UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE DA PROSTAGLANDINA DA SÉRIE 8-
AZA-10-TIA-11-DESÓXI-PGE**

ALESSANDRA RODRIGUES RUFINO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ORIENTADOR : Dr. FRANCISCO CARLOS BIAGGIO

SÃO PAULO

2000

***“Síntese da Prostaglandina da Série 8-
AZA-10- τ JA-11-Desóxi-PGE”***

ALESSANDRA RODRIGUES RUFINO

**Dissertação de Mestrado submetida ao
Instituto de Química da Universidade de São Paulo
como parte dos requisitos necessários à obtenção do
grau de Mestre em Ciências - Área: Química Orgânica.**

Aprovada por:

**Prof. Dr. FRANCISCO CARLOS BIAGGIO
IQ - USP
(Orientador e Presidente)**

**Prof. Dr. LUIZ CARLOS DIAS
IQ - UNICAMP**

**Prof. Dr. REINALDO ROMERO VARGAS
UNICASTELO**

**SÃO PAULO
16 DE JUNHO DE 2000.**

*A minha família: minha mãe, minhas irmãs
Andreza e Henrielle e meus sobrinhos
Larissa e Rodrigo, pelo carinho e
dedicação todos esses anos.
Ao meu marido João por todo amor ,
carinho e companheirismo.
Ao meu avô que sempre foi
para mim um exemplo de coragem
e dignidade.*

Agradecimentos

A Deus, que sempre esteve ao meu lado comemorando minhas vitórias e me fortalecendo nos momentos difíceis.

Ao meu Orientador Francisco Carlos Biaggio o qual me ensinou que: quando temos criatividade e bons conhecimentos práticos e teóricos, somos bons cientistas; mas quando, além destes conhecimentos temos humildade somos mais do que cientistas, **somos gente**.

A minha família que sempre foi o meu alicerce.

Ao João que sempre foi um excelente companheiro e amigo.

A minha irmã Andreza, por me agüentar no bom e mau humor aqui em São Paulo e por ter me dado uma linda sobrinha.

Ao professor Vicente Emerenciano, pela boa recepção desde o meu primeiro dia neste instituto e pela amizade.

À professora Blanka por me ceder um espaço em seu laboratório.

Ao professor Jonas, pela sua disponibilidade em colaborar sempre que foi preciso, tanto no profissional como no pessoal, para que eu pudesse desenvolver meu trabalho.

Ao professor Paulo Roberto Olivato, pelas colaborações dadas neste trabalho.

A professora Liliana, pelo apoio e disponibilidade em colaborar sempre que foi preciso.

À professora Helena Ferraz, que por várias vezes me permitiu utilizar equipamentos do seu laboratório.

Às minhas colegas de trabalho Adriana e Regina pelas ajudas e companheirismo durante este tempo.

A professora Daisy pela amizade e colaboração.

Ao pessoal da secretaria de Pós-graduação, pela paciência e dedicação.

A Nilza, Laerte, Luiz e Sandra pelo suporte técnico e coleguismo.

Aos meus amigos Krishna, Carlinhos, Marcos, Alessandra, Ocileide, Andreína e Telmo, pelos bons momentos que passamos juntos.

Ao Reinaldo Vargas pelas valiosas colaborações dadas neste trabalho.

Aos meus colegas dos blocos 5 e 11.

À cidade de Ilhéus que recarregou minhas energias e me deu inspiração para escrever .

Aos meus colegas Tolentino, Jeferson, Reinaldo e Décio Tosta, pelo bom humor constante e por me ensinar que é mais fácil enfrentar as dificuldades sorrindo.

À professora Rose, pela colaboração durante a redação desta dissertação.

À FAPESP que me deu todo o suporte financeiro para a execução deste trabalho.

Agradeço as pessoas que me ajudaram e também aquelas que me atrapalharam ou me criticaram, pois mesmo sem querer me deram forças para que eu seguisse em frente.

Resumo

A síntese do análogo de prostaglandina, n-heptil-4-(3-hidroxi-*trans*-1-octenil)-1,3-tiazolidina-2-tiona, foi realizada através das seguintes etapas: obtenção do anel ciclopentânico, *N*-alquilação do 4-(R)-etoxicarbonil-1,3-tiazolidina-2-tiona, obtenção do álcool do composto derivado *N*-alquilado, oxidação do álcool ao aldeído correspondente, introdução da cadeia- ω no anel ciclopentânico do análogo da prostaglandina e finalmente, a redução da enona ao álcool alílico correspondente. O produto final foi obtido sob a forma de uma mistura diastereoisomérica.

A cisteína, utilizada como reagente de partida, é responsável pela formação do anel ciclopentânico da prostaglandina (intermediário chave da reação).

Na etapa de introdução da cadeia- α à prostaglandina, por meio de uma *N*-Alquilação, foi necessário introduzir uma reação de redução do éster a álcool e posteriormente uma proteção do álcool, evitando assim possíveis competições *CxN* e *OxN*-Alquilação respectivamente.

Após remoção do grupo protetor do álcool, este foi oxidado ao aldeído correspondente, empregando diferentes agentes oxidantes. Entre estes, o reagente de Swern foi escolhido para o trabalho, por que apresentou maior seletividade.

A introdução da cadeia- ω no anel de cinco membros do análogo da prostaglandina, foi realizada via uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons, utilizando-se uma fosforana estabilizada, para garantir a configuração *E* na dupla ligação formada no C₁₃ – C₁₄, geralmente encontrada nas prostaglandinas naturais.

A prostaglandina obtida por esta rota será testada como agente broncodilatador ou inibidor de agregação plaquetária, no Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBIO)

Abstract

The synthesis of the prostaglandin analog, n-heptyl-4-(3-hydroxy-*trans*-1-octenyl)-1,3-thiazolidin-2-thione, was carried through the following steps: cyclopentane ring obtainment; *N*-alkylation of 4-(*R*)-ethoxycarbonyl-1,3-thiazolidin-2-thione; obtainment of the alcohol from the *N*-alkyl derivative compound; oxidation of the alcohol to the corresponding aldehyde; introduction of the ω -chain in the cyclopentane ring of the prostaglandin analog; and finally, the reduction of the enone to the corresponding allyl alcohol. The final product was obtained as a distereomeric mixture.

The cystein utilized as starting material; is responsible for the prostaglandin cyclopentane ring formation (the reaction key intermediate).

The step of introducing the α -chain in the cyclopentanone ring, by means of an *N*-alkylation, it was needed to reduce an intermediate ester, and the formed alcohol was further protected conveniently, thus avoiding possible *CxN*- and *OxN*-alkylation competition reactions, respectively. After removal of the protecting group from the alcohol, it was oxidized to the corresponding aldehyde employing different oxidizing agents. Among these, the Swern reagent was chosen for the work, because of its greater selectivity.

The introduction of the ω -chain into the five membered ring of the prostaglandin analog was performed *via* a Horner-Wadsworth-Emmons reactions, using a stabilized phosphorane in order to guarantee the *E* configuration of the double bond formed on C₁₃-C₁₄, commonly found in natural prostaglandins.

The prostaglandins obtained in this way will have its possible biological activities assayed as bronchodilatory or platelet aggregations inhibition agent in the Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBIO).

Sumário

Introdução	01
------------------	----

Capítulo I - Revisão Bibliográfica

I.1	Introdução.....	04
I.2	Histórico.....	07
I.3	Nomenclatura.....	08
I.4	Biossíntese e metabolismo das prostaglandinas.....	11
I.4.1	Mecanismo biossintético das prostaglandinas.....	13
I.4.2	Metabolismo das prostaglandinas.....	18
I.5	Ocorrência natural.....	19
I.6	Atividade biológica.....	20
I.7	Prostaglandinas nitrogenadas.....	26
I.8	Prostaglandinas contendo enxofre no anel ciclopentânico.....	28
I.9	Rotas sintéticas para obtenção de prostaglandinas.....	30
I.9.1	Síntese de Harvard.....	31
I.9.2	Síntese de Glaxo.....	34
I.10	Exemplos sintéticos de análogos de prostaglandinas com aplicações terapêuticas	37
I.10.1	Arbaprostil.....	37
I.10.2	Misoprostol.....	39
I.10.3	Enprostil.....	41

Capítulo II – Discussão dos Resultados

II.1	Síntese da prostaglandina da série 8-aza-10-tia-11-desoxi-PGE ₂	43
II.2	Análise retrossintética da 8-aza-10-tia-11-desoxi-PGE ₂	43
II.3	Descrição das etapas sintéticas.....	44
II.3.1	Síntese do intermediário 4(R)-etoxicarbonil-1,3-tiazolidina-2-tiona(91)	44
II.3.2	Reação de <i>N</i> -alquilação do intermediário (91).....	46
II.3.2.1	Redução do éster (91) ao álcool correspondente.....	47
II.3.2.1a	Redução com hidreto de lítio e alumínio.....	47
II.3.2.1b	Redução com boroidreto de lítio.....	47
II.3.2.1c	Redução com metoxiboroidreto de sódio.....	47
II.3.2.2	Proteção do álcool / alquilação.....	48
II.3.3	Desproteção do álcool α -alquilado	50
II.3.4	Oxidação do álcool a aldeído.....	51
II.3.4.1	Oxidação com cromo (IV).....	52
II.3.4.1a	Oxidação com clorocromato de piridina (PCC).....	53
II.3.4.1b	Oxidação com dicromato de piridina (PDC).....	53
II.3.4.2	Oxidações com dimetilsulfóxido.....	54
II.3.4.2a	Oxidação de Pfitzner-Moffatt.....	55
II.3.4.2b	Oxidação de Swern.....	56
II.3.4.3	Oxidação de Dess-Martin.....	57
II.3.5	Introdução da cadeia- ω na prostaglandina.....	60
II.3.6	Obtenção do n-heptil-4-(3-hidroxi- <i>trans</i> -1-octenil)-1,3-tiazolidina-2-tiona (produto final da síntese).....	62

Capítulo III – Parte Experimental

III.1	Instrumentos utilizados.....	64
III.2	Reagentes e solventes.....	65
III.3	Procedimentos gerais.....	66
III.3.1	Preparação do éster 4-etoxicarbonil-1,3-tiazolidina-2-tiona (91).....	66
III.3.2	Redução do éster empregando hidreto de lítio e alumínio.....	67
III.3.3	Redução com boroidreto de lítio.....	68
III.3.4	Redução com metoxiboroidreto de sódio.....	68
III.3.5	Preparação do 4-tetraidropiranotoximetil-1,3-tiazolidina-2-tiona.....	69
III.3.6	Preparação do intermediário <i>N</i> -alquilado (97a).....	70
III.3.7	Preparação do intermediário <i>N</i> -alquilado (97b).....	71
III.3.8	Preparação do catalisador (<i>p</i> -toluenossulfonato de piridina)PPTS.....	72
III.3.9	Reação de desproteção do intermediário (97a).....	73
III.3.10	Reação de desproteção do intermediário (97b).....	74
III.3.11	Preparação do oxidante PCC.....	75
III.3.12	Preparação do oxidante PDC.....	75
III.3.13	Preparação do aldeído, empregando o oxidante PDC.....	75
III.3.14	Preparação do aldeído, empregando o oxidante PCC.....	76
III.3.15	Preparação do aldeído, empregando o oxidante de Swern.....	76
III.3.16	Preparação do aldeído, empregando o oxidante de Pfitzner-Moffatt...	77
III.3.17	Preparação do aldeído, empregando o oxidante de Dess-Martin.....	78
III.3.18	Preparação do n-heptil-4(3-oxa- <i>trans</i> -1-octenil)-1,3-tiazolidina-2-tiona- Reação de Horner-Wadsworth-Emmons.....	78

III.3.19	Preparação do n-heptil-4(3-hidroxi- <i>trans</i> -1-octenil)-1,3-tiazolidina-2- tiona – Redução.....	80
	Conclusões.....	82
	Referências Bibliográficas.....	84
	Anexos	90
Anexo I	– Espectro de RMN ¹ H do intermediário sintético (91).....	90
Anexo II	– Espectro de RMN ¹ H do intermediário sintético (95).....	91
Anexo III	– Espectro de RMN ¹ H do intermediário sintético (96).....	92
Anexo IV	– Espectro de RMN ¹ H do intermediário sintético (97a).....	93
Anexo V	– Espectro de RMN ¹ H do intermediário sintético (97b).....	94
Anexo VI	– Espectro de RMN ¹ H do intermediário sintético (90a).....	95
Anexo VII	– Espectro de RMN ¹ H do intermediário sintético (90b).....	96
Anexo VIII	– Espectro de RMN ¹ H e I.V.do intermediário sintético (89a)	97
Anexo IX	– Espectro de RMN ¹ H, I.V. e U.V. do intermediário sintético (88a)	99
Anexo X	– Espectro de RMN ¹ H do produto final da síntese, (2a).....	101

Sumário de Esquemas

Esquema-1 :	Conversão do grupo 15-hidróxi à cetona.....	05
Esquema-2 :	Nomenclatura das prostaglandinas das séries A, B e C.....	09
Esquema-3 :	Nomenclatura das prostaglandinas das séries D e E.....	09
Esquema-4:	Nomenclatura das prostaglandinas das séries F.....	10
Esquema-5:	Nomenclatura das prostaglandinas, contendo 1, 2 ou 3 duplas ligações nas cadeias laterais.....	10
Esquema-6:	Biossíntese das prostaglandinas.....	11
Esquema-7:	Biossíntese do ácido araquidônico.....	12
Esquema-8:	Mecanismo biossintético das prostaglandinas.....	13
Esquema-9:	Biotransformação dos endoperóxidos em tromboxanas.....	15
Esquema-10:	Inativação da enzima ciclooxygenase.....	16
Esquema-11:	Biotransformação dos endoperóxidos em prostaciclina.....	17
Esquema-12:	Metabolismo da prostaglandina da série E ₂	18
Esquema-13:	Redução da atividade biológica da série E ₂	20
Esquema-14:	Atividade biológica das prostaglandinas nitrogenadas.....	26
Esquema-14a:	Atividade biológica das prostaglandinas sulfatadas.....	28
Esquema-15:	Rotas sintéticas para obtenção de prostaglandinas.....	31
Esquema-16:	Síntese de Harvard.....	31
Esquema-17:	Síntese de Glaxo.....	34
Esquema-18:	Síntese do Arbaprostil.....	38
Esquema-19:	Síntese do Misoprostol.....	39
Esquema-20:	Síntese do Misoprostol.....	40
Esquema-21:	Síntese do Enprostil.....	41

Esquema-22:	Retrossíntese da PG da série 8-aza-10-tia-11-desoxi-PGE.....	43
Esquema-23:	Obtenção do 4(R)-etoxicarbonil-1,3-tiazolidina-2-tiona.....	44
Esquema-24:	Mecanismo de ciclização do anel da PG.....	45
Esquema-25:	Função da base auxiliar trietilamina.....	45
Esquema-26:	Competição CxN-alquilação.....	46
Esquema-27:	Reação de redução do éster a álcool.....	46
Esquema-28:	Reação de proteção do álcool.....	48
Esquema-29:	Mecanismo da reação de proteção com diidropirano (DHP).....	49
Esquema-30:	Reação de N-alquilação.....	50
Esquema-31:	Desproteção do intermediário tetraidropiranílico.....	50
Esquema-32:	Interferência de ácidos na desproteção.....	51
Esquema-33:	Oxidação do álcool a aldeído.....	51
Esquema-34:	Mecanismos gerais de oxidações com cromo (VI).....	52
Esquema-35:	Oxidação com clorocromato de piridínio.....	53
Esquema-36:	Oxidação com dicromato de piridínio.....	54
Esquema-37:	Mecanismo de oxidação com dimetilsulfóxido.....	54
Esquema-38:	Mecanismo da oxidação de Pfitzner-Moffatt.....	56
Esquema-39:	Mecanismo da oxidação de Swern.....	57
Esquema-40:	Mecanismo do rearranjo de Pummerer.....	58
Esquema-41:	Mecanismo da oxidação de Dess-Martin.....	59
Esquema-42:	Reação de obtenção da periodinana.....	59
Esquema-43:	Introdução da cadeia- π na prostaglandina.....	60
Esquema-44:	Rearranjo de Arbuzov – obtenção de fosfonatos.....	61
Esquema-45:	Reação de Horner-Wadsworth-Emmons.	62
Esquema-46:	Reação de obtenção da PG final.....	62

Introdução

As prostaglandinas (PGs) são substâncias orgânicas naturais com o esqueleto básico do ácido prostanóico¹ (1), farmacologicamente ativas e extremamente potentes. Ocorrem em uma grande variedade de tecidos e situações biológicas.

As PGs possuem uma gama de atividades^{2,3}, mas o seu efeito fisiológico predominante está na sua capacidade de provocar contração e relaxamento da musculatura lisa em diferentes órgãos, exercendo influência nas funções do aparelho digestivo, respiratório, sistema vascular e reprodutivo⁴.

As prostaglandinas, em particular as da série **A** (PGA), têm sido encontradas no sistema nervoso central, onde se supõe que tenham participação na transmissão de impulsos nervosos e também têm demonstrado ação sobre o metabolismo de hidratos de carbono e gorduras, assim como na mediação da dor e muitas outras funções orgânicas. Entretanto, as PGs naturais não possuem ações específicas e sua utilização terapêutica somente é possível em determinadas circunstâncias patológicas bem precisas. Para obter um nível

adequado de especificidade de ação, derivados sintéticos de estruturas análogas devem ser preparados e ensaiados biologicamente, em um programa conjunto englobando químico-biólogo-farmacologista.

A importância de novos estudos para obtenção de prostaglandinas, apresentando mudanças na sua estrutura básica, tem despertado interesses em químicos do mundo inteiro, visto que, a prostaglandina modificada tem mostrado possuir atividades biológicas superiores às das PGs naturais, maior seletividade de ação e um tempo de vida útil mais prolongado.

A síntese de PGs já está sendo estudada há aproximadamente 30 anos, começando nos anos 60 até os dias de hoje. A evolução da metodologia sintética está presente sob a forma de sínteses de novos análogos e rotas sintéticas aperfeiçoadas para os análogos já conhecidos. A probabilidade de existência de algum tipo de atividade biológica nas prostaglandinas modificadas, levou o químico orgânico sintético a estudar e sintetizar tipos diferentes desses compostos, fornecendo valiosas informações com relação à estrutura química/atividade biológica. Portanto, o objetivo deste trabalho é, preparar, caracterizar e avaliar o perfil de atividade biológica de prostaglandinas modificadas, contendo nitrogênio⁸ e enxofre⁹ no anel ciclopentânico (2), sintetizando a PG inédita, ilustrada abaixo.

A introdução de heteroátomos no anel ciclopentânico tem por objetivo estudar o perfil de atividade biológica destes novos compostos na coagulação sangüínea, secreção gástrica e também o efeito brônquiodilatador^{10, 11, 12}.

I- Revisão Bibliográfica

I.1- Introdução

As prostaglandinas são substâncias de ocorrência natural encontradas em animais, vegetais e no Homem, e são biossintetizadas a partir de ácidos graxos poliinsaturados *via* catálise enzimática promovida pela enzima ciclooxigenase⁵, presente nos tecidos dos mamíferos. Na sua maioria, as prostaglandinas naturais são consideradas como autênticas reguladoras do metabolismo celular. Ao contrário dos hormônios, as PGs não circulam e nem são armazenadas nos tecidos, ou seja, elas são biossintetizadas e atuam *in situ*⁶, executam a função e então são rapidamente inativadas, através de enzimas metabólicas.

Na década de 60, havia convicção de que as PGs seriam agentes terapêuticos úteis em um grande número de doenças. Visto que , a quantidade de PGs extraídas das diversas fontes naturais era ínfima, e portanto, insuficientes para estudo completo do potencial biológico, esforços foram feitos para sintetizar não só as PGs de origem natural, mas também novos análogos modificados. O caminho para a utilização terapêutica, porém, foi impedido por três fatores¹ :

1. instabilidade química,
2. metabolismo rápido e
3. incidência de numerosos efeitos colaterais.

A instabilidade química reside em grande parte nas PGs da série E (PGEs), que rapidamente sofrem eliminação do substituinte 11-hidroxi por catálise ácida ou básica, originando uma PG menos ativa ou inativa⁴.

As principais incidências do metabolismo das PGs, em termos de rapidez, são a oxidação do grupo 15-hidróxi à cetona (Esquema-1) e a oxidação do C₂₀, produzindo o hidróxi e análogos de ácidos carboxílicos. Os produtos destes caminhos metabólicos são todos biologicamente inertes .

Posteriormente estas reações metabólicas serão comentadas com mais detalhes.

Os efeitos colaterais observados com PGs estão relacionados às suas múltiplas atividades farmacológicas e fisiológicas, as quais podem ser manifestadas quando o corpo é exposto sistematicamente a estes medicamentos. Em geral, foram planejadas estratégias de modificação empregadas por químicos e farmacêuticos na tentativa de solucionar um ou mais destes problemas.

Embora várias PGs tenham sido examinadas para uma variedade de aplicações clínicas, o uso predominante foi das PGEs, utilizadas no tratamento de úlceras e doenças cardiovasculares, e PGs da série F (PGFs), para uso ginecológico e aplicação no controle de fertilidade.

O **misoprostol**¹, utilizado na prevenção de úlceras gastrointestinais causadas por drogas antiinflamatórias não esteroidais, é considerado o análogo de PG mais utilizado comercialmente. No entanto, outros medicamentos estão sendo aprovados em determinados países, e alguns ainda estão em fase de estudos clínicos. Combinações de PGF_{2α} (ex.

cloprostenol)⁷ possuíam aplicação limitada em indicações para reprodução humana e foram mais extensivamente usadas para sincronização de estros animal, sendo de grande utilidade na inseminação artificial de bovinos¹.

Misoprostol

Cloprostenol

I.2 - Histórico

A prostaglandina foi descoberta em 1930 quando Charles Lieb e Raphael Kurzrok¹³ constataram que o útero humano reagia a injeções de líquido seminal, por meio de contrações ou dilatações, em caso de mulheres que tinham tido filhos ou não.

Em 1937, Maurice Goldblatt¹⁴ e Ulf von Euler^{15,17} mostraram em trabalhos independentes, que, extrato de sêmen humano e aquele preparado à partir de glândulas vesiculares de carneiro, abaixavam a pressão arterial e produziam também contrações na musculatura lisa¹⁶. Demonstraram que tais efeitos eram produzidos por uma substância lipossolúvel de propriedades ácidas, estabelecendo-se uma diferença de outras substâncias como a histamina e acetilcolina, que produziam efeitos semelhantes. von Euler presumiu que estas substâncias eram biossintetizadas pela próstata, sugerindo assim, o nome **prostaglandina**¹⁶.

O primeiro artigo sobre a estrutura destes compostos foi publicado em 1949 por Sune Bergström¹⁸, mas, somente em 1962 Bergström, Sjövall, Samuelsson e Ryhage¹⁹ conseguiram elucidar a estrutura química de duas PGs denominadas PGE e PGF, devido a diferença de solubilidade destes compostos quando particionados entre éter (E) e uma solução tampão de fosfato (F)²⁰.

Em 1966, Beal, Babcock e Lincoln^{21, 22} descreveram a primeira síntese total de um derivado prostanoidal, o éster etílico da diidro PGE (3), um metabólito natural da PGE₁.

A partir daí foram desenvolvidos vários trabalhos de síntese parcial e total de PGs, tendo uma grande contribuição de um grupo da Universidade de Harvard nos EUA, sob a direção do Prof. Elias James Corey²³.

As prostaglandinas mais bem descritas são as da série **E** e **F**. As da série **E** são potentes vaso-dilatadoras e as da série **F** são potentes vaso-constritoras.

I.3- Nomenclatura

As prostaglandinas possuem o esqueleto básico do ácido prostanóico. São compostos com 20 átomos de carbono, possuindo como unidade estrutural um ciclopentano di-substituído por duas cadeias laterais de sete e oito átomos de carbono, de configuração relativa **trans** (4). A cadeia lateral de sete átomos de carbono possui uma função ácido carboxílico no C-1, tendo orientação α no ciclopentano. A cadeia lateral de oito átomos de carbono tem orientação β , e é chamada por alguns autores de cadeia- ω .

Todas as prostaglandinas possuem uma função oxigenada no C-9. As principais séries de prostaglandinas diferenciam-se pela natureza desta função em C-9, pela presença de um grupo hidroxila suplementar em C-11 e pela posição da dupla ligação endocíclica.

As prostaglandinas possuem como características comuns uma insaturação de configuração **trans** entre os carbonos C-13 e C-14, e um grupamento hidroxila em C-15.

O anel de cinco membros das PGs das séries A, B e C contém uma carbonila e uma dupla ligação endocíclica; a localização desta dupla ligação determina se a prostaglandina é uma PGA, PGB ou PGC (Esquema-2).

Esquema-2

As PGs das séries D e E são hidroxi cetonas (Esquema-3).

Esquema-3

As PGFs são 1,3-dióis, onde α e β representam as orientações dos dois grupos hidroxila no anel ciclopentânico : α indica que os grupos hidroxila estão do mesmo lado do anel, e β indica que eles estão em lados opostos (Esquema-4).

Esquema-4

O número subscrito indica o total de duplas ligações nas cadeias laterais (Esquema-5)

Esquema-5

PG₁ → dupla ligação entre C-13 e C-14 com estereoquímica (**E**).

PG₂ → possui uma segunda insaturação entre C-5 e C-6 com estereoquímica (**Z**).

PG₃ → apresenta uma terceira insaturação entre C-17 e C-18 com estereoquímica (**Z**).

1.4 – Biossíntese e Metabolismo das Prostaglandinas

Os primeiros trabalhos sobre a biossíntese de PG foram realizados em 1964, por Bergstron²⁴ e van Dorp²⁵ e relacionam os ácidos graxos do organismo com a biotransformação de PG. O modelo para estudo do sistema enzimático envolvido nessa biossíntese foi o da glândula vesicular do carneiro, pois é particularmente dotada de atividade da enzima prostaglandina-sintetase.

Quando a incubação do ácido graxo se faz em condições anaeróbicas, apenas pequenas quantidades de PGs são obtidas, o que demonstra a participação essencial do oxigênio nesse processo biossintético.

As PGs da série-1 derivam do ácido di-homo- γ -linolêico (5), as da série-2 derivam do ácido araquidônico (6) e as da série-3 derivam do ácido 5,8,11,14,17-eicosapentênico (7), como mostrado no Esquema-6.

Esquema-6

O ácido araquidônico é o que ocorre em maior proporção no homem. Este fato indica que as PGs da série (2) são as que desempenham o papel mais importante em termos biológicos.

A maior parte das prostaglandinas são biossintetizadas a partir do ácido araquidônico²⁶, ácido graxo contendo 20 átomos de carbono e, apresentando quatro duplas ligações *cis*. O ácido araquidônico por sua vez é biossintetizado a partir do ácido linolêico. O ácido linolêico não pode ser biossintetizado pelos mamíferos, por isso, é essencial que esse ácido graxo esteja incluído em sua dieta (Esquema-7)⁵.

Esquema-7

I.4.1 - Mecanismo Biossintético de Prostaglandinas^{6,26}

(Esquema-8).

Esquema-8

Uma enzima chamada **prostaglandina endoperóxido sintetase**²⁶, catalisa a conversão do ácido araquidônico para PGH₂, o precursor de todas as

PGs. Esta enzima tem duas atividades: a **atividade ciclooxygenase** e a **atividade hidropoxidase**. A atividade ciclooxygenase é responsável pela formação do anel de cinco membros. A primeira etapa desta transformação consiste em uma oxigenação radicalar com eliminação de um átomo de hidrogênio, que é removido com relativa facilidade porque o radical resultante é estabilizado por ressonância. O radical reage com o oxigênio para formar um radical peróxido. A etapa de ciclização leva à formação da PGG_2 , e pode ser explicada como sendo uma reação de ciclização concertada, iniciada pelo ataque do radical peróxido sobre o C-9, o que leva a formação da ligação C-C entre as posições 8 e 12. O radical peróxido se rearranja e reage com uma segunda molécula de oxigênio. A biotransformação da PGG_2 em PGH_2 se dá devido à ação de uma enzima hidropoxidase, que usa sua atividade para converter o grupo hidropéroxí (OOH) no grupo hidroxila (OH), formando PGH_2 . A participação destes intermediários endoperoxídeos foi estabelecida por Hamberg e Samuelsson²³. Estes autores constataram que a PGG_2 e PGH_2 possuem propriedades superiores àsquelas de PGE_2 em testes de contração da aorta do coelho. Foi demonstrado, também, que estes endoperoxídeos apresentam importantes propriedades indutoras da agregação plaquetária no Homem. Na última etapa, o intermediário PGH_2 rearranja-se para formar uma prostaglandina PGE_2 .

Na adição para servir como um intermediário na síntese de prostaglandinas, o PGH_2 é um intermediário para a síntese de tromboxanas (Tx) e prostaciclina (PGI). As tromboxanas são vaso constritoras e estimulam a agregação plaquetária, o primeiro estágio na coagulação sangüínea. As prostaciclina têm um efeito oposto, elas são vaso dilatadoras e inibem a

agregação plaquetária. O nível destes dois compostos é cuidadosamente controlados para manter um equilíbrio sangüíneo .

1.4.1a - Biotransformação dos endoperóxidos em tromboxanas,

A investigação²⁷ das propriedades da PGG_2 e PGH_2 em induzir agregação plaquetária levou à descoberta das tromboxanas (Tx), um novo grupo de prostanóides intimamente envolvidos com o fenômeno da agregação plaquetária. São compostos extremamente instáveis, possuindo uma vida média de aproximadamente 30 segundos a 37 °C. A tromboxana A_2 é biotransformada em TxB_2 (Esquema-9), a qual está provavelmente relacionada com o fenômeno da inflamação. Esta substância parece estar envolvida no processo de hipercalcemia causada por certos tumores malignos e no fenômeno da agregação plaquetária. A pesquisa de compostos que bloqueiam seletivamente a formação de TxA_2 , mas que sejam incapazes de afetar a biossíntese de PGI , terá importante aplicação no controle das doenças cardiovasculares, responsáveis por milhões de óbitos/ano.

Esquema-9

A reação de transesterificação²⁶ que bloqueia a biossíntese de prostaglandinas é responsável pela atividade antiinflamatória da aspirina, esta reação inibe a atividade ciclooxygenase da enzima *prostaglandina endoperóxido sintetase*. Isto ocorre por transferência de um grupo **acetil** para um grupo **serina hidroxil** da enzima, ou seja, **acetilando a serina, inibe-se a enzima** (Esquema-10). A aspirina então inibe a síntese de PGs e desta forma reduz o processo inflamatório produzido por estes compostos. A aspirina também inibe a biossíntese das tromboxanas (principais agentes indutores de agregação plaquetária no Homem), causando um pequeno decréscimo na velocidade de coagulação sanguínea, motivo pelo qual alguns médicos recomendam um comprimido de aspirina por dia para reduzir os riscos de um ataque cardíaco provocado pela agregação plaquetária.

Esquema-10

Em 1976 Vane e coll²⁸, dos laboratórios Wellcome na Inglaterra, demonstraram que os tecidos internos das artérias ou veias possuem a propriedade de transformar os endoperóxidos em um novo prostanóide denominado **prostaciclina (PGI_2)**. Esta substância é o mais poderoso agente conhecido com propriedades inibidoras da agregação plaquetária. O isolamento da 6-ceto $\text{PGF}_{2\alpha}$ de diferentes tecidos, evidenciou que a PGI_2

também pode ser biossintetizada em diferentes órgãos, visto que a 6-ceto $\text{PGF}_{2\alpha}$ é um produto da biotransformação da PGI_2 . (Esquema-11). A estrutura química da PGI_2 foi estabelecida por Johnson e coll²⁹, que propuseram o nome prostaciclina devido à natureza bicíclica deste composto. Deve-se entretanto a Corey e coll³⁰, a primeira síntese de PGI_2 .

Esquema-11 **Biotransformação de Endoperoxídeo em PGI_2 .**

I.4.2 - Metabolismo das Prostaglandinas

O metabolismo das prostaglandinas ocorre nos diversos tecidos do citoplasma, onde a parede pulmonar se destaca como principal local de inativação. As etapas de metabolização das PGs estão representadas no Esquema-12, exemplificadas pela PGE_2 ⁶.

O diácido (17), composto final do processo de metabolização das PGs, é eliminado pelas vias urinárias.

Considerando-se que a primeira etapa da biometabolização das PGs corresponde à oxidação da hidroxila em C-15, pela ação da enzima PG-15 desidrogenase (15-PGDH)^{25,31}, vários análogos, possuindo uma hidroxila protegida em C-15 foram sintetizados, aumentando assim a meia vida das PGs modificadas quando comparadas com o das PGs naturais.

I.5- Ocorrências Naturais

As PGs estão presentes em uma grande variedade de tecidos de diferentes espécies de mamíferos. A concentração de PG nos diferentes tecidos foi estimada em torno de 0,3 mg/g de tecido. A **PGF_{2α}** foi isolada do tecido pulmonar do carneiro e do homem. PGs da série **A** têm sido encontradas no sistema nervoso central e supõem-se que tenham participação na transmissão de impulsos nervosos. A elevada concentração de PG encontrada em corais *Plexaura homomalla*³² (cerca de 1,5% do peso seco) promoveu esta espécie a condição de principal fonte de PG, cobiçado por laboratórios universitários e industriais, interessados em pesquisar a possibilidade de utilização prática da PG. Motivados pela existência de uma fonte abundante de PG, o químico orgânico foi levado a desenvolver métodos de transformação da PG dos corais em PGs idênticas às encontradas no homem.

Fontes Naturais de Prostaglandinas:

TECIDO OU ÓRGÃO	PROSTAGLANDINAS
Glândula vesicular do carneiro	E ₁ , E ₂ , F _{1α} ,
Plasma seminal humano	E ₁ , E ₂ , E ₃ , F _{1α}
Pulmão do carneiro	E ₂ , F _{2α}
Cordão umbilical humano	E ₁ , E ₂ , E ₃ , F _{2α}
Íris de carneiro	E ₂ , F _{2α}
Timo de bezerro	E ₁
Fluido menstrual	E ₂ , F _{2α}
Corais <i>Plexaura homomalla</i>	A ₂
Sistema nervoso central	A
Intestino de coelho	E

I.6 - Atividades Biológicas

As prostaglandinas são consideradas como moduladoras da função celular, estando envolvidas na regulação do sistema reprodutor, digestivo, hemostático, respiratório, cardiovascular e renal. Também estão aparentemente relacionadas como moduladoras no metabolismo de lipídeos e carboidratos.

POTENCIAL TERAPÊUTICO DAS PGs

SISTEMA	AÇÃO	APLICAÇÃO
Renal cardiovascular	Vasodilatadora; Reguladora da tensão renal; Controladora da excreção do sódio.	Tratamento da hipertensão; Reguladora da função renal
Reprodutor	Estimuladora do músculo liso do útero; Luteolítica.	Indução do trabalho de parto; Controle do ciclo menstrual; Aborto terapêutico; Inseminação artificial em gado.
Sangüíneo	Inibidora da agregação plaquetária.	Tratamento e prevenção do trombo
Gastro-intestinal	Inibidora da secreção gástrica	Tratamento de úlcera gástrica

Um método de dosagem dos diferentes metabólitos permitiu evidenciar o desaparecimento³³ em 1,5 minuto de 97% da PGE injetada por via venosa no homem. Somente 3% permaneceram presentes como PGE₂, enquanto que 40% eram detectados como 15-ceto-13,14-diidro-PGE₂ (Esquema-13)³⁴.

Esquema-13

A rapidez da metabolização das PGs, como visto anteriormente, deve-se principalmente à ação da enzima 15-hidróxi-desidrogenase(15-PGDH), responsável pela inativação destes compostos, biotransformando a função álcool alílico (presente no C-15) em carbonila cetônica. Muitos análogos inertes às enzimas (função álcool protegida) foram sintetizados, p. ex. compostos metilados em C-15, o que impede a oxidação do álcool (3).

Além de apresentar maior tempo de meia vida, foi capaz de inibir a secreção gástrica, tanto em cães³¹ como no homem^{32,37}.

Ação mais potente que o composto natural, como agente capaz de estimular a contração do músculo liso do útero humano. Abortivo e dilatador cervical.

Em 1976 foram relatadas as propriedades bronco-dilatadoras do 15-metil-11-desóxi-PGE₁ (Doxaprost)³⁶.

Usado para tratamento de crises agudas de asma.

Algumas prostaglandinas têm sido utilizadas como agente indutor de aborto terapêutico, bronco dilatador, inibidor da secreção gástrica, vaso

dilatador, diurético e, ainda hoje, temos a aplicação de prostaglandinas “*in loco*” como tratamento alternativo para impotência sexual . Entre os prostanóides preparados por *via* sintética que apresentam uma maior seletividade de ação, temos os da série 11-desóxi PGE₁, que possui importante ação bronco-dilatadora, mesmo quando administrada oralmente sob forma de aerossol.

Um análogo possuindo a cadeia- ω modificada (21)¹ pela introdução de um radical ciclo-hexila possui maior eficácia e seletividade de ação como inibidor da secreção gástrica.

O composto abaixo (22)³⁸, sintetizado nos laboratórios da Imperial Chemical Industries (ICI), na Inglaterra, tem importantes propriedades luteolíticas, tendo grande utilidade em medicina veterinária na inseminação artificial do gado.

A importância destes análogos modificados que possam atuar no lugar das PGs naturais é demonstrada em certos casos patológicos, exemplificado pela síndrome de Bartter³⁹, uma doença provocada pela produção excessiva de

PGs nos rins. A utilização deste análogo pode também ser citada no tratamento de diarreias que acompanha o carcinoma da glândula tiróide.

A vantagem de se utilizar PGs modificadas, ao invés de inibidores da biossíntese de PGs, reside no fato de que estes últimos, bloqueando a biossíntese de PGs, também bloqueiam a formação de tromboxanas e prostaciclina, compostos essenciais no equilíbrio da pressão sanguínea.

EXEMPLOS DE OUTRAS PGs MODIFICADAS E SUAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS¹

FÓRMULA ESTRUTURAL E NOME COMERCIAL

COMPANHIA

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA

Upjohn

Tratamento de úlcera

Searle

Tratamento de úlcera

Roche

Tratamento de úlcera

Schering AG**Tratamento de úlcera** **Hoeschst-Roussel****Tratamento de úlcera** **Merck AG****Tratamento de úlcera
e hipertensão** **Ledrele****Tratamento de hipertensão** **Searle****Tratamento de úlcera**

ICI**Uso Veterinário** **Kabi Pharmmacia****Tratamento de Glaucoma** **Upjohn****Controle de fertilidade** **ONO****Controle de Fertilidade**

I.7- Prostaglandinas Nitrogenadas

As prostaglandinas nitrogenadas possuem um grande potencial farmacológico, e existem atualmente inúmeras PGs, nitrogenadas³ em praticamente todas as posições do esqueleto do ácido prostanóico⁴⁰, sendo mais numerosos os derivados nitrogenados no anel ciclopentânico (23).

As mais importantes atividades dos compostos nitrogenados estão relacionadas com a coagulação sangüínea, devido à propriedade que estes compostos possuem de inibir a enzima **tromboxana sintetase**⁴¹ que é responsável pela formação de tromboxana (Tx), principal causadora do trombo, responsável por acidentes cardiovasculares fatais⁴² tais como infarto e acidente vascular. O Esquema-14 ilustra o tipo de potencial farmacológico das PGs nitrogenadas.

Esquema-14

Abaixa a pressão sangüínea e inibe a formação de úlceras gástricas⁴².

Inibidor da agregação plaquetária, diminui a pressão sangüínea em ratos, após administração intravenosa⁴³.

Apresenta propriedades bronco-espasmolíticas e espasmolíticas⁴⁴

Inibidor da agregação plaquetária⁴⁵

14 vezes mais potentes que a PGE₁ como inibidor da agregação plaquetária⁴⁵.

22 vezes mais potentes que a PGE₁ como inibidor da agregação plaquetária⁴⁵.

Propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas³⁹.

Inibidor da secreção gástrica⁴⁶.

Inibidor da agregação plaquetária⁴⁷

Aumento no revestimento do ovário de camundongos⁸

R = H, CH₃

I.8 – Prostaglandinas contendo átomos de enxofre na molécula.

48,49

Inúmeros análogos de prostaglandinas apresentando o heteroátomo enxofre, na molécula, foram sintetizados tendo como objetivo principal o estudo das atividades biológicas destes novos compostos. Abaixo, no Esquema-15, são citados alguns exemplos de PGs modificadas, contendo enxofre no anel e nas cadeias laterais (Esquema-15).

Esquema-14a

Exerceu um efeito estimulante na formação do útero de ratazanas⁸.

Atividade broncodilatadora⁸.

Indutor de agregação plaquetária⁸¹

Desenvolvimento do colo de uma espécie de ratazanas africanas^{48a}.

Inibidor de agregação plaquetária^{48b}

Utilizado no tratamento de doenças do fígado^{48c}.

Inibidor de agregação plaquetária e vasodilatador^{48d}.

Tratamento de glaucoma^{49a}.

Efeito antipirético^{49b}.

Inibe a dilatação dos vasos sanguíneos^{49c}.

Utilizado no tratamento de doenças renais^{49d}.

Utilizado no tratamento de arteriosclerose^{49e}.

I.9- Rotas sintéticas para obtenção de PGs⁶.

Existem mais de 50 rotas sintéticas para obtenção de prostaglandinas que envolvem o uso de intermediários policíclicos. As rotas sintéticas mais antigas e também mais utilizadas são apenas duas, uma desenvolvida nos laboratórios em Harvard⁵⁰ e outra nos laboratórios Glaxo⁵⁰.

Estas duas rotas sintéticas ilustradas, que incorporam o anel de cinco membros da prostaglandina dentro de uma molécula inflexível, permitem a introdução de substituintes periféricos de uma maneira estereoquimicamente controlada.

As duas rotas sintéticas possuem um número de vantagens superior a várias outras.

- Fornecem prostaglandinas de mesma configuração que a encontrada em PGs naturais, embora uma etapa de resolução seja executada em um estágio seguinte na seqüência sintética.
- Permitem a obtenção de maior quantidade de classes de prostaglandinas (A,C,D,E,F).
- Apresentam reações com altos rendimentos, utilizando condições e reagentes acessíveis .
- Podem ser facilmente adaptadas para obtenção de uma grande quantidade de análogos de compostos naturais.

A análise retróssintética da molécula de prostaglandina sugere que as moléculas bicíclicas (24) e (25) foram derivadas de um sistema simples de anel de cinco membros tal como um ciclopentadieno (Esquema-15).

Uma PGD pode ser obtida a partir do intermediário (36).

Uma PGA pode ser obtida a partir do intermediário (41).

Uma PGC₂ pode ser obtida a partir do intermediário (48)

I.9.2 - Síntese de Glaxo -

As principais características da síntese da Glaxo são mostradas no Esquema-17. Pode ser visto que as lactonas do tipos (24) e (25) são envolvidas e a PGD₂ como também PGE₂, PGC₂ e PGF_{2α} estão prontamente disponíveis, partindo de uma ou ambas as rotas enantiocomplementares.

Esquema-17

I.10 - Exemplos Sintéticos de Análogos de Prostaglandinas com Aplicações Terapêuticas

I.10.1 – Arbaprostil

A síntese total do **Arbaprostil** foi descrita em 1979⁵¹. Esta síntese é análoga a rota sintética original de Corey³ e consistiu na oxidação do benzoato (74) (ao invés do benzoato de *p*-fenila, comumente conhecido como lactona de Corey) com o reagente de Collins (CrO₃-piridina), obtendo-se um aldeído instável que reagiu na forma impura com dimetil-2-oxo-heptil-fosfonato para formar (75). O grupo metil terciário foi introduzido por tratamento com brometo de metil magnésio a -78 °C. O ataque no benzoato ou lactona foi evitado pelo controle das condições reacionais. A mistura resultante do álcool (76) foi tratada com metóxido de sódio em metanol para produzir o diol (77) sob a forma de uma mistura epimérica em C-15 inseparável. A redução da lactona com hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL) a -78 °C formou o lactol que foi tratado com a ilida do brometo de 4-carboxibutil-trifenilfosfônio, seguido por esterificação com diazometano, originando (78) (PGF) numa mistura epimérica em C-15.

A designação da configuração absoluta no C-15 foi baseada originalmente na atividade biológica, mas foi confirmada por cristalografia e Raio-X do éster *p*-bromo fenacil do (15*S*)-(78). A monosililação seletiva do (15*R*)-(78) no C-11, seguida pela oxidação com reagente de Collins e subsequente remoção do grupo protetor silil, obteve-se o éster metílico de arbaprostil. As condições utilizadas para remover o grupo trimetilsilil (metanol, água, traços de ácido acético e temperatura ambiente) não causou

epimerização no C-15, enquanto que o método tradicional utilizado para remover o tetraidropirano (ácido acético, água, THF, 40 °C) causa epimerização completa .

A síntese da lactona de Corey (74) foi uma das primeiras rotas descritas para obtenção de PGs clássicas. O processo original foi modificado e melhorado por Corey e colaboradores*, e isto foi a base para uma preparação em grande escala de diversos análogos da PGs.

A síntese do **arbaprostil** está representada no Esquema-18.

Esquema-18

I.10.2 - Misoprostol

O misoprostol é um 15-desóxi-16-metil-16-hidróxi, análogo da PGE_1 . Ele é atualmente comercializado no mundo inteiro pela Cytotec para a prevenção de úlcera gastroduodenal induzida pelas drogas antiinflamatórias não esteroidais (NSAIDs) e foi o primeiro análogo de PG aceito no tratamento de úlceras. O misoprostol foi descoberto pela observação dos efeitos ocasionados pela mudança do grupo 15-hidróxi da PGE_1 para C-16. Esta mudança não afetou a atividade gástrica anti-secretora, mas, reduziu significativamente seus efeitos colaterais⁵². A adição do grupo metil ao C-16 para bloquear a oxidação metabólica produziu o misoprostol

O misoprostol é sintetizado via uma rota de adição conjugada^{52,53}, pesquisada e posteriormente aperfeiçoada por Noyori et al^{54,55}. Estas aproximações gerais são ilustradas no Esquema-19

Esquema-19

As vantagens desta estratégia são a versatilidade no preparo de análogos e a estereosseletividade obtidos na reação de adição. Outras variações desta rota têm sido descritas^{56,57}.

No misoprostol preparado anteriormente, por volta dos anos 70, o reagente organometálico inicial era produto de um iodeto de vinila, obtido por derivação do álcool homopropargílico racêmico (79), protegido com DIBAL ou borano de catecol seguidos por tratamento com iodo (Esquema-20)

Esquema-20

O iodeto de vinila (80), foi então convertido a cupreto de vinila, (81a) ou a um reagente cuprato (81b) por tratamento com n-butillítio (b), seguido por iodeto de cobre ou pentineto de cobre, respectivamente⁵⁸. A adição conjugada de qualquer um destes reagentes ao composto hidroxíciclopentanona racêmico protegido (82), forneceu o misoprostol com bons rendimentos após remoção do grupo protetor.

I.10.3 - Enprostil

Enprostil é um análogo da C-4,5-diidro-PGE₂ racêmico, desenvolvido pela **Syntex** e atualmente comercializado em vários países para tratamento de úlceras gástricas e duodenal. Contém um aleno C-4-6 que não está resolvido. Desta forma, o enprostil é uma mistura racêmica de quatro estereoisômeros e consiste em um par de diastereoisômeros com os enantiômeros correspondentes⁵⁹. Os grupos aleno e fenóxido da cadeia- ω foram adicionados na molécula para diminuir a suscetibilidade metabólica⁶⁰. A modificação nas cadeias laterais das PGE₂, no caso do enprostil, ocasionou um aumento na atividade como agente inibidor de secreção gástrica, 600 vezes maior que a PGE₂ natural (quando testados em ratos)⁶⁰. O enprostil foi o primeiro sintetizado⁶¹ via lactona racêmica de Corey Esquema-21.

Esquema-21

Após incorporação do grupo fenóxi na cadeia- ω por meio de uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons, redução e separação dos álcoois epiméricos em C-15 e manipulação dos grupos protetores, a lactona (83) foi reduzida com DIBAL e o lactol resultante abriu com o sal de di-lítio do ácido 4 pentinóico e diacetilação, produzindo (85), o qual foi convertido ao aleno (86) por tratamento com dimetilcuprato⁶² e subsequente clivagem ácida do éter THP.

A remoção do acetato C-9 seguida pela proteção seletiva dos grupos C-11 e C-15-hidróxi com cloreto de terc-butil-dimetilsilício forneceu (87), o qual foi oxidado e posteriormente desprotegido, obtendo-se o enprostil.

II – Discussão dos Resultados

II.1 - Síntese da prostaglandina da Série 8-aza-10-tia-11-desoxi-PGE.

Este trabalho tem como objetivo a obtenção das PGs modificadas (2) pela introdução de átomos de **Nitrogênio**⁹ e **Enxofre**⁸ no anel, visto que, de acordo com a literatura^{10,11,12} ocorre um aumento significativo das atividades biológicas destas PGs modificadas, comparadas com as PGs sem a presença de heteroátomos no anel ciclopentânico.

A rota sintética definida para obtenção de (2), foi escolhida em função da disponibilidade dos reagentes, principalmente do material de partida **cisteína** e, também, pela praticidade de trabalhar (na maioria das vezes) com reações conhecidas e exaustivamente estudadas.

II.2 – Análise retrossintética do composto (2)

A análise retrossintética da rota estudada está ilustrada no Esquema-22

Esquema-22

Analisando a estrutura (2), observa-se a presença de uma função álcool alílico na cadeia- ω em C-15 (característica estrutural das PGs). Esta função é proveniente de uma interconversão de grupos funcionais enona no álcool alílico correspondente, obtida através de uma redução regiosseletiva. A cadeia- ω foi introduzida no anel ciclopentânico da PG por meio de uma reação de **Horner-Wadsworth-Emmons**, fazendo-se reagir uma fosforana estabilizada com o aldeído correspondente (89), que por sua vez é obtido através de uma oxidação seletiva do álcool (90). A obtenção do intermediário (90) é possibilitada por uma seqüência de reações que envolvem redução, proteção e posterior alquilação de (91), intermediário chave da reação, que por sua vez é obtido a partir do cloridrato de éster etílico da cisteína (92).

II.3 - Descrição das etapas sintéticas

II.3.1 – Síntese do intermediário 4(R)-etoxicarbonil-1,3-tiazolidina-2-tiona, intermediário (91)⁶³.

O intermediário (91) é obtido facilmente, utilizando-se a metodologia descrita na literatura⁶³, onde se faz reagir o cloridrato de éster etílico da cisteína com dissulfeto de carbono na presença de trietilamina. Este método apresentou as vantagens de fornecer bons rendimentos, utilizando reagentes comercialmente acessíveis e uma metodologia de simples execução (Esquema-23).

Esquema-23

O mecanismo proposto para representar a etapa de obtenção do intermediário (91) está ilustrado no Esquema-24.

O nitrogênio da cisteína atuou como nucleófilo, atacando o carbono do dissulfeto e originando o intermediário (91a), não caracterizado, que sofreu um rearranjo por meio de um ataque intramolecular do enxofre ao carbono sulfinílico (C=S), fornecendo o intermediário-chave (91) com posterior desprendimento de gás sulfídrico (H_2S).

O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando-se clorofórmio como eluente e, após purificação, apresentou um valor de $[\alpha]$ maior que o descrita na literatura⁶³ ($\alpha_D = -67$). A atividade óptica do intermediário (91) se mantém após a reação de formação do anel ciclopentânico, isso deve-se ao fato do carbono assimétrico não estar envolvido diretamente na reação.

A trietilamina é utilizada como base auxiliar na reação, ativando o **nitrogênio** nucleofílico da cisteína (Esquema-25)

II.3.2 – Reação de N-alquilação → Introdução da cadeia- α na PG.

A reação de N-alquilação do intermediário (91) apresentou algumas dificuldades, sendo necessária a inclusão de duas etapas intermediárias:

- Redução do éster a álcool,
- Proteção do álcool correspondente

II.3.2.1 – Redução do éster a álcool – Obtenção do derivado 4-hidroximetil-1,3-tiazolidina-2-tiona (95)

A etapa de redução do éster a álcool teve por objetivo evitar a competição (**CxN-Alquilação**). Estudos anteriores⁶⁴ mostraram que as alquilações em intermediário semelhante ocorreram, preferencialmente, no carbono α -éster, como ilustrado no Esquema-26.

Esquema-26

Partindo-se destes estudos, chegou-se a conclusão de que a melhor maneira de se neutralizar a acidez do hidrogênio α -éster seria através da redução do éster ao álcool correspondente. Foram realizados ensaios com redutores diferentes, com a finalidade de se obter um rendimento satisfatório (Esquema-27).

Esquema-27

II.3.2.1a – Redução com Hidreto de Lítio e Alumínio⁶⁵ → [H] = LiAlH₄/THF.

Por ser um forte redutor, consequentemente pouco seletivo, o LiAlH₄ reduziu facilmente o éster¹¹. Entretanto, forneceu o derivado (95) com baixos rendimentos (20%), devido a polifuncionalização do intermediário (91), que favorece a formação de produtos de decomposição e/ou produtos secundários não desejáveis.

Uma das possíveis reações que explicaria o baixo rendimento, seria a redução da sulfinila e/ou uma possível abertura do anel (91).

3.3.2.1b – Redução com boroidreto de lítio → [H] = LiBH₄/THF/50%.

Baseia-se na técnica empregada por Zoretic⁴⁰, testada na redução de lactamas-ésteres, semelhantes ao substrato (93), porém com anéis de cinco membros. Essa técnica apresentou um rendimento de 80% na literatura. Entretanto, ao reproduzi-la, em nosso substrato, foi obtido um rendimento de 50%. Este baixo rendimento deve-se ao fato de o LiBH₄ provavelmente ter se decomposto em consequência do longo tempo de estocagem.

II.3.2.1c – Redução com metoxiboroidreto de sódio → [H] = NaBH₄/ MeOH/ t-BuOH.

O metoxiboroidreto de sódio, obtido pela reação de boroidreto de sódio com metanol em terc-butanol, é um redutor consideravelmente seletivo. Esta técnica de redução foi descrita por Soai⁶⁶. Ao se empregar este reagente em nosso substrato, obteve-se um rendimento de 80%, sendo então, o redutor escolhido e adotado na síntese da prostaglandina proposta.

II.3.2.2 – Reação de proteção do álcool → Obtenção do intermediário 4-tetraidropiraniloximetil-1,3-tiazolidina-2-tiona (96)

Esta proteção^{68,69,70} foi realizada com objetivo de evitar a competição **NxO-Alquilação**, na alquilação do substrato(95), visto que o próton hidroxílico pode ser abstraído pela base empregada (NaH).

A escolha do grupo protetor mais apropriado é em grande parte ditado pelas condições que podem ser toleradas na reação seguinte do composto protegido. Neste caso deve-se utilizar como protetor um reagente que seja inerte à ação da base (NaH), quando esta for usada na desprotonação do **nitrogênio** no substrato (91).

O grupo tetraidropirano (THP), semelhante a outros acetais e cetais é inerte a reagentes nucleofílicos⁷¹, protege as hidroxilas de oxidações e é resistente sob condições de redução com hidretos, reações com organometálicos e catálise básica em meio aquoso.

A proteção se efetuou com diidropirano, na presença de ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador, onde obteve-se o derivado tetraidropiranílico (96) com bons rendimentos (Esquema-28)

Esquema-28

A proteção do álcool(95) com DHP seguiu alguns critérios tais como:

- Fácil obtenção do derivado tetraidropiranílico;
- Baixo custo do DHP em relação a outros reagentes alternativos;
- Por último e mais importante, como mencionado anteriormente, estabilidade em meio básico, condição fundamental para a etapa posterior de *N*-alquilação.

O Diidropirano foi introduzido através de uma catálise ácida, adição do álcool a uma pequena quantidade de DHP em presença do ácido *p*-toluenossulfônico.

O DHP pode ser removido por uma solução aquosa ligeiramente ácida. A química envolvida em ambos os estágios de proteção e desproteção, é a catálise reversível, formação e hidrólise de um acetal (Esquema-29).

Esquema-29

A desvantagem do THP é a formação de um estereocentro no C-2 do anel tetraidropiranílico. Esta presença não traz maiores complicações se o álcool for aquiral, visto que resulta numa mistura racêmica. Entretanto, se o álcool for quiral, como é o caso do substrato (95), a reação pode resultar numa mistura de ésteres diastereoisoméricos, complicando assim a purificação e caracterização do produto final da reação. Este fato explica a obtenção de um espectro de RMN 1H de alta complexidade de análise do intermediário (96), explicando também a dificuldade de purificação que o mesmo apresentou .

A próxima etapa da síntese envolveu a reação de *N*-alquilação⁷² do intermediário (96), empregando-se o iodeto de *n*-heptila ou 6-bromo-hexanoato de etila como alquilante. Esta reação ocorreu sem maiores problemas, obtendo-se o intermediário (97) com rendimentos satisfatórios (Esquema-30).

Esquema-30

Mecanismo:

II.3.3 – Desproteção do intermediário (97)⁷³

O intermediário (97) possui grupos sensíveis a ácidos fortes, não permitindo o uso do método clássico de desproteção, que consiste numa mistura de ácido acético, THF e água (4:2:1). Assim, a desproteção foi efetuada, empregando-se o *p*-toluenossulfonato de piridina (PPTS)⁷⁴ como catalisador (Esquema-31).

Esquema-31

As características brandas do PPTS torna-o bastante versátil, podendo ser empregado tanto na proteção como na desproteção de álcoois,

principalmente estruturas complexas, contendo grupamentos funcionais sensíveis a ácidos, como acontece em (97).

O Esquema-32 ilustra possíveis reações sujeitas a acontecer se fosse utilizado o método tradicional de desproteção.

Esquema-32

II.3.4 – Oxidação do álcool (90a) ao seu aldeído correspondente (89a)

Foram realizados alguns ensaios que apresentaram problemas com relação ao rendimento, consequência da ausência de um método oxidativo suficientemente seletivo capaz de oxidar álcoois em presença de enxofre.

O álcool (90a) possui dois átomos de enxofre que estão sujeitos a oxidação. Por esse motivo, foram utilizados oxidantes considerados brandos, que proporcionassem a oxidação do álcool à aldeído sem oxidar o enxofre (Esquema-33).

Esquema-33

Oxidantes utilizados :

- Oxidação com dicromato de piridínio⁷⁴ (PDC);
- Oxidação com clorocromato de piridínio⁷⁶ (PCC);
- Swern^{74,75}, $(\text{COCl})_2$ / DMSO;
- Pfitzner-Moffatt^{79,71}, DMSO/DCC;
- Dess-Martin^{71,77,78}, periodinana.

II.3.4.1 – Oxidação com Cromo (VI)

O cromo VI é um forte agente oxidante. A oxidação de um álcool pode ser acompanhada pela redução do cromo [$\text{Cr(VI)} \rightarrow \text{Cr(IV)}$]. O reagente de cromo mais comum é o trióxido de cromo $(\text{CrO}_3)_n$, uma espécie polimérica.

A decomposição do éster cromato envolve a remoção do próton ligado ao carbono a ser oxidado. Dois mecanismos clássicos foram propostos^{71,80} (Esquema-34) :

Esquema-34

- Ataque intermolecular pela água,

- Reação intramolecular onde o próton é removido pelo oxigênio do éster cromato.

II.3.4.1a – Oxidação com PCC⁷¹ (clorocromato de piridínio)

Corey⁷¹ descobriu que a adição de piridina na solução de trióxido de cromo em HCl aquoso permite a cristalização de um reagente sólido (PCC). O PCC é um oxidante ativo em CH₂Cl₂, embora espécies de clorocromato aquoso não sejam bons oxidantes.

Uma desvantagem do uso do PCC é sua condição ácida. Obtém-se baixos rendimentos quando o produto final ou material de partida são sensíveis a ácidos. Portanto, talvez seja esta a explicação para o baixo rendimento obtido pela reação do álcool (90a) com PCC. O mecanismo da reação está ilustrado no Esquema-35

Esquema-35

A oxidação com PCC foi comprovada pelos espectros de RMN ¹H do aldeído. Estes espectros também apresentaram sinais de produtos secundários, suspeita-se que sejam produtos de decomposição do álcool (90a).

II.3.4.1.b – Oxidações com PDC⁷¹ → Dicromato de piridínio

Similar ao PCC, porém apresentou rendimentos maiores devido à sua vantagem de poder ser utilizado em compostos que possuem grupamentos

sensíveis a ácidos (Esquema-36). Contudo, tanto o PCC como o PDC dão baixos rendimentos quando o substrato é um álcool impedido.

Esquema-36

II.3.4.2 – Oxidações com dimetilsulfóxido⁷¹ (DMSO)

Usadas para álcoois com grupamentos funcionais sensíveis, onde as condições neutras são essenciais.

O mecanismo provável envolve uma substituição nucleofílica de 2ª ordem do haleto orgânico pelo DMSO, formando um sal de alcóxi-sulfoxônio, seguido da remoção de um próton α , dando o composto carbonílico e o dimetilsulfeto que atua como um bom grupo de partida (Esquema-37).

Esquema-37

O DMSO exerce as funções de solvente e reagente. O oxigênio nucleofílico pode reagir com um centro eletrofílico, formando um sal de sulfoxônio, convertido depois a aldeídos e cetonas, sob condições neutras.

II.3.4.2.a. - Oxidação de Pfitzner-Moffatt^{71,79} → DMSO / diciclo-hexilcarbodiimida (DCC).

Para oxidar o álcool com DMSO, o oxigênio deste deve deslocar o grupo **-OH**, o qual é um fraco grupo de partida. Antes que o DMSO se comporte como um nucleófilo numa reação de **S_N2** para deslocar o **-OH**, Moffatt funcionalizou o DMSO, fazendo com que o oxigênio do álcool atacasse o **S** e gerasse um intermediário do tipo (98) :

Alcóxi-sulfoxônio

A mistura de DMSO e diciclo-hexilcarbodiimida(DCC), em presença de um catalisador ácido (H₃PO₄), foi provada ser um brando e eficiente reagente oxidante para álcoois. Foi proposto um mecanismo (Esquema-38) onde a vantagem é a formação da diciclo-hexiluréia (102) (altamente insolúvel). O DMSO reage com DCC para formar um intermediário sulfoxônio (99), o qual contém agora um grupo de partida **uréia**, que permite o álcool atacar o enxofre. A diciclo-hexiluréia é deslocada do sal de sulfoxônio (100), que provavelmente é um processo intermolecular e ocorre com bases fracas como o íon acetato. Isso produz uma ilida de enxofre (101) que é estabilizada pelo orbital **d** do enxofre. O próton do sal de sulfoxônio (100) primeiramente deve ser removido por uma base, numa reação intermolecular, posteriormente o carbânion central na ilida de enxofre remove o hidrogênio α numa reação intramolecular. Em qualquer mecanismo o composto carbonílico e o dimetilsulfeto serão respectivamente, o produto e subproduto final da reação.

Esquema-38

II.3.4.2.b – Oxidação de Swern^{71,74} → DMSO / Cloreto de tionila .

Como todos os métodos de oxidação que utilizam DMSO, inicialmente se forma o intermediário sulfoxônio (103), o qual reage com um álcool para formar (100) e, em seguida, a ilida de enxofre (101), levando então à formação de um aldeído.

- A oxidação de Swern tem baixa sensibilidade a impedimento estérico, resultando em reações com bons rendimentos,
- A oxidação de álcoois primários a aldeídos também é facilitada,

- Aminas geralmente são utilizadas para facilitar a decomposição do sal de sulfoxônio, proporcionando a formação da ílida.
- Reação altamente exotérmica, **explosiva** a temperatura ambiente.

Esta reação de Swern utiliza o cloreto de oxalila (104) como ativador, ocorre via um complexo intermediário, sulfoxônio (103), instável acima de -60°C . O aumento da temperatura pode provocar a decomposição do intermediário (103), consequência do **Rearranjo de Pummerer**⁷⁴. A reação é então realizada a uma temperatura inferior a -60°C , com desprendimento de **CO** e **CO₂**, para formar o sal de clorossulfônio (105), seguido da reação com álcool e posterior desprotonação, geralmente fácil, com auxílio de trietilamina (Esquema-39).

Esquema-39

Rearranjo de PUMMERER^{71,74} → Quando sulfóxidos contendo um hidrogênio α são tratados com anidrido acético, o produto é um α -acetóxi-sulfeto. Este é um exemplo de Rearranjo de Pummerer (Esquema-40), em que o enxofre é reduzido quando um carbono adjacente é oxidado⁷¹. O produto é facilmente hidrolisado a aldeído. Além do anidrido acético, outros anidridos e haletos de acila dão produtos similares.

Esquema-40

II.3.4.3- Oxidação com reagente de Dess-Martin^{71,77,78}.

Este reagente é baseado na hipervalência do iodo e é chamado de oxidante de Dess-Martin **periodinana**.

Dess-Martin demonstrou que o ácido 2-iodobenzóico reage com KBrO_3 em ácido sulfúrico para formar o óxido iodinana (106), posteriormente aquecendo a 100°C com ácido e anidrido acético, produz a **triacetoxiperiodinana**(107) com 93% de rendimento, que é chamada periodinana de Dess-Martin.

A oxidação se baseia na reação entre a periodinana (1,1,1-triacetoxi-1,1-diidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona) (107) e o álcool, representando o

intermediário (90a), usando diclorometano como solvente, como mostra o Esquema-41.

Esquema-41

Esta reação tem sido muito usada na oxidação de álcoois primários e secundários a aldeídos e cetonas, respectivamente. As condições brandas (pH ligeiramente neutro e temperatura ambiente) fornecem uma grande seletividade, principalmente quando se tratam de substâncias que possuem grupos funcionais sensíveis à oxidação (como ocorre no intermediário (90a), em que os enxofres presentes na molécula estão sujeitos à oxidação).

A desvantagem deste método está na preparação do oxidante (Esquema-42), que além de demorada, exige cuidados especiais e aparelhagens adequadas, por apresentar um intermediário de natureza explosiva (106) comparável ao trinitrotolueno (TNT).

Esquema-42

Embora a oxidação de Dess-Martin apresente bons rendimentos (em torno de 90%) conforme descritos na literatura^{77,78}, infelizmente os mesmos não se repetiram experimentalmente para o nosso substrato. Acreditamos que o baixo rendimento da reação foi consequência do tempo de armazenamento do oxidante que já estava preparado há algum tempo.

A reação para preparação do oxidante não foi repetida devido à falta do reagente de partida (ácido 2-iodobenzóico) e também de equipamentos adequados para que se pudesse efetuar a preparação do mesmo com segurança.

O intermediário (89a) obtido a partir da reação de Dess-Martin não foi purificado em função da sua alta instabilidade, sendo submetido diretamente à reação de Horner-Wadsworth-Emmons

II.3.5- Introdução da cadeia- ω na prostaglandina (Reação de Horner-Wadsworth-Emmons).

A etapa seguinte consistiu na introdução da cadeia- ω da prostaglandina (através de uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons)⁸¹, onde foi possível sem maiores dificuldades, a obtenção do intermediário (88a), como mostra o Esquema-43.

Esquema-43

Esta reação apresentou como inconveniente o fato de o aldeído(89a) ser muito instável, conseqüentemente, este teve que ser submetido à reação de Horner-Wadsworth-Emmons imediatamente após sua obtenção e identificação por RMN ^1H . Finalizando esta reação, foi possível introduzir a cadeia- ω , com formação da dupla ligação *trans* garantida por argumentos mecanísticos ao utilizarmos uma fosforana estabilizada⁸¹.

Reação de Horner-Wadsworth-Emmons

A reação de Horner-Wadsworth-Emmons é realizada, utilizando-se ésteres de fosfonatos (108), facilmente obtidos a partir de um haleto de alquila e trimetilfosfito, via um rearranjo de **Arbuzov** (Esquema-44).

A reação da fosforana com uma base apropriada forma o carbânion correspondente que é mais nucleofílico que a respectiva fosforana. Desta forma, a carga negativa é estabilizada pelo orbital d do átomo de fósforo. Este carbânion reage facilmente com o grupo carbonílico de aldeídos e cetonas, para formar uma dupla ligação^{82,83}.

Na reação de Horner-Wadsworth-Emmons, ocorre preferencialmente a formação da dupla de configuração *E* (isômero-E). Isto se deve ao fato de que

com ilidas estabilizadas, a formação da betaína é reversível, permitindo a interconversão da mesma para o composto *treo* que é mais estável, formando assim uma dupla de configuração *E* (Esquema-45).

Esquema-45

Além de formar preferencialmente o isômero *E*, um outro motivo para optar pela reação de Horner-Wadsworth-Emmons é a facilidade de purificação do produto final da reação, pois o fosfato como subproduto é solúvel em água, sendo portanto, facilmente removido do meio reacional.

II.3.6 – Obtenção do n-heptil-4-(3-hidróxi-*trans*-1-octenil)-1,3-tiazolidina-2-tiona(2a)⁶⁶ e seu epímero em C₁₅.

Na última etapa da síntese proposta, efetuou-se a reação de redução da enona (88a) ao álcool alílico correspondente. Este ensaio foi facilmente realizado, empregando-se como redutor o boridreto de sódio, apresentando um rendimento satisfatório, 90%, como demonstra o Esquema-46.

Esquema-46

O produto final, n-heptil-4-(3-hidroxi-trans-1-octenil)-1,3-tiazolidina-2-tiona, foi obtido sob a forma de uma mistura de dois diastereoisômeros na proporção de 2:1, evidenciado pela análise de RMN ^1H . Este foi enviado para o Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASBIO) para realização dos ensaios de atividade biológica como agente broncodilatador ou inibidor de agregação plaquetária, até o momento os resultados não foram conclusivos, o que nos fez interromper provisoriamente a síntese do segundo análogo da prostaglandina (2a) (função éster na cadeia- α), até que tenhamos um resultado satisfatório com relação a atividade biológica do primeiro análogo.

III- Parte Experimental

III.1-Instrumentos utilizados

- Os espectros de RMN ^1H foram registrados em espectrômetro Bruker AC-200 operando a 200 MHz e o solvente utilizado foi clorofórmio deuterado (CDCl_3) da Merck. Os sinais de absorção do clorofórmio e/ou do tetrametilsilano (TMS) foram usados como padrões de referência interna. Os valores de deslocamentos químicos são referidos em unidades (ppm) e as constantes de acoplamentos (J) em Hertz (Hz). As áreas dos picos foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades, descritas do seguinte modo:

s-singlete; d-dublete; t-triplete; q-quarteto; qd-quarteto deformado; td-triplete deformado; m-multiplete; sl-sinal largo; dd-duplo dublete; dt-duplo triplete; dq-duplo quarteto.

- Os espectros no infravermelho foram obtidos com espectrofotômetro da Perkin-Elmer modelo 1750 com transformada de Fourier. Os espectros foram registrados com amostras em CCl_4 .

- As análises elementares foram feitas em um aparelho Perkin-Elmer, Elemental Analyzer modelo 2400 CHN. Os gases produzidos durante a combustão foram separados pela coluna e detectados por TCD (detector de condutividade térmica).

- As análises cromatográficas foram realizadas em cromatógrafo Hewlett-Packard modelo 5890 A.

- As rotações ópticas foram realizadas no polarímetro digital Jasco, DIP-370.

III.2-Reagentes e solventes

- Trietilamina – Refluxada sobre NaOH, posteriormente destilada a pressão ambiente e armazenada sobre KOH.
- Diidropirano (Aldrich)- previamente destilado.
- Dissulfeto de carbono (Aldrich)- previamente destilado.
- Dimetilsulfóxido – Tratado com hidreto de cálcio (CaH_2), destilado a pressão reduzida e armazenado em frasco contendo peneiras moleculares (previamente ativadas a 500 °C).
- Cisteína (Fluka).
- Tetrahidrofurano (THF) – Tratado com fio de sódio e posteriormente benzofenona /sódio.
- Hexano, diclorometano, clorofórmio – Destilados sobre hidreto de cálcio e armazenados em frascos contendo peneiras moleculares ativadas.
- Benzeno e tolueno – Previamente destilados sobre fio de sódio e armazenados em recipientes contendo fios de sódio.
- Etanol e metanol – Tratados com magnésio na presença de quantidades catalíticas de iodo, posteriormente destilados e armazenados sob atmosfera de nitrogênio.
- 6-Bromoexanoato de etila – (Aldrich)
- 2-Oxo-heptilfosfonato de dimetila (Aldrich)
- terc-Butanol – previamente destilado.

III.3- Procedimentos

III.3.1 – Obtenção do 4-etoxicarbonil-1,3-tiazolidina-2-tiona⁶³.

Em uma solução de cloridrato do éster etílico da cisteína (8,00g; 43,08 mmols) e dissulfeto de carbono (4,91 g; 64,23 mmols) dissolvidos em diclorometano (200 mL), adicionou-se sob agitação e banho de resfriamento, trietilamina (8,70 g; 86,17 mmols). Agitou-se esta mistura por 44 horas, a temperatura ambiente. Ao término deste período, lavou-se a mistura com solução saturada de sulfato de amônio (50 mL) e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Purificou-se o produto bruto obtido em coluna cromatográfica empregando-se clorofórmio como eluente, fornecendo (7,0 g; 85 %) do produto desejado, um óleo incolor e muito viscoso. Espectro no Anexo I.

$$\alpha_D^{25} = -73^\circ \text{ (c. 1,0; CHCl}_3\text{)}, \quad \text{lit.}^{63} \alpha_D^{25} = -67^\circ \text{ (c. 1,0; CHCl}_3\text{)}$$

RMN ^1H $^{200\text{MHz}}$ (CDCl₃): δ 8,43 (sl; 1H, H₁);

4,86-4,91 (dd, 1H, H₃ ; J = 6,6 e 8,5 Hz);

4,32 (q, 2H, H₄ ; J = 7 Hz)

3,73-3,91(dd, 2H, H₂);

1,33(t, 3H, H₅; J = 7 Hz .

Análise Elementar : Calculado para C₆H₉NO₂S₂ : C = 37,70 %

H = 4,71 %

N = 7,33%

Encontrado : C = 37,76 %

H = 4,62 %

N = 7,26 %

III.3.2 – Obtenção de 4-hidroximetil-1,3-tiazolidina-2-tiona (95), empregando-se hidreto de lítio e alumínio⁶⁵

Em um balão contendo hidreto de lítio e alumínio (0,02 g; 0,52 mmol) e éter etílico anidro (6,0 mL), adicionou-se a tiazolidina (91) (0,20g; 1,05 mmol) dissolvida em éter etílico (5,0 mL), à temperatura ambiente. Após cinco minutos de reação, adicionou-se água destilada (5,0 mL) e filtrou-se o hidróxido de alumínio formado. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio. Purificou-se o produto bruto obtido em coluna cromatográfica, utilizando como eluente clorofórmio/metanol (98:2), obtendo-se o produto desejado (95), (0,037 g; 20 %), um sólido branco (P.F. 122-123 °C) .

III.3.3—Obtenção do intermediário (95), empregando-se boroidreto de lítio⁴⁰

Colocou-se em um balão 4-etoxicarbonil-1,3-tiazolidina-2-tiona (0,30g; 1,57 mmol) dissolvido em tetraidrofurano anidro (10 mL). Em seguida, adicionou-se de uma só vez o boroidreto de lítio (0,34g; 15,70 mmols) e agitou-se a mistura reacional por 30 minutos a temperatura ambiente. Ao término deste tempo, adicionou-se lentamente uma solução de metanol/ácido clorídrico (39 mL/4,5 g). Evaporaram-se os solventes e diluiu-se a mistura com água destilada (15 mL). Saturou-se a fase aquosa com cloreto de sódio , extraiu-se a mesma com diclorometano (3 x 20 mL), e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Purificou-se o produto bruto obtido em coluna cromatográfica, empregando-se como eluente clorofórmio/metanol (98 : 2). Obteve-se 0,118g (50 %) do intermediário (95) e 0,13g (43 %) do reagente de partida (91).

III.3.4 – Obtenção do intermediário (95), empregando-se metoxiboroidreto de sódio⁶⁶.

A uma solução de 4-etoxicarbonil-1,3-tiazolidina-2-tiona (0,20 g; 1,05 mmol), boroidreto de sódio (0,10g; 2,90 mmols) e t-butanol (4,0 mL), adicionou-se metanol (1,0 mL), por um período de 45 min., sobre refluxo de t-butanol. Após a adição, refluxou-se a mistura reacional por mais 1 hora. Ao término deste tempo, evaporou-se o solvente e diluiu-se a massa branca formada com água destilada (10 mL). Saturou-se a fase aquosa com cloreto de sódio e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e purificou-se o produto bruto obtido em coluna cromatográfica empregando-se clorofórmio /metanol (98 : 2) como eluente. Obteve-se 0,15 g (80 %) do produto desejado (95). Anexo II.

RMN ^1H ^{200MHz}_{TMS} (CDCl_3): δ 4,34-4,44 (m, 1H, H_3);

3,63-3,81 (m, 3H, H_4 e H_{2a});

3,47-3,52 (dd, H_{2b} , $J = 6,6$ e $5,9$ Hz);

2,89 (sl, 2H, H_1 e H_5).

Análise Elementar : Calculado para $\text{C}_4\text{H}_7\text{NOS}_2$: C = 32,19 %

H = 4,73 %

N = 9,39%

Encontrado : C = 32,36 %

H = 4,70 %

N = 9,52%

III.3.5 – Obtenção de 4-tetraidropiranitoximetil-1,3-tiazolidina-2-tiona (96)^{68,69,70}.

Em uma solução de 4-hidroximentil-1,3-tiazolidina-2-tiona (95) (0,40 g; 2,23 mmols), e diidropirano previamente destilado (0,40 g; 4,47 mmol) dissolvidos em diclorometano (12 mL), adicionou-se 1 mL de uma solução de ácido *p*-toluenossulfônico em THF anidro (5 mg/5mL). Agitou-se a mistura reacional por aproximadamente 3 horas à temperatura ambiente. Durante este período, acompanhou-se a reação por cromatografia em camada delgada. Ao término deste tempo, adicionou-se piridina (3 gotas) e agitou-se a mistura por 10 min. Diluiu-se a fase orgânica com diclorometano (50mL) e lavou-se esta fase orgânica com água destilada (20 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (20 mL). Purificou-se o produto bruto obtido em coluna cromatográfica, empregando-se como eluente diclorometano/metanol (98:2), obtendo-se 0,41 g (95 %) do produto desejado (96), um óleo viscoso e ligeiramente amarelado. Espectro Anexo III.

* Estas atribuições podem estar invertidas.

Análise Elementar : Calculado para $C_9H_{15}NS_2O_2$: C = 46,35 %

H = 6,44 %

N = 6,01 %

Encontrado : C = 45,97 %

H = 6,39 %

N = 5,45 %

III.3.6 – Obtenção do intermediário (97a) através de uma reação de N-alkilação⁷² utilizando iodeto de n-heptila como alquilante.

Em um balão de 100 mL, sob atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se NaH em óleo mineral a 80% (0,25 g; 8,58 mmols) e THF anidro (10 mL). Sob agitação, adicionou-se lentamente a esta mistura, o derivado tetraidropiranoila (96) (1,0 g; 4,29 mmols) dissolvidos em de THF anidro (5 mL). Agitou-se a mistura reacional por 30 minutos a temperatura ambiente e, em seguida, adicionou-se iodeto de heptila (1,02 g; 4,38 mmols), dissolvido em THF anidro (10 mL). Agitou-se por 24 horas a 50 °C e, ao término deste tempo, evaporou-se o solvente e diluiu-se a pasta branca residual com solução saturada de cloreto de amônio (30 mL). Extraiu-se esta solução com diclorometano (3 x 50 mL) e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Purificou-se o produto bruto obtido em coluna cromatográfica, utilizando-se como eluente diclorometano/metanol (98:2), obtendo-se 1.38g (90 %) do produto desejado (97a). Espectro no Anexo IV.

RMN ^1H $^{200\text{MHz}}$ TMS (CDCl ₃) :	δ	4,63-4,95(<u>m</u> , 1H, H ₄) ;
		3,78-3,97(<u>m</u> , 2H, 1H ₂ e 1H _{1b});
		3,35-3,56(<u>m</u> , 5H, 2H ₆ , 2H ₃ e 1H _a);
		2,95-3,18(<u>m</u> , 2H, 2H ₉)
		1,27-1,84(<u>m</u> , 16H, H ₅₋₈ e H ₁₀₋₁₄)
		0,88(<u>t</u> , 3H, H ₁₅ ; J = 6 Hz)

Análise Elementar . Calculado para C₁₆H₂₉NO₂S₂ : C = 58,01 %

H = 8,76 %

N = 4,23 %

Encontrado : C = 58,53 %

H = 8,66 %

N = 4,22 %

III.3.7 – Obtenção do intermediário (97b) através de uma reação de N-alquilação⁷² utilizando-se 6-bromo-hexanoato de etila como alquilante.

O mesmo procedimento que utilizou-se para obtenção do intermediário (97a), é adotado para obter o intermediário (97b), com exceção do alquilante que muda para o 6-bromo-hexanoato de etila. Após purificação em coluna, obteve-se 1,48 g (92 %) do produto desejado (97b). Espectro no Anexo V.

RMN ^1H ^{200MHz} (CDCl ₃) :	δ 4,63-4,70(<u>m</u> , 2H, 1H ₃ e 1H ₅);
	4,07-4,17(<u>q</u> , 2H, H ₁₄ ; J = 7 Hz);
	3,84-3,97(<u>m</u> , 1H, H _{2a});
3,37-3,52(<u>m</u> , 4H, 2H ₁ e 2H ₄);
	3,02-3,10(<u>m</u> , 2H, H ₉);
	2,3(<u>t</u> , 2H, H ₁₃ ; J = 6,6 Hz);
	1,42-1,71(<u>m</u> , 12H, 6H ₆₋₈ e 6H ₁₀₋₁₂)
	1,25(<u>t</u> , 3H, H ₁₅ ; J = 7 Hz)

Análise Elementar . Calculado para C₁₇H₂₉NO₄S₂ : C = 54,37 %

H = 7,78 %

N = 3,73 %

Encontrado : C = 54,64 %

H = 7,43 %

N = 3,67 %

III.3.8 – Obtenção do catalisador PPTS⁷⁴ -

Adicionou-se ácido *p*-toluenossulfônico monoidratado (5,70 g; 30 mmols) em um balão de 100 mL contendo piridina (12,1 mL; 150 mmols). Agitou-se esta mistura por aproximadamente 30 minutos à temperatura ambiente. Ao término deste tempo evaporou-se a piridina residual e recristalizou-se o sólido obtido em acetona, obtendo-se 6.50g (86 %) de um sólido branco, o qual apresentou ponto de fusão 118-120°C (Lit⁷⁴ PF = 120 °C).

III.3.9 - Reação de desproteção⁷³ do intermediário (97a).

Em um balão de 100 mL foram adicionados o intermediário (97a) N-alkilado (1,0 g; 3,02 mmols), etanol (30 mL) e o catalisador PPTS (0,075 g; 0,302 mmol). Agitou-se esta mistura a 55 °C e acompanhou-se a reação por cromatografia em camada delgada (CCD). Ao término do processo, evaporou-se o etanol e purificou-se o produto bruto obtido em coluna cromatográfica, utilizando-se diclorometano/metanol (9:1) como eluente, obtendo-se 0,56 g (75 %) do produto desejado (90a), com características de um óleo viscoso e amarelado. Espectro no Anexo VI.

Análise Elementar . Calculado para C₁₁H₂₁NOS₂ :

C = 53,54 %

H = 8,50 %

N = 5,67 %

Encontrado:

C = 53,60 %

H = 8,43 %

N = 5,66 %

III.3.10 - Reação de desproteção⁷³ do intermediário (97b).

O mesmo procedimento utilizado na desproteção do intermediário (97a), foi adotado para desproteger o intermediário (97b). Após purificação em coluna, obteve-se 0,61 g (78 %) do produto desejado (90b). Espectro no Anexo VII.

Análise Elementar . Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}_2$: C = 49,46 %

H = 7,26 %

N = 4,81 %

Encontrado: C = 49,68 %

H = 7,39 %

N = 4,61 %

III.3.11- Preparação do oxidante PCC⁷⁶.

Em uma solução de HCl 6N (4,60 mL; 280 mmols), adicionou-se trióxido de cromo (2,50 g; 250 mmols) sob intensa agitação a temperatura ambiente. Após 10 minutos esfriou-se esta solução a 0 °C e adicionou-se piridina (1,97 g; 250 mmols) gota a gota. O PCC foi obtido sob a forma de cristais alaranjados, os quais foram secos em dessecador a vácuo sobre P₂O₅, obtendo-se 4,0 g (80 %) do produto desejado.

II.3.12- Preparação do oxidante PDC⁷⁴

Em uma solução de trióxido de cromo (2,0 g; 200 mmols) em água (2,0 mL) a 0 °C, adicionou-se piridina (1,58 g; 200 mmols) lentamente, observando-se imediatamente a precipitação de cristais alaranjados. Adicionou-se acetona (8,0 mL) e esfriou-se a solução a -20 °C. Após meia hora de agitação a -20 °C, filtrou-se esta solução, lavou-se com acetona e secou-se a vácuo sobre P₂O₅, obtendo-se 3,0 g (80 %) do PDC com P F: 148-149 °C (Lit⁷⁴ 152- 153 °C).

III.3.13- Oxidação do álcool (90a) empregando-se o PDC^{74, 71}

À uma suspensão de PDC (0,3 g; 0,79 mmol) em diclorometano anidro (2,0 mL), adicionou-se o álcool (90a) (0.15 g; 0.61 mmol) e agitou-se por aproximadamente 10 horas a temperatura ambiente. Ao término deste tempo, filtrou-se esta mistura com éter etílico em sílica gel e carvão ativo. Após evaporação do solvente obteve-se 0.10 g de produto bruto (89a).

III.3.14- Oxidação do álcool (90a) empregando-se PCC^{71,76}

A uma suspensão de PCC (0,13 g mg; 0,61 mmol) em diclorometano anidro (2,0 mL), adicionou-se o álcool (90a) (0,1 g; 0,41 mmol) dissolvido em diclorometano (2,0 mL) a temperatura ambiente. Agitou-se esta mistura por mais 90 minutos a esta temperatura. Ao término deste tempo, filtrou-se a mistura com éter etílico em uma coluna contendo sílica gel e carvão ativo. Após evaporação do solvente, obteve-se 0.06g do produto bruto (89a), sendo imediatamente submetido a reação de Horner-Wadsworth-Emmons.

III.3.15 - Obtenção do n-heptil-4-formil-1,3-tiazolidina-2-tiona (89a)^{74,71} – SWERN.

Em um balão de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se diclorometano anidro (2 mL) e cloreto de oxalila (0,11g; 0.84 mmol). Resfriou-se o sistema até -60 °C e, em seguida adicionou-se dimetilsulfóxido anidro (0,14 g; 1,75 mmol). Após 5 minutos de agitação, adicionou-se o álcool (90a) correspondente (0,20g; 0,73 mmol) dissolvido em diclorometano (2,0 mL). Agitou-se esta mistura por mais 20 minutos entre -50 e -60 °C. Ao término deste tempo, adicionou-se trietilamina anidra (0,50 mL; 1,09 mmol), mantendo-se à mesma temperatura e agitando-se por mais 5 minutos. Deixou-se a temperatura alcançar à ambiente e adicionou-se água destilada (10 mL). Extraíu-se a mistura com diclorometano (3 x 30 mL), lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 20 mL) e secou-se com sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente, obteve-se 0,2 g do produto bruto, o qual foi submetido à reação de Horner-Wadsworth-Emmons.

III.3.16- Obtenção do n-heptil-4-formil-1,3-tiazolidina-2-tiona (89a). Reação de Pfitzner-Moffatt^{71,79}.

Em um balão de 100 mL, contendo DCC (1,03g; 5 mmoles) dissolvido em DMSO anidro (5 mL) e ácido fosfórico anidro (0,5 mL da solução 1 M em DMSO), adicionou-se o álcool (90a) (0,247 g; 1 mmol). Após 20 horas de agitação a temperatura ambiente, evaporou-se o solvente a uma temperatura de 40 °C, utilizando-se uma bomba de alto vácuo. Adicionaram-se ao balão 25 mL de água destilada e 25 mL de éter de petróleo (P.E. 30-60 °C), removeu-se a diciclo-hexil-uréia (formada na reação) por meio de filtração e secou-se o produto (89), que permaneceu na fase orgânica, com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente e o produto bruto foi submetido à reação de Horner-Wadsworth-Emmons, após rápida caracterização por RMN ¹H e infravermelho. Espectro no Anexo VIII.

I.V. (CCl₄): ($\nu_{C=O}$) 1720 cm⁻¹; (ν_{C-H}) 2850 cm⁻¹; ($\nu_{C=S}$) 1020 cm⁻¹.

III.3.17 - Obtenção do aldeído (89a) através da oxidação de Dess-Martin^{71,77,78}.

Em um balão de 50 mL, contendo uma solução do álcool (90a) (0,2 g; 7 mmols) e diclorometano (2,2 mL), adicionou-se, sob agitação, o oxidante 1,1,1-triacetoxi-1,1-diidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (0,35 g; 8,3 mmols) dissolvido em 3,0 mL de diclorometano. Após 2 horas de reação transferiu-se a solução para um funil de separação contendo 16 mL de NaOH 0,1 N e 34 mL de éter. Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com água destilada (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente, obtendo-se o aldeído desejado.

III.3.18- Reação de Emmons-Wadsworth-Horner : Obtenção de n-heptil-4-(3-oxa-*trans*-1-octenil)-1,3-tiazolidina-2-tiona (88a)^{81,82}

A um balão de 25 mL sob atmosfera de N₂, adicionou-se 2-oxoheptilfosfanato de dimetila (0,20 g; 0,81 mmol) dissolvido em THF anidro (3,0 mL). Esfriou-se a mistura até 0°C e, em seguida, adicionou-se uma solução 1,2 M de n-butilítio em n-hexano (0,7 mL; 0,85 mmol). Agitou-se a mistura por aproximadamente 30 minutos a 0°C, adicionou-se o aldeído (89a) (0,20 g; 0,81 mmol) dissolvido em THF anidro (3,0 mL) e agitou-se a mistura por 4 horas à 0 °C. Ao término deste tempo adicionou-se água destilada (10 mL) e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 30 mL). Lavou-se a fase orgânica com água destilada (15 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio a após evaporação do solvente e purificação em coluna cromatográfica, utilizando-se como eluente n-hexano/acetona (8:2), obteve-se 0.5 g (54 %) de

produto, o qual apresentou os seguintes dados de RMN ^1H , I.V. e análise elemental. Espectros no Anexo IX .

RMN ^1H TMS $^{200\text{MHz}}$ (CDCl_3) :	δ 7,27-7,47 (<u>dd</u> , 1H, H_{15});
	6,82-7,14 (<u>dd</u> , 1H, H_{16});
	3,25(<u>t</u> , 2H, H_3 ; $J = 7,3 \text{ Hz}$);
	3,03-3,10(<u>dd</u> , 1H, H_{1a} , $J = 7,3$ e 14 Hz);
	2,73-2,80(<u>dd</u> , 1H, H_{1b} ; $J = 7$ e 14Hz);
	2,63(<u>t</u> , 2H, H_{10} ; $J = 7,3 \text{ Hz}$);
	1,13-1,83(<u>m</u> , 16H, 10H_{4-8} e 6H_{11-13});
	0,88(<u>t</u> , 6H, 3H_9 e 3H_{14} ; $J = 7 \text{ Hz}$).

Análise Elemental. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NOS}_2$: C = 63.29 %

H = 9.15 %

N = 4.10 %

Encontrado : C = 60.31 %

H = 8.18 %

N = 3.66 %

I.V. (CCl_4) : ($\text{V}_{\text{C=O}}$) 1690 cm^{-1} ; ($\text{W}_{\text{C-H}}$ da dupla C=C trans) 960 cm^{-1} ;
($\text{V}_{\text{C=S}}$) 1020 cm^{-1} .

III.3.19- Obtenção de n-eptil-4-(3-hidroxi-*trans*-1-octenil)-1,3-tiazolidina-2-tiona(2a)⁶⁶ e seu epímero em C₁₅.

A uma solução de boroidreto de sódio (300 mg; 0.67 mmol) em etanol absoluto (3.0 mL) a -40°C, adicionou-se uma solução do intermediário (88a) (150 mg; 0.42 mmol) em etanol absoluto (2.0 mL). Agitou-se esta mistura por aproximadamente 3 horas à -40 °C. Ao final deste tempo, destruiu-se o excesso de boroidreto de sódio com uma solução 10% de ácido clorídrico em etanol a -40 °C. Concentrou-se esta mistura em um rotaevaporador, diluiu-se o resíduo com água destilada (10mL), extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 30 mL) e secou-se esta fase com sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente, purificou-se o produto bruto obtido em coluna cromatográfica, empregando-se como eluente n-hexano/acetona (8:2), obtendo-se 0.13 g (90%) da prostaglandina (2), que apresentou os seguintes dados de RMN ¹H e Análise Elementar. Espectro no Anexo X.

Análise Elementar : Calculado para $C_{18}H_{33}NOS_2$: C = 62.97%

H= 09.62%

N= 04.08%

Encontrado : C = 63.06%

H = 09.20%

N = 03.70%

Conclusões

O trabalho teve como objetivo sintetizar dois análogos modificados de prostaglandinas com a introdução de heteroátomos no anel ciclopentânico. Após uma revisão bibliográfica, optou-se pela introdução de nitrogênio e enxofre, visto que, foi observado uma melhora no perfil de atividade biológica dos análogos modificados contendo nitrogênio no anel ciclopentânico, já descritos em trabalhos anteriores.

A rota sintética proposta envolveu múltiplas etapas que, de uma forma geral, apresentaram rendimentos satisfatórios.

A redução do éster a álcool e posterior proteção do álcool, na etapa de introdução da cadeia- α na prostaglandina, por meio de uma *N*-Alquilação, evitou a competição *CxN*-Alquilação e a competição *NxO*-Alquilação. Dos reagentes redutores utilizados, o metoxiboroidreto de sódio foi o que apresentou melhor rendimento, os demais redutores forneceram produtos de decomposição, com provável abertura do anel.

Na tentativa de encontrar um oxidante que apresentasse boa seletividade com um rendimento satisfatório, vários ensaios foram realizados, adotando-se então o reagente de Swern, o qual apresentou um sucesso parcial (com relação a seletividade). Os demais oxidantes deram produtos de decomposição e/ou proporcionaram oxidações nos átomos de enxofre da molécula, devido a falta de seletividade.

A escolha da reação de Horner-Wadsworth-Emmons, utilizando uma fosforana estabilizada, para introdução da cadeia- ω no análogo da PG, nos garantiu a formação de uma dupla ligação de configuração *E* e também um

produto de fácil purificação, comparado a mistura que obteríamos ao utilizarmos a reação de wittig.

O análogo n-heptil-4-(3-hidroxi-trans-1-octenil)-1,3-tiazolidina-2-tiona foi enviado para o Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASBIO) e até o momento os resultados não foram conclusivos, o que nos fez interromper provisoriamente a síntese do segundo análogo da prostaglandina (função éster na cadeia- α), até que tenhamos um resultado satisfatório com relação a atividade biológica do primeiro análogo.

Referências Bibliográficas

1. Collins, P.W. ; Djuric, S.W., *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1533.
2. Crabbe, P. In *Prostaglandin Research*; Crabbe, P., Ed.; Academic Press: New York, **1977**.
3. Bindra, J. S.; Bindra, R., *Prostaglandin Synthesis*; Ed.; Academic: New York, **1977**.
4. Barreiro, E. J. *Química Nova*, **1979**, 40, 99.
5. Norman A. Nelson, Roberto C. Kelly, Roy A. Johnson, *Special Report*, **1982**, 16, 30.
6. Newton, R.F. & Roberts, S. M., *Prostaglandins and Thromboxanes*, Butterworth e Co (Publishers) Ltd., **1982**, 8.
7. Cooper, M. J.; & Furr, B. J. *Vet. Rec.* **1974**, 94, 161.
8. Ambrus, G.; Barta, J., *Prostaglandins*, **1975**, 10, 161.
9. Thomber, C. W., *Chem. Soc. Rev.* , **1979**, 8 , 563.
10. Bender, A. P., *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 1094.
11. Smith, R. L.; Lee, T.; Gould, N. P.; Cragoe, E. J.; Oien, H. G.; Kuehl, F. A., *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 1292.
12. Jones, J. H.; Holtz, W. J.; Bicking, J. B.; Cragoe, E. J.; Mandel, R.; Kuehl, F. A., *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 44.
13. Kurzrok, R.; Lieb, C. C.; *Proc. Soc. Expl. Biol.*, New York, **1930**, 28, 268.
14. Goldblatt, M. W., *Chem. E Ind.* London, **1933**, 52, 1056.
15. Von Euler, U. S., *Arch. Expl. Pathol. Pharmacol*, **1934**, 175, 78.
16. Von Euler, U. S., *Klin. Wschr.* **1935**, 14, 1182.
17. Von Euler, U. S., *J. Physiol.*, London, **1936**, 88, 213.

18. Bergström, S., *Nord. Med.*, **1949**, 42, 1465.
19. Bergström, S., Ryhage, R.; Samuelsson, B.; Sjövall, J., *Acta Chem. Scand.*, **1962**, 16, 501.
20. Bergström, S.; Sjövall, J., *Acta Chem. Scand.*, **1957**, 11, 1086. Beal, P. F.; Babcock, J. C.; Lincoln, F. H., "Prostaglandins", Nobel Symposium 2, Ed., Bergström, S.; Samuelsson, B., Inter-Science, New York, **1967**, 219.
21. Beal, P. F.; Babcock, J. C.; Lincoln, F. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 3131.
22. Corey, E. J., "Prostaglandins", **1971**, Ed. P. W. Ramwell et J. E. Shaw, Ann. N.Y. Acad. Sci. 24, 180.
23. Hamberg, M.; Svensson, J.; Samuelsson, B., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, (USA), **1975**, 72, 2994.
24. Bagli, J. F.; Bogri, T., *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 465.
25. Bruice, P. Y., *Organic Chemistry.*, Upper Saddle River, New Jersey, **1998**, p. 679.
26. Hamberg, M.; Svensson, J.; Samuelsson, B., *Advances in Prostaglandins e Thromboxanes Research*, **1976**, vol. 1, p. 19.
27. Moncada, S.; Gryglewshi, R. J.; Buntin, S.; Vane, J. R., *Nature*, **1976**, 263, 663.
28. Johnson, A.; Morlon, D. R.; Kinner, J. H.; Gorman, R. R.; McGuire, J. C.; Sun, F. F.; Shittaker, N.; Bunting, S.; Salmon, J.; Moncada, S.; Vane, J. R., *Prostaglandins.*, **1976**, 12, 915.
29. Corey, E. J.; Keck, G. E.; Szekely, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 2006.
30. Bagli, J. F.; Bogri, T., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1639.
31. Weinheimer, A. J., Spraggins, R. L., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 5185.

32. Granström, E.; Samuelsson, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3398.
33. Samuelsson, B., *Prostaglandins*, **1973**, *INSERM*, Paris, p. 21.
34. Braithwrite, S. S.; Jarabak, J., *J. Biol. Chem.*, **1975**, *250*, 2315.
35. Smith, A. P., *Prostaglandins*, Ed. P. W. Ramwell, Plenum Press, N. Y., **1973**, p.203.
36. Robert, A., Margerlein, B. J., *Adv. Bioc.*, **1973**, *9*, 247.
37. Informativo I.C.I. Ciosin. **1998**.
38. Gibson, K. H., *Chem. Soc. Reviews*, **1974**, *26*, 33.
39. Levkoeva, E. J.; Yakhontov, L. N., *Russ. Chem. Rev.* , **1977**, *46*, 565.
40. Zoretic, P.A.; Soja, P., *J. Heter. Chem.*, **1977**, *14*, 1267.
41. Horton, E. W., *Trends. Pharmacol. Sci.*, **1979**, *59*.
42. Brvin, J. W.; Koning, H.; Hvismam, H. D., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4599.
43. Harris, C. J.; Whittaker, N.; Higgs, G. A.; Armstrong, J. M.; Reed, P. M., *Prostaglandins*, **1978**, *16*, 773.
44. Kuhlein, K.; Linkies, A.; Reuschling, D., *Tetrahedron Lett.* **1976**, *49*, 4463.
45. Brockwell, M. A.; Caldwell, A. G.; Whittaker, N.; Begley, M. J., *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1980**, 495.
46. Zoretic, P. A.; Sinha, N. D.; Soja, P., *Organic Prep. and Proced. Int.*, **1978**, *10*, 273.
47. Zoretic, P. A.; Chiang, J., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2103.
48. a) Harrison, I. T.; Taylor, R. J.; Fried, J. H., *Tetrahedron Lett*, **1975**, *13*, 1165. b) Kawaguchi, T.; Suzuk, Y., *J. Pharm. Sci.*, **1986**, *75*, 993. c) Uno, H.; Sakauchi, K.; Hasato, A.; Kurozumi, S., Patent JP 62129218 A2, 1987. d) sakauchi, K.; Kurozumi, S.; Tanaka, T. Patent JP 61204163 A2, 1986.

49. a) Zinke, P. W.; Hellberg, M. R., Patent WO 9839293 A3, 1998.
b) Nagamatsu, T.; Kojima, J.; Ito, M.; Kondo, N.; Suzuki, Y., *Jpn. J. Pharmacol.*, **1989**, *51*, 521. c) Seki, J.; Kato, Y.; Nishio, M.; Watanabe, K. Patent WO 9500150 A1, 1995. d) Hanashima, N.; Okamura, N.; Minojima, T., Patent JP 08169832 A2, 1996. e) Minoshima, T.; Kataoka, K.; Tanaka, H.; Ishii, K.; Endo, N., Patent WO 9519340 A1, 1995.
50. Newton, R. F.; Roberts, S. N., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *36*, 2163.
51. Yankee, E. W.; Axen, U.; Bundy, G. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5856.
52. Collins, P. W., *Med. Res. Rev.* **1990**, *10*, 149.
53. Collins, P. W.; Dajani, E. Z.; Driskill, D. R.; Bruhn, M. S.; Jung, C. J.; Pappo, R., *J. Med. Chem.*, **1977**, *20*, 1152.
54. Noyori, R.; Suzuki, M., *Angew Chem., Ed. Engl.* **1984**, *23*, 847.
55. Tanaka, T.; Hazato, A.; Bannai, K.; Okamura, N.; Manabe, K.; Toru, T.; Kurozumi, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *43*, 813.
56. Johnson, C. R.; Penning, T. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4726.
57. Larock, R. C.; Kondo, F.; Narayanan, K.; Sydnese, L. K.; Hsu, M. F., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5737.
58. Collins, P. W. Misoprostol, *In Chronicles of Drug Discovery*; American Chemical Society : Washington, DC, **1993**.
59. Kern, J. R.; Lokensgard, D. M.; Manes, L. V.; Matsuo, M.; Nakamura, K. J., *Chromatography*, **1988**, *450*, 233.
60. Carpio, H.; Cooper, G. F. et al. *Prostaglandins*, **1987**, *33*, 169.
61. Pike, J. E.; Morton, D. R., *Adv. Prost. Thromb. Leuk. Res.* Eds.; Raven Press: New York, **1985**; vol. 14.
62. Crabbé, P.; Carpio, H., *J. Chem. Comm.*, **1972**, 904.

63. Nagao, Y.; Ikeda, T.; Inoue, T.; Yagi, M.; Shiro, M.; Fujita, E., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4072.
64. Biaggio, F. C.; Barreiro, E. J., *J. Heter. Chem.*, **1989**, *26*, 725.
65. Eschenmoser, A.; Frey, A., *Helv. Chim. Acta.*, **1952**, *35*, 1660.
66. Soai, K.; Oyamada, H.; Ookawa, A., *Synth. Commun.*, **1982**, *12*, 463.
67. Carey, F. A.; Sundberg, R. J., *Adv. Org. Chem.*, **1990**, 3th ed. Plenum Press, New York.
68. Greene, T. W., “*Protective Groups in Organic Synthesis*”, 2nd ed., John Wiley & Sons Inc., U.S.A., **1991**.
69. Kociński, P. J., “*Protecting Groups*”, Thieme Medical Publishers, Inc. New York, **1994**.
70. Crabbé, P.; Garcia, G. A.; Riva, C., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1973**, 810.
71. Smith, M. B., “*Organic Synthesis*”, McGraw-Hill, **1994**.
72. Bernardy, K. F.; Floyd, M. B.; Poletto, J.; Weiss, M. J., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1438.
73. Miyashita, N.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A., *J. Org. Chem.*, **1977**, *43*, 3772.
74. Mancuso, A. J.; Swern, D., *Synthesis*, **1981**, 165.
75. Patai, S., “*The Chemistry of sulphones and sulfoxides*”, John Wiley & Sons Ltd, **1988**.
76. Corey, E. J.; Suggs, J. W., *Tetrahedron Lett*, **1975**, 2647.
77. Ireland, R. E.; Liu, L., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2899.
78. Dess, D. B.; Martin, J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7277.
79. Pfitzner, K.E.; Moffatt, J. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5661.

80. House, H. O., *Modern Synthetic Reactions*, Ed. Benjamin & Cummings 2nd Edition, **1977**, 257.
81. Kubodera, N.; Nagano, H.; Tagagi, M.; Matsunaga, I., *Heterocycles*, **1982**, 18, 259.
82. Wadsworth, W. S., *Organic Reactions*, **1977**, 25, 73.
83. Walker, B. J., *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*, **1997**, Ed. I.I.G. Godogan, p155, New York Academic Press.

ANEXOS

Anexo I – Espectro de RMN ^1H do intermediário sintético (91).

Anexo II – Espectro de RMN ^1H do intermediário sintético (95).

Anexo III – Espectro de RMN ^1H do intermediário sintético (96).

Anexo IV – Espectro de RMN ^1H do intermediário sintético (97a).

Anexo V – Espectro de RMN ^1H do intermediário sintético (97b).

Anexo VI – Espectro de RMN ^1H do intermediário sintético (90a).

Anexo VII – Espectro de RMN ^1H do intermediário sintético (90b).

Anexo VIII – Espectro de RMN ^1H do intermediário sintético (89a).

Anexo VIII – Espectro de I.V. do intermediário sintético (89a).

Anexo IX – Espectro de RMN ^1H do intermediário sintético (88a).

Anexo IX – Espectro de I.V. do intermediário sintético (88a).

Anexo X – Espectro de RMN ^1H do produto final da síntese (2a).