

A NEW SYNTHETIC PATHWAY FOR PROSTACYCLINE ANALOGUES⁽¹⁾

Gouvan C. de Magalhães* e M. Fétizon[§]

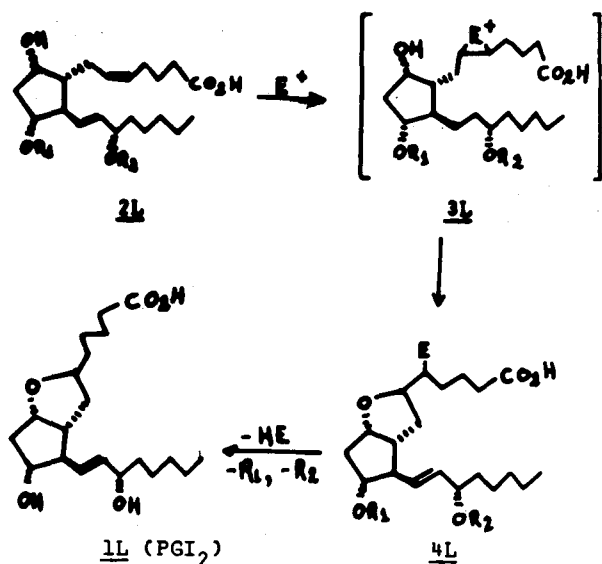
*Departamento de Química da UFC, Caixa Postal 3010, 60.000 Fortaleza, Ceará, Brasil.

[§]Laboratoire de Synthèse Organique, École Polytechnique, 91.128 Palaiseau, France.

Recebido em 15/01/85

ABSTRACT. A precursor of prostacycline analogues has been prepared via a new synthetic pathway involving stereoselective and high yielding reactions. The starting materials used were cyclohexanone and benzyl chloride.

A prostaciclina (PGI_2), 1L, possui uma forte atividade biológica⁽²⁾. A PGI_2 possui uma ligação éter de enol muito frágil em meio ácido mesmo em pH fisiológico⁽³⁾, o que limita enormemente sua utilização médica. Esse fato motivou pesquisadores a procurarem com maior empenho preparar análogos estáveis da PGI_2 , de provável uso terapêutico. As sínteses de prostaciclina e seus análogos seguem todas a mesma metodologia⁽⁴⁾: o derivado da prostaglandina $PGF_{2\alpha}$, 2L, é tratado com um agente eletrofílico E^+ , permitindo assim a formação do éter bicíclico 4L passando antes pelo intermediário 3L. A eliminação de HE e a desproteção dos álcoois conduz à PGI_2 (Esquema I).



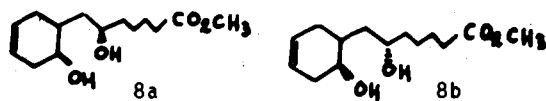
Esquema I

Na presente comunicação descrevemos a preparação de um precursor para análogos de prostaci-

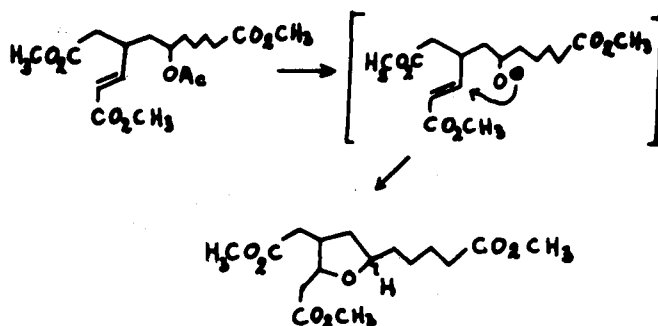
clina a partir da ciclohexanona e do cloreto de benzila por um caminho sintético original, através de reações estereosseletivas e de alto rendimento. A sequência de reações que foi seguida está descrita no esquema II.

As etapas-chave nessa sequência de reações foram:

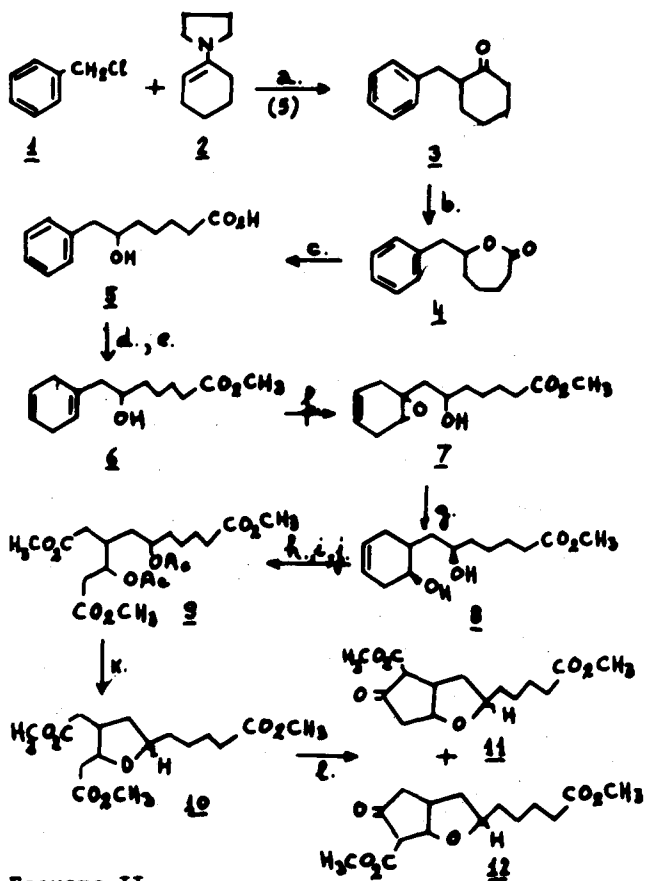
1. a epoxidação regioseletiva da dupla ligação mais substituída na substância 6. Conseguimos verificar, através de $RMN^{13}C$, ser esta reação também diastereosseletiva, segundo a definição de Trost⁽⁶⁾, pois um dos epímeros, em relação ao carbono da hidroxila, aparece em maior concentração.
2. a abertura do epóxido 7, ao mesmo tempo regioseletiva e diastereosseletiva, foi obtida usando como reagente cianoborohidreto de sódio e eterato de trifluoreto de boro. A estereosseletividade dessa reação foi estudada e descrita por Hotchins e col.⁽⁷⁾. Obtivemos uma mistura de dióis 8a e 8b. Essa mistura, percebida através dos espectros de $RMN^{13}C$, foi separada sobre gel de sílica pelo método usual da "flash chromatography"⁽⁸⁾.



3. a formação do análogo do tetrahydrofurano 10, por tratamento de 9 com metóxido de sódio à temperatura ambiente. Verificamos que a reação passa por um intermediário olefínico que cicliza após transesterificação do grupo acetoxi pelo ion metóxido.



4. a reação de Dieckmann que leva à formação de 11 e 12 a partir de 9 com metóxido de sódio em metanol. Os produtos obtidos 11 e 12 foram separados em coluna cromatográfica.



Esquema II

etapas	reagentes e condições	rendimentos
a.	dioxano, refluxo	40%
b.	ácido m-cloroperbenzôico	96%
c.	hidróxido de sódio 15% seguido de aquecimento a 70°	92%
d.	Li em amônia líquida, redução de Birch	96%
e.	diazometano em eter	95%
f.	ácido m-cloroperbenzôico	88%
g.	cianoborohidreto de sódio catalizado por eterato de trifluoreto de boro	69%
h.	anidrido acético e piridina em quantidades catalíticas	75%
i.	ozônio, ozonólise oxidativa	67%
j.	diazometano em eter	96%
k.	metóxido de sódio em metanol a temperatura ambiente	76%
l.	metóxido de sódio em metanol a refluxo	70%

Todos os esforços realizados na direção de encontrar novos caminhos sintéticos para prostanoïdes serão valorizados e melhor explorados quando as pesquisas sobre aplicações médicas para as prostaglandinas tiverem chegado a resultados mais satisfatórios. Será então necessário produzir grandes quantidades de prostanoïdes por vias pouco onerosas e com alto rendimento.

AGRADECIMENTOS. Agradecemos à CAPES e à Universidade Federal do Ceará por haverem financiado nossa permanência na Universidade de Brasília e na Escola Politécnica, França, onde pudemos realizar esse trabalho.

REFERENCIAS.

- (1) G.C. de Magalhães, Tese de Doutorado, Universidade de Paris-Sul, Centro de Orsay, 1984.
- (2) S. Moncada, J.R. Vane, *J. Med. Chem.*, **23**, 951, (1980).
- (3) G.D. Dustin, S. Moncada, J.R. Vane, *Br. J. Pharmacol.*, **62**, 414p (1982).
- (4) S. Roberts, F. Scheimann, Ed. "New Synthetic Routes to Prostaglandins and Thromboxanes", Academic Press (1982).
- (5) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuskowicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 207 (1963).
- (6) B.M. Trost, *Science*, **219**, 245 (1981).
- (7) R.O. Hotchins, I.M. Taffer, W. Burgoyne, *J. Org. Chem.*, **46**, 5214 (1964).
- (8) W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978).