

ANÁLISE CONFORMACIONAL DOS ISÔMEROS DO 2,3-(ACETATO DE METILA)-5-(PENTANOATO DE METILA)-TETRAIDROFURANO

Elaine Rose Maia

Departamento de Química, Universidade Federal de Alagoas - 57000 - Maceió (Al)

Gouvan C. de Magalhães

Departamento de Química, Universidade Federal do Ceará
Campus do Pici - 60000 - Fortaleza (CE)

Recebido em 26/9/85

1. INTRODUÇÃO

A prostaciclina (PGI_2)-(1), possuidora de forte atividade terapêutica, é um potente e abrangente antiadesivo plaquetário¹. Ligado à sua natureza endógena, este fato ressalta a importância da prostaciclina na terapia antitrombótica, sugerindo o desenvolvimento de compostos com o mesmo tipo de ação da prostaciclina e livres dos efeitos colaterais por ela apresentados. Além disto, a PGI_2 possui uma ligação éter enólica muito instável em meio ácido, às vezes mesmo a pH's fisiológicos², o que limita consideravelmente sua utilização médica. Sua fragilidade tem incitado pesquisadores a obter análogos sintéticos estáveis ao uso terapêutico.

Nesta perspectiva, durante o desenvolvimento de novas vias sintéticas para a preparação de análogos estruturais da PGI_2 ³, surgiu a necessidade de se conhecer a estereoquímica de um intermediário reacional, o 2,3-(acetato de metila)-5-(pentanoato de metila)-tetraidrofurano (2), de modo a que se pudesse prever um processo de ciclização.

Através da análise conformacional pelo Método da Mecânica Molecular⁴, foram estudadas conformações e energias da série de pares enantioméricos do 2,3,5-trimetil-tetraidrofurano (3) e do intermediário em questão, de modo a se definir os prováveis produtos reacionais.

dificar geometrias moleculares. Para os cálculos, utilizou-se o programa MM2⁵, baseado no Método de Cálculos Semiempíricos por Campos de Força. Este método, usualmente designado pela expressão "Mecânica Molecular" permite obter precisamente estruturas e energias moleculares. Nele, um conjunto de funções energéticas simples, deduzidas de um grande número de dados experimentais, é utilizado para prever propriedades observáveis em uma molécula ou num conjunto de moléculas. Esta concepção supõe que as moléculas são regidas por certa mecânica onde qualquer desvio a uma posição otimizada resulta em uma variação de energia potencial. Ela pressupõe também que a expressão de energia pode ser decomposta e seus componentes associados a uma determinada deformação.

A energia de uma molécula, em relação à energia de uma hipotética molécula sem deformação pode, então, ser calculada como a soma de um certo número de componentes:

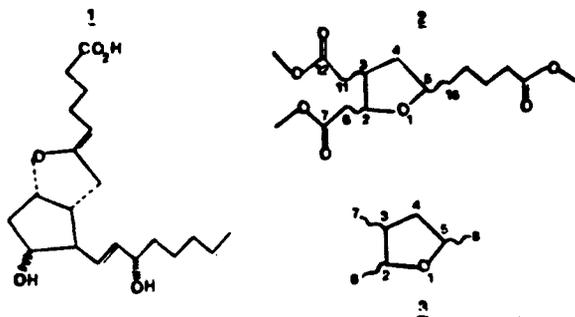
$$V = V_r(r) + V_\theta(\theta) + V_\phi(\phi) + V_{vdW} + \dots, \quad \text{onde}$$

V_r = energia de estiramento da ligação
 V_θ = energia de deformação angular
 V_ϕ = energia de torção
 V_{vdW} = energia de interação entre pares de átomos não ligados

As avaliações empíricas da energia das moléculas representam uma aproximação interessante para a análise e a compreensão de conformações, assim como para a compreensão de mecanismos de interações intermoleculares⁶.

3. ISÔMEROS DO 2,3,5-TRIMETIL-TETRAIDROFURANO

Dentre os pares enantioméricos estudados (4, 5, 6, 7), os de conformações mais estáveis são, como esperado, os de estereoquímica 2,3-trans (4 e 5), porque apresentam o menor impedimento estérico. As configurações das ligações C_5-C_8 , formadas pelos metilas α e β substituídos, não conduzem a uma significativa variação na energia total destes isômeros. A configuração do C_8 em posição α conduz à menor energia (4). No entanto, só podemos considerar diferentes con-



2. MÉTODO DE CÁLCULOS CONFORMACIONAIS UTILIZADO

A análise conformacional supõe, a priori, a utilização de um programa iterativo que permita calcular, visualizar e mo-

formações como energeticamente estáveis quando a variação de energia total é superior a 1 kcal. Podemos supor que, em solução, haverá mistura dos epímeros α e β .

Nos isômeros cuja estereoquímica é 2,3-*cis* (6 e 7), os grupos metila são próximos, conduzindo a conformações não preferenciais. O metila em posição α (C_8) conduz a um mínimo energético ligeiramente superior àquele de posição β (Tabela 1).

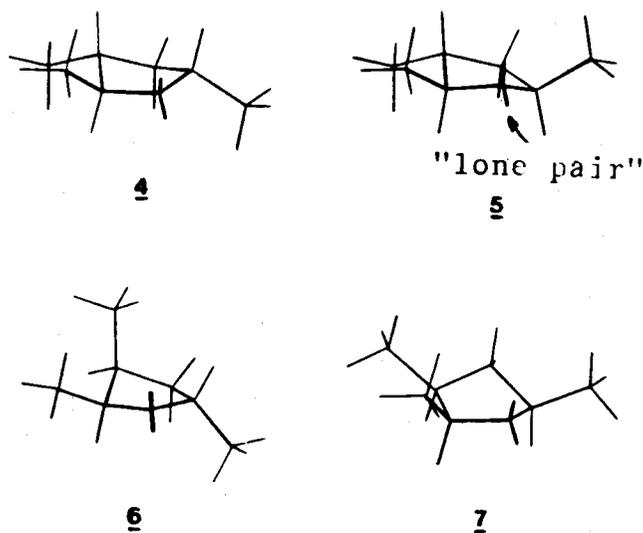


TABELA 1

Energias e distâncias interatômicas (C_6-C_7) dos pares enantioméricos do 2,3,5-trimetil-tetraidrofurano.

Isômeros	E (Kcal)	ΔE (Kcal)	Dist. (C_6-C_7) (Å)
4 2,3- <i>trans</i> , 5- α	13,22	0,18	2,879
5 2,3- <i>trans</i> , 5- β	13,40	1,35	2,942
6 2,3- <i>cis</i> , 5- α	14,75	0,39	2,825
7 2,3- <i>cis</i> , 5- β	14,36		
$\Delta E = E_7 - E_4 = 1,59$ Kcal			

4. ISÔMEROS DO 2,3-(ACETATO DE METILA)-5-(PENTANOATO DE METILA)-TETRAIDROFURANO

Os resultados obtidos para os isômeros do 2,3,5-trimetil-tetraidrofurano são reproduzidos quando acrescentamos, ao esqueleto central, as cadeias em livre rotação, ou seja, os grupos acetato de metila e pentanoato de metila (8, 9, 10, 11).

A conformação mais estável é a 2,3-*trans*, 5 α (8), cujo mínimo energético é de 30.82 Kcal. O acréscimo de energia entre esta conformação preferencial e a menos estável é de 2.92 Kcal ($\Delta E = E_{10} - E_8$). É também significativa a diferença entre os mínimos energéticos ($\Delta E = E_{10} - E_{11} = 1.46$ Kcal) relativa aos epímeros α e β dos isômeros em configuração.

Na tabela 2 encontram-se relacionadas as distâncias entre os C_6 e C_{11} dos grupos acetato de metila e entre os centros reativos C_6-C_{12} e $C_{11}-C_7$, onde se produzirá o ataque para a ciclização.

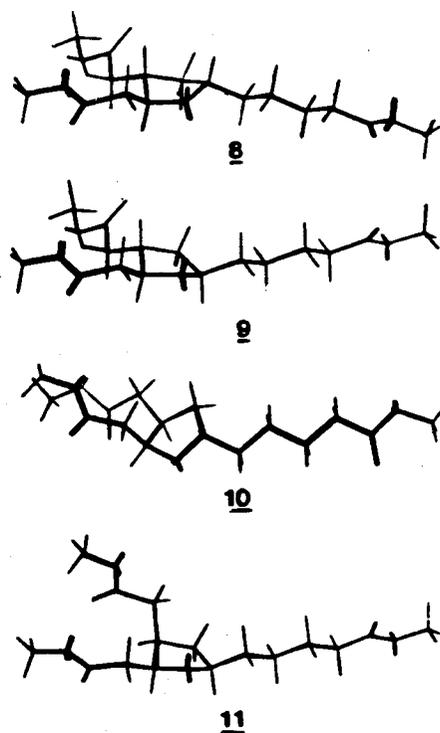


TABELA 2

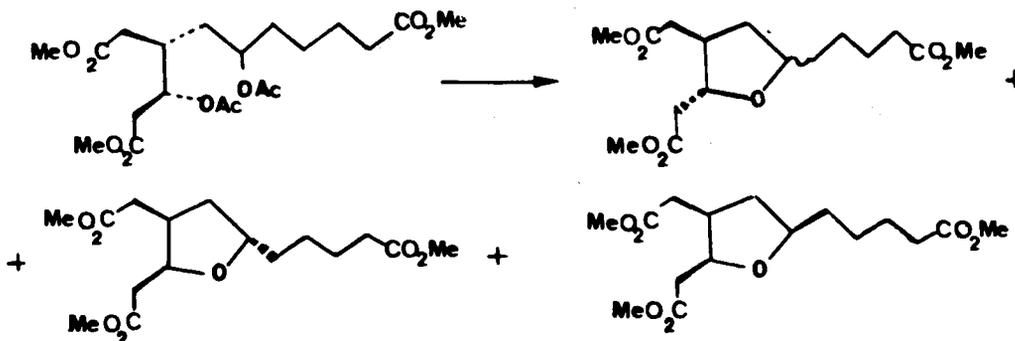
Energias e distâncias interatômicas (C_6-C_{11} , C_6-C_{12} , $C_{11}-C_7$) dos pares enantioméricos do 2,3-(acetato de metila)-5-(pentanoato de metila)-tetraidrofurano.

Isômeros	E (Kcal)	ΔE (Kcal)	Distâncias (Å)		
			C_6-C_{11}	C_6-C_{12}	$C_{11}-C_7$
8 2,3- <i>trans</i> , 5- α	30,82	0,30	3,402	4,753	3,838
9 2,3- <i>trans</i> , 5- β	31,12	2,62	3,396	4,754	3,468
10 2,3- <i>cis</i> , 5- α	33,74	1,46	3,103	3,746	3,225
11 2,3- <i>cis</i> , 5- β	32,28		3,075	3,181	3,722
$\Delta E = E_{10} - E_8 = 2,92$ Kcal					

Através destas informações pode-se prever que o produto reacional que deverá se formar em maior percentual será uma mistura dos enantiômeros 8 e 9. Entre os enantiômeros 10 e 11, este último será preferencial, pois sua energia total é de 1.46 Kcal menor que a do epímero 5- α substituído. Haverá, portanto, três produtos reacionais bem defini-

dos (8+9, 10 e 11). Se considerarmos o rendimento da reação com os 100%, ter-se-á 50% na configuração *trans*, sem podermos determinar a configuração do C₁₆. Os outros 50% estarão divididos entre a configuração *cis*, com os C₁₆ α e β bem definidos (Esquema 1). O epímero β sendo mais estável, ocorrerá em maior proporção.

Esquema 1



Em relação à ciclização de DIECKMANN desejada, os únicos produtos desta etapa reacional que podem ciclizar são os isômeros de configuração 2,3-*cis*, menos estáveis energeticamente. Para os isômeros em *trans*, os dois centros de reação estão muito longe para ciclizar: (C₆-C₁₂=4.753 Å).

Posteriormente, utilizando a técnica de Ressonância Magnética Nuclear protônica (250 MHz)³, comprovou-se que a ciclização realmente ocorreu sobre as estruturas propostas (conf. *cis*), obtendo-se como produtos reacionais os isômeros do carboxilato de 6-metila-7-metoxi-2-oxo-3 (n-pentanoato de metila)-6-[3.3.0] cicloocteno (12 e 13) (Esquema 2), nas proporções de 65% para os compostos 12 e 13 em posição 6- β substituída e 35% em posição 6- α substituída.

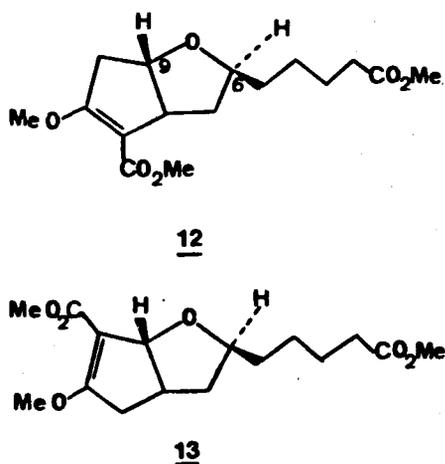
Portanto, a estereoquímica dos epímeros majoritários é a 6- β nos dois casos.

Dados obtidos em RMN ¹H em CDCl₃ a 250 MHz³: Composto (12) 6- α : 4.36 ppm (H₉) (triplete); 6- β : 4.64 ppm (H₉) (triplete); composto (13) 6- α : 5.10 ppm (H₉) (duplo duplete); 6- β : 5.36 ppm (H₉) (duplete).

5. AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. J.M. Bernassau (Ecole Polytechnique, Palaiseau, França) por nos ter possibilitado efetuar os desenhos; à CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro recebido.

Esquema 2



6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 S. Moncada & J.R. Vane – J. Med. Chem., 23, 591, (1980); Clin. Sci., 61, 389, (1981).
- 2 G.J. Dustin, S. Moncada & J.R. Vane – Br. J. Pharmacol., 62, 414, (1978).
- 3 G.C. Magalhães – “Nouvelle Approche de Synthèse en Série Prostacycline”, tèse para Docteur d’Etat-ès-Sciences Physiques, Université de Paris-Sud, França, 05/07/84.
- 4 U. Bunkert & N.L. Allinger – “Molecular Mechanics”, Am. Chem. Soc., Washington, (1982).
- 5 N.L. Allinger – J. Am. Chem. Soc., 99, 8127, (1977).
- 6 E.R. Maia & S. Pérez – Nouveau Journal de Chimie, 7, 89, (1983).