

NOVIDADES CIENTÍFICAS

SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS A PARTIR DO ÁCIDO HIDNOCÁRPIO¹

Luiz Nelson L. F. Gomes* e Eliezer J. Barreiro**

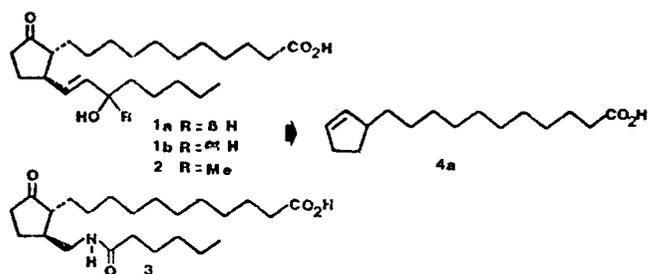
Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais* e Faculdade de Farmácia **, Universidade Federal do Rio de Janeiro, C.C.S., 21941, Rio de Janeiro, R. J.

Recebido em 10/06/84

A utilização de produtos naturais abundantes na síntese de compostos biologicamente ativos foi responsável pela inclusão de inúmeras substâncias esteroidais no arsenal terapêutico moderno. Esta estratégia permitiu a produção de compostos estrogênicos, progestagênicos e anabolizantes, além de corticóides, consolidando a esteróideterapia².

A imensa flora brasileira contém inúmeras substâncias, de diversas classes químicas, com elevada abundância natural. Entre estas substâncias encontra-se o ácido hidnocárpico (4a)³, que ocorre como principal componente do óleo de Sapucainha (*Carpotroche brasiliensis* Endl., Flacourtiácea). Dando continuidade a um programa de pesquisas que objetiva a síntese de análogos de prostaglandinas (PG) a partir de produtos naturais brasileiros, descrevemos neste trabalho a síntese de novas PG modificadas da série 11-desoxi PGE₁, 1, 2 e 3 a partir de 4a.

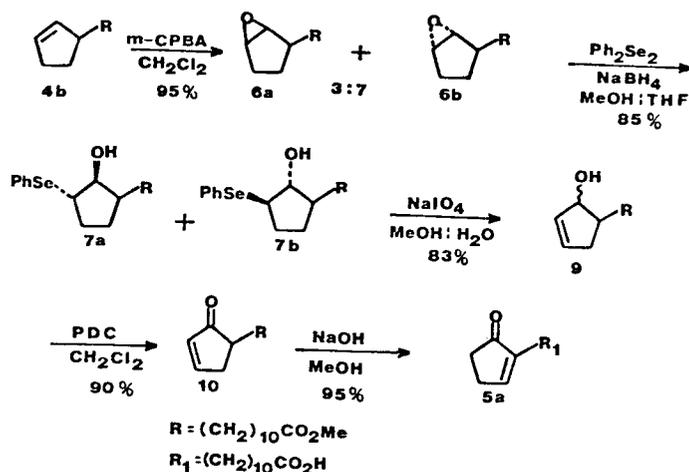
FIGURA 1



Entre as diversas abordagens sintéticas possíveis para a preparação das 11-desoxi PGE₁ (1, 2 e 3) a partir de 4a elegeu-se a enona 5a como principal intermediário, visto que explorando-se a reação de adição nucleofílica do tipo 1,4, típica deste grupamento funcional, torna-se possível funcionalizar a posição 12 do esqueleto prostanoide e subsequente introduzir-se a cadeia *trans*-3-hidroxi-1-alquênica.

A síntese de 5a está ilustrada no Esquema I, iniciando-se pela epoxidação do hidnocárpico de metila (4b) com ácido *m*-cloroperoxibenzóico (*m*-CPBA) para obter-se, em 95% de rendimento, uma mistura diastereoisomérica dos epóxidos

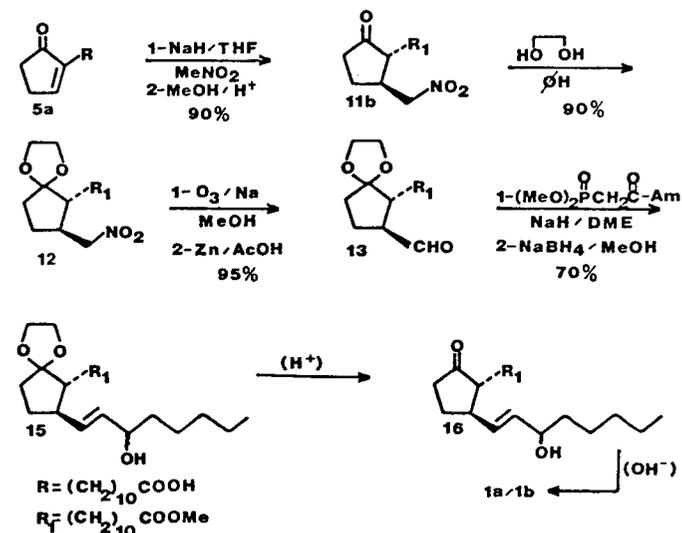
ESQUEMA I



dos 6a e 6b, numa proporção de 7:3 em favor do isômero *trans*-6b⁴, conforme indicou a análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C da mistura. A partir da mistura de epóxidos 6 a aplicação da metodologia de Sharpless⁵ para a obtenção de álcoois alílicos forneceu uma mistura de β-hidroxifenilseletos (7 e 8)⁶, formados pela abertura nucleofílica estereoespecífica do anel oxirânico de 6 pelo ânion fenilseleneto, gerado "in situ" pelo tratamento de disseleneto de difenila com borodreto de sódio. A formação majoritária dos diastereoisômeros 7a e 7b (85%) está de acordo com os resultados de Liotta⁷, que postula como espécie nucleofílica gerada nestas condições o ânion $[(\text{PhSe})\text{BH}_3]^- \text{Na}^+$, que sendo uma espécie volumosa explica a regioespecificidade observada na abertura do epóxido majoritário 6b, precursor de 7b. Oxidação subsequente de 7 por ação numa solução aquosa de periodato de sódio, seguido da *sin*-eliminação térmica dos selenóxidos intermediários forneceu o álcool 9, como uma mistura diastereoisomérica. Finalmente, a enona 5a pôde ser obtida por oxidação inicial de 9 pelo dicromato de piridínio (PDC)⁸ seguida de isomerização catalisada por base da enona dissustituída 10. A substância 5a é o intermediário sintético das novas PG 1, 2 e 3.

A síntese do 1a, 1b, 1c, 1d-tetrabromo-11-desoxi PGE₁ 1 a partir de 5a está descrita no Esquema II.

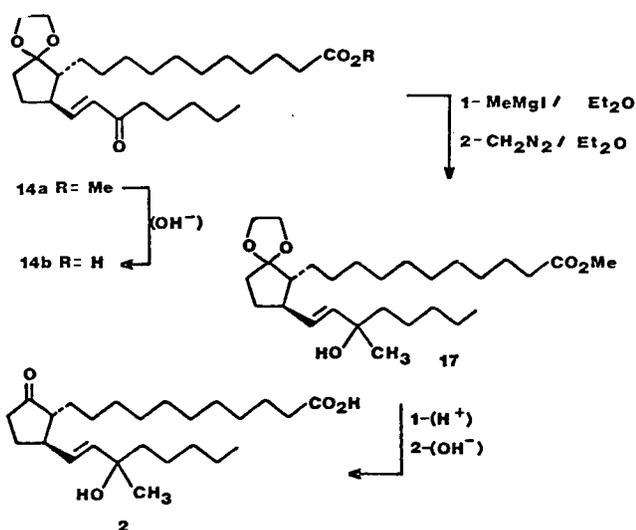
ESQUEMA II



Submetendo-se *5a* à reação de adição de Michael com o ânion do nitrometano obteve-se em 90% o derivado nitrado *11b* após esterificação da função ácido carboxílico. A configuração relativa *trans* para as cadeias substituintes do anel ciclopentânico foi evidenciada pela análise do espectro de RMN ¹H que apresentou um padrão ABX para os átomos de hidrogênio -CH₂NO₂ e H-12, que apareceram em δ 4,25 ppm (parte B) como um duplo sinal duplo, δ 2,55 ppm (parte X). A função cetônica de *11b* foi protegida por tratamento com etilenoglicol, e o acetal *12* foi submetido a ação de ozônio seguido de tratamento com zinco⁹ para fornecer o aldeído instável *13*. A análise do espectro de RMN ¹H na região δ 9,64 ppm apresentou um sinal duplo para -CHO com uma constante de acoplamento *J* = 2,5 Hz, que confirma a relação *trans* dos substituintes do anel ciclopentânico¹⁰. Utilização da metodologia de Emmons-Horner¹¹ com o fosfonato adequado forneceu a *E*-enona *14*, que mostrou para os átomos de hidrogênio H-12, H-13 e H-14 o padrão ABX típico deste tipo de enona¹². Redução de *14* por ação do boroidreto de sódio a baixa temperatura (-15°C) forneceu apenas o produto de redução do tipo 1,2, o álcool alílico *15*. Finalmente, a síntese de *1* foi completada pela utilização da seqüência: a) liberação da função cetônica em C-9 por tratamento ácido de *15* para fornecer uma mistura diastereoisomérica de *16*; b) separação cromatográfica do álcool menos polar 16- α ¹¹; c) hidrólise alcalina (K₂CO₃, MeOH, H₂O) da função éster em C-1 de *16*, o que forneceu a nova PG ₁.

Tem sido atribuído a derivados 15-alkilados de 11-desoxi PG, propriedades biológicas importantes¹³ e resistência à ação da enzima 15-hidroxi-desidrogenase de PG (PGDH), principal caminho de bioinativação de PG *in vivo*. Fundamentado nestas considerações, desenvolveu-se a síntese do análogo 11-desoxi-15-metil PGE₁ (*2*) conforme ilustrado no Esquema III.

ESQUEMA III

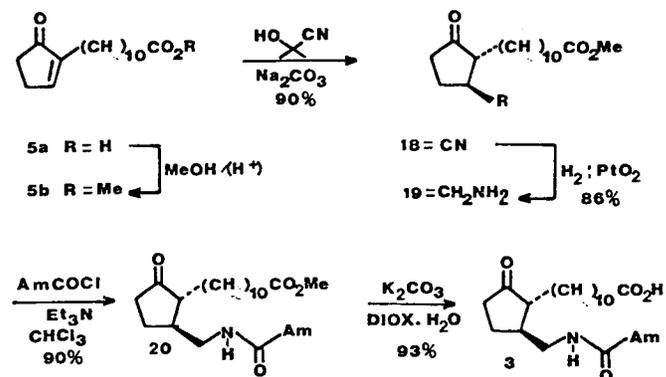


A partir da enona *14a* preparou-se o éster *17*, tratando-se *14b* por uma suspensão etérea de iodeto de metilmagnésio a baixa temperatura (-70°C)¹⁴, seguido da esterificação da função ácido carboxílico em C-1 pelo diazometano. Trata-

mento cuidadoso do álcool *17* pelo ácido clorídico em dioxana aquosa, seguido de hidrólise alcalina (K₂CO₃, MeOH, H₂O), liberou a função cetônica em C-9 e o grupamento ácido carboxílico em C-1, respectivamente, permitindo a obtenção do novo análogo 15-metilado *2*.

Concluindo a síntese de análogos de PG a partir do ácido hidnocárpico (*4a*) dirigiram-se esforços no sentido de sintetizar-se compostos nitrogenados na cadeia- ω (*3*). Trabalhos recentes têm atribuído a azaprostanoídes, propriedades biológicas importantes; assim elegeu-se o derivado 14-Aza PG *3* como principal objetivo sintético. A síntese de *3* está ilustrada no Esquema IV.

ESQUEMA IV

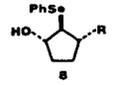


A partir do éster metílico *5b*, preparado por esterificação da enona *5a*, obteve-se a nitrila *18* através da reação de adição do tipo 1,4, utilizando-se a cianidrina da acetona como fonte do ânion cianeto¹⁵. A configuração relativa *trans* entre os substituintes do anel ciclopentânico foi assegurada pelas condições equilibrantes utilizadas durante a reação de adição. Hidrogenação catalítica de *18* forneceu a amina *19* em 86% de rendimento, graças à utilização de clorofórmio como solvente¹⁶, o que permitiu evitar o "envenenamento" do catalisador durante o progresso da reação, assegurando o elevado rendimento do processo. N-acilação de *19* com o cloreto de hexanoíla forneceu a amida-éster *20*, que pôde ser hidrolisada seletivamente para fornecer a amida-ácido *3* em elevado rendimento global¹⁷.

As seqüências sintéticas desenvolvidas neste trabalho compreendem uma rota de acesso conveniente a varias novas PG, análogos da série 11-desoxi PGE₁, utilizando como matéria-prima o ácido hidnocárpico isolado do óleo de sementes de Sapucainha, um produto natural abundante no país¹⁸.

Referências e Notas

1. L.N.L.F. Gomes e E.J. Barreiro, *J. Chem. Res.* (S) 312, (1983); (M) 2701 (1983); resultados preliminares foram descritos nos Resumos da 33ª Reunião Anual da SBPC, 391 (101. D. 2. 3) (1982).
2. P. Crabbé, *Bull. Soc. Chim. Belge*, 88, 345 (1979).

3. H.I. Cole e H.T. Cardoso, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 963 (1937); **60**, 612, 614 (1938).
 4. A proporção relativa dos epóxidos 6a e 6b foi obtida utilizando-se a análise por c.f.v. (coluna de OV-17 a 3% sobre Chromosorb G (3m x 1/8) a 230°C).
 5. K.B. Sharpless e E.F. Lauer, *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 2697 (1973).
 6. A selenoidrina 8 formou-se em 15% durante o processo de abertura nucleofílica do anel oxirânico do epóxido minoritário 6a pelo ânion fenilseleneto. O regioisômero 8 pôde ser separado de 7 por cromatografia em coluna de gel de sílica.
- 

$R = (CH_2)_{10}CO_2Me$
7. D. Liotta, W. Markiewicz e H. Santiesteban, *Tetrahedron Lett.* 4365 (1977).
 8. E. J. Corey e E.G. Smidt, *Tetrahedron Lett.* 399 (1979).
 9. J.E. McMurry, J. Melton e H. Padgett, *J. Org. Chem.*, **39**, 259 (1974).
 10. H. Hamon, B. Lacoume, A. Olivier e W.R. Pilgrim, *Tetrahedron Lett.* 4481 (1975).
 11. W.S. Wadsworth e W.D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1733, (1961); L. Homer, H. Hoffman, W. Klink, H. Ertel e V.G. Toscano, *Chem. Ber.*, **95**, 581 (1962).
 12. c.f. A.E. Greene, M.A. Teixeira, E.J. Barreiro, A. Cruz e P. Crabbé, *J. Org. Chem.*, **47**, 3665 (1982).
 13. R. Greenberg, K. Smorong e J.F. Bagli, *Prostaglandins*, **11**, 961 (1976).
 14. F.I. Carzoll, F.M. Hanser, R.C. Huffman e M.C. Coleman, *J. Med. Chem.*, **21**, 321 (1978).
 15. A. Ercoli e P. de Ruggiere, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 650 (1953).
 16. J.A. Secrist III e A.W. Logne, *J. Org. Chem.*, **37** 335 (1972).
 17. Diversas amidas relacionadas estruturalmente com 3 foram sintetizadas quando se utilizaram diferentes cloretos de ácido na etapa de N-acilação (e.g. n-Bu, ciclo-C₆H₁₁, iPr)
 18. Agradecemos o apoio financeiro do CNPq (40.1424/80; 40.1037/82).

NOTA TÉCNICA

OBTENÇÃO E CONTROLE DE FLUXOS GASOSOS PERMANENTES E CONSTANTES UMA APLICAÇÃO DA "NOZZLE THEORY"

H. Y. Safieh e F. N. da Cruz
 Laboratório de Físico-Química da Combustão
 Departamento de Química - C.C.E. - U.F.R.N.
 Recebido em 17/09/1982 - 17/01/1984.

Baseando-se em conceitos da termodinâmica e da aerodinâmica, deduz-se uma relação linear entre os fluxos gasosos e as pressões aplicadas ao estrangulamento de um capilar. Descreve-se uma técnica de calibração do capilar, a partir da qual, pode-se obter fluxos gasosos diferentes,

do mesmo gás, pela aplicação de pressões lidas no gráfico de calibração.

A obtenção de fluxos gasosos constantes, especialmente pequenos, representa um problema, pois, geralmente, é uma fonte de erros para aqueles que trabalham em cinética em fase gasosa. A técnica que estamos propondo é fundamentalmente uma aplicação da teoria da expansão de um gás através de um estrangulamento, "Nozzle Theory".

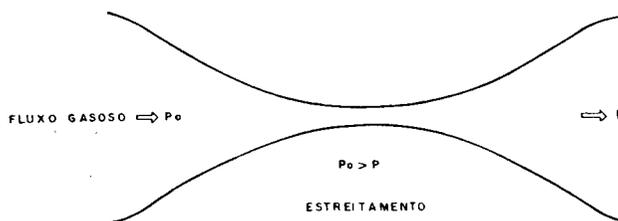


Fig. 1 - Esquema de um estreitamento convergente-divergente em condições isentrópicas.

onde: P₀ - Pressão na entrada do estrangulamento
 P - Pressão na saída do estrangulamento

Algumas condições necessárias para a simplificação do modelo matemático a ser desenvolvido são:

- I) - Os gases são considerados como homogêneos e de composição invariável.
- II) - Os gases são considerados como perfeitos.
 $pv = nRT$
- III) - O calor específico dos gases não varia com a temperatura e a pressão.
- IV) - O fluxo é considerado unidimensional, constante e isentrópico.

O escoamento dos gases através de um estrangulamento é acompanhado por uma expansão isentrópica, durante a qual o gás transforma uma parte de sua entalpia em energia de translação na direção do escoamento. Por isso, podemos aplicar as leis da conservação da energia, obtendo:

$$\frac{\bar{M} V_g^2}{2} = H_0 - H = C_p (T_0 - T) \quad (2)$$

onde: \bar{M} = massa molecular média do fluido
 V_g = velocidade cinemática do fluido
 H_0 = Entalpia molar do gás à temperatura T₀
 H = Entalpia molar do gás à temperatura T
 C_p = Capacidade calorífica a pressão constante
 T_0 = Temperatura do fluido na entrada do estrangulamento
 T = Temperatura do fluido na saída do estrangulamento

A temperatura (T) na saída do estrangulamento pode ser determinada da seguinte maneira;

A equação (2), pode ser escrita sob a forma:
 $H_0 - H = (R + C_v) (T_0 - T)$

onde: C_v - Capacidade calorífica a volume constante e
 R - Constante universal dos gases