



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



UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO ANACÁRDICO E DO CARDANOL COMO SUBSTRATOS PARA A REAÇÃO DE METÁTESE E PREPARAÇÃO DE XANTONAS E TIOXANTONAS

GLAUCIA ALMEIDA NUNES

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima

Campo Grande – 2014



UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO ANACÁRDICO E DO CARDANOL COMO SUBSTRATOS PARA A REAÇÃO DE METÁTESE E PREPARAÇÃO DE XANTONAS E TIOXANTONAS

GLAUCIA ALMEIDA NUNES

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

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima

Campo Grande – 2014

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO – NÍVEL DE MESTRADO EM QUÍMICA

TERMO DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

DE

GLAUCIA ALMEIDA NUNES

**UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO ANACÁRDICO E DO CARDANOL COMO
SUBSTRATOS PARA A REAÇÃO DE METÁTESE E PREPARAÇÃO
DE XANTONAS E TIOXANTONAS**

Dissertação de Mestrado em Química submetida à Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de Pós-Graduação – Nível de Mestrado em Química (**Resolução nº 63/2014**), como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Aprovada com revisão pelos professores doutores:

Prof. Dr. Dênis Pires de Lima
Orientador e Presidente da Comissão examinadora
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes
Universidade Federal da Grande Dourados

Prof. Dr. Adilson Beatriz
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Campo Grande, 10 de julho de 2014.

*Dedico aos meus pais Ed William Nunes e Gladis
Maria Miranda de Almeida por todo amor,
confiança, respeito e dedicação.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, refúgio, fortaleza, onde encontrei tudo o que precisava, pela forma maravilhosa que se fez presente em minha vida, por ter me dado sabedoria e auxílio.

Aos meus pais Ed William e Gladis por todo amor, apoio, preocupação, orações, por acreditarem em mim. Aos meus irmãos William, Renato e Lucas, às minhas cunhadas queridas Fran e Nathy e ao meu amado sobrinho Victor Hugo pelos momentos de paz e harmonia que me proporcionaram neste período. Amo vocês!

Ao Prof. Dr. Dênis Pires de Lima pela orientação e toda ajuda. Sou grata pela paciência e sabedoria em me guiar por este caminho.

Aos membros da banca por aceitarem o convite.

Ao Msc. Ricardo Vieira de Lima por toda ajuda no projeto. À Rô e ao Dri por todo carinho, ajuda, conselhos, pela preocupação, por terem me acolhido no LP4.

À minha amiga Sláh pela amizade, pela fraternidade, pelos momentos de alegria em que rimos até chorar e também pelos momentos que precisei de um ombro e um abraço para confortar. Sou eternamente grata a Jesus por um dia ter me presenteado com esta irmã.

Às minhas amigas de nomes iguais: Day Doffinger, Dai Santana e Day Machado, que sempre foram especiais e queridas. Pelo ombro amigo, pelas risadas, pelo companheirismo, pelos momentos de paz e por serem sempre presentes, mesmo estando a quilômetros de distância.

Aos amigos Bia, Su, Jacque, Marly, Pri, Maíra, Rodrigo, Fábio, Diogo, Carlão, Dayane Carange, Vinícius Boni, Thiago Asato, Argentino, Bruce, Thaty, Dri Palason, Fernando Brito, Fernando Vasconcelos, pelos diversos momentos de descontração e pela agradável convivência.

Aos amigos que conquistei no LP4, amigos queridos que tornaram os meus dias, noites, madrugadas, finais de semana e feriados mais emocionantes: Aline, Rejane, Alisson, Camila, Lyvia, Roberto, Ingridhy, Cris, Denilson, Ytallo, enfim, todos que me ajudaram de forma direta e indireta.

Aos técnicos Luís Leonardo, Lu e Edilene.

Aos professores do curso de pós-graduação por seus ensinamentos práticos e teóricos.

À CAPES e a PROPP pela bolsa concedida.

À Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, pelo apoio logístico e financeiro.

*Nas grandes batalhas da vida o
grande passo para a vitória é a
vontade de vencer.*

(Mahatma Gandhi)

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	14
ÍNDICE DE ESQUEMAS	15
ÍNDICE DE FIGURAS	16
ÍNDICE DE ESPECTROS	17
ÍNDICE DE ESTRUTURAS	18
SÍMBOLOS, ANACRÔNICOS E	20
ABREVIATURAS	
RESUMO	21
ABSTRACT	22
1. INTRODUÇÃO	23
1.1. Síntese Orgânica Sustentável	23
1.2. Lipídeos Fenólicos da Casca da Castanha do Caju (LCC)	23
1.3. Xantonas	26
1.4. Tioxantonas	29
1.5. Metátese de Olefinas	31
2. OBJETIVOS	35
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	36
3.1. Método de Extração do LCC Natural	38
3.2. Obtenção do Ácido Anacárdico	38
3.3. Obtenção do Cardanol	42
3.4. Reação de Metátese	44
3.5. SÍNTESE DE BISXANTONAS E BISTIOXANTONAS	50
3.5.1. Hidrogenação do ácido anacárdico (a) e cardanol (b)	50
3.5.2. Preparação de Xantonas e Tioxantonas	51
3.5.2.1. Síntese das Xantonas	52
3.5.2.2. Tentativa de Formação de Triazol a partir da Xantona B	68
3.6. Tentativa de Modificação Estrutural da Xantona A	70

3.7. Síntese da Tioxantona.	70
4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	76
4.1. Geral	76
4.2. Extração do LCC	77
4.2.1. Obtenção do Ácido Anacárdico	77
4.2.2. Obtenção do ácido anacárdico de cadeia lateral monoeno	78
4.2.3. Obtenção do Cardanol	78
4.3. Reação de Metátese	79
4.3.1. Metátese do Ácido Anacárdico	79
4.3.2. Metátese do Cardanol	79
4.4. Procedimento geral de hidrogenação	80
4.5. Tentativa de Síntese das Xantonas A, B, D, E e da Bisxantona C	80
4.5.1. Síntese da Xantona A	80
4.5.2. Tentativa de Síntese da Xantona D	81
4.5.3. Tentativa de Síntese da Xantona E	82
4.5.4. Tentativa de Síntese da Xantona B e Bisxantona C	82
4.5.5. Tentativa de reação da Xantona com Epicloridrina	83
4.5.6. Tentativa de obtenção de bisxantonas a partir da xantona A	84
4.5.7. Tentativa de obtenção do triazol a partir do composto B.	85
4.6. Síntese da tioxantona.	85
4.6.1. Tentativa de formação da Bistioxantona	86
4.6.2. Tentativa de reação da Tioxantona com epicloridrina	87
4.6.3. Tentativa de síntese de bistioxantonas a partir da tioxantona T-A.	87
5. CONCLUSÕES	89
6. REFERÊNCIAS	91

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 01: Dados de RMN de ^1H da mistura de ácido anacárdico.	39
Tabela 02: Dados de RMN de ^1H da mistura de ácido anacárdico monoeno.	40
Tabela 03: Reações para a obtenção de metátese do cardanol	45
Tabela 04: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do biscardanol	46
Tabela 05: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais da Xantona	55
Tabela 06: Dados de RMN de ^1H , ^{13}C (30H/75 MHz, CDCl_3) para o composto A.	59
Tabela 07: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do Composto B.	62
Tabela 08: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C , (300/75 MHz, CDCl_3) para o composto B.	65
Tabela 09: Condições experimentais da reação de azida com o composto B.	69
Tabela 10: Condições reacionais para a reação da xantona A com epicloridrina	70
Tabela 11: Condições reacionais para a tentativa de síntese das bistioxantonas	74

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 01: Bixxantonas a partir do ácido anacárdico	36
Esquema 02: Bistioxantonas a partir do cardanol	37
Esquema 03: Bixxantonas a partir do cardol	37
Esquema 04: Tentativa de síntese de bixxantona a partir da metátese	50
Esquema 05: Representação da hidrogenação do ácido anacárdico e do cardanol	50
Esquema 06: Síntese de bixxantonas a partir do ácido anacárdico	51
Esquema 07: Síntese de bistioxantonas a partir do cardanol	52
Esquema 08: Síntese de xantonas a partir do ácido anacárdico	52
Hidrogenado	
Esquema 09: Tentativa de síntese das xantonas D e E.	60
Esquema 10: Reação de formação da xantona B e da bixxantona C	60
Esquema 11: Tentativa de síntese de bixxantonas.	67
Esquema 12: Reação de formação de anel triazólico	68
Esquema 13: Tentativa de reação da xantona com epicloridrina	70
Esquema 14: Síntese da tioxantona.	71
Esquema 15: Reação para a formação da bistioxantona.	74
Esquema 16: Tentativa de síntese da bistioxantona	75
Esquema 17: Formação da xantona A	80
Esquema 18: Reação da xantona D	81
Esquema 19: Formação da xantona E	82
Esquema 20: Síntese da xantona B e bixxantona C.	82
Esquema 21: Reação da xantona A com a epicloridrina	83
Esquema 22: Proposta sintética para formação da bixxantonas.	84
Esquema 23: Tentativa de formação do triazol a partir do composto B.	85
Esquema 24: Síntese da tioxantona	85
Esquema 25: Tentativa de síntese da bistioxantona	86
Esquema 26: Esquema da modificação da tioxantona A com epicloridrina.	87
Esquema 27: Tentativa de síntese de bistioxantonas	87

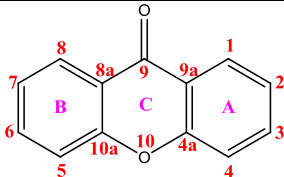
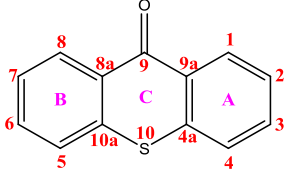
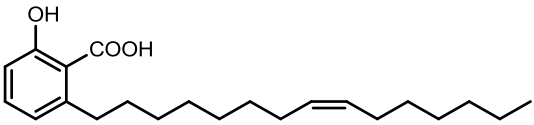
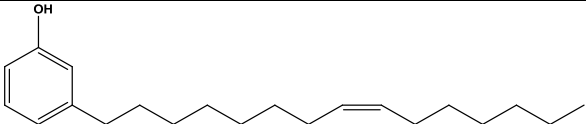
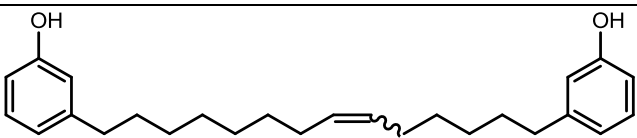
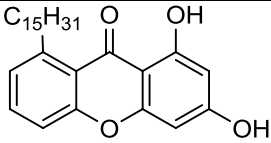
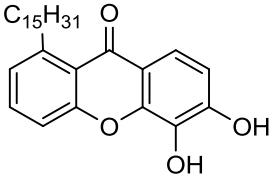
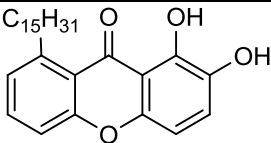
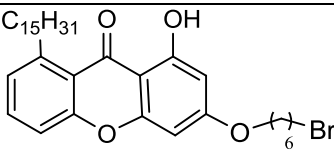
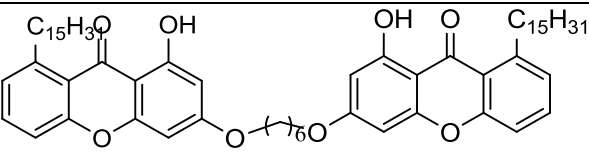
ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 01: Fruto do cajueiro	24
Figura 02: Lipídeos fenólicos não-isoprenóides constituintes do LCC.	25
Figura 03: Núcleo xantônico	27
Figura 04: Classificação das xantonas	28
Figura 05: Numeração padrão para o núcleo tioxantônico	29
Figura 06: Mecanismo de formação de radicais a partir da tioxantona	30
Figura 07: Tioxantonas com atividade antitumoral.	31
Figura 08: Alguns catalisadores de Metátese	32
Figura 09: Tipos de reações de metátese de olefinas: RCM, ADMET, ROM, CM e ROMP.	33
Figura 10: Mecanismo da reação de metátese de olefinas	33
Figura 11: Base estrutural dos constituintes extraídos do LCC	38
Figura 12: Descarboxilação do ácido anacárdico	42
Figura 13: Cardanol monoeno	42
Figura 14: Metátese do ácido anacárdico	45
Figura 15: Metátese do cardanol monoeno	45
Figura 16: Formação da xantona A, D e E.	53
Figura 17: Ilustração da separação da reação da xantona A.	53
Figura 18: Aspecto da xantona A	54
Figura 19: Xantona formada a partir do ácido anacárdico.	54
Figura 20: Fragmento gerado por EIMS	58
Figura 21: Representação da CCD da reação da xantona A.	61
Figura 22: 1-Hidroxi-8-pentadecil-3-[(6-bromohexil)oxi]-9H-xanten-9-ona	61
Figura 23: Fragmento gerado por EIMS para o composto B	66
Figura 24: Estrutura numerada: 1-hidroxi-3-pentadecil-9H-tioxanten-9-ona.	72
Figura 25: Fragmentação do composto gerado pelo impacto de elétrons.	73
Figura 26: Sistema de destilação do cardanol monoeno.	78

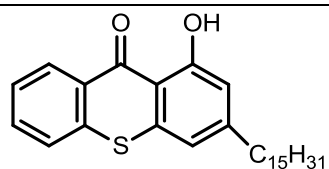
ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 01: Espectro de RMN de ^1H da mistura de ácido anacárdico.	39
Espectro 02: RMN de ^1H para o ácido anacárdico monoeno	40
Espectro 03: Espectro de RMN de ^1H para cardanol monoeno	43
Espectro 04: RMN de ^{13}C para o cardanol monoeno	44
Espectro 05: Espectro de IV para o biscardanol	46
Espectro 06: Espectro de ^1H da reação de Metátese do cardanol utilizando catalisador de Grubbs de 1ª geração	48
Espectro 07: Espectro de ^{13}C para a metátese do cardanol utilizando catalisador de Grubbs de 1ª geração	49
Espectro 08: Espectro de Infravermelho da xantona A	55
Espectro 09: Espectro de RMN de ^1H para a xantona a partir do ácido anacárdico.	56
Espectro 10: Espectro de RMN de ^{13}C para a xantona a partir do ácido anacárdico.	57
Espectro 11: DEPT 135 da Xantona A.	58
Espectro 12: Espectro de massa por impacto de elétrons da xantona A.	59
Espectro 13: Espectro de IV para o composto B.	62
Espectro 14: Espectro de RMN de ^1H da xantona alquilada através da reação com 1,6-dibromo hexano	62
Espectro 15: Espectro de RMN de ^{13}C para a Xantona B a partir da Xantona A.	64
Espectro 16: DEPT 135 da xantona B	65
Espectro 17: Espectro de massas de baixa resolução da xantona bromada.	66
Espectro 18: Tioxantona a partir do cardanol	73
Espectro 19: Espectro de massas por impacto de elétrons da tioxantona.	73

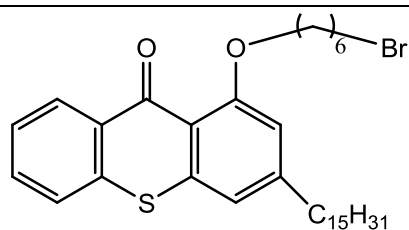
ÍNDICE DE ESTRUTURAS

Nome	Estrutura
Numeração Padrão do Núcleo Xantônico	
Numeração Padrão do Núcleo Tioxantônico	
Ácido Anacárdico Monoeno	
Cardanol Monoeno	
Biscardanol	
Xantona A 1,3-dihidroxi-8-pentadecil-9H-Xanten-9-ona	
Xantona D 3,4-dihidroxi-8-pentadecil-9H-Xanten-9-ona	
Xantona E 1,2-dihidroxi-8-pentadecil-9H-Xanten-9-ona	
Xantona B 1-Hidroxi-8-pentadecil-3-[(6-bromohexil)oxi]-9H-xanten-9-ona	
Bisxantona C 8-hexadecil-1-hidroxi-3-6{6-[(1-hidroxi-9-oxo-8-pentadecil-9H-xanten-3-il)oxi]hexil}oxi)-9H-xanten-9-ona	

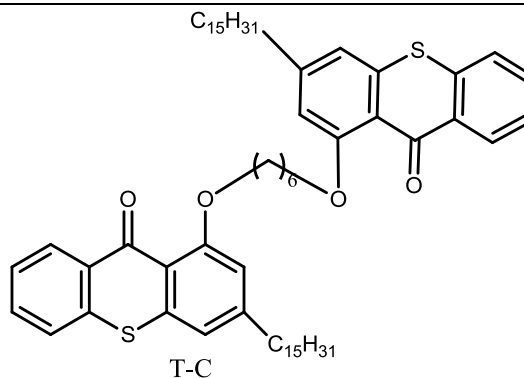
Tioxantona T-A
1-hidroxi-3-pentadecil-9H-
tioxanten-9-ona



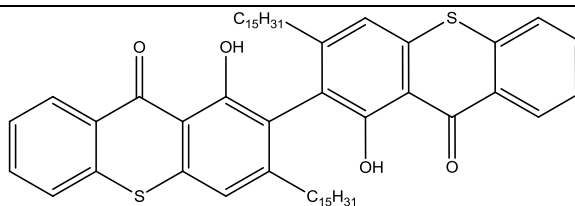
Tioxantona T-B
1-[(6-bromohexil)oxi]-3-
pentadecil-9H-tioxanten-9-ona



Bistioxantona T-C
1,1'-[hexano-1,6-
diilbis(oxi)]bis(3-pentadecil-9H-
tioxanten-9-ona



Bistioxantona T-D
1,1'-Dihidroxi-3,3'-pentadecil-
9H, 9'H-2,2'-bistioxanten-9,9'-
diona



SÍMBOLOS, ANACRÔNICOS E ABREVIATURAS.

δ: Deslocamento químico

AcOEt: Acetato de etila

CCD: Cromatografia em camada delgada

CDCl₃: Clorofórmio deuterado

d: Duplete

dd: Duplo duplete

DEPT: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetil sulfóxido

DMSO- d₆: Dimetil sulfóxido deuterado

EIMS: Espectrometria de Massas por Impacto de Elétrons

g: grama (medida de massa); µg: micrograma (10⁻⁶g); mg: miligrama (10⁻³g)

Hz: Hertz

IV: Infravermelho

J: Constante de acoplamento

MHz: Mega Hertz

m: Multiplete

ppm: Partes por milhão

q: Quarteto

R.f: Índice de Retenção

RMN de ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13

RMN de ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio

s: Simpleto

sl: Simpleto largo

t: Tripleto

UV: Ultravioleta

NUNES, Glaucia Almeida. **Utilização do Ácido Anacárdico e do Cardanol como Substratos Para a Reação de Metátese e Preparação de Xantonas e Tioxantonas.** Campo Grande: UFMS, 2014. Dissertação de Mestrado em Química.

RESUMO

Xantonas são uma classe de compostos heterocíclicos oxigenados originados a partir de fontes naturais ou sintéticas. As tioxantonas são os seus análogos, com o enxofre em vez de oxigênio. Ultimamente, estas duas classes de compostos têm sido de grande interesse devido às diversas atividades biológicas que lhes são atribuídas, tais como para as propriedades fotoquímicas. Com o objetivo de usar lipídios fenólicos isolados do líquido da casca da castanha do caju (LCC) como uma fonte renovável, este trabalho apresenta a síntese de xantonas e tioxantonas. Várias metodologias foram realizadas para a tentativa de obtenção de bisxantonas e bistioxantonas, porém não obtivemos os resultados esperados. Prepararam-se quatro compostos: biscardanol através da reação de metátese do cardanol, uma tioxantona intitulada 1-hidroxi-3-pentadecil-9H-tioxanten-9-ona e duas xantonas, sendo 1,3-dihidroxi-8-pentadecil-9H-xanten-9-ona e 1-Hidroxi-8-pentadecil-3-[(6-bromohexil)oxi]-9H-xanten-9-ona, esta última, de acordo com banco de dados, é inédita.

Palavras Chave: Xantonas, Tioxantonas, Lipídeos Fenólicos Isolados da Casca da Castanha do Caju (LCC).

ABSTRACT

Xanthenes are a class of oxygenated heterocycle compounds originated from natural or synthetic sources. The thioxanthenes are their analogues with the sulphur instead of oxygen. Lately, these two classes of compounds have been of much interest due to the several biological activities assigned to them, such as for photochemical properties. Aiming to use phenolic lipids isolated from cashew nut shell liquid (CNSL) as a renewable source, this work reports the synthesis of xanthenes and thioxanthenes derivatives. It was prepared four compounds: biscardanol through the metathesis reaction of cardanol, a thioxanthone titled 1-hydroxy-3-pentadecyl-9H-thioxanthen-9-one and two xanthone, 1,3-dihydroxy-8-pentadecyl-9H-xanthen-9-one and 1-pentadecyl-8-Hydroxy-3-[(6-bromohexyl)oxy]-9H-xanthen-9-one, the latter, according to the database, is a new molecule.

KeyWords: Xanthenes, Thioxanthenes, phenolic lipids isolated from cashew nut shell liquid (CNSL).

INTRODUÇÃO

1.1. Síntese Orgânica Sustentável

Segundo BEATRIZ e colaboradores (2011), a utilização de fontes renováveis pela indústria é essencial para o desenvolvimento da sociedade em que vivemos. Por isso, a síntese de produtos a partir de resíduos de matérias primas orgânicas vem se tornando cada vez mais interessante para a pesquisa, especialmente no que se diz respeito à reciclagem de grandes quantidades de resíduos agroindustriais, por meio de processos catalíticos, para potenciais aplicações, utilizando-se de recursos renováveis de baixo custo (MELE et al., 2009). Neste contexto os lipídeos fenólicos do LCC (subprodutos do caju), ácido anacárdico, cardanol, cardol e metil-cardol são materiais de baixo custo e de uma fonte renovável, possuindo características estruturais que podem ser aproveitadas para se preparar produtos com diversas aplicações (TYMAN, 1996; KUMAR et al., 2002).

1.2. Lipídeos Fenólicos da Casca da Castanha do Caju (LCC)

Planta originária do nordeste Brasileiro, o cajueiro foi levado nos séculos XVI e XVII, para a Índia, África e outros países tropicais. A árvore adaptou-se nessas regiões e tornou-se objeto de exploração por causa do pedúnculo (caju) (Figura 01), e da castanha (amêndoa). Atualmente, encontra-se disperso em larga faixa do mundo tropical, compreendida entre os paralelos 27° N, no sul da Flórida, e 28° S, na África do Sul. O seu cultivo se dá em 26 países, sendo que a produção brasileira é de 19% em relação a mundial (MARTINEZ & BARREIRA, 1992).

No Brasil seu cultivo se dá principalmente no Nordeste, mas também em São Paulo e Mato Grosso do Sul e se destaca por sua importância comercial, aplicações farmacológicas e pela diversidade estrutural de metabólitos secundários (principalmente os lipídeos fenólicos) produzidos pela planta. (PETINARI & TARSITANO, 2002)



Figura 01: Fruto do cajueiro (AGEITEC, 2013)

O cajueiro pertence à família Anacardiaceae, que envolve o gênero *Anacardium* com várias espécies distintas. A variedade mais comum (*Anacardium occidentale* L.) é particularmente bem conhecida pelo comércio de sua castanha, considerada uma das nozes preferidas do mercado. Em contraste com a espécie *Anacardium occidentale*, as outras espécies do gênero são pouco conhecidas e não apresentam tal importância econômica. (EL-SEEDI, et. al., 2010)

O LCC é produzido em larga escala e usado como matéria-prima na fabricação de inseticidas, germicidas, antioxidantes, isolantes térmicos, material de atrito, plastificantes, tintas, vernizes, etc. Essas aplicações são baseadas no fato de que eles podem sofrer diversos tipos de polimerização: por meio físico (calor, pressão, radiação, descarga elétrica); por meio de reagentes químicos (reações de adição e/ou oxidação), ou ainda, pela combinação de ambos (SOUSA, et. al., 2005).

Do ponto de vista químico, o LCC configura-se como uma matéria-prima versátil para uma série de transformações químicas, devido à natureza dualística dos seus lipídeos fenólicos constituintes: caráter aromático e alifático (com insaturações), associado à existência de grupos funcionais polares no anel aromático (Figura 02) (PARAMSHIVAPPA et al., 2001).

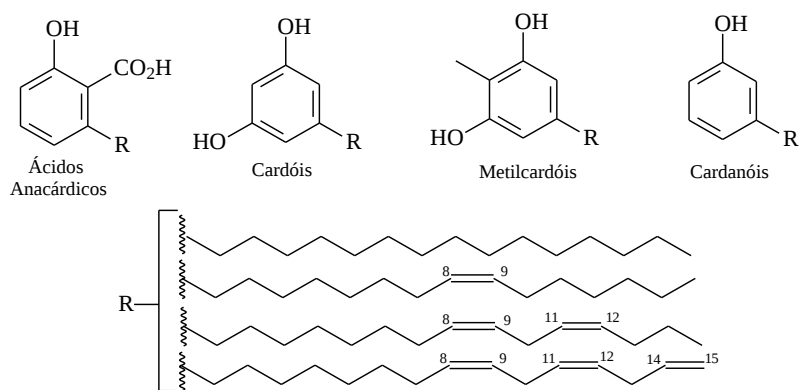


Figura 02: Lipídeos fenólicos não-isoprenóides constituintes do LCC.

O LCC é classificado em dois tipos (extração por solvente e LCC técnico) baseados no modo de extração do líquido da castanha de caju. O LCC técnico contém principalmente cardanol (60-65%), cardol (15-20%), material polimérico (10%), e traços de metilcardol. O extraído por solvente contém ácido anacárdico (60-65%), cardol (15-20%), cardanol (10%), e traços de metilcardol. (CROCKETT, et. al., 2010).

Os constituintes do LCC também podem ser usados como matéria-prima na fabricação de germicidas, inseticidas, isolantes, antioxidantes, dentre outros, (MARTINEZ & BARREIRA, 1992) e também é utilizado na fabricação de importantes produtos comerciais como cimento (MENON et al., 1985), pinturas, vernizes e na indústria de polímeros (PARAMSHIVAPPA et al., 2001).

Na sociedade, a utilização dos lipídeos fenólicos engloba a indústria da construção, automobilística, de resinas, agricultura, ciências médicas, etc. Nas atividades biológicas, destacam-se: herbicida, citotóxica, antimicrobiana, inseticida, moluscicida e citotóxica (KOZUBEK & TYMAN, 1999).

Os ácidos anacárdicos são compostos fenólicos biosintetizados a partir de ácidos graxos e constituem cerca de 70% do líquido presente na casca da castanha de caju (LCC). Estes lipídeos fenólicos apresentam o núcleo do ácido salicílico e uma cadeia lateral de 15 carbonos, que pode conter uma, duas ou três ligações insaturadas. além de apresentarem potencial farmacológico e biológico como larvicida (PRITHIVIRAJ et al., 1997), também têm sido utilizados na síntese de análogos de diversos agentes terapêuticos conhecidos.

O cardanol é um composto fenólico com uma cadeia alifática na posição meta, sendo o principal componente do LCC técnico, que encontra muitas

aplicações na forma de resinas formaldeído fenol como vernizes, tintas, entre outros. Derivados do cardanol encontram muitas aplicações na forma de estabilizantes, plastificantes e resinas de troca iônica. Produtos clorados do cardanol apresentam ação pesticida (LOCKCHART, et. al., 2009). Derivados sulfonados são utilizados como agentes ativos de superfície tem sua principal utilização na produção de derivados poliméricos e resinas considerando seu potencial como possível substituto aos derivados do petróleo (BALACHANDRAN et al., 2013).

Internacionalmente, o LCC é adquirido para o processamento do óleo e depois revendido por preços elevados (MAZZETTO et al., 2009). No processo industrial, o LCC é aquecido a altas temperaturas (180 °C) e o ácido anacárdico sofre descarboxilação, fornecendo o LCC técnico, sendo este livre de ácido anacárdico, tendo como principais constituintes o cardanol (60%), cardol (20%) e materiais poliméricos (10%) (MELE et al., 2007).

Tanto o ácido anacárdico quanto o cardanol podem ser obtidos através de metodologias simples empregando coluna cromatografia em coluna (VASAPOLLO et al., 2011).

Levando em consideração a busca por fontes renováveis e biodegradáveis, e a grande quantidade de LCC técnico produzida no Brasil é notório vislumbrar que uma das expectativas na busca de agregar valor a esses subprodutos venha a ser uma verdadeira inovação tecnológica (MAZZETTO et al., 2009).

1.3. XANTONAS

As xantonas são compostos heterocíclicos oxigenados e possuem um esqueleto dibenzo γ -pirona central, o que confere a estas moléculas um arranjo simétrico. Seu nome é derivado do grego, que significa amarelo, sendo esta a cor da maioria destes compostos. Possui nome IUPAC (Internacional Union of Pure and Applied Chemistry) 9H-xanten-9-ona e de acordo com sua estrutura (Figura 03) apresentam posições numeradas 1-4 e de 5-8 referentes aos carbonos que podem ser substituídos, resultando em uma variedade de compostos que podem ser isolados de fonte natural ou sintetizados (ROBERTS, 1961).

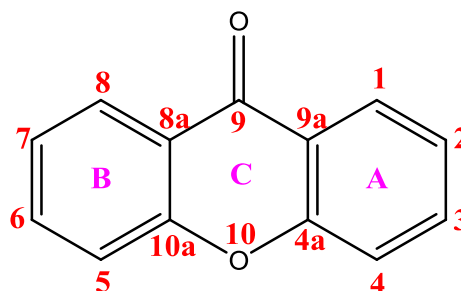


Figura 03: Núcleo Xantônico

Heterocíclicos oxigenados desempenham um papel importante na concepção e na descoberta de novos compostos farmacologicamente ativos. A classe das xantonas abrange uma importante série de heterocíclicos oxigenados intensamente estudados (HEPWORTH, 1984).

As xantonas possuem diversas atividades biológicas, dentre elas anti-hipertensiva, antitumoral, antioxidante, dentre outras, todas baseadas em suas diversas estruturas (WOO, et al., 2007). Os metabólitos secundários desempenham um papel importante em fatores bióticos, podendo atrair organismos benéficos como polarizadores, dispersores de sementes, ataque a patógenos, contra a herbivoria, etc., e em relação aos fatores abióticos está associada a níveis de luz, mudanças de temperatura, exposição a radiação UV e deficiência de nutrientes minerais (CROCKETT, et al., 2011).

Os compostos xantônicos de origem natural são classificados de acordo com os seus substituintes e são divididos em seis grandes grupos: xantonas simples-compostos que apresentam peso molecular relativamente baixo, funcionalizações como metoxilas, hidroxilas, dentre outras-, xantonas glicosadas - reconhecida por propriedades biológicas e possuem açúcar em sua composição, este que promove um aumento na hidrofobicidade, podendo contribuir com a absorção no meio biológico-, xantonas prelinadas - compostos que apresentam substituinte lipofílico em sua composição, o grupo prenila; são encontrados também substituintes resultantes da ciclização em sua estrutura-, xantonolignóides- apresentam um anel lignóide ligado ao núcleo xantônico-, bisxantonas - apresentam dímeros xantônicos e são os compostos estruturalmente mais complexos- e xantonas miscelâneas - apresentam grupamentos diferentes dos que já foram citados acima (Figura 04) (El-Seedi, et al., 2010) (SHADID, et al., 2007) (PINHEIRO, et al., 2003) (SARAIVA, et

al., 2003) (NKENGFAK, et al., 2002) (TAO, et al., 2009) (POULI, et al., 2009) (HAHNVAJANAWONG, et al., 2010) (HAN, et al., 2009).

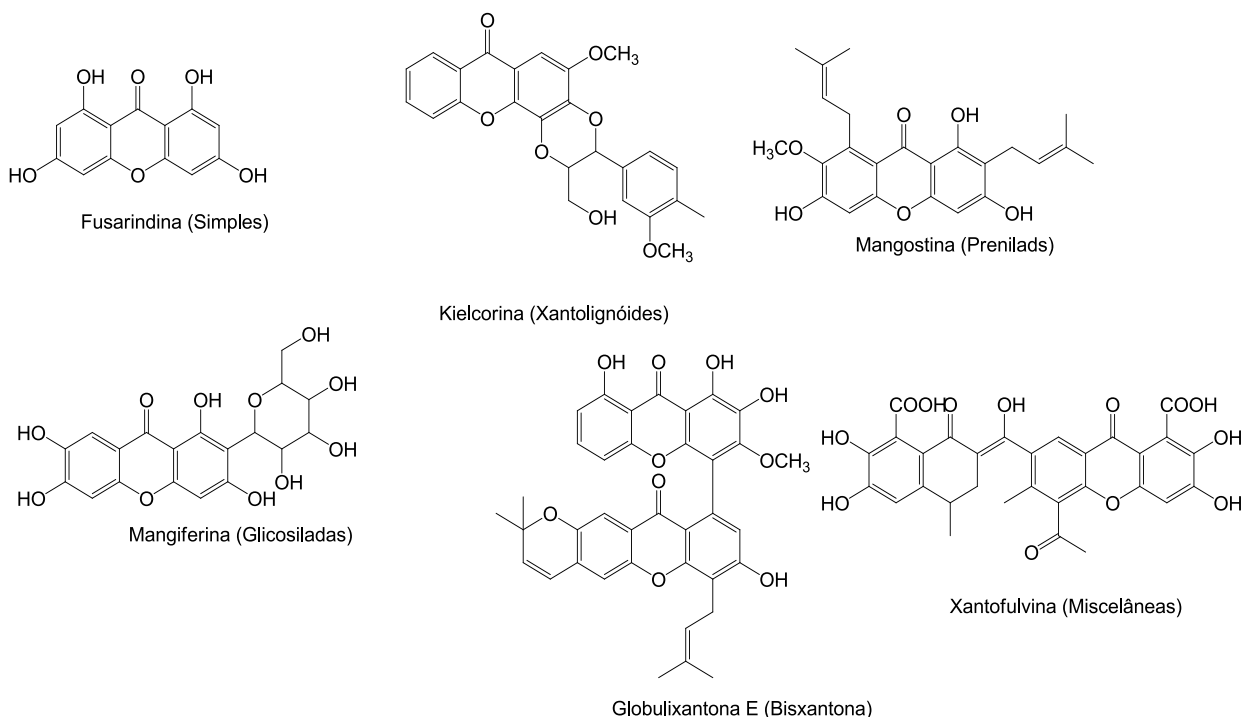


Figura 04: Classificação das Xantonas

Estes compostos têm mostrado importantes atividades biológicas, destacando-se a modulação de enzimas que são importantes alvos terapêuticos, tais como proteína. Possuem também atividades anti-retroviral, antimalárica, anti-hipertensiva, anti-inflamatória, antioxidante, citotóxica, e antitumoral.

A atividade antioxidante das hidroxixantonas é atribuída aos substituintes OH que atuam como poderosos doadores de próton. Ligações intramoleculares entre os grupos OH e C=O, aumentam o poder de doação do próton devido a deslocalização dos radicais formados. As hidroxilas das xantonas são geralmente as que mais contribuem para o aumento da atividade antioxidante, pois elas podem atuar como quelante de metais e também no impedimento da oxidação lipídica. (CROCKETT, et al., 2011)

Para o tratamento antiinflamatório relataram xantonas naturais para o tratamento do vírus HIV (Imunodeficiência Humana) que causa a AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). Destacam-se a γ -mangostina, uma xantona natural isolada da *Garcinia mangostana* planta utilizada no tratamento de infecção de pele, feridas e diarreia no sudeste da Ásia. Foi comprovado recentemente que essa

substância inibe a transcrição do gene de COX-2 (enzima ciclo oxigenase), diminuindo a estimulação do processo inflamatório pela produção de PGs (prostaglandinas) *in vivo* (VIEIRA e KIJJOA, 2005).

Xantonas di- hidroxiladas em geral são as que se apresentam mais ativas na inibição do crescimento de células tumorais. Alguns estudos teóricos mostram a influência do tamanho do núcleo xantônico sobre a atividade anticancerígena, o efeito causado pela densidade eletrônica local do grupo C=O parece ser o responsável pela especificidade sobre as células do câncer de mama e que compostos que apresentam densidade de carga eletrônica positiva mostraram um aumento da inibição do crescimento de células cancerígenas de acordo com OLIVEIRA, et al., (2007).

Devido ao aumento de malária no mundo e ao fato de que os antimaláricos disponíveis estão perdendo sua eficácia causado pelo desenvolvimento da resistência do parasita, vários trabalhos vem descrevendo um mecanismo para ação contra o parasita, sendo que este envolve o íon Ferro III (Fe^{3+}) (PORTELA, et al., 2003) (PAGOLA, et al., 2000).

1.4. TIOXANTONAS

As tioxantonas são compostos semelhantes às xantonas, porém em seu núcleo, contém enxofre como heteroátomo. São formadas por um dibenzo γ -pirona central, constituindo também uma molécula simétrica. A numeração segue a recomendação do IUPAC, onde posições numeradas de 1-4 e de 5-8 são as dos carbonos que podem ser substituídos (Figura 05), resultando em uma variedade de derivados tioxantônicos que podem ser obtidos por meios sintéticos (DA RE, et al., 1968).

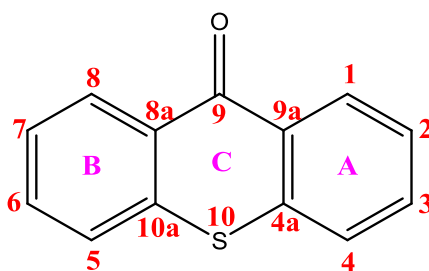


Figura 05: Numeração padrão para o núcleo tioxantônico

Estudos comparativos entre xantonas e tioxantonas para atividade citotóxica e inibição da topoisomerase II, mostraram que análogos tioxantônicos são mais ativos do que os correspondentes análogos xantônicos (WOO, et al., 2003)

As tioxantonas e seus derivados são conhecidos como eficientes fotoiniciadores em fotopolimerização. Agindo como fotoiniciadores do tipo II, onde ao absorver luz a molécula interage com outra, doadora de elétrons, para que os radicais possam ser gerados, esta classe de compostos tem sido alvo constante de estudos fotoquímicos. A fotopolimerização destes compostos encontra aplicação em vários campos da indústria, como em revestimentos em diversos materiais, tintas de impressão, adesivos, fotoresistentes, microeletrônica, entre outras (GNERRE, et al., 2001) O mecanismo de formação de radicais ocorre a partir da molécula de tioxantona quando absorve luz e atinge o estado excitado tripleto, interagindo com uma amina e formando um exciplexo que em seguida se dissocia em um radical cetiltioxantona e um radical amino sujeitos ao início da polimerização (Figura 06).

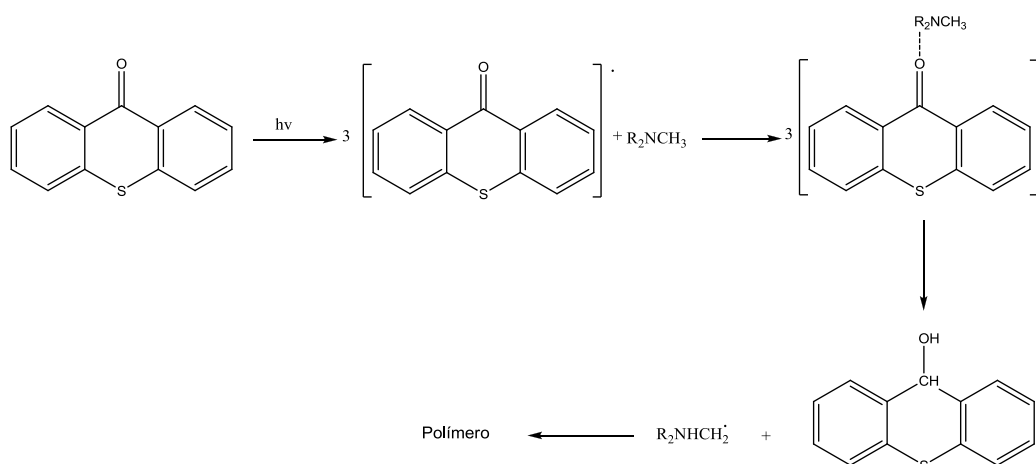


Figura 06: Mecanismo de Formação de radicais a partir da tioxantona

Algumas tioxantonas amplamente estudadas como o hicantone, SR233377 e o SR271425 (Figura 07), pertencem a classe dos agentes citotóxicos, sendo que este último (SR271425) faz parte da terceira geração de compostos selecionados para o desenvolvimento, com base em seu perfil toxicológico e eficácia antitumoral superior em comparação com seus análogos anteriores. SR271425 demonstrou atividade antitumoral *in vitro* (cólon, mama, pâncreas, pulmão, melanoma, leucemia). Estes compostos foram originalmente sintetizados como agentes antiparasitários. O composto da primeira geração, hicantone (um potente esquistossomicida),

apresentou grande atividade citotóxica e antitumoral, mas os testes clínicos foram interrompidos devido à hepatotoxicidade e parâmetros farmacocinéticos não proporcionais. O composto da segunda geração, SR233377 (que apresenta grande atividade antitumoral), teve a fase I do estudo farmacocinético descontinuada devido à toxicidade cardíaca (LOCKHART, et al., 2009).

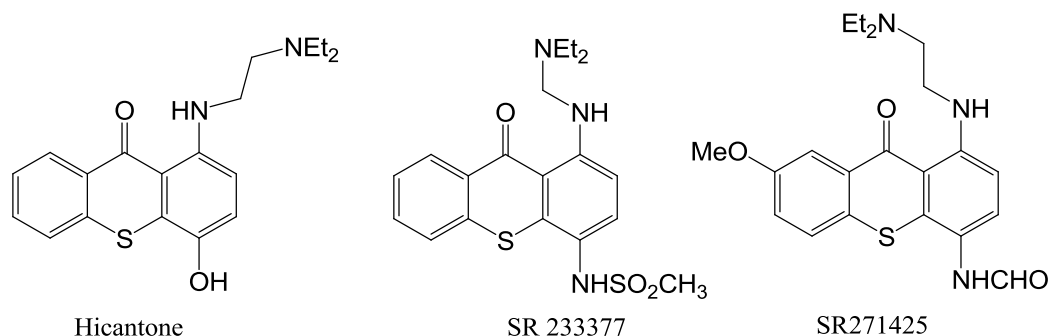


Figura 07: Tioxantonas com atividade antitumoral.

1.5. METÁTESE DE OLEFINAS

A palavra metátese é uma combinação das palavras gregas *meta* (troca) e *tithemi* (lugar). A reação de metátese refere-se à troca de átomos ou grupos entre duas moléculas. Tratando-se de olefinas, isto ocorre entre os átomos de carbono que formam a dupla ligação olefínica (IVIN & MOL, 1997).

A reação é caracterizada como uma reação formadora de ligação carbono – carbono, por intermédio de uma reorganização ou troca dos elementos que constituem uma dupla ou tripla ligação. Em uma analogia, a reação de metátese pode-se equivaler a uma troca entre os ligantes de uma ligação covalente. A metátese de olefinas é uma das novas reações orgânicas descoberta nos últimos 40 anos. Entre outras coisas temos novas rotas industriais para obtenção de compostos petroquímicos importantes, polímeros e na química dos óleos vegetais (FREDERICO, et al., 2005) (GRUBBS, 2003).

Este tipo de reação é conhecida desde meados do século XX e estudos relacionados só tiveram um grande avanço a partir da década de 90. Um dos grandes responsáveis por esse avanço foi proporcionado pelo desenvolvimento de novos compostos organometálicos de rutênio para atuarem como catalisadores em

fase homogênea. A vantagem destes compostos em relação a compostos de titânio, tungstênio e molibdênio (Figura 08) esta relacionada a baixa afinidade por álcoois e carboxilatos, ou por outros grupos funcionais contendo O, S ou N, que podem estar presentes nos substratos ou no meio reacional. Isso proporciona um aumento do número de olefinas cíclicas e acíclicas que podem ser ativadas com alto grau de reatividade e seletividade. Outro aspecto interessante é que os catalisadores de rutênio podem ser estocados por várias semanas em atmosfera ambiente sem decomposição substancial (MATOS, et al., 2007).

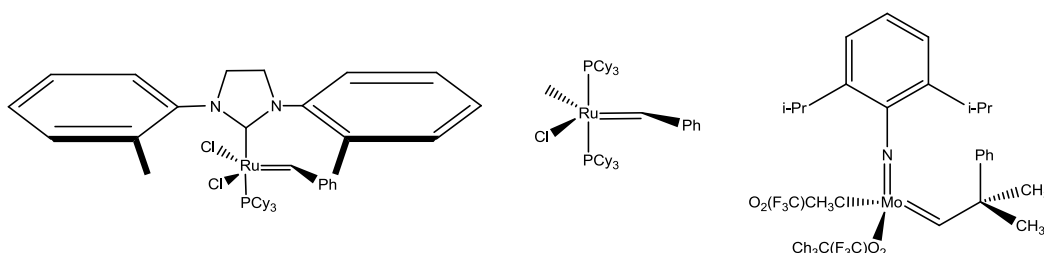


Figura 08: Alguns Catalisadores de Metátese

Dada a diversidade de exemplos, a metátese de olefinas catalisadas por compostos organometálicos é de considerável interesse industrial. Tem sido aplicada em sínteses orgânicas (perfumaria, pesticidas, fármacos, herbicidas, sabores e aromatizantes para alimentos, etc.) e na química de polímeros contendo insaturações e grupos funcionais (polímeros condutores, polímeros solúveis em água, armazenagem/ transferência de energia, novos materiais, etc.) (SANTOS, et al., 2007).

A metátese de olefinas envolve cinco tipos principais de reações químicas: RCM ("Ring Closing Metathesis") reação entre duas ligações duplas na mesma molécula, conhecida como reação de fechamento de anel, ADMET ("Acyclic Diene Metathesis") reações de polimerização entre dienos acíclicos, ROM ("Ring Opening Metathesis") formação de dímeros não conjugados a partir de olefinas cíclicas, CM ("Cross-Metathesis") reação entre duas olefinas distintas, recebe o nome de metátase cruzada e ROMP ("Ring Opening Metathesis Polimerization") alcenos cíclicos, através do processo de polimerização de metátase por abertura de anel (Figura 09) (CHATTERJEE, et al., 2003).

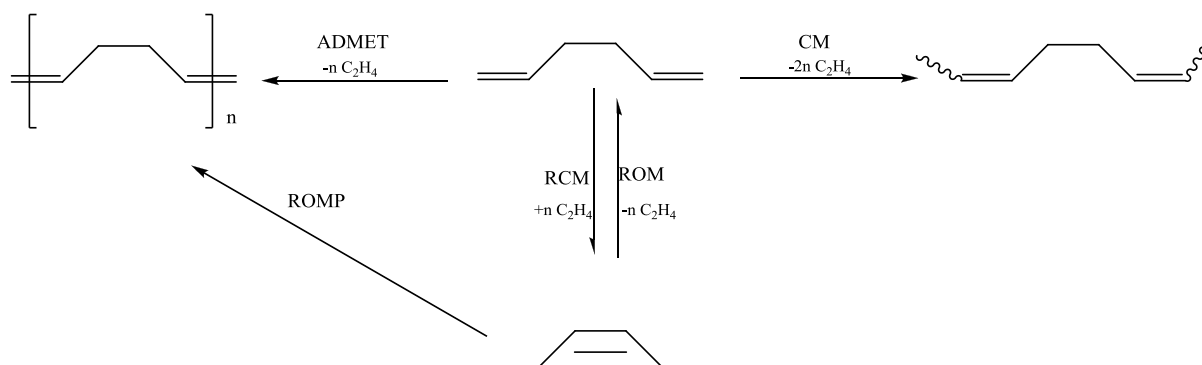


Figura 09: Tipos de reações de metátese de olefinas: RCM, ADMET, ROM, CM e ROMP.

O mecanismo geral da reação de metátese de olefinas está ilustrado na Figura 10. Essa reação é catalisada por compostos de metais de transição apresentando um alquilideno na esfera de coordenação (a). Na etapa I ocorre a coordenação da olefina a esse complexo, formando um intermediário metalociclobutano (b). Na etapa II este intermediário forma uma nova olefina e um novo metal-carbeno (c). Na etapa III esse metal-carbeno reage com outra olefina formando novamente um intermediário metalciclobutano (d) que na etapa IV forma uma nova olefina e regenera o complexo-metal carbeno (a) para reiniciar o ciclo catalítico. (DA SILVA, et al., 2010).

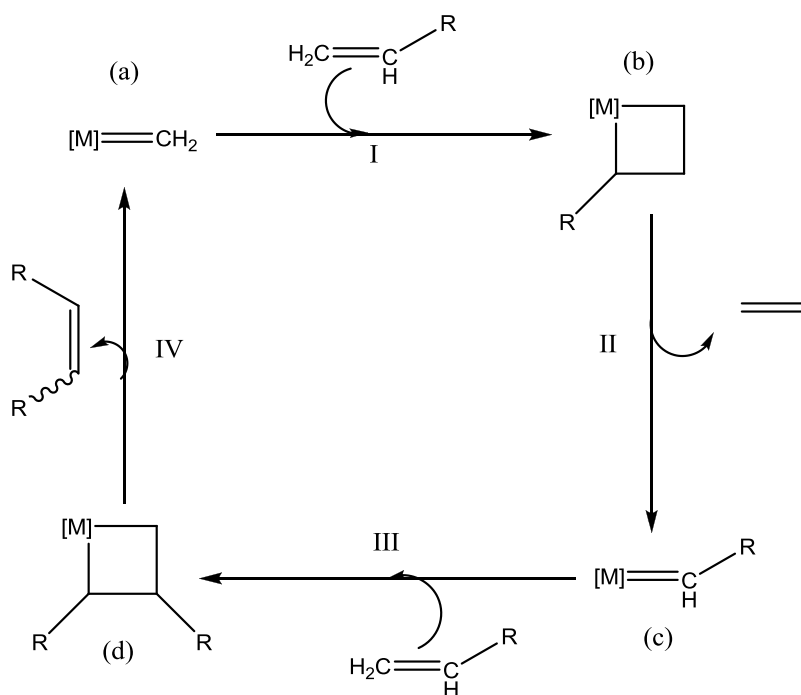


Figura 10: Mecanismo da reação de metátese de olefinas

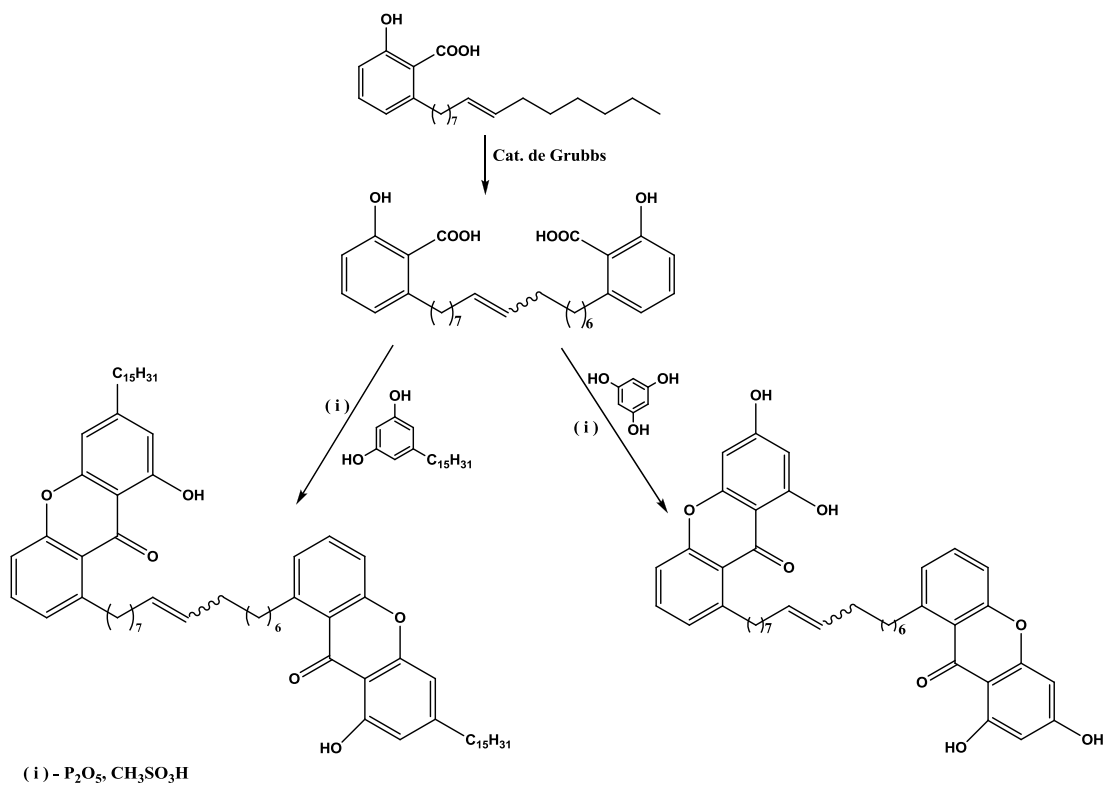
Propondo uma aplicação para os Lipídeos Fenólicos, decidimos utilizar, dentre outras abordagens sintéticas, as reações de metátese para a preparação de bisxantonas e bistioxantonas alquiladas. Especificamente com relação a estes compostos heterocíclicos, não há relatos na literatura de trabalhos onde se utilizou os componentes do LCC como materiais de partida. A obtenção destes compostos se enquadra nos projetos de pesquisa desenvolvidos no Instituto de Química pelo grupo de pesquisa SINTMOLB (CNPq), os quais visam à preparação de substâncias provenientes de lipídeos fenólicos com potenciais aplicações biológicas.

2. OBJETIVOS

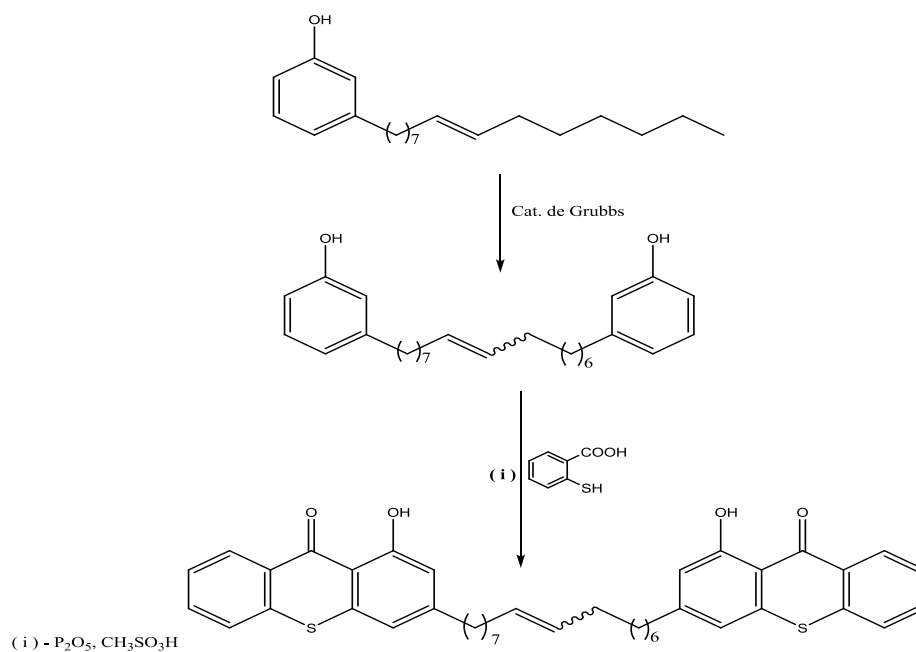
- Utilizar componentes do líquido da casca da castanha de caju como material de partida renovável e, fazendo uso do ácido anacárdico e do cardanol, sintetizar xantonas e tioxantonas, respectivamente e a partir destas, realizar a síntese das bisxantonas e bistioxantonas e também de outros compostos.
- Estudar o comportamento molecular de xantonas e tioxantonas quando submetidas a vários procedimentos e condições de reação.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

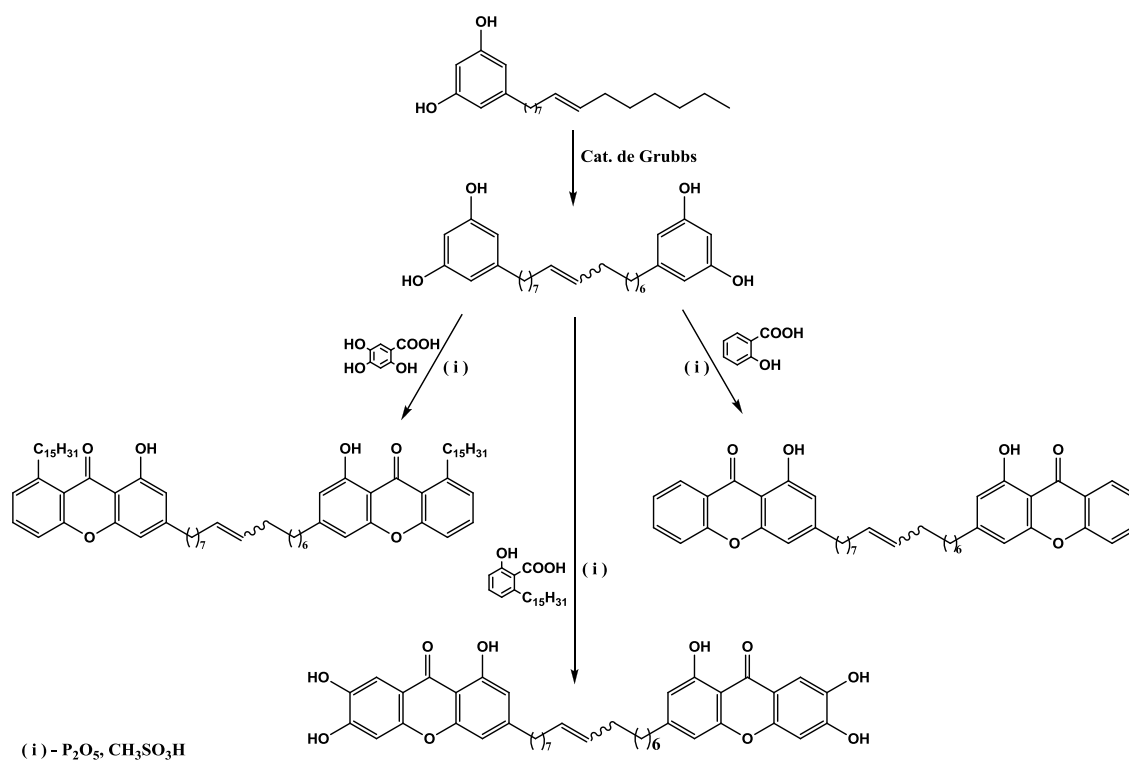
O primeiro plano sintético delineado para este trabalho está apresentado nos Esquemas 01, 02 e 03 onde almejou-se utilizar o ácido anacárdico, o cardanol e o cardol como materiais de partida.



Esquema 01: Bisxantonas a partir do Ácido anacárdico



Esquema 02: Bistioxantonas a partir do cardanol



Esquema 03: Bisxantonas a partir do cardol

3.1. Método de Extração do LCC Natural

Extraíu-se o LCC seguindo a metodologia de PARAMASHIVAPPA et al. (2001) e MATOS et al. (2008) com adaptações.

Os constituintes do LCC apresentam a estrutura apresentada abaixo, sendo marrom, viscoso onde se identificou as seguintes substâncias: ácido anacárdico **(a)**, cardanol **(b)** e cardol **(c)** (Figura 11).

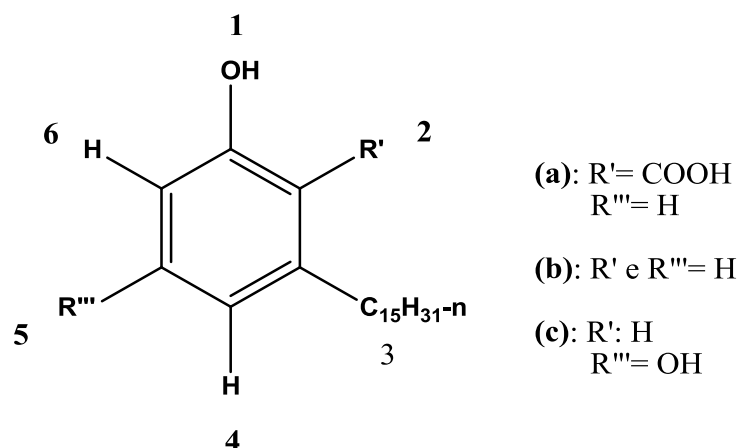
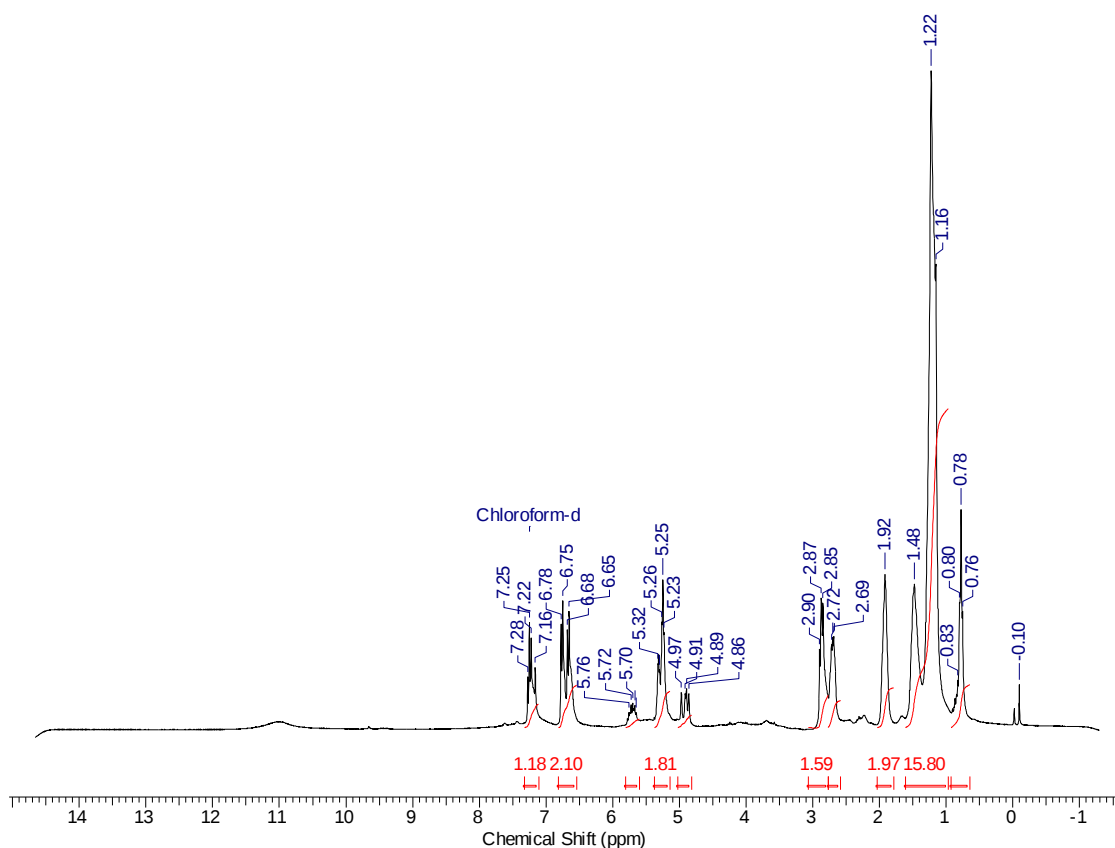


Figura 11: Base estrutural dos constituintes extraídos do LCC

3.2. Obtenção do Ácido Anacárdico

O ácido anacárdico **(a)** foi obtido através do procedimento de extração e posterior purificação através de cromatografia em coluna. Após esta primeira purificação obteve-se um material que foi analisado por espectroscopia de RMN de ^1H , conforme apresentado no Espectro 01 e Tabela 01 a seguir.

File Name	G:\Mestrado\Espectros\GAN-ACAN28_001001r		Frequency (MHz)	300.13	
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000	Acquisition Time (sec)	6.8420



Espectro 01: Espectro de RMN de ¹H da mistura de ácido anacárdico.

Tabela 01: Dados de RMN de ¹H da mistura de ácido anacárdico.

H	δ (¹ H) (m, integral, J)
1	-
2	-
3	-
4	6,66 (d, 1H, 7,5Hz)
5	7,25 (t, 1H, 7,8 Hz)
6	6,75 (d, 1H, 8,1 Hz)
7	2,87 (t, 2H, 7,5 Hz)

Observa-se os sinais entre 5 e 6 ppm, que são característicos de ligações duplas na cadeia alquílica lateral.

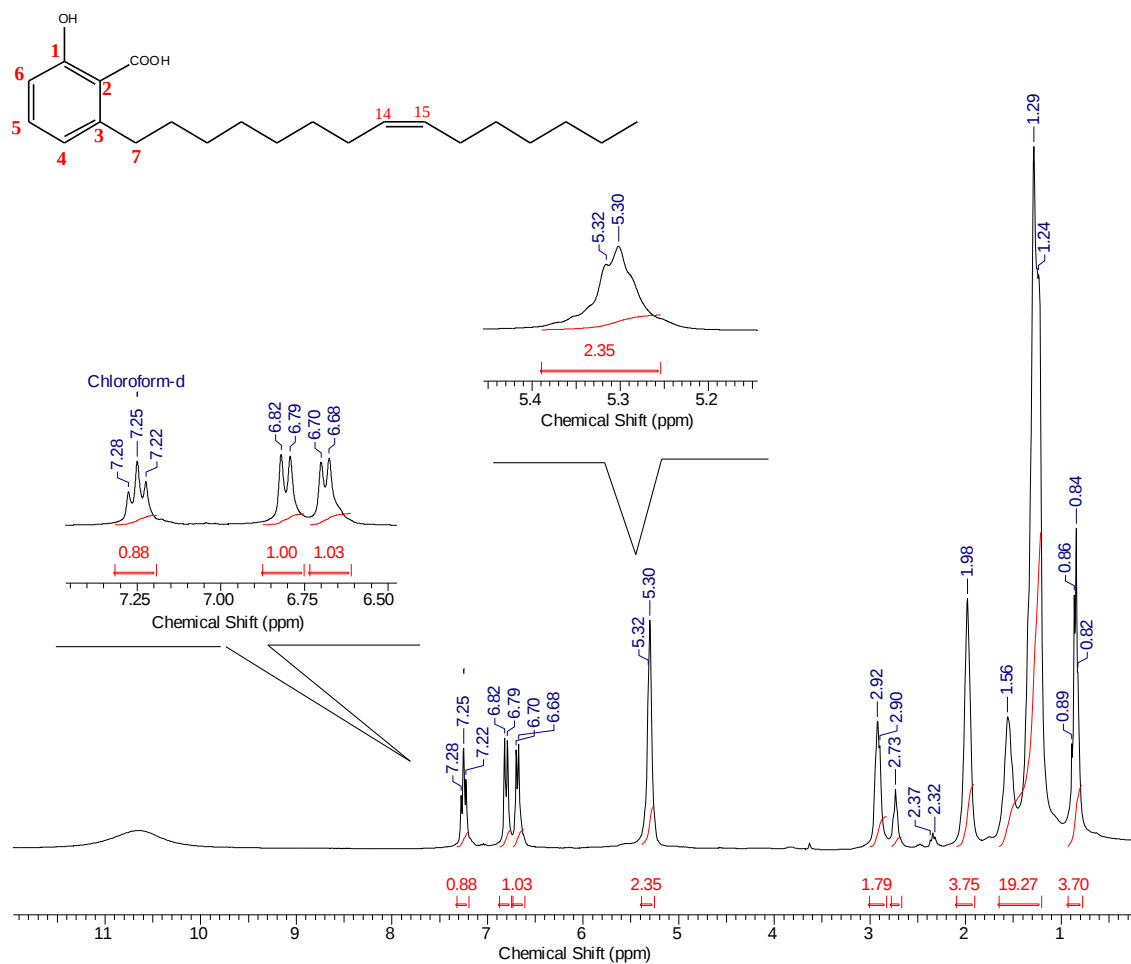
De acordo com a rota sintética inicialmente proposta, realizou-se uma coluna cromatográfica para a separação do monoeno do ácido anacárdico.

A coluna cromatográfica preparada com solução alcoólica de nitrato de prata possibilita a separação do mesmo pela interação entre bases e ácidos moles. A ligação dupla atua como uma base mole e o nitrato de prata como um ácido mole, então, quanto mais ligações duplas o composto tiver, maior é a interação com a Ag^+ , o que também fornece a razão de o ácido monoeno ser o primeiro a ser eluído.

Foram obtidas 30 frações, sendo que as 9 primeiras frações continham a forma monoeno e a caracterização estrutural do composto foi efetuada por meio da espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C .

Os sinais que apresentam deslocamento químico entre 7,36- 6,65 ppm no espectro de RMN de ^1H (Espectro 02) podem ser atribuídos aos hidrogênios aromáticos. Os hidrogênios olefínicos apresentam sinais entre 5,35- 5,33 ppm. O sinal a 11 ppm, é atribuído ao hidrogênio do grupo carboxila. Os demais sinais são correspondentes aos hidrogênios de cadeia alifática.

Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	300.13



Espectro 02: RMN de ¹H para o ácido anacárdico monoeno.

Tabela 02: Dados de RMN de ¹H da mistura de ácido anacárdico monoeno.

H	δ (¹ H) (m, integral, J)
1	-
2	-
3	-
4	6,68 (d, 1H, 6 Hz)
5	7,25 (t, 1H, 8,1 Hz)
6	6,69 (d, 1H, 9 Hz)
7	2.92 (t, 2H, 7,5 Hz)
14 e 15	5,32

3. 3. Obtenção do Cardanol

Quando o ácido anacárdico (**a**) é submetido a altas temperaturas (180°C), sofre reação de descarboxilação convertendo-se a cardanol (**b**) (Figura 12).

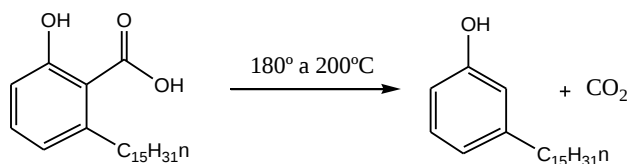


Figura 12- Descarboxilação do ácido anacárdico

Seguindo o procedimento descrito por RISFAHERI e colaboradores (2009), o LCC técnico da indústria Kardol Ltda. (Campo Grande-MS) foi aquecido a uma temperatura de aproximadamente 200°C, a pressão reduzida durante 6 horas e obteve-se um líquido amarelo e viscoso. Este líquido foi purificado em coluna cromatográfica e posteriormente foi destilado, obtendo-se o cardanol monoeno (Figura 13), comprovado através dos espectros de RMN de ^{13}C e ^1H .

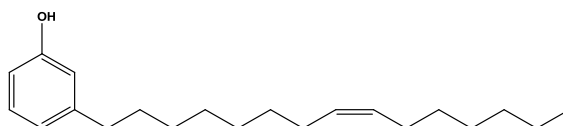


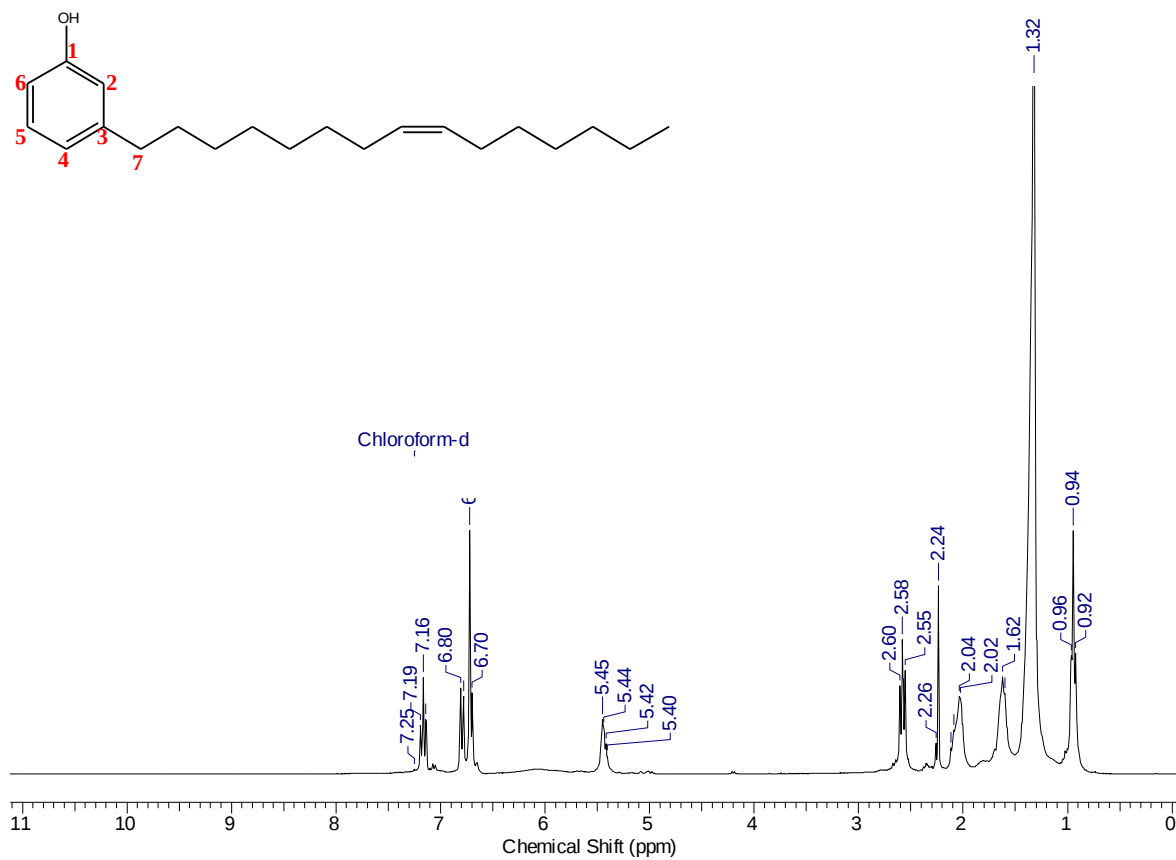
Figura 13 – Cardanol monoeno

A caracterização estrutural do composto foi efetuada por meio da espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , e deslocamentos químicos dos mesmos são apresentados a seguir juntamente com os espectros.

Os sinais que apresentam deslocamento químico entre 7,20-6,50 ppm no espectro de RMN de ^1H podem ser atribuídos aos hidrogênios aromáticos, sendo o multiplete mais desprotegido, entre 7,19-7,14 ppm, correspondente ao hidrogênio em posição meta à hidroxila. Os hidrogênios olefínicos apresentam sinais na região típica entre 5,45-5,40 ppm. Os demais sinais são correspondentes aos hidrogênios de cadeia alifática.

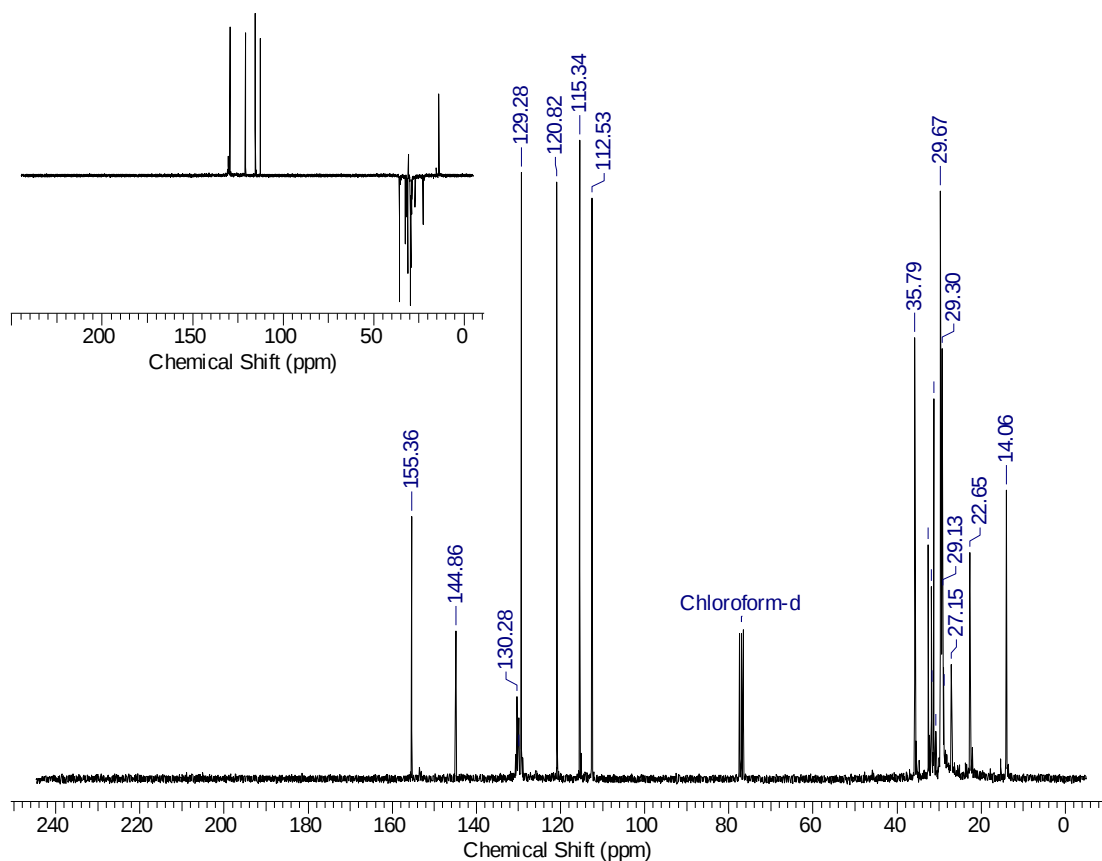
No espectro de RMN de ^{13}C (Espectro 03) são observados os deslocamentos em 130,28 e 129,91 ppm, comprovando a purificação eficaz do cardanol de cadeia lateral monoênica.

300.13	Nucleus	^1H	Number of Transients	1
6.8420	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000



Espectro 03: Espectro de RMN de ^1H para cardanol monoeno

Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	
Date	13 Feb 2012 08:41:14		
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C
Number of Transients	1325	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 04: RMN de ^{13}C para o cardanol monoeno

3.4. Reação de Metátese

Seguindo o procedimento descrito por RYBAK E MEIER (2007), tanto o ácido anacárdico (**a**) quanto o cardanol (**b**), foram submetidos a reação de metátese.

Era esperado que, ao reagir por metátese, o ácido anacárdico (**a**) e o cardanol (**b**) formassem os compostos bis-ácido anacárdico (Figura 14) e biscardanol (Figura 15) respectivamente. Porém, ao analisarmos os espectros de RMN de ^{13}C e ^1H , observou-se que houve a formação apenas do biscardanol.



Figura 14 - Metátese do ácido anacárdico

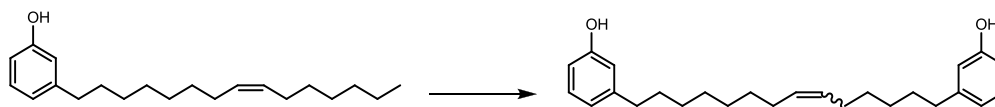


Figura 15: Metátese do cardanol monoeno

O composto da Figura 15 mostra a reação entre duas moléculas de cardanol. A tabela abaixo apresenta as condições e o rendimento das reações, todas realizadas em atmosfera de nitrogênio em diclorometano (Tabela 03).

Tabela 03: Reações para a obtenção de metátese do cardanol

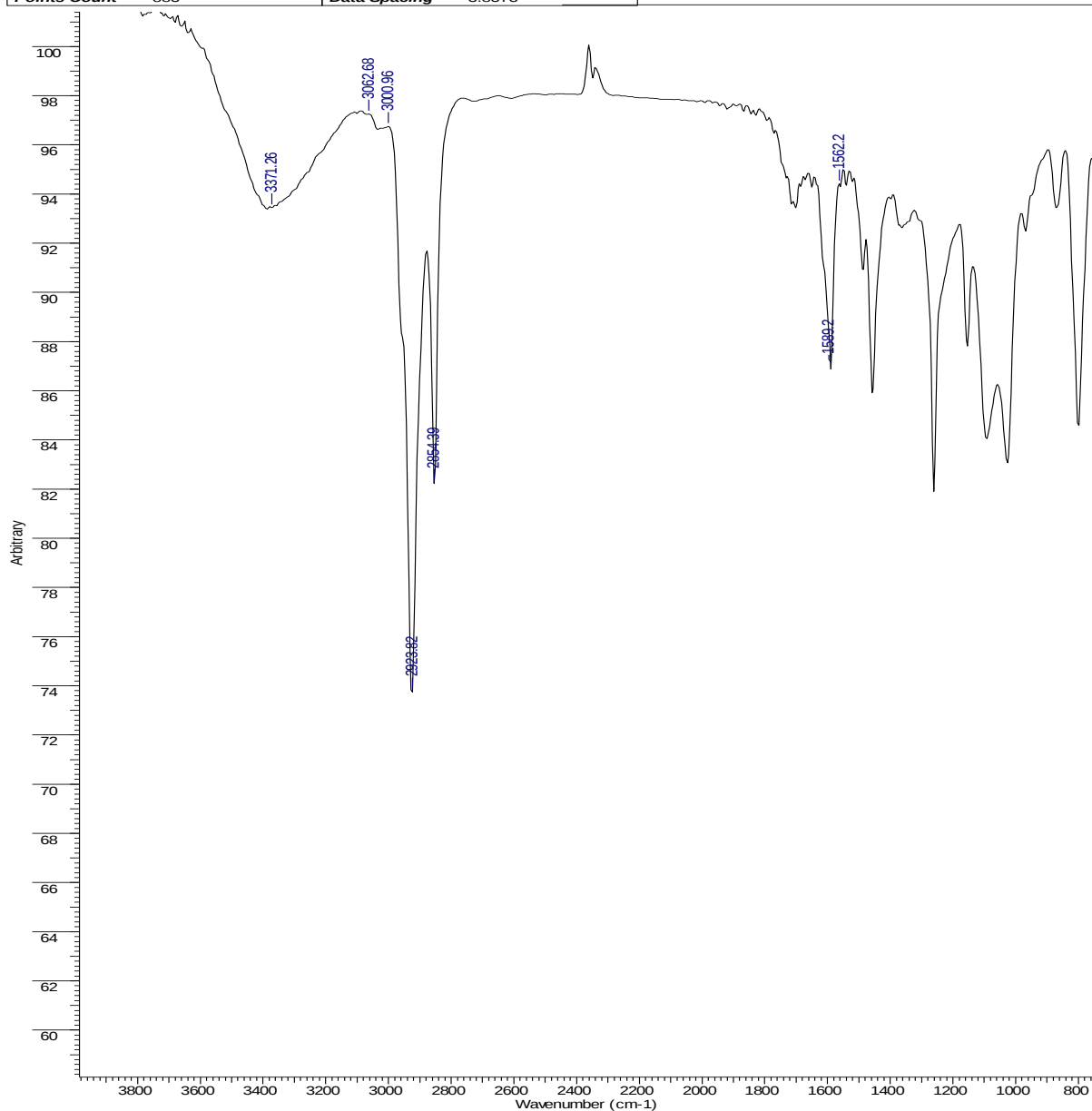
Experimento	Catalisador	Sistema	Temperatura	Tempo	Rendimento
1	Grubbs 1 ^a Geração	Refluxo	50° C	48 h	6 %
2	Grubbs 2 ^a Geração	Micro-ondas	50° C	1 h	8%

Não se pôde comparar a eficiência dos catalisadores perante a catálise, pois, os procedimentos utilizados foram diferentes. A metátese com Grubbs de 1^a geração foi feita do modo convencional, utilizando sistema de refluxo, como já foi descrito anteriormente; já a metátese com o catalisador de Grubbs de 2^a geração foi realizada no equipamento de micro-ondas.

A caracterização estrutural do composto foi efetuada por meio da espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C e IV.

No espectro de IV (Espectro 05) é possível observar as bandas de hidroxilas fenólicas ($3321,76\text{ cm}^{-1}$), da cadeia alifática ($2854\text{ a }2923\text{ cm}^{-1}$) e o anel aromático (acima de 3000 cm^{-1}). A Tabela 04 apresenta os valores relativos das principais bandas.

File Name	C:\USERS\GLAUCIA\DESKTOP\ESPECTROS DE IV\GAN-CAT1.PRN		
Date	02 Jun 2014 13:00:50	Technique	Infrared
X Axis	Wavenumber (cm ⁻¹)	Y Axis	Arbitrary
Points Count	883	Data Spacing	3.8573
		Spectral Region	IR
		Spectrum Range	597.8799 - 4000.0000



Espectro 05: Espectro de IV para o biscardanol

Tabela 04: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do biscardanol

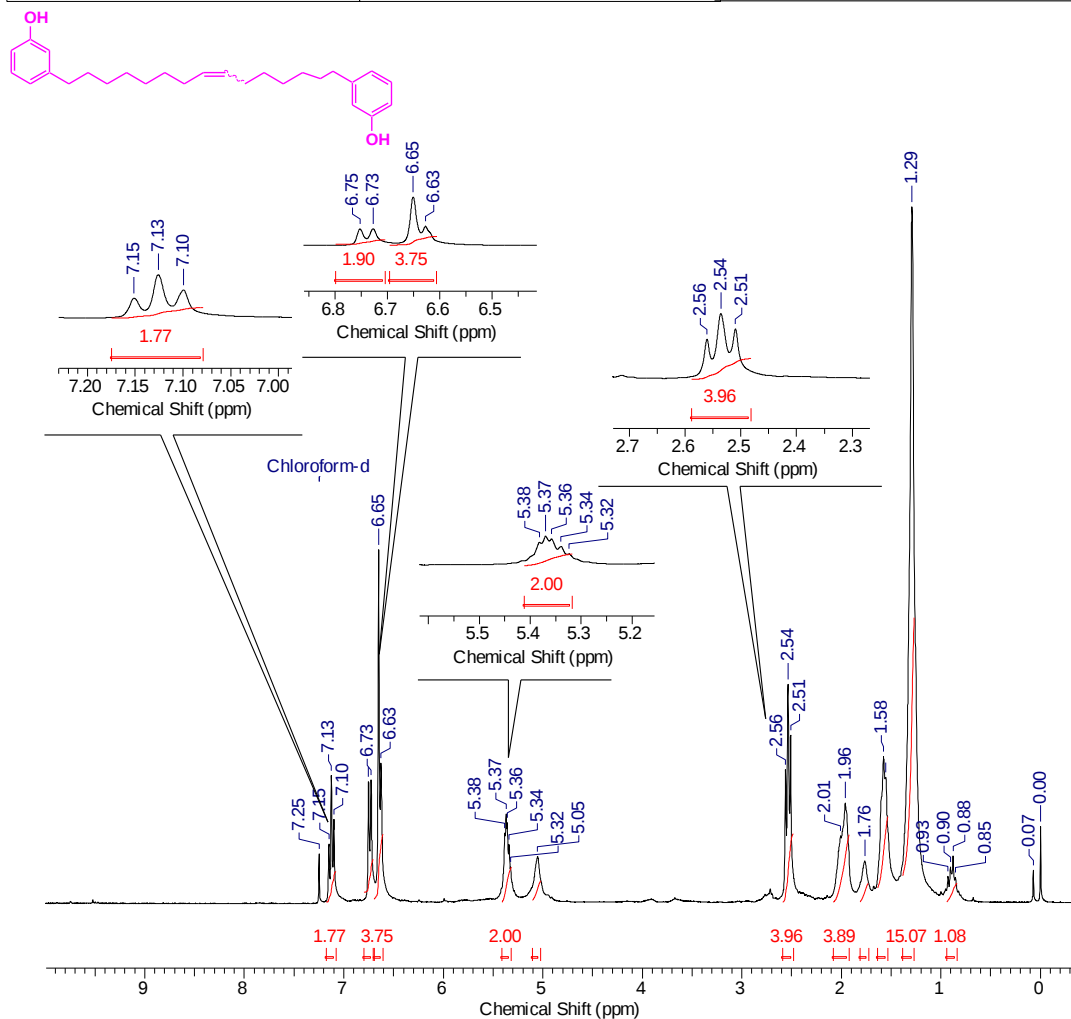
$\nu_{\max}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
2920 e 2850	Deformação axial de C-H alifático
2360-2341	Compensação de CO ₂

Os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C são apresentados a seguir. Pode-se observar que, o espectro é similar ao do cardanol, comprovando a formação do composto esperado.

No espectro de RMN de ^1H para a metátese com o catalisador de 1ª geração (Espectro 06), os sinais que apresentam deslocamento químico entre 7,25- 6,63 ppm e podem ser atribuídos aos hidrogênios aromáticos. Os hidrogênios da insaturação da cadeia alquílica apresentam sinais entre 5,38- 5,34 ppm. Esses hidrogênios ligados à ligação dupla são desblindados pela anisotropia da ligação dupla. O sinal em 5,05 ppm corresponde à ao hidrogênio da hidroxila. Os demais sinais são correspondentes aos hidrogênios de cadeia alifática. Através da integração do espectro de ^1H , verificou-se a presença de 40 hidrogênios, o que caracteriza o composto esperado.

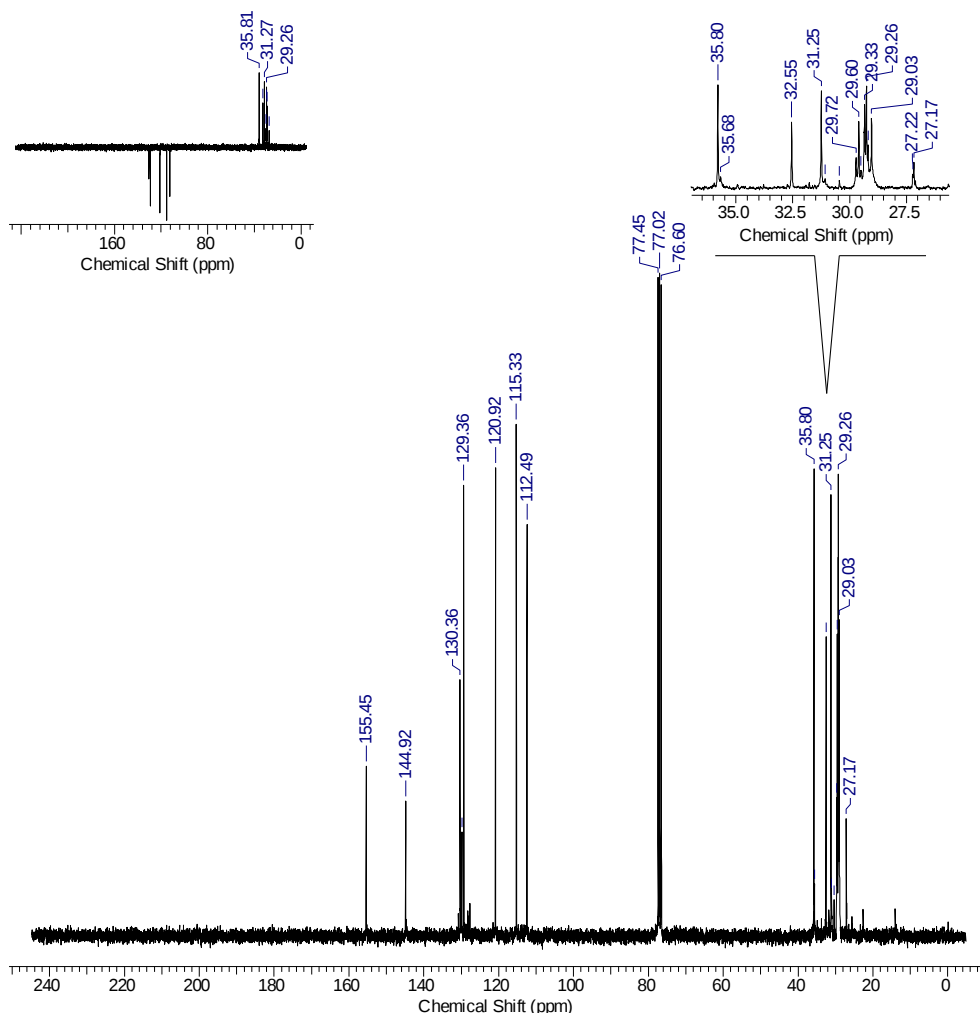
No espectro de RMN de ^{13}C (Espectro 07), observam-se sinais entre 112 – 155 ppm que evidenciam carbonos aromáticos e ligações C=C. Sinais entre 27-35 ppm indicam carbonos alifáticos. O mesmo produto é observado usando o catalisador de 2ª geração.

Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	1H - CDCl3 - GAN-CAT1-B1 - Glaucia - DPL
Date	08 May 2012 10:27:36		
File Name	G:\Mestrado\Espectros\GAN-CAT1-B1_001001r	Frequency (MHz)	300.13
Nucleus	1H	Number of Transients	8
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000
		Solvent	CHLOROFORM-D



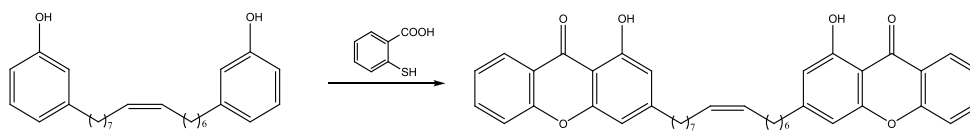
Espectro 06: Espectro de ^1H da reação de Metátese do cardanol utilizando catalisador de Grubbs de 1ª geração

Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	13C - CDCl3 - GAN-CAT1-B1 - Glauca - DPL
Date	22 May 2012 16:52:50		
File Name	G:\Mestrado\Espectros\GAN-CAT1-B1_003001r	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	13C	Number of Transients	2759
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000
		Solvent	CHLOROFORM-D



Espectro 07: Espectro de ^{13}C para a metátese do cardanol utilizando catalisador de Grubbs de 1ª geração

A partir do resultado da metátese, o biscardanol, executamos a primeira rota pra obtenção das bisxantonas. Ela consistiu em reagir o biscardanol com ácido tiosalicílico, em presença de ácido metanosulfônico e pentóxido de fósforo (Esquema 04) de acordo com WINTER e colaboradores (2003).



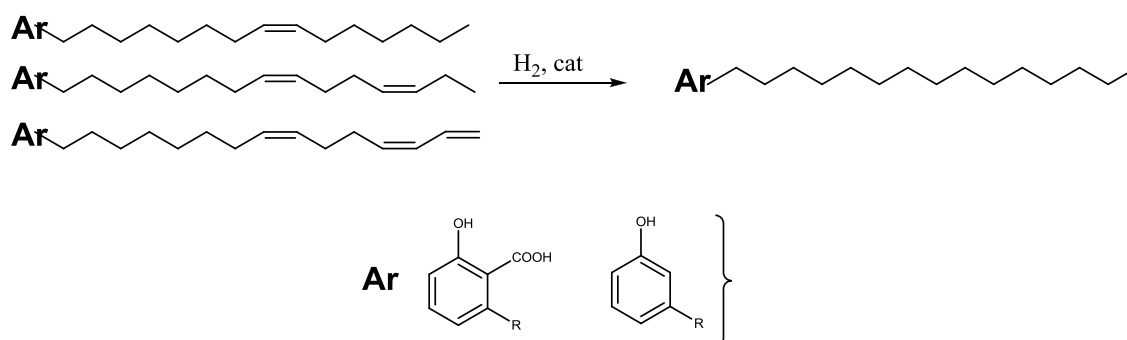
Esquema 04: Tentativa de síntese de bisxantona a partir da metátese

Contudo, a reação não foi bem sucedida após várias tentativas e decidimos partir para uma nova rota sintética para preparação de derivados de xantonas e tioxantonas que pudessem ser utilizadas para a preparação de bisxantonas e bistioxantonas.

3.5. SÍNTESE DE BISXANTONAS E BISTIOXANTONAS

3.5.1. Hidrogenação do ácido anacárdico (a) e cardanol (b)

Para execução da rota, optou-se primeiramente por hidrogenar a cadeia lateral do ácido anacárdico (a) e do cardanol (b) (Esquema 05).



Esquema 05: Representação da hidrogenação do ácido anacárdico (a) e do cardanol (b)

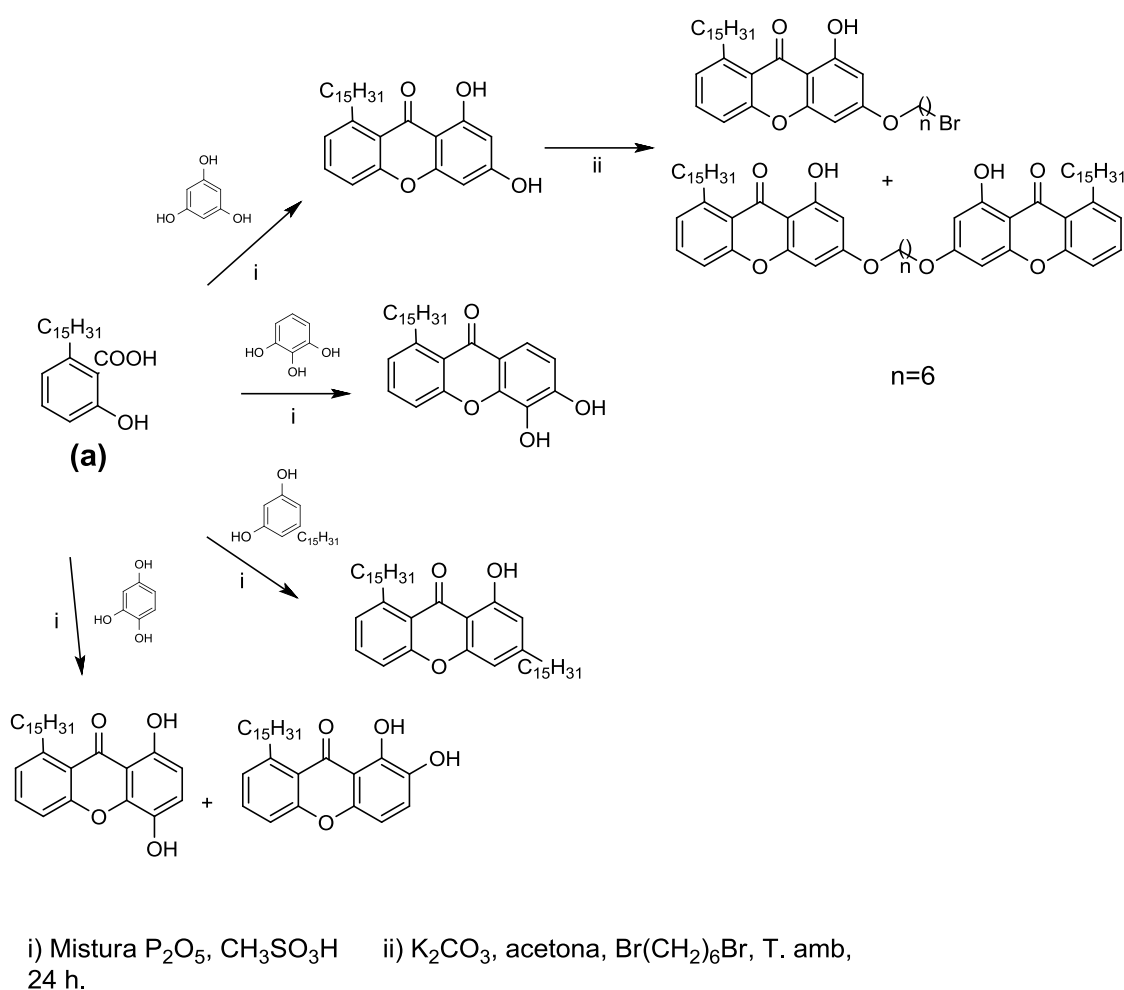
Através da hidrogenação, obteve-se sólidos brancos, sendo obtido o ácido anacárdico hidrogenado (9,47 g, p.f. 31– 32 °C) e o cardanol hidrogenado (4,0 g).

3.5.2. Preparação de xantonas e tioxantonas

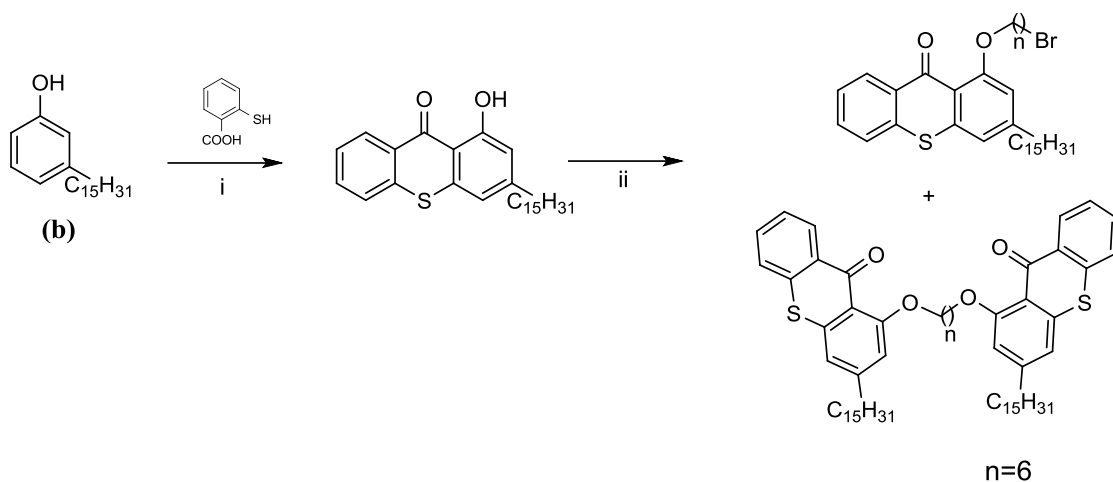
Empregou-se a metodologia descrita na literatura por MICHELETTI, et al. (2011) e SOUSA, et al. (2009), para se preparar xantonas e tioxantonas necessárias para sintetizar os produtos-alvo bisxantonas e bistioxantonas (Esquemas 06 e 07).

Inicialmente (Esquema 06), utilizou-se o ácido anacárdico (**a**) como material de partida no intuito de se preparar as xantonas que seriam, por sua vez, submetidas a reação com 1,6-dibromohexano para a formação do produto final, bisxantona.

O cardanol (**b**) foi utilizado para a preparação de tioxantonas (Esquema 07) que, uma vez obtidas, sofreriam reação com 1,6-dibromo-hexano para gerar novas bistioxantonas.



Esquema 06: Síntese de Bisxantonas a partir do Ácido anacárdico

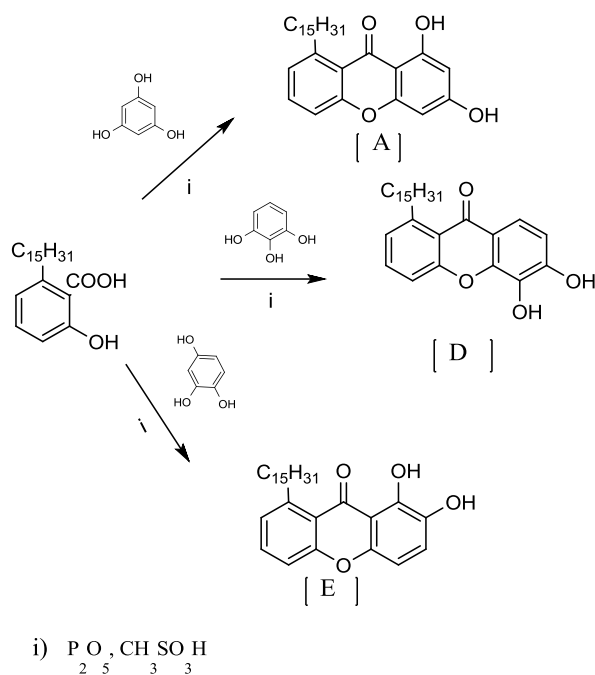


i) Mistura P_2O_5 , CH_3SO_3H ii) K_2CO_3 , acetona, $Br(CH_2)_6Br$, T, amb, 24 h.

Esquema 07: Síntese de Bistioxantonas a partir do Cardanol

3.5.2.1. Síntese das Xantonas

Seguindo a metodologia descrita na patente de WINTER e colaboradores (2003), realizou-se as reações do ácido anacárdico (a) com três substratos como apresentado no Esquema 08.



Esquema 08: Síntese de xantonas a partir do ácido anacárdico hidrogenado

As reações foram monitoradas por CCD, sendo observado o consumo do material de partida e formação dos produtos como pode ser visualizado na Figura 16 que representa o início e fim das reações, para as xantonas **A**, **D** e **E**

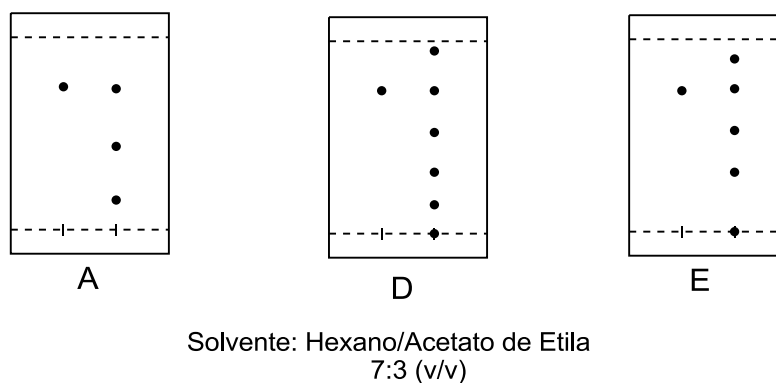


Figura 16: Formação das Xantonas A, D e E.

A coluna para purificação de **A** levou a obtenção de 115 frações. A separação está representada na Figura 17, sendo que as frações 68-98 eram as frações de interesse devido a coloração característica das xantonas na CCD

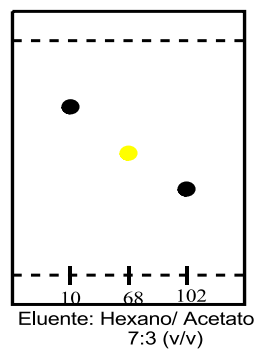


Figura 17: Ilustração da separação da reação da xantona A



Figura 18: Aspecto da Xantona A

O composto A possui o aspecto mostrado na Figura 18 e sua estrutura é mostrada na Figura 19.

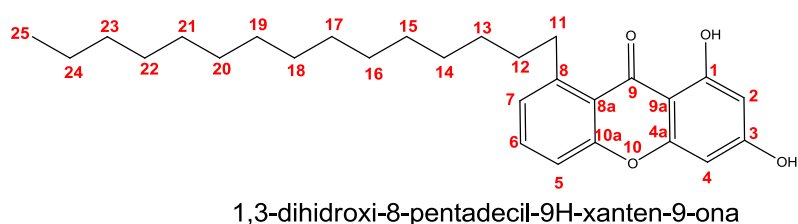
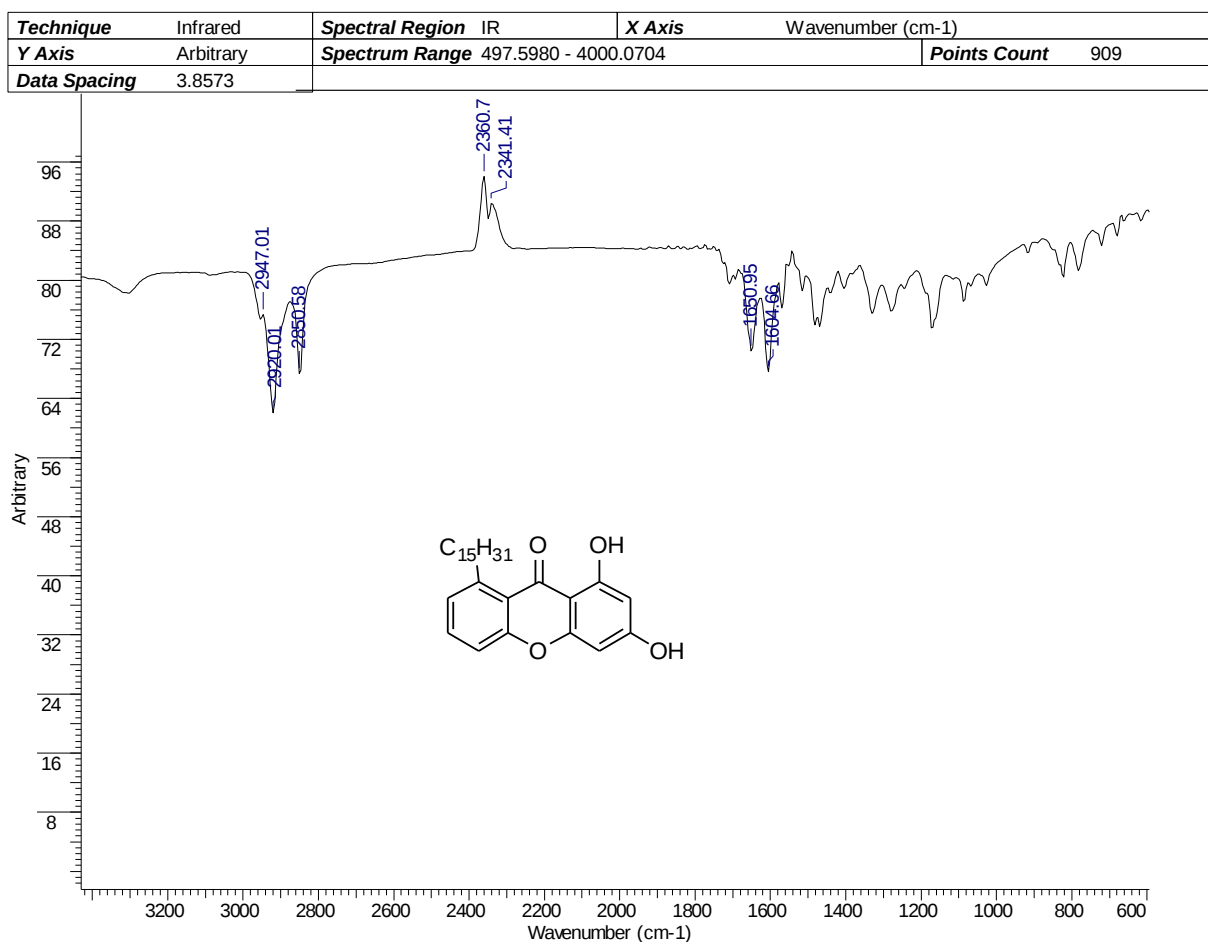


Figura 19: Xantona A formada a partir do ácido anacárdico.

A caracterização do composto foi feita através de RMN de ^1H e ^{13}C , Infravermelho (IV) e Espectroscopia de massas de baixa resolução (GC- MS).

Por espectroscopia na região do IV (Espectro 08) identificamos a banda referente ao C-H alifático em ν 2850-2920 cm^{-1} , uma banda em ν 1650 cm^{-1} referente à carbonila (C=O). As atribuições realizadas a partir do espectro do IV estão apresentadas na Tabela 05.



Espectro 08: Espectro de Infravermelho da Xantona A

Tabela 05: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais da Xantona.

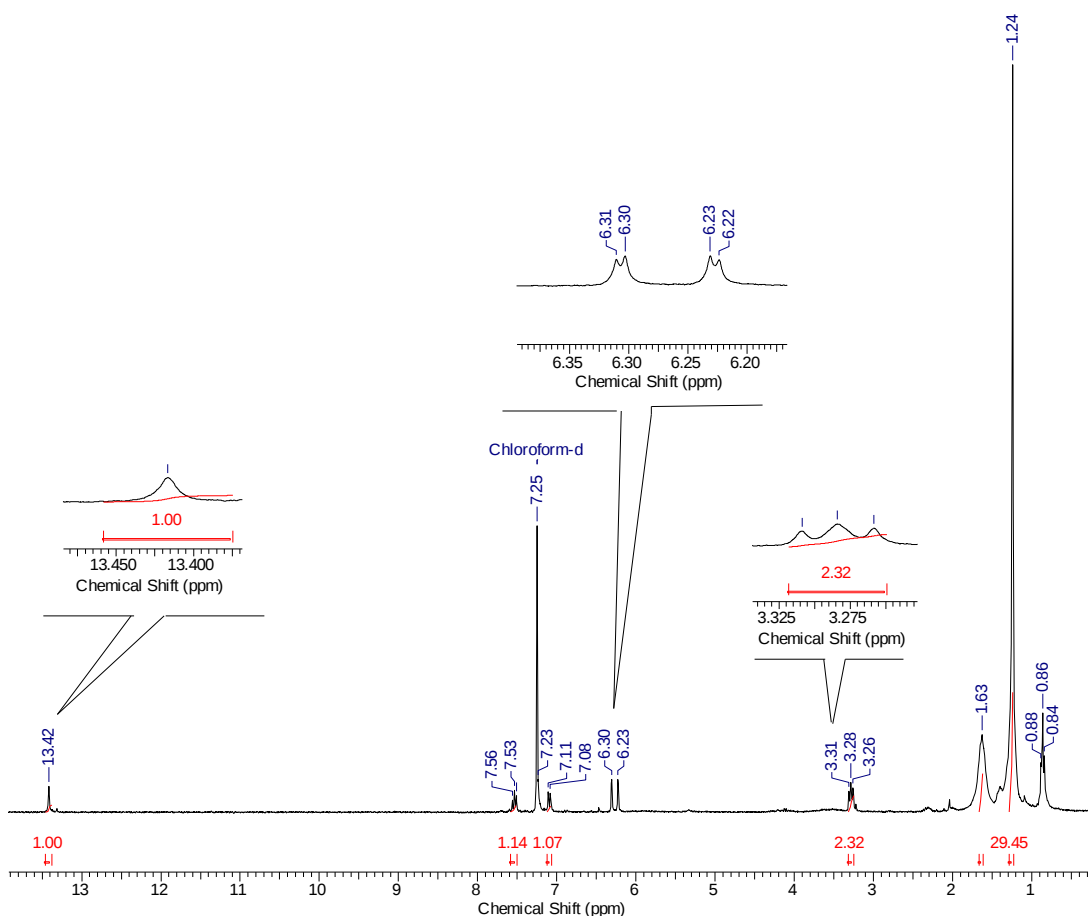
ν_{MAX} (cm ⁻¹)	Atribuição
2920 e 2850	Deformação axial de C-H alifático
2360 - 2341	Compensação de CO ₂
1650	Estiramento de C=O
3200	Estiramento de O-H

O espectro de RMN de ¹H (Espectro 09) revela o sucesso da reação de formação da xantona A pela observação do singlete em 13,42 ppm para um hidrogênio, sugerindo a presença de uma grupo hidroxila em ligação de hidrogênio intramolecular com o grupo carbonila.

Observam-se os sinais dos dois dupletos em δ 6,30 ppm e δ 6,22 ppm referente aos hidrogênios das hidroxilas acopladas na posição meta, com $J=3$ Hz.

Os demais sinais do anel aromático são identificados como um triplete em δ 7,55 ppm e os dupletos em δ 7,23 ppm e 7,11 ppm.

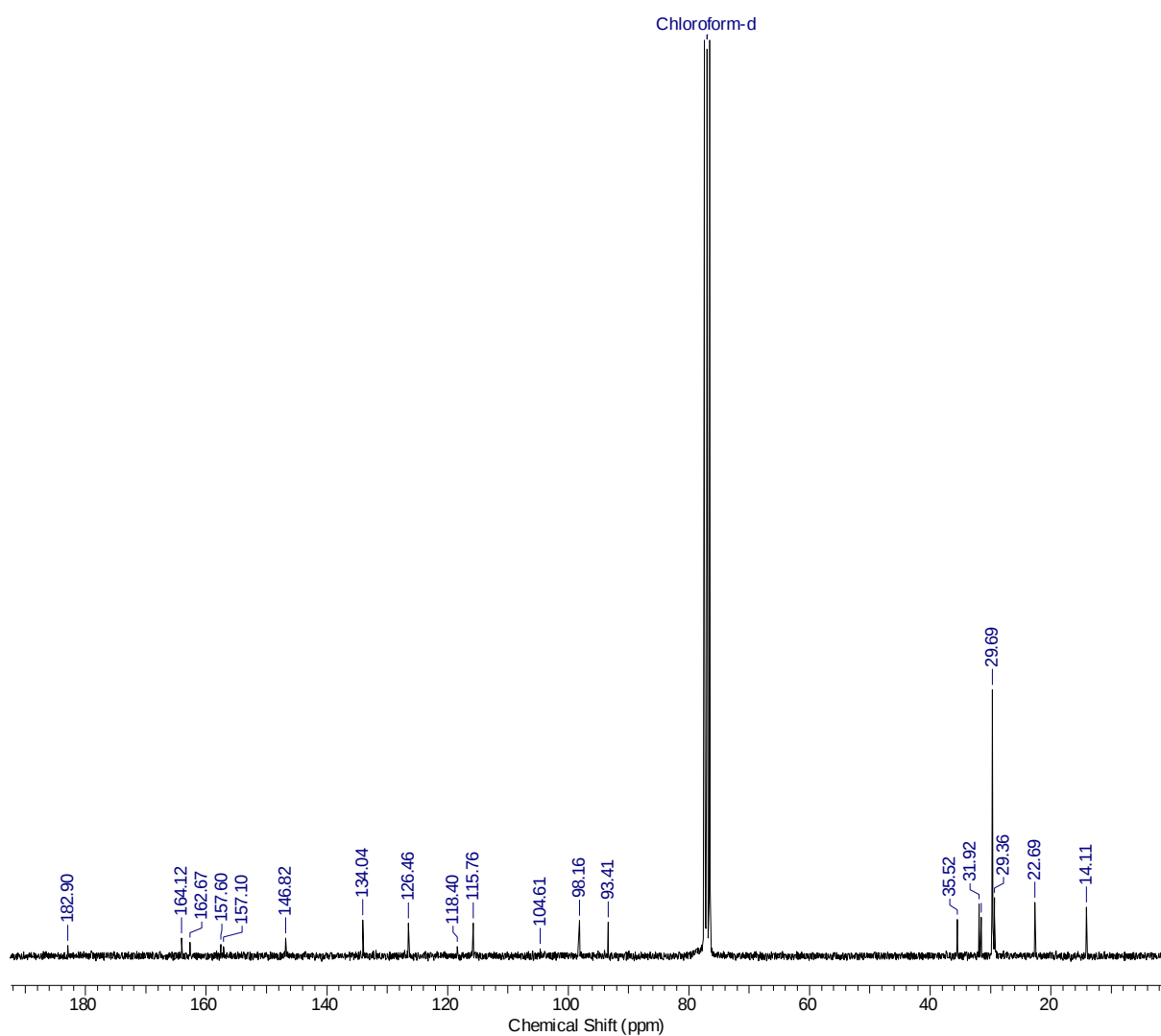
Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	1H - CDCl3 - GAN-RXANT3 - DPL - Glauca	
Date	16 Jan 2014 13:17:56			
File Name	C:\Users\GLAUCIA\Desktop\GAN-RXANT3_001001r	Frequency (MHz)	300.13	
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg	Solvent
Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000	
			CHLOROFORM-D	



Espectro 09: Espectro de RMN de ^1H para a Xantona A a partir do ácido anacárdico.

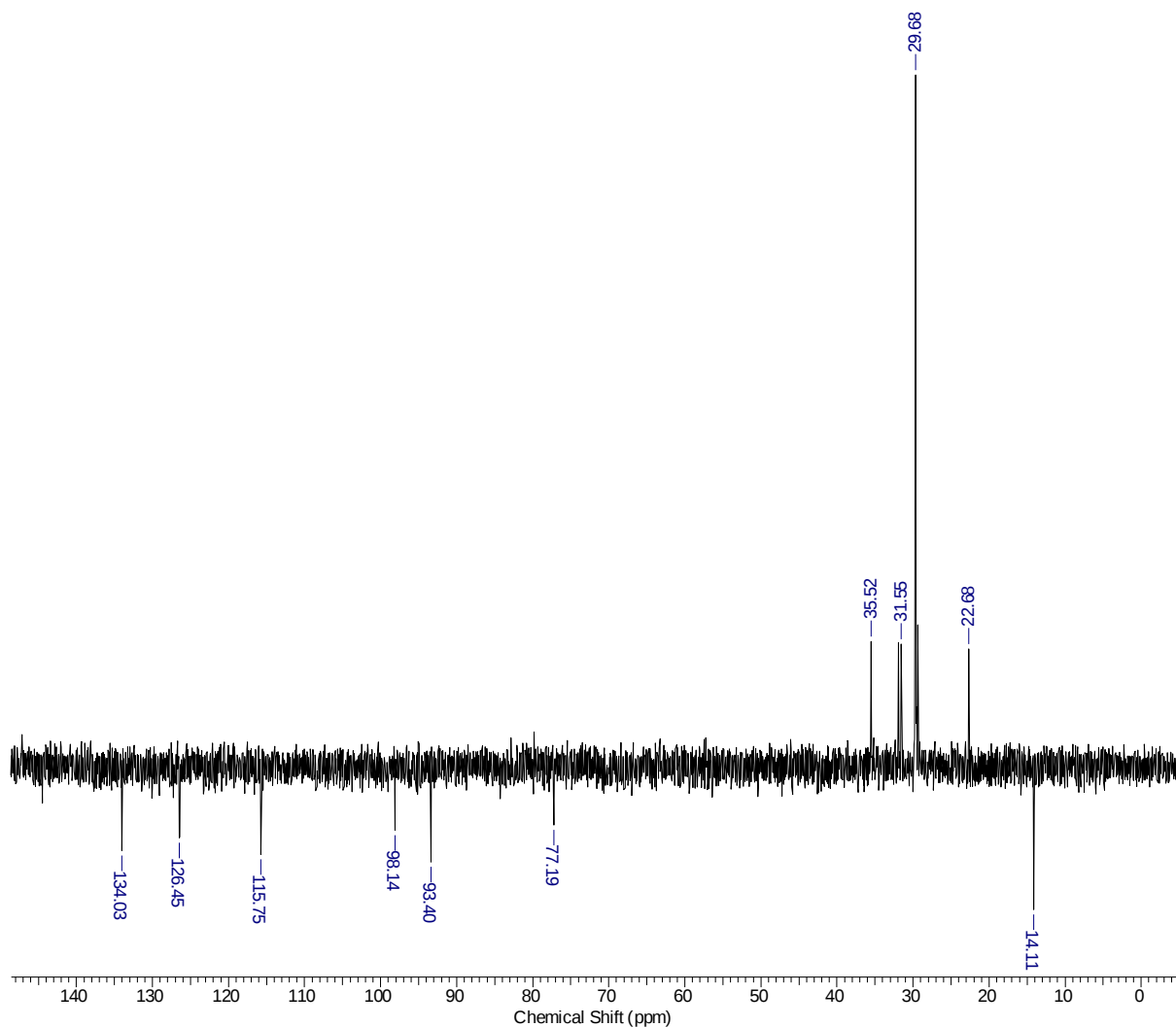
O espectro de RMN de ^{13}C (Espectro 10) observa-se o sinal do carbono da carbonila em δ 182,9, δ 104,61 e δ 118,4 para os carbonos vicinais à carbonila, δ 162,71 e δ 164,12 aos carbonos ligados à hidroxila, δ 157,6 e δ 157,1 aos carbonos do núcleo xantônico vicinais ao heteroátomo e em δ 146,82 o carbono ipso à cadeia alquílica.

Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	13C - CDCl3 - GAN-RXANT3 - DPL - Glauca
Date	24 Jan 2014 07:56:26	File Name	D:\GAN-RXANT3_003001r
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000
		Solvent	CHLOROFORM-D



Espectro 10: Espectro de RMN de ^{13}C para a Xantona A a partir do ácido anacárdico.

Acquisition Time (sec)	1.7400	Comment	13C DEPT135- CDCl3 - GAN-RXANT3 - DPL - Glauca
Date	24 Jan 2014 07:54:58		
File Name	C:\Users\GLAUCIA\Desktop\GAN-RXANT3_002001r	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	13C	Number of Transients	4096
Points Count	32768	Pulse Sequence	dept135
Sweep Width (Hz)	18832.39	Solvent	CHLOROFORM-D
		Temperature (degree C)	27.000



Espectro 11: DEPT 135 da xantona A

No espectro de massas por impacto eletrônico (Espectro 12), observa-se a relação m/z 438 com abundância relativa 40 % e o fragmento referente ao pico base m/z 255, como mostra a figura 26.

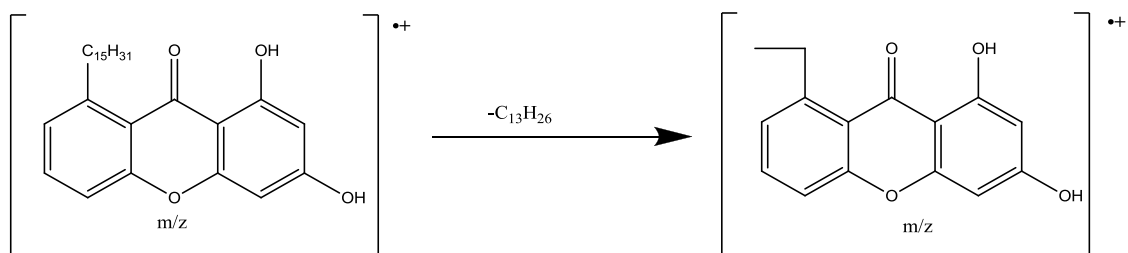
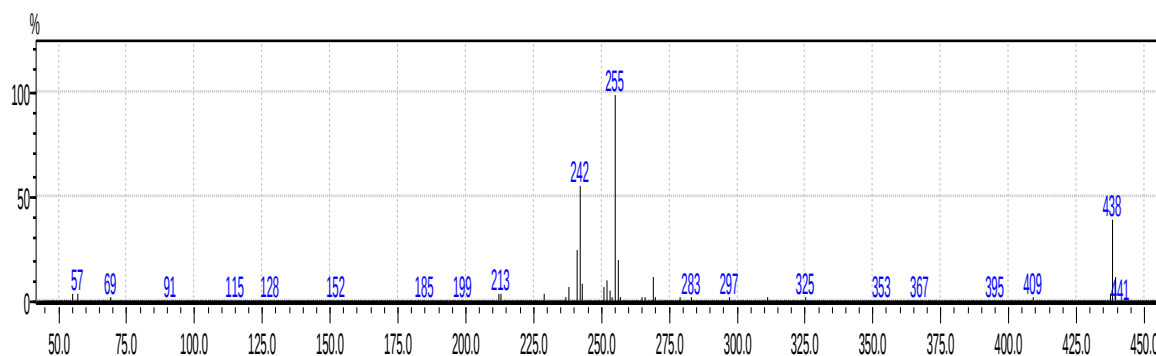


Figura 20: Fragmento gerado por EIMS

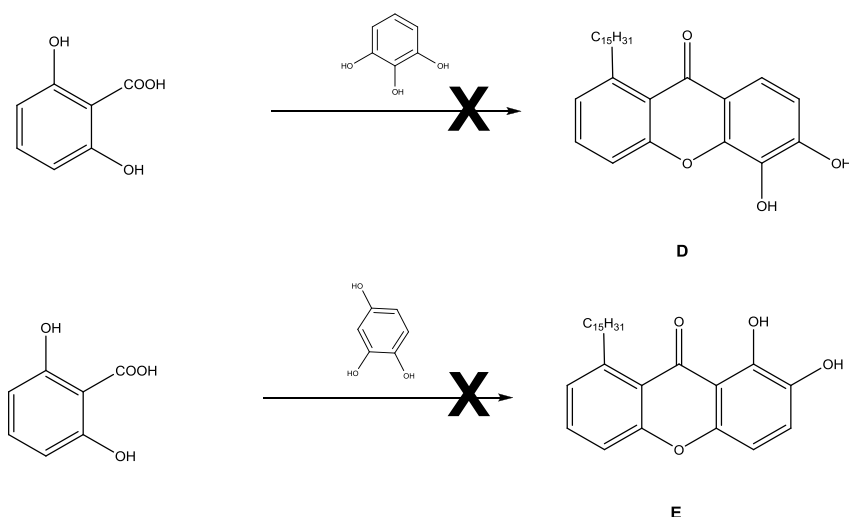


Espectro 12: Espectro de massa por impacto de elétrons da xantona A.

Tabela 06: Dados de RMN de ^1H , ^{13}C (30H/75 MHz, CDCl_3) para a xantona A.

H e C	δ (^1H), (m, integral, J (Hz)).	δ (^{13}C)
1	-	164,12
2	6,31 (d, 1H, J= 3Hz)	98,16
3	-	162,67
4	6,22 (d, 1H, J= 3Hz)	93,40
4a	-	157,10
5	7,23 (d, 1H, J= 9Hz)	115,76
6	7,53 (d, 1H, J= 9Hz)	134,04
7	7,08 (d, 1H, J= 9Hz)	126,46
8	-	146,82
8a	-	118,40
9	-	182,90
9a	-	104,61
10a	-	157,60
11	3,32 (t, 2H, J= 9Hz)	35,5
12 a 24	1-2,5 (m, 26 H)	22,69-31,92
25	0,86 (t, 3H, J= 6Hz)	14,11
OH	13,42 (s, 1H)	-

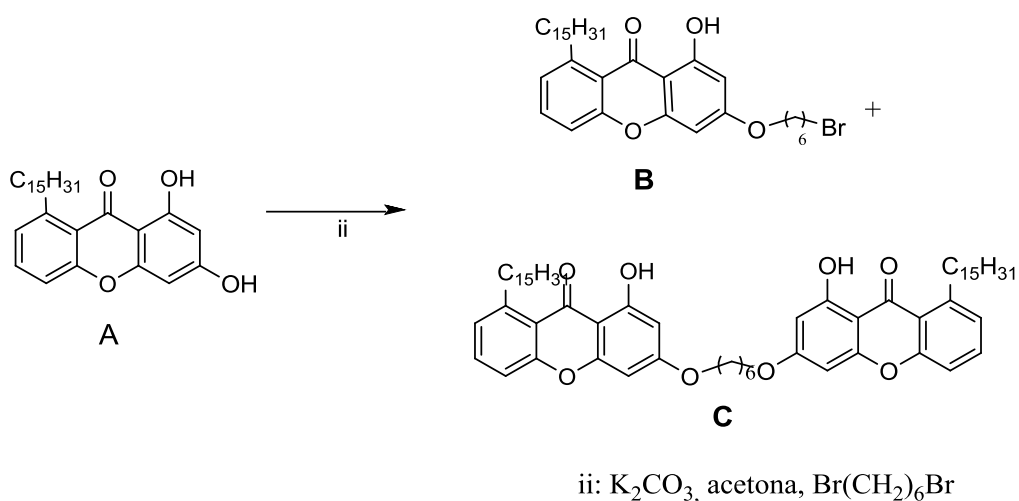
As reações para formação das xantonas D e E foram realizadas por procedimento análogo ao utilizado para a formação da xantona A como mostrado no Esquema 09.



Esquema 09: Tentativa de síntese das xantonas D e E.

As reações foram monitoradas por CCD, extraídas em acetato de etila/água (3x 100 mL) e analisadas por RMN de ^1H e ^{13}C . Ao contrário da Xantona A, as reações não foram bem sucedidas para a formação das xantonas D e E.

De posse da xantona A, tentamos preparar a bisxantona correspondente, seguindo a metodologia descrita por WINTER e colaboradores (2003). O Esquema 10 ilustra o plano para a preparação dos compostos almejados.



Esquema 10: Reação de Formação da Xantona B e da Bisxantona C

A reação foi mantida durante 72 horas, a temperatura ambiente em DMF sendo observada a formação de um novo composto. A Figura 21 representa o comportamento em CCD dos produtos formados.

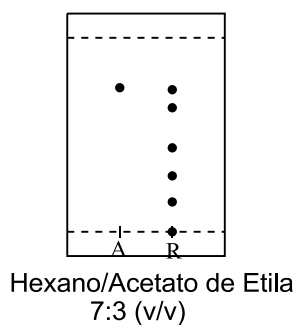


Figura 21: Representação da CCD da reação da xantona A.

A mistura foi purificada em coluna cromatográfica e a caracterização do composto foi feita através de RMN de ^1H e ^{13}C , Infravermelho (IV) e Espectroscopia de massas de baixa resolução (GC- MS).

Através dos dados espectroscópicos elucidou-se a estrutura representada na Figura 22. . (composto B).

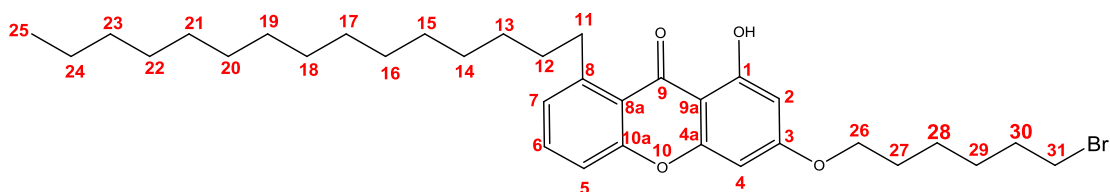
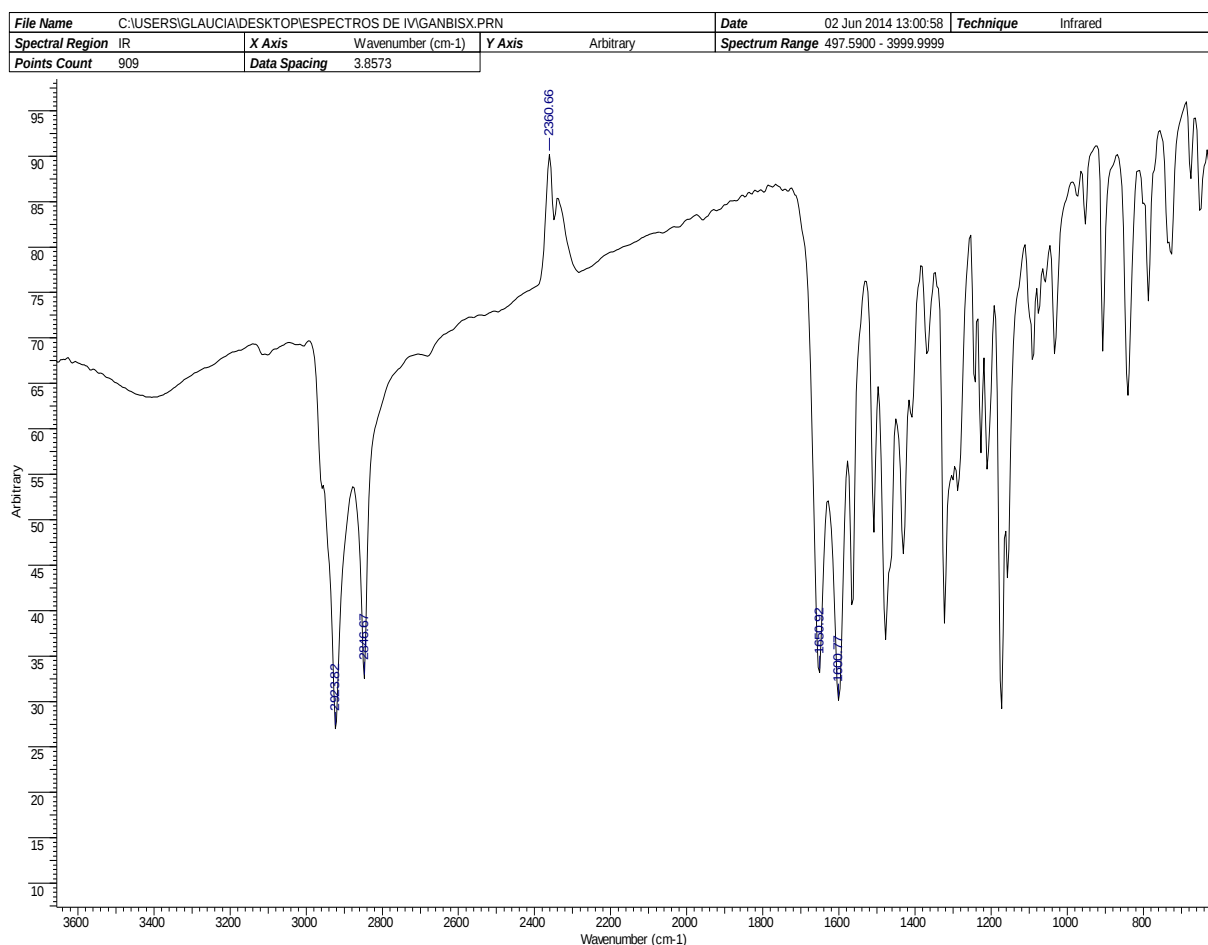


Figura 22: 1-Hidroxi-8-pentadecil-3-[(6-bromohexil)oxi]-9H-xanten-9-ona

Analisando o espectro de IV (Espectro 13) podemos observar bandas referentes a hidroxila do sistema aromático e da carbonila.



Espectro 13: Espectro de IV para o composto B.

Tabela 07: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do Composto B.

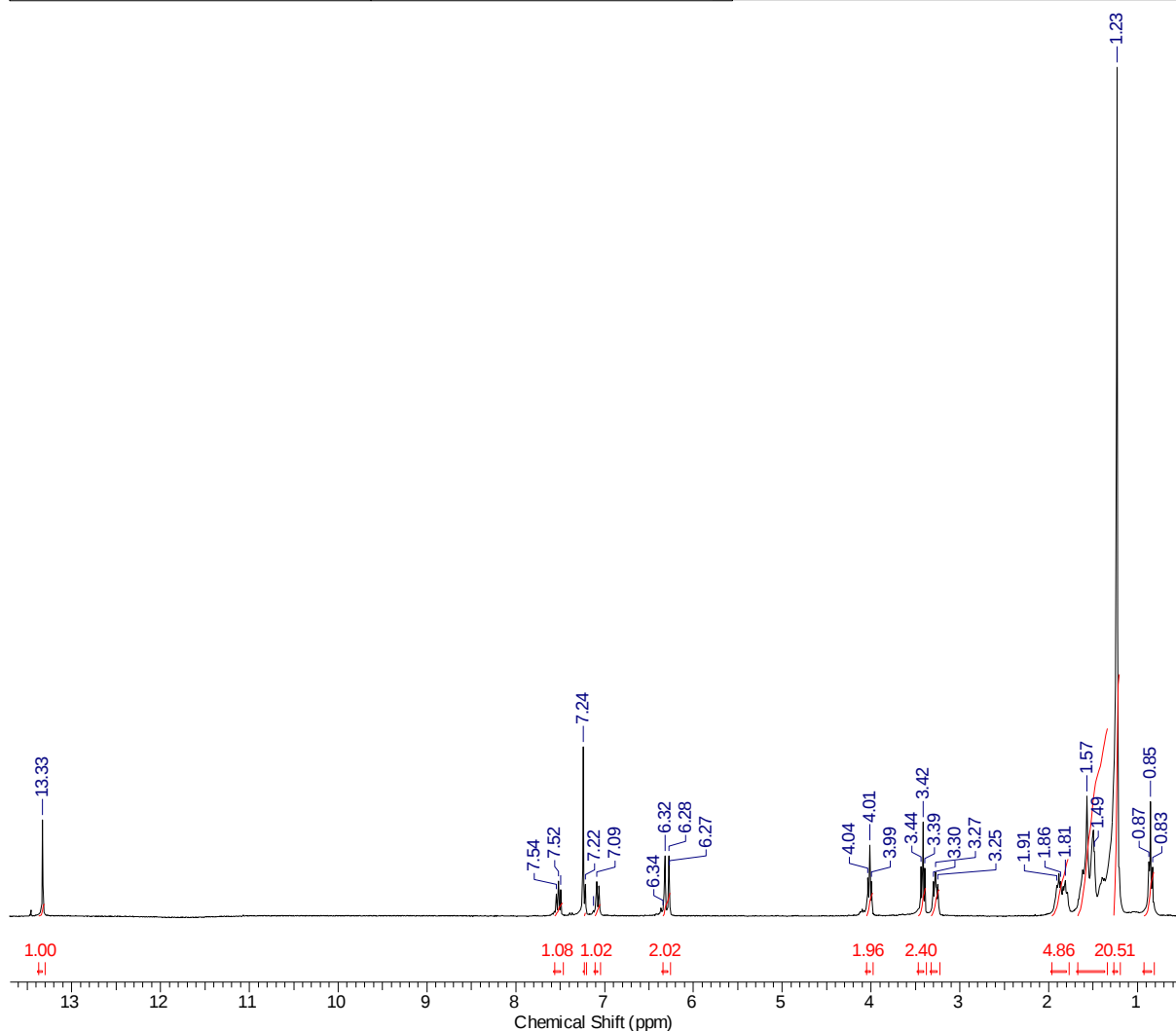
ν_{MAX} (cm ⁻¹)	Atribuição
2923 e 2846	Estiramento de C-H alifático
2360 - 2341	Compensação de CO ₂
1650	Estiramento de C=O
3400	Estiramento de O-H

Pelo espectro de RMN de ¹H (Espectro 14, Tabela 7) foi possível verificar a formação da xantona, através do sinpleto em δ 13,33 ppm. Observa-se também os sinais de anel aromático, sendo um tripleto em δ 7,52 ppm (1H: 9 Hz), dupletos em δ 7,22 ppm (1H; 9 Hz), δ 7,09 ppm (1H; 9 Hz), δ 6,32 (1H: 3 Hz) e δ 6,27 (1H: 3 Hz). O

triplete em δ 3,42 ppm (2H; 6Hz) foi atribuído ao hidrogênio de carbono sp^3 ligado diretamente ao átomo de bromo.

No espectro de ^{13}C (Espectro 15) observa-se o sinal do carbono da carbonila em δ 182,87, δ 104,48 e δ 118,43 para os carbonos vicinais à carbonila, δ 163,76 e δ 165,69 aos carbonos ligados à hidroxila, δ 157,62 e δ 156,92 aos carbonos do núcleo xantônico vicinais ao heteroátomo e em δ 146,76 o carbono ipso à cadeia alquílica. Observam-se também os sinais dos carbonos ligado ao átomo de bromo em 68,29.

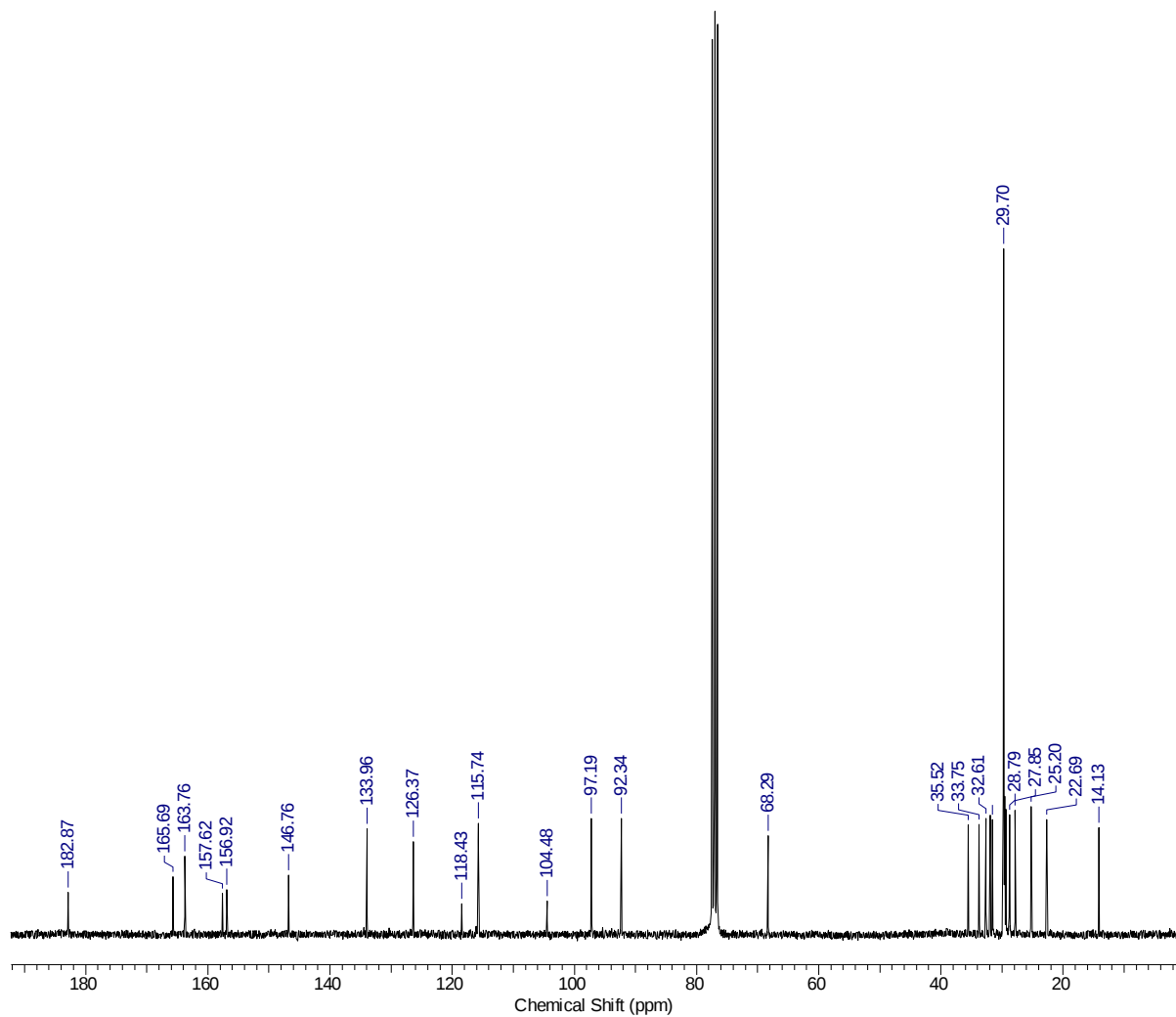
Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	1H- CDCl3 - GAN-BISX-F1-1 - DPL - Glaucia
Date	11 Jun 2014 08:47:30		
File Name	C:\Users\GLAUCIA\Desktop\GAN-BISX-F1-1_002001r	Frequency (MHz)	300.13
Nucleus	1H	Number of Transients	8
Points Count	65536	Original Points Count	32768
		Pulse Sequence	zg
Sweep Width (Hz)	4789.27	Solvent	CHLOROFORM-D
		Temperature (degree C)	27.000



Espectro 14: Espectro de RMN de 1H da Xantona Bromada

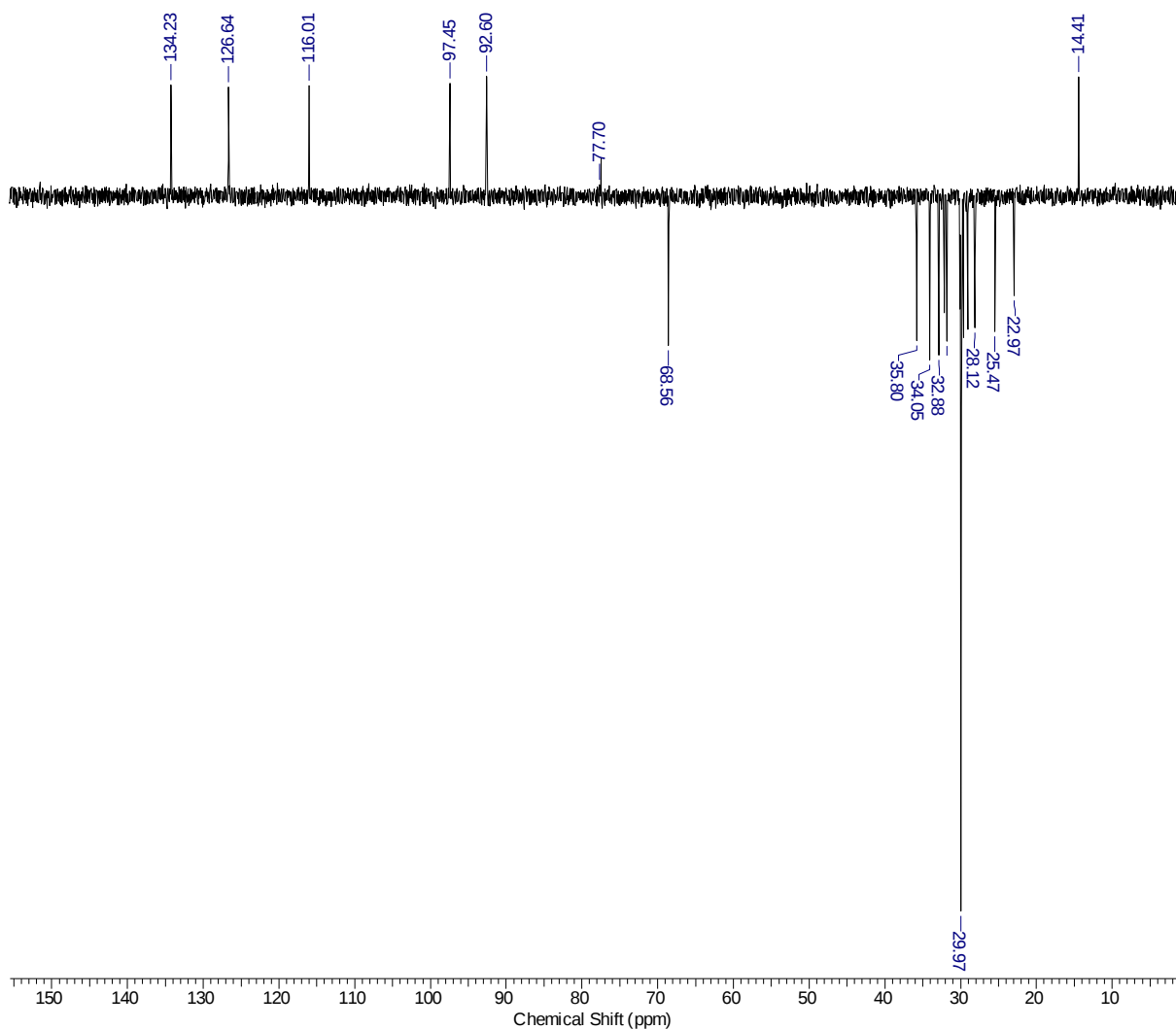
Es

Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	13c CDCl3 - GAN-BISX-F1-1 - DPL - Glauca
Date	11 Jun 2014 09:03:38		
File Name	C:\Users\GLAUCIA\Desktop\GAN-BISX-F1-1_004001r	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	13C	Original Points Count	16384
		Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D
Temperature (degree C)	27.000	Sweep Width (Hz)	18832.39



Espectro 15: Espectro de RMN de ^{13}C para a Xantona B a partir da Xantona A.

Acquisition Time (sec)	1.7400	Comment	1dept135 CDCl ₃ - GAN-BISX-F1-1 - DPL - Glauca
Date	11 Jun 2014 08:57:12		
File Name	C:\Users\GLAUCIA\Desktop\GAN-BISX-F1-1_003001r	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	4096
Points Count	32768	Pulse Sequence	dept135
Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000
		Solvent	CHLOROFORM-D



Espectro 16: DEPT 135 da xantona B

Tabela 08: Dados de RMN de ¹H e ¹³C, (300 MHz/75 MHz, CDCl₃) para o composto B.

H e C	δ (¹ H), (m, integral, J (Hz)).	δ (¹³ C)
1	-	165,69
2	6,32 (d, 1H, J= 3 Hz)	97,19
3	-	163,76
4	6,27 (d, 1H, J= 3 Hz)	92,34
4a	-	156,92
5	7,22 (d, 1H, J= 9 Hz)	115,74
6	7,52 (t, 1H, J= 9 Hz)	133,96
7	7,09 (d, 1H, J= 6 Hz)	126,37

8	-	146,76
8a	-	118,43
9	-	182,87
9a	-	104,48
10a	-	157,62
11	3,27 (t, 2H, J= 6 Hz)	35,52
12 a 24 e 27 a 30	1-2,5 (m, 26 H)	22,69-33,75
25	0,85 (t, 3H, J= 6 Hz)	14,13
26	4,01 (t, 2H, J= 6 Hz)	68,29
31	3,42 (t, 2H, J= 6 Hz)	77,70
OH	13,33 (s, 1H)	-

No espectro de massas de baixa resolução pôde-se observar o pico a m/z 602 $[C_{34}H_{48}O_4Br]^+$, de intensidade relativa 29% e o fragmento m/z 255, referente ao pico base $[C_{19}H_{38}Br]^+$ e também a presença de bromo pode ser considerada através da presença do pico M+2. (Figura 23 e Espectro 15).

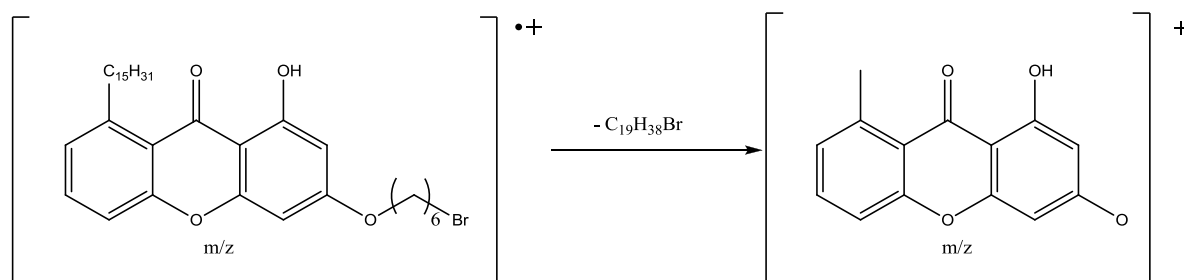
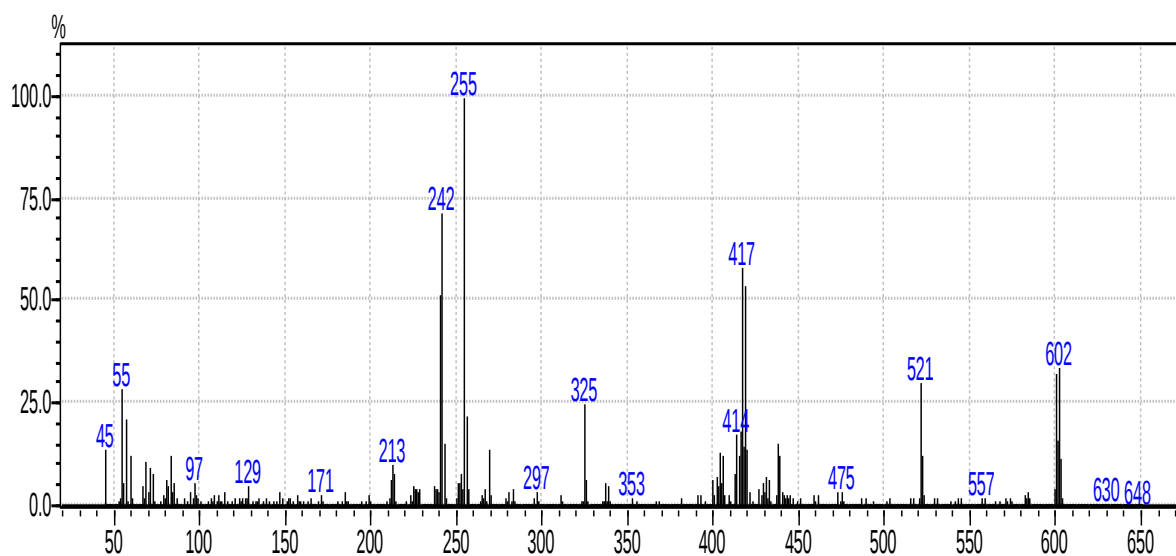


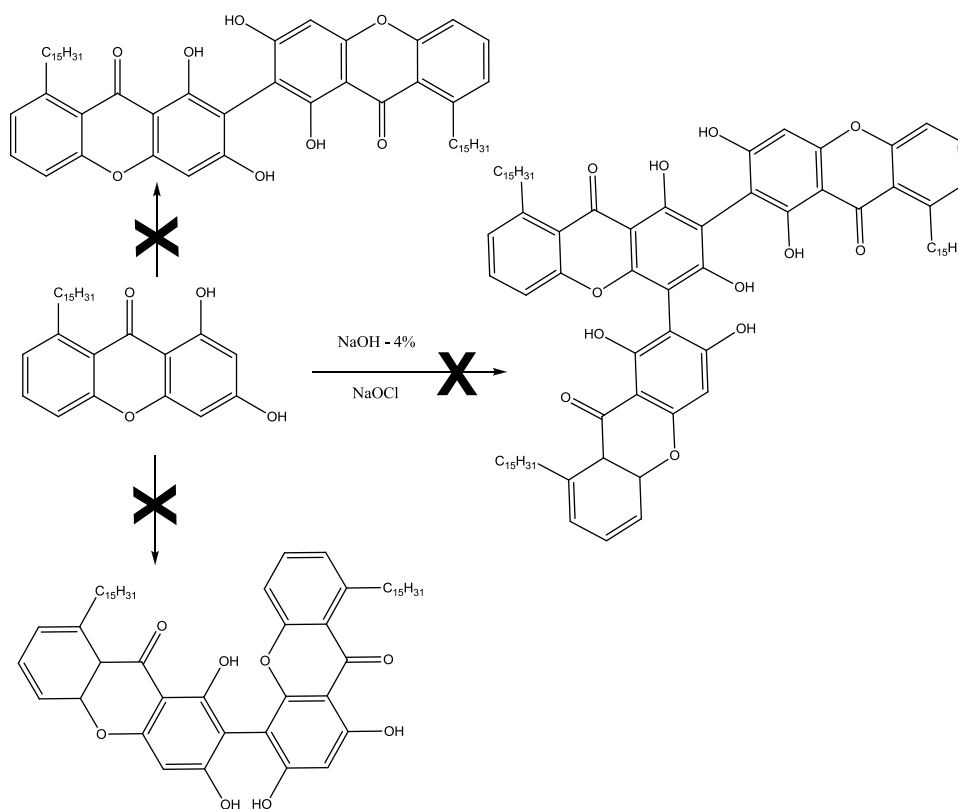
Figura 23: Fragmento gerado por EIMS para o composto B



Espectro 17: Espectro de Massas de baixa resolução da xantona bromada.

Em uma segunda tentativa para a formação da bisxantona alteramos a temperatura e solvente. Utilizamos DMF seco a uma temperatura de 120 °C, porém ao invés de formar a bisxantonas, obtivemos somente o composto alquilado, constatando que a reação é favorecida somente para a formação da xantona de cadeia alquílica halogenada.

Dessa forma, numa nova tentativa de se obter outros compostos através do acoplamento da xantona A, propusemos um terceiro caminho, seguindo o procedimento descrito por NEELAMEGAM e colaboradores (2010), mostrado no Esquema 11.



Esquema 11: Tentativa de Síntese de Bisxantonas.

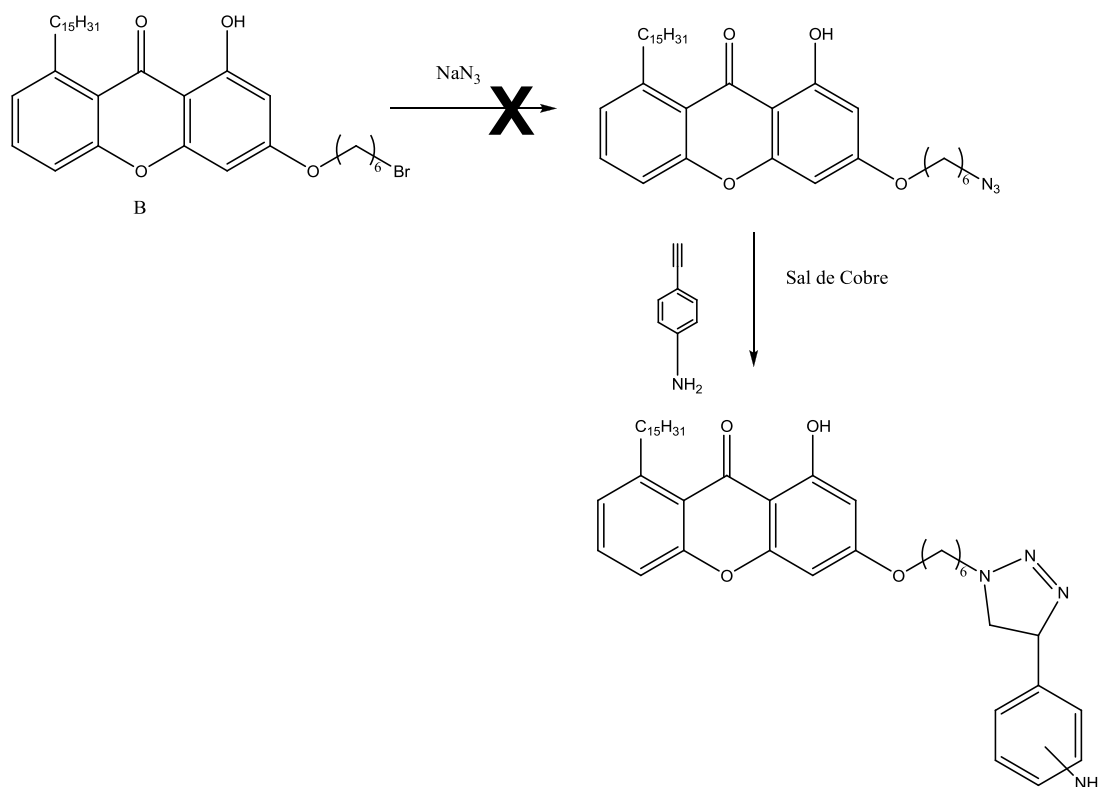
O procedimento foi realizado à temperatura ambiente e também a 50 °C, durante 20 horas.

À temperatura ambiente não observamos a formação de produtos e a 50 °C, após adição de hipoclorito de sódio, após 10 horas de reação, houve algum progresso na reação pelo caráter da CCD. A reação foi analisada por EIMS e RMN de ^1H , porém, não houve a formação da bisxantona esperada.

Tendo obtido sucesso na formação da xantona B iniciamos o processo de tentativa de sínteses de alguns derivados de xantonas por reação com outros substratos orgânicos.

3.5.2.2. Tentativa de Formação de Triazol a partir da Xantona B

Uma segunda proposta de reação com a xantona B foi reagir com a azida de sódio para formação de uma azida seguindo a metodologia descrita por JEWET e BERTOZZI (2010), SHAO et al., (2011) e SAL, et al., (2011), e, posteriormente, fosse submetida ao tratamento com sal de cobre (Iodeto de Cobre ou Cobre) e com um alcino terminal numa reação do tipo “click “(Esquema 12) para a formação do anel triazólico.



Esquema 12: Reação de formação de anel triazólico.

A Tabela 09 apresenta as condições reacionais dos experimentos realizados.

Tabela 09: Condições Experimentais da reação de azida com o composto B.

Experimento	Solvente	Reagente	Temperatura (°C)	Tempo Reacional (h)
1	DMF	1) NaN ₃ 2) CuI / etinilamina	Ambiente	0,3
2	DMF	1) NaN ₃ 2) CuI/ etinilamina	50	2
3	Acetona	1) NaN ₃ 2) CuI/ etinilamina	Ambiente	0,5
4	Acetona	1) NaN ₃ 2) CuI/ etinilamina	100	3
5	Acetona	1) NaN ₃ 2) Cu/ etinilamina	120	4
6	DMF	1) NaN ₃ 2) Cu/ etinilamina	140	6
7	Acetona	1) NaN ₃ 2) Cu/ etinilamina	70	12

Todas as reações foram acompanhadas por CCD, porém, em todos os experimentos, não foi possível constatar a formação do anel triazol.

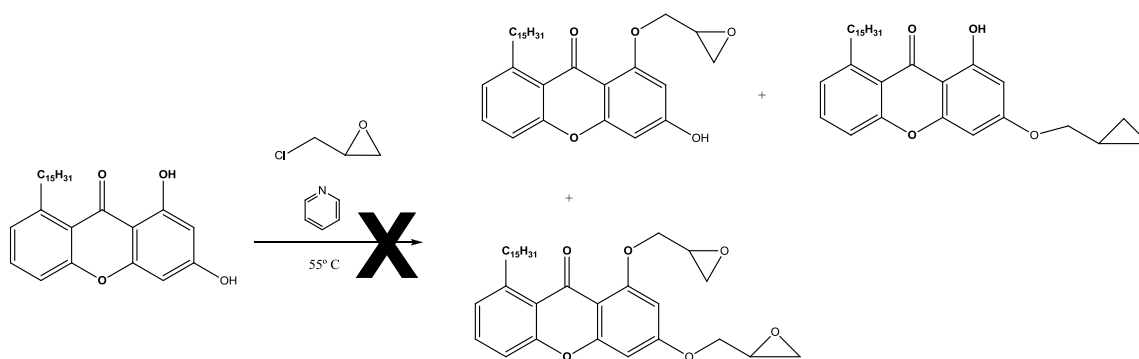
3.6. Tentativa de Modificação Estrutural da Xantona A

Seguindo a metodologia descrita em WOO, et al (2007) submetemos a xantona A à reação com epícloridrina em piridina (Esquema 13) nas condições descritas na Tabela 10.

Tabela 10: Condições reacionais para a síntese da xantona A acoplada a epícloridrina

Xantona A (g)	Piridina (gota)	Epícloridrina (mL)	Temperatura (° C)	Tempo de Reação (h)
0,1	1	1	50	4
0,1	1	1	60	24
0.1	1	1	70	48

Nas três tentativas não foram constatadas a inserção da ramificação desejada com a xantona A. A reação realizada a 50 ° C levou a formação de um resíduo, com características de cola e a 60 ° C não se observou nenhum acoplamento. A 70 °C observou-se degradação do material de partida levando a uma mistura inseparável de produtos.

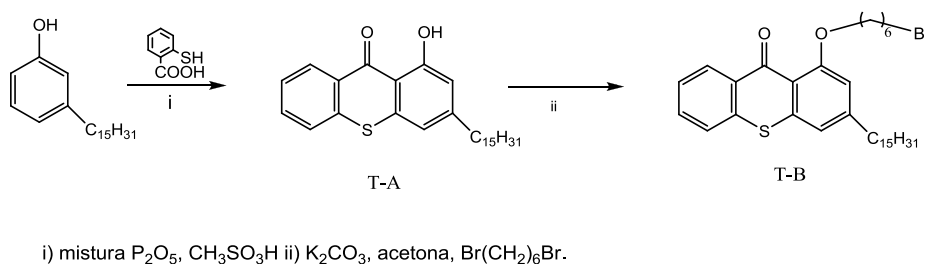


Esquema 13: Tentativa de reação da xantona com epícloridrina

3.7. Síntese da Tioxantona

No intuito de utilizar o cardanol como material de partida, realizou-se a síntese da tioxantona T-A representado no Esquema 14. Seguindo a metodologia de

WINTER et. al., (2003). O cardanol (**b**) foi purificado e hidrogenado para realizarmos a reação com ácido tiosalicílico, em presença de pentóxido de fósforo e ácido metano sulfônico a temperatura ambiente. Constatou-se o sucesso da reação, com 50 % de rendimento.



Esquema 14: Síntese da Tioxantona.

A reação foi monitorada por CCD, sendo observado consumo do material de partida e formação de possíveis produtos.

Após purificação em coluna cromatográfica, a tioxantona **T-A** (Figura 24) foi isolada nas frações 85-158. A caracterização foi realizada por espectroscopia de RMN de 1H , ^{13}C , IV e espectroscopia de massas.

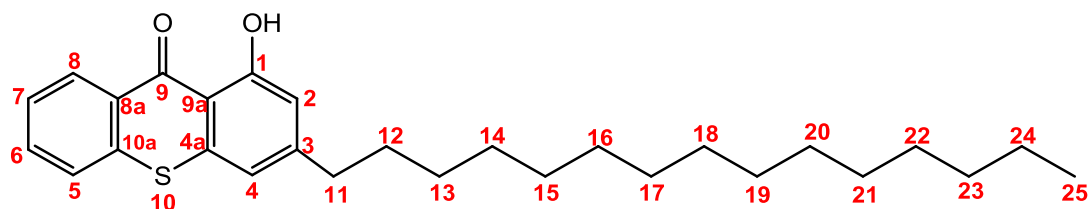
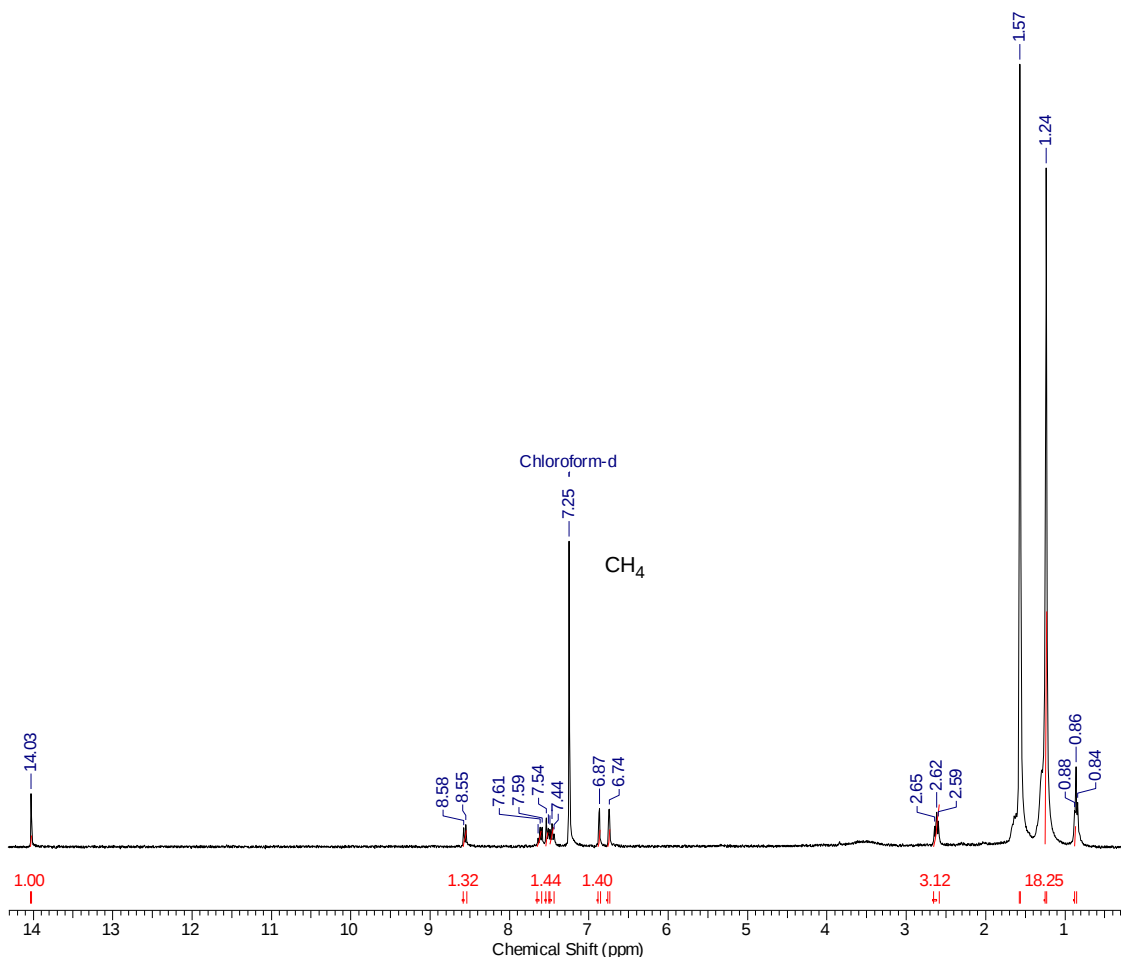


Figura 24: Estrutura numerada 1-hidroxi-3-pentadecil-9H-tioxanten-9-ona.

Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	1H - CDCl3 - GAN-2014-TIO-C - DPL - Glauca
Date	03 Apr 2014 09:53:08	File Name	D:\GAN-2014-TIO-C_001001r
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H
Original Points Count	32768	Points Count	65536
Solvent	CHLOROFORM-D	Pulse Sequence	zg
Temperature (degree C)	27.000	Sweep Width (Hz)	4789.27



Espectro 18: Tioxantona a partir do cardanol

No espectro de RMN de ^1H foi observado um singlete em δ 14,02, atribuído ao hidrogênio da hidroxila que realiza ligação intramolecular com a carbonila. Foram observados também os sinais do anel aromático na faixa de δ 6,5 a 8,5 ppm. Há dois singletos em δ 6,735 e δ 6,858 ppm referentes aos H-2 e H-4, os dupletos em δ 8,539 (1H; 8,1 Hz) para o H 8 e δ 7,502 (1H; 8,1 Hz) e os tripletos em δ 7,46 (1H; 6,9 Hz) para o H-7 e δ 7,607 (1H; 6,9 Hz) para o H-6. Observa-se também os tripletos em δ 2,611 (2H) para o H-11 e δ 0,30 (3H) para o H-25.

De acordo com o espectro de massas (Espectro 19), pode-se confirmar a formação da tioxantona pelo pico do íon molecular em m/z 438 com intensidade relativa de 40% e o fragmento referente ao pico base m/z 242 (Espectro 17), referente a fragmentação representada na Figura 25.

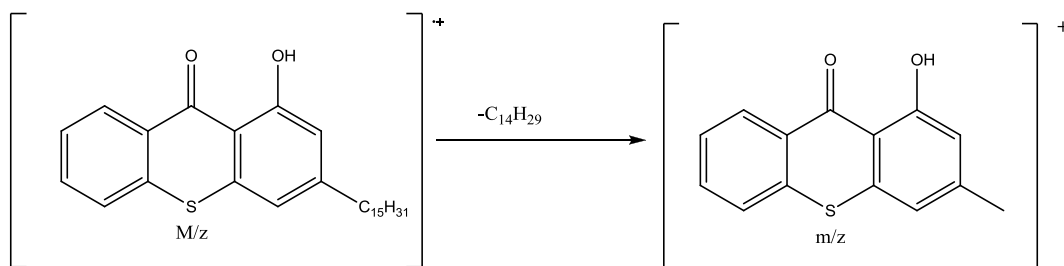
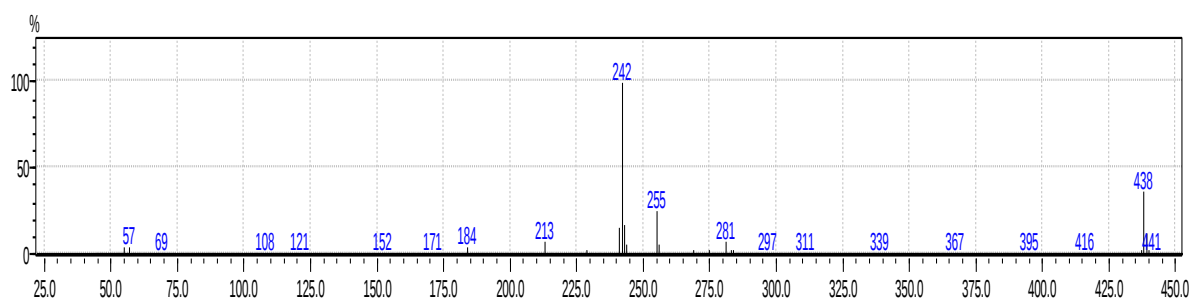


Figura 25: Fragmentação do composto gerado pelo impacto de elétrons.

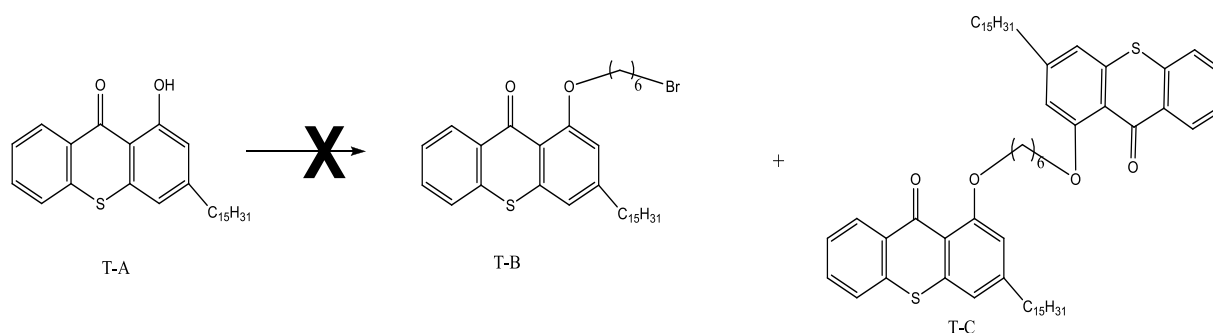


Espectro 19: Espectro de massas por impacto de elétrons da tioxantona.

O composto 1-hidróxi-3,8-dipentadecil-9H-xanten-9-ona já havia sido obtido anteriormente de acordo com a literatura descrita em LIMA e colaboradores (2011), porém, neste trabalho empregou-se uma metodologia diferente.

Identificado o composto e constatado o sucesso da reação através da interpretação dos espectros obtidos, deu-se sequência ao processo de obtenção da bistioxantona.

Reagiu-se a tioxantona com dibromohexano em meio acetona e carbonato de potássio a temperatura de 80°C sob agitação e refluxo (Esquema 15). A reação foi monitorada por CCD e não se observou alteração do Rf. Esta reação foi repetida três vezes, utilizando também DMF como solvente e alterando a temperatura (Tabela 11).



Esquema 15: Reação para a formação da bistioxantona.

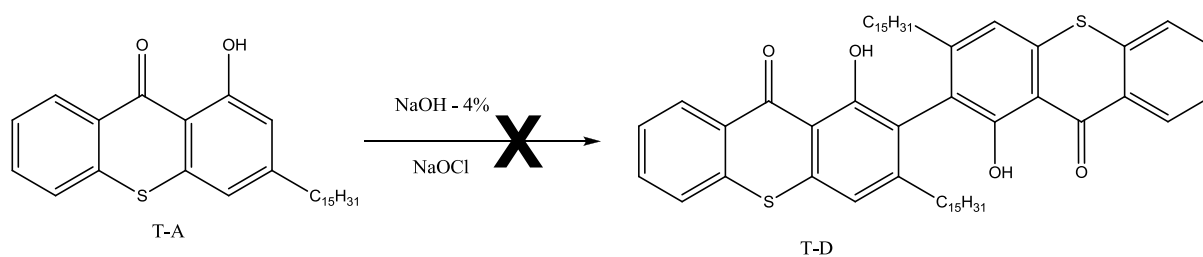
Tabela 11: Condições Reacionais para a Tentativa de Síntese das Bistioxantonas

Experimento	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo Reacional (h)
1	Acetona	80	24
2	DMF	100	24
3	DMF	130	48

No primeiro experimento não houve alteração do R_f, por isso mudamos o solvente e a temperatura foi ajustada. No segundo e terceiro experimentos houve mudanças no R_f, porém, ao analisar os espectros de RMN observou-se a degradação da molécula, o material de partida; em algumas frações analisadas constatou-se apenas cadeias alquílicas, o que levou a conclusão que tanto o produto desta proposta reacional não foi formado.

Pensando nisso, propusemos uma segunda alternativa para a formação da bistioxantonas, esta mais simples, realizada a temperatura ambiente com menor tempo de reação.

Seguindo as propostas reacionais descritas em NEELAMEGAM e colaboradores (2010), sugerimos a proposta descrita no Esquema 16.



Esquema 16: Tentativa de Síntese da bistioxantona

A reação foi realizada em temperatura ambiente, mantida durante 3 horas e monitorada por CCD. Observou-se um R.f além do material de partida, porém, ao ser analisada por EIMS e RMN de ^1H , constatou-se apenas a quebra da cadeia alquílica e a recuperação do material de partida.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1. Geral

Os solventes e reagentes em grau P.A, foram adquiridos das marcas Acros e Merk.

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia em coluna, utilizando a fase estacionária sílica- gel 230-400 mesh, ASTM, sendo algumas delas realizadas sob pressão. O sistema eluente utilizado foi acetato de etila/ hexano (v/v) em proporções diferentes. A evaporação dos solventes foi executada em um rota evaporador do modelo 802D da marca Fisaton.

O monitoramento das reações foi feito em cromatografia em camada delgada em cromofolhas de sílica- gel 60 F254 da Merk e reveladas em solução de vanilina (seguida de aquecimento), iodo ou luz ultravioleta.

A pesagem das amostras foi feita em balança analítica da marca Scientech que tem a precisão de ± 0.0001 g.

Os compostos tiveram suas nomenclaturas atribuídas conforme as recomendações oficiais da International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC).

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) tanto de ^1H quanto de ^{13}C foram realizados em um equipamento Bruker DPX-300, com transformada de Fourier em 75 MHz para o ^{13}C e 300 MHz para o ^1H . Os solventes utilizados foram deuterados como a acetona- d_6 e clorofórmio- d , tendo os hidrogênios residuais e/ou tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os valores da constante de acoplamento (J) é relatado em Hz, os números de hidrogênios foram deduzidos pela integral relativa e os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm).

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso - Espectrômetro de Massa (GC-MS) da marca Shimadzu e os de infravermelho (IV) foram registrados em um espectrômetro de modelo 783 da marca Perkin- Elmer, em pastilhas de KBr para amostras sólidas e/ou em células de KBr em amostras líquidas, sendo as absorções expressas em cm^{-1} .

As reações em reator de micro-ondas foram realizadas em um da marca CEM Discover, modelo Nº 908005 e série Nº DU9011.

O LCC técnico é proveniente da Indústria Kardol Ltda.

As figuras contendo esquemas, fórmulas estruturais e os espectros, foram feitos e manipuladas utilizando os softwares ChemOffice 2002 7.0 utilizando as normas para ACS 1996 e o ACD Labs.

4.2. Extração do LCC (PARAMASHIVAPPA et. al., 2001 e MATOS et al., 2008)

Primeiramente as castanhas de caju foram congeladas e então trituradas, separando a casca da castanha. Em seguida foram colocadas dentro de papel filtro em um extrator de soxhlet. Este então foi anexado a um sistema formado por condensador, balão de fundo redondo sistema de refluxo, manta de aquecimento e agitador magnético. O solvente utilizado para extração foi o etanol 95%, que foi submetido a um aquecimento de 80°C durante 6 horas, até que o etanol apresentasse coloração escura, indicando que o líquido havia sido extraído. O etanol foi recuperado à pressão reduzida e, o líquido viscoso foi analisado por RMN de ^1H e ^{13}C .

4.2.1. Obtenção do Ácido Anacárdico

O LCC natural (60,3 g) foi solubilizado em metanol (400 mL) e, sob agitação vigorosa, adicionou-se hidróxido de cálcio (35,6 g) até o pH 10. A temperatura aumentada para 50 °C, mantendo a agitação durante 3 horas. Após o término desse tratamento, o precipitado do anacardato de cálcio foi filtrado e lavado com metanol (300 mL). A massa foi seca sob vácuo a 45-60 °C por 2 horas. O filtrado foi preservado para subsequente isolamento do cardol e cardanol. O anacardato de cálcio (65,45 g) foi suspenso em água destilada (300 mL) e sob agitação, adicionou-se HCl concentrado (50 mL) até pH 1, mantendo a agitação por 1 hora. Com o produto desta reação, fez-se uma extração com acetato de etila / água (3 x 150 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se a pressão reduzida, obtendo o ácido anacárdico (40,24 g) sendo sua cadeia lateral saturada e insaturada (mono, di ou tri insaturado).

4.2.2. Obtenção do ácido anacárdico de cadeia lateral monoeno

Dissolveu-se 7,0 g de AgNO_3 em uma solução contendo CH_3OH (100 mL) + H_2O (30 mL)- essa mistura foi preparada em um balão, envolto em papel alumínio-, adicionou-se 135 g de sílica gel e evaporou-se o solvente a 40°C (no escuro), deixando repousar de um dia para o outro. Em seguida, a sílica foi colocada na coluna (que também foi toda envolvida por papel alumínio) e aplicou-se a amostra de ácido anacárdico. Obteve-se o ácido anacárdico monoeno, que foi caracterizado por espectros de RMN de ^{13}C e ^1H .

4.2.3. Obtenção do Cardanol



Figura 26: Sistema de destilação do cardanol monoeno.

O lipídeo fenólico foi destilado por aproximadamente 6 horas a uma temperatura de 200°C . A substância obtida, um líquido amarelo, viscoso e odorífero, foi submetido a cromatografia em coluna, utilizando como fase estacionária sílica gel 230- 400 Mesh, ASTM, e o sistema eluente utilizado foi hexano/ acetato de etila 5:1 (v/v) respectivamente. Obteve-se 15 frações, as quais foram caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C . Obteve-se 2,17 g de cardanol monoeno.

4.3. Reação de Metátese (RYBAK e MEIER, 2007)

4.3.1. Metátese do Ácido Anacárdico

Pesou-se o ácido anacárdico (1,4356 g) e 3,9 mg do catalisador de Grubbs de 1ª geração da Aldrich. A reação foi mantida por 30 minutos em micro-ondas, em atmosfera de nitrogênio, sob agitação, em diclorometano a uma temperatura de 70 °C e potência de 100 W. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) a cada 5 minutos. Ao observar-se a formação do produto, a amostra foi submetida à purificação por cromatografia em coluna contendo sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM) e como eluente hexano/ acetato de etila na concentração 5:1, obtendo 32 frações.

4.3.2. Metátese do Cardanol

Pesou-se o cardanol monoeno (0,502 g) e o catalisador de Grubbs de 2ª geração (1,3mg). A reação foi mantida por 80 horas, em atmosfera de nitrogênio, em um sistema de aquecimento com agitação, em diclorometano a uma temperatura de 50°C e monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD). Ao final, preparou-se uma coluna utilizando como fase estacionária sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM), e com o eluente hexano/ acetato de etila na proporção de 5:1. Foram obtidas 120 frações as quais foram reunidas de acordo com análise cromatográfica. O produto foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ^{13}C e ^1H . Realizou-se então a metátese com o catalisador de Grubbs de 1ª geração: pesou-se o cardanol (2,17 g) e o catalisador (5,8 mg). A reação foi mantida por durou 30 minutos em micro-ondas, atmosfera de nitrogênio, com agitação, em diclorometano a uma temperatura de 70°C e potência de 100 W. A reação foi monitorada de 5 em 5 minutos por CCD. Ao final da reação, preparou-se uma coluna utilizando como fase estacionária sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM) e como eluente hexano/acetato de etila em concentrações de 5:1, obtendo-se 80 frações. O produto foi separado e caracterizado por RMN de ^{13}C e ^1H .

Óleo de cor escura.

δ ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 7,15 (1H, t, 6Hz), 6,63 (1H, d, 6Hz) 5,38 (1 H, m), 5,05 (1H, s), 2,5 (2H, t, 6Hz).

δ ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): 155,45 (C), 144, 92 (C), 130,36 (CH), 129,36 (CH), 120,92 (CH), 115,33 (CH), 112, 49 (CH), 35,8 (CH_2), 31,25 (CH_2), 29,03 (CH_2), 29,26 (CH_2), 27,17 (CH_2).

IV (KBr), ν max cm^{-1} : 3371, 3032, 3000, 2920, 2820.

Rendimento: 6% e 8%.

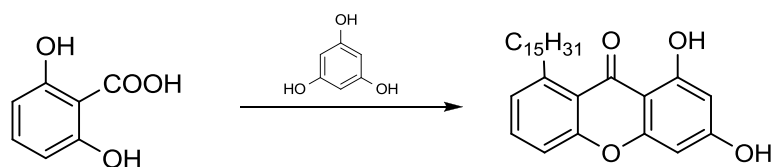
4.4. Procedimento geral de hidrogenação

Os lipídeos foram dissolvidos em etanol 96% e então foi adicionado Pd-C 10%. Manteve-se a mistura sobre agitação magnética, em atmosfera de H_2 a uma pressão de 60 Psi, durante 6 horas. A mistura reacional foi filtrada em funil contendo sílica e celite e o solvente foi evaporado, obtendo um sólido marrom, o qual foi recristalizado a partir de hexano. Obteve-se os produtos hidrogenados do anacárdico (2,5 g) e do cardanol (2,0 g)

Rendimento: 85%

4.5. Tentativa de Síntese das Xantonas A, B, D, E e da Bisxantona C (WINTER et. al., 2003)

4.5.1. Síntese da Xantona A



Esquema 17: Formação da Xantona A

O ácido anacárdico (1,0 g) foi adicionado a uma mistura de ácido metanosulfônico e pentóxido de fósforo durante 30 minutos. Após este período, adicionou-se floroglucinol (0,152 g) e a solução foi agitada a temperatura ambiente por 72 horas e monitorada por CCD. Realizou-se uma extração com acetato de etila e água (3x 100 mL) obtendo 3 g do produto o qual foi purificado em coluna cromatográfica com fase estacionária de sílica gel, obtendo 115 frações, sendo detectado que as frações 68 a 85 eram as de interesse, pesando 1,8 g. O produto final, após reunidas as frações, foi caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C , IV e CG-MS.

- Sólido Amarelo de ponto de fusão 110°C.

δ ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 6,31 (d, 1H, J= 3Hz), 6,22 (d, 1H, J= 3Hz), 7,23 (d, 1H, J= 9Hz), 7,53 (d, 1H, J= 9Hz), 7,08 (d, 1H, J= 9Hz), 3,32 (t, 2H, J= 9Hz) 1-2,5 (m, 26 H), 0,86 (t, 3H, J= Hz), 13,42 (s, 1H).

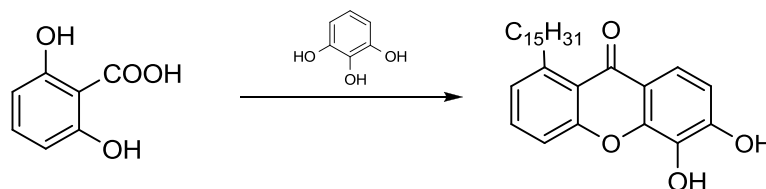
δ ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): 164,12 (C), 98,16 (CH), 162,67 (C), 93,40 (CH), 157,10 (C), 115,76 (CH), 134,04 (CH), 126,46 (CH), 146,82 (C), 118,40 (C), 182,90 (C), 157,60 (C), 35,5, 22,69-31,92, 14,11 (CH_3).

IV (KBr), ν max cm^{-1} : 1650, 2920, 2850.

EIMS m/z %: 438 (40) $[\text{M}]^{++}$, 255 (100), 242 (60).

Rendimento: 70%.

4.5.2. Tentativa de Síntese da Xantona D

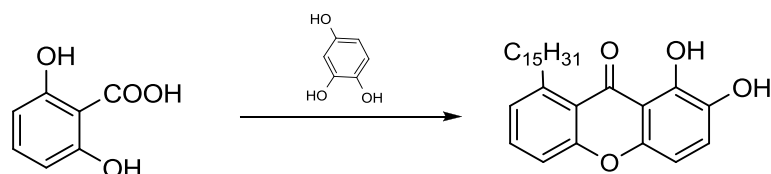


Esquema 18: Reação da Xantona D

Adicionou-se o ácido anacárdico (1,0 g) ao solvente descrito no item 4.5.1 durante 30 minutos. Em seguida, adicionou-se o 1,2,3-benzenotriol (0,0500 g) ao meio sob agitação vigorosa a temperatura ambiente. A reação foi mantida durante 72 horas, extraída com acetato de etila/ água (3x200mL) e então utilizou-se

Cromatografia em Camada Delgada Preparativa para a separação. As frações da coluna cromatográfica foram analisadas por RMN de ^1H , ^{13}C , IV e CG-MS.

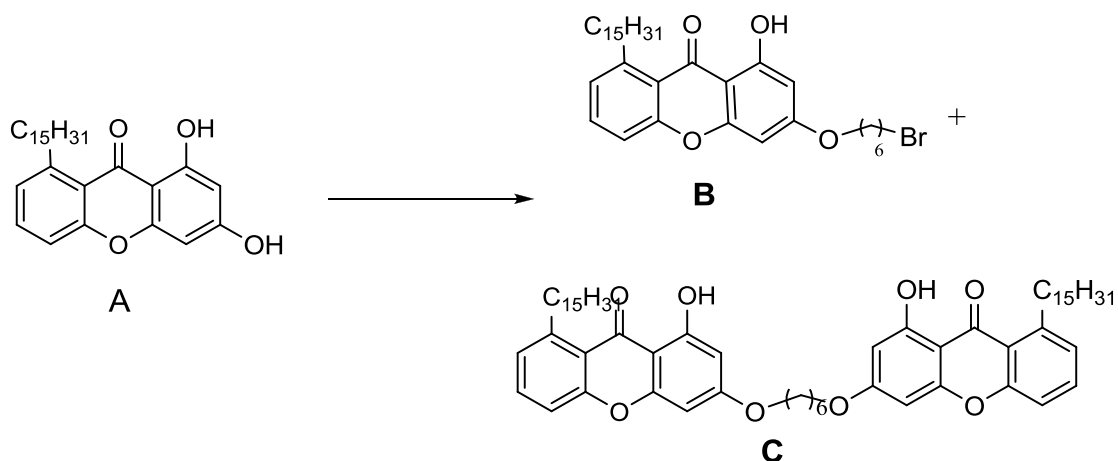
4.5.3. Tentativa de Síntese da Xantona E



Esquema 19: Formação da Xantona E

Adicionou-se o ácido anacárdico (1,0 g) ao solvente descrito no item 4.5.1 durante 30 minutos. Adicionou-se então 1,2,4-benzenotriol (0,0500 g) ao meio sob agitação vigorosa a temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCD durante 72 horas. Após este período, extraiu-se em acetato de etila / água (3x 200 mL) e a reação foi purificada em cromatografia em camada delgada preparativa. As frações foram analisadas por RMN de ^1H , ^{13}C , IV e CG-MS.

4.5.4. Tentativa de Síntese da Xantona B e Bisxantona C



Esquema 20: Síntese da xantona B e bisxantona C.

A Xantona A (0,500 g) foi dissolvida em acetona (50 mL). A mistura foi agitada durante 1 hora. Adicionou-se então dibromohexano (1,75 g) e carbonado de

potássio anidro (1,00 g). O sistema foi mantido sob refluxo a temperatura de 80 °C e a reação foi monitorada por CCD. Após 24 horas, observou-se mudanças de R_f e finalizou-se a reação. Extraíu-se a reação em acetato de etila/água (3x200mL) e purificou-a em cromatografia em coluna. As frações foram analisadas por RMN de ¹H, ¹³C, IV e CG-MS. A mesma reação foi repetida alterando-se o solvente e temperatura.

Xantona B: Sólido amarelo, Ponto de Fusão 141 °C.

δ ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 6,31 (d, 1H, J= 3), 6,27 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,21 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,51 (t, 1H, J= 9 Hz), 7,06 (d, 1H, J= 6 Hz), 3,32 (t, 2H, J= 6 Hz), 1-2,5 (m, 26 H), 0,86 (t, 3H, J= 6 Hz), 4,03 (t, 2H= 6 Hz), 13,33 (s, 1H).

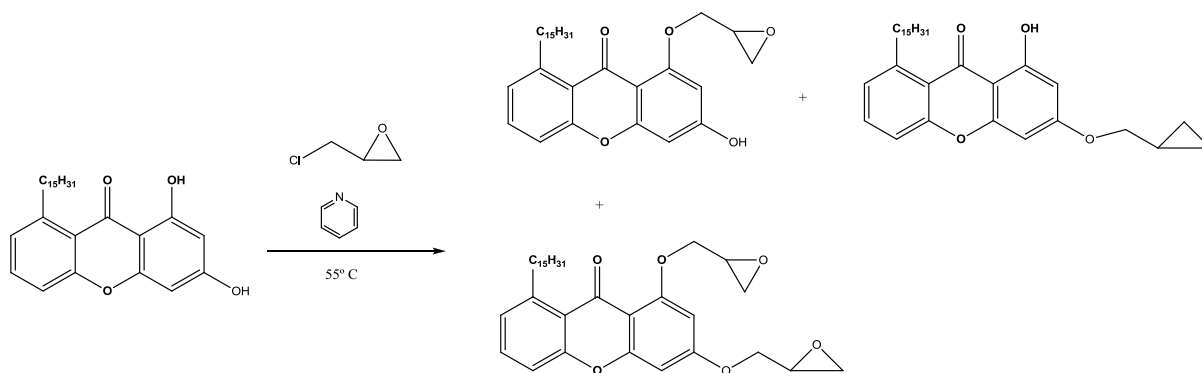
δ ¹³C (300 MHz, CDCl₃, ppm): 165,69, 97,19, 163,76, 92,34, 156,92, 115,74, 133,96, 126,37, 146,76, 118,43, 182,87, 104,48, 157,62, 35,52, 22,69, 33,75, 14,13, 68,29.

IV (KBr), **ν** max cm⁻¹: 3400, 2923, 2846, 1650.

EIMS m/z %: 602 (32) [M]⁺⁺, 521 (27), 417 (55), 255 (100), 242 (75).

Rendimento: 80%.

4.5.5. Tentativa reação da Xantona A com Epicloridrina (WOO, et al, 2007)

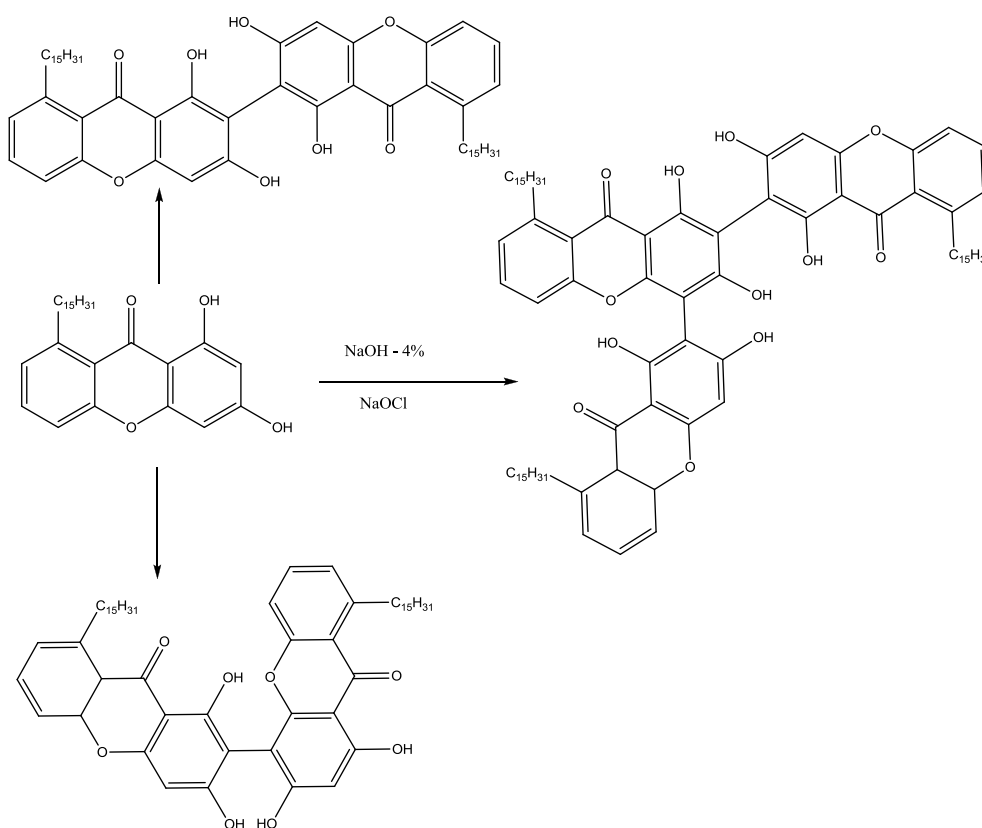


Esquema 21: Síntese da Xantona A acoplada a epichloridrina

Em um balão adicionou-se a Xantona A (0,1 g) e 1 mL de piridina em quantidade catalítica. Essa mistura foi mantida sob agitação durante 30 minutos. Após este tempo, foi adicionado epichloridrina (3 mL) e a reação foi mantida durante

24 horas em refluxo a 55° C e acompanhada por CCD. A reação foi extraída em acetato de etila/ água (3/ 200 mL). A fase orgânica foi removida, à pressão reduzida e purificada em cromatografia em camada delgada preparativa. As frações foram analisadas por RMN de ^1H , ^{13}C , IV e GC-MS.

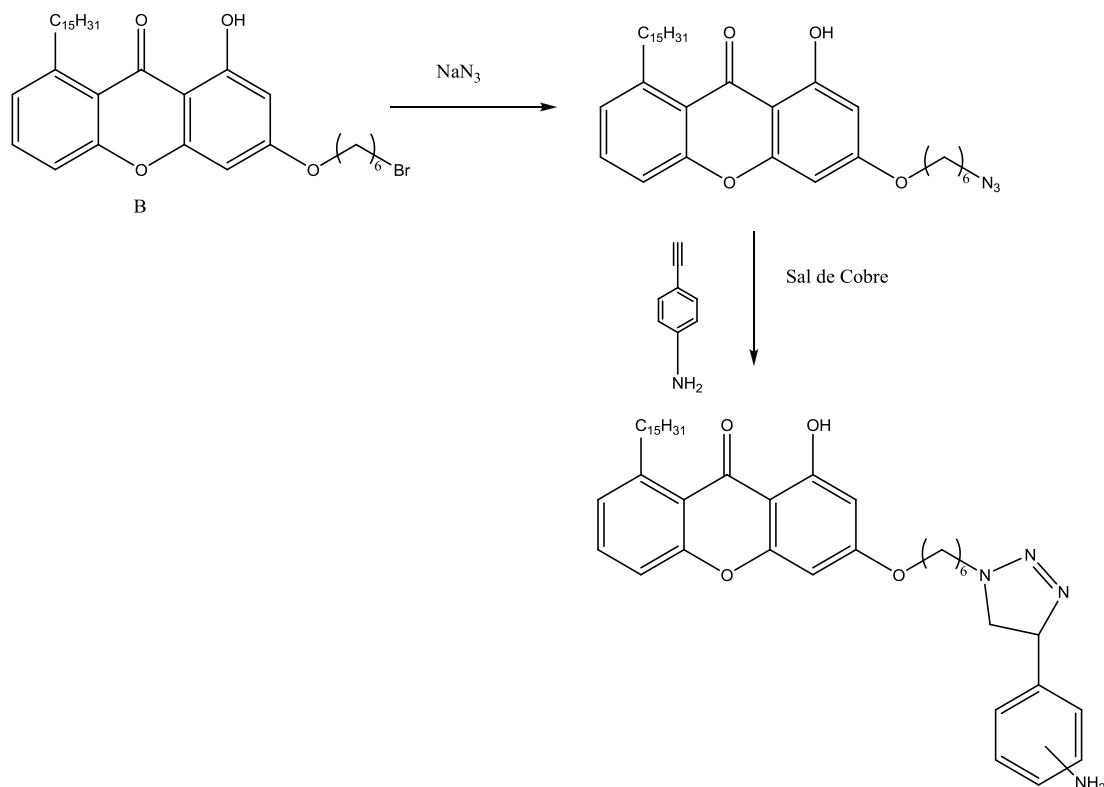
4.5.6. Tentativa de formação de bisxantonas a partir da xantona A (NEELAMEGAM, et al., 2010)



Esquema 22: Proposta Sintética para formação da bisxantonas.

Em um balão de fundo redondo foi adicionado uma solução aquosa de NaOH 4% (20 mL) e a xantona A (0,08g). Esta solução foi mantida sob agitação magnética durante uma hora. Adicionou-se então diferentes quantidades de NaOCl (inicialmente 10 mL, até completar um volume de 100 mL) e a agitação foi mantida durante 24 horas sendo monitorada por CCD. As amostras foram purificadas e analisadas por RMN de ^1H , ^{13}C , IV e GC-MS.

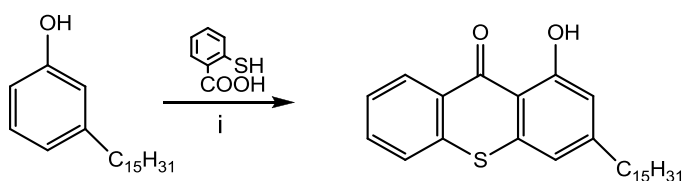
4.5.7. Tentativa de obtenção de triazol a partir do composto B. (SHAO, et al., 2011) (SAU, et al., 2011)



Esquema 23: Tentativa de Ciclização da Cadeia Alquílica do Composto B.

Em um balão de fundo redondo adicionou-se o composto B (0,5 g) e o Solvente (DMF ou Acetona - 15 mL), azida de sódio (NaN₃ - 0,5 g). Após o tempo reacional de cada experimento, purificou-se as frações em cromatografia em coluna e reagiu-se com Carbonato de Potássio Anidro (K₂CO₃) e 4-etinilamina (0,5g) . Monitorou-se a reação por CCD e não foi observada mudança de R.f. Realizou-se o experimento 7 vezes, mudando solvente, temperatura e reagentes.

4.6. Síntese da Tioxantona.



Esquema 24: Síntese da Tioxantona

Seguindo o procedimento descrito por WINTER et al., 2003, adicionou-se em um balão de fundo redondo o cardanol hidrogenado (1,0014 g) ao solvente descrito no item 4.5.1., sob agitação constante durante 1 hora. Em seguida, foi adicionado o ácido tiosalicílico (1,5501 g) ao balão que estava o cardanol com o solvente. Observou-se a cor amarelo forte com 1 hora de agitação constante e a mesma foi monitorada por CCD durante 120 horas. Observou-se mudanças significativas de Rf. Adicionou-se a mistura em um funil de separação e a fase orgânica foi extraída em meio éter etílico/água (3x100 mL) obtendo 4g da mistura. . A mistura foi então aplicada em coluna cromatográfica e eluída em solvente hexano/acetato na proporção 7:3 respectivamente e monitorada por CCD, até que não se observasse mais produto na coluna. Nesta purificação, foi possível separar o cardanol que não reagiu. A coluna obteve 652 frações. Evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se em placa preparativa. Os Rf foram isolados e analisados por RMN de ^1H , ^{13}C , IV e GC-MS.

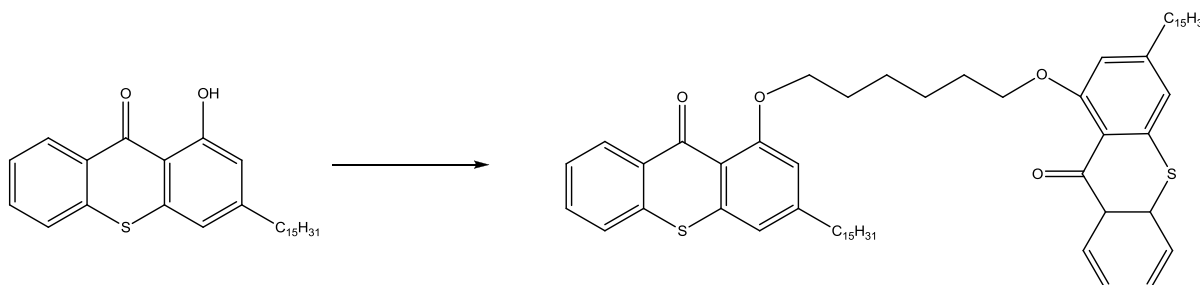
Características: Sólido amarelo com ponto de Fusão 90° C.

δ ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 14,019 (1H, s), 6,735 (1H, s), 6,858 (1H, s), 8,539 (1H: d, 8,1 Hz) , 7,502 (1H: d, 8,1 Hz) 7,456 (1H: t, 6,9 Hz), 7,607 (1H: t, 6,9 Hz) , 2,611 (t, 2H) , 0, 30 (t, 3H).

EIMS m/z %: 438 (40) ($[\text{M}]^{*+}$), 255 (25), 242 (100).

Rendimento: 50%

4.6.1. Tentativa de Formação da Bistioxantona

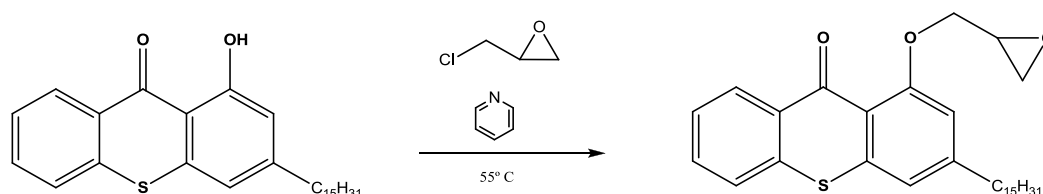


Esquema 25: Tentativa de Síntese da Bistioxantona

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se a tioxantona T-A (0.05 g) em solvente acetona (20 mL) e DMF. A solução foi mantida sob agitação magnética

durante 30 minutos. Adicionou-se dibromohexano (0,10 mL) e carbonato de potássio (1,0 g). A reação foi monitorada em CCD durante 96 horas, extraída em meio éter etílico/ água (3x 100 mL), evaporada a pressão reduzida e purificada em cromatografia em camada delgada (preparativa). As frações foram analisadas por RMN de ^1H , ^{13}C , IV e GC-MS.

4.6.2. Tentativa de Reação da Tioxantona com Epicloridrina (WOO, et al., 2007)

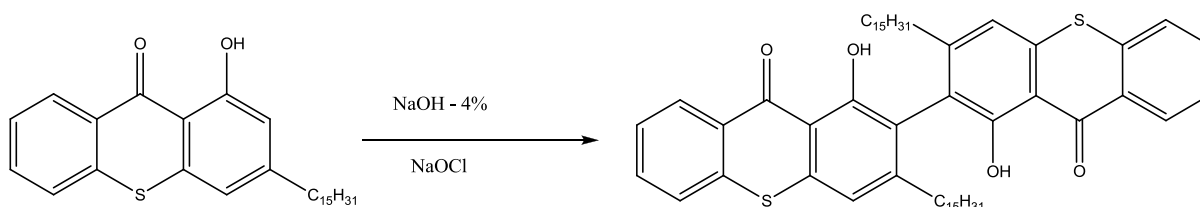


Esquema 26: Esquema da modificação da Tioxantona A com epicloridrina.

Em um balão adicionou-se a tioxantona (0,1 g) e 1 gota de piridina. Essa mistura foi mantida sobre agitação durante 30 minutos. Após este tempo, foi adicionado epicloridrina (1 mL) e a reação foi mantida durante 24 horas em refluxo e acompanhada por CCD.

A reação então foi extraída em acetato de etila/ água (3x), evaporado a pressão reduzida e purificada em cromatografia em camada delgada. As frações foram analisadas por RMN de ^1H , ^{13}C , IV e GC-MS.

4.6.3. Tentativa de Síntese de bistioxantonsas a partir da Tioxantona T-A. (NEELAMEGAM, et al., 2010)



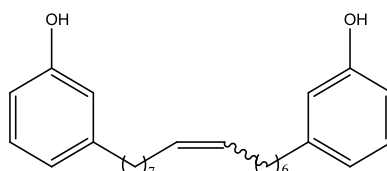
Esquema 27: Tentativa de Síntese de Bistioxantonas

Em um balão de fundo redondo foi adicionado NaOH 4% (20 mL) e a Tioxantona T-A (0,05g). Esta solução foi mantida sob agitação magnética durante uma hora. Adicionou-se então diferentes quantidades de hipoclorito de sódio (inicialmente 10 mL, até completar um volume de 100 mL) e a agitação foi mantida durante 3 horas acompanhada por CCD. As amostras foram purificadas por cromatografia em camada preparativa e analisadas por RMN de ^1H , ^{13}C , IV e GC-MS.

5. CONCLUSÕES

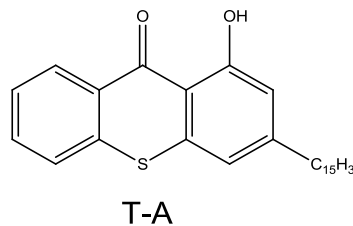
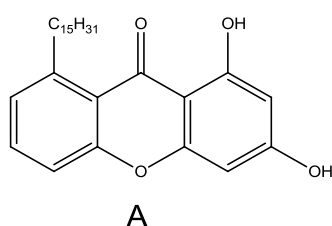
O emprego de lipídeos fenólicos isolados a partir do LCC está de acordo com os princípios da química verde, dando ênfase ao emprego de produtos de origem natural para as indústrias.

Utilizando cardanol como material de partida foi possível sintetizar através da reação de metátese o biscardanol, porém com rendimento muito baixo.

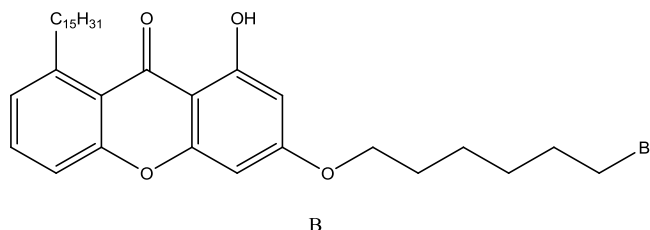


Este tipo de reação demanda o uso de catalisadores de Grubbs e estes são de alto custo e como a reação não possui bons rendimentos e não é possível recuperar o catalisador utilizado, tornou-se inviável continuar nesta rota sintética.

A partir do ácido anacárdico e do cardanol sintetizou-se uma xantona (A) e a tioxantona (T-A), respectivamente, sendo que neste trabalho foram obtidos compostos por métodos diferentes dos já descritos na literatura.



Através da xantona A foi possível a obtenção de uma xantona inédita, pela reação com 1,6-dibromo hexano (Composto B).



Não obtivemos sucesso na síntese das de algumas xantonas e tioxantonas e nenhuma das bistioxantonas e bisxantonas almejadas, mesmo seguindo procedimentos confiáveis, alterando solvente, temperatura, nucleófilos, tempo reacional, entre outros. O que pode justificar este fato é que as moléculas de xantona e tioxantona apresentam características estruturais únicas que impedem que ajam como bons nucleófilos e também por apresentarem interações

intramoleculares que não favorecem as reações desejadas frente aos substratos testados.

6. REFERÊNCIAS

- AGEITEC. **Caju**. Disponível em: <http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/caju/Abertura.html>>. Acesso em: 08 mar. 2014.
- BALANCHANDRAN, V. S.; JADHAV, S. R.; VEMULA, P. K.; JOHN, G. **Chem. Soc. Rev.**, v. 42, p. 427-38. 2013.
- BEATRIZ, A.; ARAÚJO, Y. K.; DE LIMA, D. P. **Quím. Nova**. v. 34 p. 306-309. 2011.
- CHATTERJEE, A. K., CHOI, T., SANDERS, D. P., GRUBBS, R. H. A General Model for Selectivity in Olefin Cross Metathesis. **J. Am. Chem. Soc.** Vol. 125, nº37, 2003.
- CROCKETT, S. L.; POLLER, B.; TABANCA, N.; PFERSCHY-WENZIG, E. M.; KUNERT, O.; WEDGE, D. E.; BUCAR, F. Bioactive xanthenes from the roots of *Hypericum perforatum* (common St John's wort). **J. Sci. Food Agric.** 2011, 91, 428.
- DA RE, P.; MANCINI, V.; TÔTH, E.; CIMA, L. Xanthone derivatives with centrally stimulating and analeptic activities. *Arzneimittelforschung*, **1968**, 18, 718.
- DA SILVA, C. P.; LIMA, F. das C. A.; LEAL, R. C.; NETO, J. M. N.; **Quim. Nova**, 2010, 33, 1444.
- EL-SEEDI, H. R.; EL-BARBARY, M. A.; EL-GHORAB, D. M. H.; BOHLIN, L.; BORG-KARLSON, A. K.; GORANSSON, U.; VERPOORTE, R. Recent insights into the biosynthesis and biological activities of natural xanthenes. **Curr. Med. Chem.** 2010, 17, 854.
- FREDERICO, D.; BROCKSOM, U.; BROCKSOM, T. J. Reação de Metátese de Olefinas: Reorganização e Ciclização de Compostos Orgânicos. **Quim. Nova**. v. 28, n. 4, 692-702, 2005.
- GNERRE, C., THULL, U., GAILLAR, P., CARRUPT, P. A, TESTA, B., FERANDES, E., SILVA, F., PINTO, M., PINTO, M. M., WOLFENDER, J. L., HOSTETTMAN, K., CRUCIANI, G. Natural and Synthetic Xanthenes as Monoamine Oxidase Inhibitors: Biological Assay and 3D- QSAR. *Helv. Chim. Acta*. **2001**, 68, 125.
- GRUBBS, R. H.; Handbook of Metathesis, vol. 1-3, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- HAN, Q. B. e XU, H. X. Caged Garcinixanthenes: development since 1937. *Curr. Med. Chem.* **2009**, 16, 3775.
- HAHNVAJANAWONG, C., BOONY ANUGOMOL, W., NASOMYON, T., LOILOME, W., NAMWAT, N., ANANTACHOKE, N., TESSANEYAKUL, W., SRIPA, B., NAMWAT, W., REUTRAKUL, V. Apoptotic activity of caged xanthenes from *Garcinia hanburyi* in cholangiocarcinoma cell lines. *World J Gastroenterol*. **2010**, 16, 2235.
- HEPWORTH, J. D. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Ed A. R. Katritzky and C. W. Rees, Pergamon: Oxford, **1984**, 3.

IVIN, K. J.; MOL, J. C. Olefin metathesis and metathesis polymerization, Academic Press: New York, **1997**.

KOZUBEK, A.; TYMAN, J. H. P. **Am. Chem. Soc.**, v. 99, p. 1-25, 1999.

KUMAR, P. P.; PARAMASHIVAPPA, R.; VITHAYATHIL, P. J.; RAO, P. V. S.; RAO, A.S. J. **Agric. Food Chem.** v. 50, p. 4705-8. 2002.

LIMA, R. V. Síntese de Xantonas e Tioxantonas a Partir dos Lipídeos Fenólicos Isolados da Casca da Castanha do Caju. 2011, 146 f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, **2011**.

LOCKHART, A. C.; CALVO, E.; TOLCHER, A. W.; ROWINSKY, E. K.; SHACKLETON, G.; MORRISON, J. G.; RAFI, R.; VERMEULEN, W.; ROTHENBERG, M. L. A Phase I Dose-Escalation Study of SR271425, an Intravenously Dosed Thioxanthone Analog, Administered Weekly in Patients With Refractory Solid Tumors. **Am. J. Clin. Oncol.** 2009, 32, 9.

MATOS, J. E. X. de; ARAÚJO DA SILVA, F. J.; VIEIRA, P. B. **Rev. Tecnologia.** v. 29, n. 1, p. 101-9. 2008.

MATOS, J. M. E., BATISTA, N. C., CARVALHO, R. M., SANTANA, S. A. A., PUZZI, P. N., SANCHES, M., LIMA-NETO, B. S. Metátese de Olefinas no Brasil: - "BRAZIL IS ROMPING IT!". **Química Nova**, vol 30, Nº2, 431-435, 2007

MARTINEZ, M. A.; BARREIRA, P. **Caju: Uma planta de mil utilidades**. Editora Ícone, São Paulo. 1992.

MAZZETO, S. E.; LOMARCO, D.; Mele, G. **Química Nova**, v. 32, n. 3, 732 – 741.i. 2009.

MELE, G.; LI, J.; MARGAPOTI, E.; MARTINA, F.; VASAPOLLO, G. **Catalysis Today**. v. 140, p. 37-43. 2009.

MENON, A. R. R.; PILLAI, C. K. S.; SUDHA, J. D.; MATHEW, A. G. **J. Sci. Ind. Res.** v. 44, p. 324-38. 1984.

MICHELETTI, A. C.; HONDA, N. K.; LIMA, D. P. SANT'ANA, M. R.; CARVALHO, N. C. P.; MATOS, M. F. C.; QUEIRÓZ, L. M. M.; BOGO, D.; ZORZATTO, J. R. Chemical Modifications of a Natural Xanthone and Antimicrobial activity Against Multidrug Resistant *Staphylococcus aureus* And Against Human Tumor Cell. **Quim. Nova**, V. 34, N. 6, 2011.

NEELAMEGAM, R., PALATNICK, M. T., FRASER-RINI, J., SLIFSTEIN, M., ABI-DARGHAM, A., EASWARAMOORTHY, B. Dimerization of phenols and naphthols using an aqueous sodium hypochlorite. *Tetrahedron Letters* 51 (**2010**) 2497-2499.

NKEHGFACK, A. E., MKOUNGA, P., MEYER, M., FOMUM, Z. T., BODO, B. Globulixanthonas C, D and E: three prenylated xanthonas with antimicrobial properties from the root bark of *Symphonia globulifera*. *Phytochemistry*, **2002**, 61, 181.

- OLIVEIRA, A. M. A., OLIVEIRA-CAMPOS, A. M. F., RODRIGUES, L. M., RAPOSO, M. M., MACHADO, A. E. H., NASCIENTO, M. S. J., NAZARETH, M., PINTO, M. Synthesis and Antitumor Evaluation of Benzopsoralen Analogues. **Chem. Biodiv.** 2007, 4, 980.
- PAGOLA, S.; STEPHENS, P. W.; BOHLE, D. S.; KOSAR, A. D.; MADSEN, S. K. The structure of malaria pigment beta-haematin. *Nature*, **2000**, 404, 307.
- PARAMASHIVAPPA, R.; KUMAR P. P.; VITHAYATHIL, P. J.; RAO, S. A. Novel method for isolation of major phenolic constituents from cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut shell liquid. **J. Agric. Food Chem.**, 49, 2548. 2001
- PETINARI, R.; TAARSITANO, M. **Rev. Bras. Frutic.** v. 24, p. 697-699, 2002.
- PINHEIRO, L., NAKAMURA, C. V., DIAS FILHO, B. P., FERREIRA, A. G., YOUNG, M. C. M., CORTEZ, A. G. Antibacterial xanthenes from *Kielmeyera variabilis* Mart. (Clusiaceae). *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, **2003**, 98, 549.
- PRITHIVIRAJ, B., MANICKAM, M., SINGH, U. P. and RAY, A. B. A antifungal activity of anacardic acid, a naturally occurring derivative of salicylic acid. **Can. J. Bot.** 75; 207-211. 1997.
- PORTELA, C.; AFONSO, C. M.; PINTO, M. M.; RAMOS, M. J. Computational studies of new potential antimalarial compounds - Stereoelectronic complementarity with the receptor. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **2003**, 17, 583.
- POULI, N.; MARAKOS, P. Fused Xanthone Derivatives as Antiproliferative Agents. *Anti-Cancer Agents in Med. Chem.* **2009**, 9, 77.
- RISFAHERI; IRAWADI, T. T.; NUR, M. A.; SAILAH, I. **Indonesian Journal of Agriculture** v. 2, p. 11-20. 2009.
- ROBERTS, J. C. Naturally occurring xanthenes. **Chem. Rev.** 1961, 61, 591.
- RYBAK, A. e MEIER, M. A. R. Cross-metathesis of fatty acid derivatives with methyl acrylate: renewable raw materials for the chemical industry. **Green Chem.**, 9, 1356–1361. 2007.
- SAU, M., RODRÍGUEZ-ESCRICH, C., PERICAS, M. M. Copper-Free Intramolecular Alkyne- Azide Cycloadditions Leading to Seven- Membered Heterocycles. *Organic Letters*, vol. 13, Nº19, **2011**.
- SARAIVA, L.; FRESCO, P.; PINTO, E.; SOUSA, E.; PINTO, M.; GONÇALVES, J. Inhibition of Protein Kinase C by Synthetic Xanthone Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 1215.
- SHAO, C., WANG, X., ZHANG, Q., LUO, S., ZHAO, J., HU, Y. Acid-Base Jointly Promoted Copper(I)- Catalyzed Azide- Alkyne Cycloaddition. **The Journal Of Organic Chemistry**, 2011, 76, 6832-6836.

SHADID, K.F., SHAARI, K., ABAS, F., ISRAF, D, A. HAMZAH, A. S., SYAKRONI, N., SAHA, K., LAJIS, N. H. Cytotoxic caged-polyprenilated xanthonoids and a xanthone from *Garcinia cantleyana*. **Phytochemistry**, 2007, 68, 2537.

SOUSA, E.; PAIVA, A.; NAZARETH, N.; GALES, L.; DAMAS, A. M.; NASCIMENTO, M. S. J.; PINTO, M. Bromoalkoxyxanthenes as Promising antitumor Agents: synthesis, Crystal Structure and Effect on Human Tumor cell Lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**. V. 44, 3830-3835, 2009.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C.G. **Organic chemistry**, 9^a ed. John Wiley & Sons, Inc, EUA, 2008.

SOUSA, M. E. e PINTO, M. M. Synthesis of xanthenes: an overview. **Curr. Med. Chem.** 2005, 12, 2447.

TAO, S. J., GUAN, S. H., WANG, W., LU, Z. Q., CHEN, G. T., SHA, N., YUE, Q. X., LIU, X., GUO, D. A. Cytotoxic Polyprenylated Xanthenes from the resin of *Garcinia Hanburyi*. **J Nat. Prod.** 2009, 72, 117.

TYMAN, J. H.P. Synthetic and Natural Phenols, Elsevier: Amsterdam, **1996**.

VASAPOLLO. G.; MELE, G.; DEL SOLE, R. **Molecules**. v. 16, p. 6871-82. 2011.

VIEIRA, L. M. M. e KIJJOA, A. Naturally-occurring xanthenes: recent developments. **Curr. Med. Chem.** 2005, 12, 2413.

WINTER, R. W., RISCOE, M. K., HINRICHS, D. J. xanthone analogs for Treating Infectious Difases and Complexation of Heme and Phrphyrins. Patente N°US 6,613,792 B2. Sep, 2, **2003**.

WOO, S., JUNG, J., LEE, C., KWON, Y., NA, Y. Synthesis of new xanthone analougues and their biological activity test- Cytotoxicity, topoisomerase II inhibition, and DNA croos-liking study. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 (**2007**) 1163-1166.