



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Centro de Ciências Exatas e Tecnológica
Programa de Pós Graduação em Química - Mestrado



**Síntese de Xantonas e Tioxantonas a Partir de Lipídios
Fenólicos Isolados do Líquido da Casca da Castanha do Caju**

Ricardo Vieira de Lima

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima

Campo Grande / MS
2011



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Centro de Ciências Exatas e Tecnológica
Programa de Pós Graduação em Química - Mestrado



Síntese de Xantonas e Tioxantonas a Partir de Lipídeos Fenólicos Isolados do Líquido da Casca da Castanha do Caju

Ricardo Vieira de Lima

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química – Nível de Mestrado – da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção do título de Mestre em Química (área de concentração: Química Orgânica).

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima

Campo Grande / MS
2011

Dedico este trabalho aos meus queridos pais; Auseir e Orlando, ao meu irmão Fábio, e a minha namorada Karina que sempre estiveram me incentivando com toda paciência em busca do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

A ao nosso todo bondoso e caridoso Deus, a Jesus nosso exemplo de vida juntamente com sua Maria de Nazaré que através destes queridos e abnegados protetores e mentores espirituais nos guia neste caminho de trabalho e evolução.

A minha família e amigos pelo apoio e incentivos.

Ao prof. Dr. Dênis Pires de Lima que desde meu primeiro ano na universidade me deu a oportunidade e a honra de ser seu orientado.

A prof. Dra. Neusa M. Somera pelos inestimáveis conselhos e incentivos que tanto influiu para meu crescimento individual e o sucesso no trabalho.

Ao prof. Dr. Adilson Beatriz que ao decorrer destes anos de trabalho no LP-4 sempre esteve presente para me auxiliar.

A prof^a Dra. Neli Kika Honda e ao Dr. Kleber Tiago de Oliveira que gentilmente aceitaram participar da banca examinadora deste trabalho.

A todos os professores do DQI-UFMS, que colaboraram de alguma forma para a minha formação profissional e pessoal.

Aos companheiros trabalhadores do LP-4 DQI, pela amizade e solidariedade em todos estes anos de trabalho.

Aos técnicos Luiz Leonardo, Edilene Delphino e Luciana pela paciência e eficiência na obtenção dos espectros de RMN, IV e EIMS.

A todos que direta e indiretamente me auxiliaram no desenvolvimento desse trabalho de pesquisa.

ORAÇÃO DE AGRADECIMENTO

Agradecemos-te Senhor. Pela glória de viver. Pela honra de amar! Muito obrigado Senhor, pelo que me deste, pelo que me dás! Muito obrigado pelo pão, pelo ar, pela paz! Muito obrigado pela beleza que meus olhos vêem no altar da natureza!

Olhos que fitam o ar, a terra e o mar. Que acompanha a ave fagueira que corre ligeira pelo céu de anil e se detém na terra verde salpicada de flores em tonalidades mil! Muito obrigado Senhor, porque eu posso ver o meu amor! Diante de minha visão, pelos cegos, formulo uma oração: Eu sei que depois dessa vida, na outra vida, eles também enxergarão! Obrigado pelos ouvidos meus que me foram dados por Deus.

Ouvidos que ouvem o tamborilar da chuva no telheiro, a melodia do vento nos ramos do salgueiro, as lágrimas que choram os olhos do mundo inteiro. Diante de minha capacidade de ouvir pelos surdos, eu te quero pedir, eu sei que depois desta dor, no teu reino de amor, eles também ouvirão! Muito obrigado Senhor, pela minha voz! Mas também pela voz que canta, que ensina que alfabetiza.

Que canta uma canção e teu nome profere com sentida emoção! Diante da minha melodia quero te rogar, pelos que sofrem de afazia, pelos que não cantam de noite e não falam de dia. Eu sei que depois desta dor, no teu reino de amor, eles também cantarão!

Muito obrigado Senhor, pelas minhas mãos! Mas também pelas mãos que oram, que semeiam, que agasalham. Mãos de amor, mãos de caridade, de solidariedade. Mãos que apertam mãos. Mãos de poesia, de cirurgia, de sinfonia, de psicografias... Mãos que acalentam a velhice, a dor e o desamor! Mãos que acolhem ao seio do corpo, um filho alheio, sem receio.

Pelos meus pés, que me levam a andar sem reclamar. Muito obrigado Senhor, porque posso bailar! Olho para a terra e vejo amputados, marcados, desesperados, paralisados... Eu posso andar! Oro por eles! Eu sei que depois dessa expiação, na outra reencarnação, eles também bailarão.

Muito obrigado Senhor, pelo meu lar! É tão maravilhoso ter um lar... Não importa se este lar é uma mansão, um bangalô, seja lá o que for! O importante é que dentro dele exista amor! O amor de pai, de mãe, de marido e esposa, de filho, de irmão...

De alguém que lhe estenda a mão, mesmo que seja o amor de um cão, pois é tão triste viver na solidão! Mas se não tiver ninguém para amar, um teto pra me acolher, uma cama para me deitar... mesmo assim, não reclamarei, nem blasfemarei. Simplesmente direi: Obrigado Senhor, porque nasci. Obrigado Senhor, porque creio em ti! Pelo teu amor, obrigado Senhor!

Autora Amália Rodrigues.
Psicografia de Divaldo Franco.

Sumário

ÍNDICE DE TABELAS	I
ÍNDICE DE ESQUEMAS	II
ÍNDICE DE FIGURAS	III
ÍNDICE DE ESPECTROS.....	V
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	VIII
RESUMO.....	IX
ABSTRACT	X
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. XANTONAS	2
1.1.2. CLASSIFICAÇÃO DAS XANTONAS	3
1.1.3. ATIVIDADE BIOLÓGICA DE XANTONAS	6
1.1.3.1. <i>Atividade antitumoral</i>	6
1.1.3.2. <i>Atividade antiviral</i>	10
1.1.3.3. <i>Atividade antimicrobiana</i>	11
1.1.3.4. <i>Atividade antimalárica</i>	12
1.2. TIOXANTONAS.....	15
1.3. OS LIPÍDIOS FENÓLICOS DO LÍQUIDO DA CASTANHA DO CAJU (LCC).....	18
2. OBJETIVOS	24
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
3.1. METODOLOGIA.....	25
3.2. ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DOS LIPÍDIOS FENÓLICOS DO LCC	26
3.3. REAÇÕES VISANDO À SÍNTESE DE ESPIROLACTONAS	37
3.3.1. <i>Espirolactonas a partir da mistura de cardanóis.</i>	37
3.3.2. <i>Síntese da espirolactona a partir do eugenol</i>	42
3.3.3. <i>Síntese da espirolactona 3',6,6'-trimetilspiro[1-benzofuran-3,9'-xanten]-2-ona a partir do m-cresol.</i>	42
3.4. REAÇÕES VISANDO À SÍNTESE DE XANTONAS E TIOXANTONAS	44
3.4.1. <i>Síntese de xantonas alquiladas a partir da mistura de cardanóis.</i>	44
3.4.2. <i>Síntese de xantonas alquiladas a partir da mistura de cardanóis.</i>	60
3.4.3. <i>Síntese da xantona alquilada 16 a partir da reação do ácido salicílico e o cardol (8).</i>	61
3.4.4. <i>Síntese da xantona alquilada 17 a partir da reação do ácido 5-metóxi salicílico e o cardol (8).</i>	69
3.4.5. <i>Síntese da xantona alquilada 19 a partir da reação do ácido anacárdico (4) e o floroglucinol (18).</i> ... 76	
3.4.6. <i>Síntese da xantona di-alquilada 20 a partir da reação do ácido anacárdico (4) e cardol (8).</i>	83
3.4.7. <i>Síntese da tioxantona alquilada 21 a partir da reação do ácido tiosalicílico e o cardanol (12).</i>	90
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	104
4.1. MATERIAIS E MÉTODOS	104
4.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	106
4.2.1. <i>ISOLAMENTO DOS LIPÍDIOS FENÓLICOS DO LCC</i>	106
4.2.2. <i>REAÇÕES VISANDO À SÍNTESE DE ESPIROLACTONAS</i>	107
4.2.2.1. <i>Espirolactonas a partir da mistura de cardanóis.</i>	107
4.2.2.2. <i>Espirolactona a partir do eugenol</i>	109
4.2.2.3. <i>Síntese da espirolactona 3',6,6'-trimetilspiro[1-benzofuran-3,9'-xanten]-2-ona a partir do m-cresol</i>	109
4.2.3. <i>REAÇÕES VISANDO À SÍNTESE DE XANTONAS E TIOXANTONAS</i>	110
4.2.3.1. <i>Síntese de xantonas alquiladas a partir da mistura de cardanóis</i>	110
4.2.3.2. <i>Síntese de xantonas alquiladas a partir da mistura de cardanóis</i>	112

4.2.3.3 Síntese da xantona alquilada 16 a partir da reação do ácido salicílico e o cardol (8).....	112
4.2.3.4. Síntese da xantona alquilada 17 a partir da reação do ácido 5-metóxi salicílico e o cardol (8).	113
4.2.3.5. Síntese da xantona alquilada 19 a partir da reação do ácido anacárdico (4) e o floroglucinol (18).	115
4.2.3.6. Síntese da xantona di-alquilada 20 a partir da reação do ácido anacárdico (4) e cardol (8).	116
4.2.3.7. Síntese da tioxantona alquilada 21 a partir da reação do ácido tiosalicílico e o cardanol (12).	117
5. CONCLUSÃO.....	119
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121
7. ANEXO.....	135

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela	Título	Página
Tabela 1	Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis 9 a 12.	28
Tabela 2	Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do cardanol de cadeia alquílica hidrogenada.	32
Tabela 3	Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do cardol de cadeia alquílica hidrogenada.	34
Tabela 4	Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do ácido anacárdico de cadeia alquílica hidrogenada.	36
Tabela 5	Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 13.	41
Tabela 6	Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 14.	52
Tabela 7	Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 15.	59
Tabela 8	Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 16.	68
Tabela 9	Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 17.	75
Tabela 10	Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 19.	82
Tabela 11	Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 20.	89
Tabela 12	Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 21.	97
Tabela 13	Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 22.	103

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema	Título	Página
Esquema 1	Metodologia de obtenção de espirolactonas e xantonas a partir dos cardanóis.	25
Esquema 2	Síntese direta de xantonas.	26
Esquema 3	Síntese direta de tioxantonas.	26
Esquema 4	Tentativa de obtenção de espirolactonas.	37
Esquema 5	Mecanismo para formação do cardanol ciclizado (13).	38
Esquema 6	Tentativa de síntese da espirolactona a partir do eugenol.	42
Esquema 7	Síntese de espirolactona a partir do m-cresol.	43
Esquema 8	Produtos obtidos da reação.	43
Esquema 9	Tentativa de síntese de xantonas alquiladas.	44
Esquema 10	Estrutura dos produtos 13, 14 e 15 sintetizados na reação.	45
Esquema 11	Rearranjo de Fries.	46
Esquema 12	Síntese de xantonas via metodologia de Grover e colaboradores (1955).	60
Esquema 13	Tentativa de síntese de xantonas alquiladas.	60
Esquema 14	Síntese do 3-pentadecilfenil salicilato (14).	61
Esquema 15	Síntese da 1-hidróxi-3-pentadecil-9H-xanten-9-ona (16).	61
Esquema 16	Síntese da 1-hidróxi-7-metóxi-3-pentadecil-9H-xanten-9-ona (17).	69
Esquema 17	Síntese da 1,3-dihidróxi-8-pentadecil-9H-xanten-9-ona (19).	76
Esquema 18	Síntese da 1-hidróxi-3,8-dipentadecil-9H-xanten-9-ona (20).	83
Esquema 19	Síntese da 1-hidróxi-3-pentadecil-9H-tioxanten-9-ona (21).	90

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Título	Página
Figura 1	Numeração padrão para o núcleo xantônico.	02
Figura 2	Classificação das xantonas.	04
Figura 3	Os principais substituintes prenilas.	05
Figura 4	Estrutura da bisxantona.	07
Figura 5	Estrutura da 1-formil-4-hidroxi-3-metoxixantona.	07
Figura 6	Estrutura do DMXAA.	07
Figura 7	Estrutura da 1,3-bisepoxixantona.	08
Figura 8	Estrutura do psorospermin.	08
Figura 9	Estrutura das xantonas em jaula.	09
Figura 10	Estrutura do α -mangostin.	09
Figura 11	Estrutura da xantona swertifrancheside.	10
Figura 12	Xantonas com atividade antimicrobiana.	11
Figura 13	Representação do mecanismo de ação antimalárica de uma xantona [115].	13
Figura 14	Estrutura da xantona F2C5.	14
Figura 15	Estrutura das xantona preniladas.	14
Figura 16	Numeração padrão para o núcleo tioxantônico.	15
Figura 17	Xantonas com atividade antitumoral.	16
Figura 18	Análogos xantônicos e tioxantônicos.	16
Figura 19	Formação do radical cetila da tioxantona a partir do estado excitado triplete.	17
Figura 20	Constituintes do LCC.	19
Figura 21	Reação para descarboxilação do ácido anacárdico.	20
Figura 22	Macrolactonas sintetizadas a partir do ácido anacárdico.	21
Figura 23	Benzoxazolinona e lactonas sintetizadas a partir do cardanol.	21
Figura 24	Ftalocianina sintetizada a partir do cardanol.	22
Figura 25	Porfirinas sintetizadas a partir do cardanol e do biscardanol.	22
Figura 26	Fulereo sintetizado a partir do cardanol.	23
Figura 27	Cardanóis 9 a 12 .	27
Figura 28	Estrutura numerada de cardanol de cadeia alquílica hidrogenada.	30
Figura 29	Estrutura numerada do cardol de cadeia alquílica hidrogenada.	32
Figura 30	Estrutura numerada do ácido anacárdico de cadeia alquílica Hidrogenada.	34
Figura 31	Produto da ciclização do cardanol monoeno.	37
Figura 32	Estrutura numerada do produto 13 .	39
Figura 33	Fragmentos de 13 gerados por EIMS.	39
Figura 34	Estrutura numerada do 3-pentadecilfenil salicilato (14).	46
Figura 35	Fragmentos de 14 gerados por EIMS.	47
Figura 36	Estrutura numerada do produto 15 .	52
Figura 37	Estrutura numerada da 1-hidróxi-3-pentadecil-9H-xanten-9-ona (16).	62

Figura	Título	Página
Figura 38	Fragmentos de 16 gerados por EIMS.	63
Figura 39	Estrutura numerada da 1-hidróxi-7-metóxi-3-pentadecil-9H-xanten-9-ona (17).	69
Figura 40	Fragmentos de 17 gerados por EIMS.	70
Figura 41	Estrutura numerada da 1,3-dihidróxi-8-pentadecil-9H-xanten-9-ona (19).	76
Figura 42	Fragmentos de 19 gerados por EIMS.	77
Figura 43	Estrutura numerada da 1-hidróxi-3,8-dipentadecil-9H-xanten-9-ona (20).	83
Figura 44	Fragmentos de 20 gerados por EIMS.	84
Figura 45	Estrutura numerada da 1-hidróxi-3-pentadecil-9H-tioxanten-9-ona (21).	90
Figura 46	Fragmentos de 21 gerados por EIMS.	91
Figura 47	Estrutura numerada do 3-pentadecilfenil tiosalicilato (22).	97
Figura 48	Fragmentos de 22 gerados por EIMS.	98
Figura 49	Lipídios fenólicos do LCC.	106
Figura 50	Produto 13 obtido na síntese.	108
Figura 51	Produtos 13 , 14 e 15 obtidos na síntese.	111
Figura 52	Produto 22 obtido na síntese.	118

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro	Título	Página
Espectro 1	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis (9 a 12).	28
Espectro 2	RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis (9 a 12).	29
Espectro 3	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cardanol de cadeia alquílica hidrogenada.	31
Espectro 4	RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do cardanol de cadeia alquílica hidrogenada.	31
Espectro 5	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cardol de cadeia alquílica hidrogenada.	33
Espectro 6	RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do cardol de cadeia alquílica hidrogenada.	33
Espectro 7	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do ácido anacárdico de cadeia alquílica Hidrogenada.	35
Espectro 8	RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do ácido anacárdico de cadeia alquílica Hidrogenada.	35
Espectro 9	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 13 .	40
Espectro 10	RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 13 .	40
Espectro 11	Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 13 .	41
Espectro 12	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 14 .	48
Espectro 13	RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 14 .	49
Espectro 14	Experimento bidimensional gHSQC do composto 14 .	50
Espectro 15	Experimento bidimensional gHMBC do composto 14 .	51
Espectro 16	Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 14 .	52
Espectro 17	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 15 .	54
Espectro 18	RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 15 . (a) Totalmente desacoplado; (b) DEPT 135, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$; $\downarrow(\text{CH}_2)$.	55
Espectro 19	Experimento bidimensional gHSQC do composto 15 .	56
Espectro 20	Experimento bidimensional gHMBC do composto 15 .	57
Espectro 21	Ampliação do experimento bidimensional gHMBC do composto 15 .	58
Espectro 22	Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 16 .	63
Espectro 23	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 16 .	64
Espectro 24	RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 16 . (a) Totalmente desacoplado; (b) DEPT 135, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$; $\downarrow(\text{CH}_2)$.	65

Espectro	Título	Página
Espectro 25	Experimento bidimensional gHSQC do composto 16 .	66
Espectro 26	Experimento bidimensional gHMBC do composto 16 .	67
Espectro 27	Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 17	70
Espectro 28	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 17 .	71
Espectro 29	RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 17 .	72
Espectro 30	Experimento bidimensional gHSQC do composto 17 .	73
Espectro 31	Experimento bidimensional gHMBC do composto 17 .	74
Espectro 32	Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 19 .	77
Espectro 33	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 19 .	78
Espectro 34	Espectro 34 - RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 19 . (a) Totalmente desacoplado; (b) DEPT 135, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$; $\downarrow(\text{CH}_2)$.	79
Espectro 35	Experimento bidimensional gHSQC do composto 19 .	80
Espectro 36	Experimento bidimensional gHMBC do composto 19 .	81
Espectro 37	Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 20 .	84
Espectro 38	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 20 .	85
Espectro 39	RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 20 .	86
Espectro 40	Experimento bidimensional gHSQC do composto 20 .	87
Espectro 41	Experimento bidimensional gHMBC do composto 20 .	88
Espectro 42	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 21 .	92
Espectro 43	Espectro 43 - RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 21 . (a) Totalmente desacoplado; (b) DEPT 135, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$; $\downarrow(\text{CH}_2)$.	93
Espectro 44	Experimento bidimensional gHSQC do composto 21 .	94
Espectro 45	Experimento bidimensional gHMBC do composto 21 .	95
Espectro 46	Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 21 .	96
Espectro 47	Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 22 .	98
Espectro 48	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 39 .	99
Espectro 49	RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 22 . (a) Totalmente desacoplado; (b) DEPT 135, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$; $\downarrow(\text{CH}_2)$.	100

Espectro	Título	Página
Espectro 50	Experimento bidimensional gHSQC do composto 22 .	101
Espectro 51	Experimento bidimensional gHMBC do composto 22 .	102
Espectro 52	Experimento bidimensional gHSQC dos cardanóis 9 a 12 .	135
Espectro 53	Experimento bidimensional gHMBC dos cardanóis 9 a 12 .	136
Espectro 54	Experimento bidimensional gHSQC do cardanol de cadeia alquílica hidrogenada.	137
Espectro 55	Experimento bidimensional gHMBC do cardanol de cadeia alquílica hidrogenada.	138
Espectro 56	Experimento bidimensional gHSQC do cardol de cadeia alquílica hidrogenada.	139
Espectro 57	Experimento bidimensional gHMBC do cardol de cadeia alquílica hidrogenada.	140
Espectro 58	Experimento bidimensional gHSQC do ácido anacárdico de cadeia alquílica hidrogenada.	141
Espectro 59	Experimento bidimensional gHMBC do ácido anacárdico de cadeia alquílica hidrogenada.	142
Espectro 60	Experimento bidimensional gHSQC de 13 .	143
Espectro 61	Experimento bidimensional gHMBC de 13 .	144
Espectro 62	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da espirolactona.	145
Espectro 63	RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da espirolactona.	145
Espectro 64	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos m-cresóis sulfonados.	146
Espectro 65	RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos m-cresóis sulfonados.	146

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOEt	Acetato de etila
Ac₂O	Anidrido acético
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
CCD	Cromatografia em camada delgada
δ	Deslocamento químico em ppm
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
DEPT	“Distortionless enhancement by polarization transfer” ou intensificação do sinal sem distorção por transferência de polarização
gHMBC	Gradiente Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity
gHMQC	Gradiente Heteronuclear Multiple Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
m	Multiplete
q	Quarteto
RMN ¹H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono
s	Singleto
SDBS	Spectral Database for Organic Compounds
t	Triplete
TMS	Tetrametilsilano

RESUMO

Na pesquisa de novas biomoléculas com potencial de aplicação biológica utilizando recursos naturais, o cajueiro (*Anacardium occidentale* L. da família Anacardiaceae) amplamente cultivado no Brasil, se destaca por sua importância comercial, diversidade estrutural de metabólitos secundários, principalmente os lipídeos fenólicos, e pelas aplicações farmacológicas.

Neste trabalho utilizamos os lipídeos fenólicos alquilados isolados do líquido da casca da castanha do caju (LCC), seus derivados por transformações químicas, e análogos sintéticos para obter xantonas e tioxantonas alquiladas inéditas por processos simples.

As xantonas são uma classe de compostos heterocíclicos oxigenados de origem natural e sintética, que se destacam devido ao elevado valor taxonômico e uma ampla gama de atividades farmacológicas. As tioxantonas, por sua vez, têm sido alvo de numerosos estudos fotoquímicos. Na fotopolimerização, sua atividade tem sido investigada sob várias condições para melhorar formulações ou desenvolver sistemas fotoiniciadores mais eficientes.

Foram sintetizados nove compostos a partir dos constituintes do LCC, sendo oito deles inéditos. São quatro xantonas, uma tioxantona, um éster, um tioéster e dois produtos provenientes de reações intra e intermoleculares do cardanol.

ABSTRACT

In search of new biomolecules with potential for biological application using natural resources, cashew (*Anacardium occidentale* L. Anacardiaceae family) widely grown in Brazil, stands out for its commercial importance, structural diversity of secondary metabolites, mainly phenolic lipids, and by pharmacological applications.

In this work, alkyl phenolic lipids isolated from the cashew nut shell liquid (CNSL), its derivatives by chemical transformations, and similar synthetic analogs were used to obtain novel alkylated xanthenes and thioxanthenes through simple processes.

Xanthenes are a class of heterocyclic oxygen of natural and synthetic origin, which stand out due to the high taxonomic value and a wide range of pharmacological activities. The thioxanthone, in turn, have been targeted by numerous photochemical studies. In polymerization, its activity has been investigated under various formulations to improve or develop more efficient photoinitiator systems.

Nine compounds were synthesized from the constituents of CNSL, eight of them unpublished. There are four xanthenes, a thioxanthone, an ester, a thioester and two products from cardanol intra and intermolecular reactions.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A Síntese Orgânica exerce uma função essencial em nossas vidas, em especial no que diz respeito à preparação de novas substâncias biologicamente ativas que servirão como base para novos agentes terapêuticos. Encontramos em nosso cotidiano uma variedade de produtos disponíveis comercialmente, abrangendo detergentes, combustíveis, tintas, bebidas, defensivos agrícolas, fármacos, entre outros, provenientes de pesquisas neste âmbito.

Produtos naturais possuem uma ampla diversidade de estrutura e função, inspirando a Química, Biologia e Medicina. Estes produtos e seus análogos podem ser melhorados, do ponto de vista da bioatividade, por meio da síntese de novos derivados baseados em modelos farmacofóricos. A resistência às drogas, solubilidade e as limitações metabólicas podem ser superados por adequadas modificações moleculares, assim como novas propriedades biológicas ou mecanismos de ação podem ser adicionados através da combinação de outros grupos funcionais ou moléculas [1-4].

O potencial econômico de compostos de origem natural na indústria farmacêutica é evidenciado tanto pelo grande número de projetos desenvolvidos com estas matérias primas, como pela liderança do mercado por fármacos de origem natural ou seus derivados sintéticos ou semi-sintéticos [5-7]. O desenvolvimento de técnicas mais apuradas de bioprospecção aliadas aos métodos de elucidação estrutural, de modelagem molecular e da química combinatória norteou projetos de pesquisa e desenvolvimento em indústrias farmacêuticas voltados para o uso de fontes naturais [8-10].

1.1. XANTONAS

As xantonas são compostos de estrutura simétrica por possuírem dois anéis benzênicos (A e B) e uma γ -pirona central (C) (**Figura 1**). Grande parte destes compostos apresenta uma cor amarelada, daí o nome xantona, palavra de origem grega e significa amarelo [11]. Heterociclos oxigenados desempenham um papel importante na concepção e na descoberta de novos compostos fisiofarmacologicamente ativos. A classe das xantonas abrange uma importante série de heterociclos oxigenados intensamente estudados [12-13].

Em 2004, a IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) publicou uma recomendação que estabelece uma numeração padrão para o núcleo xantônico, onde os anéis são rotulados em A e B para os benzênicos e C para a γ -pirona. As posições numeradas de 1-4 e de 5-8 são as dos carbonos que podem conter substituintes, resultando em uma variedade de derivados xantônicos através de processos naturais ou sintéticos. Como um grande número de xantonas com interessantes atividades biológicas e farmacológicas têm sido relatados nos últimos anos, este grupo de compostos merece especial atenção [14-16].

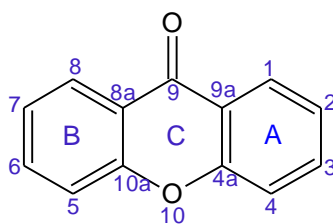


Figura 1 – Numeração padrão para o núcleo xantônico.

As xantonas são metabólitos secundários encontrados principalmente em plantas superiores, especialmente naquelas pertencentes às famílias *Gentianaceae* e *Clusiaceae*. Espécies de outras famílias de plantas superiores também produzem xantonas, como *Caryophyllaceae*, *Gesneriaceae*, *Iridaceae*, *Loganiaceae*, *Lytraceae* e *Polypodiaceae*. Em fungos e líquens também foram relatados a presença de xantonas; como por exemplo, nas espécies *Aspergillus versicolor* e *Diploshistes sp.*

[15-19]. Os metabólitos secundários desempenham um papel importante em fatores bióticos e abióticos na interação das plantas com o meio ambiente. Em fatores bióticos podem agir contra a herbivoria, ataque de patógenos, competição entre plantas e atração de organismos benéficos como polinizadores, dispersores de semente e microorganismos simbiontes. Sua ação em fatores abióticos está associada com mudanças de temperatura, conteúdo de água, níveis de luz, exposição à radiação UV e deficiência de nutrientes minerais [20-21].

1.1.2. Classificação das xantonas

Em função da natureza dos substituintes presentes na estrutura dibenzo- γ -pirona, as xantonas são classificadas e subdivididas em: oxigenadas simples, preniladas, glicosiladas, xantolignóides, bis-xantonas ou dímeros xantônicos, xantonas em jaula (caged) e xantonas mistas (**Figura 2**). Um importante agente antitumoral, a 1-formil-4-hidroxi-3-metoxixantona, é uma representante das xantonas oxigenadas simples por apresentar funcionalidades simples em sua estrutura, como a hidroxila, a metoxila e o aldeído [14-17, 22-48].

Uma xantona glicosilada reconhecida por suas propriedades biológicas é a mangiferina, presente na casca do tronco de *Mangifera indica*, popular Mangueira. Este composto está incluído na classe das xantonas glicosiladas, devido à presença do açúcar β -D-glicopiranosila ligado ao carbono 2. Em geral esta classe de compostos apresenta boa hidrofiliabilidade [14-16, 22, 26, 36].

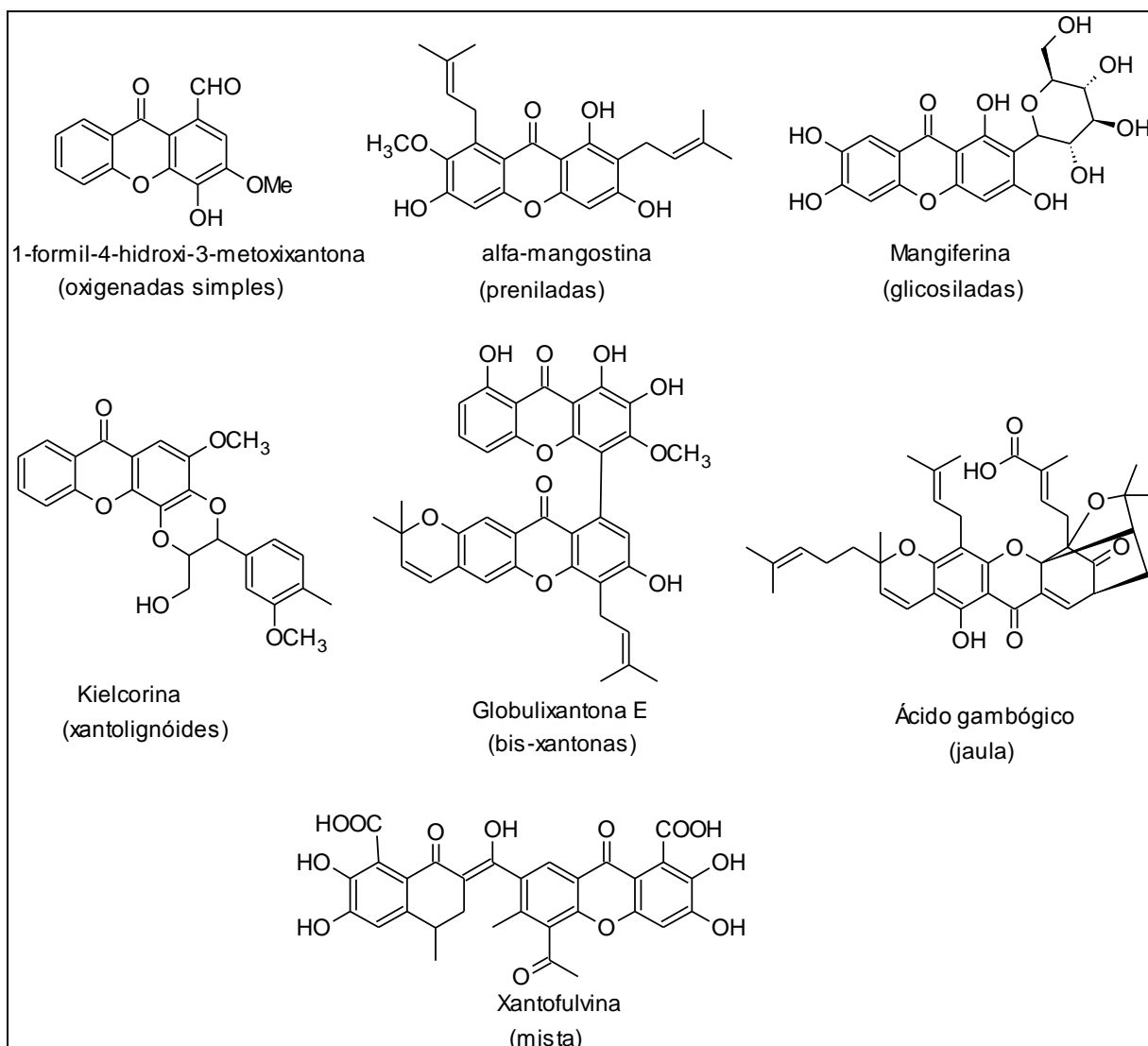


Figura 2 – Classificação das xantonas.

A α -mangostina, um composto isolado do fruto do mangostão, cujo nome científico é *Garcinia mangostana*, é uma xantona prenilada caracterizada por apresentar substituinte lipofílico em sua estrutura, o grupo prenila. Alguns substituintes prenilas (**Figura 3**) observados nestes compostos são o grupo 2-metil-2-buteno (A) e os menos frequentes 2-metil-2-butanol (B), 3,3-dimetil-1-propeno (C), 2,2-dimetilpirano (D) e 2,3,3-trimetil-di-hidrofurano (E), 2-isopropenil-di-hidrofurano (F) e os substituintes com maior número de unidades como é o caso do grupo

geranila (G) e o farnesila (H). Uma classe que vem ganhando reconhecimento devido às propriedades antitumorais demonstradas são as xantonas designadas de “caged” ou xantonas em “jaula” (ácido gambógico), que apresentam modificações na estrutura em um dos anéis benzênicos [14-16, 21-23, 25-28, 30-31, 35, 37].

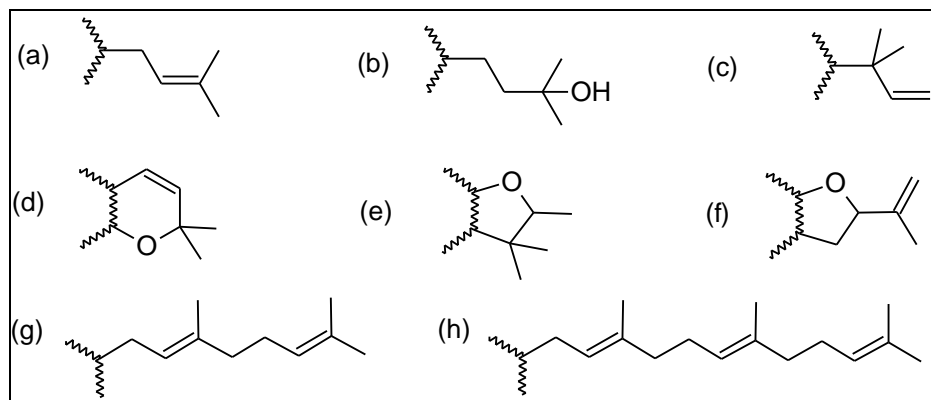


Figura 3 – Os principais substituintes prenils.

Os xantonolignóides pertencem a uma classe de compostos que apresenta um lignóide ligado ao núcleo xantônico. A variabilidade estereoquímica conferida pela presença de dois centros estereogênicos e a forma global que estas moléculas adquirem pela variação da posição da ponte dioxano, relativamente ao núcleo xantônico, constituem desafios interessantes no desenvolvimento de estudos de relação estrutura-atividade e na procura de novos representantes desta classe como a kielcorina [14-16, 25, 38-47].

A Globulixantona E é isolada da planta *Symphonia globulifera*, esta bis-xantona é um dos raros exemplos naturais desta classe. No entanto, estes dímeros xantônicos podem ser encontrados com facilidade como xantonas sintéticas, devido às interessantes propriedades biológicas relatadas [14-16, 48].

A classificação de xantonas mistas é dada a compostos que apresentam uma variedade de diferentes substituintes no núcleo xantônico. Um exemplo desta classe é xantofulvina, isolada do fungo *Penicillium sp.*, apresenta uma série de grupos funcionais em sua estrutura [33].

1.1.3. Atividade biológica de xantonas

O crescente interesse de alguns grupos de pesquisa no estudo das xantonas está associado as suas variadas propriedades biológicas e farmacológicas já relatadas. Desde a atividade diurética e ações cardiotônicas da mangiferina, relatados por Finnegan e colaboradores (1968), diversas outras atividades têm sido descritas na literatura. Em especial destacamos o potencial analéptico de derivados sintéticos de aminoalquixantonas [50-51] e as atividades anti-hepatotóxica [52], inibidora da monoaminoxidase [53], moduladora da proteína cinase C [22, 46-47, 54], imunomoduladora [55-56], antimalárica [57-61], antioxidante [22, 62-64], antitumoral [22-24, 28-31, 40, 45, 61, 65-76], anticonvulsiva [77, 78], antitrombótica [79], vasorelaxante [80], antiúlcera, colerética, antiinflamatória [81-82], antialérgica, diurética [83], antimicrobiana [84-87], antiviral [24, 88-89] e antifúngica [90-91]. Alguns exemplos são relatados a seguir.

1.1.3.1. Atividade antitumoral

Devido à sua estrutura planar, as xantonas são reconhecidas como eficientes intercaladores de DNA e muitos derivados de xantonas mostraram atividades antineoplásicas via interação DNA não covalente. Usando esta propriedade, alguns compostos conjugados com dois núcleos de xantonas ligados têm sido desenvolvidos. Bis-xantonas (**Figura 4**), em especial ligadas por uma unidade de seis carbonos, efetivamente inibiu uma linhagem de células cancerígenas do sistema nervoso central e era esperado que a inclusão de um ligante lipofílico em sua estrutura aumentaria a penetração da barreira hemato-encefálica com eficiência [92].

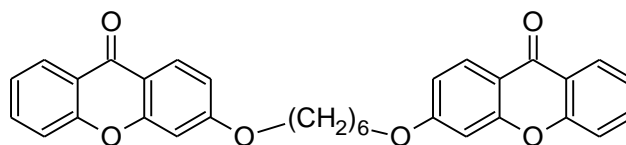


Figura 4 – Estrutura da bisxantona.

Algumas xantonas oxigenadas são eficientes inibidores de α -glicosidase, desta forma simples polihidroxixantonas podem levar a novos agentes antitumorais [93]. A proteína cinase C (sigla em inglês PKC) é também um alvo farmacológico de algumas xantonas, como a 1-formil-4-hidroxi-3-metoxixantona (**Figura 5**) que é relatada como eficiente inibidora e seletiva da PKC [47].

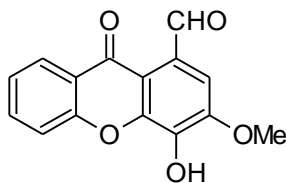


Figura 5 – Estrutura da 1-formil-4-hidroxi-3-metoxixantona.

Uma das xantonas mais conhecidas e candidata a droga antitumoral é o ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (sigla em inglês DMXAA) (**Figura 6**). Este composto tem despertado interesse científico por seu excelente perfil farmacológico desde a sua descoberta. Esta xantona carboxilada está em ensaios clínicos de fase III, nomeadamente na classe dos agentes antivasculares, ela inibe o fluxo sanguíneo levando a apoptose das células endoteliais vasculares [94-99].

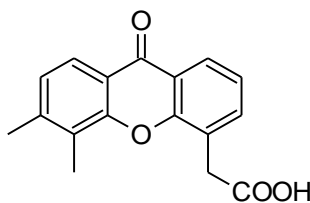


Figura 6 – Estrutura do DMXAA

Xantonas com grupos epóxido em sua estrutura efetivamente inibem o crescimento de células cancerígenas. Embora o mecanismo de ação desses compostos ainda não ter sido sistematicamente estudado, foi sugerido que o aumento da interação com o DNA poderia contribuir para essa observação. Epóxidos tem desempenhado um importante papel na ação biológica desta série de xantonas já que quando abertos perdem considerável atividade citotóxica.

Recentemente, muitas epoxixantonas têm sido sintetizadas a fim de elucidar o mecanismo de ação e os alvos farmacológicos para esses derivados. Entre estes compostos, 1,3 bis-epoxixantona (**Figura 7**) mostrou a maior capacidade de inibição de crescimento celular [100-102].

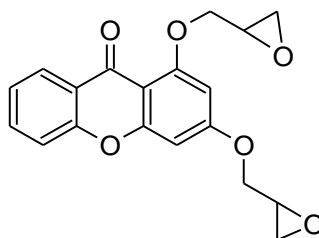


Figura 7 – Estrutura da 1,3-bisepoxixantona.

Psorospermina (**Figura 8**) é um produto natural extraído da planta Africana *Psorospermum febrifugum*. Esta xantona está em estudos pré-clínicos por inibir o crescimento de várias linhagens de células tumorais. A substância mostrou atividades biológicas através de intercalação do grupo xantona com pares de bases do DNA e alquilação do epóxido pela guanina-N7 na presença da enzima topoisomerase II [103-107].

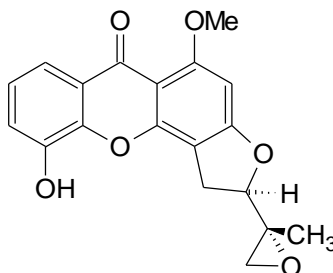


Figura 8 – Estrutura do psorospermina.

O gambogina e o ácido gambóxico (**Figura 9**) são xantonas de estruturas moleculares complexas. Eles contêm estruturas em jaula ligadas ao núcleo xantônico. Tada e colaboradores (1996) isolaram o gambogin e o ácido gambóxico a partir da resina gamboges da *Garcinia hamburyi*. Gambogin e o ácido gambóxico foram testados contra linhagens de células tumorais HeLa e HEL (fibroblastos de

pulmão humano embrionário). Ambos mostraram boa citotoxicidade de $6,25 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ e $12 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ respectivamente [108].

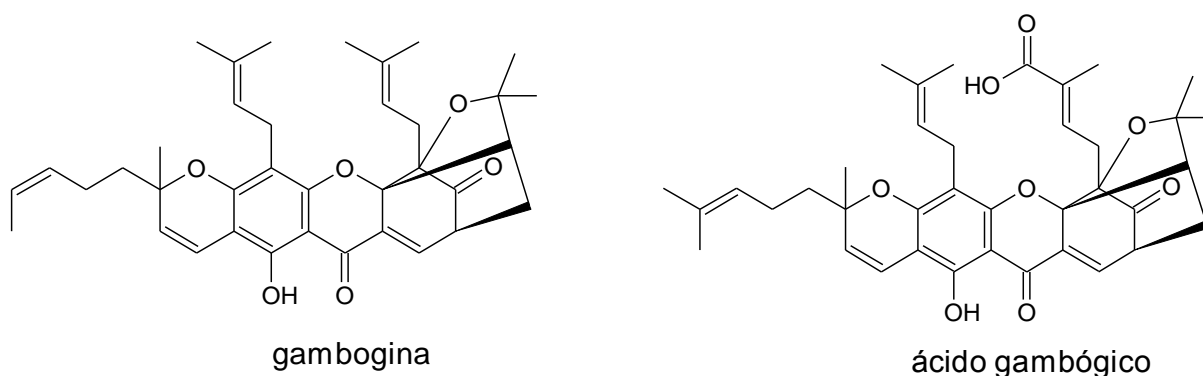


Figura 9 – Estrutura das xantonas em jaula.

Estudos fitoquímicos têm mostrado que o pericarpo do mangostão, *Garcinia mangostana*, contém uma variedade de metabólitos secundários, tais como xantonas oxigenadas e preniladas. Uma dessas xantonas é α -mangostina (**Figura 10**), que mostra considerável atividade contra variadas linhagens de células cancerígenas. Induz a apoptose de células leucêmicas humanas HL60, e causa inibição da aromatase a concentração de $20 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$, demonstrando ser ativa contra o câncer de mama [109-110].

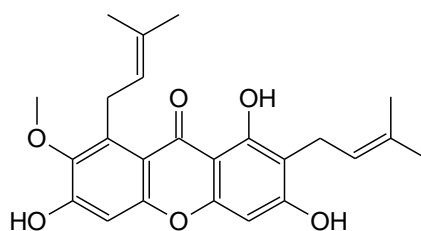


Figura 10 – Estrutura do α -mangostina.

1.1.3.2. Atividade antiviral

Recentemente, xantonas naturais foram relatadas como possuidoras de atividade contra o vírus da imunodeficiência humana (sigla em inglês, HIV) que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Além de sua atividade contra o vírus diretamente, muitas xantonas têm propriedades terapêuticas secundárias contra infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos infectados pelo vírus.

Swertifrancheside (**Figura 11**) é uma xantona complexa que contém em sua estrutura um c-glicosídeo e uma flavona, foi isolada da planta *Swertia franchetiana* por Cordell e colaboradores em 1994. Swertifrancheside é um inibidor potente da transcriptase reversa do HIV. Nos últimos 25 anos, o progresso substancial tem sido feito definindo estratégias para o tratamento da infecção pelo HIV. Desde que a transcriptase reversa é exigida no início de síntese proviral, a inibição da polimerização do DNA do RNA viral catalisada pela transcriptase reversa, inibe a replicação do vírus. Swertifrancheside apresentou atividade inibitória da transcriptase reversa em 99,8% com $200 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. O composto liga-se ao DNA para mediar a inibição, desta forma o núcleo xantônico desempenha um papel vital na atividade do composto, pois proporciona uma fonte de intercalação com DNA, devido à aromaticidade da xantona. Embora não tendo tamanha atividade quanto o AZT Trifosfato, a xantona abaixo tem baixa citotoxicidade para células de mamíferos, tornando-se um candidato apreciável para o desenvolvimento clínico [111-112].

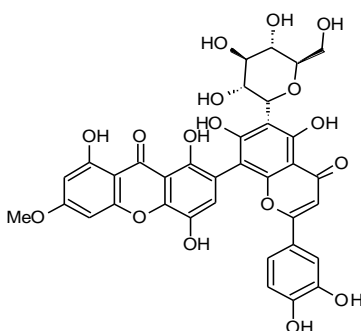


Figura 11 – Estrutura da xantona swertifrancheside.

1.1.3.3. Atividade antimicrobiana

Os derivados de xantonas vêm recebendo atenção nesse cenário referente às atividades antimicrobianas, principalmente, contra *Staphylococcus aureus*. Estudos recentes revelaram que alguns compostos como o ácido moreólico, ácido morélico e algumas ω -aminoalkoxilxantonas (**Figura 12**) exibiram atividade antimicrobiana em concentrações inibitórias relevantes. Uma justificativa para o potencial mais acentuado das xantonas em jaula pode estar relacionado com a acidez desses compostos concedida pela carboxila. Já para ω -aminoalkoxilxantonas, esse potencial está relacionado aos grupos terc-butilamino ligados à cadeia lateral espaçada em $n=3, 4$ e 5 carbonos [87,113].

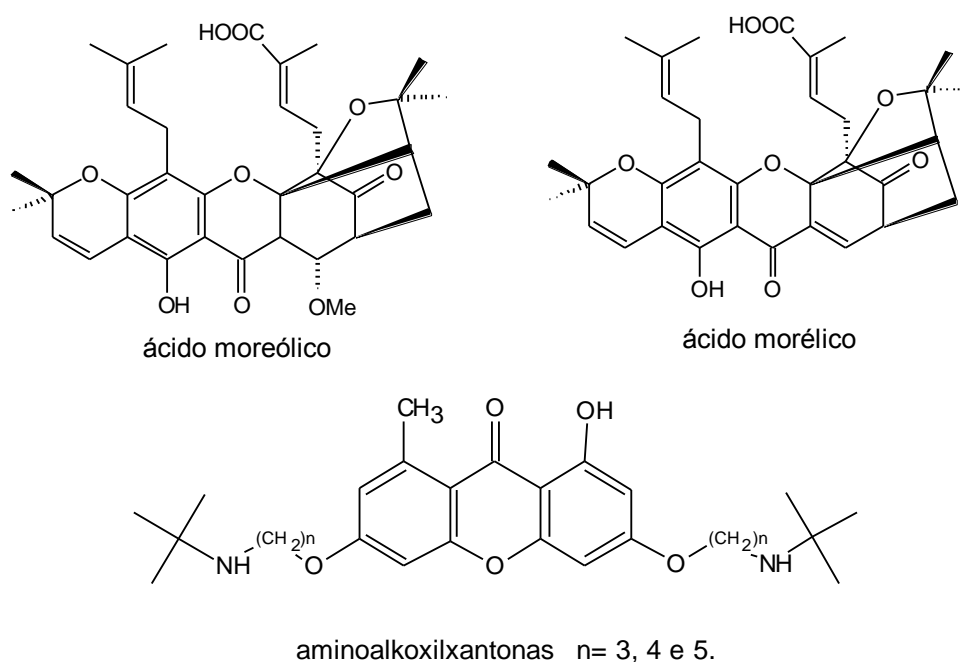


Figura 12 – Xantonas com atividade antimicrobiana

1.1.3.4. Atividade antimalárica

A malária é reconhecida como grave problema de saúde pública no mundo, ocorrendo em quase 50% da população, em mais de 109 países e territórios. Sua estimativa é de 300 milhões de novos casos e 1 milhão de mortes por ano, principalmente em crianças menores de 5 anos e mulheres grávidas do continente africano. A região amazônica é considerada a área endêmica do país para malária. Em 2008 no Brasil, aproximadamente 97% dos casos de malária se concentraram em estados da região amazônica. A malária é causada por protozoários parasitas do gênero *Plasmodium*, que ataca especificamente eritrócitos. *Plasmodium falciparum* é a manifestação mais grave frequentemente fatal da doença, responsável por mais de 80% dos casos de malária em todo o mundo, e cerca de 19% no Brasil. Além disso, os antimaláricos a disposição estão perdendo sua eficácia, devido a desenvolvimento de resistência pelo parasita. A contínua propagação da malária resistente às drogas impõe uma necessidade da busca de novos compostos antimaláricos [114-115].

Vários trabalhos vêm descrevendo o mecanismo de ação contra o parasita da malária. No mecanismo, assume-se que para a obtenção dos aminoácidos essenciais, o parasita digere a hemoglobina dentro do seu vacúolo digestivo e isso resulta na liberação de grande quantidade de grupos heme que forma um produto chamado hematina, o qual apresenta um íon ferro oxidado (Fe^{3+}). A hematina é altamente reativa e, por isso, dentro do parasita ela é altamente tóxica podendo levar o parasita à morte. No entanto, dentro do parasita normalmente ocorre à agregação da hematina formando o hemozoin, que é um agregado cristalino insolúvel e extremamente estável, assim, este não é tóxico para o parasita. Com isso, a idéia principal da utilização das xantonas é impedir que ocorra a formação do hemozoin dentro do vacúolo digestivo do parasita, deste modo, proporcionando um acúmulo de hematina. Uma das maneiras para impedir a agregação da hematina é a formação de complexos solúveis, nos quais o Fe^{3+} seria quelado por um derivado de xantona (**Figura 13**) [115-116].

A xantona pode interagir de três formas distintas. Primeiro, seria uma interação entre o oxigênio da carbonila da xantona com o ferro do grupo heme.

Segundo, uma interação do tipo π - π que ocorre entre os anéis xantônicos e porfirínicos. E por último, outra interação intermolecular que poderia ocorrer entre os substituintes do anel xantônico com as carboxilas do grupo heme [117-118].

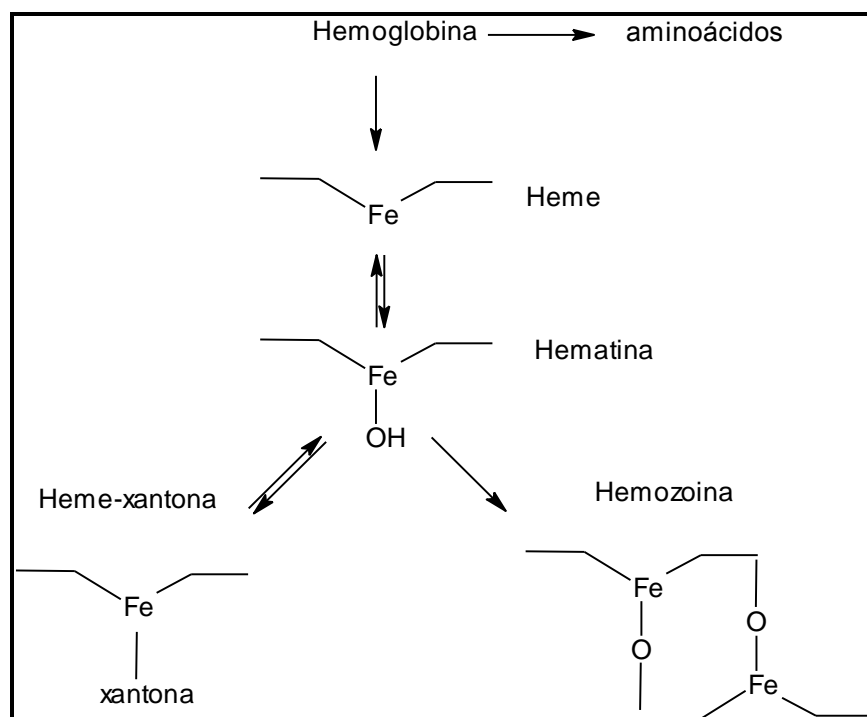


Figura 13 - Representação do mecanismo de ação antimalárica de uma xantona [115].

Vários trabalhos *in vitro*, para avaliar o potencial antimalárico através da inibição da formação do hemozoin, e *in vivo* contra *Plasmodium falciparum* foram realizados com xantonas. Destacamos algumas destas xantonas que obtiveram bons resultados nestes testes e podem ser considerados precursores e possíveis agentes antimaláricos.

Riscoe e colaboradores (2008) sintetizaram a xantona F2C5 (**Figura 14**), a qual foi testada contra cepas resistentes a múltiplas drogas W2 e D6 de *Plasmodium Falciparum*, obtendo excelentes resultados para as respectivas linhagens.

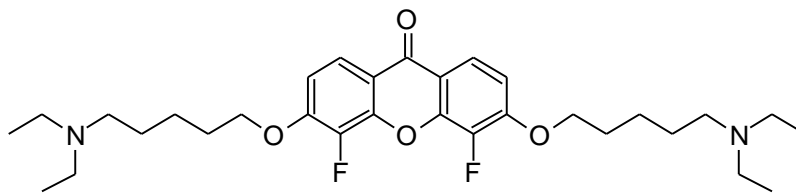


Figura 14 – Estrutura da xantona F2C5.

As xantonas preniladas naturais demetilcalabaxantona e calothwaitesixantona (**Figura 15**) foram testados contra cepa resistente a cloroquina do *Plasmodium falciparum* e IC_{50} em níveis de $0,9 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ e $1,0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, respectivamente, foram relatados por Hay e colaboradores (2004) [119].

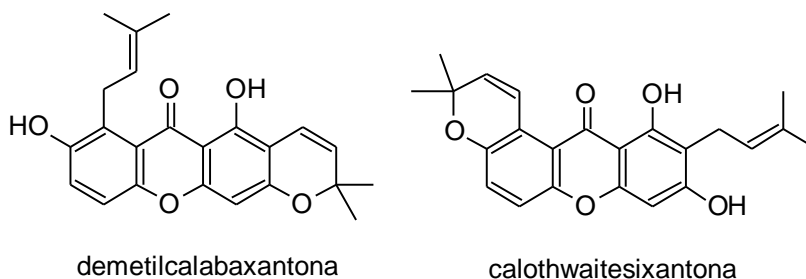


Figura 15 – Estrutura das xantona preniladas.

1.2. TIOXANTONAS

Tioxantonas são análogos das xantonas contendo o átomo de enxofre. Assim como elas, são estruturalmente formadas por dois anéis benzênicos (A e B) e um heterociclo central (C) contendo enxofre, conferindo também um arranjo simétrico a esse tipo de composto (**Figura 16**). A numeração padrão para o núcleo tioxantônico segue a recomendação do IUPAC, onde posições numeradas de 1-4 e de 5-8 são as dos carbonos que podem ser substituídos, resultando em uma variedade de derivados tioxantônicos que podem ser obtidos por meios sintéticos.

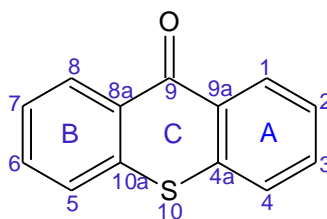


Figura 16 - Numeração padrão para o núcleo tioxantônico.

A classe das tioxantonas, bem como xantonas, possui compostos com variadas atividades farmacológicas. Importantes derivados tioxantônicos pertencem a uma classe de agentes citotóxicos amplamente estudados, como o hicanone, SR233377 e o SR271425 (**Figura 17**). SR271425 é a terceira geração desta classe de compostos selecionados para o desenvolvimento, com base em seu perfil toxicológico e eficácia antitumoral superior em comparação com seus análogos anteriores. SR271425 demonstrou atividade antitumoral *in vitro* e altos níveis de eficácia antitumor *in vivo* em uma ampla gama de tecidos tumorais humanos (cólon, mama, pâncreas, pulmão, melanoma, leucemia). Estes compostos foram originalmente sintetizados como agentes antiparasitários. O composto da primeira geração, hicanone (um potente esquistossomicida), apresentou grande atividade citotóxica e antitumoral, mas os seguintes testes clínicos foram interrompidos devido à hepatotoxicidade e parâmetros farmacocinéticos não proporcionais. O composto da segunda geração, SR233377 (que apresenta grande atividade antitumoral), teve a

fase I do estudo farmacocinético fechada devido à toxicidade cardíaca demonstrada [120].

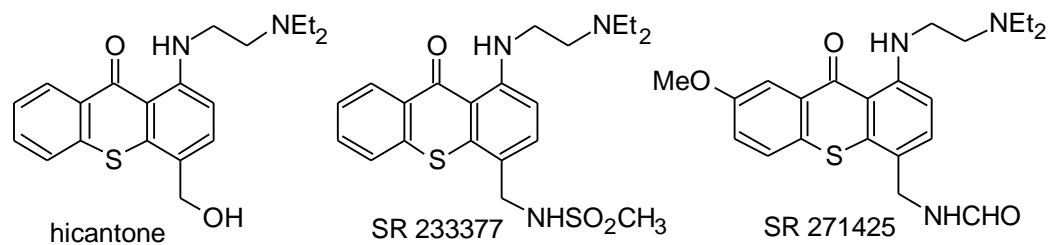


Figura 17 – Xantonas com atividade antitumoral

Estudos comparativos entre xantonas e tioxantonas para atividade citotóxica e inibição da topoisomerase II foram relatados por Woo e colaboradores (2008). Os resultados citotóxicos mostraram que análogos tioxantônicos são mais ativos do que os correspondentes análogos xantônicos, em especial, comparando os compostos com o grupo epóxido (**Figura 18**) e também para os compostos onde o anel epóxido foi aberto pelo haleto. O teste de inibição da topoisomerase II a tioxantona obteve maior inibição que a xantona análoga [120].

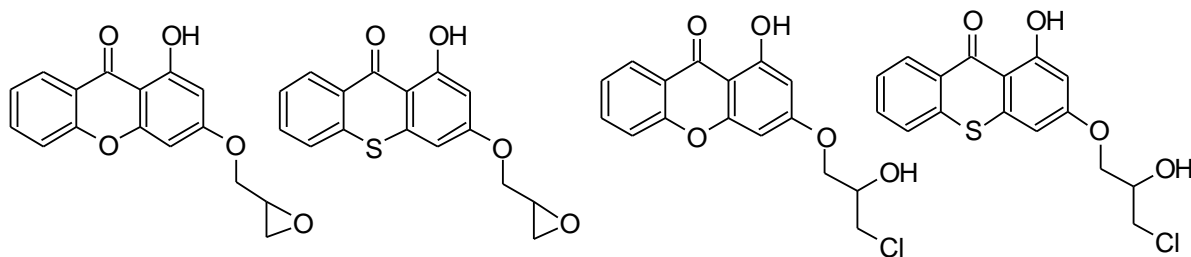


Figura 18 – Análogos xantônicos e tioxantônicos.

As tioxantonas e seus derivados são conhecidos como eficientes fotoiniciadores em fotopolimerização. Agindo como fotoiniciadores do tipo II, onde ao absorver luz a molécula interage com outra, doadora de elétrons, para que os radicais possam ser gerados, esta classe de compostos tem sido alvo constante de estudos fotoquímicos. A fotopolimerização destes compostos encontra aplicação em vários campos da indústria, como em revestimentos em diversos materiais, tintas de impressão, adesivos, fotorresistentes, microeletrônica, entre outras [122-123].

O mecanismo de formação de radicais ocorre a partir da molécula de tioxantona absorver luz e atingir o estado excitado triplete, interagir com uma amina formando um exciplexo que em seguida se dissocia em um radical cetila tioxantona e um radical amino sujeitos ao início da polimerização (**Figura 19**) [124-125].

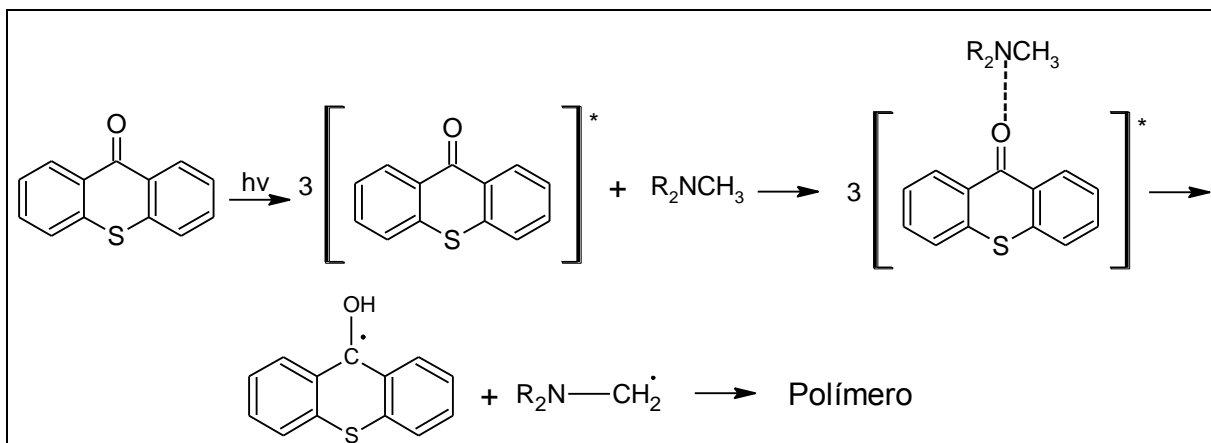


Figura 19 – Mecanismo de formação de radicais da tioxantona.

1.3. OS LIPÍDIOS FENÓLICOS DO LÍQUIDO DA CASTANHA DO CAJU (LCC)

O Brasil se encontra numa posição estratégica para a pesquisa de novas biomoléculas com potencial de aplicação biológica devido à alta biodiversidade e ao conhecimento empírico de comunidades tradicionais organizadas que utilizam os recursos naturais, principalmente àqueles provenientes da flora, como fonte alimentar, medicinal e até mesmo cosmética. Dentre as espécies com potencial a ser estudado, está o cajueiro (*Anacardium occidentale* L.), da família *Anacardiácea*. A planta é cultivada no Brasil, principalmente no Nordeste, mas também em São Paulo e Mato Grosso do Sul e destaca-se por sua importância comercial, diversidade estrutural de metabólitos secundários (principalmente os lipídios fenólicos) e pelas aplicações farmacológicas [126].

A diversidade de aplicação biológica do cajueiro de maneira geral pode ser explicada pela variedade de metabólitos secundários sintetizados por *Anacardium occidentale* L. que engloba carotenóides, ácido ascórbico, sesquiterpenos e outros compostos voláteis como, ésteres, álcoois, aldeídos, além de taninos, polissacarídeos, ácidos anacárdicos e os lipídios fenólicos e resorcinólicos [127-132].

O processamento da casca da castanha do caju gera um subproduto, o líquido da castanha de caju (LCC), que tem implicações importantes na indústria [133-134]. O LCC é uma importante fonte de compostos fenólicos, dentre os quais se destacam os ácidos anacárdicos **1-4**, os cardóis **5-8** e os cardanóis **9-12 (Figura 20)** [128-130].

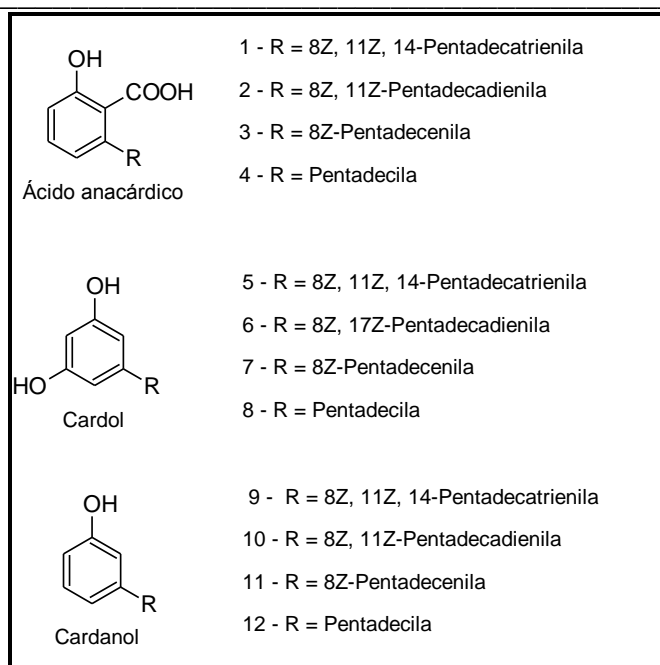


Figura 20 – Constituintes do LCC.

O grupo R representa uma cadeia alquílica de 15 carbonos, que pode ser saturada ($C_{15}H_{31}$) ou insaturada, com uma ($C_{15}H_{29}$), duas ($C_{15}H_{27}$) ou três ($C_{15}H_{25}$) insaturações. Em caso de insaturados, a primeira ligação olefínica ocorre no C8 [135]. Em geral a proporção na mistura entre estes lipídios é maior para o trieno, enquanto o saturado aparece em menor quantidade [136].

O processo de extração do LCC pode ser realizado através do uso de solventes a uma temperatura branda (LCC natural) ou através de um processo industrial a altas temperaturas (LCC técnico). A proporção de lipídios fenólicos no LCC natural é de 70-80% de ácidos anacárdicos, 15-20% de cardóis, 5,0-10% de cardanóis e 1,0-2,0% de 2-metil-cardóis [137]. As pequenas variações na composição do LCC são influenciadas por fatores como clima, localização geográfica e variedade botânica do cajueiro e também dos tratamentos utilizados na obtenção do LCC [138-139].

Na extração do LCC técnico na indústria, o processo envolve o aquecimento do LCC a uma temperatura de 180 a 200 °C. Os ácidos anacárdicos em tais temperaturas sofrem descarboxilação e liberação de CO_2 (**Figura 21**), produzindo maiores quantidades de cardanóis neste LCC [140].

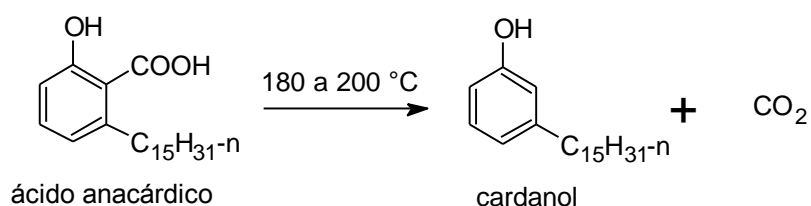


Figura 21 – Reação para descarboxilação do ácido anacárdico.

Após a descarboxilação, o LCC técnico apresenta uma composição de 60-65% de cardanol, 15-20% de cardol, 1,0-2,0% de 2-metilcardóis e grande quantidade de material polimérico [137, 141].

Farmacologicamente, os compostos isolados do LCC apresentam uma diversidade de atuações bem distintas. O interesse sobre o LCC é principalmente em seus constituintes **1** a **12**, descritos acima, de ampla atividade farmacológica e aplicação industrial. Sua facilidade de obtenção em bons rendimentos e baixo custo norteou os interesses do grupo de pesquisa para transformações químicas desta classe de compostos orgânicos.

A transformação química destes lipídios fenólicos é ainda pouco explorada e somente na última década houve um aumento de pesquisas neste sentido. A valorização destas substâncias começou a tomar corpo devido aos avanços na química de polímeros, devido à capacidade de polimerização, para obter, por exemplo, produtos de interesse para a indústria de embalagens, adesivos e borrachas [134].

Os lipídios fenólicos do LCC apresentam um caráter anfipático importante, que lhes confere uma considerável afinidade com as bicamadas lipídicas em membranas biológicas. Esta característica é proveniente da presença das regiões hidrofílica e hidrofóbica em suas estruturas, ao qual, permitem que sejam rapidamente incorporadas as membranas celulares causando modificação nas propriedades destas [142].

O aumento da solubilidade destes fenóis nas regiões lipídicas, influenciado pela cadeia alquílica longa, age diretamente nas atividades biológicas destes compostos. Como exemplo a atividade antioxidante, criada no meio celular, similar

ao efeito proposto para as cadeias prenílicas do tocoferol [143]. Da mesma forma, alquilresorcinóis são antioxidantes ativos, protegendo os ácidos graxos livres e fosfolipídios contra a peroxidação induzida por íon ferro, auto-oxidação de ácidos graxos insaturados e triglicerídeos, como a oxidação de membranas biológicas. Estas características são a razão para a atividade antimutagênica apresentada por estes compostos [144].

A derivação destes compostos é pouco estudada, no que se refere especificamente à química de heterociclos, escopo deste trabalho, uma das aplicações sintéticas conhecidas é a formação de macrolactonas naturais (**Figura 22**) [144-146]. Em outra metodologia de obtenção de heterociclos, foi possível obter benzoxazolinonas e lactonas derivadas de cardanóis (**Figura 23**) [147-148]. Outras sínteses também são encontradas na literatura, como as de ftalocianinas (**Figura 24**), porfirinas (**Figura 25**) e fulerenos (**Figura 26**) [147, 149-151].

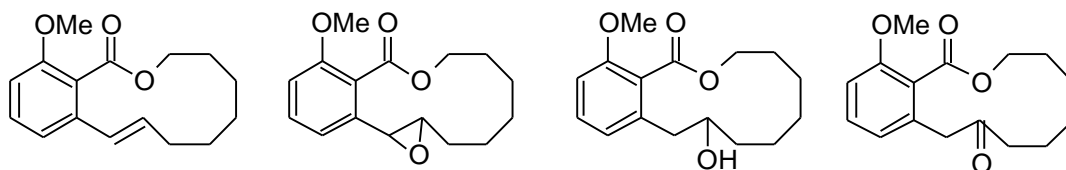


Figura 22 – Macrolactonas sintetizadas a partir do ácido anacárdico.

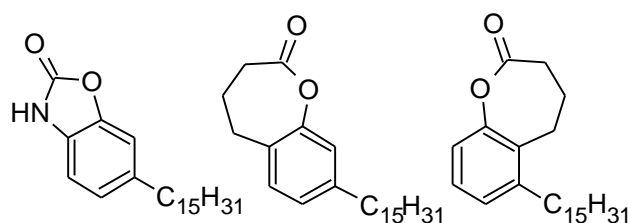


Figura 23 – Benzoxazolinona e lactonas sintetizadas a partir do cardanol.

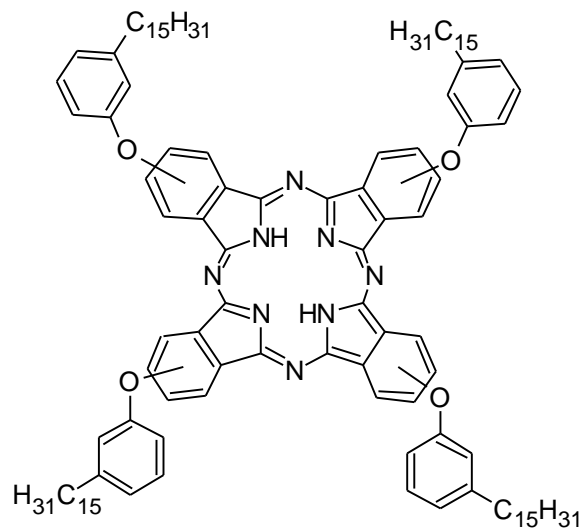


Figura 24 – Ftalocianina sintetizada a partir do cardanol.

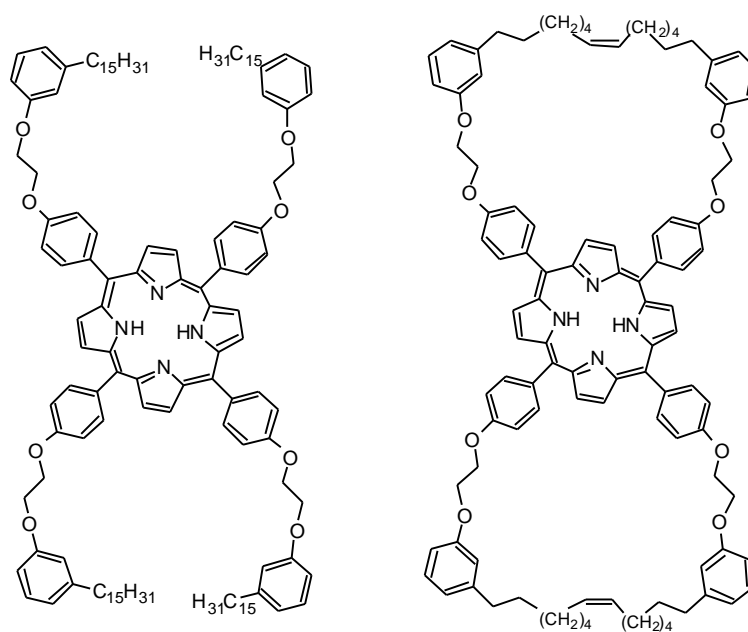


Figura 25 – Porphirinas sintetizadas a partir do cardanol e do biscardanol.

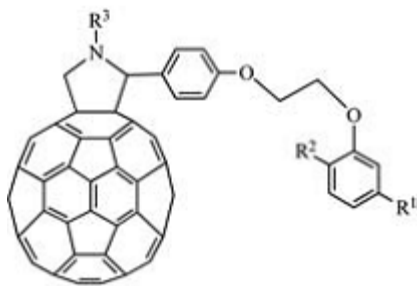


Figura 26 – Fulereno sintetizado a partir do cardanol.

Propondo uma nova aplicação para estes compostos como material de partida para a preparação de substâncias de potencial interesse sintético e biológico, decidimos por utilizar os lipídeos fenólicos extraídos do LCC, seus derivados por transformações químicas, e análogos sintéticos no intuito de se obter xantonas alquiladas inéditas por processos simples. Nas rotas elaboradas, planejou-se a preparação de intermediários espirolactônicos de xantenos que também podem apresentar potencial de aplicação biológica. Especificamente com relação aos heterocíclicos espirolactônicos e xantonas, não há relatos na literatura de trabalhos onde se utilizou os componentes do LCC como materiais de partida. A obtenção destes compostos se enquadra nos projetos de pesquisa desenvolvidos no Departamento de Química pelo grupo de pesquisa SINTMOLB (CNPq), os quais visam à preparação de substâncias provenientes de lipídeos fenólicos com potenciais aplicações biológicas. Dentre estes compostos com resíduos fenólicos substituídos por cadeias alquílicas longas, encontra-se uma série de substâncias com efeitos fisiológicos destacáveis e podem servir como compostos líderes para o desenvolvimento de fármacos de variada aplicação farmacológico.

As espirolactonas de xantenos serão produzidas numa etapa anterior à preparação das xantonas alvo. Existem poucos relatos na literatura sobre estes compostos, havendo somente relatos de preparação desses compostos a partir de estudos sintéticos de reatividade de xantenos [152]. Há relatos da síntese de espirolactonas de xantenos visando a obtenção de pigmentos indicadores de pH [153]. Contudo, as espirolactonas de maneira geral, como por exemplo, as derivadas da tirosina são intermediárias na síntese de alguns alcalóides e antibióticos, tendo sido sintetizadas e analisadas quanto às suas propriedades físico-químicas [153].

Objetivos

2. OBJETIVOS

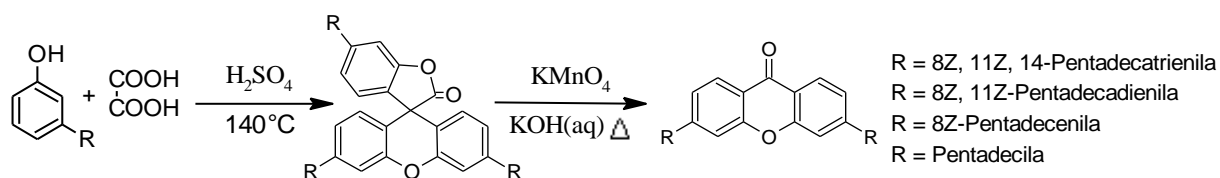
- ⊕ Empregar os lipídios fenólicos do LCC, derivados e análogos como materiais de partida para obtenção de xantonas bioativas;
- ⊕ Sintetizar novas espirolactonas de xantenos;.
- ⊕ Síntese direta de xantonas e tioxantonas alquiladas a partir dos lipídios fenólicos do LCC, derivados e análogos.
- ⊕ Disponibilizar os produtos sintetizados para testes biológicos.

Resultados e Discussão

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

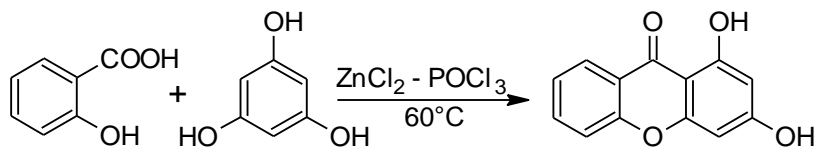
3.1. METODOLOGIA

Há vários métodos usados para síntese de xantonas, alguns envolvendo matérias primas incomuns ou uma rota sintética longa, enquanto outros utilizando de condições drásticas que em geral produzem reações laterais de descarboxilação e autocondensação. Primeiramente utilizamos do LCC técnico e LCC bruto para extração dos ácidos anacárdicos, cardanóis e cardóis. Em seguida, estes compostos foram usados como materiais de partida em planos sintéticos. Isto foi feito visando inicialmente à síntese de espirolactonas e posterior transformação destas em xantonas através da metodologia de Kimura e Okabayashi (1987), na qual os compostos fenólicos serão submetidos à ação do ácido oxálico em meio ácido mineral para produzir espirolactonas. Posteriormente estas foram tratadas com permanganato de potássio em meio básico (KOH aquoso) para conduzir às xantonas (**Esquema 1**) [152].

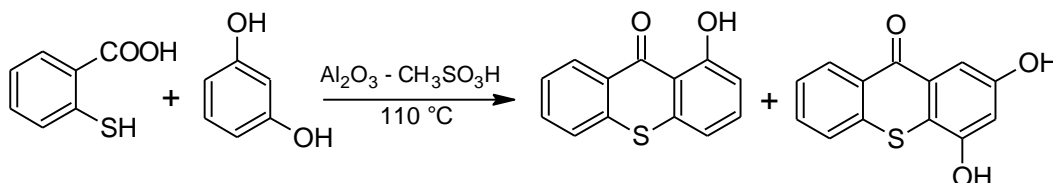


Esquema 1 - Metodologia de obtenção de espirolactonas e xantonas a partir dos cardanóis.

Na síntese direta de xantonas e tioxantonas a partir dos constituintes do LCC, utilizamos o método clássico de síntese de xantonas hidroxiladas, relatado por Grover e colaboradores (1955) (**Esquema 2**) e o método descrito por Sharghi e Beni (2004) (**Esquema 3**) para síntese de tioxantonas a partir do tratamento do ácido tiosalicílico com fenóis e resorcinóis em presença $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (AMA) [155-156]. O método de síntese de xantonas hidroxiladas se baseia na reação entre um ácido o-hidroxibenzóico e um resorcinol juntamente com a mistura ZnCl_2 e POCl_3 em condições brandas de temperatura.



Esquema 1 - Síntese direta de xantonas.



Esquema 2 - Síntese direta de tioxantonas.

3.2. ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DOS LIPÍDIOS FENÓLICOS DO LCC

Através da metodologia descrita por Paramashivappa e colaboradores (2001) [128], foi isolado de 52,5 g de LCC natural, aproximadamente 70% de mistura dos ácidos anacárdicos, 15% de cardóis e 5% cardanóis. Ao isolar de 100g de LCC técnico, obtivemos cerca de 60% de cardanóis, 10% cardóis e traços de metilcardol. Em nossos trabalhos apenas os cardanóis (**9 a 12**; **Figura 27**), foram utilizados em mistura como materiais de partida nas reações, contudo devido a reações adversas e indesejáveis foi preciso submeter às misturas dos ácidos anacárdicos, cardóis e cardanóis a hidrogenação das duplas ligações existentes na cadeia lateral **R** (**Figuras 28, 29 e 30**). A hidrogenação destes constituintes foi realizada em parceria no Departamento de Química – USP - Ribeirão Preto.

As cadeias alquílicas de 15 carbonos ligada ao C3, simbolizada por **R**, se diferem no número de ligações duplas, sendo **R₉** uma cadeia alquílica saturada, **R₁₀** um monoeno com uma dupla ligação no carbono 14, **R₁₁** um dieno com duplas ligações nos carbonos 14 e 17, e **R₁₂** um trieno com duplas ligações nos carbonos 14, 17 e 20. A mistura de cardanóis foi caracterizada por RMN de ¹H (**Espectro 1**) e ¹³C (**Espectro 2**).

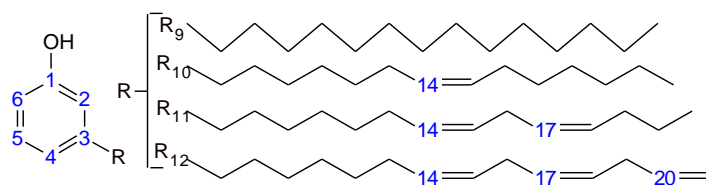
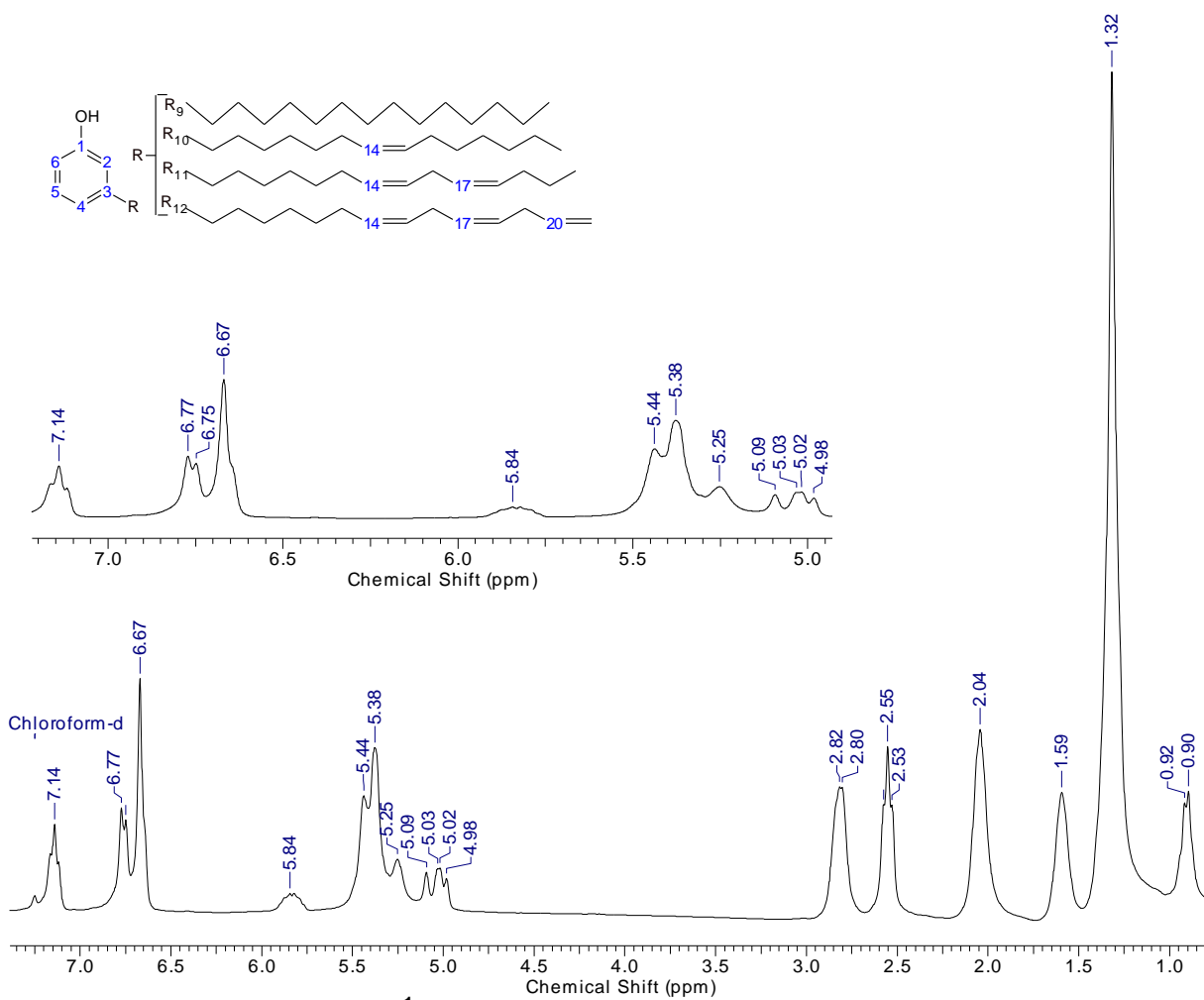


Figura 27 – Cardanóis 9 a 12.

Com o objetivo de facilitar a discussão dos espectros, a numeração dos átomos de carbono e hidrogênio dos compostos não segue nenhuma norma ou recomendação oficial. Pela análise do espectro de RMN ^1H (**Espectro 1**), é possível identificar os cardanóis através dos sinais referentes aos hidrogênios ligados ao anel aromático, sendo um tripleto em δ 7,14 (1H J: 6,83 Hz) para o H5 (**Figura 27**), um dubleto em δ 6,76 (1H J: 6,83 Hz) para o H4 e um multipletto em δ 6,65 (2H) para os hidrogênios 2 e 6. Os sinais atribuídos aos hidrogênios das duplas ligações podem ser observados entre δ 4,9 e 5,8.

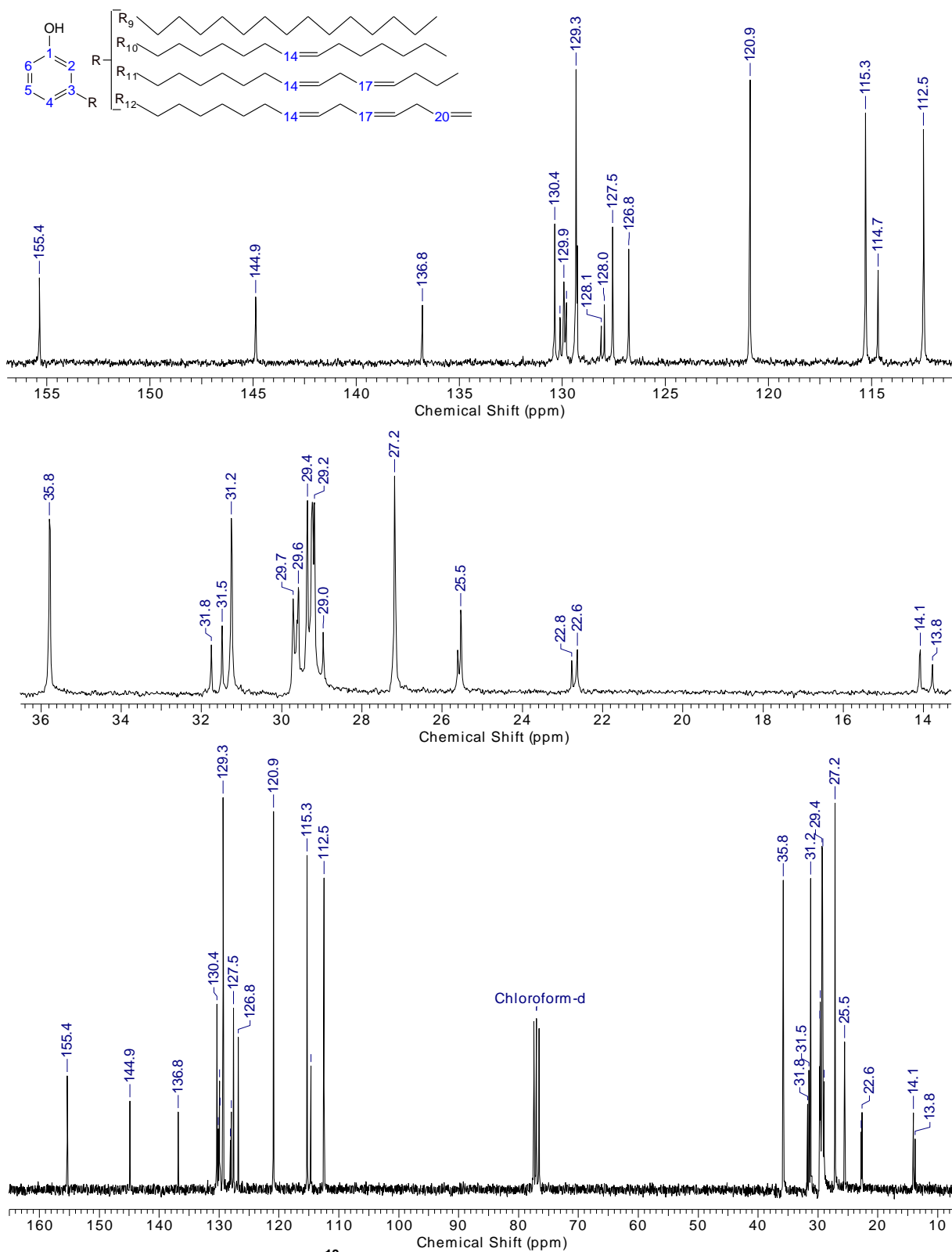
No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 2**) observa-se os sinais de carbonos primários em δ 14,1 (CH_3) e δ 13,8 (CH_3), referente aos cardanóis de cadeia saturada, monoeno e dieno. Para os carbonos das duplas observamos os sinais entre os δ 126,8 (CH) e δ 130,4 (CH). Destaca-se também os sinais em δ 112,5 (CH), δ 115,3 (CH), δ 120,9 (CH) e δ 129,3 (CH) atribuídos respectivamente aos C6, C2, C4 e C5. Para os carbonos ipso a hidroxila e a cadeia alquílica observaram os respectivos sinais em δ 155,4 (C) e δ 144,9 (C). Os sinais de δ visualizados nesses espectros foram atribuídos com o auxílio dos experimentos bidimensionais de gHSQC (**Espectros 52**) e gHMBC (**Espectros 53**) em anexo.



Espectro 1- RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis (9 a 12).

Tabela 1 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis 9 a 12.

H e C	δ (^1H) (m, integral, J (Hz))	δ (^{13}C)
1	-	155,4
2	6,67 (m, 2H)	115,3
3	-	144,9
4	6,77 (d, 1H, 6,83 Hz)	120,9
5	7,14 (t, 1H, 6,83 Hz)	129,3
6	6,67 (m, 2H)	112,5
7	2,55 (t, 2H)	35,8



Espectro 2 - RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis (9 a 12).

Os cardanóis, cardóis e ácidos anacárdicos submetidos à hidrogenação das duplas ligações foram elucidados por espectroscopia de RMN de ^1H (**Espectro 3, 5 e 7**) e ^{13}C (**Espectro 4, 6 e 8**) com o auxílio dos experimentos bidimensionais de gHSQC (**Espectros 54, 56 e 58**) e gHMBC (**Espectros 55, 57 e 59**) em anexo.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (**Espectro 3**) do cardanol hidrogenado (**Figura 28**), pode-se observar os sinais referentes aos hidrogênios ligados ao anel aromático, um tripleto em δ 7,13 (1H J: 6,83 Hz) para o H5, um dubleto em δ 6,76 (1H J: 6,83 Hz) para o H4 e um multiplete em δ 6,65 (2H) para os H2 e H6. Os sinais em δ 2,54 (2H) e em δ 0,88 (3H) são atribuídos aos H7 e H21, e o restante dos hidrogênios da cadeia alquílica estão presentes nos sinais em δ 1,58 (2H) e em δ 1,25 (24H). Além dos sinais característicos do cardanol hidrogenado, são observados em menor proporção sinais em δ 6,23 (2H) e δ 6,17 (1H) referentes ao cardol. Desta forma confirma-se a presença de uma pequena porção de cardol na amostra de cardanol.

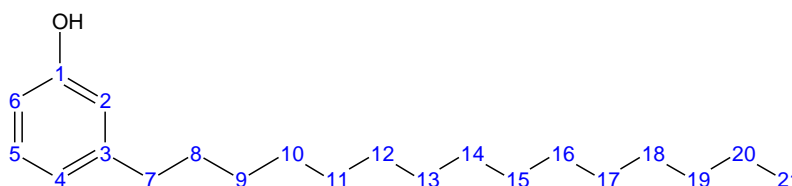
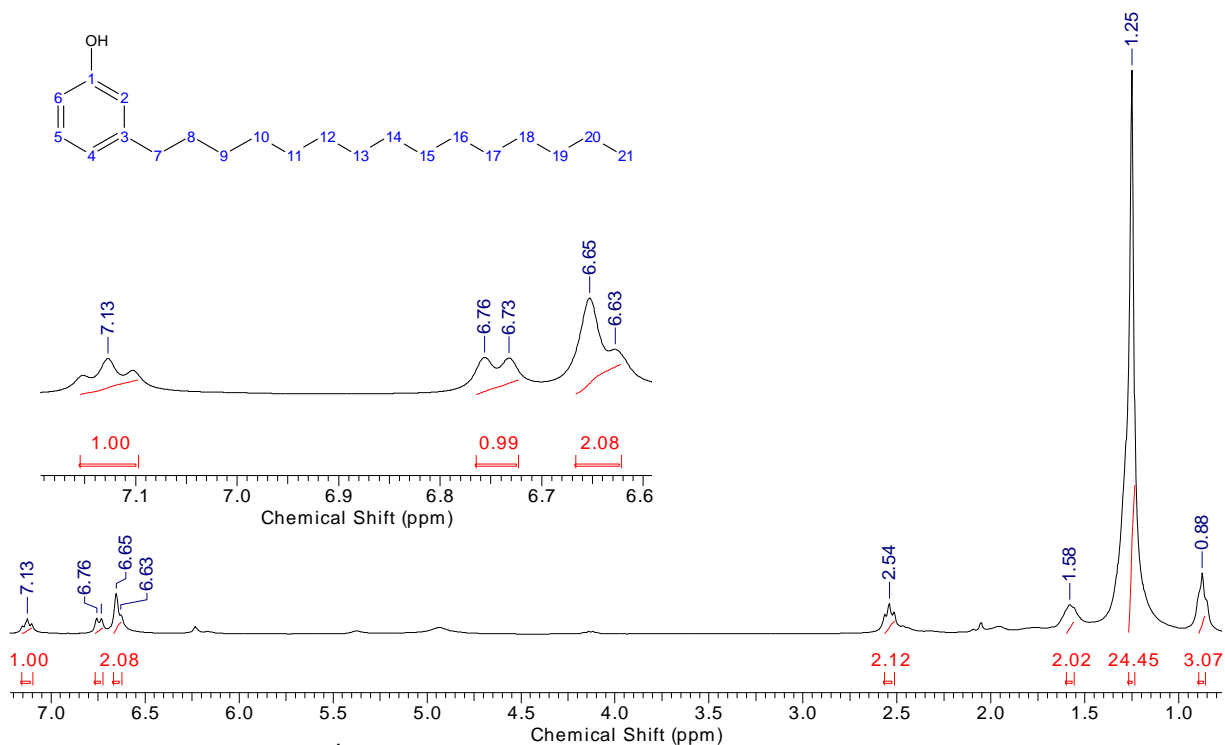
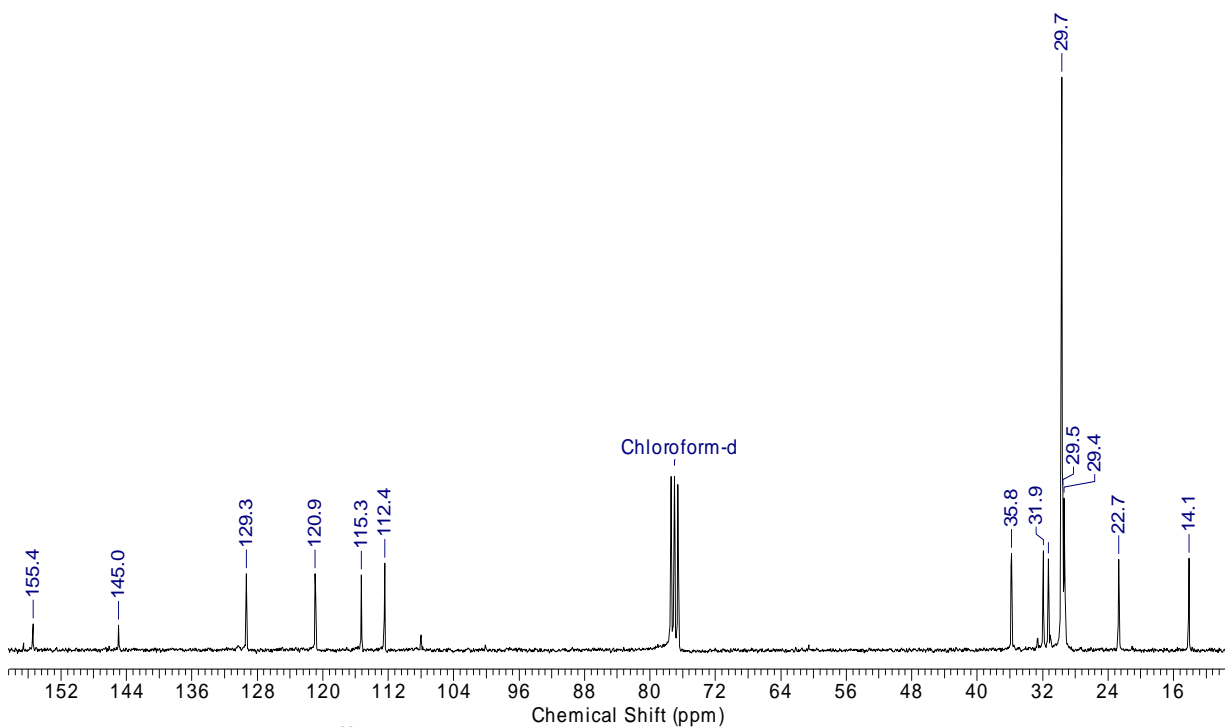


Figura 28 - Estrutura numerada de cardanol de cadeia alquílica hidrogenada.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 4**) observa-se o sinal do carbono primário 21 em δ 14,1 (CH_3), e a ausência de sinais referentes aos carbonos das duplas ligações dos cardanóis monoeno, dieno e trieno próximo ao δ 130,0. Nesta região do espectro há apenas os sinais em δ 112,4 (CH), δ 115,3 (CH), δ 121,0 (CH) e δ 129,4 (CH) atribuídos respectivamente aos C6, C2, C4 e C5. Para os carbonos ipso a hidroxila e a cadeia alquílica observaram os respectivos sinais em δ 155,4 (C) e δ 145,0 (C).



Espectro 3 - RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do cardanol de cadeia alquílica hidrogenada.



Espectro 4 - RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do cardanol de cadeia alquílica hidrogenada.

Tabela 1 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do cardanol de cadeia alquílica hidrogenada.

H e C	δ (^1H) (m, integral, J (Hz))	δ (^{13}C)
1	-	155,4
2	6,65 (m, 1H)	115,3
3	-	145,0
4	6,76 (d, 1H, 6,83 Hz)	121,0
5	7,13 (t, 1H, 6,83 Hz)	129,4
6	6,65 (m, 1H)	112,4
7	2,54 (t, 2H)	35,9
8	1,58 (m, 2H)	32,0
9 a 18	1,25 (m, 20H)	29,7
19	1,25 (m, 2H)	31,9
20	1,25 (m, 2H)	22,7
21	0,88 (t, 3H)	14,1

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (**Espectro 5**) do cardol hidrogenado (**Figura 29**), podemos observar os sinais referentes aos hidrogênios ligados ao anel aromático, um singleto mais intenso em δ 6,23 (2H) para os H2 e H4, e um singleto em δ 6,19 (1H) para o H6. Os sinais em δ 6,19 (1H) para o H6. Os sinais em δ 2,47 (2H) e em δ 0,87 (3H) são atribuídos aos H7 e H21, e o restante dos hidrogênios da cadeia alquílica estão presentes nos sinais em δ 1,62 (4H) e em δ 1,24 (22H). Além dos sinais característicos do cardol hidrogenado, são observados sinais de acetato de etila na amostra.

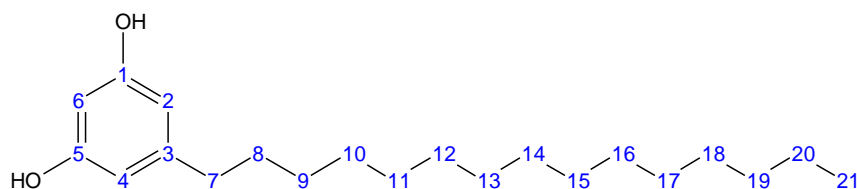
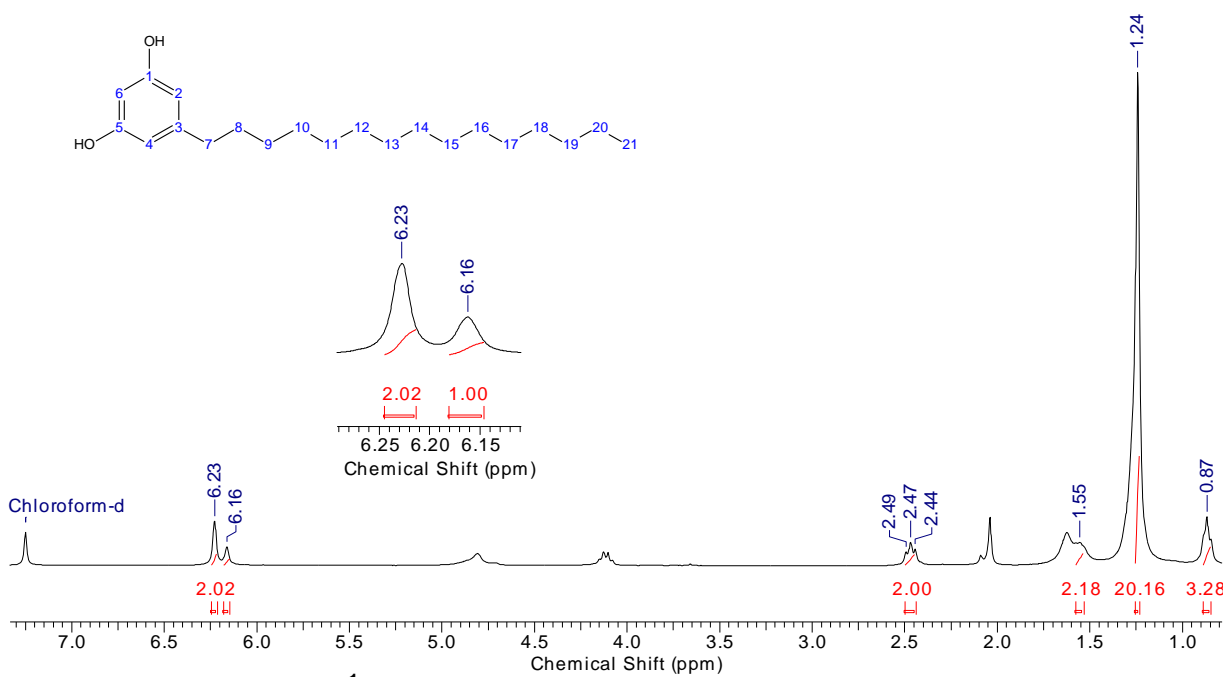
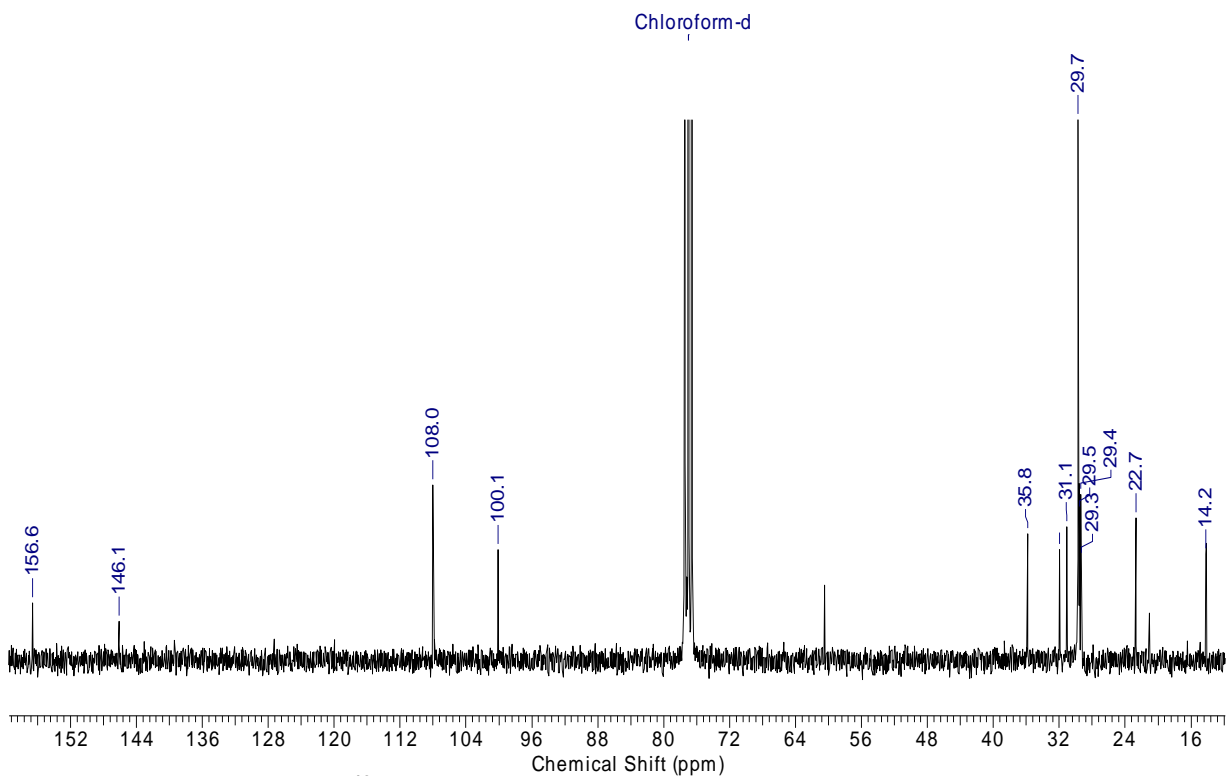


Figura 29 - Estrutura numerada do cardol de cadeia alquílica hidrogenada.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 6**) observa-se o sinal do carbono primário 21 em δ 14,2 (CH_3), há ausência de sinais referentes aos carbonos das duplas ligações dos cardanóis monoeno, dieno e trieno próximo ao δ 130,00. Nesta região do espectro há apenas os sinais em δ 100,1 (CH) para o C1, e em δ 108,0 (2CH) para os C2 e C4. Para os carbonos ipso as hidroxilas e a cadeia alquílica observaram os respectivos sinais em δ 156,6 (2C) e δ 146,1 (C).



Espectro 5 - RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cardol de cadeia alquílica hidrogenada.



Espectro 6 - RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do cardol de cadeia alquílica hidrogenada.

Tabela 2 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do cardol de cadeia alquílica hidrogenada.

H e C	δ (^1H) (m, integral, J (Hz))	δ (^{13}C)
1 e 5	-	156,6
2 e 4	6,23 (s, 2H)	108,0
3	-	144,1
6	6,19 (s, 1H)	100,1
7	2,47 (t, 2H)	35,9
8	1,55 (m, 2H)	32,0
9 a 18	1,24 (m, 20H)	29,7
19	1,24 (m, 2H)	31,9
20	1,24 (m, 2H)	22,7
21	0,87 (t, 3H)	14,2

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (**Espectro 7**) do ácido anacárdico hidrogenado (**FIGURA 30**), observa-se os sinais característicos aos hidrogênios ligados ao anel aromático, um tripleto em δ 7,35 (1H J: 7,90 Hz) para o H5, um dubleto em δ 6,85 (1H J: 7,90 Hz) para o H6 e um dubleto em δ 6,76 (1H J: 7,90 Hz) para o H4. Os tripletos em δ 2,97 (2H) e em δ 0,87 (3H) são atribuídos aos H7 e H21, e o restante dos hidrogênios da cadeia alquílica estão presentes nos sinais em δ 1,59 (4H) e em δ 1,24 (22H).

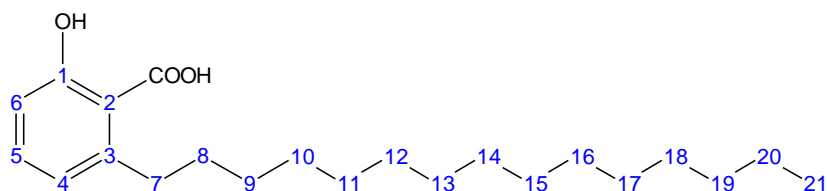
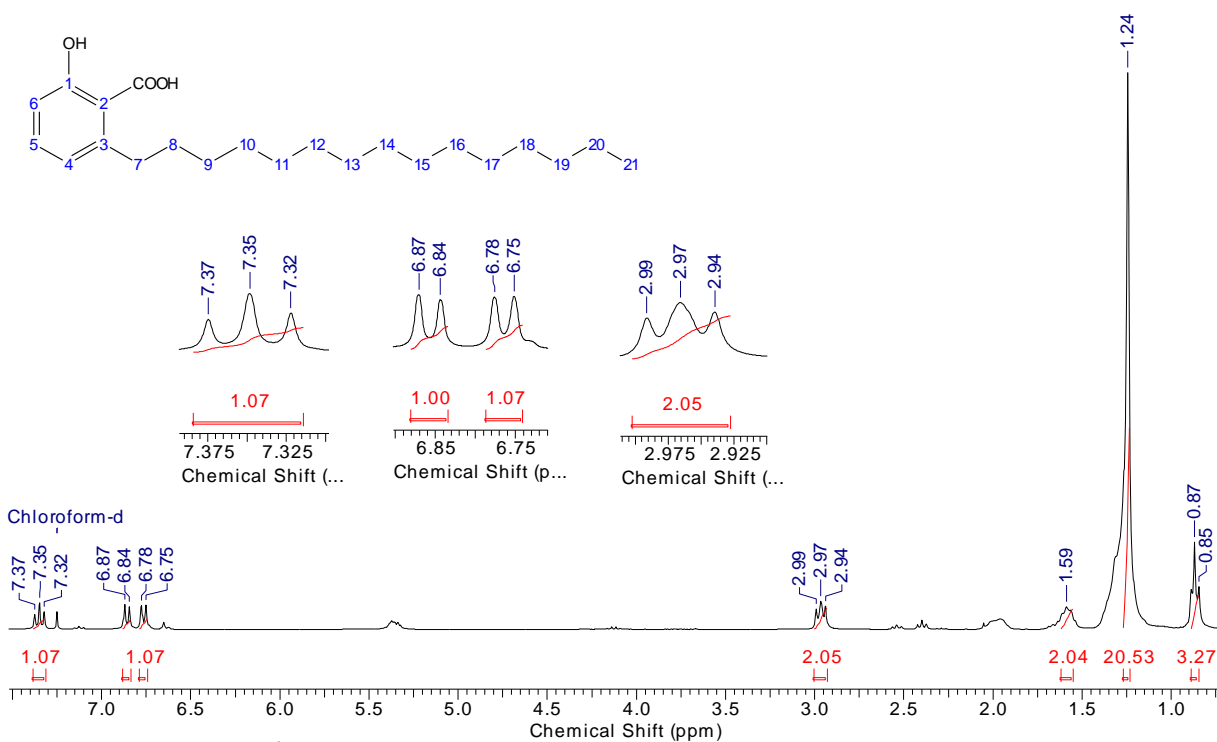
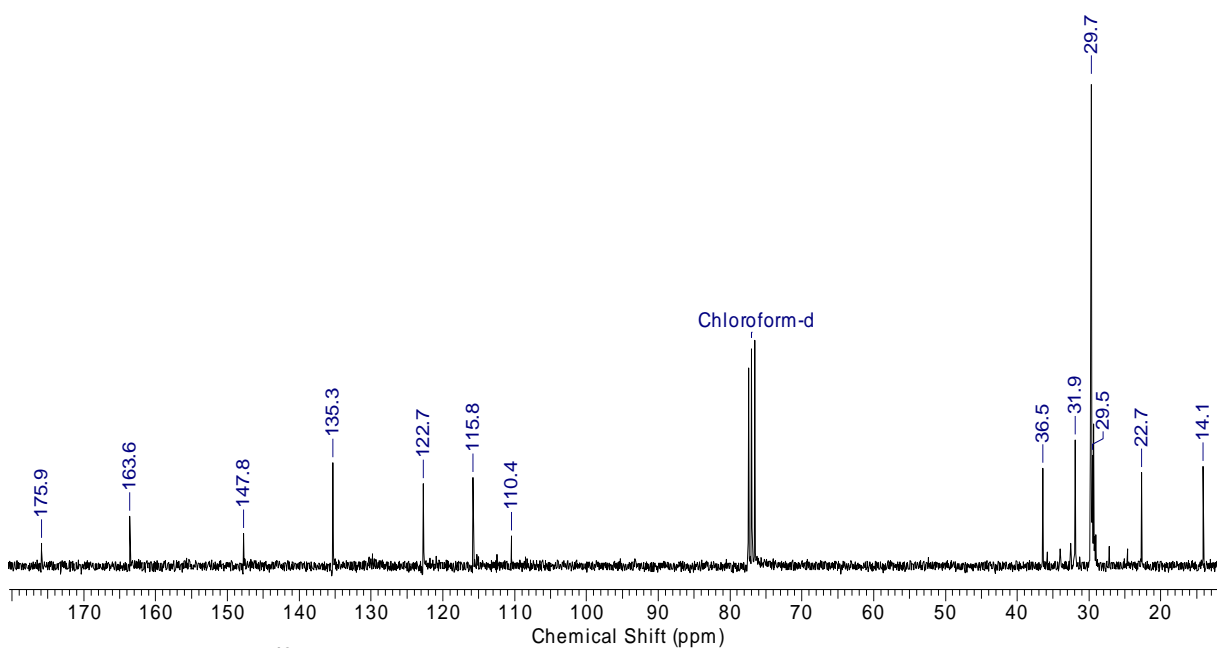


Figura 30 – Estrutura numerada do ácido anacárdico de cadeia alquílica Hidrogenada.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 8**) observa-se o sinal característico do carbono da carbonila em δ 175,9 (C). Os sinais em δ 115,8 (CH), δ 122,72 (CH) e δ 135,4 (CH) são atribuídos respectivamente aos carbonos C6, C4 e C5. Para os carbonos ipso a hidroxila, a carboxila e a cadeia alquílica observaram os respectivos sinais em δ 163,6 (C), δ 110,4 (C) e δ 147,8 (C).



Espectro 7 - RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do ácido anacárdico de cadeia alquílica Hidrogenada.



Espectro 8 - RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do ácido anacárdico de cadeia alquílica Hidrogenada.

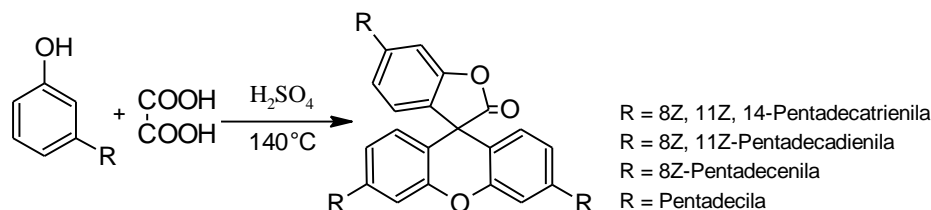
Tabela 3 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do ácido anacárdico de cadeia alquílica hidrogenada.

H e C	δ (^1H) (m, integral, J (Hz))	δ (^{13}C)
1	-	163,6
2	-	110,4
3	-	147,8
4	6,76 (d, 1H J: 7,90 Hz)	122,7
5	6,85 (d, 1H J: 7,90 Hz)	135,4
6	7,35 (t, 1H J: 7,90 Hz)	115,8
7	2,97 (t, 2H)	36,5
8	1,59 (m, 2H)	32,0
9 a 18	1,24 (m, 20H)	29,7
19	1,24 (m, 2H)	32,0
20	1,24 (m, 2H)	22,7
21	0,87 (t, 3H)	14,1

3.3. REAÇÕES VISANDO À SÍNTESE DE ESPIROLACTONAS

3.3.1. Espirolactonas a partir da mistura de cardanóis.

A mistura de cardanóis foi submetida a uma reação de condensação pela metodologia de obtenção de espirolactonas de Kimura e Okabayashi (1987) (**Esquema 4**), ao qual, é adicionado ácido oxálico e ácido sulfúrico concentrado. Após 4 h de refluxo sob a temperatura entre 140-145°C, seria esperada a obtenção das espirolactonas de xanteno, diferenciadas pela ramificação **R**.



Esquema 3 - Tentativa de obtenção de espirolactonas.

Porém ao final da reação foi obtido o produto **13** (**Figura 31**), que provavelmente é proveniente da ciclização do cardanol monoeno, através de uma reação de substituição eletrofílica aromática intramolecular.

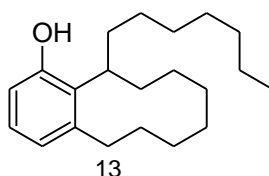
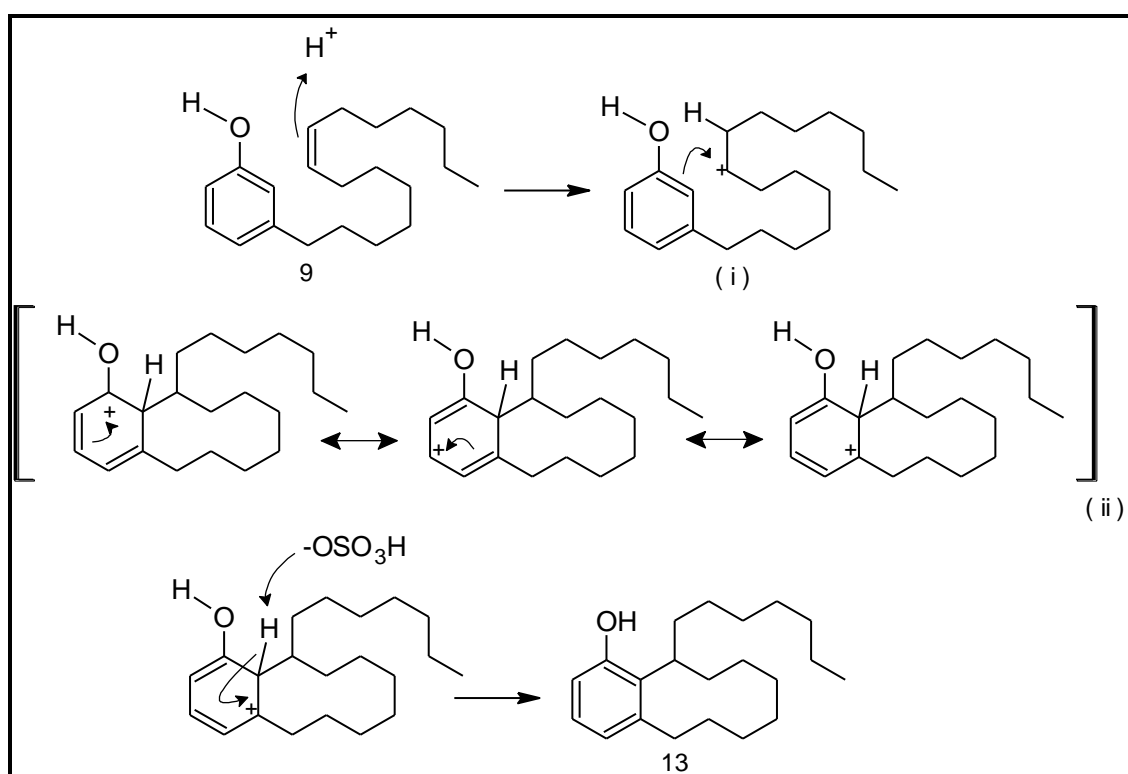


Figura 31 - Produto da ciclização do cardanol monoeno.

Foi proposto um mecanismo (**Esquema 5**) para a referida reação. Devido ao meio reacional estar provido de ácido sulfúrico concentrado e em tais condições os elétrons da dupla ligação podem capturar próton do meio, formando do carbocátion (i). Em seguida há um deslocamento dos elétrons do anel aromático levando a um ataque eletrofílico aromático ao carbocátion, para formar o intermediário (ii)

estabilizado por ressonância. A base conjugada do ácido sulfúrico captura o próton do intermediário (ii) e o par de elétrons da ligação C-H é transferido para o carbono com densidade de carga positiva, refazendo a aromaticidade do composto **13**. Sua estrutura foi confirmada por espectrometria de massas por impacto de elétrons (EIMS) (**Espectro 11**) e pôde ser elucidada através de análises espectroscópicas de RMN de ^1H (**Espectro 9**) e RMN de ^{13}C (**Espectro 10**) em conjunto com os experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 60**) e gHMBC (**Espectro 61**) em anexo.



Esquema 4 - Mecanismo para formação do cardanol ciclicizado (**13**)

Pela análise do espectro de RMN ^1H (**Espectro 9**) o composto **13** (**Figura 32**) foi identificado pelo tripleto em δ 6,98 (1H J: 7,3 Hz) para H5 e essencialmente pelos dubletos δ 6,68 (1H J: 7,3 Hz) e δ 6,58 (1H J: 7,3 Hz) para os respectivos H4 e H6, onde em comparação com espectro de RMN ^1H (**Espectro 1**) do cardanol, o dubleto do H6 (**Figura 27**) não era visualizado devido ao multipletto localizado neste mesmo δ , que seriam referentes ao singletto do H2 e ao dubleto do H6 (**Figura 27**). Desta

forma podemos concluir a substituição eletrofílica aromática no C2, devido à inexistência do sinal do H2 (**Espectro 9**). Também podemos concluir a inexistência de duplas ligações, já que não se observou os sinais característicos entre os δ 4,9 e 6,0 ppm. Um tripleto é observado em δ 0,87 referente ao C21, confirmando novamente a ausência das duplas ligações.

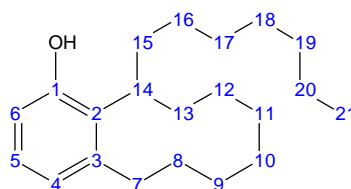


Figura 32 – Estrutura numerada do produto 13.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 10**) de **13** nota-se claramente três sinais mais intensos na região característica aos carbonos do anel aromático em δ 112,2 (CH) para o C6, em δ 121,6 (CH) para o C4 e em δ 126,0 (CH) para o C5. Os carbonos quaternários são observados em δ 153,2 (C) para o C1 ipso a hidroxila, em δ 136,3 (C) para o C3 e em δ 128,7 (C) para o C2.

De acordo com espectro de massas (**Espectro 11**), podemos confirmar a formação do composto **13** pelo pico do íon molecular em m/z 302,15 $[\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}]^{+\bullet}$ de intensidade relativa 6,87% e o fragmento $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}]^{+\bullet}$ do pico base em m/z 147,10 (**Figura 33**).

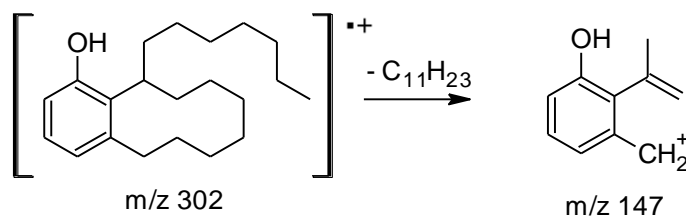
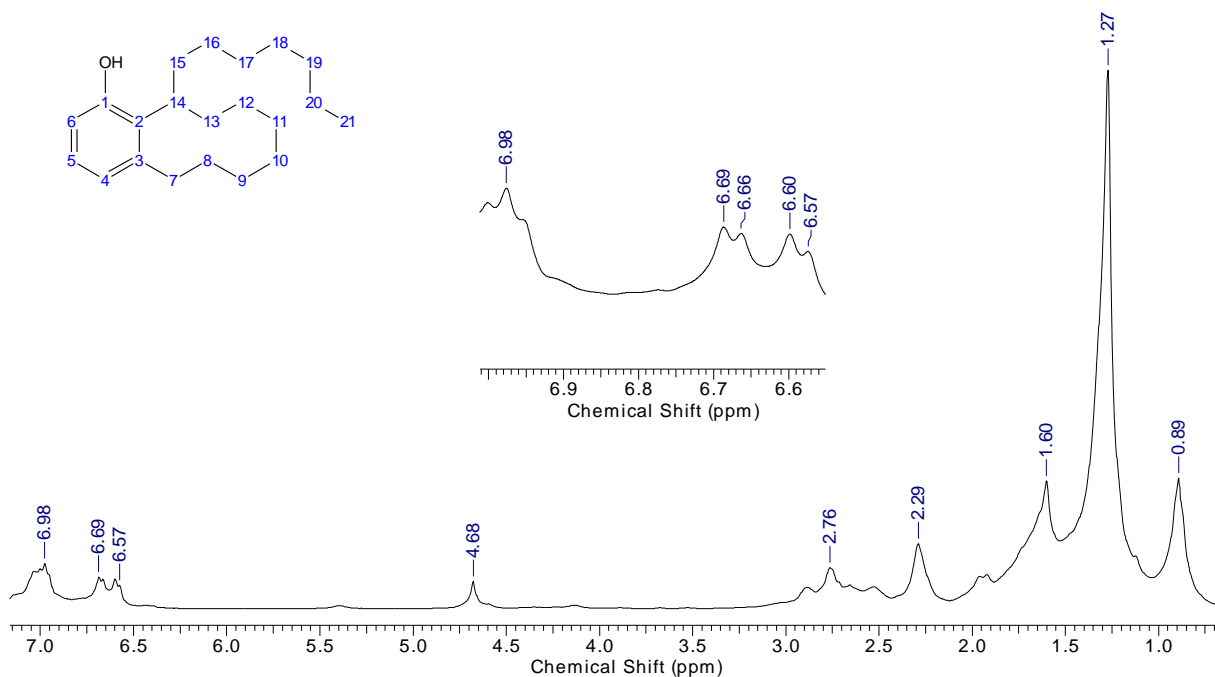
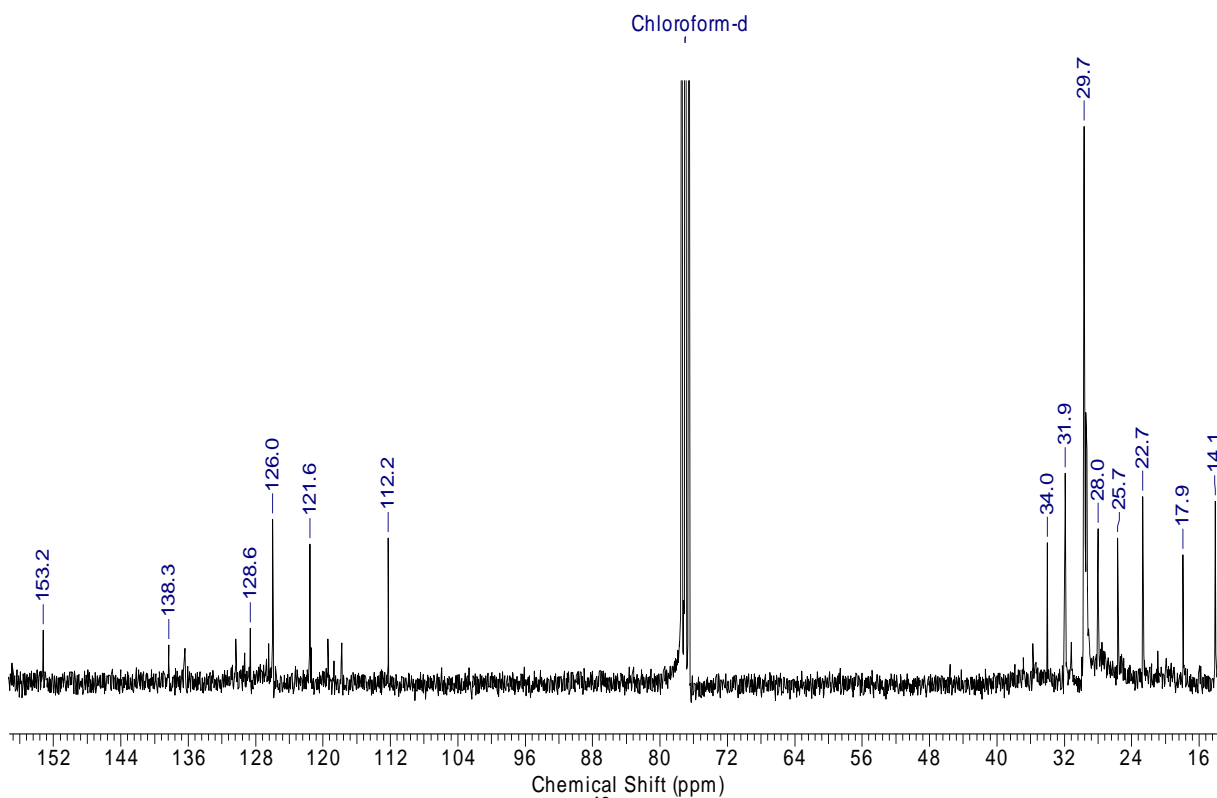


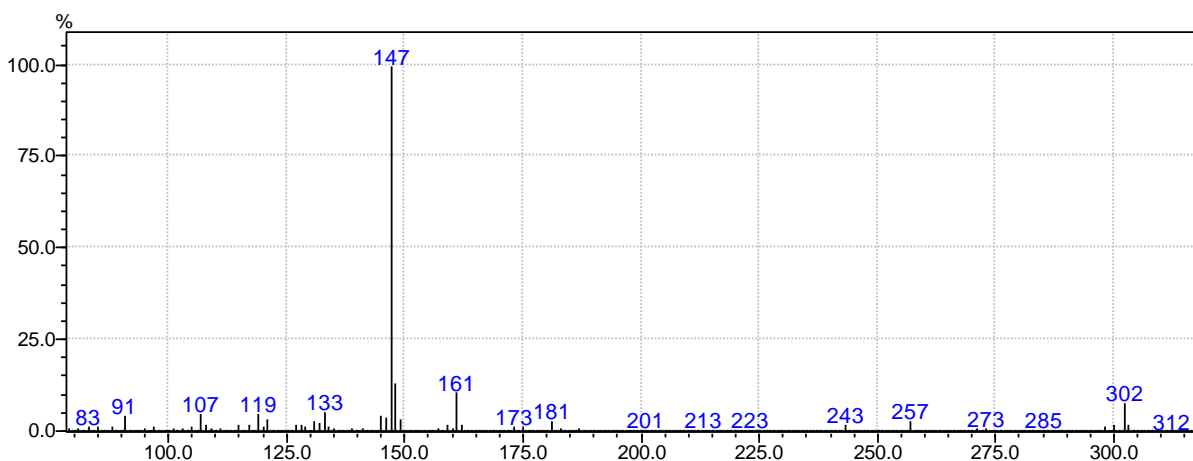
Figura 33 – Fragmentos de 13 gerados por EIMS.



Espectro 9 - RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de 13.



Espectro 10 - RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de 13.



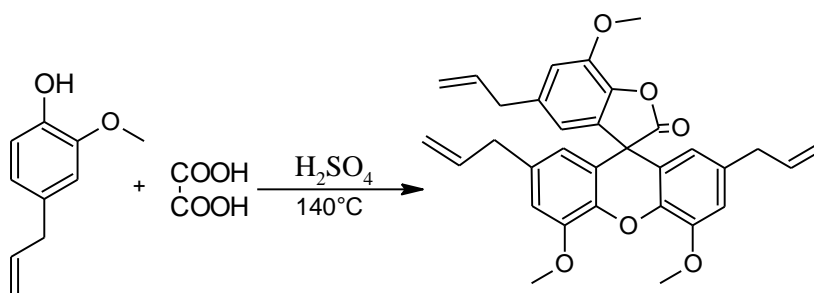
Espectro 11 - Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 13.

Tabela 4 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do produto 13.

H e C	δ (^1H) (m, integral, J (Hz))	δ (^{13}C)
1	-	153,2
2	-	128,7
3	-	136,3
4	6,68 (d, 1H J: 7,26 Hz)	121,6
5	6,98 (t, 1H J: 7,26 Hz)	126,0
6	6,58 (d, 1H J: 7,26 Hz)	112,2
7	2,76 (m, 2H)	34,0
8	1,60 (m, 2H)	29,7
9 e 12	1,27 (m, 4H)	29,7
10	1,27 (m, 2H)	25,7
11	1,27 (m, 2H)	22,7
13	1,27 (m, 2H)	31,9
14	2,29 (m, 1H)	35,7
15	1,27 (m, 2H)	31,9
16	1,27 (m, 2H)	28,0
17 a 19	1,27 (m, 8H)	29,7
20	1,27 (m, 2H)	17,9
21	0,89 (t, 3H)	14,1

3.3.2. Síntese da espirolactona a partir do eugenol.

Visando o entendimento do comportamento químico desta reação sob as mesmas condições utilizadas com os cardanóis, metodologia descrita na literatura por Kimura e Okabayashi (1987) [152], utilizamos do produto comercial eugenol, procurando entender os possíveis produtos e mecanismos da reação (**Esquema 6**), haja vista os resultados obtidos com moléculas mais complexas como os cardanóis.

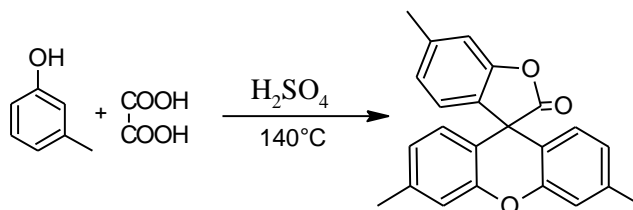


Esquema 5 – Tentativa de síntese da espirolactona a partir do eugenol.

A reação foi monitorada via CCD, possibilitando observar a formação de uma mistura complexa de produtos. Ao final da reação foi realizada cromatografia em coluna empacotada por sílica, obtendo as frações de 1 a 134. Mas a tentativa de separação dos produtos da reação não foi satisfatória, obtendo apenas misturas de uma possível polimerização dos produtos da reação. Deste modo foi necessário utilizar a técnica por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para a separação dos produtos. Mesmo através desta técnica a mistura de produtos não foi passível de separação.

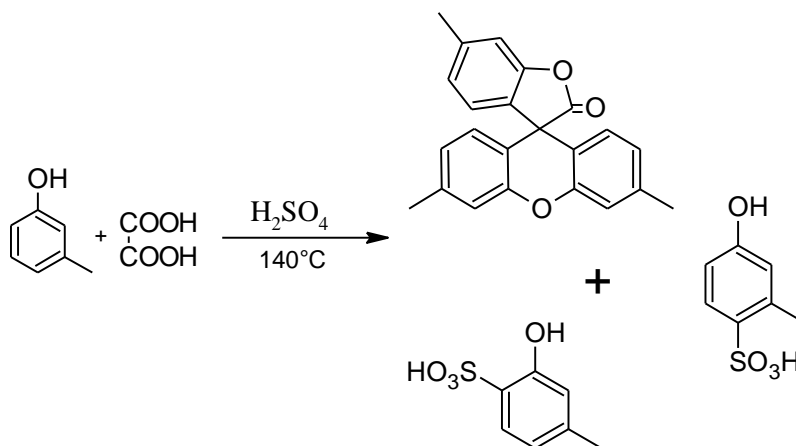
3.3.3. Síntese da espirolactona 3',6,6'-trimetilspiro[1-benzofuran-3,9'-xanten]-2-ona a partir do m-cresol.

Devido ao resultado insatisfatório obtido na reação anterior e certificando a eficiência do mesmo, realizamos a reação relatada no artigo em que o autor sintetiza a espirolactona com rendimento de 65% (**Esquema 7**).



Esquema 6 - Síntese de espirolactona a partir do m-cresol.

Efetuada a reação seguindo os parâmetros utilizados por Kimura e Okabayashi (1983), sintetizamos a espirolactona metilada com um rendimento de apenas 8% (**Esquema 8**), muito aquém do relatado. A espirolactona foi caracterizada por análises espectroscópicas de RMN de ^1H (**Espectro 62**) e RMN de ^{13}C (**Espectro 63**) em anexo, que estão de acordo com a literatura. Também foi obtida uma mistura de m-cresóis, para e orto sulfonados (**Espectros 64 e 65** em anexo), com um rendimento de 10%. Desta forma, torna-se inviável utilizar desta rota sintética para obtenção de espirolactonas e xantonas alquiladas. Como o objetivo essencial deste trabalho é a síntese de xantonas alquiladas inéditas tendo como material de partida os lipídios fenólicos extraídos do LCC e não conseguimos com êxito sintetizar as espirolactonas pela metodologia citada anteriormente, optamos por deixar para um momento mais oportuno a modificação desta metodologia para futuras tentativas de síntese destes compostos.

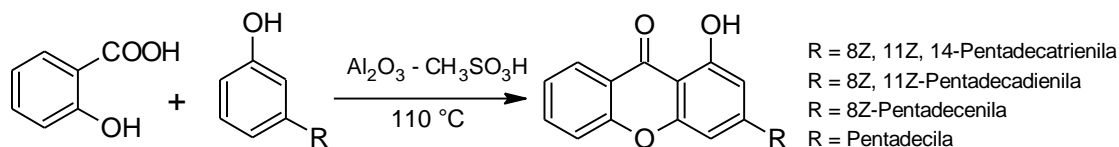


Esquema 7 - Produtos obtidos da reação.

3.4. REAÇÕES VISANDO À SÍNTESE DE XANTONAS E TIOXANTONAS

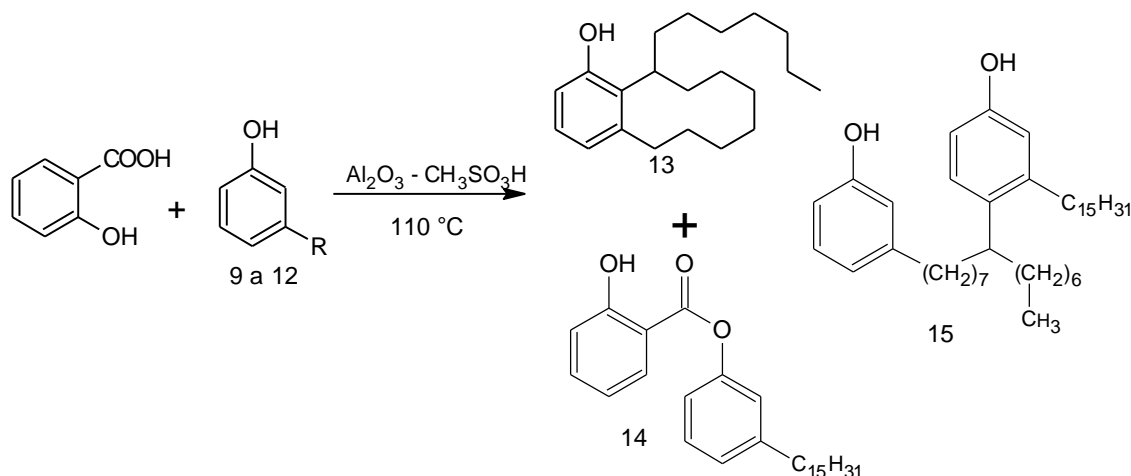
3.4.1. Síntese de xantonas alquiladas a partir da mistura de cardanóis.

A tentativa de obtenção das xantonas alquiladas via tratamento do ácido salicílico com os cardanóis (**9 a 12**) em presença $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (AMA) (**Esquema 9**), é uma adaptação da metodologia descrita por Sharghi e Beni (2004) para síntese de tioxantonas a partir do tratamento do ácido tiosalicílico com fenóis e resorcinóis nas mesmas condições do esquema abaixo.



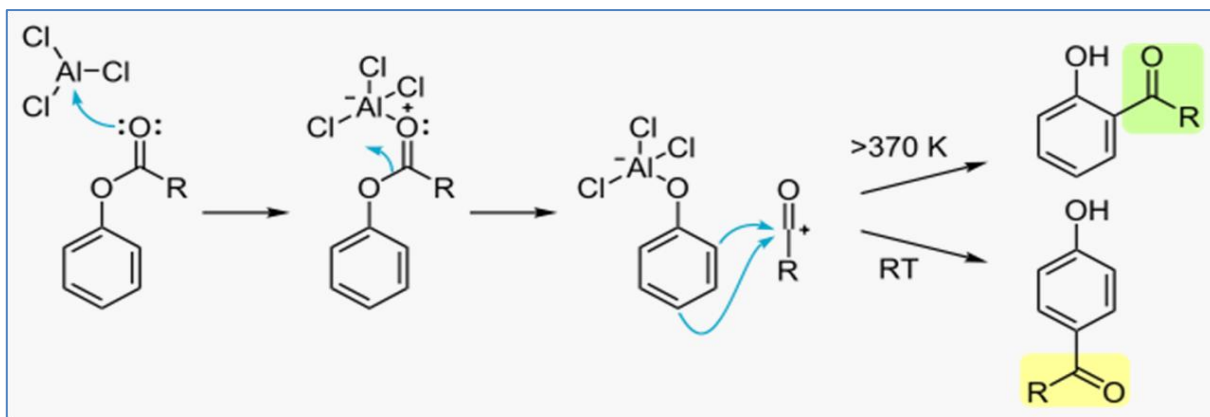
Esquema 8 - Tentativa de síntese de xantonas alquiladas.

A metodologia para síntese de tioxantonas foi usada nesta tentativa de sintetizar a xantona alquilada a partir dos cardanóis (fenóis), devido o conhecimento de que o método de Grover e colaboradores (1955) para síntese de xantonas só há êxito em reações de ácidos salicílicos com resorcinóis meta substituídos (**ver pág. 60**) [155]. No entanto a reação do esquema 9 levou a formação dos produtos **13**, **14** e **15** (**Esquema 10**) e grande quantidade de material polimérico. O produto **13** já sintetizado neste trabalho com o tratamento dos cardanóis (**9 a 12**) em ácido sulfúrico (**Esquema 4**), foi novamente sintetizado por diferente metodologia com rendimento de 6%. Acreditamos que os produtos **13** e **15** seguiram o mesmo princípio de formação (**Esquema 5**) a partir do cardanol monoeno, modificando apenas o ácido envolvido e o catalisador Al_2O_3 .



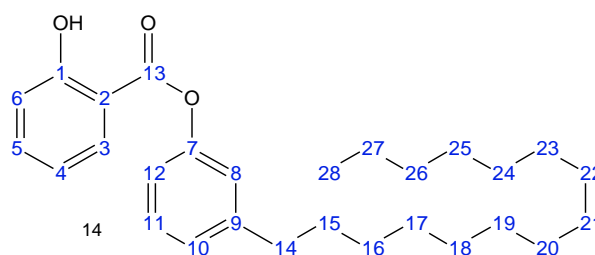
Esquema 9 – Estrutura dos produtos 13, 14 e 15 sintetizados na reação.

O éster **14** foi confirmado por espectrometria de massas (**Espectro 16**) e elucidado através de análises espectroscópicas de RMN de ^1H (**Espectro 12**) e RMN de ^{13}C (**Espectro 13**) em conjunto com os experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 14**) e gHMBC (**Espectro 15**). Obtido nesta reação com um rendimento de 8%, o éster é um intermediário inicial para formação de xantonas através do rearranjo de Fries. O mecanismo (**Esquema 11**) mais aceito para o rearranjo envolve a formação de intermediários carbocátions. O primeiro passo após a formação do éster é o ácido de Lewis se coordenar ao átomo de oxigênio da carbonila, por este ser mais eletronegativo que o átomo de oxigênio fenólico. Esta interação polariza a ligação entre a carbonila e o oxigênio fenólico, em seguida o ácido de Lewis rearranjará com o átomo de oxigênio fenólico gerando o carbocátion acila ao qual reagirá por substituição eletrofílica aromática com o anel aromático e sua orientação de substituição dependerá da temperatura. Em temperaturas superiores a 100°C favorecerá a substituição orto e a baixas temperaturas favorecerá a substituição para, obtendo ao final do rearranjo as metanonas (benzofenonas) e caso seja passível de ciclização formarão as xantonas.



Esquema 10 - Rearranjo de Fries.

Na análise do espectro de RMN ^1H (**Espectro 12**) o composto **14** pode ser identificado pelos tripletos em δ 7,53 (1H J: 7,22 Hz) e δ 7,34 (1H J: 8,07 Hz) atribuídos aos respectivos hidrogênios H5 e H11 (**Figura 34**), os dubletos em δ 8,06 (1H J: 7,22 Hz) para H3 e em δ 7,11 (1H J: 8,07 Hz) para H10. No experimento bidimensional gHSQC (**Espectro 11**) confirmamos a presença dos H6, H8, H12 e H4 no multiplete entre δ 6,94 a 7,04 (4H), através das correlações com seus respectivos carbonos. Ainda no espectro de RMN ^1H observamos a ausência dos sinais relativos às duplas dos cardanóis entre os δ 4,9 e 6,0 e um singlete largo em δ 10,54 referente ao hidrogênio da hidroxila que forma uma ponte de hidrogênio com os elétrons desemparelhados do oxigênio da carbonila. Desta forma compreendemos que o éster **14** é proveniente apenas da reação do ácido salicílico com o cardanol de cadeia saturada (**9**).

Figura 34 – Estrutura numerada do 3-pentadecilfenil salicilato (**14**).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 13**) de **14** observamos o sinal para o carbono da carbonila em δ 169,0 (C) e para os carbonos ipso a carbonila em δ 112,0 (C), a hidroxila em δ 162,2 (C), para o C7 em δ 150,1 (C) e para o C9 ipso a cadeia

alquílica em δ 145,1 (C). Os sinais dos carbonos terciários do anel aromático são observados em δ 136,4 (CH) para o C5, δ 130,4 (CH) para o C3, δ 129,3 (CH) para o C11, δ 126,5 (CH) para o C10, δ 121,4 (CH) para o C8, δ 119,4 (CH) para o C4 e δ 117,8 (CH) para o C6. Os carbonos da cadeia alifática são observados entre os δ 14,1 (CH₃) á δ 35,8 (CH₂).

De acordo com espectro de massas (**Espectro 16**), podemos confirmar a formação do composto **14** pelo pico do íon molecular em m/z 424,20 [C₂₈H₄₀O₃]^{•+} de intensidade relativa 3,93% e o fragmento [C₇H₆O₂]^{•+} referente o pico base em m/z 121,05 (**Figura 35**).

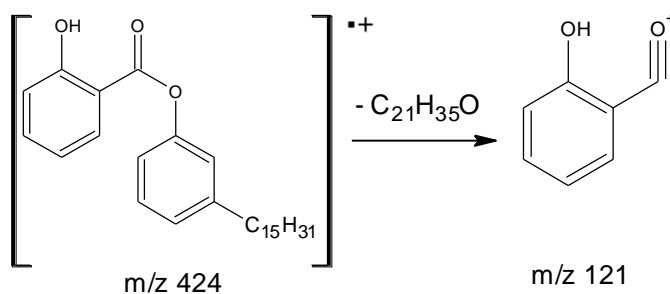
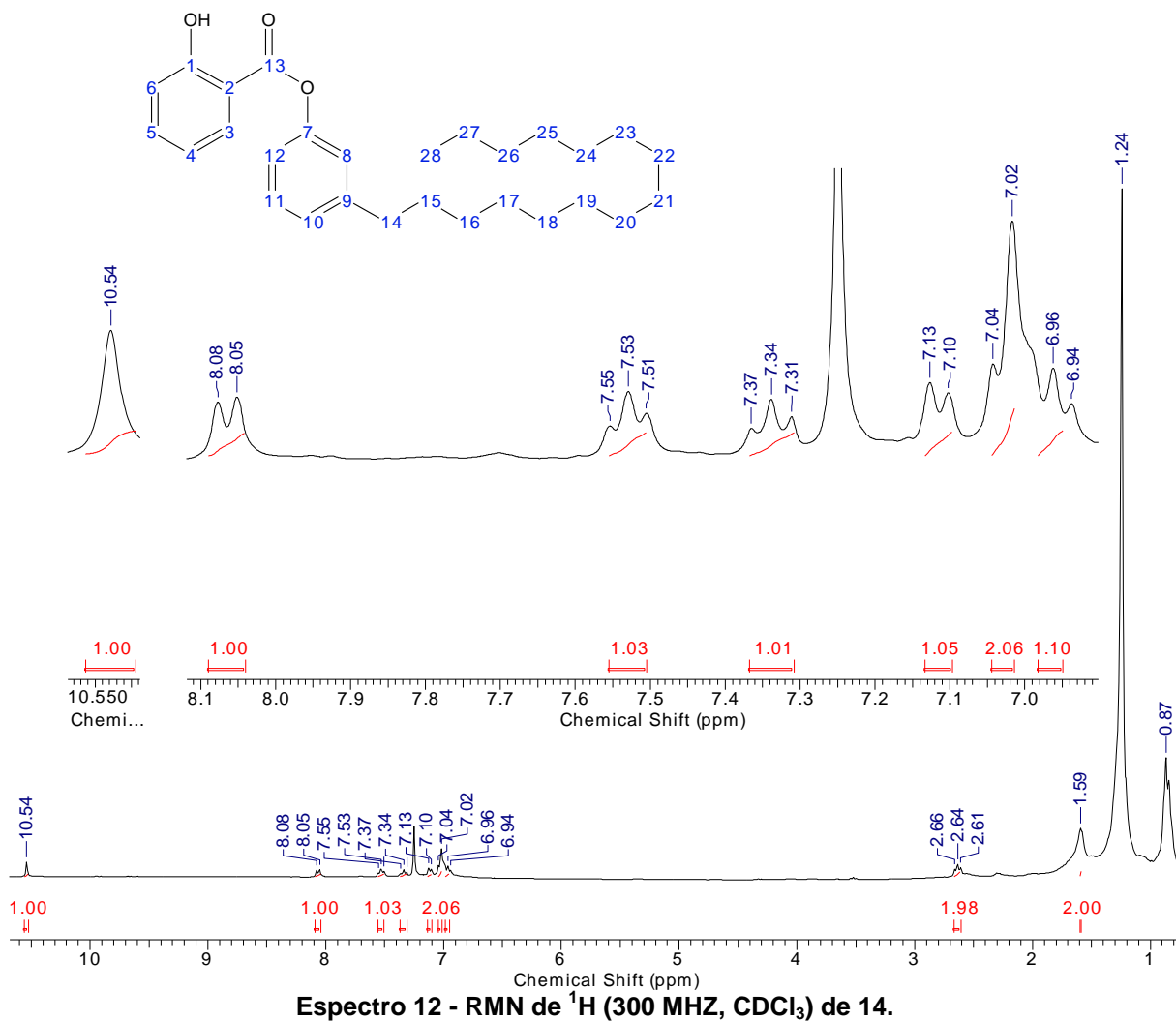
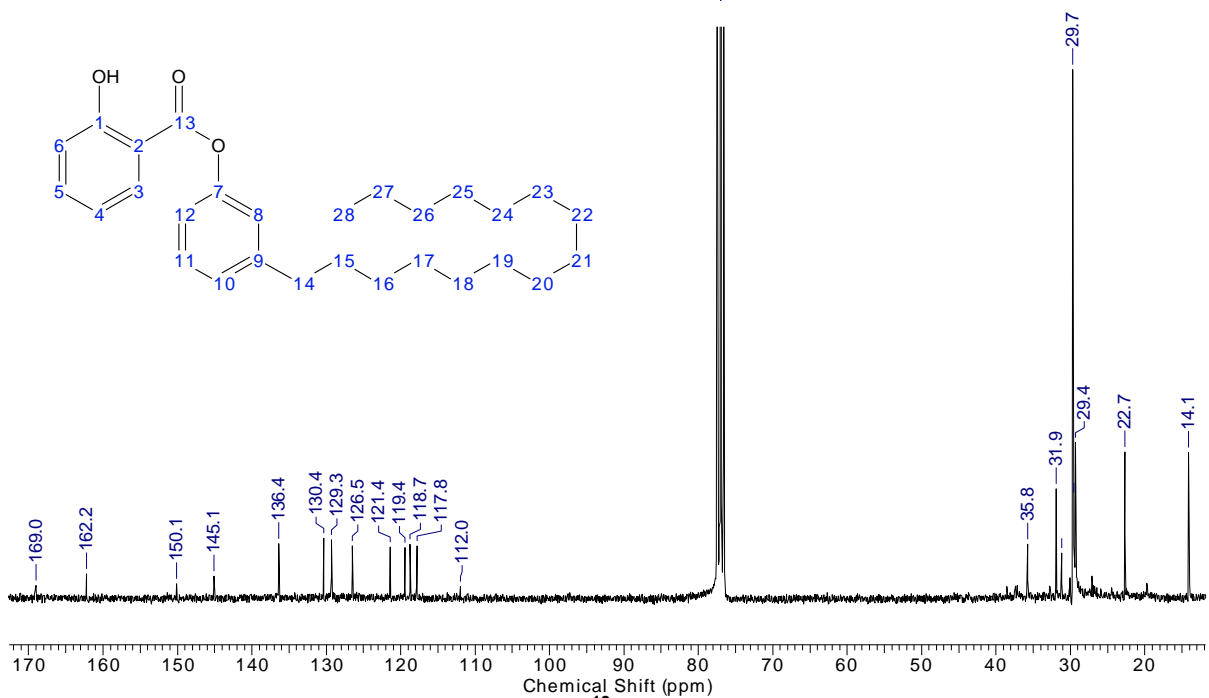
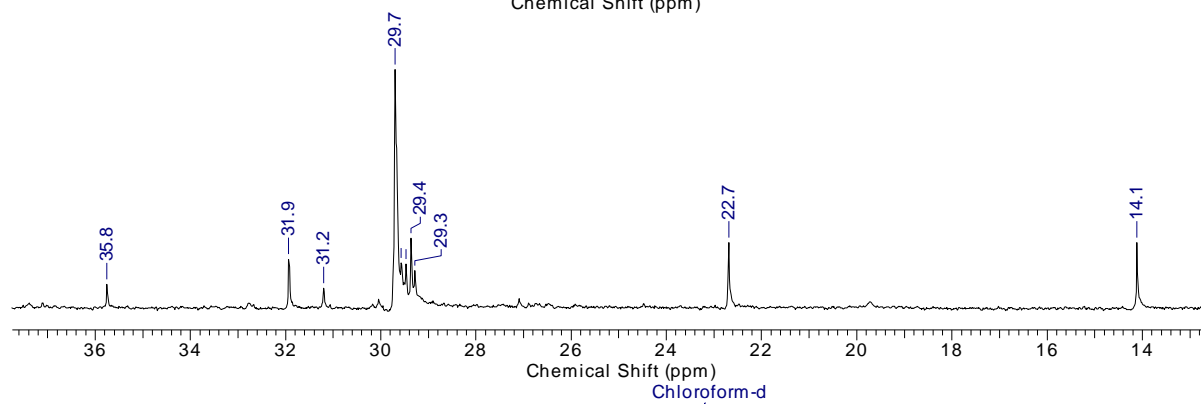
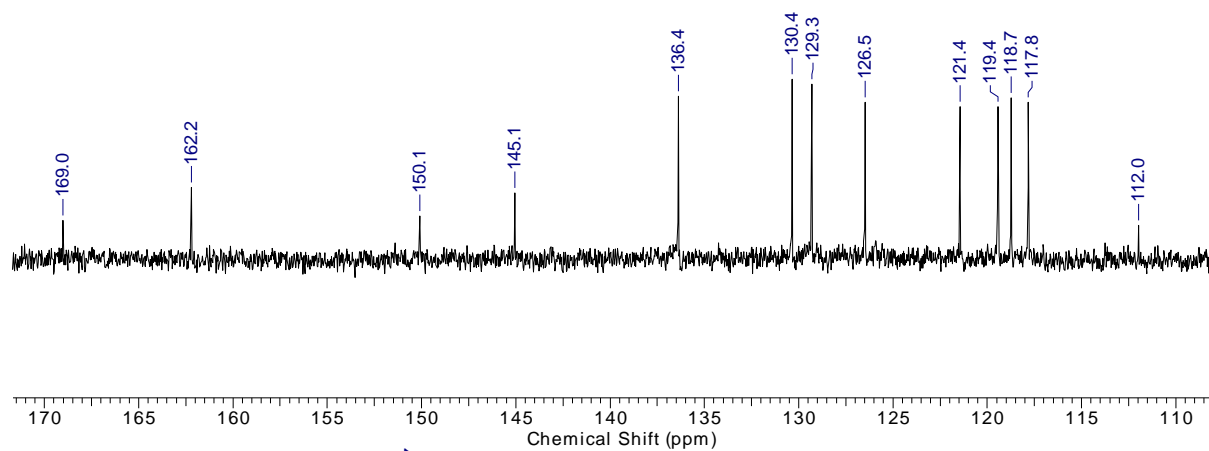
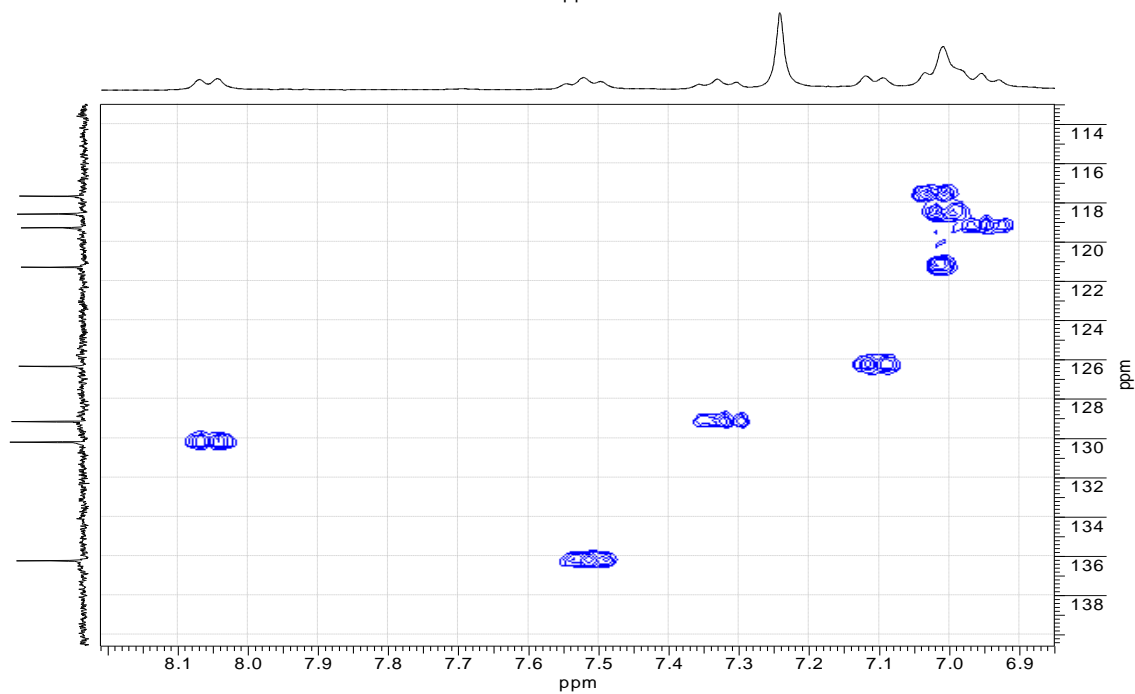
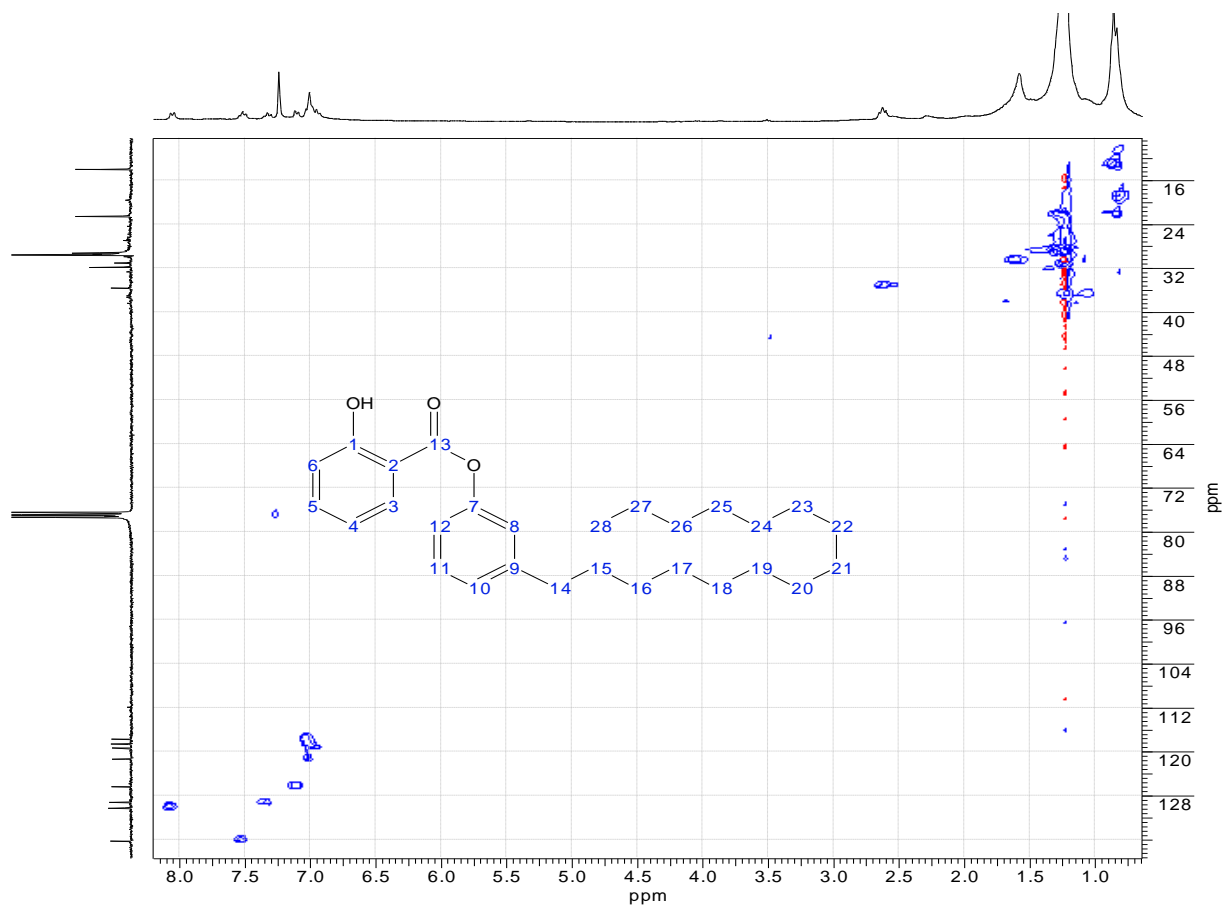


Figura 35 – Fragmentos de 14 gerados por EIMS.

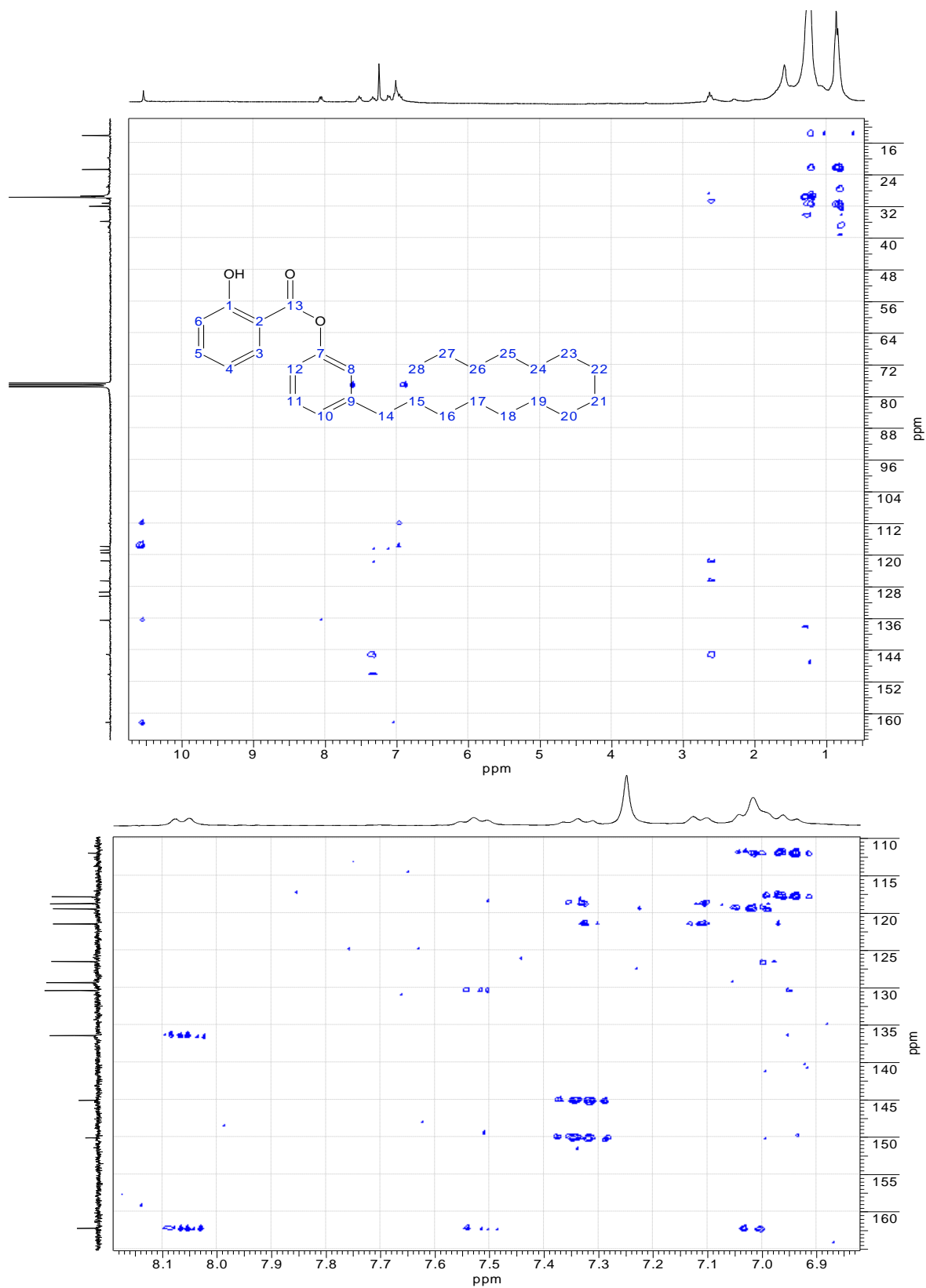




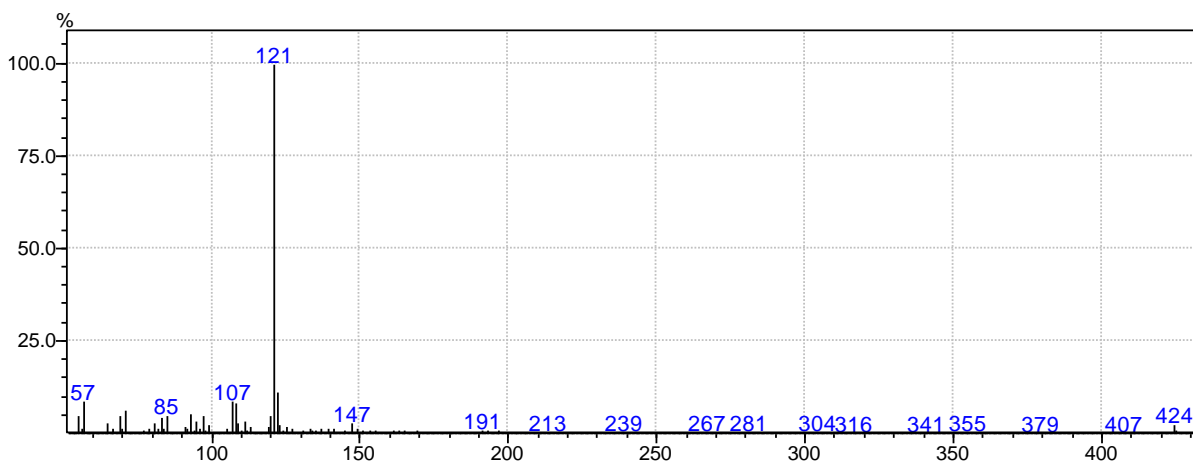
Espectro 13 - RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 14.



Espectro 14 - Experimento bidimensional gHSQC do composto 14.



Espectro 15 - Experimento bidimensional gHMBC do composto 14.



Espectro 16 - Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 14.

Tabela 5 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 14.

H e C	δ (^1H) (m, integral, J (Hz))	δ (^{13}C)
1	-	162,2
2	-	112,0
3	8,06 (d, 1H J: 7,22 Hz)	130,4
4	6,96 (m, 1H)	119,4
5	7,53 (t, 1H J: 7,22 Hz)	136,4
6	7,04 (m, 1H)	117,8
7	-	150,1
8	7,02 (m, 1H)	121,4
9	-	145,1
10	7,11 (d, 1H J: 8,07 Hz)	126,5
11	7,34 (t, 1H J: 8,07 Hz)	129,3
12	7,02 (m, 1H)	118,7
13	-	169,0
14	2,64 (t, 2H)	35,8
15	1,59 (m, 2H)	31,9
16 a 25	1,24 (m, 20H)	29,7
26	1,24 (m, 2H)	31,2
27	0,24 (m, 2H)	22,7
28	0,87 (m, 3H)	14,1
(OH)	10,54	-

O produto **15** proveniente da reação entre o cardanol de cadeia alifática e um cardanol monoeno foi obtido com rendimento de 5% e caracterizado por

espectroscopia de RMN de ^1H (**Espectro 17**) e RMN de ^{13}C (**Espectro 18**) em conjunto com os experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 19**) e gHMBC (**Espectro 20 e 21**).

Na análise do espectro de RMN ^1H (**Espectro 17**) o composto **15** pode ser identificado pelo tripleto em δ 7,13 (1H J: 7,45 Hz) atribuído ao H11 (**Figura 36**), os dubletos em δ 7,03 (1H J: 8,19 Hz) para H5 e em δ 6,75 (1H J: 7,45 Hz) para H10 e um singleto em δ 6,53 (1H) para H2. No experimento bidimensional gHSQC (**Espectro 19**) confirmamos a presença dos H6, H8, e H12 no multiplete entre δ 6,60 a 6,66 (3H), através das correlações com seus respectivos carbonos. Ainda no espectro de RMN ^1H observa-se a ausência dos sinais relativos às duplas ligações dos cardanóis entre os δ 4,9 e 6,0, desta forma compreendemos que o composto **15** é proveniente apenas da reação do cardanol de cadeia saturada com cardanol monoeno (**9**).

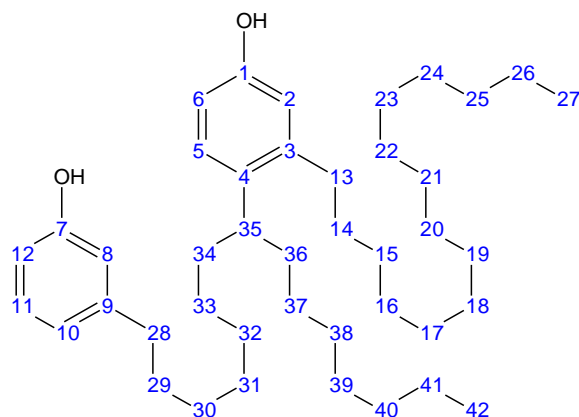
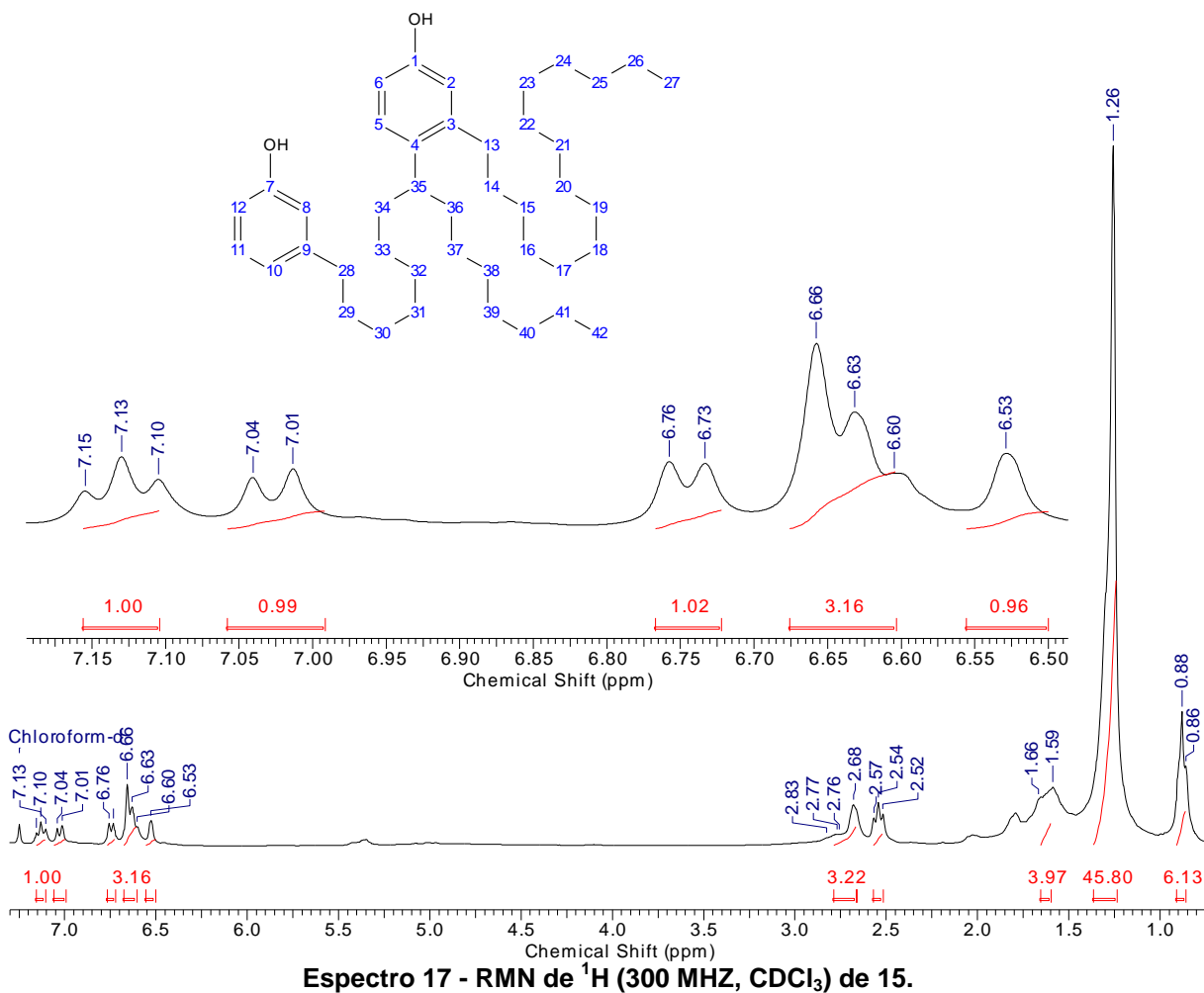
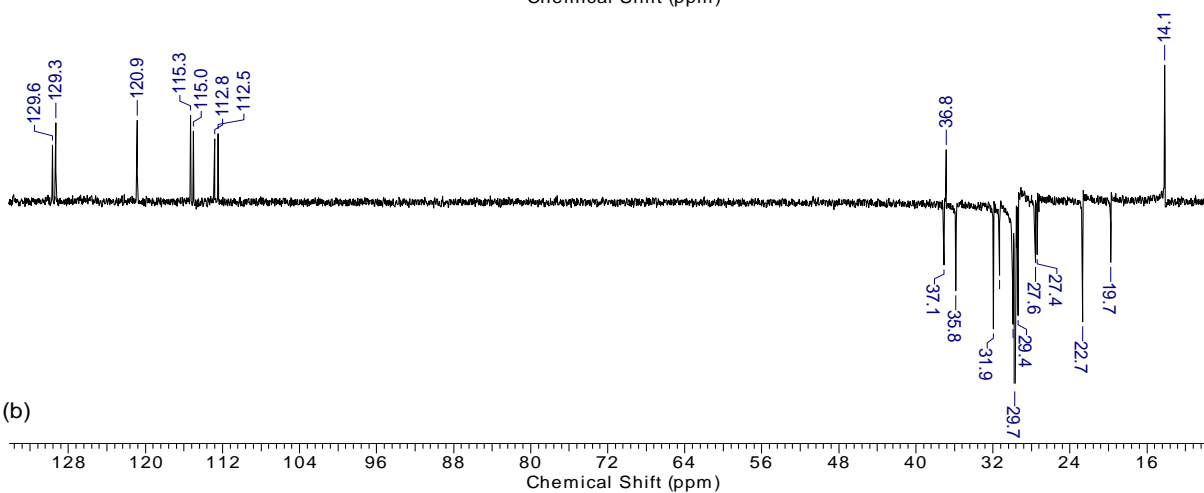
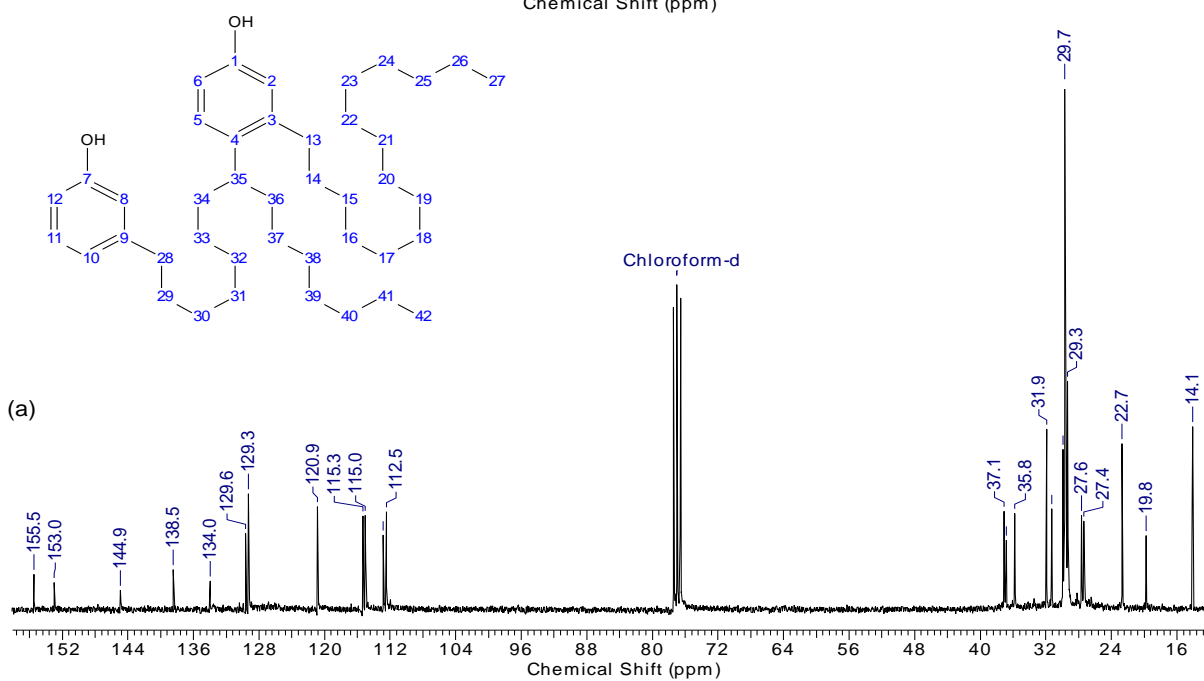
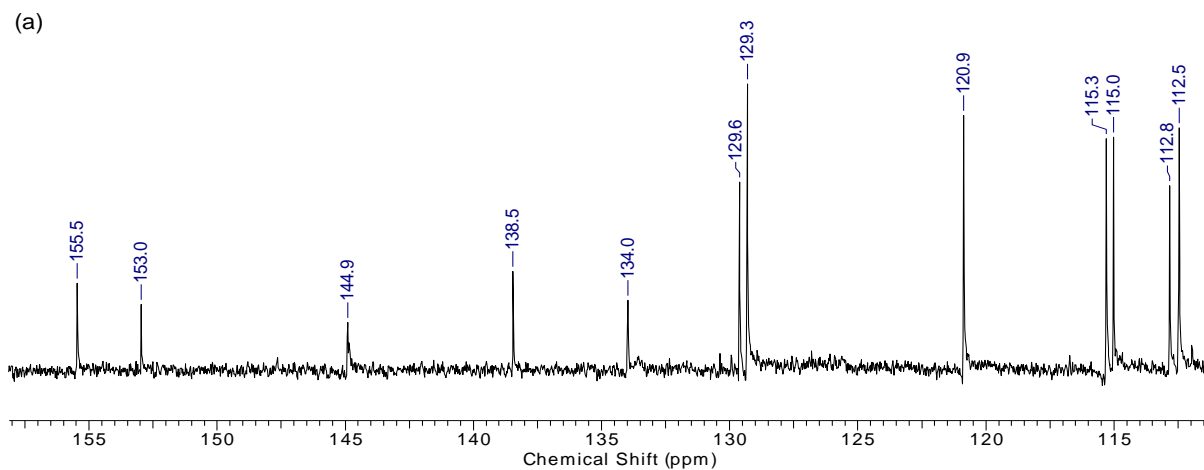


Figura 36 – Estrutura numerada do produto **15**.

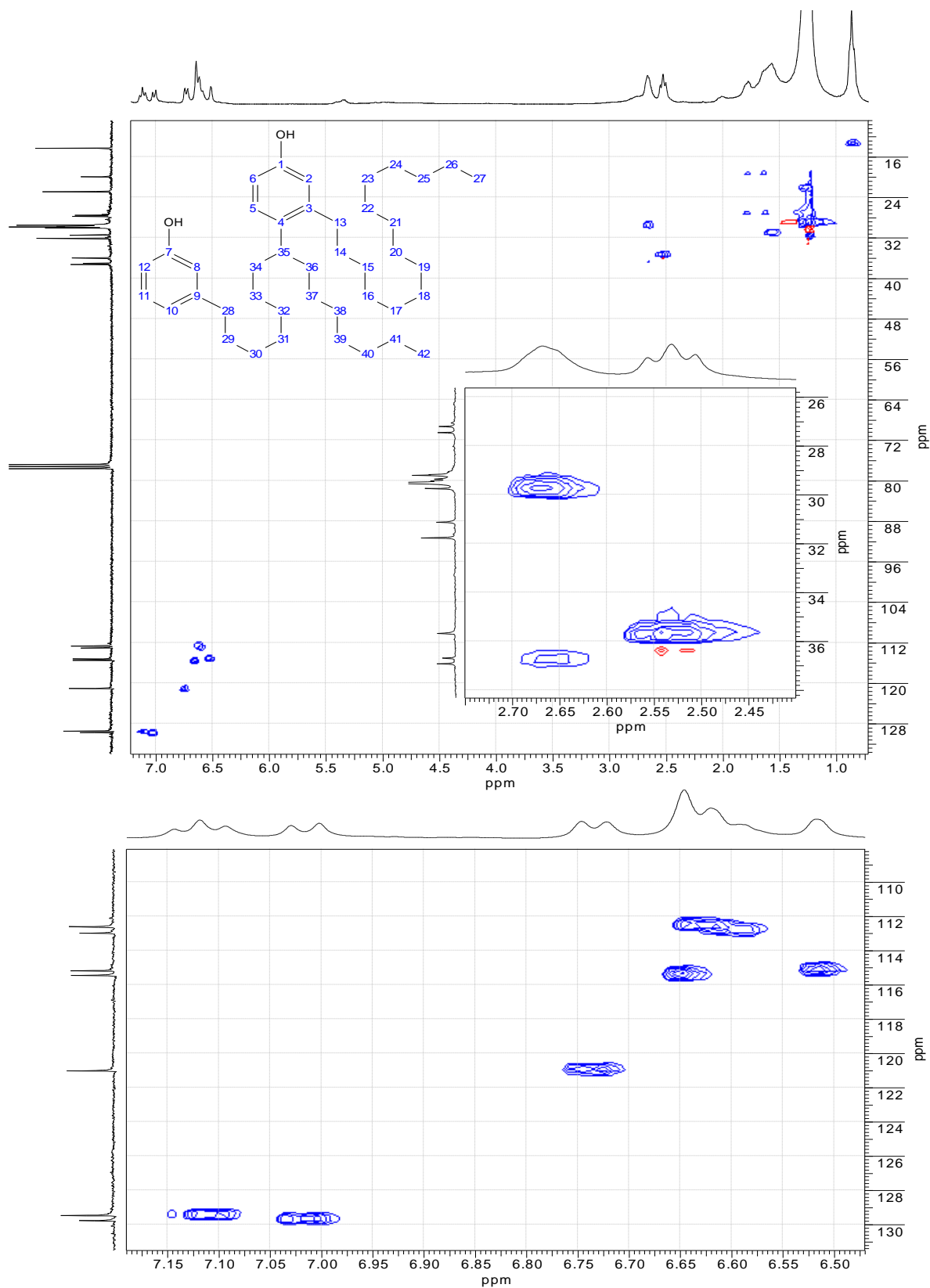
No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 18**) de **15** observamos os sinais para os carbonos ipso a hidroxila em δ 155,5 (C) para C7 e em δ 153,0 (C) para o C1, ipso a cadeia alquílica em δ 145,0 (C) para C9, em δ 138,5 (C) para C3 e em δ 134,0 (C) para C4. Os sinais dos carbonos terciários do anel aromático são observados em δ 129,6 (CH) para o C5, δ 129,3 (CH) para o C11, δ 120,9 (CH) para o C10, δ 115,3 (CH) para o C8, δ 115,0 (CH) para o C2, δ 112,8 (CH) para o C6 e δ 112,5 (CH) para o C12. Os carbonos da cadeia alifática são observados entre os δ 14,1 (2CH₃) até o

δ 36,8 (CH) do carbono terciário ligado ao anel, que poder ser confirmado pelo **DEPT 135** e na ampliação do experimento bidimensional gHMBC (**Espectro 21**), onde observamos a correlação do C35 com o H5.

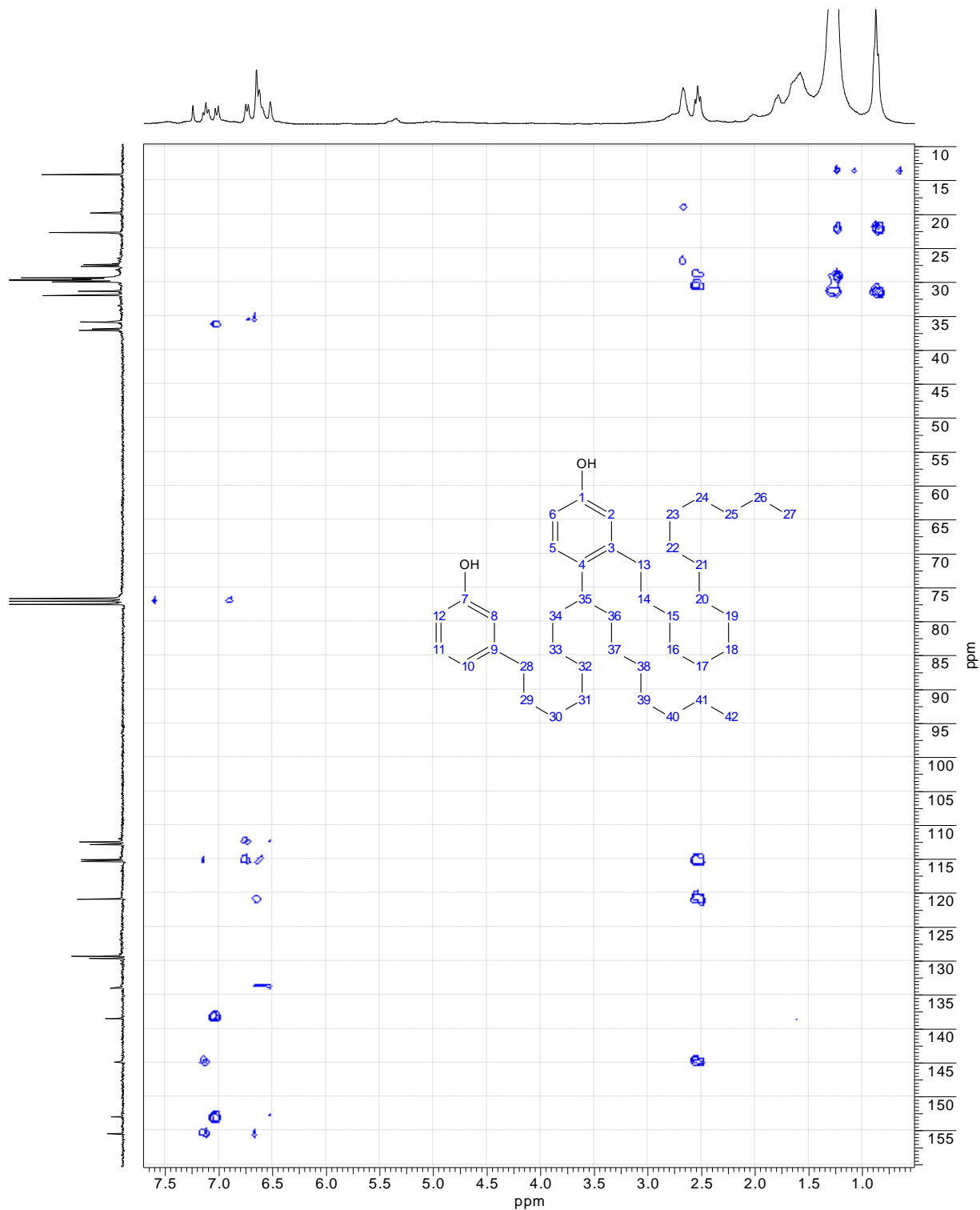




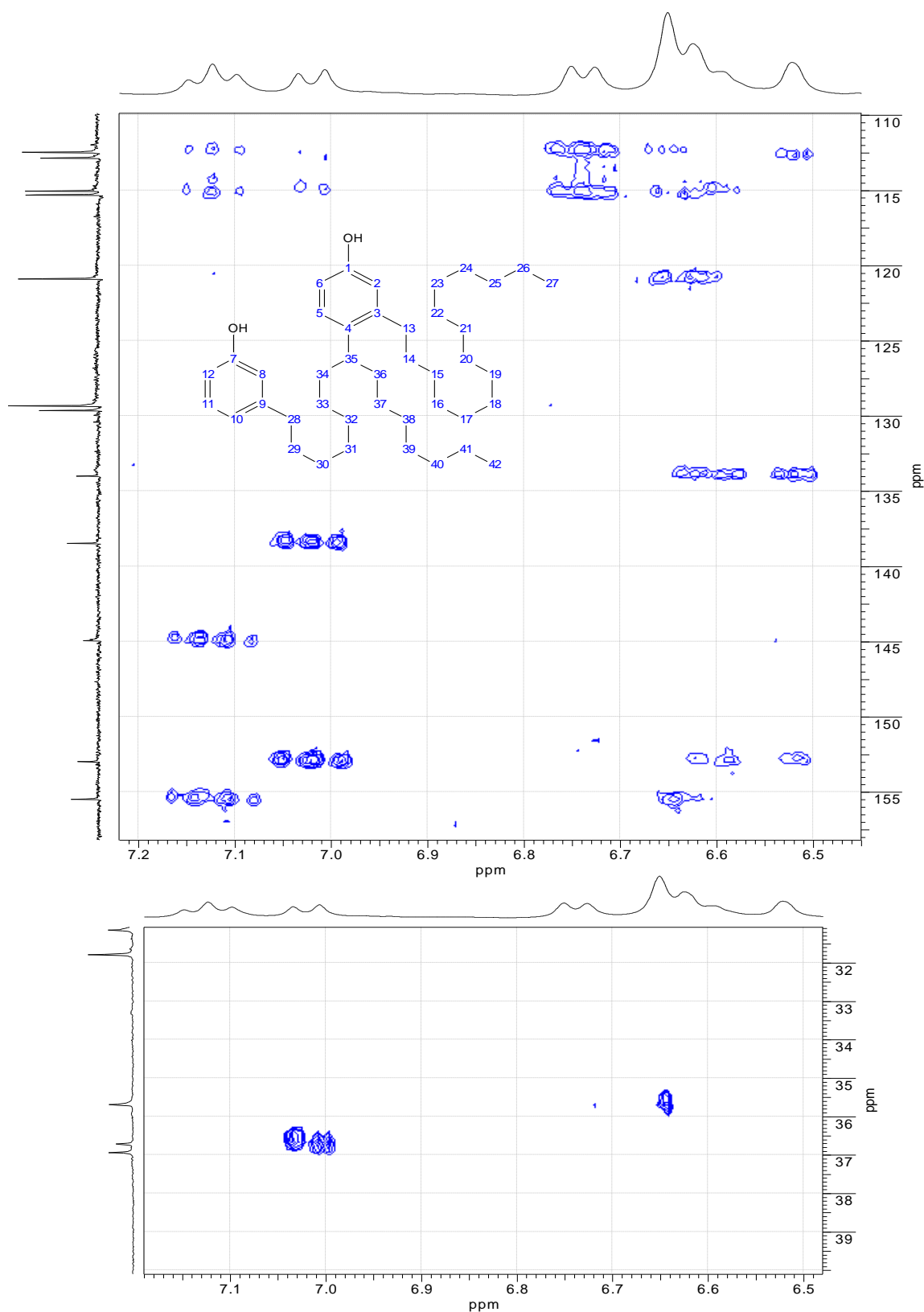
Espectro 18 - RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 15. (a) Totalmente desacoplado; (b) DEPT 135, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$; $\downarrow(\text{CH}_2)$.



Espectro 19 - Experimento bidimensional gHSQC do composto 15.



Espectro 20 - Experimento bidimensional gHMBC do composto 15.



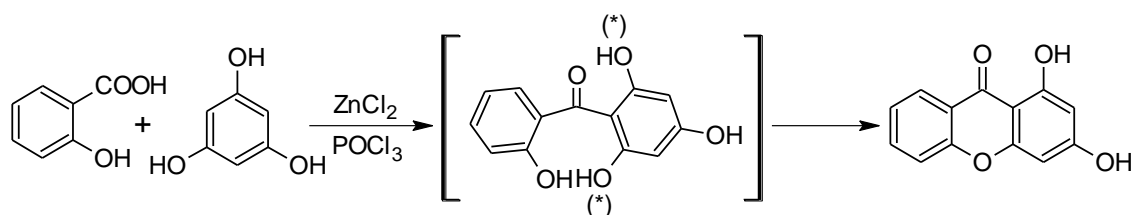
Espectro 21 – Ampliação do experimento bidimensional gHMBC do composto 15.

Tabela 6 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 15.

H e C	δ (^1H) (m, integral, J (Hz))	δ (^{13}C)
1	-	153,0
2	6,53 (s, 1H)	115,0
3	-	138,5
4	-	134,0
5	7,02 (d, 1H J: 8,19 Hz)	129,6
6	6,65 (m, 1H)	112,8
7	-	155,5
8	6,66 (m, 1H)	115,3
9	-	145,0
10	6,76 (d, 1H J: 7,45 Hz)	120,9
11	7,13 (t, 1H J: 7,45 Hz)	129,3
12	6,63 (m, 1H)	112,5
13	2,77 (m, 2H)	29,7
14	1,59 (m, 2H)	37,1
15 a 24	1,26 (m, 18H)	29,7
25 e 41	1,59 (m, 4H)	31,9
26 e 42	1,26 (m, 4H)	22,7
27 e 43	0,87 (m, 6H)	14,1
28	2,54 (t, 2H)	35,8
29	1,66 (m, 2H)	31,8
30 a 33	1,26 (m, 8H)	29,7
34	1,26 (m, 2H)	19,8
35	2,68 (m, 1H)	36,8
36	1,26 (m, 2H)	27,4
37 a 40	1,26 (m, 8H)	29,7

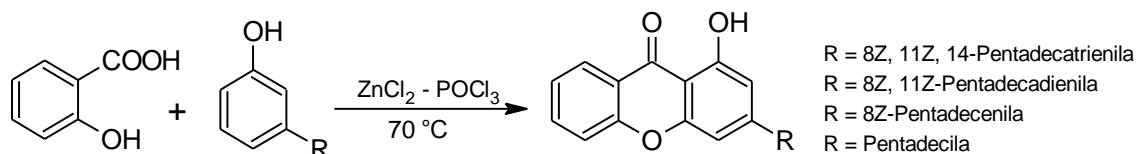
3.4.2. Síntese de xantonas alquiladas a partir da mistura de cardanóis.

A reação corresponde a uma metodologia simples e conveniente para preparar hidroxixantonas. A reação (**Esquema 12**) consiste na condensação do ácido salicílico com um resorcinol apropriado, sendo estes compostos submetidos a aquecimento na presença de cloreto de zinco fundido e oxicloreto de fósforo. O método pode originar diretamente a xantona, apenas se no intermediário metanona (benzofenona), existir uma posição alternativa em orto (*) para a ciclização [15, 155].



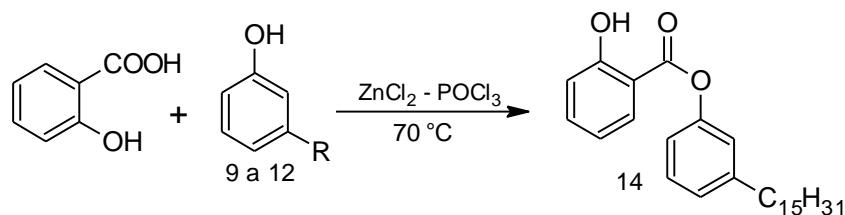
Esquema 12 - Síntese de xantonas via metodologia de Grover e colaboradores (1955).

Na tentativa de obtenção das xantonas alquiladas (**Esquema 13**) via metodologia descrita, obtivemos apenas o produto **14** (**Esquema 14**).



Esquema 13 - Tentativa de síntese de xantonas alquiladas.

Este produto já havia sido formado através do tratamento dos cardanóis (**9 a 12**) e o ácido salicílico em presença $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (AMA) (**Esquema 10**), foi novamente sintetizado por diferente metodologia com rendimento de 5%.

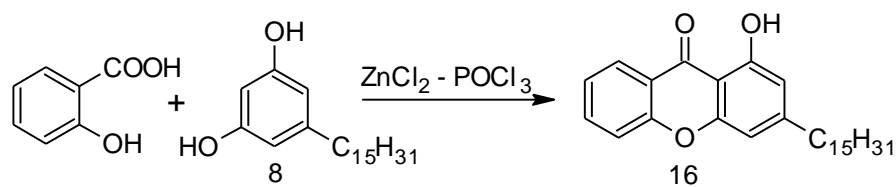


Esquema 11 - Síntese do 3-pentadecilfenil salicilato (14).

Certamente não tivemos sucesso na formação direta da xantona utilizando a mistura de cardanóis como reagente, uma vez que estes compostos não são resorcinólicos, não havendo a presença de duas hidroxilas que possam co-direcionar substituintes em orto. Estudos recentes revelam ser desnecessário fundir o cloreto de zinco antes da condensação, pois o procedimento poderia até reduzir o rendimento devido a dificuldades em solubilizar o cloreto de zinco fundido. Deste modo, o cloreto de zinco anidro é aquecido diretamente em oxicloreto de fósforo antes da adição de ácido salicílico e o aquecimento mantido até a adição do polifenol [104].

3.4.3. Síntese da xantona alquilada 16 a partir da reação do ácido salicílico e o cardol (8).

Seguindo os parâmetros necessários a utilização do procedimento de síntese direta de xantonas, relatado por Grover e colaboradores (1955) e modificado por Schwaebe e colaboradores (2005), onde há a necessidade de se usar um resorcinol para reagir com um ácido benzóico o-hidroxilado em cloreto de zinco anidro aquecido diretamente com oxicloreto de fósforo. Decidimos por usar o cardol **8** de cadeia alquílica saturada que atende as exigências do procedimento para síntese direta da xantona inédita **16** (Esquema 15).



Esquema 12 – Síntese da 1-hidróxi-3-pentadecil-9H-xanten-9-ona (16).

A xantona **16** (**Figura 37**) foi obtida com um rendimento de 65% e caracterizada através de análises espectroscópicas de RMN de ^1H (**Espectro 23**) e RMN de ^{13}C (**Espectro 24**) em conjunto com os experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 25**) e gHMBC (**Espectro 26**) e confirmada por espectrometria de massas por impacto de elétrons (EIMS) (**Espectro 22**).

O espectro de RMN de ^1H revela o sucesso da reação pela observação do singlete em δ 12,55 (1H), um singlete largo com integração relativa para um hidrogênio, sugerindo a presença de um grupo hidroxílico em ligação de hidrogênio com o grupo carbonílico. Para os hidrogênios ligados ao anel aromático foram observados os singletos em δ 6,64 (1H) e δ 6,76 (1H) referentes aos H2 e H4, os dubletos em δ 7,44 (1H J: 8,26 Hz) e δ 8,25 (1H J: 8,26 Hz) atribuídos aos H8 e H5 e os tripletos em δ 7,37 (1H J: 8,26 Hz) e δ 7,72 (1H J: 8,26 Hz) relativo aos H6 e H7, respectivamente. Os tripletos em δ 2,65 (2H) e em δ 0,86 (3H) são atribuídos aos H11 e H25, e o restante dos hidrogênios da cadeia alquílica estão presentes nos sinais em δ 1,65 (2H) e em δ 1,24 (24H).

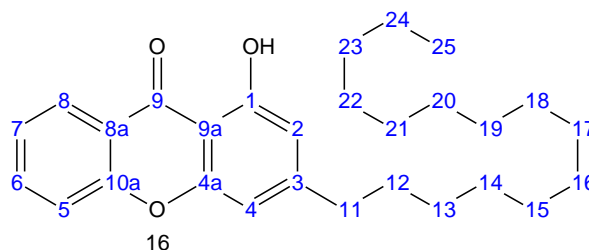


Figura 37 – Estrutura numerada da 1-hidróxi-3-pentadecil-9H-xanten-9-ona (**16**).

No espectro de RMN ^{13}C de **16** observamos o sinal que confirma a presença de um grupo carbonílico de esqueleto xantônico em δ 181,8 (1C). Para os respectivos C9a e C8a ipso a carbonila em δ 107,2 (1C) e δ 120,7 (1C), C1 ipso a hidroxila em δ 161,6 (1C), C4a e C10a em δ 156,2 (2C) e para o C3 ipso a cadeia alquílica em δ 154,0 (1C). De acordo com DEPT 135, os sinais dos carbonos terciários do anel aromático são observados em δ 106,9 (CH) para o C4, δ 110,6 (CH) para o C2, δ 117,8 (CH) para o C5, δ 124,0 (CH) para o C7, δ 127,0 (CH) para o C8, δ 136,3 (CH) para o C6. As correlações ^1H - ^{13}C (^1J , ^2J e ^3J) podem ser

observadas nos experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 25**) e gHMBC (**Espectro 26**).

De acordo com espectro de massas (**Espectro 22**), podemos confirmar a formação do composto **16** pelo pico do íon molecular em m/z 422,15 $[C_{28}H_{38}O_3]^+$ de intensidade relativa 19,40% e o fragmento $[C_{14}H_{10}O_3]^+$ referente ao pico base em m/z 226,00 (**Figura 38**).

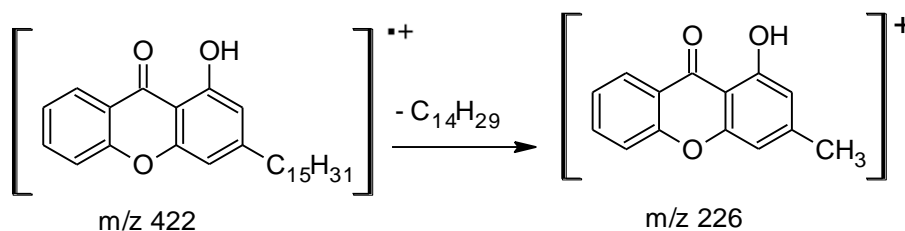
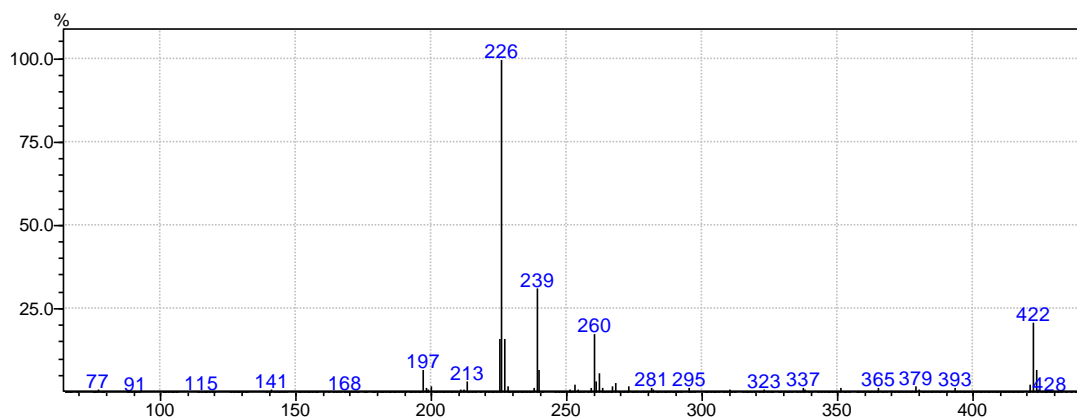
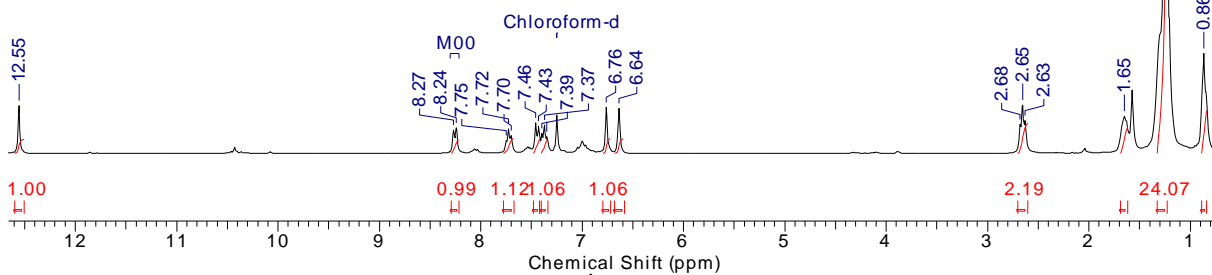
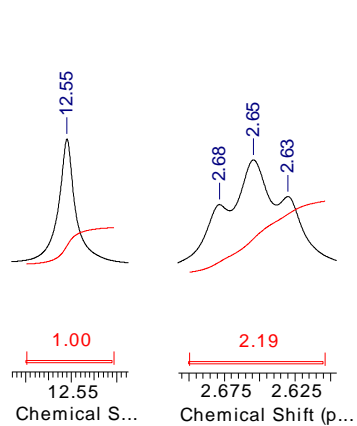
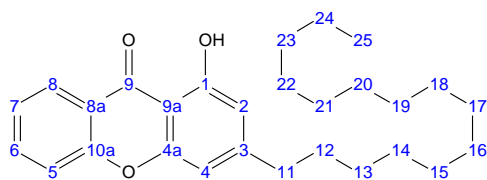
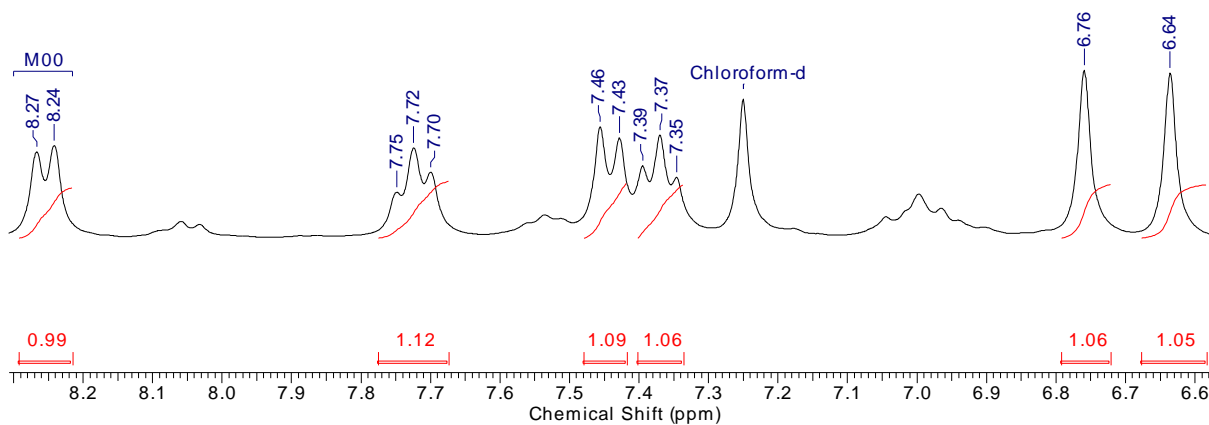


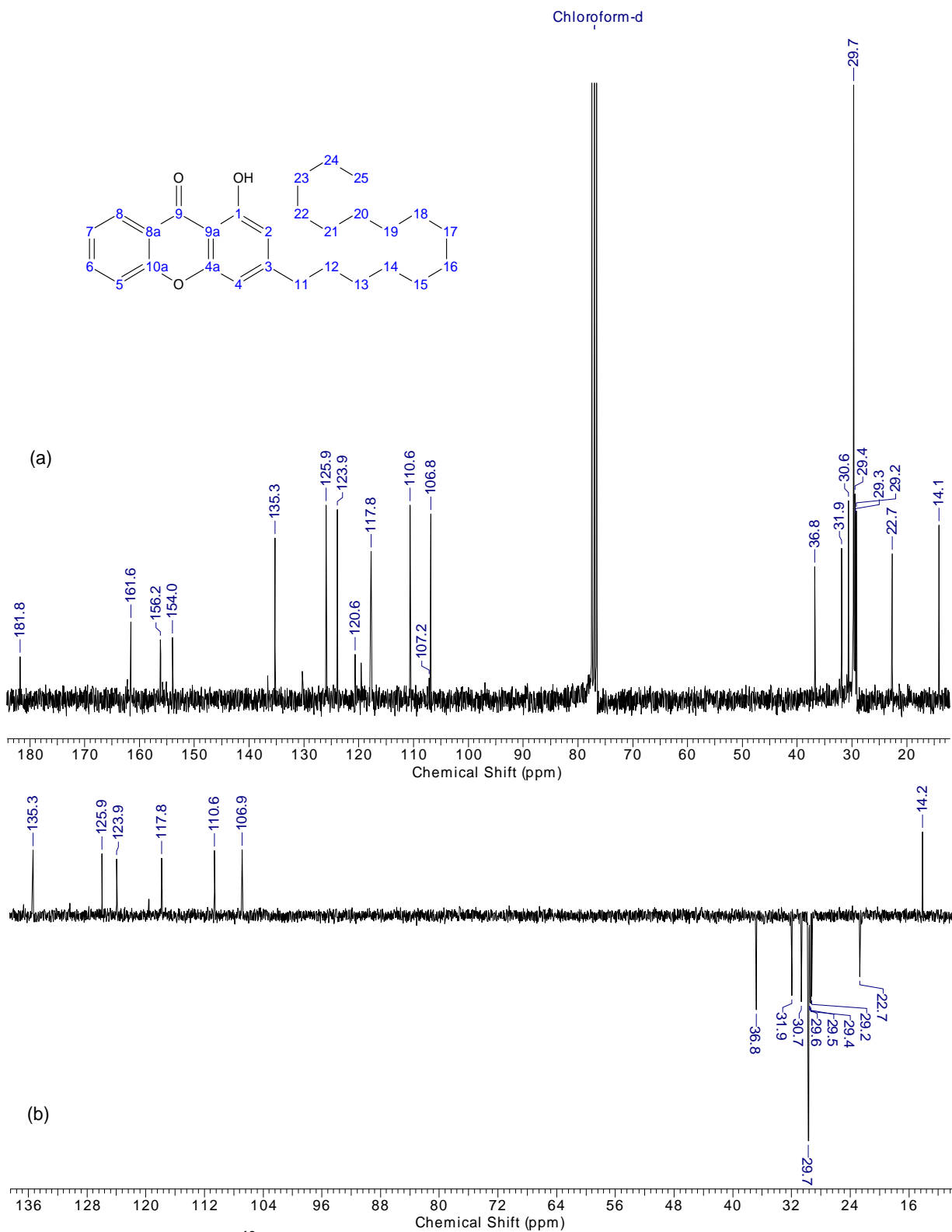
Figura 38 – Fragmentos de 16 gerados por EIMS.



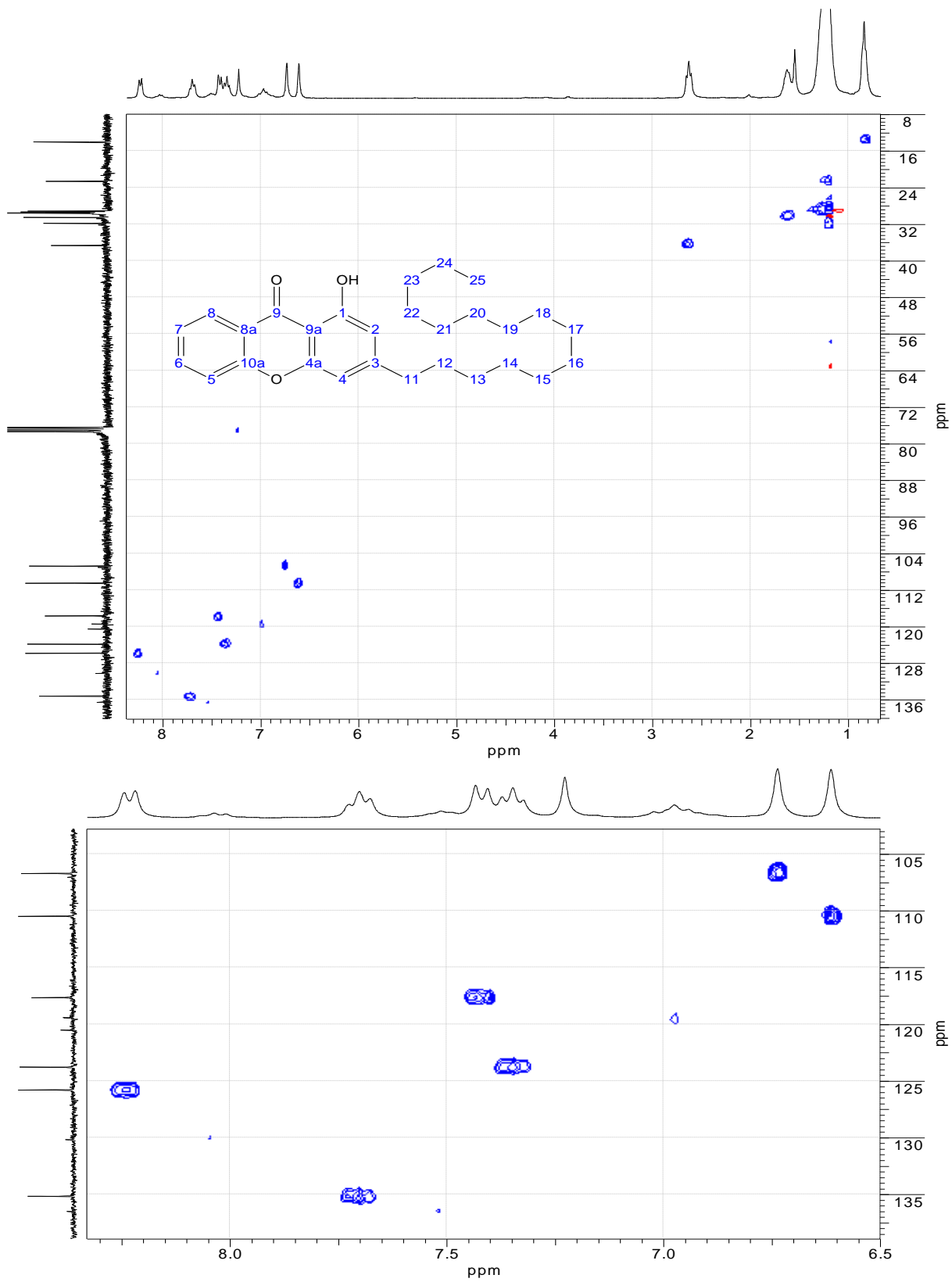
Espectro 22 – Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 16.



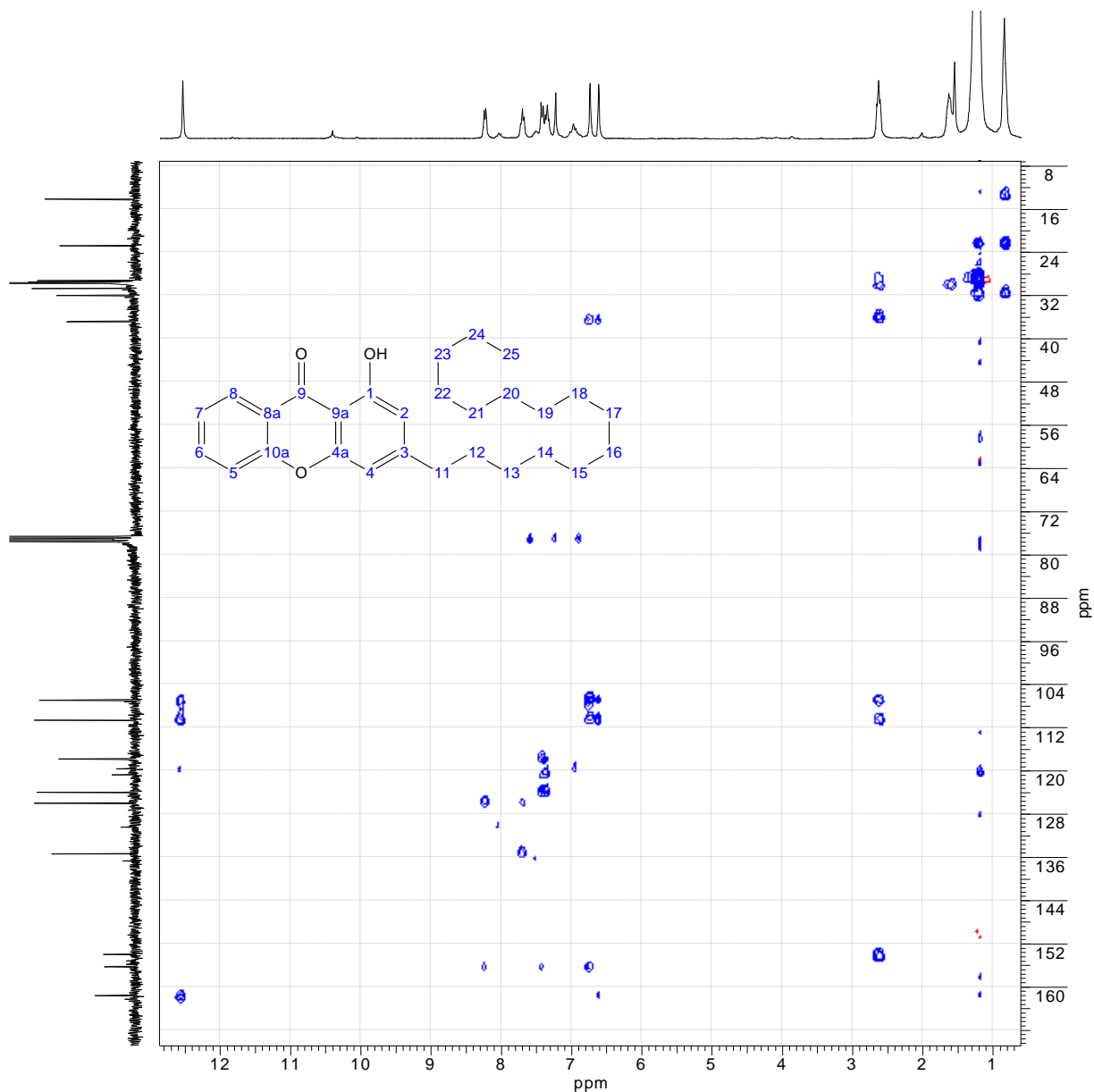
Espectro 23 – RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 16.



Espectro 24 – RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 16. (a) Totalmente desacoplado; (b) DEPT 135, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$; $\downarrow(\text{CH}_2)$.



Espectro 25 – Experimento bidimensional gHSQC do composto 16.



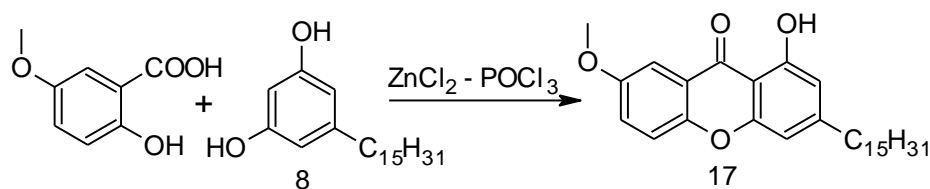
Espectro 26 - Experimento bidimensional gHMBC do composto 16.

Tabela 7 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 16.

H e C	δ (^1H) (m, integral, J (Hz))	δ (^{13}C)
1	-	161,6
2	6,64 (s, 1H)	110,6
3	-	154,0
4	6,76 (s, 1H)	106,9
4a	-	156,2
5	8,25 (d, 1H J: 8,26 Hz)	117,8
6	7,37 (t, 1H J: 8, 26 Hz)	136,3
7	7,72 (t, 1H J: 8, 26 Hz)	124,0
8	7,45 (d, 1H J: 8, 26 Hz)	127,0
8a	-	120,7
9	-	181,8
9a	-	107,2
10a	-	156,2
11	2,65 (t, 2H)	36,8
12	1,65 (m, 2H)	30,6
13 a 22	1,24 (m, 18H)	29,7
23	1,24 (m, 2H)	31,9
24	1,24 (m, 2H)	22,7
25	0,86 (t, 3H)	14,1
OH	12,55 (s, 1H)	-

3.4.4. Síntese da xantona alquilada **17** a partir da reação do ácido 5-metóxi salicílico e o cardol (**8**).

Dando continuidade a síntese de xantonas alquiladas inéditas, procuramos sintetizá-las a partir da reação de constituintes do LCC e derivados comerciais que proporcionem modificações nos substituintes no núcleo xantônico. Desta forma realizamos a reação do ácido 5-metóxi salicílico e o cardol (**8**) para obter com rendimento de 65% a xantona alquilada **17** (**Esquema 16**) com uma metoxila substituída em C7.



Esquema 16 – Síntese da 1-hidróxi-7-metóxi-3-pentadecil-9H-xanten-9-ona (**17**).

A xantona **17** (**Figura 39**) foi caracterizada através de análises espectroscópicas de RMN de ^1H (**Espectro 28**) e RMN de ^{13}C (**Espectro 29**) em conjunto com os experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 30**) e gHMBC (**Espectro 31**) e confirmada por espectrometria de massas por impacto de elétrons (EIMS) (**Espectro 27**).

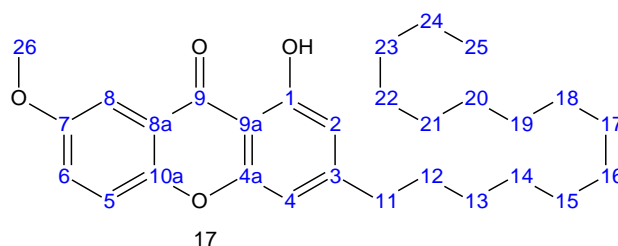


Figura 39 – Estrutura numerada da 1-hidróxi-7-metóxi-3-pentadecil-9H-xanten-9-ona (**17**).

Pela análise do espectro de RMN de ^1H o composto **17** foi identificado pelo singlete em δ 12,57 (1H) atribuído ao hidrogênio da hidroxila. A metoxila foi observada pelo singlete em δ 3,90 (3H). Para os hidrogênios ligados ao anel aromático foram observados os singletos em δ 6,62 (1H) e δ 6,75 (1H) referentes

aos H2 e H4, um dubleto em δ 7, 61 (1H J: 1,85 Hz) para H8 e um dubleto largo em δ 7,39 (1H J: 7,10 Hz) para o H5 e um duplo dubleto em δ 7, 32 (1H J: 7,10 e 1,85 Hz) para o H6. Os tripletos em δ 2,65 (2H) e em δ 0,86 (3H) são atribuídos aos H11 e H25, e o restante dos hidrogênios da cadeia alquílica estão presentes nos sinais em δ 1,65 (2H) e em δ 1,24 (24H).

No espectro de RMN de ^{13}C de **17** observamos o sinal para o carbono da carbonila em δ 181,6 (1C) e para os respectivos C9a e C8a ipso a carbonila em δ 106,9 (1C) e δ 120,9 (1C), C1 ipso a hidroxila em δ 161,5 (C), C10a e C4a em δ 156,3 (1C) e δ 156,0 (1C), para o C3 ipso a cadeia alquílica em δ 151,0 (1C), C7 ipso a metoxila em δ 153,7 (1C) e para o C26 da metoxila em δ 56,0 (1C). Os sinais dos carbonos terciários do anel aromático são observados em δ 106,7 (CH) para o C4, δ 110,3 (CH) para o C2, δ 119,2 (CH) para o C5, δ 125,4 (CH) para o C6 e para o C8 em δ 105,1 (CH).

De acordo com espectro de massas (**Espectro 27**), podemos confirmar a formação do composto **17** pelo pico do íon molecular em m/z 452,20 $[\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_4]^+$ de intensidade relativa 28,13% e o fragmento $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_4]^+$ referente ao pico base em m/z 256,05 (**Figura 41**).

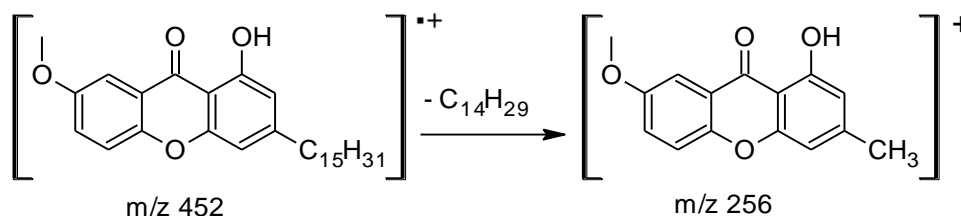
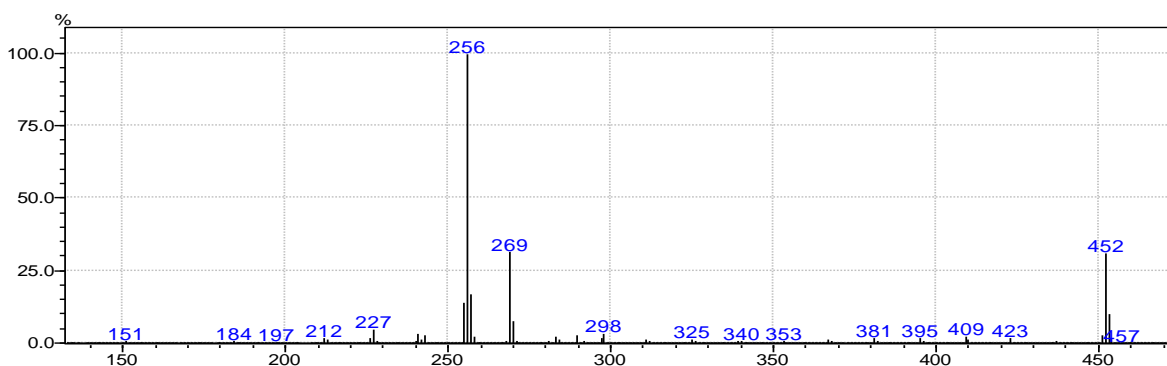
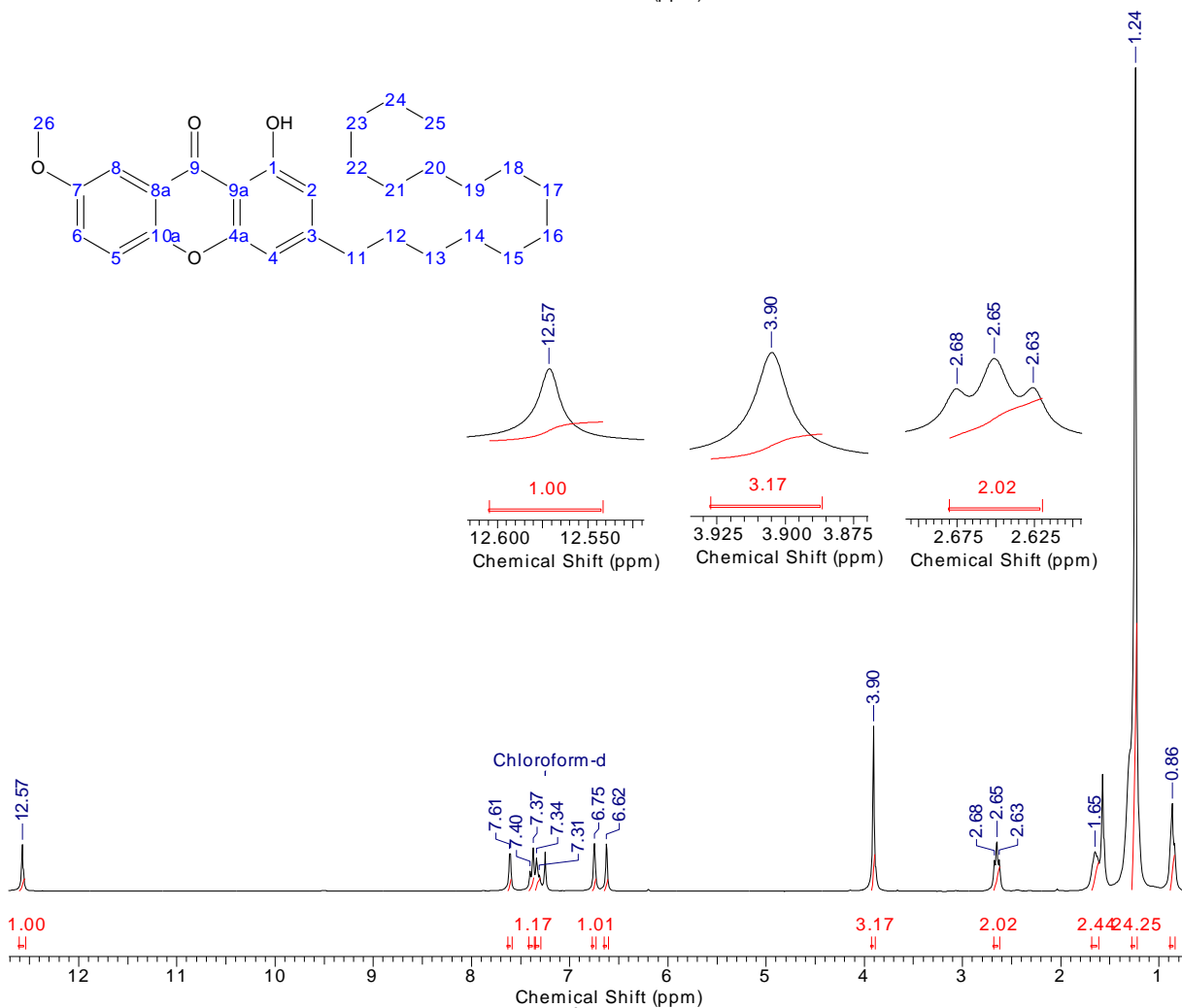
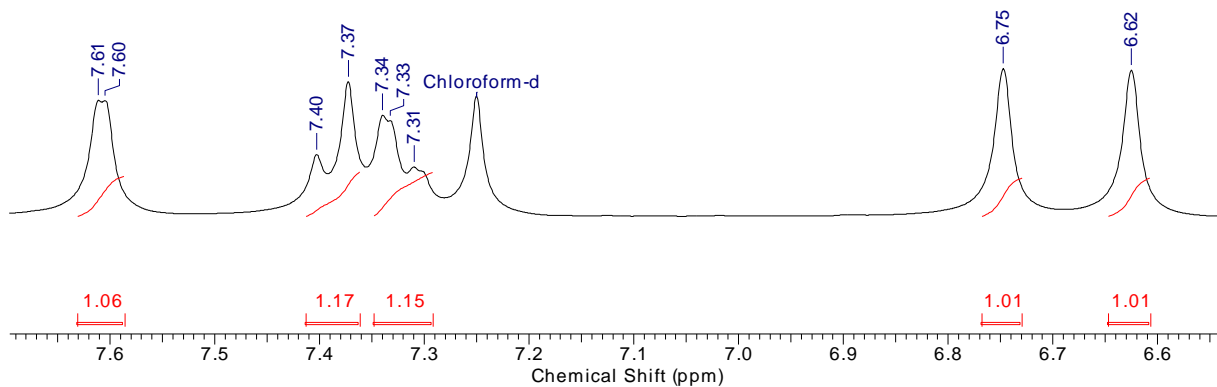


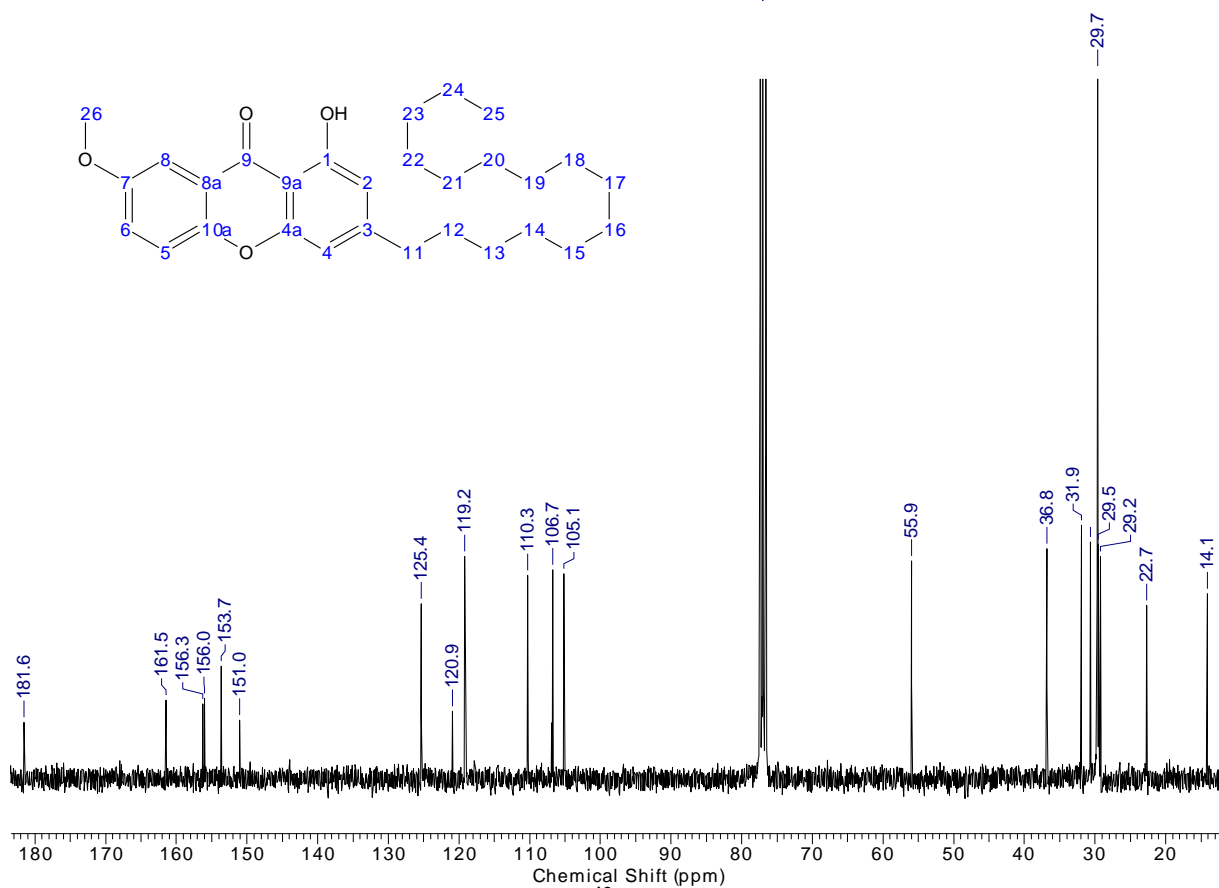
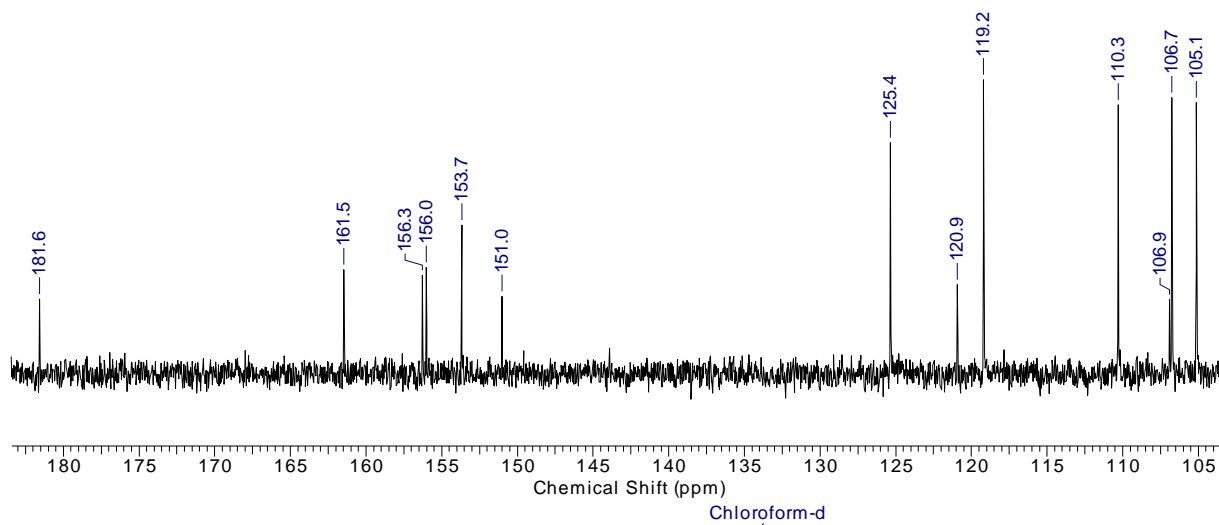
Figura 40 – Fragmentos de 17 gerados por EIMS.

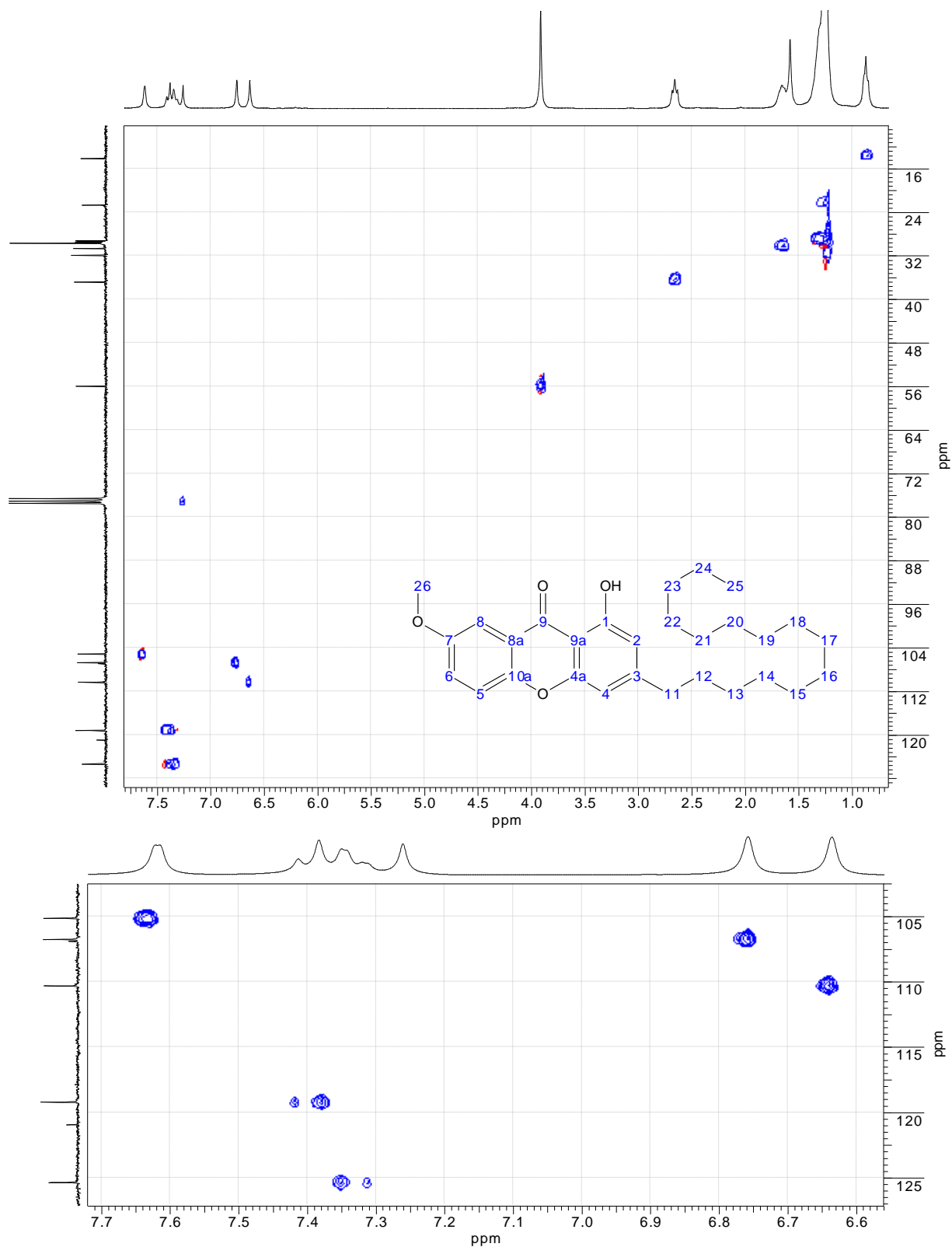


Espectro 27 - Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 17.

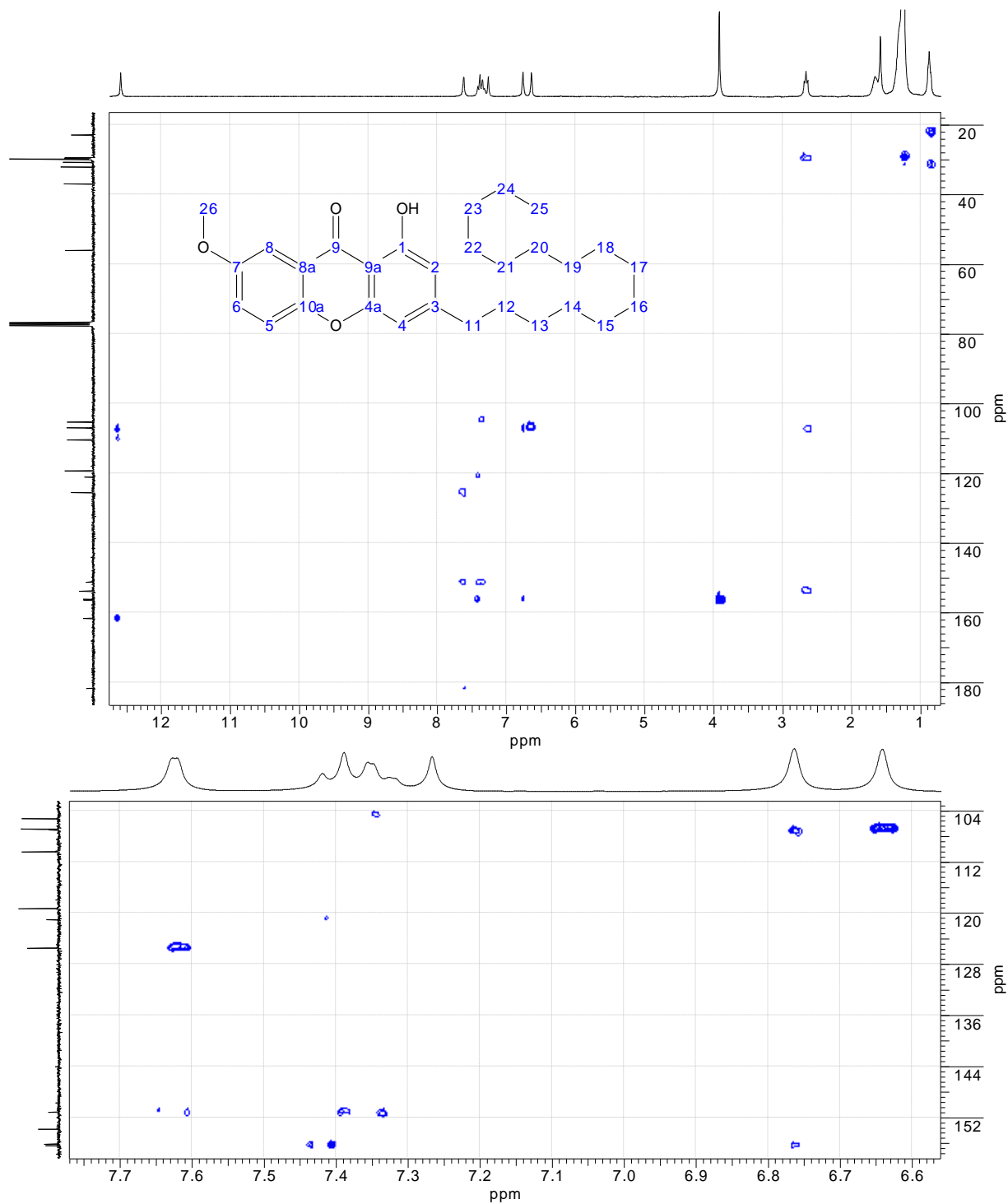


Espectro 28 - RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 17.





Espectro 30 - Experimento bidimensional gHSQC do composto 17.



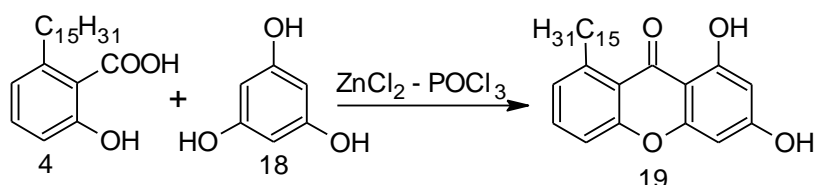
Espectro 31 - Experimento bidimensional gHMBC do composto 17.

Tabela 8 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 17.

H e C	δ (^1H) (m, integral, J (Hz))	δ (^{13}C)
1	-	161,5
2	6,62 (s, 1H)	110,3
3	-	151,0
4	6,75 (s, 1H)	106,7
4a	-	156,0
5	7,32 (d, 1H J: 7,10 Hz)	119,2
6	7,38 (dd, 1H J: 7,10 e 1,85 Hz)	125,4
7	-	153,7
8	7,61 (d, 1H J: 1,85 Hz)	105,1
8a	-	120,9
9	-	181,6
9a	-	106,9
10a	-	156,3
11	2,65 (t, 2H)	36,8
12	1,65 (m, 2H)	30,7
13 a 22	1,24 (m, 18H)	29,7
23	1,24 (m, 2H)	31,9
24	1,24 (m, 2H)	22,7
25	0,86 (t, 3H)	14,1
26	3,90 (s, 3H)	56,0
OH	12,57 (sl, 1H)	-

3.4.5. Síntese da xantona alquilada **19** a partir da reação do ácido anacárdico (**4**) e o floroglucinol (**18**).

Realizamos a reação usando novamente um dos constituintes do LCC, o ácido anacárdico (**4**) e o floroglucinol (**18**) para obter com rendimento de 70% a xantona **19** de cadeia alquílica longa substituída no C8 e as hidroxilas substituídas no C1 e C3 (**Esquema 17**).



Esquema 13 – Síntese da 1,3-dihidróxi-8-pentadecil-9H-xanten-9-ona (**19**).

A xantona **19** (**Figura 42**) foi caracterizada por espectroscopia de RMN de ^1H (**Espectro 33**) e RMN de ^{13}C (**Espectro 34**) em conjunto com os experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 35**) e gHMBC (**Espectro 36**) e confirmada por espectrometria de massas por impacto de elétrons (EIMS) (**Espectro 32**).

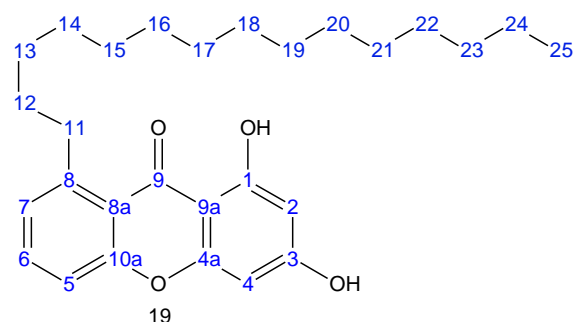


Figura 41 – Estrutura numerada da 1,3-dihidróxi-8-pentadecil-9H-xanten-9-ona (**19**).

Pela análise do espectro de RMN de ^1H o composto **19** foi identificado pelo singlete em δ 13,49 (1H) atribuído ao hidrogênio da hidroxila em C1. Para os hidrogênios ligados ao anel aromático foram observados os singletos em δ 6,24 (1H) e δ 6,31 (1H) referentes aos H2 e H4, os dubletos em δ 7,08 (1H J: 7,31 Hz) para H7 e em δ 7,23 (1H J: 7,31 Hz) para o H5 e um tripleto em δ 7,53 (1H J: 7,31Hz) para o

H6. Os tripletos em δ 3,27 (2H) e em δ 0,86 (3H) são atribuídos aos H11 e H25, e o restante dos hidrogênios da cadeia alquílica estão presentes nos sinais em δ 1,39 (2H), δ 1,62 (2H) e em δ 1,24 (22H).

No espectro de RMN de ^{13}C de **19** observamos o sinal para o carbono da carbonila em δ 182,9 (1C) e para os respectivos C9a e C8a ipso a carbonila em δ 104,6 (1C) e δ 118,4 (1C), C3 e C1 ipso as hidroxilas em δ 162,7 (C) e δ 164,0 (C), C10a e C4a em δ 157,6 (1C) e δ 157,1 (1C), para o C8 ipso a cadeia alquílica em δ 146,8 (1C). De acordo com **DEPT 135**, os sinais dos carbonos terciários são observados em δ 93,5 (CH) para o C4, δ 98,2 (CH) para o C2, δ 115,8 (CH) para o C5, δ 126,4 (CH) para o C7 e para o C6 em δ 134,0 (CH). As correlações ^1H - ^{13}C (^1J , ^2J e ^3J) podem ser observadas nos experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 35**) e gHMBC (**Espectro 36**).

De acordo com espectro de massas (**Espectro 32**), podemos confirmar a formação do composto **19** pelo pico do íon molecular em m/z 438,15 $[\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4]^+$ de intensidade relativa 35,96% e o fragmento $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_4]^+$ referente ao pico base em m/z 255,00 (**Figura 43**).

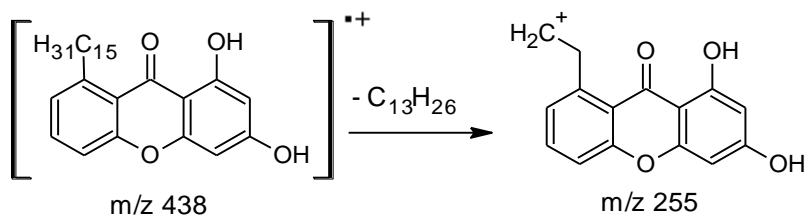
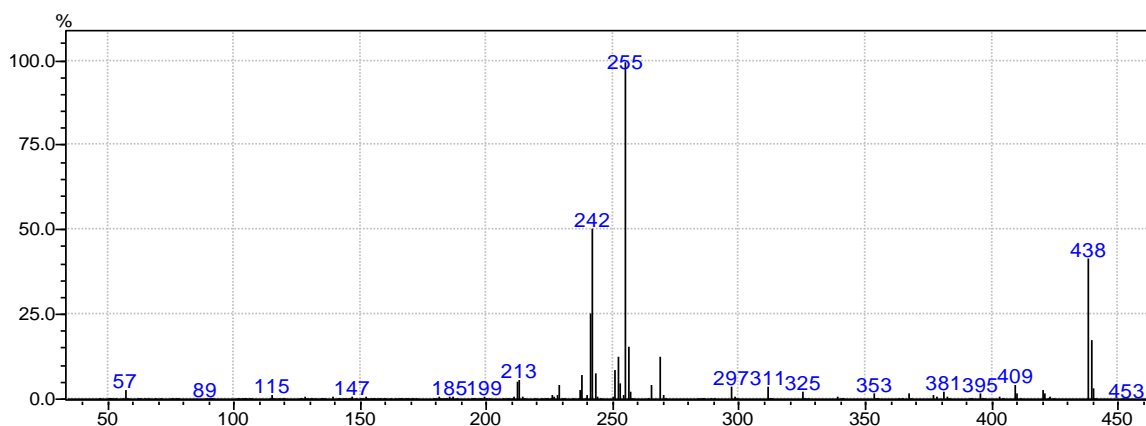
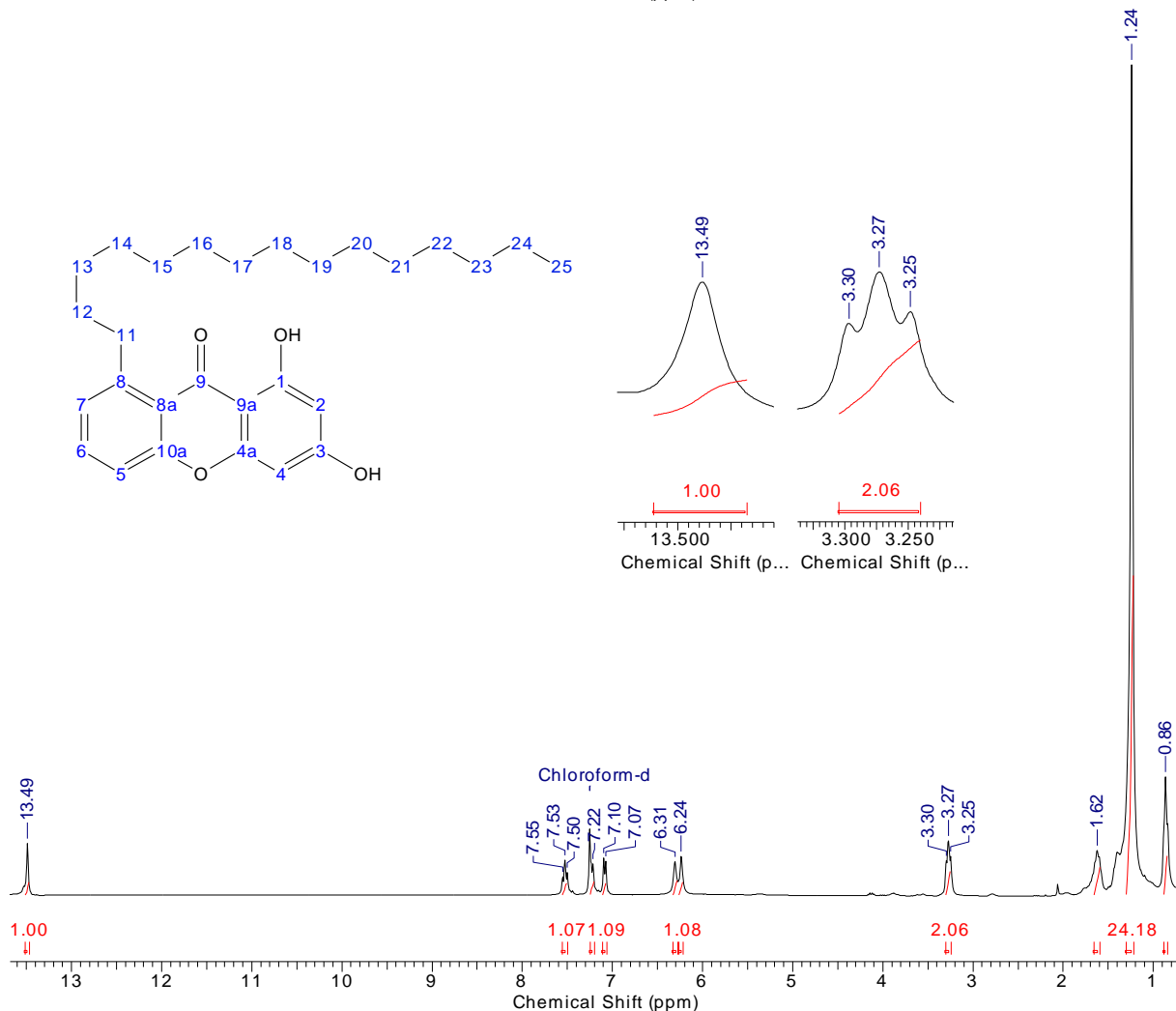
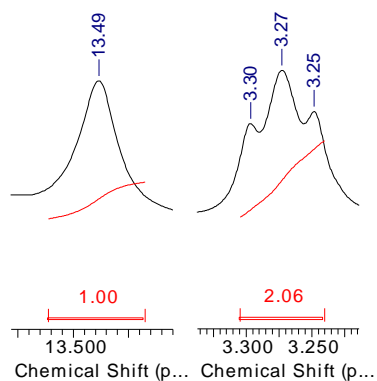
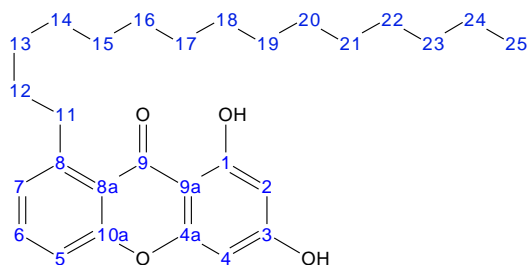
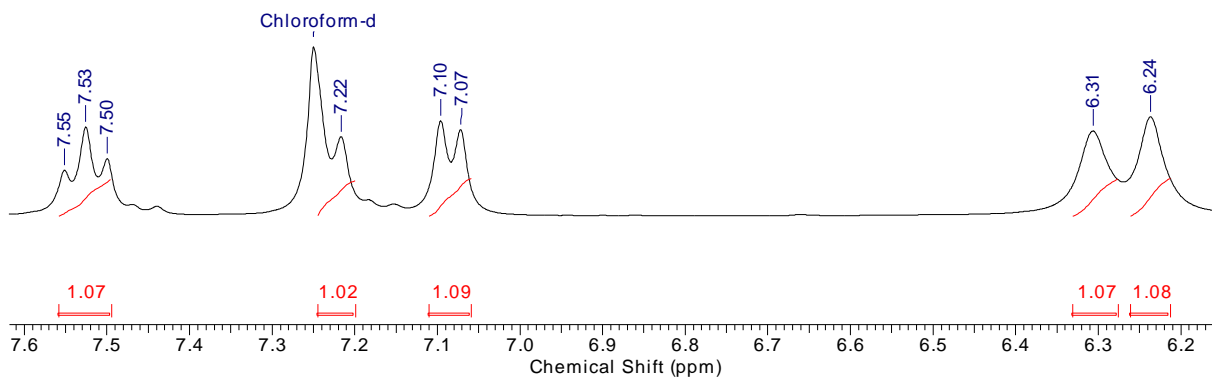


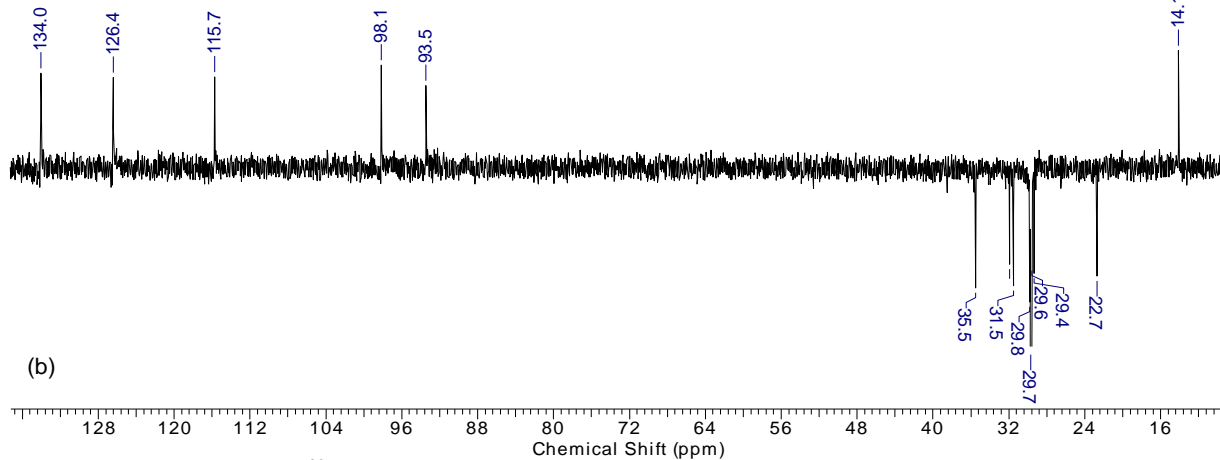
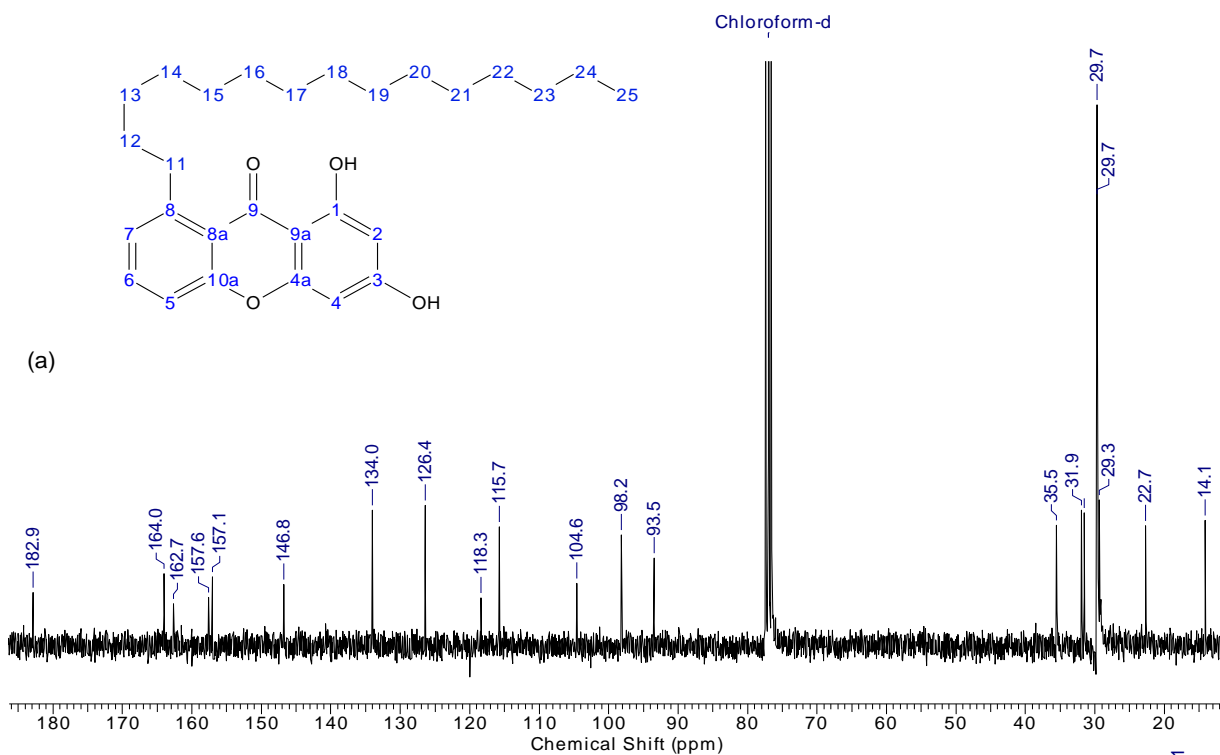
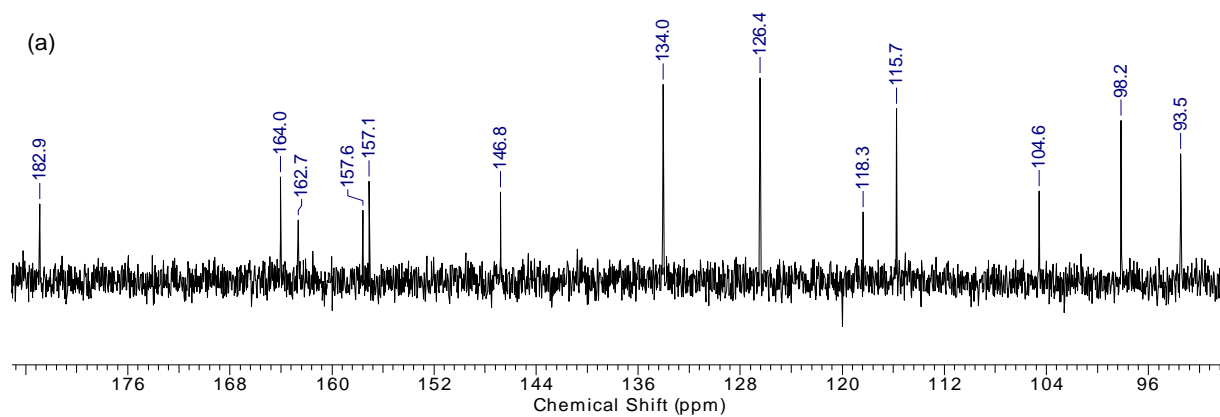
Figura 42 – Fragmentos de 19 gerados por EIMS.



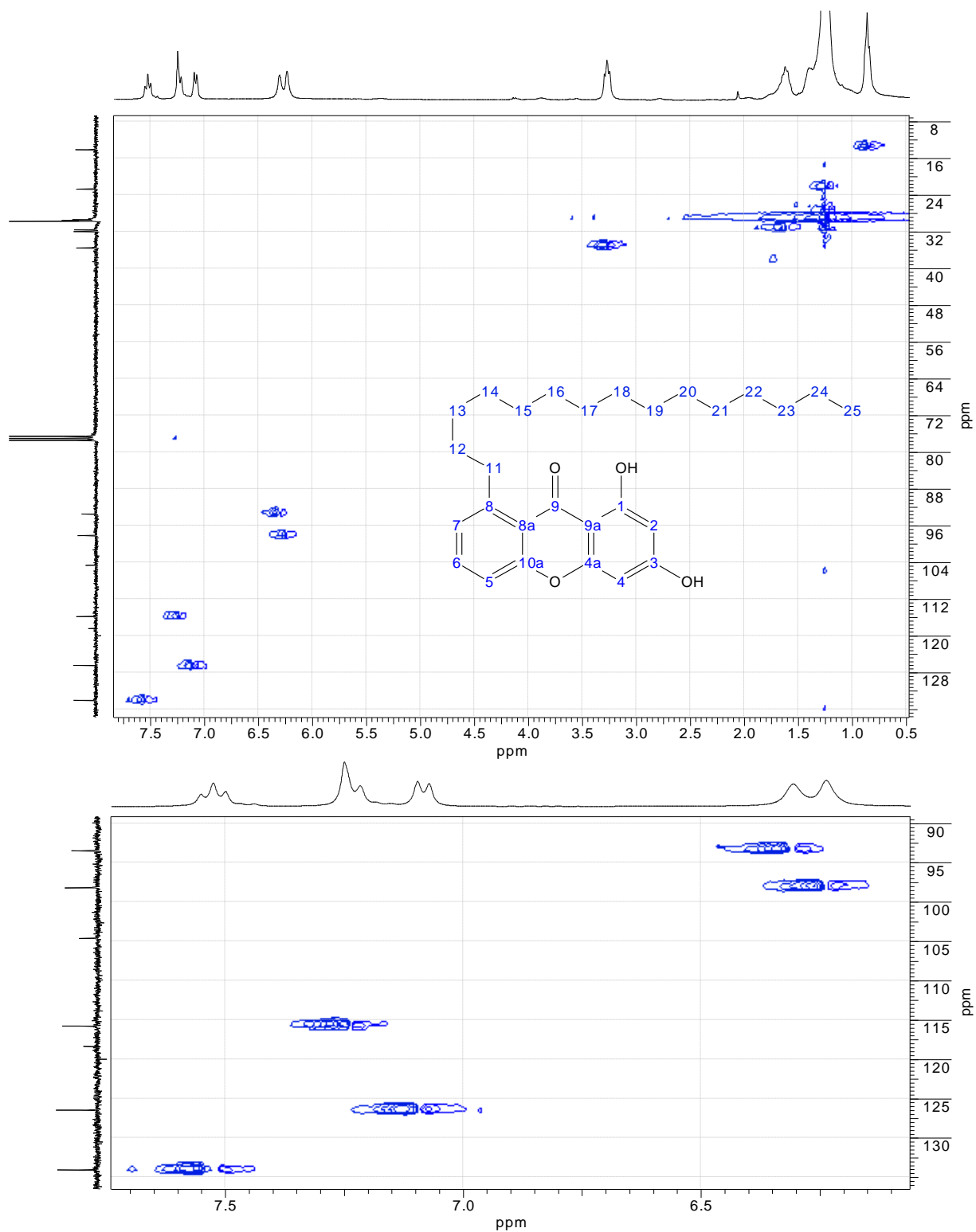
Espectro 32 - Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 19.



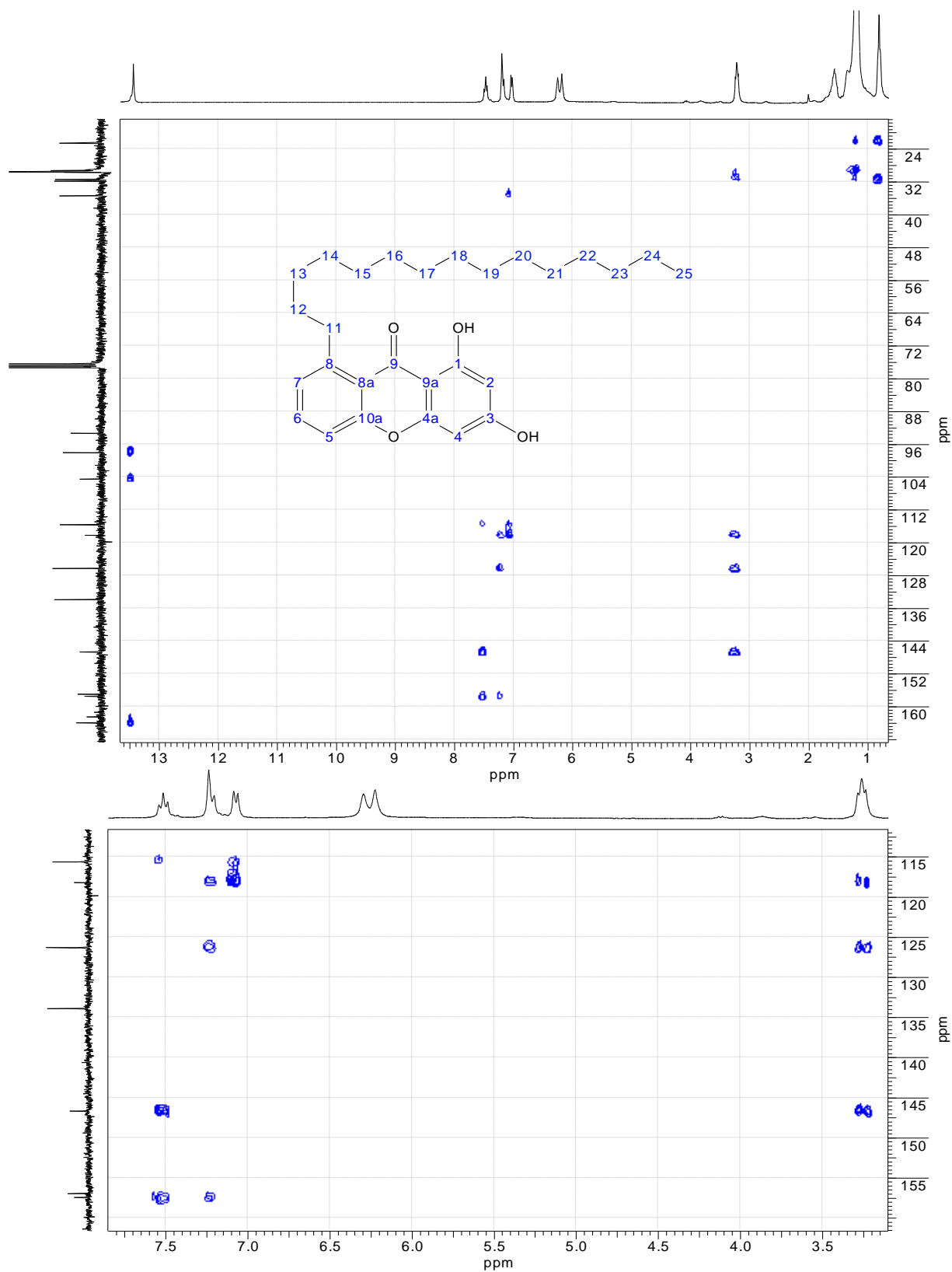
Espectro 33 - RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de 19.



Espectro 34 - RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 19. (a) Totalmente desacoplado; (b) DEPT 135, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$; $\downarrow(\text{CH}_2)$.



Espectro 35 - Experimento bidimensional gHSQC do composto 19.



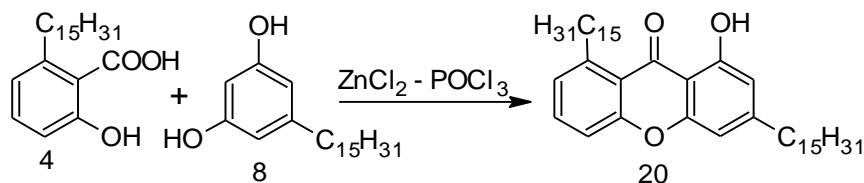
Espectro 36 - Experimento bidimensional gHMBC do composto 19.

Tabela 9 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 19.

H e C	δ (^1H) (m, integral, J (Hz))	δ (^{13}C)
1	-	164,0
2	6,24 (1H)	98,2
3	-	162,7
4	6,31 (1H)	93,5
4a	-	157,1
5	7,22 (d, 1H J: 7,31 Hz)	115,8
6	7,53 (t, 1H J: 7,31 Hz)	134,0
7	7,08 (d, 1H J: 7,31 Hz)	126,4
8	-	146,8
8a	-	118,4
9	-	182,9
9a	-	104,6
10a	-	157,6
11	3,37 (t, 2H)	35,5
12	1,62 (m, 2H)	31,5
13 a 22	1,24 (m, 18H)	29,7
23	1,24 (m, 2H)	31,9
24	1,24 (m, 2H)	22,7
25	0,86 (t, 3H)	14,1
OH	13,49 (sl, 1H)	-

3.4.6. Síntese da xantona di-alkilada **20** a partir da reação do ácido anacárdico (**4**) e cardol (**8**).

Realizamos a reação usando dois alquilfenóis do LCC, o ácido anacárdico (**4**) e o cardol (**8**) para obter com rendimento de 75% a xantona **20**, di-alkilada, de grande interesse por ser oriunda da junção de dois produtos naturais (**Esquema 18**).



Esquema 14 – Síntese da 1-hidróxi-3,8-dipentadecil-9H-xanten-9-ona (20).

A xantona **20** (**Figura 44**) foi caracterizada por espectroscopia de RMN de ¹H (**Espectro 38**) e RMN de ¹³C (**Espectro 39**) em conjunto com os experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 40**) e gHMBC (**Espectro 41**) e confirmada por espectrometria de massas por impacto de elétrons (EIMS) (**Espectro 37**).

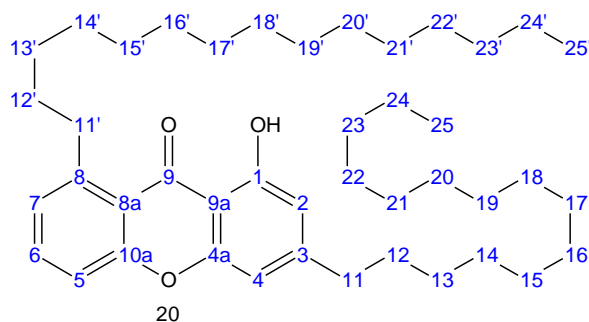


Figura 43 – Estrutura numerada da 1-hidróxi-3,8-dipentadecil-9H-xanten-9-ona (20).

Pela análise do espectro de RMN de ¹H o composto **20** foi identificado pelo singlete em δ 13,02 (1H) atribuído ao hidrogênio da hidroxila e pelos tripletos em δ 3,29 (2H) para o H11' e em δ 2,64 (2H) para o H11. Para os hidrogênios ligados ao anel aromático foram observados os singletos em δ 6,59 (1H) e δ 6,68 (1H) referentes aos H2 e H4, os dubletos em δ 7,09 (1H J: 7,31 Hz) para H7 e em δ 7,27 (1H J: 7,31 Hz) para o H5 e um tripleto em δ 7,55 (1H J: 7,31Hz) para o H6. O

triplete em δ 0,87 (6H) é atribuído aos H25' e H25, e o restante dos hidrogênios da cadeia alquílica estão presentes nos sinais em δ 1,63 (4H) e em δ 1,25 (48H).

No espectro de RMN de ^{13}C de **20** observamos o sinal para o carbono da carbonila em δ 183,8 (1C) e para os respectivos C9a e C8a ipso a carbonila em δ 107,8 (1C) e δ 118,5 (1C), C1 ipso a hidroxila em δ 161,9 (C), C10a e C4a em δ 157,8 (1C) e δ 155,4 (1C), para os C8 e C3 ipso a cadeia alquílica em δ 146,8 (1C) e δ 153,2 (1C). Os sinais dos carbonos terciários do anel aromático são observados em 106,1 (CH) para o C4, δ 110,4 (CH) para o C2, δ 115,9 (CH) para o C5, δ 126,2 (CH) para o C7 e para o C6 em δ 134,2 (CH). As correlações ^1H - ^{13}C (^1J , ^2J e ^3J) podem ser observadas nos experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 40**) e gHMBC (**Espectro 41**).

De acordo com espectro de massas (**Espectro 37**), podemos confirmar a formação do composto **20** pelo pico do íon molecular em m/z 632,40 $[\text{C}_{43}\text{H}_{68}\text{O}_3]^{++}$ de intensidade relativa 100,00% e o fragmento $[\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{O}_3]^{++}$ referente ao pico em m/z 449,20 (**Figura 45**) de intensidade relativa 94,86%.

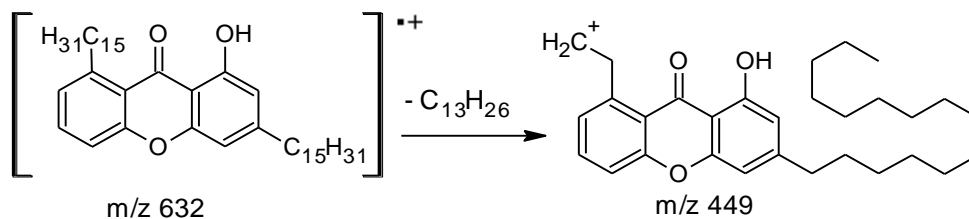
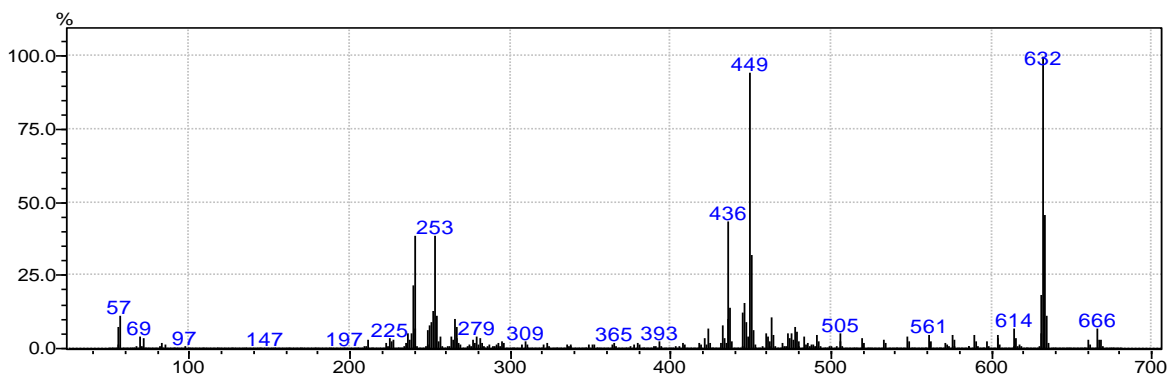
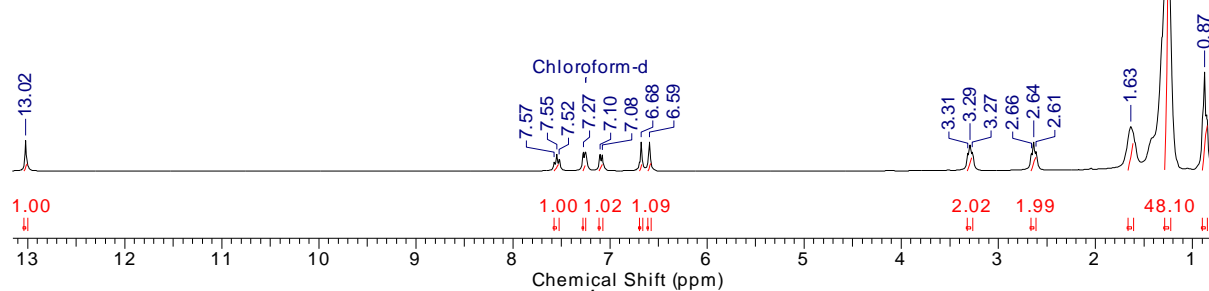
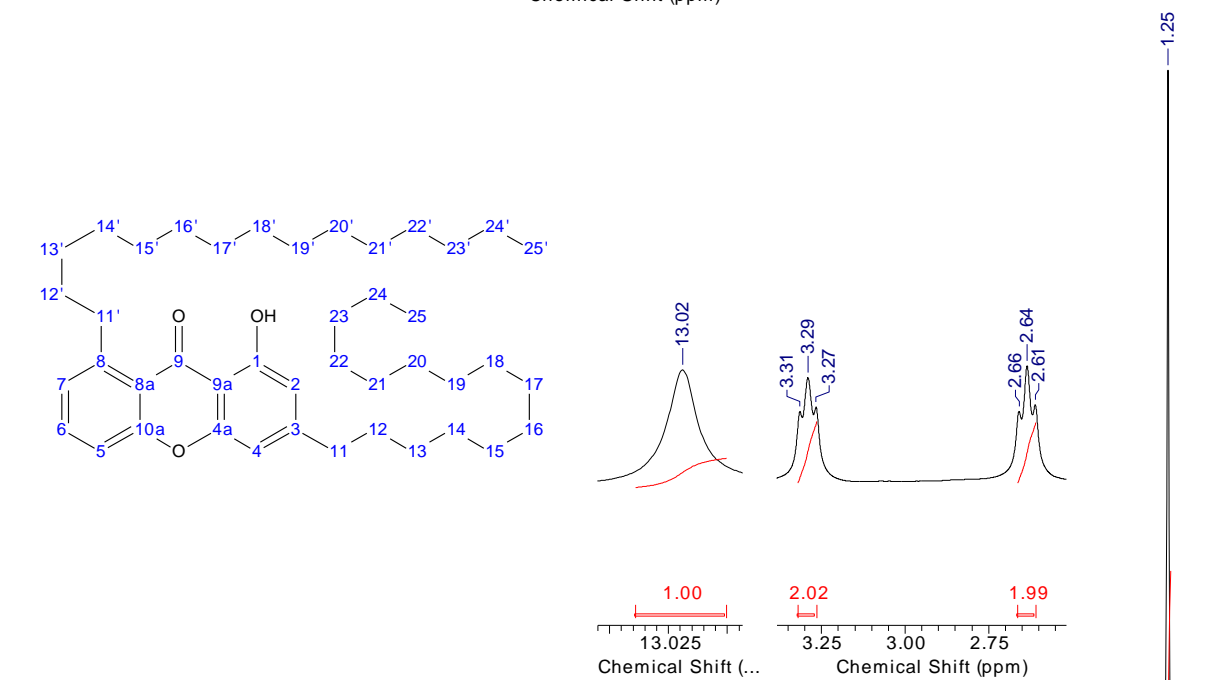
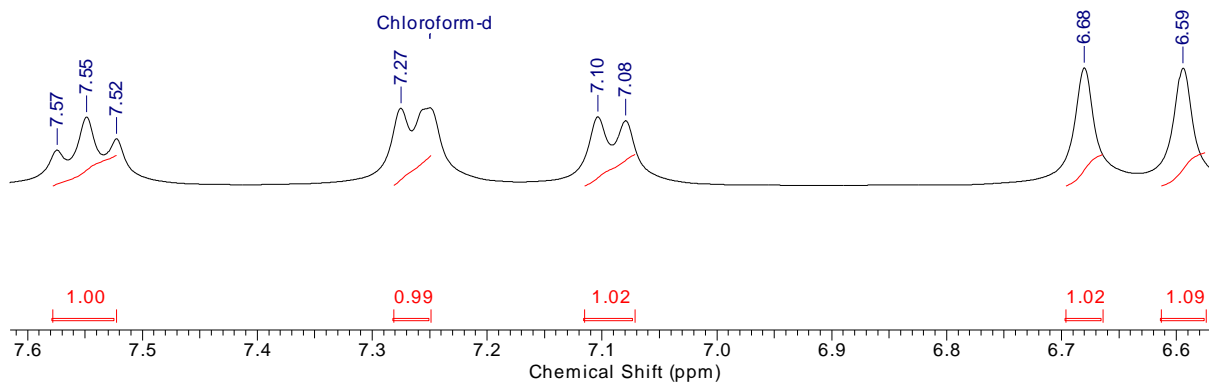


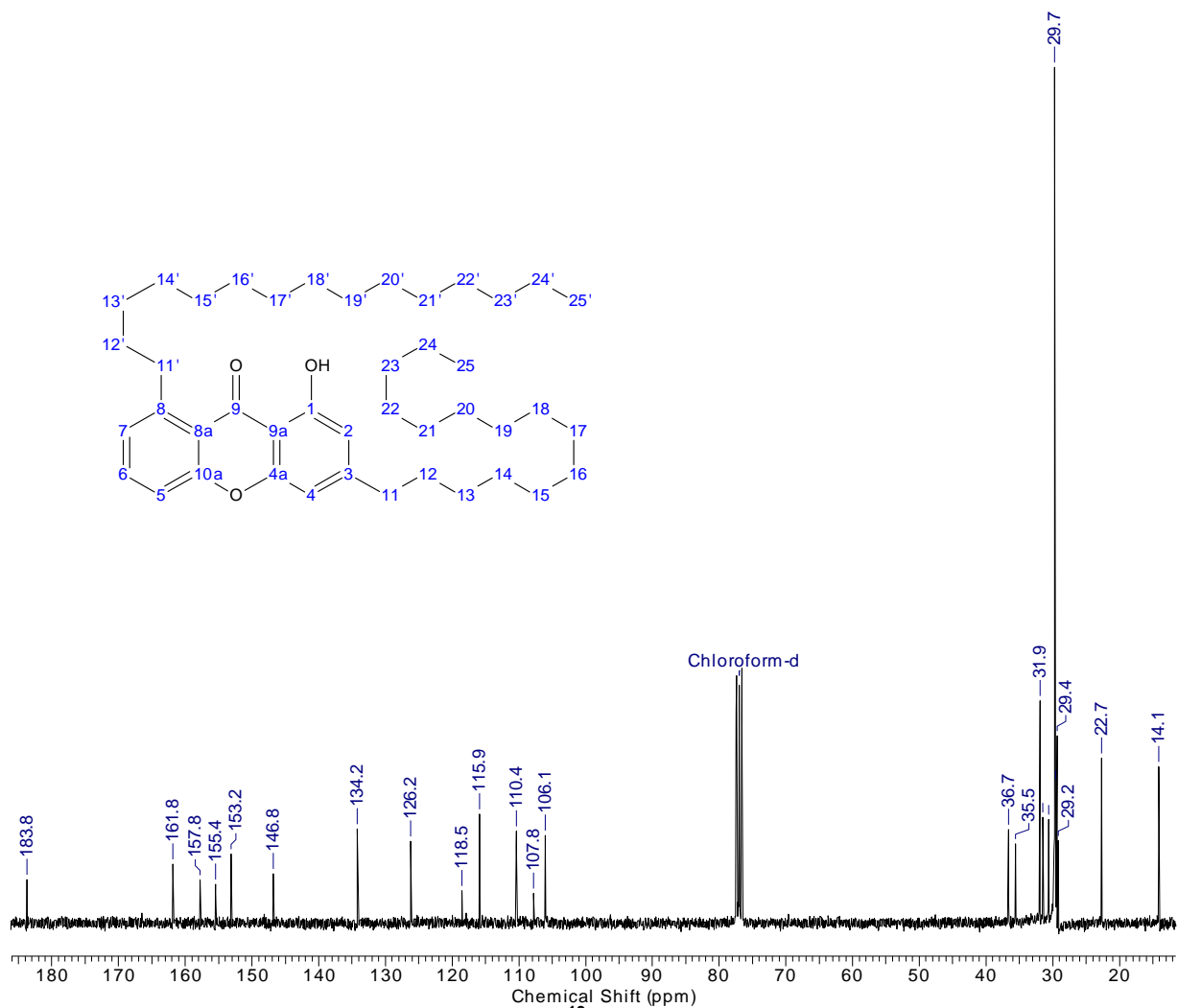
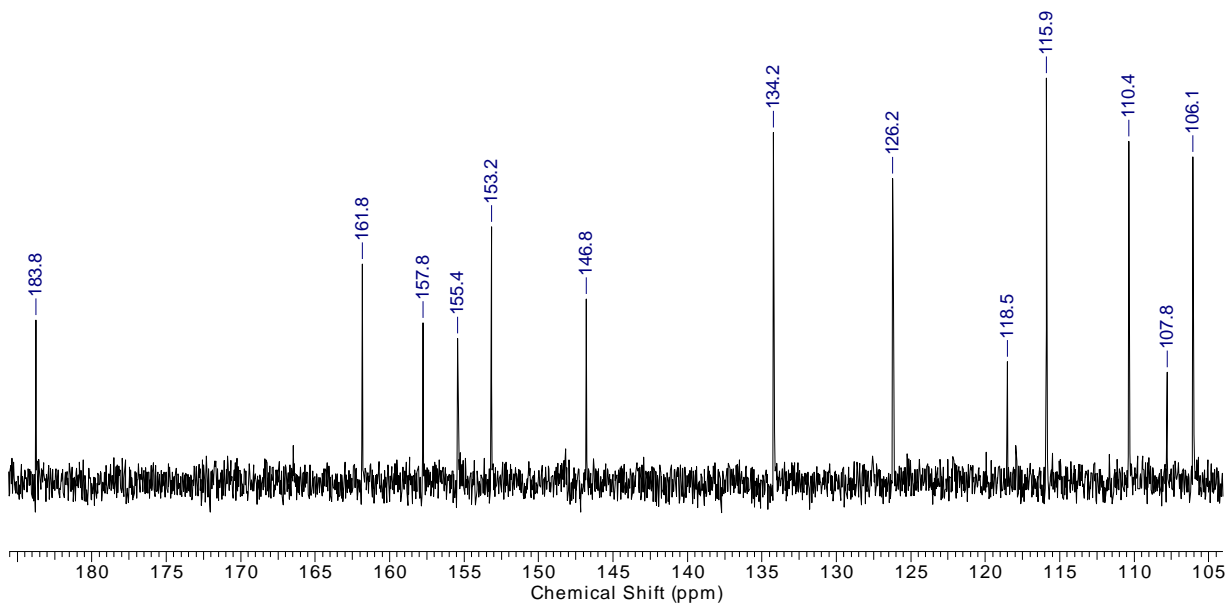
Figura 44 – Fragmentos de **20** gerados por EIMS.



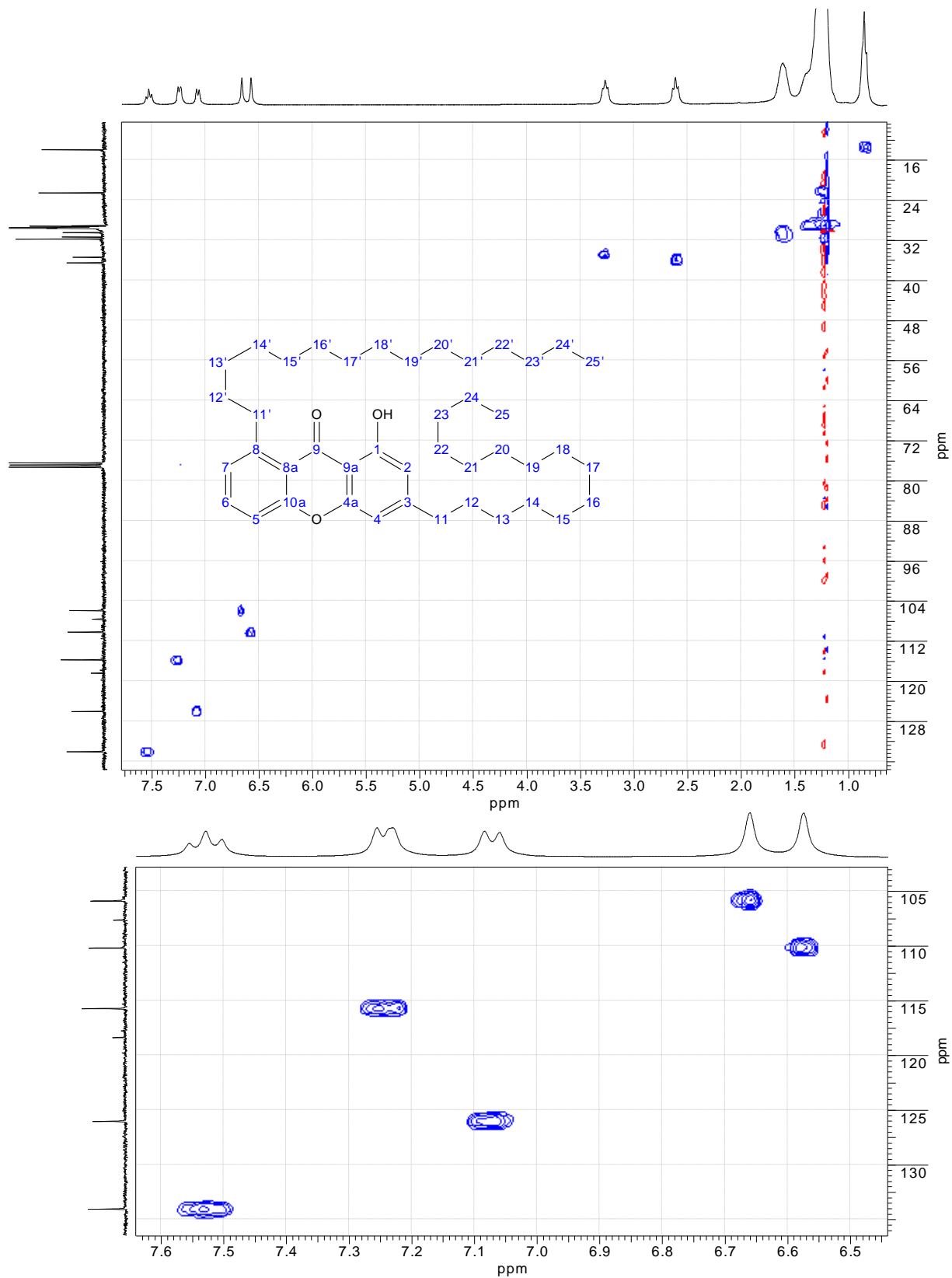
Espectro 37 - Espectro de massas por impacto de elétrons do composto **20**.



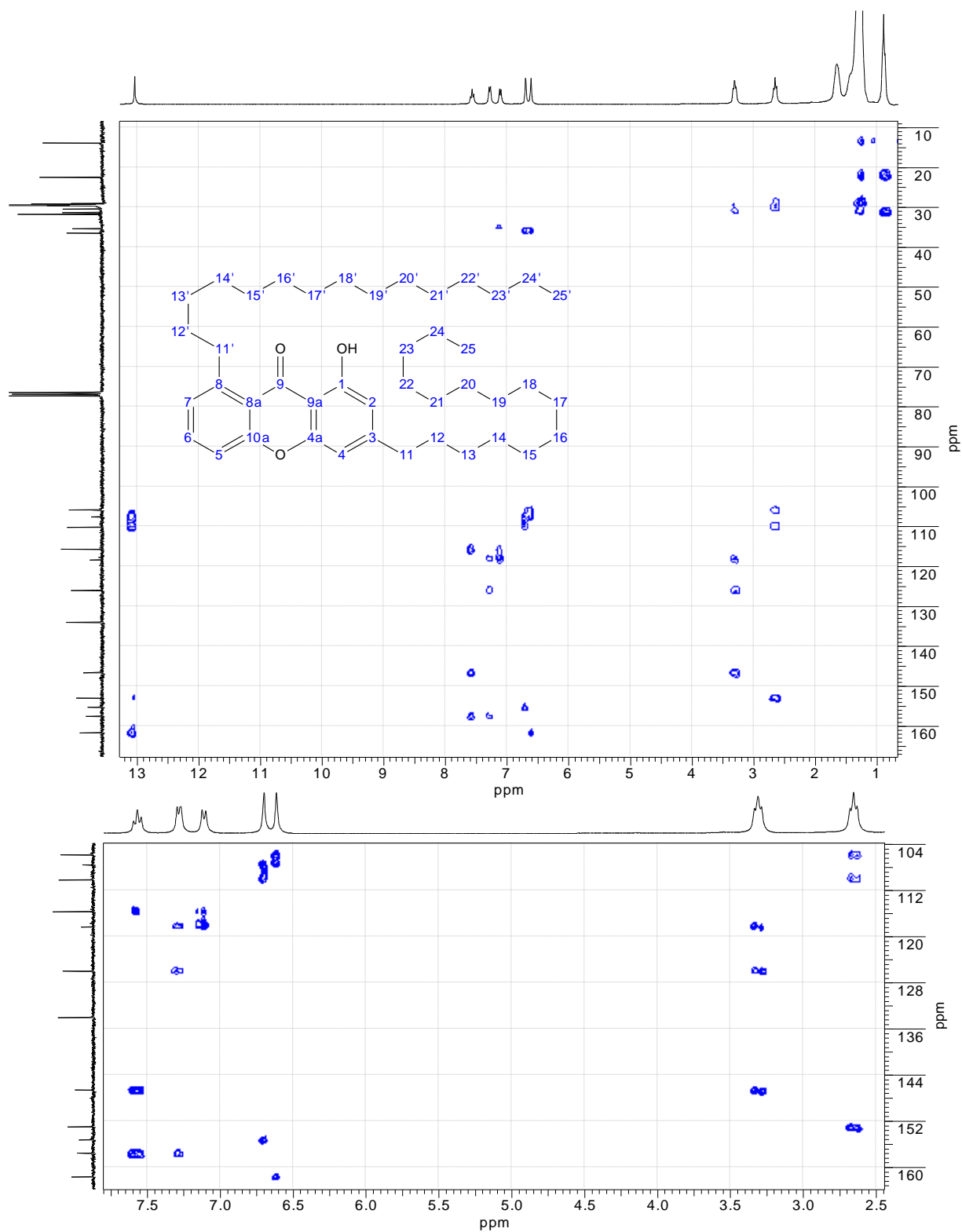
Espectro 38 - RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 20.



Espectro 39 - RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 20.



Espectro 40 - Experimento bidimensional gHSQC do composto 20.



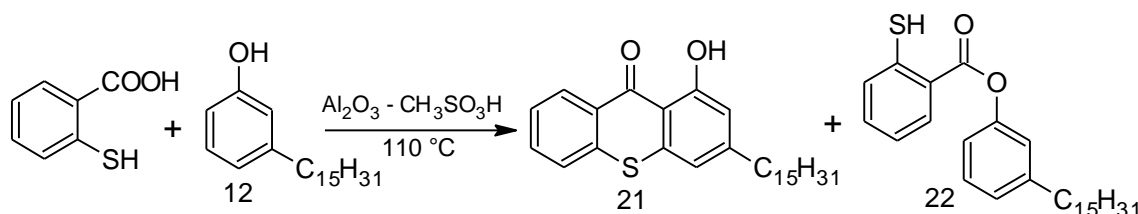
Espectro 41 - Experimento bidimensional gHMBC do composto 20.

Tabela 10 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 20.

H e C	δ (^1H) (m, integral, J (Hz))	δ (^{13}C)
1	-	161,9
2	6,58 (s, 1H)	110,4
3	-	153,2
4	6,68 (s, 1H)	106,1
4a	-	155,4
5	7,26 (d, 1H J: 7,31 Hz)	115,9
6	7,55 (t, 1H J: 7,31 Hz)	134,2
7	7,09 (d, 1H J: 7,31 Hz)	126,2
8	-	146,8
8a	-	118,5
9	-	183,8
9a	-	107,8
10a	-	157,8
11	3,29 (t, 2H)	35,5
11'	2,64 (t, 2H)	35,5
12 e 12'	1,63 (m, 4H)	31,5
13 a 22, 13' a 22'	1,25 (m, 36H)	29,7
23 e 23'	1,25 (m, 4H)	31,9
24 e 24'	1,25 (m, 4H)	22,7
25 e 25'	0,87 (t, 3H)	14,1
OH	13,02 (sl, 1H)	-

3.4.7. Síntese da tioxantona alquilada **21** a partir da reação do ácido tiosalicílico e o cardanol (**12**).

No intuito de utilizar o cardanol, que apresenta em sua estrutura apenas uma hidroxila substituída no anel aromático e por esta razão não pode ser usado na síntese de xantonas pela metodologia anterior. Por esta razão, optamos por utilizá-lo na síntese de tioxantonas seguindo o método de Sharghi e Beni (2004) [156], o qual não há necessidade de se usar um reagente resorcinólico ou um polifenol para o sucesso da reação. Seguindo esta linha de raciocínio realizamos a reação entre o ácido tiosalicílico e o cardanol de cadeia alquílica saturada (**12**) para obter com rendimento de 70% a tioxantona **21** (**Esquema 19**) e também o tioéster **22** com um rendimento de 5%.



Esquema 15 – Síntese da 1-hidróxi-3-pentadecil-9H-tioxanten-9-ona (21).

A tioxantona **21** (**Figura 46**) foi caracterizada por espectroscopia de RMN de ^1H (**Espectro 42**) e RMN de ^{13}C (**Espectro 43**) em conjunto com os experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 44**) e gHMBC (**Espectro 45**) e confirmada por espectrometria de massas por impacto de elétrons (EIMS) (**Espectro 46**).

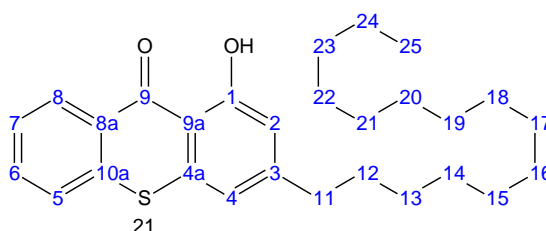


Figura 45 – Estrutura numerada da 1-hidróxi-3-pentadecil-9H-tioxanten-9-ona (21).

Pela análise do espectro de RMN de ^1H o composto **21** foi identificado pelo singlete em δ 14,02 (1H) atribuído ao hidrogênio da hidroxila. Para os hidrogênios ligados ao anel aromático foram observados os singletos em δ 6,74 (1H) e δ 6,86 (1H) referentes aos H2 e H4, os dubletos em δ 7,52 (1H J: 7,89 Hz) para H5 e em δ 8,56 (1H J: 7,89 Hz) para o H8 e os tripletos em δ 7,46 (1H J: 7,89Hz) para o H7 e em δ 7,61 (1H J: 7,89Hz) para o H6. Os tripletos em δ 2,62 (2H) e em δ 0,86 (3H) são atribuídos aos H11 e H25, e o restante dos hidrogênios da cadeia alquílica estão presentes nos sinais em δ 1,64 (2H) e em δ 1,24 (26H).

No espectro de RMN de ^{13}C de **21** observamos o sinal para o carbono da carbonila em δ 185,1 (1C) e para os respectivos C9a e C8a ipso a carbonila em δ 112,9 (1C) e δ 128,3 (1C), C1 ipso a hidroxila em δ 165,0 (C), C10a e C4a em δ 138,3 (1C) e δ 137,74 (1C), para C3 ipso a cadeia alquílica em δ 151,7 (1C). De acordo com **DEPT 135**, os sinais dos carbonos terciários do anel aromático são observados em 114,27 (CH) para o C2, δ 115,5 (CH) para o C4, δ 125,6 (CH) para o C5, δ 126,2 (CH) para o C7, δ 129,3 (CH) para o C6 e para o C8 em δ 137,7 (CH). As correlações heteronucleares ^1H - ^{13}C (^1J , ^2J e ^3J) podem ser observadas nos experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 44**) e gHMBC (**Espectro 45**).

De acordo com espectro de massas (**Espectro 46**), podemos confirmar a formação do composto **21** pelo pico do íon molecular em m/z 438,15 $[\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{S}]^{++}$ de intensidade relativa 30,16%, (M+2) em m/z 440,15 $[\text{C}_{43}\text{H}_{68}\text{O}_3]^{++}$ de intensidade relativa 2,93% e o fragmento $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}]^+$ referente ao pico base em m/z 242,00 (**Figura 47**).

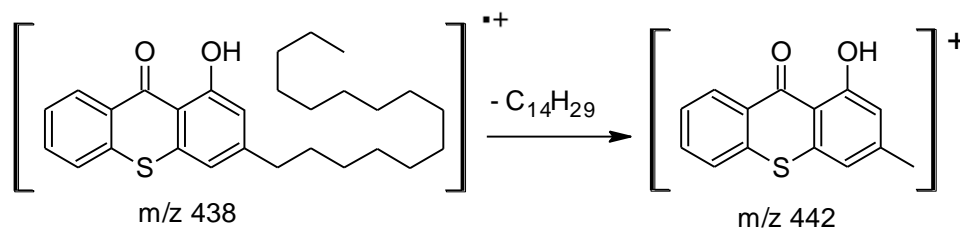
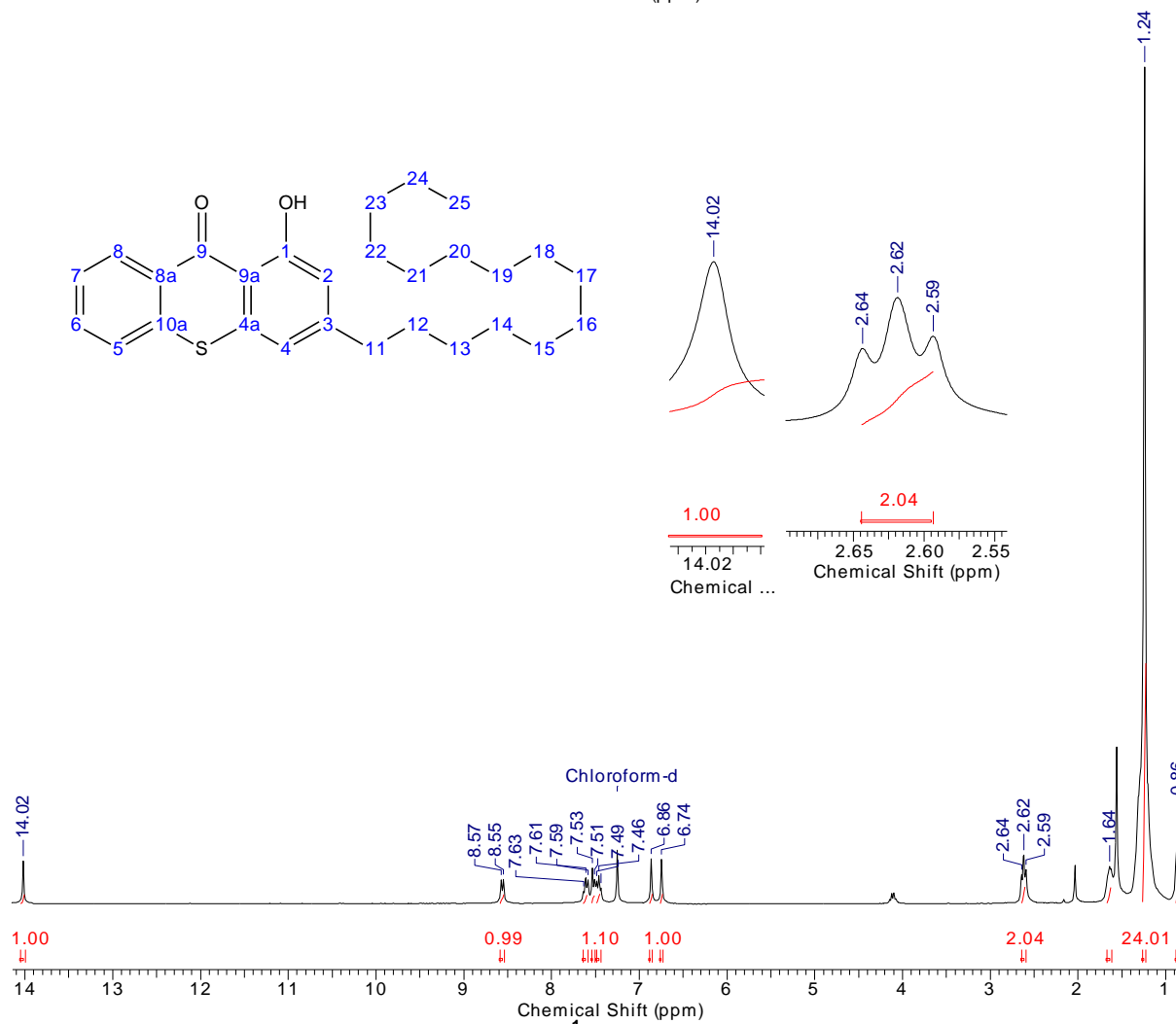
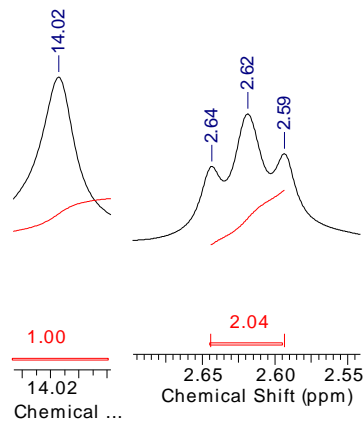
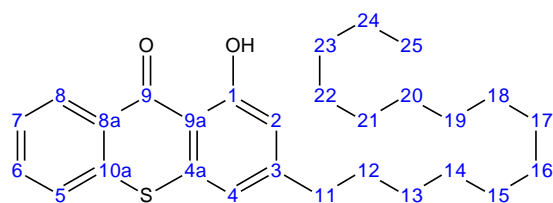
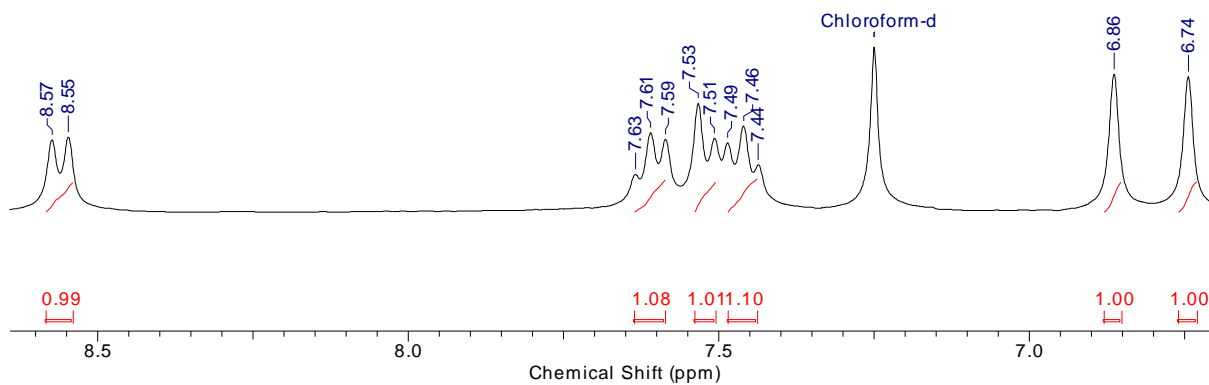
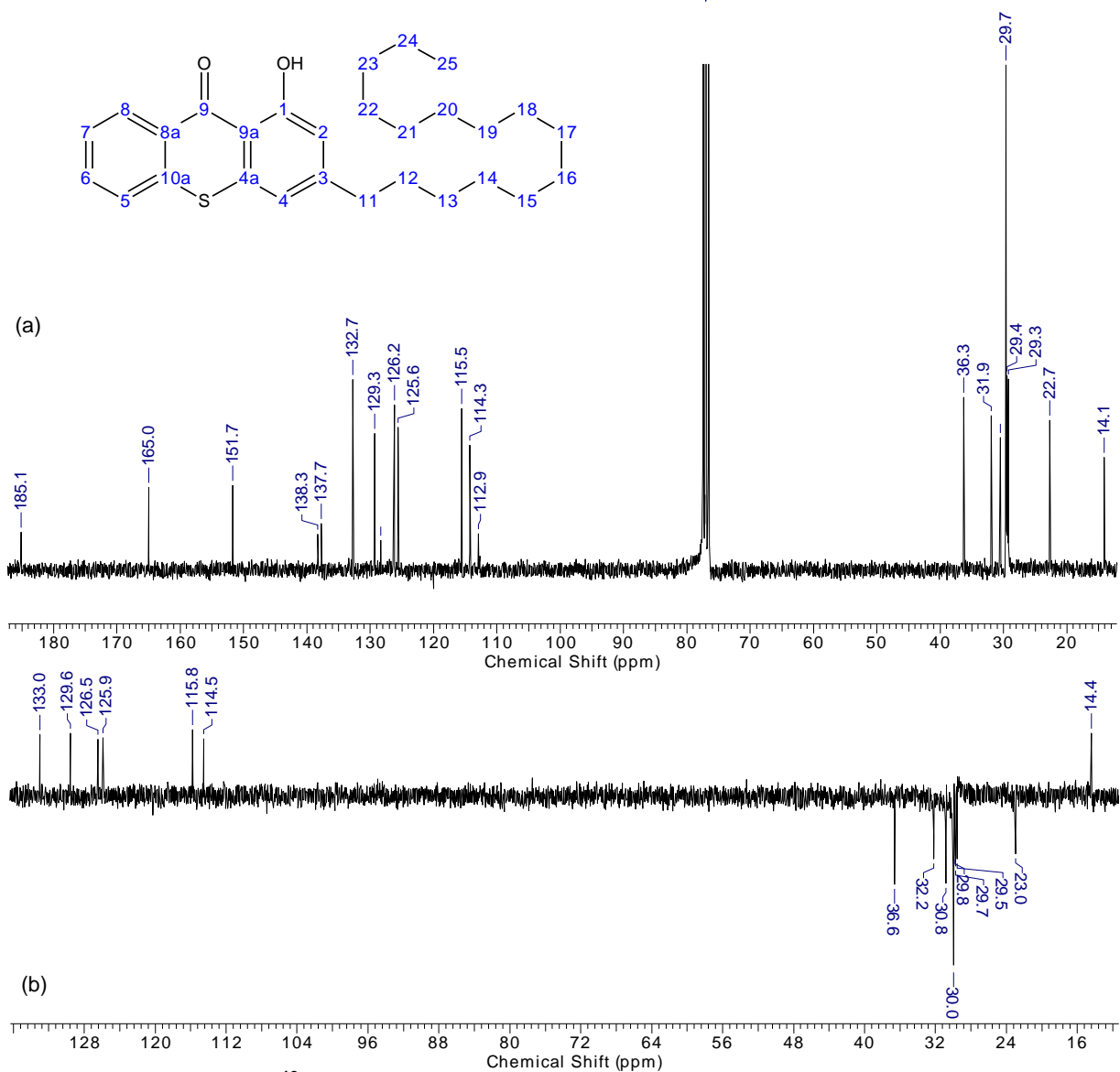
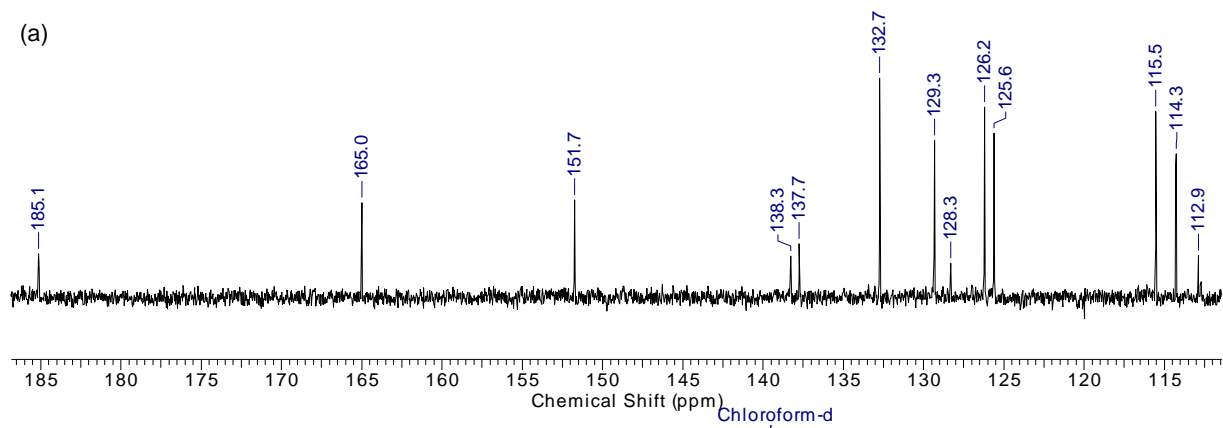


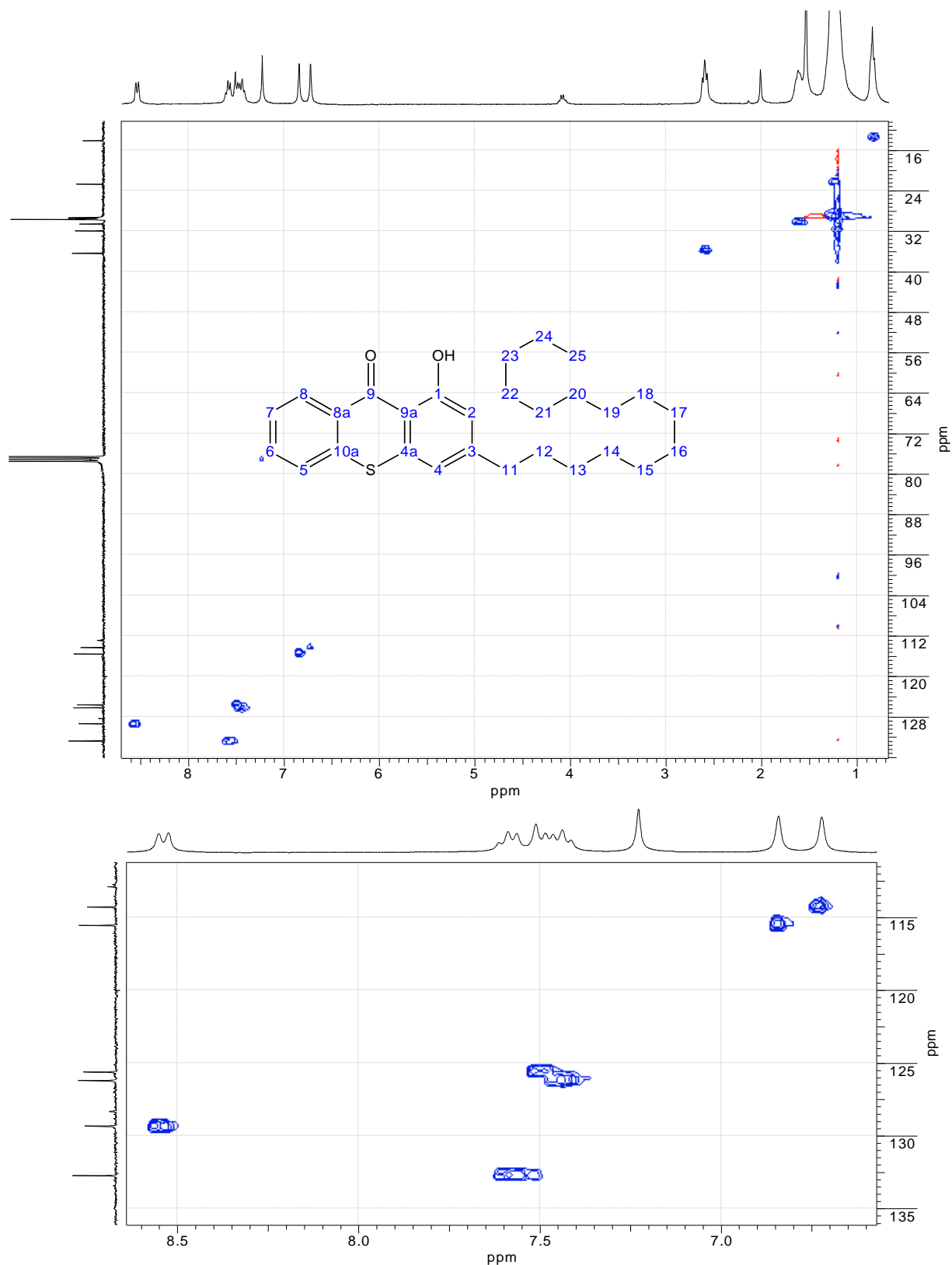
Figura 46 – Fragmentos de **21** gerados por EIMS.



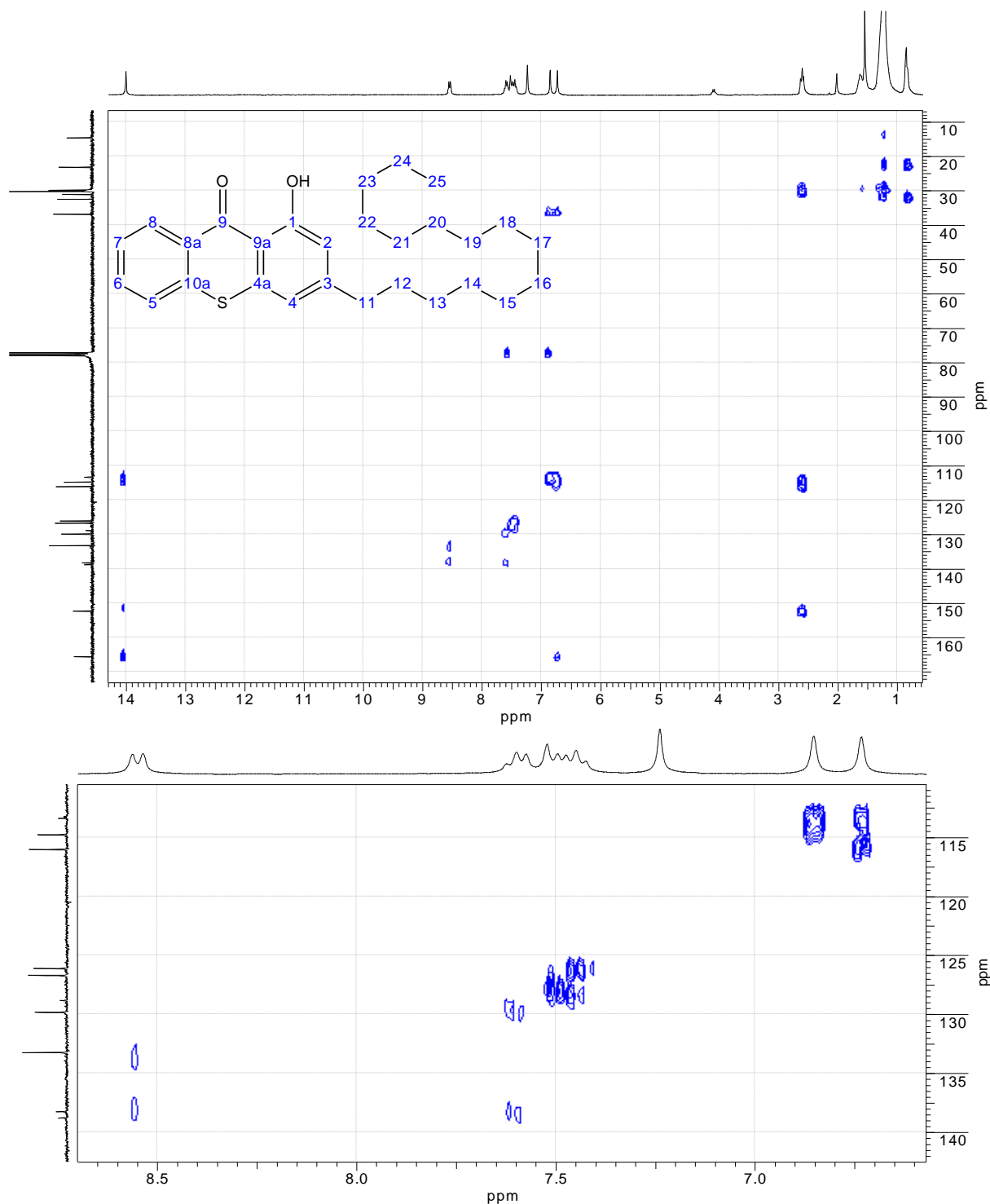
Espectro 42 - RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 21.



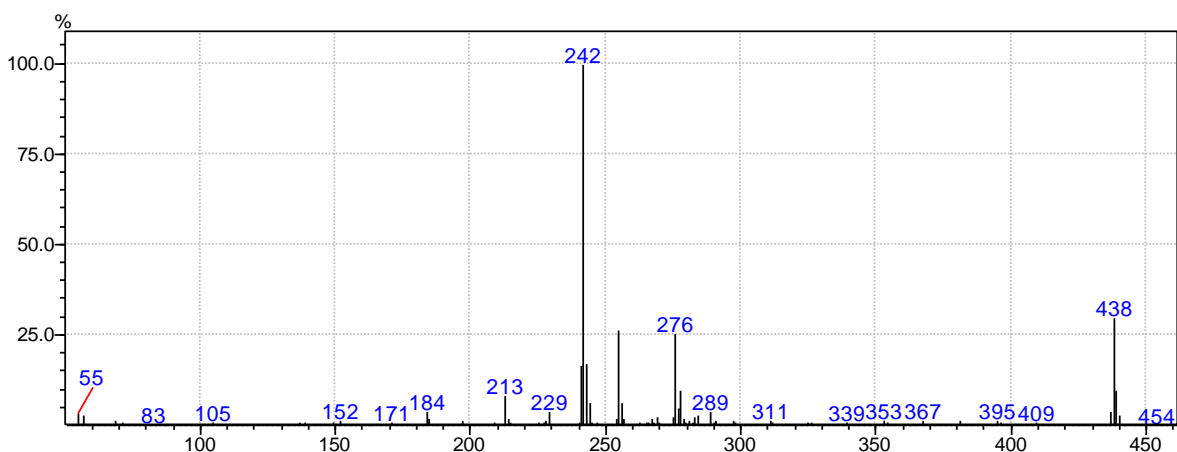
Espectro 43 - RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 21. (a) Totalmente desacoplado; (b) DEPT 135, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$; $\downarrow(\text{CH}_2)$.



Espectro 44 - Experimento bidimensional gHSQC do composto 21.



Espectro 45 - Experimento bidimensional gHMBC do composto 21.



Espectro 46 - Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 21.

Tabela 11 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 21.

H e C	δ (^1H) (m, integral, J (Hz))	δ (^{13}C)
1	-	165,0
2	6,74 (s, 1H)	114,27
3	-	151,7
4	6,86 (s, 1H)	115,5
4a	-	137,74
5	7,52 (d, 1H J: 7,89 Hz)	125,6
6	7,61 (t, 1H J: 7,89 Hz)	129,3
7	7,46 (t, 1H J: 7,89 Hz)	126,2
8	8,56 (d, 1H J: 7,89 Hz)	137,7
8a	-	128,3
9	-	185,1
9a	-	112,9
10a	-	138,3
11	2,62 (t, 2H)	36,3
12	1,64 (m, 2H)	30,6
13 a 22	1,24 (m, 18H)	29,7
23	1,24 (m, 2H)	31,9
24	1,24 (m, 2H)	22,7
25	0,86 (t, 3H)	14,1
SH	14,02 (s, 1H)	-

A estrutura do éster **22** (**Figura 48**), intermediário inicial para formação da tioxantona através do rearranjo de Fries, foi confirmado por espectrometria de massas (**Espectro 47**) e elucidado através de análises espectroscópicas de RMN de ^1H (**Espectro 48**) e RMN de ^{13}C (**Espectro 49**) em conjunto com os experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 50**) e gHMBC (**Espectro 51**).

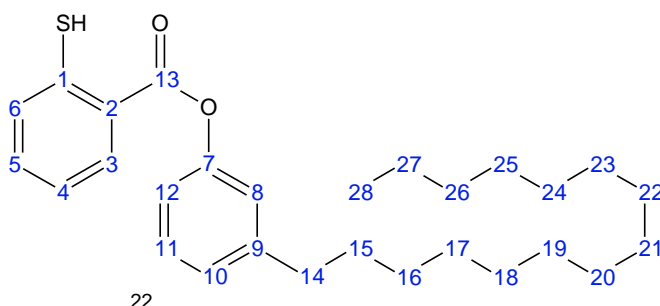


Figura 47 – Estrutura numerada do 3-pentadecilfenil tiosalicilato (22).

Na análise do espectro de RMN ^1H (**Espectro 48**), o composto **22** pode ser identificado pelos dubletos em δ 8,30 (1H J: 7,60 Hz) e δ 7,83 (1H J: 7,60 Hz) atribuídos aos respectivos hidrogênios H3 e H6 e o tripleto em δ 7,49 (1H J: 7,60 Hz) para H5. No experimento bidimensional gHSQC (**Espectro 50**) confirmamos a presença dos H10, H12 e H8 no multiplete entre δ 6,55 a 7,11 e presença dos H4 e H11 no multiplete entre δ 7,29 a 7,36 através das correlações heteronucleares ^1H - ^{13}C (^1J). Os tripletos em δ 2,64 (2H) e em δ 0,87 (3H) são atribuídos aos H14 e H28, e o restante dos hidrogênios da cadeia alquílica estão presentes nos sinais em δ 1,61 (4H) e em δ 1,24 (22H).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 49**) de **22** observamos o sinal para o carbono da carbonila em δ 165,0 (C) e para os carbonos ipso a carbonila em δ 126,8 (C), ao grupo SH em δ 141,4 (C), para o C7 em δ 150,6 (C) e para o C9 ipso a cadeia alquílica em δ 145,0 (C). De acordo com **DEPT 135**, os sinais dos carbonos terciários do anel aromático são observados em δ 133,6 (CH) para o C5, δ 132,0 (CH) para o C3, δ 129,2 (CH) para o C4, δ 126,2 (CH) para o C8, δ 126,0 (CH) para o C6, δ 125,6 (CH) para o C11, δ 121,5 (CH) para o C10 e δ 118,8 (CH) para o C12. Os carbonos da cadeia alifática são observados entre os δ 14,1 (CH_3) á δ 35,8 (CH_2).

As correlações heteronucleares ^1H - ^{13}C (^1J , ^2J e ^3J) podem ser observadas nos experimentos bidimensionais gHSQC (**Espectro 50**) e gHMBC (**Espectro 51**).

De acordo com espectro de massas (**Espectro 47**), podemos confirmar a formação do composto **22** pelo pico do íon molecular em m/z 439,15 [$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{S}$] $^{++}$ de intensidade relativa 31,72%, (M+2) em m/z 441,15 [$\text{C}_{43}\text{H}_{68}\text{O}_3\text{S}$] $^{++}$ de intensidade relativa 5,69% e os fragmentos [$\text{C}_7\text{H}_5\text{OS}$] $^+$ e [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2\text{S}$] $^+$ referentes ao pico base em m/z 137,00 e o pico em m/z 304,20 com intensidade relativa 59,54% (**Figura 49**).

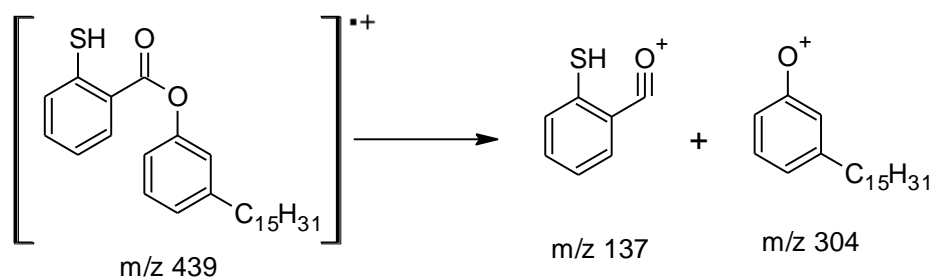
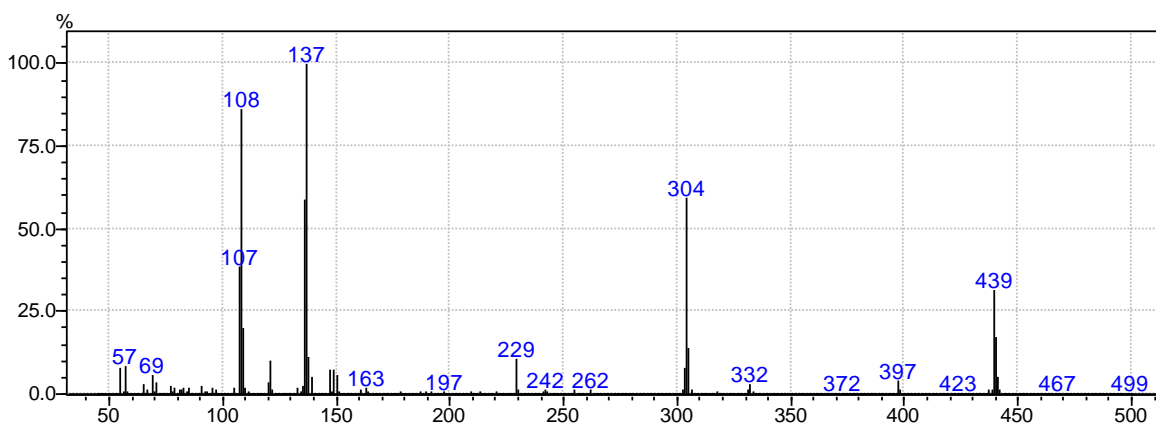
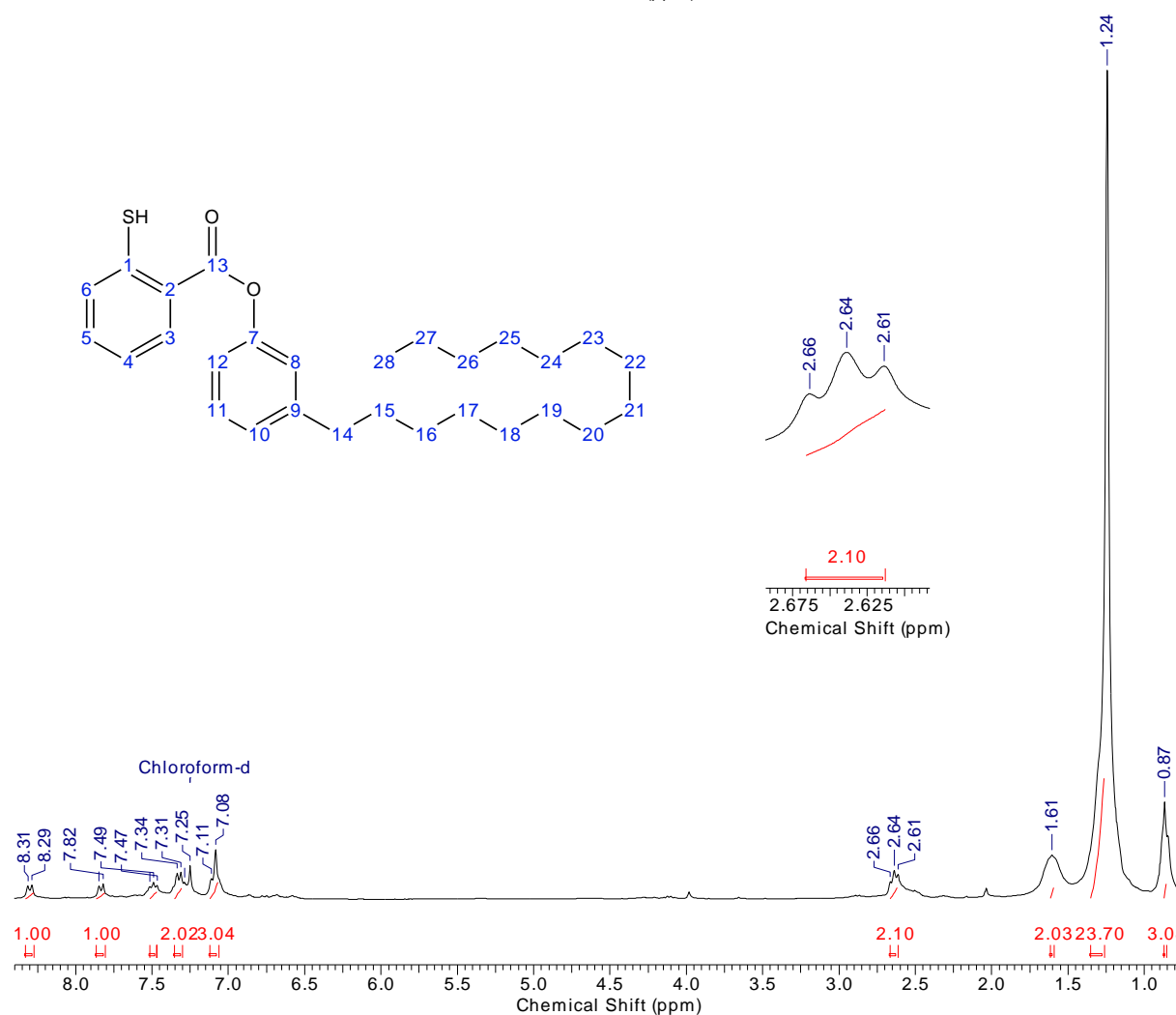
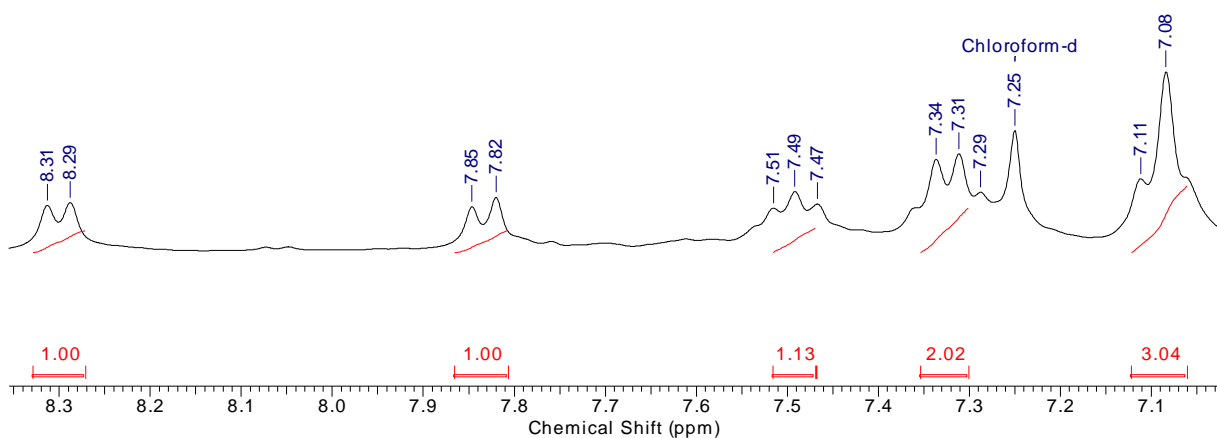


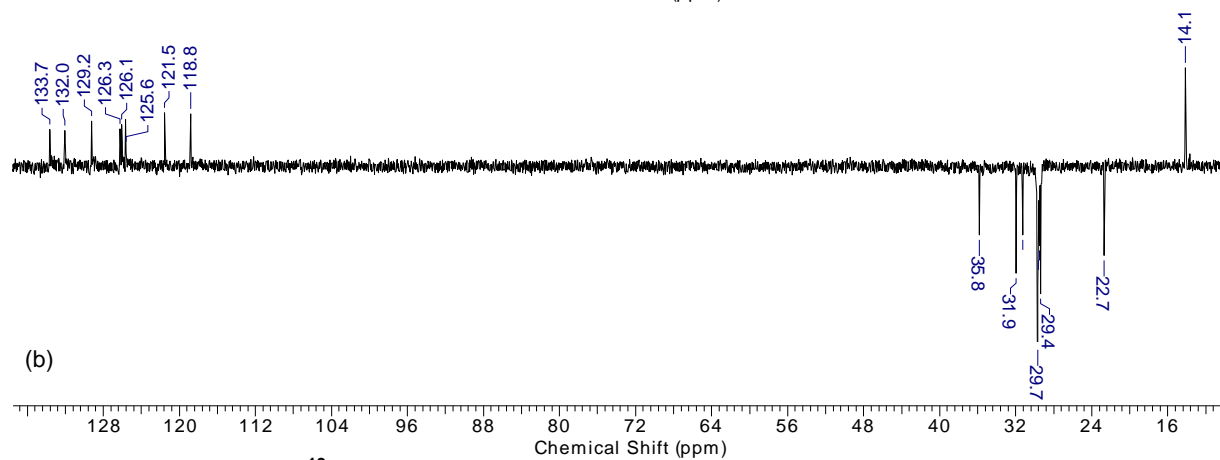
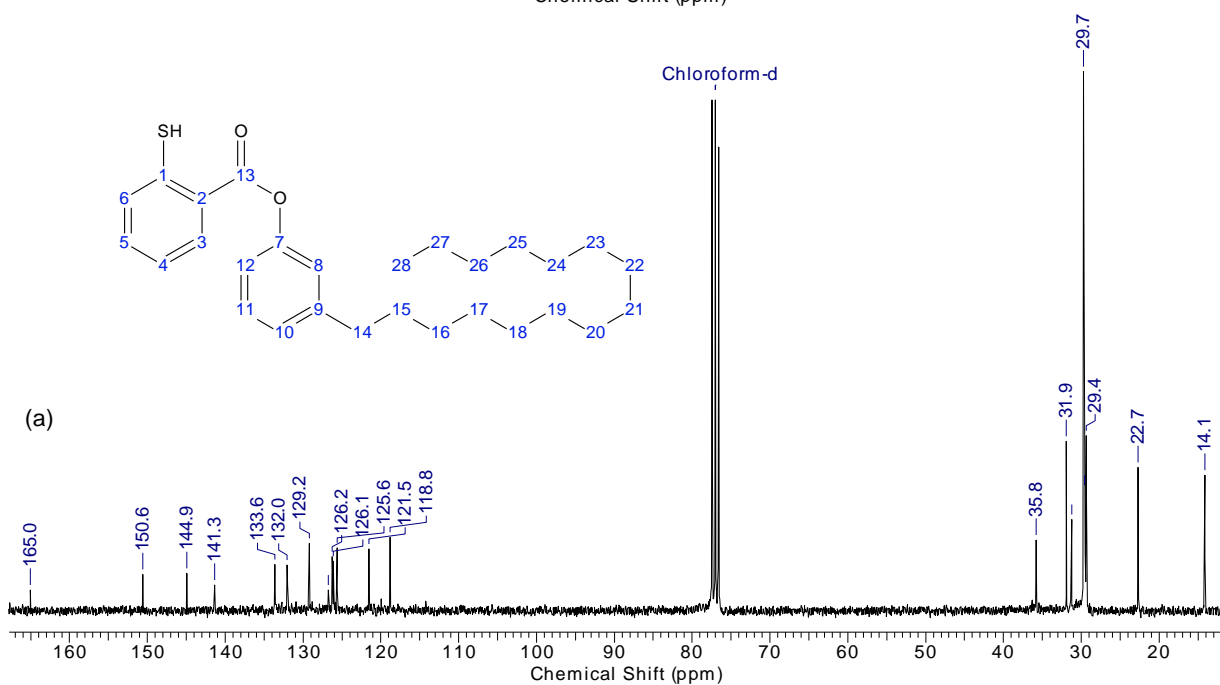
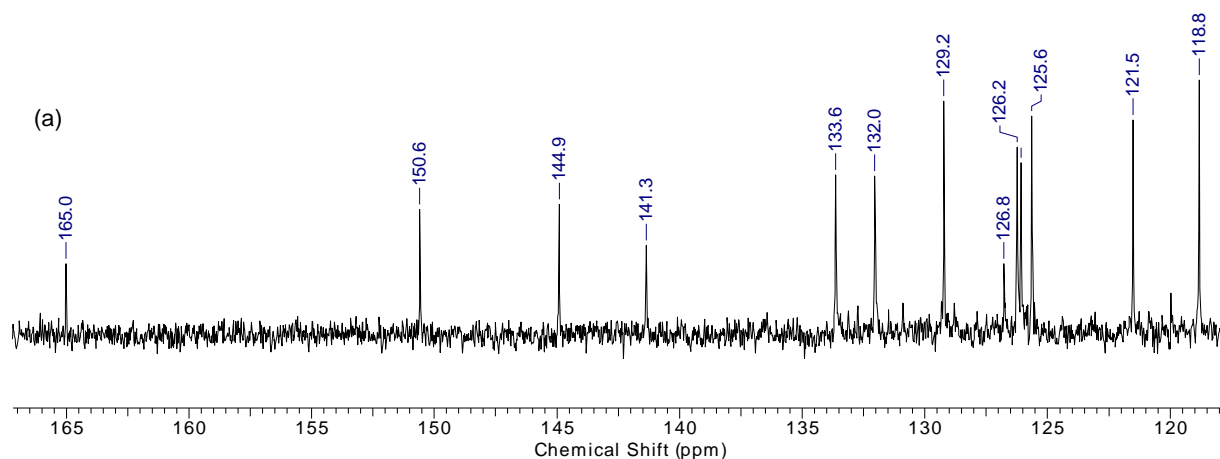
Figura 48 – Fragmentos de 22 gerados por EIMS.



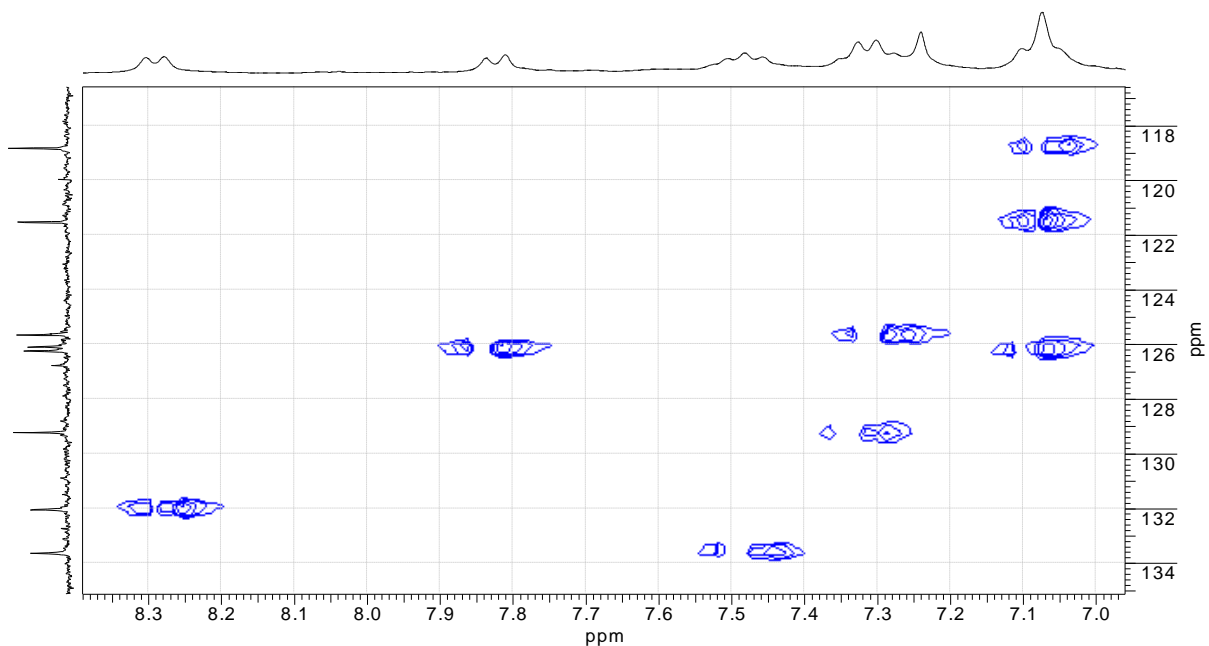
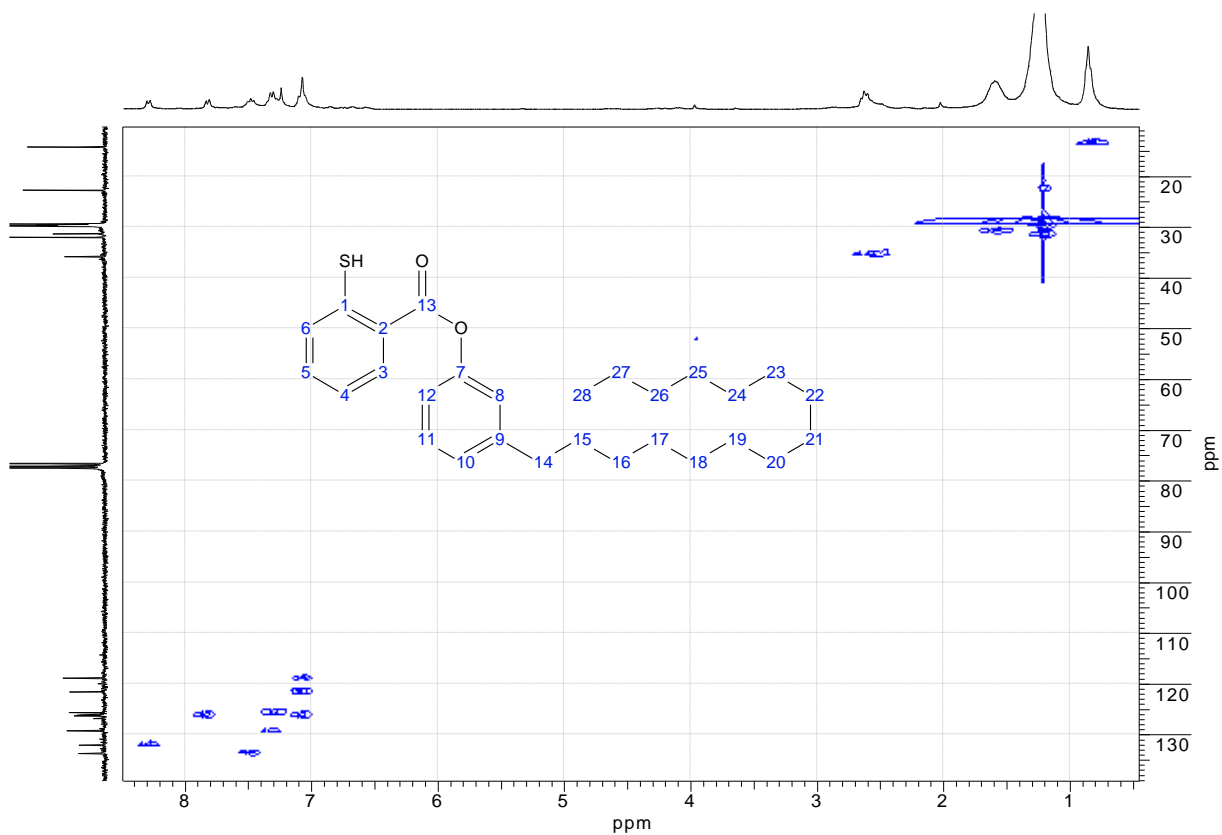
Espectro 47 - Espectro de massas por impacto de elétrons do composto 22.



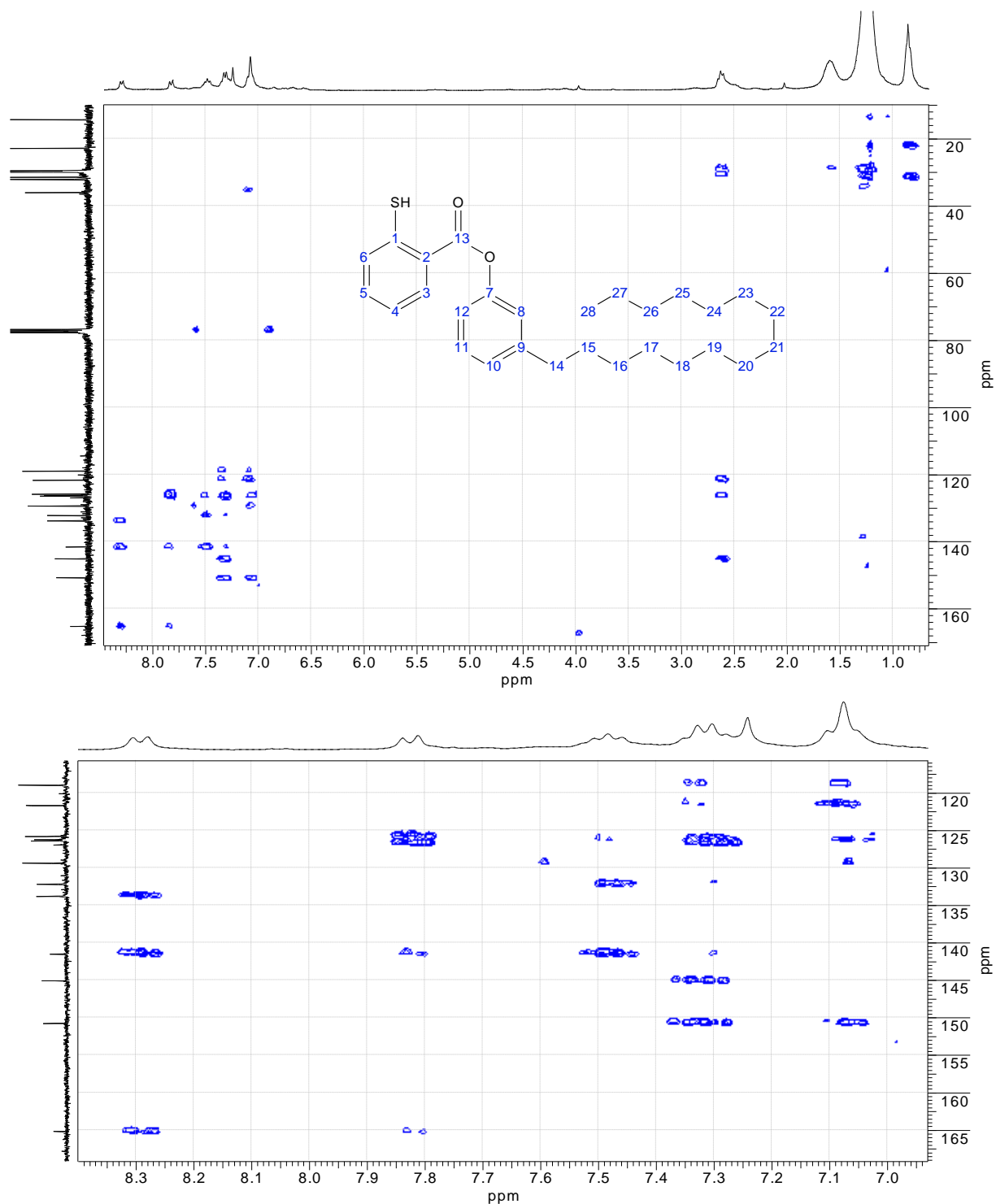
Espectro 48 - RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 39.



Espectro 49 - RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 22. (a) Totalmente desacoplado; (b) DEPT 135, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$; $\downarrow(\text{CH}_2)$.



Espectro 50 - Experimento bidimensional gHSQC do composto 22.



Espectro 51 - Experimento bidimensional gHMBC do composto 22.

Tabela 12 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto 22.

H e C	δ (^1H) (m, integral, J (Hz))	δ (^{13}C)
1	-	141,4
2	-	126,8
3	8,30 (d, 1H J: 7,60 Hz)	132,0
4	7,34 (m, 1H)	129,2
5	7,49 (t, 1H J: 7,60 Hz)	133,6
6	7,83 (d, 1H J: 7,60 Hz)	126,0
7	-	150,6
8	7,08 (m, 1H)	126,2
9	-	145,0
10	7,11 (m, 1H)	121,5
11	7,31 (m, 1H)	125,6
12	7,08 (m, 1H)	118,8
13	-	165,0
14	2,64 (t, 2H)	36,3
15	1,61 (m, 2H)	31,3
16 a 25	1,24 (m, 20H)	29,7
26	1,24 (m, 2H)	31,9
27	1,24 (m, 2H)	22,7
28	0,87 (t, 3H)	14,1

Parte Experimental

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. MATERIAIS E MÉTODOS

Os espectros de RMN¹H foram obtidos em 300 MHz e ¹³C em 75 MHz em espectrômetro Bruker ADVANCE DPX-300 do Departamento de Química da UFMS. As amostras foram dissolvidas em CDCl₃ e os deslocamentos químicos foram registrados em valores de δ (ppm) e as constantes de acoplamento foram expressas em Hertz (Hz), e os sinais foram caracterizados como: s (singleto), d (dubleto), dd (duplo dubleto), t (triplete), m (multiplete) e q (quarteto).

Os espectros de massas foram registrados por injeção direta no espectrômetro de massas acoplado ao cromatógrafo gasoso modelo QP500 da Shimatzu.

As análises cromatográficas em camada delgada (CCD) foram feitas em cromatofolhas em alumínio e sílica gel 60 F₂₅₄, de tamanhos variados. Para a visualização dos componentes, foram utilizadas as lâmpadas ultravioletas (254 e 366 nm), mergulho em solução de vanilina e aquecimento a 100°C ou no vapor de iodo (I₂).

As colunas cromatográficas foram preparadas com sílica gel 60 (0,040 – 0,063mm) da Merck. Os eluentes utilizados foram misturas de hexano e acetato de etila, em proporções variadas, dependentes das polaridades relativas das substancias a serem separadas.

Os solventes foram evaporados a pressão reduzida em rota evaporador Fisaton 802D. Os solventes tratados e recuperados foram destilados no próprio laboratório e outros foram adquiridos das marcas Merck, Synth e Chemco.

Todas as amostras e reagentes foram pesados na balança BG-100 Gehaka com precisão 0,0001.

Os pontos de fusão dos produtos sólidos foram determinados em aparelho Uniscience do Brasil, modelo 498.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro com FT marca MB100 Boomed, em pastilhas de KBr e em filme de CHCl_3 (4000 a 800 cm^{-1}).

O cromatógrafo líquido utilizado foi o analítico sistema binário, Shimadzu LC-6AD, com detector de arranjo de diodos, para UV/VIS. Foi usada a coluna analítica Phenomenex Luna C18 (250 mm x 4,60 mm, 5 μm) e preparativa (250 mm x 21,20 mm, 10 μm).

Os solventes orgânicos utilizados para obtenção de extratos e fracionamentos foram das marcas Merck (P.A.), Quimex (P.A) e J. T. Baker (grau CLAE).

A água purificada (grau CLAE) foi obtida usando um sistema de purificação Milli-Q Plus (Millipore).

O *clean-up* das amostras para injeção em CLAE foi realizado em cartucho preenchido com sílica de fase reversa (C18), seguido de filtração em membrana de teflon (0,20 ou 0,45 μm) e as soluções das amostras foram acondicionadas em *vials* de 2,0 ml.

4.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.2.1. ISOLAMENTO DOS LIPÍDIOS FENÓLICOS DO LCC

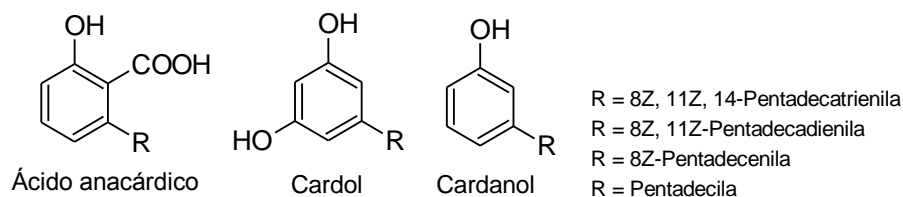


Figura 49 – Lipídios fenólicos do LCC.

O LCC técnico (100 g) foi solubilizado em metanol (320 mL), e após a adição de hidróxido de amônio 25% (200 mL) a mistura resultante foi agitada por 15 minutos. Esta solução foi extraída com hexano (4 x 200 mL). A fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico 5% (100 mL) seguida de água destilada (100 mL). Após a adição de carvão ativo (10 g) à fase orgânica e forte agitação por 10 minutos, filtrou-se a mistura em celite (15 g). O filtrado foi secado com sulfato de magnésio anidro, concentrado e purificado por cromatografia em coluna empacotada por sílica, eluente AcOEt/hexano (8:2), para obter os cardanóis (óleo amarelo claro a t.a.). A solução metanólica de amônia foi extraída com AcOEt/hexano (4:1)(2 x 200 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl 5% (100 mL) e água destilada (100 mL), seca em sulfato de magnésio anidro, concentrado e purificado por cromatografia em coluna empacotada por sílica, eluente AcOEt/hexano (7:3), para obter os cardóis (óleo amarelo claro a t.a.).

200 g de castanha de caju (*Anacardium occidentale*), cortadas em pequenos fragmentos, foram exaustivamente extraídas com etanol durante 6 h em um sistema Söhxlet. Após evaporação do solvente foi obtido um líquido escuro e cáustico (LCC natural). 52,5 g de LCC natural foi dissolvido em solução metanólica a 95 % (315 mL), em seguida hidróxido de cálcio (26,25 g) foi adicionado em porções sob agitação. Após a completa adição de hidróxido de cálcio, a temperatura da mistura reacional foi aumentada até 50 °C e agitada por 3 horas. A solução sobrenadante foi monitorada por CCD para garantir a ausência do ácido anacárdico. Após o término

da reação, o precipitado do anacardato de cálcio foi filtrado e completamente lavado com metanol (200 mL). A massa foi seca sob vácuo a 45-60 °C por 2 horas. O filtrado foi preservado para subsequente isolamento do cardol e cardanol.

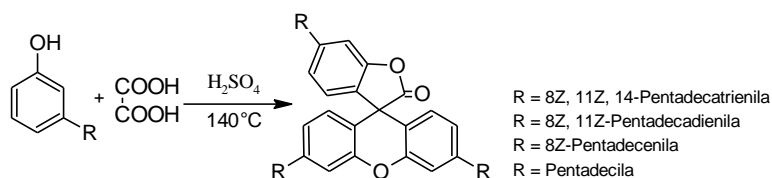
O anacardato de cálcio (57,75 g) foi suspenso em água destilada (242,7 mL) e HCl 11 M (31,5 mL) foram adicionados. O sistema foi agitado por 1 hora. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 150 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água destilada (2 x 100 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida, para obter a mistura de ácidos anacárdicos (monoeno, dieno, e trieno) (35,50 g, Rend. 70 %).

A solução metanólica, contendo o cardol e cardanol, obtida após a filtração do anacardato de cálcio foi concentrada a 200 mL sob pressão reduzida. Hidróxido de amônio a 25 % (200 mL) foi adicionado e agitado por 15 minutos. A solução foi então extraída com uma mistura hexano/acetato de etila (98:2) (3 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de NaOH a 2,5 % (200 mL) seguida por solução de HCl à 5% (100 mL) e água destilada (100 mL). A camada orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrado para obter cardanol puro (1,76g, 8,4%).

A solução metanólica amoniacal foi extraída com uma mistura acetato de etila/hexano (80:20) (3x100 mL). A camada orgânica foi lavada com HCl a 5 % (100 mL) seguido por água destilada (100 mL), e seco sob sulfato de sódio anidro, e concentrada para obter cardol puro (10,65 g, 20 %). Para a extração usando o LCC técnico usa-se o mesmo procedimento da separação do cardol e cardanol do LCC natural.

4.2.2. REAÇÕES VISANDO À SÍNTESE DE ESPIROLACTONAS

4.2.2.1. Espirolactonas a partir da mistura de cardanóis.



Esquema 16 - Tentativa de obtenção de espirolactonas.

A reação de condensação foi realizada pelo tratamento da mistura reagente, contendo cardanol (300 mg, 1,01 mmol) e ácido oxálico hidratado (127,33 mg, 1,01 mmol), com a adição de ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml). A mistura reacional foi gradativamente aquecida até 140-145 °C e mantida por 4 horas. Depois de resfriada, a mistura foi despejada em água e extraída com acetato de etila (3 x 20 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com água, secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada no rota evaporador. Em seguida a amostra foi submetida à purificação por cromatografia em coluna empacotada por sílica, eluente AcOEt/hexano (8:2). O produto foi submetido à análise através das técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C , e os resultados nos levaram a elucidar o produto **13** (Figura 51). Rendimento de 5%.

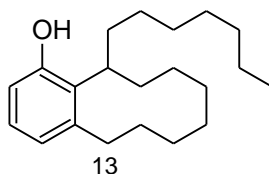


Figura 50 – Produto 13 obtido na síntese.

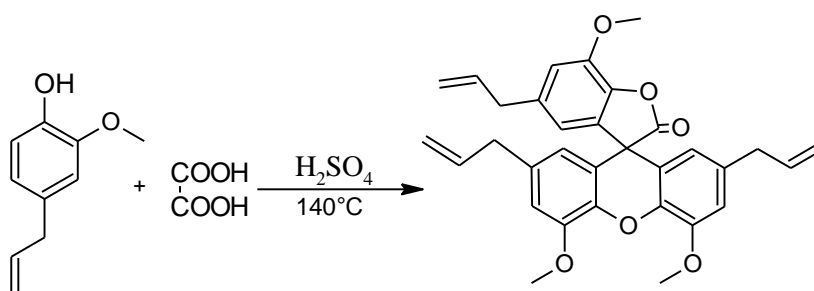
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0,87 (t, 3H); 1,24 (m, 20H); 1,65 (m, 4H); 2,65 (m, 3H); 6,57 (d, 1H, $J = 7,26$ Hz); 6,65 (d, 1H, $J = 7,26$ Hz); 6,96 (t, 1H, $J = 7,26$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,1 (CH_3); 17,9 (CH_2); 22,7 (CH_2); 25,7 (CH_2); 27,5 (CH_2); 28,0 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,6 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,8 (CH_2); 31,2 (CH_2); 31,9 (C); 34,0 (CH_2); 112,2 (CH); 121,6 (C); 126,0 (C); 128,6 (C); 138,3 (C); 154,0 (C).

IV (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3402; 3062; 2923; 2854; 1581; 1461; 1157; 1072; 775.

EIMS m/z (%): 302 (7) $[\text{M}]^{+}$, 161 (10), 147 (100).

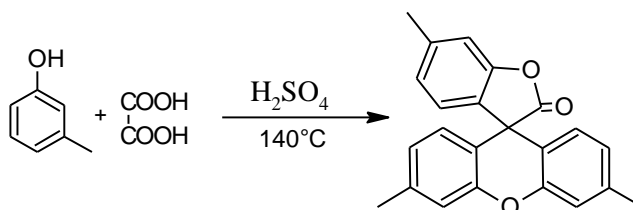
4.2.2.2. Espirolactona a partir do eugenol



Esquema 17 – Tentativa de síntese da espirolactona a partir do eugenol.

Em um balão de 50 ml foi adicionado, junto ao solvente xileno (5 mL), o eugenol (821 mg, 5 mmol), ácido oxálico (450 mg, 5 mmol) e adição cautelosa de ácido sulfúrico concentrado (411 mg, 5 mmol). A mistura reagente foi gradativamente aquecida até 140-145 °C e mantida por 5 horas. Depois de resfriada, a mistura foi despejada em água e extraída com acetato de etila (3 x 30mL). A fase orgânica foi separada, lavada com água, secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada no rota evaporador. Obteve-se 545 mg de mistura que em seguida foi submetida à cromatografia em coluna empacotada por sílica, eluente AcOEt/hexano (8:2), obtendo as frações de 1 a 134. As frações foram submetidas a análises por CLAE e técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C , no entanto não foi obtido separação.

4.2.2.3. Síntese da espirolactona 3',6,6'-trimetilspiro[1-benzofuran-3,9'-xanten]-2-ona a partir do m-cresol.

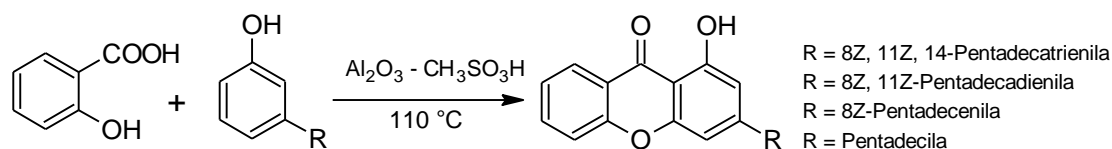


Esquema 18 - Síntese de espirolactona a partir do m-cresol.

Realizada a reação seguindo os procedimentos da literatura (**Esquema 7**), foi obtido, a espirolactona com um rendimento de apenas 8%. A espirolactona foi caracterizada por análises espectroscópicas de RMN de ^1H (**Espectro 62**) e RMN de ^{13}C (**Espectro 63**) em anexo, que estão de acordo com a literatura. Juntamente com a espirolactona foi obtida uma mistura de m-cresóis, para e orto sulfonados (**Espectros 64 e 65** em anexo), com um rendimento de 10%.

4.2.3. REAÇÕES VISANDO À SÍNTESE DE XANTONAS E TIOXANTONAS

4.2.3.1. Síntese de xantonas alquiladas a partir da mistura de cardanóis.



Esquema 19 - Tentativa de síntese de xantonas alquiladas.

Em uma mistura de $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (98%, 1 ml) e Al_2O_3 (tipo ácido, 300 mg) foi adicionado ácido salicílico (128 mg, 1,00 mmol) e os cardanóis (**9 a 12**) (300 mg, 1,01 mmol). A mistura reagente foi agitada e aquecida a 110 °C por 35 min. O progresso da reação foi monitorado por CCD. Ao final da reação a mistura foi despejada em água e extraída com EtOAc (2 x 50 ml). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (50 ml). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro e evaporado o solvente no rota evaporador. Em seguida a mistura foi submetida à purificação por cromatografia em coluna empacotada por sílica, eluente AcOEt/hexano (9:1). Os produtos foram submetidos à análise através das técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C , e os resultados nos levaram a elucidar os produtos **13**, **14** e **15** (**Figura 52**). Rendimentos de 6%, 8% e 5% respectivamente.

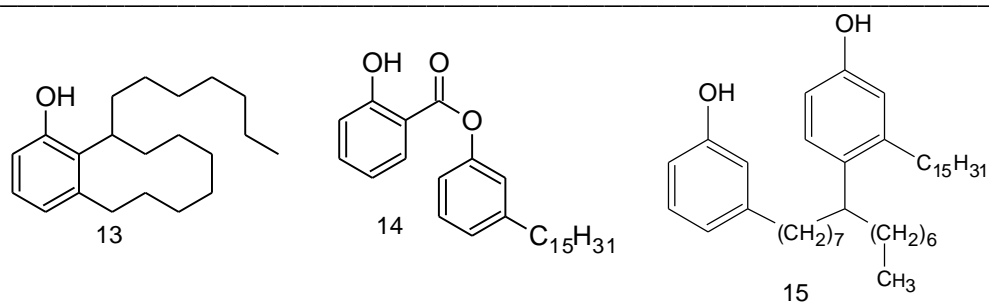


Figura 51 – Produtos 13, 14 e 15 obtidos na síntese.

Produto **14**, óleo amarelo claro;

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0,87 (t, 3H); 1,24 (m, 22H); 1,59 (m, 4H); 2,64 (t, 2H); 7,01 (m, 4H); 7,11 (d, 1H, *J* = 8,07 Hz); 7,34 (t, 1H, *J* = 8,07 Hz); 7,53 (t, 1H, *J* = 7,22 Hz); 8,06 (d, 1H, *J* = 7,22 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14,1 (CH₃); 22,7 (CH₂); 29,3 (CH₂); 29,4 (CH₂); 29,5 (CH₂); 29,7 (3CH₂); 29,7 (4CH) 31,2 (CH₂); 31,9 (CH₂); 35,8 (CH₂); 112,0 (C); 117,8 (CH); 118,7 (CH); 119,4 (CH); 121,4 (CH); 126,5 (CH); 129,3 (CH); 130,4 (CH); 136,4 (CH); 145,1 (C); 150,1 (C); 162,2 (C); 169,0 (C).

IV (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3224, 3058; 2923; 2850; 1693; 1612, 1581; 1461; 1299; 1157; 756.

EIMS m/z (%): 424 (4) [M]⁺, 121 (100).

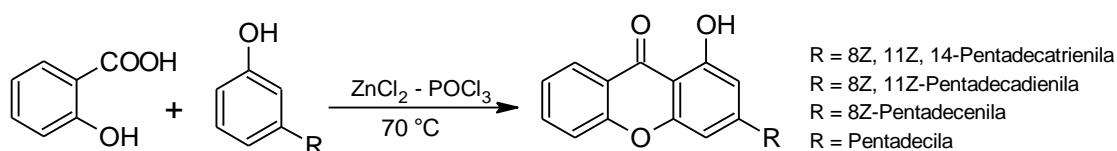
Produto **15**, Sólido óleo marrom claro;

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0,88 (t, 6H); 1,24 (m, 44H); 1,63 (m, 4H); 2,01 (m, 2H); 2,54 (t, 2H); 2,70 (M, 3H); 6,53 (s, 1H); 6,63 (m, 3H); 6,75 (d, 1H, *J* = 7,45 Hz); 7,03 (d, 1H, *J* = 8,19 Hz); 7,13 (t, 1H, *J* = 7,45 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14,1 (2CH₃); 19,8 (CH₂); 22,7 (2CH₂); 27,4 (CH₂); 27,6 (2CH₂); 29,4 (4CH₂); 29,7 (12CH₂); 31,3 (CH₂); 31,9 (2CH₂); 35,8 (CH₂); 36,8 (CH); 37,1 (CH₂); 112,5 (CH); 112,8 (CH); 115,0 (CH); 120,9 (CH); 129,3 (CH); 129,6 (CH); 134,0 (C); 138,5 (C); 144,9 (C); 153,0 (C); 155,5 (C).

IV (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3058; 2919; 2850; 1724; 1612; 1585; 1461; 1249; 1145; 1033; 744.

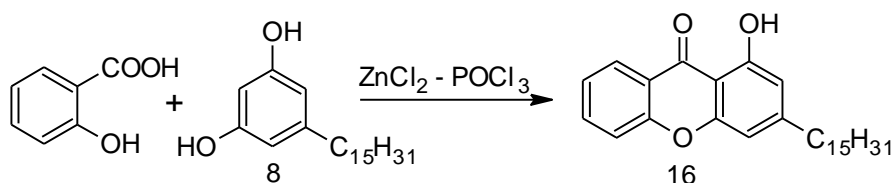
4.2.3.2. Síntese de xantonas alquiladas a partir da mistura de cardanóis.



Esquema 13 - Tentativa de síntese de xantonas alquiladas.

Foram adicionados ao balão de 50 ml o ácido salicílico (276,25 mg; 2 mmol), os cardanóis (594,00 mg; 2 mmol), cloreto de zinco fundido (828,83 mg; 22 mmol) e oxiclreto de fósforo (1,93 ml; 74 mmol). Em seguida foram submetidos à temperatura de 70°C por 2 horas. A mistura reagente foi resfriada e colocada em água fria. Logo após o produto foi extraído com EtOAc (3x20ml), lavado exaustivamente com solução de bicarbonato de sódio e secada com sulfato de magnésio anidro. Em seguida a amostra foi submetida à cromatografia em coluna empacotada por sílica, eluente AcOEt/hexano (9:1), levando a obtenção do éster **14** (**Figura 52**) com rendimento de 5%, o qual foi elucidado através das técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C .

4.2.3.3 Síntese da xantona alquilada **16** a partir da reação do ácido salicílico e o cardol (**8**).



Esquema 20 – Síntese da 1-hidróxi-3-pentadecil-9H-xanten-9-ona (16).

Em um balão de 50 mL adiciona-se 0,75 g (5,50 mmol) de cloreto de zinco anidro e 0,5 mL (5,70 mmol) de oxiclreto de fósforo. Aquece-se a 60°C por 30 min., adiciona-se 109,51 mg (0,79 mmol) de ácido salicílico, continuar o aquecimento por mais 30 min. até então adiciona-se 160 mg (0,50 mmol) de cardol (**8**). A reação é

aquecida por mais 2 horas, sendo acompanhada por CCD (eluente hexano/AcOEt 9,75:0,25, revelador: luz UV 254 nm). Ao final da reação a mistura reagente foi colocada em banho de gelo, adicionando-se água destilada a baixa temperatura e extraí-se os produtos com AcOEt (3x20 mL) em funil de separação, lava-se a fase orgânica com solução de bicarbonato de sódio e água destilada, seca-se com sulfato de magnésio anidro e evapora o solvente em rota evaporador. A purificação da xantona foi realizada mediante cromatografia em coluna empacotada por sílica, eluente hex/AcOEt 9,75:0,25, e elucidada através das técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas por impacto de elétrons (EI). Sólido amarelo claro; rendimento 65%; ponto de fusão: 92-94°C;

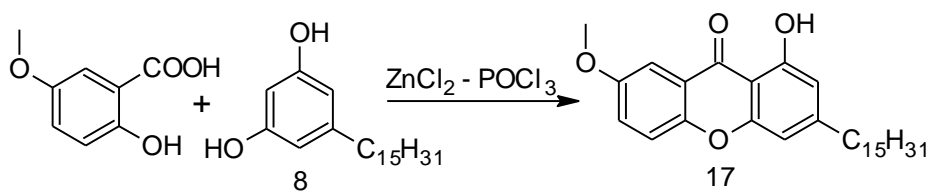
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0,86 (t, 3H); 1,24 (m, 24H); 1,65 (m, 2H); 2,65 (t, 2H); 6,64 (s, 1H); 6,76 (s, 1H); 7,37 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz); 6,44 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,72 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz); 8,25 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 12,55 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,1 (CH_3); 22,7 (CH_2); 29,2 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,5 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,7 (CH_2); 30,6 (CH_2); 31,9 (CH_2); 31,9 (CH_2); 36,8 (CH_2); 106,8 (CH); 107,2 (C); 110,6 (CH); 117,8 (CH); 120,7 (C); 123,9 (CH); 125,9 (CH); 135,3 (CH); 154,0 (C); 156,2 (C); 156,2 (C); 161,6 (C); 181,8 (C).

IV (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3062; 2916; 2850; 1650; 1604; 1558; 1469; 1288; 1207; 1072; 775; 756.

EIMS m/z (%): 422 (22) $[\text{M}]^+$, 260 (46), 239 (30), 226 (100).

4.2.3.4. Síntese da xantona alquilada 17 a partir da reação do ácido 5-metóxi salicílico e o cardol (8).



Esquema 16 – Síntese da 1-hidróxi-7-metóxi-3-pentadecil-9H-xanten-9-ona (17).

Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,75 g (5,50 mmol) de cloreto de zinco anidro e 0,5 mL (5,70 mmol) de oxicloreto de fósforo. Aqueceu-se a 60°C por 30 min., adicionou-se 85,0 mg (0,50 mmol) de ácido 5-metóxi salicílico, continuando o aquecimento por mais 30 min. até então adicionou-se 160 mg (0,50 mmol) de cardol (8). A reação foi aquecida por mais 2 horas, sendo acompanhada por CCD (eluente hexano/AcOEt 9:1, revelador: luz UV 254 nm). Ao final da reação a mistura reagente foi colocada em banho de gelo, adicionando-se água destilada a baixa temperatura e extraí-se os produtos com AcOEt (3x20 mL) em funil de separação, lavou-se a fase orgânica com solução de bicarbonato de sódio e água destilada, seca-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente em rota evaporador. A purificação da xantona foi realizada mediante cromatografia em coluna empacotada por sílica, eluente hex/AcOEt 9:1, e elucidada através das técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas por impacto de elétrons (EI). Sólido amarelo claro; rendimento 65%; ponto de fusão: 100-102°C;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0,86 (t, 3H); 1,24 (m, 24H); 1,65 (m, 2H); 2,65 (t, 2H); 3,90 (s, 3H); 6,62 (s, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,32 (dd, 1H, J : 7,10 e 1,85 Hz); 7,39 (dl, 1H, J = 7,10 Hz); 7,61 (d, 1H, J = 1,85 Hz); 12,57 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,1 (CH_3); 22,7 (CH_2); 29,2 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,5 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,7 (CH_2); 30,6 (CH_2); 32,0 (CH_2); 32,0 (CH_2); 36,8 (CH_2); 56,9 (CH_3); 105,1 (CH); 106,7 (CH); 106,9 (C); 110,3 (CH); 119,2 (CH); 120,9 (C); 125,4 (CH); 151,0 (C); 153,7 (C); 156,0 (C); 156,3 (C); 161,5 (C); 181,6 (C).

IV (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3078; 2919; 2846; 1650; 1604; 1458; 1276; 1203; 1033; 833; 779.

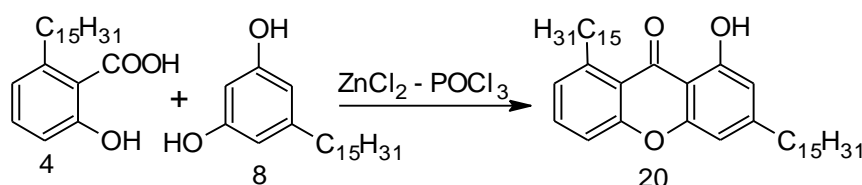
EIMS m/z (%): 452 (28) $[\text{M}]^+$, 269 (31), 256 (100).

115,8 (CH); 118,4 (C); 126,4 (CH); 134,0 (CH); 146,8 (C); 157,1 (C); 157,6 (C); 162,7 (C); 164,0 (C); 182,9 (C).

IV (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3336; 2916; 2846; 1650; 1608; 1519; 1481; 1434; 1280; 1157; 829; 783.

EIMS m/z (%): 438 (36) [M]⁺, 255 (100), 242 (59).

4.2.3.6. Síntese da xantona di-alkilada 20 a partir da reação do ácido anacárdico (4) e cardol (8).



Esquema 22 – Síntese da 1-hidróxi-3,8-dipentadecil-9H-xanten-9-ona (20).

Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,75 g (5,50 mmol) de cloreto de zinco anidro e 0,5 mL (5,70 mmol) de oxiclreto de fósforo. Aqueceu-se a 60°C por 30 min., adicionou-se 174,26 mg (0,50 mmol) do ácido anacárdico 4, continuando o aquecimento por mais 30 min. e então adicionou-se 160,0 mg (0,50 mmol) do cardol 8. A reação foi aquecida por mais 2 horas, sendo acompanhada por CCD (eluente hexano/AcOEt 9,8:0,2, revelador: luz UV 254 nm). Ao final da reação a mistura reagente foi colocada em banho de gelo, adicionando-se água destilada a baixa temperatura e extraiu-se os produtos com AcOEt (3x20 mL) em funil de separação, lavou-se a fase orgânica com solução de bicarbonato de sódio e água destilada, secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou o solvente em rota evaporador. A purificação da xantona foi realizada mediante cromatografia em coluna empacotada por sílica, eluente hex/AcOEt 9,8:0,2, e elucidada através das técnicas espectroscópicas de RMN de ¹H e ¹³C e espectrometria de massas por impacto de elétrons (EI). Sólido amarelo claro; rendimento 75%; ponto de fusão: 82-83°C;

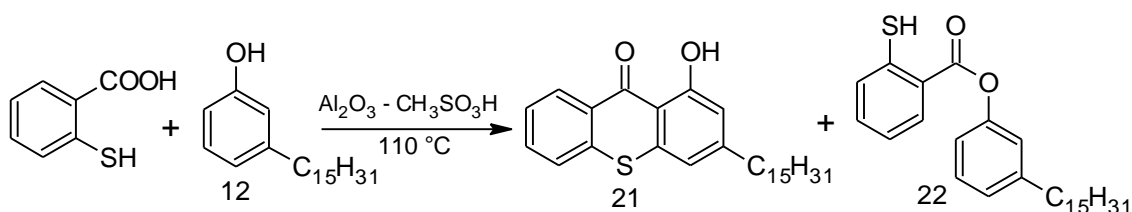
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0,87 (t, 6H); 1,24 (m, 48H); 1,63 (m, 4H); 2,64 (t, 2H); 3,29 (t, 2H); 6,59 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,09 (d, 1H, $J = 7,31$ Hz); 7,27 (d, 1H, $J = 7,31$ Hz); 7,55 (t, 1H, $J = 7,31$ Hz); 13,02 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,1 (2 CH_3); 22,7 (2 CH_2); 29,2 (2 CH_2); 29,4 (2 CH_2); 29,5 (2 CH_2); 29,7 (2 CH_2); 29,7 (2 CH_2); 29,7 (2 CH_2); 29,7 (2 CH_2); 29,7 (2 CH_2); 29,8 (2 CH_2); 30,6 (2 CH_2); 31,5 (2 CH_2); 31,9 (2 CH_2); 35,5 (CH_2); 36,7 (CH_2); 106,1 (CH); 107,8 (C); 110,4 (CH); 115,9 (CH); 118,5 (C); 126,2 (CH); 134,2 (CH); 146,8 (C); 153,2 (C); 155,2 (C); 157,8 (C); 161,9 (C); 183,8 (C).

IV (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3439; 2916; 2846; 1650; 1604; 1562; 1447; 1377; 1284; 1203; 825; 783.

EIMS m/z (%): 632 (100) $[\text{M}]^{++}$, 449 (95), 436,20(44), 253 (39), 240 (39).

4.2.3.7. Síntese da tioxantona alquilada 21 a partir da reação do ácido tiosalicílico e o cardanol (12).



Esquema 23 – Síntese da 1-hidróxi-3-pentadecil-9H-tioxanten-9-ona (21).

Em uma mistura de $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (98%, 1 ml) e Al_2O_3 (tipo ácido, 300 mg) foi adicionado ácido tiosalicílico (154,19 mg, 1,00 mmol) e o cardanol (**12**) (305 mg, 1,01 mmol). A mistura reacional foi agitada e aquecida a 110 °C por 35 min. O progresso da reação foi monitorado por CCD (eluente hexano/AcOEt 8:2, revelador: luz UV 254 nm). Ao final da reação a mistura reagente foi despejada em água e extraída com AcOEt (2 x 50 ml). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (50 ml). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro e evaporado o solvente no rota evaporador. A purificação da amostra foi realizada mediante cromatografia em coluna empacotada por sílica, eluente hex/AcOEt (8:2). Ao final foi obtida a tioxantona **21** com rendimento de 70% e o tioéster **22** (**Figura 53**) com rendimento de 5%. Os produtos foram elucidados através das técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas por impacto de elétrons (EI). Sólido amarelo fluorescente; ponto de fusão: 90-92°C;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0,87 (t, 3H); 1,24 (m, 26H); 1,64 (m, 2H); 2,62 (t, 2H); 6,74 (s, 1H); 6,86 (s, 1H); 7,46 (t, 1H, $J= 7,89$ Hz); 7,52 (d, 1H, $J= 7,89$ Hz); 7,61 (t, 1H, $J= 7,89$ Hz); 8,56 (d, 1H, $J= 7,89$ Hz); 14,02 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,1 (CH_3); 22,7 (CH_2); 29,3 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,5 (CH_2); 29,5 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,7 (CH_2); 29,7 (CH_2); 30,5 (CH_2); 31,9 (CH_2); 36,3 (CH_2); 112,9 (C); 114,3 (CH); 115,5 (CH); 125,6 (CH); 126,2 (CH); 128,3 (C); 129,3 (CH); 132,7 (CH); 137,7 (C); 138,3 (C); 151,7 (C); 165,0 (C); 185,1 (C).

IV (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3425; 2916; 2846; 1616; 1573; 1473; 1411; 1361; 1269; 1184; 837; 717.

EIMS m/z (%): 438 (30) $[\text{M}]^{+}$, (M+2) 440 (3), 276 (26), 254 (26), 242 (100).

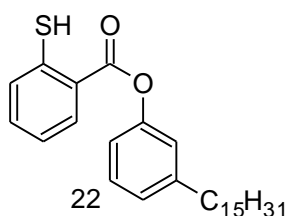


Figura 52 – Produto 22 obtido na síntese

Óleo amarelo claro;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0,87 (t, 3H); 1,24 (m, 22H); 1,65 (m, 4H); 2,64 (t, 2H); 6,64 (s, 1H); 7,08 (m, 3H); 7,32 (m, 2H); 7,49 (t, 1H, $J= 7,60$ Hz); 7,83 (d, 1H, $J= 7,60$ Hz); 8,30 (d, 1H, $J= 7,60$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,1 (CH_3); 22,7 (CH_2); 29,4 (2 CH_2); 29,5 (2 CH_2); 29,6 (2 CH_2); 29,7 (4 CH_2); 31,3 (CH_2); 31,9 (CH_2); 35,8 (CH_2); 118,8 (CH); 121,5 (CH); 125,6 (CH); 126,1 (CH); 126,2 (CH); 126,8 (C); 129,2 (CH); 132,0 (CH); 133,6 (CH); 141,4 (C); 144,9 (C); 150,6 (C); 165,0 (C).

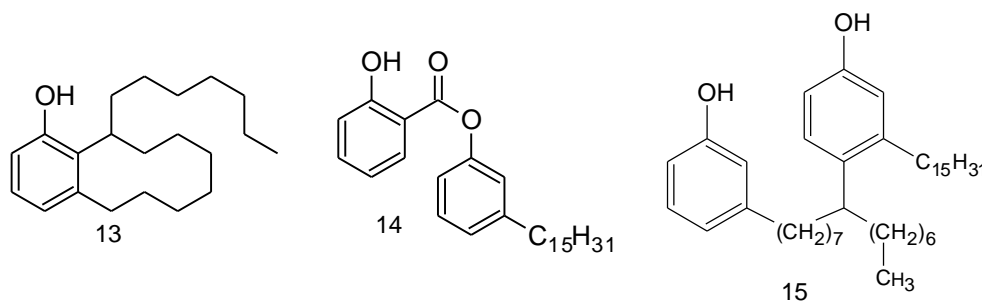
IV (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3058; 2919; 2850; 1724; 1612; 1585; 1461; 1249; 1145; 1033; 744.

EIMS m/z (%): 439 (32) $[\text{M}]^{+}$, (M+2) 441 (6), 304 (60), 137 (100), 108 (92), 107 (37).

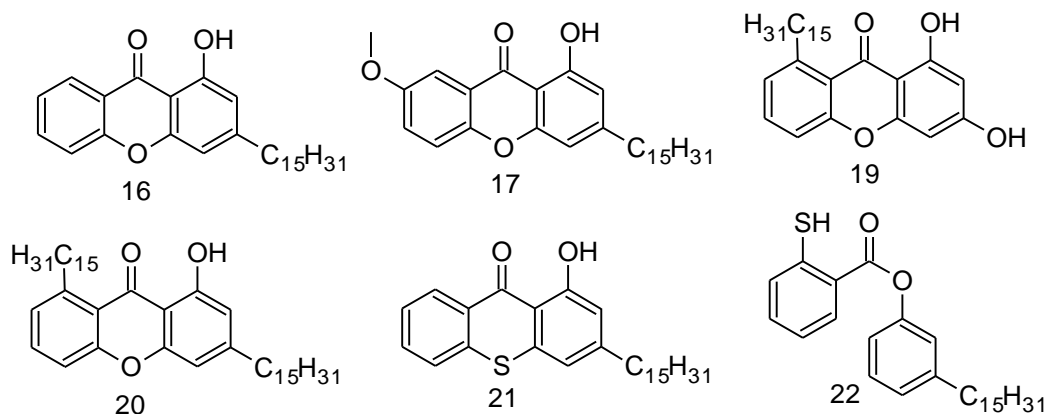
Conclusão

5. CONCLUSÃO

- Não obtivemos sucesso ao utilizar a mistura dos cardanóis (**9 a 12**) como materiais de partida para a síntese de espirolactonas através da metodologia de Kimura e Okabayashi (1987). Entretanto, foi purificado o cardanol ciclizado **13** em meio à grande quantidade de material polimérico, certamente devido à polimerização das duplas ligações da cadeia alquílica em presença da catálise ácida. O procedimento de síntese de espirolactonas se mostrou ineficiente também em reações usando o como material de partida o eugenol, o cardanol de cadeia alquílica hidrogenada e até mesmo m-cresol descrito na literatura original.
- Na síntese de xantonas utilizando a mistura de cardanóis, obteve-se novamente o composto **13**, seguido do éster **14** e o composto **15** usando a metodologia de Sharghi e Beni (2004) e usando a metodologia de Grover e colaboradores (1955) obtivemos o éster **14**. Deste modo os dois métodos são ineficientes para síntese de xantonas a partir de fenóis (cardanóis), e ainda, induzem reações intra e intermoleculares nas duplas ligações da cadeia alquílica dos cardanóis, como na síntese dos produtos **13** e **15**, respectivamente.



- A síntese de xantonas e tioxantonas foi conduzida apenas com os lipídios fenólicos de cadeia alquílica saturada, provenientes da hidrogenação, devido à interferentes gerados pelas reações das duplas ligações da cadeia alquílica dos cardanóis. Desta maneira, foi possível sintetizar quatro xantonas alquiladas inéditas (**16**, **17**, **19** e **20**) com rendimentos que variam de 65 a 75%, uma tioxantona alquilada inédita (**21**) com rendimento de 70% e o tioéster **22**. Produtos provenientes do ácido anacárdico **4**, cardol **8** e cardanol **12** e em especial a xantona di-alquilada **20** oriunda da reação entre o ácido anacárdico **4** e o cardol **8**.



- O emprego dos lipídios fenólicos de cadeia alquila longa isolados do LCC, fortalece o desenvolvimento tecnológico sustentável, valorizando os recursos naturais que a cada dia surgem como novos produtos no âmbito industrial, farmacêutico, alimentício, dentre outros, com altos valores agregados.

Referências Bibliográficas

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Saklani, A.; Kutty, S. K. Plant-derived compounds in clinical trials. *Drug. Discov. Today*. **2008**, *13*, 161.
- [2] Harvey, A. L. Natural products in drug discovery. *Drug. Discov. Today*. **2008**, *13*, 894.
- [3] Dholwani, K. K.; Saluja, A. K.; Gupta, A. R.; Shah, D. R. A review on plant- derived natural products and their analogs with anti-tumor activity. *Indian J. Pharmacol.* **2008**, *40*, 49.
- [4] Nicolaou, K. C.; Chen, J. S.; Dalby, S. M. From nature to the laboratory and into the clinic. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2290.
- [5] Cragg, G. M.; Newman D. J.; Snader K. M. Natural products in drug discovery and development. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52.
- [6] Newman, D. J.; Gragg, G. M.; Snader, K. M. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 1022.
- [7] Gullo, V. P.; Mcalpine J.; Lam, K. S.; Baker, D.; Petersen, F. Drug discovery from natural products. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *33*, 523.
- [8] Feher, M. e Schimidt J. M. Property distributions: differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2003**, *43*, 218.
- [9] Chapman, T. Drug discovery: the leading edge. *Nature*, **2004**, *430*, 109.
- [10] Viegas Jr, C.; Bolzani, V.; Barreiro, E. J. Os Produtos Naturais e a Química Medicinal Moderna. *Quím. Nova*, **2006**, *29*, 326.
- [11] Roberts, J. C. Naturally occurring xanthones. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 591.
- [12] Hepworth, J. D., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. ed. A. R. Katritzky and C. W. Rees, Pergamon: Oxford, **1984**, 3.
- [13] Sultanbawa, M. U. S. Xanthonoids of tropical plants. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1465.
- [14] Vieira, L. M. M. e Kijjoa, A. Naturally-occurring xanthones: recent developments. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2413.

- [15] Sousa, M. E. e Pinto, M. M. Synthesis of xanthenes: an overview. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2447.
- [16] El-Seedi, H. R.; El-Barbary, M. A.; El-Ghorab, D. M. H.; Bohlin, L.; Borg-Karlson, A. K.; Göransson, U.; Verpoorte, R. Recent insights into the biosynthesis and biological activities of natural xanthenes. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 854.
- [17] Peres, V.; Nagem, T. J.; Oliveira, F. F. Tetraoxygenated naturally occurring xanthenes. *Phytochemistry*, **2000**, *55*, 683.
- [18] Gales, L.; Damas, A. M. Xanthenes-A structural perspective. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2499.
- [19] Crockett, S. L.; Poller, B.; Tabanca, N.; Pferschy-Wenzig, E. M.; Kunert, O.; Wedge, D. E.; Bucar, F. Bioactive xanthenes from the roots of *Hypericum perforatum* (common St John'swort). *J. Sci. Food Agric.* **2011**, *91*, 428.
- [20] Disponível em <http://docentes.esalq.usp.br/lazaropp/FisioVegGradBio/MetSec.pdf>. Acesso em maio de 2011.
- [21] Rai, M.; Carpinella, C. Naturally occurring bioactive compounds. Elsevier, **2006**, 251.
- [22] Pinto, M. M. M.; Sousa, M. E.; Nascimento, M. S. J. Xanthone derivatives: New insights in biological activities. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2517.
- [23] Feng, F.; Liu, W.-Y.; Chen, Y.-S.; Guo, Q.-L.; You, Q.-D. Five novel prenylated xanthenes from *Resina Garcinia*. *J. Asian. Nat. Prod. Res.* **2007**, *9*, 735.
- [24] Reutrakul, V.; Anantachoke, N.; Pohmakotr, M.; Jaipetch, T.; Sophasan, S.; Yoosook, C.; Kasisit, J.; Napaswat, C.; Santisuk, T.; Tuchinda, P. Cytotoxic and Anti-HIV Caged Xanthenes, from the Resin and Fruits of *Garcinia hanburyi*. *Planta Med.* **2007**, *73*, 33.
- [25] Shadid, K. A.; Shaari, K.; Abas, F.; Israf, D. A.; Hamzah, A. S.; Syakroni, N.; Saha, K.; Lajis, N. H. Cytotoxic caged-polyprenylated xanthonoids and a xanthone from *Garcinia cantleyana*. *Phytochemistry*, **2007**, *68*, 2537.
- [26] Da Cruz, J. W.; Moraes, L. R.; Santos, M. H.; Silva G. A.; Brigagão, M. R. P. L.; Ellena, J.; Doriguetto, A. C. Crystalline structure of mangiferin, a C-glycosyl-substituted 9H-xanthen-9-one isolated from the stem bark of *Mangifera indica*. *Helv. Chim. Acta*, **2008**, *91*, 144.

- [27] Masullo, M.; Bassarello, C.; Suzuki, H.; Pizza, C.; Piacente, S. Polyisoprenylated Benzophenones and an Unusual Polyisoprenylated Tetracyclic Xanthone from the Fruits of *Garcinia Cambogia*. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 5205.
- [28] Wang, L. L.; Li, Z. L.; Xu, Y. P.; Liu, X. Q.; Pei, Y. H.; Jing, Y. K.; Hua, H. M. A new cytotoxic caged polyprenylated xanthone from the resin of *Garcinia hanburyi*. *Chinese Chem. Lett.* **2008**, *19*, 1221.
- [29] Xu, G.; Feng, C.; Zhou, Y.; Han, Q. B.; Qiao, C. F.; Huang, S. X.; Chang, D. C.; Zhao, Q. S.; Luo, K. Q.; Xu, H. X. Bioassay and Ultraperformance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry Guided Isolation of Apoptosis-Inducing Benzophenones and Xanthone from the Pericarp of *Garcinia Yunnanensis* Hu. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 11144.
- [30] Pouli, N.; Marakos, P. Fused Xanthone Derivatives as Antiproliferative Agents. *Anti-Cancer Agents in Med. Chem.* **2009**, *9*, 77.
- [31] Tao, S. J.; Guan, S. H.; Wang, W.; Lu, Z. Q.; Chen, G. T.; Sha, N.; Yue, Q. X.; Liu, X.; Guo, D. A. Cytotoxic Polyprenylated Xanthenes from the Resin of *Garcinia hanburyi*. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 117.
- [32] Pinto, M. M. M. e Castanheiro, R.; Natural Prenylated Xanthenes: Chemistry and Biological Activities. *Natural Products: Chemistry, Biochemistry and Pharmacology*. Ed. Brahmachari, G., Narosa Publishing House PVT. LTD., Nova Deli, Índia, **2009**, Cap.17.
- [33] Kumagai, K.; Hosotani, N.; Kikuchi, K.; Kimura, T.; Saji, I. Xanthofulvin, a novel semaphorin inhibitor produced by a strain of *Penicillium*. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 610.
- [34] Zhang, H. Z.; Kasibhatla, S.; Wang, Y.; Herich, J.; Guastella, J.; Tseng, b.; Drewe, J.; Xiong, S. Discovery, characterization and SAR of gambogic acid as a potent apoptosis inducer by a HTS assay. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 309.
- [35] Hahnvajanawong, C.; Boonyanugomol, W.; Nasomyon, T.; Loilome, W.; Namwat, N.; Anantachoke, N.; Tassaneeyakul, W.; Sripa, B.; Namwat, W.; Reutrakul, V. Apoptotic activity of caged xanthenes from *Garcinia hanburyi* in cholangiocarcinoma cell lines. *World J Gastroenterol.* **2010**, *16*, 2235.
- [36] Richardson, P. M. The taxonomic significance of C-glycosylxanthenes in flowering plants. *Biochem. Syst. Ecol.* **1983**, *11*, 371.
- [37] Han, Q. B. e Xu, H. X. Caged *Garcinia* xanthenes: development since 1937. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3775.

- [38] Pinheiro, L.; Nakamura, C. V.; Dias Filho, B. P.; Ferreira, A. G.; Young, M. C. M.; Cortez, A. G. Antibacterial xanthenes from *Kielmeyera variabilis* Mart. (Clusiaceae). *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, **2003**, *98*, 549.
- [39] Wilairat, R.; Manosroi, J.; Manosroi, A.; Kijjoa, A.; Nascimento, M. S. J.; Pinto, M.; Silva, A. M. S.; Eaton, G.; Herz, W.. Cytotoxicities of xanthenes and cinnamate esters from *Hypericum hookerianum*. *Planta Med.* **2005**, *71*, 680.
- [40] Pinto, M. M. M e Sousa, E. P. Natural and Synthetic Xanthonolignoids: Chemistry and Biological Activities. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 12.
- [41] Sousa, E. P.; Silva, A. M. S.; Pinto, M. M. M.; Pedro, M. M.; Cerqueira, F. A. M.; Nascimento, M. S. J. Isomeric Kielcorins and Dihydroxyxanthenes: Synthesis, Structure Elucidation and Inhibitory Activities of Growth of Human Cancer Cell Lines and on the Proliferation of Human Lymphocytes In Vitro. *Helv. Chun. Acta.* **2002**, *34*, 2862.
- [42] Sousa, M. E.; Afonso, M. M. C; Pinto, M. M. M. Quantitative Analysis of Kielcorins in Biomimetic Synthesis by Liquid Chromatography/UV Detection. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **2003**, *26*, 29.
- [43] Sousa, E. P.; Tiritan, M. E.; Oliveira R. V.; Afonso, C. M. M.; Oliveira, R. V.; Cass, Q. B.; Pinto, M. M. M. Enantiomeric Resolution of Kielcorin Derivatives by HPLC on Polysaccharide Stationary Phases Using Multimodal Elution. *Chirality*, **2004**, *16*, 279.
- [44] Pedro, M. M.; Cerqueira, F.; Sousa, M. E.; Nascimento, M. S. J.; Pinto, M. M. M. Xanthenes as Inhibitors of Growth of Human Cancer Cell Lines and Their Effects on the Proliferation of Human Lymphocytes In Vitro. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3725.
- [45] Saraiva, L.; Fresco, P.; Pinto, E.; Sousa, E.; Pinto, M.; Gonçalves, J. Synthesis and In Vivo Modulatory Activity of Protein Kinase C of Xanthone Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3219.
- [46] Saraiva, L.; Fresco, P.; Pinto, E.; Sousa, E.; Pinto, M.; Gonçalves, J. Inhibition of Protein Kinase C by Synthetic Xanthone Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1215.
- [47] Saraiva, L.; Fresco, P.; Pinto, E.; Sousa, E.; Pinto, M.; Gonçalves, J. Inhibition of α , β I, δ , η and ζ Protein Kinase C Isoforms by Xanthonolignoids. *Med. Chem.* **2003**, *18*, 357.
- [48] Nkengfack, A. E.; Mkounga, P.; Meyer, M.; Fomum, Z. T.; Bodo, B. Globulixanthenes C, D and E: three prenylated xanthenes with antimicrobial

properties from the root bark of *Symphonia globulifera*. *Phytochemistry*, **2002**, *61*, 181.

[49] Finnegan, R. A.; Stephani, R. A.; Ganguli, G.; Ganguly, S. N.; Bhattacharya, A. K. Occurrence of mangiferin in *Hiptage Madablota geartn*. *J. Pharm. Sci.* **1968**, *57*, 1039.

[50] Da Re, P.; Mancini, V.; Tòth, E.; Cima, L. Xanthone derivatives with centrally stimulating and analeptic activities. *ArzneimittelForschung*, **1968**, *18*, 718.

[51] Da Re, P.; Sagramora, L.; Mancini, V.; Valenti, P.; Cima, L. Central nervous system stimulants of xanthone group. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 527.

[52] Fernandes, E. G. R. Síntese e Elucidação Estrutural de Xantonas, Xantolignóides e Determinação da Actividade Biológica. [Tese], Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto, **1996**.

[53] Gnerre, C.; Thull, U.; Gaillar, P.; Carrupt, P. A.; Testa, B.; Fernandes, E.; Silva, F.; Pinto, M.; Pinto, M. M.; Wolfender, J. L.; Hostettman, K.; Cruciani, G. Natural and Synthetic Xanthonas as Monoamine Oxidase Inhibitors: Biological Assay and 3D-QSAR. *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 552.

[54] Saraiva, L.; Fresco, P.; Kijjoa, A.; Gonzalez, M. J.; Gonçalves, J. Differential Activation of Protein Kinase C Isoforms by Euxanthone, Revealed by an In Vivo Yeast Phenotypic Assay. *Planta Med.* **2002**, *68*, 1039.

[55] Pinto, M.; Nascimento, M. S. J. Anticomplementary Activity of Hydroxy and Methoxyxanthonas. *Pharm. Pharmacol. Lett.* **1997**, *7*, 125.

[56] Gonzalez, M. J.; Nascimento, M. S. J.; Cidade, H. M.; Pinto, M. M. M.; Kijjoa, A.; Anantachoke, C.; Silva, A. M. S.; Herz, W. Immunomodulatory Activity of Xanthonas from *Calophyllum tesmanni* var. *inophylloide*. *Planta Med.* **1999**, *65*, 368.

[57] Riscoe, M.; Kelly, J. X.; Winter, R. Xanthonas as Antimalarial Agents: Discovery, Mode of Action and Optimization. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2539.

[58] Fotie, J.; Bohle, D. S. Pharmacological and Biological Activities of Xanthonas. *Anti-Infect. Agents Med. Chem.* **2006**, *5*, 15.

[59] Portela, C. A. S. Obtenção e Estudo de Derivados Xantónicos, Candidatos a Novos Agentes Antimaláricos. [Tese], Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto, **2006**.

[60] Portela, C.; Afonso, C. M. M.; Pinto, M. M. M.; Lopes, D.; Nogueira, F.; Rosário, V. Synthesis and Antimalarial Properties of New Chloro-9H-xanthonas with Aminoalkyl Side Chain. *Chem Biodiv.* **2007**, *4*, 1508.

- [61] Zelefact, F.; Guilet, D.; Fabre, N.; Bayet, C.; Chevalley, S.; Ngouela, S.; Lenta, B. N.; Valentin, A.; Tsamo, E.; Dijoux Franca, M. G. Cytotoxic and Antiplasmodial Xanthonenes from *Pentadesma butyracea*. *J. Nat. Prod.* **2009**, *79*, 954.
- [62] Yu, L.; Zhao, M.; Yang, B.; Zhao, Q.; Jiang, Y. Phenolics from hull of *Garcinia mangostana* fruit and their antioxidant activities. *Food Chem.* **2007**, *104*, 176.
- [63] Zhong, F. F.; Chen, Y.; Yang, G. Z. Chemical Constituents from the Bark of *Garcinia xanthochymus* and their 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) Radical-Scavenging Activities. *Helv. Chim. Acta.* **2008**, *91*, 1695.
- [64] Zhong, F.; Chen, Y.; Wang, P.; Feng, H.; Yang, G. Xanthonenes from the Bark of *Garcinia xanthochymus* and Their 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl Radical-Scavenging Activity. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 74.
- [65] Oliveira, A. M. A. G.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Rodrigues, L. M.; Raposo, M. M. M.; Machado, A. E. H.; Nascimento, M. S. J.; Nazareth, N.; Pinto, M. Synthesis and Antitumor Evaluation of Benzopsoresalen Analogues. *Chem. Biodiv.* **2007**, *4*, 980.
- [66] Cao, S.; Brodie, P. J.; Miller, J. S.; Randrianaivo, R.; Ratovoson, F.; Birkinshaw, C.; Andriantsiferana, R.; Rasamison, V. E.; Kingston, D. G. I. Antiproliferative Xanthonenes of *Terminalia calcicola* from the Madagascar Rain Forest. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 679.
- [67] Han, Q.-B.; Qiao, C.-F.; Song, J. Z.; Yang, N. Y.; Cao, X. W.; Peng, Y.; Yang, D. J.; Chen, S. L.; Xu, H. X. Cytotoxic Prenylated Phenolic Compounds from the Twig Bark of *Garcinia xanthochymus*. *Chem. Biodiv.* **2007**, *4*, 940.
- [68] Yang, N. Y.; Han, Q. B.; Cao, X. W.; Qiao, C. F.; Song, J. Z.; Chen, S. L.; Yang, D. J.; Yiu, H.; Xu, H. X. Two New Xanthonenes from the Stem Bark of *Garcinia lancilimba*. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 950.
- [69] Elya, B.; He, H. P.; Kosela, S.; Hanafi, M.; Hao, X. J. A new cytotoxic xanthonenes from *Garcinia rigida*. *Fitoterapia*, **2008**, *79*, 182.
- [70] Han, Q. B.; Yang, N. Y.; Tian, H. L.; Qiao, C. F.; Song, J. Z.; Chang, D. C.; Chen, S. L.; Luo, K. Q.; Xu, H. X. Xanthonenes with growth inhibition against HeLa cells from *Garcinia xipshuanbannaensis*. *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 2187.
- [71] Kijjoa, A.; Gonzalez, M. J.; Pinto, M. M.; Nascimento, M. S. J.; Campos, N.; Mondranondra, I. O.; Silva, A. M. S.; Eaton, G.; Herz, W. Cytotoxicity of Prenylated Xanthonenes and Other Constituents from the Wood of *Garcinia merguensis*. *Planta Med.* **2008**, *74*, 864.

- [72] Leet, J. E.; Liu, X.; Drexler, D.M.; Cantone, J. L.; Huang, S.; Mamber, S.W.; Fairchild, C. R.; Hussain, R.; Newman, D. J.; Kingston, D. G. I. Cytotoxic Xanthenes from *Psorospermum molluscum* from the Madagascar Rain Forest. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 460.
- [73] Wen, L.; Lin, Y. C.; She, Z. G.; Du, D. S.; Chan, W. L.; Zheng, Z. H. Paeciloxanthone, a new cytotoxic xanthone from the marine mangrove fungus *Paecilomyces* sp. *J. Asian. Nat. Prod. Res.* **2008**, *10*, 133.
- [74] Xiao, Q.; Zeng, Y. B.; Mei, W. L.; Zhao, Y. X.; Deng, Y. Y.; Dai, H. F. Cytotoxic prenylated xanthenes from *Calophyllum inophyllum*. *J. Asian. Nat. Prod. Res.* **2008**, *10*, 993.
- [75] Hung, S. H.; Shen, K. H.; Wu, C. H.; Liu, C. L.; Shih, Y. W. α -Mangostin Suppresses PC-3 Human Prostate Carcinoma Cell Metastasis by Inhibiting Matrix Metalloproteinase-2/9 and Urokinase-Plasminogen Expression through the JNK Signaling Pathway. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 1291.
- [76] Filho, V. C.; Meyre-Silva, C.; Niero, R. Chemical and Pharmacological Aspects of the Genus *Calophyllum*. *Chem. Biodiv.* **2009**, *6*, 313.
- [77] Marona, H.; Pekala, E.; Antkiewicz-Michaluk, L.; Walczak, M.; Szneler, E. Anticonvulsant activity of some xanthone derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7234.
- [78] Jastrzebska-Wiesek, M.; Czarnecki, R.; Marona, H. The anticonvulsant, local anesthetic and hemodynamic properties of some chiral aminobutanol derivatives of xanthone. *Acta Pol. Pharm.* **2008**, *65*, 591.
- [79] Lin, C. N.; Hsieh, H. K.; Liou, S. J.; Ko, H. H.; Lin, H. C.; Chung, M. I.; Ko, F. N.; Liu, H. W.; Teng, C. M. Synthesis and antithrombotic effect of xanthone derivatives. *J. Pharm. Pharmacol.*, **1996**, *48*, 887.
- [80] Cheng, Y. W.; Kang, J. J. Mechanism of vasorelaxation of thoracic aorta caused by xanthone. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *23*, 336.
- [81] Nakatani, K.; Nakahata, N.; Arakawa, T.; Yasuda, H.; Ohizumi, Y. Inhibition of cyclooxygenase and prostaglandin E-2 synthesis by gamma-mangostin, a xanthone derivative in mangosteen, in C6 rat glioma cells. *Biochem. Pharmacol.*, **2002**, *63*, 73.
- [82] Nakatani, K.; Atsumi, M.; Arakawa, T.; Oosawa, K.; Shimura, S.; Nakahata, N.; Ohizumi, Y. Inhibitions of histamine release and prostaglandin E-2 synthesis by mangosteen, a Thai medicinal plant. *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 1137.

- [83] Suzuki, O.; Katsumata, Y.; Oya, M.; Chari, V.M.; Vermes, B.; Wagner, H.; Hostettman, K. inhibition of type-A and type-B mono-amine oxidases by naturally occurring xanthenes. *Planta Med.* **1981**, *42*, 17.
- [84] Yimdjo, M. C.; Azebaze, A. G.; Nkengfack, A. E.; Meyer, A. M.; Bodo, B.; Fomum, Z. T. Antimicrobial and cytotoxic agents from *Calophyllum inophyllum*. *Phytochemistry*, **2004**, *65*, 2789.
- [85] Suksamrarn, S.; Suwannapoch, N.; Phakhodee, W.; Thanuhiranlert, J.; Ratananukul, P.; Chimnoi, N.; Suksamrarn, A. Antimycobacterial activity of prenylated xanthenes from the fruits of *Garcinia mangostana*. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 857.
- [86] Linuma, M.; Tosa, H.; Tanaka, T.; Asai, F.; Kobayashi, Y.; Shimano, R.; Miyauchi, K. Antibacterial activity of xanthenes from guttiferaceous plants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Pharm. Pharmacol.*, **1996**, *48*, 861.
- [87] Micheletti, A. C.; Honda, N. K.; De lima, D. P.; Beatriz, A.; Maria Rita Sant'ana, M. R.; Carvalho, N. C. P.; Matos, M. F. C.; Queirós, L. M. M.; Bogo D.; Zorzatto, J. R. Chemical Modifications of a Natural Xanthone and Antimicrobial Activity Against Multidrug Resistant *Staphylococcus aureus* and Cytotoxicity Against Human Tumor Cell Lines. *Quim. Nova*, **2011**, *15*, 1.
- [88] Chen, S. X.; Wan, M.; Loh, B. N. Active constituents against HIV-1 protease from *Garcinia mangostana*. *Planta Med.* **1996**, *62*, 381.
- [89] Shen, Y. C.; Wang, L. T.; Khalil, A. T.; Chiang, L. C.; Cheng, P. W. Bioactive pyranoxanthenes from the roots of *Calophyllum blancoi*. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 244.
- [90] Gopalakrishnan, G.; Banumathi, B.; Suresh, G. Evaluation of the antifungal activity of natural xanthenes from *Garcinia mangostana* and their synthetic derivatives. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 519.
- [91] Pinto, E.; Afonso, C.; Duarte, S.; Vale-Silva, L.; Costa, E.; Sousa, E.; Pinto, M. Antifungal Activity of Xanthenes: Evaluation of their Effect on Ergosterol Biosynthesis by High-performance Liquid Chromatography. *Chem. Biol. & Drug Desig.* **2011**, *77*, 212.
- [92] Wang, T-C.; Zhao, Y-L.; Liou, S-S. Synthesis and cytotoxic evaluation of potential bis-intercalators: tetramethylenebis(oxy)- and hexamethylene-bis(oxy)-linked assemblies consisting of flavones, xanthone, anthraquinone, and dibenzofuran. *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *85*, 1382.

- [93] Liu, Y.; Zou, L.; Ma, L.; Chen, W. H.; Wang, B.; Xu, Z. L.; Synthesis and pharmacological activities of xanthone derivatives as α -glucosidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5683.
- [94] Rewcastle, G. W.; Atwell, G. J.; Li, Z. A.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. Potential antitumor agents. 61. Structure-activity relationships for in vivo colon 38 activity among disubstituted 9-oxo-9H-xanthenone-4-acetic acids. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 217.
- [95] Roberts, Z. J.; Goutagny, N.; Perera, P. Y.; Kato, H.; Kumar, H.; Kawai, T.; Akira, S.; Savan, R.; van Echo, D.; Fitzgerald, K. A.; Young, H. A.; Ching, L. M.; Vogel, S. N. The chemotherapeutic agents DMXAA potently and specifically activates the TBK1-IRF-3 signaling axis. *J. Exp. Med.* **2007**, *204*, 1559.
- [96] Baguley, B. C. Antivascular Therapy of Cancer: DMXAA. *Lancet Oncol.* **2003**, *4*, 141.
- [97] Chaplin, D. J.; Horsman, M. R.; Siemann, D.W. Current development status of small-molecule vascular disrupting agents. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* **2006**, *7*, 522.
- [98] Wang, L. C. S.; Ching, L.-M.; Paxton, J. W.; Kestell, P.; Sutherland, R.; Zhuang, L.; Baguley, B. C. Enhancement of the action of the antivascular drug 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (DMXAA; ASA404) by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Invest. New Drugs*, **2008**, *27*, 280.
- [99] Rehman, F.; Rustin, G. ASA404:Update on drug development. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2008**, *17*,1547.
- [100] Liou, S. S.; Shieh, W. L.; Cheng, T. H.; Won, S. J.; Lin, C. N. Gamma-Pyrone compounds as potential anti-cancer drugs. *J. Pharm. Pharmacol.* **1993**, *45*, 791.
- [101] Lin, C-M.; Liou, S-J.; Lee, T-H.; Chuang, Y-C.; Won, S-J. Xanthone derivatives as potential anti-cancer drugs. *J. Pharm. Pharmacol.* **1996**, *48*, 539.
- [102] Woo, S.; Jung, J.; Lee, C.; Kwon, Y.; Na, Y. Synthesis of new xanthone analogues and their biological activity test – cytotoxicity, topoisomerase II inhibition, and DNA cross-linking study. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1163.
- [103] Kupchan, S. M.; Streelman, D. R.; Sneden, A. T. Psorospermin, a new antileukemic xanthenes from *Psorospermum febrifugum*. *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 296.
- [104] Schwaebe, M. K.; Moran, T. J.; Whitten, J. P. Total synthesis of psorospermin. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 827.

- [105] Hurley, L.; Fellows, I.; Schwaebe, M. K.; Whitten, J. P. Methods for preparation and use of psorosperminanalogs. US pat 7244760, **2007**.
- [106] Hansen, M.; Lee, S. J.; Cassady, J. M.; Hurley, L. H.; Molecular details of the structure of a psorospermin-DNA covalent/intercalation complex and associated DNA sequence selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5553.
- [107] Kwok, Y.; Hurley, L. H.; Topoisomerase II site-directed alkylation of DNA by psorospermin and its effect on topoisomerase II-mediated DNA cleavage. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 33020.
- [108] ASANO, J.; CHIBA, K.; TADA, M.; YOSHII, T. Citotoxic xanthenes from *Garcinia hamburyi*. *Phytochemistry*, **1996**, *41*, 815.
- [109] Matsumoto, K.; Akao, Y.; Yi, H.; Ohguchi, K.; Ito, T.; Tanaka, T.; Kobayashi, E.; Iinuma, M.; Nozawa, Y., Preferential target is mitochondria in alpha-mangostin-induced apoptosis in human leukemia HL60 cells. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5799.
- [110] Balunas, M.J.; Su, B.; Brueggemeier, R.W.; Kinghorn, A.D. Xanthenes from the botanical dietary supplement mangosteen (*Garcinia mangostana*) with aromatase inhibitory activity. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1161.
- [111] Wang, J. N.; Hou, C. Y.; Liu, Y. L.; Lin, L. Z.; Gil, R. R.; Cordell, G. A. Swertifrancheside, an HIV-reverse transcriptase inhibitor and the first flavone-xanthone dimer, from *Swertia franchetiana*. *Nat. Prod.* **1994**, *57*, 211.
- [112] Cordell, G. A.; Kinghorn, A. D.; Pengsuparp, T.; Cai, L.; Constant, H.; Fong, H. S.; Lin, Z. L.; Pezutto, J. M.; Ingolfssdottir, K.; Wagner, H.; Hughes, S. H. Mechanistic evaluation of new plant-derived compounds that inhibit HIV-1 reverse transcriptase. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1024.
- [113] Sukpondma, Y.; Rukachaisirikul, V.; Phongpaichit, S. Xanthone and sesquiterpene derivatives from the fruits of *Garcinia scortechinii*. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1010.
- [114] Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1526. Acesso em maio de 2011.
- [115] Portela, C.; Afonso, C. M.; Pinto, M. M.; Ramos, M. J. Computational studies of new potential antimalarial compounds - Stereoelectronic complementarity with the receptor. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **2003**, *17*, 583.
- [116] Pagola, S.; Stephens, P. W.; Bohle, D. S.; Kosar, A. D.; Madsen, S. K. The structure of malaria pigment beta-haematin. *Nature*, **2000**, *404*, 307.

- [117] Ignatushchenko, M. V.; Winter, R. V.; Bächinger, H. P.; Hinrichs, H. J.; Riscoe, M. K. Xanthonas as antimalarial agents; Studies of a possible mode of action. *Febs Letters*, **1997**, *409*, 67.
- [118] Ignatushchenko, M. V.; Winter, R. W.; Riscoe, M. Xanthonas as antimalarial agents: Stage specificity. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2000**, *62*, 77.
- [119] Hay, A. E.; Helesbeux, J. J.; Duval, O.; Labaied, M.; Grellier, P.; Richomme, P. Antimalarial xanthonas from *Calophyllum caledonicum* and *Garcinia vieillardii*. *Life Sci.* **2004**, *75*, 3077.
- [120] Lockhart, A. C.; Calvo, E.; Tolcher, A. W.; Rowinsky, E. K.; Shackleton, G.; Morrison, J. G.; Rafi, R.; VerMeulen, W.; Rothenberg, M. L. A Phase I Dose-Escalation Study of SR271425, an Intravenously Dosed Thioxanthonas Analog, Administered Weekly in Patients With Refractory Solid Tumors. *Am. J. Clin. Oncol.* **2009**, *32*, 9.
- [121] Woo, S.; kang, D.; Kim, J.; Lee, C. S.; Lee, Lee, E. S.; Jahng, Y.; kwon, Y.; Na, Y. Synthesis, Cytotoxicity and Topoisomerase II Inhibition Study of New Thioxanthonas Analogues. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 471.
- [122] Corrales, T.; Catalina, F.; Allen, N. S.; Peinado, C. Photochemistry and photoinduced polymerisation activity of thioxanthonas initiators: An overview of recent advances. In *Photochemistry and UV Curing: New Trends*. (Ed.) by J. P.Fouasier, Transworld Research Network, Trivandrum, India. **2006**, cap. 4.
- [123] Rai-Constapel, V.; Kleinschmidt, M.; Salzmann, S.; Serrano-Andrés, L.; Marian, C. M. Thioxanthonas: on the shape of the first absorption band. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 9320.
- [124] Rabek, J. F. *Mechanisms of photochemical reactions in polymers: theory and applications*. Bristol: John Wiley, **1987**.
- [125] Matsushima, H.; Hait, S.; Li, Q.; Zhou, H.; Shirai, M.; Hoyle, C. E. Non-extractable photoinitiators based on thiol-functionalized benzophenones and thioxanthonas, *Eur. Polym. J.* **2010**, *46*, 1278.
- [126] Petinari, R. e Taarsitano, M. Comercialização de caju in natura na região noroeste do estado de São Paulo. *Rev. Bras. Frutic.* **2002**, *24*, 697.
- [127] Mota, M. L.; Thomas, G.; Barbosa Filho, J. M. Anti-inflammatory actions of tannins isolated from the bark of *Anacardium occidentale* L. *J. Ethnopharm.*, **1985**, *13*, 289.

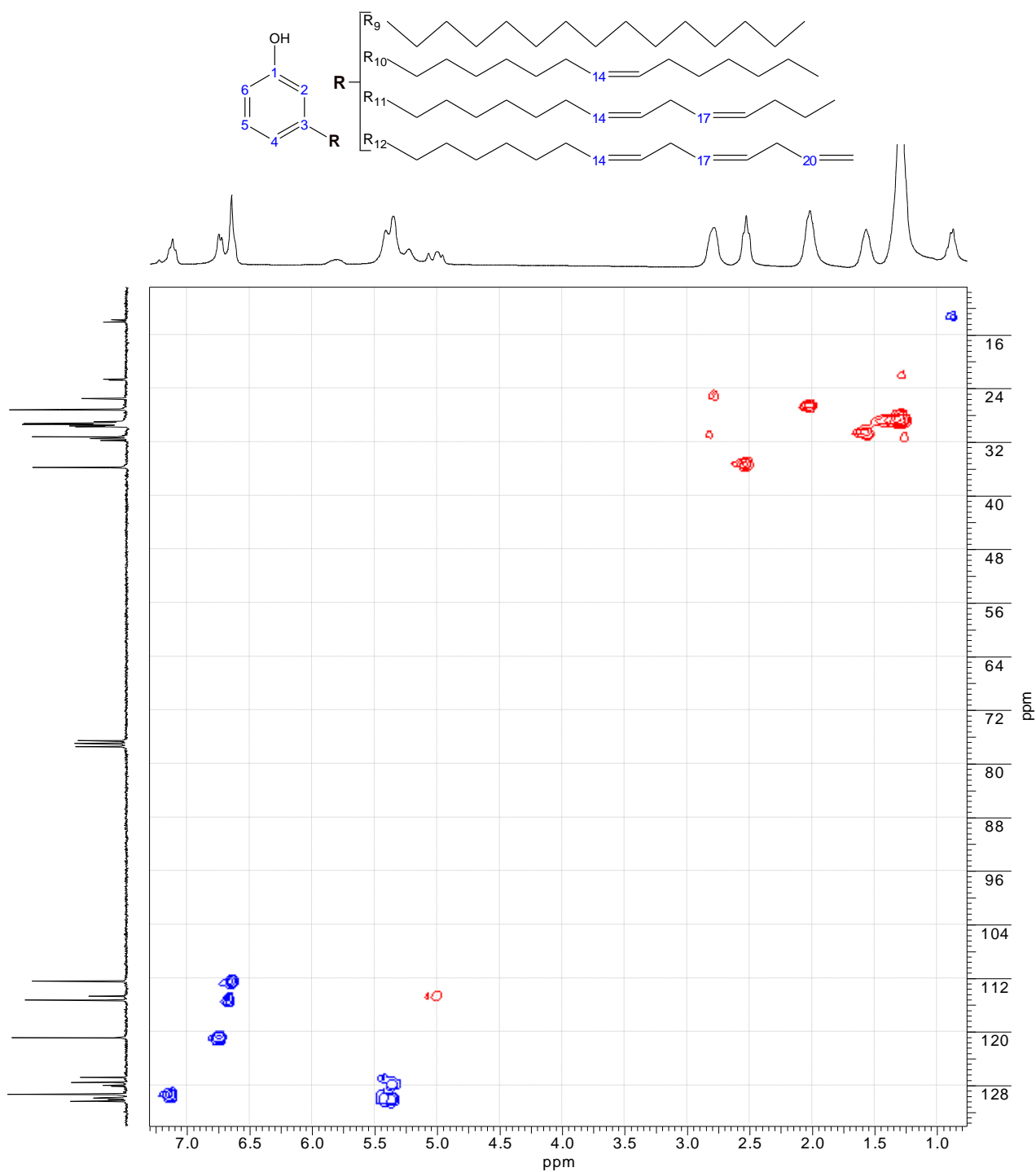
- [128] Paramashivappa, R.; Kumar P. P.; Vithayathil, P. J.; Rao, S. A. Novel method for isolation of major phenolic constituents from cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut shell liquid. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 2548.
- [129] Kumar, P. P.; Stostz, S. C.; Paramashivappa, R.; Beedle, A. M.; Zamponi, G. W.; Rao, S. A. Synthesis and evaluation of a new class of nifedipine analogs with T-type calcium channel blocking activity. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 649.
- [130] Assunção, R. B. e Mercadante A. Z. Carotenoids and ascorbic acid composition from commercial products of cashew apple (*Anacardium occidentale* L.). *J. Food Comp. Anal.* **2003**, *16*, 647.
- [131] Garruti, D. S.; Franco, M. R. B.; Silva, M. A. A. P. da; Janzantti, N. S.; Alves, G. L. Evaluation of volatile flavour compounds from cashew apple (*Anacardium occidentale* L) juice by the Osme gas chromatography/olfactometry technique. *J. Sci. Food Agric.* **2003**, *83*,1455.
- [132] Torquato, D.S.; Ferreira, M. L.; Sá, G. S.; Brito, E. S; Pinto, G. S. A.; Azevedo, E. H. F. Evaluation of antimicrobial activity of cashew tree gum. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, *20*, 505.
- [133] Menon, A. R. R.; Pillai, C. K. S.; Sudha, J. D.; Mathew, A. G. Cashew nut shell liquid-its polymeric and other industrial products. *J. Sci. Ind. Res.* **1985**, *44*, 324.
- [134] Lubi, M. C. e Thachill E. T. Cashew nut shell liquid (CNSL) - a versatile monomer for polymer synthesis. *Des. Monomers Polym.* **2000**, *3*, 123.
- [135] Tyman J. H. P., N. Jacobs, J. The composition of the unsaturated phenolic components of anacardic acid. *Chromatogr.*, **1971**, *54*, 83.
- [136] Gedam P. H.; Sampathkumaran, P. S. Cashew nut shell liquid: Extraction, Chemistry and. Applications. *Prog. Org. Coat.* **1986**, *14*, 115.
- [137] Tychopoulos, V.; Tyman, J. H. P. Long chain phenols-the thermal and oxidative deterioration of phenolic lipids from the cashew (*Anacardium occidentale*) nut shell. *J. Sci. Food Agric.* **1990**, *52*, 71.
- [138] Tyman, J. H. P.; *Synthetic and Natural Phenols*, Elsevier: Amsterdan, **1996**.
- [139] Mothé, C. G.; Milfont, Jr. W. N. Aplicações do LCC (Líquido da Casca da Castanha de Caju). *Rev. Quim. Ind.* **1994**, *695*, 15.
- [140] Backer, H. J.; Haack, N. H. La structure de l'Acide Pélandjauïque. *Rec. Tav. Chim.* **1941**, *60*, 661.

- [141] Schirato, G. V.; Monteiro, F. M. F.; Silva, F. de O.; Lima Filho, J. L. de; Leão, A. M. dos A. C.; Porto, A. L. F. O Polissacarídeo do *Anacardium Occidentale* L. na Fase Inflamatória do Processo Cicatricial de Lesões Cutâneas. *Ciênc. Rural*, **2006**, 36, 149.
- [142] Kozubek, A.; Tyman, J. H. P.; Resorcinolic lipids, the natural nonisoprenoid phenolic amphiphiles and their biological activity. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1.
- [143] Metzger, P.; Casadevall, E.; Aldehydes, very long chain alkenyl phenols, epoxides and other lipids from an alkadiene producing strain of *Botryococcus braunii*. *Phytochemistry*. **1989**, 28, 2097.
- [144] Deszcz, L.; Kozubek, A.; Higher cardol homologs (5-alkylresorcinols) in rye seedlings. *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, 1483, 241.
- [145] Santos, M. e Magalhães, G. Utilisation of Cashew Nut Shell Liquid from *Anacardium occidentale* as Starting Material for Organic Synthesis: A Novel Route to Lasiodiplodin from Cardols. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, 10, 13.
- [146] Logrado, L. P. L.; Silveira, D.; Romeiro, L. A. S.; Moraes, M. O. de; Cavalcanti, B. C.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C. do Ó; Santos, M. L. dos Synthesis and Biological Evaluation of New Salicylate Macrolactones from Anacardic Acids. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 1217.
- [147] Amorati, R; Attanasi, OA; El Ali, B; Filippone, P; Mele, G; Spadavecchia, J; Vasapollo, G. Synthesis of New Cardanol and Cardol Derivatives by Allylation and Regioselective Cyclocarbonylation Reactions. *Synthesis*, **2002**, 18, 2749.
- [148] Attanasi, O. A.; Berretta, S.; Fiani, C.; Filippone, P.; Mele, G.; Saladino, R.; Synthesis and reactions of nitro derivatives of hydrogenated cardanol, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6113.
- [149] Attanasi, O. A., Cicarella, G.; Filippone, P.; Mele, G.; Spadavecchia, J.; Vasapollo, G. Novel phthalocyanines containing cardanol derivatives. *J. Porphyr. Phthalocya.* **2003**, 7, 52.
- [150] Attanasi, O. A.; Del Sole, R.; Filippone, P.; Ianne, R.; Mazzetto, S. E.; Mele, G.; Vasapollo, G. Synthesis of fullerene-cardanol derivatives. *Synlett*, **2004**, 5, 799.
- [151] Guo, Y.-C.; Mele, G.; Martina, F.; Margapoti, E.; Vasapollo, G.; Xiao, W.-J.; *J. Organomet. Chem.* 2006, 691, 5383-5390. An efficient route to biscardanol derivatives and cardanol-based porphyrins via olefin metathesis. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5383.

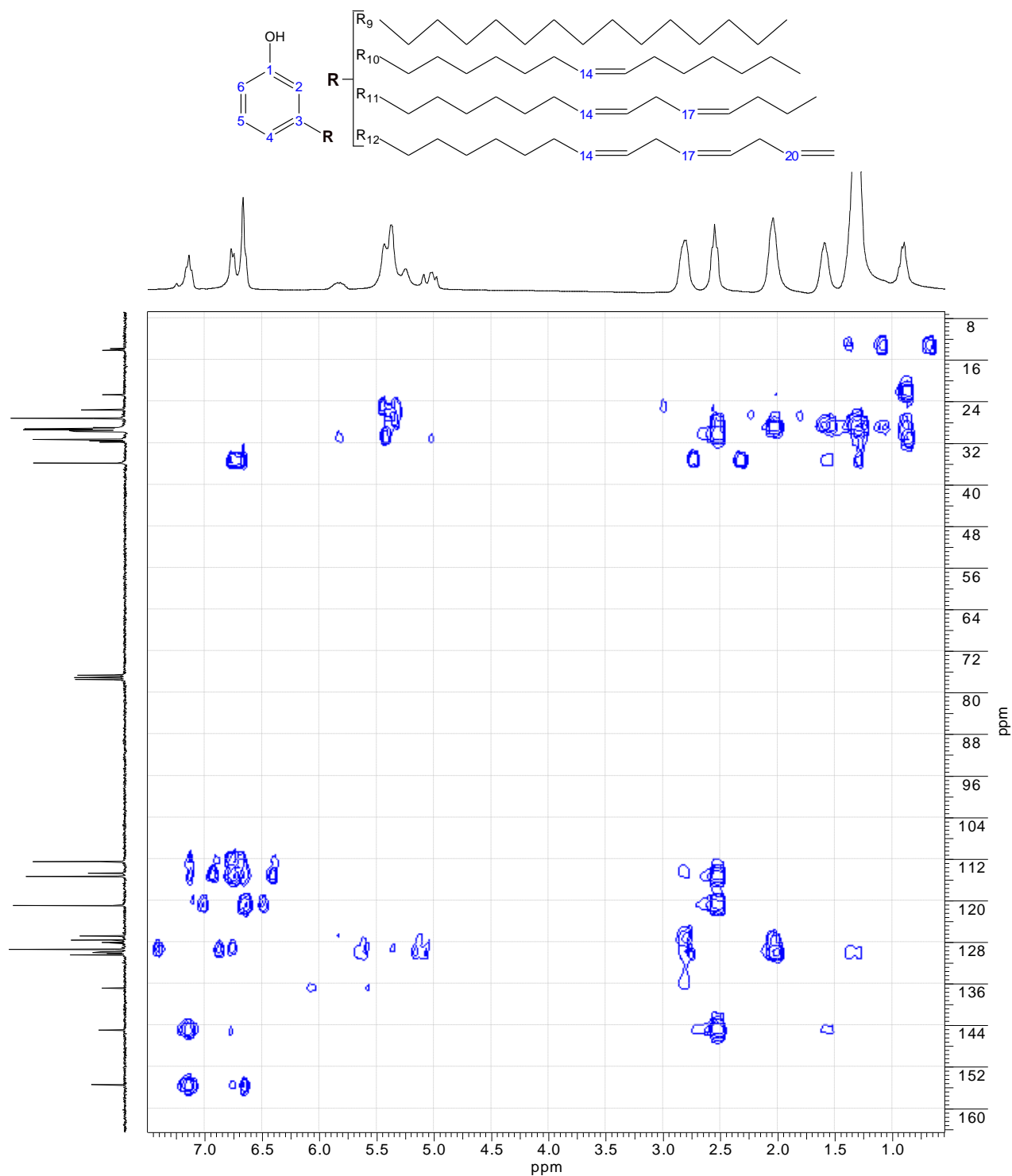
-
- [152] Kimura M. e Okabayashi, I. Spirolactones of xanthene. IV: New method of xanthone synthesis by oxidation of novel spirolactones of dibenzo[*çh*]xanthene and xanthenes. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 136.
- [153] Burkinshaw, S. M.; Griffiths, J.; Towns, A. T. Reversibly thermochromic systems based on pH-sensitive spirolactone-derived functional dyes. *J. Mater. Chem.* **1998**, 8, 2677.
- [154] Hutinec, A.; Ziogas, A.; El-Mobayed, M.; Rieker, A. Spirolactones of tyrosine: synthesis and reaction with nucleophiles. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 14, 2201.
- [155] Grover, P. K.; Shah, G. D.; Shah, R. C. Xanthenes. Part IV. A New Synthesis of Hydroxyxanthenes and Hydroxybenzophenones. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3982.
- [156] Sharghi H., A. e Beni, A. R. S. A Novel and Efficient Method for the Synthesis of New Hydroxythioxanthone Derivatives. *Synthesis*, **2004**, 17, 2900.

ANEXO

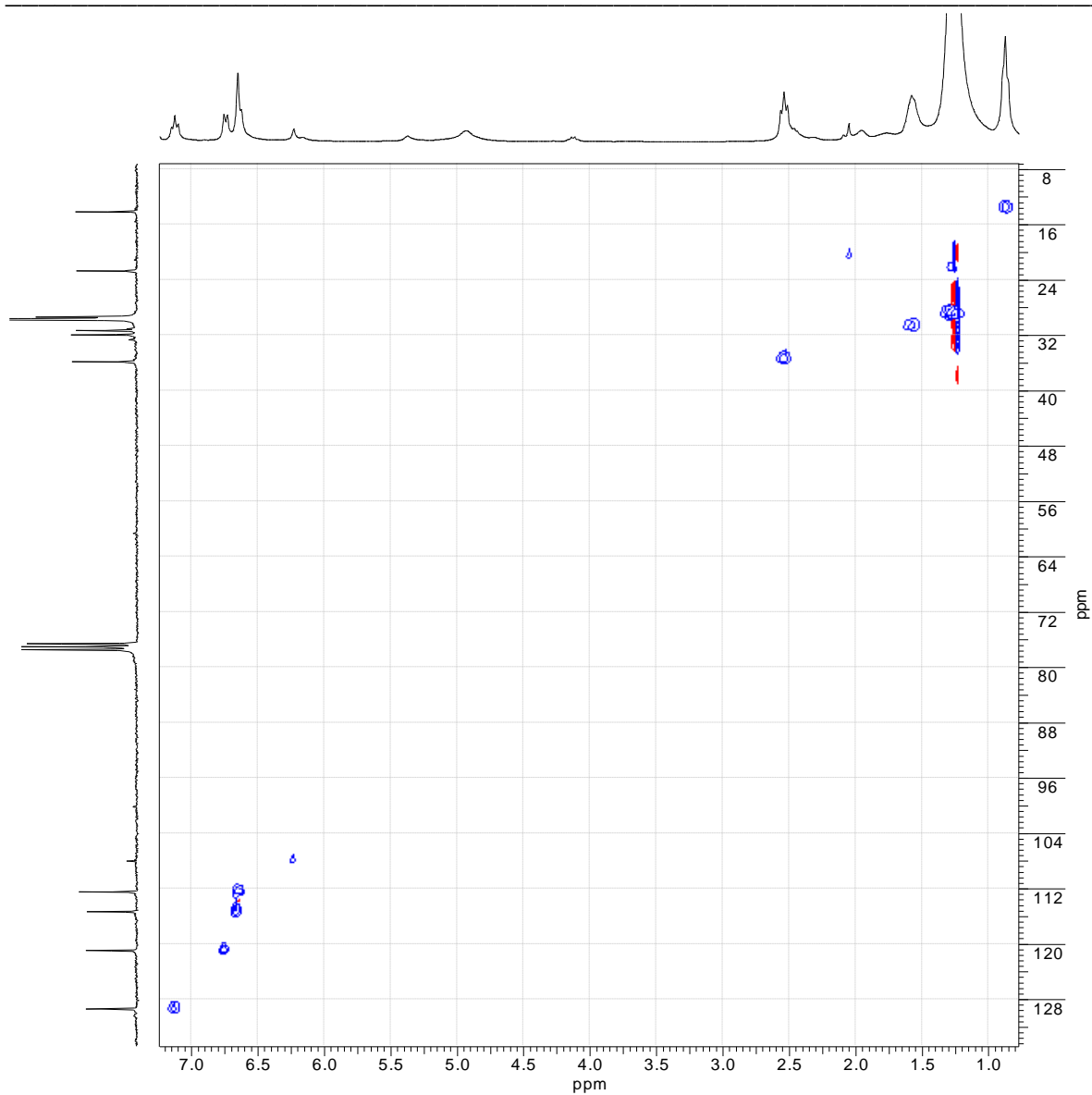
7. ANEXO



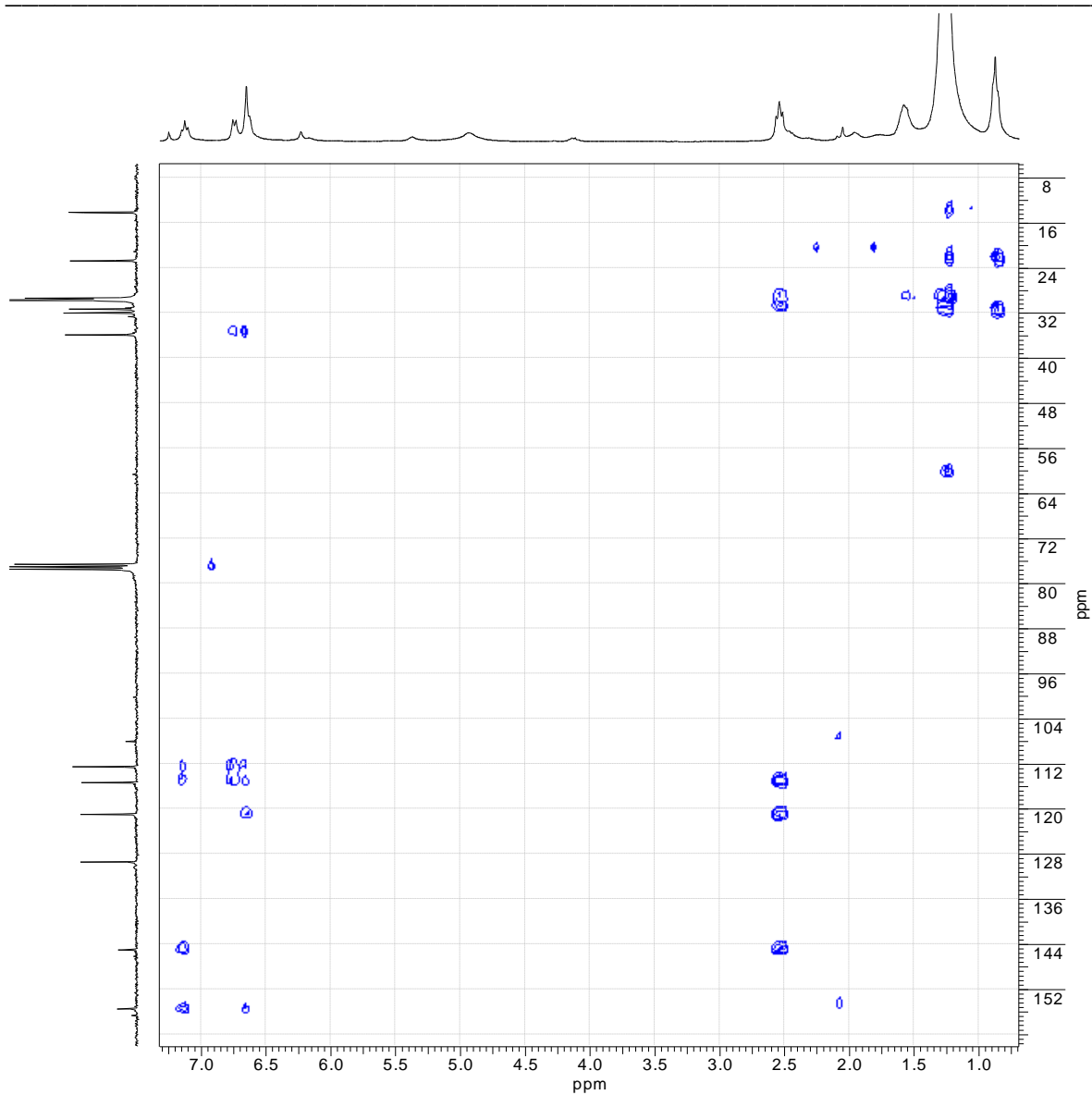
Espectro 52 – Experimento bidimensional gHSQC dos cardanóis 9 a 12.



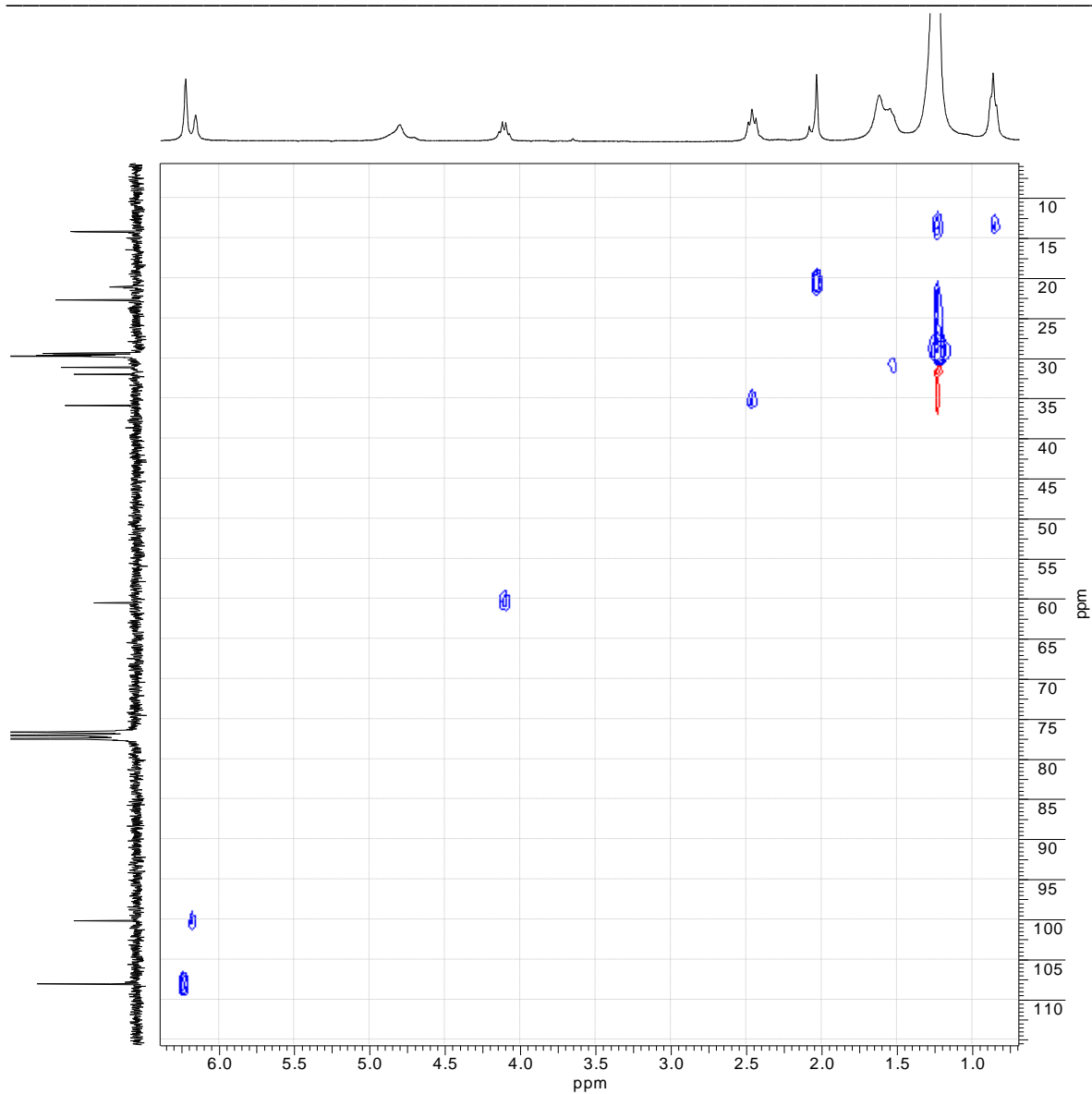
Espectro 53 - Experimento bidimensional gHMBC dos cardanóis 9 a 12.



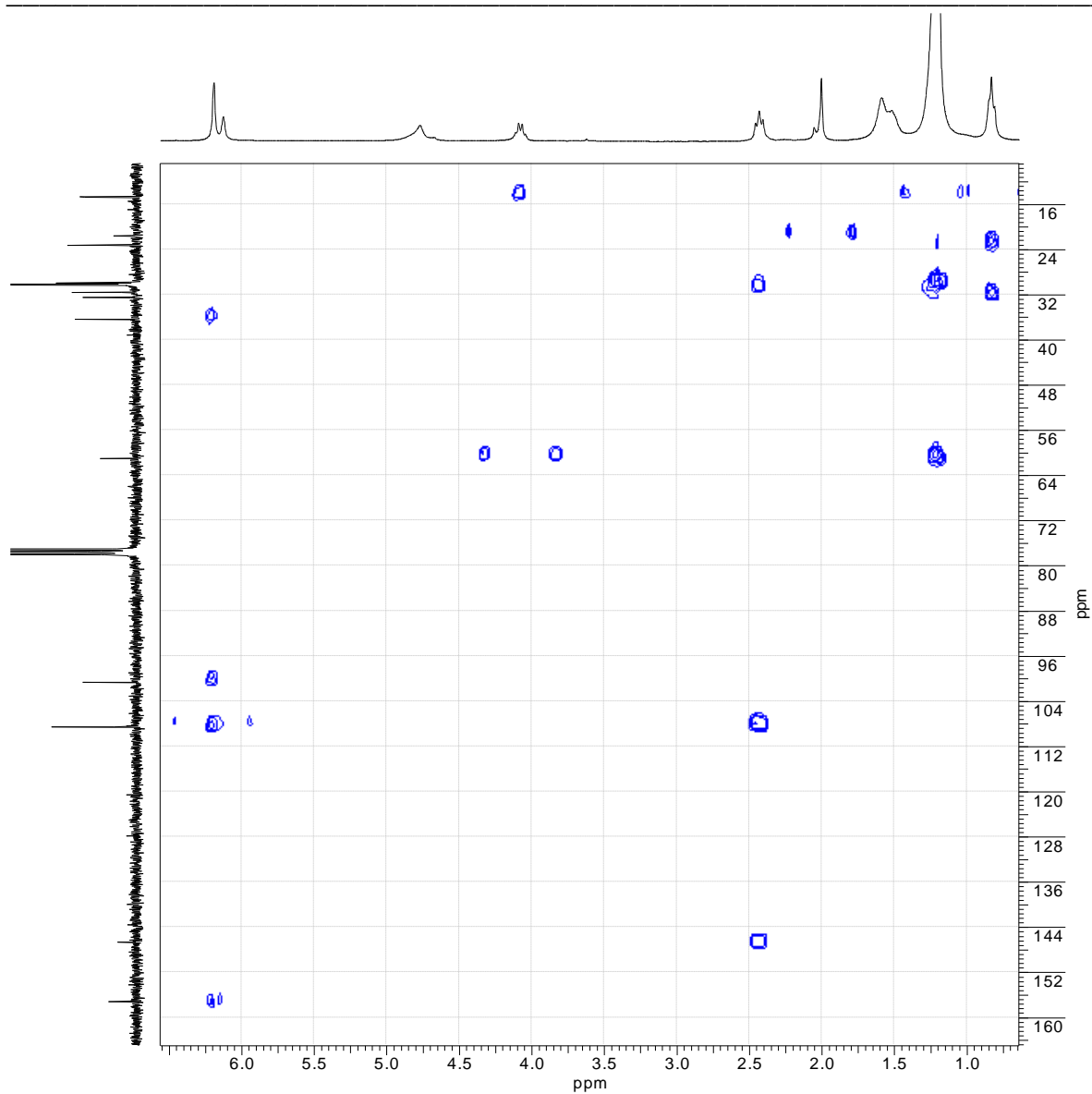
Espectro 54 – Experimento bidimensional gHSQC do cardanol de cadeia alquílica hidrogenada.



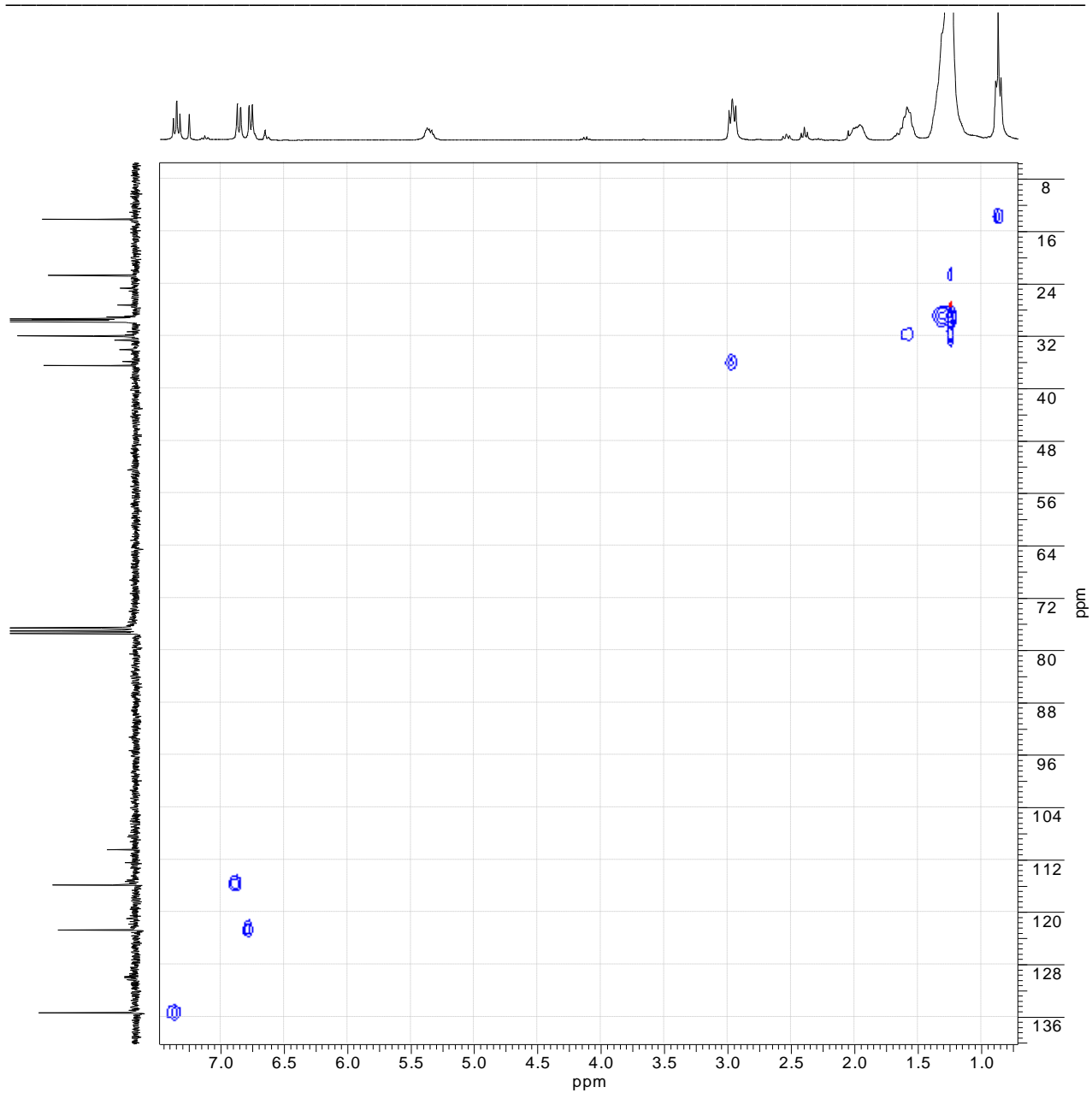
Espectro 55 – Experimento bidimensional gHMBC do cardanol de cadeia alquílica hidrogenada.



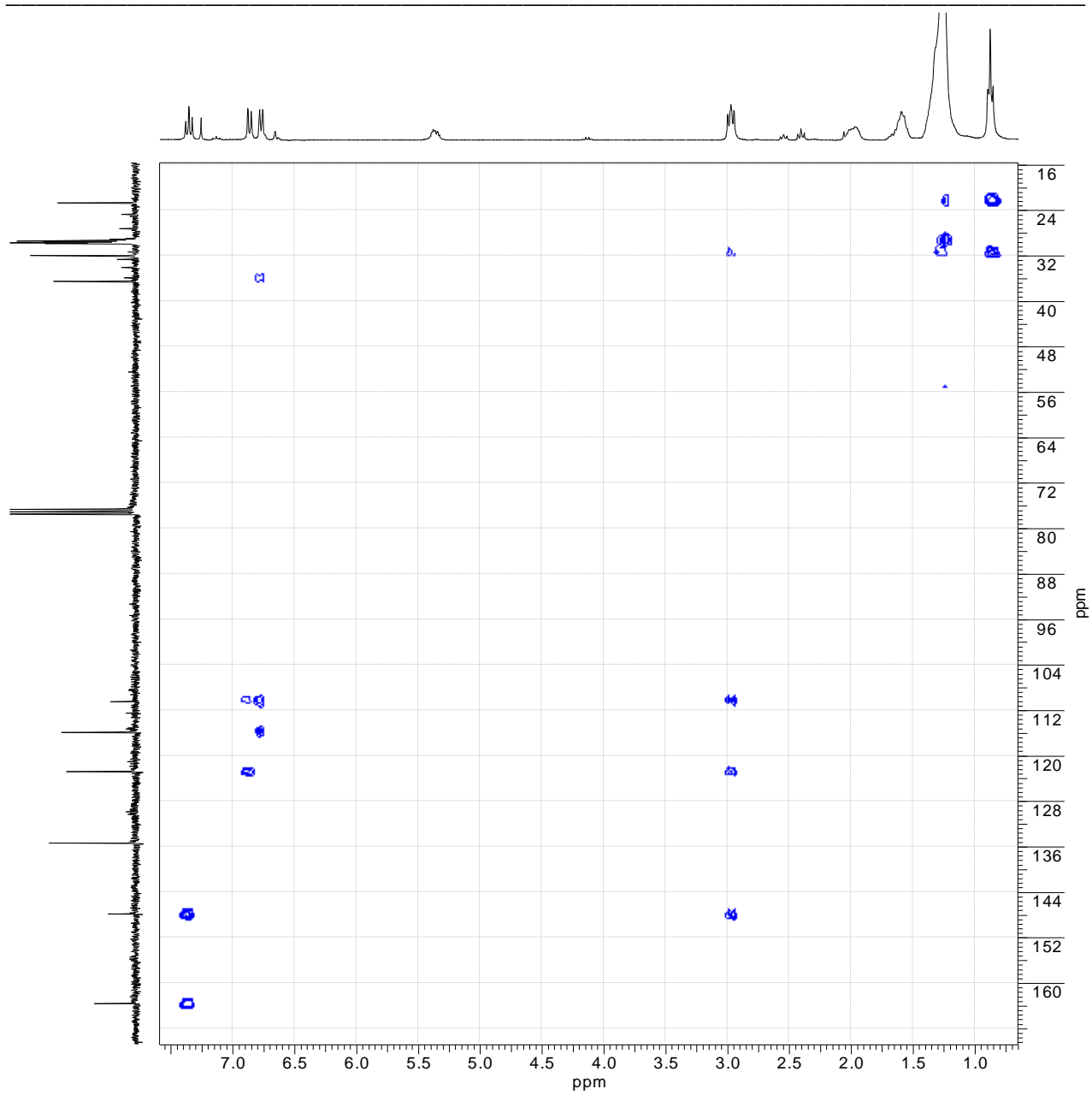
Espectro 56 – Experimento bidimensional gHSQC do cardol de cadeia alquílica hidrogenada.



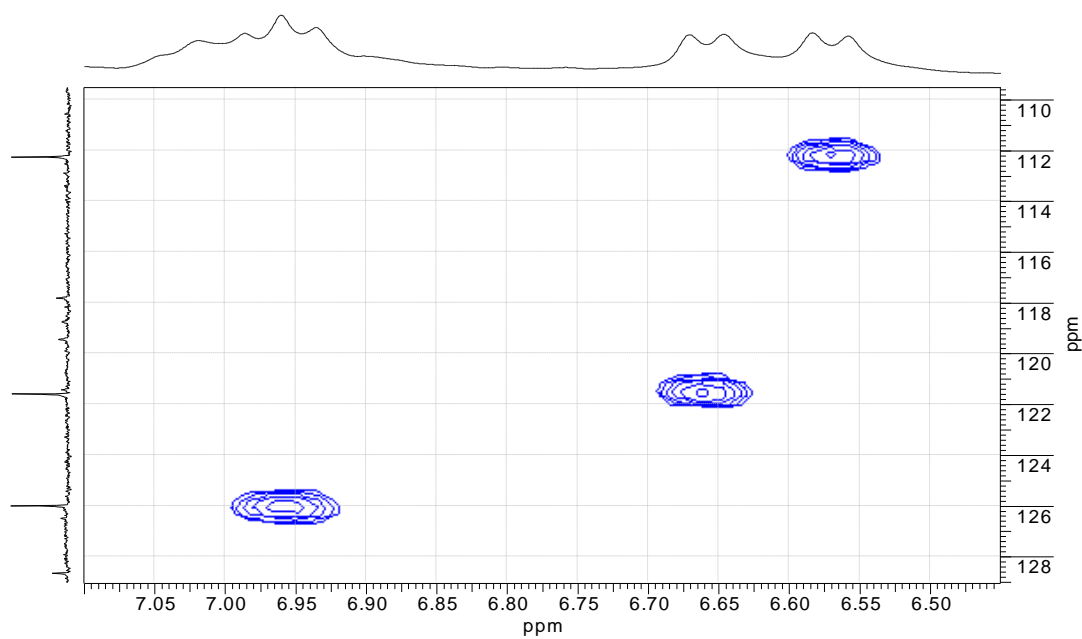
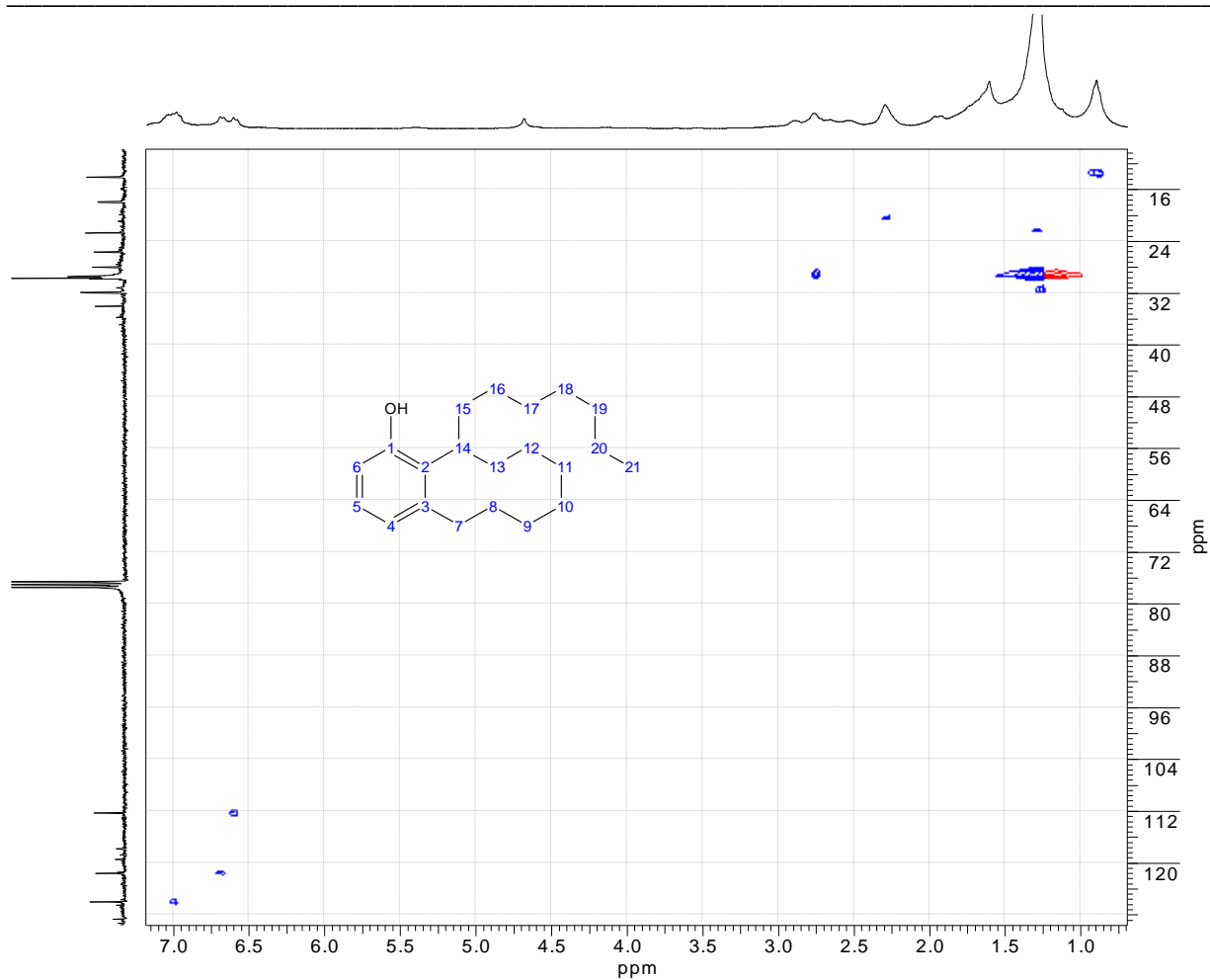
Espectro 57 – Experimento bidimensional gHMBC do cardol de cadeia alquílica hidrogenada.



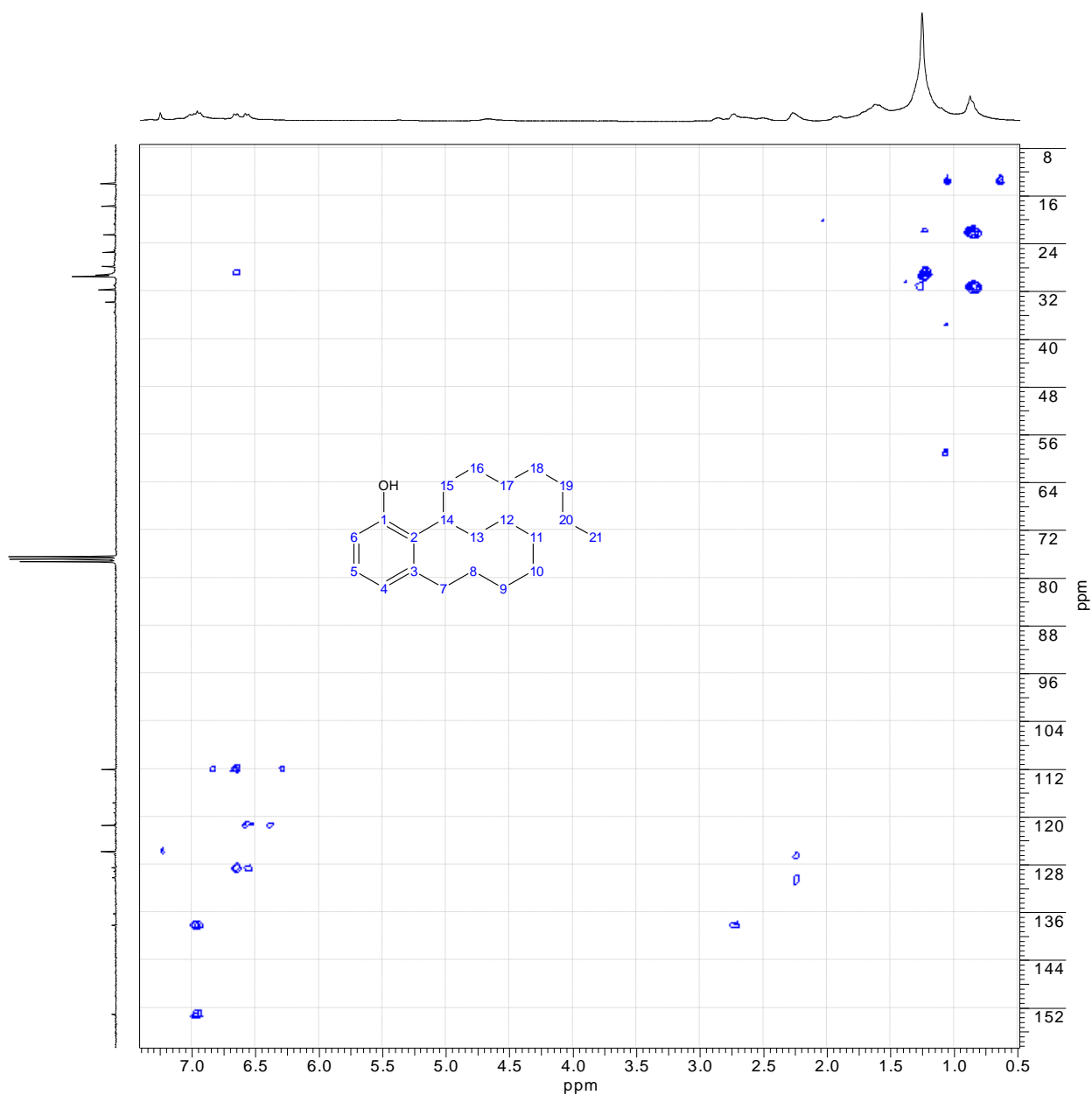
Espectro 58 – Experimento bidimensional gHSQC do ácido anacárdico de cadeia alquílica hidrogenada.

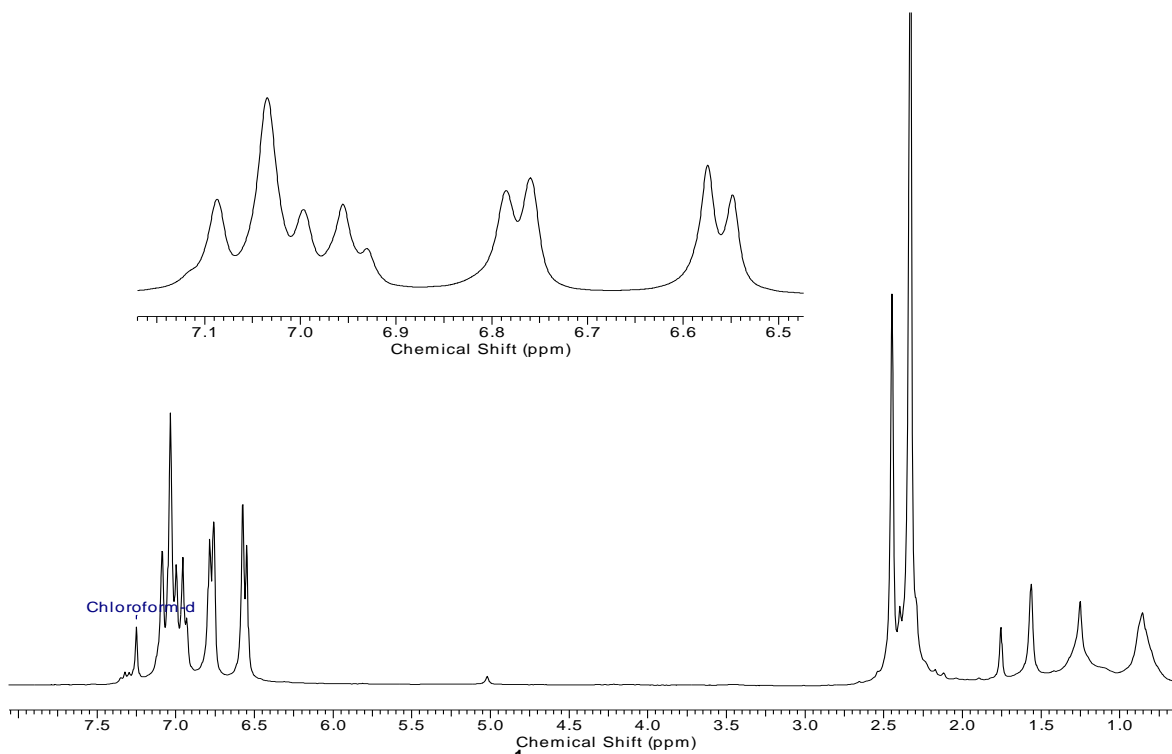


Espectro 59 – Experimento bidimensional gHMBC do ácido anacárdico de cadeia alquílica hidrogenada.

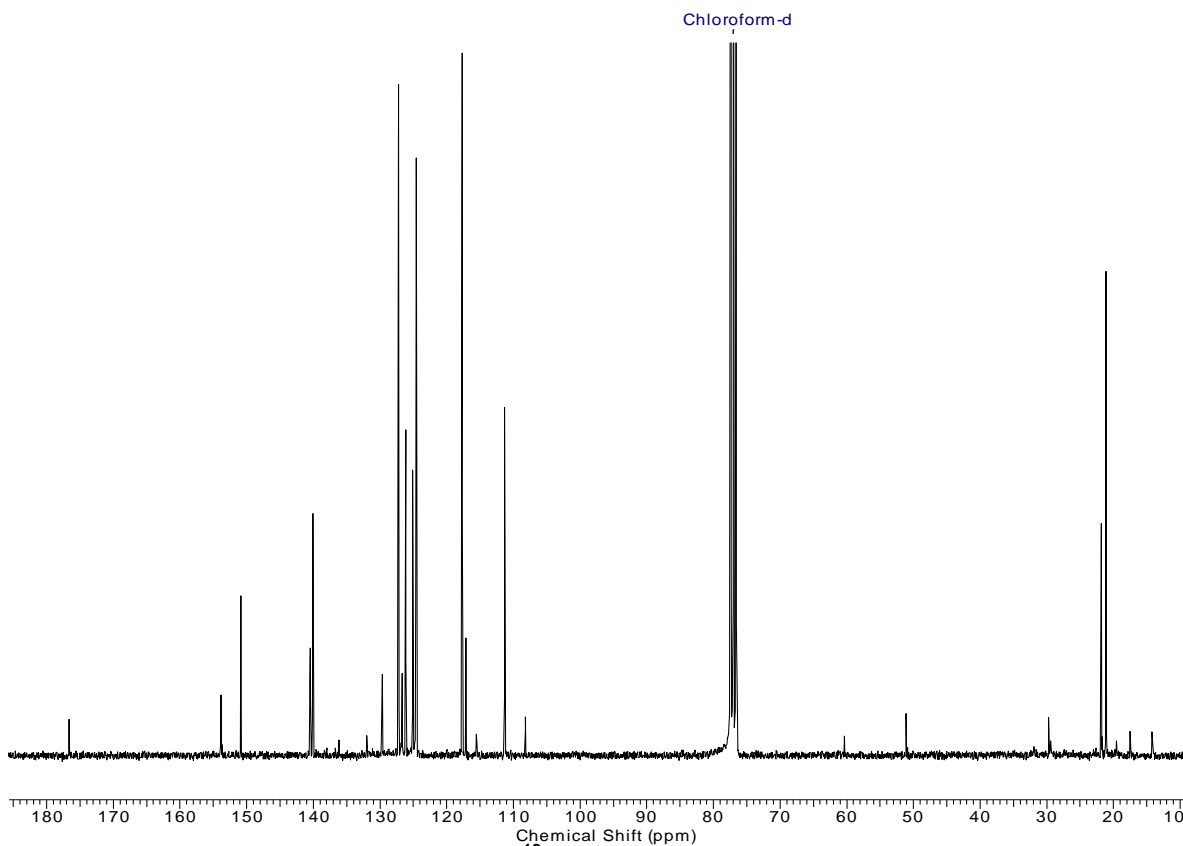


Espectro 60 - Experimento bidimensional gHSQC de 13.

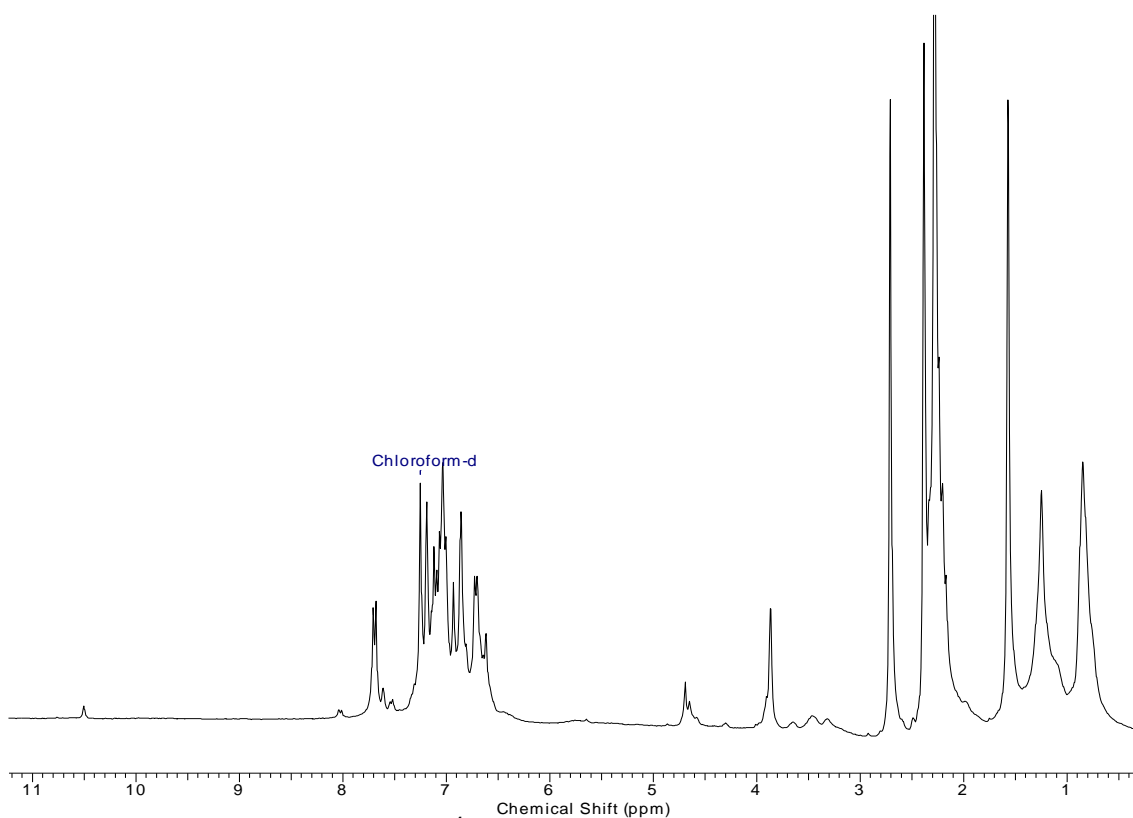




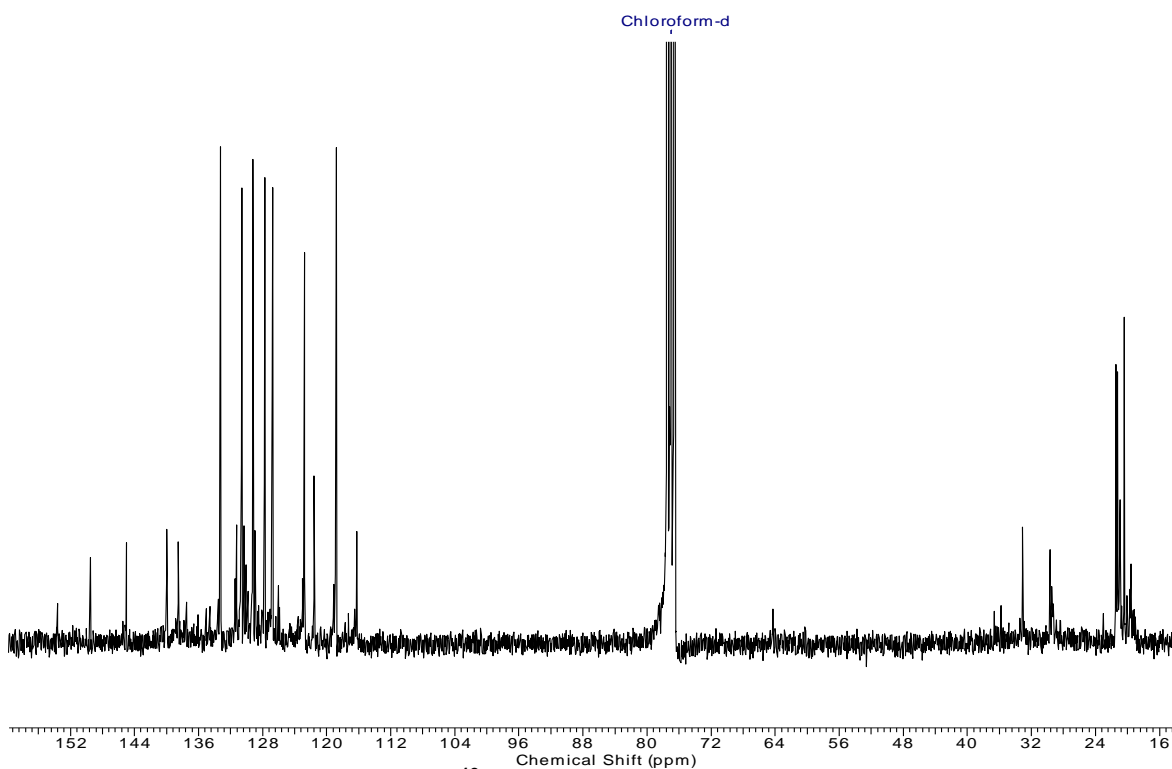
Espectro 62 – RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da espirolactona.



Espectro 63 – RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da espirolactona.



Espectro 64 – RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos m-cresóis sulfonados.



Espectro 65 - RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos m-cresóis sulfonados.