

## Síntese dos anéis C e D da progesterona

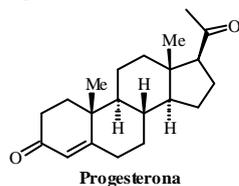
Adolfo C. B. de Souza (IC), Denio S. Costa (IC), Afrânio A. M. da Luz (PG), Carlos C. da Silva (PG), Peter Bakuzis (PQ)\*. [bakuzis@unb.br](mailto:bakuzis@unb.br)

Instituto de Química da Universidade de Brasília – ICC Sul Lab B1-065. CEP 70.904-970 Brasília/DF.

Palavras Chave: esteróides, nitrocompostos, adição de Michael.

### Introdução

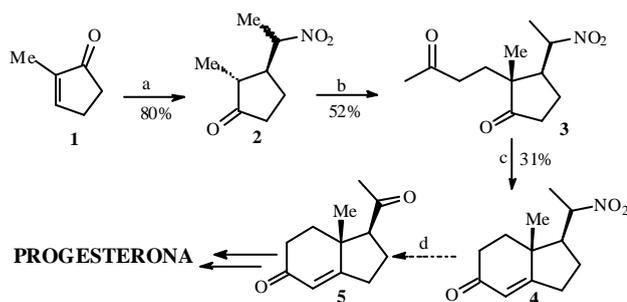
A progesterona é um dos principais hormônios femininos e está ligado a processos regulatórios de preparação do útero para recebimento do feto e manutenção da gravidez<sup>1</sup>.



Várias rotas de síntese deste composto tem sido descritas na literatura, mas poucas apresentam alternativas viáveis para a síntese dos anéis C e D.

### Resultados e Discussão

Visando a síntese estereosseletiva e em um número reduzido de etapas, propomos uma rota sintética para o composto **5** (fig. 1)<sup>2</sup> contendo os anéis C e D da progesterona. Nesta rota a etapa chave é a adição de nitroetano à 2-metilciclopent-2-en-1-ona gerando 3 centros assimétricos.



a)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$ , TMG (0,2 eq.); b) Metilvinilcetona,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (cat.); c)  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ , refluxo; d) Nef

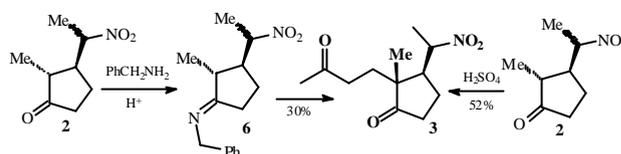
Figura 1. Rota para obtenção do composto **5**.

O composto **2** foi obtido majoritariamente numa mistura de isômeros, sendo as duas cadeias laterais *trans*.

A alquilação régio e estereosseletiva do composto **2** constitui um grande desafio sintético devido à presença do grupo nitro: hidrogênios  $\alpha$ -nitro são extremamente mais ácidos que os  $\alpha$ -cetônicos.

Dois métodos foram testados para contornar problema da acidez dos hidrogênios  $\alpha$ -nitro. Um deles envolve a formação da imina **6**<sup>3</sup> e outro uma catálise ácida pouco comum<sup>4</sup>. Em ambos os casos foi alcançada excelente regioseletividade para alquilação na posição  $\alpha$ -cetona com boa estereosseletividade para o isômero desejado (*cis/trans* = 10:90).

Figura 2. alquilação do aduto **2**.



Tentativa de ciclizar o aduto **3** levou à uma mistura de produtos onde pode-se identificar os compostos **4** e **5** em pequenas quantidades. Melhoramentos nesta etapa estão sendo testados em nosso laboratório, visando a transformação direta do composto **3** no composto **5**.

### Conclusões

A rota sintética explorada no presente trabalho utiliza reagentes de baixo custo e pouco danosos ao meio ambiente apresentando vantagens sobre aquela descrita na literatura<sup>3</sup>.

No presente trabalho são apresentadas moléculas inéditas na literatura sintetizadas de maneira régio e estereosseletiva.

### Agradecimentos

Ao IQ/UnB pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup> Tuckey, R.C. *placenta*. **2005**, 26(4), 273-81.

<sup>2</sup> Takahashi, T.; Okumoto, H.; Tsuji, J., *Tetrahedron Letters* **1984**, 25(18), 1925-8.

<sup>3</sup> d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron Asym.* **1992**, 3, 459.

<sup>4</sup> Kotsuki, H.; Arimura, K.; Ohishi, T.; Maruzasa, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3770-3.