendimentos da mistura de ácido anacárdico obtido a partir do LCC em cada manipulação encontram-se registrados na Tabela 3. Como mostrado, a manipulação **M6** apresentou maior rendimento em relação ao ácido anacárdico, apesar de não ter apresentado o mesmo perfil em relação ao LCC. Registra-se que a porcentagem de ácido foi calculada a partir da quantidade de LCC utilizado, não guardando qualquer relação com o rendimento de LCC que é obtido a partir da casca.

Tabela 3. Rendimentos da mistura de ácido anacárdico a partir do LCC.

Manipulação	Massa de Ácido Anacárdico g (%)
M1	26,8 (39,3)
M2	40,0 (52,4)
M3	28,5 (43,8)
M4	31,1 (68,2)
M5	41,4 (72,8)
M6	46,0 (77,0)

Após a remoção da mistura de ácidos anacárdicos, partiu-se para a separação dos demais lipídeos fenólicos do LCC para obtenção do cardanol, material de partida para a síntese dos compostos almejados. Para tanto, foi utilizada a técnica de cromatografia líquida em coluna clássica, preenchida com sílica gel e eluída com gradiente de hexano e acetato de etila. Esta técnica apresentou-se como a mais indicada devido aos valores de fator de retenção dos cardanóis, cardóis e metilcardóis observados por CCD utilizando a mesma mistura de eluentes (20% de acetato de etila em hexano): 0,73; 0,25 e 0,63, respectivamente. A coluna foi iniciada com 100% de hexano, aumentando-se a concentração de acetato de 1% em 1% até a proporção de 5% de acetato de etila (500 mL). Após esse valor a concentração do solvente mais polar foi aumentada em valores de 5% até atingir 40% quando a coluna foi finalizada (acompanhamento por CCD). Partindo de 16,0 g da mistura de fenóis, foram obtidos da coluna cromatográfica: cardanóis (0,826 g, 5,16%), cardóis (1,145 g, 7,15%) e metilcardóis (1,293 g, 8,08%). A separação não se mostrou muito eficiente, pois foi obtida uma fração contendo, ainda, uma mistura dos metilcardóis e cardóis (6,308 g), representando cerca de 40% do material de partida. Na Figura 22 é mostrado um fluxograma que sistematiza os procedimentos usados na extração e fracionamento e os resultados obtidos.

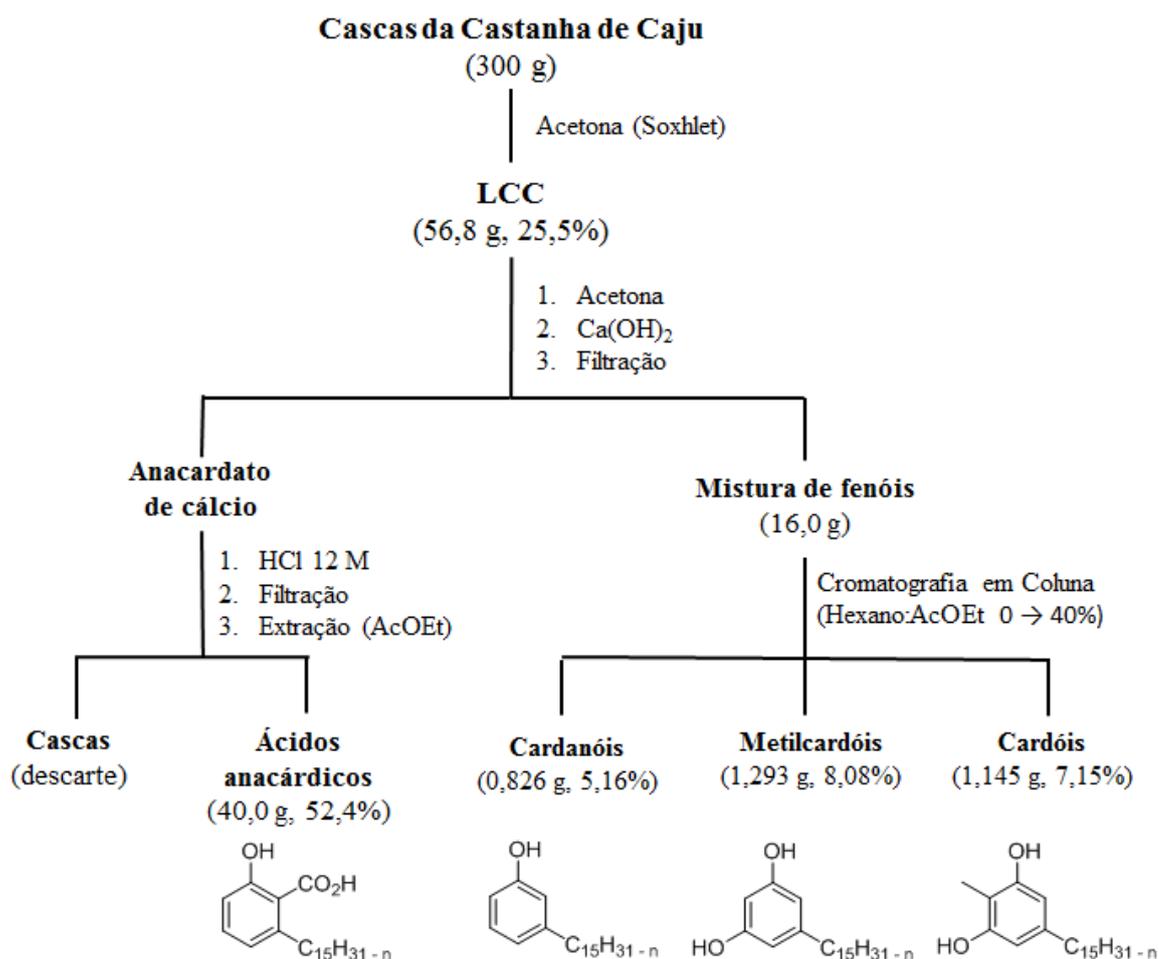


Figura 22. Fluxograma representativo da extração do LCC e fracionamento dos seus constituintes.

A confirmação das estruturas dos demais lipídeos fenólicos foi realizada por IV (págs. 101, 104 e 107) e RMN. No RMN ¹H é possível observar para os cardanóis (pág. 102), a presença de quatro hidrogênios na região comum a aromáticos, sendo um tripleto em δ 7,13 (1H), um duplete em δ 6,74 (1H), um simpleto em (incluir δ do sinal longo) e duplete de duplete parcialmente sobreposto δ 6,64 (2H); para os cardóis (pág. 105) a presença de apenas três hidrogênios nessa similar região com um duplete em 6,24 (2H) e um tripleto em δ 6,18 (1H); e para os metilcardóis (pág. 108), dois simpletos em δ 6,22 (2H) e 2,18 (3H) característicos dos dois hidrogênios aromáticos e da metila ligada ao anel, respectivamente (Figura 23).

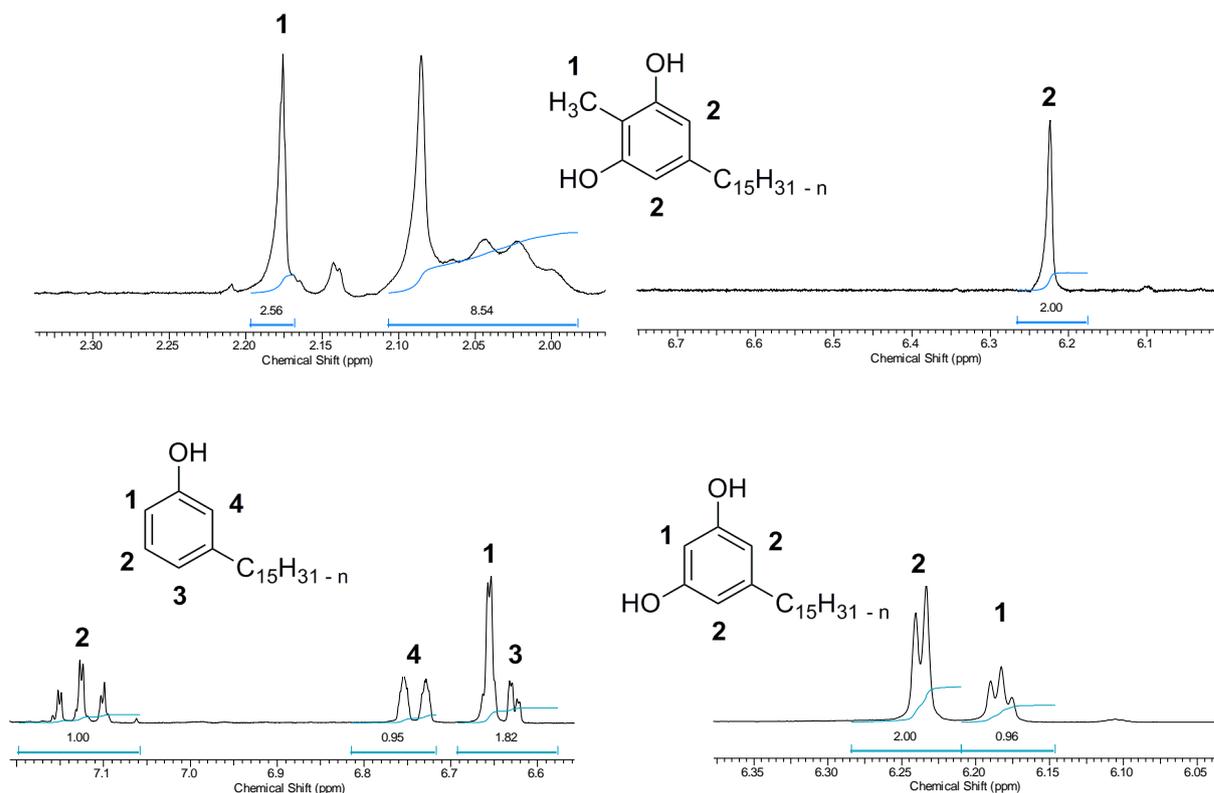


Figura 23. Comparação entre as regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H do cardanol, cardol e metilcardol.

No RMN ^{13}C é observado para os cardanóis (pág. 103) a presença de seis sinais referentes aos carbonos aromáticos em δ 112,5, 115,3, 120,9, 130,0, 144,9 e 155,5, enquanto para os cardóis (pág. 106), devido à simetria resultante da presença de uma hidroxila a mais no anel, são observados apenas quatro sinais em δ 100,2, 107,8, 146,0 e 156,8; já para os metilcardóis (pág. 109), são observados apenas três sinais em δ 107,7, 141,8 e 154,7, devido à coalescência do sinal dos carbonos metínicos do anel com o carbono aromático ligado a metila, sendo que o sinal correspondente a esta última é observado em δ 7,8 (Figura 24).

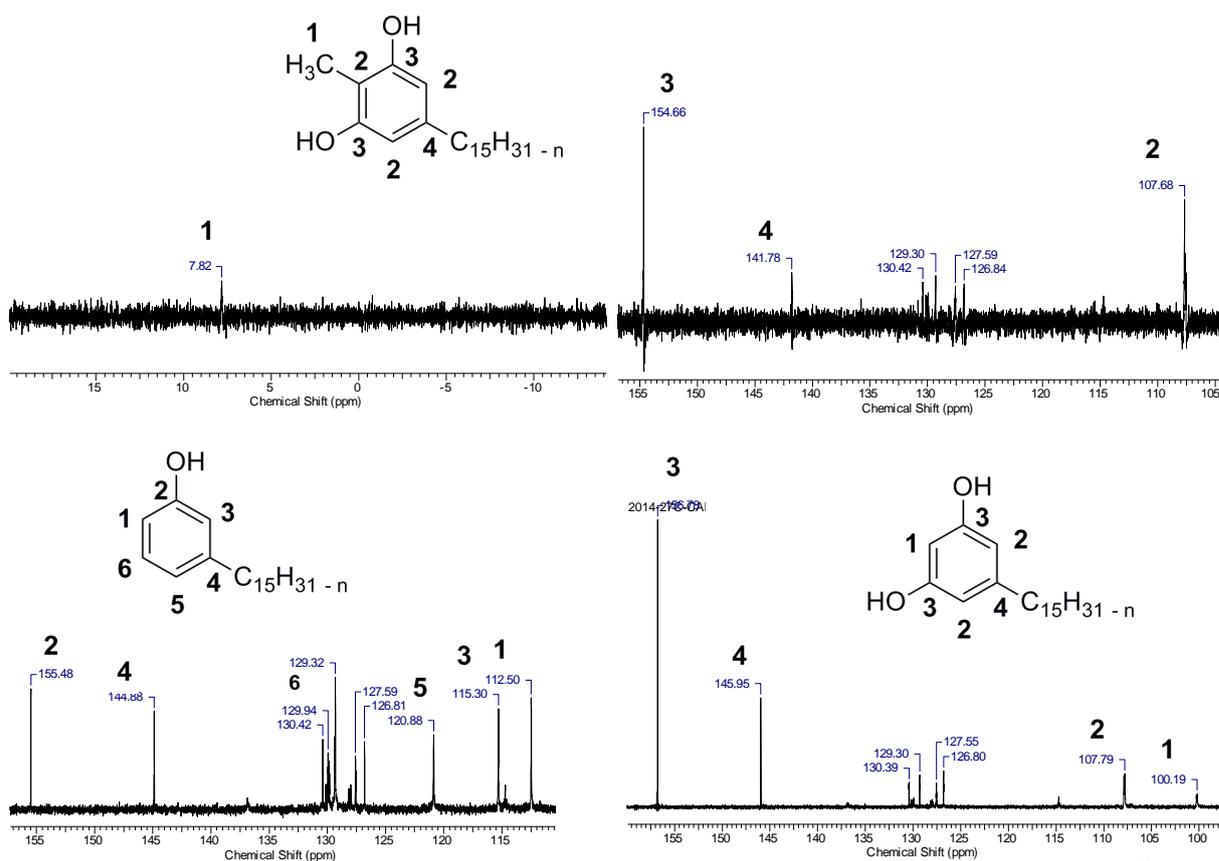
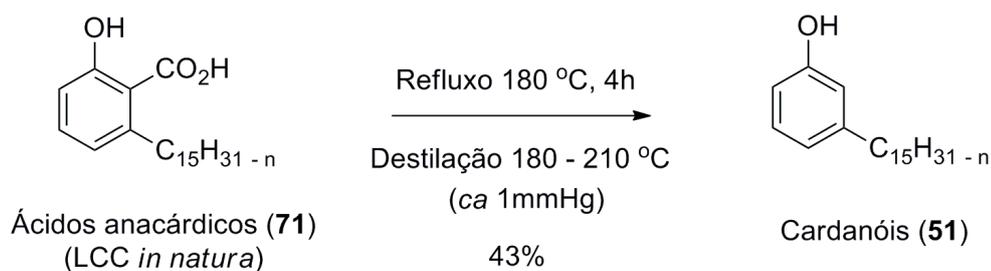


Figura 24. Comparação entre as regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^{13}C do cardanol, cardol e metilcardol.

Apesar dos valores obtidos para o cardanol estarem de acordo com a literatura (1,60 – 9,20)⁵⁰, a quantidade obtida para o procedimento acima se mostrou não muito adequada para sua utilização como matéria prima na rota sintética planejada. Assim, alternativamente, o cardanol foi obtido por descarboxilação dos ácidos anacárdicos via refluxo do LCC *in natura* a 180 °C, durante 4h, seguido de destilação a vácuo (185 – 225 °C, *ca* 1 mmHg). Por esse processo, a mistura de cardanóis foi isolada como um óleo amarelo claro com rendimento de 43% (Esquema 5).

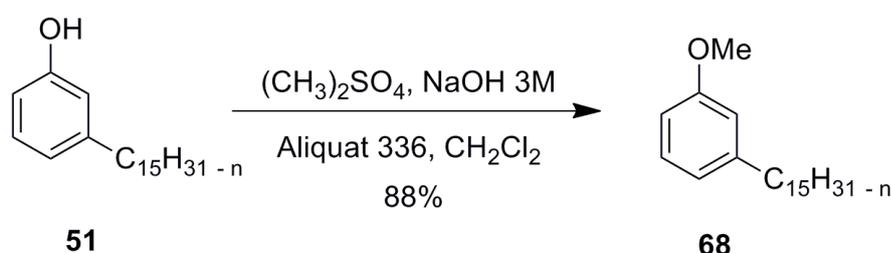
⁵⁰ (a) Tyman, J. H. P.; Tychopoulos, V.; Colenutt, B. A.; *Journal of Chromatography*. **1981**, 213, 287. (b) Sood, S. K.; Tyman, J. H. P.; Durrani, A.; Johnson, R. A.; *Lipids*. **1986**, 21, 241.



Esquema 5. Descarboxilação da mistura de ácidos anacárdicos para obtenção **51**.

3.2. Síntese dos derivados com PM1 (2-benzil-quinona)

De posse da matéria prima (mistura de cardanóis **51**), partiu-se para o estabelecimento da metodologia sintética geral para obtenção de candidatos com PM1. Em um primeiro momento, foi executada a metilação do cardanol com sulfato de dimetila, em meio básico, sob condições de catálise por transferência de fase (CTF), sistema bifásico diclorometano-água e Aliquat® 336 em quantidade catalítica (Esquema 6). Por CCD, eluída em hexano:acetato de etila (9:1), verificou-se que a reação ocorreu de forma muito rápida (30 min). A evidência preliminar da formação do produto esperado resultou do aparecimento de uma mancha com $R_f = 0,59$, maior do que a do composto de origem ($R_f = 0,30$), significando uma diminuição de polaridade devido a introdução da metila. Após elaboração usual, o produto bruto foi purificado por destilação a vácuo (185 – 225 °C, ca 1 mmHg) e a mistura de cardanóis metilados (**68**) foi obtida com 88% de rendimento, na forma de um óleo amarelado.



Esquema 6. Metilação da mistura de cardanóis por CTF.

A comprovação da formação do composto **68** foi realizada através das técnicas de caracterização estrutural (IV, RMN ^1H e ^{13}C). No espectro de IV (pág. 110) é possível observar o desaparecimento da banda larga em 3366 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H da hidroxila fenólica. O espectro de RMN ^1H (pág. 111) revela o aparecimento de um simpleto na região em δ 3,78, coerente com o perfil esperado para metila ligada ao oxigênio fenólico. Outra evidência está no espectro de RMN ^{13}C (pág. 112), onde há o aparecimento de um sinal em δ 55,1, referente ao carbono da metoxila (Figura 25). Adicionalmente, observou-se mudança no deslocamento químico dos sinais na região de aromáticos, tanto para os hidrogênios quanto para os carbonos, onde no primeiro caso, é observado que não há mais a separação em dois multipletos com $\delta = 6,74$ e $6,64$, mas apenas um multiplete com $\delta = 6,73$ e, no segundo caso, o deslocamento do sinal do carbono ligado ao oxigênio que deslocou de $\delta = 155,5$, para $\delta = 159,6$.

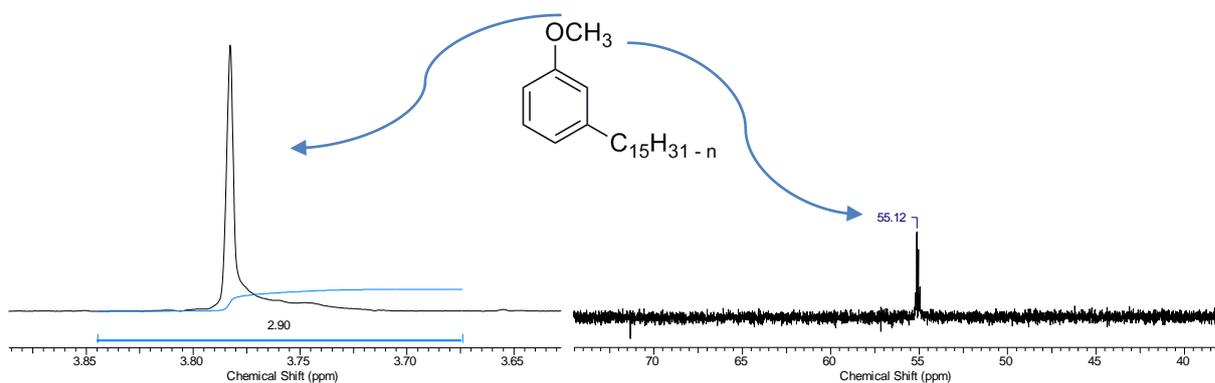
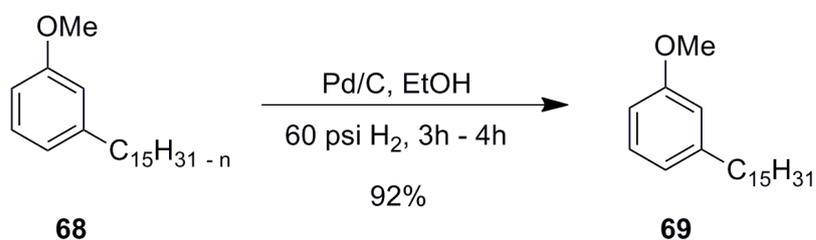


Figura 25. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de **68**.

A saturação das ligações duplas presentes na cadeia alquílica foi conseguida por meio da reação de hidrogenação catalítica. A reação foi realizada em meio etanólico usando Pd/C 10% como catalisador, conduzida à pressão de H_2 de 60 psi em hidrogenador Parr (Esquema 7). A reação foi acompanhada por CCD e, ao final de 3 h, foi observado, após revelação na vanilina sulfúrica, o aparecimento de uma mancha de R_f semelhante ao reagente, porém, com coloração azul, enquanto a mancha do reagente era rosa. O produto bruto foi filtrado em coluna de sílica-celite-

carvão ativado e purificado por destilação a vácuo (190 – 225 °C, ca 1 mmHg). Por esse procedimento, o metil cardanol saturado **69** foi obtido como um óleo levemente amarelado, com rendimento total de 92%.



Esquema 7. Saturação da cadeia alquílica por hidrogenação catalítica.

A análise dos espectros de RMN de ^1H (pág. 114) e ^{13}C (pág. 115) possibilitam a confirmação da estrutura do composto. No primeiro é possível observar o desaparecimento dos sinais entre δ 6,0 – 4,5 ppm e δ 2,72 e 2,02 ppm, referentes aos hidrogênios vinílicos e alílicos, respectivamente. No segundo, o desaparecimento dos sinais em δ 130,4, 129,8, 129,3, 128,0 e 126,8 ppm, referentes aos carbonos olefínicos (Figura 26).

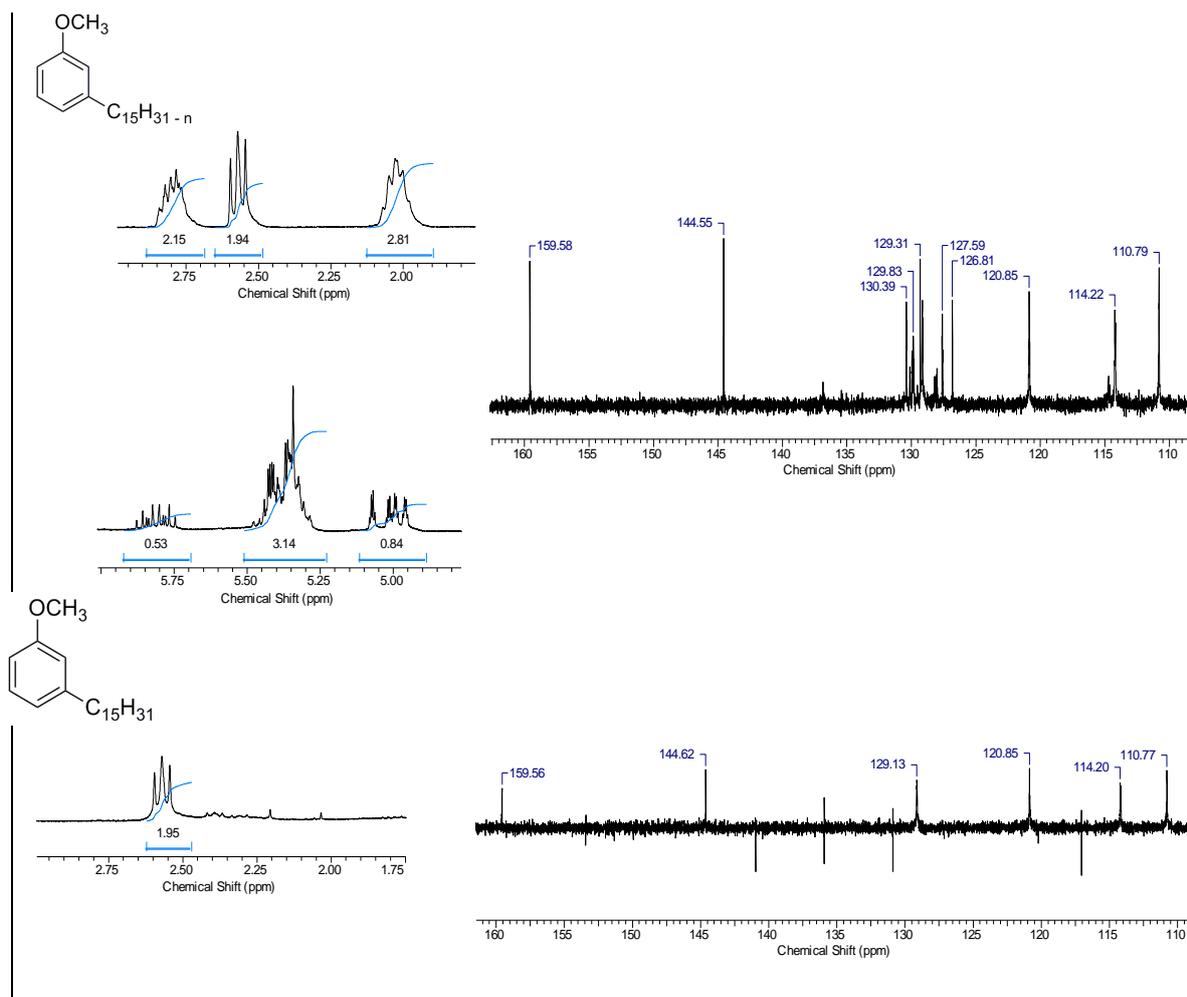
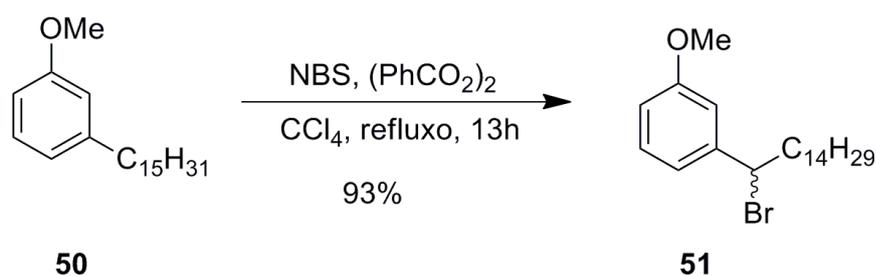


Figura 26. Comparação entre as regiões diagnósticas dos espectros de RMN ¹H e ¹³C de **68** e **69**.

Com o derivado saturado, partiu-se para a formação do intermediário chave (**52**), contendo um bom grupo de saída na posição benzílica, no caso, o bromo. A reação de bromação benzílica, via radical livre, foi feita usando a combinação NBS e peróxido de benzoíla catalítico em tetracloreto de carbono anidro, sob agitação e refluxo, em atmosfera de nitrogênio (Esquema 8). A evolução da reação foi acompanhada por CCD (hexano:AcOEt 9,5:0,5, vanilina sulfúrica), por meio da qual foi observado uma mancha marrom com $R_f = 0,55$, um pouco menor do que o do material de partida. A reação se processou durante 6h, ao final das quais o produto bruto foi isolado e purificado por cromatografia em coluna *dry flash* (silicagel, hexano PA) obtendo-se um óleo amarelado, com rendimento de 93%, caracterizado como sendo o composto **52**.



Esquema 8. Formação do intermediário **52** através da bromação benzílica.

O espectro de RMN ^1H (pág. 117) do composto **52** nos mostra, além de variação na integração, uma desblindagem do hidrogênio benzílico devido a presença do átomo de bromo, deslocando o tripleto de δ 2,57 ppm (2H) para δ = 4,91 ppm (1H) e o sinal dos hidrogênios vizinhos a posição benzílica, de δ 1,60 para δ 2,18 ppm. No espectro de RMN ^{13}C (pág. 118), também devido a desblindagem causada pelo átomo de bromo, é possível observar o deslocamento dos sinais do carbono benzílico e seu vizinho de δ 36,1 e 31,4 ppm, respectivamente, para δ 55,5 e 40,0 ppm (Figura 27).

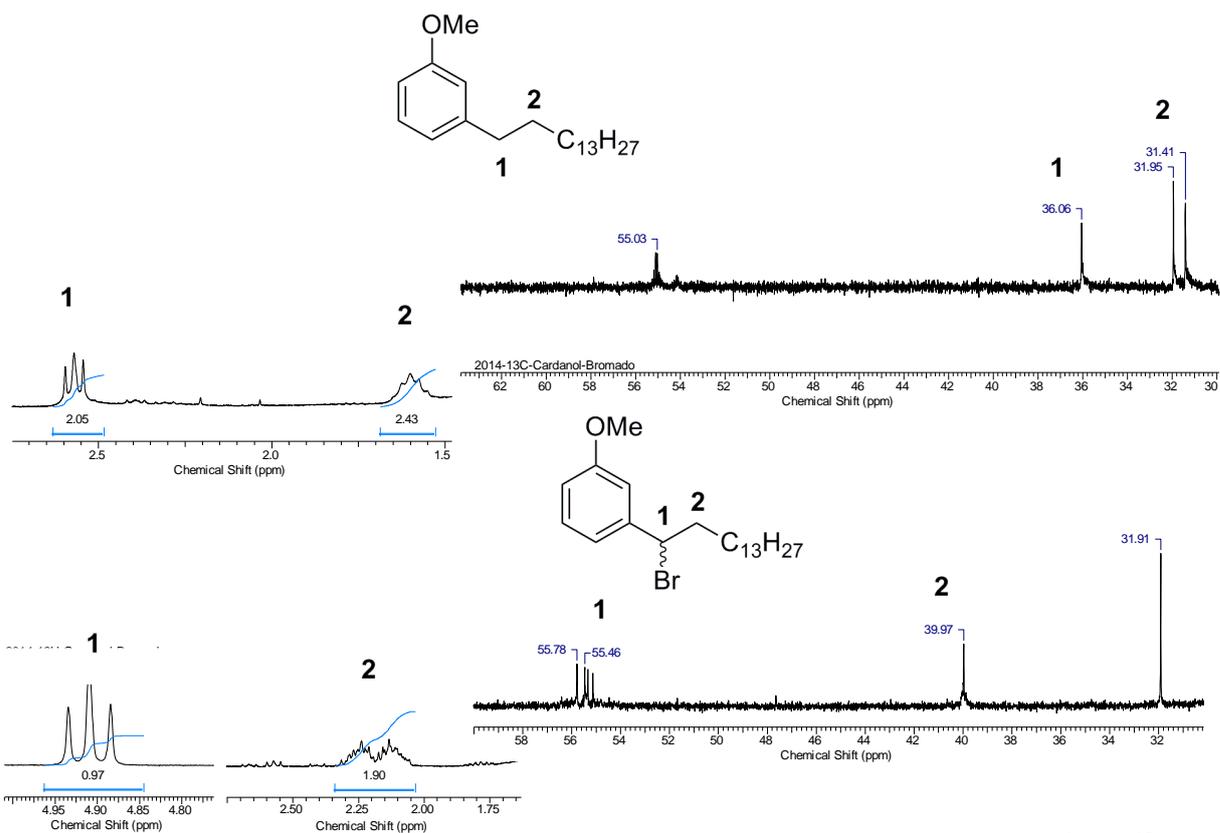


Figura 27. Comparação entre as regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de **69** e **52**.

A partir brometo benzílico (**52**) foi tentada a reação de alquilação de Friedel-Crafts com a hidroquinona (**72**), visando a formação do produto de acoplamento **54** por dois métodos diferentes (Figura 28).

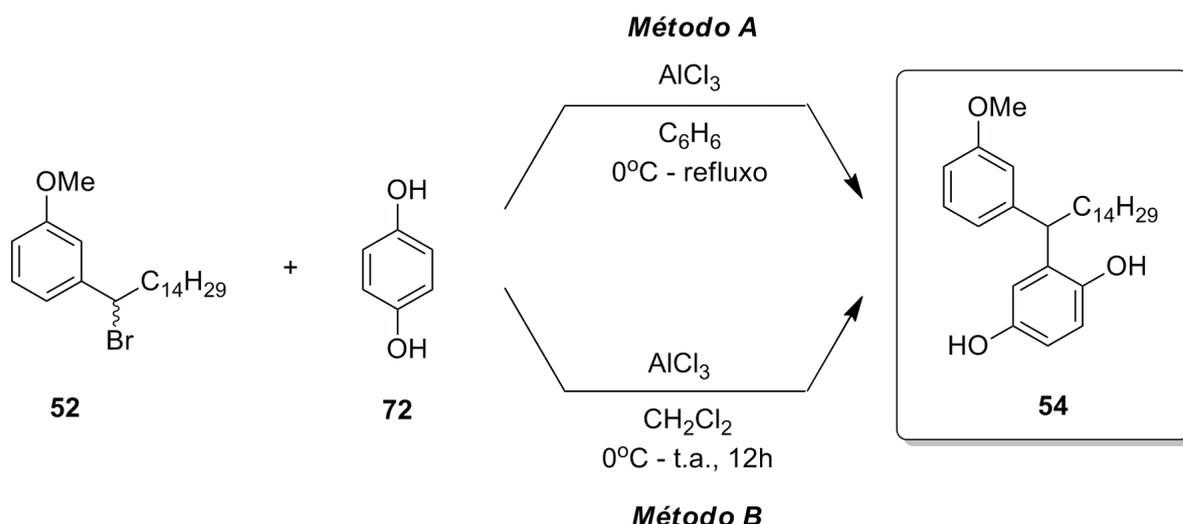


Figura 28. Metodologias testadas para o acoplamento do composto bromado com a hidroquinona (Friedel-Crafts).

Pelo método clássico de alquilação de Friedel-Crafts (Método A), o composto bromado **52** foi dissolvido em benzeno e tratado com hidroquinona, em presença de quantidade catalítica de tricloreto de alumínio, com temperatura variando de 0°C ao refluxo. A partir da condição inicial, foram feitas várias tentativas, alterando-se tempo de reação e quantidade de catalisador e da hidroquinona. Nas várias tentativas, foi observado por CCD o aparecimento de uma mancha de $R_f = 0,29$, menor do que o do brometo ($R_f = 0,58$), além do não consumo de parte considerável do brometo de partida. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica (hexano:AcOEt 9,5:0,5), obtendo-se um óleo amarelado. Um fator de retenção menor, seria condizente com a estrutura do composto esperado, pois a entrada de uma subunidade hidroquinona, com duas hidroxilas, tornaria o composto mais polar.

No entanto, os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto da reação de substituição não confirmaram tratar-se da estrutura desejada. Em ambos, não foi possível observar os sinais característicos da subunidade hidroquinona (Figuras 29 e 30). No espectro de IV (Figura 31), também não foi observado o aparecimento de uma banda com absorção acima de 3000 cm^{-1} , característica do estiramento O-H das hidroxilas da hidroquinona. Esforços estão sendo empreendidos para elucidação do produto obtido.

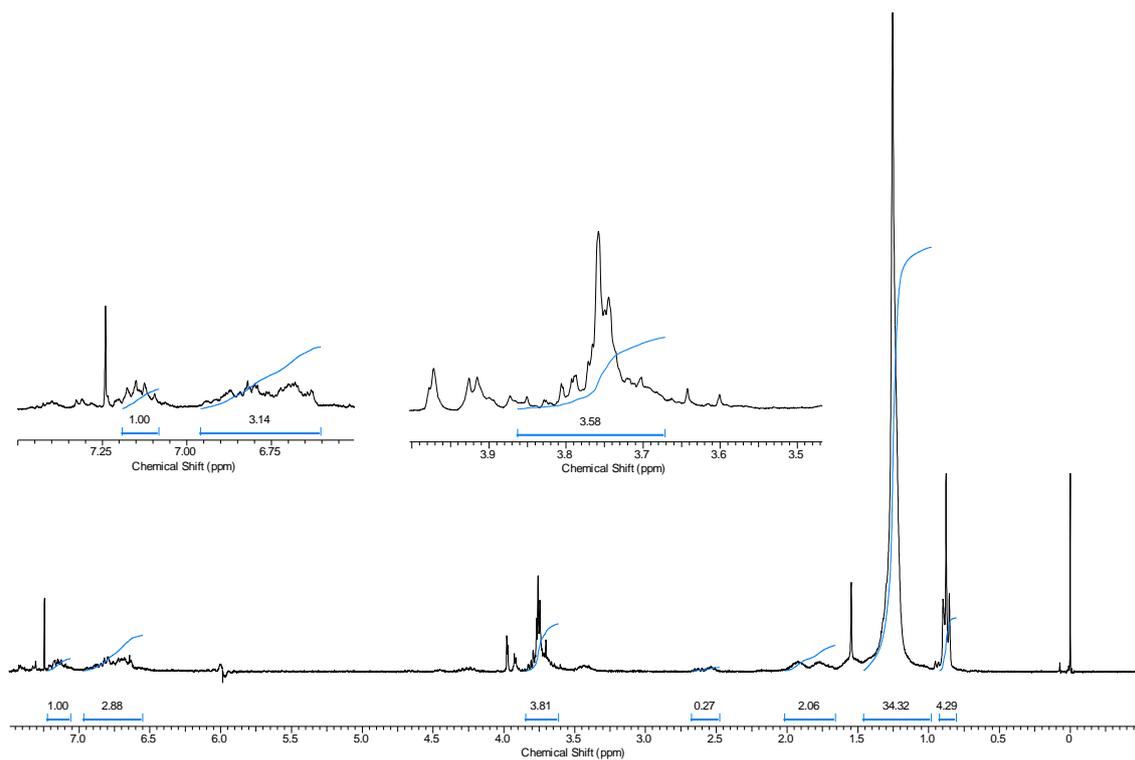


Figura 29. Espectro de RMN ^1H do produto na tentativa de alquilação pelo Método A.

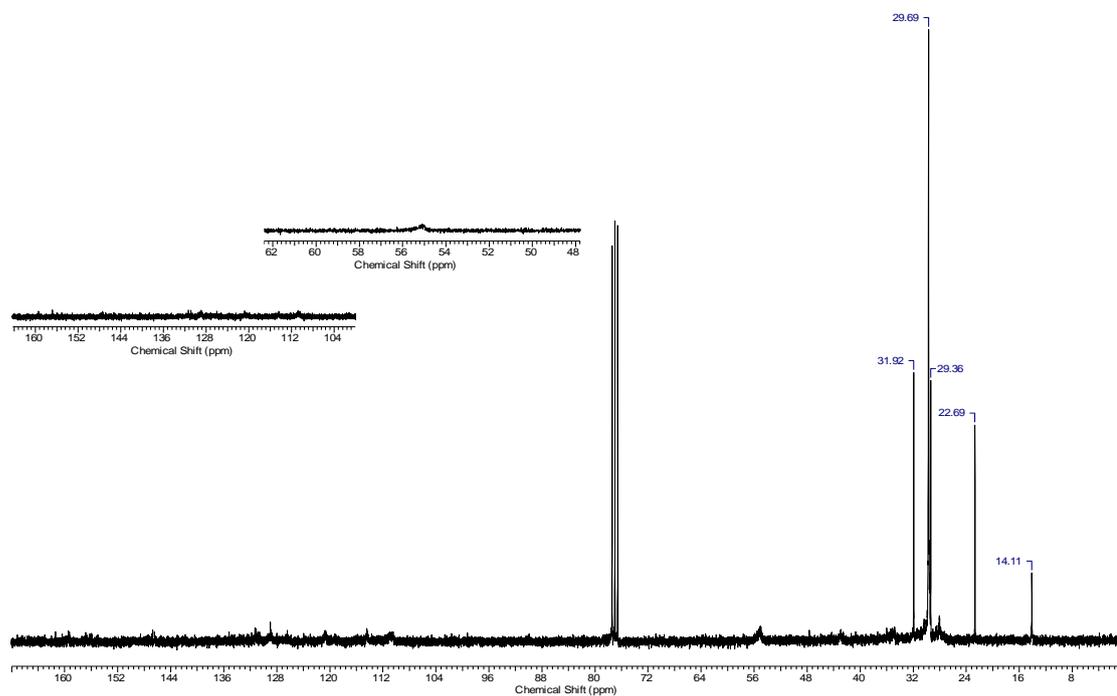


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C do produto obtido na tentativa de alquilação pelo Método A.

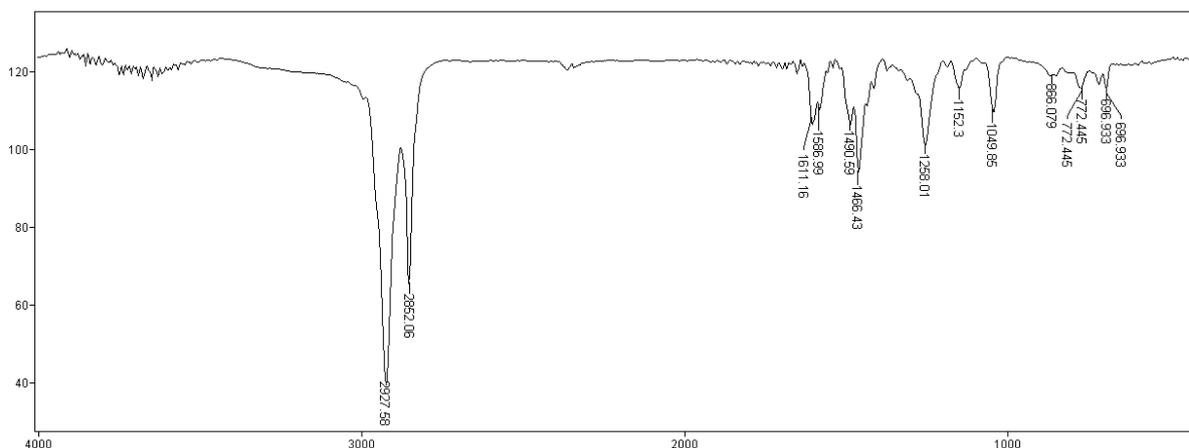


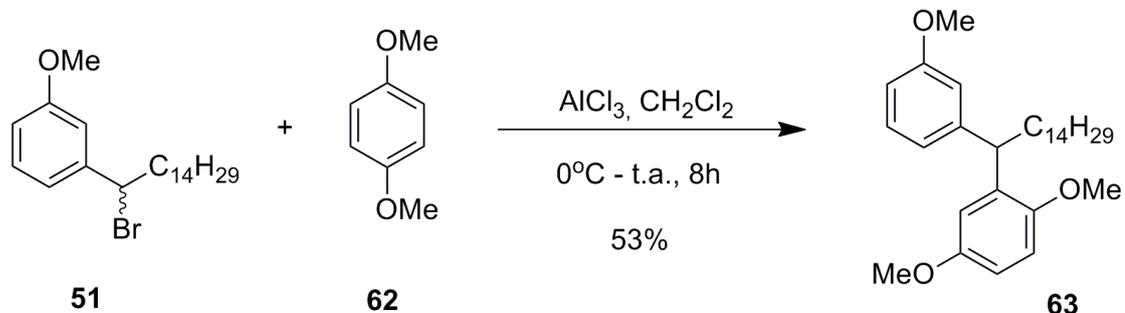
Figura 31. Espectro de IV do produto obtido na tentativa de alquilação pelo Método A.

Acreditando que a não formação do composto devia-se ao procedimento escolhido, partiu-se para o emprego da metodologia descrita por Nierengarten⁵¹ (Método B). Nessa segunda condição, o intermediário bromado **52** foi dissolvido em diclorometano e tratado com hidroquinona, em presença de quantidade catalítica de tricloreto de alumínio, com temperatura variando de 0°C à temperatura ambiente. A reação prosseguiu sob agitação, acompanhada por CCD (hexano:AcOEt 9,5:0,5) durante 12 horas. O produto, com R_f 0,30, foi purificado em coluna cromatográfica (hexano:AcOEt 9:1) e concentrado para obtenção de um óleo viscoso amarelado. De maneira semelhante ao observado com o uso do Método A, quando analisado por RMN ^1H e ^{13}C e IV, conclui-se que o composto almejado **54** não foi obtido, sendo que o produto apresentou os mesmos padrões encontrados nas Figuras 29, 30 e 31.

Paralelamente, com o intuito de obter compostos diversificados com PM1, o composto bromado **52** foi tratado com um 1,4-dimetóxi-benzeno **73**, preparado previamente por metilação em condições de CTF, semelhante as descritas para metilação do cardanol. A reação de substituição foi conduzida nas condições estabelecidas no Metodo B e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica para obtenção de um composto com $R_f = 0,32$ na forma de óleo viscoso esverdeado,

⁵¹ Holler, M.; Allenbach, N.; Sonet, J.; Nierengarten, J-F. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2576.

caracterizado como sendo o produto de substituição **74**, obtido com rendimento de 53% (Esquema 9).



Esquema 9. Reação de alquilação de Friedel-Crafts para formação do composto **74**.

No espectro de RMN ^1H (pág. 120) foi observado o deslocamento do tripleto em δ 4,91 ppm para δ 4,32 ppm, resultante da substituição do bromo pelo grupo dimetóxi-benzeno e um multipletto em δ 6,7 ppm com integração três, referente aos três hidrogênios do núcleo metoxiquinona, além de três multipletos em δ 3,77, 3,74 e 3,71 ppm com integração três para cada um, referente aos hidrogênios das três metoxilas presentes nos anéis aromáticos. No espectro de RMN ^{13}C (pág. 121) foi observado o deslocamento do sinal em δ 55,5 ppm para δ 43,2 ppm, devido a entrada do grupo dimetóxi-benzeno no carbono benzílico, os três sinais em δ 56,2, 55,5 e 55,0 ppm referentes aos carbonos das três metoxilas e ainda, o aparecimento de mais seis sinais na região aromática entre δ 160,0 e 110,0 ppm, referentes aos carbonos da subunidade dimetóxi-benzeno (Figura 32).

fluorescência⁵², provavelmente, quando a este foi inserido o cardanol (via carbono benzílico), a fluorescência foi ampliada pelo efeito de indução gerado pelo grupo alquila.



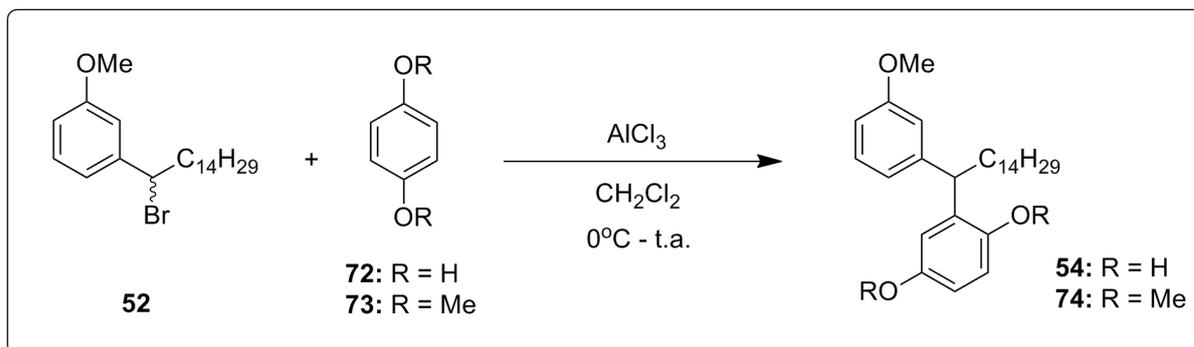
Figura 33. Fluorescência apresentada pelo composto **74**. (Fonte: arquivo pessoal)

Tendo em vista a confirmação de que a reação com a hidroquinona metilada gerou o produto da substituição esperado (**74**), ainda que com modesto rendimento, a reação foi repetida, tanto com a 1,4-dimetóxi-benzeno (**73**), quanto com a hidroquinona livre (**72**), com algumas variações nas condições experimentais objetivando melhoria de rendimento na reação para obtenção do composto **74** e possível obtenção do produto de acoplamento **54**. As variações testadas e os resultados encontram-se descritos na Tabela 4.

De acordo com a Tabela 4, a principal diferença entre as reações descritas nas entradas **1** e **2** e **3** e **4**, além da quantidade dos reagentes, foi a proporção do catalisador. Observa-se que a diminuição no tempo de reação e as alterações nos rendimentos podem não estar diretamente relacionadas ao aumento da quantidade de catalisador. Surpreendentemente, após várias tentativas, não foi possível obter o composto **54**.

⁵² (a) Pincock, A. L.; Pincock, J. A. *Can. J. Chem.* 2005, 83, 1237. (b) Carroll, F. A.; McCall, M. T.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 92, 1.

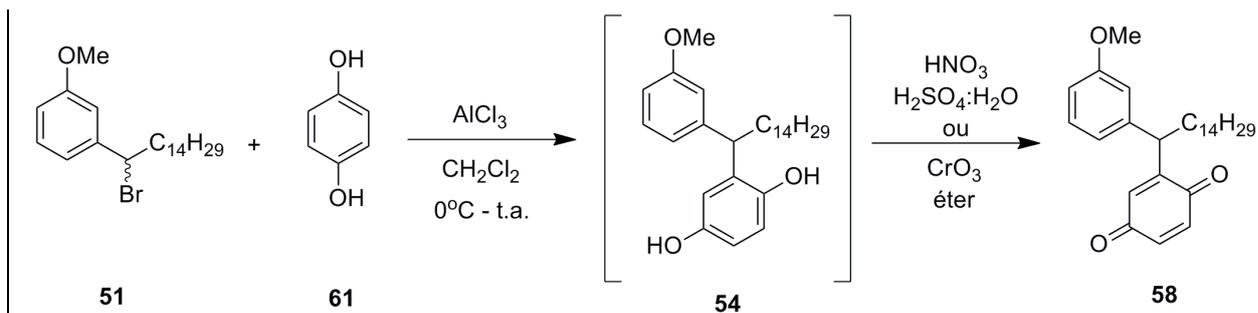
Tabela 4. Condições reacionais usadas nas reações de acoplamento com as diferentes hidroquinonas e resultados.



Entrada	52	72	73	Solvente	Nº eq.	Tempo	Produto
	Nº eq.	Nº eq.	Nº eq.	(mL)	AlCl_3	(h)	(%)
1	1	-	1,2	20	0,05	6	52,5
2	1	1,2	-	20	0,05	8	(*)
3	1	1,2	-	50	0,2	5	(*)
4	1	-	1,2	50	0,25	5	41,4

(*) Os rendimentos para **54** (R = H) não foram calculados pois não há evidências de sua formação.

Considerando que o produto da reação do brometo **52** com a hidroquinona (**72**) apresentou propriedades semelhantes ao composto **74**, suspeitamos que a hidroquinona pudesse ter sido incorporada ao reagente de partida e que presença dos grupos hidróxi estariam dificultando a caracterização espectroscópica. Assim, como um dos esforços para a elucidação estrutural de **54**, foi tentada a oxidação destes visando a produção do composto **58** (Esquema 10). Para tanto, foram testadas duas metodologias clássicas para oxidação de hidroquinonas: (1) tratamento com ácido nítrico em água:tetrahidrofurano a 0°C e (2) tratamento com reagente de Jones em éter, à temperatura ambiente.



Esquema 10. Tentativa de obtenção da quinona **58** via oxidação da hidroquinona **54**.

Na primeira tentativa, foi observado por CCD (hexano:AcOEt 9,5:0,5), após 20 minutos, o aparecimento de uma mancha com fator de retenção semelhante à matéria prima, porém, de coloração rosa, quando revelado em vanilina sulfúrica. A reação com o reagente de Jones foi mantida sob agitação a temperatura ambiente e após 5 horas, foi observado por CCD (hexano:AcOEt 9,5:0,5) o aparecimento de uma mancha com o mesmo fator de retenção da composto original, porém, sem apresentar a fluorescência característica deste utilizando o mesmo revelador. Devido a essas mudanças no padrão da placa de CCD, criou-se a expectativa quanto à formação do produto esperado **58**, o que não foi confirmado pelas análises espectroscópicas (Figuras 34, 35 e 36).

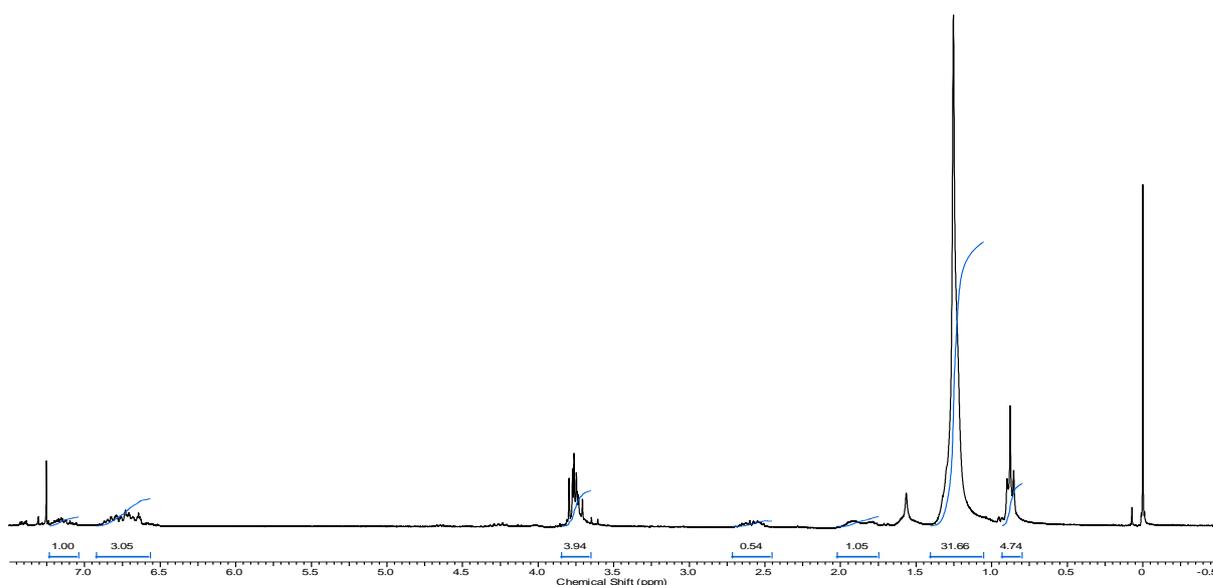


Figura 34. Espectro de RMN ^1H do produto obtido na tentativa de oxidação do produto desconhecido.

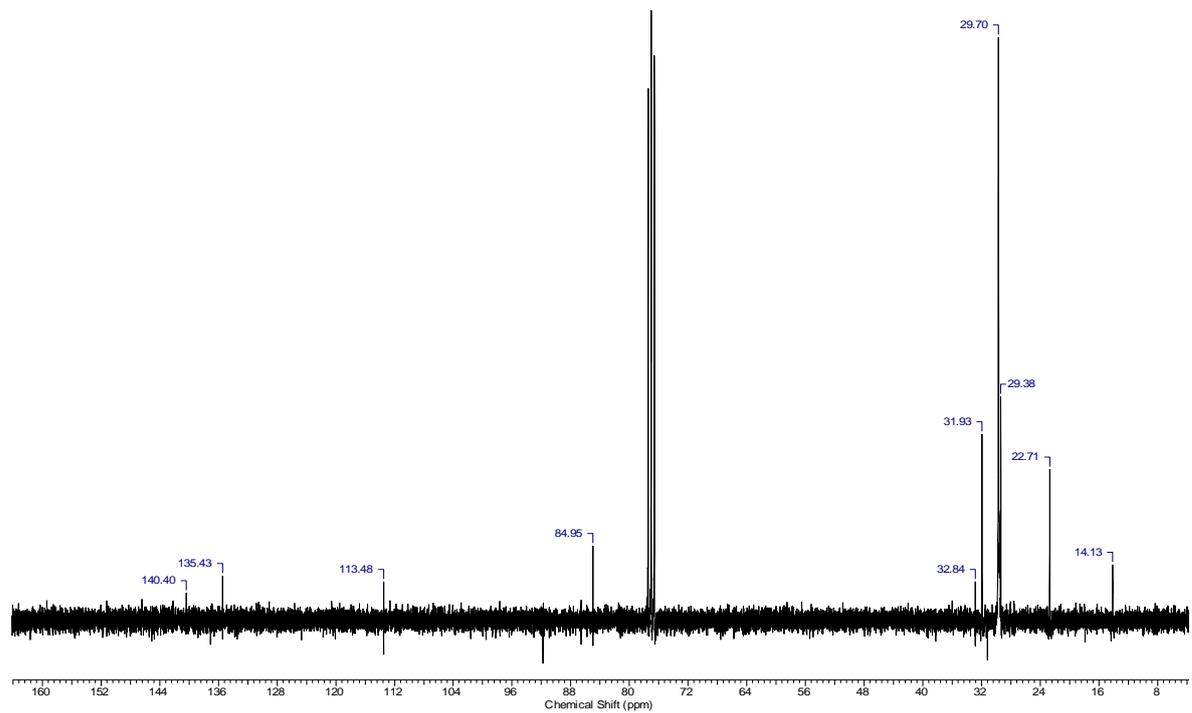


Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C do produto obtido na tentativa de oxidação do produto desconhecido.

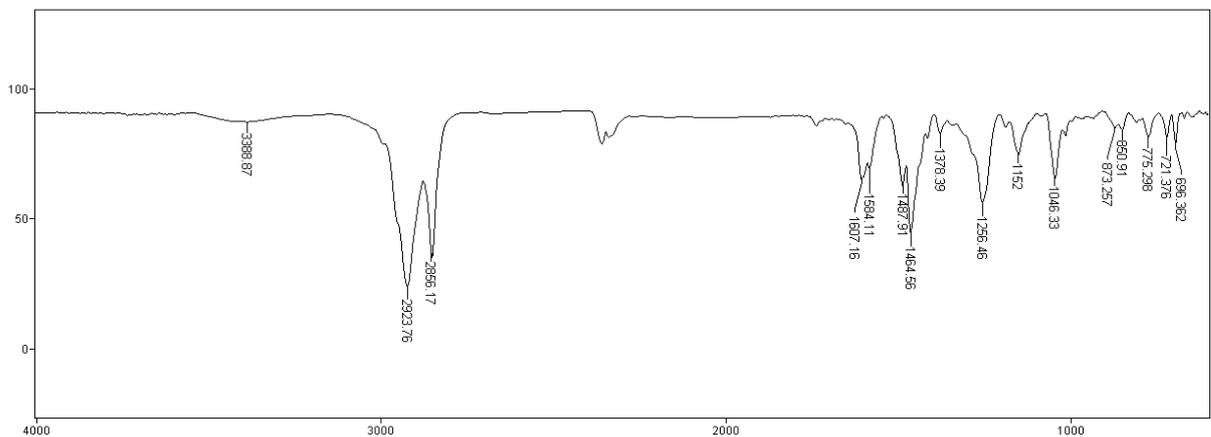
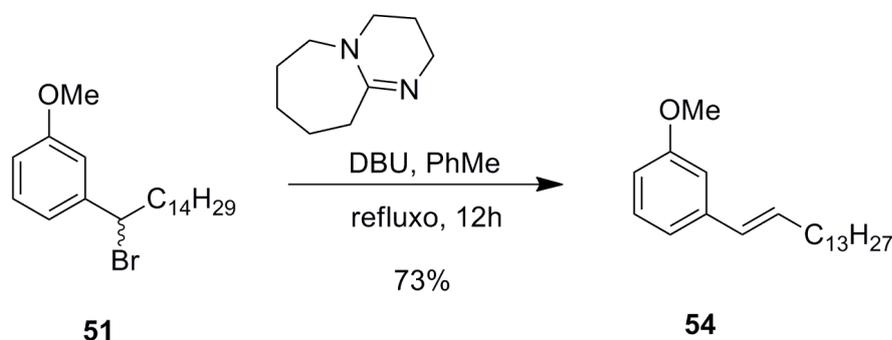


Figura 36. Espectro de IV do produto obtido na tentativa de oxidação do produto desconhecido.

Devido ao limitado tempo para prosseguir o estudo, optamos por suspendê-lo temporariamente e investir no estudo visando à síntese dos derivados 4-fenil-1,3-dioxolanos com PM2.

3.3. Síntese dos derivados com PM2 (4-fenil-1,3-dioxolanos)

Partindo do intermediário bromado **51** foram iniciados os estudos para a síntese dos derivados 4-fenil-1,3-dioxolanos com PM2. O primeiro passo da sequência sintética planejada, envolveu a formação do alceno conjugado **54** através de uma reação de eliminação com DBU (uma base forte), em refluxo de tolueno (Esquema 11). Após a elaboração usual e purificação por coluna *dry-flash*, foi obtido um óleo transparente caracterizado como sendo o composto desejado **59**, com rendimento de 73%.



Esquema 11. Preparação do alceno **62** via eliminação.

Por RMN ^1H (pág. 123) foi observado o desaparecimento do tripleto em δ 4,91 ppm referente ao hidrogênio benzílico desblindado pelo átomo de bromo e o aparecimento de um duplete em δ 6,34 referente ao hidrogênio do carbono ligado ao anel aromático formada com $J = 15,8$ Hz e de um duplete de tripleto em δ 6,2 ppm referente ao outro hidrogênio da dupla com $J = 15,7$ Hz e um J menor igual a 6,6 Hz. A natureza desse segundo sinal é justificada pela conformação *trans* da dupla

ligação (esperada em face do mecanismo de eliminação bimolecular), fazendo com que a constante de acoplamento entre esse hidrogênio e o outro hidrogênio vinílico seja maior do que a constante desse hidrogênio com os hidrogênios do metileno ligado a si, caracterizando, portanto, um duplete de tripleto (Figura 38). No RMN ^{13}C (pág. 124) é possível observar também o desaparecimento do sinal com δ em 55,8 referente ao carbono vinílico ligado ao anel aromático e o aparecimento dos sinais com δ em 131,6 e 129,4 referentes aos carbonos da dupla ligação (Figura 37).

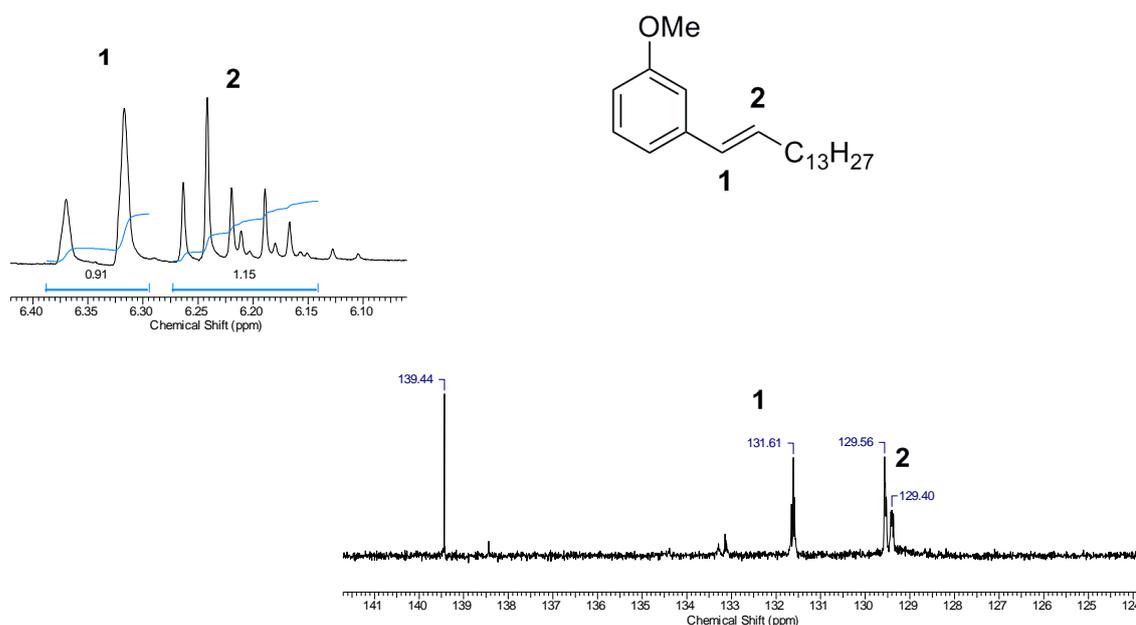


Figura 37. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de **62**.

Para a formação enantioselectiva de diois vicinal *cis*, necessário à rota sintética planejada para os 4-fenil-1,3-dioxolanos, foi selecionada a reação de di-hidroxilação assimétrica de Sharpless que é uma versão assimétrica promovida por tetróxido de ósmio.⁵³ A reação de dihidroxilação de Sharpless utiliza misturas comercialmente disponíveis, conhecidas como “AD-mix”, formadas por osmiato de potássio (fonte não-volátil de tetróxido de ósmio), ferrocianeto de potássio (reoxidante do catalisador) e um ligante quiral: o aduto ftalazina-diidroquinina (no caso da AD-mix

⁵³ Dai, Q.; Xie, X.; Xu, S.; Ma, D.; Tang, S.; She, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2302.

α), ou o aduto ftalazina-dihidroquinidina na AD-mix β (Figura 38)⁵⁴. Carbonato de potássio ou metilsulfonamida são usados como aditivos, pois aceleram a reação de hidrólise do osmiato. Todos os reagentes utilizados são sólidos e tanto o osmiato quanto ligante quiral são usados em quantidades catalíticas e meio contém solvente orgânico e água.

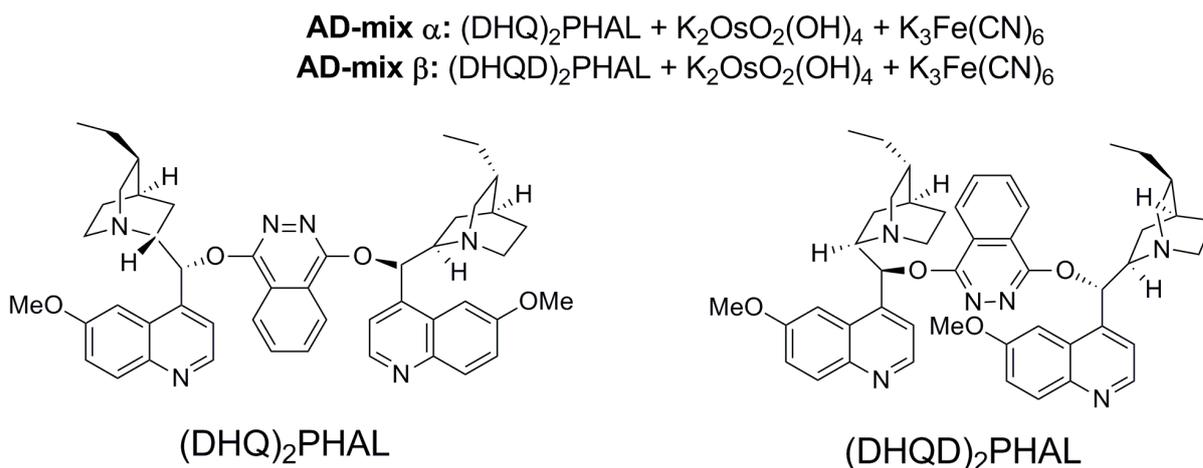
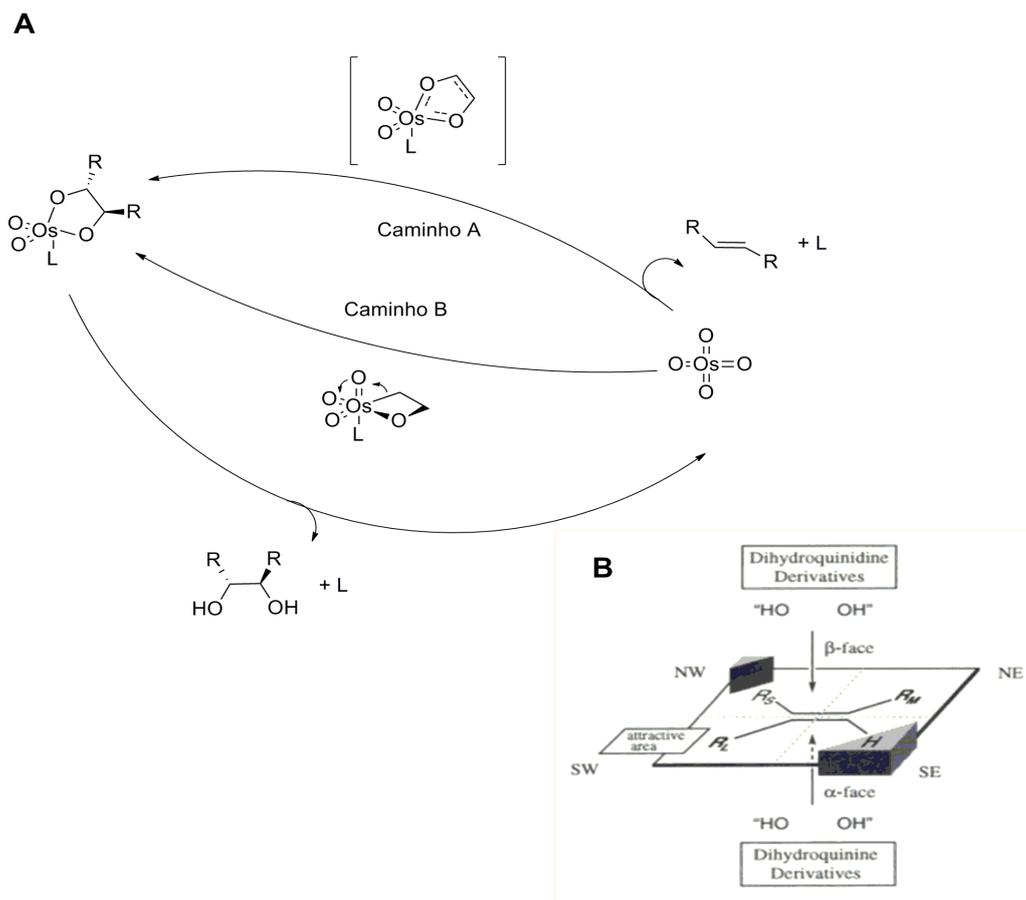


Figura 38. Composição da AD-mix α e β e estrutura dos ligantes quirais.

A reação é extremamente fácil de conduzir, a configuração absoluta do diol é previsível e os rendimentos são excelentes, inclusive em termos de excesso enantiomérico. Do ponto de vista do mecanismo, a osmiação ocorre na fase orgânica, onde éster monoglicolado de osmium (VI) sofre hidrólise, liberando diol e o ligante para a camada orgânica e Os(VI) para a fase aquosa onde ocorre a reoxidação. A etapa de indução assimétrica ainda controversa e dois caminhos são propostos: um envolvendo uma cicloadição [2+2], com posterior expansão do metalacido, e o outro via cicloadição [3+2] concertada (Figura 39a). A hipótese de que os dois mecanismos operem em conjunto tem sido aventada. A seletividade enantiofacial da reação resulta do advento das barreiras estéreas e configuração do produto pode ser prevista de acordo com o modelo minemônico (Figura 39b).

⁵⁴ Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K. B.; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

Considerando que neste o quadrante nordeste (NW) da olefina se encontra relativamente mais livre (substituinte de pequeno), o quadrante sudeste (SW) torna-se uma área especialmente atraente para acomodar substituintes aromáticos ou, na ausência destes, grupos alifáticos volumosos. Uma olefina posicionada de acordo com estas restrições será atacada na face superior (i.e., β -face), no caso de derivados de ligantes dihidroquinidina (DHQD), ou da face inferior (ou seja, α -face), no caso de ligantes dihidroquinina (DHQ)^{54, 55}.

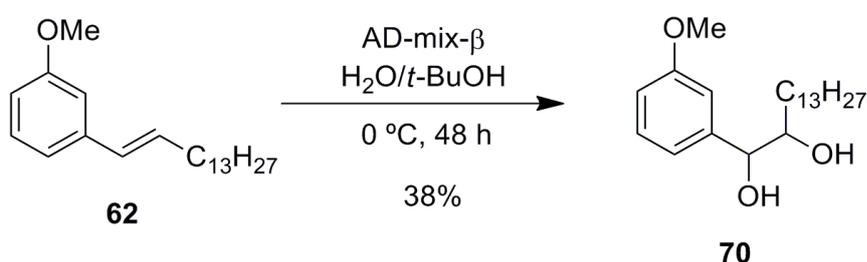


Legenda: L = Ligante quiral; R = substituintes do alceno; NW = quadrante nordeste; SW quadrante sudeste; NE = quadrante noroeste; SE quadrante sudoeste; R_S (pequeno); R_L (grande) e R_M (moderado).

Figura 39. (A) Ciclo catalítico da hidroxilação com AD-mix. (B) Racionalização minemônica da seletividade enantiofacial (canto inferior) (Reproduzida de Kolb *et. al.*)⁵⁴.

⁵⁵ (a) Hentges, S. G., Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263-4265. (b) Jacobsen, E. N., Marko, I., Mungall, W. S., Schroeder, G., Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.

A reação do alceno **62** foi conduzida com AD-mix β (ligante (DHQD)₂PHAL) em uma solução 1:1 de *t*-BuOH/H₂O, sob agitação em banho de gelo (Esquema 12). O acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 7:3) revelou o aparecimento de uma mancha rosa em vanilina sulfúrica de $R_f = 0,42$, bem menor em relação ao material de partida ($R_f = 0,82$), o que pode ser explicado pela aumento de polaridade resultante da introdução de dois grupos hidroxilas. Após elaboração usual, o material obtido foi purificado por cromatografia em coluna para gerar um óleo turvo com rendimento de 38% que foi caracterizado como sendo o diol almejado (**70**).



Esquema 12. Formação do diol **70** via dihidroxilação de Sharpless.

No espectro de IV (pág. 125) foi possível observar o aparecimento da banda larga em em torno de 3400 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação O-H das hidroxilas. No entanto, por RMN ¹H (pág. 126), foi observado o aparecimento de um duplete em δ 4,4 ppm e um tripleto de duplete em δ 3,67 ppm referentes aos hidrogênios dos carbonos ligados as hidroxilas, sendo o hidrogênio benzílico o mais desblindado. Esses padrões são observados, pois o hidrogênio benzílico acopla com somente um hidrogênio ligado ao carbono vizinho com hidroxila e sofre a influência do campo magnético do anel aromático. Já o seu vizinho, acopla com os dois hidrogênios do metileno com $J = 7,0$ Hz e *cis* com o hidrogênio benzílico, $J = 4,2$ Hz. Estas constantes de acoplamento podem ser explicadas pela conformação *gauche* adotada pela estrutura do diol, na qual as hidroxilas ficam o mais próximo assumindo um ângulo de 45°, garantindo estabilidade devido as ligações de hidrogênio formadas entre elas e de forma semelhante, tal conformação faz com que os hidrogênios benzílico e seu vizinho, fiquem separados com mesma angulação,

proporcionando uma constante de acoplamento entre eles com valor similar a uma ligação *cis* com *J* aproximado entre 4,0 e 5,0 Hz (Figura 40). Adicionalmente, foi observado o desaparecimento do multiplete em δ 6,24 ppm referente aos hidrogênios da ligação dupla. No RMN ^{13}C (pág. 127) verifica-se o aparecimento de dois sinais com δ 77,8 e 75,9 ppm referentes aos carbonos ligados as hidroxilas, caracterizando o composto desejado, representado neste trabalho sem definição a estereoquímica dos centros assimétricos porque ainda não foi realizado qualquer outro tratamento empírico relativo a configuração absoluta destes.

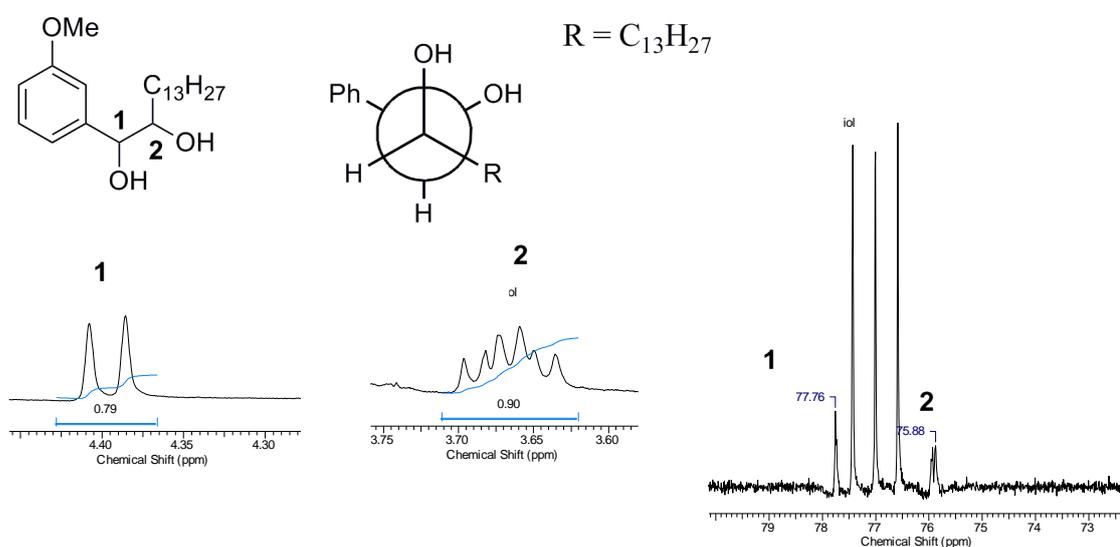
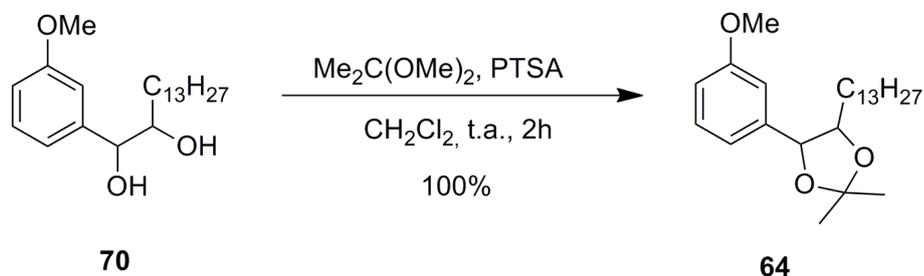


Figura 40. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C e Projeção de Newman que explica as multiplicidades de **70**.

Para obtenção do dimetil-dioxolano **64**, o diol **70** foi tratado com o 2,2-dimetóxiopropano na presença do ácido *p*-toluenosulfônico como catalisador, em diclorometano e a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD (hexano:AcOEt 7:3) e, ao final de 2h, verificou-se o total desaparecimento da mancha do material de partida e o aparecimento de uma mancha de $R_f = 0,72$, bem maior do que do reagente ($R_f = 0,32$), devido a proteção do grupos hidróxi. Após elaboração da reação e purificação do produto, foi obtido um óleo de coloração

amarelada com rendimento quantitativo que foi caracterizado como o composto **64** desejado (Esquema 13).



Esquema 13. Preparação do dimetil-dioxolano **64**.

Empregando-se espectroscopia na faixa do IV foi possível observar o desaparecimento da banda larga referente a hidroxila em 3422 cm^{-1} (pág. 128). Por RMN ^1H (pág. 129), observou-se o aparecimento de dois simpletos com δ 1,55 e 1,5 ppm, ambos com integração de três hidrogênios, referentes as duas metilas provenientes do 2,2-dimetóxiopropano (Figura 40). No RMN ^{13}C (pág. 130), verificou-se o deslocamento dos sinais em δ 108,6 e 83,2 ppm referentes aos carbonos mais desblindados ligados diretamente aos oxigênios do dioxolano e, também, o aparecimento de dois sinais em δ 27,4 e 27,0 ppm, referentes as duas metilas introduzidas (Figura 41).

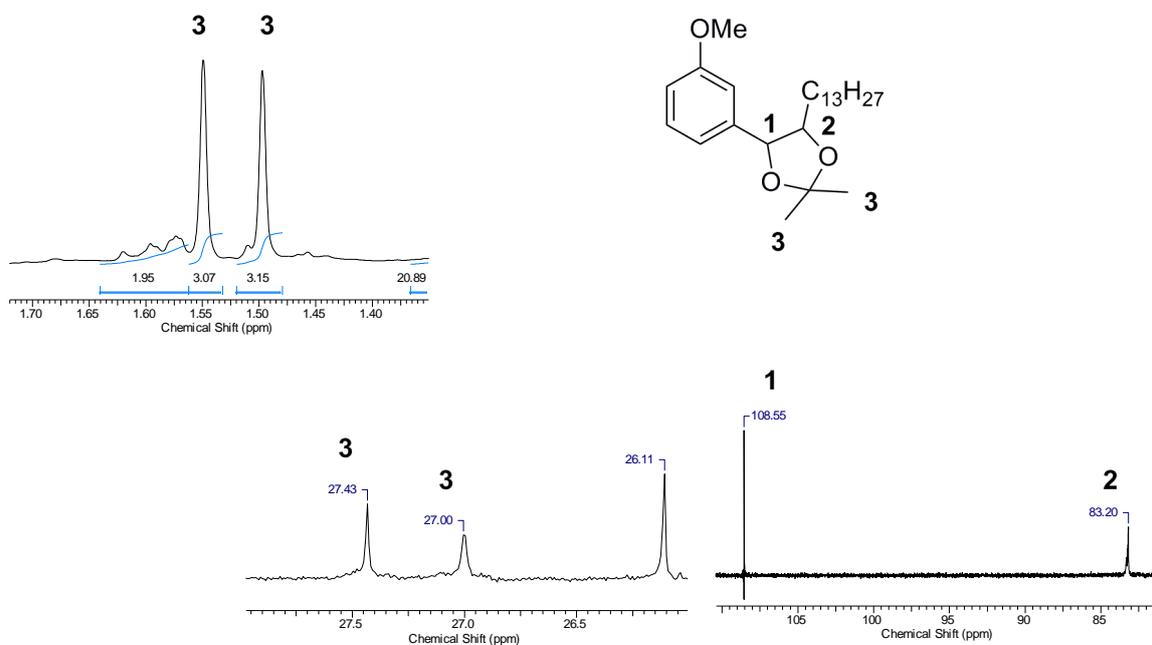
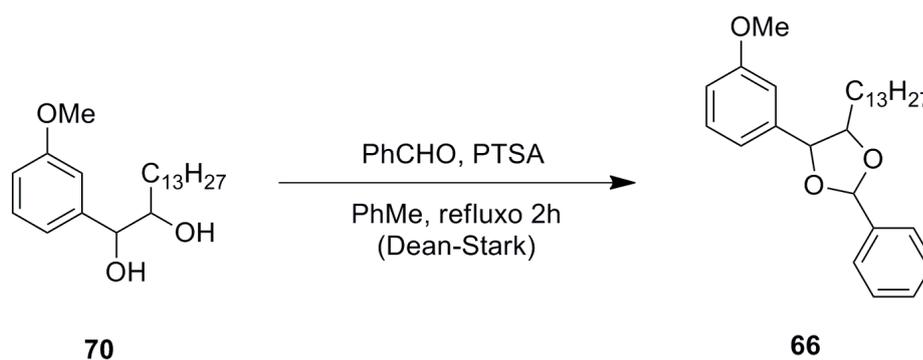


Figura 41. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de **64**.

De modo semelhante, o diol **70** foi tratado com com benzaldeído, em presença de ácido *p*-toluenosulfônico, sob condições de destilação azeotrópica (Dean-Stark), na tentativa de obtenção do fenildioxolano **66** (Esquema 14). Após 2 horas, verificou-se por CCD o aparecimento de uma mancha com R_f bem maior do que o do material de partida ($R_f = 0,75$), condizente com o esperado devido a proteção das hidroxilas, o que tornaria a molécula menos polar. Depois de isolado, o produto foi purificado obtendo-se um óleo avermelhado.



Esquema 14. Tentativa de obtenção do fenildioxolano **66**.

No entanto, os espectros de IV, RMN de ^1H e ^{13}C do produto da reação não foram suficientes para confirmar a obtenção do fenildioxolano **66**. No espectro de IV (Figura 42), foi observado o desaparecimento da banda em 3422 cm^{-1} , referente às hidroxilas, mostrando a possível formação do composto. O pico em 1707 cm^{-1} , característico de deformação axial da ligação $\text{C}=\text{O}$ de carbonila de aldeído, deve-se, provavelmente, uma quantidade residual do benzaldeído ainda presente na amostra.

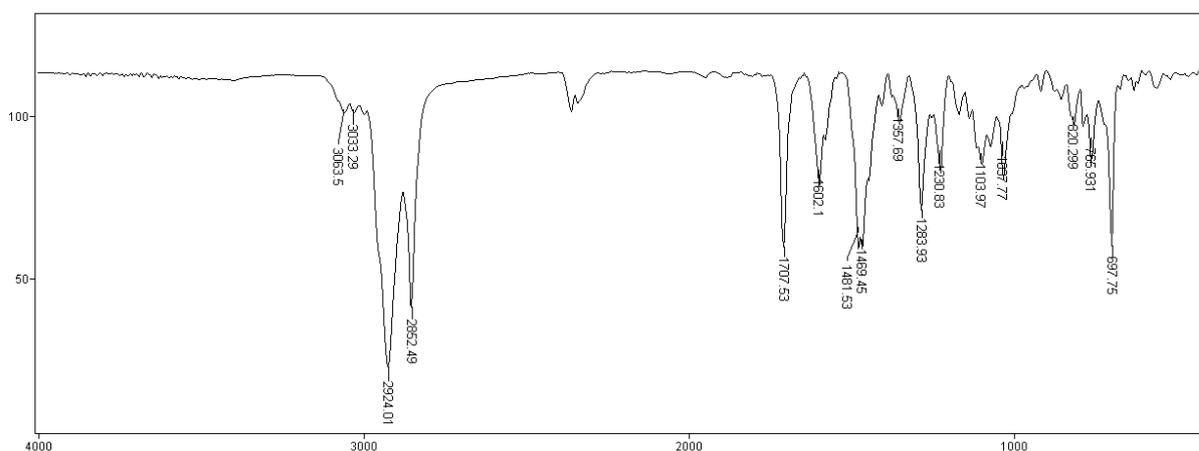


Figura 42. Espectro de IV do produto obtido na tentativa de formação do composto **66**.

Apesar do desaparecimento da banda de deformação axial da ligação $\text{O}-\text{H}$ no espectro de IV, os espectros de RMN ^1H e ^{13}C , não apresentam informações seguras quanto à formação do fenildioxolano **66** (Figura 43 e 44). No RMN ^1H é possível observar na região de aromático, entre δ 7,7 e 7,0 ppm, o aparecimento de quatro sinais que somando as integrais, dão um total de 9H, o que é esperado pela inserção de um grupo fenil, porém, há dúvidas sobre a origem desses 5 novos hidrogênios, pois foi percebido no espectro de IV um pico característico de aldeído, então os mesmos poderiam ser provenientes do reagente. O restante do espectro poderia fornecer informação complementares, porém, não foram observados o sinal referente ao hidrogênio benzílico (esperado como um duplete com integral de 1H) e do hidrogênio vizinho (esperado como um quarteto aparente com integral de 1H), além do sinal dos hidrogênios da metoxila em torno de δ 3,84. Nesta região, foram

observados vários sinais com integral de 2H e não de 3H, como era esperado. Adicionalmente, no RMN ^{13}C é observado uma quantidade elevada de sinais que podem estar mascarando alguns sinais importantes da estrutura do produto esperado, como por exemplo, os do carbono benzílico e seu vizinho e do carbono C2 do 1,3-dioxolano que se liga ao grupo fenila), impedindo conclusões inequívocas sobre a formação do fenildioxolano **66**. Esforços ainda estão sendo empreendidos para elucidação do produto obtido.

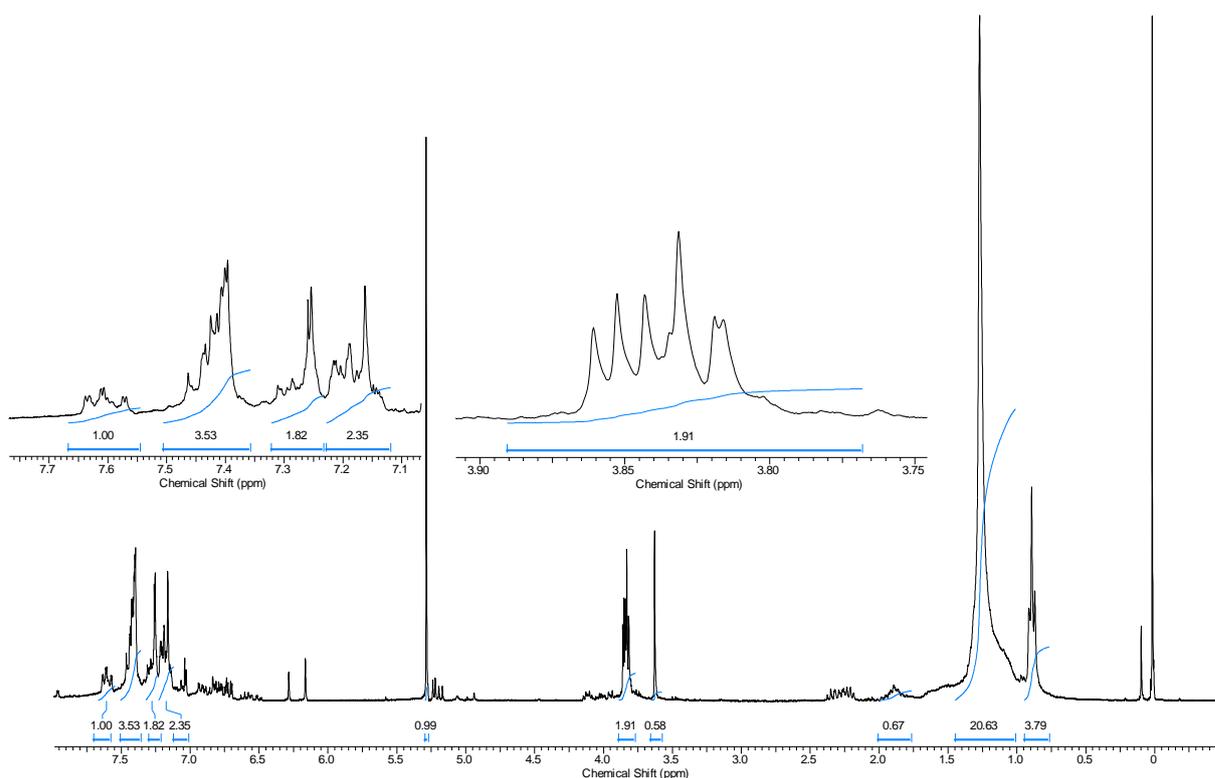


Figura 43. Espectro de RMN ^1H do produto obtido na tentativa de formação do composto **66**.

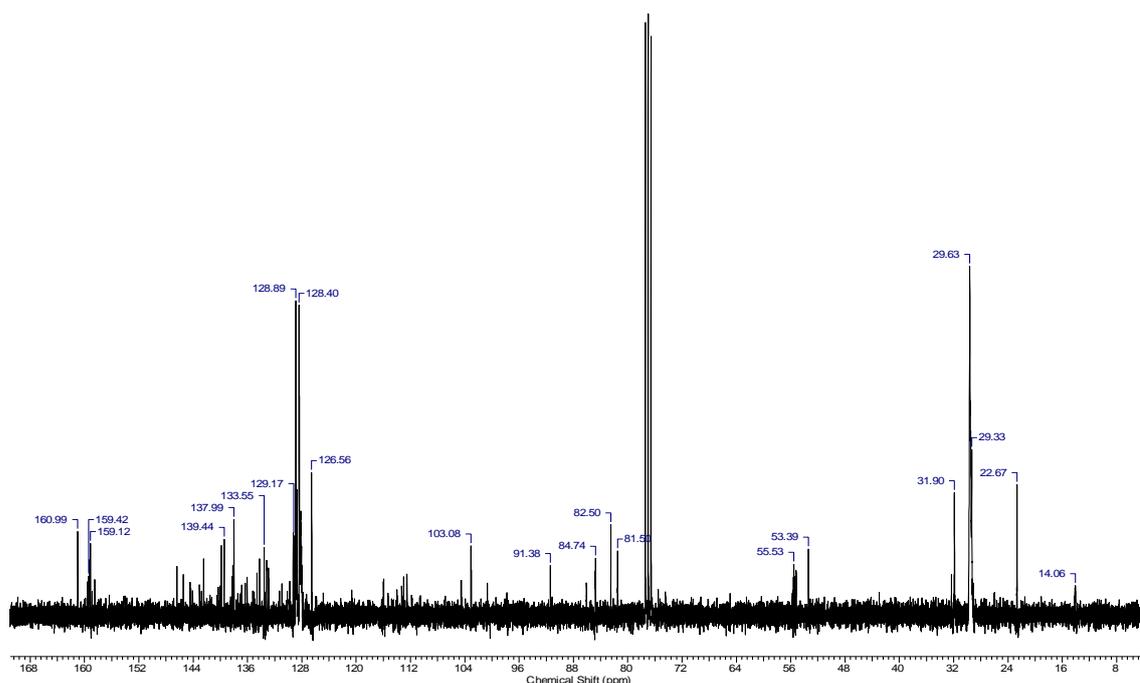


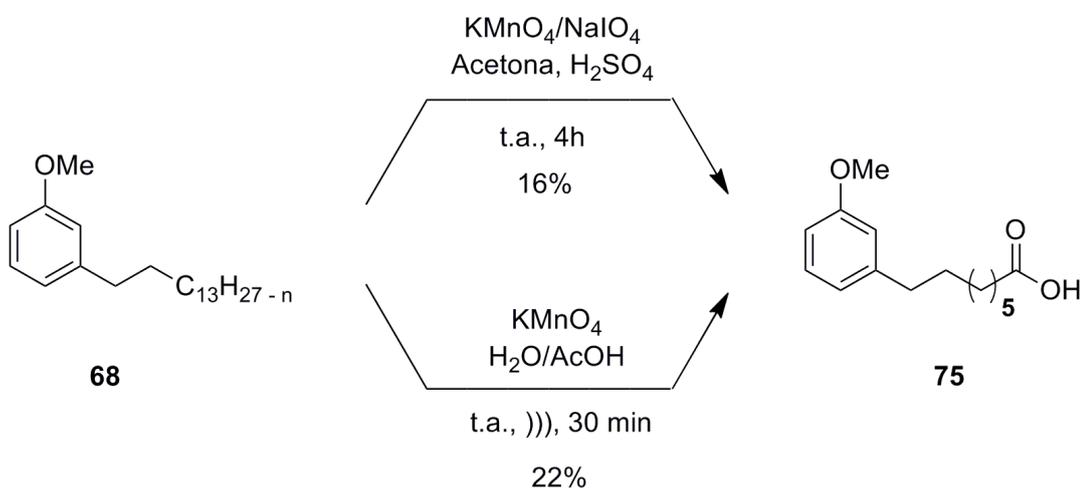
Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C do produto obtido na tentativa de formação do composto **66**.

Após o desenvolvimento de metodologias para obtenção geral de compostos saturados com PM1 e PM2 e obtenção de um dos membros de cada uma das classes, partimos então, para o estudo visando a obtenção de compostos com a cadeia alquílica reduzida a C8 funcionalizado com o grupo ácido, ou seja, derivados ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos.

3.4 – Estudos visando a síntese dos derivados ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos

Visando a síntese dos derivados ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos planejados como potenciais candidatos a antagonistas de receptores $\text{TXA}_2/\text{PGH}_2$, foi iniciado o estudo para preparação do produto de acoplamento da hidroquinona **72** com o derivado cardanol, contendo cadeia alquílica C8 e funcionalizada com grupo ácido.

Assim, com o cardanol metilado (**68**), obtido conforme descrito anteriormente (pág. XX), foram testadas duas metodologias para clivagem oxidativa da cadeia alquílica visando a formação do ácido carboxílico **75**. Na primeira, foi usada uma solução aquosa de permangato de potássio e periodato de sódio, em acetona e sob catálise por ácido sulfúrico. Enquanto que na segunda, foi usado permanganato de potássio dissolvido em ácido acético e água, sob condições de sonicação por 30 minutos (Esquema 15). Ambas misturas de reação apresentaram, por CCD, a formação de uma mancha rosada com $R_f = 0,35$, bem menor do que o do material de partida ($R_f = 0,70$), o que era esperado pelo aumento da polaridade do composto resultante da diminuição da cadeia alquílica original e inserção de um grupo carboxila. Após elaboração e purificação das reações, foi obtido um óleo alaranjado de cheiro forte, com rendimentos de 16% e 22%, respectivamente. A segunda metodologia foi eleita como preferencial, pois além do maior rendimento, apresentou menor tempo de reação e facilidade de isolamento do produto do meio reacional (a primeira metodologia utiliza grande quantidade de água e em sua elaboração e foi consumido um tempo 8 vezes maior).



Esquema 15. Clivagem oxidativa da cadeia alquílica para obtenção do ácido carboxílico **75**.

O composto **75**, então obtido, foi caracterizado por IV (pág. 131) no qual é possível observar o aparecimento da banda larga em 3449 cm^{-1} , referente à

deformação axial da ligação O-H e um pico intenso em 1710 cm^{-1} do estiramento C=O, ambos característicos do grupo ácido. No RMN ^1H (pág. 132) verifica-se o desaparecimento dos sinais entre $\delta\ 6,0 - 4,5\text{ ppm}$ referentes aos hidrogênios das ligações duplas e o aparecimento de um tripleto em $\delta\ 2,33\text{ ppm}$ referente aos hidrogênios α ao grupo carboxila (Figura 45). No RMN ^{13}C (pág. 133) observa-se o desaparecimento dos sinais em $\delta\ 130,4, 129,8, 129,3, 128,0$ e $126,8\text{ ppm}$, referentes aos carbonos olefínicos e o aparecimento do sinal em $\delta\ 34,1\text{ ppm}$ referente ao carbono α ao grupo carboxila e do sinal em $\delta\ 179,6\text{ ppm}$, referente ao carbono carboxílico (Figura 45).

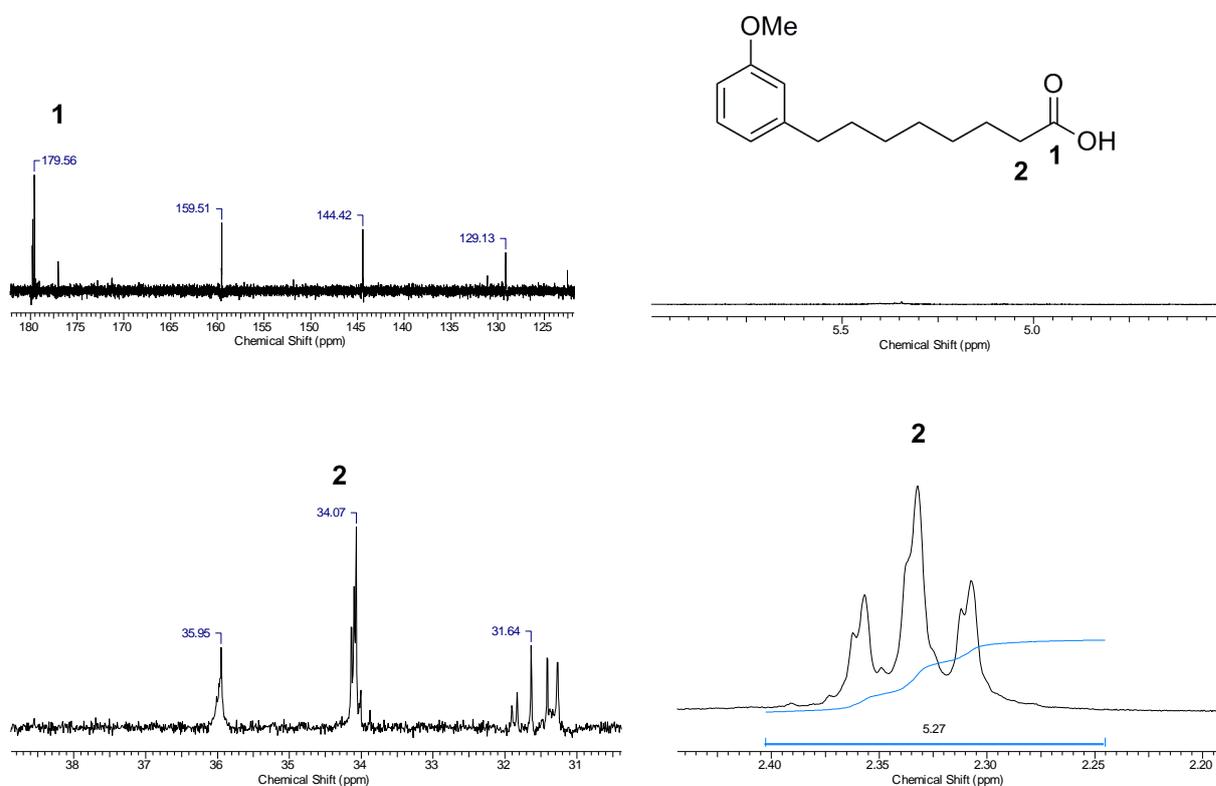
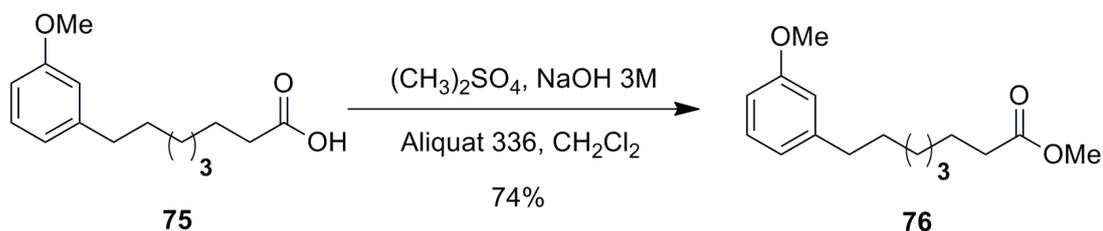


Figura 45. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de **75**.

Após acessar o composto **75**, partiu-se para esterificação do ácido carboxílico pela metilação em condição de CTF como já apresentada anteriormente (pág. 38). Por CCD, foi observado o aparecimento de uma mancha roxa com $R_f = 0,5$, maior do que o do material de partida, em consequência da diminuição da polaridade devido

proteção do grupo hidróxi. Após elaboração usual e purificação, o éster **76** foi então obtido como um óleo amarelado, com rendimento de 74% (Esquema 16).



Esquema 16. Esterificação do ácido carboxílico para obtenção do composto **76**.

No espectro de IV do éster **76** (pág. 134) é possível observar o desaparecimento da banda característica do grupo hidroxila em 3449 cm^{-1} e o deslocamento da deformação axial do C=O de 1710 cm^{-1} para 1738 cm^{-1} . No RMN ^1H (pág. 135) foi observado o aparecimento de um simpleto em $\delta\ 3,66\text{ ppm}$ referente a metila do éster e no RMN ^{13}C (pág. 136), o aparecimento de um sinal em $\delta\ 51,4\text{ ppm}$ referente ao carbono do grupo O-metila e o deslocamento do sinal referente ao carbono da carboxila do ácido de $\delta\ 179,6\text{ ppm}$ para $\delta\ 174,3\text{ ppm}$ no éster (Figura 46).

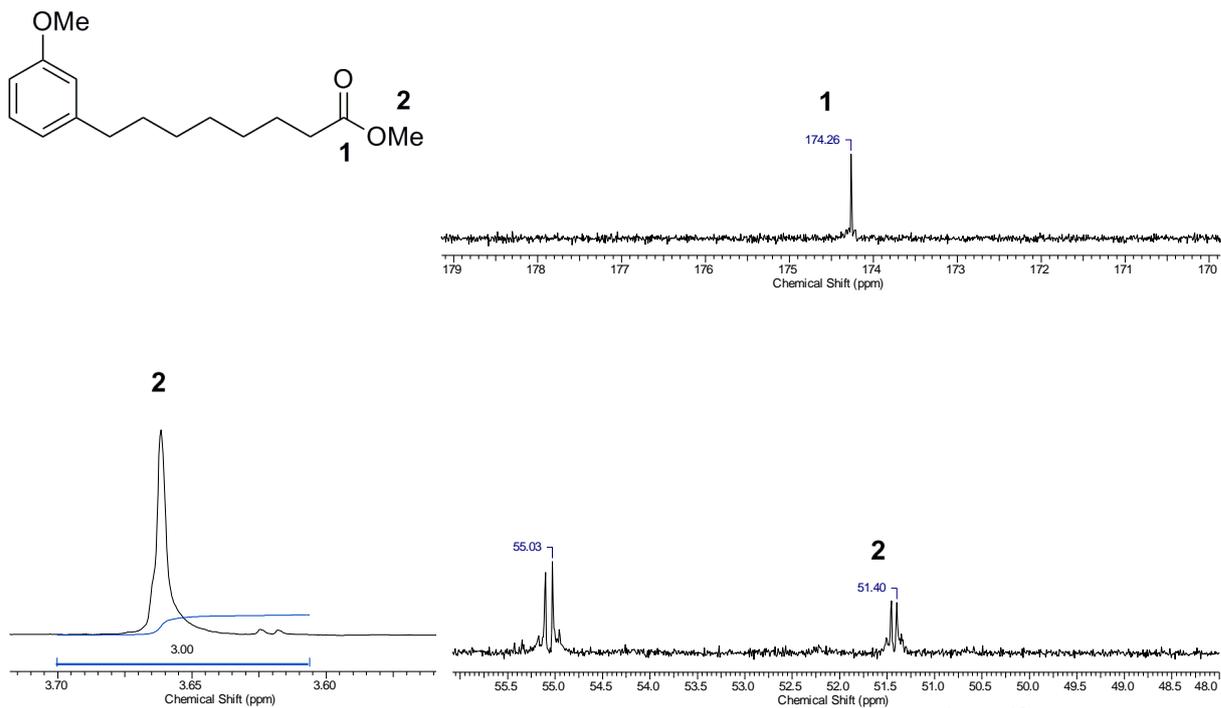
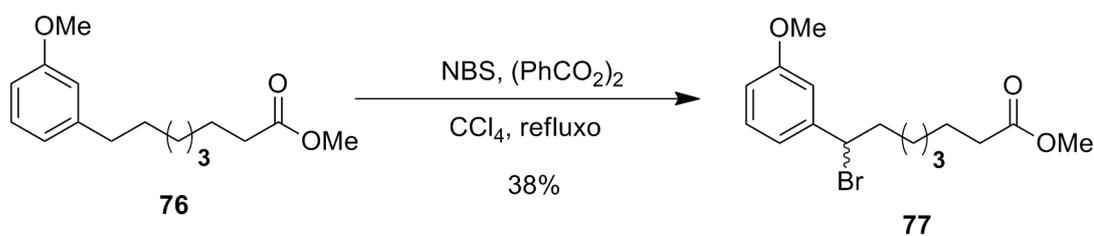


Figura 46. Ampliação das regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de **76**.

O composto esterificado **76** foi submetido a reação de bromação benzílica na mesma condição utilizada para os derivados saturados, utilizando NBS, peróxido de benzoíla em refluxo de tetracloreto de carbono (pág. 41). Por CCD, foi observado o aparecimento de uma mancha com R_f igual ao do material de partida ($R_f = 0,48$), ocorrendo apenas a mudança na coloração da mesma (placa revelada em vanilina sulfúrica). Após elaboração e purificação usual, foi obtido um óleo amarelado com rendimento de 38%, caracterizado com sendo o brometo esperado **77** (Esquema 17).



Esquema 17. Bromação benzílica para obtenção do composto **77**.

O brometo **77** foi caracterizado por RMN ^1H (pág. 138) no qual é observado o aparecimento de um tripleto em $\delta = 4,90$ ppm, referente ao hidrogênio benzílico, desblindado pela presença do átomo de bromo (Figura 46). Por RMN ^{13}C (pág. 139) percebeu-se o aparecimento de um sinal em $\delta 55,2$ ppm referente ao carbono benzílico desblindado e um para $\delta 40,0$ ppm, do carbono vizinho ao carbono benzílico, deslocado também pela influência do átomo de bromo, confirmando, assim, a formação do composto **77** (Figura 47).

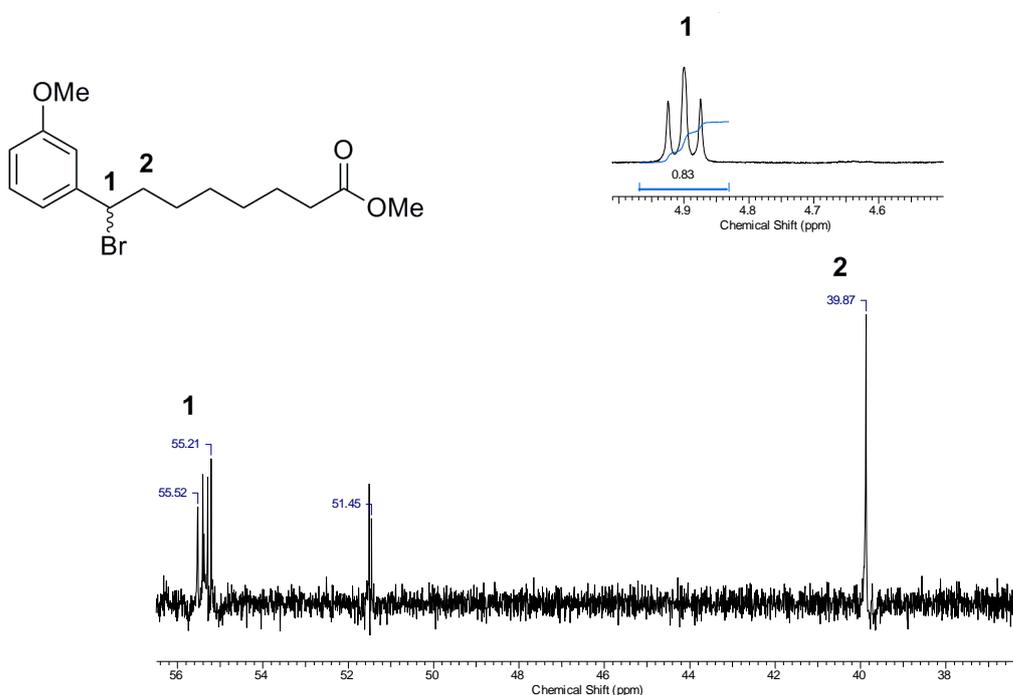
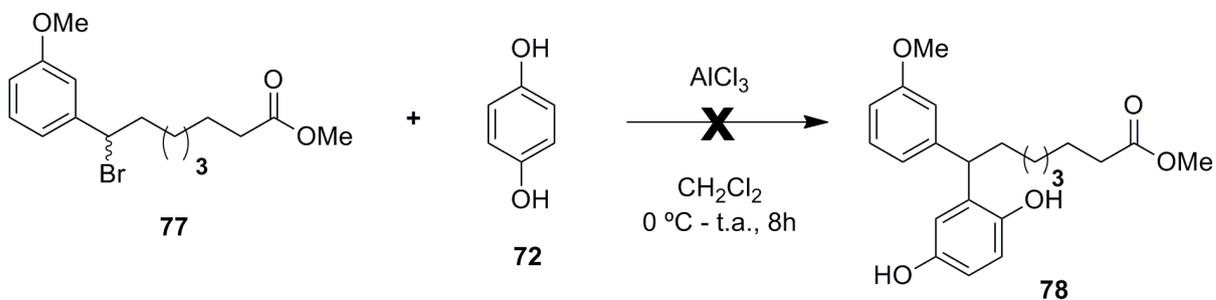


Figura 47. Comparação entre as regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de **77**.

Com o intermediário bromado **77** foi tentada a reação de alquilação de Friedel-Crafts com a hidroquinona **72** para a formação do produto acoplado **78**, utilizando as mesmas condições testadas para a formação do composto **54** (pág. XX). Por CCD, foi observado uma mancha com R_f menor do que o do material de partida ($R_f = 0,38$) e com característica fluorescente. Após o término e purificação da

reação foi obtido um óleo amarelado que, quando caracterizado por IV (Figura 48), RMN ^1H (Figura 49) e ^{13}C (Figura 50), não confirmou se tratar do composto **78** almejado (Esquema 18).



Esquema 18. Tentativa de obtenção do composto **78** por alquilação de Friedel-Crafts.

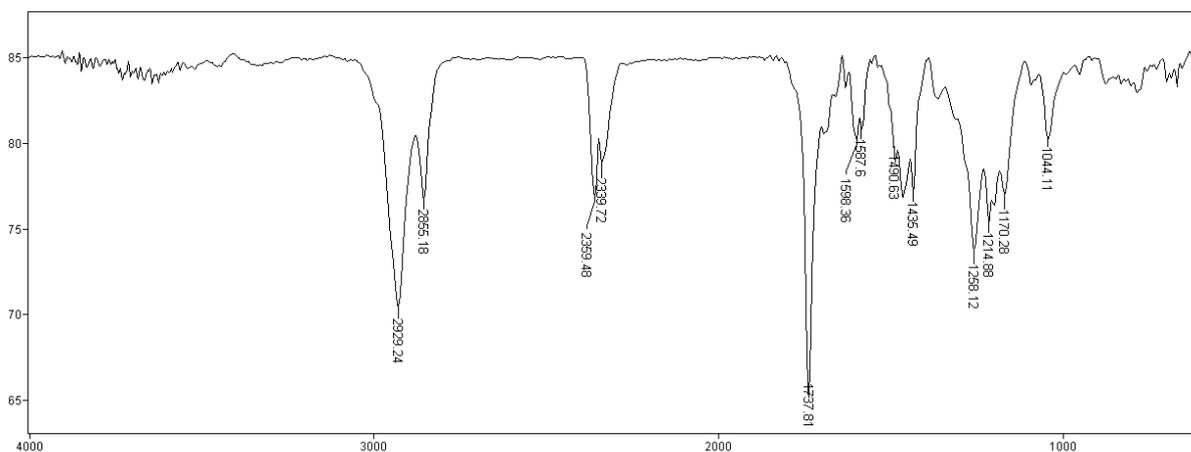


Figura 48. Espectro de IV do produto obtido na tentativa de alquilação.

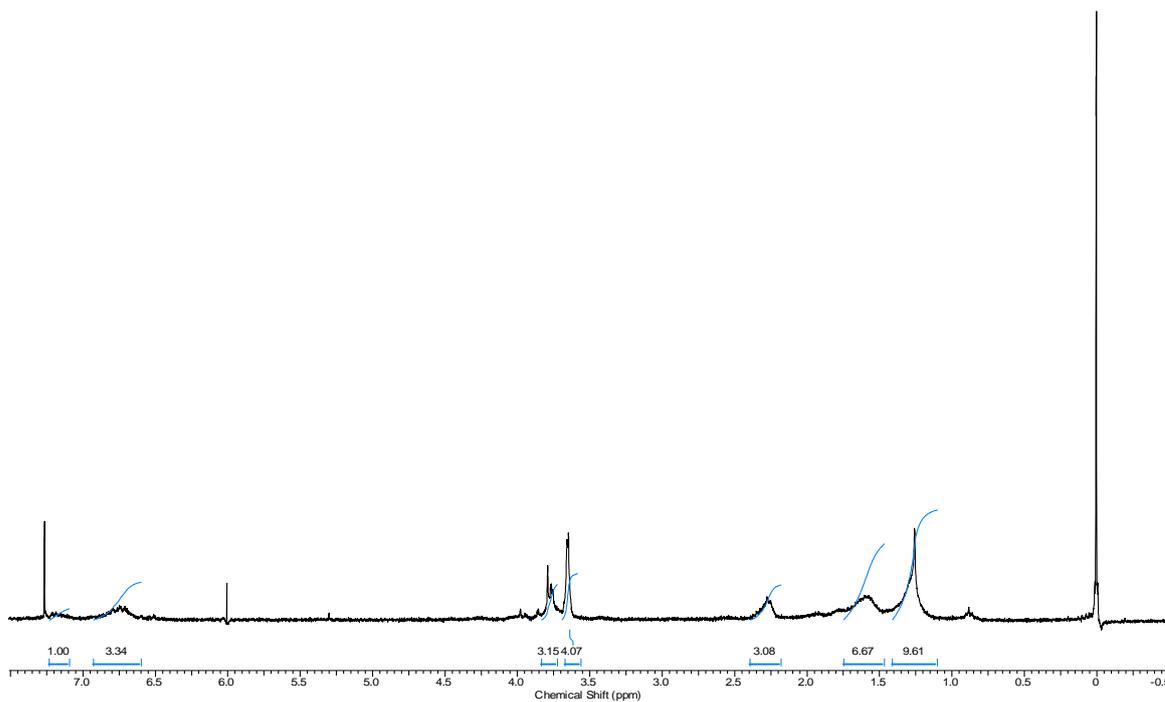


Figura 49. Espectro de RMN ¹H do produto obtido na tentativa de alquilação.

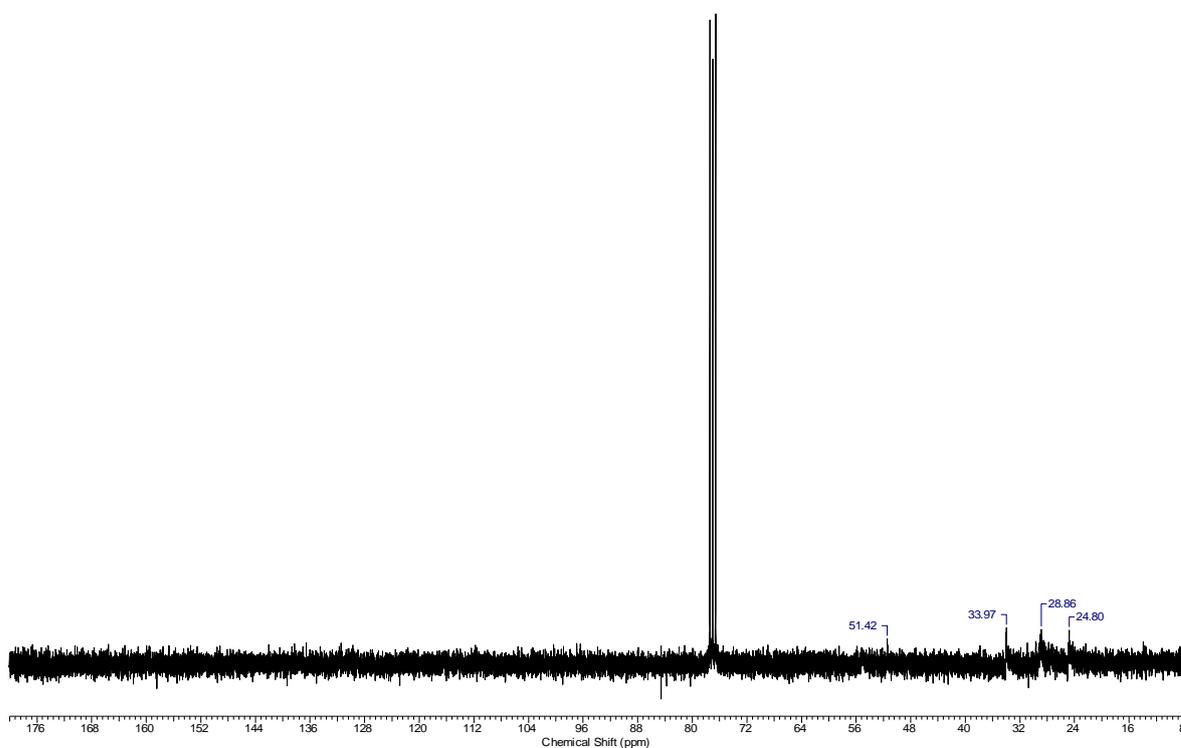


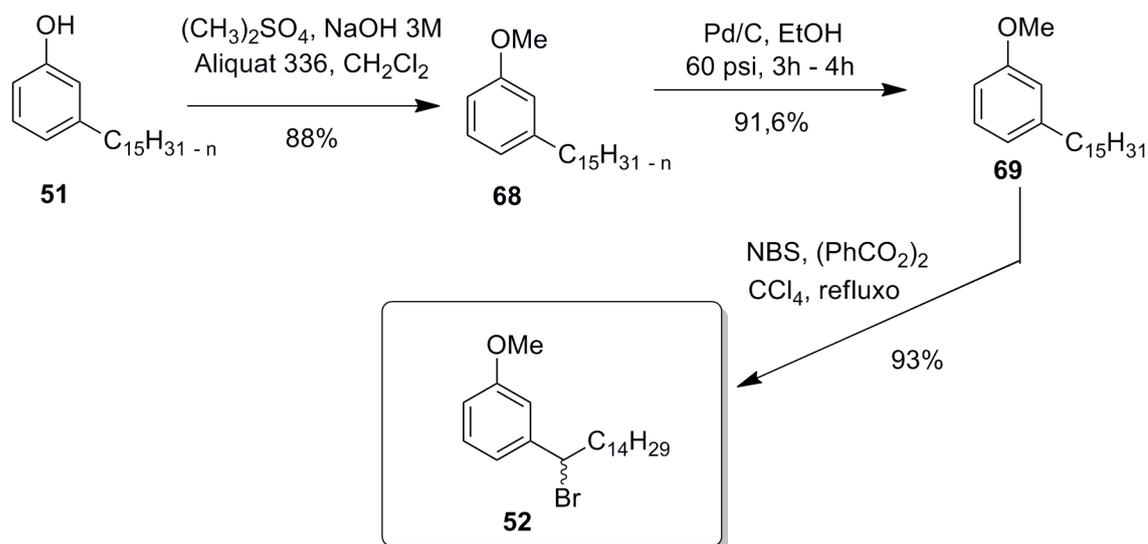
Figura 50. Espectro de RMN ¹³C do produto obtido na tentativa de alquilação.

Portanto, sem a formação do composto hidroquinônico **78**, não foi possível realizar reações de oxidação para a preparação do composto quinônico **79** almejado, que daria origem ao composto com PM1 com cadeia alquílica reduzida (C8), derivado ω -fenil- ω -quinonilalcanóico (Esquema 1).

4. Conclusões e Perspectivas

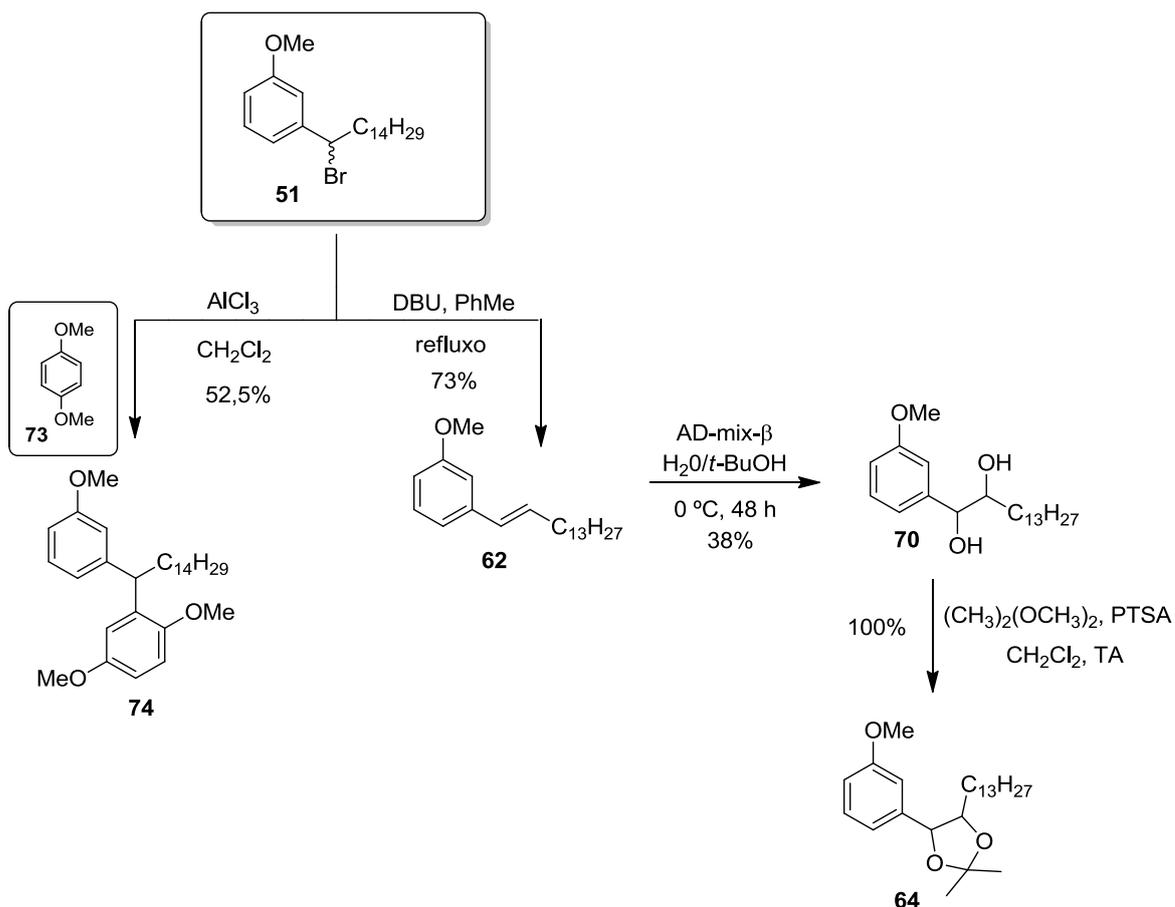
Com base nos resultados apresentados, o presente estudo demonstrou viabilidade na síntese de novos derivados 2-benzil-quinona e 4-fenil-1,3-dioxolano planejados a partir dos lipídeos fenólicos não-isoprenóides do LCC.

A partir do cardanol, extraído do LCC, foram realizadas reações de metilação, saturação da cadeia alquílica e bromação benzílica, levando a formação do derivado bromado **52** (Esquema 19), intermediário comum nas rotas para obtenção dos derivados 2-benzil-quinona e 4-fenil-1,3-dioxolano planejados.



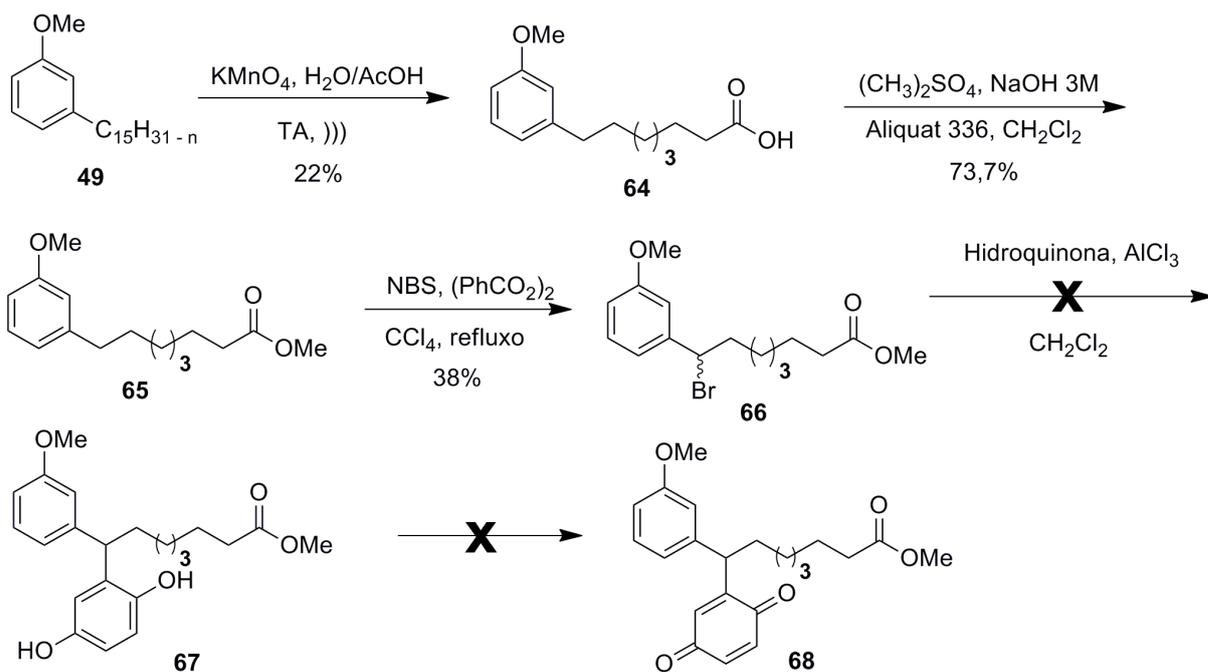
Esquema 19. Preparação do composto **52**, intermediário comum para os derivados 2-benzil-quinona e 4-fenil-1,3-dioxolano.

A partir do intermediário bromado foi estabelecido o protocolo de alquilação para obtenção do composto **74**, representante da classe dos compostos com PM1. Paralelamente, foram estabelecidas as condições para as reações de eliminação, dihidroxilação e formação do acetal, gerando o derivado 4-fenil-1,3-dioxolano **64**, membro da classe com PM2 (Esquema 20).



Esquema 20. Síntese dos derivados 2-benzil-quinona e 4-fenil-1,3-dioxolano com os PM1 e PM2 planejados.

De maneira semelhante, foram desenvolvidos estudos para a síntese dos derivados ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos pela clivagem da cadeia alquílica lateral. Partindo-se do cardanol metilado **68**, foram realizadas as reações de clivagem oxidativa, esterificação do ácido formado e bromação benzílica para formação do composto **77**, do qual partiu-se para a reação de alquilação de Friedel-Crafts com a hidroquinona **72**, porém, não foi observada a formação do composto almejado **78**, o que conseqüentemente, impossibilitou a realização de posterior reação de oxidação e a formação do composto quinônico **79** desejado (Esquema 21).



Esquema 21. Tentativa de síntese dos derivados ω-fenil-ω-quinonilalcanóicos.

Objetivando o estudo de possíveis atividades biológicas, todos os produtos e intermediários das rotas sintéticas para os derivados 2-benzil-quinona (PM1) e 4-fenil-1,3-dioxolano (PM2) foram encaminhados para avaliação de suas atividades biológicas em laboratórios parceiros especializados na avaliação da atividade inibitória do crescimento celular, *quorum sensing* e triagem enzimática, visando a descoberta de candidatos a antitumorais, antifúngicos e inibidores enzimáticos, respectivamente.

Com o sucesso na formação de alguns derivados planejados, esperamos confirmação de seus resultados biológicos para preparar variantes, inclusive pela utilização do cardol como matéria-prima, os quais em conjunto serão submetidos a estudos sistemáticos de relação estrutura-atividade (SAR), objetivando a determinação dos grupos funcionais relevantes ao reconhecimento molecular e, finalmente, a identificação de farmacóforos indispensáveis à atividade farmacológica esperada, minimizando os possíveis efeitos indesejáveis (Figura 51).

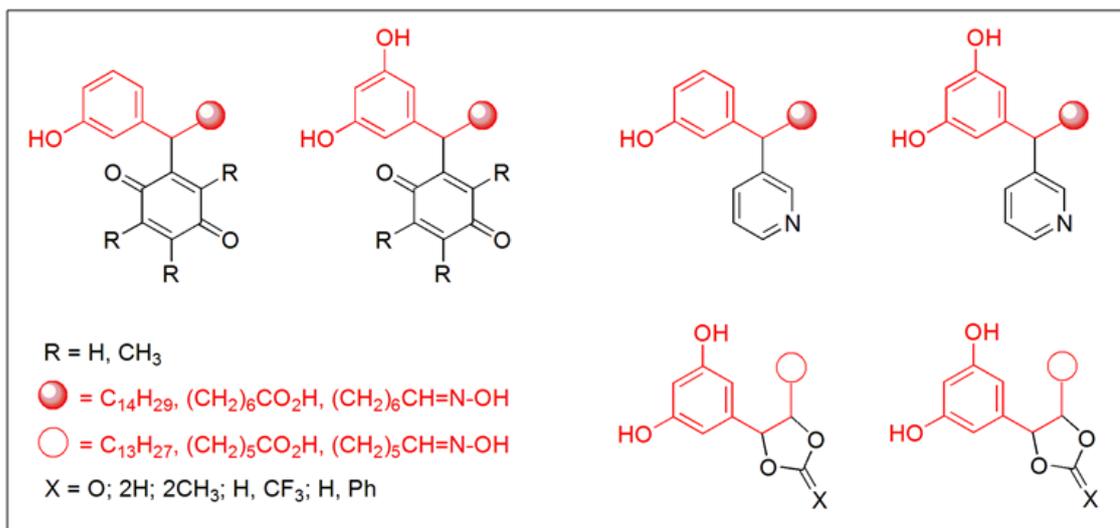


Figura 51. Variantes 2-benzil-quinona e 4-fenil-1,3-dioxalano mais hidrofílicas.

Adicionalmente, com o aumento da biblioteca de análogos 2-benzil-quinona e 4-fenil-1,3-dioxalano serão realizados estudos computacionais envolvendo cálculos mecânico-quânticos e o uso de parâmetros físico-químicos dos respectivos protótipos, com o intuito de determinar fatores que permitam explicar a possível bioatividade.

Esforços serão direcionados para caracterização dos produtos formados nas reações de alquilação com hidroquinona, tanto na rota de formação dos derivados 2-benzil-quinona saturados, quanto na rota de obtenção dos derivados ω -fenil- ω -quinonilalcanóicos, através de outras técnicas, tais como, CG-MS e RMN bidimensional. Pretende-se ainda implementar outras metodologias reacionais visando o acoplamento com a hidroquinona e ampliação da acervo de compostos com PM1 e PM2.

5. Parte Experimental

- ✓ Os reagentes e solventes foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, Merck, Vetec) e, quando necessários, purificados de acordo com procedimentos descritos na literatura.⁵⁶ Os lipídeos fenólicos não-isoprenóides foram extraídos de cascas de castanha de caju doadas por fornecedores vinculados à Agroindústria de Caju do Ceará. A reação de hidrogenação catalítica foi realizada em um hidrogenador da série 3910 – Parr Instrument Company.
- ✓ As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram efetuadas em placas de silicagel suportada em alumínio 60F₂₅₄/0,2 mm (ALUGRAM®, Macherey-Nagel), utilizando como reveladores: luz ultravioleta, iodo, solução de vanilina sulfúrica e solução 5% de ácido molibdofosfórico em etanol.
- ✓ Os produtos foram purificados por recristalização, cromatografia em coluna clássica ou por cromatografia rápida em coluna seca (*Dry-Flash*) utilizando silicagel 60 (0,05 – 0,2 mm) como suporte, empregando hexano-acetato de etila em concentrações apropriadas como eluente.
- ✓ Os espectros de IV foram obtidos em espectrômetro Varian FT 640-IR, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr), com frequências expressas em cm⁻¹.
- ✓ Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetro Varian Mercury Plus (7.05T), operando a 300 MHz para ¹H e 75,46 MHz para ¹³C. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) com referência ao tetrametilsilano (TMS) para o RMN ¹H e clorofórmio deuterado (CDCl₃) para o RMN ¹³C. As constantes de acoplamento foram reportadas em *J* (Hz) e os padrões de acoplamento definidos por: s (simpleto), d (dupleto), t (tripleto), q (quarteto), qt (quinteto), *m* (multipleto), dd

⁵⁶ Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D.; *Purification of laboratory Chemicals*. 4 ed. 2000.

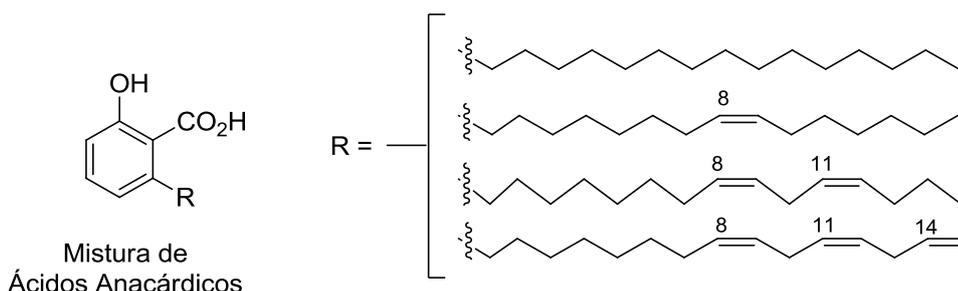
(duplete de duplete), dt (duplete de tripleto), td (tripleto de duplete), *ddd* (duplete de duplete de duplete) e bl (banda larga). Os espectros foram processados no programa ACD Labs 12.01.

- ✓ Os nomes dos compostos apresentados, bem como suas estruturas, foram obtidos utilizando-se o programa ChemBioOffice 2008.

Obtenção do Líquido da Casca da Castanha do Caju – LCC

Em aparelhagem para extração contínua (Soxhlet) foram colocadas 300 g de cascas de castanha de caju (*Anacardium occidentale*) previamente cortadas em pequenos pedaços. O sistema foi preenchido com acetona e a extração foi mantida por um período de 16 h. Após filtração e evaporação do solvente, foi obtido 76,4 g do líquido da castanha de caju (LCC), *in natura*, correspondendo a 25,5% de rendimento.

Separação química da mistura de ácidos anacárdicos dos demais componentes fenólicos do LCC



Em um balão de 1000 mL conectado a um sistema de agitação e aquecimento e mantido a 50 °C, foi adicionado LCC *in natura* (68 g) dissolvido em 400 mL de acetona. Em seguida, foram adicionados, em pequenas porções, hidróxido de cálcio (41 g, 553 mmol). A reação foi acompanhada por CCD (hexano-AcOEt 7:3), até o desaparecimento da mancha do ácido anacárdico e a formação de um sal insolúvel, anacardato de cálcio, aproximadamente 7h. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada em funil de Büchner, o filtrado foi reservado para processamento posterior e o anacardato de cálcio sólido foi devolvido para o balão e tratado com ácido clorídrico 12 M (270 mL), sob agitação e banho de gelo durante 1 h, acompanhado por CCD (hexano-AcOEt 7:3), quando a mancha do ácido anacárdico

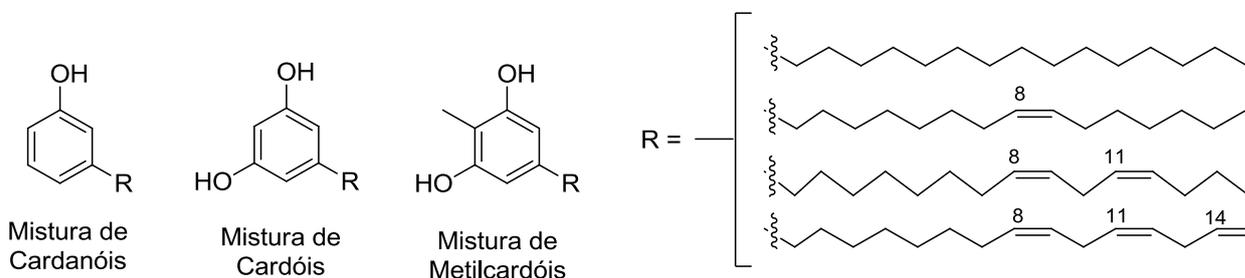
é novamente detectada. Finalmente, a mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL), a fase orgânica lavada com água destilada (1 x 100 mL), solução saturada de cloreto de sódio (2 x 100 mL), secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório para obtenção de um óleo escuro, caracterizado como sendo a mistura de ácidos anacárdicos (26,7 g, 39,3%; $R_f = 0,73$, hexano-AcOEt 4:1).

IV (KBr, ν_{\max} pág. 98) cm^{-1} : 3470; 3008; 2969; 2926; 2855; 1650; 1606; 1381; 1246; 1165; 1124; 991; 948; 912.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , pág. 99) δ : 11,03 (bl, 1H); 7,36 (t, 1H, $J = 7,9$); 6,87 (d, 1H, $J = 8,1$); 6,77 (d, 1H, $J = 7,2$); 5,81 (ddt, 1H, $J = 16,9, 10,3, 6,2$); 5,38 (m, 4H); 5,01 (m, 1H); 2,98 (m, 2H); 2,79 (m, 3H); 2,03 (m, 3H); 1,6 (qt, 2H, $J = 7,3$); 1,33 (m, 12H); 0,89 (m, 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , pág. 100) δ : 176,2; 163,6; 147,8; 135,5; 130,4; 129,9; 129,3; 128,0; 127,6; 126, 8; 122,8; 115,9; 110,4; 36,5; 32,0; 31,8; 29,8; 29,3; 27,2; 25,6; 22,7; 14,1.

Separação dos demais componentes fenólicos do LCC (cardanóis, cardóis e metilcardóis)



A mistura de componentes fenólicos isenta de ácidos anacárdicos (16 g) foi submetida à separação em coluna cromatográfica clássica usando silicagel 60 (0,05 – 0,2 mm) como suporte e, como eluente, um gradiente de hexano e acetato de etila (0 → 40%). A separação foi acompanhada por CCD (hexano-AcOEt 4:1), até a eluição total do componente mais polar. Ao final da separação foram obtidos a partir da mistura inicial, 2,70 g de cardóis (17%, óleo viscoso marrom; $R_f = 0,25$, hexano-AcOEt 4:1), 0,993 g de metilcardóis (6,2%, óleo viscoso marrom, $R_f = 0,63$, hexano-AcOEt 4:1) e 0,526 g de cardanóis (3,3%, óleo viscoso alaranjado; $R_f = 0,73$, hexano-AcOEt 4:1).

Mistura de cardanóis:

IV (KBr, ν_{\max} , pág. 101) cm^{-1} : 3366; 3010; 2926; 2854; 1612; 1590; 1487; 1457; 1353; 1265; 1155; 1073; 994; 943; 911; 874; 780; 723; 694.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , pág. 102) δ : 7,13 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz); 6,74 (m, 1H); 6,64 (m, 2H); 5,82 (m, 1H); 5,38 (m, 3H); 5,01 (m, 1H); 2,81 (m, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,03 (m, 3H); 1,58 (qt, 2H, $J = 7,3$ Hz); 1,33 (m, 11H); 0,89 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , pág. 103) δ : 155,5; 144,9; 130,4; 129,3; 128,0; 127,6; 126,8; 120,9; 115,3; 112,5; 35,8; 31,8; 31,3; 29,6; 29,4; 29,0; 27,2; 25,6; 22,7; 14,2.

Mistura de cardóis:

IV (KBr, ν_{\max} , pág. 104) cm^{-1} : 3391; 3009; 2926; 2853; 1700; 1598; 1513; 1465; 1365; 1302; 1146; 997.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , pág. 105) δ : 6,24 (d, 2H, $J = 2,2$); 6,18 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz); 5,82 (m, 1H); 5,38 (m, 4H); 5,01 (m, 2H); 2,81 (m, 4H); 2,44 (m, 2H); 2,04 (q, 3H, $J = 6,6$ Hz); 1,54 (m, 2H); 1,34 (m, 15H); 0,91 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , pág. 106) δ : 156,8; 146,0; 130,4; 129,3; 127,6; 126,8; 107,8; 100,2; 35,9; 31,1; 29,6; 29,4; 29,2; 29,1; 27,2; 25,6; 22,8; 13,8.

Mistura de metilcardóis:

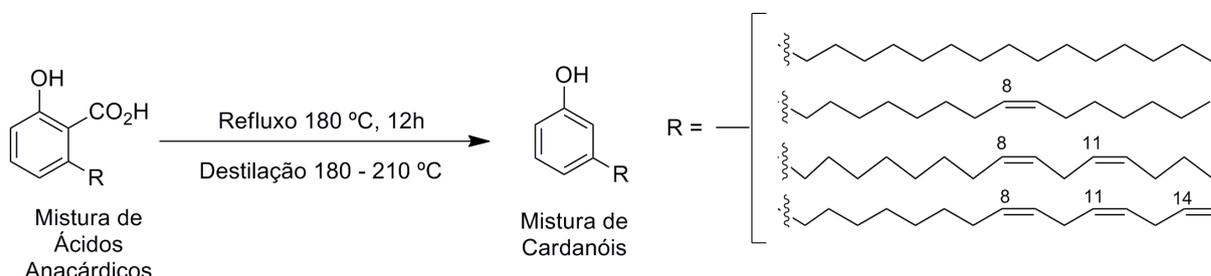
IV (KBr, ν_{\max} , pág. 107) cm^{-1} : 3406; 3009; 2967; 2926; 2854; 1705; 1625; 1596; 1462; 1429; 1379; 1161; 1083; 992.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , pág. 108) δ : 6,22 (s, 2H); 5,82 (m, 1H); 5,38 (m, 8H); 5,01 (m, 2H); 2,8 (m, 4H); 2,43 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz); 2,18 (s, 3H); 2,04 (m, 9H); 1,33 (m, 37H); 0,9 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , pág. 109) δ : 154,7; 141,8; 130,4; 129,3; 127,6; 126,8; 107,7; 35,5; 31,2; 29,6; 29,3; 27,2; 25,6; 22,8; 7,8.

Obtenção da mistura de cardanóis a partir do LCC *in natura*

(Descaboxilação da mistura de ácidos anacárdicos)



Em um balão de 100 mL adaptado a um condensador de refluxo e uma placa de agitação com aquecimento em banho de óleo foram colocados 75 g de LCC *in natura*. A mistura inicial foi mantida sob vigorosa agitação e refluxo (180 °C) e acompanhada por CCD (hexano-AcOEt 4:1) até que toda a mistura de ácido anacárdico houvesse sido consumida. Ao término de 12 h, à mistura reacional foi adaptada a um sistema de destilação e aquecida até o ponto de ebulição. Foram recolhidas duas frações de destilado na faixa de 180 – 220 °C. Ambas as frações continham um óleo amarelado, caracterizado com sendo a mistura de cardanóis (32 g, 43%; $R_f = 0,73$, hexano-AcOEt 4:1).

Mistura de cardanóis:

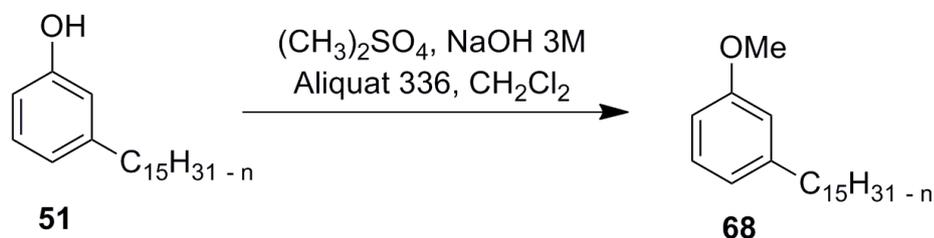
IV (KBr, ν_{\max} , pág. 101) cm^{-1} : 3366; 3010; 2926; 2854; 1612; 1590; 1487; 1457; 1353; 1265; 1155; 1073; 994; 943; 911; 874; 780; 723; 694.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , pág. 102) δ : 7,13 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz); 6,74 (m, 1H); 6,64 (m, 2H); 5,82 (m, 1H); 5,38 (m, 3H); 5,01 (m, 1H); 2,81 (m, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,03 (m, 3H); 1,58 (qt, 2H, $J = 7,3$ Hz); 1,33 (m, 11H); 0,89 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , pág. 103) δ : 155,5; 144,9; 130,4; 129,3; 128,0; 127,6; 126,8; 120,9; 115,3; 112,5; 35,8; 31,8; 31,3; 29,6; 29,4; 29,0; 27,2; 25,6; 22,7; 14,2.

Preparação da mistura de cardanol metilado

(O-Metilação sob CTF)



Em um balão de 1000 mL, adaptado a um sistema de agitação, foram adicionados 30,55 g (102,4 mmol) da mistura de cardanóis **51** dissolvidos em 340 mL de diclorometano. Na sequência, foram adicionados 150 mL de uma solução 3M de hidróxido de sódio, 3,86 g (9,5 mmol) de Aliquat 336® (Sigma-Adrich) e, finalmente, 47,4 mL (500 mmol) de sulfato de dimetila. A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa, à temperatura ambiente, e acompanhada por CCD (hexano-AcOEt 9:1) até que toda matéria prima houvesse sido consumida. Ao término de 30 minutos, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, a fase aquosa foi separada e a fase orgânica foi devolvida ao balão e tratada com 200 mL de uma solução 2M de hidróxido de amônia, sob agitação, durante 20 min. A mistura reacional foi novamente transferida para um funil de separação, a fase aquosa foi reservada e a fase orgânica lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio (3 x 100 mL). A fase orgânica foi então secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material residual foi purificado por destilação a vácuo (185 – 225 °C, ca 1 mmHg) obtendo-se um óleo amarelado, caracterizado como sendo a mistura de cardanol metilado **68** (28,2 g, 88%; R_f = 0,59, hexano-AcOEt 4:1).

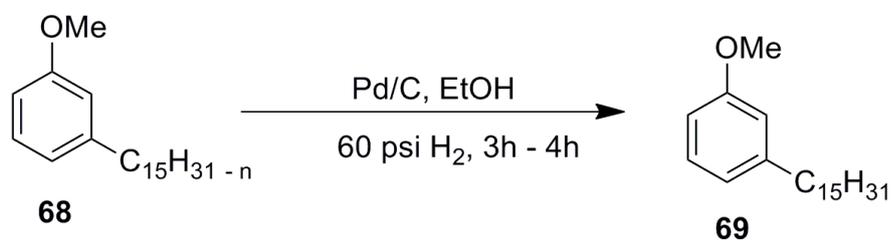
IV (KBr, ν_{\max} , pág. 110) cm⁻¹: 3008; 2926; 2854; 1602; 1464; 1455; 1313; 1261; 1164; 994; 911.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, pág. 111) δ: 7,18 (td, 1 H, *J* = 7,3, 1,8 Hz); 6,73 (m, 3 H); 5,81 (ddt, 1 H, *J* = 16,9, 10,3, 6,2 Hz); 5,38 (m, 3 H); 5,01 (m, 1 H); 3,78 (s, 3 H); 2,80 (m, 2 H); 2,57 (t, 2 H, *J* = 9,0 Hz); 2,02 (m, 3 H); 1,6 (m, 2 H); 1,34 (m, 12 H); 0,89 (q, 1H, *J* = 7,2 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, pág. 112) δ: 159,6; 144,6; 136,9; 130,4; 130,1; 129, 8; 129,3; 129,1; 128,0; 127,6; 120,9; 114,2; 110,8; 55,1; 36,0; 31,8; 31,4; 29,8; 29,6; 29,4; 29,2; 27,2; 25,6; 22,7; 14,1.

Preparação do metóxi-3-pentadecilbenzeno

(Hidrogenação catalítica)



Em um frasco específico para hidrogenação, 24 g (75,5 mmol) da mistura de O-metilcardanóis **68** foram dissolvidos em 100 mL de etanol anidro, à solução foram adicionados 500 mg de Pd-C (10%). A mistura foi mantida sob agitação em um hidrogenador Parr, à pressão de 60 psi de hidrogênio. Após 3 h – 4h de reação toda a matéria prima havia sido consumida (CCD, hexano-AcOEt 9:1). Após o término da reação, a mistura foi filtrada em funil sinterizado contendo sílica e Celite® (70:30), lavada com etanol e o solvente do filtrado foi removido no evaporador rotatório. Posteriormente, o produto foi purificado por destilação a vácuo (190 – 230 °C, ca 1 mmHg) obtendo-se um óleo levemente amarelado, caracterizado como sendo o derivado saturado **69** (22,4 g, 92%; R_f = 0,59, hexano-AcOEt 9:1).

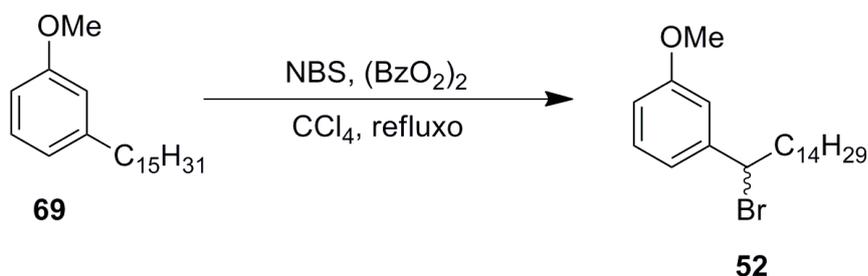
IV (KBr, ν_{\max} , pág. 113) cm^{-1} : 2996; 2924; 2853; 1602; 1585; 1489; 1376; 1313; 1261; 1190; 1152; 873.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, pág. 114) δ : 7,18 (td, 1H, $J = 7,3, 1,5$ Hz); 6,77 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz); 6,73 (s, 1H); 6,7 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz); 3,78 (s, 3H); 2,57 (t, 2H, $J = 9,0$ Hz); 1,6 (qt, 2H, $J = 7,4$ Hz); 1,25 (s, 25H); 0,88 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, pág. 115) δ : 159,6; 144,6; 129,1; 120,9; 114,2; 110,8; 55,1; 36,1; 32,0; 31,4; 29,7; 29,5; 29,4; 22,7; 14,1.

Preparação do 1-(1bromopentadecil)-3-metóxi-benzeno

(Bromação benzílica)



Em um balão de 250 mL adaptado a um sistema de refluxo e agitação foi dissolvido 1 g (3,1 mmol) de cardanol saturado **69** em 100 mL de tetracloreto de carbono. Em seguida, foram adicionados 850 mg de NBS (4,77 mmol) e 62 mg de peróxido de benzoíla (0,25 mmol). A mistura foi mantida em refluxo e agitação, sob atmosfera de nitrogênio, por 6 h até o término da mesma acompanhada por CCD (hexano-AcOEt 9,5:0,5). A mistura de reação foi transferida para um funil de separação e lavada com água destilada (50 mL), depois com uma solução de bicarbonato de sódio (2 x 50 mL) e finalmente, com uma solução saturada de NaCl (2 x 50 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio, filtrada e o solvente evaporado em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia em coluna *dry flash* (silicagel, hexano) obtendo-se um óleo amarelado, caracterizado como o derivado bromado **52** (1,2 g, 93%; $R_f = 0,55$, hexano-AcOEt 9,5:0,5).

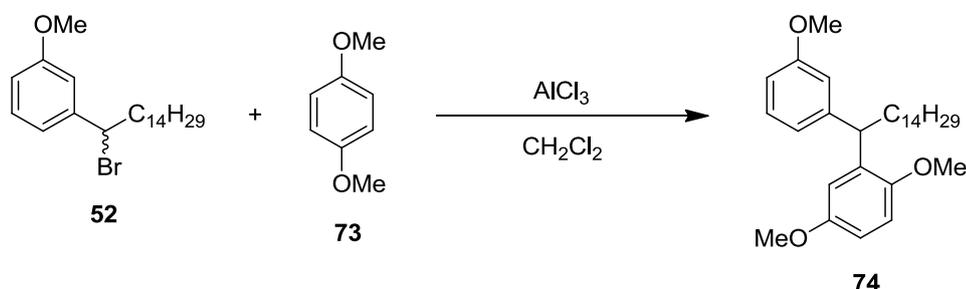
IV (KBr, ν_{\max} , pág. 116) cm^{-1} : 3000; 2958; 1859; 1600; 1490; 1355; 1253; 1163; 994; 849.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , pág. 117) δ : 7,24 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,97 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,93 (t, 1H, $J = 3$ Hz); 6,82 (ddd, 1H, $J = 8,2, 2,5, 0,9$ Hz); 4,91 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 3,81 (s, 3H); 1,47 (m, 2H); 1,29 (m, 26 H); 0,88 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , pág. 118) δ : 159,6; 144,8; 129,6; 119,4; 113,8; 112,8; 55,8; 55,4; 40,0; 31,9; 29,6; 29,2; 29,4; 28,9; 28,2; 22,7; 14,1.

Preparação do 1,4-dimetóxi-2-(1-(3-metóxi-fenil)pentadecil)benzeno

(Alquilação de Friedel-Crafts)



Em um balão de 50 mL conectado a um sistema de agitação e banho de gelo, 210 mg (0,53 mmol) do cardanol bromado **52** foram dissolvidos em 20 mL de diclorometano, seguida da adição de 88 mg da 1,4-dimetóxi-benzeno **73** e de uma quantidade catalítica de tricloreto de alumínio (~ 6,7 mg, 0,05 mmol). A reação foi mantida sob agitação até atingir a temperatura ambiente e acompanhada por CCD (hexano-AcOEt 9,5:0,5). Após 8 horas, foi observado o término da reação e à mistura reacional foi adicionada água destilada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 10 mL) e fase orgânica foi então lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL), secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (silicagel, hexano-AcOEt 9,5:0,5) para obtenção de um óleo viscoso esverdeado e fluorescente, caracterizado como sendo o produto de acoplamento **74** (126 mg, 53%; R_f = 0,45, hexano-AcOEt 9,5:0,5).

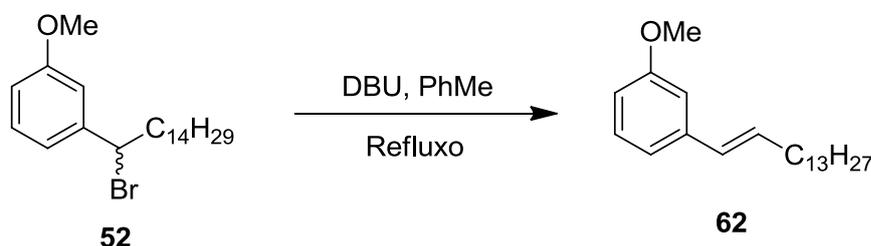
IV (KBr, ν_{\max} , pág. 119) cm^{-1} : 2994; 2924; 2852; 1599; 1494; 1231; 1178; 875.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, pág. 120) δ : 7,17 (td, 1H, $J = 7,4, 1,5$ Hz); 6,84 (m, 3H); 6,7 (m, 3H); 4,32 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 3,77 (m, 3H); 3,74 (m, 3H); 3,71 (m, 3H); 1,94 (m, 2H); 1,26 (m, 33 H); 0,88 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, pág. 121) δ : 159,4; 153,6; 151,5; 146,8; 135,1; 129,0; 120,6; 114,7; 114,1; 111,7; 110,6; 110,3; 56,2; 55,5; 55,0; 43,2; 35,0; 31,9; 29,7; 29,5; 29,4; 28,0; 22,7; 14,2.

Preparação do (*E*)-1-metóxi-3-(pentadec-1-en-1-il)benzeno

(Reação de eliminação)



Em um balão de 100 mL conectado a um sistema de refluxo foram colocados 500 mg (1,25 mmol) do cardanol bromado **52**, dissolvidos em 40 mL de tolueno. À solução, foi adicionado 0,75 mL de DBU e a mistura reacional permaneceu sob agitação e refluxo, observada por CCD (hexano-AcOEt 9,5:0,5) até o consumo de todo o reagente, aproximadamente 12 horas. À reação foram adicionados 25 mL de uma solução de ácido clorídrico 5% e a mistura foi transferida para um funil de separação. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). Os estratos orgânicos foram reunidos e a mistura resultante foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 15 mL), e posteriormente, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentradas no evaporador rotatório. O produto foi purificado por coluna cromatográfica do tipo *dry flash* (silicagel, hexano), obtendo-se um óleo viscoso transparente, que foi caracterizado como sendo o produto de eliminação **62** (290,6 mg, 73%; $R_f = 0,55$, hexano-AcOEt 9,5:0,5).

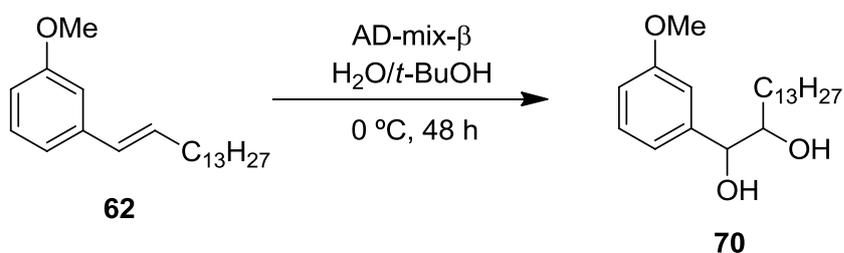
IV (KBr, ν_{\max} , pág. 122) cm^{-1} : 2924; 2853; 1600; 1580; 1490; 1288; 1050; 965.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , pág. 123) δ : 7,2 (td, 1H, $J = 7,5, 1,4$ Hz); 6,93 (dd, 1H, $J = 7,6, 1,0$ Hz); 6,88 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz); 6,74 (ddd, 1H, $J = 8,2, 2,6, 0,9$ Hz); 6,34 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz); 6,20 (dt, 1H, $J = 15,7, 6,6$ Hz); 3,80 (s, 3H); 2,2 (q, 2H, $J = 6,6$ Hz); 1,46 (m, 2H); 1,28 (m, 27H); 0,88 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , pág. 124) δ : 159,4; 139,4; 131,6; 129,6; 118,6; 112,3; 111,2; 55,1; 33,0; 31,9; 29,7; 29,6; 29,4; 29,3; 22,7; 14,1.

Preparação do 1-(3-metóxfenil)pentadecano-1,2-diol

(Dihidroilação assimétrica de Sharpless)



Em um balão de 50 mL, foi adicionada uma mistura de AD-mix- β (654 mg, 0,63 mmol) em *t*-butanol/H₂O (1:1, v:v, 5 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 15 minutos, quando então, foi resfriada em banho de gelo a 0 °C, quando então o composto insaturado **62** (200 mg, 0,63 mmol) foi adicionado. A mistura reacional permaneceu sob agitação a 0 °C por 72 horas até a observação do consumo do reagente por CCD (hexano-AcOEt 7:3). Ao final desse tempo, a mistura de reação foi tratada com 3,6 g de sulfito de sódio, sob agitação, por 30 minutos, ainda a 0 °C. Em seguida, a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A solução orgânica resultante foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 10 mL), secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material obtido foi purificado por coluna cromatográfica (silicagel, hexano-AcOEt 9:1) para obtenção de um óleo turvo, caracterizado como sendo o produto dihidroxilado **70** (85 mg, 38%; R_f = 0,48, hexano-AcOEt 7:3).

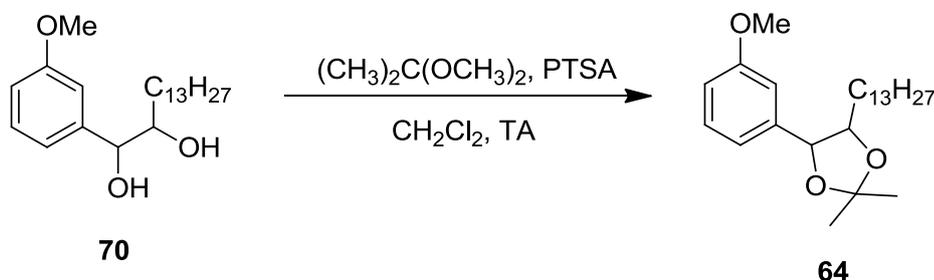
IV (KBr, ν_{max} , pág. 125) cm^{-1} : 3422; 2916; 2847; 1611; 1586; 1491; 1465; 1438; 1375; 1264; 1154; 980; 871; 844.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, pág. 126) δ : 7,26 (td, 1H, $J = 7,6, 1,5$ Hz); 6,9 (m, 2H); 6,84 (ddd, 1H, $J = 8,2, 2,5, 1,0$ Hz); 4,4 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz); 3,81 (s, 3H); 3,67 (td, 1H, $J = 7,0, 4,2$ Hz); 1,46 (m, 1H); 1,3 (m, 21H); 0,87 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, pág. 127) δ : 159,7; 143,0; 129,5; 119,1; 113,4; 112,3; 77,8; 75,9; 55,3; 32,7; 31,9; 29,6; 29,3; 25,7; 22,7; 14,1.

Preparação do 4-(3-metóxfenil)-2,2-dimetil-5-tridecil-1,3-dioxolano

(Formação do dimetil-dioxolano)



Em um balão de 50 mL, o diol **70** (85 mg, 0,24 mmol, 1 eq.) foi dissolvido em 3 mL de diclorometano. Em seguida, foram adicionados 2,2-dimetoxipropano (0,15 mL, 1,23 mmol) e PTSA em quantidades catalíticas (~ 3 mg, 0,17 mmol). A solução foi agitada por 12 horas, à temperatura ambiente, e depois aquecida a 40 °C por mais 2 horas até o consumo total do reagente, observado por CCD (hexano-AcOEt 7:3). Ao final desse processo, a reação foi tratada com uma solução saturada de carbonato de potássio (2 mL) e extraída com diclorometano (3 x 5 mL). A fase orgânica coletada foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio (3 x 5 mL), secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material foi purificado por coluna cromatográfica do tipo *dry flash* (silicagel, hexano-AcOEt 9,5:0,5) para obtenção de um óleo amarelado, caracterizado com sendo o acetal **64** (94 mg, 100%; $R_f = 0,72$, hexano-AcOEt 7:3).

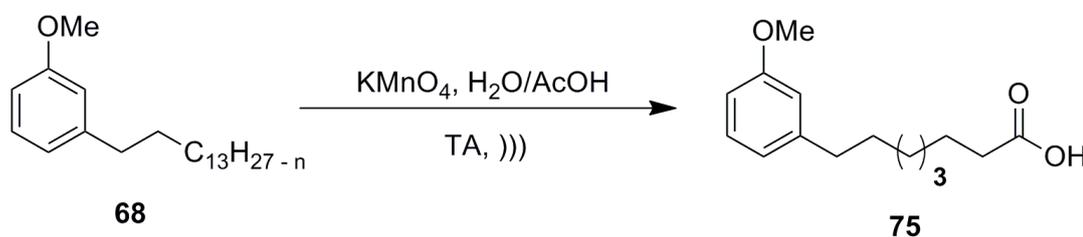
IV (KBr, ν_{\max} , pág. 128) cm^{-1} : 2984; 2925; 2853; 1605; 1490; 1465; 1376; 1286; 1265; 1239; 1048; 881.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , pág. 129) δ : 7,26 (m, 1H); 6,95 (m, 2H); 6,84 (ddd, 1H, $J = 8,2, 2,5, 1,2$ Hz); 4,5 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 3,81 (s, 3H); 3,75 (m, 1H), 1,59 (m, 2H); 1,55 (s, 3H); 1,5 (s, 3H); 1,29 (m, 21H); 0,88 (m, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , pág. 130) δ : 159,7; 139,9; 129,5; 119,1; 113,4; 112,3; 108,6; 83,2; 55,1; 31,9; 31,5; 29,6; 29,3; 27,4; 27,0; 26,1; 22,7; 14,1.

Preparação do ácido 8-(3-metóxfenil)octanóico

(Clivagem oxidativa da cadeia lateral)



Em um balão de 500 mL foram adicionados a mistura de cardanóis metilado **68** (3 g, 9,6 mmol), água (135 mL), ácido acético (135 mL) e permanganato de potássio (12 g, 76 mmol). A mistura reacional foi sonicada (banho ultrassônico, 160 W, Quimis®), a temperatura ambiente. Ao final de 30 minutos, foi adicionado sulfito de sódio (~10 g) ao meio reacional até total clareamento (desaparecimento da coloração marrom do dióxido de manganês). Em seguida, a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL) e a fase orgânica coletada foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 50 mL), secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (silicagel, hexano-AcOEt 9:1) para obtenção de um óleo alaranjado, caracterizado como sendo o ácido **75** (530 mg, 22%; $R_f = 0,35$, hexano-AcOEt 7:3).

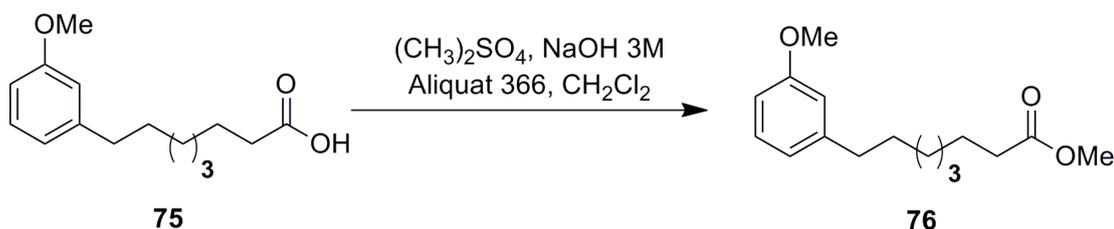
IV (KBr, ν_{\max} , pág. 131) cm^{-1} : 3449; 2928; 2855; 1710; 1602; 1585; 1489; 1411; 1046; 950.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , pág. 132) δ : 8,09 (sl, 4H); 7,18 (dd, 1H, $J = 8,9, 7,5$ Hz); 6,73 (m, 3H); 3,79 (s, 3H); 2,57 (t, 2H, $J = 9$ Hz); 2,33 (t, 5H, $J = 7,4$ Hz); 1,62 (m, 10H); 1,3 (m, 24H); 0,88 (td, 3H, $J = 6,8, 1,6$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , pág. 133) δ : 179,6; 159,5; 144,1; 129,1; 120,8; 114,1; 110,8; 55,0; 36,0; 34,1; 31,9; 29,7; 29,1; 28,8; 28,6; 26,3; 24,6; 22,6.

Preparação do 8-(3-metóxfenil)octanoato de metila

(Esterificação do ácido carboxílico)



Em um balão de 500 mL, adaptado a um sistema de agitação, foram colocados o derivado ácido do cardanol **75** (450 mg, 1,8 mmol) dissolvido em diclorometano (6 mL). Posteriormente, foram adicionados uma solução 3M de hidróxido de sódio (3 mL), Aliquat 336® (66 mg, 0,16 mmol) e, finalmente, dimetil sulfato (1 mL, 11 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa e acompanhada por CCD (hexano-AcOEt 7:3), até o desaparecimento do material de partida. Após 30 minutos, toda matéria prima havia sido consumida e a mistura reacional foi transferida para um funil de separação. A fase aquosa foi separada e a fase orgânica foi tratada com 5 mL de uma solução 2M de hidróxido de amônio, sob agitação, durante 20 min. A mistura reacional foi novamente transferida para um funil de separação, a fase aquosa foi separada e a fase orgânica lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio (3 x 10 mL). A fase orgânica foi então secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material obtido foi purificado por coluna cromatográfica (silicagel, hexano-AcOEt 9:1) para obtenção de um óleo amarelado, caracterizado como sendo o éster metílico **76** (350mg, 73,7%; $R_f = 0,5$, hexano-AcOEt 7:3).

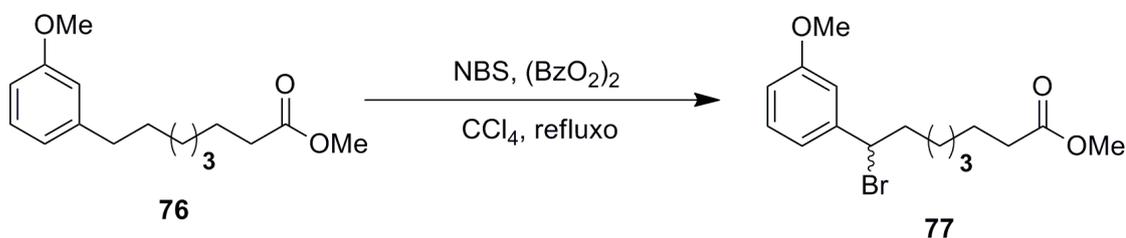
IV (KBr, ν_{max} , pág. 134) cm^{-1} : 2928; 2855; 1739; 1601; 1488; 1361; 1260; 1195.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , pág. 135) δ : 7,19 (m, 1H); 6,77 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 6,72 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 2,57 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz); 2,3 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz); 1,63 (m, 4H); 1,3 (m, 9H); 0,88 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , pág. 136) δ : 174,3; 159,6; 144,5; 129,1; 120,8; 114,2; 110,8; 55,1; 51,4; 36,0; 34,1; 31,3; 29,1; 24,9; 22,7, 14,1.

Preparação do 8-bromo-8-(3-metóxfenil)octanoato de metila

(Bromação benzílica)



Em um balão de 100 mL, adaptado a um sistema de refluxo e agitação mecânica, foi adicionado o éster **76** (300 mg, 1,1 mmol) dissolvido em tetracloreto de carbono (40 mL); logo em seguida, foi adicionado NBS (310 mg, 1,74 mmol) e peróxido de benzoíla (23 mg, 0,09 mmol). A mistura foi mantida em refluxo e agitação sob atmosfera de nitrogênio até o desaparecimento da mancha do material de partida na placa de CCD (hexano-AcOEt 9,5:0,5). Ao término de 4 h, a reação foi transferida para um funil de separação e lavada com água destilada (10 mL), depois com uma solução de bicarbonato de sódio (2 x 10 mL) e finalmente, com uma solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL). Por fim, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado em evaporador rotatório. O material residual foi purificado por coluna cromatográfica (silicagel, hexano-AcOEt 9:1) obtendo-se um óleo amarelado, caracterizado como sendo o brometo benzílico **77** (150 mg, 38%; $R_f = 0,48$, hexano-AcOEt 9,5:0,5).

IV (KBr, ν_{\max} , pág. 137) cm^{-1} : 2934; 2856; 1737; 1599; 1586; 1490; 1456; 1435; 1262; 1198; 1168; 1046; 873; 783; 701.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , pág. 138) δ : 7,25 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,94 (m, 2H); 6,82 (ddd, 1H, $J = 8,2, 2,5, 0,9$ Hz); 4,9 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 3,81 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 2,29 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz); 2,12 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,33 (m, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , pág. 139) δ : 24,8; 28,0; 28,5; 28,9; 34,0; 40,0; 51,5; 55,2; 55,5; 113,0; 113,7; 119,5; 129,7; 143,7; 159,7; 174,2.

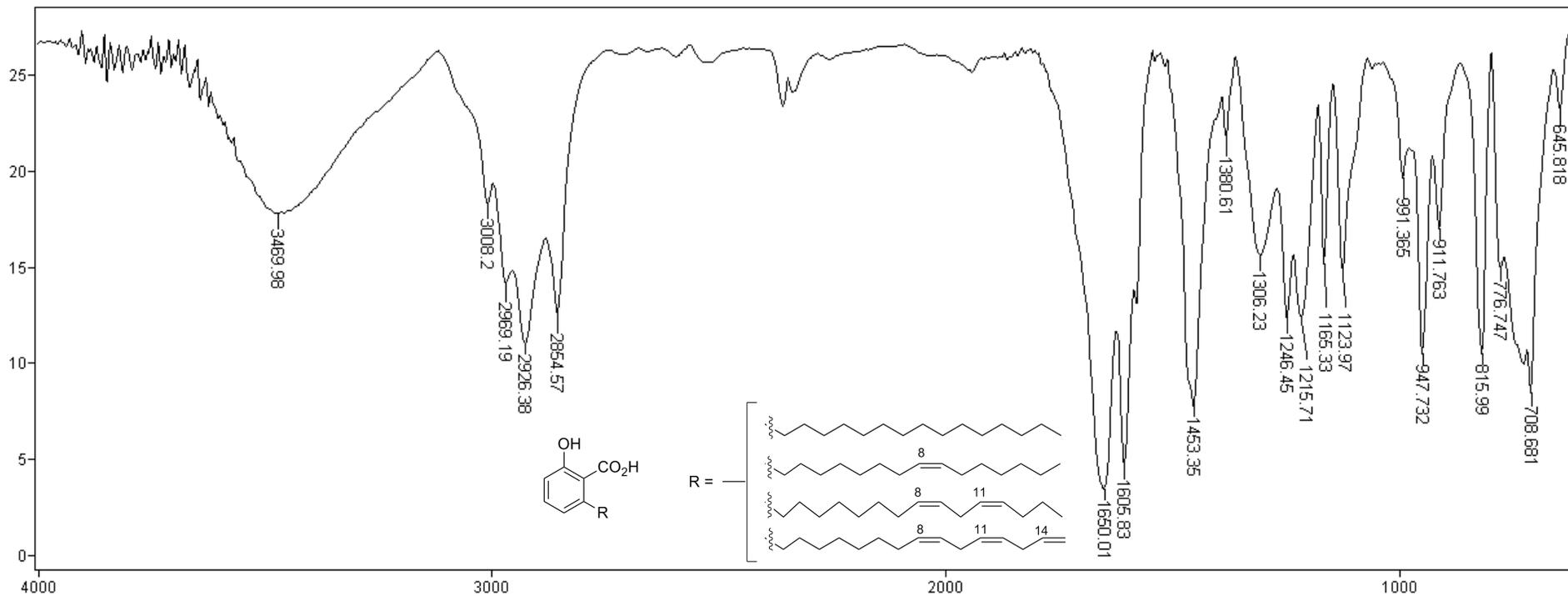
6. Referências Bibliográficas

1. Tyman, J. H. P.; Kozubek, A.; In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahan, Ed.; Elsevier Science Publisher: Amsterdam, 2005, v. 30, p 111.
2. Tyman, J. H. P.; *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 8, 499.
3. Kozubek, A.; Tyman, J. H. P.; *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1.
4. Simões, C. M. O., Schenkel, E. P., Gosmann, G., Mello, J. C. P., Mentz, L. A., Petrovick, P. R.; *Farmacognosia da Planta ao Medicamento*. 2ª Ed. Editora da UFSC, 2000.
5. Xenognosin-Fate, G. D.; Lynn, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11369.
6. Staunton, J.; Weissman, K. J.; *Nat. Prod. Rep.*, **2001**, 18, 380.
7. Correia, S. J., David, J. P., David, J. M. *Quim. Nova*, **2006**, 29, 1287.
8. Walters, D. S.; Craig, R.; Mumma, R. O.; *Phytochem.* **1990**, 29, 1815.
9. Dimroth, P.; Ringelmann, E.; Lynen, F.; *Eur. J. Biochem.* **1976**, 68, 591.
10. Austin, M. B.; Bowman, M. E.; Ferrer, J.-C.; Schroder, J.; Noel, J. P. *Chem. & Bio.*, **2004**, 11, 1179.
11. Schultz, D. J., Wickramasinghe, N. S., Klinge, C. M. *Rec. Adv. Phytochem.*, **2006**, 40, 131.
12. Miyanaga, A.; Funa, N.; Awakawa, T.; Horinouchi, S. *PNAS*, **2008**, 105, 871.
13. Funabashi, M.; Funa, N.; Horinouchi, S. *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 13983.
14. Tyman, J.H.P. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahan, Ed.; Elsevier Science Publisher: Amsterdam, 1991, v. 9, p 313.
15. <http://sindicaju.org.br/perfil-do-setor/perfil-do-setor/>. Acesso em: 16 de junho de 2014.
16. Sood, S. K., Tyman, J. H. P., Durrani, A. Johnson, R. A. *Lipids*, **1986**, 21, 241.
17. Gandhi, T.; Patel, M.; Dholakiya, B. K. *J. Nat. Prod. Plant Resour.* **2012**, 2, 135.
18. Matos, J. E. X.; Silva, F. J. A.; Vieira, P. B. *Rev. Tecnol. Fortaleza*. **2008**, 29, 101.
19. Kumar, P. P.; Paramashivappa, R.; Vithayathil, P. J.; Subba Rao, P. V.; Srinivasa Rao, A. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 4705.
20. Trevisan, M. T. S.; Pfundstein, B.; Haubner, R.; Wurtele, G.; Spielgehalder, B.; Bartsch, H.; Owen, R. W. *Food Chem. Toxic.* **2006**, 44, 188.
21. Ghizzoni, M., Boltjes, A., Graaf, C., Haisma, H. J., Dekker, F. J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**.
22. Carey, K. L., The Search for Small Molecule Inhibitors of Histone Acetylation. Tese de Doutorado – University of Southampton, USA, 2010.
23. Jain, S. C., Kumar, R., Goswami, R., Pandey, M. K., Khurana, S., Rohatgi, L., Gyanda, K. *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 185.
24. Mazzetto, S. E., Lomonaco, D., Mele, G. *Quim. Nova*, **2009**, 32, 732.
25. (a) Bruce, I. E., Mehta, L., Porter, M. J., Stein, B. K., Tyman, J. H. P. *J. Surfact. Deterg.* **2009**, 12, 337; (b) Praveesh, B. V. Soniyamby, A. R., Mariappan, C.,

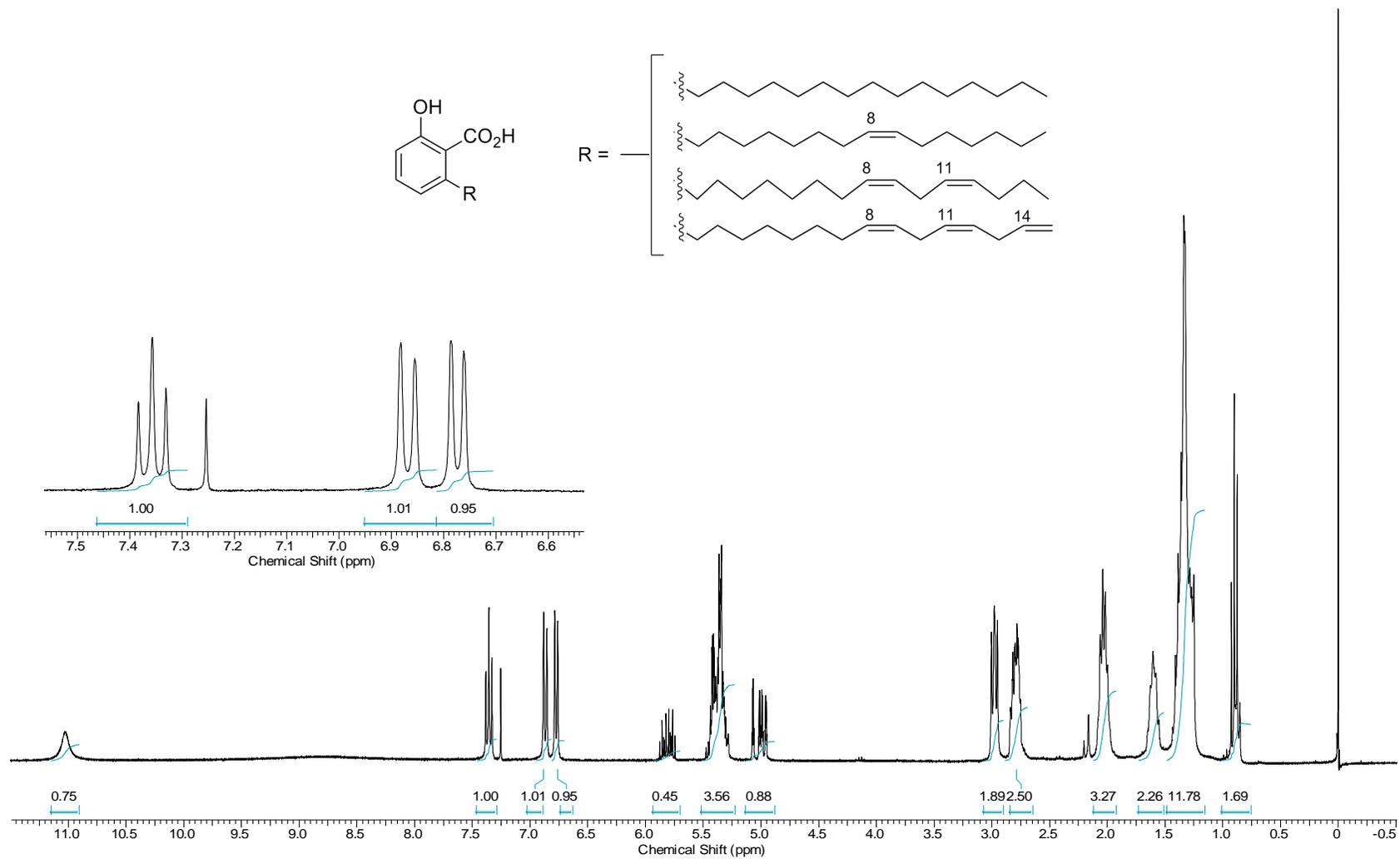
- Kavithakumari, P., Paniswamy. *Glob. J. Biotech. Biochem.* **2010**, 5, 216; (c) Amorati, R., Attanasi, O.A., Favi, G., Menichetti, S., Pedulli, G. F., Viglianisi, C. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1352; (d) Balachandran, V. S., Jadhav, S. R., Vemula, P. K., John, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 1460
- 26.** Stasiuk, M., Kozubek, A. *Cell. Mol. Life Sci.* **2010**, 67, 841.
- 27.** Hemshekhar, M., Santhosh, M. B., Kemparaju, K., Girish, K. S. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **2011**, 110, 122.
- 28.** Tedong, L., Madiraju, P., Martineau, L. C., Vallerand, D., Arnason, J. T., Desire, D. D. P., Lavoie, L., Kamtchouing, P., Haddad, P. S. *Mol. Nutr. Food Res.* **2010**, 54, 1753.
- 29.** Suo, M., Isao, H., Ishida, Y., Shimano, Y., Bi, C., Kato, H., Takano, F., Ohta, T. *J. Nat. Med.* **2012**, 66, 133.
- 30.** GISCO – Grupo de Isolamento e Síntese de Compostos Orgânicos, Plataforma Diretórios de Grupo - CNPQ (<http://lattes.cnpq.br/>).
- 31.** de Paula, A.A.N., Martins, J.B.L., dos Santos, M.L., Nascente, L. de C., Romeiro, L.A.S., Areas, T.F.M.A., Vieira, K.S.T., Gambôa, N.F., Castro, N.G., Gargano, R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 3754.
- 32.** 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.
- 33.** Gurr, M. I.; Harwood, J. L.; Frayn, K. N. *Lipid Biochemistry – An introduction*, 5th Ed. Blackwell Science.
- 34.** Dogné, J.M.; De Leval, X; Benoit, P; Delarge, J; Masereel, B., *Am. J. Respir. Med.* **2002**, 1, 11.
- 35.** (a) Shiraishi, M.; Kato, K.; Terao, S.; Ashida, Y.; Terashita, Z., Kito, G. *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 2214. (b) Fukunoto, S.; Shiraishi, M.; Terashita, Z.; Ashida Y., Inada, Y. *ibid*, **1992**, 35, 2202.
- 36.** (a) Shen, J-S.; Li, J-F; LI H-J; Yan, T-M; Ji, R-Y. *Chin. J. Med. Chem.*, **2001**, 4. (b) Wang, S-Y; Gao, J-R; Jia J-H; Sheng, W-J; Shi, J-L. *Jour. Zhej. Univ. Tech.* **2006**, 5. (c) He, Y. J.; Xie, M. H.; Zou, P.; Liu, Y. L.; Luo, S. N. *Chin. New Drugs Jour.* **2002**, 5. (d) Yang, S.; Liang, G.; Zhu, W.; Zhou, K.; Chen, X.; Huang, H. *Faming Zhuanli Shenqing.* **2012**, CN 102516067 (A20120627). Chinese, Database:CAPLUS.
- 37.** Sorensen, Alexandra, Santana, M. P. *PCT Int. Appl.* **2011**, WO 2011057262, A220110512. Language: English, Database: CAPLUS.
- 38.** Jones, R. L.; Giembycz, M. A.; Woodward, D. F. *Brit. J. Pharm.* **2009**, 158, 104.
- 39.** Ashida, Y.; Takatsuki, O.; Hiramoto, A.; Hirakata, O.; Shiraishi, M.; Amagasaki, H. *Eur. Pat. Appl.* **1996**.
- 40.** Terão, S.; Maki, Y. *Eur. Pat. Appl.* **1985**.
- 41.** Shrestha, S. P.; Amano, Y.; Narukawa, Y.; Takeda, T. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 98.
- 42.** Lipton, S. A.; Satoh, T. *PCT*, **2008**.
- 43.** Wu, S-F.; Chang, F-R.; Wang, S-Y.; Hwang, T-L.; Lee, C-L.; Chen, S-L.; Wu, C-C.; Wu, Y-C. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 989.

44. Abate, A.; Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. *Flavour Fragr. J.* **2004**, *19*, 382.
45. Schmidt, M.; Ungvári, J.; Glode, J.; Dobner, B.; Langner, A. *Bioorg. & Med. Chem.* **2007**, *15*, 22
46. Shirai, R.; Takayama, H.; Nishikawa, A.; Koiso, Y.; Hashimoto, Y. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1997.
47. Choi, Y. M.; *PCT*, **2013**.
48. Yin, S.; Fan, C-Q.; Dong, L.; Yue, J-M. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2569.
49. Gandhi, T.; Patel, M.; Dholakiya, B. K.; *J. Nat. Prod. Plant Resour.* **2012**, *2*, 135.
50. (a) Tyman, J. H. P.; Tychopoulos, V.; Colenutt, B. A.; *Journal of Chromatography.* **1981**, *213*, 287. (b) Sood, S. K.; Tyman, J. H. P.; Durrani, A.; Johnson, R. A.; *Lipids.* **1986**, *21*, 241.
51. Holler, M.; Allenbach, N.; Sonet, J.; Nierengarten, J-F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2576.
52. (a) Pincock, A. L.; Pincock, J. A. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1237. (b) Carroll, F. A.; McCall, M. T.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *92*, 1. **53.** Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D.; *Purification of laboratory Chemicals.* 4 ed. 2000.
53. Dai, Q.; Xie, X.; Xu, S.; Ma, D.; Tang, S.; She, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2302.
54. Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K. B.; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
55. (a) Hentges, S. G., Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263-4265. (b) Jacobsen, E. N., Marko, I., Mungall, W. S., Schroeder, G., Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.
56. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D.; *Purification of laboratory Chemicals.* 4 ed. 2000.

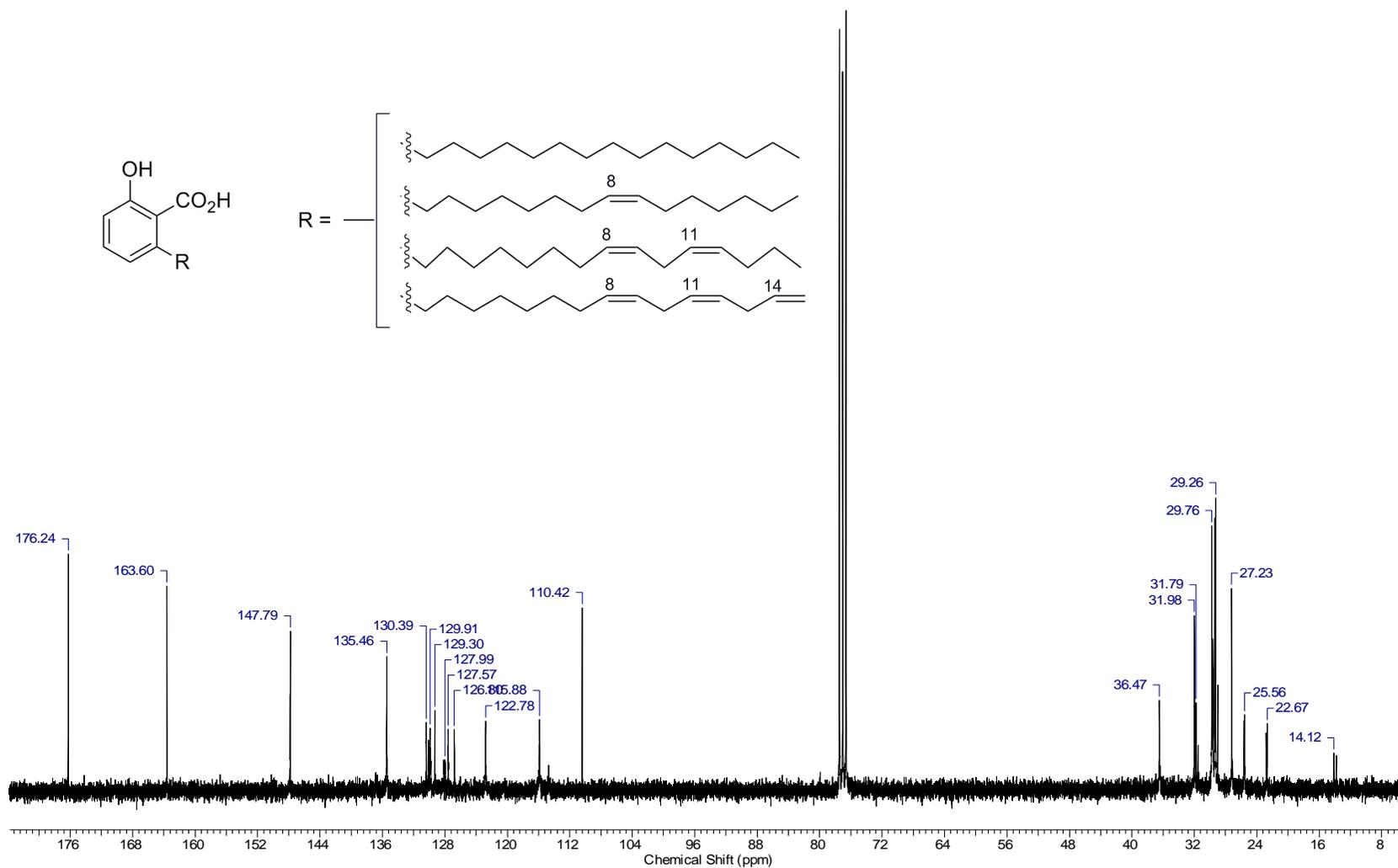
Anexos



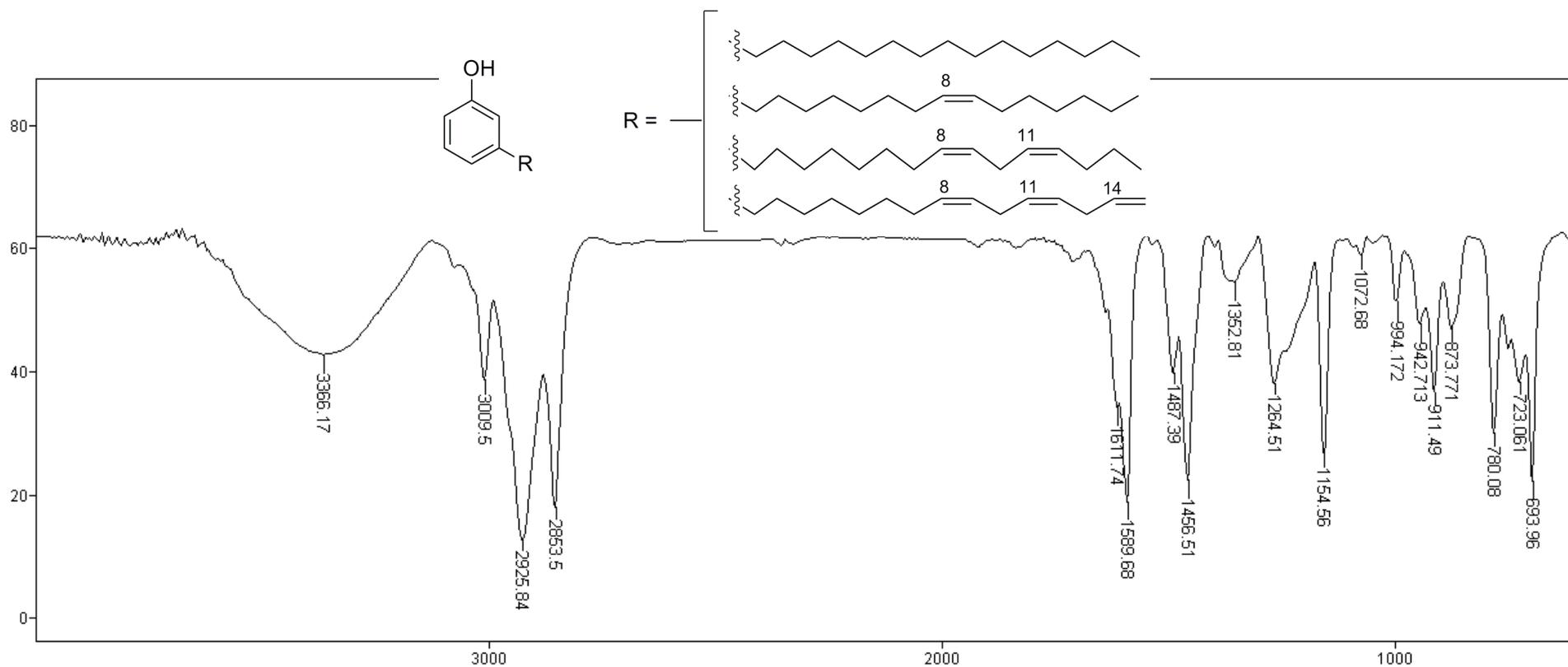
Anexo 1 - Espectro de IV da Mistura de Ácidos Anacárdicos



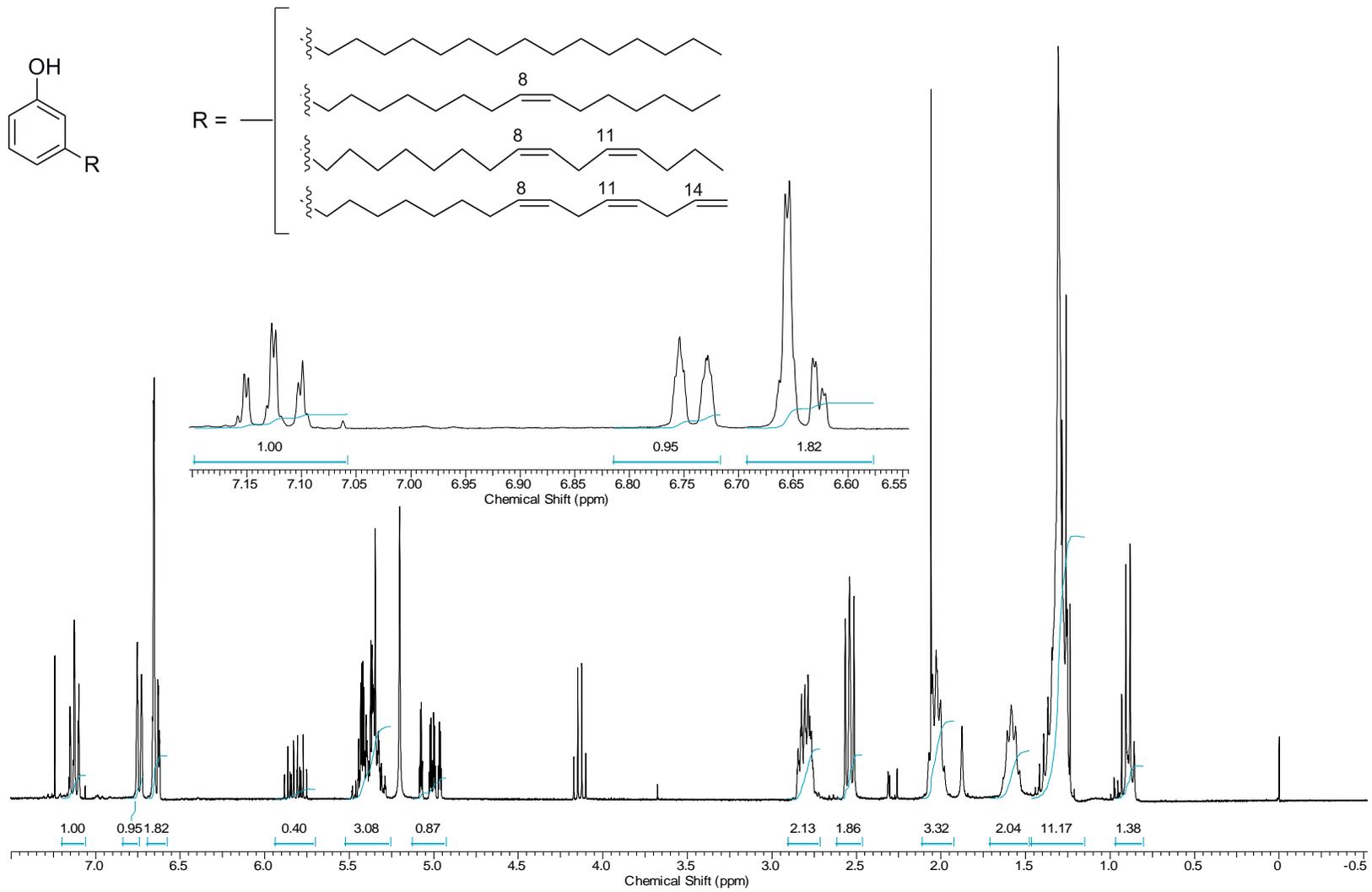
Anexo 2 – Espectro de RMN ¹H da Mistura de Ácidos Anacárdicos



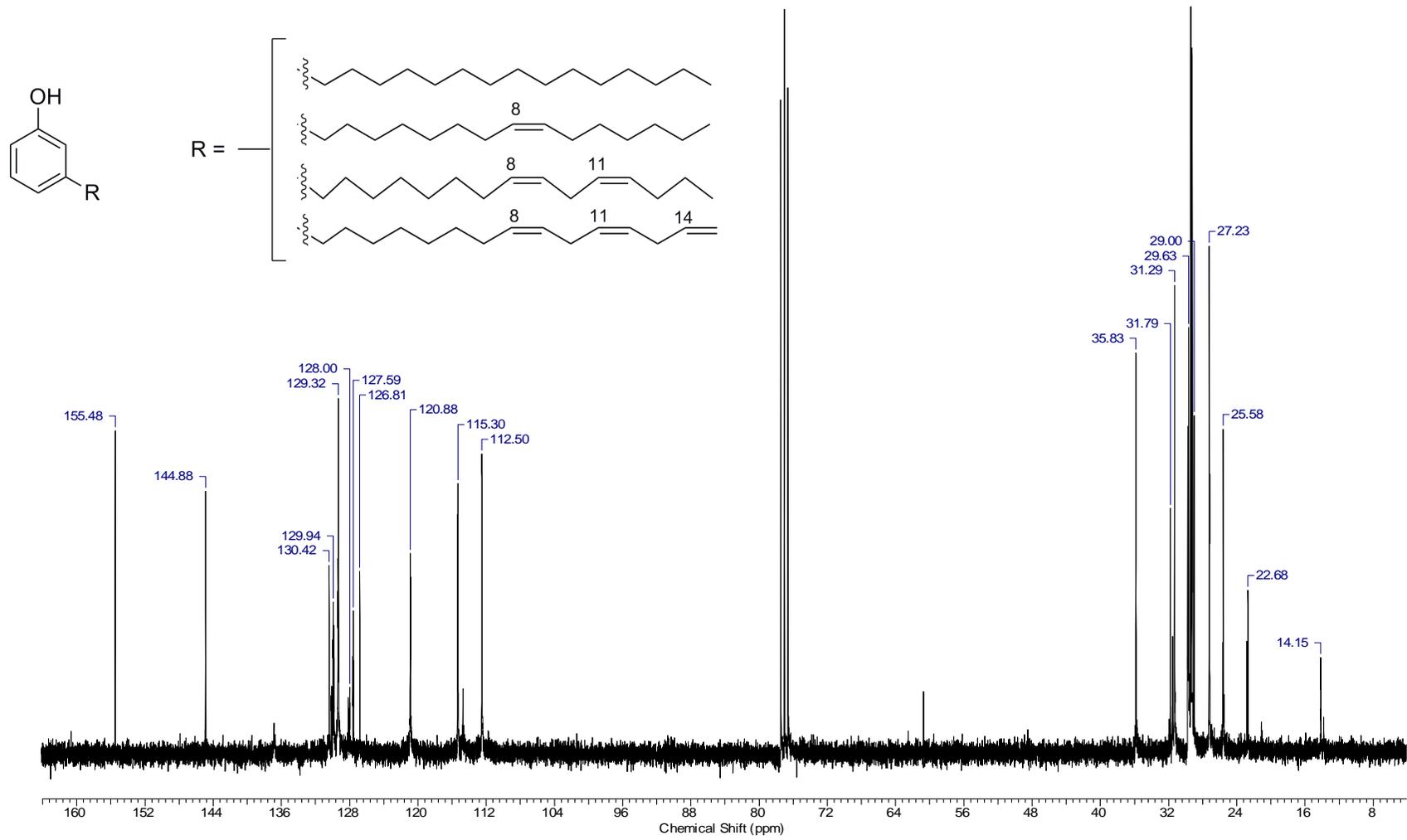
Anexo 3 – Espectro de RMN ¹³C da Mistura de Ácidos Anacárdicos



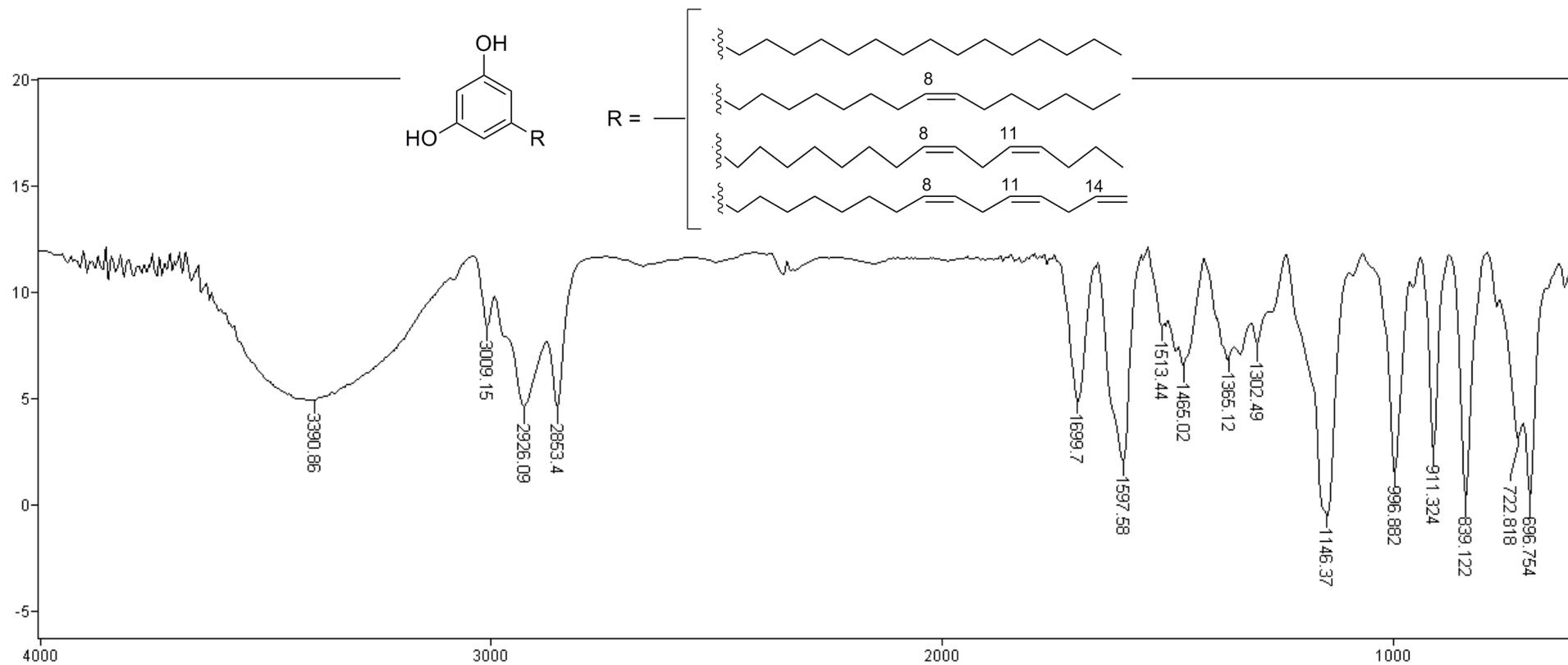
Anexo 4 - Espectro de IV da Mistura de Cardanóis



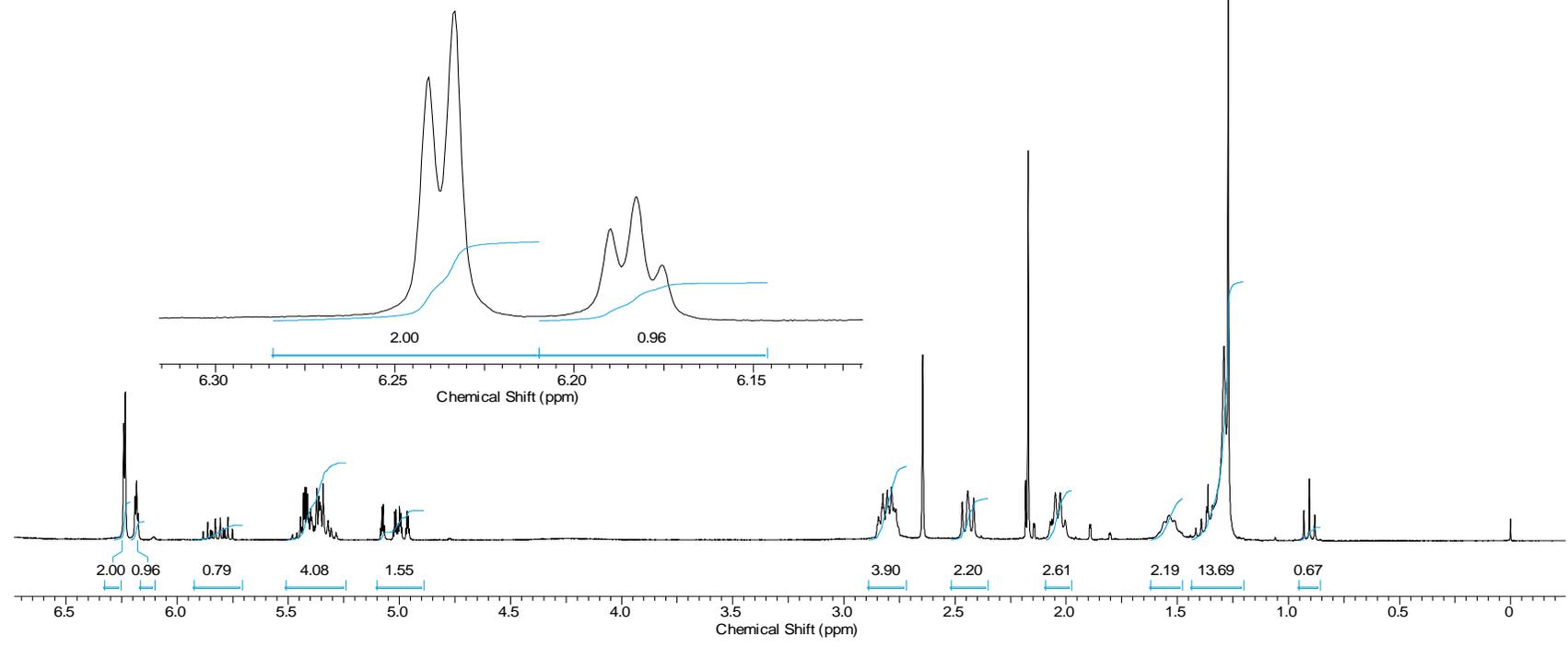
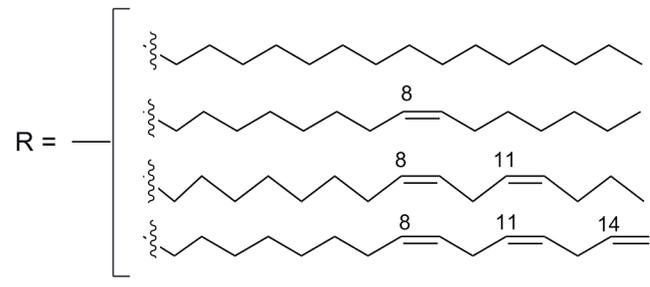
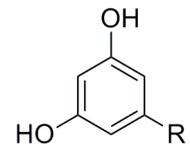
Anexo 5 – Espectro de RMN ¹H da Mistura de Cardanóis



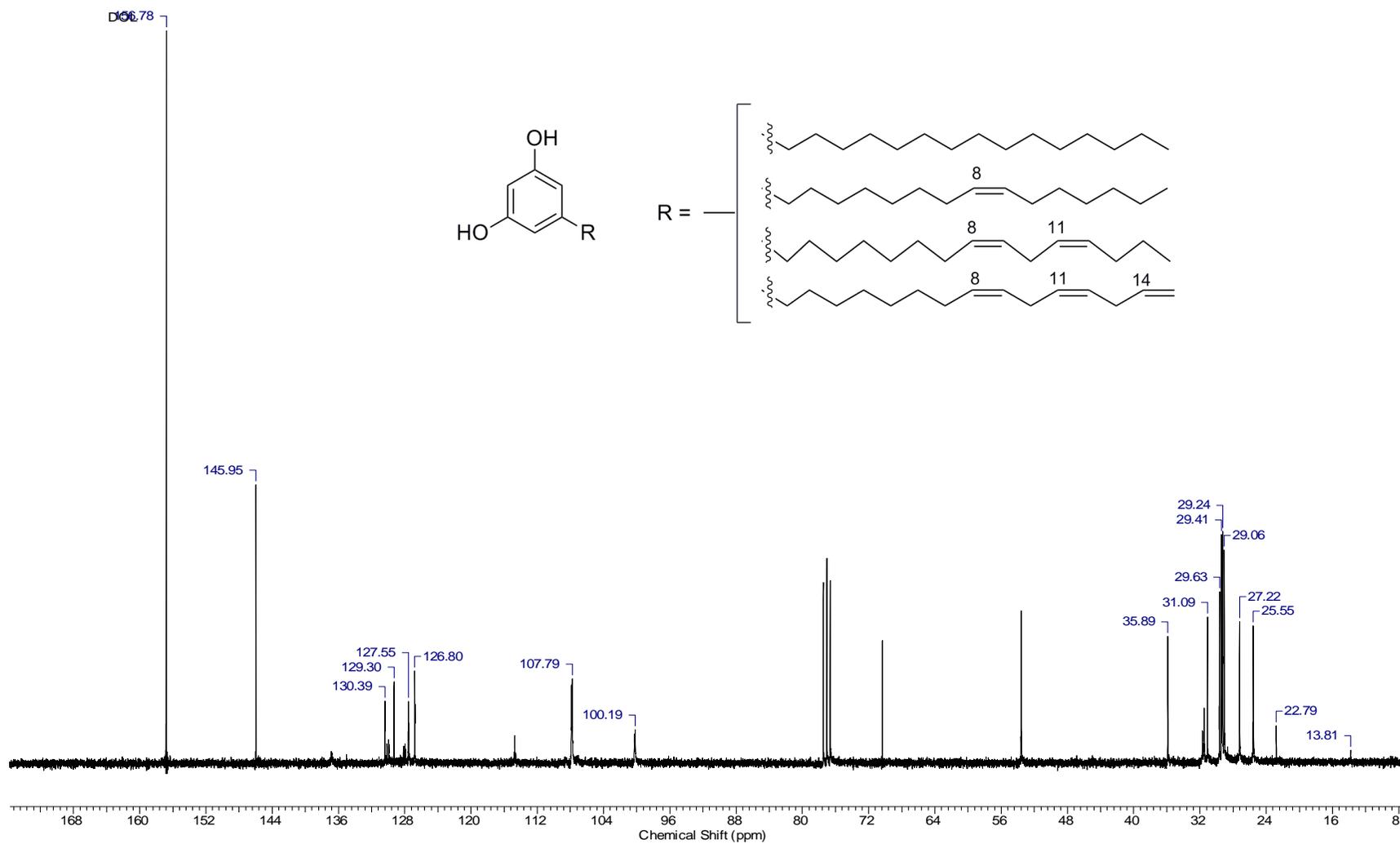
Anexo 6 – Espectro de RMN ^{13}C da Mistura de Cardanóis

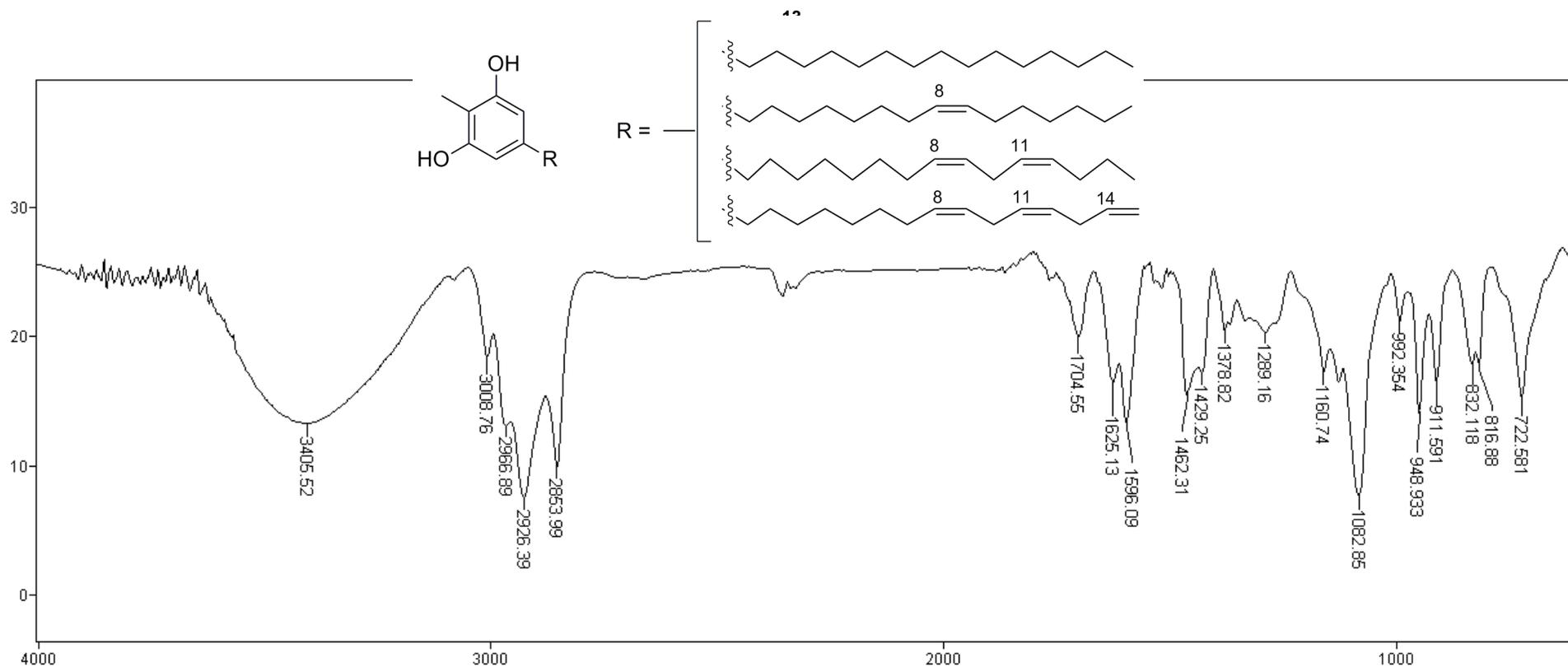


Anexo 7 - Espectro de IV da Mistura de Cardóis

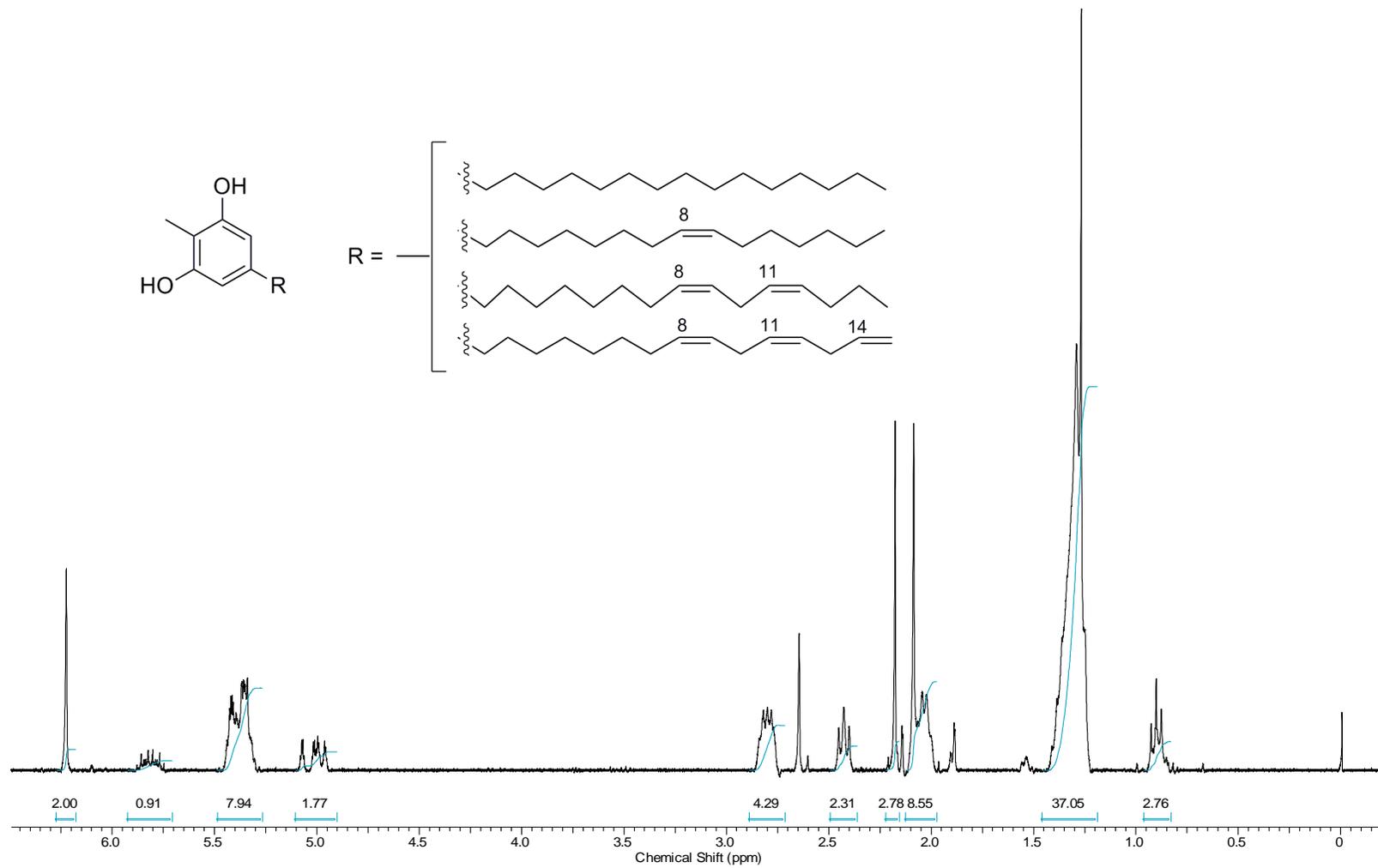


Anexo 8 – Espectro de RMN ¹H da Mistura de Cardóis

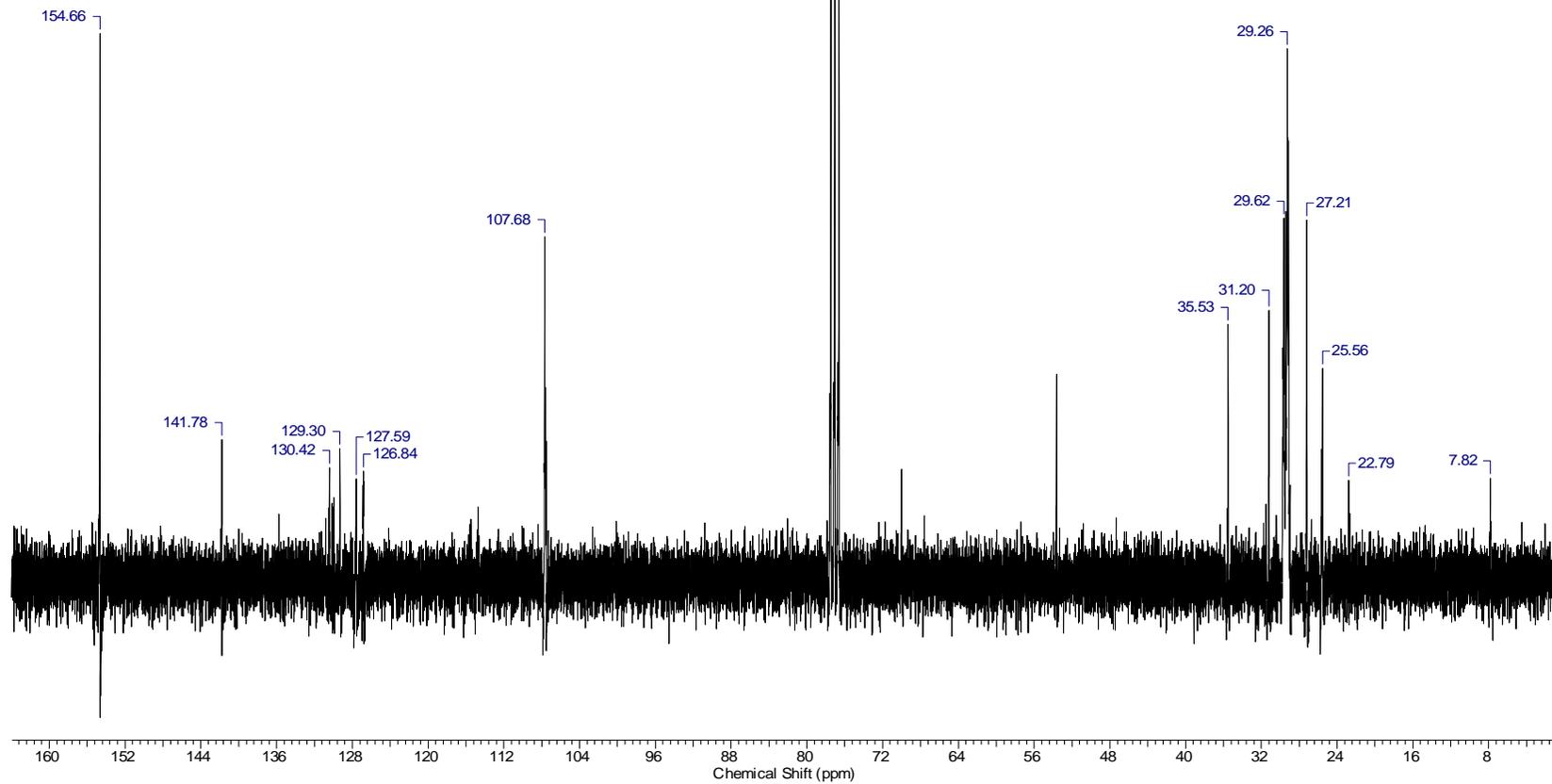
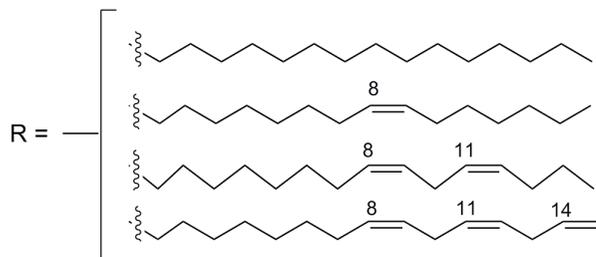
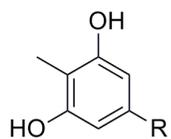




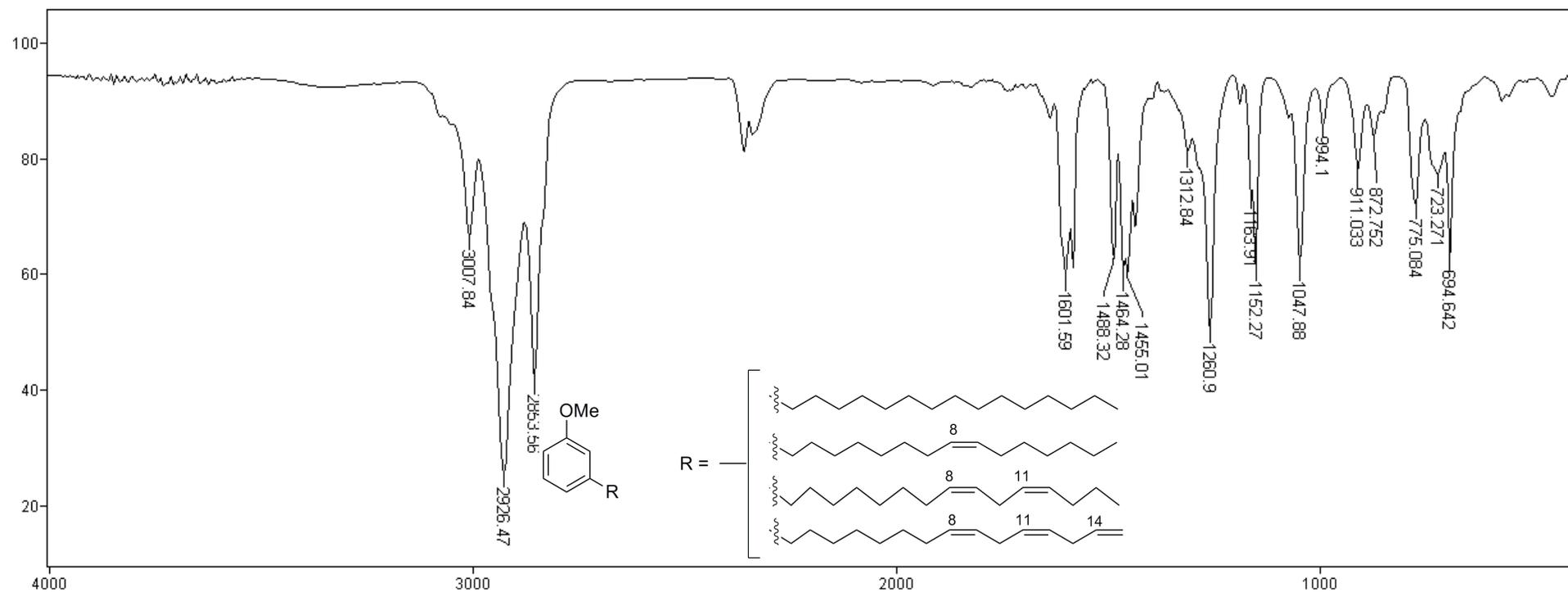
Anexo 10 - Espectro de IV da Mistura de Metilcardóis



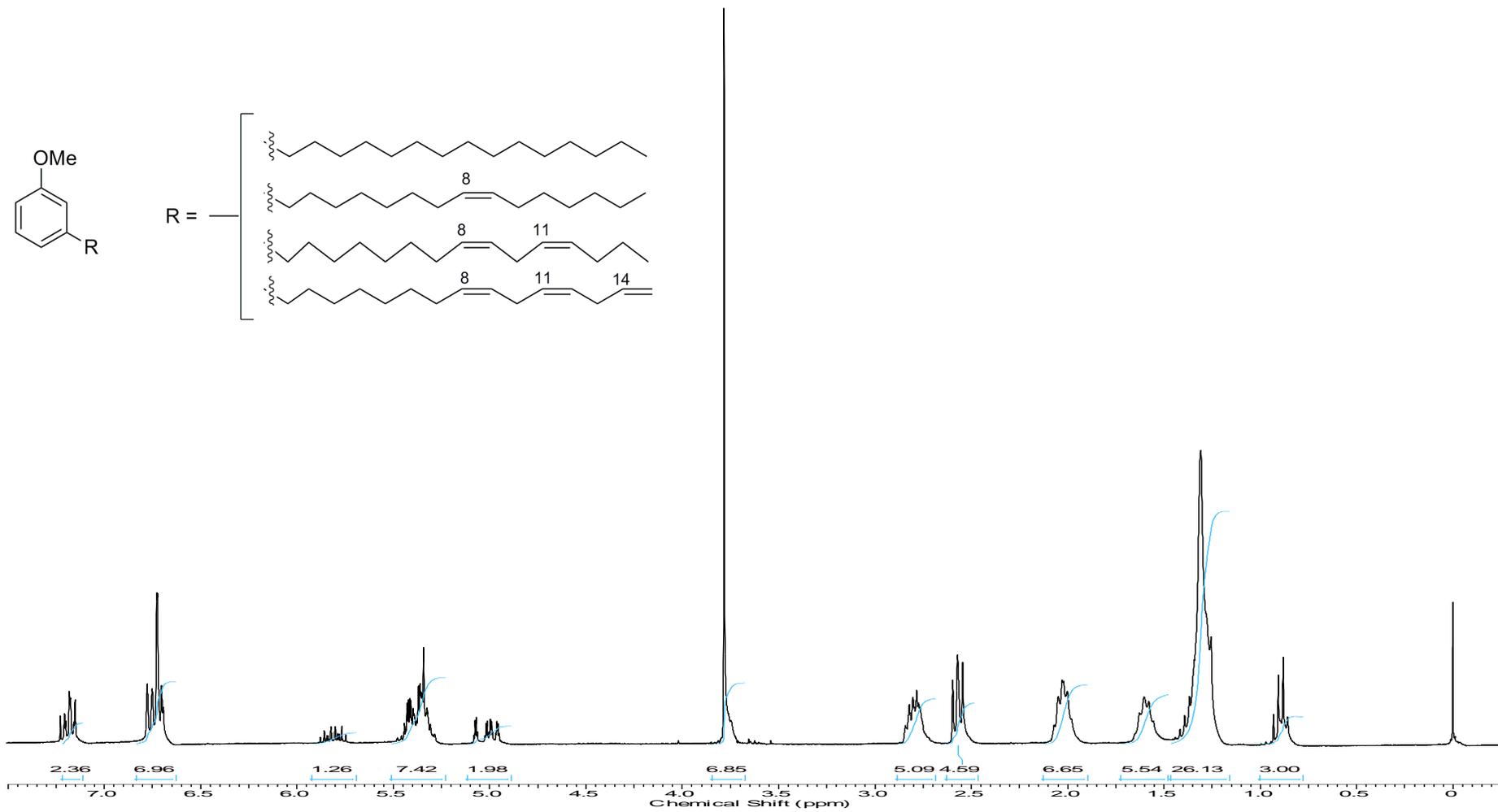
Anexo 11 – Espectro de RMN ^1H da Mistura de Metilcardóis



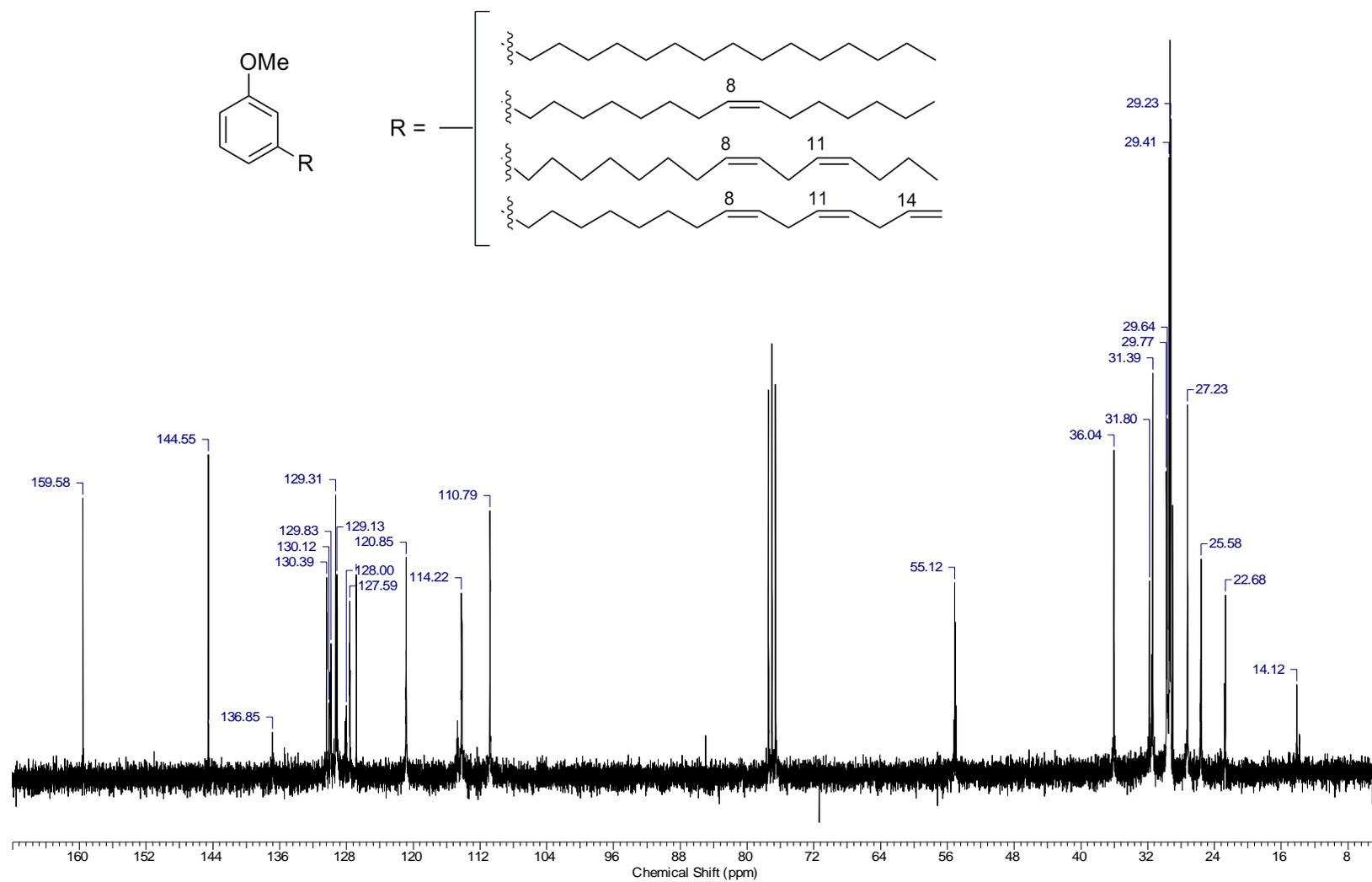
Anexo 12 – Espectro de RMN ¹³C da Mistura de Metilcardóis



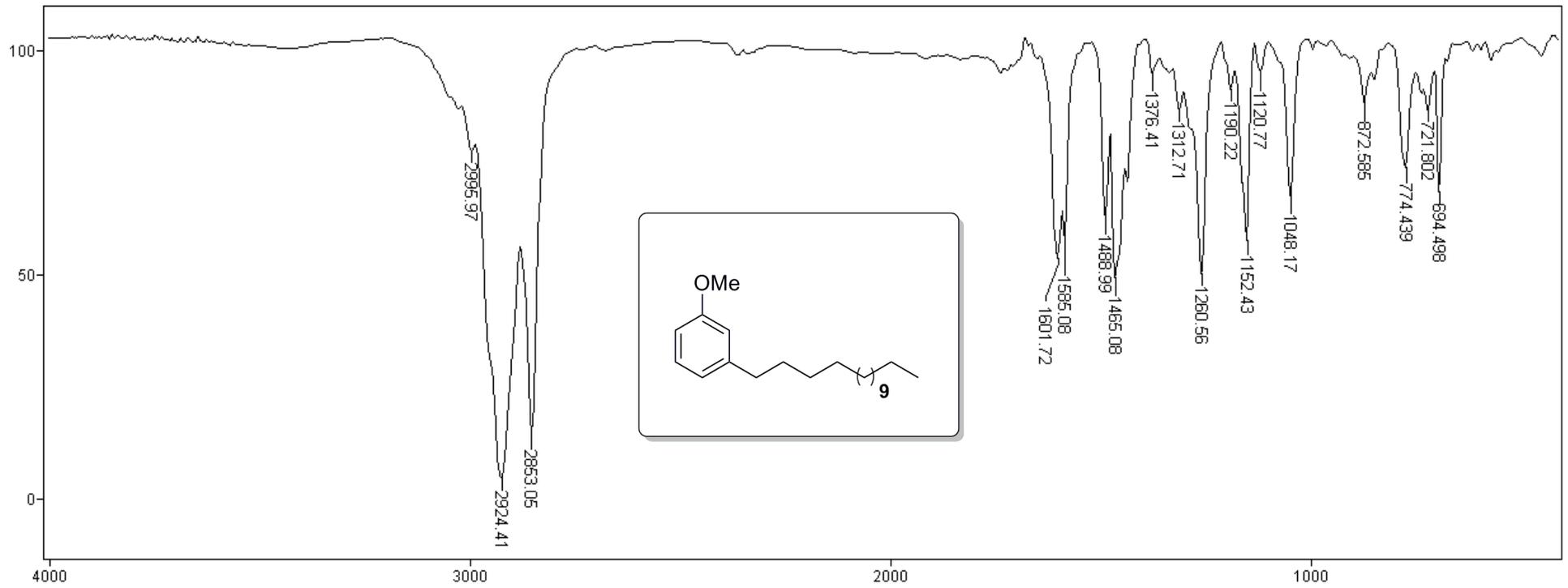
Anexo 13 - Espectro de IV do Composto 68



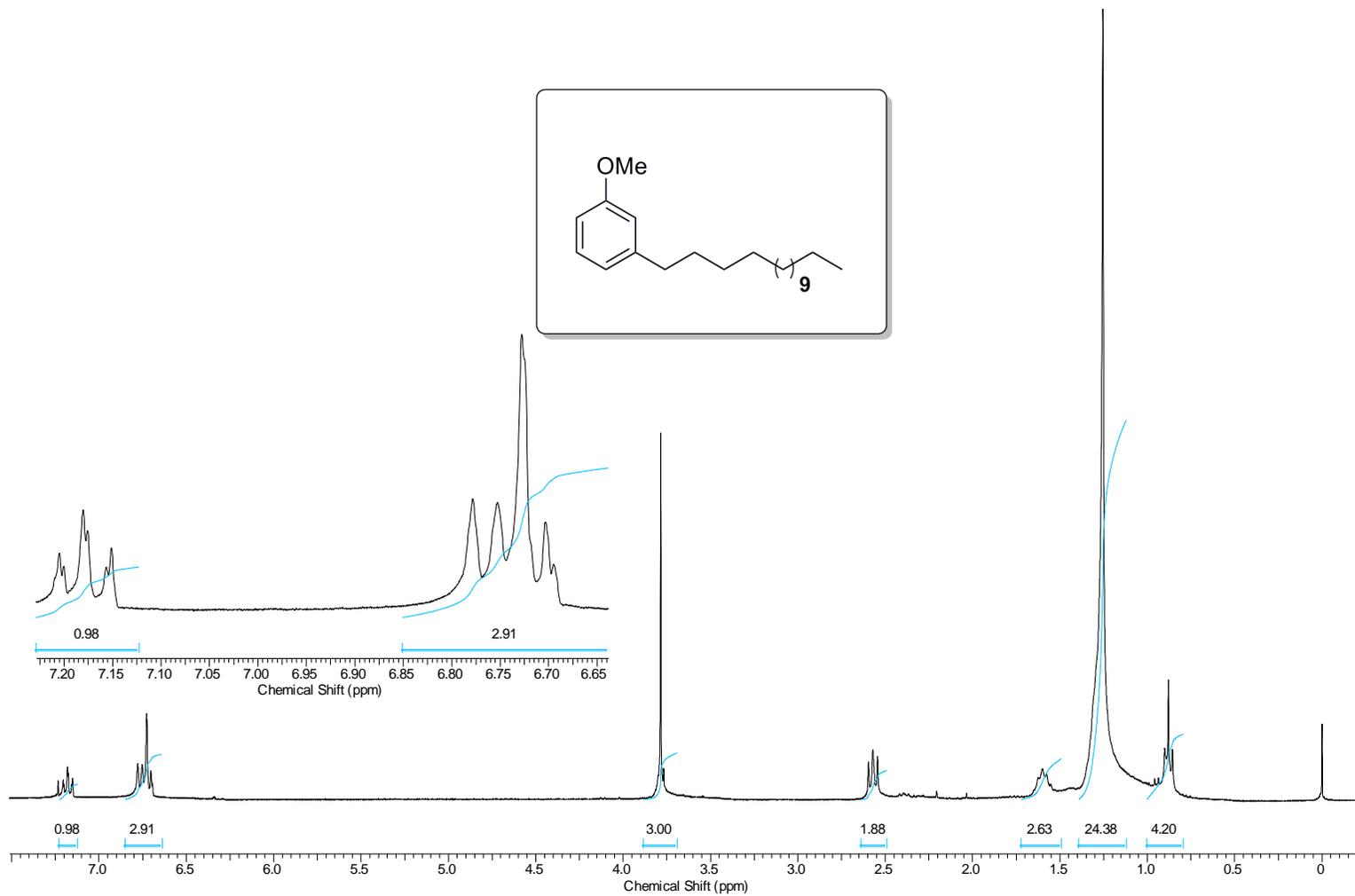
Anexo 14 – Espectro de RMN ¹H do Composto 68



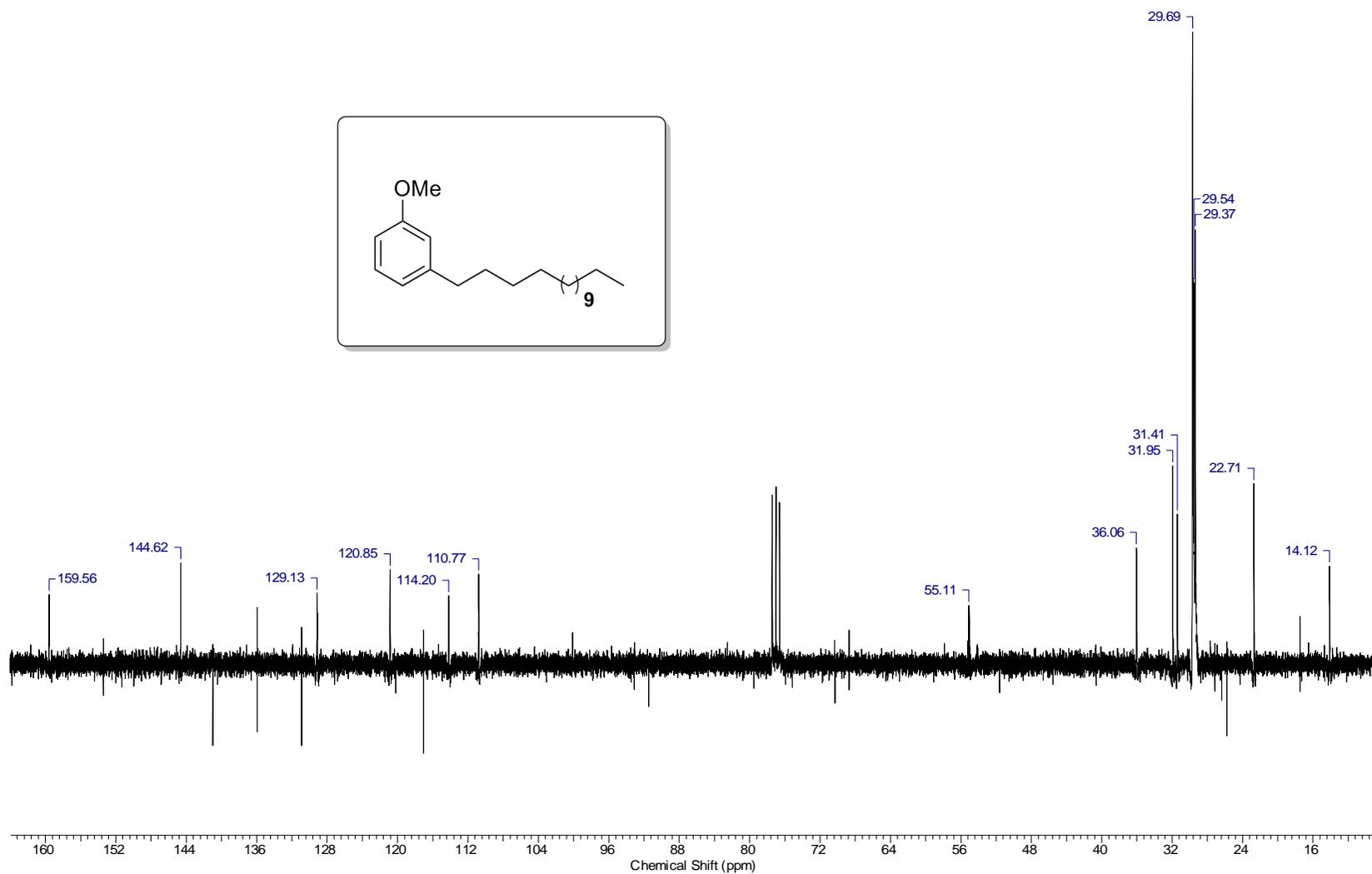
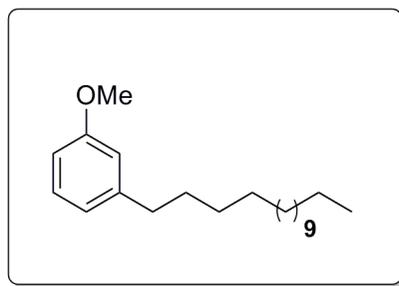
Anexo 15 – Espectro de RMN ¹³C do Composto 68



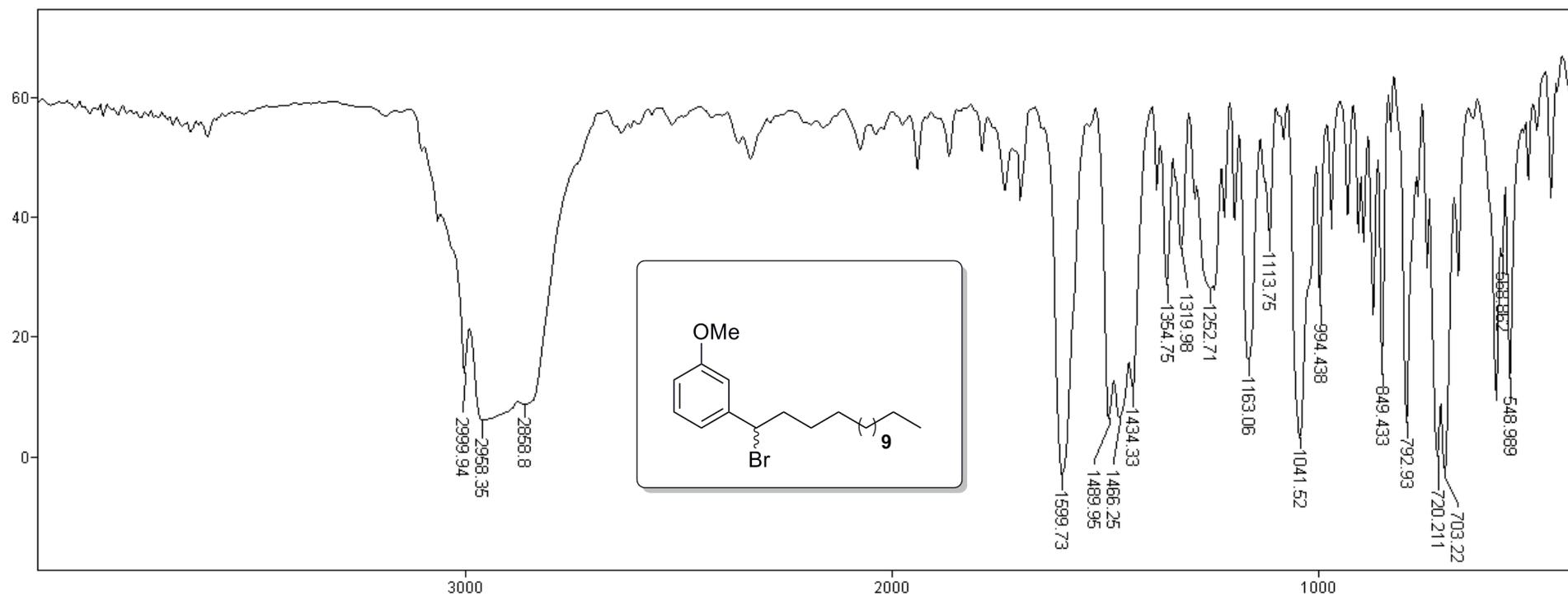
Anexo 16 - Espectro de IV do Composto 69



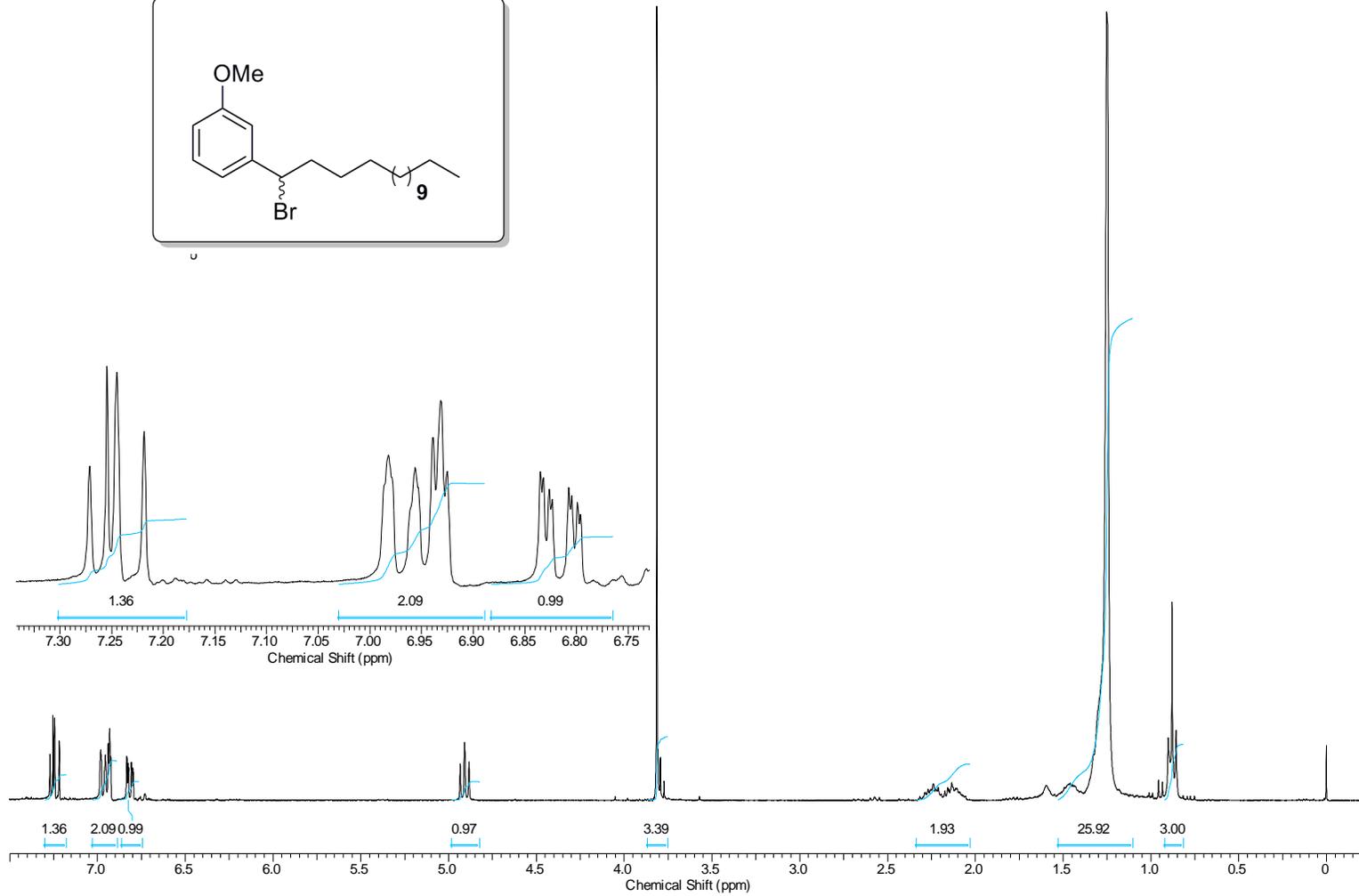
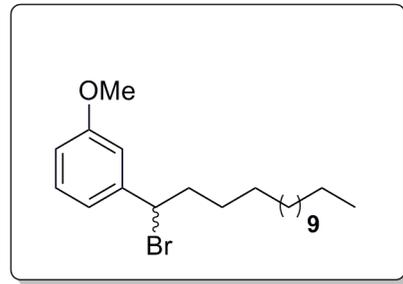
Anexo 17 – Espectro de RMN ¹H do Composto 69



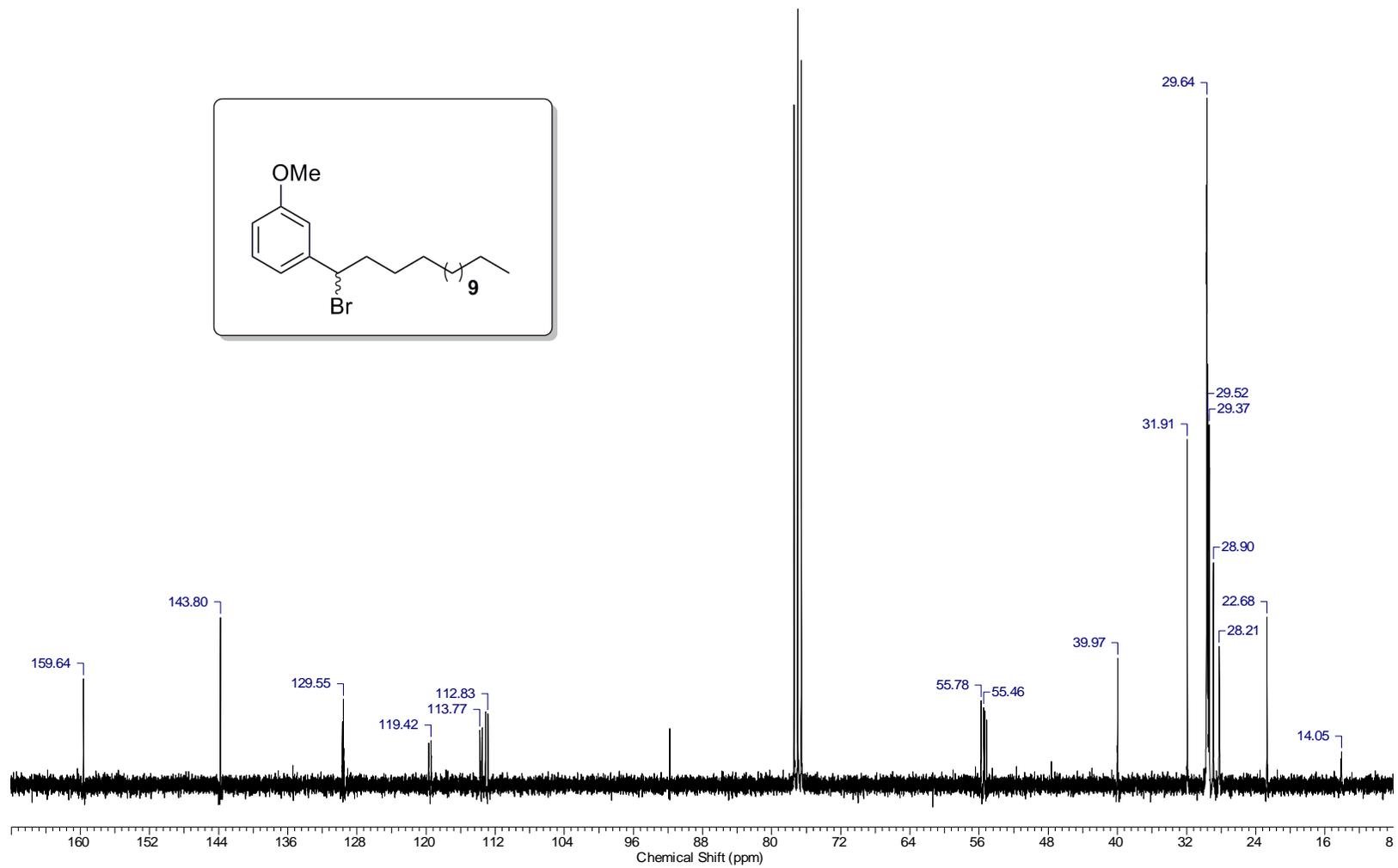
Anexo 18 – Espectro de RMN ¹³C do Composto 69



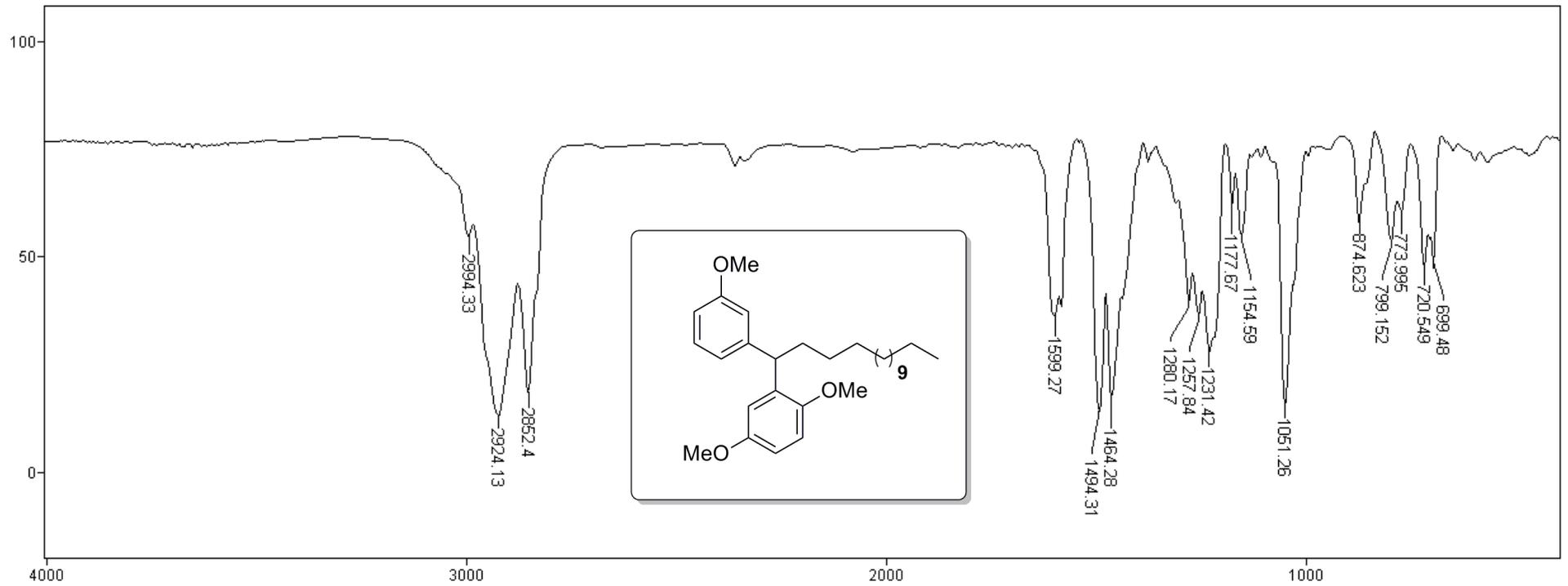
Anexo 19 - Espectro de IV do Composto 52



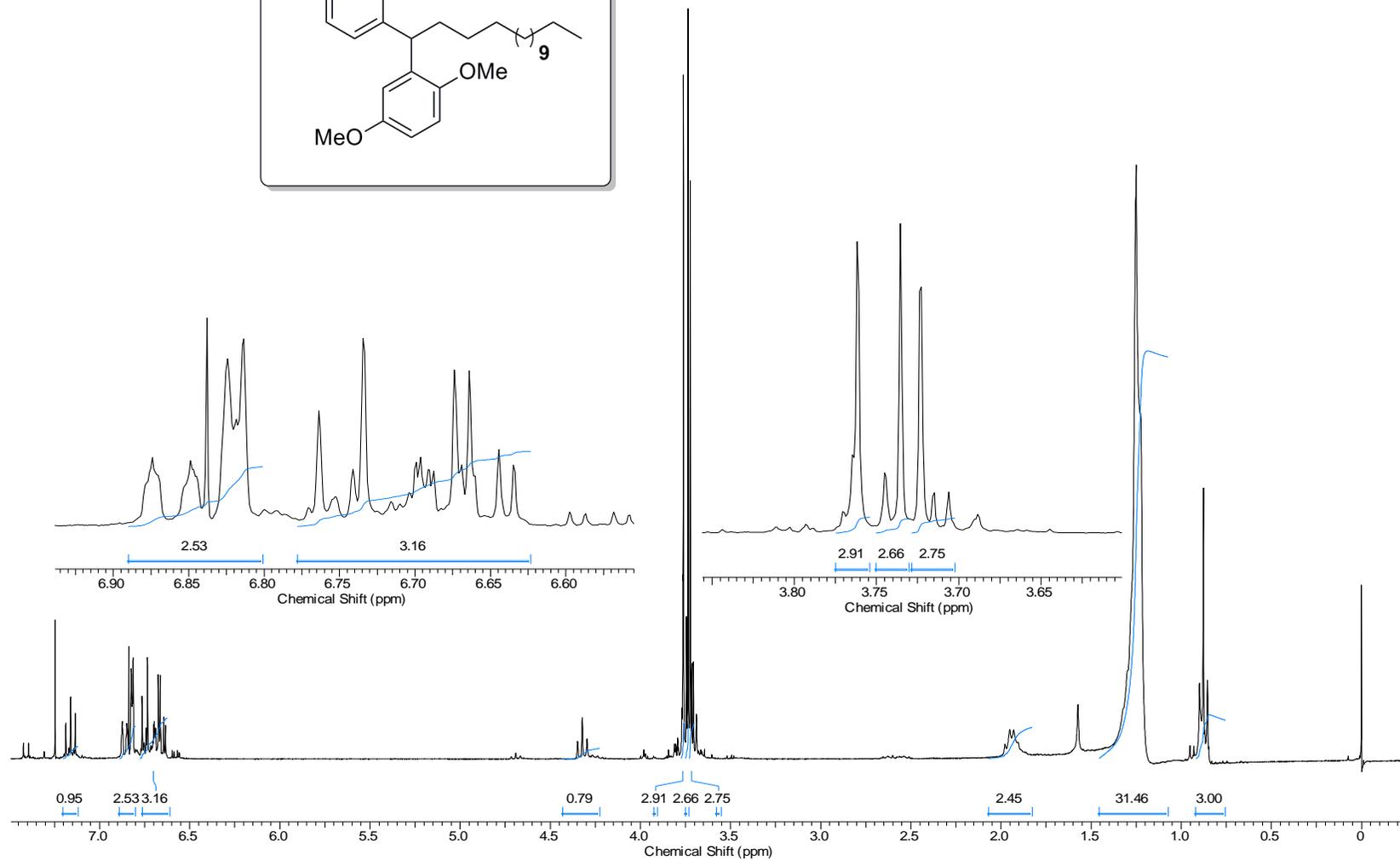
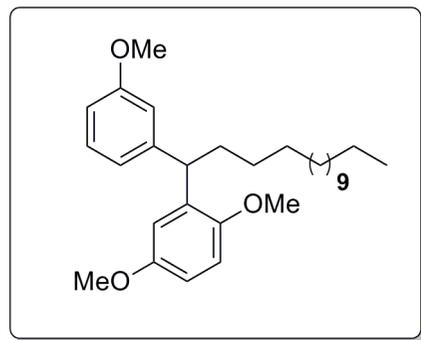
Anexo 20 – Espectro de RMN ^1H do Composto 52



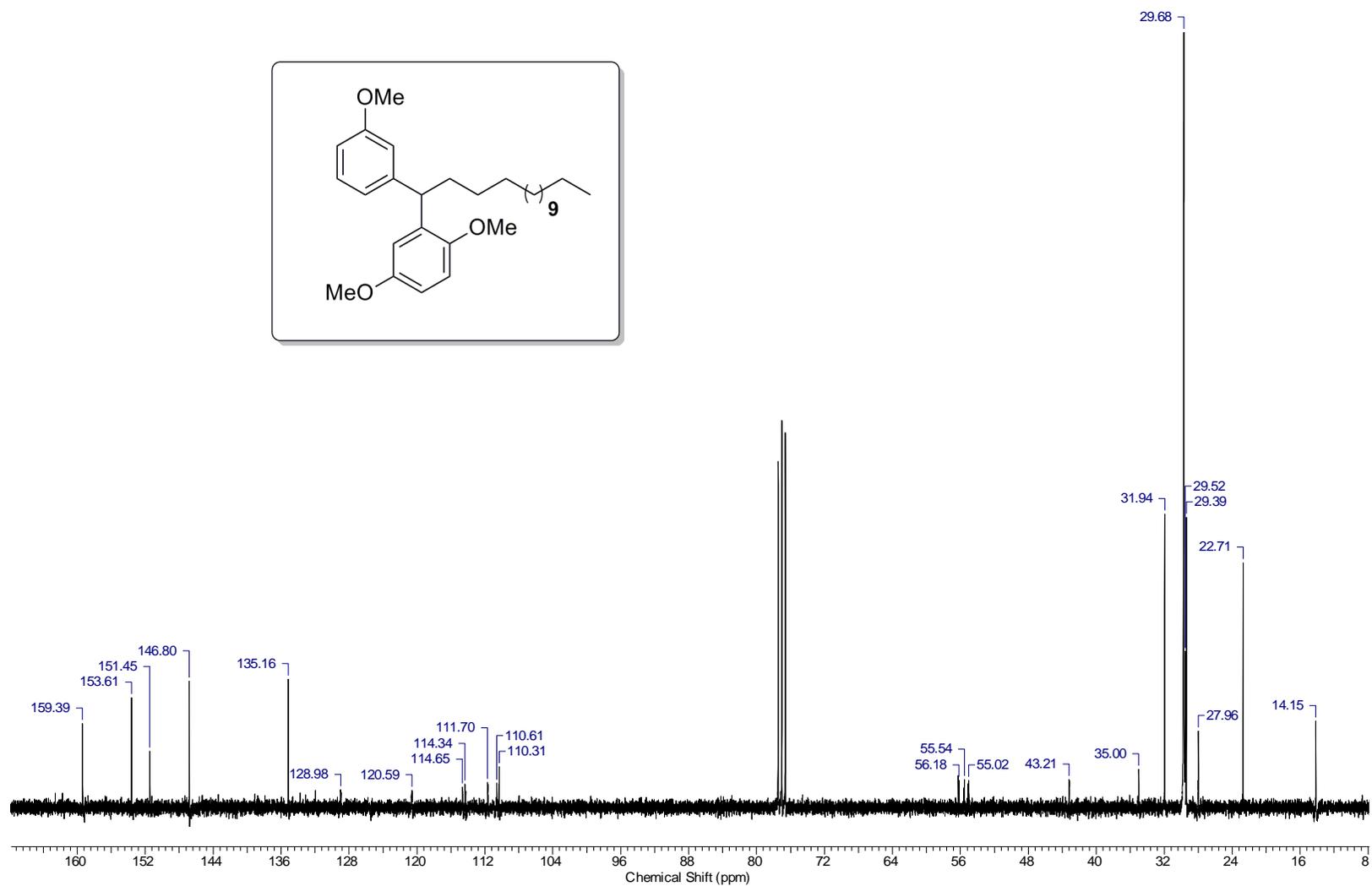
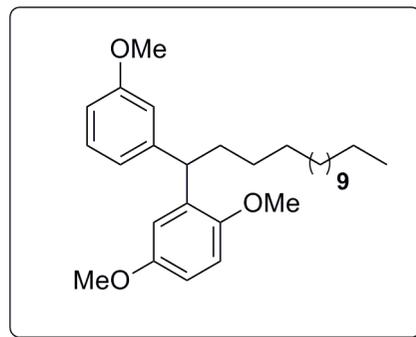
Anexo 21 – Espectro de RMN ¹³C do Composto 52



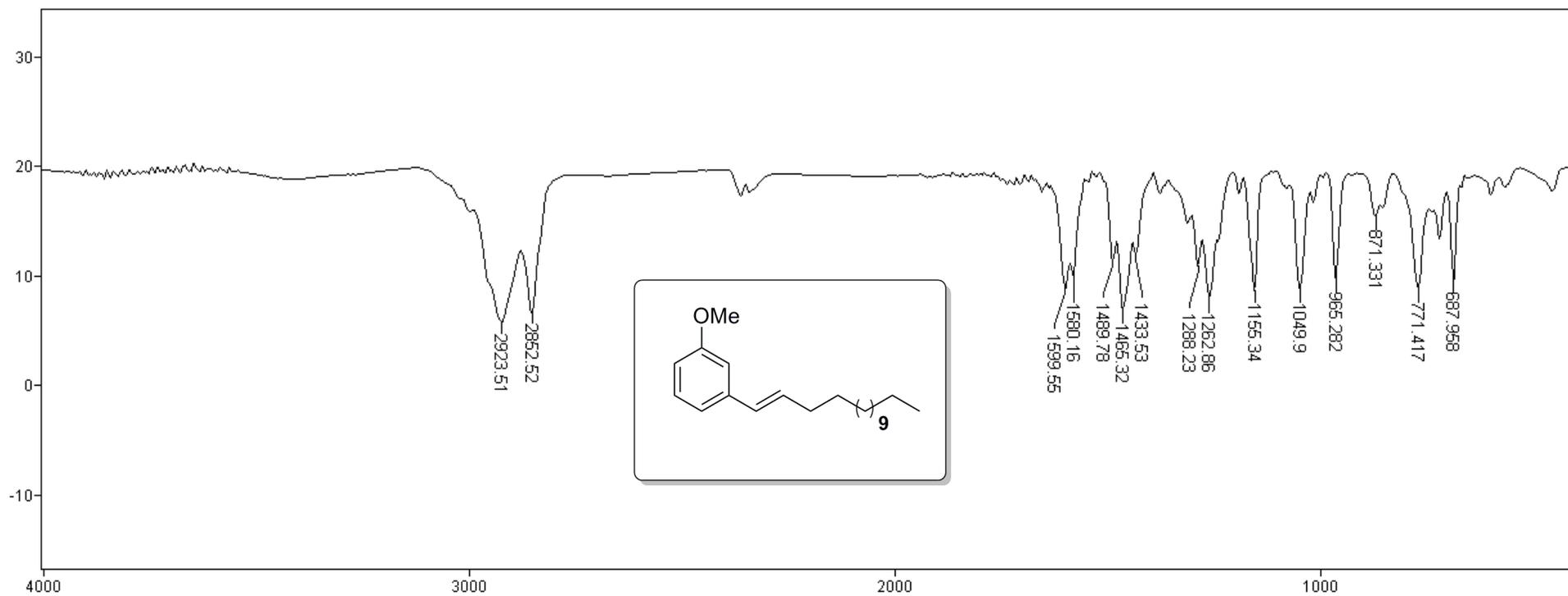
Anexo 22 - Espectro de IV do Composto 74



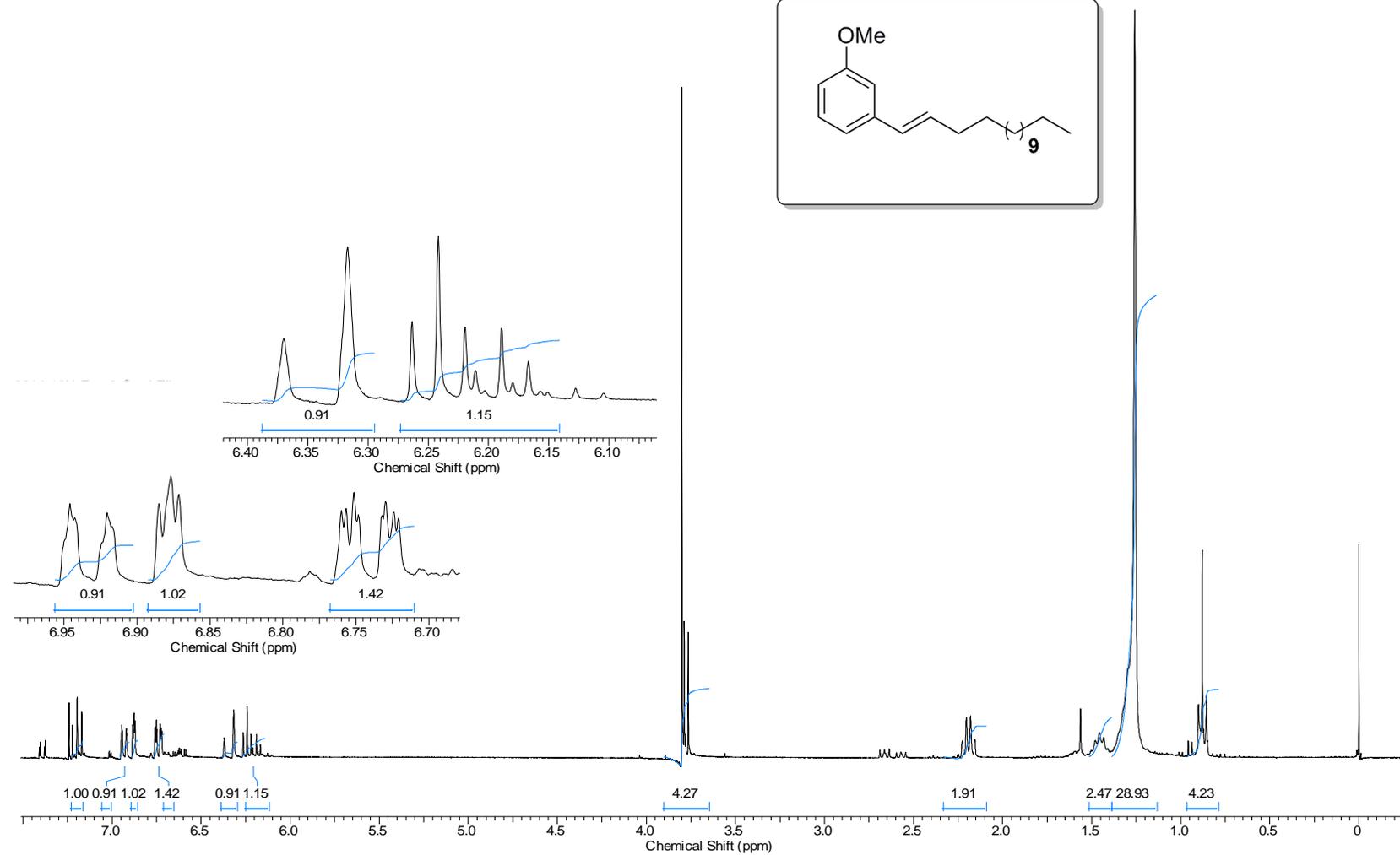
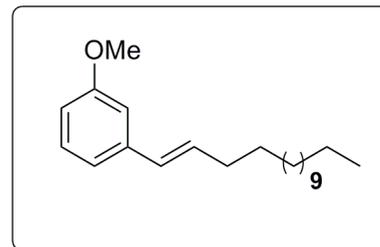
Anexo 23 – Espectro de RMN ^1H do Composto 74



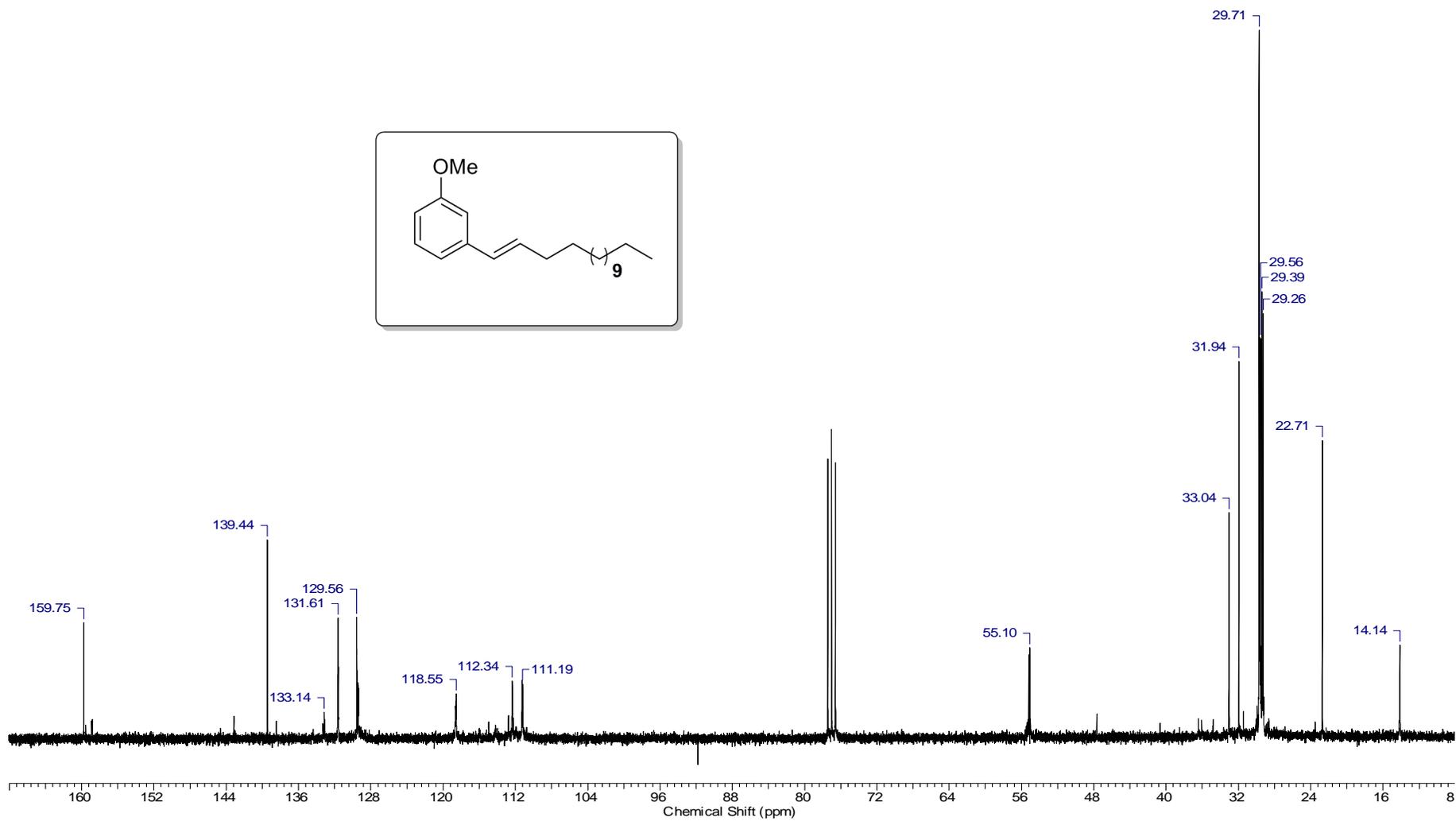
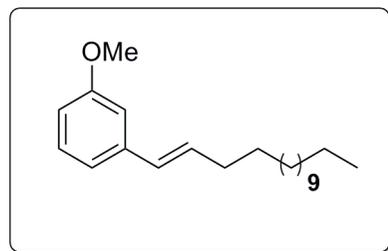
Anexo 24 – Espectro de RMN ¹³C do Composto 74



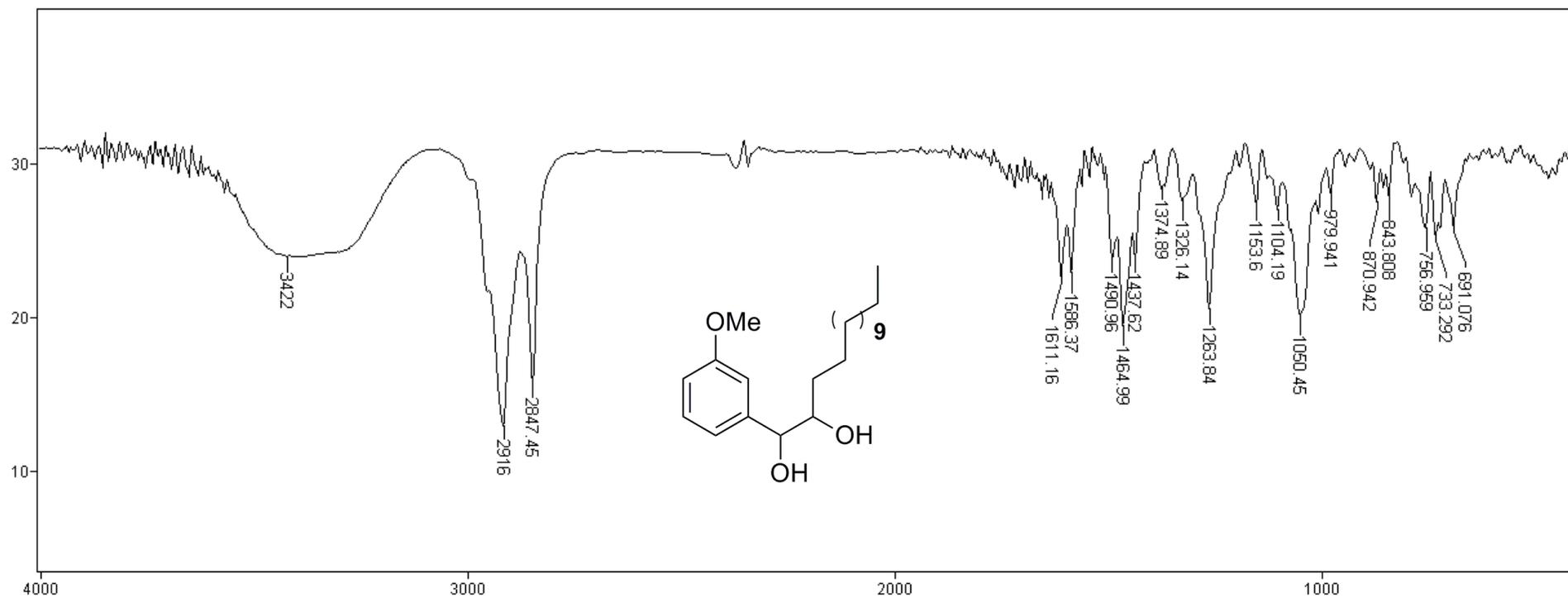
Anexo 25 - Espectro de IV do Composto 62



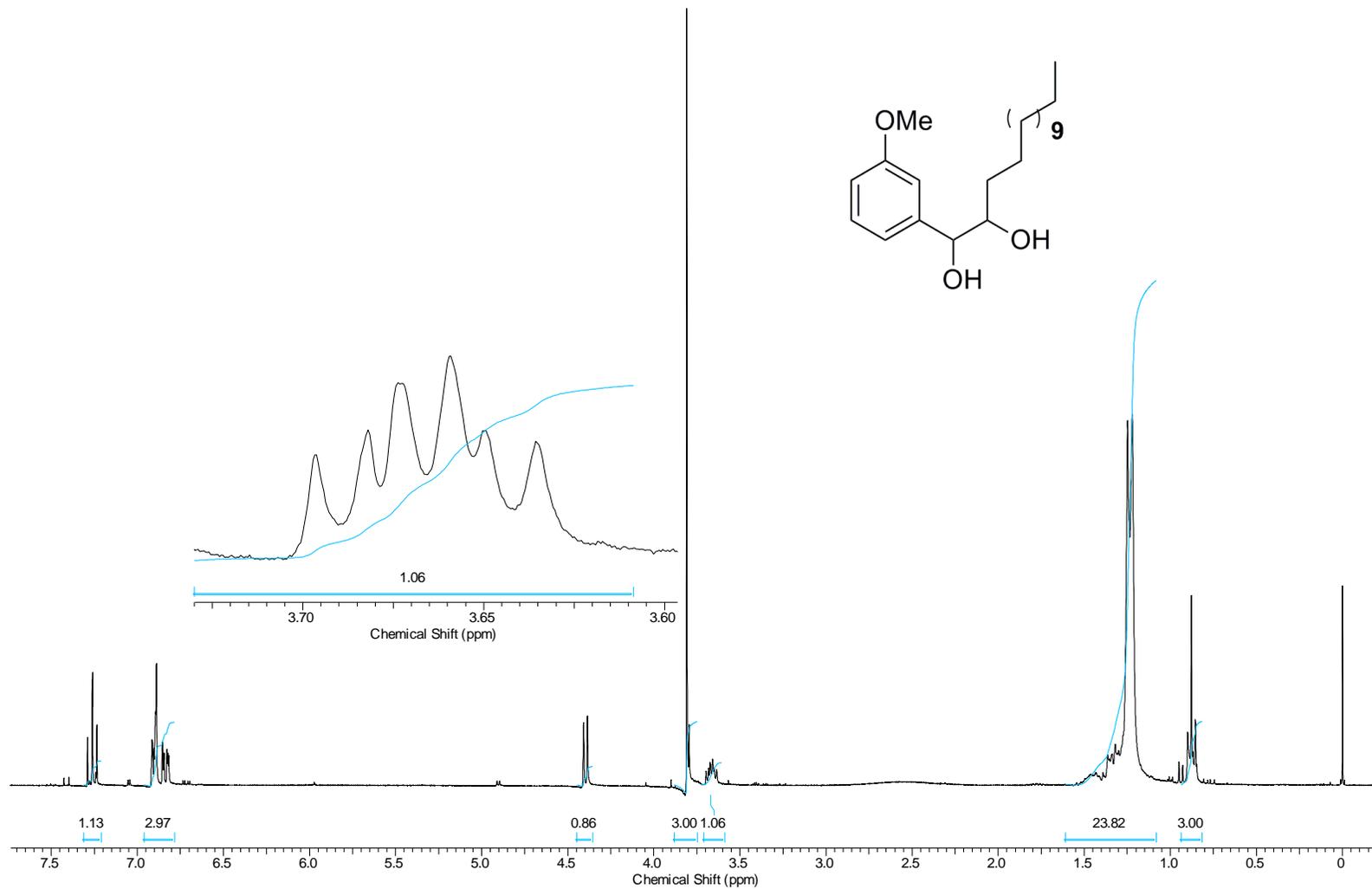
Anexo 26 – Espectro de RMN ¹H do Composto 62



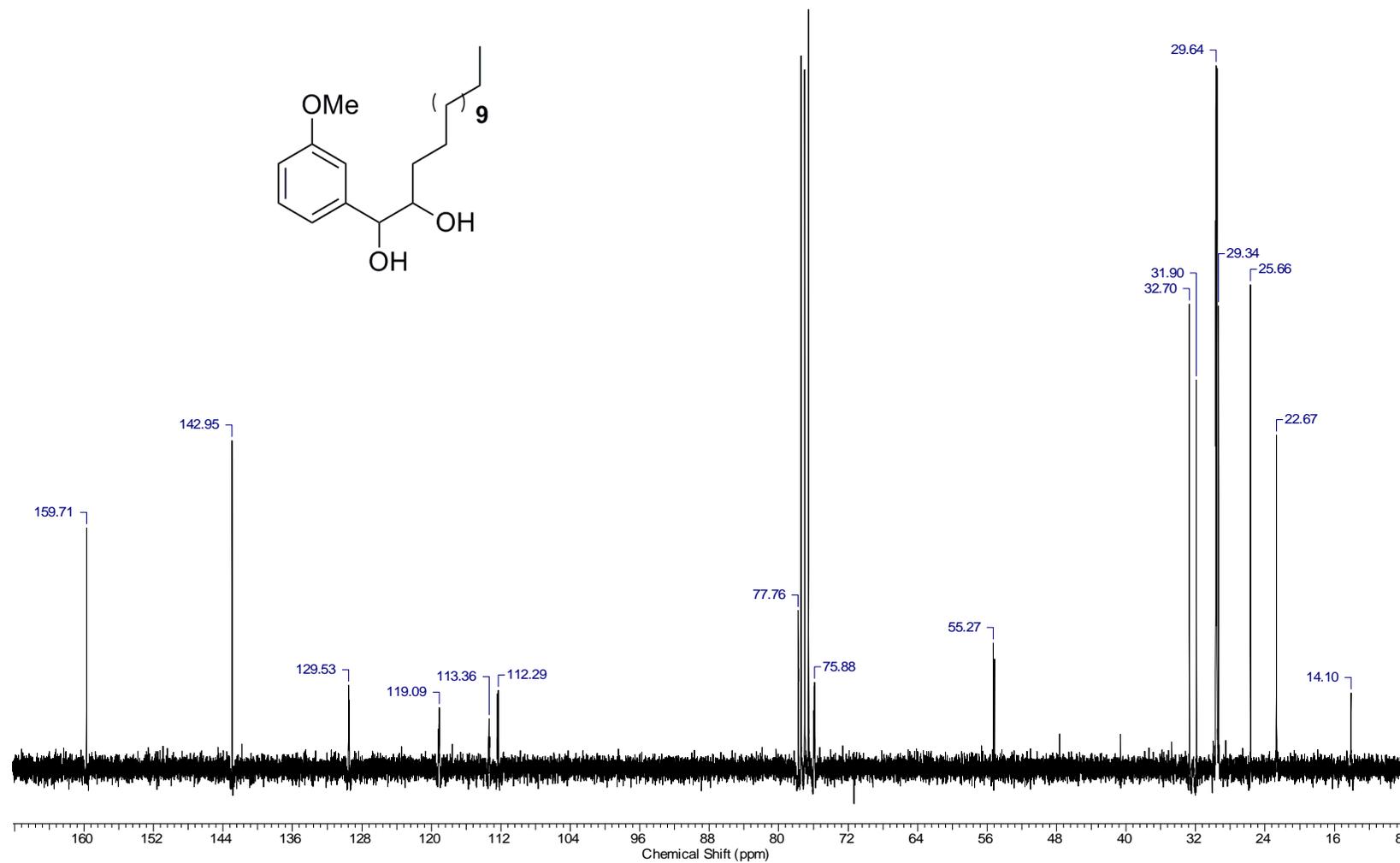
Anexo 27 – Espectro de RMN ¹³C do Composto 62



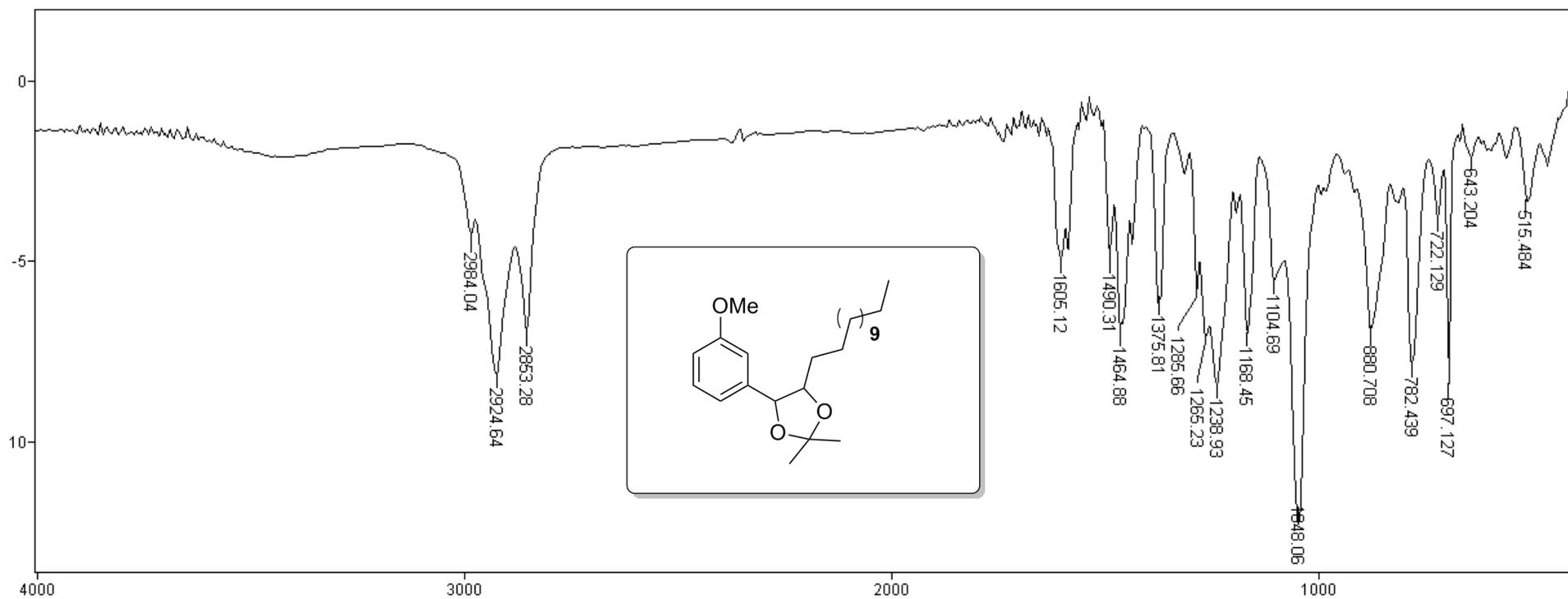
Anexo 28 - Espectro de IV do Composto 70



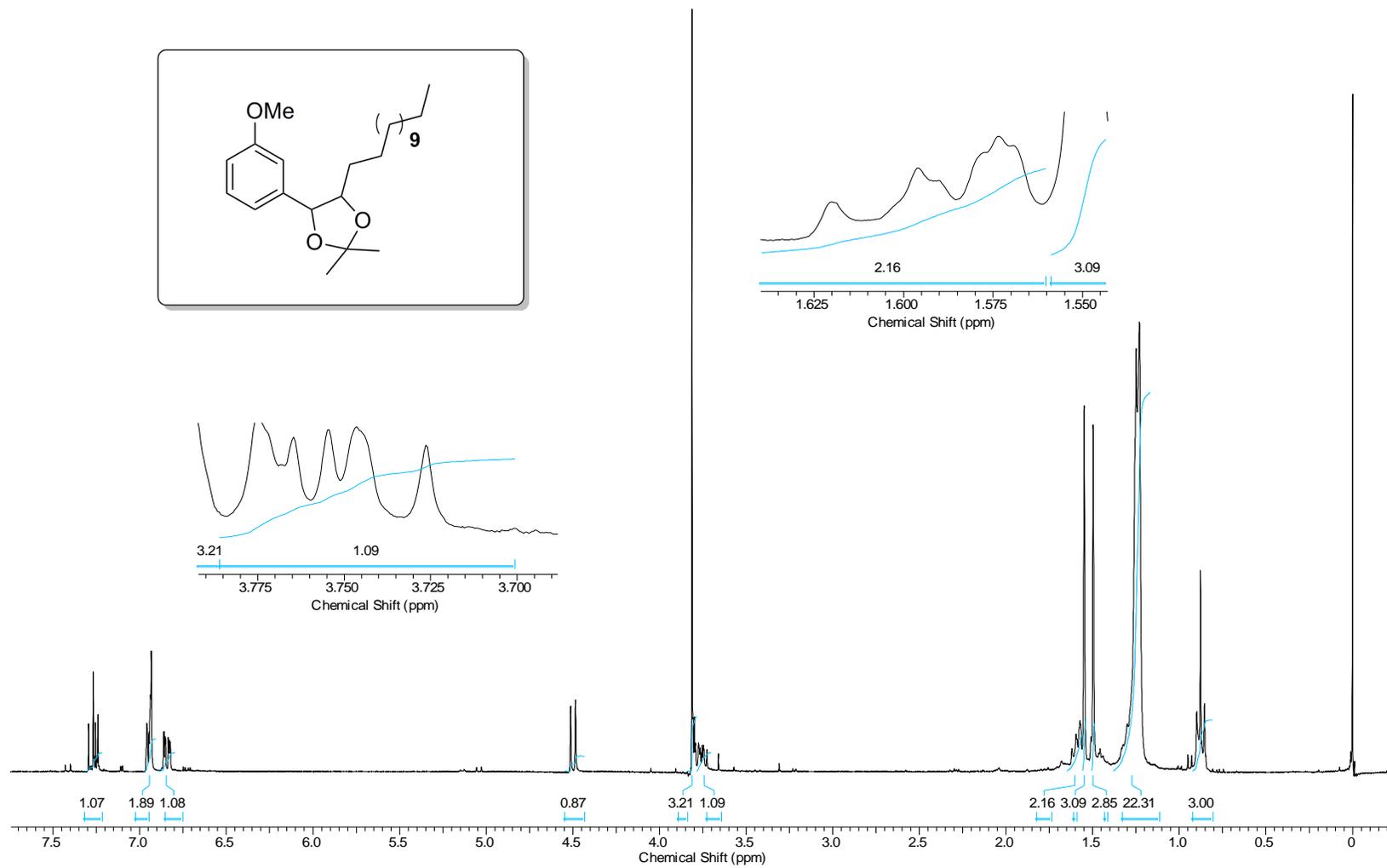
Anexo 29 – Espectro de RMN ¹H do Composto 70



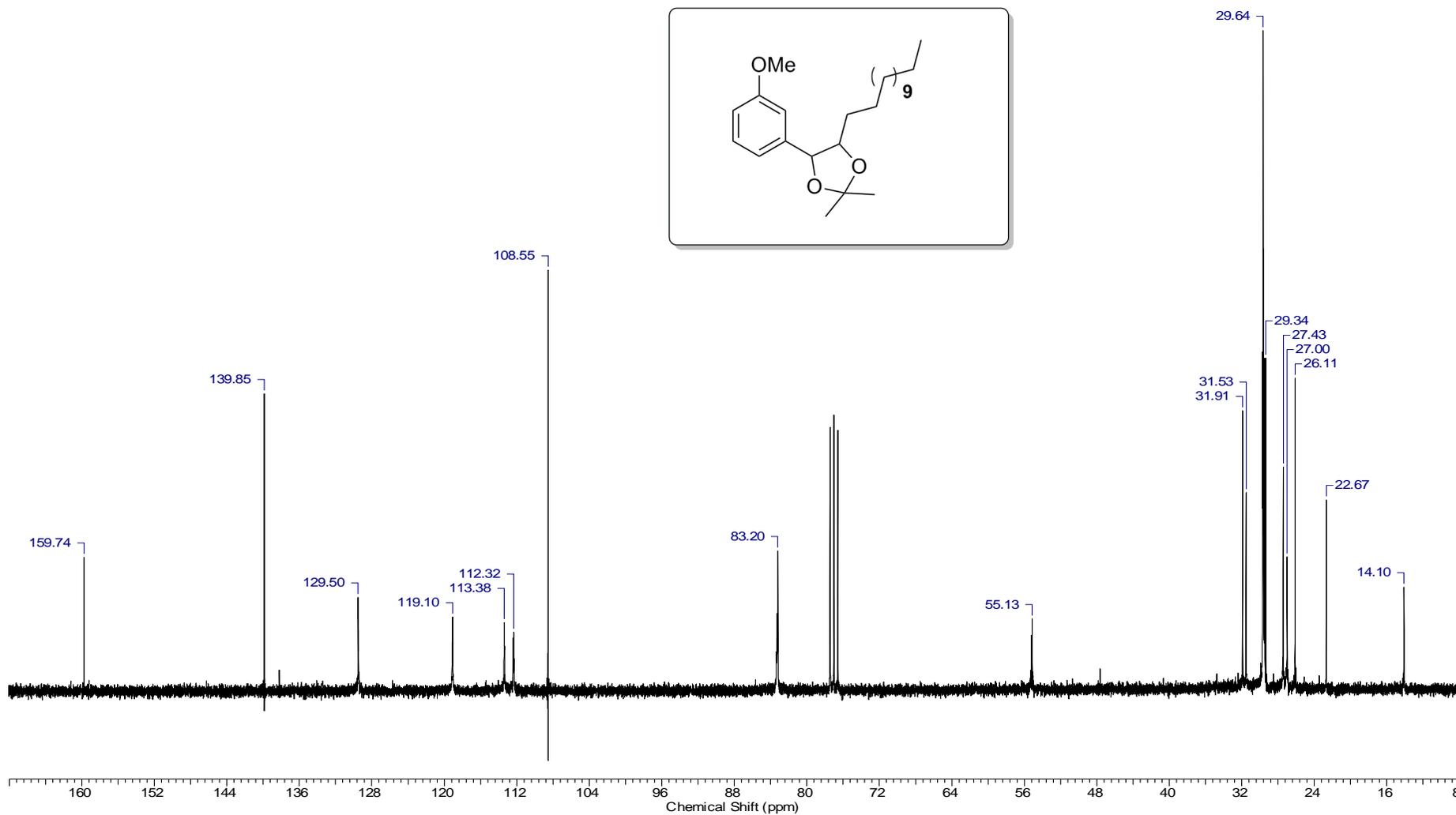
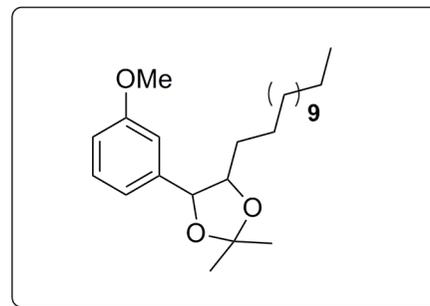
Anexo 30 – Espectro de RMN ¹³C do Composto 70



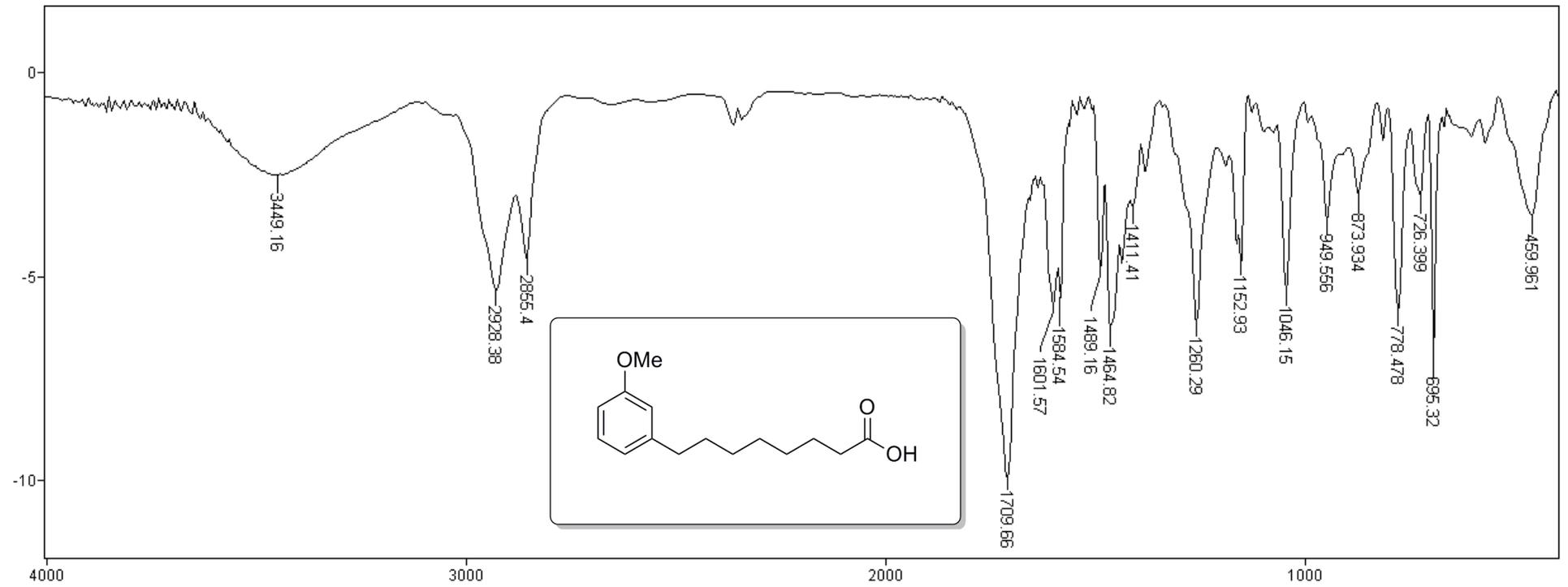
Anexo 31 - Espectro de IV do Composto 64



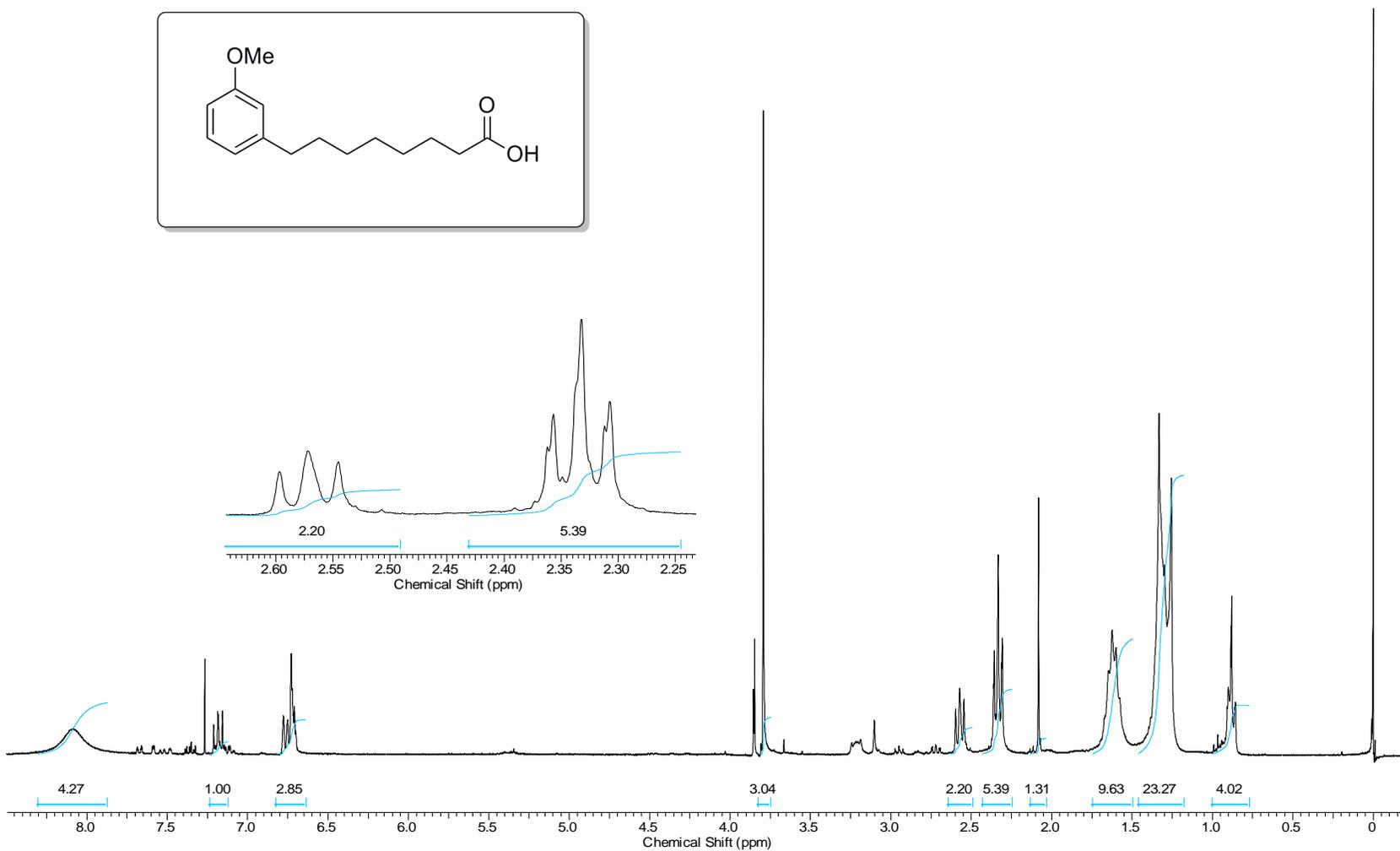
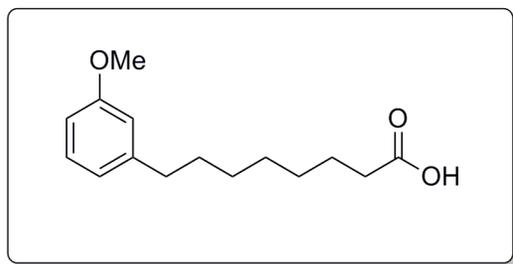
Anexo 32 – Espectro de RMN ¹H do Composto 64



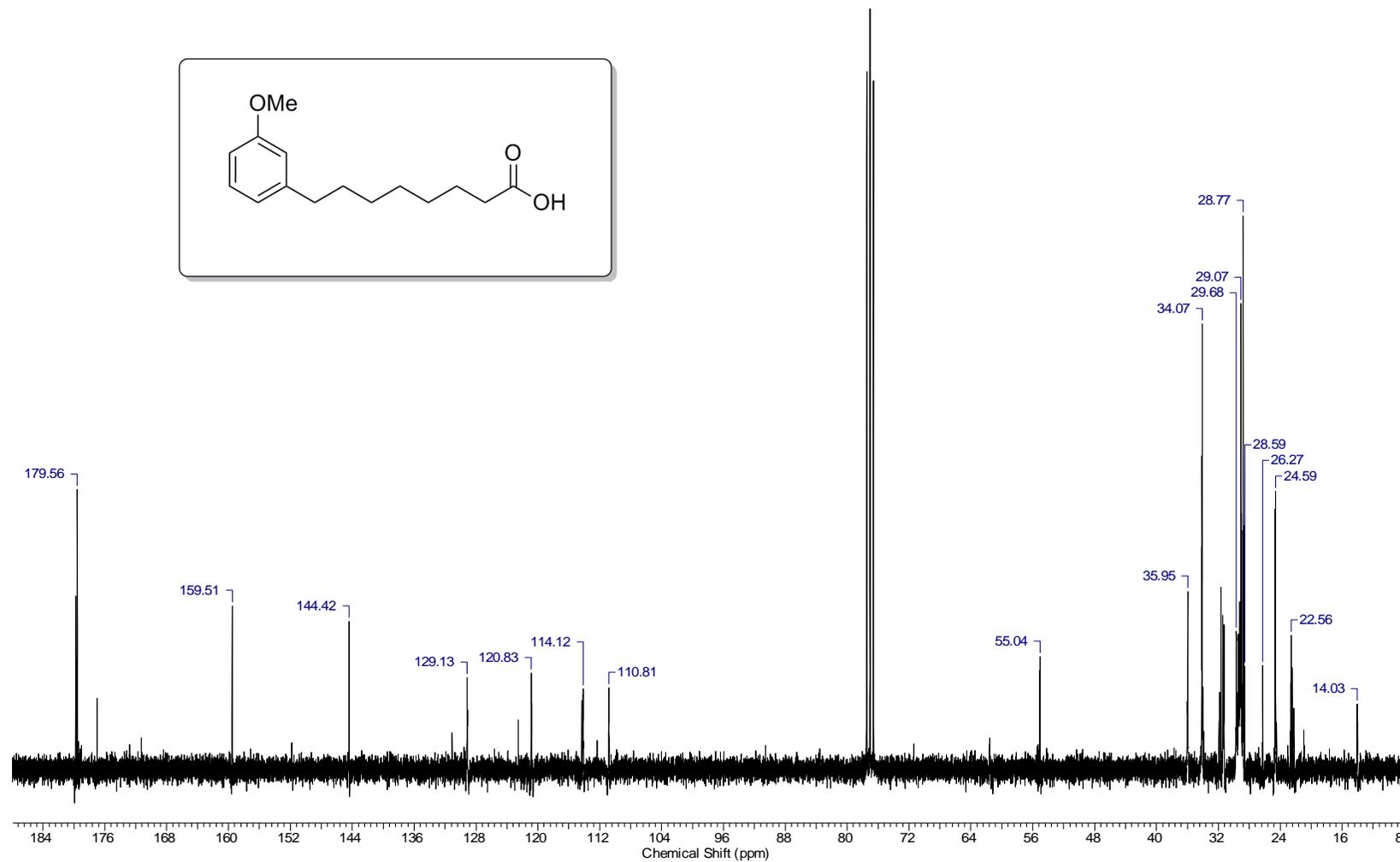
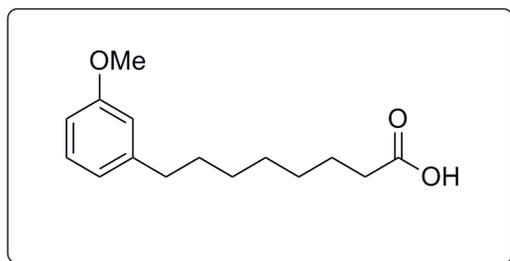
Anexo 33 – Espectro de RMN ^{13}C do Composto 64



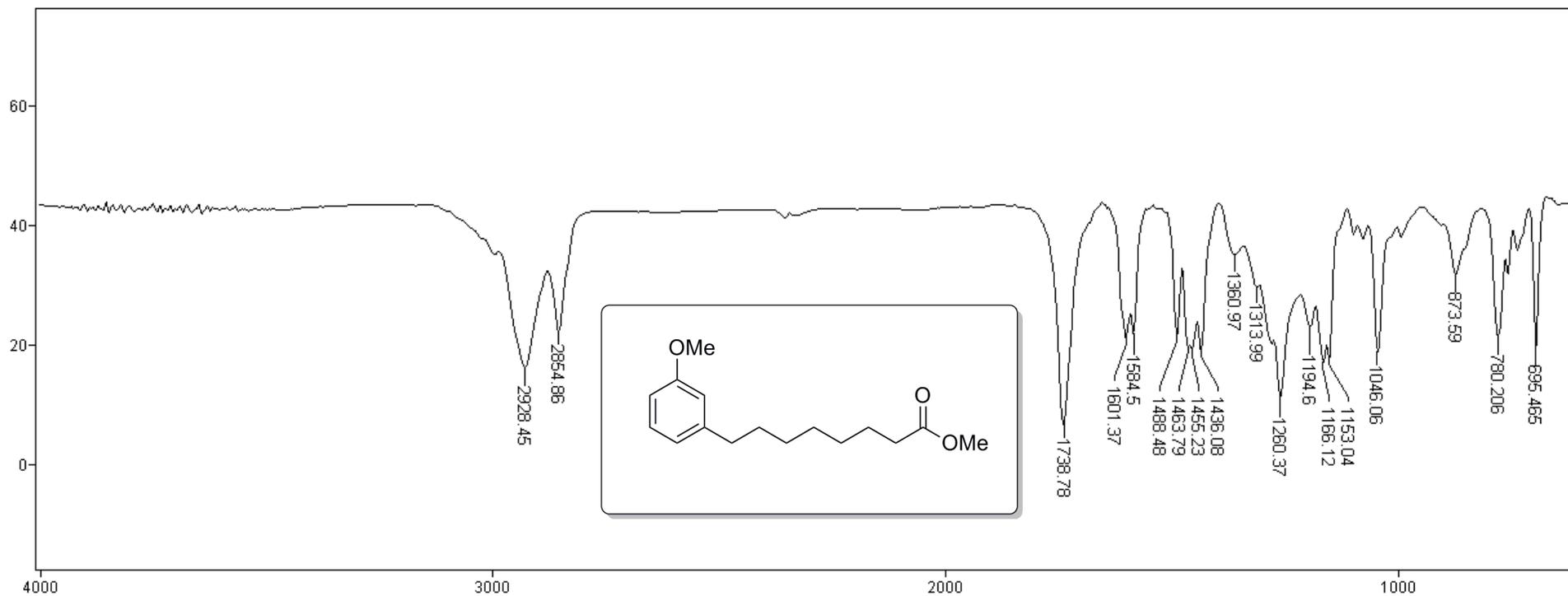
Anexo 34 - Espectro de IV do Composto 75



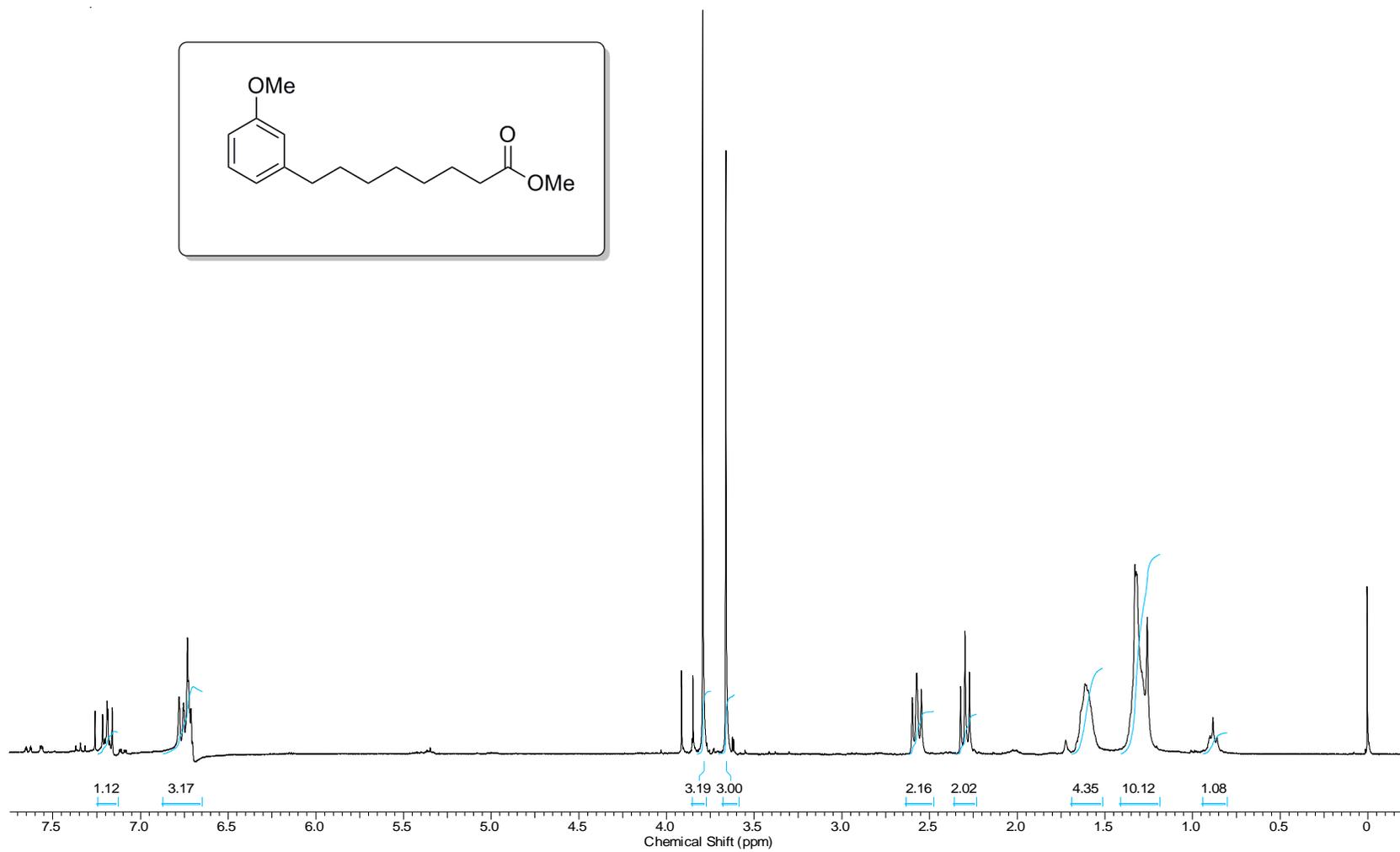
Anexo 35 – Espectro de RMN ^1H do Composto 75



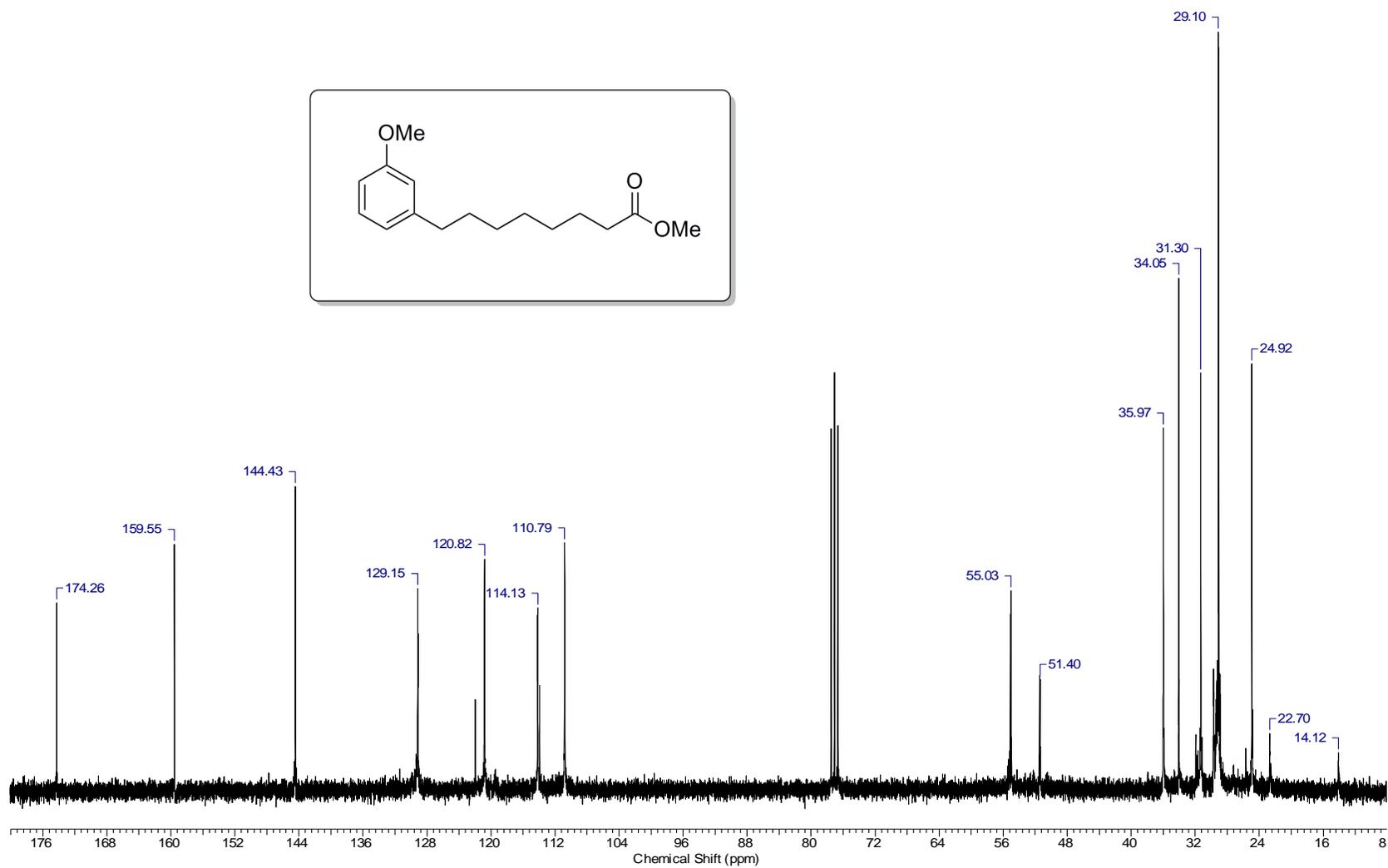
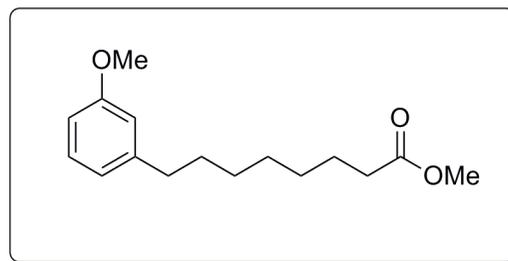
Anexo 36 – Espectro de RMN ^{13}C do Composto 75



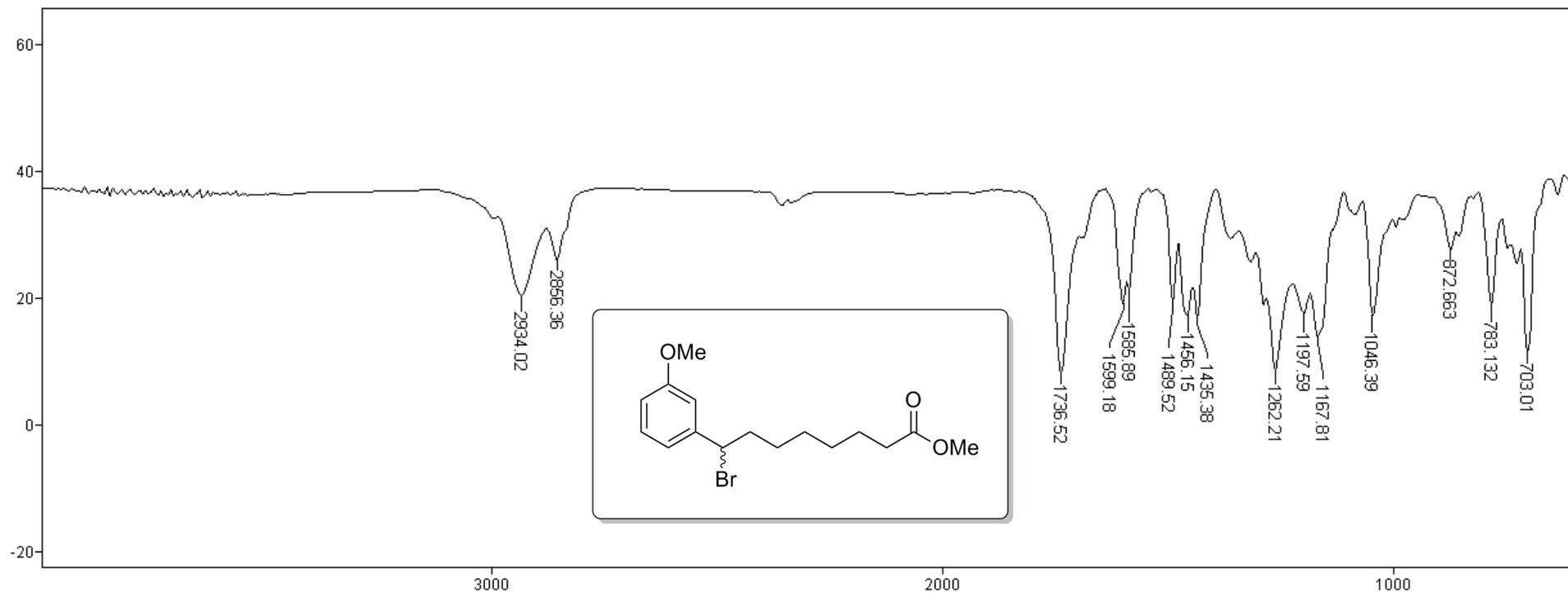
Anexo 37 - Espectro de IV do Composto 76



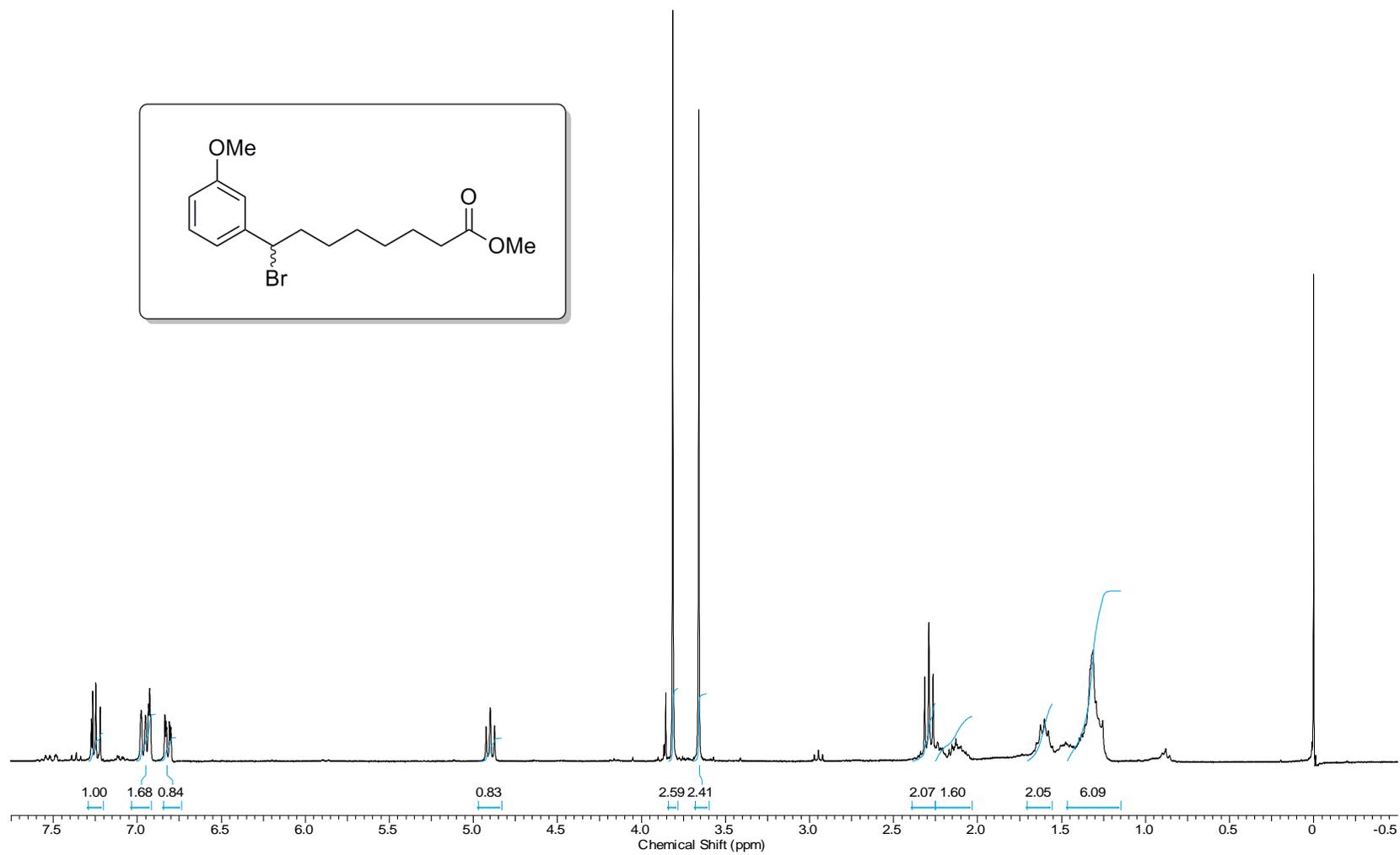
Anexo 38 – Espectro de RMN ^1H do Composto 76



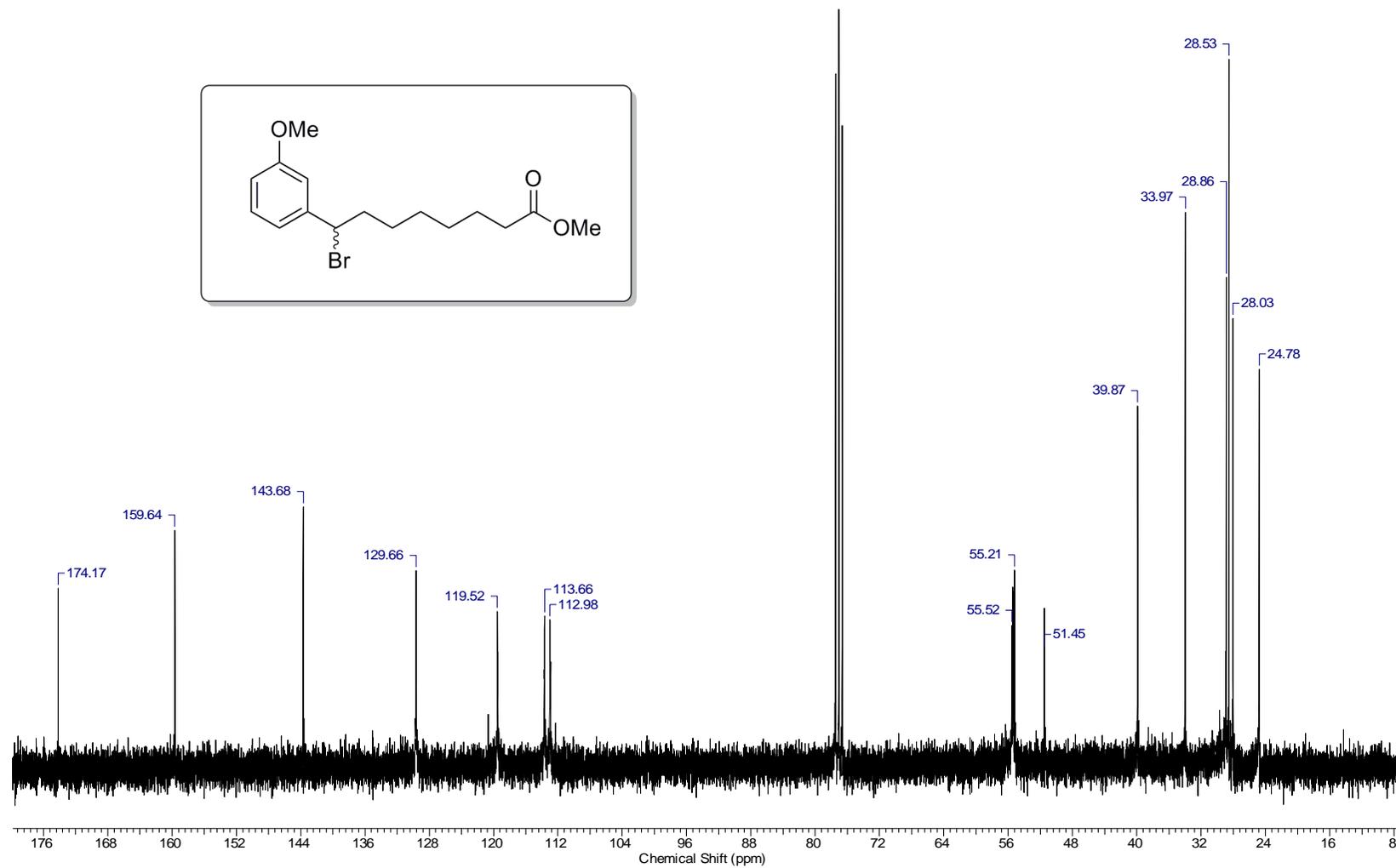
Anexo 39 – Espectro de RMN ^{13}C do Composto 76



Anexo 40 - Espectro de IV do Composto 77



Anexo 41 – Espectro de RMN ^1H do Composto 77



Anexo 42 – Espectro de RMN ¹³C do Composto 77