



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

Síntese e Avaliação Farmacológica de Lactonas de 14-Membros
Planejadas a partir dos Lipídeos Fenólicos Não-Isoprenóides de
Anacardium Occidentale

Wagner Wendell Cruz dos Santos

Dissertação de Mestrado

Orientadora: Prof. Dr. Maria Lucilia dos Santos

Brasília
Agosto de 2008



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

Síntese e Avaliação Farmacológica de Lactonas de 14-Membros
Planejadas a partir dos Lipídeos Fenólicos Não-Isoprenóides de
Anacardium Occidentale

Wagner Wendell Cruz dos Santos

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

Orientadora: Prof. Dr. Maria Lucilia dos Santos

Área de Concentração: Química Orgânica

Brasília, 08 de Agosto de 2008.

Faça de seu corpo e de seu espírito um laboratório. Empenhem-se em uma pesquisa profunda a respeito de seu próprio funcionamento intelectual e examine as possibilidades de fazer mudanças positivas na sua essência para que sirvam de remédio à humanidade

Agradecimentos

- Agradeço primeiramente a Deus e as entidades enviadas por ele para que me ajudassem nos momentos necessários.
- Aos meus pais José Faustino dos Santos Filho e Gláucia Catharina dos Santos Cruz, e aos meus irmãos Paulo Roberto e Renan Renato por todo amor dedicado.
- À minha namorada, Maria Leila Leles Caixeta, pelo carinho, compreensão, conselhos, e tantas outras contribuições em todos os momentos.
- À professora Dra. Maria Lucilia dos Santos, pela orientação.
- Aos meus Avôs: Jacy Catharina e Maria Augusta; José Faustino e Altamira da Silva
- A todos os meus amigos.
- Aos funcionários da secretária do IQ que sempre prestaram excelente atendimento.
- À Professora Maria Márcia Murta pelos conselhos providencias para a conclusão deste trabalho.
- À Profa. Dra. Inês Sabioni Resck, ao Sr. Wilson R. de Oliveira e ao colega Sérgio, da Universidade de Brasília, pelos espectros de Ressonância Magnética Nuclear e de Infravermelho.
- À Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) Processo CT-INFRA 970/2001, 1040091/2004, pelo apoio a projetos que contribuíram para a realização desse trabalho.
- Ao CNPQ pela concessão de bolsa de estudos que possibilitou dedicação exclusiva a esse trabalho.
- À professora Dâmaris e as colegas Cíntia e Paloma da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília; e à Profa. Dra. Cláudia do Ó Pessoa do Laboratório de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará, pela realização dos testes Biológicos/Farmacológicos.

- A colega Érica Cristina Moreno e ao Prof. Dr. João Batista Lopes Martins do Laboratório de Química Computacional do Instituto de Química, Universidade de Brasília, pelos estudos teóricos a respeito das macrolactonas.
- Ao Lúcio Paulo Lima Logrado da Polícia Federal, pela aquisição dos espectros de Massas.
- Aos colegas de laboratório, Tarcisio, Geraldino, Wellington, Luciana, Leandro, André e Karine, pelos momentos de discussão científica e de descontração.
- Ao Prof. Dr. Peter Bakuzis, a Prof. Dr. Maria Márcia Murta, ambos do Instituto de Química da Universidade de Brasília, e a Prof. Dr. Olivia , da Universidade Católica de Brasília, por aceitarem participar da Banca Examinadora.
- Finalmente, agradeço a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a concretização dessa jornada.

RESUMO

O líquido da casca da castanha (LCC) é uma importante fonte de lipídios fenólicos não isoprenóides, por exemplo, os ácidos anacárdicos, cardóis, cardanóis e metil cardóis. Devido apresentarem caráter aromático e acíclico associado à existência de grupos funcionais ligados ao anel aromático e a presença de múltiplas insaturações na cadeia alifática, esses lipídios do LCC se configuram como matéria prima versátil para diversas transformações químicas. O presente trabalho descreve a síntese de lactonas de 14-membros fundidas ao anel aromático, consideradas como análogos da zearalenona, a partir dos ácidos anacárdicos. Adicionalmente, neste trabalho é apresentada a elucidação estrutural de todas as novas entidades químicas, os resultados dos estudos teóricos de conformação e mínimos globais de energia de um grupo de lactonas e a avaliação da atividade biológica frente a larvas de *Artemia salina* e citotoxicidade em três linhagens de células tumorais (HCT-8, HL60 e SF295) das lactonas preparadas.

Abstract

The cashew nut shell liquid (CNSL) is an important source of non-isoprenoid phenolic lipids, such as anacardic acid, cardol, cardanol and methylcardol. Due to its structure – an aromatic ring with several functional groups and double bonds on the aliphatic side chain –, these phenolic lipids are versatile raw materials for several chemical transformations. The present study describes the preparation of novel lactones which feature an aromatic ring fused with a core 14-membered lactone ring, characterized as analogues of the zearalenone, starting from anacardic acids. Also presented are the structural elucidations of all new chemical entities, the results of the theoretical study of the conformation and minimum global energy of some lactones and the evaluation of biological activity such as toxicity against larvae of *Artemia salina*, cytotoxic in three lines of tumor cells (HCT-8, HL60 e SF295) by the synthesized lactones.

Sumário

1.	Introdução	1
1.1.	Fatores Relevantes à Cajucultura	2
1.2.	Composição e importância do Líquido da Casca da Castanha de Caju	6
1.3.	Atividades Biológicas dos Lipídeos Fenólicos e Derivados.....	7
2.	Lactonas Resorcinólicas de 14-membros	14
2.1.	Sínteses da Zearalenona	14
3.	Objetivos	25
4.	Proposta de Trabalho.....	26
4.1.	Proposta Sintética para Preparação das Macrolactonas Salicílicas....	27
4.2.	Proposta Sintética para Preparação das Macrolactonas Resorcílicas.	28
5.	Resultados e Discussão.....	30
6.	Elucidação Estrutural Baseada em Dados Espectroscópicos	48
7.	Identificação dos Diastereoisômeros (<i>cis</i> e <i>trans</i>)	57
7.1.	Comparação dos Deslocamentos Químicos de 167 a Análogos da Lasiodiplodina.....	57
7.2.	Cálculo das Estabilidades Relativas das Lactonas 167	58
7.3.	Efeito de Compressão Estérea no Deslocamento Químico dos Carbonos C-17 e C-20 dos Isômeros <i>cis</i> - e <i>trans</i> -167.....	60
7.4.	Conclusão	61
8.	Avaliação Biológica	64
8.1.	Avaliação da Toxicidade das Lactonas 167 _{mkm} , 168 e 175 em Microcrustáceos (<i>Artemia salina</i>).....	64
8.2.	Avaliação da Atividade Citotóxica <i>in vitro</i> das Lactonas 167 _{mkm} , 168 e 175 em Linhagens de Células Tumorais	66
9.	Considerações Finais e Perspectivas	70
9.1.	Considerações Finais.....	70
9.2.	Perspectivas.....	70
10.	Parte Experimental.....	73
11.	Bibliografia	100
12.	Anexos	Erro! Indicador não definido.

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

Ac - Acetila

AMCPB - Ácido *m*-cloroperbenzóico

APT – Attached Proton Test

BBN - 9-Borabicyclo[3.3.1]nonano

Bn - Benzila

Bu - *n*-Butila

CCD - Cromatografia em camada delgada

Cy - Cicloexila

DABCO - 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano

DBU - 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DDQ - 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DEAD - Azodicarboxilato de etila

DEPT – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DIAD - Azodicarboxilato de diisopropila

DIBAL-H – Hidreto de diisobutilaluminio

DMAP – 4-Dimetilaminopridina

DMF - N,N-Dimetilformamida

DMP - Dess-Martin Periodonano

DMSO - Dimetilsulfóxido

Eq. - Equivalente

Et - Etila

g-COSY – Correlation Spectroscopy

g-HMQC – Heteronuclear Multiple Quantum Correlation

HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital

IV – Infravermelho

LDA – Diisopropilamidato de Lítio

LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital

PEG – Polietilenoglicol

Ipc - Isopinocanfenil

LCC - Líquido da casca da castanha de caju.

Me - Metila

MOM - Metóximetil

Ms - Mesila

NBS - N-Bromosucinamida

p.f. - Ponto de fusão

PCC - Clorocromato de piridínio

PDC - Dicromato de piridínio

Ph - Fenil

PMB - *p*-Metóxi-benzil

ppm – Parte por milhão

Pr - Propil

Py – Piridina

rf – Refluxo

RCM - Fechamento de anel por metatesis

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1

t.a. - Temperatura ambiente

TBAF - Fluoreto de trimetilamônio

TBS - *Terc*-butilsilila

TC - Tiofenocarboxilato

TFA - Ácido trifluoroacético

Tf-Triflato - Trifluorometanosulfoníla

THF - Tetraidrofurano

TIPS - Triisopropilsilila

TMEDA - N,N,N',N'-Tetrametiletlenodiamino

TMS - Trimetilsilila

Lista de Esquema

Esquema 1 Alguns derivados do ácido anacárdico	10
Esquema 2 Síntese da lasiodiplodina	11
Esquema 3 Síntese da zearalenona por Taub e colaboradores.....	17
Esquema 4 Síntese da zearalenona por Vlattas e colaboradores.....	17
Esquema 5 Síntese da zearalenona, por Tsuji e colaboradores	18
Esquema 6 Síntese da zearalenona, por Tsuji e colaboradores	19
Esquema 7 Síntese da zearalenona, por Rao e colaboradores	19
Esquema 8 Síntese da zearalenona, por Tsuji e colaboradores	20
Esquema 9 Síntese da zearalenona, por Pattenden e colaboradores	20
Esquema 10 Síntese da zearalenona, por Solladie e colaboradores	21
Esquema 11 Síntese da zearalenona por Hegedus e colaboradores	21
Esquema 12 Síntese da zearalenona por Keinan e colaboradores.....	22
Esquema 13 síntese racêmica da zearalenona por Furstner e colaboradores.	23
Esquema 14 Síntese estereoseletiva da zearalenona por Furstner e colaboradores.....	23
Esquema 15 Análise retrossintética	26
Esquema 16 Rota sintética proposta para as lactonas salicílicas	27
Esquema 17 Rota sintética proposta para as lactonas resorcinólicas.....	28
Esquema 18 Síntese de 141 a partir do ácido anacárdico	31
Esquema 19 Tioacetalação	32
Esquema 20 Tentativa de formação do grupo oxazolídeo	34
Esquema 21 Nova rota sintética para as macrolactonas salicílicas	35

Esquema 22 Ampliação da cadeia alquílica.....	35
Esquema 23 Rota de hidroxilação.....	36
Esquema 24 Modelo esquemático dos produtos das reações de macrolactonização	39
Esquema 25 Modelo esquemático dos mecanismos das reações de macrolactonização	39
Esquema 26 Macrolactonização de Mitsunobu	40
Esquema 27 Mecanismo geral da reação de Mitsunobu.....	40
Esquema 28 Macrolactonização de Mukaiama	42
Esquema 29 Mecanismo geral para a reação de Mukaiama	43
Esquema 30 Bromação benzílica.....	44
Esquema 31 Eliminação de Bromo	45
Esquema 32 Transformação do MTT pela enzima mitocondrial	66

Lista de Figuras

Figura 1 <i>Anacardium occidentale</i> L. Família Anacardiaceae.....	2
Figura 2 Primeira ilustração do Caju	3
Figura 3 Comparação entre o cajueiro anão e o comum ²	4
Figura 4 Fotos do caju ²	4
Figura 5 Descastanhamento utilizando fio de nylon	5
Figura 6 Líquido da casca da Castanha de Caju.....	6
Figura 7 Corte transversal esquemático da castanha de caju.....	6
Figura 8 Lipídeos fenólicos não isoprenóides constituintes do LCC	7
Figura 9 Planejamento estrutural de candidatos a AChEI.....	9
Figura 10 Análogos salicílicos da lasiodiplodina	11
Figura 11 Macrolocatonas resorcinólicas de 14 membros	14
Figura 12 Reações usuais na síntese da zearalenona.....	16
Figura 13 Catalisadores de Grubbs.....	22
Figura 14 Comparação por meio de CCD dos caminhos sintéticos de 141	31
Figura 15 Representação da função aldeído da substância 141.....	36
Figura 16 Isômeros na mistura 166.....	37
Figura 17 Fração do espectro de ¹ H RMN da mistura de isômeros 165.....	38
Figura 18 Fração do espectro de ¹ H RMN da mistura de isômeros 166.....	38
Figura 19 Fração do espectro de ¹ H RMN da mistura de isômeros 167mtb....	41
Figura 20 Montagem para favorecer a alta diluição	42
Figura 21 Fração do espectro de ¹ H RMN da mistura de isômeros 167mkm..	43
Figura 22 Fração do espectro de ¹ H RMN da mistura de isômeros 168.....	45

Figura 23 Fração do espectro de 1H RMN da mistura de isômeros 169.....	46
Figura 24 Fração do espectro de 1H RMN da mistura de isômeros 175.....	46
Figura 25 Confôrmeros dos isômeros 167 de maior estabilidade utilizando campo de força MM+.....	59
Figura 26 Confôrmeros dos isômeros 167 de maior estabilidade utilizando campo de força MM2.....	60
Figura 27 Conformações mais estáveis das lactonas 167	60
Figura 28 Projeções de Newman para cis- e trans- 167	61
Figura 29 Modelo esquemático do teste de A. salina.....	65
Figura 30 Modelo esquemático do método do MTT	67

Lista de Tabelas

Tabela 1 Análogos da zearalenona	15
Tabela 2. Tentativas de aumento da cadeia via litição do ditiano.	32
Tabela 3 Assinalamento de ¹ H RMN da 163	48
Tabela 4 Assinalamento de ¹³ C RMN das 166 e 165.....	51
Tabela 5 Comparação das áreas ocupadas pelos sinais H-16, H-17 e H-20 das lactonas 167.....	53
Tabela 6 Assinalamento de ¹³ C RMN das 167mkm.....	53
Tabela 7 Comparação entre os deslocamentos químicos de 167 e de análogos da lasiodiplodina.....	58
Tabela 8 Energias de estabilidades das 167.....	59
Tabela 9 Comparação dos deslocamentos de ¹³ C RMN de maior e menor intensidade (C-17 e C-20)	61
Tabela 10 Toxicidade em larvas de Artemia salina	65
Tabela 11 Atividade Citotóxica	67

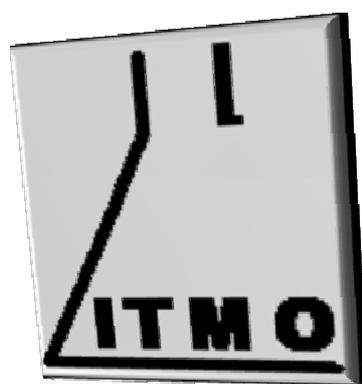
Lista de Anexos

Anexo 1 -IV (Ácido anacárdico).....	103
Anexo 2 -RMN ¹ H (Ácido anacárdico)	104
Anexo 3 -RMN ¹³ C (Ácido anacárdico).....	105
Anexo 4 -IV (Mistura de anacardato de dimetila)	106
Anexo 5 -RMN ¹ H (Mistura de anacardato de dimetila).....	107
Anexo 6 -RMN ¹³ C Anexo 6-RMN ¹³ C (Mistura de anacardato de dimetila)...	108
Anexo 7 -IV (2-metóxi-6-(8-hidróxi-octanil)-benzoato de metila (140)).....	109
Anexo 8 -RMN ¹ H (2-metóxi-6-(8-hidróxi-octanil)-benzoato de metila (140)) .	110
Anexo 9 -RMN ¹³ C (2-metóxi-6-(8-hidróxi-octanil)-benzoato de metila (140))	111
Anexo 10 -IV (2-metóxi-6-(7-oxo-heptil)-benzoato de metila (141))	112
Anexo 11-RMN ¹ H (2-metóxi-6-(7-oxo-heptil)-benzoato de metila (141)).....	113
Anexo 12-RMN ¹³ C (2-metóxi-6-(7-oxo-heptil)-benzoato de metila (141))	114
Anexo 13-IV (2-(8-hidróxi-undec-10-enil)-6-metóxi-benzoato de metila (163))	115
Anexo 14-RMN ¹ H (2-(8-hidróxi-undec-10-enil)-6-metóxi-benzoato de metila (163))	116
Anexo 15-RMN ¹³ C (2-(8-hidróxi-undec-10-enil)-6-metóxi-benzoato de metila (163))	117
Anexo 16-IV (2-metóxi-6-(8-metóxi-undec-10-enil)-benzoato de metila (164)	118
Anexo 17-RMN ¹ H (2-metóxi-6-(8-metóxi-undec-10-enil)-benzoato de metila (164)).....	119
Anexo 18-RMN ¹³ C (2-metóxi-6-(8-metóxi-undec-10-enil)-benzoato de metila (164)).....	120

Anexo 19-IV (2-(10-hidróxi-8-metóxi-undecil)-6-metóxi-benzoato de metila (165)	121
Anexo 20-RMN ¹ H (2-(10-hidróxi-8-metóxi-undecil)-6-metóxi-benzoato de metila (165).....	122
Anexo 21-RMN ¹³ C (2-(10-hidróxi-8-metóxi-undecil)-6-metóxi-benzoato de metila (165).....	123
Anexo 22-APT (2-(10-hidróxi-8-metóxi-undecil)-6-metóxi-benzoato de metila (165).....	124
Anexo 23-HMQC-COSY (2-(10-hidróxi-8-metóxi-undecil)-6-metóxi-benzoato de metila (165).....	125
Anexo 24-IV (2-(10-hidróxi-8-metóxi-undecil)-6-metóxi-benzóico (166)).....	126
Anexo 25-RMN ¹ H (2-(10-hidróxi-8-metóxi-undecil)-6-metóxi-benzóico (166))	127
Anexo 26-RMN ¹³ C (2-(10-hidróxi-8-metóxi-undecil)-6-metóxi-benzóico (166))	128
Anexo 27-IV (4,9-dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-6-oxa- benzociclotetradecen-5-ona (167))	129
Anexo 28-MASSAS (4,9-dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16- decahidro-6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (167))	130
Anexo 29-RMN ¹ H (4,9-dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro- 6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (167 _{mkm})).....	131
Anexo 30-RMN ¹³ C (4,9-dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro- 6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (167 _{mkm})).....	132
Anexo 31-HMQC-COSY (4,9-dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16- decahidro-6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (167 _{mkm}))	133
Anexo 32-RMN ¹ H (4,9-dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro- 6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (167 _{mtb}))	134

Anexo 33-RMN ^{13}C (4,9-dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (167 _{mtb}))	135
Anexo 34-IV (16-Bromo-4,9-dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (168))	136
Anexo 35-RMN ^1H (16-Bromo-4,9-dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (168))	137
Anexo 36-RMN ^{13}C (16-Bromo-4,9-dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (168))	138
Anexo 37-IV (4,9-Dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14-octahidro-6oxa-benzociclotetradecen-5-ona (169))	139
Anexo 38-MASSAS (4,9-Dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14-octahidro-6oxa-benzociclotetradecen-5-ona (175))	140
Anexo 39-RMN ^1H (4,9-Dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14-octahidro-6oxa-benzociclotetradecen-5-ona (169))	141
Anexo 40-RMN ^{13}C (4,9-Dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14-octahidro-6oxa-benzociclotetradecen-5-ona (169))	142
Anexo 41-RMN ^1H (4,9-Dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14-octahidro-6oxa-benzociclotetradecen-5-ona (175))	143
Anexo 42-RMN ^{13}C (4,9-Dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14-octahidro-6oxa-benzociclotetradecen-5-ona (175))	144
Anexo 43-IV 2-(7-[1,3]]Ditiano-2yl-heptil)-6-metóxi-benzoato de metila (142) (142).....	145
Anexo 44-RMN ^1H 2-(7-[1,3]]Ditiano-2yl-heptil)-6-metóxi-benzoato de metila (142)	146
Anexo 45-RMN ^{13}C 2-(7-[1,3]]Ditiano-2yl-heptil)-6-metóxi-benzoato de metila (142)	147
Anexo 46- RMN ^1H (162).....	148

Introdução



1. Introdução

O Brasil é um país rico em recursos naturais, sua fauna e flora se destacam pela quantidade e diversidade das espécies. Os biomas presentes em nosso território como a floresta amazônica, o cerrado, o pantanal, a caatinga, a fauna e flora marinha, etc. apresentam características singulares e abrigam cerca de 20% das espécies do mundo já catalogadas.¹

Temos a nosso dispor uma riqueza pouco explorada do ponto de vista da sua diversidade. Aliado a isso há a necessidade da criação da cultura do desenvolvimento sustentável que propicie a geração de riquezas aliada à preservação do meio ambiente.

A falta de planejamento geográfico para o desenvolvimento do Brasil proporcionou a concentração dos recursos econômicos em algumas regiões. Este fato gera forte atração sobre as famílias de regiões mais pobres, provocando a migração de sua terra natal para os grandes centros, que já não são mais capazes de abrigar tal volume de imigrantes.

Em meio a esta situação, a promoção econômica de regiões histórica e geograficamente menos favorecidas carece, inicialmente, da utilização sustentável de recursos naturais. Para tal, a ampliação do conhecimento a respeito da nossa fauna e flora, e o desenvolvimento de produtos estimados pela humanidade, devem ser objetos de pesquisa dos cientistas brasileiros. Com vistas nessa preocupação, nosso grupo de pesquisa, em uma de suas linhas, visa à utilização de matérias-primas naturais abundantes no Brasil como precursores de substâncias com potencial biológico, o que incorporado a exploração sustentável dos recursos naturais poderia promover a geração de recursos para sub-regiões desfavorecidas do nosso país, aumentando assim as perspectivas e a qualidade de vida destas populações.

¹ www.wwf.org.br. Acesso em 14 de maio de 2008.

1.1. Fatores Relevantes à Cajucultura

Um dos produtos naturais abundantes no Brasil que desperta nosso interesse, é o Líquido da Casca da Castanha de Caju (LCC), que é proveniente do fruto do cajueiro, *Anacardium occidentale* L. (Figura 1).



Figura 1. *Anacardium occidentale* L. Família Anacardiaceae. (Fonte: WWW.herbário.com.br)

O cajueiro é uma planta comumente encontrada numa extensa faixa da América tropical. Existe uma grande diversidade de espécies do gênero *Anacardium*, porém apenas uma delas é cultivada. Provavelmente seu cultivo tenha origem no nordeste brasileiro, de onde surgiram relatos feitos pelos colonizadores a respeito de disputas entre tribos da região por áreas de plantio.

Atualmente, cerca de 98% das plantações brasileiras localizam-se no nordeste, tendo como destaque os estados do Ceará, Piauí e Rio Grande do Norte². No período de colonização do Brasil sementes do cajueiro foram levadas por navios negreiros para os continentes africano e asiático, onde foram disseminadas. Atualmente podemos destacar o Brasil, a Índia, a Nigéria, o Vietnã e a Indonésia como grandes produtores e exportadores de insumos do caju.

² Crisóstomo L. A., Santos F. J. S. et al Embrapa Agroindústria Tropical. Circular Técnica, 2001, N°08.

Graças às políticas de desenvolvimento nas décadas de 80 e 90 e aos avanços tecnológicos e genéticos na produção do caju, hoje o Brasil é o segundo maior exportador, perdendo apenas para Índia.³



Figura 2. Primeira ilustração do Caju.

Como exemplo de desenvolvimento, visando o aumento da produção de caju, destaca-se a disseminação do cajueiro anão precoce (Figura 3), quando comparado ao cajueiro comum, este último favorece o manejo e a colheita, além de proporcionar uma maior produtividade. O cajueiro anão caracteriza-se principalmente pela altura máxima de 4 m e florescimento entre 6 e 18 meses^{1,4}.

³ http://cajucultura.com.br/p_mundial.html .Acesso em 14 de maio de 2008

⁴ Leite, L.A.S., Crisóstomo, J. R. et al. Embrapa *Agropacto*, 2007

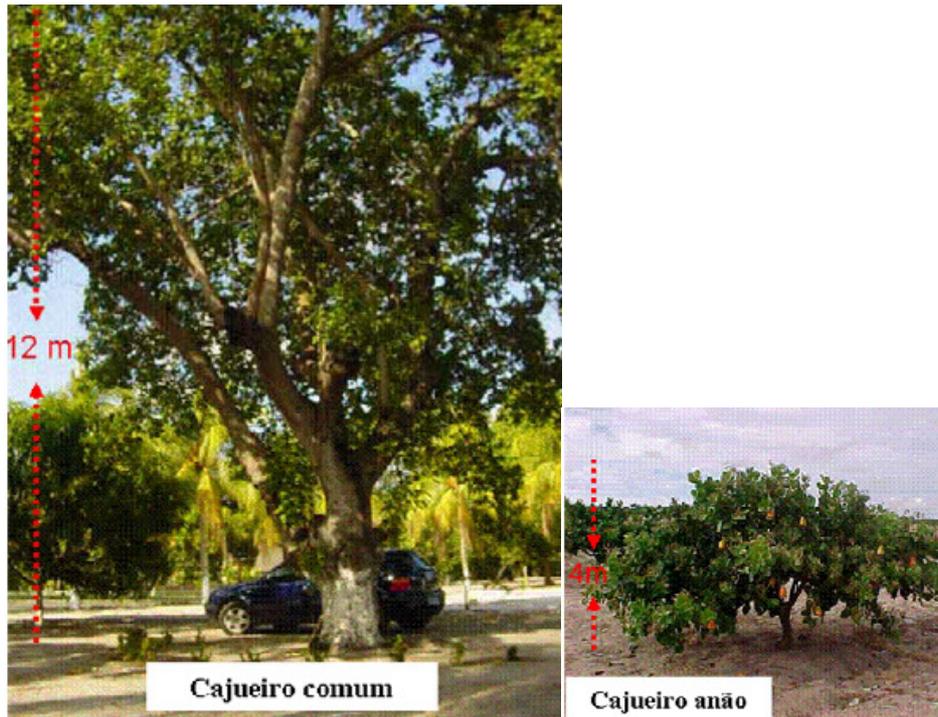


Figura 3. Comparação entre o cajueiro anão e o comum².

O fruto do cajueiro, a castanha, corresponde a cerca de 10% do volume do caju, que ainda é composto pelo pedúnculo (pseudofruto) que é responsável pelos 90% do restante (Figura 4).

O pedúnculo pode ser consumido *in natura* ou passar por processos de beneficiamento variados, podendo transformar-se em suco integral, fermentados, cajuína, refrigerantes, xaropes, polpa, sorvete, mousse, rapadura, doces, caju ameixa, condimentos, corante natural, fibras, ração, hambúrguer, barra de cereais, etc.



Figura 4. Fotos do caju².

O fruto, propriamente dito, pode ser dividido basicamente em três partes: amêndoa, casca e Líquido da Casca da Castanha (LCC). A amêndoa é bastante apreciada, principalmente na Europa e América do Norte, sendo assim o principal produto de exportação da cajucultura. Essa iguaria possui alto valor nutritivo, apresentando em sua composição: proteínas, ácidos graxos, carboidratos e bons índices de ferro, fósforo e cálcio. A casca e o LCC correspondem cerca de 70% do peso total do fruto. Após a extração do LCC durante o processamento da castanha, a casca residual rotineiramente é usada como combustível nas indústrias de beneficiamento da castanha. Estudo feito por Almeida⁵ e colaboradores relatam a possibilidade de utilização das cinzas resultantes dessa queima como fonte alternativa de fósforo para o solo em culturas de milho.



Figura 5. Descastanhamento utilizando fio de nylon ⁶.

Dos produtos do cajueiro, o LCC (Figura 6) é pouco utilizado nas indústrias de nosso país. É exportado em sua forma bruta, a preços muito baixos quando comparado a sua riqueza química, que o credencia como matéria-prima para fabricação de inseticidas, germicidas, antioxidantes, isolantes térmicos, material de atrito em resinas fenólicas usadas em freios de carros, plastificantes, tensoativos, tintas, vernizes, cosméticos, fármacos, etc^{7,8,9,10,11}.

⁵ Almeida F.A.G., Fontes J.M., Almeida F.C.G.; *Ciê. Agron.* **1988**, 19, 73.

⁶ Oliveira V. H., Andrade A. P. S., et al; Embrapa cnpat. Circular Técnica, 2004, 18.

⁷ *Agroindústria do Caju no Nordeste - Situação Atual e Perspectivas*, ETENE/BNB, Fortaleza, 1973.

⁸ Aggarwal, J. S.; *Journal of the Colour Society*, **1975**, 1.

⁹ Ramaiah, M. S.; *Fette-Seifen-Anstrichmittel*, **1976**, 78, 472.

¹⁰ Attanasi, O.; Serra-Zanetti, F.; Perdomi F.; Scagliarini A.; *La Chimica & L'Industria*, **1979**, 61, 718.

¹¹ Tyman, J. H. P., *Chem. Ind.*, **1980**, 2, 59.



Figura 6. Líquido da casca da Castanha de Caju.

1.2. Composição e importância do Líquido da Casca da Castanha de Caju

O LCC é um óleo viscoso, vermelho, acre, cáustico e inflamável encontrado nos alvéolos do mesocarpo da castanha do caju (Figura 7).

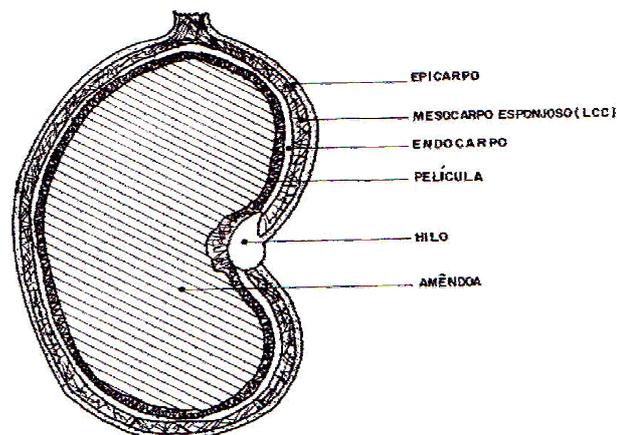


Figura 7. Corte transversal esquemático da castanha de caju (Fonte: <http://www.cnpqat.embrapa.br/users/vitor/cajucultura/index.html>).

Aproximadamente 25% do peso do fruto *in natura* é representado pelo LCC, sendo este uma das fontes mais ricas de lipídeos fenólicos não isoprenóides (ácidos anacárdicos (1); cardóis (2); cardanóis (3) e metilcardóis (4)). (Figura 8).

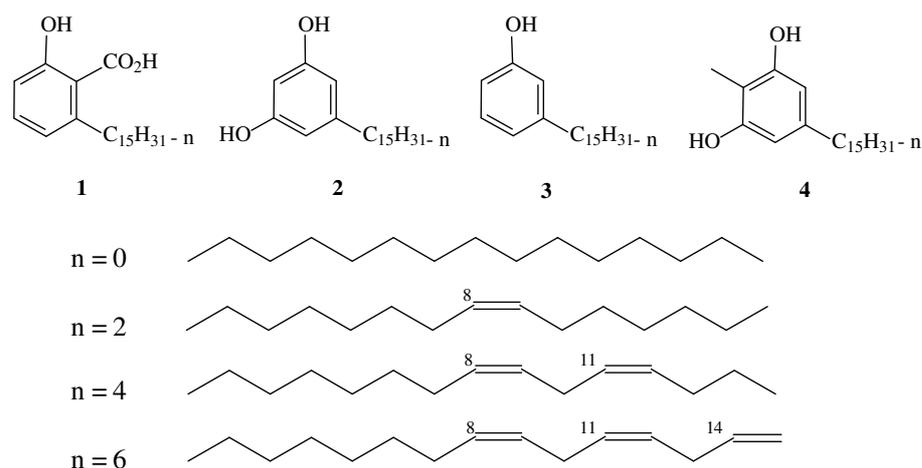


Figura 8. Lipídeos fenólicos não isoprenóides constituintes do LCC.

Do ponto de vista químico, o LCC configura-se como uma matéria-prima versátil para uma série de transformações. A versatilidade do LCC é devida principalmente a natureza dualística dos seus lipídeos fenólicos constituintes (caráter aromático e acíclico associado à existência de diversos grupos funcionais no anel aromático e presença de múltiplas insaturações na cadeia acíclica).

O baixo custo, a natureza química e a facilidade de obtenção dos lipídeos fenólicos não-isoprenóides de *Anacardium occidentale* tem despertado o interesse de alguns grupos de pesquisa, que buscaram realçar, além do potencial biológico destes, a capacidade de utilização como material de partida para síntese de alguns compostos com atividade biológica reconhecida ou novas substâncias com características estruturais que viessem a implicar em efeitos desejados.

1.3. Atividades Biológicas dos Lipídeos Fenólicos e Derivados

Em recente publicação, Kundu e colaboradores¹² relatam que o ácido anacárdico saturado, ácido-6-pentadecil-benzóico, tem a capacidade de aumentar a atividade da Aurora Cinase A, que desempenha importante papel na divisão celular e na segregação cromossomal. Esta atividade se desenvolve provavelmente pela capacidade do ácido anacárdico de alterar a estrutura da

¹² Kishore, AH; Vedamurthy, BM; Mantelingu, K, et al; *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 792.

enzima induzindo a sua autofosforilação. De acordo com esses estudos, o ácido anacárdico não ativa Aurora Cinase B.

Outra propriedade conhecida dos ácidos anacárdicos e de seus análogos é a capacidade bactericida. Kubo e colaboradores mostram em suas publicações as atividades dos ácidos anacárdicos e de seus análogos, tanto sozinhos como em sinergia ao methicillin, frente a *Staphylococcus aureus* resistentes a ação individual do methicillin. Os pesquisadores concluíram que a longa cadeia alquílica, ao favorecer a lipofilicidade, contribui para o aumento da atividade, além de perceberem que as insaturações desta cadeia não são essenciais para a ação, porém contribuem para sua ampliação^{13,14,15}.

Os ácidos anacárdicos também apresentam capacidade de inibir a atividade da “histona acetiltransferase” aumentando assim, a sensibilidade de células tumorais à radiação ionizante¹⁶.

Os lipídios fenólicos não isoprenóides derivados do LCC têm conhecida atividade antioxidante^{17,18}, particularmente os ácidos anacárdicos possuem habilidade de inibir a geração de radicais superóxidos pela xanthine oxidase¹⁹, além de inibir diretamente a ação de algumas enzimas oxidativas²⁰, como exemplo a lipoxigenase²¹.

Os constituintes do LCC também diminuem a atividade enzimática da acetilcolinesterase (credita-se a esta enzima o agravamento dos sintomas cognitivos associados ao mal de Alzheimer)²². Com o interesse no desenvolvimento de substâncias capazes de inibir a atividade da acetilcolinesterase (AChEI), em um dos trabalhos do nosso grupo foi planejada,

¹³ Muroi, H; Nihei, K; Tsujimoto, K, Hkubo, I.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 583.

¹⁴ Green, I. R., Tocoli, F. E., Lee, S. H., Nihei, K. I., Kubo, I.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 6236.

¹⁵ Muroi, H.; Kubo, I.; *Journal Of Applied Bacteriology*, **1996**, *80*, 387

¹⁶ Sun, Y. L.; Jiang, X. F.; Chen, S. J., Price, B. D.; *Febs Lett.* **2006**, *580*, 4353

¹⁷ Trevisan, M. T. S.; Pfundstein, B.; Haubner, R, Wurtele, G., Spiegelhalder, B., Bartsch, H., Owen, R. W.; *Food Chem. Toxicol.*, **2006**, *44*, 188

¹⁸ Amorati, R; Pedulli, GF; Valgimigli, L, Attanasi, O. A., Filippone, P., Fiorucci, C., Saladino, R.; *Journal Of The Chemical Society-Perkin Transactions 2*, **2001**, *11*, 2142

¹⁹ Masuoka, N; Kubo, I; *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis Of Disease*, **2004**, *1688*, 245

²⁰ Kubo, I; Masuoka, N; Ha, TJ, Tsujimoto, K.; *Food Chem.*; **2006**, *99*, 555.

²¹ Ha, TJ; Kubo, I; *J. Agric. Food Chem.* , **2005**, *53*, 4350.

²² Stasiuk, M; Bartosiewicz, D; Kozubek, A; *Food Chem.*, **2008**, *108*, 996

a partir dos cardóis (**2**), a síntese do híbrido (**7**) de duas drogas com atividade conhecida: o donepezil (**5**) e o dímero da tacrina (**6**), respectivamente (Figura 9). No desenvolvimento da rota sintética foram preparados intermediários avançados, no entanto, a etapa de ciclização para formação do heterociclo de cinco membros encontra-se em processo de otimização.

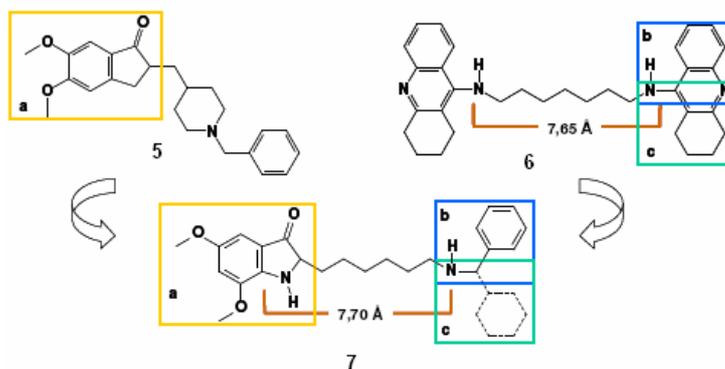


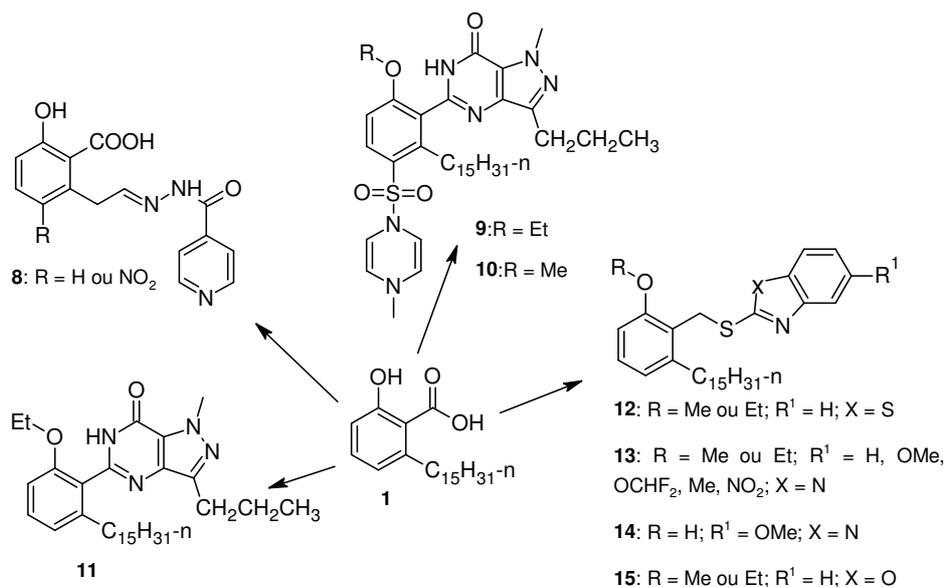
Figura 9. Planejamento estrutural de candidatos a AChEI.

Diversas sínteses de compostos com potencial atividade biológica foram realizadas utilizando o ácido anacárdico como matéria-prima, podemos destacar a síntese de isonicotinoylhydrazones (**8**)²³ (conhecidas por apresentarem atividades bactericida); a síntese de análogos (**9,10,11**) do sildenafil²⁴ (Viagra); e dos derivados do benzotiazol (**12**), benzimidazol (**13, 14**) e benzoxazol (**15**)²⁵ (Esquema 1)

²³ Swamy, B. N; Suma, TK; Rao, G. V, Reddy, G. C.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 420.

²⁴ Paramashivappa, R.; Kumar, P. P.; Rao, P. V. S.; *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 7709.

²⁵ Paramashivappa, R.; Kumar, P. P.; Rao, P. V. S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 657.



Esquema 1. Alguns derivados do ácido anacárdico.

Compostos que apresentam um macrociclo lactônico fundido ao anel aromático despertam bastante interesse para a comunidade científica em diversos campos de atuação. São encontradas em variados tipos de fungos e plantas e apresentam atividades biológicas importantes no tratamento de doenças, podendo ser consideradas potenciais protótipos para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

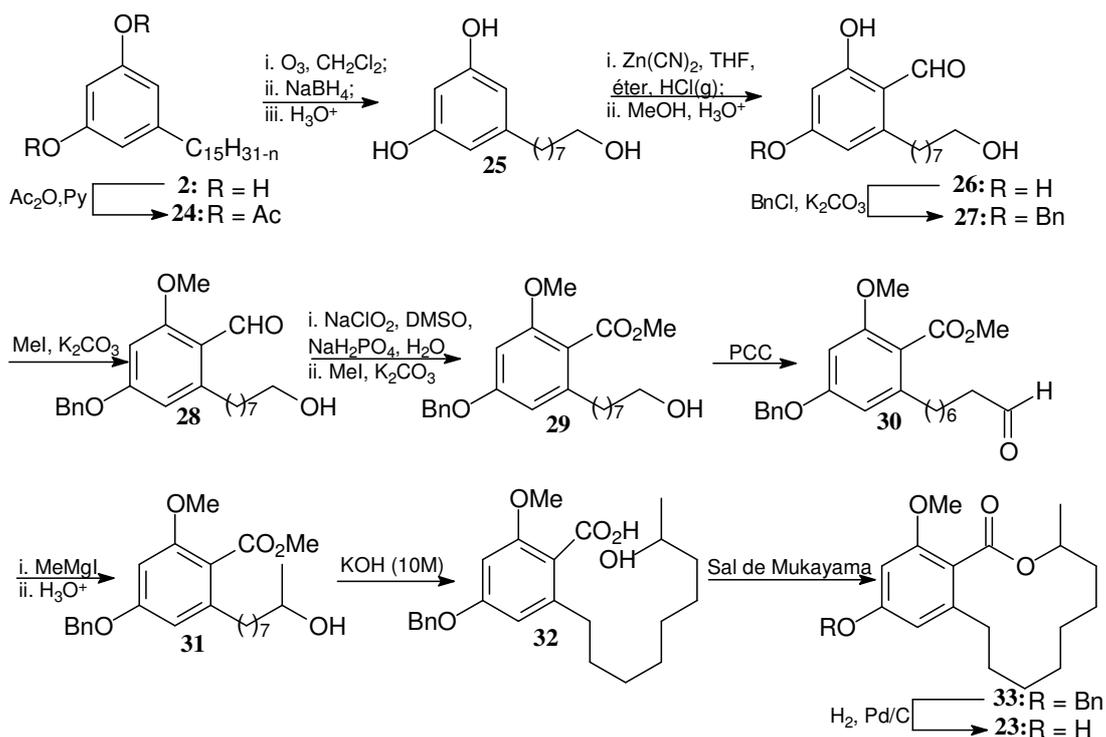
Um exemplo desta classe de substâncias é a lasiodiplodina (**23**), isolada do fungo *Botrydiplodia theobromae* e da planta *Annona dioica*²⁶, que apresenta atividades inibidora do crescimento de plantas e antileucêmica²⁷.

Recentemente, nosso grupo realizou a síntese da lasiodiplodina (**23**) á partir dos cardóis²⁸ (2), de acordo com o Esquema 2, em 11 etapas com rendimento global de 18%.

²⁶ Cambie, R. C. Lal, A. R., Rutledge, P. S., Woodgate P. D.; *Phytochemistry*, **1991**, 30, 287.

²⁷ dos Santos, R. D. P.; Morais, A. A.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, 14, 396.

²⁸ dos Santos, M. L.; De Magalhães, G. C.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **1999**, 10, 13



Esquema 2. Síntese da lasiodiplodina.

Dando continuidade a esses estudos, foram preparados análogos salicílicos da lasiodiplodina (**23**) partindo-se dos ácidos anacárdicos (**1**). Inicialmente Santos e colaboradores sintetizaram o análogo **34** que posteriormente foi submetido a uma série de modificações por Logrado, L. P.²⁹, levando a produção dos análogos **35**, **36**, **37**, **38** e **39** (Figura 10).

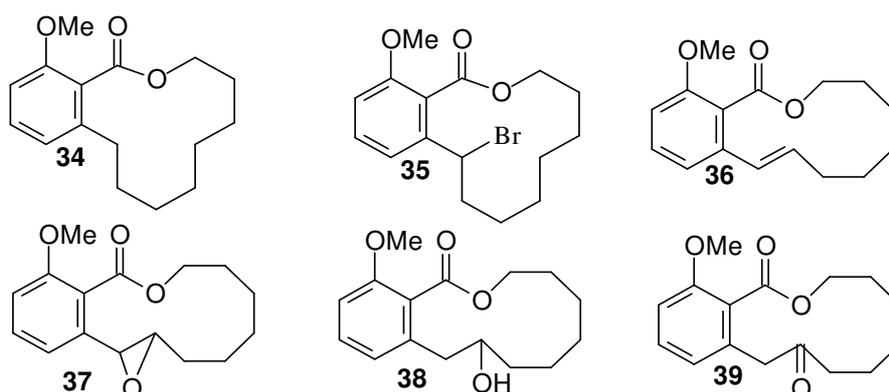


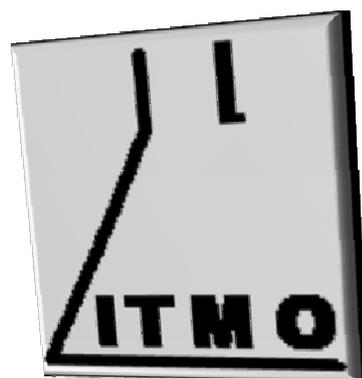
Figura 10. Análogos salicílicos da lasiodiplodina.

²⁹ Logrado, L. P. L., Silveira, D., Romeiro, L. A., Moraes, M. O., Cavalcanti, B. C., Pessoa, C. O. Santos, M. L., *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 1217.

Em avaliação citotóxica desta série de lactonas salicílicas, a que mais se destacou frente às células MCF-7 (mama) foi a lactona **36**, indicando o importante papel da insaturação na posição benzílica para a atividade citotóxica desta classe.

Devido ao grande potencial dos derivados não isoprenóides do LCC para a preparação de macrolactonas salicílicas ou resorcinólicas, as atenções voltaram-se para síntese de macrolactonas de 14 membros.

Lactonas Resorcinólicas de 14-Membros



2. Lactonas Resorcinólicas de 14-Membros

As macrolactonas resorcinólicas de 14-membros são representadas principalmente pelos seguintes produtos naturais: radicol (**40**), zearalenona (**41**), pochonin C (**45**) e D (**42**), aigialomycin D (**47**), hypothemycin (**46**) (Figura 11). Estas substâncias são comumente encontradas em variadas espécies de fungos. A primeira delas a ser isolada, em 1953, foi o radicol³⁰, na época chamado de monordem, seguido da zearalenona³¹ (**41**), do LL-Z1640-2³² (**43**) e da hypothemycin³³ (**46**).

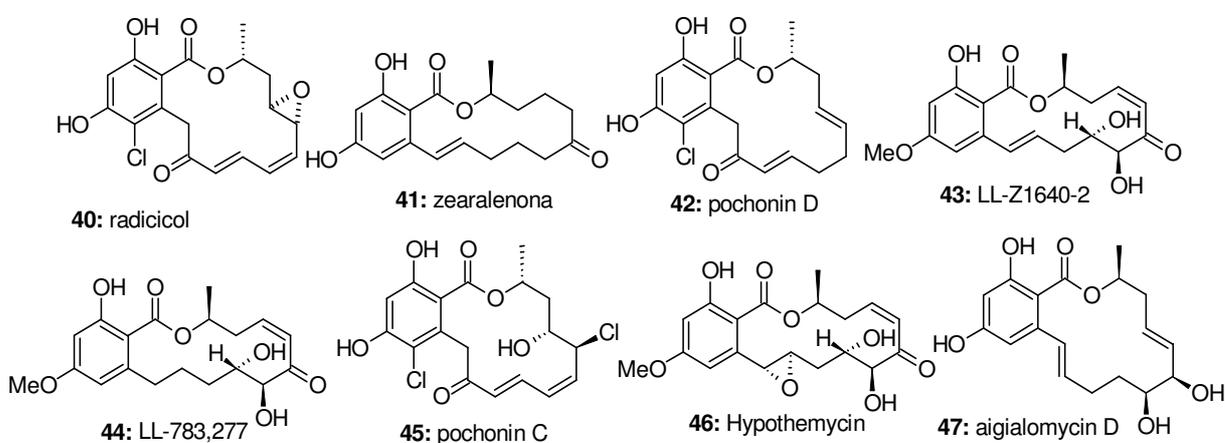


Figura 11. Macrolocatonas resorcinólicas de 14 membros.

As diversidades aparentemente sutis nestas moléculas proporcionam grandes variações em termos de conformação estrutural e lhes credenciam a variadas atividades biológicas, despertando o interesse no que tange as suas sínteses e modificações estruturais.

2.1. Sínteses da Zearalenona

A zearalenona (**41**) é uma toxina que foi primeiramente encontrada no fungo *Giberella zae*, porém está presente em grande parte do gênero *Fusarium*, de onde é usualmente isolada. A preferência de parte deste gênero

³⁰ Delmotte, P., Delmotte-Plaquee, J. *Nature*, **1953**, 171, 344.

³¹ Stob, M.; Baldwin, R. S.; Tuite, J.; Andrews F. N.; K. G. Gillette, *Nature*, **1962**, 196, 1318

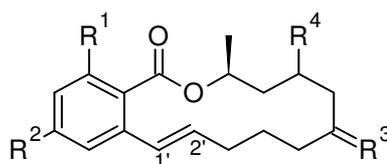
³² Ellestad, G. A.; Lovell, F. M.N., Perkinson, N. A., Hargreaves, R. T., MCGahren, W. J.; *J. Org. Chem*, **1978**, 43, 2339.

³³ Nair, M. S. R.; Carey, S. T.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2011.

de fungos por cereais armazenados³⁴ levaram ao credenciamento da zearalenona como contaminante destes.

A zearalelona apresenta atividade citotóxica, estrogênica, anabolizante, etc^{35,36}. Alguns dos derivados sintéticos e análogos da zearalenona estão listados na Tabela 1³⁷, parte deles apresenta atividades biológicas semelhantes.

Tabela 1. Análogos da zearalenona*.



Substância	R ¹	R ²	1',2'	R ³	R ⁴
48: α -Zearalenol	OH	OH	E	H, α -OH	H
49: α -Zearalanol	OH	OH	dihydro	H, α -OH	H
50: 2,4-O-dimethyl-8-hydroxyzearalenone	OCH ₃	OCH ₃	E	O	OH
60: β -Zearalanol	OH	OH	dihydro	H, β -OH	H
61: 6-amino-zearalenone	OH	OH	E	H, NH ₂	H
62: Zearalanone	OH	OH	dihydro	O	H
63: 6'-acetyl- β -zearalanol	OH	OH	dihydro	H, β -OAc	H
64: 2,4-dideoxy-zearalene	H	H	dihydro	H ₂	H
65: cis-Zearalenone	OH	OH	Z	O	H
66: Zearalane	OH	OH	dihydro	H ₂	H
67: 4-O-methyl-zearalenone	OH	OCH ₃	E	O	H
68: β -Zearalenol	OH	OH	E	H, β -OH	H
69: 60-acetyl-b-zearalenol	OH	OH	E	H, β -OAc	H
70: 2-O-methyl-zearalenone	OCH ₃	OH	E	O	H
71: 2,4-O-dimethyl-zearalenone	OCH ₃	OCH ₃	E	O	H
72: 4-acetyl-zearalenone	OH	OAc	E	O	H

*Adaptada de 33

Existem, atualmente, mais de dez sínteses da zearalenona publicadas, a maior parte delas é representada por sínteses racêmicas. Observa-se, no

³⁴ Takemura, H., Shim, J., Sayama, K. Tsubura, A., Zhu, B. T., Shimoi, K.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2007**, 103,170.

³⁵ Vlata, Z. Porichis, F. Tzanakakis, G. Tsatsakis, A., Krambovitis, E.; *Toxicol. Lett.*, **2006**, 165, 274.

³⁶ Zinedine, A. Soriano, J. M., Molto, J. C., Manes, J.; *Food Chem. Toxicol.*, **2007**, 45, 1.

³⁷ Shier, W.T.; Shier, A. C., Mirocha, C. J.; *Toxicol.*, **2001**, 39, 1435.

entanto, que este expressivo número de trabalhos justifica-se principalmente pelo gradativo avanço nas reações de macroclicização, que demandam diferentes precursores, determinando novas rotas. Outros dois pontos chaves são a formação da dupla ligação na posição benzílica de configuração “E” e a definição do estereocentro S (Figura 12).

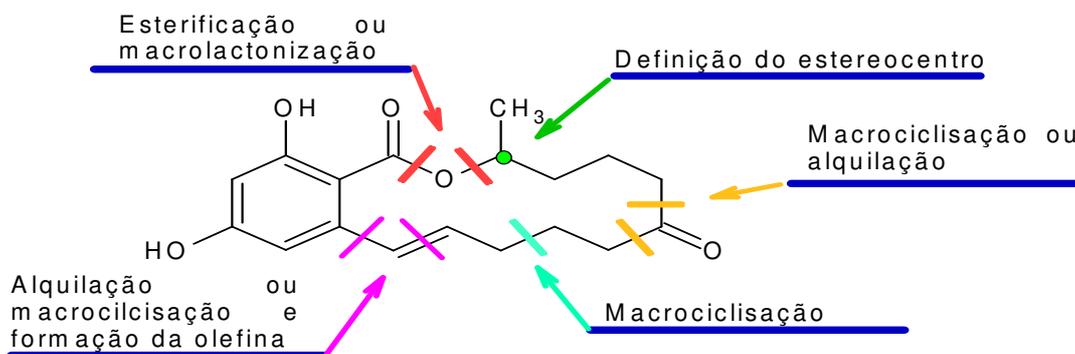


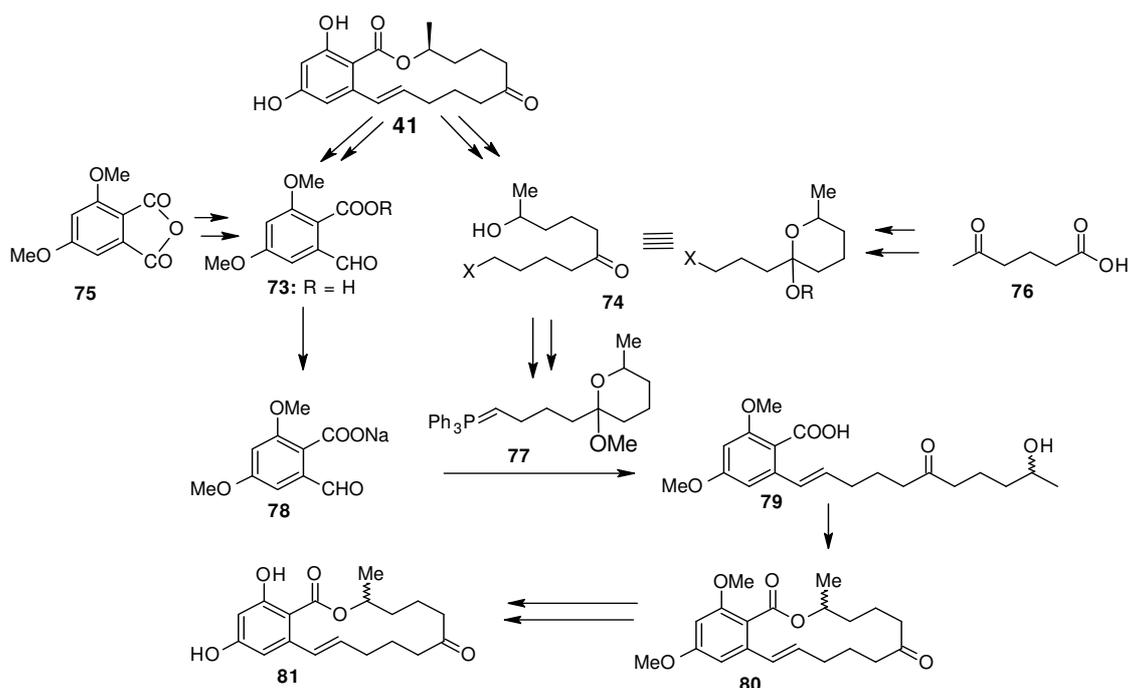
Figura 12. Reações usuais na síntese da zearalenona.

O primeiro a sintetizar a zearalenona foi Taub e colaboradores em 1967³⁸, republicando-a em 1968³⁹ com mais detalhes. Taub, inicialmente partindo da zearalenona (**41**) sintetizou os possíveis precursores de sua síntese, observando ainda efeitos de racemização e os dados espectroscópicos destes. Ao identificar os precursores **73** e **74** planejou sintetizá-los partindo das substâncias **75** e **76**. (Esquema 3).

Dando seqüência a síntese, Taub efetuou a condensação dos fragmentos **77** e **78** por meio da reação de Wittig, formando uma mistura dos isômeros (**79**) E e Z na proporção aproximada de 1:1. Em seguida, realizou a macrolactonização de **79**, catalisada por anidrido de trifluoracetato em solução altamente diluída de benzeno em uma temperatura branda, formando **80** mais seus isômeros Z, com 15% de rendimento. A mistura 80 foi submetida a tratamento com tricloreto de boro, seguido de tribrometo de boro em meio básico, resultando em **81** (Esquema 3).

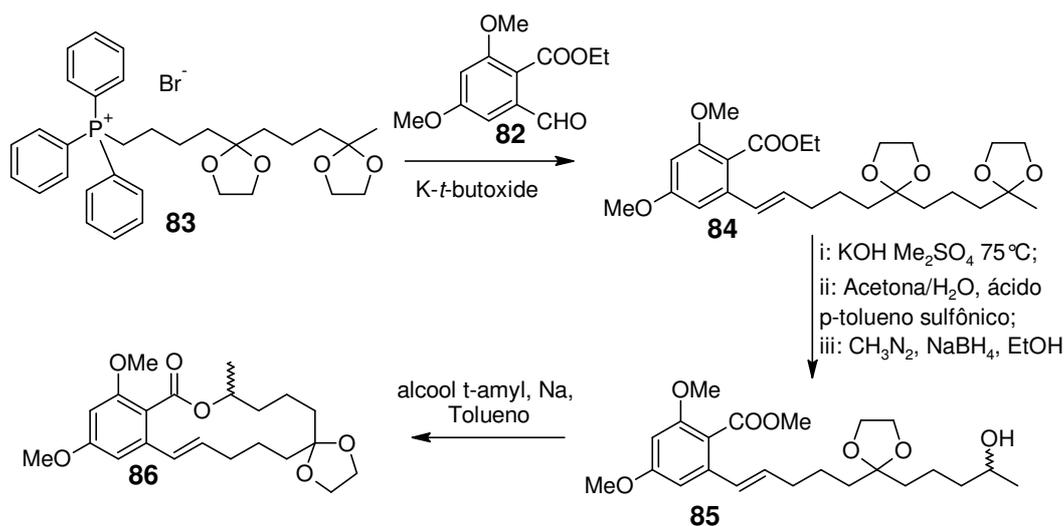
³⁸ Taub, D.; Girotra, N. N.; Hoffmann, R. D., Kuo, C. H., Slates, H. L., Weber, S., Wendler, N. L.; *Chem. Commun.*, **1967**, 5, 225.

³⁹ Taub, D.; Girotra, N. N.; Hoffmann, R. D., Kuo, C. H., Slates, H. L., Weber, S., Wendler, N. L.; *Tetrahedron*, **1968**, 24, 2443.



Esquema 3. Síntese da zearalenona por Taub e colaboradores.

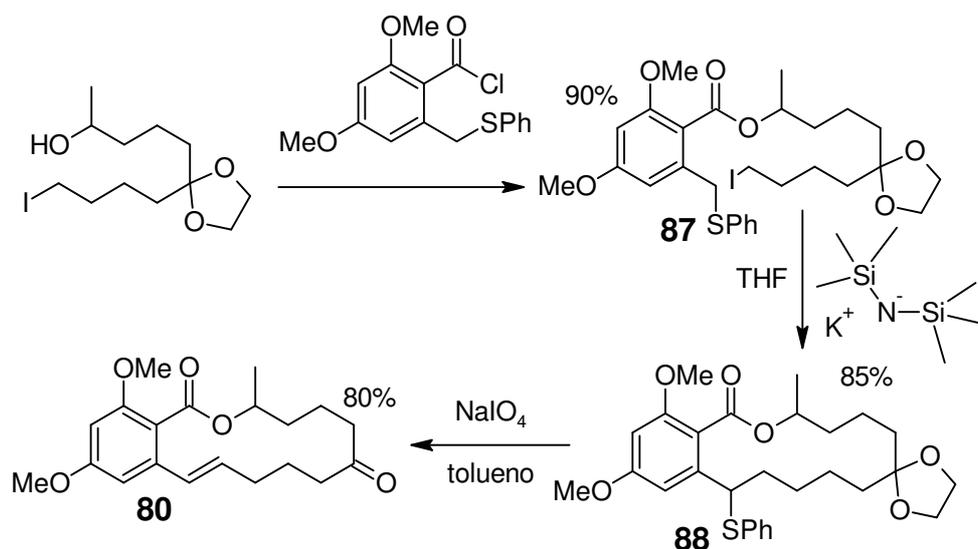
Em estratégia similar, foi realizada por Vlatts e colaboradores⁴⁰ a condensação dos fragmentos **82** e **83**, seguida de hidrólise do éster, desproteção seletiva da cetona, metilação do ácido e redução da cetona para formação do álcool, formando **85**, que foi submetido a macrolactonização com baixíssimo rendimento (8 % de **86**) (Esquema 4). A clivagem do grupo cetal e dos éteres metilênicos resultou em **81**.



Esquema 4. Síntese da zearalenona por Vlatts e colaboradores.

⁴⁰ Vlatts, I.; Harrison, I. T. Tokes, L., Fried, J. H., Cross, A. D.; *T. Jou. of Org. Chem.*, **1968**, *33*, 4176.

Na seqüência, grandes avanços foram obtidos em relação à síntese da zearalenona. Em 1979, Tsuji e colaboradores⁴¹ realizaram a síntese racêmica da zearalenona baseado no método desenvolvido pelo seu grupo baseado na alquilação intramolecular do ω - haloalquil feniltioacetato (**87**), no qual o grupo tiofenil tem as funções de estabilização do carbânio e de proporcionar a introdução seletiva da dupla ligação *trans* na posição benzílica. (Esquema 5).



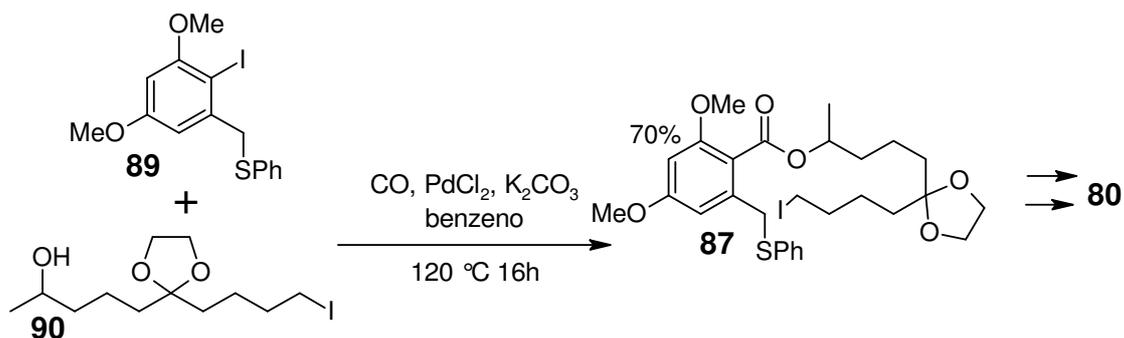
Esquema 5. Síntese da zearalenona por Tsuji e colaboradores.

Esta metodologia foi reproduzida por Tsuji e colaboradores⁴² e por Rao e colaboradores⁴³, ambos partindo de matérias-primas distintas das utilizadas no trabalho de Tsuji e colaboradores, em 1979. O primeiro demonstrou principalmente a utilização do paládio como catalisador para a reação de carbonilação em **89** e formação de **87** (intermediário de sua rota para síntese da zearalenona) (Esquema 6). O segundo destaca a formação do intermediário **94** a partir da substância comercial 2,3-dihidropirano (**91**) (Esquema 7).

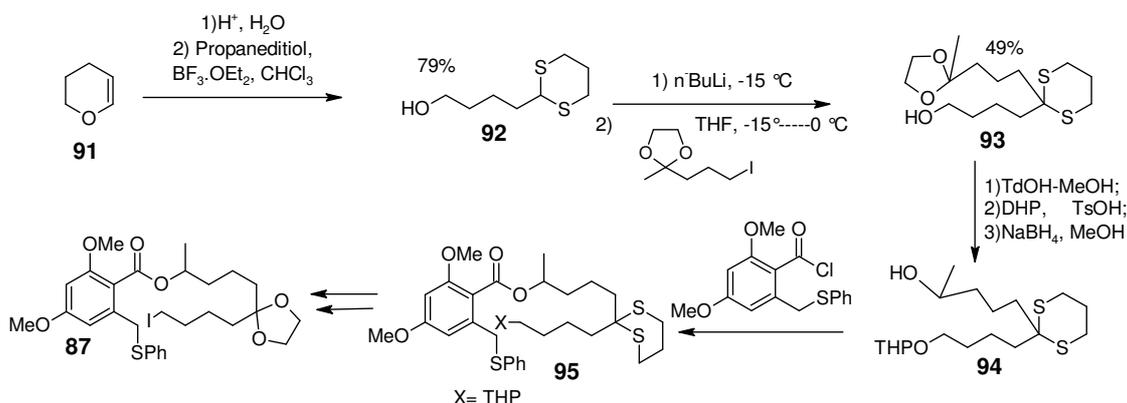
⁴¹ Takahashi, T., Kasuga, K., Takahashi, M. Tsuji, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5072.

⁴² Takahashi, T., Nagashima, T., Tsuji, J.; *Chem. Lett.*, **1980**, *4*, 369.

⁴³ Rao, A. V. R.; Deshmukh, M. N.; Sharma, G. V. M.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *43*, 779.



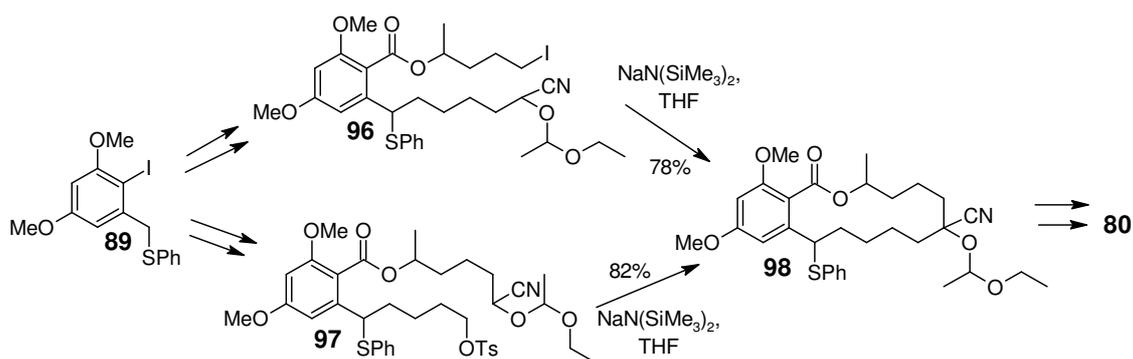
Esquema 6. Síntese da zearalenona, por Tsuji e colaboradores.



Esquema 7. Síntese da zearalenona, por Rao e colaboradores.

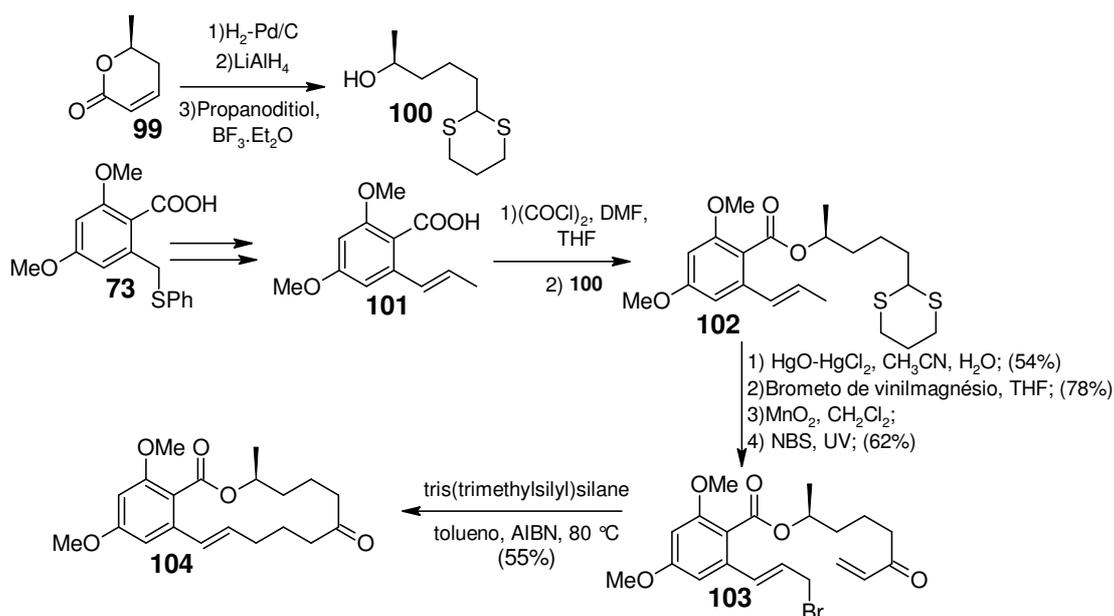
Em 1982, Tsuji, J. e colaboradores⁴⁴ sintetizaram novamente a zearalenona, desta vez por outra rota, onde os precursores para macroclicização (96, 97) apresentam diânions com diferentes reatividades. O carbânion formado pelo tiofenol é pouco reativo com haletos de alquila e tosilatos, porém, o outro carbânion formado pela cianohidrina protegida é mais reativo, em relação a metodologia para macroclicização utilizada. Tsuji, T. utilizando-se de parte das metodologias desenvolvidas por seu grupo anteriormente, preparou o intermediário **98** por dois caminhos distintos, no entanto, empregou as mesmas condições reacionais para a macroclicização (Esquema 8). Ótimos rendimentos para esta etapa são justificados pela presença dos diânions que impedem às aproximações intermoleculares, favorecendo às intramoleculares.

⁴⁴ Takahashi, T., Nagashima, T., Ikeda, H., Tsuji, J.; et al. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 4361.



Esquema 8. Síntese da zearalenona, por Tsuji e colaboradores.

Pattenden, G. e colaboradores^{45,46}, em 1990, efetua a formação assimétrica da zearalenona, utilizando como precursores o derivado resorcinólico **73** e o álcool quiral **100**, formado a partir de **99**. A macroclicização teve seu planejamento baseado na presença da cetona δ -insaturada na zearalenona, ocorrendo via intermediário radicalar alílico (cinamílico). (Esquema 9)



Esquema 9. Síntese da zearalenona, por Pattenden e colaboradores.

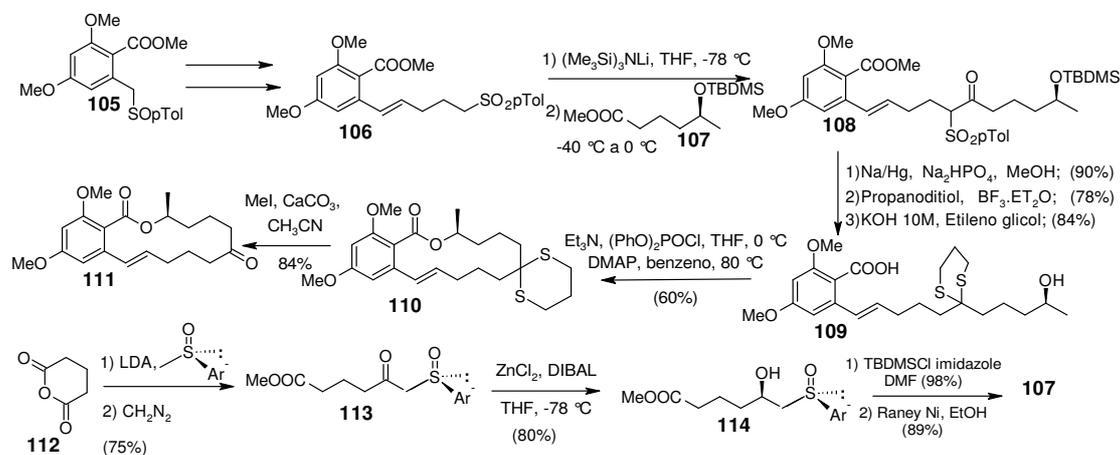
Outra síntese assimétrica foi realizada por Solladie e colaboradores⁴⁷ usando a mesma estratégia utilizada para a síntese assimétrica da

⁴⁵ Pattenden, G.; Hitchcock, S. A.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3641.

⁴⁶ Pattenden, G.; Hitchcock, S. A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1992**, *11*, 1323.

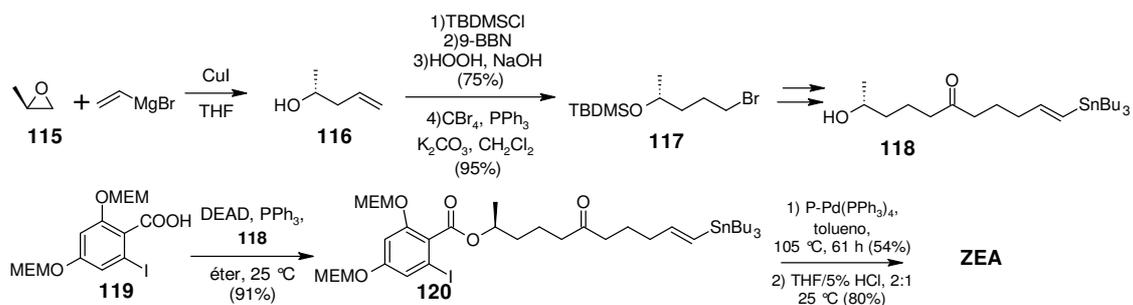
⁴⁷ Solladie, G., Ikeda, H., Rubio, A., Pedregal, C., Carreno, M. C. Ruano, J. L. G.; *J. O. C.*, **1991**, *56*, 2317.

lasiodiplodina⁴⁸ (**23**) Para formação do macrociclo, Solladie optou pela realização da lactonização intramolecular. Para a formação do álcool assimétrico realizou a redução estereoseletiva do β-ceto sulfóxido **113** com cloreto de zinco e DIBAL-H em THF (Esquema 10).



Esquema 10. Síntese da zearalenona, por Solladie, G. e colaboradores.

Hegedus, L. S. e colaboradores⁴⁹, em 1991, descreveram a síntese da (S)-zearalenona, em que a macroclicização catalisada por compostos organopaládio necessitou do precursor **120** que apresenta de um lado iodeto de arila e do outro vinilestanana. Foram testados cinco catalisadores, observando-se maior rendimento com P-Pd(PPh₃)₄ (54%)(Esquema 11)



Esquema 11. Síntese da zearalenona por Hegedus e colaboradores.

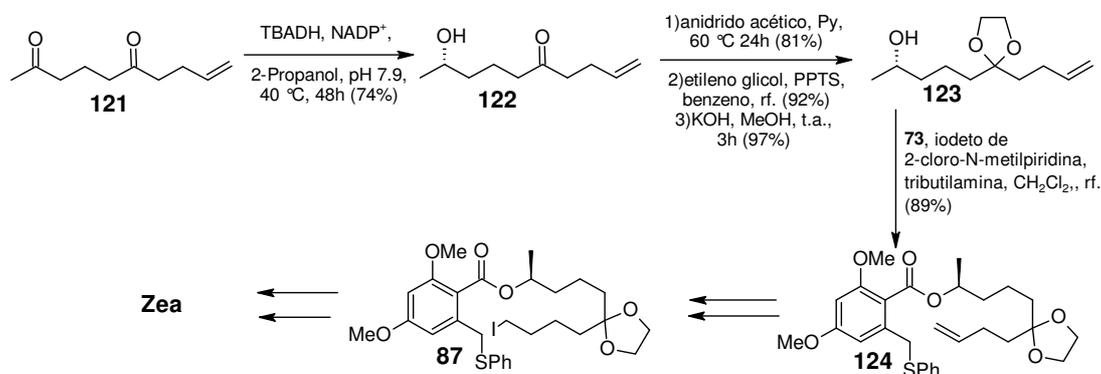
Outra possibilidade de constituição do centro quiral para formação da zearalenona foi publicada por Keinan e colaboradores⁵⁰, em 1991. A enzima *Thermoanaerobium brockii* alcohol dehydrogenase (TBADH), que tem a capacidade de distinguir duas cetonas com reatividades químicas semelhantes,

⁴⁸ Solladie, G.; Rubio, A.; Carreno, M. C. et al. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 187.

⁴⁹ Hegedus, L. S.; Kalivretenos, A.; Stille, J. K.; *J. O. C.*, **1991**, *56*, 2883.

⁵⁰ Keinan, E.; Sinha, S. C.; Sinhabagchi, A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1991**, *12*, 3333.

foi utilizada para realizar a redução assimétrica seletiva. Nessa transformação a partir da cetona **121** formou-se **122**, com excesso enantiomérico de 99,5%, que posteriormente foi usada como intermediário na síntese da zearalenona (Esquema 12).



Esquema 12. Síntese da zearalenona por Keinan, E. e colaboradores.

Furstner e colaboradores com a intenção de demonstrar a aplicabilidade da reação de metátese na síntese de macrociclos, realizaram a síntese do zeranol⁵¹, (1999), e as sínteses racêmica (Esquema 13) e assimétrica (Esquema 14) da zearalenona⁵² em 2000. Destaca-se nesta publicação a comparação entre dois dos catalisadores de Grubbs, o de primeira **125** e o de segunda geração **126**, comprovando uma maior eficiência do catalisador de segunda geração.

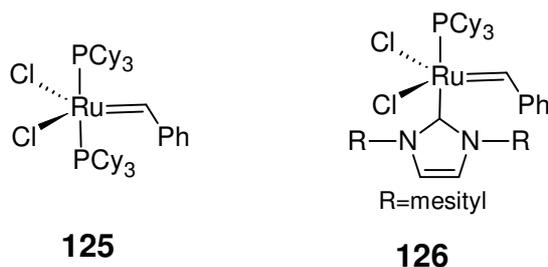


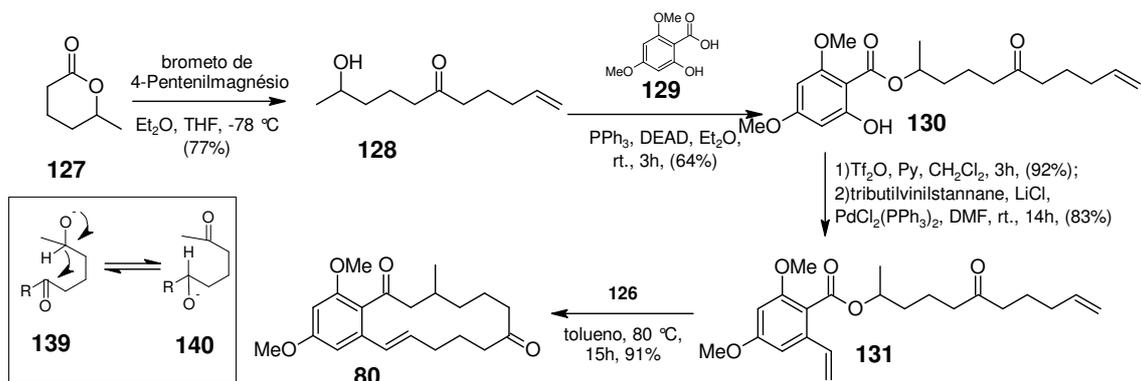
Figura 13. Catalisadores de Grubbs.

Outro ponto a se destacar é que o intermediário **128** com estereocentro S definido não se mantém estável, devido ao equilíbrio formado entre as estruturas **139** e **140** que transformaria o intermediário quiral em uma mistura racêmica, tendo-se, então, a necessidade da proteção da carbonila cetônica

⁵¹ Furstner, A., Sidel, G., Kindler, N.; *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8215.

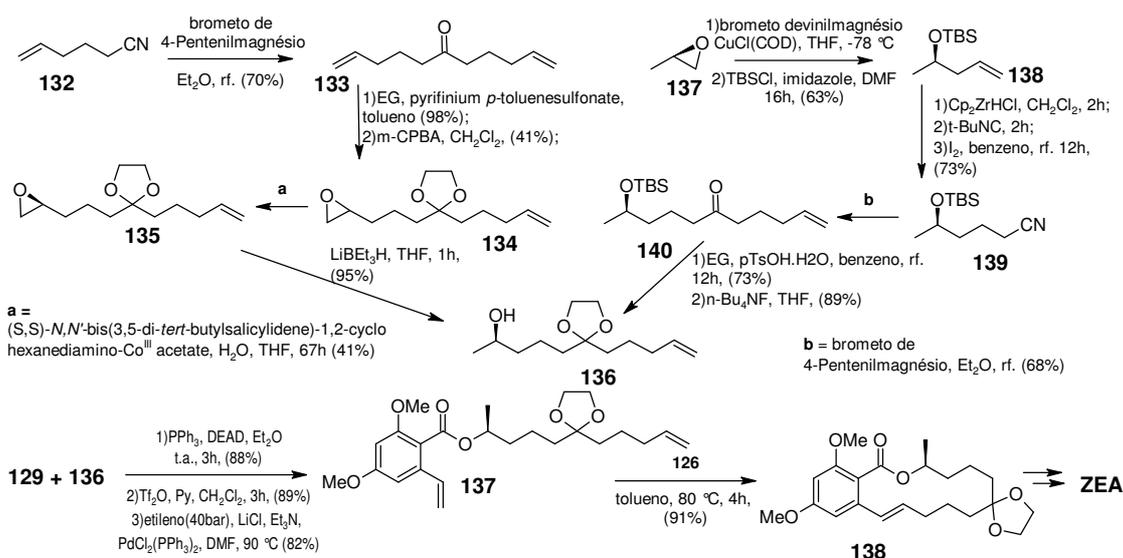
⁵² Furstner, A., Thiel, O. R., Kindler, N., Bartkowska, B.; *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7990.

para a síntese assimétrica. Este fato já havia sido observado por Taub e colaboradores³⁹.



Esquema 13. síntese racêmica da zearalenona por Furstner e colaboradores.

Para formação do intermediário quiral **136** dois caminhos distintos foram percorridos. O primeiro, iniciado com o 1-ciano-4-penteno (**132**) apresenta baixo rendimento na etapa de mono epoxidação, já o segundo, iniciado com o epóxido comercial (R)-propenóxido (**137**), que também pode ser preparado pelo método de Jacobsen, apresentou melhores rendimentos. Com o intermediário **136** em mãos realizou o acoplamento deste com **129** por meio da reação de Mitsunobu, seguido de macroclicização por meio de metátese catalisada por Grubbs II, com 91% de rendimento (Esquema 14).



Esquema 14. Síntese estereoseletiva da zearalenona por Furstner e colaboradores.

Objetivos e Proposta de Trabalho



3. Objetivos

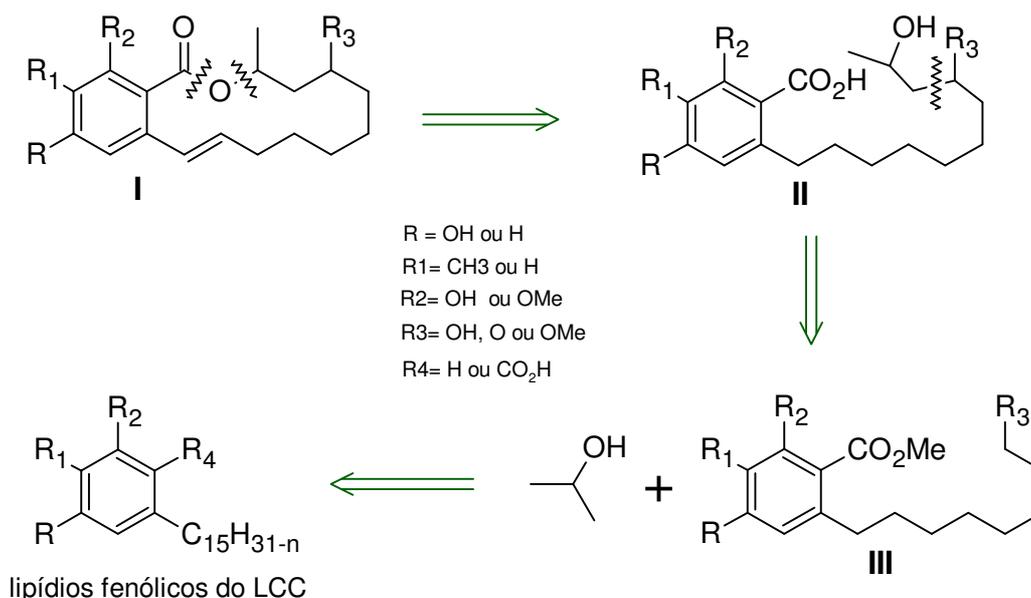
Com base no estado da arte apresentado para as macrolactonas e os lipídeos fenólicos do LCC os seguintes objetivos foram traçados:

- Exploração do potencial dos constituintes do LCC na produção de compostos com maior valor agregado.
- Aplicação de metodologias sintéticas clássicas e modernas nas transformações químicas visando à síntese de lactonas macrocíclicas congêneres da zearalenona.
- Estudo de metodologias sintéticas para a preparação de diferentes estereoisômeros (definição do centro assimétrico e isomerização da dupla ligação).
- Avaliação da atividade biológica por meio de teste *ex-vivo*, visando a descoberta de novos insumos para a indústria farmacêutica nacional.
- Estudo da estrutura-atividade visando à identificação de grupos funcionais indispensáveis à atividade biológica e/ou que intensifiquem os efeitos biológicos que minimizem os possíveis efeitos indesejáveis.

4. Proposta de Trabalho

Para consecução dos objetivos desse trabalho, optamos por usar como matéria-prima os constituintes do LCC para desenvolver transformações químicas que pudessem culminar na formação de lactonas salicílicas e resorcinólicas de 14-membros fundidas ao anel aromático.

A análise retróssintética (Esquema 15) das macrolactonas **I** permitiu identificar precursores acíclicos do tipo **II** para lactonização (Mukaiyama, Mitsunobu), os quais poderiam ser gerados a partir da ampliação e funcionalização da cadeia alquílica via formação de ligação C-C (Grignard, Reformatsky, organolitiação, etc) envolvendo os precursores do tipo **III**. Esses intermediários seriam obtidos pela clivagem oxidativa dos lipídeos fenólicos do LCC [cardóis (**2**), cardanóis (**3**) e metilcardóis (**4**)].



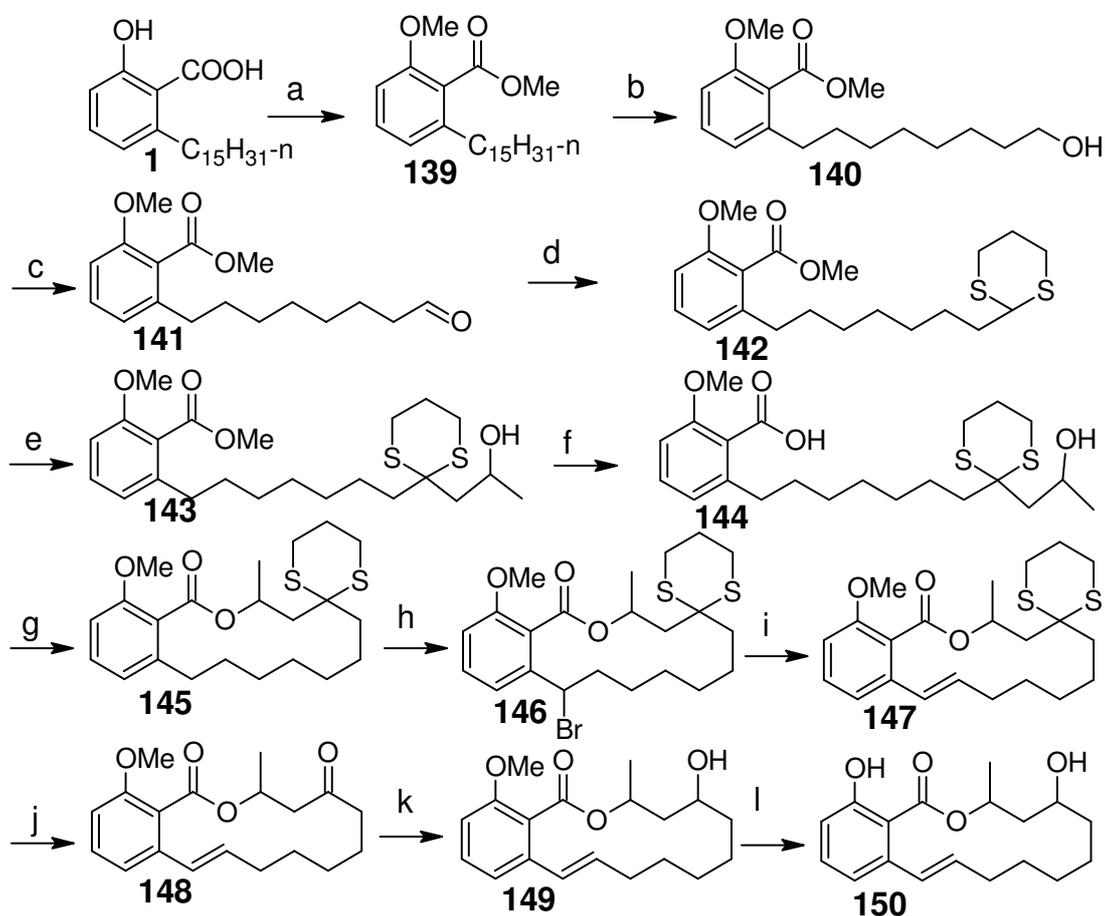
Esquema 15. Análise retróssintética.

A ampliação e funcionalização da cadeia lateral dos lipídeos fenólicos não-isoprenóides de *Anacardium occidentale*, bem como a preparação de lactonas de 14-membros, constituem-se como os grandes desafios dessa proposta sintética e da química envolvendo LCC.

4.1. Proposta Sintética para Preparação das Macrolactonas Salicílicas.

Taticamente, para este trabalho, escolheu-se utilizar os ácidos anacárdicos para a síntese das macrolactonas salicílicas. A maior disponibilidade dos ácidos anacárdicos (**1**) no LCC natural, a facilidade do seu isolamento e a presença da carboxila na posição *orto* à cadeia alquílica foram fatores determinantes na tomada de decisão.

No Esquema 16 está apresentada a rota planejada inicialmente para a síntese das macrolactonas salicílicas de 14-membros.



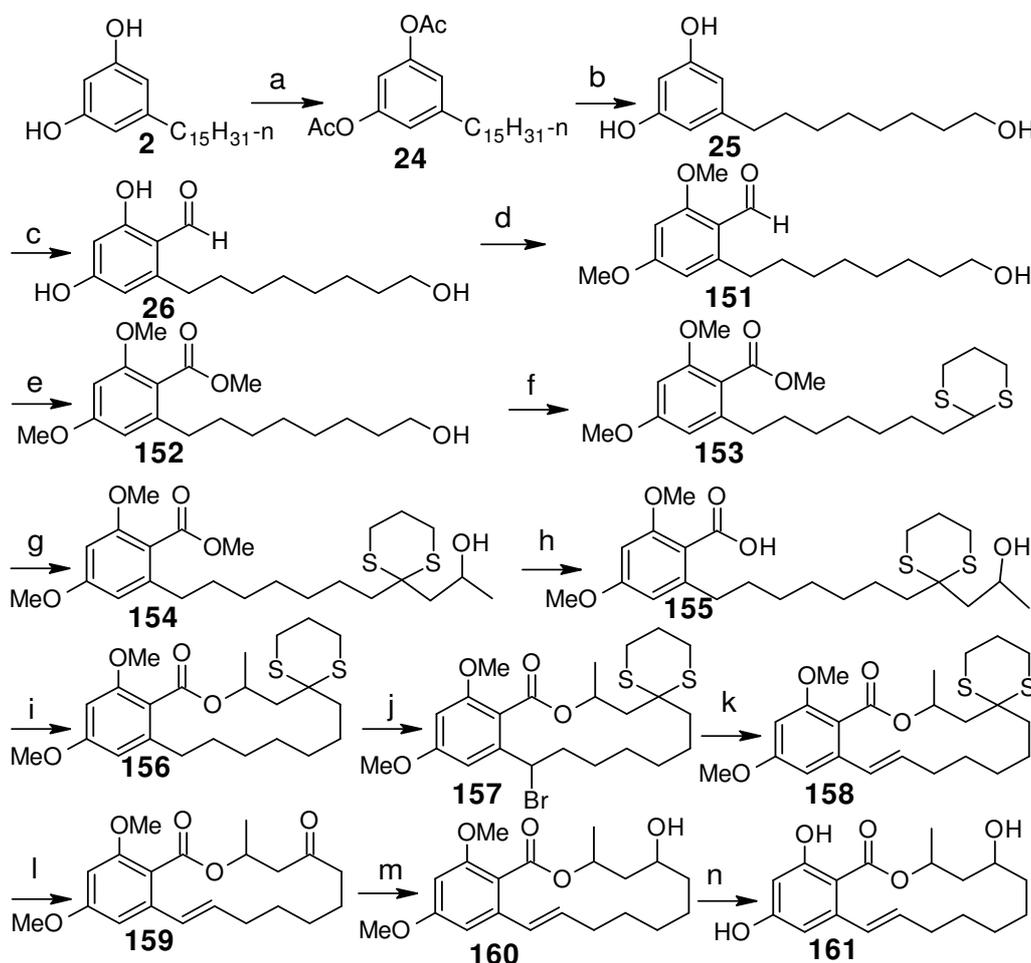
Reagentes e condições: a) sulfato de dimetila, Aliquat[®], CH_2Cl_2 , NaOH; b) i. O_3 , CH_2Cl_2 , MeOH (1:1); ii. $NaBH_4$, H_2O ; iii. H_3O^+ ; c) PCC, CH_2Cl_2 ; d) propileno ditiol, $BF_3 \cdot Et_2O$; e) *tert*-BuLi, óxido de propileno, THF, $-78^\circ C$; f) etileno glicol, KOH 10%, refluxo; g) Et_3N , CH_2Cl_2 , iodeto de 2-cloro-*N*-metilpiridínio; h) NBS, peróxido de benzoíla, CCl_4 ; i) DBU, PhH, refluxo; j) I_2 , $NaHCO_3$, acetona/ H_2O 5:1, $0^\circ C$; k) $NaBH_4$, EtOH; l) $AlCl_3$, CH_2Cl_2 , t.a.

Esquema 16. Rota sintética proposta para as lactonas salicílicas.

4.2. Proposta Sintética para Preparação das Macrolactonas Resorcílicas.

Obtendo-se sucesso na síntese das macrolactonas salicílicas, o segundo momento seria destinado à aplicação da metodologia anterior na preparação dos análogos resorcílicos, que teria como matéria prima o cardol (2). A principal particularidade para a síntese das lactonas resorcílicas, partindo-se do cardol está associada a necessidade da carboxilação do anel aromático na posição *orto* (Esquema 17).

No Esquema 17 está apresentada a rota planejada inicialmente para a síntese das macrolactonas resorcílicas de 14-membros.



Reagentes e condições: a) Ac_2O , Py, CH_2Cl_2 ; b) i. O_3 , CH_2Cl_2 , MeOH (1:1); ii. NaBH_4 , H_2O ; iii. H_3O^+ ; c) i: POCl_3 , DMF, ii: NaOH , iii: HCl ; d) sulfato de dimetila, Aliquat[®], CH_2Cl_2 , NaOH ; e) i: NaClO_2 , DMSO, NaH_2PO_4 , H_2O ; ii: MeI , K_2CO_3 , acetona, refluxo; f) i: PCC, CH_2Cl_2 ; ii: Propileno ditiol, $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$; g) $t\text{-BuLi}$, óxido de propileno, THF, -78°C ; h) etilenoglicol, KOH 10%, refluxo; i) Et_3N , CH_2Cl_2 , iodeto de 2-cloro, N -metilpiridínio; j) NBS, $(\text{PhCO})_2\text{O}$, CCl_4 ; k) DBU, PhH, refluxo; l) I_2 , NaHCO_3 , acetona/ H_2O 5:1, 0°C ; m) NaBH_4 , EtOH; n) AlCl_3 , CH_2Cl_2 , t.a.

Esquema 17. Rota sintética proposta para as lactonas resorcílicas.

Resultados e Discussão

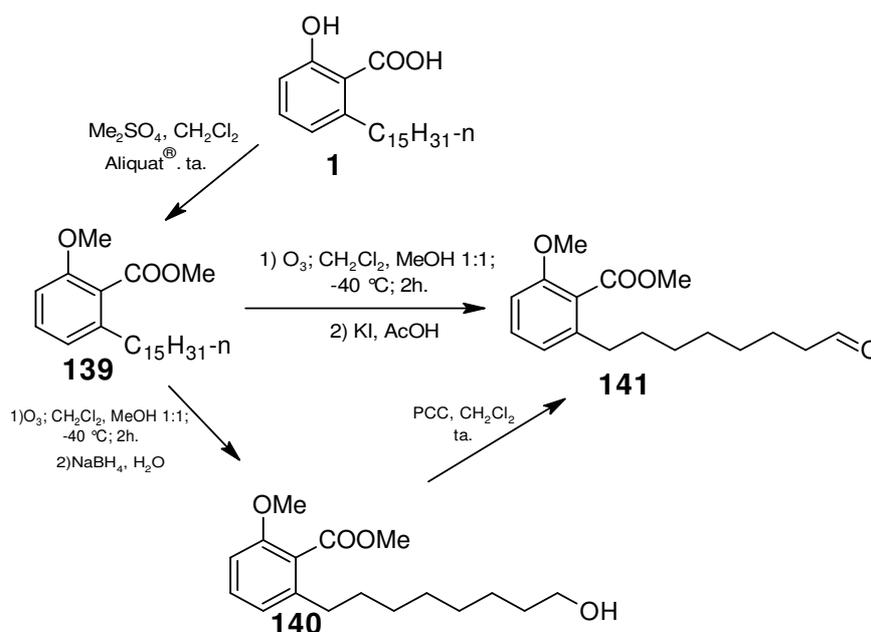


5. Resultados e Discussão

De acordo com a proposta de trabalho e seguindo a rota sintética previamente estabelecida, iniciou-se a extração do LCC por meio da técnica de extração líquido-sólido em extrator Soxhlet.

No processo de separação dos ácidos anacárdicos (**1**) dos outros lipídios fenólicos não isoprenóides (**2**, **3** e **4**) foi empregada a técnica de extração química, efetuando-se a transformação dos ácidos anacárdicos em sais de chumbo.

A metilação dos ácidos anacárdicos foi realizada com sulfato de dimetila em condições de transferência de fase, para obtenção do dimetil derivado, com 99% de rendimento. Em seguida, efetuou-se a clivagem oxidativa do anacardato de dimetila por ozonólise, seguida de tratamento com iodeto de potássio e ácido acético (método direto). O aldeído **141** foi isolado como um óleo viscoso com rendimento de 78%. Alternativamente, **141** foi obtido via ozonólise seguida de tratamento redutivo com borohidreto de sódio para gerar o álcool **140**. A oxidação deste último com PCC em condições convencionais (método indireto) forneceu o aldeído almejado (**141**) com 76% de rendimento (Esquema 18).



Esquema 18. Síntese de 141 a partir do ácido anacárdico.

Por comparação, a metodologia de preparação do aldeído **141** via o intermediário **140** (método indireto) resultou em uma mistura menos complexa (placa 5) que a obtida no método direto (placa 2), proporcionando fácil purificação (Figura 14). É importante ressaltar que no método indireto não houve a necessidade de purificação por meio de coluna cromatográfica na etapa intermediária.

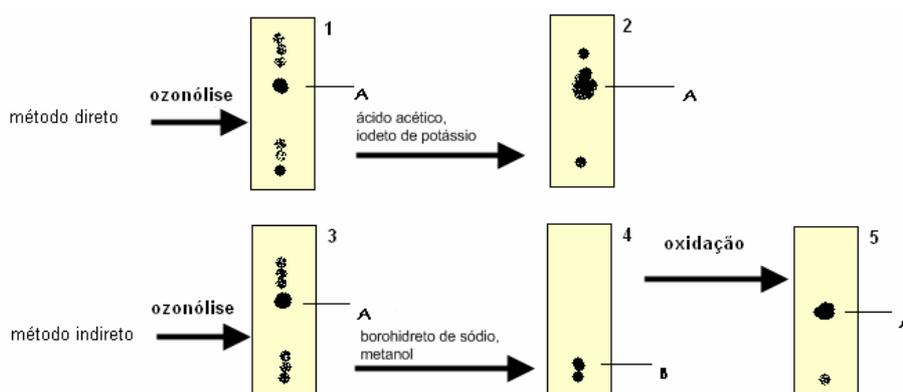
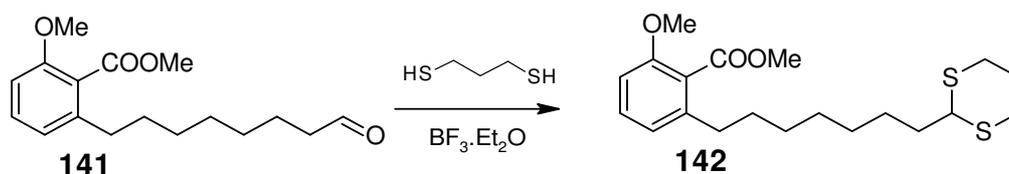


Figura 14 Comparação por meio de CCD dos caminhos sintéticos de 141

Na seqüência, visando o aumento da cadeia lateral foi realizada a etapa de tioacetalação do aldeído **141** por tratamento com 1,3 propanoditiol na presença de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, gerando o ditiano **142** com rendimento de 73% (Esquema 19).

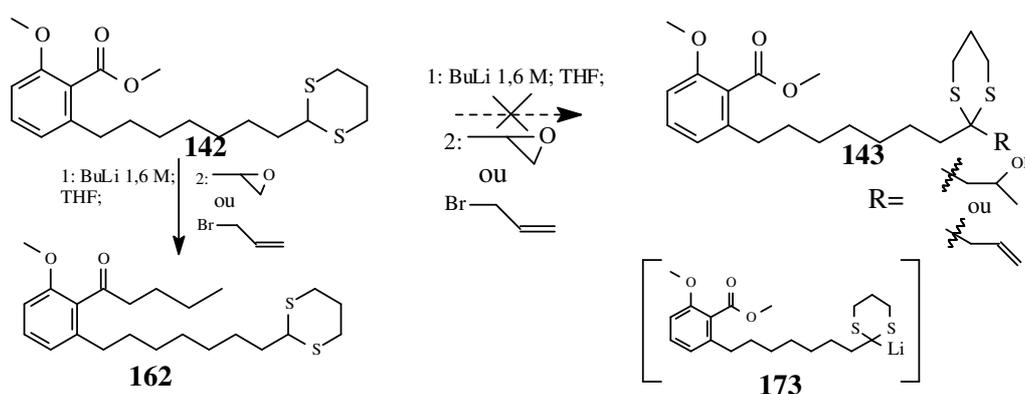


Esquema 19. Tioacetalação.

Além de atuar protegendo o grupo carbonila, ditianos apresentam a propriedade de reverter a reatividade (dipolo) desta, possibilitando a remoção do hidrogênio com bases fortes, *e.g.* organolítios. Do ponto de vista mecanístico, o intermediário 2-lítio-1,3-ditiano é estabilizado pela presença dos átomos de enxofre, que permitem a retro doação de elétrons em seus orbitais d desocupados. A formação do intermediário lítio-ditiano é uma estratégia bastante usada na síntese de produtos naturais, devido a sua alta reatividade frente a eletrófilos de diversas naturezas⁵³.

Com base nestas informações, diversas tentativas para aumentar a cadeia lateral foram realizadas para a formação de **143** a partir de **142** via o intermediário lítio-ditiano (**173**). Os resultados desse estudo encontram-se registrados na Tabela 2.

Tabela 2. Tentativas de aumento da cadeia via litação do ditiano.



Entrada	Eletrófilo	Condições	
		Etapa 1 / °C	Etapa 2 / °C
1	Óxido de propileno	30 min / -78°C	i. 2 h / -75°C
2	Óxido de propileno	30 min / -78°C	i. 3 h / -78°C ii. 4 dias*
3	Óxido de propileno	30 min / -78 °C	i. 2 h / -78°C** ii 5 dias*
4	Óxido de propileno	1,5 h / -78°C	i 3 h / -78°C** ii 4 dias*

⁵³ Yus, M., Na'jera, C., Foubelo, F.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 6147

5	Brometo de alila	1, 5 h / -70°C	3 h / -70°C
6	Óxido de propileno	2 h / -90 a -40 °C	i 15 min** ii 7 dias*
7	Óxido de propileno	4 h / -38°C	i 3 h / -38°C**

*Repouso na geladeira.

**Adição de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ na segunda etapa da reação.

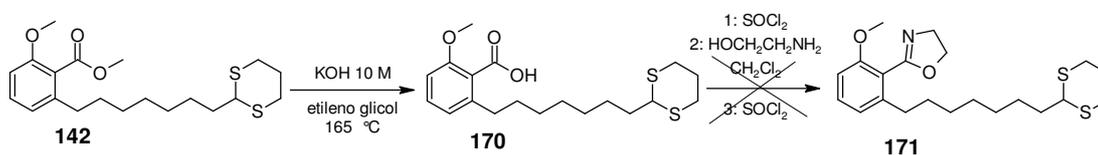
Usando inicialmente as condições semelhantes ao descrito por Camps e colaboradores⁵⁴ (Ent. 1), não foi obtido o produto desejado. A partir de então, planejou-se pequenas modificações nas condições da reação para superar a baixa reatividade do epóxido frente ao litiano, primeiramente, aumentando o tempo de reação após a adição do epóxido (Ent. 2), e, em outra tentativa, adicionando trifluoreto de boroeterado ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), que tem a função de aumentar a reatividade do epóxido (Ent. 3). Mas ambas falharam. Suspeitando-se da não formação do litiano, dois novos experimentos foram realizadas (Ent. 4 e 5), em ambos, aumentou-se o tempo para formação de **173**, e em uma delas alterou-se o eletrófilo para brometo de alila. No entanto, notou-se a ausência do produto almejado. A partir de então, buscou-se a formação do litiano de acordo com as entradas 6 e 7, porém, o insucesso fez-nos inferir que não houve a formação do litiano **173** intermediário. Observou-se em todas as manipulações, além da recuperação da matéria prima, a formação de **162**, que pode ser explicada pela concorrente reação de ataque pelo butil-lítio diretamente ao grupo éster, seguida de eliminação de metóxido.

Diante desses resultados, duas alternativas foram planejadas e processadas em paralelo. A primeira compreendeu alteração da proteção do grupo carboxil e manutenção da rota planejada inicialmente, onde a ampliação da cadeia carbônica ocorreria via litiação do ditiano seguido de ataque ao eletrófilo (propanóxido). A segunda envolveria o uso de outra metodologia para formação da ligação carbono-carbono, a qual ocorreria via ataque de um nucleófilo à carbonila.

De acordo com a literatura grupos oxazolídeos são resistentes a reações com derivados alquilítio. Com intuito de gerar o correspondente oxazolídeo, o composto **142** foi hidrolisado em meio básico para formação de

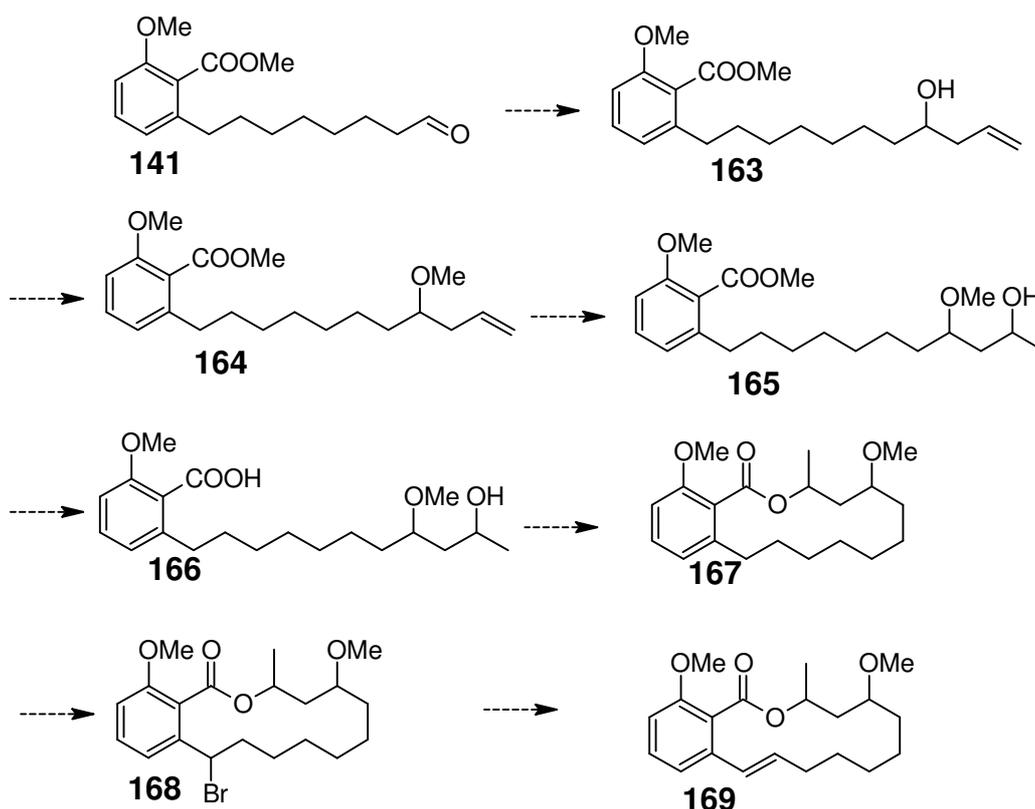
⁵⁴ Camps, F.; Fabriás, G.; Abad, J.; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8582.

170 com rendimento de 98%. O ácido foi tratado com cloreto de tionila, seguido da adição do aminoálcool e, novamente, tratado com cloreto de tionila. Porém, nestas condições não se observou a formação do oxazolídeo desejado (Esquema 20).



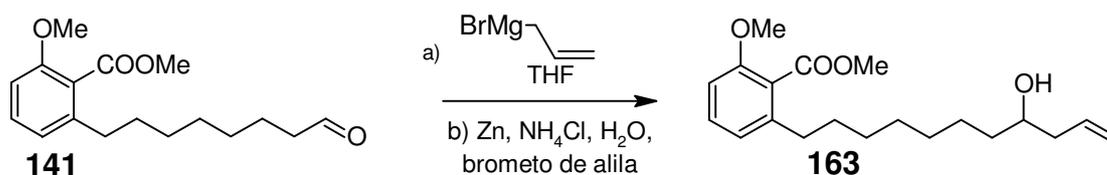
Esquema 20. Tentativa de formação do grupo oxazolídeo.

Por outro lado, a formação da ligação carbono-carbono utilizando outra metodologia demandou uma alteração drástica na proposta sintética original, com o inconveniente do acréscimo no número de etapas. Assim sendo, na nova rota sintética, após a ampliação da cadeia alquílica, protege-se a hidroxila, seguida de hidratação regioselectiva da olefina terminal, hidrólise do éster e macrolactonização para formação da lactona **167**. Adicionalmente, a lactona **169**, pode ser obtida via bromação benzílica seguida de eliminação (Esquema 21).



Esquema 21. Nova rota sintética para as macrolactonas salicílicas.

A etapa de ampliação da cadeia alquílica envolveu a introdução do fragmento propenil via ataque nucleofílico à carbonila do aldeído. Duas metodologias foram usadas para esta transformação: reação de Grignard e reação de Reformatsky. Experimentalmente, por meio da reação de Grignard, observamos a formação de **163**, em baixo rendimento (24%), ao lado de vários subprodutos. Como alternativa, optou-se pela adição do fragmento propenil por meio da reação de Reformatsky em meio aquoso. Quando comparado com a reação de Grignard, observamos simplificação dos procedimentos experimentais e formação da mistura de enantiômeros (**163**) com rendimento de 99% (Esquema 22).



Esquema 22. Ampliação da cadeia alquílica.

O grupo pró-quiral do composto **141** (Figura 15) possui faces enantiotópicas, podendo sofrer ataque em sua face *Re* ou *Si*. Ao reagir com o nucleófilo aquiral produziu quantidades iguais de enantiômeros, formando assim a mistura racêmica **163**.

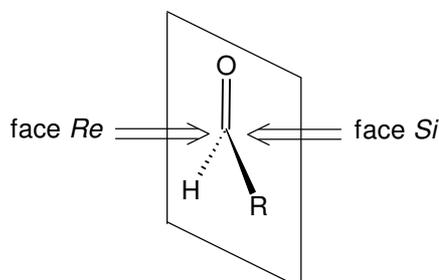
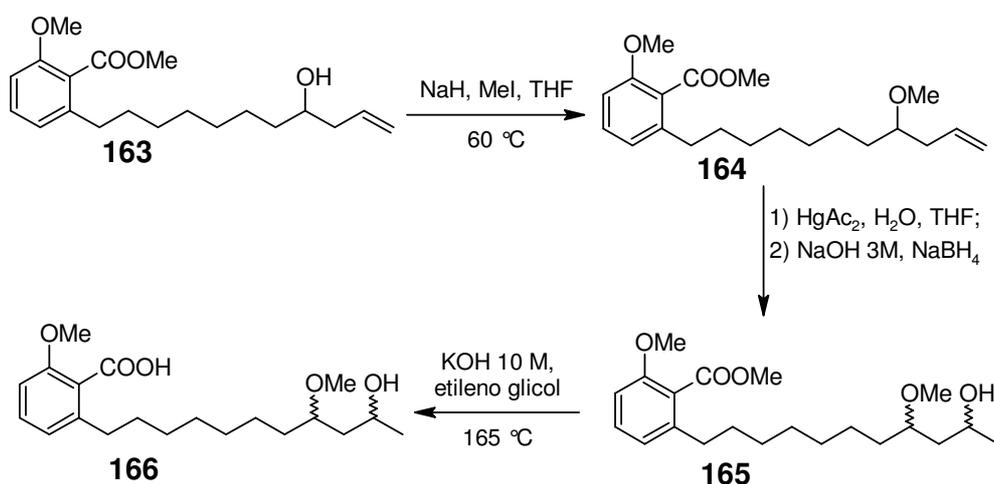


Figura 15. Representação da adição ao aldeído da substância 141

Dando seqüência a marcha química, com a intenção de proteger as hidroxilas, a mistura de alcoóis (**163**) foi submetida à reação de alquilação com iodeto de metila, formando o metiléter **164** com 59% de rendimento. Este último foi hidroxilado regioseletivamente, por meio da oximercuração com acetato de mercúrio II e demercuração com borohidreto de sódio, para formação da mistura de diastereômeros **165**, com 62% de rendimento. A hidrólise em meio básico da função éster de **165** resultou em **166**, com rendimento quantitativo (Esquema 23).



Esquema 23. Rota de hidroxilação.

A hidroxilação de **164** no carbono pró-quiral da olefina, que possui faces diastereotópicas, resultou na formação de quatro novas substâncias com relações óticas de enantiomorfismo e de diastereomorfismo (Figura 16).

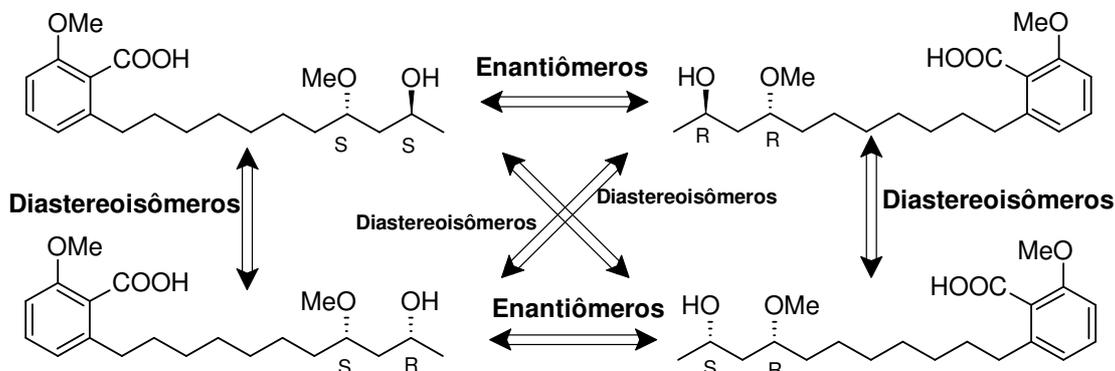


Figura 16. Isômeros na mistura 166.

Para os conjuntos de isômeros **165** e **166** foram observadas diferenças nos dados espectroscópicos, podendo-se inferir a proporção dos diastereoisômeros na mistura por meio dos espectros de RMN.

No espectro de ^1H RMN dos compostos **165** notou-se a presença de dois sinais alusivos aos hidrogênios da metoxila C-20, significando que cada sinal destes refere-se a um par de diastereoisômeros (*syn* ou *anti*). Por meio da integração destes picos, que apresentam deslocamentos químicos em 3,34 e 3,33 ppm, observa-se a relação aproximada de 10:7 (Figura 17), o que revela uma ligeira diastereoseletividade na etapa de hidratação. A relação de 10:7 foi mantida após a hidrólise do grupo éster, como pode ser observada na região espectral de ^1H RMN dos compostos **166** na Figura 18.

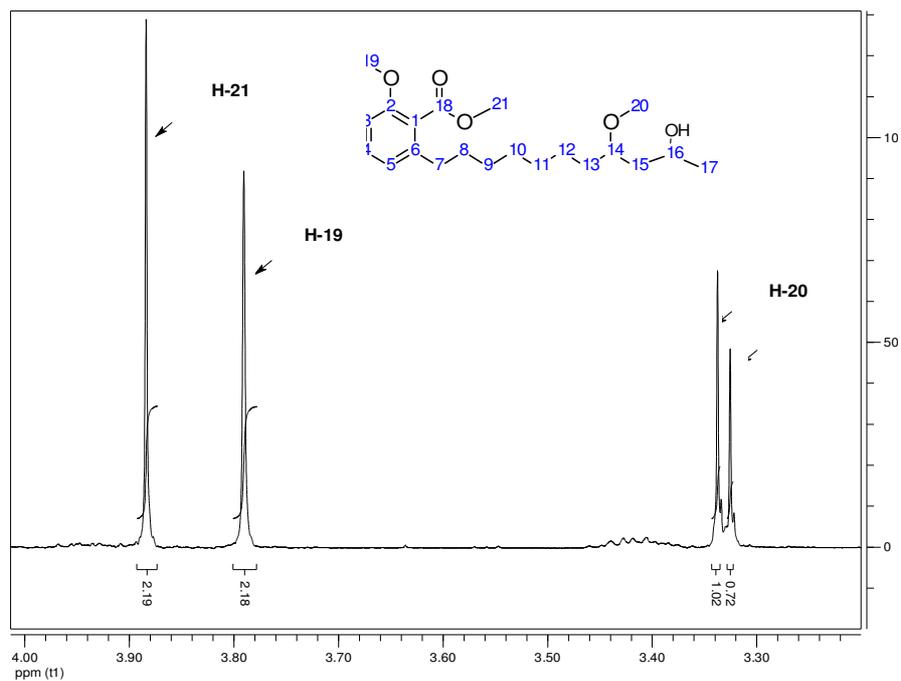


Figura 17. Fração do espectro de ^1H RMN da mistura de isômeros 165.

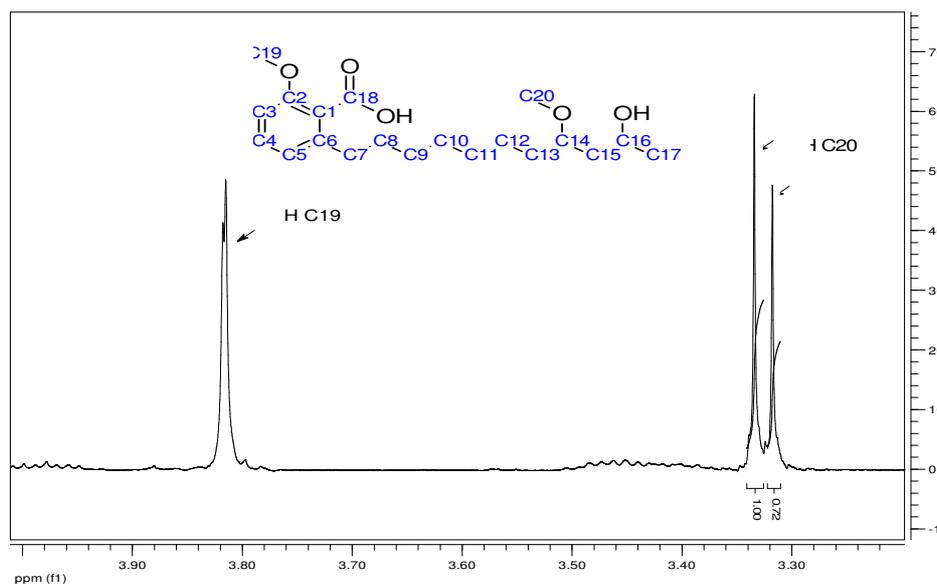
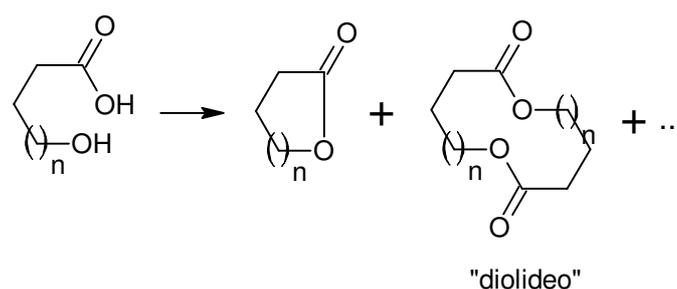


Figura 18. Fração do espectro de ^1H RMN da mistura de isômeros 166.

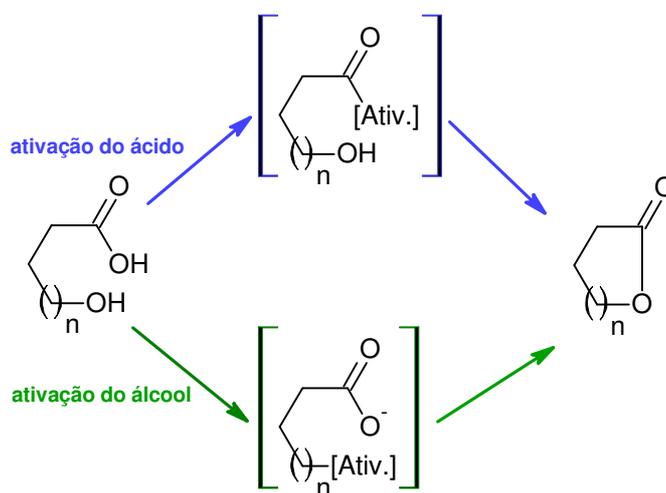
Com o conjunto de isômeros **166** em mãos, partiu-se para a fase de macrolactonização. Historicamente, esta etapa tem se mostrado como crucial para a química de macrociclos. As dificuldades para essa transformação estão basicamente relacionadas a fatores entálpicos e entrópicos associados ao estado de transição. Em geral, observa-se que a formação de anéis lactônicos

maiores é favorecida em relação aos menores ($\uparrow\Delta S$, $\downarrow\Delta H$)⁵⁵. Outro fator importante é a possível formação de diolídeos e oligômeros, explicados pela competição entre as reações intra- e intermoleculares (Esquema 24). Para favorecer a reação intramolecular utiliza-se, habitualmente, a técnica de alta diluição, simplesmente aumentando a quantidade de solvente no meio reacional ou simulando este fenômeno, como por exemplo, por imobilização do seco-ácido, utilizando catalisadores de transferência de fase ou zeólitas.



Esquema 24. Modelo esquemático dos produtos das reações de macrolactonização.

As reações de macrolactonização podem ser didaticamente divididas, de acordo com o mecanismo, em dois grupos: as que ocorrem por ativação do grupo ácido e as que acontecem por ativação do álcool (Esquema 25).



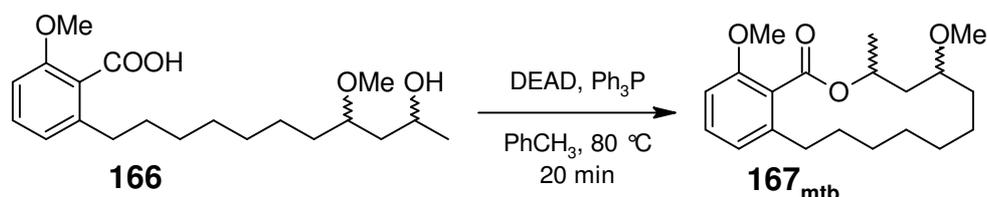
Esquema 25. Modelo esquemático dos mecanismos das reações de macrolactonização.

Para a formação das macrolactonas **167**, duas metodologias distintas foram planejadas, uma envolvendo a ativação do ácido, macrolactonização

⁵⁵ Campagne, J. M., Parenty, A., Moreau, X.; *Chem. Ver.*, **2006**, 106, 911.

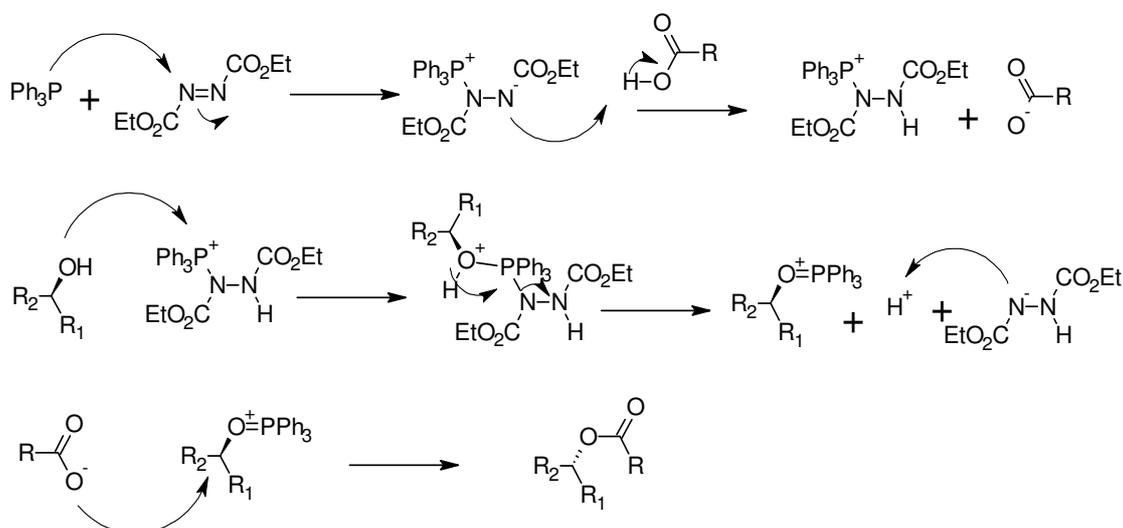
com sal de Mukaiyama, e outra *via* ativação do álcool, macrolactonização de Mitsunobu.

Primeiramente, efetuou-se a macroclicização de Mitsunobu altamente diluída em tolueno (0,005 mol/L de **166** em PhCH₃), resultando na formação das lactonas **167_{mtb}** com 66% de rendimento (Esquema 26).



Esquema 26. Macrolactonização de Mitsunobu.

Na reação de Mitsunobu ocorre a inversão do centro assimétrico, ao qual se liga o álcool. Na proposta mecanística, apresentada no Esquema 27, pode-se observar como ocorre a atuação do catalisador, DEAD, e como se passa a inversão do centro estereogênico.



Esquema 27. Mecanismo geral da reação de Mitsunobu (Adaptado de www.organic-chemistry.org acessado em 06/06/2008).

Analisando o espectro de ¹H RMN dos compostos **167_{mtb}** (resultantes da reação de Mitsunobu) e comparando-o com dados espectroscópicos das substâncias **166**, nota-se, além da já esperada inversão na proporção dos diastereoisômeros (de aproximadamente, 10:7 para 7:10), o aumento na

distinção entre os ambientes químicos dos hidrogênios ligados ao C-20 dos diastereoisômeros (Figura 19).

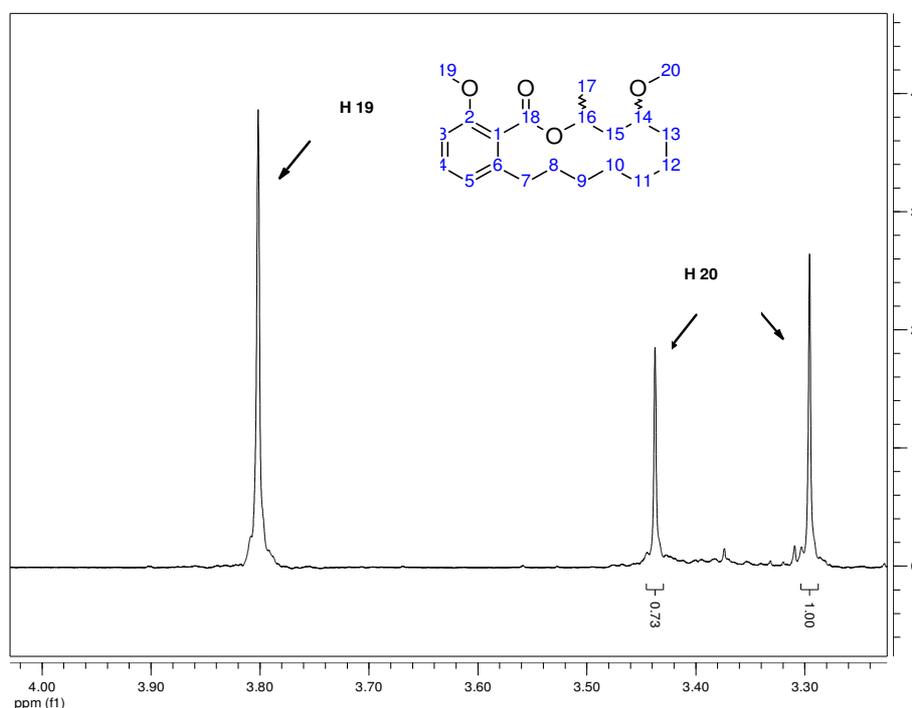


Figura 19. Fração do espectro de ^1H RMN da mistura de isômeros 167_{mtb}.

A macrolactonização pelo método de Mukaiyama foi realizada, assim como a de Mitsunobu, em alta diluição, porém utilizou-se de um sistema experimental que contribui para uma maior diluição do intermediário ativado. Nessa estratégia, o solvente ao entrar em refluxo preenche a alça de diluição, onde a solução do funil de adição contendo o substrato é lentamente adicionada. Neste processo, estabelece-se um equilíbrio onde a matéria-prima, ao ser adicionada, sofre alta diluição e então carregada pelo solvente para o balão reacional, onde interage com o sal de Mukaiyama (Figura 20).

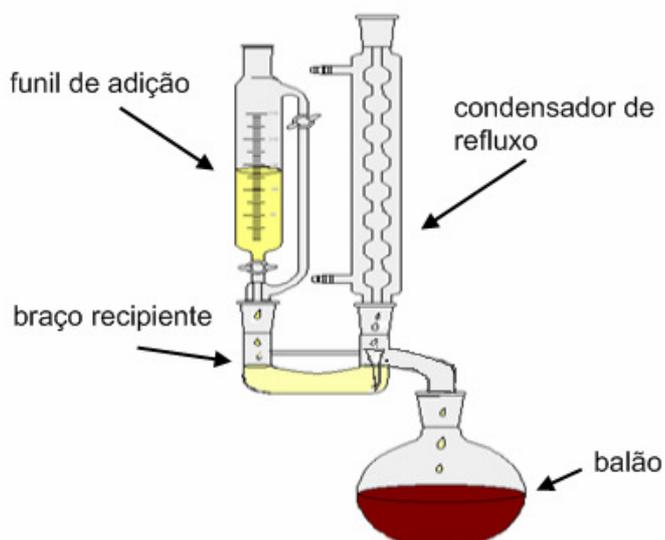
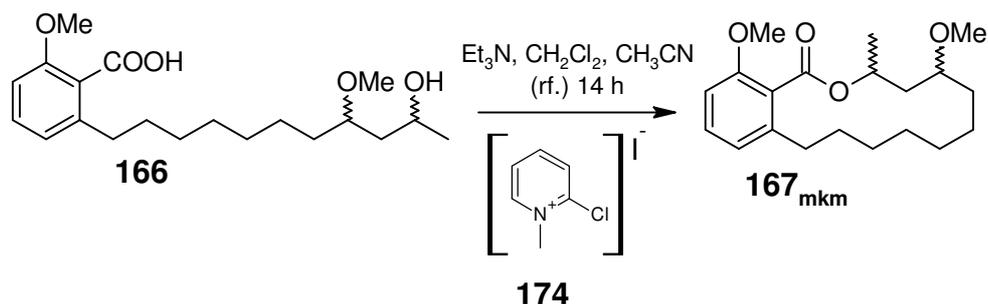


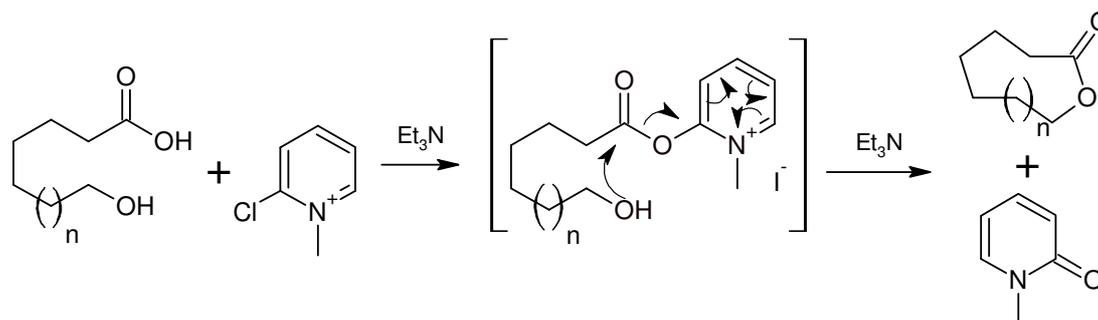
Figura 20. Montagem para favorecer a alta diluição.

Por meio desse procedimento, após a completa adição do substrato **166** (cerca de 12 h) e refluxo adicional de 2 h, obteve-se a mistura de compostos **167_{mkm}** com 42% de rendimento (Esquema 28).



Esquema 28. Macrolactonização de Mukaiyama.

Na macrociclicação de Mukaiyama o estado de transição é formado pela substituição do cloro, em **174**, pelo íon carboxilato, resultando em um íon acilóxi-piridinium altamente ativado (Esquema 29). É importante observar que por meio deste mecanismo não há possibilidade de inversão de centro estereogênico, o que permite deduzir que a proporção dos diastereoisômeros não deve ser invertida como ocorre na de Mitsunobu.



Esquema 29. Mecanismo geral para a reação de Mukaiyama.

Analisando os espectros de ^1H RMN dos compostos **167**_{mkm} (resultantes da reação de Mukaiyama) observa-se, por meio dos picos em 3,43 e em 3,29 ppm, o aumento na relação dos diastereoisômeros de 10:7 (matéria-prima) para 2:1 (Figura 21), revelando que na metodologia de Mukaiyama há preferência na formação de um par dos diastereoisômeros.

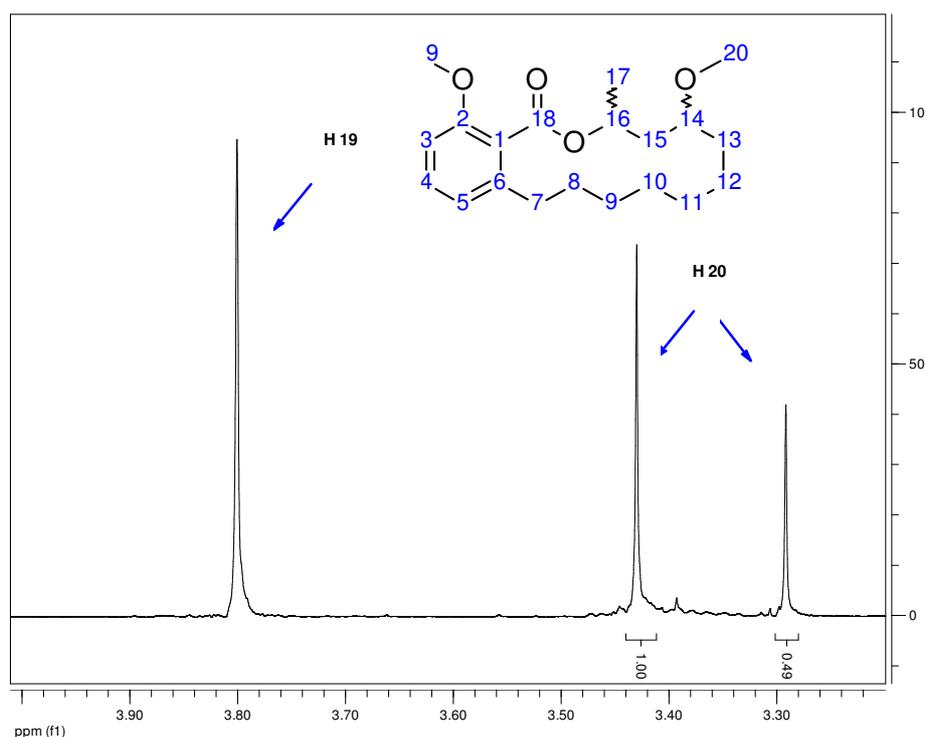
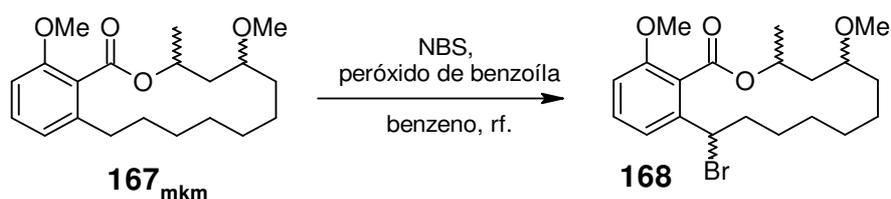


Figura 21. Fração do espectro de ^1H RMN da mistura de isômeros **167**_{mkm}.

Os fatores conformacionais do estado de transição apresentam grande influência no processo de ciclização. Casos de estereosseletividade em reações de macrolactonização são comumente relatados na literatura, a exemplo das sínteses totais de macrolactonas descritas por Paterson e colaboradores, onde diferenças na proporção dos produtos foram observadas

em função de variações nos parâmetros reacionais (solventes, catalisadores e temperatura)⁵⁶.

Objetivando a formação preferencial de um par dos diastereoisômeros, optou-se por utilizar as macrolactonas resultantes da metodologia de Mukaiyama, (**167_{mkm}**) para dar continuidade à rota sintética, haja vista o predomínio de um destes. Nessa perspectiva, o composto **167_{mkm}** foi submetido a tratamento convencional de bromação benzílica para gerar **168**, com 81% de rendimento (Esquema 30).



Esquema 30. Bromação benzílica.

A formação de produtos com um centro assimétrico adicional, por meio de uma reação em que não há estereosseletividade, sugere a formação de uma mistura complexa de isômeros. No entanto, mesmo com esse número alto de isômeros, em relação à matéria-prima, verificou-se apenas pequenas alterações nos deslocamentos químicos dos H ligados ao carbono de número 20 e manutenção da proporção 2:1 dos sinais em 3,45 ppm e 3,28 ppm, (Figura 22).

⁵⁶ Paterson, I.; Yeung, K. S., Ward, R. A., Smith, J. D., Cumming, J.G., Lambolely, S., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 9467.

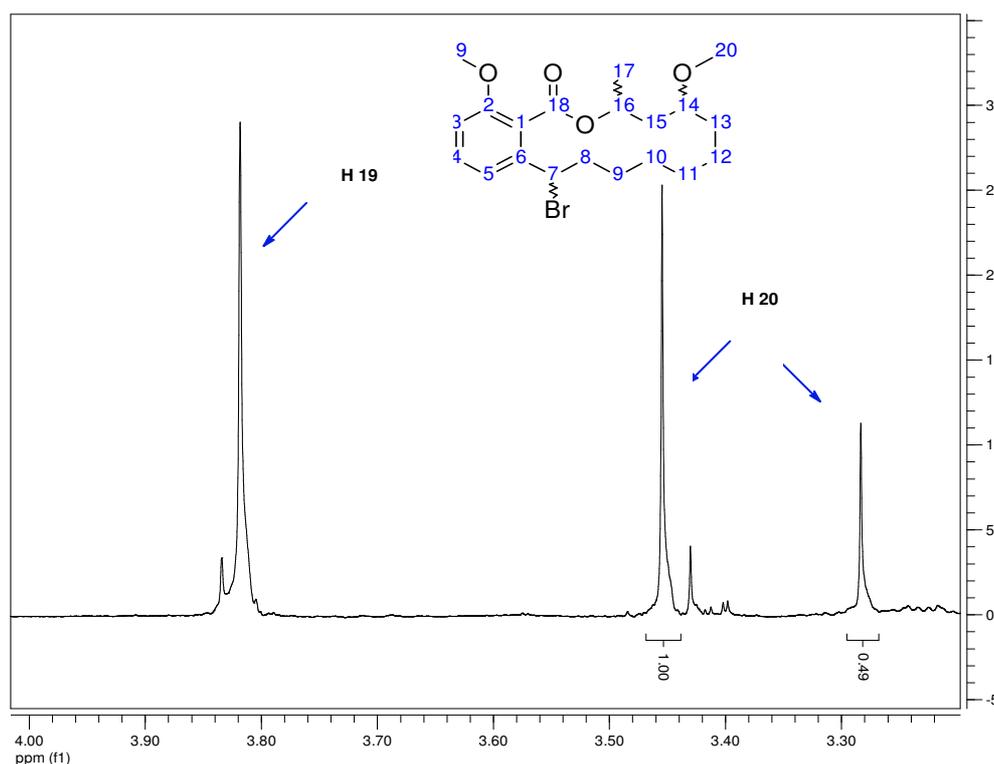
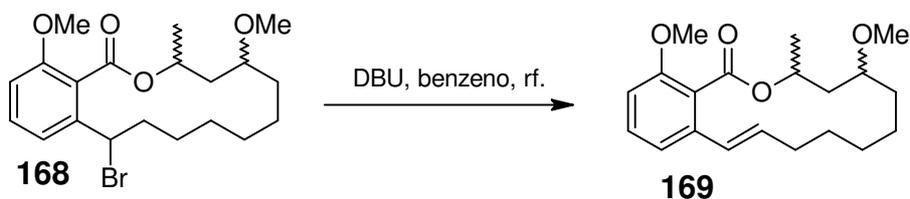


Figura 22. Fração do espectro de ^1H RMN da mistura de isômeros **168**.

Na seqüência, procedeu-se a eliminação do bromo com DBU para a formação da dupla ligação *trans* na posição benzílica, gerando os compostos **169** com 80% de rendimento (Esquema 31).



Esquema 31. Eliminação de Bromo.

A purificação do produto de eliminação por coluna cromatográfica proporcionou o enriquecimento de um dos estereoisômeros da mistura, resultando um aumento na relação dos diastereoisômeros, passando de 2:1 (matéria-prima) para 10:3 no produto **169** (Figura 23). Após cristalização fracionada, da mistura **169** foi isolado um par de diastereoisômeros, **175** (Figura 24).

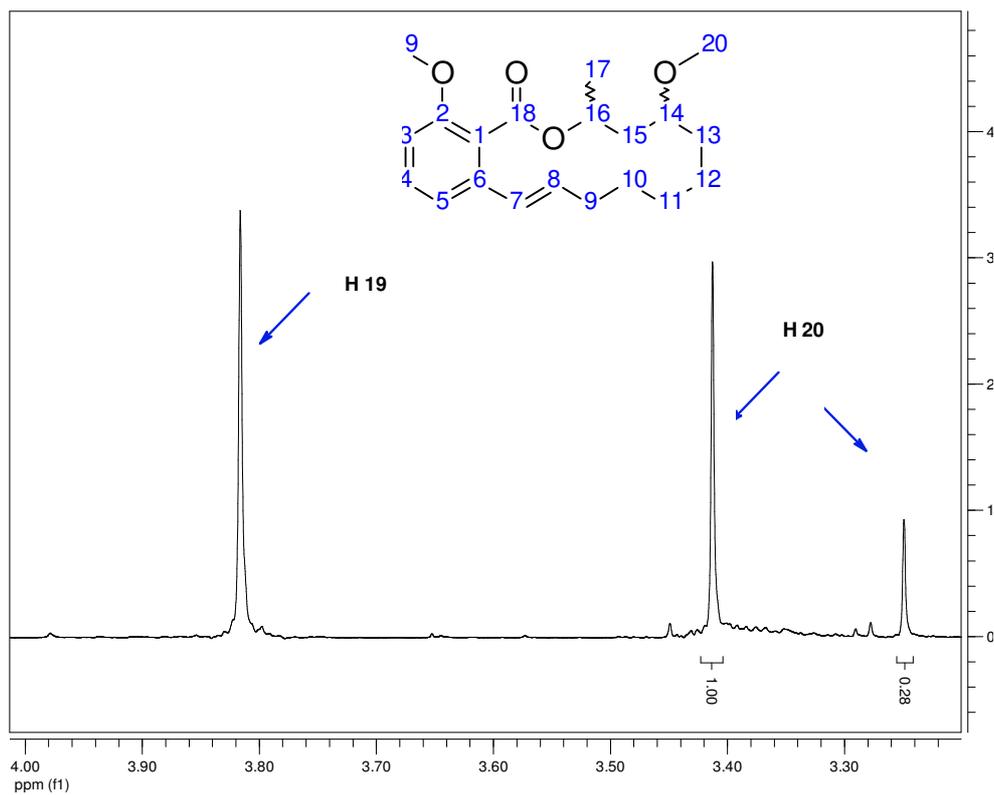


Figura 23. Fração do espectro de ¹H RMN da mistura de isômeros 169.

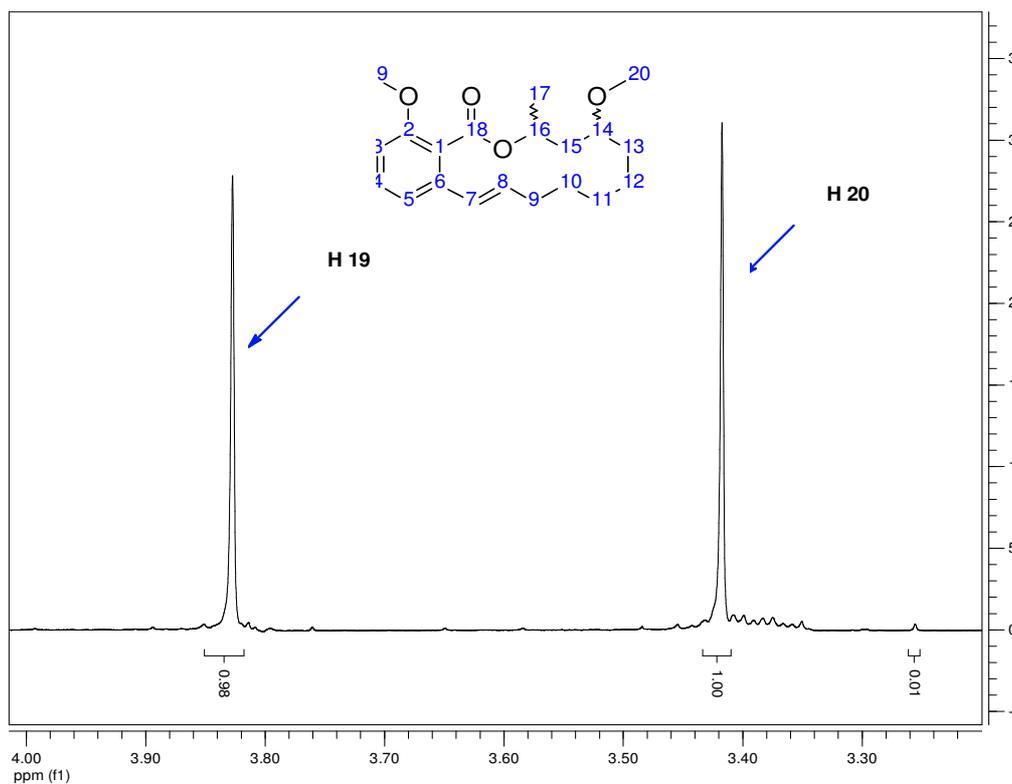
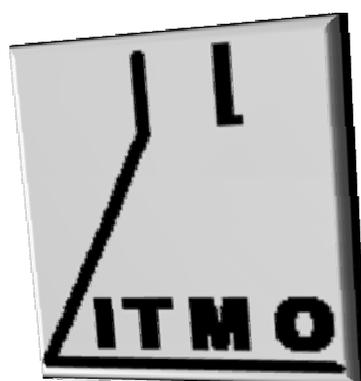


Figura 24. Fração do espectro de ¹H RMN do quase puro isômero 175.

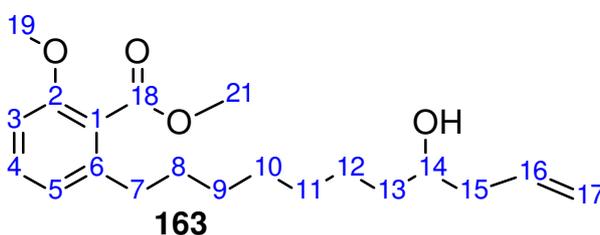
Elucidação Estrutural



6. Elucidação Estrutural Baseada em Dados Espectroscópicos

Nesse capítulo, a substância **163** será considerada como referência básica para elucidação estrutural dos demais compostos contidos no presente estudo, uma vez que os dados espectrométricos dos precursores envolvidos na rota sintética desenvolvida conferem com aqueles descritos em comunicação anterior do grupo⁵⁷.

2-(8-Hidróxi-undec-10-enil)-6-metóxi-benzoato de metila (**163**)



No espectro de IV da substância **163** (Anexo 13) destacam-se os picos: largo em 3447 cm^{-1} , que corresponde a vibração da ligação O-H; intenso em 1734 cm^{-1} referente a vibração de estiramento ligação C=O. e um sinal moderado em $1640,31\text{ cm}^{-1}$ alusivo a deformação axial da ligação C=C.

O espectro de RMN ^1H (Anexo 14) apresentou 14 sinais, dos quais se destacam os picos na região aromática: um tripleto referente ao H-4 (7,24 ppm; $J = 8,02\text{ Hz}$) e dois dupletos em 6,80 e 6,74 ppm referentes aos hidrogênios H-3 e H-5, respectivamente e os hidrogênios olefínicos: um multipletto entre 5,90 e 5,72 ppm referente ao hidrogênio H-16 e outro mais blindado em 5,10 ppm referentes aos hidrogênios H_M -17 e H_A -17. Os demais assinalamentos estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Assinalamento de ^1H RMN da 163.

^1H	$\delta(\text{ppm})$
H-21	3,88 (S)
H-19	3,78 (S)
H-14	3,67-3,56 (m)

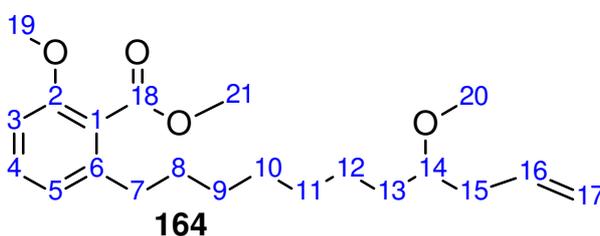
⁵⁷ dos Santos, M. L.; Carvalho, M. G.; Braz-Filho, R.; de Magalhães, G. C.; *J.B.C.S.*, **1993**, 4, 158.

H _A -7 e H _B -7	2,53 (m)
H _A -15 e H _B -15	2,33-2,20 (m) e 2,13 (dtd)

Os três multipletos na região alifática correspondem aos H da cadeia alquílica.

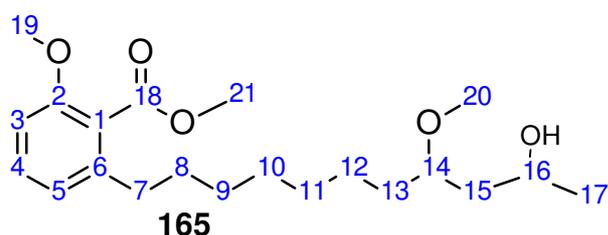
O espectro de RMN ¹³C da substância **163** (Anexo 15) apresentou 19 sinais, sendo 4 C, 2 CH₃, 5 CH, e 9 CH₂. O sinal em 28,7 refere-se a dois CH₂ que apresentaram o mesmo deslocamento químico.

2-Metóxi-6-(8-metóxi-undec-10-enil)-benzoato de metila (**164**)



Os compostos **164** se diferenciam dos **163** no espectro de IV (Anexo 16), principalmente por não apresentarem o pico largo em 3447 cm⁻¹, confirmando a ausência do estiramento O-H. Já no espectro de RMN ¹H (Anexo 17), observa-se uma maior definição do multipletto em 5,80 ppm referente ao H-16 podendo ser caracterizado como tripleto de dupletto de dupletto ($J = 17,24; 10,20$ e $7,07$ Hz). O surgimento do simpleto em 3,32 ppm referente ao hidrogênio H-20, comprova a presença do grupo metóxi. O multipletto alusivo ao H-14 foi levemente blindado, se apresentando como um quinteto (3,18 ppm, $J = 5,81$ Hz). Observa-se ainda a simplificação dos picos referentes aos hidrogênios diastereotópicos H_A-15 e H_B-15 (2,24 ppm, dt , $J = 6,42$ e $0,90$ Hz).

O espectro de RMN ¹³C (Anexo 18) apresentou 21 sinais, destacando-se o aparecimento do pico em 56,68 ppm alusivo ao C-20, e o deslocamento do sinal do C-14 para 80,60 ppm, devido a desblindagem promovida pela presença do grupo metóxi.

2-(10-Hidróxi-8-metóxi-undecil)-6-metóxi-benzoato de metila (165)

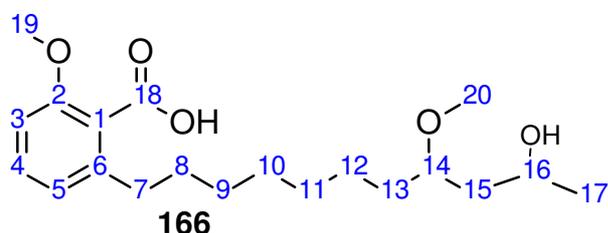
Do espectro de IV (Anexo 19) destaca-se a presença do pico largo em 3439 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H, confirmando a hidroxilação da olefina.

O espectro de RMN ^1H (Anexo 20) apresentou 16 sinais. A presença dos diastereoisômeros é evidenciada pela presença dos sinais alusivos aos hidrogênios: H-16 (4,06 ppm, ~ddd, $J = 8,95; 6,24; 2,74\text{ Hz}$), H-20 (s, 3,34 ppm) e H-17 (1,16 ppm; d ; $J = 5,46\text{ Hz}$) característicos do par majoritário de diastereoisômeros. O par minoritário caracteriza-se principalmente por apresentar um multipeto entre 3,98–3,90 ppm, um simpleto em 3,33 ppm e um dupeto em 1,14 ppm ($J = 5,40\text{ Hz}$), estes sinais correspondem respectivamente aos hidrogênios H-16, H-20 e H-17. O restante dos picos é, aparentemente nesta resolução (300 MHz), comum a todos os isômeros, de forma a apresentar um multipeto em 3,41 ppm relativo ao hidrogênio H-14, um dupeto de dupeto em 2,51 ppm ($J = 8,72\text{ e }6,97\text{ Hz}$) alusivo ao hidrogênio benzílico (H-7) e dois multipetos mais blindados correspondentes aos hidrogênios restantes da cadeia alquílica.

O espectro de RMN ^{13}C (Anexo 21) apresentou 28 sinais. Observa-se, no entanto, sinais duplos para os carbonos C-11 (24,69 e 25,57 ppm), C-12 (29,85 e 29,91 ppm), C-13 (33,06 e 33,14 ppm), C-14 (79,55 e 82,29 ppm), C-15 (41,23 e 42,63 ppm), C-16 (65,03 e 68,15 ppm), C-17 (23,80 e 23,88 ppm) e C-20 (56,15 e 56,89 ppm). A presença destes oito sinais duplicados indica que as diferentes estruturas dos isômeros contribuem para criação de ambientes químicos distintos em carbonos distantes até três ligações do centro

assimétrico. Os demais sinais são comuns a todos os isômeros da mistura (Tabela 4).

Ácido 2-(10-Hidróxi-8-metóxi-undecil)-6-metóxi-benzóico (166)



Os compostos **166** se diferenciam dos **165** no espectro de IV (Anexo 24) por haver um maior alargamento do sinal referente aos estiramentos das ligações O-H e pelo estiramento da ligação C=O absorver em uma região de menor energia, passando de 1731 cm^{-1} no éster metílico, para 1719 cm^{-1} no ácido carboxílico.

Para o espectro de RMN ^1H (Anexo 24) é importante notar ausência do sinal alusivo a H-21 do éster metílico e a presença de três picos referentes às metoxilas. O simpleto em 3,82 ppm representa a metoxila fenólica (H-19), os outros dois simpletos em 3,33 e 3,32 ppm representam H-20, destes últimos, um sinal é alusivo aos isômeros *syn* e o outro aos *anti*.

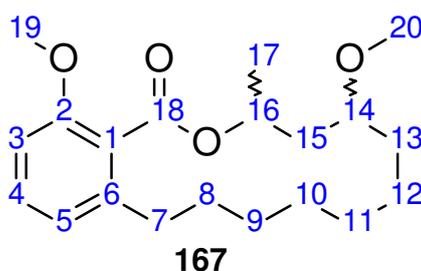
O espectro de RMN ^{13}C (Anexo 26) dos compostos **166** apresentou 27 sinais. A semelhança das substâncias **165**, oito destes encontram-se duplicados (Tabela 4).

Tabela 4. Assinalamento de ^{13}C RMN das 166 e 165.

^{13}C	165 majoritários $\delta(\text{ppm})$	165 minoritários $\delta(\text{ppm})$	166 majoritários $\delta(\text{ppm})$	166 minoritários $\delta(\text{ppm})$
C-1	123,61	123,61	123,63	123,63
C-2	156,42	156,42	156,36	156,36
C-3	108,56	108,56	108,65	108,65
C-4	130,46	130,46	130,43	130,43
C-5	121,65	121,65	121,84	121,84
C-6	141,43	141,43	141,53	141,53
C-7	33,63	33,63	33,70	33,70
C-8	31,30	31,30	31,33	31,33
C-9	29,55	29,55	29,62	29,62

C-10	29,55	29,55	29,51	29,51
C-11	25,57	24,69	25,40	24,67
C-12	29,85	29,91	29,37	29,80
C-13	33,14	33,06	33,08	32,99
C-14	79,55	82,29	79,28	81,98
C-15	41,23	42,63	41,33	42,27
C-16	65,03	68,15	65,38	68,28
C-17	23,88	23,80	23,61	23,43
C-18	169,15	169,15	171,39	171,39
C-19	56,03	56,03	56,06	56,06
C-20	56,89	56,15	56,64	56,06
C-21	52,34	52,34	-	-

4,9-Dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (**167**)



Para elucidação estrutural do conjunto de lactonas **167**, utilizou-se os dados espectroscópicos da amostra obtida por meio da reação de Mukaiyama (**167_{mkm}**) como referência.

No espectro de IV (Anexo 27) enfatiza-se a ausência da banda larga correspondente a ligação O-H, confirmando a esterificação.

Para o espectro de RMN ¹H (Anexo 29) destacam-se: os multipletos referentes aos hidrogênios H-16, que sofrem uma maior desblindagem devido a sua proximidade ao oxigênio do éster; os dupletos referentes aos hidrogênios H-17, que se misturam ao pacote de sinais entre 1 e 2 ppm, porém se destacam pela intensidade, e os simpletos do hidrogênio H-20, onde enfatiza-se a distinção no deslocamento químico entre os sinais de cada par de diastereoisômeros, demonstrando haver conformações altamente díspares. Além disso, nota-se o aumento na complexidade do sinal em 2,58 ppm, referente ao hidrogênio benzílico (H-7).

Nos espectros das substâncias resultantes da reação de Mitsunobu (**167_{mtb}**) observam-se os mesmos deslocamentos químicos para todos os sinais assinalados para as lactonas **167_{mkm}**, porém ocorre inversão das áreas ocupadas pelos sinais que distinguem um par de estereoisômero do outro (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação das áreas ocupadas pelos sinais H-16, H-17 e H-20 das lactonas 167.

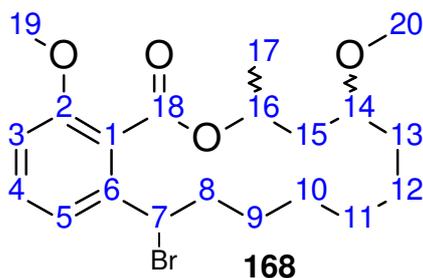
¹ H	Lactonas 167 _{mkm}		Lactonas 167 _{mtb}	
	maior área	menor área	maior área	menor área
H-16	5,62-5,43 (m, 1H)	5,30-5,17 (m, 1H)	5,29-5,17 (m, 1H)	5,60-5,46 (m, 1H)
H-17	1,38 (d, <i>J</i> = 6,44 Hz, 3H)	1,42 (d, <i>J</i> = 6,12 Hz, 3H)	1,42 (d, <i>J</i> = 6,13 Hz, 1H)	1,38 (d, <i>J</i> = 6,44 Hz, 1H)
H-20	3,43 (s, 3H)	3,29 (s, 3H)	3,29 (s, 3H)	3,43 (s, 3H)

O espectro de RMN ¹³C (Anexo 30) apresentou 38 sinais. Destes, quase todos são duplicados, exceto os referentes aos carbonos C-18 em 168,28 ppm e C-19 em 55,63 ppm, que não apresentaram deslocamentos químicos distintos para os diastereoisômeros. É importante notar que as conformações do anel lactônico dos isômeros influenciam no ambiente químico de todos os carbonos do anel aromático (Tabela 6).

Tabela 6. Assinalamento de ¹³C RMN das 167_{mkm}.

	¹³ C	167 _{mkm} de maior intensidade δ(ppm)	167 _{mkm} de menor intensidade δ(ppm)
Carbonos do anel aromático	C-1	124,66	124,37
	C-2	156,17	156,37
	C-3	108,26	108,34
	C-4	129,81	129,96
	C-5	121,05	121,28
	C-6	140,62	141,37
Carbonos do anel lactônico	C-7	31,39	31,79
	C-12	23,47	22,90
	C-14	76,84	74,59
	C-15	41,44	39,30
	C-16	70,56	69,41
	C-17	21,15	20,51
	C-20	56,47	56,09

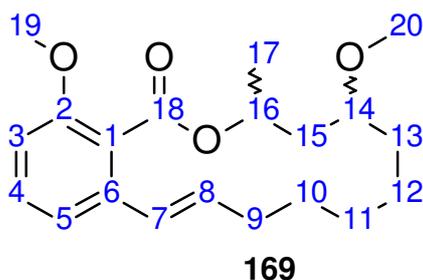
16-Bromo-4,9-dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (168)



O espectro de RMN ^1H (Anexo 35) dos compostos **168** apresentou um multiplete entre 7,41 e 7,33 ppm referente ao H-5, que é desblindado devido a proximidade ao átomo de bromo na posição benzílica. Os duplos dupletos em 5,10 ppm ($J = 9,03$ e $6,18$ Hz) e em 4,98 ppm ($J = 9,71$ e $5,72$ Hz) são referentes ao hidrogênio H-7, onde cada sinal representa um conjunto de diastereoisômeros.

No espectro de RMN ^{13}C (Anexo 36) destaca-se a presença do sinal em 48,49 ppm, alusivo ao carbono C-7, e a conseqüente desblindagem de C-8 que passou de 30,93 ppm em **167**, para 36,36 ppm em **168**.

4,9-Dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14-octahidro-6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (169)



Além dos padrões já observados para os sinais H-16, H-17 e H-20 das lactonas precursoras, na mistura de diastereoisômeros **169** também se verifica duplicação dos sinais referentes aos hidrogênios da dupla ligação na posição benzílica: dois dupletos para H-7 e dois tripletos de dupletos para H-8.

Devido a menor complexidade do espectro do par de diastereoisômero isolado (**175**), este foi considerado para o assinalamento dos hidrogênios e

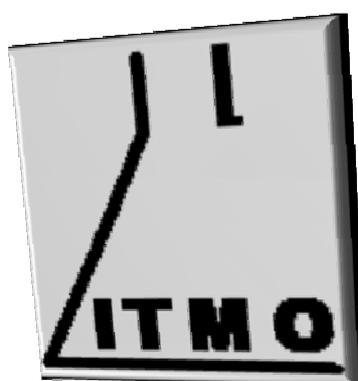
carbonos dessas substâncias. Os dados espectroscópicos do outro par de diastereoisômeros (sinais de menor intensidade da mistura **169**) podem ser identificados por comparação com os do par de diastereoisômero isolado (Anexos 39 e 40).

A existência de apenas um par de diastereoisômeros é evidenciada pela presença de apenas: dois simpletos referentes às metoxilas (H-19 em 3,83 ppm e H-20 em 3,42 ppm), um multipletto referente a H-16 (5,66-5,54 ppm) e um dupletto alusivo a H-17 (1,36 ppm, $J = 6,52$ Hz)

As lactonas **175** caracterizam-se principalmente por apresentarem em seu espectro de RMN ^1H (Anexo 41) um dupletto em 6,56 ppm ($J = 15,82$ Hz) e um tripleto de dupletto em 6,03 ppm ($J = 15,77$ Hz), referentes aos hidrogênios H-7 e H-8, respectivamente. Os valores de J demonstram a presença exclusiva de dupla ligação trans. Os hidrogênios alílicos (H-9) apresentaram um multipletto entre 2,31 e 2,21 ppm.

O espectro de RMN de ^{13}C das lactonas **175** (Anexo 42) apresentou 20 sinais. Observa-se que foi mantido o mesmo padrão das outras lactonas para os carbonos do anel aromático e o surgimento nesta região dos carbonos da dupla ligação.

Definição dos Diastereoisômeros



7. Identificação dos Diastereoisômeros (*cis* e *trans*)

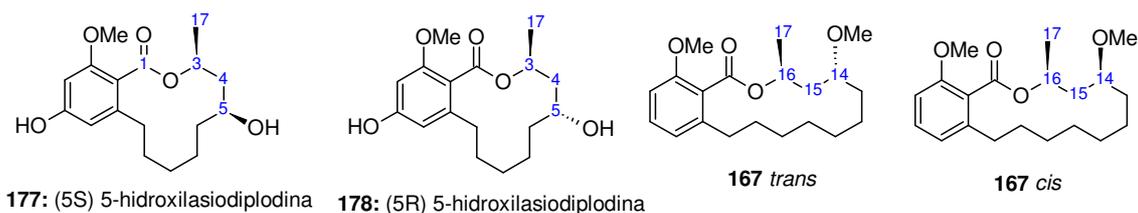
A complexidade das relações estabelecidas entre os átomos das substâncias isoméricas sintetizadas neste trabalho representam um desafio para a determinação da relação entre os deslocamentos químicos e a configuração (*cis* ou *trans*) dos diastereoisômeros.

Para realizar a identificação dos diastereoisômeros optou-se por iniciar pela mistura **167**, e a partir desta, identificar os demais isômeros das misturas **165**, **166**, **168**, **169** e **175**. Para tal, três estudos distintos foram realizados: o primeiro envolve a comparação dos dados de deslocamento químico da mistura **167** com os de compostos semelhantes publicados na literatura; o segundo abrange a identificação dos diastereoisômeros mais estáveis por meio de cálculos computacionais; e o terceiro compreende o efeito de compressão estérea nos carbonos C-20 e C-17 nos diastereoisômeros.

7.1. Comparação dos Deslocamentos Químicos de **167** a Análogos da Lasiodiplodina

Na publicação de Yoshihara e colaboradores⁵⁸, em relação a dois dos compostos isolados da *Lasiodiplodia theobromae*, podemos destacar os deslocamentos químicos dos carbonos C-3, C-4, C-5 e C-17, e do hidrogênio H-3 dos isômeros **177** (*cis*) e **178** (*trans*) dos análogos da lasiodiplodina, e compará-los respectivamente aos carbonos C-16, C-15, C-14 e C-17 e ao hidrogênio H-16, da mistura **167_{mkm}**, análogas da zearalenona (Tabela 7).

⁵⁸ Matsuura, H., Nakamori, K., Omer, E. A., Hatakeyama, C., Yoshihara, T., Ichihara, A.; *Phytochemistry*, **1998**, 49, 579

Tabela 7. Comparação entre os deslocamentos químicos de **167** e de análogos da lasiodiplodina.

¹ H	177	178	¹ H	167 _{mkm} de maior intensidade δ(ppm)	167 _{mkm} de menor intensidade δ(ppm)
H-3	5,34 (m)	5,42 (m)	H-16	5,62-5,43 (m)	5,30-5,17 (m)
¹³ C			¹³ C		
C-3	69,5	70,5	C-16	70,56	69,41
C-4	40,4	43,5	C-15	41,44	39,30
C-5	66,7	70,6	C-14	76,84	74,59
C-17	19,9	21,4	C-17	21,15	20,51

Analisando a Tabela 7, nota-se que os deslocamentos químicos da substância **177** apresentam maior similaridade aos isômeros menos favorecidos na macrociclização de Mukayama, enquanto que os deslocamentos do composto **178** assemelham-se ao produto majoritário. Estes dados levam a crer que o par de diastereoisômeros preferencialmente formado na reação de Mukaiyama apresenta configuração *trans*.

7.2. Cálculo das Estabilidades Relativas das Lactonas **167**

Com o avanço da química teórica, atualmente é possível realizar a previsão de parâmetros físico-químicos por meio de métodos computacionais, com boa precisão. Assim sendo, as estabilidades relativas dos diastereoisômeros **167** foram obtidas, paralelamente, por meio de cálculos utilizando Mecânica Molecular. Dois modelos foram dispostos para esse cálculo: em um aplicou-se o campo de força MM+ com o programa HyperChem 7,52 para Windows e no outro empregou-se o campo de força MM2 por meio do programa CAChe. Em ambos os cálculos foi observado que o isômero *trans*-**167** possui maior estabilidade energética que o *cis*-**167**, e que, apesar

dos valores para o campo de força MM+ apresentarem-se muito maiores que no campo de força MM2, a diferença de energia entre os diastereoisômeros (ΔE) apresenta-se com a mesma ordem de grandeza, indicando haver congruência entre os resultados (Tabela 8).

Tabela 8. Energias de estabilidades das **167**.

Campo de força	Energia do isômero <i>trans</i> (kJ mol ⁻¹)	Energia do isômero <i>cis</i> (kJ mol ⁻¹)	ΔE (kJ mol ⁻¹)
MM+	158,0225	160,5296	2,5070
MM2	91,3735	94,1770	2,8035

Apenas para se ter uma idéia da relação entre os diastereômeros considerando-as partículas em estados ideais. Aplicou-se a lei de distribuição

de Boltzmann, $\frac{N_1}{N_0} = e^{-\frac{E_1 - E_0}{RT}}$, para calcular a relação dos números de partículas nos dois estados discretos, onde N_0 apresenta-se no estado de energia E_0 e N_1 no estado de energia E_1 , obtém-se, a 40 °C e ΔE 2,8035 kJ mol⁻¹, uma relação de 17:50 entre a lactona *cis*-**167** e *trans*-**167** (Figuras 25 e 26).

Com isso concluímos que as macrolactonas **167** de configuração *Trans* são energeticamente mais favoráveis que as *Cis*

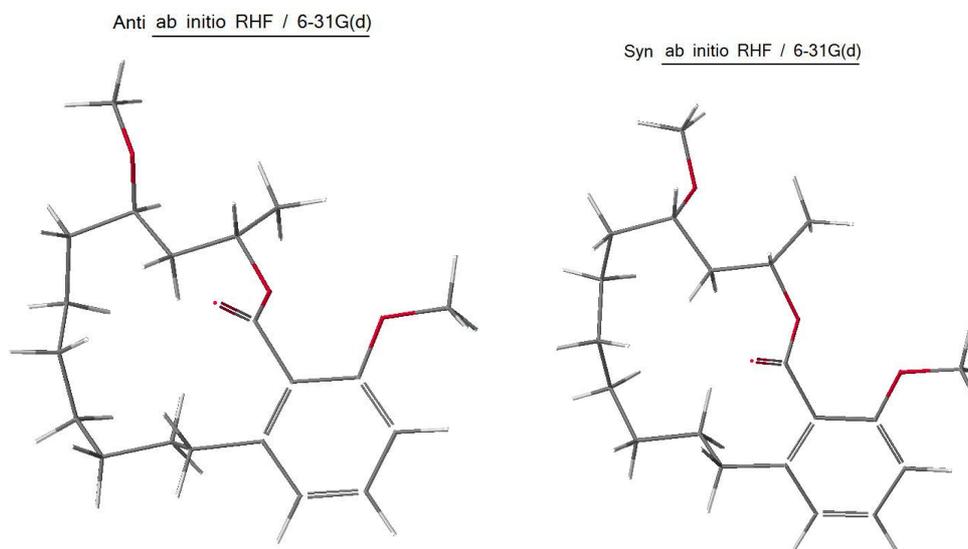


Figura 25. Conformeros dos diastereômeros **167** de maior estabilidade utilizando campo de força MM+.

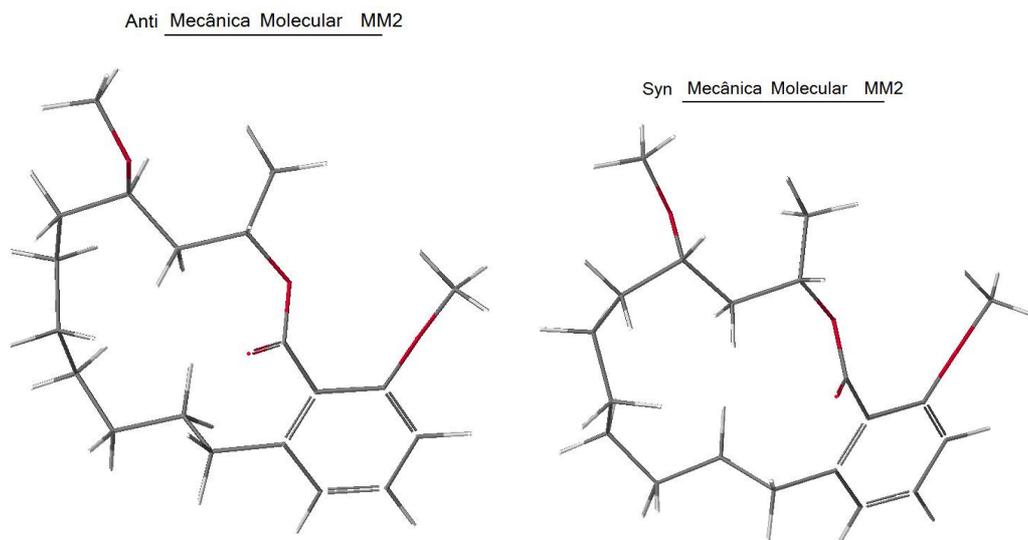


Figura 26. Conformeros dos diastereômeros **167** de maior estabilidade utilizando campo de força MM2.

7.3. Efeito de Compressão Estérea no Deslocamento Químico dos Carbonos C-17 e C-20 dos Isômeros *cis-* e *trans*-167

A partir do estudo conformacional dos isômeros **167** foi possível interpretar os efeitos estéreis nos deslocamentos dos carbonos C-20 e C-17.

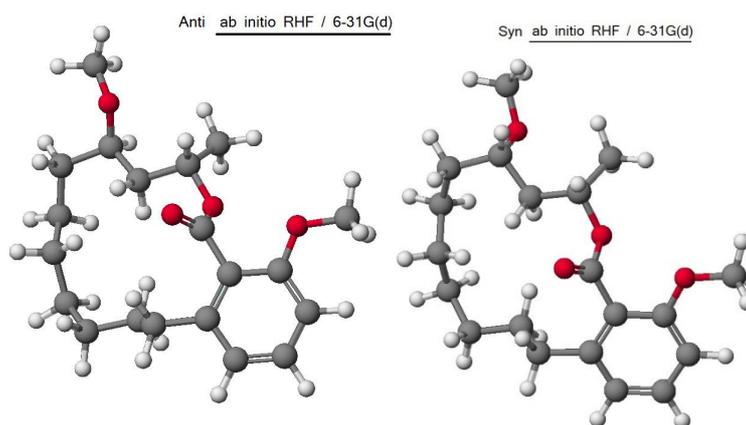


Figura 27. Conformações mais estáveis das lactonas 167.

Analisando as estruturas propostas (Figura 27) e com o auxílio das projeções Newman (Figura 28), é fácil verificar que há uma maior compressão estérea nos carbonos C-17 e C-20 da estrutura *cis*-**167**, o que contribui em um maior deslocamento químico dos sinais destes para campo mais alto no

espectro de ^{13}C RMN. Por outro lado, a conformação do isômero *trans*-**167** permite uma maior liberdade para os carbonos C-17 e C-20 e, conseqüentemente, uma menor compressão.

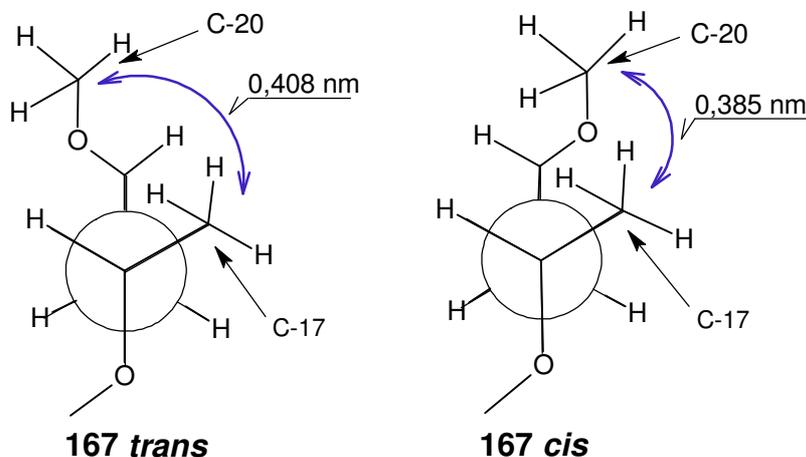


Figura 28. Projeções de Newman para *cis*- e *trans*- **167**.

Os dados experimentais de ^{13}C RMN do produto da reação de Mukaiyama mostram que o produto majoritário apresenta, para os carbonos C-17 e C-20, maior deslocamento químico para a campo mais baixo (Tabela 9). Relacionando o estudo de compressão estérea com os dados experimentais concluímos que, de acordo com este efeito, o produto majoritário na reação de lactonização de Mukaiyama apresenta configuração *trans*.

Tabela 9. Comparação dos deslocamentos de ^{13}C RMN de maior e menor intensidade (C-17 e C-20).

^{13}C	167_{mkm} de maior intensidade δ(ppm)	167_{mkm} de menor intensidade δ(ppm)
C-17	21,55	20,90
C-20	56,90	56,53

7.4. Conclusão

Nos três estudos realizados para verificar a configuração dos diastereoisômeros **167_{mkm}** concluiu-se que o produto minoritário na reação de Mukayama apresenta configuração *cis*.

Definição dos Diastereoisômeros

Partindo deste pressuposto, é possível definir os outros diastereoisômeros envolvidos na rota sintética por similaridade de deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C RMN. Desta maneira pode-se afirmar que a diastereoseletividade observada na reação de hidratação favorece a formação do isômero *syn*; o par majoritário resultante da reação de Mitsunobu possui configuração *cis* e o par isolado **175** apresenta configuração *trans*.

Avaliação Biológica



8. Avaliação Biológica

De acordo com a literatura, macrolactonas resorcinólicas com anel de 14 membros possuem variadas e importantes atividades biológicas. A zearalenona e seus derivados destacam-se pelas atividades citotóxica, estrogênica e anabolizante^{35,36}; o radicicol e o pochonin D apresentam potente atividade inibitória da enzima HSP-90⁵⁹; e o pochonin C inibe a replicação do vírus da herpes simplex (HSV)⁶⁰. Essas informações motivaram a realização de ensaios biológicos para averiguar os efeitos das lactonas sintetizadas neste estudo em variados sistemas. Com esse objetivo, as lactonas **167_{mkm}**, **168** e **175** foram avaliadas quanto à toxicidade em microcrustáceos (larvas de *Artemia salina*) e às atividades citotóxicas em linhagens de células de tumor de cólon (HCT-8), leucêmicas (HL60) e de tumor do sistema nervoso (SF295).

8.1. Avaliação da Toxicidade das Lactonas **167_{mkm}**, **168** e **175** em Microcrustáceos (*Artemia salina*)

A investigação do nível de toxicidade a microcrustáceos tem sido importante como etapa preliminar à verificação de atividades: citotóxica⁶¹, tripanossomicida⁶², fototóxica⁶³, antioxidante⁶⁴.

Os ensaios foram realizados por meio de uma adaptação do método de Meyer.⁶⁵ De maneira geral, o método consiste na imersão de larvas de *Artêmia salina* em uma solução de água salgada e a substância teste dissolvida em DMSO. Após 24 h, são contados os organismos sobreviventes e pelo método Probit é calculada a DL₅₀ da substância testada. As amostras foram testadas em triplicata, usando-se como controle positivo dicromato de potássio.

⁵⁹ Sharma, S. V.; Agatsuma T.; Nakano, H.; *Oncogene*, **1998**, *16*, 2639

⁶⁰ Hellwig, V. Mayer-Bartschmid, A. Mueller, H. Greif, G. Kleymann, G.; *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 829

⁶¹ De Rosa, S., De Giulio, A., Iodice, C., *J. Nat. Prod.*, **1994**, *57*, 1711

⁶² Zani, C.L., Chaves, P. P. G., Queiroz, R., Mendes, N. M., Oliveira, A. B., Cardoso, J. E., Anjos, A. M. G., Grandi, T. S.; *Phytomedicine*. **1995**, *2*, 47.

⁶³ Ojala T., Vuorela P., Kiviranta J., Vuorela H., Hiltunen R.; *Planta Med.*, **1999**, *65*, 715.

⁶⁴ Mathews, R. S.; *Free Radic. Biol. Med.*, **1995**, *18*, 919.

⁶⁵ Meyer, B. N., Ferrigni, N. R., Putnan, J. E., Jacobsen, L. B., Nichols, D. E., McLaughlin, J. L.; *Planta Médica*. **1982**, *45*, 31.

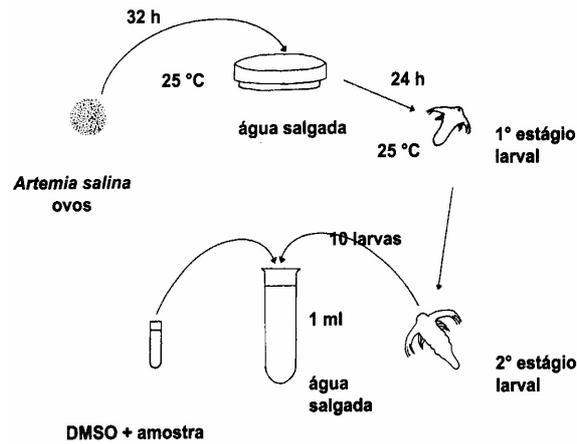


Figura 29. Modelo esquemático do teste de *A. salina*⁶⁶.

Os resultados do teste da toxicidade em larvas de *Artemia salina* estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Toxicidade em larvas de *Artemia salina*.

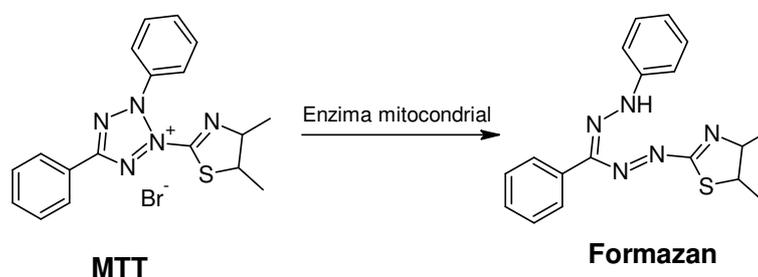
Composto	DL ₅₀ (ppm)	IC 95% (ppm)	Resultado
167 _{mkm}	44,39	158,98 < DL ₅₀ < 29,81	Ativo
168	15,48	19,04 < DL ₅₀ < 11,91	Ativo
175	186,2	319,00 < DL ₅₀ < 52,90	Ativo
K ₂ Cr ₂ O ₇	16,70	26,54 < DL ₅₀ < 6,80	Ativo

Neste teste as substâncias são consideradas tóxicas quando apresentam valores de DL₅₀ inferiores a 200 ppm. De acordo com os resultados das lactonas testadas, estas apresentaram significativa toxicidade, sugerindo que podem atuar, possivelmente, em alguns sistemas biológicos, como por exemplo os citados no primeiro parágrafo deste capítulo.

⁶⁶ Hostettmann K.; Queiroz, E. F.; Vieira, P. C.; *Princípios ativos de plantas superiores*, Ed. Universidade Federal de São Carlos, 2003, 55.

8.2. Avaliação da Atividade Citotóxica *in vitro* das Lactonas **167_{mkm}**, **168** e **175** em Linhagens de Células Tumorais

A avaliação da citotoxicidade *in vitro* dos compostos **167_{mkm}**, **168** e **175** foi realizada pelo método de quimio-sensibilidade do MTT. A análise da citotoxicidade pelo método do MTT foi descrita em 1983 por Mosman⁶⁷ e se fundamenta na capacidade da enzima mitocondrial, succinil-desidrogenase, converter o brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazolium (MTT), de cor amarelada, em formazan, de cor azul (Esquema 32).



Esquema 32. Transformação do MTT pela enzima mitocondrial.

A taxa de conversão é detectada por colorimetria, onde se avalia a viabilidade e o estado metabólico das células, pois somente as células em bom estado realizam a conversão. O estudo por esse método permite definir quanto à atividade citotóxica, porém não há possibilidade de inferências quanto ao mecanismo de ação envolvido⁶⁸

Neste estudo, os compostos **167_{mkm}**, **168** e **175** foram incubados durante 72 horas em concentrações que variaram de 25 a 0,39 µg/mL. As células tumorais de cólon (HCT-8), leucêmicas (HL60) e de tumor do sistema nervoso (SF295) foram incubadas em placas de 96 cavidades nas seguintes densidades: $0,1 \times 10^6$ (HL60), $0,1 \times 10^6$ (SF295) e $0,7 \times 10^5$ (HCT-8). As absorbâncias foram obtidas com o auxílio de um espectrofotômetro a 550 nm (Figura 30).

⁶⁷ Mosman, T.. *J.Immunol. Methods*, **1983**, 65, 55.

⁶⁸ Berridge, M. V.; Tan, A. S.; McCoy, K.D.; Kansara, M.; Rudert, F.; *Journal of Immunology*.**1996**, 156, 4092.

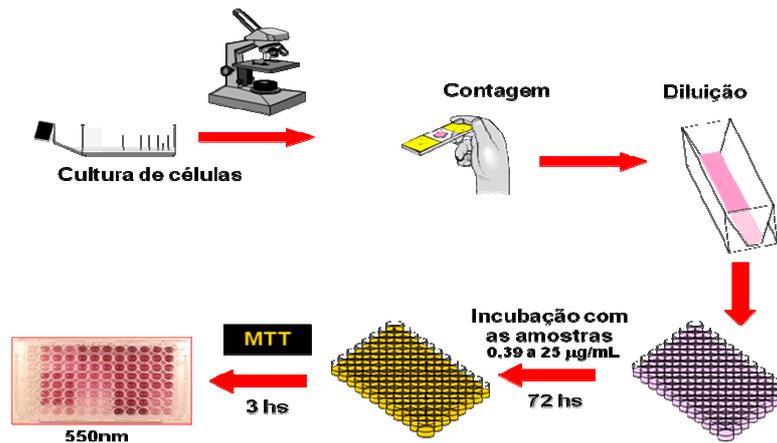


Figura 30. Modelo esquemático do método do MTT.

Os dados experimentais foram analisados segundo suas médias e respectivos intervalos de confiança a partir da regressão não linear no programa *GraphPad Prism*. Cada amostra foi testada em triplicata em dois experimentos independentes. Os resultados dos testes de citotoxicidade nas três linhagens estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11. Atividade Citotóxica.

Amostras	Linhagens de Células Tumorais		
	HCT8	HL-60	SF295
34*	12,78 (11.32 - 14.42)	6,20 (3.981 - 9.678)	7,82 (5.903 - 10.38)
167_{mkm}	4,37 (2.667 - 7.162)	16,53 (11.94 - 22.88)	6,69 (4.277 - 10.46)
168	1,29 (0.8726 - 1.923)	10,95 (8.896 - 13.47)	1,31 (0.9563 - 1.817)
175	1,78 (1.131 - 2.804)	10,57 (8.448 - 13.23)	4,83 (3.394 - 6.875)

* Lactona de 12-membros sintetizada a partir do ácido anacárdico

As amostras **168** e **175** mostraram-se mais ativas frente às linhagens HCT-8 e SF295. Observou-se também que os compostos **167_{mkm}** e **175** apresentaram potencial citotóxico significativo frente à linhagem HCT-8.

Comparando os resultados do teste na linhagem HCT8 das lactonas de 14-membros, **167_{mkm}**, **168** e **175**, com os das lactonas de 12-membros preparadas anteriormente por nosso grupo de pesquisa. Nota-se que a atividade é aumentada para as lactonas de 14-membros, indicando que as alterações estruturais (extensão do anel lactônico e a presença de grupos

funcionais nas posições 14 e 16) resultaram na intensificação da ação. Outro ponto importante é que a presença da insaturação na posição benzilica contribuiu para o aumento da atividade citotóxica desta classe, fenômeno este já observado por nosso grupo para a série das macrolactonas de 12-membros, exceto para a linhagem HCT8, onde a lactona insaturada de 12-membros apresentou menor atividade DL₅₀ 11,0 (8,81 - 137).

Relacionando os resultados dos testes de toxicidade em microcrustáceos com o teste de citotoxicidade em linhagens de células tumorais, destaca-se o fato dos compostos **175** terem apresentado a menor toxicidade em larvas de *A. salina* e altos índices de atividade frente a células tumorais.

Considerações Finais e Perspectivas



9. Considerações Finais e Perspectivas

9.1. Considerações Finais

A preparação dos compostos macrolactônicos fundidos ao anel aromático, **167**, **168**, **169** e **175**, demandou o desenvolvimento de caminhos sintéticos e aplicação de metodologias clássicas para ampliação e funcionalização da cadeia alquílica dos ácidos anacárdicos de forma a viabilizar a preparação do anel lactônico de 14-membros. A hidratação da olefina terminal na posição beta ao centro assimétrico revelou uma leve, porém intrigante, diastereosseletividade.

Por meio deste estudo, oito conjuntos de compostos inéditos foram sintetizados a partir dos ácidos anacárdicos. Paralelamente, todos os compostos foram caracterizados por meio de dados espectrométricos e alguns foram submetidos a tratamento computacionais.

A formação da mistura de isômeros forneceu um conjunto de dados espectroscópicos experimentais que, aliados a dados teóricos, permitiu correlacionar os deslocamentos químicos das macrolactonas com as conformações mais estáveis dos diastereoisômeros, contribuindo para a identificação dos confôrmeros majoritários mais prováveis.

As lactonas **167**, **168** e **175** sintetizadas, foram submetidas a testes biológicos e apresentaram relevante atividade frente a linhagens de células tumorais.

Portanto, o objetivo geral de aproveitamento do LCC como matéria-prima na obtenção de compostos com atividade biológica/farmacológica, foi atingido.

9.2. Perspectivas

Os vários questionamentos surgidos no desenvolvimento desta pesquisa e que demandam maiores esforços do ponto de vista químico e biológico/farmacológico encontram-se listados abaixo como perspectivas e

caminhos para o desenvolvimento da química dos lipídios fenólicos não isoprenóides e das macrolactonas fundidas ao anel aromático:

- A síntese das macrolactonas, por esta rota sintética, carece de estudos complementares nas etapas de hidroxilação da olefina e macrolactonização, para se averiguar como e por que ocorrem as diastereoseletividades observadas, bem como desenvolver metodologias que visem o aumento da formação preferencial de um dos isômeros.
- Os níveis das atividades biológicas das macrolactonas **167**, **168** e **175** estimulam a síntese de análogos com diferentes grupos funcionais nos anéis lactônico e aromático. A possibilidade de essa metodologia vir a ser utilizada nos demais constituintes do LCC cria a expectativa da síntese dos análogos resorcinólicos com a utilização das condições já estabelecidas.
- Aliada a síntese dos diversos análogos, se faz necessária a averiguação da atuação em diversos sistemas biológicos, incluindo, além dos já citados neste trabalho, os testes para verificar as atividades estrogênica e inibitória da proteína Hsp90. Estas ações apresentam grande incidência de relatos para a classe das macrolactonas resorcinólicas.
- A possibilidade de preparação e avaliação biológica de um grande número de macrolídeos derivados do LCC, estruturalmente relacionados, poderá ser explorada no sentido de um diagnóstico consistente da relação estrutura-atividade.

Parte Experimental



10. Parte Experimental

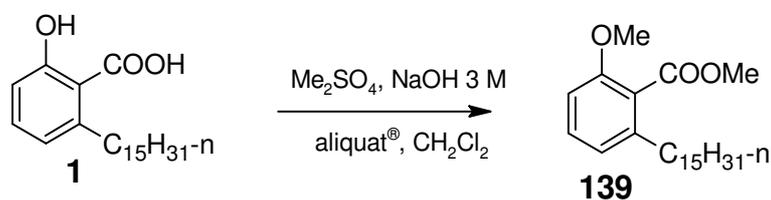
Materiais, Métodos e Equipamentos

- ◆ Os reagentes e solventes foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem purificação adicional, exceto nas reações que demandaram um maior grau de pureza.
- ◆ Os lipídeos fenólicos não isoprenóides foram extraídos de cascas de castanha de caju (*Anacardium occidentale*) (Ceará), com etanol comercial em extrator Soxhlet.
- ◆ As clivagens oxidativas foram realizadas em um ozonizador modelo Welsbach T-408.
- ◆ As análises em cromatografia em camada delgada foram efetuadas em placas de sílica gel suportada em alumínio 60F₂₅₄/0,2 mm (Merck), utilizando como reveladores: luz ultravioleta, solução de vanilina sulfúrica, solução de permanganato de potássio e/ou uma solução 5% de ácido molibdofosfórico em etanol.
- ◆ Os produtos foram purificados por recristalização, cromatografia rápida sob pressão (Flash Column Chromatography) ou por cromatografia rápida em coluna seca (Dry-Flash Column Chromatography), usando como suporte sílica gel 60 (0,04-0,06 mm) e como eluente concentrações apropriadas de hexano e acetato de etila.
- ◆ Os pontos de fusão foram determinados no bloco de Köfler e apresentados sem correção.
- ◆ Os espectros de infravermelho foram registrados no espectrômetro FTIR BOMEM Hartmann & Braun - Michelson (MB – 100), utilizando pastilhas de KBr, com valores expressos em cm^{-1} .
- ◆ Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C (uni- e bidimensionais) foram registrados no espectrômetro Varian Mercury plus (300 MHz, 7,05 T), utilizando como

solvente, CDCl_3 , referenciado ao TMS e aos deutérios de CDCl_3 (δ 77,0). As sondas utilizadas (ATB e SW), 5 mm de diâmetro interno, à temperatura ambiente e com pulso de 45° para hidrogênio e carbono. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e os padrões de acoplamento definidos de modo usual: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), m (multiplete), dd (duplo duplete), td (triplo duplete), dt (duplo triplete) e bl (banda larga). O assinalamento dos hidrogênios e carbonos foram confirmados por experimentos uni e bidimensionais (APT, HMQC, e COSY). Os dados referentes ao espectro de RMN 1H estão expressos segundo a convenção: (δ (multiplicidade, número de hidrogênios, constantes de acoplamento (J) em Hz).

- ◆ Os FIDS de RMN de ^{13}C e ^1H foram processados no software MestReC versão 4,9,9,9.
- ◆ Os espectros de massas foram obtidos em aparelho de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM), utilizando cromatógrafo Agilent Technologies 6890N, detector seletivo de massas (operando a 70 eV) Agilent Technologies 5973 Inert e coluna DB-5MS.
- ◆ Os nomes dos compostos foram atribuídos segundo o programa ChemDraw Ultra, que segue as regras da IUPAC.

Mistura de anacardatos de dimetila (139)



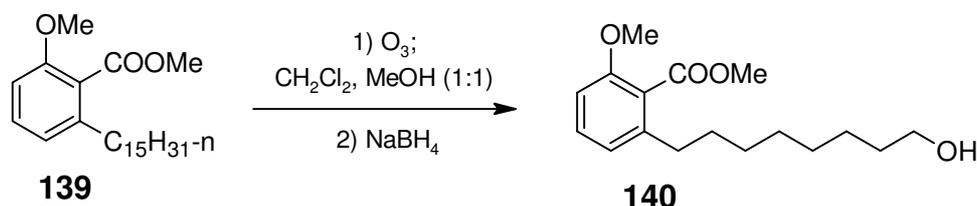
	1	Me ₂ SO ₄	NaOH 3M	aliquat [®] 336	CH ₂ Cl ₂
Eq.	1	5	2	0,1	
MM (g/mol)	348	126,132	-		
Massa	10,0922 g	18,1 g	20 mL	1,13 g	60 mL
N ^o mols	0,0287	0,1435			

Em um balão de capacidade para 250 mL, conectado a um sistema de agitação magnética e contendo uma solução da mistura de ácidos anacárdicos (1) dissolvida em cloreto de metileno, foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio 3 M, Aliquat[®] 336 e, finalmente, sulfato de dimetila. A mistura racional foi mantida sob vigorosa agitação até que toda a matéria-prima houvesse sido consumida (CCD, 20% hexano: acetato de etila, cerca de 3 h). A mistura foi transferida para um funil e a fase aquosa foi separada. A fase orgânica foi transferida para um Erlenmeyer e tratada com uma solução de amônia 2 M com agitação por 15 min, e, em seguida, foi lavada várias vezes com uma solução saturada de cloreto de sódio em um funil de separação. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada para fornecer um óleo escuro. O óleo foi purificado por coluna rápida sob pressão, utilizando gradiente de hexano:acetato de etila como eluente, para fornecer um óleo levemente amarelado caracterizado como **139** (10,337 g; 0,0275 mol; 95%).

- ♣ IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 3007, 2928, 2854, 1736, 1584, 1470, 1431, 1268, 1188, 1111, 1075.
- ♣ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,13 (m, 1H), 6,81 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 5,90-5,73 (m, 1H), 5,50-5,26 (m, 2H), 5,09-4,92 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,53 (dd, J = 8,69, 7,03 Hz, 2H), 2,02 (td, J = 12,23, 6,27 Hz, 2H), 1,65-1,48 (m, 2H), 1,40-1,19 (m, 10H), 0,89 (q, J = 7,16 Hz, 2H)

♠ ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168,95 (s,1C), 156,10 (s,1C), 141,20 (s,1C), 130,19 (s,1C), 123,26 (s,1C), 121,36 (s,1C), 108,25 (s,1C), 55,72 (s,1C), 52,09 (s,1C), 33,34 (s,1C), 31,67 (s,1C), 31,03 (s,1C), 29,62 (s,1C), 29,34 (s,1C), 29,20 (s,1C), 29,14 (d, J = 8,59 Hz,1C), 28,98 (d, J = 15,62 Hz,1C), 27,09 (s,1C), 22,55 (s,1C), 14,01 (s,1C)

2-Metóxi-6-(8-hidróxi-octanil)-benzoato de metila (140)

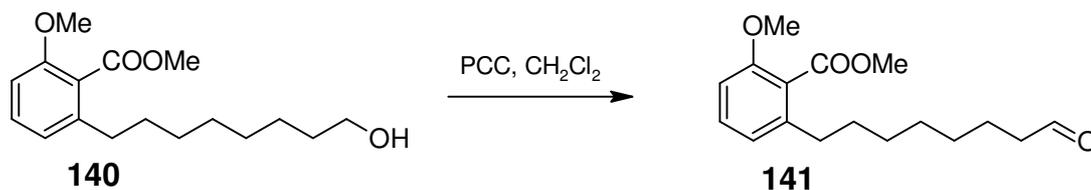


	139	CH ₂ Cl ₂	MeOH	O ₃	NaBH ₄
Eq.	1	-	-	-	9,5
MM (g/mol)	376	-	-	-	37,833
Massa	10,9812 g	80 mL	80 mL	-fluxo	10,4778 g
Nº mols	0,0292	-	-	-	0,277

Em um frasco apropriado para ozonólise, a mistura de anacardato de dimetila (**139**) foi dissolvida em uma solução 1:1 de diclorometano e metanol anidro. A mistura foi esfriada a - 40°C e iniciado o borbulhamento de ozônio até que toda matéria prima houvesse sido consumida (CCD, 20% hexano: acetato de etila, cerca de 4 h). O ozônio residual foi expurgado com fluxo de nitrogênio, em seguida com a mistura ainda esfriada foi adicionado lentamente borohidreto de sódio e mantida a agitação. Após 10h foi adicionado água destilada e mantida a agitação por mais 4h. Após elaboração usual, a mistura foi concentrada e purificada em coluna rápida sob pressão, utilizando gradiente de hexano-acetato de etila como eluente, para fornecer um óleo levemente amarelado caracterizado como **140** (6,3948 g; 0,0217 mol; 75%).

- ♣ IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 3391; 3005; 2929; 2856; 1731; 1599; 1584; 1471; 1433; 1266; 1189; 113; 1075; 959; 828; 794; 785; 749; 666.
- ♣ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (dd, $J = 8,250, 7,790$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 7,739, 0,857$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,370$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (t, $J = 6,636$ Hz, 2H), 2,51 (dd, $J = 8,844, 6,872$ Hz, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,63-1,44 (m, 4H), 1,31-1,24 (m, 8H)
- ♣ ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168,83 (s,1C), 156,01 (s,1C), 141,04 (s,1C), 130,27 (s,1C), 123,16 (s,1C), 121,28 (s,1C), 108,17 (s,1C), 62,51 (s,1C), 55,75 (s,1C), 52,08 (s,1C), 33,22 (s,1C), 32,47 (s,1C), 30,88 (s,1C), 29,12 (s,1C), 25,49 (s,1C)

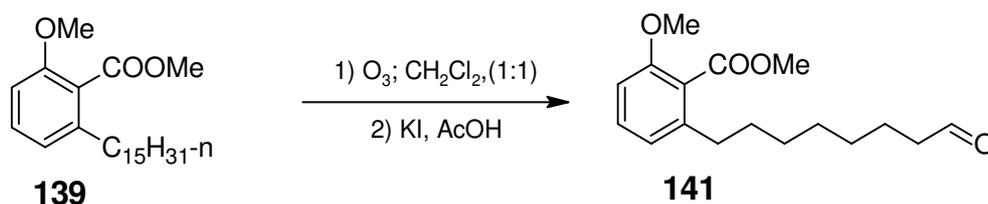
2-metóxi-6-(7-oxo-heptil)-benzoato de metila (141)



	140	PCC	CH ₂ Cl ₂
Eq.	1	1,5	
MM (g/mol)	294,386	215,56	
Massa (g)	4,9463 g	5,4327 g	100 mL
Nº mols	0,0168	0,0252	

Em um balão de capacidade de 250 mL foi adicionado **140** e PCC dissolvidos em diclorometano e postos a agitar a temperatura ambiente até que toda a matéria prima houvesse sido consumida, (CCD, 40% hexano: acetato de etila, cerca de 4 h). A mistura reacional foi filtrada em coluna de celite e sulfato de magnésio 1:1, seguida de elaboração usual. A fase orgânica foi concentrada para dar um óleo escuro purificado por coluna rápida a vácuo, utilizando gradiente de hexano-acetato de etila como eluente, para fornecer um óleo incolor caracterizado como **141** (4,2000 g; 0,0144 mol; 86%).

- ♠ IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3006; 2932; 2857; 1731; 1599; 1584; 1471; 1433; 1392; 1305; 1268; 1189; 1113; 1075; 959; 828; 794; 765; 736; 666.
- ♠ ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,90-9,50 (m, 1H), 7,26 (t, $J = 8,02$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,69$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,41 (dt, $J = 7,38, 1,76$ Hz, 1H), 2,33 (t, $J = 7,45$ Hz, 1H), 1,59 (dddd, $J = 10,78, 10,05, 8,54, 0,48$ Hz, 4H), 1,39-1,25 (m, 6H)
- ♠ ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 33,71 (s,1C), 33,12 (s,1C), 30,76 (s,1C), 28,90 (s,1C), 28,82 (s,1C), 28,72 (s,1C), 24,38 (s,1C), 21,71 (s,1C), 202,80 (d, $J = 7,37$ Hz,1C), 179,05 (s,1C), 168,69 (s,1C), 155,98 (s,1C), 140,86 (s,1C), 108,15 (s,1C), 121,18 (s,1C), 123,15 (s,1C), 55,54 (d, $J = 21,34$ Hz,1C), 51,86 (d, $J = 21,30$ Hz,1C), 43,53 (s,1C), 130,02 (d, $J = 29,00$ Hz,1C)

2-Metóxi-6-(7-oxo-heptil)-benzoato de metila (141)

	139	CH ₂ Cl ₂	MeOH	O ₃	KI	AcOH
Eq.	1				11	
MM (g/mol)	376				166	
Massa (g)	2 g	50 mL	50 mL	fluxo	10 g	10 mL
Nº mols	0,0053				0,06	

Método 1

Em um frasco apropriado para ozonólise, a mistura de anacardato de dimetila (**139**) foi dissolvida em uma solução 1:1 de diclorometano e metanol anidro. A mistura foi esfriada a – 40°C e iniciado o borbulhamento de ozônio até q toda matéria prima houvesse sido consumida (CCD, 20% hexano: acetato de etila, cerca de 1 h). O ozônio residual foi expurgado com fluxo de nitrogênio, em seguida com a mistura ainda esfriada foram adicionados ácido acético glacial e iodeto de potácio, mantida a agitação por 4 h. Após elaboração usual, a mistura foi concentrada e purificada em coluna rápida a vacuo, utilizando gradiente de hexano-acetato de etila como eluente, para fornecer um óleo incolor caracterizado como **141** (1,21 g; 0,0041 mol; 78%).

Método 2

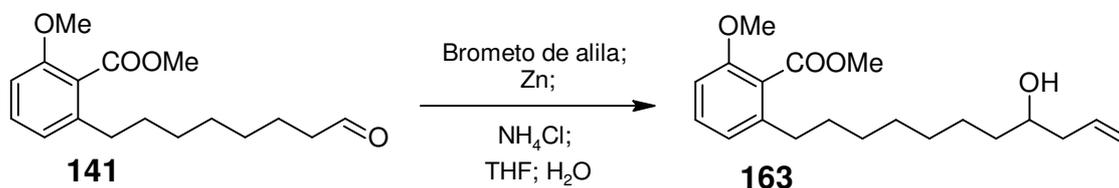
Em um frasco apropriado para ozonólise, a mistura de anacardato de dimetila foi dissolvida em uma solução 1:1 de diclorometano e metanol anidro. A mistura foi esfriada a – 40°C e iniciado o borbulhamento de ozônio até q toda matéria prima houvesse sido consumida (CCD, 20% hexano: acetato de etila, cerca de 2,5 h). O ozônio residual foi expurgado com fluxo de nitrogênio, em

seguida, com a mistura ainda esfriada, foi adicionado lentamente borohidreto de sódio e mantida a agitação, após 10 h foi adicionado água destilada e mantida a agitação por mais 4h. A reação foi concentrada e extraída 3 vezes com CH_2Cl_2 . À fase orgânica foi adicionado PCC e mantida a agitação a temperatura ambiente até que toda a matéria prima houvesse sido consumida, (CCD, 40% hexano: acetato de etila, cerca de 4 h). A mistura reacional foi filtrada em coluna de celite e sulfato de magnésio 1:1, seguida de elaboração usual. A fase orgânica foi concentrada para dar um óleo escuro purificado por coluna rápida a vácuo, utilizando gradiente de hexano-acetato de etila como eluente, para fornecer um óleo incolor caracterizado como **141** (76%).

- ♠ IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3006; 2932; 2857; 1731; 1599; 1584; 1471; 1433; 1392; 1305; 1268; 1189; 1113; 1075; 959; 828; 794; 765; 736; 666.
- ♠ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,90-9,50 (m, 1H), 7,26 (t, $J = 8,02$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,69$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,41 (dt, $J = 7,38, 1,76$ Hz, 1H), 2,33 (t, $J = 7,45$ Hz, 1H), 1,59 (dddd, $J = 10,78, 10,05, 8,54, 0,48$ Hz, 4H), 1,39-1,25 (m, 6H)
- ♠ ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 33,71 (s,1C), 33,12 (s,1C), 30,76 (s,1C), 28,90 (s,1C), 28,82 (s,1C), 28,72 (s,1C), 24,38 (s,1C), 21,71 (s,1C), 202,80 (d, $J = 7,37$ Hz,1C), 179,05 (s,1C), 168,69 (s,1C), 155,98 (s,1C), 140,86 (s,1C), 108,15 (s,1C), 121,18 (s,1C), 123,15 (s,1C), 55,54 (d, $J = 21,34$ Hz,1C), 51,86 (d, $J = 21,30$ Hz,1C), 43,53 (s,1C), 130,02 (d, $J = 29,00$ Hz,1C)

2-(8-Hidróxi-undec-10-enil)-6-metóxi-benzoato de metila (163)

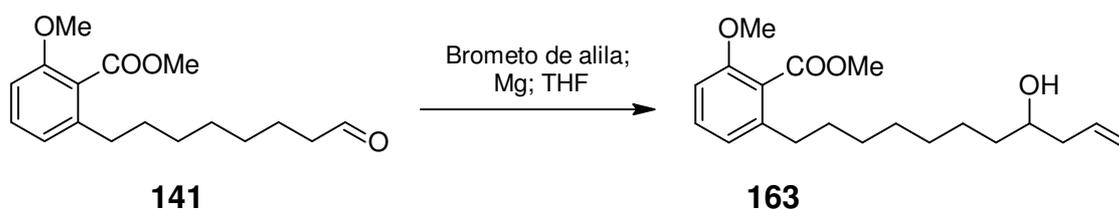
Metodologia 1



	141	Brometo de alila	Zn	NH ₄ Cl Sat.	THF	HCl 2M
Eq.	1	1,3	1,5			
MM (g/mol)	292,370	120,98	65,39			
Massa (g)	2,0657 g	1,1 g	0,69 g	15 mL	7 mL	15 mL
Nº mols	0,00706	0,00918	0,01059			

Em um balão de 100 mL foi adicionado o Zinco e solução saturada de cloreto de amônio, postos a agitar vigorosamente por 10 min. Em seguida, foi adicionada lentamente, à suspensão de zinco, uma solução contendo **141**, THF e brometo de alila. Mantida a agitação a temperatura ambiente até que toda a matéria prima houvesse sido consumida, (CCD, 30% hexano: acetato de etila, cerca de 1,5 h). Adicionou-se a solução 2 molar de ácido clorídrico e manteve-se a agitação por 30 min, seguida de elaboração usual. A fase orgânica foi concentrada e filtrada em coluna de sílica e celite, utilizando uma mistura 40 % hexano-acetato de etila como eluente, para fornecer um óleo incolor caracterizado como **163** (2,3359 g; 0,00699 mol; 99%).

Metodologia 2



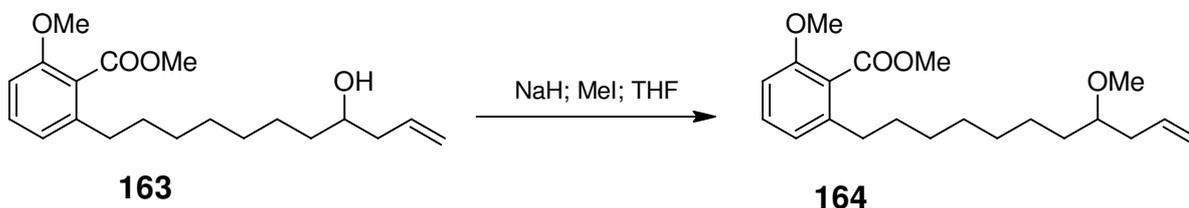
	141	Brometo de alila	Mg	THF
Eq.	1	1	1	

MM (g/mol)	292,370	120,98	24,305	
Massa	0,6 g	0,2483 g	0,0499	6 mL
Nº mols	$2,05 \times 10^{-3}$	$2,05 \times 10^{-3}$	$2,05 \times 10^{-3}$	

Em um balão de 50 mL adaptado ao condensador foram adicionados magnésio e brometo de alila dissolvido em THF seco em atmosfera de nitrogênio. A agitação foi mantida até que todo magnésio houvesse sido consumido (cerca de 30 min). A mistura reacional foi transferida para o funil de adição. Esta foi adicionada lentamente ao aldeído **141** dissolvido em THF seco a 0°C. Aqueceu-se a reação até o refluxo e mantendo-o por mais 3 h (CCD, 30% hexano: acetato de etila). A mistura reacional foi extraída com éter etílico e lavada com solução de bissulfito de sódio, bicarbonato de sódio e salina. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada a pressão reduzida. O óleo resultante foi cromatografado em coluna rápida a vácuo, utilizando gradiente de hexano-acetato de etila como eluente, para fornecer diversos produtos, dentre eles o composto **163** (0,1677 g; $5,01 \times 10^{-4}$ mol; 24%).

- ♠ IR (Filme, $\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3447; 3073; 2930; 2856; 1734; 1640; 1585; 1471; 1433; 1268; 1189; 1112; 1073; 960; 912; 828; 794; 750.
- ♠ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (t, $J = 8,02$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,60$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H), 5,90-5,72 (m, 1H), 5,10 (ddd, $J = 11,23, 6,10, 1,06$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,67-3,56 (m, 1H), 2,58-2,47 (m, 2H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,13 (dtd, $J = 8,49, 7,65, 0,95$ Hz, 1H), 1,66-1,49 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,36-1,24 (m, 8H)
- ♠ ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168,15 (s,1C), 155,61 (s,1C), 140,47 (s,1C), 134,58 (s,1C), 129,60 (s,1C), 122,85 (s,1C), 120,73 (s,1C), 116,45 (s,1C), 107,75 (s,1C), 70,09 (s,1C), 55,00 (s,1C), 51,28 (s,1C), 41,27 (s,1C), 36,02 (s,1C), 32,76 (s,1C), 30,48 (s,1C), 28,88 (s,1C), 28,71 (s,1C), 24,92 (s,1C)

2-Metóxi-6-(8-metóxi-undec-10-enil)-benzoato de metila (164)

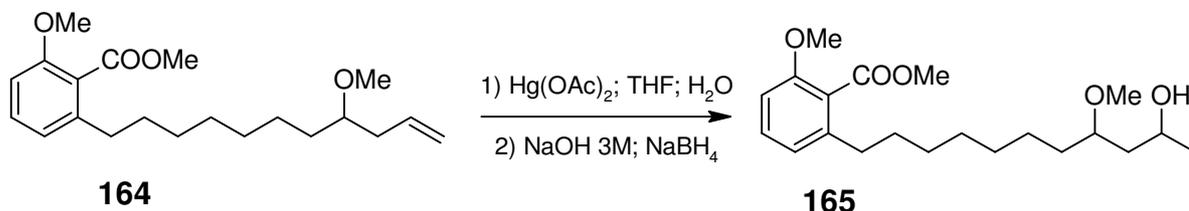


	163	NaH	MeI	THF
Eq.	1	4	2	
MM (g/mol)	334,45	23,99	141,94	
Massa (g)	2,9 g	0,832 g	2,46 g / 1,08 mL	15 mL
Nº mols	0,00867	0,03468	0,01734	

Em um balão de 100 mL foi adicionado hidreto de sódio livre de graxa e **163** dissolvido em THF anidro. Foi iniciada a agitação e a mistura foi aquecida até 50° C. Adicionou-se iodeto de metila e manteve-se a temperatura entre 60°C e 70°C por 3 h (CCD, 20% hexano: acetato de etila). Após elaboração usual, a fase orgânica foi concentrada e cromatografada em coluna rápida á vácuo, fornecendo matéria-prima e o produto **164** (1,7935 g; 0,00515 mol; 59%)

- ♠ IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3074; 2930; 2856; 1735; 1640; 1599; 1584; 1471; 1432; 1357; 1305; 1266; 1189; 1151; 1110; 1175; 998; 961; 913; 828; 794; 763; 749.
- ♠ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (dd, $J = 9,22, 6,82$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,71$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,33$ Hz, 1H), 5,80 (tdd, $J = 17,24, 10,20, 7,07$ Hz, 1H), 5,11-5,00 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,18 (p, $J = 5,81$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 8,85, 6,90$ Hz, 2H), 2,24 (dt, $J = 6,42, 0,90$ Hz, 2H), 1,64-1,50 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,38-1,21 (m, 8H)
- ♠ ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169,09 (s,1C), 156,42 (s,1C), 141,45 (s,1C), 135,15 (s,1C), 130,44 (s,1C), 123,65 (s,1C), 121,65 (s,1C), 116,94 (s,1C), 108,53 (s,1C), 80,60 (s,1C), 56,68 (s,1C), 55,99 (s,1C), 52,28 (s,1C), 37,93 (s,1C), 33,66 (s,1C), 33,53 (s,1C), 31,35 (s,1C), 29,85 (s,1C), 29,61 (s,1C), 29,58 (s,1C), 25,41 (s,1C)

**2-(10-Hidróxi-8-metóxi-undecil)-6-metóxi-benzoato de metila
(165)**



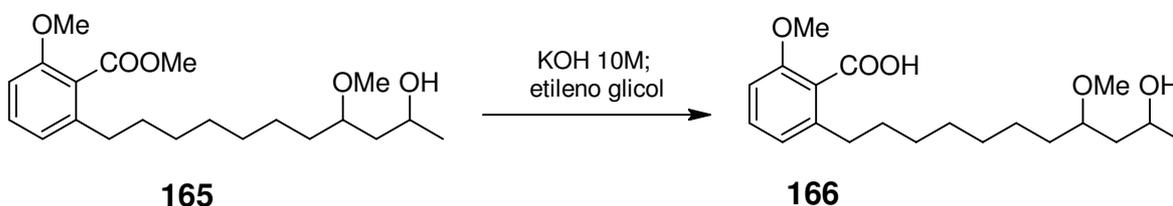
	164	HgAc₂	THF	NaOH 3M	NaBH₄ 0,5 M	H₂O
Eq.	1	1				
MM (g/mol)	348,476	318,68				
Massa (g)	0,1645	0,1504	0,5 + 0,5 mL	1 mL	1 mL	0,5 mL
N ^o mols	4,72x10 ⁻⁴	4,72x10 ⁻⁴				

Em um balão de 50 mL foram adicionados acetato de mercúrio, THF e água destilada, iniciou-se a agitação seguida de adição de **164** dissolvido em THF. A mistura reacional foi mantida em agitação em atmosfera de N₂. Após 40 min foram adicionados a solução 3 molar de hidróxido de sódio e a solução 0,5 molar de borohidreto de sódio, observou-se a formação de uma emulsão. A agitação foi mantida por mais 15 min. A reação foi elaborada usualmente, a fase orgânica foi concentrada e cromatografada em coluna rápida á vácuo, fornecendo matéria-prima e o produto **165** (0,1069 g; 2,92x10⁻⁴ mol; 62%)

- ♣ IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 3439; 2931; 2857; 1731; 1599; 1584; 1470; 1434; 1373; 1268; 1188; 1151; 1112; 1075; 959; 940; 828; 794; 764; 749.
- ♣ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (dd, $J = 9,95, 6,10$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 7,71, 0,69$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H), 4,06 (ddd, $J = 8,95, 6,24, 2,74$ Hz, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,41 (dq, $J = 6,37, 2,62$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,51 (dd, $J = 8,72, 6,97$ Hz, 2H), 1,71-1,37 (m, 6H), 1,34-1,20 (m, 8H), 1,16 (d, $J = 5,46$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 5,40$ Hz, 1H)
- ♣ ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169,15 (s,1C), 156,42 (s,1C), 141,43 (s,1C), 130,46 (s,1C), 123,61 (s,1C), 121,65 (s,1C), 108,56 (s,1C), 82,29 (s,1C), 79,55

(s,1C), 68,15 (s,1C), 65,03 (s,1C), 56,89 (s,1C), 56,15 (s,1C), 56,03 (s,1C),
52,34 (s,1C), 42,63 (s,1C), 41,23 (s,1C), 33,63 (s,1C), 33,14 (s,1C), 33,06
(s,1C), 31,30 (s,1C), 29,91 (s,1C), 29,85 (s,1C), 29,55 (s,2C), 25,57 (s,1C),
24,69 (s,1C), 23,88 (s,1C), 23,80 (s,1C)

Ácido 2-(10-hidróxi-8-metóxi-undecil)-6-metóxi-benzóico (166)



	165	KOH 10 M	Etileno Glicol	HCl 2 M
Eq.	1	18		
MM (g/mol)	366,492	56,106		
Massa (g)	1,2363 g	6 mL	20 mL	excesso
Nº mols	0,00337	0,06		

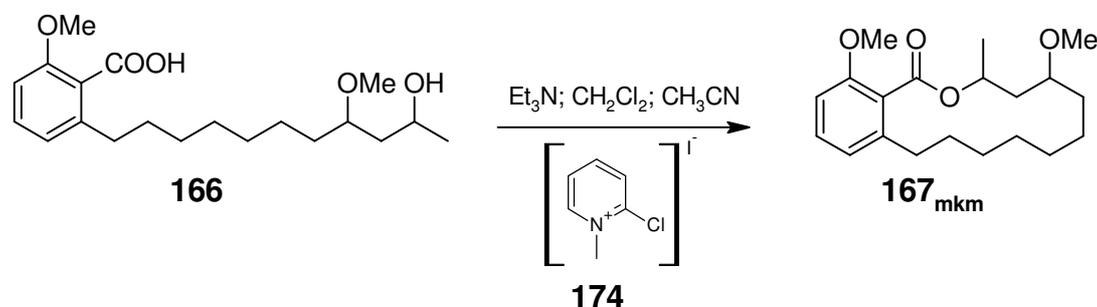
Em um balão de 100 mL contendo **165** dissolvido em etileno glicol foi adicionado solução de hidróxido de potássio 10 molar. A mistura foi mantida sob forte agitação e refluxo em atmosfera de nitrogênio até que toda a matéria-prima houvesse sido consumida (CCD, 50% hexano: acetato de etila, cerca de 3,3 h). Por fim, foi adicionado ácido clorídrico 2 molar. A reação foi elaborada usualmente e a fase orgânica foi concentrada, fornecendo o produto **166** (1,185 g; 0,00336 mol; 100%)

- ♠ IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3407; 2930; 2856; 2628; 2249; 1717; 1599; 1585; 1438; 1374; 1266; 1118; 1078; 912; 797; 733; 646.
- ♠ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,18 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 7,75$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 4,10 (ddd, $J = 7,20, 6,43, 3,17$ Hz, 1H), 3,98 (ddd, $J = 8,88, 6,15, 2,93$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,53-3,36 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,64 (dt, $J = 7,90, 1,45$ Hz, 2H), 1,72-1,43 (m, 6H), 1,39-1,22 (m, 8H), 1,17 (t, $J = 6,43$ Hz, 3H)
- ♠ ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171,39 (s,1C), 156,36 (s,1C), 141,53 (s,1C), 130,43 (s,1C), 123,63 (s,1C), 121,84 (s,1C), 108,65 (s,1C), 81,98 (s,1C), 79,28 (s,1C), 68,28 (s,1C), 65,38 (s,1C), 56,64 (s,1C), 56,06 (s,1C), 42,27 (s,1C), 41,33 (s,1C), 33,70 (s,1C), 33,08 (s,1C), 32,99 (s,1C), 31,33 (s,1C), 29,80

(s,1C), 29,62 (s,1C), 29,51 (s,1C), 29,37 (s,1C), 25,40 (s,1C), 24,67 (s,1C),
23,61 (s,1C), 23,43 (s,1C)

4,9-Dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (167)

Metodologia 1



	166	Et ₃ N	174 cat	CH ₂ Cl ₂	CH ₃ CN
Eq.	1	10	5		
MM (g/mol)	352,465	101,191	255,49		
Massa	0,4461 g	1,281 g	1,6168 g	50 + 60 mL	20 mL
Nº mols	0,00126	0,01266	0,00633		

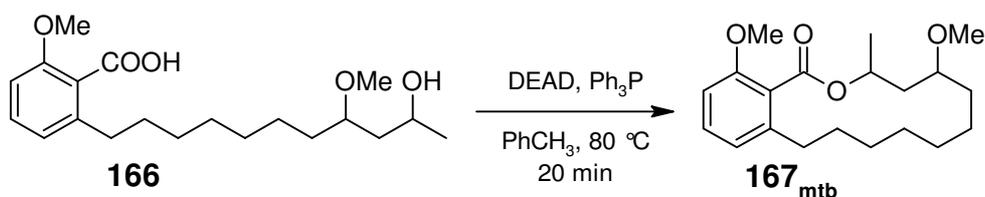
Uma solução do ω -hidróxi-ácido **166** e trietilamina em 50 mL de cloreto de metileno foi adicionada, gota a gota, a uma solução de iodeto de 2-cloro-metilpiridínio (174) em 60 mL de cloreto de metileno e acetonitrila, sob condições de alta diluição e atmosfera de nitrogênio durante um período de 14 h. Ao final desse tempo, o solvente foi removido a pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado, sucessivamente, com solução saturada de cloreto de sódio, ácido fosfórico diluído, solução saturada de bicarbonato de sódio e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada para dar um resíduo amarelo, o qual foi cromatografado em coluna de sílica gel com gradiente de hexano-acetato de etila, fornecendo as lactonas **167_{mkm}** (0,1769g; $5,29 \times 10^{-4}$ mol 42%; p.f. 81-83°C).

- ♠ IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3447, 2933, 2863, 1725, 1598, 1585, 1471, 1438, 1378, 1350, 1266, 1190, 1110, 970, 920, 854, 788, 753, 731.
- ♠ ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,21 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 7,73, 2,02$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 5,62-5,43 (m, 1H), 5,30-5,17 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,49-3,33 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,58 (ddtd, $J = 24,44, 19,07,$

13,71, 11,39, 5,14 Hz, 2H), 2,13 (ddd, $J = 14,60, 10,55, 4,30$ Hz, 1H), 1,89 (dd, $J = 9,63, 2,77$ Hz, 1H), 1,84 (dd, $J = 9,63, 2,75$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 6,12$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 6,44$ Hz, 3H), 1,81-1,51 (m, 4H), 1,51-1,21 (m, 9H)

♠ ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168,28 (s,1C), 156,37 (s,1C), 156,17 (s,1C), 141,02 (s,1C), 140,27 (s,1C), 129,96 (s,1C), 129,81 (s,1C), 124,36 (s,1C), 124,06 (s,1C), 121,28 (s,1C), 121,05 (s,1C), 108,34 (s,1C), 108,26 (s,1C), 76,84 (s,1C), 74,59 (s,1C), 70,56 (s,1C), 69,41 (s,1C), 56,47 (s,1C), 56,09 (s,1C), 55,63 (s,1C), 41,44 (s,1C), 39,30 (s,1C), 31,79 (s,1C), 31,39 (s,1C), 30,93 (s,1C), 30,61 (s,1C), 29,79 (s,1C), 28,04 (s,1C), 27,02 (s,1C), 26,34 (s,1C), 25,12 (s,1C), 25,04 (s,1C), 24,85 (s,1C), 24,34 (s,1C), 23,12 (s,1C), 22,56 (s,1C), 21,15 (s,1C), 20,51 (s,1C)

Metodologia 2



	166	DEAD	PPh ₃	PhCH ₃
Eq.	1	2	2	
MM (g/mol)	352,465	174,16	262,28	
Massa	0,3031 g	0,2965 g	0,4465	180 mL
Nº mols	$8,5 \times 10^{-4}$	0,0017	0,0017	

Em um balão de 500 mL foram adicionados **166**, tolueno seco, DEAD, e trifenilfosfina. A mistura reacional foi aquecida a 80°C e mantida a agitação até que toda a matéria prima houvesse sido consumida (CCD, 30% hexano: acetato de etila, cerca de 30 min). A mistura foi concentrada a pressão reduzida, dissolvida em diclorometano e lavada com salina. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada, resultando em um óleo amarelo, o qual foi cromatografado em coluna rápida a pressão reduzida, usando gradiente de hexano-acetato de etila como eluente, fornecendo **167** (0,1889 g; $5,56 \times 10^{-4}$ mol; 66%)

- ♠ IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 2933, 2863, 1725, 1598, 1585, 1471, 1438, 1378, 1350, 1266, 1190, 1110, 970, 920, 854, 788, 753, 731.

- ♠ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,21 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 7,73, 2,02$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 5,62-5,43 (m, 1H), 5,30-5,17 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,49-3,33 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,58 (ddtdt, $J = 24,44, 19,07, 13,71, 11,39, 5,14$ Hz, 2H), 2,13 (ddd, $J = 14,60, 10,55, 4,30$ Hz, 1H), 1,89 (dd, $J = 9,63, 2,77$ Hz, 1H), 1,84 (dd, $J = 9,63, 2,75$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 6,12$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 6,44$ Hz, 3H), 1,81-1,51 (m, 4H), 1,51-1,21 (m, 9H)

- ♠ ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168,67 (s,1C), 156,68 (s,1C), 156,47 (s,1C), 141,34 (s,1C), 140,58 (s,1C), 130,33 (s,1C), 130,18 (s,1C), 124,63 (s,1C), 124,33 (s,1C), 121,60 (s,1C), 121,38 (s,1C), 108,62 (s,1C), 108,54 (s,1C), 77,12 (s,1C), 74,90 (s,1C), 70,87 (s,1C), 69,77 (s,1C), 56,83 (s,1C), 56,45 (s,1C), 55,96 (s,1C), 41,71 (s,1C), 39,61 (s,1C), 32,11 (s,1C), 31,81 (s,1C), 31,66 (s,1C), 31,14 (s,1C), 30,89 (s,1C), 30,14 (s,1C), 28,35 (s,1C), 27,37 (s,1C), 26,67 (s,1C), 25,35 (s,1C), 25,16 (s,1C), 24,57 (s,1C), 23,44 (s,1C), 22,86 (s,1C), 21,49 (s,1C), 20,85 (s,1C)

16-Bromo-4,9-dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-6-oxa-benzociclotetradecen-5-ona (168)



	167	NBS	Peróxido de benzoíla	Benzeno
Eq.	1	1,2	0,04	
MM (g/mol)	334,45	177,99	342,22	
Massa	0,2115 g	0,1351 g	0,0086 g	10 mL
Nº mols	$6,32 \times 10^{-4}$	$7,59 \times 10^{-4}$	$2,52 \times 10^{-5}$	

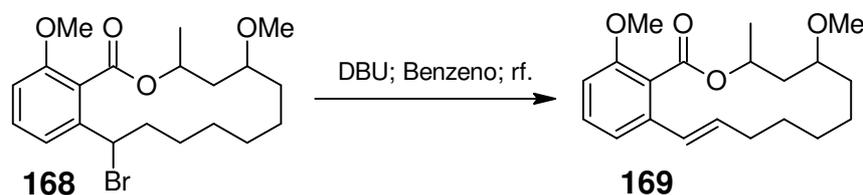
Em um balão de 50 mL adaptado a um condensador de refluxo, foram adicionados a lactona **167** dissolvida em benzeno, NBS e peróxido de benzoíla. A mistura reacional foi mantida sob agitação, refluxo e atmosfera de nitrogênio até que toda matéria-prima fosse consumida (CCD, 20% hexano - acetato de etila, revelador vanilina sulfúrica). Ao final de 4 h, à mistura reacional, foi adicionado água destilada. A reação foi extraída 3 vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com solução saturada de bicarbonato de sódio e solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem com sulfato de sódio e evaporação do solvente foi obtido um óleo amarelado, o qual foi purificado por cromatografia rápida a vácuo em coluna de sílica, utilizando gradiente de acetato de etila:hexano como eluente, para fornecer um óleo incolor, que foi cristalizado em clorofórmio, caracterizado como **168** (0,2125 g; $5,14 \times 10^{-4}$ mol; 81%; p.f. 103-106°C).

- ♠ IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 2926, 2859, 1766, 1727, 1599, 1585, 1471, 1378, 1268, 1193, 1110, 1065, 1033, 920, 788, 751. 736, 689, 498.
- ♠ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,33 (m, 1H), 7,21 (q, $J = -1,8$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,22, 0,57$ Hz, 1H), 5,72-5,58 (m, 1H), 5,10 (dd, $J = 9,03, 6,18$ Hz, 1H), 5,22-5,04 (m, 1H), 4,98 (dd, $J = 9,71, 5,72$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,45 (s,

3H), 3,28 (s, 3H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,37-2,01 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 6,01$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J = 6,39$ Hz, 3H), 2,01-1,09 (m, 12H)

♠ ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167,10 (s,1C), 156,18 (s,1C), 139,78 (s,1C), 131,02 (s,1C), 119,68 (s,1C), 123,58 (s,1C), 110,90 (s,1C), 76,74 (s,1C), 70,49 (s,1C), 57,23 (s,1C), 56,21 (s,1C), 48,49 (s,1C), 40,59 (s,1C), 36,36 (s,1C), 29,92 (s,1C), 25,48 (s,1C), 24,33 (s,1C), 24,02 (s,1C), 23,16 (s,1C), 21,30 (s,1C)

4,9-Dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14-octahidro-6oxa-benzociclotetradecen-5-ona (169)



	168	DBU	Benzeno	HCl 5 %
Eq.	1	5		
MM (g/mol)	413,35	152,24		
Massa	0,2125 g	0,3922 g	7 mL	excesso
Nº mols	$5,15 \times 10^{-4}$	$2,58 \times 10^{-3}$		

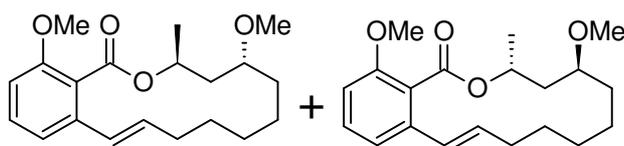
Em um balão de 50 mL adaptado a um condensador de refluxo, foram adicionados os compostos bromados **168** dissolvidos em benzeno e DBU. A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo até que toda matéria-prima fosse consumida (CCD, diclorometano). Ao final de 14 h esfriou-se a mistura reacional e adicionou-se ácido clorídrico 5%, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com acetato de etila. O combinado das fases orgânicas foi lavado com ácido clorídrico 5% e solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem com sulfato de sódio e evaporação do solvente, obteve-se um óleo amarelado, o qual foi purificado por filtração em coluna de sílica e celite, utilizando a solução 40 % hexano: acetato de etila, para fornecer um óleo incolor caracterizado como **169** (0,1700 g; $5,1 \times 10^{-4}$ mol; 100%). O óleo foi cristalizado em hexano a -10°C , resultando em **175** (p.f. $80-82^\circ\text{C}$).

- ♣ IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 2931, 2860, 1731, 1650, 1596, 1575, 1470, 1438, 1379, 1345, 1263, 1190, 1113, 1065, 970, 913, 790, 755, 732.
- ♣ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (t, $J = 8,08$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,90$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 7,86$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,23$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,74$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 15,85$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 15,94$ Hz, 1H), 6,17 (ddd, $J = 16,06, 6,95, 5,41$ Hz, 1H), 6,02 (td, $J = 15,78, 7,04$ Hz, 1H), 5,68-5,52 (m, 1H), 5,35-5,24 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,45-3,31 (m, 1H), 3,25 (s, 3H),

2,31-2,20 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 6,40$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 6,52$ Hz, 3H), 2,06-1,10 (m, 8H)

- ♠ ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167,94 (s,1C), 167,57 (s,1C), 156,21 (s,1C), 155,91 (s,1C), 136,49 (s,1C), 135,63 (s,1C), 133,95 (s,1C), 133,21 (s,1C), 130,01 (s,1C), 129,76 (s,1C), 127,77 (s,1C), 126,13 (s,1C), 118,12 (s,1C), 117,22 (s,1C), 109,26 (s,1C), 108,94 (s,1C), 76,89 (s,1C), 74,81 (s,1C), 69,97 (s,1C), 69,61 (s,1C), 55,96 (s,1C), 55,78 (s,1C), 42,05 (s,1C), 39,05 (s,1C), 32,07 (s,1C), 31,75 (s,1C), 30,27 (s,1C), 29,90 (s,1C), 29,56 (s,1C), 25,73 (s,1C), 25,56 (s,1C), 24,75 (s,1C), 24,22 (s,1C), 23,55 (s,1C), 22,78 (s,1C), 21,20 (s,1C), 20,04 (s,1C)

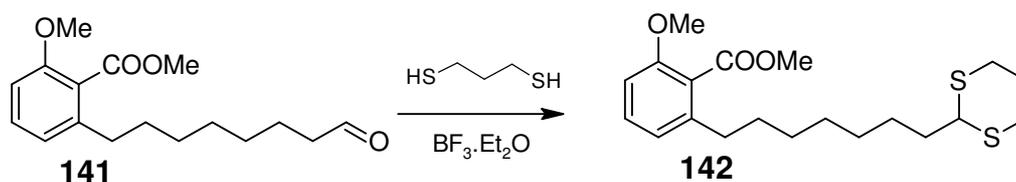
***Trans*- 4,9-dimetóxi-7-metil-7,8,9,10,11,12,13,14-octahidro-6oxa-benzociclotetradecen-5-ona (175)**



175

- ♠ IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 2931, 2860, 1731, 1650, 1596, 1575, 1470, 1438, 1379, 1345, 1263, 1190, 1113, 1065, 970, 913, 790, 755, 732.
- ♠ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (t, $J = 8,04$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 15,82$ Hz, 1H), 6,03 (td, $J = 15,77$, 7,04 Hz, 1H), 5,60 (dq, $J = 13,11$, 6,56, 1,60 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,45-3,33 (m, 1H), 2,35-2,17 (m, 2H), 1,85 (ddd, $J = 15,11$, 10,02, 2,39 Hz, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,61 (ddd, $J = 15,02$, 9,76, 1,50 Hz, 1H), 1,36 (d, $J = 6,52$ Hz, 3H), 1,55-1,19 (m, 6H)
- ♠ ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167,46 (s,1C), 156,04 (s,1C), 136,35 (s,1C), 133,89 (s,1C), 129,89 (s,1C), 127,56 (s,1C), 122,46 (s,1C), 117,97 (s,1C), 109,09 (s,1C), 76,78 (s,1C), 69,90 (s,1C), 55,93 (s,1C), 55,67 (s,1C), 41,88 (s,1C), 31,93 (s,1C), 29,74 (s,1C), 25,55 (s,1C), 24,04 (s,1C), 23,38 (s,1C), 21,08 (s,1C)

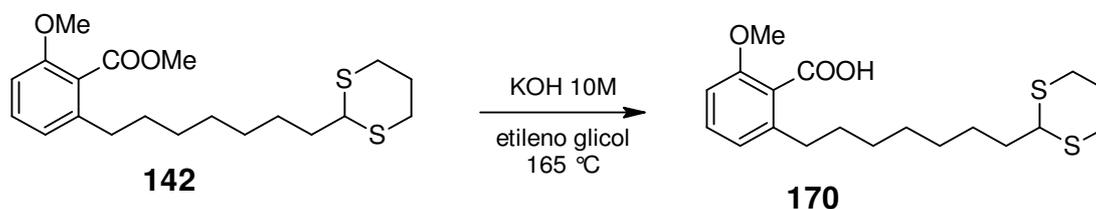
2-(7-[1,3]]Ditiano-2yl-heptil)-6-metóxi-benzoato de metila (142)



	141	1,3 propanoditiol	BF ₃ .Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	sat. NaHCO ₃
Eq.	1	1,5	2		
MM (g/mol)	292,370	108,22	141,93		
Massa	0,9342 g	0,5187	0,907	50 mL	excesso
N ^o mols	3,1953x10 ⁻³	1,793x10 ⁻³	6,39x10 ⁻³		

Em um balão de 125 mL foram adicionados 1,3-propanoditiol e o aldeído derivado do ácido anacardico (**141**) dissolvidos em dicloro metano, colocados a agitar em banho de gelo até a temperatura de 0°C. Foi adicionado trifluor borano eterato, mantida a agitação até que toda matéria-prima fosse consumida (CCD, 40% hexano - acetato de etila, revelador vanilina sulfúrica, cerca de 3 h). Foi adicionado solução saturada de bicarbonato de sódio e agitado por 5 minutos. A mistura reacional foi comumente elaborada, concentrada e purificada em coluna flash, utilizando como eluente hexano, para fornecer o produto **142** (0,8886 g; 2,32x10⁻³ mol; 73%)

- ♣ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (t, *J* = 8,02 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,73 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 6,87 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,96-2,70 (m, 4H), 2,51 (dd, *J* = 8,73, 7,00 Hz, 2H), 2,09 (dddd, *J* = 11,82, 4,60, 2,88, 1,66 Hz, 1H), 1,92-1,77 (m, 1H), 1,72 (td, *J* = 15,64, 6,03 Hz, 2H), 1,62-1,39 (m, 4H), 1,37-1,19 (m, 6H)
- ♣ ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 169,04 (s,1C), 156,41 (s,1C), 141,39 (s,1C), 130,45 (s,1C), 123,65 (s,1C), 121,65 (s,1C), 108,58 (s,1C), 56,05 (s,1C), 52,33 (s,1C), 47,79 (s,1C), 35,64 (s,1C), 33,62 (s,1C), 31,29 (s,1C), 30,66 (s,6C), 29,52 (s,1C), 29,33 (s,1C), 29,29 (s,1C), 26,77 (s,1C), 26,27 (s,1C)

2-(7-[1,3]]Ditiano-2yl-heptil)-6-metóxi-ácido benzóico (170)

	142	KOH 10 M	Etileno Glicol	HCl 2 M
Eq.	1	18		
MM (g/mol)	382,58	56,106		
Massa (g)	0,6 g	3 mL	20 mL	excesso
Nº mols	$1,57 \times 10^{-3}$	0,06		

Em um balão de 50 mL contendo **142** dissolvido em etileno glicol foi adicionado solução de hidróxido de potássio 10 molar. A mistura foi mantida sob forte agitação e refluxo em atmosfera de nitrogênio até que toda a matéria-prima houvesse sido consumida (CCD, 30% hexano: acetato de etila, cerca de 4 h). Por fim, foi adicionado ácido clorídrico 2 molar. A reação foi elaborada usualmente e a fase orgânica foi concentrada, fornecendo o produto **170** (0,558 g; $1,51 \times 10^{-3}$ mol; 98%)

Toxicidade em larvas de *Artemia salina*

Ovos de *A. salina* foram colocados para eclosão em solução salina (sal marinho sintético, 36,5g/L), por 48 horas, com aeração e iluminação constantes.

Para o preparo das diluições, as amostras foram solubilizadas em 0,2 mL de DMSO e o volume completado para 20 mL com a solução salina. Desta solução foram preparadas as diluições seriadas, distribuídas em tubos de ensaio, em triplicata. Em cada tubo foram adicionadas 10 larvas de *Artemia salina*. Os tubos foram mantidos sob iluminação e, após 24 horas, as larvas sobreviventes foram contadas.

Como controle negativo foram utilizados 3 tubos contendo 0,2 mL de DMSO em solução salina (nas mesmas condições do ensaio) e 10 larvas de *Artemia salina*. O controle positivo (2,0 mg de dicromato de potássio) foi submetido às mesmas condições do ensaio.

O cálculo da DL₅₀ foi realizado utilizando o programa PROBITOS.

Avaliação da Atividade citotóxica *In Vitro* em Linhagens de Células Tumorais

As células em suspensão (HL60) ou em monocamadas (HCT8 e SF295) foram plaqueadas em placas de 96 cavidades na densidade de $0,1 \times 10^6$ células/mL, para células suspensas e $0,1 \times 10^6$ (SF) e $0,7 \times 10^5$ (HCT8) células/mL para células aderidas. As substâncias testes foram incubadas durante 72 horas juntamente com a suspensão de células, nas diversas concentrações, que variaram entre 0,39 a 25µg/mL. Após o período de incubação, as placas foram centrifugadas (1000rpm/5 min), e o sobrenadante foi descartado. Cada cavidade recebeu 200 µg/mL da solução de MTT, tendo sido re-incubada durante 3 horas, em estufa a 37°C e a 5% CO₂. Após esse período, as placas foram novamente centrifugadas (1000 rpm/5min), o sobrenadante foi desprezado, e o precipitado foi re-suspendido em 100 µL de DMSO. Para a quantificação do sal reduzido nas células vivas, as absorbâncias foram lidas com o auxílio do espectrofotômetro de placa, no comprimento de onda de 550 nm. Posteriormente foi plotado o gráfico de absorbância X concentração da droga, tendo sido determinado as suas IC₅₀, correspondentes, a concentração da amostra necessária para inibir 50% do crescimento celular.

Os experimentos foram analisados segundo suas médias e respectivos intervalos de confiança. O cálculo das CI₅₀ (concentração inibitória média capaz de provocar 50% do efeito máximo) e seus respectivos intervalos de confiança foram realizados a partir da regressão não-linear no programa *GraphPad Prism*. Cada amostra foi realizada em triplicata em dois experimentos.

Bibliografia



11. Bibliografia

1. www.wwf.org.br. Acesso em 14 de maio de 2008.
2. Crisóstomo L. A., Santos F. J. S. et al Embrapa Agroindústria Tropical. Circular Técnica, 2001, N°08.
3. http://cajucultura.com.br/p_mundial.html .Acesso em 14 de maio de 2008
4. Leite, L.A.S., Crisóstomo, J. R. et al.Embrapa *Agropacto*, 2007
5. Almeida F.A.G., Fontes J.M., Almeida F.C.G.; *Ciê. Agron.* **1988**, 19, 73.
6. Oliveira V. H., Andrade A. P. S., et al; Embrapa cnpat. Circular Técnica, 2004, 18.
7. *Agroindústria do Caju no Nordeste - Situação Atual e Perspectivas*, ETENE/BNB, Fortaleza, 1973.
8. Aggarwal, J. S.; *Journal of the Colour Society*, **1975**, 1.
9. Ramaiah, M. S.; *Fette-Seifen-Anstrichmittel*, **1976**, 78, 472.
10. Attanasi, O.; Serra-Zanetti, F.; Perdomi F.; Scagliarini A.; *La Chimica & L'Industria*, **1979**, 61, 718.
11. Tyman, J. H. P., *Chem. Ind.*, **1980**, 2, 59.
12. Kishore, AH; Vedamurthy, BM; Mantelingu, K, et al; *J. Med. Chem*, **2008**, 51, 792.
13. Muroi, H; Nihei, K; Tsujimoto, K, Hkubo, I.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 583.
14. Green, I. R., Tocoli, F. E., Lee, S. H., Nihei, K. I., Kubo, I.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 6236.
15. Muroi, H.; Kubo, I.; *Journal Of Applied Bacteriology*, **1996**, 80, 387
16. Sun, Y. L.; Jiang, X. F.; Chen, S. J., Price, B. D.; *Febs Lett.* **2006**, 580, 4353
17. Trevisan, M. T. S.; Pfundstein, B.; Haubner, R, Wurtele, G., Spiegelhalder, B., Bartsch, H., Owen, R. W.; *Food Chem. Toxicol.*, **2006**, 44, 188
18. Amorati, R; Pedulli, GF; Valgimigli, L, Attanasi, O. A., Filippone, P., Fiorucci, C., Saladino, R.; *Journal Of The Chemical Society-Perkin Transactions 2*, **2001**, 11, 2142
19. Masuoka, N; Kubo, I; *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis Of Disease*, **2004**, 1688, 245
20. Kubo, I; Masuoka, N; Ha, TJ, Tsujimoto, K.; *Food Chem.*; **2006**, 99, 555.
21. Ha, TJ; Kubo, I; *J. Agric. Food Chem.* , **2005**, 53, 4350.
22. Stasiuk, M; Bartosiewicz, D; Kozubek, A; *Food Chem.*, **2008**, 108, 996
23. Swamy, B. N; Suma, TK; Rao, G. V, Reddy, G. C.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, 42, 420.
24. Paramashivappa, R.; Kumar, P. P.; Rao, P. V. S.; *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 7709.
25. Paramashivappa, R.; Kumar, P. P.; Rao, P. V. S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 657.
26. Cambie, R. C. Lal, A. R., Rutledge, P. S., Woodgate P. D.; *Phytochemistry*, **1991**, 30, 287.
27. dos Santos, R. D. P.; Morais, A. A.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, 14, 396.
28. dos Santos, M. L.; De Magalhães, G. C.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **1999**, 10, 13

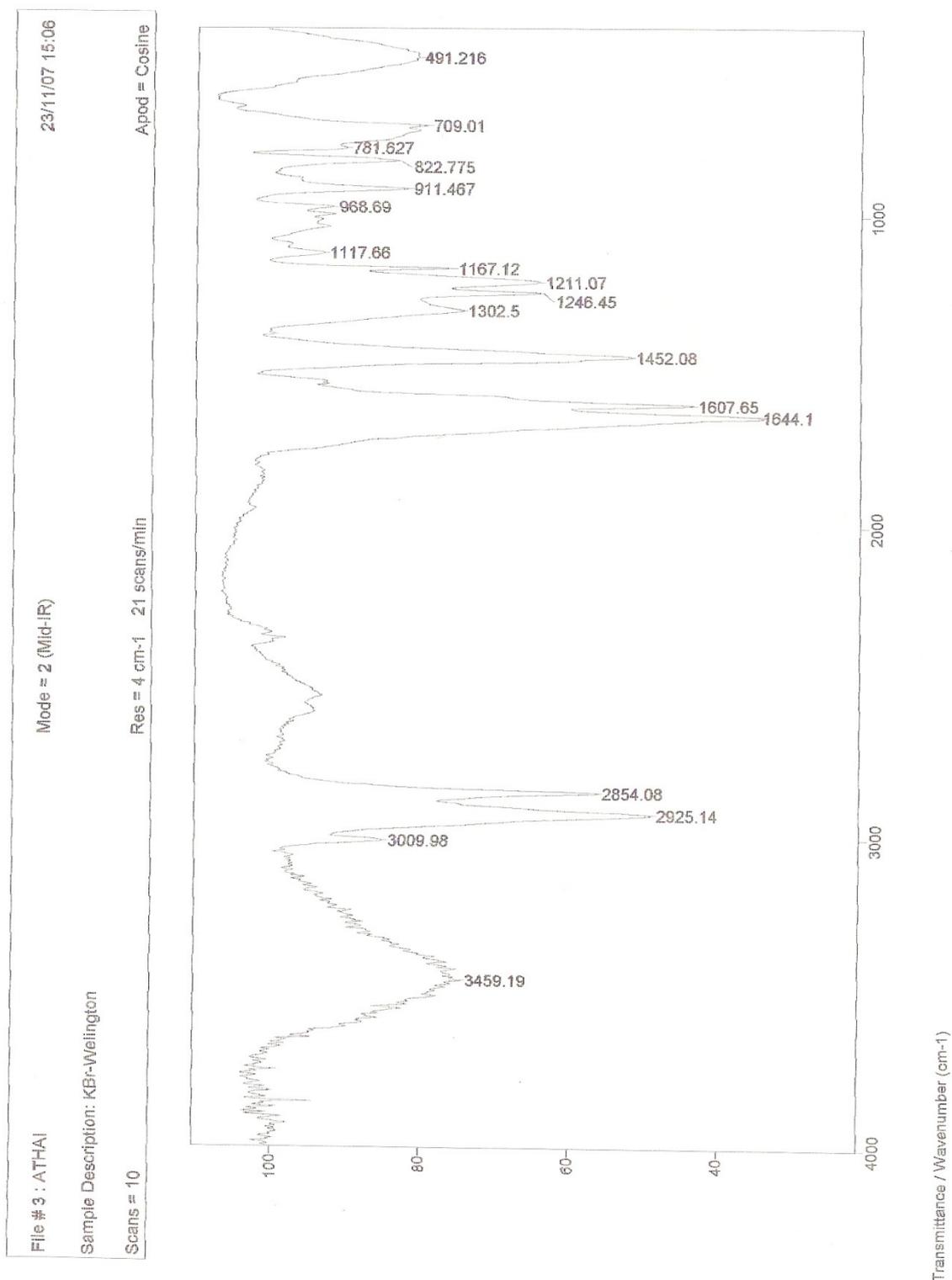
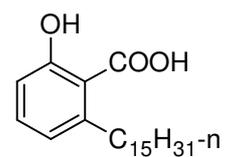
29. Logrado, L. P. L., Silveira, D., Romeiro, L. A., Moraes, M. O., Cavalcanti, B. C., Pessoa, C. O. Santos, M. L., *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1217.
30. Delmotte, P., Delmotte-Plaquee, J. *Nature*, **1953**, *171*, 344.
31. Stob, M.; Baldwin, R. S.; Tuite, J.; Andrews F. N.; K. G. Gillette, *Nature*, **1962**, *196*, 1318
32. Ellestad, G. A.; Lovell, F. M N., Perkinson, N. A., Hargreaves, R. T., Mcgahren, W. J.; *J. Org. Chem*, **1978**, *43*, 2339.
33. Nair, M. S. R.; Carey, S. T.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2011.
34. Takemura, H., Shim, J., Sayama, K. Tsubura, A., Zhu, B. T., Shimoi, K.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2007**, *103*, 170.
35. Vlata, Z. Porichis, F. Tzanakakis, G. Tsatsakis, A., Krambovitis, E.; *Toxicol. Lett.*, **2006**, *165*, 274.
36. Zinedine, A. Soriano, J. M., Molto, J. C., Manes, J.; *Food Chem. Toxicol.*, **2007**, *45*, 1.
37. Shier, W. T.; Shier, A. C., Mirocha, C. J.; *Toxicol*, **2001**, *39*, 1435.
38. Taub, D.; Girotra, N. N.; Hoffmann, R. D., Kuo, C. H., Slates, H. L., Weber, S., Wendler, N. L.; *Chem. Commun.*, **1967**, *5*, 225.
39. Taub, D.; Girotra, N. N.; Hoffmann, R. D., Kuo, C. H., Slates, H. L., Weber, S., Wendler, N. L.; *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 2443.
40. Vlata, I.; Harrison, I. T. Tokes, L., Fried, J. H., Cross, A. D.; *T. Jou. of Org. Chem.*, **1968**, *33*, 4176.
41. Takahashi, T., Kasuga, K., Takahashi, M. Tsuji, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5072.
42. Takahashi, T., Nagashima, T., Tsuji, J.; *Chem. Lett.*, **1980**, *4*, 369.
43. Rao, A. V. R.; Deshmukh, M. N.; Sharma, G. V. M.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *43*, 779.
44. Takahashi, T., Nagashima, T., Ikeda, H., Tsuji, J.; et al. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4361.
45. Pattenden, G.; Hitchcock, S. A.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3641.
46. Pattenden, G.; Hitchcock, S. A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1992**, *11*, 1323.
47. Solladie, G., Ikeda, H., Rubio, A., Pedregal, C., Carreno, M. C. Ruano, J. L. G.; *J. O. C.*, **1991**, *56*, 2317.
48. Solladie, G.; Rubio, A.; Carreno, M. C. et al. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 187.
49. Hegedus, L. S.; Kalivretanos, A.; Stille, J. K.; *J. O. C.*, **1991**, *56*, 2883.
50. Keinan, E., Sinha, S. C., Sinhabagchi, A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1991**, *12*, 3333.
51. Furstner, A., Sidel, G., Kindler, N.; *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8215.
52. Furstner, A., Thiel, O. R., Kindler, N., Bartkowska, B.; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7990.
53. Yus, M., Na´jera, C., Foubelo, F.; *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6147
54. Camps, F.; Fabriás, G.; Abad, J.; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8582.
55. Campagne, J. M., Parenty, A., Moreau, X.; *Chem. Ver.*, **2006**, *106*, 911.
56. Paterson, I.; Yeung, K. S., Ward, R. A., Smith, J. D., Cumming, J.G., Lambole, S., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9467.
57. dos Santos, M. L.; Carvalho, M. G.; Braz-Filho, R.; de Magalhães, G. C.; *J.B.C.S.*, **1993**, *4*, 158.
58. Matsuura, H., Nakamori, K., Omer, E. A., Hatakeyama, C., Yoshihara, T., Ichihara, A.; *Phytochemistry*, **1998**, *49*, 579

59. Sharma, S. V.; Agatsuma T.; Nakano, H.; *Oncogene*, **1998**, *16*, 2639
60. Hellwig, V. Mayer-Bartschmid, A. Mueller, H. Greif, G. Kleymann, G.; *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 829
61. De Rosa, S., De Giulio, A., Iodice, C., *J. Nat. Prod.*, **1994**, *57*, 1711
62. Zani, C.L., Chaves, P. P. G., Queiroz, R., Mendes, N. M., Oliveira, A. B., Cardoso, J. E., Anjos. A. M. G., Grandi, T. S.; *Phytomedicine*. **1995**, *2*, 47.
63. Ojala T., Vuorela P., Kiviranta J., Vuorela H., Hiltunen R.; *Planta Med.*, **1999**, *65*, 715.
64. Mathews, R. S.; *Free Radic. Biol. Med.*, **1995**, *18*, 919.
65. Meyer, B. N., Ferrigni, N. R., Putnan, J. E., Jacobsen, L. B., Nichols, D. E., McLaughlin, J. L.; *Planta Médica*. **1982**, *45*, 31.
66. Hostettmann K.; Queiroz, E. F.; Vieira, P. C.; *Princípios ativos de plantas superiores*, Ed. Universidade Federal de São Carlos, **2003**, 55.
67. Mosman, T.. *J. Immunol. Methods*, **1983**, *65*, 55.
68. Berridge, M. V.; Tan, A. S.; McCoy, K.D.; Kansara, M.; Rudert, F.; *Journal of Immunology*. **1996**, *156*, 4092.

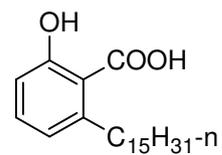
Anexos



Anexo 1



Anexo 2



Spectrum Title:
24H-ATH

Frequency (MHz):
(f1) 300.067

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 6.7698

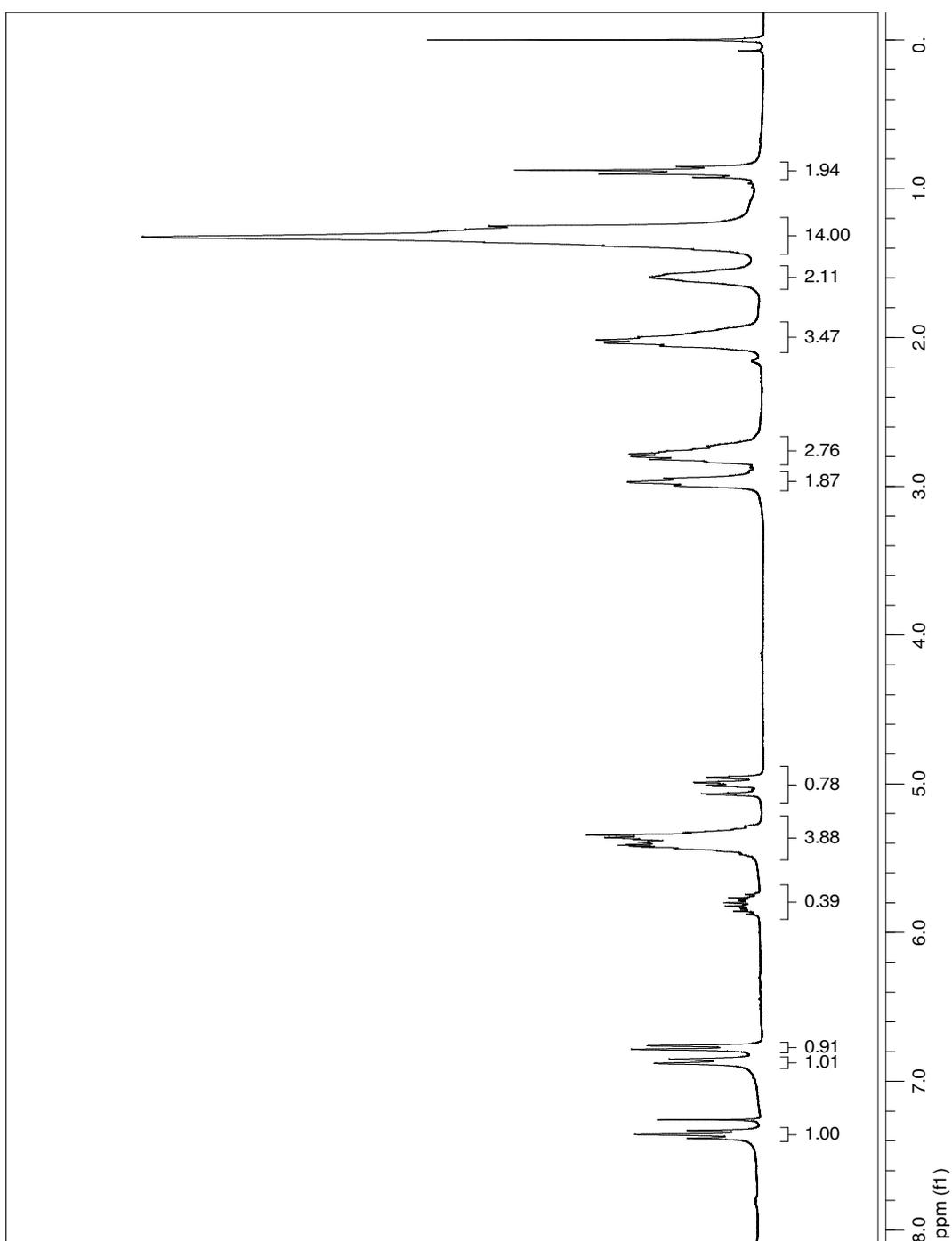
Spectral Width (ppm):
(f1) 15.999

Pulse Program:
s2pul

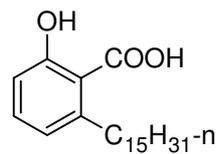
Temperature:
27

Number of Scans:
32

Acq. Date:
Jun 11 2007



Anexo 3



Spectrum Title:
28c-ATH
Wellington

Frequency (MHz):
(f1) 75.469

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 1.7940

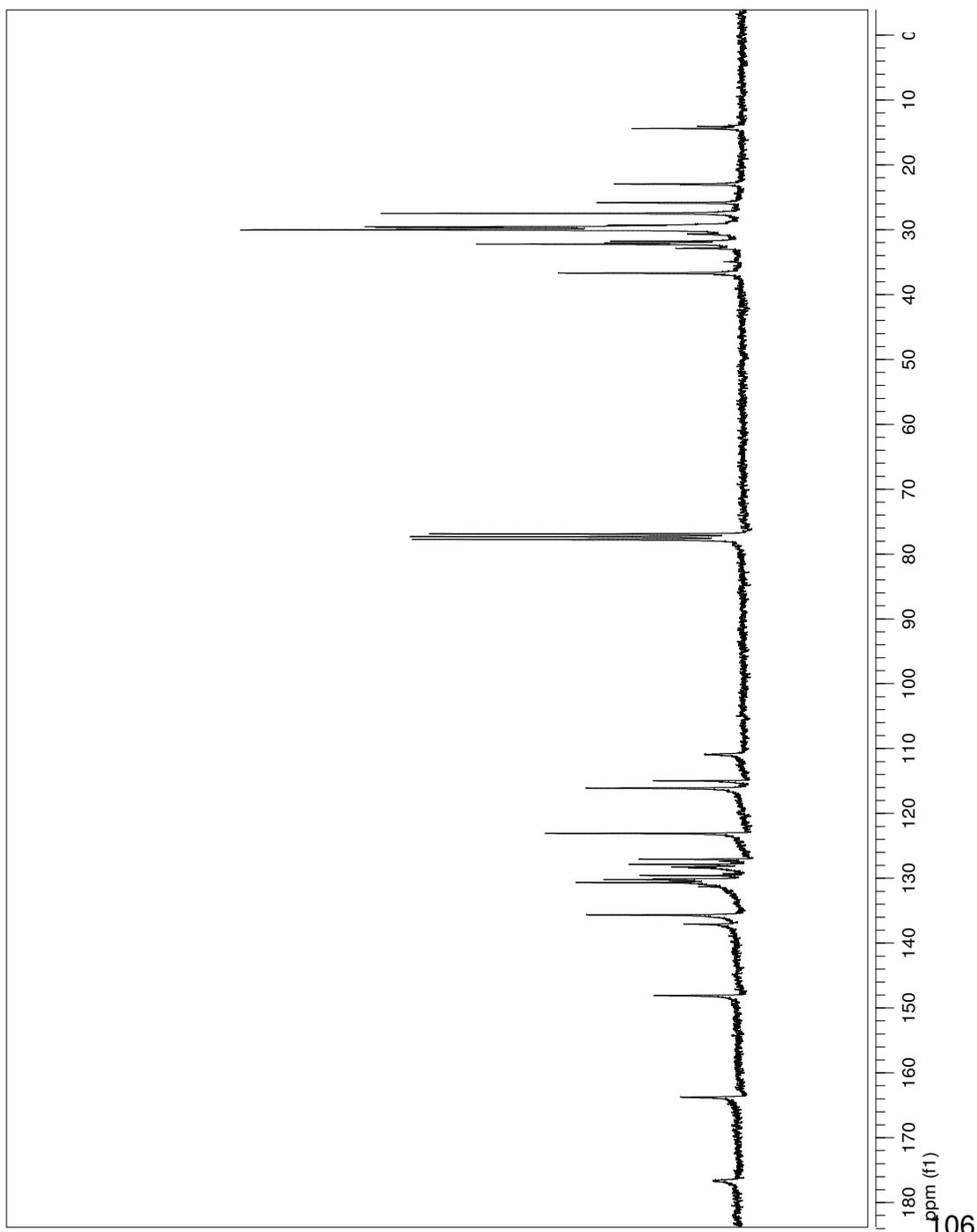
Spectral Width (ppm):
(f1) 240.075

Pulse Program:
s2pul

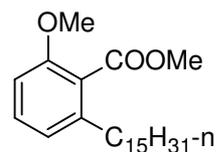
Temperature:
3

Number of Scans:
512

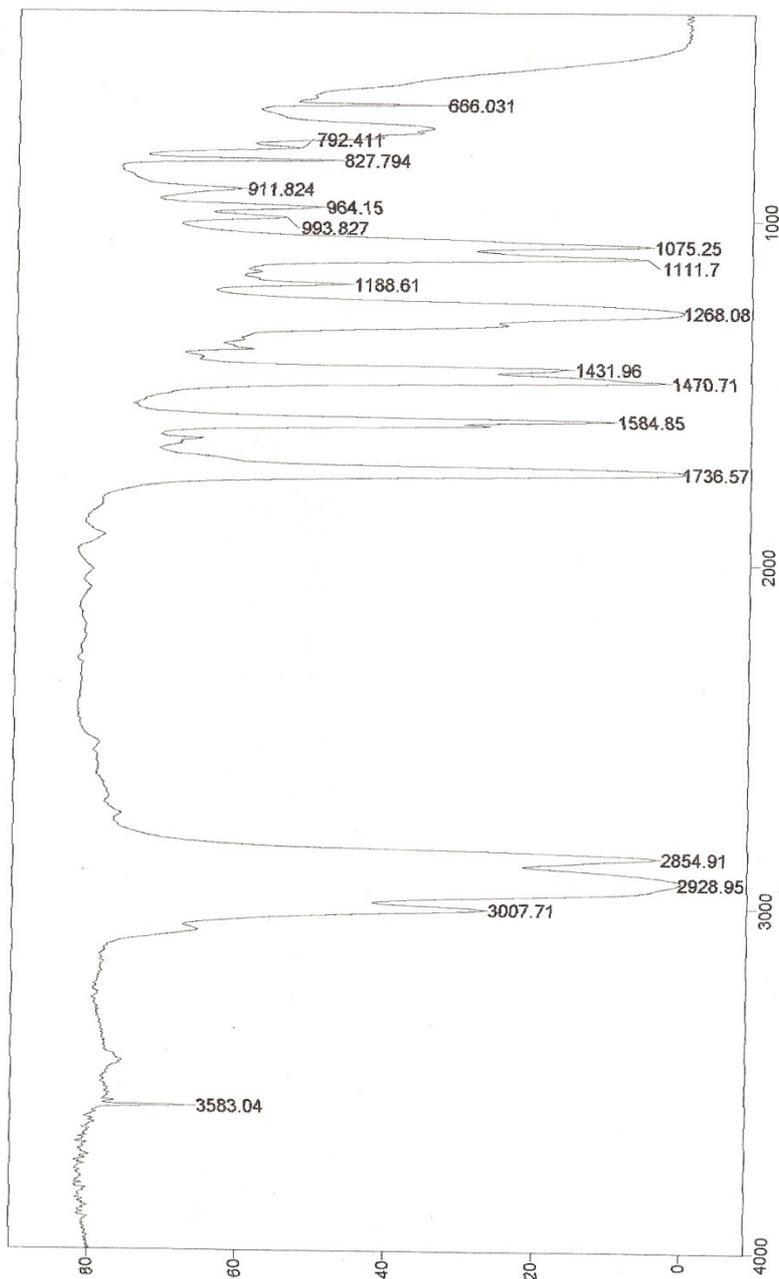
Acq. Date:
Jul 10 2007



Anexo 4

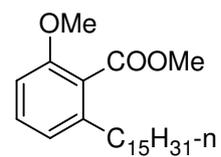


03/10/06 14:31
 File # 1 : LUCILIA
 Mode= 2 (Mid-IR)
 Sample Description: Filme 27 a 29
 Scans= 10 Slow
 Res=4 cm-1
 Apod= Cosine
 Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Anexo 5



Spectrum Title:
12h-WMG1

Frequency (MHz):
(f1) 300.067

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 10.8322

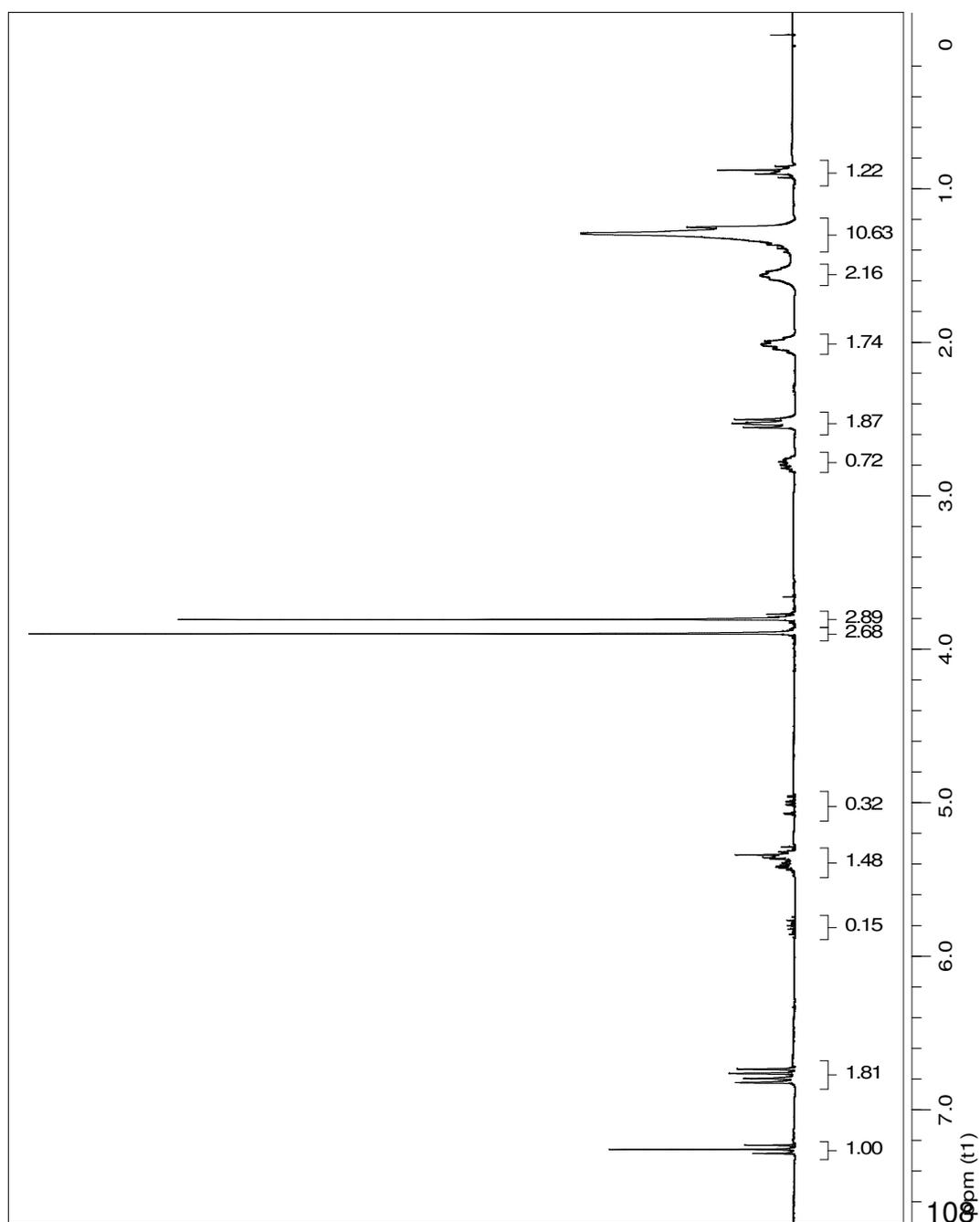
Spectral Width (ppm):
(f1) 9.999

Pulse Program:
s2pul

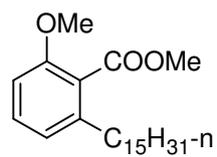
Temperature:
3

Number of Scans:
16

Acq. Date:
Mar 23 2007



Anexo 6



Spectrum Title:
2008-20c-VWV81
Wagner

Frequency (MHz):
(f1) 75.459

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 1.7940

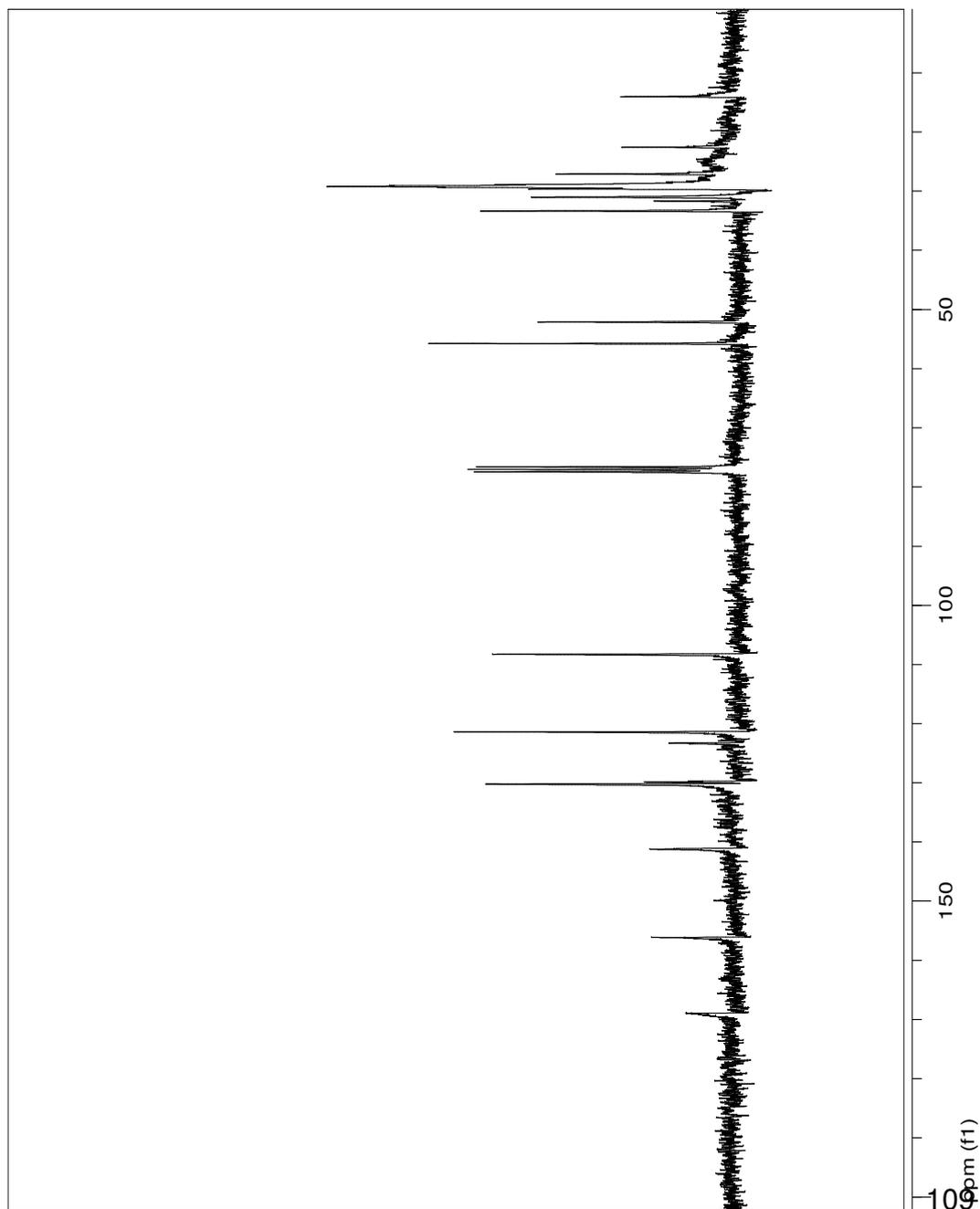
Spectral Width (ppm):
(f1) 240.075

Pulse Program:
s2pu

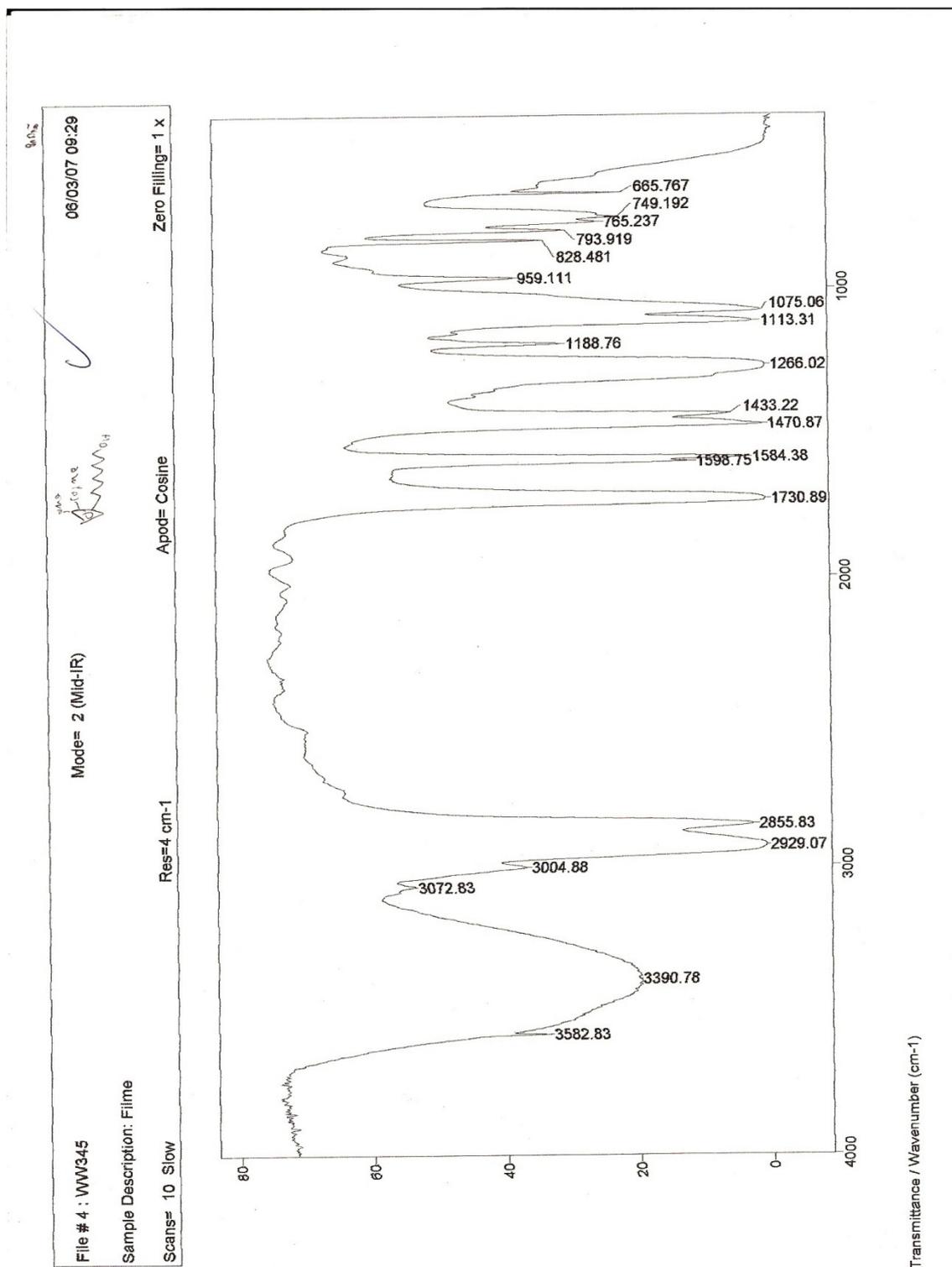
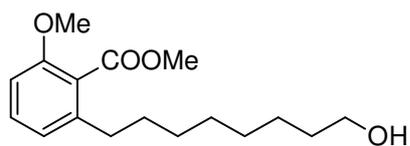
Temperature:
27

Number of Scans:
2000

Acq. Date:
May 13 2008

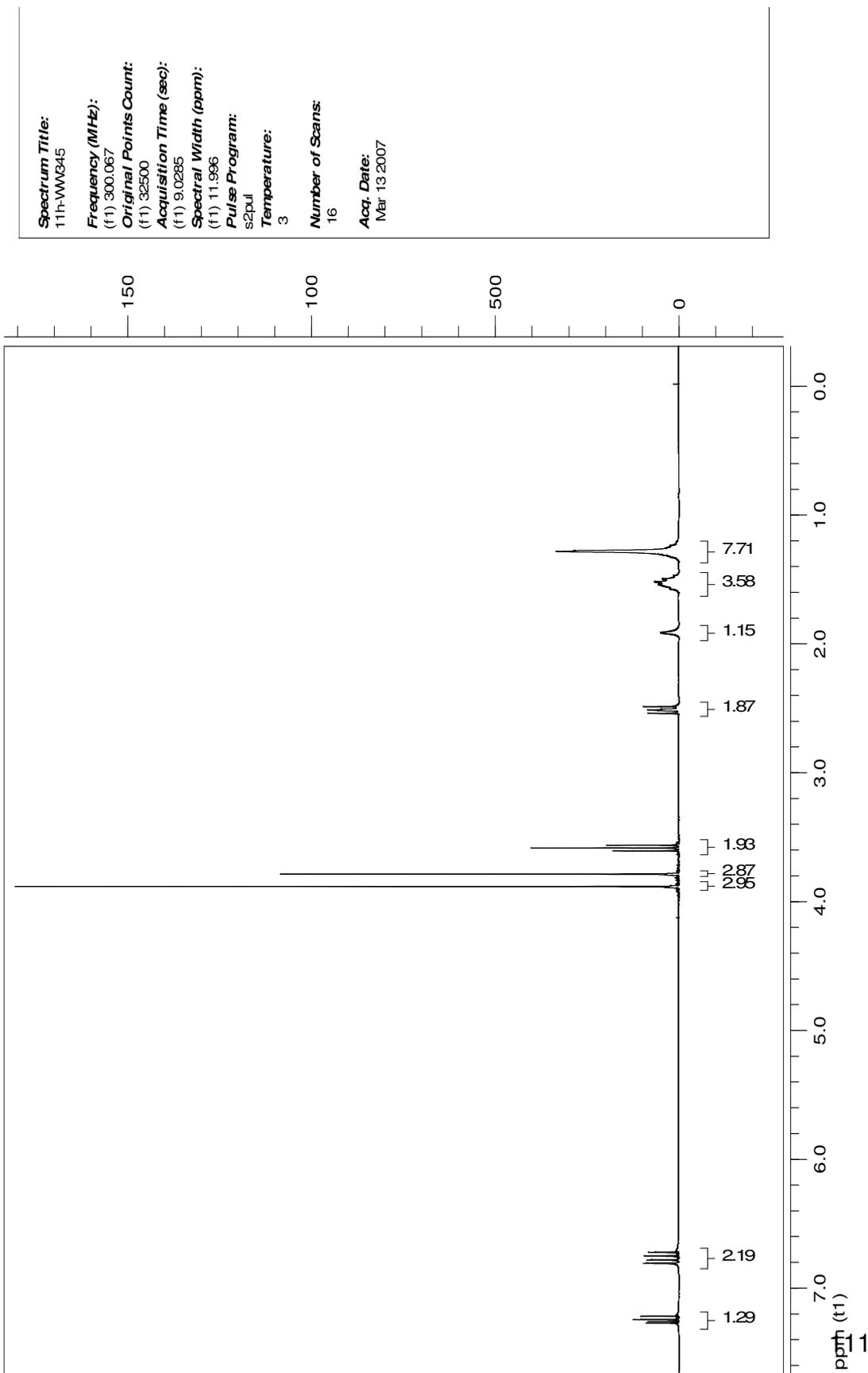
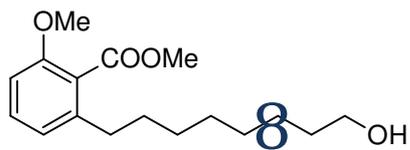


Anexo 7

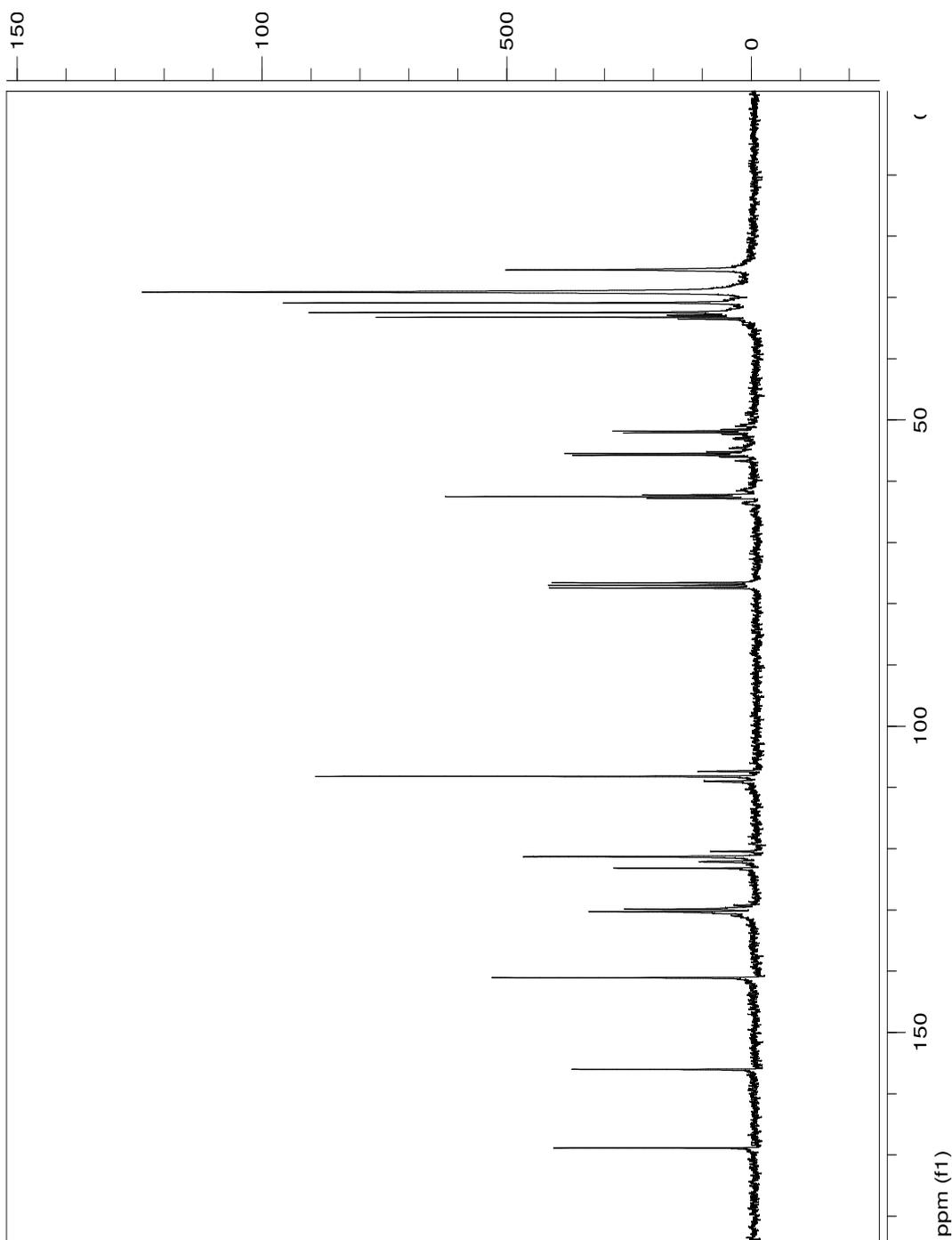
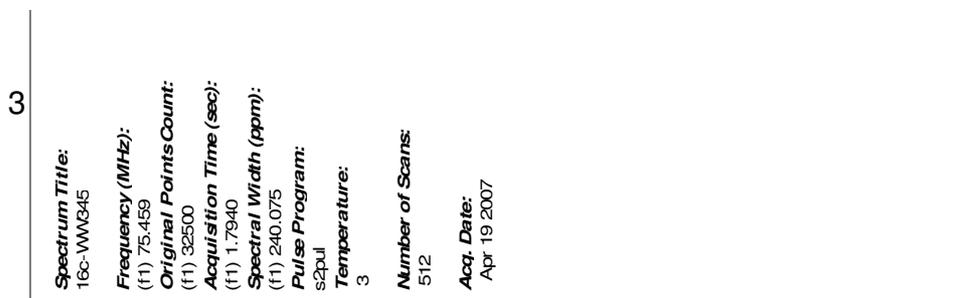
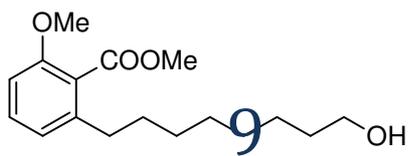


Transmittance / Wavenumber (cm-1)

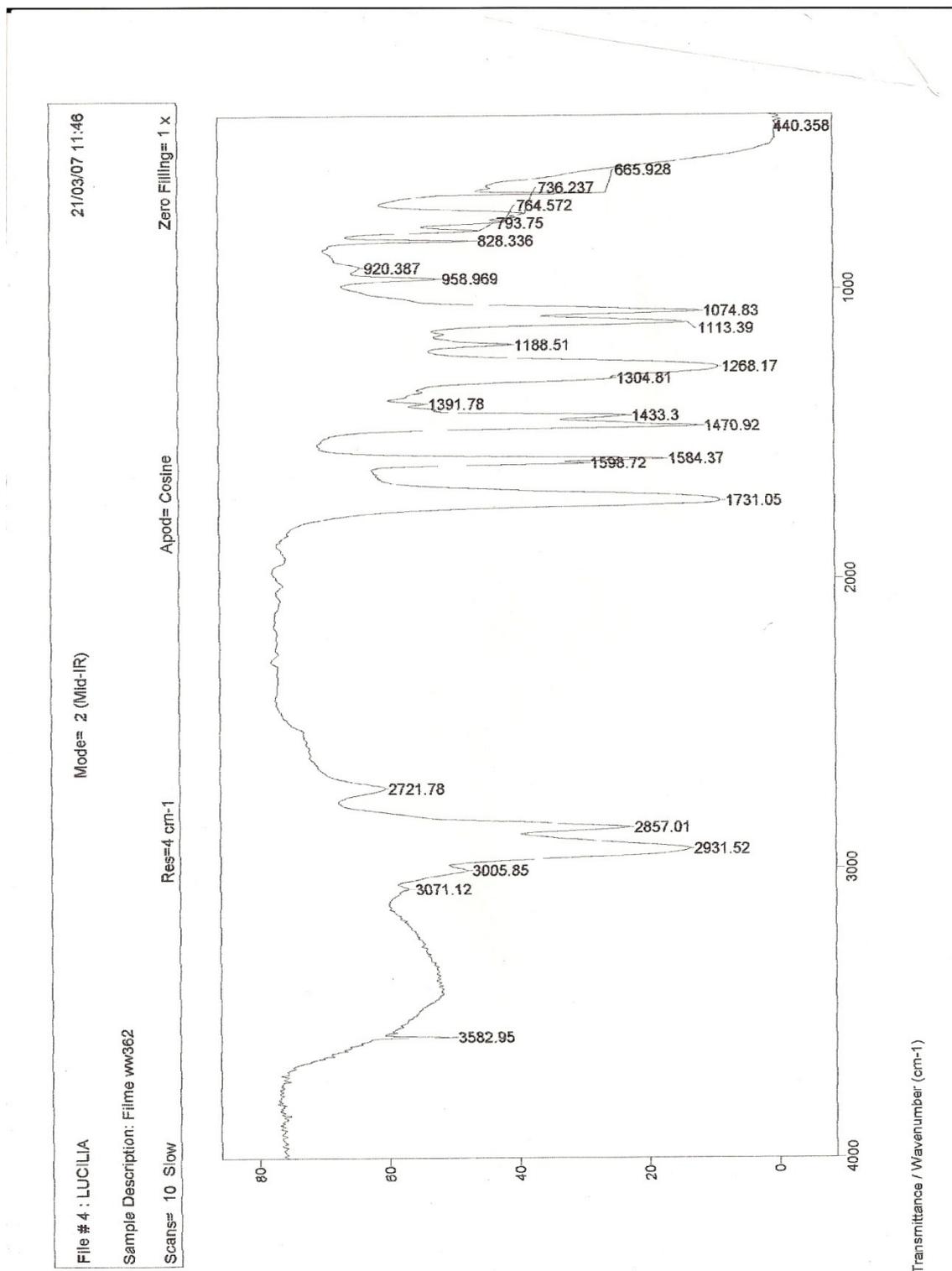
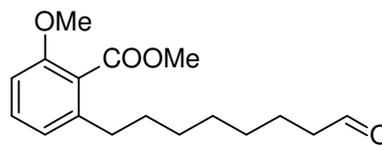
Anexo



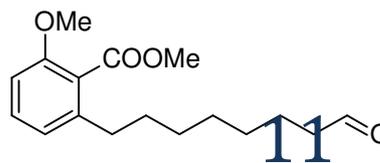
Anexo



Anexo 10



Anexo



Spectrum Title:
12hWW362

Frequency (MHz):
(f1) 300.067

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 6.7698

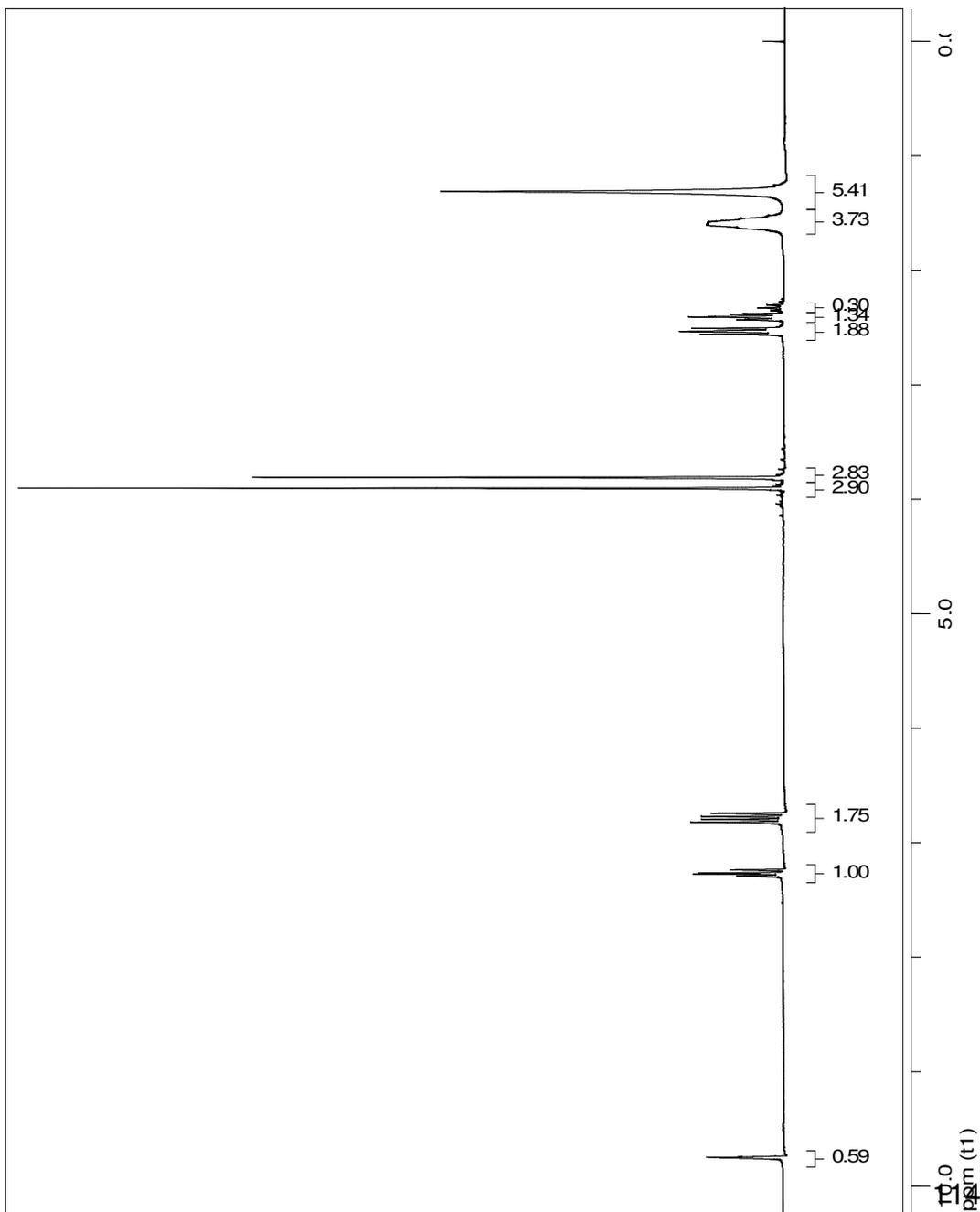
Spectral Width (ppm):
(f1) 15.999

Pulse Program:
s2pul

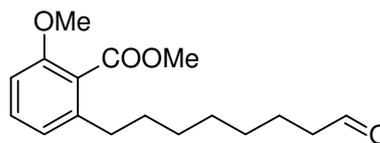
Temperature:
3

Number of Scans:
16

Acq. Date:
Mar 19 2007



Anexo 12



Spectrum Title:
16c-WW562

Frequency (MHz):
(f1) 75.459

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 1.7940

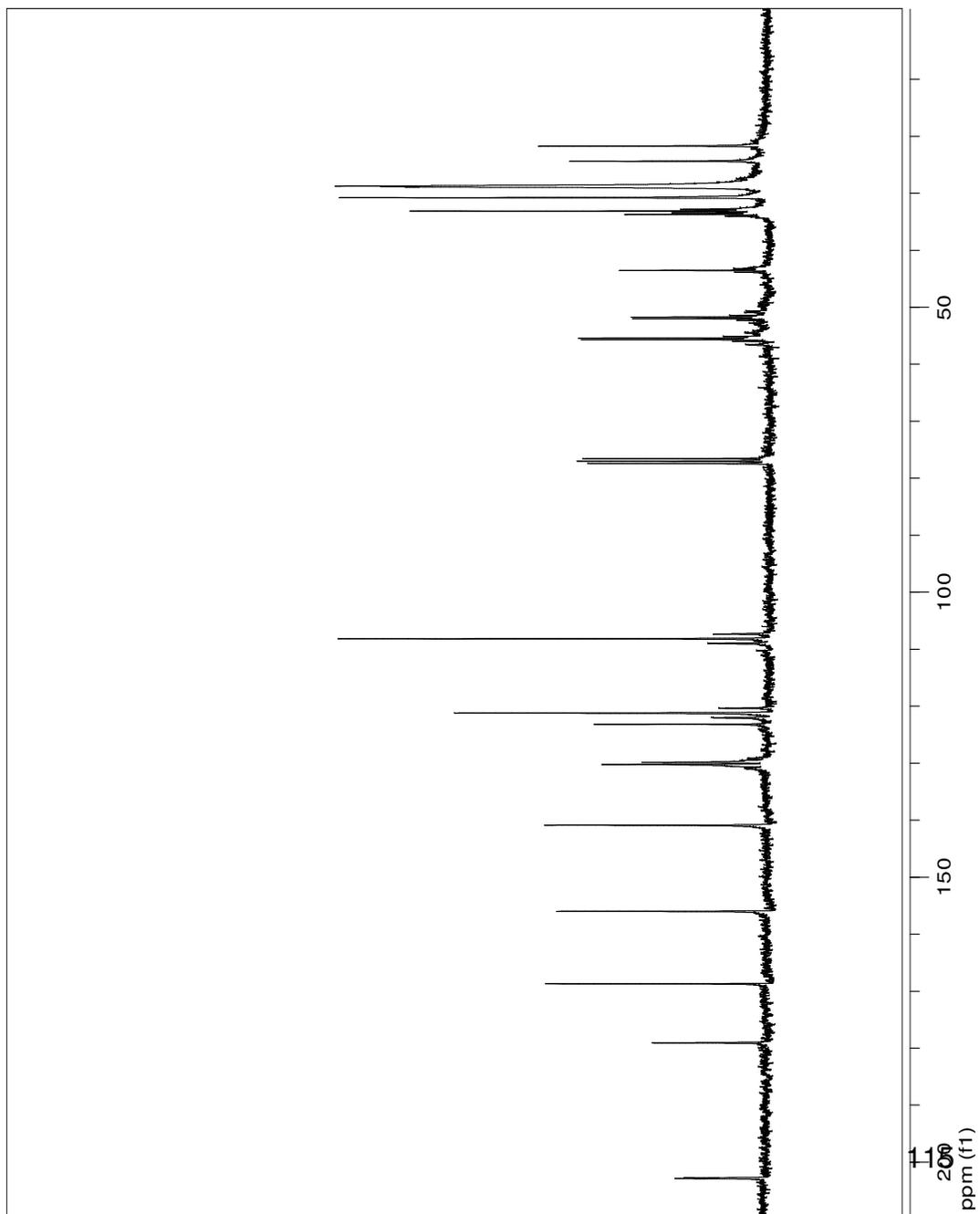
Spectral Width (ppm):
(f1) 240.075

Pulse Program:
s2pul

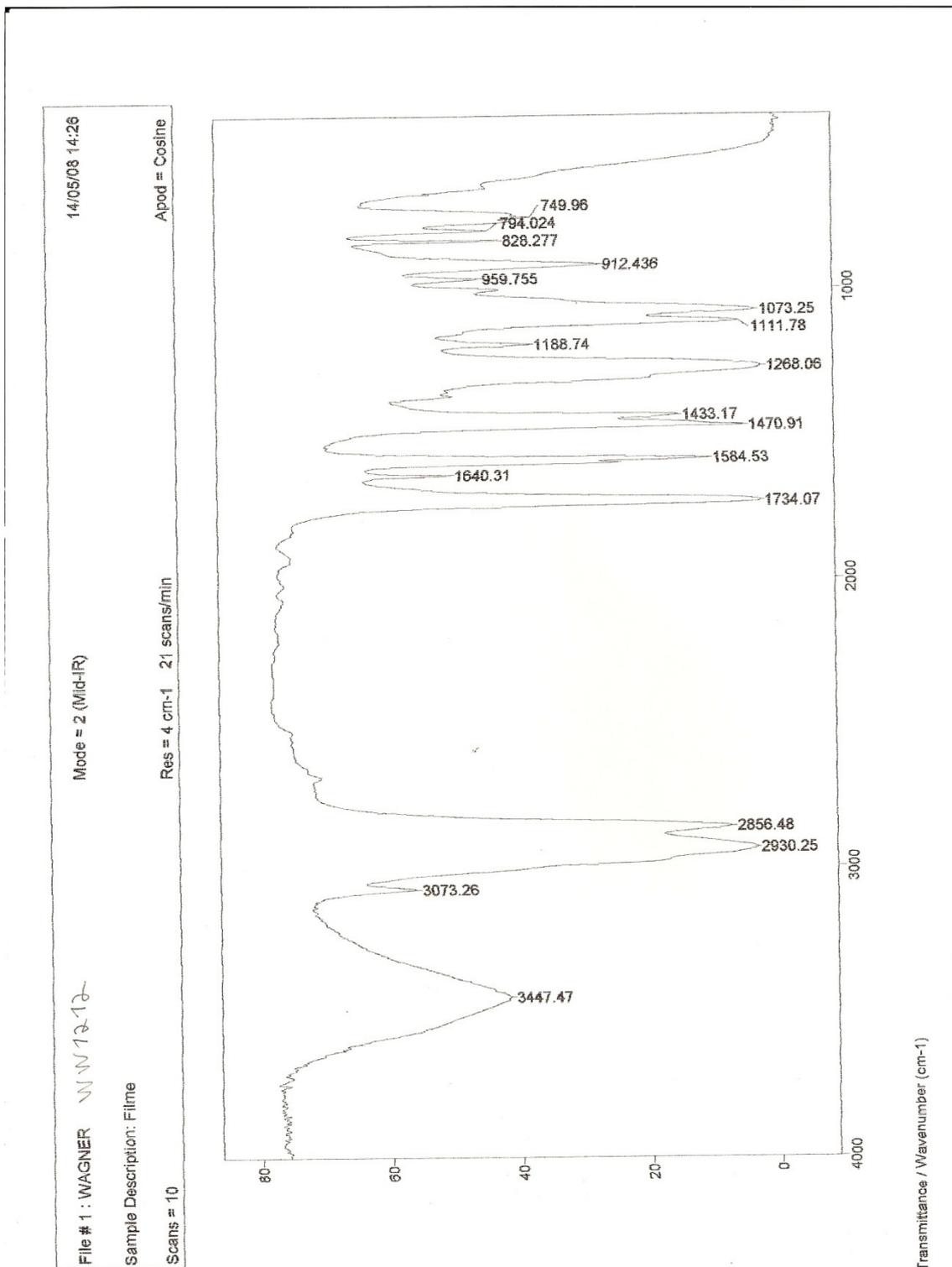
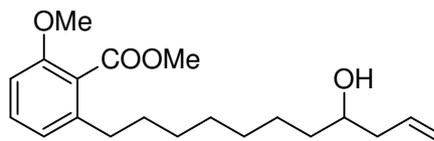
Temperature:
3

Number of Scans:
512

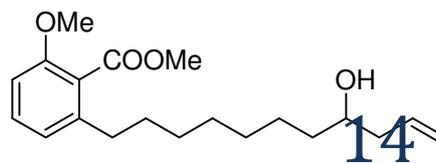
Acq. Date:
Apr 19 2007



Anexo 13



Anexo



Spectrum Title:
5h-WM88
Wagner

Frequency (MHz):

(f1) 300.067

Original Points Count:

(f1) 32500

Acquisition Time (sec):

(f1) 10.8322

Spectral Width (ppm):

(f1) 9.999

Pulse Program:

s2pul

Temperature:

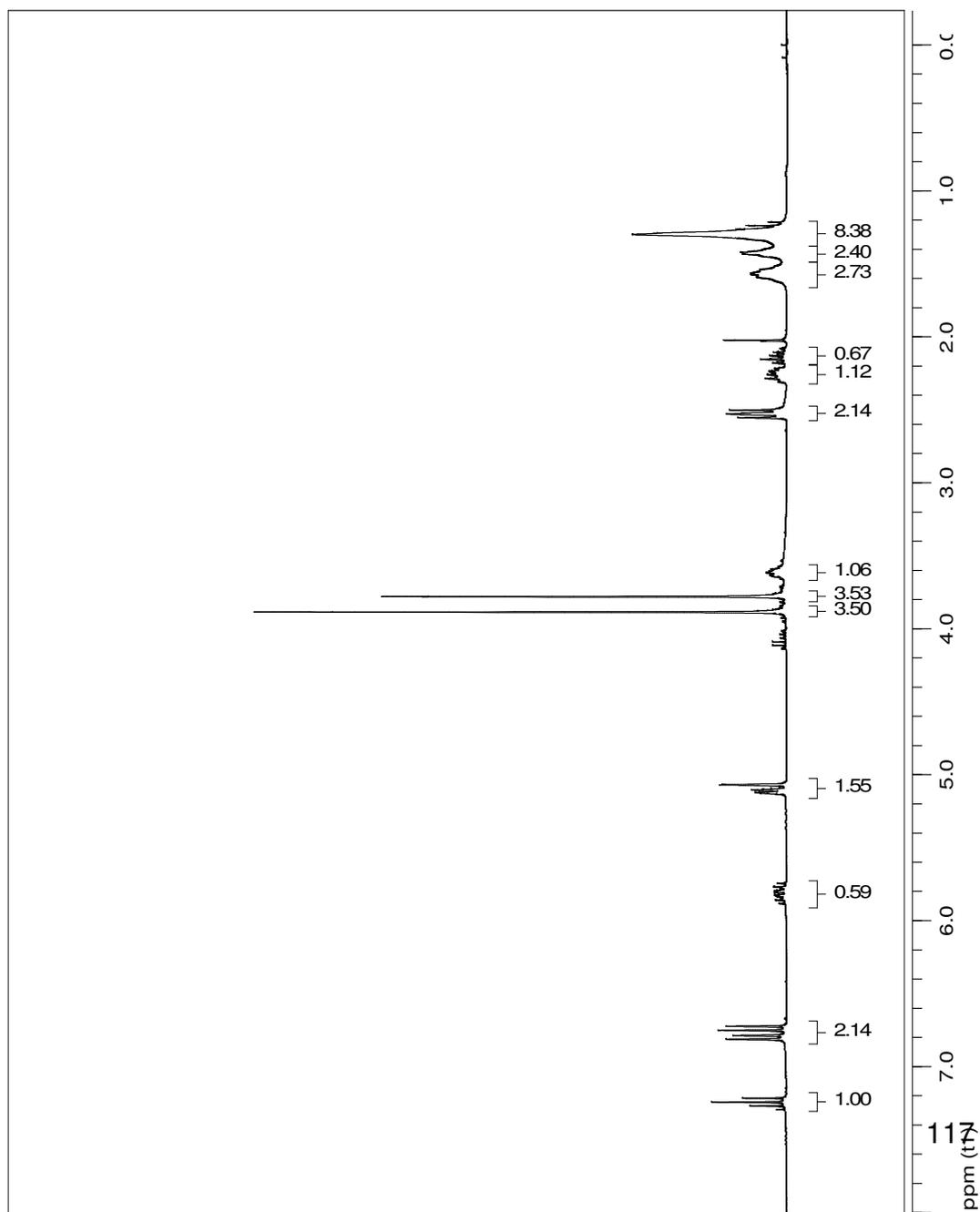
27

Number of Scans:

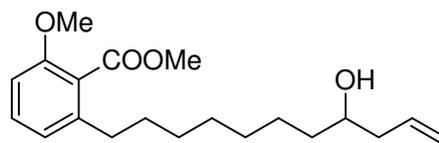
32

Acq. Date:

Jan 29 2008



Anexo 15



Spectrum Title:
8c-WW67
Wagner

Frequency (MHz):
(1) 75.459

Original Points Count:
(1) 32500

Acquisition Time (sec):
(1) 1.7940

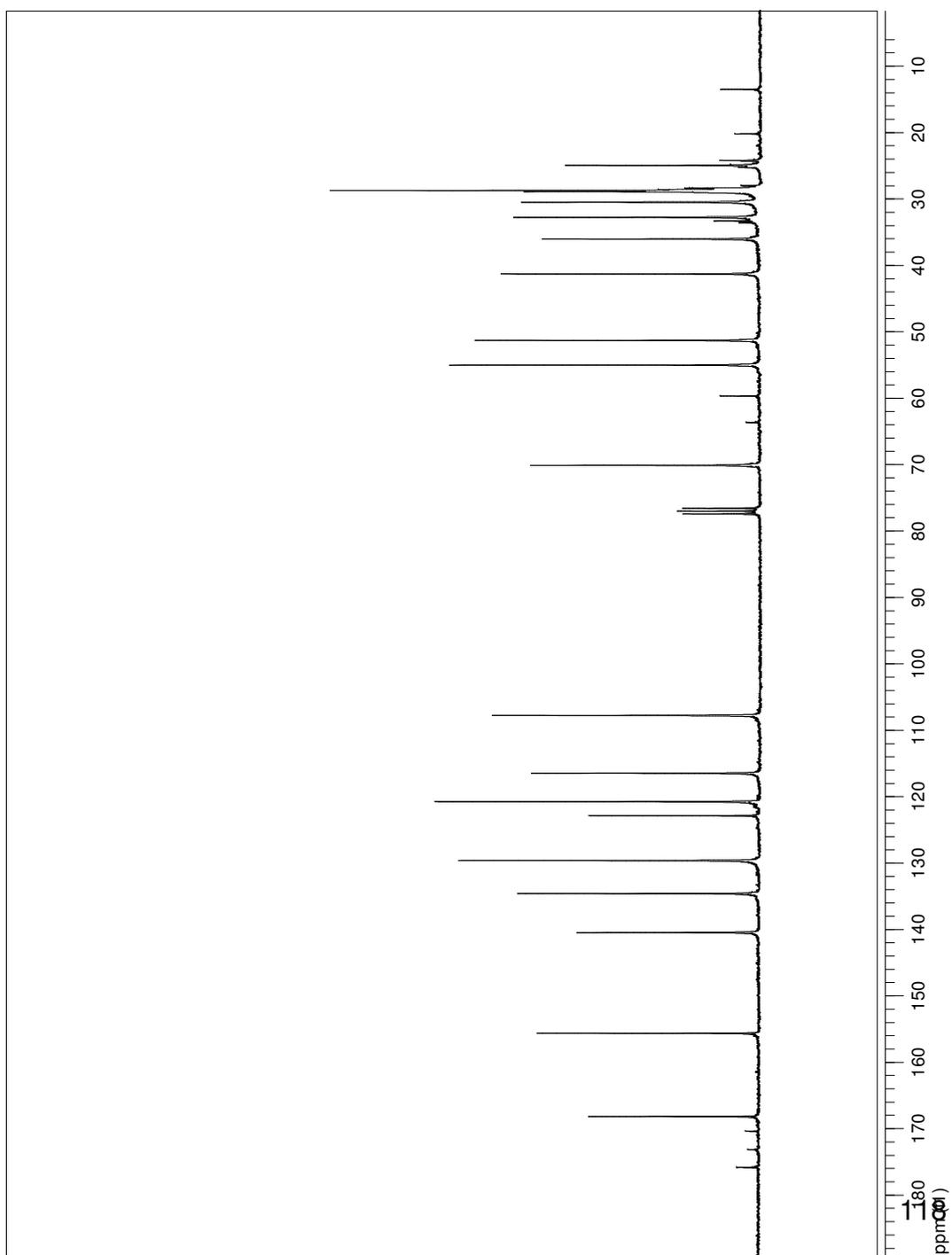
Spectral Width (ppm):
(1) 240.075

Pulse Program:
s2pul

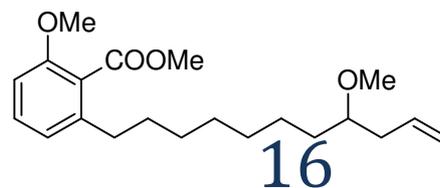
Temperature:
27

Number of Scans:
1000

Acq. Date:
Feb 18 2008



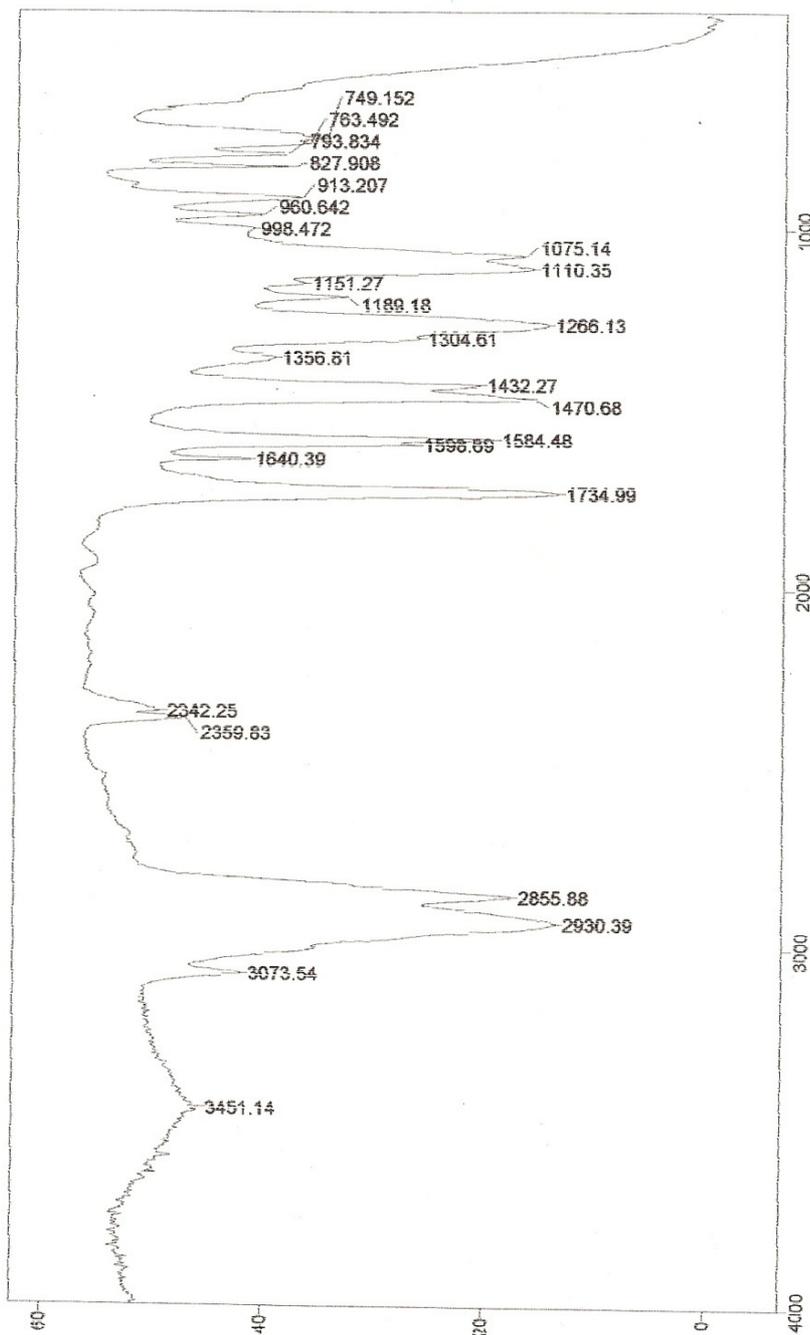
Anexo



File # 1 : WW1067
 Sample Description: Filme
 Scans = 10

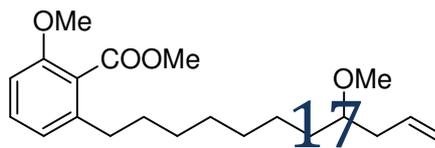
07/03/08 11:32
 Apod = Cosine

Mode = 2 (Mid-IR)
 Res = 4 cm-1 21 scans/min



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Anexo



Spectrum Title:
2008-09h-WW691
Wagner

Frequency (MHz):
(f1) 300.067

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 10.8225

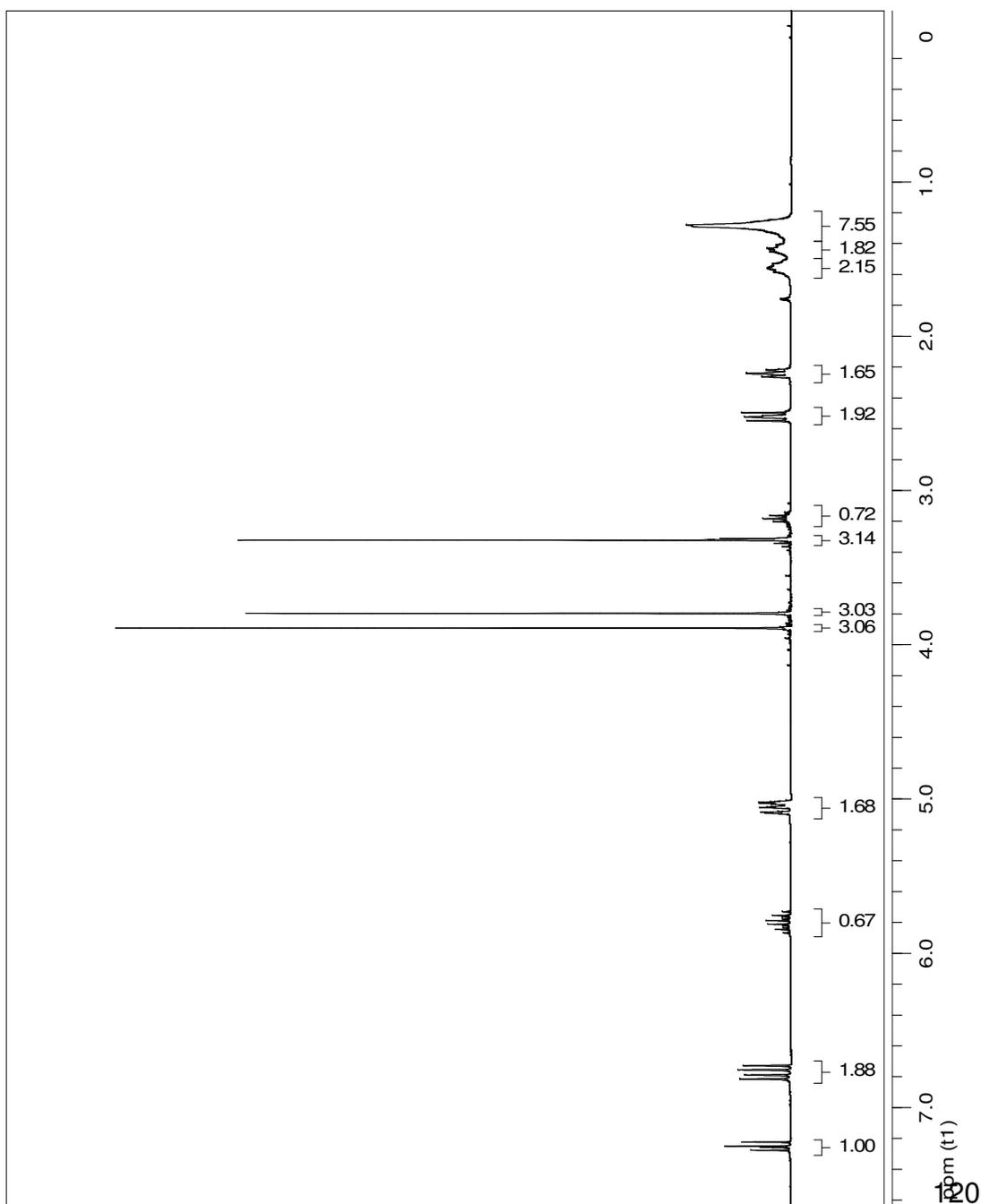
Spectral Width (ppm):
(f1) 10.008

Pulse Program:
s2pul

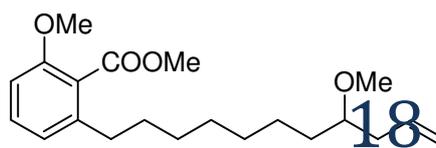
Temperature:
27

Number of Scans:
16

Acq. Date:
Feb 25 2008



Anexo



Spectrum Title:
2008-8c-WW991
Wagner

Frequency (MHz):
(f1) 75.459

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 1.7940

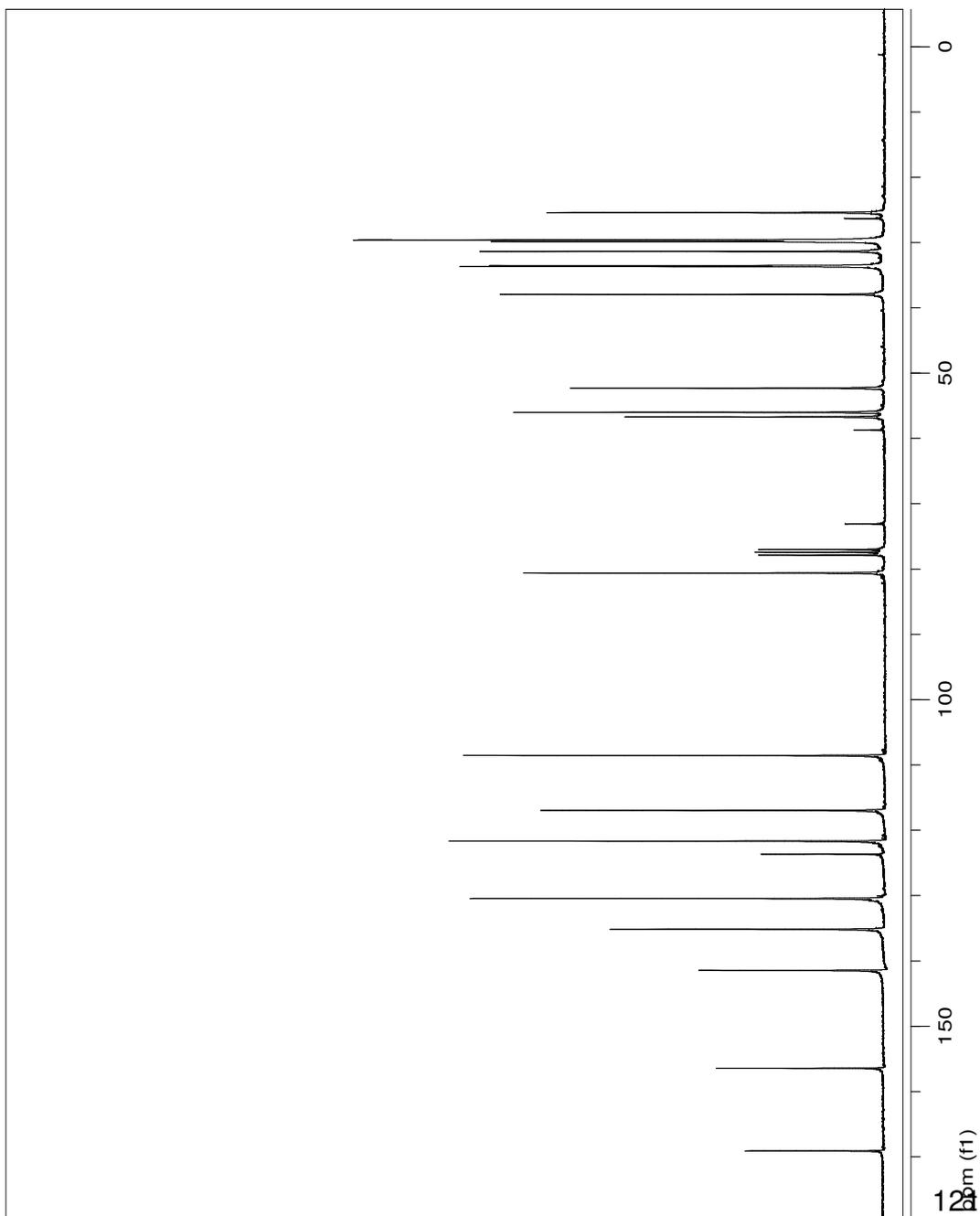
Spectral Width (ppm):
(f1) 240.075

Pulse Program:
s2pul

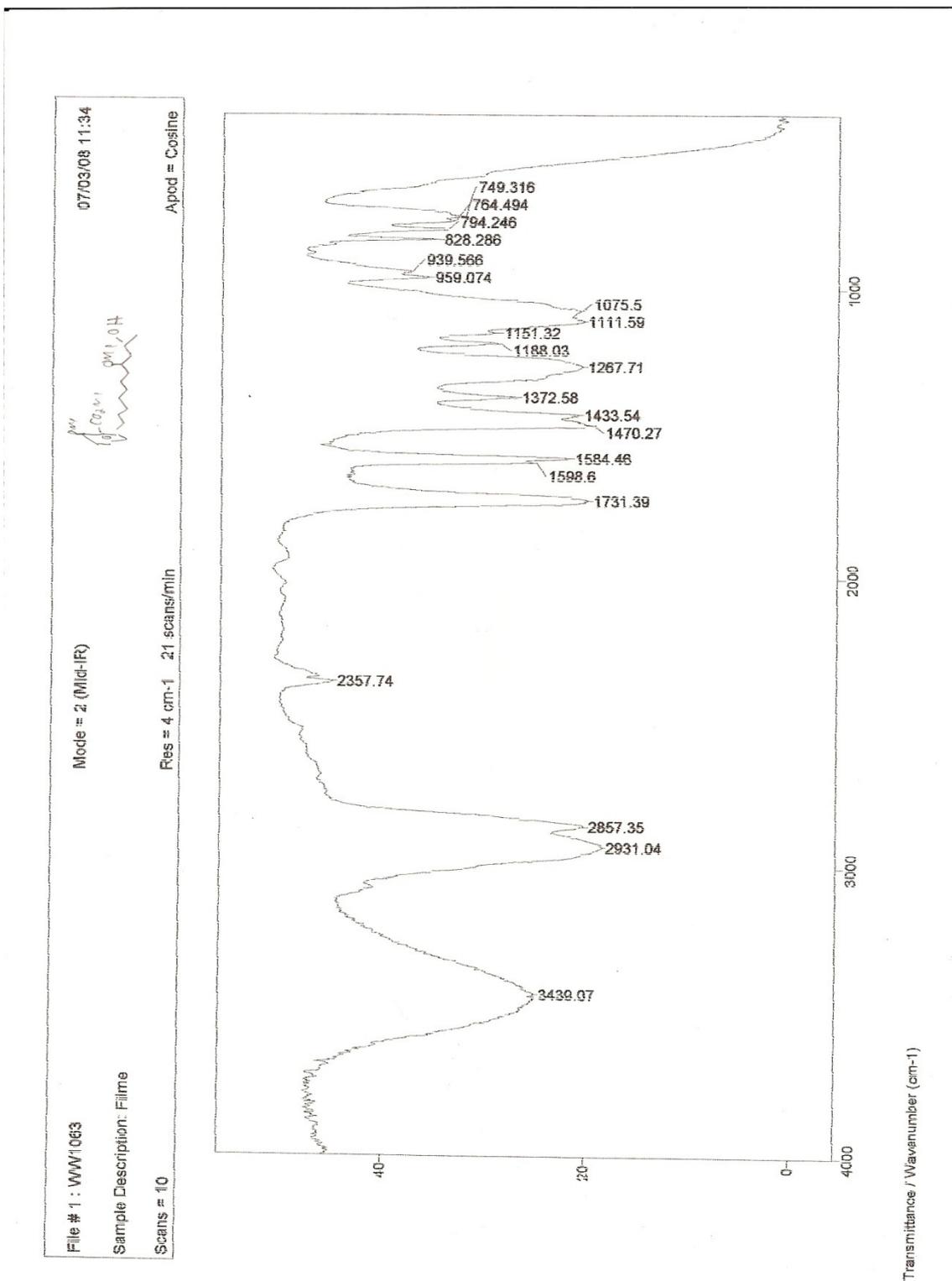
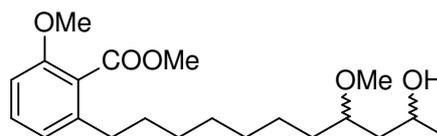
Temperature:
27

Number of Scans:
4000

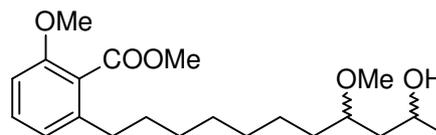
Acq. Date:
Feb 25 2008



Anexo 19



Anexo 20



Spectrum Title:
2008-10h-WW-1033
Wagner

Frequency (MHz):
(f1) 300.067

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 10.8322

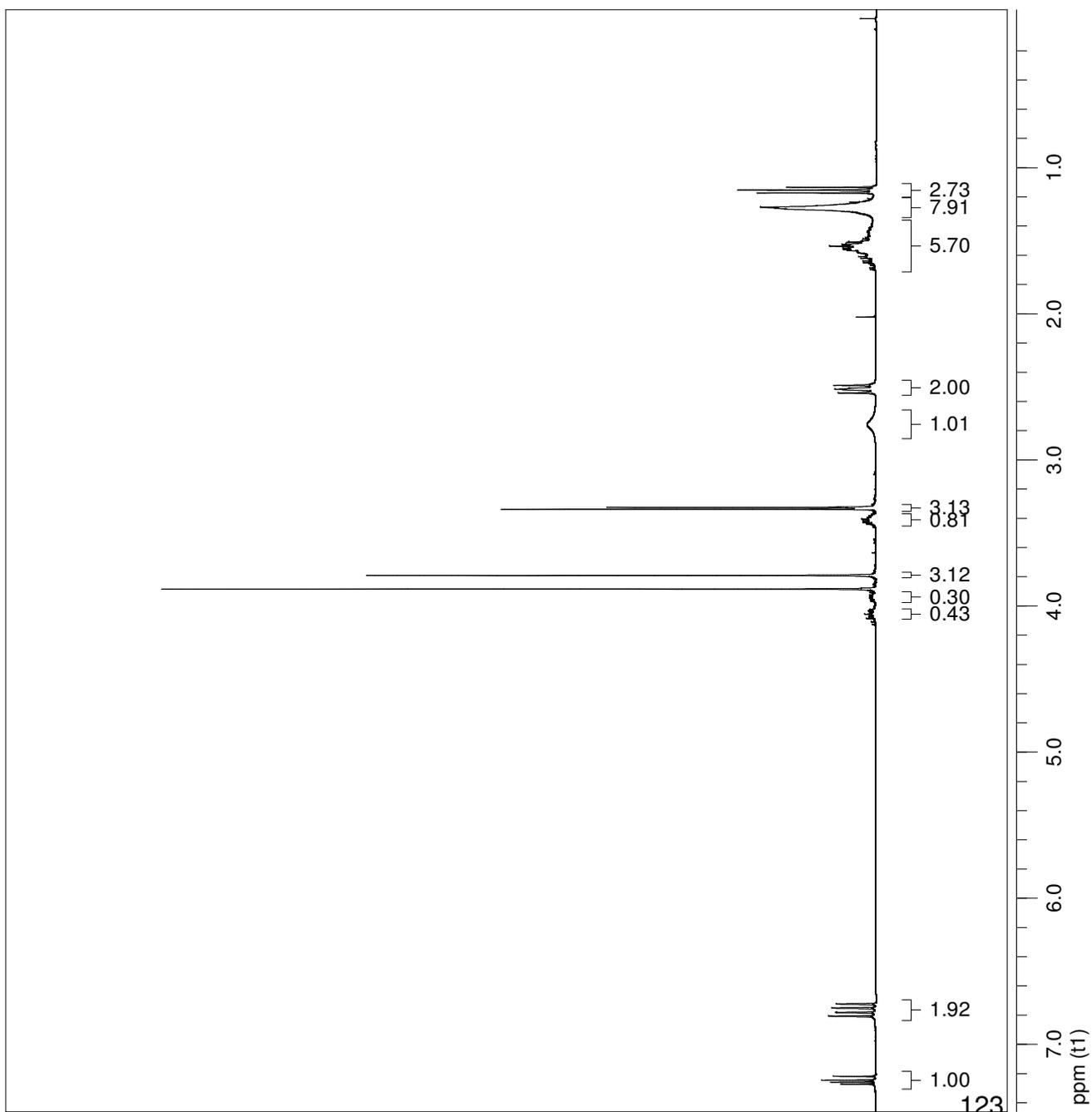
Spectral Width (ppm):
(f1) 9.999

Pulse Program:
s2pul

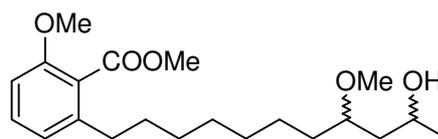
Temperature:
27

Number of Scans:
16

Acq. Date:
Mar 3 2008



Anexo 21



Spectrum Title:
2008-10c-1WA-1033
Wegner

Frequency (MHz):
(f1) 75.459

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 1.7940

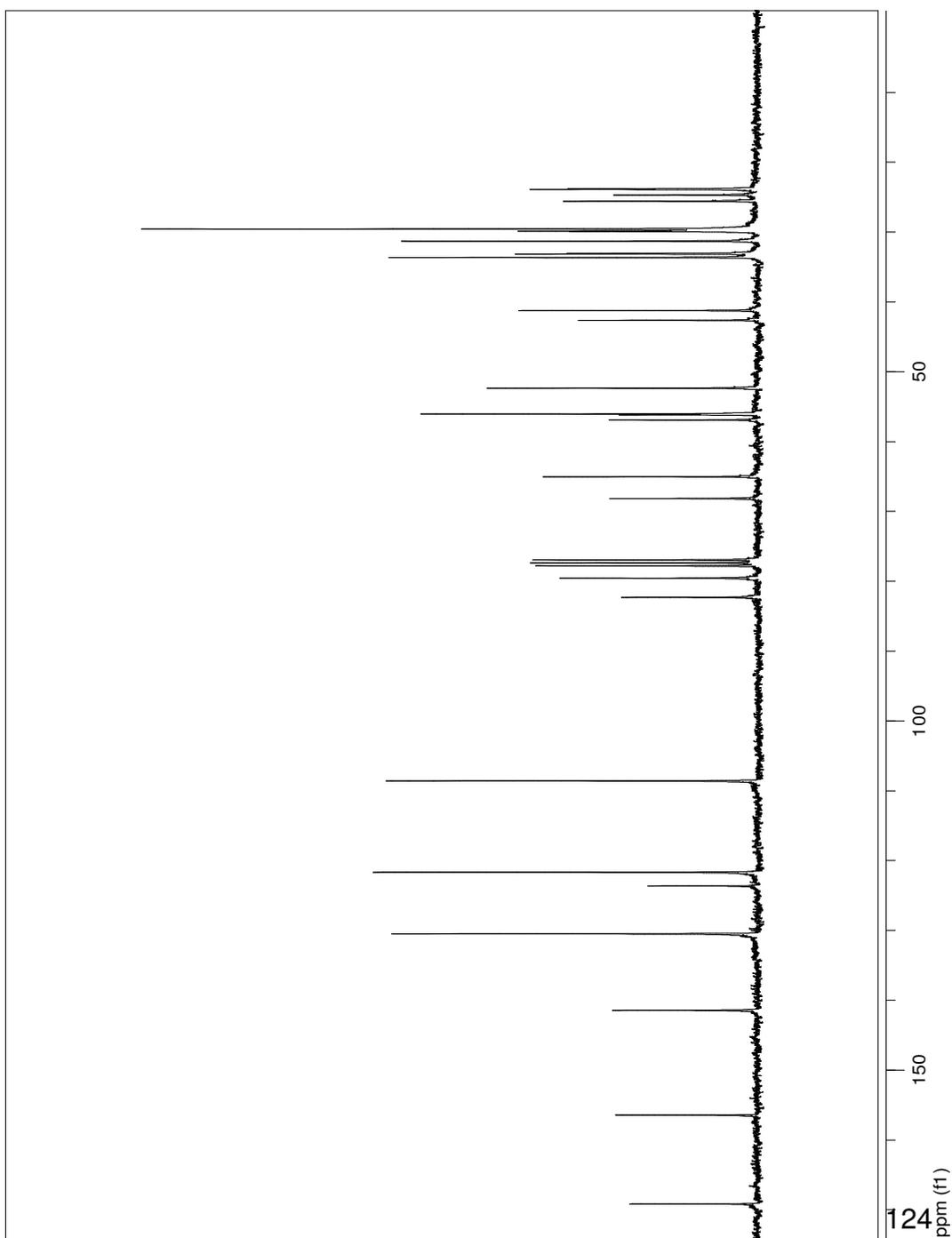
Spectral Width (ppm):
(f1) 240.075

Pulse Program:
s2pul

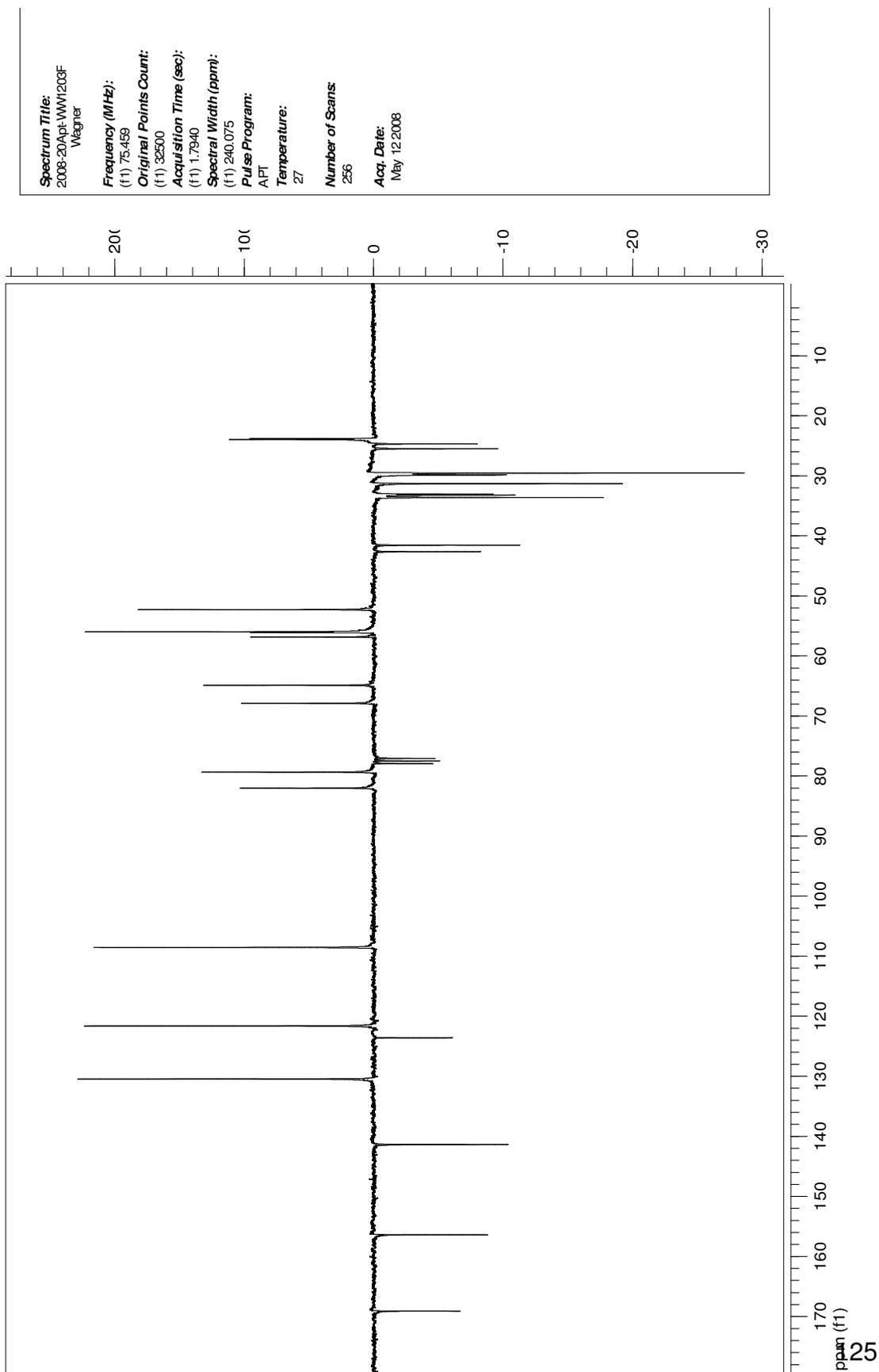
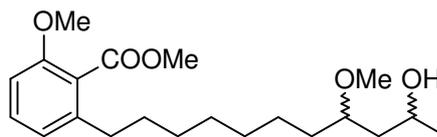
Temperature:
27

Number of Scans:
512

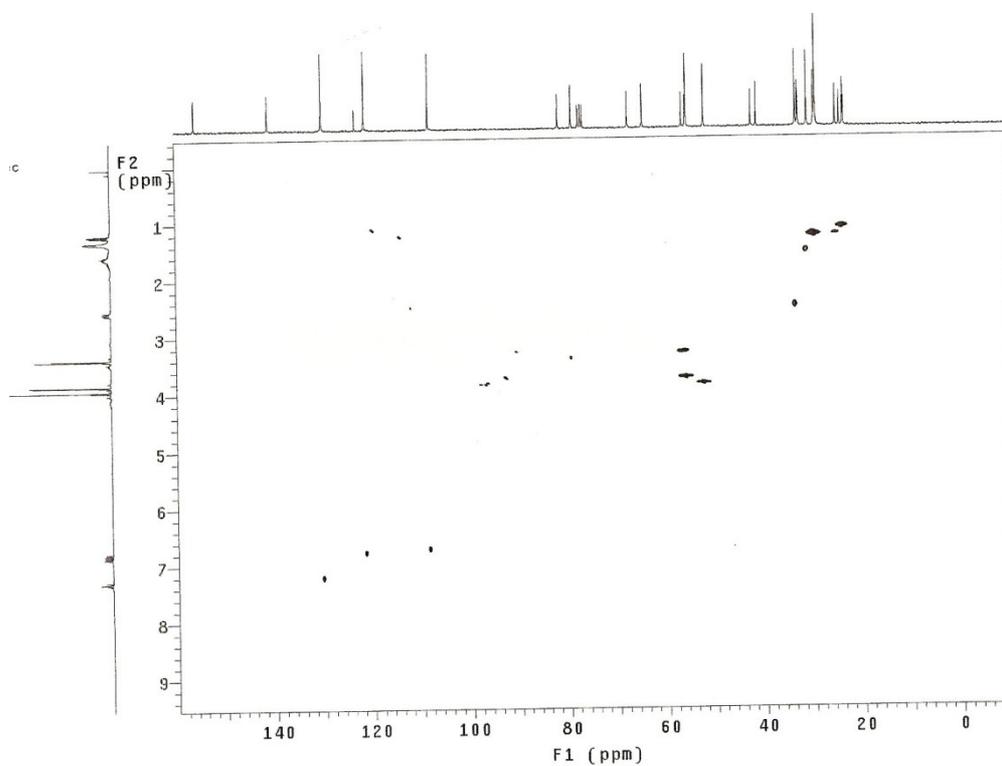
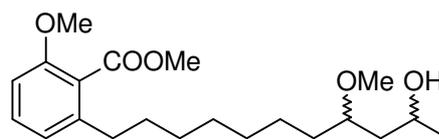
Acq. Date:
Mar 3 2008

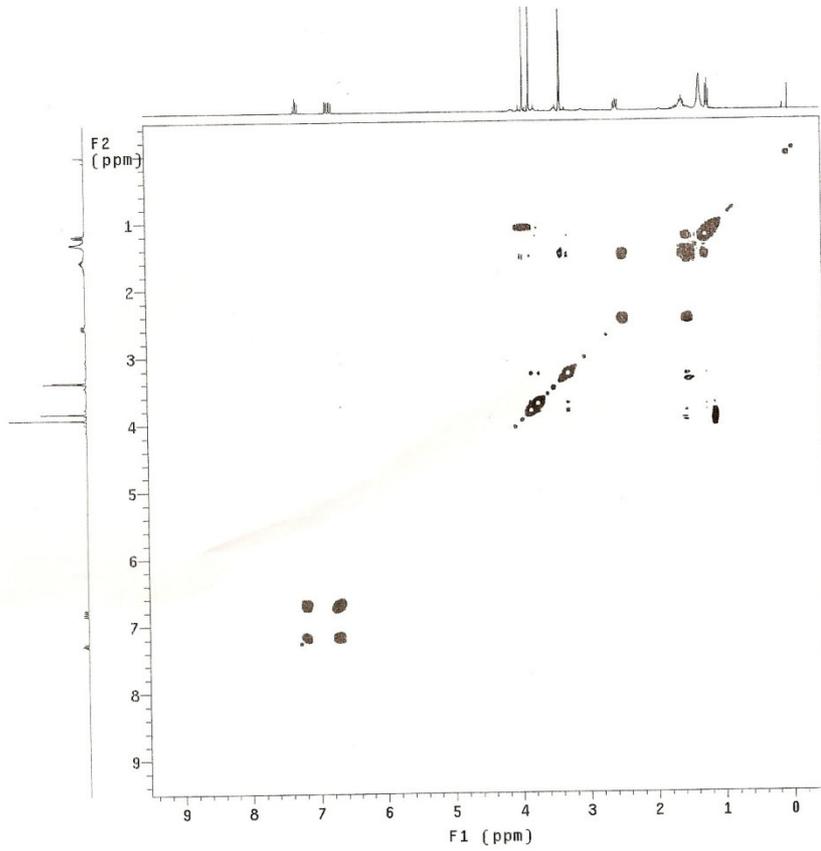


Anexo 22

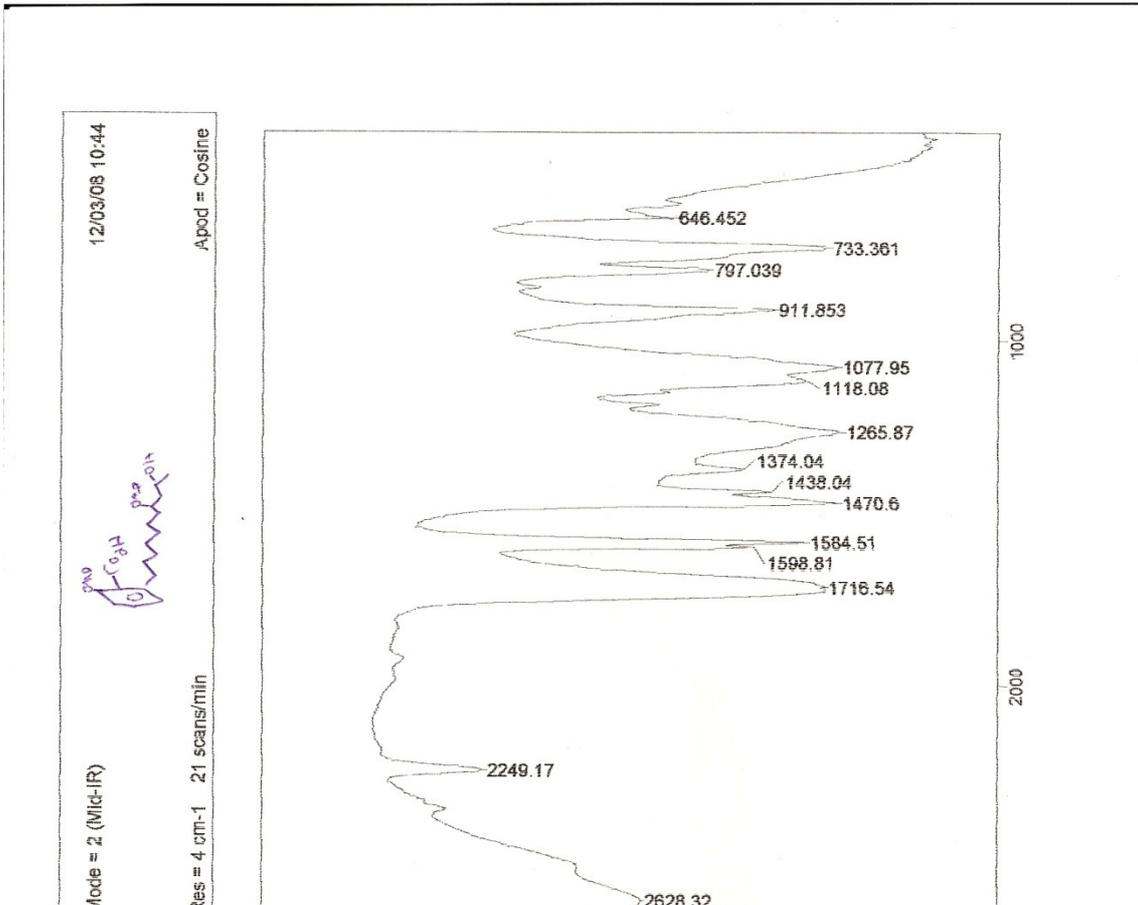
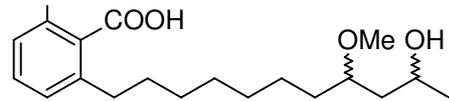


Anexo 23

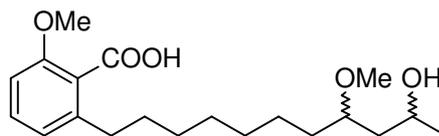




Anexo 24



Anexo 25



Spectrum Title:
2008-11h-WW1073
Wagner

Frequency (MHz):
(f1) 300.067

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 9.0285

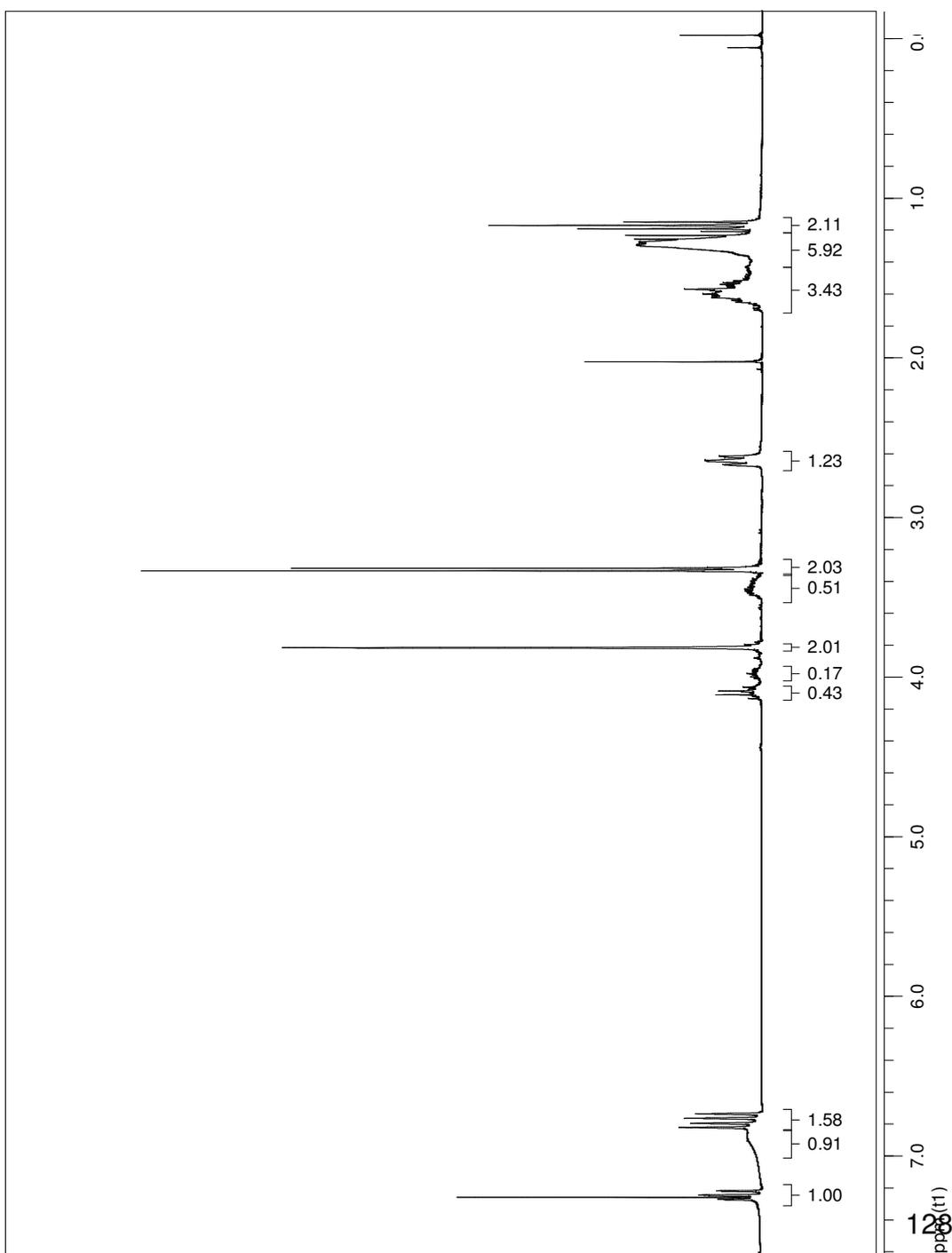
Spectral Width (ppm):
(f1) 11.966

Pulse Program:
s2pu

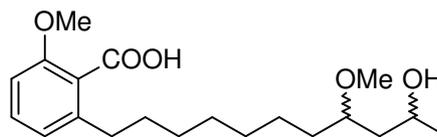
Temperature:
27

Number of Scans:
16

Acq. Date:
Mar 11 2008



Anexo 26



Spectrum Title:
2008-11c-1W1073
Wagner

Frequency (MHz):
(f1) 75.459

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 1.7940

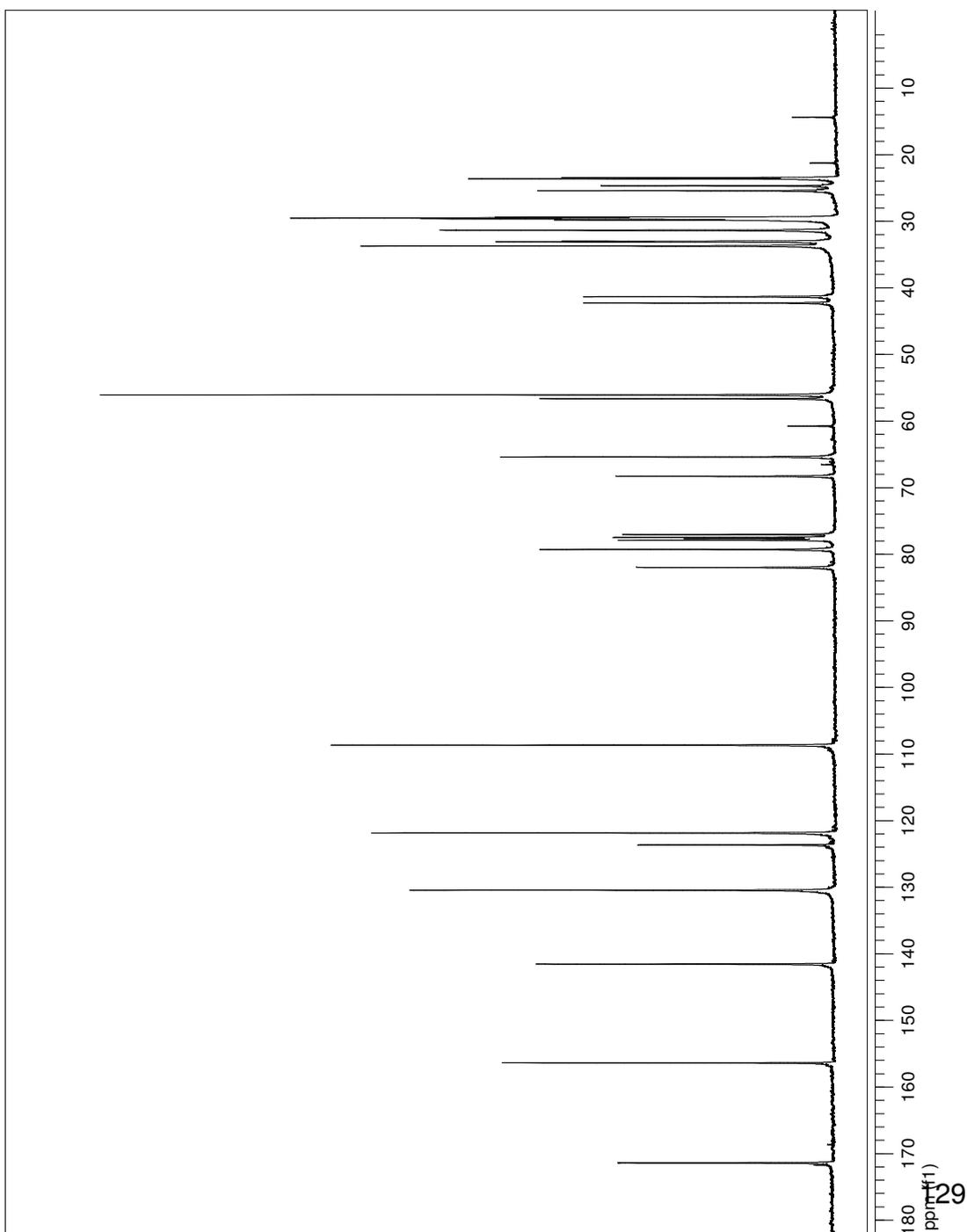
Spectral Width (ppm):
(f1) 240.075

Pulse Program:
s2bul

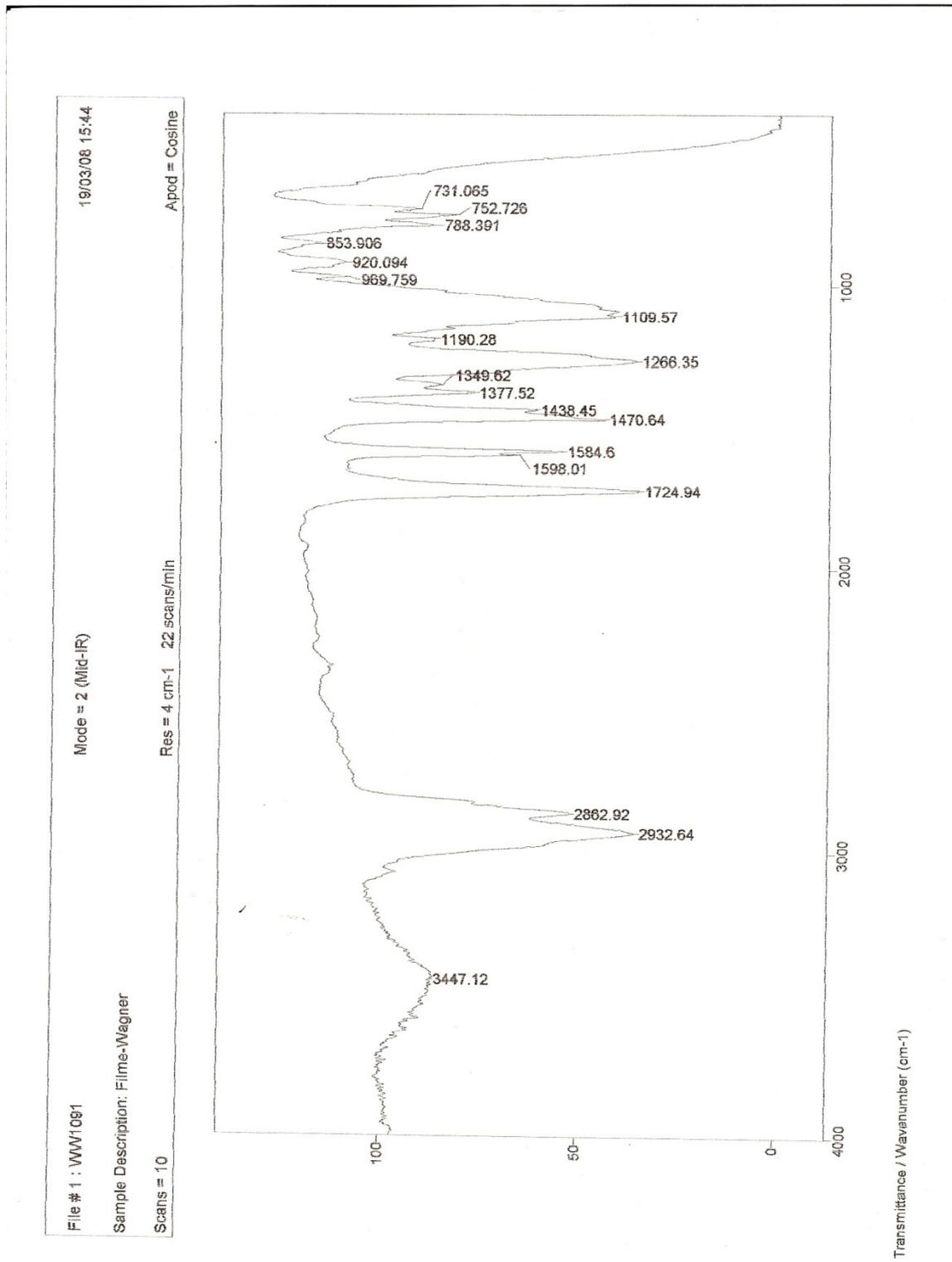
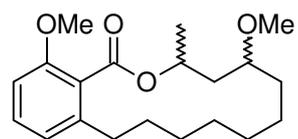
Temperature:
27

Number of Scans:
4000

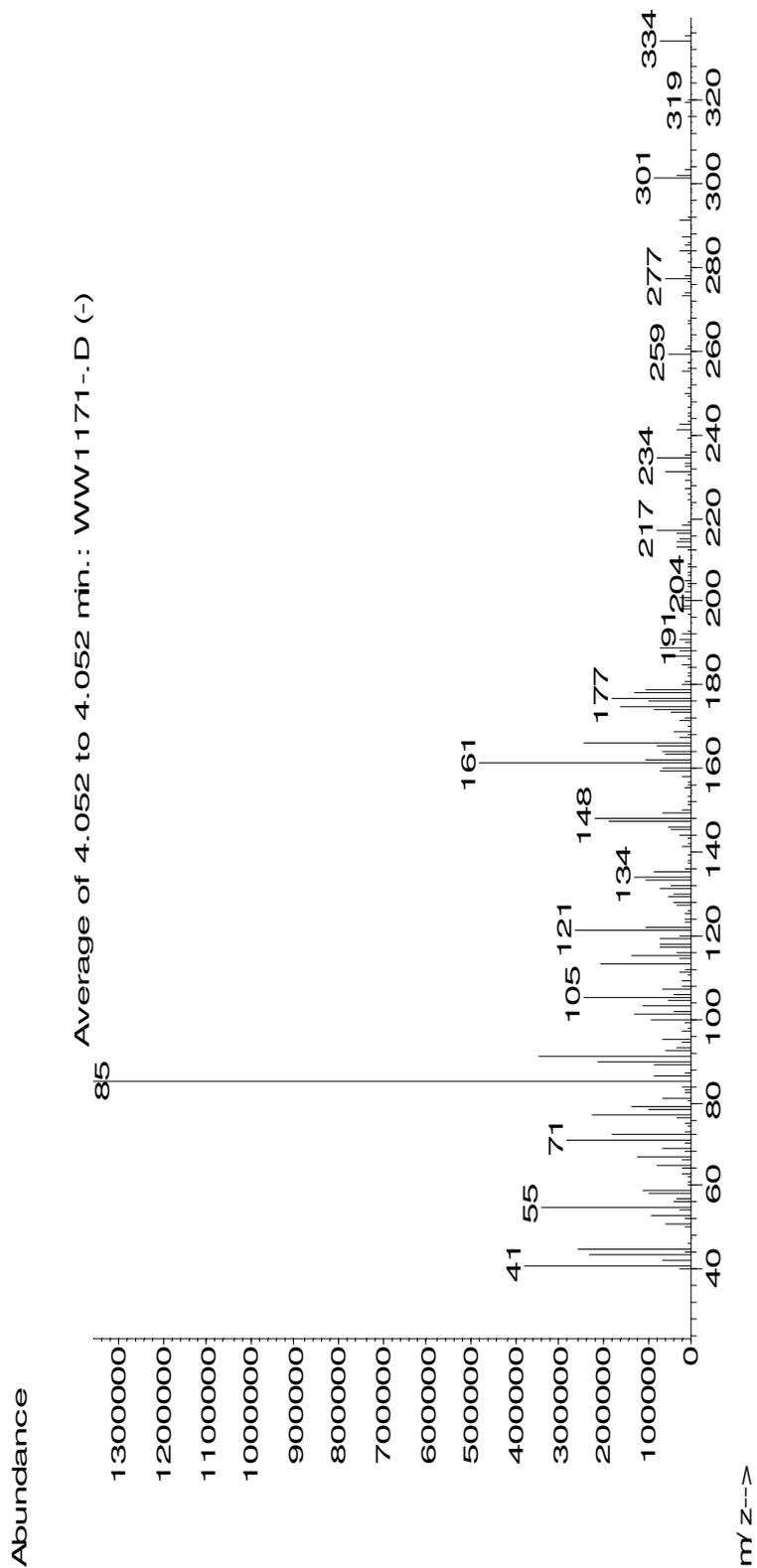
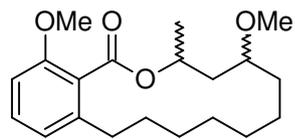
Acq. Date:
Mr 11/2008



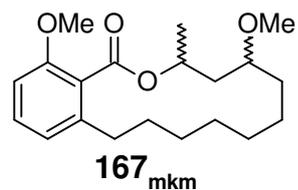
Anexo 27



Anexo 28



Anexo 29



Spectrum Title:
2008-12h-VW1091
Wagner

Frequency (MHz):
(f1) 300.067

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 10.8322

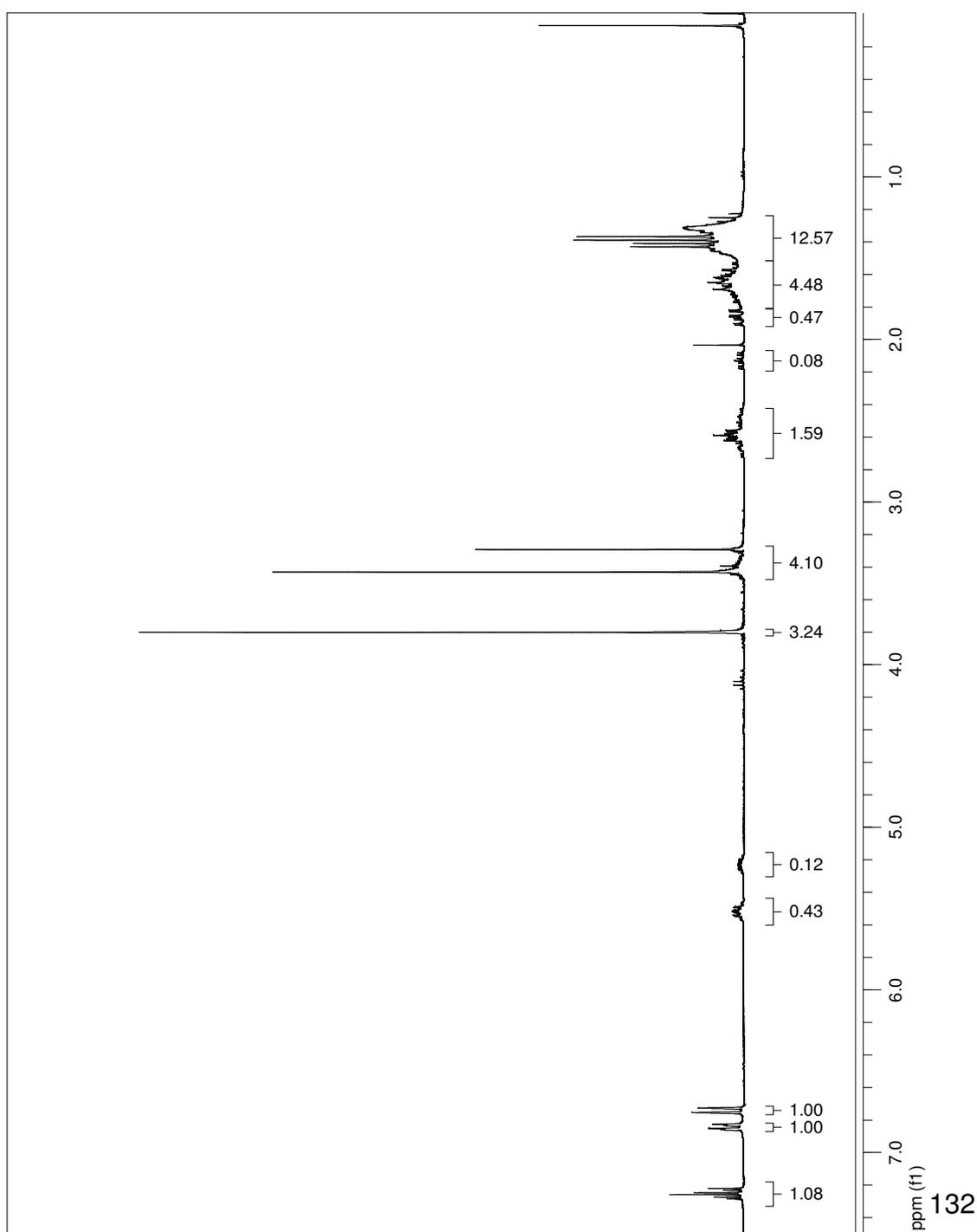
Spectral Width (ppm):
(f1) 9.999

Pulse Program:
s2pul

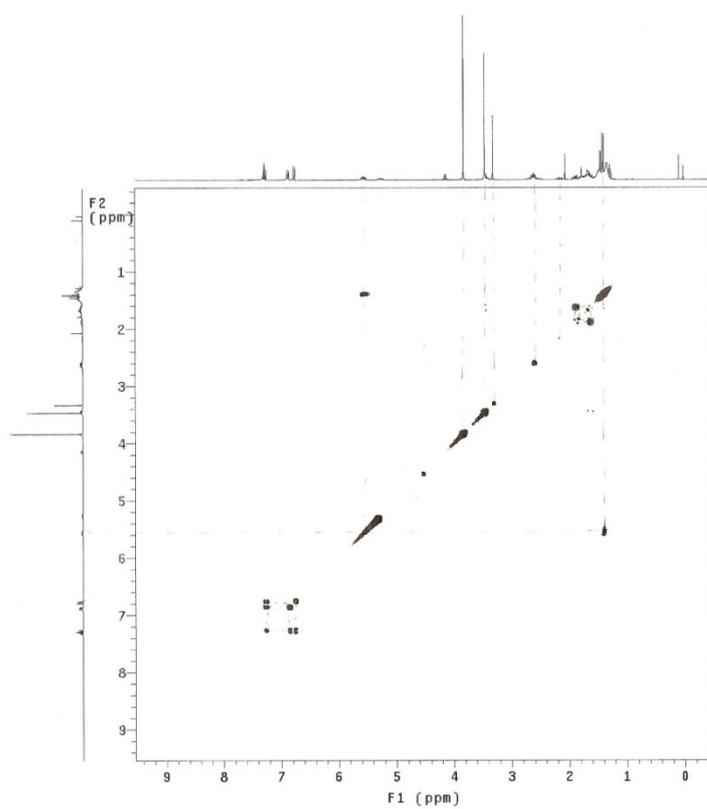
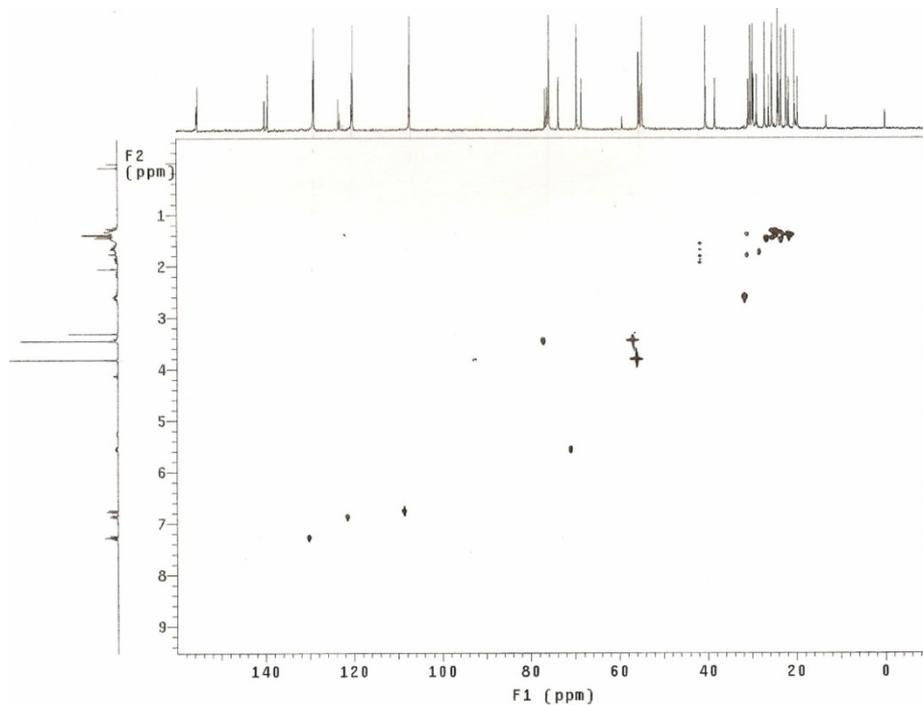
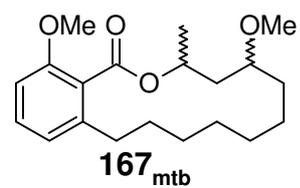
Temperature:
27

Number of Scans:
16

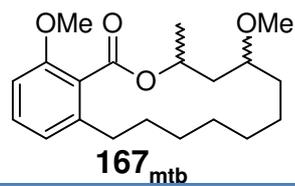
Acq. Date:
Mar 17 2008



Anexo 31



Anexo 32



Spectrum Title:
2008-21h-VW1291
Wagner

Frequency (MHz):
(f1) 300.067

Original Points Count:
(f1) 32530

Acquisition Time (sec):
(f1) 10.822

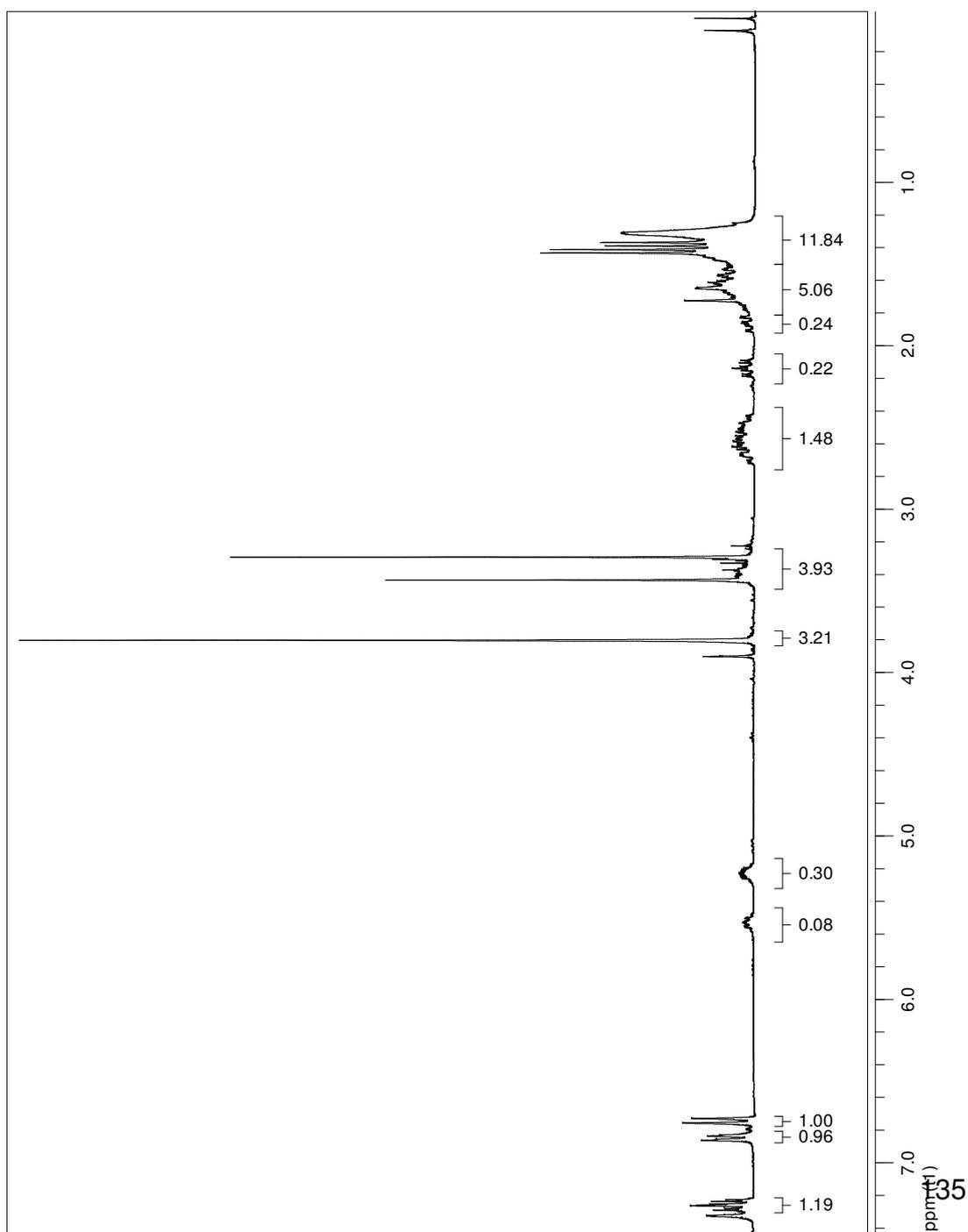
Spectral Width (ppm):
(f1) 9.989

Pulse Program:
s2pul

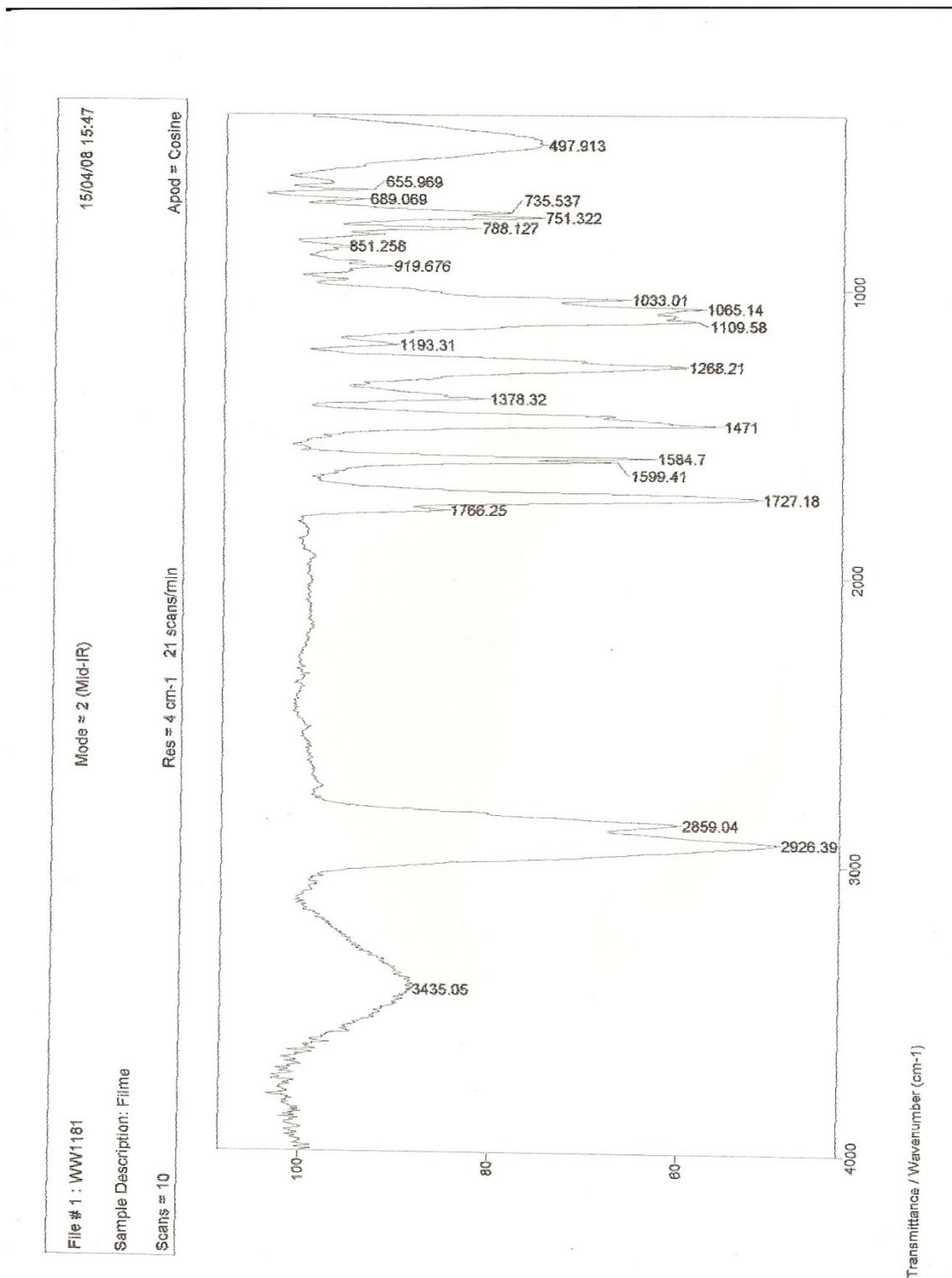
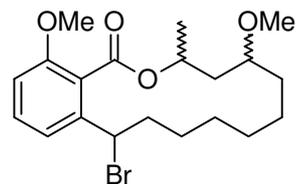
Temperature:
27

Number of Scans:
32

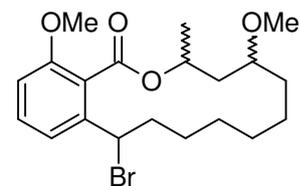
Acq. Date:
May 20 2008



Anexo 34



Anexo 35



Spectrum Title:
2008-15r-WW1181
Wegner

Frequency (MHz):
(f1) 300.067

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 10.8322

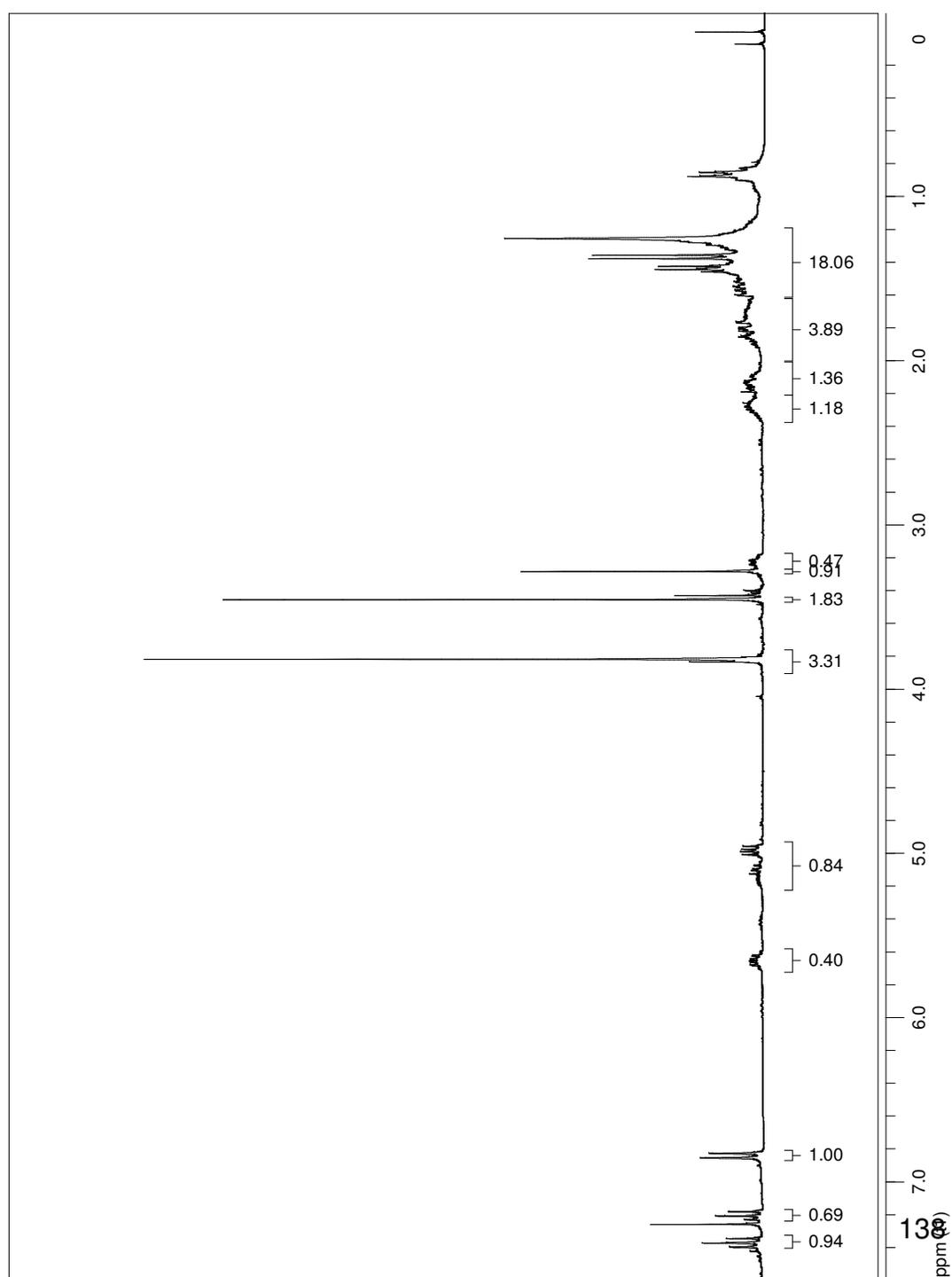
Spectral Width (ppm):
(f1) 9.999

Pulse Program:
s2pul

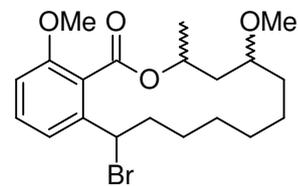
Temperature:
27

Number of Scans:
16

Acq. Date:
Apr. 7 2008



Anexo 36



Spectrum Title:
2008-15c-WM181-repeticao
Wagner

Frequency (MHz):
(f1) 75.459

Original Points Count:
(f1) 12000

Acquisition Time (sec):
(f1) 0.6824

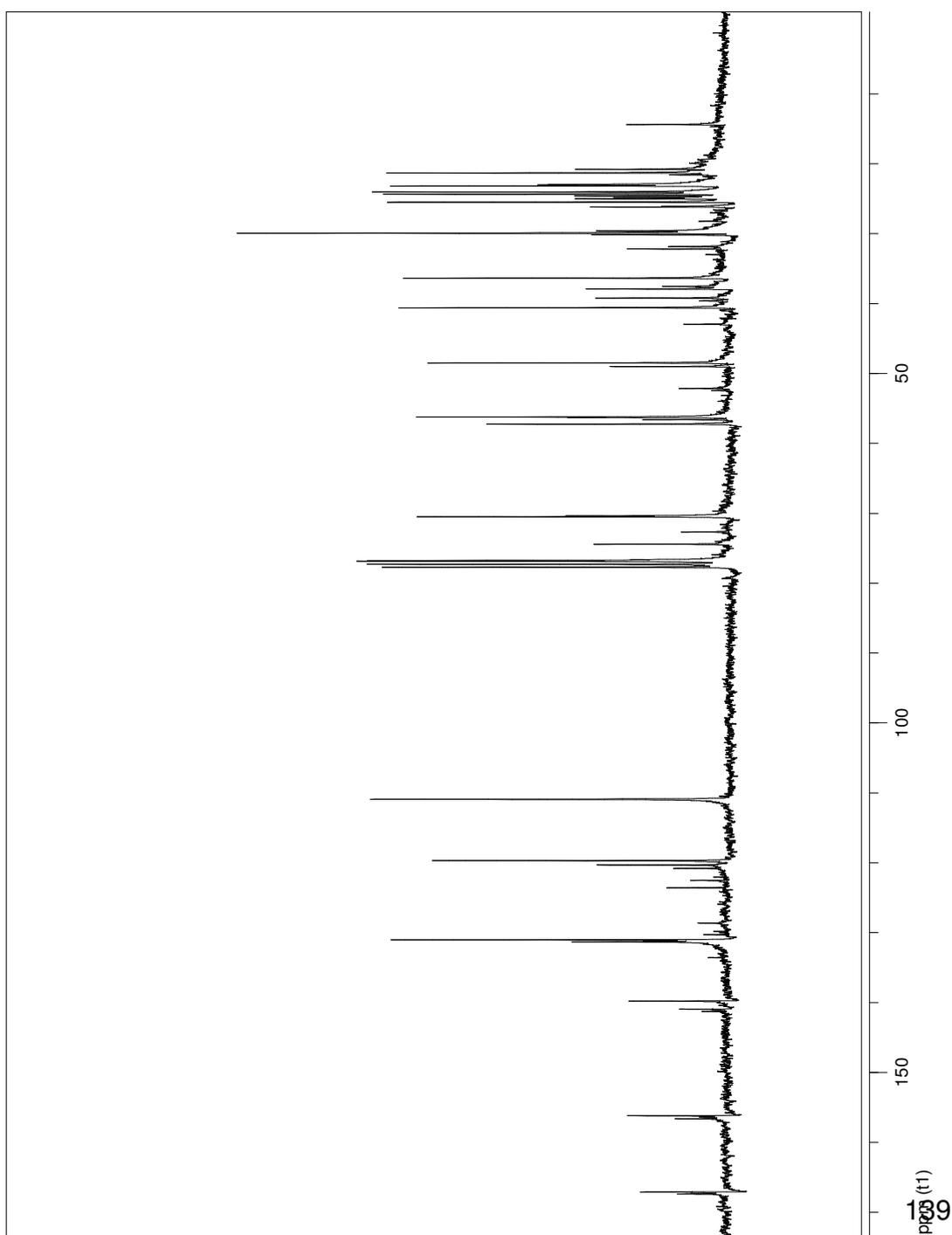
Spectral Width (ppm):
(f1) 240.075

Pulse Program:
zgpg30

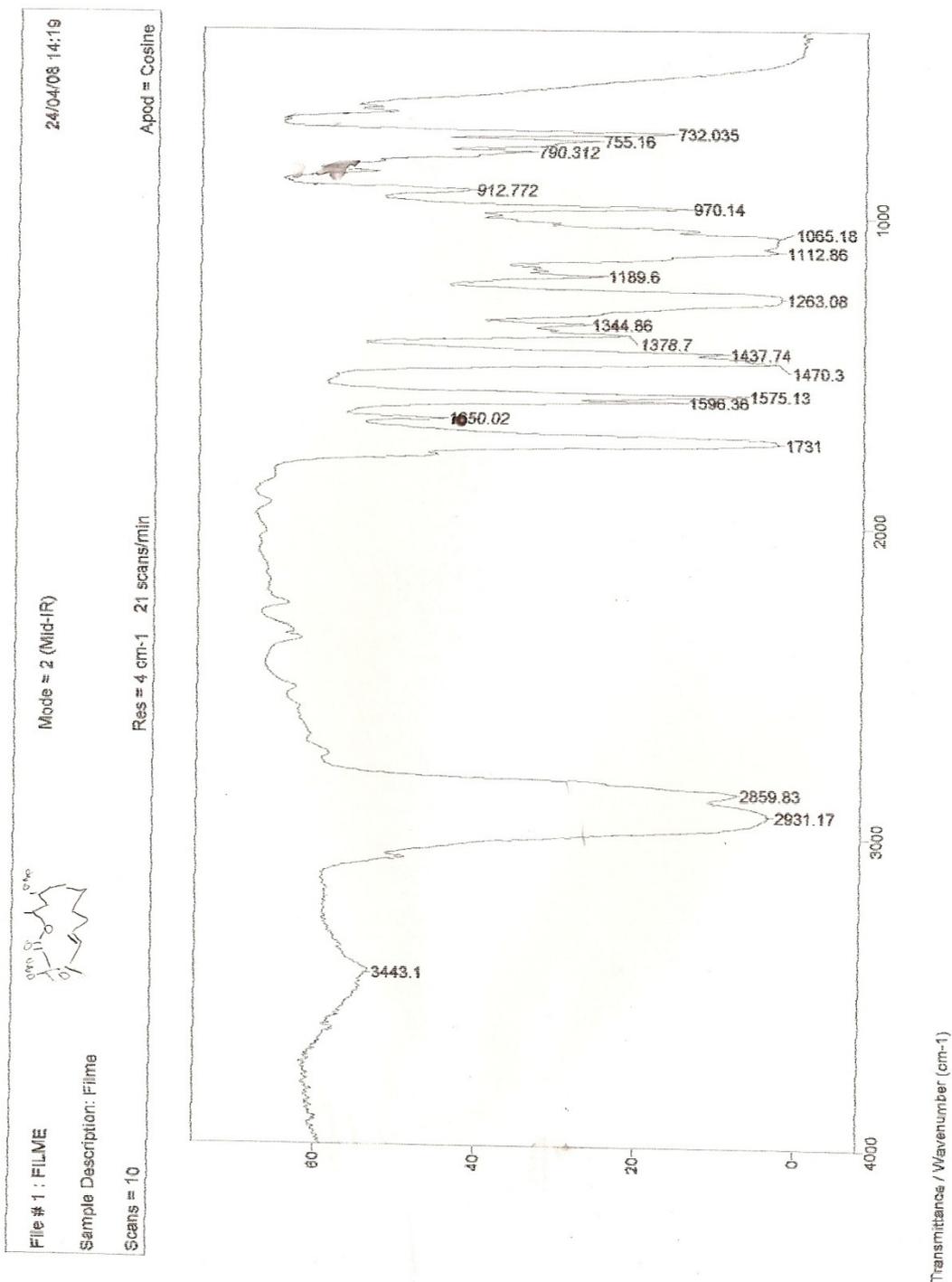
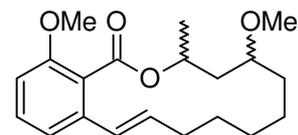
Temperature:
27

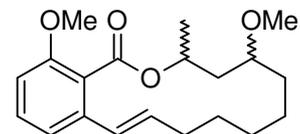
Number of Scans:
2000

Acq. Date:
Apr 10 2008

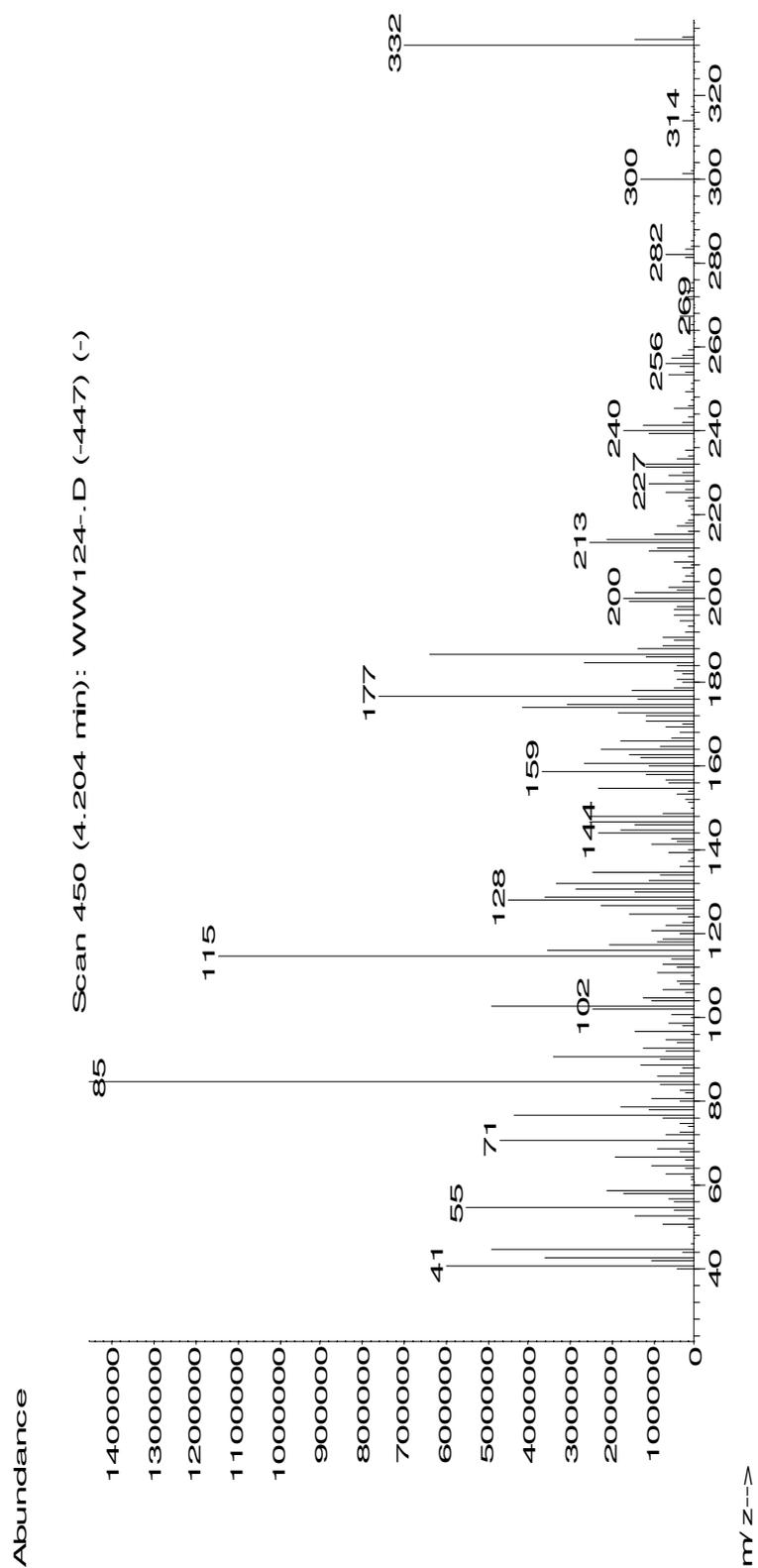


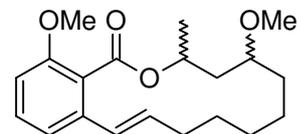
Anexo 37





Anexo 38





Anexo 39

Spectrum Title:
2008-17h-WW124
Wagner

Frequency (MHz):

(f1) 300.067

Original Points Count:

(f1) 32500

Acquisition Time (sec):

(f1) 10.8322

Spectral Width (ppm):

(f1) 9.969

Pulse Program:

s2pul

Temperature:

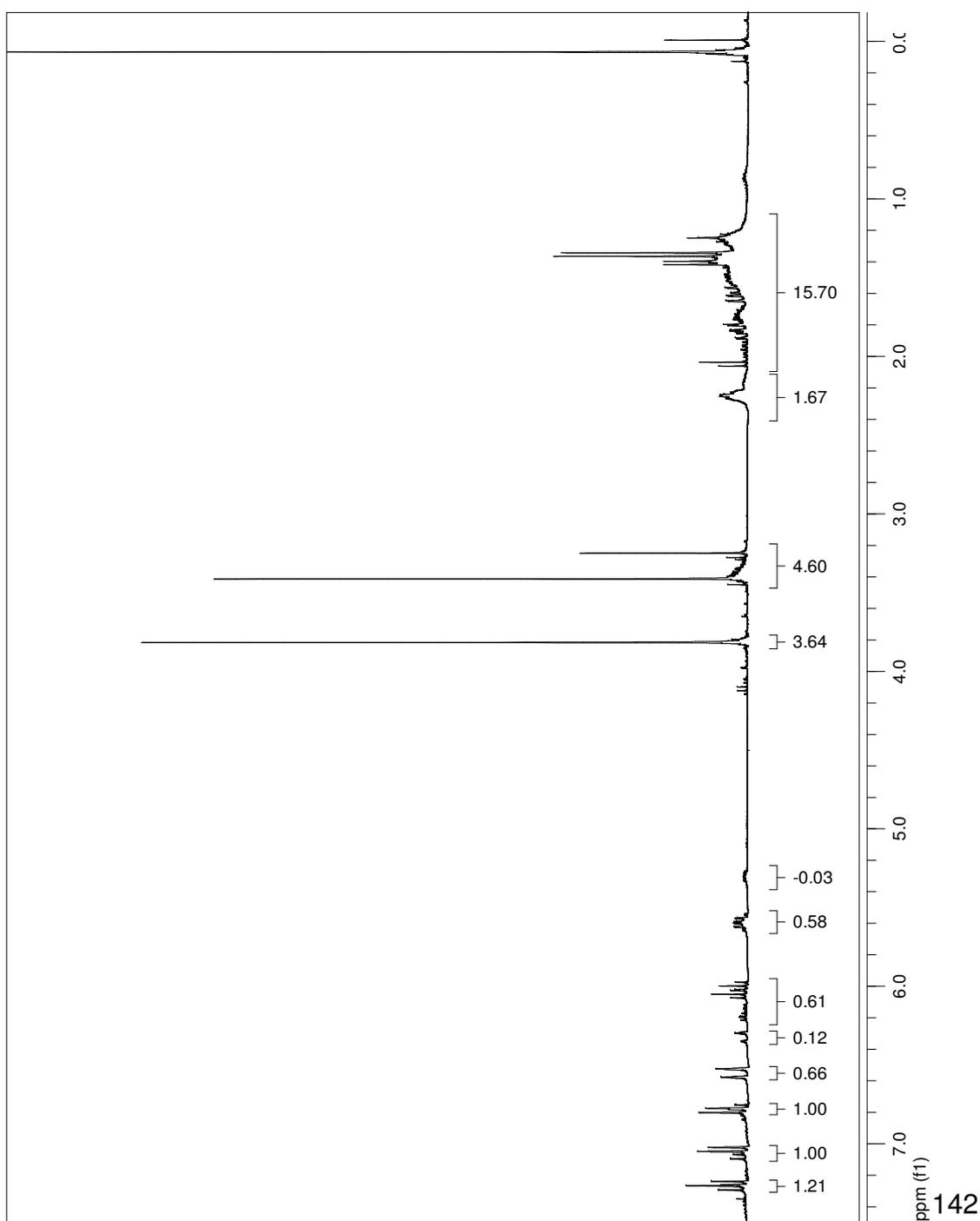
27

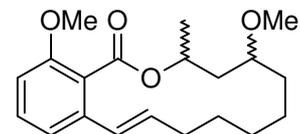
Number of Scans:

16

Acq. Date:

Apr 22 2008





Anexo 40

Spectrum Title:
2008-17c-WW124F
Wagner

Frequency (MHz):
(f1) 75.459

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 1.7940

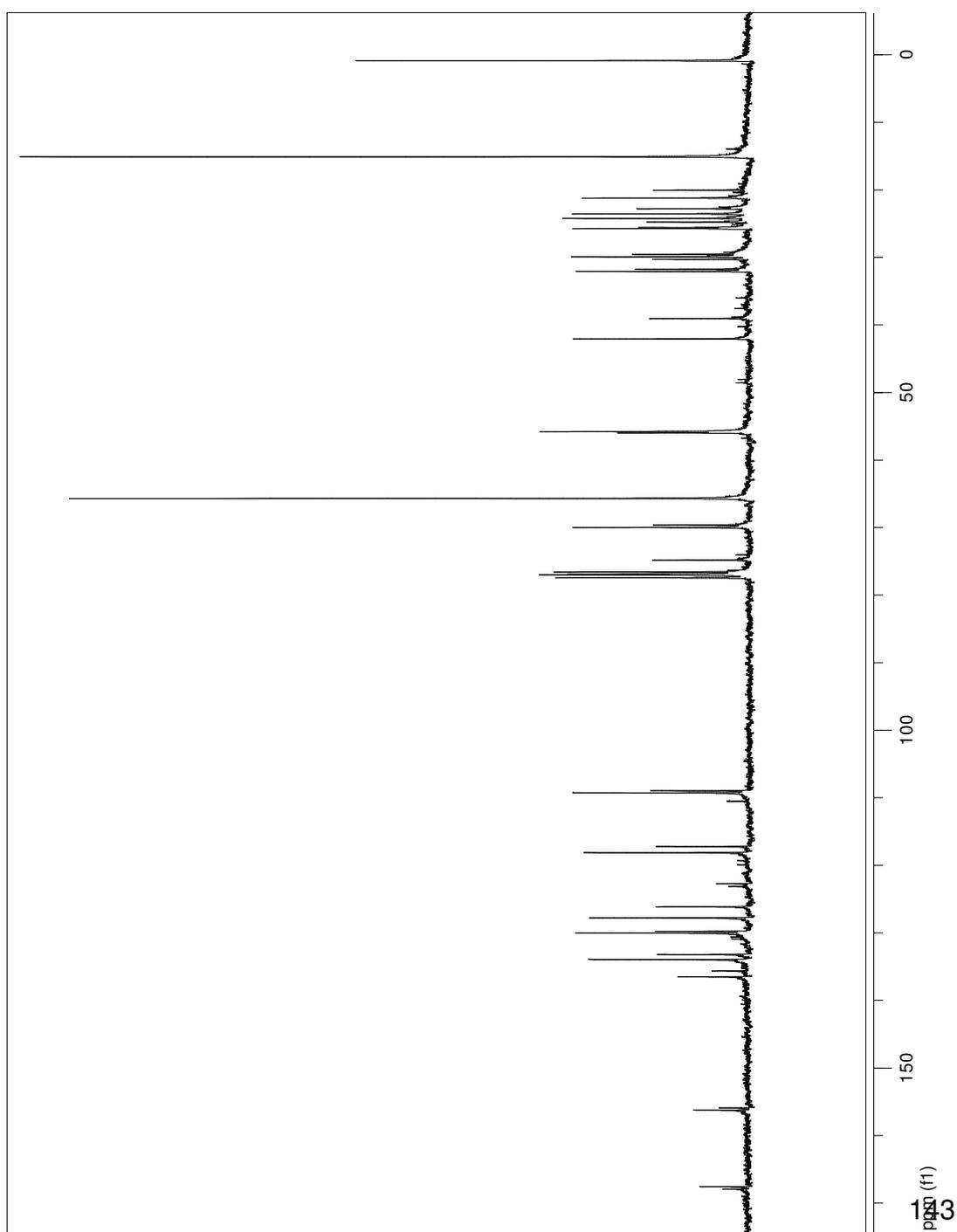
Spectral Width (ppm):
(f1) 240.075

Pulse Program:
s2p1

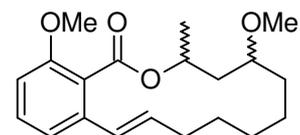
Temperature:
27

Number of Scans:
512

Acq. Date:
Apr 25 2008



Anexo 41



Spectrum Title:
2008_23-WW124F
Wagner

Frequency (MHz):
(f1) 300.067

Original Points Count:
(f1) 20311

Acquisition Time (sec):
(f1) 6.7697

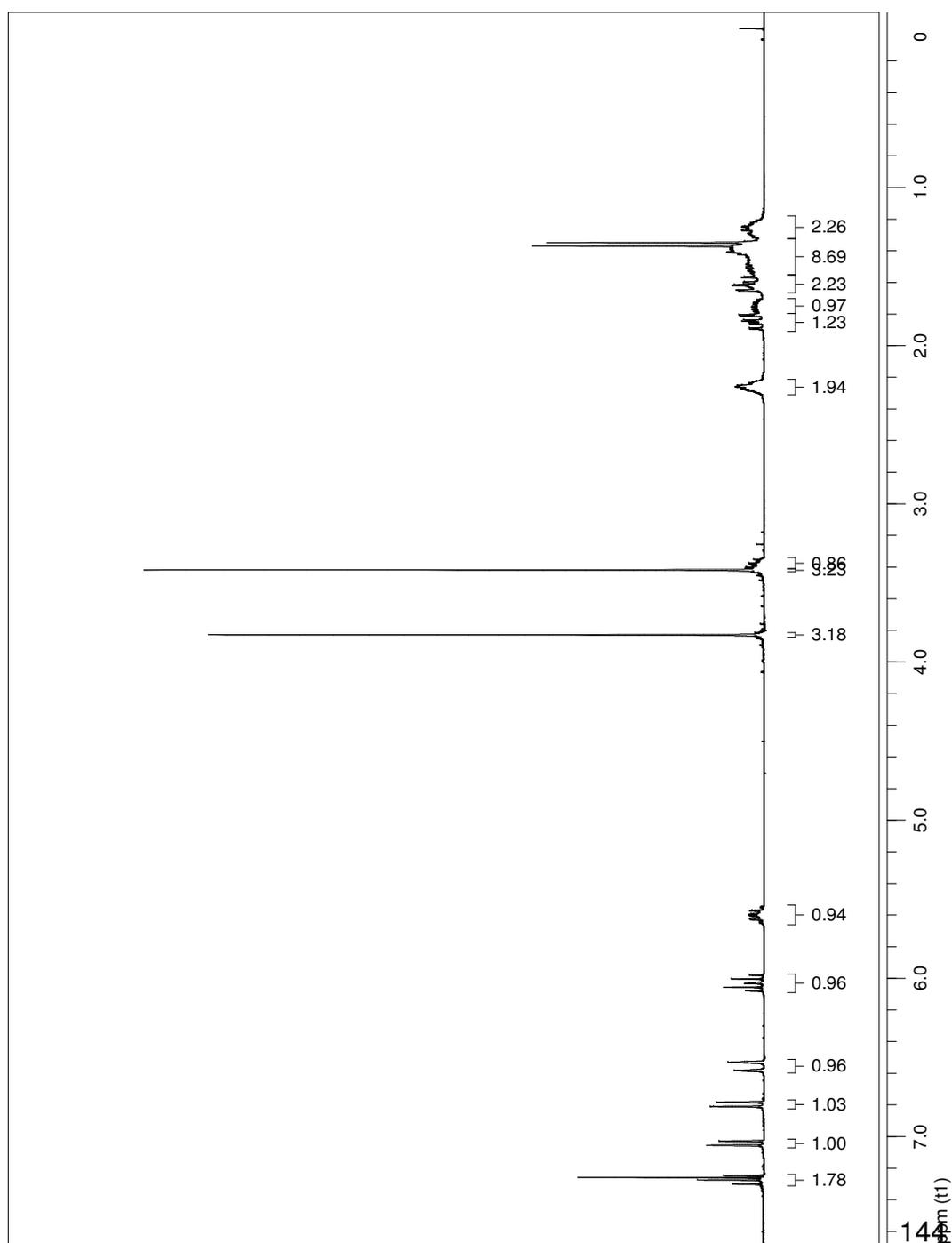
Spectral Width (ppm):
(f1) 9.959

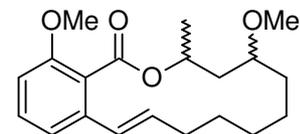
Pulse Program:
s2pul

Temperature:
27

Number of Scans:
32

Acq. Date:
Jun 3 2008





Anexo 42

Spectrum Title:
2008-22c-1WV124
Wegner

Frequency (MHz):
(f1) 75.459

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 1.7940

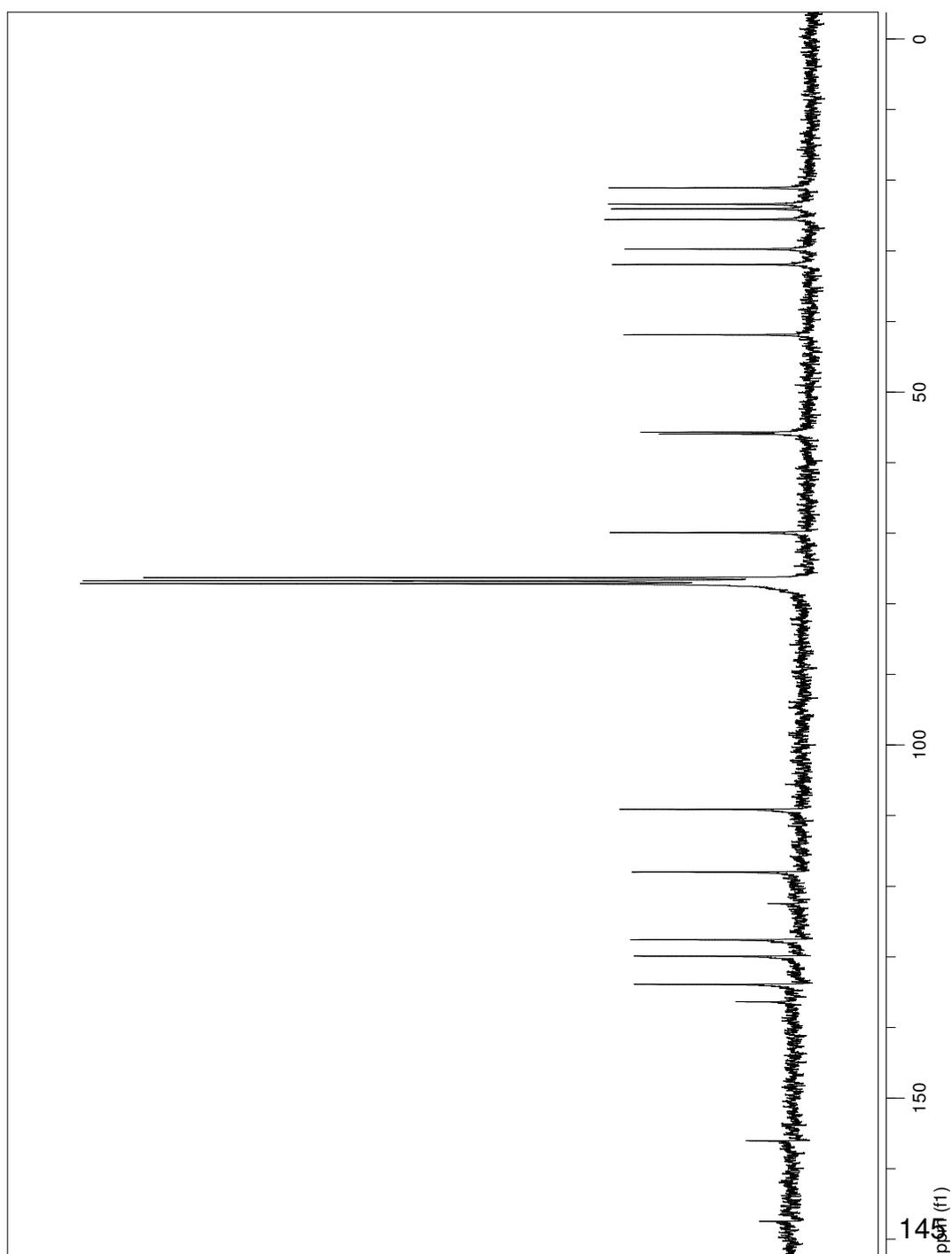
Spectral Width (ppm):
(f1) 240.075

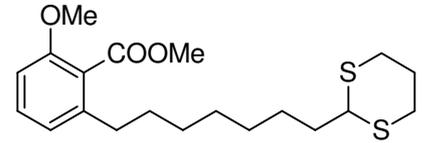
Pulse Program:
s2pul

Temperature:
27

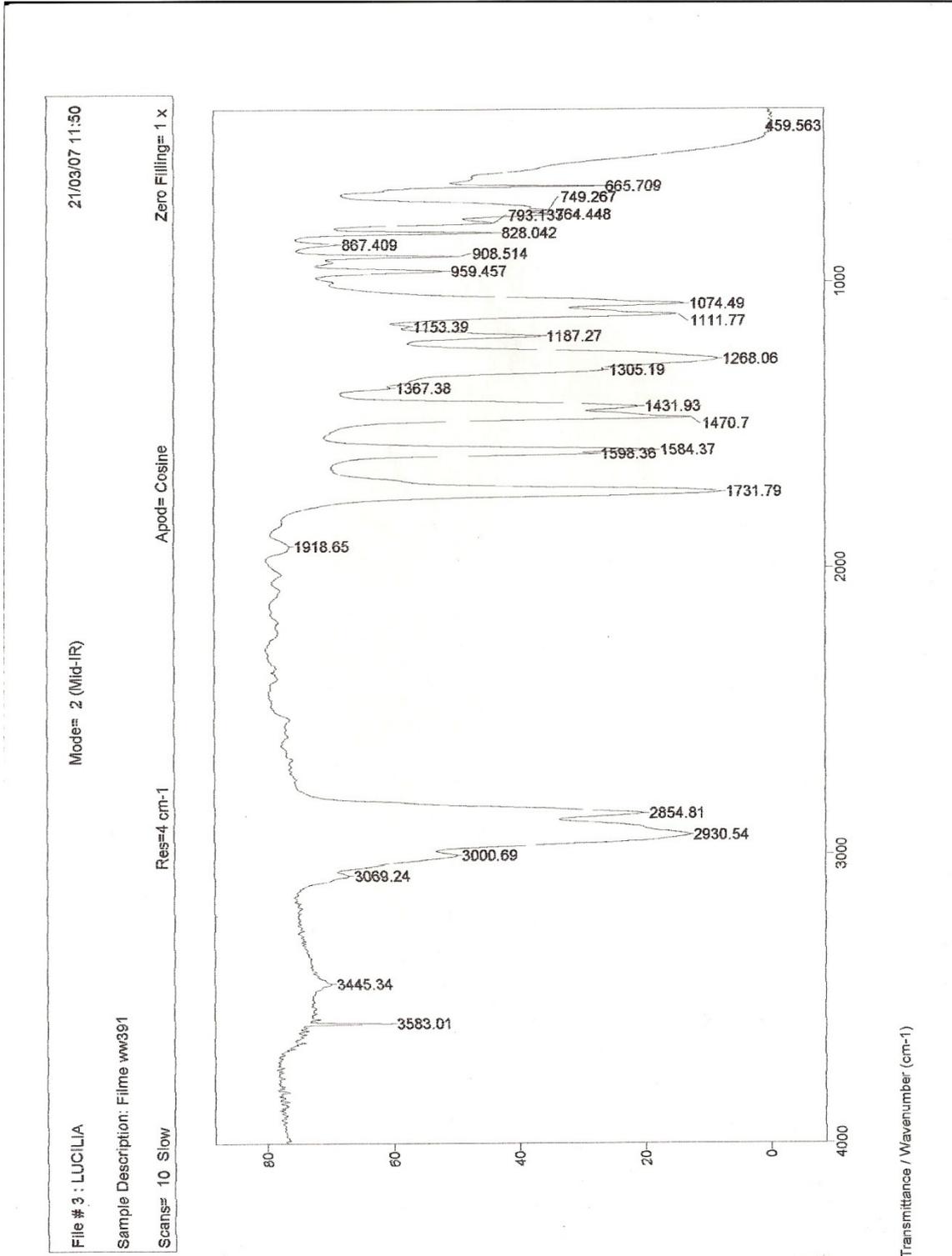
Number of Scans:
20000

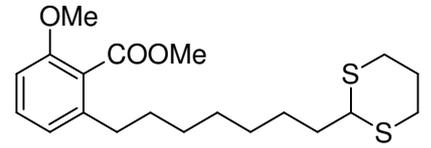
Acq. Date:
May 28 2008





Anexo 43





Anexo 44

Spectrum Title:
12H-WW391

Frequency (MHz):
(f1) 300.067

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 10.8322

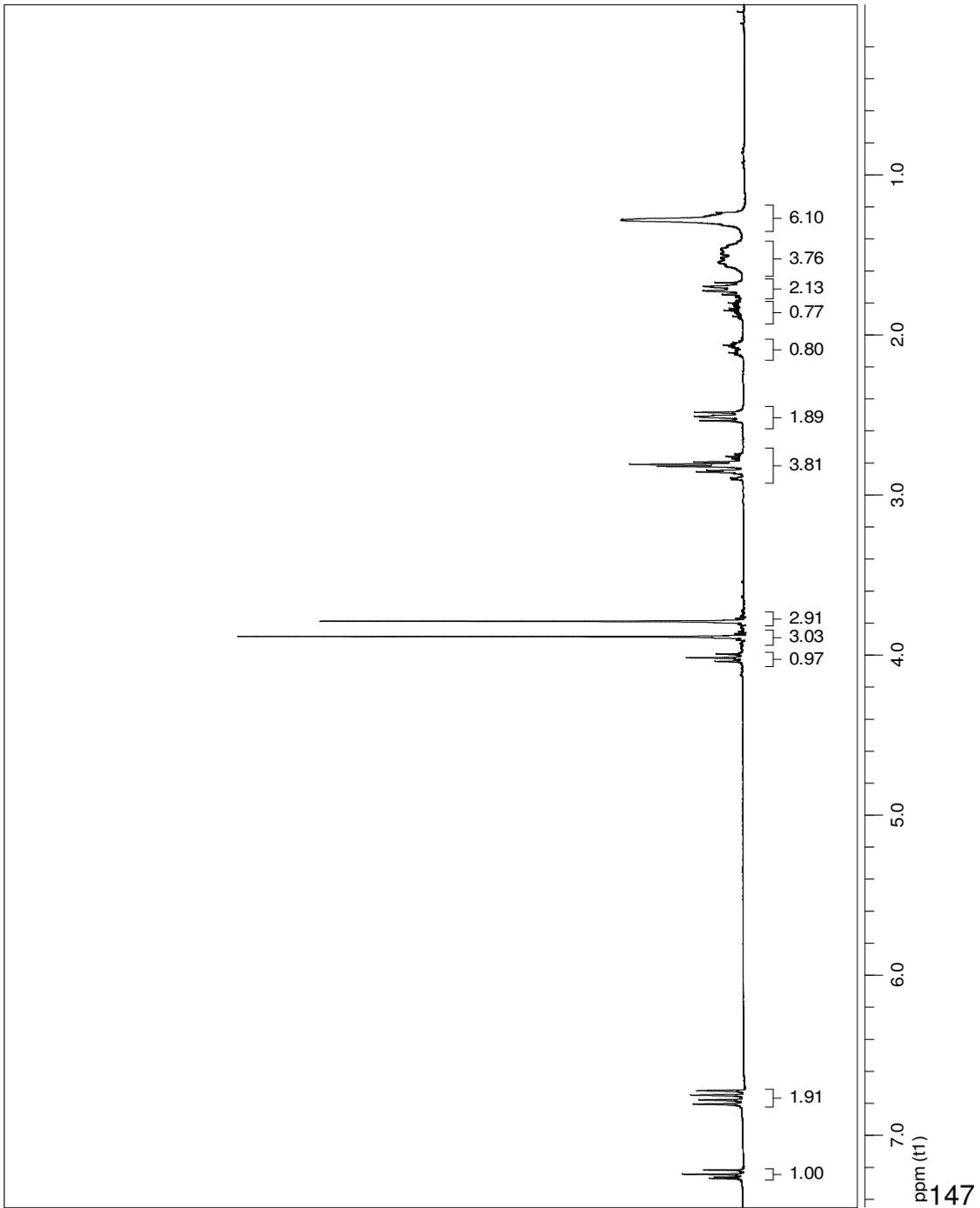
Spectral Width (ppm):
(f1) 9.999

Pulse Program:
s2pul

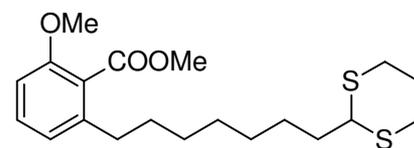
Temperature:
3

Number of Scans:
16

Acq. Date:
Mar 23 2007



Anexo 45



Spectrum Title:
4c-VW692
Wagner

Frequency (MHz):
(f1) 75.459

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 1.7940

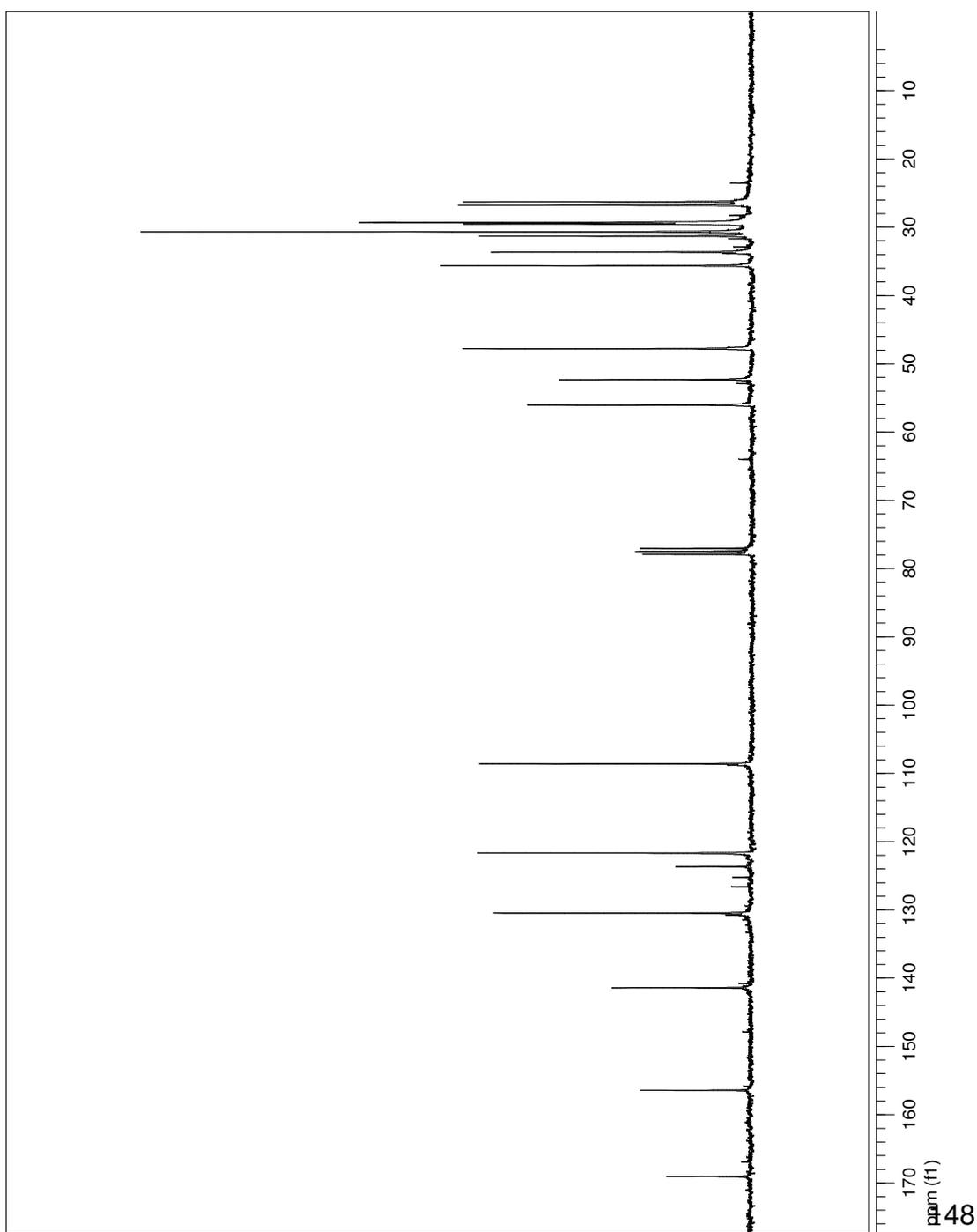
Spectral Width (ppm):
(f1) 240.075

Pulse Program:
s2pul

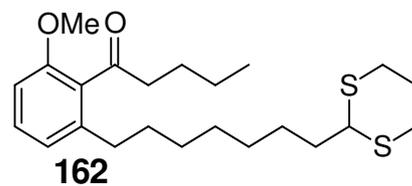
Temperature:
27

Number of Scans:
256

Acq. Date:
Jan 23 2008



Anexo 46



Spectrum Title:
41h-WW724
Wagner

Frequency (MHz):

(f1) 300.067

Original Points Count:

(f1) 32500

Acquisition Time (sec):

(f1) 10.8322

Spectral Width (ppm):

(f1) 9.959

Pulse Program:

s2pul

Temperature:

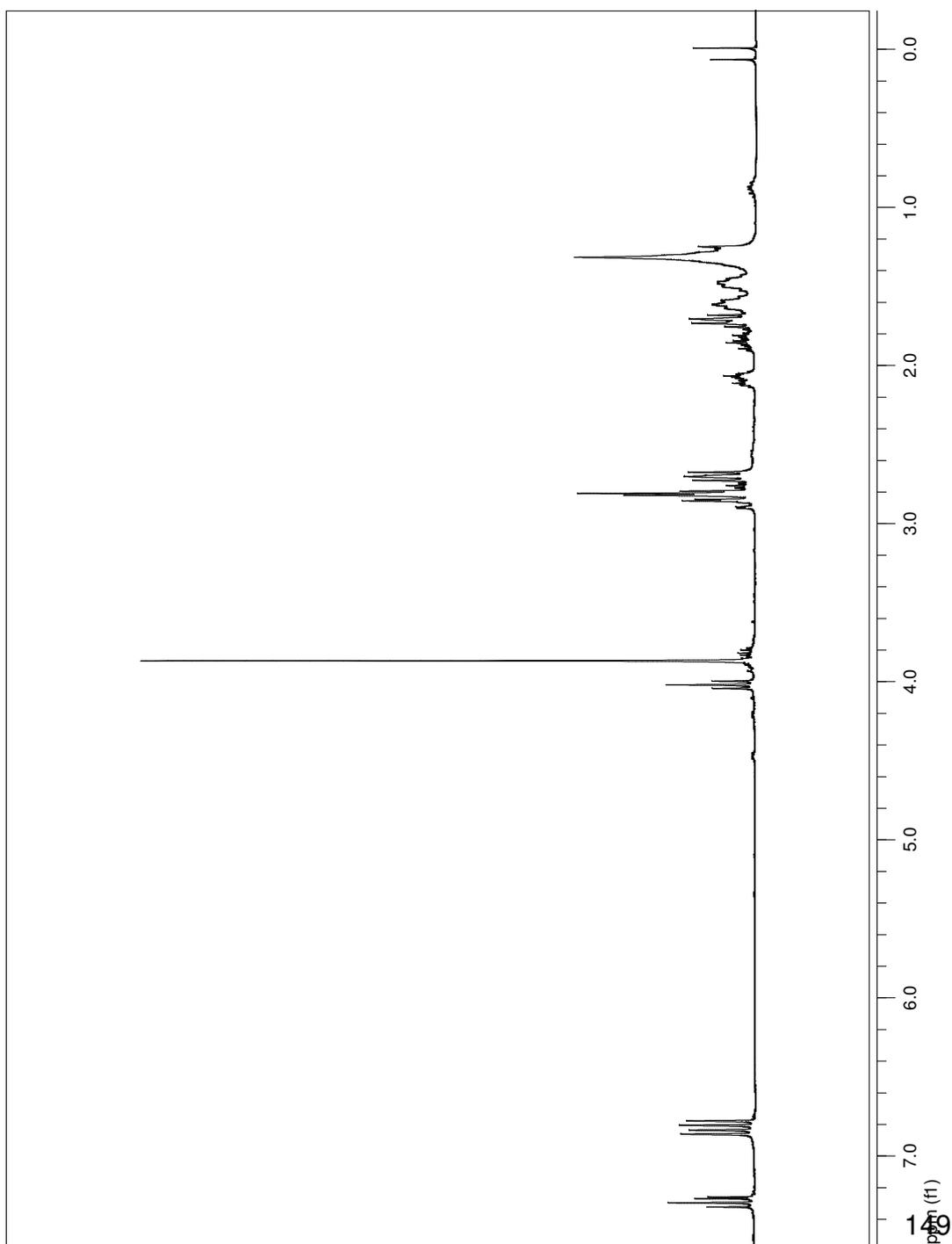
3

Number of Scans

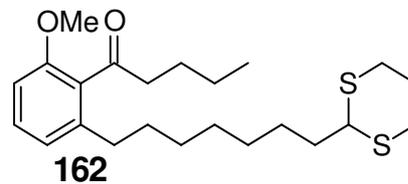
16

Acq. Date:

Oct 9 2007



Anexo 47



Spectrum Title:
2008-10c-541
Wagner

Frequency (MHz):
(f1) 75.459

Original Points Count:
(f1) 32500

Acquisition Time (sec):
(f1) 1.7940

Spectral Width (ppm):
(f1) 240.075

Pulse Program:
sgpul

Temperature:
27

Number of Scans:
2000

Acq. Date:
Mar 5 2008

