

Síntese dos anéis C e D de precursores esteroidais

Adolfo Carlos B. de Souza(IC), Afrânio A. da Luz(PG), Carlos C. da Silva(PQ), Peter Bakuzis(PQ)*

Instituto de Química, Universidade de Brasília, CP-4478, 70910-970 Brasília-DF

*Contato com autor: Tel.: (61) 3307-2156; fax:(61) 3273-4149 e-mail: bakuzis@unb.br

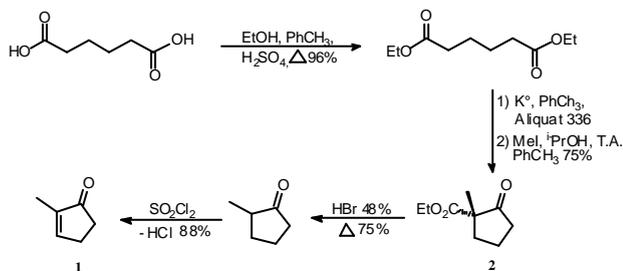
Palavras Chave: Esteróide, ciclização, adições de Michael, condensação de Dieckmann, enantioselectividade.

Introdução

Em função da grande importância dos esteróides na indústria farmacêutica, seja para tratamento de doenças hormonais ou como método contraceptivo, existe um interesse em pesquisar novos modelos para sua síntese. Apesar de muito conhecimento a respeito dessa classe de compostos, sua estrutura básica ainda é um desafio para muitos químicos sintéticos, por apresentar uma junção *trans* entre os anéis C e D. Em nosso laboratório, estão sendo desenvolvidas novas rotas para síntese destes compostos a partir de matérias de baixo custo.

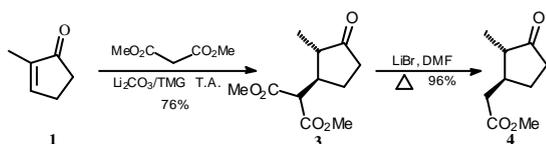
Resultados e Discussão

Iniciamos a rota proposta pela construção do anel D usando uma seqüência sintética clássica, onde a enona **1** foi obtida com rendimento global de 47,5% (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese da 2-metil-ciclopentenona (**1**).

Na seqüência, a cetona **1** foi submetida a uma adição de Michael por meio de uma metodologia desenvolvida no nosso laboratório que explora o emprego de quantidades estequiométricas do malonato de metila.

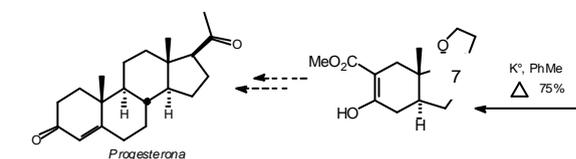
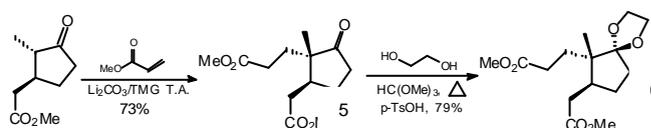


Esquema 2. Preparação do éster **4**.

A reação foi realizada à temperatura ambiente e na ausência de solvente, usando Li₂CO₃ 0,2 eq. como ácido de Lewis e como base, TMG 0,3 eq..O diéster

trans (**3**) foi formado com total enantioselectividade (comprovado por raio-x) e rendimento de 76%. Após descarboxilação com LiBr em DMF, o éster **4** foi obtido com 96% de rendimento (Esquema 2).

Na etapa seguinte, foi feita adição de acrilato de metila ao composto **4**, usando as mesmas condições da reação de Michael descrita no Esquema 2. Para evitar a formação de uma enolactona (e.g. por meio da reação de Dieckmann), o produto **5** foi protegido na forma do cetal **6**, com seletividade *trans/cis* superior a 10/1. Melhores rendimentos para essa etapa de proteção foram conseguidos em presença de ortoformiato de metila. O intermediário chave **6** foi transformado no composto **7**, por metodologia de ciclização intramolecular análoga à utilizada anteriormente para obter o composto **2**. O produto **7** foi isolado com 75% de rendimento, como um sólido branco e teve sua regioquímica confirmada por raio-x, RMN ¹H e ¹³C (Esquema 3).



Esquema 3. Preparação do anel C.

Conclusões

A rota utilizada para síntese dos anéis C e D minimiza o emprego de solventes e prescinde do uso de reagentes caros e e.g. de pouca estabilidade. O produto **7** apresenta grupos funcionais que podem ser explorados para se alcançar a síntese total de um esteróide, a exemplo da progesterona.

Agradecimentos

UnB, CNPq, CAPES e FINEP (Process CT-INFRA 970/2001)..