

SÍNTESE DE LACTONA MACROCÍCLICA A PARTIR DO ÁCIDO ANACÁRDICO: UMA REINVESTIGAÇÃO

Maria Lucilia dos Santos e Gouvan C. de Magalhães

Laboratório de Pesquisa e Ensino em Síntese Orgânica - Departamento de Química - Universidade de Brasília 70.910-900 Brasília - DF

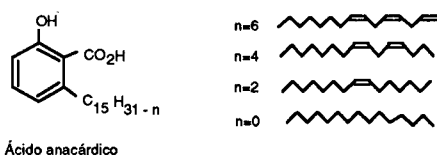
Recebido em 15/12/92; cópia revisada em 5/5/93

In our studies to obtain synthetically useful compounds from abundant natural products, we have converted anacardic acid to a twelve member ring macrocyclic lactone related to lasiodiplodin. Our synthetic sequence gave a product with different spectroscopic properties from those previously reported in this Journal. After careful study to clarify this situation, we came up with the conclusion that we have prepared the monomeric lactone and that the previously reported compound is a dimer. Full details of our conclusion are given.

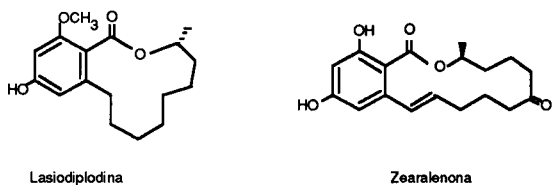
Keywords: anacardic acid; lasiodiplodin; macrocyclic lactone.

INTRODUÇÃO

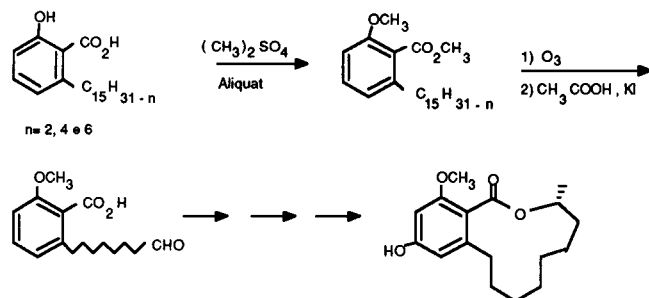
Nesse periódico, em 1989, foi publicado um artigo tratando da síntese de uma lactona macrocíclica (4), a partir do ácido anacárdico¹. Contemporaneamente, nos ocupávamos com o aproveitamento do ácido anacárdico, principal componente do LCC (líquido da casca da castanha do caju), como matéria prima na síntese de substâncias mais valiosas.



Recentemente, decidimos retomar o tema da síntese de lactonas macrocíclicas, a exemplo da Lasiodiplodina, descrita como um potente antileucêmico², e da Zearalenona, um anti-biótico com atividade anabólica e uterotrópica³.

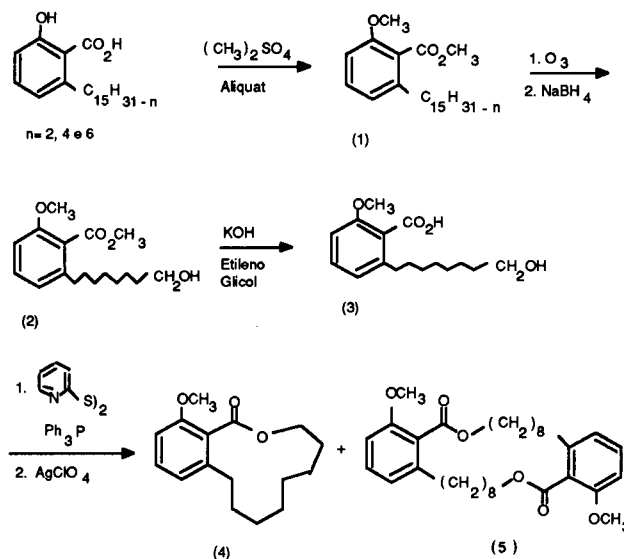


A rota sintética por nós escolhida, possibilitaria a síntese total da lasiodiplodina, em número reduzido de etapas, a partir do ácido anacárdico (Esquema I).



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Iniciamos nossa pesquisa pela síntese da lactona macrocíclica referida na publicação de Craveiro, Santiago e Machado¹. Usando reações simples e clássicas, em quatro etapas, chegamos a lactona almejada (Esquema II).



O ácido anacárdico foi extraído do LCC como anacardato de chumbo e metilado com sulfato de dimetila, como descrito na literatura^{4,5}. O metil éter do anacardato de metila (1) quando submetido a tratamento com ozônio seguido de elaboração, em condições redutivas, forneceu o composto 2.

Além da obtenção direta do álcool (2), a inovação do nosso caminho sintético, comparado ao de Craveiro, Santiago e Machado, foi a utilização da modificação do método de lactonização de Corey-Nicolaou⁶, método de Gerlach e Thalmann⁷, o qual emprega o ion prata (AgClO_4 e AgBF_4) para ativar o piridinioéster do ω -hidroxi-ácido, por complexação. A vantagem desse método sobre os demais, reside na preparação de estruturas macrocíclicas com altos rendimentos, em reações rápidas e em condições brandas.

O composto **2** foi hidrolisado em uma solução de hidróxido de potássio em etileno glicol e submetido à ciclização com dipiridildissulfeto e AgClO_4 ⁸. Da reação de ciclização, obtivemos dois produtos. Um deles, um sólido amorfo que designamos por **A**, com ponto de fusão de 58-60°C; e um outro, um sólido cristalino de ponto de fusão 140-142°C que designamos por **B**.

A substância **A** e a substância **B**, apesar de terem pontos de fusão e espectros de I.V. diferentes, apresentavam espectros de RMN ¹H idênticos.

A substância **B** apresentou espectros de I.V. e de RMN ¹H iguais ao da lactona, transcritos na tese de Santiago⁹. Havia, também, proximidade entre os pontos de fusão de ambas as substâncias, o que levou-nos a acreditar que a substância **B** e a lactona de Craveiro, Santiago e Machado, seriam idênticas.

Como a formação de dímeros é comum em reações de lactonização, pressupomos ter obtido uma lactona e um dímero. Parecia-nos mais provável que a substância **A**, menos polar, fosse a lactona.

Observamos nos espectros de RMN ¹H e ¹³C de **B**, que os sinais correspondentes aos prótons e aos carbonos metilênicos apresentavam-se aglomerados, tendendo a coalescerem em uma única banda, o que indicaria maior liberdade de movimento da cadeia alifática, assemelhando-se ao que acontece nos espectros do produto de partida, **3**, de cadeia aberta. Para a substância **A**, diferentemente, há um distanciamento dos sinais correspondentes aos prótons e carbonos metilênicos nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C, observações compatíveis para uma lactona, onde os prótons e carbonos metilênicos se diferenciam devido a maior rigidez da molécula.

A dúvida, por acaso ainda existente, foi definitivamente esclarecida com a obtenção dos espectros de massa das duas substâncias. A substância **A** apresentou um M^+ de 262 u.a.m. (lactona) e a substância **B** apresentou um M^+ de 524 u.a.m. (dímero). É importante ressaltar que no E.M. do dímero não existe pico em 262 u.a.m..

PARTE EXPERIMENTAL

As reações de ozonólise foram realizadas em ozonizador modelo Welsbach T-408. As análises em C.C.D. foram realizadas em placas de sílica gel suportada em alumínio 60 F₂₅₄/0,2 mm (Merck), utilizando luz ultra-violeta e/ou ácido fosfomolibdico como reveladores. Os pontos de fusão foram determinados em bloco de Köfler, não corrigidos. Os espectros de I.V. foram registrados em um espectrômetro Nicolet 5ZDX-FT. Os espectros de massa, RMN ¹H e ¹³C (registrados em espectrômetro VARIAN XL 300) foram feitos na Università Cattolica Del Sacro Cuore (Roma).

2-Metóxi-6-(8-hidroxi-octanil)-benzoato de metila (2)

O ácido anacárdico metilado (**1**) [3,0 g; 8 mmol] foi dissolvido em uma mistura de diclorometano e metanol (150 mL) em um balão apropriado para ozonólise. A solução foi resfriada a -70° C, e então, o ozônio foi borbulhado até que toda matéria de partida houvesse reagido (observado em C.C.D.). À mistura reacional, ainda refrigerada, foi adicionado borohidreto de sódio em excesso (2,0 g). Após elaboração usual, o resíduo foi eluído em coluna de sílica gel com uma mistura de hexano:acetato de etila (4:1) para fornecer **2** [1,88 g; 79%]. I.V. (filme) ν_{max} : 3400; 1734; 1600; 1470; 1268 cm^{-1} . RMN ¹H (90 MHz, CCl_4) ppm: 7,2 (1H, t); 6,77 (1H, d); 6,73 (1H, d); 3,83 (3H, s); 3,78 (3H, s); 3,5 (2H, t); 3,1 (1H, s); 2,53 (2H, t); 1,34 (12H, bl).

Ácido 2-metóxi-6-(8-hidroxi-octanil)-benzóico (3)

Ao éster benzóico (**2**) [1,37 g; 4,6 mmol] foi adicionado uma solução de hidróxido de potássio 10 N (3,5 mL) e etileno

glicol (30 mL). A mistura foi deixada sob forte agitação e refluxo, sob atmosfera de nitrogênio. Ao final de 1 h, éter de petróleo foi adicionado e a mistura extraída com uma solução de hidróxido de potássio 2 N. Os extratos alcalinos combinados foram acidificados e extraídos com acetato de etila. O solvente foi evaporado fornecendo um sólido residual. Após recristalização em hexano : AcOEt (4:3), foi obtido um sólido cristalino, caracterizado como **3** [1,04 g; 80%, p.f. 102-3°C]. I.V. (KBr) ν_{max} : 3400; 1695; 1580; 1473; 1270 cm^{-1} . RMN ¹H (90 MHz, CD_3COCD_3) ppm: 7,29 (1H, dd); 6,85 (2H, d); 5,34 (2H, bl); 3,75 (3H, s); 3,5 (2H, t); 2,57 (2H, t); 1,24 (12H, bl).

Lactona e dímero do ácido 2-metóxi-6-(8-hidroxi-octanil)benzóico (4) e (5)

O ω -hidróxi-ácido (**3**) [200 mg; 0,7 mmol] e 2,2'-dipiridil dissulfeto (238 mg; 1,07 mmol) foram solubilizados em tolueno (50 mL), trifetilfosfina (283 mg; 1,07 mmol) foi adicionada, e então, deixados sob agitação a temperatura ambiente. Ao final de 30 min, a solução amarela produzida foi transferida lentamente, durante 4 h, para um balão acoplado a um sistema de alta diluição e um eficiente condensador de refluxo, contendo uma solução de AgClO_4 1M em tolueno (4mL) e 60 mL de acetonitrila, sob forte agitação e refluxo. Após a adição total, a mistura foi deixada em refluxo por 30 min adicionais. A acetonitrila foi destilada, o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado, consecutivamente, com uma solução de cianeto de sódio 1 M e uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada. Após cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente hexano:acetato de etila 5% foram obtidos os seguintes resultados:

Substância A (4), lactona (38 mg; sólido branco amorfo com p.f. 58-60°C).

I.V. (KBr) ν_{max} : 1722; 1588; 1469; 1265 cm^{-1} .

RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) ppm: 7,26 (1H, t); 6,82 (1H, d); 6,74 (1H, d); 4,43 (2H, t); 3,81 (3H, s); 2,57 (2H, t); 1,86 (2H, m); 1,68 (2H, m); 1,57 (2H, m); 1,46 (2H, m); 1,36 (4H, bl).

RMN ¹³C (300 MHz, CDCl_3) ppm: 168,76; 155,92; 141,30; 130,01; 124,43; 121,72; 108,06; 66,67; 55,80; 30,20; 29,87; 26,38; 25,93; 25,65; 24,80; 23,74.

E.M. m/e (int. rel.): 262 (M^+ , 57); 175 (40); 161 (100); 148 (50); 121 (26); 105 (24); 91 (27); 77 (26).

Substância B (5), dímero (18 mg; sólido branco cristalino com p.f. 140-142°C).

I.V. (KBr) ν_{max} : 1734; 1590; 1467; 1243 cm^{-1} .

RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3): 7,25 (2H, t); 6,81 (2H, d); 6,75 (2H, d); 4,33 (4H, t); 3,80 (6H, s); 2,54 (4H, t); 1,72 (4H, m); 1,57 (4H, m); 1,30 (16H, bl).

RMN ¹³C (300 MHz, CDCl_3) ppm: 168,62; 156,13; 141,11; 130,09; 123,77; 121,55; 108,37; 65,31; 55,83; 33,69; 31,82; 30,03; 29,64; 29,60; 28,93; 26,45.

E.M. m/e (int. rel.): 524 (M^+ , 60); 263 (30); 245 (50); 175 (25); 161 (100); 148 (30); 121 (55); 105 (60); 91 (95); 77 (50).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o suporte financeiro do RHAEC (CNPq) e PADCT (FINEP); bem como, a colaboração do professor Roberto Alves de Lima (atualmente em pós-doutoramento na Università Cattolica Del Sacro Cuore) pela presteza no fornecimento dos espectros de massa e de RMN ¹H e ¹³C.

REFERÊNCIAS

1. Craveiro, A.A.; Santiago, G.M.P.; Machado, M.I.L.; *Quím. Nova*, (1989), **12**, 19.
2. Lee, K.H.; Hayashi, N.; Okano, M.; Hall, I.H.; Wu, R.Y.; McPhail, A.T.; *Phytochemistry*, (1982), **21**, 1119.
3. Nicolaou, K.C.; *Tetrahedron*, (1977), **33**, 683.
4. Kiong, L.S.; Tyman, J.H.P.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1981), 1942.
5. Yalpani, M.; Tyman, J.H.P.; *Phytochemistry*, (1983), **22**, 2263.
6. Corey, E.J.; Nicolaou, K.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1974), **96**, 5614.
7. Gerlach, H.; Thalmann, A.; *Helv. Chim. Acta*, (1974), **57**, 2661.
8. Braun, M.; Mahler, U.; Houben, S.; *Liebigs Ann. Chem.*, (1990), 513.
9. Santiago, G.M.P.; "Benzofuranona e macrolídeo a partir do ácido anacárdico". Dissertação de Mestrado. Departamento de Química Orgânica e Inorgânica - UFC (1986).