

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

BENZOFURANONA E MACROLÍDEO A PARTIR DO ÁCIDO ANACÁRDICO

GILVANDETE MARIA PINHEIRO SANTIAGO  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

FORTALEZA -- CEARÁ

1 9 8 6

BENZOFURANONA E MACROLÍDEO A PARTIR DO ÁCIDO ANACÁRDICO

GILVANDETE MARIA PINHEIRO SANTIAGO

---

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À COORDENAÇÃO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM QUÍMICA ORGÂNICA PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FORTALEZA - 1986

O trabalho descrito nesta Dissertação foi realizado sob a orientação do Prof. Afrânio Aragão Craveiro e a co-orientação da Profa. Maria Iracema Lacerda Machado do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará.

À memória do meu pai, à minha  
mãe e à mãe Epinha com carinho.

Esta Dissertação foi apresentada como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Química Orgânica, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, e em cuja Biblioteca Central encontra-se à disposição dos interessados.

---

Gilvandete Ma. Pinheiro Santiago

TESE APROVADA EM 28.11.86

EXAMINADORES

---

Prof. Afrânio Aragão Craveiro  
Orientador

---

Prof. Warner Bruce Kover  
Univ. Federal do Rio de Janeiro

---

Profa. Ma. Iracema L. Machado  
Univ. Federal do Ceará

## SUMÁRIO

	Página
AGRADECIMENTOS	
LISTA DE FIGURAS	<i>xi</i>
LISTA DE TABELAS	<i>xiii</i>
LISTA DE ESQUEMAS	<i>xiv</i>
RESUMO	<i>xv</i>
ABSTRACT	<i>xvi</i>
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE O LÍQUIDO DA CASCA DA CASTANHA (LCC).....	
2.1. Introdução.....	04
2.2. Constituintes químicos do LCC.....	05
3. MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE MACROLÍDEOS A PARTIR DE HIDROXI-ÁCIDOS	
3.1. Método de Corey-Nicolau (Método da dupla atj vação).....	10
3.2. Método de Masamune.....	13
3.3. Método de Mukaiyama.....	15
3.4. Método de Venkataraman-Wagle (cloreto cianū- rico).....	16
3.5. Despolimerização catalítica térmica.....	17
3.6. Esterificação direta (catálise ácida).....	19
3.7. Métodos diversos.....	20
3.8. Método de formação do carboxilato de césio.....	23

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Esquema de síntese da 8-metoxi-3-n-tridecil-dihidroisobenzopiranona.....	26
4.2. Esquema de síntese da lactona do ácido-6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico.....	27
4.1.1. Isolamento e Caracterização dos produtos obtidos no caminho de síntese da 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona.....	26
4.1.1.1. Ácido anacárdico.....	28
4.1.1.2. Éter metílico do anacardato de metila.....	29
4.1.1.3. Ácido anacárdico metilado e hidrogenado.....	29
4.1.1.4. 2-metoxi-6-(1'-bromo-n-pentadecil)-benzoato de metila.....	30
4.1.1.5. 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona.....	31
4.2.1. Isolamento e Caracterização dos produtos obtidos no caminho de síntese do macrolídeo.....	32
4.2.1.1. Ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanóico.....	32
4.2.1.2. 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.....	33
4.2.1.3. 8-(2-carboxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.....	34
4.2.1.4. lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico.....	35

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Isolamento do ácido anacárdico.....	62
5.2. Metilação do ácido anacárdico.....	62
5.3. Preparação do 2-metoxi-6-(n-pentadecil)-benzoato de metila.....	63
5.4. Preparação do 2-metoxi-6-(1'-bromo-n-pentadecil)-benzoato de metila.....	63
5.5. Preparação da 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona.....	64
5.6. Preparação do 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanóico.....	65
5.7. Preparação do ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanóico.....	66
5.8. Preparação do 8-(2-carboxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.....	66
5.9. Preparação da lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico.....	67

## 6. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E QUÍMICAS DO ÁCIDO ANACÁRDICO E SEUS PRODUTOS DE TRANSFORMAÇÃO

6.1. Ácido anacárdico.....	69
6.2. Ácido anacárdico metilado.....	69
6.3. Ácido anacárdico metilado e hidrogenado.....	69
6.4. 2-metoxi-6-(1'-bromo-n-pentadecil)-benzoato de metila.....	70
6.5. 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona.....	70

	Página
6.6. Ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octa nóico.....	70
6.7. 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octa- nol.....	71
6.8. 8-(2-carboxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.....	71
6.9. Lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)- benzôico.....	71
7. CONCLUSÃO.....	72
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Afrânio Aragão Craveiro, pela orientação e à Profa. Maria Iracema Lacerda Machado, pela co-orientação neste trabalho.

Ao Prof. Gouvan Cavalcante de Magalhães pela orientação durante os primeiros passos na minha formação em Química Orgânica.

Aos professores do curso de Pós-Graduação pelos ensinamentos transmitidos durante o curso.

Aos colegas e funcionários deste Departamento, pelo convívio agradável.

A Sra. Maria Vilani Alencar, pela datilografia deste trabalho.

Ao CNPq e à CAPES pelo apoio financeiro.

## LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
01 - Espectro no I.V. do ácido anacárdico.....	41
02 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (60MHz)(CCl <sub>4</sub> ) do ácido anacárdico.....	42
03 - Espectro de massa do éter metílico do anacardato de metila.....	43
04 - Espectro no I.V. do éter metílico do anacardato de metila.....	44
05 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (60MHz)(CDCl <sub>3</sub> ) do éter metílico do anacardato de metila.....	45
06 - Espectro de massa de 2-metoxi-6-(n-pentadecil)-benzoato de metila.....	43
07 - Espectro no I.V. de 2-metoxi-6-(n-pentadecil)-benzoato de metila.....	46
08 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H(60MHz)(CCl <sub>4</sub> ) de 2-metoxi-6-(n-pentadecil)-benzoato de metila.....	47
09 - Espectro no I.V. de 2-metoxi-6-(1'-bromo-n-pentadecil)-benzoato de metila.....	48
10 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H(60MHz)(CCl <sub>4</sub> ) de 2-metoxi-6-(1'-bromo-n-pentadecil)-benzoato de metila.....	49
11 - Espectro no I.V. de 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona.....	50
12 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (60MHz)(CCl <sub>4</sub> ) de 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona.....	51
13 - Espectro no I.V. do ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanóico.....	52

Figura	Página
14 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H(60MHz)(CCl <sub>4</sub> ) do ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanóico.....	53
15 - Espectro no I.V. de 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.....	54
16 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (60MHz)(CCl <sub>4</sub> ) de 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.....	55
17 - Espectro de massa de 8-(2-carboxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.....	56
18 - Espectro no I.V. de 8-(2-carboxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.....	57
19 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H(60MHz)(CD <sub>3</sub> <sup>O</sup> CD <sub>3</sub> ) de 8-(2-carboxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.....	58
20 - Espectro de massa de lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico.....	56
21 - Espectro no I.V. da lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico.....	59
22 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (60MHz)(CDCl <sub>3</sub> ) da lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico.....	60

## LISTA DE TABELAS

Tabela	Página
01 - Lactonização de $\omega$ -hidroxi-ácidos $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ com iodeto de 1-metil-2-cloro-piridínio.....	16
02 - Rendimento das lactonas.....	18
03 - Dados de RMN <sup>1</sup> H do ácido anacárdico e seus <u>pro</u> dutos de transformação.....	37

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema	Página
01 - Mecanismo de formação de macrolídeos através do método de Corey-Nicolau.....	11
02 - Mecanismo de formação de macrolídeos através do método de Mukaiyama.....	15
03 - Mecanismo de formação de macrolídeos através do método de Wenkataran-Wagle.....	17
04 - Mecanismo de formação de macrolídeos com tri-fenil-fosfina e azodicarboxilato de dietila....	23
05 - Esquema de síntese da 8-metoxi-3-n-tridecyl-isobenzofuranona.....	26
06 - Esquema de síntese da lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico.....	27

## RESUMO

A partir do ácido anacárdico (5), um dos principais constituintes do líquido da casca da castanha (LCC), foi programada a obtenção da lactona, 8-metoxi-3-n-tridecil-dihidroisobenzofuranona (6) em quatro etapas: 1) metilação; 2) hidrogenação do produto metilado; 3) bromação benzílica do produto reduzido; 4) ciclização. A última etapa não ocorreu como se esperava, ou seja, eliminação de HBr seguida de ciclização; e o produto obtido foi a lactona, 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona (52), provavelmente pela reação de substituição do bromo pelo grupo carbometoxi.

Por outro lado, a lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico (7) foi obtida através de uma sequência reacional a partir do ácido anacárdico (5), passando pelo éter metílico do anacardato de metila (53), ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanôico (56), 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol (57 e ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico (58).

## ABSTRACT

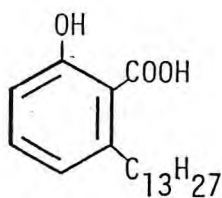
From anacardic acid(5 ), the major constituent of Cashew Nut Shell Liquid (CNSL) was programmed the synthesis of 8-methoxy-3-n-tridecyl-dihydroisobenzopyranone(6) in four steps: 1) methylation; 2) hydrogenation of the methylated product; 3) benzylic bromination of the hydrogenated product and 4) cyclization. The last step gave the unexpected 7-methoxy-3-n-tetradecyl-isobenzofuranona (52) probably by substitution of bromine by the carbomethoxy group.

In another synthetic scheme, the lactone from 6-methoxy-2(8'-hidroxi-n-octyl)-benzoic acid(7) was obtained by a sequence of reactions from anacardic acid(5)throughout its methyl ether, 8-(2-carbomethoxy-3-methoxy-phenyl)-n-octanoic(56), 8-(2-carbomethoxy-phenyl)-n-octanol(57)and 6-methoxy-2-(8'-hidroxi-n-octyl)-benzoic acid(58).

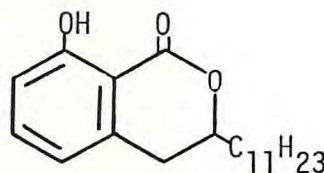
## 1. INTRODUÇÃO

Alguns organismos marinhos têm demonstrado conter derivados do ácido salicílico, que apresentam atividade anti-inflamatória.

O ácido 6-n-tridecil-salicílico(1) e a isocromano<sub>n</sub>(2) foram isolados de algas *Caulocystis cephalornithos* e apresentaram atividade anti-inflamatória. O derivado do ácido salicílico (1) mostrou ser equipotente ao ácido salicílico, com a vantagem de causar muito menos irritação gástrica em ratos do que salicilato de sódio, ácido salicílico e ácido acetilsalicílico<sup>(1)</sup>.

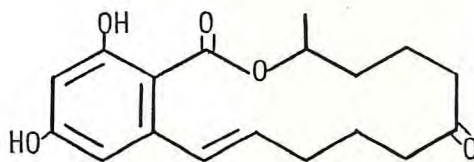


(1)



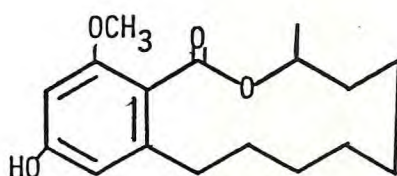
(2)

Zearalenona(3), um antibiótico com atividades uterotrópica e anabólica foi isolado de fungos *Giberella zeae*<sup>(2)</sup>. É também um fraco estrógeno e é usado correntemente como promotor de crescimento em gado<sup>(3)</sup>.



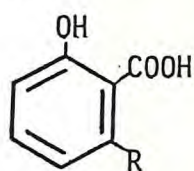
(3)

Lasiodiplodina(4) é também um macrolídeo natural isolado de fungos *Lasiodiplodia theobromae*<sup>(4)</sup>.

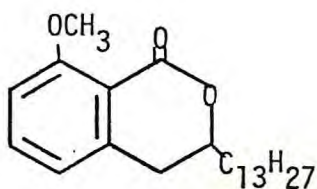


(4)

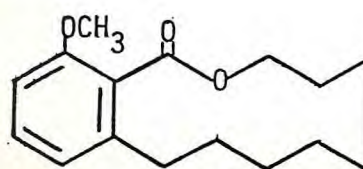
Observando que o principal constituinte do líquido da casca da castanha do caju(LCC), o ácido anacárdico(5), é também um derivado do ácido salicílico com uma feição estrutural adequada para ser transformado em produtos nobres como estes referidos com atividades biológicas interessantes, decidiu-se preparar a lactona, 8-metoxi-3-n-tridecil-dihidroisobenzopiranona(6) e o macrolídeo(7) a partir do ácido anacárdico(5).



(5)

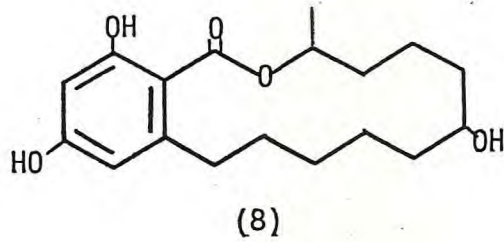


(6)



(7)

Estas preparações são importantes face ao interese se demonstrado em controlar o derivado da zearalenona, o zearanol(8), usado como anabolizante e que vem sofrendo restrições à sua utilização, como recentemente foi observado em reportagem da Revista "Isto É" na sua edição de 22 de outubro de 1986.



## 2. ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE O LÍQUIDO DA CASCA DA CASTANHA (LCC).

### 2.1. Introdução:

O líquido da casca da castanha, denominado LCC é obtido, para fins comerciais, a partir da castanha do caju por aquecimento das cascas a elevadas temperaturas, por alguns minutos, em um tanque contendo LCC previamente obtido<sup>(5)</sup>.

O cajueiro, cujo nome científico é *Anacardium occidentale* L., é uma planta nativa do Brasil, utilizada pelos Índios muito antes da chegada dos portugueses e por estes introduzida na África e na Índia, onde é amplamente explorada, concorrendo com o Brasil em termos de produtos industrializados.

O cajueiro ocorre principalmente no nordeste, onde o seu cultivo foi iniciado só recentemente, constituindo a castanha um dos principais produtos de exportação, alinhando-se com a carnaúba e a lagosta em nosso estado. O LCC é também uma importante fonte de divisas para a região, em face do seu amplo uso comercial como material de partida para a manufatura dos mais variados produtos essenciais nas modernas indústrias, principalmente resinas de todos os tipos e plásticos. É igualmente útil na preparação de inseticidas e fungicidas<sup>(6)</sup>. Entretanto, o caju, considerado um símbolo nacional, não tem recebido a atenção que merece no contexto sócio-cultural-econômico. A fabricação artesanal do vinho, por exemplo, está desaparecendo. Para a obtenção de vários

*produtos derivados do LCC estamos presos a cerca de quatrocentas patentes estrangeiras. A maioria das publicações sobre o caju não é de origem brasileira, basta verificar as citações bibliográficas deste trabalho.*

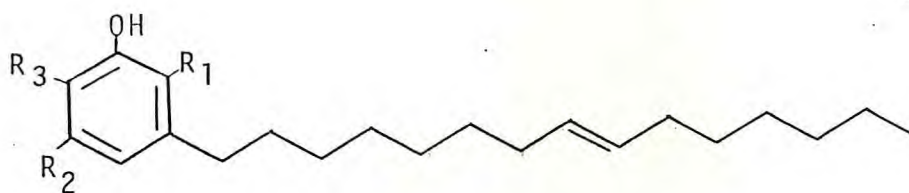
Sõ nos resta render homenagens ao saudoso folclorista Mauro Souto Mota que admiravelmente o decantou em seus livros.

## 2.2. Constituintes químicos do LCC

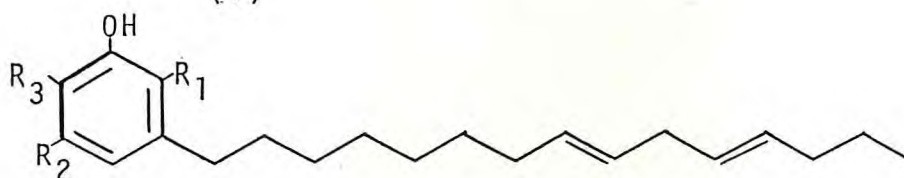
O LCC natural é constituído principalmente de fenóis, dos quais cerca de 90% é representado pelo ácido anacárdico(5), cuja estrutura é análoga a do conhecido analgésico, ácido salicílico, do qual se diferencia pela cadeia lateral de 15 átomos de carbono. O restante dos constituintes é representado pelo cardanol(9), cardol(10) e 2-metilcardol(11).

O ácido anacárdico é facilmente transformado em cardanol(9) por descarboxilação, o que se consegue por aquecimento. Assim, o LCC técnico que é obtido a elevadas temperaturas contém principalmente cardanol(9), mesmo porque é uma exigência das agências transportadoras, face ao perigo de armazenar-se ácido anacárdico em recipientes fechados. A cadeia lateral tanto do ácido anacárdico como do cardanol, cardol e 2-metilcardol contem uma, duas ou três ligações duplas, cujas posições foram determinadas por trabalhos que utilizaram métodos químicos de degradação da cadeia lateral, oxidação com permanganato de potássio ou ozonólise. Posteriormente, a separação dos constituintes dos quatro compo -

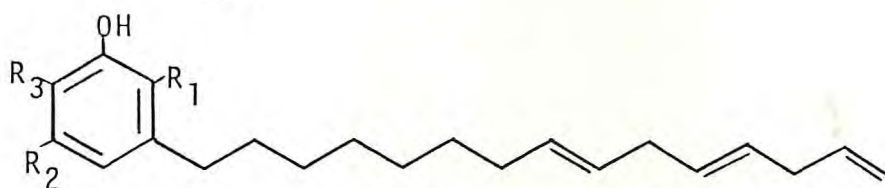
mentos do LCC por métodos cromatográficos e químicos, permitiu caracterizar um componente saturado, um monoolefínico(a), um diolefínico(b) e um triolefínico(c). No componente monoolefínico, a ligação olefínica esta localizada no carbono 8, no componente diolefínico, as ligações olefínicas estão localizadas nos carbonos 8 e 11, e no componente triolefínico, as ligações olefínicas estão localizadas nos carbonos 8, 11 e 14 da cadeia lateral (7,8,9,10).



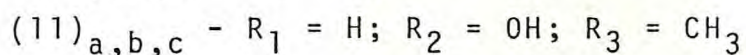
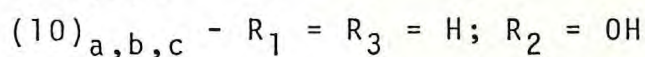
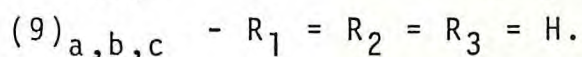
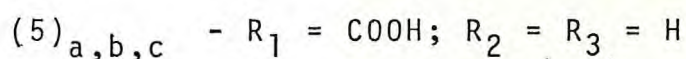
(a)



(b)



(c)

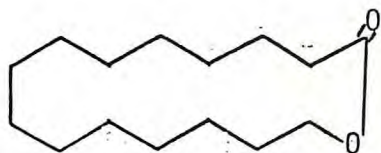


Posteriormente diversos trabalhos foram publicados sobre a determinação quantitativa da composição olefínica dos componentes fenólicos por diversos métodos: cromatografia em camada delgada - cromatografia gás líquido; cromatografia em camada delgada - espectrometria de massa<sup>(12)</sup>, cromatografia em camada delgada - densitometria-espectrometria no ultravioleta<sup>(13)</sup>, cromatografia líquida de alta eficiência<sup>(14)</sup>.

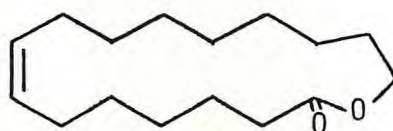
### 3. MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE MACROLÍDEOS A PARTIR DE HIDROXI-ÁCIDOS

Apesar do termo macrolídeo ter sido aplicado inicialmente por WOODWARD<sup>(15)</sup>, em 1957 para classificar as lactonas de 12, 14 e 16 membros que apresentavam atividade antibiótica, atualmente a denominação é usada em sentido mais amplo e inclui lactonas de anéis médios, dilactonas, trilactonas, tetralactonas e lactamas<sup>(16)</sup>. Existe também um certo número de alcalóides que contêm lactonas macrocíclicas em suas estruturas e, portanto, são considerados macrolídeos<sup>(17)</sup>.

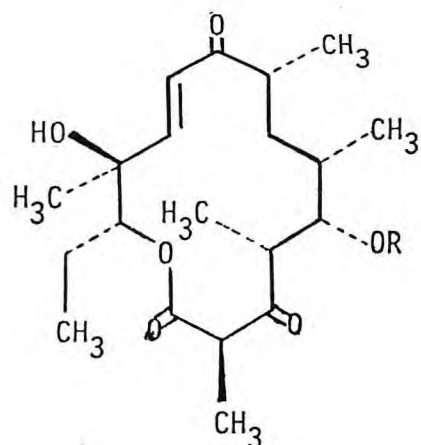
Os primeiros macrolídeos naturais detectados foram: Exaltolídeo (12) e Ambretolídeo (13). O interesse em macrolídeos intensificou-se a partir do isolamento da picromicina (14) produzida por culturas de *Actinomyces* (BROCKMANN e HAENKEL em 1950). Em seguida, um grande número de macrolídeos antibióticos foi isolado de vários microorganismos e com tendência à expansão, uma vez que as pesquisas neste setor se ampliaram. Como resultado dessas investigações foram desenvolvidos vários métodos para síntese destes compostos.



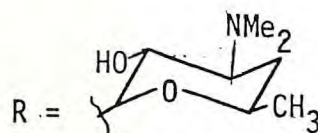
(12)



(13)



(14)



A síntese de estruturas macrocíclicas do tipo macrolídeo é um desafiante problema em química orgânica, sendo que as duas maiores barreiras encontradas na síntese destes macrolídeos são: a construção de lactonas de anéis médios e grandes em bom rendimento, e o controle estereoquímico dos centros assimétricos. Os sistemas macrocíclicos podem ser sintetizados por dois caminhos: a) ciclização de precursores de cadeia longa; b) quebra de ligações internas em compostos policíclicos. No primeiro processo em que o fechamento é feito a partir de precursores de cadeia longa, a ciclização é entropicamente desfavorecida, devido à formação da estrutura cíclica mais rígida.

De todos os métodos de formação de macrolídeos, a lactonização de hidróxi-ácidos de cadeia longa é o método mais geral. No presente trabalho somente este método será comentado.

A lactonização de hidróxi-ácidos de cadeia longa, geralmente, exige a ativação de um ou ambos os grupos (hidroxila e carboxila) que interagem durante o processo de ciclização.

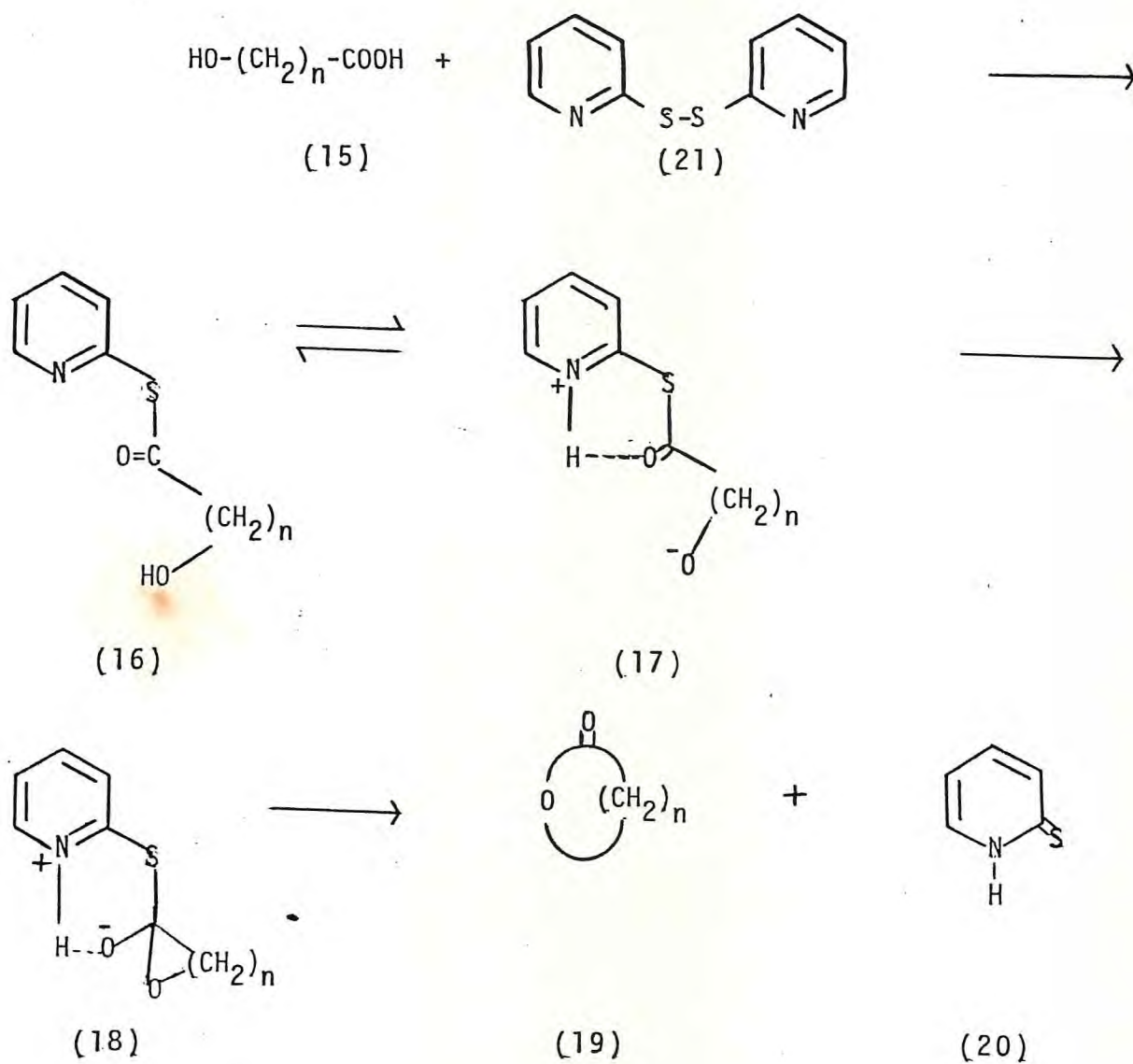
Dos métodos de lactonização de hidróxi-ácidos pode-se destacar:

3.1. Método de Corey-Nicolau (Método da dupla ativação):

O método de COREY-NICOLAU<sup>(18)</sup> envolvendo a esterificação interna de hidróxi-ácidos para formar lactonas de médios e grandes anéis é altamente efetivo, por isso tem sido aplicado na síntese parcial ou total de moléculas biologicamente ativas.

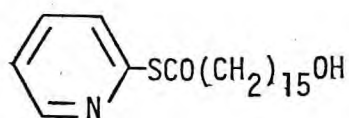
O método consiste na ativação simultânea dos grupos carboxila e hidroxila, usando um derivado carboxílico que pode favorecer a transferência do próton. O método é ilustrado com o exemplo específico de um éster, o 2-piridinotiol de um hidróxi-ácido (Esquema 1). A transferência do próton da hidroxila para a carbonila em (16) é facilitada pelo nitrogênio básico do núcleo piridínico presente no tio-éster. O intermediário dipolar (17) gerado pela transferência interna do próton em (16) pode eletrostaticamente guiar a ciclização levando a (18) que então produz a lactona (19) e 2-piriditiona (20).

## Esquema 1

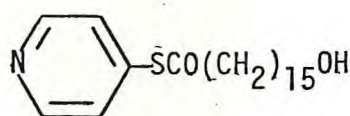


COREY e col. (19) propuseram o mecanismo indicado no Esquema 1, observando que a velocidade de ciclização do tio-éster do ácido 16-hidroxi-hexadecanóico (22) ao hexadecanolídeo em benzeno sob refluxo, não foi influenciada pela adição de trifenilfosfina, óxido de trifenilfosfina, trietilamina, triamilamina, 2-piriditona ou ácido acético. Este resultado indicou que a

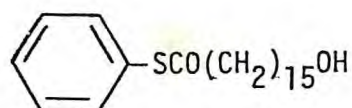
reação não é catalisada por ácido, base ou por alguma contaminação presente na mistura reacional, porém, depende só da presença do substituinte em orto em relação ao nitrogênio do anel piridínico. Assim, os tio-ésteres (23) e (24) que não formam o intermediário semelhante a (17) não ciclizaram sob aquecimento, em ausência ou presença de base.



(22)

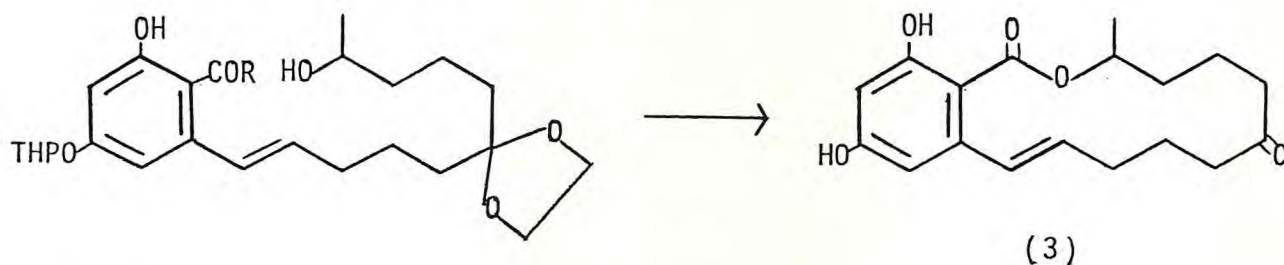


(23)



(24)

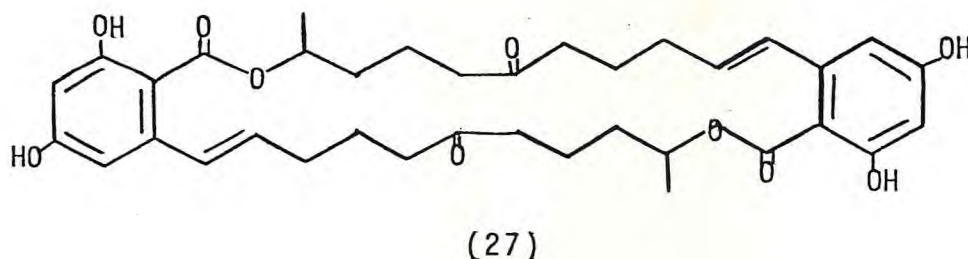
O uso do método do éster 2-piridinotiol para a lactonização de hidroxi-ácidos mais complexos pode ser ilustrado pela síntese da (+)-zearalenona (3) a partir do derivado do (±)-hidroxi-ácido (25). O éster 2-piridinotiol (26) foi submetido à ciclização por aquecimento sob refluxo, utilizando benzeno como solvente e após remoção dos grupos protetores sob condições ácidas (+)-zearalenona (3) foi obtida em 75% de rendimento. O dímero da zearalenona (27) foi também isolado em baixo rendimento (20).



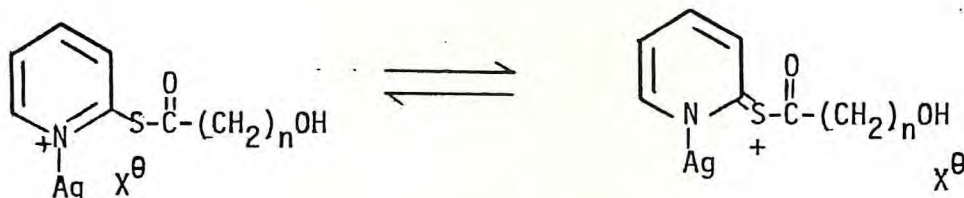
(3)

25 : R = OH

26 : R =



GERLACH e THALMANN<sup>(21)</sup> modificaram o método de COREY-NI COLAU, usando íon prata<sup>(22)</sup> ( $\text{AgClO}_4$  ou  $\text{AgBF}_4$ ) para ativar os ésteres 2-piridinotíois por complexação. Os tio-ésteres de  $\omega$ -hidróxiácidos ativadas dessa maneira sofrem ciclização à temperatura ambiente.



### 3.2. Método de MASAMUNE

O método de MASAMUNE para preparação de lactonas macrocíclicas é também eficiente. Este procedimento usa *s-t*-butil-tio-ésteres<sup>(29)</sup> <sup>(23)</sup> de hidróxi-ácidos e trifluoroacetato mercúrico como reagente ativante. A lactonização ocorre rapidamente à temperatura ambiente, usando acetonitrila como solvente.

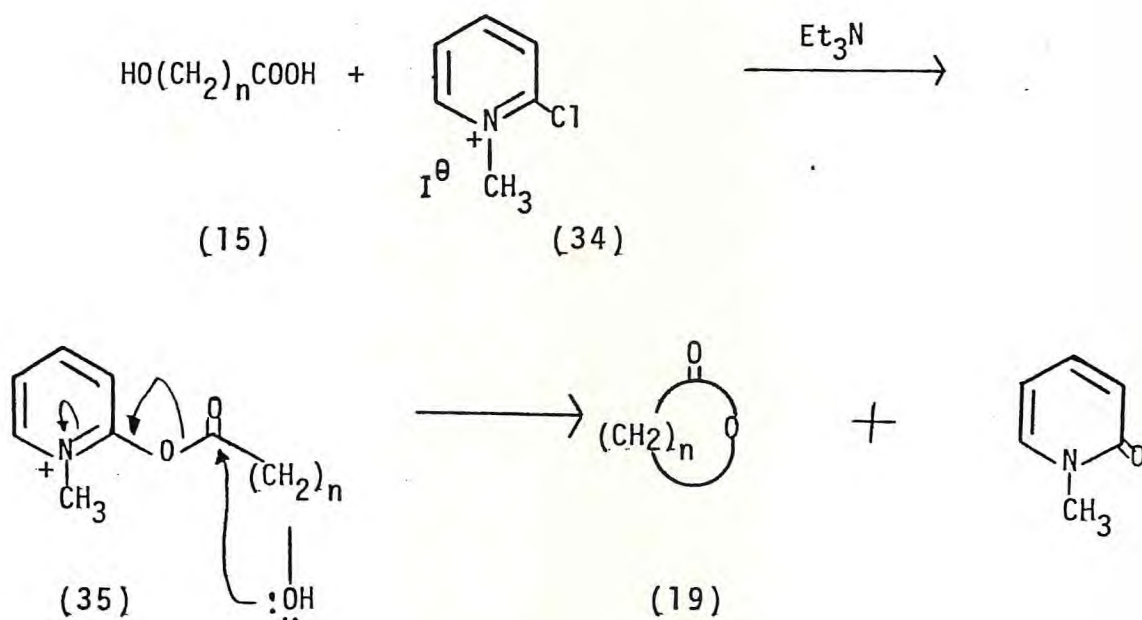
Os *s-t*-butil-tio-ésteres (29) são preparados pela reação



## 3.3. Método de MUKAIYAMA

O presente método<sup>(24)</sup> usa iodeto de 1-metil-2-cloro-pi-ridíneo(34) como reagente de ciclização. A reação ocorre de acordo com o mecanismo proposto no Esquema 2 .

Esquema 2



De acordo com este método uma série de  $\omega$ -hidroxi-ácidos (15) ( $n = 5, 6, 7, 10, 11$  e  $14$ ) foram ciclizados por lenta adição ao reagente (34) na presença de trietil-amina em diclorometano ou acetonitrila sob refluxo (Tabela 1).

Tabela 1 - Lactonização de  $\omega$ -hidroxi-ácidos  $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$  com iodo de 1-metil-2-cloro-piridínio

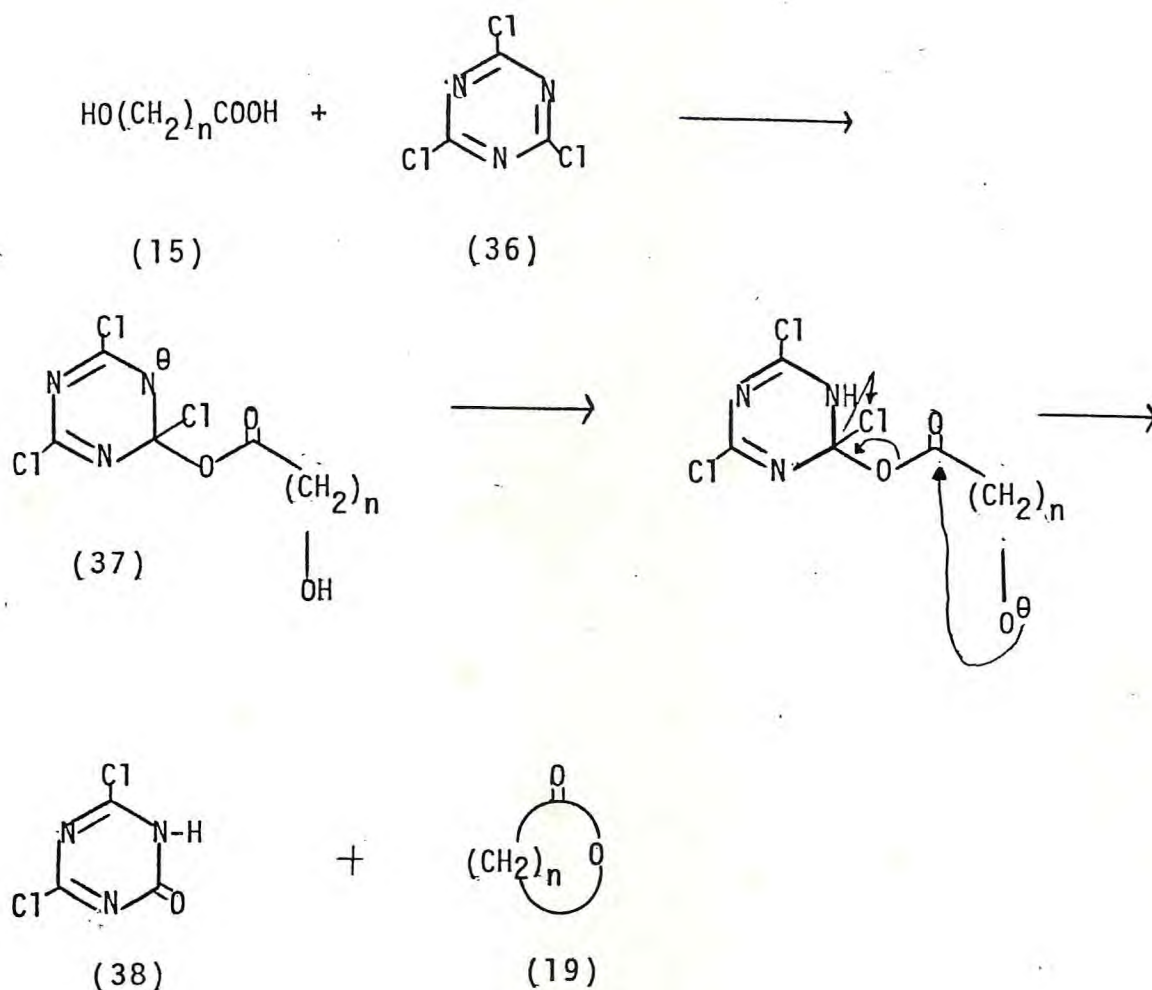
n	Solvente	Tempo	Lactona tamanho do anel	Rend.%	Dilactona tamanho do anel	Rend. %
5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	7,5	7	89	14	0
6	$\text{CH}_3\text{CN}$	7,5	8	0	16	93
7	$\text{CH}_3\text{CN}$	8	9	13	18	34
10	$\text{CH}_3\text{CN}$	9	12	61	24	24
11	$\text{CH}_3\text{CN}$	8	13	69	26	14
14	$\text{CH}_3\text{CN}$	8,5	16	84	32	3

#### 3.4. Método de VENKATARAMAN-WAGLE (cloreto cianúrico)

Neste método o hidroxi-ácido (15) é dissolvido em acetona, adicionando-se cloreto cianúrico e em seguida trietil-amina<sup>(25)</sup>.

O mecanismo (Esquema 3) envolve a ativação dos grupos carboxila e hidroxila (dupla ativação). O aduto (37) é formado no curso da reação com cloreto cianúrico e trietilamina, levando à lactona (19) e ao derivado triazínico (38).

Esquema 3



Usando este procedimento, os ácidos 12-hidroxi-esteárico, 15-hidroxi-pentadecanóico, 16-hidroxi-palmítico e 18-hidroxi-esteárico forneceram as lactonas de 13, 16, 17 e 19 membros em rendimentos de 70, 68, 85 e 33% respectivamente.

### 3.5. Despolimerização catalítica térmica

SPANAGEL e CAROTHERS<sup>(26)</sup> aplicaram este método na pre-

paração de várias lactonas a partir dos poliésteres dos respectivos hidroxiácidos. O método consiste em aquecer o hidroxi-ácido (15) a temperaturas de 180-250° (polimerização), seguido de despolimerização.

De acordo com esse procedimento SPANAGEL e CAROTHERS<sup>(26)</sup> efetuaram a despolimerização de polilactonas derivadas dos ácidos 10-hidroxi-decanóico, 13-hidroxi-tridecanóico e 14-hidroxi-tetradecanóico e dos éteres ácidos, obtendo os resultados contidos na Tabela 2.

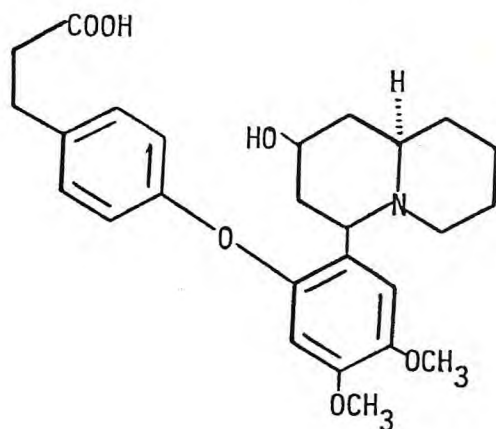
Tabela 2 - Rendimentos das lactonas

Poliéster	Catalisador adicionado	Tempo de aq. a 270° (1mm) h	Destilado %	Destilado isolado como monômero %	Destilado isolado como dímero %
ac. 10-hidroxi-decanóico	MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	2	65	12	70
ac. β-hidroxi-tridecanóico	SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	4	55	traços	50
ac. 14-hidroxi-tetradecanóico	MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	3,5	77	90	6
HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> COOH	MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	4	64	66	6
HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> COOH	MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	4	70	50	0
HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> COOH	MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	3	55	76	0

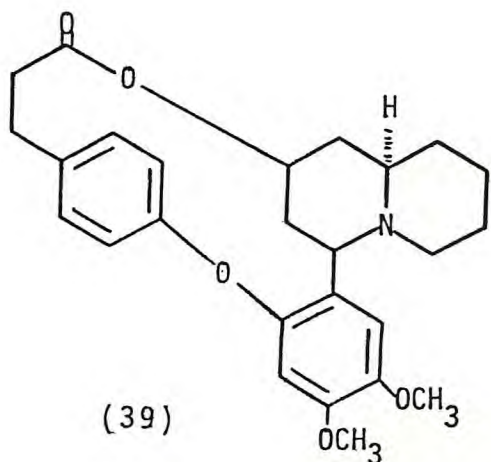
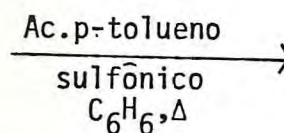
### 3.6. Esterificação direta (catálise ácida)

A rota mais simples de se obter macrolídeos envolve a esterificação de  $\omega$ -hidroxi-ácidos. O uso de soluções diluídas e catalisadores como ácido benzenosulfônico ou ácido p-toluenosulfônico é essencial.

O método foi usado na síntese da vertalina(39)<sup>(27)</sup>, refluxando o hidroxi-ácido(40) em benzeno com quantidades catalíticas de ácido p-toluenosulfônico, com 41% de rendimento.



(40)



(39)

### 3.7. Métodos diversos

Vários métodos que têm como princípio a ativação da carboxila, são usados para a lactonização de hidroxi-ácidos. Entre estes podemos citar:

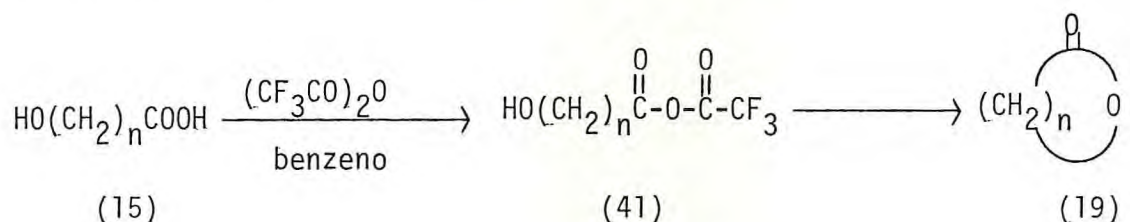
Formação de anidridos mistos do ácido trifluoroacético;

Formação de anidridos mistos do ácido sulfônico;

Formação de N-acil-imidazolídeos;

Formação de ésteres metílicos.

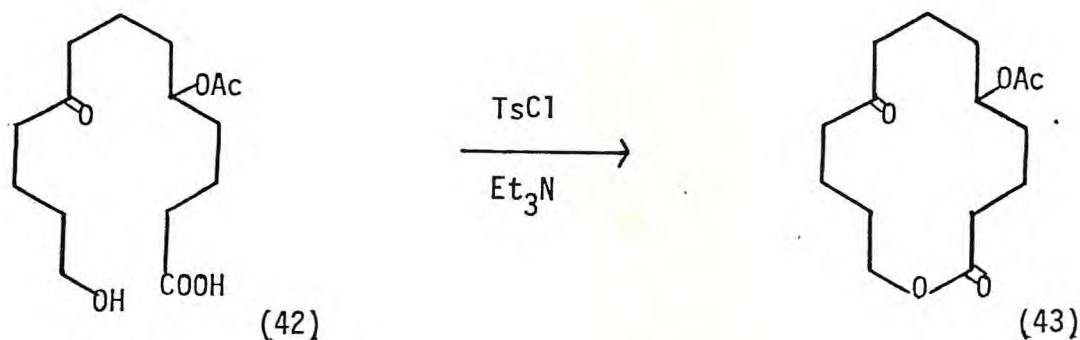
O anidrido misto do ácido trifluoroacético é geralmente preparado pela reação entre o hidroxi-ácido (15) e anidrido trifluoroacético. Este intermediário (41) sofre ataque intramolecular pela hidroxila formando a lactona (19).



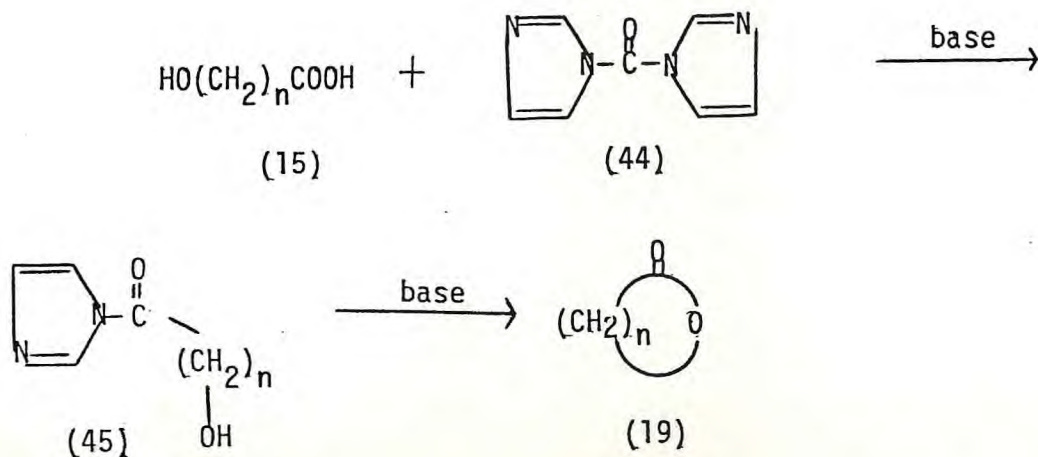
Este método foi introduzido por D.TAUB e col. (28) na síntese total da (-)-zearalenona (3); sendo aplicado em seguida, por GIROTRA e col. (29) na síntese da (±)-zearalenona (3). Geralmente, este procedimento produz baixos rendimentos.

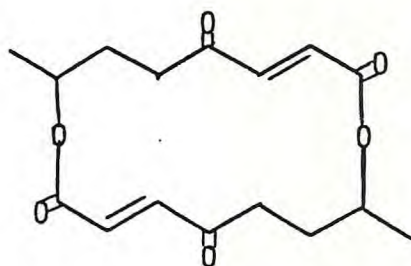
O método de ativação da carboxila que consiste na preparação de anidrido misto do ácido sulfônico foi usado por WHITE e col. (30) na síntese do macrolídeo (43) através da reação do correspondente hidroxi-ácido (42) com cloreto de p-toluenosulfo-

nila em trietil-amina.



O método de formação de N-acilimidazolídeos consiste no tratamento do hidroxi-ácido (15) com N,N'-carbonildiimidazol (44) e em seguida, tratamento do imidazolídeo (45) com quantidades catalíticas de uma base forte (t-amilato de sódio ou 1,5-diazabicyclo 4,3,0 non-5-eno (DBN). Este método foi usado por RAPHAEL e col. (31) na síntese total do antibiótico pirenoforina (46).

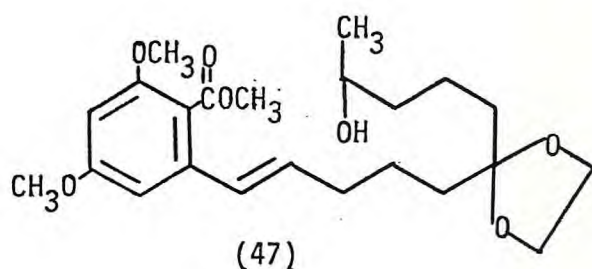




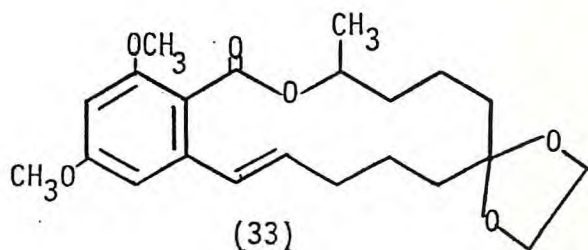
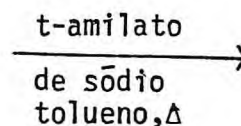
(46)

As condições fortemente básicas exigidas para a ciclização impõem algumas limitações para aplicação deste método na síntese de moléculas polifuncionais.

A ativação da carbonila através da formação dos ésteres dos correspondentes hidroxí-ácidos foi utilizada por VATTLAS e col. (32) na síntese da zearalenona (3), através do tratamento do éster metílico (47) com t-amilato de sódio a elevadas temperaturas para obter o derivado da zearalenona (33).

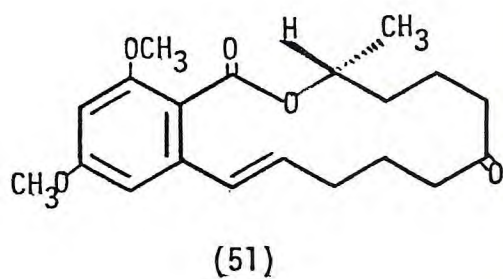
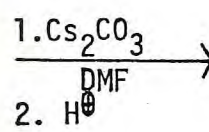
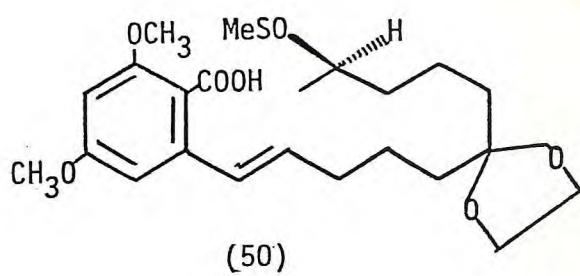
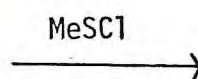
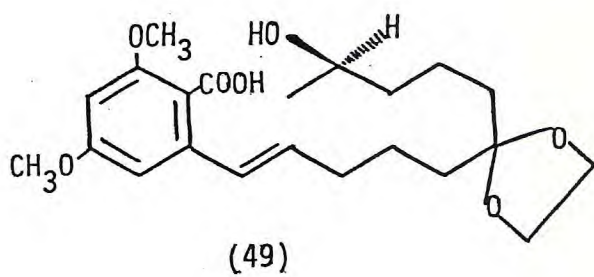


(47)



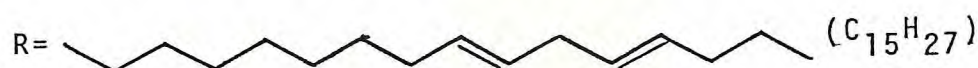
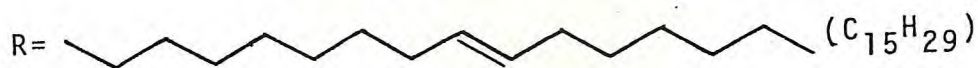
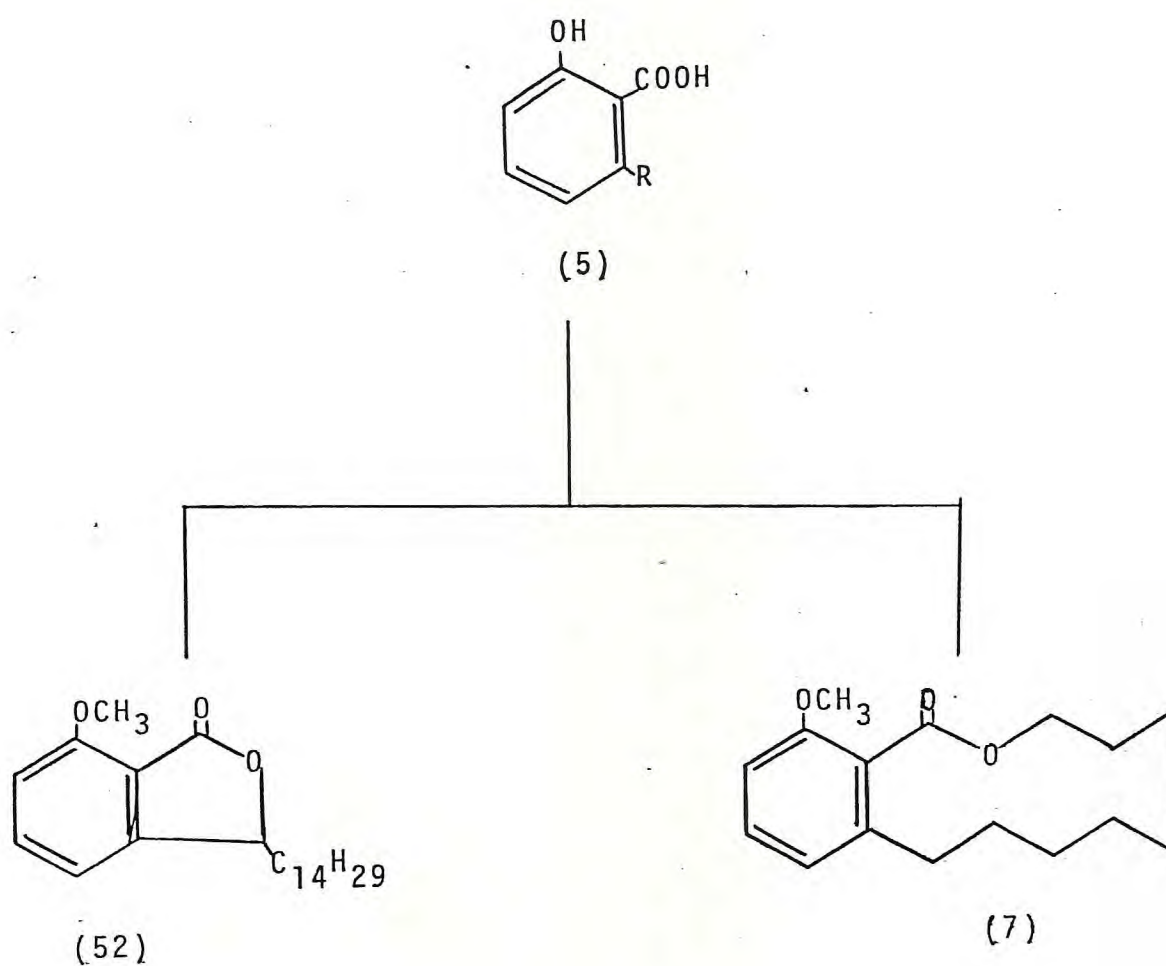
(33)





## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

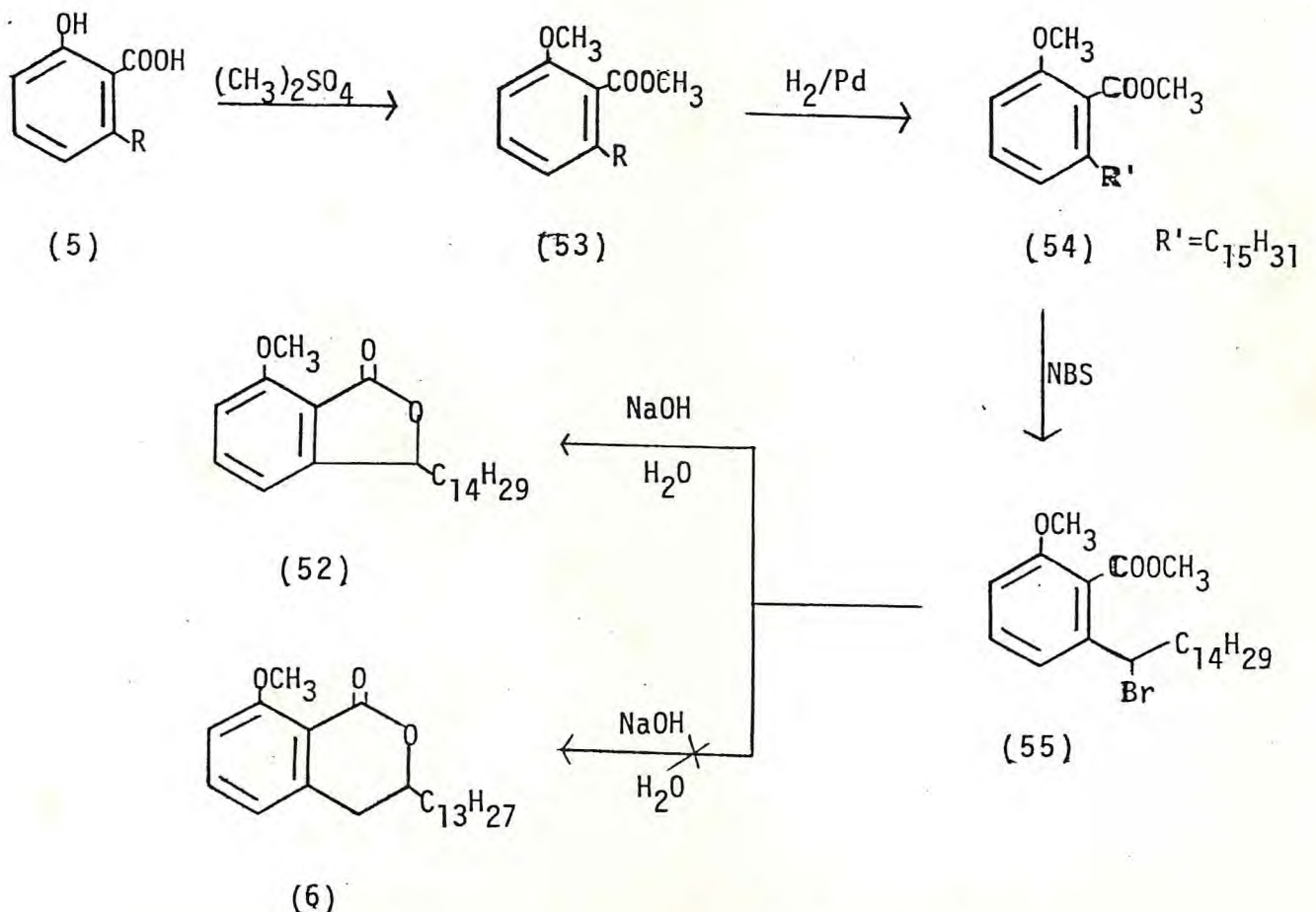
O presente capítulo descreve as reações envolvidas na preparação das lactonas: 7-metoxi-3-n-tetradecil-dihidroisobenzofuranona (52) e lactona do ácido-6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila) benzóico (7) a partir do ácido anacárdico (5).



#### 4.1. Síntese da 8-metoxi-3-n-tridecil-dihidroisobenzopirano-na(6).

A síntese da 8-metoxi-3-n-tridecil-dihidroisobenzopirano-na(6) foi programada em quatro etapas, tendo o ácido anacárdico(5) como produto de partida, conforme se apresenta no Esquema 5: 1) metilação; 2) hidrogenação do produto metilado; 3) bromação do produto reduzido; 4) ciclização. A última etapa não ocorreu como se esperava, ou seja, a eliminação de HBr seguida de ciclização. E o produto obtido foi a lactona de 5 membros, a 7-metoxi-3-n-tridecil-isobenzofuranona (52).

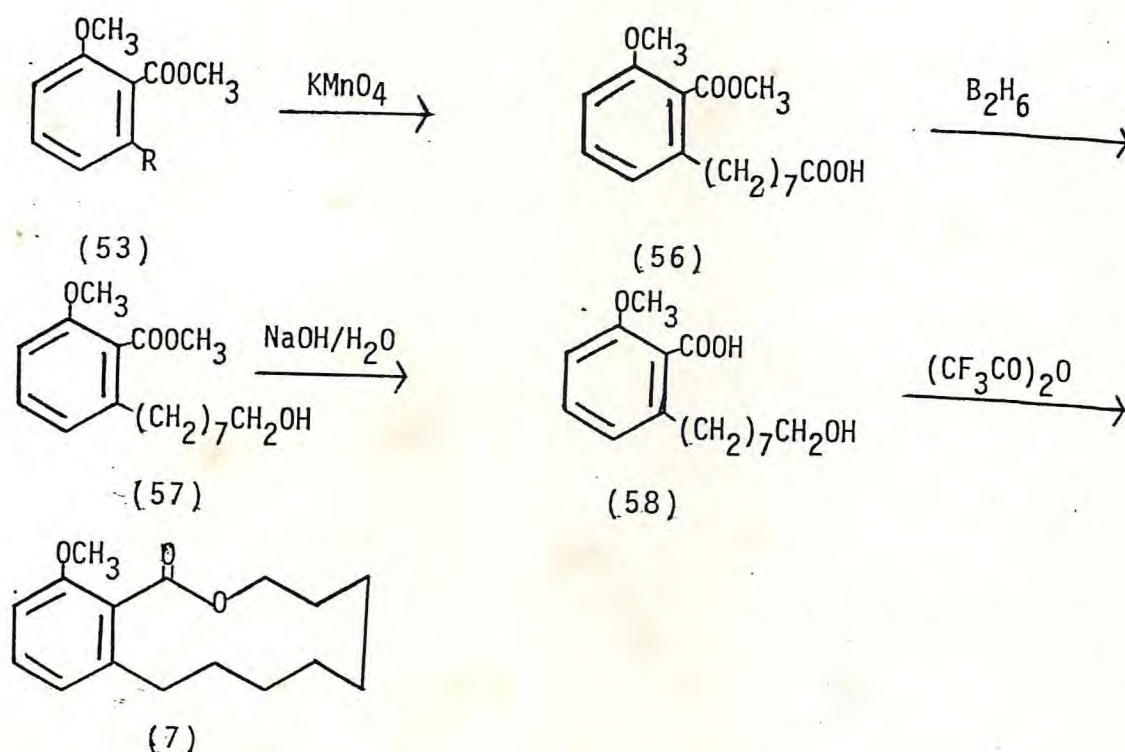
Esquema 5 - Síntese da 8-metoxi-3-n-tridecil-dihidroisobenzopirano-na(6).



4.2. Síntese da lactona do ácido-6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico(7).

Na preparação do macrolídeo(7) (Esquema 6) obteve-se inicialmente o ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanoico(56) através da oxidação do ácido anacárdico metilado (53). Este foi reduzido ao álcool correspondente, o 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol(57), por hidrogenação. Em seguida fez-se a hidrólise alcalina do grupo carbometoxi obtendo-se o 8-(2-carboxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol(58), o qual foi ciclizado fornecendo como produto a lactona macrocíclica (7).

Esquema 6 - Síntese da lactona do ácido-6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico(7).



#### 4.1.1. Isolamento e caracterização dos produtos obtidos no caminho sintético mostrado no Esquema 5.

A descrição das técnicas utilizadas nas reações se encontra na parte experimental (capítulo 5, pág. 61).

##### 4.1.1.1. Ácido anacárdico(5)

O isolamento do ácido anacárdico(5) foi feito conforme o trabalho de WASSERMAN e DAWSON,<sup>(35)</sup> por precipitação deste sob a forma de anacardato de chumbo. O produto se apresenta como um líquido oleoso escuro, com rendimento de 10,71%.

O espectro no I.V. (Fig.1 ,pág.41) mostra uma banda de absorção em  $1645\text{cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento  $\text{C}=\text{O}$ . A presença desta banda de absorção é de valiosa importância na identificação do ácido anacárdico(5), visto que, este facilmente descarboxila, transformando-se em cardanol(9).

O espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (Fig.2 , pág.42) cujas absorções se encontram na Tabela 3 , pág. 37), mostra um tripleto deformado em  $0,78\delta$  relativo aos prótons do grupo metila terminal e um singlete em  $10,40\delta$  correspondente ao próton carboxílico. As demais absorções apresentam-se como multipletos, em alguns casos largos, como aqueles localizados nas faixas  $3,13-3,50\delta$  e  $2,23-1,77\delta$  atribuídos aos prótons benzílicos e duplamente alílicos e aos prótons alílicos, respectivamente. As absorções dos prótons aromáticos localizam-se em  $7,43-6,47\delta$  e aquelas dos prótons olefínicos em  $5,97-4,72\delta$ . Um singlete largo e intenso centrado em  $1,33\delta$  caracteriza os prótons metilênicos da cadeia alifática.

#### 4.1.1.2. Éter metílico do anacardato de metila (53)

A metilação do ácido anacárdico(5) foi feita com sulfato de metila. Obteve-se dessa reação um produto oleoso (rendimento: 62,16%), cujo espectro de massa (Fig. 3 ,pág.43 ) apresenta o pico  $M^+ = 374$  u.m.a.

O espectro no I.V. (Fig. 4 ,pág.44) mostra claramente o desaparecimento da banda múltipla em  $3700-2240\text{cm}^{-1}$  referente à hidroxila e a presença de uma banda em  $1720\text{cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento C=O do éster.

No espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  a 60MHz (Fig. 5 ,pág.45) cujas absorções se encontram na Tabela 3 (pág.37), observa-se um tripleto ( $J=8\text{Hz}$ ) em  $7,23\delta$  referente ao próton em C-4; um duplo dubleto ( $J=8\text{Hz}$  e  $J'=4\text{Hz}$ ) centrado em  $6,74\delta$  relativo aos prótons em C-3 e C-5. O pacote em  $6,17-4,34\delta$  está relacionado aos prótons olefínicos da cadeia lateral. As absorções em  $3,90$  e  $3,83\delta$  correspondem às metoxilas do éter e do éster, respectivamente. As demais absorções são aproximadamente as mesmas descritas para o ácido anacárdico. (Ver Tabela 3 ,pág.37).

#### 4.1.1.3. Ácido anacárdico metilado e hidrogenado(54).

Da hidrogenação catalítica do éter metílico do anacardato de metila(53) obteve-se um produto líquido oleoso cujo espectro de massa (Fig. 6 ,pág.43) apresenta o pico  $M^+ = 376$  u.m.a., correspondente à fórmula molecular  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3$ .

A análise do espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  a 60MHz(Fig. 8, pag.47), mostra a ausência das absorções correspondentes aos prótons ole-

fínicos, alílicos e duplamente alílicos, existentes no pro  
duto de partida.

O espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  cujas absorções se encontram na Tabela 3 (pág.38), apresenta o sistema do anel aromático 1,2,3-trissubstituído, como era esperado. Apresenta ainda absorções em 3,80 e 3,75 $\delta$ , referentes às metoxilas do éter e do éster respectivamente. Observa-se as absorções dos prótons benzílicos, metilênicos e metílicos aproximadamente nas mesmas posições daquelas do ácido anacárdico (triplete em 2,47 $\delta$ , singleto largo em 1,28 $\delta$  e triplete de formado em 0,87 $\delta$  (Ver tabela 3 ).

#### 4.1.1.4. 2-metoxi-6-(1-bromo-n-pentadecil)benzoato de meti la(55)

A bromação benzílica do ácido anacárdico metilado e hidrogenado(54) foi feita com N-bromosuccinimida em tetracloreto de carbono, usando peróxido de benzóila como iniciador<sup>(36)</sup> O produto obtido é um líquido oleoso amarelado (rendimento: 42%).

Como o rendimento foi baixo, repetiu-se o processo nas mesmas condições, para aquisição de quantidades adicionais do composto bromado(55) a fim de se obter um melhor espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  e para os testes farmacológicos. No processo de purificação deste composto por cromatografia em coluna, ocorreu a transformação do composto bromado(55) na lactona, 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona (52). O rendimento obtido (86,08%), foi surpreendente e sem expli

cação porque a única variável no caso foi a sílica-gel que se tinha usado sempre da marca Merck, enquanto na última experiência, utilizou-se sílica-gel de outra procedência (Gessy-Lever). Para explicar a ocorrência investigou-se o teor de ferro nas duas marcas, porém os resultados, 0,03% para a sílica-gel Merck e 0,0047% na outra, não esclareceram nada. Uma outra hipótese seria a presença de outros metais.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H a 60MHz (Fig.10, pág.49) do produto oleoso obtido (55) cujas absorções estão apresentadas na Tabela 3 (pág.38) apresenta um tripleto em 7,33δ (J = 8Hz) relativo ao próton em C-4, um duplo dubleto em 6,77δ (J = 8Hz e J'=4Hz) referente aos prótons em C-3 e C-5. O tripleto em 4,85δ corresponde ao próton benzílico; as absorções em 3,92 e 3,83δ correspondem às metoxilas do éter e do éster respectivamente. O singlete largo em 1,30δ corresponde aos prótons metilênicos da cadeia lateral; enquanto o tripleto deformado em 0,90δ corresponde aos prótons metílicos da cadeia lateral.

#### 4.1.1.5. 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona (52)

O produto da reação de 2-metoxi-6-(1-bromo-n-pentadecil) benzoato de metila (55) com solução aquosa de NaOH, não conduziu ao produto esperado (6); mas à lactona de 5 membros, a 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona (52) em 69,75% de rendimento. O produto se apresenta como cristais brancos, P.f. = 71,4-72,8°C que foi caracterizado como

a seguir.

O espectro no I.V. (Fig.11,pág.50) mostrou uma banda em  $1760\text{cm}^{-1}$  atribuída a  $\text{C}=\text{O}$  de  $\gamma$ -lactona, pois as  $\delta$ -lactonas com insaturação na posição  $\alpha$  a carbonila geralmente absorvem em  $1720\text{cm}^{-1}$ . (37)

O espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  a 60MHz (Fig.12,pág.51) apresenta as absorções indicadas na Tabela 3 (pág.33). A análise deste espectro mostrou a presença de uma absorção em 5,23 $\delta$  correspondente ao próton benzílico. A absorção em 3,97 $\delta$  corresponde a metoxila do éter. As demais absorções são aproximadamente as mesmas descritas para o ácido anacárdico (Ver Tabela 3, pág.39).

4.2.1. Isolamento e caracterização dos produtos obtidos no caminho sintético mostrado no Esquema( 6 ).

4.2.1.1. Ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)n-octanóico(56)

A degradação da cadeia lateral do éter metílico do anacardato de metila(53) foi feita utilizando-se permanganato de potássio em excesso, pois com o uso deste em soluções concentradas, o glicol inicialmente formado, é oxidado posteriormente a ácido carboxílico.

Como esse objetivo e seguindo a técnica de V. J. PAUL e L.M. YEDDANAPALLI<sup>(8)</sup>, obteve-se da oxidação do éter metílico do anacardato de metila(53) um produto oleoso (rendimento: 68,80%) que foi caracterizado como a seguir:

Da observação do espectro no I.V. (Fig.13,pág. 52 ) além das absorções em  $1730$  e  $1710\text{cm}^{-1}$ , que correspondem às carbonilas do éster e do ácido, respectivamente, há outra em  $3700-2300\text{cm}^{-1}$  que corresponde à hidroxila do ácido.

O espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  a  $60\text{MHz}$  (Fig.14,pág.53) apresenta as absorções constantes da Tabela 3 (pág.39). Observa-se nesse espectro um singleto em  $10,23\delta$  referente ao próton da carboxila, um tripleto em  $7,10\delta$  ( $J=8\text{Hz}$ ) correspondente ao próton em C-5; um duplo dubleto ( $J=8\text{Hz}$  e  $J'=3\text{Hz}$ ) centrado em  $6,60\delta$  referente aos prótons em C-4 e C-6. As absorções em  $3,78$  e  $3,70\delta$  correspondem às metoxilas do éter e do éster respectivamente. O multiplete em  $2,67-2,03\delta$  é relativo aos prótons- $\alpha$  à carbonila e aos prótons benzílicos; enquanto que o singleto largo em  $1,33\delta$  corresponde aos prótons metilênicos.

#### 4.2.1.2. 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol(57)

A redução seletiva do ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)n-octanóico(56) ao correspondente álcool foi feita com diborano em THF. A rápida redução de ácidos carboxílicos por diborano possibilita reduzir seletivamente este grupo na presença de outros grupos funcionais, tal como o grupo éster<sup>(38)</sup>.

O espectro no I.V. (Fig.15,pág.54) mostrou o desaparecimento da banda múltipla em  $3700-2300\text{cm}^{-1}$  referente à hidroxila do ácido e da banda em  $1710\text{cm}^{-1}$  referente à carbonila. Ao mesmo tempo, observou-se a presença de uma banda

em  $3690-3120\text{cm}^{-1}$  correspondente à hidroxila do álcool primário, confirmado pela banda em  $1080\text{cm}^{-1}$ .

O espectro de RMN<sup>1</sup>H a 60MHz (Fig. 16, pág.55) cujas absorções estão indicadas na Tabela 3 (pág.40), apresenta o já conhecido sistema dos prótons aromáticos. Apresenta ainda absorções em 3,78 e 3,73 $\delta$  referentes às metoxilas do éter e do éster respectivamente. O tripleto em 3,42 $\delta$  corresponde aos prótons ligados ao átomo de carbono que sustenta a hidroxila; a absorção em 3,13 $\delta$ , que desaparece com a adição de D<sub>2</sub>O, é devida à hidroxila. O tripleto em 2,45 $\delta$  está relacionado aos prótons benzílicos, enquanto o singlete largo em 1,30 $\delta$  corresponde aos prótons metilênicos.

#### 4.2.1.3. 8-(2-carboxi-3-metoxi-fenil)n-octanol(58)

Da hidrólise de 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)n-octanol(57) em meio básico, obteve-se um produto sob a forma de cristais brancos de p.f. = 98,8-102,6°C, cujo espectro de massa (Fig. 17, pág.56) apresenta o pico M<sup>+</sup> = 280 u.m.a. (rendimento: 66,10%).

No espectro no I.V. (Fig.18, pág.57) pôde-se visualizar uma banda múltipla em  $3440-3200\text{cm}^{-1}$  correspondente à hidroxila do álcool e outra banda múltipla em  $3080-2220\text{cm}^{-1}$  referente à hidroxila do álcool. Foi também observado o desaparecimento da banda em  $1730\text{cm}^{-1}$  correspondente à carbonila do éster e o surgimento de uma banda em  $1690\text{cm}^{-1}$  correspondente à carbonila do ácido.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H a 60MHz (Fig. 19, pág.58), cujas absorções estão indicadas na Tabela 3 (pág.40), apresen

tou um conjunto de sinais em 7,33-6,63 $\delta$  correspondente aos três prótons aromáticos, um singlete em 3,73 $\delta$  referente à metoxila. As demais absorções são aproximadamente as mesmas descritas para o composto 57 (Ver Tabela 3 ,pág. 40 ), com exceção da absorção correspondente ao próton da hidroxila que não é visualizado no espectro deste composto (58).

#### 4.2.1.4. Lactona do ácido-6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico(7).

Na tentativa de preparação do macrolídeo(7)vários métodos foram usados. Um dos métodos inicialmente testado , consistiu no tratamento de 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol(57) com t-amilato de sódio em tolueno sob refluxo<sup>(32)</sup>, porém o produto desejado não foi obtido.

Em seguida, decidiu-se tentar a ciclização a partir do hidroxil-ácido(58) com quantidades catalíticas de ácido p-toluenosulfônico em benzeno<sup>(27)</sup>, porém mais uma vez o produto desejado não foi obtido.

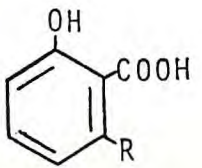
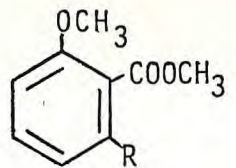
Dando continuidade ao trabalho, a ciclização foi tentada utilizando como reagente de ciclização, anidrido trifluoroacético em benzeno<sup>(28)</sup>. Desta reação obteve-se um produto sob a forma de cristais de p.f. = 142-143,5 $^{\circ}$ C, cujo espectro de massa (Fig. 20,pág. 56) apresenta o pico  $M^+$  = 262 u.m.a.

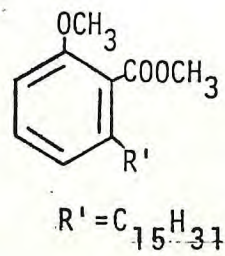
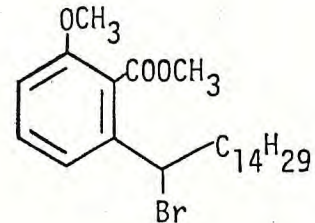
O espectro no I.V. (Fig. 21, pág. 59) mostra o aparecimento de uma banda em 1705 $\text{cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento C=O. Neste espectro observa-se também o desapare-

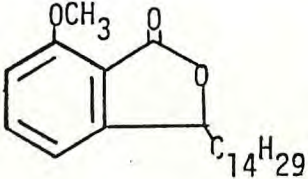
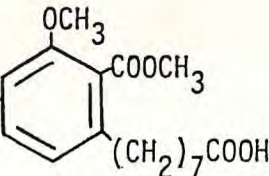
cimento das bandas múltiplas em  $3440-3200\text{cm}^{-1}$  e em  $3080-2220\text{cm}^{-1}$  presentes no produto de partida(58).

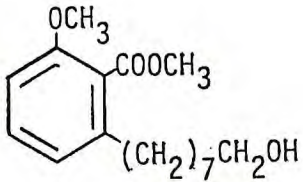
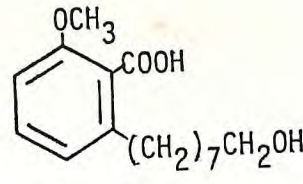
As absorções do espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  a 60MHz(Fig.22, pág. 60) não são bem definidas, porém, com a experiência adquirida é possível analisá-las. O espectro apresentou uma absorção localizada na faixa de  $7,22-6,57\delta$  correspondente aos três prótons aromáticos, a absorção centrada em  $4,27\delta$  correspondente ao grupo metilênico ligado ao oxigênio e sua feição semelhante a dois tripletos quase superpostos se deve provavelmente à sua localização em um anel de doze membros; o singlete em  $3,77\delta$  é atribuído à metoxila; a absorção centrada em  $2,47\delta$ , cuja feição também assemelha-se a dois tripletos levemente superpostos, é atribuída aos prótons benzílicos; enquanto a absorção entre  $1,95$  e  $1,18\delta$  corresponde aos prótons metilênicos do anel.

Tabela 3 - Dados de RMN<sup>1</sup>H do ácido anacárdico e seus produtos de transformação

Composto	$\delta$	Desdobramento	Atribuição
	10,40	s	1H da carboxila
	7,43-6,47	m	3H aromáticos
	5,97-4,72	m	H olefínicos
	3,13-2,50	m	H benzílicos e duplamente alílicos
	R=C <sub>15</sub> H <sub>25</sub>	2,23-1,77	m
R=C <sub>15</sub> H <sub>27</sub>	1,33	sl	H metilênicos
R=C <sub>15</sub> H <sub>29</sub>	0,87	t	H metílicos
	7,23	t; J=8Hz	1H aromático em C-1
	6,74	dd; J=8Hz, J'=4Hz	2H aromático em C-3 e C-5
	6,17-4,34	m	H olefínicos
	3,90	s	3H da metoxila do éter
	3,83	s	3H da metoxila do éster
	2,93-2,37	m	H benzílicos e dupla mente alílicos.

Composto	$\delta$	Desdobramento	Atribuição	
	2,23-1,87	m	H alílicos	
	1,33	sl	H metilênicos	
	0,90	t	H metílicos	
 <p>R' = C<sub>15</sub>H<sub>31</sub></p>	7,13	t; J=8Hz	1H aromático em C-4	
	6,65	dd; J=8Hz, J'=4Hz	2H aromáticos em C-3 e C-5	
	3,80	s	3H da metoxila do éter	
	3,75	s	3H da metoxila do <u>es</u> ter	
	2,47	t	2H benzílicos	
	1,28	sl	H metilênicos	
	0,87	t	H metílicos	
 <p>C<sub>14</sub>H<sub>29</sub></p>	7,32	t; J=8Hz	1H aromático em C-4	
	6,75	dd; J=8Hz e J'=4Hz	2H aromáticos em C-3 e C-5	
	4,85	t	1H benzílico	
	3,92	s	3H da metoxila do éter	
				3H da metoxila do <u>es</u> ter
	3,83	s		

Composto	$\delta$	Desdobramento	Atribuição	
 <chem>COc1ccccc1C(=O)C</chem>	1,30	s1	H metilênicos	
	0,90	t	H metílicos	
	7,45	t; J=8Hz	1H aromático em C-5	
	6,83	dd; J=8Hz e J'=4Hz	2H aromáticos em C-4 e C-6	
	5,23	t deformado	1H benzílico	
	3,97	s	3H da metoxila	
	1,32	s1	H metilênicos	
	0,87	t	H metílicos	
	 <chem>COc1ccc(cc1C(=O)C)C(=O)OCCCCC</chem>	10,23	s	1H da carboxila
		7,10	t; J=8Hz	1H aromático em C-5
6,60		dd; J=8Hz; J'=3Hz	2H aromáticos em C-4 e C-6	
3,78		s	3H da metoxila do éter	
3,70		s	3H da metoxila do éster	
2,67-2,03		m	2H $\alpha$ a C=O e 2H benzílicos	
1,33		s1	H metilênicos	

Composto	$\delta$	Desdobramento	Atribuição
	7,10	t; J=8Hz	1H aromático em C-5
	6,60	dd; J=8Hz, J'=4Hz	2H aromáticos em C-4 e C-6
	3,78	s	3H da metoxila do éter
	3,73	s	3H da metoxila do éster
	3,42	t	2H ligados ao carbono da hidroxila.
	3,13	s	OH, desaparece com D <sub>2</sub> O
	2,45	t	2H benzílicos
	1,30	sl	H metilênicos
	7,33-6,63	m	3H aromáticos
	3,73	s	3H da metoxila
	3,47	t	2H ligados ao carbono da hidroxila
	2,58	t	2H benzílicos
	1,33	sl	H metilênicos.

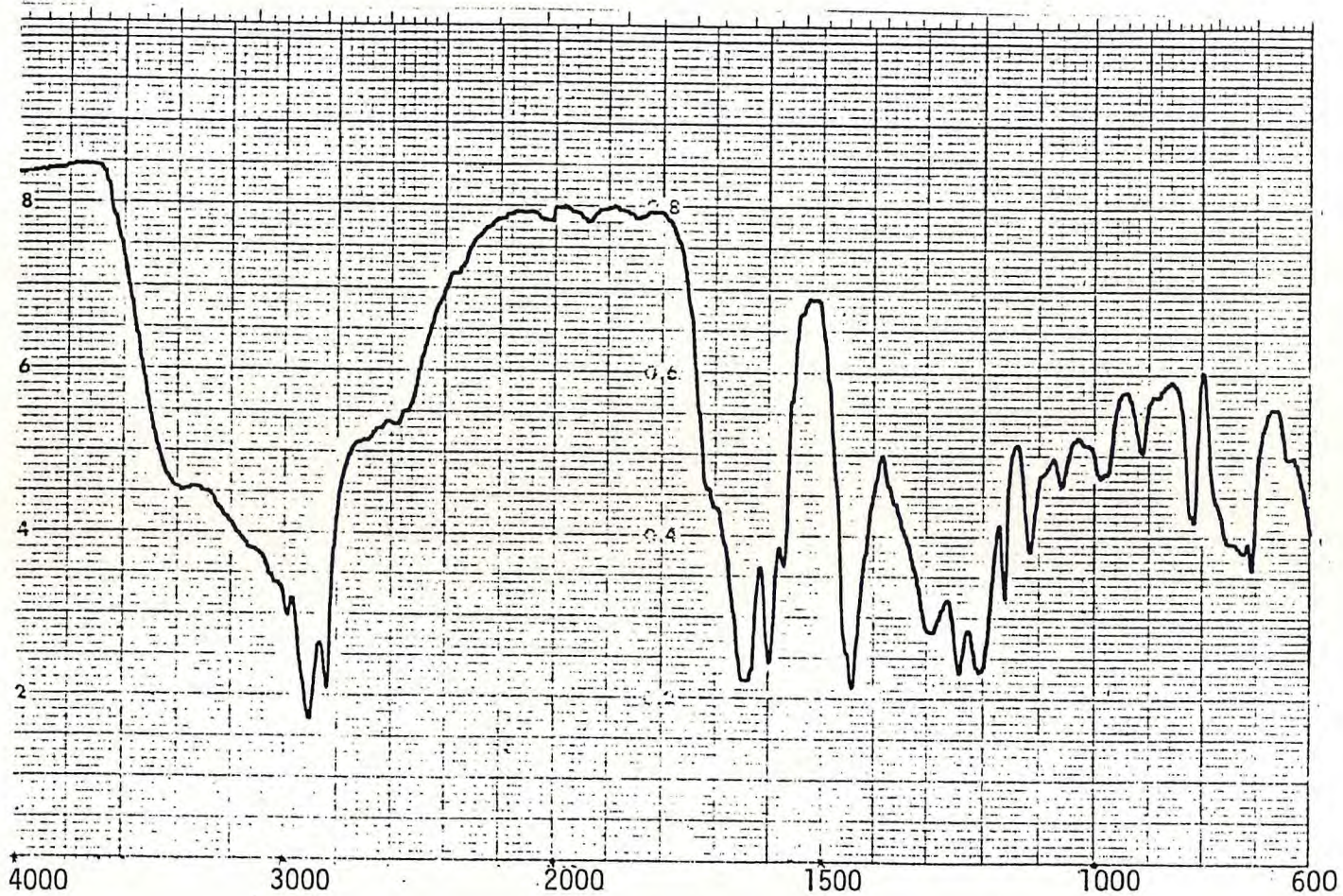


Figura 1 - Espectro no I.V. do ácido anacárdico

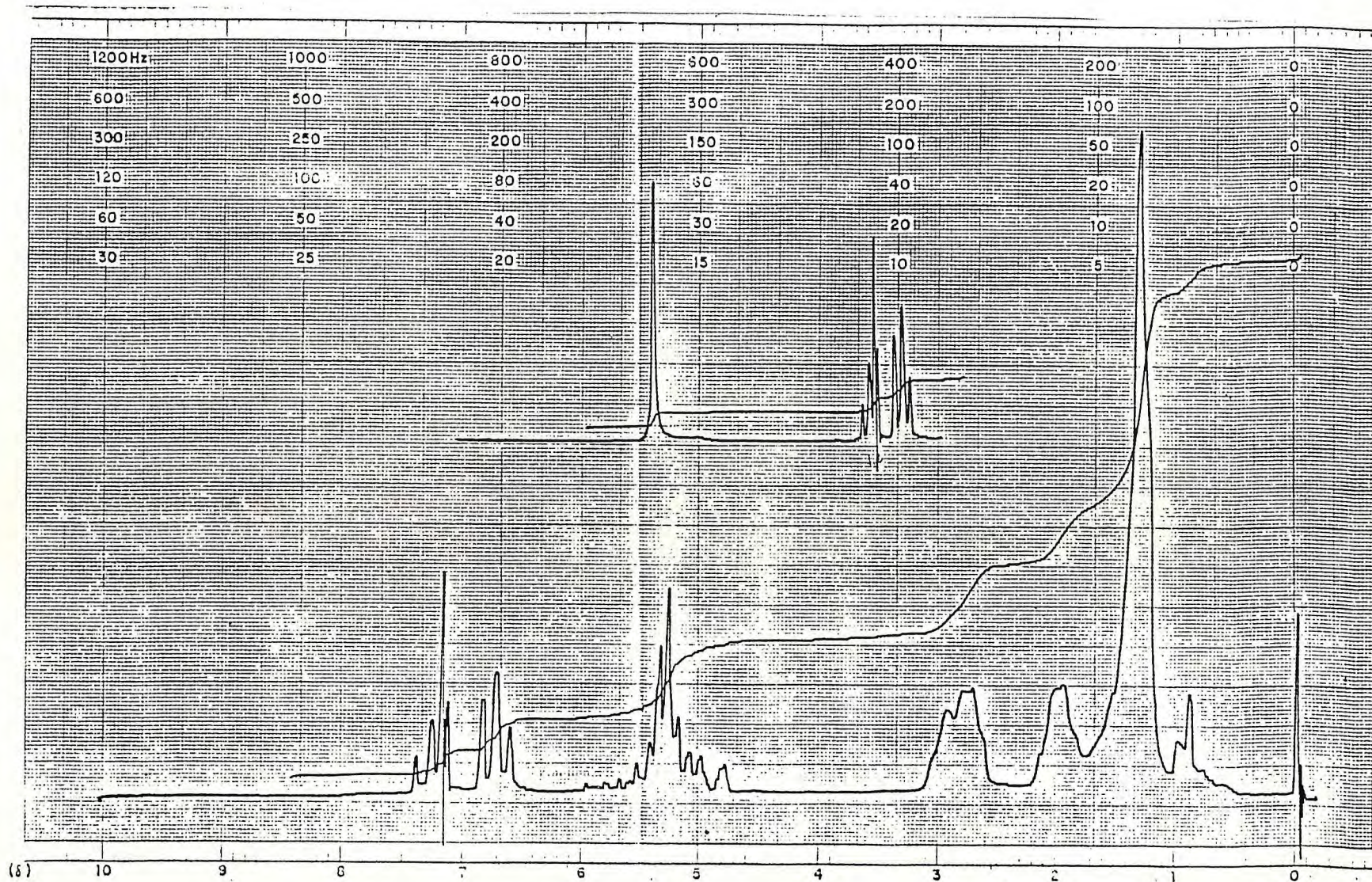


Figura 2 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}(60\text{MHz})(\text{CCl}_4)$  do ácido anacárdico.

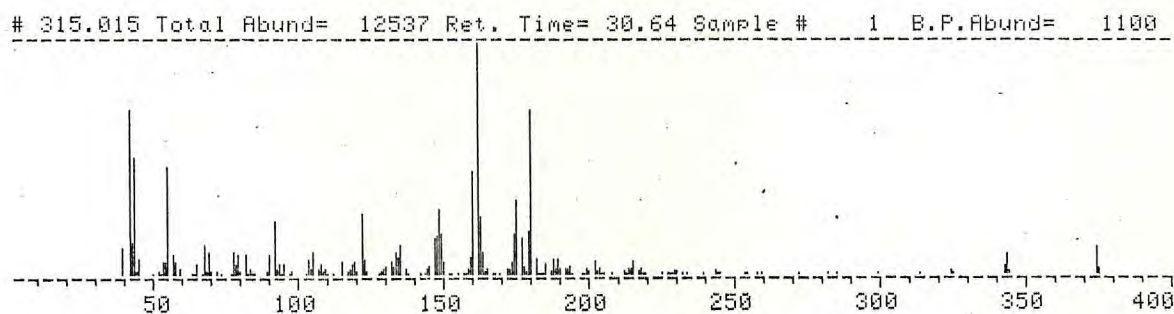


Figura 3 - Espectro de massa do éter metílico do anacardato de metila.

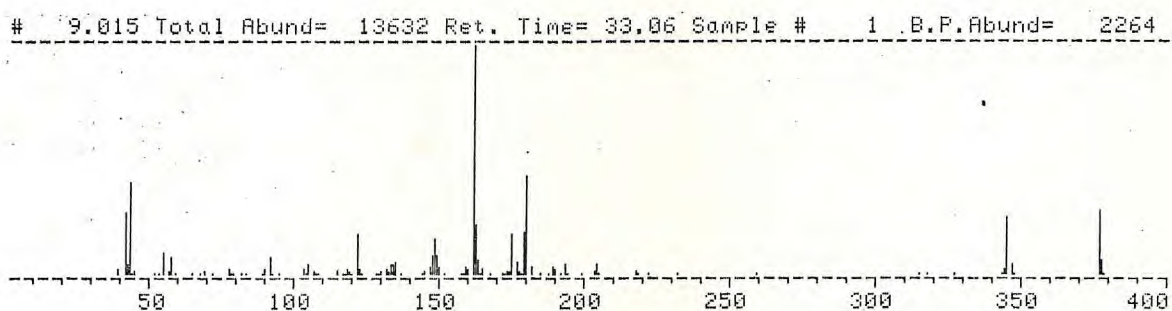


Figura 6 - Espectro de massa de 2-metoxi-6-(n-pentadecil)-benzoato de metila.

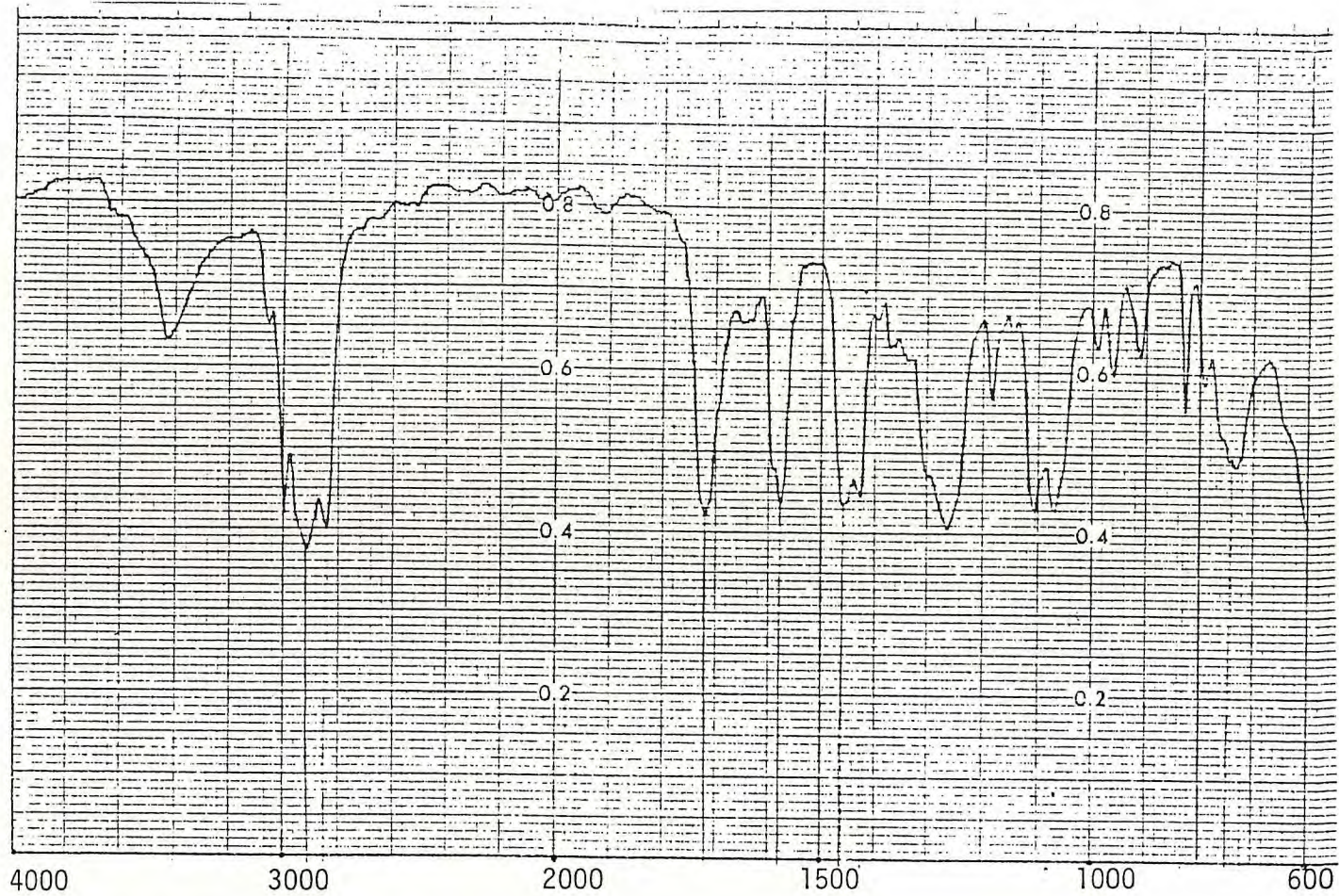


Figura 4 - Espectro no I.V. do éter metílico do anacardato de metila.

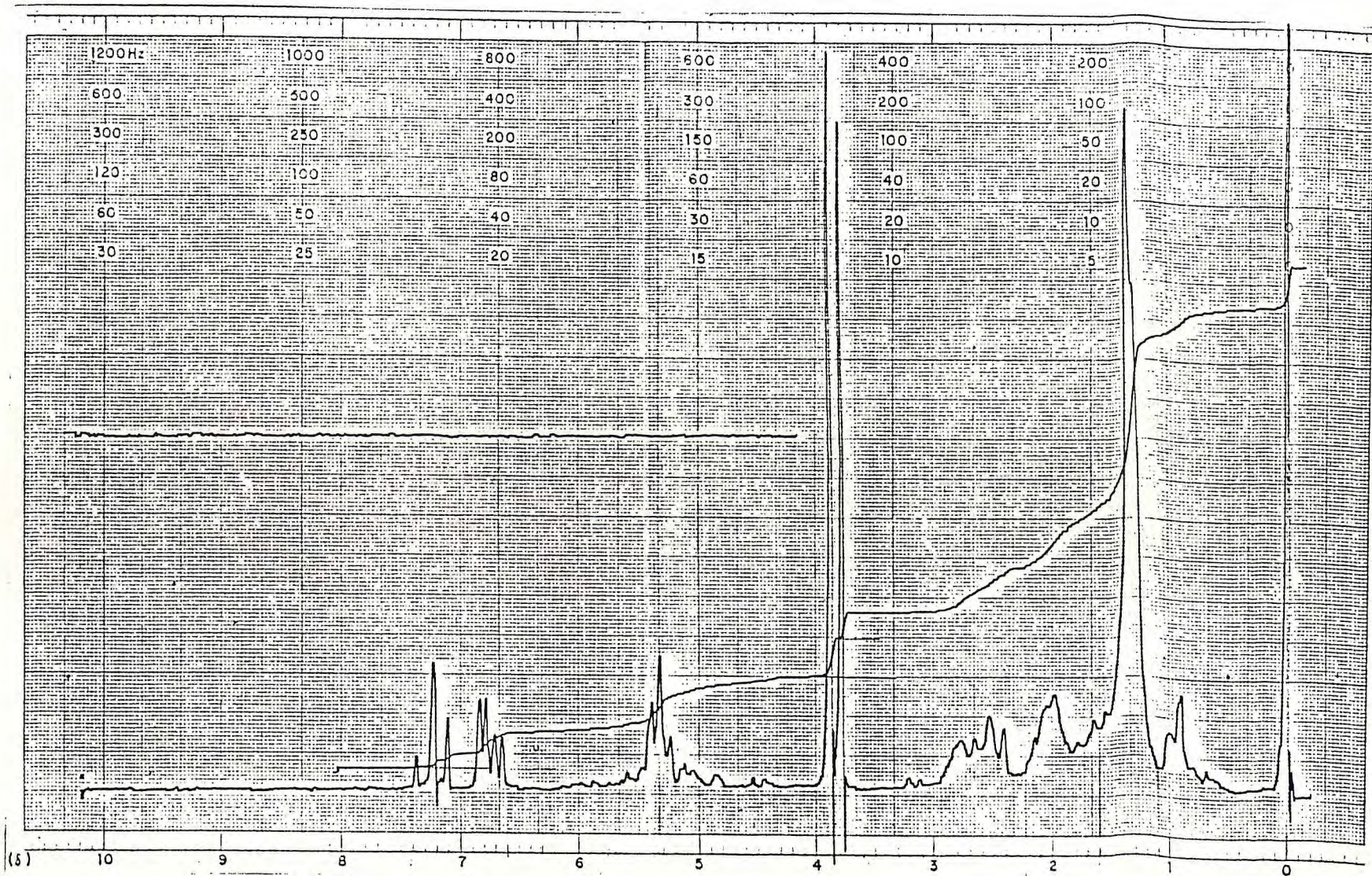


Figura 5 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ) do éter metílico do anacardato de metila.

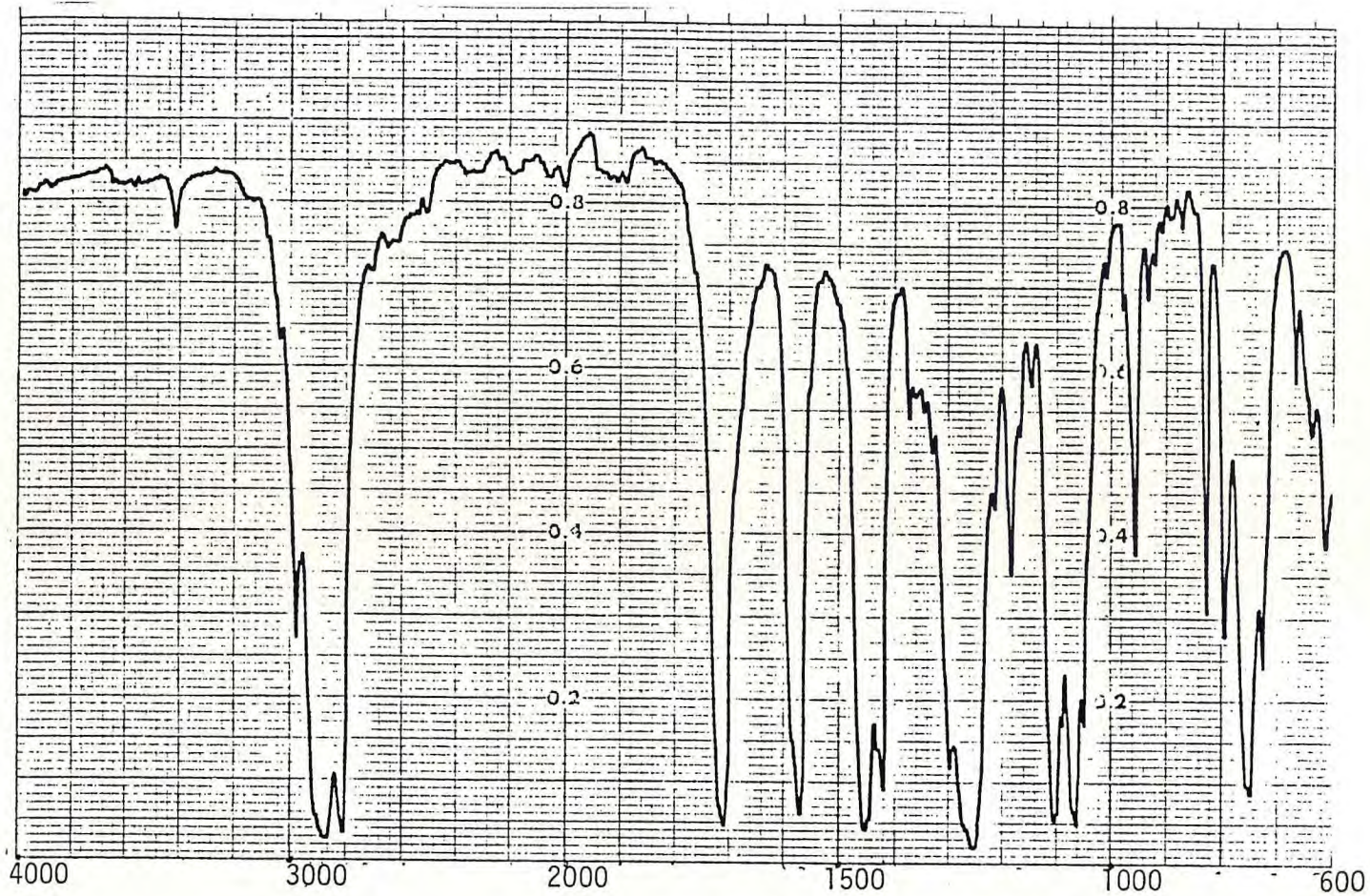


Figura 7 - Espectro no I.V. de 2-metoxi-6-(n-pentadecil)-benzoato de metila.

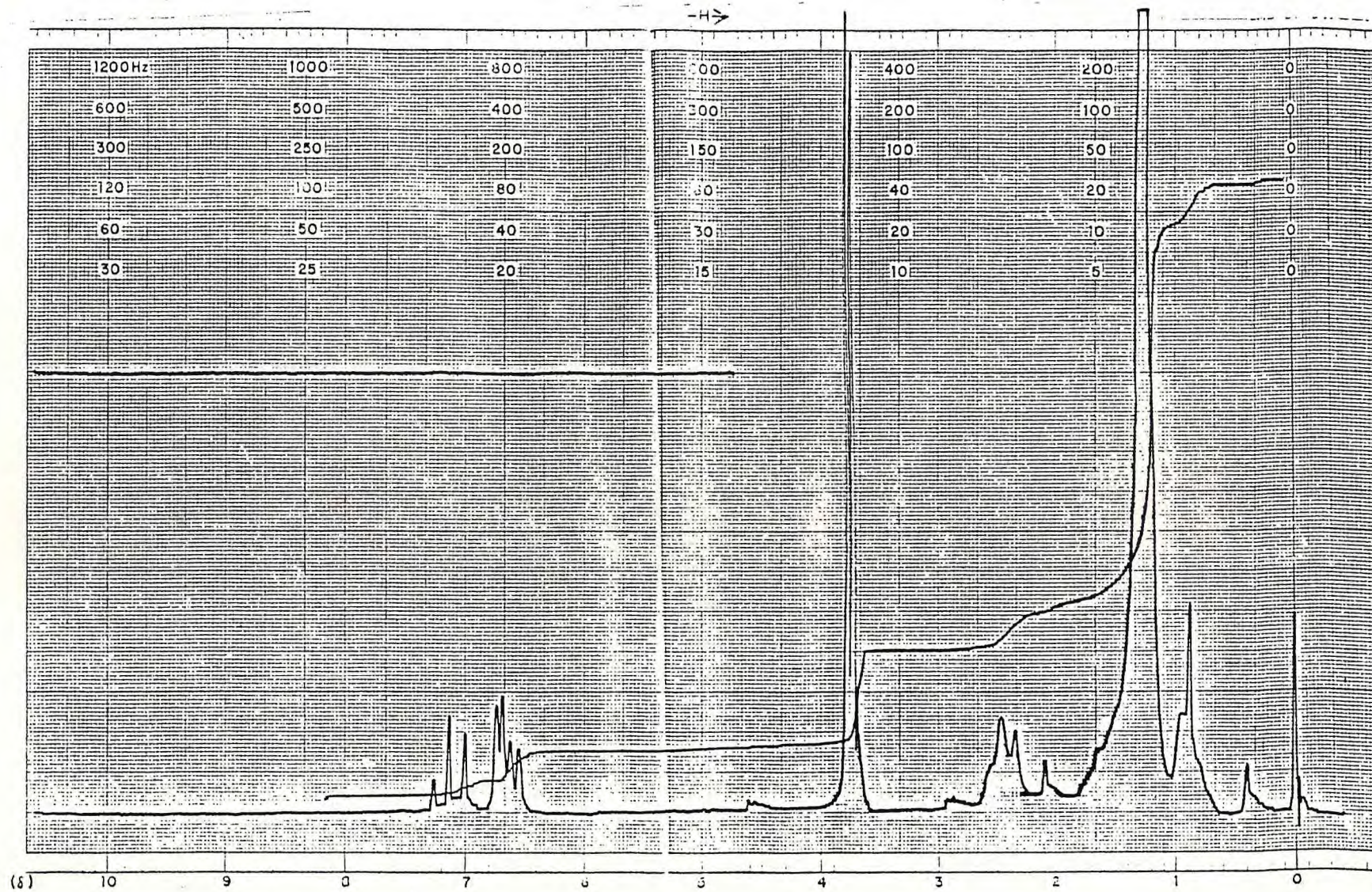


Figura 8 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H(60MHz)(CCl<sub>4</sub>) de 2-metoxi-6-(n-pentadecil)-benzoato de metila.

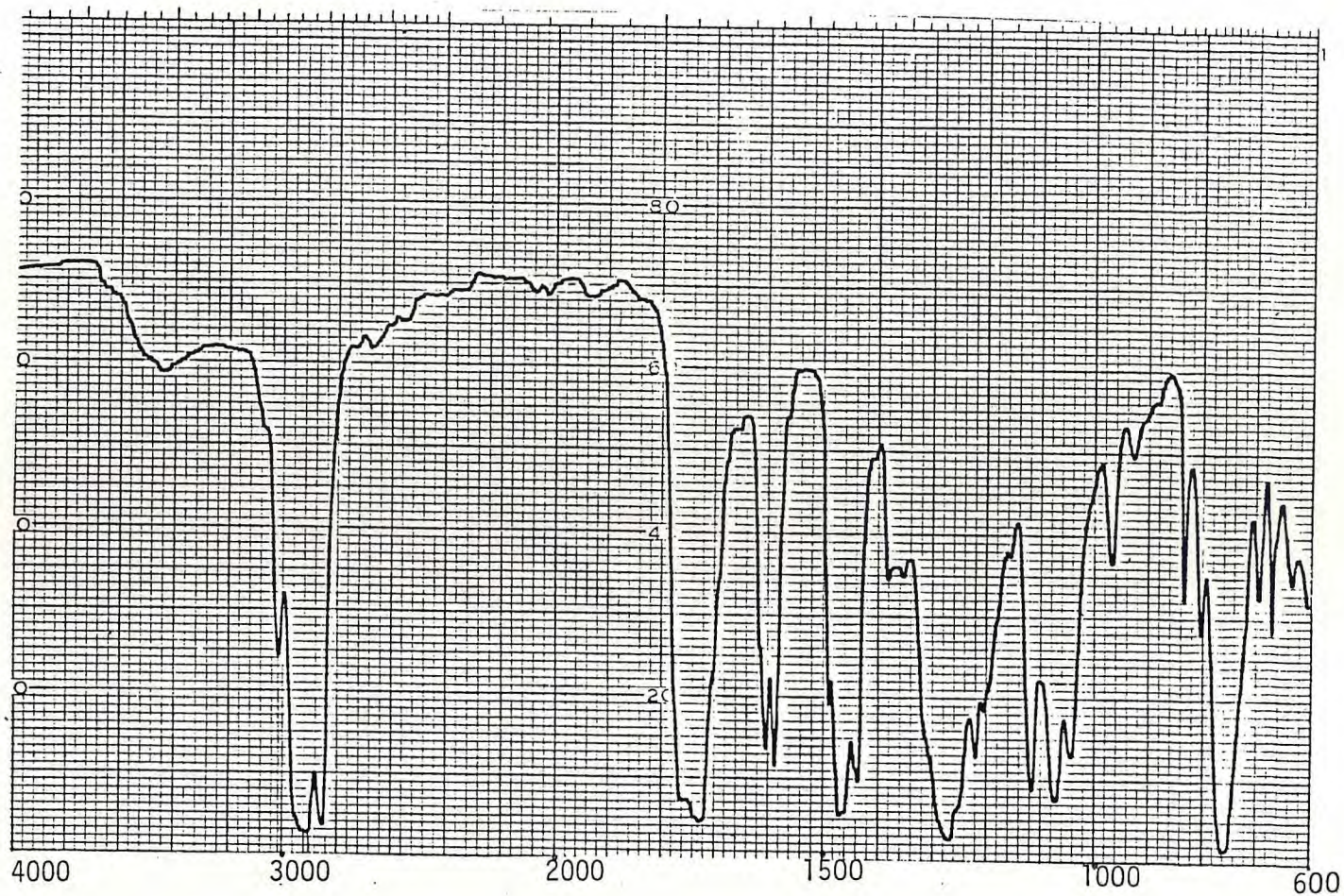


Figura 9 - Espectro no I.V. de 2-metoxi-6-(1'-bromo-n-pentadecil)-benzoato de metila.

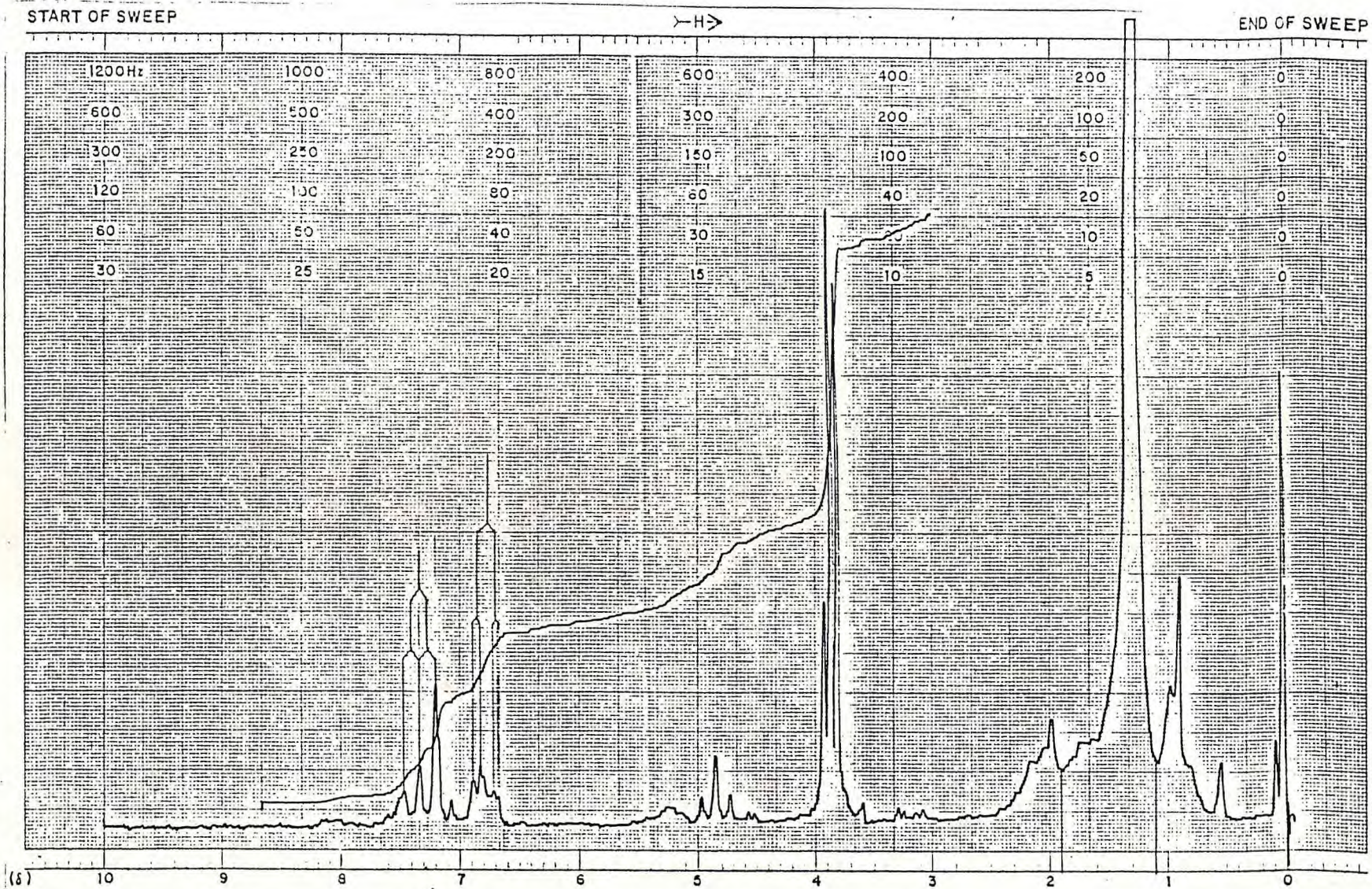


Figura 10 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H(60MHz)(CCl<sub>4</sub>) de 2-metoxi-6-(1'-bromo-n-pentadecil)-benzoato de metila.

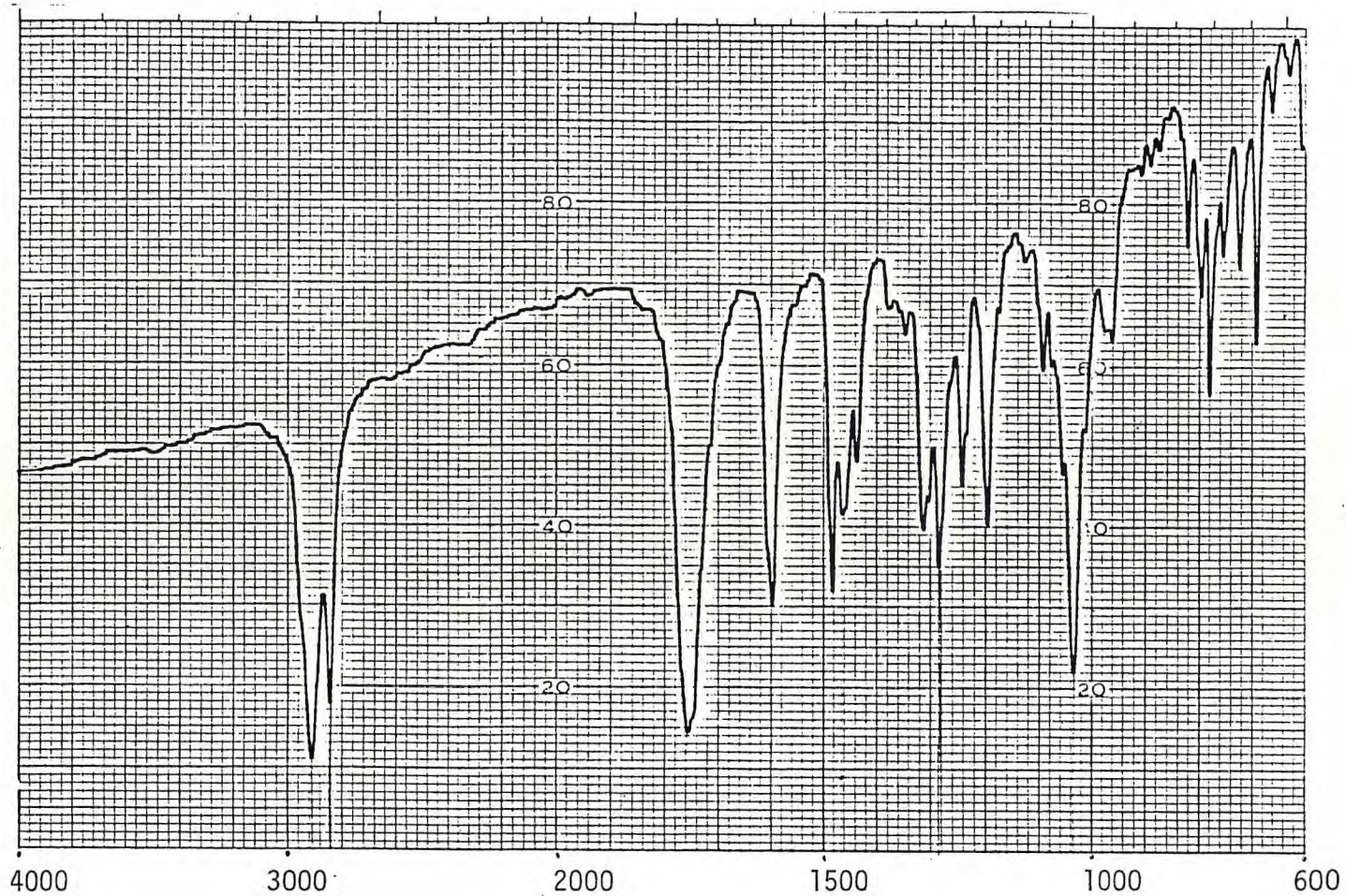


Figura 11 - Espectro no I.V. de 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona.

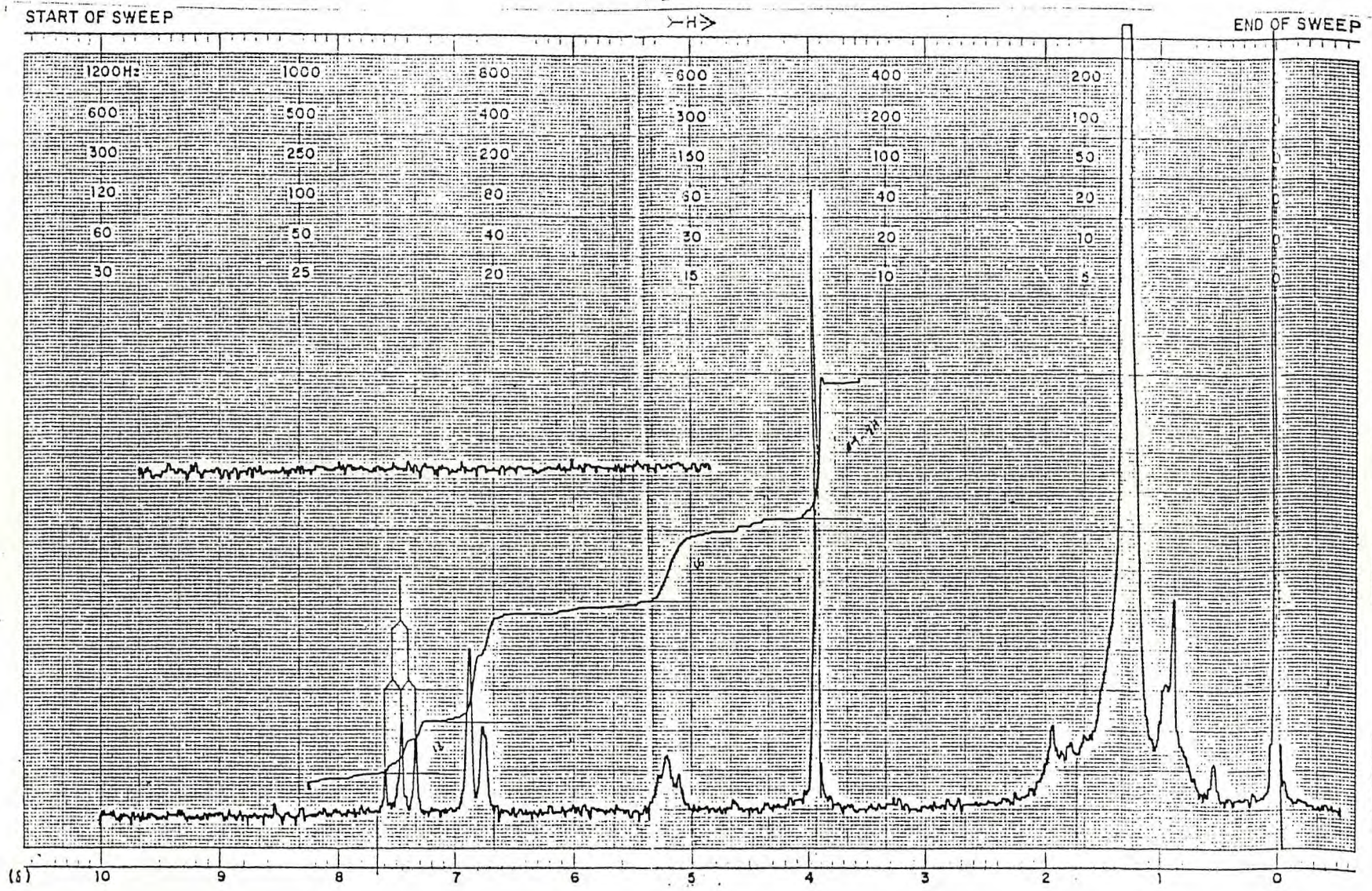


Figura 12 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H(60MHz)(CCl<sub>4</sub>) de 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona.

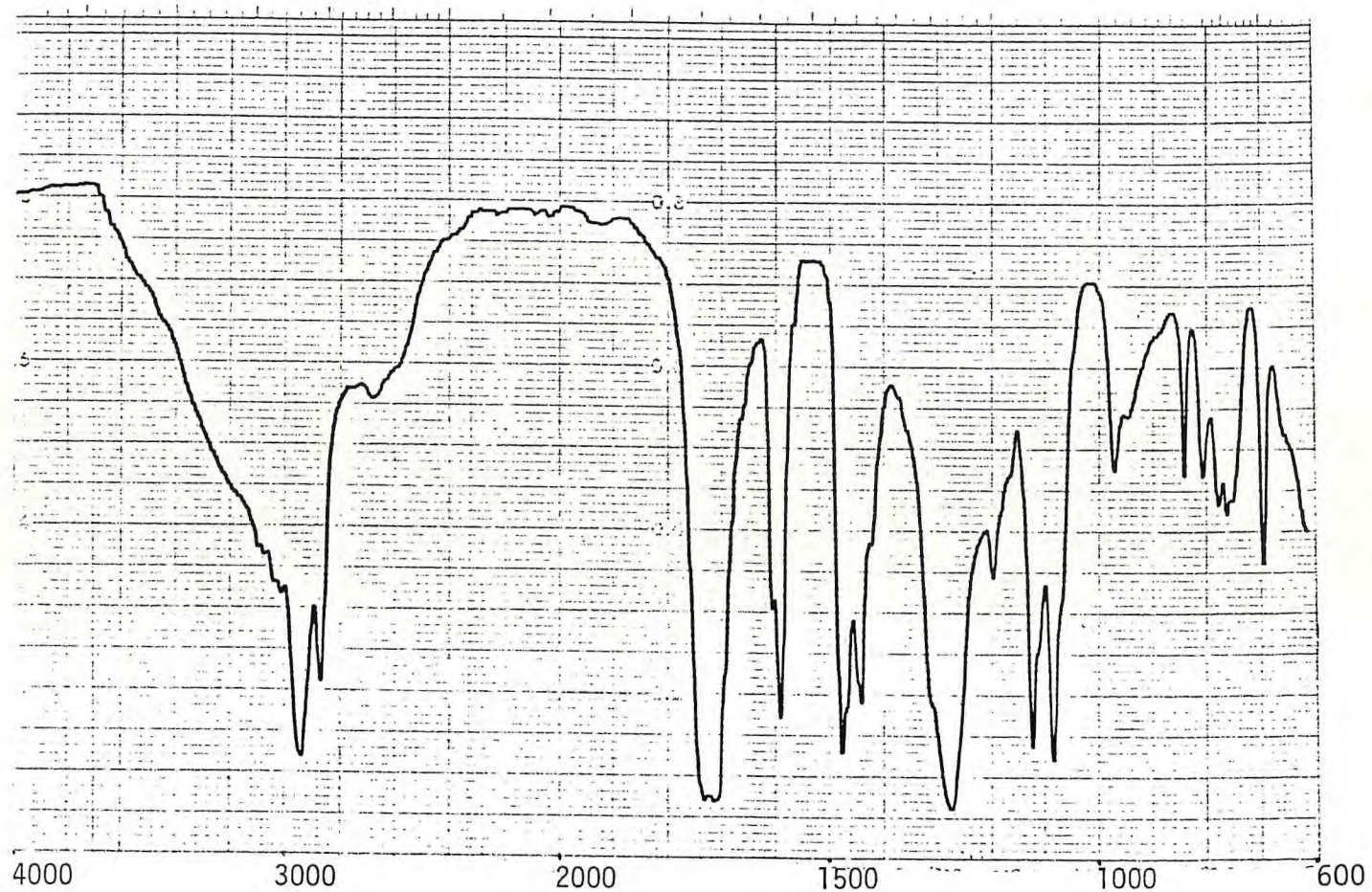


Figura 13 - Espectro no I.V. do ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanóico.

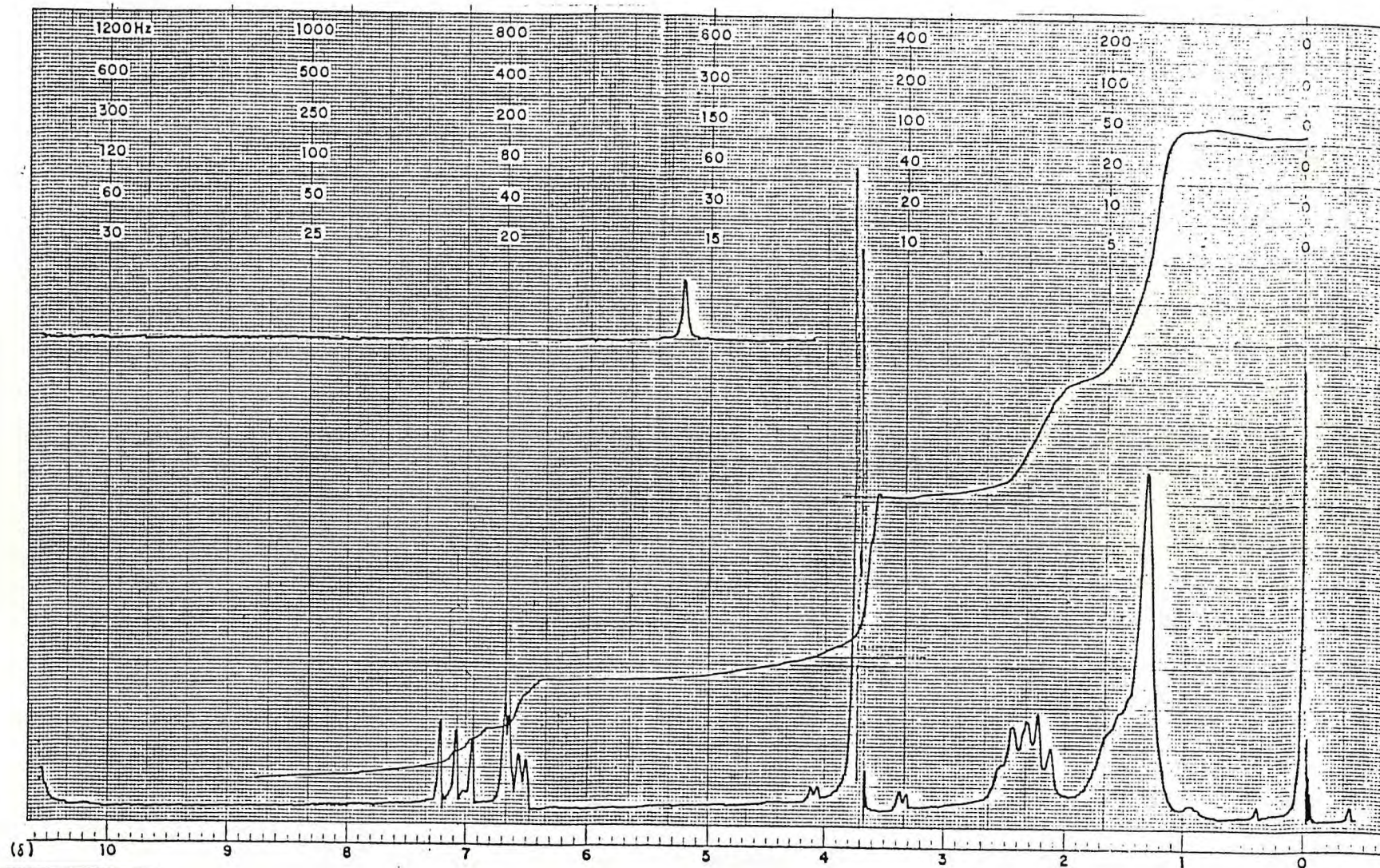


Figura 14 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (60MHz)(CCl $_4$ ) do ácido 8-(2-carbomethoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanóico.

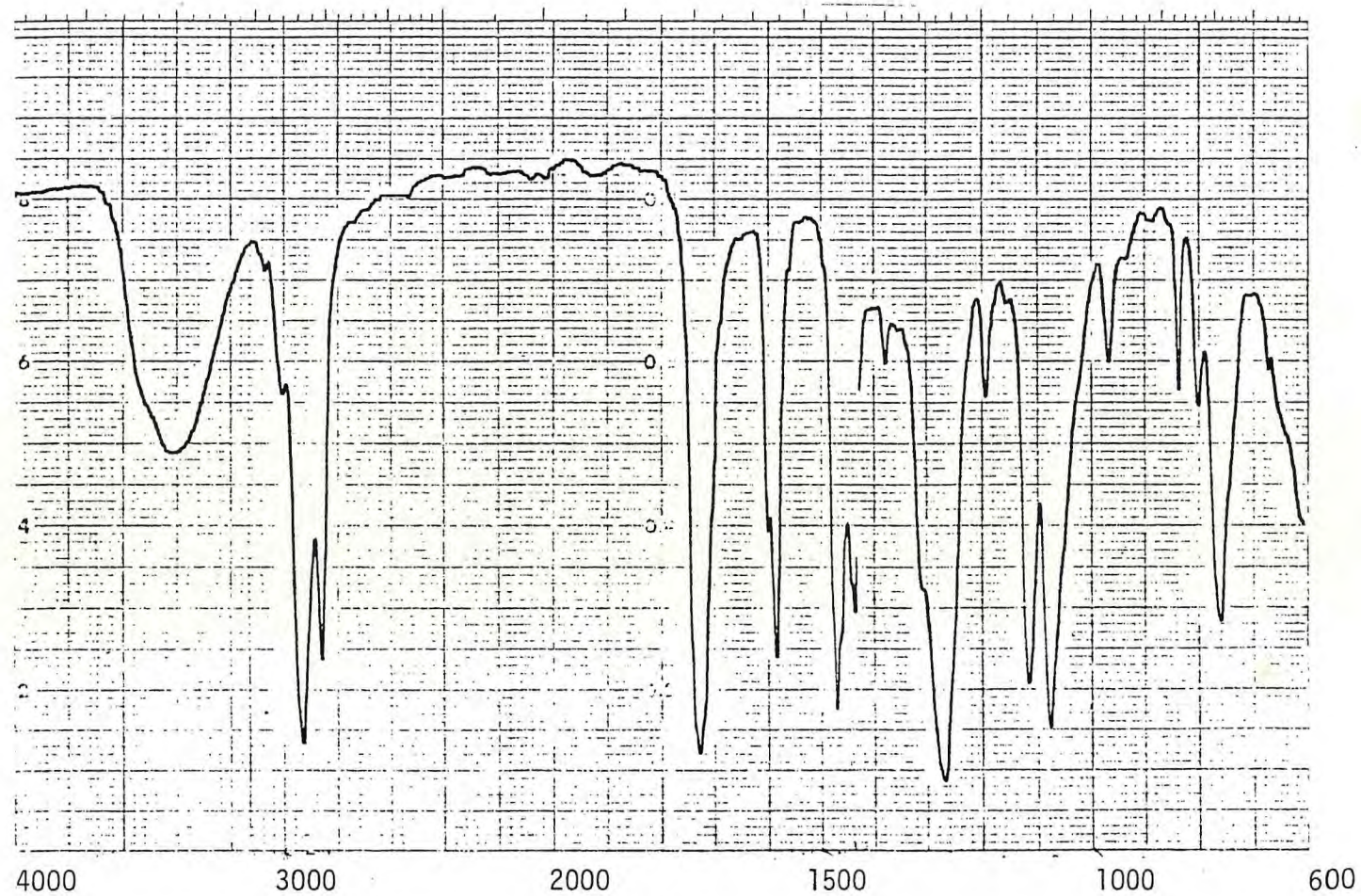


Figura 15 - Espectro no I.V. de 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.

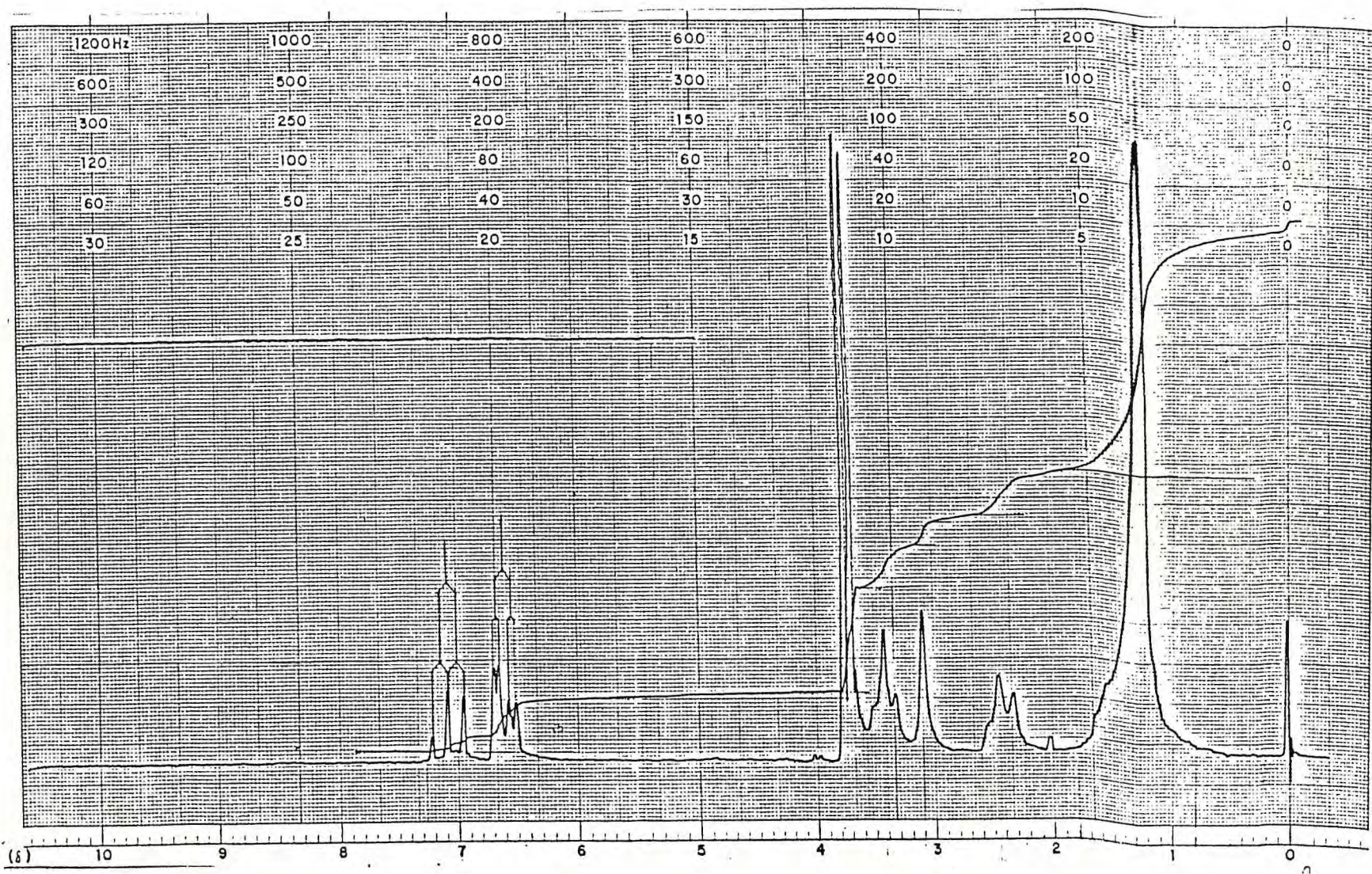


Figura 16 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}(60\text{MHz})(\text{CCl}_4)$  de 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.

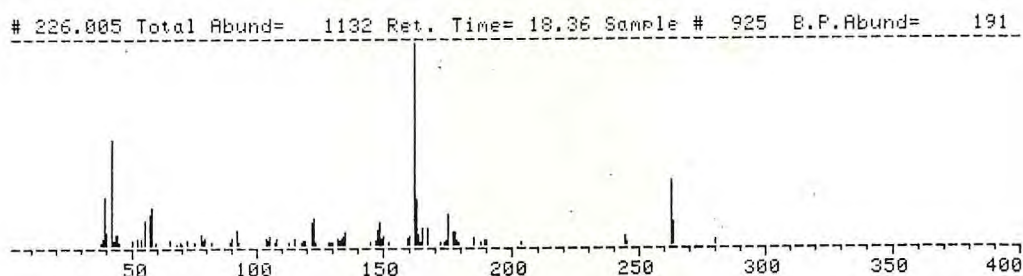


Figura 17 - Espectro de massa de 8-(2-carboxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.

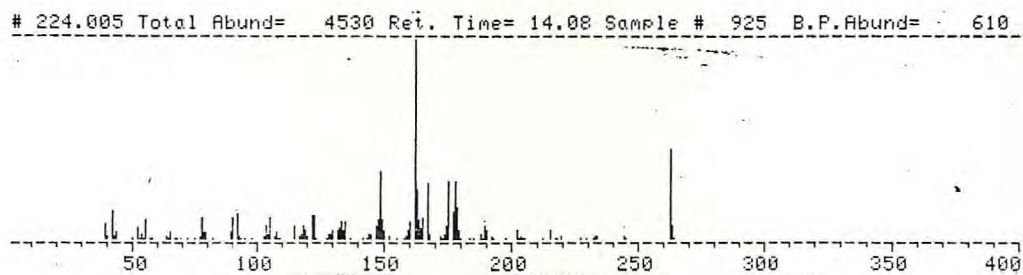


Figura 20 - Espectro de massa da lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico.

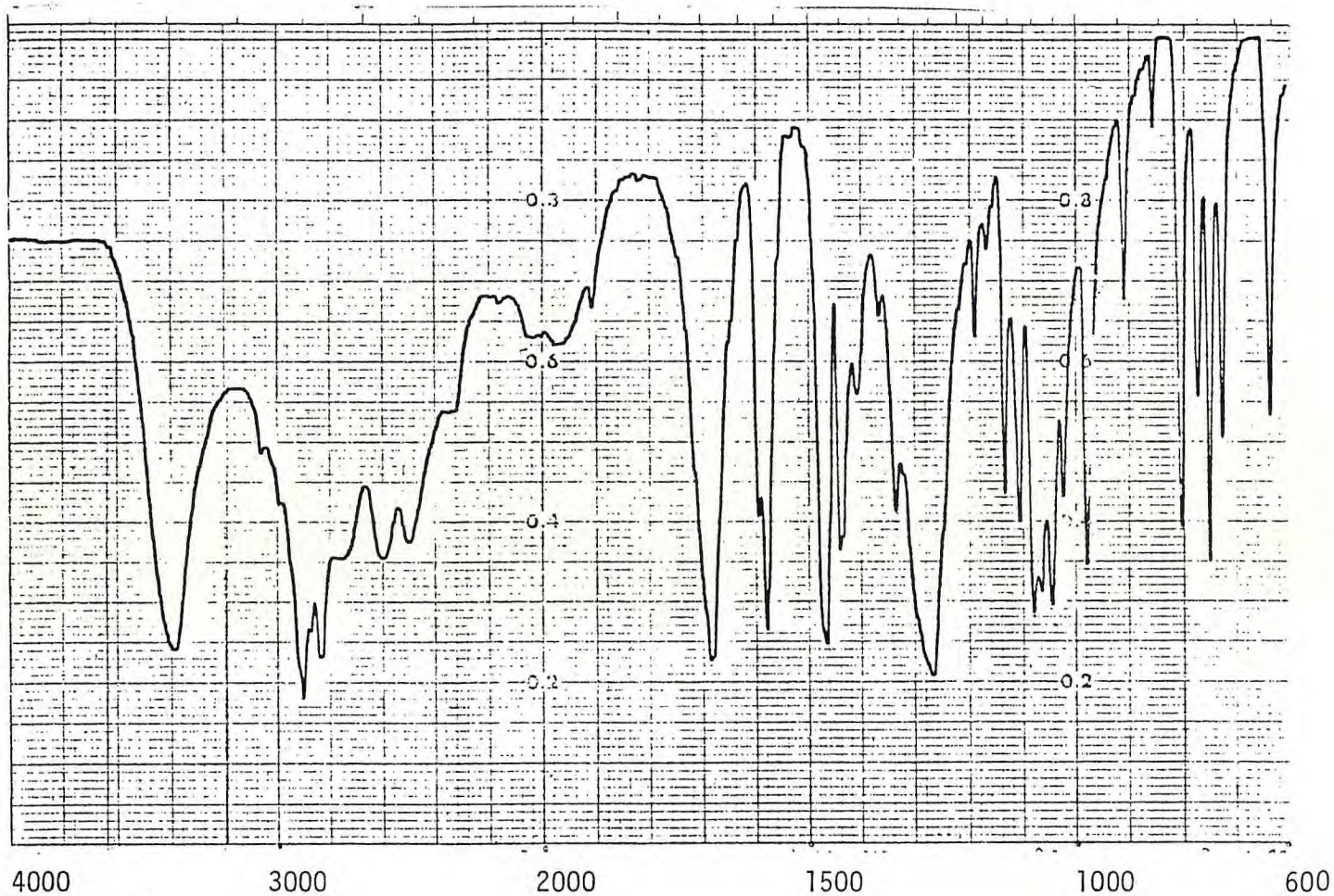


Figura 18 - Espectro no I.V. de 8-(2-carboxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.

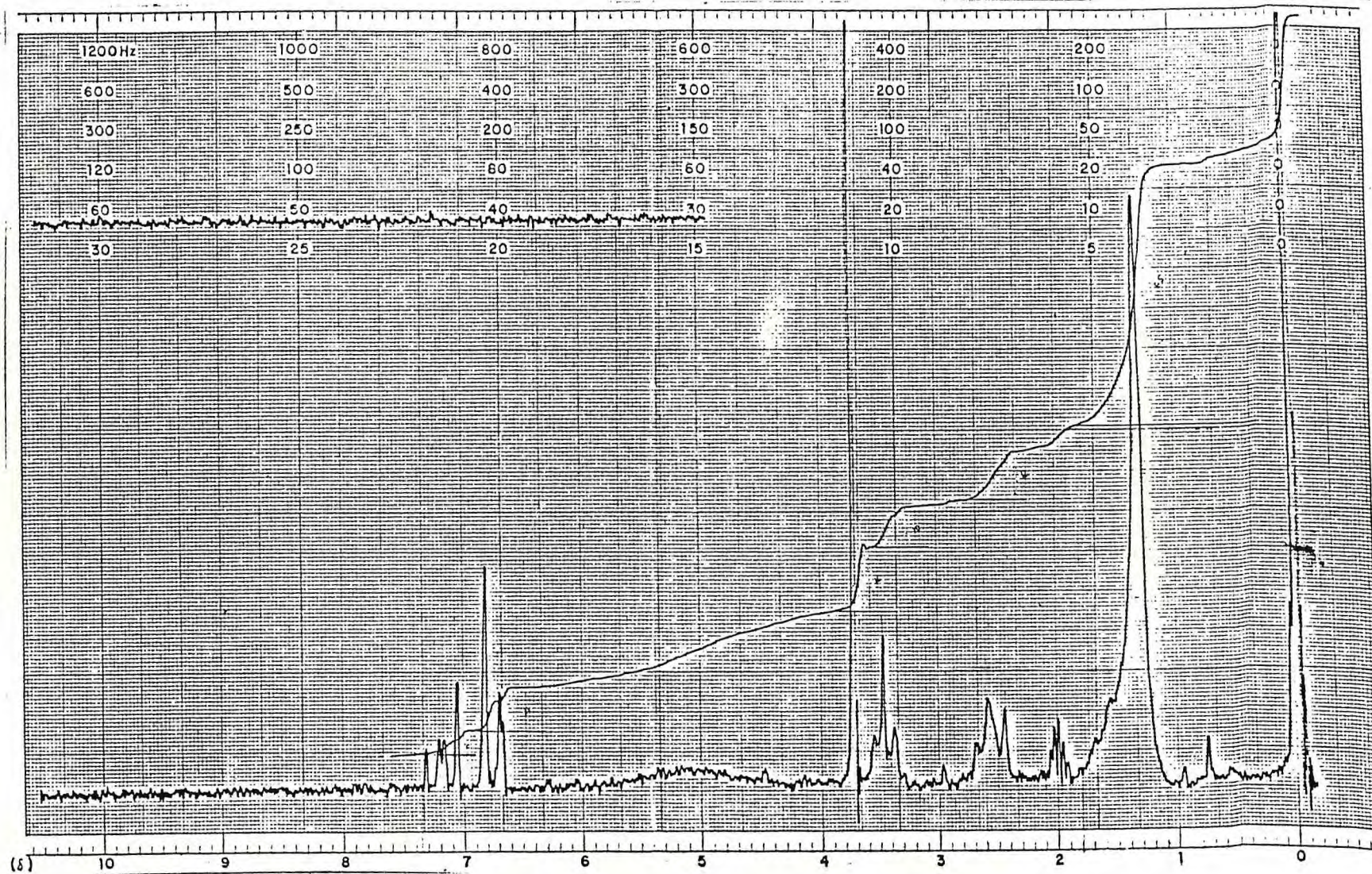


Figura 19 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H(60MHz)(CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) de 8-(2-carboxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol.

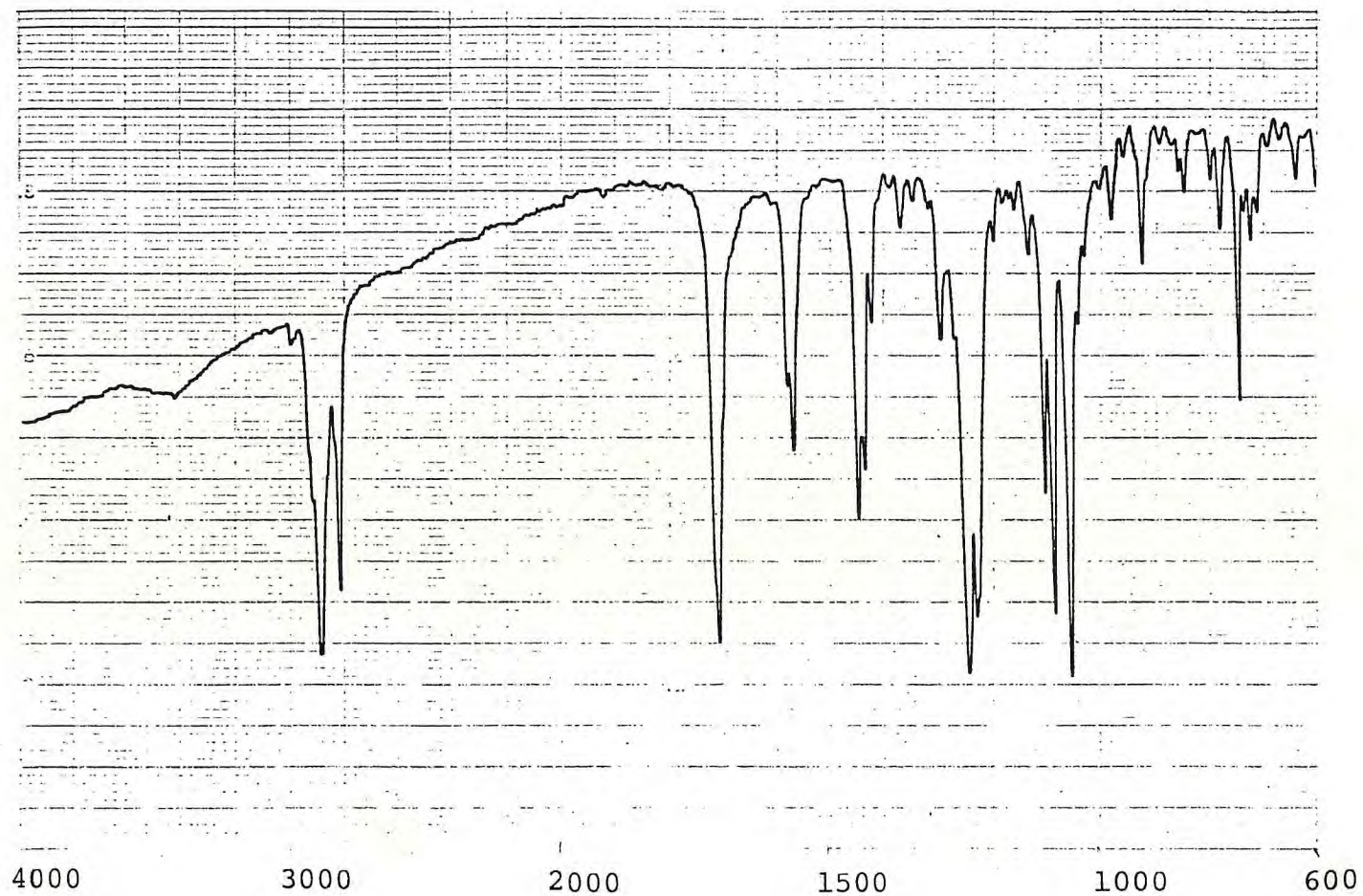


Figura 21 - Espectro no I.V. da lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico.

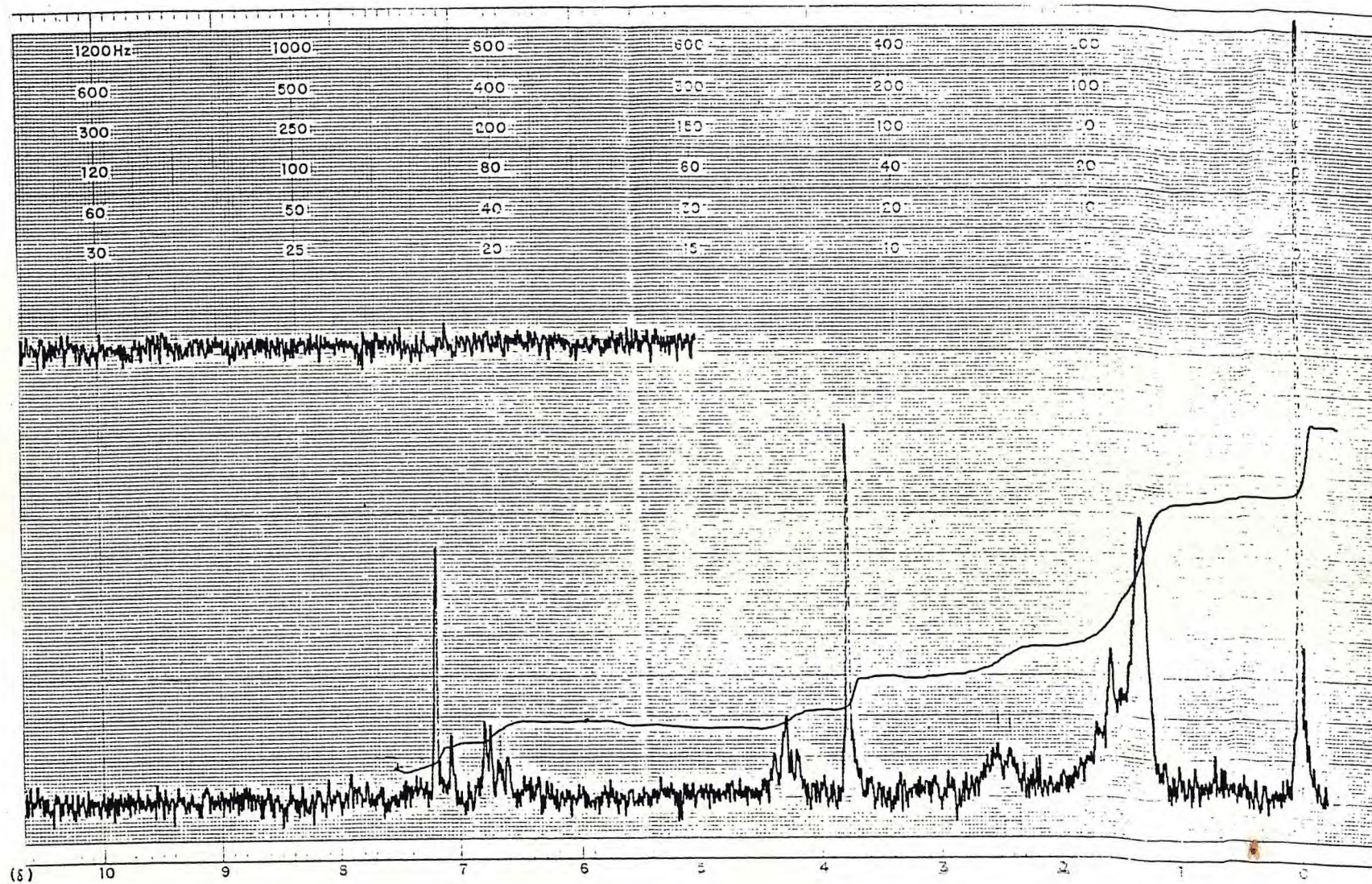


Figura 22 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) da lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-benzôico.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro Perkin-Elmer, modelo 1320, utilizando patilhas de KBr para sólidos e filme para substâncias líquidas.

Os espectros de ressonância magnética nuclear prótonica a 60MHz foram registrados em espectrômetro Varian, modelo EM-360. Os deslocamentos químicos são dados em  $\delta$  e as constantes de acoplamento ( $j$ ) em Hertz(Hz). A referência interna foi o tetrametilsilano (TMS). As seguintes convenções foram adotadas: s(singlete); sl(singlete largo); dd(duplo dublete); t(triplete); m(multiplete).

Os espectros de massa de baixa resolução e análise por CGL/EM foram obtidos em sistema CGL/EM, HP 5995, acoplado ao computador, equipado com coluna capilar de sílica fundida usando OV-101 como fase estacionária. As fragmentações das substâncias foram obtidas a 70 eV.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital da Mettler, modelo PF-5 e não foram corrigidos.

As cromatografias em camada delgada foram realizadas utilizando-se sílica-gel G (Merck) e as cromatografias em coluna foram feitas com sílica-gel 60(70-230mesh) da Merck.

### 5.1. Isolamento do ácido anacárdico(5)

O líquido da casca da castanha (LCC-168,5g) foi tratado com 100g de carvão ativo, filtrado e após dissolução em 670ml de etanol 95%, adicionou-se 186,2g de acetato básico de chumbo, ocorrendo precipitação do anacardato de chumbo, que foi separado por filtração.<sup>(35)</sup> A seguir, fez-se uma suspensão do precipitado em 670 ml de água, acrescentando 30ml de ácido acético glacial. A suspensão foi aquecida a 100°C por 3 horas, obtendo-se o ácido anacárdico livre, o qual foi extraído com éter etílico, lavando-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio e em seguida tratando-se com sulfato de sódio anidro. Após destilação do éter etílico obteve-se um resíduo oleoso que foi submetido novamente ao tratamento descrito acima, obtendo-se 18,04g de ácido anacárdico(5). Rendimento: 11%.

### 5.2. Metilação do ácido anacárdico(5).

Em balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético e condensador de refluxo, dissolveu-se 8,80g(25,5mmoles) do ácido anacárdico(5) em 25ml de etanol 95%. Adicionou-se alternadamente 6ml de solução aquosa de NaOH 44% e 5,3ml (56mmoles) de sulfato de dimetilá.<sup>(39)</sup> Após a adição, verificou-se o pH, que se mostrou alcalino. A reação foi mantida sob refluxo durante 6 horas, e em seguida, removeu-se o etanol, por destilação sob pressão reduzida. Por fim, a mistura foi tratada com 100ml de solução saturada de cloreto de sódio, extraída com éter etílico, tratada com sulfato de sódio anidro, e o éter etílico removido por destilação, levando a 9,07g do produto bruto.

O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel, recolhendo-se frações de aproximadamente 75ml e usando-se como eluentes: hexano:clorofórmio(8:2), hexano-clorofórmio(1:1) e clorofórmio. As frações foram comparadas por cromatografia em camada delgada e em seguida analisadas por espectroscopia de RMN<sup>1</sup>H, observando-se que o produto desejado(53) se encontrava nas frações eluídas com hexano:clorofórmio(1:1), dando 5,96g(15,85 mmoles) do ácido anacárdico metilado(53). Rendimento:62%.

### 5.3. Preparação de 2-metoxi-6-(n-pentadecil)-benzoato de metila(54).

Em balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, dissolveu-se 2,03g (5,41 mmoles) do ácido anacárdico metilado(53) em 20ml de acetato de etila. Adicionou-se 0,5 do catalisador paládio/carvão ativo (10%Pd). Agitou-se a mistura sob atmosfera de hidrogênio durante 24 horas. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada em coluna de sílica-gel, obtendo-se 1,99g (5,29mmoles) de 2-metoxi-6-(n-pentadecil)-benzoato de metila(54). Rendimento: 98%.

### 5.4. Preparação de 2-metoxi-6-(1'-bromo-n-pentadecil)-benzoato de metila(55).

Em balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético e condensador de refluxo com tubo de cloreto de cálcio, dissolveu-se 0,85g(2,25mmoles) de 2-metoxi-6-(n-pentadecil)-benzoato de metila(54) em 10ml de tetracloreto de carbono seco, adicionando-se em seguida 0,40g (2,25mmoles) de N-bromosuccinimida e

9,8mg de peróxido de benzoíla<sup>(36)</sup>. A mistura foi refluxada com agitação sob atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. A succinimida foi removida por filtração a vácuo e lavada com duas porções de 20ml de tetracloreto de carbono, obtendo-se o produto bromado dissolvido em tetracloreto de carbono. O solvente foi removido por destilação, conduzindo a 0,81g de um produto oleoso.

O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel, recolhendo-se frações de aproximadamente 50ml, usando-se como eluentes: hexano, hexano:clorofórmio(8:2), hexano:clorofórmio (1:1) e clorofórmio. As frações foram comparadas por cromatografia em camada delgada e em seguida analisadas por espectroscopia de RMN<sup>1</sup>H, obtendo-se 0,4315g (0,95mmoles) do produto bromado(55) nas frações eluídas com hexano:clorofórmio(8:2). Rendimento: 42%.

#### 5.5. Preparação da 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona(52)

Em balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético e condensador de refluxo com tubo de cloreto de cálcio, dissolveu-se 1,500g(3,30mmoles) de 2-metoxi-6-(1'-bromo-n-pentadecil)-benzoato de metila(55) em 5ml de etanol 95%. Adicionou-se 0,20g de hidróxido de sódio em pastilha e 3ml de água. A mistura foi refluxada sob atmosfera de nitrogênio durante 4 horas. O etanol foi removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em éter etílico e lavado com três porções de 20ml de água. Após tratamento com sulfato de sódio anidro, removeu-se o éter etílico por destilação.

O produto foi cromatografado em sílica-gel, recolhendo-

se frações de aproximadamente 25ml, usando-se como eluentes: hexano, hexano:clorofórmio(8:2), hexano:clorofórmio(1:1), clorofórmio. As frações foram comparadas por cromatografia em camada delgada e em seguida analisadas por espectroscopia de RMN<sup>1</sup>H, observando-se que a lactona(52)(0,83g-2,31mmoles), p.f.=71,4-72,8°C, se encontrava nas frações eluídas com hexano:clorofórmio(1:1).  
Rendimento: 70%.

#### 5.6. Preparação do ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanóico (56).

Ao ácido anacárdico metilado(53)(13,20g-8,65mmoles) dissolvido em 96ml de acetona adicionou-se 22g de permanganato de potássio mantendo-se a temperatura a 0°C. Terminada a adição do KMnO<sub>4</sub>, a mistura reacional foi agitada mecanicamente durante 6 horas<sup>(8)</sup>. Em seguida, o material foi colocado em evaporador rotatório para a remoção da acetona. O resíduo obtido foi tratado com 150ml de solução aquosa de KOH2% e filtrado. O filtrado foi acidificado com solução aquosa de HCl(1:1) e extraído com clorofórmio. Obteve-se 2,80g de um material oleoso. Este foi cromatografado em sílica-gel, usando-se como eluentes: clorofórmio, clorofórmio:acetato de etila(95:5), clorofórmio:acetato de etila (90:10), clorofórmio:acetato de etila(80:20), clorofórmio:acetato de etila(50:50), acetato de etila. As frações foram comparadas por cromatografia em camada delgada e em seguida analisadas por espectroscopia de RMN<sup>1</sup>H, obtendo-se 1,83g(5,94mmoles) do ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanóico (56) nas frações eluídas com clorofórmio:acetato de etila(80:20). Rendimento: 69%.

### 5.7. Preparação de 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol (57)

Em balão de três bocas equipado com agitador magnético, adicionou-se 0,609g (16,12mmoles) de borohidreto de sódio e 10 ml de tetrahydrofurano. A esta suspensão adicionou-se 1,66g (5,39 mmoles) do ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanóico (56) dissolvido em 5ml de tetrahydrofurano. Em seguida, adicionou-se 2 ml (16,12 mmoles) de trifluoreto de boro eterato durante um período de 5 minutos, enquanto a temperatura foi mantida a 25°C<sup>(38)</sup>. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas<sup>(40)</sup>. Decorrido este tempo, a temperatura é levada a 0°C, adicionando-se água à mistura reacional. Após separação da fase orgânica, a fase aquosa foi extraída com éter etílico. Após tratamento com sulfato de sódio anidro e remoção do solvente em evaporador rotatório, obteve-se 1,57g do produto bruto.

O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel, usando-se como eluentes: clorofórmio, clorofórmio:acetato de etila (95:05), clorofórmio; acetato de etila (90:10), clorofórmio:acetato de etila (80:20) e acetato de etila. As frações foram comparadas por cromatografia em camada delgada e em seguida analisadas por espectroscopia de RMN<sup>1</sup>H, observando-se que o produto desejado se encontrava nas frações eluídas com clorofórmio:acetato de etila (90:10), fornecendo 1,15g (3,91 mmoles) de 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol (57). Rendimento: 73%.

### 5.8. Preparação de 8-(2-carboxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol (58).

Em balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético e condensador de refluxo, dissolveu-se 0,62g (2,11 mmoles )

de 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol(57) em 5ml de etanol 95%. Adicionou-se 0,10g de hidróxido de sódio e 2ml de água. A reação foi mantida sob refluxo durante 4 horas, e em seguida, removeu-se o etanol, por destilação sob pressão reduzida. Ao resíduo adicionou-se solução aquosa de HCl (1:1) até pH ácido e extraiu-se com éter etílico. Após tratamento com sulfato de sódio anidro, o éter etílico foi removido por destilação.

O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel, usando-se como eluentes: clorofórmio, clorofórmio:acetato de etila (1:1), clorofórmio:acetato de etila(8:2), clorofórmio:acetato de etila (1:1), acetato de etila. As frações foram comparadas por cromatografia em camada delgada e em seguida analisadas por espectroscopia de RMN<sup>1</sup>H, observando-se que o produto desejado se encontrava nas frações eluídas com clorofórmio:acetato de etila (1:1), fornecendo 0,39g (1,39mmoles) de 8-(2-carboxi-3-metoxi-fe<sup>u</sup>nil)-n-octanol(58). P.f. = 98,8-102,6°C. Rendimento: 66%.

#### 5.9. Preparação da lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-oc-<sup>i</sup>tila)-benzôico(7).

Em um balão de fundo redondo equipado com funil de adição, adicionou-se 2,56g (9,14 mmoles) do hidroxi-ácido(58) em 800ml de benzeno, em seguida adicionou-se 1,97g (9,14 mmoles) de anidrido trifluoroacético. A mistura foi agitada durante 2 horas; em seguida foi resfriada, adicionando-se solução aquosa de NaOH 5% até pH alcalino<sup>(28)</sup>. As fases foram separadas, sendo a fase aquosa extraída com benzeno. A fase orgânica foi lavada com água, tratada com sulfato de sódio anidro e o benzeno removido por destilação.

O produto bruto da reação foi cromatografado em sílica gel, usando-se como eluentes: hexano:clorofórmio(1:1), clorofórmio, clorofórmio: acetato de etila (9:1), clorofórmio: acetato de etila(8:2), clorofórmio:acetato de etila (1:1), acetato de etila. As frações foram comparadas por cromatografia em camada delgada e em seguida analisadas por espectroscopia de RMN<sup>1</sup>H, observando que o produto desejado se encontrava nas frações eluídas com clorofórmio, fornecendo 0,48g (1,83 mmoles) do macrolídeo(7). p.f. = 142-143,5°C. Rendimento: 20%.

## 6. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E QUÍMICAS DO ÁCIDO ANACÁRDICO E SEUS PRODUTOS DE TRANSFORMAÇÃO

### 6.1. Ácido anacárdico (5):

I.V. (filme): 3700-2240, 1645, 1600, 1570, 1440, 910, 705 $\text{cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CCl<sub>4</sub>,  $\delta$ ): 10,40(s, COOH); 7,43-6,47 (m, ArH), 5,97-4,72 (m, H olefínicos); 3,13-2,50 (m, H benzílicos e duplamente alílicos); 2,23-1,77 (m, H alílicos); 1,33 (sl, CH<sub>2</sub>), 0,87 (t deformado, CH<sub>3</sub>).

### 6.2. Ácido anacárdico metilado (53):

I.V. (filme): 3070, 2998, 2920, 2845, 1720, 1580, 1465, 1415, 1285, 835, 650 $\text{cm}^{-1}$ .

RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,23(t, J=8Hz, Ar-H, (C<sub>4</sub>)); 6,74(dd, J=8Hz, J'=4Hz, Ar-H (C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub>); 6,17-4,34 (m, H olefínicos); 3,90(s, ArOCH<sub>3</sub>); 3,83(s, COOCH<sub>3</sub>); 2,93 - 2,37(m, H benzílicos e duplamente alílicos), 2,23-1,87 (m, H alílicos); 1,33 (sl, CH<sub>2</sub>); 0,90 (t deformado, CH<sub>3</sub>).

E.M. (m/z): 374 (M<sup>+</sup>), 343, 180, 175, 162, 161 (100%), 160.

### 6.3. 2-metoxi-6(n-pentadecil)-benzoato de metila (54):

I.V. (filme): 2990, 1710, 1570, 1250, 1060, 820, 745 $\text{cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CCl<sub>4</sub>,  $\delta$ ): 7,13 (t, J=8Hz, 1H, Ar-H(C<sub>4</sub>)); 6,65 (dd; J=8Hz, J'=4Hz, 2H, Ar-H(C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub>), 3,80 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); 3,75 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 2,47(t, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>); 1,23(sl,

26H, CH<sub>2</sub>); 0,87 (t deformado, 3H, CH<sub>3</sub>).

E.M. (m/z): 376(M<sup>+</sup>), 345, 180, 179, 175, 162, 161(100%).

6.4. 2-metoxi-6-(1-bromo-n-pentadecil-benzoato de metila (55)

I.V. (filme): 3020, 2895, 2895, 2845, 1730, 1600, 1585,  
1470, 760cm<sup>-1</sup>.

RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CCl<sub>4</sub>, δ): 7,32 (t, J=8Hz, 1H, Ar-H(C<sub>4</sub>));  
6,75 (dd, J=8Hz, J'=4Hz, 2H, Ar-H(C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub>)); 4,85 (t, 1H,  
CH Br); 3,92 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>); 3,83 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 1,30  
(s, 26H, CH<sub>2</sub>); 0,90 (t deformado, 3H, CH<sub>3</sub>).

6.5. 7-metoxi-3-n-tetradecil-isobenzofuranona (52).

P.f. = 71,4-72,8°C.

I.V. (Kbr): 2915, 2840, 1760, 1600, 1480, 1460 cm<sup>-1</sup>.

RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CCl<sub>4</sub>, δ): 7,45 (t, J=8Hz, 1H, Ar-H (C<sub>5</sub>));  
6,83 (dd, J=8Hz, J'=4Hz, 2H, Ar-H, (C<sub>4</sub> e C<sub>6</sub>)); 5,23 (t  
deformado, 1H, H-C-O); 3,97 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); 1,32 (s,  
26H, CH<sub>2</sub>); 0,87 (t deformado, 3H, CH<sub>3</sub>).

6.6. Ácido 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanóico (56).

I.V. (filme): 3700-2300, 1730, 1710, 1590, 1480, 1270,  
700cm<sup>-1</sup>.

RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CCl<sub>4</sub>, δ): 10,23 (s, 1H, COOH); 7,10 (t,  
J=8Hz, 1H, Ar-H(C<sub>5</sub>)); 6,60 (dd, J=8Hz, J'=3Hz, 2H, Ar-H  
(C<sub>4</sub> e C<sub>6</sub>)); 3,78 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); 3,70 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>);  
2,67-2,03 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-C-OH e Ar-CH<sub>2</sub>); 1,33 (s, 10H,  
CH<sub>2</sub>).

6.7. 8-(2-carbometoxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol (57):

I.V. (filme): 3690-3120, 2925, 2850, 1730, 1585, 1470,  
1080, 760 $\text{cm}^{-1}$ .

RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,10 (t, J=8Hz, 1H, Ar-H(C<sub>5</sub>));  
6,60 (dd, J=8Hz, J'=4Hz, 2H, Ar-H(C<sub>4</sub> e C<sub>6</sub>)); 3,78 (s, 3H,  
ArOCH<sub>3</sub>); 3,73 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,42 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-OH);  
3,13 (s, 1H, O-H); 2,45 (t, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>); 1,30 (s1, 12H,  
CH<sub>2</sub>).

6.8. 8-(2-carboxi-3-metoxi-fenil)-n-octanol (58):

P.f. = 98,8-102,6°C.

I.V. (KBr): 3640, 3200, 3080-2200, 1690, 1600, 1580,  
1460, 1270, 1040, 800, 750 $\text{cm}^{-1}$ .

RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,33-6,63 (m, 3H, Ar-H);  
3,73 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); 3,47 (t, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 2,58 (t, 2H,  
Ar-CH<sub>2</sub>); 1,33 (s1, 12H, CH<sub>2</sub>).

E.M. (m/z): 280(M<sup>+</sup>), 263, 262, 245, 244, 175, 162, 161  
(100%).

6.9. Lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxi-n-octila)-ben-  
zôico(7).

P.f. = 142-143,5°C.

I.V.(KBr): 2940, 2905, 1705, 1580, 1570, 1245, 1230,  
1050, 740 $\text{cm}^{-1}$ .

RMN<sup>1</sup>H(60MHz), CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,22-6,57(3H, Ar-H); 4,27 (t,  
2H, CH<sub>2</sub>-O); 3,77(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,47(t, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>); 1,95-  
1,18 (12H, CH<sub>2</sub>).

E.M.(m/z): 262(M<sup>+</sup>), 231, 230, 177, 175, 166, 161(100%).

## 7. CONCLUSÃO

O ácido anacárdico(5), oriundo do líquido da casca da castanha (LCC), pode ser eficientemente usado como produto de partida na síntese de substâncias com esqueletos de interesse farmacológico.

Ácidos salicílicos e lactonas aromáticas com substituição n-alquil no anel benzênico já demonstraram potencial como substâncias anti-inflamatórias. Assim sendo preparou-se a partir do ácido anacárdico, a 7-metoxi-3-n-tetradecil-dihidroiso-benzofuranona (52), que não apresentou potencial anti-inflamatório.

O mesmo produto de partida demonstrou também ser potencialmente importante na síntese de lactonas macrocíclicas aromáticas que vêm despertando interesse como anabolizantes.

Assim sendo, a lactona do ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxin-octila)-benzônico(7) foi obtida através de uma sequência reacional a partir do ácido anacárdico(5), passando pelo éter metílico do anacardato de metila(53), 8-(2-carbometoxi-3-metoxifenil)-n-octanônico(56), 8-(2-carbometoxi-3-metoxifenil-n-octanol (57) e ácido 6-metoxi-2-(8'-hidroxin-octila)-benzônico(58). Vale salientar que a reação de ciclização final usando anidrido trifluoroacético seguida do tratamento com hidróxido de sódio deu rendimento de 20%, sem a preocupação de maximização.

Este rendimento superior a média dos rendimentos de ciclização apresentado na literatura, demonstra a viabilidade desta reação para ciclização de macrolídeos de doze membros e merece um estudo mais profundo.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J.T. BAKER and R.J. WELLS in *Natural Products as Medicinal Agents* edited by J.L. LEAL and E. REINHARD, Ed. Hippokrates Verlag Stuttgart (1981).
2. M.STOB, R.S. BALDWIN, J. TUIITE, F.N. ANDREWS and K. G. Gillette, *Nature*, 196, 1318 (1962).
3. S.E. SHARKAWY and Y.J.A. HAJJ, 27th Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy, 25 (1986).
4. D.C. ALDRIDGE, S. GRATT, D. GILES and W.B. TURNER. *J. Chem. Soc.*, 1623 (1971).
5. D. WASSERMANN and C.R. DAWSON, *Ind. Eng. Chem.*, 37, 396 (1945).
6. A.K. MISRA and G.N. PANDEY, *Chem. Age Ind.*, 27, 944 (1976).
7. V.F. SYMES and C.R. DAWSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4952 (1953).
8. V.J. PAUL and L.M. YEDDANAPALI, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 5675 (1956).
9. V.F. SYMES and C.R. DAWSON, *Nature*, 171, 841 (1953).
10. J.H.P. TYMAN, *J. Chem. Soc.*, Perkin I, 1639 (1973).
11. J.H.P. TYMAN, *J. Chromatogr.*, 111, 277 (1975).
12. J.H.P. TYMAN, *J. Chromatogr.*, 136, 289 (1977)
13. J.H.P. TYMAN, *J. Chromatogr.*, 166, 159 (1978).
14. J.H.P. TYMAN, V. TYCHOPOULOS and B.A. COLLENTT, *J. Chromatogr.*, 213, 287 (1981).
15. R.B. WOODWARD, *Angew. Chem.*, 69 (1957).
16. J.R. MAHAJAN e H.C. ARAÚJO, *Cienc. Cult.*, 32 (1980).
17. K.C. NICOLAU, *Tetrahedron*, 33, 683 (1977).

18. E.J. COREY and K.C. NICOLAU, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 5614 (1974).
19. E.J. COREY, D.J. BRUNELLE and P.J. STORK, *Tetrahedron Lett.*, 3405 (1976).
20. E.J. COREY and K.C. NICOLAU, Unpublished Results.
21. H. GERLACH and A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta*, 57, 293 (1974).
22. R. SCWYZER and C. HURLIMANN, *Helv. Chim. Acta*, 37, 155 (1954).
23. S. MASAMUNE, S. KAMATA and W. SCHILLING, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 3515 (1975).
24. T. MAUKAIYAMA, M. USUI and K. SAIGO, *Chem. Lett.*, 49 (1946).
25. K. VENKATARAMAN and D.R. WAGLE, *Tetrahedron Lett.*, 21, 1983 (1980).
26. E.W. SPANAGEL and W. CAROTHERS, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 654 (1936).
27. J.A. HAMILTON and L.K. STEINRAUF, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2939 (1971).
28. D. TAUB, N.N. GIROTRA, R.D. HOFFSOMMER, C.H. KUO, H. L. SLATES, S. WEBER and N.L. WENDLER, *Tetrahedron*, 24, 2443 (1968).
29. N.N. GIROTRA and N.L. WENDER, *J. Org. Chem.*, 34, 3192 (1969).
30. J.D. WHITE, S.N. LODWIG, G.L. TRAMMELL and M.P. FLEMING, *Tetrahedron Lett.*, 3263 (1974).
31. E.W. COLVIN, T.A. PURCELL and R.A. RAPHAEL, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1031 (1972).

32. I. VLATTAS, I.T. HARRISON, L. TOKES, J. H. FRIED and A. D. CROSS, *J. Org. Chem.*, 33, 4176 (1968).
33. T. KURIHARA, Y. NAKAJIMA and O. MITSUNOBU, *Tetrahedron Lett.*, 2455 (1976).
34. W.H. KRUIZINGA and RICHARD M. KELLOGG, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 5183 (1981).
35. D. WASSERMAN and C.R. DAWSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3675 (1948).
36. R.E. PEARSON and J.C. MARTIN, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3142 (1963).
37. R.M. SILVERSTEIN, G.C. BASSLER and T.C. MORRILL, *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 3a.Ed., Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro (1979).
38. N.M. YOON, C.S. PAK, H.C. BROWN, S. KRISHANAMURTHY and T. P. STOCK, *J. Org. Chem.*, 38, 2786 (1973).
39. G.N. VYAS and N.M. SHAG, *Org. Synt., Coll.* 4, 837 (1963).
40. G. ZWEIFEL and H.C. BROWN, *Org. Reactions*, 13, 1 (1963).