

DERIVADOS 1,3-BENZODIOXOLA 5,6-DISSUBSTITUIDOS,
COMO ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS B

J. Carlos Saraiva G. e Dieter B. Stusche

Dept.^o de Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Km 47 da Est. Rio/S. Paulo - Rio de Janeiro, Brasil

(Recebido em 17/04/80)

Introdução

Os primeiros análogos de prostaglandinas¹ foram sintetizados com o objetivo de evitar os processos de biotransformação das prostaglandinas e, conseqüentemente, prolongando os efeitos farmacológicos².

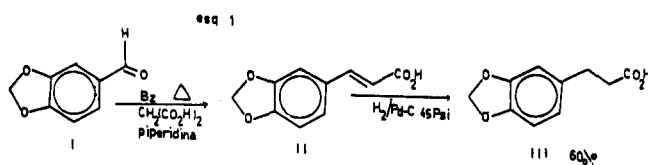
Na última década, vários análogos de prostaglandinas foram sintetizados³, o que permitiu estabelecer algumas relações entre a estrutura química e a atividade^{4,5,6,7,8,9,10,11}.

O interesse na síntese de análogos de prostaglandinas (substâncias autofarmacológicas) está voltado não só para a síntese de produtos mais ativos, como também para a obtenção de produtos de ação antagonista às prostaglandinas naturais. Isto é devido ao fato de algumas síndromes patológicas. Têm se caracterizado bioquimicamente por um aumento da concentração plasmática de certos auto-fármacos, o que, terapêuticamente, pode ser controlado pela administração de substâncias antagonistas.

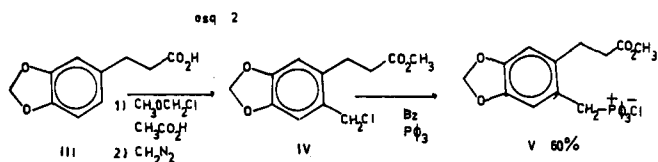
Assim fundamentados sintetizamos compostos que, pela analogia estrutural com as prostaglandinas do tipo B, podem ser considerados análogos destas.

Método de Síntese

À partir do piperonal, I, preparamos o ácido 3 (1,3-benzodioxola, 5-ila) propanóico, III, conforme esquema 1:

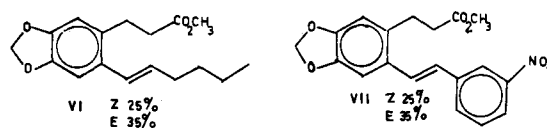


À partir do ácido III preparamos o sal de fosfônio cloreto de 3(1,3-benzodioxola 5-ila, 6-trifenilfosfônio-metileno) propanato de metila, V, conforme esquema 2:



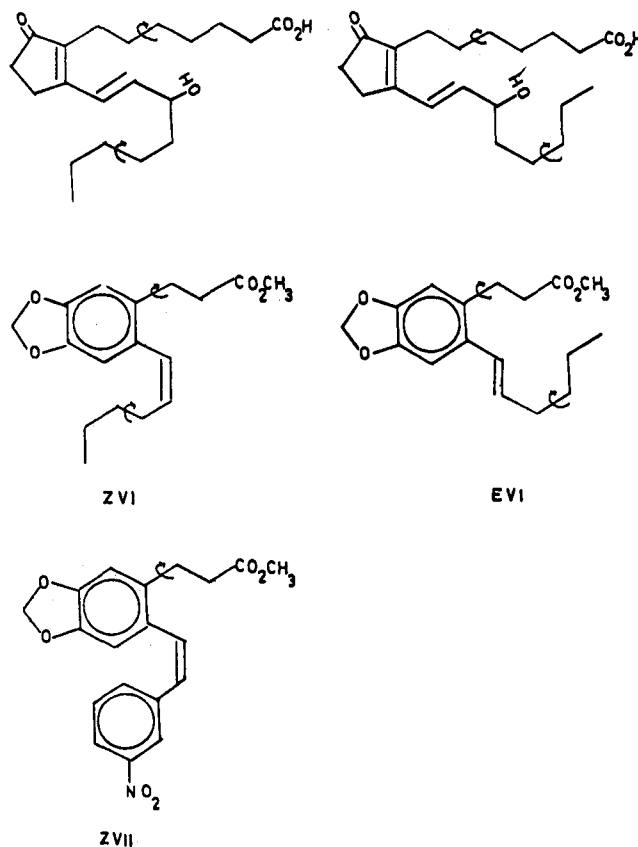
O tratamento do sal de fosfônio V com terc-butóxido de potássio em benzeno e pentanal, em condições anidras,

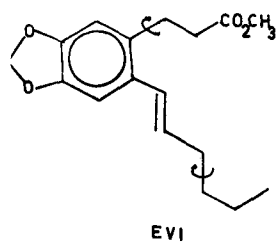
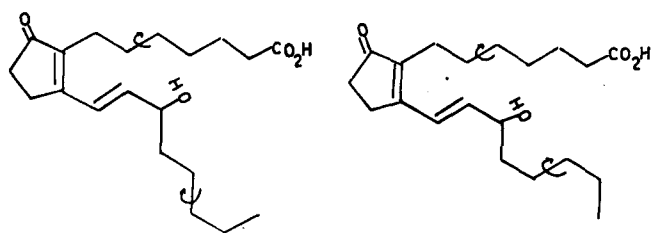
deu a mistura dos isômeros Z e E do produto VI. Tratamento do mesmo sal V com terc-butóxido e potássio em benzeno e 3-nitro-benzaldeído, em condições anidras, deu a mistura dos isômeros Z e E do produto VII.



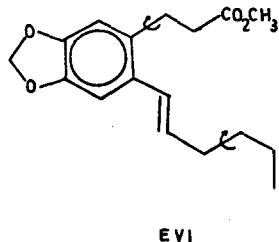
Na reação de síntese de VII realizamos estudos sobre as influências da base, da temperatura e da polaridade do solvente no rendimento da reação e na proporção de isômeros Z e E (relação Z/E)^{1,12}.

A identificação dos isômeros Z e E foi realizada à partir de análise elementar de C, N e H, análise espectrofotométrica na região do infravermelho e análise espectrométrica de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons, após separação dos isômeros por cromatografia em camada fina de SiO₂ e cristalização na mistura de solventes CCl₄/HCCl₃^{1,12}.

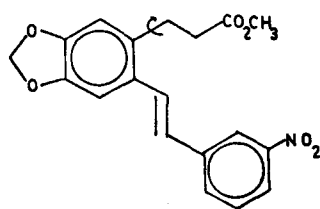




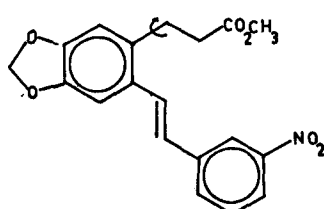
EVI



EVI



EVII

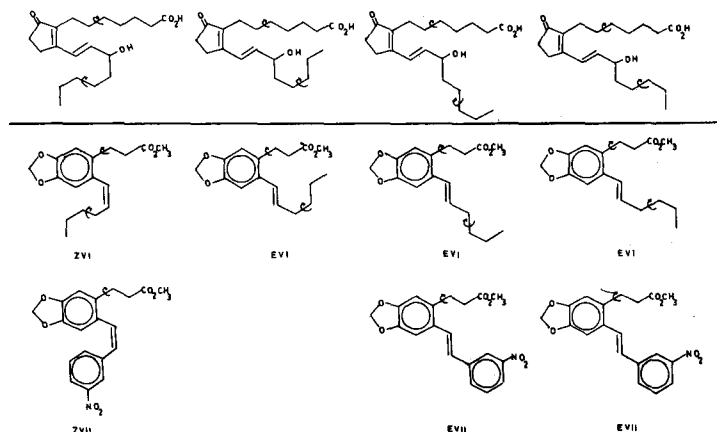


EVII

Segundo a teoria dos receptores¹³ a ação dos fármacos decorre de uma interação fármaco-receptor, devido a complementaridade das estruturas das moléculas do fármaco e do receptor que formam, então, um complexo.

A atividade farmacológica seria função da reatividade da molécula do fármaco e da estabilidade do complexo fármaco-receptor. Na molécula do fármaco somente algumas partes da molécula são responsáveis pela atividade (grupos farmacofóricos). Isto permite concluir que algumas moléculas com possibilidades de assumir conformações semelhantes às do fármaco, porém sem os grupos farmacofóricos, podem se complexar com o receptor sem desencadear ação farmacológica. Estas moléculas são os denominados antagonistas.

A analogia estrutural entre os isômeros Z e E dos produtos VI e VII com as prostaglandinas B é demonstrada no quadro 1:



QUADRO 1

Considerando que:

- Uma molécula de prostaglandina B pode assumir 620 conformações separadas por uma energia de aproximadamente -7 kcal/mol^{14} ,
- apenas algumas das conformações devem ser capazes de formar o complexo fármaco-receptor,
- que os diferentes tipos de ação farmacológica para uma mesma molécula (como é o caso das prostaglandinas) pode ser atribuída a possibilidade da molécula assumir diferentes conformações e
- que as conformações propostas para as prostaglandinas, no quadro 1, são relativamente estáveis, então nos parece lógico que, análogos com menor número de conformações devam ser mais seletivos na ação agonista ou antagonista.

Agradecimentos

À Seção de Química do Instituto Militar de Engenharia pelas condições, ao CAPES pelo apoio financeiro e aos professores Dr. Eliezer J. L. Barreiro e Dr. Raimundo Braz Filho pelos comentários.

¹J. Carlos Saraiva Gonçalves e Dieter B. Stusche, "Síntese de Análogos de Prostaglandinas B" - Tese de Mestrado, Instituto Militar de Engenharia, R. J., Brasil, 1978.

²G. Bundy, e F. Lincoln, in *Prostaglandins* Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 76 (1971).

³J. Carlos Saraiva G. e Dieter B. Stusche, Rev. Bras. de Fam. (prelo)

⁴J. Fried, K. Mehara, e C. Lin, in *Prostaglandins* Ann. N.Y. Acad. Sci. 180, 38 (1971).

⁵P. W. Collins, E. Z. Djani, M S. Bruhn, J. Med. Chem. 20, 1152 (1977).

⁶G. A. Youngdale, e F. H. Lincoln, *Prostaglandins* 6, 207 (1974).

⁷P. W. Collins, E. Z. Djani, e M. S. Brunhn, *Tetrahedron Lett.* 48 4217 (1975).

⁸P. W. Collins, E. Z. Djani e J. R. Palmer, *Tetrahedron Lett.* 4, 235 (1976).

⁹P. W. Ramwell, J. E. Shaw e E. J. Corey, *Nature* 221, 1251 (1975).

¹⁰G. L. Bundy, E. W. Yankee e W. L. Miller, *Adv. Biosc.* 9, 125 (1972).

¹¹J. B. Bicking, C. M. Robb, R. L. Smith, E. J. Grago, F. A. Kuehl, e L. R. Mandel, *J. Med. Chem.* 20, 35 (1977).

¹²J. Carlos Saraiva G. e Dieter B. Stusche, *Rev. Lat. Amer. de Química* (prelo).

¹³O. C. Wilson, O. Gisvold e F. R. Doerg, in *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. J. B. Lippincott Co. 7th ed. pg. 23, 1977.

¹⁴A. Murakami, e Y. Akahori, *Chem. Pharm. Bull.* 25, 2870 (1977).