

Novo método na 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

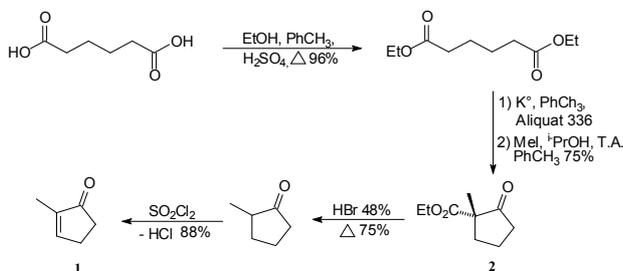
Palavras Chave: Esteróide, ciclização, adições de Michael, condensação de Dieckmann.

Introdução

Os esteróides apresentam uma grande importância na indústria farmacêutica, tanto no tratamento de doenças hormonais ou como método contraceptivo. Existe um grande desafio para químicos sintéticos na síntese da estrutura básica, mesmo com muito conhecimento a respeito dessa classe de compostos, pois estes apresentam 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.

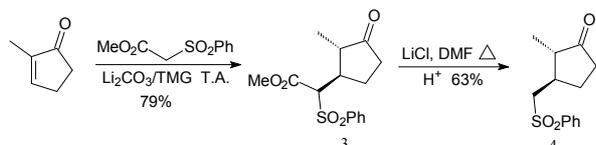
Resultados e Discussão

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).



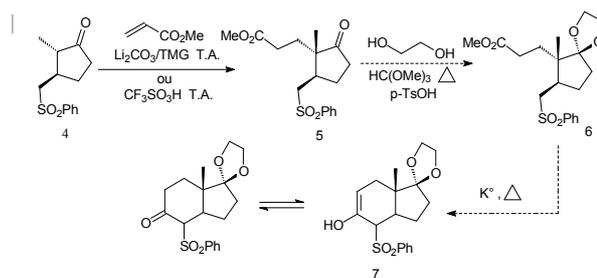
Esquema 1. Síntese da 2-metil-ciclopentenona (**1**).

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 da sulfona preparada em nosso laboratório.



Esquema 2. Preparação da sulfona **4**.

A adição de Michael foi realizada à temperatura ambiente e na ausência de solvente, usando Li₂CO₃ 0,3 eq. como ácido de Lewis e como base, TMG 0,3 eq..O produto **3** foi obtida com um rendimento de 79%. Após descarboxilação com LiCl em DMF, a sulfona **4** foi obtido com 63% de rendimento (Esquema 2). Estas reações estão sendo melhoradas em nosso laboratório. 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. Atualmente está sendo desenvolvido um novo método para esta etapa, utilizando ácidos orgânicos para deslocamento do equilíbrio ceto-enólico da cetona **4**. Após a síntese do intermediário **5**, está prevista a conclusão do anel C, primeiramente protegendo a cetona para evitar a formação de uma enolactona (por meio da reação de Dieckmann). O cetal **6** será formado na presença de ortoformiato de metila para obter melhores rendimentos. O intermediário chave **6** será transformado no composto **7**, por metodologia de ciclização intramolecular análoga à utilizada anteriormente



Esquema 3. Preparação do anel C.

Conclusões

A rota utilizada para síntese dos anéis C e D minimiza o emprego de solventes e diminui o custo usando reagentes baratos. O produto **7** apresenta grupos funcionais que podem ser explorados para se alcançar a síntese total de muitos esteróides.

Agradecimentos

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