

UMA SÍNTESE FORMAL DO ÁCIDO ABCSÍCSICO

Pellegrino Losco, Helena M.C. Ferraz

Instituto de Química - USP - C.P. 20.780 - São Paulo - SP

Maurício G. Constantino

Departamento de Química - FFCL-RP-USP - R. Preto - SP

Recebido em 17/10/91

A formal synthesis of (\pm) - Abscisic Acid, an important plant grow regulator, is described. This synthesis is a modification of a previously described work performed in our laboratories. The modification consists essentially of an inversion of some steps and the main feature of the novel synthesis is that it can be adapted for an asymmetric synthesis of Abscisic Acid.

Keywords: Abscisic acid; synthesis.

INTRODUÇÃO

O Ácido Abscísico (1) é um produto natural derivado dos carotenóides, presente em uma grande variedade de plantas, que apresenta intensa atividade biológica¹. O ABA (como é abreviado) acelera a queda das folhas e induz a dormência em brotos e sementes; permite, assim, a interrupção das atividades da planta, garantindo sua sobrevivência em condições adversas¹.

Após seu isolamento por Addicott em 1963², foram grandes os esforços para sintetizar o ABA, sendo que em 1965 Cornforth realizou sua primeira síntese recêmica³. Desde então, várias outras sínteses, parciais ou totais, incluindo-se algumas assimétricas, foram relatadas⁴.

Atualmente, o (\pm) - ABA já é comercializado, porém seu custo continua elevadíssimo, o que estimula a busca de metodologias mais eficientes para a sua obtenção em laboratório.

Neste trabalho, apresentamos uma rota sintética formal para o Ácido Abscísico, a qual complementa e amplia uma síntese anteriormente realizada em nossos laboratórios^{5,6}. Além disso, o presente estudo mostra a viabilidade de aplicação desta sequência a uma síntese assimétrica do S-(+)-ABA.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em trabalho anterior^{5,6}, havíamos relatado uma síntese total de (\pm)-1 cuja etapa-chave consiste de uma reação de Reformatsky entre o aldeído 3 e o bromo-éster 4. O composto 5 assim obtido levou ao produto final 1 através de uma sequência de apenas três etapas por oxidação do álcool 2, com base em metodologias já descritas anteriormente^{7,8} (Esquema I, rota A).

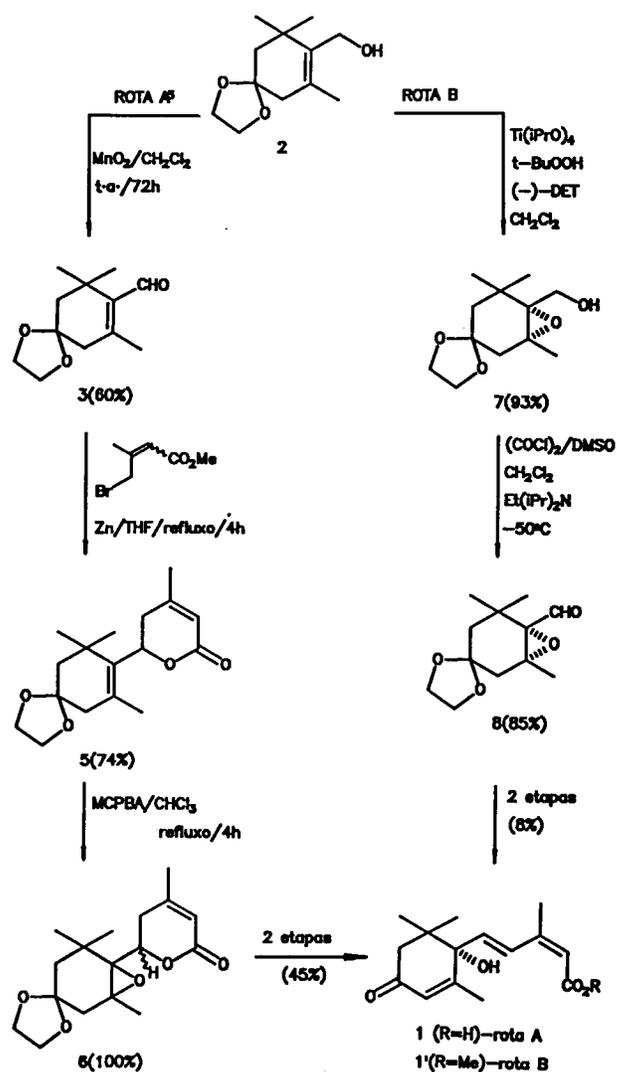
Após a elaboração da síntese acima descrita, foi relatada⁹ uma síntese assimétrica do S-(+)-ABA, onde se utilizava como intermediário-chave o epóxi-aldeído 8, obtido a partir do mesmo álcool alílico 2 por nós utilizado. Entretanto, a sequência empregada pelos autores para a transformação de 8 em 1 faz uso de reações de Wittig para a introdução das duplas ligações da cadeia lateral, as quais são formadas de maneira não-estereosseletiva, diminuindo drasticamente o rendimento global da síntese (Esquema I, rota B).

Uma comparação entre as duas rotas mostra que, se a sequência sintética apresentada na rota A fosse adaptada para o epóxi-aldeído 8, o produto final desejado poderia ser obtido em rendimentos bem mais elevados.

Entretanto, a reação de 8 com o bromo-éster metílico 4 poderia ser problemática, pois epóxidos em cicloexanos são atacados por reagentes de Reformatsky, podendo sofrer contração do anel, adição nucleofílica ou rearranjo devido à basicidade

do meio reacional^{10,11}. Por outro lado, o alto grau de impedimento estérico da função epóxido de 8 poderia torná-lo menos reativo, favorecendo a reação na função aldeído.

Esquema I



Baseados nestas considerações, decidimos testar a viabilidade de obtenção do intermediário **6**, inicialmente como racemato, com o objetivo de posteriormente aplicar a sequência a uma síntese do S-(+)-Ácido Abscísico.

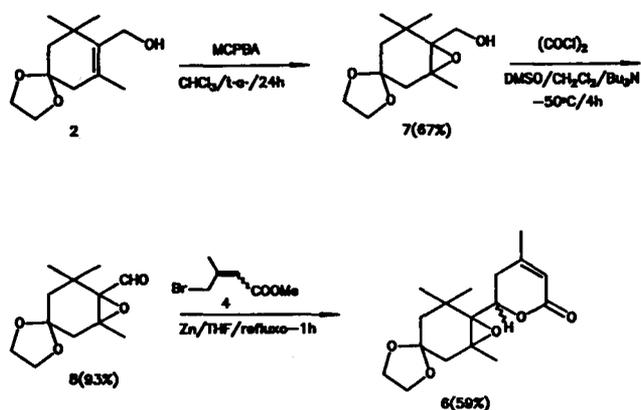
O epóxi-aldeído **8** foi então preparado, em sua forma racêmica, a partir do álcool alílico **2**: epoxidação deste com ácido meta-cloroperóxibenzóico (MCPBA) forneceu o intermediário **7**, que por oxidação do tipo Swern¹² levou ao produto **8**.

A reação de Reformatsky entre **8** e **4** forneceu o intermediário desejado **6** (mistura de estereoisômeros do centro δ-lactônico em relação ao epóxido) não tendo sido detectada a presença dos possíveis sub-produtos anteriormente mencionados (análise por espectroscopia de ressonância magnética de próton).

Deve-se ressaltar que a estereoquímica do centro indicado é irrelevante, pois ambos os isômeros irão fornecer o mesmo produto final (±) -1.

O rendimento global das três etapas efetuadas foi de aproximadamente 37%, conforme pode ser visto no Esquema II.

Esquema II



Como o intermediário **6** já havia sido anteriormente transformado em **1**, a sequência relatada é, formalmente, uma nova síntese do (±)-ABA.

Estudos visando à aplicação desta rota na síntese assimétrica do S-(+)-ABA encontram-se em andamento em nossos laboratórios.

PARTE EXPERIMENTAL

Preparação do epóxi-álcool **7**:

A uma mistura bifásica contendo tampão fosfato pH 7,0 (4,0 ml) e uma solução do composto **2**, (133,0 mg; 0,63 mmol) em clorofórmio (4ml), adicionou-se, sob agitação e em pequenas porções, ácido meta-cloroperbenzóico (225,0 mg; 1,3 mmol) previamente tratado com tampão fosfato pH 7,0. Após 24 horas de agitação à temperatura ambiente, adicionou-se solução de bissulfito de sódio a 10% e agitou-se vigorosamente por 10 minutos. Diluiu-se com água e clorofórmio e separaram-se as fases. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com carbonato de potássio anidro e o solvente foi evaporado. O resíduo foi destilado horizontalmente, a 132-140°C/0,05 mm Hg.

Rendimento: 109,4 mg; 67%.

O produto obtido apresentou os dados espectrais de ¹H-RMN e massa idênticos aos descritos na literatura⁹.

¹H-RMN (60 MHz, CCl₄) δ= 1,10 (s, 3H); 1,15 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,3-2,3 (m, 4H); 3,6-4,0 (m, 6H) ppm.

(lit⁹: ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ= 1,083 (s), 1,156(s); 1,402 (s); 1,31 (dd); 1,64 (d); 1,99 (dd); 2,24 (d); 3,67-3,95(m) ppm).

Preparação do epóxi-aldeído **8**:

A uma solução de cloreto de oxalila (0,17ml; 1,9mmol) em diclorometano (4,5 ml), mantida a -50°, sob atmosfera de N₂, adicionou-se dimetilsulfóxido anidro (0,26 ml); após 2 minutos adicionou-se uma solução do composto **7** (400,0 mg; 1,75 mmol) em diclorometano (2 ml) e a seguir tributilamina (1,4 ml). Após 4 horas de agitação, adicionou-se água (1,3 ml) e elevou-se a temperatura à ambiente, diluiu-se com água e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e secada com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente a vácuo. O resíduo foi destilado horizontalmente a 90-120°C/0,06 mm Hg.

Rendimento: 368,4 mg; 93%.

O produto obtido mostrou-se idêntico (¹H-RMN) ao descrito na literatura⁹.

¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) δ= 1,10 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,3-2,5 (m, 4H); 3,6-4,0 (m, 4H); 9,80 (s,1H) ppm

(lit⁹: ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ= 1,084 (s), 1,316(s), 1,465 (s), 1,34 (dd), 1,71 (d); 2,09 (dd), 2,29 (d), 3,90(m), 9,79(s) ppm).

Preparação do composto **6**:

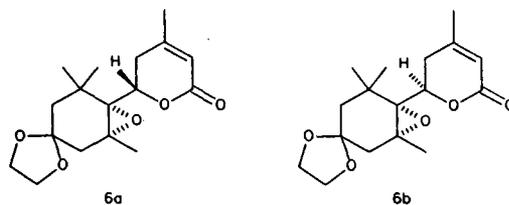
Preparou-se uma solução do aldeído **8** (230,0 mg; 1 mmol) e do bromo-éster **4** (614,0 mg; 3,2 mmol) em THF anidro (5 ml). Uma pequena quantidade desta solução (ca. 1 ml) foi adicionada a zinco ativado (215,0 mg; 3,3 mmol), mantido sob atmosfera de N₂; adicionaram-se alguns cristais de iodo e aqueceu-se levemente para iniciar a reação. Ajustou-se o aquecimento para manter um refluxo suave e adicionou-se o restante da solução, aos poucos. Terminada a adição aqueceu-se ainda sob refluxo por mais 1 hora.

Resfriou-se a mistura à temperatura ambiente, adicionou-se solução de cloreto de amônio (4ml) e agitou-se vigorosamente por 15 minutos. Diluiu-se com água e éter etílico, separaram-se as fases e a camada etérea foi lavada com água e secada com carbonato de potássio anidro. Após purificação em coluna de gel de sílica (eluente: hexano/acetato de etila 3/2) obteve-se o produto **6**, na forma de mistura diastereomérica.

Rendimento: 184,1 mg (59%)

O produto obtido mostrou-se idêntico (¹H-RMN e Massas) ao anteriormente sintetizado por outra rota^{5,6}.

Para fins analíticos, uma amostra deste produto foi separada por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 3/2 + 1% de diisopropilamina), fornecendo os isômeros **6a** e **6b**, cujos espectros de ¹H-RMN estão descritos a seguir.



Isômero 6a: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,99 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 2,17 (m, 2H); 1,50 - 3,50 (m, 4H); 3,92 (s, 4H); 5,05 (dd, J = 4 e 13 Hz, 1H); 5,79 (m, 1H) ppm.

Isômero 6b: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,20 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 2,04 (m, 2H); 1,50 - 3,50 (m, 4H); 3,89 (s, 4H); 4,52 (dd, J = 4 e 13 Hz, 1H); 5,81 (m, 1H) ppm.

AGRADECIMENTOS

À FAPESP e ao CNPq pelos auxílios financeiros concedidos. À Monica Renis pela execução de alguns experimentos prévios.

REFERÊNCIAS

1. Addicott, F.T.; *Abscisic Acid*, Praeger Press, N.York, 1983.

2. Ohkuma, K.; Lyon, J.L.; Addicott, F.T.; Smith, O.E.; *Science* (1963), **142**, 1592.
3. Cornforth, J.W.; Milborrow, B.V.; Rybock, G.; *Nature* (1965), **206**, 715.
4. Constantino, M.G.; Donate, P.M.; Petragani, N.; *J. Org. Chem.* (1986), **51**, 253, e referências aí citadas.
5. Losco, P.; "Síntese do Ácido Abscísico", Dissertação de Mestrado, FFCL-RP - USP, Ribeirão Preto, 1987.
6. Constantino, M.G.; Losco, P.; Castellano, E.E.; *J. Org. Chem.* (1989), **54**, 6813.
7. Surmatis, J.D.; Walser, A.; Gibas, J.; Thommen, R.; *J. Org. Chem.* (1970), **35**, 1053.
8. Tsujino, Y.; Shibagaki, M.; Matsushita, H.; Kato, K.; Kaneko, H.; *Agric. Biol. Chem.* (1981), **45**, 1731.
9. Acemoglu, M.; Uebelhart, P.; Rey, M.; Eugster, C.H.; *Helv. Chim. Acta* (1988), **71**, 931.
10. Clemo, G.R.; Ormston, J.; *J. Chem. Soc.* (1933), 362
11. Clemo, G.R.; Ormston, J.; *J. Chem. Soc.* (1932), 1778.
12. Tidwell, T.T.; *Synthesis* (1990), 857.

Publicação Financiada pela FAPESP