



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Instituto de Química



**Estudos Sintéticos da Unidade Dihidrooxepina do Potencial Agente
Anticâncer de Próstata MPC1001 e Síntese de Xantonas e
Tioxantonas a Partir de Lipídios Fenólicos Isolados do Líquido da
Casca da Castanha do Caju**

Ricardo Vieira de Lima

Orientador: Dr. Dênis Pires de Lima, INQUI-UFMS

Coorientador: Dr. Derrick L. J. Clive, University of Alberta-Canadá

Campo Grande / MS

2015



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Instituto de Química



**Estudos Sintéticos da Unidade Dihidrooxepina do Potencial Agente
Anticâncer de Próstata MPC1001 e Síntese de Xantonas e
Tioxantonas a Partir de Lipídios Fenólicos Isolados do Líquido da
Casca da Castanha do Caju**

Ricardo Vieira de Lima

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Química – Nível de Doutorado – da
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
para obtenção do título de Doutor em Química
(área de concentração: Química Orgânica).

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima, INQUI-UFMS

Coorientador: Dr. Derrick L. J. Clive, University of Alberta-Canadá

Campo Grande / MS

2015

*Dedico este trabalho aos meus queridos
pais; Ausenir e Orlando, ao meu irmão
Fábio, e à minha esposa Karina que
sempre estiveram me incentivando com
toda paciência na busca do conhecimento.*

AGRADECIMENTOS

A Deus pela infinita misericórdia e bondade.

A minha família e amigos pelo apoio e incentivos.

Ao meu amigo e prof. Dr. Dênis Pires de Lima que desde 2004 me deu a oportunidade e a honra de ser seu orientado.

Ao prof. Dr. Derrick L. J. Clive pelos inestimáveis ensinamentos técnicos que tanto influenciou para meu crescimento profissional.

Aos professores que gentilmente aceitaram participar da banca examinadora deste trabalho.

A todos os professores do INQUI-UFMS, que colaboraram de alguma forma para a minha formação profissional e pessoal.

Aos companheiros laboratório do LP-4 INQUI-UFMS e Chemistry Centre – U of A, pela amizade e solidariedade neste trabalho.

Aos técnicos Luiz Leonardo, Edilene Delphino e Luciana pela paciência e eficiência na obtenção dos espectros de RMN, IV e EIMS.

A todos que direta e indiretamente me auxiliaram no desenvolvimento desse trabalho de pesquisa.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e NSERC pelo apoio financeiro.

ORAÇÃO DE AGRADECIMENTO

Agradecemos-te Senhor. Pela glória de viver. Pela honra de amar! Muito obrigado Senhor, pelo que me deste, pelo que me dás! Muito obrigado pelo pão, pelo ar, pela paz! Muito obrigado pela beleza que meus olhos veem no altar da natureza!

Olhos que fitam o ar, a terra e o mar. Que acompanha a ave fagueira que corre ligeira pelo céu de anil e se detém na terra verde salpicada de flores em tonalidades mil! Muito obrigado Senhor, porque eu posso ver o meu amor! Diante de minha visão, pelos cegos, formulo uma oração: Eu sei que depois dessa vida, na outra vida, eles também enxergarão! Obrigado pelos ouvidos meus que me foram dados por Deus.

Ouvidos que ouvem o tamborilar da chuva no telheiro, a melodia do vento nos ramos do salgueiro, as lágrimas que choram os olhos do mundo inteiro. Diante de minha capacidade de ouvir pelos surdos, eu te quero pedir, eu sei que depois desta dor, no teu reino de amor, eles também ouvirão! Muito obrigado Senhor, pela minha voz! Mas também pela voz que canta, que ensina que alfabetiza.

Que canta uma canção e teu nome profere com sentida emoção! Diante da minha melodia quero te rogar, pelos que sofrem de afazia, pelos que não cantam de noite e não falam de dia. Eu sei que depois desta dor, no teu reino de amor, eles também cantarão!

Muito obrigado Senhor, pelas minhas mãos! Mas também pelas mãos que oram, que semeiam, que agasalham. Mãos de amor, mãos de caridade, de solidariedade. Mãos que apertam mãos. Mãos de poesia, de cirurgia, de sinfonia, de psicografias... Mãos que acalentam a velhice, a dor e o desamor! Mãos que acolhem ao seio do corpo, um filho alheio, sem receio.

Pelos meus pés, que me levam a andar sem reclamar. Muito obrigado Senhor, porque posso bailar! Olho para a terra e vejo amputados, marcados, desesperados, paralisados... Eu posso andar! Oro por eles! Eu sei que depois dessa expiação, na outra reencarnação, eles também bailarão.

Muito obrigado Senhor, pelo meu lar! É tão maravilhoso ter um lar... Não importa se este lar é uma mansão, um bangalô, seja lá o que for! O importante é que dentro dele exista amor! O amor de pai, de mãe, de marido e esposa, de filho, de irmão...

De alguém que lhe estenda a mão, mesmo que seja o amor de um cão, pois é tão triste viver na solidão! Mas se não tiver ninguém para amar, um teto pra me acolher, uma cama para me deitar... mesmo assim, não reclamarei, nem blasfemarei. Simplesmente direi: Obrigado Senhor, porque nasci. Obrigado Senhor, porque creio em ti! Pelo teu amor, obrigado Senhor!

Amália Rodrigues e Divaldo Franco.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

RESUMO.....	I
ABSTRACT	II
LISTA DE ESQUEMAS	III
LISTA DE FIGURAS.....	V
ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	VII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. ANÁLISE DO PROBLEMA SINTÉTICO E ESTUDOS PRELIMINARES.....	3
1.1.1. <i>A unidade dihidrooxepina</i>	3
1.1.2. <i>A unidade dicetopiperazina</i>	5
1.1.3. <i>A unidade pirrolidina</i>	6
1.1.4. <i>A unidade macrolactona</i>	6
1.1.5. <i>A unidade ponte dissulfeto</i>	7
2. RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
2.1. ESTUDOS SINTÉTICOS EM RELAÇÃO À UNIDADE DIHIDROOXEPINA	10
3. PARTE EXPERIMENTAL	28
3.1. MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	29
4. CONCLUSÃO.....	61
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

CAPÍTULO 2

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. XANTONAS	1
1.1.2. <i>Classificação das xantonas</i>	2
1.1.3. <i>Atividade biológica de xantonas</i>	4
1.1.3.1. <i>Atividade antitumoral</i>	5
1.1.3.2. <i>Atividade antiviral</i>	8
1.1.3.3. <i>Atividade antimicrobiana</i>	9
1.1.3.4. <i>Atividade antimalárica</i>	9
1.2. TIOXANTONAS.....	12
1.3. OS LIPÍDIOS FENÓLICOS DO LÍQUIDO DA CASTANHA DO CAJU (LCC)	14
2.RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
2.1.PLANEJAMENTO SINTÉTICO	19
2.2. ISOLAMENTO, HIDROGENAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS LIPÍDIOS FENÓLICOS DO LCC.....	23
2.3.SÍNTESE DE XANTONAS E TIOXANTONAS	27
2.3.1. <i>Síntese da xantona alquilada 1-2 a partir da reação do ácido salicílico 1-1 e o cardol 8.</i>	27
2.3.2. <i>Síntese da xantona 1-4 a partir da reação do ácido 5-metóxi salicílico 1-3 e o cardol 8.</i>	29
2.3.3. <i>Síntese da xantona 1-6 a partir da reação do ácido anacárdico (4) e o 1,2,3-trihidroxibenzeno (3-7).</i>	31
2.3.4. <i>Síntese da xantona 1-7 a partir da reação do ácido anacárdico (4) e cardol (8).</i>	33
2.3.5. <i>Tentativa de síntese das xantonas 1-7, 3-1, 3-2, 3-5 e 3-6 a partir do ácido anacárdico (4).</i>	34
2.3.6. <i>Síntese da tioxantona 4-2 a partir da reação do ácido tiosalicílico (4-1) com o cardol (8) ou o cardanol (12).</i>	35
2.3.7. <i>Oxidação da tioxantona a sulfóxido e sulfona.</i>	38
3.PARTE EXPERIMENTAL.....	41
3.1.MATERIAIS E MÉTODOS	41
3.2.PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	42
3.2.1. <i>ISOLAMENTO DOS LIPÍDIOS FENÓLICOS DO LCC</i>	42
3.2.2. <i>HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DAS DUPLAS LIGAÇÕES DA CADEIA ALQUÍLICA DOS LIPÍDIOS FENÓLICOS DO LCC</i>	43
3.2.3. <i>PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DE XANTONAS</i>	44
3.2.4. <i>PROCEDIMENTO GERAL PARA OXIDAÇÃO DA TIOXANTONA A SULFÓXIDO E SULFONA.</i>	48
4. CONCLUSÃO.....	49
5.PERSPECTIVAS FUTURAS.....	50

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
7. ANEXOS	64
7.1.CAPÍTULO 1.....	64
7.2.CAPÍTULO 2.....	100

RESUMO

O primeiro capítulo desta tese descreve estudos sintéticos em relação ao produto natural de estrutura complexa MPC1001, em especial seu anel dihidrooxepina. O MPC1001 apresenta poderosa atividade antiproliferativa contra o câncer de próstata, no entanto as características estruturais responsáveis por sua atividade ainda não foram identificadas. Esforços foram focados em produzir o anel dihidrooxepina do MPC1001 pela condensação entre intermediários éteres e um cetoaldeído. Várias dificuldades foram encontradas na produção dos éteres e as condensações apenas proporcionaram resultados insatisfatórios. Posteriormente, trabalhamos em uma rota sintética promissora que parte de açúcares simples e nos fornece intermediários essenciais para síntese da unidade dihidrooxepina e posterior síntese total do MCP1001. Partindo do composto comercial D-glucose, produzimos o tri-*O*-benzil-D-glucal, e efetuamos a formação seletiva do dihalobiciclo, seguida de metanólise, realizando a expansão do anel de seis membros do açúcar para o desejado anel oxepino de sete membros, precursor da unidade dihidrooxepina.

O segundo capítulo desta tese descreve a pesquisa de novas biomoléculas com potencial aplicação biológica utilizando recursos naturais. O cajueiro (*Anacardium occidentale* L. da família Anacardiaceae) amplamente cultivado no Brasil, se destaca por sua importância comercial, diversidade estrutural de metabólitos secundários, principalmente os lipídios fenólicos, e pelas aplicações farmacológicas. O líquido da casca da castanha do caju (LCC) é uma fonte abundante dos lipídios fenólicos: cardanois, cardois e ácidos anacárdicos. Estes compostos apresentam um caráter anfifílico importante, que lhes confere uma considerável afinidade com as bicamadas lipídicas em membranas biológicas.

As xantonas são uma classe de compostos heterocíclicos oxigenados de origem natural e sintética, ao qual se destacam devido ao elevado valor taxonômico e uma ampla gama de atividades farmacológicas. As tioxantonas, por sua vez, têm sido alvo de numerosos estudos fotoquímicos.

Neste trabalho utilizamos os lipídeos fenólicos isolados do líquido da casca da castanha do caju (LCC), e análogos sintéticos, como ácidos salicílicos e resorcinóis, para sintetizar quatro xantonas e duas tioxantonas com cadeias alquiladas laterais longas.

ABSTRACT

The first chapter of this thesis describes synthetic studies towards the natural product MPC1001, especially your ring dihydrooxepin. MPC1001 has powerful antiproliferative activity against prostate cancer; however, the structural features responsible for its activity has not been identified. Efforts were focussing on producing dihydrooxepin ring by condensation between ethers and ketoaldehyde intermediaries. Several difficulties were found in the production of ethers, and the condensation only provide unsatisfactory results. Subsequently, we have worked in a promising synthetic route that begins with simple sugars and provide key intermediates for synthesis of dihydrooxepin unit and then the total synthesis of the MCP1001. Started from the commercial compound D-glucose, produced tri-*O*-benzyl-D-glucal, and we have made the selective cyclopropanation and methanolysis, by performing the expansion of the sugar 6-membered ring for the desired 7-ring members oxepin, a dihydrooxepin precursor.

The second chapter of this thesis describes the research of new biomolecules with biological application using natural resources, cashew (*Anacardium occidentale L.*, Anacardiaceae family) widely cultivated in Brazil, stands out for its commercial importance, structural diversity of secondary metabolites, mainly phenolic lipids, and the pharmacological applications. Cashew nutshell liquid (CNSL) is an abundant source of phenolic lipids: cardanois, cardois and anacardic acids. These compounds have a significant amphipathic character, which gives them a considerable affinity for the lipid bilayers in biological membranes.

Xanthenes are a class of heterocyclic oxygen compounds from natural or synthetic origin, which stand out due to the high taxonomic value and a wide range of pharmacological activities. The thioxanthenes, in turn, have subjected extensively to photochemical studies.

We have used the alkylated phenolic lipids isolated from the CNSL, and synthetic analogs, such as salicylic acid and resorcinols to get four xanthenes and two thioxanthenes with alkylated long side chains.