

LACTONA MACROCÍCLICA A PARTIR DO ÁCIDO ANACÁRDICO

A.A. Craveiro^a, G.M.P. Santiago^b e M.I.L. Machado^a.^a Laboratório de Produtos Naturais – Departamento de Química Orgânica e Inorgânica – Universidade Federal do Ceará (BA)^b Departamento de Farmácia – Universidade Federal do Ceará (BA)

(Recebido em 29/9/88)

ABSTRACT

Twelve member ring macrocyclic lactone with skeleton of lasiodiplodine can be synthesized from anacardic acid, the major phenolic acid present in Cashew nut shell liquid. Thus oxidation of the Anacardic acid derivative (VI) with KMnO_4 produce the carboxy-ester (VII), which by reduction with B_2H_6 followed by saponification gave the alcohol (IX). This alcohol was cyclized to the desired macro lactone (X) by anhydride Trifluoroacetic in benzene.

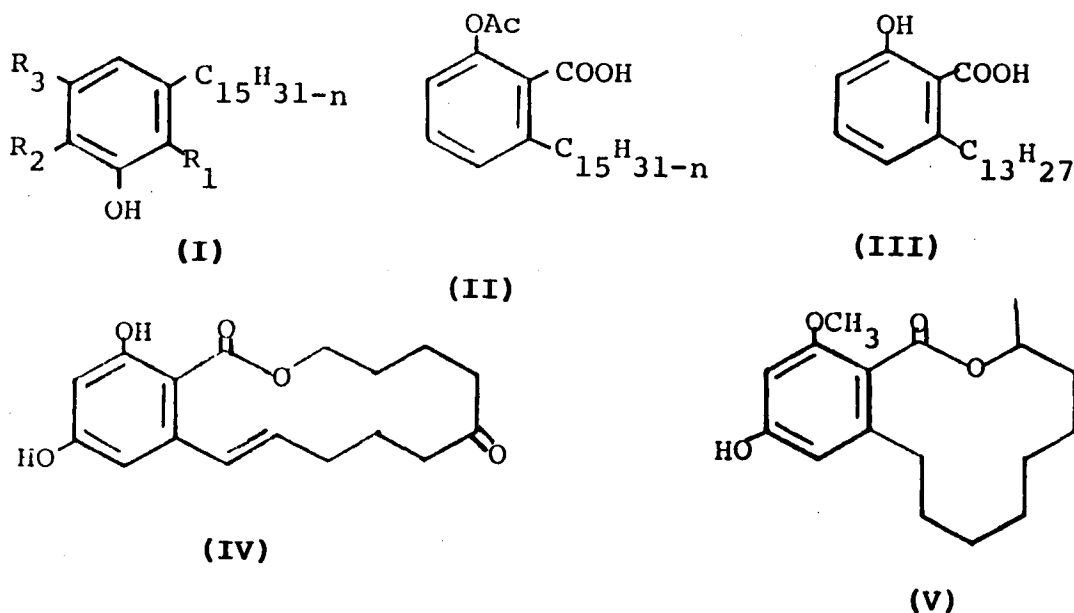
RESUMO

Uma lactona macrocíclica com anel de 12 membros, possuindo esqueleto análogo a lasiodiplodina, pode ser sintetizada a partir do ácido anacárdico, principal substância fenólica contendo um grupo carboxílico presente no líquido da casca da castanha (LCC). Desta forma a oxidação do derivado do ácido anacárdico (VI) com KMnO_4 produziu o carboxi-éster (VII) que por redução com diborano seguida de saponificação levou ao álcool (IX). Este álcool foi ciclizado à lactona macrocíclica desejada por anidrido trifluoroacético em benzeno.

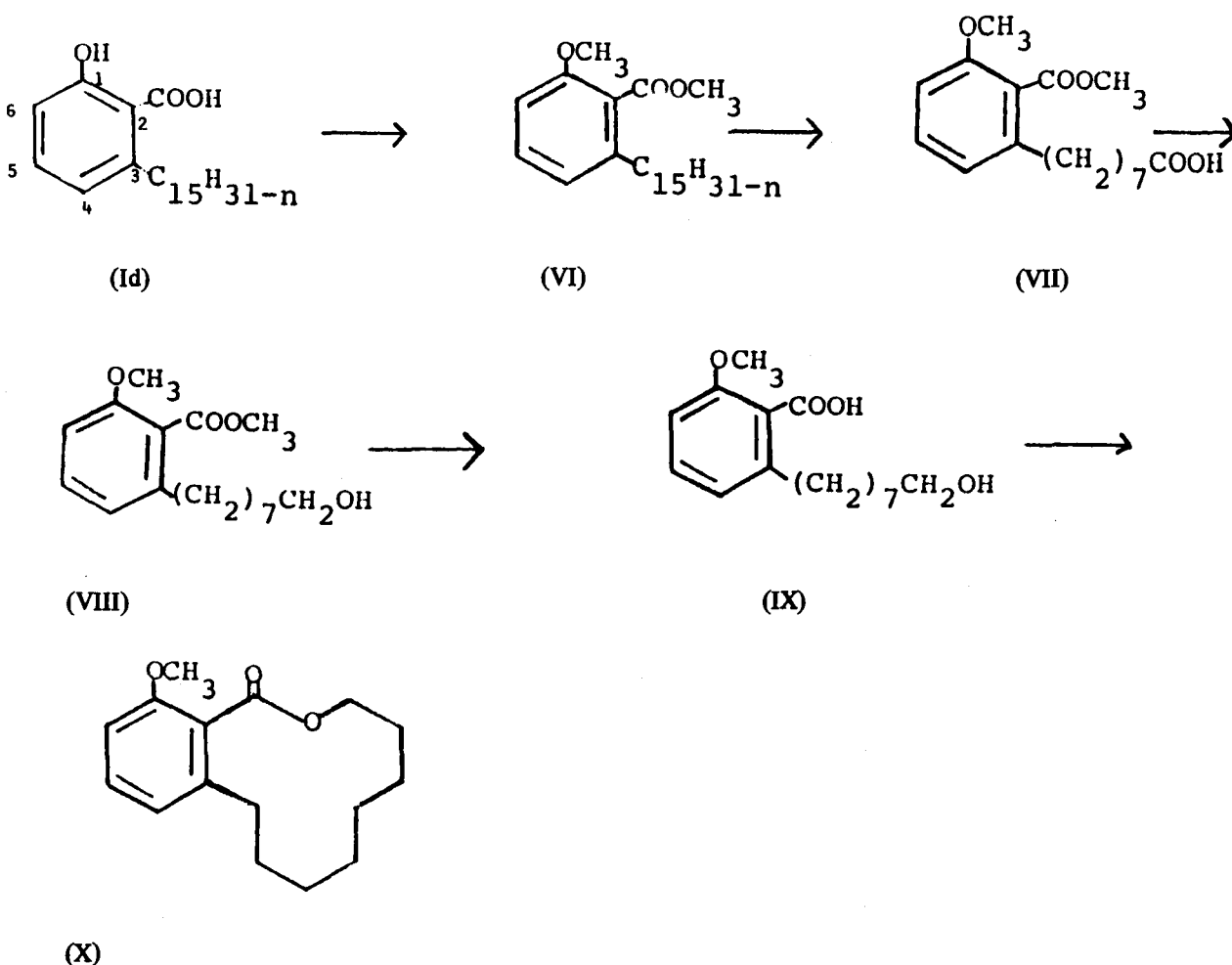
INTRODUÇÃO

O LCC (líquido da casca da castanha) é um sub-produto da indústria de caju do Nordeste e contém os seguintes constituintes fenólicos: cardanol (Ia, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $n = 0, 2, 4, 6$), cardol (Ib, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{OH}$, $n = 0, 2, 4, 6$), 2-metilcardol (Ic, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$, $\text{R}_3 = \text{OH}$, $n = 0, 2, 4, 6$) e ácido anacárdico (Id, $\text{R}_1 = \text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $n = 0, 2, 4, 6$). Outros compostos minoritários derivados do cardol e 2-metilcardol também estão presentes, notadamente aqueles com a cadeia lateral contendo C_9 , C_{11} , C_{13} e C_{17} .

Os componentes insaturados do ácido anacárdico (Id), principal constituinte do LCC, foram analisados indiretamente através de cromatografia do éter metílico do cardanol, obtido por descarboxilação e metilação de Id. Estes estudos qualitativos revelaram a existência de um constituinte monoinsaturado, com a ligação olefínica localizada na posição 8 da cadeia lateral de 15 átomos de carbono, outro constituinte com duas insaturações, sendo estas localizadas nas posições 8 e 11 da cadeia lateral e um outro constituinte triinsaturado, com as ligações olefínicas localizadas nas posições 8, 11 e 14².



Esquema I



O ácido anacárdico (Id) e seus derivados têm sido largamente utilizados como matéria prima em sínteses e patentes, e sua transformação em produtos mais nobres continua a ser de interesse face à sua disponibilidade e custo relativamente baixo.

Dentro do programa de aproveitamento de matérias primas vegetais abundantes no Estado do Ceará, decidiu-se investigar a preparação de lactonas macrocíclicas aromáticas derivados deste ácido que tenham interesse científico e ou industrial. Assim sendo, preparou-se o derivado do ácido acetil salicílico (II) baseado em informação da literatura³ que relatavam atividade antiinflamatória acentuada para o acetato de III, sem os efeitos colaterais apresentados pelo ácido acético salicílico.

Outra estrutura com crescente interesse na área de hormônios anabolizantes é a da zearalenona (IV), cuja ação como hormônio de engorda animal⁴ tornou esta lactona produto importante na nossa pauta de importação. A sua estrutura peculiar e a descoberta de outro produto natural⁵, a lasiodiplodina (V) com estrutura macrocíclica de 12 membros estimulou o presente estudo de preparação de lactona macrocíclica a partir do ácido anacárdico (Id) de acordo com o Esquema I.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O isolamento do ácido anacárdico (Id) foi feito conforme o trabalho de Wassman e Dawson⁶, substituindo-se, entretanto, o hidróxido de chumbo por acetato básico de chumbo. O produto se apresenta como um líquido oleoso escuro, com rendimento de 11%.

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

O ácido anacárdico foi submetido à metilação com sulfato de metila⁷. Obteve-se dessa reação um produto oleoso (VI) em 62% de rendimento, cujo espectro no I.V. mostra claramente o desaparecimento da banda múltipla em $3700\text{--}2240\text{ cm}^{-1}$ referentes às hidroxilas.

No espectro de RMN¹H a 60 MHz, observa-se as absorções em $3,90\ \delta$ e $3,83\ \delta$ correspondentes às metoxilas do éter e do éster respectivamente.

A degradação da cadeia lateral do éter metílico do anacardato de metila (VI) foi feita utilizando-se permanganato

to de potássio⁸ para produzir o carboxi-éster (VII) em 69% de rendimento.

O espectro no I.V. mostra as absorções em 1730 e 1710 cm^{-1} , que correspondem às carbonilas do éster e do ácido, respectivamente, e também mostra uma banda de absorção em 3700–2300 cm^{-1} que correspondem à hidroxila do ácido.

No espectro de RMN^1H a 60 MHz observa-se um singlete a 10,23 δ referente ao próton da carboxila, um tripleto em 7,10 δ ($J = 8\text{ Hz}$) correspondente ao próton em C-5; um duplo dubleto ($J = 8\text{ Hz}$ e $J' = 3\text{ Hz}$) centrado em 6,60 δ referentes aos prótons em C-4 e C-6. As absorções em 3,78 e 3,70 δ correspondem às metoxilas do éter e do éster respectivamente. O multipletto em 2,67–2,03 δ é relativo aos prótons α à carbonila e aos prótons benzílicos; enquanto que o singlete largo em 1,33 δ corresponde aos prótons metilênicos.

A redução seletiva do carboxi-éster (VII) ao correspondente álcool foi feita com diborano em THF⁹, produzindo o hidro-éster (VII). A rápida redução de ácidos carboxílicos por diborano em THF, possibilita reduzir seletivamente este grupo na presença de outros grupos funcionais, tal como o grupo éster¹⁰.

O espectro no I.V. mostrou o desaparecimento da banda múltipla em 3700–2300 cm^{-1} correspondente à hidroxila do ácido e da banda em 1710 cm^{-1} referente à carboxila. Ao mesmo tempo, observou-se a presença de uma banda em 3690–3120 cm^{-1} correspondente à hidroxila do álcool.

O espectro de RMN^1H a 60 MHz apresenta o já conhecido sistema dos prótons aromáticos. Mostra ainda absorções em 3,78 e 3,73 δ referente às metoxilas do éter e do éster respectivamente. Tripleto em 3,42 δ corresponde aos prótons ligados ao carbono carbinólico; a absorção em 3,13 δ , que desaparece com a adição de D_2O , é devida à hidroxila. Um tripleto em 2,45 δ está relacionado aos prótons benzílicos, enquanto o singlete largo em 1,30 δ correspondem aos prótons metilênicos.

Da hidrólise do hidroxí-éster (VIII) em meio básico, obteve-se um produto sob a forma de cristais brancos de p.f = 98,8–102,6°C em 66% de rendimento, cujo espectro de massa apresenta o pico $M^+ = 280$ u.m.a. .

No espectro no I.V. observa-se uma banda múltipla em 3440–3200 cm^{-1} que corresponde à hidroxila do ácido e outra banda múltipla em 3080–2220 cm^{-1} se refere à hidroxila do álcool. Foi também observado o desaparecimento da banda em 1730 cm^{-1} correspondente à carbonila do éster e o surgimento de uma banda de 1690 cm^{-1} correspondente à carbonila do ácido.

O espectro de RMN^1H a 60 MHz apresentou um conjunto de sinais em 7,33 δ correspondente aos três prótons aromáticos, um singlete em 3,73 δ referente à metoxila. As demais observações são aproximadamente as mesmas descritas para o hidroxí-éster (VIII).

Ciclizações de hidroxí-ácidos a lactonas são bem conhecidas na literatura para representantes com 5 a 7 membros, sendo mais raras as ciclizações envolvendo lactonas com 8 a 12 membros, face ao efeito estérico apresentado pelo anel¹¹. Estes processos não apresentam, portanto, rendi-

mentos satisfatórios. Várias tentativas, utilizando-se t-amilato de sódio em tolueno sob refluxo¹² e ácido p-toluenosulfônico em benzeno¹³ foram feitas, porém a lactona macrocíclica desejada não foi obtida. Finalmente, a ciclização foi tentada utilizando-se como reagente de ciclização, anídrico trifloroacético em benzeno¹⁴. Desta reação obteve-se um produto sob a forma de cristais de p.f = 142–143,5°C em 20% de rendimento, cujo espectro de massa apresenta o pico $M^+ = 262$ u.m.a. .

O espectro no I.V. mostra o aparecimento de uma banda de 1705 cm^{-1} correspondente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$. Neste espectro observa-se também o desaparecimento das bandas múltiplas em 3440–3200 cm^{-1} e em 3080–2200 cm^{-1} presentes no produto de partida (IX).

O espectro de RMN^1H a 60 MHz apresentou uma absorção localizada na faixa de 7,22–6,57 δ correspondente aos três prótons aromáticos e uma absorção centrada em 4,27 δ correspondente aos prótons do grupo metilênico ligado ao oxigênio; o singlete em 3,77 δ foi atribuído à metoxila, a absorção centrada em 2,47 δ foi atribuída aos prótons benzílicos; enquanto a absorção entre 1,95 e 1,18 δ correspondente aos prótons metilênicos do anel.

CONCLUSÃO

O êxito desta ciclização abre a perspectiva de obtenção de lactonas naturais com a estrutura semelhante a da lasiodipodina (V), assim como deve estimular estudos com a lactona (X) e seus derivados como substitutos da Zearaleona (IV) em engorda animal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Tyman, J.H.P.; *H. Chrom.* (1978) 166, 159.
- 2 Tyman, J.H.P.; Jacobs, N.; *J. Chrom.* (1971) 54, 83.
- 3 Baker, J.T.; Wells, R.J.; in *Natural Products as Medicinal Agents*, Hippokrates Verlag, Stuttgart, (1981).
- 4 Sharkwr, S.E.; Hajj, J.A.; *27th Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy* (1986) 25.
- 5 Aldridge, D.C.; Galt, S.; Giles, D.; Turner, W.B.; *J. Chem. Soc. C* (1971) 1623.
- 6 Wasserman, D.; Dawson, C.R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1948) 70, 3675.
- 7 Vyas, G.N.; Shag, N.M.; *Org. Synt.* (1963) 4, 637.
- 8 Paul, V.J.; Yeddanapalli, L.M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1956) 78, 5675.
- 9 Zweifel, G.; Brown, H.C.; *Org. Reactions*, (1963) 13, 1.
- 10 Yoon, N.M.; Pak, C.S.; Brown, H.C.; Krishnamurth, S.; Stock, T.P.; *J. Org. Chem.* (1973) 38, 2786.
- 11 Mahajam, J.R.; Araújo, H.C.; *Ciência e Cultura*, (1980) 32, 893.
- 12 Vlattas, I.; Harrison, I.T.; Tokes, L.; Fried, J.H.; Cross, A.D.; *J. Org. Chem.* (1968) 33, 4176.
- 13 Hamilton, J.A.; Steinrauf, L.K.; *J. Am. Chem. Soc.* (1971) 93, 2939.
- 14 Taub, D.; Girotra, N.N.; Hoffsommer, R.D.; Kuo, C.H.; Slaters, H.L.; Weber, So; Wendler, N.L.; *Tetrahedron*, (1968) 24, 2443.